强于大市

从六大靶点看生物创新药独角兽估值

单克隆抗体行业深度报告

本篇报告我们并未推荐个股，而是研究了 6 个比较成熟、且均有国内企业处于 III 期临床试验的靶点（PD-(L)1、CD20、HER2、VEGF、EGFR、TNF-α），通过对大分子药物在上述靶点对应适应症的相对销售峰值进行测算，以二阶段净现值法折现便得到该靶点目前的市场估值。最后再以矩阵的形式预估各创新药独角兽公司在每个靶点的市占率，交叉即得到该靶点某公司对应的估值。6 个靶点的估值分别为，PD-(L)1：2632.43 亿、CD20：249.35 亿、HER2：195.23 亿、VEGF：393.06 亿、EGFR：364.74 亿、TNF-α：1258.71 亿。结合市占率假设得到生物创新药代表公司 A 估值为 424.59 亿、公司 B 估值为 320.82 亿。

支撑评级的要点

- **PD-(L)1 单抗**：是目前免疫疗法中最热门的靶点，PD-(L)1 单抗通过阻断处于激活状态下 T 细胞的 PD-1 与肿瘤细胞的 PD-L1 结合，重新恢复了机体自身免疫细胞有效识别肿瘤的免疫能力。目前全球有 5 款 PD-(L)1 单抗获批上市，如默沙东的 Keytruda、BMS 的 Opdivo、罗氏的 Tecentriq、辉瑞的 Bavencio 以及阿斯利康的 Imfinzi，前二者目前已在中国上市。PD-(L)1 单抗已获批的适应症超过十二种肿瘤，是当之无愧的广谱抗肿瘤药。但是 PD-(L)1 并非万能，存在原发和获得性耐药，因此与化放疗、其他免疫检查点抑制剂、大分子单抗及溶瘤病毒等联用成为必然趋势。另外为了提高应答率 PD-L1 表达量、微卫星不稳定、肿瘤突变负荷都是重要的疗效预测标志物。
- **CD20 单抗**：主要用于治疗非霍奇金淋巴瘤等血液病，目前全球上市的单抗包括第一代的利妥昔单抗等、第二代的奥瑞珠单抗等和第三代的阿妥珠单抗等。除了第三代单抗优于利妥昔外，与单抗联用的 BTK 抑制剂（依鲁替尼）成为改善疗效的重要小分子药物。
- **HER2 单抗**：主要用于治疗 HER2 阳性乳腺癌和胃癌，罗氏的三大单抗（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1）占据了主要的市场。目前最成功的抗体偶联药物（ADC）也在该领域诞生（罗氏的 Kadcyla）。
- **VEGF 单抗**：原理是阻断肿瘤血管生成，目前常用于治疗结直肠癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌以及老年黄斑变性（国内临床阶段针对的适应症集中在肺癌和结直肠癌），对于驱动基因阳性的 NSCLC 小分子 TKIs 为一线治疗方案，对于驱动基因阴性的非鳞状 NSCLC 一线治疗方案为贝伐珠单抗联合化疗；结直肠癌中主要适用于 KRAS 或 BRAF 突变阳性的转移性结直肠癌。在黄斑变性领域由于融合蛋白的注射频次低价格也更具优势所以销售好于单抗类药物。目前上市的大分子药物包括贝伐珠单抗、雷珠单抗等。
- **EGFR 单抗**：主要用于结直肠癌、头颈癌等治疗，在结直肠癌中用于 KRAS 野生型患者，在 EGFR 突变阳性肺癌中小分子 TKIs 的疗效更好。目前全球上市药物包括西妥昔单抗和帕尼单抗，国内上市的类似药为百泰生物的尼妥珠单抗（用于鼻咽癌治疗，食管鳞癌、宫颈鳞癌等处于临床 III 期）。
- **TNF-α 单抗**：主要用于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病和克罗恩病，全球上市大分子药物包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗和依那西普，国内上市的药物主要是融合蛋白依那西普的类似药如益赛普、安佰诺、强克等。

评级面临的主要风险

- 行业竞争加剧市占率不及预期，临床试验失败的风险

相关研究报告

《血制品行业深度报告：27 倍 PE 的血制品行业现在值得买吗？》20180722

《普洛药业深度报告——全面深度整合，三力齐发拐点初现》20180720

《辅仁药业（600781.SH）深度报告：注入开药优质资产，高强度研发创新值得期待》20180713

《艾德生物（300685.SZ）深度报告：肿瘤分子诊断领域翘楚，借助液体活检有望加速伴随诊断产品放量》20180702

《沃森生物（300142.SZ）深度报告：重磅产品陆续上市，生物药龙头再起航》20180427

《连锁药店行业深度报告：产业链地位逐渐提升，行业迎来戴维斯双击》20180424

中银国际证券股份有限公司
具备证券投资咨询业务资格

医药生物

柴博
(0755)82560525
bo.chai@bocichina.com
证券投资咨询业务证书编号：S1300518010003

邓周宇
(86755)82560525
zhouyu.deng@bocichina.com
证券投资咨询业务证书编号：S1300517050001

张威亚
(8610)66229354
weiya.zhang@bocichina.com
证券投资咨询业务证书编号：S1300517070002

高睿婷
(8621)20328514
ruiting.gao@bocichina.com
证券投资咨询业务证书编号：S1300517080001

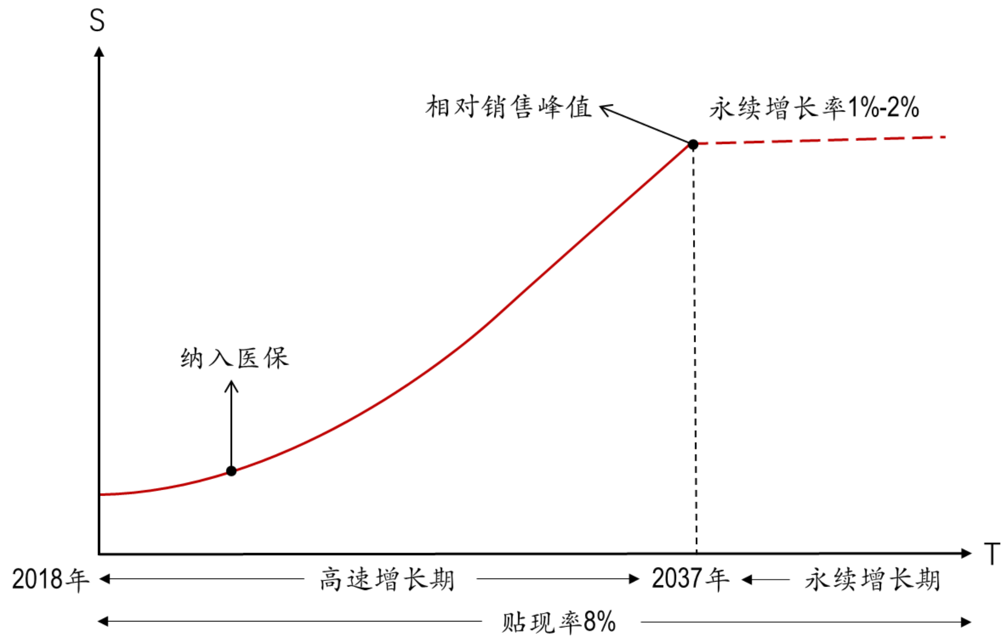
目录

图表目录

以净现值法对创新药独角兽估值方法简介

全球范围内单抗类大分子药物在肿瘤和自身免疫性疾病的应用也是近二十年才兴起，作为第三代的抗肿瘤和免疫疾病药物（第一代为化学药物，第二代为小分子靶向药物），个别类似药近十年才在国内上市销售，我们认为单抗类大分子药物在国内的生命周期至少为 20 年。考虑到部分原研药尚未纳入国家医保，很多国产大分子类似药目前处于 III 期临床，因此即将上市的生物类似药在 2037 年以前都处于高速增长期。区别于原研药随着仿制药上市的冲击高增长期后销售额会逐年下降，对于生物类似药除非该适应症出现疗效更好的新靶点，或 CAR-T、基因治疗等新的疗法完全革新部分肿瘤的治疗方式，否则针对该靶点的大分子药物生命周期将远超 20 年。另外，对后文涉及的 6 个靶点，我们也分析了在相应适应症可能存在竞争关系的小分子药物是否会对大分子药物渗透率的提高造成威胁，并对大分子在该靶点的肿瘤适应症做了细致的分型，因此用净现值法对该靶点进行估值时采用 1%-2%的永续增长率是相对合理的。

图表 1. 针对某一靶点的生物类似药上市后模拟增长曲线



资料来源：中银证券

根据上述二阶段净现值法，我们对以下 6 个靶点进行估值（以 8%的折现率折现），目前 6 个靶点的估值分别为，PD-(L)1：2632.43 亿、CD20：249.35 亿、HER2：195.23 亿、VEGF：393.06 亿、EGFR：364.74 亿、TNF-α：1258.71 亿。矩阵纵轴的市占率由以下几个因素决定：公司销售能力、内部管理水平，Pipeline 布局情况（如与 PD-(L)1 与其他大分子联用可以提高应答率，因此相关靶点布局较多可以放大其生物药的市场价值），以及药物适应症临床布局情况。

图表 2. 各靶点及公司对应市占率估值矩阵

		靶点及估值（亿人民币）					
		PD-(L)1	CD20	HER2	VEGF	EGFR	TNF-α
	100%	2473.21	250.65	195.23	399.75	232.29	1258.71
市占率	1%	24.73	2.51	1.95	4.00	2.32	12.59
	2%	49.46	5.01	3.90	8.00	4.65	25.17
	3%	74.20	7.52	5.86	11.99	6.97	37.76
	4%	98.93	10.03	7.81	15.99	9.29	50.35
	5%	123.66	12.53	9.76	19.99	11.61	62.94
	6%	148.39	15.04	11.71	23.99	13.94	75.52
	7%	173.12	17.55	13.67	27.98	16.26	88.11
	8%	197.86	20.05	15.62	31.98	18.58	100.70
	9%	222.59	22.56	17.57	35.98	20.91	113.28
	10%	247.32	25.07	19.52	39.98	23.23	125.87
	11%	272.05	27.57	21.48	43.97	25.55	138.46
	12%	296.79	30.08	23.43	47.97	27.87	151.05
	13%	321.52	32.58	25.38	51.97	30.20	163.63
	14%	346.25	35.09	27.33	55.97	32.52	176.22
	15%	370.98	37.60	29.28	59.96	34.84	188.81
	16%	395.71	40.10	31.24	63.96	37.17	201.39
	17%	420.45	42.61	33.19	67.96	39.49	213.98
	18%	445.18	45.12	35.14	71.96	41.81	226.57
	19%	469.91	47.62	37.09	75.95	44.14	239.15
	20%	494.64	50.13	39.05	79.95	46.46	251.74
	21%	519.37	52.64	41.00	83.95	48.78	264.33
	22%	544.11	55.14	42.95	87.95	51.10	276.92
	23%	568.84	57.65	44.90	91.94	53.43	289.50
	24%	593.57	60.16	46.86	95.94	55.75	302.09
	25%	618.30	62.66	48.81	99.94	58.07	314.68

资料来源：中银证券

根据该矩阵工具，我们可以对生物创新药公司做出估值预测，由于无法准确衡量公司的销售和管理能力、研发平台的价值，在仅考虑已进入临床 III 期的各靶点大分子及潜在竞争格局，根据合理假设的市占率，我们对两家公司做出如下估值。

图表 3. 生物创新药代表公司 A 和 B 各靶点在假设市占率下估值合计

	PD-(L)1	CD20	HER2	VEGF	EGFR	TNF-α	估值合计
市占率(%)	10	10	10	8	0	8	
生物创新药代表公司 A	247.32	25.07	19.52	31.98	0	100.70	**424.59**
市占率(%)	8	8	0	10	0	5	
生物创新药代表公司 B	197.86	20.05	0	39.98	0	62.94	**320.82**

资料来源：中银证券

一、单克隆抗体药物的技术发展趋势

单克隆抗体药物选择性高，在肿瘤和免疫治疗领域具有疗效显著且副作用较低的独特优势。随着现代生物技术手段的提高，目前抗体药物技术层面的发展趋势为：逐渐完成单克隆抗体人源化来避免免疫反应的发生；通过对抗体 Fc 片段糖基化修饰强化细胞毒作用；抗体偶联药物（ADC）以及链接技术的逐渐成熟；处于商业化初期的双特异性抗体。

1.1 免疫原性对抗体药物的安全性和有效性影响重大，人源化单抗和全人源单抗成为主流

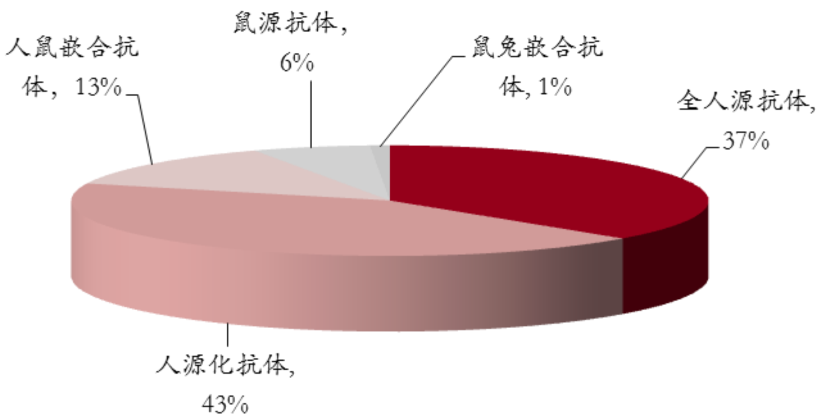
目前市场上的单克隆抗体药物可以分为鼠源抗体、嵌合型抗体、人源化抗体和全人源化抗体这四类。人源化抗体和全人源化抗体需要转基因小鼠或者噬菌体，研发成本较高。但相对于鼠源抗体和嵌合型抗体，人源化抗体和全人源化抗体更不易引起人体的免疫原性反应，副作用较小。2017 年获批的 10 款抗体药物中，有 6 款全人源抗体和 4 款人源化抗体。截至 2017 年，全球上市的单抗药物中 80%为人源化抗体和全人源抗体。

图表 4. 单克隆抗体人源化分类

	鼠源单抗	人鼠嵌合单抗	人源化单抗	全人源单抗
中文通用名后缀	-莫单抗	-昔单抗	-珠单抗	-木单抗
英文通用名后缀	-momab	-ximab	-zumab	-mumab
技术	小鼠细胞	人源恒定区替代小鼠恒定区	CDR、SDR 技术	噬菌体展示文库技术转基因技术
首个药物获批时间	1986	1994	1997	2002
人源成分（%）	0	60-70	90-95	100
靶点亲和力	高	中	低	低
副作用	大	较鼠源降低	小	无
不良反应比例（%）	50-80	1-57	0.1-8	0

资料来源：百度学术，中银证券

图表 5. 2017 年全球上市抗体人源化分类统计

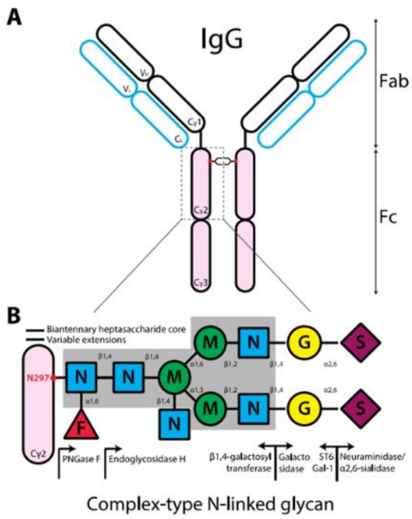


资料来源：生物制药小编，中银证券

1.2 单抗 Fc 片段糖基化修饰显著强化单抗药物细胞毒作用

Fc 片段通过活性区域与受体相结合发挥效应子功能。人类具有多种效应子配体（如 FcγRs、C1q 补体等），IgG 的 N-糖基化位于 Fc 片段的 CH2 区的共有序列（Asn297-X-Ser/Thr，X 可以是除脯氨酸的任意氨基酸残基），通过酰胺键与抗体共价结合。Fc 糖基化糖分子具有复杂的双天线型核心结构，该结构由甘露糖（Man）和 N-乙酰葡糖胺（GlcNAc）两种戊糖分子组成，不同糖型除核心结构外还含有不同数目的糖分子，如岩藻糖（Fuc）、甘露糖、N-乙酰葡糖胺、半乳糖（Gal）、二等分 N-乙酰葡糖胺和唾液酸（Sia）。

图表 6. 抗体 Fc 片段糖基化修饰结构



资料来源：《Antibodies》, 中银证券

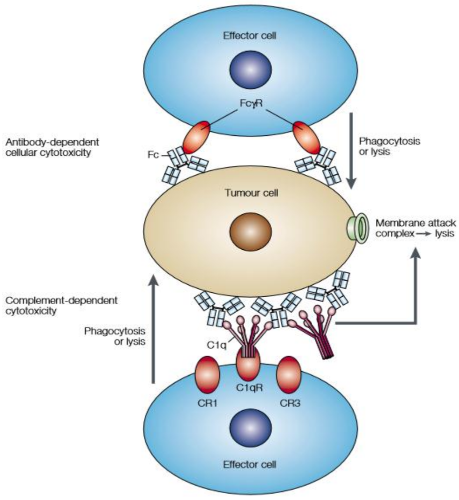
图表 7. Fc 端糖基化对单抗药物活性的影响

去岩藻糖基化	增强 ADCC
降低末端唾液酸化	增强 ADCC
提高末端乙酰葡糖胺基化	增强 ADCC
提高甘露糖基化	显著提高 ADCC，略微降低 CDC
提高半乳糖基化	增强 CDC

资料来源：《Antibodies》，中银证券

通过对 Fc 片段糖基化修饰的改变可以影响 Fc 与 FcγRs 受体的结合，从而影响抗体依赖的细胞毒性作用（ADCC，Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity）。ADCC 主要通过表面具有 FcγR 受体的免疫细胞（主要为 NK 细胞）对单抗药物 Fc 片段进行识别后直接对靶细胞进行吞噬或者溶解。其次是糖基化影响补体依赖的细胞毒性作用（CDC，Complement Dependent Cytotoxicity），当抗体药物与靶点结合后，C1q 补体将识别单抗的 Fc 片段，刺激攻膜复合物（MAC）形成激活补体经典途径而对靶细胞进行攻膜裂解。

图表 8. 抗体 Fc 片段糖基化修饰对 ADCC 及 CDC 的影响



资料来源：《Nature Reviews Cancer》，中银证券

1.3 抗体偶联药物（ADC）可降低化药毒性，但制备技术仍是需要攻克的难点

抗体偶联药物（ADC），是一种将化学类药物通过连接物（linker）与抗体偶联形成的药物，进而降低化疗中常用药物非特异性的全身毒性。抗体偶联药物经过血液运输到达并识别癌细胞的表面抗原，其抗体部分与抗原结合后被内吞进入癌细胞内部并进一步在溶酶体中被剪切，释放有杀伤作用的化合物类药物（作用于 DNA 或细胞微管蛋白）。内吞化学类药物的细胞死亡裂解后，毒素分子会释放至附近的其他肿瘤细胞进一步发挥杀伤作用。

图表 9. 抗体偶联药物 ADC 的作用原理

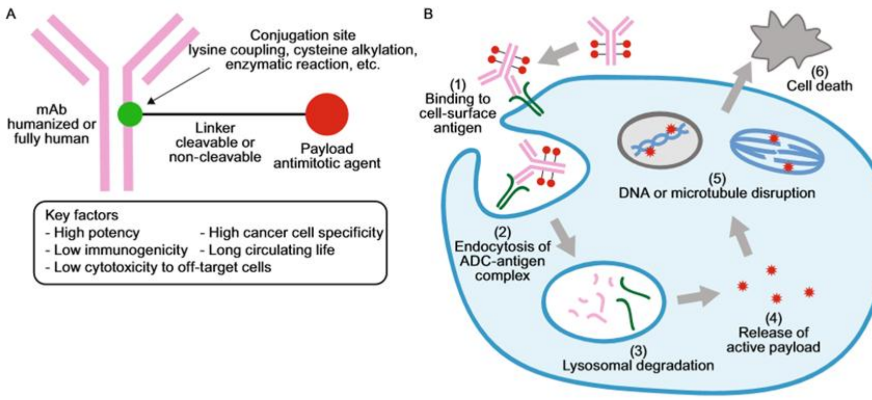


Figure 1. Structure and mechanism of action of ADC. (A) A general structure of an ADC containing a humanized/human monoclonal antibody (mAb), a cleavable/non-cleavable chemical linker, and a cytotoxic payload. The linker is covalently linked to the mAb at the conjugation site. (B) A general mechanism of action of ADCs. The ADC binds to its target cell-surface antigen receptor (Step 1) to form an ADC-antigen complex, leading to endocytosis of the complex (Step 2). The internalized complex undergoes lysosomal processing (Step 3) and the cytotoxic payload is released inside the cell (Step 4). The released payload binds to its target (Step 5), leading to cell death (Step 6).

资料来源：《Protein&Cell》，中银证券

图表 10. FDA 批准上市的抗体偶联药物

商品名	通用名	靶点	公司	FDA 批准时间	适应症
Adcetris	Brentuximab Vedotin	CD30	武田/Seattle Geneticx	2011/8/19	霍奇金淋巴瘤(HL)
Kadcyla	Ado-transtuzumab Emtansine	HER2	基因泰克	2013/2/22	乳腺癌
Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	CD22	辉瑞	2017/8/17	急性淋巴细胞白血病(ALL)
Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	CD33	辉瑞	2017/9/1	急性髓性白血病(AML)

资料来源：搜狐健康，中银证券

第一代 ADC：辉瑞的 Mylotarg 是全球首个获批的 ADC 药物，撤市 7 年后再度上市

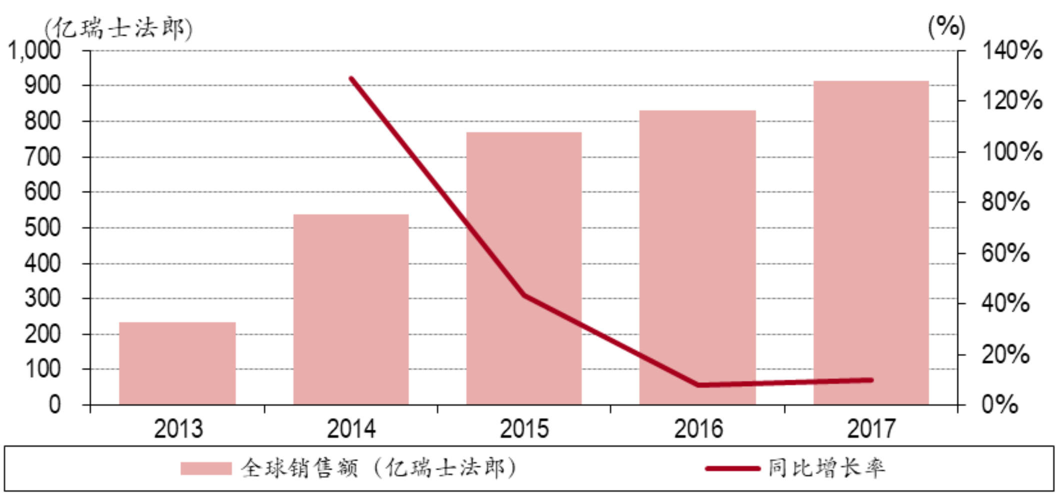
辉瑞的 Mylotarg 于 2000 年 5 月获 FDA 批准上市治疗复发性 CD33 阳性急性髓性白血病（AML），但由于在上市后验证性 III 期研究中发现严重的致命性肝损伤风险，辉瑞在 2010 年 6 月主动将 Mylotarg 撤市。由于过去技术的不成熟，Mylotarg 的连接物在血液运输中被过早的破坏，化合药物提前释放。在调整了剂量，补充了更多数据后，这款创新药物于 2017 年 9 月重新上市。17 年上市的辉瑞 Besponsa 在技术上也仍旧属于第一代 ADC，同 Mylotarg 一样均使用腙链接技术，导致药品在血液中不稳定。

第二代 ADC 药物：Adcetris 和 Kadcyla

Adcetris 由 Seattle Genetics 公司研发（靶向 CD30），于 2011 年 8 月获 FDA 批准上市，用于治疗复发和难治性霍奇金淋巴瘤和系统型间变性大细胞淋巴瘤，细胞毒素 MMAE 作用于微管蛋白。 Kadcyla 由 Roche 研发(基因泰克)，于 2013 年被 FDA 批准上市，trastuzumab 能够靶向 HER2 受体，细胞毒素 emtansine 也是作用于微管蛋白。

在已上市抗体偶联药物中，市场表现最好的为罗氏靶向 HER2 的乳腺癌药物 Kadcyla，2017 年全球销售额达到 9.14 亿瑞士法郎（约 9.3 亿美元），Kadcyla 的成功更加推动了 ADC 的研发热情。然而第一、二代 ADC 药物依旧存在着许多问题，较老的技术不仅局限了治疗效果还引起了更高的毒副作用。

图表 11. 罗氏 Kadcyla 全球销售额



资料来源：医药魔方，中银证券

抗体及靶点选择、偶联方式（连接点）及毒性药物选择对治疗效果都起着关键作用

由于抗体偶联物（ADC）是个复合物，抗体和靶点的选择、偶联方式及细胞毒素的选择都对最终的治疗效果起着关键作用。在抗体及抗体靶点选择上：

1）由于携带细胞毒物质，必须针对肿瘤细胞高表达（或变异）的受体；

2）与靶点具有较高的亲和力；

3）能够形成内吞效应的受体为靶点的抗体。

偶联方式：

1）连接物应该保持稳定避免导致脱靶毒性（off-target toxicity）；

2）抗体上连接的毒素的个数（Drug-antibody Ratio，DAR）决定了药品的均一性。携带毒素过多会导致药代动力性不稳定、药物代谢速度加快、半衰期减少和全身毒性的增加；

3）更适合亲水性的连接区，避免 ADC 聚合物的形成。

毒性药物选择：

1）在血清及溶酶体内具有稳定性；

2）极高的毒性，通常分为抑制细胞生长分裂的微管抑制剂和具有超强毒性（IC50 在 picomole 范围）的抑制 DNA 复制转录修复功能的 DNA 抑制剂。

ADC 药物的研发趋势是选择更为稳定及成熟的连接方式以确保 ADC 的均一性及安全性。

随着罗氏 Kadcyla 的成功，全球多家公司也开始布局抗 HER2 抗体偶联药物。HER2 蛋白在乳腺癌和胃癌中高表达，其他在研的 HER2 抗体偶联药物也多针对这两个适应症。2018 年 ASCO 大会上提到了三类 HER2 靶向 ADC，其中荣昌生物的 RC48-ADC 为我国首个取得临床批件的 ADC 药物。

图表 12. 目前处于临床在研阶段的抗体偶联药物

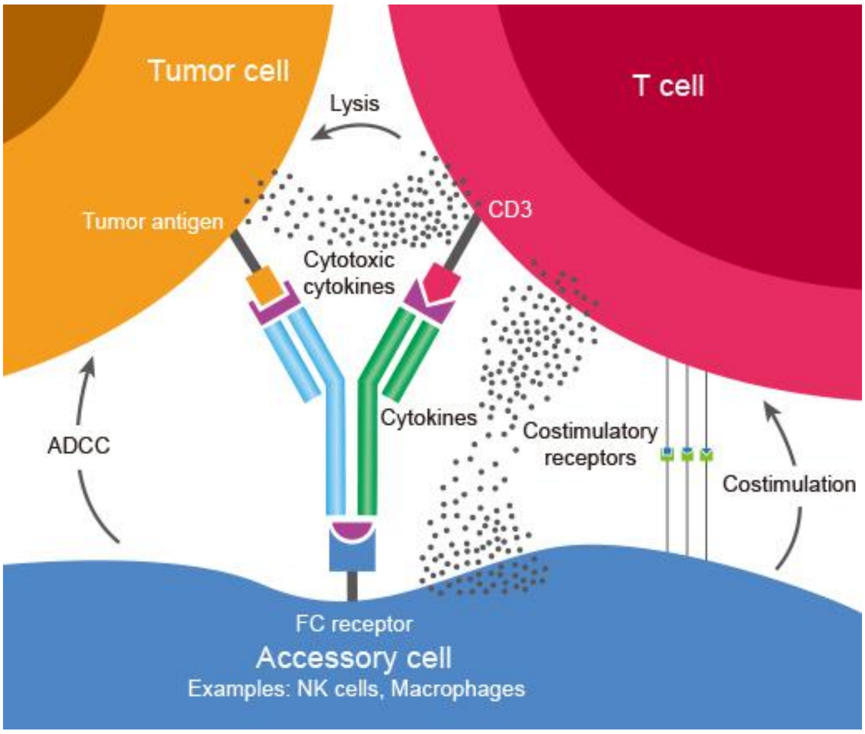
通用名	公司	偶联方式	毒素类型	适应症	临床进展
DS-8201a	日本第一三共制药	可酶切连接	DNA 抑制剂	HER2 阳性胃癌 T-DM1 治疗后的 HER2 阳性转移性乳腺癌 HER2 阳性实体瘤	II 期 II 期 I 期
XMT-1552	Mersana	Fleximer 连接平台	微管抑制剂	HER2 阳性乳腺癌、肺癌、胃癌	I 期
RC48-ADC	荣昌生物	可酶切连接	微管抑制剂	HER2 阳性转移性乳腺癌 HER2 阳性晚期实体瘤	Ib 期 I 期

资料来源：Clinical Trials，中银证券

1.4 双特异性抗体具有"1+1＞2"的肿瘤治疗效果

从靶点来源角度，双特异性抗体可以分为两种，即 T 细胞募集型和肿瘤双靶点结合型。肿瘤双靶点结合型可同时结合肿瘤细胞的两个靶点（如 VEGF-PDGF、VEGF-Ang2），单克隆抗体通常只靶向一个抗原或一个表位，而某些疾病的发生常常与多条信号通路相关，导致疾病的复发，双抗可以抑制 2 条信号通路减少产生耐药的可能性。T 细胞募集型双抗靶向肿瘤细胞靶点和 T 细胞募集位点，占双抗的大部分，T 细胞募集位点一般靶向 CD3（T 细胞）、CD16 靶点（NK 细胞），可将 T 细胞重定向到肿瘤细胞，避免肿瘤细胞的免疫逃逸。

图表 13.“肿瘤细胞靶点-T 细胞募集位点”T 细胞募集型双抗的作用机制

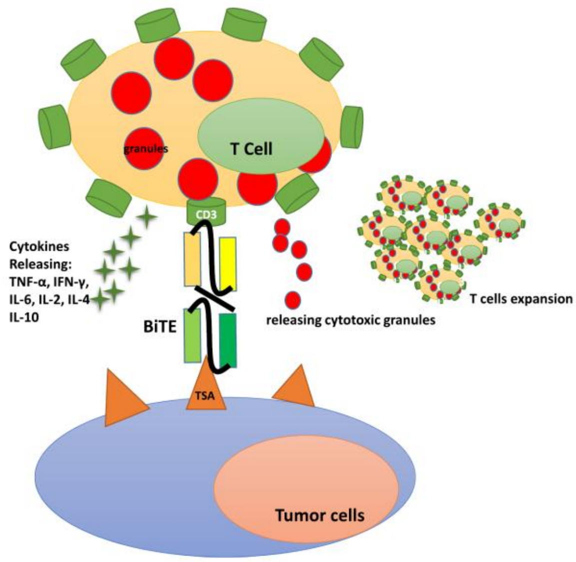


资料来源：GeneScript，中银证券

从抗体结构角度，双特异性抗体可分为两类：免疫球蛋白 G（IgG）样分子和非 IgG 样分子。

- 非 IgG 样双抗主要优点是尺寸较小、组织渗透率更高。目前最受青睐的一种非 IgG 样双抗缺失了 Fc 区，仅有两个抗体 VH 区和 VL 区组成，或是由 Fab 片段组成（如 BiTE），这种双抗的分子量低、渗透性好、肿瘤特异性更高，可以达到大分子抗体难以达到的部位与抗原结合。BiTE 在较低的浓度下就可将 T 细胞重定向至 CD19+的淋巴瘤细胞，每天的使用剂量只需大约 15μg/m^2，但其在体内的半衰期短，很容易被肾脏清除，接受 BiTE 治疗的患者每 48 小时就需要更换输液袋。另外，这种缺失 Fc 片段的双抗在使用后会出现细胞因子释放综合征，另有部分患者产生了耐药（潜在的机制包括但不限于 CD19 的丢失、髓外复发和 PD-L1 在肿瘤细胞表达的上调）。

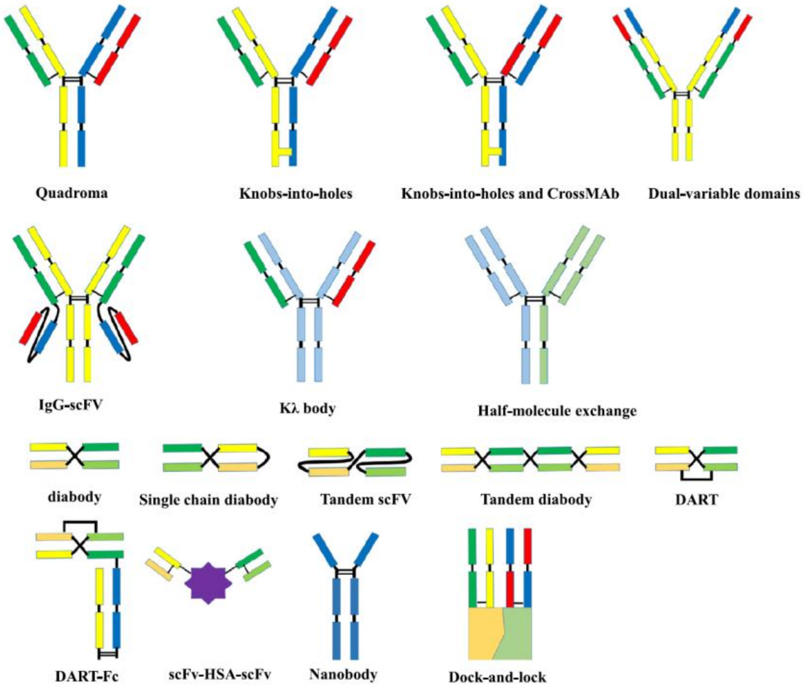
图表 14 . BiTE 将 T 细胞重定向至肿瘤细胞



资料来源：Journal of Hematology & Oncology，中银证券

- 另一种非 IgG 样双抗 Nanobody 是最小的天然存在的抗体（15 kDa），仅由重链组成。Nanobody 可以在没有轻链的情况下与相应的抗原结合(金斯瑞生物 CAR-T 所使用的双抗结构)。从 LAMLAS 和骆驼中获得的具有不同结合特性的 Nanobody 与短连接物连接以产生双抗，这种双抗由重链组成，所以血清半衰期长、免疫原性低，又保持其体积小的优势。目前已有多个此类双抗正在进行临床实验，Ozoralizumab 是由 Ablynx 开发的 Nanobody 抗体，用于治疗风湿性关节炎的 II 期临床已经完成，结果显示可显著改善患者病情。

图表 15. 不同分子结构的双特异性抗体

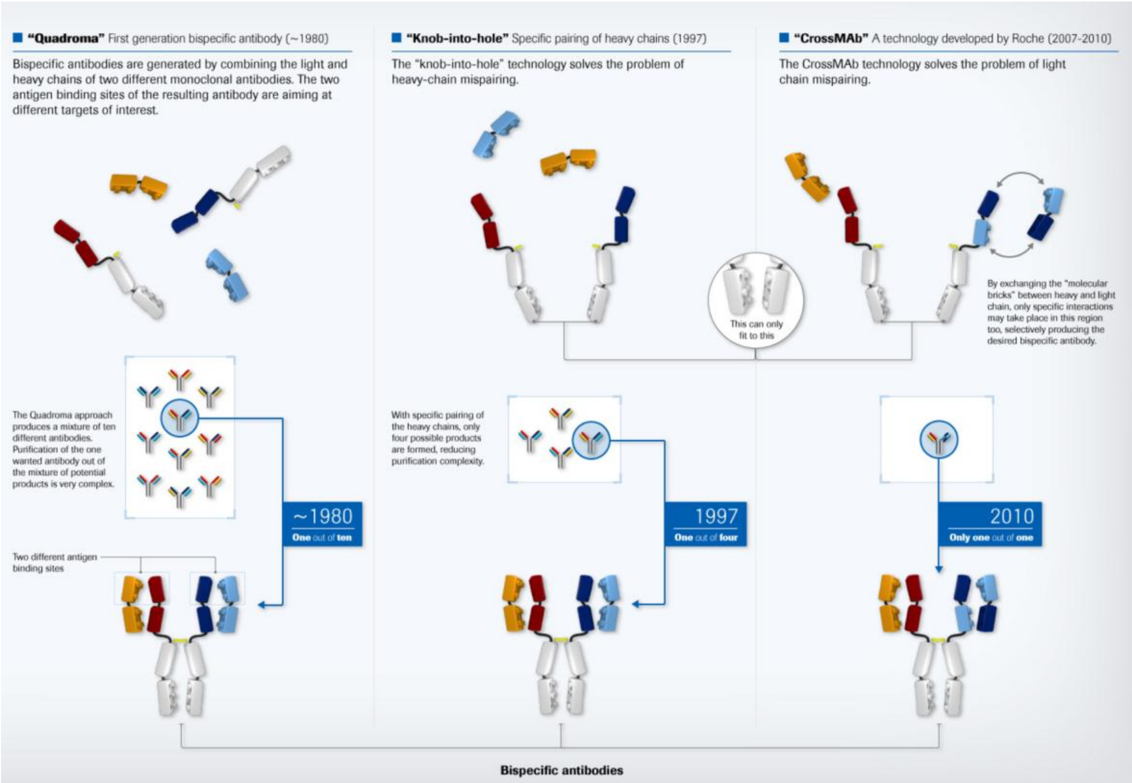


资料来源：Journal of Hematology & Oncology，中银证券

- IgG 样双特异性抗体保留了 Fc 介导的效应功能，如抗体依赖性细胞毒性作用（ADCC）、补体依赖性细胞毒性作用（CDC）和抗体依赖性细胞吞噬（ADCP）。IgG 样双特异性抗体分子量更大，具有较长的血清半衰期，而且抗体的 Fc 区能够促进纯化并提高溶解度和稳定性。

IgG 样双特异性抗体的制备方法从研发至今已历经三代，最原始的 Quadroma 是轻重链随机联结成非对称的异源二聚体 IgG 抗体，会产生多种不需要的副产品。第二代 Knobs-into-holes（KiH）技术可以保证重链异二聚体的正确联结，但轻链仍随机配对联结。第三代罗氏新开发的 CrossMAb 技术基于双特异 IgG 抗体 Fab 臂功能域的交换保证了 IgG 抗体中轻链的正确联结，提高了结合效率。

图表 16. 双特异性抗体合成方法的发展过程

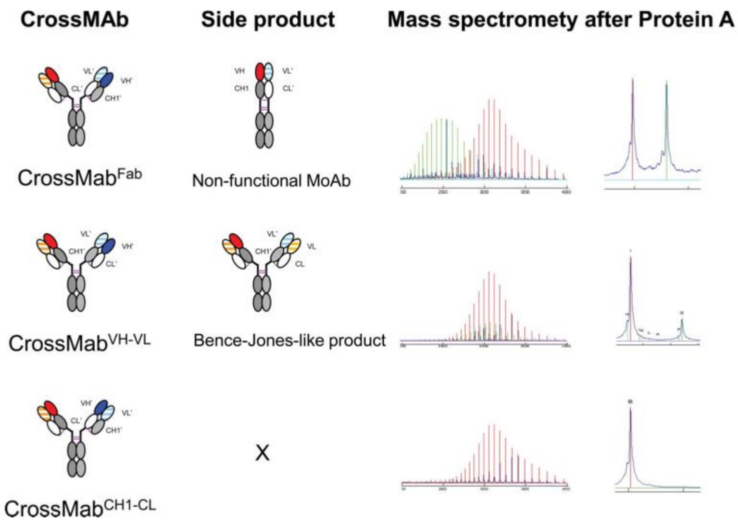


资料来源：Roche，中银证券

CrossMAb 技术是通过抗体功能域在一个 Fab 臂内的交叉来实现正确的配对，而重链的正确配对则可以通过 KIH、静电导向或替代技术来实施。完整的 Fab 结构域可以在 CrossMAb Fab 中交换，或者仅在可变域 VH-VL 中交换，也可以仅在 Fab 臂的恒定域 CH1-CL 中交换，这样形成了下图中三种不同的 CrossMAb 形式。

在合成 CrossMAb$^{\text{CH1-CL}}$ 的情况下，理论上不会形成副产物；而在 CrossMAb$^{\text{Fab}}$ 中，会有非功能性单价抗体的副产物产生；在 CrossMAb$^{\text{VH-VL}}$ 设计的情况下，也会有副产物产生（这种情况下可以将排斥电荷引入 Fab 的恒定 CH1 和 CL 结构域，以避免副产物形成）。

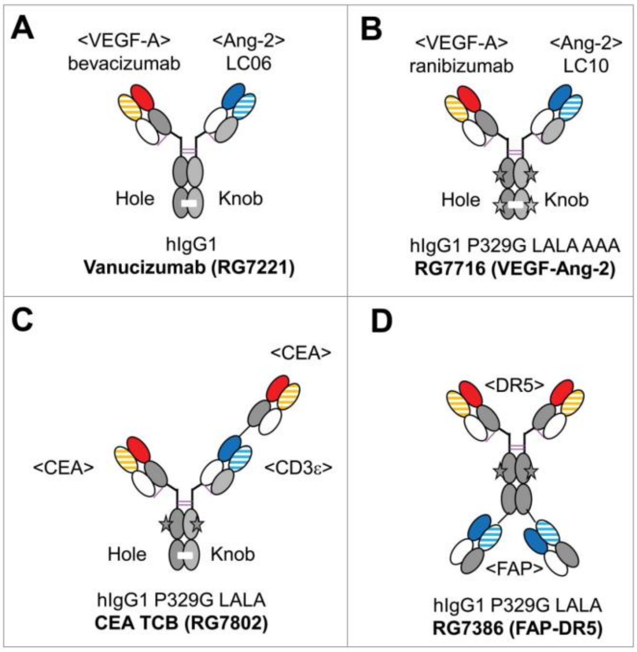
图表 17. CrossMAb 抗体合成的主要形式和其副产物



资料来源：MABS，中银证券

自2011年推出以来，CrossMAb技术已经成为最通用的抗体工程技术之一。运用该技术产生了多种新的双特异性抗体，包括二价（1C1），三价（2C1）和四价（2C2）型双特异性抗体以及非Fc串联Fab基抗体（抗体的配对通过功能域的交换达成，而不需要相应轻链的确证、翻译后处理或体外化学组装、引入适于正确联结的突变等），基于CrossMAb技术的四种不同价型的双特异性抗体目前正在临床试验当中。

图表18. 目前处于临床实验中的四种CrossMAb抗体



资料来源：MABS，中银证券

通过将一个Fab连接到VH域的N端可以得到一个三价（2+1）的IgG抗体。这种抗体的一个臂可以与T细胞的CD3分子相连，另外两个可以与肿瘤细胞上的位点识别，这样的连接方式使得T细胞和肿瘤细胞更为接近，从而提高肿瘤识别的特异性。2014年CEA-TCB（RG7802）成为了第一个进入临床试验的2+1型CrossMAb抗体，罗氏公布的两项1期临床试验在癌胚抗原（CEA）阳性实体瘤患者中研究评估了CEA-TCB的疗效，入组患者包括CEA过表达并至少接受过两次化疗后病情发展的微卫星稳定（MSS）转移性结肠直肠癌（mCRC）。研究显示CEA-TCB作为单一疗法具备抗肿瘤活性，当它与TECENTRIQ（atezolizumab）联合使用时疗效进一步增强。31例接受单药治疗的患者中，14例（45%）显示了部分缓解（2例）或稳定（12例）。联合治疗组中，25名患者接受了5mg-160mg剂量的CEA-TCB治疗，11名MSS mCRC患者显示诱导了肿瘤病变炎症（接受80mg或160mg剂量治疗），其中9例（82%）显示部分缓解（2例）或稳定（7例）。

图表 19. 罗氏 RG7802 临床 I 期结果

Efficacy in stage IV heavily pre-treated mCRC, majority 3L+ MSS * (RECIST data)			
	Study 1^ (CEA-TCB monotherapy)	**Study 2** (CEA-TCB + TECENTRIQ ® (atezolizumab))**	
	60 mg – 600 mg (n=31) MSS: 90% (n=28)	5 mg – 160 mg (n=25) MSS: 92% (n=23)	80 mg or 160mg (n=11) MSS: 100% (n=11)
Partial response (PR)	2 (6%)	3 (12%)	2 (18%)
Stable disease (SD)	12 (39%)	10 (40%)	7 (64%)
Disease control	14 (45%)	13 (52%)	9 (82%)
Progressive disease (PD)	16 (52%)	12 (48%)	2 (18%)
Non-evaluable	1 (3%)	-	-

*Investigators reported data

^ASCO oral presentation is only reporting efficacy data of patients treated at >60 mg (31 patients)

**An additional 10 patients in the study are not included in the efficacy table because they were in the study less than 8 weeks and therefore did not make the data cutoff for first tumour assessment

资料来源：Roche，中银证券

双抗也是近十年逐渐开始商业化的技术，其产业化具有五方面的挑战，如：1. 如何解决错配问题；2. 如何改善下游工艺的不稳定；3. 纯化问题如何解决；4. 如何保证双抗的稳定性；5. 如何平衡两个抗体的表达量。目前全球上市的双抗仅 3 个，适应症也集中在血液瘤。

图表 20. FDA 批准上市的双特异性抗体药物

商品名	靶点	公司	FDA 批准时间	适应症
Removab	EpCam/CD3	Trion	2009	恶性实体瘤腹水
Blincyto	CD3/CD19	安进	2014	复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病
Hemlibra	FIX/FX	罗氏	2017	A 型血友病

资料来源：FDA，中银证券

目前国内在研的双抗如康宁杰瑞的 KN026 和天广实的 MBS301 都以曲妥珠单抗（结合表位为 HER2 的 D4）、帕妥珠单抗（结合表位为 HER2 的 D2）序列为基础设计成双抗，HER2 阳性乳腺癌一线治疗药物曲妥珠单抗的耐药性产生的原因之一是肿瘤细胞上的 HER2 仍旧能够与家族其他成员二聚化，而帕妥珠单抗可以很好的防止 HER2 二聚化。康宁杰瑞在抗体生产技术上使用了自主研发的电荷网络 CRIB 技术，进一步提高双特异性抗体的产率。

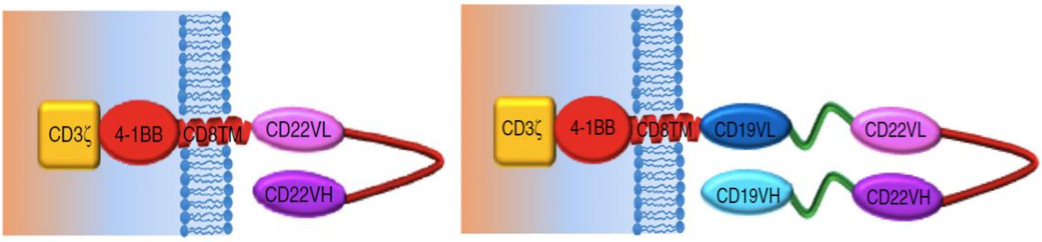
图表 21. 国内双特异性抗体的临床进展

靶点	公司	申报临床时间	适应症
HER2/CD3	友芝友	2015	乳腺癌、胃癌
EpCam/CD3	友芝友	2016	恶性实体瘤腹水
PD-1/CTLA-4	中山康方	2017	癌症
CD19m/CD3	健能隆	2017	白血病
HER2 D2/D4	康宁杰瑞	2017	乳腺癌
HER2 D2/D4	天广实	2017	乳腺癌

资料来源：医药魔方，中银证券

目前双抗技术在 CAR-T 中也有应用，已经上市的两款 CAR-T 药物都是针对单一靶点 CD19 的，CD19 是治疗 B 细胞肿瘤的明星靶点。但是由于肿瘤细胞会在特定环境下触发逃逸机制，一些原本表达 CD19 的肿瘤细胞会转而表达其他 CD 蛋白，因此构建双特异性（或多特异性）CAR-T，可以减少肿瘤免疫逃逸提高治疗效果。

图表 22. 单特异性 CAR-T 和双特异性 CAR-T 模型



资料来源：Nature，中银证券

二、免疫检查点抑制剂：PD-(L)1 广谱抗癌单抗，联合用药将成为肿瘤免疫治疗的发展趋势

与传统肿瘤治疗手段放疗和化疗直接杀伤癌细胞不同，肿瘤免疫治疗（Immune-oncology Therapy，I-O）通过激活机体免疫系统实现对肿瘤细胞的杀伤。肿瘤免疫治疗主要分为两种：细胞免疫治疗和免疫检查点抑制剂治疗。免疫检查点抑制剂以 PD-(L)1、CTLA-4 等为靶点，利用抗检查点抗体阻断负向免疫调节，使得 T 细胞恢复对癌细胞正常杀伤能力。

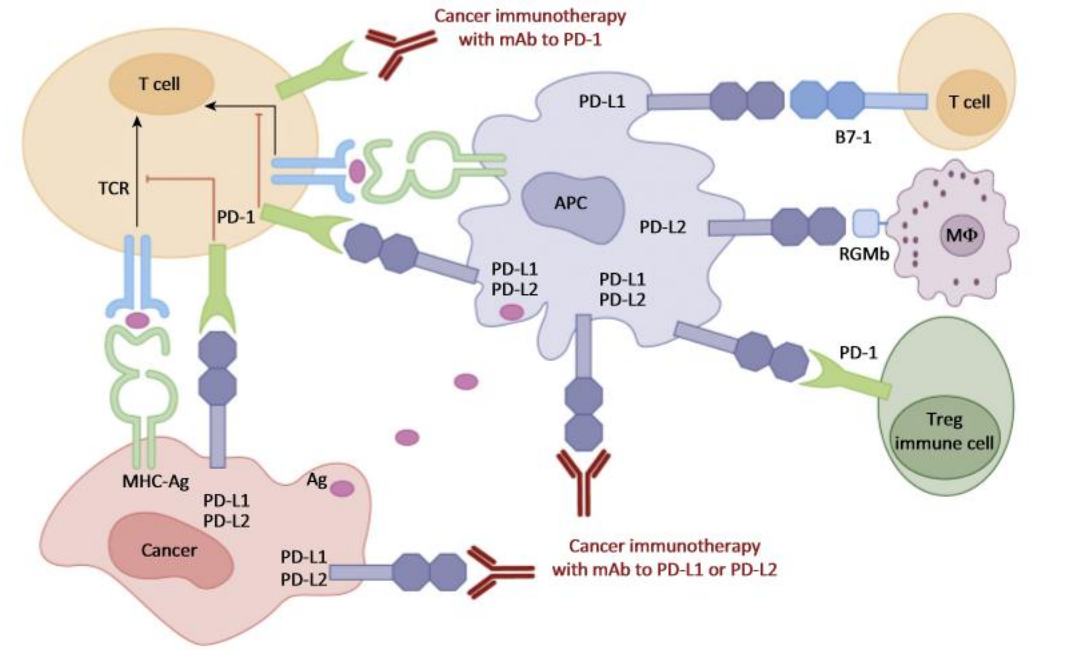
2.1 PD-(L)1 单抗避免癌细胞的免疫逃逸，开启免疫治疗时代

由 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 组成的通路在维持外周免疫耐受中起着关键作用，而肿瘤也利用该途径从 T 细胞介导的特异性免疫中逃逸。T 细胞处于激活状态时会进行代谢重编程，有氧糖酵解成为主导的代谢过程；谷氨酰胺的摄取和分解代谢也会增加，这些都是效应 T 细胞的适应性和记忆 T 细胞发育所需要的。肿瘤细胞通过 PD-1 抑制氧耗量，并削弱了活化 T 细胞参与糖酵解和分解谷氨酰胺的能力。当 T 细胞受到 PD-1 配体结合的刺激后，细胞内开始聚集公认的 T 细胞免疫抑制剂——大量的多不饱和脂肪酸。通过限制 T 细胞的正常代谢， T 细胞的分化模式改变，导致效应 T 细胞（TEFF）和记忆 T 细胞（TM）的分化减弱、调节性 T 淋巴细胞（Treg）和耗竭 T 细胞（TEX）的分化增强。PD-L1 作为癌细胞上的抑制受体，能将抗凋亡信号传递给癌细胞，癌细胞开始进行高度糖酵解，PI3K-Akt-Mtor 通路活化水平升高，最终导致癌细胞的存活改善。

以 PD-1 及其配体为靶点的免疫疗法已在不同癌症的临床试验中展现显著的缓解率

PD-(L)1 单抗药物通过阻断处于激活状态下 T 细胞的 PD-1 与肿瘤细胞的 PD-L1 的结合，即阻断了 PD-1 通路的激活，重新恢复了机体自身免疫细胞有效识别肿瘤细胞的免疫能力，避免了肿瘤细胞从 T 细胞介导的特异性免疫中逃逸。

图表 23. PD-(L)1 单抗特异性结合靶点激活机体自身的免疫系统



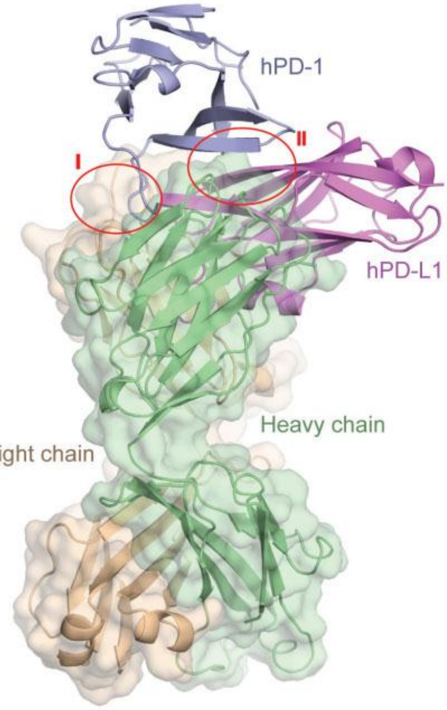
资料来源：《Trends in Melecular medicine》，中银证券

单抗类药物与靶点结合后形成空间位阻阻断了肿瘤细胞逃逸，同时结合面的差异也导致各公司的同类单抗或针对不同适应症的同种单抗疗效差异

不同公司生产的针对同一靶点的单抗或针对不同适应症的同靶点单抗，之所以会出现疗效的差异，除了靶抗原表达量的差异外，主要是因为单抗药物与靶点结合面的不同导致了疗效的差异。以 PD-1 单抗为例，其主要靠抗体 Fab 片段的 CDRs（互补决定区，抗体负责抓取抗原的区域）与 T 细胞表面 PD-1 形成结合面 I（如 PD-L1 单抗则是结合面 II，图中红色标记区域）。而这些结合面及空间位阻的形成阻断了 T 细胞 PD-1 与肿瘤细胞表面的配体 PD-L1 的结合，避免了肿瘤细胞的免疫逃逸。

作为表达于细胞膜上的膜蛋白，免疫检查点 PD-1/PD-L1 在人体不同器官的细胞翻译后修饰存在差异（较为常见的修饰如糖基化），而这些翻译后修饰会对 PD-1/PD-L1 单抗药物与靶点的结合位点及结合面造成一些影响，**所以在治疗不同适应症时，同一种 PD-1/PD-L1 单抗也会展现出不同的疗效。**

图表 24. 默克的派姆单抗与 T 细胞 PD-1 产生结合面 I 形成空间位阻，阻断了肿瘤细胞 PD-L1 结合面 II 的产生

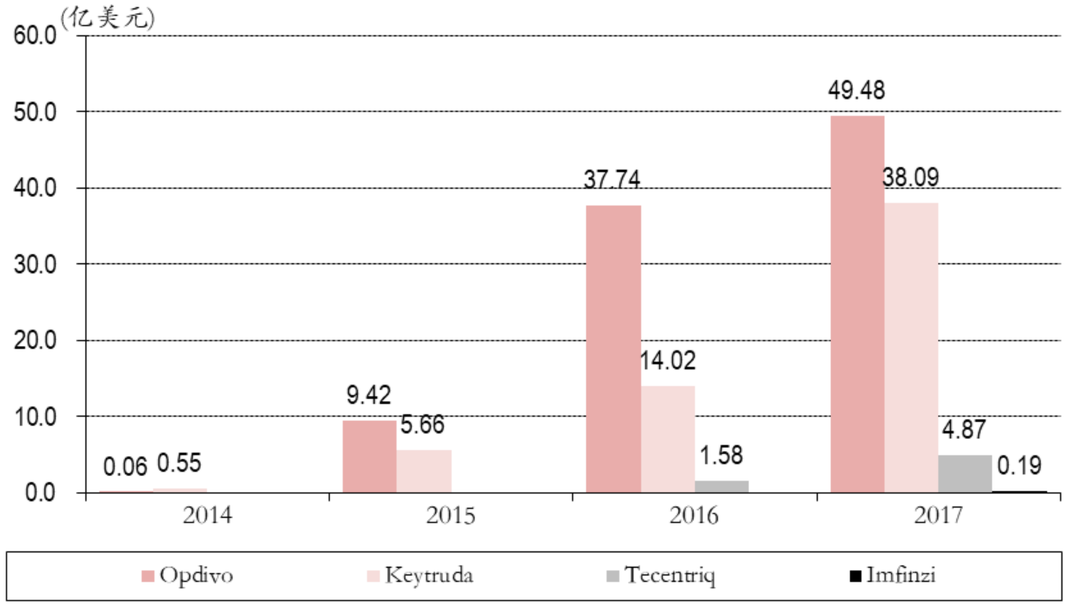


资料来源：《Nature communication》，中银证券

2.2 PD-(L)1 成为广谱抗肿瘤单抗，在国外获批适应症超过十二种

截至 2017 年底，共有 5 款 PD-1/PD-L1 单抗药物获得 FDA 的批准上市。其中两款是针对 T 细胞上 PD-1 靶点的单抗药物：**默沙东的 Keytruda 已获批 9 种适应症（其中加速批准的头颈部鳞状细胞癌 III 期临床和转移性胃癌/胃食管结合部腺癌失败），2017 年全球销售额从 2016 年的 14.02 亿美元激增为 38.09 亿美元，全球畅销药榜排名第 22 位。百时美施贵宝的 Opdivo 也在不同地区获批 12 种适应症，以 49.48 亿美元的销售额荣登全球畅销药榜第 13 名。**其余三款是针对肿瘤细胞上 PD-L1 靶点的药物：罗氏的 Tecentriq（加速审批的局部晚期或转移性尿路上皮癌 III 期临床失败）、辉瑞的 Bavencio（上市抗体药物中第一也是唯一具有强 ADCC 活性的抗体药）以及阿斯利康的 Imfinzi。

图表 25. PD-(L)1 单抗历年全球销售数据



资料来源：医药魔方，中银证券

图表 26. 国外上市的 PD-(L)1 单抗药物

类型	适应症	通用名	企业	ADCC 活性	获批时间及适应症
PD-1 单抗	Keytruda	Pembrolizumab	默沙东	弱	2014.9 晚期黑色素瘤的一线/二线治疗 2015.9 NSCLC 二线 2016.3 PD-L1 高表达晚期非小细胞肺癌一线 2016.8 复发 or 转移性头颈部鳞状细胞癌 2017.3 经典型霍奇金淋巴瘤 2017.5 非鳞状非小细胞肺癌一线 2017.5 MSI-H/dMMR 实体瘤 2017.5 晚期或转移性尿路上皮癌 2017.9 转移性胃癌/胃食管结合部腺癌 2018.6 接受过治疗的 PD-L1 高表达复发或转移性宫颈癌 2018.6 既往至少接受过 2 种治疗方案后复发的成人或儿童原发纵隔大 B 淋巴瘤（PMBCL）
PD-1 单抗	Opdivo	Nivolumab	BMS	弱	2014.12 晚期或转移性 BRAF V600E 野生型黑色素瘤 2015.9 晚期或转移性黑色素瘤 2015.3 化疗进展后非鳞非小细胞肺癌 2015.1 化疗进展后鳞状非小细胞肺癌 2015.1 既往曾接受过抗血管生成疗法的晚期肾细胞癌 2016.5 经典型霍奇金淋巴瘤 2016.11 化疗进展后的复发或转移性头颈鳞癌 2017.2 化疗进展后的晚期转移性尿路上皮癌 2017.7 转移性结直肠癌（MSI-H/dMMR) 2017.9 多吉美耐药的晚期肝癌 2017.9 晚期或复发性胃癌 2017.12 转移性黑色素瘤患者的全切术后辅助治疗
PD-L1 单抗	Tecentriq	Atezolizumab	罗氏	弱	2016.3 化疗后复发或转移性尿路上皮癌 2016.1 靶向药、化疗失败的非小细胞肺癌 2017.4 无法化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌
PD-L1 单抗	Bavencio	Avelumab	辉瑞	强	2017.1 局部进展或转移性尿路上皮癌 2017.3 转移性默克尔细胞癌
PD-L1 单抗	Imfinzi	Durvalumab	阿斯利康	弱	2017.5 化疗进展后的晚期或转移性尿路上皮癌 2018.2 无法手术、化疗或放疗后病情稳定的非小细胞肺癌

资料来源：FDA，中银证券

2.3 默沙东 Keytruda 证实 PD-1 单抗适用于所有非小细胞肺癌分型

从非小肺癌适应症的相关临床试验结果来看： 1. Keytruda 与化疗联用效果优于单用 Keytruda，单药疗效也已证明优于传统化疗方案；2. 无论 PD-L1 表达水平高低都适用于 Keytruda 与化疗联用，对于 PD-L1 高表达患者联用方案与单用 Keytruda 都适用。

自 2014 年 7 月 BMS 的 Opdivo 在日本、美国上市，默沙东的 Keytruda 在美国上市后，两者间的竞争越发激烈。默沙东 Keytruda 针对 NSCLC 的 III 期临床试验中对 PD-L1 高表达患者疗效显著，随着 PD-L1 表达水平的提高，患者对 Keytruda 的应答率、无进展生存期和中位生存期都明显提高。特别是在试验 Keynote-001 中， PD-L1 表达小于 1%患者的客观缓解率为 10.7%，PD-L1 表达大于 50%的患者客观缓解率则达到了 45.3%。同时 BMS 宣布临床试验 Checkmate-026 失败，BMS 在针对 NSCLC 的临床试验中对募集患者的 PD-L1 表达水平没有限制及要求，与传统化疗药物相比，治疗的效果并没有太大的优势。**凭借 Keynote-024 的试验结果，默沙东的 Keytruda 顺利获批了 PD-L1 高表达患者相比于化疗 SOC 的非小肺癌（NSCLC）一线治疗。**

图表 27. Keytruda 针对非小肺癌的 III 期临床试验

Keynote-001，样本大小：495 人				
PD-L1 表达水平	＜1%	1%~49%	＞50%	
ORR(%)	10.7	16.5	45.3	
PFS（月）	4	4.1	6.4	
mediumOS	10.4	10.6	13.7	
Keynote-010，样本大小：1034 人				
PD-L1 表达水平	1%-24%	25%-49%	50%-75%	＞75%
ORR（%）	8.6	15.8	22.6	33.7
PFS（月）	2.6	2.9	4.3	6.2
mediamOS（月）	9.7	9.8	15.8	16.6
Keynote-024，样本大小：305 人				
治疗分组	样本数	ORR（%）	Mediam OS（月）	
Keytruda	154	45.5	30	
培美曲塞+卡铂	151	29.8	14.2	

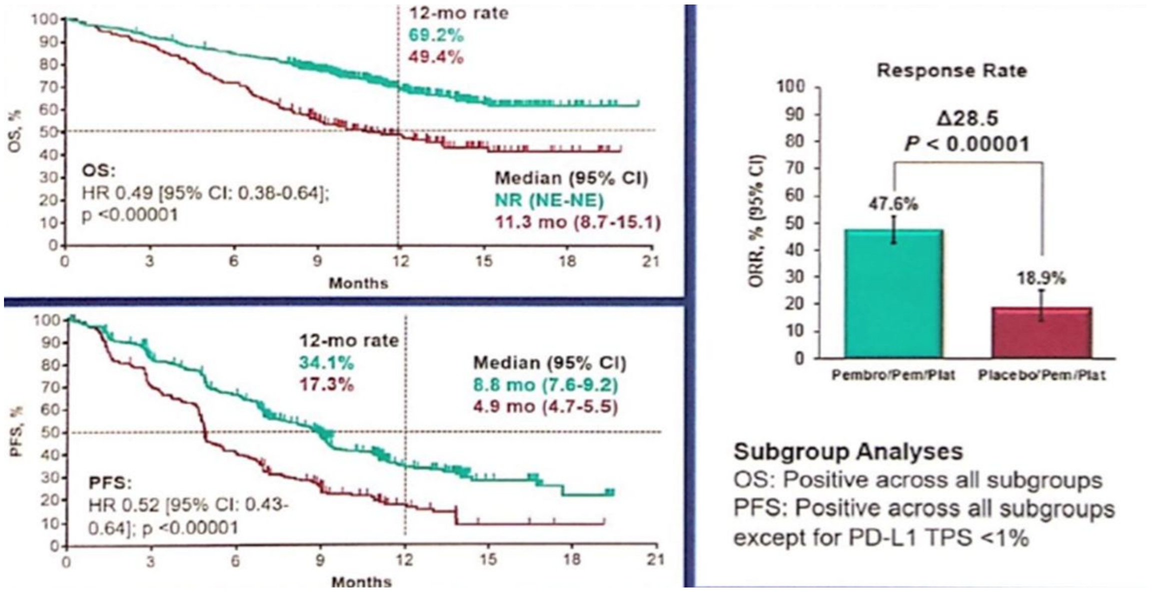
资料来源：《NEJM》，中银证券

Keynote-189 和 Keynote-407 证实 Keytruda 联合化疗适用于所有非小细胞肺癌，且 TPS 不影响其疗效。

默沙东 Keynote-189 入组了 616 例非鳞状 NSCLC 患者：单纯化疗组 206 例（培美曲塞+卡铂或顺铂）；联合治疗组 410 例（Keytruda+培美曲塞+卡铂或顺铂），治疗 4 周期后改为培美曲塞单药化疗联合帕博利珠单抗（Pembrolizumab）或安慰剂治疗至 31 周期，单纯化疗组进展后使用帕博利珠单抗治疗至 35 周期。临床试验的结果达到了总生存期 OS 及无进展生存期 PFS 这两项主要终点，12 个月 OS 联合治疗组为 69.2%，化疗组为 49.4%，12 个月 PFS 联合治疗组为 34.1%，化疗组为 17.3%，应答率联合治疗组为 47.6%，化疗组为 18.9%。**该研究结果还显示 TPS（PD-L1 肿瘤表达比例得分）的比例（PD-L1 ＜1%，1-49%，≥50%）并没有影响 Keytrduda 与化疗联合治疗的优势地位。**

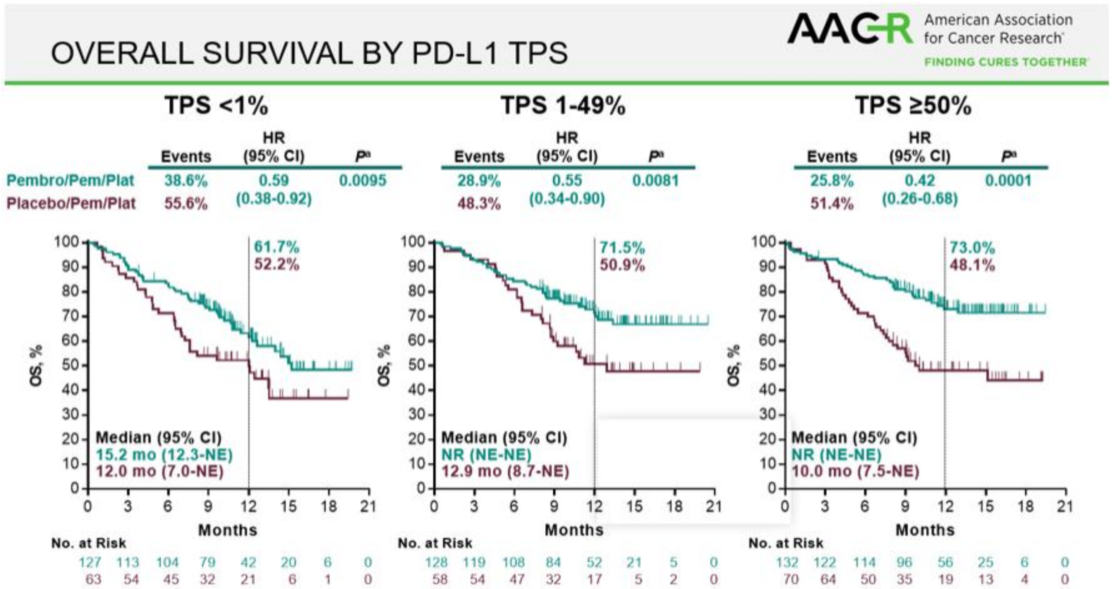
2018 年 5 月 23 日，默沙东宣布随机、双盲、安慰剂对照的临床研究（Keynote-407）——Keytruda 联合化疗一线治疗转移性鳞状 NSCLC 的关键 III 期研究达到总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）的双重主要终点。Keytruda 联合化疗用于晚期鳞状 NSCLC 一线治疗，可以提高接近 1 倍的 ORR（联合组和化疗组的 ORR 分别为 58.4%和 35.0%，p=0.0004），**亚组分析显示无论患者的 PD-L1 表达水平，化疗联合帕博利珠单抗均显著优于单纯化疗组。2018 年 7 月 3 日，默沙东宣布 FDA 已经接受其重磅免疫疗法 Keytruda 的补充生物制剂许可申请。该申请有望使 Keytruda 与卡铂-紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇联合使用，成为转移性鳞状非小细胞肺癌的一线疗法。**

图表 28. Keynote-189 达到总生存期及无进展生存期主要终点



资料来源：肿瘤资讯，中银证券

图表 29. 不论 PD-L1 在非鳞状非小细胞癌中的表达水平，Keytruda 与化疗联用治疗效果显著



资料来源：AACR，中银证券

2.4 PD-(L)1 并非万能，原发和获得性耐药使得 Combo（联合用药）方案成为必然

PD-1/PD-L1 免疫疗法存在原发性耐药和获得性耐药。对获得性耐药患者进行全外显子测序发现，其 Janus 激酶位点的基因发生了突变（JAK1/JAK2），JAK1 和 JAK2 参与 II 型干扰素（干扰素-γ）信号传导，突变导致了对干扰素的反应缺失。也有部分患者检测到 B2M 基因中的缺失突变，导致了 MHC I 类细胞表面受损，以及抗原呈递的缺失。对于耐药或复发的相关机制，主要归纳为以下几点：

- **肿瘤免疫原性的因素（可以用 TMB 衡量）**

  抗 PD-1/PD-L1 疗法的效果取决于肿瘤微环境内肿瘤浸润淋巴细胞的存在，或者说免疫原性相对较差的肿瘤细胞对 PD-1/PD-L1 的免疫治疗有很强的抗性。肿瘤抗原的表达量与 PD-1/PD-L1 免疫治疗的敏感性呈正相关，肝细胞癌、NSCLC 等都具有高度免疫原性，肿瘤突变负荷 TMB 较高（每兆碱基突变量达到 5-10），对 PD-1/PD-L1 单抗较为敏感；相比之下，低免疫原性的肿瘤如胰腺癌和前列腺癌（每兆碱基突变量约为 0.1-1）对 PD-1/PD-L1 免疫疗法抵抗性较强。

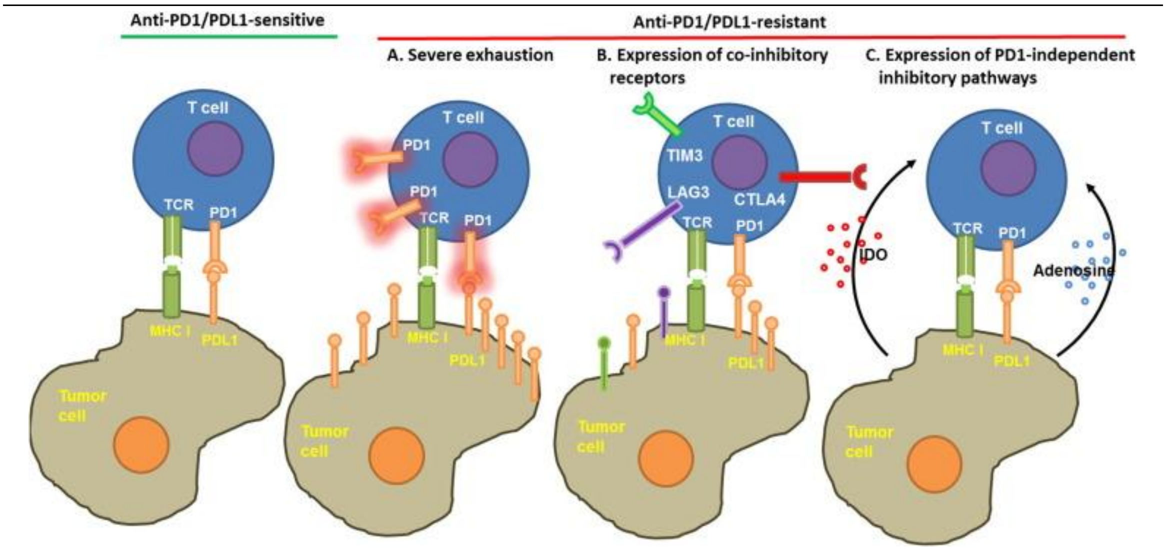
- **抗原呈递和 T 细胞激活的因素**

  肿瘤特异性效应 T 细胞的激活依赖于树突细胞（DC）对抗原的处理和呈递，扰乱抗原呈递和 T 细胞活化的机制会导致对 PD-1/PD-L1 疗法的抗性。如黑色素瘤细胞中的某些基因突变增加了 β-连锁蛋白（β-Catenin）的稳定性和信号传导，该物质可以间接影响 DC 细胞的迁移，导致无法进行有效的抗原呈递。除了扰乱 DC 细胞的迁移之外，也有部分证据表明肿瘤微环境内的一些细胞因子影响 DC 细胞的成熟。如 VEGF 是肿瘤和相关免疫细胞共同产生的细胞因子，该信号途径会抑制 DC 细胞的成熟。

- **抑制性受体的高表达和非 PD-1 依赖途径导致的 T 细胞耗竭**

  T 细胞耗竭也与多种抑制性受体的过表达相关，包括 T 细胞免疫球蛋白粘蛋白 3（TIM-3），CTLA-4，淋巴细胞活化基因 3（LAG-3）和 B/T 淋巴细胞衰减因子（BTLA）。2015 年发表在《Cancer Immunol Res》上的研究表明多种免疫检查点受体的共表达与 NSCLC 中 PD-1 单抗治疗的抗性相关，表达 5 种受体的 CD8+T 细胞会表现出严重的细胞因子不足、扩散和迁移能力的缺失。另外，非 PD-1 依赖性的多种免疫抑制途径，如吲哚胺 2,3-双加氧酶（IDO）和腺苷（Adenosine）等也会抑制效应 T 细胞功能。

图表 30.抑制性受体的高表达和非 PD-1 依赖途径都会导致 T 细胞的耗竭



A）已经表现出严重衰竭表型的特异性 T 细胞，其特征是细胞表面 PD-1 的高表达量
B）诸如 TIM3、LAG-3 和 CTLA-4 的耗竭标志物的表达也会促进 T 细胞耗竭
C）免疫抑制代谢物如 IDO 或腺苷等的表达也会抑制效应 T 细胞功能

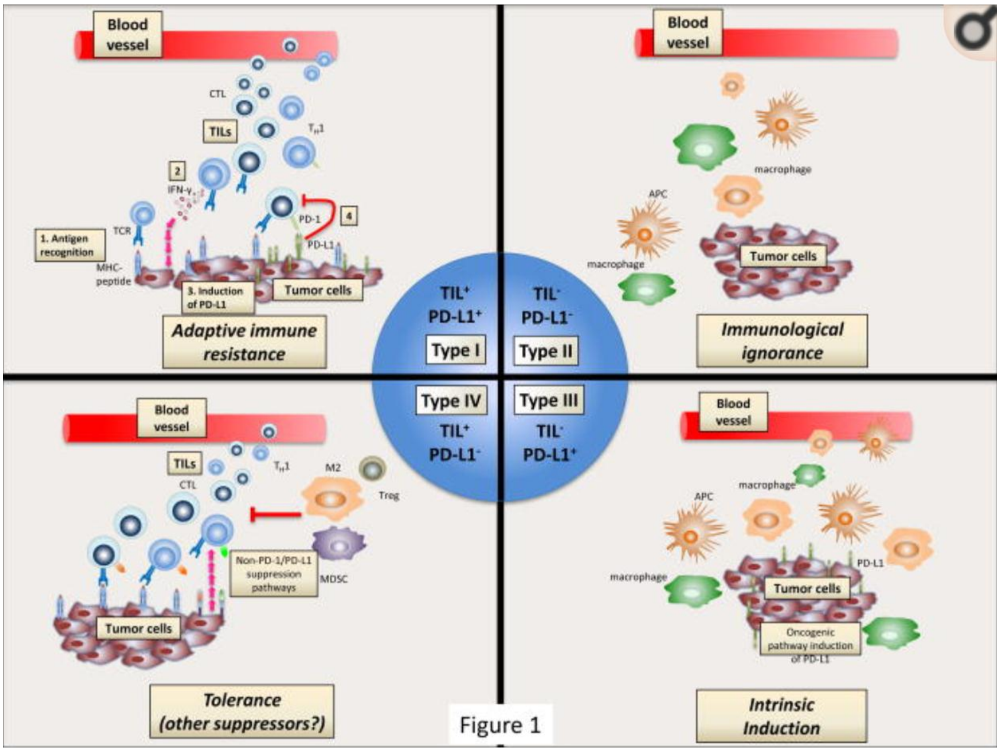
资料来源：Cancer research，中银证券

通过对 PD-L1+/-以及肿瘤浸润淋巴细胞的情况可以将肿瘤对 PD-1/PD-L1 免疫疗法的应答分为四类：

- Type I Cancers (PD-L1+TILs+)：以黑色素瘤为例，占比约 38%，这类患者对大部分的免疫检查点抑制剂都有应答。
- Type II Cancers (PD-L1−TIL−)：以黑色素瘤为例，占比约 41%，这类患者的肿瘤组织缺乏淋巴细胞浸润，适宜 CTLA-4 单抗等免疫检查点抑制剂与 PD-1/PD-L1 单抗联用，或采用肿瘤疫苗、CAR-T 的方式提高免疫应答。
- Type III Cancers (PD-L1+ TIL−)：以黑色素瘤为例，占比约 1%（在 NSCLC 中该类型占比会更高），这种类型中 PD-L1 通过致癌基因产生(如 RAS 基因)稳定的组成型表达。该类型也说明仅是 PD-L1+不能作为 PD-1/PD-L1 单抗疗效的唯一预测指标。其引起免疫应答的策略与 Type II 类似，或通过联用放疗的方式产生肿瘤细胞免疫原性死亡（immunogenic cell death，化疗或放疗时，肿瘤细胞可发生免疫原性细胞死亡，即肿瘤细胞在发生凋亡的同时，由非免疫原性的细胞转变为具有免疫原性的细胞，并在机体内激发抗肿瘤免疫效应）。

- Type IV Cancers (PD-L1- TIL+)：以黑色素瘤为例，占比约 20%，由于肿瘤异质性导致其他信号通路激活，会对非 PD-1/PD-L1 依赖的免疫调节路径起应答，如 IDO 抑制剂等。

图表 31. 从 PD-L1+/-以及肿瘤浸润淋巴细胞的情况将免疫疗法的应答分为四类



资料来源：Cancer research，中银证券

通过对上述耐药/复发机理及目前已经在开展的临床方案总结得到提高肿瘤对 PD-1/PD-L1 免疫疗法应答的策略有：

1. **免疫检查点抑制剂联用**：如 CTLA-4、LAG-3、OX40（CD134）等单抗的联用提高效应 T 细胞效力。如 MEDI4736 于 2017 年 6 月通过 II 期临床实验，验证了 OX40 单抗联用阿斯利康的 PD-L1 单抗 Imfinzi（Durvalumab）或者联用利妥昔单抗在晚期实体瘤和 B 细胞淋巴瘤的作用。

2. **其他大分子单抗、免疫调节小分子靶向药及溶瘤病毒的联用**：如联用 VEGF 单抗提高抗原呈递功能以及解除 T 细胞功能抑制；使用溶瘤病毒加强肿瘤微环境中 APC 的活性；联用 IDO 抑制剂避免微环境中色氨酸的消耗。

3. **通过放疗和化疗产生肿瘤细胞免疫原性死亡**：肿瘤细胞死亡后释放出肿瘤抗原、增强肿瘤免疫原性。但放化疗联用也会带来较大的副作用，现医学界已经开始考虑采用肿瘤疫苗或 CAR-T 来提高 PD-1/PD-L1 免疫治疗的敏感性。

4. **可溶性 PD-1 蛋白**：可溶性 PD-1 蛋白是游离的蛋白（不在 T 细胞表面），理论上对肿瘤组织的浸润更优，可以竞争性地结合肿瘤细胞表面的 PD-L1，提高特异性抗癌能力。

2.5 PD-L1 表达量、微卫星不稳定（MSI）、肿瘤突变负荷（TMB）是多数癌种免疫疗法疗效预测的核心标志物

PD-L1 是临床治疗有效性的标志物之一，在针对许多适应症（如晚期膀胱癌、晚期宫颈癌等）的临床试验中发现不同 PD-L1 表达水平的患者在 PD-(L)1 单抗的治疗过程中具有显著差异，PD-L1 表达水平越高的患者对应的治疗效果越好。

PD-L1 表达量≥50%的患者人群占 NSCLC 的 20%-25%，但部分 PD-L1 低表达的患者也有较好的应答。NCCN 指南明确提出对于无明确驱动基因突变的 NSCLC 患者，如果 PD-L1 表达量≥50%可将 PD-1 单抗作为一线治疗；如果 PD-L1 表达量≥1%，可将 PD-1 单抗作为二线治疗。部分 PD-L1 低表达的患者也有较好应答原因是，各企业对于 PD-L1 的检测缺乏统一的标准；另外 PD-L1 分子的表达非常动态，在肿瘤组织中分布不均匀，容易造成假阴性。

- 默沙东 Keytruda 通过选择 PD-L1 高表达水平的 NSCLC 患者取得显著疗效奠定了其在肺癌治疗领域的霸主地位。在 BMS 的 Opdivo 在肺腺癌的 III 期临床试验中，PD-L1 表达越高，客观缓解率和中位生存期都有更好的结果。PD-L1 表达大于 5%的患者，客观缓解率是 36%，中位生存期是 18.1 个月；而 PD-L1 表达小于 5%的患者，客观缓解率只有 10%，中位生存期也只有 9.7 个月。
- 由于优秀的 II 期临床数据（PD-L1 阴性的(IC0)的患者的客观缓解率是 8%，中位生存期是 6.5 个月，而 PD-L1 中高表达的患者(IC2/3)分别是 26%和 11.4%），**FDA 对罗氏 Tecentriq 用于治疗晚期膀胱癌进行了加速审批，该药成为了 FDA 批准上市的首个 PD-L1 单抗，同时还批准了罗氏 PD-L1 的伴随诊断试剂盒 SP142 上市。**
- 罗氏 Tecentriq 针对 NSCLC 的 II 期临床试验数据显示，IC0 的（PD-L1 阴性）患者的客观缓解率只有 8%，无进展生存期和中位生存期分别是 1.7 个月和 9.7 个月；而 IC3（PD-L1 强阳性）的分别为 38%、7.8 个月和 15.5 个月。
- 2018 年 6 月 13 日，默沙东 Keytruda 成为首款获批治疗晚期宫颈癌的 PD-(L)1 单抗药物。在招募的 98 名复发性或转移性宫颈癌患者中，77 名 PD-L1 高表达的患者取得了 14.3%的总体缓解率，而在 PD-L1 低表达的患者中，Keytruda 的治疗没有展现出效果。

图表 32. PD-L1 表达水平是 PD-(L)1 单抗治疗过程中的重要标志物

Opdivo 针对肺腺癌 III 期临床试验				
PD-L1 表达水平	＜1%	＞1%	＜5%	＞5%
ORR(%)	9	31	10	36
mediumOS（月）	10.4	17.2	9.7	18.1
Tecentriq 针对晚期膀胱癌的 II 期临床试验				
PD-L1 表达水平	IC0	IC1	IC2/3	
ORR(%)	8 %	10%	26%	
MediamOS(月)	6.5	6.7	11.4	
Tecentriq 针对非小肺癌的 II 期临床试验				
PD-L1 表达水平	IC0	IC1/2/3	IC2	IC3
ORR(%)	8%	18%	10%	38%
PFS(月)	1.7	2.8	3.4	7.8
MediamOS(月)	9.7	15.5	15.1	15.5

资料来源：ASCO，中银证券

微卫星不稳定（MSI）是子宫内膜癌、结直肠癌、胃腺癌的疗效预测标志物之一

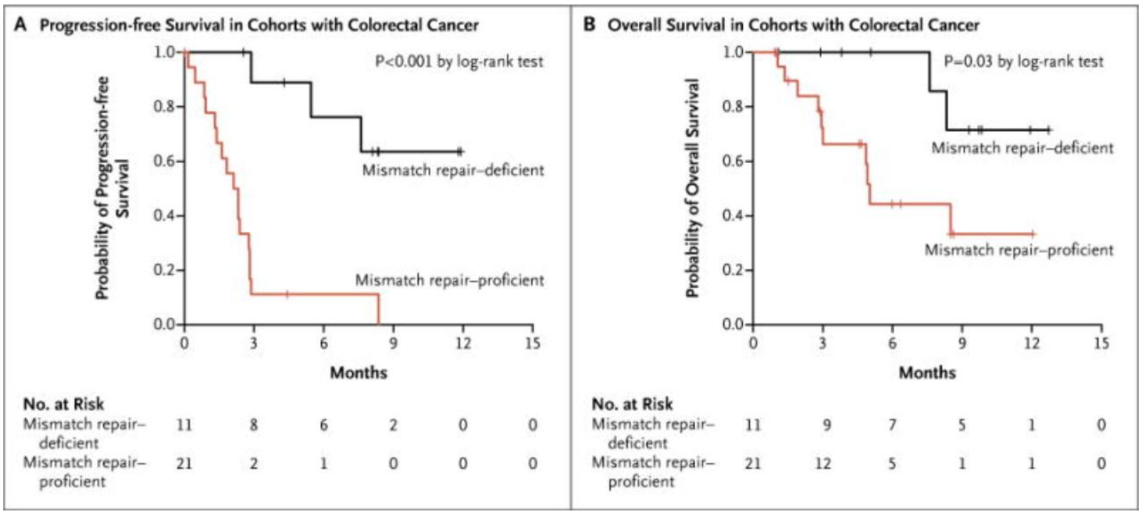
MMR 基因是 DNA 错配修复基因，它的表达缺失可引起 DNA 复制过程中错配的累积，导致微卫星不稳定（MSI）的发生。第一个被发现的与 MSI 相关肿瘤是遗传性非息肉性结肠直肠癌，MSI 在不同肿瘤中的发生率不同，如子宫内膜癌为 30%、结肠腺癌为 18%、胃腺癌为 17%。**Keytruda 成为首个非依照肿瘤来源的抗癌药物，获批用于 MSI-H/dMMR 的实体瘤治疗，不受肿瘤发生部位及组织学类型的限制。**

图表 33 .Keytruda 治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤患者临床数据

病例数量（人）	149
ORR	39.60%
CR	7.40%
PR	32.20%
中位应答持续时间（月）	Not Reached
平均值应答时间≥6 个月	78%

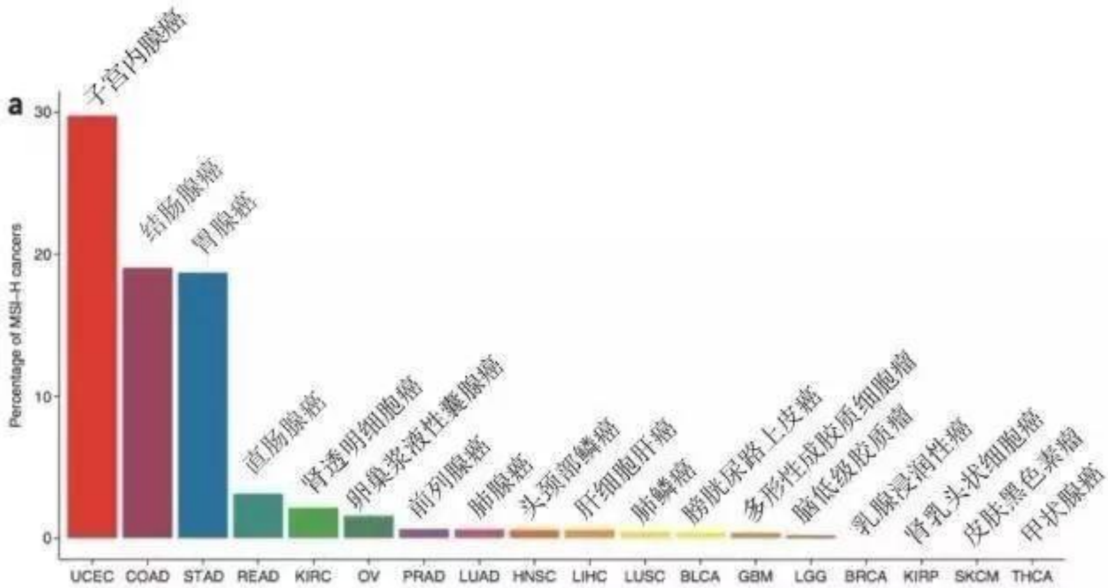
资料来源：公司公告，ASCO，中银证券

图表 34. 对于存在 MSI 的结直肠癌患者 Keytruda 治疗的 PFS 和 OS 都远高于 MSS 患者



资料来源：《NEJM》，中银证券

图表 35. 18 种肿瘤中 MSI 的发生率



资料来源：《Nature Medicine》，中银证券

对于存在 DNA 错配修复缺陷（导致 MSI）的结直肠癌患者使用 PD-(L)1 的疗效很好，但结直肠癌患者中 MSI 的患者占比仅 15%-20%，其他患者主要是由染色体不稳定性（Chromosome Instability，CIN）导致的。对于微卫星稳定（MSS）患者用 PD-(L)1 治疗效果如何？是否有其他生物标志物可以将潜在有效患者筛选出来？

对于微卫星稳定（MSS）患者用 PD-(L)1 治疗并无显著效果。罗氏近期开展的一项临床试验将 PD-L1 抑制剂阿特珠单抗和 MEK 抑制剂考比替尼联用，观察对于 MSS 患者是否有效，入组的 363 名患者有 95%为微卫星稳定的状态（MSS）。入组患者分为了三组：第一组 PD-L1 抑制剂阿特珠单抗+ MEK 抑制剂考比替尼；第二组单用阿特珠单抗；第三组使用瑞戈非尼。 最终试验失败，三组患者的 OS 没有显著差异，阿特珠单抗+考比替尼的 OS 不比瑞戈非尼更好，单用阿特珠单抗也不比瑞戈非尼在 OS 上有所改善。

肿瘤突变负荷（TMB）成为公认的肿瘤免疫疗法非组织依赖的疗效预测标志物之一

鉴于 PD-L1 阴性患者也会产生应答及 MSI 的局限性，肿瘤突变负荷（Tumor Mutation Burden，TMB）成为了免疫治疗公认的生物标志物之一。TMB 是指肿瘤细胞基因组中，基因的编码区发生置换和插入/缺失性突变（体细胞突变）的总数，通常按每兆碱基（Mb）中的突变数来计算。**对于部分肿瘤，TMB 越高肿瘤相关的致癌突变越多，对肿瘤免疫治疗的效果越好。因此除了 NSCLC，对于多数癌种除了检测 PD-L1 的表达量，TMB 也是非常有效的疗效预测标志物。**

BMS 临床试验 Checkmate-032 公布的数据中， 211 位患者根据 TMB 高低分为三类人群：突变个数少于 143/Mb——低突变负荷的人群；突变个数在 143/Mb~247/Mb 之间——中等突变负荷的人群；突变个数大于 247/Mb——高突变负荷的人群。分组后进行分析，得出突变负荷中等和突变负荷低的病人，似乎疗效比较接近，但是突变负荷高的一组的治疗有效率远高于中、低突变负荷。针对晚期 NSCLC 的 CheckMate-568 也证实 TMB≥10 的患者 PFS 是 TMB<10 的患者的近 3 倍。

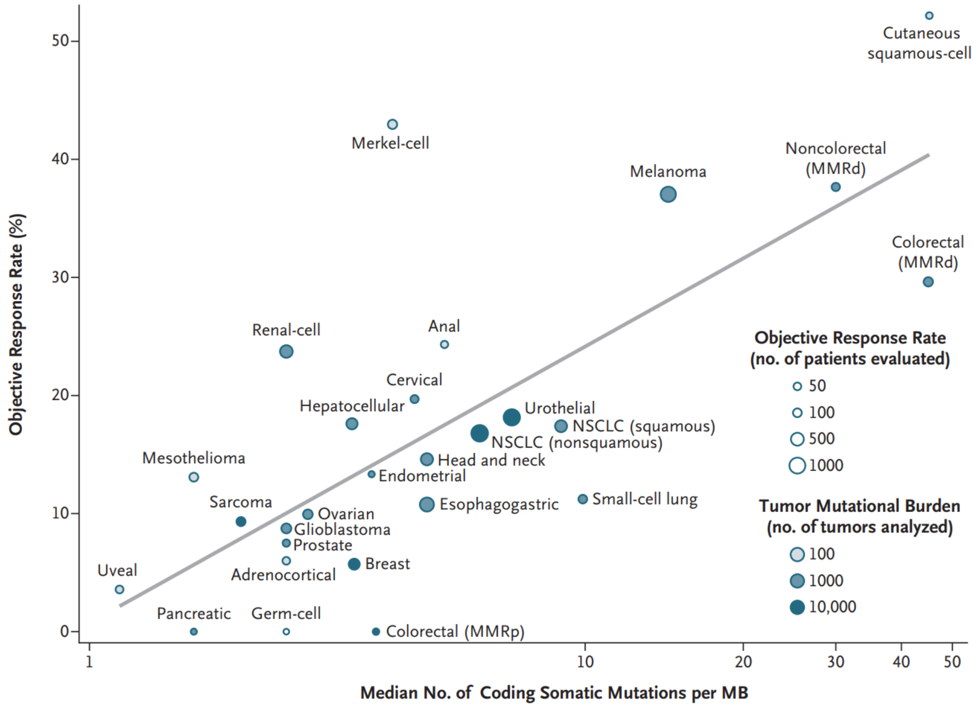
图表 36 . Opdivo 针对小肺癌的 II 期临床试验（Checkmate-032）

TMB 水平	低	中	高
Medium OS(月)	3.4	3.6	22

资料来源：IASLC 18th World Conference on Lung Cancer，中银证券

通过 2017 年《NEJM》的一项汇总研究可知，对于部分肿瘤 TMB 可以成为治疗有效性的重要标志物，如 TMB 突变个数较高的肾细胞癌、宫颈癌、肛门癌、默克细胞癌、恶性黑色素瘤、非结直肠消化道癌（MMRd）、结直肠癌（MMRd）、皮肤鳞状细胞癌等，PD-(L)1 治疗的应答率≥20%。对于适用 TMB 作为预测指标的肿瘤中，TMB 越大 PD-(L)1 有效率越高。另外，TMB 与 PD-L1 表达量是两个独立的预测指标，因此二者可以配合使用。

图表 37. 在 27 类肿瘤中 PD-(L)1 治疗的 ORR 与 TMB 的相关性

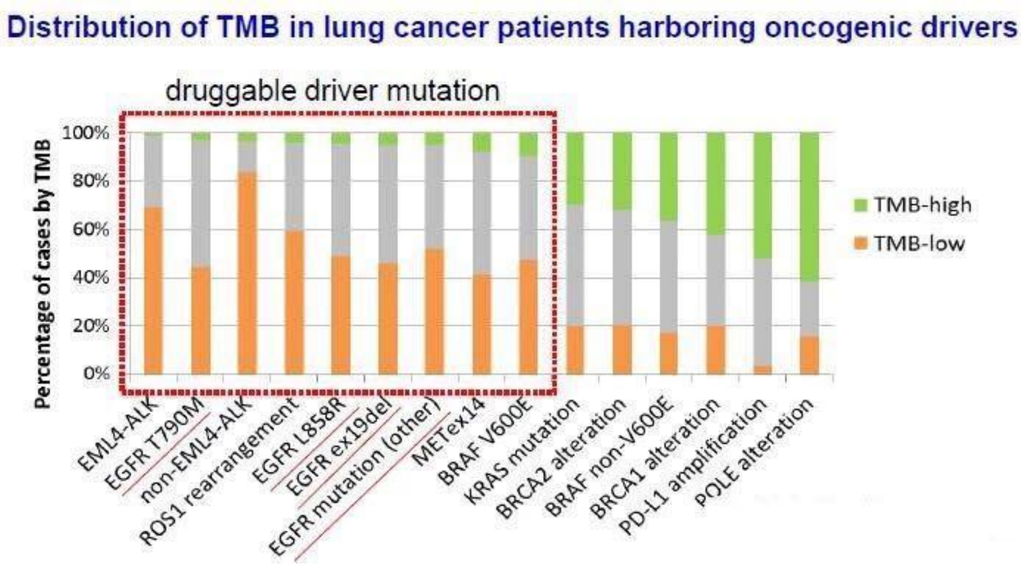


注：横轴为每一种肿瘤中位的突变个数，即中位 TMB 的大小；圆圈的大小，代表样本量的大小。

资料来源：《NEJM》，中银证券

对于有明确驱动基因突变的肿瘤，PD-(L)1 的治疗宜相对慎重，如 EGFR 突变的肺癌患者不推荐使用免疫疗法，无论是同时或序贯使用副作用都较大，其他如 JAK、B2M 等突变或 MDM2 等扩增患者也需慎重。

图表 38. 可药化驱动基因突变与 TMB 的表达量存在互斥关系



资料来源：《Journal of Clinical Oncology Official Journal》，中银证券

2.6 免疫检查点抑制剂的联合治疗以及与溶瘤病毒联用成为新的研发方向

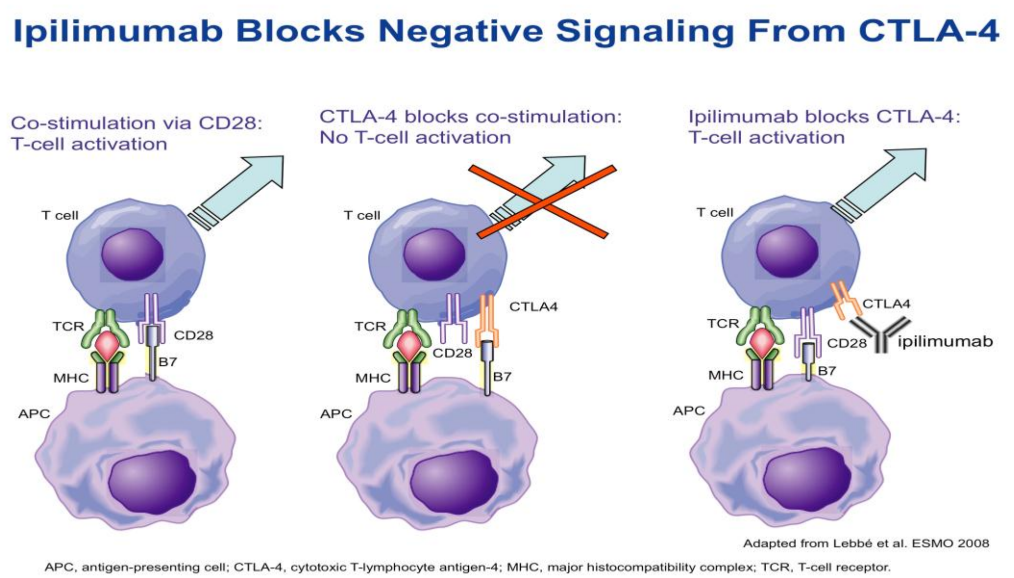
抗免疫检查点单抗药物与化疗联用已经在许多临床试验中取得了远优于但用化疗的疗效。从其他联用方案来看，目前产品线中具备 CLTA-4 单抗并与 PD-(L)1 单抗联用可以提高 PD-(L)1 单抗在黑色素瘤和肾癌的商业价值，抗免疫检查点抗体的联用将会是 PD-(L)1 单抗治疗趋势；溶瘤病毒助攻 Keytruda 治疗黑色素瘤，临床价值同样得到显著提高；IDO 抑制剂与 Keytruda 联合治疗黑色素瘤的 III 期临床试验以失败告终，其他适应症的多项临床试验还在进行中。

CTLA-4 抑制剂单药治疗效果不佳，百时美施贵宝全面布局"Opdivo+Yervoy"双免疫检查点抑制剂联合治疗方案

正常情况下，T 淋巴细胞的活化需要两条信号通路共同激活，其一是 T 细胞受体（TCR）与抗原呈递细胞（APC）呈递的 MHC-抗原肽复合物相结合，其二是 B7 分子（B7-1 或 B7-2）与 T 细胞表面的共刺激分子 CD28 相结合。CTLA-4 分子（Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4，细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4）高表达于调节性 T 淋巴细胞（Treg）和激活的 T 淋巴细胞上，与 CD28 共同享有抗原呈递细胞（APC）的 B7 分子配体，CTLA-4 与 B7 分子结合后诱导 T 细胞无反应性，参与免疫反应的负调节。CTLA-4 在多种癌症中过表达，导致肿瘤生长失控。而 CTLA-4 抑制剂可阻断 CTLA-4 通路的激活，增强 T 细胞活化及增殖，下调 T-reg 介导的免疫抑制。

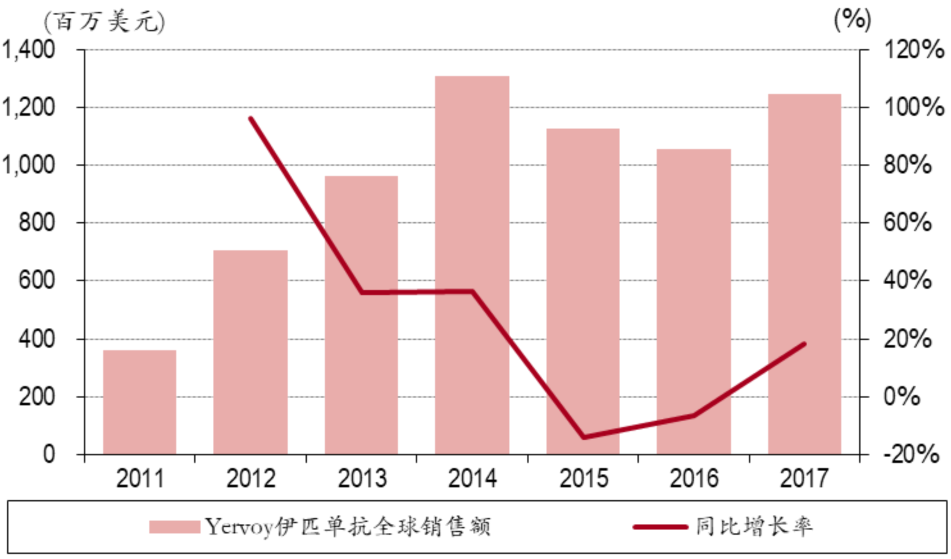
Yervoy（Ipilimumab）是首个 CTLA-4 抑制剂，由 BMS 研发，它也是 FDA 批准的第一个免疫检查点抑制剂药物，最初于 2011 年被批准用于治疗无法通过外科手术去除的晚期黑色素瘤。但由于 Yervoy 可能出现致命的不良反应和异常严重的副作用，该药物的标签带有严重风险的黑框警告，全球销售额在过去的 7 年中并未达到理想成绩。

图表 39. CTLA-4 免疫抑制剂 Ipilimumab（Yervoy）的作用原理



资料来源：cancerGRACE，中银证券

图表 40. 伊匹单抗（Yervoy）全球销售数据



资料来源：医药魔方，中银证券

BMS 的 PD-1 抑制剂 Opdivo（纳武单抗）联合 CTLA-4 可以提高部分癌症的应答率，纳武单抗（PD-1 抑制剂）和伊匹单抗（CTLA-4 抑制剂）同是 BMS 公司旗下抑制免疫检查点的抗体药物。伊匹单抗 Yervoy 是针对 CTLA-4 免疫抑制点唯一被 FDA 批准上市的单抗药品，从伊匹单抗单独用药的临床数据来看，病人存在较大比例不应答，出现 3-5 级不良事件的概率为 13.3%，这限制了单药的应用前景。在黑色素瘤的一线治疗中，虽然 Keytruda（派姆单抗）+Epacadostat（IDO 抑制剂）联用治疗在 I/II 期试验中的 mPFS 高达 22.8 个月、ORR 为 55%，但随着其 III 期试验的失败，目前“PD-1 单抗+抗 CTLA-4 单抗”对于黑色素瘤疗效最佳。

图表 41. 各一线治疗黑色素瘤的试验结果对比

临床实验	Checkmate-067			Keynote-066		Echo-202
药品	伊匹单抗+安慰剂	纳武单抗+安慰剂	伊匹单抗+纳武单抗	派姆单抗（分两组，给药频率不同）	伊匹单抗	派姆单抗联用 Epacadostat
样本	945 名晚期黑色素瘤患者（之前未接受过治疗）按 1:1:1 比例分组			834 名晚期黑色素瘤患者按照 1:1:1 比例分组		53 例
给药剂量	每三周按照 3 mg/kg 并联用安慰剂，持续 4 个周期	每两周按照 3 mg/kg 并联用安慰剂，持续 4 个周期	每三周按 1 mg/kg 纳武单抗联用 3 mg/kg 伊匹单抗，持续 4 个周期，之后每两周按 3 mg/kg 纳武单抗给药	每两周或每三周按 10 mg/kg 给药	每三周按照 3 mg/kg 给药，持续 4 个周期	III 期临床实验表面加入 epacadostat 未能阻止肿瘤进展（或者说改善 PFS），也未达到总体生存的第二个终点
mOS	19.9 月（3 年总生存率达到 34%）	37.6 月（3 年总生存率达到 52%）	未达到（3 年总生存率达到 58%）	1 年 OS 率 74.1%（二周）和 68.4%（三周）	1 年 OS 率 58.2%	
PFS	mPFS 为 2.9 月	mPFS 为 6.9 月	mPFS 为 11.5 月	6 个月 PFS 率为 47.3%（两周）和 46.4%（三周）	6 个月 PFS 率为 26.5%	
不良事件发生率	28%（3 级或 4 级）	21%（3 级或 4 级）	59%（3 级或 4 级）	（3 级至 5 级）13.3%（两周）和 10.1%（三周）	（3 级至 5 级）19.9%	

资料来源：New England Journal of Medicine，中银证券

2018 年，《NEJM》期刊上报道了纳武单抗联合伊匹单抗针对晚期肾癌的 III 期临床试验（Checkmate214）数据，研究表明，相比于舒尼替尼，纳武单抗+伊匹单抗可大幅延长晚期透明细胞肾癌患者生存期。

图表 42. Opdivo 联合 Yervoy 联合治疗晚期肾癌的 III 期临床试验

治疗分组	样本数	ORR（%）	CR（%）	Mediam PFS（月）
Opdivo+Yervoy	550	42	9	11.6
舒尼替尼	546	27	1	8.4

资料来源：ASCO，中银证券

2018 年 4 月 16 日，BMS 在芝加哥召开的美国癌症研究协会（AACR）年会上宣布了其 III 期研究 Checkmate-227 的初步结果。该研究评估了重磅免疫疗法 Opdivo 加低剂量 Yervoy 一线治疗 III 期/IV 型非小细胞肺癌（NSCLC）患者的效果。CheckMate-227 结果显示，无论 PD-L1 表达水平，在鳞状和非鳞状肿瘤组织学中 Opdivo 联合 Yervoy 治疗高肿瘤突变负荷患者（TMB）的无进展生存期（PFS）明显长于化疗。Opdivo+Yervoy 联合治疗 1 年无进展生存率为 42.6%，中位无进展生存期为 7.2 个月；化疗的 1 年无进展生存率为 13.2%，中位无进展生存期为 5.5 个月。Opdivo+Yervoy 的客观缓解率为 45.3%，化疗的客观缓解率为 26.9%。Opdivo+Yervoy 治疗 3 或 4 级治疗相关不良事件的发生率为 31.2%，化疗的同类发生率为 36.1%。

图表 43. Opdivo+Yervoy 联合一线治疗 III 期/IV 型非小细胞肺癌（NSCLC）患者的疗效

Variable	Nivolumab plus Ipilimumab (N=139)	Chemotherapy (N=160)
Objective response†		
No. of patients	63	43
% of patients (95% CI)	45.3 (36.9–54.0)	26.9 (20.2–34.4)
Difference vs. chemotherapy — percentage points (95% CI)	18.4 (7.6–28.8)	—
Best overall response — no. (%)		
Complete response	5 (3.6)	1 (0.6)
Partial response	58 (41.7)	42 (26.2)
Stable disease	37 (26.6)	88 (55.0)
Progressive disease	22 (15.8)	19 (11.9)
Could not be determined	17 (12.2)	10 (6.2)
Time to objective response — mo‡§		
Median	2.7	1.5
Range	1.2–9.5	1.2–6.9
Duration of objective response — mo‡¶		
Median	NR	5.4
Range	2.1–20.5+	2.6–18.1+
Patients with a response who had ongoing responses at 1 yr — % (95% CI)	68 (54–78)	25 (12–40)

资料来源：《NEJM》，中银证券

目前产品线中仅有 BMS 公司同时具备 CLTA-4 单抗与 PD-1 单抗，同时 BMS 还在积极布局其他免疫检查点的抑制抗体。除 CTLA-4 和 PD-1 外，参与效应 T 细胞抑制作用的免疫检查点还有 CD47、LAG-3、TIM-3 和 TIGIT 等，目前针对这些新靶点的药物还在临床阶段。根据之前"抗 CTLA-4+抗 PD-1"在晚期黑色素瘤及晚期肾癌取得的积极疗效，免疫检查点抑制抗体联用将会是肿瘤免疫治疗的趋势。

正常情况下同时存在多个参与效应 T 细胞抑制作用的免疫检查点，免疫检查点抑制抗体的联用能够同时遏制多个免疫检查点的激活，避免单一用药的耐受及复发，国外多家公司已开展新免疫检查点抑制抗体的临床研究。

图表 44. 全球范围内其他免疫检查点抑制抗体药物研究进展

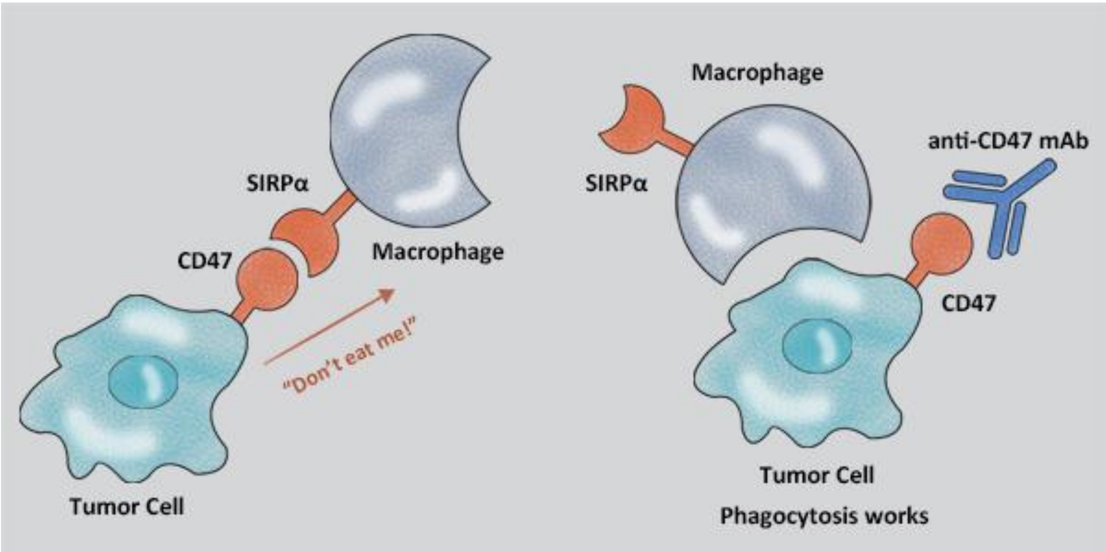
企业	名称	靶点	适应症	临床进展
BMS	Relatlimab	LAG-3	晚期黑色素瘤	II
			晚期非小细胞肺癌	II
			晚期肾癌	II
			复发或难治的血液恶性肿瘤	I
			晚期或转移性实体瘤	I
BMS	BMS-986207	TIGIT	实体瘤	I
Regeneron Pharmaceuticals	REGN3767	LAG-3	晚期癌症	I
Symphogen	Sym022	LAG-3	晚期恶性肿瘤或淋巴癌	I
	Sym023	TIM-3	晚期恶性肿瘤或淋巴癌	I
Tesaro	TSR-033	TIM-3	晚期实体瘤	I
MacroGenics	MGD013	双特异性 LAG-3+PD-1	不可切除或转移性肿瘤	I
Immutep S.A.	IMP321	LAG-3	转移性乳腺癌	II
			晚期实体瘤	I
			转移性肾癌	I
OncoMed Pharmaceuticals	OMP-313M32	TIGIT	晚期或转移性实体瘤	I

资料来源：《Immunity》，中银证券

免疫检查点 CD47 的抑制能够有效避免肿瘤细胞逃离巨噬细胞的吞噬作用，与 PD-L1 抑制剂产生协同作用

根据目前国内与 PD-L1 联用方案研究情况，我们认为 CD47 也是一个可联用的免疫检查点。CD47 广泛表达于多种肿瘤细胞，肿瘤细胞可以通过 CD47-SIRPa 信号通路逃逸巨噬细胞的免疫监视，因此通过 CD47 抗体阻断 CD47 与 SIRPa 的结合可以激活巨噬细胞对肿瘤的吞噬作用。MYC 原癌基因在细胞的生长、增殖、代谢、迁移、免疫逃逸中起到重要作用，MYC 能够调节免疫检查点的基因表达，如 PD-L1 和 CD47。抑制 MYC 基因可以降低肿瘤细胞的 CD47 和 PD-L1 mRNA 及蛋白表达水平。PD-L1 及 CD47 在肿瘤细胞中呈现高表达并同步受到 MYC 基因的调控，这给予了免疫治疗新思路，即同时抑制 CD47 及 PD-L1 可以产生协同效应。2018 年 1 月份基因泰克同 Forty Seven 达成免疫疗法组合研发协议，组合使用 Forty Seven 的 CD47 抗体 Hu5F9-G4 和 Genentech 的 PD-L1 抗体 atezolizumab （Tecentriq）。

图表 45. CD47 抑制单抗阻断 CD47-SIRPa 信号通路避免肿瘤细胞逃脱巨噬细胞的吞噬



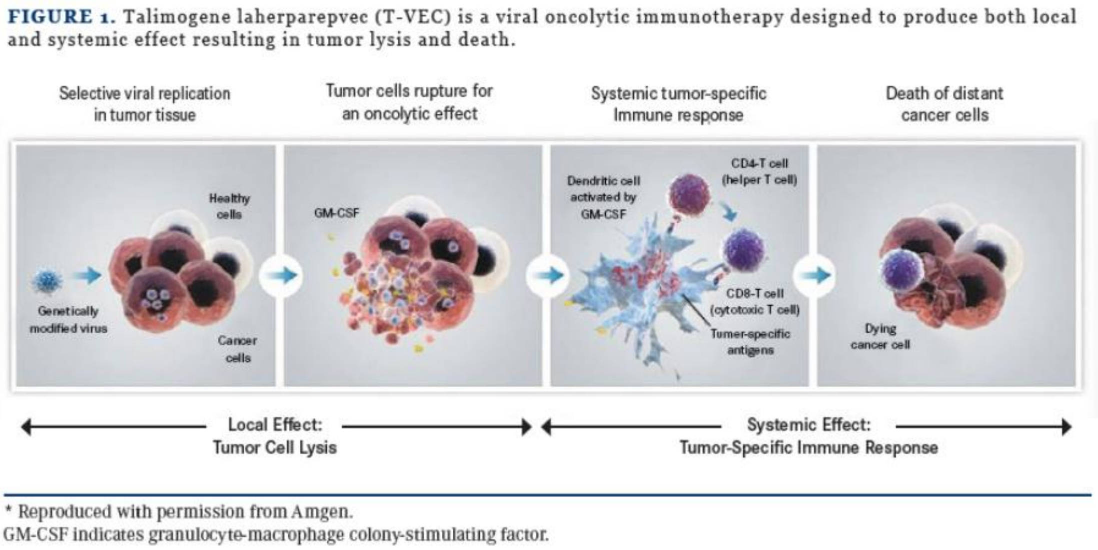
资料来源：Acrobiosystems，中银证券

溶瘤病毒完美助攻派姆单抗（Keytruda），黑色素瘤缓解率高达 62%

T-Vec 是一种经过基因修饰的 1 型单纯疱疹病毒（HSV-1），是 FDA 批准的第一个溶瘤病毒药物。经过改造后的 T-Vec 不能在正常细胞内复制，而可以在肿瘤细胞中大规模增殖最终裂解肿瘤细胞，同时表达免疫激活蛋白粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），加速抗肿瘤的免疫应答，主要用于晚期黑色素瘤的治疗。

部分病人先天对 PD-1 抑制剂疗法耐受,原因之一是这些耐受病人的肿瘤内部往往缺少 CD8+的 T 细胞。17 年 9 月《CELL》期刊提到了一种新的联合用药方案，先直接注射溶瘤病毒 T-VEC 到黑色素瘤病灶，再静脉输入 PD-1 抗肿瘤药物（Keytruda）。从注射 T-Vec 的第六周开始（2 次 T-Vec 治疗后，Keytruda 单抗治疗开始前），大多数肿瘤被浸润了 T 细胞，自此患者每两周接受 T-Vec 瘤内注射以及派姆单抗的静脉注射，肿瘤缓解率高达 62%，其中 33%为完全缓解。

图表 46. 溶瘤病毒在肿瘤细胞中增殖致其裂解并激活免疫系统

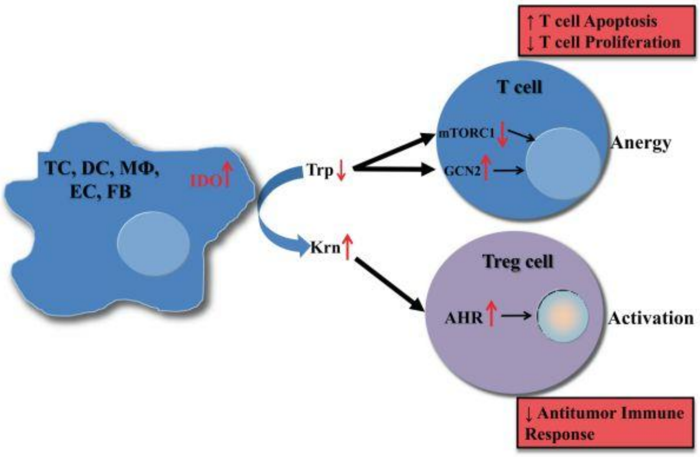


资料来源：www.gotoper.com，中银证券

IDO 抑制剂 Epacadostat 和默沙东 PD-1 单抗 Keytruda 联合治疗黑色素瘤试验失败

IDO 是色氨酸代谢酶，可以将色氨酸（Trp）转化为犬尿酸（Krn）。IDO 在肿瘤微环境下的表达上升会引起色氨酸短缺，从而造成效应 T 细胞能量缺乏，生长阻滞和凋亡，同时产生的犬尿酸可以激活具有抑制效应 T 细胞活性的 Treg 细胞。因此，IDO 抑制剂可以通过抑制 IDO 的活性来阻止肿瘤细胞的免疫逃逸。

图表 47. IDO 在肿瘤微环境中对免疫细胞产生影响的机制



资料来源：wiki，中银证券

Incyte 制药公司的 IDO 抑制剂 Epacadostat 和默沙东 PD-1 单抗 Keytruda 联合使用在 I/II 期临床试验中（Keynote-037）显示良好的疗效和安全性，该试验共入组 54 个 IIIB\IV 期或复发的病人，包括黑色素瘤（7 个）、肾细胞癌（RCC，5 个）、移行细胞癌（TCC，2 个）、非小细胞肺癌（NSCLC，2 个）、子宫内膜腺癌（EA，2 个）、或头部和颈部鳞状细胞癌（SCCHN，1 个）。虽然样本数较少，但联合使用的应答率高于二者单独用药的历史数据，且联合用药的耐受性良好，3 级或以上的不良事件发生率较低。基于在 Keynote-037 试验中 Keytruda 与 Epacadostat 联用在黑色素瘤治疗中取得总应答率为 57%的结果（Keynote-006：单用 Keytruda 为 37%），默沙东进行了一项针对晚期无法手术的黑色素瘤的随机、双盲、安慰剂对照的临床 III 期试验（keynote-252），但由于安慰剂效应该试验于 2018 年 4 月 6 日宣布失败。**IDO 抑制剂 Epacadostat 与 Keytruda 联用效果仍需验证，治疗其他适应症的多项临床试验仍在进行中， Newlink 的 IDO 抑制剂 Indoximod 仍旧值得期待。**

图表 48. IDO 抑制剂联合 Keytruda 联合治疗多种适应症患者（Keynote-037）

	黑色素瘤	肾癌	移行细胞癌	非小肺癌	子宫内膜腺癌	头颈部鳞状细胞癌
可评价患者数	7	5	2	2	2	1
总应答率	57%	40%	50%	50%	50%	100%
完全缓解	29%	0	0	0	0	0
部分缓解	29%	40%	50%	50%	50%	100%
疾病无进展	29%	40%	0	50%	0	0
总控制率	86%	80%	50%	100%	50%	100%
疾病进展	14%	0	50%	0	0	0
不肯评价患者数	0	20%	0	0	50%	0

资料来源：ASCO，中银证券

2.7 国内 PD-(L)1 单抗研发进展

BMS 的 Opdivo 成为第一个在中国上市的 PD-1/PD-L1 药物，进入优先审评通道完成审批，从申报上市到获批历时不足 7 个月。默沙东和国内药企复宏汉霖、君实生物、信达生物、恒瑞医药的 PD-1 单抗的上市申请尚处于“在审评审批”阶段。国内产品与进口产品在递交上市申请时间及临床疗效上差距不大，处于国内研发进度第一梯队的国内公司有望凭借性价比优势与进口品展开竞争。

图表 49. 国内 PD-(L)1 药物市场的开发进度第一梯队

公司名称	药品	申报/受理日期	适应症	批准日期
BMS	Nivolumab 注射液	2017/11/1	二线 NSCLC	2018/6/15
默沙东	帕博利珠单抗注射液	2018/2/11	黑色素瘤	2018/7/26
君实生物	特瑞普利单抗注射液	2018/3/20	黑色素瘤	上市申报
信达生物	信迪利单抗注射液	2018/4/19	霍奇金淋巴瘤	上市申报
恒瑞医药	Camrelizumab 卡瑞利珠单抗注射液	2018/4/23	cHL	上市申报
君实生物	特瑞普利单抗注射液	2018/5/15	黑色素瘤	上市申报
复宏汉霖	重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液	2018/7/20	实体瘤	上市申报
百济神州	Tislelizumab 注射液	/	/	/

资料来源：医药魔方，中银证券

图表 50. 国内 PD-(L)1 药物研发进展

药品名称	申办者	适应症	试验分期
Nivolumab 注射液	BMS	晚期食管鳞状细胞癌	III 期
		胃癌或胃食管交界处癌	III 期
		广泛期小细胞肺癌	III 期
		尿路上皮癌	III 期
		晚期或转移性非小细胞肺癌	III 期
		晚期肝细胞癌	III 期
		晚期或转移性非小细胞肺癌	III 期
		晚期或复发性实体瘤	其它
		局限性肾细胞癌	III 期
		胸膜间皮瘤	III 期
默沙东	帕博利珠单抗注射液	黑色素瘤	Ib 期
		晚期食管癌一线	III 期
		转移性鳞状非小细胞肺癌	III 期
		晚期肝细胞癌	III 期
		胃癌	III 期
		PD-L1 阳性晚期或转移性非小细胞肺癌	III 期
		晚期食管癌二线	III 期
恒瑞医药	注射用 SHR-1210	肝细胞肝癌	其它
		晚期胃癌和肝细胞癌	其它
		局部晚期食管鳞癌	其它
		晚期肝细胞癌	II/III 期
		晚期食管癌	III 期
		非小细胞肺癌	III 期
		复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）	II 期
		复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	II 期
		胃癌或胃食管交界处癌	II 期
		经二线及以上化疗失败的复发或转移的鼻咽癌患者	II 期
君实生物	重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液	复发性或转移性鼻咽癌	III 期
		不可切除局部进展或转移性黑色素瘤	III 期
		晚期胃腺癌、食管鳞癌、鼻咽癌、头颈部鳞癌	Ib/II 期
		黑色素瘤	II 期
		黏膜黑色素瘤	II 期
		膀胱尿路晚期或复发伴 EGFR 敏感突变、T790M 阴性	II 期
		非小细胞肺癌上皮癌	II 期
信达生物	IBI308	晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌	III 期
		复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	II 期
		复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）	II 期
		食管癌	II 期
百济神州	Tislelizumab 注射液	食管鳞状细胞癌	III 期
		肝细胞癌	II 期
		膀胱尿路上皮癌	II 期
		食管癌、胃癌或胃食管结合部癌	II 期
		T 细胞和 NK 细胞肿瘤	II 期
		肺癌	II 期
		霍奇金淋巴瘤	II 期
		晚期实体肿瘤患者	I/ II 期
北京诺华制药有限公司	PDR001	鼻咽癌	II 期
		INC280 联合 PDR001 治疗晚期肝细胞癌	II 期
嘉和生物药业有限公司	杰诺单抗注射液	复发和难治外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）	II 期

资料来源：医药魔方，中银证券

2.8 25 年后我国 PD-(L)1 单抗市场空间超 900 亿人民币，目前市场估值 2473 亿人民币

根据 FDA 在 2016 年 9 月批准修改后的 Opdivo 给药方案，非小细胞肺癌患者按照"240mg/次，每 2 周 1 次"给药，直至疾病进展或出现不可耐受毒性。Opdivo 240mg 规格在美国的定价大约是 6500 美元，治疗 1 月的成本大约为 1.41 万美元（约 9 万元人民币）。

对 PD-(L)1 单抗在各肿瘤市场空间的测算我们给出如下假设：

1. PD-(L)1 单抗药物属于生物大分子药物，无论是从研发成本、研发周期和生产成本考虑，其大幅降价的可能性较小。假设国产 PD-(L)1 单抗价格降为原研药的 50%，即每月治疗成本为 4.5 万元。由于药物高昂的价格短期无法进入医保，个人支付能力十分有限，预测 25 年后 PD-(L)1 单抗一线治疗渗透率仅为 10%，二线治疗渗透率达到 5%；
2. 预计未来几年我国多家企业 PD-(L)1 生物类似药将获批上市，后续被列入国家医保目录，竞争格局逐渐加剧后，国产 PD-(L)1 单抗药价格有望降为原研药的 30%，25 年后 PD-(L)1 单抗一线治疗渗透率达到 30%，二线治疗渗透率达到 15%。

图表 51. 适用 PD-(L)1 单抗治疗的患者人数

适应症	每年新增患者人数（万人）	未来国内可治疗领域	预计适应症患者比例(%)	假设 1 渗透率(%)	假设 1 使用 PD-(L)1 患者人数	假设 2 渗透率(%)	假设 2 使用 PD-(L)1 患者人数
肺癌	73.33	非小肺癌一线	80	10	5.87	30	17.60
		非鳞状非小肺癌二线	10	5	0.37	15	1.10
		小细胞肺癌二线	5	5	0.18	15	0.55
胃癌	67.91	转移性或复发性胃癌/胃食管结合部腺癌一线	60	10	4.07	30	12.22
黑色素瘤	0.80	晚期黑色素瘤一线	80	10	0.06	30	0.19
		晚期黑色素瘤二线	35	5	0.01	15	0.04
淋巴瘤	8.82	复发或难治经典型霍奇金淋巴瘤一线	10	10	0.09	30	0.26
膀胱癌	8.05	化疗进展后的晚期或转移性膀胱癌、无法化疗的晚期膀胱癌一线	60	10	0.48	30	1.45
肾癌	6.68	晚期肾癌二线	40	5	0.13	15	0.40
结直肠癌	37.63	MSI-H/dMMR 转移性直肠癌一线	15	10	0.56	30	1.69
肝癌	46.61	多吉美耐药晚期肝癌二线	30	5	0.70	15	2.10
头颈癌	9.31	头颈癌二线	40	5	0.19	15	0.56
宫颈癌	9.89	PD-L1 高表达晚期宫颈癌二线	30	5	0.15	15	0.45
乳腺癌	27.24	PD-L1 高表达三阴性乳腺癌一线	15	10	0.41	30	1.23
共计患者人数（万人）					**13.28**		**39.84**

资料来源：FDA，中银证券

图表 52. PD-(L)1 市场空间的测算

适应症	主要数据来源	用药时间参考数据	治疗周期（月）	假设 1 使用 PD-(L)1 患者人数	假设 1 预计市场空间（亿元）	假设 2 使用 PD-(L)1 患者人数	假设 2 预计市场空间（亿元）
肺癌	多项单用、联用试验	疗效显著	12	6.42	346.48	19.25	623.67
胃癌	keynote-059	中位无进展生存期为 2 个月	2	4.07	36.67	12.22	66.01
黑色素瘤	多项单用、联用试验	有效率＞50%，控制率＞70%	12	0.08	4.21	0.23	7.58
淋巴瘤	keynote-087	PRR 为 47%，中位随访时间为 9.4 个月	10	0.09	3.97	0.26	7.14
膀胱癌	checkmate-275	中位应答持续期为 10.3 个月	10	0.48	21.74	1.45	39.12
肾癌	checkmate-025	中位无进展生存期为 4.6 个月	5	0.13	3.01	0.40	5.41
结直肠癌	checkmate-142	12 个月的 PFS 率为 71%	12	0.56	30.48	1.69	54.86
肝癌	checkmate-040	55%的患者缓解时间达 12 个月或更长	12	0.70	37.75	2.10	67.96
头颈癌	checkmate-141	中位无进展生存期为 2.3 个月	3	0.19	2.51	0.56	4.52
宫颈癌	keynote-158	91%的患者缓解时间超过 6 个月	10	0.15	6.68	0.45	12.02
乳腺癌	keynote-086	中位应答持续时间 8.4 个月	9	0.41	16.55	1.23	29.79
国内市场空间容量（亿元）					**510.05**		**918.09**

资料来源：FDA，ASCO，中银证券

根据 FDA 批准的适应症及目前国外进展顺利的 II/III 期临床试验，PD-(L)1 单抗药物涉及多达 12 种适应症的一线、二线治疗。目前国内多家企业临床试验已进入 III 期阶段，国内 PD-(L)1 单抗药品市场竞争格局不断加剧；随着国家对抗癌药品的不断重视，国家医保局将持续开展抗癌药医保谈判，PD-(L)1 单抗凭借其广谱抗癌的显著疗效后续将有望被纳入国家医保目录。

采用净现值法对国内 PD-(L)1 单抗市场进行估值，并作出以下假设：

1. 上市成功率：根据多家 PD-(L)1 单抗开发进度处于第一阶梯的国内企业展示的临床数据，我们近似预测国内 PD-(L)1 单抗研发成功率为 100%；
2. 单抗作为第三代抗肿瘤药物，考虑到 PD-(L)1 单抗广谱的抗肿瘤效果，我们假设其高速增长期有 25 年，PD-(L)1 单抗将于 2042 年达到相对销售峰值 918.09 亿元，后续永续增长率为 2%；
3. 十年期国债收益率 3.48%，5 年上证综指平均收益 9.96%，以行业龙头恒瑞 β 系数计算，其 WACC 为 7.95%，我们假设贴现率为 8%。

图表 53. PD-(L)1 单抗净现值法估值情况

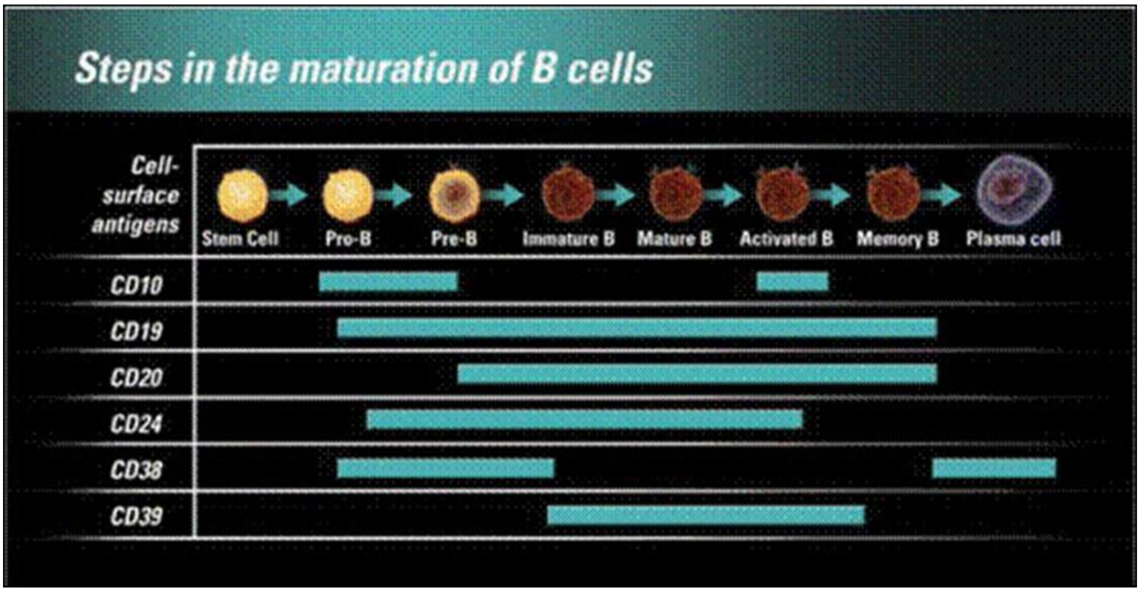
PD-(L)1 单抗上市成功率(%)	100
2018 年销售额（亿元）	10
2042 年销售额（亿元）	918.09
初始净利润(%)	10
峰值净利润(%)	50
贴现率(%)	8
永续增长率(%)	2
高速增长期 NPV（亿元）	1,333.72
永续增长期 NPV（亿元）	1,139.49
PD-(L)1 单抗市场估值（亿元）	2,473.21

资料来源：wind，中银证券

三、CD20 单抗从第一代到第三代实现抗体人源化进程，对血液及自身免疫疾病疗效显著

CD20（Cluster of Differentiation 20）表达于除浆细胞外发育各阶段的 B 细胞表面，从 B 细胞的成熟进程来看，前 B 细胞(Pre-B)、不成熟 B 细胞（Immature B）、成熟 B 细胞（Mature B）、活化 B 细胞（Activated B）到记忆 B 细胞（Memory B）的细胞膜上均有 CD20 的表达。CD20 单抗对血液瘤的杀伤作用除了 ADCC 和 CDC 作用外，还有单抗与 CD20 分子结合导致靶细胞程序性死亡（PCD，programmed cell death）。

图表 54. B 细胞成熟过程中 CD 蛋白的表达情况



资料来源：wiki，中银证券

3.1 第三代 CD20 单抗疗效优于第一代产品，二代单抗开始涉足多发性硬化症

1997 年以利妥昔为代表的第一代嵌合或者鼠源单抗上市，随着生物技术水平的不断提升，在单抗药物的设计上抗体人源化和 Fc 片段修饰开始成为科学家主攻的技术点；第二代单抗是以奥法木单抗为代表的人源化单抗；第三代的抗 CD20 单抗以 Fc 片段经过了糖基化修饰的阿妥珠为代表。尽管多家公司推出第二代及第三代 CD20 单抗，但利妥昔单抗凭借其卓越的临床效果，20 年来一直稳居 CD20 单抗药物的销售榜首。

图表 55. 国外 CD20 单抗的发展历程

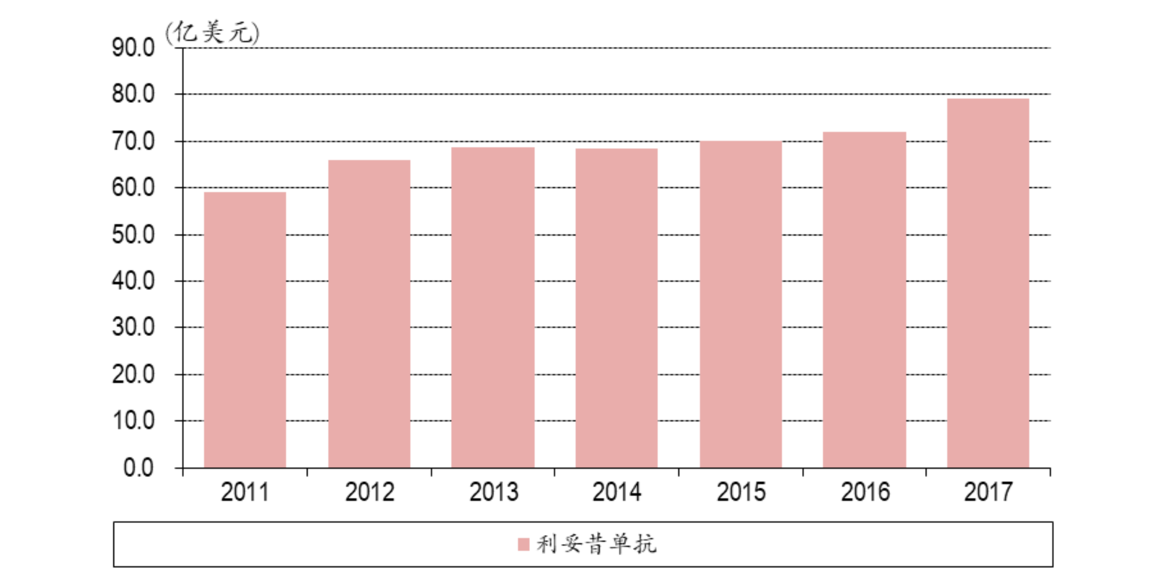
	商品名	通用名	企业	类型	活性	适应症	上市时间
第一代	美罗华	利妥昔 Rituximab	Biogen/罗氏制药	人鼠嵌合		NHL，CLL，RA，Wegener 氏肉芽肿（WG）和显微镜多血管炎（MPA）	1997
	泽娃灵	替伊莫单抗 Ibritumomab Tiuxetan	Biogen/IDEC	鼠源单抗	低 ADCC	NHL	2002
	Bexxar	托西莫单抗 Tositumomab	GSK	鼠源单抗	低 CDC	NHL	2003
第二代	Arzerra	奥法木单抗 Ofatumumab	Genmab Inc.	全人源单抗	高 CDC/ ADCC	CLL	2009
	Ocrevus	奥瑞珠单抗 Ocrelizumab	罗氏	人源化单抗		复发型多发性硬化症(RMS)和原发进展型多发性硬化症(PPMS)	2017
		维妥珠单抗 Veltuzumab	Immunomedics	人源化单抗		NHL，CLL，免疫性血小板减少症等	未上市
第三代	Gazyva	阿妥珠单抗 Obinutuzumab	罗氏制药	人源化单抗	高 PCD/ ADCC 和低 CDC	CLL，FL	2013
		Ublituximab	TG therapeutics	嵌合型单抗		NHL，CLL 在研	未上市
		Ocaratuzumab	Mentrik Biotech	人源化单抗		NHL，CLL，RA 在研	未上市

资料来源：《Haematologica》，FDA，中银证券

第一代 CD20 单抗——利妥昔单抗：第一个靶向肿瘤的生物药，上市 20 年销售额 79 亿美金

利妥昔单抗（美罗华）由 Pharmstandard 和罗氏联合研发，于 1997 年 11 月 26 日获得 FDA 批准。利妥昔单抗是人鼠嵌合单抗，用于治疗非霍奇金淋巴瘤（NHL，包括滤泡性淋巴瘤 FL 和弥漫大 B 细胞淋巴瘤 DLBCL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）、类风湿性关节炎（RA）、Wegener 氏肉芽肿（WG）和显微镜多血管炎（MPA）。**传统化药一直是淋巴瘤的一线治疗方案，自利妥昔单抗上市以来，利妥昔单抗联用 CHOP 或 CVP 化疗方案分别成为了弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）和滤泡性淋巴瘤（FL）的标准治疗方案。**利妥昔单抗凭借其卓越的临床疗效，上市 20 年后全球销售额依旧高达 78.89 亿美元，位列 2017 年全球药物销量排行榜第三。

图表 56. 利妥昔单抗全球销售数据



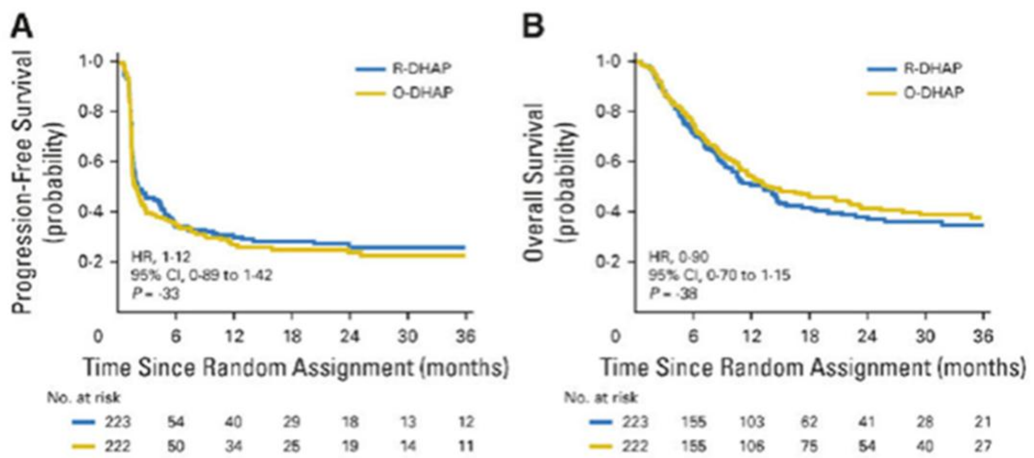
资料来源：PDB，中银证券

一代 CD20 单抗中的放射性标记的鼠源单抗替伊人莫单抗（泽娃灵）和托西莫单抗（Bexxar）市场销售表现不佳，泽娃灵 2016 年销售额仅为 1000 万美元，GSK 已于 2014 年停止托西莫单抗在美国市场的销售。

第二代 CD20 单抗——奥法木单抗：并未显示出优于利妥昔单抗的疗效作用

奥法木单抗（Arzerra）是第一个上市的全人源抗 CD20 单抗，2009 年经 FDA 获批上市，用于治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）等。发表于《临床血液学杂志》上的一项旨在比较奥法木单抗（O）vs 利妥昔单抗（R）联合顺铂、阿糖胞苷、地塞米松（DHAP）后进行自体干细胞移植（ASCT）的研究表明，O-DHAP 和 R-DHAP 这两种方案治疗复发/难治性 DLBCL 的疗效相近。**但对于早期复发/难治性的 DLBCL 患者而言，用奥法木单抗代替利妥昔单抗未能克服治疗抵抗。**目前诺华正在进行奥法木单抗在多发性硬化症（MS）领域的两项 III 期试验，试图拓展药品的适应症类型。

图表 57. 奥法木单抗（O）vs 利妥昔单抗（R）联合顺铂、阿糖胞苷、地塞米松（DHAP）后进行自体干细胞移植（ASCT）挽救治疗复发/难治性 DLBCL 患者疗效比较



资料来源：《临床血液学杂志》，中银证券

奥瑞珠单抗（Ocrevus）是罗氏涉足多发性硬化症（MS）领域的首个产品，于 2017 年获得 FDA 批准上市，是首个唯一同时获批治疗 2 种类型多发性硬化症（RMS 和 PPMS）的药品，且是目前唯一被 FDA 批准治疗 PPMS 的药品。多发性硬化症（MS）是一种慢性炎症性、脱髓鞘的中枢神经系统疾病，影响全球约 250 万人。复发型多发性硬化症（RMS）是最常见类型的 MS，包括复发缓解型多发性硬化症（RRMS）和继发进展型多发性硬化症（SPMS），大约 85%的 MS 患者在最初确诊时即为 RRMS。原发进展型多发性硬化症（PPMS）则是 MS 的一种严重病程类型，自病程开始便持续恶化，无明显的复发或缓解期，PPMS 约占 MS 病例的 15%，目前除 Ocrevus 尚无其他药物获批治疗 PPMS。

奥瑞珠单抗在 3 项针对不同类型多发性硬化症（MS）的 III 期临床数据中展现了显著的疗效：

① 在复发型多发性硬化症（RMS）患者中开展的 2 项 III 期临床（OPERA I，OPERA II，样本数为 1656 人次），与标准药物 Rebif（利比，干扰素 β-1a）相比，Ocrevus 在疾病活动的 3 个主要疗效指标方面均表现出显著优越性：使疾病年复发率降低近 50%、有效减缓了临床残疾进程、显著减少了大脑 MS 病灶数量，在主要终点和关键次要终点均表现出显著优越性。

② 在原发进展型多发性硬化症（PPMS）患者中开展的 III 期临床研究（ORATORIO，样本数为 732 人次）的数据显示，与安慰剂相比，Ocrevus 显著减缓了临床残疾进程（CDP）且同时显著降低了大脑内疾病活动迹象。

第三代 CD20 抗体——阿妥珠单抗：Fc 片段糖基化修饰，对淋巴瘤疗效优于利妥昔单抗

罗氏推出的阿妥珠单抗是首个 Fc 片段糖基化修饰改造的 II 型 CD20 单克隆抗体，在抗体制备过程中过表达 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 3 和高尔基体 α-甘露糖苷酶 II（Golgimannosidase 2）以降低抗体海藻糖含量，进而增强 ADCC 效应。阿妥珠单抗与利妥昔单抗在 CD20 的结合表位存在重叠区域，故也具有诱导细胞程序性死亡的作用。

美罗华（利妥昔单抗）在欧洲和美国的药品专利分别将于 2013 年底和 2018 年中到期，阿妥珠单抗的成功上市将减小生物仿制药对罗氏的冲击成为其新一代的重磅药物。

① 罗氏公布的临床试验 CLL11 数据显示阿妥珠单抗相比利妥昔单抗对慢性淋巴细胞白血病（CLL）的疗效更显著。

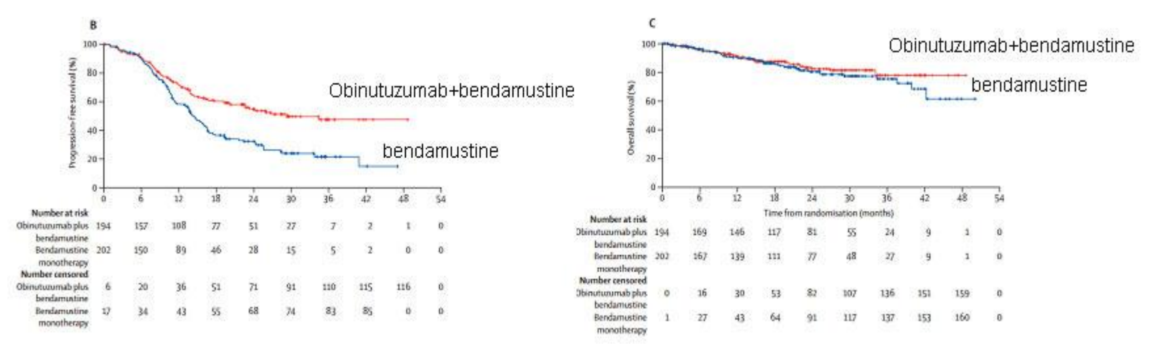
图表 58.临床试验 CLL11：阿妥珠单抗或利妥昔联合苯丁酸氮芥可作为 CLL 患者的首选治疗方案

治疗分组	样本数	ORR(%)	CR(%)	mediumPFS(月)
苯丁酸氮芥	118	30.2	0	10.9
利妥昔单抗+苯丁酸氮芥	233	65.9	8.3	15.7
阿妥珠单抗+苯丁酸氮芥	238	75.5	22.2	23

资料来源：ASCO，中银证券

② III 期试验（Gadolin）结果表明，与单用化疗药物苯达莫司（bendamustine）相比，阿妥珠单抗联合苯达莫司（bendamustine）治疗含利妥昔单抗方案治疗后复发/难治的滤泡性淋巴瘤，能显著提高患者的无进展生存期（PFS）。

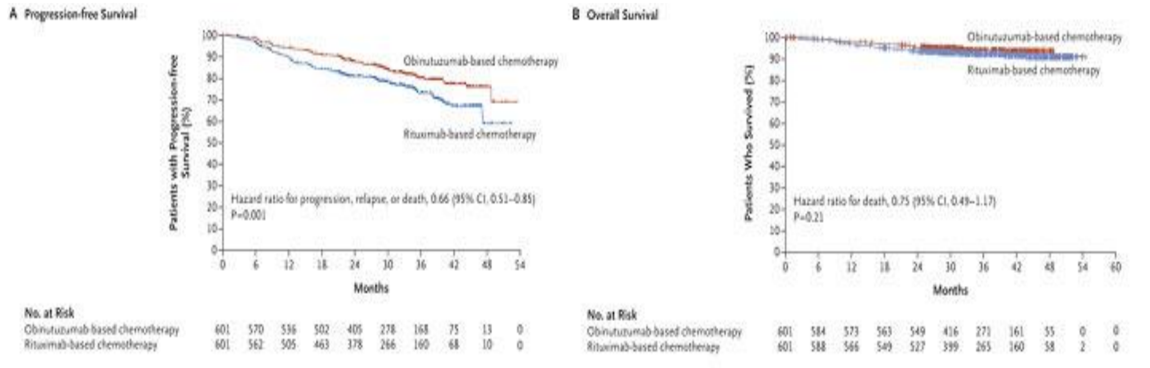
图表 59. 临床试验 GADOLIN：阿妥珠单抗联合苯达莫司显著提高含利妥昔单抗方案治疗后复发/难治滤泡性淋巴瘤患者的无进展生存期



资料来源：《Lancet Oncol》，中银证券

③ 阿妥珠单抗与利妥昔单抗头对头的 III 期临床试验（Gallium）显示：在未接受过治疗的滤泡性淋巴瘤一线治疗中，阿妥珠单抗联合化疗显著提高患者的无进展生存期（PFS），达到了试验的主要临床终点。

图表 60. 临床试验 Gallium： 阿妥珠单抗联合化疗显著提高未接受过治疗的滤泡性淋巴瘤患者的无进展生存期



资料来源：《NEJM》，中银证券

3.2 CD20 单抗联用 BTK 抑制剂（依鲁替尼）成为改善淋巴瘤疗效的新方案

目前针对淋巴瘤里最大的两个病种，弥漫大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤其一线治疗方案主要是化疗联合利妥昔单抗，或单用利妥昔单抗；二线治疗常见药物为来那度胺、苯达莫司汀、其他化疗方案以及与利妥昔或阿妥珠的联用。

图表 61. 不同类型 B 细胞淋巴瘤的治疗方案

适应症	一线治疗方案	二线治疗方案
CD20 阳性滤泡性非霍奇金淋巴瘤（FL）	1.FL 的标准一线治疗方案为利妥昔单抗联合化疗（CHOP 方案或 CVP 方案等），利妥昔单抗治疗成人患者的推荐剂量为 375mg/m^2，每个化疗周期的第一天使用。 2.考虑低肿瘤突变负荷：利妥昔单抗（每周 375 mg/m^2，共 4 剂）	1.利妥昔单抗 2.来那度胺±利妥昔单抗 3.苯达莫司汀+阿妥珠单抗 4.Idelalisibi（烷化剂和利妥昔单抗难治性患者）
CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤 (DLBCL)	1.对Ⅰ和Ⅱ期无大肿块患者，可以选择 R-CHOP 方案化疗 6 个周期±局部放疗；对Ⅰ和Ⅱ期有大肿块患者，可以选择 R-CHOP 方案 6～8 个周期±局部放疗。（利妥昔单抗治疗成人患者的推荐剂量为 375mg/m^2，每个化疗周期的第一天使用。） 2.Ⅲ和Ⅳ期患者的初始治疗：采用 R-CHOP 方案化疗 6～8 个周期。（利妥昔单抗治疗成人患者的推荐剂量为 375mg/m^2，每个化疗周期的第一天使用。）	1.DHAP/ESHAP/GDP±利妥昔单抗 2.苯达莫司汀±利妥昔单抗 3.CEPP/CEOP±利妥昔单抗 4.DA-EPOCH±利妥昔单抗 5.来那度胺±利妥昔单抗（非 GCB-DLBCL）
套细胞淋巴瘤（MCL）	1.高强度治疗：a.NORDIC 方案（强化剂量诱导免疫化疗-利妥昔单抗+环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、强的松 [maxi-CHOP]）与利妥昔单抗+大剂量阿糖胞苷交替；b.交替 RCHOP/RDHAP 2.非高强度治疗：a.VR-CAP（硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和强的松）；b.克拉曲滨/CHOP/来那度胺+利妥昔单抗；c.依鲁替尼+利妥昔单抗	1.苯达莫司汀±利妥昔单抗 2.苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗 3.硼替佐米±利妥昔单抗 4.依鲁替尼 5.依鲁替尼、来那度胺、利妥昔单抗 6.来那度胺±利妥昔单抗

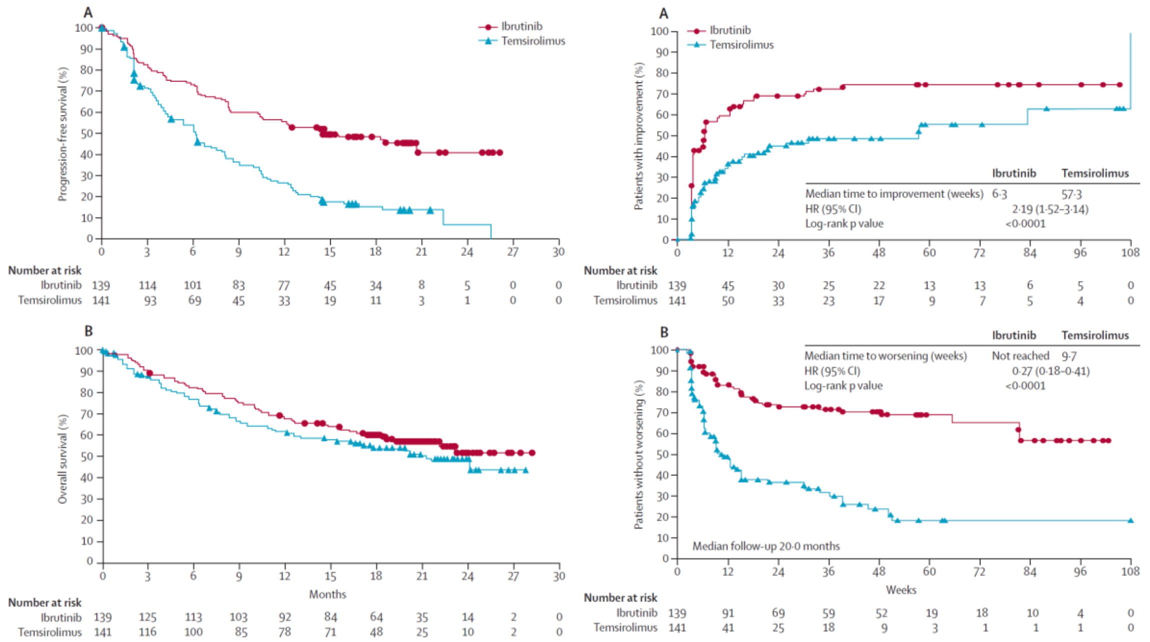
资料来源：《恶性淋巴瘤诊疗规范 2015》，《NCCN 指南》，中银证券

套细胞淋巴瘤（MCL）是一种恶性程度高、病理组织学形态多样、预后不良的非霍奇金淋巴瘤，虽然 MCL 患者对一线治疗有效，但大多数患者易复发、预后差。由于大部分 MCL 患者为老年人，不易耐受传统化疗方法。**BTK 抑制剂通过不可逆地与 ATP 结合区域 Cys-481 相结合抑制 BCR 信号转导，已成为治疗包括 MCL 在内的 B 细胞淋巴瘤的新靶点。目前唯一被 FDA 批准上市的 BTK 抑制剂是强生和 Pharmacyclics 联合研发的依鲁替尼。**

依鲁替尼目前被 FDA 批准用于套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤，DLBCL 适应症目前处于临床试验阶段。新一代的 BTK 抑制剂目前也在临床阶段，例如百济神州的 BGB3111 目前在临床 III 期，根据现有临床数据来看，新一代 BTK 将会有更高的应答率和选择性。

Ⅱ期临床试验结果显示，单用依鲁替尼对 111 例 MCL 患者进行治疗，总体应答率高达 65.8%，完全应答率达到 17%，另有 49%的患者为部分应答，持续应答时间的中值为 17.5 个月。另一个依鲁替尼（Ibrutinib）和替西罗莫司（Temsirolimus）的头对头实验结果也显示，经化疗后复发的 MCL 患者，单用依鲁替尼可以显著提高患者的应答率和无进展生存期。

图表 62 . 依鲁替尼相较替西罗莫司显著提高 MCL 复发患者的应答率和无进展生存期



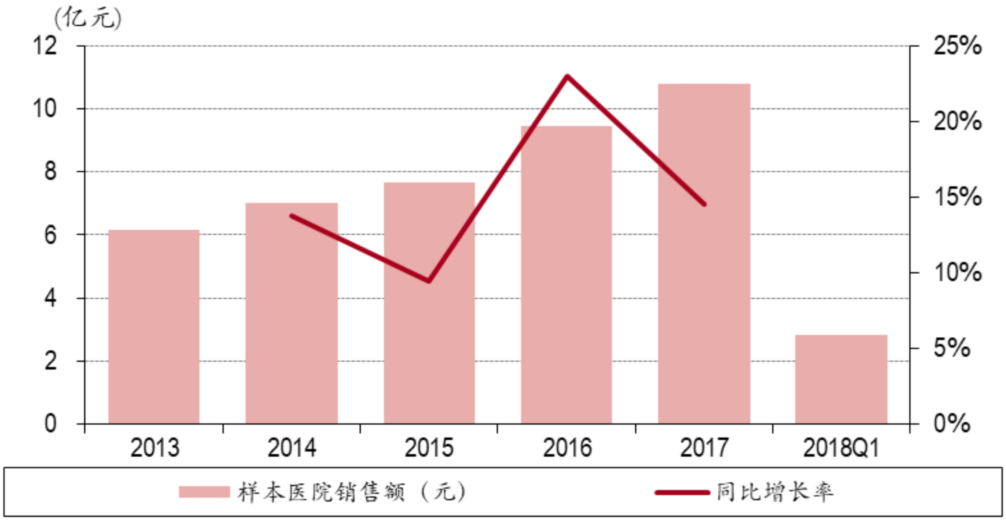
资料来源：《Lancet》，中银证券

但单用依鲁替尼存在耐药风险，患者通常在 1.5-2 年左右复发；依鲁替尼联用利妥昔单抗显示，可以降低患者耐药性，有更好的长期疗效。依鲁替尼-利妥昔单抗联合用药方案被 NCCN 指南列为套细胞淋巴瘤的一线诱导治疗（非高强度治疗）方案中，单用依鲁替尼或联合利妥昔单抗也被列为套细胞淋巴瘤的二线治疗方案。依鲁替尼联合利妥昔单抗治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤的单中心Ⅱ期临床试验，四年的随访数据显示，58%的患者病情得到完全缓解，无进展中位生存率为 43 个月，没有明显的严重副作用。

3.3 20 年后我国非霍奇金淋巴瘤市场空间有望达到 72 亿, CD20 单抗市场估值 250 亿人民币

目前国内上市的 CD20 单抗仅有利妥昔单抗（美罗华），获批的适应症主要是 CD20 阳性滤泡性非霍奇金淋巴瘤和 CD20 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤。根据 PDB 数据，2017 年样本医院美罗华的销售收入达到 10.75 亿元，同比增长 14.04%。

图表 63. 利安昔单抗国内样本医院历年销售额及增速



资料来源：PDB，中银证券

罗氏利安昔单抗专利已在美国和欧洲到期，目前国内上市的 CD20 单抗药物仅有罗氏的美罗华。复宏汉霖在已于近期完成了非霍奇金淋巴瘤适应症的 III 期临床试验，目前处于生产申报阶段，并于今年 1 月被纳入优先审批程序，预计 2018 年底-2019 年初将上市。此外，神州细胞、信达生物、葛兰素史克的相关产品也处于 III 期临床试验阶段，三生国健的健安昔此前由于临床自查撤回上市申请。复宏汉霖的利安昔单抗类似药有望成为首个国产的 CD20 单抗，上市以后将抢夺部分原研药的市场。

图表 64.国内抗 CD20 单抗研发进展

药品名称	申办者	适应症	试验分期
阿安珠单抗（GA101）	罗氏	CD20 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 CD20 阳性滤泡淋巴瘤	III期
利安昔单抗	罗氏	既往未治进展期滤泡型淋巴瘤	III期
嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液	信达生物	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	III期
SCT400 注射液	神州细胞	CD20 阳性的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者	III期
HLX01	复宏汉霖	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	III期
奥法安木单抗注射液	葛兰素史克	滤泡性淋巴瘤	III期
嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液	浙江海正;北京天广实	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	II 期
SCT400	神州细胞工程有限公司	CD20 阳性非霍奇金淋巴瘤	II 期

资料来源：医药魔方，中银证券

据 2016 年发表于美国杂志《CA CANCER J CLIN》上的文章《Cancer Statistics in China，2015》报道，每年国内新增淋巴瘤患者数为 8.82 万人次。

对 CD20 单抗在淋巴瘤市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 据《恶性淋巴瘤诊疗规范 2015》所示，非霍奇金淋巴瘤约占我国淋巴瘤的 90%，且有以下 7 种分型：弥漫大 B 细胞淋巴瘤（50%）、滤泡性淋巴瘤（30%）、边缘区淋巴瘤（1%）、惰性 B 细胞淋巴瘤（2%）、MCL（10%）、伯基特淋巴瘤（3%-4%）、淋巴母细胞淋巴瘤（4%），前 6 种分型单用利安昔单抗或与化药联用均为推荐方案。霍奇金淋巴瘤（HL）在欧美发病率较高，在我国较低约占我国淋巴瘤的 10%，其中结节性淋巴细胞为主型的 HL（NLPHL）约占 5%、经典型 HL（CHL）占比 95%，前者从 IB 至 IVB 期的治疗原则均为利安昔单抗与放疗及化疗的联用；

2. 利安昔单抗注射液 2017 年进入国家医保目录，限复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤（国际分类 B、C、D 亚型的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤）、CD20 阳性 III-IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤、CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤，且最多支付 8 个疗程。罗氏利安昔单抗医保支付标准：2418 元（100mg/10ml/瓶），8289.87 元（500mg/50ml/瓶）；
3. 利安昔单抗与化药联合治疗方案为 CD20 阳性滤泡性 NHL 及 CD20 阳性 DLBCL 适应症的标准一线治疗方案。假设我国人均体表面积为 1.6m2, 每周静滴一次, 4 次为一疗程(22 天内要使用 4 次)，每人每疗程利安昔单抗用量为 2400mg（5 瓶，500mg/瓶），人均年利安昔单抗用量为 40 瓶（8 个疗程），假设国产生物类似药价格为原研药的 50%，则人均年治疗费用 16.58 万元；
4. 目前原研药利安昔单抗在欧美地区渗透率达到 85%以上，随着 2017 年被纳入国家医保目录，假设 20 年后利安昔单抗（及类似物）在国内渗透率达到 60%。

图表 65 . CD20 单抗 20 年后市场空间测算

每年新增淋巴瘤患者数（万人）	8.82
结节性淋巴细胞为主型 HL 患者比例(%)	0.50
非霍奇金淋巴瘤前 6 大分型患者比例(%)	86.40
CD20 阳性患者比例(%)	95
CD20 单抗理想渗透率(%)	60
CD20 单抗目标患者数（万人）	4.37
人均年治疗费用（万元）	16.58
CD20 单抗市场空间（亿元）	**72.43**

资料来源：公司公告，ASCO，中银证券

根据《恶性淋巴瘤诊疗规范 2015》所示，利安昔单抗是多种淋巴瘤分型的标准疗法。目前国内仅有罗氏利安昔单抗上市，罗氏也在积极拓展 CD20 单抗其它适应症的临床试验。按 20 年高速增长期、后续 2%的永续增长率及 8%的贴现率贴现，得到 CD20 单抗的估值为 250.65 亿人民币。

采用净现值法对国内 CD20 单抗市场进行估值，并作出以下假设：

1. 上市成功率：根据 CD20 单抗开发进度处于第一阶梯的国内企业展示的临床数据，且该靶点也为较成熟的靶点，我们近似假设国内 CD20 单抗研发成功率为 100%；
2. 作为近 20 年刚兴起的第三代抗肿瘤药物, 我们认为 CD20 单抗将保持 20 年的高速增长期, 于 2037 年达到相对峰值 72.43 亿元，后续永续增长率为 2%；
3. 十年期国债收益率 3.48%，5 年上证综指平均收益 9.96%，以行业龙头恒瑞 β 系数计算，其 WACC 为 7.95%，我们假设贴现率为 8%。

图表 66：CD20 单抗净现值法估值情况

CD20 单抗上市成功率(%)	100
2018 年销售额（亿元）	11.83
2037 年销售额（亿元）	72.43
初始净利润(%)	10
峰值净利润(%)	50
贴现率(%)	8
永续增长率(%)	2
高速增长期 NPV（亿元）	118.56
永续增长期 NPV（亿元）	132.09
CD20 单抗市场估值（亿元）	250.65

资料来源：wind，中银证券

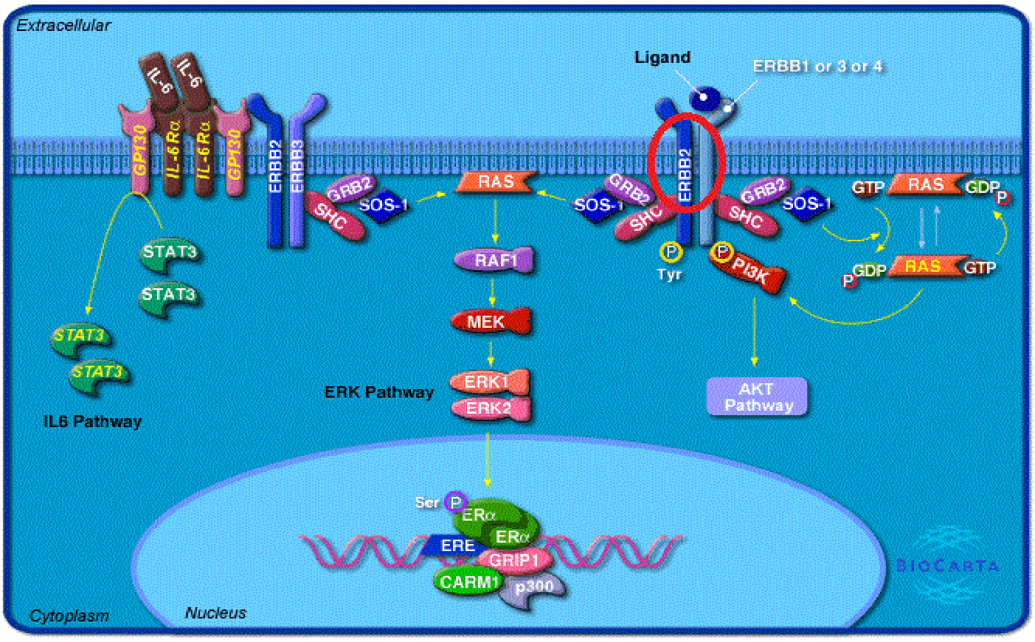
四、罗氏三大 HER2 单抗，从特异识别靶点特定区域到药物抗体偶联药物新技术的应用

4.1 HER2 蛋白广泛表达于乳腺癌及胃/食管癌

HER2 蛋白是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白，属于 EGFR 家族成员之一。蛋白由胞外的配体结合区、单链跨膜区及胞内的蛋白酪氨酸激酶区三部分组成。由于目前尚未发现能与其直接结合的配体，HER2 蛋白主要通过与家族中其他成员包括 EGFR（HER1/erbB1）、HER3/erbB3、HER4/erbB4 形成异二聚体而与各自的配体结合。HER2 蛋白介导的信号转导途径主要有 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶途径（MAPK），磷脂酰肌醇 3 羟基激酶/Akt 途径（PI3K），信号转导及转录激活途径（STAT）和 PLC 通路等。

25%～30%的乳腺癌和 10%～30% 的胃/食管癌会发生 HER2 基因扩增或过表达，HER2 的过度表达也可见于其他肿瘤如卵巢癌、子宫内膜癌、膀胱癌、结直肠癌和头颈癌等。HER2 在肿瘤中过表达以及具有细胞外结构域的特点，使之成为抗体药物研发的理想靶点。

图表 67. HER2 蛋白介导的信号转导途径



资料来源：BioCarta，中银证券

4.2 罗氏三大 HER2 单抗占据了 HER2 阳性乳腺癌的绝大部分市场

目前 FDA 共批准了五个 HER2 单抗上市，其中曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 均同属于罗氏公司。罗氏的 HER2 单抗销售额不断创新高，曲妥珠单抗的年销售额在帕妥珠单抗联合用药的拉动下持续保持增长，已突破 70 亿瑞士法郎。Ogivri 是 FDA 批准上市的第一个曲妥珠单抗类似物，MacroGenics 公司 2018 年 1 月获批上市的 Margetuximab 为 Fc 段糖修饰的 HER2 单抗。

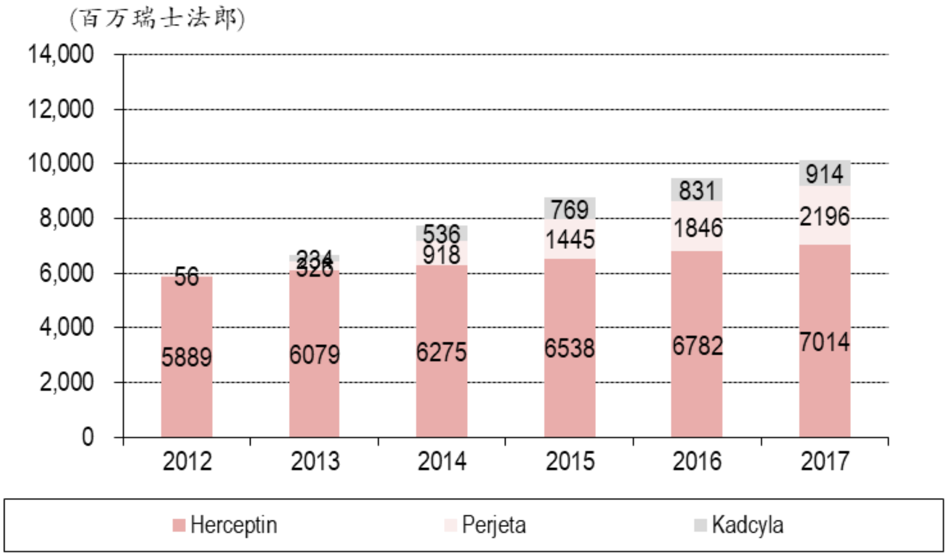
曲妥珠单抗于 1998 年由 FDA 批准上市，在乳腺癌的辅助治疗、新辅助治疗和转移性治疗方面已成为 HER2 阳性乳腺癌的标准一线方案，在 2010 年成为 HER2 阳性转移性胃癌的标准一线用药。

图表 68. 海外 HER2 单抗药品上市情况

商品名	通用名	企业	类型	适应症	上市时间
Herceptin	Trastuzumab	罗氏	人源化单抗	转移性 HER2 阳性乳腺癌 胃癌	199810 201010
Perjeta	Pertuzumab	罗氏	人源化单抗	转移性或局部晚期 HER2 阳性乳腺癌	201206
Kadcyla	ado-Trastuzumab Emtansine(T-DM1)	罗氏	人源化单抗	转移性或局部晚期 HER2 阳性乳腺癌	201302
Ogivri	Trastuzumab-dkst	Mylan 和 Biocon	人源化单抗	转移性乳腺癌 胃癌	201712 201712
	Margetuximab	MacroGenics	嵌合型单抗	转移性或局部晚期 HER2 阳性乳腺癌	201801

资料来源：FDA，中银证券

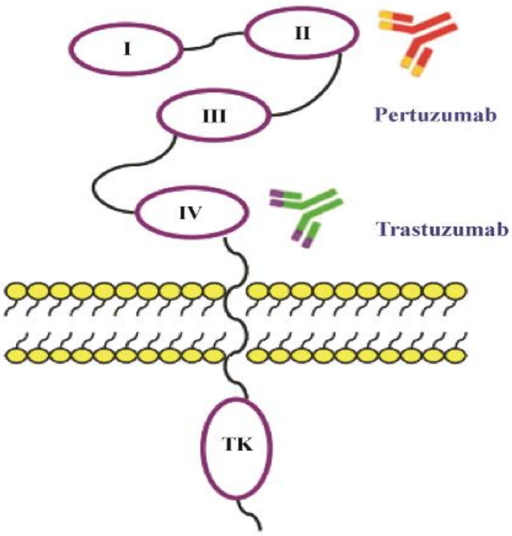
图表 69. 罗氏 HER2 单抗药物全球销售额



资料来源：雪球，中银证券

尽管曲妥珠单抗与帕妥珠单抗均针对 HER2 靶点，但二者与 HER2 靶点有不同的结合区域：曲妥珠单抗特异性结合到 HER2 蛋白在细胞膜外的第 4 个功能域（D4），阻断信号转导，介导细胞免疫作用对肿瘤杀伤。帕妥珠单抗特异性结合到 HER2 蛋白在细胞膜外的第 2 个功能域（D2），阻断 HER2 二聚化抑制 HER2 的激活。

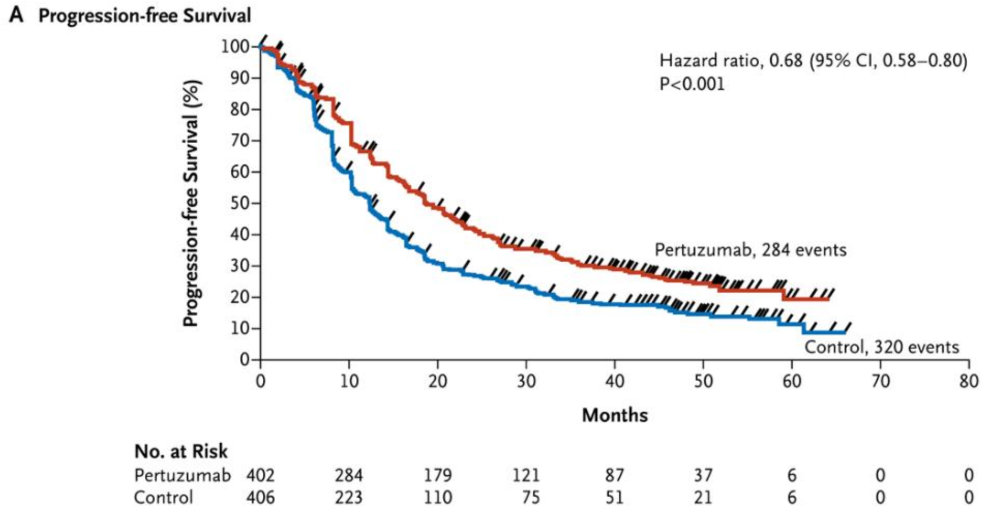
图表 70. 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗与 HER2 靶点的不同位点结合



资料来源：雪球，中银证券

曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联用可发挥协同作用：在 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中，一线治疗方案帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛，与安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛治疗相比，无进展生存期（PFS）显著延长（两者相差 6.3 个月）。

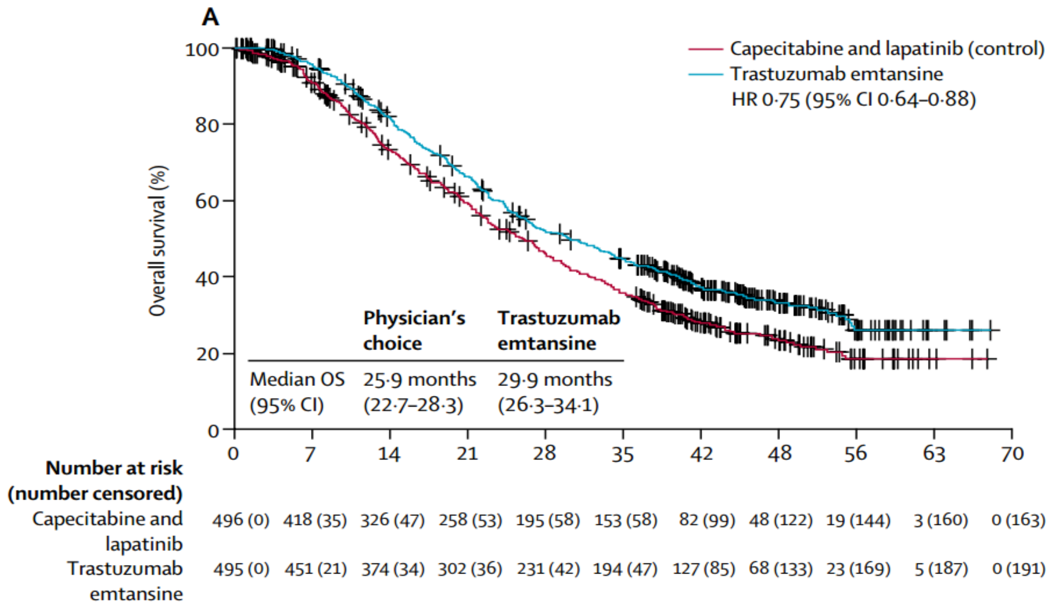
图表 71. 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合多西他赛 VS 安慰剂、曲妥珠单抗联合多西他赛疗效比较



资料来源：《NEJM》，中银证券

Kadcyla（T-DM1，Trastuzumab Emtansine）是将能强力结合到微管蛋白的细胞毒性化合物 Maytensine 通过硫醚键共价结合到曲妥珠单抗上，利用后者对 HER2 的亲合作用，T-DM1 与 HER2 蛋白结合后被肿瘤细胞内吞，细胞内的溶酶体将曲妥珠蛋白降解，未被降解的毒素 Maytensine 与微管蛋白结合从而杀伤肿瘤细胞。2013 年 2 月，基于 EMILIA 等试验临床数据的支持，抗体偶联药物 T-DM1 针对 HER2 阳性的晚期转移性乳腺癌二线治疗被 FDA 批准。T-DM1 与卡培他滨＋拉帕替尼用于 HER2 阳性晚期乳腺癌既往治疗失败（曲妥珠单抗和紫杉类治疗失败）患者进行了比较，T-DM1 改善了患者的总生存期（29.9 月 V.S. 25.9 月）。

图表 72. Kadcyla 与卡培他滨+拉帕替尼对 HER2 阳性晚期乳腺癌既往治疗失败患者的疗效比较



资料来源：《NEJM》，中银证券

曲妥珠单抗在 HER2 阳性乳腺癌的一线治疗中疗效显著，目前尚无可替代的其他单抗药品。在面临曲妥珠单抗专利到期时，罗氏连续推出了帕妥珠单抗及抗体偶联药物 T-DM1，在目前已上市的 ADC 中 T-DM1 市场表现最佳，但并不能撼动曲妥珠单抗在 HER2 阳性乳腺癌治疗中的地位。在罗氏的 Marianne 临床试验中，T-DM1+安慰剂、T-DM1+帕妥珠、曲妥珠+紫杉烷类化疗三组，对于初治的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者在无进展生存期方面并无显著差异，但 T-DM1 使患者的治疗耐受性改善。

图表 73.罗氏 Marianne 临床试验数据

试验方案	曲妥珠+紫杉烷类药物	T-DM1+安慰剂	T-DM1+帕妥珠
试验人数	365	367	363
中位 PFS（月，主要终点）	13.7	14.1	15.2
中位 OS（月，次要终点）	50.9	53.7	51.8
ORR（%）	67.9	59.7	64.2
≥3 级不良反应（%）	54.1	45.4	46.2

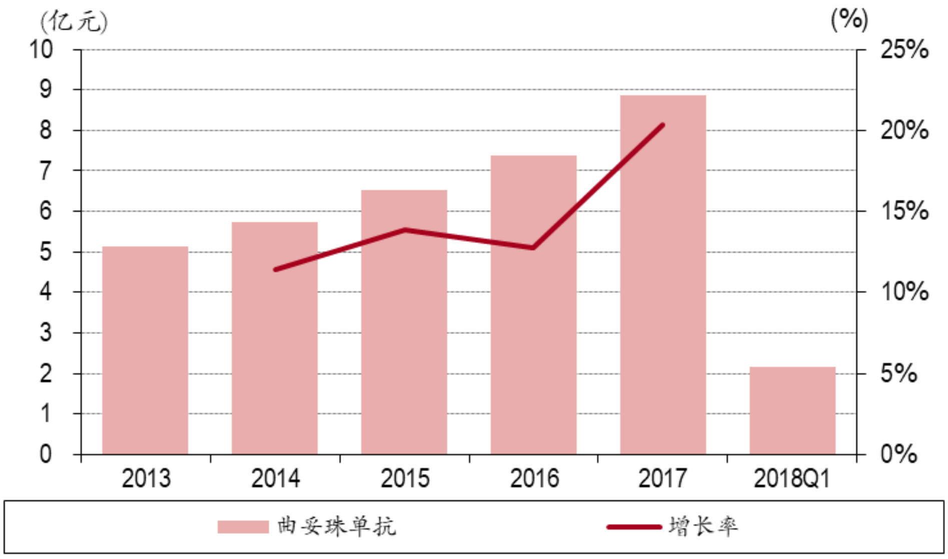
资料来源：ASCO，中银证券

4.3 2037 年 HER2 单抗市场空间 52 亿元，对应市场目前估值 195 亿人民币

国内 HER2 单抗研发进展

罗氏曲妥珠单抗于 2002 年 9 月 5 日进入中国市场（商品名为赫赛汀 Herceptin），获批适应症为 HER2 阳性的转移性乳腺癌，术后、化疗、放疗后的 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗，HER2 阳性的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌。由于我国是乳腺癌和胃癌高发地区，且原发性乳腺癌中有 25%~30% 的 HER2 过表达，因此曲妥珠单抗在国内一直保持持续增长。2017 年 7 月 19 日，曲妥珠单抗进入国家医保目录，医保谈判价格为 7600 元，与谈判前中标价相比降幅达 67%。

图表 74. 曲妥珠单抗国内样本医院销售额及增速



资料来源：PDB，中银证券

2018 年 1 月 2 日，罗氏重磅乳腺癌药物 Perjeta（帕妥珠单抗）在中国的上市申请获得 CDE 承办受理。之前国内曲妥珠单抗类似物研发进展最快的为三生国健，但其撤回赛普汀的上市申请后暂无最新进展。目前复宏汉霖、嘉和生物和浙江海正均已进入临床 III 期。复宏汉霖进行的是国际多中心试验且与曲妥珠单抗头对头，总计划招募 606 人，其中中国 406 人；嘉和生物是随机双盲试验，样本数 330 人，安科生物的 III 期临床于今年 3 月获批，目前已启动 III 期临床试验。

图表 75.国内 HER2 单抗研发进展

药品名称	申办者	适应症	试验分期
曲妥珠单抗	罗氏	HER2 阳性的转移性胃腺癌或胃食管结合部腺癌	III期
帕妥珠单抗	罗氏	HER2 阳性晚期早期或局部晚期 HER2 阳性乳腺癌乳腺癌	III期 III期
T-DM1	罗氏	HER2 阳性原发性乳腺癌 HER 阳性胃癌	III期 其它
注射用曲妥珠单抗	复宏汉霖	乳腺癌	III期
抗 HER2 人源化单克隆抗体	浙江海正	乳腺癌	III期
GB221	嘉和生物	HER2 过表达的复发转移性乳腺癌患者 既往接受过紫杉和/或蒽环类治疗失败的、未接受过抗 HER-2 治疗的、HER-2 阳性晚期乳腺癌患者 HER-2 阳性的乳腺癌患者	III期 III期 其它
抗 HER2 单克隆抗体	安科生物	HER-2 阳性的乳腺癌患者	III期

资料来源：医药魔方，中银证券

随着医保的覆盖，2037 年我国 HER2 单抗药物市场空间约 52 亿元，目前市场估值约 195 亿人民币

根据 2016 年发表于《CA CANCER J CLIN》杂志上的文章《Cancer Statistics in China，2015》报道，我国每年新增乳腺癌患者 27.24 万人次。其中 HER2 阳性患者占比 25%，每年新增曲妥珠单抗乳腺癌目标人群为 6.81 万人。

图表 76. 曲妥珠单抗在国内获批的适应症和治疗方案

适应症	治疗方案
术后、化疗和放疗后的 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗	每周给药方案：初次负荷量为 4mg/kg。维持剂量：建议本品每周用量为 2mg/kg。3 周给药方案：初次负荷量为 8mg/kg，接着每 3 周 6 mg/kg 维持量。
HER2 阳性复发/转移性乳腺癌	在完成所有化疗后开始曲妥珠单抗治疗。曲妥珠单抗的给药方案为：8 mg/kg 初始负荷量后接着每 3 周 6 mg/kg 维持量，共使用 17 剂（疗程 52 周）。
HER2 阳性转移性胃癌	每 3 周一次给药方案；初始负荷剂量为 8 mg/kg ，随后每 3 周 6 mg/kg 维持量。

资料来源：《曲妥珠单抗说明书》，中银证券

对 HER2 单抗在乳腺癌市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 据《2017 V2 版乳腺癌 NCCN 临床实践指南》所示，在 HER2 阳性乳腺癌首选化疗方案中，AC 序贯 TH 方案（阿霉素、环磷酰胺、多西他赛、曲妥珠单抗）等 5 种治疗方案均涉及到曲妥珠单抗的使用；在 HER 阳性复发/转移性乳腺癌的首选及其它化疗方案中曲妥珠单抗均为方案组成成分。曲妥珠单抗有望在我国乳腺癌的辅助治疗、新辅助治疗和转移性治疗方面成为 HER2 阳性乳腺癌患者的标准一线方案；

2. 统计显示，目前国内只有不到 20%的 HER2 阳性乳腺癌确诊患者接受了抗 HER2 的治疗，这与西方国家 90%的比例相距甚远。鉴于 HER2 单抗在阳性乳腺癌中优异的疗效，假设 20 年后我国 HER2 阳性乳腺癌确诊患者接受抗 HER2 治疗的比例达到 60%（即渗透率）；

3. 我国成年女性平均体重为 57.3kg，按每三周一次 6mg/kg 维持 52 周的方案，每人每次用量为 343.8mg，每年使用的曲妥珠单抗数量为 17 瓶。曲妥珠单抗 2017 年进入国家医保后，原研药价格为每瓶 7600 元（440mg），假设国产生物类似药价格为原研药的 60%，则每人每年曲妥珠单抗治疗费用 7.75 万元。

图表 77. HER2 单抗在国内 HER2 阳性乳腺癌的市场空间

每年新增乳腺癌人数（万人）	27.24
HER 阳性乳腺癌比例(%)	25
每年新增 HER2 阳性乳腺癌患者数（万人）	6.81
HER2 单抗理想渗透率(%)	60
HER2 单抗目标患者数（万人）	4.09
人均年治疗费用（万元）	7.75
HER2 单抗乳腺癌市场空间（亿元）	**31.67**

资料来源：《曲妥珠单抗说明书》，中银证券

根据 2016 年发表于美国《CA CANCER J CLIN》杂志上的文章《Cancer Statistics in China，2015》报道，每年新增胃癌患者数为 67.91 万人次，其中男性患者为 47.77 万人（70.3%），女性患者为 20.14 万（29.7%）。国内两项大型多中心研究数据显示中国胃癌患者的 HER2 阳性率为 13%，每年新增曲妥珠单抗目标人群为 8.83 万人。

对 HER2 单抗在胃癌市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 胃癌 HER2 表达状态的检测/评判需要肿瘤内科、消化科和病理科等多学科紧密合作，目前我国胃癌 HER2 状态检测还未规范，保守假设 20 年后 HER2 单抗在阳性胃癌人群中渗透率为 30%；

2. 我国成年男性平均体重为 66.2kg，我国成年女性平均体重为 57.3kg，按每三周一次 6mg/kg 给药的 52 周方案，胃癌患者每人每次用量为 381.34mg，每年使用的曲妥珠单抗数量为 17 瓶。曲妥珠自 2017 年进入国家医保后，原研药品价格为每瓶 7600 元（440mg），假设国产生物类似药价格为原研药的 60%，即每人每年曲妥珠单抗治疗费用 7.75 万元。

图表 78. HER2 单抗在国内胃癌适应症的市场空间

每年新增胃癌人数（万人）	67.91
HER2 阳性患者比例(%)	13
每年新增 HER2 阳性胃癌患者数(万人)	8.83
HER2 单抗理想单抗渗透率(%)	30
HER2 单抗目标患者数（万人）	2.65
人均年治疗费用（万元）	7.75
HER2 单抗胃癌市场空间（亿元）	**20.53**

资料来源：《曲妥珠单抗说明书》，中银证券

针对 HER2 过表达的乳腺癌及胃癌患者，HER2 单抗具有显著疗效。目前国内仅有罗氏曲妥珠单抗上市，自 2017 年纳入国家医保目录后原研药从 17000 元降至 7600 元。按 20 年高速增长期，后续 2%的永续增长率及 8%的贴现率贴现，得到 HER2 单抗的估值为 195.23 亿人民币。

采用净现值法对国内 HER2 单抗市场进行估值，并作出以下假设：

1. 上市成功率：鉴于 HER2 靶点相对成熟，我们近似预测国内抗 HER2 单抗研发成功率为 100%；
2. 作为近 10 年刚兴起的第三代抗肿瘤药物，我们认为 HER2 单抗将保持 20 年的高速增长期，于 2037 年达到相对峰值 52.2 亿元，永续增长率为 2%；
3. 十年期国债收益率 3.48%，5 年上证综指平均收益 9.96%，以行业龙头恒瑞 β 系数计算，其 WACC 为 7.95%，我们假设贴现率为 8%。

图表 79. HER2 单抗药物净现值法估值情况

HER2 单抗上市成功率(%)	100
2018 年销售额（亿元）	10.64
2037 年销售额（亿元）	52.20
初始净利润(%)	10
峰值净利润(%)	50
贴现率(%)	8
永续增长率(%)	2
高速增长期 NPV（亿元）	100.04
永续增长期 NPV（亿元）	95.20
HER2 单抗市场估值（亿元）	195.23

资料来源：wind，中银证券

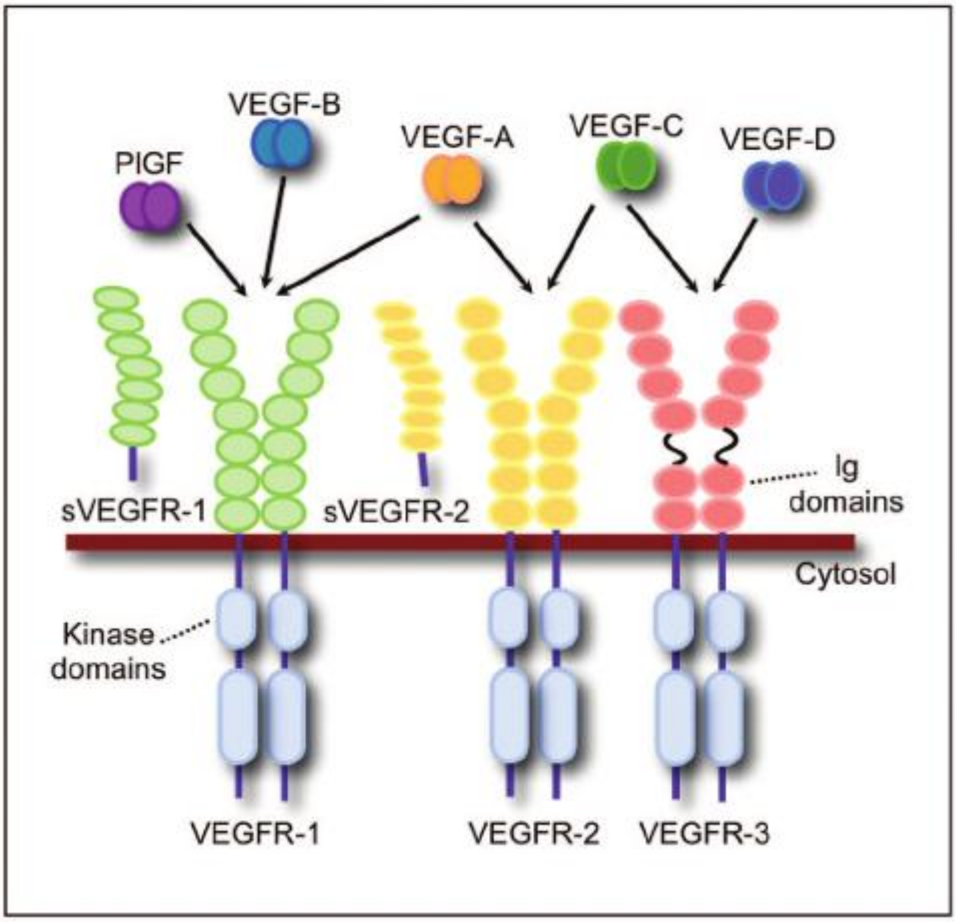
五、肿瘤“饥饿”疗法重要靶点——VEGF

血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）是胚胎发育，骨骼生长和生殖功能期间生理血管生成的关键调节剂。同时 VEGF 也与肿瘤相关的病理性血管及眼内新生血管病症相关。

VEGF 信号系统较为复杂，包含 5 种配体 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 PIGF，以及三种酪氨酸激酶受体 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3，各配体对不同受体的亲和力和选择性存在差异。VEGF-A 能与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合，PIGF 和 VEGF-B 与 VEGFR-1 结合，VEGF-C 和 VEGF-D 与 VEGFR-3 特异性结合。

在所有配体中，VEGF 特指 VEGF-A，在血管生成和维持过程起到的不可替代的作用。VEGF-C 和 VEGF-D 是介导淋巴管生成的配体。其中 VEGF-C 可通过 VEGFR-2 介导血管生成，通过 VEGFR-3 介导淋巴管生成。在所有受体之中，VEGFR-2 扮演着最主要的作用，几乎介导所有 VEGF 已知的细胞应答，VEGFR-1 的作用尚未完全清楚。

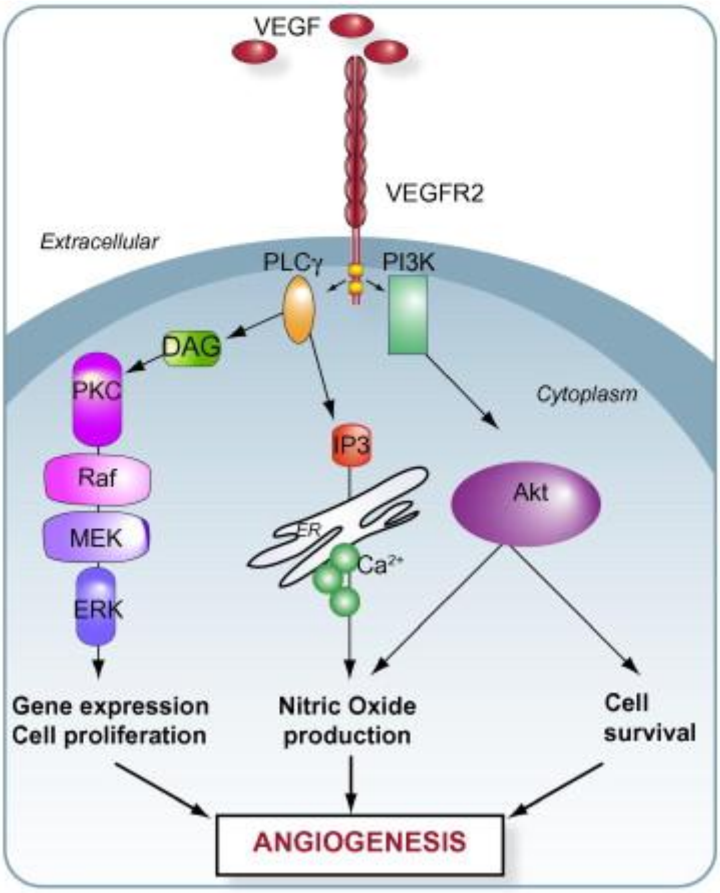
图表 80. VEGF 配体家族及 VEGFR 受体家族



资料来源：ASH Education Program Book 2011.1 (2011): 1-8，中银证券

VEGF 与 VEGFR-2 的结合激活一系列信号转导分子，例如磷脂酶 Cγ（PLCγ）和磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K），进而引发细胞内一系列级联反应，最终的作用包括细胞分裂、迁移、血管渗透性改变和促进细胞存活。实验证明 VEGF 能增加血管通透性，导致肿瘤通过循环传播，也导致更多的养分向肿瘤部位输送；同时 VEGF 也能招募循环系统中的内皮前体细胞，并作为新生肿瘤血管的构成成分。尽管存在多种肿瘤血管生成因子，但其中 VEGF 被选为肿瘤治疗的主要靶点，是癌细胞自身基因突变和肿瘤微环境的原因，肿瘤微环境特别是低氧、炎症因子以及炎症相关细胞聚集，使得 VEGF 表达量上调。在许多实体瘤中，肿瘤细胞往往都有着 VEGFRs 高表达基因突变。

图表 81. VEGF 激活 VEGFR-2 相关下游信号通路



资料来源：*Journal of hepatology 53.3 (2010): 558-567*，中银证券

5.1 单抗类药物获批结直肠癌、肺癌等，小分子 TKI 多获批肾细胞癌等

抗 VEGF 药物是阻断血管内皮生长的药物，常用于治疗结直肠癌、肾细胞癌、NSCLC 等以及老年黄斑变性，药物主要包括单克隆抗体和小分子 TKIs。

图表 82. VEGF/VEGFR 抑制剂分类

类别	机理	代表药物	特点
单克隆抗体	无效化循环的 VEGF 配体的单克隆抗体 阻断 VEGFR-2 的单克隆抗体	贝伐珠单抗 Bevacizumab 雷莫卢单抗 Ramcirumab	为大分子（约 150kDa），通常静脉给药，而且仅能作用于细胞表面或者分泌的分子。 可间接激活 ADCC 和 CDC 效应杀伤肿瘤。有潜在的免疫原性。
口服小分子抑制剂	TKIs，阻断 VEGFR-2 胞内结构域的磷酸化	舒尼替尼（Suntinib），索拉菲尼（Sorafenib），帕唑帕尼（Pazopanib）阿西替尼（Axitibib），瑞戈非尼（Regorafenib），宁替达尼（Nintedanib），Cabozantinib，瓦他拉尼（Vatalanib）	分子量一般为 500Da，可进入细胞内发挥作用。 肿瘤穿透性和血液清除率优于大分子药物。
抗体诱骗剂	抗体样诱骗剂，能紧密结合 VEGF 和胎盘生长因子，阻碍其发挥作用（抗癌领域少用）	阿柏西普 aflibercept	靶向多种 VEGF 配体，更广泛地抑制血管生成途径并抑制可能的抗性机制

资料来源：*https://am.asco.org/daily-news/targeting-vegfvegfr-pathway-strategies-improving-therapeutic-outcomes*，中银证券

贝伐珠单抗是最早获得 FDA 批准且用于肿瘤治疗的 VEGF 单抗，且长期处于霸主地位，之后上市的 VEGF 单抗类药物有雷珠单抗和雷莫卢单抗两种。而小分子靶向药物的研发热情较高，截至目前有 10 种小分子 VEGF 靶向药物获得 FDA 批准上市。

图表 83. 抗 VEGF/VEGFR 药物情况概览

类别	商品名	通用名	上市时间	批准适应症 一线	批准适应症 二线	2017 销售额（亿美元）（同比增长）
单抗	Avastin（Mvasi，	贝伐珠单抗	02/2004	结直肠癌（联用 5-Fu），恶性胶质	结直肠癌（联用 5-Fu），肾	66.88（-2%）
	Lucentis	雷珠单抗 Ranibizumab	06/2006	老年湿性黄斑变性（AMD）		14.14（罗氏，+1%） 18.88（诺华，+3%）
	Cyramza	雷莫芦单抗	04/2014		胃癌，结直肠癌，NSCLC	7.58（+23%）
小分子	Nexavar	索拉非尼 Sorafenib	12/2005	肾细胞癌，不可切除的肝细胞癌	晚期肾细胞癌，二线转移性或复发性甲状腺癌	8.34（-4.1%）
	Sutent	舒尼替尼	01/2006	晚期肾细胞癌	不可切除的局部晚期转移	10.81（-1%）
	Votrient	帕唑帕尼 Pazopanib	10/2009	肾细胞癌	晚期肾细胞癌，晚期软组织肉瘤	8.08（+11%）
	Zaltrap Eylea	阿柏西普 Aflibercept	08/2012 11/2011	老年湿性黄斑变性（AMD）	结直肠癌（mCRC）	0.75（赛诺菲，+16.9%） 37.02（再生元，+11%）
	Inlyta	阿西替尼 Axitinib	01/2012	肾细胞癌	晚期肾细胞癌	3.39（-15%）
	Stivarga	瑞戈非尼 Regorafenib	09/2012	转移性结直肠癌、胃肠道间质瘤	肝细胞癌	3.65
	Cometriq（Cabometyx）	卡博替尼 Cabozantinib	11/2012 12/2017	进行性转移性甲状 晚期肾细胞癌	晚期肝细胞癌（待获批）	暂无
	OFEV	尼达尼布 Nintedanib	10/2014		NSCLC	暂无
	Lenvima	乐伐替尼 Lenvatinib	02/2015	碘放疗抗性的甲状腺癌		暂无

资料来源：https://www.drugs.com/drug-class/vegf-vegfr-inhibitors.html，医药魔方，中银证券

用于肾细胞癌治疗的单抗类药物仅有贝伐珠单抗，且联用了干扰素增强治疗效果。可能由于肾脏的滤过作用，大分子药物对肾细胞癌的穿透性较差。通过对比贝伐珠单抗和舒尼替尼的治疗情况，尽管联用了化疗药物，贝伐珠单抗的治疗效果在 ORR 和 PFS 的增益上均不如单用舒尼替尼。一定程度上反应了在肾细胞癌治疗领域，单抗类药物不如小分子 TKI 药物。

图表 84. 抗 VEGF 药物在肾细胞癌中的应用

药品	方案	ORR	PFS	OS	临床效果
贝伐珠单抗	IFL 化疗+贝伐珠 IFL 化疗	31% 13%	10.2m 5.4m	无明显差异	相比于 IFL 化疗，联用方案 ORR 提高了 1.38 倍，PFS 提高了 0.89 倍
舒尼替尼	单药 IFL 化疗	39% 8%	11m 5m	无明显差异	相比于 IFL 化疗，单药用药 ORR 提高了 3.88 倍，PFS 提高了 1.2 倍
帕唑帕尼	单药 IFL 化疗	30% 3%	9.2m 4.2m	无明显差异	相比于 IFL 化疗，单药用 ORR 提高了 9 倍，PFS 提高了 1.19 倍
索拉菲尼	单药 安慰剂	10% 2%	5.5m 2.8m	无明显差异	
阿西替尼	单药 索拉菲尼	19.4% 9.4%	6.7m 4.7m	无明显差异	
卡博替尼	单药 依维莫司	57% 11%	7.4m 3.9m	21.4 16.5	
乐伐替尼	乐伐替尼+依维莫司 依维莫司 乐伐替尼	暂无	14.6 5.5 7.4	无明显差异	

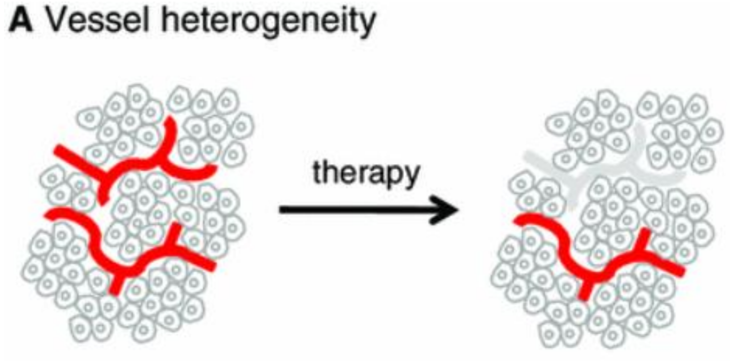
资料来源：Cancer treatment reviews 60 (2017): 77-89，中银证券

5.2 多靶点抗血管生成及联用免疫疗法成为抗 VEGF 新方向

肿瘤血管的生成是由促血管生长因子信号传导来实现（如 VEGF 等），因此抑制 VEGF 的抗肿瘤疗法对部分实体瘤有效。抗 VEGF 治疗并非在所有的肿瘤中都有效，失败的原理主要包括：肿瘤异质性导致的敏感性不同；肿瘤血管生成的多种信号通路；浸润的基质细胞导致的抗性；抗 VEGF 导致的肿瘤转移性增强；VEGF 抑制免疫应答。

1. *肿瘤异质性导致的敏感度不同*

图表 85. 肿瘤异质性导致对不同抗血管生成疗法敏感性不同

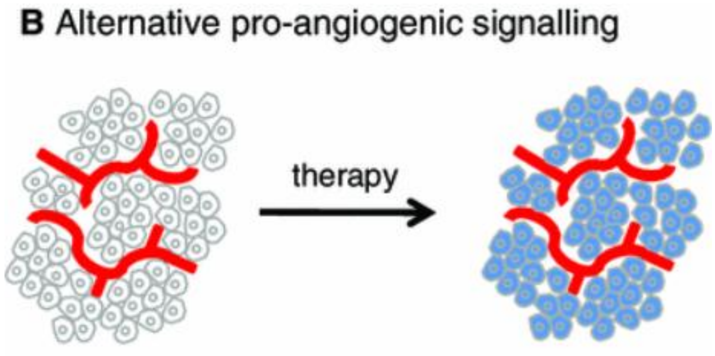


资料来源：Angiogenesis 17.3 (2014): 471-494，中银证券

抗血管生成治疗策略对不同的肿瘤血管系统的反应不同。临床前研究中，VEGF 靶向治疗可以抑制新形成的肿瘤血管的生成，但对于更为成熟的肿瘤血管系统不太有效。且新形成的肿瘤血管可以通过不同的途径成熟，导致生成至少六种不同类型的肿瘤血管，因此对 VEGF 靶向治疗的敏感度各不相同。例如 PDGF 也可以介导血管成熟，且已有文献证明 PGDF 的抑制剂可以提高 VEGF 靶向治疗的效果。

2. *存在多条信号通路介导肿瘤血管的生成*

图表 86. 肿瘤绕过 VEGF 通路生成血管示意图

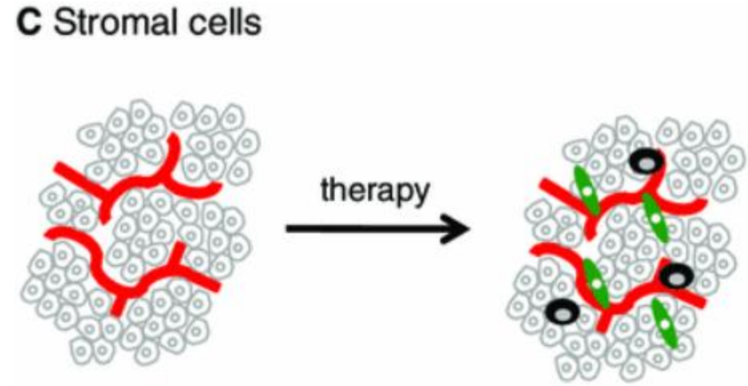


资料来源：Angiogenesis 17.3 (2014): 471-494，中银证券

当 VEGF 信号途径被阻断，其他信号转导途径也可以刺激血管生长。比如表皮生长因子、胎盘生长因子等。研究表明 VEGF 的靶向治疗和这些因子的治疗能起到协同作用，能明显改善疗效。由此可以部分解释一些多靶点的 TKIs（比如舒尼替尼、索拉菲尼等）治疗效果的优良性，其可以抑制 VEGF、FGF 和 PDGF 在内的多种促血管生成信号的传导。

3. *浸润的基质细胞导致对 VEGF 的抗性*

图表 87. 肿瘤细胞外环境中的基质细胞部分导致对 VEGF 的抗性

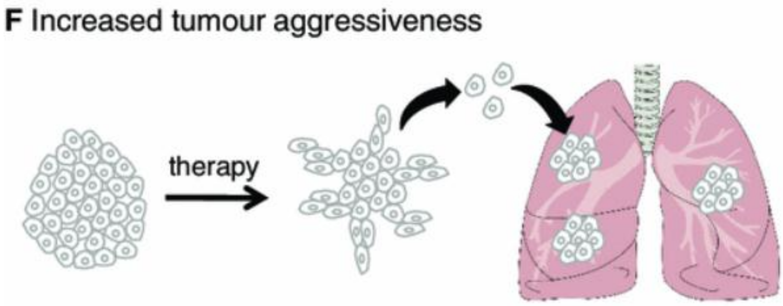


资料来源：Angiogenesis 17.3 (2014): 471-494，中银证券

肿瘤是由癌变的恶性增殖细胞和不同的基质细胞类型组成的群落，这些基质细胞包括成纤维细胞和不同种类的免疫细胞，可促进肿瘤生长和产生抗药性。目前确切机制尚不明确，但已知的是基质细胞可以通过分泌生长因子如 BV8 促进肿瘤血管生长或者肿瘤细胞的存活。

4. 抗 VEGF 导致的肿瘤转移性增强。

图表 88. 抗 VEGF 导致肿瘤细胞向肺部转移图解



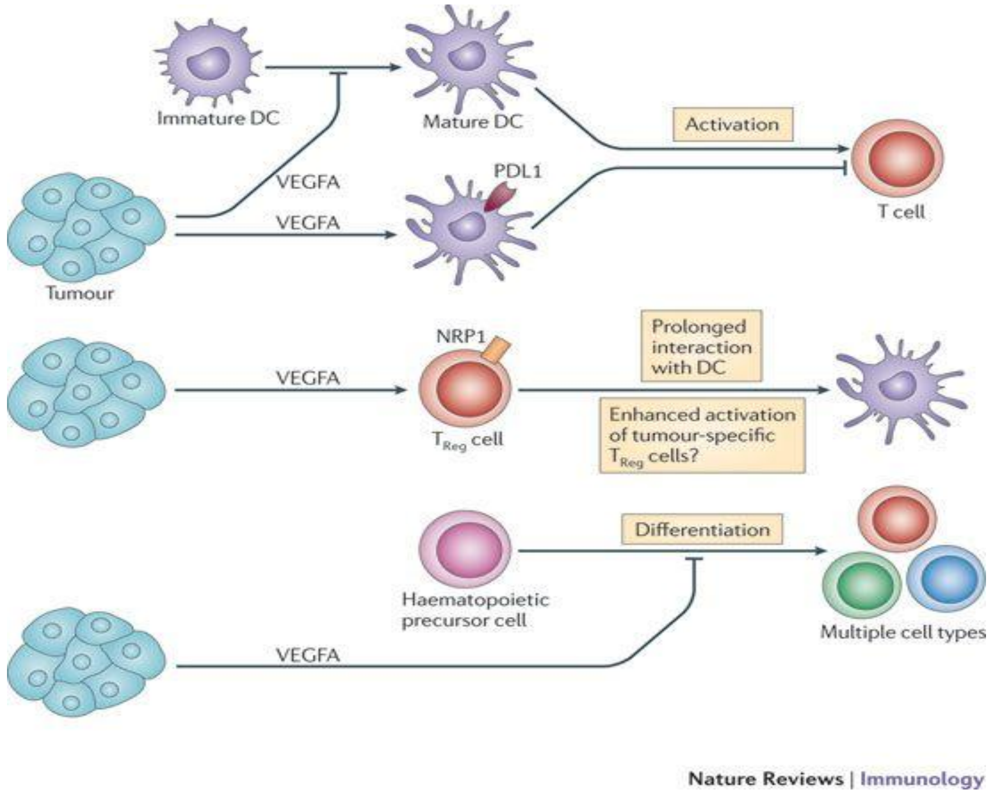
资料来源：Angiogenesis 17.3 (2014): 471-494，中银证券

2014 年发表在《Angiogenesis》期刊上的一项临床前研究表明，VEGF 靶向治疗可促进肿瘤的侵袭与转移。目前仅发现在舒尼替尼对乳腺癌和黑色素瘤的治疗中，尽管抑制了原发性肿瘤的生长，但治疗的肿瘤侵袭性更强，在肝和肺处的肿瘤发生率增加。一个可能的原因是 TKIs 可以引起肿瘤产生相关循环因子（包括 G-CSF，SDF-1α 和骨桥蛋白），这些因子的变化可能会导致肿瘤的转移。

5. VEGF 被证实抑制免疫应答，抗 VEGF 药物与免疫疗法联用成为新方向

VEGF 单抗与免疫检查点抑制剂联用成为新的治疗方案之一（例如 CTLA-4，PD-1 或者 PD-L1 单抗）。越来越多文献表明 VEGF 除了促进血管生成的相关作用，还有抑制体内免疫应答的作用。VEGF 可以抑制树突细胞（DC）的成熟并破坏造血前体细胞的正常分化；VEGF 还可以诱导 DC 上免疫抑制相关分子 PD-L1 的表达；还可以通过免疫调节 T 细胞（TReg）上的神经毡蛋白 1（NRP1）信号激活抗原特异性免疫调节 T 细胞（具有下调 T 细胞作用效果）。因此 VEGF 单抗药物除了确定的抗血管生成作用之外，还可以间接激活免疫应答促进 T 细胞的肿瘤浸润效果，以及启动和激活 T 细胞对免疫抗原的响应，辅助增强免疫检查点抑制剂的作用。

图表 89. VEGF 在免疫抑制中的作用机制

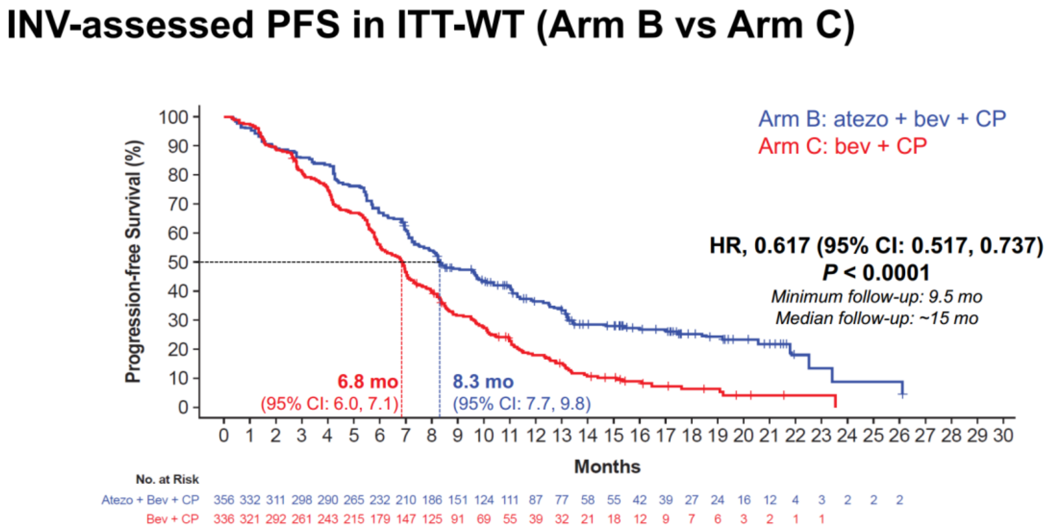


资料来源：Nature Reviews Immunology 11.10 (2011): 702，中银证券

IMpower150 临床实验结果显示阿特珠单抗显著增强贝伐珠对肺癌的治疗效果

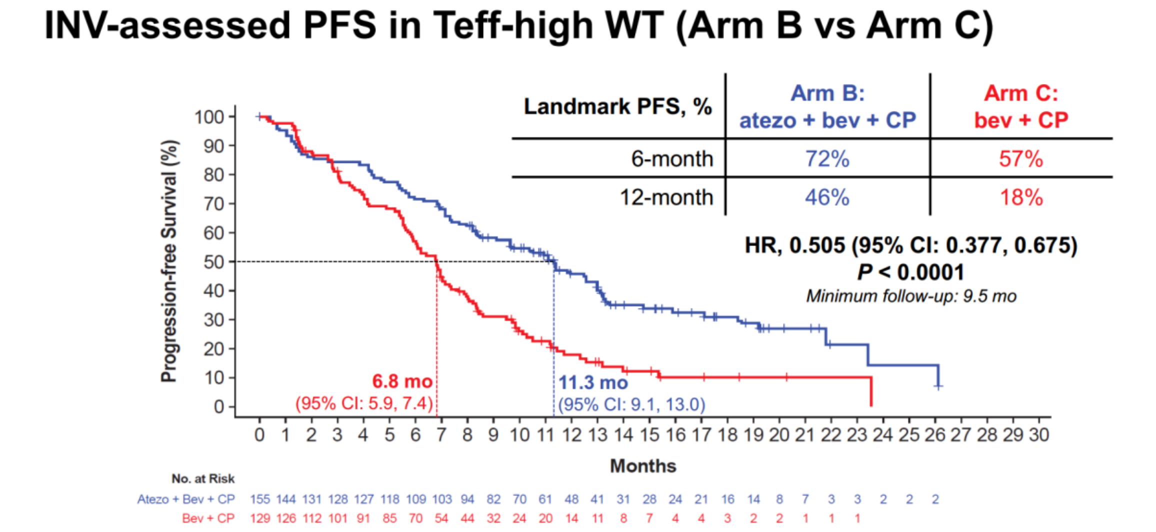
罗氏开展的多中心、开放性、随机 III 期实验（研究代号为 IMpower150），评估阿特珠单抗联合化疗（卡铂和紫杉醇）加用或者不加用贝伐珠单抗在 IV 期或者复发转移的非鳞状 NSCLC 的治疗效果。结果表明在不同亚组患者中，阿特珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇相比于贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇（对照组），均显示出有统计学和临床意义的 PFS 和 OS 获益。且该研究方案安全耐受，与既往报道的安全性数据相似。该联用策略为非鳞非小肺癌治疗提供了一项可行的选择，有望成为标准的一线的治疗方案。

图表 90. 阿特珠单抗联合贝伐珠单抗在 ITT-WT 人群中的 mPFS 对比



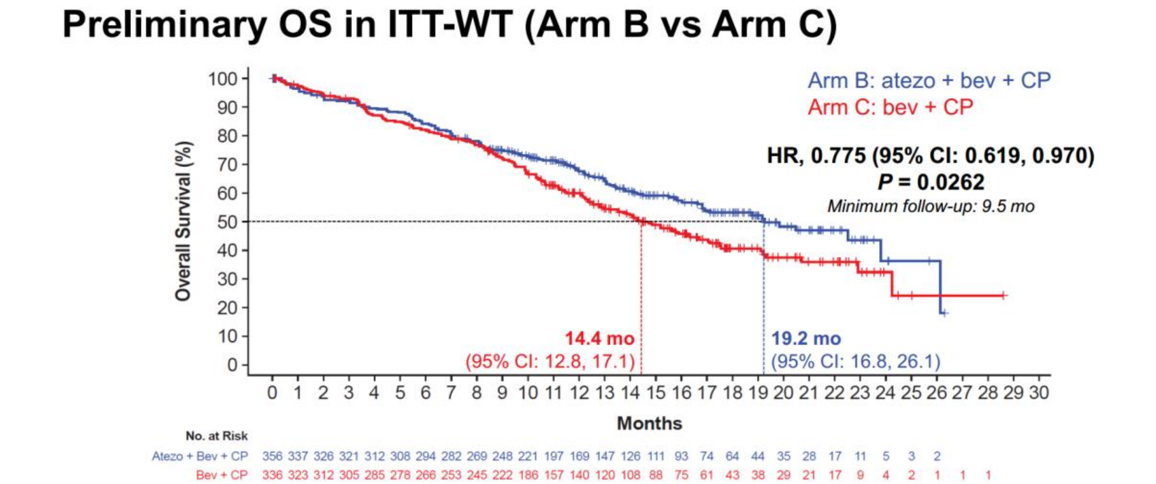
资料来源：Roche 官网，中银证券

图表 91. 阿特珠单抗联合贝伐珠单抗在 Teff-high WT 人群中的 mPFS 对比



资料来源：Roche 官网，中银证券

图表 92. 阿特珠单抗联合贝伐珠单抗在 ITT-WT 人群中的 OS 对比



资料来源：Roche 官网，中银证券

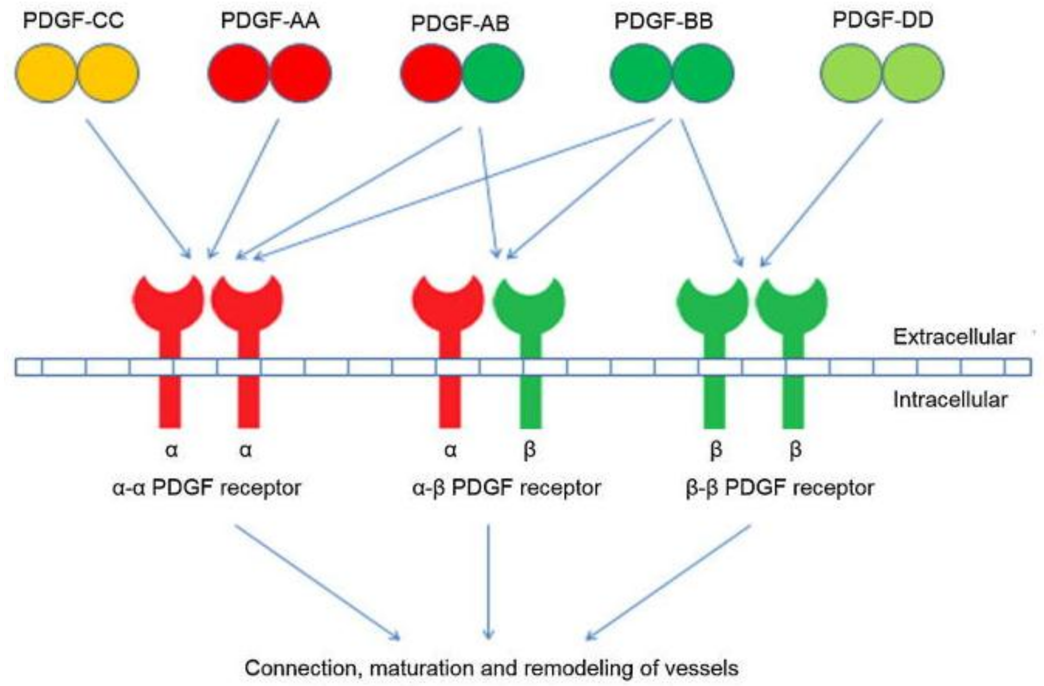
除在肺癌领域的联用外，2018 年 7 月罗氏宣布 FDA 已授予阿特朱单抗联用贝伐珠药物一线治疗晚期或转移性肝细胞癌的突破性药物资格（BTD）。此次 BTD 的授予是基于一项 Ib 期临床试验（NCT02715531）的积极数据。在此次实验中，中位随访 10.3 个月后，阿特朱单抗联用贝伐珠单抗组肝癌治疗的 ORR 达到了 65%，且在所有亚组中都得到了缓解，中位 PFS、DOR、TTP、OS 均未达到。

5.3 PDGF——辅助血管生成的其他重要靶点

PDGF（Platelet-derived growth factor，血小板衍生生长因子）是调节细胞生长和分裂的众多生长因子之一。PDGF 在血管生成，成熟血管的生长，成纤维细胞、成骨细胞、肌腱细胞、血管平滑细胞和间充质干细胞等有丝分裂以及细胞的趋化性、定向迁移中起着重要作用。

PDGF 多为同源二聚体的形式发挥作用，PDGF 是可以由两个 A 亚基（PDGF-AA），两个 B 亚基（PDGF-BB）或 AB 亚基（PDGF-AB）组成的二聚糖蛋白。PDGF 信号传导网络由五种配体，PDGF-AA 至 PDGF-DD 包括（PDGF-AB）以及两种受体 PDGFRα 和 PDGFRβ 组成。基本上所有的 PDGF 都是二硫键连接起来的同源二聚体，但只有 PDGF-AB 可以形成功能异源二聚体。

图表 93. PDGF 和 PDGFR 之间的相互作用



资料来源：Retinal Pharmacotherapeutics. Vol. 55. Karger Publishers, 2016. 310-316，中银证券

PDGF 信号通路需要酪氨酸酶的激活，PDGF 的受体 PDGFR 也是酪氨酸激酶受体的一类，包括 PDGFRα 和 PDGFRβ，其中 PDGFRα 与 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB 和 PDGF-CC 结合，PDGFRβ 能高亲和性识别 PDGF-BB、PDGF-AB 和 PDGF-DD。当与 PDGF 结合活化后，这些受体二聚化，磷酸化位点被激活并向下游传导信号，例如 PI3K 途径或者通过活性氧（ROS）介导的 STAT3 途径的激活，调控的作对象包括基因表达和细胞周期。

PDGF 过度表达促进血管生成和肿瘤增生，其在胚胎发育、细胞增殖、细胞迁移和血管生成中起重要作用。PDGF 的过度表达与动脉粥样硬化、纤维化疾病和恶性肿瘤等疾病相关。实体瘤胞外基质中的血管、成纤维细胞和肌肉成纤维细胞都会表达 PDGF，这些细胞的 PDGF 激活将会促进肿瘤增生。

目前抗 PDGF 药物尚未有成功的临床结果出现。2014 年诺华以 10.3 亿美元收购了 Ophthotech Corporation 处于 III 期临床的抗 PDGF 药物 Fovista。2017 年 8 月 Fovista III 期临床失败，从公布的数据看是否联用 Fovista 与阿柏西普或贝伐珠单抗单药相比并无明显益处。

5.4 典型抗 VEGF 药物-贝伐珠单抗

贝伐珠单抗（Bevacizumab），商品名安维汀（Avastin）是 Genentech 公司（罗氏子公司）产品，是第一个针对 VEGF 靶点的人源化单抗，具备高亲和力且特异性地结合 VEGF，被认为是晚期非小细胞肺癌一线标准治疗方法之一。自从 2004 年获得 FDA 批准，与化药联用一线治疗转移性结直肠癌开始，之后获批多个适应症驱动了贝伐珠单抗销售额快速增长。

图表 94. 贝伐珠单抗 FDA 批准时间线

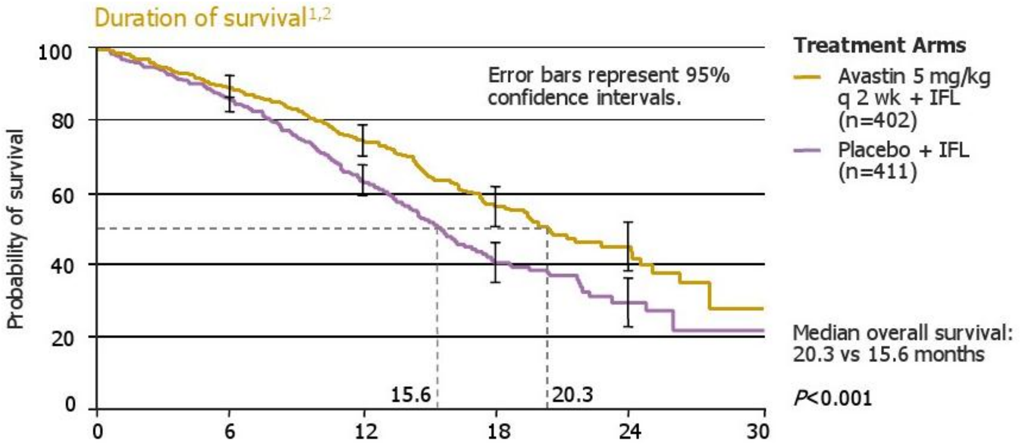
上市时间	FDA 获批适应症
2004/2	一线或二线，与 5-氟尿嘧啶联用治疗转移性结直肠癌
2006/10	一线治疗，非鳞状非小细胞肺癌
2008/2	一线治疗，与紫杉醇联用 HER2 阴性转移性乳腺癌，于 2011 年 11 月撤回
2009/5	脑癌（恶性胶质瘤）
2009/8	一线治疗转移性肾细胞癌（联用干扰素）
2014/8	持续复发或转移性宫颈癌
2014/11	联用化疗治疗铂类耐药的复发性上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌
2016/12	联合紫杉醇和吉西他滨治疗复发性上皮性卵巢癌，输卵管癌或原发性腹膜癌患者
2017/12	成人胶质母细胞瘤

资料来源：https://www.drugs.com/history/avastin.html，中银证券

贝伐珠单抗国内获批，结直肠癌和 NSCLC 治疗效果良好

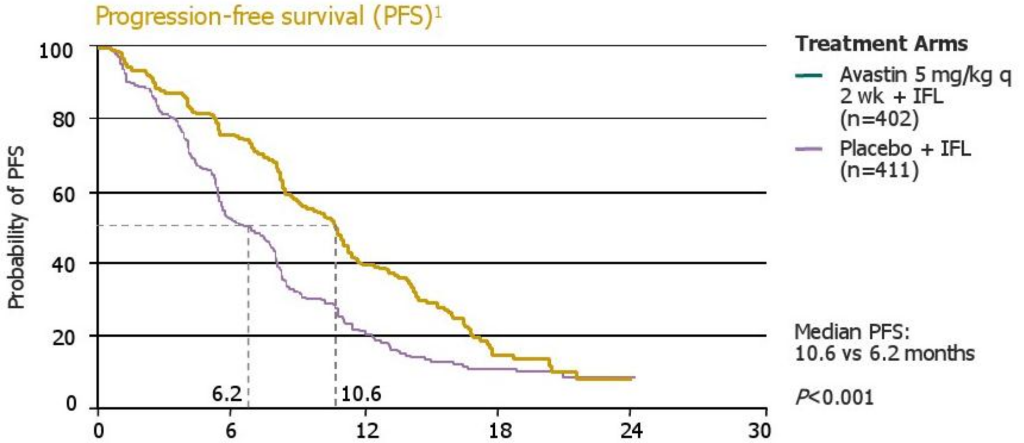
2010 年贝伐珠单抗在国内获批上市用于晚期或转移性结直肠癌，对于晚期或转移性结直肠癌除了化疗，临床常用的靶向药物包括西妥昔单抗（用于 K-RAS、N-RAS、BRAF 基因野生型患者）、贝伐珠单抗和瑞戈非尼（三线及三线以上标准系统治疗失败病人推荐瑞戈非尼），其中贝伐珠单抗联合化疗常作为转移性结直肠癌病人的一、二线治疗方案。根据 CFDA 官网，一项随机、开放的临床试验显示，在一线治疗结直肠癌患者方面的中位生存期提高 30%，无进展中位生存期提高 70%，且安全性评价良好。

图表 95. 安维汀联用化疗较单用化疗使中位生存期提高 30%



资料来源：CFDA 官网，中银证券

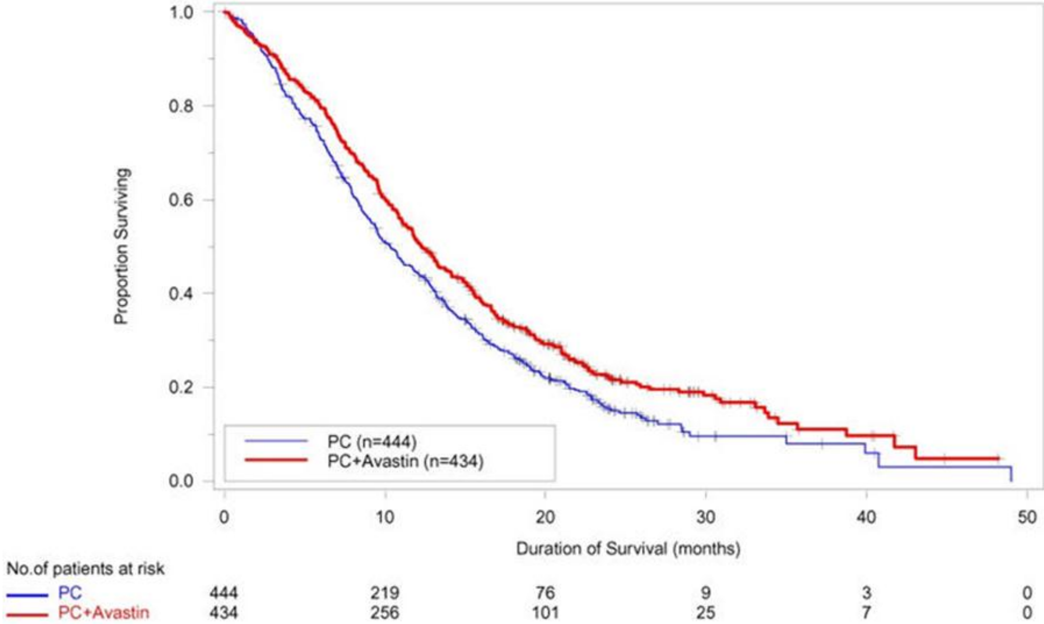
图表 96. 安维汀联用化疗较单用化疗使无进展中位生存提高 71%



资料来源：CFDA 官网，中银证券

在 2015 年 7 月，CFDA 批准贝伐珠单抗用于联合卡铂和紫杉醇用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞 NSCLC 患者的一线治疗。

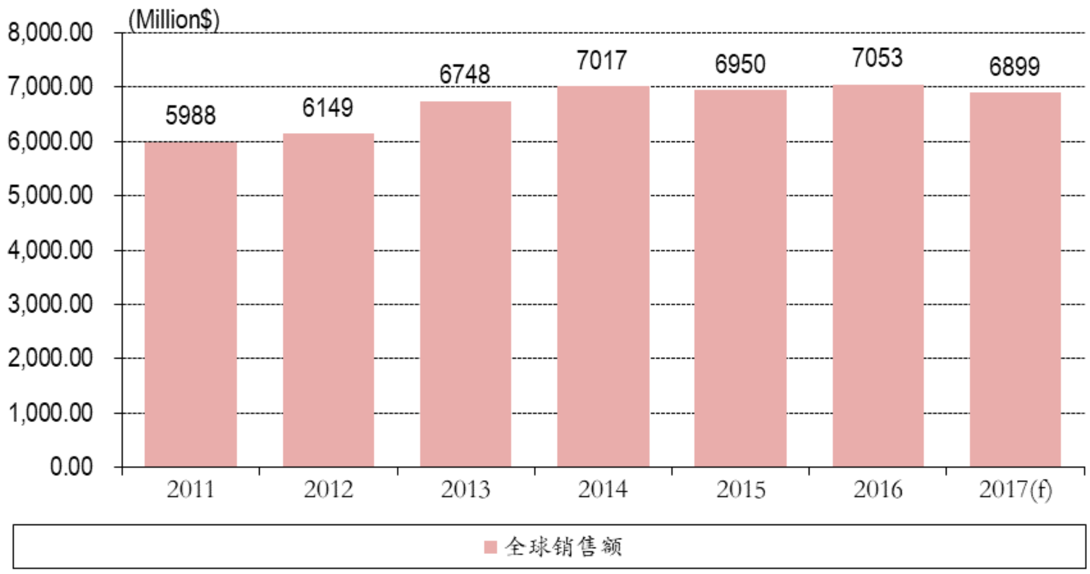
图表 97. 安维汀治疗非鳞状 NSCLC 临床实验结果



资料来源：安维汀说明书，中银证券

贝伐珠单抗对多种类型肿瘤适用的特点以及较高的安全性使得其销售额一直处于霸主地位。在 2015 年全球药品销售额总排行榜第五，在生物活性药物排行榜排第四。在 2016 年其销售额达到了 70.53 亿美元，未来有望与 PD-L1 单抗联用获得新一轮的增长。

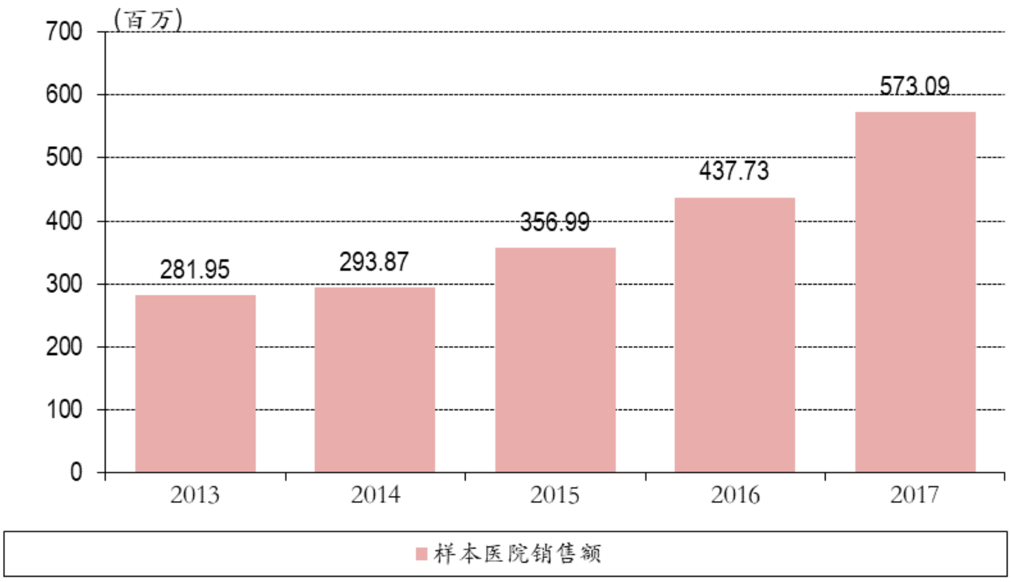
图表 98. Avastin（贝伐珠单抗）全球销售数据



资料来源：http://www.pmlive.com/top_pharma_list/pharmaceutical_products/avastin，中银证券

根据样本医院的销售数据来看，贝伐珠单抗的销售额呈现快速增长。2017 年销售额已经接近 6 亿元，2018Q1 销售数据来看，贝伐珠单抗仍在不断地增长中。

图表 99. 国内样本医院贝伐珠单抗销售数据（人民币）



资料来源：PDB 数据，中银证券

国内贝伐珠单抗生物类似物研发加速

目前大部分国内药企选择了非鳞状非小细胞肺癌作为适应症，百奥泰、嘉和生物、复宏汉霖、天广实、信达生物、恒瑞医药、东曜药业、博安生物、齐鲁制药等企业均有产品进入到 III 期临床试验。

图表 100. 国内药企贝伐珠单抗生物类似物在肿瘤领域的研发进展

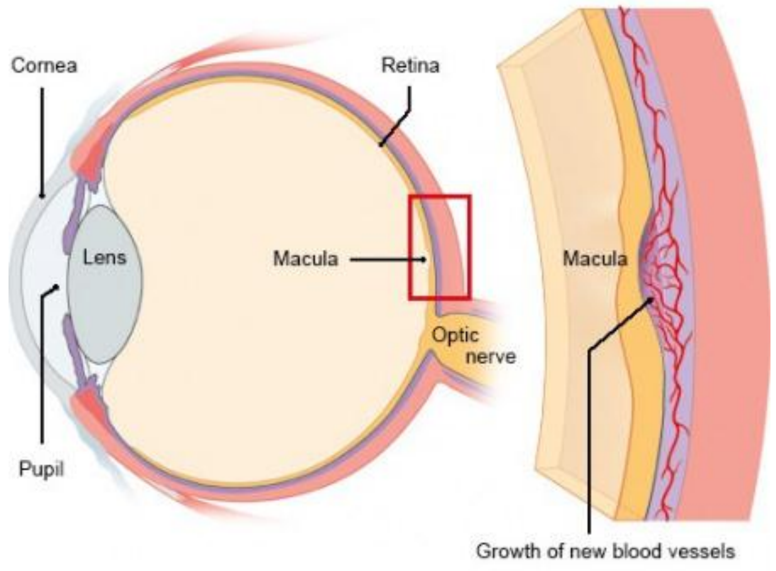
药品名称	申办者	适应症	试验分期	试验状态	试验名称	首次公示日期
贝伐珠单抗注射液	恒瑞医药	非鳞非小细胞肺癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	比较 BP102 和安维汀对非鳞非小细胞肺癌的有效性和安全性	2018-03-27
HLX04	复宏汉霖	转移性结直肠癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	HLX04 与贝伐珠单抗在治疗转移性结直肠癌疗效的Ⅲ期试验	2018-03-18
重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液	博安生物	非小细胞肺癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	比较 LY01008 及贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验	2018-01-28
GB222	嘉和生物	非小细胞肺癌	Ⅲ期	进行中（尚未招募）	GB2223 期临床试验	2017-12-15
贝伐珠单抗注射液	正大天晴	结直肠癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胶质母细胞瘤等多种肿瘤的治疗。	其它	进行中（招募中）	贝伐珠单抗注射液人体药代动力学和安全性评价试验	2017-11-16
BA1706	百奥泰生物	非鳞状非小细胞肺癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	在晚期 nsNSCLC 患者中比较 BAT1706 与 EU 安维汀+化疗的Ⅲ期研究	2017-10-31
MIL60	天广实生物	晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	比较 MIL60 联合紫杉醇和卡铂与贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌初治受试者的有效性和安全性的随机、双盲、多中心Ⅲ期研究	2017-08-04
TAB008 单抗注射液	东曜药业	晚期或复发性非鳞状细胞、非小细胞肺癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	比较 TAB008 和贝伐单抗对非鳞状非小细胞肺癌的有效性、安全性	2017-05-17
重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液	齐鲁制药	非小细胞肺癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	QL1101 一线治疗非鳞状非小细胞肺癌Ⅲ期临床研究	2016-12-21
IBI305	信达生物	晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	比较 IBI305 和贝伐珠单抗对非鳞状非小细胞肺癌有效性和安全性	2016-11-17
人源化抗 VEGF 单抗注射液	绿竹生物	转移性结直肠癌和非小细胞肺癌	Ⅰ期	进行中（招募中）	试验药和安维汀单次给药药代动力学、安全性等比较	2018-03-27
重组人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体注射液	思坦维生物	组织学或细胞学确认的，适合接受试验治疗的晚期恶性实体瘤患者。	Ⅰ期	进行中（尚未招募）	人源化 hPV19 单克隆抗体注射液联合化疗的 Ib 期临床研究	2018-03-20
重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体注射液（SCT510）	神州细胞工程	NSCLC	Ⅰ期	进行中（尚未招募）	SCT510 药代动力学、安全性、耐受性和免疫原性的研究	2018-02-24
重组抗血管内皮生长因子(VEGF)单抗注射液(贝伐单抗)	华兰基因工程	转移性结直肠癌、非小细胞肺癌	Ⅰ期	进行中（招募完成）	比较 WBP264 与 Avastin 的药代动力学、免疫原性及安全性试验	2017-04-24
注射用人源化抗 VEGF 单克隆抗体	先声药物	晚期或转移性实体瘤	Ⅰ期	进行中（招募完成）	注射用人源化抗 VEGF 单克隆抗体的Ⅰ期临床试验	2014-09-11

资料来源：医药魔方，中银证券

5.5 抗 VEGF 药物在眼科市场的应用

老年性黄斑变性（AMD）是 65 岁以上老年人常见的眼底疾病，由代谢紊乱引起，这个过程通常是由于体内分解的副产物引起，如果不能进一步分解这些副产物，他们会在眼底形成小的沉积物块，阻止氧气和营养物质到达视网膜。在干性 AMD 中，这导致视网膜中的光敏细胞死亡；在湿性 AMD 中，视网膜下产生很多新生血管，导致血液和部分组织液进入视网膜，损失视网膜细胞，从而导致视力下降甚至失明。

图表 101. 眼底黄斑新血管的产生示意图

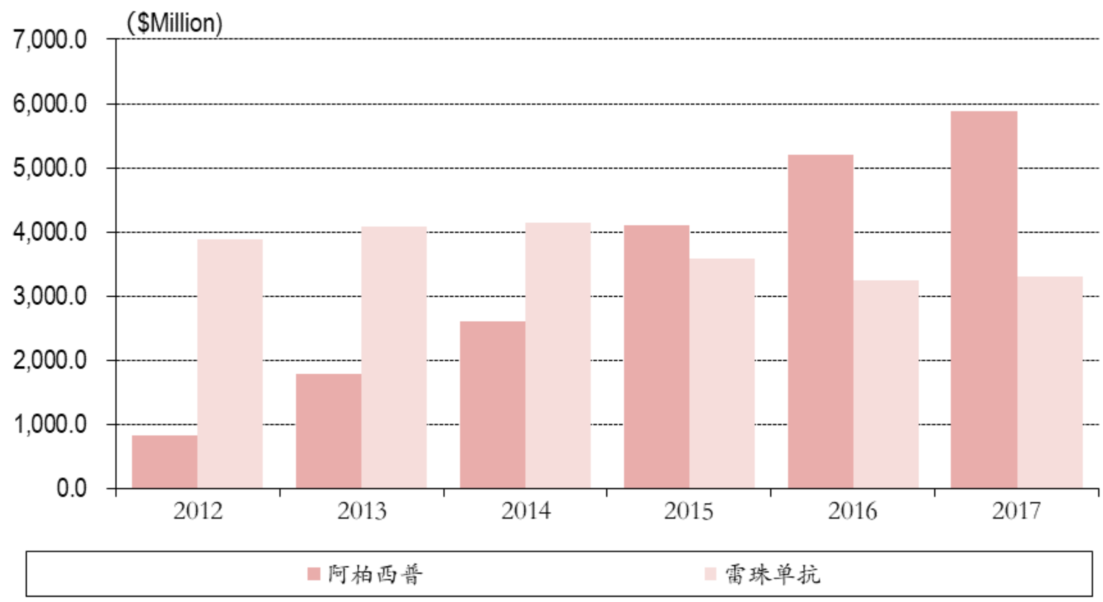


资料来源：NCBI，中银证券

湿性 AMD 全场市场巨大，阿柏西普仍处于高速增长期

保守估计全球至少有几千万老龄患者迫切需要治疗，在 2006 以前这一疾病几乎无药可治。2006 年 FDA 批准 Genetech 公司的雷珠单抗用于 AMD，2011 年 FDA 批准了再生元公司的阿柏西普用于 AMD。不到 2 年内后者市场份额迅速超过雷珠单抗，成为再生元公司最赚钱的产品。阿柏西普适应症包括老年黄斑变性、糖尿病黄斑水肿（diabetic macular edema，DME）、糖尿病视网膜病变。雷珠单抗和阿柏西普的治疗费用分别为 2000 美元/每剂量和 1800 美元/每剂量，根据给药频率来看雷珠单抗治疗的费用为阿柏西普的两倍，阿柏西普注射频率为 2 月一次，雷珠单抗需要 1 个月注射一次，阿柏西普更具依从性。雷珠单抗和阿柏西普 2017 年销售额分别为 33 和 59 亿美元。从增速来看，阿柏西普仍具有较大增长空间，而雷珠单抗的增速开始放缓。

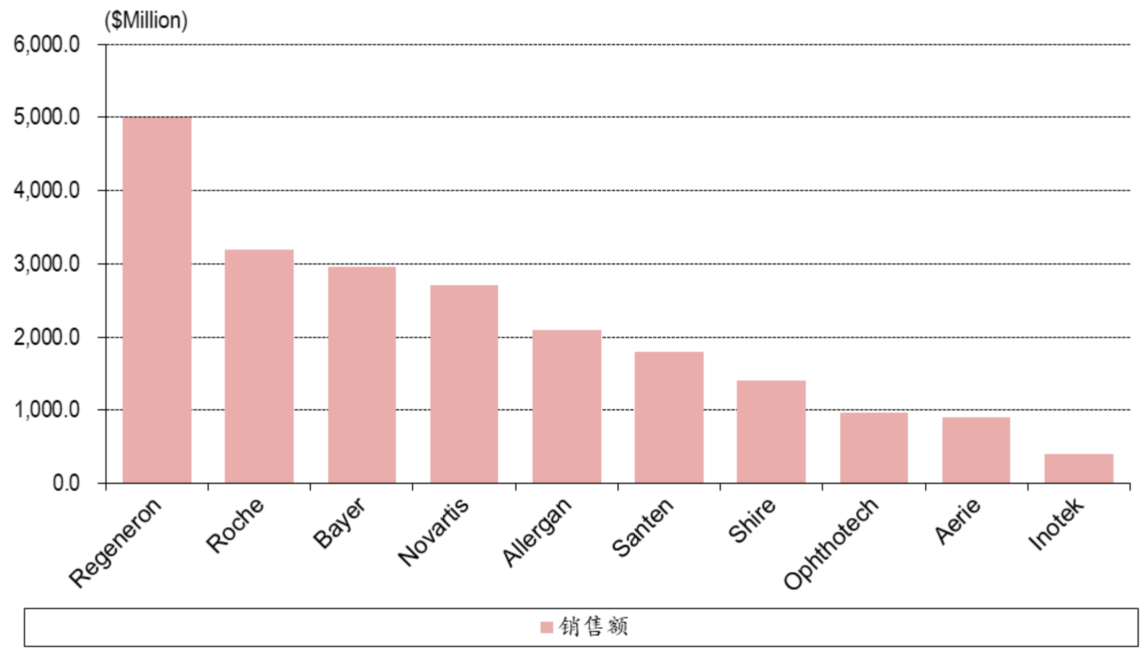
图表 102. wetAMD 药物全球销售数据



资料来源：医药魔方，中银证券

根据 Globadata 对全球眼科药物市场 2023 年的预测，再生元和拜耳（阿柏西普销售公司之一）借助阿柏西普的优势，分别位列眼科药物销售额的第一位和第三位，而罗氏则借助雷珠单抗坐上第二把交椅。

图表 103. 眼科制药公司 2023 年预计销售额



资料来源：Globadata，中银证券

康柏西普 2013 年国内上市，迅速抢占市场份额，与雷珠单抗形成竞争局面

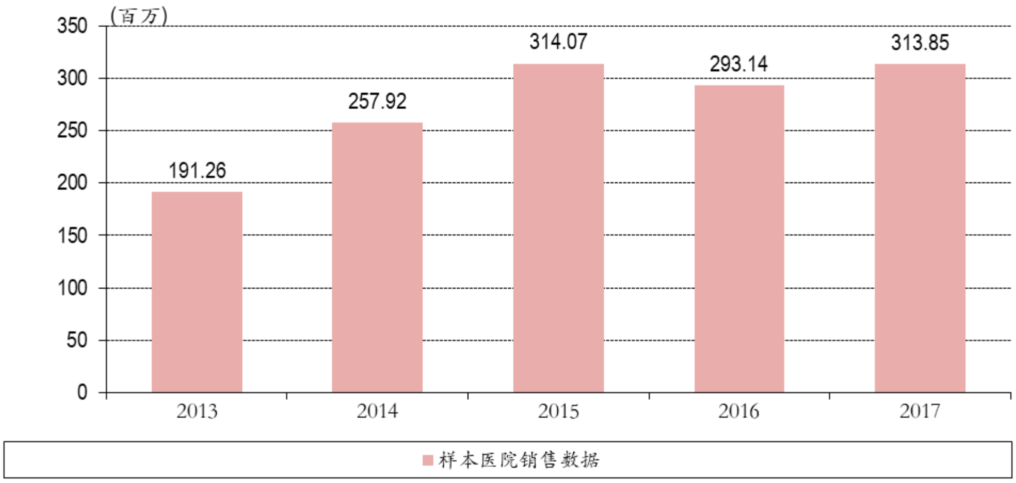
国内康弘药业的康柏西普与阿柏西普的序列高度类似，2013 年 11 获批，2014 年 4 月推向市场，是中国首个获得国际通用名的拥有全自主知识产权的生物 I 类新药，是全球第三个上市的眼科类靶向药物。自上市以来，康柏西普销售额呈爆发式增长，2017 年销售额已达到 6 亿人民币，同比增长近 30%。2016 年 10 月 FDA 批准康柏西普进入 III 期临床，与阿柏西普展开头对头研究。

根据试验，来自国内四家医院的 180 名患者按 1：1 的比例随机接受康柏西普和雷珠单抗的治疗，评测指标为最佳视觉改善度（BCVA，方法为 ETDRS）、中央视网膜厚度（CRT）以及新血管形成的渗漏。康柏西普和雷珠单抗分别改善了 12.7±7.770 和 12.3±7.269 个字母，中央视网膜厚度方面没有显著差异，二者临床效果无明显差异。

从价格上来看，康柏西普和雷珠单抗价格相近，但由于给药频率是雷珠单抗的 1/2-3/4，治疗价格上较雷珠单抗有明显的优势。且母公司康弘药业正在积极申报康柏西普的其他适应症，包括糖尿病黄斑水肿、静脉阻塞黄斑水肿以及转移结直肠癌等，其中糖尿病黄斑水肿和静脉阻塞黄斑水肿已进入 III 期临床。2017 年医保谈判后，康柏西普从谈判前的价格 6725 元下调至 5555 元（0.2ml），降价幅度达 17.4%；雷珠单抗的价格从 7125 元降至 5700 元（0.2ml），降价幅度达 26.54%。

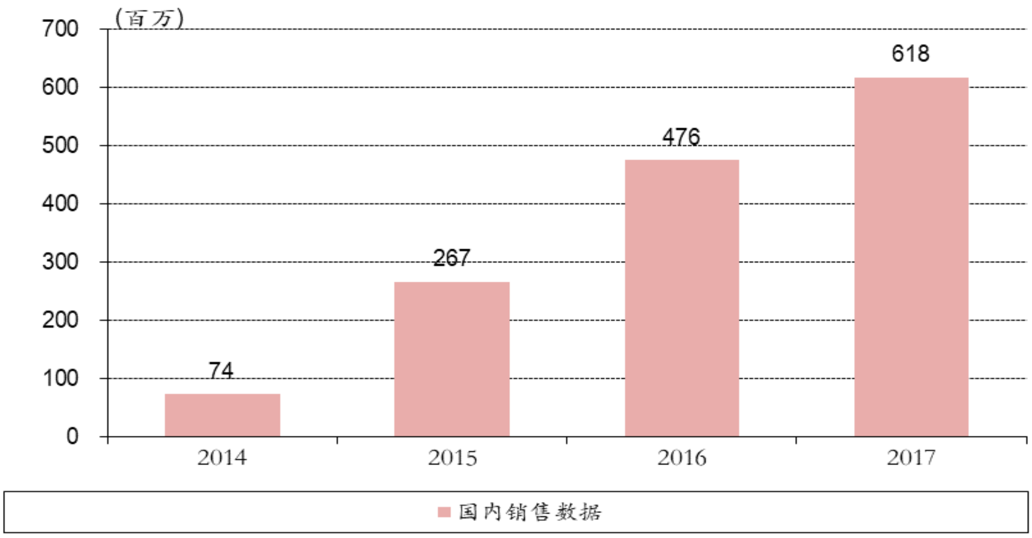
2018 年 2 月，CFDA 批准阿柏西普在国内上市，适应症为糖尿病黄斑水肿（DME），目前已在申报 AMD 领域的应用。预计阿柏西普进入 AMD 领域后，国内 AMD 市场将形成三足鼎立的局面。

图表 104. 国内样本医院雷珠单抗销售数据（人民币）



资料来源：PDB 数据，中银证券

图表 105. 康柏西普国内销售数据（人民币）



资料来源：医药魔方，中银证券

图表 106. 国内药企抗 VEGF 生物药在 AMD 的研发进展

药品名称	申办者	适应症	试验分期	试验状态	试验名称	首次公示日期
TAB014 单抗注射液	东曜药业	湿性(新生血管性)年龄相关性黄斑变性（AMD）	Ⅰ期	进行中（尚未招募）	TAB014 单抗注射液治疗湿性年龄相关性黄斑变性Ⅰ期临床研究	2018-03-21
重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体 Fab 注射液	齐鲁制药	湿性年龄相关性黄斑变性	Ⅰ期	进行中（招募中）	QL1205 和诺适得在黄斑变性患者中的的Ⅰ期试验	2018-02-05
重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液	泰康生物	新生血管性（湿性）年龄相关性黄斑变性（AMD）患者	Ⅰ期	进行中（招募中）	重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液多次给药的Ⅰ期临床研究	2017-06-16

资料来源：医药魔方，中银证券

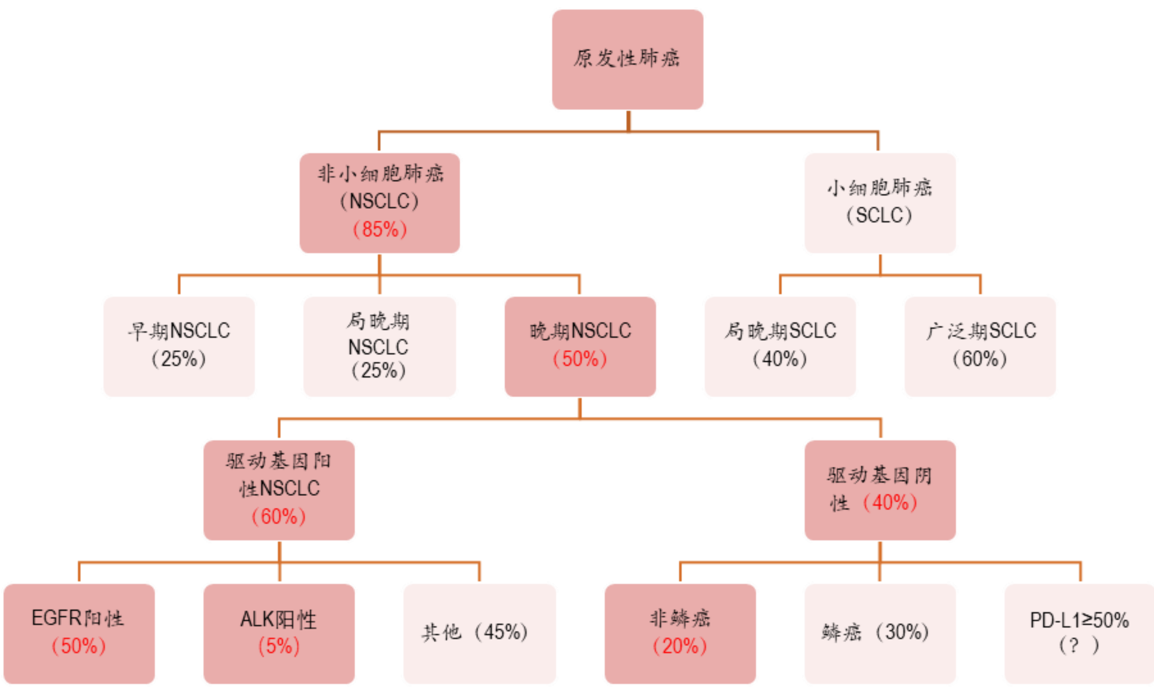
5.6 国内 VEGF 单抗药物 20 年后市场空间将达到 84 亿元，目前市场估值约 400 亿人民币

根据 2015 年肿瘤登记年报，2015 年新发肺癌人数为 73.33 万人，根据肺癌的分型以及 CSCO、NCCN 以及 ESMO 指南，VEGF 单抗治疗适用的肺癌分型包括晚期驱动基因阳性 NSCLC 和晚期驱动基因阴性非鳞状 NSCLC。其中 CSCO 指南和 NCCN 指南将贝伐珠单抗治疗作为 EGFR 突变阳性肺癌治疗的 2A 推荐，ESMO 指南列为 1 类推荐；对于晚期驱动基因阴性非鳞状 NSCLC 均把贝伐珠单抗作为 1 类推荐。根据测算 20 年后 VEGF 单抗治疗肺癌市场空间为 19.36-29.04 亿元人民币。

对 VEGF 单抗在肺癌市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 根据肺癌各分型的比例，可算出适用于 VEGF 单抗治疗的肺癌患者比例为 9.01%（考虑到 EGFR 阳性晚期 NSCLC 治疗中贝伐珠单抗推荐等级为 2A，因此假设 EGFR 阳性患者中仅 40%患者接受 VEGF 单抗治疗；同理在 ALK 阳性晚期 NSCLC 治疗中，贝伐珠单抗推荐等级为 2A，假设其中 40%患者接受 VEGF 单抗治疗，则目标人群比例为 85%*50%*60%*（50%+5%）*40%+85%*50%*40%*20%=9.01%）；
2. 根据国家卫计委公布的数据，国人平均体重为 62kg；
3. 根据贝伐珠单抗用药说明书，肺癌患者给药剂量及频率为 15mg/kg/每三周。
4. 根据临床研究统计数据，贝伐珠单抗治疗肺癌的 mPFS 为 9.2 个月。根据贝伐珠单抗说明书以及专家建议，贝伐珠单抗一般治疗直到疾病进展为止。用药则每年人均用量为 12223mg；
5. 2017 年，贝伐珠单抗通过谈判进入全国医保乙类目录，价格从每支 5000 元降到每支 1998 元（每瓶的规格为 100mg），此处以贝伐珠单抗进医保后的价格为基础，假设国产生物类似药价格为原研的 60%，则人均年治疗费用为 122.23（瓶）*1998（元/瓶）*60%=14.65 万元；
6. VEGF 单抗在肺癌的有效性得到多方验证，在各种指南中的推荐等级较高，且其与 PD-1 单抗的联用临床数据良好，可期待进一步拓宽市场。则假设 VEGF 单抗 20 年后在目标市场渗透率达到 20%-30%（对于明确驱动基因阳性的 NSCLC 用 TKIs 治疗，所以谨慎期间此处渗透率假设相对保守）。

图表 107. 原发性肺癌分型及占比



资料来源：CSCO，NCCN，ESMO，中银证券

图表 108. 各指南中推荐的贝伐珠单抗相关治疗方案

	CSCO	NCCN	ESMO
		EGFR 阳性晚期 NSCLC 治疗	
一线治疗	基本策略： • 一/二代 EGFR TKIs（1 类）	治疗前确诊基因突变： • 一/二代 EGFR TKIs • 奥西替尼	• 吉非替尼（I,A） • 厄洛替尼(I,A)±贝伐珠单抗(I,A) • 阿法替尼（I,A）
	可选策略： • 含铂双药治疗±贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A 类）		
三线治疗	基本策略： • 单药化疗（2A）	同无驱动基因的后续治疗	
	可选策略： • 单药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A 类）		
		ALK 阳性晚期 NSCLC 治疗	
一线治疗	基本策略： • 克唑替尼（1 类） • 含铂双药治疗	治疗前确诊 ALK 重排： • 艾乐替尼（优先）（1 类） • 克唑替尼（1 类） • 色瑞替尼（1 类）	克唑替尼（I,A）
	可选策略： 含铂双药化疗±贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A 类）	化疗过程中确定 ALK 重排： • 继续完成原定化疗及维持治疗 • 中断化疗，更换为 ALK 抑制剂	
二线治疗	基本策略： 局部进展、进展缓慢： • 继续克唑替尼±局部治疗(2A 类) 快速进展： 含铂双药化疗（2A 类）	寡转移、脑转移或无症状转移： • 局部治疗 • 继续原 ALK 治疗 • 更换为色瑞替尼、艾乐替尼或 Brigatinib 伴有症状的多发转移： • 更换为色瑞替尼、艾乐替尼或 Brigatinib • 参照无基因突变一线治疗 • 检测 PD-L1 表达情况	寡转移： • 局部治疗 • 继续原 ALK 抑制剂 系统转移：推荐二次活检 • 色瑞替尼 • 艾乐替尼
	可选策略： • 含铂双药化疗±贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A 类） • 参加其他 ALK 抑制剂研究		
		驱动基因阴性的晚期非鳞状 NSCLC 一线治疗	
一线治疗	基本策略： • 贝伐珠单抗+紫杉醇+卡铂（1 类） • 顺铂+吉西他滨/多西他赛/紫杉醇/长春瑞滨/培美曲塞（1 类） • 卡铂+吉西他滨/多西他赛/紫杉醇/长春瑞滨/培美曲塞（1 类）	• 贝伐珠单抗+紫杉醇+卡铂（1 类） • 贝伐珠单抗+培美曲塞+卡铂/顺铂(1 类) • 卡铂+依托泊苷（1 类） • 顺铂+依托泊苷（1 类）	• 含铂双药治疗（II,B） 单药治疗： • 吉西他滨 • 长春瑞滨 • 多西他赛（I,A）
		驱动基因阴性的晚期非鳞状 NSCLC 一线维持治疗	
一线治疗	可选策略： 同药维持 • 培美曲塞（1 类） • 贝伐珠单抗（1 类）	同药维持 • 贝伐珠单抗（1 类） • 培美曲塞（1 类） • 吉西他滨（2B 类） • 贝伐珠单抗+培美曲塞 换药维持 • 培美曲塞 • 或密切随访	同药维持 • 培美曲塞 • 厄洛替尼（EGFR 突变阳性）(I,B）±贝伐珠 换药维持 • 培美曲塞（I,B）

资料来源：CSCO，NCCN，ESMO，中银证券

图表 109. VEGF 单抗在肺癌领域的市场空间

2015 年肺癌新发病例（万人）	73.33
适用抗 VEGF 药物比例(%)	9.01
目标人群（万人）	6.61
治疗周期（月）	9.2
人均年治疗费用（万元）	14.65
市场渗透率(%)	20-30
预计市场空间（亿元）	19.36-29.04

资料来源：2015 年中国癌症统计数据，安维汀说明书，国家卫计委，中银证券

根据2015年肿瘤登记年报，2015年新发结直肠癌人数为37.63万人。在CSCO结直肠癌指南里，VEGF单抗适用于KRAS突变阳性或BRAF突变阳性转移性结直肠癌，且为CSCO一类推荐。随着贝伐珠单抗进入医保，VEGF单抗类药物在结直肠癌治疗的市场份额将稳步提高。年用药金额以贝伐珠单抗进医保后的价格1998元的60%作为测算基数。20年后国内VEGF单抗治疗结直肠癌市场空间为24.18-32.24亿元。

对VEGF单抗在结直肠癌市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 根据国家卫计委公布的数据，国人平均体重为62kg；
2. 根据贝伐珠单抗用药说明书，结直肠癌患者给药剂量及频率为5mg/kg/每两周；
3. 根据临床研究统计数据，贝伐珠单抗治疗结直肠癌的mPFS为9.6个月。根据贝伐珠单抗说明书以及专家建议，贝伐珠单抗的治疗直到疾病进展为止。则结直肠患者每年人均用量为6377mg；
4. 2017年，贝伐珠单抗通过谈判进入医保乙类目录，价格从每支5000元降到每支1998元（每瓶的规格为100mg），考虑到类似药降价因素，此处以1998元的60%进行测算，则人均年治疗费用为63.77（瓶）*1998（元/瓶）*60%=7.64万元；
5. VEGF单抗在KRAS突变和BRAF突变型转移性结直肠癌中为一类推荐，假设VEGF单抗20年后在目标市场渗透率达到30%-40%。

图表110. VEGF单抗在结直肠癌治疗市场空间

2015年结直肠癌新发病例（万人）	37.63
转移性结直肠癌占比(%)	60.00
KRAS突变率(%)	42.20
BRAF突变率(%)	4.50
目标人群	10.54
治疗周期（月）	9.6
单人年平均治疗费用（万元）	7.64
市场渗透率(%)	30-40
预计市场空间（亿元）	24.18-32.24

资料来源：2015年中国癌症统计数据，scientific reports 8.1 (2018): 6076，安维汀说明书，国家卫计委，中银证券

在1990年，AMD患者人数为1201万，到2015年，这个数字已经达到2665万。中国正在经历所有发展中国家较快的老龄化趋势，到2050年，预计60岁以上的人将达到近1/3，可以预见AMD的患者人数将持续增长。年龄相关黄斑变性患者中湿性黄斑变性约占10%-15%。尽管目前湿性AMD药物的总渗透率不到1%，但随着消费升级及AMD临床治疗的普及，VEGF单抗在湿性AMD治疗市场渗透率仍将持续提高。以雷珠单抗的价格测算VEGF单抗在湿性AMD的市场空间，预计20年后市场空间为11.39-22.79亿元。

对VEGF单抗在湿性AMD市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 根据雷珠单抗用药说明书，湿性AMD患者用药剂量为每次1支，给药频率为每月1次，则每人每年使用药量为12支；
2. 2017年雷珠单抗已经进入医保目录（进医保后价格为5700元/支，规格为每支0.2ml，浓度为10mg/ml），考虑到仿制药的降价因素，本次价格测算以雷珠单抗的50%进行测算，则年人均治疗费用进行测算（12（支）*5700（元/支）*50%=3.42万元）；
3. 考虑到阿柏西普和康柏西普相较于雷珠单抗在价格和给药频率上有一定优势，在湿性AMD市场具有更高的渗透率。在此谨慎假设20年后VEGF单抗在湿性AMD市场的渗透率达到1%-2%。

图表 111. VEGF 单抗在湿性 AMD 的治疗市场空间

2015 年中国新增 AMD 人数（万人）	2,665
湿性 AMD 比例(%)	12.5（10-15）
目标人群数量（万人）	333
用药周期（月）	12
单人年平均治疗费用（万元）	3.42
渗透率(%)	1-2
预计市场空间（亿元）	11.39-22.79

资料来源：康柏西普说明书，journal of global health，http://www.visionaware.org/info/your-eye-condition/age-related-macular-degeneration-amd/wet-and-dry-amd/125，中银证券

对于部分 NSCLC 和结直肠患者以及老年 AMD 患者，VEGF 单抗具有显著疗效。通过净现值法以 8%的贴现率及后续 1%的永续增长率，测算得 VEGF 单抗的市场估值为 399.75 亿人民币。

采用净现值法对国内 VEGF 单抗市场进行估值，并作出以下假设：

1. 上市成功率：由于该靶点为较成熟的靶点，我们近似预测国内 VEGF 单抗研发成功率为 100%。
2. 单抗作为第三代抗肿瘤药物，我们认为其高速增长期有 20 年，VEGF 单抗将于 2037 年达到相对销售峰值 84.07 亿元，后续永续增长率为 1%。
3. 十年期国债收益率 3.48%，5 年上证综指平均收益 9.96%，以行业龙头恒瑞 β 系数计算，其 WACC 为 7.95%，我们假设贴现率为 8%。

图表 112. VEGF 单抗净现值法估值情况

VEGF 单抗上市成功率(%)	100
2018 年销售额（亿元）	10
2037 年销售额（亿元）	84.07
初始净利润(%)	10
峰值净利润(%)	50
贴现率(%)	8
永续增长率(%)	1
高速增长期 NPV（亿元）	139.50
永续增长期 NPV（亿元）	260.25
VEGF 单抗市场估值（亿元）	399.75

资料来源：wind，中银证券

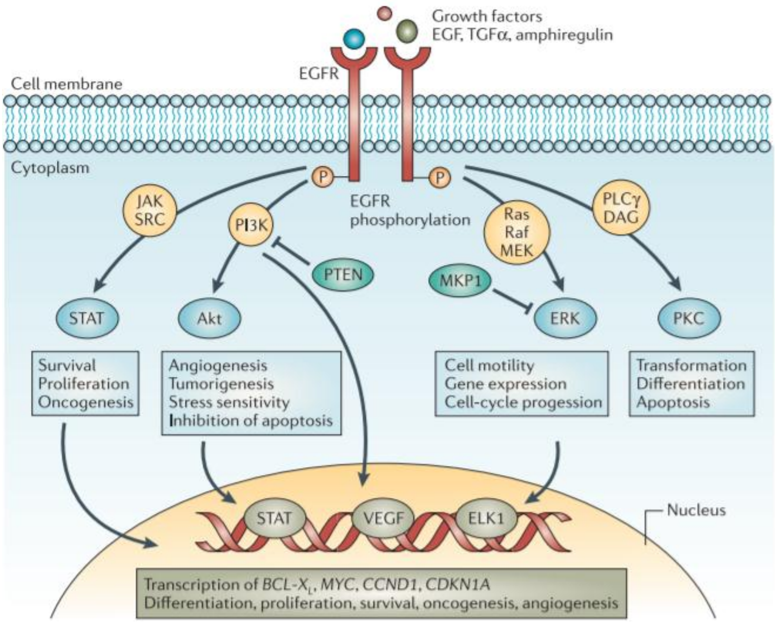
六、EGFR 是非小细胞肺癌和结直肠癌等肿瘤的主要靶点之一

表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor，EGFR，又简称 ErbB-1 或 HER1）是细胞上的穿膜受体蛋白，属于表皮生长因子家族（EGF 家族）细胞外蛋白配体的受体，在调节细胞增殖、存活和分化中起着至关重要的作用。其他家族受体包括 HER2/neu (ErbB-2)，Her 3 (ErbB-3) 和 Her 4 (ErbB-4)。

EGFR 突变常导致肺癌、结直肠癌、头颈癌等肿瘤发生

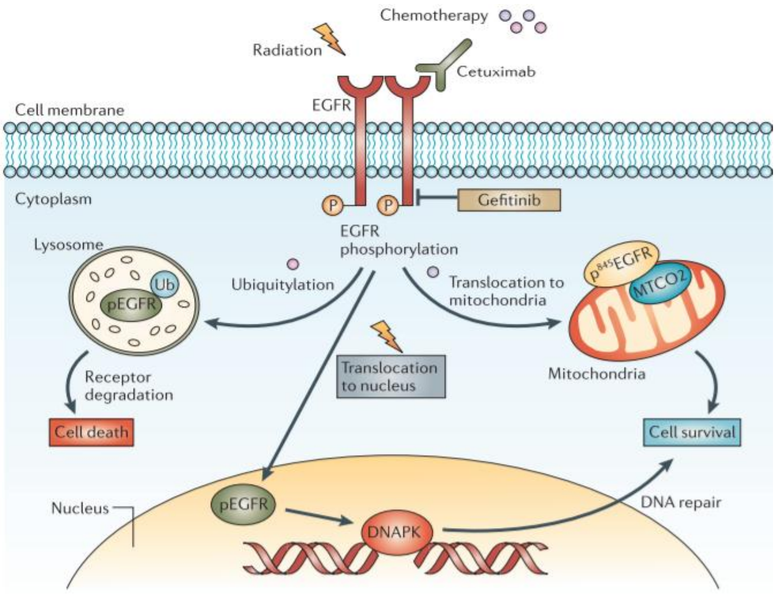
人体内 EGFR 的信号阻碍常常与阿尔茨海默等疾病相关，而 EGFR 的过量表达则与多种肿瘤的发生相关。肿瘤细胞的某些位点突变导致了 EGFR 不断激活，从而产生不受控制的细胞分裂。阻断 EGFR 结合位点或者抑制细胞内酪氨酸激酶的活性可抑制肿瘤的生长，提高患者的存活率。信号通路左侧的 JAK SRC 通路以及 PI3K 也是肿瘤治疗的靶点，这两个位点的突变将导致抗 EGFR 的治疗无效。

图表 113. EGFR 信号通路传导机制



资料来源：Nature Reviews Cancer 6.11 (2006): 876，中银证券

图表 114. EGFR 突变的治疗方式及其原理

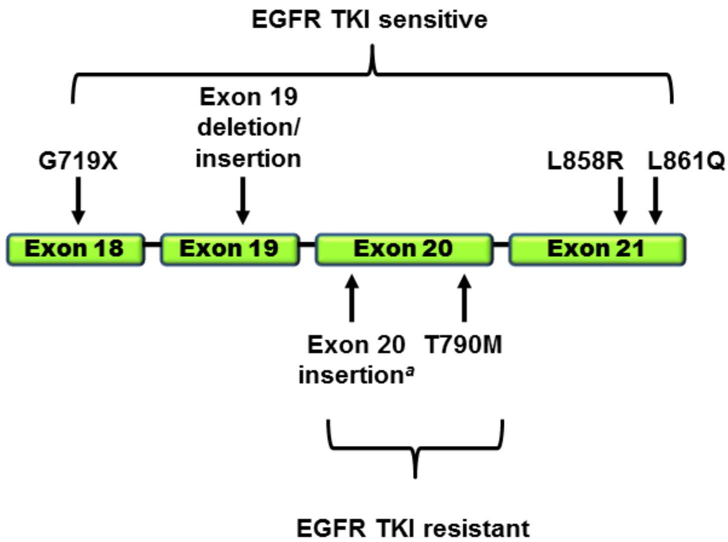


资料来源：Nature Reviews Cancer 6.11 (2006): 876，中银证券

NSCLC 常伴随 EGFR 高突变频率，使其对 TKIs（酪氨酸激酶抑制剂）敏感度较高

在非小细胞癌患者中，约 43%-89%观察到 EGFR 的过度表达或细胞内 EGFR 相关基因的突变，另外约 1/4 的 NSCLC 患者 EGFR 酪氨酸激酶结构域发生突变。在已知的 EGFR 酪氨酸激酶结构域突变中，大于 90%发生在外显子 19 的缺失或者在外显子 21 处的点突变。这些突变大幅增加了 EGFR 的激酶活性，导致下游促生存信号传导途径的超活化，这也解释了 EGFR 突变型肺癌表现出对 EGFR TKIs 的高度敏感。从目前临床研究来看，在 NSCLC 治疗方面小分子药物的疗效要优于大分子药物，小分子药物的销售额高于大分子药物；国外对 EGFR 大分子药物开发热情相对较低但国内相对较高。

图表 115. EGFR 相关基因不同位点突变方式及对 TKI 的敏感度差异



资料来源：https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/egfr/，中银证券

大分子单抗阻断胞外配体，小分子主要抑制胞内激酶活性

EGFR 靶向药物主要分为两大类，单克隆抗体类和小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）。单克隆抗体阻断细胞外配体结合结构域，随着结合位点被阻断，信号分子不能与受体结合激活酪氨酸激酶。TKIs 抑制细胞质内的激酶，使其不能激活 EGFR 信号通路。

图表 116. 靶向 EGFR 的大小分子药物特点比较

	单克隆抗体	小分子药物（TKIs）
代表药物	西妥昔单抗	吉非替尼，厄洛替尼
作用机制	作用于胞外受体，EGFR 竞争性拮抗作用，阻止其与配体的结合，形成 EGFR 单抗复合物后被内化（内化后的结果未知）	作用于 EGFR 的胞内 ATP 结合结构域，抑制 EGFR 自磷酸化
研发成本	研发生产过程复杂，开发成本高	较生物大分子研发生产过程简单，开发成本低
临床获批成功率	较高（嵌合型单抗 18%，人源化单抗 24%）	较低（5%）
靶点结合可逆性	可逆	不可逆或可逆
下游效应	抑制细胞增殖在 G1 期，细胞凋亡，血管生成下降	抑制细胞增殖在 G1 期，细胞凋亡，血管生成下降
给药频次	静脉给药，每周一次（西妥昔单抗）（在头颈癌治疗中，相比于口服有更好的依从度）	口服、每日
主要适应症	头颈癌，晚期结直肠癌	NSCLC
肿瘤穿透性	弱	强（第三代 TKIs 可进入血脑屏障）
特异性	高	低，但具有多重选择性
毒性	低	高
治疗成本	高	低

资料来源：Critical reviews in oncology/hematology 62.1 (2007): 53-61，中银证券

图表 117. EGFR 靶向药物概览

分类	商品名	通用名	FDA 获批时间	获批适应症：一线	获批适应症：二线	2017 年销售额（亿美元）（同比增长）
抗 EGFR 类 TKIs 药物（大分子）	爱必妥 Erbitux	西妥昔单抗 Cetuximab（人鼠嵌合）	02/2004	不可切除、晚期或转移性结直肠癌（K-RAS 基因野生型）；局部或局部晚期头颈癌（联合放疗或之前接受过化疗）；复发、二类原发或转移性鳞状细胞头颈癌（单用或联合铂类药物）；复发或远端转移的鳞状细胞皮肤癌		6.46（-6%）
	Vectibix	帕尼单抗 Panitumumab（全人源化）	09/2006	不可切除的晚期或转移性结直肠癌（K-RAS 基因野生型，之前未用 cetuximab 处理过）	转移性阴茎癌	6.42（+5%）
	Portrazza	耐昔妥珠单抗 Necitumumab	11/2015	转移性鳞状非小细胞肺癌（与吉西他滨和顺铂联用治疗）		0.1（-30%）
抗 EGFR 类 TKIs 药物（小分子）	易瑞沙 Iressa	吉非替尼 Gefitinib	05/2003（首次）07/2015	晚期转移性 NSCLC	化疗失败后或更晚期治疗	5.28（+3%）
	特罗凯 Tarceva	厄洛替尼 Erlotinib	11/2004	晚期或转移性 NSCLC；晚期不可切除或转移性胰腺癌；复发性骨癌，脊索瘤；复发不可切除的 IV 期肾细胞癌		8.43（-18%）
	吉泰瑞 Gilotrif	阿法替尼 Afatinib	07/2013	转移性 NSCLC（非耐药性 EGFR 突变）；转移性鳞状 NSCLC（铂类化疗后）	转移性 NSCLC（EGFR 常见突变，在厄洛替尼或吉非替尼治疗失败后）	暂无
	Nerlynx	来那替尼 Neratinib	07/2017	转移性 NSCLC		0.26
	Tykerb	拉帕替尼_ Lapatinib	03/2007	晚期转移性乳腺癌（联用卡培他滨）		暂无
	Caprelsa	凡德他尼 Vandetanib	04/2011	甲状腺肿瘤		暂无
	Tagrisso	奥希替尼 Osimertinib	11/2015	转移性 NSCLC（大部分 EGFR 突变）		9.55（+126%）

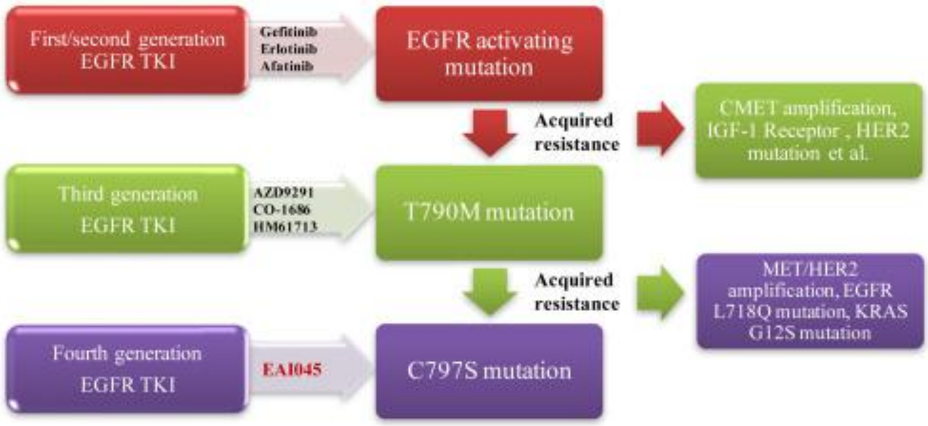
注：EGFR 常见突变指外显子 19 缺失或外显子 21 置换突变

资料来源：https://www.drugs.com/drug-class/egfr-inhibitors.html，https://www.premera.com/medicalpolicies/5.01.603.pdf，医药魔方，中银证券

6.1 EGFR TKIs 代代发展，危机之后是转机

整个 EGFR 激酶机构域由六个外显子编码，常见的激活突变集中在 EGFR 酪氨酸激酶的 ATP 结合域周围。外显子 21、外显子 19 和 L858R 突变显著增强了癌症对一二代 EGFR TKIs 的敏感性，对于此类突变首选如吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼等进行治疗。EGFR 外显子中 T790M 突变是常见的对一代 EGFR TKIs 的获得性耐药性机制。AZD9291、CO-1686 和 HM61713 是针对 T790M 突变的第三代 EGFR TKI，其中 AZD9291 是已经在国外上市的奥西替尼。然而在不到一年的时间里，EGFR C797S 突变已经被鉴定出来成为第三代抑制剂获得性耐药性的主要机制。

图表 118. 第一至第四代 EGFR TKIs 的发展过程



资料来源：Cancer letters 385 (2017): 51-54，中银证券

图表 119. EGFR 小分子抑制剂发展时间线（截止 2015 年）

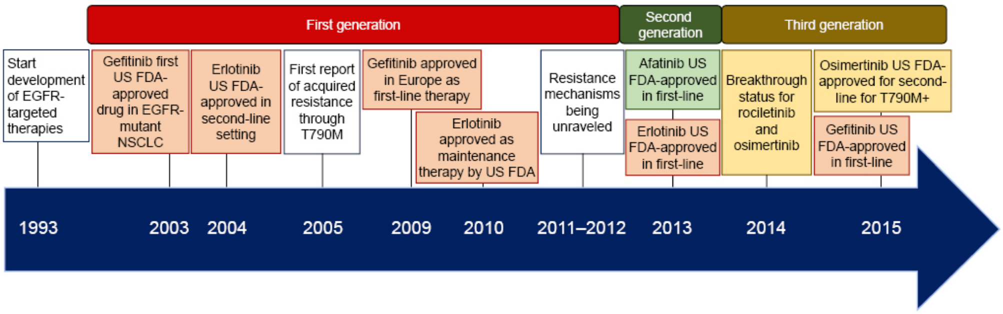


Figure 1 Timeline of EGFR-small molecule inhibitors, which shows the development of different generations of EGFR-TKIs up to 2015.
Abbreviations: EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor-small molecule inhibitor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; FDA, Food and Drug Administration.

资料来源：OncoTargets and therapy 9 (2016): 6065，中银证券

第一代 EGFR TKIs 与酪氨酸激酶结构域的 ATP 结合位点可逆地结合，竞争性抑制该位点的活性，显著提高 EGFR 突变非小细胞肺癌患者的治疗效果。**但是在中位响应时间 12 个月之后，基本上所有的患者都会产生耐药性，其中一半以上是因为 EGFR T790M 耐药突变的出现。**第一代药品包括吉非替尼和厄洛替尼，已被批准用于一线治疗 EGFR 突变的转移性 NSCLC。吉非替尼和厄洛替尼临床中常作为一线或二线治疗的方案甚至维持治疗，因为二者能提高晚期 NSCLC 患者的 ORR 和 PFS，但是不能够延长总生存率（OS）。但第一代 TKIs 药物有着较高的不良反应发生率。

第二代 EGFR TKIs 可用部分来治疗相关耐药性，其特点是不仅靶向 T790M 突变的 EGFR 靶点，同时也靶向野生型（未突变）的 EGFR 靶点。虽然在实验室中显示出抗 T790M 活性，但治疗 T790M 突变的非小细胞肺癌患者活性较差。**迄今为止，没有一种二代药物能彻底有效治疗一代 TKIs 治疗恶化病例（产生耐药性）。**其主要原因可能是因为同时靶向突变和非突变的 EGFR 引起的治疗剂量不足，在吉非替尼或厄洛替尼的耐药患者中 ORR 均小于 10%。另外第二代 EGFR TKIs 存在毒副作用大的风险，主要包括皮肤和消化系统毒性。第二代药品包括来那替尼、阿法替尼，二者已被批准用于一线治疗 EGFR 突变的转移性 NSCLC。

图表 120. 第二代 TKIs 在 T790 阳性和阴性的临床实验结果对比

阿法替尼联用西妥昔单抗 Ib 临床	T790M 阳性	T790M 阴性
样本量	126 例	
ORR	32%	25%
mPFS	4.7 月	

资料来源：Clinical trials，中银证券

阿法替尼联用西妥昔单抗一定程度上克服了 T790M 突变导致的耐药性，以上实验数据表明对 T790M 阳性有一定治疗效果。然而多达 46%的患者报道有 3-4 级不良事件，包括皮疹腹泻恶心。目前阿法替尼联用西妥昔单抗和阿法替尼单药治疗效果的对照 II/III 临床实验正在进行中。

图表 121. 前二代 TKIs 代表药物的对比

药品	吉非替尼	厄洛替尼	阿法替尼
代数	第一代		第二代
FDA 批准时间	05/2003（首次） 07/2015	11/2004	07/2013
适应症	晚期 NSCLC 一线或二线	晚期 NSCLC 一线或二线	晚期转移性 NSCLC 的一线治疗
是否可逆的 EGFR TKIs	可逆	可逆	不可逆
适用患者	EGFR 突变患者	EGFR 突变或野生	EGFR 突变或野生，与其他药物联用治疗 T790M 突变患者
药代动力学	吉非替尼 250mg/日，厄洛替尼 150mg/日给药，厄洛替尼血浆浓度 AUC 比吉非替尼高 7 倍。导致厄洛替尼更有效，同时伴随更多副作用		本品口服给药后大约 2-5 小时观察到阿法替尼的最大血药浓度(Cmax)。阿法替尼剂量范围从 20mg 至 50mg 时，平均 Cmax 和 AUC0-∞值有略微超出比例的升高。
特点	安全性高	肿瘤杀伤作用强	适用范围相对更广
临床效果	并不能显著改善存活期。ISEL 临床实验中，存活时间 吉非替尼:安慰剂=5.6:5.1	中位生存期 厄洛替尼:安慰剂=6.7:4.7 一年后存活数 22%:31%	阿法替尼+最佳支持治疗用于既往一二线化疗及 EGFR-TKI 治疗失败的 NSCLC，未改善患者总生存，但显著改善了无进展生存期，提高了 ORR 和 8 周疾病控制率。

资料来源：International journal of cancer 140.12 (2017): 2805-2819，The oncologist 20.4 (2015): 400-410，中银证券

第三代 EGFR TKIs 治疗的特点是其靶向 EGFR 具有选择性和不可逆性，对 T790M 突变产生的耐药性具有非常高的选择性（也同时作用于原发突变），在非小细胞肺癌一二线治疗失败后的患者中具有非常大的应用前景。由于其结合具有选择性，仅针对 EGFR 原发突变和耐药突变，毒副作用相对较低，所以目前第三代 TKIs 主要用于一线治疗失败产生耐药性后的治疗。第四代 TKIs 是国内研发的 EAI045，是目前唯一能克服第三代 TKIs（奥希替尼）耐药和 T790M 突变耐药的药物。

目前奥希替尼是唯一 FDA 和欧洲药品管理局（EMA）批准（分别于 2015 年 11 月和 2016 年 2 月批准）用于治疗 T790M 突变的转移性非小细胞肺癌的第三代药物。奥希替尼在 T790M 突变的患者上有非常好的选择性，整体的中位生存期相比于 T790M 阴性的患者提高了数倍（9.6 月：2.8 月）。但用药一年后，产生了进一步的耐药性，该突变存在于 EGFR 这个基因上的 C797S 突变。其他第三代药物 Rociletinib 和 Olmutinib 因为副作用较大，已经被停止开发或撤回；纳沙替尼（Nazartinib）ASP8273 还在继续开发中。

图表 122. 第三代 TKIs 在 EGFR 突变和 T790M+ NSCLC 患者中效果比较

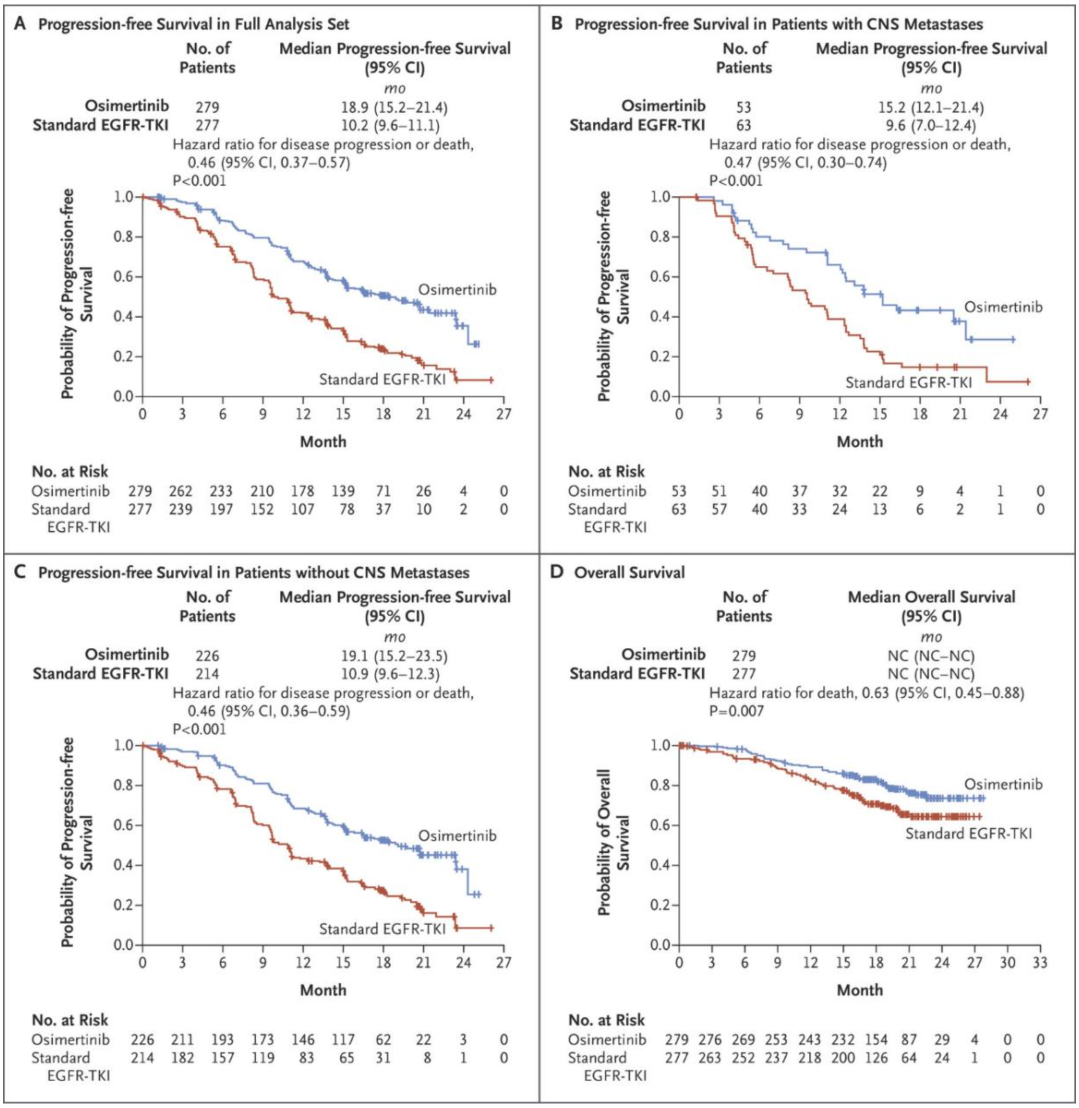
	Osimertinib				Rociletinib	Olmutinib	ASP8273	Nazartinib
Trial	AURA phase I	AURA phase I T790M+	AURA phase II ext.	AURA2 phase II	TIGER-X phase I/II[a]	HM-EMSI-101 phase I/II T790M+ (ongoing)	NCT02113813 phase I/II (ongoing)	NCT02108964 phase I/II (ongoing)
			T790M+ Pooled analysis					
Patients (N)	253 T790M+ = 138	63	201	210	69 T790M+ = 51	76	63 T790M+ = 58	152
Dose	20–240 mg qd	80 mg qd	80 mg qd		500, 625, or 750 mg bid	800 mg qd	300 mg qd	75–350 mg qd
ORR actEGFRm (%)	51 [95% CI, 45–58]	–	–		17 [95% CI, 4–41]	–	30	–
ORR T790M+ (%)	61 [95% CI, 52–70]	71 [95% CI, 57–82]	66 [95% CI, 61–71]		45 (95% CI, 31–60)	62	29 (central testing)	46.9
Overall mPFS (95% CI) mo	T790M+: 9.6 (8.3–NR) T790M−: 2.8 (2.1–4.3)	9.7 (8.3–13.6)	11.0 (9.6–12.4)		T790M+: 6.1 (4.2–9.6) T790M−: 1.8 (1.2–3.0)	6.9 (5.4–9.5)[b]	T790M+: 6.8 (5.5–NR)[c] T790M−: 6.0 (4.1–9.8)	9.7 (7.3–11.1)
Reference	Jänne et al. (36)	Yang et al. (37)			Sequist et al. (41)	Park et al. (44), Lee et al. (45)	Yu et al. (49)	Tan et al. (51)

[a]Updated results from 69 reviewed cases included in the phase I TIGER-X trial.
[b]Updated results from 2016 ASCO Annual Meeting.
[c]mPFS from 28 NSCLC patients with central testing T790M+.
actEGFRm, activating EGFR mutation; bid, twice daily; CI, confidence interval; ext., extension; mo, months; mPFS, median progression-free survival; NR, not reached; ORR, overall response rate; qd, once daily.

资料来源：Frontiers in medicine 3 (2017): 76，中银证券

由于奥希替尼在治疗耐药突变患者中优秀的表现，FLAURA 研究基本奠定其一线用药潜力。FLAURA 临床研究（III 期）对比了奥希替尼和其他 SoC EGFR-TKIs 药物在晚期或转移性 EGFR 突变阳性患者中的疗效，对照药物包括吉非替尼（口服，250mg/每日）和厄洛替尼（口服，150mg/每天）。2018 年 1 月实验结果显示，奥希替尼 PFS 显著长于标准 EGFR-TKIs（18.9 月：10.2 月），整体疗效优于标准 EGFR-TKIs，在安全性和不良事件发生率方面和标准 EGFR-TKIs 相似。预计奥希替尼获批用于 EGFR 突变 NSCLC 一线治疗后，将大幅抢占一二代 TKIs 药物的市场份额。2018 年 6 月 22 日首个国产第三代 EGFR 抑制剂艾森药业的艾维替尼的上市申请获得 CDE 承办受理。

图表 123. FLAURA Ⅲ期临床实验结果显示出奥希替尼比标准 TKIs 在 PFS 和 OS 有显著优势



资料来源：New England journal of medicine 378.2 (2018): 113-125，中银证券

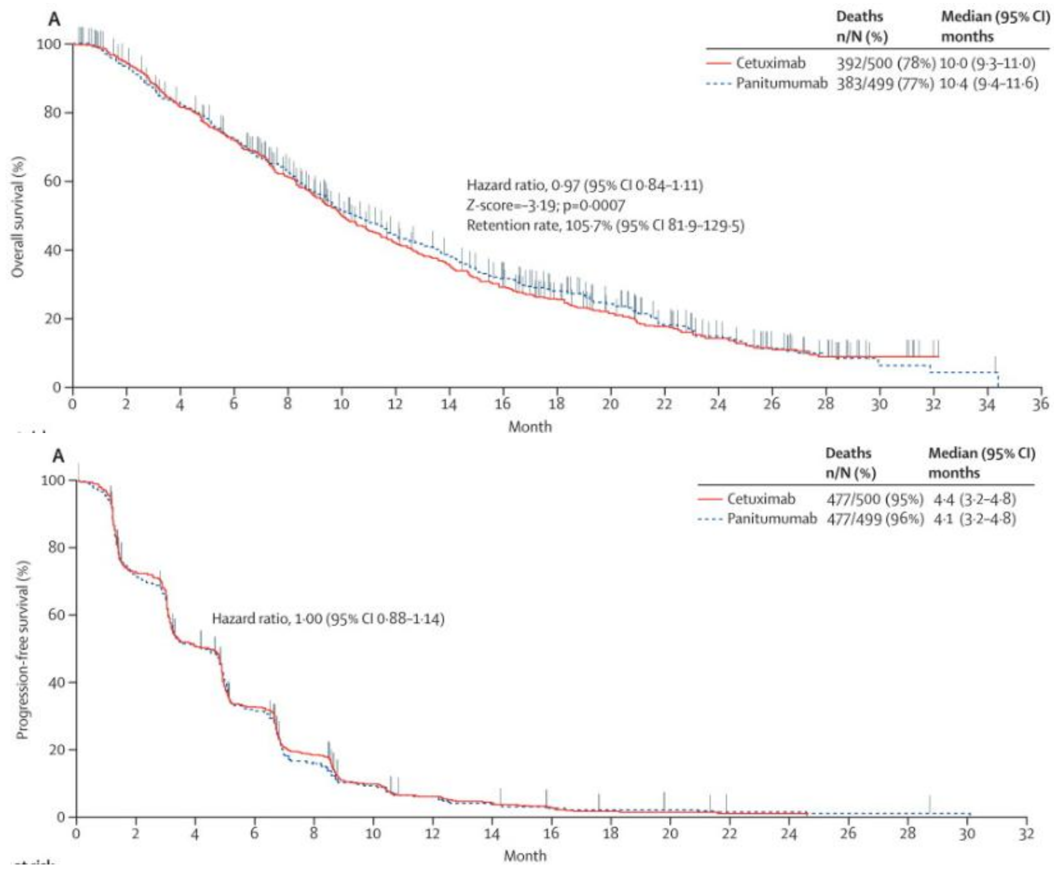
6.2 EGFR 单抗主要用于结直肠癌治疗，并拓展其他肿瘤适应症

从适应症上看，EGFR 单抗主要在结直肠癌领域使用，也包括一些小癌种，如头颈癌、鼻咽癌等。其中帕尼单抗和西妥昔单抗均被 NCCN 指南采纳为 KRAS 野生型结直肠癌的一二三线全线治疗方案，临床优先级高。

帕尼单抗与西妥昔疗效相当，结直肠癌市场齐头并进

在一项多中心随机、开放性的 III 期临床实验中，将帕尼单抗和西妥昔单抗在 KRAS 野生型转移性结直肠癌的疗效进行了对比。结果显示二者在总生存获益方面没有太大的区别（中位生存期：帕尼单抗 VS 西妥昔单抗=10.4 月 VS 10 月），在无进展生存期的改善方面两者也具有类似的效果。同时在结直肠癌的用药指南里，两者几乎是同时出现。从 2017 年销售额来看，帕尼单抗的销售额已追平西妥昔单抗。

图表 124. 帕尼单抗和西妥昔单抗临床数据对比



资料来源：The Lancet Oncology 15.6 (2014): 569-579，中银证券

抗 EGFR 治疗对 KRAS 基因突变阳性个体无效

KRAS 基因是 EGFR 的下游分子，正常情况下能调控细胞的生长路径，突变后导致细胞持续生长，并阻止细胞凋亡。KRAS 基因的突变会显著降低西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗作用，只有 KRAS 野生型患者才适合接受 EGFR 单抗治疗，大约 30%-40%的 mCRC 患者具有 KRAS 突变。III 期 CO.17 实验中，接受西妥昔单抗治疗的 mCRC 患者中，野生型 KRAS 基因的中位 OS（9.5 个月）显著高于 KRAS 基因突变的中位 OS（4.8 个月）。KRAS 基因突变情况是能否采用西妥昔等单药治疗的重要预测标志。

值得一提的是，KRAS 基因突变和 EGFR 突变是互斥的，即极少发生两者同时突变的情况。这是因为二者共享相同的信号通路，一个突变足以维持超量活化的信号路径，双重激活不符合癌细胞的进化利益。

TKIs 对 EGFR 高突变量的癌症更有效，而单抗适用 EGFR 突变量低的结直肠癌等

Mukohara 等人在 2005 年比较了西妥昔单抗和吉非替尼对 EGFR 突变的 NSCLC 治疗效果，吉非替尼在实验中表现出更好的疗效。值得注意的是，即使提高了西妥昔单抗的剂量，也没有表现出明显优于吉非替尼的抑制磷酸化效果。该结果表明 EGFR 突变的肿瘤可能对小分子 TKIs 更为敏感，同时表明 NSCLC 细胞系可能伴随着 EGFR 的高突变量。

在结直肠癌患者的治疗中，EGFR 单抗类药物的疗效优于小分子药物，这种差异可能是由于在结直肠癌中 EGFR 的突变频率较低导致的（不同于 NSCLC 的 EGFR 高突变量）。尽管如此，EGFR 的表达量也不能作为治疗的预测标志，BOND 研究显示，EGFR 表达量与治疗的 ORR 无关。我们比较了在 2005 年进行的两项 II 期临床实验——分别是关于西妥昔单抗和吉非替尼在转移性结直肠癌中的治疗效果。可以发现在结直肠癌治疗方面，西妥昔单药治疗要优于吉非替尼单药疗效。

图表 125. 吉非替尼和西安昔单抗单药治疗转移性结直肠癌的两项 II 期临床研究数据对比

	吉非替尼（单药）	西安昔单抗（单药）
剂量及给药	750mg/天，口服	每周按体表面积 250mg/m2，静脉注射
样本量（例）	28	57
ORR	未观察到明显的客观反应	8.8%（3-19%）
mOS	暂无	6.4 月
备注	以该剂量治疗，不会导致明显的肿瘤消退	治疗效果与 EGFR 突变量无直接关系

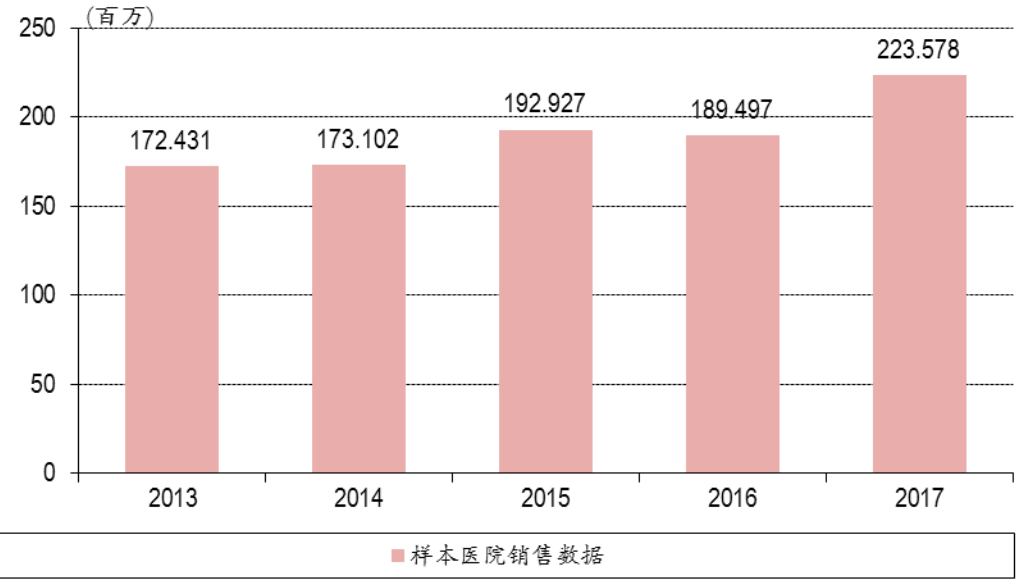
资料来源：Journal of clinical oncology 22.7 (2004): 1201-1208.，Investigational new drugs 23.2 (2005): 165-170.，中银证券

6.3 国内西安昔单抗专利到期，生物类似药重点聚焦结直肠癌

西安昔单抗药物在国内保持平稳增长

西安昔单抗是靶向 EGFR 的 IgG1 单克隆抗体，竞争阻断 EGFR 和其他配体，2006 年在中国上市，在国内目前仅获批结直肠癌的治疗，2017 年 Q2 中国专利到期。根据国内样本医院西安昔单抗的销售数据来看，2016 年其进入多省的大病医保目录销售额出现大幅增长，2017 年样本医院销售额达到 2.24 亿元。

图表 126. 国内样本医院西安昔单抗销售数据



注：西安昔单抗早先由德国默克委托勃林格生产，后自己投资设厂生产

资料来源：PDB 数据库，中银证券

国产抗 EGFR 尼妥珠单抗进入医保目录，重点突破鼻咽癌等小癌种

百泰生物的尼妥珠单抗（Nimotuzumab，商品名泰欣生）2008 年批准上市，是国内第一个用于治疗恶性肿瘤的功能性单抗，目前临床上主要用于与放疗联合治疗 EGFR 阳性的 III/IV 期鼻咽癌，是 NCCN 指南推荐的晚期鼻咽癌一线全身治疗方案。一项 II 期临床实验评估了尼妥珠单抗联合化疗与单纯化疗的差异，加入尼妥珠单抗后，肿瘤缓解率得到明显的提高。

图表 127. 尼安珠单抗Ⅱ期临床实验结果

表 4　试验组与对照组 CR 率比较（%）

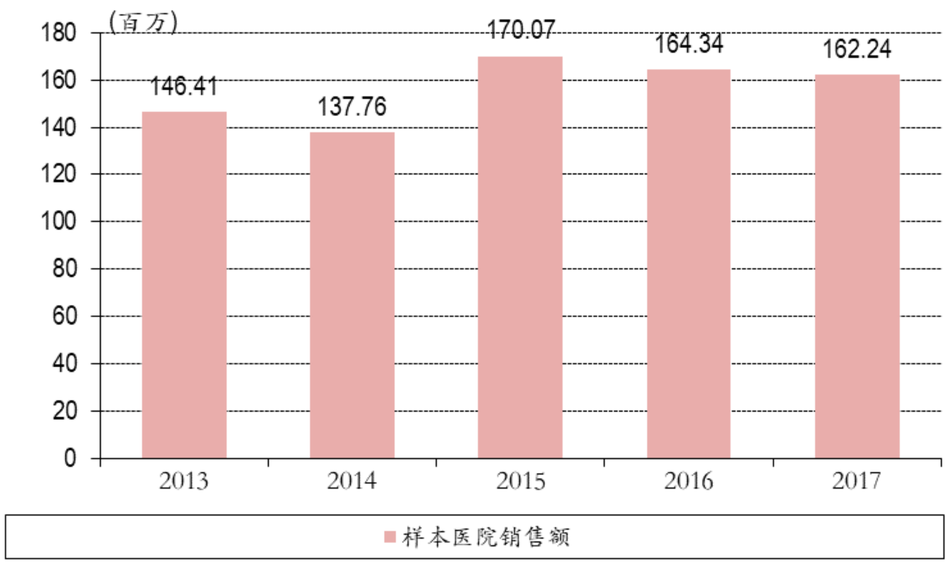
组别	例数	治疗结束			治疗后 5 周			治疗后 17 周		
		原发灶	淋巴结	总评价	原发灶	淋巴结	总评价	原发灶	淋巴结	总评价
试验组	64	75.56	75.00	65.63	90.63	89.06	87.50	92.19	93.75	90.63
对照组	66	34.85	57.58	27.27	51.52	72.73	42.42	63.64	80.30	51.52
P 值*		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

* 秩和检验

资料来源：泰欣生说明书，中银证券

2017 年尼安珠单抗通过医保谈判纳入国家医保目录乙类，降价幅度达 53.8%，原价格为 3680 元，降价后至 1700 元。而同期进入谈判的西妥昔单抗因不接受降价要求，失去进入国家医保目录的机会。受益于医保红利，尼安珠单抗销售额在未来两年将提速。

图表 128. 国内样本医院尼安珠单抗销售数据



资料来源：PDB 数据库，中银证券

目前百泰生物药业正在积极扩展尼安珠单抗的其他适应症，其中对宫颈癌、食管鳞癌和胰腺癌的临床实验已经进行到 III 期。

图表 129. 尼安珠单抗国内临床进展情况一览

登记号	首次公示日期	药品名称	申办者	适应症	试验分期	试验状态	试验名称
CTR20150790	2016-01-22	尼安珠单抗注射液	百泰生物药业有限公司	IVB 期、复发或持续性宫颈鳞癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	尼安珠单抗联合化疗一线治疗晚期宫颈鳞癌临床研究
CTR20140501	2015-11-23	尼安珠单抗注射液	百泰生物药业有限公司	转移性食管鳞癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	尼安珠单抗联合紫杉醇和顺铂一线治疗转移性食管鳞癌
CTR20131232	2015-05-04	尼安珠单抗注射液	百泰生物药业有限公司	局部晚期或转移性胰腺癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	尼安珠单抗联合吉西他滨治疗局部晚期或转移性胰腺癌

资料来源：医药魔方，中银证券

科伦药业、迈博太科领跑国内西妥昔单抗生物类似药研究

在阿达木、贝伐珠、曲妥珠、利妥昔、西妥昔这五大单抗中，国内西妥昔单抗类似药进入 III 期临床的企业较少，目前仅有科伦药业和迈博太科药业两家。2018 年 1 月，科伦药业启动了西妥昔单抗类似药 KL-140 的临床 III 期研究，适应症为转移性结直肠癌一线治疗。进入 EGFR 单抗仿类似研究 III 期临床的也包括迈博太科药业，于 2017 年 9 月份已开始招募实验志愿者。

图表 130. 西妥昔单抗生物类似药国内研发进展

登记号	首次公示日期	药品名称	申办者	适应症	试验分期	试验状态	试验名称
CTR20171667	2018-01-09	重组抗表皮生长因子受体（EGFR）人鼠嵌合单克隆抗体注射液	科伦药业	转移性结直肠癌一线治疗	Ⅲ期	进行中（尚未招募）	抗 EGFR 单抗用于转移性结直肠癌治疗的临床研究
CTR20170701	2017-09-25	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液	迈博太科药业	初治的 RAS/BRAF 基因野生型转移性结直肠癌	Ⅲ期	进行中（招募中）	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液临床试验
CTR20180903		重组全人源抗人表皮生长因子受体单克隆抗体注射液	神州细胞	不适合局部治疗的复发或转移性三阴性乳腺癌	Ⅱ期	进行中（尚未招募）	评估 SCT200 在晚期三阴性乳腺癌中的有效性和安全性
CTR20180034		重组全人源抗人表皮生长因子受体单克隆抗体注射液	神州细胞	转移性结直肠癌	Ⅱ期	进行中（尚未招募）	SCT200 治疗转移性结直肠癌的有效性和安全性
CTR20170350	2017-05-01	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液（CDP1）	桂林三金药业，宝船生物	与伊立替康联合用药治疗表达 EGFR、KRAS 野生型、经含伊立替康治疗失败的转移性结直肠癌患者	Ⅰ期	进行中（招募中）	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液与爱必妥的 PK 比对研究
CTR20170709	2017-07-25	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液	景峰制药	晚期复发转移性结直肠癌	Ⅰ期	进行中（招募中）	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体与爱必妥的生物等效研究
CTR20170331	2017-09-05	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液	三生国健	RAS 野生型的转移性结直肠癌	Ⅰ期	进行中（尚未招募）	重组抗 EGFR 单抗治疗转移性结直肠癌Ⅰ期临床试验
CTR20180818	2018-07-09	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液	齐鲁制药	实体瘤	Ⅰ期	进行中（招募中）	QL1105 在晚期实体瘤患者中的安全耐受性和药代动力学研究
CTR20180863	2018-07-02	重组抗 EGFR 人源化单克隆抗体注射液	复宏汉霖	晚期实体瘤	Ⅰ期	进行中（尚未招募）	抗表皮生长因子受体在晚期实体瘤的安全性、有限性研究
CTR20180488	2018-04-10	HS627 注射液	天广实生物，海正药业	乳腺癌	Ⅰ期	进行中（尚未招募）	HS627 注射液Ⅰ期临床试验
CTR20170941	2017-08-14	重组全人源抗 EGFR 单克隆抗体注射液	智翔金泰生物	晚期实体瘤患者（结直肠癌、非小细胞肺癌、头颈部肿瘤、食管肿瘤等）	Ⅰ期	进行中（招募中）	GR1401 对晚期肿瘤患者的 I 期临床研究
CTR20170777	2017-07-24	重组抗 EGFR 全人单克隆抗注射液	齐鲁制药	结直肠癌	Ⅰ期	进行中（招募中）	QL1203 在结直肠癌患者中的安全耐受和药代研究
CTR20180520		重组全人源抗人表皮生长因子受体单克隆抗体注射液	神州细胞	晚期食管鳞癌	Ⅰb 期	进行中（尚未招募）	评估 SCT200 在晚期食管鳞癌患者中的有效性和安全性
CTR20181002	2018-07-13	重组全人源抗 EGFR 单克隆抗体（安美木单抗）注射液	赛伦生物	晚期结直肠癌一线治疗	Ⅰb/Ⅱ期	进行中（尚未招募）	安美木单抗注射液治疗晚期结直肠癌的 Ib/II 期临床试验
CTR20170969	2017-12-04	LR004	龙瑞药业	晚期实体瘤	Ⅰa 期	进行中（招募中）	LR004 治疗晚期实体瘤藥物的耐受性、药动学、安全性的研究

资料来源：医药魔方，中银证券

6.4 20 年后国内 EGFR 单抗市场空间为 49 亿元，目前市场估值约 232 亿人民币

根据上述分析以及目前上市情况，EGFR 单抗适用肿瘤包括：结直肠癌、头颈癌、鼻咽癌、食管癌，通过测算这四个适应症 2037 年对应的市场空间合计 49.30 亿。

根据 2015 年中国肿瘤数据登记年报，每年新增结直肠癌患者 37.63 万人，适用于 EGFR 单抗治疗的结直肠癌分型为 EGFR 突变阳性转移性结直肠癌。根据 NCBI 数据库，亚洲人结直肠癌患者中 EGFR 突变的比例大约是 22.41%。据中国临床肿瘤协会（CSCO）指南，对于转移性结直肠癌，不论是术后辅助治疗以及转化治疗，均可采用 EGFR 单抗，则 EGFR 突变阳性转移性结直肠癌患者均可作为目标人群。

对 EGFR 单抗在结直肠癌市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 根据国家卫计委公布的数据，中国人均体表面积为 1.6 m2；

2. 根据西安昔单抗用药说明书，结直肠癌患者用药剂量和频率为第一周 400mg/m2，之后每周 250mg/m2 进行给药；

3. 根据临床研究数据统计，西安昔单抗治疗结直肠癌的 mPFS 为 9.5 月，患者使用西安昔单抗直到进展为止。则结直肠癌患者每人每年的西安昔单抗用药量为 15840mg，大约为 158.4 瓶用量（规格为 100mg）；

4. 目前西安昔单抗尚未进入医保，均价为 4350 元/100mg。考虑到西安昔价格仍然较高，此处按按照西安昔价格的 30%进行计算，人均年治疗费用为 158.4（瓶）*4350（元/瓶）*30%=22.09 万元；

5. 鉴于对转移性结直肠癌用贝伐珠单抗（VEGF 单抗）还是西安昔单抗（EGFR 单抗）联用化疗效果更佳仍然存在争议。NCCN 委员会认为化疗联用西安昔单抗、帕尼单抗或贝伐珠单抗在转移癌、一线治疗、RAS 野生型是同等的选择。另外，瑞格非尼用于对化疗耐药的转移性结直肠癌的三线及以上治疗。因此，谨慎起见假设 20 年后 EGFR 单抗在结直肠癌目标市场的渗透率为 15%-20%。

图表 131. EGFR 单抗治疗结直肠癌市场空间测算

2015 年结直肠癌新发病例（万人）	37.63
亚洲人结直肠癌 EGFR 突变率(%)	22.41
转移性结直肠癌占比(%)	60.00
目标人群总量（万人）	5.06
平均年用药周期（月）	9.5
人均年治疗费用（万元）	22.09
渗透率估计(%)	15-20
结直肠癌 EGFR 单抗市场空间（亿元）	16.77-22.35

资料来源：2015 年中国癌症统计数据，NCBI 数据库，爱必妥说明书，中银证券

头颈癌包括源于除眼、脑、耳、甲状腺和食道外头颈部任何组织或器官的肿瘤，包括颈部肿瘤、耳鼻喉科肿瘤以及口腔颌面部肿瘤三大部分。根据 2015 年肿瘤登记年报，每年新发唇、口腔和咽部（除鼻咽癌）肿瘤的人数为 4.81 万人，喉癌每年新发病例人数 2.64 万人，这两类患者是头颈癌占比最大的两类癌种，我们假设加起来能达到头颈癌人数的 80%，则头颈癌总人数为 (4.81+2.64)/80%=9.31 万人。2006 年，西安昔单抗被 FDA 批准用于原发或转移性鳞状细胞头颈癌的治疗，在 2017 年获得英国 NICE 批准，且在中国西安昔单抗治疗转移性鳞状细胞头颈癌的临床实验在 2015 年已经进入临床 III 期。

对 EGFR 单抗在头颈癌市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 根据 2015 年肿瘤登记年报并进行一定合理假设的基础上，中国每年新发头颈癌患者人数为 9.31 万人；

2. 根据西安昔单抗用药说明书，头颈癌癌患者用药剂量和频率为第一周 400mg/m2，之后每周 250mg/m2 进行给药；

3. 根据《NEJM》杂志，化疗联用西妥昔单抗治疗头颈癌患者的 mPFS 为 5.6 月，患者使用西妥昔单抗治疗直到疾病进展为止。则头颈癌患者每人每年的西妥昔单抗用药量为 9600mg，大约为 96 瓶（规格为 100mg）；

4. 目前西妥昔单抗尚未进入医保，均价为 4350 元/100mg。考虑到西妥昔价格仍然较高，此处按按照西妥昔价格的 30%进行计算，人均年治疗费用为 96(瓶)*4350(瓶/元)*30%=12.53 万元；

5. 考虑到该适应症目前多家企业正在进行临床 III 期试验，假设 20 年后 EGFR 单抗在头颈癌目标市场的渗透率为 10%-15%。

图表 132. EGFR 单抗治疗头颈癌市场空间测算

2015 年头颈癌新发病例（万人）	9.31
鳞状细胞型比例(%)	90
转移性结头颈癌占比(%)	75
EGFR 突变率(%)	80
目标人群总量（万人）	5.03
平均年用药周期（月）	5.6
人均年治疗费用（万元）	12.53
渗透率估计(%)	10-15
头颈癌 EGFR 单抗市场空间（亿元）	6.30-9.45

资料来源：2015 年中国癌症统计数据，OncoTargets and therapy 10 (2017): 1527，爱必妥说明书，中银证券

根据 2015 年中国肿瘤数据登记年报，每年新增鼻咽癌患者 6.06 万人，适用于 EGFR 单抗治疗的鼻咽癌患者分型为晚期 EGFR 突变型鼻咽癌患者。根据文献数据，晚期鼻咽癌患者比例为 75%，鼻咽癌 EGFR 突变率为 75.8%。根据 2015 鼻咽癌 NCCN 临床指南，EGFR 单抗（西妥昔单抗）联用化疗是晚期鼻咽癌的一类推荐治疗方案。

对 EGFR 单抗在鼻咽癌市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 根据尼妥珠单抗用药说明书，鼻咽癌患者用药剂量和频率为每周 2 瓶（每瓶规格为 50mg），持续 8 周为一个治疗周期。假设鼻咽癌患者每年要治疗三个周期，每年人均尼妥珠单抗用药量为 48 瓶；

2. 尼妥珠单抗进入医保后价格为 1700 元/瓶，考虑到尼妥珠单抗为国产生物类似药且已经进入医保，此处以尼妥珠单抗的价格计算，人均年治疗费用为 16(瓶)*1700(瓶/元)*3=8.16 万元；

3. 考虑到该适应症已获批上市，假设 20 年后 EGFR 单抗在鼻咽癌目标市场的渗透率为 20%-30%。

图表 133. EGFR 单抗治疗鼻咽癌市场空间测算

2015 年鼻咽癌新发病例（万人）	6.06
Ⅲ期+Ⅳa/b 期(%)	75
鼻咽癌 EGFR 突变率(%)	75.80
目标人群总量（万人）	3.45
平均年用药周期	8 周一个疗程，持续 3 个疗程
年人均治疗费用（万元）	8.16
市场渗透率(%)	20-30
市场空间（亿元）	5.62-8.43

资料来源：2015 年中国癌症统计数据，泰欣生说明书，现代中西医结合杂志，Oncology letters 9.1 (2015): 113-118，中银证券

根据 2015 年中国肿瘤数据登记年报，每年新增食管癌患者 47.79 万人，适用于 EGFR 单抗治疗的食管癌患者分型为转移性 EGFR 突变阳性食管鳞癌患者。根据文献数据，中国食管鳞癌转移性病例占比为 50%，EGFR 突变阳性率为 31%。目前尼妥珠对转移性食管鳞癌的临床实验已经进行到 III 期。

对 EGFR 单抗在食管鳞癌市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 由于尼妥珠单抗对食管鳞癌的治疗方案还处于临床研究阶段，我们在这里假设用量频率和用药量和鼻咽癌患者保持一致，认为每人年均尼妥珠单抗用量为 48 瓶（每瓶规格 50mg）；
2. 尼妥珠单抗进入医保后价格为 1700 元/瓶，考虑到尼妥珠单抗为国产生物类似药且已经进入医保，此处以尼妥珠单抗的价格计算，人均年治疗费用为 16(瓶)*1700(瓶/元)*3=8.16 万元；
3. 考虑到尼妥珠单抗在该适应症处于临床 III 期试验，假设 20 年后 EGFR 单抗在食管鳞癌目标市场的渗透率为 10%-15%。

图表 134. EGFR 单抗治疗食管鳞癌市场空间测算

2015 年食管鳞癌新发病例（万人）	47.79
EGFR 突变率(%)	31
转移性食管鳞癌(%)	50
目标人群总量（万人）	7.41
平均年用药周期	8 周一个疗程，持续 3 个疗程
年人均治疗费用（万元）	8.16
渗透率估计(%)	10-15
食管鳞癌预计市场空间（亿元）	6.05-9.07

资料来源：2015 年中国癌症统计数据，World journal of gastrointestinal oncology 5.5 (2013): 88，Cancer management and research 9

对于结直肠癌、头颈癌和鼻咽癌患者，EGFR 单抗具有显著疗效。通过净现值法以 8%的贴现率及后续 1%的永续增长率，测算得 VEGF 单抗的市场估值为 232.29 亿人民币。

采用净现值法对国内 EGFR 单抗市场进行估值，并作出以下假设：

1. 上市成功率：EGFR 属于较成熟的靶点，我们近似预测国内抗 HER2 单抗研发成功率为 100%；
2. 单抗作为第三代抗肿瘤药物，我们认为其高速增长期有 20 年，EGFR 单抗将于 2037 年达到相对销售峰值 49.30 亿元，后续永续增长率为 1%；
3. 十年期国债收益率 3.48%，5 年上证综指平均收益 9.96%，以行业龙头恒瑞 β 系数计算，其 WACC 为 7.95%，我们假设贴现率为 8%。

图表 135. EGFR 单抗净现值法估值情况

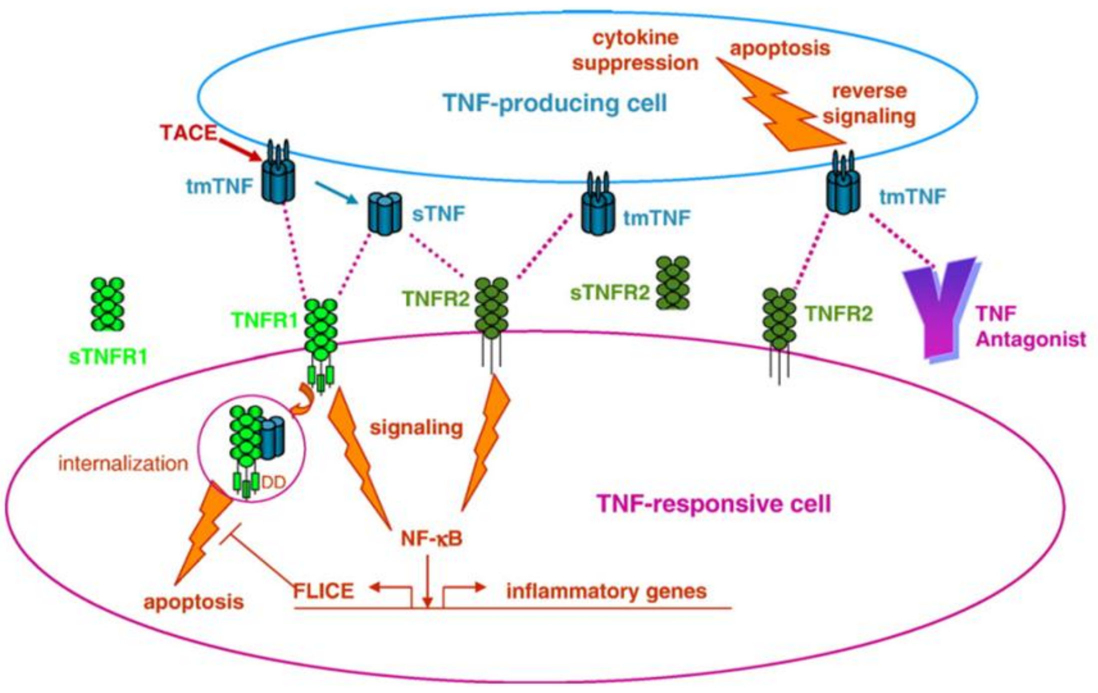
抗 EGFR 单抗上市成功率(%)	100
2018 年销售额（亿元）	5
2037 年销售额（亿元）	49.30
初始净利润(%)	10
峰值净利润(%)	50
贴现率(%)	8
永续增长率(%)	1
高速增长期 NPV（亿元）	79.68
永续增长期 NPV（亿元）	152.61
EGFR 单抗市场估值（亿元）	232.29

资料来源：医药魔方，PDB，中银证券

七、TNF 自身免疫疾病的重要靶点，抗 TNF 抑制剂在类风关及强直性脊柱炎大有可为

肿瘤坏死因子-α（Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α）是一种促炎细胞因子，参与正常炎症反应和免疫反应，主要由活化的单核细胞和巨噬细胞产生，并在体内以跨膜型（Transmembrane TNF-α，tmTNF）和分泌型（secreted TNF-α，sTNF）两种形式发挥作用，tmTNF 以膜蛋白的形式分布于分泌 TNF-α 的细胞上，经过 TACE（TNF-α-converting enzyme）酶活化切割后产生 sTNF。TNFα 受体分为 2 种（TNFRⅠ和 TNFRⅡ），存在于多种细胞表面，TNFα 与 TNFR 的结合通常会引起细胞凋亡、炎症和肿瘤的发生等。其功能失调被认为与许多疾病相关，如心血管疾病、恶病质和败血症休克所致的多器官功能衰竭、类风湿性关节炎、多发性硬化症、炎症性肠病、移植物抗宿主病和骨髓造血紊乱综合症等。TNF-α 抑制剂靶向并中和分泌型 sTNF 和跨膜型 tmTNF，阻止其与 TNF 受体的结合，从而抑制 TNF 的生物活性。除此之外，TNF-α 抑制剂与 tmTNF 结合后将引起反信号效应，直接靶向杀伤大量分泌 TNF-α 的细胞，从源头上阻断因 TNF-α 过量引起的自身免疫攻击。

图表 136. TNF-α 信号通路示意图



资料来源：《Pharmacology & Therapeutics》，中银证券

7.1 五种 TNF-α 抑制剂专利均已过期，阿达木单抗在国内表现不佳，益赛普居主导地位

图表 137. 国外已上市 TNFα 抑制剂原研药

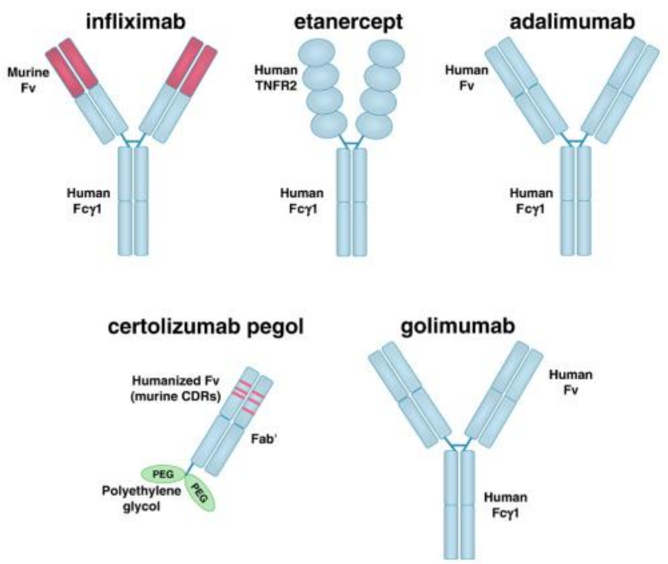
商品名	通用名	企业	类型	适应症	上市时间
类克	英夫利昔单抗 infliximab	强生/默沙东	嵌合单抗	克罗恩病；儿童克罗恩病；溃疡性结肠炎；儿童溃疡性结肠炎；类风湿性关节炎（和甲氨蝶呤联用）；强直性脊柱炎；银屑病关节炎；斑块状银屑病	1998
恩利	依那西普 etanercept	Amgen/辉瑞	融合蛋白	类风湿性关节炎；幼年特发性关节炎；强直性脊柱炎；斑块状银屑病	1998
修美乐	阿达木单抗 adalimumab	AbbVie 艾伯维	全人源单抗	类风湿性关节炎；幼年特发性关节炎；银屑病关节炎；强直性脊柱炎；成人克罗恩病；儿童克罗恩病；溃疡性结肠炎；斑块状银屑病；化脓性汗腺炎；葡萄膜炎	2002
Cimzia	赛妥珠单抗 certolizumab pegol	UCB	人源化抗原结合片段	克罗恩病；类风湿性关节炎；银屑病关节炎；强直性脊柱炎	2008
Simponi	戈利木单抗 golimumab	强生	全人源单抗	中度到重度类风湿性关节炎（和甲氨蝶呤联用）；银屑病关节炎；强直性脊柱炎；中度到重度溃疡性结肠炎	2009

资料来源：FDA，中银证券

英夫利昔单抗是第一个在美国上市的TNF抑制剂，属于人鼠嵌合单抗。依那西普在1998年在美国上市，是第二个上市的TNF抑制剂，通过DNA重组技术融合了TNF受体（TNFR2）和人抗体恒定区的融合蛋白，获批之初用于治疗中度到重度的类风湿性关节炎，之后陆续获批多个适应症。阿达木单抗是全球上市的第一个全人源单克隆抗体，也是TNF抑制剂中获批最多适应症（10种）的药品。赛妥珠单抗是聚乙二醇化（PEG化）的人源化抗原结合片段。戈利木单抗因两种不同的给药方式分为Simponi（皮下注射剂）和Simponi Aria（静脉注射剂，2013年获批上市）。以上五类TNF抑制剂中，只有英夫利昔单抗和Simponi Aria需静脉注射，其他几种都是皮下注射。

几乎所有的生物药产品都会引起一定的抗药抗体反应（anti-drug antibody，ADA），ADA可能会降低药物疗效或导致严重的不良反应。**截至2015年，结合文献中报道过的68项临床试验，依那西普在TNF-α抑制剂中引起ADA的几率最低，仅为1.2%。而嵌合抗体英夫利西单抗以25.3%的几率排第一，阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗ADA几率分别为14.1%、6.9%、3.8%。**

图表 138. TNF-α 抑制剂结构图解（除 etanercept 是融合蛋白，其余都属于单抗类）



资料来源：《Pharmacology & Therapeutics》，中银证券

英夫利昔单抗专利于2013年、2014年分别在美国、欧洲到期；依那西普的美国专利原本2012年到期，但2011年底美国专利局根据一项新专利将依那西普在美国本土的保护期延长了16年至2028年11月，欧洲专利在2015年2月已经到期；阿达木单抗的物质合成专利2016年12月在美国过期，2018年在大部分的欧洲国家过期。目前在规范市场上，英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗已有8个生物类似药获批上市。

尽管安进的 Amjevita 是 FDA 批准的第一个阿达木单抗生物类似物，但 2017 年 9 月 28 日，艾伯维与安进就专利侵权诉讼达成和解，授予安进非独家专利许可授权。2017 年 8 月 25 日，FDA 批准了阿达木单抗的第二个生物类似药上市，即勃林格殷格翰的 Cyltezo。三星旗下生物制药公司 Samsung Bioepis 联合默沙东 Biogen 向欧盟提起了艾伯维阿达木单抗专利无效诉讼后，2018 年 4 月 5 日艾伯维宣布与 Samsung Bioepis 在全球范围内达成和解，Samsung Bioepis 将按照协议向艾伯维支付未来的产品销售分成。

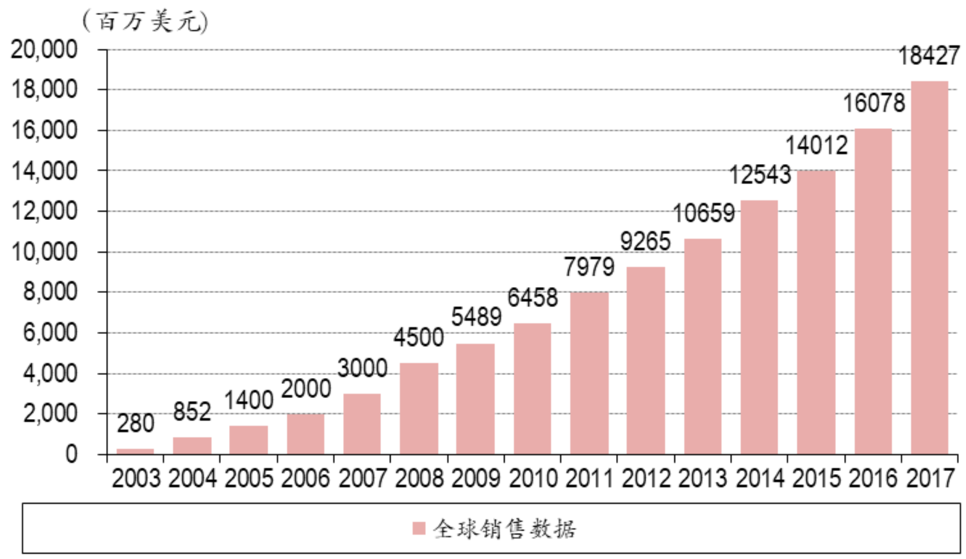
图表 139. 国外原研药专利到期日及生物类似药上市情况

参照药	美国专利到期时间	欧洲及其他国家专利到期日	规范市场仿制药上市情况
类克（英夫利昔单抗）	2013 年	2014 年	3 个：默沙东与三星的 lixabi；辉瑞（Hospira）与日本化药的 Inflectra/Remsima；默沙东与三星的 Renflexis
恩利（依那西普）	延长至 2028 年	2014 年	2 个：默沙东与三星的 Benepali；诺华 Erelzi
修美乐（阿达木单抗）	2016 年	2018 年	3 个：安进的 Amjevita；勃林格殷格翰的 Cyltezo；默沙东与三星的 Imraldi

资料来源：前瞻产业研究院，中银证券

TNF-α 抑制剂是三大自身免疫疾病——类风湿性关节炎（RA）、强直性脊柱炎（AS）及银屑病性关节炎（PsA）的首选治疗药物。重磅产品阿达木单抗以 184.27 亿美元销售额遥遥领先，连续 6 年稳居全球畅销药榜首，2017 年全球市场增速为 14.6%，美国市场增速为 18.5%。依那西普、英夫利昔单抗分别以 82.45 亿美元、82.08 亿美元紧随其后，位于全球畅销药榜的第 2、3 位。

图表 140. 修美乐（阿达木单抗）全球销售数据

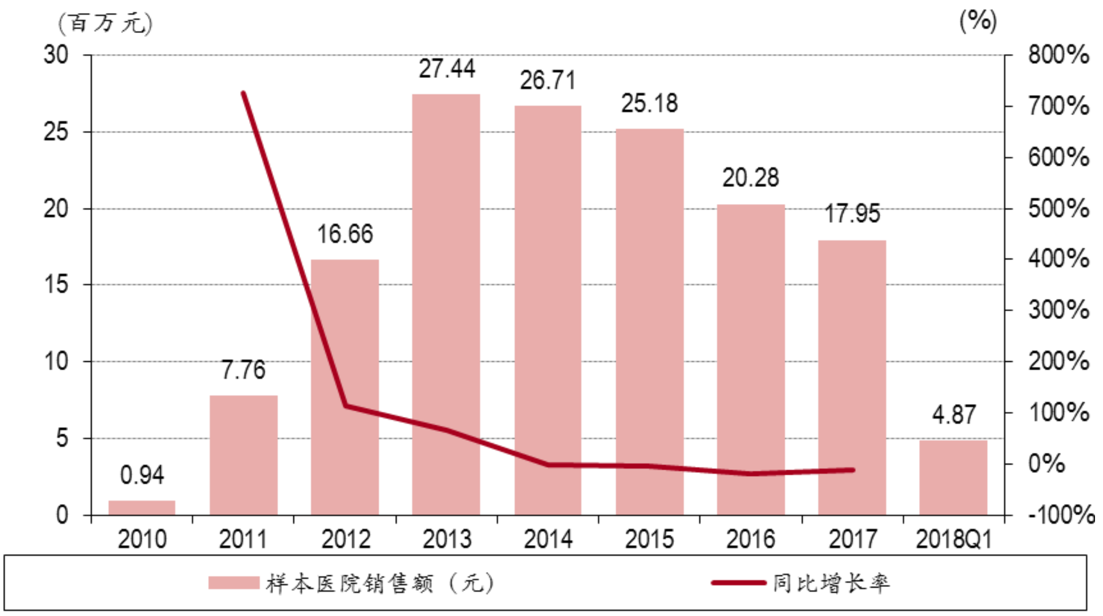


资料来源：医药魔方，中银证券

目前国内上市的 TNF 抑制剂共有四个：最早获批的类克（英夫利昔单抗），2010 年批准进口的修美乐（阿达木单抗）及恩利（依那西普），以及 2018 年初获批上市的欣普尼（戈利木单抗），其中阿达木单抗在中国获批三个适应症：2010 年获批类风湿关节炎适应症，2013 年获批强直性脊柱炎适应症，2017 年获批中重度斑块型银屑病适应症。

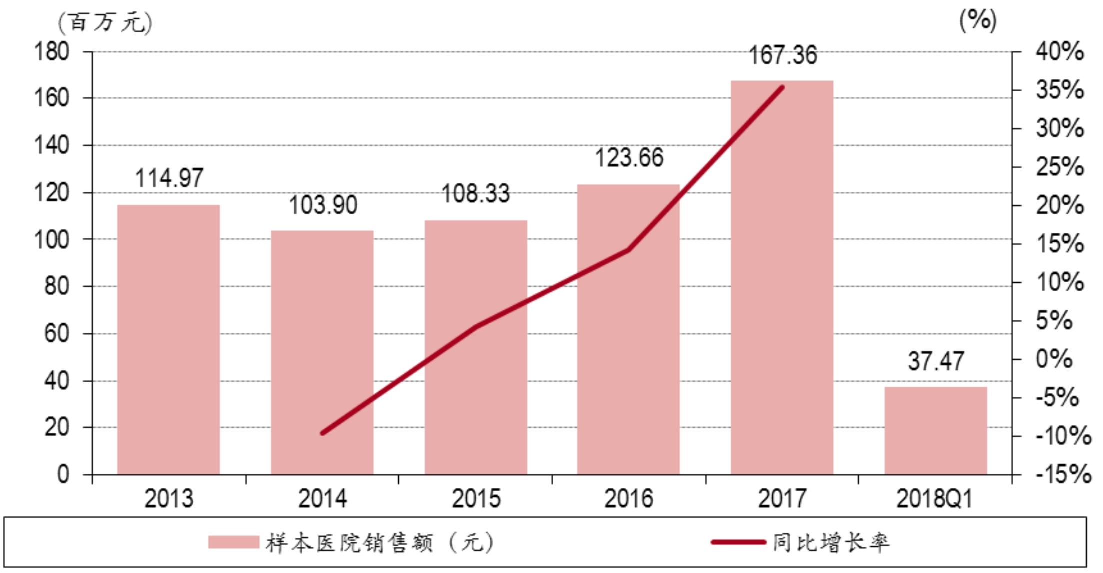
艾伯维的重磅产品修美乐在国内市场表现低迷，自 2010 年批准进口后，于 2013 年样本医院销售额达到峰值后一路下滑至 2017 年的 1794 万元，仅在浙江地区进入医保目录。嵌合抗体类克由于批准进口时间较早，在国内市场的表现要明显优于其他进口 TNF 大分子抑制剂，是国内样本医院销售额唯一过亿的进口 TNF 大分子抑制剂。虽然 2017 年类克被纳入国家医保谈判目录，但仅限用于克罗恩病。

图表 141. 修美乐（阿达木单抗）国内样本医院销售额及增速



资料来源：PDB，中银证券

图表 142. 类克（英夫利昔单抗）国内样本医院销售额及增速



资料来源：PDB，中银证券

目前国内已有三个国产依那西普生物类似药上市销售：中信国健（三生制药）的益赛普，赛金生物的强克和海正药业的安佰诺。益赛普是国内最早上市的 TNF 大分子抑制剂，在市场推广和患者教育上具有优势，凭借不到进口药物 1/3 的低价占据了国内 TNF 大分子抑制剂大部分市场份额，2017 年销售额达到 10.13 亿元人民币（yoy+9.48%）。

图表 143. TNF-α 抑制剂国内上市情况及价格

商品名	企业	获批上市时间	中标价
类克	西安杨森	2006	5180 元/100mg
修美乐	艾伯维	2010	7600 元/40mg
恩利	安进	2010	2030 元/25mg
欣普尼（皮下注射）	西安杨森	2018	-
益赛普	中信国健（三生制药）	2005	643 元/25mg
强克	赛金生物	2011	616 元/25mg
安佰诺	海正药业	2015	520 元/25mg

资料来源：PDB 数据，中银证券

目前国内在研情况包括，信达生物、嘉和生物、复宏汉霖、浙江海正和百奥泰等多家企业均进入临床 III 期试验，且主要以阿达木单抗的生物类似药为主，适应症集中在强直性脊柱炎和类风湿性关节炎。

图表 144. 国内 TNF-α 抑制剂生物类似药研发情况

药品名称	申办者	适应症	试验分期
重组人抗肿瘤坏死因子-α 单克隆抗体注射液（全人源）	信达生物	强直性脊柱炎	Ⅲ期
注射用重组抗 TNF-alpha 人鼠嵌合单克隆抗体	嘉和生物	类风湿性关节炎	Ⅲ期
重组抗 TNFα 全人单克隆抗体注射液	复宏汉霖	中重度斑块状银屑病	Ⅲ期
BAT1406/阿达木单抗注射液	百奥泰生物	强直性脊柱炎	Ⅲ期
重组人源抗 TNF-α 单克隆抗体注射液	江苏众合医药	中重度活动性类风湿关节炎	Ⅲ期
重组抗肿瘤坏死因子-α 全人源单克隆抗体注射液	海正药业	活动性强直性脊柱炎	Ⅲ期
重组抗肿瘤坏死因子-α 全人源单克隆抗体注射液	海正药业	斑块型银屑病	Ⅲ期
重组抗肿瘤坏死因子-α 全人源单克隆抗体注射液	百迈博制药	经一种或以上改善病情抗风湿药物治疗失败的中重度活动性类风湿关节炎	Ⅲ期
注射用重组人源化抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体	丽珠单抗生物	类风湿关节炎	Ⅱ期

资料来源：医药魔方，中银证券

7.2 2037 年国内抗 TNF-α 生物药市场空间 271 亿元，目前市场估值 1259 亿人民币

根据 2018 年中国类风湿关节炎诊疗指南，每年类风湿关节炎新增病例达到 400 万人。类风湿关节炎的主要治疗方式包括口服药和注射治疗，其中注射治疗占比为 37%。抗 TNF-α 均为生物活性药物，均采用注射治疗的方式，则这部分人群可被认为抗 TNF-α 靶向治疗的目标人群。与传统改善病情的抗风湿药（DMARDs）相比，TNF-a 抑制剂的主要特点是起效快、抑制骨破坏的作用明显、患者总体耐受性好。我们以市占率最高的益赛普为参照，在其价格上对相关自身免疫性疾病市场进行测算。20 年后，在 10%的市场渗透率假设下，抗 TNFα 靶向药物在类风湿关节炎的市场空间大约 99.31 亿元；5%的市场渗透率假设下，抗 TNFα 药物在强直性脊柱炎的市场空间大约为 167.73 亿元；10%的渗透率假设下，抗 TNFα 药物在银屑病的市场空间大约为 2.62 亿元；10%的市场渗透率假设下，在克罗恩病的市场空间大约为 1.61 亿元，合计 271.27 亿人民币。

对抗 TNF-α 靶向药物在自身免疫病市场空间的测算我们给出如下假设：

1. 根据益赛普用药说明书，益赛普适用的免疫疾病包括中重度活动性类风湿、18 岁及以上中重度斑块银屑病和活动性强直性脊柱炎，用药频率为每周 50mg，益赛普的规格为 12.5mg/瓶，每盒内含两瓶，则人均年使用量为 104.29 盒；
2. 目前国内批准用于克罗恩病的 TNF-α 药物为类克，根据类克说明书，用量频率和剂量为第 1、2、6 周每次 5mg/kg（按体重给药），之后每 8 周给一次药，类克的规格为每瓶 100mg。根据中国人均体重 62kg 计算，人年均用药量大约为 27 瓶，计算过程为[3+(365-6*7)/(8*7)]*5*62*(1/100)=27.18；
3. 考虑到益赛普为国产药，每盒均价为 643.33 元，且进入了 2017 年国家医保目录，此处以益赛普的价格计算类风关、强制性脊柱炎和银屑病的人均年用药金额为 104.29（盒）*643.33（元/盒）=6.71 万元；

4. 考虑到类克虽已纳入医保目录，价格为 5180 元/瓶，但价格相对国产生物药价格仍然较高，我们以其价格的 50%计算克罗恩病人均年用药金额为 27(瓶)*5180(元/瓶)*50%=6.99 万元；
5. 假设 20 年后抗 TNF-α 靶向药物在类风湿关节炎市场的渗透率为 10%，强直性脊柱炎为 5%，银屑病为 10%，克罗恩病为 10%。

图表 145. 抗 TNF-α 药物市场空间测算

	类风湿关节炎	强直性脊柱炎	银屑病	克罗恩病
2015 年新增患者（万人）	400	500	13（发病率 0.01）	2.3
目标人群占比(%)	37（注射治疗占比）		30（中重度比例）	
目标人群总量（万人）	148	500	3.9	2.3
治疗周期（年）	1	1	1	1
年人均治疗费用（万元）	6.71	6.71	6.71	6.99
市场渗透率(%)	10	5	10	10
市场空间（亿元）	99.31	167.73	2.62	1.61

资料来源：医药魔方

针对自身免疫疾病，抗 TNF-α 靶向用药疗效显著，目前国内已经上市多种 TNF-α 靶向药物包括英夫利昔单抗、修美乐单抗、依那西普及欣普尼。通过净现值法以 8%的贴现率及后续 1%的永续增长率，测算得抗 TNF-α 靶向用药的市场估值为 1258.71 亿人民币。

采用净现值法对国内抗 TNF-α 单抗市场进行估值，并作出以下假设：

1. 上市成功率: TNF-α 是比较成熟的靶点, 因此我们近似预测国内 TNF-α 靶向药研发成功率为 100%;
2. 单抗等靶向药作为新一代自身免疫疾病药物，我们认为其高速增长期有 20 年，TNF-α 靶向药物将于 2037 年达到相对销售峰值 271.27 亿元，后续永续增长率为 1%；
3. 十年期国债收益率 3.48%，5 年上证综指平均收益 9.96%，以行业龙头恒瑞 β 系数计算，其 WACC 为 7.95%，我们假设贴现率为 8%。

图表 146. TNF-α 靶向用药净现值法估值情况

TNFα 单抗上市成功率(%)	100
2018 年销售额（亿元）	19.6
2037 年销售额（亿元）	271.27
初始净利率(%)	10
峰值净利率(%)	50
贴现率(%)	8
永续增长率(%)	1
高速增长期 NPV（亿元）	418.96
永续增长期 NPV（亿元）	839.75
TNF-α 靶向药市场估值（亿元）	1,258.71

资料来源：wind，中银证券

披露声明

本报告准确表述了证券分析师的个人观点。该证券分析师声明，本人未在公司内、外部机构兼任有损本人独立性与客观性的其他职务，没有担任本报告评论的上市公司的董事、监事或高级管理人员；也不拥有与该上市公司有关的任何财务权益；本报告评论的上市公司或其它第三方都没有或没有承诺向本人提供与本报告有关的任何补偿或其它利益。

中银国际证券股份有限公司同时声明，未授权任何公众媒体或机构刊载或转发本研究报告。如有投资者于公众媒体看到或从其它机构获得本研究报告的，请慎重使用所获得的研究报告，以防止被误导，中银国际证券股份有限公司不对其报告理解和使用承担任何责任。

评级体系说明

以报告发布日后公司股价/行业指数涨跌幅相对同期相关市场指数的涨跌幅的表现为基准：

公司投资评级：

买　　入：预计该公司在未来 6 个月内超越基准指数 20%以上；

增　　持：预计该公司在未来 6 个月内超越基准指数 10%-20%；

中　　性：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数变动幅度在-10%-10%之间；

减　　持：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数跌幅在 10%以上；

未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

行业投资评级：

强于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现强于基准指数；

中　　性：预计该行业指数在未来 6 个月内表现基本与基准指数持平；

弱于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现弱于基准指数。

未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

沪深市场基准指数为沪深 300 指数；新三板市场基准指数为三板成指或三板做市指数；香港市场基准指数为恒生指数或恒生中国企业指数；美股市场基准指数为纳斯达克综合指数或标普 500 指数。

风险提示及免责声明

本报告由中银国际证券股份有限公司证券分析师撰写并向特定客户发布。

本报告发布的特定客户包括：1) 基金、保险、QFII、QDII 等能够充分理解证券研究报告，具备专业信息处理能力的中银国际证券股份有限公司的机构客户；2) 中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队，其可参考使用本报告。中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队可能以本报告为基础，整合形成证券投资顾问服务建议或产品，提供给接受其证券投资顾问服务的客户。

中银国际证券股份有限公司不以任何方式或渠道向除上述特定客户外的公司个人客户提供本报告。中银国际证券股份有限公司的个人客户从任何外部渠道获得本报告的，亦不应直接依据所获得的研究报告作出投资决策；需充分咨询证券投资顾问意见，独立作出投资决策。中银国际证券股份有限公司不承担由此产生的任何责任及损失等。

本报告内含保密信息，仅供收件人使用。阁下作为收件人，不得出于任何目的直接或间接复制、派发或转发此报告全部或部分内容予任何其他人，或将此报告全部或部分内容发表。如发现本研究报告被私自刊载或转发的，中银国际证券股份有限公司将及时采取维权措施，追究有关媒体或者机构的责任。所有本报告内使用的商标、服务标记及标记均为中银国际证券股份有限公司或其附属及关联公司（统称“中银国际集团”）的商标、服务标记、注册商标或注册服务标记。

本报告及其所载的任何信息、材料或内容只提供给阁下作参考之用，并未考虑到任何特别的投资目的、财务状况或特殊需要，不能成为或被视为出售或购买或认购证券或其它金融票据的要约或邀请，亦不构成任何合约或承诺的基础。中银国际证券股份有限公司不能确保本报告中提及的投资产品适合任何特定投资者。本报告的内容不构成对任何人的投资建议，阁下不会因为收到本报告而成为中银国际集团的客户。阁下收到或阅读本报告须在承诺购买任何报告中所指之投资产品之前，就该投资产品的适合性，包括阁下的特殊投资目的、财务状况及其特别需要寻求阁下相关投资顾问的意见。

尽管本报告所载资料的来源及观点都是中银国际证券股份有限公司及其证券分析师从相信可靠的来源取得或达到，但撰写本报告的证券分析师或中银国际集团的任何成员及其董事、高管、员工或其他任何个人（包括其关联方）都不能保证它们的准确性或完整性。除非法律或规则规定必须承担的责任外，中银国际集团任何成员不对使用本报告的材料而引致的损失负任何责任。本报告对其中所包含的或讨论的信息或意见的准确性、完整性或公平性不作任何明示或暗示的声明或保证。阁下不应单纯依靠本报告而取代个人的独立判断。本报告仅反映证券分析师在撰写本报告时的设想、见解及分析方法。中银国际集团成员可发布其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告，亦有可能采取与本报告观点不同的投资策略。为免生疑问，本报告所载的观点并不代表中银国际集团成员的立场。

本报告可能附载其它网站的地址或超级链接。对于本报告可能涉及到中银国际集团本身网站以外的资料，中银国际集团未有参阅有关网站，也不对它们的内容负责。提供这些地址或超级链接（包括连接到中银国际集团网站的地址及超级链接）的目的，纯粹为了阁下的方便及参考，连结网站的内容不构成本报告的任何部份。阁下须承担浏览这些网站的风险。

本报告所载的资料、意见及推测仅基于现状，不构成任何保证，可随时更改，毋须提前通知。本报告不构成投资、法律、会计或税务建议或保证任何投资或策略适用于阁下个别情况。本报告不能作为阁下私人投资的建议。

过往的表现不能被视作将来表现的指示或保证，也不能代表或对将来表现做出任何明示或暗示的保障。本报告所载的资料、意见及预测只是反映证券分析师在本报告所载日期的判断，可随时更改。本报告中涉及证券或金融工具的价格、价值及收入可能出现上升或下跌。

部分投资可能不会轻易变现，可能在出售或变现投资时存在难度。同样，阁下获得有关投资的价值或风险的可靠信息也存在困难。本报告中包含或涉及的投资及服务可能未必适合阁下。如上所述，阁下须在做出任何投资决策之前，包括买卖本报告涉及的任何证券，寻求阁下相关投资顾问的意见。

中银国际证券股份有限公司
中国上海浦东
银城中路 200 号
中银大厦 39 楼
邮编 200121
电话: (8621) 6860 4866
传真: (8621) 5888 3554

相关关联机构：

中银国际研究有限公司
香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话:(852) 3988 6333
致电香港免费电话:
中国网通 10 省市客户请拨打：10800 8521065
中国电信 21 省市客户请拨打：10800 1521065
新加坡客户请拨打：800 852 3392
传真:(852) 2147 9513

中银国际证券有限公司
香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话:(852) 3988 6333
传真:(852) 2147 9513

中银国际控股有限公司北京代表处
中国北京市西城区
西单北大街 110 号 8 层
邮编:100032
电话: (8610) 8326 2000
传真: (8610) 8326 2291

中银国际(英国)有限公司
2/F, 1 Lothbury
London EC2R 7DB
United Kingdom
电话: (4420) 3651 8888
传真: (4420) 3651 8877

中银国际(美国)有限公司
美国纽约市美国大道 1045 号
7 Bryant Park 15 楼
NY 10018
电话: (1) 212 259 0888
传真: (1) 212 259 0889

中银国际(新加坡)有限公司
注册编号 199303046Z
新加坡百得利路四号
中国银行大厦四楼(049908)
电话: (65) 6692 6829 / 6534 5587
传真: (65) 6534 3996 / 6532 3371