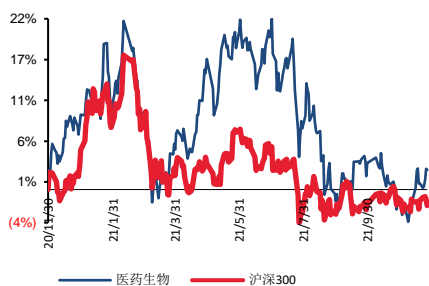


医药

## 创新无界系列之一：泛癌种生物标志物行业研究

### ■ 走势比较



### ■ 子行业评级

#### 相关研究报告：

证券分析师：周豫

电话：010-88695132

E-MAIL: zhouyua@tpyzq.com

执业资格证书编码：S1190520070002

证券分析师：霍亮

电话：18811569580

E-MAIL: huoliang@tpyzq.com

执业资格证书编码：S1190521100001

### 报告摘要

全球已批准三个泛癌种生物标志物，不再考虑肿瘤的组织来源。诊断技术的进步加速了生物标志物检测的普及；客观反应率等替代标准的应用促进了肿瘤药物的获批；篮式临床的普及使基于生物标志物而非组织来源的试验设计愈发普遍。在此基础上，FDA 已经批准 3 个泛癌种生物标志物，分别是 MSI-H/dMMR、TMB-H 和 NTRK。

MSI-H/dMMR 和 TMB-H 反应了基因组突变频率的高低，可提示免疫检查点抑制剂治疗的效果。临床数据显示 PD(L)1 单抗治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤 ORR 在 40% 左右，治疗 TMB-H 实体瘤 ORR 约 30%，高于 PD(L)1 单抗的整体 ORR（约 20%）。FDA 已批准默沙东帕博利珠单抗治疗这 2 个泛癌种实体瘤；NMPA 已批准康宁杰瑞/思路迪/先声药业恩沃利单抗治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤。

NTRK 是唯一获批的靶向治疗泛癌种靶点。NTRK 融合突变在东亚肿瘤患者的占比约为 0.4%。一代 NTRK 抑制剂包括拜耳拉罗替尼和罗氏恩曲替尼，均已被 FDA 批准上市。一代抑制剂耐药的 on-target 突变患者是二代 NTRK 抑制剂的目标人群，二代抑制剂中 Turning Point/再鼎的瑞波替尼疗效和临床进度较为领先。

泛癌种生物标志物的检测市场值得关注。泛癌种生物标志物的新药研发竞争十分激烈，临床需求巨大的诊断产品同样值得关注。MSI-H/dMMR 的检测的金标准是 PCR 联合毛细管电泳，国内已批准 2 款（桐树基因和阅微基因）MSI-H 检测试剂盒上市；TMB-H 检测的金标准是全外显子组测序。

泛癌种生物标志物在不同肿瘤的占比具有长尾效应，应关注检测的可负担性。泛癌种生物标志物在不同肿瘤中的占比差距较大，如 MSI-H 在子宫内膜癌的占比高达 31%，在肺癌中却仅为 0.5%，表现出明显的长尾效应。因此我们看好成本可负担的伴随诊断产品，如基于 PCR-CE 法的 MSI-H 检测产品。

**风险提示：**研发不及预期；创新药医保谈判降价超预期；竞争格局恶化超预期

## 目录

一、泛癌种诊疗蓝海市场初现 .....	4
(一) 癌症诊疗：迈入靶点和生物标志物时代 .....	4
(二) FDA 已批准 3 项泛癌种生物标志物 .....	5
二、微卫星不稳定高/错配修复系统缺陷 (MSI-H/dMMR) .....	7
(一) 微卫星不稳定 (MSI) 是基因组的一种状态 .....	7
(二) 错配修复系统缺陷 (dMMR) 是产生 MSI-H 的原因 .....	7
(三) MSI-H 检测：PCR-CE 是金标准 .....	9
(四) 帕博利珠单抗是首款治疗 MSI-H/dMMR 泛癌种药物 .....	13
(五) 其他 MSI-H 泛癌种：GSK 和康宁杰瑞产品已上市 .....	15
(六) 2025 年中国 MSI-H 治疗和检测市场可达 31 亿和 39 亿元 .....	16
三、高肿瘤突变负荷 (TMB-H) .....	17
(一) TMB 是第二个免疫治疗的泛癌种生物标志物 .....	18
(二) TMB-H 检测：NGS 是唯一手段 .....	19
(三) 帕博利珠单抗是首款治疗 TMB-H 泛癌种的药物 .....	19
(四) 2025 年中国 TMB-H 治疗和检测市场可达 32 亿和 25 亿元 .....	21
四、神经营养因子酪氨酸受体激酶 (NTRK) .....	21
(一) NTRK 是首个靶向药物的泛癌种靶点 .....	21
(二) NTRK 检测：F1CDx 已获批拉罗替尼伴随诊断 .....	24
(三) 一代 NTRK 抑制剂：拉罗替尼和恩曲替尼已获批上市 .....	25
(四) 二代 NTRK 抑制剂：瑞波替尼处于领先地位 .....	27
五、风险提示 .....	30

## 图表目录

图表 1: 生物标志物根据功能可分为 6 类 .....	4
图表 2: 生物标志物可提高临床成功率 .....	5
图表 3: 探索性生物标志物临床成功率更高 .....	5
图表 4: 美国要求/建议使用预测性生物标志物检测的肿瘤药数量 (累计) .....	5
图表 5: 篮式临床试验用同一种靶向药物治疗多种适应症 .....	6
图表 6: FDA 已批准 3 个泛癌种适应症 .....	6
图表 7: MSS 和 MSI 肿瘤微卫星重复序列的区别 .....	7
图表 8: DNA 错配修复系统 (MMR) 的工作机制 .....	8
图表 9: MSI-H/dMMR 肿瘤对免疫检查点抑制剂响应程度更高 .....	8
图表 10: IHC 可检测 MMR 系统四种蛋白的表达情况 .....	9
图表 11: PCR-CE 可直接检测 MSI 位点序列的长度变化 .....	10
图表 12: MSI 状态检测方法的对比 .....	11
图表 13: 中国人中 2B3D 灵敏度高于 PROMEGA .....	11
图表 14: 中国人中 2B3D 和 IHC 的一致性高于 PROMEGA .....	11
图表 15: 中国人群中 2B3D PANEL 的 MSI-H 检出率最高 .....	12
图表 16: PCR-CE 可直接检测 MSI 位点序列的长度变化 .....	12
图表 17: KEYTRUDA 的 MSI-H/dMMR 实体瘤适应症获批来自 5 项临床 .....	13
图表 18: KEYTRUDA 治疗 2L MSI-H/dMMR 实体瘤和结直肠癌临床数据 .....	13
图表 19: KEYTRUDA 的 MSI-H/dMMR 结直肠癌和实体瘤适应症获批历程 .....	14
图表 20: 全球 PD-(L)1 治疗 MSI-H/dMMR 泛癌种适应症临床进展 .....	15
图表 21: 中国 2025 年 MSI 检测和治疗市场测算 .....	17
图表 22: TMB 对 27 种肿瘤的免疫治疗疗效有显著的预测作用 .....	18
图表 23: 肿瘤突变负荷 (TMB) 作为生物标志物的研究历程 .....	18
图表 24: FDA 批准的 4 款基于 NGS 的 TMB 检测产品 .....	19
图表 25: TMB-H 可提升大多实体瘤的客观反应率 .....	19
图表 26: KN-158 试验中 TMB-H 患者 2 年 PFS 更高 .....	20
图表 27: KN-158 试验中 TMB-H 患者 3 年 OS 更高 .....	20
图表 28: 全球 PD-(L)1 治疗 TMB-H 泛癌种适应症临床进展 .....	21
图表 29: NTRK 靶点的研究历程 .....	22
图表 30: NTRK 通过 MAPK、PI3K、PKC 三条通路调控细胞增殖 .....	22
图表 31: 5' 端融合其他基因可使 NTRK 异常的持续表达 .....	23
图表 32: 不同肿瘤的 NTRK 融合突变阳性率 (全体人群) .....	24
图表 33: NTRK 融合突变的检测手段各有优劣 .....	24
图表 34: 拉罗替尼的 NTRK 融合阳性实体瘤适应症获批来自 3 项临床数据的支持 .....	25
图表 35: 拉罗替尼在 ASCO 2021 上更新的 OS、PFS、DOR 疗效数据 .....	26
图表 36: 恩曲替尼的 NTRK 融合阳性实体瘤适应症获批来自 3 项临床数据的支持 .....	26
图表 37: 恩曲替尼在 LANCET ONCOL 更新的 OS、PFS 疗效数据 .....	27
图表 38: 恩曲替尼和拉罗替尼的安全性优于其他 TKI .....	27
图表 39: 一代 NTRK 耐药以靶点突变 (ON-TARGET) 为主 .....	28
图表 40: 二代 NTRK 抑制剂对 TRK 突变细胞 IC50 远低于一代抑制剂 .....	28
图表 41: 二代 NTRK 抑制剂可治疗 ON-TARGET 突变耐药的患者 .....	28
图表 42: 瑞波替尼二线治疗 NTRK 融合阳性实体瘤 ORR 48% .....	29
图表 43: SELITRECTINIB 二线治疗 NTRK 融合阳性实体瘤 ORR 34% .....	30
图表 44: 国内进入临床阶段的 NTRK 抑制剂 .....	30

## 一、泛癌种诊疗蓝海市场初现

### (一) 癌症诊疗：迈入靶点和生物标志物时代

生物标志物通常是指能被客观测量和评价，反映生理或病理过程，以及对暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指标。其来源于人体组织或体液，可涵盖生理、生化、免疫、细胞和分子等水平的改变。在肿瘤领域，生物标志物通常是由肿瘤细胞或非肿瘤细胞产生的、反映体内肿瘤细胞或非肿瘤细胞存在和变化的生物学物质。

生物标志物的检测可广泛地应用与病人的筛查、诊断、临床研究、指导用药、预后等领域。根据功能的不同，生物标志物可分为6类。同一生物标志物可能具有不同功能属性，因此在不同的应用背景下，同一生物标志物具有不止一种分类。例如BCR-ABL1融合基因是CML的诊断性生物标志物，BCR-ABL1激酶区的突变情况同时也可预测患者对不同BCR-ABL1抑制剂的反应，因此也是预测性生物标志物。

图表1：生物标志物根据功能可分为6类

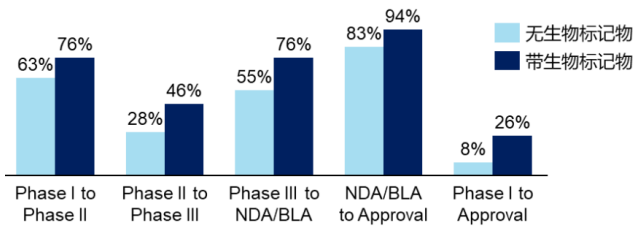
类型	定义和功能	代表性标志物
诊断性生物标志物	用于 <b>检测或确认疾病状态</b> ，或识别不同疾病亚型的生物标志物为诊断性生物标志物。诊断性生物标志物是临床疾病诊断的重要依据之一，通常作为临床试验特定受试者的入选标准	BCR-ABL1 融合基因阳性是慢性髓性白血病（CML）的诊断指标之一
预后性生物标志物	<b>反映疾病预后特征、疾病复发或进展风险</b> 的生物标志物为预后性生物标志物。预后性生物标志物通常作为临床试验的富集因子或分层因子	血甲胎蛋白（AFP）升高已在多项研究中被证实是晚期肝细胞癌的不良预后因素
预测性生物标志物	用于 <b>预测患者对某种治疗或干预措施可能产生疗效应答</b> 的生物标志物为预测性生物标志物。预测性生物标志物是目前抗肿瘤药物研发中应用最为广泛的生物标志物，可作为临床试验的富集因子或分层因子。通过采用预测性生物标志物的富集研究设计，可精准筛选出潜在获益的患者人群开展临床试验	间变性淋巴瘤激酶（ALK）融合基因是非小细胞肺癌（NSCLC）的关键驱动基因之一，在ALK抑制剂临床研发中采用富集设计，选择具有ALK融合基因的晚期NSCLC患者作为研究人群开展研究，可极大提高研发效率
药效学生物标志物	<b>反映患者在接受治疗后产生生物学应答</b> 的生物标志物为药效学生物标志物。药效学生物标志物是一种动态评价指标，可以是因治疗而产生的特异性生物标志物，也可以是因治疗导致水平发生变化的已有生物指标	外周血CD20+B细胞的数量可作为试验药物靶向清除CD20+B细胞的药效学生物学指标
安全性生物标志物	通过用药前检测或用药过程中监测从而 <b>避免或减低患者发生严重安全性风险</b> 的生物标志物为安全性生物标志物。安全性生物标志物可帮助识别可能发生严重不良反应的患者人群	尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT1A1）基因型的检测可识别使用伊立替康后可能发生严重消化道不良反应的患者，这部分患者需采用低剂量给药
监测性生物标志物	用于 <b>监测疾病状态变化</b> 的（如复发等）生物标志物为监测性生物标志物	在急性淋巴细胞白血病中进行有计划的微小残留病（MRD）监测，可以监测疾病状态

资料来源：CDE，太平洋研究院整理

预测性生物标志物精准筛选出潜在获益的患者人群开展临床试验，因此可提高肿瘤药物研发的成功率。进入临床阶段的肿瘤药物开发的失败率高达90%。通过有效的生物标志物精准筛选潜在获益人群，有助于提高临床试验成功率。弗洛斯特沙利文指出使用生物标记物，从1期临床到获批总体临床试验成功率约26%，远高于未使用生物标

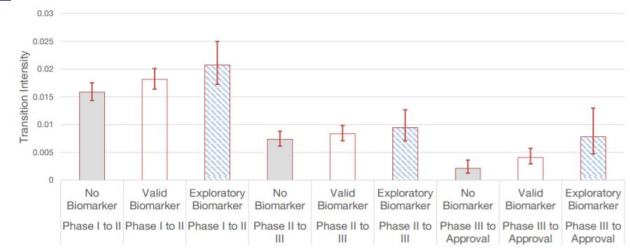
志物的8%。根据2021年《Cancer Medicine》上的一项研究，在乳腺癌，黑素瘤，非小细胞肺癌和结直肠癌4种适应症中，使用生物标志物开展临床可大幅提升成功率，并且相较于已被验证的生物标志物，使用探索性的生物标志物还可进一步提升研发的成功率。

图表2：生物标志物可提高临床成功率



资料来源：弗若斯特沙利文，太平洋研究院整理

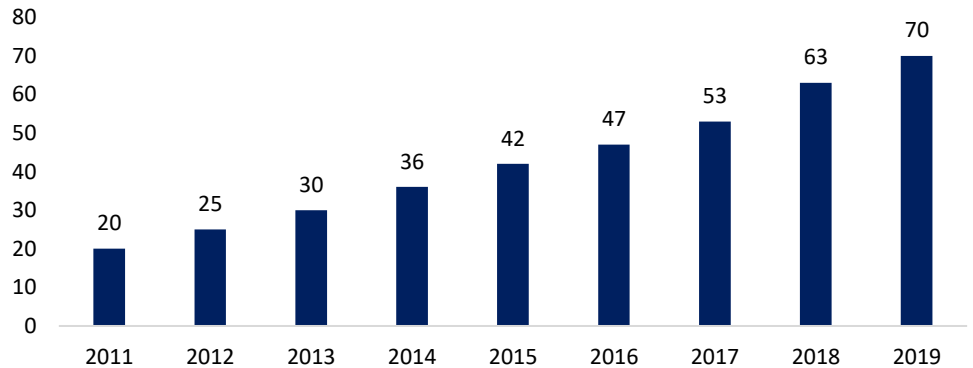
图表3：探索性生物标志物临床成功率更高



资料来源：Cancer Medicine，太平洋研究院整理

需要进行预测性生物标志物检测的肿瘤药逐渐成为主流。根据IQVIA统计，2015-2019年在美国上市的肿瘤药物中有58%在用药前要求或建议进行生物标志物检测。截至2019年，美国共有70种肿瘤药物需要使用预测性生物标志物检测。

图表4：美国要求/建议使用预测性生物标志物检测的肿瘤药数量（累计）



资料来源：IQVIA，太平洋研究院整理

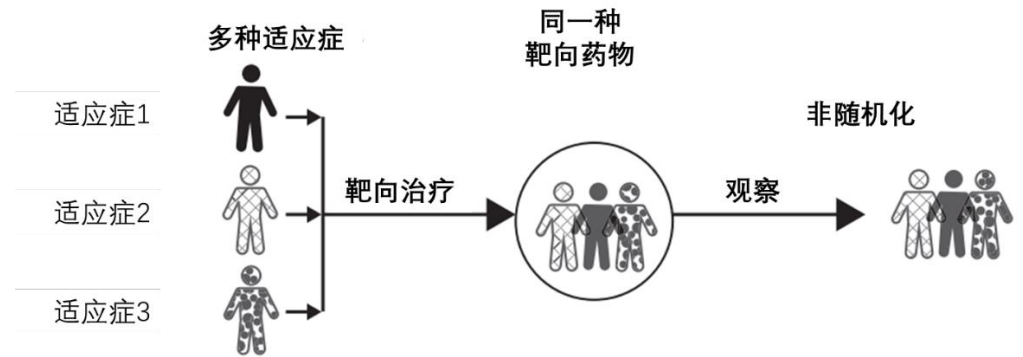
## （二）FDA 已批准 3 项泛癌种生物标志物

携带罕见突变的癌症患者缺乏有效的靶向药，存在巨大的未满足临床需求。肿瘤药临床设计和适应症申请/审批通常是依照肿瘤的组织起源，如肺癌、胃癌、肝癌等，靶向药通常需要进行多个临床试验以及上市申请。药企倾向于做患者多入组快，且潜在的市场规模巨大的适应症，通常是带有常见突变的大癌种，如EGFR突变的肺癌、HER2突变的乳腺癌等。而对于罕见突变，如在中国肺癌患者中不足0.1%的NTRK融合突变，由于入组难和市场小，药企的研发动力不足，临床推进缓慢，造成了携带罕见突变的

患者缺乏有效的靶向药。

篮式临床设计加速了罕见突变靶向药物的开发，为泛癌种适应症获批奠定基础。罕见突变虽然发生率低，但通常在各肿瘤适应症中均有分布，因此携带罕见突变的各癌种总体人数并不低。鉴于此，如果将这些携带有相同基因突变/生物标志物的患者汇聚到一个临床试验，并使用同一种靶向药物治疗，即可解决入组慢的问题，极大的增加临床的推进速度，这种临床被称作篮式临床设计，即将各种“鸡蛋”（不同的适应症）放到同一个“篮子”（相同的突变/生物标志物，相同的靶向疗法）里。

图表5：篮式临床试验用同一种靶向药物治疗多种适应症



资料来源：CA: A Cancer Journal for Clinicians, 太平洋研究院整理

FDA大力支持篮式临床方案+使用替代临床终点，加速了泛癌种适应症的批准。篮式临床设计入组了多种适应症，在样本量一定的情况下，具体各适应症的实际入组患者非常有限，有些适应症样本量甚至只有个位数。在此背景下，同意将携带同一突变/生物标志物的患者视为一个整体，根据整体患者的临床数据，批准涵盖同一突变/生物标志物的全部实体瘤适应症需要监管机构的认可和支持。2018年9月，美国食品和药物管理局(FDA)发布了指导文件草案，概述了对篮式试验和伞式试验的建议，并强调支持更广泛地使用这些方案的临床试验。2009年到2019年，美国篮式临床数量从1项增加至49项。加之2012年后FDA同意使用替代临床终点来进行加速重大疾病药物的批准，泛癌种适应症最终得以获批上市。

截止至2021年11月，FDA共批准3个泛癌种适应症。分别是高度微卫星不稳定/错配修复缺陷（MSI-H/dMMR）实体瘤、高肿瘤突变负担（TMB-H）实体瘤、携带NTRK融合突变实体瘤。

图表6：FDA已批准3个泛癌种适应症

生物标志物/靶点	药物(商品名)	公司	获批时间	泛癌种适应症
----------	---------	----	------	--------

MSI-H/dMMR	帕博利珠单抗 (Keytruda)	默沙东	2017年5月	无论肿瘤来源，微卫星不稳定性高 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 的实体肿瘤患者
TMB-H	帕博利珠单抗 (Keytruda)	默沙东	2020年4月	具有高组织肿瘤突变负荷 (TMB-H) $\geq 10$ 个突变/Mb 的无法切除或转移性实体瘤的成人和儿科患者，且这些患者在先前的治疗后已有进展，已经没有令人满意的替代治疗选择
NTRK	拉罗替尼 (Vitrakvi)	拜耳	2018年11月	携带无已知获得性耐药性突变的 NTRK 基因融合的实体肿瘤患者 (包括成人和儿童)，尤其适合晚期和已经发生转移，且手术风险较大，没有有效替代治疗方案的无耐药性突变患者
	恩曲替尼 (Rozlytrek)	罗氏	2019年8月	携带无已知获得性耐药性突变的 NTRK 基因融合的实体肿瘤患者 (包括成人和儿童)，尤其适合晚期和已经发生转移，且手术风险较大，没有有效替代治疗方案的无耐药性突变患者

资料来源：FDA，太平洋研究院整理

## 二、微卫星不稳定高/错配修复系统缺陷 (MSI-H/dMMR)

### (一) 微卫星不稳定 (MSI) 是基因组的一种状态

微卫星 (MS) 是指分散在整个人类基因组中的短串联重复序列，由1-6个或更多的核苷酸重复排列构成，通常重复次数为10-60次。其中常见的是单核苷酸和双核苷酸的重复序列，如 (A)<sub>n</sub> 和 (CA)<sub>n</sub>。微卫星广泛分布在人类基因组中，常出现在基因的非编码区和染色体末端，目前已知的微卫星位点约为1900万个。

肿瘤有微卫星稳定 (MSS) 和微卫星不稳定 (MSI) 两种基因组状态。1993年，研究者在结直肠癌中发现微卫星重复序列长度发生变化，大约有15%的结直肠癌患者发生该现象。这种分子现象起初被称为“复制错误表型”，1993年NCI举办的一场结直肠癌会议上将其命名为“微卫星不稳定” (MSI)，具体定义为：相较于正常组织，肿瘤组织的微卫星由于重复单元的插入或缺失所导致的微卫星任意长度的变化。因此肿瘤按照微卫星序列状态的不同，可被划分为微卫星稳定 (MSS) 和微卫星不稳定 (MSI) 两种。MSI又可细分为微卫星高度不稳定 (MSI-H) 和微卫星低度不稳定 (MSI-L) 两种亚型。

图表7：MSS和MSI肿瘤微卫星重复序列的区别

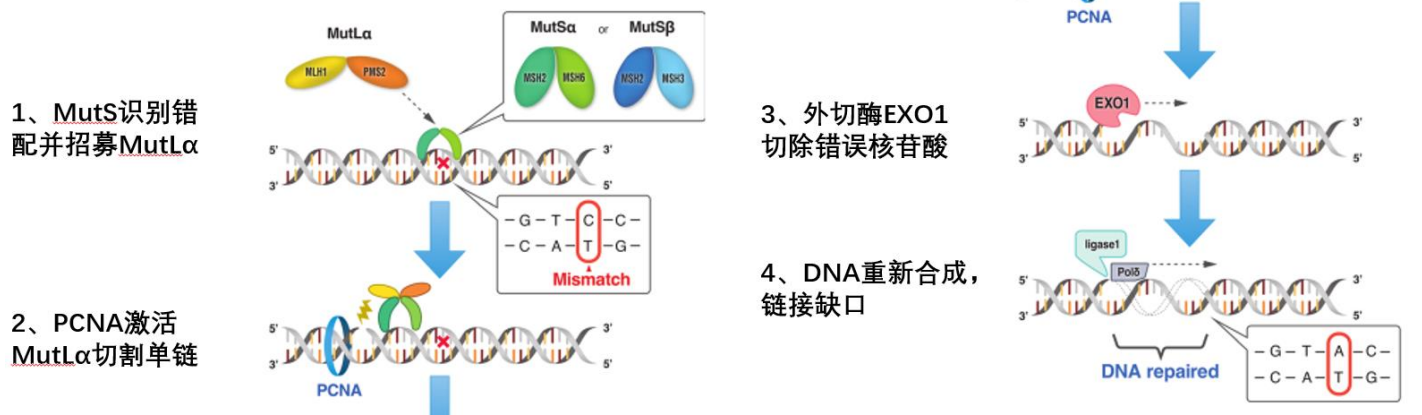


资料来源：微卫星不稳定规范化检测指导，太平洋研究院整理

### (二) 错配修复系统缺陷 (dMMR) 是产生 MSI-H 的原因

错配修复系统（MMR）可修复DNA复制时产生的碱基错配，维持基因组的稳定性。MMR系统具有高度的保守性，从大肠杆菌到人类均有MutL和MutS两个子系统，前者主要由MLH1和PMS2构成，后者主要由MSH2和MSH6构成。MutS复合物可识别DNA复制中发生的错配，之后MutS结合并招募MutL，后者可造成DNA单链缺口并引导外切核酸酶I（EXO1）切除错配DNA，最后由DNA聚合酶 $\delta$ 和DNA连接酶完成新的DNA合成和连接。

图表8: DNA错配修复系统（MMR）的工作机制



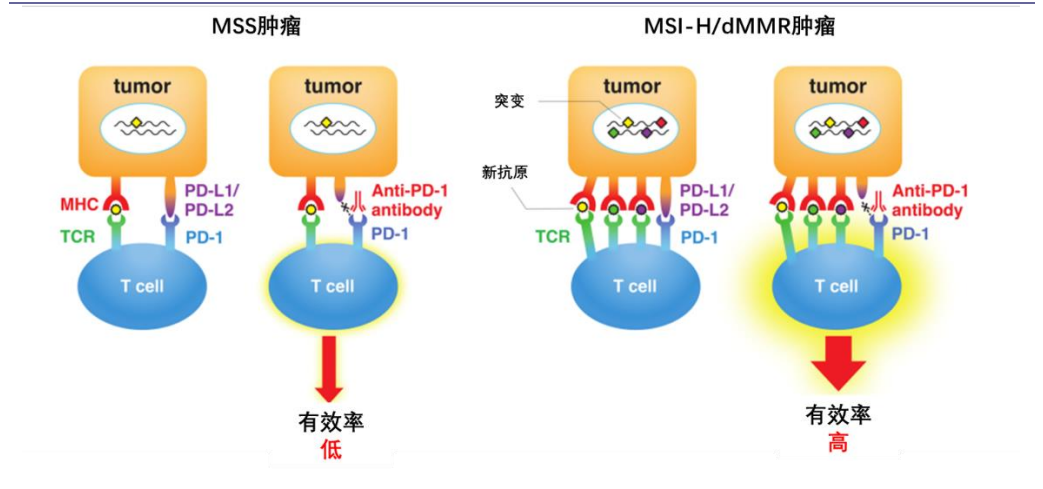
资料来源: *Journal of Gastroenterology*, 太平洋研究院整理

错配修复系统缺陷（dMMR）将导致MSI。微卫星重复序列在复制时极易发生滑脱，导致子链上微卫星序列延长或缩短，模板链或新生链产生DNA环状结构，需要MMR系统进行修复。如果MMR系统功能障碍，错配的序列得不到修复，染色体完整性受到影响，则引起微卫星的不稳定，因此MSI是MMR系统发生缺陷时的分子表现。

MSI-H/dMMR肿瘤对免疫检查点抑制剂响应程度更高。MSI-H型肿瘤中编码区的微卫星不稳定产生大量的移码突变，移码突变会造成阅读框的变化，导致下游一系列的密码子改变，进而造成移码肽（FSP）的产生。这些移码肽属于新抗原（neoantigen），新抗原可被T细胞表面的TCR识别，使得肿瘤细胞获得较高的免疫原性，对PD1等肿瘤免疫检查点抑制更加敏感。

图表9: MSI-H/dMMR肿瘤对免疫检查点抑制剂响应程度更高





资料来源: *Journal of Gastroenterology*, 太平洋研究院整理

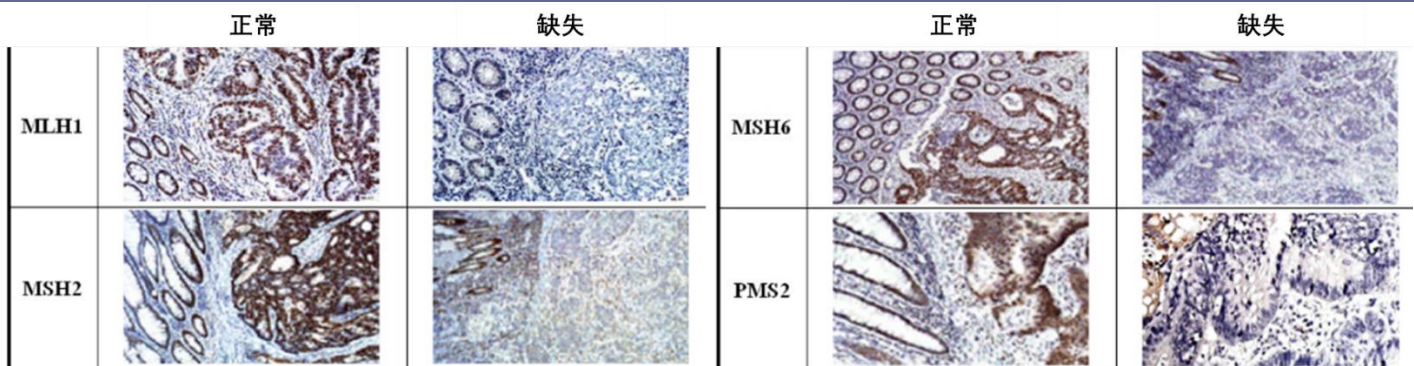
### (三) MSI-H 检测: PCR-CE 是金标准

目前MSI状态的检测方法有3种,分别是免疫组化(IHC)、多重荧光PCR结合毛细管电泳(PCR-CE)、高通量测序(NGS),根据《结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识》(以下简称检测共识),PCR-CE因可直接检测MSI状态,是当前的“金标准”检测方法。

1) IHC法通过检测MLH1、MSH2、MSH6和PMS2四种蛋白的表达情况来间接的确定MSI状态。通常由于MMR蛋白表达缺失导致MMR蛋白功能的缺失,进一步导致MSI的状态发生变化,因此可通过MMR蛋白缺失与否的情况来反映MSI状态,是一种间接的检测MSI状态的方法。IHC的检测对象是MMR的4个主要功能蛋白,通过MLH1、MSH2、MSH6和PMS2的特异性抗体,与肿瘤组织的相关蛋白特异性结合,经显色处理后,根据染色结果判断四种蛋白的表达情况以确认MMR功能是否完整。若四个蛋白中任意一个或多个发生表达缺陷时,判读为MMR表达缺陷(dMMR),若四个蛋白均表达正常,则判读为MMR表达完整(pMMR)。

罗氏VENTANA MMR RxDx Panel是目前唯一的被FDA批准的基于IHC的dMMR伴随诊断产品。2021年4月和8月,该试剂盒被FDA批准分别用于GSK的PD1单抗治疗dMMR子宫内膜癌和dMMR实体瘤的伴随诊断,也是FDA批准的唯一用于MSI泛癌种的伴随诊断产品。

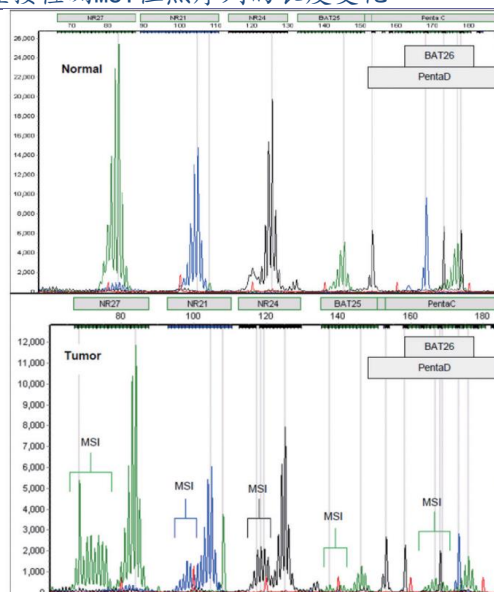
图表10: IHC可检测MMR系统四种蛋白的表达情况



资料来源: *Journal of Biomedical Science*, 太平洋研究院整理

2) 多重荧光PCR结合毛细管电泳 (PCR-CE) 通过检测特定的几个MSI位点的重复单元数量来直接确定MSI的状态, 是MSI检测的金标准。PCR-CE通过PCR对肿瘤组织DNA中的多个MSI位点进行扩增, 再用毛细管电泳法对PCR产物进行片段分析, 若肿瘤细胞中微卫星的核苷酸重复单元数量较正常细胞发生了变化, 反应在电泳条带上, 肿瘤组织较正常组织的产物峰便会发生偏移, 则判定该微卫星位点不稳定。《结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识》等多项专家共识指出PCR-CE是检测MSI状态的金标准。

图表11: PCR-CE可直接检测MSI位点序列的长度变化



资料来源: *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 太平洋研究院整理

MSI检测位点选择有多种组合, 2B3D和Promega Panel是主流选择。不同于IHC检测对象固定为MMR系统的4个蛋白, PCR-CE法对所检测的MSI位点有多种选择。主

流的检测位点组合有2种，分别是美国国家癌症研究所（NCI）提出的2B3D Panel和普洛麦格公司提出的Promega Panel。判断标准为三级：所有5个位点均稳定判定为MSS（微卫星稳定），1个位点不稳定判定为MSI-L（微卫星低度不稳定），2个及以上位点不稳定判定为MSI-H（微卫星高度不稳定）。海外PD(L)1药物在MSI临床上对于这2套靶点组合各有选择，例如Opdivo、Imfinzi选择了2B3D Panel，而Keytruda选择了Promega Panel。

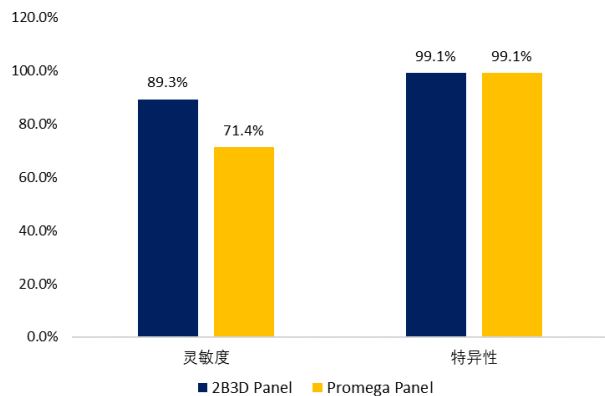
**图表12：MSI状态检测方法的对比**

Panel 名称	研究机构	位点	临床试验选择该 Panel 的药物	中国支持该 Panel 的指南/专家共识
“2B3D” NCI Panel	美国国家癌症研究所 (NCI)	BAT-25、BAT-26、D5S346、D2S123、D17S250	Opdivo+Yervoy、Imfinzi、Bavencio	《结直肠癌分子标志物专家共识》、《遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识》、《CSCO 结直肠诊疗指南（2020）》
Pentaplex NCI Panel		BAT-25、BAT-26、NR21、NR22、NR24		
Promega Panel	Promega	BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24、MONO-27	Keytruda	

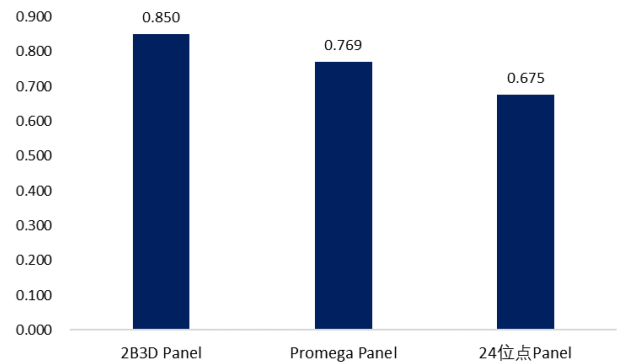
资料来源：微卫星不稳定规范化检测指导，太平洋研究院整理

**PCR-CE MSI检测试剂盒已有3款获批，2B3D Panel在中国患者中灵敏度更高，得到CSCO指南推荐。**桐树基因和阅微基因的微卫星不稳定基因检测试剂盒分别于2021年1月和11月在中国获得III类医疗器械证书；普洛麦格OncoMate MSI Dx Analysis System则在美国获批上市。MSI在肿瘤中的占比存在一定的种族差异，提示了不同人种的检测或许存在不同的位点选择。最优的位点选择需要临床试验的验证。根据国内2项大规模临床研究（分别纳入271、245名中国结直肠癌患者），2B3D Panel在灵敏度以及和IHC检测的一致性上均优于Promega Panel。一项2020年发表的meta分析指出2B3D在中国结直肠癌患者中的MSI-H检出率高于其他Panel。《CSCO结直肠诊疗指南（2020）》建议采用2B3D Panel位点来进行MSI状态检测。

**图表13：中国人中2B3D灵敏度高于Promega**
**图表14：中国人中2B3D和IHC的一致性高于Promega**



资料来源: Future Oncology, 太平洋研究院整理



资料来源: Cancer Medicine, 太平洋研究院整理

图表15: 中国人群中2B3D Panel的MSI-H检出率最高

MSI 检测 Panel	已发表文献	MSI-H 发生率	MSI-H 总体发生率
2B3D	Li 等, 2006	13.3%	13.5%
	Jin 等, 2007	9.1%	
	Yang 等, 2007	13.3%	
	Jin 等, 2010	13.3%	
	Meng 等, 2010	9.4%	
	Peng 等, 2015	25.3%	
	Zhou 等, 2015	23.7%	
	Yan 等, 2016	11.5%	
	Zheng 等, 2018	11.0%	
	Bai 等, 2019	14.4%	
Promega	Zheng 等, 2018	9.4%	12.9%
	Bai 等, 2019	22.2%	
	Jiang 等, 2019	15.0%	
6 单碱基	Huang 等, 2010	12.1%	7.7%
	Li 等, 2018	10.0%	
	Wang 等, 2019	10.0%	
	Song 等, 2020	6.3%	

资料来源: Journal of Gastrointestinal Oncology, 太平洋研究院整理

3) 高通量测序 (NGS) 一次性可检测上千个MSI位点、MMR基因状态及其他分子标志物。MSK-IMPACT和FoundationOne CDx是两款获得FDA批准用于实体瘤的NGS检测产品, 其检测范围均包括MSI, 分别可检测1000个和95个MSI位点。《NCCN结直肠癌临床实践指南2021第3版》明确指出MSI检测可通过经验证的NGS Panel进行, 尤其是对于需要进行RAS基因或BRAF基因分型的转移性结直肠癌患者。国内尚无同类NGS产品获批。

缺乏统一的算法和评判标准是NGS检测MSI的主要瓶颈。不同NGS Panel选择的MSI

位点、样本要求不同、检测算法均不同。目前没有统一的算法及评判标准对基于NGS的MSI检测方法进行标准化，因此目前国际上大型的PD(L)1临床试验均采用PCR-CE或IHC而不是NGS法进行MSI/MMR状态的评估。

图表16：PCR-CE可直接检测MSI位点序列的长度变化

	PCR+毛细管电泳法	IHC 法	NGS 法
检测对象	检测对象 DNA (微卫星位点)	MMR 蛋白 (MSH6,MSH2,PMS2,MLH-1)	DNA (微卫星位点)，位点暂无统一标准
样本类型	肿瘤组织+正常对照	肿瘤组织	肿瘤组织+正常对照 肿瘤组织或 ctDN
准确性	金标准	中	肿瘤组织检测高 ctDNA 检测有待进一步验证
检测时间	1-2 天	1-2 天	7 天以上
检测费用	低	低	高，但可提供除了 MSI 外的其他变异信息
优点	判读 MSI 的金标准，准确性高，几乎不存在异质性	普及率高、明确功能异常的基因/蛋白	检测位点多，准确率高，受人为因素影响小，可以实现无创检测，伴随检测
不足之处	检测位点少，无法直接判断出现功能异常的蛋白	受判读因素影响可能误判	MSI 标准算法及阳性判读标准暂未统一

资料来源：微卫星不稳定规范化检测指导，太平洋研究院整理

#### (四) 帕博利珠单抗是首款治疗 MSI-H/dMMR 泛癌种药物

**Keytruda**率先获批MSI-H/dMMR实体瘤二线适应症。2017年5月，FDA批准Keytruda用于之前接受治疗后疾病进展且没有令人满意的替代治疗方案的、成人和儿童不可切除的MSI-H/dMMR的实体瘤患者或接受氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后有疾病进展的MSI-H或dMMR的转移性结直肠癌患者。

**MSI-H/dMMR的实体瘤适应症的临床数据来自5项无对照、开放标签、多队列、多中心、单臂试验。**使用PCR或者IHC来确定患者的MSI/MMR状态。Keytruda剂量为3周200 mg或每2周10 mg/kg，主要临床终点是客观反应率（ORR）和持续反应时间（DOR）。

图表17：Keytruda的MSI-H/dMMR实体瘤适应症获批来自5项临床

临床研究	NCT 编号	入组人数	前序治疗	MSI-H/dMMR 检测方法	剂量
KEYNOTE-016	NCT01876511	结直肠癌 28 人，其他实体瘤 30 人	结直肠癌：≥2 前序治疗； 其他实体瘤：≥1 前序治疗	本地 PCR 或 IHC	每 2 周 10 mg/kg
KEYNOTE-164	NCT02460198	结直肠癌 61 人	氟嘧啶，奥沙利铂，伊立替康 ±VEGF/EGFR 单抗	本地 PCR 或 IHC	每 3 周 200 mg
KEYNOTE-012	NCT01848834	PDL1 阳性实体瘤 6 人	≥1 前序治疗	中心实验室 PCR	每 2 周 10 mg/kg
KEYNOTE-028	NCT02054806	PDL1 阳性实体瘤 5 人	≥1 前序治疗	中心实验室 PCR	每 2 周 10 mg/kg
KEYNOTE-158	NCT02628067	MSI-H/dMMR 非结直肠癌实体瘤 19 人	≥1 前序治疗	本地 PCR 或 IHC	每 3 周 200 mg

资料来源：FDA，太平洋研究院整理

Keytruda的MSI-H/dMMR非结直肠癌实体瘤ORR 46%，78%患者缓解持续时间≥6个月。MSI-H/dMMR肿瘤合计入组149人，其中135人是前瞻性研究，14人来自回顾性研究。总体患者ORR 39.6%（CR 7.4%，PR 32.2%），其中90位2L MSI-H/dMMR结直肠癌患者的ORR 36%，59位2L MSI-H/dMMR非结直肠癌实体瘤患者ORR 46%；缓解时间1.6-22.7月，78%患者缓解持续时间≥6个月，涵盖子宫内膜癌、胰腺癌、小肠癌、乳腺癌、前列腺癌等实体瘤。

图表18: Keytruda治疗2L MSI-H/dMMR实体瘤和结直肠癌临床数据

	子宫 内膜 癌	胆道 癌	胃癌	胰腺 癌	小肠 癌	乳腺 癌	前列 腺癌	膀胱 癌	食道 癌	软组织 肉瘤	甲状 腺癌	腹膜 后癌	小细 胞肺 癌	肾癌	非结 直肠癌 合计	结直 肠癌	总体
入组 人数	14	11	9	6	8	2	2	1	1	1	1	1	1	1	59	9	149
客观反 应率 ORR	36%	27%	56%	83%	38%	PR, PR	PR, SD	未评 估	PR	PD	未评 估	PR	CR	PD	46%	3 6 0%	39.6 0%

资料来源: FDA, 太平洋研究院整理

Keytruda的MSI-H/dMMR泛癌种获批是学术机构、FDA、默沙东三方携手探索科学前沿的成果。2015年5月FDA和默沙东讨论了KN-016临床（由约翰霍普金斯大学支持的研究者发起临床）的初步结果，早期入组的10位MSI-H结直肠癌患者和7位MSI-H其他实体瘤患者中分别有4和5位患者得到了缓解，而18位MSS结直肠患者无一缓解，鉴于此，FDA鼓励默沙东去申请K药治疗MSI-H结直肠癌的突破性疗法认定（BTD），默沙东于2015年10月获得该适应症的BTD。为了评估更多的患者，默沙东启动了KN-164（MSI-H结直肠癌）和KN-158（MSI-H非结直肠癌实体瘤）2项临床试验。2016年3月，在FDA的建议下，默沙东KN-164增加入组了经氟嘧啶治疗的结直肠癌患者。2016年7月，仅仅在最初KN-016早期临床数据发布1年多的时间后，默沙东和FDA开始讨论利用5项临床汇总的数据申请MSI-H实体瘤适应症上市。FDA表示同意考虑用持久的客观反应率（ORR）来加速复发难治的、生物标志物限定的、不考虑组织来源的泛癌种适应症批准。2016年10月K药获得全球首个不考虑组织来源的泛癌种适应症BTD。

图表19: Keytruda的MSI-H/dMMR结直肠癌和实体瘤适应症获批历程



资料来源：Clinical Cancer Research, 太平洋研究院整理

**MSI-H/dMMR泛癌种适应症需要更多的患者数据以及伴随诊断试剂盒。**对于Keytruda的MSI-H适应症，有2点需要注意：1) FDA此次使用的是加速批准，为了获得完全批准，默沙东还应入组更多的患者，需要在2023年3月之前提交额外至少124位结直肠癌患者和300位其他实体瘤患者的临床数据；2) FDA此次是在没有对应的MSI-H/dMMR伴随诊断试剂盒获批的情况下单独批准药物上市，该机构鼓励相关的诊断试剂盒研发。

### (五) 其他 MSI-H 泛癌种：GSK 和康宁杰瑞产品已上市

葛兰素史克的PD1单抗Jemperli是全球第二个获批dMMR泛癌种的药物，DOR数据优于Keytruda。有Keytruda的探索在前，GSK的多塔利单抗（商品名Jemperli）首发即选择了dMMR子宫内膜癌和泛癌种，分别于2021年4月和8月被FDA批准上市。和Keytruda从MSI-H结直肠癌拓展到泛癌种类似，Jemperli同样选择从了从MSI-H/dMMR比例高的子宫内膜癌进一步拓展到泛癌种；不同之处在于检测方法，默沙东选择了PCR和IHC从而获批MSI-H/dMMR实体瘤，而GSK仅仅选择了IHC法检测，因此获批的适应症为dMMR实体瘤。对于泛癌种实体瘤，Jemperli的ORR为41.6%，略低于Keytruda的46%，但其6个月DOR为93.3%，高于后者的78%，我们推测疗效的持久性可能是FDA批准Jemperli的dMMR适应症的原因。

国内10家公司PD(L)1产品针对MSI-H/dMMR泛癌种在研，康宁杰瑞恩沃利单抗已获批，复宏汉霖、百济神州、乐普生物3家已提交BLA，均纳入优先审评。其中进度最快的为康宁杰瑞/思路迪的恩沃利单抗（KN035），其于2020年12月提交上市申请，2021年1月正式纳入优先审评，2021年11月26日正式获批上市。从疗效数据来看，已申报上市的4款PD(L)1的ORR在38%-46%，12个月PFS在48%-62%，12个月OS在74%-81%。此外康方

生物/正大天晴、基石药业、齐鲁制药、瑞阳生物、恒瑞医药也开展了MSI-H/dMMR实体瘤1期或2期临床。

图表20：全球PD-(L)1治疗MSI-H/dMMR泛癌种适应症临床进展

管线名称	靶点	公司	适应症	阶段	入组人数	疗效数据	临床试验编号
帕博利珠单抗 (Keytruda)	PD-1	默沙东	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	已上市 (2017.5 美国)	149 (CRC 90; 其他 59)	ORR 39.6% (CRC 46%, 其他实体瘤 46%), 其中 CR 7.4%, PR 32.2%; 6 个月 DOR 78%	NCT01876511 NCT02460198 NCT01848834 NCT02054806 NCT02628067
			2L 不可切除或转移性 MSI-H 或 dMMR 的结直肠癌	已上市 (2020.6 美国) 已上市 (2021.6 中国)	307 (K 药对比 SOC, 1:1 分组)	ORR: 45.1% VS 33.1% mPFS: 16.5m VS 8.2m mOS: 未达到 VS 36.7m 3 年 OS: 61% VS 50%	NCT02563002
多塔利单抗 (Jemperli)	PD-1	GSK	2L 含铂化疗后进展的 dMMR 子宫内膜癌	已上市 (2021.4 美国)	71	ORR 42.3%, 其中 CR 12.7%, PR 29.6%; mDOR 未达到, 6 个月 DOR 93.3%	NCT02715284
			2L 不可切除或转移性 dMMR 实体瘤	已上市 (2021.8 美国)	209 (EC 103, CRC 69, 其他 37)	ORR 41.6%, 其中 CR 9.1%, PR 32.5%; mDOR 34.7m, 6 个月 DOR 95.4%	NCT02715284
恩沃利单抗 (KN035)	PD-L1	康宁杰瑞/思路迪/先声	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	已上市 (2021.11 中国)	103 (CRC 65; GC 18; 其他 20)	ORR 42.7%, DCR 66% 12 个月 PFS 48.5%; 12 个月 OS 74.6%;	NCT03667170
斯鲁利单抗 (HLX10)	PD-1	复宏汉霖	2L 不可切除或转移性 MSI-H 的实体瘤	提交 BLA, 优先审评 (中国, 2021.4)	108	ORR 38.2%, 其中 CR 2.9% 12 个月 DOR 95.7% 12 个月 PFS 61.9%; 12 个月 OS 81.2%;	NCT03941574
替雷利珠单抗 (BGB-A317)	PD-1	百济神州	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	提交 BLA, 优先审评 (中国, 2021.7)	74	ORR 45.9%, 其中 CR 5.4%; DCR 71.6%; 临床获益率 (CBR, 疾病控制时间 ≥ 24 周) 52.7%	NCT03736889
普利单抗 (HX008)	PD-1	乐普生物	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	提交 BLA, 优先审评拟纳入 BTD (中国, 2021.10)	100	ORR 46%, DCR 70% 12 个月 PFS 55.1% 12 个月 OS 76.6%	CTR20181269
CS1002 (CTLA-4 单抗) + CS1003 (PD-1 单抗)	PD-1、CTLA-4 联用	基石药业	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	临床 1b 期	16	ORR 50%	NCT03523819
舒格利单抗 (CS1001)	PD-L1		2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	临床 1b 期	21 (CRC18, 其他 3)	ORR 38.1%, DCR 57.1%	
Cadonilimab (AK104)	PD-1/CTLA-4 双抗	康方生物	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	临床 II 期	7 (CRC6, 胆道癌 1)	7 例患者均达到缓解, 其中 3 例 CRC 患者达到 CR	NCT04547101



安罗替尼+派安普利单抗	VEGF R、PD1 联用	正大天晴/康方生物	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	临床 II 期	计划 138	入组中, 尚无数据	CTR20200342
QL1604	PD-1	齐鲁制药	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	临床 II 期	计划 86	入组中, 尚无数据	NCT04326829
RB0004	PD-1 或 PD-L1	瑞阳生物	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	临床 1 期	计划 24	入组中, 尚无数据	CTR20202500
卡瑞利珠单抗 (SHR-1210)	PD-1	恒瑞医药	2L 不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤	研究者发起临床	12 (CRC5, 其他 7)	ORR 66.7%, 其中 2 例 CR, 6 例 PR 12 个月 PFS 83.3%; 12 个月 OS 90%	ChiCTR-17013249

资料来源: FDA, CDE, ASCO, CSCO, 公司公告, 太平洋研究院整理

## (六) 2025 年中国 MSI-H 治疗和检测市场可达 31 亿和 39 亿元

2025年我国MSI-H 2L实体瘤治疗市场可达73.3亿元, PD1类药物竞争激烈。我们按照以下2个假设: 1) 2020至2025年中国各癌种新发人数增速为2%; 2) 2025年免疫检查点抑制剂治疗年费用为2.5万元; 3) 50%的MSI-H实体瘤患者将进展至二线; 据此可计算出2025年中国TMB-H实体瘤免疫检查点抑制剂治疗市场为30.5亿元。竞争格局上, 基于现在的申报和临床进展, 2025年将可能至少有5款PD1 (默沙东、康宁杰瑞/思路迪/先声、百济神州、复宏汉霖、乐普生物) 在中国获批MSI-H泛癌种实体瘤, 我们预计市场格局将比较分散。

受益于渗透率提升, 我国MSI-H检测市场可达38.8亿元。受限于缺乏合规的诊断试剂盒以及对MSI检测重要性的认知, 据草根调研我国医生对结直肠癌样本送测MSI的比例不足10%, 而美国医生的送测比例高达70%且将继续提升。桐树基因等国内MSI检测产品的获批有望大幅提高MSI-H检测的渗透率, 我们按照以下假设: 1) 2025年子宫内膜癌、胃癌、结直肠癌的送检达到80%, 其他MSI-H占比0.5%以上的实体瘤检测渗透率达到30%; 2) MSI送检单次收费2000元; 则可计算出2025年中国MSI样本送检为193.7万份, 检测市场规模达到38.8亿元。

图表21: 中国2025年MSI检测和治理市场测算

	2020 发病人 数(万)	2025发 病人数 E(万)	治疗市场(2025)			检测市场(2025)		
			MSI- H占比	MSI-H人 数(万)	2L治疗市场 规模(亿)	MSI检测 渗透率	MSI送检样本 (万)	检测市场规 模(亿)
子宫内 膜癌	8.20	9.05	31.37%	2.84	3.55	80%	7.24	1.45
胃癌	47.85	52.83	19.09%	10.09	12.61	80%	42.26	8.45
结直肠 癌	55.54	61.32	13.50%	8.28	10.35	80%	49.06	9.81
宫颈癌	10.97	12.11	2.62%	0.32	0.40	30%	3.63	0.73
黑色素 瘤	0.77	0.85	2.41%	0.02	0.03	30%	0.26	0.05
食管癌	32.44	35.82	1.63%	0.58	0.73	30%	10.74	2.15
乳腺癌	41.64	45.97	1.53%	0.70	0.88	30%	13.79	2.76
肾癌	7.36	8.13	1.47%	0.12	0.15	30%	2.44	0.49
卵巢癌	5.53	6.11	1.37%	0.08	0.10	30%	1.83	0.37
甲状腺 癌	22.11	24.41	0.81%	0.20	0.25	30%	7.32	1.46
肝癌	41.00	45.27	0.80%	0.36	0.45	30%	13.58	2.72
头颈癌	32.44	35.82	0.78%	0.28	0.35	30%	10.74	2.15
前列腺 癌	11.54	12.74	0.60%	0.08	0.10	30%	3.82	0.76
肺癌	81.56	90.05	0.53%	0.48	0.60	30%	27.01	5.40
合计				24.42	30.53		193.74	<b>38.75</b>

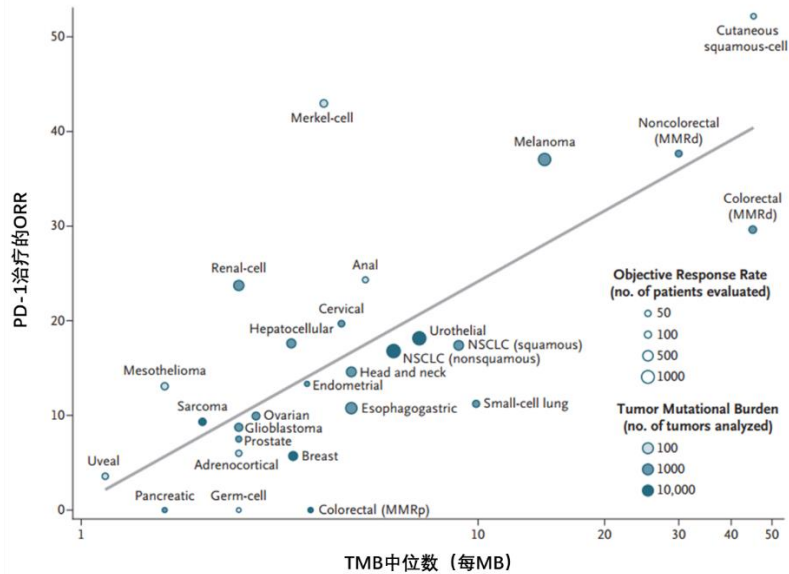
资料来源：IRAC, Precision Oncology, 太平洋研究院整理

### 三、高肿瘤突变负荷（TMB-H）

#### （一）TMB是第二个免疫治疗的泛癌种生物标志物

高肿瘤突变负荷（TMB-H）可作为免疫治疗独立的疗效预测生物标志物。TMB的定义为特定基因组区域内每兆（Mb）碱基对中非同义突变的个数。TMB数值可反映肿瘤内产生肿瘤新抗原的潜力，与DNA修复缺陷密切相关。不同肿瘤的TMB数差异较大，2014年至今已有多项高水平研究表明TMB可以作为预测肿瘤免疫检查点抑制剂疗效的生物标志物。2017年发表在NEJM的一项荟萃分析发现TMB对27种肿瘤的免疫治疗有显著的疗效预测作用，TMB与ORR存在显著相关性（ $P < 0.001$ ），提示TMB与PD-(L)1抗体疗效存在强相关性，为其泛癌种治疗探索奠定了基础。

图表22：TMB对27种肿瘤的免疫治疗疗效有显著的预测作用



资料来源：NEJM，太平洋研究院整理

图表23：肿瘤突变负荷（TMB）作为生物标志物的研究历程



资料来源：中国癌症防治杂志，太平洋研究院整理

## （二）TMB-H 检测：NGS 是唯一手段

全外显子组测序 (WES) 是进行TMB检测的金标准，多项研究发现采用WES所得的TMB与免疫治疗临床获益相关。外显子是基因中负责编码蛋白质的序列，占人类基因组大约1%，总数18万左右。使用WES可检测出大多数基因蛋白质编码序列的变异。然而WES检测TMB的问题主要是样本需求量大、分析复杂、成本居高不下。采用靶向测序Panel进行肿瘤基因组分析已成为临床检测的另一种选择。

图表24：FDA批准的4款基于NGS的TMB检测产品

技术路线	产品名称	公司	获批时间	覆盖基因数	捕获区域
------	------	----	------	-------	------

靶向测序 Panel	MSK-IMPACT	纪念斯隆-凯特琳癌症中心	2017.11	469	1.5M
	FoundationOne CDx	Foundation Medicine	2017.12	324	2.2M
	PGDx elio tissue complete	Personal Genome Diagnostics	2020.4	507	2.23M
全外显子组测序	Omics Core	NantHealth	2019.11	19396	39M

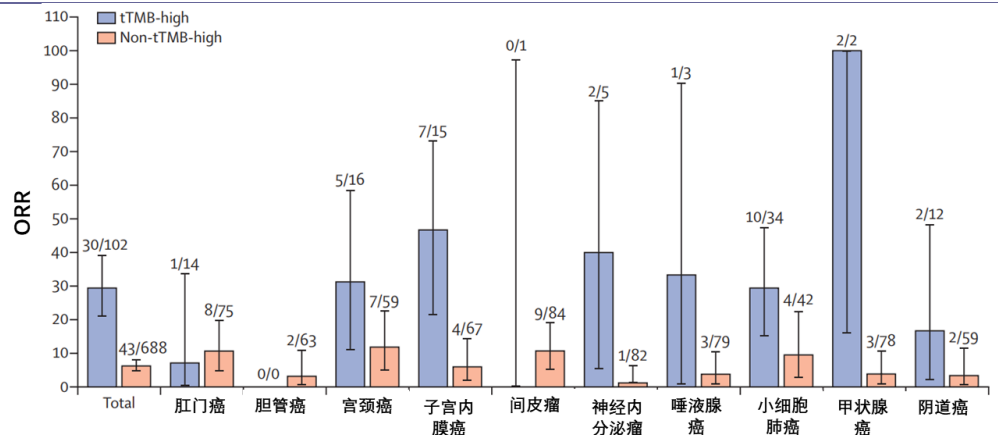
资料来源：FDA, IDT, 太平洋研究院整理

### （三）帕博利珠单抗是首款治疗 TMB-H 泛癌种的药物

**Keytruda**率先获批TMB-H实体瘤二线适应症。2020年6月17日，FDA批准Keytruda单药治疗不可切除或转移性的，具有高组织肿瘤突变负荷（TMB-H，TMB $\geq$ 10个突变/Mb），成人和儿童实体瘤患者（既往治疗后疾病进展且没有更佳替代疗法），这也是Keytruda的第二个泛癌种适应症。

**Keynote-158**临床中，TMB-H患者ORR普遍高于非TMB-H患者，表明TMB-H可作为PD1单药治疗获益的预测性生物标志物。Keytruda的TMB-H实体瘤获批是根据Keynote-158试验的结果。KN-158是一项多中心、多队列、非随机、开放标签的试验，这项试验共纳入1050例患有肛门癌，胆道癌，宫颈癌，子宫内膜癌，唾液腺癌，甲状腺或外阴癌，间皮瘤，神经内分泌肿瘤或小细胞肺癌的患者。该试验的疗效分析人群为1050人，790位患者使用FoundationOne CDx检测了TMB的状态，其中102人为TMB-H（TMB $\geq$ 10个突变/Mb），占13%，688人为非TMB-H，占87%。TMB-H患者ORR 29%（CR 4%，PR 25%），非TMB-H患者ORR 6%（CR 2%，PR 5%）。在大多数瘤种中，TMB-H状态的患者ORR也普遍高于非TMB-H患者。

图表25：TMB-H可提升大多实体瘤的客观反应率

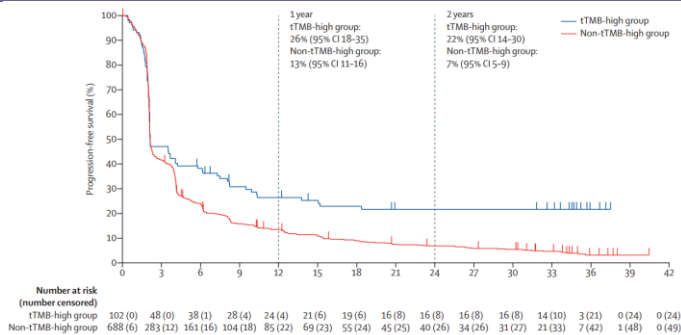


资料来源：Lancet Oncol, 太平洋研究院整理

Keynote-158临床中，TMB-H实体瘤患者DOR、3年OS和2年PFS更高。在次要临床

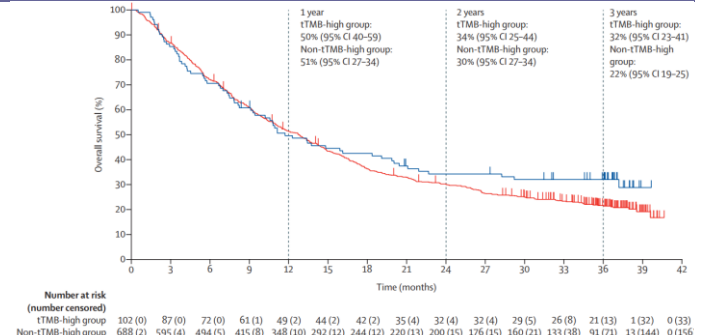
终点DOR、PFS和OS上，KN-158非常充分的体现了免疫治疗的特点，即使mOS和mPFS未提升，但DOR以及2-3年OS和PFS提高。1) PFS上，TMB-H和非TMB-H组的mPFS均为2.1月，但在24月时，TMB-H组的PFS为22%，高于非TMB组的7%；2) OS上，TMB-H组的mOS 11.7月甚至低于非TMB组的12.8月，但在36个月时，TMB组的OS 32%超过非TMB组的22%；3) DOR上，TMB-H组和非TMB-H组的mDOR分别为NR和33.1月，2年DOR分别为67%和58%

图表26：KN-158试验中TMB-H患者2年PFS更高



资料来源：Lancet Oncol，太平洋研究院整理

图表27：KN-158试验中TMB-H患者3年OS更高



资料来源：Lancet Oncol，太平洋研究院整理

**BMS、康宁杰瑞/思路迪/先声药业、创胜集团的PD-(L)1均处于临床2期阶段：**

- **百时美施贵宝**：2018年10月，BMS启动了CheckMate 848试验，Opdivo单药或联用CTLA-4治疗2L TMB-H实体瘤，计划入组212人，预计2022年5月完成入组，临床终点为ORR。
- **康宁杰瑞/思路迪/先声药业**：2021年8月，恩沃利单抗治疗2L TMB-H晚期实体瘤患者的开放、单臂、多中心II期临床研究完成首例患者用药，计划入组200人，预计2022年11月完成入组，临床终点为ORR。
- **创胜集团**：公司PD-L1单抗（MSB2311）在中国和美国开展的2个1期临床均完成，其中中国临床入组的8名TMB-H患者中，3名获得PR。公司计划在2022H2开展中国2L TMB-H实体瘤临床，计划入组100人，临床终点为ORR和DOR，预计2024年前完成该临床。

图表28：全球PD-(L)1治疗TMB-H泛癌种适应症临床进展

管线名称	靶点	公司	适应症	临床阶段	入组人数	疗效数据	临床试验编号
帕博利珠单抗 (Keytruda)	PD-1	默沙东	2L 不可切除或转移性的 TMB-H 晚期实体肿瘤	已上市 (2020.6 美国)	790 (TMB-H 102, non-TMB-H 688)	ORR: 29% Vs 6%	NCT02628 067
纳武利尤单抗±伊匹单抗	PD1±CTLA4	百时美施贵宝	2L 晚期或转移性 TMB-H 实体瘤	临床 II 期	计划 212	入组中, 尚无数据	NCT03668 119
恩沃利单抗 (KN035)	PD-L1	先声药业/思路迪/	2L 不可切除或转移性的 TMB-H 晚期实	临床 II 期	计划 200	入组中, 尚无数据	NCT04891 198

		康宁杰瑞	体肿瘤					
MSB2311	PD-L1	创胜集团	2L 不可切除或转移性的 TMB-H 晚期实体肿瘤	临床 1b/2 期	33, 其中 TMB-H 8 人	ORR 37.5% (3/8)	CTR20180 925	

资料来源：FDA, CDE, ASCO, CSCO, 公司公告, 太平洋研究院整理

#### (四) 2025 年中国 TMB-H 治疗和检测市场可达 32 亿和 25 亿元

2025年我国TMB-H实体瘤治疗市场可达32.3亿元，PD1市场格局优于MSI-H实体瘤。我们按照以下3个假设：1) 根据创胜集团招股书，2020年我国TMB-H实体瘤发病人数合计为23.42万人，该类患者在2020至2025年的增速为2%；2) 2025年免疫检查点抑制剂治疗年费用为2.5万元；3) 50%的TMB-H实体瘤患者将进展至二线；据此可计算出2025年中国TMB-H实体瘤免疫检查点抑制剂治疗市场为32.3亿元。竞争格局上，基于现在的申报和临床进展，2025年将可能至少有4款PD1类药物（默沙东、BMS、康宁杰瑞/先声药业/思路迪、创胜集团）在中国获批TMB-H泛癌种实体瘤，市场格局优于MSI-H实体瘤。

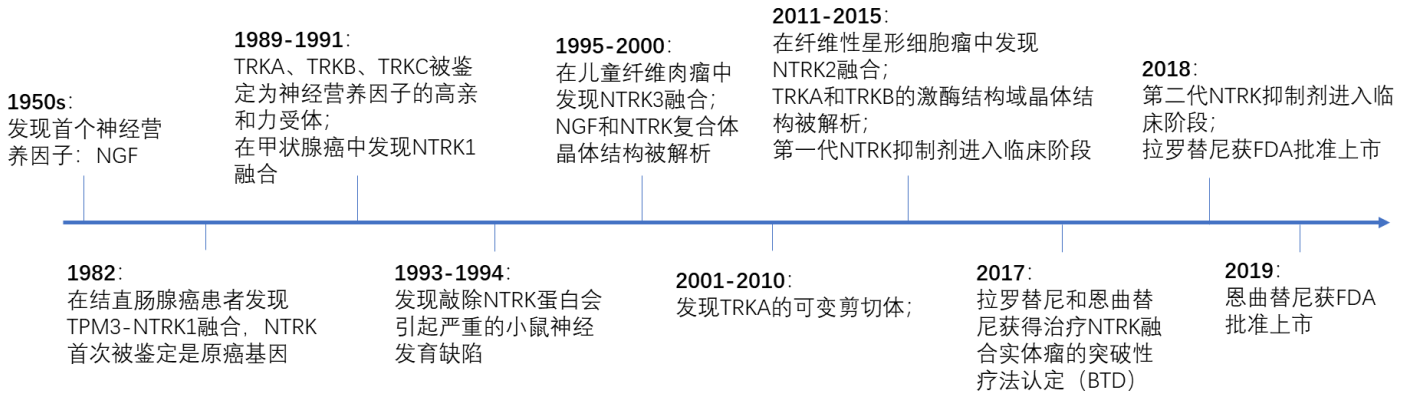
2025年我国TMB-H检测市场可达25.2亿元，目前尚无产品获批。我们按照以下假设：1) 世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布的2020年中国全部癌症新发人数为456.87万人，2020至2025年中国各癌种新发人数增速为2%；2) 2025年实体瘤的TMB-H送检率为10%；3) TMB-H送检单次收费5000元；则可计算出2025年中国TMB-H样本送检为50.4万份，检测市场规模达到25.2亿元。

### 四、神经营养因子酪氨酸受体激酶（NTRK）

#### (一) NTRK 是首个靶向药物的泛癌种靶点

NTRK具有促进神经系统发育和致癌的双重功能。神经生物学和肿瘤学研究者分别发现了神经营养因子酪氨酸受体激酶（NTRK）的2种不同生物学功能。上个世纪50年代，研究者发现一些神经营养因子如NT3、NT4、BDNF参与了神经系统的发育过程，之后的1991年，营养酪氨酸受体激酶（NTRK）被发现是这些神经营养因子的受体。1982年，研究者在结直肠癌中鉴定出NTRK融合突变，首次发现其作为原癌基因的功能，随后在甲状腺癌、纤维性星形细胞瘤等多个肿瘤中同样发现了NTRK的融合突变。

图表29：NTRK靶点的研究历程

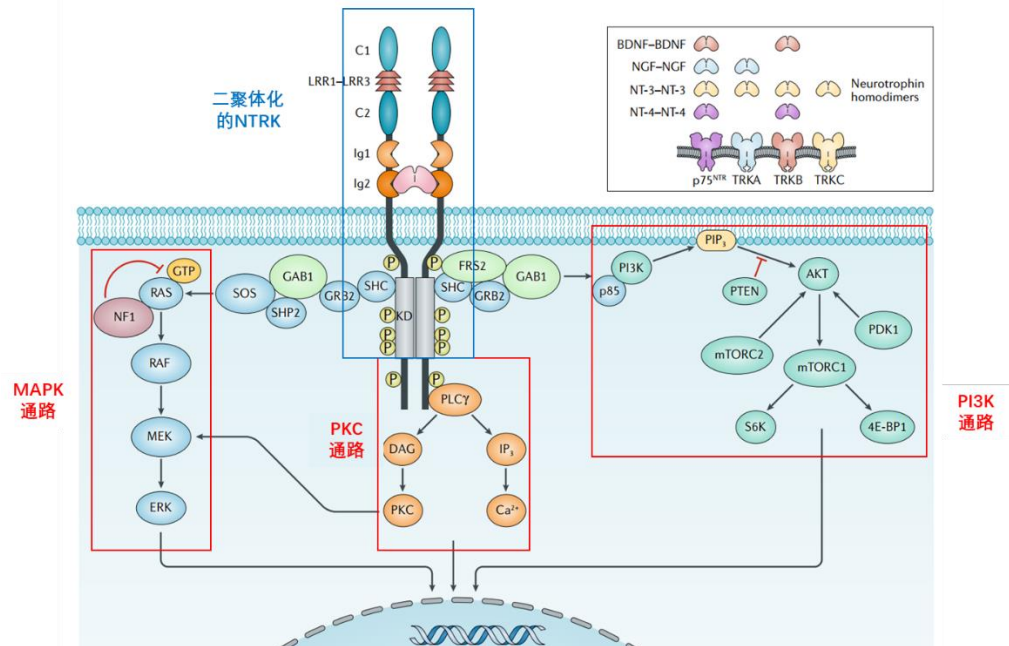


资料来源：Nature Reviews Clinical Oncology, 太平洋研究院整理

**正常NTRK的激活需要神经营养因子，通过MAPK、PI3K、PKC通路调节细胞增殖。**

神经营养酪氨酸受体激酶家族的3个成员NTRK1、NTRK2、NTRK3基因分别编码了TRKA、TRKB和TRKC蛋白。NTRK是跨膜蛋白，胞外部分主要由半胱氨酸簇C1和C2、亮氨酸富集区LRR1-3、免疫球蛋白类似序列Ig1和Ig2，激酶结构域（KD）则位于胞内。神经营养因子配体和NTRK的Ig2结构域结合后引起NTRK的二聚化，进而激活胞内的激酶结构域并招募相关细胞质适配蛋白，从而激活下游通路促进细胞增殖。NTRK主要通过激活MAPK、PI3K、PKC通路来启动分化、生长基因的转录。

图表30：NTRK通过MAPK、PI3K、PKC三条通路调控细胞增殖

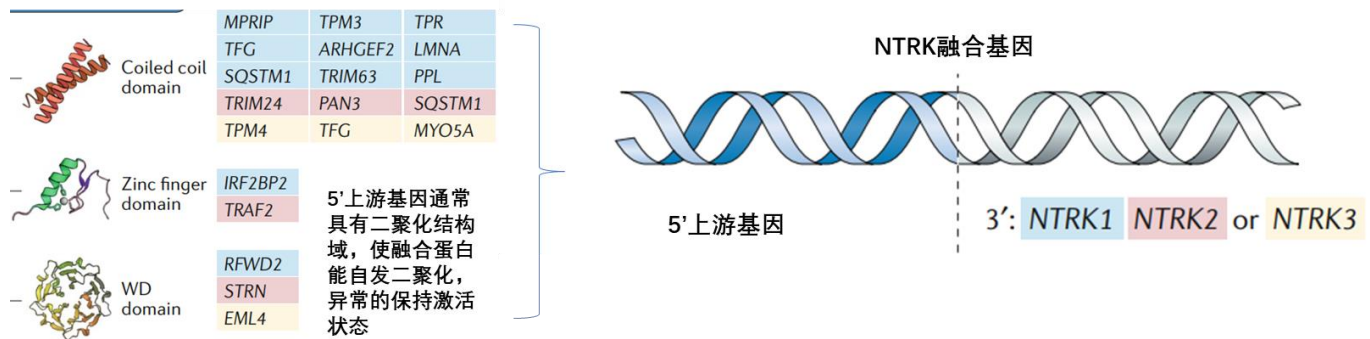


资料来源：Nature Reviews Clinical Oncology, 太平洋研究院整理

**NTRK突变以融合突变为主，融合的NTRK基因异常的持续激活，导致肿瘤发生。**染色体重排有时导致另外一个基因的3'端和NTRK的5'端相连，编码“上游基因-NTRK”融合蛋白（类似于BCR-ABL融合）。如果上游基因包含可促进二聚化的结构域，将导致融合蛋白可在没有配体的情况下自发的二聚化，即异常的组成型激活，最终导致细胞的异常增殖和肿瘤发生。常见的可和NTRK融合的上游基因包括LMNA、TPM3、PAN3、ETV6等，不同的肿瘤也有各自常见的NTRK上游基因。

图表31：5'端融合其他基因可使NTRK异常的持续表达

5'上游基因包括：

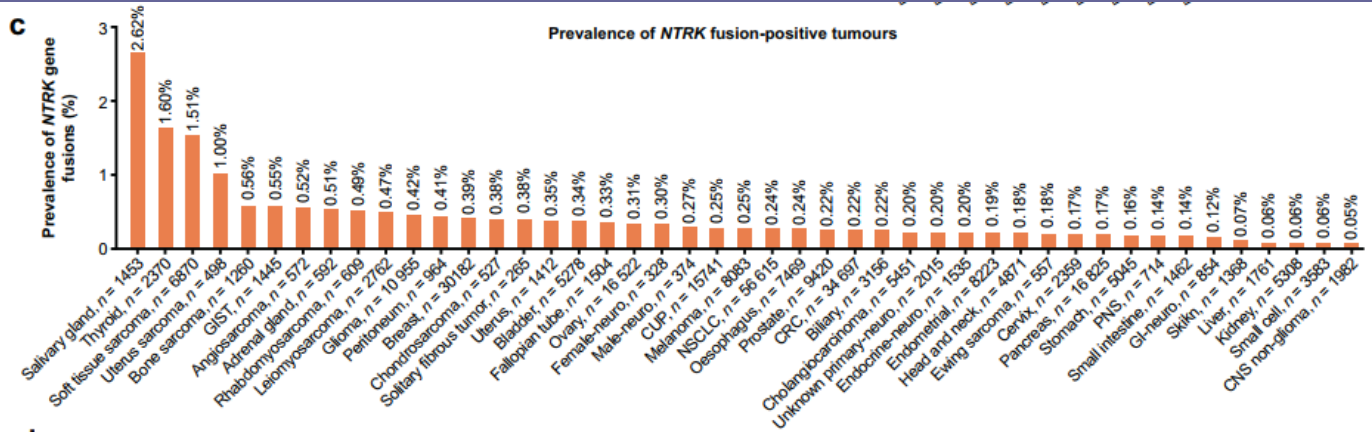


资料来源：Nature Reviews Clinical Oncology，太平洋研究院整理

**NTRK融合突变占比为0.4%，在罕见肿瘤中占比更高。**NTRK融合突变在超过20种肿瘤中存在，在不同肿瘤中的占比差异较大，呈现小瘤种占比高、大瘤种占比低的趋势。唾液腺癌、甲状腺癌、软组织肉瘤中NTRK融合突变超过1.5%，而非小细胞肺癌、结直肠癌中的占比低至0.2%。总体来看，NTRK融合突变在全球范围的阳性率约为0.3%，在东亚人群中约为0.4%。值得注意的是，大瘤种虽然NTRK融合阳性率低，但由于患者基数较大，实际患病人数依然可观。在全部NTRK融合阳性肿瘤中，患者数量前五的肿瘤分别为非小细胞肺癌（16.4%）、乳腺癌（14.1%）、软组织肉瘤（9.6%）、结直肠癌（9.3%）、卵巢癌（6.2%），合计占55.6%。

图表32：不同肿瘤的NTRK融合突变阳性率（全体人群）





资料来源: NPJ Precision Oncology, 太平洋研究院整理

## (二) NTRK 检测: F1CDx 已获批拉罗替尼伴随诊断

NTRK基因融合的检测有多种技术手段, 各有优劣。包括IHC、FISH、RT-PCR、NGS在内, NTRK融合的检测方式有多种, 事实上第一代NTRK抑制剂拉罗替尼和恩曲替尼刚获批上市时, FDA并未批准对应的伴随诊断产品, 这两款药物临床试验入组时主要采用中心/本地实验室的NGS和FISH。

图表33: NTRK融合突变的检测手段各有优劣

检测方法	灵敏性	特异性	材料	耗时	成本	优势	劣势
免疫组化 (IHC)	75-100%	64-100%	组织	1-2天	低	快速, 成本低, 设备要求低	无法区分融合和过表达; 不同实验室解读不同; NTRK3的灵敏性低于NTRK1
荧光原位杂交 (FISH)	高, 当融合位点已知	高	组织	2-3天	中	设备要求低	NTRK1-3需要分别检测
RT-PCR	高, 当融合位点已知	极高	100 ng RNA	5天	中	可定量; 快;	需要预先知道融合基因和位点; 可能由于融合位点多样性漏检
DNA NGS	高, 当融合位点多样时会降低	极高	50-200 ng DNA	2-4周	高	可同时检测多类突变	相对昂贵; 可能由于融合位点多样性漏检
RNA NGS	极高	极高	50-200 ng RNA	2-4周	高	只检测转录出的融合; 可检测未知融合; 不受内含子序列影响	相对昂贵; FFPE中RNA质量低可能导致假阳性
混合 NGS	极高	极高	10 ng RNA 和 DNA	2-4周	高	可检测所有突变; 灵敏度最高	相对昂贵; 对样本质量要求高

资料来源: CCO, Cancer Research, 太平洋研究院整理

NGS已被FDA批准作为拉罗替尼的伴随诊断。2020年10月23日, 美国FDA批准了基于NGS技术的FoundationOne CDx (F1CDx, 324基因) 作为拉罗替尼的伴随诊断, 以鉴定

肿瘤组织DNA检测为NTRK1/2/3基因融合适用于拉罗替尼治疗的泛实体瘤患者。F1CDx被批准作为拉罗替尼的伴随诊断，主要是基于拉罗替尼获批的三个多中心临床试验患者组织样本的回顾性检测。F1CDx证实具有NTRK基因融合阳性结果的患者可维持拉罗替尼的疗效。F1CDx是基于NGS的体外诊断设备，除可检测NTRK基因融合以外，还能够检测其他多种基因突变。

拜耳和至本医疗合作开发拉罗替尼中国市场的诊断产品。2021年8月至本医疗宣布，人类NTRK1/2/3基因变异检测试剂盒（可逆末端终止测序法）已被国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心授予通过《创新医疗器械特别审查》，该产品由至本医疗和拜耳合作开发。

### （三）一代 NTRK 抑制剂：拉罗替尼和恩曲替尼已获批上市

拉罗替尼（LOXO-101，商品名Vitrakvi）是首款获批治疗NTRK泛癌种的靶向药物。拉罗替尼是Loxo Oncology研发的Pan-NTRK小分子抑制剂，虽然该公司已在2019年被礼来收购，但拉罗替尼的全球权益属于拜耳（拜耳和LOXO的合作始于2017年）。2016年7月，拉罗替尼获FDA授予治疗NTRK实体瘤的突破性疗法认定。2018年11月，FDA加速批准拉罗替尼上市，用于治疗携带NTRK基因融合的局部晚期或转移性实体瘤的成人和儿童患者。

拉罗替尼凭借优秀的早期临床数据被FDA加速批准。支持FDA批准拉罗替尼泛癌种适应症的数据来自三项临床，分别是LOXO-TRK-14001研究、SCOUT研究和NAVIGATE研究。在合计55名NTRK融合阳性的实体瘤患者（其中98%接受过前序治疗）中，拉罗替尼单药治疗ORR 75%（CR 22%，PR 53%），12个月DOR 39%。NTRK融合的检测方式为本地实验室NGS（n=50）或FISH（n=5）。

图表34：拉罗替尼的NTRK融合阳性实体瘤适应症获批来自3项临床数据的支持

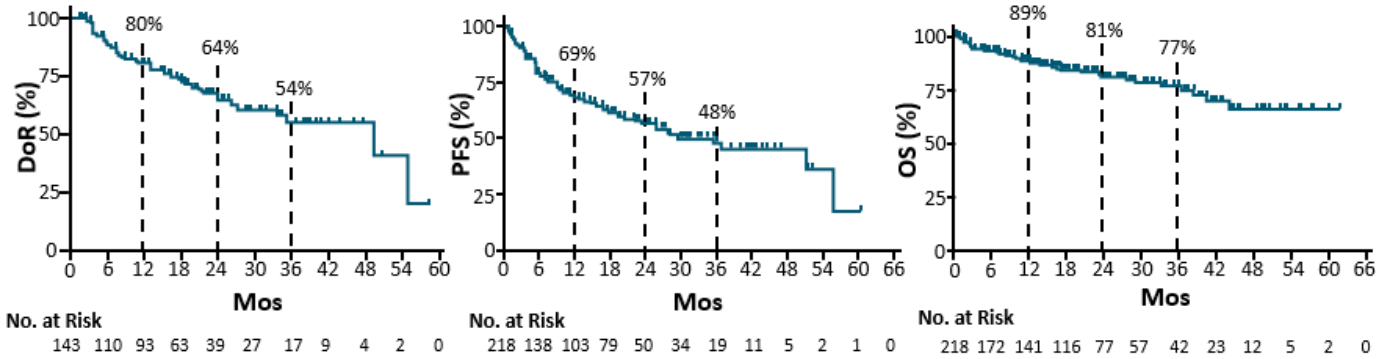
临床研究	NCT 编号	临床阶段	患者类型	入组人数	MSI-H/dMMR 检测方法	成人剂量
LOXO-TRK-14001	NCT02122913	1 期	成人	75	本地 NGS 或 FISH	口服 100 mg，每日 2 次
SCOUT	NCT02637687	1/2 期	儿童	174	本地 NGS 或 FISH	口服 100 mg，每日 2 次
NAVIGATE	NCT02576431	2 期	成人和儿童	200	本地 NGS 或 FISH	口服 100 mg，每日 2 次

资料来源：FDA，太平洋研究院整理

拉罗替尼ASCO 2021数据显示NTRK融合阳性实体瘤患者可长期受益。拜耳在ASCO 2021会议上更新了三项临床的最新数据，合计入组218名患者，其中206名患者纳入疗效分析，73%患者接受过前序治疗。总体患者ORR 75%（CR 22%，PR 53%），mDOR 49.3

月，mPFS 35.4月，mOS未达到，3年OS 77%。安全性方面，3-4级TRAEs率18%，仅有2%患者因TRAEs停药。ASCO数据显示拉罗替尼优秀的安全性以及疗效的持续性。

图表35：拉罗替尼在ASCO 2021上更新的OS、PFS、DOR疗效数据



资料来源：CCO, ASCO, 太平洋研究院整理

恩曲替尼 (RXDX-101, 商品名Rozlytrek) 是第二款获批治疗NTRK泛癌种的靶向药物。恩曲替尼是罗氏旗下基因泰克研发的Pan-NTRK/ROS1/ALK多靶点小分子抑制剂，先后获得FDA授予的优先审评、突破性疗法认定和孤儿药认定。2019年8月，FDA加速批准恩曲替尼上市，用于治疗ROS1阳性的转移性非小细胞肺癌成年患者以及NTRK融合阳性、初始治疗后疾病进展或无标准治疗方案的局部晚期或转移性成人或儿童实体瘤患者。

恩曲替尼获批同样基于早期临床研究数据。支持FDA批准恩曲替尼泛癌种适应症的数据来自三项临床，分别是ALKA研究、STARTRK-1研究和STARTRK-2研究。在合计54名NTRK融合阳性的实体瘤患者（其中22%存在CNS转移）中，恩曲替尼单药治疗ORR 57.4%（CR 7.4%，PR 50%），12个月DOR 45%。NTRK融合的检测方式为本地或中央实验室NGS（n=52）或FISH（n=2）。

图表36：恩曲替尼的NTRK融合阳性实体瘤适应症获批来自3项临床数据的支持

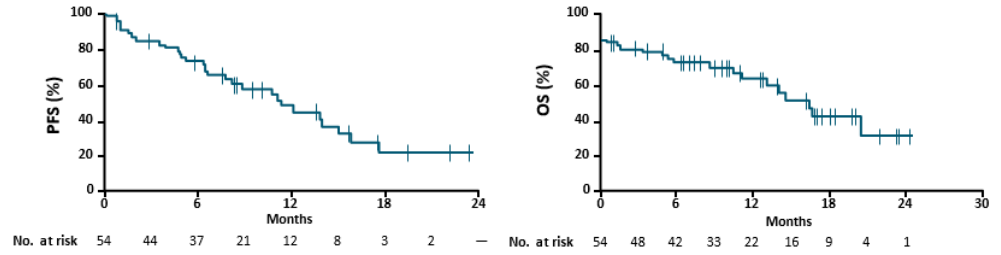
临床研究	临床编号	临床阶段	入组人数	MSI-H/dMMR 检测方法	剂量
ALKA	EudraCT 2012-000148-88	1期		本地或中央实验室 NGS 或 FISH	口服 600 mg, 每日 1 次
STARTRK-1	NCT02097810	1期	84	本地或中央实验室 NGS 或 FISH	口服 600 mg, 每日 1 次
STARTRK-2	NCT02568267	2期	700	本地或中央实验室 NGS 或 FISH	口服 600 mg, 每日 1 次

资料来源：FDA, 太平洋研究院整理

恩曲替尼ASCO 2020数据显示总体疗效不及拉罗替尼。罗氏在ASCO 2020会议上更新了恩曲替尼治疗NTRK融合阳性实体瘤的数据，疗效分析纳入74名患者。总体患者ORR 63.5%（CR 6.8%，PR 56.7%），mDOR 12.9月，mPFS 11.2月，mOS 23.9月，整体上低于拉罗替尼的同类数据。从拉罗替尼和恩曲替尼披露的具体瘤种的疗效数据来看，我们

发现两者主要在软组织肉瘤（约占入组总患者的20%）的疗效上存在较大差距，拉罗替尼为ORR 91%，恩曲替尼为46%。

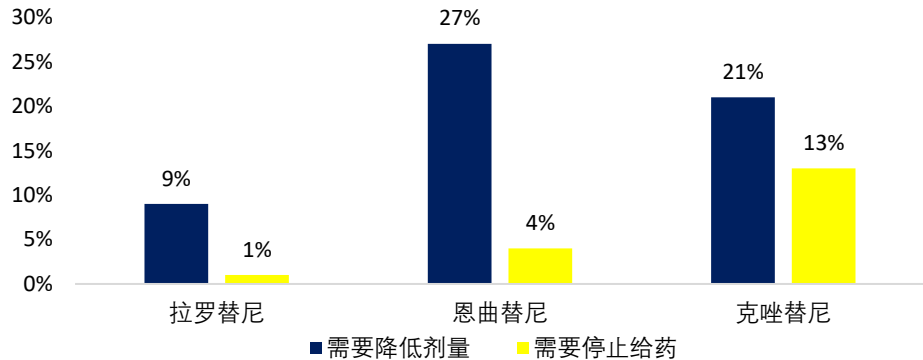
图表37：恩曲替尼在Lancet Oncol更新的OS、PFS疗效数据



资料来源：CCO, Lancet Oncol, 太平洋研究院整理

拉罗替尼和恩曲替尼具有良好的安全性，需停止用药的患者比例低于其他TKI。靶向药物尤其是TKI小分子通常具有较高的严重不良反应率，如严重的恶心、腹泻和转氨酶升高，导致高比例的患者需要降低给药剂量或者停止用药。拉罗替尼和恩曲替尼需要降低剂量的患者比例为27%和9%，需要停止给药的比例仅为1%和4%，整体上远低于克唑替尼，显示出2款NTRK抑制剂良好的安全性。

图表38：恩曲替尼和拉罗替尼的安全性优于其他TKI



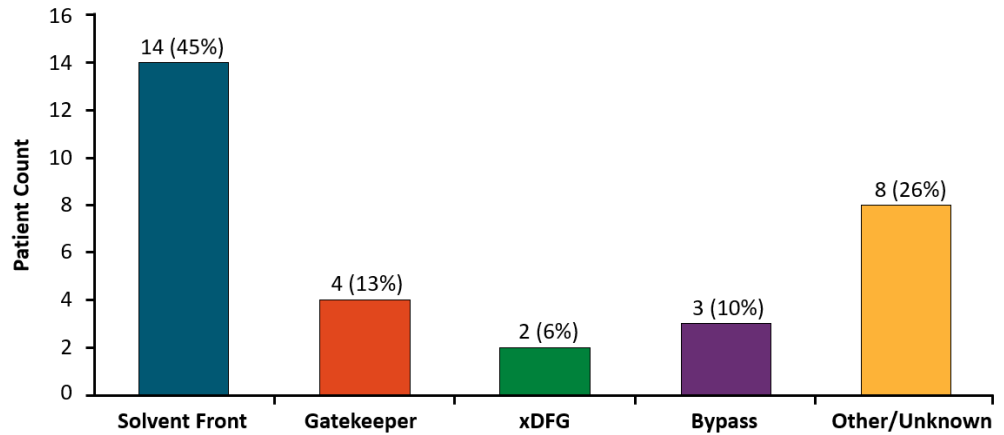
资料来源：CCO, Ann Oncol, 太平洋研究院整理

#### （四）二代 NTRK 抑制剂：瑞波替尼处于领先地位

一代NTRK耐药由靶点突变和非靶点突变两类突变导致，靶点突变占比64%。和其他TKI类似，拉罗替尼和恩曲替尼治疗NTRK融合实体瘤患者时，经常发生耐药现象。一代NTRK抑制剂耐药的机制可分为两大类：靶点突变（on-target）和非靶点突变（off-target）。靶点突变主要指NTRK的激酶区域发生构象改变，导致药物无法结合，可分为3个类型分别是溶剂前沿突变（solvent-front）、守门员突变（gatekeeper）和xDFG基序突变；非靶点突变也称旁路突变（bypass），指NTRK基因本身未发生突变，但

其下游基因或其他激酶发生了突变，如MET、BRAF、KRAS、IGF1R基因等。

图表39：一代NTRK耐药以靶点突变（on-target）为主



资料来源：CCO, AACR, 太平洋研究院整理

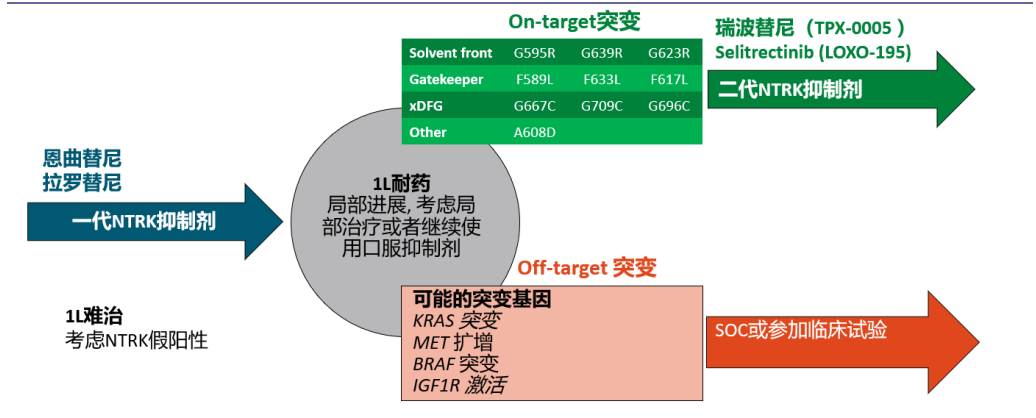
针对一代抑制剂耐药的患者，二代NTRK抑制剂有望接棒。对于NTRK激酶区域的突变，研究者通过分子设计，获得了可抑制突变NTRK基因的二代小分子，代表性的药物是瑞波替尼和Selitrectinib。二代抑制剂的短期目标是治疗拉罗替尼/恩曲替尼等TKI耐药的NTRK融合阳性患者，成为该适应症的二线疗法。

图表40：二代NTRK抑制剂对TRK突变细胞IC50远低于一代抑制剂

TRK抑制剂*	Ba/F3细胞增殖试验 IC <sub>50</sub> (nM)										
	LMNA-TRKA					ETV6-TRKB		ETV6-TRKC			
	WT	G595R	G667C	F589L	G595/F589L	WT	G639R	WT	G623R	G623E	F617I
Repotrectinib	<0.1	0.2	9.2	<0.2	13.7	<0.1	1.7	<0.2	1.0	0.6	<0.2
Selitrectinib	4.6	15.1	94.9	26.5	480.8	1.4	20.8	4.0	23.9	36.1	40.9
Larotrectinib	18.9	2817	1863	597	>10000	28.2	2500	41.4	7500	1486	4000
Entrectinib	0.4	711	186.7	<0.2	1774	0.6	1577	0.8	1670	1500	54.9

资料来源：中国医学论坛报，太平洋研究院整理

图表41：二代NTRK抑制剂可治疗on-target突变耐药的患者



资料来源: Annals of Oncology, 太平洋研究院整理

**瑞波替尼二线治疗NTRK融合实体瘤ORR 48%，获FDA授予BTD。**瑞波替尼 (TPTX-005) 是由Turning Point公司开发的pan-NTRK/ROS1抑制剂。该药1/2期临床 (Trident-1研究) 显示：对于经过其他TKI治疗耐药的NTRK融合阳性实体瘤患者，整体患者ORR 48%，其中溶剂前沿突变 (solvent-front, SFM) 患者的ORR更是高达62%。基于此项数据，2021年10月FDA授予瑞波替尼突破性疗法认定，作为NTRK基因融合的晚期实体瘤患者的潜在治疗选择，这些患者在1或2种既往TRK TKI治疗后出现疾病进展 (无论是否接受过先前的化疗)，且没有令人满意的替代治疗选择。2020年7月，再鼎医药与Turning Point签订独家授权许可协议，获得瑞波替尼大中华区开发和商业化权益，于2021年5月完成首例中国患者的入组。

图表42：瑞波替尼二线治疗NTRK融合阳性实体瘤ORR 48%

ROS1+ Advanced NSCLC				NTRK+ Advanced Solid Tumors	
<b>EXP-1</b> ROS1 TKI naïve (n=55)	<b>EXP-2</b> 1 prior ROS1 TKI AND 1 platinum-based chemotherapy (n=60)	<b>EXP-3</b> 2 prior ROS1 TKIs AND No prior chemotherapy (n=40)	<b>EXP-4</b> 1 prior ROS1 TKI AND No prior chemotherapy (n=60)	<b>EXP-5</b> TRK TKI naïve (n=55)	<b>EXP-6</b> TRK TKI pretreated (n=40)
<b>cORR 91% (n=22)</b> (95% CI: 71-99)	<b>cORR 39% (n=23)</b> (95% CI: 20-61)	<b>cORR 30% (n=10)</b> (95% CI: 7-65)	<b>cORR 38% (n=39)</b> (95% CI: 23-55)	<b>cORR 41% (n=17)</b> (95% CI: 18-67)	<b>cORR 48% (n=23)</b> (95% CI: 27-69)
<b>Phase 2 Primary Objective</b> • cORR by BICR in each expansion cohort <b>Phase 2 Secondary Objectives</b> • DOR, PFS, and OS • IC-ORR and CNS-PFS			<b>SFM G2032R</b> <b>cORR 53% (n=15)</b> (95% CI: 27-79)	<b>SFM</b> <b>cORR 62% (n=13)</b> (95% CI: 32-86)	

资料来源: TPTX公告, 太平洋研究院整理

**Selitrectinib整体疗效不及瑞波替尼。**Selitrectinib (LOXO-195) 是拜耳和LOXO公司共同开发的pan-NTRK抑制剂，旨在解决第一代NTRK靶向药耐药难题。该药最近一次更新是在AACR 2019，入组了31名接受过其他TKI治疗的NTRK融合阳性实体瘤患者，

其中29名患者纳入疗效分析，整体ORR为34%，其中20名on-target患者ORR为45%。

图表43: Selitrectinib二线治疗NTRK融合阳性实体瘤ORR 34%

患者类型	患者数量	CR/PR 数	SD 数	PD 数	无法评估	ORR
<b>On Target</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>45% (9/20)</b>
Solvent Front	14	7	4	2	1	50% (7/14)
Gatekeeper	4	1	1	1	1	25% (1/4)
xDFG	2	1	1	0	0	50% (1/2)
<b>Off Target</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0% (0/3)</b>
其他/未知	6	1	3	1	1	17% (1/6)
<b>整体</b>	<b>29</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>34% (10/29)</b>

资料来源: AACR 2019, 太平洋研究院整理

国内NTRK抑制剂研发竞争激烈，超过12个临床管线在研。信达生物/葆元生物的taletrectinib（原研第一三共，代号DS-6051）、诺诚健华的ICP-723、成都先导HG030等9款产品均已进入临床阶段。再加上再鼎瑞波替尼、拜耳拉罗替尼、罗氏恩曲替尼3款药物，国内NTRK抑制剂市场目前至少有12个临床阶段的管线。

图表44: 国内进入临床阶段的NTRK抑制剂

管线名称	公司	适应症
taletrectinib	信达生物/ 葆元生物	NTRK 阳性实体瘤、ROS1 阳性发 NSCLC
TL118	苏州韬略	NTRK 融合基因实体瘤
ICP-723	诺诚健华	NTRK 融合基因的晚期或转移性实体瘤
HG030	成都先导	NTRK 或 ROS1 基因融合的实体瘤
BPI-28592	贝达药业	不可手术的局部晚期或转移性 NTRK 基因变异的实体瘤
LPM4870108	绿叶制药	NTRK 基因融合机器耐药突变阳性的实体瘤
VC004	江苏威凯尔	NTRK 融合基因实体瘤
SIM1803	先声药业	NTRK、ROS1、ALK 融合基因突变的实体瘤，以及 pan-Trk、ROS1 抑制剂无效或耐药患者
FCN-011	复星复创	NTRK 融合基因实体瘤

资料来源: 康录生物公众号, 太平洋研究院整理

## 五、风险提示

研发不及预期；创新药医保谈判降价超预期；竞争格局恶化超预期

# 投资评级说明

## 1、行业评级

看好：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报高于市场整体水平 5%以上；

中性：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报介于市场整体水平-5%与 5%之间；

看淡：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报低于市场整体水平 5%以下。

## 2、公司评级

买入：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅在 15%以上；

增持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 5%与 15%之间；

持有：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与 5%之间；

减持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与-15%之间；

## 销售团队

职务	姓名	手机	邮箱
全国销售总监	王均丽	13910596682	wangjl@tpyzq.com
华北销售总监	成小勇	18519233712	chengxy@tpyzq.com
华北销售	孟超	13581759033	mengchao@tpyzq.com
华北销售	韦珂嘉	13701050353	weikj@tpyzq.com
华北销售	刘莹	15152283256	liuyinga@tpyzq.com
华北销售	董英杰	15232179795	dongyj@tpyzq.com
华东销售总监	陈辉弥	13564966111	chenhm@tpyzq.com
华东销售副总监	梁金萍	15999569845	liangjp@tpyzq.com
华东销售副总监	秦娟娟	18717767929	qinjj@tpyzq.com
华东销售总助	杨晶	18616086730	yangjinga@tpyzq.com
华东销售	王玉琪	17321189545	wangyq@tpyzq.com
华东销售	慈晓聪	18621268712	cixc@tpyzq.com
华东销售	郭瑜	18758280661	guoyu@tpyzq.com
华东销售	徐丽闵	17305260759	xulm@tpyzq.com
华南销售总监	张茜萍	13923766888	zhangqp@tpyzq.com
华南销售副总监	查方龙	18565481133	zhaf1@tpyzq.com
华南销售	张卓粤	13554982912	zhangzy@tpyzq.com
华南销售	张靖雯	18589058561	zhangjingwen@tpyzq.com
华南销售	何艺雯	13527560506	heyw@tpyzq.com



华南销售

李艳文

13728975701

liyw@tpyzq.com



## 研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

电话： (8610)88321761

传真： (8610) 88321566

## 重要声明

太平洋证券股份有限公司具有证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号 13480000。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。