



医药

2018.09.17

肿瘤靶向药物：倍道而进、百舸争流

评级： **增持**

上次评级： 增持

细分行业评级

 医药制造业 **增持**

	丁丹（分析师）	孙明达（研究助理）	于溯洋（分析师）
	0755-23976735	0755-23976500	0755-23976115
	dingdan@gtjas.com	sunmingda@gtjas.com	yusuyang@gtjas.com
证书编号	S0880514030001	S0880117040081	S0880517050008

本报告导读：

伴随基因组学、蛋白质组学、表观遗传学以及肿瘤生成免疫学机制的认识不断提升，肿瘤靶向药物研发突飞猛进。特总结研究肿瘤靶向治疗研发进展以期总览行业现状。

摘要：

- **投资建议：** 聚焦把握时代红利的先锋企业。对于具备较高临床价值的本土企业研制的靶向抗癌药物，在技术进步之外，我国还叠加药监药审改革、医保支付结构优化的时代红利。本土市场是研发投入能力、临床与注册能力、市场准入能力、学术推广与销售能力“四位一体”的综合竞争，研发关键深厚、商品化能力卓越的公司有望持续受益，维持恒瑞医药、丽珠集团增持评级，受益标的：中国生物制药、百济神州、和黄中国医药、贝达药业、药明康德等。
- **巨头争相抢滩、时代窗口开启。** 伴随基因组学、蛋白质组学、表观遗传学以及肿瘤免疫学等基础科学探索不断深入，肿瘤靶向药物研发近年来取得突出进展，目前已上市靶向药物达百余种、涵盖 27 种常见癌症治疗。在非小细胞肺癌、白血病、乳腺癌等领域取得了重大的进展。作为新药研发皇冠上的明珠，靶向肿瘤药将是未来相当长时间内医药研发的最重要方向之一。
- **成熟靶点更新迭代、在研靶点不断创新。** 按照表达部位和作用机制，我们可将靶向药物简单的分为表皮生长因子受体家族、血管生成因子受体家族、血小板衍生因子受体家族等。但由于肿瘤复杂的信号通路和表达，多数药物不仅存在单一靶点，多靶点抑制剂也是重要组成部分。
- **我国已成癌症高发国家，巨大临床需求亟待满足。** 根据最新发布的《2017 中国癌症报告》显示，全世界癌症新发病例 1409 万，我国占四分之一，已经成为全球癌症的发病人次最多的国家。截止到 2017 年我国已经批准 20 余个癌症靶向药物上市，其中大多数为进口药物。虽然部分产品进入医保价格有所下降，但药物可及性仍远远为不足。靶向新药研发不仅是企业追逐热点，更具有极大的社会学意义。
- **现状与未来—研发扎堆，新靶点的筛选与联合用药是优化方向。** 考虑到研发成本、成功率和国情，国内企业研发扎堆情况较为突出，EGFR、HER2 等热门靶点已有过热苗头。1) 肿瘤的发生和发展是个多因素共同影响结果，仍有极大的新靶点和信号通路需要挖掘，差异化的研发思路也有望助力产品上市后的市场拓展。2) 多靶点联合用药更具有理论优势：第一，最大限度的发挥细胞杀伤效应，减少细胞毒性。第二，肿瘤细胞对某些特定治疗具有内源性抗性，可以扩大杀伤效应范围。第三，联合用药可以组织或者减缓新的耐药细胞的出现。3) 靶向分子耐药性问题不断凸显，老靶点的迭代升级空间巨大。
- **风险提示：** 药研发风险；产品降价风险；产品更新迭代风险；

相关报告

医药：《分化加剧，聚焦确定性》	2018.09.03
医药：《超级医保的新时代》	2018.08.19
医药：《业绩为王》	2018.08.03
医药：《守正 待时》	2018.07.09
医药：《需求升级，创新崛起》	2018.06.05

目 录

1. 投资故事与建议.....	4
2. 肿瘤分子靶向治疗—倍道而进、一日千里.....	4
2.1. 时代巨变—肿瘤细胞治疗进入靶向时代.....	4
2.2. 靶向治疗基础—肿瘤细胞的信号传导机制.....	5
2.2.1. 肿瘤细胞信号传导—癌变发生通路.....	5
2.2.2. 细胞分子靶向治疗.....	5
2.3. 肿瘤靶向药物主要分类—酪氨酸激酶仍占主流、多靶点百家争鸣.....	6
3. 表皮生长因子受体（HER）家族.....	6
3.1. 表皮生长因子受体家族靶点机制.....	6
3.2. EGFR 靶向治疗代表产品之-TKI 抑制剂:.....	9
3.2.1. 第一代 EGFR-TKI 抑制剂.....	10
3.2.2. 第二代 EGFR-TKI: 阿法替尼.....	11
3.2.3. 第三代 EGFR-TKI: 奥西替尼.....	11
3.3. EGFR 靶点之单抗类药物.....	13
3.3.1. 西妥昔单抗.....	13
3.3.2. 帕尼单抗.....	19
3.3.3. 尼妥珠单抗.....	24
3.4. 表皮生长因子受体 II（HER2）.....	27
3.4.1. 曲妥珠单抗.....	27
3.4.2. 帕妥珠单抗.....	29
3.4.3. 拉帕替尼.....	31
3.4.4. 吡咯替尼.....	33
4. 肿瘤血管生成靶向抑制剂.....	34
4.1. 肿瘤血管生成药物的靶点机制.....	35
4.2. 血管内皮生长因子家族—肿瘤血管生成的主要通路.....	37
4.2.1. 贝伐单抗: 首个抗血管生成抑制剂.....	38
4.2.2. 康柏西普: 划时代国产重磅 VEGF 抑制剂.....	41
4.2.3. 阿柏西普: 再生缘公司研发的 VEGF 靶向药物, 两种商品分别用于眼科疾病和转移性结直肠癌.....	42
4.2.4. 阿帕替尼: 小分子 VEGF 抑制剂.....	45
4.2.5. 索拉菲尼: 小分子 VEGF 抑制剂.....	46
4.3. 成纤维细胞生长因子家族（FGF）.....	46
4.4. 其他肿瘤血管因子.....	48
4.5. 肿瘤血管生成药物展望.....	49
5. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂.....	49
6. 其他靶点治疗药物—日新月异、百舸争流.....	52
6.1. BCR-ABL 抑制剂.....	52
6.1.1. 第一代 BCR-ABL-TKI: 伊马替尼.....	54
6.1.2. 第二代 BCR-ABL-TKI—尼洛替尼、达沙替尼.....	55
6.1.3. 第三代 TKIs-普纳替尼, 伯舒替尼.....	55
6.2. mTOR 药物—丝/苏氨酸蛋白激酶抑制剂.....	56
6.2.1. 依维莫司.....	56
6.2.2. 坦罗莫司.....	57
6.3. c-MET 药物—干细胞生长因子受体抑制剂.....	57

6.4. RAS 药物—肾素-血管紧张素系统抑制剂	58
6.5. BTK 药物—布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂	59
6.6. ALK 药物—间变性淋巴瘤激酶抑制剂抑制剂	62
7. 靶向药物发展与展望—雄关漫道，前途光明	63
7.1. 国内现状回顾：研发立项存在扎堆现象	63
7.2. 未来发展方向展望	65
7.2.1. 联合用药—正在逐渐成为主流治疗手段的发展方向	65
7.2.2. 小分子靶向药物研发重回热点，前景广阔大有可为	66
7.2.3. 新技术手段重塑创新靶点的筛选与研发流程	67
8. 相关上市公司	68
9. 风险提示	69

1. 投资故事与建议

伴随基因组学、蛋白组学、表观遗传学以及肿瘤免疫学等基础科学探索不断深入，肿瘤靶向药物研发近年来取得突出进展，目前已上市靶向药物达百余种、涵盖 27 种常见癌症治疗。在非小细胞肺癌、白血病、乳腺癌等领域取得了重大的进展。作为新药研发皇冠上的明珠，靶向肿瘤药将是未来相当长时间内医药研发的最重要方向之一。

我国占全世界癌症新发病例四分之一，已经成为全球癌症的发病人次最多的国家。截止到 2017 年我国已经批准 20 余个癌症靶向药物上市，其中大多数为进口药物。虽然部分产品进入医保价格有所下降，但药物可及性仍远远为满足。靶向新药研发不仅是企业追逐热点，更具有极大的社会学意义。

国内企业研发扎堆情况较为突出，热门靶点已有过热苗头。新靶点的筛选与联合用药是优化方向：1) 肿瘤的发生和发展是个多因素共同影响结果，新靶点和信号通路需要挖掘，2) 多靶点联合用药更具有理论优势，3) 靶向分子耐药性问题不断凸显，老靶点的迭代升级空间巨大。

投资建议：聚焦把握时代红利的先锋企业。对于具备较高临床价值的本土企业研制的靶向抗癌药物，在技术进步之外，我国还叠加药监药审改革、医保支付结构优化的时代红利。本土市场是研发投入能力、临床与注册能力、市场准入能力、学术推广与销售能力“四位一体”的综合竞争，研发关键深厚、商品化能力卓越的公司有望持续受益，维持恒瑞医药、丽珠集团增持评级，受益标的：中国生物制药、百济神州、和黄中国医药、贝达药业、药明康德等。

2. 肿瘤分子靶向治疗—倍道而进、一日千里

随着生物医学基础科研的蓬勃发展，新技术的不断涌现使得我们对于基因组、转录组、蛋白组学、表观遗传学以及肿瘤免疫学机制的认知不断提升，促进了治疗手段快速从单纯依赖细胞毒性化疗药物向联合或单独应用肿瘤靶向治疗转化。近年来靶向药物取得了令人振奋的成果，新靶点、新通路研究进展不断。单靶点认知层面不断深入也带动了多靶点联合、免疫调节和放化疗的创新结合，克服传统治疗方案耐药性问题。基于肿瘤分子学的新型靶向治疗手段不断发展为实现精准医疗、改善耐受性甚至治愈提供了可能。

2.1. 时代巨变—肿瘤细胞治疗进入靶向时代

肿瘤从突发到后续衍变，主要是遗传和克隆化选择的结果，是多因素、多步骤、多基因共同参与下的病发过程。其三个显著的基本特征为不死性、迁移性和接触抑制丧失，其具体表现为：1) 逃避增殖；2) 分化调

节信号指令；3) 具备无限增殖的能力，逃避凋亡；4) 侵袭性：新生血管生成能力。细胞周期是细胞倍增必须经过的过程，通过对其研究为肿瘤临床诊断及治疗提供了主要思路—**控制肿瘤细胞失控性增殖**。最近20年抗癌药物的研发发生了一系列令人瞩目的进展，其基础是人们对于基因和表观遗传学认知的不断加深，逐步认清基因和表观遗传变异对于调节细胞的生物化学反应过程和信号通路的重要作用。

回溯科研进程，第一代抗癌药物诞生于20世纪50年代，此类药物多是从大量化合物中筛选出来的细胞毒性分子，通过破坏肿瘤细胞的DNA、抑制DNA合成或者干扰细胞分裂，进而抑制肿瘤的生长。例如天然产物微管抑制剂紫杉醇、经过结构修饰的环磷酰胺和异环磷酰胺等。细胞毒性药物在治疗白血病、淋巴瘤、儿童恶性肿瘤中取得了较大的进展。

20世纪九十年代末，药物研发人员逐渐意识到经典细胞毒性药物研究遇到了一定的瓶颈，难以继续提高生存率。而这期间癌症基础研究和大规模基因组学的发展为新型分子靶点研究打下了理论和技术基础。1997年第一个大分子靶向药物利妥昔单抗上市用于非霍奇金淋巴瘤的治疗，2001年第一个小分子BCR-ABL抑制剂伊马替尼上市用于晚期费城染色体阳性的慢性粒细胞性白血病(CML)的治疗，肿瘤的治疗逐步进入了靶向时代。

2.2. 靶向治疗基础—肿瘤细胞的信号传导机制

2.2.1. 肿瘤细胞信号传导—癌变发生通路

信号传导系统—癌症激发的钥匙。细胞癌变是多基因参与、多阶段交替的极其复杂过程。而**通过细胞信号通路的信号传导是一切发生的基础**。我们将通过细胞或者胞内受体感受胞外化学信号分子的刺激，经过细胞内信号传导系统转换，进而影响细胞生物学功能的过程称之为细胞信号传导，此类信号传导中信号分子组成的系统被称之为细胞信号通路 (Cell Signaling Pathways)。

细胞信号传导主要分为以下步骤：1) 特定细胞释放出信息物质及配体 (ligand)；2) 配体经过血循环等扩散到达靶向细胞；3) 与靶向细胞受体 (receptor) 发生特异型结合，受体对信号进行转换进而启动细胞内部信使系统；4) 靶向细胞产生生物学效应，启动细胞内部的增殖、分化、凋亡、迁移及新陈代谢等生物活动，完成信号传导释放。**信号传导出现问题，将会导致细胞对外界刺激产生不正确的反应，导致细胞病变：肿瘤细胞中，信号分子及转录因子的基因突变，导致信号传导和信号转录发生变化，从而进一步导致抑癌基因失活，诱发癌症。**此外，基因的缺失或者扩增，基因组DNA基因组蛋白编码改变，都可以引起信号分子或者转录因子的过度表达或确实，最终导致肿瘤生成。对于细胞信号传导通路失调导致细胞无限增殖认知的不断深入，带来的是肿瘤治疗理念的重大转变：**由传统细胞毒性药物转移到肿瘤细胞内部异常信号系统靶点的研究。**

2.2.2. 细胞分子靶向治疗

肿瘤细胞分子靶向治疗，是指在肿瘤分子生物学的基础上，以恶性肿瘤细胞的特异性分子为靶点，进行的特异性靶向治疗。而随着人们对于恶性肿瘤细胞生物学和遗传学认知的不断加强，使得对于癌细胞的研究从细胞生物学水平进阶到分子生物学水平：癌基因、抑癌基因、细胞凋亡、肿瘤血管形成等领域研究不断深入。大量以肿瘤分子遗传学改变及其在肿瘤细胞水平的表达为靶点的新型抗肿瘤药物研发火热—单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、蛋白酶小体抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂等。

2.3. 肿瘤靶向药物主要分类—酪氨酸激酶仍占主流、多靶点百家争鸣

受体酪氨酸激酶（Receptor tyrosine kinase, RTKs）最大的一类酶联受体，目前已发现有 50 多种不同的 RTKs 家族成员，其中主要包括成纤维细胞因子受体（Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR）、表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）、血小板衍生生长因子受体（Platelet-derived Growth Factor Receptor, PDGFR）、血管内皮生长因子受体（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR）和肝细胞生长因子受体（Hepatocyte Growth Factor Receptor, HGFR）等。除此外还有其他通路靶点治疗药物，本文中我们将以靶点作用位点和机理相结合的方式介绍一下肿瘤靶向药物研发的热门靶点和未来趋势。

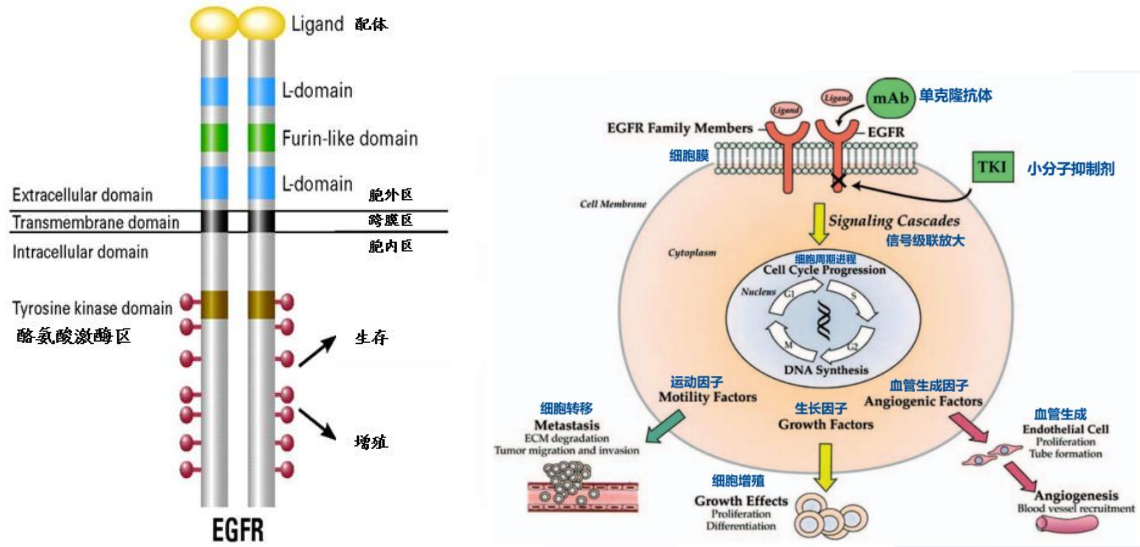
3. 表皮生长因子受体（HER）家族

3.1. 表皮生长因子受体家族靶点机制

HER 家族简介：HER（human epidermal receptor，人表皮生长因子受体）家族属于四个密切相关的 I 型受体酪氨酸激酶（RTK）家族胞膜受体之一，与多种肿瘤的发生和发展密切相关。所有 HER 家族受体都由一个胞外配体结构域、一个跨膜结构与和一个胞内酪氨酸激酶结构域三个部分组成。主要表达于多种上皮、间叶和神经组织内，是原癌基因 C-ErbB-1 的表达产物，家族主要有四个结构类似的受体分子，分别为 ErbB1（EGFR）、ErbB2（HER2）、ErbB3（HER3）和 ErbB4（HER4）。

作用机制：HER 受体通过形成二聚体磷酸化其胞内的激酶结构域，从而启动系列与细胞增殖相关的信号转导通路。EGFR 由胞外配体结合区、跨膜区和胞内酪氨酸激酶区三部分构成，共同参与细胞增殖、凋亡存活、肿瘤器官血管的发生和发展。主要表达于多种上皮、间叶和神经组织内。正常状态下 EGFR 是单体存在，当期与相关配体，如表皮生长因子（EGF）、转化生长因子（TGF- α ）等外界刺激结合后，可以进一步形成同源/异源二聚体，进一步刺激胞内酪氨酸激酶区的活化，其酪氨酸残基结合 ATP 后，二聚体发生磷酸化并激活下游两条主要信号通路，进而激活多种下游信号路径，促进细胞生长和细胞周期进程，包括促进细胞增殖、血管生成、转移、侵袭和抑制细胞凋亡。

图 1: EGFR 为一种跨膜受体, 激活后可促进细胞转移、细胞增殖、血管生成。



数据来源: Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer, 期刊: J Clin Oncol, 2007 年; Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology, 期刊: Endocrine-Related Cancer, 2004 年。

目前全球已上市 17 个靶向 EGFR 药物, 根据结合位置的不同, 主要分为两类: 一类是作用于细胞内的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs); 另一类是作用于细胞外的单克隆抗体。适应症包括非小细胞型肺癌 (NSCLC)、头颈癌、结直肠癌、乳腺癌等。

表 1: 已上市的靶向 EGFR 药物共 17 个

通用名	商品名	研发主体	最早上市时间	最早上市地区	中国上市时间	2016 年样本医院市场规模 (亿元)	适应症
吉非替尼 (Gefitinib)	易瑞沙 (Iressa)	阿斯利康	2002/7/5	日本	2005/2	2.97	FDA: NSCLC 原 CFDA: NSCLC
西妥昔单抗 (Cetuximab)	爱必妥 (Erbix)	礼来	2003/12	瑞士	2011/1/25	1.89	FDA: 结直肠癌 头颈癌 原 CFDA: 结直肠癌
厄洛替尼 (Erlotinib)	特罗凯 (Tarceva)	基因泰克、安斯泰来	2004/11/18	美国	2006/4	1.30	FDA: NSCLC、胰腺癌 原 CFDA: NSCLC
尼妥珠单抗 (Nimotuzumab)	泰欣生 (BIOMAb-EGFR)	百泰生物	2006/07/21	印度	2008/1/7	1.64	原 CFDA: 鼻咽癌
帕尼单抗 (Panitumumab)	Vectibix	安进	2006/09/27	美国	暂未上市		FDA: 结直肠癌

拉帕替尼 (Lapatinib)	泰立沙 (Tykerb)	葛兰素史克	2007/3/ 13	美国	2013/1	0.016	FDA: 乳腺癌 原 CFDA: 乳腺癌
凡德他尼 (Vandetanib)	Caprelsa	阿斯利康	2011/4/6	美国	暂未上市		FDA: 甲状腺髓样癌
埃克替尼 (Icotinib)	凯美纳 (Conmana)	贝达药业	2011/6/7	中国	2011/6/7	2.43	原 CFDA: NSCLC
阿法替尼 (Afatinib)	吉泰瑞 (Gilotrif)	勃林格殷格 翰	2013/7/ 12	美国	2017/2/21		FDA: NSCLC 原 CFDA: NSCLC
奥希替尼 (Osimertinib)	泰瑞沙 (Tagrisso)	阿斯利康	2015/11/ 13	美国	2017/2/3		FDA: NSCLC 原 CFDA: NSCLC
耐昔妥单抗 (Necitumumab)	Portrazza	礼来	2015/11/ 24	美国	暂未上市		FDA: NSCLC
奥莫替尼 (Olmotinib)	Olita	韩美, 勃林 格殷格翰, 再鼎医药	2016/5	韩国	暂未上市		韩国 MFDS: NSCLC
布吉他滨 (Brigatinib)	Alunbrig	武田	2017/4/ 28	美国	暂未上市		FDA: NSCLC
来那替尼 (Neratinib)	Nerlynx	辉瑞	2017/7/ 17	美国	暂未上市		FDA: 乳腺癌

数据来源: 药渡网, PDB, 国泰君安证券研究。注: 某些药物存在多靶点情况。

表 2: EGFR 靶向药物比较

性质	单抗	EGFR-TKI
给药途径	静脉或皮下 (通常一周或两周一次)	口服 (通常每天)
结构	重组蛋白 (150 KDa)	小分子化合物 (400-600 Da)
靶点选择性	EGFR 高度专一性	相对专一性, 可能还会抑制其他 EGFR 家族的受体
药物机理	结合 EGFR 胞外区域, 阻止配体与受体的结合, 从而阻断受体的二聚化	结合胞内的酪氨酸激酶结构域, 与 ATP 竞争性地结合受体以抑制其磷酸化, 这些结合有些可逆有些不可逆
EGFR 抑制后细胞的影响	抑制肿瘤细胞增殖 (限制在 G1 期), 抗 VEGF 引起的血管生成, 抑制细胞运动、细胞的入侵及转移	抑制肿瘤细胞增殖 (限制在 G0-G1 期), 抗 VEGF 引起的血管生成, 抑制细胞运动、细胞的入侵及转移
是否会诱导 EGFR 内化、下调或降解	会	不会 (不可逆 EGFR-TKI 会引起)
是否会抑制 EGFR 依赖的胞内途径	是	是
对 EGFR 突变的活性	可能有, 因为大部分 EGFR 突变发生在胞内的酪氨酸激酶结构域, 不清楚这些结构的改变是否会引胞外结构的变化	会不同程度产生耐药性
肿瘤穿透性	弱	强
激活宿主免疫系统	有的会	不会

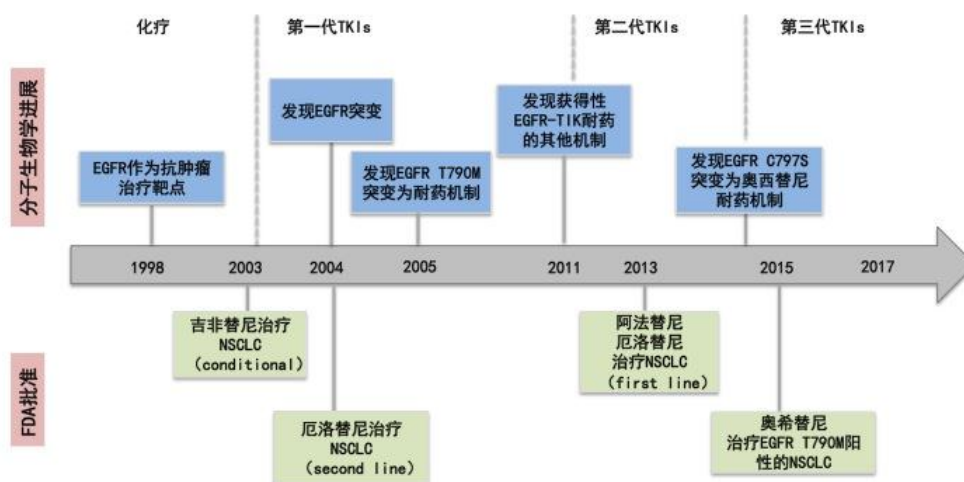
数据来源：药渡网，国泰君安证券研究

3.2. EGFR 靶向治疗代表产品之-TKI 抑制剂:

EGFR 靶向治疗: 代表药品包括吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)等。因其与 EGFR 突变体的亲和能力高于野生型 EGFR，且在低浓度下就可有效抑制突变 EGFR，此类药物可以通过与 ATP 竞争性结合 EGFR 小分子受体酪氨酸激酶抑制剂，从而抑制 ATP 对其激活。

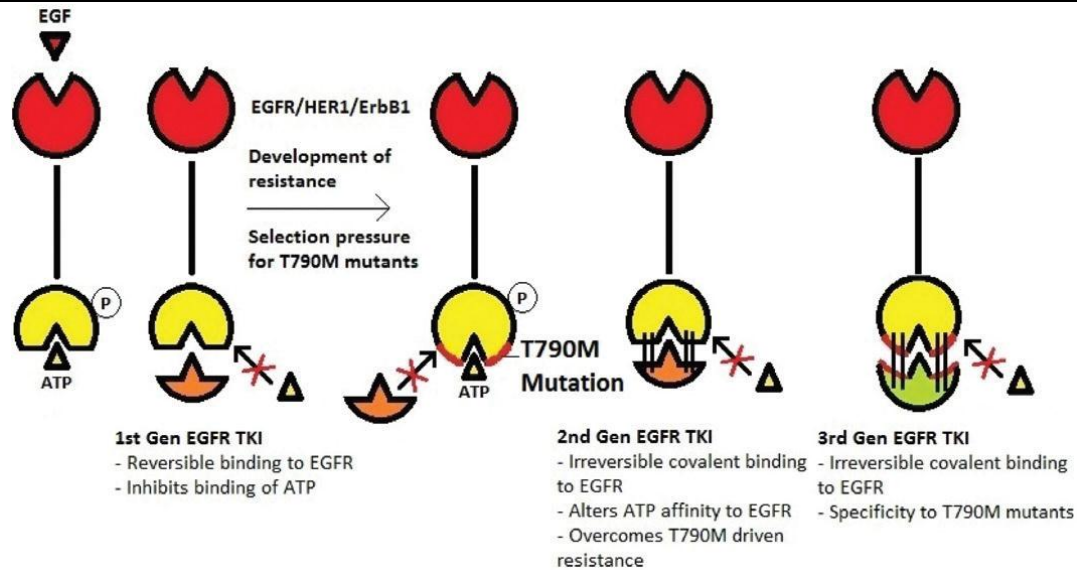
第一代以 EGFR 为靶点的代表药物有吉非替尼、厄洛替尼，它们为单靶点可逆 EGFR 靶向酪氨酸激酶抑制剂。吉非替尼是 FDA 批准的第一个靶向 EGFR 的小分子抑制剂，主要通过抑制 EGFR 磷酸化阻断 EGFR 信号传递系统，抑制下游的 Ras 通路、PI3K/Akt 通路和 PLC/PKC 通路，从而抑制肿瘤细胞的增殖和转移。一代 EGFR-TKI 耐药的机制多种多样，其中约有 50% 发生耐药的患者外显子存在 T790M 突变，基于此耐药突变，第二代 EGFR-TKI 诞生。二代 EGFR-TKI 能同时拮抗 EGFR 和其他 HER 家族受体，并在基础研究中显示出一定的抗 T790M 活性，主要包括拉帕替尼、阿法替尼等。拉帕替尼和阿法替尼是通过阻断细胞内的 EGFR 和 HER2 的 ATP 位点，抑制肿瘤细胞的磷酸化和激活，通过 EGFR 和 HER2 的同质和异质二聚体阻断下游因子的应答，拉帕替尼主要用于 HER2 阳性的晚期乳腺癌患者。阿法替尼用于 NSCLC 的一线治疗以及 HER2 阳性的晚期乳腺癌患者。第三代 TKI 特征为对传统敏感突变以及 T790M 突变高度敏感，而几乎不抑制野生型 EGFR，奥希替尼成为首个获批的三代 EGFR 靶点药物。奥希替尼高度选择性地作用于 EGFR 突变，尤其是 T790M 突变，对野生型 EGFR 作用较小，所以临床上，第三代 EGFR-TKI 剂量可以用到很大，有效发挥抑制耐药突变的作用，同时不良反应较小。

图 2: EGFR-TKI 代际演化



数据来源：国泰君安证券研究

图 3: 三代 EGFR-TKI 作用机制不同



数据来源: Resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer and strategies to overcome it, 期刊: Australia Medical Student Journal, 2015 年 3 月 31 日。

3.2.1. 第一代 EGFR-TKI 抑制剂

厄洛替尼于2004年被美国FDA批准用于治疗晚期NSCLC患者,2006年该药进入中国市场。BR.21和TRUST研究的结果奠定了厄洛替尼二、三线治疗非小细胞肺癌的地位。其中规模较大的TRUST研究共纳入了52个国家的7000多例患者,疾病控制率为69%,其中亚洲患者表现出了较好的治疗获益,疾病控制率为77%,中国大陆更高达81%。接下来有几项重要的研究验证了厄洛替尼作为一线治疗对EGFR敏感突变患者的显著疗效和安全性。OPTIMAL研究是由中国发起的多中心III期随机对照研究,研究发现对于携带EGFR突变的晚期NSCLC患者,与标准一线方案相比,厄洛替尼一线治疗可显著改善无进展生存。西班牙研究者的两项研同样显示携带EGFR敏感突变的欧洲晚期NSCLC患者接受厄洛替尼一线治疗其疗效优化疗。厄洛替尼对吉非替尼治疗后进展患者的作用目前还无明确结论,2008年美国学者发表的一项入组了18例患者回顾性研究显示,吉非替尼耐药的患者不会从后续厄洛替尼治疗获益。而2009年中国学者报道的包含21例患者的前瞻性研究发现吉非替尼治疗失败的患者,换用厄洛替尼治疗后疾病控制率为28.5%,其中达到部分缓解的患者占9.5%,均为女性不吸烟腺癌患者。提示厄洛替尼是选择性人群吉非替尼治疗失败后的一种治疗。厄洛替尼与吉非替尼的不良反类似,其最常见不良反应为皮疹和腹泻,但是其程度和发生的频率明显高于吉非替尼。

埃克替尼是在参照吉非替尼和厄洛替尼的化学结构设计,经分子水平、细胞水平和动物水平逐级筛选出的化学小分子。是我国第一个具有自主知识产权的口服小分子EGFR-TKI,于2011年批准上市,对EGFR突变的NSCLC患者表现出明显的抗瘤活性。在纳入了395例患者的III期临床试验结果显示,埃克替尼125 mg tid治疗既往化疗失败的晚期NSCLC疗效和吉非替尼250mg qd相当。与吉非替尼相比,埃克替尼在安全性方面具有较明显的优势。埃克替尼总的不良反应发生率为60.5%,明显低于吉非替尼70.4%。

表 3: 三期临床试验 (ICOGEN) 对比埃克替尼和吉非替尼疗效和副作用

名称	埃克替尼组 (n=199)	吉非替尼组 (n=196)	P 值
完全缓解率	0.05%	0	..
部分缓解率	27.1%	27.2%	..
客观缓解率	27.6%	27.2%	0.91
EGFR 突变人群客观缓解率	62.1%	53.8%	0.49
皮疹	40%	49%	0.07
腹泻	19%	28%	0.03
转氨酶升高	8%	13%	0.14

数据来源: Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial, 期刊: Lancet Oncol, 2013 年 9 月。

吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼均为第一代EGFR-TKI类的小分子靶向抗癌药, 三者的核心结构类似。埃克替尼的生物活性与厄洛替尼类似, 均略强于吉非替尼。一般认为吉非替尼较厄洛替尼有更好的安全性, 而与吉非替尼相比, 埃克替尼在安全性方面具有明显的优势。

3.2.2. 第二代 EGFR-TIK: 阿法替尼

在EGFR突变患者中, 常常会出现EGFR第二个关键位点-T790M突变, 因其患者对于吉非替尼、厄洛替尼等一代抑制剂产生耐药性。由此第二代EGFR-TIK抑制剂得到持续的研究。

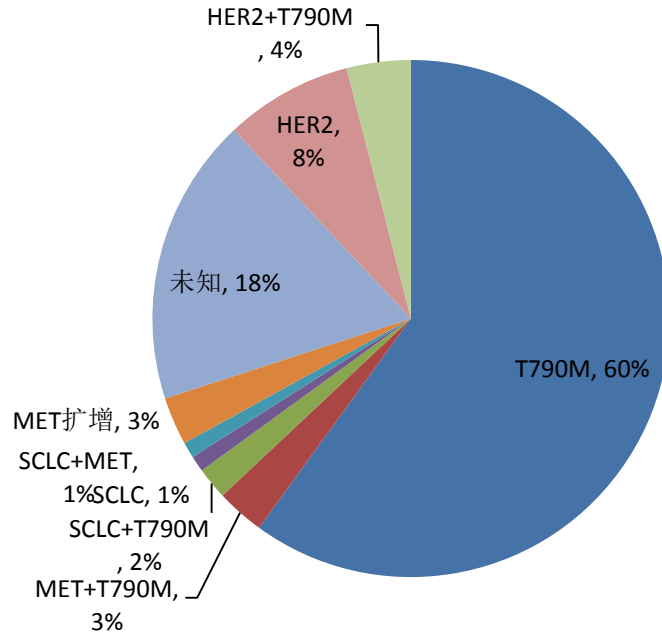
第二代EGFR-TIK抑制剂是不可逆的ATP竞争抑制剂, 可以与EGFR的773个位点半胱氨酸共价结合, 但其缺点是对野生的EGFR在起效浓度下也表现出一定的抑制作用。因此后续第三代产品得以持续研究。

阿法替尼是2013年被美国FDA批准上市的药物, 是第二代EGFR-TKI的代表药物。阿法替尼以共价键结合于EGFR、HER2和HER4的激酶结构域, 抑制肿瘤细胞的增殖与转移, 促进肿瘤细胞的凋亡。临床研究发现, 与化疗相比, 阿法替尼明显延迟患者的咳嗽恶化时间、改善呼吸困难和胸痛症状。LUX-Lung7研究对比了阿法替尼与吉非替尼对于EGFR突变的NSCLC患者初始治疗临床疗效, 结果显示阿法替尼的临床疗效并没有显著优于吉非替尼。尽管第二代EGFR-TKIs在临床前研究中对EGFR-T790M突变的肿瘤细胞有抑制作用, 但在克服T790M突变的耐药时仍然显得无力, 总的来说, 阿法替尼与第一代相比在临床疗效和克服耐药性方面都没有取得令人欣喜的进步。

3.2.3. 第三代 EGFR-TIK: 奥西替尼

奥希替尼是全球首个第三代EGFR-TKI, 其优势在于可以高度选择性地作用于EGFR突变, 尤其是T790M突变, 对野生型EGFR作用较小, 所以临床上, 第三代EGFR-TKI剂量可以用到很大, 有效发挥抑制耐药突变的作用, 同时不良反应较小。目前, 使用第一代EGFR-TKI后发生获得性耐药的患者中, T790M发生突变的比例大概在60%左右。

图 4: 第一和第二代 EGFR-TKI 耐药突变构成, 多为 T790M 突变



来源: Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers, 期刊: Clin Cancer Res, 2013 年。

AURA2 实验对奥希替尼治疗过去接受 EGFR-TKI 治疗后疾病进展的 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC 患者进行了评估, 客观缓解率为 70%, 疾病控制率 92%, 中位 PFS 为 9.9 个月, 中位缓解持续时间为 11.4 个月。这项研究显示奥希替尼对 EGFR T790M 突变、阳性的 NSCLC 患者有良好的疗效。AURA3 实验发现二线使用奥希替尼治疗 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变阳性患者的中位无进展生存相比于化疗可显著提高。FLAURA 试验发现一线使用奥希替尼治疗 EGFR 突变阳性初治患者的中, 相比于吉非替尼和厄洛替尼可显著提高中位无进展生存。另外, 奥希替尼比早前上市的 EGFR-TKIs 导致的胃肠道毒性和皮肤毒性要更少更轻。

在过去的十多年, 从第一代 EGFR-TKIs 如吉非替尼、厄洛替尼逐渐出现耐药后, 开发了第二代 EGFR-TKIs 如阿法替尼, 然而其在抑制突变型 EGFR 的同时不可避免地抑制了野生型 EGFR, 且对 T790M 突变引起的耐药不能解决。再到第三代 EGFR-TKI-奥希替尼, 发挥疗效的同时能够避开野生型 EGFR 减少不良反应。目前来看奥希替尼对于 T790M 突变阳性的 NSCLC 有着良好的疗效。另外目前 Clovis Oncology 公司也开发了第三代 EGFR-TKI, 中期试验结果显示, 其对 T790M 突变 NSCLC 患者的疗效显著, 目前正在进行 III 期临床试验。

表 4: 国外已上市 EGFR-TKI 品种用法用量及治疗费用, 一二代 TKI 人均每月约 3000 美元, 三代 TKI 人均每月约一万美元

通用名	2015 年全球销售额 (百万美元)	FDA 适应症	单价	用药剂量	人均每月
-----	--------------------	---------	----	------	------

一代 EGFR- TKI	吉非替尼 Gefitinib 易瑞沙 Iressa	543	EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 (L858R) 错义突变的 NSCLC	250mg*30 片/盒 \$3120/盒	每日一次, 每次 250mg, 直至疾病进展或不可接受的毒性。	3120 美元
	厄洛替尼 Erlotinib 特罗凯 Tarceva	1633.5	EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子(L858R) 错义突变的 NSCLC	150mg*30 片/盒 \$3291/盒	每日一次, 每次 150mg, 直至疾病进展或不可接受的毒性。	3291 美元
	厄洛替尼 Erlotinib 特罗凯 Tarceva	1633.5	胰腺癌	100mg*30 片/盒 \$2451/盒	每日一次, 每次 100mg 厄洛替尼, 与吉西他滨联合使用, 直至疾病进展或不可接受的毒性。	2451 美元
二代 EGFR- TKI	阿法替尼 Afatinib 吉泰瑞 Gilotrif	234	EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子(L858R) 错义突变的 NSCLC	40mg*28 片/盒 \$2725/盒	每日一次, 每次 40mg, 直至疾病进展或患者不耐受。	2920 美元
	达克替尼 Dacomitinib	-	暂未上市	-	-	-
	来那替尼 Neratinib Nerlynx	-	HER2 过度表达的乳腺癌	40mg/片 \$10971/180 片	每日一次, 每次 240mg, 持续一年。	1829 美元
三代 EGFR- TKI	奥希替尼 Osimertinib 泰瑞沙 Tagrisso	16	EGFR T790M 突变阳性的转移性 NSCLC	80mg*30 片/盒 \$10609/盒	每日一次, 每次 80mg, 直至疾病进展或不可接受的毒性。	10609 美元

数据来源: FDA 药品说明书, www.drugs.com/price-guide, www.pharmacychecker.com, 公司年报, 药渡网, IMS, 国泰君安证券研究。注: 1.人均每月按照每月 30 天计算。2.所计算的价格均为就所研究药物而言的价格, 如厄洛替尼治疗胰腺癌时虽然需与吉西他滨联合使用, 但是我们只计算了厄洛替尼部分的价格, 未涵盖同时服用的吉西他滨价格。3.不同网站显示的药物价格存在差异。

3.3. EGFR 靶点之单抗类药物

3.3.1. 西妥昔单抗

2004 年 2 月, 西妥昔单抗 (Cetuximab, Erbitux, 爱必妥) 在美国获批, 适应症为结直肠癌, 随后又获批头颈癌, 并于 2006 年在中国以结直肠癌获批, 现全球范围内由礼来、施贵宝、德国默克分区共同销售, 中国地区由默克和勃林格殷格翰生产, 中国专利于 2017 年到期。

表 5: 西妥昔单抗上市历程

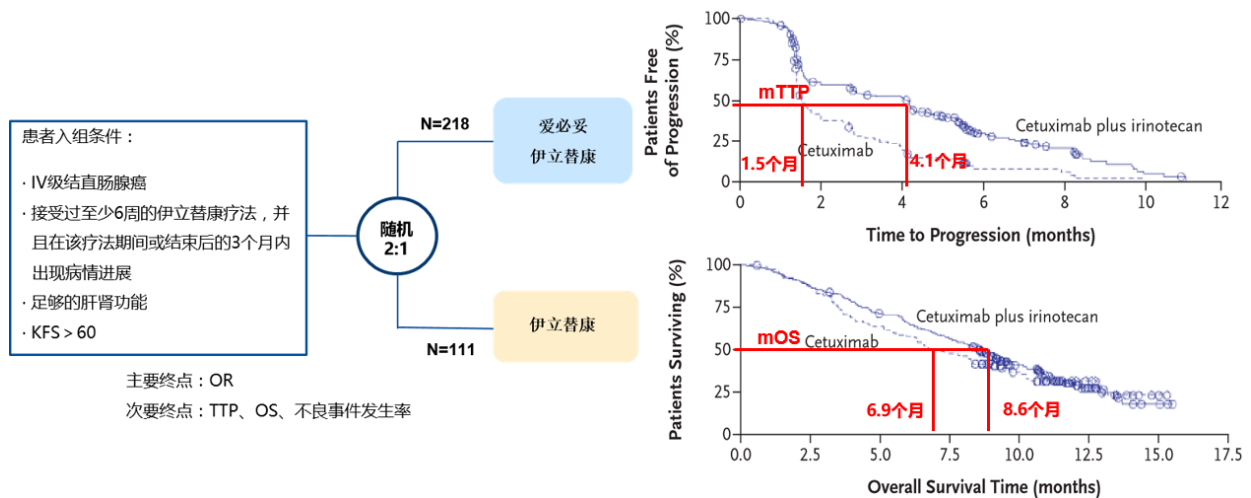
通用名	商品名	研发主体	时间	获批国家	获批适应症	目前适应症
西妥昔单抗 Cetuximab	爱必妥 Erbitux	礼来	2004/02/12	美国	结直肠癌	FDA: · 结直肠癌 (一线)
西妥昔单抗	爱必妥	礼来	2006/03/01	美国	头颈癌	· 头颈癌 (一线)

Cetuximab	Erbitux					原 CFDA: 结直肠癌
西妥昔单抗	爱必妥	礼来	2006/07	中国	结直肠癌	
Cetuximab	Erbitux					
西妥昔单抗	爱必妥	礼来	2011/11/07	美国	头颈癌一线	
Cetuximab	Erbitux					
西妥昔单抗	爱必妥	礼来	2012/07/06	美国	结直肠癌一线	

数据来源: clinicaltrials.gov, 原 CFDA, 国泰君安证券研究。注: 1. 具体获批适应症内容, 见附录一。2. 西妥昔单抗, 在美国由 Imclone 和施贵宝联合研发销售, 在欧洲由 Imclone 和德国默克联合研发销售, 2003 年底西妥昔单抗在瑞士抢先上市 (由 Imclone 和德国默克联合进行的临床试验率先完成申报), 2004 年获美国 FDA 批准, 2008 年 ImClone 被礼来收购, 目前西妥昔单抗由礼来、施贵宝、德国默克在全球联合销售, 在中国生产企业为德国默克、勃林格殷格翰。

2004 年 02 月, 基于一项多中心随机化三期试验, FDA 批准西妥昔单抗 (Cetuximab, Erbitux, 爱必妥) 用于 EGFR 过表达的转移性头颈癌 (mCRC) 的治疗: 其单药可用于伊立替康不耐受的 mCRC, 也可与伊立替康联合用药用于伊立替康难治性的 mCRC。西妥昔单抗成为首个针对 EGFR 靶点的单克隆抗体。该项多中心随机化三期试验, 是研究针对伊立替康难治性 IV 级结直肠腺癌患者, 用西妥昔单抗单药治疗对比西妥昔单抗与伊立替康联合用药的疗效。

图 5: 西妥昔单抗与伊立替康联合用药可将患者 mTTP 提高 2.6 个月 (P < 0.001)



数据来源: Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer, 期刊: 新英格兰杂志, 发表日期: 2004 年 7 月 22 日, 国泰君安证券研究。注: 1. KFS (Karnofsky score): 为评价患者体能状态的指标之一, 数值范围从 0 至 100, 0 代表“死亡”, 100 代表“正常, 无不适或病症”, 60 代表“生活能大部分自理, 但偶尔需要别人帮助”, 具体评分标准详见附录三。2. TTP(至疾病进展时间, Time To Progression): 从随机化开始至出现疾病进展的时间。3. mTTP(中位至疾病进展时间, median Time To Progression): 有 50% 患者出现疾病进展时的时间。4. OS(总生存期, Overall Survival): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。5. mOS(中位生存期, median Survival time): 当 50% 患者存活时对应的时间。

试验结果显示, 相比单药治疗组, 联合用药组的总缓解率 OR 得到显著性提高 (22.9 vs 10.8%, P=0.007), 中位 TTP 提高 2.6 个月 (4.1 vs 1.5 个月, P < 0.001), 但是中位 OS 的改变未显示出显著性差异 (P=0.48)。

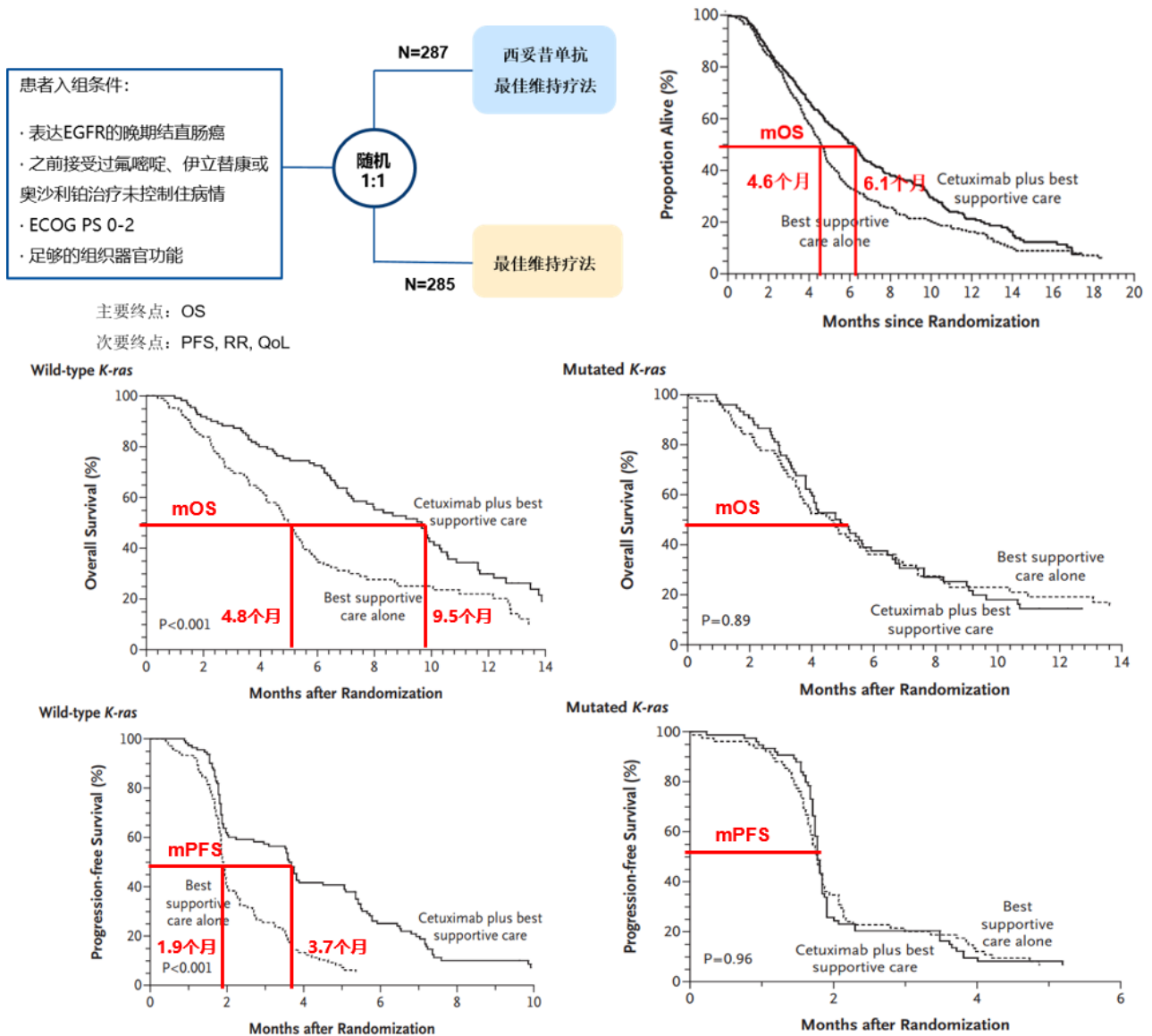
表 6: 联合用药组总缓解率 OR (P=0.007) 和中位 TTP 均有显著性提高 (P<0.001)

	西妥昔单抗 + 伊立替康 n=218	西妥昔单抗 n=111
总缓解率, OR ((95%CI, P=0.007)	22.9% (17.5-29.1)	10.8% (5.7-18.1)
中位 TTP, 月 (P<0.001)	4.1	1.5
中位 OS, 月 (P=0.48)	8.6	6.9
三级以上不良事件 (P<0.001)	65.1%	43.5%

数据来源: Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer, 期刊: 新英格兰杂志, 发表日期: 2004 年 7 月 22 日, 国泰君安证券研究。注: OR (总缓解率, overall response): 经过治疗 CR (完全缓解) 和 PR (部分缓解) 病人总数占对于总的可评价病例数的比例。

2009 年开启病人分子病理筛选。2009 年 7 月, 基于一项三期临床试验, FDA 修改了西妥昔单抗 (Cetuximab, Erbitux, 爱必妥) 的标签说明, 不推荐 KRAS 基因 12、13 位密码子突变的结直肠癌使用西妥昔单抗。该项试验旨在研究在结直肠癌患者的三线疗法中, 西妥昔单抗配合最佳维持疗法能否提高结直肠癌 OS。试验结果表明, 西妥昔单抗组的中位 OS 提高了 1.5 个月 (6.1 vs 4.5 个月, P=0.005), 但随后在对患者 KRAS 突变类型的分组分析中发现: 针对 KRAS 野生型的患者, 其中位 OS 提高 4.7 个月 (9.5 vs 4.8 个月, P < 0.001)、中位 PFS 提高 1.8 个月 (3.7 vs 1.9 个月, P < 0.001), 相比而言, KRAS 突变型患者的 OS 与对照组并无显著性差异。

图 6: 西妥昔单抗不能改善 KRAS 突变的结直肠癌患者的 OS、PFS



数据来源: K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer, 期刊: 新英格兰杂志, 发表时间: 2008 年 10 月 23 日, 国泰君安证券研究。注: 1. ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group): 为评价患者体能状态 (Performance Status)的指标之一, 数值范围从 0 至 5, 0 代表“活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异”, 5 代表“死亡”, 2 代表“能自由走动及生活自理, 但已丧失工作能力, 日间不少于一半时间可以起床活动”, 具体评分标准详见附录三。2.OS(Overall Survival, 总生存期): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。3.mOS(median Overall Survival, 中位生存期): 当 50%患者存活时对应的时间。

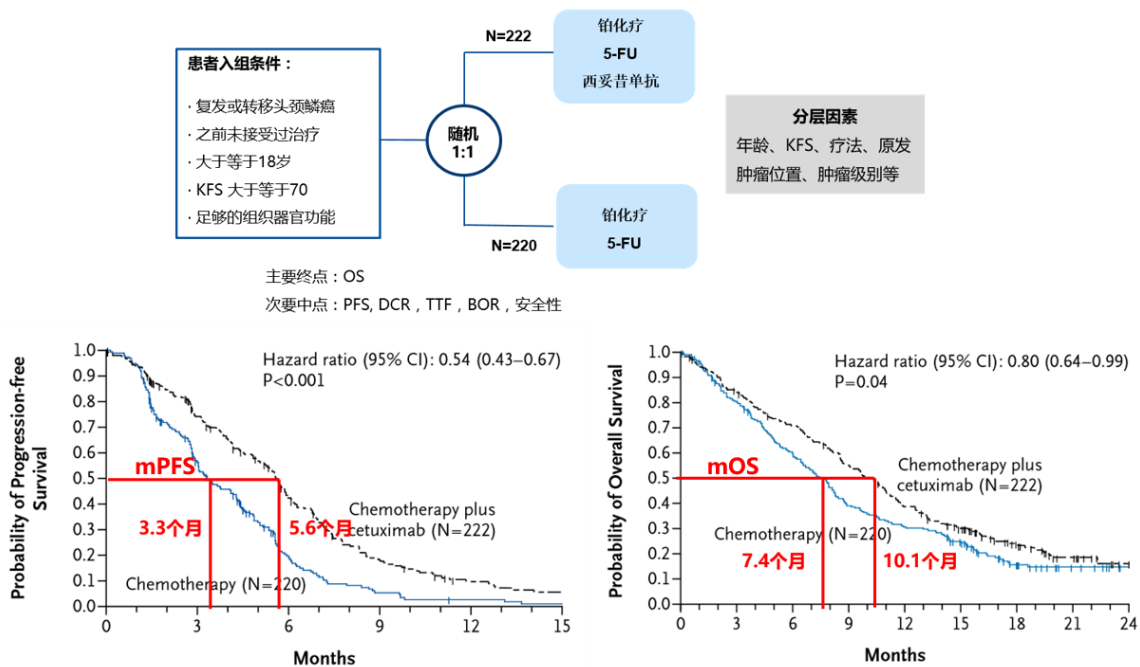
表 7: 对于 KRAS 野生型患者, 西妥昔单抗组的中位 mPFS 提高了 4.7 个月、mOS 提高了 1.8 个月, P < 0.001

	KRAS 野生型	
	西妥昔单抗 + 最佳维持疗法	最佳维持疗法
	n=81	n=83
中位 OS, 月 (P < 0.001)	9.5	4.8
中位 PFS, 月 (P < 0.001)	3.7	1.9

数据来源: K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer, 期刊: 新英格兰杂志, 发表时间: 2008 年 10 月 23 日, 国泰君安证券研究。注: 1.mOS(median Overall Survival, 中位生存期): 当 50%患者存活时对应的时间。2. mPFS(中位无进展生存期, median Progression-Free Survival): 当 50%患者出现肿瘤进展或死亡对应的时间。

2011年11月，基于一项三期多中心随机试验，FDA批准西妥昔单抗（Cetuximab, Erbitux, 爱必妥）与铂化物和5-FU联合用药，作为局部复发或转移性头颈部鳞状细胞癌的一线用药。该试验旨在研究在复发和转移性头颈鳞癌一线治疗中，铂化物和5-FU对比西妥昔单抗与铂化物和5-FU联合用药的疗效。

图 7: 西妥昔单抗与铂化疗、5-FU 联合用药成为头颈鳞癌的一线用药



数据来源：Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer，期刊：新英格兰杂志，发表时间：2008年09月11日，国泰君安证券研究。注：1. KFS (Karnofsky score): 为评价患者体能状态的指标之一，数值范围从0至100，0代表“死亡”，100代表“一切正常，无不适或病症”，70代表“生活能自理，但不能维持正常生活或重的工作”，具体评分标准详见附录三。2. OS(总生存期，Overall Survival): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。3.mOS(中位生存期，median Survival time): 当50%患者存活时对应的时间。4.PFS (无进展生存期，Progression-Free Survival): 从随机化开始到肿瘤进展或死亡之间的时间。5.mPFS(中位无进展生存期，median Progression-Free Survival): 当50%患者出现肿瘤进展或死亡对应的时间。6. DCR (疾病控制率，disease control rate)，TTF(治疗失败时间,time to failure), Hazard ratio(风险比)，详情请见附录二。

该项试验结果显示，相比标准治疗组，西妥昔单抗组可将中位 OS 提高 2.7 个月 (10.1 vs 7.4 个月, P=0.04)，中位 PFS 提高 2.3 个月 (5.6 vs 3.3 个月, P < 0.001)。

表 8: 西妥昔单抗组 mOS 提高 2.7 个月，mPFS 无进展生存期提高 2.3 个月，P < 0.05

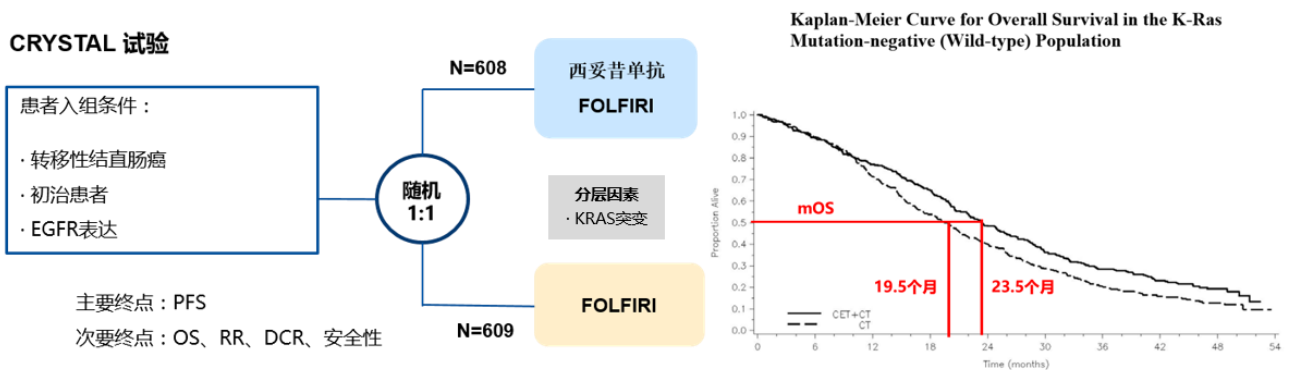
	西妥昔单抗 + 铂化疗 + 5-FU n=222	铂化疗 + 5-FU n=220
中位 OS, 月 (95%CI, P=0.04)	10.1 (8.6-11.2)	7.4 (6.4-8.3)
中位 PFS, 月 (95%CI, P < 0.001)	5.6 (5.0-6.0)	3.3 (2.9-4.3)
疾病控制率 DCR (95%CI, P < 0.001)	81% (75%-86%)	60% (53%-67%)
三级以上不良事件 (P=0.19)	82%	76%

数据来源：Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer，期刊：新英格兰杂志，发表时间：2008年09月11日，国泰君安证券研究。注：1.mOS(中位生存期，median Survival time): 当50%患者存活时对应的时间 2.mPFS(中

位无进展生存期, median Progression-Free Survival): 当 50%患者出现肿瘤进展或死亡对应的时间。3. DCR (疾病控制率, disease control rate): 指肿瘤缩小或稳定且保持一定时间的病人的比例, 包含 CR (完全缓解)、PR (部分缓解) 和 SD (疾病稳定) 的病例。

2012 年结直肠癌一线治疗地位获 FDA 批准。2012 年 7 月, 基于 CRYSTAL 试验, FDA 批准西妥昔单抗 (Cetuximab, Erbitux, 爱必妥) 与 FOLFIRI 方案联合用药, 作为 K-RAS 野生型、EGFR 表达的转移性结直肠癌的一线用药。(该实验结果对应文章发表时间于 2007 年 01 月, Journal of Clinical Oncology)。CRYSTAL 是一项开放性三期多中心随机试验, 旨在研究在转移性结直肠癌的一线治疗中, FOLFIRI (伊立替康、5-FU、亚叶酸) 方案对比西妥昔单抗与 FOLFIRI 联合用药的疗效。

图 8: CRYSTAL 试验, 西妥昔单抗与 FOLFIRI 联合治疗成为在 KRAS 野生型结直肠癌的一线用药



数据来源: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial, 期刊: Journal of Clinical Oncology, 发表时间: 2007 年 01 月, 国泰君安证券研究。注: 1.OS(总生存期, Overall Survival): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。

2.mOS(中位生存期, median Survival time): 当 50%患者存活时对应的时间。3.PFS (无进展生存期), RR (缓解率), DCR (疾病控制率), 详情请见附录二。

CRYSTAL 试验结果显示, 相比标准治疗组, 西妥昔单抗组的中位 PFS 提高了 0.8 个月 (8.9 vs 8.1 个月, P=0.0358), OS 的分析基于 838 例患者, 显示无显著性差异 (HR=0.93, 95% CI [0.8, 1.1], P=0.327)。分层研究中发现, 总体 PFS 和 OS 的微小差异是受到 KRAS 突变型患者的影响: 针对 KRAS 突变型患者, 西妥昔单抗组的 mOS 反而降低, 因此, KRAS 突变型患者不能从西妥昔单抗疗法中获益。

表 9: CRYSTAL 试验, 西妥昔单抗将 KRAS 野生型患者的 PFS 提高 1.4 个月, 中位 OS 提高 4 个月

	所有入组患者		KRAS 野生型		KRAS 突变型	
	西妥昔单抗 + FOLFIRI n=608	FOLFIRI n=609	西妥昔单抗 + FOLFIRI n=320	FOLFIRI n=356	西妥昔单抗 + FOLFIRI n=216	FOLFIRI n=187
中位 PFS, 月 (95% CI)	8.9 (8.0-9.4)	8.1 (7.6-8.8)	9.5 (8.9-11.1)	8.1 (7.4-9.2)	7.5 (6.7-8.7)	8.2 (7.4-9.2)
	P=0.0358					
中位 OS, 月 (95% CI)	19.6 (18-21)	18.5 (17-20)	23.5 (21-26)	19.5 (17-21)	16 (15-18)	16.7 (15-19)
	HR=0.88 (0.78, 1.0)		HR=0.80 (0.67, 0.94)		HR=1.04 (0.84, 1.29)	

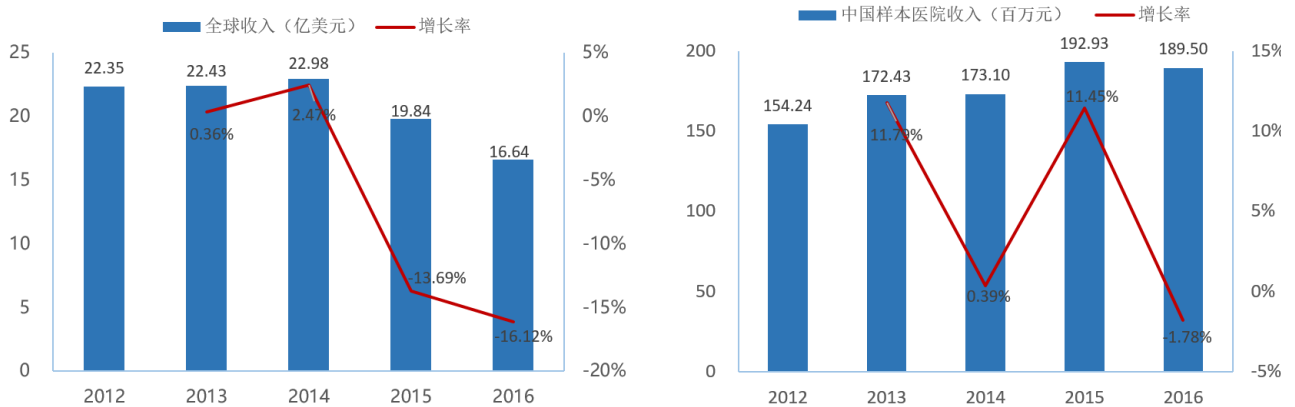
客观缓解率	46% (42-50)	38% (34-42)	57% (51-62)	39% (34-44)	31% (25-38)	35% (28-43)
ORR (95%CI)	P=0.005					

数据来源: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial, 期刊: Journal of Clinical Oncology, 发表时间: 2007 年 01 月, 国泰君安证券研究。注: 1. mPFS(中位无进展生存期, median Progression-Free Survival): 当 50%患者出现肿瘤进展或死亡对应的时间。2. mOS(中位生存期, median Survival time): 当 50%患者存活时对应的时间。3. ORR (客观缓解率, Objective Response Rate) 指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例, 包括 CR(完全缓解)和 PR(部分缓解)的病例。

全球市场规模略有下滑, 中国市场规模总体上升。西妥昔单抗 (Cetuximab, Erbitux, 爱必妥) 全球销售额虽然下降, 但体量仍居 EGFR 靶点单抗第一。西妥昔单抗凭借其最先上市的优势, 2014 年全球销售规模达 22.98 亿美元, 但 2015 年以来销售收入开始下滑*, 2016 年销售规模为 16.64 亿美元。虽然其全球规模呈缩小趋势, 但体量仍位居 EGFR 靶点单抗第一, 2016 年全球规模为位居第二位的帕尼单抗 (Panitumumab, Vectibix, 维克替比) 的 2 倍多。

西妥昔单抗国内市场总体呈增长趋势。作为 EGFR 靶点单抗唯一一个成功进军中国市场的产品, 虽然销量略有波动, 但西妥昔单抗总体呈增长趋势, 截止 2016 年, 全国重点样本医院的销量达到 189.5 百万元。

图 9: 西妥昔单抗全球规模下降, 中国规模总体呈上升趋势



数据来源: 万得, PDB, 国泰君安证券研究。*注: 由施贵宝在 2015/10/01 将西妥昔单抗在北美和加拿大的销售权移交礼来, 施贵宝在北美的商业权益将于 2018 年 9 月过期, 但施贵宝 2016 年报未显示任何西妥昔单抗销售额, 该公司 2012-2015 年均西妥昔单抗销售额约 655 百万美元, 虽然礼来的销售额有所增加, 但仍使得西妥昔单抗 2016 全球规模下滑。

3.3.2. 帕尼单抗

2005 年 7 月, 帕尼单抗 (Panitumumab, Vectibix, 维克替比) 获 FDA 快速审评资格后, 于 2006 年 9 月针对结直肠癌适应症获批上市, 是第一个上市的针对 EGFR 靶点的全人源单抗。由安进和 Abgenix 共同研发, 之后安进将 Abgenix 收购, 现由安进和武田共同销售。

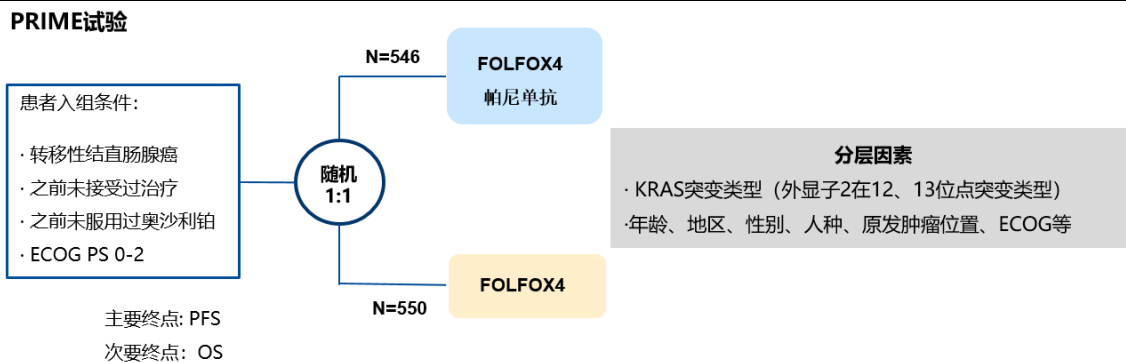
表 10: 帕尼单抗 FDA 上市历程

通用名	商品名	研发主体	时间	获批试验	适应症获批及修改
帕尼单抗 Panitumumab	维克替比 Vectibix	安进	2006/09/27	Study 20020408 (NCT00113763)	在接受氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康的化疗期间或之后出现疾病进展的，EGFR 表达的转移性结直肠癌
帕尼单抗 Panitumumab	维克替比 Vectibix	安进	2009/07/17	针对 7 项试验中 KRAS 突变型患者的疗效做了回顾性分析	不建议 12 或 13 密码子发生 KRAS 突变的转移性结直肠癌使用。
帕尼单抗 Panitumumab	维克替比 Vectibix	安进	2014/05/23	PRIME 试验	与 FOLFOX 化疗方案联用，为 KRAS 野生型 mCRC 的一线治疗
帕尼单抗 Panitumumab	维克替比 Vectibix	安进	2017/06/29	Study 20100007 (NCT01412957)	用于 RAS 野生型的转移性结直肠癌（即 KRAS 和 NRAS 均为野生型）

数据来源: clinicaltrials.gov, FDA, 国泰君安证券研究。注: 具体获批适应症内容, 见附录一。

2014 年结直肠癌一线治疗地位获 FDA 批准。2014 年 5 月, 基于 PRIME 三期试验, FDA 批准帕尼单抗(Panitumumab, Vectibix, 维克替比)与 FOLFOX 方案联合用药, 作为 KRAS 野生型(外显子 2 在 12、13 位点突变)的转移性结直肠癌一线用药。PRIME 是一项多中心随机三期临床试验, 旨在研究在转移性结直肠癌的一线治疗中, FOLFOX 方案对比帕尼单抗与 FOLFOX 联合用药的疗效。

图 10: PRIME 试验, 帕尼单抗与 FOLFOX 联合用药成为 KRAS 野生型头颈癌的一线用药

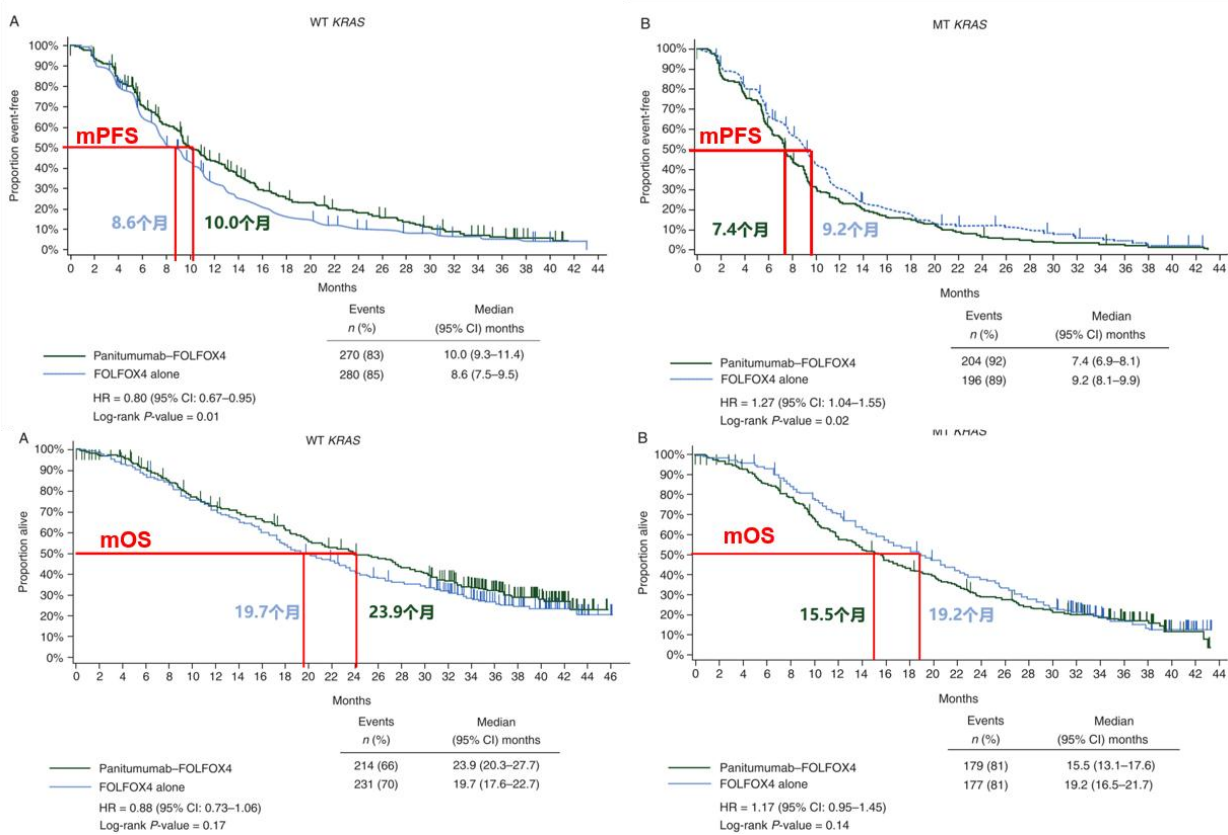


数据来源: Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer, 期刊: Annals of Oncology, 发表日期: 2014 年 7 月 1 日。注: 1. **ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)**: 为评价患者体能状态(Performance Status)的指标之一, 数值范围从 0 至 5, 0 代表“活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异”, 5 代表“死亡”, 2 代表“能自由走动及生活自理, 但已丧失工作能力, 日间不少于一半时间可以起床活动”, 具体评分标准详见附录三。2. **OS(总生存期, Overall Survival)**: 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。3. **PFS(无进展生存期, progression-free survival)**: 从随机化开始到肿瘤进展或死亡之间的时间。

PRIME 试验结果显示, KRAS 野生型患者能显著从帕尼单抗联合 FOLFOX4 化疗方案中获益: 帕尼单抗组的中位 PFS 提高了 1.4 个月 (10.0 vs 8.6 个月, P=0.01), 中位 OS 提高了 4.2 个月 (23.9 vs 19.7 个月, P=0.17), 客观缓解率也得到显著提高 (57% vs 48%, P=0.02)。

图 6: 帕尼单抗组, KRAS 野生型患者 PFS、OS 得到显著提高, KRAS 突变型患者 PFS、OS 反而降低

PRIME 试验



数据来源: Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer, 期刊: Annals of Oncology, 发表日期: 2014 年 7 月 1 日。注: 1.OS(总生存期, Overall Survival): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。2.mOS(中位生存期, median Survival time): 当 50% 患者存活时对应的时间。3. PFS(无进展生存期, progression-free survival): 从随机化开始到肿瘤进展或死亡之间的时间。4.mPFS(中位无进展生存期, median progression-free survival): 当 50% 患者病情无进展时对应的时间。

表 11: PRIME 试验, 在 KRAS 野生型 mCRC 中, 帕尼单抗联合 FOLFOX 化疗, PFS、OS、ORR 得到提高

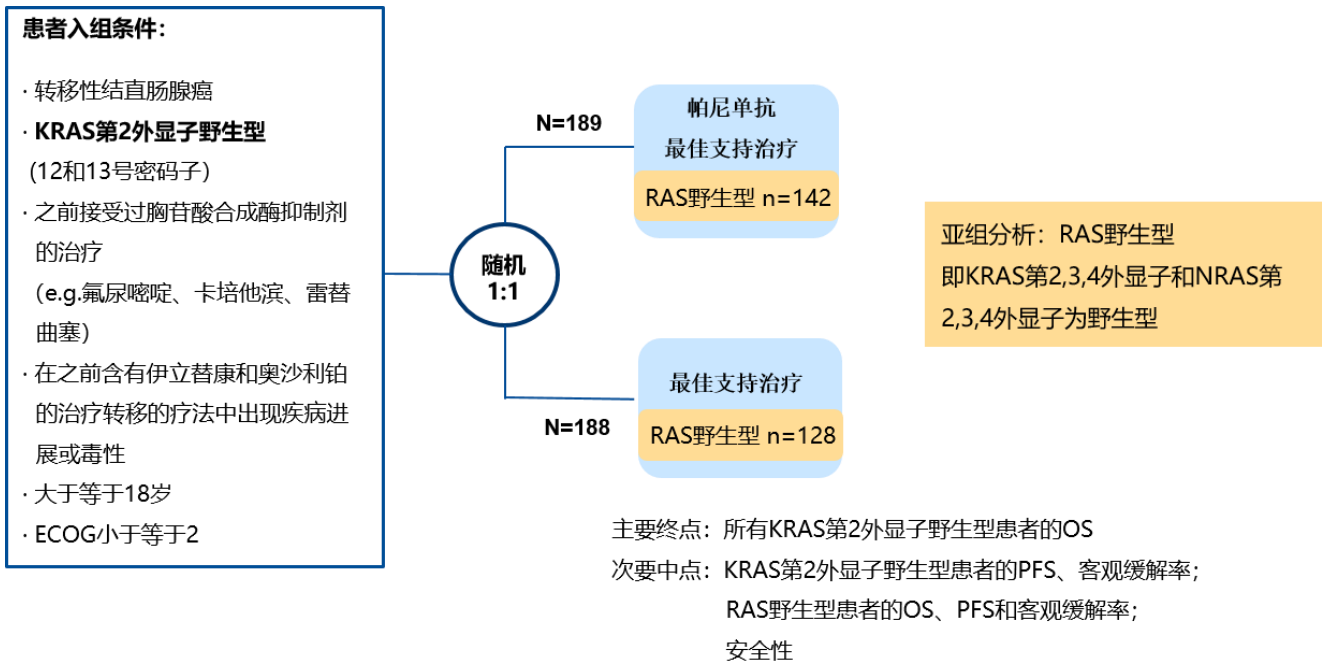
	KRAS 野生型		KRAS 突变型	
	帕尼单抗+FOLFOX4 N=325	FOLFOX4 N=331	帕尼单抗+FOLFOX4 N=221	FOLFOX4 N=219
中位 PFS, 月 (95%CI)	10.0 (9.3-11.4)	8.6 (7.5-9.5)	7.4 (6.9-8.1)	9.2 (8.1-9.9)
	P=0.01		P=0.02	
中位 OS, 月 (95%CI)	23.9 (20.3-27.7)	19.7 (17.6-22.7)	15.5 (13.1-17.6)	19.2 (16.5-21.7)
	P=0.17		P=0.14	
客观缓解率 ORR, % (95%CI)	57 (51.5-62.6)	48 (42.0-53.1)	40 (33.4-46.9)	41 (34.1-47.7)
	P=0.02		P=0.98	

数据来源: Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer, 期刊: Annals of Oncology, 发表日期: 2014 年 7 月 1 日, 国泰君安证券研究。注: ORR (客观缓解率, Objective Response Rate) 指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例, 包括 CR (完全缓解, complete response) 和 PR (部分缓解, partial response) 的病例。

2017 年 06 月, 基于一项随机化三期试验, FDA 批准帕尼单抗 (Panitumumab, Vectibix, 维克替比) 用于 RAS 野生型的转移性结直肠癌 (即 KRAS 和 NRAS 均为野生型): 可单药用于在接受氟嘧啶、奥沙利

铂、伊立替康的化疗期间或之后出现的病情进展。该项多中心随机化三期试验，是研究对于 KRAS 第二外显子野生型的结直肠癌患者，用帕尼单抗联合最佳支持治疗对比单独最佳支持治疗的疗效。同时对患者 RAS 基因突变情况进行了检测，并对该亚组的生存情况进行了分析。

图：RAS 野生型患者在接受氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康的化疗期间或之后出现病情进展可显著提高生存 (P<0.01)



数据来源: A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer, 期刊: British journal of cancer, 发表日期: 2016年10月。注: 1.

ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group): 为评价患者体能状态(Performance Status)的指标之一, 数值范围从0至5, 0代表“活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异”, 5代表“死亡”, 2代表“能自由走动及生活自理, 但已丧失工作能力, 日间不少于一半时间可以起床活动”, 具体评分标准详见附录三。2.OS(总生存期, Overall Survival): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。3.mOS(中位生存期, median Survival time): 当50%患者存活时对应的时间。4. PFS(无进展生存期, progression-free survival): 从随机化开始到肿瘤进展或死亡之间的时间。5.mPFS(中位无进展生存期, median progression-free survival): 当50%患者病情无进展时对应的时间。

试验结果显示, 对于 KRAS 野生型患者, 单独给予最佳支持治疗, 帕尼单抗联合最佳支持治疗能够显著提高中位 OS (10.0 vs 7.4, P=0.0096) 和中位 PFS (3.6 vs 1.7, P<0.0001), 同时 RAS 野生型的患者, 将帕尼单抗加入最佳支持治疗后中位 OS (10.0 vs 6.9, P=0.0135) 和中位 PFS (5.2 vs 1.7, P<0.0001) 也得到了显著性提高。

表 12: KRAS 野生型和 RAS 野生型患者的中位 OS 和中位 PFS 都较对照组有显著提升 (P<0.01)

	KRAS 野生型 N=377		RAS 野生型 N=270	
	帕尼单抗+最佳支持治疗 N=189	最佳支持治疗 N=188	帕尼单抗+最佳支持治疗 N=142	最佳支持治疗 N=128
OS				
中位 OS	10.0 (8.7, 11.4)	7.4 (5.8, 9.3)	10.0 (8.7, 11.6)	6.9 (5.2, 7.9)

HR (95%CI)	0.73 (0.57, 0.93)		0.70 (0.53, 0.93)	
P 值	0.0096		0.0135	
PFS				
中位 PFS	3.6 (3.4, 5.3)	1.7 (1.6, 1.9)	5.2 (3.5, 5.3)	1.7 (1.6, 2.2)
HR (95%CI)	0.51 (0.41, 0.64)		0.46 (0.35, 0.59)	
P 值	< 0.0001		< 0.0001	
ORR (95% CI)	27 (20.8, 33.9)	1.6 (0.3,4.6))	31 (23.5,39.3)	2.3 (0.5,6.7)

数据来源: A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer, 期刊: British journal of cancer, 发表日期: 2016 年 10 月, 国泰君安证券研究。

注: 1..OS(总生存期, Overall Survival): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。2.mOS(中位生存期, median Survival time): 当 50%患者存活时对应的时间。3. PFS(无进展生存期, progression-free survival): 从随机化开始到肿瘤进展或死亡之间的时间。4.mPFS(中位无进展生存期, median progression-free survival): 当 50%患者病情无进展时对应的时间。5.HR:风险比 (Hazard ratio), 计算方法: HR=治疗组风险/对照组风险。

2017 年 06 月, 基于对 PRIME 试验中 RAS 野生型亚组的回顾性分析, FDA 批准帕尼单抗 (Panitumumab, Vectibix, 维克替比) 用于 RAS 野生型的转移性结直肠癌 (即 KRAS 和 NRAS 均为野生型): 其与 FOLFOX 化疗方案联用为一线治疗。

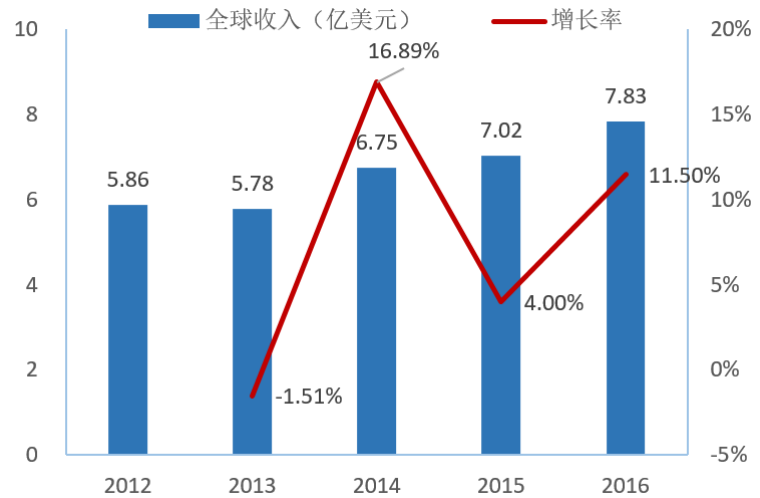
表 13: PRIME 试验亚组分析显示, RAS 野生型 mCRC 的患者用帕尼单抗联合 FOLFOX 一线治疗能显著提高生存

	帕尼单抗+FOLFOX n=259	FOLFOX Alone n=253
PFS		
中位 PFS (95%CI)	10.1 (9.3, 12.0)	7.9 (7.2, 9.3)
HR (95%)	0.72 (0.58, 0.90)	
OS		
中位 OS (95%CI)	25.8 (21.7; 29.7)	20.2 (17.5; 23.6)
HR (95%)	0.77 (0.64; 0.94)	
ORR (95%CI)	58% (51%, 64%)	45% (39%, 51%)

数据来源: FDA, 国泰君安证券研究。注: 1..OS(总生存期, Overall Survival): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。2.mOS(中位生存期, median Survival time): 当 50%患者存活时对应的时间。3. PFS(无进展生存期, progression-free survival): 从随机化开始到肿瘤进展或死亡之间的时间。4.mPFS(中位无进展生存期, median progression-free survival): 当 50%患者病情无进展时对应的时间。5.HR:风险比 (Hazard ratio), 计算方法: HR=治疗组风险/对照组风险。

全球市场规模稳步上升。帕尼单抗 (Panitumumab, Vectibix, 维克替比) 全球销售规模稳步上升。帕尼单抗于 2006 年获 FDA 批准结直肠癌适应症, 2014 年, FDA 批准其为 RAS 野生型结直肠癌一线用药, 该年同比增长高达 16.89%, 截至 2016 年, 帕尼单抗全球规模达 7.83 亿美元, 位居 EGFR 靶点单抗第二位。

图 11: 帕尼单抗全球规模稳步上升



数据来源: 公司公告, 国泰君安证券研究。

3.3.3. 尼妥珠单抗

2008年6月, 尼妥珠单抗 (Nimotuzumab, 泰欣生) 在中国上市, 适用于与放疗联合治疗 EGFR 阳性的 III/IV 期鼻咽癌, 是国内首个获批的用于鼻咽癌的靶向药物。

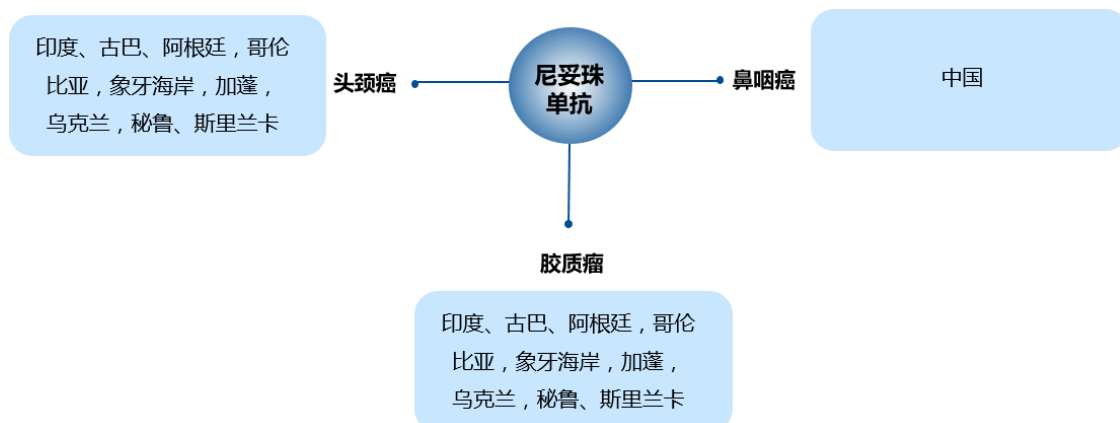
表 14: 尼妥珠单抗上市历程

通用名	商品名	研发主体	时间	获批国家	获批适应症	目前适应症
尼妥珠单抗	泰欣生	百泰生物	2008/06/28	中国	鼻咽癌	鼻咽癌

数据来源: clinicaltrials.gov, 原 CFDA, 国泰君安证券研究。注: 具体获批适应症内容, 见附录一。

全球多地以头颈癌和胶质瘤适应症获批。尼妥珠单抗 (Nimotuzumab, 泰欣生) 是由中国与古巴合资公司百泰生物和古巴分子免疫学中心共同研发, 在全球多个国家以不同适应症获批, 同时, 在美国 FDA 被认定为胰腺癌孤儿药和胶质瘤孤儿药, 在欧洲 EMA 被认定为胶质瘤孤儿药胰腺癌孤儿药, 目前尼妥珠单抗在美国和欧盟均未上市。

图 12: 尼妥珠单抗已获批适应症的地区分布



数据来源: Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin, 期刊: mAbs, 发表日

期：2009年01月01日，国泰君安证券研究。

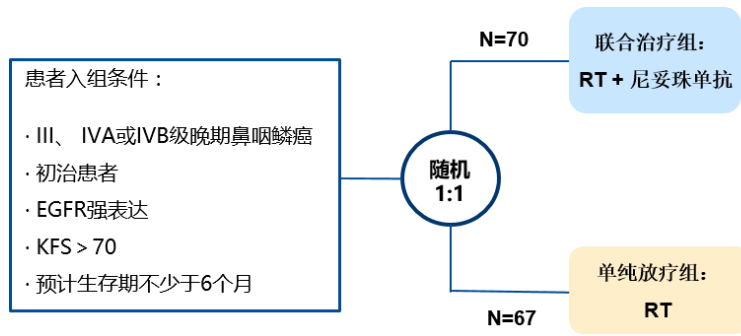
表 15： 尼妥珠单抗在美国和欧盟同时获得胶质瘤和胰腺癌的孤儿药认定

孤儿药适应症	美国 FDA		欧盟 EMA	
	胶质瘤	胰腺癌	胶质瘤	胰腺癌
认定时间	2004/11/17	2015/09/08	2004/09/02	2008/06/03
是否上市	否	否	否	否

数据来源：FDA, EMA, 国泰君安证券研究。

2008年6月，原CFDA批准尼妥珠单抗（Nimotuzumab，泰欣生）与放疗联合，用于治疗EGFR阳性的III/IV期鼻咽癌。国内一项多中心二期临床试验，研究在晚期鼻咽鳞癌患者中，将尼妥珠单抗联合放疗对比单纯放疗，观察疗效。

图 13： 尼妥珠单抗治疗晚期鼻咽癌的试验设计



实验终点：放疗结束、放疗后5周、放疗后17周的CR（完全缓解率）

数据来源：抗表皮生长因子受体单克隆抗体 h-R3 联合放疗治疗晚期鼻咽癌的 II 期临床研究，期刊：中华肿瘤学杂志，发表日期：2007年03月。注：KFS（Karnofsky score）：为评价患者体能状态的指标之一，数值范围从0至100，0代表“死亡”，100代表“正常，无不适或病症”，70代表“生活可自理，但不能维持正常活动或重的工作”，具体评分标准详见附录三。

尼妥珠单抗联合放疗组，提高了三年总生存率，而未提高毒性反应。头颈部肿瘤放疗常见的急性不良反应是照射部位的组织损伤，尼妥珠单抗并未增加放疗的毒副作用，与尼妥珠单抗有关的毒副作用包括发热（4.3%）、血压下降（2.9%）、皮疹（1.4%）、头晕（2.9%），且未出现IV级不良反应。

表 16： 联合治疗组生存获益显著提高，P < 0.05

	3年 OS	治疗结束(CR,%)	治疗后 5 周(CR,%)	治疗后 17 周(CR,%)
联合治疗组	84.29%	65.63	87.50	90.63
单放组	77.61%	27.27	42.42	51.52
P 值	P < 0.05	P < 0.01	P < 0.01	P < 0.01

数据来源：抗表皮生长因子受体单克隆抗体 h-R3 联合放疗治疗晚期鼻咽癌的 II 期临床研究，期刊：中华肿瘤学杂志，发表日期：2007年03月，国泰君安证券研究。

鼻咽癌是恶性程度较高的头颈部肿瘤，其有两个流行病学特征：

- ① 地区差异明显：全球约80%的鼻咽癌发生在中国，发病率呈南高北低的态势，高发地为广东、福建、珠三角地区。

② 男性患病率高：患病率男：女 = 2³ : 1

尼妥珠单抗未上市时，放疗为鼻咽癌的主要治疗方式。由于鼻咽癌发病部位的特殊性，手术极易损伤周围重要组织器官，而鼻咽癌又多发生颈部淋巴结转移和远处转移，手术不易清除干净，因此其主要治疗手法为放射治疗。随后，同期放化疗（放疗加顺铂）成为鼻咽癌标准治疗方案。鼻咽癌患者生存的主要威胁来自于癌细胞的远端转移，化疗的加入可有效控制细胞侵袭转移，该方案可以将患者的5年OS提高到80%，局部控制率高达90%，然而相比单独放疗，同期放化疗副作用较大，急性反应增加、重度后期损伤严重（听力下降/中耳炎）。

靶向治疗联合化疗能为患者减轻患者毒副作用。研究发现，鼻咽癌中EGFR过表达率高达60%，且高表达EGFR者预后较差。西妥昔单抗特异性结合EGFR靶点，联合放疗能更高效的杀死肿瘤。但是由于西妥昔单抗为人鼠嵌合抗体，即使预防性使用组织胺受体拮抗剂，仍可能发生严重过敏反应（3%），表现为荨麻疹、呼吸困难、低血压和心跳骤停。

尼妥珠单抗联合放疗成为晚期鼻咽癌患者新选择。相比西妥昔单抗，尼妥珠单抗为人源化单抗，人体排异作用较小，作用机理与西妥昔单抗类似，成为一个既能保证疗效又可降低毒副作用的选择。

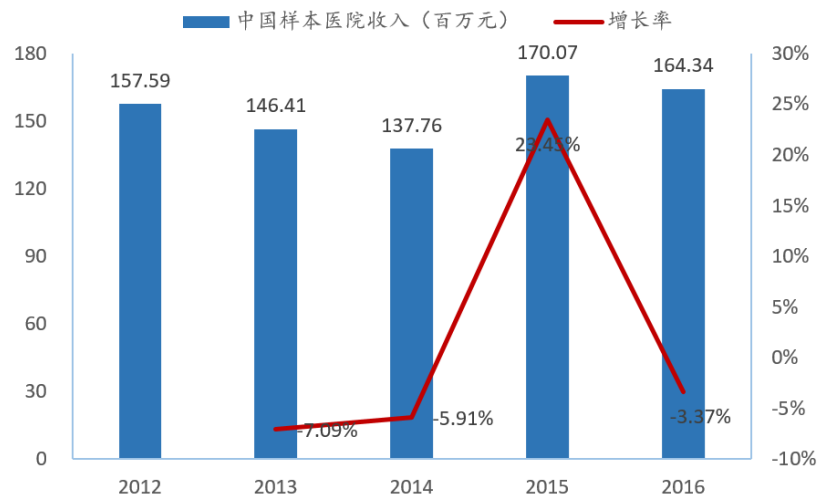
表 17： 鼻咽癌患者主要治疗方式及尝试治疗方式的演变

	放射治疗	同期放化疗	西妥昔单抗 + 放疗	尼妥珠单抗 + 放疗
优点	鼻咽部肿瘤处于头部，手术风险极大，放疗可较为安全的杀死肿瘤	· 化疗可提高肿瘤对放疗的敏感性 · 通过化疗控制癌细胞远端转移	· 靶向性：鼻咽癌中EGFR过表达率高达60% · 毒副作用低：减小了对正常细胞的损害	· 靶向性：保护正常细胞 · 人源化单抗，排异作用小
缺点	晚期鼻咽癌单纯放疗效果欠佳，不能控制远端转移	急性毒副反应增加	人鼠嵌合单抗会引起人体排异反应	需进一步完善用药方案
治疗瓶颈	如何提高疗效、控制远端转移	如何在保证疗效的同时，降低毒副反应	如何在保证疗效的同时，降低毒副反应	需进一步完善用药方案

数据来源：中国知网，国泰君安证券研究。注：鼻咽癌作为头颈癌的一种，其治疗方案可以参照西妥昔单抗在头颈癌的应用，具体参照实验包括 RTOG 0522 和 TREMPIN 等，但西妥昔单抗在原 CFDA 仅批准结直肠癌适应症。

国内销量较为稳定。与西妥昔单抗差距不大。尼妥珠单抗 2008 年上市后，已成为国内治疗鼻咽癌的核心产品，2016 年在重点样本医院销量达 164.34 百万元，整体市场增长较为平稳。

图 14: 尼妥珠单抗中国销量较为稳定

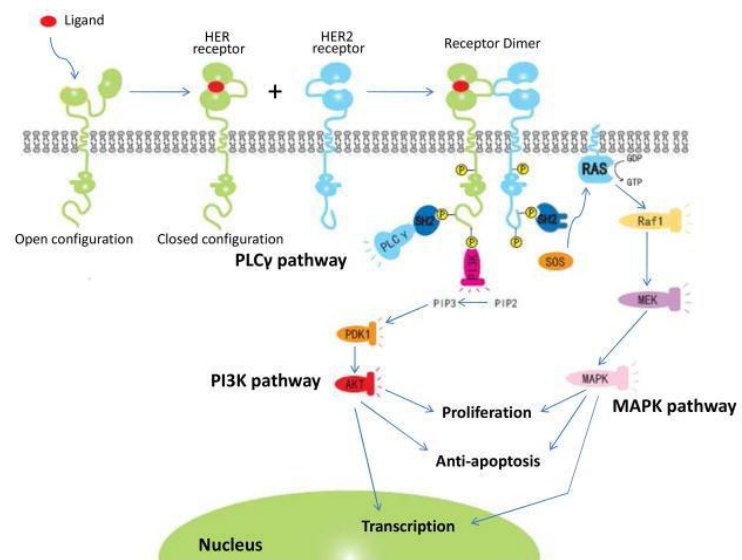


数据来源: PDB, 国泰君安证券研究。

3.4. 表皮生长因子受体 II (HER2)

HER2 (表皮生长因子受体 2, C-ErbB-2) 是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白, 属于表皮生长因子受体家族的重要成员, 其基因编码位于人染色体 17q21, 同样也包含三个不同的功能区: 细胞外区、跨膜区域和细胞内区。HER2 基因的过度表达可以导致细胞过度增殖和表型恶化转化。研究发现有 30% 的乳腺癌患者 HER2 基因过度表达, 20-30% 的原发性浸润性乳腺癌有 HER2 基因的扩增过度表达。今年来 HER2 靶点设计一直是肿瘤药物研发的热门。

图 15: HER2 受体跨膜二聚体的信号传导途径



数据来源: The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery, J Control Release. 2010 Sep 15; 146(3): 264-275.

3.4.1. 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗 (Trastuzumab, Herceptin, 赫赛汀) 是罗氏公司研发的一种作用于人类表皮生长因子受体 II (HER2) 的单克隆抗体, 主要用于治疗某些 HER-2 阳性乳腺癌。赫赛汀于 1998 年作为单独治疗肿瘤过量表达 HER2 蛋白基因, 接受过一个或多个化疗方案的转移乳腺癌患者, 以及与紫杉醇联合治疗未接受过化疗的转移性乳腺癌, 获得 FDA 批准, 2002 年获得原 CFDA 批准国内上市。

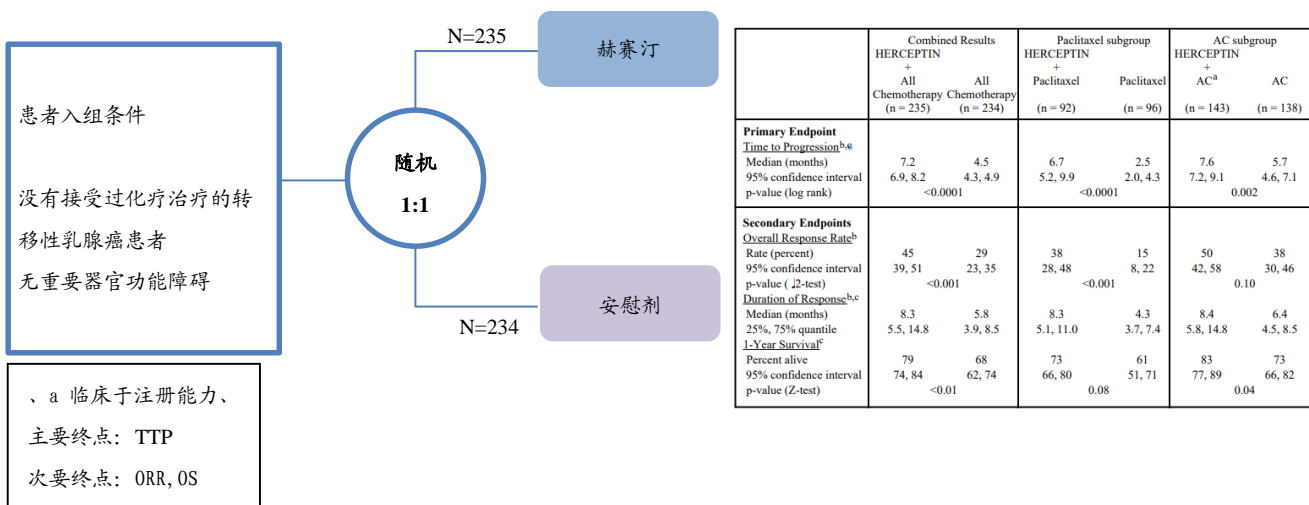
表 18: 赫赛汀上市后适应症不断拓展:

通用名	商品名	研发主体	时间	获批国家	获批适应症	目前适应症
曲妥珠单抗 Trastuzumab	赫赛汀 Herceptin	罗氏	1998/9	美国	转移性乳腺癌	FDA: · 转移性乳腺癌 · 辅助治疗乳腺癌 · 转移性胃癌 原 CFDA: · 转移性乳腺癌 · 辅助治疗乳腺癌 · 转移性胃癌
曲妥珠单抗 Trastuzumab	赫赛汀 Herceptin	罗氏	2002	中国	转移性乳腺癌	
曲妥珠单抗 Trastuzumab	赫赛汀 Herceptin	罗氏	2008/1	美国	辅助治疗乳腺癌	
曲妥珠单抗 Trastuzumab	赫赛汀 Herceptin	罗氏	2010/10	美国	转移性胃癌	

数据来源: FDA, 原 CFDA, 公司官网, 国泰君安证券研究。

第一个上市的 HER2 靶向药物。通过两项独立的联合化疗方案对照试验和单独治疗方案对照试验, 赫赛汀被证明对转移性乳腺癌有治疗效用, 从而得到 FDA 批准成为第一个上市的 HER2 靶向药物。一项多中心、随机对照实验, 将 469 名没有接受过化疗的转移性乳腺癌患者随机分为两组, 一组使用化疗联合赫赛汀治疗方案, 一组化疗和安慰剂治疗方案, 主要重点是肿瘤进展时间。实验结果显示, 接受赫赛汀组的中位肿瘤进展时间是 7.2 个月, 相比较于未接受赫赛汀组的 4.5 个月延长了 2.7 个月, $p < 0.0001$, 并且赫赛汀组的次要终点一年生存率也得到了显著延长。以上结果证明了赫赛汀对转移性乳腺癌具有治疗效果, 从而获得了上市批准。

图 16: 赫赛汀可以有效延长转移乳腺癌患者的肿瘤进展时间



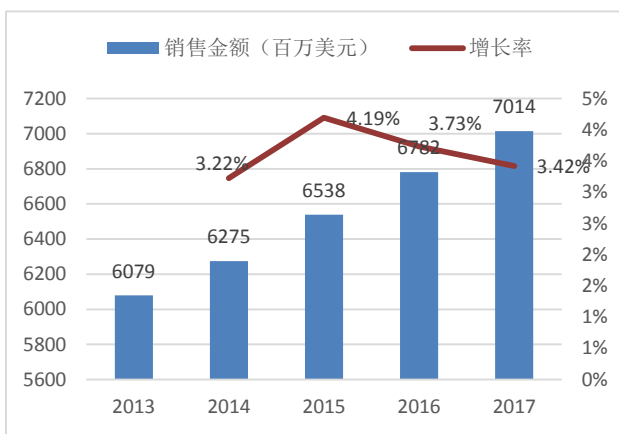
数据来源: Health-related Quality of Life (HRQL) in women with HER2-overexpressing, metastatic breast cancer (MBC) in a phase III study of Herceptin® plus chemotherapy versus chemotherapy alone, 期刊: Eur J Cancer, 发表时间: 1999.

注: TPP 为肿瘤进展时间, ORR: 总缓解率, OS: 总生存率

全球市场稳步提升，中国市场快速扩容。曲妥珠单抗一直位居全球乳腺癌治疗领域药物销量榜首，2017 年销售额达到了 75 亿美元，是全球前十大畅销药物。赫赛汀在国内的市场持续扩容，2017 年 PDB 国内样本医院销售额 8.9 亿元，预计终端实际销售额已经达到 25 亿元。2017 年赫赛汀通过降价 65% 进入新版医保目录，作为乳腺癌和胃癌一线治疗方案，我们预计在医保的推动下，其市场放量将进入加速期。

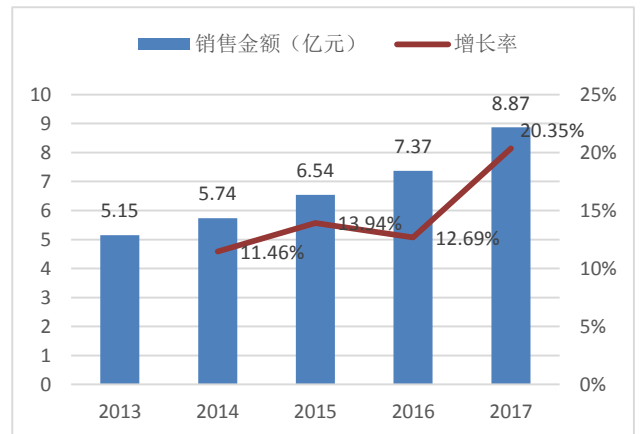
赫赛汀美国专利将于 2019 年 6 月到期，目前国内共有 16 家企业的相关研发进入临床阶段，其中三生制药的类似物已经申报上市申请，后续复宏汉霖、海正药业、百奥泰均已经进入临床 III 期，整体研发竞争较为激烈，预计 2019 年国产类似于有望实现上市。

图 17: 赫赛汀全球市场规模稳步上升



数据来源：公司年报，国泰君安证券研究

图 18: 赫赛汀国内市场规模快速上升



数据来源：PDB，国泰君安证券研究

3.4.2. 帕妥珠单抗

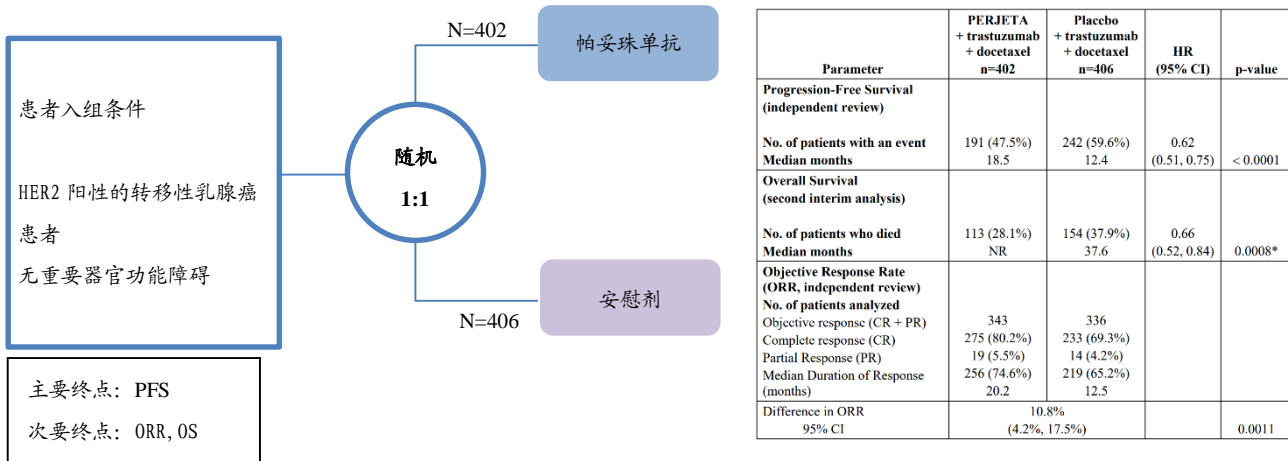
第一个 HER2 受体二聚化抑制剂。帕妥珠单抗 (Pertuzumab) 是罗氏公司 2012 年推出的作用于人类表皮生长因子受体 II (HER-2) 的单克隆抗体，因为其结合 HER2 受体阻滞 HER2 与其它 HER 受体杂二聚，从而减缓肿瘤生长，被称为 HER2 二聚化抑制剂，主要用于治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌。

帕妥珠单抗于 2012 年 6 月，获得 FDA 批准，与赫赛汀和紫杉醇联用于治疗 HER-2 阳性，乳腺癌已经扩散到身体不同部位的且没有接受过 HER-2 或化疗方案治疗的患者。2017 年 12 月 FDA 加速批准了帕妥珠单抗与赫赛汀和化疗的三联疗法作为 HER-2 阳性、有高复发风险的早期乳腺癌患者的术后辅助疗法。2018 年 1 月在中国申请上市，由 CDE 承办受理。

通过一项多中心、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，帕妥珠单抗联合赫赛汀与紫杉醇的治疗方案被证明显著提高了转移性乳腺癌中位无进展生存期，从而得到 FDA 批准成为第一个上市的 HER 二聚化抑制剂。该实验，将 808 名 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者随机分为两组，一组使用安慰剂联合赫赛汀与紫杉醇治疗方案，一组帕妥珠单抗联合赫赛汀与

紫杉醇治疗方案，主要终点是无进展生存时间。实验结果显示，接受帕妥珠单抗组的中位无进展生存时间是 18.5 个月，相比较于未接受帕妥珠单抗组的 12.4 个月延长了 6.1 个月，HR=0.62，p<0.0001，结果十分显著。以上结果证明了帕妥珠单抗联合赫赛汀与紫杉醇的治疗方案对转移性乳腺癌具有治疗效果，从而获得了上市批准。

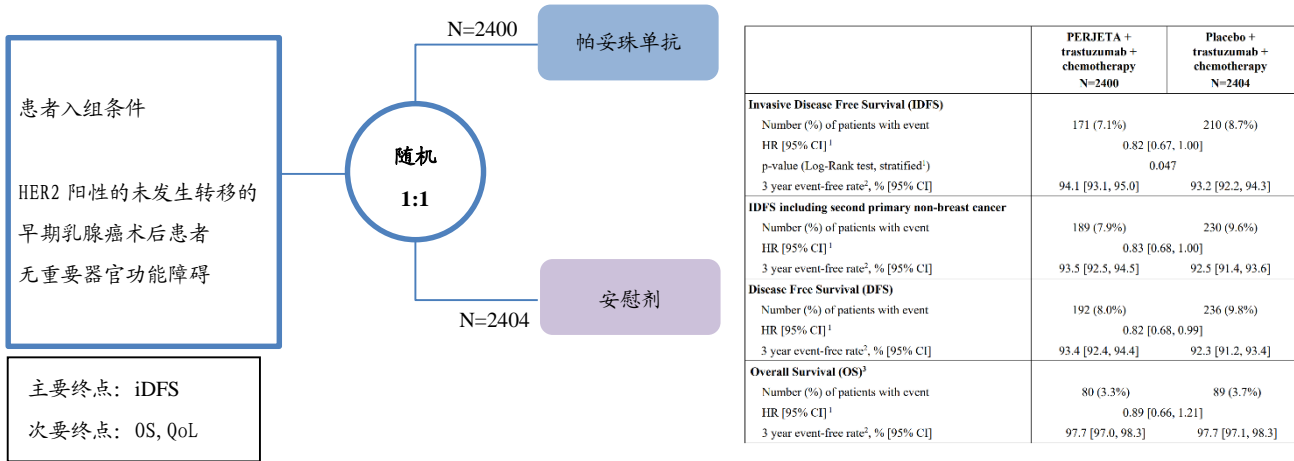
图 19：帕妥珠单抗联合赫赛汀与紫杉醇可以显著延长转移性乳腺癌患者的中位无进展生存时间



数据来源：Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomized Phase 3 study, 期刊: Lancet Oncol., 发表时间: 2014 年 7 月 1 日。注：PFS 为无进展生存期，ORR：总缓解率，OS：总生存率

帕妥珠单抗与赫赛汀和化疗的三联疗法作为早期乳腺癌的术后辅助疗法。通过一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验和单独治疗方案对照试验，帕妥珠单抗联合赫赛汀与化疗治疗方案被证明显著降低了早期乳腺癌术后转移率，从而该治疗方案得到 FDA 批准成为早期乳腺癌术后辅助疗法。该实验，将 4804 名早期 HER-2 阳性乳腺癌患者随机分为两组，一组使用帕妥珠单抗联合赫赛汀与化疗的治疗方案，一组帕妥珠单抗联合赫赛汀与化疗治疗方案，主要终点是无侵袭性疾病生存期，即术后无复发的时间。实验结果显示，接受帕妥珠单抗组的 3 年无侵袭性疾病生存率是 94.1%，高于未接受帕妥珠单抗组的 93.2%，HR=0.82，p<0.05，结果十分显著。以上结果证明了帕妥珠单抗联合赫赛汀与化疗的治疗方案相比原有方案的治疗效果更好，从而该疗法获得了 FDA 批准。

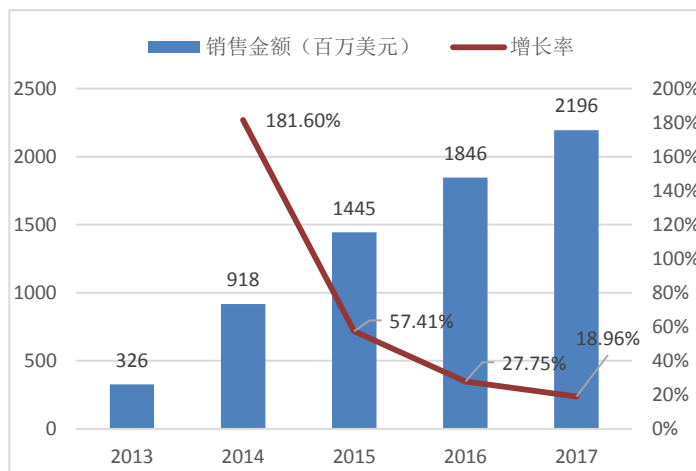
图 20: 帕妥珠单抗联合赫赛汀与化疗可以显著降低乳腺癌术后转移率



数据来源: Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomized Phase 3 study, 期刊: Lancet Oncol., 发表时间: 2014 年 7 月 1 日。注: iDFS: 无侵袭性生存期, OS: 总生存率, QoL: 生存质量

全球市场快速扩容, 中国进入审批流程。帕妥珠单抗自上市以来一直处于高速增长的趋势, 并且于 2017 年跨入 20 亿美元。2017 年产品获得 FDA 加速批准联合赫赛汀与化疗的早期乳腺癌术后辅助疗法, 使得其适应症得到了进一步扩充, 目前已经成为乳腺癌全疗程可选药物, 市场规模有望保持高速增长。2018 年 1 月 CDE 承办受理了帕妥珠单抗在中国申请上市的许可, 并获得了优先审批资格, 有望在年底上市。

图 21: 帕妥珠单抗全球销售高速上升



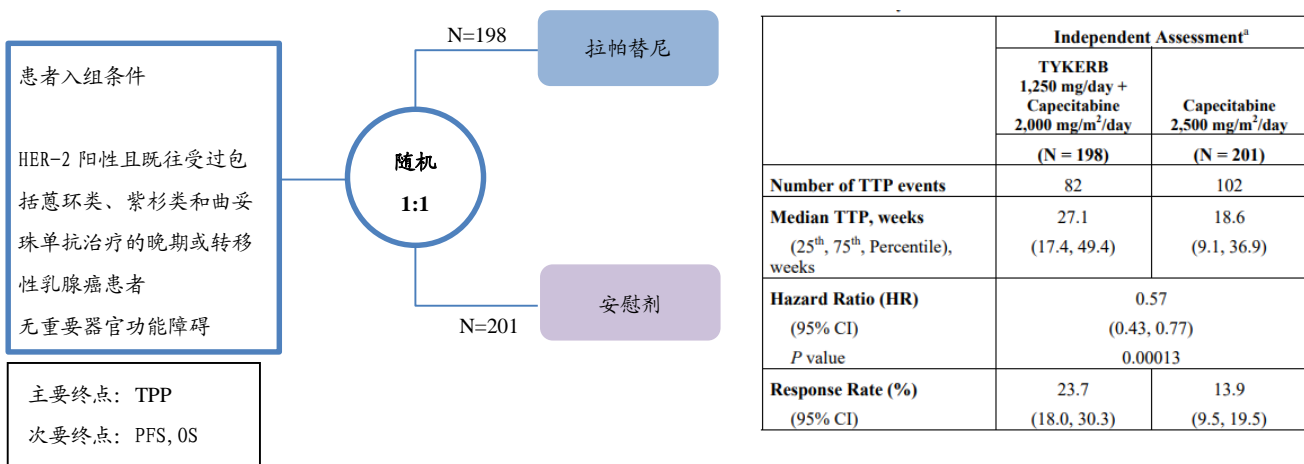
数据来源: 公司公告, 国泰君安证券研究

3.4.3. 拉帕替尼

EGFR 和 HER2 双重抑制剂。拉帕替尼 (Lapatinib) 由 GSK 研发推出的一种 EGFR 和 HER2 双重酪氨酸激酶抑制剂, 主要用于治疗一线 HER2 治疗方案失败后的治疗。拉帕替尼于 2007 年获得 FDA 批准与卡培他滨联用于治疗一线治疗失败后的 HER-2 阳性的晚期或转移性乳腺癌患者。2013 年 5 月由原 CFDA 批准国内上市。

治疗一线治疗失败后的晚期或转移性乳腺癌。通过一项多中心、双盲、对照的 III 期临床试验，拉帕替尼联合卡培他汀的治疗方案被证明显著延长了晚期或转移性乳腺癌中位肿瘤进展时间，从而得到 FDA 批准上市。该实验，将 399 名接受过包括蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性晚期或转移性乳腺癌患者随机分为两组，一组使用拉帕替尼联合卡培他汀治疗方案，一组只是用卡培他汀的治疗方案，主要终点是肿瘤进展时间。实验结果显示，接受拉帕替尼组的中位肿瘤进展时间是 27.1 周，相比较于未接受拉帕替尼组的 18.6 周延长了 8.5 个周，HR=0.57， $p < 0.001$ ，结果十分显著。以上结果证明了拉帕替尼联合卡培他汀治疗方案对 HER-2 阳性且既往受过包括蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗治疗的晚期或转移性乳腺癌具有治疗效果，从而获得了上市批准。

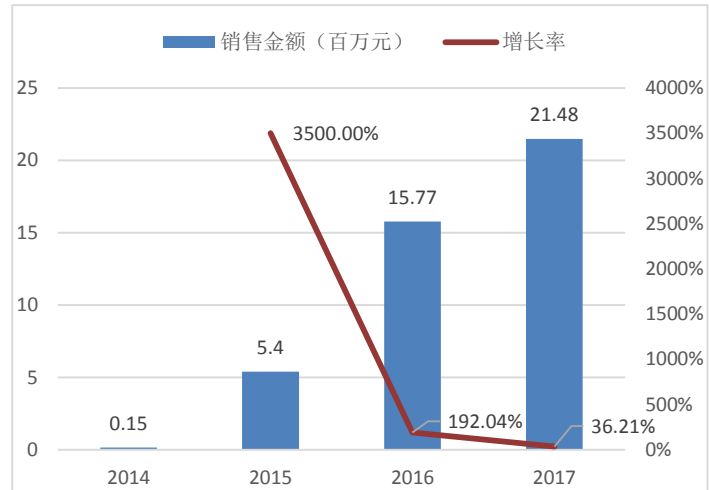
图 22: 拉帕替尼联合卡培他汀可以显著延长 HER-2 阳性且既往受过包括蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗治疗的晚期或转移性乳腺癌的中位肿瘤进展时间



数据来源: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses, 期刊: Breast Cancer Research and Treatment., 发表时间: 2008 年 1 月 11 日。注: TPP: 肿瘤进展时间, PFS: 无进展生存期, OS: 总生存率

一线药物市场稳定，中国市场高速增长。拉帕替尼作为对一线治疗药物赫赛汀耐受后的一线治疗方案，一直具有不错的市场份额，其与来曲唑联用治疗激素受体阳性、HER2 阴性绝经后乳腺癌患者获得批准后，市场份额也有所提升。2017 年经过谈判以降价 40% 为代价进入最新纳入了医保目录，后续有望迎来加速发展。

图 23: 拉帕替尼全球规模有限



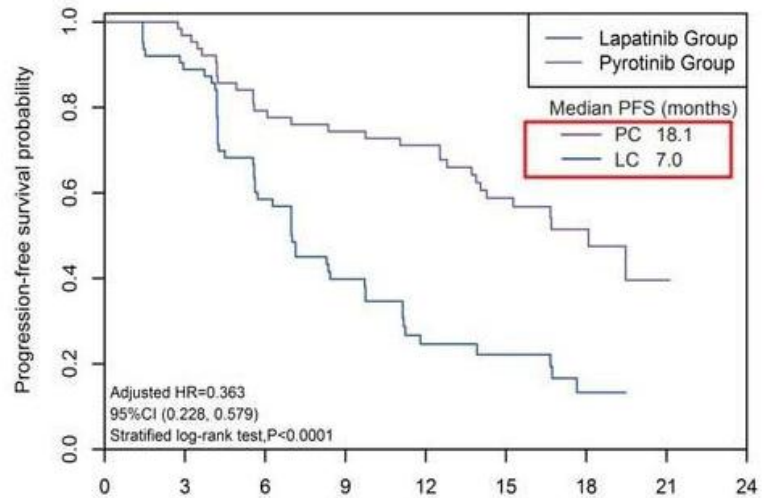
数据来源: 公司年报, 国泰君安证券研究。

3.4.4. 吡咯替尼

国产创新, 疗效显著。吡咯替尼是恒瑞医药自主研发的 EGFR/HER2 靶向小分子, 适用于治疗 HER2 阳性、经蒽环类和紫杉类药物治疗失败且复发/转移后, 既往未接受或接受过曲妥珠单抗的晚期或转移性乳腺癌患者。吡咯替尼 II 期开展了与 GSK 拉帕替尼“头对头”的临床试验效果惊艳。吡咯替尼组与拉帕替尼组相比, 客观缓解率提升了约 21%。吡咯替尼组的中位无进展生存期为 18.1 个月, 拉帕替尼组的中位无进展生存期为 7.0 个月。吡咯替尼组的中位无进展生存期比拉帕替尼组显著延长, 同时相比下, 患者的疾病进展或死亡的风险下降了 63.7%, 疗效显著改善的同时, 耐受性良好。

口服赫赛汀, 恒瑞有望成赢家。吡咯替尼于 2018 年 8 月获原 CFDA 有条件批准上市, 从递交上市申请到正式获批仅历时 10 个月, 是我国首个基于 II 期临床研究获得有条件批准上市的实体瘤新药。目前吡咯替尼美国临床 II 期处于积极筹备阶段, 未来很有可能成为 best-in-class 的国产代表。

图 24:吡咯替尼组相比拉帕替尼组中位无进展生存期显著延长（吡咯替尼 18.1 个月 VS 拉帕替尼 7 个月）

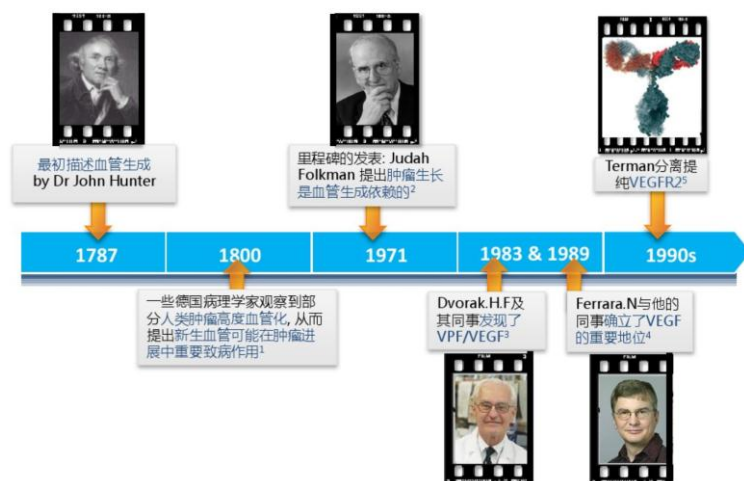


数据来源:美国圣安东尼奥乳腺癌大会 2017, 公司公告

4. 肿瘤血管生成靶向抑制剂

20 世纪 60 年代, Judah Folkman 首次提出了肿瘤生长同时需要伴有脉管系统生长的全新概念: 肿瘤自身细胞释放的相关刺激因子, 能够诱导肿瘤周围血管的生成。以此理论为基础, 越来越多的抗血管生成靶向药物不断问世。而抗血管生成药物由于其特异性好、剂量小、疗效高和不易耐药等特点, 已经成为肿瘤靶向研发的绝对热门领域。

图 25:血管生成理论进展过程



数据来源: Hanahan D, et al. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74, 国泰君安证券研究。

血管生成是肿瘤发展恶化的基础。肿瘤的发生和发展是一个多因素、多步骤、多基因共同参与的复杂病变过程, 维持肿瘤细胞的进化与死亡比例是影响肿瘤生长速度的重要因素。当肿瘤从早期进一步发展的时候, 构建自身血管营养体系成为限制其生长的核心因素。这一时期, 肿瘤细

胞通过分泌血管生成调节因子，来促进肿瘤自身血管的生成，为其提供生长和发展必须的营养和氧气，并在肿瘤细胞浸润、生长和转移中起到关键作用。

图 26:血管生成是肿瘤恶性生长的关键因素之一



数据来源：Hanahan D, et al. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74，国泰君安证券研究。

4.1. 肿瘤血管生成药物的靶点机制

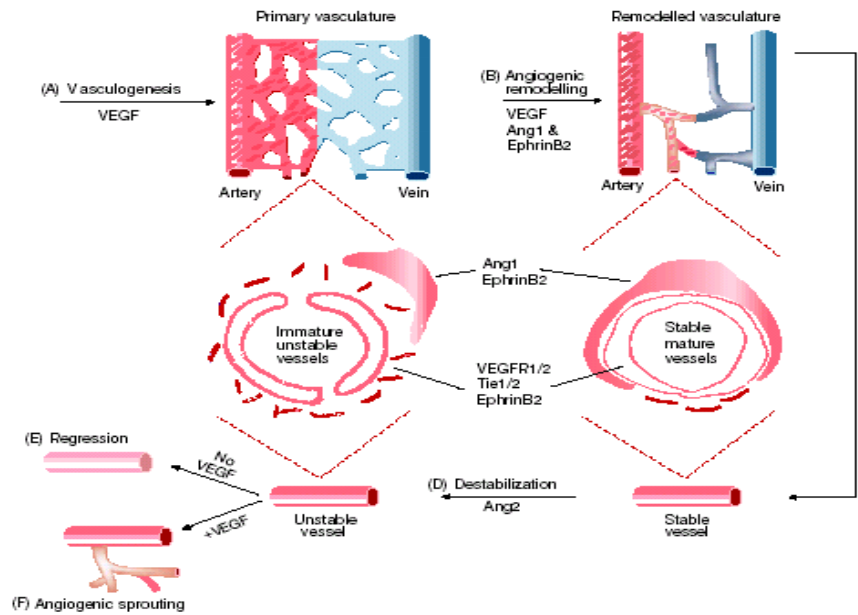
肿瘤细胞血管生成原理：维持肿瘤细胞生长的基础是充足的营养物质，而运输营养物质的媒介即是肿瘤血管。在肿瘤细胞发生早期，肿瘤细胞可以通过组织渗透维持生长。但当其直径超过 1-2mm 之后，必须构建提供自身营养的血管系统。肿瘤细胞通过分泌血管生成调节分子如 VEGF 促进其自组织血管生成，刺激内皮细胞活化、分泌血管生成所需要的其他因子如基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）等，并为肿瘤细胞提供营养支撑。自从 20 世纪 70 年代 Folkman 提出肿瘤生长依赖于新生血管，并发现了血管生成抑素（angiostatins）和内皮抑素（endostatin）后，把向肿瘤新生血管抑制剂研究取得长足的发展。以贝伐珠单抗（avastin）为代表的肿瘤新生血管抑制剂受到了广泛的认可和进一步的研究。

肿瘤细胞血管生成药物机制：当简单的组织渗透已经无法满足肿瘤细胞生长所需氧气和营养物质的时候，细胞内各类促血管生成因子如 VEGF 等表达上调，进而刺激内皮细胞发生活化，分泌血管生成所需的其他因子如基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）等，降解基底膜和细胞外基质，这一时期内皮细胞呈现游离状态，后续向刺激因子迁移，在刺激因子的作用下增殖，开始形成血管雏形，重新排列组合成条索状，并刺激成纤维细胞分泌细胞外基质，形成新的血管。

从肿瘤血管生成基质中我们可以发现，肿瘤血管的发生和发展需要一系列的信号通路传导、多因素共同完成。针对其信号转导的各环节发生因子研发的抑制剂，都可以不同程度的阻碍肿瘤血管新生，进而抑制实体

肿瘤的生长。如抑制血管内表皮生长因子的 VEGF 单抗 Avastin 和小分子药物舒尼替尼、索拉菲尼，MMP 抑制剂 Marimastat 等。

图 27: 肿瘤血管生成机理图



数据来源: Sawyer CL. Genes Dev, 2003, 17:2998-3101。

肿瘤血管类药物分类: 肿瘤血管相关调节因素可以分为促血管生成分子和抑制肿瘤血管生成分子，两种分子的动态平衡构成了血管生成的动态平衡系统。

诱导血管生成因子: 在肿瘤血管生成的过程中，多种生长因子参与调解，其中主要有：血管内皮生长因子家族（vascular endothelial growth factor, VEGF），成纤维细胞生长因子家族（fibroblast growth factor, FGF）血小板衍生生长因子家族（platelet derived growth factor, PDGF）、血管生成素（angiopoietin），促红细胞生成素、基质金属蛋白酶（MMP）、胰岛素样生长因子（IGF）等，其中最为重要且研究最为深入的是 VEGF 家族。

抑制肿瘤血管生成分子: 主要分为直接抑制剂和间接抑制剂，前者直接靶向新生血管内皮细胞，我们称之为内源性血管生长抑制剂，其中主要包括血管抑制素（angiostatin），内皮抑素（endostatin），抑制蛋白（arrestin），血管能抑制素（canstatin）和肿瘤抑制素（tumstatin），后者通过抑制肿瘤细胞或者阻断血管生成诱导剂的表达或者活性发挥作用，包括靶向癌基因的靶向用药，例如 EGFR-TKI，传统的化疗药物等。

上述两种机制构成了靶向肿瘤血管生成药物的靶点基础，我们按照其药物类型可以分为单克隆抗体药物和小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI），其中单抗类药物多为单靶点药物，TKI 多为多靶点药物。但目前虽然相关研究进展较快，仍不可避免的出现部分耐药和毒性问题，相关机制的深入研究仍存在较大机遇。

表 19: 靶向血管药物作用靶点与分类

范围	药物	靶点	肿瘤类型	阶段
单靶点 (单抗)	贝伐单抗	VEGF-A	结直肠癌、非小细胞肺癌、胶质瘤、肾癌	已获批
	ramucirumab	VEGFR-2	非小细胞肺癌	III 期
	阿柏西普	VEGF-A, VEGF-B, PlGF	结直肠癌	已获批
	阿昔替尼	VEGF-A, VEGF-B, PlGF	肾癌	已获批
	regorafenib	VEGFRs, TIE2, PDGFR, RET, KIT	结直肠癌, 胃肠道间质瘤 (GIST)	已获批
多靶点 (TKI)	帕唑帕尼	VEGFRs, PDGFR, KIT	肾癌	已获批
	索拉菲尼	VEGFR-2, -3, PDGFR, Raf, KIT	肝癌, 肾癌	已获批
	舒尼替尼	VEGFRs, PDGFR, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	GIST, 肾癌, 胰腺神经内分泌肿瘤	已获批
	凡德他尼	VEGFR-2, EGFR, KIT, RET	甲状腺髓样癌	已获批
	cediranib	VEGFRs, PDGFR, KIT	结直肠癌, 胶质瘤, 卵巢癌	III 期
	indetanib	VEGFRs, PDGFR, FGFR	非小细胞肺癌, 卵巢癌	III 期
	vatalanib	VEGFRs, PDGFR, KIT	结直肠癌	III 期
	广谱	ABT-50	CD36	头颈部肿瘤, 黑色素瘤, 淋巴瘤, 肾癌, 软组织肉瘤, 非小细胞肺癌
ATN-161		$\alpha v\beta 3, \alpha v\beta 1$ integrins	中枢神经系统肿瘤, 肾癌	II 期
angiostatin		ATP synthase, NG2, angiostatin, $\alpha v\beta 3$ integrin, C-MET, annexin II	非小细胞肺癌	II 期
恩度		$\alpha 5\beta 3, \alpha v\beta 1$ integrins, surface nucleolin, caveolin-1, glypicans-1 and -4, MMP-2, VEGFR-2	非小细胞肺癌	已获批
cilengitide		$\alpha v\beta 3, \alpha v\beta 5$ integrins	胶质瘤, 胶质母细胞瘤	II 期

数据来源:《靶向肿瘤血管生成的药物》, 国泰君安证券研究

4.2. 血管内皮生长因子家族—肿瘤血管生成的主要通路

血管内皮生长因子家族 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子, 具有促进血管通透性、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成作用。血管内皮生长因子有 5 种不同的亚型, 根据氨基酸的数目命名为: VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189、VEGF206, 其中 VEGF165 为 VEGF 主要存在形式。血管内皮生长因子是最为重要的促血管生成因子, 在许多血管生成因子中起着中心调控机制, 也是目前研发最为深入的肿瘤血管生成抑制原理。以 2004 年贝伐单抗在结直肠癌适应症获批, 相关研究迅速发展。

表 20: 已获批用于肿瘤治疗的 VEGF 通路抑制剂一览

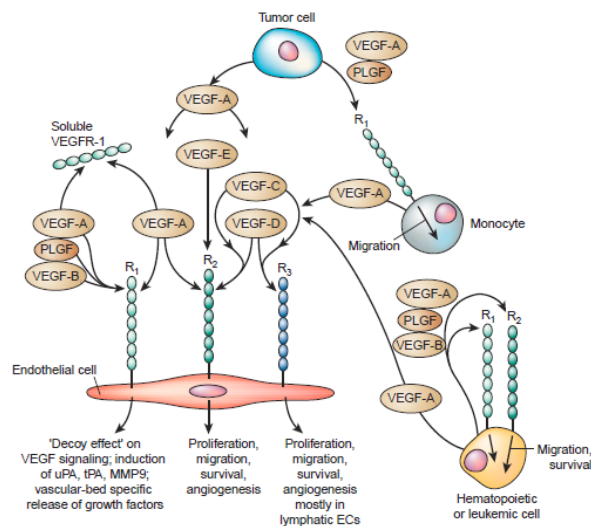
药物	适应症	增加 RR (%)	改善中位 PFS (月)	改善中位 OS (月)
贝伐单抗	转移性结直肠癌	10.0	4.4	4.7
	转移性结直肠癌 (2 线)	14.1	2.6	2.1

	转移性结直肠癌（进展期）	无显著改变	1.7	1.4
	非小细胞肺癌	20.0	1.7	2.0
	恶性胶质瘤（2线）		仅有 II 期数据	
	转移性肾细胞癌	18.0	4.8	无明显提升
舒尼替尼	胃肠间质瘤（2线）	7.0	4.5	无显著提升
	转移性结直肠癌	35.0	6.0	4.6
	胰腺内分泌肿瘤	9.3	4.8	未报道
索拉非尼	转移性结直肠癌（2线）	8.0	2.7	无显著提升
	不可切除的肝细胞癌	1.0	无显著提升	2.8
帕唑帕尼	转移性肾细胞癌	27.0	5.0	无显著提升
	转移性软组织肉瘤（2线）	4.0	3.0	1.9
凡德他尼	转移性甲状腺髓样癌	32.0	11.2	未报道
阿昔替尼	转移性肾细胞癌（2线）	10.0	2.0	无显著提升
阿柏西普	转移性结直肠癌（2线）	8.7	2.2	1.4
瑞戈非尼	转移性结直肠癌（3线）	0.6	0.3	1.4
	胃肠间质瘤（3线）	3.0	3.9	无显著提升
卡博替尼	转移性甲状腺髓样癌	28.0	7.2	待定

数据来源：《靶向肿瘤血管生成的药物》，国泰君安证券研究

VEGFR 作用机制：当实体肿瘤处于低氧、低 pH 和高压力环境中时，肿瘤细胞可表达和分泌 VEGF-1 和 VEGF-2(fms 样酪氨酸激酶受体和含插入区的激酶受体)，VEGF 受体通过激活 RAS-RAF-MEK-ERK 和 PI3K 激酶途径，酪氨酸激酶发生磷酸化，通过介导血管通透性增加、内皮细胞增殖、游离及稳定的信号通路活化，诱导内皮细胞增加表达各种组织因子、尿激酶、组织血浆酶原激活剂和基质金属蛋白酶，参与心血管的生成。

图 28: VEGF 作用通路机理



数据来源 Goel H L, Mercurio A M. VEGF targets the tumour cell[J]. Nature Reviews Cancer, 2013,13(12): 871-882.

4.2.1. 贝伐单抗：首个抗血管生成抑制剂

贝伐单抗 (Bevacizumab, Avastin, 安维汀) 是美国基因泰克公司 (2009 年

被罗氏全额收购)研发的一种人源化 IgG1, 通过与人血管内皮生长因子 (VEGF) 结合并阻断其生物活性从而抑制肿瘤组织内产生新的血管。2004 年 2 月 26 日, 成为 FDA 批准的第一个抑制肿瘤血管生成的药。2010 年 2 月获得中国原 CFDA 批准上市。核心专利于 2019 年到期。

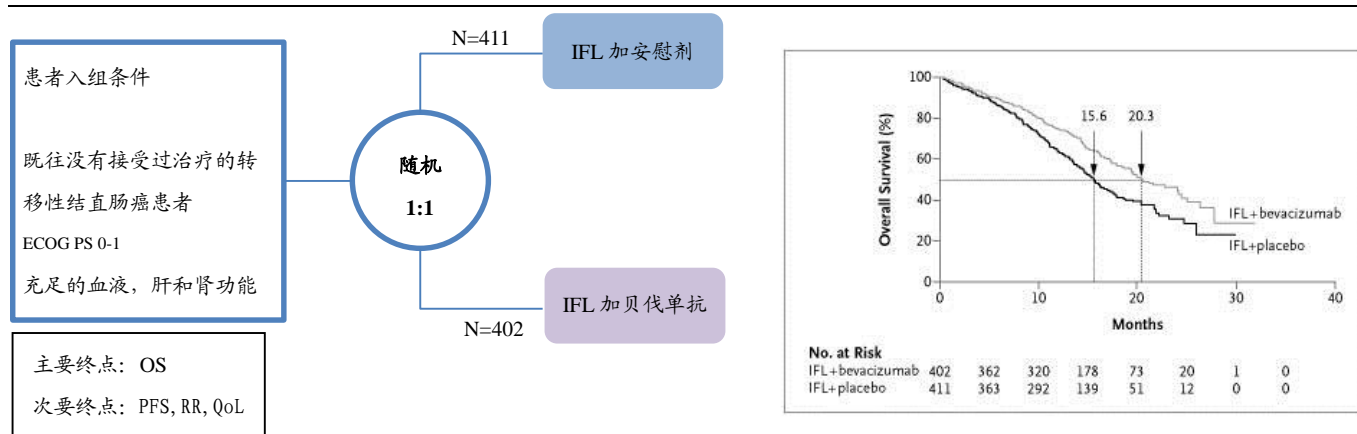
表 21: 贝伐单抗上市后适应症不断拓展:

通用名	商品名	研发主体	时间	获批国家	获批适应症	目前适应症
贝伐单抗 Bevacizumab	安维汀 Iressa	基因泰克	2004/2	美国	转移性结直肠癌	FDA: · 转移性结直肠癌 · 非鳞状非小细胞肺癌 · 复发性胶质母细胞瘤 · 上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌 原 CFDA: · 转移性结直肠癌
贝伐单抗 Bevacizumab	安维汀 Iressa	基因泰克	2006/11	美国	非鳞状非小细胞肺癌	
贝伐单抗 Bevacizumab	安维汀 Iressa	基因泰克	2009/5	美国	复发性胶质母细胞瘤	
贝伐单抗 Bevacizumab	安维汀 Iressa	基因泰克	2010/2	中国	转移性结直肠癌	
贝伐单抗 Bevacizumab	安维汀 Iressa	基因泰克	2018/6	美国	上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌	
贝伐单抗 Bevacizumab	安维汀 Iressa	基因泰克	2018/6	美国	上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌	

数据来源: FDA, 原 CFDA, 基因泰克官网, 国泰君安证券研究。

首个抑制肿瘤血管生成药物。基于一项双盲、活性对照、III 期临床研究的结果, 贝伐单抗得以于 2004 年 2 月在在美国获批与 5-氟尿嘧啶联用于转移性结直肠癌的一线治疗, 也成为 FDA 批准的第一个抑制肿瘤血管生成的药物。该试验用于评价既往没有接受过治疗的转移性结直肠癌患者分别使用 IFL 加贝伐单抗 (每两周每公斤体重 5mg) 和 IFL 加安慰剂的差异。实验结果显示相比较安慰剂组, 贝伐单抗组的中位生存期从 15.6 月延长到 20.3 月, 增长了 4.7 个月 (HR=0.66,P<0.001)。

图 29: 贝伐单抗可以有效延长转移性结直肠癌患者的生存期

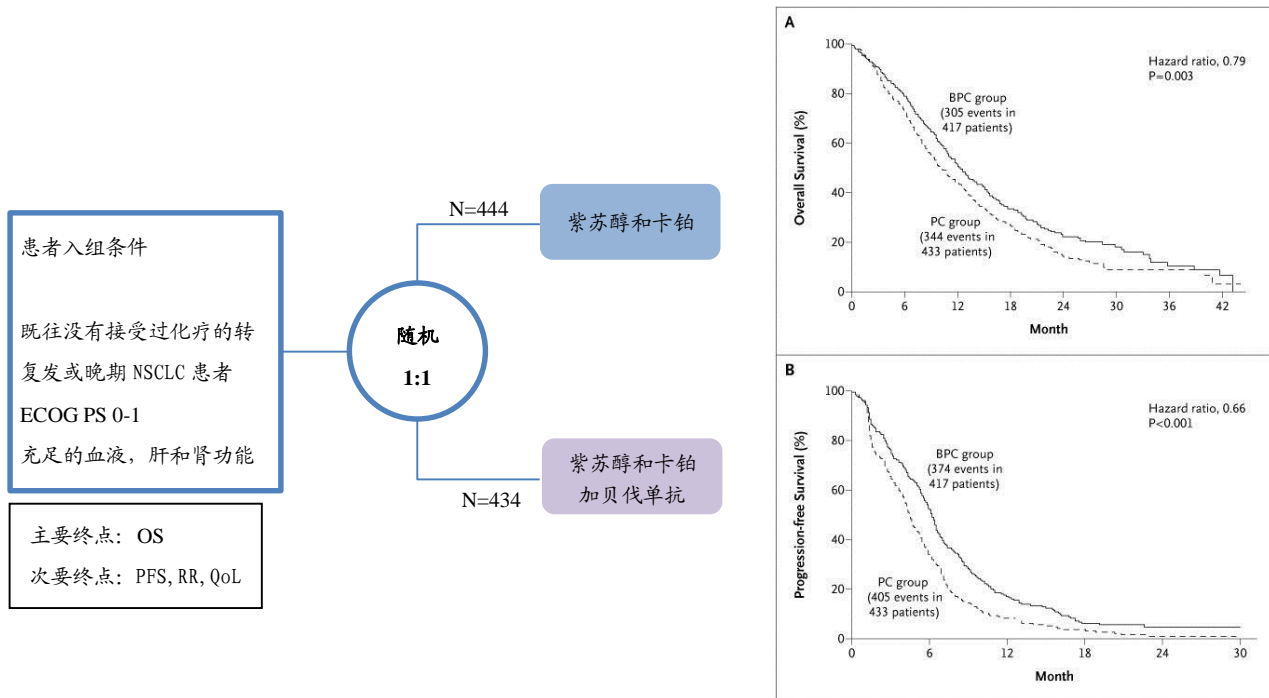


数据来源: Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer, 期刊: N Eng J Med, 发表时间: 2004 年 1 月 3 日。

非鳞状非小细胞肺癌一线治疗地位获 FDA 批准。2006 年 11 月, 基于一个三期随机多中心随机试验, FDA 批准贝伐单抗, 作为非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 一线治疗地位。该项随机、活性对照、III 期多中心临床

试验旨在研究复发、晚期或转移非鳞状 NSCLC 患者接受贝伐单抗+紫杉醇和卡铂对比紫杉醇和卡铂的差异。

图 30: 贝伐单抗可以有效延长转移性结直肠癌患者的生存期

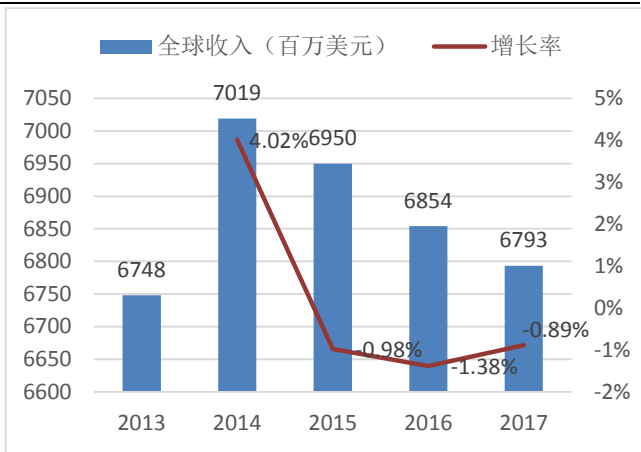


数据来源: Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell-Lung Cancer, 期刊: N Eng J Med, 发表时间: 2006 年 12 月 14 日。

实验结果显示相比较对照组, 贝伐单抗组的中位生存期从 10.3 个月延长到 12.3 个月, 增长了 2 个月 (HR=0.80,P=0.013), 同时基于未独立验证的研究者评估, 贝伐单抗组拥有更长的 PFS。所以贝伐单抗被证明可以用于 NSCLS 的治疗, 获得了 FDA 一级治疗的批准。

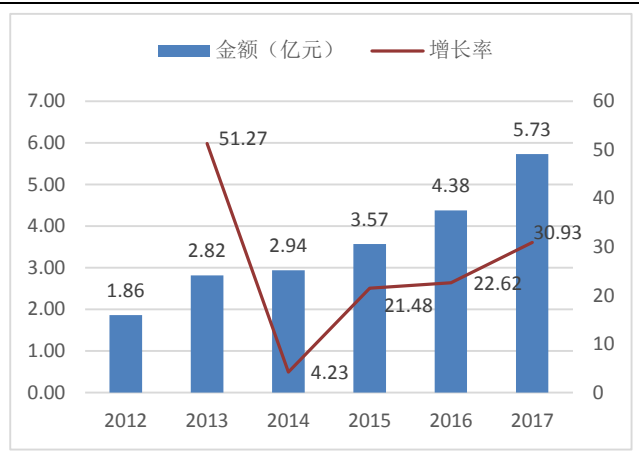
全球市场规模有所下滑, 中国市场规模高速增长。 罗氏的阿柏西普作为 FDA 批准的第一个抗血管生成抑制剂, 同时在多个癌种都有不错的临床效益, 其中, 在转移性结直肠癌领域同时拥有 FDA 批准的一线和二线的治疗方案资质, 在 NSCLC 领域也有一线治疗资质, 同时还在胶质母细胞瘤、卵巢癌等领域具有效益。所以该药自长期以来一直是临床规模第二大的肿瘤药。在 2010 年中国上市以来, 样本医院销售额已突破 4 亿元, 五年 CAGR 达到了 15.2%, 并在 2017 版医保目录调整中, 该药剂的价格降低了 60%, 将对该药的可及性有大幅度提升。但该药的核心专利将于 2017 和 2019 年到期, 并且在结直肠癌领域会受到西妥昔单抗、帕尼单抗等新药的冲击, 同时 2010 年年底 FDA 发布黑框警告, 因为该药会导致胃肠道穿孔和手术伤口愈合并发症、出血等不良反应, 也使其在临床使用中收到了限制。市场规模可能会有下滑。

图 31: 贝伐单抗全球市场规模较大



数据来源: 公司年报, 国泰君安证券研究

图 32: 贝伐单抗中国样本医院规模持续上升



数据来源: PDB, 国泰君安证券研究

4.2.2. 康柏西普: 划时代国产重磅 VEGF 抑制剂

康柏西普 (Conbercept) 是康弘生物研发的, 用中国仓鼠卵巢细胞表达系统生产的具有 VEGF1 和 VEGF2 两个结合位点的重组融合蛋白, 可以有效抑制新生血管生成。康柏西普眼用注射液于 2013 年 12 月获得原 CFDA 批准作为治疗湿性年龄相关性新生血管黄斑病变用药上市。2016 年 10 月获得 FDA 批准直接进入 WAMD III 期临床实验。

国家原创 I 类生物新药。基于一项 III 期临床研究的结果, 康柏西普得以于 2013 原 CFDA 批准作为治疗湿性年龄相关性新生血管黄斑病变用药上市 (该试验对应临床试验编号 NCT01436864)。该试验将 125 名湿性年龄相关性黄斑病变患者随机分入两组, 比较多次注射康柏西普 (KH902) 的患者与假注射患者的的黄斑病变变化, 来确认该药的药效与安全性。并最终验证了该药的药效与安全性, 从而得以获得原 CFDA 批准上市。

2018 年 2 月 10 日, 在第 15 届美国“血管新生、渗出和变性”年会上, 上海市第一人民医院孙涛教授受邀展示了康柏西普眼用注射液在治疗糖尿病黄斑水肿上的最新研究成果。在一项多中心、随机、双盲、III 期临床试验中, 251 例糖尿病黄斑水肿患者被随机分入两组, 分别采用康柏西普注射和激光光凝治疗两组方案。12 个月的观察结果显示, 康柏西普注射组患者视力有显著的提高, 相对比激光组患者并无明显改善。该结果使得康柏西普眼用注射液在治疗糖尿病黄斑水肿的药效和安全性得以验证。

中国市场规模增长强劲, 有望在美国分享百亿级市场。康柏西普眼用注射液自从上市以来销量便不断攀升, 四年 CAGR 达到 73.2%, 并在 2016 年拥有了整个年龄相关性黄斑病变市场份额的 32.73%, 冲击了雷珠单抗的市场。并且其新适应症糖尿病黄斑水肿的临床实验已经到了三期, 一旦获得批准, 将会拥有更大的市场份额。同时其在 FDA 获得跳过 I 期 II 期临床的许可, III 期临床也有了成果, 很有希望在美国获批上市, 从而分享数百亿美元的新市场。但是美国的阿柏西普今年获得了原 CFDA 的

批准，作为治疗糖尿病黄斑水肿的用药在国内上市，将先一步抢占市场，从而对康柏西普产生一定的冲击。

4.2.3. 阿柏西普：再生缘公司研发的 VEGF 靶向药物，两种商品分别用于眼科疾病和转移性结直肠癌

阿柏西普（Aflibercept）是美国再生缘公司研发的一种人源化 IgG1，通过与人血管内皮生长因子（VEGF）结合并阻断其生物活性从而抑制新的血管的产生。其拥有两个产品，商品名分别为艾力雅（Eylea）和 Zaltrap，其中艾力雅由拜耳公司研发销售，Zaltrap 由赛诺菲公司研发销售。

表 22: 艾力雅上市后适应症不断拓展:

通用名	商品名	研发主体	时间	获批国家	获批适应症	目前适应症
阿柏西普 Aflibercept	艾力雅 Eylea	拜耳	2011/11	美国	年龄相关性新生血管 黄斑病变	FDA: · 年龄相关性新生血管黄斑病变 · 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 · 糖尿病黄斑水肿 · 糖尿病黄斑水肿患者糖尿病视网膜 病变 原 CFDA: · 糖尿病黄斑水肿
阿柏西普 Aflibercept	艾力雅 Eylea	拜耳	2012/9	美国	视网膜静脉阻塞继发 黄斑水肿	
阿柏西普 Aflibercept	艾力雅 Eylea	拜耳	2014/10	美国	糖尿病黄斑水肿	
阿柏西普 Aflibercept	艾力雅 Eylea	拜耳	2015/3	美国	糖尿病黄斑水肿患者 糖尿病视网膜病变	
阿柏西普 Aflibercept	艾力雅 Eylea	拜耳	2018/2	中国	糖尿病黄斑水肿	

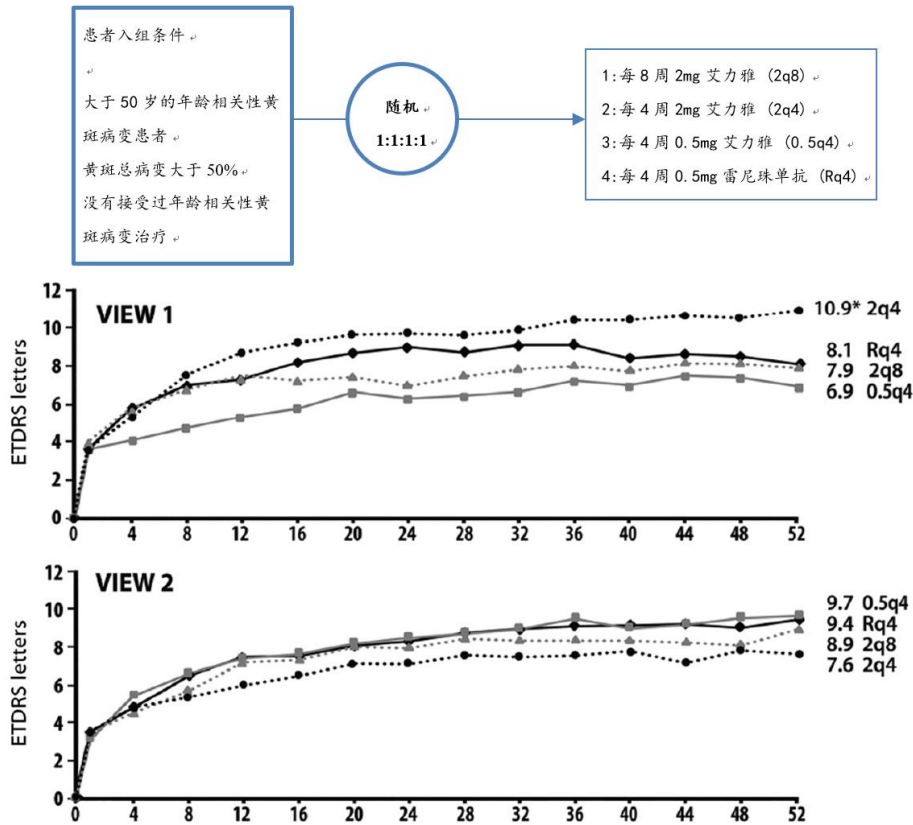
数据来源：FDA，原 CFDA，拜耳官网，国泰君安证券研究。

Zaltrap 于 2012 年 3 月 8 日，获得 FDA 批准作为治疗转移性结直肠癌用药上市。具体为与 5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙和伊立替康联用，治疗对奥沙利铂化疗方案有抗性或奥沙利铂化疗方案后癌症恶化的病人。

艾力雅 2011 年获得 FDA 批准，作为治疗年龄相关性新生血管黄斑病变用药上市。基于两项随机、多中心、活性控制、双盲 III 期临床研究的结果，艾力雅得以于 2011 年 11 月 18 日，获得 FDA 批准作为治疗年龄相关性新生血管黄斑病变用药上市。

该试验将 2412 名被试患者分如两个不同的研究（VIEW1 和 VIEW2），两组实验的患者分别在不同时间用以不同剂量的艾力雅和雷尼珠单抗，从而比较差异。VIEW1 和 VIEW2 两项实验的结果都显示艾力雅治疗组的视觉变化情况与雷尼珠单抗治疗组几乎没有差异，从而证明了艾力雅对于年龄相关性黄斑病变有治疗作用，获得了 FDA 上市批准。

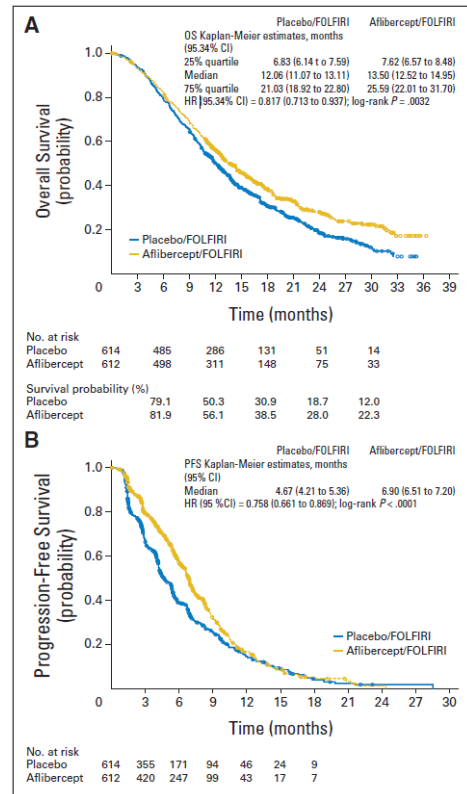
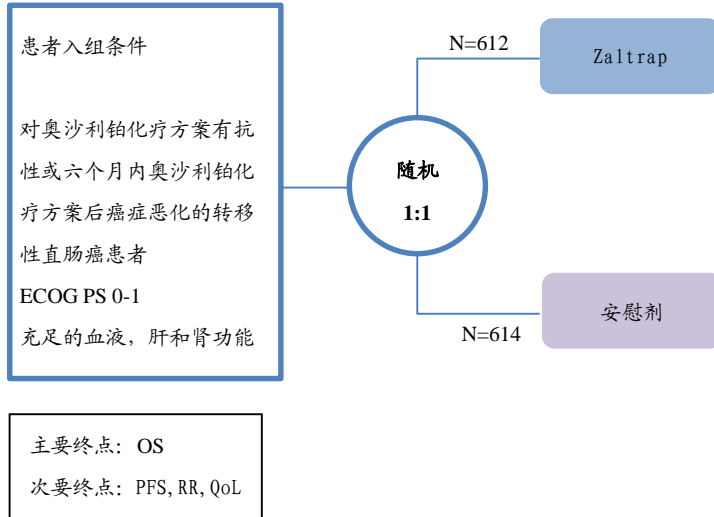
图 33: 艾力雅可以有效治疗年龄相关性黄斑病变患者



数据来源: Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration, 期刊: Ophthalmology, 发表时间: 2012 年 12 月 17 日。注: ETDRS letters 为相比于基线视觉敏锐度降低的字母数。

2012 年 Zaltrap 获 FDA 批准作为治疗转移性结直肠癌用药上市。通过一项双盲、随机、安慰剂对照实验, Zaltrap 于 2012 年 3 月 8 日, 获得 FDA 批准作为治疗转移性结直肠癌用药上市。该项 III 期临床试验旨在对奥沙利铂化疗方案有抗性或六个月内奥沙利铂化疗方案后癌症恶化的转移性直肠癌患者接受 Zaltrap 加 5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙和伊立替康和安慰剂加 5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙和伊立替康的差异。

图 34: Zaltrap 可以有效延长转移性结直肠癌患者的生存期



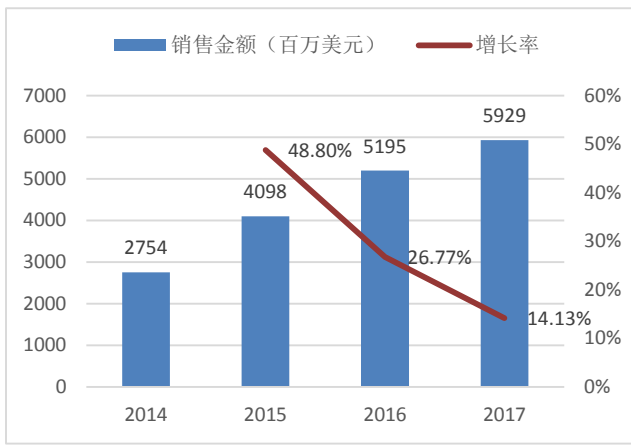
数据来源: Addition of Afibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen, 期刊: J Clinical Oncology, 发表时间: 2012 年 10 月。

实验结果显示相比较对照组, Zaltrap 组的中位生存期从 12.06 个月延长到 13.5 个月, 增长了 1 个月 (HR=0.817,P=0.032), 同时基于未独立验证的研究者评估, Zaltrap 组拥有更长的 PFS。所以 Zaltrap 联合 5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙和伊立替康被证明可以用于转移性结直肠癌的治疗, 获得了 FDA 的批准。

全球市场快速扩容, 中国市场高速增长。艾力雅自上市以来, 全球市场规模不断增加, 近四年 CAGR 达到 21.1%, 并且据 EvaluatePharma 预测, 2018 年全球销售额可能达到 65 亿美元, 成为全世界第四大长效药物。而艾力雅也在 2018 年 2 月获得原 CFDA 的上市批准, 并且与 6 月在福建完成首例注射。据统计中国有超过 1 亿人患有糖尿病, 而糖尿病性黄斑水肿的发病率达到 7.6%, 而艾力雅作为原 CFDA 目前唯一批准的治疗糖尿病性黄斑水肿的 VEGF 靶向药物, 有较好的市场前景。但国产康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿申请已经纳入优先审评, 成功后将对阿柏西普的市场规模有一定冲击。

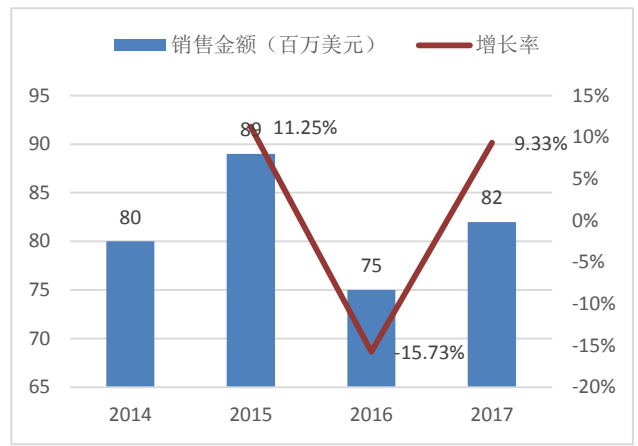
Zaltrap 作为针对奥沙利铂化疗方案有抗性或奥沙利铂化疗方案后癌症恶化的患者的药物, 之前已被香港首次引进。因为不是主要治疗方案, 市场规模一直在 8 千万美元附近波动。

图 35: 艾力雅全球市场规模持续上升



数据来源: 公司年报, 国泰君安证券研究

图 36: Zaltrap 全球市场规模持续稳定波动



数据来源: 公司年报, 国泰君安证券研究

4.2.4. 阿帕替尼: 小分子 VEGF 抑制剂

阿帕替尼是恒瑞公司 10 年研发的晚期胃癌抗血管生成靶向药物, 是一种新型口服靶向 VEGFR2 细胞内 ATP 结合位点的小分子酪氨酸激酶抑制剂。一项应用阿帕替尼作为三线方案用于晚期胃癌和胃食管结合部肿瘤的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验发现口服阿帕替尼组, 与对照组相比中位生存时间及无进展生存时间均延长。基于此 III 期临床试验结果, 2014 年 10 月中国食品药品监督管理局批准阿帕替尼用于二线或以上治疗失败的晚期胃癌患者。阿帕替尼是全球第一个在消化系统的肿瘤治疗中被证实安全有效的小分子抗血管生成靶向药物, 特别是治疗二线化疗失败的晚期胃癌。

2014 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 报道, 阿帕替尼 II 期临床研究数据证实, 二线治疗晚期肝癌患者有效, 这表明阿帕替尼确实能大大延长患者的生存时间, 能延长疾病进展时间。目前阿帕替尼治疗肝癌的适应证还未上市, 现在国内上市的是进口药物索拉菲尼。与索拉菲尼相比, 阿帕替尼与其作用机制相似, 但在剂量、疗效和价格方面更具优势, 我国大部分患者能够承受。对于不适用索拉菲尼的肝癌患者, 建议采用阿帕替尼进行靶向治疗, 能够在临床上更多的获益。

表 23: 阿帕替尼治疗多种肿瘤临床试验

作者	试验	试验类型	肿瘤类型	观察终点 (阿帕替尼 vs 安慰剂)
Li et al	Phase I	剂量递增	进展期实体瘤	推荐剂量: 750 mg qd
Li et al	Phase II	随机平行实验	胃癌	无进展生存时间: 3.67 vs 1.40 月 总生存时间: 4.83 vs 2.50 月
Hu et al	Phase II	前瞻性单臂试验	乳腺癌	无进展生存时间: 3.3 月 总生存时间: 10.6 月
Hu et al	Phase II	多中心单臂试验	乳腺癌	无进展生存时间: 4.0 月 总生存时间: 10.3 月
Zhang et al	Phase II	多中心随机试验	非小细胞肺癌	无进展生存时间: 4.7 vs 1.9 月
Qin et al	Phase III	多中心随机双盲试验	胃癌	无进展生存时间: 78 vs 53 天 总生存时间: 195 vs 140 天

数据来源: Apatinib for molecular targeted therapy in tumor, 期刊: Drug Des Devel Ther, 发表日期: 2015 年 11 月 13 日, 国泰君安证券研究。

4.2.5. 索拉菲尼：小分子 VEGF 抑制剂

索拉菲尼全球首个新型多靶点抗肿瘤药物，2005 年由德国拜耳推出上市。索拉菲尼具有双重的抗肿瘤作用，既可通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖，还可通过抑制 VEGF 和 PDGF 受体而阻断肿瘤新生血管的形成，间接地抑制肿瘤细胞的生长，可同时作用于肿瘤细胞和肿瘤血管，临床前研究显示，索拉菲尼对消化道肿瘤、甲状腺癌、肺癌、乳腺癌、肾细胞癌等具有广泛的抗肿瘤活性。

2005 年 12 月，经 FDA 批准作为治疗晚期肾癌的一线药物上市。在应用索拉菲尼治疗晚期肾癌的 III 期随机临床研究中，903 例接受过一次系统治疗(生物免疫或化疗)失败的晚期肾癌病人随机分为两组，一组接受索拉菲尼，另一组接受安慰剂治疗。结果表明两组的客观有效率分别为 10% 和 2%，无进展生存天数分别为 172 天和 85 天。2007 年 11 月，FDA 准索拉菲尼用于治疗不能切除的肝细胞癌，从此为肝癌患者提供了一个有效的系统治疗选择。在 III 期临床研究中，纳入 602 例晚期肝细胞癌患者，随机分为索拉菲尼或安慰剂对照组，两组完全缓解率分别为 43% 和 32%，中位生存时间分别为 10.7 个月和 7.9 个月。2009 年 8 月，原 CFDA 批准甲苯磺酸索拉菲尼片正式进入中国肝癌治疗市场，用于不能手术的晚期肝癌患者治疗。

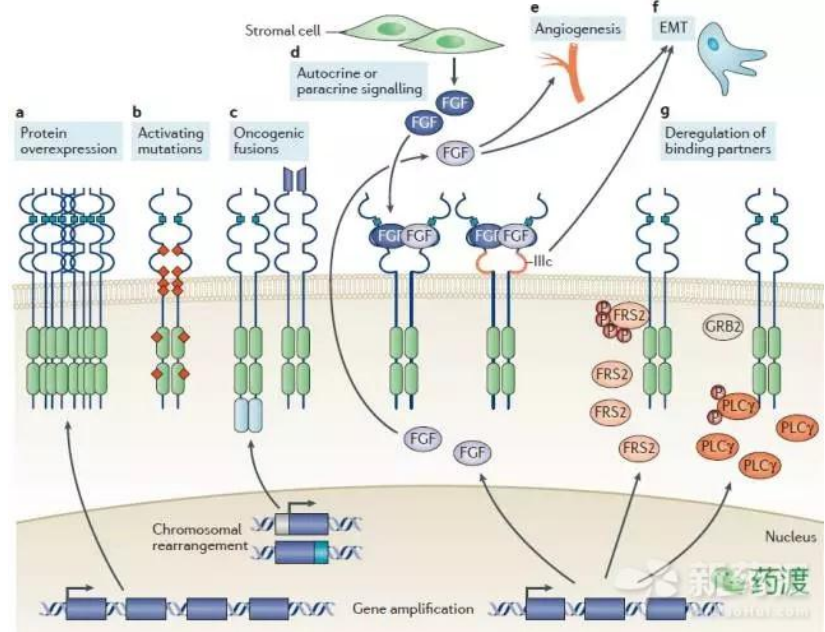
近期，另有和记黄埔自主研发、具有完全知识产权的国产口服靶向药呋喹替尼胶囊(爱优特)，通过优先审评获准上市。作为喹唑啉类小分子血管生成抑制剂，呋喹替尼适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗 VEGF 治疗、抗 EGFR 治疗(RAS 野生型)的转移性结直肠癌患者。

同期，日本卫材仓伐替尼胶囊(乐卫玛)获中国药监局批准，用于治疗此前未接受过系统治疗的不可切除的肝细胞癌治疗。仓伐替尼 III 期临床对比索拉菲尼在总生存期方面达到了非劣效，在无进展生存期、疾病进展时间 TTP 和客观缓解率方面显著优于索拉菲尼，已进入《中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌诊疗指南》一线用药。

4.3. 成纤维细胞生长因子家族(FGF)

FGF 家族也属于受体激酶家族，它包括由四种密切相关的基因所编码的四种受体亚型(FGFR-1, 2, 3 和 4)及一些异构分子，它们通过与 18 种不同的成纤维细胞生长因子(FGF)形成三元复合物，进而引发一系列的信号传导途径，参与调节生物体内的生理过程。主要分布于胞内、胞膜及胞外基质，可以在多种细胞中表达，功能具有多样性，可促进内皮细胞的有丝分裂、趋化性和迁移，刺激内皮细胞生产胶原酶降解基底膜，诱导来源于中胚层和神经外胚层细胞的增殖和分化，参与调解生物体内的生理过程，如胚胎发育、伤口愈合和血管生成。

图 37: FGFR 信号通路作用机理



数据来源：药渡网，国泰君安证券研究。

索拉菲尼: 甲苯磺酸索拉非尼由拜耳和 Onyx 联合研发，研发代码 BAY 43-9006，于 2005 年 12 月 20 日首次获得美国 FDA 批准上市，此后于 2006 年 7 月 19 日获得 EMA 批准上市，于 2008 年 1 月 25 日获得日本 PMDA 批准上市，并由拜耳上市销售，商品名确定为 Nexavar。索拉菲尼是一种激酶抑制剂，能够同时抑制多种存在于肿瘤细胞并参与肿瘤细胞信号转导、血管生成和细胞凋亡的胞内激酶(c-CRAF, BRAF 和突变型 BRAF)和细胞表面激酶(KIT, FLT-3, RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 及 PDGFR-β)。该药适用于治疗不能切除的肝细胞癌、晚期肾细胞癌以及局部复发或转移性、渐进性、分化型并且难以用放射性碘治疗的甲状腺癌等。Sorafenib 是 Raf-1 抑制剂，对 Raf-1, B-Raf 和 VEGFR2 的 IC50 分别为 6 nM, 22 nM 和 90 nM。

舒尼替尼: 苹果酸舒尼替尼由 Pfizer 研发并生产，首先于 2006 年 1 月 26 日获得美国 FDA 批准上市，之后分别于 2006 年 7 月 19 日及 2008 年 4 月 16 日获得 EMA 及 PMDA 批准，由辉瑞上市销售，商品名确定为 Sutent。舒尼替尼是多靶点受体酪氨酸激酶(RTKs)小分子抑制剂，具有抑制肿瘤血管生成和抗肿瘤细胞生长和转移的多重作用。该药物用于治疗胃肠道间质瘤(GIST)，晚期肾细胞癌(RCC)和胰腺神经内分泌肿瘤(pNET)。Sunitinib 对 PDGFR β 及 VEGFR2 的 IC50 值分别为 2nM 及 80nM。。

表 24: 美国 FDA 已批准 FGFR 抑制类药物共计 7 个

通用名	商品名	研发主体	最早上市时间	最早上市地区	中国上市时间	2017 年样本医院市场规模 (亿元)	适应症
索拉非尼 (Sorafenib)	多吉美 (Nexavar)	拜耳	2005/12 /01	美国	2006/09/1 2	1.95	原 CFDA:肝细胞癌、肾细胞癌、甲状腺癌

舒尼替尼 (Sunitinib)	索坦 (Sutent)	辉瑞	2006/01 /26	美国	2007/10/3 0	0.80	FDA: 肝细胞癌、甲状腺癌、肾细胞癌 原 CFDA: 结直肠癌、胃肠道间质瘤 FDA: 胃肠道间质瘤、肾细胞癌、胰腺神经内分泌肿瘤
帕唑帕尼 (Pazopanib)	维全特 (Votrient)	葛兰素 史克/诺 华	2009/10 /19	美国	2017/02/2 1	0.00069	原 CFDA: 肾细胞癌 FDA: 肾细胞癌、软组织肉瘤
普纳替尼 (Ponatinib)	Iclusing	ARIAD	2012/12 /14	美国	暂未上市		FDA: 慢性骨髓白血病、淋巴细胞白血病
瑞戈非尼 (Regorafenib)	拜万戈 (Stivarga)	拜耳	2012/09 /27	美国	2017/03/2 2	0.0006	原 CFDA: 肝细胞癌、结直肠癌、胃肠道间质瘤 FDA: 结直肠癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌
尼达尼布 (Nintedanib)	维加特 (OFEV)	勃林格 殷格翰	2014/10 /15	美国	2017/09/2 0		原 CFDA: 特发性肺纤维化 FDA: 特发性肺纤维化
乐伐替尼 (Lenvatinib)	Kisplyx	卫材	2015/02 /13	美国	暂未上市		FDA: 甲状腺癌、肾细胞癌

数据来源: PDB、医药魔方、药智数据、药品说明书

FGFR 家族未来发展展望: 以 FGFR 为靶点的小分子药物的开发吸引了大量药物化学工作者的关注,并持续推动着该靶点作用机制及临床应用研究的快速发展,为当今热门的精准医疗和个性化治疗方案的确定提供坚实的理论保证。虽然 FGFR 抑制剂正在蓬勃的发展,但仍面临着许多的挑战。第二代 FGFR 抑制剂单一抑制作用的特点,虽然减少了一代多靶点 RTKs 抑制剂产生的恶心、无力、心血管等方面的不良反应,但正是由于其单一作用可能会引起突变耐药的现象,且这方面的报道正越来越多。怎样能够突破这些耐药限制的研究将成为下一阶段 FGFR 抑制剂研究的重点,比如可否通过联合用药,选择不同作用靶点的药物联合 FGFR 抑制剂达到延缓或阻断耐药产生的策略;或研制出具有不同作用机制的“第三代”FGFR 抑制剂等。另外,在受试患者的招募、不同类型的肿瘤病例对 FGFR 信号通路是否具有依赖性、如何克服抑制剂类药物毒性所导致的剂量限制性,以及深入了解肿瘤细胞对 FGFR 抑制剂类药物产生抗药性的分子机制等,都是该领域药物开发所面临的巨大挑战,也是未来对 FGFR 抑制剂类药物研发和关注的重点。

4.4. 其他肿瘤血管因子

除以上两类血管生成因子药物外,目前发现的影响血管生成的因子至少还有数十种之多,例如研究较为深入的基质金属蛋白酶抑制剂、血管生成素、血小板衍生生长因子、肝细胞生长因子受体、TNF、血管抑素、内皮抑素、血小板因子、血小板反应蛋白等。随着研究的不断深入,多种细胞因子如 G 蛋白偶联受体等均被发现具有血管调控作用。

4.5. 肿瘤血管生成药物展望

肿瘤血管抑制剂通过抑制肿瘤血管生成间接控制肿瘤细胞的生长和转移，为肿瘤治疗，特别是晚期恶性肿瘤的治疗提供了切实有效的治疗手段。由于其特异性好、剂量小、疗效高和不易耐药等特点，已经成为肿瘤靶向研发的绝对热门领域。相关靶点药物，如血管生成因子抑制剂、基质金属蛋白酶 (MMPs) 抑制剂、阻断血管生成因子信号通路的酪氨酸激酶抑制剂等，获得了较大的研发进展。但在临床研究中，仍存在一些需要解决的问题：

一：生物标记物。评估抗血管生成疗效的一大阻碍就是缺乏可靠的生物标记物。

二，耐药性。肿瘤细胞对于 VEGF 信号通路抑制剂的耐药性主要有以下几个方面：1) 功能的可替代性，如 VEGF2C、VEGF2D 等。2) 其他因子高表达，如白细胞介素、血管生成素等，仍可促进肿瘤血管生成。3) 血管内皮细胞遗传性状可能发生突变带来的耐药性。

三：其他药物作用机理。目前抗血管生成联合传统治疗癌症的具体作用机制尚不明确，抗血管生成药物在未抑制肿瘤生长的情况下仍然显著的提高了存活率的作用机制尚不明确。

四，不良反应。相比于传统放化疗，VEGF 信号通路抑制剂不良反应发生率大为降低，但仍有一些不良反应值得关注如贫血、疼痛、腹泻等。也有研究表明有患者在使用 Avastin 后，生理性 VEGF 功能被破坏，进而引发肾小球血栓性微血管病。

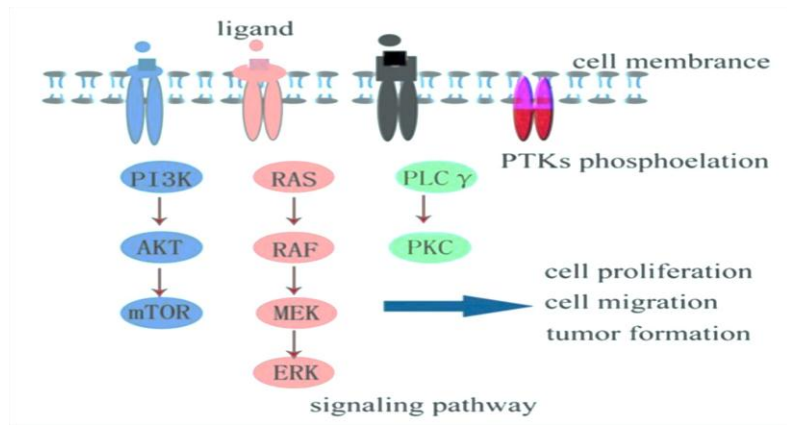
肿瘤血管生成是一个复杂立体，多因素相互作用的结果，除了目前研发较为火热的 VEGF 等通路外，仍有许多其他相关因素等待科研工作者不断的研究攻克，包括寻找预测性生物标志物，与其他靶向药物和不同抗血管生成药物的联用和序贯治疗。

5. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂

蛋白酪氨酸激酶属于研究较为成熟的靶点机制，其信号传导与肿瘤的发生发展关系极为密切，是最为重要的靶向肿瘤药物研发方向之一。

目前科学界认为人类基因组中 1% 的基因编码蛋白激酶中，大约有 90% 以上为酪氨酸激酶，是家族最为庞大的靶向蛋白酶受体。蛋白酪氨酸激酶 (Protein tyrosine kinase, PTK) 可以催化多种蛋白质酪氨酸磷酸化,通过信号转导途调节细胞生长、增殖和分化。研究表明约有 50% 的原癌基因和癌基因产物具有 PTK 活性, PTK 的异常表达会引起细胞增殖的异常,最终导致肿瘤的发生。另外, PTK 的异常表达也与肿瘤的侵袭,转移和化疗耐药相关。因此,近年来以 PTK 为靶点的药物研发进展迅速,约有 80% 的 PTK 被作为药物靶点开发,此类药物即为酪氨酸激酶抑制剂-TKI。

图 38: FGFR 信号通路作用机理



数据来源: 药渡网, 国泰君安证券研究

与传统化疗药相比, 替尼类药物在临床应用中呈现疗效显著且副作用小等特点。传统化疗药物是细胞毒性药物, 在杀死肿瘤细胞的同时, 对人体正常细胞尤其是增殖较快的细胞如骨髓造血细胞和胃粘膜上皮细胞等造成一定的损伤, 所以副作用较大。而替尼类药物是小分子抑制剂, 能够透过细胞膜, 并靶向肿瘤细胞和周围内皮和血管激酶受体的特定部位, 从而阻断细胞增殖信号传导途径, 靶向性强, 因此副作用小。并且与大分子单克隆抗体药物注射剂相比, 小分子 TKIs 可制成口服制剂, 服用方便。

表25: TKI类药物与化疗药物治疗非小细胞肺癌患者疗效及副作用比较

疗效参数	吉非替尼 VS 化疗	厄洛替尼 VS 化疗	阿法替尼 VS 化疗
无进展生存率 (PSF)	吉非替尼更高	厄洛替尼更高	阿法替尼更高
风险比 (HR)	HR=0.43	HR=0.32	HR=0.41
总生存率 (OS)	无区别	无区别	无区别
HR	HR=1.00	HR=1.11	HR=1.01
客观缓解率 (ORR)	吉非替尼更高	厄洛替尼更高	阿法替尼更高
危险比 (RR)	RR=2.45	RR=2.54	RR=2.70
腹泻	化疗更高	化疗更高	化疗更高
RR	RR=2.00	RR=2.55	RR=6.98
皮疹	化疗更高	化疗更高	化疗更高
RR	RR=4.42	RR=4.42	RR=10.09
药物肝毒性	化疗更高	无区别	无区别
RR	RR=2.54	RR=1.11	RR=1.25

来源: Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations, 期刊: Crit Rev Oncol Hematol, 发表时间: 2014年5月, 国泰君安证券研究

受体型酪氨酸激酶: 受体性酪氨酸激酶许多都与肿瘤的形成相关, 目前已经发现的受体酪氨酸激酶有 58 种, 是目前发现的最大的酶联受体。受体酪氨酸激酶本身具有酪氨酸蛋白激酶活性, 配体与受体结合后, 通过受体本身和底物蛋白酪氨酸残基的磷酸化及由此而引发的 PI3K, RAS 等信号通路的激活调节细胞的生长、分化及代谢。主要包括表皮生长因子

受体 (EGFR), 血小板衍生生长因子受体 (PDGFR), 血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 和胰岛素受体家族 (InsR) 等。它们通常具有一个细胞外结构域、一个跨膜区以及一个细胞内激酶域。癌症临床研究表明, 这些受体及其配体与很多肿瘤都有重要联系, 很多癌症出现了相关生长因子的过量表达, 导致过量的酪氨酸磷酸化信号传入细胞。相应以受体型酪氨酸激酶为靶点靶向药物有很多, 如针对非小细胞肺癌 EGFR 通路的吉非替尼和厄洛替尼。

表 26: 受体型酪氨酸激酶抑制剂相关靶点

家族	受体	表达位置
表皮生长因子受体	EGFR、HER2、HER3、HER4	上皮细胞肿瘤
血管内皮细胞生长因子受体	VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3	肝癌、肺癌、卵巢癌
血小板衍生生长因子受体	PDGFR- α 、PDGFR- β	上皮细胞肿瘤
胰岛素受体	胰岛素受体等	血液系统肿瘤
成纤维细胞生长因子受体	FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、FGFR-4	血管生成方面
原肌球蛋白受体激酶	TRKA、TRKB、TRKC	神经上皮细胞等
肝细胞生长因子受体	MET、RON	肿瘤转移及血管生成
血管生成素受体	TIE1、TIE2	肝细胞癌血管发生
白细胞酪氨酸激酶	LTK、AKL	传递增殖信号

数据来源: 中国知网, 国泰君安国泰君安证券研究

非受体型酪氨酸激酶: 非受体型酪氨酸激酶不含有胞外结构。该类受体本身不具有酪氨酸激酶活性, 但其胞质侧含有蛋白酪氨酸激酶活性的位点, 一般于跨膜受体在胞膜内侧结合, 当受体与配体结合后, 可结合并激活, 从而启动细胞内信号转导。主要包括 ABL 激酶, JAK 激酶家族, SRC 激酶家族等。相应的药物如伊马替尼以 ABL 激酶为靶点, 卢索替尼以 JAK 家族为靶点。

表 27: 非受体型酪氨酸激酶抑制剂相关靶点

家族	受体	表达位置
ABL 激酶	BCR-ABL	血液系统肿瘤
JAK 家族	JAK1、JAK2、JAK3、TYK1	骨髓纤维化
SRC 家族	c-src、c-yes、c-lyn、c-fyn、c-ick、 c-blk、c-fgr、c-hck、c-yrk	淋巴细胞
Tec 家族	Btk、Itk/Tsk/Emt、 Tec、Txk、Bmx	淋巴细胞和髓样细胞

数据来源: 中国知网, 国泰君安国泰君安证券研究

当前通过小分子酪氨酸激酶抑制剂来抑制肿瘤信号通路中关键的酪氨酸激酶靶点治疗, 已经成为目前临床中极为重要的治疗手段。因为肿瘤发生和发展机理极其复杂, 现实研究中发现并不是每个肿瘤都能发现或者存在单一驱动基因, 而单一靶点药物也比较容易出现耐药问题。同时研究还发现, 许多肿瘤在信号网络上存在的“Cross-Talks”机制, 使得单一通路的抑制不能完全阻断肿瘤的生长, 因此通过抑制多个酪氨酸激酶来阻断肿瘤细胞的信号传导, 可以取得更好的临床效果。

表 28: 已在中国上市的替尼类药物

药品名	主要靶点	适应症	原研公司	FDA	原 CFDA
伊马替尼	Bcr/Abl	慢性粒细胞白血病 胃肠道间质瘤	诺华	2001	2002
吉非替尼	EGFR	非小细胞肺癌	阿斯利康	2003	2004
厄洛替尼	EGFR	非小细胞肺癌	罗氏	2004	2006
索拉非尼	VEGFR, PDGFR	肾细胞癌	拜耳	2005	2006
舒尼替尼	VEGFR, PDGFR	胃肠道间质瘤 晚期肾细胞癌	辉瑞	2006	2007
尼罗替尼	Bcf/Abl、c-kit	慢性粒细胞白血病	诺华	2007	2009
达沙替尼	Bcf/Abl、SRC	慢性粒细胞白血病	施贵宝	2006	2011
拉帕替尼	EGFR, ErbB-2	HER2 乳腺癌	GSK	2007	2013
克唑替尼	ALK/c-met	表达 ALK 的非小细胞癌	辉瑞	2011	2013
阿昔替尼	KIT、PDGFR、VEGFR	肾细胞癌	辉瑞	2012	2015
阿法替尼	EGFR+HER2	非小细胞肺癌	勃林格殷格翰	2013	2017
奥希替尼	EGFR-T790M	非小细胞肺癌	阿斯利康	2015	2017
埃克替尼	EGFR	非小细胞肺癌	浙江贝达	2011	2011
阿帕替尼	VEGFR	胃癌	恒瑞医药	2014	2014
芦可替尼	JAK	骨髓纤维化	诺华	2011	2017
伊布替尼	BTK	慢性淋巴细胞白血病	Pharmacyclic s	2013	2017
安罗替尼	VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit	非小细胞肺癌	正大天晴	/	2018
仑伐替尼	VEGFR、RTK	肝细胞癌	卫材	2017	2018
呋喹替尼	VEGFR	转移性结直肠癌	和记黄埔	/	2018

数据来源: FDA、原 CFDA、CDE、国泰君安证券研究所

6. 其他靶点治疗药物一日新月异、百舸争流

除以上介绍的靶点外, 还有一些细胞信号转导中的重要靶点, 其信号转导途径也非常重要, 例如 c-MET、RAS、BCR/ARL、BTK 等, 近年来随着研究的不断深入, 此类靶点在肿瘤发生、发展和转移中的重要作用也被不断认知, 其在多种发病机制及病理生理过程中、甚至人类行为反应和认知方面发挥重要作用。根据其在细胞增殖、分化和凋亡过程中的信号传导机制、通过研究发现的新药。

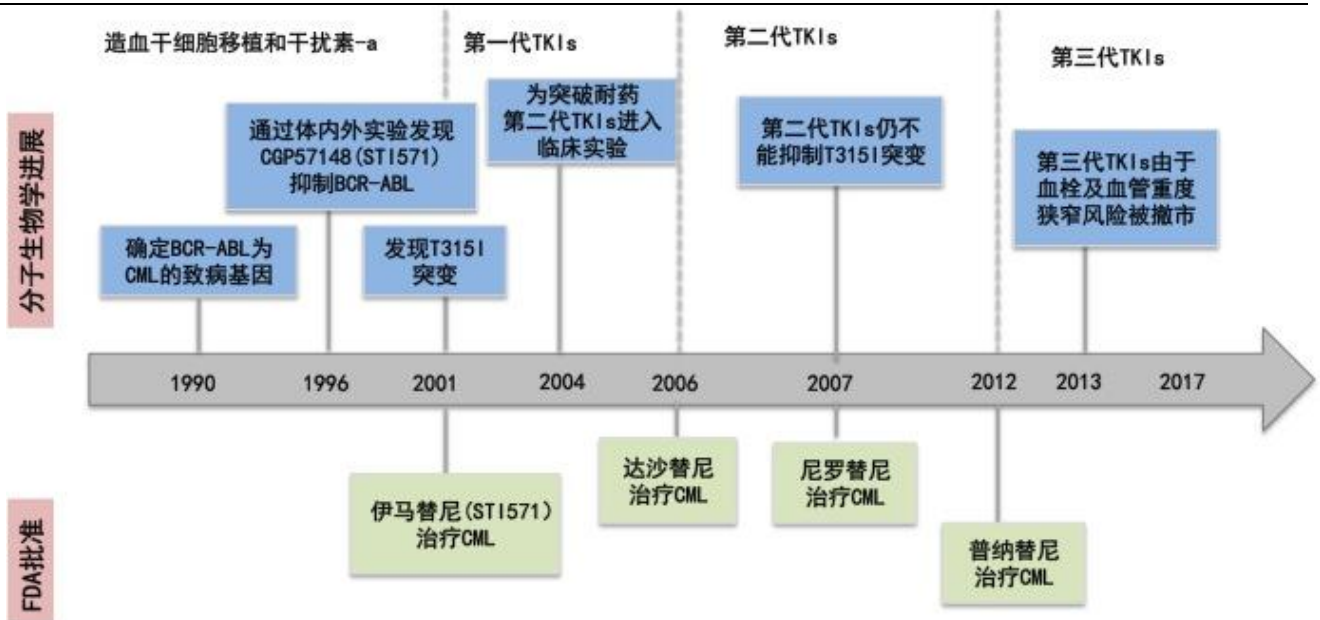
6.1. BCR-ABL 抑制剂

BCR-ABL 抑制剂机理简介: 人体 ABL 基因位于 9 号染色体长臂, 拥有 12 个外显因子, BCR 基因位于 22 号染色体长臂, 拥有 23 个外显子基因。9 号染色体和 22 号染色体发生未知交换时形成费城染色体, 形成 BCR-ABL 融合基因, 并编码形成 BCR-ABL 融合蛋白, 此类融合蛋白具有三中国典型的临床突变, 分别为 P185、P210、P230 异构体, P185 一般发生于急性淋巴细胞白血病(ALL), P210 经常发生于慢性髓细胞性白血病(CML), 且具有增强酪氨酸激酶活性, 改变细胞多种蛋白酪氨酸磷酸化水平和细胞微丝肌动蛋白的功能。P230 和慢性中性粒细胞白血病有紧密联系。

BCR-ABL 融合蛋白是一种组成型活化的细胞质酪氨酸激酶, 在正常细胞

中并无表达。然而在病变细胞中其产物可磷酸化并活化一系列下游底物，主要针对酪氨酸激酶，使慢性粒细胞白血病（CML）的粒细胞无限增生，是治疗慢性髓细胞性白血病的药物靶点。2001年，第一个BCR-ABL抑制剂伊马替尼上市，开辟了癌症治疗的新篇章。第二代BCR-ABL抑制剂达沙替尼和尼罗替尼分别于2006年和2007年上市。

图 39: BCR-ABL-TKIs 代际演化



数据来源：国泰君安证券研究。

三代 BCR-ABL 抑制剂的发展:

有 95% 以上的 CML 患者存在 BCR-ABL 融合基因，而 BCR-ABL 在正常细胞中不存在，所以，BCR-ABL 是肿瘤治疗的理想靶标。伊马替尼是首个 BCR-ABL 蛋白激酶抑制剂，同时也是 FDA 历史上批准的第一个小分子抑制剂。伊马替尼能显著特异性抑制 ABL、PDGFR 和 KIT 受体，作为 ATP 竞争性抑制剂，阻滞酪氨酸激酶的磷酸化，抑制 BCR-ABL 表达，从而阻止肿瘤细胞的增殖和分化。现今伊马替尼主要用于治疗慢性粒细胞性白血病和胃肠间质瘤。然而伴随着长期使用，15% 患者出现了因 BCR-ABL 点突变而产生的耐药性。在伊马替尼耐药机制中，以 BCR-ABL 点突变最为常见，超过 90% 耐药患者出现点突变。

图 40: BCR-ABL 突变位点



数据来源: Mechanisms of resistance to BCR-ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review, 期刊: Crit Rev Oncol Hemato 发表时间: 2015 年 3 月。

为了克服耐药问题,第二代 BCR-ABL 抑制剂应运而生,包括尼罗替尼和达沙替尼,它们对于 BCR-ABL 的野生型及绝大多数突变型都有着超越伊马替尼的抑制作用。尼罗替尼对表达 BCR-ABL 耐伊马替尼的细胞和耐伊马替尼患者的原始细胞有活性,但不能克服 BCR-ABL T315I 突变。达沙替尼是多靶点的口服激酶抑制剂,它对于 BCR-ABL 激酶和 Src 家族激酶均有抑制作用。它在纳摩尔浓度下不仅可抑制 BCR-ABL,而且几乎可抑制所有的除 T315I 以外的突变体。

T315I 突变是由位于 *abl* 基因第 6 号外显子的第 315 位苏氨酸(Thr)被异亮氨酸(Ile)替代。突变发生后,消除了抑制剂与激酶高亲和力结合所需要的氢键,并在空间上阻碍药物与 ATP 结合位点的结合,从而产生耐药。以普纳替尼为代表的第三代 BCR-ABL 激酶抑制剂,该药物对 VEGFR、PDGFR、SFK、C-kit、FLT3 以及 SRC 等激酶亦有抑制活性,虽然该药已经可以抑制 T315I 突变型,但其选择性却不尽如人意,在对各类突变型 BCR-ABL 激酶抑制效果提升的同时,由于其作用的靶点也相对较多,从而导致了更多的不良反应。

6.1.1. 第一代 BCR-ABL-TKI: 伊马替尼

伊马替尼是第一个人工合成的靶向抗癌药物,于 2001 年在美国获准上市,作为首个针对 BCR-ABL 的 TKI,迅速成为治疗 CML 的一线药物。伊马替尼能使初诊 CML 患者获得较高的血液学、细胞遗传学及分子生物学缓解率,延缓疾病的进展,并具有良好的耐受性,明显提高患者的生活和生存质量。在一个 III 期随机临床实验中,给予 CML 慢性期患者伊马替尼每日 400 mg,所获得的完全遗传学缓解比干扰素和低剂量阿糖胞苷组高 5 倍以上。研究表明,伊马替尼可以随着伊马替尼广泛应用于临床,部分患者在服药过程中失去了对于伊马替尼的有效反应或出现疾病进展。一旦出现耐药,可以根据患者的耐受性、激酶区点突等分析,加大药物剂量,加用或改用其他化疗药物,或者改用第二代 TKI,或者进行异基因造血干细胞移植。多项多中心临床研究已证实,第二代 TKI 治

疗伊马替尼耐药患者具有良好的疗效。目前获准上市的第二代 TKIs 包括尼洛替尼和达沙替尼。

6.1.2. 第二代 BCR-ABL-TKI—尼洛替尼、达沙替尼

尼洛替尼是一种新型的以氨基嘧啶为基础的伊马替尼的衍生物，能选择性抑制P210酪氨酸激酶的活性。ENESTnd研究对比尼洛替尼和伊马替尼的疗效表明，尼洛替尼组在12个月、24个月的完全细胞学缓解率分别为80%和87%，而伊马替尼组12个月、24个月的完全细胞学缓解率分别为65%和77%，尼洛替尼疗效显著优于伊马替尼。多项I/II期临床试验证明该药对伊马替尼耐药的各期CML、患者的完全血液学缓解和完全细胞学缓解率分别为11%~80%和8%~22%。尼洛替尼对于伊马替尼耐药的CML患者疗效显著，能明显延长疾病进展时间，且患者具有很好的耐受性。因此，尼洛替尼于2010年6月被美国FDA正式批准为CML的一线治疗用药。虽然尼洛替尼对大多数伊马替尼耐药的突变有效，但不能抑制T315I突变及Src家族激酶。

达沙替尼是一个BCR-ABL酪氨酸激酶和Src家族激酶的双向激酶抑制剂，其中Src激酶家族参与了BCR-ABL介导的发病机制，并且激活非BCR-ABL激酶依赖的耐药途径。与伊马替尼不同的是，达沙替尼与活化和非活化形式的P210蛋白均能结合，因此能够克服许多ABL激酶区点突变导致的耐药。临床前的体外实验显示，其作用约为伊马替尼的300倍以上。且能克服除T315I突变以外的21种突变。START-C项目评估了288例伊马替尼耐药患者接受达沙替尼的疗效，在15个月的中期随访中完全血液学缓解和完全分子学缓解率分别为87%和56%，疾病无进展生存率为90%。对于许多伊马替尼耐药的患者，达沙替尼可以作为一种二线治疗药物。

6.1.3. 第三代 TKIs-普纳替尼，伯舒替尼

如前所述，第二代TKIs尼洛替尼和达沙替尼的耐药与BCR-ABL激酶区点突变有关，尤其不能克服T315I突变导致的耐药。第三代TKIs竞争结合ATP底物，其对BCR-ABL激酶的抑制作用不受激酶区结构或活化形式的影响，因此能够逆转T315I所致的耐药。普纳替尼为第三代广谱BCR-ABL抑制剂，能够抑制所有突变的BCR-ABL和T315I耐药突变。因普纳替尼疗效持久，美国FDA通过优先审批批准其上市销售。但距离普纳替尼加速审批还不到一年的时间，鉴于与普纳替尼相关的“危机生命的血栓和血管重度狭窄”风险，FDA已经要求暂停其销售和推广，这也是首个被撤市的小分子激酶抑制剂类抗肿瘤药。

伯舒替尼为多靶点TKI抑制剂，能同时抑制BCR-ABL和scr, lyn家族激酶。2017年12月，FDA加速批准波伯舒替尼治疗新诊断、慢性期CML，此次批准基于随机、开放、多中心试验结果。入组487名患者随机分入bosutinib组和伊马替尼组，治疗12个月后主要分子学缓解为，伯舒替尼组为47.2%，伊马替尼组为36.9%。但是伯舒替尼仍没有克服T315I耐药问题。

目前研究者们对普纳替尼进行结构改造，设计成了GZD824, HG-7-85-01, AT9283在内的多个化合物，其中AT9283体外实验显示T315I突变不能影响它的抑制活性，临床研究显示AT9283且具有良好的安全性和耐受性，但仍需进一步的临床试验进行验证。

表 41: 一代、二代 BCR-ABL TKI 优缺点

TKI	优点	缺点
伊马替尼	具有长时间的安全性数据 价格稍低	与二代 TKI 相比，细胞学缓解率和分子学缓解率低 胃肠道毒性 骨骼关节痛
达沙替尼	与伊马替尼相比高于 10% 的细胞学缓解率 2 倍的分子学缓解率	胸腔积液 肺动脉高压 出血
尼罗替尼	与伊马替尼相比高于 10% 的细胞学缓解率 2 倍的分子学缓解率 27.6%	皮疹 胰腺炎 QT 延长 血脂异常

数据来源: Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia, 期刊: Hematol Oncol Clin North Am, 发表日期: 2017 年 8 月, 国泰君安证券研究。

综上所述, 伊马替尼可以使 CML 患者获得良好的细胞遗传学甚至分子生物学缓解, 但仍有部分患者出现耐药。第二代 TKIs 尼洛替尼及达沙替尼作用较伊马替尼更强。对于伊马替尼耐药的患者, 尼洛替尼及达沙替尼是一种有效的治疗选择, 但三者都不能克服 T315I 突变导致的耐药。

6.2. mTOR 药物—丝/苏氨酸蛋白激酶抑制剂

mTOR (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种非典型丝/苏氨酸蛋白激酶, 是磷酸酰肌醇相关激酶蛋白家族 (phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-related protein kinases family) 的重要成员, mTOR 与生长失调, 体内平衡被破坏导致疾病的发生密切相关: 包括癌症、代谢疾病和衰老等。TOR 能够使得细胞感受到周围营养、能量信号, 并根据细胞环境的营养条件作出相应的调节来调节细胞的生长和分裂, 在多细胞生物中, TOR 负责中央控制生物的成长和体内的平衡。**mTOR 信号控制着细胞和组织的年龄。**

mTOR 信号通路: mTOR 以两种不同形态的催化亚基存在, 分别为 mTORC1 和 mTORC2, 进而参与细胞基因的转录、蛋白质翻译、核糖体生物合成以及细胞凋亡等过程。因此, 抑制 mTOR 通路可以有效阻断各种生长因子异常信号的转录, 从而抑制癌症的发生和发展。

6.2.1. 依维莫司

依维莫司 (Everolimus, RAD-001) 是诺华公司研发上市的一种新型口服 mTOR 抑制剂, 为西罗莫司 (Sirolimus/雷帕霉素) 的衍生物, 通过靶向抑制 mTOR 的活性, 在免疫抑制、抗肿瘤、抗病毒以及血管保护等方面发挥作用。

2003 年依维莫司于瑞典上市, 主要用于预防肾移植和心脏移植手术之后的排斥反应, 2010 年 FDA 批准依维莫司上市用于肿瘤治疗, 2013 年原

CFDA 批准期用于治疗既往接受舒尼替尼或者索拉菲尼治疗失败的晚期肾细胞癌患者。

6.2.2. 坦罗莫司

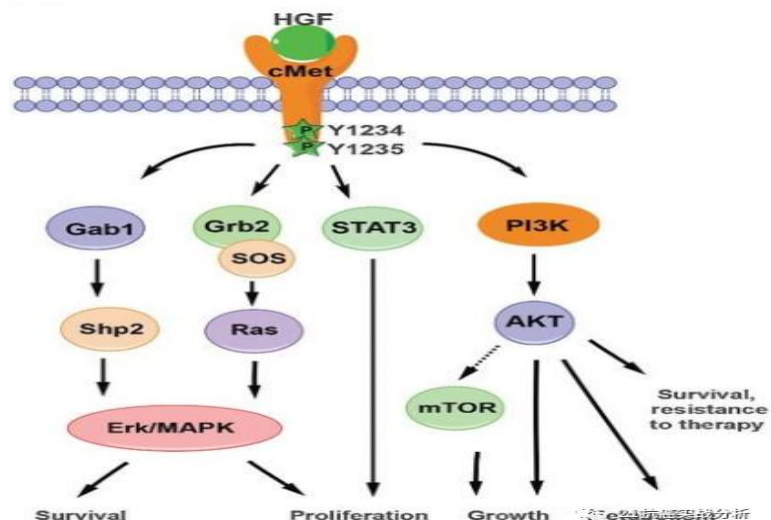
坦罗莫司 (Temsirolimus): 是一种具有抗肿瘤活性的 mTOR 特异型抑制剂, 是西罗莫司 C42 位丙酸酯类衍生物, 期亲水性增强下, 生物活性较原有西罗莫司大幅度提高。该产品最早由惠氏制药研发上市, 2007 年 FDA 批准用于治疗难治性晚期肾细胞癌一线用药, 商品名 torisel, 同年欧洲肿瘤医学会 (EMEA) 批准上市。

6.3. c-MET 药物—干细胞生长因子受体抑制剂

c-MET—肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR), 是由 c-MET 原癌基因编码的蛋白产物, 具有酪氨酸激酶活性。可以参与到多种癌基因产物和蛋白的生物活性中, 调控细胞信息传导、细胞骨架重拍等, 是细胞增殖、分化和运动的重要因素。而实际研究中发现, c-MET 参与了多种肿瘤发生和发展的多度表达和基因扩增。

该靶点基因位于染色体 7q31, 是 MET 基因编码产生的具有自主磷酸化活性的跨膜受体, 其编码的蛋白产物 HGFR 是一种单链异质二聚体, 通过二硫键结合, 胞外区域包含三个结构单元: semaphorin 结构域、MET 相关序列和免疫球蛋白样结构域。胞内区为三个结构单元: 一个包含丝氨酸残基 (Ser975) 和酪氨酸残基 (Tyr1003) 的膜旁区域, 负责一直 MET 激酶活性并且降解他们的受体。一个具有酪氨酸激酶活性的酪氨酸激酶催化结构域 (Y1234 和 Y1235), 一个由两个酪氨酸残基的 C 端调控区。

图 42: c-MET 信号通路作用机理



数据来源: 国泰君安证券研究

c-MET 信号传导机制: c-MET 受体二聚化后酪氨酸结构域将发生磷酸化, 这与酪氨酸激酶抑制剂的原理类似, 磷酸化的酪氨酸结构将会激活, 主要表达于上皮细胞。例如 PI3K-AKT 信号通路, Ras-MAPK 激酶瀑布效应和 STAT 通路信号, 进一步促进细胞的增殖和分化, 肿瘤细胞的血

管生成及转移。当 HGF 和 HGFR 过度表达时，通过配体依赖性机制，产生异常 c-MET 信号通路活化，从而使得细胞在肿瘤侵袭过程中对于 HGF 的刺激更加敏感。进一步激活下游众多信号通路，如 PI3K-AKT 信号通路，Ras-MAPK 激酶瀑布效应和 STAT 通路信号。从而产生细胞增殖、迁移、血管生成等系列传导。而 c-MET 下游通路的激活，也是造成 EGFR 抑制剂原发和获得性能耐药的主要原因之一。

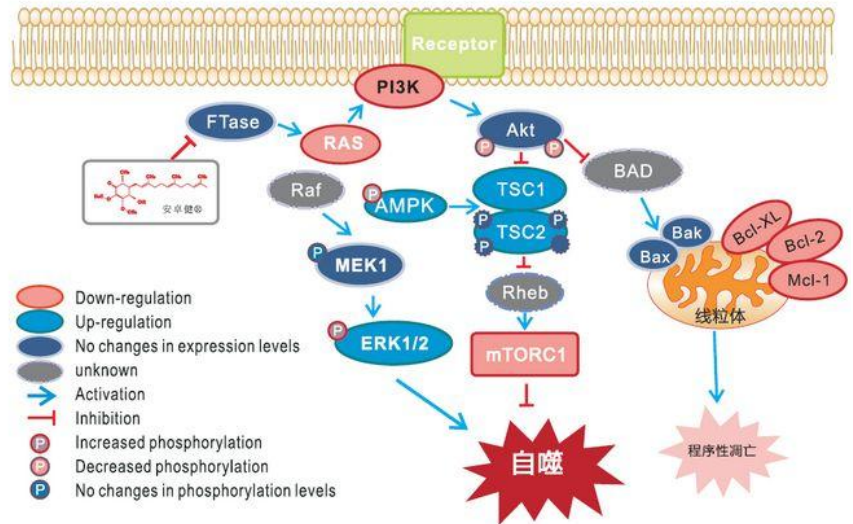
代表产品：卡博替尼(Cabozantinib)由美国 Exelixis 生物制药公司研发。主要以与前列腺癌增长与扩散有关的 MET 和 VEGFR2 酪氨酸激酶为靶点，抑制肿瘤的转移和血管生成。用于不可手术切除的恶性局部晚期或转移性甲状腺髓样癌(MTC)的治疗，对于 c-MET 高表达的抑制和有效率上表现极其优秀。

6.4. RAS 药物—肾素-血管紧张素系统抑制剂

RAS (肾素-血管紧张素系统)。在细胞信号传导中发挥重要作用的小 G 蛋白。参与了 RAF-MEK-ERK 这条调节通路的传导。RAS 受上游信号的激活后磷酸化下游蛋白而产生一系列的级联反应。RAF 被 RAS 激活后激活下游的 MEK，MEK 进而激活 ERK，活化的 ERK 进入细胞核，磷酸化特定基因上的特定位点，调控转录。这一途径在细胞增殖，细胞凋亡，细胞分化、癌变等方面起着重要的作用。研究表明约 30% 的人类恶性肿瘤与 Ras 基因突变有关。在细胞的讯息传递路径上，Ras 主要为活化控制基因转录的激酶，从而调节细胞的增生与分化，其与肿瘤细胞的生存，增值，迁移，扩散，血管生成均有关系

RAS 信号通路机制：在细胞的讯息传递路径上，Ras 主要为活化控制基因转录(transcription)的激酶(kinase)，从而调节细胞的增生与分化。Ras 基因的点突变(point mutation)通常导致癌细胞的过度活化，使得细胞不正常的增生与转移；在数多的恶性肿瘤中均有发现有 Ras 点突变的现象，诸如：胰腺癌(90%)、结肠癌(50%)、肺癌(30%)、甲状腺癌(50%)、膀胱癌(6%)、卵巢癌(15%)、乳腺癌、皮肤癌、肝癌、肾癌、某些类型的白血病(leukemia)。Ras 的活性取决于此蛋白是否能顺利的由细胞核生成并镶嵌至细胞膜上，这一过程需要一系列的转译后修饰作用(post-translational modification)，包括：(1) 在 Ras 蛋白质的羧基端(carboxyl-terminal)高度保留的 CAAX motif 中之半胱氨酸(cysteine)进行蛋白质异戊二酰化(protein prenylation)；(2)以蛋白质酵素移除 CAAX motif 中之 AAX 胺基酸片段；(3)甲基化；(4)以及脂肪酸修饰作用(palmitoylation)等。而蛋白质脂肪酸转移酵素参与 Ras 转译后修饰作用的第一步骤，亦即蛋白质异戊二酰化，安卓健即扮演此一酵素之抑制剂，间接的抑制 Ras 的活性，达到抑制癌细胞生长与分化的目的

图 43: RAS 信号通路作用机理



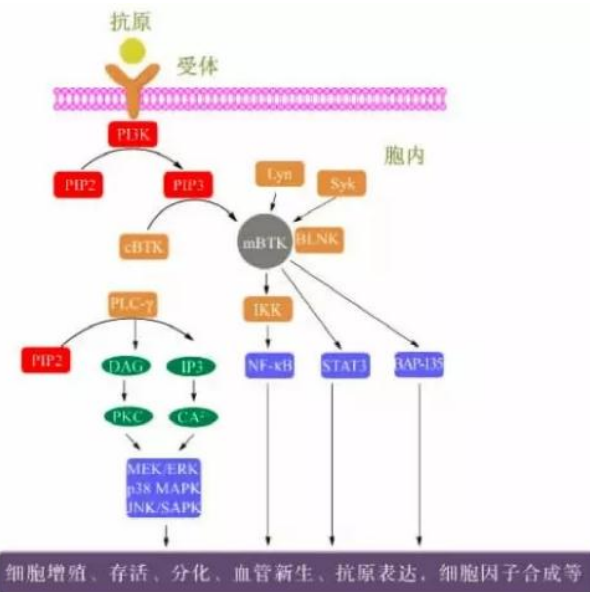
数据来源: 国泰君安证券研究

6.5. BTK 药物—布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂

BTK (布鲁顿氏酪氨酸激酶) 基因位于 X 染色体上, 包含 19 个外显子, 其编码蛋白属于非受体酪氨酸 Tec 家族。BTK 是 B 细胞受体 (BCR) 信号通路的关键酪氨酸激酶, BCR 信号通路的异常激活于 CLL 及多种 B 细胞肿瘤, 如弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL), 滤泡淋巴瘤 (FL)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 发病密切相关。

BTK 信号通路机制: 稳定状态下, BTK 主要存在于细胞质中, 在 BCR (B 细胞受体) 作用下, BTK 转移到质膜上, 通过 Src 激酶家族 (SFK) 的磷酸化作用被激活, 从而激活下游信号通路。

图 44: BTK 信号通路作用机理



数据来源: 国泰君安证券研究

针对 TKI 靶点，目前全球共上市两个药物分别是 Pharmacyclics/强生共同开发的依鲁替尼、Acerta Pharma/阿斯利康开发的 Acalabrutinib。

表 30: 已上市 BTK 抑制剂

通用名	企业	上市时间	已获批适应症	市场表现
依鲁替尼 (Ibruti)	Pharmacyclics/强生	2013/11	MCL/CLL/WM/SLL/MZL/cGVHD	44.66 亿美元
帕尼单抗 Acalabrutinib	Acerta Pharma/阿斯利康	2017/11	MCL/CLL/WM/Cgvhd	300 万美元

数据来源: clinicaltrials.gov, FDA, 国泰君安证券研究。注: 具体获批适应症内容, 见附录一。

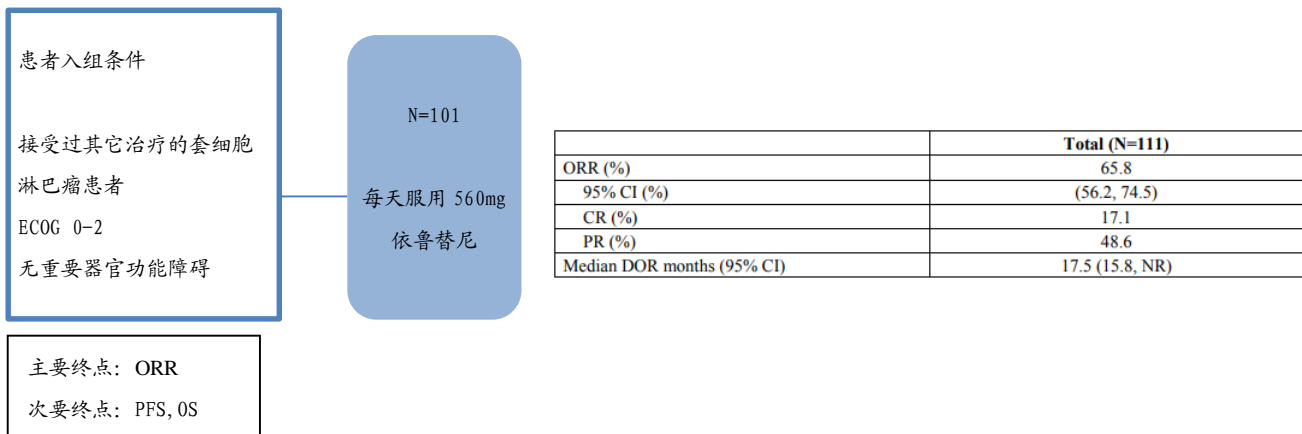
依鲁替尼: 强生研发 BTK 抑制剂

依鲁替尼 (Ibrutinib, Imbruvica, 伊布替尼) 是 Pharmacyclics 公司研发并被美国强生公司收购的一种小分子 BTK 抑制剂, 可以与 BTK 活性位点上的半胱氨酸残基选择性地共价结合, 不可逆地抑制 BTK 活性, 从而有效组织肿瘤从 B 细胞迁移至适宜肿瘤生长的淋巴组织, 减少 B 细胞恶性增殖并诱导细胞的凋亡。

依鲁替尼于 2013 年 11 月, 获得 FDA 突破性药物通道批准 (为该通道第二个新药), 与用于治疗套细胞淋巴瘤 (MCL)。2014 年 7 月又获得 FDA 批准治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)。2018 年 1 月获得原 CFDA 批准在中国上市。

依鲁替尼 2013 年获得 FDA 突破性药物通道批准, 用于治疗 MCL 通过一项多中心、开放、单臂 II 期临床试验, 依鲁替尼治疗方案被证明对 MCL 具有疗效, 从而得到 FDA 突破性药物通道批准上市。(该试验结果对应文章发表于 2013 年新英格兰杂志)。该实验, 让 111 名接受治疗的 MCL 患者使用依鲁替尼直至死亡或出现不可接受的毒性, 实验主要终点是总体缓解率。实验结果显示, 接受依鲁替尼治疗后的总缓解率是 65.8%, 该结果证明了依鲁替尼具有对 MCL 的治疗效果, 从而获得了上市批准。

图 45: 依鲁替尼具有对 MCL 的治疗效果

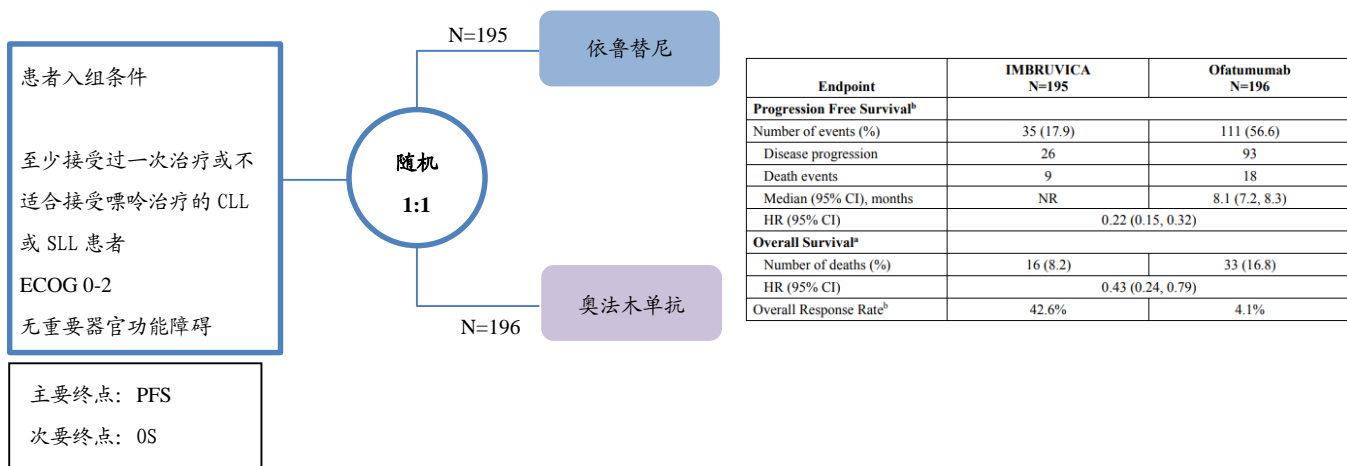


数据来源: Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, 发表期刊: N Engl J Med 发表时间:

2013年6月19日。注：ORR：总体缓解率，PFS：无进展生存期，OS：总生存率

依鲁替尼 2014 年获得 FDA 批准，用于治疗 CLL 和 SLL。通过一项多中心的 III 期临床试验，依鲁替尼被证明显著延长了 CLL 和 SLL 患者的中位无进展生存时间，从而得到 FDA 批准。将 391 名 CLL 和 SLL 患者随机分为两组，一组使用依鲁替尼，一组使用奥法木单抗，主要终点是无进展生存时间。实验结果显示，接受依鲁替尼组的中位无进展生存时间是 9.4 个月，相比较于奥伐木单抗组的 8.1 个月延长了 1.3 个月，HR=0.22， $p < 0.001$ ，结果显著。以上结果证明了依鲁替尼对 CLL 和 SLL 具有治疗效果，从而治疗方案获得了 FDA 批准。

图 46：依鲁替尼对比奥法木单抗可以显著延长 CLL 和 SLL 患者的无进展生存时间

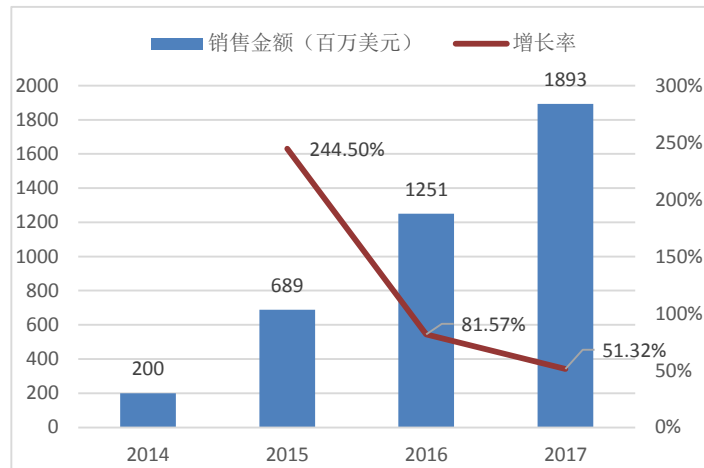


数据来源：Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia，期刊：N Engl J Med.，发表时间：2014 年 5 月 31 日。注：PFS：无进展生存期，OS：总生存率

全球市场规模保持高速上升，中国市场前景可观。依鲁替尼自通过突破性药物通道批准以来，全球市场规模自上市来快速上升。而其在获得治疗 MCL、CLL 和 SLL 的批准后，又连续获得 3 个适应症的许可，现已经获得了四个突破性药物认定，是 CLL 和 SLL 治疗的一线方案。其市场规模不断扩大，并且保持了极高的增速，未来五年全球年销量峰值预测可达 60 亿美元（Evaluate pharma 预测）。

依鲁替尼在今年 1 月获准进入中国市场，作为我国 CLL，SLL 治疗方案的重要补充，对比现有治疗手段具有更好疗效，预期可以取得不错的市场份额。但是孟加拉碧康公司已向全球发售其仿制药，售价不到其四分之一。

图 47: 依鲁替尼全球销售高速上升



数据来源: 国泰君安证券研究

6.6. ALK 药物—间变性淋巴瘤激酶抑制剂抑制剂

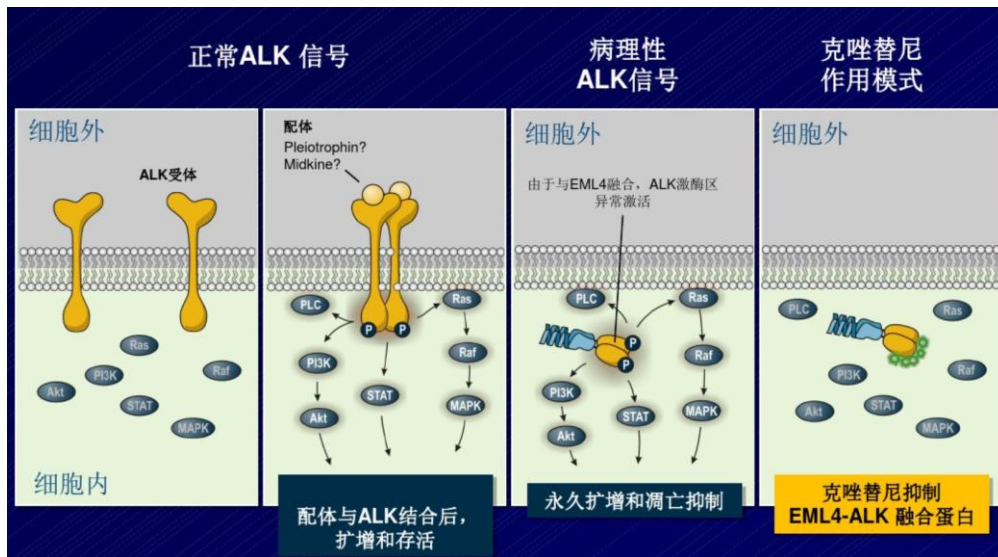
ALK (间变性淋巴瘤激酶) 是一种可逆型的酪氨酸激酶, 最早发现于间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 的一个亚型中, 并且后续在多种恶性肿瘤相继中发现了 ALK 上的染色体重排: 例如非小细胞肺癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和炎症性肌纤维母细胞瘤 (IMT), 成为较为热门的靶点研究方向。

ALK 融合基因信号传导机制: ALK 基因的重排及与其他基因的融合造成 ALK 基因变异。其中棘皮动物微管相关蛋白样 4-间变性淋巴瘤激酶 (EML4-ALK) 融合基因是最常见类型。EML4 的 5' 端与 ALK 的 3' 端融合形成的 EML4-ALK 通过融合形成 EML4-ALK 融合蛋白, 进一步导致下游信号传导通路 PI3K/Akt、STAT3/5、Ras/Rsf/MeK、PLC- γ /PIP2 发生过度激活及基因表达。ALK 抑制剂药物能够抑制细胞内的磷酸化, 阻断下游信号通路, 抑制肿瘤细胞的增殖和诱导凋亡。

目前已经有 4 个 ALK 抑制剂获批用于非小细胞肺癌的治疗, 分别为辉瑞的克唑替尼 (一代), 罗氏的艾乐替尼 (二代), 诺华的色瑞替尼 (二代) 和武田的布吉替尼 (二代)。

克唑替尼是 FDA 批准的第一个 ALK 抑制剂, 用于治疗 ALK 阳性局部晚期或转移的非小细胞肺癌。除对于 ALK 有抑制作用外, 克唑替尼也是 c-Met 和 Ros1 酪氨酸激酶 ATP 竞争性抑制剂。临床适用于 ALK 阳性的局部晚期或转移的 NSCLC。继克唑替尼之后, 2014 年, FDA 审批通过了第二个 ALK 抑制剂色瑞替尼。色瑞替尼主要用于对克唑替尼不耐受的 ALK 阳性并转移性的非小肺癌二线治疗, 其针对 ALK 的 L1196M、G1269A 和 I1171T 等突变都有比较好的临床疗效。

图 48: 克唑替尼信号通路机制



数据来源: 国泰君安证券研究

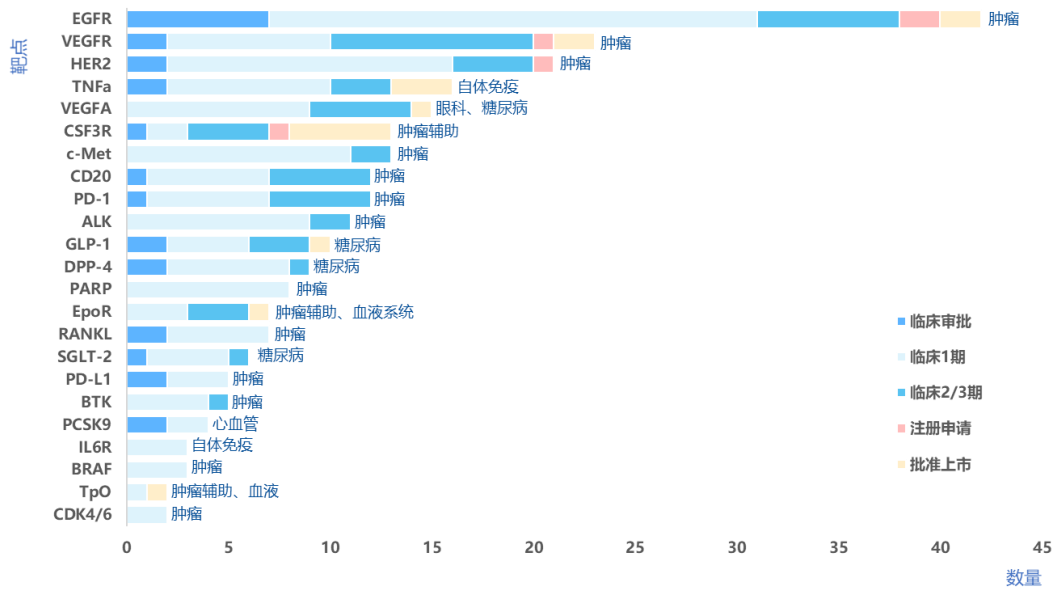
7. 靶向药物发展与展望—雄关漫道，前途光明

靶向药物的成功发展高度依赖于基础医学技术的不断进步，包括遗传学、基因组学、生物信息学、细胞和分子生物学、结构生物学、肿瘤生物学、药理药代等。而我们也欣喜的看到，随着靶点信号通路研究的深入、基础药学研究技术的进步，靶向药物的发展突飞猛进，产品创新不断升级。

7.1. 国内现状回顾：研发立项存在扎堆现象

对创新研发风险的考虑使得国内靶点研究扎堆现象突出。1990-2000 年进入临床的抗癌药物成功率只有 5%，而其他疾病新药研发的成功率高达 11%。后来受益于 FDA 优先审评以及孤儿药的快速审评，到 2006 年研发成功率提升到 8%。数据统计 2000-2009 年新型抗癌药物的研发周期为 6.9 年，仅低于中枢神经药物。尤其是药物研发推进到 II 期与 III 期过渡阶段失败率非常高。目前国内靶向药物研发扎堆集中在激酶抑制剂等热门靶点，其中 EGFR、VEGFR、HER2 等热门靶点集中申报较多，而 Raf、MEK、JAK 等今年来国外热门靶点则研究较少，机制创新及新靶点探索不足。

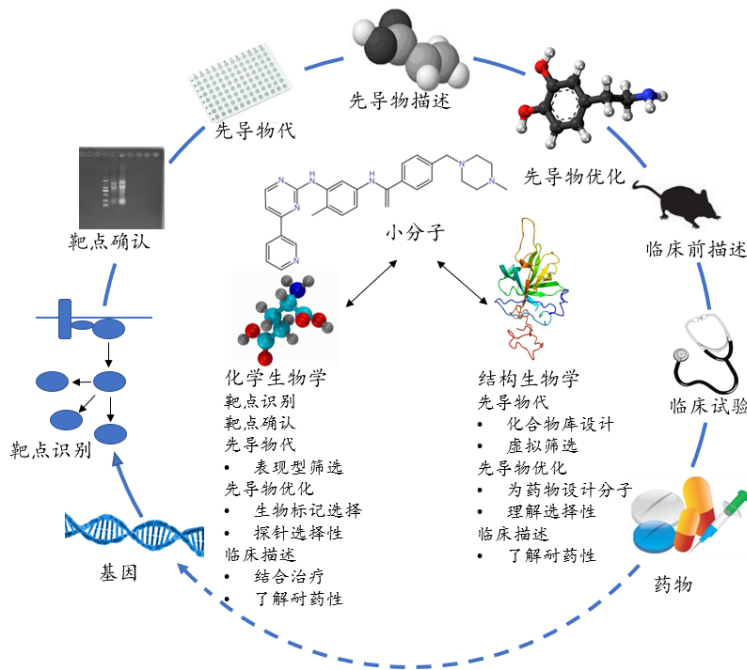
图 49: 本土研发创新现状——靶点扎堆, “高水平” 重复



数据来源: 国泰君安证券研究

每一次研发的进步都是方法学的进步。根据统计显示, 1990 年早期, 新药研发失败的主要原因集中于较差的药代动力学以及有限的生物活性。随着人们开始运用吸收、分步、代谢和排泄 (ADME) 来进行预测分析和研究应用后, 2000 年临床失败率从 40% 下降到了 10%。随着科研人员对于靶点和信号传导通路基础研究的积累和基因组序列时代的到来, 靶向药物的临床研发成功率也在提升, 例如我们熟悉的酪氨酸激酶抑制剂已内成为国内最为火热的研究方向之一。近年来随着一系列技术应用的重大突破, 例如应用高通量基因组学的方法发现新靶点、识别分子生物标志、生物和化学信息学统计方法进展, 都极大的提高了研发进度和研发成功率。但新的问题仍然不断出现, 临床药效缺失 (51%) 和毒性 (19%) 仍然是二期研发中失败的主要方向。

图 50: 现代药物研发全流程



数据来源：国泰君安证券研究

7.2. 未来发展方向展望

伴随着科研工作人员的研究方向从原来的寻找细胞毒性药物，到对分子靶向药物的探究，诸多靶向药物不断问世，极大的提高了患者的生存周期和生活质量，但癌症是一个极其复杂的系统性疾病，许多障碍需要克服。例如克隆异质性和生物化学反馈回路引起的耐药性等问题。

7.2.1. 联合用药—正在逐渐成为主流治疗手段的发展方向

尽管有关肿瘤增殖和侵袭信号传导通路的研究不断进展，但许多肿瘤细胞均具有冗余的备用通路，因此容易导致对主要通路抑制药物出现适应性。单一靶点容易出现疗效欠佳的原因有以下几种可能：第一，由于突变或遗传事件影响药物本身靶点进而产生耐药性。第二，出现可以绕过受抑激酶靶点而激活下游蛋白的其他畸变。三，不同层次的遗传改变变化冗余的异常信号通路。

虽然目前多种多靶点抑制剂得到了很好的研究和发展，通过针对集中或者全部蛋白激酶进行筛选，获得可以独特抑制数种激酶的抑制剂如索拉菲尼，但多个纯正靶点联合用药貌似更具有理论优势：第一，联合应用没有剂量限制交叉毒性的药物，可以最大限度的发挥细胞杀伤效应，减少细胞毒性。第二，肿瘤细胞对某些特定治疗具有内源性抗性，联合应用单一靶点药物可以扩大杀伤效应范围。第三，联合用药可以组织或者减缓新的耐药细胞的出现。

尤其是近些年，随着免疫治疗的兴起，PD-1/PD-L1 与靶向药物联合用药的尝试层出不穷，有利于发挥肿瘤杀伤上的互补作用，克服 I/O 应答率

不足的问题。国际药企先后开展了 PD-1/PD-L1 与 IDO 抑制剂、VEGFR 抑制剂、BRAF 抑制剂、CD122R 激动剂等靶向药物联合用药，取得了积极的临床进展；本土创新药企恒瑞医药亦开展了多个 PD-1 单抗联合靶向药临床研究，尤其是在联合抗 VEGF 领域快速追赶国际同行的进度。

表 31: 国内外药企先后开展 PD-1/PD-L1 与靶向药物联合用药的临床研究

PD-1/PD-L1	联合用药	靶点/机理	最快进展	适应症
BMS				
	BMS986205	IDO 抑制剂	II 期	NSCLC、GBM、结直肠癌、淋巴瘤、卵巢癌
Opdivo/PD-1	贝伐单抗	VEGF 抗体	I 期	RCC
	NKTR-214	CD122 激动剂	II 期	实体瘤
	厄洛替尼	EGFR 抑制剂	I 期	NSCLC
	克唑替尼	ALK 抑制剂	II 期	NSCLC
MSD				
Keytruda/PD-1	Epacadostat	IDO 抑制剂	II 期	实体瘤
	Indoximod	IDO 抑制剂	III 期	黑色素瘤（失败）
	雷莫芦单抗	VEGF 抗体	I 期	NSCLC、胃癌
	仑伐替尼	VEGFR 抑制剂	II 期	RCC、肝内胆管癌、子宫内膜癌
	阿昔替尼	VEGFR 抑制剂	Ib 期	RCC
	NKTR-214	CD122 激动剂	I 期	NSCLC、膀胱肿瘤、黑色素瘤
阿斯利康				
Imfinzi /PD-L1	Epacadostat	IDO 抑制剂	II 期	NSCLC、头颈癌、尿路上皮癌
	雷莫芦单抗	VEGF 抗体	I 期	NSCLC、胃癌
	奥拉帕尼	PARP 抑制剂	II 期	卵巢癌、三阴乳腺癌
罗氏				
Tecentriq/PD-L1	Epacadostat	IDO 抑制剂	I 期	非小细胞肺癌、尿路上皮癌
	Avastin	VEGF 单抗	III 期	初治 IV 期非鳞 NSCLC
	威罗菲尼	BRAF 抑制剂	I/II 期	黑色素瘤
	厄洛替尼	EGFR 抑制剂	I 期	NSCLC
	NKTR-214	CD122 依赖型激动剂	I/II 期	非小细胞肺癌、膀胱肿瘤、黑色素瘤
辉瑞&默克				
Bavencio/PD-L1	阿昔替尼	VEGFR 抑制剂	Ib 期	RCC
诺华				
PDR001/PD-1	曲美替尼+达拉非尼	MEK1/2、BRAF V600E 抑制剂	III 期	黑色素瘤
恒瑞医药				
SHR1210/PD-1	阿帕替尼	VEGFR 抑制剂		NSCLC、肝癌、胃癌、乳腺癌、小细胞肺癌、骨肉瘤
	SHR9146	IDO 抑制剂		
	SHR1601	LAG3 抑制剂		
	SHR7390	MEK1/2 抑制剂		

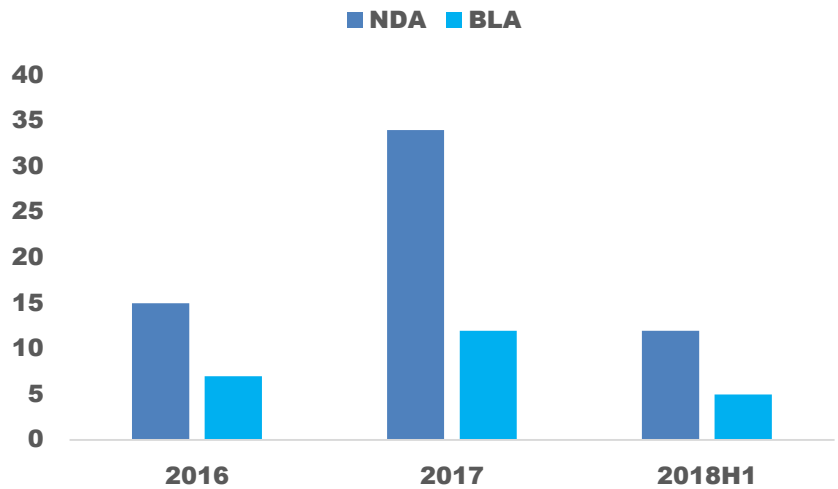
数据来源：ASCO、Clinictrials、国泰君安证券研究

7.2.2. 小分子靶向药物研发重回热点，前景广阔大有可为

与大众认知不同，尽管目前大分子生物药在现有已上市超级重磅品种中占据主流，然而近些年 FDA 批准的小分子药物新药上市申请（NDA）数量，大幅超越生物制品上市许可申请（BLA）数目，小分子药物渐入收获高峰期。

此外，上一轮小分子研发热点集中在激酶为主要靶点的替尼类药物，有相当大的局限性。近些年，随着基础科学和药物研发领域的进步，靶向 G 蛋白、靶向组蛋白、靶向 DNA、靶向 RNA 等的研发渐入佳境，在靶点上提供了更广阔的可能，引发新一轮的小分子药物研发热潮。

图 42: FDA 近几年批准的 NDA 远多于 BLA 数目



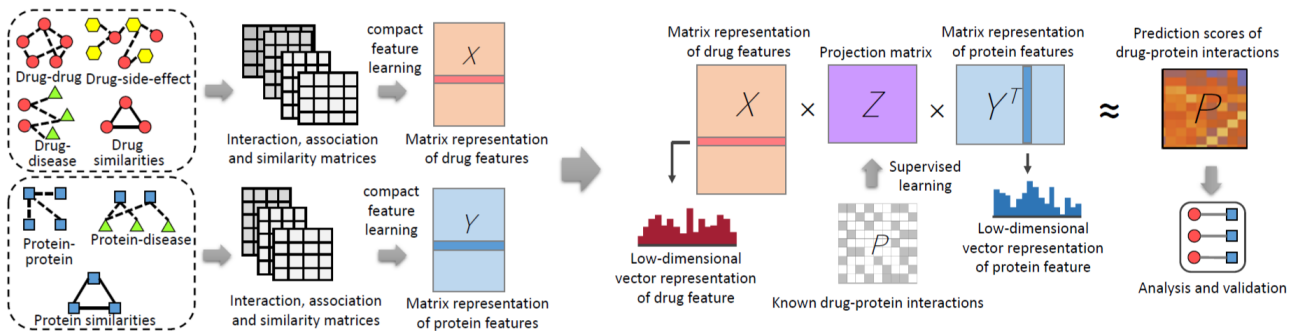
数据来源：FDA、国泰君安证券研究

7.2.3. 新技术手段重塑创新靶点的筛选与研发流程

癌症发展的基础特征是遗传不稳定性，以单一基因变化为目标的研发思路必然不具有持续性。涉及更加相应于靶点治疗的设计和开发是科研者不断的追求。我们相信新的小分子靶点通过人类癌症和模式生物的高通量分析中将会不断涌出，但关于单独靶点的成药范围、癌症多基因在成药通路中的程度还没有量化的标准。例如，目前癌症蛋白激酶组的成药在单一激酶或紧密联系的激酶亚型组方面很容易做到，但改善激酶抑制剂的合理组合仍是待解决问题。因此在实际临床研发过程当中，不仅考验各公司的研发能力，研发策略的选择也考验着立项人员对科学进展的把控。

近年来，人工智能等新技术的发展，革新了新药研发的思路，大幅提升了靶点选择、化合物筛选、合成、晶型、适应症预测等环节的研发效率，为新药研发提供了更多的助力，未来有望发挥更大的推动租用。

图 43: 人工智能重塑药物发现思路 and 流程



数据来源:《Nature Drug Discovery》。

癌症发展的基础特征是遗传不稳定性，以单一基因变化为目标的研发思路必然不具有持续性。涉及更加相应于靶点治疗的设计和开发是科研者不断的追求。我们相信新的小分子靶点通过人类癌症和模式生物的高通量分析中将会不断涌出，但关于单独靶点的成药范围、癌症多基因在成药通路中的程度还没有量化的标准。目前癌症蛋白激酶组的成药在单一激酶或紧密联系的激酶亚型组方面很容易做到，但改善激酶抑制剂的合理组合仍是待解决问题。因此在实际临床研发过程当中，不仅考验各公司的研发能力，研发策略的选择也考验着立项人员对科学进展的把控。

癌症基因的信号通路复杂多变，需要我们更加深入的系统生物方法学去理解这些网络在动力学、通路的交叉反馈和前馈环路等方面的功能，基础广泛的系统生物方法用于药物发现需要计算能力和生物信息资源去实现。而在新药研发中，生物标记、药理学位追踪、临床试验的优化创新、活检和肿瘤标本质量等具体开发技术上，仍存在较大的研发空间。

8. 相关上市公司

恒瑞医药 (600276.SH):

拥有国内最宽、最深的靶向药物管线，吡咯替尼国内上市申请已获批准，美国临床顺利推进，PD-1 单抗属于本土第一梯队，公司凭借深厚的肿瘤线研发储备，联合用药时代大有可为。维持 2018-2020EPS 预测 1.07/1.44/1.93 元，维持目标价 86.4 元，维持增持评级。

丽珠集团 (000513.SZ/1513.HK):

生物药子公司丽珠单抗拥有本土临床进展最快的 HER2 domain II 单抗 (帕妥珠 me-better)，其他在研产品 PD-1 单抗、RANKL 单抗等入组进程顺利，另有 IL17A/F、OX40、多功能抗体、细胞治疗等原创新药储备，在研管线有望于 2020 年相继进入收获期。维持 2018-2020EPS 预测 1.59/1.95/2.42 元，维持目标价 61.44 元，维持增持评级。

药明康德 (603259.SH):

亚太第一、国际领先的研发赋能平台，涵盖药物发现、临床前研究及开发、临床研究及开发、原料药、制剂生产服务，拥有 6000 余人全球规模最大、经验最为丰富的化学研发团队，有望直接、全面受益靶向药物研发浪潮。

贝达药业(300358.SZ):

已上市品种埃克替尼是我国首个国产 EGFR-TKI，后续肿瘤管线储备丰富，二代 ALK 抑制剂 Ensartinib 全球多中心 III 期、MIL60 项目 III 期、Vorolanib 肾癌适应症 III 期临床研究入组顺利，Vorolanib 眼科适应症、埃克替尼银屑病适应症、BPI-9016M(Ax1 抑制剂)、BPI-15086(三代 EGFR-TKI)、BPI-3016 (长效 GLP-1) 等临床研究有序推进。

中国生物制药 (1177.HK):

公司新型小分子多靶点 TKI 抑制剂安罗替尼上市用于晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的三线治疗，可有效抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR 和 c-Kit 等多靶点，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重功效。后续 PD-L1 已经进入临床，6 个二类生物药在研。创新驱动下产品结构有望不断调整优化。

百济神州 (BGNE.O/6160.HK):

公司 BTK 抑制剂 zanubrutinib 已提交中国上市申请，后续 PD-1 单抗、PARP1/2 抑制剂、RAF 抑制剂、PD-L1 单抗等新分子布局深厚。

和黄中国医药 (HCM.O/HCM.L):

VEGFR 抑制剂呋喹替尼中国上市申请已获批。后续多个小分子酪氨酸激酶抑制剂在研：包括临床确证的肿瘤靶点索凡替尼 (VEGFR/FGFR1)、依吡替尼 (EGFRm)、西利替尼 (EGFR)，及针对全新靶点的合成药物如沃利替尼 (c-Met)、HMPL-523 (Syk) 等。

本土市场是研发投入能力、临床与注册能力、市场准入能力、学术推广与销售能力“四位一体”的综合竞争，研发管线深厚、商品化能力卓越的公司有望持续受益，维持恒瑞医药、丽珠医药增持评级、受益标的：贝达药业、药明康德、中国生物制药、百济神州、和黄中国医药。

表 32: 盈利预测与估值表

行业分类	公司代码	公司名称	现价 (元)	每股收益 (元)				市盈率 (X)				投资评级
				2017	2018E	2019E	2020E	2017	2018E	2019E	2020E	
化学制剂	600276.SH	恒瑞医药	58.13	0.95	1.07	1.44	1.93	61	54	40	30	增持
化学制剂	000513.SZ	丽珠集团	34.14	6.16	1.59	1.95	2.42	6	21	18	14	增持

数据来源：Wind, 国泰君安证券研究。

注：本表 EPS 依据现有股本计算，采用国泰君安盈利预测，收盘价截至 2018 年 9 月 14 日。

9. 风险提示

一，新药研发是一个漫长且风险极高的过程，不仅需要较大额度的资金循环投入，更要承担新药研发失败带来的风险；

二，目前抗肿瘤靶向药物进展较快，代际迭代加速，新药研发存在即使成功推出，但仍面临激烈市场竞争激烈、或者机制疗效对比优势减弱的风险；

三，医药行业政策改革不断，虽然研发临床、审批等速度明显加快，但相应的国外创新产品进入中国的速度也在加快，存在市场竞争加剧的风险。

附录一：临床试验常用名词

1) 临床试验阶段

按照药品上市过程，临床试验阶段一次分为：一期临床试验、二期临床试验、三期临床试验、四期临床试验。

一期临床试验：初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据。主要目的为探索安全性和人体可承受的最大剂量，通常约 20~80 个患者。

二期临床试验：治疗作用初步评价阶段。目的是初步评价药物对目标适应症患者的有效性和安全性，也包括为三期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。通常约 100-500 个患者。二期临床试验还可以细分为 2a 和 2b 两个阶段。

三期临床实验：治疗作用确证阶段。目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分依据。

四期临床实验：新药上市后由申请人进行的应用研究阶段。目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应、评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药计量等。

2) 临床试验类型的分类

分类方法一：依据研究者是否干预试验，将临床试验分为干预性研究和观察性研究。

干预性研究：是指研究者控制在实验中受试者接受的治疗，这类试验可以通过设置影响因素来明确评估影响因素和实验终点结果的因果关系。

观察性研究：是指研究者并不干预受试者，仅在自然状态下对受试者进行观察和记录，并对结果进行描述和分析。

分类方法二：依据研究目的，将临床试验分为非劣效性试验、等效试验和优效性试验。

非劣效性试验：主要研究目的是证明试验药疗效在临床意义上不差于（非劣于）对照药。

等效试验：主要研究目的是证明两种或多种疗法的疗效差异的大小在临床上并无重要性，通常通过显示真正的差异在临床上可以接受的等效的上下界值之间来证实。

优效性试验：主要研究目的是证明试验药的疗效在临床意义上优于对照药。

3) 临床试验设计常用名词

多中心: 多家医院进行的临床试验。避免了单个医院进行实验(单中心)时, 因为单个医院操作仪器、医生水平和操作习惯、招募人群等等因素对实验结果的影响。

单中心: 又称独立中心, 只在一家医院或临床试验中心开展的临床试验。

随机化: 即在正式开展临床实验的治疗前, 对招募的患者进行随机分组, 以保证在治疗开始之前不同治疗组的人群特征类似, 保证实验设置的干扰因素是对结果的唯一影响。

双盲: 即研究者和受试者在进行实验时, 都不了解试验分组和具体每一组的治疗方案, 常用来避免研究者和受试者因主观因素而在试验过程中产生偏见、影响疗效。

单盲: 只有研究者知道试验分组情况, 受试者并不知道自己在实验组还是对照组。

开放性试验: 即不在试验中设置盲法, 研究者和受试者都知道实验分组和治疗方案。

臂: 实验分组。

单臂试验: 指试验仅一个分组, 没有对照组。

双臂试验: 指试验有两个组, 可以两个都是实验组; 也可以其中一个为对照组, 另一个为实验组。对照组可以为安慰剂 placebo, 也可以是目前广受认证的某个疗法。

多臂试验: 即多个实验组的试验, 一般研究者依据试验目的需求来决定总共设置几组。

主要终点: 是设计该临床试验主要希望能回答的问题, 用来推断实验组方案是否有效的主要试验结果, 一般为患者生存相关指标。

次要终点: 与试验目的相关的、也可能很重要的试验结果, 可以与主要终点完全不同, 也可以用于支持主要终点。

4) 肿瘤治疗领域常用评价指标

不良事件: 受试者在参加临床试验时, 发生的所有不好的事件, 包括与该临床实验相关的事件(例: 试验药物造成的头晕心悸)和与该临床实验不相关的事件(例: 在参与临床试验期间, 受试者因为外出聚餐而发生食物中毒)

不良反应: 受试者在参加临床试验时, 发生的所有必然或可能与试验药

物相关的不好的反应(例: 试验药物造成的头晕心悸), 属于不良事件的一种。

总生存期(OS, overall survival): 从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。

中位生存期: 又称半数生存期, 表示恰好有 50%的个体尚存活的时间。

至疾病进展时间(TTP, Time to Progression): 从随机化开始至出现疾病进展的时间。

无进展生存期(PFS, progression-free survival): 从随机化开始到肿瘤进展或死亡之间的时间。PFS 与 TTP 的不同之处在于, PFS 结束的时间点不仅因为疾病进展, 还包括由于任何原因导致的死亡, 而 TTP 只是因肿瘤进展, 但两者都不受后续治疗影响。在导致死亡的非肿瘤原因多余肿瘤原因的情况下, TTP 是个合适的指标。

无病生存期(DFS, Disease-free survival): 从随机开始到疾病第一次复发或由于疾病进展导致死亡的时间。

治疗失败时间(TTF, time to failure): 从随机化开始至治疗中止/终止的时间, 包括任何中止/终止原因, 如疾病进展、死亡、由于不良事件退出、受试者拒绝继续进行研究或者使用了新治疗的时间。

完全缓解(CR, complete response): 所有靶病灶消失, 无新病灶出现, 且肿瘤标志物正常, 至少维持 4 周。

部分缓解(PR, partial response): 靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$, 至少维持 4 周。

疾病稳定(SD, stable disease): 靶病灶最大径之和缩小未达 PR, 或增大未达 PD。

疾病进展(PD, progressive disease): 靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$, 或出现新病灶。

客观缓解率(ORR, Objective Response Rate): 指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例, 包括 CR+PR 的病例。ORR=CR+PR

疾病控制率(DCR, disease control rate): 指肿瘤缩小或稳定且保持一定时间的病人的比例, 包含 CR、PR 和 SD 的病例。DCR=CR+PR+SD

总缓解率(OR, overall response rate): 经过治疗 CR+PR 病人总数占对于总的可评价病例数的比例。

缓解率(RR, response rate): 达到 CR、PR 的病人占同期病人总数的百分比。

临床获益率 (CBR, clinical benefit rate): CR+PR+SD

总缓解期 (Duration of overall response): 从第一次出现 CR 或 PR, 到第一次诊断 PD 或复发的时间。

缓解持续时间 (DOR, duration of response): 指肿瘤第一次评估为 CR 或 PR 开始到第一次评估为 PD 或任何原因死亡的时间。

疾病稳定期 (duration of stable disease): 是指从治疗开始到评价为疾病进展时的这段时间。

疾病控制时间 (DDC, duration of disease control): 指肿瘤第一次评估为 CR、PR 或 SD 开始到第一次评估为 PD 或任何原因死亡的时间。

治疗策略失败时间 (TFS, time to failure of strategy): 是指从治疗策略制定开始到出现以下事件为止的时间, 这些事件包括死亡、在实施计划内方案过程中出现的疾病进展、患者要求增加新的治疗用药(可能不在计划之列的药物)、在部分或彻底停止治疗期间出现的疾病进展, 并且在一个月未接受进一步治疗的。

P 值: 判断实验结果的一个参数。当 $P > 0.05$ 时, 则实验组与对照组的结果无显著性差异, 即试验结果的差异由偶然因素造成; 当 $P < 0.05$ 时, 则实验组与对照组的结果有显著性差异, 即试验结果的差异由系统因素造成; 当 $P < 0.01$ 时, 则实验组与对照组有极显著性差异。

HR: 风险比 (Hazard ratio), 计算方法: $HR = \text{治疗组风险} / \text{对照组风险}$

附录三: KFS、ECOG 评分表

表: KFS、ECOG 评分表

KFS 体力状态	KFS 评分	ECOG 评分	ECOG 体力状态
一切正常, 无不适或病症	100	0	活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异
能进行正常活动, 有轻微病症	90	1	能自由走动及从事轻体力活动, 包括一般家务或办公室工作, 但不能从事较重的体力活动
可进行正常活动, 但有一些症状或体征	80	1	能自由走动及从事轻体力活动, 包括一般家务或办公室工作, 但不能从事较重的体力活动
生活可自理, 但不能维持正常活动或重的工作	70	2	能自由走动及生活自理, 但已丧失工作能力, 日间不少于一半时间可以起床活动
生活能大部分自理, 但偶尔需要别人的帮助	60	2	能自由走动及生活自理, 但已丧失工作能力, 日间不少于一半时间可以起床活动

需要别人更多的帮助，并经常需要医疗护理	50	3	生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅
失去生活自理能力，需要特别的照顾和帮助	40	3	生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅
严重失去生活自理能力，需住院，但暂时无死亡威胁	30	4	卧床不起，生活不能自理
病重，需要住院和积极的支持治疗	20	4	卧床不起，生活不能自理
垂危	10	4	卧床不起，生活不能自理
死亡	0	5	死亡

数据来源：Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group，期刊：J Clin. Oncol，发表日期：1982年12月5日，国泰君安证券研究

本公司具有中国证监会核准的证券投资咨询业务资格

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

本报告仅供国泰君安证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司对该等信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌。过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可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。

本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。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。在任何情况下，本公司、本公司员工或者关联机构不承诺投资者一定获利，不与投资者分享投资收益，也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。投资者务必注意，其据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。

本公司利用信息隔离墙控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其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。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告作为作出投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用。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“国泰君安证券研究”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

若本公司以外的其他机构（以下简称“该机构”）发送本报告，则由该机构独自为此发送行为负责。通过此途径获得本报告的投资者应自行联系该机构以要求获悉更详细信息或进而交易本报告中提及的证券。本报告不构成本公司向该机构之客户提供的投资建议，本公司、本公司员工或者关联机构亦不为该机构之客户因使用本报告或报告所载内容引起的任何损失承担任何责任。

评级说明

	评级	说明
1. 投资建议的比较标准 投资评级分为股票评级和行业评级。以报告发布后的 12 个月内的市场表现为比较标准，报告发布日后的 12 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期的沪深 300 指数涨跌幅为基准。	增持	相对沪深 300 指数涨幅 15%以上
	谨慎增持	相对沪深 300 指数涨幅介于 5%~15%之间
	中性	相对沪深 300 指数涨幅介于 -5%~5%
	减持	相对沪深 300 指数下跌 5%以上
2. 投资建议的评级标准 报告发布日后的 12 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期的沪深 300 指数的涨跌幅。	增持	明显强于沪深 300 指数
	中性	基本与沪深 300 指数持平
	减持	明显弱于沪深 300 指数

国泰君安证券研究所

	上海	深圳	北京
地址	上海市浦东新区银城中路 168 号上海银行大厦 29 层	深圳市福田区益田路 6009 号新世界商务中心 34 层	北京市西城区金融大街 28 号盈泰中心 2 号楼 10 层
邮编	200120	518026	100140
电话	(021) 38676666	(0755) 23976888	(010) 59312799

E-mail: gtjaresearch@gtjas.com