

行业评级：看好（维持）

证券研究报告 | 行业专题

医药生物

2024年11月4日



# 吠喹替尼海外可渗透空间较大，上调销售峰值预期

证券分析师

姓名：刘闯

资格编号：S1350524030002

邮箱：liuchuang@huayuanstock.com



## ■ 呋喹替尼已在美/欧/日相继获批，海外伙伴武田在消化领域具备优势。

- 截至2024年10月，呋喹替尼单药治疗结直肠癌适应症，已在中国、美国、欧洲、日本主流医药市场获批上市。呋喹替尼的海外权益于2023年1月授权武田制药，首付款高达4亿美元以及高双位数销售分成。消化领域一直是武田的传统强项，也是全球该领域产品管线最为齐全的制药公司之一，契合呋喹替尼海外战略。

## ■ 海外后线结直肠癌患者众多，凭借出色临床数据，美国上市仅一周后获纳入NCCN指南。

- 根据IARC数据，2022年全球结直肠癌新增病例超190万例。2020年美国三线结直肠癌发生率约2.2万人，欧洲五国三线结直肠癌发生率约3.4万人，日本三线结直肠癌发生率约2.1万人。
- 美国上市仅一周后获纳入NCCN指南。2023年11月16日，NCCN指南已将呋喹替尼纳入三线推荐方案，而对于一线治疗时已通知接受过奥沙利铂及伊立替康的患者，更将呋喹替尼推荐为二线方案。

## ■ 竞争格局较好，疗效/安全性潜在最优，销售放量超市场预期，上调海外销售预期至超15亿美元。

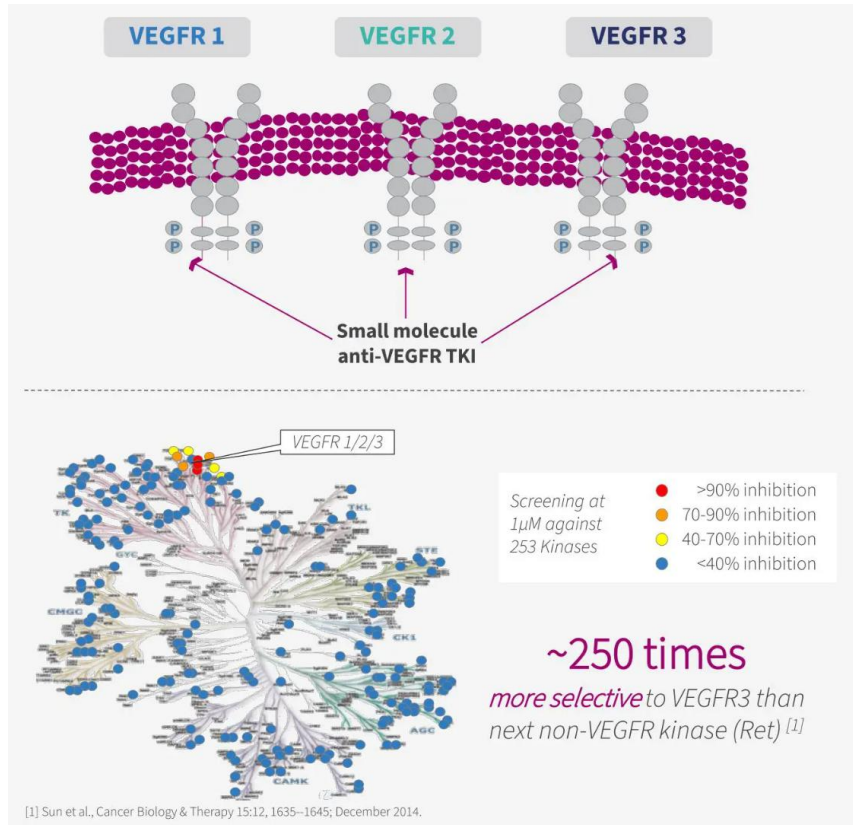
- 根据美国NCCN指南，呋喹替尼、瑞戈非尼、以及TAS-102作为后线治疗推荐。横向非头对头对比，呋喹替尼在疗效和安全性具备较大优势。
- 呋喹替尼24年前三季度海外销售2.03亿美元，放量势头迅猛。截至2024Q3，呋喹在美国4L+市场份额29%，3L市场份额仅10%，我们认为美国市场还有非常大的可渗透空间。
- 后续海外临床或将在肠癌领域，通过联用方案，积极探索前线，夯实后线。
- 我们预计，海外（美国+欧洲+日本）销售峰值有望超15亿美元。

## ■ 风险提示：临床失败风险，竞争恶化风险，销售不及预期风险。

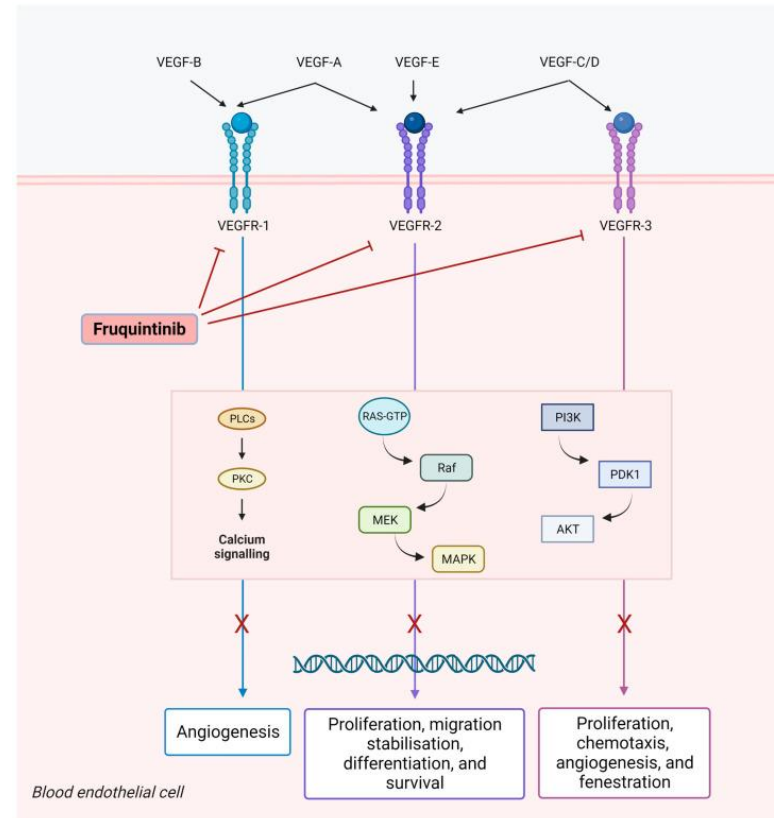
# 呋喹替尼对VEGFR具有高度选择性，强效低毒

- 呋喹替尼是一种选择性针对所有三种VEGFR（VEGFR-1、-2及-3）的口服抑制剂，被设计为拥有更高的激酶选择性，旨在降低脱靶激酶活性，从而实现靶点持续覆盖的药物暴露以及当潜在作为联合疗法时拥有更高的灵活度。
- 呋喹替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂，可抑制血管生成，主要作用靶点是VEGFR 激酶家族(VEGFR1/2/3)，通过抑制血管内皮细胞表面的VEGFR磷酸化及下游信号转导从而抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成，进而抑制肿瘤新生血管的形成，最终发挥肿瘤生长抑制效应，在酶水平和细胞水平上显示出强效性和低毒性。

图：Fruquintinib 对 VEGFR 具有高度选择性



图：Fruquintinib的作用机制



- **海外权益授权武田，首付款高达4亿美元。**2023年1月，和黄医药宣布与武田制药达成呋喹替尼除中国内地、香港和澳门以外的全球范围内开发及商业化许可协议，和黄医药将可收取首付款4亿美元，以及可高达7.3亿美元的潜在未来里程碑付款，总额可高达11.3亿美元，并外加基于净销售额的特许权使用费。
- **全球主流市场针对三线结直肠癌均已获批上市。**截至2024年10月，呋喹替尼单药治疗结直肠癌适应症，已在中国、美国、欧洲、日本主流医药市场获批上市。

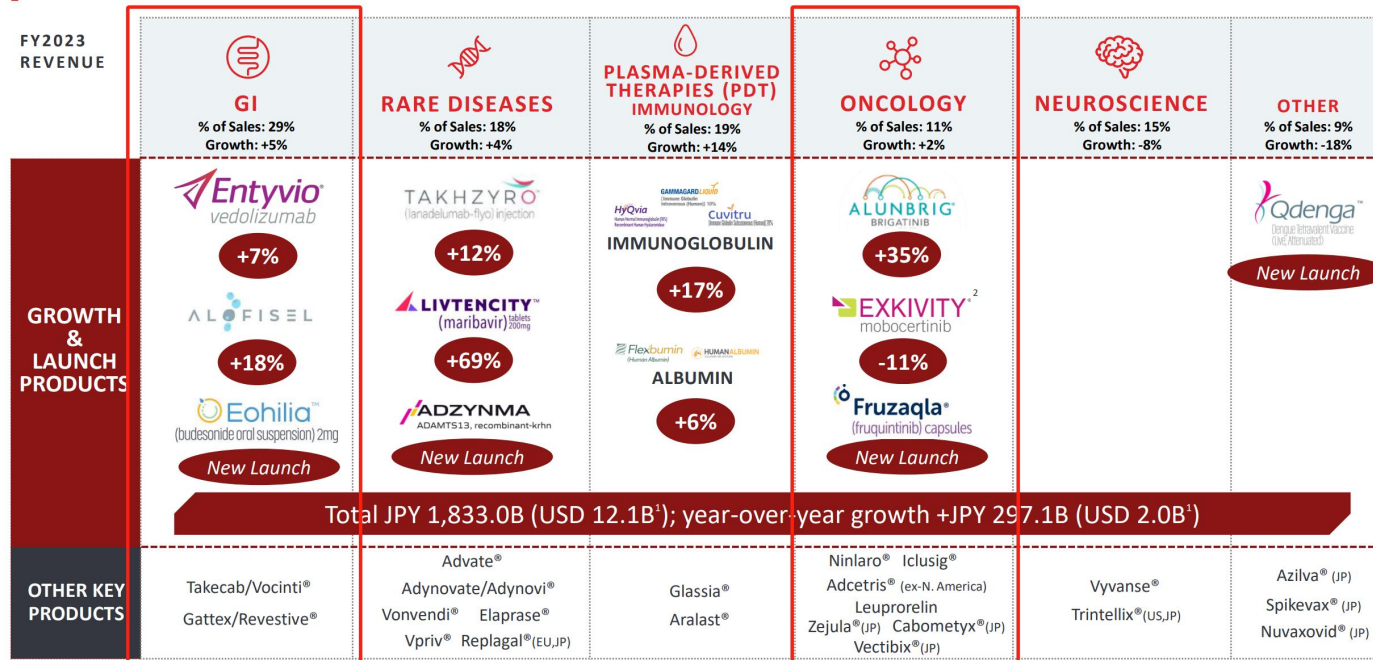
图：Fruquintinib获批适应症信息

疾病	方案	国家/地区	获批日期	审批类型	适应症
结直肠癌	呋喹替尼	中国	2018-09-13	常规批准	单药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血管内皮生长因子（VEGF）治疗、抗表皮生长因子受体（EGFR）治疗（RAS野生型）的转移性结直肠癌（mCRC）患者。
结直肠癌	呋喹替尼	美国	2023-11-08	常规批准	用于治疗既往曾接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗、抗血管内皮生长因子（VEGF）治疗，以及抗表皮生长因子受体（EGFR）治疗（若属RAS野生型及医学上适用）的成人转移性结直肠癌患者。
结直肠癌	呋喹替尼	欧洲	2024-06-21	常规批准	适用于单药治疗既往接受过现有标准治疗（包括基于氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康的化疗、抗VEGF药物和抗EGFR药物）且在曲氟尿苷-替吡嘧啶或瑞戈非尼治疗期间出现疾病进展或对其不耐受的转移性结直肠癌mCRC成人患者。
结直肠癌	呋喹替尼	日本	2024-09-24	常规批准	用于治疗无法彻底治愈及无法切除，且化疗后病情进展的晚期或复发性结直肠癌。

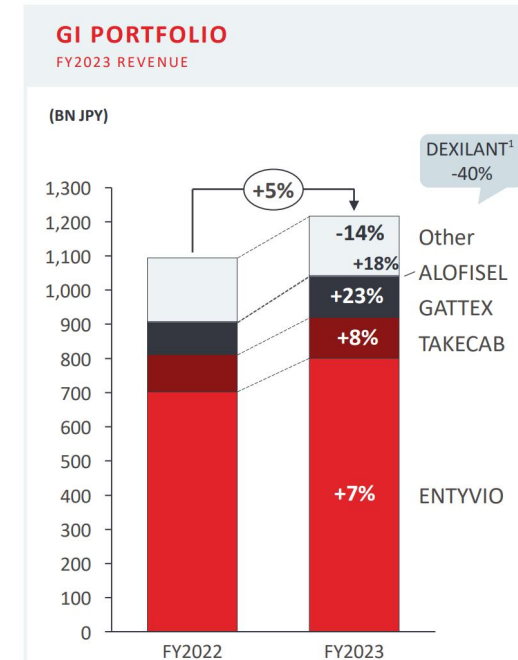


- **武田对消化道及肿瘤领域的重视，契合味喹替尼海外战略。** 消化领域一直是武田的传统强项，也是全球该领域管线最为齐全的制药公司之一。根据武田财报，**2023年公司GI领域产品收入占总产品收入的29%，肿瘤领域产品收入占总产品收入的11%**。其中，GI领域销售额最高的维多珠单抗（Entyvio），是用于治疗中度至重度成人活动的克罗恩病和溃疡性结肠炎的药物，FY2023贡献JPY 800.9B 收入(+6.6% growth)，超50亿美元。

图：武田制药2023财报分领域收入情况

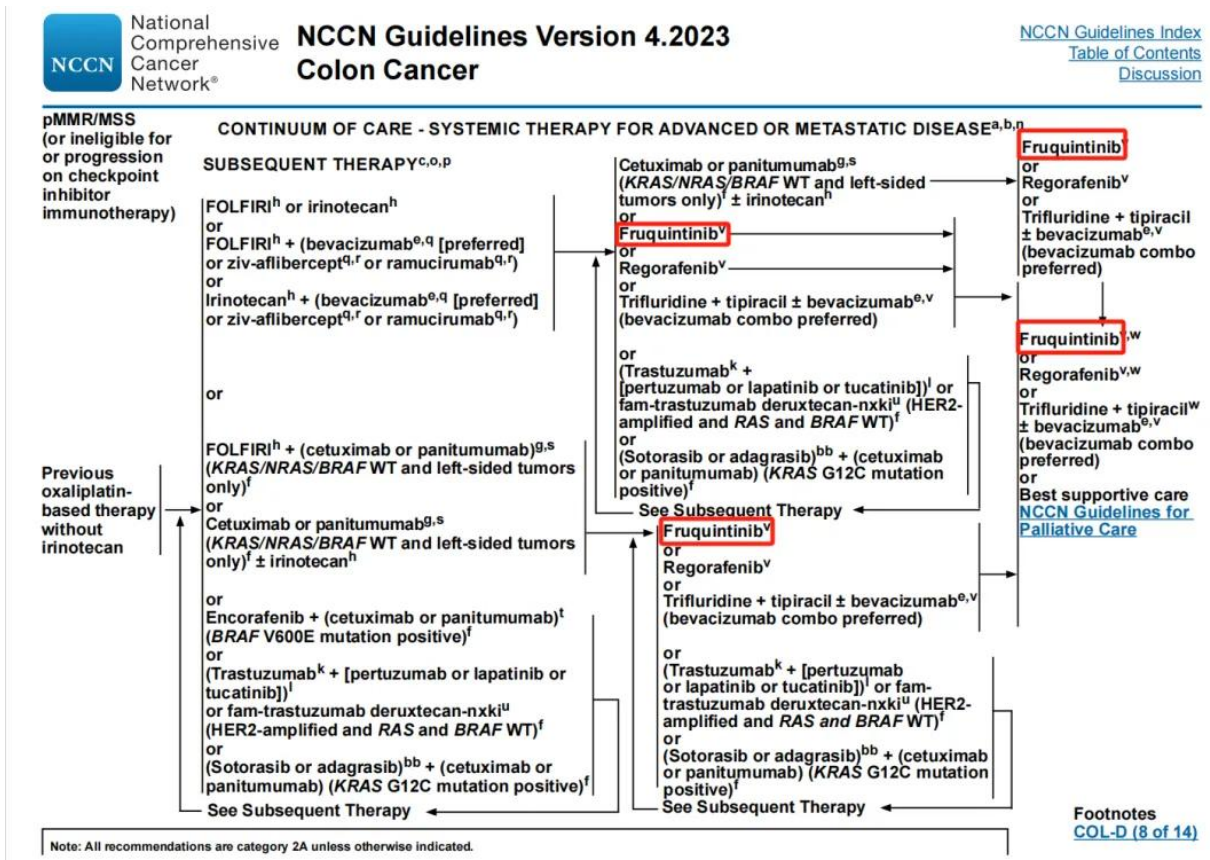


图：武田制药2023财报GI领域销售情况



- **海外结直肠癌患者人群庞大。**根据IARC数据，2022年全球结直肠癌新增病例超190万例。在日本，2022年估计有14.6万例新增病例。在欧洲，2022年约有53.8万例新增病例。在美国，2024年估计将新增15.3万例。根据和黄医药招股书资料，**2020年美国三线结直肠癌发生率约2.2万人，欧洲五国三线结直肠癌发生率约3.4万人，日本三线结直肠癌发生率约2.1万人。**

图：NCCN指南推荐



- **呋喹替尼已成为三线mCRC标准推荐治疗方案。**
- ✓ 根据美国NCCN指南，呋喹替尼、瑞戈非尼、以及曲氟尿苷/替匹嘧啶（TAS-102）作为后线治疗推荐。
- ✓ 美国上市仅一周后获纳入NCCN指南。2023年11月16日，NCCN发布新版结肠癌指南（2023.V4），NCCN指南已将呋喹替尼纳入三线推荐方案，而对于一线治疗时已通知接受过奥沙利铂及伊立替康的患者，更将呋喹替尼推荐为二线方案。

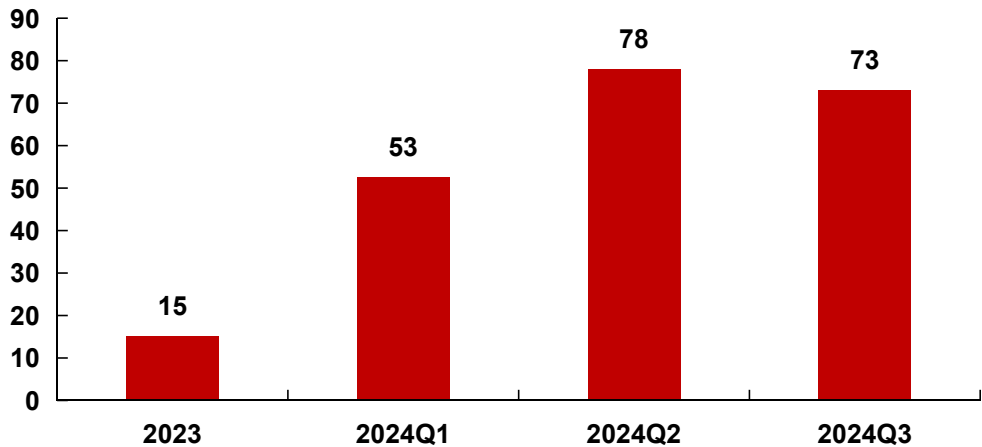
- **呋喹替尼具备疗效及安全性优势。** 疗效方面，呋喹替尼的mOS，mPFS和DCR三项数据显著优于瑞戈非尼和TAS-102。安全性方面，瑞戈非尼有FDA肝毒性黑框警告，TAS-102存在重度骨髓抑制，而呋喹替尼常见的不良反应包括高血压、蛋白尿、手足皮肤反应等，相较于前二者的安全性相对更优。

图：结直肠癌三线标准治疗药物临床数据比较（非头对头）

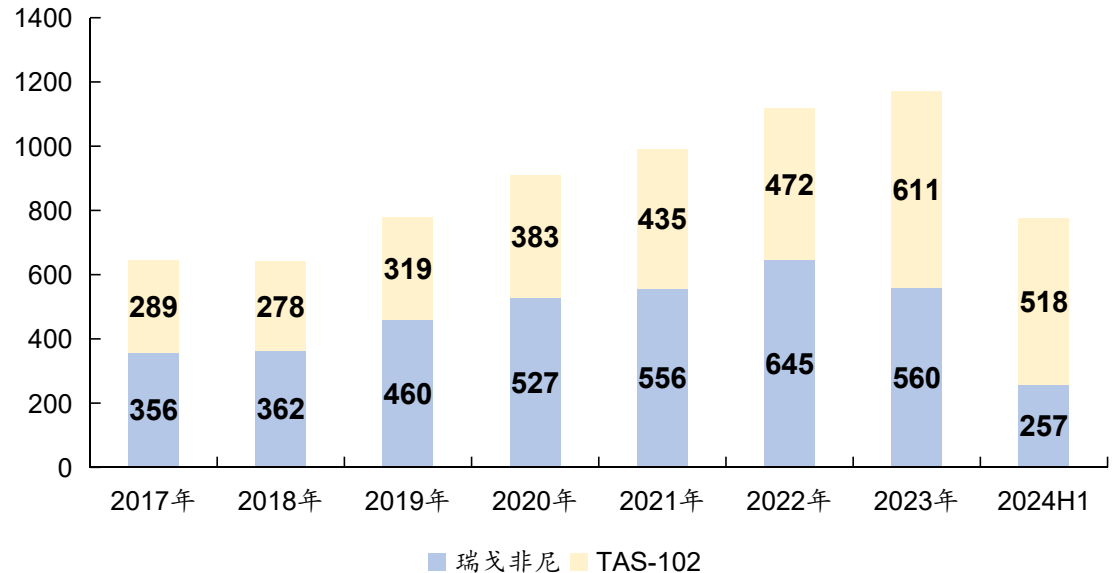
药物	呋喹替尼	瑞戈非尼	TAS-102
企业	Eli Lilly, Takeda, 和黄医药	Bayer, Amgen	Servier, Taiho
靶点	VEGFR1/2/3	FGFR/VEGFR/c-Kit等多靶点	核苷类似物, TYMP
上市时间	2018-09-04(CN), 2023-11-08(US)	2012-09-27(US), 2017-03-22(CN)	2015-09-22(US), 2019-08-29(CN)
临床试验	FRESCO-2	CORRECT	RECOURSE
入组人数	691	760	800
患者基线	中位治疗线数4线, 502名 (73%) 接受过3线以上的治疗 52%经过TAS-102治疗, 39%经过瑞戈非尼治疗	约49%患者接受过≥4线治疗	约60%患者接受过≥4线治疗
用药方案	呋喹替尼vs安慰剂	瑞戈非尼vs安慰剂	TAS-102vs安慰剂
mOS (月)	<b>7.4 vs 4.8</b> <b>HR=0.66</b>	6.4 vs 5.0 HR=0.77	7.1 vs 5.3 HR=0.68
mPFS (月)	<b>3.7 vs 1.8</b> <b>HR=0.32</b>	1.9 vs 1.7 HR=0.49	2.0 vs 1.7 HR=0.48
DCR (月)	<b>55.5% vs 16.1%</b>	41.0% vs 14.9%	44.0% vs 16.3%
≥3级不良事件	63% vs 50%	54% vs 14%	69% vs 52%

- **呋喹替尼2024年前三季度海外销售2.03亿美元，放量势头迅猛。**截至2024年9月的九个月内，武田实现FRUZAQLA净销售额2.03亿美元，并且和黄医药收到2000万美元里程碑付款。我们预计随着欧洲和日本市场相继于今年6月和9月获批上市，有望为呋喹替尼带来新的销售动力。
- **瑞戈非尼+TAS-102全球销售额已超10亿美元，呋喹替尼未来海外空间大有可为。**2023年瑞戈非尼全球销售额达5.6亿美元，TAS-102全球销售额达6.1亿美元，目前呋喹替尼海外放量显著，加之产品各方面的优势，预计未来海外潜在市场空间大。
- **呋喹替尼在美国市场的高定价策略亦是其表现亮眼的关键因素之一。**从定价上已经反映了武田对呋喹替尼的信心，据武田制药官网，美国一盒5mg\*21粒的呋喹替尼的市场定价为25200美元，折合人民币18万元左右。而国内一盒5mg\*7粒的呋喹替尼价格大约为2513.70元，也就是说中美价格差距近24倍。

图：呋喹替尼海外销售额（单位：百万美元）



图：瑞戈非尼和TAS-102全球销售额（单位：百万美元）





- 根据武田制药PPT披露：截至2024Q3，呋喹在美国4L+市场份额29%，3L市场份额仅10%。结合产品疗效安全性优势，以及参考国内约50%市占率，我们认为美国市场还有非常大的可渗透空间，尤其在3L人群市场份额还远远不够。因此，结合24年前三季度美国销售2亿美元与市占率情况，再考虑欧洲日本等市场的增量，我们预计海外峰值很大可能超10亿美元。

图：呋喹替尼国内市占率

### 2024年上半年持续保持在三线结直肠癌市场的领先地位

- 2024年在中国香港获批使用，用于三线治疗结直肠癌
- 第二次成功续约国家医保药品目录，协议条款维持不变
- 2024年估计新增约**10.5万**名三线结直肠癌患者

### 有力的竞争地位

- 获纳入中国临床肿瘤学会 (CSCO)、中国抗癌协会 (CACA) 结直肠癌诊疗指南、泛亚洲转移性结直肠癌临床实践指南，以及美国国立综合癌症网络(NCCN) 临床实践指南
- 在中国**三线结直肠癌市场保持领导地位** (IQVIA<sup>[1]</sup>)

	2019年 第四季度	2020年 第四季度	2021年 第四季度	2022年 第四季度	2023年 第二季度	2024年 第二季度
爱优特®	25%	33%	39%	44%	47%	47%
拜万戈®	32%	35%	34%	29%	26%	26%
FTD+TPI <sup>[2]</sup>	0%	0%	5%	12%	13%	17%

图：呋喹替尼美国市占率



- **Exceeding expectations with significant uptake in U.S.**
  - Now one of the most prescribed therapies in 4L+ mCRC (29% share<sup>1</sup>)
  - Continue to see strong uptake in 3L (10% share<sup>1</sup>)
- Inclusion in NCCN and ESMO guidelines
- Expanding approvals outside U.S., including Japan where we will build on heritage in CRC with VECTIBIX
- Additional regulatory and reimbursement decisions anticipated through FY2024 and FY2025

**8 regulatory approvals received in < 1 year since U.S. approval**



图：呋喹替尼海外盈利预测

	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
<b>美国三线结直肠癌</b>											
3L晚期转移CRC/万人	2.29	2.31	2.33	2.36	2.38	2.40	2.43	2.45	2.48	2.50	2.53
治疗率	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
呋喹替尼渗透率	2%	14%	20%	28%	38%	45%	50%	50%	50%	50%	50%
月治疗费用/万美元	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52
治疗时长/月	2	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
<b>销售额/亿美元</b>	<b>0.16</b>	<b>2.71</b>	<b>3.92</b>	<b>5.54</b>	<b>7.59</b>	<b>9.08</b>	<b>10.19</b>	<b>10.29</b>	<b>10.39</b>	<b>10.50</b>	<b>10.60</b>
<b>欧洲三线结直肠癌</b>											
3L晚期转移CRC/万人	8.15	8.23	8.31	8.40	8.48	8.57	8.65	8.74	8.83	8.91	9.00
治疗率	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%
呋喹替尼渗透率		0.4%	1.0%	2.5%	6.0%	10.0%	12.0%	13.0%	14.0%	15.0%	15.0%
月治疗费用/万美元		1.008	1.008	1.008	1.008	1.008	1.008	1.008	1.008	1.008	1.008
治疗时长/月		3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
<b>销售额/亿美元</b>	<b>0.10</b>	<b>0.26</b>	<b>0.67</b>	<b>1.61</b>	<b>2.72</b>	<b>3.29</b>	<b>3.60</b>	<b>3.92</b>	<b>4.24</b>	<b>4.28</b>	<b>4.28</b>
<b>日本三线结直肠癌</b>											
3L晚期转移CRC/万人	2.21	2.23	2.26	2.28	2.30	2.32	2.35	2.37	2.40	2.42	2.44
治疗率	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
呋喹替尼渗透率		2%	8%	20%	30%	40%	45%	50%	50%	50%	50%
月治疗费用/万美元		0.756	0.756	0.756	0.756	0.756	0.756	0.756	0.756	0.756	0.756
治疗时长/月		3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
<b>销售额/亿美元</b>	<b>0.10</b>	<b>0.40</b>	<b>1.02</b>	<b>1.55</b>	<b>2.08</b>	<b>2.36</b>	<b>2.65</b>	<b>2.68</b>	<b>2.71</b>	<b>2.71</b>	<b>2.73</b>
<b>呋喹替尼海外销售总计/亿美元</b>	<b>0.16</b>	<b>2.92</b>	<b>4.58</b>	<b>7.22</b>	<b>10.75</b>	<b>13.87</b>	<b>15.84</b>	<b>16.54</b>	<b>16.99</b>	<b>17.44</b>	<b>17.62</b>

- **呋喹替尼肠癌领域—探索前线夯实后线。**2024 ASCO会议公布了呋喹替尼在结直肠癌一系列临床数据，在夯实后线治疗的基础上，进一步探索前线治疗，通过联用化疗，取得了积极数据，为海外后续临床开发提供了数据支撑。

图：呋喹替尼临床数据

疾病	疗法类型	试验方案	试验阶段	最优剂量有效性	参考文献
结直肠癌	一线	呋喹替尼+mFOLFOX6/FOLFIRI vs 贝伐珠单抗/西妥昔单抗联合化疗	II期	ORR: 83.33% vs 61.90%, P=0.018, mPFS: 16.76个月 vs 10.38个月, P=0.0115	2024 ASCO
结直肠癌	一线维持	呋喹替尼联合卡培他滨 vs 卡培他滨	Ib/II期	mPFS1为9.2个月 vs. 3.1个月 (P=0.024), mPFS2 为16.8个月 vs. 8.5个月 (P=0.0098), ORR为15.0% vs. 5.6%, DCR为80% vs. 55.6%	2024 ASCO
结直肠癌	二线	呋喹替尼+化疗	II期	mPFS为6.9个月, mOS为20.1个月, ORR为26.0%, DCR为83.3%, DoR为11.3个月	2024 ASCO
结直肠癌	三线	呋喹替尼+TAS-102	II期	46例, PR 为10.9%, SD为63.0%, mPFS为6.46个月	2024 ASCO
结直肠癌	三线及以上 MSS型	呋喹替尼+PD1 vs PD1	真实世界观察性研究	mPFS为13.27个月 vs. 4.30个月, mOS分别为21.30个月 vs. 16.93个月	2024 ASCO
子宫内膜癌	二线及以上 pMMR	呋喹替尼+信迪利单抗	II期	ORR为35.6%, DCR为88.5%, mPFS为9.5个月, mOS为21.3个月	2024 ASCO
骨肉瘤和软组织肉瘤	TKI耐药的三线及以上	呋喹替尼为基础的治疗	回顾性研究	中位PFS和OS分别为4.4个月和11.4个月	2024 ASCO
非鳞状非小细胞肺癌	一线 EGFR 和 ALK 阴性	呋喹替尼+信迪利单抗+化疗	II期	mPFS为11.33个月, 12个月PFS率为47%, ORR为80.77% (21个PR), DCR为100%	2024 ESMO

- **临床研究失败风险：**创新药研发具有较大不确定性，II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，III期由于受试者的数量增多，以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败。
- **竞争格局恶化风险：**公司产品虽然进度较为领先，但临床上已有竞争对手布局，存在未来竞争格局恶化风险。
- **销售不及预期风险：**产品销售受到本身特性，竞争格局，销售队伍，行业发展等多方面因素影响，存在销售不及预期的风险。





## 证券分析师声明

本报告署名分析师在此声明，本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，本报告表述的所有观点均准确反映了本人对标的证券和发行人的个人看法。本人以勤勉的职业态度，专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观的出具此报告，本人所得报酬的任何部分不曾与、不与，也不将会与本报告中的具体投资意见或观点有直接或间接联系。

## 一般声明

华源证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。

本报告是机密文件，仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司客户。本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息撰写，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测等只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特殊需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告所载的意见、评估及推测仅反映本公司于发布本报告当日的观点和判断，在不同时期，本公司可发出与本报告所载意见、评估及推测不一致的报告。本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。除非另行说明，本报告中所引用的关于业绩的数据代表过往表现，过往的业绩表现不应作为日后回报的预示。本公司不承诺也不保证任何预示的回报会得以实现，分析中所做的预测可能是基于相应的假设，任何假设的变化可能会显著影响所预测的回报。本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。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。

本报告的版权归本公司所有，属于非公开资料。本公司对本报告保留一切权利。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式修改、复制或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如征得本公司许可进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华源证券研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。本公司保留追究相关责任的权利。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

本公司销售人员、交易人员以及其他专业人员可能会依据不同的假设和标准，采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论或交易观点，本公司没有就此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

### 信息披露声明

在法律许可的情况下，本公司可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。本公司将会在知晓范围内依法合规的履行信息披露义务。因此，投资者应当考虑到本公司及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突，投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

### 投资评级说明

**证券的投资评级：**以报告日后的6个月内，证券相对于同期市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

买入：相对同期市场基准指数涨跌幅在20%以上；

增持：相对同期市场基准指数涨跌幅在5%~20%之间；

中性：相对同期市场基准指数涨跌幅在-5%~+5%之间；

减持：相对同期市场基准指数涨跌幅低于-5%及以下。

无：由于我们无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使我们无法给出明确的投资评级。

**行业的投资评级：**以报告日后的6个月内，行业股票指数相对于同期市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

看好：行业股票指数超越同期市场基准指数；

中性：行业股票指数与同期市场基准指数基本持平；

看淡：行业股票指数弱于同期市场基准指数。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；

投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

**本报告采用的基准指数：**A 股市场基准为沪深 300 指数，香港市场基准为恒生中国企业指数（HSCEI），美国市场基准为标普 500 指数或者纳斯达克指数。



華源証券

HUAYUAN SECURITIES