

证券研究报告——创新药盘点系列报告（6）

小病种，大市场，中国蓝海

——多发性骨髓瘤专题研究

2018-05-31

证券分析师：谢长雁

电话：0755-82133263 E-MAIL: xiecy@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980517100003

联系人：马步云

电话：0755-81981847 E-MAIL: mabuyun@guosen.com.cn



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

目录

- 投资摘要：小病种、中国蓝海大市场
- 多发性骨髓瘤（MM）疾病概况及用药现状
- 全球市场：规模超百亿美金，稳健增长
- CAR-T疗法：在MM治疗领域大放异彩
- 他山之石：国际MM龙头公司发展之路
- 中国市场：渗透率低、具高增长潜力
- 重点关注：**金斯瑞**（1548.HK）、**双鹭药业**（002038.SZ）、**中国生物**（1177.HK）、**索伦托**（SRNE.O）

前言：盘点创新药、挖掘潜力牛股

- **创新药是中国未来医药工业的发展主线。**中国医药工业正从医保扩容的“提量”快速转变为以一致性评价和创新药上市为主线的“提质”过程。结合医保支付体系改革，未来的医药市场将逐渐转变为以卫生经济学为依托的“产品”>“销售”的科学体系。创新药具备的优效或更高性价比的优点将迅速凸显，结合鼓励政策迅速取代原有的“辅助用药”市场空间。
- **我国创新药研究需要对具体产品的竞争格局特别关注。**由于发展阶段的限制，我国创新药短期在靶点创新上仍然有限，更多的是对海外创新药的快速仿制。仿制药与创新药最大的商业模式区别在于后发者研发风险较低，但是竞争格局变化的风险较大。国信创新药系列报告中，我们主要按照产业和市场关注度都很高的潜在重磅产品为主线，对国内外的产业方向、未来竞争格局深入探讨，并对所涉及公司的投资价值进行分析
- **同时也需要对具体疾病治疗领域深入探讨。**如肿瘤、糖尿病、心血管等大治疗领域。对一些明显存在远未满足的治疗需求、蕴藏大市场和未来蓝海竞争格局、前沿科技技术率先应用的细分治疗“小病种”领域，我们也将进行系统梳理和分析，以期从多个角度挖掘出潜力股的投资价值。
- **国信证券创新药盘点系列专题报告一览：**
 - 国信医药-创新药盘点系列报告（5）：SGLT-2抑制剂：口服降糖药的后起之秀-180517
 - 国信医药-创新药盘点系列报告（4）：HPV疫苗：重磅放量，存量消化黄金5年-180503
 - 国信证券-创新药盘点系列报告（3）：抗VEGF眼科药物：康柏西普医保纳入亟待放量-180416
 - 国信证券-创新药盘点系列报告（2）：GLP-1受体激动剂：独领风骚的降糖药-180402
 - 国信证券-创新药盘点系列报告（1）：特立帕肽：骨质酥松药物升级在即-180313
- **国信证券细胞治疗相关行业报告一览：**
 - 生物科技热点技术专题研究系列之二——细胞免疫疗法：CAR-T开启中国创新药大幕-180413
 - 中国CAR-T元年确立，政策紧跟创新机遇-171227
 - CAR-T首个产品上市有望，国内监管出台或可期-170716
 - 行业重大事件快评：细胞治疗：政策甘霖终于落地-161219
 - 行业重大事件快评：精准医疗标的技术盘点-160425
 - 过继细胞疗法行业专题研究：活的靶向药——转基因免疫细胞疗法前沿探索-160217
- **国信证券金斯瑞生物科技推荐深度报告：**
 - 金斯瑞生物科技-01548.HK-基因合成与工业酶双轮驱动，发展可期-160808

投资摘要：小病种、大市场，中国蓝海

■ 国际市场：来那度胺一枝独秀，单克隆抗体迅速增长，CAR-T细胞免疫疗法异军突起

Celgene公司的瑞复美（来那度胺）是全球多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）的重磅药物，2006年上市，2017年销售额达82亿美元（增速17%），市占率50%以上。强生公司的达雷木单抗是首个上市的治疗多发性骨髓瘤的单克隆抗体药物，自2015年上市以来适应症不断拓展，迅速成长为2017年销售额达12.42亿美元的大品种（增速117%）。2017年，全球迎来CAR-T细胞疗法爆发元年：基于对血液肿瘤的革命性卓越疗效，相关产品获得了美国FDA的突破性疗法认定，2017年FDA先后批准了两款CAR-T细胞免疫治疗产品，也先后出现了两例百亿美元估值的CAR-T公司海外并购。CAR-T细胞疗法迅速成为全球生物科技研发和并购热点。

■ 中国市场：一线用药新纳入医保、进口药品大幅降价、国内首仿获批助力市场迎来高速增长

2017年新版医保目录首次将多发性骨髓瘤一线用药来那度胺和硼替佐米纳入国家医保乙类。医保谈判促使进口品种瑞复美（来那度胺）、万珂（硼替佐米）大幅降价（降幅50%-60%）。2017-2018年，来那度胺和硼替佐米的国内仿制药先后获批（双鹭药业、江苏豪森、齐鲁制药），预计国产药价格约为进口品种价格的70%-80%（年均治疗费用15-20万元 vs 25-30万元）。上述因素使患者负担大大减轻，有助于治疗渗透率和年用药时长快速提升，中国市场远期与国际接轨后有望形成百亿元的市场规模。

■ CAR-T细胞免疫疗法在MM领域临床疗效喜人，中国企业有望弯道超车

2017年，随着美国FDA批准两款血液肿瘤领域的CAR-T产品上市，中国迅速落地相关评审政策，国内的CAR-T临床申报得以快速推进。金斯瑞生物科技的CAR-T疗法在2017年国际肿瘤会议ASCO上一鸣惊人，美国强生公司与金斯瑞迅速达成首付款高达3.5亿美元的国际合作，其CAR-T疗法产品LCAR-B38M成为中国首个获批临床的CAR-T产品，也将在美国开展临床。预计中国首款治疗多发性骨髓瘤的CAR-T产品有望于2019年上市。以金斯瑞子公司南京传奇为代表的中国CAR-T技术和产品非常值得期待，细胞免疫疗法成为中国最有望实现弯道超车的生物技术领域，也必将给MM患者带来新希望。

■ 风险提示：政策风险，临床推进不达预期，销售不达预期。

■ 投资建议：维持金斯瑞生物科技“买入”评级，双鹭药业、中国生物制药“增持”评级，关注索伦托生物制药等相关公司。

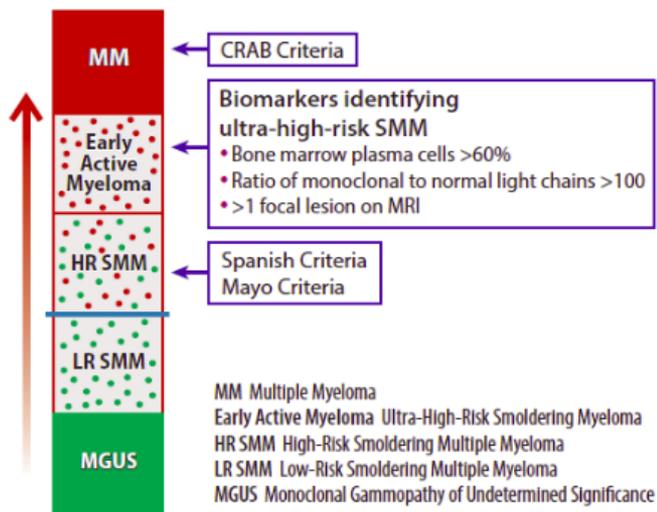
重点关注**金斯瑞生物科技（1548.HK）**：全球最大的基因合成服务商、国内CAR-T领跑者，以BCMA为靶点治疗MM的CAR-T产品LCAR-B38M技术独特疗效优异，于2018年3月国内首款获批临床，合作伙伴Janssen Biotech于2018年5月30日获得FDA授权开展1b/2期临床，预期于2019年在中国上市、2020年在美国上市；**双鹭药业（002038.SZ）**：来那度胺国内首仿获批，有望快速增长；**中国生物制药（1177.HK）**：综合实力领先的医药白马，布局多个多发性骨髓瘤一线用药，2018年硼替佐米仿制药有望获批，2019年来那度胺有可能获批；**索伦托生物制药（SRNE.O）**：纳斯达克上市的生物科技研发型公司，已公告拟于香港上市，全球首款以CD38为靶点治疗MM的CAR-T产品已于2018年4月获批美国临床。

● 多发性骨髓瘤疾病概况

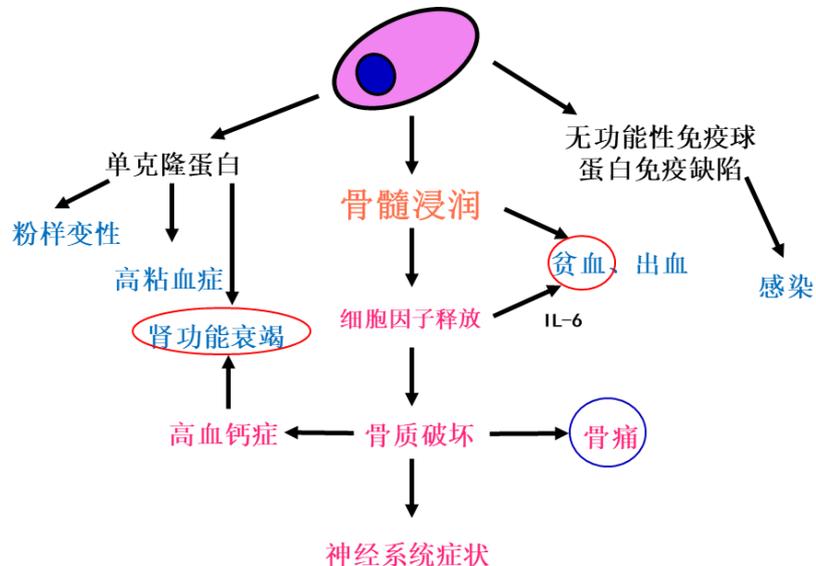
多发性骨髓瘤：恶性血液肿瘤

- **多发性骨髓瘤（MM）**是一种由浆细胞恶性增生、广泛浸润并分泌大量单克隆免疫球蛋白，从而引起广泛骨质破坏、反复感染、贫血、高钙血症、高粘滞综合症及肾功能不全等一系列临床表现的恶性肿瘤。
- 其常见临床症状表现为骨髓瘤相关的器官功能损伤，即**CRAB症状**：包括血钙增高（C）、肾功能损害（R）、贫血（A）、骨病（B），以及淀粉样变性等靶器官损害。
- 三大血液肿瘤：白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤。其中MM的5年存活率最低，也是治疗市场最大的。

多发性骨髓瘤的定义



多发性骨髓瘤的发病机制和临床症状



多发性骨髓瘤的分类、分期和分型

- 根据美国国立综合癌症网络（NCCN）和国际骨髓瘤工作组的指南（IMWG），多发性骨髓瘤可分为无症状骨髓瘤和有症状骨髓瘤。

诊断分类	诊断标准
无症状骨髓瘤	血清单克隆M蛋白 $\geq 30\text{g/L}$ ，骨髓单克隆浆细胞比例10%-60%，无相关器官及组织损害
有症状骨髓瘤	骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ ，血清或尿液中出现单克隆M蛋白，有明显靶器官损害（CRAB）或多项指标异常（SLiM）

资料来源:中国多发性骨髓瘤诊治指南（2017年修订版）、国信证券经济研究所整理

- 根据国际分期体系，多发性骨髓瘤可分为三期。

分期	国际分期体系（ISS）标准	中位生存期（月）
I	血清 $\beta 2\text{-MG}$ 微管蛋白 $< 3.5\text{mg/L}$ ，白蛋白 $\geq 35\text{mg/L}$	62
II	不符合ISS I和III期的所有患者	44
III	血清 $\beta 2\text{-MG}$ 微管蛋白 $\geq 5.5\text{mg/L}$	29

资料来源:中国多发性骨髓瘤诊治指南（2017年修订版）、Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients（Leukemia, 2014）、国信证券经济研究所整理

- 依照异常增殖的免疫球蛋白类型，多发性骨髓瘤可分为IgG型、IgA型、IgD型、IgM型、IgE型、轻链型（ κ 型和 λ 型）、双克隆型和不分泌型。

多发性骨髓瘤的主要特点： 老年病，欧美发病率高于亚洲

- **MM属于老年病：**多数确诊的病人发病时间在65-70周岁，发病年龄在40岁以下的病人不到1%。
- **发病率具有明显的地区、种族和性别差异。**在美国：非裔美国人发病率最高，大约是白人的2-3倍，亚裔发病率最低。性别方面：男性的发病率高于女性。
- **影响MM的主要因素：**年龄、性别、种族、遗传、肥胖、化学暴露和辐射等。
- **MM约占肿瘤总发病率的1%，血液科肿瘤的10%。**目前全球约有75万例患者，每年新诊断病例约11.4万例；美国约有12万患者，每年新诊断病例约3.028万例。

多发性骨髓瘤的发病率（2012年）

地区	中国	日本	韩国	印度	亚洲	英国	德国	法国	意大利	欧洲	美国	加拿大	巴西	阿根廷	墨西哥	全球
标准发病率 (人/10万)	0.6	1.3	1.8	0.7	0.8	3.5	2.9	4.5	3.8	2.6	3.6	3.6	1.7	1.7	1.3	1.5
标准死亡率 (人/10万)	0.5	1	1.1	0.6	0.7	1.8	1.5	1.6	1.7	1.4	1.9	1.8	1.4	1.2	0.9	1
5年患病率 (人/10万)	1.3	9.7	6.6	1.4	1.9	18	16.5	31.1	26.6	14.3	18.2	20.1	4	4.9	2.9	4.4

资料来源:GLOBOCAN (2012)、国信证券经济研究所整理

多发性骨髓瘤的主要特点： 无法彻底治愈，五年生存率低

- 目前无法彻底治愈，五年生存率低。多发性骨髓瘤目前无法彻底治愈，总中位生存期一般为3-5年。现有针对多发性骨髓瘤的治疗目标主要是延长患者生存，提升生活质量。近年来随着新药物和新疗法的应用，病人生存时间显著延长。2004年-2013年，多发性骨髓瘤患者的五年生存率以平均每年0.8%的速度增长。尽管如此，多发性骨髓瘤的五年生存率在血液肿瘤中仍然处于较低的水平，显著低于淋巴瘤和白血病等。

血液肿瘤的五年生存率（2000-2014年）

	全球	美国	日本	中国
儿童血液肿瘤				
淋巴瘤	80-95%	94.30%	89.60%	61.10%
急性淋巴细胞白血病	50%-90%	89.50%	87.60%	57.50%
成人血液肿瘤				
淋巴瘤	40-70%	68.10%	57.30%	38.30%
骨髓瘤	30-50%	46.70%	33.30%	24.80%

资料来源: Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (The Lancet, 2018)、国信证券经济研究所整理

●全球市场：规模超百亿美金，稳健增长

全球多发性骨髓瘤的治疗与用药

主要用药演进

- 观察性等待
- 放射治疗
- 手术治疗
- 造血干细胞移植
- 传统化疗
- 免疫抑制剂
- 蛋白酶抑制剂
- 靶向用药治疗
- 细胞治疗

传统用药

糖皮质激素:

- 地塞米松
- 醋酸泼尼松等

细胞毒性药物:

- 烷化剂药物
 - 环磷酰胺
 - 美法仑
- 蒽环类药物
 - 阿霉素

免疫抑制剂

- 沙利度胺
- 来那度胺
- 泊马度胺

蛋白酶抑制剂

- 硼替佐米
- 卡非佐米
- 伊沙佐米
- 帕比司他

单克隆抗体

- 达雷木单抗
- 埃罗妥珠单抗
- 派姆单抗

细胞疗法

- BCMA
- CD38
- CD19
- 等等

多发性骨髓瘤全球主要用药

多发性骨髓瘤 主要用药

上市产品

免疫抑制剂

来那度胺

全适应症+
维持治疗

泊马度胺

接受过2种
疗法的病人

沙利度胺

新诊断
病人

新基

仿制药：
双鹭药业

蛋白酶抑制剂

硼替佐米

全适应症

卡非佐米

接受过1-3线
治疗的复发难
治病人

伊沙佐米

接受过一
种以上治
疗的病人

强生+武田

安进

武田

仿制药：

美国：Fresenius Kabi

欧洲：辉瑞等3家

中国：江苏豪森&齐鲁制药

组蛋白去 乙酰化酶 抑制剂

帕比司他

接受过2种
疗法的病人

诺华

单克隆抗体

达妥木单抗

全适应症
靶向用药

强生

埃罗妥珠单抗

接受过1-3线
治疗的人

BMS

单克隆 抗体

派姆单抗

默克

核输出 蛋白抑 制剂

Selinexor

Karyopharm

多肽

Aplidin

PharmaMar

CAR-T 细胞 治疗

CD19、
CD38、
BCMA等

蓝鸟、金斯瑞

其他在研：
诺华
Kite
SRNE等

重磅pipeline (接近上市品种)

多发性骨髓瘤全球主要用药

药物类型	中文名	通用名	商品名	原研	合作公司	上市时间				2017年销售额 /亿美元	增长率
						美国	欧盟	日本	中国		
免疫抑制剂	来那度胺	lenalidomide	Revlimid	新基 Celgene	n/a	2006年6月	2007年6月	2010年6月	2013年1月	81.87	17%
	泊马度胺	pomalidomide	Pomalyst	新基 Celgene	n/a	2013年2月	2013年8月	2015年6月	n/a	16.14	23%
	沙利度胺	thalidomide	Thalomid	CASI Pharmaceutical	新基 Celgene	2006年3月	2008年4月	2008年8月	n/a (两家国产药厂生产)	1.32	-13%
蛋白酶抑制剂	硼替佐米	bortezomib	Velcade	武田 Takeda	强生 JNJ	2003年3月	2004年4月	2006年12月	2009年9月	11.14 (强生); 1418 (武田) *	-9%; 2%
			(仿制药)	美国1家获批 (4家临时批准); 欧洲3家获批; 中国2家获批		2017年11月	2015年-2016年	n/a	2017年11月 2018年5月	n/a	n/a
	卡非佐米	carfilzomib	Kyprolis	安进 Amgen	n/a	2012年7月	2015年11月	n/a	n/a	8.35	21%
	伊沙佐米	ixazomib	Ninlaro	武田 Takeda	n/a	2015年11月	2016年11月	n/a	2018年4月	431*	74%
单抗	达雷木单抗	daratumumab	Darzalex	Genmab	强生 JNJ	2015年11月	2016年5月	n/a	n/a	12.42	117%
	埃罗妥珠单抗	elotuzumab	Empliciti	Abbott	百时美施贵宝 BMS	2015年11月	2016年4月	n/a	n/a	2.31	54%
	派姆单抗*	pembrolizumab	Keytruda	默克 Merck & Co	n/a	n/a (MM适应症在III期临床)	n/a	n/a	n/a	38.09	172%
其他抑制剂类产品	帕比司他	panobinostat	Farydak	诺华 Novartis	n/a	2015年2月	2015年9月	2015年8月	n/a	0.12	n/a
	(选择性核输出蛋白抑制剂)	n/a 未上市	Selinexor	Karyopharm	n/a	n/a (MM适应症在III期临床)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
多肽	(环缩酚酸肽)	Plitidepsin 未上市	Aplidin	PharmaMar	n/a	n/a	新药申请中	n/a	n/a	n/a	n/a

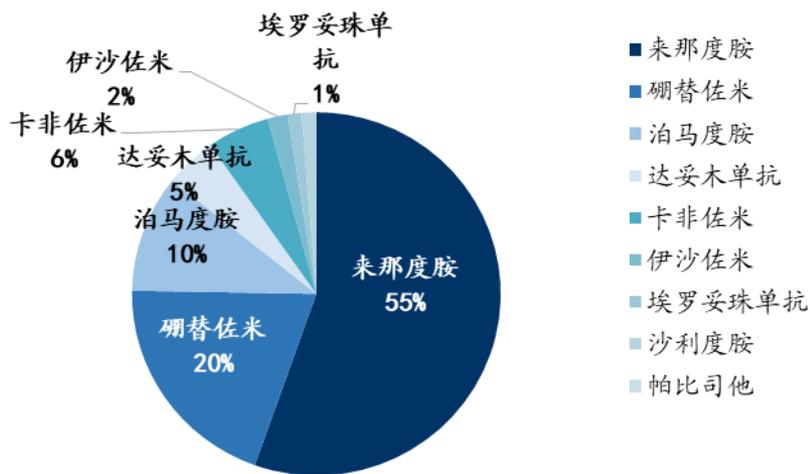
资料来源: 公司年报、Springer、FDA、EMA、Bloomberg、国信证券经济研究所整理

*武田销售额为亿日元

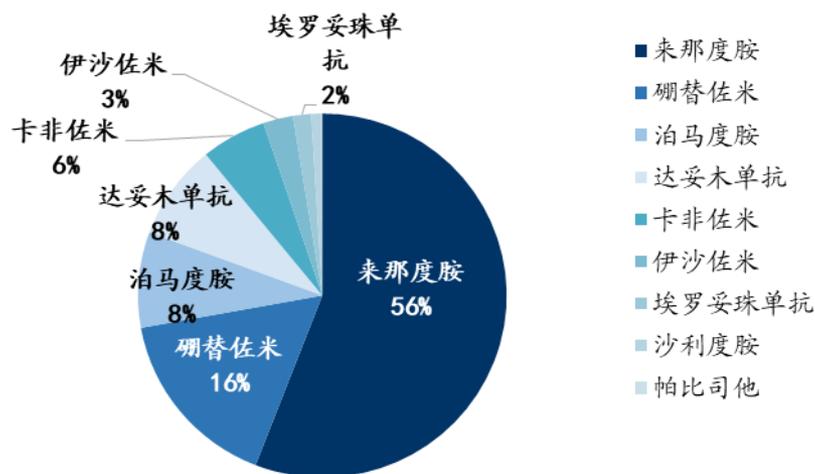
多发性骨髓瘤全球竞争格局：来那度胺占半壁江山

- 目前多发性骨髓瘤的主要治疗药品有免疫抑制剂、蛋白酶抑制剂和单克隆抗体三大类。
- 来那度胺占据约55%市场份额，硼替佐米约占15%-20%的市场份额，其余份额由泊马度胺、达雷木单抗、卡非佐米、伊沙佐米、埃罗妥珠单抗、沙利度胺和帕比司他占据。
- 新的大分子类药物成长迅速：达雷木单抗和埃罗妥珠单抗上市后（2015年）迅速成长为年销售额过亿美元的大品种。其中，强生公司的达雷木单抗（anti-CD38）受益于适应症不断拓展（四线用药→一线用药）以及强大的市场推广和销售能力，增长十分强劲，2017年销售收入12.42亿美元，增速高达117%。

2016年多发性骨髓瘤领域全球市场份额*



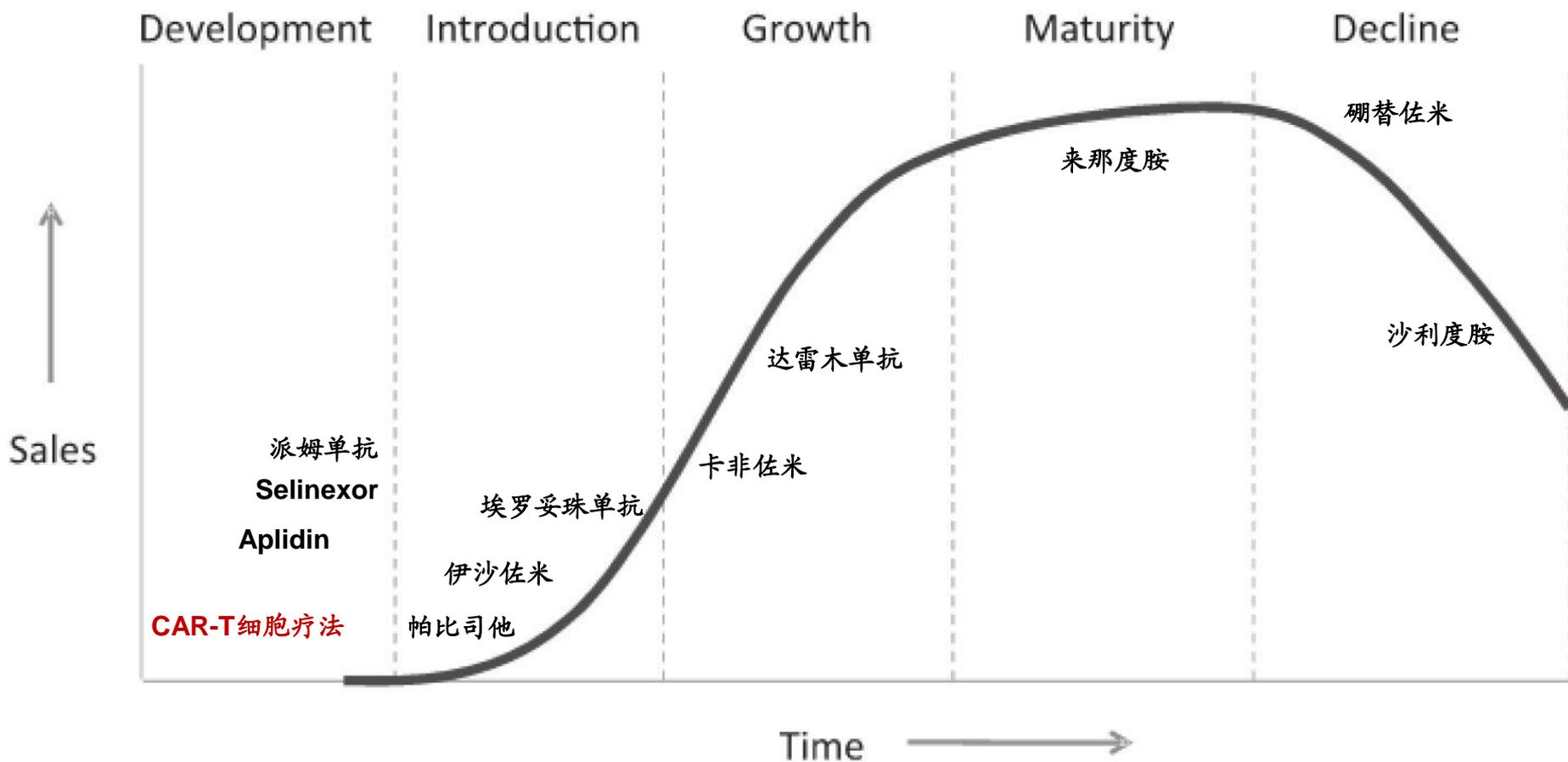
2017年多发性骨髓瘤领域全球市场份额*



资料来源：公司年报、Bloomberg、国信证券经济研究所整理

*来那度胺、硼替佐米、沙利度胺销售额包含其他适应症；武田制药销售的硼替佐米和伊沙佐米原始数据为日元，按照2016、2017年平均汇率换算成美元

多发性骨髓瘤主要药品生命周期预测

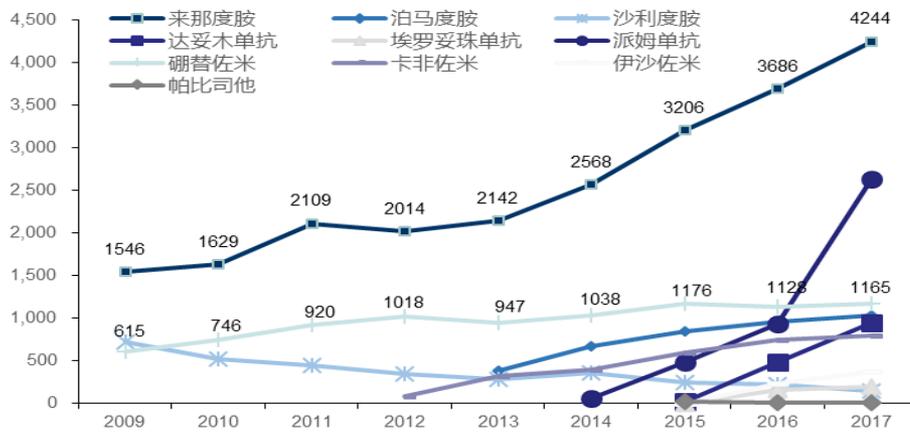


资料来源: Pharmaceutical Lifecycle Management, Tony Ellery, 2012、公司公告、Bloomberg、国信证券经济研究所整理、预测

多发性骨髓瘤主要药品美国历史销售情况

- **美国市场来那度胺市占率50%以上**：来那度胺的高市占率主要得益于其上市早（2006年）、疗效好（NCT00689936，来那度胺给药组 vs 美法仑+泼尼松+沙利度胺联合给药组，中位PFS对比25.5 vs 21.2个月，总生存期对比58.9 vs 48.5个月）、副作用小（相比于沙利度胺和硼替佐米，来那度胺引起的周围神经系统病较少、致畸作用小）。
- **硼替佐米市占率约五分之一，销售增速较缓**
 - 副作用较大：硼替佐米注射剂由于副作用大于来那度胺，所以2009-2015年的份额一直维持在五分之一左右。
 - 新药的竞争：新的蛋白酶抑制剂卡非佐米和伊沙佐米，单克隆抗体达雷木单抗和埃罗妥珠单抗陆续上市。
 - 专利问题一波三折：2017年硼替佐米在美国的化合物专利到期，但其两项制剂专利将原研剂型的专利保护期延长至了2022年。2015年8月美国地方法院驳回了原研一项重要专利（446，壁垒到2022年），该专利失效将直接导致注射剂型仿制药2017年上市。但2017年7月武田获得上诉成功，该专利继续有效。目前美国上市了Fresenius公司的仿制药（新的合成工艺）；另外四家（获得暂时批准），受限于446专利，可能要到2022年才能上市。

相关药品美国销售情况/百万美元*



资料来源：Bloomberg、国信证券经济研究所整理

*药品销售情况为全适应症统计口径，派姆单抗目前没有获批MM适应症

硼替佐米美国相关专利基本情况梳理

专利类型	专利号	有效期	关键内容	备注
化合物专利	US 5780454	2017/5/3	硼替佐米化合物专利	
制剂专利	US 6713446	2022/7/25	硼替佐米与非活性成分甘露醇在制备冻干粉的过程中，形成稳定的硼替佐米甘露醇硼酸酯	2015年被地方法院判定无效；2017年7月武田上诉成功，专利继续有效
制剂专利	US 6958319	2022/7/25	同上	非核心专利

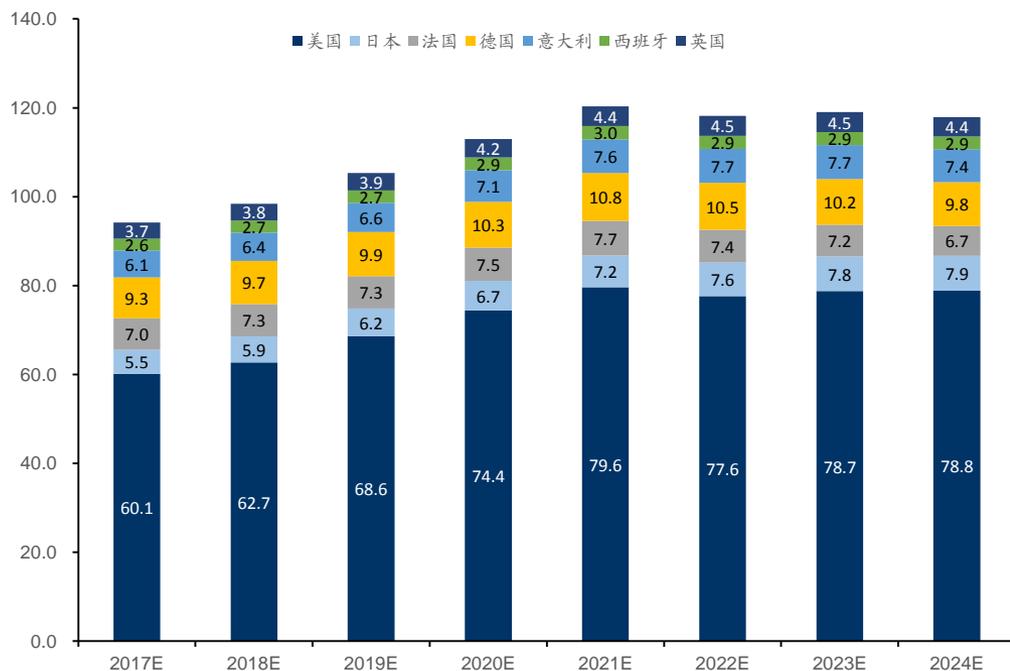
资料来源：FDA、国信证券经济研究所整理

主流国家MM领域药物规模约120亿美元

● 疾病演进趋势：患者数量逐年上升。

- 人口老龄化，患病率升高。
- 新药物、新疗法降低了死亡率，患者的五年生存率大大提高。

多发性骨髓瘤全球主要国家市场规模预测（亿美元）



资料来源：Datamonitor Healthcare、国信证券经济研究所整理

- 根据Datamonitor Healthcare预测*，全球主要国家（美国、日本、法国、德国、意大利、西班牙、英国等七个国家）多发性骨髓瘤单病种主流药物规模合计约120亿美元，未来3-5年保持5-8%的平稳增长。（此后规模下降与受仿制药冲击药价大幅降低有关）。
- 我们判断，中国属于待开发的蓝海市场，借助药物降价+进入新版全国医保目录+国产仿制药上市，未来3-5年有望迎来持续稳定的高增长。

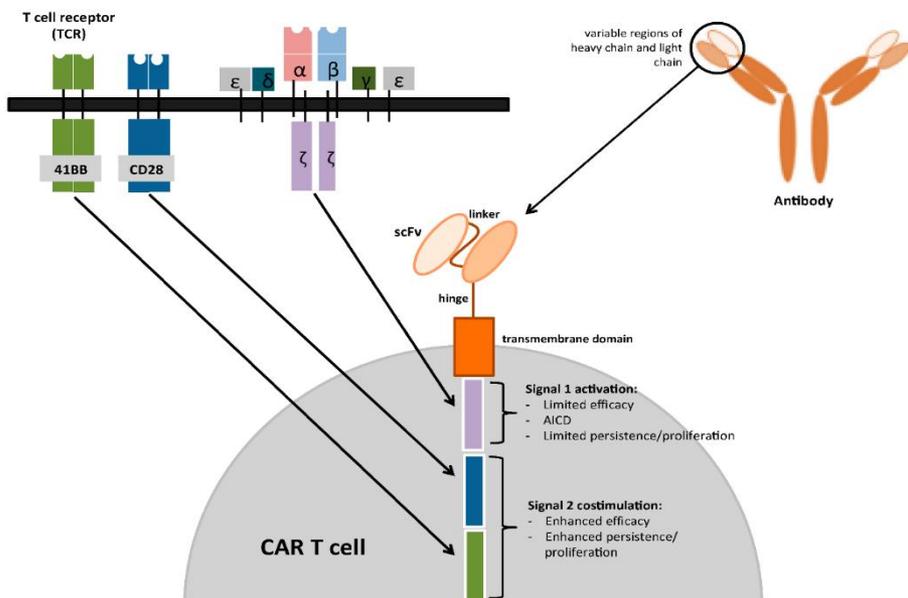
*该机构对销售规模的预测仅包含MM一项适应症。以来那度胺为例：来那度胺当前获批MDS、MM和MCL三个适应症。该统计仅预测MM适应症的规模

●CAR-T疗法：MM领域疗效大放异彩

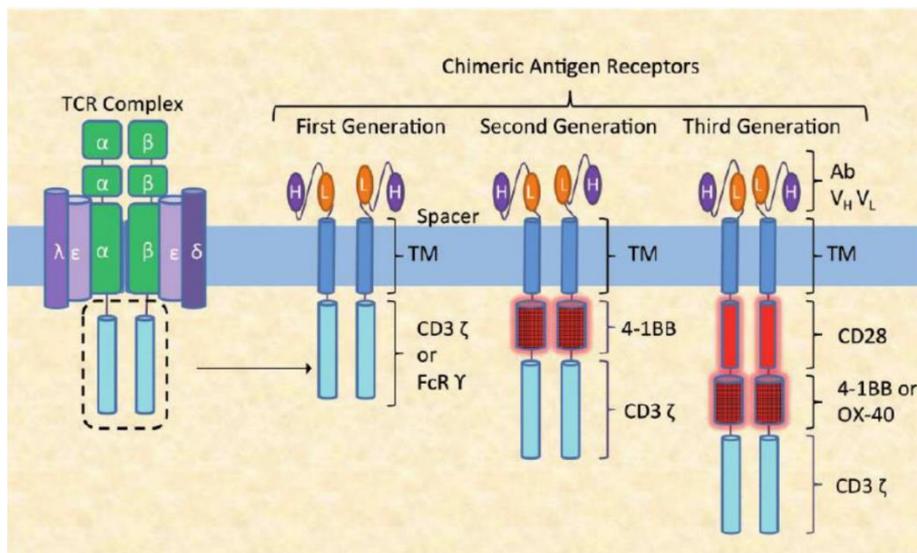
CAR-T疗法：嵌合抗原受体T细胞免疫疗法

- CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy)是指嵌合抗原受体T细胞免疫疗法，通过将病人T细胞进行筛选、基因编辑导入嵌合抗原受体基因，进行扩增，再输回患者体内，基因修饰后的T细胞特异性地结合肿瘤细胞，从而实现靶向治疗。

CAR-T细胞结构设计



CAR-T细胞发展过程



资料来源：Intracavitary 'T4 immunotherapy' of malignant mesothelioma using pan-ErbB re-targeted CAR T-cells (Cancers, 2017)、From humble beginnings to success in the clinic: chimeric antigen receptor-modified T-cells and implications for immunotherapy (Experimental biology and medicine, 2015)、国信证券经济研究所整理

CAR-T免疫疗法：治疗效果卓著

- **CAR-T疗法治疗效果显著，血液肿瘤治疗的新希望。** CAR-T细胞疗法对血液肿瘤有超高的响应率。以已上市的Kymriah为例，治疗复发/难治的急性B细胞型淋巴细胞白血病晚期病人，客观缓解率高达83%，为晚期血液肿瘤病人带来了新的治愈希望。就多发性骨髓瘤适应症来说，与传统药物治疗相比，几款在研的CAR-T细胞疗法也都有着卓越的治疗效果。

药品名称	临床试验	实验组	对照组	无进展生存期/月	总生存期/月	ORR
来那度胺	NCT 00689936	瑞复美	美法仑+醋酸泼尼松+沙利度胺	25.5 vs 21.2	58.9 vs 48.5	30%-40%*
硼替佐米	NCT 00111319	万珂+美法仑+泼尼松	美法仑+泼尼松	20.7 vs 15	56.4 vs 43.1	30%-40%*
伊沙佐米#	C16010	伊沙佐米+来那度胺+硼替佐米	安慰剂+来那度胺+地塞米松	6.7 vs 4	25.8 vs 15.8	56.1% vs 31%

资料来源: Clnicaltrials、国信证券经济研究所整理
#不同临床试验对病人筛选要求不同

*该药品其他临床试验平均水平

公司	CAR-T 产品名称	实验结果	
		ORR	CR
蓝鸟Bluebird	BB2121	94.0%	56.0%
金斯瑞	LCAR-B38M	97.5%	60.0%
诺华 Novartis	Kymriah	67.0%	14.0%

资料来源: Clnicaltrials、公司公告、国信证券经济研究所整理

- **安全性是产品成败的重点。** 一线CAR-T品种和在研临床品种均有着传统疗法无可比拟的治疗效果，在比较分析不同产品的性能优劣过程中，产品安全性是关键因素。
 - CAR-T诱发的细胞因子突释综合征（CRS）和神经毒性（脑水肿等）。
 - CAR-T细胞脱靶，攻击正常细胞。
 - T细胞过度激活，诱发T细胞淋巴瘤。

政策支持：CAR-T疗法研发、上市加速

- **美国：FDA批准CAR-T上市成为免疫细胞疗法的历史起点。**2017年8月，FDA批准了诺华的CAR-T产品Kymriah用于25岁以下青少年难治或复发急性淋巴细胞白血病（r/r ALL）；同年10月，FDA批准了Kite公司的CAR-T产品Yescarta，用于治疗复发/难治弥漫性大B细胞淋巴瘤的成人患者（r/r DLBCL）；2018年5月1日，FDA批准了Kymriah用于r/r DLBCL。

Kymriah审批过程梳理

时间	事件
2013年-2014年初	开始IND申报准备
2014年3月	获得FDA的特殊试验方案评价（SPA）资格
2014年9月	正式向FDA提交IND申报
2015年1月	获得ALL孤儿药认证
2015年4月	开始进行临床试验
2016年12月	Eliana二期临床试验于2016年ASH公布
2017年2月初	完成生物制品许可申请（BLA）
2017/3/3	CTL019获得美国FDA优先评审资格
2017年4月	CTL019获得美国FDA办法的突破性疗法认定，治疗r/r DLBCL
2017/7/17	获得FDA专家一致推荐批准
2017/8/30	获得FDA批准上市,用于治疗25岁以下青少年r/r ALL。FDA同时批准了落实的妥珠单抗，用于可能出现的CRS
2017/10/31	向FDA提交补充生物制剂许可证申请（sBLA），用于治疗不适合ASCT的r/rDLBCL患者
2018/5/1	r/rDLBCL适应症获批

资料来源：FDA、国信证券经济研究所整理

美国CAR-T产品: 主要有6款治疗MM处于临床阶段

- 已经获批的CAR-T产品: 诺华和凯特的两款产品, 适应症分别为r/r ALL和DLBCL。

公司	产品名称	适应症	IND和BLA 申请时间	获批时间	费用
诺华 Novartis	Kymriah	高达25岁的患有难治性或复发的急性淋巴细胞性白血病 (ALL)	2014年9月 /2017年2月	2017/8/30	47.5 万美元
		先前接受过两次或以上的系统治疗的复发或难治性大B细胞淋巴瘤的成人患者 (其中包括弥漫性大B细胞淋巴瘤DLBCL, 和起因于滤泡性淋巴瘤FL的高级别B细胞淋巴瘤)	2017/10/27	2018/5/1	
凯特 Kite	Yescarta	既往接受二线或多线系统治疗的复发性或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者	2014年12月 /2017年3月	2017/10/18	37.3 万美元

资料来源: FDA、公司官网、国信证券经济研究所整理

- 多发性骨髓瘤适应症相关的CAR-T产品: 主要有6个处于临床阶段。

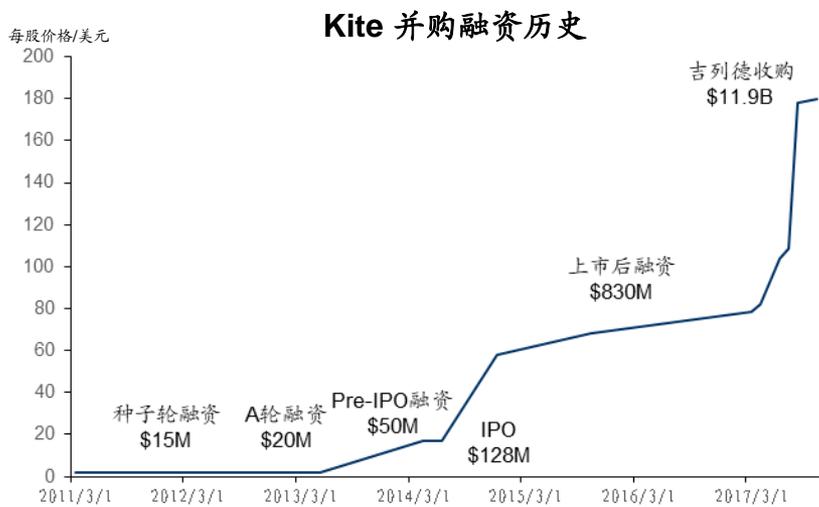
公司名称	产品名称	靶点	I期	II期	III期	上市	市值/亿美元
诺华 Novartis	Kymriah (CTL019)	CD19					1732
凯特 Kite	KITE-585	BCMA					110*
Juno	BCMA	BCMA					101*
蓝鸟 Bluebird	BB2121	BCMA					93.3
	BB21217	BCMA					
索伦托生物 SRNE	CAR2 Anti-CD38 A2 CAR-T Cells	CD38					6.9

资料来源: 公司官网、ClinicalTrials、国信证券经济研究所整理 (截至20180530)

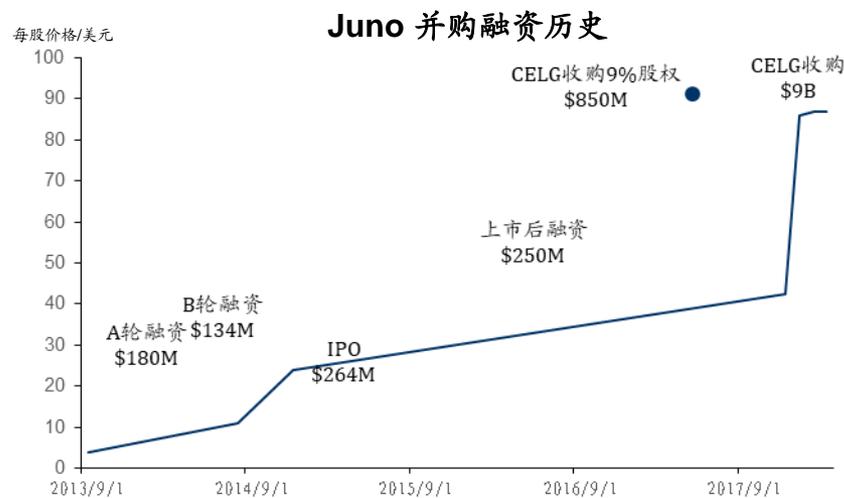
*已退市

美国CAR-T领域的巨额并购案例： 显示全球巨头制药公司布局细胞免疫治疗领域的迫切之心！

- **大公司巨额溢价收购Kite和Juno**：2017年8月，Gilead以110亿美元收购Kite，每股股价高达180美元，相较前一交易日收盘价溢价29%；2018年1月，Celgene以90亿美元收购Juno 90%股份，每股股价高达87美元，相较前一交易日收盘价溢价28%。



资料来源：SEC filings、国信证券经济研究所整理



资料来源：SEC filings、国信证券经济研究所整理

相关投资收益倍数

	初始轮价格	私募投资者加权价格	私募股权加权平均价格 (含IPO)	IPO价格
Kite	114x	19x	64x	11x
Juno	22x	13x	19x	3.6x

资料来源：SEC filings、国信证券经济研究所整理

国际巨头溢价巨额收购： 看好CAR-T疗法革命性治愈效果，战略布局

Q：为什么国际医药巨头争相布局CAR-T治疗领域？并且短时间内连续出现巨额溢价收购CAR-T公司的案例？

- **CAR-T细胞疗法的治疗效果卓越，是癌症治愈的希望，生物科技研发投资的热点。**现有的临床数据显示CAR-T细胞疗法对多种血液肿瘤的客观缓解率（ORR）、完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）等指标均全面大幅优于传统疗法，并且对其它肿瘤的也非常具有前景。
- **吉列德收购Kite、新基收购Juno的高溢价，主要出于对细胞治疗领域的长期战略布局。**CAR-T细胞治疗满足巨头业务新增长点的需求。吉列德丙肝药物增长承压。新基公司主力品种后续增长乏力，二线品种潜力有限，迫切寻求新的增长点。
- **CAR-T市场未来快速扩张的主要看点：**
 - 细胞疗法进入医保：2018年4月，美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）宣布同意为CAR-T疗法买单，患者仅需负担20%左右费用。
 - 血液肿瘤中适应症的扩展（病种+应用范围）
 - 创新产品设计方案，减少CRS等副作用的产生（新靶点、新CAR结构设计、CAR-T细胞自杀基因）
 - 实体瘤领域的理论和学术突破
 - 未来是否升级为肿瘤一线治疗方案的期望

多发性骨髓瘤领域CAR-T产品的热门靶点

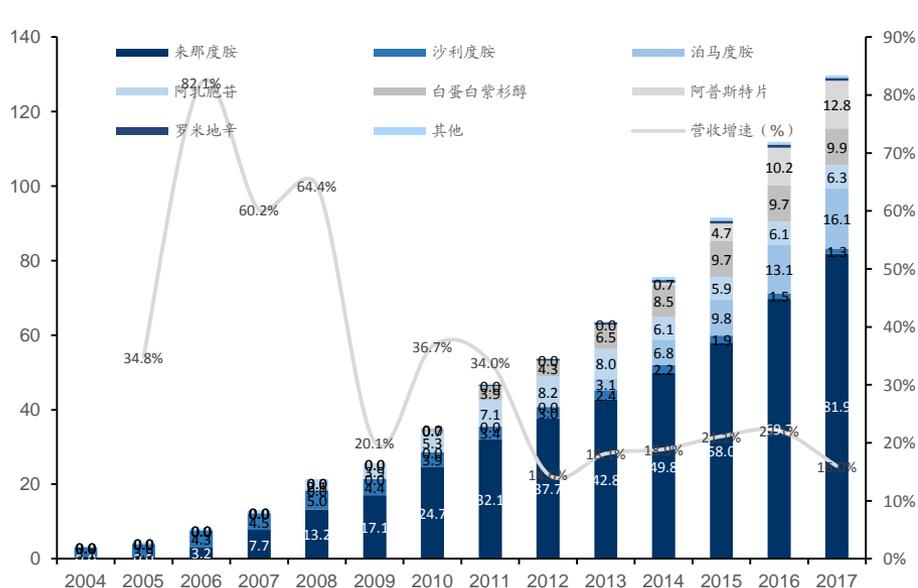
- 决定CAR-T疗法成败的一个关键因素就是选择合适的抗原靶点。好的靶点选择和结构设计会减少脱靶。
- **BCMA (B细胞成熟抗原, B-cell maturation antigen)**: 表达于MM细胞, 而浆细胞和成熟B细胞低表达或者不表达。BCMA属于TNF受体超家族(又名TNFRSF17), 结合B细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)以及增殖诱导配体(proliferation-inducing ligand, APRIL), 进而促进MM细胞生长和骨髓基质细胞的黏附, BCMA抗体对MM细胞系和原代MM细胞都具有杀伤作用。
- **CD19**: 广泛表达在B细胞源的细胞表面。
- **CD38**: CD138、CD38和CD56通常共同表达在MM细胞表面, CD138作为MM的基本诊断指标, 与肿瘤生长和MM疾病进展密切相关。细胞表面的CD38活化后促进细胞底物的磷酸化激活NF- κ B信号通路, 而NF- κ B信号通路与MM细胞的耐药性密切相关。

●他山之石：国际MM领域龙头公司

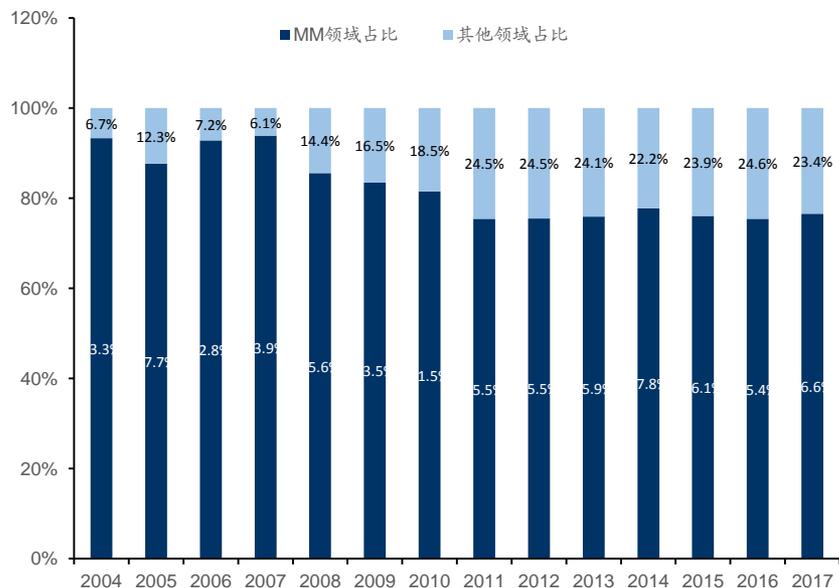
新基Celgene (CELG.O)：血液病领域的龙头公司

- **血液病领域的龙头公司**：新基公司靠反应停（沙利度胺）老药新用治疗多发性骨髓瘤起家。自该产品上市后，公司深耕多发性骨髓瘤治疗市场，以沙利度胺为起点，构筑了以沙利度胺衍生物（3个上市产品，3个在研产品）为主的产品线/管线。2017年，多发性骨髓瘤治疗领域实现收入99.33亿美元，收入占比76.57%。其中MM一线重磅单品瑞复美（来那度胺）实现收入81.87亿美元，收入占比63.1%。

新基公司历史营收拆分（亿美元）

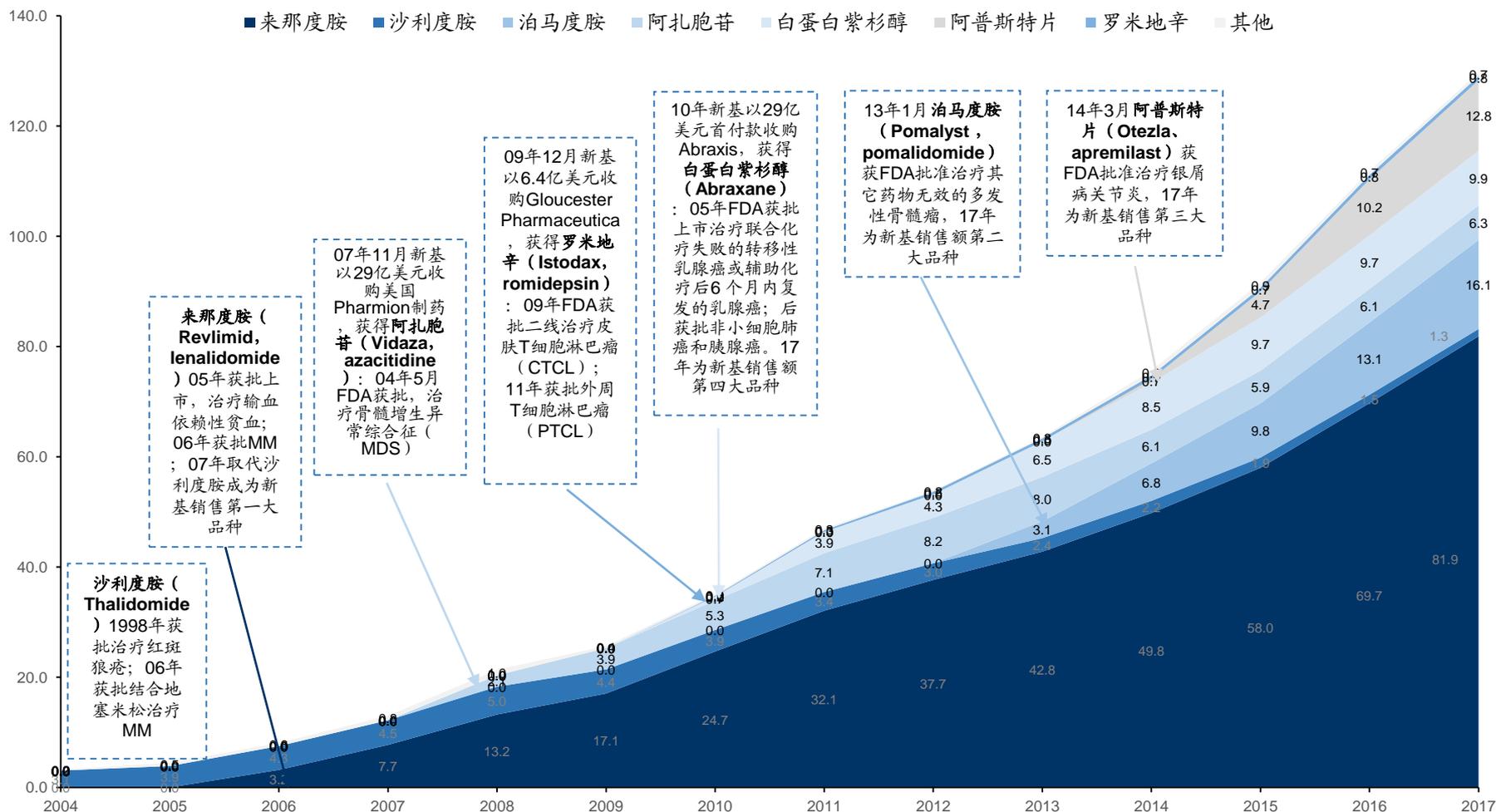


新基公司营收占比



新基Celgene: 血液病领域的龙头公司

新基公司产品发展历史图

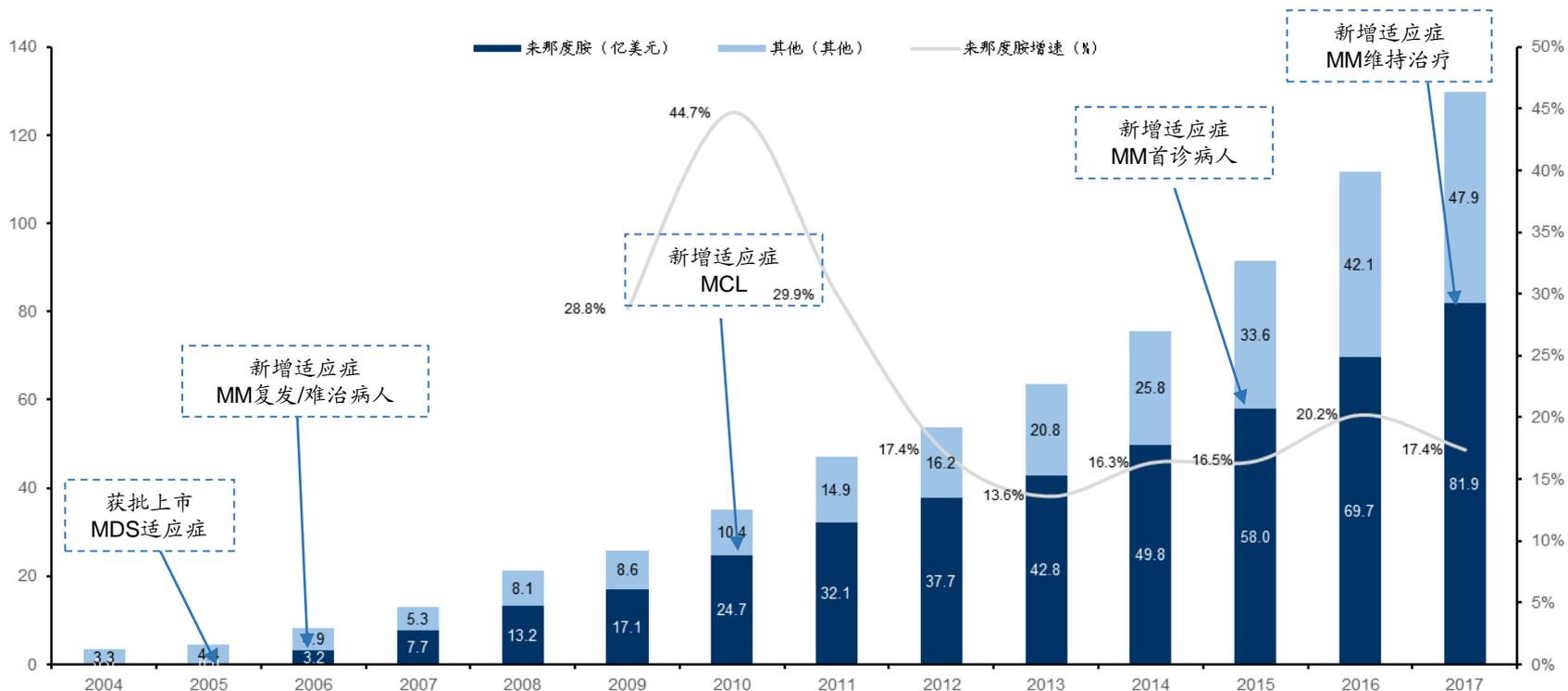


资料来源: Bloomberg、公司年报、国信证券经济研究所整理

新基Celgene的重磅产品——来那度胺

- 来那度胺是新基开发的沙利度胺衍生物，属于新一代免疫调节剂，具有更强的治疗效果和更小的毒副作用（主要是胎儿畸形发生率和周围神经病变的发生率）。来那度胺先后被FDA批准用于MDS\MM\MCL等疾病的治疗，除此之外还有off-label use（CLL/DLBCL等），上市之后快速增长，迅速成为了新基公司的支柱产品，占据了公司销售收入的半壁江山（2017年营收占比63.1%）。

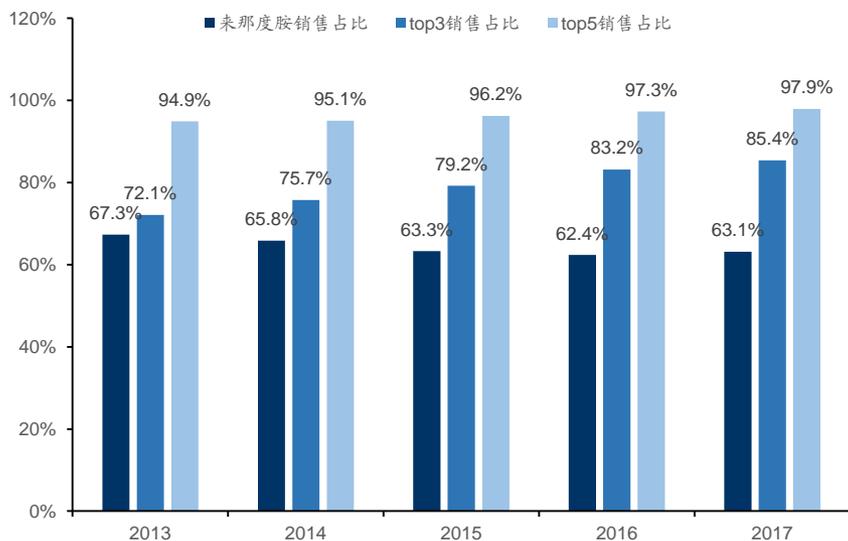
新基公司来那度胺销售增长图（亿美元）



新基面临的挑战：产品结构单一，销售集中度高

- **产品组合相对单一，销售集中度过高：**来那度胺从2007年起便成为新基销售额最大的单药，销售收入占比维持在60%以上。尽管新基通过外延并购不断拓展产品线，现有产品销售集中度仍较高。近年销售额前3产品（来那度胺、泊马度胺、阿普斯特片）收入占比80%以上，前5产品（来那度胺、泊马度胺、阿普斯特片、阿扎胞苷、白蛋白紫杉醇）97%以上。
- **重磅产品专利到期及专利权纠纷影响盈利增长预期：**未来5年，重磅产品来那度胺的专利权在多个国际市场陆续到期，且专利诉讼纷争不断，很有可能面临仿制药提前上市的竞争。
- **新产品、新疗法的挑战：**MM领域新药物陆续上市（如强生公司的单抗药物），对新基现有产品销售造成压力。

新基公司近五年销售集中度



资料来源: Bloomberg、国信证券经济研究所整理

目前公司主要药物关键专利的到期时间

	美国	欧盟
来那度胺	2027*	2024
泊马度胺	2025	2023
阿普斯特	2024	2028
白蛋白紫杉醇	2026#	2022
阿扎胞苷	2011	2019

资料来源: 公司年报、国信证券经济研究所整理

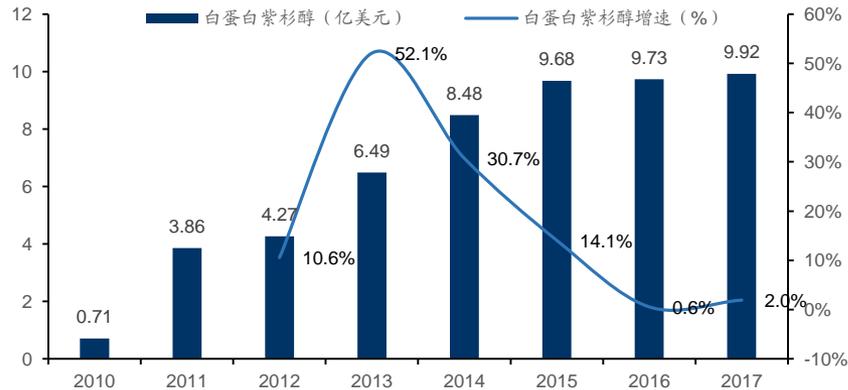
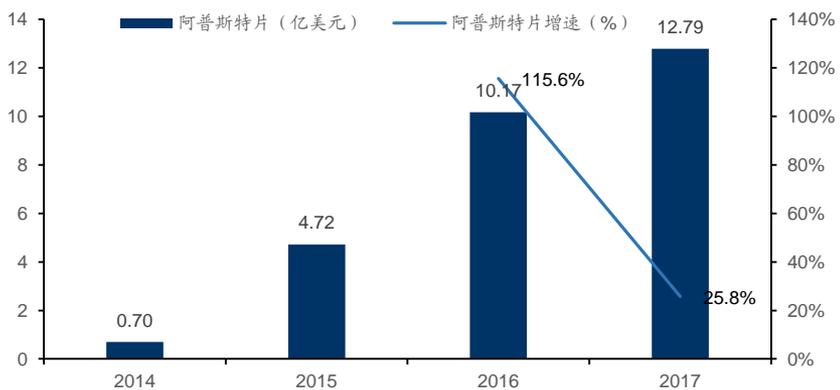
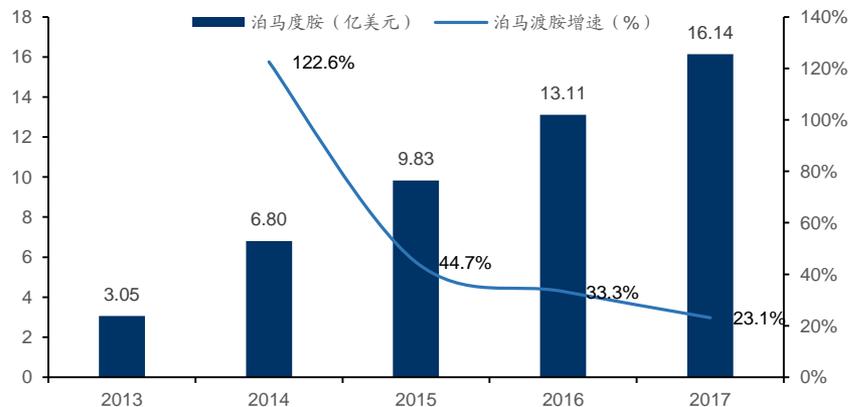
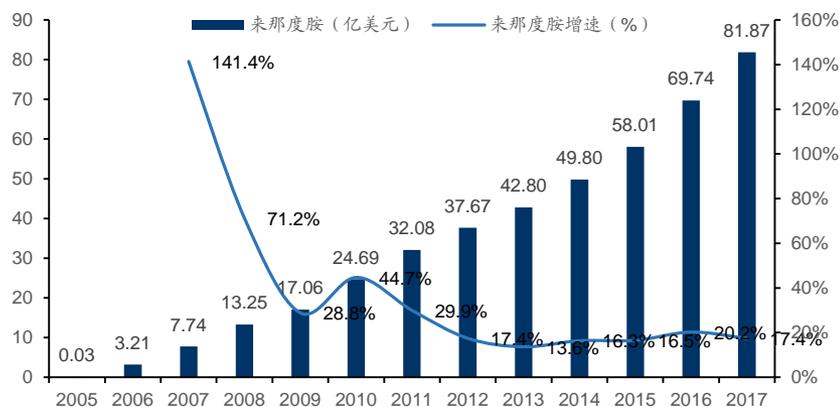
*2015年12月，公司与Natco达成和解，允许Natco在2022年3月之后生产并在美国销售来那度胺。

#2018年1月公司与Actavis达成和解，允许Actavis在2022年3月之后在美国生产销售紫杉醇白蛋白（实际进度依FDA审批ANDA进展）。

新基面临的挑战：尚未出现类似来那度胺的重磅

- **一线产品不足以支撑未来重磅产品迭代的急切需求：**目前尚未出现来那度胺似的重磅产品可以填补未来重磅拳头产品的空白。一线产品增长率普遍放缓：泊马度胺、阿普斯特片单季度同比增长率均出现放缓至10%-20%的情况，白蛋白紫杉醇单季度同比出现负增长。

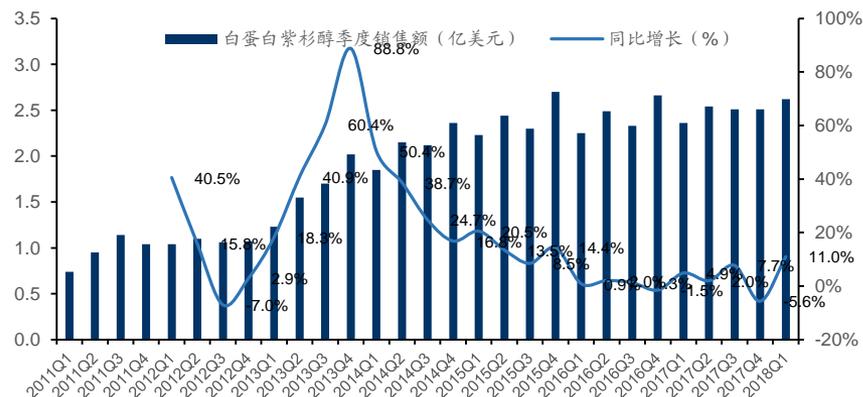
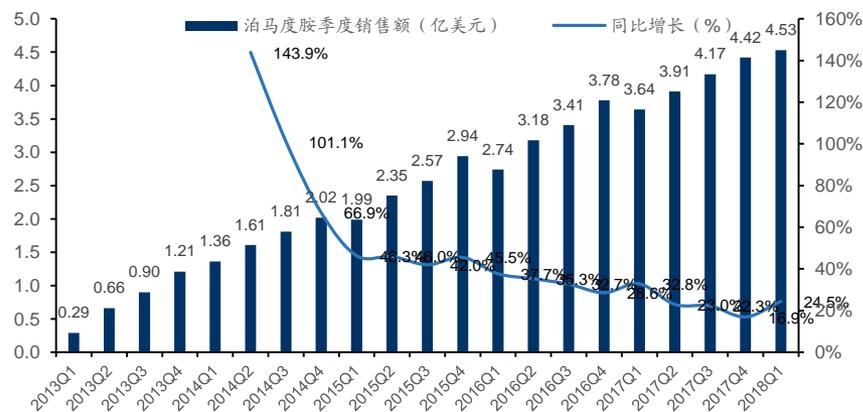
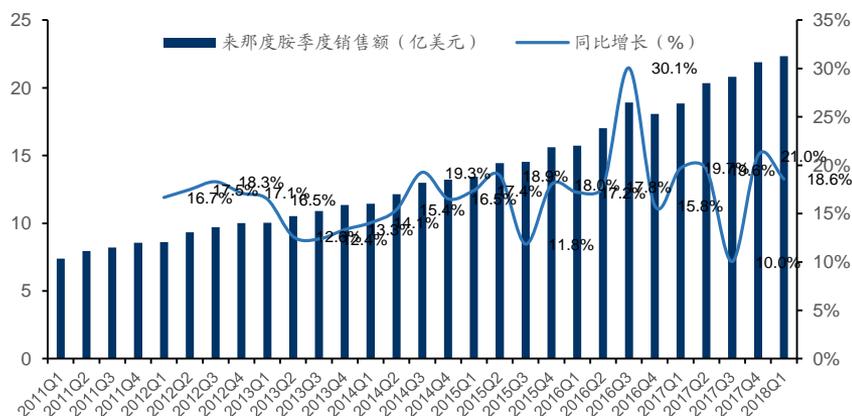
新基公司四款一线药物年销售额增长图（亿美元）



新基面临的挑战：尚未出现类似来那度胺的重磅

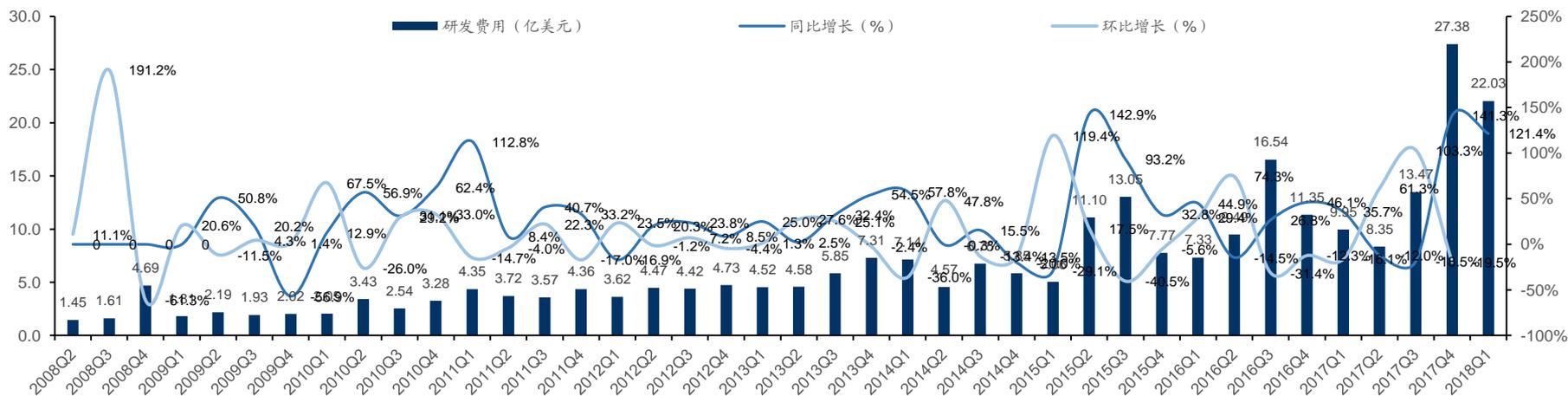
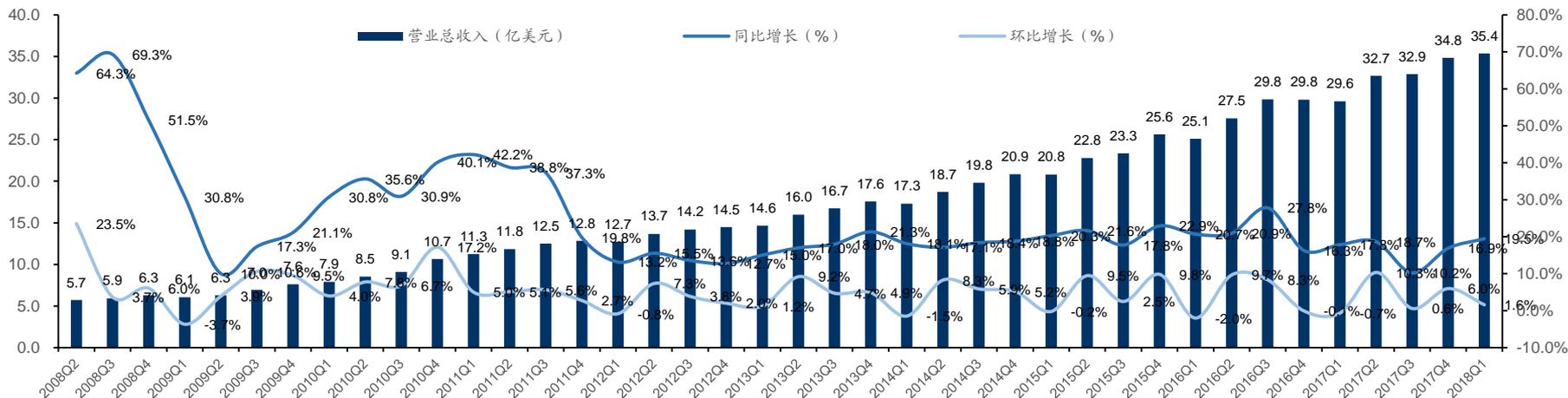
- **一线产品不足以支撑未来重磅产品迭代的急切需求：**目前尚未出现来那度胺似的重磅产品可以填补未来重磅拳头产品的空白。一线产品增长率普遍放缓：泊马度胺、阿普斯特片单季度同比增长率均出现放缓至10%-20%的情况，白蛋白紫杉醇单季度同比出现负增长。

新基公司四款一线药物季度销售额增长图（亿美元）



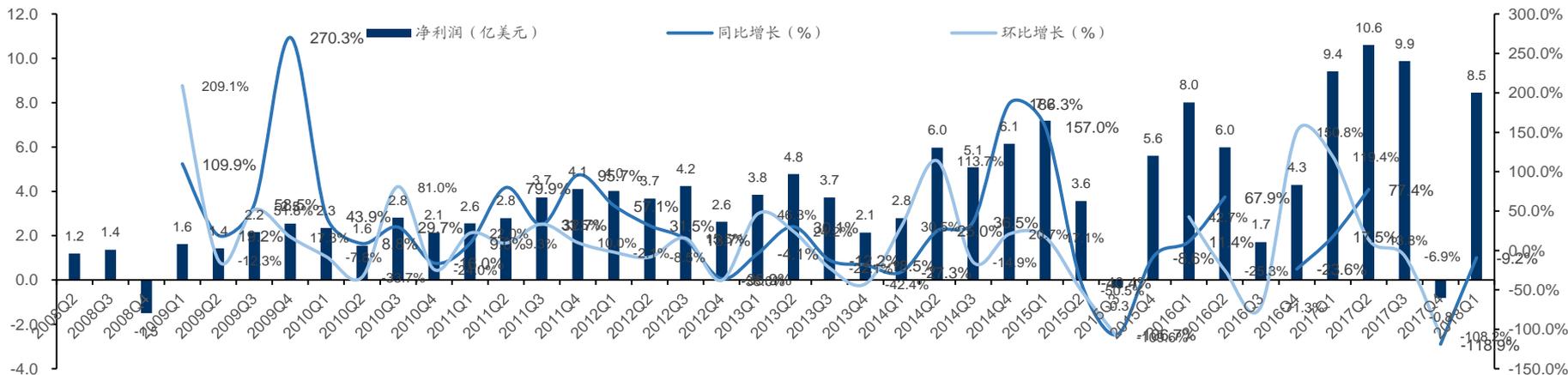
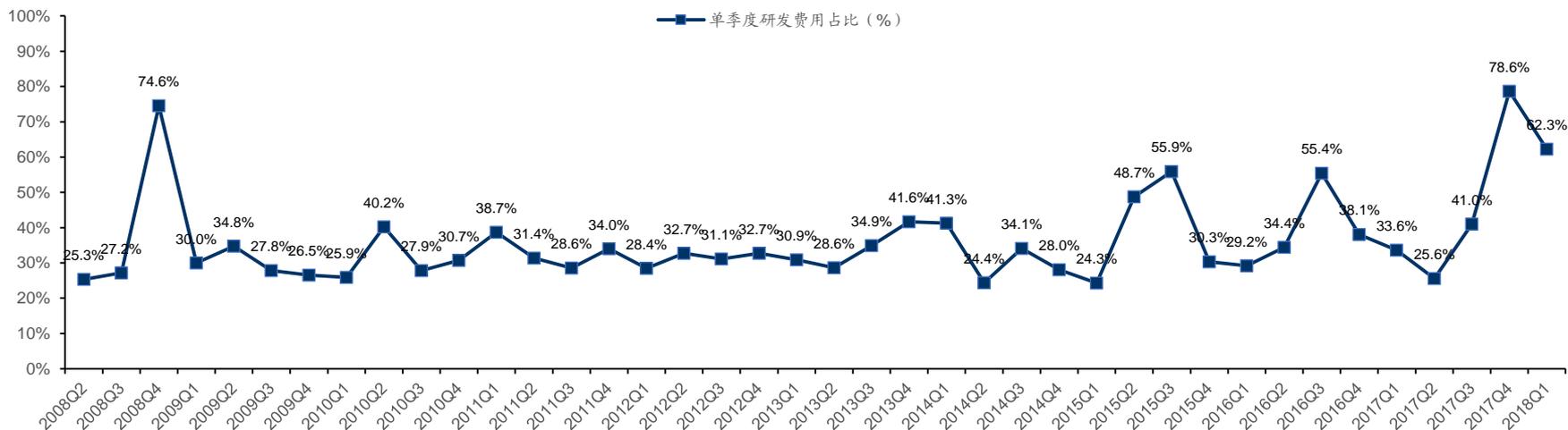
财务现状：收入稳健，研发费用激增，净利润波动大

● 收入增长稳健，近两个季度研发费用大增。



财务现状：收入稳健，研发费用激增，净利润波动大

● 研发费用占比提升，叠加海外利润汇回税费，单季度出现亏损。

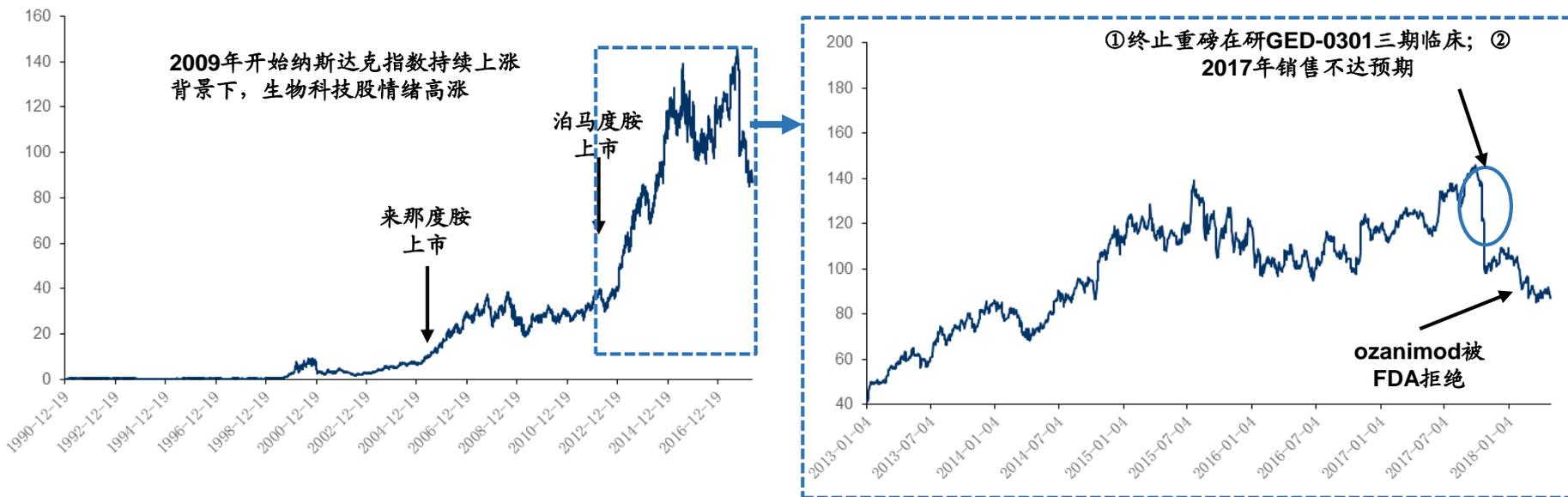


资料来源：Bloomberg、国信证券经济研究所整理

新基Celgene: 股价波动分析

- **阿普斯特片竞争激烈:** 银屑病和关节炎适应症竞争激烈, 多类型产品(大分子、小分子类多个新产品)上市或即将上市, 保险公司话语权大增, 产品面临较大降价压力和销售压力。2017年三季报阿普斯特销售不达预期。
- **重磅在研受挫:** 2017.10.19终止GED-0301的三期临床; 2018.02.27 FDA拒绝了ozanimod的NDA申请。
- **2017年4季度亏损严重:** 费用支出激增, 研发费用占比较高, 年底产生海外利润汇回税费(美国税改)。

新基公司股价波动分析



资料来源: Bloomberg、公司公告、国信证券经济研究所整理

新基Celgene: 积极布局肿瘤免疫治疗领域

- **深耕血液病治疗领域，不断延伸产品线：**从沙利度胺开始，开发了多个沙利度胺衍生物类的免疫调节剂。**横向扩展公司产品治疗领域：**新产品+上市产品适应症拓展。
- **美国税改增强公司并购意愿和能力：**2017-12-22, the 2017 Tax Act拉动海外留存利润汇回，公司现金及现金等价物、可供出售的有价证券共达120亿美元。
- **与百济神州加强战略合作，并共同研发PD-1单抗：**
 - 新基产品的中国商业化：百济神州接收新基在中国商业团队，承担白蛋白紫杉醇、来那度胺和阿扎胞苷，以及在研产品CC-122的商业化。
 - 共同开发单抗PD-1抑制剂BGB-A317：新基取得了百济神州在美国、欧洲、日本和亚洲以外的多个国家和地区针对BGB-A317实体瘤适应症开发和商业化的独家授权。
- **积极开拓细胞治疗领域：**合作开发+并购覆盖多个CAR-T治疗靶点。
 - 与Bluebird合作：开发BCMA靶点CAR-T，用于多发性骨髓瘤治疗领域。
 - 并购Juno：老牌CAR-T明星公司，完善CAR-T领域重点布局。
 - 该领域其它可能的并购.....

新基Celgene: 多发性骨髓瘤领域布局广泛

- Celgene深耕多发性骨髓瘤治疗市场多年, 通过自主研发、合作开发等多种形式, 逐步形成了沙利度胺衍生物、组蛋白酶抑制剂、PD-L1单抗、BCMA CAR-T细胞治疗等多类型的产品梯队

	药品名称	药品属性	合作方	治疗MM领域	I期临床	II期临床	III期临床	上市	MM适应症获批时间	美国上市时间	
产品线	沙利度胺	免疫抑制剂	自主研发	新诊断病人	→				2006/5/25	1998麻风	
	沙利度胺衍生物	来那度胺	自主研发	复发/难治性病人(至少接受过一种治疗)	→				2006/6/29	2005MDS	
				新诊断病人	→				2015/2/17		
				维持治疗	→				2017/2/22		
沙利度胺衍生物	泊马度胺	第三代免疫抑制剂	自主研发	复发/难治性病人(至少接受过2种治疗)	→				2013/2/8	2013	
在研管线	沙利度胺衍生物	Avadomide (CC-122)	E3泛素蛋白连接酶抑制剂	自主研发	复发/难治病人	→					
	沙利度胺衍生物	CC-92480	泛素蛋白连接酶调控剂	自主研发	复发/难治病人	→					
	沙利度胺衍生物	Iberdomide (CC-220)	CRBN 蛋白抑制剂(免疫抑制)	自主研发	复发/难治病人	→					
	组蛋白酶抑制剂	Citarinostat (ACY-241)	组蛋白去乙酰化酶6抑制剂(帕比司他类似物)	自主研发	复发/难治病人	→					
	单抗	IMFINZI (durvalumab)	PD-L1抑制剂	MedImmune (阿斯利康)	复发/难治病人	→					
	细胞治疗	BCMA CAR-T (bb2121)	CAR-T	Bluebird	复发/难治病人	→					
		BCMA CAR-T (bb21217)	CAR-T	Bluebird	复发/难治病人	→					

资料来源: 公司年报、公司官网、FDA、国信证券经济研究所整理

强生公司JNJ.N：全面布局MM领域的综合性巨头

- **化学小分子：**与武田制药合作开发蛋白酶抑制剂**硼替佐米（商品名：万珂）**：目前MM领域的一线重磅药物万珂系武田制药的子公司Millennium和强生子公司Janssen合作开发。Millennium拥有万珂在美国商业化的权利，欧洲和其它地区的权益属于Janssen。
- **生物大分子：**多方合作，深度开发**达雷木单抗（daratumumab，商品名Darzalex）**：与丹麦生物制药公司Genmab开展深度合作（包括投资Genmab10.7%的股权及共同开发多个抗体），利用Genmab的创新抗体研发平台，合作开发了CD38单抗Daratumumab。目前欧盟和美国分别批准了达雷木单抗在MM领域的二三线用药和一线用药资格，达雷木单抗的欧洲MM一线用药及其他适应症也正在积极申请中。由于达雷木单抗的静脉注射给药方式时间冗长（首次给药8h，后续给药5-6h），公司与专注皮下药物递送的生物医药公司Halozyme进行合作开发达雷木单抗的皮下注射剂型。
- **细胞免疫治疗：**与**金斯瑞生物科技（1548.HK）**合作，布局**CAR-T疗法**：2017年12月，强生子公司Janssen与中国CAR-T领跑者金斯瑞生物科技子公司南京传奇签订全球化合作协议，共同开发、生产和销售LCAR-B38M。该产品是一款靶向B细胞成熟抗原（BCMA）的嵌合抗原受体T细胞免疫疗法，大中华区Janssen/传奇以30/70比例共同承担成本/分享收益，其它地区50/50，Janssen支付3.5亿美金首付款，除此之外还有milestone付款。这是迄今位置中国制药公司对外授权合作金额最大的事件。2018年5月30日，FDA授权Janssen开展LCAR-B38M针对复发/难治性多发性骨髓瘤的1b/2期临床试验。
- **溶瘤免疫药物：**全面战略布局免疫疗法，**10亿美元收购溶瘤病毒平台，打造与CAR-T的联用方案**。2018年5月，强生以10亿美金收购BeneVir Biopharm。BeneVir是一家专门研发溶瘤免疫治疗药物的生物制药公司，其T-Stealth™溶瘤病毒平台可以设计能够感染和破坏癌细胞的溶瘤病毒。

强生公司JNJ.N: 携手武田开发万珂（硼替佐米）

- 与武田制药合作开发多发性骨髓瘤一线用药万珂：目前多发性骨髓瘤领域的一线重磅药物万珂系武田制药的子公司Millennium和强生子公司Janssen合作开发。Millennium拥有万珂在美国商业化的权利，而欧洲和其他地区的权益属于Janssen。经过多年的深耕，万珂在美国和欧盟的适应症不断拓展，逐步成长为多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤治疗领域的重磅品种。

万珂（硼替佐米）美国/欧洲适应症拓展情况

时间	美国适应症拓展情况
2003/5/13	用于接受过两种以上治疗的MM病人
2005/3/25	用于接受过1种以上治疗的MM病人
2006/12/8	用于接受过1种以上治疗的套细胞淋巴瘤病人
2008/6/20	用于治疗MM（全适应症）
2014/10/8	用于治疗套细胞淋巴瘤（全适应症）

资料来源: FDA、国信证券经济研究所整理

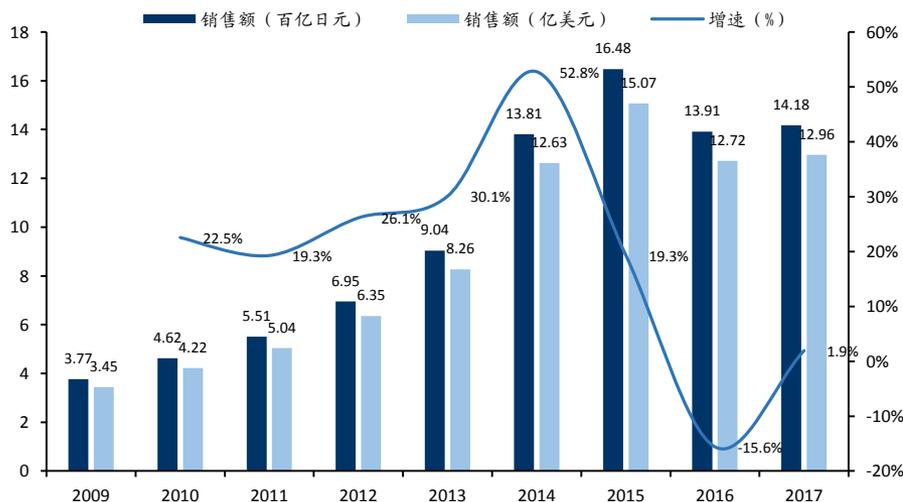
时间	欧盟适应症拓展情况
2004/4/26	用于接受过两种以上治疗的MM病人
2008/7/24	与美法仑和泼尼松联合给药，用于治疗初诊的（未经治疗过的）不适合高剂量化疗的骨髓移植病人（MM）
2013/6/28	与地塞米松，或地塞米松+沙利度胺联用，用于治疗成年、初诊的（未经治疗过的）不适合高剂量化疗的骨髓移植病人（MM）
2013/11/22	单独给药，或者与多柔比星脂质体/地塞米松联用，用于已经接受过一次以上治疗，并且已经接受或者不适合造血干细胞移植的MM病人
2014/12/19	与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松联合给药，用于不适合造血干细胞移植的、未经治疗的套细胞淋巴瘤患者

资料来源: EMA、国信证券经济研究所整理

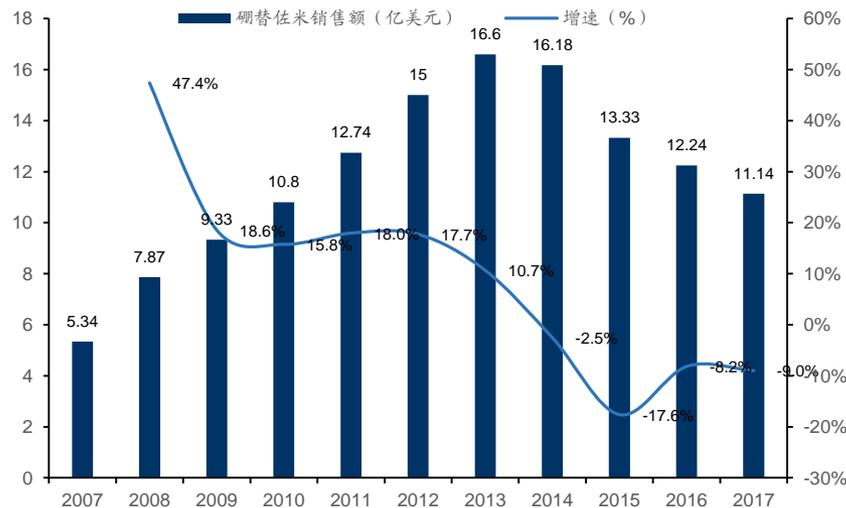
强生公司JNJ.N: 万珂全球销售开始下滑

- **万珂 (Velcade)** 是一种静脉或皮下给药的26S蛋白酶抑制剂, 通过影响NFκB通路, 继而影响多个信号传导通路, 诱导肿瘤细胞死亡。Velcade系日本武田制药子公司Millennium和强生共同开发, 其美国地区商业化权益归属武田制药, 美国以外地区权益归属强生公司。
- **海外 (中国以外地区) 销售出现负增长:** 受到同类蛋白酶抑制剂类药物和其他竞品的竞争, 以及仿制药上市的消极影响, 万珂在中国以外地区的销售自2015年之后均出现了不同程度的下滑。
- **中国市场仍是蓝海:** 由于上市较美国和欧洲晚、定价较高, 且2017年之前医保不覆盖, 国内万珂的治疗渗透率一直处于较低水平, 未来有较大的提升空间。

武田制药万珂销售额 (美国、百亿日元/亿美元)



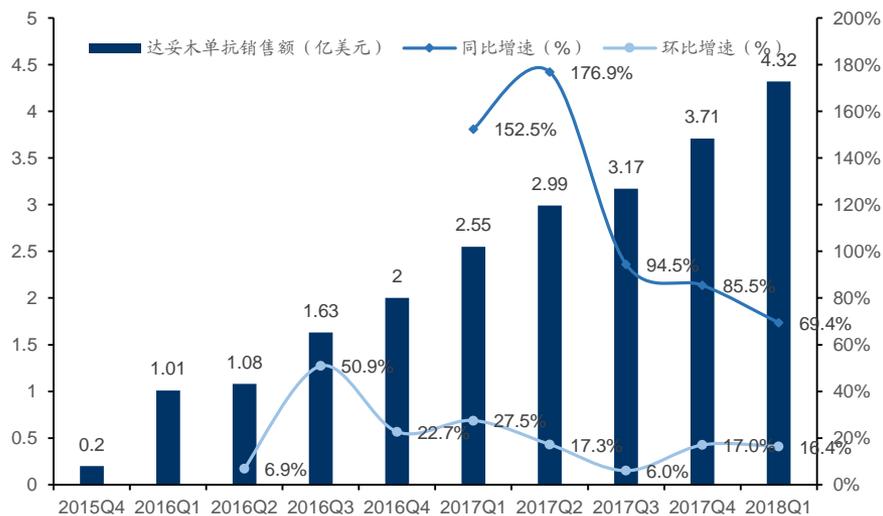
强生万珂销售额 (美国以外地区、亿美元)



强生公司JNJ.N: 达雷木单抗销售强劲

- **多方合作，深度开发达雷木单抗：**强生公司与丹麦生物制药公司Genmab开展深度合作（包括投资Genmab10.7%的股权及共同开发多个抗体），利用Genmab的创新抗体研发平台，合作开发了首个用于治疗多发性骨髓瘤的CD38靶点单抗药物Daratumumab（商品名Darzalex）。2015年11月达雷木单抗获得FDA批准上市，目前欧盟和美国分别批准了达雷木单抗在MM领域的二三线用药和一线用药资格，达雷木单抗的欧洲MM一线用药及其他适应症也正在积极申请中。此外，由于达雷木单抗的静脉注射给药方式时间冗长（首次给药8h，后续给药5-6h），强生还与专注皮下药物递送的生物医药公司Halozyme合作，开发达雷木单抗的皮下注射剂型。
- **2015年-2017年达雷木单抗的销售增长强劲。**2015年上市当年，2个月左右时间达雷木单抗即实现0.2亿美元的销售收入，2017年更是一跃成为了12.42亿美元销售的大品种，同比增长117%。有数据预测2018年该产品销售额仍有望翻番增长。

达雷木单抗季度销售收入（亿美元）



资料来源: Bloomberg、国信证券经济研究所整理

达雷木单抗获FDA批准情况统计

用药	适应症	治疗方案	批准时间	当年销售额/亿美元
四线治疗	接受过蛋白酶抑制剂、免疫调节剂治疗的复发多发性骨髓瘤	Darzalex单独用药	2015/11/16	0.2
二线治疗	接受过一次以上治疗的MM患者	Darzalex+来那度胺/硼替佐米+地塞米松	2016/11/21	5.72
三线治疗	接受过来那度胺和蛋白酶抑制剂的复发MM患者	Darzalex+泊马度胺+地塞米松	2017/6/16	12.42
一线治疗	不适合自体干细胞移植的MM病人	Darzalex+硼替佐米+美法仑+波尼松	2018/5/7	24 (预计)

资料来源: 公司公告、FDA、国信证券经济研究所整理

强生公司JNJ.N: 全面布局免疫疗法

- **与金斯瑞合作，布局CAR-T细胞治疗：**强生在拓展传统药品、创新药品（单抗）治疗在研管线的同时，积极布局CAR-T细胞治疗领域。子公司Janssen Biotech与国内CAR-T领跑者——金斯瑞生物科技（1548.HK）子公司南京传奇签订全球化合作协议，共同开发、生产和销售LCAR-B38M。该产品是一款靶向B细胞成熟抗原（BCMA）的嵌合抗原受体T细胞免疫疗法，大中华区Janssen /传奇以30/70比例共同承担成本/分享收益，其他地区50/50，Janssen支付3.5亿美金首付款，除此之外还有milestone付款。2018年5月30日，FDA授权Janssen Biotech开展LCAR-B38M针对复发/难治性多发性骨髓瘤的1b/2期临床试验。
- **全面战略布局免疫疗法，10亿美元并购溶瘤病毒平台，与CAR-T细胞治疗产生协同效应。**2018年5月收购BeneVir Biopharm。BeneVir是一家专门研发溶瘤性免疫治疗药物的生物制药公司，其T-Stealth™溶瘤病毒平台可以用来设计能够感染和破坏癌细胞的溶瘤病毒。

金斯瑞南京传奇LCAR-B38M主要发展事件

时间	主要进展
2017/06/01	美国临床肿瘤学年会（ASCO）上公布了相关临床数据
2017/12/22	国内首个申报IND，之后迅速获得优先评审资格
2018/01/01	CDE完成药理毒理、临床和药学三项技术评审
2018/02/01	补充资料，进一步评审
2018/03/12	评审完成，获批临床

资料来源: CDE、国信证券经济研究所整理

蓝鸟 (BLUE.O) :

有望上市海外首个针对MM适应症的细胞疗法产品

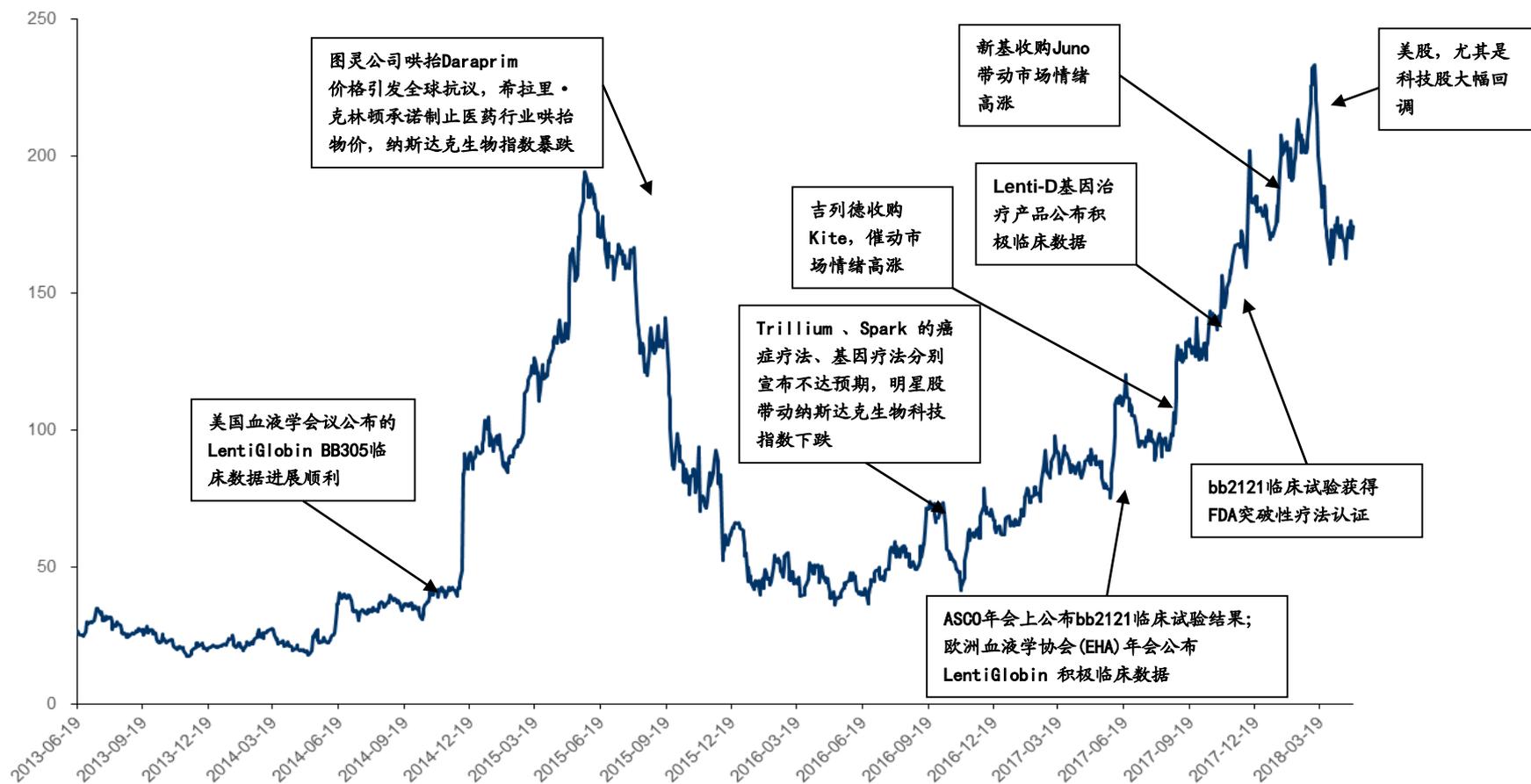
- 美国的新锐生物科技公司，基因治疗领先者，**CAR-T疗法新贵**：主要业务有基因治疗（两个重磅在研Lenti-D™和LentiGlobin®）、肿瘤免疫治疗（BCMA CAR-T）和基因编辑（早期研究）。
- 与多个医药公司有战略合作：
 - 与新基公司战略合作BCMA CAR-T细胞免疫治疗产品；
 - 与TCR技术领先公司Medigene公司合作开发TCR-T细胞免疫治疗产品（BLUE给付1500万美元预付款）；
 - 与γδ T细胞领域领先者TC BioPharm公司（拥有创新ImmuniCAR®技术平台）合作研究和开发γδ CAR-T产品（BLUE给付1600万美元预付款）。
- 公司**BCMA靶点的CAR-T产品阶段性成果显著**：bb2121产品的临床数据显示，18个病人，ORR 94%，CR 56%，6个月PFS 81%，从响应率、治疗效果、患者无进展生存期等多方面大幅领先传统疗法。

Blubird在研管线统计

治疗领域	产品名称	治疗领域	临床前	1/2期临床	2/3期临床	合作伙伴
严重的遗传疾病	Lenti-D™（基因修饰干细胞疗法）	脑性肾上腺脑白质营养不良	→			自主研发
	LentiGlobin®（慢病毒疗法）	输血依赖性β-地中海贫血	→			自主研发
	LentiGlobin®（慢病毒疗法）	重型镰状细胞病	→			自主研发
	BCL11a shRNA(miR)（RNA干扰）	重型镰状细胞病	→			自主研发
癌症	bb2121（CAR-T细胞疗法）	多发性骨髓瘤	→			Celgene
	bb21217（CAR-T细胞疗法）	多发性骨髓瘤	→			Celgene
	未公开靶点的CAR-T产品	多个适应症	→			自主研发
早期研究	早期在研产品	未公开；基因编辑	→			自主研发

资料来源：公司官网、国信证券经济研究所整理

蓝鸟BLUE: 股价走势及驱动因素



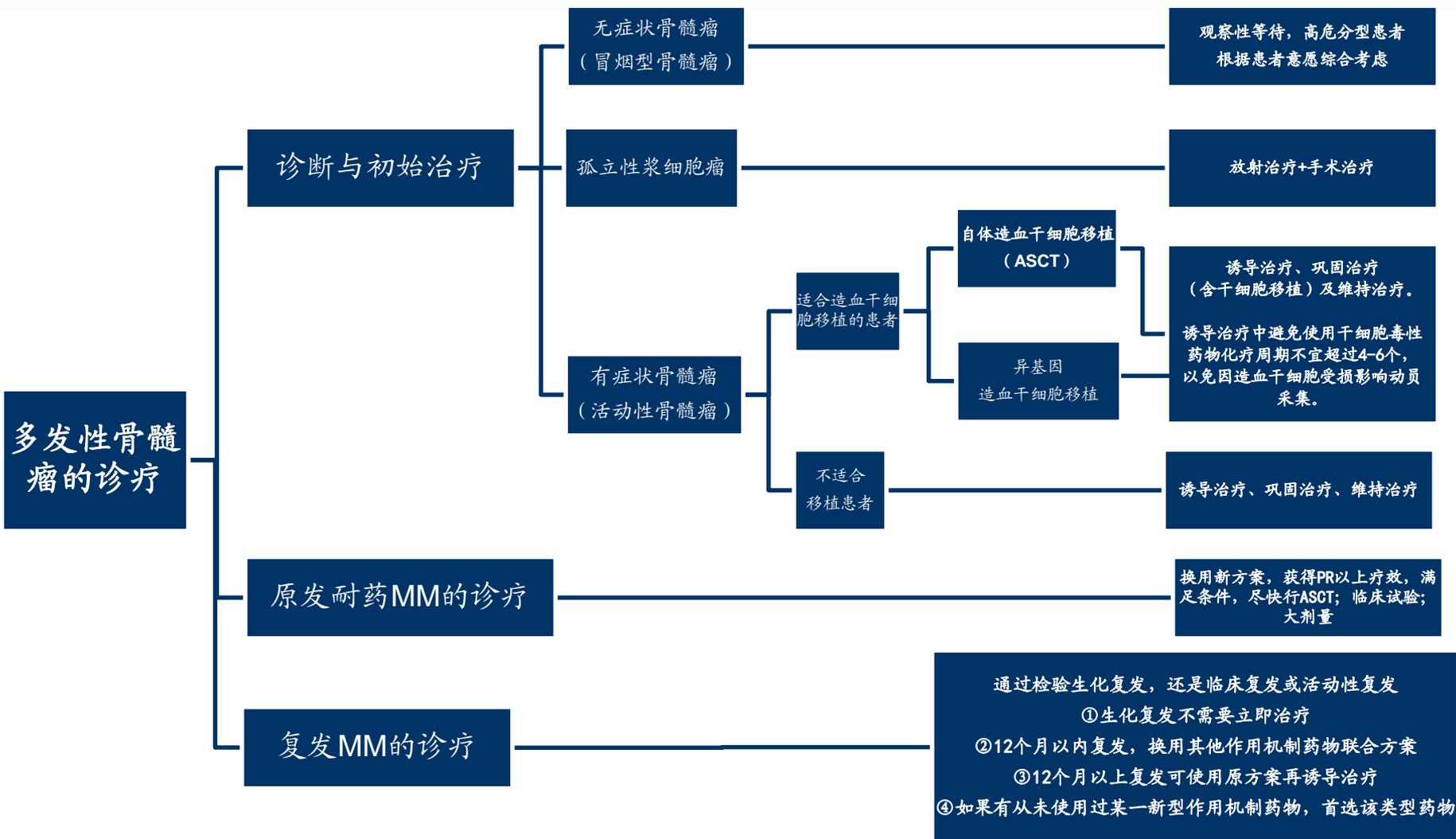
资料来源: Wind、公司公告、国信证券经济研究所整理

索伦托（SRNE.O）：潜力巨大的新晋CAR-T公司

- **索伦托生物制药 Sorrento Therapeutics（SRNE）**：是一家临床阶段的、以抗体和细胞治疗为中心的生物制药公司。索伦托旗下的免疫肿瘤学平台拥有全球最大的全人源抗体库（G-MAB™）、细胞免疫疗法（CAR-T）、细胞内靶向抗体（iTAbs）、抗体—药物偶联物（ADC）和溶瘤病毒（“Sephrevir®”）等关键性技术。除此之外，公司还在镇痛等领域有产品布局，2018年2月公司的首款小分子镇痛透皮贴剂获得美国FDA批准上市。
- **2018年4月，公司CD38靶点CAR-T产品的临床前数据获得FDA认可，超预期提前获FDA批准进入临床。**理论上，该款CAR-T产品具有显著优势：
 - 独特的CAR结构设计，规避专利侵权（具体数据待公布）
 - 抗体特异性强，可以与高表达CD38的单克隆浆细胞高度特异性结合
 - T细胞激活程度可控，减少T细胞淋巴瘤风险：过度激活的T细胞高表达CD38，产品特异性杀伤这部分过度激活的T细胞
 - 首款以CD38为靶点治疗MM的CAR-T疗法。强生公司以CD38为靶点的达雷木单抗Daratumumab（商品名Darzalex）被证明在多发性骨髓瘤领域疗效显著，已成为重磅品种。
但该产品目前只有一些临床前的动物实验数据，产品的治疗效果、副作用存在一定不确定性。需要持续关注产品在人体的临床进展。
- **合作共赢，利益共享，风险分担，大公司背书**：与新基Celgene合作，通过合资公司Celularity（SRNE投资1000万美元，持股25%）进行该CD38 CAR-T产品的开发。Celularity的创始人兼CEO Robert Hariri曾任Celgene Cellular Therapeutics 主席、CEO兼首席科学家；Celularity的董事会创始人Andrew von Eschenbach曾任FDA前任委员兼美国国家癌症研究所（NCI）主任。
- **市值小高弹性，拟在香港上市，值得重点关注**：目前公司属于在海外上市/获批临床的一、二线CAR-T公司中市值相对较小，当前市值6.9亿美元，作为新晋的二线细胞治疗公司值得关注（一线公司市值或被收购总价在百亿美元以上）。

- 国内市场：蓝海，低渗透率、高增长潜力

国内临床治疗路径（2017版）



国内诊疗指南用药（2017年）

- 常规用药（激素+传统化疗）与新型药物联用
- 核心药品：硼替佐米、来那度胺、沙利度胺

原发MM的治疗方案	适于移植患者	不适于移植患者	原发耐药
硼替佐米/地塞米松（VD）	√	√	√
来那度胺/地塞米松（RD）	√	√	√
来那度胺/硼替佐米/地塞米松（RVD）	√	√	√
硼替佐米/阿霉素/地塞米松（PAD）	√	√	√
硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松（VCD）	√	√	√
硼替佐米/沙利度胺/地塞米松（VTD）	√	√	√
沙利度胺/阿霉素/地塞米松（TAD）	√	√	√
沙利度胺/地塞米松（TD）	√	√	√
沙利度胺/环磷酰胺/地塞米松（TCD）	√	√	√
长春新碱/阿霉素/地塞米松（VAD）	√	√	√
美法仑/醋酸泼尼松/硼替佐米（VMP）		√	√
美法仑/醋酸泼尼松/沙利度胺（MPT）		√	√
美法仑/醋酸泼尼松/来那度胺（MPR）		√	√
美法仑/醋酸泼尼松（MP）		√	√
地塞米松/环磷酰胺/依托泊苷/顺铂±硼替佐米（DCEP±V）			√
地塞米松/沙利度胺/顺铂/阿霉素/环磷酰胺/依托泊苷±硼替佐米（DT-PACE±V）			√
大剂量环磷酰胺（HD-CTX）			√
低剂量环磷酰胺/醋酸泼尼松（CP）			√

资料来源:中国多发性骨髓瘤诊治指南（2017年修订）、国信证券经济研究所整理

复发MM的治疗

首先推荐进入合适的临床试验

伊沙佐米/来那度胺/地塞米松（IRD）

硼替佐米/来那度胺/沙利度胺是治疗复发MM的关键药物，常与在功能上具有相加或协同作用的药物（如蒽环类、烷化剂、糖皮质激素）联合使用（参考初治方案）

条件合适者进行自体或异基因造血干细胞移植

对于对硼替佐米、来那度胺双耐药的患者，可以考虑DCEP±V、DT-PACE±V方案（其中沙利度胺可用来那度胺代替）

国内诊疗指南用药变迁历史（2008-2017年）

- 常规基础用药（激素+传统化疗药物）
- 新药不断迭代，用药方案不断丰富和变化
 - 硼替佐米（商品名：万珂）：强生公司的万珂是最早进入中国市场的MM重磅产品（2009年），上市之前杨森就开始积极进行学术推广。产品上市前，硼替佐米就获得了诊疗指南的认可（2008年版诊疗指南）。
 - 来那度胺（商品名：瑞复美）：新基公司的瑞复美2006年就在美国上市，但进入中国市场较晚（2013年）。同时，新基在国内的学术推广能力相对较弱，2013年开始来那度胺才开始逐渐进入诊疗指南用药方案。目前来那度胺在指南中的使用频率仍低于硼替佐米。
 - 伊沙佐米：早在2017年之前武田制药就积极开展伊沙佐米的国内学术推广。诊疗指南进行2017版修订的过程中，委员会将当时还未上市的伊沙佐米作为二线治疗方案，用于治疗复发的多发性骨髓瘤患者。

	2008年	2011年	2013年	2015年	2017年
主要药物	地塞米松、泼尼松； 美法仑、长春新碱、 阿霉素； 沙利度胺、 硼替佐米	地塞米松、泼尼松； 硼替佐米、沙利度胺； 美法仑、长春新碱、阿霉 素	地塞米松、泼尼松； 硼替佐米、沙利度胺、来那 度胺； 美法仑、阿霉素、长春新碱	地塞米松、泼尼松； 硼替佐米、来那度胺、沙利 度胺； 美法仑、阿霉素、长春新碱	地塞米松、泼尼松； 硼替佐米、来那度胺、沙利 度胺； 美法仑、阿霉素、长春新碱
主要变化	-	提高硼替佐米的在治疗中的地位，成为首选/常用治疗方案；传统化疗药物使用频率降低	进一步提高硼替佐米的在治疗中的地位，并降低传统化疗药物使用频率；来那度胺成为r/r MM二线用药	来那度胺开始进入初始一线治疗，但主要一线用药仍为硼替佐米	来那度胺使用频率进一步增加；新增伊沙佐米用于复发MM治疗（此时伊沙佐米还未在国内上市）

资料来源:中国多发性骨髓瘤诊治指南（2008-2017年多个版本及解读）、国信证券经济研究所整理

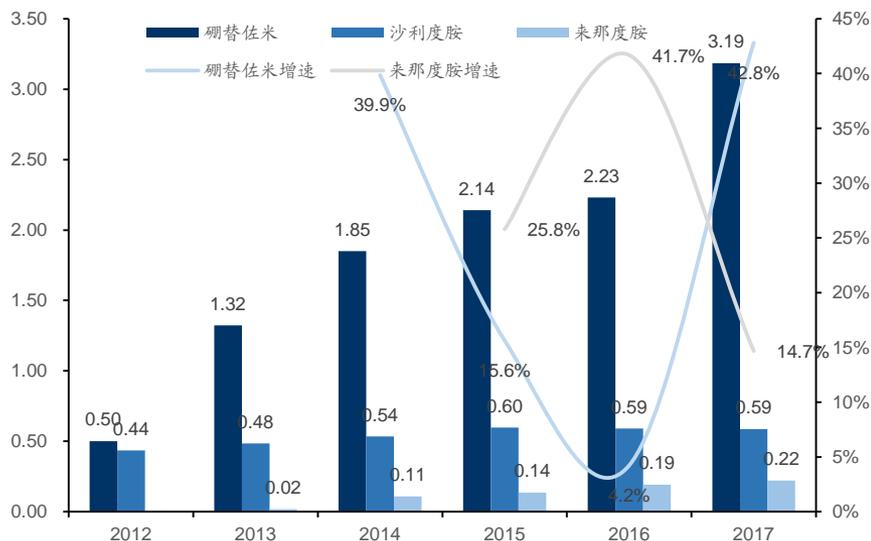
国内市场份额： 硼替佐米80%， 来那度胺只占5%

- **硼替佐米独占鳌头，来那度胺销售表现欠佳：**不同于国际市场来那度胺一枝独秀的情况，2017年重点城市样本医院的数据显示，国内MM核心药品市场份额中，硼替佐米市占率79.8%，沙利度胺14.7%，而国际市场中市占率过半的来那度胺只占了5.5%的市场份额。主要是因为来那度胺上市晚、定价高且新基学术推广和市场营销能力较弱。

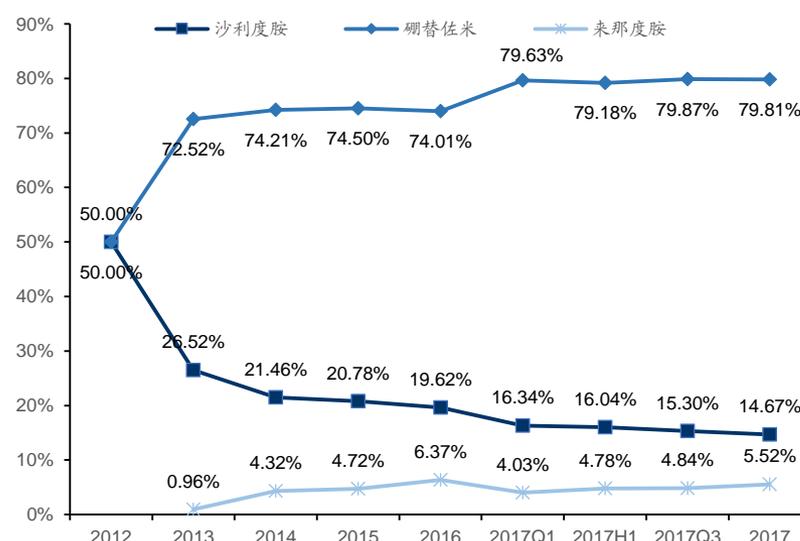
通用名/商品名	生产厂家	上市时间	用药成本（降价前）	2017PDB销售额	优缺点
沙利度胺	苏州长征-欣凯、常州制药厂	2008	5000元	5854万元	价格便宜，毒副作用大，有致畸作用
来那度胺/瑞复美	新基（Celgene）	2013	76万元	2202万元	效果良好，毒副作用小，价格昂贵
硼替佐米/万珂	杨森（强生）	2009	50万元	3.19亿元	效果较好，有神经毒性，价格昂贵

资料来源: PDB、药智网、国信证券经济研究所整理

样本医院主要药物销售额（亿元）



样本医院主要药物市占率



中国市场：预计存在300亿元以上的市场规模潜力

- **国内市场存在300亿元以上潜力：**随着人口老龄化的进程和就诊意识的提高，中国多发性骨髓瘤的发病率、就诊率近年来有明显的上升趋势。目前国内MM的存量病人保守估计有10万例以上，发病率在2.0/10万人以上，每年新增患者2-3万人，其中75%的病人为需要药物治疗的活性骨髓瘤患者，合计需要药物治疗的患者约12.1万人。根据临床治疗指南和药品说明书中的标准治疗剂量，以及最新的药品中标平均价格（医保谈判降价后），目前的一线主流用药来那度胺和硼替佐米的年均费用在20-30万元；同时，参考国际产品的价格、国内生产成本等因素，未来国内的CAR-T细胞疗法的年均费用在40-50万元。我们预计在乐观情况下，当前需要药物治疗的患者中，约有10%的患者使用CAR-T细胞治疗，其余患者使用来那度胺或者硼替佐米；同时给予产品一定的降价空间，年均费用取目前的最低标准（来那度胺/硼替佐米20万元/年，CAR-T细胞治疗40万元/年），国内MM市场空间在266亿元以上；在悲观情况下，国内短期受经济发展水平限制，主流患者人群仍使用沙利度胺（60%）为主，但是部分最高端客户会采用CAR-T细胞治疗（5%），来那度胺/硼替佐米在医保降价下占次要位置（35%），存量10万患者每年市场空间在100亿左右。
- 除此之外，考虑到部分骨髓增生异常综合征（MDS）的病人（伴有5q-的IPSS-低危或中危1组的患者，同时存在输血依赖性贫血、且对细胞因子治疗效果不佳）也有使用来那度胺的需要。国内MDS的发病率在12/10万人左右，每年新增患者16.6万人。保守估计，其中10%左右需要来那度胺药物干预。参考骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识（2014年版）的治疗指南，来那度胺医保谈判后的价格，以及国产仿制药的价格预期（进口价格80%，年均治疗费用约20万元左右），国内MDS的市场空间在34亿元以上。
- 综上所述，整个广义的国内市场天花板在300亿元以上。

国内：渗透率低，平均用药时长短，增长潜力巨大

- 国内市场一线用药渗透率低，增长潜力巨大。来那度胺和硼替佐米自2013年之后均有和中国癌症基金会合作，开展赠药计划。低收入、满足上市后临床入组标准的部分患者可以申请参加赠药计划。赠药计划需要每年申请，一般需要患者自费3-4个疗程（费用大约是全自费患者的1/4）。考虑到这部分赠药计划带来的影响，我们估计2016年多发性骨髓瘤一线用药（来那度胺、硼替佐米）的市场渗透率在1.56%-6.25%。2017年叠加医保谈判进口药品价格大幅下降因素，重点城市样本医院的销量增长90%以上，我们估计2017年的市场渗透率在3.10%-12.40%。市场渗透率仍处于非常低的水平，增长潜力巨大。我们预计国内市场未来几年有望达到25%-30%的渗透率，形成近百亿元的规模。

多发性骨髓瘤一线用药使用人群渗透率测算

药品名称	2016年重点城市样本医院销售额	预计2016年销售额	患者负担费用		2016年预计病例数			2017年销量增长	2017年预计病例数		
			全自费	参加赠药	最小	50%赠药	最大		最小	50%赠药	最大
来那度胺	1921 万元	7688万元	76万元	19万元	100	162	402	90.46%	190	308	766
硼替佐米	22303万元	89210万元	50万元	12万元	1790	2878	7160	98.93%	3561	5725	14243
合计	-	-	-	-	1890	3040	7562	-	3751	6033	15009
病人基数	-	-	-	-	121000						
渗透率	-	-	-	-	1.56%	2.51%	6.25%	-	3.10%	4.99%	12.40%

资料来源: PDB、药智网、公司官网、中国癌症基金会、国信证券经济研究所整理、预测

国内：多管齐下，稳定持续的高增长可期

- **重磅药物纳入医保，患者负担大大降低。**2017年7月13日，人力资源和社会保障部将多发性骨髓瘤的重磅药物来那度胺、硼替佐米纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围。
- **国家医保谈判，进口药品大幅降价。**2017年医保目录改版后，人力资源和社会保障部组织开展了2017版医保目录药品价格谈判，瑞复美和万珂的价格均有较大幅度的下降（50%-60%）。其中瑞复美（来那度胺）10 mg片剂由原来的2201元下降到866元，降幅60.65%，25 mg片剂由原来的2794元下降到1102元，降幅60.56%；万珂（硼替佐米）1 mg注射剂由原来的4979元下降到2344元，降幅52.92%，3.5 mg由原来的12866元下降到6116元，降幅52.46%。
- **国产仿制药陆续上市，预计最终售价在进口品种价格的70%-80%。**2017年11月21日，硼替佐米国内首仿江苏豪森的注射用硼替佐米上市；2017年12月1日，来那度胺国内首仿双鹭药业的来那度胺胶囊上市；2018年5月2日，硼替佐米的国产二仿，齐鲁制药的注射用硼替佐米获批上市。参考已有的仿制药品种国内定价策略，我们预计国内仿制药价格在进口品种价格的70%-80%。
- **新药物、细胞疗法有望加速进入市场，带来持续增长动力。**我们预计中国首个CAR-T疗法（金斯瑞生物科技，LCAR-B38M）将于2019年上市：南京传奇（金斯瑞子公司）预计在2018年8月正式开展临床，包含50-60例病例，2019年有望获批上市。

国内：纳入医保&降价，渗透率有望快速提高

- 纳入医保，进口药降价，患者负担大大下降（接近90%），渗透率有望激增。2017年来那度胺、硼替佐米纳入医保。医保价格谈判后，来那度胺和硼替佐米都有较大幅度的降价（50-60%），不考虑赠药计划的影响，患者负担减少接近90%。

降价前后MM病人人均年治疗费用对比

药品名称	生产厂家	规格	历史单价 /元	现价 /元	剂量	人均每年治疗费用		人均每年自负费用	
						历史/万元	现价/万元	历史/万元	现价/万元
硼替佐米	杨森制药 (强生)	1mg	4979	2344	3周一个疗程， 1.3mg/m ² ，一周两次， 第三周停药	-	-	-	-
		3.5mg	12866	6116		49.84	23.69	49.84	7.11
	江苏豪森	1mg	-	1863	同上	-	-	-	-
		3.5mg	-	4800		-	18.59	-	5.69
来那度胺	新基 (Celgene)	10mg	2201	866	28天为一个疗程， 1-21天每天25mg	-	-	-	-
		25mg	2794	1102		76.49	30.17	76.49	9.05
	双鹭药业	10mg	-	866	同上	-	-	-	-
		25mg	-	1102		-	30.17	76.49	9.05*
沙利度胺	两个国产 厂家	25mg	2.1	-	200mg每天	-	-	-	-
		50mg	3.6	-		0.53	-	0.16	-

资料来源:药智网、国信证券经济研究所整理、预测

*双鹭药业在产品上市之初有一些赠药的策略，实际患者负担会略低于预测值

国内：纳入医保+降价，渗透率有望快速提高

- 考虑2013-2017年进口赠药计划的影响，患者负担下降也在50%左右。2013年开始，杨森公司、新基中国分别和中国癌症基金会合作，向部分低收入患者开展赠药计划（还需满足一些其他条件）。2017年，随着来那度胺和硼替佐米纳入医保、国家谈判降价后，公司取消/逐步取消了该类计划。考虑这部分参与赠药计划的患者，患者负担也下降了50%左右，市场渗透率有望快速提升。

降价前后（考虑赠药）MM病人人均年治疗费用对比

药品名称	生产厂家	赠药计划	降价前年费用/万元		降价后费用/万元	纳入医保，自费部分/万元
			参加赠药	未参加赠药		
万珂 (硼替佐米)	西安杨森	满足一定收入条件，每年申请自费3-4个疗程，剩余疗程赠药	12.46	49.84	23.69	7.11
硼替佐米	江苏豪森	无	-	-	18.59	5.58
瑞复美 (来那度胺)	新基	满足一定收入条件，每年申请自费3个月，赠药9个月	19.12	76.49	30.17	9.05
来那度胺	双鹭	无	-	-	30.17	9.05*

资料来源:药智网、公司官网、中国癌症基金会官网、国信证券经济研究所整理、预测

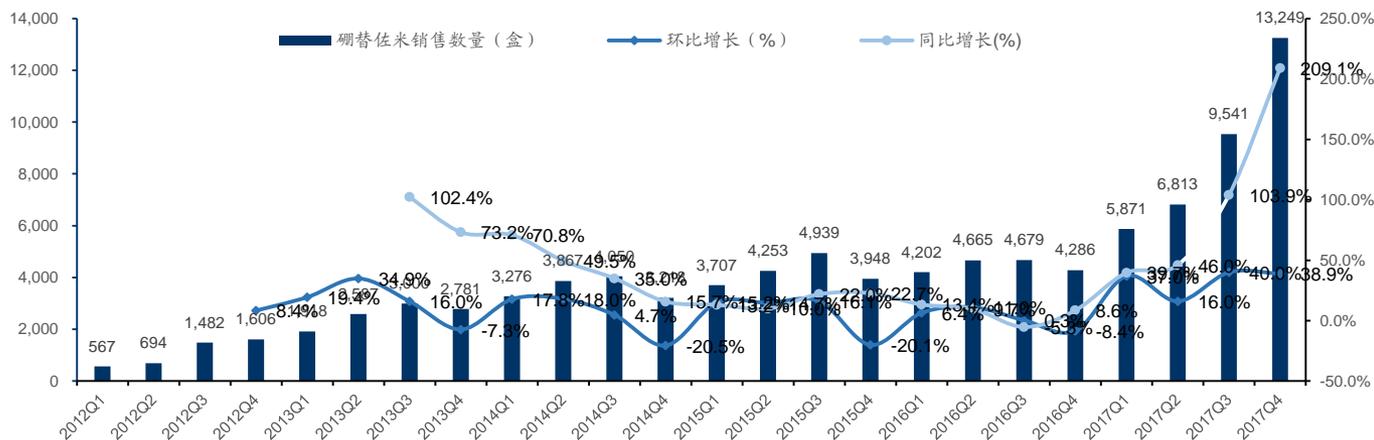
*双鹭药业在产品上市之初有一些赠药的策略，实际患者负担会略低于预测值

纳入医保后 硼替佐米 17年Q4销量显著增加

样本医院硼替佐米季度销售额 (万元)



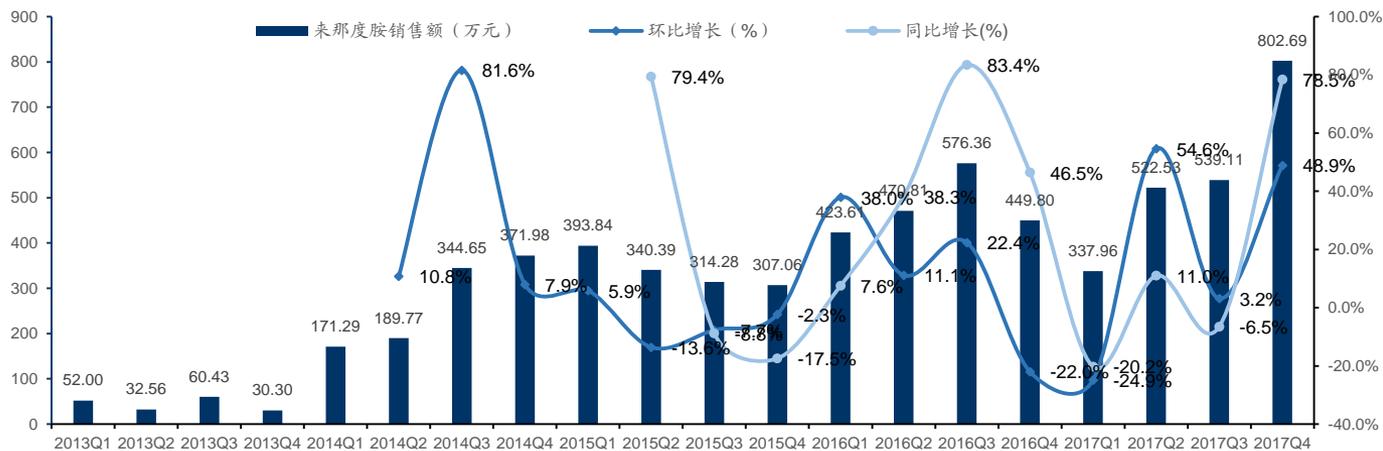
样本医院硼替佐米季度销售数量 (盒)



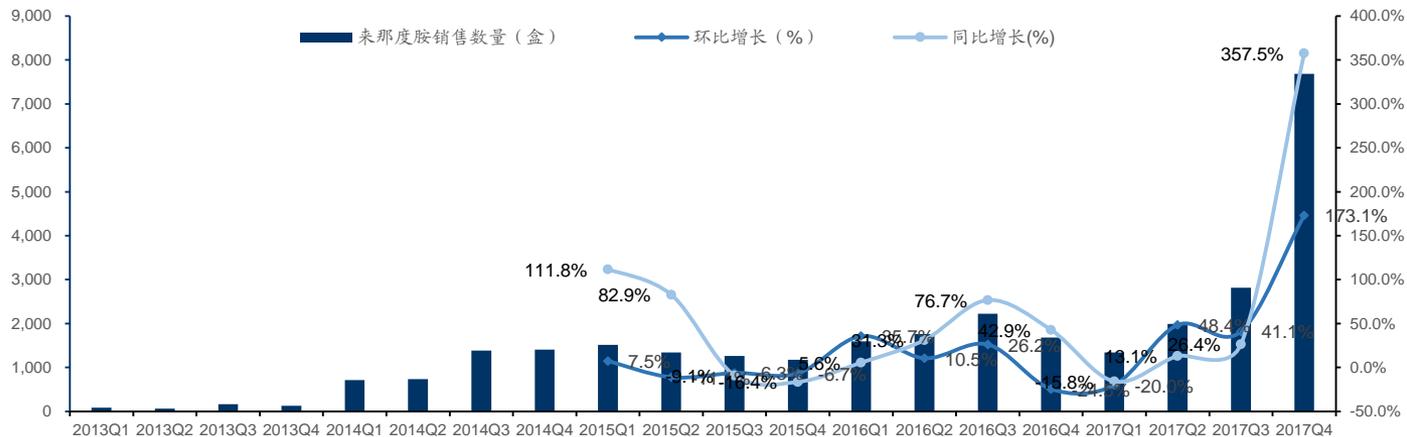
● 谈判进入新全国医保之后，2017年Q3、Q4硼替佐米销量同比和环比显著增加。2017年Q3样本医院硼替佐米销量同比翻倍，Q4销量同比增长2倍，两个季度的环比增长也都在40%左右。考虑价格下降一半以上，Q3销售额同比增长51.5%，Q4销售额同比增长64.4%。我们看好硼替佐米借助医保支付渗透率的快速提高及病人年用药时间的延长。

纳入医保后来那度胺17年Q4销量显著增加

样本医院来那度胺季度销售额 (万元)



样本医院来那度胺季度销售数量 (盒)



● 谈判进入新全国医保之后，来那度胺Q4发力。2017年Q4样本医院来那度胺销量同比增长357%，考虑价格下降60%以上，Q4销售额同比增长78.5%。来那度胺国内放量一方面因为进入全国医保患者负担大幅下降，另一方面新基将此产品国内市场交由百济神州负责。我们看好来那度胺借助医保支付及百济神州本土销售团队实现国内的迅速放量。

国内竞争格局预测：整体稳定，新产品上市加速

	药品名称	公司	注册分类	I 期临床	II 期临床	III 期临床	上市申请	上市	开始时间	备注	
上市品种	来那度胺	Celgene	化药	→						2013.01	进口原研
		双鹭药业	化药3.1	→						2017.12	已完成BE并获批上市
		正大天晴	化药6	→						2017.01	已完成BE
		齐鲁制药	化药4	→						2017.12	已完成BE
	硼替佐米	强生	化药3.1	→						2009.09	进口原研
		江苏豪森	化药6	→						2017.11	已获批上市
		齐鲁制药	化药6	→						2018.05	已获批上市
		正大天晴	化药6	→						2013/7/5	预计2018获批
		印度瑞迪	化药	→						2013/8/5	
		南京先声东元	化药6	→						2013/8/19	
		亿腾药业	化药6	→						2014/4/18	
		苏州特瑞	化药6	→						2014/8/12	
		成都通德	化药6	→						2014/9/18	
		海南全星	化药6	→						2018/2/8	
扬子江药业	化药4	→						2018/4/25			
石药欧意药业	化药4	→						2018/5/4			
华东医药	化药6	→							三期临床已完成，待重新申报		

资料来源：CDE、药智网、医药魔方、公司官网、国信证券经济研究所整理、预测

国内竞争格局预测：整体稳定，新产品上市加速

	药品名称	公司	注册分类	I 期临床	II 期临床	III 期临床	上市申请	上市	开始时间	备注	
上市品种	沙利度胺	常州制药厂	化药3.4	→					2008年		
		长征-欣凯	化药5	→					2010年		
待上市品种	泊马度胺	Celgene	-	→						2015.12	尚未开展临床
		正大天晴	化药3.1	→					2017.12		
		先声药业	化药3.1	→					2016.09		
	达雷木单抗	杨森制药	治疗用生物制品	→					2017.09		
	埃罗妥珠单抗	BMS	-	x						中国未申请临床或进口	
	派姆单抗	Merck & Co	-	x						MM适应症未在中国开展临床	
	卡非佐米	安进	化药	→					2014		
		正大天晴	-	→						2016获批	尚未开展临床
	伊沙佐米	Takeda	进口	→					2018/4/17	二报二批	
帕比司他	诺华	化药	→					已完成三期临床，2017年撤回进口申请			

资料来源：CDE、药智网、医药魔方、公司官网、国信证券经济研究所整理

→ 原研 → 仿制

国内竞争格局预测：整体稳定，新产品上市加速

- 一线品种整体格局稳定。主流用药仍为硼替佐米、来那度胺、沙利度胺等。
- 仿制药竞争加剧。江苏豪森、齐鲁制药的硼替佐米仿制药先后获批，正大天晴的三仿有望年底获批；双鹭药业来那度胺仿制药获批，后续还有一些正在评审的仿制药品种。
- 新药迭代加快，但中短期仍局限于二三四线用药。2017年10月，CFDA调整进口药品注册管理事项，进口新药由原来的“三报三批”变为“二报二批”，外资药企可以凭借国际多中心的临床试验数据直接申请上市；按照原来“三报三批”提交IND申请，如果被豁免临床，不需要再提交上市申请，直接批准上市。武田制药伊沙佐米成为2018年首批“二报二批”获益者。
 - 三报三批：①申报国际多中心临床试验，获得国际多中心临床试验批件；②申报进口药注册临床试验，获得进口药注册临床试验批件；③申报进口注册，获得上市资格。
 - 二报二批：①申报国际多中心临床试验，获得国际多中心临床试验批件；②申报进口注册，获得上市资格。

伊沙佐米上市流程图（二报二批）：



●布局MM领域的国内重点标的

金斯瑞生物科技（1549.HK）：中国CAR-T领跑者

- **金斯瑞是全球最大的基因合成供应商，占领全球基因合成约25%市场份额。**公司也是中国最大的生物医药研发外包服务企业（CRO）之一，拥有覆盖整个抗体药临床前研发的技术平台。
- **子公司南京传奇开启国内CAR-T产品获批序幕：**南京传奇于2014年自主研发的治疗复发难治多发性骨髓瘤的BCMA靶点CAR-T产品LCAR-B38M是国内首个CFDA受理、临床试验获批的CAR-T产品。该产品的临床申请于2017年12月获CDE受理，并以“使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势”进入第二十五批优先审评程序，之后迅速于2018年3月12日获批进入临床。LCAR-B38M临床申请获批之后陆续有十余家公司的CAR-T产品申报CDE审批。
- **CAR-T疗法技术领先，疗效显著**
 - **金斯瑞南京传奇具有创新的双表位技术。**同时针对BCMA的2个表位，因此脱靶率低，副作用小，临床效果更好。
 - **独特的抗体设计：**采用羊驼纳米抗体，羊驼纳米抗体仅有可变区重链（VH），没有轻链，好处是相较于鼠源的ScFV，羊驼重链序列与人高度相似，免疫原性较小，并且由于只有重链，不易自聚，因此持久性较强。基于双表位CAR-T研发平台的技术，赋予公司未来开发双靶点结合抗体的CAR-T新产品可能性。
 - **靶点优异，非正式临床数据疗效显著：**采用BCMA靶点，已公布数据的40名患者中，ORR 97.5%，CR 60%，VGPR 30%，PR 7.5%，治愈率非常高。
- **与跨国巨头强生公司战略合作，强强联合：**与强生子公司Janssen Biotech签订协议共同开发、生产和销售LCAR-B38M，大中华区Janssen /传奇以30/70比例共同承担成本/分享收益，其它地区50/50，Janssen支付3.5亿美金预付款，除此之外还有milestone付款。借助强生在多发性骨髓瘤领域的经验、商业资源、学术推广和营销能力，有望迅速抢占中国市场并开拓国际市场。2018年5月30日FDA授权Janssen就其针对复发/难治性多发性骨髓瘤患者的CAR-T细胞疗法LCAR-B38M (JNJ-68284528)开展1b/2期临床试验。预计该款细胞疗法有望于2019年在中国上市、2020年在美国上市。

金斯瑞生物科技（1549.HK）：国内CAR-T领跑者

子公司南京传奇开启国内CAR-T产品获批序幕：目前国内申报中/获批的CAR-T产品中，南京传奇的LCAR-B38M是针对多发性骨髓瘤的主要产品，即将开展临床，处于领跑地位。

国内报CDE审批的CART产品（截止2018年5月）

编号	受理号	药品名称	靶点	公司名称	承办日期	目前状态
1	CXSL1700201	LCAR-B38M CAR-T细胞自体回输制剂	BCMA	南京传奇	2017/12/11	批准临床
2	CXSL1700122	抗CD19分子嵌合抗原受体修饰的自体T淋巴细胞注射液	CD19	成都银河	2017/12/21	临床试验申请评审中
3	CXSL1700193	抗人CD19 T细胞注射液	CD19	上海恒润达生	2017/12/25	临床试验申请评审中
4	CXSL1700203	靶向磷脂酰肌醇蛋白多糖-3嵌合抗原受体修饰的自体T细胞	GPC3	科济生物	2017/12/28	临床试验申请评审中
5	CXSL1700216	靶向CD19自体嵌合抗原受体T细胞输注剂	CD19	博生吉安科	2018/1/8	临床试验申请评审中
6	CXSL1800002	JWCAR029（CD19靶向嵌合抗原受体T细胞）	CD19	上海明聚	2018/1/12	临床试验申请评审中
7	CXSL1800005	白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞注射液	CD19	上海优卡迪	2018/1/31	临床试验申请评审中
8	CXSL1800006	白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞注射液	CD19	上海优卡迪	2018/1/31	临床试验申请评审中
9	CXSL1800013	多抗原自体免疫细胞注射液	CD19	恒瑞源正	2018/2/5	临床试验申请评审中
10	CXSL1800008	程序死亡受体1敲减的靶向CD19嵌合抗原受体工程化T细胞注射液	CD19	上海优卡迪	2018/2/6	已发件
11	CXSL1800009	程序死亡受体1敲减的靶向CD269嵌合抗原受体工程化T细胞注射液	BCMA	上海优卡迪	2018/2/6	已发件
12	CXSL1800017	IM19嵌合抗原受体T细胞注射液（IM19CAR-T细胞注射液）	CD19	北京艺妙	2018/2/11	临床试验申请评审中
13	CXSL1800021	pCAR-19B细胞自体回输制剂	CD19	重庆精准生物	2018/2/13	临床试验申请评审中
14	CXSL1800019	抗人CD19 T细胞注射液	CD19	上海恒润达生	2018/2/16	临床试验申请评审中
15	CXSL1800020	ICT19G1	CD19	上海斯丹赛	2018/2/28	临床试验申请评审中
16	CXSL1800059	FKC876（Kite Pharma海外已上市产品Yescarta）	BCMA	复兴凯特	2018/5/14	临床试验申请评审中
17	CXSL1800054	CT053全人抗BCMA自体CAR T细胞注射液	BCMA	科济生物	2018/5/15	临床试验申请评审中

资料来源：CDE、医药魔方、公司官网、国信证券经济研究所整理

金斯瑞生物科技（1549.HK）：国内CAR-T领跑者

- **BCMA靶点独特，非正式临床数据显示疗效显著：** 35名接受既往治疗后复发的多发性骨髓瘤（MM）患者中，有33人（94%）治疗两个月后获得临床缓解，显示明显的骨髓瘤临床缓解迹象（CR或VGPR），客观缓解率（ORR）达到100%。在最早接受治疗的19名患者里，14名达到了严格的完全缓解（sCR），剩下5名出现部分缓解，其中4名的状况非常好。值得一提的是，该试验中5名经治超过1年的患者依旧处于sCR期。在治疗过程中，10名患者中有8名出现了细胞因子释放综合症，但大部分均为暂时性的或症状较轻的1级或2级。2017年9月观察三个月以上时，结果更新为40名患者中，ORR 97.5%，CR 60%，VGPR 30%，PR 7.5%，治愈率非常高，结果好于Bluebird和诺华的BCMA产品。

金斯瑞、BlueBird、诺华针对BCMA靶点的CAR-T疗效对比

公司	适应症	病例数	观察时间	实验结果				主要副作用		死亡病例	公告时间
				ORR	CR	VGPR	PR	CRS	三级以上CRS		
蓝鸟 Bluebird	晚期复发或难治性 多发性骨髓瘤	21	40周内	94.00%	56.0%	89.0%		71.0%	10.0%	2	2017年12月
金斯瑞	复发性、难治性 多发性骨髓瘤	40	>3个月	97.50%	60.0%	30.0%	7.5%	83.0%*	5.7%*	1	2017年6-9月
诺华 Novartis	难治性 多发性骨髓瘤	21	1-21个月	67.00%	14.0%	10.0%	43.0%	81.0%	26.0%		2017年12月

资料来源: FDA、公司官网、ClinicalTrials、国信证券经济研究所整理

*2017年6月披露数据，35名病人

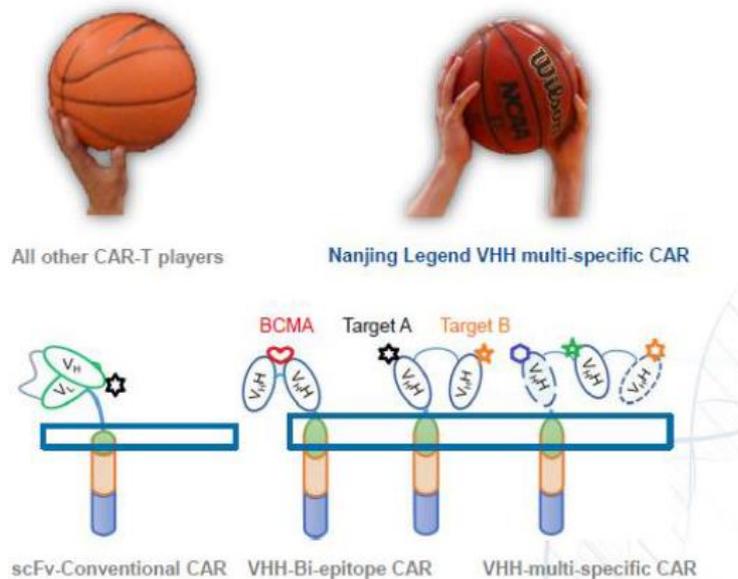
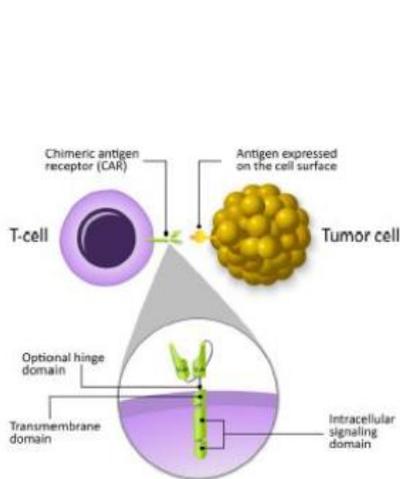
备注：各公司临床试验入组条件有一定的不同，bluebird招募的21名患者都有至少一次的自体干细胞移植经历，并且经受过大量的前期治疗，前期治疗的中位数为7；诺华的试验中，患者都经历过复发情况，并且经受过大量的前期治疗，前期治疗的中位数为7；金斯瑞的入组患者中有40例是三线治疗无效的。

金斯瑞生物科技（1549.HK）：国内CAR-T领跑者

- 金斯瑞南京传奇具有创新的双表位技术。南京传奇靶向BCMA的CAR-T与海外不同的是：1) 采用双表位技术，可以同时针对BCMA的2个表位，因此脱靶率低，副作用小，临床效果更好。2) 采用羊驼纳米抗体：羊驼抗体仅有可变区重链（VH），没有轻链，好处是相较于鼠源的ScFV，羊驼重链序列与人高度相似，免疫原性较小，并且由于只有重链，不易自聚，因此持久性较强。基于双表位CART研发平台的技术，赋予公司未来开发双靶点结合抗体的CAR-T新产品可能性。

金斯瑞子公司南京传奇创新的多靶点/多表位技术

Innovative Design of CAR by Legend



双鹭药业（002038.SZ）： 来那度胺国产首仿，快速放量可期

- **新进医保+首仿，快速放量可期。**2017年7月，来那度胺通过谈判进入国家医保目录。2017年12月，双鹭药业的首仿来那度胺获批。2018年2月，双鹭获得来那度胺GMP认证证书。公司积极以新药发布会、小型赠药活动（200人用量，100元/瓶）等形式进行推广。来那度胺疗效好，副作用小，之前受限于国内上市时间晚、价格高、学术推广力度不够，在国内只占约5%份额，我们预计借助纳入医保患者负担大幅下降之机，国内来那度胺将进入快速放量期。由样本医院销售数据可看出，2017年4季度来那度胺销量同比增长高达357%。
- **成功挑战专利，未来几年竞争格局较好。**双鹭药业原参股公司卡文迪许生物技术发明了全新路线合成来那度胺及三种新的多晶型物，成功避开原研的核心晶型专利在国内率先上市。该核心专利国内将于2024年到期，由于其突破难度较大，在2024年之前国内来那度胺有望维持较好的竞争格局。
- 由于成功挑战专利，从目前已有的个别省份中标数据来看，双鹭药业的来那度胺保持了与原研一样的价格。良好的竞争格局之下，双鹭药业的来那度胺首仿有望在3-5年内成长成为一个超5亿元的品种，单品种净利率有望高达30%以上。考虑双鹭药业2017年销售额12.4亿元，归母净利润5.3亿元，该品种对公司业绩弹性较大。

中国生物制药（1177.HK）： 创新仿制双轮驱动，在研管线丰富

- **仿制创新双轮驱动，公司在研管线丰富。**过去15年里，公司依靠不断抢国内首仿，逐步成长为国内一线龙头制药公司。除此之外，公司还积极布局创新药领域。创新药安罗替尼上市申请于2017年4月被纳入优先评审，2018年5月9日获批。目前公司拥有丰富的创新药和仿制药（涵盖化药和抗体类生物药）在研管线，覆盖抗肿瘤、抗病毒、消化系统、心脑血管、呼吸科/抗感染、抗凝血、糖尿病等多个领域。公司前十年研发投入巨大，2018年起进入重磅密集上市的研发收获期。
- **全面、重点布局多发性骨髓瘤治疗领域。**中国生物制药的核心子公司正大天晴制药在来那度胺、硼替佐米、泊马度胺等多个多发性骨髓瘤重磅用药都有布局。其中来那度胺、硼替佐米处于上市申请的评审阶段，泊马度胺处于三期临床研究阶段。我们预计公司的硼替佐米仿制药将于2018年上市（国内三仿，目前已经获批的仿制药有江苏豪森制药和齐鲁制药两家，获批时间分别为2017年12月和2018年5月）。公司已递交多项与来那度胺有关的专利申请，如果成功绕开原研的核心专利，有望于2019年上半年获批上市，成为即双鹭药业之后的国内二仿。叠加公司强大的销售能力，来那度胺和硼替佐米都有望迅速成长为过十亿元的重磅品种。

正大天晴多发性骨髓瘤领域管线布局

药品名称	注册分类	I 期临床	II 期临床	III 期临床	上市申请	上市	开始时间	备注	
来那度胺	化药6	→						2017.01	已完成BE报产
硼替佐米	化药6	→						2013.07	2018年有望获批
泊马度胺	化药3.1	→						2017.12	2017年底开始临床
卡非佐米	化药3.1	→						2016年获批	目前尚未开展具体临床

资料来源: CDE、药智网、国信证券经济研究所整理、预测

上市公司估值

代码	公司简称	股价	市值	净利润 (亿美元/亿元)				PE				ROE (%)	评级
				17A	18E	19E	20E	17A	18E	19E	20E	17A	
1548.HK	金斯瑞生物科技	28.85	502	0.26	0.58	0.47	0.60	246	110	136	106	12.0	买入
1177.HK	中国生物制药	19.3	1626	21.7	30.0	37.2	46.7	60.2	43.8	35.4	28.2	23.6	增持
002038.SZ	双鹭药业	46.43	318	5.3	6.3	7.6	9.1	59.0	50.4	41.7	34.5	12.5	增持
SRNE.O	索伦托	7.9	6.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	未评级

资料来源：Wind、国信证券经济研究所整理、预测

注：金斯瑞生物科技净利润为亿美元；中国生物制药、双鹭药业为亿元；金斯瑞生物科技、中国生物制药股价/市值为港元/亿港元；双鹭药业股价/市值为元/亿元；索伦托股价/市值为美元/亿美元

注：金斯瑞生物科技2018年将确认强生对于欧洲的授权付款，业绩有望大幅提升；中国生物制药盈利预测包含北京泰德并表

相关推荐报告

■国信证券创新药盘点系列专题报告一览:

- 创新药盘点系列报告(6): 多发性骨髓瘤: 小病种, 大市场, 中国蓝海-180531
- 创新药盘点系列报告(5): SGLT-2抑制剂: 口服降糖药的后起之秀-180517
- 创新药盘点系列报告(4): HPV疫苗: 重磅放量, 存量消化黄金5年-180503
- 创新药盘点系列报告(3): 抗VEGF眼科药物: 康柏西普医保纳入亟待放量-180416
- 创新药盘点系列报告(2): GLP-1受体激动剂: 独领风骚的降糖药-180402
- 创新药盘点系列报告(1): 特立帕肽: 骨质酥松药物升级在即-180313

■国信证券细胞治疗相关行业报告一览:

- 生物科技热点技术专题研究系列之二——细胞免疫疗法: **CAR-T开启中国创新药大幕-180413**
- 行业重大事件快评: 中国CAR-T元年确立, 政策紧跟创新机遇-171227
- 行业重大事件快评: CAR-T首个产品上市有望, 国内监管出台或可期-170716
- 行业重大事件快评: 细胞治疗: 政策甘霖终于落地-161219
- 行业重大事件快评: 精准医疗标的技术盘点-160425
- 过继细胞疗法行业专题研究: 活的靶向药——转基因免疫细胞疗法前沿探索-160217

■国信证券金斯瑞生物科技推荐深度报告:

- 金斯瑞生物科技-01548.HK-基因合成与工业酶双轮驱动, 发展可期-160808

国信证券投资评级

类别	级别	定义
股票 投资评级	买入	预计6个月内，股价表现优于市场指数20%以上
	增持	预计6个月内，股价表现优于市场指数10%-20%之间
	中性	预计6个月内，股价表现介于市场指数±10%之间
	卖出	预计6个月内，股价表现弱于市场指数10%以上
行业 投资评级	超配	预计6个月内，行业指数表现优于市场指数10%以上
	中性	预计6个月内，行业指数表现介于市场指数±10%之间
	低配	预计6个月内，行业指数表现弱于市场指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

全球视野 本土智慧

GLOBAL VIEW LOCAL WISDOM