

2018年05月15日

化学制剂

创新药系列报告：安罗替尼上市，解析抗血管生成肿瘤药的临床定位与前景

■安罗替尼上市，抗血管生成肿瘤药再添重磅产品：近日，中国生物制药（1177.HK）公告，其重磅 1.1 类抗肿瘤创新药安罗替尼获得 CFDA 批准上市，获批适应症为晚期 NSCLC 的三线治疗。同时，CDE 官网显示由国内创新药研发公司和记黄埔研发的呋喹替尼目前已完成审评，也有望近期获批上市。安罗替尼和呋喹替尼均属于作用于血管内皮生长因子受体等多靶点的 VEGFR-TKI 类药物，国内外目前有多款已上市或在研药物（如贝伐珠单抗、阿帕替尼、乐伐替尼等）同属此类，针对不同的适应症在肿瘤的临床治疗中发挥重要作用。

■多靶点作用特点提高了对多种恶性肿瘤的有效性：催化区域序列的同源性使得 VEGFR-2 抑制剂一般为多靶点抑制剂。这种多靶点的特点尽管增加了不良反应的发生率，却也提高了对多种恶性肿瘤的有效性。不同药物具体作用靶点上有所区别，这导致它们在不同的适应症上表现出临床治疗的差异性。

■抗血管生成类肿瘤药物的临床定位分析：目前不同类型的抗血管生成肿瘤药物在六大高发晚期癌症（肺癌、结直肠癌、肾癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌）的临床治疗上产生显著的生存获益：如不同药物在晚期肝癌、肾癌、分化型甲状腺癌、结直肠癌领域作为一线标准用药；针对非特定驱动基因阳性的 NSCLC 患者作为一线用药及肺癌耐药后的三、四线治疗；针对复发性或转移性的晚期胃癌的二、三线治疗。抗血管生成类药物在这六大癌症领域发挥重要的作用，也为后续同类作用机制药物的开发奠定基础。

■抗血管生成类肿瘤药物适应症广泛，发展前景巨大：抗血管生成类肿瘤药物的适应症范围广，覆盖人群数量多，并且治疗方法的延展性强，多组合联用潜力大，包括与免疫治疗、与其它靶向药物、与化疗等方式的组合有望进一步提高临床疗效。因此，一款抗血管生成类肿瘤新药在研发路径上有多样化的选择，包括适应症拓展（在已验证的六大适应症上理论上成功率更高）、治疗阶段的前移（从三、四线向二线，甚至一线用药和维持疗法拓展）、与其它药物联用等策略，一旦通过临床试验在以上策略上有所突破，其市场空间也会大幅增加。

■投资建议：我们在报告中附注了部分重要抗血管生成肿瘤药物的适应症及临床表现介绍，供投资参考。投资建议方面，建议关注恒瑞医药（600276.SH）、中国生物制药（1177.HK）及创新药研发企业和记黄埔等在抗血管生成药物领域已有重磅产品上市或即将上市的龙头企业。

■风险提示：新药临床试验失败；销售不达预期。

创新药行业分析

证券研究报告

投资评级 领先大市-A
首次评级

首选股票	目标价	评级
600276 恒瑞医药	96.60	增持-A
600196 复星医药	52.15	买入-A

行业表现



资料来源：Wind 资讯

%	1M	3M	12M
相对收益	1.94	6.41	-4.71
绝对收益	2.92	4.95	10.29

徐衍鹏

分析师

SAC 执业证书编号：S1450517120002
xuy1@essence.com.cn
021-35082113

崔文亮

分析师

SAC 执业证书编号：S1450517040006
cuiwl@essence.com.cn
010-83321412

相关报告

内容目录

1. 抗血管生成肿瘤药物的机理、药物分类及靶点比较	3
2. 抗血管生成类肿瘤药物的临床定位分析（六大癌症领域）	4
2.1. 非小细胞肺癌（NSCLC）	4
2.2. 肝癌（HCC）	5
2.3. 肾癌（RCC）	5
2.4. 甲状腺癌（DTC）	5
2.5. 胃癌（GC）	5
2.6. 结直肠癌（CRC）	6
3. 抗血管生成类肿瘤药物的发展前景、路径及存在问题	6
3.1. 抗血管生成类肿瘤药物的发展前景	6
3.2. 抗血管生成类肿瘤药物的发展路径	8
3.3. 抗血管生成类肿瘤药物存在的问题	8
4. 附注：部分重要抗血管生成肿瘤药物的介绍：适应症及临床表现	8
4.1. 贝伐珠单抗（罗氏）	8
4.2. 雷莫芦单抗（礼来）	9
4.3. 索拉非尼（拜耳）	9
4.4. 瑞戈非尼（拜耳）	9
4.5. 舒尼替尼（辉瑞）	9
4.6. 卡博替尼（美国 Exelixis 公司）	9
4.7. 乐伐替尼（日本卫材）	10
4.8. 安罗替尼（中国生物制药，2018 年 5 月获批上市）	10
4.9. 呋喹替尼（2017 年提交 NDA，已完成审评，预计即将获批）	10
4.10. 阿帕替尼（恒瑞医药，2014 年获批上市）	10
5. 风险提示	11

图表目录

图 1: VEGF/VEGFR 信号传导通路	3
图 2: 部分抗血管生成类药物的作用靶点比较	4
图 3: 2015 年中国新增癌症患病和死亡人数（千人）	7
图 4: 中国年龄标化的不同癌症五年期净生存率（%）	8

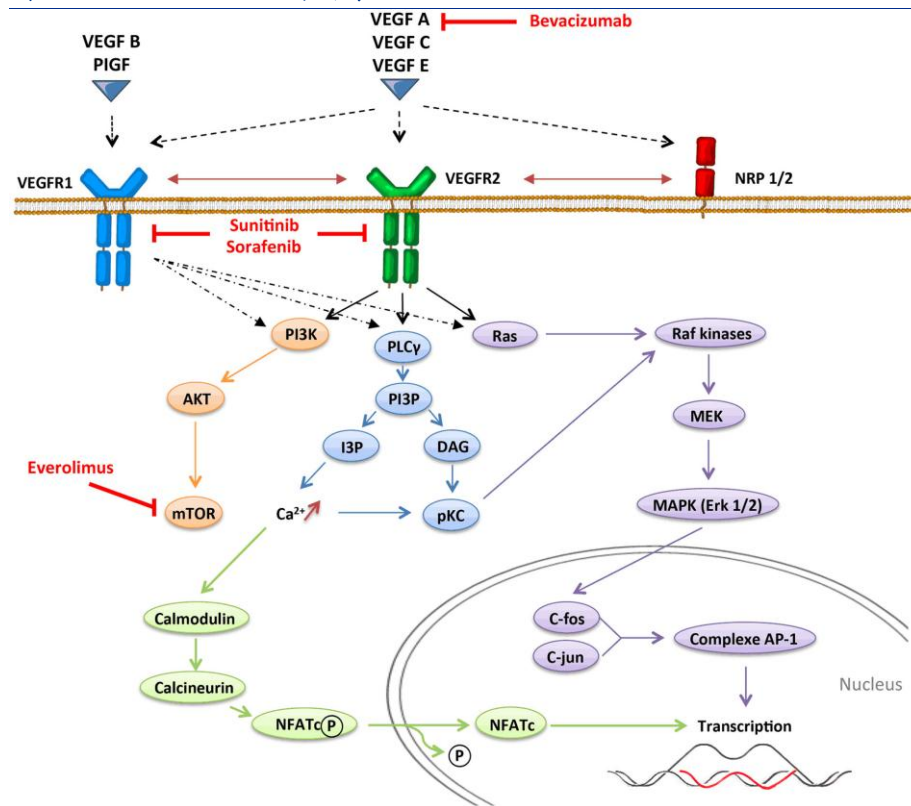
1. 抗血管生成肿瘤药物的机理、药物分类及靶点比较

血管内皮生长因子受体包括 VEGFR-1、-2 和 -3 三种，其中 VEGFR-2 主要在血管内皮细胞和造血干细胞中表达，是血管新生的主要通路。VEGFR-2 在多种恶性肿瘤中高度表达，因此 VEGFR-2 抑制剂在抗肿瘤中发挥重要作用。

VEGFR-1、-2、-3 具有相似的结构使得 VEGFR-2 抑制剂可抑制多种 VEGFR；如抑制 VEGFR-1、-2 能同时抑制肿瘤转移，抑制 VEGFR-3 也能减少肿瘤向淋巴扩散。同时一些酪氨酸激酶受体家族成员，包括 PDGFRs、CSF1R、c-Kit、FGFR1、FLT3 等与 VEGFR-2 在催化区域具有序列同源性，因此 VEGFR-2 抑制剂一般为多靶点抑制剂。

这种多靶点的特点，从抗肿瘤药理学角度来看，同时阻断多条信号转导通道，能更好地抑制肿瘤的发展。但如果阻断的不是与肿瘤发生相关的酶，如对关键的 VEGFR-2 的弱选择性会带来严重的副作用。这也是目前该类药物在临床主要用于晚期癌症末线治疗的原因。

图 1: VEGF/VEGFR 信号传导通路



资料来源：谷歌学术

按照作用位点的不同，VEGF/VEGFR 通路上的抗血管生成药物可分为 3 类：

- (1) 抗 VEGF：如贝伐珠单抗；
- (2) VEGFR 抗体：如雷莫芦单抗；
- (3) VEGFR 多靶点激酶抑制剂（VEGFR-TKIs）：如索拉非尼、阿帕替尼、安罗替尼等。

前两类为大分子单抗类药物，后一种为小分子化学药物。小分子可以跨过细胞膜，作用于 RTKs（受体酪氨酸激酶）的胞内多个功能区，阻断信号转导，因而作用更为广泛，相对而言副作用更强。大分子单抗药物不能跨过细胞膜，只能作用于细胞膜表面的功能区，因为作用的特异性更强。主要药物的作用靶点如下：

图 2：部分抗血管生成类药物的作用靶点比较

药物	VEGFR	PDGFR	c-kit	Raf	Flt-3	RET	Pan-Her	MET	FGFR	EGFR	Src
Sunitinib	1,2&3	α&β	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-
Linifanib	1,2&3	α&β	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nintedanib	1,2&3	α&β	-	-	✓	-	-	-	1,2&3	-	✓
Cediranib	1,2&3	α&β	✓	-	-	-	-	-	-	-	-
Pazopanib	1,2&3	α&β	✓	-	-	-	-	-	1&3	-	-
Motesanib	1,2&3	α&β	✓	-	-	✓	-	-	-	-	-
Axitanib	1,2&3	β	✓	-	-	-	-	-	-	-	-
Famitinib	2&3	β	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	✓
Apatinib	2	α&β	✓	-	-	✓	-	-	-	-	✓
Vandertinib	2&3	-	-	-	-	✓	-	-	-	✓	-
Solafenib	2&3	β	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-
Anlotinib	1,2&3	α&β	✓	-	-	✓	-	✓	-	✓	-

资料来源：CNKI；表中重要药物包括舒尼替尼(Sunitinib)；帕唑帕尼(Pazopanib)；法米替尼(Famitinib)；阿帕替尼(Apatinib)；索拉非尼(Solafenib)；安罗替尼(Anlotinib)

以上靶点中，VEGFR-1、-2、-3、FGFR-1、-2、-3 等靶点与血管形成有关，PDGFR、c-Kit、Ret 等靶点与细胞增殖相关。可以看出不同药物具体作用靶点上有所区别，这导致它们在不同的适应症上表现出临床治疗的差异性，但抗血管生成作用是它们发挥抗肿瘤疗效的基础。

2. 抗血管生成类肿瘤药物的临床定位分析（六大癌症领域）

总的来说，目前临床针对肿瘤的治疗方式，根据肿瘤的发展阶段从早期到晚期，可手术的首选手术治疗，其后采用化疗治疗，再之后就是靶向药物和近些年兴起的免疫治疗（PD-L1 单抗、CART 等）。化疗曾经在上世纪主导临床肿瘤的治疗，目前也仍然是很多癌症的一线治疗用药。2000 年以来随着各类新药的上市，靶向药物和免疫治疗药物逐渐在多个适应症上成为一线治疗的标准疗法，相关药物也获得巨大的经济效益。

由于癌症用药的巨大刚性需求，各大药企往往针对同一适应症研发不同作用靶点和机制的药物进行激烈竞争，在临床定位上如果一款抗癌药能够从末线治疗逐渐向二线，尤其是一线治疗上取得突破，其销售也会迅速放量，典型的例子如近两年因在非小细胞肺癌适应症实现突破而快速放量的 K 药（MSD 公司的 PD-1 单抗 keytruda）。

作为典型的靶向药物，近 10 余年来，不同种类的抗血管生成肿瘤药物在肺癌、结直肠癌、肾癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌六大适应症的临床治疗上生存获益显著，这六大癌症均属于高发病种，也因此催生了一批成功的抗癌药。分适应症来看抗血管生成肿瘤药物的临床定位如下：

2.1. 非小细胞肺癌（NSCLC）

大约 1/4 的 NSCLC 患者为驱动基因阳性如 EGFR、ALK 等有相应的靶向药物，约 1/4 的患者 PD-L1 高表达适合采用各类 PD-L1 单抗治疗。其它患者只能采用化疗或免疫治疗（IO）与多种药物联用（如 IO+IO，IO+化疗等），但这部分患者目前获得的临床受益有限（目前应用免疫治疗在改善生存期方面仍与驱动基因阳性的激酶靶向药物存在很大差距），仍需要更有效的药物配合治疗。同时，对所有 NSCLC 患者而言，一段时间后都会出现耐药（如针对 EGFR 突变最有效的奥西替尼 OS 数据接近成熟，但估计也只有 2 年左右），也需要有效的三四治疗方法。

抗血管生成的肿瘤药物在 NSCLC 的临床治疗中定位主要针对非上述驱动基因阳性的患者及出现耐药后的三四线治疗。如贝伐珠单抗联合化疗，用于一线非鳞 NSCLC 治疗；雷莫芦单抗联合化疗用于二线治疗（注：抗血管生成靶向药针对的主要是非鳞 NSCLC，是因为在治疗鳞癌患者时会发生严重的出血副作用；非鳞 NSCLC 主要指腺癌和大细胞癌，在肺癌人群

中占比过半)。已获批的安罗替尼用于三线治疗非小细胞肺癌，有望成为三线治疗的标准疗法；另外呋喹替尼和阿帕替尼用三线治疗 NSCLC 目前均处于 III 期临床中。

其它作用机制肿瘤药的发展也为抗血管生成药物的联用提供了新的思路，这种多靶点药物的组合也已被证明是能够带来显著的生存获益的。如抗血管生成药物+化疗，抗血管生成药物+EGFR 靶向药（如索拉非尼在治疗 NSCLC 的试验中，在亚组分析中，EGFR 阳性的患者组有明显的生存获益；呋喹替尼与 EGFR-TKI 吉非替尼的联用也正在临床中），抗血管生成药物+免疫治疗。

2.2. 肝癌（HCC）

临床上针对肝癌的药物极少，抗血管生成类药物属于仅有的能使患者获得生存期改善的一类，但有效药物也很少。索拉非尼是目前唯一获批的晚期肝癌一线靶向药，此前曾有 4 个药物在一线治疗中头对头索拉非尼未能达到 OS 的主要终点以失败告终，直到 2017 年乐伐替尼在肝癌的一线治疗临床试验中的 OS 改善显示不劣于索拉非尼，有望成为第二个晚期肝癌一线靶向药。另外，瑞戈非尼、PD-1 单抗 O 药也被批准用于索拉非尼耐药后的肝癌二线治疗。肝癌作为发病率较高的病种，临床处于极度缺乏有效药物的状态。抗血管生成药物已被证实可能改善患者生存期，尽管目前药物也很少；同类药物一旦能在肝癌领域有所突破，市场销售将会极为可观。

2.3. 肾癌（RCC）

抗血管生成的靶向药物是目前晚期肾细胞癌（RCC）的一线标准疗法，临床主药药物为舒尼替尼和帕唑替尼。另外，卡博替尼在与舒尼替尼的对照试验中卡现出色，未来也有望成为一线疗法。

近两年免疫治疗异军突起，成为肾癌治疗领域的重磅潜力药物。O 药（BMS 公司的 PD-1 单抗 Opdivo）与 CLTA4 抑制剂的双免疫组合疗法（IO+IO）在与舒尼替尼的头对头试验中胜出（ORR 41.6% vs 26.5%；mPFS 11.5 个月 vs 8.3 个月）而于 2018 年 4 月被 FDA 批准成为 RCC 的一线疗法。

而将抗血管生成靶向药与免疫治疗联用也是目前研发的热门方向。T 药（罗氏公司的 PD-L1 单抗 Tecentriq）联合贝伐珠单抗，与舒尼替尼头对头试验中，达到了主要的临床终点之一（在 PD-L1 表达超过 1% 的人群中，无疾病进展生存时间明显延长，mPFS: 11.2 vs 7.7 个月，联合用药组降低 26% 的疾病进展或死亡风险；OS 数据尚未成熟）。另外，免疫治疗与其它小分子抗血管生成药物（如卡博替尼）联用也在临床研究中。

2.4. 甲状腺癌（DTC）

分化型甲状腺癌（DTC）是甲状腺癌中最常见的类型，近年来发病率不断提升。分子靶向治疗已成为治疗晚期甲状腺癌的主要方法，抗血管生成药物以其良好的疗效和安全性在晚期甲状腺癌的治疗中占据主导地位。索拉非尼是唯一一个获批用于放射性碘难治的分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）的靶向药物；乐伐替尼用于晚期甲状腺癌的一线治疗，PFS 提高了 5 倍达到 18 个月；另外，卡博替尼在用于晚期甲状腺癌的治疗中也能显著改善生存期。

2.5. 胃癌（GC）

复发性或转移性的晚期胃癌属于难治的恶性肿瘤，临床可用的药物有限，靶向药物中只有针对 Her2 表达阳性患者（约占胃癌病人群体的 10-20%）的曲妥珠单抗及抗血管生成类药物。抗血管生成类药物中雷莫芦单抗被批准用于晚期胃癌/胃食管结合部腺癌的二线治疗；阿帕替尼则在国内被批准用于三线治疗（延长 mPFS 2.5 个月，考虑到晚期胃癌的 OS 不到一年，这种生存改善已是显著）；呋喹替尼联合化疗用于二线治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌目前处于 III 期临床中。另外，免疫治疗药物中，K 药已被 FDA 批准用于 PD-L1 阳性的复发性

局部晚期或转移性胃癌/胃食管结合部腺癌的三线及以上治疗，O 药则在日本被批准用于不可切除晚期或复发性胃癌的二线治疗。

可见，抗血管生成类药物仍然是晚期胃癌临床治疗的主要方式，而且未来与免疫治疗联用也是颇有潜力的方向，如雷莫芦单抗与 I 药（阿斯利康的 PD-L1 单抗 Imfinzi）在早期临床试验中显示初步的治疗优势。

2.6. 结直肠癌（CRC）

晚期或转移性结直肠癌（mCRC）生存率极低，主要通过药物延长生存期，临床应用的靶向药物主要有两类。一类是靶向 EGFR，如西妥昔单抗、帕尼单抗，但对部分病人有效，如约 40% 的晚期 CRC 患者会发生 KRAS 基因突变而对 EGFR 靶向药物产生耐药。另一类便是抗血管生成类药物，如贝伐珠单抗联合化疗在临床用于 mCRC 的一线治疗，雷莫芦单抗被批准用于转移性结直肠癌的二线及以后的治疗，国内即将获批的呋喹替尼在三线治疗晚期结直肠癌的 III 期临床达到终点，显著改善 OS（较安慰剂组显著延长 3.73 个月）。此外，免疫治疗中的 O 药也被 FDA 批准用于高微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）的 mCRC 患者（这类患者在结直肠癌中占 5% 左右）的二线治疗。

3. 抗血管生成类肿瘤药物的发展前景、路径及存在问题

3.1. 抗血管生成类肿瘤药物的发展前景

1) 适应症范围广，覆盖人群数量多

总的来说，抗血管生成类肿瘤药物在临床治疗中占据重要的地位。由于所有实体瘤的生长均需要新生血管供给养分，多靶点的作用机制使得抗血管生成类肿瘤药物具有广泛的治疗疾病谱。尤其是肺癌、肝癌、肾癌、甲状腺癌、胃癌和结直肠癌六大病种中效果突出，多个药物处于一线治疗地位。对于新上市的药物而言，由于同类药物在这六大癌种领域的疗效和安全性已得到部分验证，理论上每个新药都有潜力进行上述适应症的开发（实际上，在适应症扩展前被超适应症使用也是目前国内外临床的实际状况），并有一定的成功概率。

肿瘤耐药性的出现使得抗血管生成类药物即便是在某些适应症上作为三四线治疗用药市场潜力也很大，各大病种极低的 5 年净生存率表明晚期癌种患者比例很高并且缺乏有效的后期用药，这使得该类药物具有广泛的潜在目标使用患者人群和巨大的市场空间。

2) 治疗方法的延展性强，多组合联用潜力大

除了单药使用外，抗血管生成类药物的作用机制使得它们在与其它治疗方式联用时可以通过不同的机制共同发挥抗癌作用，因此往往能提高治疗效果，获得生存受益，这也是未来该类药物的重要发展方向。目前临床研究的热门方向包括抗血管生成类药物与免疫治疗联用（如乐伐替尼与 PD-1 单抗联用显示很强的临床优势）、与其它靶向药物联用（如与 EGFR-TKI 联用治疗 EGFR 阳性 NSCLC）及与化疗联用等。多组合联用的有效一旦得到确证，无疑会进一步拓展相关药物的临床应用空间。

图 3：2015 年中国新增癌症患病和死亡人数（千人）

预期2015年中国新增癌症患病和死亡人数（千人）							
位置	ICD-10	发病率			致死率		
		总	男性	女性	总	男性	女性
唇, 口腔, 咽部 (鼻咽部除外)	C00-C10, C12-C14	48.1	31.1	16.9	22.1	15.3	6.8
鼻咽	C11	60.6	43.4	17.3	34.1	24.9	9.2
食管	C15	477.9	320.8	157.2	375	253.8	121.3
胃	C16	679.1	477.7	201.4	498	339.3	158.7
结直肠	C18-C21	376.3	215.7	160.6	191	111.1	80
肝	C22	466.1	343.7	122.3	422.1	310.6	111.5
胆囊	C23-C24	52.8	24.5	28.3	40.7	18.8	21.8
胰腺	C25	90.1	52.2	37.9	79.4	45.6	33.8
喉	C32	26.4	23.7	2.6	14.5	12.6	1.9
肺	C33-C34	733.3	509.3	224	610.2	432.4	177.8
其他胸部器官	C37-38	13.2	8.2	5	6.5	4.1	2.3
骨	C40-41	28	16.4	11.6	20.7	12.4	8.3
皮肤黑色素瘤	C43	8	4.3	3.7	3.2	1.8	1.5
乳房	C50	272.4	3.8	268.6	70.7	1.2	69.5
宫颈	C53	98.9	-	98.9	30.5	-	30.5
子宫	C54-C55	63.4	-	63.4	21.8	-	21.8
卵巢	C56	52.1	-	52.1	22.5	-	22.5
前列腺	C61	60.3	60.3	-	26.6	26.6	-
睾丸	C62	4	4	-	1	1	-
肾脏	C64-C66, C68	66.8	43.2	23.6	23.4	15.2	8.2
膀胱	C67	80.5	62.1	18.4	32.9	25.1	7.8
脑, 中枢神经系统	C70-72	101.6	52.3	49.3	61	35.8	25.2
甲状腺	C73	90	22.2	67.9	6.8	2.5	4.3
淋巴瘤	C81-C85, C88, C90, C96	88.2	53	35.2	52.1	32.7	19.4
白血病	C91-C95	75.3	44.4	30.9	53.4	32	21.3
所有其他位置和未明确的	A_0	178.1	95.5	82.6	94	55	39
所有位置	ALL	4291.6	2512.1	1779.5	2814.2	1809.9	1004.4

资料来源: WHO

图 4：中国年龄标化的不同癌症五年期净生存率 (%)

肿瘤类型	年龄标化的 5 年净生存率 (%)		
	2000-04	2005-09	2010-14
食管癌	22.9	27.1	29.7
胃癌	30.2	33.2	35.9
结肠癌	51.4	55.6	57.6
直肠癌	49.5	52.5	56.9
肝癌	11.7	11.6	14.1
胰腺癌	14.4	10.2	9.9
肺癌	18.7	17.7	19.8
皮肤黑色素瘤	35.6	45.5	49.6
乳腺癌	75.9	80.4	83.2
宫颈癌	53.3	63.0	67.6
卵巢癌	42.4	40.6	41.8
前列腺癌	57.7	62.5	69.2
成人脑肿瘤	22.7	26.4	32.0
成人骨髓瘤	18.6	20.1	24.8
成人淋巴瘤	33.9	35.4	38.3
儿童脑肿瘤	32.7	39.1	41.1
儿童急性淋巴细胞白血病	61.8	53.5	57.7
儿童淋巴瘤	44.2	52.3	61.1

资料来源：Lancet

3.2. 抗血管生成类肿瘤药物的发展路径

综上，可以看出一款抗血管生成类肿瘤药物在研发上有丰富的选择，其发展路径至少包括：

- 1) **适应症拓展**：特别是在上述六大已被确证有效的适应症上开发的成功率会大大提高；
- 2) **针对特定适应症的治疗阶段前移**，从三四线逐渐向二线，甚至一线用药及维持治疗拓展；
- 3) **联合用药拓展**，改善临床治疗的有效性和安全性。

多样性的发展路径使得该类药物市场空间的延展性大大增强，一旦通过临床试验在以上策略上有所突破，其市场空间也会大幅增加。

3.3. 抗血管生成类肿瘤药物存在的问题

尽管有诸多优势，抗血管生成类肿瘤药物也仍然存在一些问题，如多靶点的机制导致副作用较大（3级以上不良反应发生率相对较高），在很多癌症上目前只用于末线治疗；缺乏合适的分子标志物帮助更精准地定位目标获益人群；针对 NSCLC 等癌症目前主要改善 ORR 和 PFS，对癌症治疗金标准 OS 的改善不明显。随着研究的深入，这些问题得到解决后也能够进一步提高抗血管生成类肿瘤药物的临床治疗地位。

4. 附注：部分重要抗血管生成肿瘤药物的介绍：适应症及临床表现

（以下数据来自于各公司公告）

4.1. 贝伐珠单抗（罗氏）

临床主要应用适应症为：

- 1) 结直肠癌：联合以 5-FU 为基础的化疗方案一线治疗转移性结直肠癌；
- 2) 非鳞非小细胞肺癌：晚期、转移性或复发性非鳞非小细胞肺癌的一线治疗（2 个月的总生存期 OS 改善，其中腺癌的 mOS 改善达到 4 个月），及后续的维持治疗（在疾病发生进展之前应持续用药；贝伐珠联合化疗降低 50% 的进展风险）。值得一提的是，贝伐珠单抗与其它靶向药联合应用也能获得明显的生存受益，如厄洛替尼联合贝伐珠单抗与单独厄洛替尼一线治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的试验结果显示，联合治疗组 PFS 显著延长（16.0 个月 vs 9.7 个月，P=0.0015）。

3) 除以上适应症, 针对 HER2 阴性乳腺癌, 贝伐珠单抗只部分改善无进展生存期 PFS, 而无 OS 获益, 目前只有欧洲获批作为一线疗法, FDA 未批准该适应症。而在小细胞肺癌 SCLC 的一线治疗试验中, 同样只改善了 PFS, 但未改善 OS, 试验未达到主要终点; 实际上目前抗血管生成药物整体也未能在 SCLC 上取得突破。

4) 与免疫治疗联用是抗血管生成药物的潜力研究方向。在著名的 impower150 试验中, PD-L1 单抗 atezolizumab 联合贝伐珠单抗及化疗用于 NSCLC 的一线治疗显示出 PFS 获益。

2017 年贝伐珠单抗全球销售额为 67.9 亿美元, 目前国内贝伐珠单抗的仿制竞争激烈, 仅处于临床 III 期的就有 7 家企业, 研发的适应症集中在联合化疗治疗 NSCLC。

4.2. 雷莫芦单抗 (礼来)

临床主要应用适应症为:

- 1) 晚期胃癌/胃食管结合部腺癌: 二线治疗;
- 2) 非小细胞肺癌: 联合化疗用于二线治疗;
- 3) 转移性结直肠癌: 二线及以后的治疗;
- 4) 尿路上皮癌: 联合化疗用于二线治疗的 III 期临床达到终点。

4.3. 索拉非尼 (拜耳)

临床主要应用适应症为:

- 1) 肝癌: 目前唯一的晚期肝癌一线靶向药 (乐伐替尼有望成为第二个), 改善患者 OS 在 3 个月以上。
- 2) 甲状腺癌: 唯一一个获批用于放射性碘难治的分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC) 的靶向药物, PFS 为 10.8 个月 vs 5.8 个月安慰剂对照组。
- 3) 晚期肾细胞癌: 二线用于化疗失败的患者 mPFS 5.5 个月 vs 2.8 个月安慰剂组, 疾病进展风险降低 56%。
- 4) 在联合化疗用于一线 NSCLC 或单独用于三四线 NSCLC 的治疗中, 相对对照组均没有表现出生存获益。但在亚组分析中, EGFR 阳性的患者组有明显获益。亚组分析显示, 89 例 EGFR 突变人群中, 索拉非尼组 mOS (13.9 个月 vs 6.5 个月, $P=0.002$) 和 PFS (2.7 个月 vs 1.4 月, $P<0.001$) 显著高于安慰剂组。提示 EGFR 可能是预测索拉非尼疗效的分子靶标。

2017 年索拉非尼全球销售额 9.47 亿美元。

4.4. 瑞戈非尼 (拜耳)

临床主要应用适应症为:

肝癌: 与索拉非尼序贯使用, 使患者 OS 突破至 26 个月。索拉非尼耐药后, 服用瑞戈非尼的 mOS 为 10.6 个月 vs 7.8 个月安慰剂对照组, 死亡风险降低 37%。

4.5. 舒尼替尼 (辉瑞)

临床主要应用适应症为:

- 1) 晚期肾细胞癌: 一线治疗标准疗法, mPFS 11 个月 vs 5 个月 IFN α 对照组, ORR 39-47% vs 8-12% IFN α 对照组。
- 2) 胃肠道间质瘤: 二线治疗, 用于对伊马替尼耐药后的治疗, 中位疾病进展时间 mTTP 较安慰剂对照组延长到 4 倍以上 (舒尼替尼 27 周 vs 6 周对照组), 降低疾病进展风险 67%, 降低死亡风险 51%。

4.6. 卡博替尼 (美国 Exelixis 公司)

临床主要应用适应症为：

- 1) 肾癌：目前是二线用药，未来有望成为一线疗法。在与肾癌一线用药舒尼替尼的对照试验中卡博替尼表现出色，与对照组的临床数据分别为 ORR 46% vs 18%，mPFS 8.6 个月 vs 5.3 个月，mOS 26.6 个月 vs 21.2 个月。
- 2) 肝癌：用于索拉非尼耐药后二三线治疗的 3 期临床达到主要终点，显著改善 OS 和 PFS，其中 OS 10.2 个月 vs 8.0 个月安慰剂组。
- 3) 晚期甲状腺癌：显著延长 OS，26.6 个月 vs 21.1 个月安慰剂对照组；在 RET 基因突变的患者人群中，mOS 达到了 44.4 个月。

4.7. 乐伐替尼（日本卫材）

临床主要应用适应症为：

- 1) 晚期甲状腺癌：一线用药，PFS 18.3 个月 vs 3.6 个月，提高了 5 倍。
- 2) 肝癌：在肝癌的一线治疗中的疗效不劣于索拉非尼（此前曾经有 4 个药物在一线治疗中头对头索拉非尼未能达到 OS 的主要终点），与索拉非尼的对照结果分别为 ORR 24% vs 9%，mPFS 7.4 个月 vs 3.7 个月，OS 13.6 个月 vs 12.3 个月。针对乙肝病毒相关肝癌，OS 获益在 5 个月以上。有望成为第二个肝癌的一线靶向用药。
- 3) 肾癌：联合依维莫司用于二线治疗，PFS 达到 14.6 个月 vs 5.5 个月依维莫司单药，提高 3 倍。

乐伐替尼的临床治疗生存改善显著，安全性高，是很有潜力的抗血管生成靶向药物。

4.8. 安罗替尼（中国生物制药，2018 年 5 月获批上市）

临床主要应用适应症为：

- 1) 非小细胞肺癌 NSCLC：三线治疗非小细胞肺癌（有望成为标准疗法），相比于安慰剂对照组临床优势显著：ORR 9.18% vs 0.7%，mPFS 5.37 个月 vs 1.40 个月，mOS 9.63 个月 vs 6.30 个月。此前索拉非尼、舒尼替尼等在晚期 NSCLC 中的研究，虽然 PFS 有获益，但 OS 无显著获益，安罗替尼则有显著的获益。而且安罗替尼针对不同的 EGFR 突变状态（突变型或野生型），都能带来显著的 PFS 和 OS 获益。
- 2) 其它有潜力的适应症包括软组织肉瘤（II 期临床显示 ORR 达到 46%，目前在 III 临床中）、另外包括结直肠癌、小细胞肺癌、食管鳞癌、晚期胃癌、胃食管结合部腺癌、分化型甲状腺癌、晚期肾细胞癌等在内的适应症目前均处于 II 期临床中。

4.9. 呋喹替尼（2017 年提交 NDA，已完成审评，预计即将获批）

临床主要应用适应症为：

- 1) 结直肠癌：三线治疗晚期结直肠癌的 III 期临床达到终点，中位 OS 达到 9.30 个月，较安慰剂组显著延长 3.73 个月（ $P < 0.001$ ），降低 35% 死亡风险。
- 2) 晚期胃癌或胃食管结合部腺癌：联合化疗用于二线治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌，目前进入 III 期临床中。
- 3) 非小细胞肺癌：正在临床试验中，包括单药用于三线肺癌治疗（获得显著 PFS 获益，3.8 个月 vs 1.1 个月安慰剂对照组）；或联合 EGFR-TKI（如吉非替尼）用于 EGFR 突变患者。

4.10. 阿帕替尼（恒瑞医药，2014 年获批上市）

临床主要应用适应症为：

- 1) 晚期胃癌或胃食管结合部腺癌：三线治疗，mOS 6.5 个月 vs 4.7 个月安慰剂对照组，死亡风险降低 29.1%。
- 2) 治疗晚期 EGFR 野生型肺癌、二线治疗晚期肝癌均处于 III 期临床中；联合 PD-1 单

抗治疗晚期肝癌、肺癌处于 II 期临床。

5. 风险提示

新药临床试验失败；销售不达预期。

■ 行业评级体系

收益评级:

领先大市 — 未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 10%以上;

同步大市 — 未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-10%至 10%;

落后大市 — 未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 10%以上;

风险评级:

A — 正常风险, 未来 6 个月投资收益率的波动小于等于沪深 300 指数波动;

B — 较高风险, 未来 6 个月投资收益率的波动大于沪深 300 指数波动;

■ 分析师声明

徐衍鹏、崔文亮声明, 本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格, 勤勉尽责、诚实守信。本人对本报告的内容和观点负责, 保证信息来源合法合规、研究方法专业审慎、研究观点独立公正、分析结论具有合理依据, 特此声明。

■ 本公司具备证券投资咨询业务资格的说明

安信证券股份有限公司(以下简称“本公司”)经中国证券监督管理委员会核准, 取得证券投资咨询业务许可。本公司及其投资咨询人员可以为证券投资人或客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或间接的有偿咨询服务。发布证券研究报告, 是证券投资咨询业务的一种基本形式, 本公司可以对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析, 形成证券估值、投资评级等投资分析意见, 制作证券研究报告, 并向本公司的客户发布。

■ 免责声明

本报告仅供安信证券股份有限公司(以下简称“本公司”)的客户使用。本公司不会因为任何机构或个人接收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告基于已公开的资料或信息撰写, 但本公司不保证该等信息及资料的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映本公司于本报告发布当日的判断, 本报告中的证券或投资标的价格、价值及投资带来的收入可能会波动。在不同时期, 本公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态, 本公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料, 但不保证及时公开发布。同时, 本公司有权对本报告所含信息在不发出通知的情形下做出修改, 投资者应当自行关注相应的更新或修改。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点, 一切须以本公司向客户发布的本报告完整版本为准, 如有需要, 客户可以向本公司投资顾问进一步咨询。

在法律许可的情况下, 本公司及所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易, 也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务, 提请客户充分注意。客户不应将本报告为作出其投资决策的惟一参考因素, 亦不应认为本报告可以取代客户自身的投资判断与决策。在任何情况下, 本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议, 无论是否已经明示或暗示, 本报告不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证。在任何情况下, 本公司亦不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告版权仅为本公司所有, 未经事先书面许可, 任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表、转发或引用本报告的任何部分。如征得本公司同意进行引用、刊发的, 需在允许的范围内使用, 并注明出处为“安信证券股份有限公司研究中心”, 且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

安信证券股份有限公司对本声明条款具有惟一修改权和最终解释权。

■ 销售联系人

上海联系人	葛娇妤	021-35082701	gejy@essence.com.cn	
	朱贤	021-35082852	zhuxian@essence.com.cn	
	许敏	021-35082953	xumin@essence.com.cn	
	孟硕丰	021-35082788	mengsf@essence.com.cn	
	李栋	021-35082821	lidong1@essence.com.cn	
	侯海霞	021-35082870	houhx@essence.com.cn	
	林立	021-68766209	linli1@essence.com.cn	
	潘艳	021-35082957	panyan@essence.com.cn	
	刘恭懿	021-35082961	liugy@essence.com.cn	
	孟昊琳	021-35082963	menghl@essence.com.cn	
	北京联系人	温鹏	010-83321350	wenpeng@essence.com.cn
		田星汉	010-83321362	tianxh@essence.com.cn
		王秋实	010-83321351	wangqs@essence.com.cn
		张莹	010-83321366	zhangying1@essence.com.cn
李倩		010-83321355	liqian1@essence.com.cn	
高思雨		021-35082350	gaosy@essence.com.cn	
姜雪		010-59113596	jiangxue1@essence.com.cn	
深圳联系人	周蓉	010-83321367	zhourong@essence.com.cn	
	胡珍	0755-82558073	huzhen@essence.com.cn	
	范洪群	0755-82558044	fanhq@essence.com.cn	
	巢莫雯	0755-82558183	chaomw@essence.com.cn	
	黎欢	0755-82558045	lihuan@essence.com.cn	

安信证券研究中心

深圳市

地址： 深圳市福田区深南大道 2008 号中国凤凰大厦 1 栋 7 层

邮编： 518026

上海市

地址： 上海市虹口区东大名路638号国投大厦3层

邮编： 200080

北京市

地址： 北京市西城区阜成门北大街 2 号楼国投金融大厦 15 层

邮编： 100034