



肿瘤治疗，黄金赛道

行业评级：增持

分析师：沈文文
证券执业证书号：S0640513070003

研究助理：李蔚
证券执业证书号：S0640120120010

➤ 核心观点：

- **癌症是全球最大的健康问题之一。**2017年，全球约956万人死于癌症，约占当年死亡人数的1/6。较高的死亡数量说明癌症代表着目前亟待被解决的临床需求。**由于中国人口基数较大，癌症新发和死亡人数远超世界其他国家。**2020年，中国新发癌症457万人，占全球23.7%，死亡人数300万人，占癌症死亡总人数的30%，均位居第一位。**癌症的发病率和死亡率和年龄存在一定的正相关，随着我国人口老龄化进程加速，我们推测，未来我国癌症临床需求或将呈现提升趋势。**对比美国1970-1977年间以及2007-2013年间各主要癌症种类的五年生存率变化数据可知，**近年来抗肿瘤治疗效果已经取得了较大的进步，所有癌症种类的平均五年生存率从50.3%延长到67%。但一些癌症种类仍然存在较多的未被满足的临床需求。**
- **全球抗肿瘤药物市场稳步增长。**从2015年到2019年，全球抗肿瘤药物市场从832亿美元增长至1435亿美元，分别占全球药物市场的7.5%和10.8%，复合年增长率达到14.6%。市场稳步增长的驱动因素主要有以下几个方面：首先肿瘤患病人群不断扩大；其次，随着抗肿瘤药物研发管线的不断发展，针对以往医学不能覆盖的治疗领域，有了新的治疗方法，扩大了市场需求；再次，患者对创新疗法的支付能力也有所提升。**近年来，中国抗肿瘤药物市场也一直呈现稳步增长趋势。**从2015年到2019年，中国抗肿瘤药物市场规模从1102亿人民币增长至1827亿人民币，年复合增长率13.5%。与此同时，抗肿瘤药物市场在整体药品市场的占比也从9.0%提升至11.2%。**随着抗肿瘤创新药物陆续获批上市，预计中国抗肿瘤药物市场仍将保持持续增长的趋势。**
- **抗肿瘤是目前全球药物研发管线中最受关注的领域。**截至2022年8月，全球共有7758种药物针对抗肿瘤适应症研发，占覆盖所有适应症的所有药物的32.2%；从细分适应症来看，**乳腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌是全球抗肿瘤管线最热门适应症领域。**抗肿瘤药物在中国企业药物研发管线中占据最大的比重，共有2040种药物针对抗肿瘤这一适应症类别研发，占覆盖所有适应症的所有药物的47.6%；非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤和结直肠癌是中国企业研发药物最多的5个适应症。
- **靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法具有较大的提升空间。**目前肿瘤治疗方法可分为：**手术、化疗、放疗等传统疗法，以及靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法。**放疗、化疗等传统方法虽然能够杀灭肿瘤细胞，但是由于对正常细胞也有较强的杀灭作用，**毒副作用较大，限制了治疗的效果；靶向治疗通过针对患者特定癌基因的突变针对相应的蛋白靶点设计药物，**达到较为精准地抑制肿瘤细胞生长的目的，提升部分患者生存率；**免疫治疗已经成为肿瘤治疗发展最快的领域。**从市场份额上看，**目前抗肿瘤市场以手术、化疗、放疗等传统疗法为主，但代表未来发展趋势的靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法具有较大的提升空间。**

➤ 从抗肿瘤创新药研发上来看，**靶向治疗和免疫治疗成为中国创新药企业争相布局的制高点**。截至2020年1月，我国共有821种抗肿瘤药物，其中包含359个first-in-class药物。我国“First-in-class”的抗肿瘤药物以肿瘤免疫疗法居多，共有224个；而靶向治疗、化疗类的“First-in-class”药物分别有134个和1个。在免疫治疗中，又以**CAR-T细胞治疗为代表的细胞治疗为最多，占67%**；以免疫检查点抑制剂为代表的T细胞靶向免疫调节药物和双特异性抗体是其余两个创新力度较强的领域。

➤ **方向一：靶向治疗** 根据作用靶点的类型和机理，**目前已经上市的抗肿瘤靶向药物可分为蛋白激酶类抑制剂、表观遗传类抑制剂和其它类抑制剂这几种类型。**

蛋白激酶是一类催化ATP中的磷酸基团使自身磷酸化，以发挥功能活性的酶，在细胞生长、增殖和分化中起重要的作用。激酶功能的失调与癌症、自身免疫病等具有极大的相关性，是目前研究最为广泛的肿瘤治疗靶点。**根据酶的在细胞中的位置和发生磷酸化的氨基酸种类，蛋白激酶类抑制剂可以分为：受体酪氨酸激酶抑制剂、非受体酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/色氨酸激酶抑制剂这几个类别。**

表观遗传学研究的是在不改变基因核苷酸序列的情况下基因表达的遗传变化，表观遗传过程受到各种化学修饰酶和识别蛋白的严格调控。**异常的表观遗传调控与肿瘤、免疫性疾病和许多罕见疾病等密切相关。目前，尽管许多表观遗传调控蛋白被视为潜在的治疗靶点，但已经上市的药物相对较少。**

DNA作为细胞生命活动最重要的遗传物质，保持其分子结构的完整性和稳定性对于细胞的存活具有重要意义。相较于正常组织，过度增生、增生异常及肿瘤组织中DNA损伤显著增多，**DDR (DNA damage response, DNA损伤应答) 对修复通路的激活和细胞存活至关重要，而DDR感受器蛋白是启动修复的关键，针对DNA损伤感受器类蛋白靶点的抑制剂可阻断癌细胞赖以生存的多种通路，进而抑制肿瘤发生。**其中，PARP是一种关键DNA损伤感受器蛋白。

抗体-细胞毒药物偶连体 (ADC) 药物是结合了靶向治疗的精准性以及细胞毒药物对肿瘤细胞的杀伤作用的一种新技术。针对肿瘤细胞表面的特异性蛋白抗原设计抗体，通过连接体将抗体和细胞毒药物连结起来。ADC药物通过血液循环系统到达肿瘤组织周围，抗体特异性地识别肿瘤细胞表面的抗原并与之结合，随后被内吞进入肿瘤细胞，在细胞内释放细胞毒药物，达到杀灭肿瘤细胞的目的。同时，细胞毒药物可以通过自由扩散途径游离到周围的细胞，从而对没有抗体识别的抗原表达的肿瘤细胞也起到杀灭作用。

- **方向二：免疫治疗** 从2011年FDA批准了首个免疫检查点抑制剂——CTLA-4单抗伊匹木单抗上市至今，**肿瘤免疫治疗领域飞速发展**。根据Pharmprojects数据，截至2022年6月29日，**全球已有58个肿瘤免疫治疗相关的产品上市**。活跃的临床研发管线包括临床前研究的药物2126个、进入 I 期临床试验的药物591个、进入 II 期临床试验的药物491个以及进入 II 期临床试验的药物71个。2022年，FDA批准传奇生物的靶向BCMA CAR-T疗法--Carvykti 上市，标志着我国的CAR-T疗法正式登上世界舞台。

肿瘤免疫治疗中，进展比较快的领域主要包括免疫检查点抑制剂、过继性细胞免疫治疗等。免疫检查点抑制剂阻断肿瘤细胞表达或者分泌的配体与免疫细胞表面的免疫检查点抑制剂受体结合，激活或使抑制的免疫细胞功能正常化，从而恢复对肿瘤的杀灭作用。**过继性细胞免疫治疗 (adoptive cell transfer therapy, ACT)**，是指从患者体内分离免疫活性细胞，在体外对其进行扩增、改造及功能筛选鉴定后，回输到患者体内，实现杀伤肿瘤细胞或激发机体的免疫应答来间接实现杀伤肿瘤的目的。除了已经上市多款产品的 CAR-T 疗法之外，TCR-T、CAR-NK 等疗法在全球范围内也已经开展多项临床试验。

- **投资建议。抗肿瘤领域是一个具有广阔需求、同时各类新疗法层出不穷的黄金赛道。****从需求端来看**，癌症是全球最大的健康问题之一，代表着目前亟待被解决的临床需求。**从供给端来看**，企业在抗肿瘤这一领域的研发热情较高，抗肿瘤是目前全球以及中国药物研发管线中最受关注的一个适应症领域。**从治疗方法发展的角度来看**，靶向治疗和免疫治疗是目前抗肿瘤领域正在探索的主要有效治疗手段，国内企业多围绕靶向治疗和免疫治疗的一系列靶点进行研发布局，未来有望取得疗效突破，为患者带来福音的同时促进抗肿瘤相关企业的发展。因此我们认为，肿瘤的靶向治疗和免疫治疗是未来抗肿瘤领域中值得关注的、有发展前景的子领域。**从政策端来看**，我们在此前《创新药系列深度报告（一）：创新引领，乘风破浪》报告中提到，从2021年开始，随着新政策出台，我国创新药行业开始进入一个精细管理，引导行业更加健康发展的阶段。抗肿瘤领域也不例外，随着临床试验要求趋严，未来，我国抗肿瘤药物的质量和疗效或将占有更重要的地位。我们认为，企业管线布局的差异化竞争优势是衡量一个企业是否能够在激烈的竞争中胜出的重要因素，即：能否做到“人无我有”——在靶点的选择上具有创新性；或“人有我优”——在临床上取得更优的疗效。除了在靶点和技术路线选择的战略层面之外，战术层面以研发进度为代表的项目执行能力也是一个重要的影响因素，建议关注在同类研发管线中进度较为靠前的公司。**从支付端来看**，我们在此前《创新药系列深度报告（一）：创新引领，乘风破浪》报告中提到，随着仿制药集采和医保目录调整的持续推进，预计医保目录“腾笼换鸟”的逻辑仍将继续。在医保基金有限的大背景下，疗效更优、创新性更强的药物会获得更大的支付支持。
- **建议关注：在抗肿瘤领域研发管线丰富、管线布局形成差异化优势、有较强的技术积累且具有一定的先发优势的公司，如：恒瑞医药、复星医药、君实生物、百济神州等。**

目录

1

需求端：抗肿瘤领域存在较多未满足临床需求

2

供给端：抗肿瘤市场规模持续增长，新疗法不断涌现

3

方向一：肿瘤的靶向治疗药物梳理

4

方向二：肿瘤的免疫治疗药物梳理

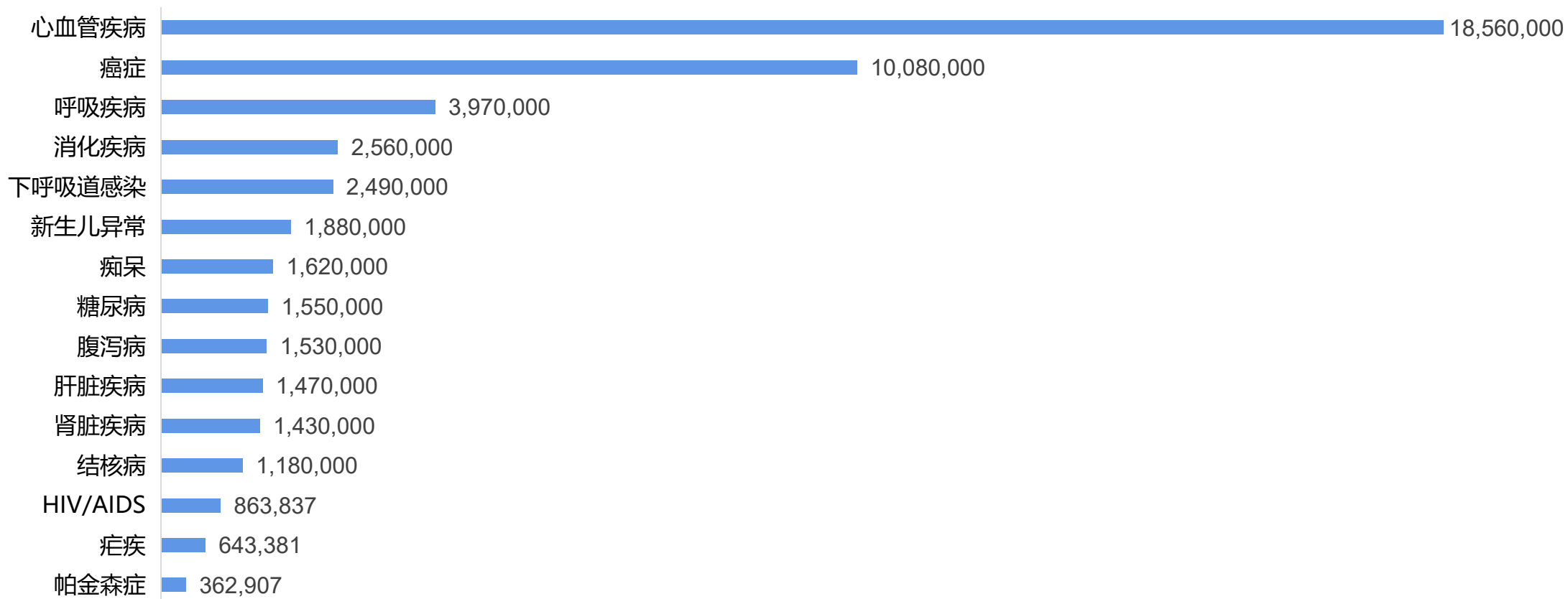
5

投资建议

1.1 癌症是全球最大的健康问题之一

➢ 根据Global Burden of Disease的估计，2017年，全球约956万人死于癌症，约占当年死亡人数的1/6。根据IHME2019年的统计数据，全球2019年因癌症死亡人数1008万人，仅次于因心血管疾病死亡人数1856万人，成为全球第二大健康元凶，较高的死亡数量说明癌症代表着目前亟待被解决的临床需求。

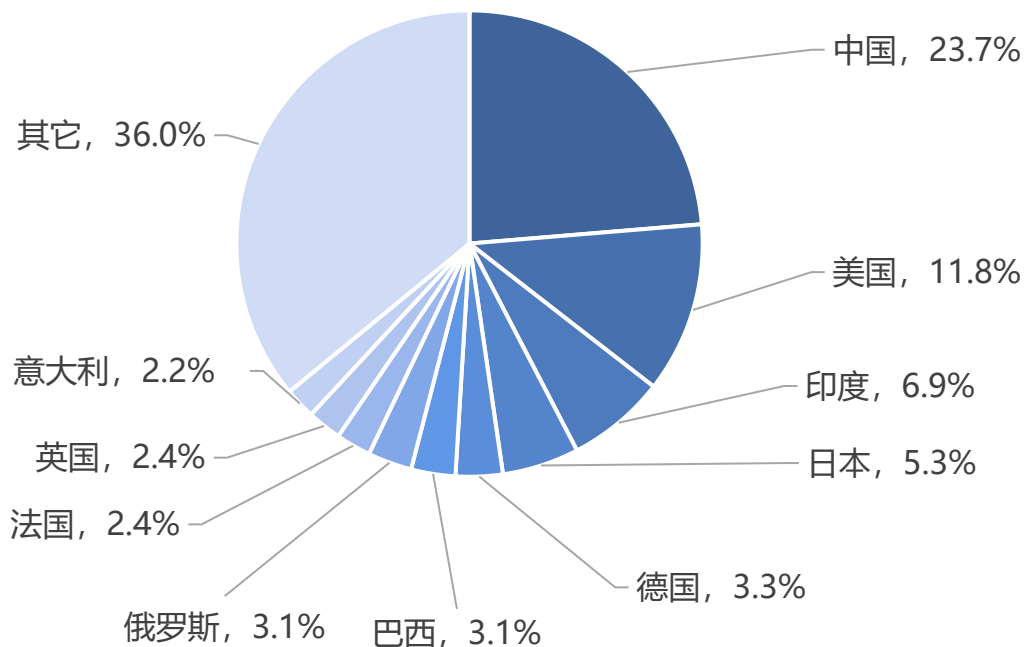
图表1：2019年全球主要疾病死亡人数（人）



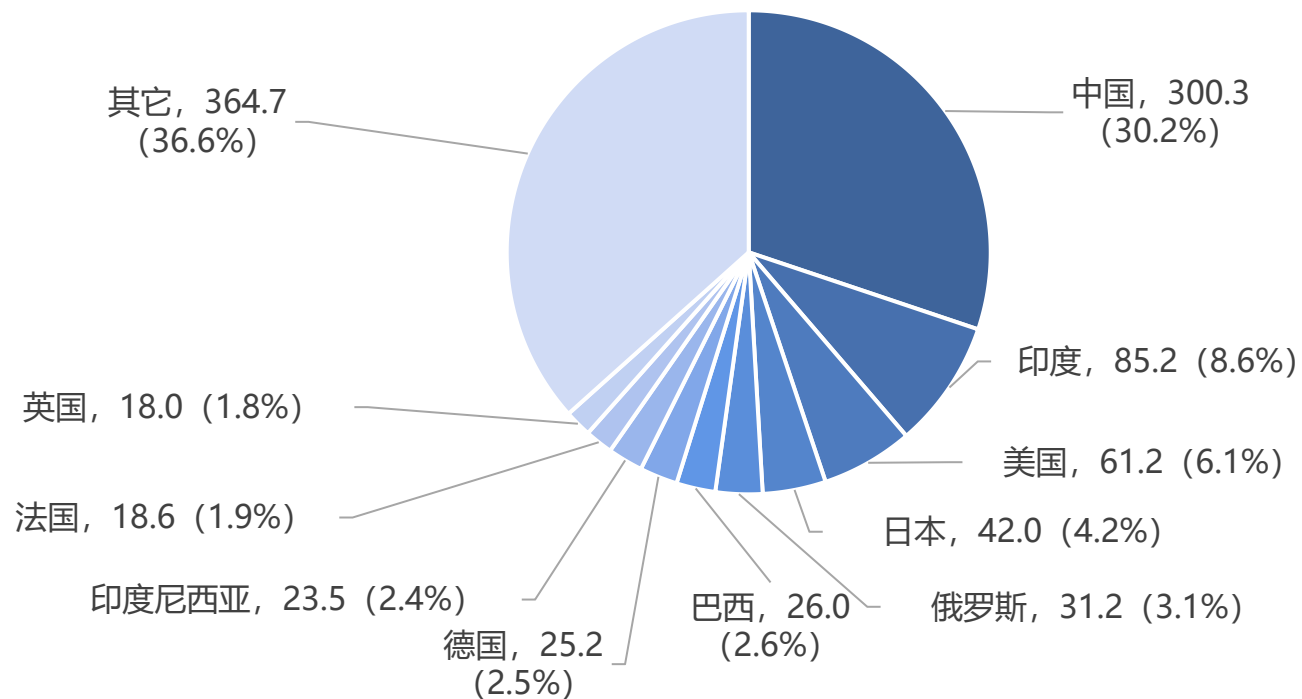
1.2 中国2020年新发癌症数量及癌症死亡人数居全球第一

- 由于中国人口基数较大，癌症新发和死亡人数远超世界其他国家。根据IARC数据，2020年，全球新发癌症病例1929万例，其中中国新发癌症457万人，占全球23.7%，位居第一位，远远超过居于第二位的美国的228万人。从癌症死亡人数来看，2020年全球癌症死亡病例996万例，其中中国癌症死亡人数300.3万人，占癌症死亡总人数的30.2%，位居全球第一。

图表2：2020年各国癌症新发病例数占比 (%)



图表3：2020年各国癌症死亡病例数 (万人) 及占比 (%)

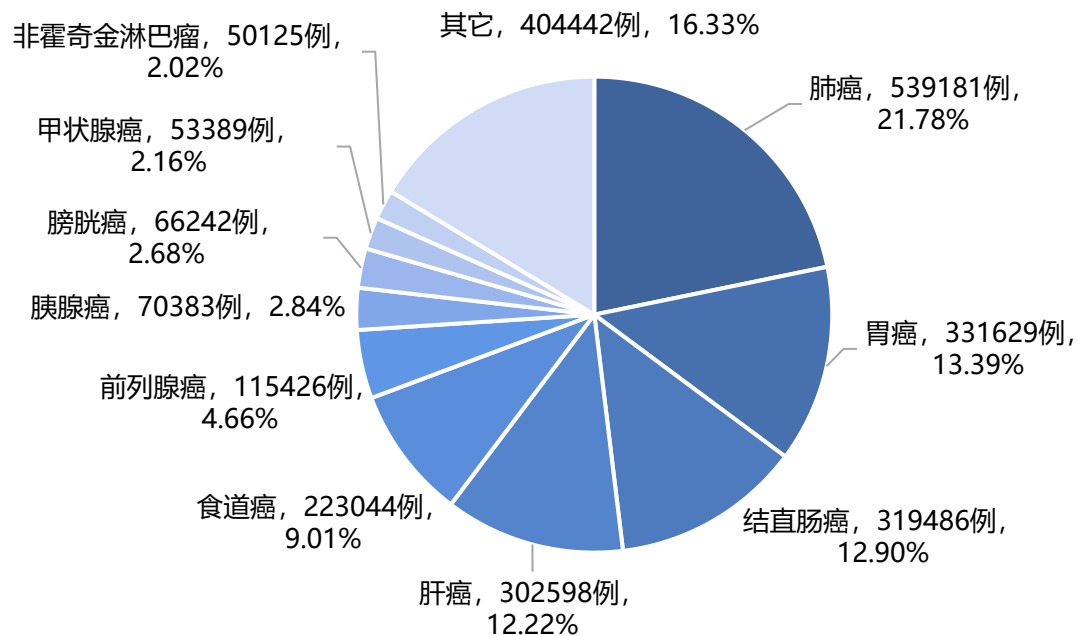


1.3.1 国内肺癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌发病率较高

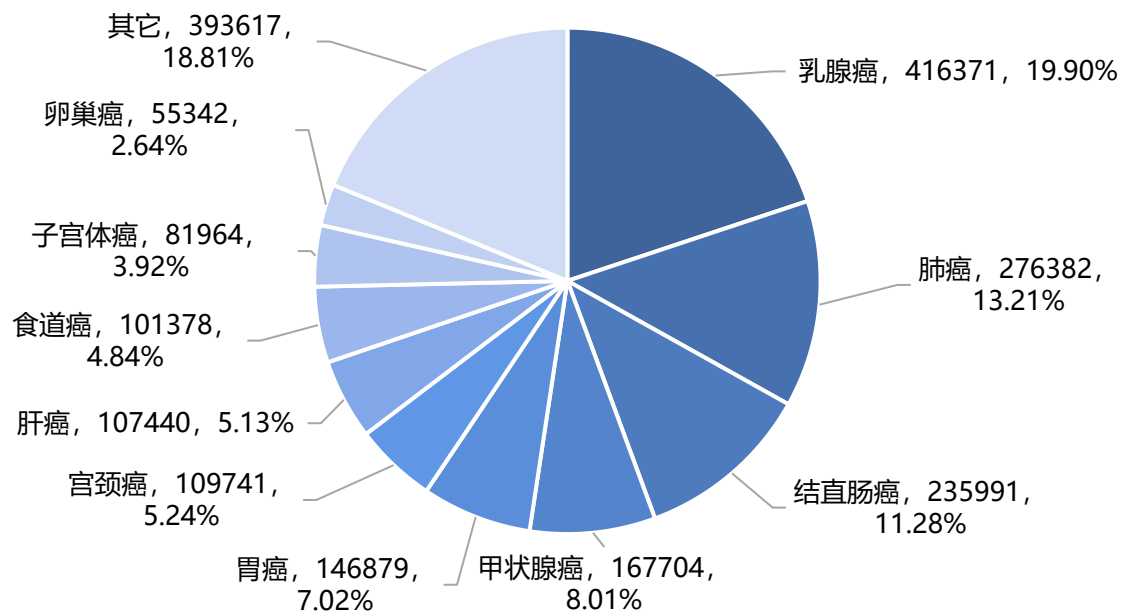


➤ 根据 IARC 数据，2020年，对于中国男性来说，发病率最高的五种癌症类型是肺癌、胃癌、结直肠癌，肝癌、食道癌；占比分别为：21.8%、13.4%、12.9%、12.2%和9%。中国女性发病率最高的五种癌症类型是乳腺癌、肺癌、结直肠癌、甲状腺癌和胃癌，占比分别为：19.9%、13.2%、11.3%、8%和7%。

图表4：2020年中国男性各癌症种类新发病例数（人）及占比（%）



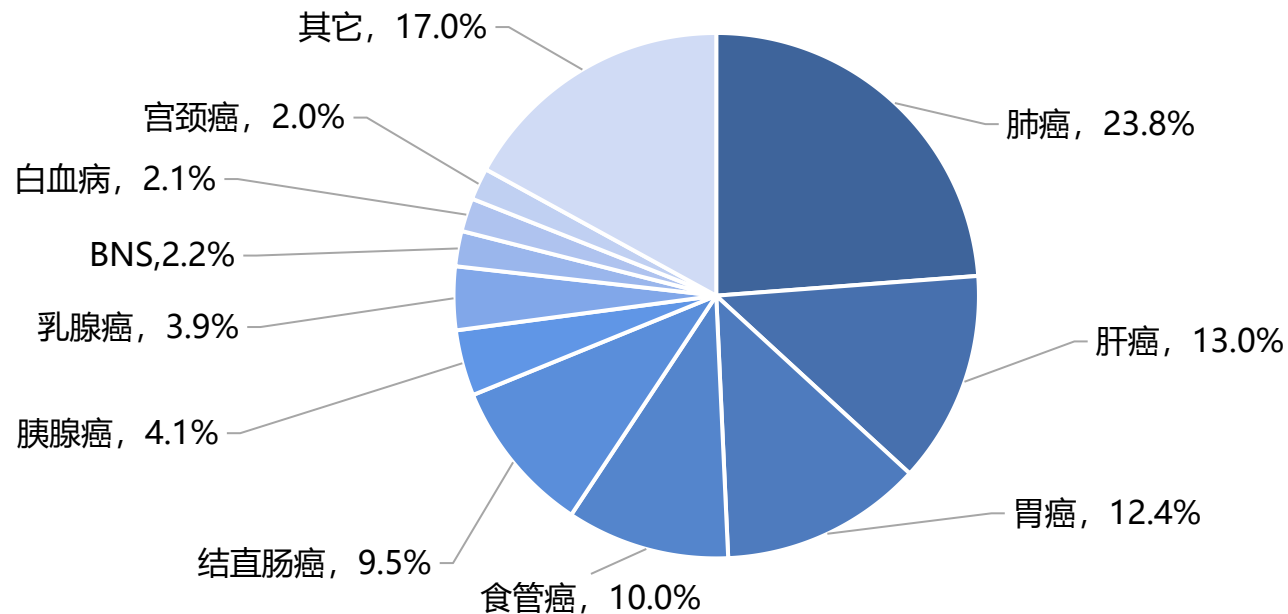
图表5：2020年中国女性各癌症种类新发病例数（人）及占比（%）



1.3.2 国内肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌死亡人数占比较高

- 根据IARC统计数据，2020年中国癌症死亡人数前十的癌症分别是：肺癌，肝癌，胃癌，食管癌，结直肠癌，胰腺癌，乳腺癌，神经系统癌症，白血病，宫颈癌，这十种癌症占癌症死亡总数的83%。

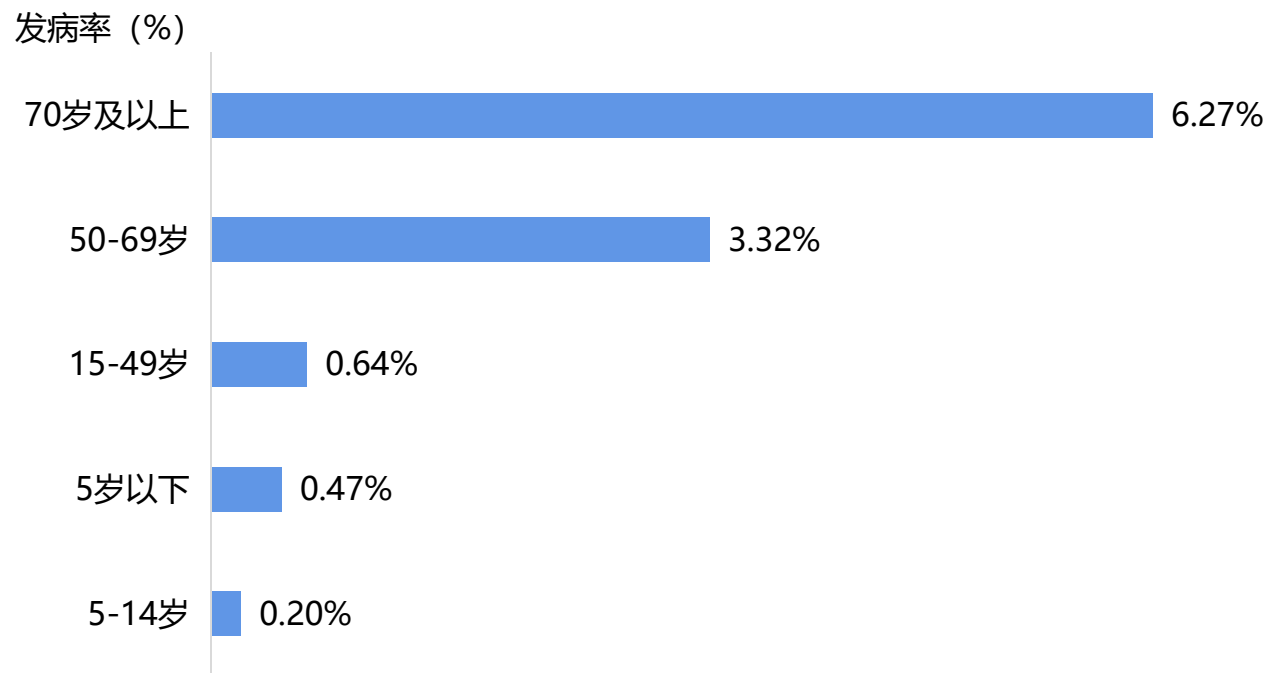
图表6：2020年中国癌症死亡例数前十的癌症类型（%）



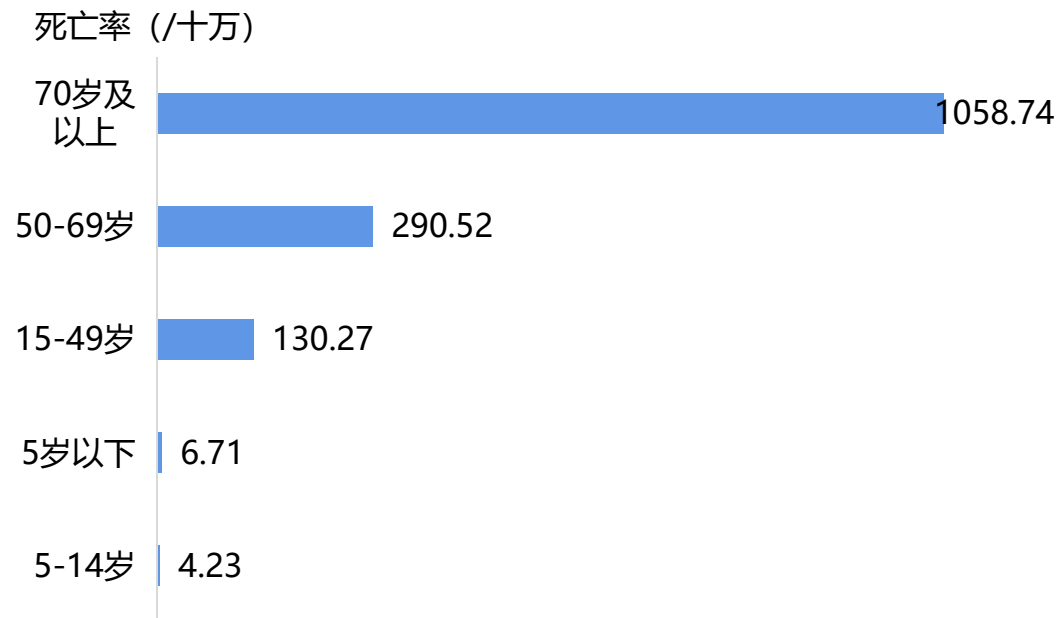
1.4.1 癌症发病率和死亡率与年龄呈现正相关趋势

- 因癌症的病因和随时间累计的基因突变等有关，**癌症的发病率和死亡率和年龄存在一定的正相关，年龄越大，患癌症的机率相对越高。**根据our world in data上的统计数据，全球70岁及以上的人群癌症发病率在所有年龄段人群中最高，为6.27%；其次是50-69岁人群，癌症发病率为3.32%；死亡率方面，全球70岁以上人群癌症死亡率最高，为1058.74/十万，其次是50-69岁人群，癌症死亡率为290.52/十万。

图表7：2019年全球癌症各年龄段发病率（%）



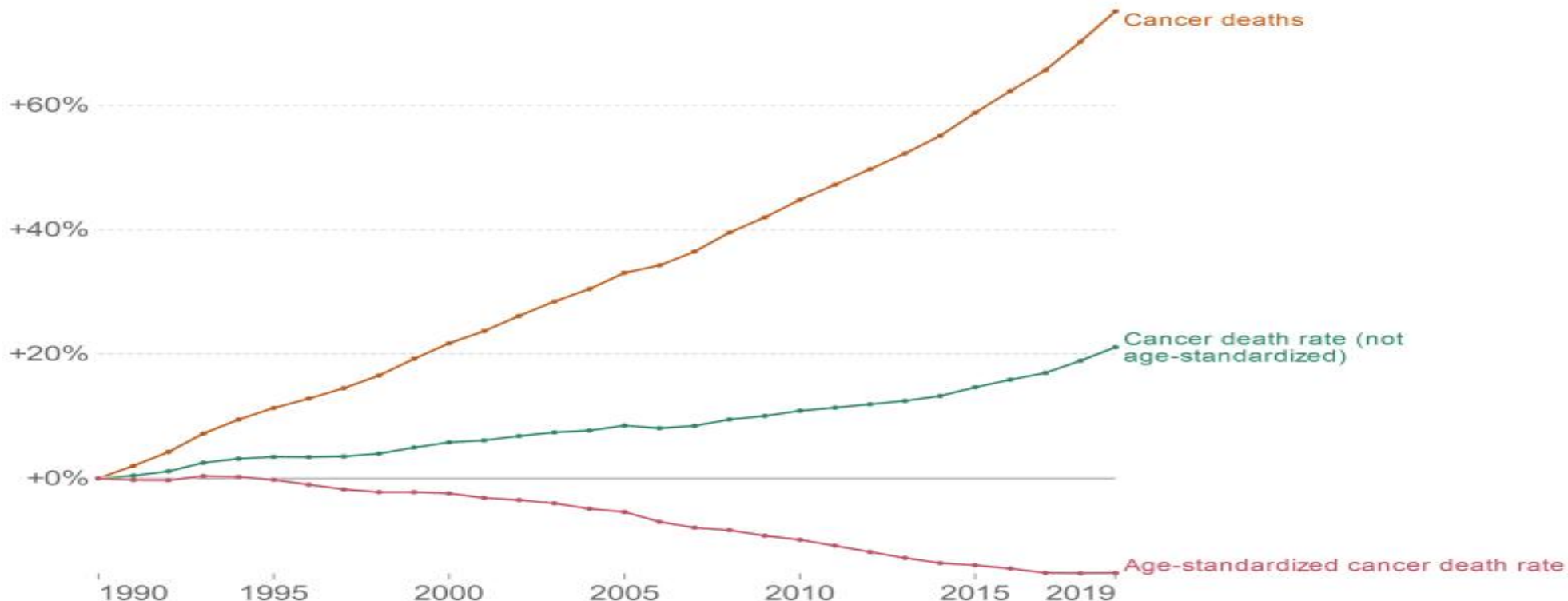
图表8：2019年全球癌症各年龄段死亡率



1.4.2 人口老龄化是全球癌症死亡人数的增多的一个重要因素

- 根据our world in data上1990年-2017年的全球癌症死亡人数纵向变化统计数据，1990年-2017年，全球因癌症死亡的人数增长了66%，从1990年的570万人增加到2017年的960万人。如果排除人口增长的影响，1990年-2017年，癌症的死亡率增长了17%。如果排除人口老龄化的影响，年龄标准化后的癌症死亡率在20年间呈现下降趋势。**以上数据结果说明，全球人口增多和人口老龄化是癌症死亡人数的增多的两个重要因素。**

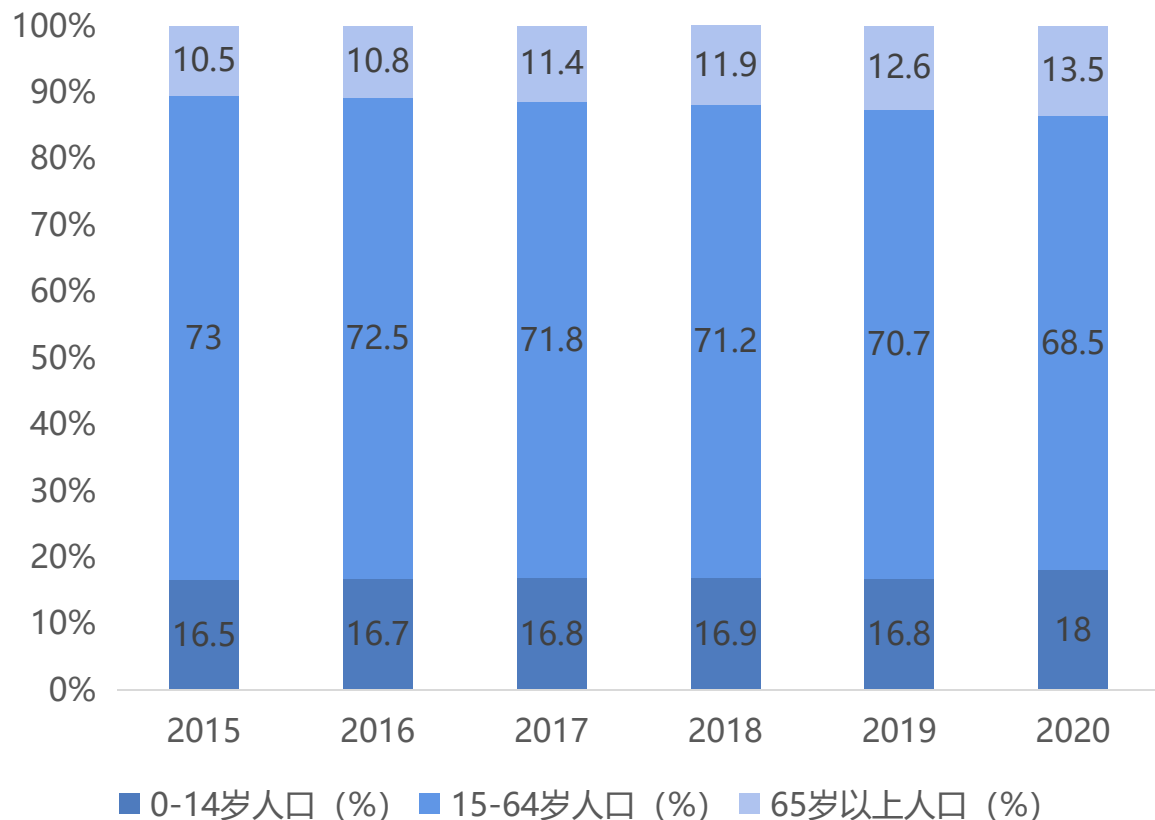
图表9：1990-2019全球癌症死亡人数变化（%）



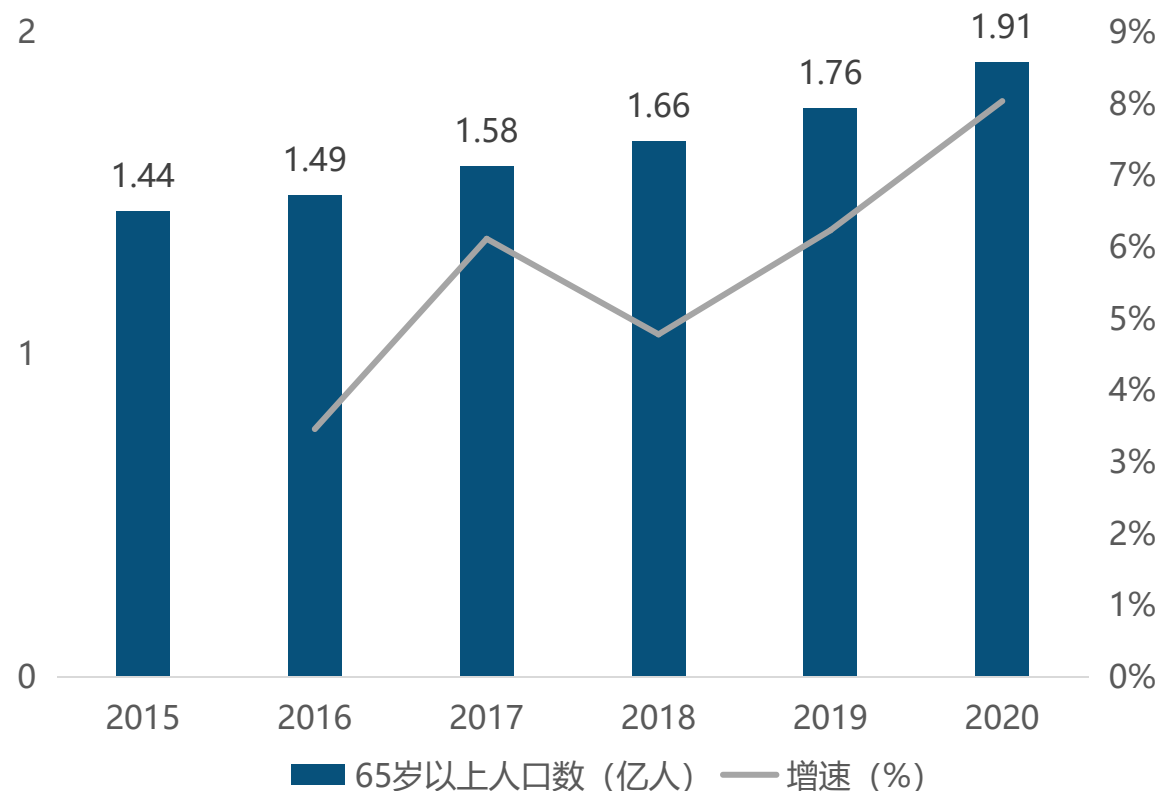
1.4.3 中国人口老龄化进程加速，预计癌症临床需求呈提升趋势

➤ 从2015-2020年，我国65岁以上人口数量逐年增加，从2015年的1.44亿人增加到2020年的1.91亿人，同比增速在近5年存在明显的上涨趋势，**说明中国人口老龄化已迈入高速发展阶段**。根据第七次全国人口普查数据，2020年，149个地级及以上市65岁及以上人口占比已经超过了14%，进入到深度老龄化。总的来看，2020年65岁人口占总人口之比为13.5%，较2015年的10.5%有明显攀升。预计到2040年，我国65岁及以上老年人口占总人口的比例将超过20%。**随着我国人口老龄化进程加速，我们推测，未来我国癌症临床需求或将呈现提升趋势。**

图表10：我国2015-2020年人口结构

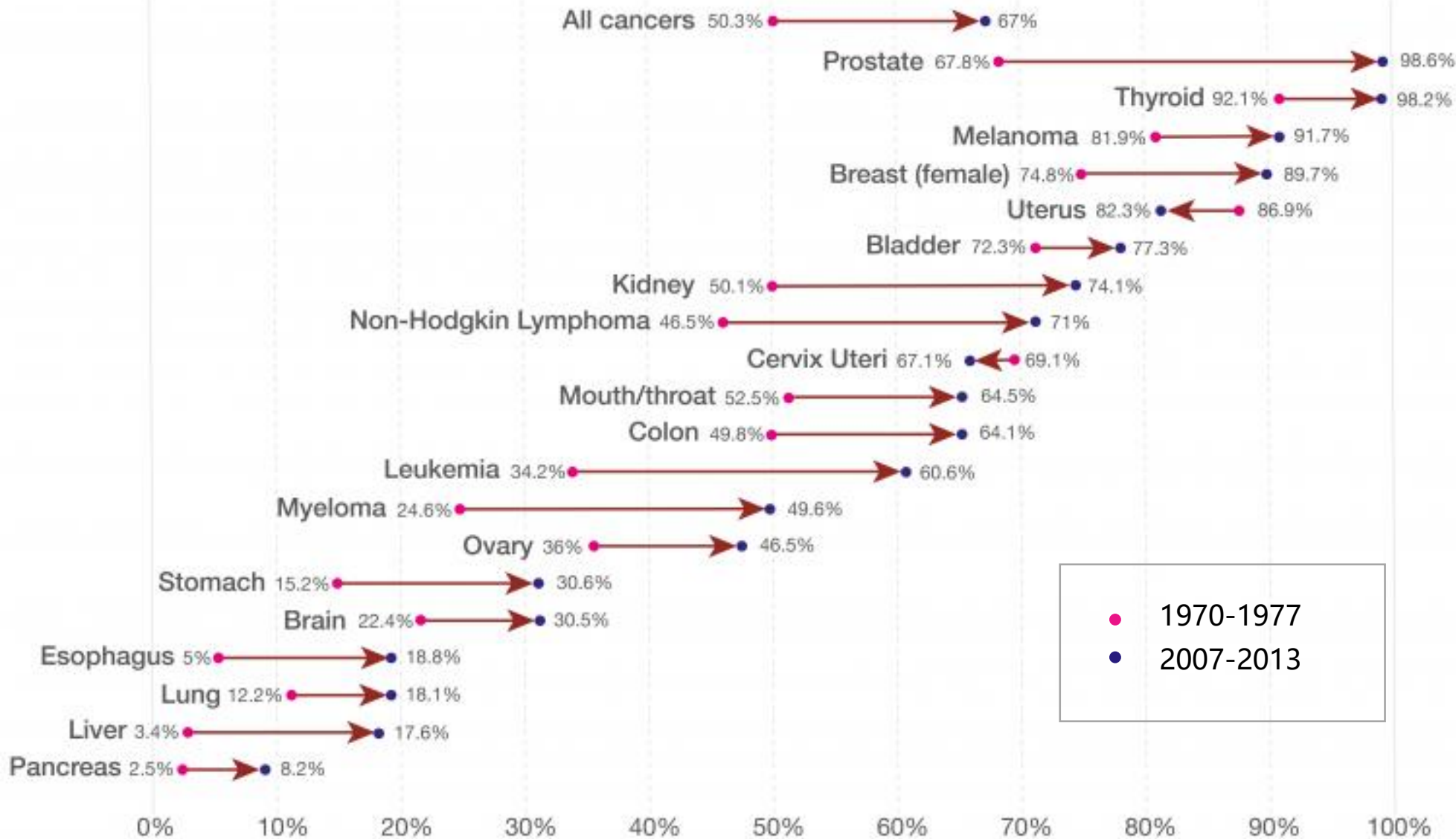


图表11：2015年-2020年我国65岁以上人口数量及增速



1.5 近年来抗肿瘤治疗取得较大进步，仍存在较多未满足临床需求

图表12: 美国1970-1977年间以及2007-2013年间各主要癌症种类的五年生存率 (%) 变化数据



- 根据Our World in Data 上的美国1970-1977年间以及2007-2013年间各主要癌症种类的五年生存率变化数据，近年来抗肿瘤治疗效果已经取得了较大的进步，延长了患者的寿命，所有癌症种类的平均五年生存率从50.3%延长到67%。
- 与此同时，一些癌症种类仍然存在较多的未被满足的临床需求。比如：胃癌、脑癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等，2007-2013年间的五年生存率不足50%。

● 1970-1977
● 2007-2013

目录

1

需求端：抗肿瘤领域存在较多未满足临床需求

2

供给端：抗肿瘤市场规模持续增长，新疗法不断涌现

3

方向一：肿瘤的靶向治疗药物梳理

4

方向二：肿瘤的免疫治疗药物梳理

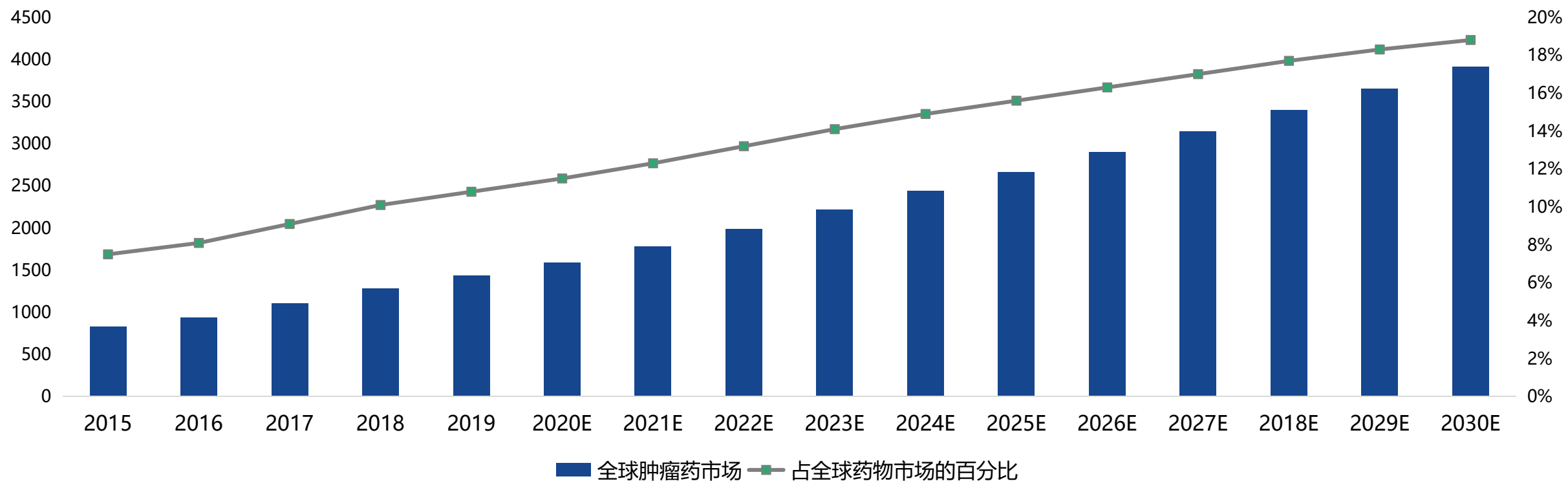
5

投资建议

2.1 全球抗肿瘤药市场稳步增长

- 近年来，全球抗肿瘤药物市场稳步增长。根据弗若斯特沙利文的数据，从 2015 年到 2019 年，全球抗肿瘤药物市场从 832 亿美元增长至 1435 亿美元，分别占全球药物市场的 7.5% 和 10.8%，复合年增长率达到 14.6%。市场稳步增长的驱动因素主要有以下几个方面：首先肿瘤患病人群不断扩大；其次，随着抗肿瘤药物研发管线的不断发展，针对以往医学不能覆盖的治疗领域，有了新的治疗方法，扩大了市场需求；再次，患者对创新疗法的支付能力也有所提升。
- 根据弗若斯特沙利文的预测，全球抗肿瘤药市场在 2024 年有望达到 2,444 亿美元，在 2019-2024 年期间的年复合增长率预期达 11.2%。未来到 2030 年，全球抗肿瘤药物市场将有望达到 3,913 亿美元，2024 年到 2030 年间的预期复合年增长率为 8.2%。

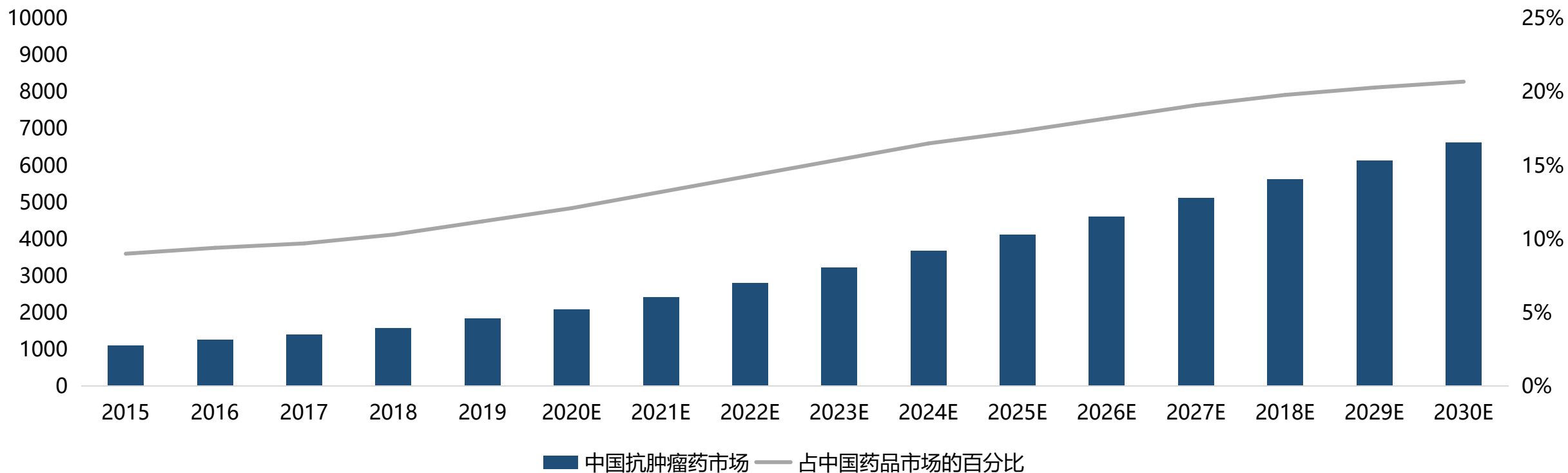
图表13：全球肿瘤药物市场规模（亿美元）



2.2 中国抗肿瘤药物市场稳步增长

- 近年来，中国抗肿瘤药物市场也一直呈现稳步增长趋势。根据弗若斯特沙利文的数据，从2015年到2019年，中国抗肿瘤药物市场规模从1102亿人民币增长至1827亿人民币，年复合增长率13.5%。与此同时，抗肿瘤药物市场在整体药品市场的占比也从9.0%提升至11.2%。
- 随着抗肿瘤创新药物陆续获批上市，预计中国抗肿瘤药物市场仍将保持持续增长的趋势。根据弗若斯特沙利文的预测，到2024年，中国抗肿瘤药物市场将达到3672亿人民币，年复合增长率为15.0%，其在整体医药市场中的占比将达到16.5%。预计到2030年，中国抗肿瘤药物市场将达到6,620亿人民币，2024到2030年期间年复合增长率达到10.3%。

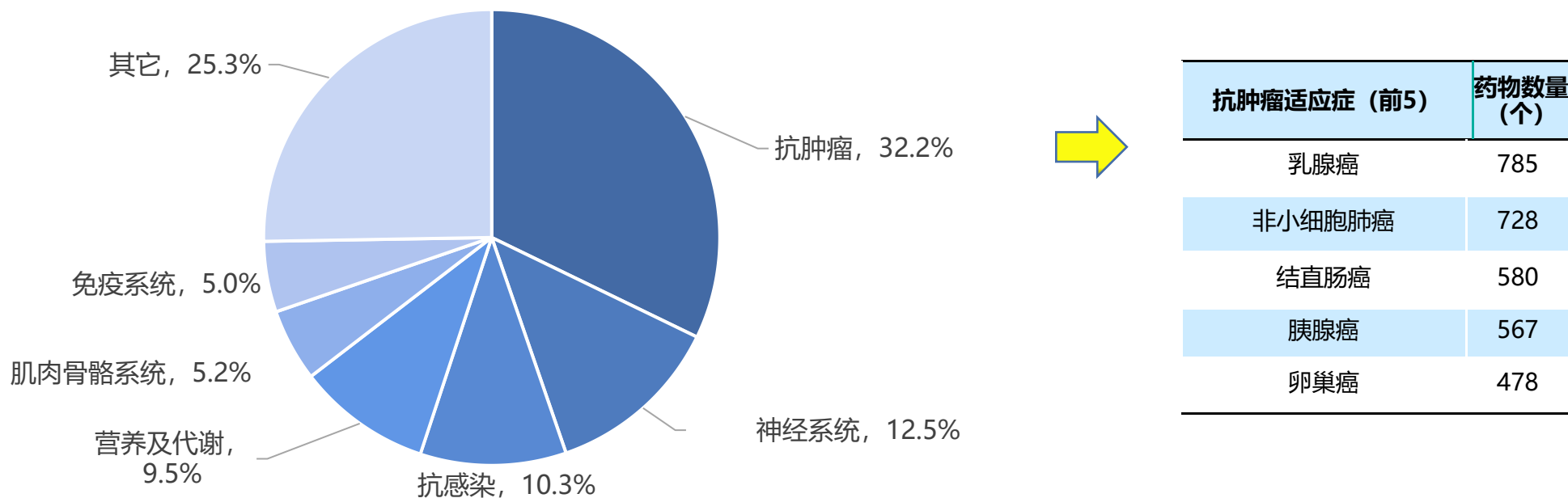
图表14：中国抗肿瘤药物市场规模（亿元）



2.3 抗肿瘤领域吸引全球药企竞相布局

- 此前我们在《创新药系列深度报告（一）：创新引领，乘风破浪》报告中提出，**抗肿瘤是目前全球药物研发管线中最受关注的一个适应症领域。**
- **截至2022年8月，全球共有7758种药物针对抗肿瘤这一适应症研发，占覆盖所有适应症的所有药物的32.2%**；其次是神经系统、抗感染、营养及代谢、肌肉骨骼系统以及免疫系统，分别有3020、2493、2291、1242、1208种药物；占比分别为：12.5%、10.3%、9.5%、5.2%及5.0%。
- 从细分适应症来看，**乳腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌是全球抗肿瘤管线最热门适应症领域。**

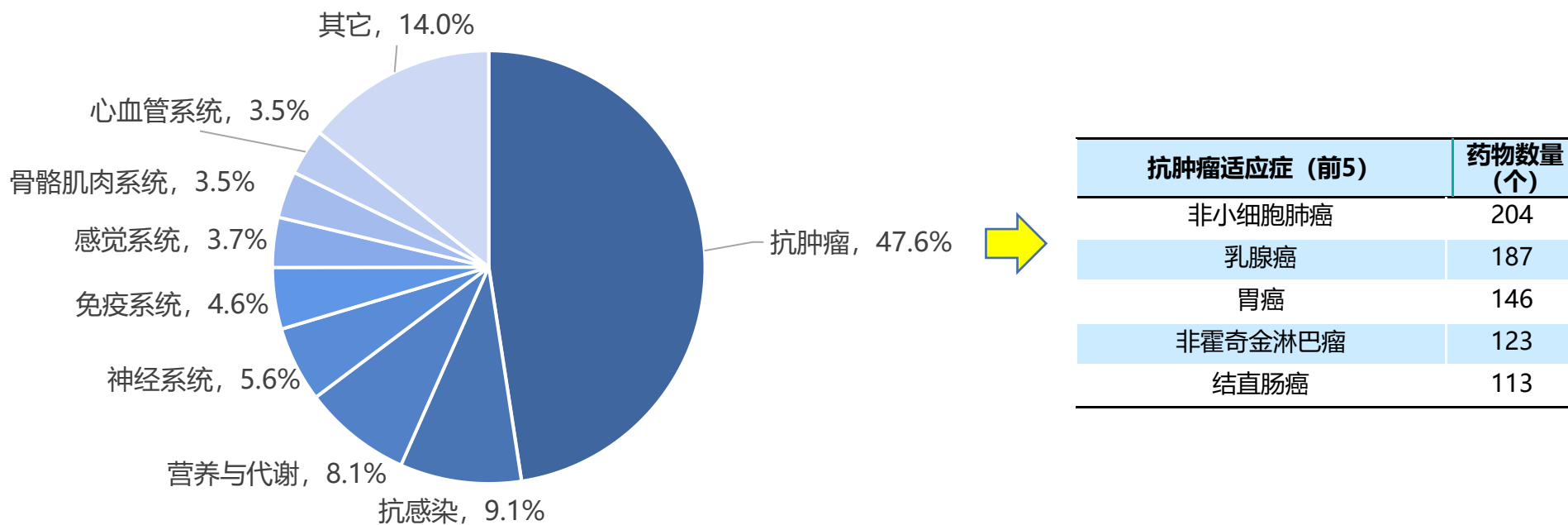
图表15：全球药物研发管线适应症分布（%）以及按肿瘤适应症类别统计的热门适应症



2.4 抗肿瘤领域在中国企业药物研发管线中占据最大的比重

- ▶ **抗肿瘤领域在中国企业药物研发管线中占据最大的比重**：截至2022年8月，共有2040种药物针对抗肿瘤这一适应症类别研发，占覆盖所有适应症的所有药物的47.6%；其次是抗感染、营养及代谢、神经系统、免疫系统，分别有389、347、342和197种药物；占比分别为：9.1%、8.1%、5.6%及4.6%。
- ▶ 在肿瘤这一适应症类别中，非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤和结直肠癌是中国企业研发药物最多的5个适应症。

图表16：中国企业药物研发管线适应症分布（%）以及按肿瘤适应症类别统计的热门适应症



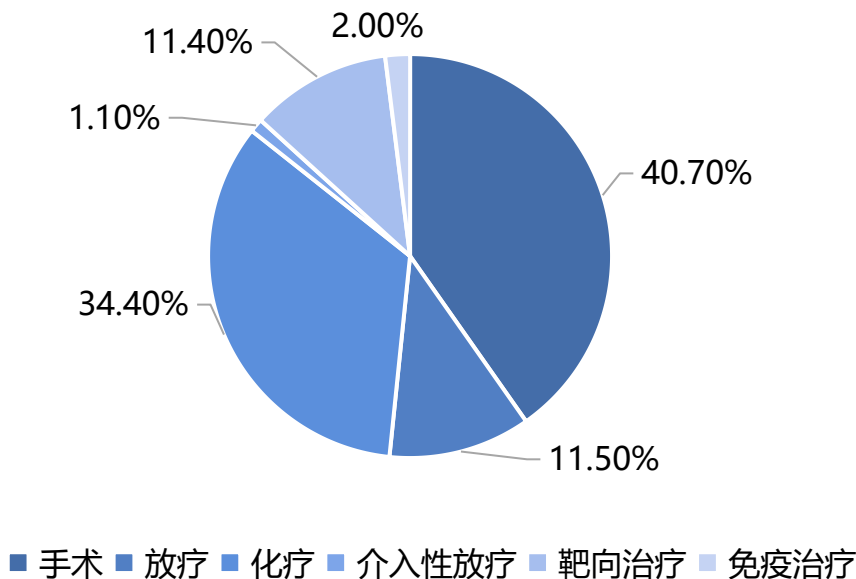
2.5 目前传统疗法仍占抗肿瘤市场主要部分，靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法具有较大的提升空间

- 在肿瘤的靶向治疗出现之前的很长时间内，人们对癌症缺乏有效的治疗手段。**放疗、化疗等传统方法虽然能够杀灭肿瘤细胞，但是由于对正常细胞也有较强的杀灭作用，毒副作用较大，限制了治疗的效果。**
- 随着对原癌基因突变以及肿瘤发生的信号通路的理解不断深入，人们找到了一些**在肿瘤发生、转移过程中起作用的关键蛋白分子，这些蛋白分子由于在肿瘤细胞中发生了基因突变而产生功能异常，从而促进了肿瘤的发生和发展。**这一认识促进了肿瘤靶向治疗的发展。人们可以**针对患者特定癌基因的突变针对相应的蛋白靶点设计药物，达到较为精准地抑制肿瘤细胞生长的目的。靶向治疗的产生提升了一部分患者的生存率。**
- 关于**利用自身免疫细胞杀死肿瘤细胞**这一设想在数十年之前就被提出，现在，**肿瘤的精准免疫治疗已经成为肿瘤治疗发展最快的领域。免疫检查点抑制剂、CAR-T细胞治疗、CAR-NK细胞治疗等新技术、新方法层出不穷。**
- 根据海吉亚招股书中介绍的2019年肿瘤治疗选择的的市场份额占比情况，**抗肿瘤市场以手术、化疗、放疗等传统疗法为主，其中，手术占据40.70%的市场份额，化疗紧随其后，占据34.40%的市场份额；放疗占据11.50%的市场份额。靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法具有较大的提升空间。**

图表17：肿瘤的疗法变迁



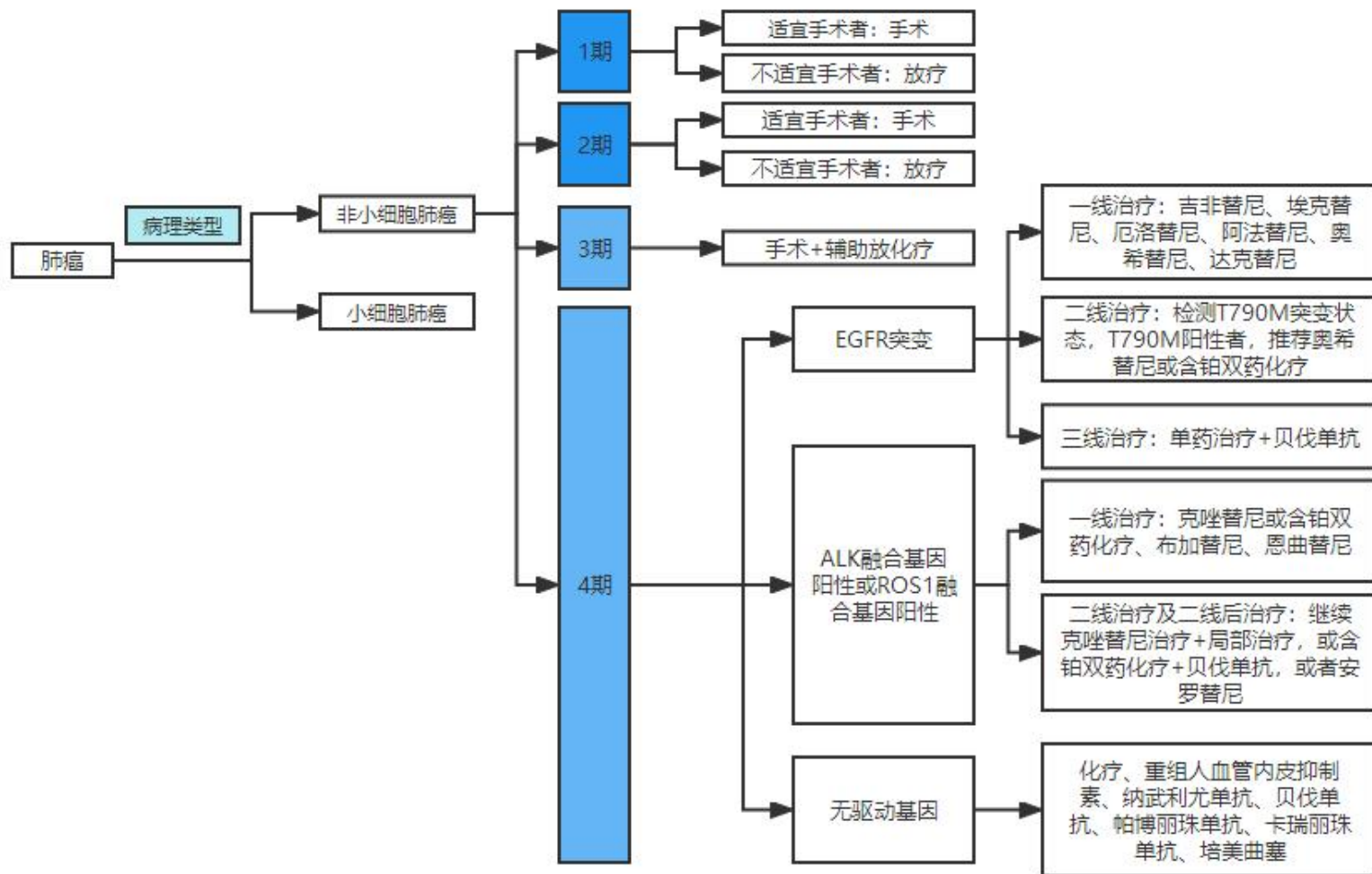
图表18：2019年肿瘤治疗选择的的市场份额 (%)



2.6 靶向抗肿瘤药物在晚期癌症治疗中的重要性日益凸显

- 我们以《中国临床肿瘤协会（CSCO）原发性肺癌诊疗指南（2020版）》中发布的肺癌治疗为例，阐述不同疗法选择在抗肿瘤治疗中的适用范围。**对肺癌进行治疗时，目前采用的标准疗法为基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗。**
- 在病理类型上明确是非小细胞肺癌之后，根据肿瘤的大小、肺癌在淋巴结转移的情况、肺癌在其他组织的转移情况等，将非小细胞肺癌分为 I、II、III、IV 期。
- 如上文所述，在过去较长一段时间里，对于晚期非小细胞肺癌患者，临床只能只用含铂类药物的化疗进行治疗。**化疗虽然一定程度上增加了患者总生存期（OS），但其最高也只能达到 20% 的反应率和 8-10 个月的中位生存期。**
- 随着肺癌系列致癌驱动基因的相继确定以及基于驱动基因对肺癌进行分子亚型的分型方法在临床实践中得到充分证实，各类分子靶向治疗药物诞生，实现对患者的个性化治疗，明显改善非小细胞肺癌患者的预后。**靶向抗肿瘤药物在晚期非小细胞肺癌治疗中起着越来越重要的作用。**

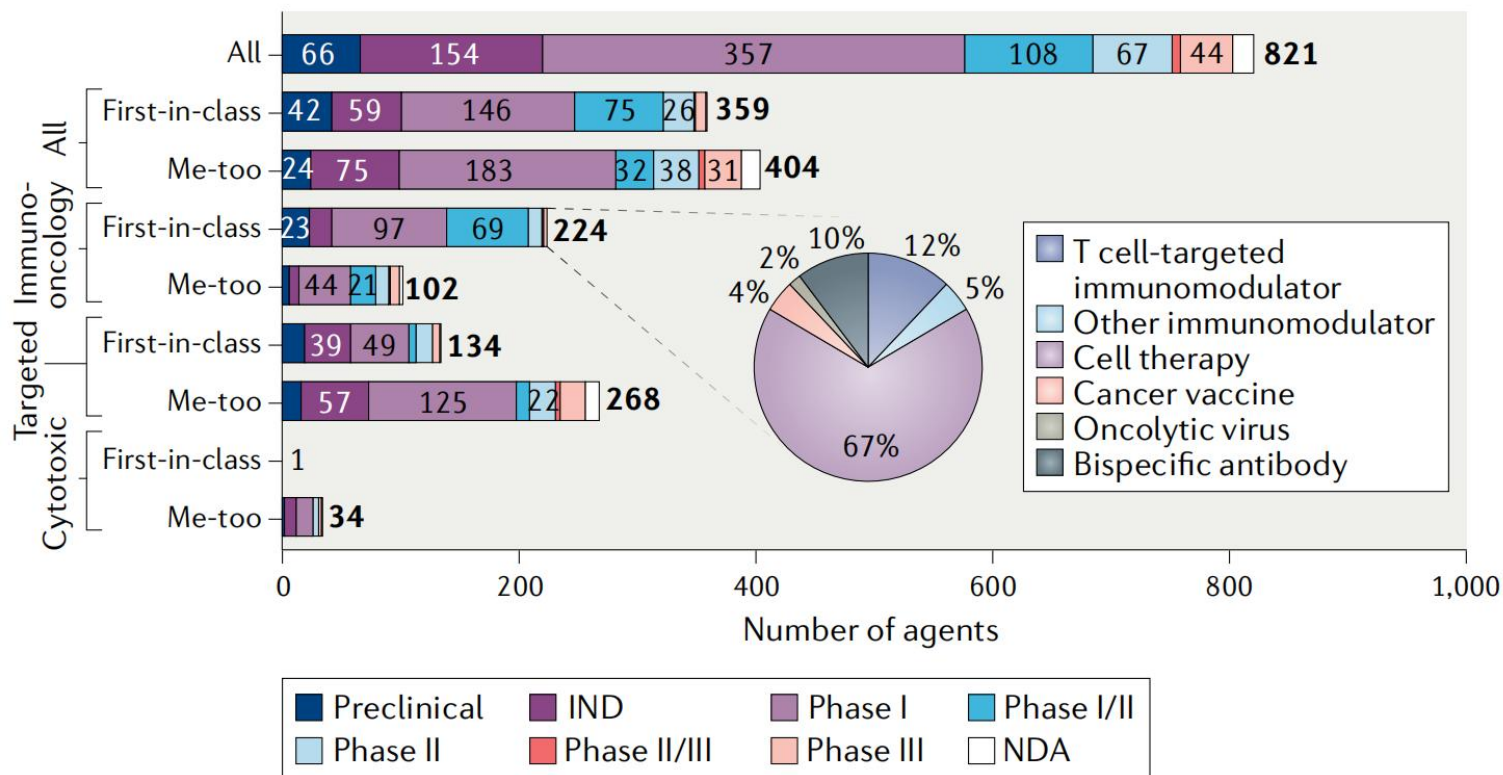
图表19：我国原发性肺癌诊疗方案



2.7 靶向治疗和免疫治疗是中国创新药企业抢占布局的制高点

➤ 从抗肿瘤创新药研发上来看，**靶向治疗和免疫治疗因针对未满足临床需求，成为中国创新药企业争相布局的制高点**。根据2021年发表在Nature Reviews Drug Discovery 上的文献，截至2020年1月，我国共有821种抗肿瘤药物，其中包含359个first-in-class药物。我国“First-in-class”的抗肿瘤药物以肿瘤免疫疗法居多，共有224个；而靶向治疗、化疗类的“First-in-class”药物分别有134个和1个。在免疫治疗中，又以CAR-T细胞治疗为代表的细胞治疗为最多，占67%；以免疫检查点抑制剂为代表的T细胞靶向免疫调节药物和双特异性抗体是其余两个创新力度较强的领域。

图表20：中国抗肿瘤药物研发现状



目录

1

需求端：抗肿瘤领域存在较多未满足临床需求

2

供给端：抗肿瘤市场规模持续增长，新疗法不断涌现

3

方向一：肿瘤的靶向治疗药物梳理

4

方向二：肿瘤的免疫治疗药物梳理

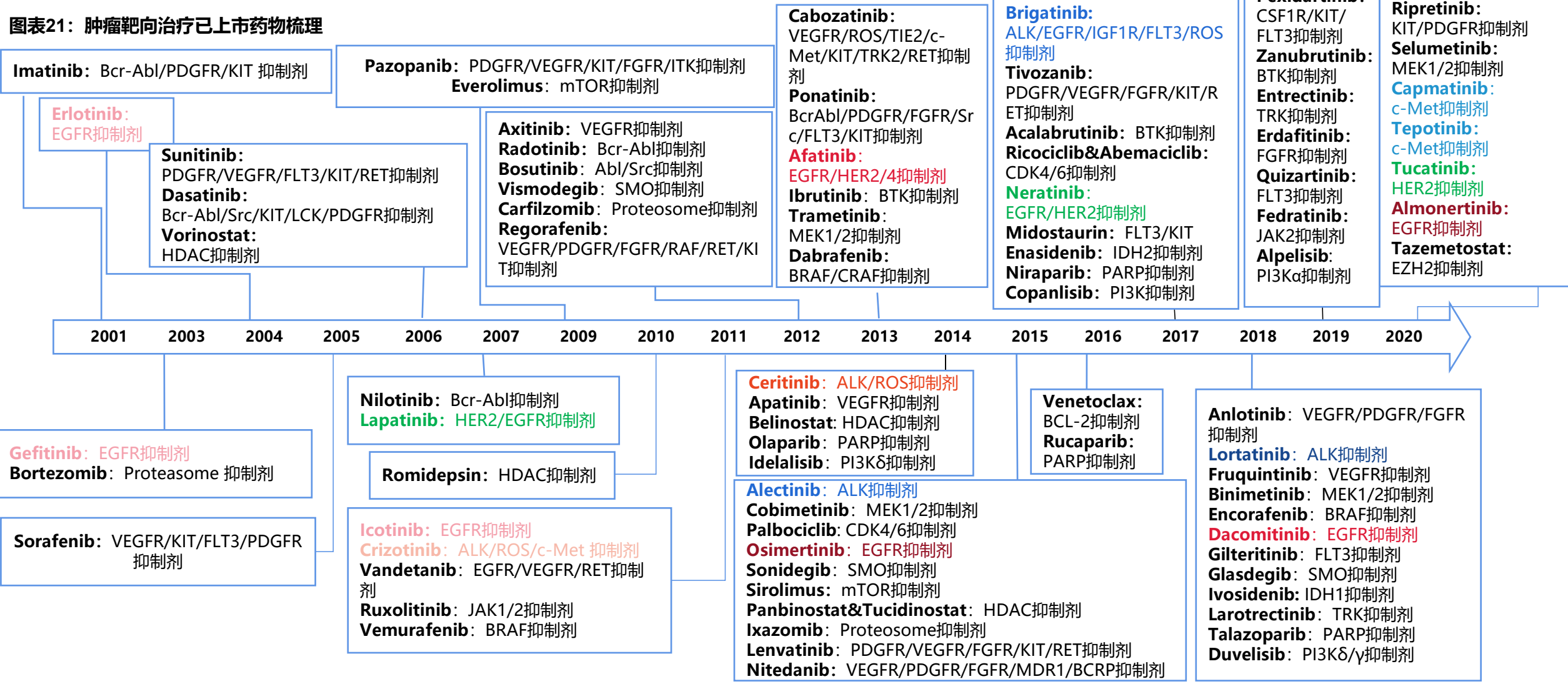
5

投资建议

3.1 肿瘤靶向治疗的历史发展脉络

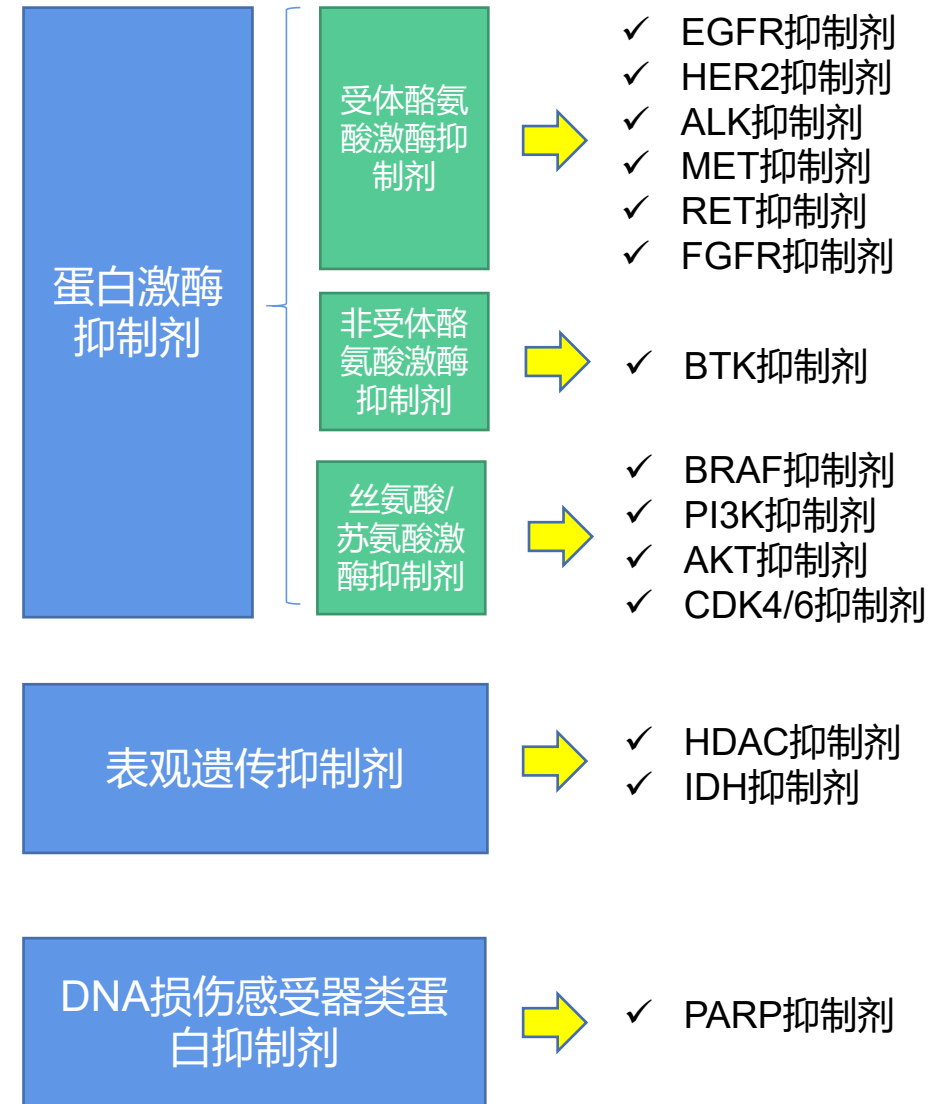
从2001年第一个靶向治疗药物上市至今，肿瘤靶向治疗已有21年的历史，针对不同靶点的药物相继面世。

图表21: 肿瘤靶向治疗已上市药物梳理



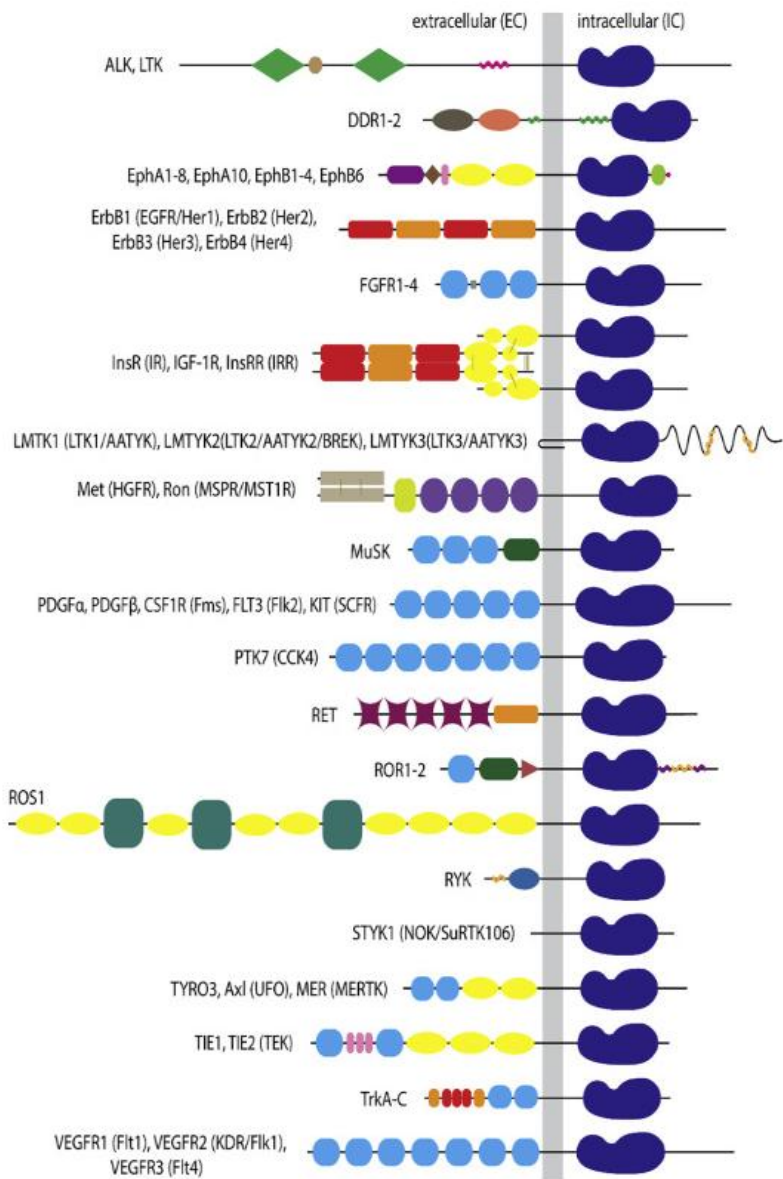
- 根据作用靶点的类型和机理，**目前已经上市的抗肿瘤靶向药物可分为蛋白激酶类抑制剂、表观遗传类抑制剂和DNA损伤感受器类蛋白抑制剂这几种类型。**
- 蛋白激酶是一类催化ATP中的磷酸基团使自身磷酸化，以发挥功能活性的酶，在细胞生长、增殖和分化中起重要的作用。激酶功能的失调与癌症、自身免疫病等具有极大的相关性，是目前研究最为广泛的肿瘤治疗靶点。**根据酶的在细胞中的位置和发生磷酸化的氨基酸种类，蛋白激酶类抑制剂可以分为：受体酪氨酸激酶抑制剂、非受体酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/色氨酸激酶抑制剂这几个类别。**
- 表观遗传学研究的是在不改变基因核苷酸序列的情况下基因表达的遗传变化，表观遗传过程受到各种化学修饰酶和识别蛋白的严格调控。**异常的表现遗传调控与肿瘤、免疫性疾病和许多罕见疾病等密切相关。目前，尽管许多表观遗传调控蛋白被视为潜在的治疗靶点，但已经上市的药物相对较少。**本文我们主要对HDAC、IDH这几个靶点的药物的在研情况进行介绍。
- DNA 作为细胞生命活动最重要的遗传物质，保持其分子结构的完整性和稳定性对于细胞的存活具有重要意义。相较于正常组织，过度增生、增生异常及肿瘤组织中DNA损伤显著增多，DDR (DNA damage response, DNA损伤应答) 对修复通路的激活和细胞存活至关重要，而DDR感受器蛋白是启动修复的关键，针对DNA损伤感受器类蛋白靶点的抑制剂可阻断癌细胞赖以生存的多种通路，进而抑制肿瘤发生。其中，**PARP是一种关键DNA损伤感受器蛋白。**

图表22：蛋白激酶在肿瘤发生中涉及的信号通路及治疗靶点

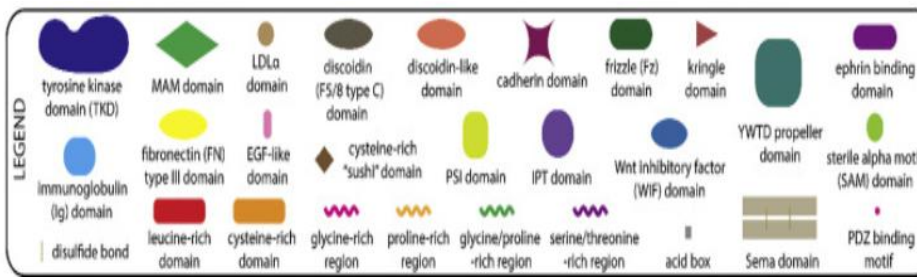


3.3 受体酪氨酸激酶是肿瘤靶向治疗药物的热门靶点

图表23: 蛋白激酶在肿瘤发生中涉及的信号通路及治疗靶点



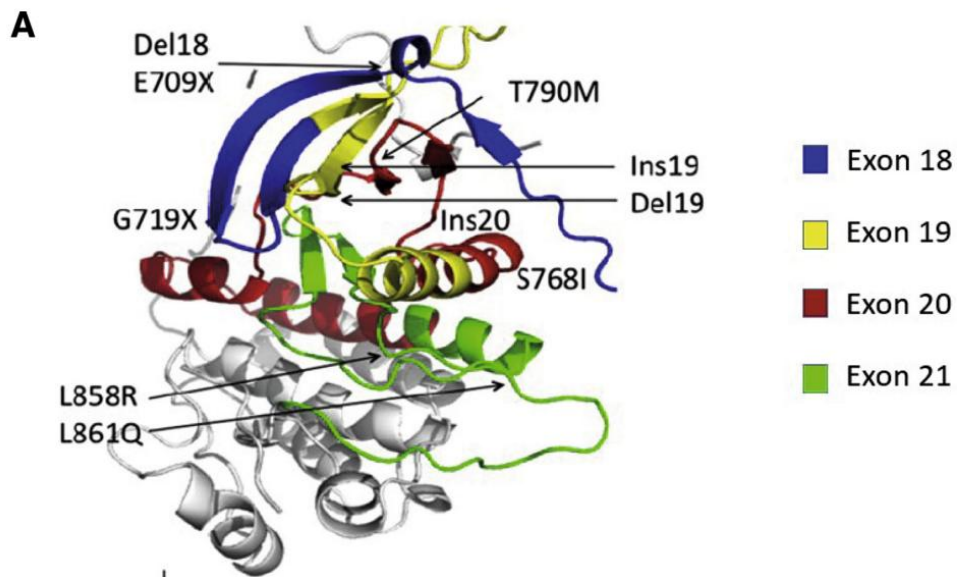
- 受体酪氨酸激酶 (RPTKs) 是酪氨酸激酶中较大的一个蛋白质家族, 为跨膜蛋白, 由三部分组成: 含有配体结合位点的细胞外结构域、单次跨膜的疏水 α 螺旋区以及含有酪氨酸蛋白激酶 (PTK) 活性的细胞内结构域。
- 受体酪氨酸激酶(RPTKs)是正常细胞过程的关键调节因子。受体酪氨酸激酶的胞外结构域与配体结合, 通过诱导自身二聚化等方式使自身活性位点上的酪氨酸残基发生磷酸化, 进而激活下游信号级联反应, 包括Ras/MAPK, PLC γ 1/PKC, PI3K/Akt和STAT途径等, 参与细胞增殖, 分化, 存活和迁移。
- 受体酪氨酸激酶 (RPTKs) 的基因突变导致的异常活性在许多类型的癌症的发展和恶化中起关键作用, 比如: (i) 由于突变或缺失 (包括替代剪接) 而导致的过度活化或抑制激活; (ii) 由于基因扩增引起的过表达; (iii) 染色体易位产生的致癌融合蛋白的产生。因此, 受体酪氨酸激酶成为肿瘤靶向治疗药物的一类热门靶点。
- 受体酪氨酸激酶 (RPTKs) 包含不同的蛋白质亚家族。同一亚家族中的RTK往往具有相似的细胞外结构域, 结合相似的配体; 并且, 在同一RTK亚家族中, 细胞内结构域中的磷酸化位点也往往是高度保守的。
- 目前, 在抗肿瘤领域关注比较多的受体酪氨酸激酶 (RPTKs) 包括: ErbB家族成员 (EGFR/HER2等)、ALK、FGFR、MET、RET、TRK等。



3.3.1 EGFR靶向治疗药物

- 表皮生长因子受体 (EGFR) 是酪氨酸蛋白激酶 ErbB 受体家族的成员, 该家族还包括 HER-2/neu、HER-3 和 HER-4。EGFR 家族成员的基因突变参与多种癌症的发生和发展, 特别是非小细胞肺癌 (NSCLC)、胶质母细胞瘤、结直肠癌 (CRC)、乳腺癌和卵巢肿瘤。与癌症相关的EGFR突变通常出现在第18-21外显子上, 其中, 在EGFR21外显子出现的**EGFR L858R 点突变和19外显子缺失突变在非小细胞肺癌患者中最为常见, 大约占85%-90%**。
- 目前抗EGFR药物主要包括小分子的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 和抗EGFR的单克隆抗体 (mAb)。EGFR TKI与ATP竞争结合 EGFR细胞内催化结构域; 而抗EGFR单克隆抗体与 EGFR的细胞外结构域结合, 从而阻断配体诱导的EGFR酪氨酸激酶活化。

图表24: EGFR突变情况



图表25: 非小细胞肺癌的EGFR突变占比情况

突变类别	突变	占比
EGFR激活突变	19 外显子缺失	~45%
	L858R	~40%
	G719X	~5%
	L861X	~1%
	S768I	~1%
TKI初级耐药	20外显子插入	~4%
	T790M	—
继发耐药突变	T790M	>50%
	T854A	—
	D761Y	—
	L747S	—
	G796S/R	—

3.3.1 EGFR靶向治疗药物—小分子TKI全球已上市药物情况

- **目前已经上市的EGFR TKI已有三代。第一代EGFR TKI 包括：**吉非替尼 (Gefitinib)、厄洛替尼 (Erlotinib)、埃克替尼(Icotinib)等，针对非小细胞肺癌中最常见的突变，即：**L858R以及19 外显子缺失**；**第二代EGFR TKI 包括：**阿法替尼(Afatinib)，达可替尼 (Dacomitinib) 等，通过**不可逆地**与 EGFR 结合，达到关闭癌细胞信号通路、抑制肿瘤生长的目的；**第三代EGFR TKI针对一代与二代 EGFR TKI 耐药患者的60%左右的T790M突变**，其中，奥希替尼作为全球第一个第三代 EGFR-TKI 于 2015 年 11 月 13 日获得 FDA 加速审批上市。阿美替尼和伏美替尼属于国产三代 EGFR TKI，均通过在奥希替尼骨架基础上进行结构修饰获得。

图表26：全球范围内已经上市的EGFR TKI情况

代际	突变	药物名称	公司	适应症
第一代	L858R / 19 外显子缺失	吉非替尼 (Gefitinib)	AstraZeneca	非小细胞肺癌
		厄洛替尼 (Erlotinib)	Astellas Pharma	非小细胞肺癌
		埃克替尼 (Icotinib)	贝达药业	非小细胞肺癌
第二代	L858R / 19 外显子缺失	阿法替尼 (Afatinib)	Boehringer Ingelheim	非小细胞肺癌
		达可替尼 (Dacomitinib)	Pfizer	非小细胞肺癌
第三代	T790M	奥希替尼 (Osimertinib)	AstraZeneca	非小细胞肺癌
		伏美替尼 (furmonertinib)	艾力斯	非小细胞肺癌
		阿美替尼 (aumolertinib)	豪森药业	非小细胞肺癌

3.3.1 EGFR靶向治疗药物—小分子TKI国内企业在研情况

- EGFR TKI 一直是我国各大药企关注的热门领域，呈现出全面布局、竞争较为激烈的状态。目前，国内企业活跃的研发管线以三代 EGFR TKI 为主流。此外，第三代药物的耐药机制一直都备受关注，目前，可能克服三代 TKI 耐药后突变的四代EGFR TKI 正在早期研发中。另外，中国目前还有超过 10 款除了靶向 EGFR 外的多靶点激酶抑制剂也处在不同阶段的临床研发中。

图表27：国内企业EGFR TKI在研情况

靶点	药物名称	公司	适应症	代际	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
EGFR	aumolertinib	江苏豪森药业	非小细胞肺癌	第三代			美国			中国
	furmonertinib	艾力斯	非小细胞肺癌	第三代						中国
	befortinib mesylate	贝达药业、益方生物	非小细胞肺癌	第三代						
	rezetinib mesylate	石药集团	非小细胞肺癌	—						
	ASK-120067	奥赛康	非小细胞肺癌	—						
	FHND-9041	正大丰海	非小细胞肺癌	第三代						
	Hemay-022	合美医药	乳腺癌	不可逆						
	olafertinib	润新生物	非小细胞肺癌	第三代						

3.3.1 EGFR靶向治疗药物—小分子TKI国内企业在研情况

图表27: 国内企业EGFR TKI在研情况 (续)

靶点	药物名称	公司	适应症	代际	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
EGFR	oritinib	圣和药业	非小细胞肺癌	——						
	zorifertinib	晨泰医药	非小细胞肺癌	第一代						
	epitinib	和黄医药	脑癌	——						
			乳腺癌	——						
			非小细胞肺癌	——						
			实体瘤	——						
	sunvozertinib	迪哲医药	非小细胞肺癌	——						
	TY-9591	同源康医药	非小细胞肺癌	第三代						
			实体瘤							
	XZP-5809	四环医药	非小细胞肺癌	第三代						
			实体瘤							
	doxitinib	真实生物科技	非小细胞肺癌	第三代						
	theliatinib	和黄医药	食道癌	——						
	YK-029A	海南越康生物	非小细胞肺癌	——						
	YZJ-0318	扬子江药业	非小细胞肺癌	——						
QLH-11811	齐鲁药业	非小细胞肺癌	第四代							
WJ-13404	君实生物	非小细胞肺癌、实体瘤	第四代							

3.3.1 EGFR靶向治疗药物—抗EGFR单抗研发进展

- **全球范围内批准上市的EGFR单抗共4款：**西妥昔单抗、帕尼单抗、耐昔妥珠单抗和尼妥珠单抗，目前在国内外上市的抗EGFR单抗是西妥昔单抗和尼妥珠单抗。
- 此外，2021年5月，FDA批准强生的EGFR/cMET双抗Amivantamab获FDA批准上市，用于治疗EGFR外显子20插入突变的非小细胞肺癌。目前在中国进行III期临床试验。

图表28：已经上市的EGFR单抗情况

商品名	靶点	公司	国内上市时间	适应症
西妥昔单抗	EGFR	Lilly	2006	结直肠癌
帕尼单抗	EGFR	Amgen	—	结直肠癌
耐昔妥珠单抗	EGFR	Lilly	—	非小细胞肺癌
尼妥珠单抗	EGFR	北京东方百泰	2008	头颈癌、鼻咽癌
Rybrevant	EGFR×c-Met	强生	—	非小细胞肺癌

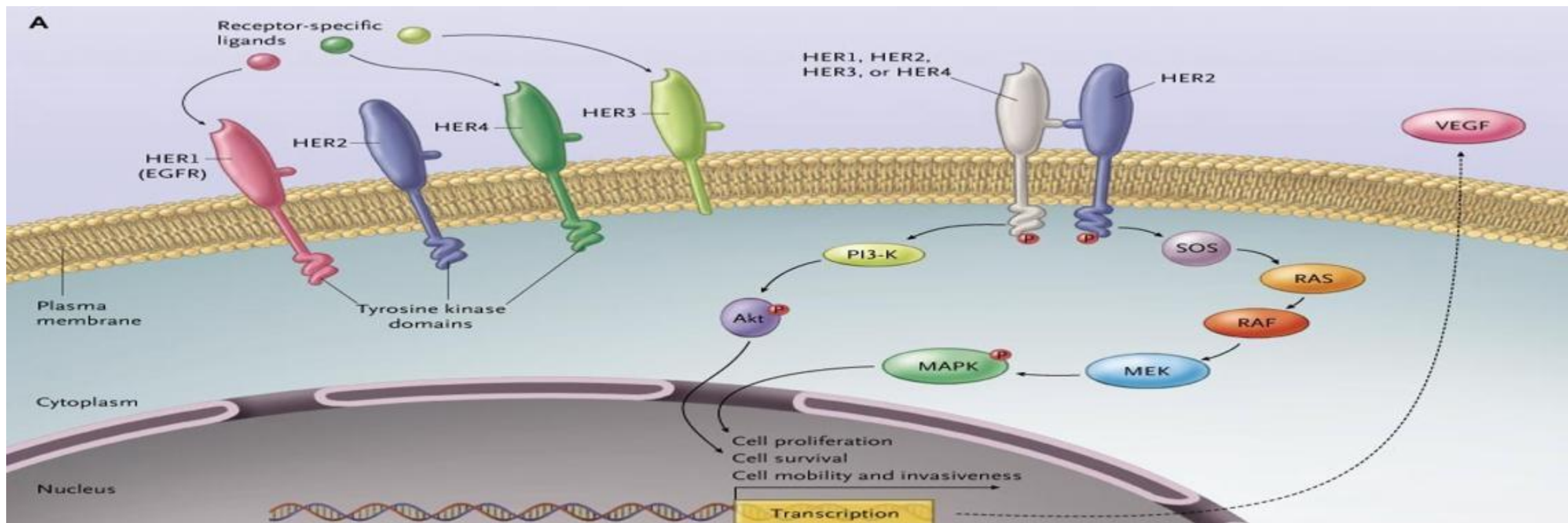
图表29：国内研发进度靠前的抗EGFR抗体药物

靶点	药物名称	公司	备注	适应症	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
EGFR	A-140	科伦药业	西妥昔单抗生物类似物	结直肠癌						
	HLX-07	复星医药	西妥昔单抗生物类似物	实体瘤						
	CMAB 009	张江生物	西妥昔单抗生物类似物	结直肠癌						
	HS-627	海正药业	EGFR单抗	乳腺癌						
	QL-1203	齐鲁药业	EGFR单抗	结直肠癌						
	SI-B001	百利天恒	EGFR×HER3双抗	非小细胞肺癌						
	amivantamab	强生	EGFR×c-Met双抗	非小细胞肺癌						

3.3.2 HER2靶向治疗药物—乳腺癌、胃癌等领域有潜力的热门治疗靶点

➤ 同EGFR类似，HER-2也是酪氨酸激酶受体 ERBB 家族的成员之一。HER-2 蛋白主要通过与其家族中其他成员，包括EGFR、HER-3 和 HER-4形成异二聚体而与各自的配体结合。当HER-2 与配体结合后，通常通过受体二聚化及胞质内酪氨酸激酶区的自身磷酸化，激活酪氨酸激酶的活性，从而激活下游信号通路，包括：RAS/RAF/MAPK 途径、PI3K/AKT 途径、信号转导及转录激活（STAT）途径等。在乳腺癌、胃癌等肿瘤中，常常会发现HER-2 的过表达，因此HER2成为一个有潜力的治疗靶点。

图表30: HER2及ERBB家族其它成员的作用机制



3.3.2 HER2 靶向治疗药物—国内市场HER2 TKI研发进展

➢ 针对HER-2这一靶点的药物主要有小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）、大分子的单克隆抗以及抗体药物偶联物（ADC）等。

图表31：国内市场主要的HER2 TKI在研情况

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
HER2	afatinib	Boehringer Ingelheim	非小细胞肺癌	EGFR-HER2双靶点TKI						
	dacomitinib	Pfizer	非小细胞肺癌	EGFR-HER2-HER4TKI						
	lapatinib	Novartis	乳腺癌	EGFR-HER2双靶点TKI						
	mobocertinib	Takeda	非小细胞肺癌	EGFR-HER2双靶点TKI						
	pyrotinib	恒瑞医药	乳腺癌、胃癌	EGFR-HER2-HER4TKI						
			非小细胞肺癌							
			胆管癌							
	larotinib,	东阳光药	食管癌	EGFR-HER2-HER4TKI						
	maiHuatinib	华东医药	非小细胞肺癌	EGFR-HER2双靶点TKI						
	epertinib	亿腾景昂	乳腺癌	EGFR-HER2双靶点TKI						
	tucatinib	Pfizer	乳腺癌	HER2 TKI						
	DZD-1516	迪哲医药	乳腺癌	HER2 TKI						
	ZN-A-1041	赞荣医药	乳腺癌	HER2 TKI						
	EAGLE-Her2	复星医药	肿瘤	HER2 TKI						
GQ-1005	启德医药科技	乳腺癌、胃癌	HER2 TKI							

3.3.2 HER2 靶向治疗药物—国内市场抗HER2单抗药物研发进展

图表32：国内市场主要HER2单抗药物在研情况

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
HER2	inetetamab	三生制药	乳腺癌	HER2单抗						
			胃癌							
	pertuzumab	Roche	乳腺癌	HER2单抗						
	trastuzumab	Roche	胃癌	HER2单抗						
			食道癌							
			乳腺癌							
	trastuzumab, Henlius	复星医药	胃癌	HER2单抗						
			乳腺癌							
	margetuximab	再鼎医药	乳腺癌	HER2单抗						
			胃癌							
		MacroGenics	胃癌							
	zanidatamab	百济神州	胃癌	HER2双抗						
			食道癌							
	KN-026	石药集团	胃癌	HER2双抗						
胃食管交界癌										
康宁杰瑞		胃癌								
		胃食管交界癌								

3.3.2 HER2 靶向治疗药物—国内市场抗HER2单抗药物研发进展

图表32：国内市场主要HER2单抗药物在研情况（续）

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
HER2	coprelotamab	嘉和生物	乳腺癌	HER2单抗						
	pertuzumab + trastuzumab, Roche	Roche	乳腺癌	HER2单抗						
	pertuzumab, Henlius Biopharmaceuticals	复星医药	乳腺癌	HER2单抗						
	QL-1209	齐鲁药业	乳腺癌	HER2单抗						
	trastuzumab, Anhui Anke Biotechnology	安科生物	乳腺癌	HER2单抗						
	trastuzumab, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical	中国生物制药	乳腺癌	HER2单抗						
	trastuzumab, Qilu Pharmaceutical	齐鲁药业	乳腺癌	HER2单抗						
	trastuzumab, Zhejiang Hisun Pharmaceutical	海正药业	乳腺癌	HER2单抗						

3.3.3 ALK靶向治疗药物—小分子TKI研发已进展到第四代

- **间变性淋巴瘤受体酪氨酸激酶(anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, ALK)** 基因位于2号染色体的短臂上，也是受体酪氨酸激酶家族的一员，**与其它受体酪氨酸激酶 (RTKs) 共享信号传导途径。ALK基因融合与数十种肿瘤的发生、发展密切相关。** ALK基因融合编码产生嵌合蛋白，使ALK的胞内酪氨酸激酶结构域异常表达，从而通过自身磷酸化活化下游 RAS/MAPK、PI3K/AKT 和 JAK/STAT3 等通路，引起细胞向恶性转化。在非小细胞肺癌领域 (NSCLC)，ALK基因除了可以与EML4基因发生融合之外，还可以与包括TFG、KIF5B、KLC1、DCTNI、SQSTM1、BIRC6、HIP1、TPR及PTPN3等在内的基因形成融合基因。ALK融合基因突变发生率比较低，常见于年轻、不吸烟/轻度吸烟、其他致癌基因驱动突变缺乏的肺腺癌。**第一、二、三代 ALK TKI 的应用极大地延长了 ALK 融合晚期 NSCLC 患者的总生存期，因此ALK融合基因突变有被称之为“钻石突变”。**
- **目前，国内上市的ALK抑制剂有三代，其中，贝达药业的第三代ALK抑制剂恩莎替尼是首个获批上市的国产ALK抑制剂；2022年4月，第三代ALK TKI洛拉替尼 (Lorlatinib) 在国内上市。目前，第四代的 ALK TKI (TPX-0131等) 也处于研究开发阶段。**

图表33: 国内已上市的ALK抑制剂

代际	药物名称	公司	适应症
第一代	克唑替尼 (Crizotinib)	Pfizer	非小细胞肺癌
第二代	色瑞替尼(Ceritinib)	Novartis	非小细胞肺癌
	阿来替尼 (Alectinib)	Roche	非小细胞肺癌
	恩莎替尼 (Ensartinib)	贝达药业	非小细胞肺癌
第三代	洛拉替尼 (Lorlatinib)	Pfizer	非小细胞肺癌

3.3.3 ALK靶向治疗药物—国内市场ALK TKI研发进展

图表34：国内市场主要ALK-TKI在研情况

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
ALK	brigatinib	Takeda	非小细胞肺癌	ALK、EGFR、ROS1 TKI抑制剂						
	entrectinib	Roche	NTRK基因融合	ALK、ROS、TRK抑制剂						
			非小细胞肺癌							
			ALK基因融合							
			ROS1基因融合							
	TQ-B3101	中国生物制药	非小细胞肺癌	ALK/ROS1/MET抑制剂						
			间变性大细胞淋巴瘤							
	TQ-B3139	中国生物制药、首药控股	非小细胞肺癌	ALK/MET抑制剂						
	conteltinib	首药控股	非小细胞肺癌	ALK/FAK/Pyk2/GF-1R抑制剂						
	胰腺癌									
	furetinib	复星医药	非小细胞肺癌	第二代ALK/ROS1抑制剂						
	repotrectinib	BMS、再鼎医药	非小细胞肺癌	ALK/ROS1/TRK/SRC抑制剂						
			脑癌							
非霍奇金淋巴瘤										
间变性大细胞淋巴瘤										
lorlatinib	Pfizer	非小细胞肺癌	ALK/ROS1抑制剂							
	基石药业									
WX-0593	齐鲁药业	非小细胞肺癌	ALK抑制剂							

3.3.4 MET靶向治疗药物—目前已有小分子TKI和单克隆抗体获批上市

➢ **c-Met**全称cellular-mesenchymal epithelial transition factor (细胞间质上皮转换因子)，其编码合成的蛋白c-MET是一种受体酪氨酸激酶，可以与肝细胞生长因子(HGF)结合。

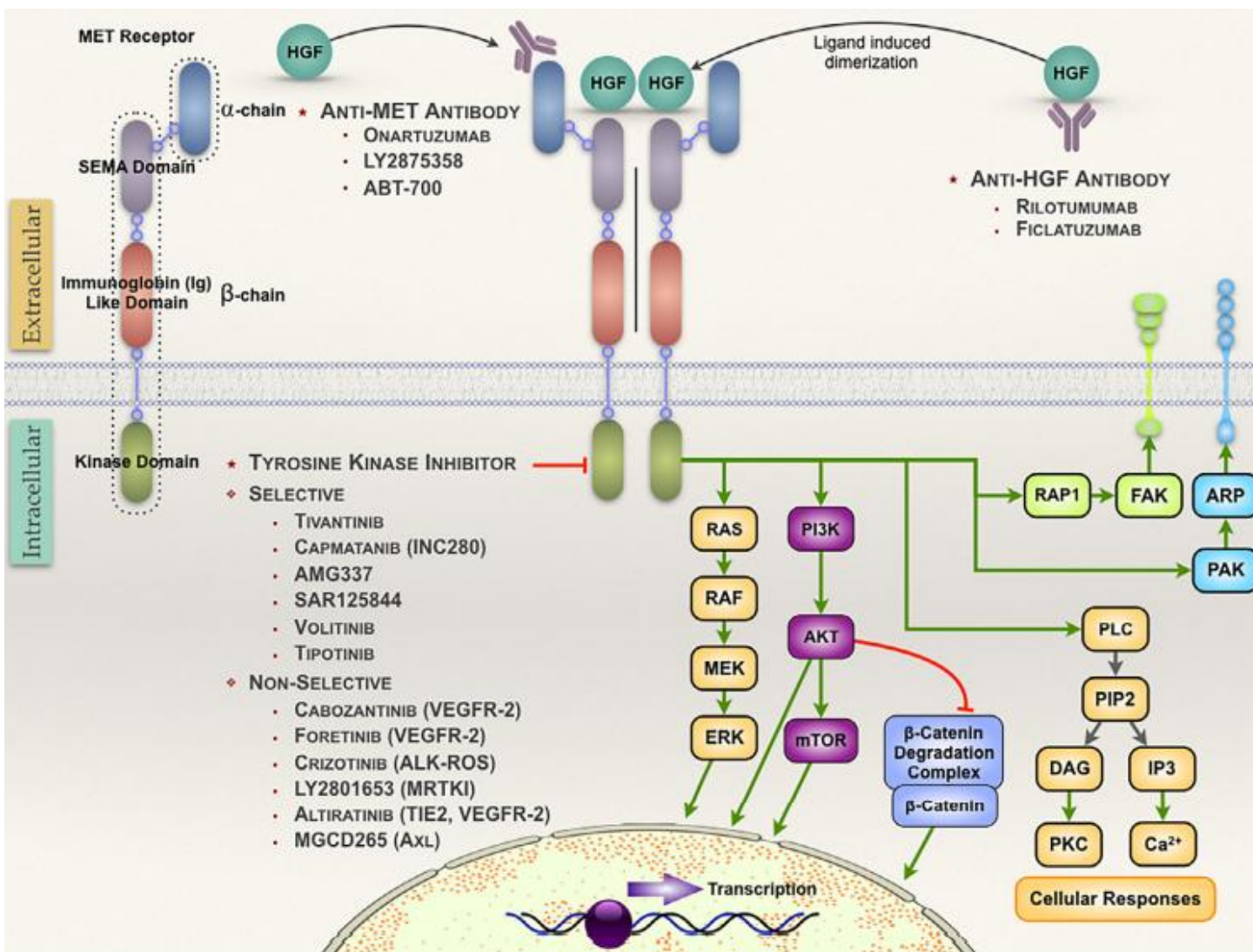
➢ c-Met信号通路对**胚胎发育和产后器官再生期间的侵袭性生长具有关键作用**。通常成人只有在伤口愈合和组织再生的过程中c-Met信号通路才被完全激活，但肿瘤c-Met信号通路能被癌细胞频繁激活，促使肿瘤形成、侵袭性生长和转移。

➢ 研究显示，**c-Met**信号通路在多种类型的实体瘤中如肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、皮肤癌、大肠癌等均存在异常表达或突变。

➢ **MET**异常激活主要包括MET 14号外显子跳跃突变、MET扩增、重排和MET蛋白过表达等。此外，c-Met与EGFR耐药关系密切。

➢ 临床上的**MET**抑制剂分为2大类：小分子激酶抑制剂和单克隆抗体。小分子激酶抑制剂又可分为：靶向多种激酶的非选择性激酶抑制剂以及高度选择性的MET激酶抑制剂。

图表35: c-Met/HGF活化通路及部分抑制剂



3.3.4 MET靶向治疗药物—国内市场主要研发进展

图表36：国内市场MET靶向治疗药物在研情况

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度						国内上市
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市	
MET	capmatinib	Novartis	非小细胞肺癌	MET抑制剂							—
	savolitinib	和黄医药	非小细胞肺癌	MET抑制剂							√
	tepotinib	Merck KGaA	非小细胞肺癌	MET抑制剂							—
	crizotinib	Merck KGaA	非小细胞肺癌	ALK/MET抑制剂							√
	ensartinib	贝达药业	非小细胞肺癌	ALK/EphA/MET/ROS/trkC							√
	amivantamab	强生	非小细胞肺癌	EGFR×c-Met双抗							—
	TQ-B3101	中国生物制药	非小细胞肺癌	ALK/ROS1/MET抑制剂							
	TQ-B3109	中国生物制药、首药控股	非小细胞肺癌	ALK/MET抑制剂							
	amivantamab	强生	非小细胞肺癌	EGFR×c-Met双抗							
	bozitinib	鞍石生物	非小细胞肺癌	MET抑制剂							
	glumetinib	海和生物	非小细胞肺癌	MET抑制剂							
	ningetinib	东阳光药	非小细胞肺癌	c-Met/Axl/Kdr/Ron/Mer/Flt3抑制剂							
	GB263T	嘉和生物药业	非小细胞肺癌	EGFR×c-Met双抗							
	EMB-01	岸迈生物	实体瘤	EGFR×c-Met双抗							
MCLA-129	贝达药业	非小细胞肺癌	EGFR×c-Met双抗								

3.3.5 RET靶向治疗药物—非小细胞肺癌的有价值治疗靶点

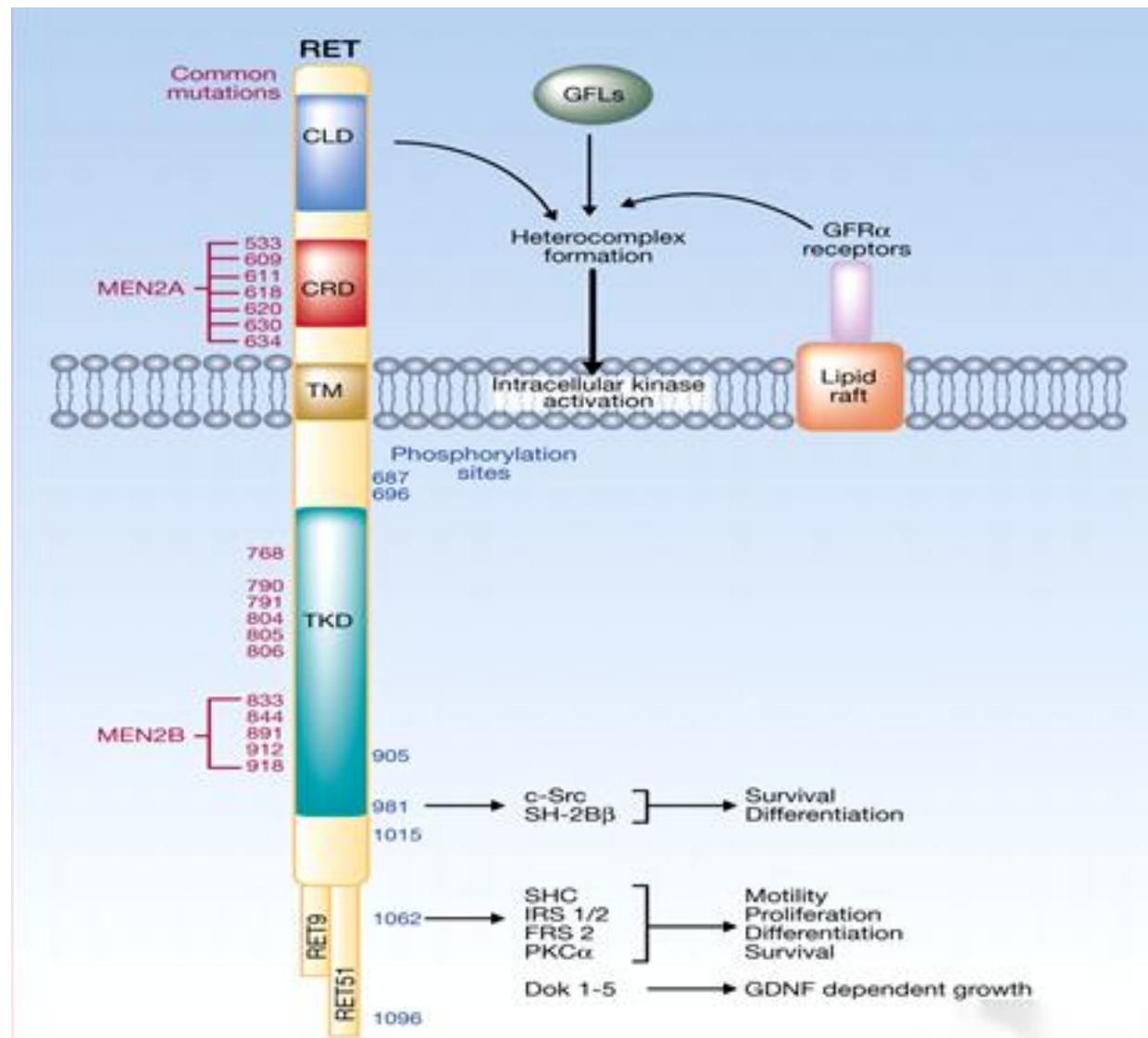
➢ RET 基因编码的RET 蛋白是一种受体酪氨酸激酶。RET 蛋白的活化会激活下游的信号通路（包含 RAS、ERK、PI3K、AKT 等），导致细胞增殖、迁移和分化。RET 基因改变是一些肿瘤的发病机制，主要有融合和突变二种方式。据统计，RET融合改变却与多种癌症的发生发展相关，最常见的有非小细胞肺癌（1~2%）、乳头状甲状腺癌、胸膜间皮瘤、结直肠癌及胰腺癌等。

➢ 目前，FDA 批准 Selpercatinib和Pralsetinib两款选择性 RET 抑制剂用于治疗成人转移性 RET 融合阳性 NSCLC。2021 年 3 月，Pralsetinib国内获批上市，成为中国第一个获批的高选择性 RET 抑制剂，用于接受过含铂化疗的 RET 融合非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

图表37：全球已上市的RET选择性抑制剂

靶点	药物名称	公司	适应症
RET	pralsetinib	Blueprint Medicines、基石药业	非小细胞肺癌
	selpercatinib	Eli Lilly	非小细胞肺癌

图表38：RET信号通路



3.3.5 RET靶向治疗药物—国内市场选择性RET TKI研发进展

图表39：国内市场选择性RET抑制剂在研情况

靶点	药物名称	公司	适应症	进度					
				临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
RET	pralsetinib	基石药业	甲状腺癌						
			RET基因融合						
	selpercatinib	Eli Lilly	非小细胞肺癌						
			甲状腺癌						
	HEC-169096	东阳光药	非小细胞肺癌						
			甲状腺癌						
			实体瘤						
	KL-590586	科伦药业	肿瘤						
	A-400	科伦药业	肿瘤						
	HS-10365	豪森药业	肿瘤						
	SY-5007	首药控股	非小细胞肺癌						
			甲状腺癌						
	SYHA-1815	石药集团	肿瘤						

3.3.6 FGFR靶向治疗药物—包含泛FGFR抑制剂以及选择性FGFR抑制剂两种类型

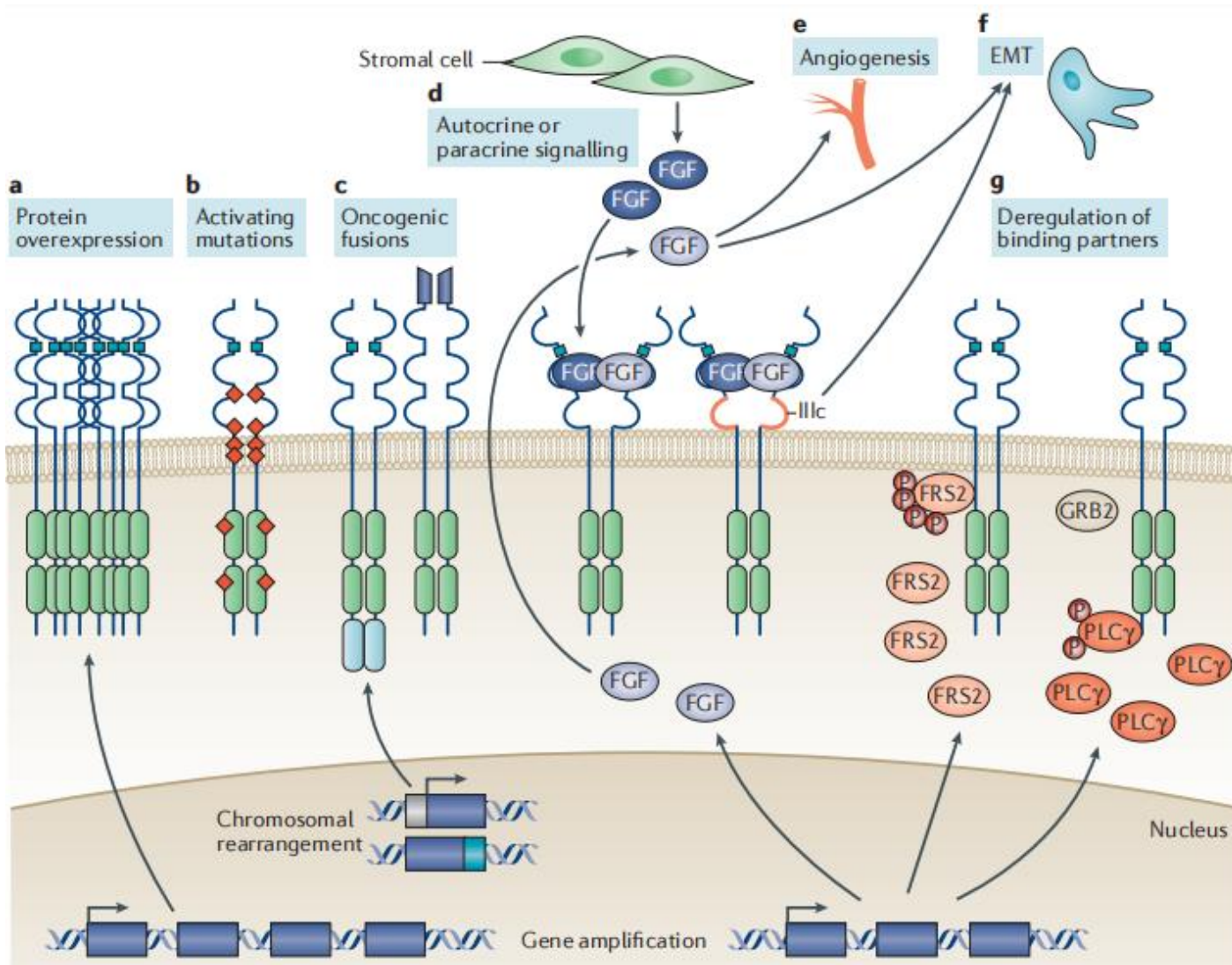
➢ 成纤维细胞生长因子受体（FGFR）属于酪氨酸激酶家族的一员，包括FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、FGFR-4四种受体亚型。

➢ 由FGFR介导的信号传导通路包括RAS-RAF-MAPK、PI3K-AKT、信号转导子和转录激活子（STAT）以及磷脂酶C γ （PLC γ ）等。这些通路参与新血管生成、细胞增殖和迁移、调节器官发育、伤口愈合等生理过程；当FGFR发生突变或过表达时，会引起FGFR信号通路过度激活，并进一步诱发正常细胞癌变。

➢ FGFRs作为受体酪氨酸激酶（RTKs）超家族的一员，几乎所有检测的恶性肿瘤中均存在FGFRs畸变，发生率较高的癌症有尿路上皮癌、胆管癌、乳腺癌、子宫内膜癌和鳞状上皮癌等；同时，在肺癌、肝癌、乳腺癌等肿瘤中也发现了FGFRs的异常激活。

➢ 目前，靶向FGFR药物可以分为2大类，一类是泛FGFR抑制剂，可以抑制FGFR家族的多种亚型；另一类是选择性FGFR抑制剂。

图表41: FGFR的致癌机制



图表40: 全球上市的FGFR抑制剂

靶点	药物名称	公司	适应症
FGFR	erdafitinib	Johnson & Johnson	膀胱癌
	infigratinib	BridgeBio Pharma	膀胱癌
	pemigatinib	Incyte	膀胱癌

3.3.6 FGFR靶向治疗药物—国内市场FGF TKI研发进展

图表42：国内市场在研的FGFR抑制剂/抗体

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
FGFR	pemigatinib	信达生物	膀胱癌	pan-FGFR1-3 抑制剂						
	futibatinib	Otsuka Holdings	肿瘤	pan-FGFR抑制剂						
	erdafitinib	Johnson & Johnson	胆管癌、胃癌	pan-FGFR抑制剂						
			肝癌、食管癌							
			卵巢癌、胰腺癌							
			膀胱癌、脑癌							
			乳腺癌							
			非小细胞肺癌							
			结直肠癌							
	gunagratinib	诺诚健华	胆管癌	pan-FGFR抑制剂						
	HMPL-453	和黄医药	胆管癌	pan-FGFR1-3 抑制剂						
	AZD-4547	和誉生物	膀胱癌、胃癌	pan-FGFR1-3 抑制剂						
	infigratinib	联拓生物	胃癌	pan-FGFR1-3 抑制剂						
	TYRA-300	Tyra Biosciences	胃癌	FGFR3抑制剂						
FGF-401	珠峰制药	肝癌	FGFR4抑制剂							
fisogatinib	基石药业	肝癌	FGFR4抑制剂							
bemarituzumab	Amgen	胃癌	FGFR2单抗							

3.4 BTK靶向治疗药物—非受体酪氨酸激酶靶点，全球已有5款BTK抑制剂上市

图表43: BTK的致癌机制

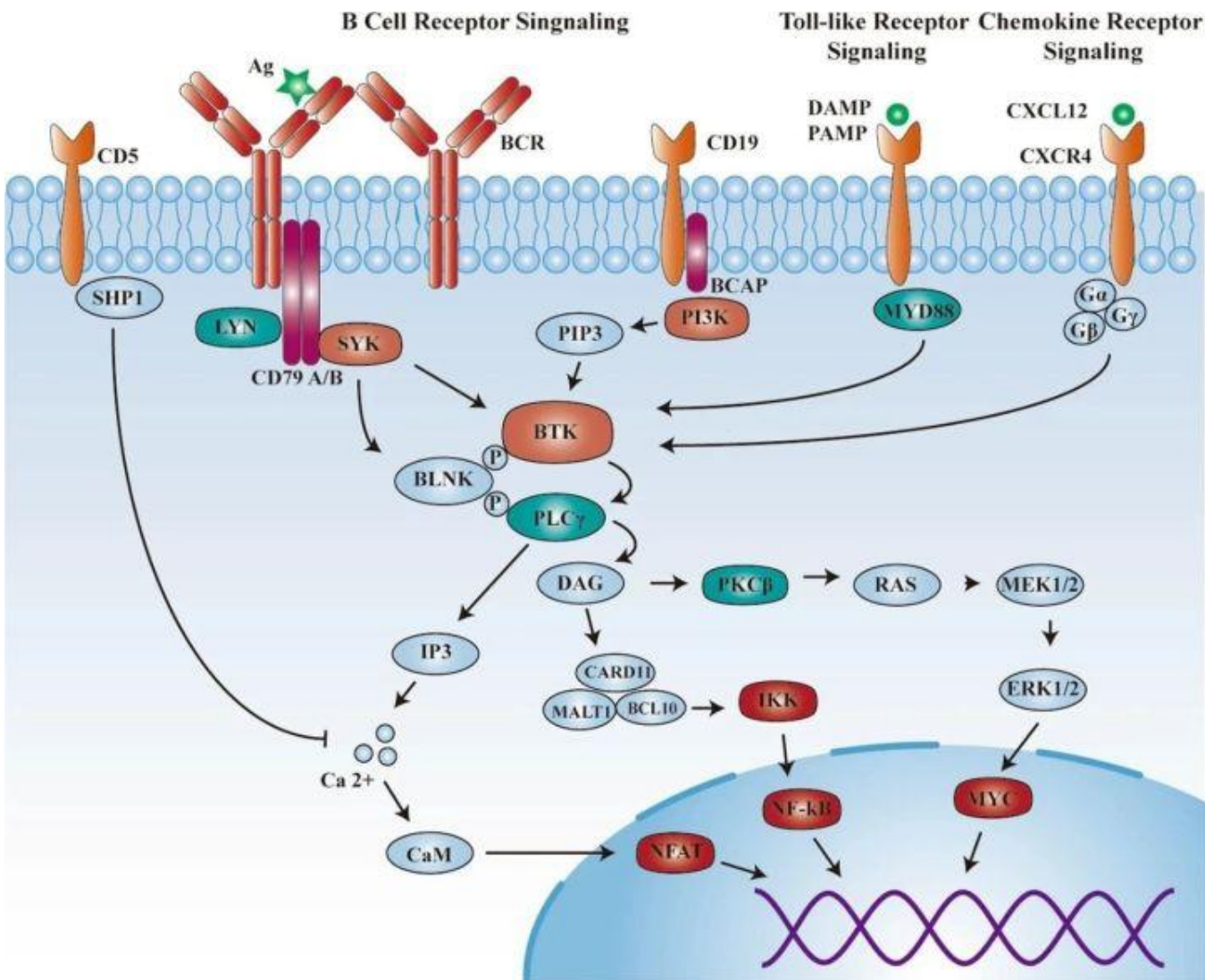
➢ 布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）主要在B细胞和髓细胞中表达，分布在淋巴系统、造血及血液系统，在T细胞和浆细胞中也发现了较低水平的BTK表达。

➢ BTK是非受体蛋白酪氨酸激酶Tec家族的成员，是B细胞抗原受体（BCR）信号通路中的关键激酶，能够调节正常B细胞的增殖、分化与凋亡，是治疗血液肿瘤的理想靶点。

➢ BTK抑制剂能够阻断B细胞受体诱导BTK及其下游信号通路的活化，从而导致B细胞生长受抑和细胞死亡。BTK抑制剂目前被广泛用于多种B细胞和/或巨噬细胞活化疾病的治疗。

➢ 截至目前全球已有5款BTK抑制剂上市，其中3款在中国上市。

➢ 其中，泽布替尼为百济神州自主研发的高选择性BTK抑制剂国产创新药，成为首个获美国FDA批准为突破性疗法的国产抗肿瘤创新药，同时也是首个国产上市的BTK抑制剂。



3.4 BTK靶向治疗药物—国内市场BTK TKI研发进展

图表44：国内市场主要BTK抑制剂进展

靶点	药物名称	公司	适应症	进度					
				临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
BTK	orelabrutinib	诺诚健华	慢性淋巴细胞白血病						
			套细胞淋巴瘤						
			边缘区B细胞淋巴瘤						
			Waldenstrom高γ球蛋白血症						
			弥漫大B细胞淋巴瘤						
			B细胞淋巴瘤						
			滤泡型淋巴瘤						
	zanubrutinib	百济神州	慢性淋巴细胞白血病						
			边缘区B细胞淋巴瘤						
			套细胞淋巴瘤						
	ibrutinib	强生	慢性淋巴细胞白血病						
			套细胞淋巴瘤						
	abivertinib	Sorrento Therapeutics	非小细胞肺癌						
	pirtobrutinib	Eli Lilly	慢性淋巴细胞白血病						

3.4 BTK靶向治疗药物—国内市场BTK TKI研发进展

图表44：国内市场主要BTK抑制剂进展（续）

靶点	药物名称	公司	适应症	进度					
				临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
BTK	CT-1530	首药控股	B细胞淋巴瘤						
	DTRMWXHS-12	浙江导明医药科技	慢性淋巴细胞白血病						
			非霍奇金氏淋巴瘤						
			B细胞淋巴瘤						
	TG-1701	恒瑞医药	非霍奇金氏淋巴瘤						
			血液肿瘤						
			慢性淋巴细胞白血病						
			B细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤						
	FCN-647	复星医药	B细胞淋巴瘤						
			慢性淋巴细胞白血病						
	HMPL-760	和黄医药	非霍奇金氏淋巴瘤						
			B细胞淋巴瘤						
	TT-01488	南京药捷安康	慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤						
			Waldenstrom高γ球蛋白血症						
B细胞淋巴瘤									
XNW-1011	信诺维	B细胞淋巴瘤							
ZXBT-1158	必贝特	脑癌、血液肿瘤							

3.5.1 BRAF 靶向治疗药物—可分为多靶点激酶抑制剂和 BRAF V600E 抑制剂两类

➢ BRAF 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，属于 RAF 家族成员。

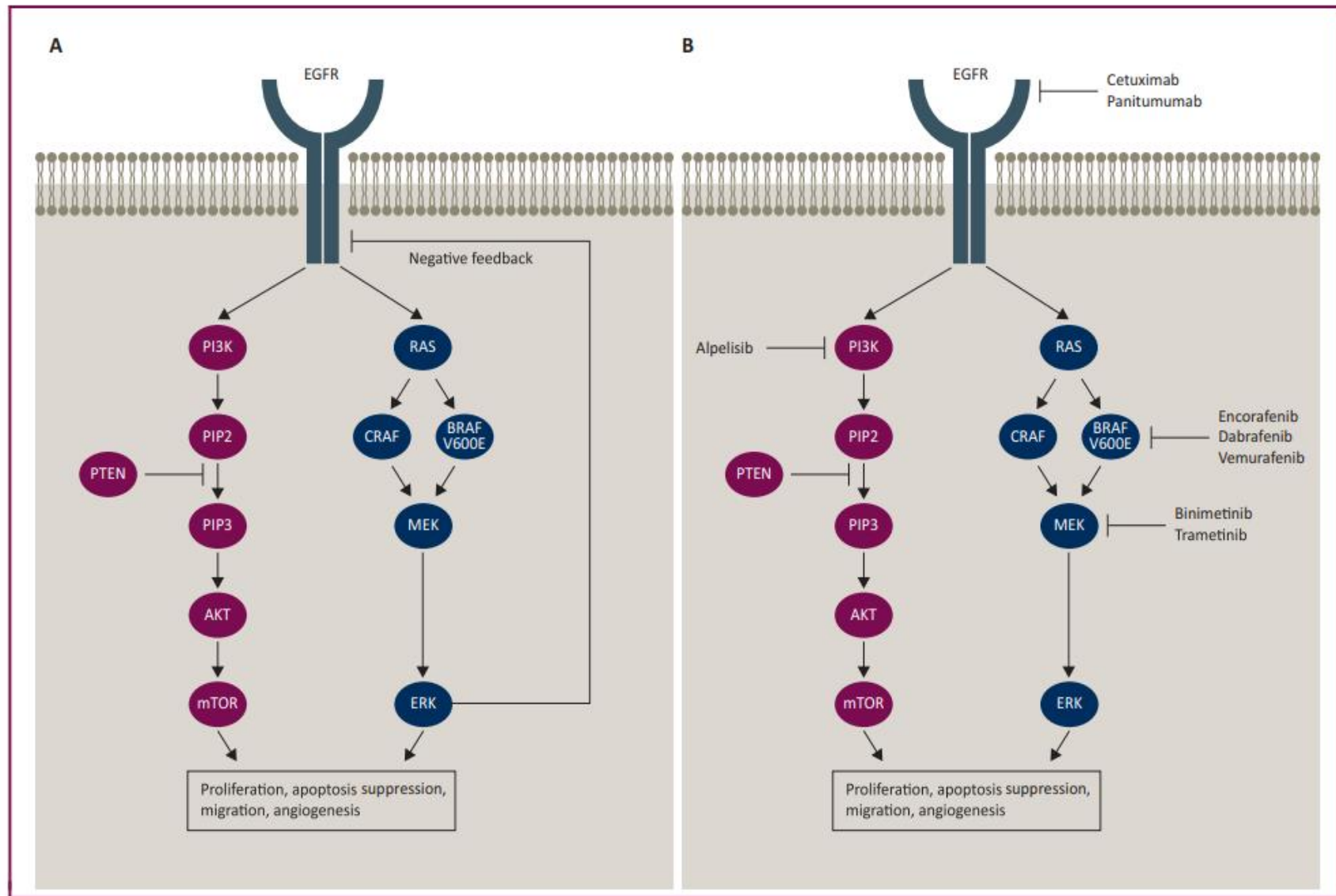
➢ BRAF 蛋白与 KRAS 蛋白同为 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路中上游调节因子，BRAF 基因对于正常细胞的生长至关重要，不受抑制的 BRAF 信号传导促进肿瘤的发生发展。

➢ BRAF 基因突变发生在大量癌症组织中，比如，约 100% 的毛细胞白血病、50% 的黑色素瘤、20%~40% 甲状腺癌，10%~15% 的结直肠癌，10% 的脑胶质瘤，4% 的非小细胞肺癌，小概率发生在其它类型白血病和卵巢癌中。

➢ BRAF 基因突变通常发生在蛋白激酶激活区域，主要包括点突变、小片段缺失、扩增、基因融合等，最常发生的突变类型就是 BRAF V600E，该突变使其蛋白活性上调至 500 倍。

➢ 按照作用靶点的不同，BRAF 抑制剂分为多靶点激酶抑制剂和 BRAF V600E (单靶点) 抑制剂两类。

图表45: RAS/BRAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路及其抑制剂



3.5.1 BRAF靶向治疗药物—国内市场BRAF抑制剂研发进展

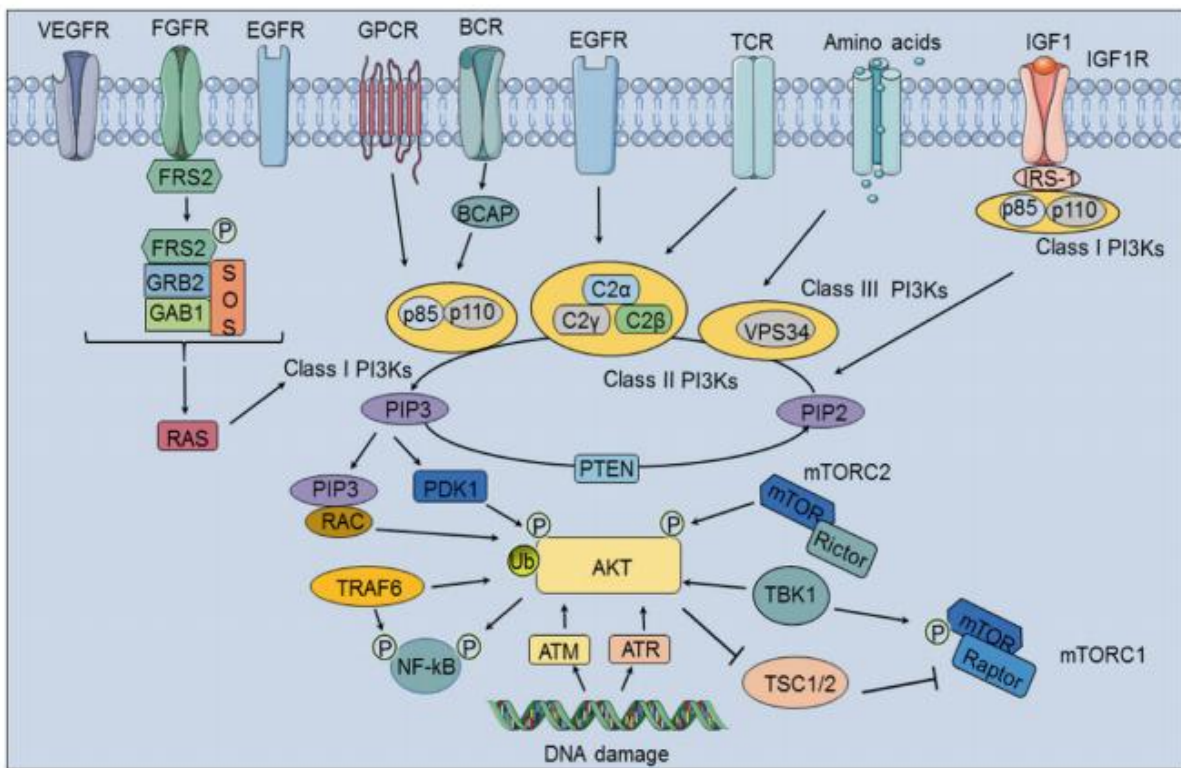
图表46: 国内市场主要BRAF抑制剂进展

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
BRAF	dabrafenib	Novartis	非小细胞肺癌	BRAF抑制剂						
			黑色素瘤							
		百济神州	黑色素瘤							
		Novartis	甲状腺癌							
	regorafenib	Bayer	胃肠道间质瘤	BRAF抑制剂						
			结直肠癌							
			肝癌							
	pazopanib	Novartis	肾癌	BRAF抑制剂						
	encorafenib	Pierre Fabre	结直肠癌	BRAF抑制剂						
			非小细胞肺癌							
	lifirafenib	百济神州	肿瘤	选择性、第二代BRAF抑制剂						
	PLX-8394	Fore	肿瘤	BRAF抑制剂						
	RX-208	复星医药	结直肠癌	BRAF抑制剂						
			甲状腺癌							
vemurafenib	Roche	结直肠癌	BRAF抑制剂							
	科州制药	黑色素瘤								

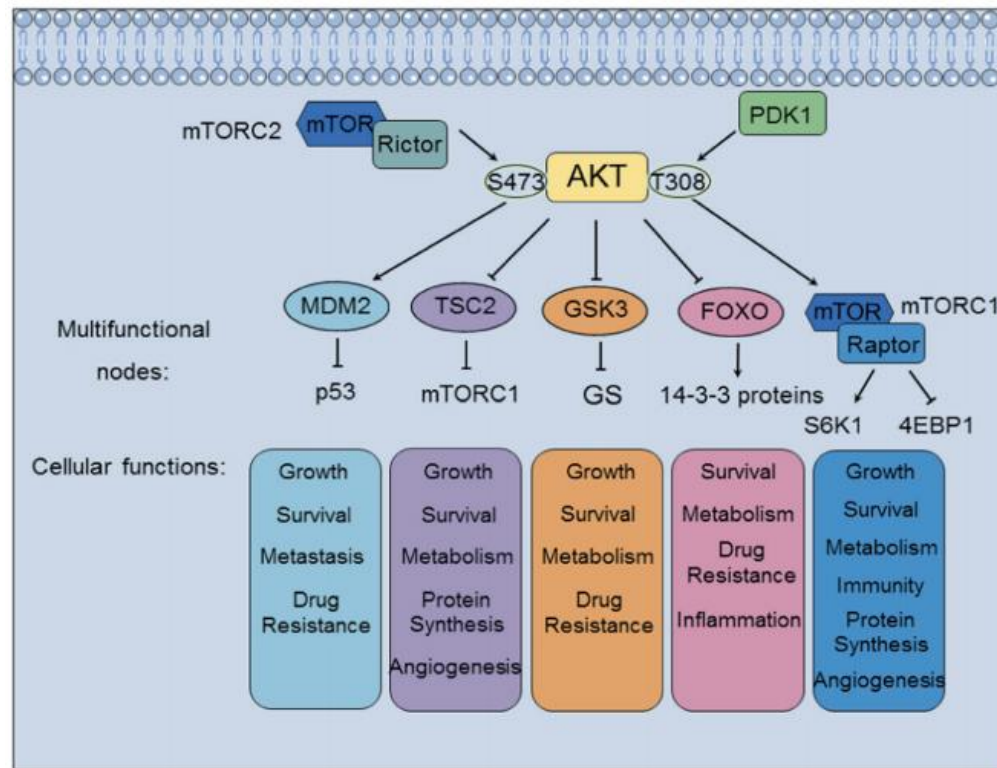
3.5.2 PI3K靶向治疗药物—癌症靶向药的热门靶点之一

- PI3K即磷脂酰肌醇3-激酶，在人体组织中广泛存在。** PI3K是PI3K-AKT-mTOR通路的重要部分，是细胞内功能（包括细胞生长、蛋白质合成、细胞周期调节和细胞运动）的关键调节因子。PI3K可以被上游多种受体酪氨酸激酶激活，进而激活AKT，导致一系列下游信号反应。
- 研究发现，PI3K是人类癌症中最常被激活的信号通路之一，几乎介导50%恶性肿瘤的发生。** 其信号通路的过度活跃与肿瘤的进展、肿瘤微血管密度的增加、癌细胞的趋化性和侵袭性增强有显著的相关性。由于其在癌症发生和进展中起的重要作用，PI3K已成为研究人员开发癌症靶向药的热门靶点之一。

图表47: PI3K上游信号通路



图表48: PI3K下游信号通路



3.5.2 PI3K靶向治疗药物—全球范围内总共批准6款PI3K抑制剂

➤ 目前，全球范围内总共批准6款PI3K抑制剂，其中，石药集团的度维利塞胶囊（duvelisib）于2022年3月国内获批用于治疗以往至少经过两次系统性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤（r/rFL）成年患者。度维利塞胶囊是在中国首家获批的PI3K选择性抑制剂。2022年11月，上海瓊黎药业有限公司宣布其自主研发的抗癌1类新药林普利塞（linperlisib）获得中国国家药品监督管理局（NMPA）的上市批准，针对的适应症为复发/难治性（R/R）滤泡性淋巴瘤（FL）的治疗。[瓊黎药业与恒瑞医药达成战略合作](#)，瓊黎药业将与恒瑞医药共同推动该药在中国的商业化推广。

图表49：全球范围内上市的PI3K抑制剂

药物名称	商品名	公司	作用靶点	获批时间	适应症
idelalisib	Zydelig	Gilead	PI3K δ	2014.7 FDA	慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)
copanlisib	Aliqopa	Bayer	PI3K α 、PI3K δ	2017.9 FDA	滤泡性淋巴瘤 (FL)
duvelisib	Copiktra	Verastem	PI3K δ 、PI3K γ	2018.9 FDA	慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)
	克必妥	石药集团		2022.3 国内获批	复发或难治性滤泡性淋巴瘤 (r/rFL)
alpelisib	Piqray	Novartis	PI3K α	2019.5 FDA	乳腺癌
umbralisib	Ukoniq	TG Therapeutics	PI3K δ 、PI3K ϵ	2021.2 FDA	滤泡性淋巴瘤 (FL)、边缘区B 细胞淋巴瘤 (MZL)
linperlisib	因他瑞	瓊黎药业	PI3K δ	2022.11 国内获批	复发/难治性 (R/R) 滤泡性淋巴瘤 (FL)

3.5.2 PI3K靶向治疗药物—国内市场PI3K抑制剂研发进展

➢ 根据Pharmaprojects数据库，目前PI3K抑制剂有较多中国企业布局。

图表50：国内市场主要PI3K抑制剂研发管线情况

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
PI3K	alpelisib	Novartis	乳腺癌	PI3K α 抑制剂						
			卵巢癌							
			乳腺癌							
	copanlisib	Bayer	边缘区B 细胞淋巴瘤	PI3K α 、PI3K δ 抑制剂						
			非霍奇金淋巴瘤							
	duvelisib	Secura Bio	慢性淋巴细胞白血病	PI3K δ 、PI3K γ 抑制剂						
	enzastaurin hydrochloride	Denovo Biopharma	脑癌	AKT、PI3K α 抑制剂						
	inavolisib	Roche	乳腺癌	PI3K α 抑制剂						
	amdizalisib	和黄医药	边缘区B细胞淋巴瘤	PI3K δ 抑制剂						
BEBT-908	必贝特	乳腺癌	PI3K、HDAC抑制剂							
		非小细胞肺癌								
		慢性淋巴细胞白血病								
		B 细胞淋巴瘤								

3.5.2 PI3K靶向治疗药物—国内市场PI3K抑制剂研发进展

图表50: 国内市场主要PI3K抑制剂研发管线情况 (续)

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
PI3K	BEBT-908	必贝特	边缘区B细胞淋巴瘤	PI3K、HDAC抑制剂						
			滤泡性淋巴瘤							
			T细胞淋巴瘤							
			弥漫大 B 细胞淋巴瘤							
	BGB-10188	百济神州	血液肿瘤	PI3K δ 抑制剂						
			实体瘤							
	HH-CYH33	海和生物	输卵管癌	PI3K α 抑制剂						
			卵巢癌							
			腹膜癌							
			食道癌							
linperlisib	瓊黎药业	外周T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤	PI3K δ 抑制剂							
SHC-014748M	圣和药业	边缘区B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤	PI3K δ 抑制剂							
TQB-3525	中国生物制药	慢性淋巴细胞白血病、非小细胞肺癌、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤	PI3K α 、PI3K δ 抑制剂							
ZX-101	征祥医药	慢性淋巴细胞白血病、外周T细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤	PI3K δ 、PI3K γ 抑制剂							

3.5.3 AKT靶向治疗药物—尚无产品获批上市，具有广阔的研发和应用前景

➤ **AKT 位于 PI3K-AKT-mTOR 通路的核心位置，具有 3 种亚型：AKT1、AKT2 和 AKT3，三者具有高度相似的结构。AKT 可通过磷酸化多种酶、激酶和转录因子等调节细胞功能，激活蛋白翻译，促进细胞生长。AKT 抑制剂具有广阔的研发和应用前景，可能成为抗肿瘤治疗的一个热门靶点。**

➤ 目前，针对 AKT 这一靶点，国内外尚没有产品获批上市。**进展较快的有来凯医药的afuresertib、阿斯利康的capiwasertib以及索元生物的enzastaurin hydrochloride，进入临床III期试验。**

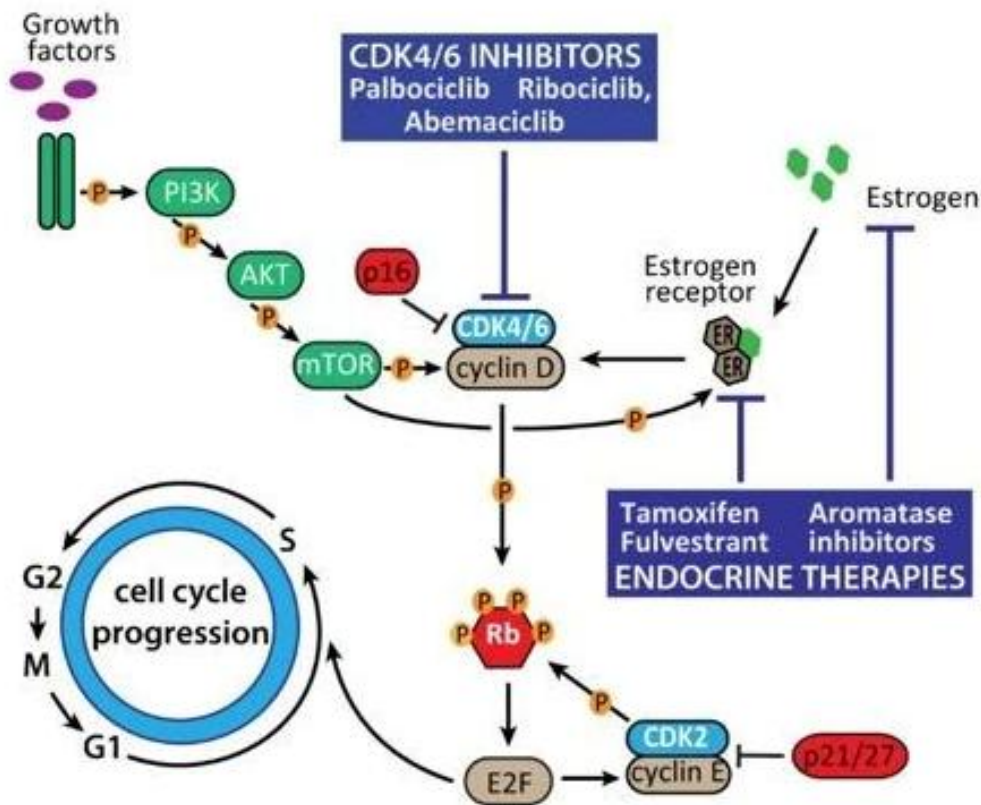
图表51：国内市场主要AKT抑制剂研发管线情况

靶点	药物名称	公司	适应症	进度					
				临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
AKT	afuresertib	来凯医药	乳腺癌				中国		
			卵巢癌			中国			
			实体瘤			中国			
			胃癌		中国				
	capiwasertib	AstraZeneca	乳腺癌				中国		
	ipatasertib	Roche	乳腺癌		中国				
	paxalisib	先声药业	脑癌	中国					
	enzastaurin hydrochloride	索元生物	脑癌				中国		
			弥漫性大B细胞淋巴瘤				中国		
	ABTL-0812	SciClone Pharmaceuticals	胰腺癌	中国					
uprosertib	来凯医药	结直肠癌、黑色素瘤			中国				

3.5.4 CDK4/6 靶向治疗药物—全球6款药物获批，ER 阳性乳腺癌领域最受关注的靶向治疗药物之一

- **CDK4/6 是 Ras/MAPK、ERK 和 PI3K/mTOR 等多条促生长信号通路的共同下游靶点。** CDK4/6 通过催化 Rb 蛋白磷酸化，导致 Rb 蛋白结合的转录因子 E2F解离，从而启动下游分子转录，**是细胞周期从 G1 期进入 S 期的关键调控因子。**
- 在正常细胞中，CDK4/6和细胞周期蛋白D的活性受到细胞外有丝分裂信号的严格调控，**但是在肿瘤细胞中，由于激活性变异，导致蛋白激酶一直处于激活状态，让细胞的分裂不受增殖和抑制信号的控制。**
- CDK4/6 抑制剂通过选择性抑制 CDK4/6，恢复细胞周期控制，阻断肿瘤细胞增殖。**针对 ER 阳性乳腺癌，CDK4/6 抑制剂是目前最受关注的靶向治疗药物之一。**
- 目前，全球范围内获批上市的CDK4/6抑制剂有6款。包括：Palbociclib、ribociclib、abemaciclib、Trilaciclib、palbociclib, Nanodarul以及恒瑞医药的dalpiciclib；其中，辉瑞的Palbociclib和恒瑞医药的dalpiciclib在国内获批上市。

图表52: CDK4/6 信号通路



3.5.4 CDK4/6靶向治疗药物—国内市场CDK4/6抑制剂研发进展

图表53: 国内市场主要CDK4/6抑制剂进展

靶点	药物名称	公司	适应症	进度					
				临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
CDK4/6	darpiciclib	恒瑞医药	乳腺癌						
			胃癌、黑色素瘤						
			结直肠癌、非小细胞肺癌、肝癌						
	palbociclib	Pfizer	乳腺癌						
	abemaciclib	Eli Lilly	乳腺癌						
			前列腺癌						
	ribociclib	Novartis	乳腺癌						
	trilaciclib	先声药业	非小细胞肺癌						
		G1 Therapeutics	乳腺癌、非小细胞肺癌						
	FCN-437c	复星医药	膀胱癌						
			乳腺癌						
	lerociclib	嘉和生物	实体瘤						
			乳腺癌						
	TQB-3616	中国生物制药	乳腺癌						
肺癌									
XZP-3287	四环制药	乳腺癌							
		实体瘤							

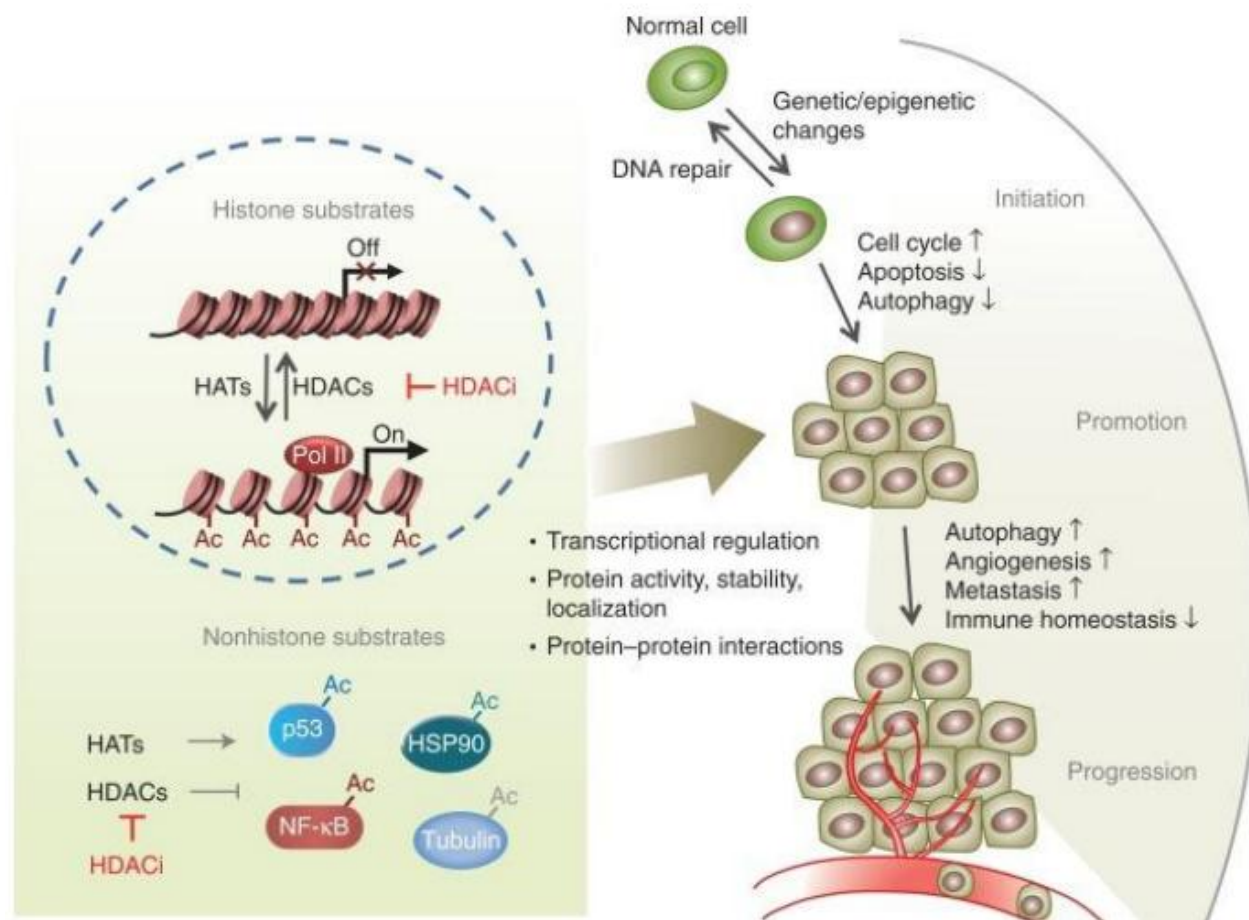
3.6.1 HDAC靶向治疗药物—表观遗传领域的重要靶点，全球5款HDACs抑制剂获批上市

➢ 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)是一类蛋白酶，对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。在细胞核内，组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡，并由组蛋白乙酰化转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 共同调控。HDAC 使组蛋白去乙酰化，与带负电荷的 DNA 紧密结合，染色质致密卷曲，从而使基因的转录受到抑制。HDAC的异常表达与多种肿瘤相关。目前，全球范围内共有5款HDACs抑制剂获批上市，其中，微芯生物的chidamide (西达本胺) 于国内获批用于外周T细胞淋巴瘤和乳腺癌。

图表54：全球已上市的HDAC抑制剂

药物名称	公司	适应症	靶点	国内获批
belinostat	Acrotech Biopharma	外周T细胞淋巴瘤	HDAC 1/2/4	×
romidepsin	Bristol-Myers Squibb	外周T细胞淋巴瘤	HDAC 1/2	×
		皮肤T细胞淋巴瘤		×
panobinostat	Novartis	骨髓瘤	HDAC 1/2	×
vorinostat	Merck & Co.	皮肤T细胞淋巴瘤	HDAC 6	×
chidamide	微芯生物	外周T细胞淋巴瘤	HDAC 10	✓
		乳腺癌		✓

图表55：HDAC的功能



3.6.1 HDAC靶向治疗药物—国内市场主要HDAC抑制剂进展

图表56：国内市场主要HDAC抑制剂进展

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
HDAC	belinostat	Acrotech Biopharma	非小细胞肺癌	HDAC 1/2/4						
			皮肤T细胞淋巴瘤							
			胸腺瘤							
	chidamide	微芯生物	外周T细胞淋巴瘤	HDAC 10						中国
			乳腺癌							中国
			弥漫性大b细胞淋巴瘤					中国		
			外周T细胞淋巴瘤				中国			
	abexinostat	Xynomic Pharmaceuticals	肾癌	HDAC 1/2/3/6/8/10				中国		
			弥漫性大b细胞淋巴瘤				中国			
			滤泡性淋巴瘤				中国			
			非霍奇金淋巴瘤				中国			
	entinostat	亿腾医药	乳腺癌	HDAC 1				中国		
	zabinostat	优锐生物	外周T细胞淋巴瘤	HDAC 10			中国			
			实体瘤			中国				
HG-146	成都先导	淋巴瘤、骨髓瘤	HDAC 1		中国					
purinostat mesylate	贻灵生物医药	血液肿瘤	HDAC 1/2/3/6/10		中国					

3.6.2 IDH靶向治疗药物—可分为 IDH1 抑制剂、IDH2抑制剂和 IDH1/IDH2 抑制剂三种类型

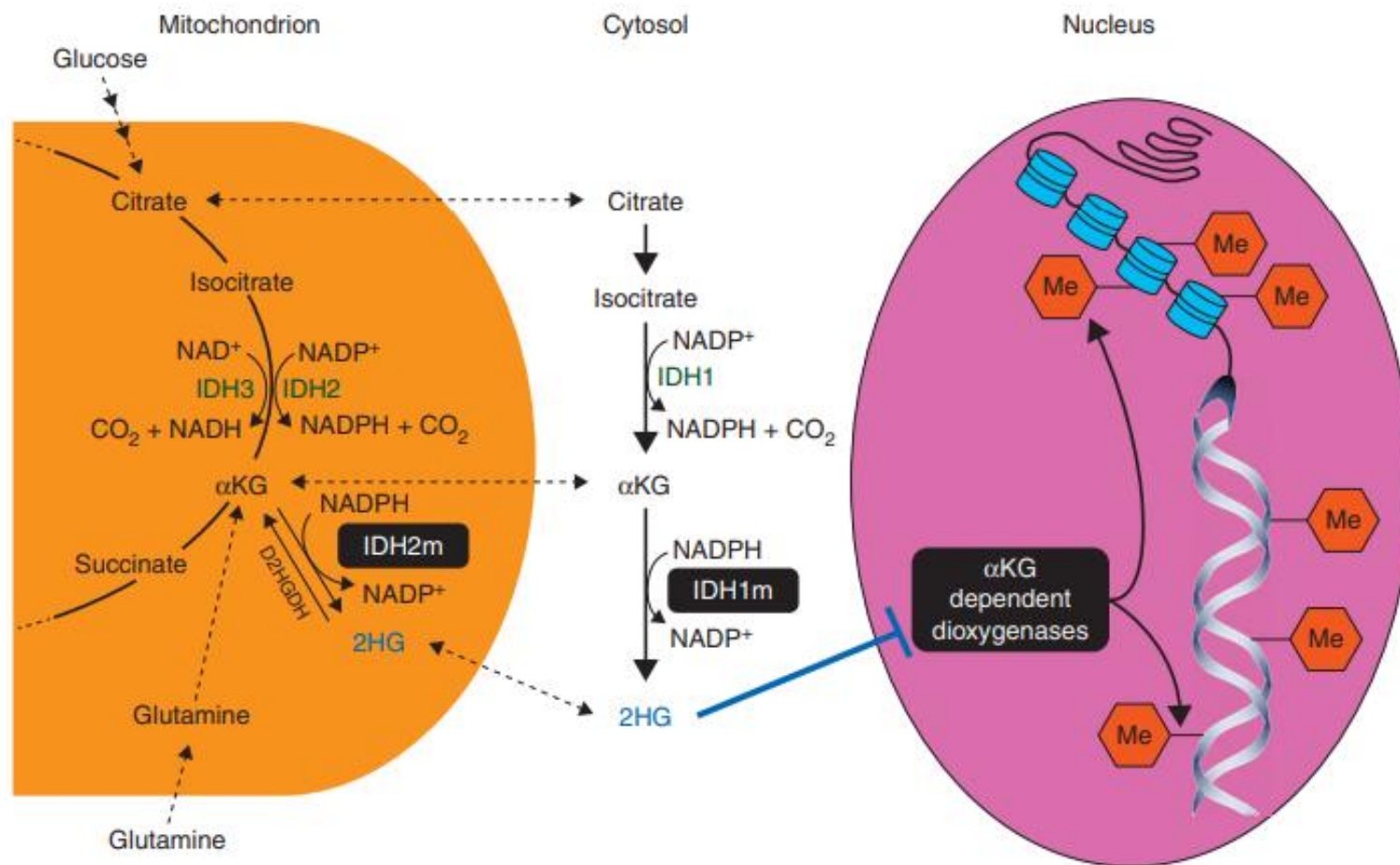
➤ **异柠檬酸脱氢酶 (Isocitrate dehydrogenase, IDH)** 是参与细胞能量代谢三羧酸循环中的限速酶, 可以催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸 (α -Ketoglutarate, α -KG)。机体中有 3 种 IDH 酶, 分别是细胞质中的 IDH1、线粒体中的 IDH2 和 IDH3。

➤ **IDH 突变与某些组织的癌变相关。** 肿瘤细胞中, IDH1 和 IDH2 突变导致其正常功能缺失, 可将 α -KG转化为致癌代谢物 2-羟基戊二酸 (2HG), 2HG 在肿瘤细胞中累积后**导致 DNA 或组蛋白过甲基化**, 引起**表观遗传异常修饰**而影响某些相关基因的转录表达, 进而导致肿瘤的发生。

➤ **IDH 抑制剂作用于肿瘤细胞的 IDH 突变位点, 降低致癌代谢物 2HG 过量产生, 导致组蛋白去甲基化, 从而抑制肿瘤恶性生长。**

➤ 根据作用靶点, IDH 抑制剂可分为 IDH1 抑制剂、IDH2抑制剂和 IDH1/IDH2 抑制剂三种。

图表57: IDH的正常功能及突变致癌机理



3.6.2 IDH 靶向治疗药物—全球2款IDH抑制剂获批上市

➢ 目前，全球范围内上市的IDH抑制剂共有2款，分别是Bristol-Myers Squibb的enasidenib以及基石药业的ivosidenib，其中ivosidenib在国内获批上市用于急性髓细胞性白血病的治疗；enasidenib在中国正在进行临床III期试验。

➢ IDH 抑制剂具有独特作用机制，国内在这一靶点上布局的企业不多，且大多处于临床早期阶段。

图表58：国内市场主要IDH靶向药物研发进展

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
IDH	ivosidenib	基石药业	急性髓细胞性白血病	IDH1抑制剂						
	enasidenib	Bristol-Myers Squibb	急性髓细胞性白血病	IDH2抑制剂						
	HMPL-306	和黄医药	急性髓细胞性白血病	IDH1/2抑制剂						
			实体瘤							
	KY-100001	昆药集团	胆管癌	IDH1抑制剂						
			、实体瘤							
	HH-2301	海和生物	实体瘤	IDH1抑制剂						
JS-120	君实生物	肿瘤	IDH1抑制剂							
	微境生物									

3.7 PARP 靶向治疗药物—首个利用合成致死概念在临床上取得成功的药物

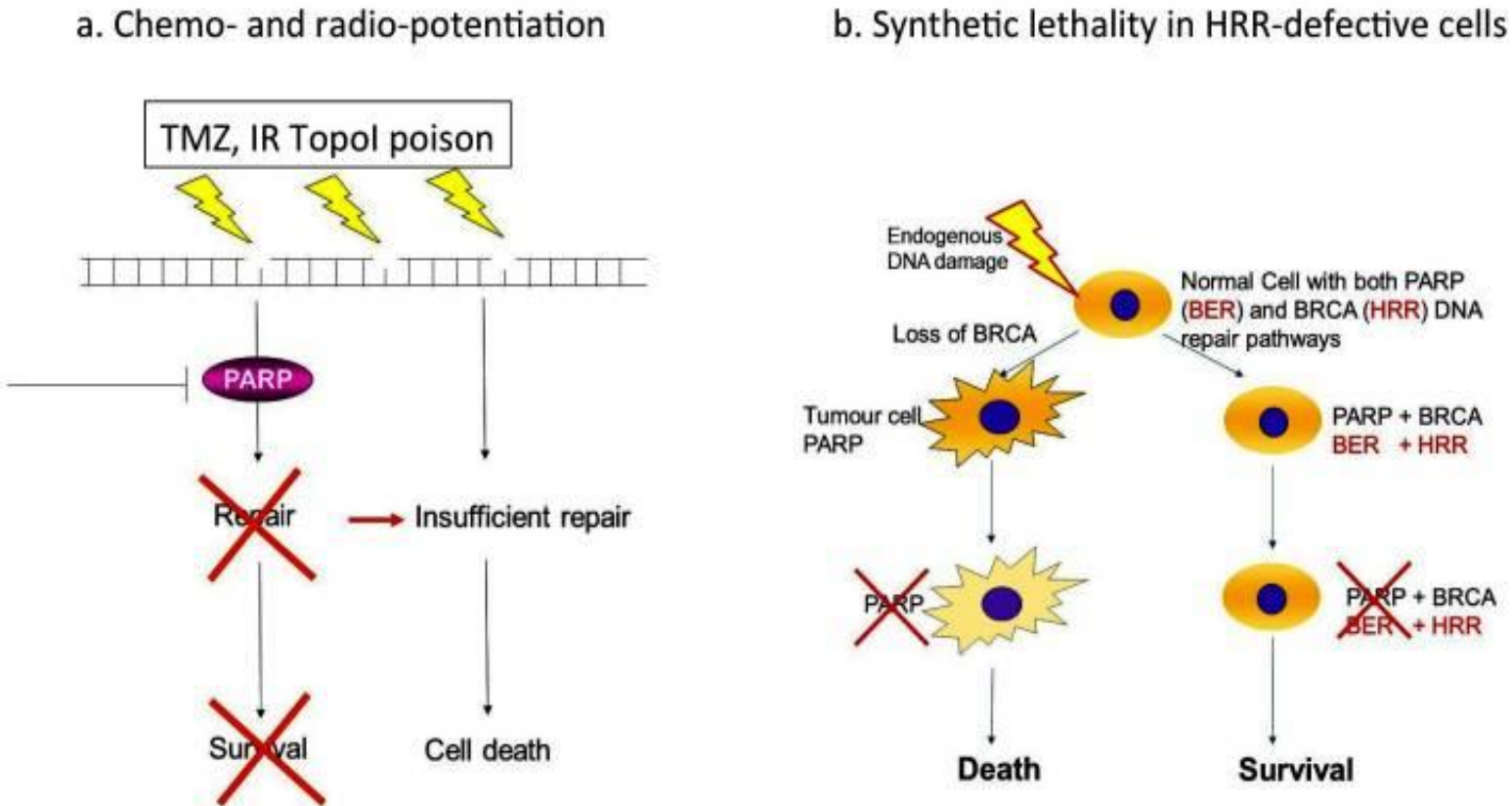
➢ Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 全名为聚二磷酸腺苷核糖聚合酶，是修复 DNA 损伤、保持染色体完整的关键酶，负责 DNA 断裂单链的修复。

➢ PARP 抑制剂主要通过以下两种机制发挥抗肿瘤的效果。首先，PARP 抑制剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复、促进肿瘤细胞凋亡，从而增强放疗以及烷化剂和铂类药物化疗的疗效。

➢ 其次，PARP-1 抑制剂是首个利用合成致死概念在临床上取得成功的药物。BRCA1/2 基因是抑癌基因，其编码的蛋白对调节细胞复制、DNA 损伤修复和细胞正常生长有重要作用。当 BRCA 基因突变时，DNA 修复途径将依赖于 PARP-1，而 PARP-1 抑制剂使得 DNA 无法修复最终凋亡；但在正常细胞中，BRCA 存在，因此仍能修复 DNA，使得细胞存活。

➢ 因此，PARP 抑制剂可作为靶向药物，选择性杀死 BRCA 突变细胞。

图表59：PARP 抑制剂的作用机制



3.7 PARP 靶向治疗药物—全球6款PARP抑制剂获批上市，国内4款获批上市

- 根据Pharmaprojects数据库，目前全球范围内上市的PARP抑制剂共有6款，其中，国内上市4款，分别是恒瑞医药的fuzuloparib、百济神州的pamiparib、GlaxoSmithKline的niraparib以及AstraZeneca的olaparib。
- 另外，国内有6种药物处在临床III期及以上研发阶段。

图表60：全球范围内已上市的PARP抑制剂

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
PARP	fuzuloparib	恒瑞医药	输卵管癌	PARP1/2抑制剂						中国
			卵巢癌							中国
			腹膜癌							中国
	niraparib	GlaxoSmithKline	输卵管癌	PARP1/2抑制剂						中国
	olaparib	AstraZeneca	输卵管癌	PARP1/2抑制剂						中国
			乳腺癌							中国
	pamiparib	百济神州	卵巢癌	PARP1/2抑制剂						中国
	talazoparib	Pfizer	乳腺癌	PARP1/2抑制剂						美国
rucaparib	Clovis Oncology	输卵管癌	PARP1/2/3抑制剂						美国	

3.7.1 PARP靶向治疗药物—国内市场PARP抑制剂研发进展

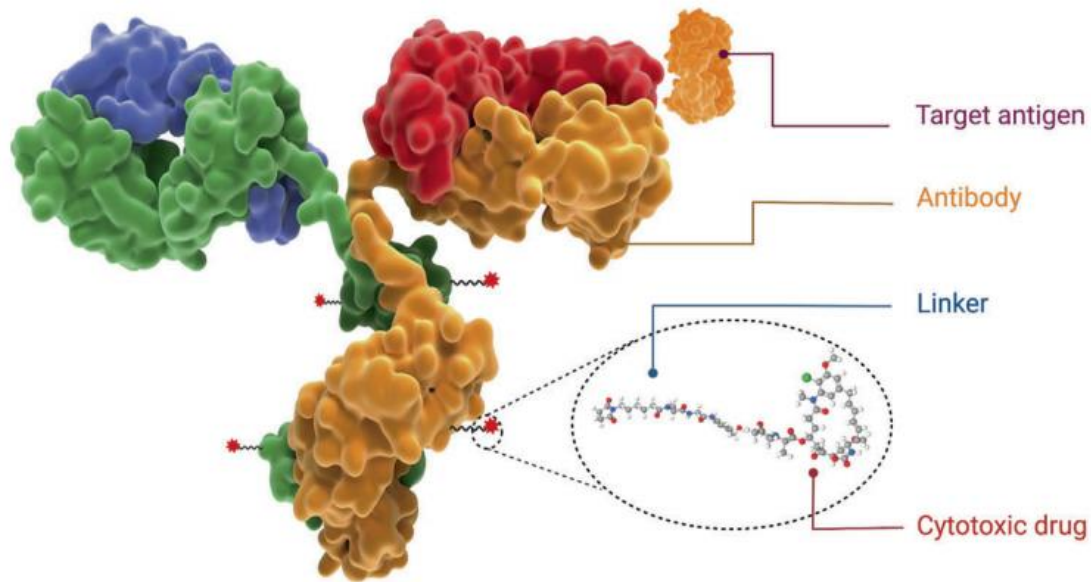
图表61：国内市场主要在研PARP抑制剂情况

靶点	药物名称	公司	适应症	类型	进度					
					临床前	I期	II期	III期	正在审评	上市
PARP	olaparib	AstraZeneca	卵巢癌	PARP1/2抑制剂						
			腹膜癌							
			前列腺癌							
			胃癌							
			胃食管交界癌							
			乳腺癌							
			子宫内膜癌							
			食道癌							
	pamiparib	百济神州	输卵管癌	PARP1/2抑制剂						
			腹膜癌							
	fuzuloparib	恒瑞医药	胰腺癌	PARP1/2抑制剂						
			乳腺癌							
			前列腺癌							
	JS-109	君实生物	卵巢癌	PARP1抑制剂						
senaparib	英派药业	卵巢癌	PARP1抑制剂							
talazoparib	Pfizer	卵巢癌	PARP1/2抑制剂							

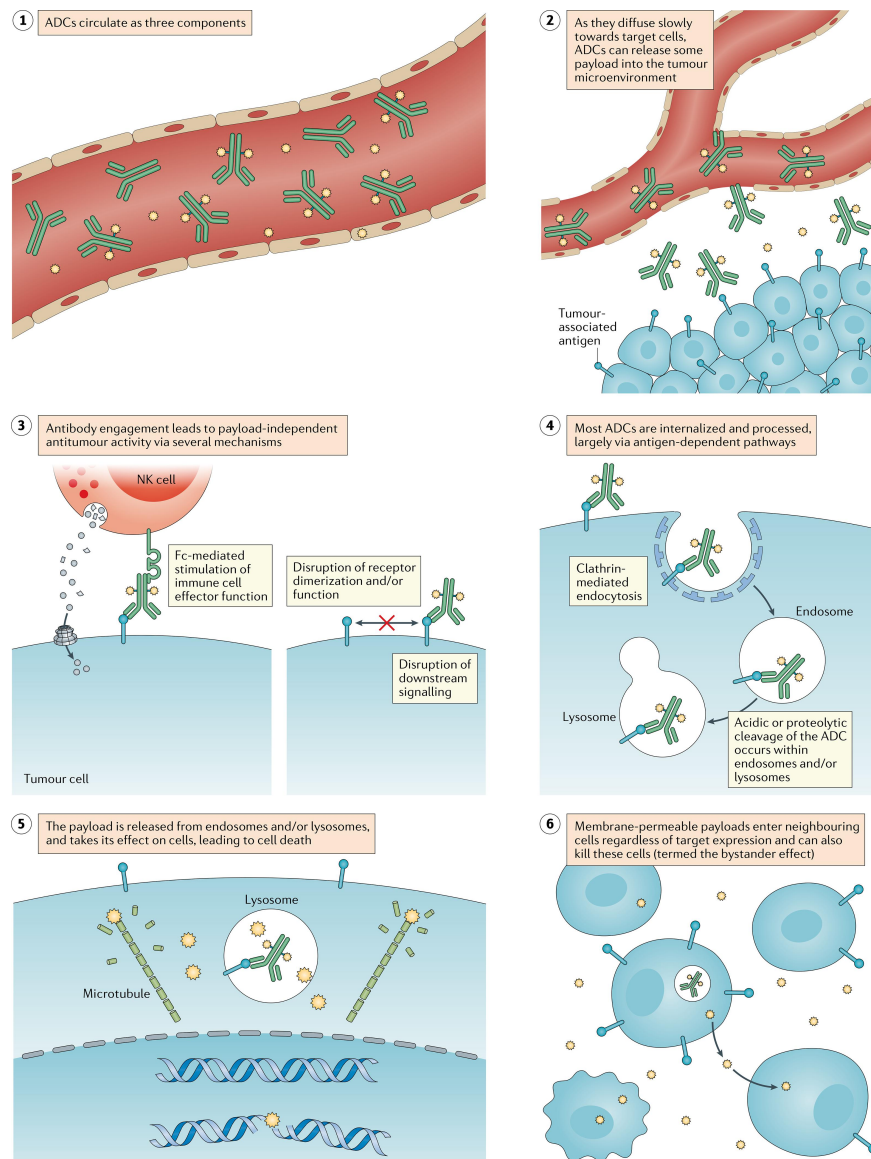
3.8.1 ADC药物——一种结合靶向治疗和细胞毒药物的新技术

- **抗体-细胞毒药物偶连体 (ADC) 药物是结合了靶向治疗的精准性以及细胞毒药物对肿瘤细胞的杀伤作用的一种新技术。** 针对肿瘤细胞表面的特异性蛋白抗原设计抗体，通过连接体将抗体和细胞毒药物连结起来。
- ADC药物通过血液循环系统到达肿瘤组织周围，抗体特异性地识别肿瘤细胞表面的抗原并与其结合，随后被内吞进入肿瘤细胞，在细胞内释放细胞毒药物，达到杀灭肿瘤细胞的目的。同时，细胞毒药物可以通过自由扩散途径游离到周围的细胞，从而对没有抗体识别的抗原表达的肿瘤细胞也起到杀灭作用。

图表62: 抗体-细胞毒药物偶连体的结构



图表63: 抗体-细胞毒药物偶连体的抗肿瘤机制



3.8.2 ADC药物—适应症涵盖较广，技术壁垒较高

➤ 目前，全球共有14款ADC药物上市，包括7款血液肿瘤ADC药物和7款实体瘤ADC药物，展现出ADC这一疗法在适应症方面涵盖较广的特性。技术上，由于靶抗原、抗体、载药、连接子以及偶联方式等每一个维度都有可能影响ADC最终的疗效，因此ADC药物有更高的技术壁垒。国内市场目前仅有Seagen的Adcetris、罗氏的Kadcyla、云顶新耀的Trodelvy和荣昌生物的爱地希获批，且针对的靶点不同。因此，国内ADC领域目前竞争态势较为缓和，是一片蓝海市场。

图表64：全球已上市的ADC药物

药物名称	靶点	公司	首次上市时间	适应症	类型
Mylotarg	CD33	Pfizer	2000.5	CD33阳性急性髓性白血病 (AML)	血液肿瘤
Adcetris	CD30	Seagen	2011.8	系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL) 或CD30阳性霍奇金淋巴瘤 (HL)	血液肿瘤
Besponsa	CD22	Pfizer	2017.6	前体B细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL)	血液肿瘤
Lumoxiti	CD22	Genencor/AstraZeneca	2018.9	毛细胞白血病 (HCL)	血液肿瘤
Polivy	CD79b	Roche/Seagen	2019.6	弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)	血液肿瘤
Blenrep	BCMA	GSK/Seagen	2020.8	复发性或难治性多发性骨髓瘤	血液肿瘤
Zynlonta	CD19	ADC Therapeutics/瓴路药业	2021.4	复发性/难治性大B细胞淋巴瘤	血液肿瘤
Kadcyla	HER2	ImmunoGen/Roche	2013.2	HER2 阳性早期乳腺癌 (EBC)	实体瘤
Enhertu	HER2	AstraZeneca/Daiichi Sankyo	2019.12	HER2阳性非小细胞肺癌 (NSCLC)	实体瘤
Padcev	Nectin-4	Seagen/Astellas Pharma	2019.12	尿路上皮癌(UC)	实体瘤
Trodelvy	TROP2	Immnomedics/云顶新耀	2020.4	三阴性乳腺癌	实体瘤
Akalux	EGFR	Rakuten Medical	2020.9	不可切除的局部晚期或复发性头颈癌	实体瘤
爱地希	HER2	荣昌生物/Seagen	2021.12	HER2过表达局部晚期或转移性胃癌	实体瘤
Tivdak	Tissue factor	Seagen/Genmab	2021.9	治疗中或化疗后疾病进展的复发或转移性宫颈癌	实体瘤

3.8.3 ADC药物—国内ADC药物研发主要集中在HER2、TROP2等靶点



国内研发进度较为靠前的靶点集中在HER2、TROP2等靶点，其中，HER2靶点的参与度较高，竞争也较为激烈。

图表65：国内进度靠前的主要ADC研发管线

靶点	药品名称	公司	适应症	进度				
				临床前	I期	II期	III期	上市
TROP2	戈沙妥珠单抗	云顶新耀	三阴性乳腺癌					
	SKB264	科伦药业	三阴乳腺癌					
HER2	RC48	荣昌生物	局部晚期或转移性胃癌					
	SHR-A1811	恒瑞医药	晚期HER2阳性转移性乳腺癌					
	A166	科伦药业	HER2阳性乳腺癌					
	DP303c	石药集团	胃癌					
	MRG002	乐普生物	HER2低表达晚期乳腺癌					
	TAA013	东曜药业	HER2阳性乳腺癌					
	DAC-001	多禧生物	HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌、胃癌					

图表65: 国内进度靠前的主要ADC研发管线 (续)

靶点	药品名称	公司	适应症	进度				
				临床前	I期	II期	III期	上市
HER2	LCB14-0110	复星医药	HER2阳性的晚期乳腺癌和/或晚期恶性实体瘤					
	MRG002	美雅珂	HER2阳性乳腺癌、唾液腺癌、结直肠癌及胃癌					
EGFR	MRG003	乐普生物	非小细胞肺癌等					
	MRG003	美雅珂	非小细胞肺癌等					
nectin-4	A410	科伦药业						
CEACAM5	Tusamitamab ravtansine	Sanofi						
FR α	IMGN85	华东医药	高级别上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌					

目录

1

需求端：抗肿瘤领域存在较多未满足临床需求

2

供给端：抗肿瘤市场规模持续增长，新疗法不断涌现

3

方向一：肿瘤的靶向治疗药物梳理

4

方向二：肿瘤的免疫治疗药物梳理

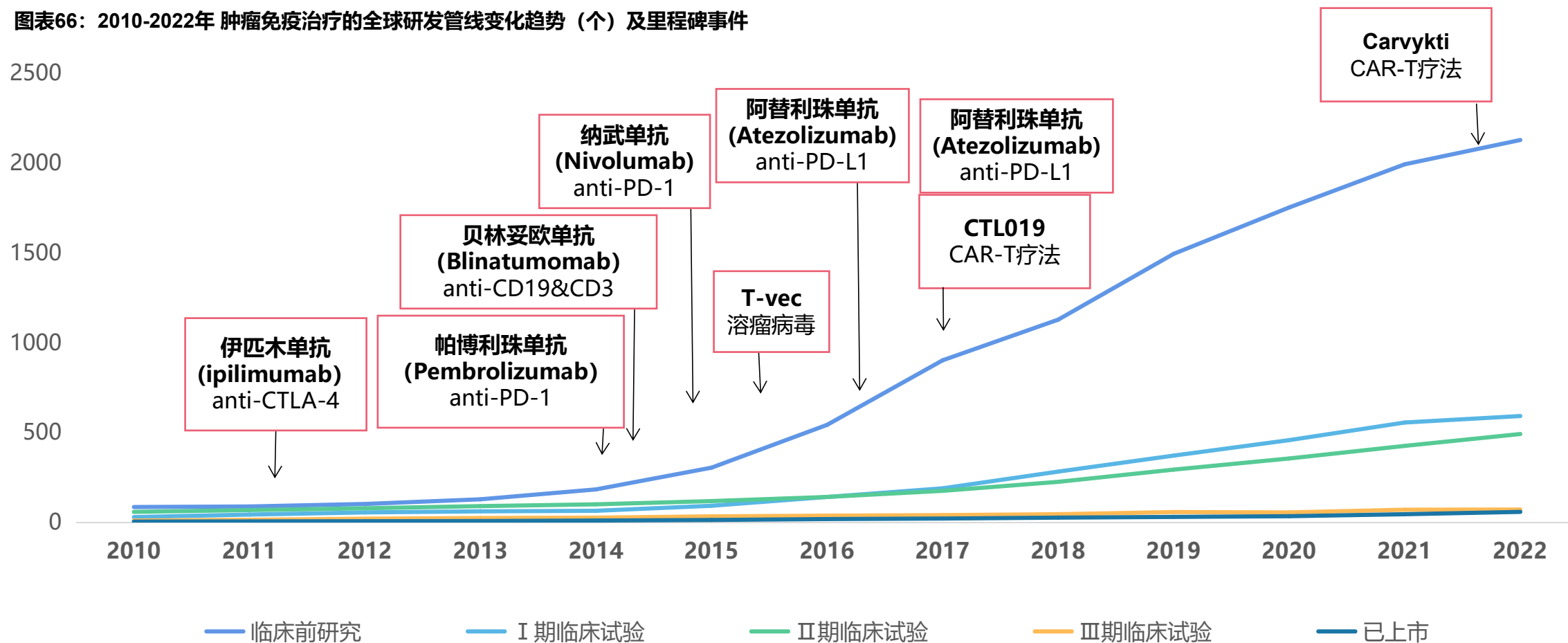
5

投资建议

4.1 肿瘤免疫治疗是快速发展的新兴热门领域

- 2011年FDA批准了首个免疫检查点抑制剂——CTLA-4单抗伊匹木单抗上市，开启了肿瘤免疫治疗的新纪元。**十年间，从PD-1、PD-L1单抗到CAR-T疗法，**肿瘤免疫治疗领域飞速发展，成为最受关注以及在肿瘤治疗中最有前景的领域。**根据Pharmprojects数据，截至2022年6月29日，全球已有58个肿瘤免疫治疗相关的产品上市。活跃的临床研发管线包括临床前研究的药物2126个、进入I期临床试验的药物591个、进入II期临床试验的药物491个以及进入III期临床试验的药物71个。2022年，FDA批准传奇生物的靶向BCMA CAR-T疗法--Carvykti上市，标志着我国的CAR-T疗法正式登上世界舞台。

图表66：2010-2022年 肿瘤免疫治疗的全球研发管线变化趋势（个）及里程碑事件



4.2 免疫检查点抑制剂、过继性细胞免疫治疗等领域进展较快

- **肿瘤免疫治疗中，进展比较快的领域主要包括免疫检查点抑制剂、过继性细胞免疫治疗等。**免疫检查点抑制剂阻断肿瘤细胞表达或者分泌的配体与免疫细胞表面的免疫检查点抑制剂受体结合，激活或使抑制的免疫细胞功能正常化，从而恢复对肿瘤的杀灭作用。**过继性细胞免疫治疗 (adoptive cell transfer therapy, ACT)**，是指从患者体内分离免疫活性细胞，在体外对其进行扩增、改造及功能筛选鉴定后，回输到患者体内，实现杀伤肿瘤细胞或激发机体的免疫应答来间接实现杀伤肿瘤的目的。除了已经上市多款产品的 CAR-T 疗法之外，TCR-T、CAR-NK 等疗法在全球范围内也已经开展多项临床试验。

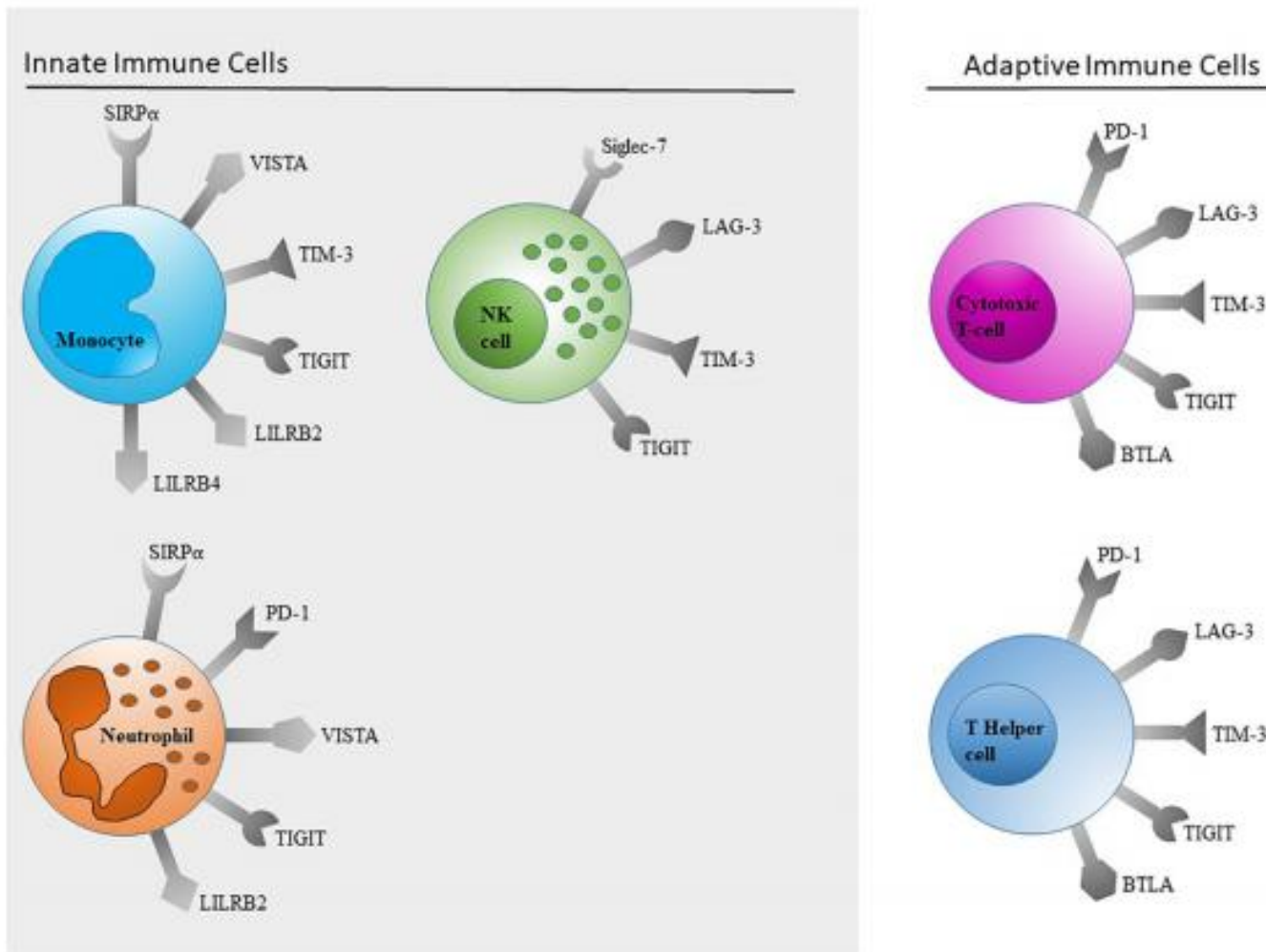
图表67：肿瘤的免疫治疗方法

治疗方法	作用机制		靶点	适应症	
肿瘤的免疫治疗	免疫检查点抑制剂	直接作用于免疫细胞，阻断肿瘤细胞表达或者分泌的配体与免疫细胞表面的免疫检查点抑制剂受体结合，激活或使抑制的免疫细胞功能正常化，从而恢复对肿瘤的杀灭作用。	PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG-3、TIGIT等	较为广泛	
	过继性细胞免疫治疗	CAR-T 细胞免疫疗法	嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 是人工构建的融合基因编码的跨膜分子，经其改造的T细胞具有特异性识别肿瘤抗原的能力，从而杀灭肿瘤细胞。	CD19 (特异性表达于恶性/正常B细胞前体细胞)、HER-2 (在多种腺癌中高度表达)、双唾液酸神经节苷脂2 (GD2, 在肿瘤细胞中高表达)、间皮素、BCMA、CD133、CD138、CD20、CD30、EGFR、c-MET等	在B细胞来源的血液肿瘤中获得较好疗效，在实体瘤中存在挑战
		TCR-T 细胞免疫疗法	TCR是表达于T细胞表面的异二聚体蛋白分子，能够识别和结合特异性抗原-MHC复合体并介导免疫应答。通过基因工程技术将识别和结合肿瘤特异性抗原-MHC复合体的TCR转导至体外扩增的T细胞中，就能产生大量的具有肿瘤特异杀伤能力的TCR-T细胞。	CD3、CD28等	主要在实体瘤治疗中开展
		CAR-NK 细胞免疫疗法	通过基因工程手段修饰使其表达CAR，将识别靶细胞表面抗原的抗体 (或受体) 与激活免疫细胞所需要的信号分子连接，可以突破抑制性受体的限制而激活NK细胞，以此增强NK细胞对靶细胞的特异性杀伤。	CD19、CD22、BCMA、CD33、PSMA、MSLN、ROBO1、NKG2D等	血液肿瘤和实体瘤均有研究

4.3.1 免疫检查点抑制剂—免疫检查点分子是肿瘤的潜在治疗靶点

- 在生理条件下，免疫检查点分子的作用是在T细胞成功行使完免疫功能时调节免疫功能，与此同时，免疫检查点分子在肿瘤的免疫逃逸中也扮演着重要的角色。
- 最早被发现的免疫检查点分子是在T细胞上表达的CTLA4和PD-1，通过和在抗原呈递细胞或者肿瘤细胞表达相应的配体结合，T细胞的功能受到抑制，从而帮助肿瘤细胞逃逸免疫系统的监视，得以存活和生长。
- 2011年，CTLA4单抗获批上市，成为全球第一个肿瘤免疫检查点抑制剂，但由于其不良反应率过高限制了使用。从2014年开始，针对各种肿瘤适应症类型的PD-1、PD-L1单抗相继获批上市，成为肿瘤患者的福音。
- 随着人们对免疫检查点调控免疫功能的机理的理解逐渐深入，越来越多的免疫检查点分子被发现。如：LAG-3、TIM-3、TIGIT、VISTA、B7-H3、BTLA、Siglec-15等抑制性免疫检查点分子，以及GITR、OX40等帮助T细胞激活的共刺激分子，这些分子及其配体成为肿瘤的潜在治疗靶点。

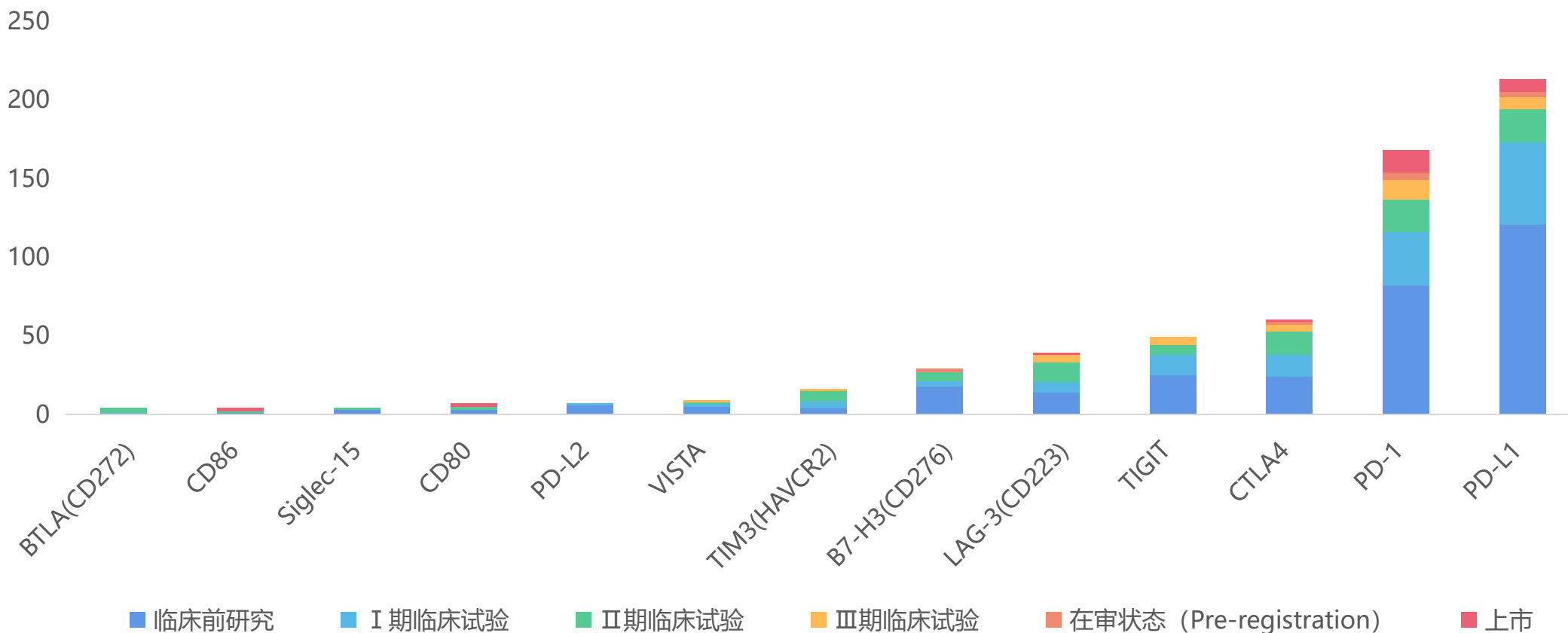
图表68：对免疫调控机制的理解不断深入的过程



4.3.2 免疫检查点抑制剂—研发进展

- 根据Pharmaprojects的数据，全球范围内，目前在肿瘤免疫检查点领域最热门的靶点是PD-L1和PD-1这一对分子。目前已上市的药物绝大部分是针对这两个靶点，除此之外，在这两个靶点上还积累了相当比例的临床前和I期临床研究。除此之外，较热门的靶点还有CTLA-4、TIGIT、LAG-3等。

图表69：全球免疫检查点相关靶点药物研发管线（单位：个）



4.3.3 免疫检查点抑制剂—国内已有14款免疫检查点抑制剂上市

➤ 目前，国内已有14款免疫检查点抑制剂上市，包括7款国产PD-1，2款国产的PD-L1，1款PD-1/CTLA-4双特异性抗体，2款进口PD-1和2款进口的PD-L1。

图表70：国内已上市的免疫检查点抑制剂药物

靶点	通用名	公司	上市时间	国内获批适应症	
PD-1	纳武利尤单抗	百时美施贵宝	2018.6	非小细胞肺癌	二线治疗
			2019.1	头颈鳞状细胞癌	二线治疗
			2020.3	胃或胃食管交界癌	三线治疗
			2021.7	胸膜间皮瘤	二线治疗
			2021.8	胃或胃食管交界癌	一线治疗
			2022.6	胃或胃食管交界癌	一线治疗
			2022.6	食管鳞癌	辅助治疗
	帕博丽珠单抗	默沙东	2018.7	黑色素瘤	二线治疗
			2020.12	头颈鳞状细胞癌	一线治疗
			2020.5	食管癌	二线治疗
			2019.3	非小细胞肺癌	一线治疗
			2021.6	晚期MSI-H或dMMR结直肠癌	一线治疗
			2021.9	食管癌	一线治疗

4.3.3 肿瘤免疫治疗——国内已有14款免疫检查点抑制剂上市

图表70: 国内已上市的免疫检查点抑制剂药物 (续1)

靶点	通用名	公司	上市时间	国内获批适应症	
PD-1	特瑞普利单抗	君实生物	2018.12	黑色素瘤	二线治疗
			2021.2	鼻咽癌	三线治疗
			2021.4	尿路上皮癌	二线治疗
			2021.11	鼻咽癌	一线治疗
			2022.5	食管癌	一线治疗
	帕博丽珠单抗	信达生物	2021.6	肺鳞癌	二线治疗
			2021.6	肝癌	一线治疗
			2021.2	非鳞状非小细胞肺癌	一线治疗
			2018.1	霍奇金淋巴瘤	二线治疗
			2022.6	食管癌	一线治疗
			2022.6	胃或胃食管交界癌	一线治疗
	卡瑞丽珠单抗	恒瑞医药	2018.12	经典型霍奇金淋巴瘤	三线治疗
			2020.3	肝细胞癌	二线治疗
			2020.6	食管鳞癌	二线治疗
2020.6			非鳞状非小细胞肺癌	一线治疗	
2020.12			食管癌	一线治疗	
2021.4			晚期鼻咽癌	二线治疗	
2021.6			复发或转移性鼻咽癌	一线治疗	
2021.12	非小细胞肺鳞癌	一线治疗			

4.3.3 肿瘤免疫治疗——国内已有14款免疫检查点抑制剂上市

图表70: 国内已上市的免疫检查点抑制剂药物 (续2)

靶点	通用名	公司	上市时间	国内获批适应症	
PD-1	替雷利珠单抗	百济神州	2019.12	霍奇金淋巴瘤	二线治疗
			2020.4	尿路上皮癌	二线治疗
			2021.1	鳞状非小细胞肺癌	一线治疗
			2021.6	非鳞状非小细胞肺癌	一线治疗
			2021.6	肝细胞癌	二线治疗
			2022.1	非小细胞肺癌	三线治疗
			2022.3	MSI-H/dMMR晚期实体瘤	二线治疗
	派安普利单抗	康方生物	2021.8	霍奇金淋巴瘤	二线治疗
	赛帕利单抗	誉衡生物	2021.8	霍奇金淋巴瘤	二线治疗
斯鲁利单抗	复宏汉霖	2022.3	MSI-H实体瘤	二线治疗	
PD-L1	度伐利尤单抗	阿斯利康	2019.12	非小细胞肺癌	二线治疗
			2021.7	小细胞肺癌	一线治疗
	阿替丽珠单抗	罗氏	2020.2	小细胞肺癌	一线治疗
			2020.1	肝癌	一线治疗
			2021.4	非小细胞肺癌	一线治疗
			2021.6	非鳞状非小细胞肺癌	一线治疗
			2022.3	非小细胞肺癌	辅助治疗
			恩沃利单抗	康宁杰瑞	2021.11
	舒格利单抗	基石药业	2021.12	非小细胞肺癌	一线治疗
PD-1/CTLA-4	卡杜尼利单抗	康方生物	2022.6	宫颈癌	二线治疗

4.3.4 TIGIT：备受关注的免疫检查点，全球尚无药物获批上市

- **TIGIT (T cell Ig and ITIM domain) 是脊髓灰质炎病毒受体 (PVR) /Nectin家族的成员。**它由细胞外免疫球蛋白可变区 (IgV) 结构域，1型跨膜结构域和具有经典免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM) 和免疫球蛋白酪氨酸尾 (ITT) 基序的细胞内结构域组成。
- **TIGIT 是继 CTLA-4、PD-1/PD-L1 之后备受关注的免疫检查点，目前全球范围内尚无针对该靶点的药物获批上市，国内市场研发进度较为靠前的有百济神州的 ociperlimab等。**

图表71：国内市场临床试验进展靠前的TIGIT抗体药物研发情况

靶点	药物名称	研发企业	药物类型	适应症	进度				
					临床前	I期	II期	III期	上市
TIGIT	ociperlimab	百济神州	单克隆抗体	非小细胞肺癌					
				肝癌					
				弥漫性大B细胞淋巴瘤					
				宫颈癌					
	tiragolumab	Roche	单克隆抗体	食道癌					
				小细胞肺癌					
	vibostolimab + pembrolizumab	Merck & Co.	单克隆抗体	小细胞肺癌					
				非小细胞肺癌					
HLX-301	复星医药	双特异性抗体 (TIGIT/PD-L1)	淋巴瘤						

4.3.4 TIGIT：备受关注的免疫检查点，全球尚无药物获批上市

图表71：国内市场临床试验进展靠前的TIGIT抗体药物研发情况（续）

靶点	药物名称	研发企业	药物类型	适应症	进度				
					临床前	I期	II期	III期	上市
TIGIT	JS-006	君实生物	单克隆抗体	实体瘤					
	BAT-6005	百奥泰	单克隆抗体	实体瘤					
	BAT-6021	百奥泰	单克隆抗体	实体瘤					
	HB-0030	华海药业	单克隆抗体	实体瘤					
	HH-101, Huahui Health	华辉安健	单克隆抗体	实体瘤					
	IBI-321	信达生物	双特异性抗体 (TIGIT×PD-1)	实体瘤					
	IBI-939		单克隆抗体	非小细胞肺癌					
	PM-1022	普米斯	单克隆抗体	实体瘤					
	SHR-2002	恒瑞医药	双特异性抗体 (TIGIT×PVRIG)	实体瘤					

4.3.5 LAG-3 抑制剂：仅一款药物获批的免疫治疗新星

- ▶ **淋巴细胞活化基因3 (Lymphocyte-activation gene 3, LAG-3)** 又称为CD233,属于免疫球蛋白超家族,在活化的T细胞等免疫细胞上表达,可使肿瘤细胞发生免疫逃逸。2022年3月,由百时美施贵宝开发的、全球首款以LAG-3为靶点的药物——Opdualag获批上市,用于治疗转移性黑色素瘤。**LAG-3成为继PD-1/PD-L1、CTLA-4后第三个应用于临床的免疫检查点。目前,全球进入到临床开发阶段的LAG-3抗肿瘤药物有24款**,国内研发进度较为靠前的企业有:九章生物、恒瑞医药、信达生物等。

图表72: 海外及国内临床试验进展靠前的LAG-3抗体药物研发情况

海外/ 国内	药物名称	研发企业	药物类型	靶点	适应症	全球最快进度				
						临床前	I期	II期	III期	上市
海外	Opdualag	BMS	单克隆抗体	LAG3;PD-1	胃肿瘤;黑色素瘤;软组织肉瘤;晚期实体瘤					黑色素瘤
	relatlimab	BMS	单克隆抗体	LAG3	血液瘤;晚期实体瘤					
	MK-4280A	默沙东	单克隆抗体	LAG3;PD-1	小细胞肺癌;结直肠癌等					
	fianlimab	再生元	单克隆抗体	LAG3	转移性乳腺癌;癌症					
	IMP321	Immutep	可溶性LAG3融合蛋白	-	乳腺癌等多种实体瘤					
	IMP701	Immutep/诺华	单克隆抗体	LAG3	癌症					
	TSR-033	AnaptysBio/葛兰素史克	单克隆抗体	LAG3	癌症/晚期实体瘤					
	BI-754111	BI	单克隆抗体	LAG3	肝细胞癌;非小细胞肺癌;晚期实体瘤等					
	FS-118	F-star Therapeutics	双特异性抗体	LAG3;PD-1	淋巴瘤;实体瘤					

4.3.5 LAG-3 抑制剂：仅一款药物获批的免疫治疗新星

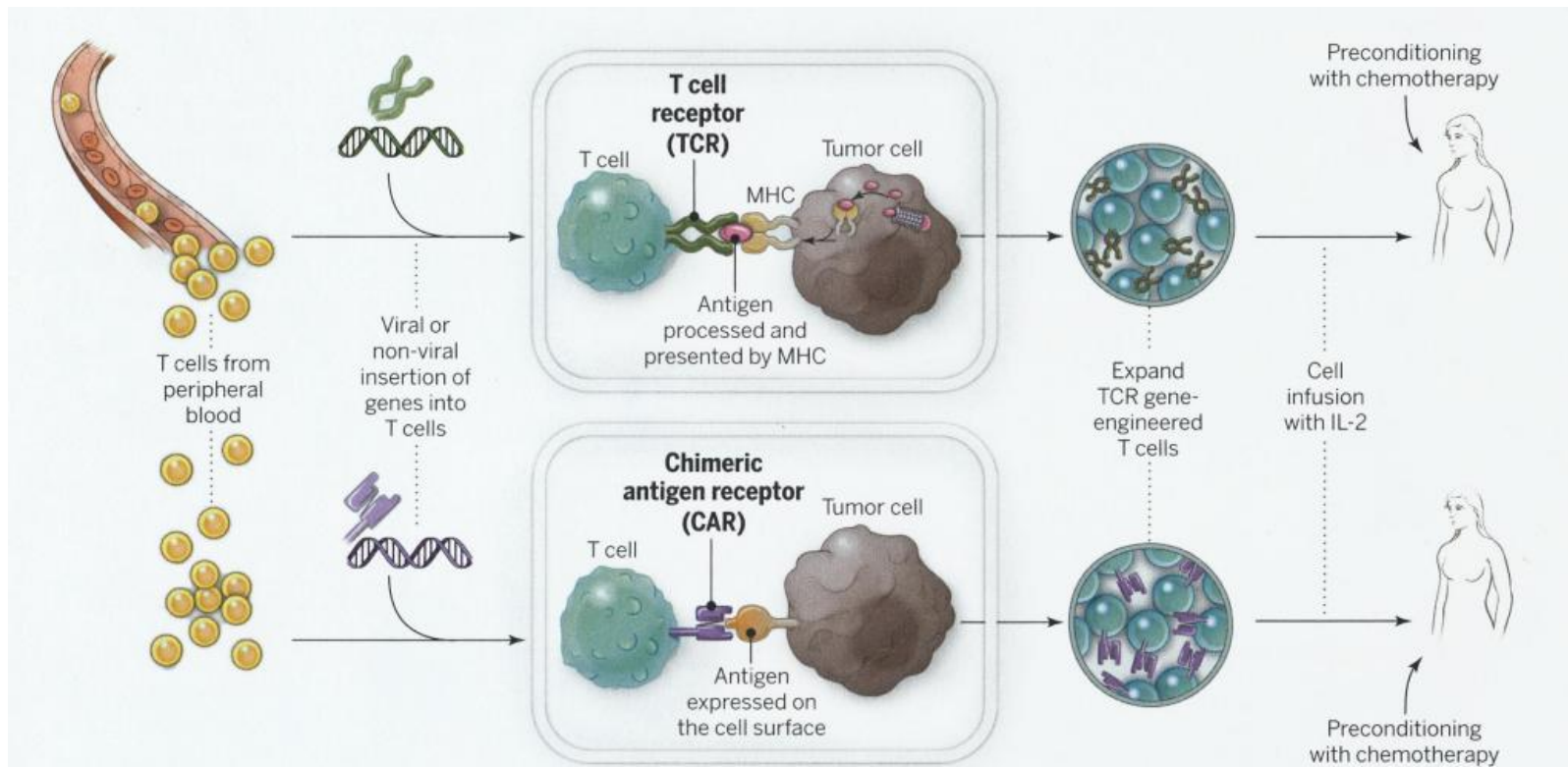
图表72：海外及国内临床试验进展靠前的LAG-3抗体药物研发情况（续）

海外/国内	药物名称	研发企业	药物类型	靶点	适应症	全球最快进度				
						临床前	I期	II期	III期	上市
海外	INCAGN-2385	incyte/agenu s	单克隆抗体	LAG3;PD-1	胃肿瘤；黑色素瘤；软组织肉瘤；晚期 实体瘤					
	RG-6139	罗氏	双特异性抗体	LAG3	血液瘤；晚期实体瘤					
国内	tebotelimab	MacroGenics /再鼎医药	单克隆抗体	LAG3	癌症					
	绿原酸	四川九章生物	小分子化学药	LAG3	癌症/晚期实体瘤					
	SHR-1802	恒瑞医药	单克隆抗体	LAG3	晚期实体瘤					
	LBL007	南京维立志博	单克隆抗体	LAG3	鼻咽癌；淋巴瘤；实体瘤					
	EMB-02	上海岸迈生物	双特异性抗体	LAG3;PD-1	晚期实体瘤					
	IBI-110	信达生物	单克隆抗体	LAG-3	淋巴瘤；肺癌；鼻咽癌等					
	DNV-3	浙江时迈药业	单克隆抗体	LAG-3	淋巴瘤；晚期实体瘤					

4.4.1 CAR-T疗法—对血液肿瘤的治疗已颇具成效

- **CAR-T 细胞是经过基因工程改造以表达靶向特定抗原嵌合受体 (CAR) 的 T 细胞, CAR-T细胞可以通过识别肿瘤表面的特定抗原, 攻击肿瘤细胞。**
- **治疗过程:** 从肿瘤病人血液中分离、纯化出T细胞; 通过基因工程技术, 把一个含有能识别肿瘤细胞且激活T细胞的嵌合抗原受体的病毒载体转入T细胞, 使之成为CAR-T细胞; 然后扩增CAR-T细胞后回输回病人体内。
- **治疗机理:** 在患者体内, CAR-T 细胞与肿瘤表面特异性抗原结合后被激活, 通过释放穿孔素等物质来杀伤肿瘤细胞, 并释放细胞因子来募集内源性免疫细胞杀伤肿瘤, 同时还会形成记忆 T 细胞, 具有长效治疗机制。
- **目前上市的CAR-T 疗法大多数以 CD19 为靶点, 并且对血液肿瘤的治疗已经颇具成效。**

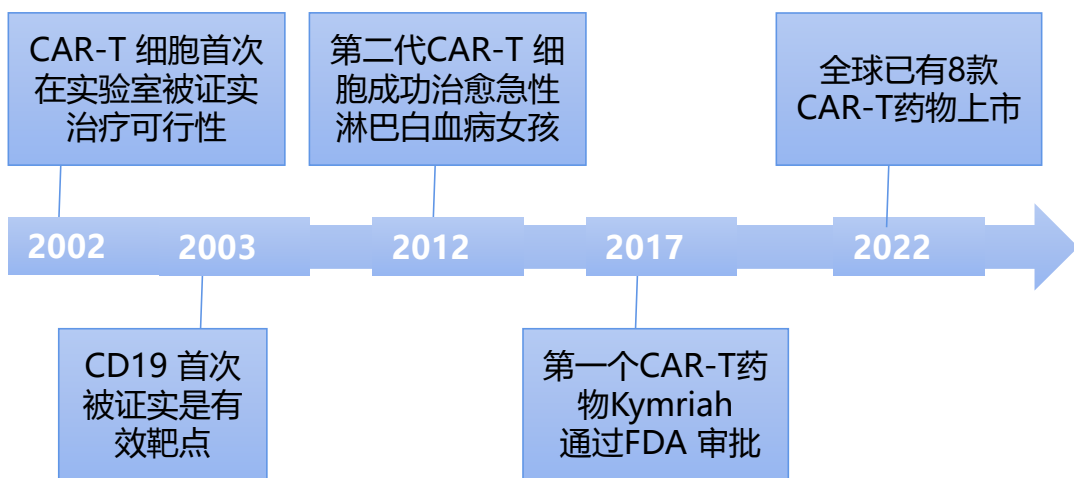
图表73: CAR-T疗法的原理



4.4.2 CAR-T疗法—全球共有8款CAR-T疗法上市

- 2017年8月30日，CAR-T疗法迎来了里程碑式时刻，诺华公司的CAR-T疗法Kymria通过FDA审批上市，用于治疗罹患B细胞前体急性淋巴性白血病，成为人类历史上首款上市CAR-T细胞产品，为ACT疗法在肿瘤免疫治疗领域拉开帷幕。
- 截至目前，全球共有8款CAR-T疗法上市，其中在美国上市6款，在中国上市2款；从适应症来看，在血液肿瘤方面取得了较大的突破，并且大多数以CD19为靶点。复星医药旗下复星凯特的奕凯达是Yescarta的中国版本，也是中国首款上市的CAR-T产品；药明巨诺的倍诺是第二款上市的CAR-T疗法，也是首款完全自研的CAR-T创新药；传奇生物的CARVYKTI则是中国首款成功出海的CAR-T疗法，也是全球第二款靶向BCMA靶点的产品。

图表74：CAR-T药物发展的里程碑事件



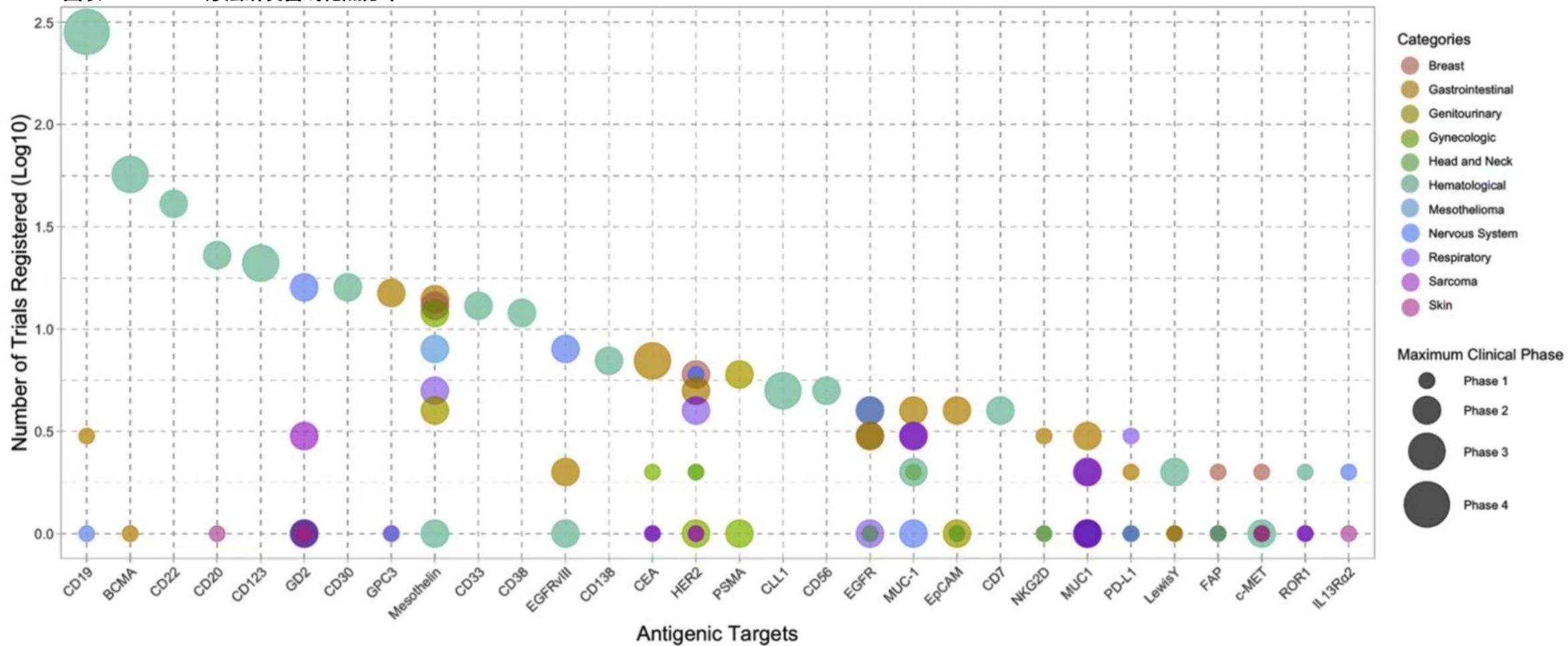
图表75：已上市的CAR-T药物

药物名称	靶点	公司	上市时间	适应症
Kymria	CD19	诺华	2017.8	B 细胞前体急性淋巴细胞性白血病；复发或难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤
Ydcartn	CD19	凯特/吉利德	2017.10	复发性或难治性大 B 细胞淋巴瘤；复发性或难治性滤泡性淋巴瘤
Tecartus	CD19	凯特/吉利德	2020.7	复发性或难治性套细胞淋巴瘤
Breyanzi	CD19	BMS/Juno	2021.2	复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤
Abecma	BCMA	BMS/蓝鸟生物	2021.3	复发或难治性多发性骨髓瘤
奕凯达 (Yescartn)	CD19	复星凯特	2021.6	复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤
倍诺	CD19	药明巨诺	2021.9	复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤
CARVYKTI	BCMA	传奇生物/强生	2022.3	复发/难治性多发性骨髓瘤

4.4.3 CAR-T治疗—血液肿瘤领域发展更加成熟，CD19、BCMA是热门靶点

据文献统计，2009年-2019年，在CAR-T领域的临床试验有63%针对血液肿瘤，只有37%针对实体瘤。相对于实体瘤领域，CAR-T疗法在血液肿瘤领域发展更加成熟。主要是因为实体瘤中，很难找到仅在癌细胞上高度表达的抗原，再加上肿瘤微环境对T细胞的抑制影响。从靶点热度来看，除了CD19、BCMA之外，CD22、CD20、CD123等靶点也在血液肿瘤领域有较多研究。在实体瘤领域，最多研究以及发展最成熟的靶点是GPC3。

图表76：CAR-T疗法研发管线靶点分布



4.4.4 CAR-T疗法—国内企业布局情况

- 国内致力于CAR-T研发的企业主要有传奇生物、药明巨诺、科济生物等。在血液肿瘤领域，主要针对CD19、BCMA等靶点进行布局，在实体瘤领域，主要针对肝细胞癌的GPC3靶点也有较多企业进行布局。在血液肿瘤领域，目前有较多积累并且进度比较靠前的公司有传奇生物、药明巨诺；而科济生物主要在实体瘤领域发力，在GPC3、CLDN18.2 两个靶点的CAR-T治疗均是国内首个注册临床许可。

图表77：国内主要在研CAR-T企业布局（不完全统计）

肿瘤类型	公司	药物名称	靶点	适应症	最快进度				
					临床前	I期	II期	III期	上市
血液肿瘤	传奇生物	-	BCMA	多发性骨髓瘤					
		-	CD19×CD20×CD22	非霍奇金淋巴瘤					
	药明巨诺	JWCAR029	CD19	3L LBCL					
				3L FL				新药申请	
				3L MCL			关键II/III期		
				2L LBCL			关键II/III期		
				3L ALL					
				3L CLL					
	JWCAR129	BCMA	r/r MM						
	Nex-G	CD19	NHL						
血液肿瘤	科济生物	CT053	BCMA	多发性骨髓瘤			关键II/III期		
		CT0590							
		CT032	CD19	非霍奇金淋巴瘤					

4.4.4 CAR-T疗法—国内企业布局情况

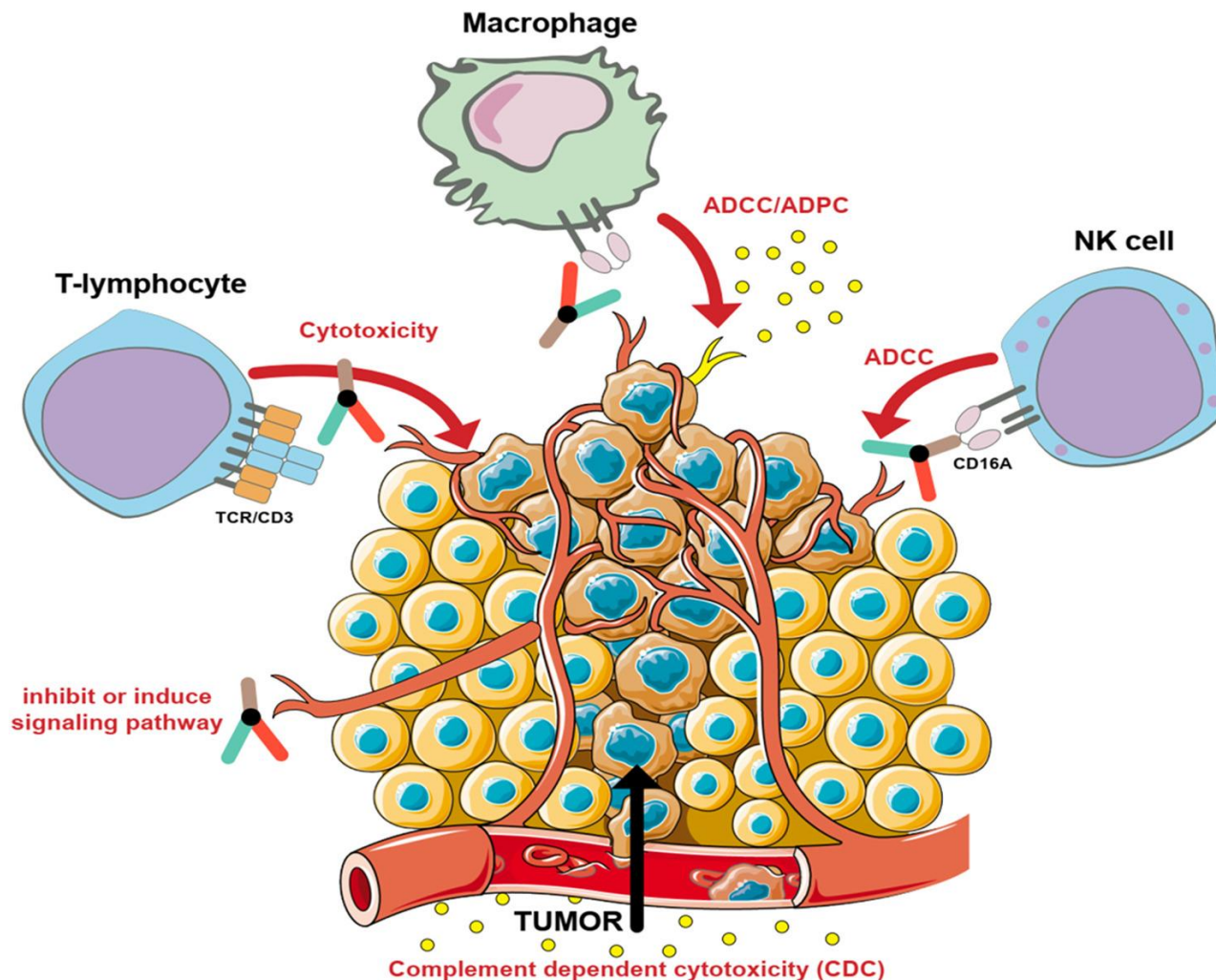


图表77：国内主要在研CAR-T企业布局（不完全统计）（续）

肿瘤类型	公司	药物名称	靶点	适应症	最快进度				
					临床前	I期	II期	III期	上市
实体瘤	科济生物	CT053	Claudin 18.2	胃癌/食管胃结合部腺癌			关键II/III期		
				胃癌/胰腺癌					
		CT0180	GPC3	肝细胞癌					
		CT0181							
		CT011							
		CT048	Claudin 18.2	胃癌/食管胃结合部腺癌/胰腺癌					
		KJ-C2113	间皮素	实体瘤					
	KJ-C2112	EGFR/EGFRvIII	胶质母细胞瘤						
	传奇生物	-	Claudin 18.2	胃癌					
		-		胰腺癌					
		-	GPC3	肝细胞癌					
		-		非小细胞肺癌					
		-	DLL3	小细胞肺癌					
	药明巨诺	JWATM204	GPC3	HCC					
				Basket					
		JWATM203	AFP	HCC					
JWATM213									

图表78：双特异性抗体抗肿瘤的原理

- **双特异性抗体是一种完全由生物工程技术制备的药物，具备两种特异性抗原结合位点。**除了治疗癌症外，双特异性抗体还可覆盖炎症、自身免疫病等多种适应症。根据设计思路的不同，双抗药物的策略可以分为三类：**聚集免疫细胞、免疫细胞激活、信号通路阻断**。
- **聚集免疫细胞策略**中，双抗药物将免疫细胞和肿瘤细胞连接起来，帮助免疫细胞定向杀伤肿瘤细胞；**免疫激活策略**是通过作用免疫检查点，激活T细胞，增加抗肿瘤的效果；**信号通路阻断策略**是通过阻断癌症信号通路，达到抑制肿瘤发展的效果。



4.5 双特异性抗体—全球共有4款双抗药物上市

- 目前，全球共有4款双抗药物上市，其中，安进的Blincyto和罗氏的Hemlibra均已在我国上市，百济神州拥有Blincyto的中国权益。
- 国内一些企业开始在双抗领域布局，研发进度较为靠前的企业有：传奇生物、康方生物、康宁杰瑞、信达生物、恒瑞医药、本康生物等，PD-1、PD-L1、HER2、CD3、CTLA4等为较为热门的靶点。

图表79：全球已上市的双抗药物

商品名	靶点	公司	最早上市时间	适应症
Removab	CD3×EpCAM	Trion Pharma	2009 (2017 退市)	恶性腹水
Blincyto	CD3×CD19	安进	2014	淋巴细胞白血病
Hemlibra	FIX×FX	罗氏	2017	A型血友病
Rybrevant	EGFR×c-Met	强生	2021	非小细胞肺癌

图表80：国内进展较为靠前的在研双抗药物

公司	药物名称	靶点	进度				
			临床前	I期	II期	III期	上市
传奇生物	Blincyto	CD3×CD19					
	ZW25	HER2×HER2					
康方生物	AK104	PD-1×CTLA4					
	AK112	PD-1×VEGF					
康宁杰瑞	KN046	PD-L1×CTLA4					
	KN026	HER2×HER2					
信达生物	IBI-302	CD3×VEGF					
	IBI-318	PD-1×PD-L1					
恒瑞医药	SHR-1701	PD-L1×TGF-β					
本康生物	CD3-MUC1	CD3×MUC1					

目录

1

需求端：抗肿瘤领域存在较多未满足临床需求

2

供给端：抗肿瘤市场规模持续增长，新疗法不断涌现

3

方向一：肿瘤的靶向治疗药物梳理

4

方向二：肿瘤的免疫治疗药物梳理

5

投资建议

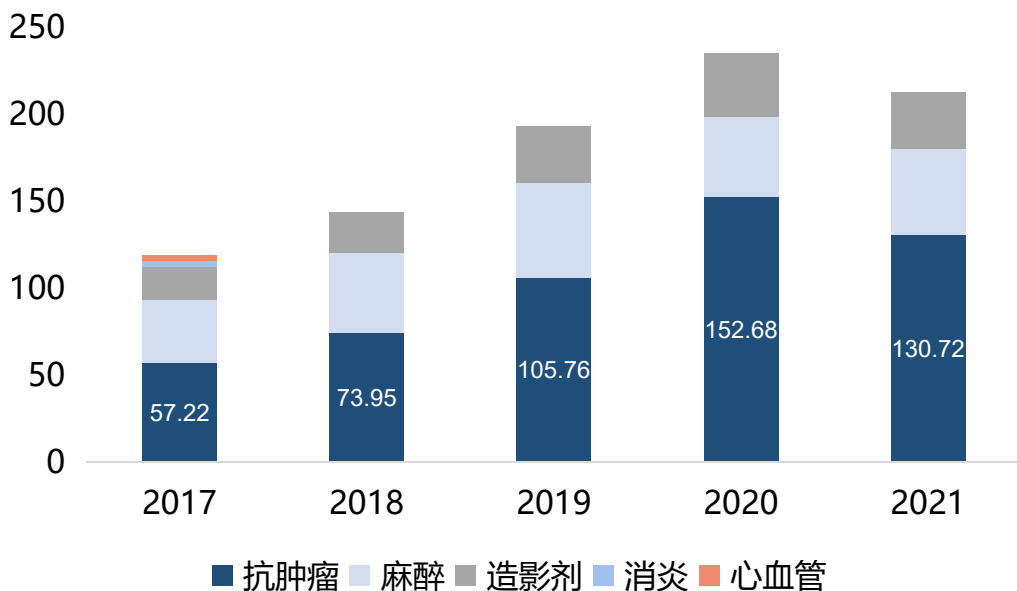
5.1 投资建议

- **抗肿瘤领域是一个具有广阔需求、同时各类新疗法层出不穷的黄金赛道。从需求端来看**，癌症是全球最大的健康问题之一，代表着目前亟待被解决的临床需求。**从供给端来看**，企业在抗肿瘤这一领域的研发热情较高，抗肿瘤是目前全球以及中国药物研发管线中最受关注的一个适应症领域。
- **从治疗方法发展的角度来看**，靶向治疗和免疫治疗是目前抗肿瘤领域正在探索的主要有效治疗手段，国内企业多围绕靶向治疗和免疫治疗的一系列靶点进行研发布局，未来有望取得疗效突破，为患者带来福音的同时促进抗肿瘤相关企业的发展。**因此我们认为，肿瘤的靶向治疗和免疫治疗是未来抗肿瘤领域中值得关注的、有发展前景的子领域。**
- **从政策端来看**，我们在此前《创新药系列深度报告（一）：创新引领，乘风破浪》报告中提到，从2021年开始，**随着新政策出台，我国创新药行业开始进入一个精细化管理，引导行业更加健康发展的阶段。**抗肿瘤领域也不例外，随着临床试验要求趋严，未来，我国抗肿瘤药物的质量和疗效或将占有更重要的地位。**我们认为，企业管线布局的差异化竞争优势是衡量一个企业是否能够在激烈的竞争中胜出的重要因素，即：能否做到“人无我有”——在靶点的选择上具有创新性；或“人有我优”——在临床上取得更优的疗效。除了在靶点和技术路线选择的战略层面之外，战术层面以研发进度为代表的项目执行能力也是一个重要的影响因素，建议关注在同类研发管线中进度较为靠前的公司。**
- **从支付端来看**，我们在此前《创新药系列深度报告（一）：创新引领，乘风破浪》报告中提到，**随着仿制药集采和医保目录调整的持续推进，预计医保目录“腾笼换鸟”的逻辑仍将继续。在医保基金有限的大背景下，疗效更优、创新性更强的药物会获得更大的支付支持。**
- **建议关注：在抗肿瘤领域研发管线丰富、管线布局形成差异化优势、有较强的技术积累且具有一定的先发优势的公司，如：恒瑞医药、复星医药、君实生物、百济神州等。**

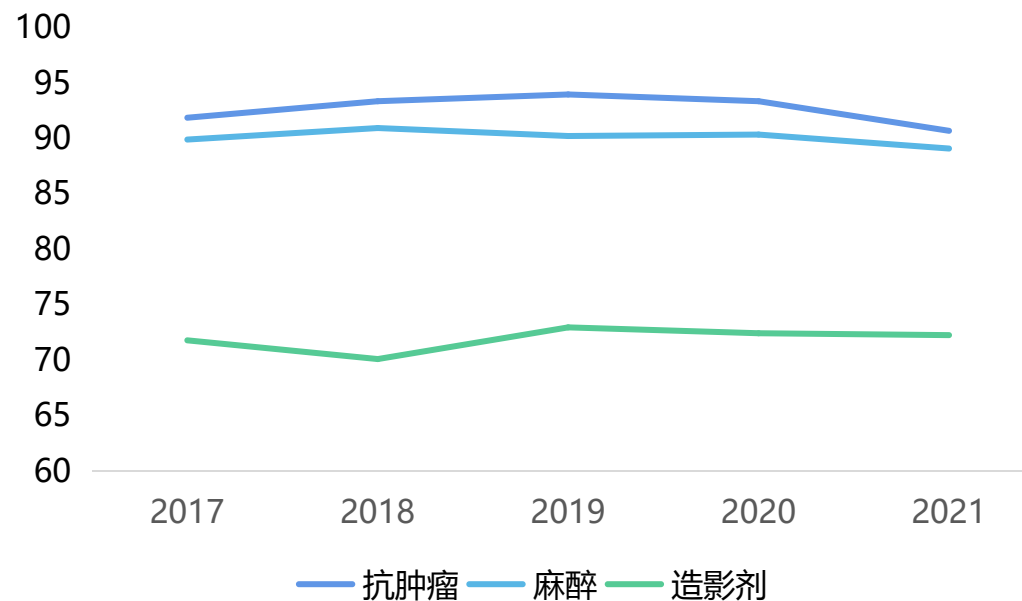
5.2.1 重点公司—恒瑞医药

- **恒瑞医药是国内医药研发龙头企业，具有行业领先的制药全面集成平台，已前瞻性地广泛布局多个治疗领域。**目前，公司有11个创新药获批上市，60余个创新药正在临床开发，250多项临床试验在国内外开展。**公司在肿瘤领域有丰富的研发管线，覆盖激酶抑制剂、抗体药物偶联物（ADC）、肿瘤免疫、激素受体调控、DNA修复及表观遗传、支持治疗等广泛研究领域。**2021年，公司抗肿瘤领域销售收入130.72亿元，占比61.49%；毛利率90.68%。2021年，公司研发投入62.03亿元，同比增长24.34%，占销售额比重23.95%。2022年上半年，公司累计研发投入达到29.09亿元，同比增加12.74%，研发投入占销售收入的比重同比提升至28.44%。恒瑞医药在创新药研发上，已基本形成了上市一批、临床一批、开发一批的良性循环，构筑起强大的自主研发能力。

图表81：2017-2021恒瑞医药各细分产品销售收入（亿元）



图表82：2017-2021恒瑞医药各细分产品毛利率（%）



5.2.1 重点公司—恒瑞医药



图表83：恒瑞医药主要的在研管线（包括已公布靶点的已上市药物的后续临床在研管线和新药研发管线；图表中的最快阶段指的是：该药覆盖的所有适应症中进展最快的研发阶段）

领域	主要药品名称/代号	靶点	最快阶段	领域	主要药品名称/代号	靶点	最快阶段	领域	主要药品名称/代号	靶点	最快阶段	
抗肿瘤	甲磺酸阿帕替尼	VEGFR	已上市	抗肿瘤	SHR-1316	PD-L1	NDA	糖尿病	瑞格列汀	DPP-IV	NDA	
	马来酸吡咯替尼	HER1、HER2、HER4	已上市		SHR-1701	PD-L1/TGF-β	临床III期		INS068	胰岛素	临床II期	
	甲苯磺酸瑞马唑仑	GABAA	已上市		SHR3680	AR	NDA		HR17031	胰岛素/GLP-1	临床I期	
	卡瑞利珠单抗	PD-1	已上市		苹果酸法米替尼	VEGFR, FGFR, c-kit等多种激酶	临床III期	风湿免疫	SHR-1314	IL-17A	临床III期	
	氟唑帕利	PARP	已上市						SHR4640	URAT1	临床III期	SHR0302
	羟乙磺酸达尔西利	CDK4/6	已上市		SHR1459	BTK	临床II期		心血管疾病	SHR-1209	PCSK9	临床III期
	糖尿病	脯氨酸恒格列净	SGLT-2		已上市	YY-20394	PI3Kδ	临床II期		抗感染	SHR8008	CYP51
						MIL62	CD20	临床I期	HRS9950		TLR-8	临床I期
SHR2554						EZH2	临床I期	HRS5091	核衣壳		临床I期	
血液	海曲泊帕乙醇胺	TPO-R	已上市		SHR-1501	IL-15	临床I期	疼痛管理	SHR8554	MOR	临床III期	
				SHR-A1811	HER2 ADC	临床II期	SHR0410		KOR	临床III期		
				SHR-1802	LAG3	临床II期	眼科	SHR8028	环孢素	临床III期		
其它								SHR-1222	SOST	临床I期		
								SHR7280	GnRH	临床II期		
								SHR-1703	IL-5	临床I期		
								SHR-1707	A-beta	临床I期		

5.2.2 重点公司—复星医药

- 截至2021年12月31日，复星医药的研发管线包括自研小分子创新药27项、自研生物创新药26项、许可引进创新药11项以及自研生物类似药14项。2021年，公司**抗肿瘤及免疫调节核心产品**的营业收入同比增长145.23%，主要系汉利康（利妥昔单抗注射液）、汉曲优（注射用曲妥珠单抗）、苏可欣（马来酸阿伐曲泊帕片）的增长贡献所致。2021年，自研产品汉利康（利妥昔单抗注射液）实现收入16.90亿元，同比增长125.33%；2020年下半年上市的汉曲优（注射用曲妥珠单抗）、苏可欣（马来酸阿伐曲泊帕片）于2021年内分别实现收入9.30亿元和4.26亿元。

图表84：复星医药自主研发小分子创新药在研管线

领域	主要药品名称/代号	靶点	最快阶段
抗肿瘤	FCN-338	Bcl-2	临床II期
	FCN-159	MEK1/2	临床III期
	Orin1001	IRE-1a	临床II期
	SAF 189	ROS1	临床III期
	SAF 189	ALK	临床III期
	FCN-437c	CDK4/6	临床III期
	YP01001	VEGFR1/2/3、FGFR1/2/3/4和RET	临床II期
	FH2001	FGFR/PD-L1	临床II期
	HLX208	BRAF V600E	临床III期
	其它	FCN-342	URAT1
Orin1001		IRE-1a	临床I期
ET-26		11-β-羟化类固醇脱氢酶	临床II期

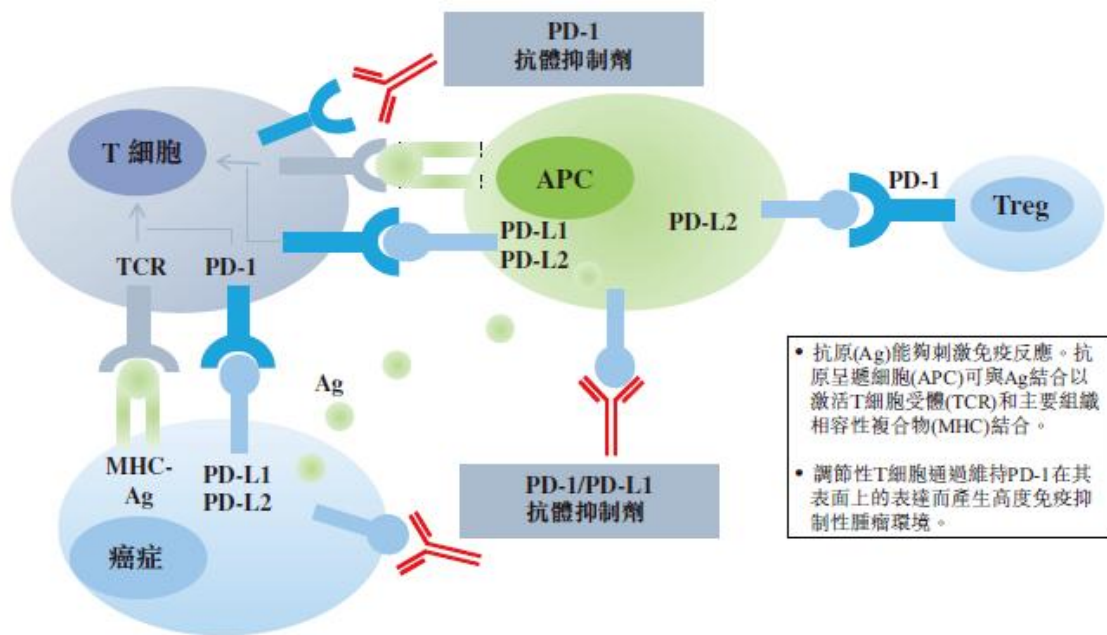
图表85：复星医药自主研发生物创新药在研管线

领域	主要药品名称/代号	靶点	最快阶段	
抗肿瘤	FS-1502	HER2	临床III期	
	HLX10	PD-1	获批上市	
	HLX10+HLX04	PD-1&VEGF	临床III期	
	HLX10+HLX07	PD-1&EGFR	临床II期	
	HLX22 + 汉曲优	HER2&HER2	临床II期	
	HLX07	EGFR	临床II期	
	HLX20	PD-L1	临床II期	
	HLX26	LAG-3	临床II期	
	HLX35	EGFR&4-1BB	临床II期	
	HLX301	PD-L1&TIGIT	临床II期	
	HLX23	CD73	-	
	其它	长效EPO	EPO通路	临床II期
		HLX04-O	VEGF	临床III期

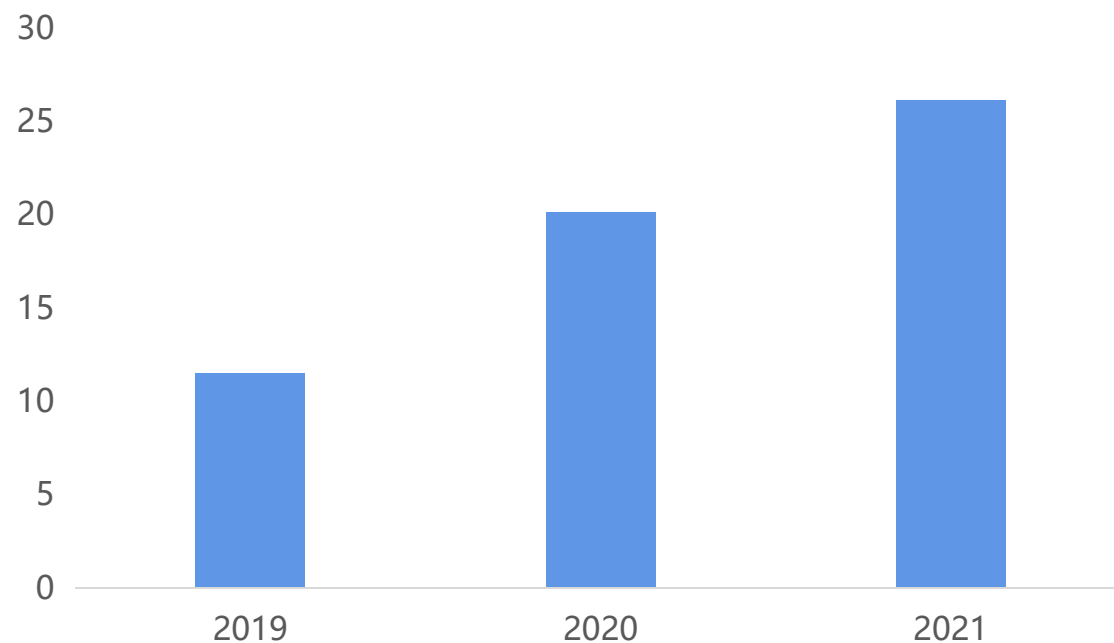
5.2.3 重点公司—君实生物

- 君实生物依托核心技术平台，具有丰富的在研产品管线，包括28个创新药，2个生物类似物，主要覆盖肿瘤、代谢、自身免疫、神经系统、抗感染等重大疾病领域。
君实生物已实现首个重磅品种抗PD-1单抗拓益（特瑞普利单抗，产品代号：JS001）的上市销售，具有源头创新研发能力。2021年，公司研发投入20.69亿元，同比增长16.35%；2022年上半年，公司研发投入10.62亿元，同比增长12.14%。

图表86：PD-1抑制剂作用机理



图表87：2019-2021年特瑞普利单抗销售额（百万美元）



图表88：君实生物主要的在研管线

领域	主要药品代号	适应症	靶点	最快阶段	开发来源	临床试验区域
抗肿瘤	JS003	多种实体瘤	PD-L1	临床 I 期	自主研发	中国
	JS004	黑色素瘤、肺癌、淋巴瘤等	BTLA	临床 I 期	自主研发	中国、美国
	JS006	多种实体瘤	TIGIT	临床 I 期	自主研发	中国、美国
	JS007	肺癌、黑色素瘤	CTLA-4	临床前	自主研发	中国
	JS101	乳腺癌等	Pan-CDK	临床前	自主研发	中国
	JS108	三阴性乳腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌	TROP2	临床 I 期	自主研发	中国
	JS109	卵巢癌	PARP	临床 III 期	合作开发	中国
	JS110	多发性骨髓瘤等	XPO1	临床前	合作开发	中国
	JS111	非小细胞肺癌	EGFR exon 20	临床前	合作开发	中国
	JS201	多种实体瘤	PD-1/TGF- β	临床前	自主研发	中国
	JS501	非小细胞肺癌、肠癌	VEGF	临床 II 期	合作开发	中国
代谢疾病	JS002	高血脂症	PSCK9	临床 III 期	自主研发	中国
	JS103	高尿酸血症、痛风	Uricase	临床前	自主研发	中国
自身免疫	UBP1211	类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎	TNF- α	NDA已受理	合作开发	中国
	JS005	银屑病、强直性脊柱炎	IL-17A	临床 II 期	自主研发	中国
	UBP1213	系统性红斑狼疮	BLyS	临床前	自主研发	中国
抗感染	JS016	新型冠状病毒肺炎	S蛋白	EUA批准	合作开发	美国、中国

5.2.4 重点公司—百济神州

- 百济神州目前共有3款自主研发并获批上市药物，包括泽布替尼，一款用于治疗多种血液肿瘤的BTK的小分子抑制剂；替雷利珠单抗，一款用于治疗多种实体瘤及血液肿瘤的抗PD-1抗体；帕米帕利，一款具有选择性的PARP1和PARP2小分子抑制剂。其中，泽布替尼已在美国、中国、欧盟、英国、加拿大、澳大利亚等超过45个市场获批。替雷利珠单抗和帕米帕利目前也已在中国上市。商业化方面，公司已在中国建立了一支超过3,100名员工的商业化团队，并获授权许可在中国市场商业化13款已获批药物，与世界领先生物制药公司（如安进及诺华）建立合作，开发及商业化创新药物。
- 百济神州产品管线覆盖广泛，具备差异化特征。根据公司官网介绍，公司在研药物和商业化产品组合有望能够覆盖全球80%的癌症类型（按发病率计）。除了利用内部资源自主研发，公司持续评估外部的处在临床前和早期临床阶段的产品，以进一步扩大产品管线，强化竞争优势。

图表89：百济神州管线亮点

药品名称	靶点机制
泽布替尼	BTK 抑制剂
替雷利珠单抗	抗PD-1抗体
帕米帕利	PARP1/PARP2抑制剂
欧司珀利单抗	抗TIGIT抗体
BGB-11417	Bcl-2小分子抑制剂
BGB-A445	抗OX40激动性单克隆抗体
BGB-A425	抗TIM-3抗体
BGB-15025	HPK1小分子抑制剂
Sitravatinib	RET、TYRO3、Axl、MER、VEGFR2、KIT多激酶抑制剂
Zanidatamab	HER2双特异性抗体
Lifirafenib	BRAF抑制剂

- 竞争格局恶化风险。
- 研发不及预期风险。
- 产品降价风险。
- 海外市场拓展不及预期风险。

分析师简介

沈文文（证券执业证书号：S0640513070003），医药生物行业首席分析师，CFA。南开大学生理学硕士，曾在《Cell Research》等杂志上发表过多篇SCI论文。2015年，被《华尔街见闻》评为医药行业最准分析师第二名。2018年，获评东方财富中国最佳分析师。

分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告清晰、准确地反映了分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

风险提示：投资者自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

我们设定的上市公司投资评级如下：

买入	：未来六个月的投资收益相对沪深300指数涨幅10%以上。
持有	：未来六个月的投资收益相对沪深300指数涨幅-10%-10%之间
卖出	：未来六个月的投资收益相对沪深300指数跌幅10%以上。

我们设定的行业投资评级如下：

增持	：未来六个月行业增长水平高于同期沪深300指数。
中性	：未来六个月行业增长水平与同期沪深300指数相若。
减持	：未来六个月行业增长水平低于同期沪深300指数。

免责声明

本报告并非针对意图送发或为任何就送发、发布、可得到或使用本报告而使中航证券有限公司及其关联公司违反当地的法律或法规或可致使中航证券受制于法律或法规的任何地区、国家或其它管辖区域的公民或居民。除非另有显示，否则此报告中的材料的版权属于中航证券。未经中航证券事先书面授权，不得更改或以任何方式发送、复印本报告的材料、内容或其复印本给予任何其他人。

本报告所载的资料、工具及材料只提供给阁下作参考之用，并非作为或被视为出售或购买或认购证券或其他金融票据的邀请或向他人作出邀请。中航证券未有采取行动以确保于本报告中所指的证券适合个别的投资者。本报告的内容并不构成对任何人的投资建议，而中航证券不会因接受本报告而视他们为客户。

本报告所载资料的来源及观点的出处皆被中航证券认为可靠，但中航证券并不能担保其准确性或完整性。中航证券不对因使用本报告的材料而引致的损失负任何责任，除非该等损失因明确的法律或法规而引致。投资者不能仅依靠本报告以取代理行独立判断。在不同时期，中航证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告仅反映报告撰写日分析师个人的不同设想、见解及分析方法。为免生疑，本报告所载的观点并不代表中航证券及关联公司的立场。

中航证券在法律许可的情况下可参与或投资本报告所提及的发行人的金融交易，向该等发行人提供服务或向他们要求给予生意，及或持有其证券或进行证券交易。中航证券于法律容许下可于发送材料前使用此报告中所载资料或意见或他们所依据的研究或分析。