

非小细胞肺癌靶向药EGFR-TKI 前景广阔

2020 年 09 月 17 日

【投资要点】

- ◆ 在过去 5 年中,我国新发癌症病例增长率超过了全球和美国同期水平,2018 年中国新发癌症患者人数达到了 428.5 万人,2014-2018 年 CAGR 为 2.8%,预计 2023 年中国将会有 486.5 万名新发病患患者。2018 年肺癌为我国发病人数和发病率最高的癌种,分别为 86.8 万人(接近第二名胃癌的 2 倍)和 0.062%,发病人数占比全球的 41.4%。
- ◆ 靶向药物能够抑制癌症特定基因、蛋白质、或利于癌症生长或生存的微环境等,从而抑制或阻断肿瘤进展。2018 年,我国抗肿瘤药中靶向药物(包括小分子靶向药物和抗体类药物)只占比 14.0%,随着医保等优惠政策、新药的推出以及患者支付能力的提高,预计到 2030 年靶向药物和肿瘤免疫药物治疗将占据抗肿瘤药物市场的 60%,其中靶向药物份额将占比 25.3%。近年来,靶向药物样本医院使用规模增长迅速,2019 年已经成为第一大品类,靶向小分子药物市场占比达到 19.4%,相比上一年提升 6.8 个百分点。
- ◆ EGFR 为一个广谱的抗肿瘤靶点蛋白,是发现最早、研究最深入的一个靶点,在非小细胞肺癌患者突变类型中突变率也最高(全球的平均突变率约为 35%,中国达到 40%)。目前,非小细胞肺癌靶向药 EGFR-TKI 已经出现了三代产品,第四代产品也将面市,在提高生存期、克服耐药性、减少副作用方面不断努力。目前,国内已有两款第三代 EGFR-TKI 药物获批上市,分别是阿斯利康的奥希替尼(一线/二线)和翰森制药的阿美替尼(二线),其中奥希替尼全球销售快速放量。阿美替尼有望于 2021 年二线进入医保、一线获批上市。艾力斯 1.1 类新药艾氟替尼,二线用药预计 2020 年年内获批,一线治疗预计 2022 年提交 NDA。另外,目前还有 12 款国产三代 EGFR-TKI 药物处于临床阶段,分别针对非小细胞肺癌的一线/二线治疗,包括倍而达的 BPI-7711、贝达药业的 D-0316、奥赛康的 ASK120067 等。我国 EGFR 小分子靶向药物市场从 2014 年的 22.5 亿元增长到 2018 年的 65.2 亿元,预计到 2023 年市场规模将达到 182.7 亿元,2018-2023 年 CAGR 将达到 22.9%。

【配置建议】

- ◆ 非小细胞肺癌靶向药 EGFR-TKI 优质企业,谨慎看好贝达药业,建议关注翰森制药(H)、艾力斯(科创板获准上市)。

【风险提示】

- ◆ 药品降价不确定性;
- ◆ 药品安全事件;
- ◆ 研发进展不达预期;

强于大市 (维持)

东方财富证券研究所

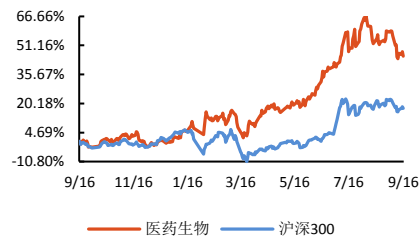
证券分析师:何玮

证书编号:S1160517110001

联系人:马建华

电话:021-23586480

相对指数表现



相关研究

《第三方医学检验市场:技术+政策驱动潜力巨大,竞争改善利好龙头》

2020.08.27

《样本医院数据管中窥“药”,行业逐渐拥抱确定增长》

2020.06.09

《从财报看未来:多点开花,把握医药行业发展韧性》

2020.05.19

《关注肿瘤药、血液制品等领域增长》

2020.04.27

《新冠肺炎推荐用药分析》

2020.02.13

正文目录

1. 我国肿瘤小分子靶向药大有可为	4
1.1. 肺癌为我国发病率最高的恶性肿瘤	4
1.2. 小分子靶向药成为癌症治疗的重要利器	6
1.3. EGFR 为一个广谱的抗肿瘤靶点蛋白	9
1.4. 我国肿瘤小分子靶向药市场潜力巨大	10
2. EGFR 小分子靶向药之于非小细胞肺癌	13
2.1. EGFR 为非小细胞肺癌常见的驱动基因	14
2.1.1. EGFR 抑制剂作用机理	14
2.1.2. 我国 EGFR 小分子靶向药市场未来几年 CAGR 将达 23%	16
2.2. 不断更迭的非小细胞肺癌靶向药 EGFR-TKI	17
2.3. 三代 EGFR-TKI 逐渐成为中流砥柱	19
3. 配置建议	21
4. 风险提示	24

图表目录

图表 1: 全球新发癌症病例 (2014-2023E)	4
图表 2: 2018 年全球/美国/中国发病人数 TOP10 癌症情况	5
图表 3: 中美在不同癌种中 5 年生存率比较 (%)	5
图表 4: 中美癌症病人的总体 5 年生存率 (%)	5
图表 5: 肿瘤治疗技术对比	6
图表 6: 肿瘤治疗常用药物	7
图表 7: 我国样本医院抗肿瘤用药各小类销售占比情况 (%)	7
图表 8: 我国主要癌种对应靶点及其主要上市小分子靶向药物	8
图表 9: 全球肿瘤药物市场增长预测 (亿美元, %)	11
图表 10: 我国肿瘤药物市场增长预测 (亿元, %)	11
图表 11: 我国肿瘤药物市场分拆变化 (%)	11
图表 12: 中美两国肿瘤靶向药物获批情况 (个)	11
图表 13: 全球小分子靶向药市场预测 (亿美元, %)	12
图表 14: 全球非小细胞肺癌药物市场预测 (亿美元, %)	12
图表 15: 我国小分子靶向药市场预测 (亿元, %)	12
图表 16: 我国非小细胞肺癌药物市场预测 (亿元, %)	12
图表 17: 非小细胞肺癌分期情况	13
图表 18: 肺癌临床治疗 (基于病理类型、分期和分子类型)	14
图表 19: EGFR 抑制剂作用原理	15
图表 20: EGFR 突变在肺癌中的占比高 (%)	16
图表 21: 亚洲 NSCLC 患者不同基因突变占比 (%)	16
图表 22: 全球非小细胞肺癌新发病人数量预测 (万人, %)	16
图表 23: 我国非小细胞肺癌新发病人数量预测 (万人, %)	16
图表 24: 全球 EGFR 小分子靶向药市场预测 (亿美元)	17
图表 25: 我国 EGFR 小分子靶向药市场预测 (亿元)	17
图表 26: 一代 EGFR-TKI 临床数据	17
图表 27: 第二/三代 EGFR-TKI 一线治疗非小细胞肺癌疗效对比	17
图表 28: 三代 EGFR-TKI 上市药物基本信息	18
图表 29: 波奇替尼 (Pozotinib) 治疗 EGFR 20ins	19
图表 30: 奥希替尼全球销售情况 (亿美元, %)	20
图表 31: 奥希替尼全球市场份额 (%)	20

图表 32: 样本医院奥希替尼快速增长 (亿元)	20
图表 33: 重要三代 EGFR-TKI 二线用药临床数据	21
图表 34: 贝达药业营收增长情况 (亿元, %)	22
图表 35: 贝达药业营收分季度增长情况 (亿元, %)	22
图表 36: 贝达药业销售毛利率/净利率情况 (%)	23
图表 37: 贝达药业相关费用率情况 (%)	23
图表 38: 贝达药业盈利预测	23
图表 39: 行业相关公司	24

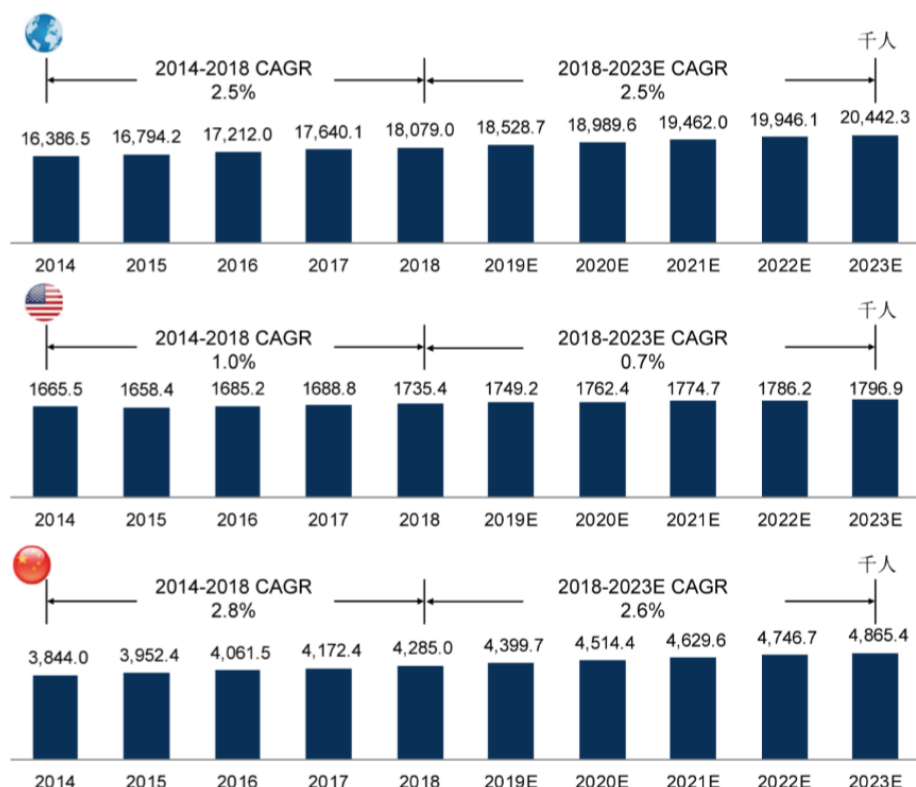
1. 我国肿瘤小分子靶向药大有可为

1.1. 肺癌为我国发病率最高的恶性肿瘤

肿瘤是指机体在各种致癌因子的作用下，体内局部组织细胞失去控制，发生无限制生长而形成的新生物，一般表现为肿块。肿瘤分为良性和恶性两大类，前者生长缓慢，对人体影响小；恶性肿瘤即癌症，往往增长迅速，并且具有侵袭性（向周围组织浸润）及转移性，是目前人类面临的最大的恶性疾病。

受生活方式、环境变化及工作精神压力的增大等客观因素的影响，全球癌症的发病人数从 2014 年以来一直稳步提高，到 2018 年全球新发人数为 1807.9 万人，预计到 2023 年这一数字将达到 2044.2 万人，2018-2023 年 CAGR 预计为 2.5%。其中美国 2018 年癌症新发人数为 173.5 万人，2014-2018 年 CAGR 为 1.0%，预计 2023 年将有 179.7 万名新发癌症患者。中国新发癌症病例增长率在过去 5 年中超过了全球和美国同期水平，在 2018 年中国新发癌症患者人数达到了 428.5 万人，2014-2018 年 CAGR 为 2.8%，预计 2023 年中国将会有 486.5 万名新发病患者。

图表 1：全球新发癌症病例（2014-2023E）

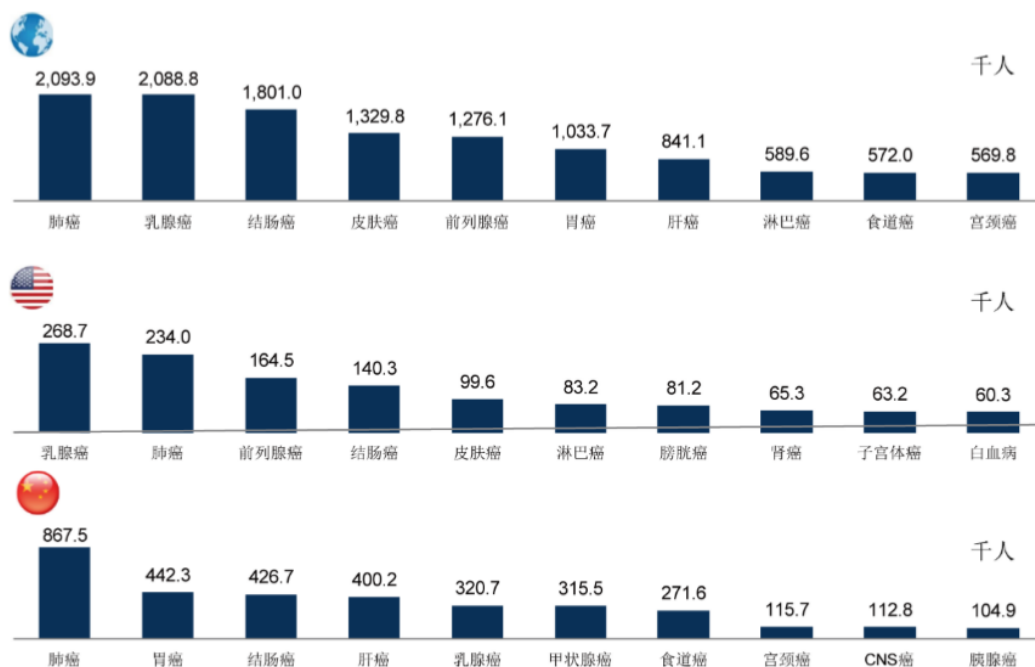


资料来源：Choice，艾力斯，东方财富证券研究所

2018 年，全球发病率最高的癌症为肺癌，有 209.4 万人为新发肺癌患者，其次为乳腺癌和结直肠癌，分别有 208.9 万和 180.1 万名。美国 2018 年发病率最高的癌症为乳腺癌，肺癌排名第二，分别有 26.9 万和 23.4 万

名。中国 2018 年发病率最高的为肺癌，发病人数和发病率均是最高 的癌种，分别为 86.8 万人（接近第二名胃癌的 2 倍）和 0.062%，发病人数占 比全球的 41.4%。

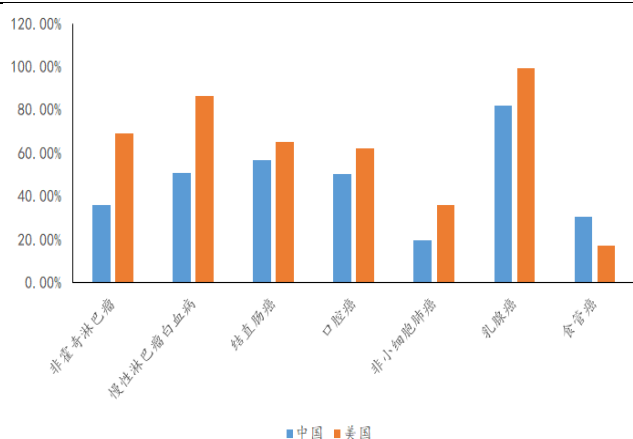
图表 2：2018 年全球/美国/中国发病人数 TOP10 癌症情况



资料来源：Choice，艾力斯，东方财富证券研究所

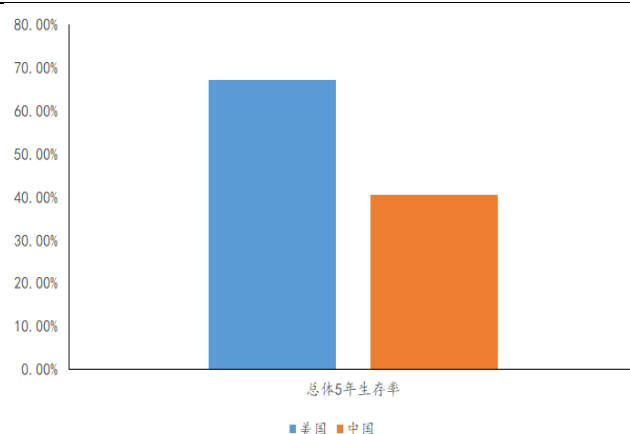
根据对中国和美国的调查，美国的癌症患者总体 5 年生存率比中国高 26.6%。主要原因有美国医疗系统对患者更为科学的癌症初筛和早期干预， 以及对包括靶向药在内的先进药品和医疗技术的广泛应用。

图表 3：中美在不同癌种中 5 年生存率比较 (%)



资料来源：Choice，神州细胞，东方财富证券研究所

图表 4：中美癌症病人的总体 5 年生存率 (%)



资料来源：Choice，东方财富证券研究所整理

1.2. 小分子靶向药成为癌症治疗的重要利器

1881 年，首次成功施行的胃癌手术标志着人类对抗肿瘤的序幕拉开。目前癌症的治疗方法主要分为 5 大类：手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫疗法。作为最初的癌症治疗方法，手术适用于部分恶性实体瘤，可以提高晚期癌症患者的生活质量，但却无法应用于白血病或已经扩散的癌症。放疗以及化疗单独或联合使用，实现了癌症疗法的第一次变革，提高了更多癌症患者治疗的可及性，但是由于影响癌细胞附近的正常细胞而伴有副作用。靶向治疗特异性高，仅作用于和肿瘤生长相关的靶点，因而不会伤害正常细胞。免疫疗法可分为非特异性治疗和肿瘤抗原特异性治疗两大类，前者主要通过增强机体自身的免疫系统来攻击癌细胞，治疗方法主要为细胞因子刺激治疗和免疫检查点单抗治疗；后者则是通过分离有效的免疫活性细胞，在体外进行扩增和功能筛选，再回输患者体内，增加免疫细胞的数量，增强免疫细胞的特异性，治疗方法包括肿瘤疫苗和过继性免疫细胞治疗（如 CAR-T）。

图表 5：肿瘤治疗技术对比

治疗方法	优势	局限性	代表事件
手术	局部快速切除肿瘤组织，见效快、过程简单、经济负担小；	对微小或转移病灶无效，肿瘤病人生存率较低；	1881 年，人类首次成功施行胃癌手术；
放疗、化疗	局部减轻肿瘤病灶，见效快、过程简单、经济负担小；	损伤正常组织，副作用明显，患者耐受性差；	1903 年，人类首次成功使用放射手段治疗皮肤癌； 1949 年，FDA 批准了第一个化疗药物（氮芥）用于治疗霍奇金淋巴瘤；
靶向治疗	治疗具有选择性，对适应症疗效显著，毒副作用小；	费用较高，治疗范围狭窄，易产生耐药性；	1997 年，FDA 批准了第一个分子靶向抗癌药物—利妥昔单抗；
免疫疗法	对适应症疗效非常显著（尤其对于晚期病人），阻止肿瘤复发转移，毒副作用小；	治疗过程复杂，多为个体化治疗，价格昂贵；	2011 年，FDA 批准了第一个检查点抑制剂：Ipilimumab；

资料来源：Choice，艾力斯，东方财富证券研究所

恶性肿瘤的治疗药物主要分为烷化剂类药物、抗代谢药物、植物生物碱及其他天然药物、细胞毒类抗生素及相关药物、靶向药物、免疫调节剂、其他药物等。从我国样本医院抗肿瘤药物的临床使用情况来看，尽管过去多年来植物药、抗代谢药、肿瘤疾病用药占据较大的市场份额，但却处于下降过程中，尤其近年下降速度有加快之势。靶向药物近年来样本医院使用规模增长迅速，2019 年已经成为第一大品类，靶向小分子药物市场占比达到 19.4%，相比上一年提升 6.8 个百分点。

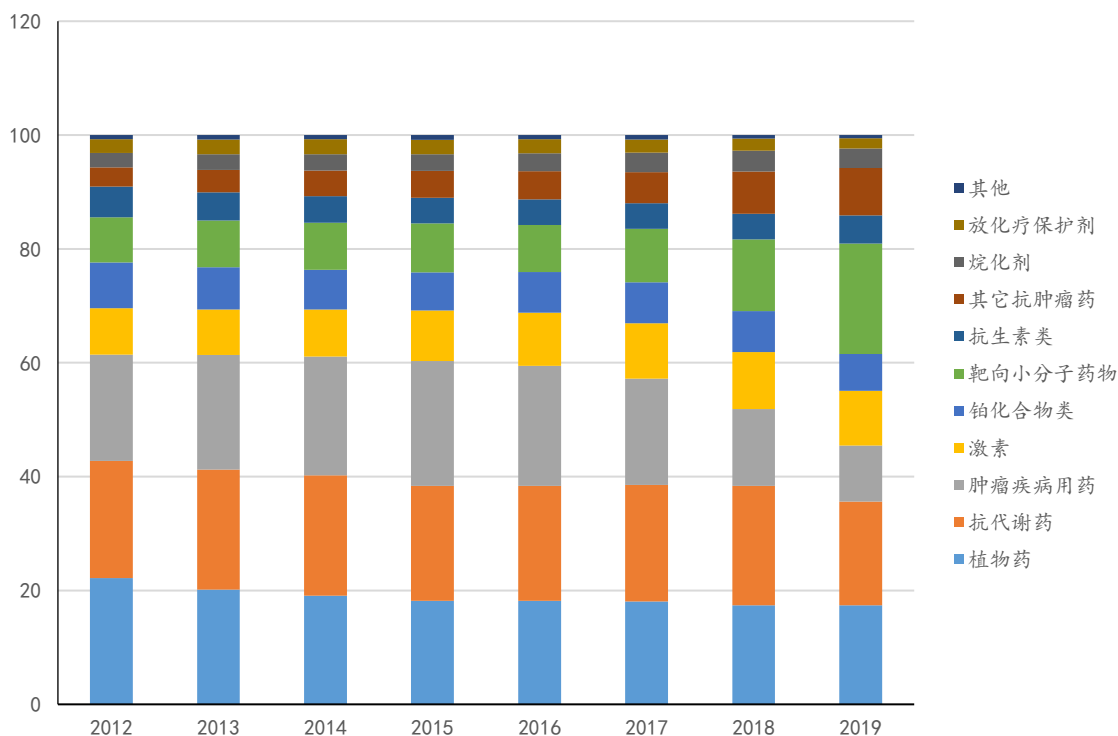
靶向药物能够抑制癌症特定基因、蛋白质、或利于癌症生长或生存的微环境等，从而抑制或阻断肿瘤进展。癌症的靶向治疗通常分为抗体类药物和小分子靶向药物。其中小分子靶向药物是通过化学合成、以肿瘤细胞的特异性突变基因作为靶点的药物。相较于传统抗癌化疗药物，小分子靶向药特异性高、安全性好、副作用少。2002 年，首个小分子靶向抗癌药伊马替尼（也即 2019 年我国电影《我不是药神》里治疗慢粒白血病的“神药”——格列宁）在中国上市，开启了我国小分子靶向抗癌药的黄金时代。

图表 6：肿瘤治疗常用药物

大类	小类	药物列举
细胞毒类	烷化剂类	环磷酰胺、异环磷酰胺、卡莫司汀、百消安等
	抗代谢药	卡培他滨、吉西他滨、培美曲塞、卡西他滨等
	免疫刺激剂	胸腺五肽、胸腺法新、重组人粒细胞集落刺激因子等
	植物碱及其衍生物	紫杉醇、多西他赛、伊立替康、长春地辛
	抗肿瘤激素类	戈舍瑞林、曲普瑞林、氟他胺、亮丙瑞林等
	抗肿瘤抗生素	表柔比星、多柔比星、吡柔比星、柔红霉素、平阳霉素等
	金属铂及其他肿瘤药	奥沙利铂、卡铂、顺铂、络铂等
靶向类	抗体类药物	利妥昔单抗、曲妥珠单抗、吉妥珠单抗等
	小分子靶向药物	甲磺酸伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼等
中药类	中药	康艾注射液、艾迪注射液、参芪扶正注射液、香菇多糖注射液

数据来源：Choice，东方财富证券研究所

图表 7：我国样本医院抗肿瘤用药各小类销售占比情况（%）



资料来源：Choice，PDB，东方财富证券研究所

在恶性肿瘤治疗领域，近年来的新药研发集中在小分子靶向药物和免疫治疗药物，非药物治疗包括免疫细胞治疗。近年新开发的小分子靶向药物主要为激酶抑制剂类新药，如 BTK 抑制剂如依鲁替尼，血管抑制剂如阿帕替尼、安罗替尼等，EGFR 或 Her2 抑制剂如奥希替尼、来那替尼、吡咯替尼等，CDK4/6 抑制剂如哌柏西利，PAR 抑制剂如奥拉帕尼，NTRK 抑制剂如拉罗替尼。总体而言，近几年我国上市的新药仍以进口药物为主导，国内仅有埃克替尼（EGFR 激酶抑制剂）、阿帕替尼（血管抑制剂）、安罗替尼（血管抑制剂）、呋喹替尼（血管抑制剂）、西达本胺（HDAC 抑制剂）等几个品种上市（仿制药除外）。免疫治疗药物主要为 PD-1/PD-L1 及 CTLA4 抗

体类药物，目前国际上至少已经有 7 个类似药物上市，其中 2 个进入中国（欧狄沃、可瑞达）；国内原研的也已经有 3 个此类抗体类药物获批（特瑞普利单抗、信迪利单抗以及卡瑞利珠单抗）。细胞治疗是近年来抗肿瘤治疗领域的新技术，目前已经有两个产品在美国获批（诺华的 Kymriah 和吉利德的 Yescarta），都是针对 CD19 分子的嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T），目前主要用于 CD19 阳性 B 细胞淋巴瘤或白血病。

非小细胞肺癌治疗药物近几年进展显著，包括针对 EGFR、ALK、ROS 等基因突变的靶向激酶抑制剂在国内外都有获批上市产品，包括阿法替尼、奥希替尼、克唑替尼、埃克替尼等。PD-1/PD-L1 抗体类药物是另一大类上市新药，典型代表药物欧狄沃（O 药）和可瑞达（K 药）分别于 2018 年 6 月、2018 年 7 月在中国上市。其他已上市或在研还包括小分子 VEGF（血管内皮生长因子）抑制剂等，其中安罗替尼已于 2018 年上市，用于非小细胞肺癌三线治疗。

图表 8：我国主要癌种对应靶点及其主要上市小分子靶向药物

癌种	靶点	药物通用名	药物商品名	企业
非小细胞肺癌	EGFR	吉非替尼	易瑞沙 Iressa	阿斯利康（中国）
		吉非替尼	伊瑞可	齐鲁制药
		吉非替尼	吉至	正大天晴
		吉非替尼	N. A.	科伦药业
		埃克替尼	凯美纳	贝达药业
		厄洛替尼	特罗凯 Tarceva	罗氏（中国）
		厄洛替尼	N. A.	上海创诺制药
		阿法替尼	吉瑞泰 Gilotrif	勃林格殷格翰（中国）
		奥希替尼	泰瑞沙 Tagrisso	阿斯利康（中国）
		阿美替尼	阿美乐	豪森药业
		达可替尼	Vizimpro	辉瑞制药
	ALK	色瑞替尼	赞可达 Zykadia	诺华
		阿来替尼	安圣沙 Alecensa	罗氏（中国）
结直肠癌	ALK c-MET ROS1	克唑替尼	赛可瑞 Xalkori	辉瑞制药
	VEGFR-1/2/3 PDGFR-β	安罗替尼	福可维	正大天晴
	RET KIT VEGFR-1/2/3	瑞戈非尼	拜万戈 Stivarga	拜耳
	VEGFR-1/2/3	呋喹替尼	爱优特 Elunate	和记黄埔（上海）
乳腺癌	HER2	拉帕替尼	泰立沙 Tykerb	葛兰素史克（中国）
		吡咯替尼	艾瑞妮	恒瑞制药
	PARP-1/2/3	奥拉帕利	利普卓 Lynparza	阿斯利康（中国）
	mTOR	依维莫司	飞尼妥 Afinitor	诺华
食管癌	VEGFR-2	阿帕替尼	艾坦	恒瑞制药
胃肠道间质瘤	RET KIT	瑞戈非尼	拜万戈 Stivarga	拜耳

	VEGFR-1/2/3			
	BCR-ABL PDGFR c-KIT	伊马替尼	格列卫 Gleevec	诺华
	VEGFR-1/2/3	舒尼替尼	索坦 SUTENT	辉瑞制药
	mTOR	依维莫司	飞尼妥 Afinitor	诺华
肝细胞癌	VEGFR-1/2/3 KIT RET	仑伐替尼	乐卫玛 Lenvima	卫材（中国）
	VEGFR-1/2/3 RET/PTC BRAF	索拉非尼	多吉美 Nexavar	拜耳
	RET KIT VEGFR-1/2/3	瑞戈非尼	拜万戈 Stivarga	拜耳
卵巢癌	PARP-1/2/3	奥拉帕利	利普卓 Lynparza	阿斯利康（中国）
甲状腺癌	VEGFR-1/2/3 RET/PTC BRAF	索拉非尼	多吉美 Nexavar	拜耳
肾癌	VEGFR-1/2/3 RET/PTC BRAF	索拉非尼	多吉美 Nexavar	拜耳
	VEGFR-1/2/3	舒尼替尼	索坦 SUTENT	辉瑞制药
	VEGFR-1/2/3 KIT RET	仑伐替尼	乐卫玛 Lenvima	卫材（中国）
	mTOR	依维莫司	飞尼妥 Afinitor	诺华
黑色素瘤	BRAF	维罗非尼	佐博伏 Zelboraf	罗氏（中国）
淋巴瘤	BTK	伊布替尼	亿珂 Imbruvica	强生（中国）
白血病	BCR-ABL PDGFR c-KIT	伊马替尼	格列卫 Gleevec	诺华
	BCR-ABL c-KIT	达沙替尼	施达赛 Sprycel	百时美施贵宝（中国）
	BCR-ABL c-KIT	尼洛替尼	达希纳 Tassigna	诺华

资料来源：Choice，艾力斯，东方财富证券研究所整理。注：截至 2020 年 3 月 31 日。

1.3. EGFR 为一个广谱的抗肿瘤靶点蛋白

EGFR 在多种实体瘤细胞表面高表达，如肺癌（30%-80%）、头颈鳞癌（36%-100%）、结直肠癌（25%-77%）、食管癌（43%-89%）等，是一个广谱的抗肿瘤靶点蛋白。EGFR 信号通路活化后将使肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和抗凋亡能力增强，同时也促进肿瘤环境的血管生成，提供肿瘤细胞生长的营养供给，进而促使肿瘤细胞加快生长。

EGFR 靶向药物包括 EGFR 靶向小分子药物和 EGFR 单抗药物。EGFR 小分子靶向药物主要针对激酶活性区有基因突变的患者，该类药物开发速度快，用药方式便捷（可口服）；但其药代时间短、与靶点相互作用区域小，常因靶点突变而造成药物失效，因而需要不断地开发针对新突变位点的靶向药物，同一患者在治疗过程中更换药物的频率相对较高。EGFR 单抗药物的作用机制更为多样，可通过抑制 EGFR 与 EGF 因子的结合而抑制肿瘤细胞的生长，亦可利用其 Fc 恒定区与免疫细胞共同作用杀伤肿瘤细胞，因此可适用于更多的适应症；但 EGFR 单抗药物的分子量更大，结构更加复杂，相比 EGFR 小分子药物生产难度更高。目前境内外有 7 种已上市的 EGFR 靶向小分子药物，其中国内有厄洛替尼（特罗凯®）、奥希替尼（泰瑞沙®）、吉非替尼（易瑞沙®）、阿法替尼（吉泰瑞®）以及埃克替尼（凯美纳®）；有 4 种已上市的 EGFR 单抗药物，其中国内已上市的 EGFR 单抗药物包括西妥昔单抗（爱必妥®）和尼妥珠单抗（泰欣生®）。

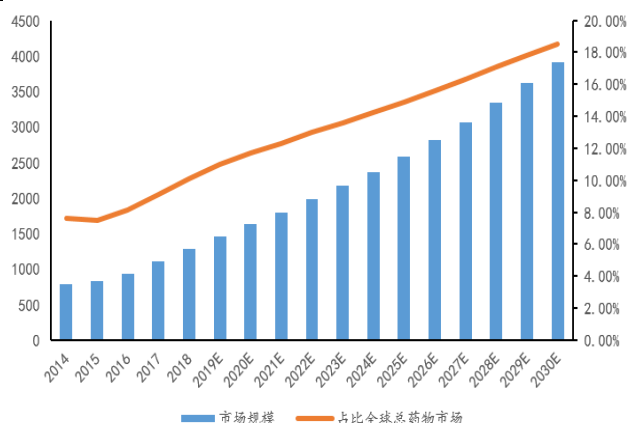
从目前临床实践角度看，已上市的 4 种 EGFR 单抗药物，对于头颈癌、KRAS 野生型结直肠癌的治疗具有显著的临床疗效，但在临床中对 KRAS 突变的结直肠癌患者尚无明显效果，对多种 EGFR 胞内激酶活性区基因突变的非小细胞肺癌的治疗效果亦不如 EGFR 靶向小分子药物。因此，一般在 KRAS 突变型的转移性结直肠癌治疗中不建议使用西妥昔单抗（爱必妥®）。欧美 III 期临床研究的入组检测结果显示，KRAS 野生型在结直肠癌患者中的比例在 I 线及 II 线治疗的患者比例分别是 60%及 55%；而在我国结直肠癌病人中，KRAS 野生型的比例约占 53-65%。

1.4. 我国肿瘤小分子靶向药市场潜力巨大

伴随全球癌症患者数量增长、创新癌症治疗方法兴起，全球抗肿瘤药物市场从 2014 年的 792.1 亿美元增长到 2018 年的 1281.0 亿美元，分别占当年全球药物市场的 7.6%和 10.1%，2014-2018 年 CAGR 为 12.8%。预计到 2023 年和 2030 年，全球抗肿瘤药物市场将分别达到 2167.1 亿美元和 3903.5 亿美元，2018-2023 年、2023-2030 年 CAGR 将分别达到 11.1%和 8.8%。

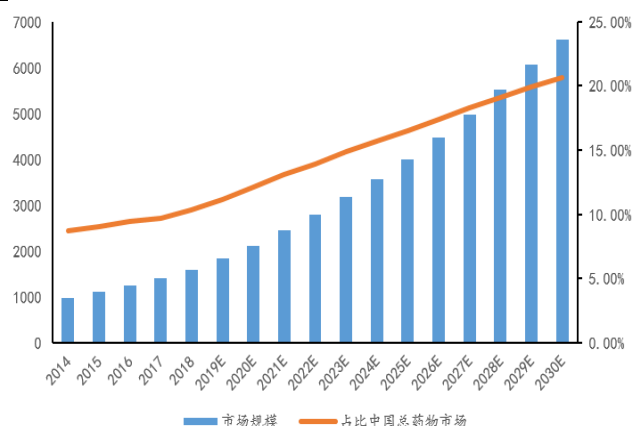
虽然我国抗肿瘤药市场起步较晚，但是增长潜力较大，且近年增速有加快趋势。我国抗肿瘤药占整体药物市场份额从 2014 年的 8.7%上升到 2018 年的 10.3%。2018 年，我国抗肿瘤药物市场规模达到 1575.4 亿元，2014-2018 年 CAGR 为 12.8%，预计到 2023 年和 2030 年将分别达到 3168.1 亿元和 6604.7 亿元，2018-2023 年、2023-2030 年 CAGR 将分别达到 14.9%和 11.1%，均将高于同区间全球的复合增速。

图表 9：全球肿瘤药物市场增长预测（亿美元，%）



资料来源：Choice，东方财富证券研究所整理

图表 10：我国肿瘤药物市场增长预测（亿元，%）

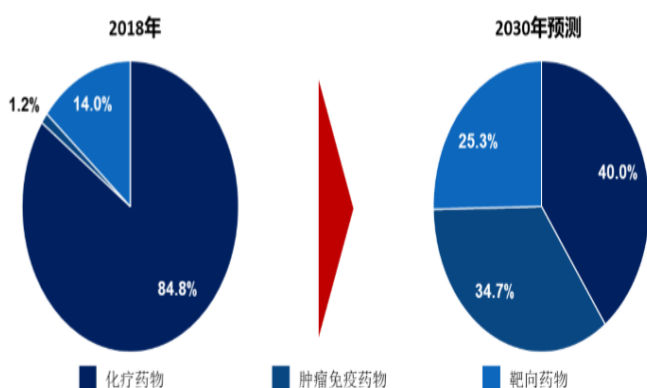


资料来源：Choice，东方财富证券研究所整理

目前，我国抗肿瘤药物市场以化学治疗药物为主导，占总体肿瘤药物使用的 84.8%；靶向药物(包括小分子靶向药物和抗体类药物)只占比 14.0%，其他的 1.2%为肿瘤免疫药物。随着医保等优惠政策、新药的推出以及患者支付能力的提高，预计到 2030 年，靶向药物和肿瘤免疫药物治疗将占据抗肿瘤药物市场的 60%，其中靶向药物份额将占比 25.3%。

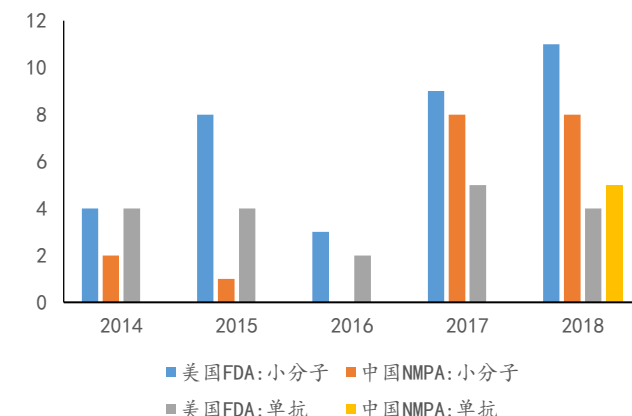
我国肿瘤小分子靶向药市场及肿瘤免疫治疗药物市场具有巨大的增长潜力。2014-2018 年，美国 FDA 批准了 35 种小分子靶向肿瘤药物及 19 种单抗类肿瘤药物。而同区间内我国仅有 19 种小分子靶向肿瘤药物及 5 种单抗类肿瘤药物获批。全球领先肿瘤药物如 pembrolizumab、ibrutinib、palbociclib 及 osimertinib 近期在我国获批，表明我国正处于采用肿瘤小分子靶向药物和免疫肿瘤学药物的初期，而这些市场在中国仍有很大的增长空间。

图表 11：我国肿瘤药物市场分拆变化 (%)



资料来源：Choice，艾力斯，东方财富证券研究所

图表 12：中美两国肿瘤靶向药物获批情况 (个)

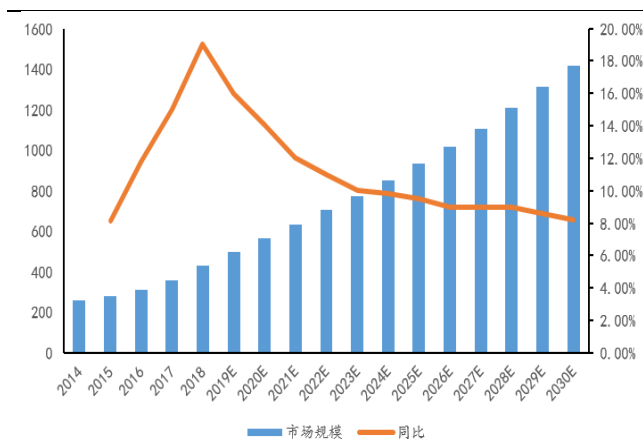


资料来源：Choice，东方财富证券研究所整理

由于针对特定靶点作用、副作用相对较小，靶向药物是目前抗肿瘤药业的主要发展方向之一。靶向药物可以简单分成大分子药物和小分子药物，其中大分子药物一般为分子量较大的蛋白质，特异性强，一般为细胞外作用；而小分子药物分子量较小，可以进入细胞内部作用，药物稳定性强于大分子药物。2018 年，全球小分子靶向药市场规模达到 428.4 亿美元，预

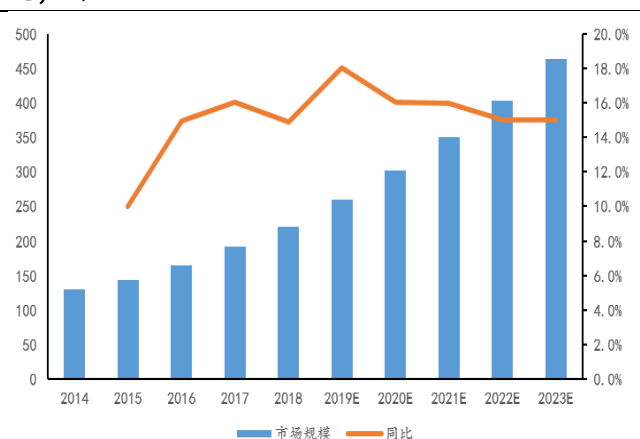
计到 2023 年和 2030 年市场规模将分别达到 774.7 亿美元和 1417.4 亿美元, 2018-2023 年、2023-2030 年 CAGR 将分别达到 12.6% 和 9.0%。2018 年, 全球非小细胞肺癌药物市场规模达到 220.3 亿美元, 2014-2018 年 CAGR 为 13.9%。预计 2023 年将达到 462.6 亿美元, 2018-2023 年 CAGR 将达到 16.0%。

图表 13: 全球小分子靶向药市场预测 (亿美元, %)



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所整理

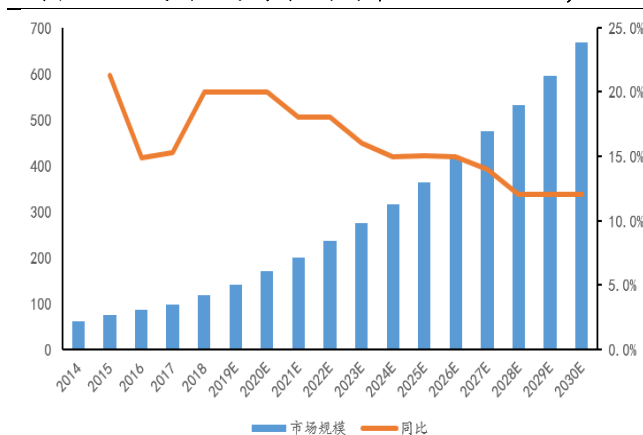
图表 14: 全球非小细胞肺癌药物市场预测 (亿美元, %)



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所整理

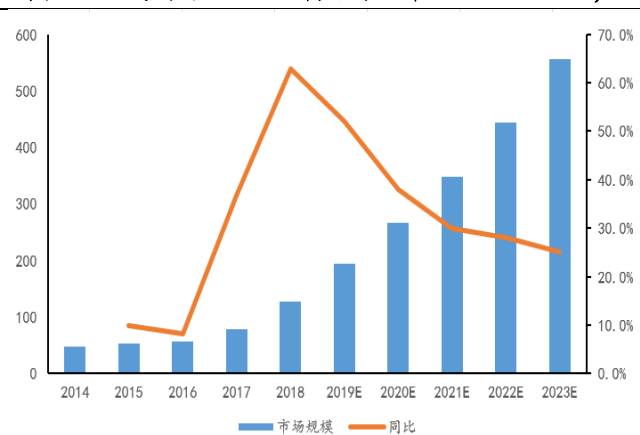
由于起步晚等原因, 我国小分子靶向药的使用规模仍处于较低水平, 2018 年仅占中国整体药物销售的 0.77%, 存在较大的发展潜力和市场渗透空间。2014 年, 我国小分子靶向药市场规模为 61.0 亿元, 2018 年快速增长至 117.6 亿元, 2014-2018 年 CAGR 为 17.8%。随着医保覆盖扩大、市场教育加深、居民支付能力增强, 我国小分子靶向药市场将会加快发展。预计到 2023 年和 2030 年, 我国小分子靶向药市场规模将分别达到 273.6 亿元和 666.3 亿元, 2018-2023 年、2023-2030 年 CAGR 将分别达到 18.4% 和 13.6%。2018 年, 我国非小细胞肺癌靶向药物市场规模达到 127.3 亿元, 2014-2018 年 CAGR 为 27.6%。预计 2023 年将达到 555.5 亿元, 2018-2023 年 CAGR 将达到 34.3%。

图表 15: 我国小分子靶向药市场预测 (亿元, %)



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所整理

图表 16: 我国非小细胞肺癌药物市场预测 (亿元, %)



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所整理

2. EGFR 小分子靶向药之于非小细胞肺癌

根据《中国临床肿瘤协会（CSCO）原发性肺癌诊疗指南（2019 版）》，目前针对肺癌治疗，以基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗为主。根据病理组织形态学特征，肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌。小细胞肺癌的癌细胞为高度未分化的纺锤形细胞，体积小、恶性程度大、治疗预后差，约占所有肺癌中的 15%。非小细胞肺癌是最常见的肺癌类型，发病率约占肺癌总数的 85% 左右，可细分为肺腺癌（20%-30%）、肺鳞癌（40%-50%）和大细胞癌及其他癌种。根据肿瘤的大小、肺癌在淋巴结及其他组织的转移情况等，将非小细胞肺癌分为 I、II、III、IV 期。其中 I、II 期为早期，III、IV 期都可认为是肺癌晚期，我国约有 68% 的新发病人均为晚期病人。

随着对分子遗传学认识的不断深入、肺癌系列致癌驱动基因的相继确定，基于驱动基因对肺癌进行分子亚型的分型方法已经在临床实践中得到充分证实，也由此诞生了各类分子靶向治疗药物。相较于传统抗肿瘤药，靶向药具有治疗个性化、副作用小的特点，可以明显改善非小细胞肺癌患者的预后，靶向抗肿瘤药在晚期非小细胞肺癌治疗中扮演着越来越重要的角色。

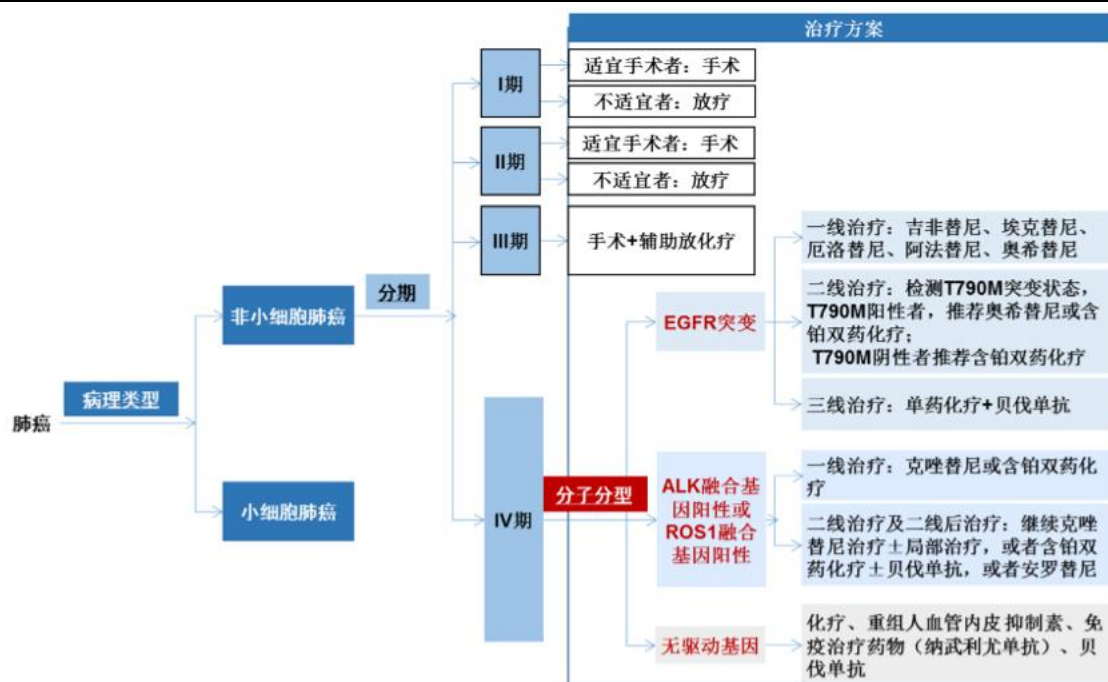
图表 17：非小细胞肺癌分期情况

分期	细分	肿瘤情况	处理方式
早期	I 期	癌症只存在于肺内；	早期肿瘤直径小、不发生转移，患者可以通过手术切除，提高生存率，达到较好的治疗效果；针对不可手术切除的患者，一线疗法多用化疗；
	II 期	癌症已经扩散到邻近的淋巴结；	
晚期	III 期	癌症已经扩散到邻近的组织，例如扩散到胸腔；	晚期肿瘤直径大，有转移，治疗一般综合应用化疗、靶向用药、免疫治疗；
	IV 期	癌症已经扩散到身体的其他部位，例如扩散到肝脏和骨骼；	

数据来源：Choice，艾力斯，东方财富证券研究所

根据肿瘤的发展，肺癌的临床治疗可以分为三个阶段来应对不同阶段下的肿瘤耐药等。一线治疗是指患者初次化疗或手术后的辅助化疗，传统方案是含铂的药物联用方案；二线治疗是指一线化疗后 3 个月内肿瘤复发或一线治疗期间肿瘤进展，此时采用的治疗方案称为二线治疗；二线治疗肿瘤耐药进展后，采取的治疗方案为三线治疗。非小细胞肺癌根据不同肿瘤标志物或致癌驱动基因，主要分为 EGFR 突变阳性、ALK 或 ROS1 融合基因阳性等。

图表 18：肺癌临床治疗（基于病理类型、分期和分子类型）



资料来源: Choice, CSC0, 艾力斯, 东方财富证券研究所

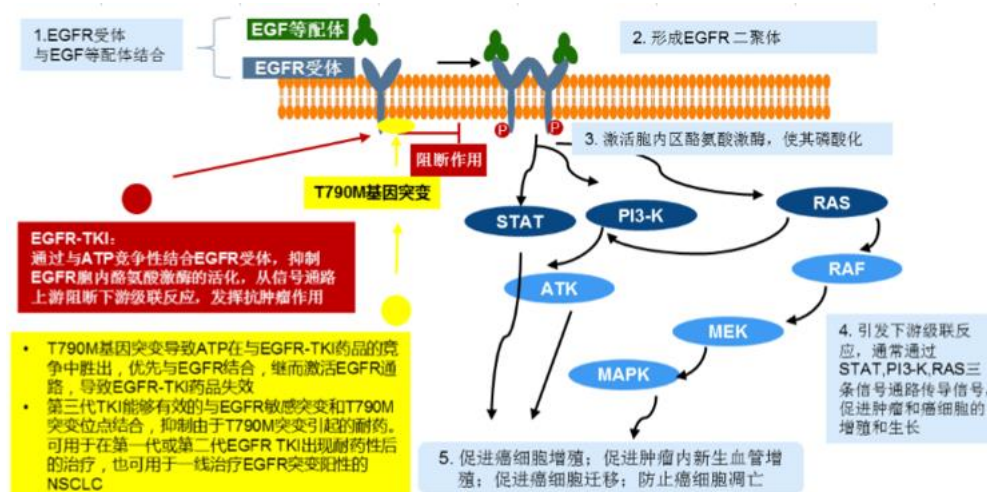
2.1. EGFR 为非小细胞肺癌常见的驱动基因

非小细胞肺癌常见的驱动基因包括 EGFR、KRAS、c-MET、HER2 基因突变和 ALK/ROS1、RET 基因重排。其中 EGFR 是发现最早、研究最深入的一个靶点, 在非小细胞肺癌患者突变类型中突变率也最高, 全球的平均突变率约为 35%, 在中国达到 40%; 其次是 KRAS 基因突变约占 15%-20%, ALK/ROS1 重排约占 5% 以上; c-MET 基因突变约占 4.5%-4.8%; HER2 突变约占 4%; RET 基因重排约占 1%-2%。

2.1.1. EGFR 抑制剂作用机理

EGFR (Epidermal growth factor receptor) 是一组酪氨酸激酶活性的生长因子家族的细胞表面受体, 其活化后会激活下游多条信号传导通路 (包括 PI3K-Akt、MAPK-Erk 等), 产生细胞增殖效应。**EGFR 结构:** EGFR 是一个由 1186 个氨基酸残基形成的跨膜糖蛋白。从 N 末端到 C 末端主要由三部分结构组成, 分别是胞外区 (EC), 跨膜区 (TM) 以及胞内区。如果 EGFR 活化异常, 可激活与肿瘤增殖、分化相关的基因, 继而诱发肿瘤的形成和发展。而 EGFR 抑制剂通过与内源性配体竞争结合 EGFR, 抑制酪氨酸激酶的活化, 阻断 EGFR 信号通路, 从而产生抑制肿瘤细胞的增殖、转移并促进肿瘤细胞发生凋亡等一系列生物学效应。**研究表明 EGFR 已经成为非小细胞肺癌治疗的主要靶点之一。**

图表 19: EGFR 抑制剂作用原理

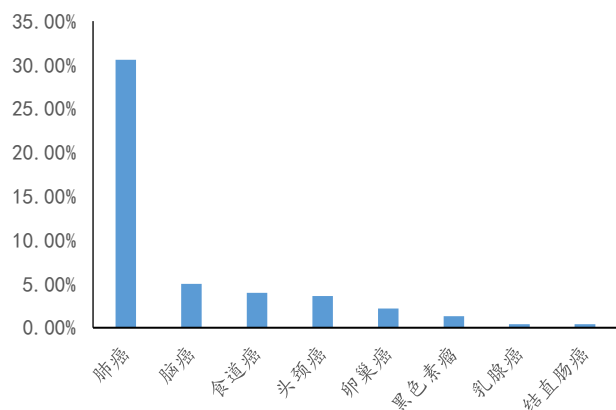


资料来源: Choice, 艾力斯, 东方财富证券研究所。注: 其中1-5为EGFR的信号通路: 即1-2为EGF等配体和EGFR受体结合后形成EGFR二聚体; 3. EGFR二聚体激活胞内酪氨酸激酶, 使其磷酸化; 4-5为酪氨酸激酶的磷酸化引起下游的级联反应, 一般是STAT、PI3-K、RAS三条通路, 级联反应导致癌细胞增殖, 以及癌细胞内新生血管增殖等。图中红色为EGFR-TKI作用机理, 即EGFR-TKI通过与ATP竞争性结合EGFR, 通过抑制ATP与EGFR的结合, 从而抑制EGFR的自身磷酸化和下游信号通路的激活, 发挥抗肿瘤作用。

19号外显子的缺失Del19及21号外显子的L858R突变是EGFR主要突变形式, 占全部突变的84.6%, 大部分EGFR-TKI的研究都是针对这两种经典突变而进行的。EGFR的基因组包含28个外显子, 其中具有编码酪氨酸激酶功能的外显子位于18-24号, 超过90%的与肺癌相关的EGFR突变发生在外显子19-21号上。外显子19是与肺癌相关的突变频率最高的, 可占总突变的45%。相比于其他癌症, EGFR的突变与肺癌的发展相关性更高, 根据美国临床肿瘤学会(ASCO)数据, EGFR突变在总肺癌人群中占比高达30.6%, 远超其他癌症。

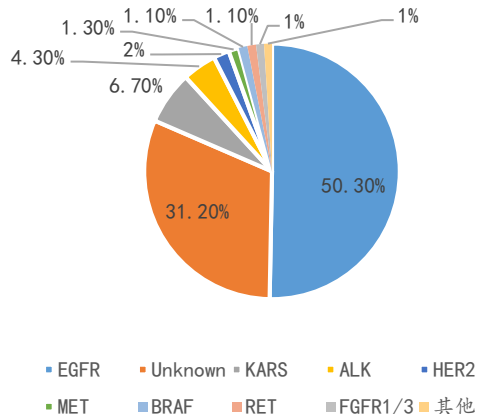
EGFR突变频率因人种、性别不同而有差异。亚洲患者EGFR突变占比最高, EGFR突变是亚洲NSCLC患者最主要的原因(高达50.3%)。根据国家癌症研究所统计, EGFR在亚洲患者中的突变概率(40%-60%)要明显高于欧美人(7%-10%), 亚洲女性患者的突变频率高于男性(61.1% vs 44.0%)。

图表 20: EGFR 突变在肺癌中的占比高 (%)



资料来源: Choice, 东方财富证券研究所整理

图表 21: 亚洲 NSCLC 患者不同基因突变占比 (%)

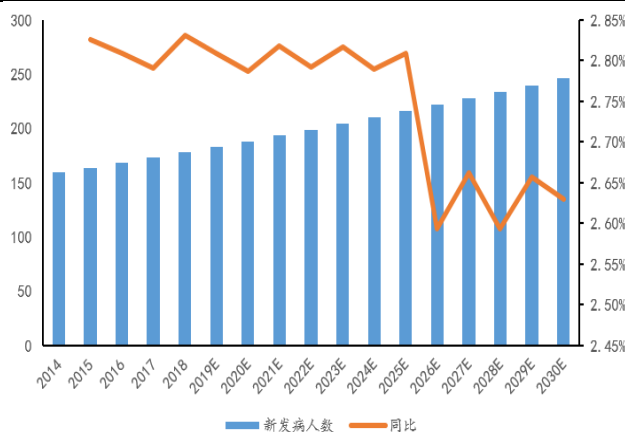


资料来源: Choice, 东方财富证券研究所整理

2.1.2. 我国 EGFR 小分子靶向药市场未来几年 CAGR 将达 23%

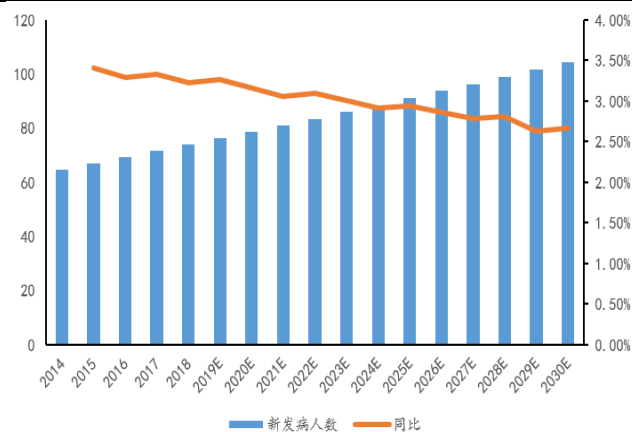
全球非小细胞肺癌的新发病例从 2014 年的 159.3 万 (中国 64.7 万) 增加到 2018 年的 178.0 万 (中国 73.7 万), 2014-2018 年 CAGR 为 2.8% (中国 3.3%)。预计 2023 年和 2030 年, 全球非小细胞肺癌的新发病例将达到 204.4 万 (中国 85.9 万) 和 245.9 万 (中国 104.2 万), 2018-2023 年、2023-2030 年 CAGR 将分别达到 2.8% 和 2.7% (中国分别为 3.1% 和 2.8%)。

图表 22: 全球非小细胞肺癌新发病人数预测 (万人, %)



资料来源: Choice, 艾力斯, 东方财富证券研究所整理

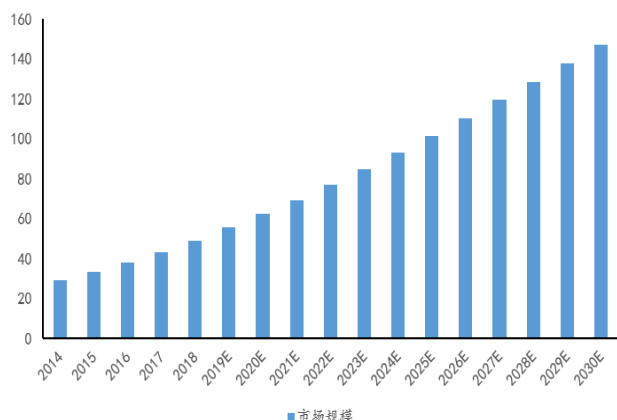
图表 23: 我国非小细胞肺癌新发病人数预测 (万人, %)



资料来源: Choice, 艾力斯, 东方财富证券研究所整理

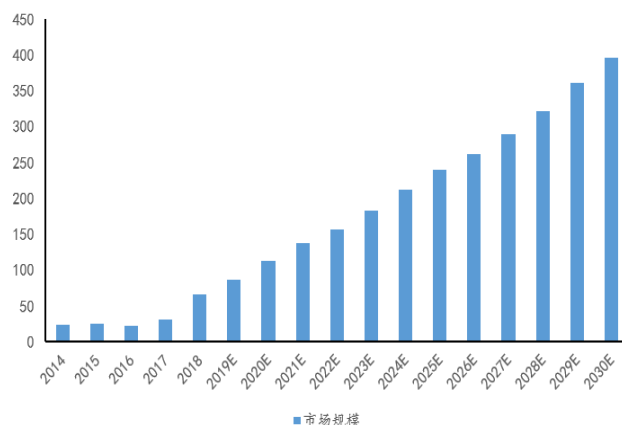
2014 年, 全球 EGFR 小分子靶向药物市场规模为 28.8 亿美元, 2018 年增长到 48.9 亿美元, 预计到 2023 年将达到 84.6 亿美元, 2018-2023 年 CAGR 将达到 11.6%。预计到 2030 年, 全球 EGFR 小分子靶向药物市场规模将达到 146.8 亿美元, 2023-2030 年 CAGR 预计为 8.2%。我国 EGFR 小分子靶向药物市场从 2014 年的 22.5 亿元增长到 2018 年的 65.2 亿元, 预计到 2023 年市场规模将达到 182.7 亿元, 2018-2023 年 CAGR 将为 22.9%。预计到 2030 年, 我国 EGFR 小分子靶向药物市场规模将达到 395.0 亿元, 2023-2030 年 CAGR 将为 11.6%。

图表 24: 全球 EGFR 小分子靶向药市场预测(亿美元)



资料来源: Choice, 艾力斯, 东方财富证券研究所整理

图表 25: 我国 EGFR 小分子靶向药市场预测 (亿元)



资料来源: Choice, 艾力斯, 东方财富证券研究所整理

2.2. 不断更迭的非小细胞肺癌靶向药 EGFR-TKI

我国非小细胞肺癌靶向药市场可分为生物药和小分子靶向药市场, 2018 年小分子靶向药占据总市场份额的 60%以上, 且以 EGFR 小分子靶向抑制剂为主。针对 EGFR 突变的非小细胞肺癌中, 目前已有三代不同的小分子靶向药物出现。

第一代 EGFR-TKI: 包括吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼, 均为可逆的靶向药物, 可通过与 ATP 竞争结合 EGFR 激酶的结构域, 达到抑制其活化的效果。对比传统“铂类+紫杉醇”的化疗方案, EGFR TKI 疗效显著, 对患者生存期延长明显。虽然一代 EGFR-TKI 疗效显著, 但是大多数患者在用药 1-2 年后会出现耐药性。

图表 26: 一代 EGFR-TKI 临床数据

临床试验	分组	N (EGFR+, 例)	ORR (%)	mPFS (月)
IPASS	吉非替尼 vs 卡铂+紫杉醇	261	71.2 vs 47.3	9.5 vs 6.3
OPTIMAL	厄洛替尼 vs 卡铂+吉西他滨	154	83 vs 36	13.1 vs 4.6
CONVINCE	埃克替尼 vs 顺铂+培美曲塞	295	64.8 vs 33.8	9.7 vs 7.2

数据来源: Choice, 东方财富证券研究所整理

第二代 EGFR-TKI: 包括阿法替尼和达克替尼, 为不可逆的靶向药物。由于其利用共价键不可逆结合 EGFR 激酶活性中心位点, 临床效果相较一代 EGFR-TKI 有所提升, 能够在一定程度上克服耐药性问题。但是阿法替尼在临床试验中患者并没有呈现更好的总体生存率, 同时还伴有严重的副作用, 如腹泻、皮疹等。虽然达克替尼在临床试验中患者呈现出更优秀的总生存期, 但是仍然无法克服在用药 1-2 年后出现的耐药性问题。

图表 27: 第二/三代 EGFR-TKI 一线治疗非小细胞肺癌疗效对比

研究项目	实验组	对照组	纳入人数	mPFS (月)	mOS (月)	ORR	3 级及以上不良事件
国际 III 期研	达克替尼	吉非替尼	452	14.7m vs 9.2m	34.1m vs 26.8m	75% vs 70%	严重 AE 发生率

究 ARCHER 1050							9% vs 4%
国际 IIb 期研究 LUX-Lung7	阿法替尼	吉非替尼	319	11.0m vs 10.9m	27.9m vs 24.5m	70% vs 56%	44.4% vs 37.1%
国际 IIb 期研究 LUX-Lung6	阿法替尼	顺铂+吉西他滨	364	11.0m vs 5.6m	23.1m vs 23.5m	66.9% vs 23.0%	严重 AE 发生率 6.3% vs 8.0%
国际 III 期研究 FLAURA	奥希替尼	I 代 EGFR-TKI	556	18.9m vs 10.2m	38.6m vs 31.8m	80% vs 76%	42% vs 47%

数据来源: Choice, 东方财富证券研究所整理

第三代 EGFR-TKI: 包括奥希替尼和阿美替尼。不可逆共价结合型的三代 EGFR-TKI 克服了由于 EGFR T790M 基因突变导致的耐药, 且对野生型 EGFR 的抑制较弱、耐受性好。

FLAURA 临床试验结果表明, 与第一代 EGFR-TKI 吉非替尼或厄洛替尼相比, 奥希替尼一线治疗 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌具有明显的疗效优势、安全性良好。2018 年和 2019 年, 奥希替尼分别在美国和中国获批新增 EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌一线治疗适应症, 并被全球多个治疗指南作为首选推荐, 包括 2019 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南、2018 年欧洲临床肿瘤学会 (ESMO) 指南、日本肺癌诊疗指南等。

图表 28: 三代 EGFR-TKI 上市药物基本信息

分类	第一代			第二代		第三代	
通用名	吉非替尼 Gefitinib	厄洛替尼 Erlotinib	埃克替尼 Icotinib	阿法替尼 Afatinib	达克替尼 Dacomitinib	奥希替尼 Osimertinib	阿美替尼 Almonertinib
原研企业	阿斯利康	罗氏	贝达药业	勃林格殷格翰	辉瑞	阿斯利康	翰森制药
仿制药企业	齐鲁制药、正大天晴、科伦药业	上海创诺	无	无	无	无	无
原研药全球销售额(亿美元, 2018)	5.2	5.6	2.0	4.7	0.8	18.6	--
美国上市时间	2003/5	2004/11	--	2013/7	2018/9	2015/11	--
美国专利到期时间	2017	2018	2023	2018	2025	2032	--
中国上市时间	2005/2	2006/1	2011/8	2017/2	2019/5	2017/3	2020/3
中国专利到期时间	2016	2016	2023	2021	2025	2032	2035
医保情况	乙类	乙类 ¹	乙类	乙类 ¹	未入	乙类 ^{1, 2}	未入
进入基药目录与否	是	否	是	否	否	否	否

数据来源: Choice, 艾力斯, 东方财富证券研究所整理。注: 1) 阿法替尼、奥希替尼和厄洛替尼通过国家医保谈判进入国家医保目录, 此类谈判药品在协议期内按照医保乙类药品有关规定支付。其中阿法替尼、奥希替尼的协议期为 2019 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日, 厄洛替尼的协议期为 2020 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日; 2) 奥希替尼医保支付的适应症限既往因 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展, 并且经检验确认存在 EGFR T790M 突变

阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者，即二线治疗。

或第四代 EGFR-TKI：波奇替尼——罕见耐药患者的希望。三代 EGFR-TKI 奥希替尼对 T790M 突变有效，但其他罕见突变（尤其是 20 号染色体外显子插入突变）仍然是治疗盲区。而 2019WCLC 大会公布的波奇替尼（Pozotinib）治疗 EGFR 20ins，ORR 为 55%，创历史新高，为上述罕见难治的 EGFR 突变提供了新的希望。

波奇替尼（Pozotinib）是一种针对罕见 EGFR 和 HER2 外显子 20 插入突变的新靶向药，ZENITH20 正在评估单药治疗 20ins 的疗效（II 期试验）。EGFR 组的 44 例可评估患者中，ORR 为 55%（经确认的 ORR 为 43%），意向治疗人群的 mPFS 为 5.5 个月，数据截止当时仍有 19 例患者在接受治疗，其中 6 例患者治疗时间超过 1 年。而 HER2 组的 12 例可评估患者中，ORR 为 50%（经确认的 ORR 为 42%），中位 mPFS 为 5.1 个月，5 例患者仍在接受治疗。安全性上可控，最常见的全等级不良反应包括腹泻（69.8%）、口腔黏膜炎（69.8%）、甲沟炎（60.3%）和皮肤干燥（58.7%）。

图表 29：波奇替尼（Pozotinib）治疗 EGFR 20ins

Response, n (%)	EGFR Cohort (n=44)	HER2 Cohort (n=12)
ORR	24 (55)	6 (50)
—Confirmed	19 (43)	5 (42)
PR	24 (55)	6 (50)
SD	19 (43)	4 (33)
PD	1 (2)	2 (17)

数据来源：2019WCLC，东方财富证券研究所整理

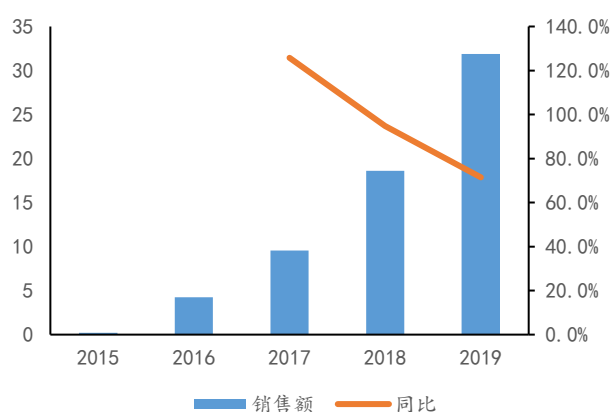
针对三重突变为下一代 EGFR-TKI 药物的研发方向。C797S 突变有顺式和反式两种突变，其中反式突变可以采取“一代+三代”EGFR-TKI 联合用药的方式治疗。而顺式突变对目前市场上的所有 EGFR-TKI 耐药，因此抑制 L858R/T790M/C797S 及 Del19/T790M/C797S 三重突变是下一代 TKI 药物的研发方向。强生的在研新药 JBJ-04-125-02 可对 L858R/T790M/C797S 三重突变产生抑制作用，同时与奥希替尼联用还能起到增效作用，但却对 Del19 没有明显活性，该药目前尚未进入临床。正大天晴与药明康德合作研发的 TQB3804 已进入 I 期临床，是目前全球研发进度最快的四代 EGFR-TKI。在细胞实验中，该药对一、二、三代 EGFR-TKI 耐药后出现的 Del19/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S 三重突变和 Del19/T790M、L858R/T790M 二重突变都有比较好的抑制作用。在 Del19/T790M/C797S 的 CDX 肿瘤模型中，TQB3804 能够较好地延缓肿瘤的生长。如果临床进展顺利，预计该药可能在 2023 年获批上市。Bridge 在研药物 BBT-176 临床申请已获得 FDA 批准。在异种移植模型中，BBT-176 对三重突变 Del19/T790M/C797S 和 L858R/T790M/C797S 展现出了很强的抑制作用，同时与抗 EGFR 抗体联合用药能够显著增强其抗肿瘤活性。

2.3. 三代 EGFR-TKI 逐渐成为中流砥柱

目前，国内已有两款第三代 EGFR-TKI 药物获批上市，分别是阿斯利

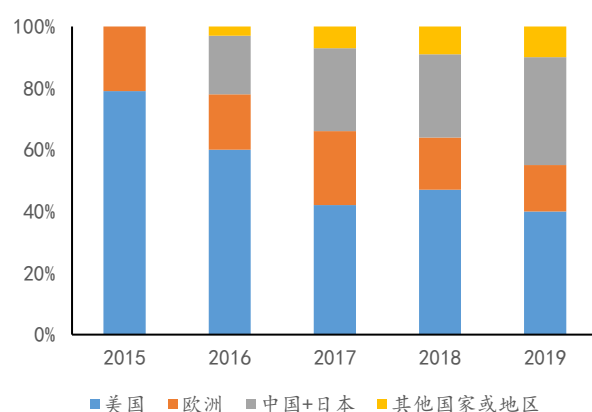
康的奥希替尼（一线/二线）和翰森制药的阿美替尼（二线），其中奥希替尼全球销售快速放量。2019 年，奥希替尼已在全球 80 个国家及地区获批，用于 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌的一线治疗。2019 年，奥希替尼全球销售额达到 31.9 亿美元（同比+71.5%），是阿斯利康最为畅销的抗肿瘤产品。另外，奥希替尼在中国和日本的市场份额在不断提升，2019 年中国和日本合计销售额 11.1 亿美元，占其销售总额的 34.9%。在中国市场，奥希替尼于 2017 年 3 月获批二线治疗（获批上市仅用时 7 个月，创造了进口药在国内的最快上市速度），于 2018 年 10 月通过谈判进入国家医保（价格从 1700 元/80mg 降至 510 元/80mg，降幅达 70%，用药费用为 15300 元/月），于 2019 年 9 月获批一线治疗，中国区域销售额高速增长，其中 2019 年样本医院销售额为 10.04 亿元。

图表 30：奥希替尼全球销售情况（亿美元，%）



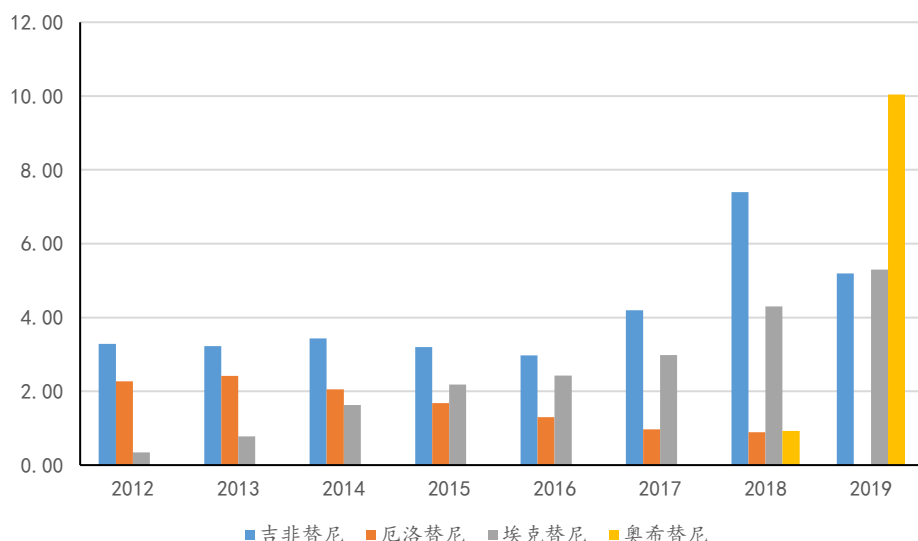
资料来源：Choice，阿斯利康，东方财富证券研究所整理

图表 31：奥希替尼全球市场份额 (%)



资料来源：Choice，阿斯利康，东方财富证券研究所整理

图表 32：样本医院奥希替尼快速增长（亿元）



资料来源：Choice，PDB，东方财富证券研究所

2020 年 3 月 18 日，翰森制药自主研发 1.1 类创新药阿美乐®（甲磺酸阿美替尼片）获批上市，用于“既往经表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗进展、且 T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非

小细胞肺癌（NSCLC）成人患者”的治疗，成为首个获批上市的国产第三代 EGFR-TKI 药物，其化合物专利于 2035 年到期。二线进入医保及一线获批上市均有望于 2021 年实现。

甲磺酸艾氟替尼是上海艾力斯医药科技有限公司自主研发的 1.1 类新药，于 2019 年 12 月获提交二线用药上市申请，预计 2020 年年内获得上市批准。一线治疗预计 2022 年提交 NDA。

除上述已上市/已申报 NDA 的药物外，目前还有 12 款国产三代 EGFR-TKI 药物处于临床阶段，分别针对非小细胞肺癌的一线、二线治疗，包括倍而达的 BPI-7711（已公布 I 期临床数据）、贝达药业的 D-0316、奥赛康的 ASK120067 等。BPI-7711：I 期临床数据展现出巨大潜力，有望成为第四个申请 NDA 的国产三代药物。BPI-7711 是上海倍而达药业自主研发的三代 EGFR-TKI 药物，拥有全球化合物专利。贝达药业通过与益方生物合作，受让第三代药 D-0316（用于 T790M 突变）并进行临床开发，目前正在进行二线治疗 II 期临床试验和一线治疗 II/III 期临床试验。预计 D0316 用于使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的 NSCLC 的 II 线治疗将于 2021 年申报 NDA，用于 EGFR 阳性的 NSCLC 的 I 线治疗将于 2022 年申报 NDA。

图表 33：重要三代 EGFR-TKI 二线用药临床数据

原研厂家	阿斯利康	翰森制药	倍而达	艾力斯	韩美制药
药物	奥希替尼	阿美替尼	BPI-7711	艾氟替尼	奥莫替尼
英文名称	Osimertinib	Almonertinib	BPI-7711	Alflutinib	Olmutinib
mPFS (m)	10.1	12.3	暂无	9.6	6.9
ORR	71%	69%	68% (180mg)	74%	61%
脑转移 患者疗效	mPFS:11.7m ORR:57%	mPFS:10.8m ORR:60.9%	ORR:45.8% (180mg)	mPFS:11.0m	1 例达到完全缓解
不良事件	>=3 级 AE 发生率 23%	严重 AE 发生率 12.3%	>=3 级 AE 发生率 16%	>=3 级 AE 发生率 24.1%	造成 2 名患者死亡

资料来源：Choice，东方财富证券研究所整理

3. 配置建议

目前，非小细胞肺癌靶向药 EGFR-TKI 已经出现了三代产品，第四代产品也将面市，几代 EGFR-TKI 产品在提高生存期、克服耐药性、减少副作用方面不断做出。谨慎看好贝达药业，建议关注翰森制药（H）、艾力斯（科创板获准上市）。

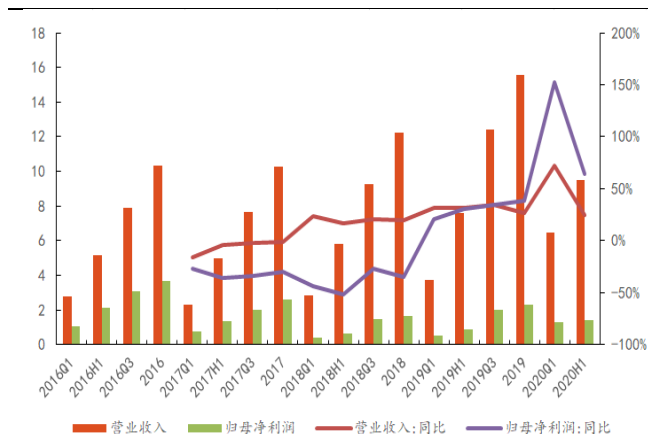
贝达药业（300558）：

一代 EGFR-TKI 埃克替尼销售依然保持快速增长态势。2020H1 公司实现营业收入 9.52 亿元，同比+24.92%；归母净利润 1.44 亿元，同比+64.65%，扣非归母净利润 1.41 亿元，同比+87.90%。公司业绩保持快速增长的原因主要是：公司坚定执行埃克替尼“非凡 TKI，我们不一样”的差异化竞争策略，产品获得了越来越多专家和患者的认可；埃克替尼成功被纳入医保目录和基药目录，公司借此推动渠道下沉。2020H1 公司埃克替尼产品销售

达到 9.24 亿元，在国内肿瘤创新药企业中保持领先地位。

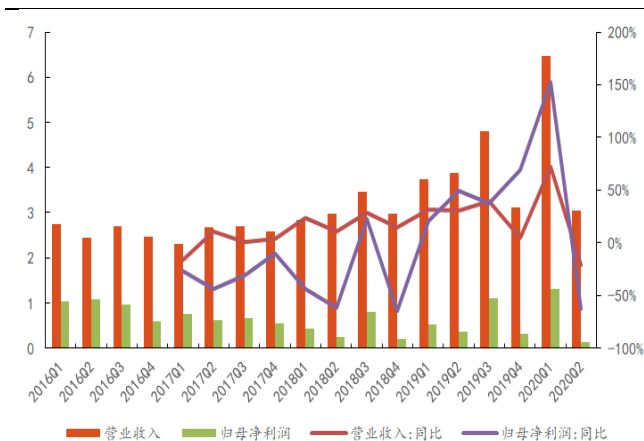
加大投入丰富研发管线，三代 EGFR-TKI 亦可期待。2020H1 公司研发投入 3.72 亿元，同比+15.25%，其中多个项目取得里程碑进展。BPI-27336、BPI-28592 取得临床试验通知书；BPI-23314 实现首例患者入组；埃克替尼 EVIDENCE 研究数据库锁定；MIL60（贝伐珠单抗）提交上市申请 BLA；盐酸恩沙替尼上市许可申请完成专业技术审评、临床试验数据核查工作。第三代药 D-0316（用于 T790M 突变）（与益方生物合作）正进行二线治疗 II 期临床试验和一线治疗 II/III 期临床试验。预计 D-0316 用于 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的 NSCLC 的 II 线治疗、用于 EGFR 阳性的 NSCLC 的 I 线治疗分别将于 2021 年和 2022 年申报 NDA。除了小分子靶向药物，公司还在布局大分子生物药，并积极探索联用的治疗方案。

图表 34：贝达药业营收增长情况（亿元，%）



资料来源：Choice，东方财富证券研究所

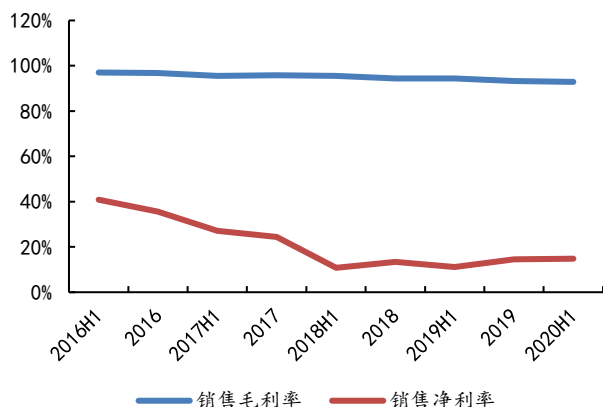
图表 35：贝达药业营收分季度增长情况（亿元，%）



资料来源：Choice，东方财富证券研究所

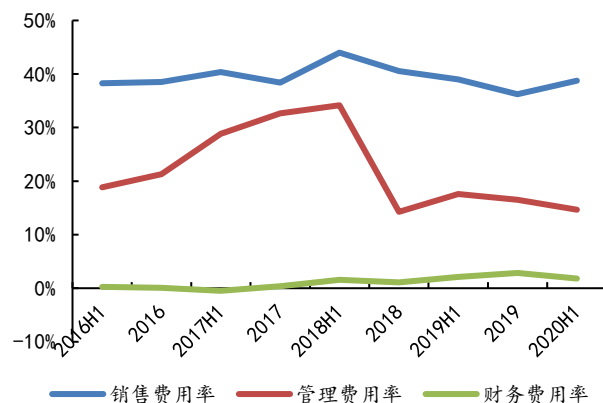
费用率有所下降净利率继续修复。2020H1 公司销售费用 3.69 亿元，同比+24.26%；管理费用 1.40 亿元，同比+4.30%；财务费用 1750 万元，同比+8.66%。2020H1 年，公司销售费用率、管理费用率、财务费用率分别为 38.77%、14.66%、1.84%，分别比上年同期-0.21pct、-2.90pct 和-0.27pct。2020H1 年公司销售毛利率为 92.88%，相比上年下降 1.58pct；销售净利率 14.84%，相比上年提升了 3.76pct。

图表 36：贝达药业销售毛利率/净利率情况 (%)



资料来源：Choice，东方财富证券研究所

图表 37：贝达药业相关费用率情况 (%)



资料来源：Choice，东方财富证券研究所

图表 38：贝达药业盈利预测

项目\年度	2019A	2020E	2021E	2022E
营业收入 (百万元)	1553.92	2020.42	2628.85	3420.73
增长率 (%)	26.94%	30.02%	30.11%	30.12%
EBITDA (百万元)	428.98	479.82	591.38	717.21
归属母公司净利润 (百万元)	230.82	314.10	410.93	545.16
增长率 (%)	38.37%	36.08%	30.83%	32.67%
EPS (元/股)	0.57	0.78	1.02	1.36
市盈率 (P/E)	114.44	146.49	111.98	84.40
市净率 (P/B)	10.74	16.58	14.44	12.33
EV/EBITDA	61.70	94.83	76.43	62.24

资料来源：Choice，东方财富证券研究所。注：数据截至 2020-09-15。

翰森制药：国内率先实现创新转型的大型制药企业。目前已上市 1 类新药 4 个，三代 EGFR 阿美替尼、长效 GLP-1 聚乙二醇洛塞那肽、二代 Bcr-AbITKI 氟马替尼均为同类首个国产创新药，创新药逐渐出现业绩兑现。目前三代 EGFR 阿美替尼已获批二线适应症，一线数据良好，在脑转移、辅助治疗领域均取得良好数据，赠药后相比奥希替尼仍具备价格优势，有望通过谈判纳入医保，未来市场空间巨大。

公司在抗肿瘤、抗感染、糖尿病、心血管、神经中枢、消化与代谢这占比国内医药市场近 70% 的六大领域均排名靠前。公司近年多个首仿和创新品种上市，将实现保持公司业绩稳定向好增长。2018 年以来新获批仿制药品种超过 10 个，其中包括舒尼替尼、维格列汀、卡格列净、阿哌沙班等重磅品种，有机会通过集采快速抢占市场份额；同时公司目前处于申报生产阶段的仿制药品种约 15 个。

艾力斯：一家专注于肿瘤治疗领域的创新药企业，在非小细胞肺癌小分子靶向领域构建了丰富的研发管线。公司具有丰富的创新药研发和注册

申报经理，并取得了显著的研发成果。2012 年 7 月，公司自主研发的首个创新药抗高血压沙坦类新药阿利沙坦酯（血管紧张素 II 受体拮抗剂）获批，由于战略调整于同年 10 月转让予信立泰。2019 年 11 月，公司自主研发的 I 类新药三代 EGFR-TKI（T790M 突变阳性）成人患者二线治疗获得 NMPA 受理，目前已被纳入优先审评品种名单，预计于 2020 年可获批上市；一线治疗研究正处于 III 期临床试验阶段。

图表 39：行业相关公司

代码	简称	总市值 (亿元)	EPS (元/股)			PE (倍)			股价 (元)	评级
			2020E	2021E	2022E	2020E	2021E	2022E		
03692. HK	翰森制药	1964	0.50	0.61	0.75	66	54	44	33.19	未评级
300558. SZ	贝达药业	460	0.78	1.02	1.36	146	112	84	114.45	增持

资料来源：Choice，东方财富证券研究所。注：数据截至 2020-09-15。

4. 风险提示

药品降价不确定性；
药品安全事件；
研发进展不达预期；

东方财富证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会核准的证券投资咨询业务资格

分析师申明：

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

投资建议的评级标准：

报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后3到12个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的3到12个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500指数为基准。

股票评级

买入：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅15%以上；
增持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于5%~15%之间；
中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-5%~5%之间；
减持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-15%~-5%之间；
卖出：相对同期相关证券市场代表性指数跌幅15%以上。

行业评级

强于大市：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅10%以上；
中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%~10%之间；
弱于大市：相对同期相关证券市场代表性指数跌幅10%以上。

免责声明：

本研究报告由东方财富证券股份有限公司制作及在中华人民共和国（香港和澳门特别行政区、台湾省除外）发布。

本研究报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本研究报告是基于本公司认为可靠的且目前已公开的信息撰写，本公司力求但不保证该信息的准确性和完整性，客户也不应该认为该信息是准确和完整的。同时，本公司不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司会适时更新我们的研究，但可能会因某些规定而无法做到。除了一些定期出版的报告之外，绝大多数研究报告是在分析师认为适当的时候不定期地发布。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

本报告中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的收入可能会波动。过去的表现并不代表未来的表现，未来的回报也无法保证，投资者可能会损失本金。外汇汇率波动有可能对某些投资的价值或价格或来自这一投资的收入产生不良影响。

那些涉及期货、期权及其它衍生工具的交易，因其包括重大的市场风险，因此并不适合所有投资者。

在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者需自行承担风险。

本报告主要以电子版形式分发，间或也会辅以印刷品形式分发，所有报告版权均归本公司所有。未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、转发或公开传播本报告的全部或部分内容，不得将报告内容作为诉讼、仲裁、传媒所引用之证明或依据，不得用于营利或用于未经允许的其它用途。

如需引用、刊发或转载本报告，需注明出处为东方财富证券研究所，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。