

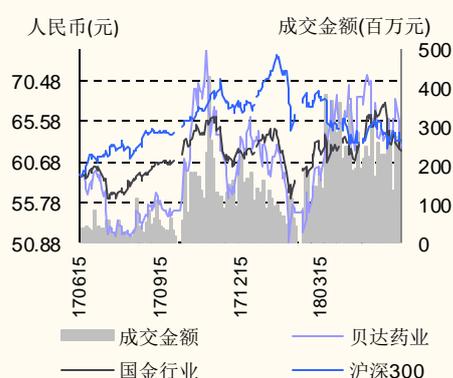
贝达药业 (300558.SZ) 增持 (首次评级)

公司深度研究

市场价格 (人民币): 62.71 元

市场数据 (人民币)

已上市流通 A 股 (百万股)	169.70
总市值 (百万元)	25,146.71
年内股价最高最低 (元)	74.27/50.88
沪深 300 指数	3773.37



埃克替尼医保放量, 立足中国创新全球

公司基本情况 (人民币)

项目	2016	2017	2018E	2019E	2020E
摊薄每股收益 (元)	0.920	0.569	0.636	0.781	0.928
每股净资产 (元)	4.80	5.12	5.75	6.53	7.46
每股经营性现金流 (元)	1.01	0.69	0.71	1.26	1.42
市盈率 (倍)	68.19	110.29	98.58	80.33	67.59
净利润增长率 (%)	6.81%	-38.18%	11.88%	22.72%	18.86%
净资产收益率 (%)	19.16%	11.11%	11.06%	11.95%	12.43%
总股本 (百万股)	401.00	401.00	401.00	401.00	401.00

来源: 公司年报、国金证券研究所

投资逻辑:

- **中国 A 股第一家纯粹以创新药实现上市企业:** 公司是一家由海归博士组建, 专注于研发和创新的医药企业。其核心品种埃克替尼是国家 1.1 类新药, 并获得国家科技进步一等奖, 公司依靠该品种成功上市, 成为 A 股第一家纯粹创新药上市企业。公司在研管线当中, 还有超过 15 个国家一类新药, 涉及肿瘤、糖尿病、免疫系统疾病等多个重磅领域, 构建组成了一个丰富的在研产品管线, 作为公司未来的品种梯队。
- **核心品种埃克替尼医保放量逐步兑现, 脑转移适应症拓展提升峰值空间:** 公司核心品种埃克替尼医保谈判降价后, 医保对接放量逻辑逐步实现, 预计今年开始收入增速逐步恢复正常增长。通过疾病模型对埃克替尼收入进行拆分, 我们发现收入预测的核心驱动有两个, (1) 患者结构: 一线患者比例提升驱动埃克替尼收入; (2) 覆盖患者增量: 除了患者结构的变化, 患者覆盖量的增长是驱动收入增长的第二个因素。另外, 埃克替尼用于肺癌脑转移患者 III 期临床数据较好, iPFS 可达 10 个月, WBI 对照组仅 4.8 个月, 脑转移患者在中国预计约 6-8 万人。整体埃克替尼销售峰值我们预计超 15 亿。
- **在研管线丰富, 预计明年上市管线第一个创新药:** 目前公司 pipeline 在研新药项目较多, 其中 7 项已经进入临床试验阶段, 包括 Ensartinib (恩沙替尼) 全球多中心 III 期临床、MIL60 项目 (Avastin Biosimilar) III 期临床、CM-082 (Vorolanib, 收购卡南吉所得) 肾癌适应症 III 期临床、CM-082 (Vorolanib, 收购卡南吉所得) 眼科适应症 II 期临床, 以及 BPI-2009C、BPI-9016、BPI-15086、BPI-3016 等临床项目稳步推进。尤其是 Ensartinib (恩沙替尼) 的全球多中心临床, 凸显了公司临床研究的协作水平, 并且其国内 II 期临床已完成入组, 有望进度加快, 如进展顺利预计 2018 年下半年提交上市申请。

盈利预测与投资建议:

- 鉴于公司核心品种“以价换量”医保逻辑逐步兑现, 业绩预计稳定增长; 以及公司研发储备丰富, 未来长期看好。我们预计未来三年 EPS 分别为 0.64/0.78/0.93 元, 对应 PE 分别为 98.6/80.3/67.6 倍; 给予“增持”评级。

风险提示:

- 埃克替尼肺癌适应症竞争激烈, 同靶点仿制药竞争未来存在不确定性; 恩沙替尼国外及国内临床进展存在不确定性; 其他在研品种临床进展低于预期; 公司在研品种较多, 研发投入力度较大, 未来业绩增速存在不确定性。

王麟 联系人
wang_lin@gjzq.com.cn

李敬雷 分析师 SAC 执业编号: S1130511030026
(8621)61038219
lijingl@gjzq.com.cn

内容目录

公司是成功长大的创新药企，1.1 类新药贡献优秀业绩.....	4
国内首家完全创新团队成长起来药企.....	4
收入端增速稳定，毛利、净利率突出.....	4
埃克替尼聚焦肺癌市场，适用领域市场空间广阔.....	5
肺癌市场潜力较大，患者数量肿瘤领域居首.....	5
非小细胞肺癌临床指南：靶向药物列入首选.....	6
EGFR 基因突变患者每年新发约 20-30 万人.....	8
埃克替尼“以价换量”逻辑逐步兑现，脑转移适应症拓展增量市场.....	10
中国 NSCLC EGFR 靶向药市场三足鼎立，埃克替尼份额快速提升.....	10
厄洛替尼 VS 吉非替尼：几乎等效，厄洛价格贵约 50%.....	10
埃克替尼 VS 吉非替尼：药效非劣，安全性更优.....	11
三药共覆盖约 10 万 NSCLC 患者，埃克替尼占据其中三分之一.....	12
国家药价谈判，吉非、埃克、厄洛替尼接受降价.....	13
埃克替尼谈判进入全国医保：“以价换量”逻辑逐步兑现.....	13
埃克替尼脑转移适应症拓展，开辟增量市场.....	15
在研管线丰富，pipeline 进展稳步推进.....	17
恩沙替尼：肺癌二代 ALK 靶点创新药，国内外临床同步推进.....	18
Vorolanib (CM082)：VEGF 小分子靶向药，肿瘤及眼科多适应症潜力大..	22
MIL60：VEGF 靶点单抗 Avastin 生物类似药，临床进度有望 top3 上市.....	26
在研管线潜力较大，I 期临床及临床前品种储备丰富.....	27
盈利预测与投资建议：.....	28
风险提示：.....	28

图表目录

图表 1：贝达药业发行前股权结构.....	4
图表 2：2013-2017 贝达收入结构（百万元）.....	5
图表 3：2013-2017 贝达毛利率和净利率(%).....	5
图表 4：2012-2017 中国抗肿瘤药市场规模（亿元）.....	5
图表 5：2010-2015 中国肺癌药物市场规模（亿元）.....	5
图表 6：2010 年各类肿瘤发病率&死亡率统计（单位：1/10 万人）.....	6
图表 7：NCCN 关于 NSCLC EGFR 突变患者的临床指南.....	6
图表 8：中国 NSCLC 临床指南（一线用药）.....	7
图表 9：中国肺癌患者患者流（Patient Flow）.....	8
图表 10：亚洲区域肺腺癌 EGFR 基因突变频率.....	9
图表 11：中国非小细胞肺癌 EGFR 突变患者数量（单位：万人）.....	9
图表 12：2010-2015 吉非、厄洛、埃克替尼销售额比较（单位：百万）.....	10
图表 13：吉非、厄洛、埃克替尼月均治疗费用（单位：万元）.....	10

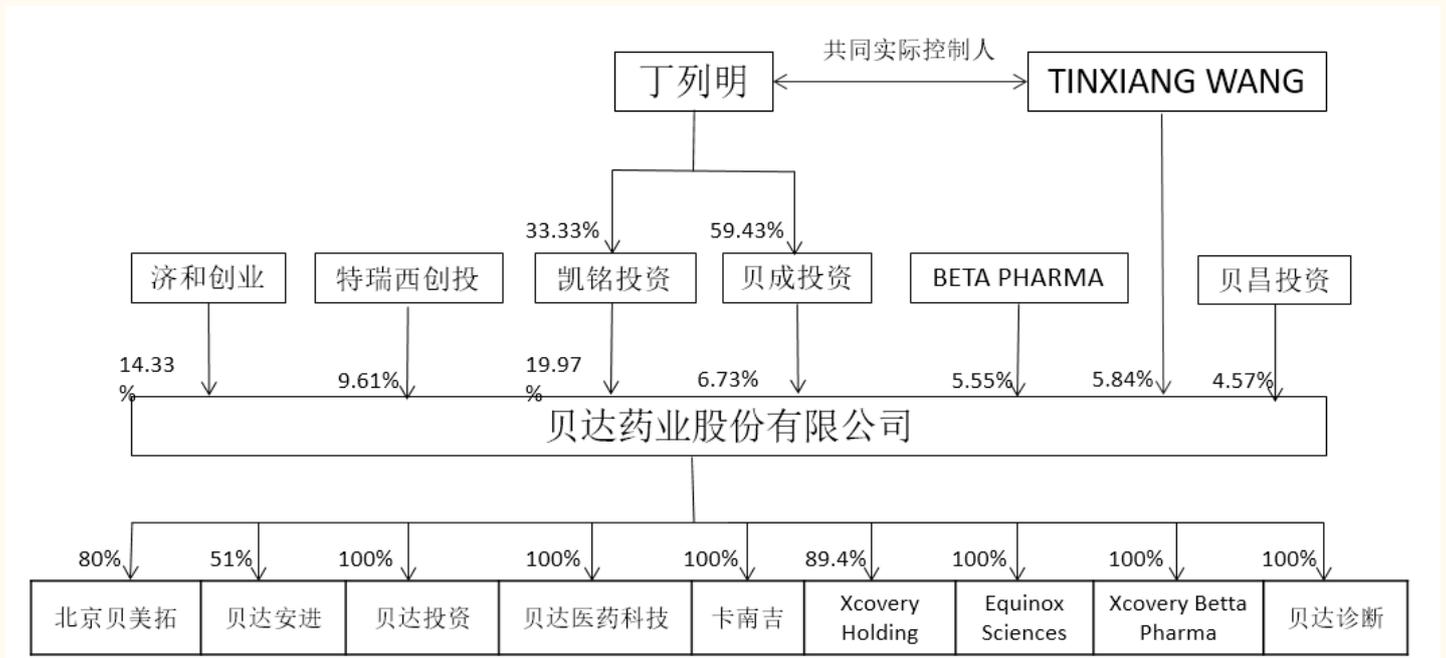
图表 14: 吉非 VS 厄洛中国患者头对头试验中位 PFS 数据.....	11
图表 15: 埃克替尼 VS 吉非替尼.....	11
图表 16: 埃克替尼&吉非替尼 IC50 指数对比.....	11
图表 17: 吉非、厄洛、埃克替尼覆盖患者结构比例.....	12
图表 18: 埃克替尼实际覆盖患者数估算.....	12
图表 19: 吉非、厄洛、埃克替尼平均日用药金额 (单位: 元/天)	13
图表 20: 2016 年卫计委主导谈判后埃克替尼医保报销省份.....	14
图表 21: 2015 年 TKI 三药各省日用药人次	14
图表 22: 2015 各省药品销售金额占比 (%)	14
图表 23: 2016 年全国埃克替尼及竞品销售额占比 (%)	15
图表 24: 埃克替尼脑转移临床试验临床设计方案.....	16
图表 25: 埃克替尼 VS WBI 联合化疗组 iPFS 数据结果	17
图表 26: 埃克替尼 VS WBI 联合化疗组 OS 数据结果.....	17
图表 27: 贝达药业 Pipeline 梳理.....	17
图表 28: ALK 融合蛋白重排示意图	18
图表 29: ALK 靶点及其通路构成示意图	19
图表 30: ALK 抑制剂相关通路及耐药机制梳理.....	20
图表 31: 全球 ALK 抑制剂品种及相关数据梳理.....	20
图表 32: 恩沙替尼 III 期临床数据结果	21
图表 33: 恩沙替尼 IC50 数据.....	21
图表 34: 恩沙替尼 CNS 转移患者临床结果	21
图表 35: 肾癌患者流 (Patient Flow)	22
图表 36: 肾癌靶向药物一线治疗 mPFS 数据 (单位: 月)	23
图表 37: VEGF 通路结构图	24
图表 38: VEGF 靶点药物梳理.....	25
图表 39: CM082 I 期临床 BCVA 字母数量数据 (个)	25
图表 40: CM082 I 期临床剂量数据.....	25
图表 41: 国内贝伐珠单抗 (Avastin) 生物类似药临床进度统计.....	26
图表 42: MIL60 结合 VEGF 靶点 ELISA 分析	27
图表 43: MIL60 与 Avastin 相似程度较高.....	27
图表 44: MIL60 和 Avastin 抑制肿瘤效果对比.....	27
图表 45: MIL60 和 Avastin 用后肿瘤质量对比.....	27
图表 46: 贝达药业 pipeline 梳理	28

公司是成功长大的创新药企，1.1 类新药贡献优秀业绩

国内首家完全创新团队成长起来药企

- 贝达药业是一家由海归博士团队创立，专注于研发和创新的医药企业。公司自 2003 年创立以来，始终致力于拥有自主知识产权的国家一类新药的研发和生产，针对恶性肿瘤、心脑血管、以及糖尿病等领域不断研发创新药物，为患者带来中国人自己研发和生产的高性价比新药。
- 公司主要产品为埃克替尼，该药适用于晚期非小细胞肺癌 EGFR 基因突变患者，属于国家 1.1 类创新药，曾获得“国家科技进步一等奖”等殊荣。同时，公司的在研管线中，正在研发的还有 X-396、CM082、MIL60、BPI-15086、BPI-9016M、BPI-3016 等创新药物，强大的在研管线支撑着公司的未来。
- 公司发行前股权结构如下图所示：

图表 1：贝达药业发行前股权结构



来源：公司公告，国金证券研究所

收入端增速稳定，毛利、净利率突出

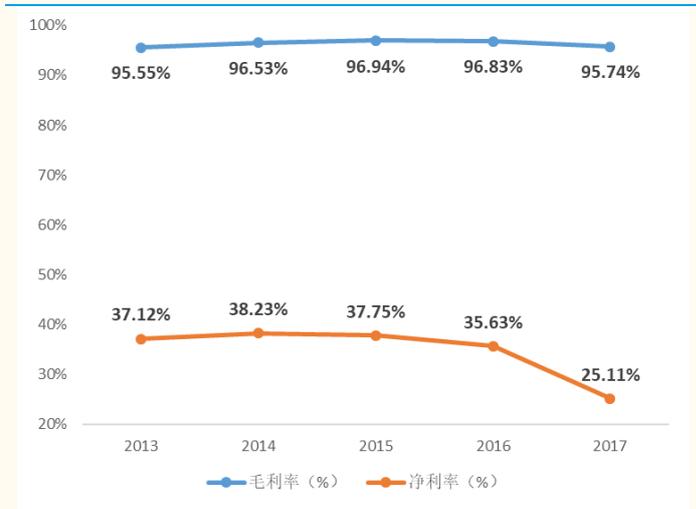
- 公司业绩几乎全部由埃克替尼贡献，2015-2017 年埃克替尼单品种收入分别为 9.13 亿元、10.35 亿元、以及 10.26 亿元；公司总体营业收入分别为 9.15 亿元、10.35 亿元、以及 10.26 亿元。2013-2017 年复合增长率约为 21.2%。
- 另外，公司毛利率和净利率表现同样突出，公司毛利率 2015-2017 年分别为 96.94%、96.83%和 95.74%，处于高位，毛利率平稳。净利率 2015-2016 年稳定在 36%左右，2017 年由于研发投入加大，净利润率降至约 25%。

图表 2: 2013-2017 贝达收入结构 (百万元)



来源: 公司公告, 国金证券研究所

图表 3: 2013-2017 贝达毛利率和净利率(%)



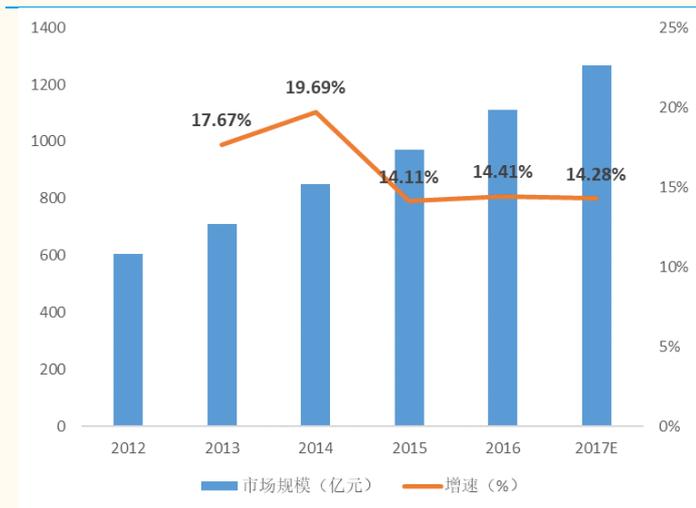
来源: 公司公告, 国金证券研究所

埃克替尼聚焦肺癌市场, 适用领域市场空间广阔

肺癌市场潜力较大, 患者数量肿瘤领域居首

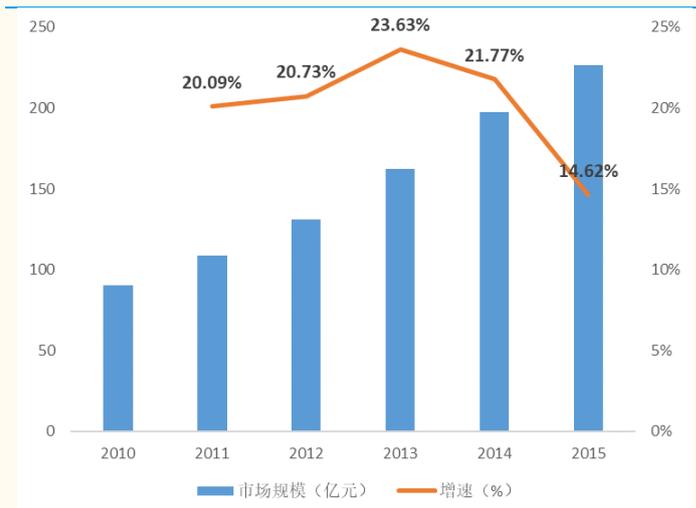
- 公司核心品种埃克替尼是晚期非小细胞肺癌 EGFR 基因突变患者的首选用药, 而中国的肺癌用药市场占据整个肿瘤药市场的四分之一。2015 年中国抗肿瘤药市场约为 970 亿元, 从 2010 年至 2015 年的 CAGR 约为 17.8%; 而肺癌用药市场约为 226.5 亿元, CAGR 约为 20.13%。

图表 4: 2012-2017 中国抗肿瘤药市场规模 (亿元)



来源: 招股说明书, 国金证券研究所

图表 5: 2010-2015 中国肺癌药物市场规模 (亿元)



来源: 招股说明书, 国金证券研究所

- 肺癌的用药市场不仅是整个抗肿瘤药的重要领域, 其每年发病人数和死亡人数也是中国肿瘤患者中的 NO.1。据统计, 2010 年肺癌发病率约为 55.92 人/10 万人, 当年死亡率约为 47.62 人/10 万人, 居所有癌症之首。具体数据如下表所示:

图表 6：2010 年各类肿瘤发病率&死亡率统计（单位：1/10 万人）

序号	种类	死亡率	种类	发病率
1	肺癌	47.62	肺癌	55.92
2	肝癌	22.61	乳腺癌	47.79
3	胃癌	21.63	结直肠癌	31.17
4	结直肠癌	15.09	胃癌	30.05
5	食管癌	11.72	肝癌	25.11
6	乳腺癌	11.27	食管癌	15.37
7	胰腺癌	7.12	子宫颈癌	13.83
8	前列腺癌	4.80	前列腺癌	11.31
9	淋巴瘤	4.16	子宫体癌	9.61
10	卵巢癌	4.08	卵巢癌	8.72
	合计	150.10	合计	248.88

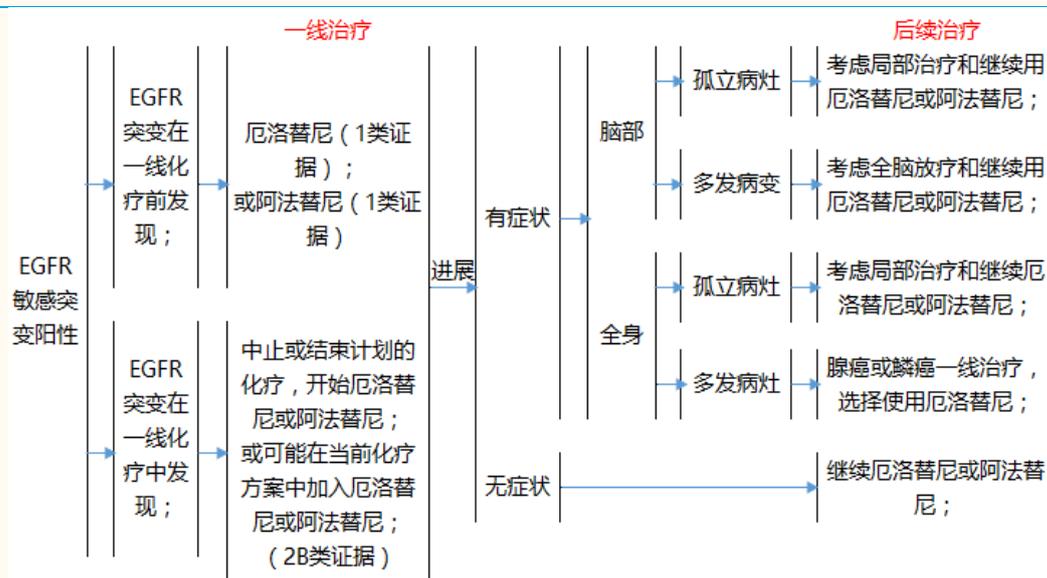
来源：《2013 中国肿瘤登记年报》、招股说明书，国金证券研究所

- 由上表可知，肺癌的患者数量是所有癌症当中最多的。另外，肺癌可以分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌，而非小细胞肺癌又可细分为肺鳞癌、肺腺癌和大细胞肺癌。根据 NCCN 统计，非小细胞肺癌患者人数占绝大多数，约为所有肺癌患者的 80%，而小细胞肺癌占比约为 20%。
- 公司的埃克替尼则属于非小细胞肺癌的靶向药物之一。

非小细胞肺癌临床指南：靶向药物列入首选

- 针对肺癌中的绝大多数非小细胞肺癌患者，欧美以及中国都对其临床用药指定了专门的指南，指导医生规范合理用药。下图则为 NCCN 和《中华肿瘤杂志》针对非小细胞肺癌设定的临床指南：

图表 7：NCCN 关于 NSCLC EGFR 突变患者的临床指南



来源：NCCN，国金证券研究所

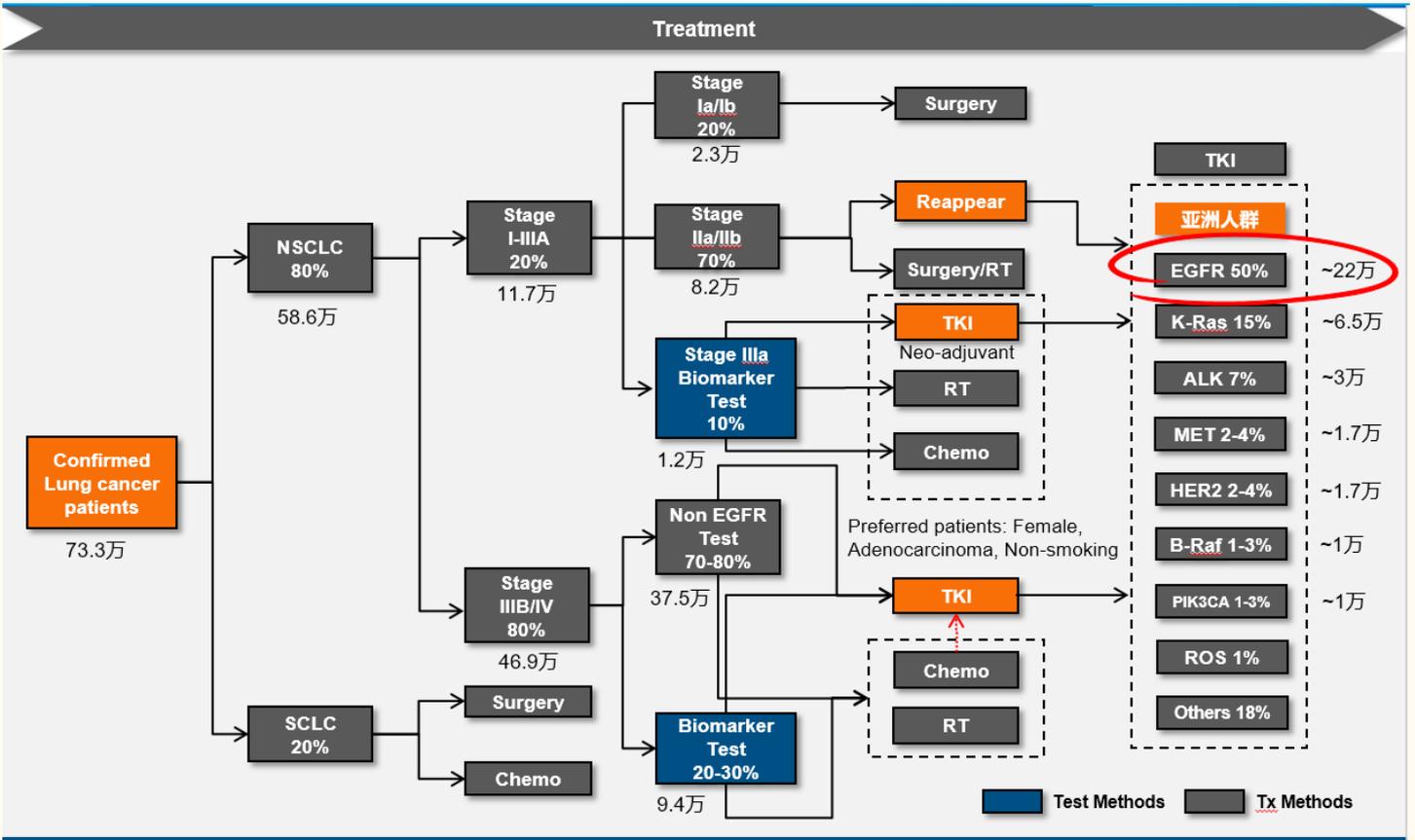
图表 8：中国 NSCLC 临床指南（一线用药）

化疗方案			
	药物名称	剂量	用药时间
NP方案	长春瑞滨	25mg/m ²	第1/8天
	顺铂	75-80mg/m ²	第1天
TP方案	紫杉醇	135-175mg/m ²	第1天
	顺铂或卡铂		
	顺铂	75mg/m ²	第1天
GP方案	卡铂	AUC=5~6	第1天
	吉西他滨	1000-1250mg/m ²	第1/8天
	顺铂或卡铂		
	顺铂	75mg/m ²	第1天
DP方案	卡铂	AUC=5~6	第1天
	多西他赛	75mg/m ²	第1天
	顺铂或卡铂		
AP方案	顺铂	75mg/m ²	第1天
	卡铂	AUC=5~6	第1天
	培美曲塞	500mg/m ²	第1天
	顺铂或卡铂		
	顺铂	75mg/m ²	第1天
	卡铂	AUC=5~6	第1天
靶向治疗药物			
	吉非替尼	250mg	1次/天
	厄洛替尼	150mg	1次/天
	埃克替尼	125mg	3次/天
	克唑替尼	250mg	2次/天

来源：《中国原发性肺癌诊疗规范（2015）》，国金证券研究所

- 由上图可以看出，无论美国还是中国，临床指南都将靶向药作为一线首选用药。而贝达药业的埃克替尼在国内临床指南同样作为一线用药出现，足以说明埃克替尼在临床上的重要地位，以及医生用药选择时的优先考虑。
- 下图为中国肺癌患者的患者流拆分（Patient Flow）：

图表 9：中国肺癌患者患者流 (Patient Flow)



来源：NCI Interviews and analysis, NCCN, 国金证券研究所

EGFR 基因突变患者每年新发约 20-30 万人

- 由于埃克替尼等小分子靶向药物主要针对的是晚期非小细胞肺癌 EGFR 突变患者，因此所有肺癌患者的数量不能够准确反映埃克替尼的目标人群。因此，我们估算了中国带有 EGFR 突变的患者数量，进而方便计算该类小分子靶向药物的市场空间。
- 《胸腔肿瘤学杂志》(JTO) 2014 年二月刊上的一项研究 (Yuankai Shi, 2014) 发现，在亚裔人群中，比其他人口统计学和临床特征具有相关性的 EGFR 基因突变频率比先前报道的要高，即使是在有吸烟史的患者中。
- PIONEER 试验是第一个前瞻性，多国流行病学研究，该项研究是用于记录亚洲人群中肺腺癌 EGFR 基因突变的频率。PIONEER 试验的研究者们发现，来自亚洲七大区域的 1450 例患者中 IIIB 期或者 IV 期患者有 51.4% 存在 EGFR 基因突变，中国该比例约 50.2%。以往的报告中曾显示亚洲人群中有约 30% 的突变频率 (与白种人的 20% 进行比较)。

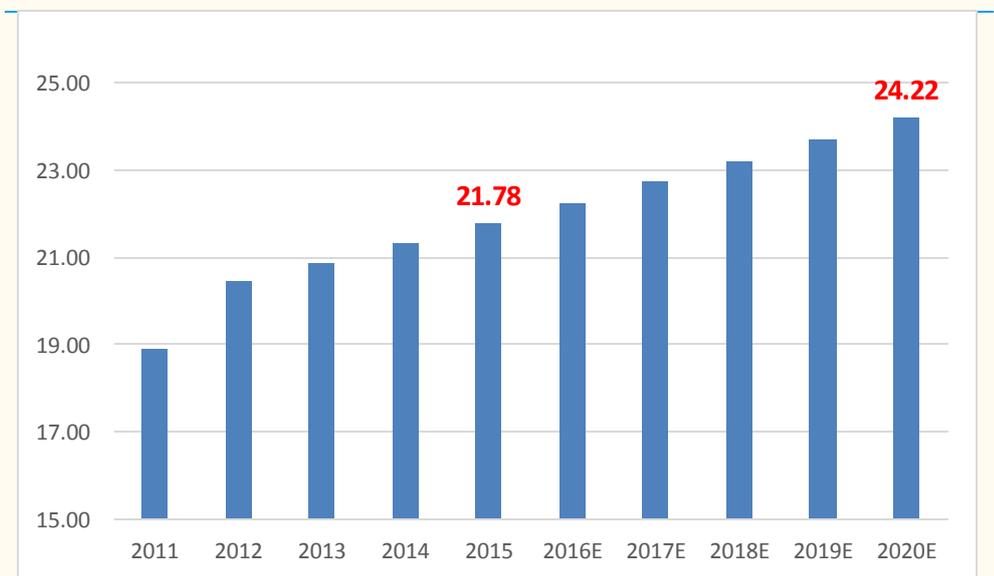
图表 10: 亚洲区域肺腺癌 EGFR 基因突变频率

	N	EGFR Mutation-Positive		EGFR Mutation-Negative		p
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	
Country/region						<0.001
China	741	372 (50.2)	46.6–53.8	369 (49.8)	46.2–53.4	
Hong Kong	161	76 (47.2)	39.6–54.9	85 (52.8)	45.1–60.4	
India	72	16 (22.2)	14.2–33.1	56 (77.8)	66.9–85.8	
Philippines	65	34 (52.3)	40.4–64.0	31 (47.7)	36.0–59.6	
Taiwan	174	108 (62.1)	54.7–68.9	66 (37.9)	31.1–45.3	
Thailand	117	63 (53.8)	44.8–62.6	54 (46.2)	37.4–55.2	
Vietnam	120	77 (64.2)	55.3–72.2	43 (35.8)	27.8–44.7	
Sex						<0.001
Female	628	384 (61.1)	57.3–64.9	244 (38.9)	35.1–42.7	
Male	822	362 (44.0)	40.7–47.5	460 (56.0)	52.5–59.3	
Ethnic group						<0.001
Chinese	1074	556 (51.8)	48.8–54.7	518 (48.2)	45.3–51.2	
Indian	73	16 (21.9)	14.0–32.7	57 (78.1)	67.3–86.0	
Japanese	1	0 (0.0)	0.0–79.3	1 (100.0)	20.7–100.0	
Kinh	120	77 (64.2)	55.3–72.2	43 (35.8)	27.8–44.7	
Filipino	62	31 (50.0)	37.9–62.1	31 (50.0)	37.9–62.1	
Thai	117	63 (53.8)	44.8–62.6	54 (46.2)	37.4–55.2	
Mixed/others	3	3 (100.0)	43.9–100.0	0 (0.0)	0.0–56.1	

来源: J Thorac Oncol 2014 Feb, 国金证券研究所

- 根据非小细胞肺癌中 EGFR 突变的患者比例, 可以计算出该部分肺癌患者人数, 即埃克替尼等小分子靶向药的目标患者数。中国 2015 年非小细胞肺癌 EGFR 突变患者人数约 21.8 万。

图表 11: 中国非小细胞肺癌 EGFR 突变患者数量 (单位: 万人)



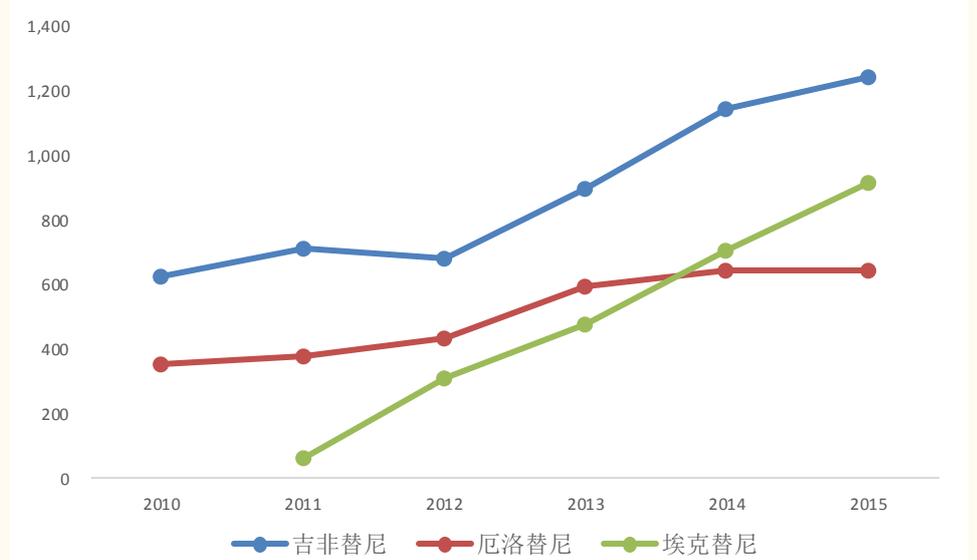
来源: 统计年鉴、Cancer Statistics in China 2015, J Thorac Oncol 2014 Feb, 国金证券研究所

埃克替尼“以价换量”逻辑逐步兑现，脑转移适应症拓展增量市场

中国 NSCLC EGFR 靶向药市场三足鼎立，埃克替尼份额快速提升

- 目前国内非小细胞肺癌 EGFR 小分子靶向药物主要有三种：吉非替尼（阿斯利康）、厄洛替尼（罗氏）、以及埃克替尼（贝达药业）。
- 从销售金额角度来看，根据终端样本医院数据，埃克替尼已经超越厄洛替尼，逐步逼近吉非替尼，预计 2017 年埃克替尼已经超过吉非替尼成为非小细胞肺癌 EGFR 靶点一代 TKI 第一大药物。而厄洛替尼和吉非替尼均增长乏力，出现增长平缓甚至销售额衰减的情况。根据南方所统计，2015 年吉非替尼大约销售 12.43 亿，增速约 9%；而厄洛替尼销售 6.4 亿，增速约 -0.3%。

图表 12：2010-2015 吉非、厄洛、埃克替尼销售额比较（单位：百万）



来源：南方所、招股说明书，国金证券研究所

厄洛替尼 VS 吉非替尼：几乎等效，厄洛价格贵约 50%

- 在中国的临床指南中，吉非替尼、厄洛替尼以及埃克替尼都被作为一线用药推荐，可见药效方面并无太大差异，均对非小细胞肺癌 EGFR 突变患者有效。而厄洛替尼价格与吉非和埃克比相对较高，月均用药费用约 1.36 万元，而吉非和埃克分别为 1 万元和 7000 元。

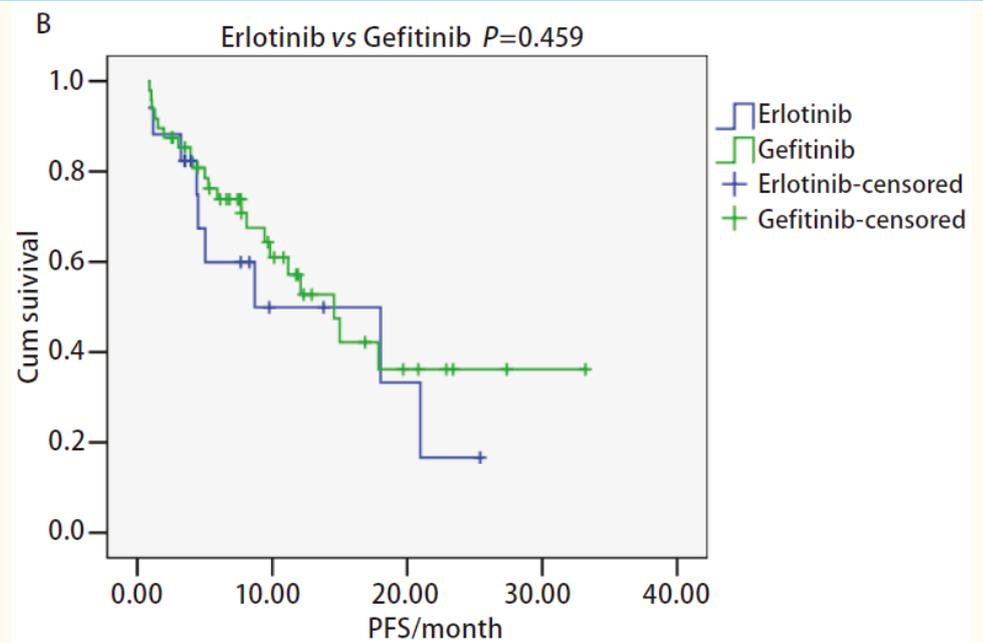
图表 13：吉非、厄洛、埃克替尼月均治疗费用（单位：万元）

单位：万元		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
吉非替尼	阿斯利康	1.41	1.43	1.44	1.45	1.45	1.44	1.16	1.05
厄洛替尼	罗氏	1.95	1.93	1.94	1.93	1.94	1.94	1.77	1.36
埃克替尼	贝达		1.24	1.26	1.26	1.24	1.23	0.80	0.72

来源：药智网，国金证券研究所

- 另外，在吉非替尼和厄洛替尼的头对头试验中（在中国患者身上），两药的中位无进展生存期（PFS）没有统计上显著差异。因此，面对价格上较大差异，同时药效上几乎无异，厄洛替尼在国内的销售相对乏力。

图表 14: 吉非 VS 厄洛中国患者头对头试验中位 PFS 数据



来源:《中国肺癌杂志》, 马宇翔 (2013), 国金证券研究所

埃克替尼 VS 吉非替尼: 药效非劣, 安全性更优

- 根据以上计算, 厄洛替尼在三足鼎立的竞争格局中略显颓势, 吉非替尼的患者渗透率相对稳定, 而埃克替尼的患者渗透率则处于快速上升阶段。因此吉非替尼和埃克替尼的市场争夺将不可避免。
- 根据 ICOGEN 对吉非和埃克两种药物所做的头对头试验, PFS 和 OS 两者不分伯仲, ORR 的结果也非常接近, 因此从药效上看, 埃克替尼非劣于吉非替尼。但是, 从用药安全性角度看, 埃克替尼略优于吉非替尼。

图表 15: 埃克替尼 VS 吉非替尼

	PFS(m)			ORR(%)			OS(m)			DCR (%)	TTP (m)*	一年总生存率	AE(%)	
	FAS	突变	野生	FAS	突变	野生	总体	突变	野生				总AE*	腹泻*
凯美纳 (埃克)	4.5	6.6	2.4	27.6	59	5.1	13.3	20.9	7.8	75.4	5.1	58.8	60.5	18.5
易瑞沙 (吉非)	3.4	5.3	2.2	27.2	61	3.1	13.9	20.2	6.9	74.9	3.6	58.2	70.4	27.6

来源: ASCO 2012, 国金证券研究所

- 另外, 埃克替尼的 IC50 指数也要优于吉非替尼, 说明在临床用药时, 埃克替尼比吉非替尼相同药效时使用剂量更小, 可减少副作用。

图表 16: 埃克替尼 & 吉非替尼 IC50 指数对比

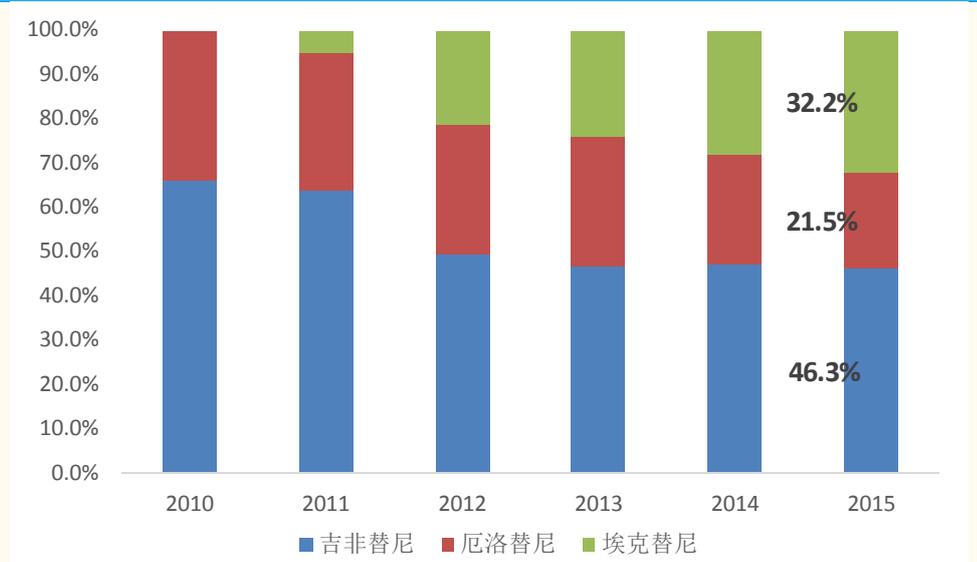
	埃克替尼	吉非替尼
分子水平 IC50	5nM	27nM
细胞水平 IC50	50nM	80-90nM
细胞生长 IC50	1μM	8.8μM

来源: 公开数据整理, 国金证券研究所

三药共覆盖约 10 万 NSCLC 患者，埃克替尼占据其中三分之一

- 根据用药说明书：吉非替尼一天一片，每片 250mg；厄洛替尼一天一片，每片 150mg；埃克替尼一天三片，每片 125mg。
- 可以通过总销售额、平均中标价格、以及赠药政策，计算得出三种靶向药物所覆盖的患者人数，并得到三种药品在覆盖患者人数角度的分布结构。其中，2015 年埃克替尼覆盖患者数大约占三种药物总体人数的 30%，而厄洛替尼占比快速下滑，只剩 20% 左右。预计 2017 年三药覆盖肿瘤患者数量约 10 万人，其中埃克替尼占据三分之一份额。

图表 17：吉非、厄洛、埃克替尼覆盖患者结构比例



来源：药智网、南方所、招股说明书，国金证券研究所

- 另外，根据招股说明书公布埃克替尼实际销售量，结合埃克替尼用药指南，可以计算出埃克替尼实际覆盖患者人数约 3.2 万人。并根据上述埃克替尼所占总体患者比例（约三分之一），计算得出目前吉非替尼、厄洛替尼、以及埃克替尼总共覆盖的 NSCLC 患者人数，约 10 万人左右，占有新发 EGFR 基因突变 NSCLC 患者的渗透比例约超 40%。

图表 18：埃克替尼实际覆盖患者数估算

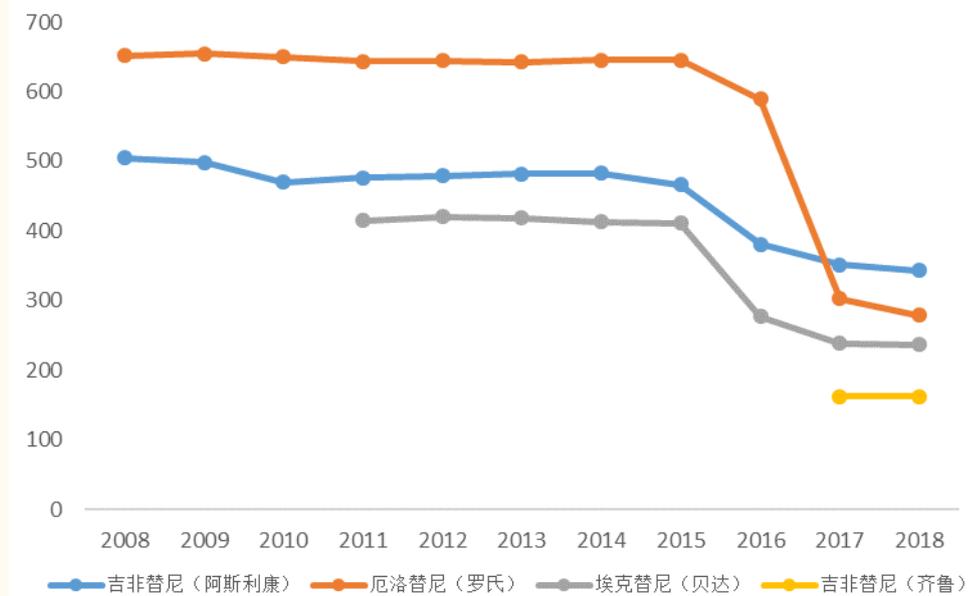
埃克替尼	2013	2014	2015	2016	2017
产量 (万片)	971.54	1620.29	2346.67	3032.98	3943.88
销量 (万片)	475.82	695.68	898.1	1180.63	1686.77
每日服用剂量 (片)	3	3	3	3	3
每月服用剂量 (片)	90	90	90	90	90
付费患者每年服用月均数	3.7	4.2	4.3	4.3	5.8
覆盖患者人数 (万人)	1.41	1.84	2.35	3.09	3.23

来源：药智网、南方所、招股说明书，国金证券研究所

国家药价谈判，吉非、埃克、厄洛替尼接受降价

- 2016年5月，卫计委联合7个部门共同发布《关于做好国家谈判药品集中采购的通知》，并同时颁布接受价格谈判的药品种类。最终，接受这次药价谈判的三个品种分别为乙肝治疗药物替诺福韦、非小细胞肺癌小分子靶向药物吉非替尼和埃克替尼。2017年7月，人社部医保谈判目录中，厄洛替尼接受谈判降价，降幅超50%。
- 从三个品种价格角度而言：吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼均参与了国家药品价格谈判，降价幅度均超过50%。

图表 19：吉非、厄洛、埃克替尼平均日用药金额（单位：元/天）



来源：药智网，国金证券研究所

埃克替尼谈判进入全国医保：“以价换量”逻辑逐步兑现

- 参加国家首次药品价格谈判后，埃克替尼降价幅度超过50%。由于第一次医保谈判由卫计委主导，实际对接医保部门为“新农合”，当时埃克替尼被22个省市或军队部门纳入医保（其中多为新农合医保，详见下图），予以报销。其中浙江、新疆和内蒙古三省将其列入城镇职工和城镇居民基本医疗保险之中，黑龙江、广西、吉林、贵州、北京等11个省市将埃克替尼纳入“新农合”医保之中。另外，埃克替尼有可能受益于近期的医保目录调整，进入城镇职工和城镇居民基本医保。
- 2017年7月，国家人社部牵头举行了第二次医保谈判，此次谈判共有36个品种谈判降价进入了医保，此次谈判为整个医保的对接，我们预计2017年底第一批及第二批医保谈判品种将会被全国各省医保对接并实施报销。公司埃克替尼“以价换量”逻辑正在逐步兑现。
- 降价&提量间关系：价格下降是短期内的刚性影响，而产品销量的提升是个相对缓慢的过程。另外，由于公司和医保部门的衔接需要时间，所以新价格可能会滞后执行。因此，我们预计埃克替尼2017年四季度及之前主要受“降价”影响，2018年一季度及之后医保放量日益凸显，“以价换量”逻辑逐步兑现。

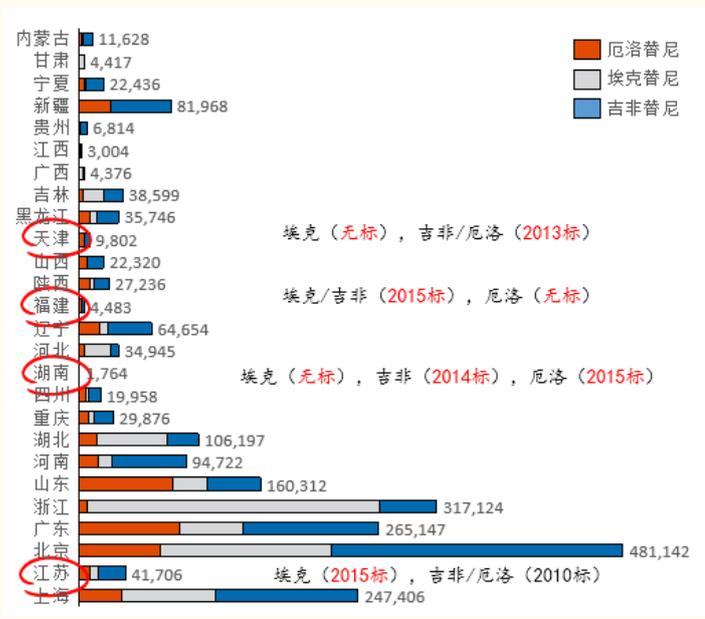
图表 20: 2016 年卫计委主导谈判后埃克替尼医保报销省份

省份	浙江	黑龙江	广西	吉林	贵州	江西	海南	北京	陕西	山西	江苏	甘肃	新疆	内蒙古	云南	辽宁	湖南	河南	安徽	青岛市	深圳市	军队后勤部
城镇职工	Y												Y	Y								
城镇居民	Y												Y	Y								
新农合		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y					Y		Y	Y		Y				
大病医保				Y			Y	Y		Y	Y				Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
省直医保													Y									
铁路局特药													Y									
军免用药																						Y

来源: 招股说明书、《各地将谈判药品纳入各类医保合规费用范围的进展情况》, 国金证券研究所

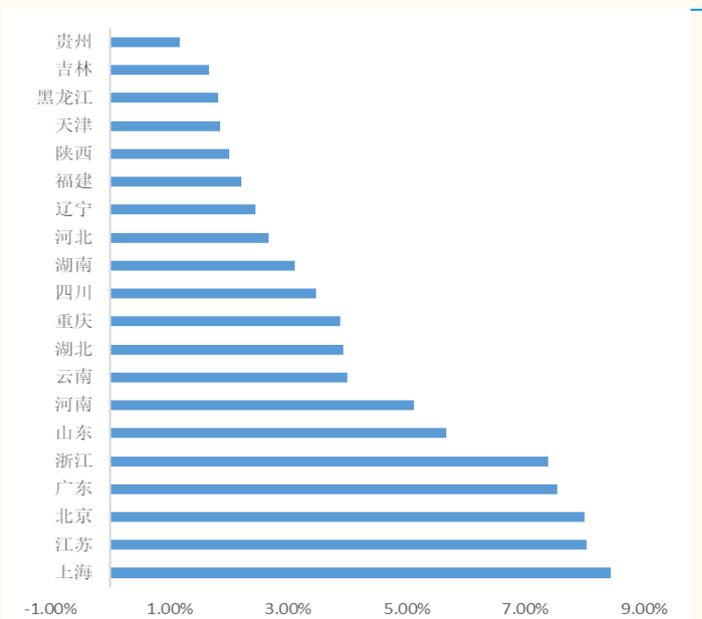
- 根据各省非小细胞肺癌 TKI 药物样本医院销售数据, 埃克替尼、吉非替尼、以及厄洛替尼的销售额与各省整体药品销售规模基本一致, 除了个别省份有异常情况外, 个别省份异常数据主要与招标进度较慢有关。

图表 21: 2015 年 TKI 三药各省日用药人次



来源: 终端数据, 药智网, 国金证券研究所

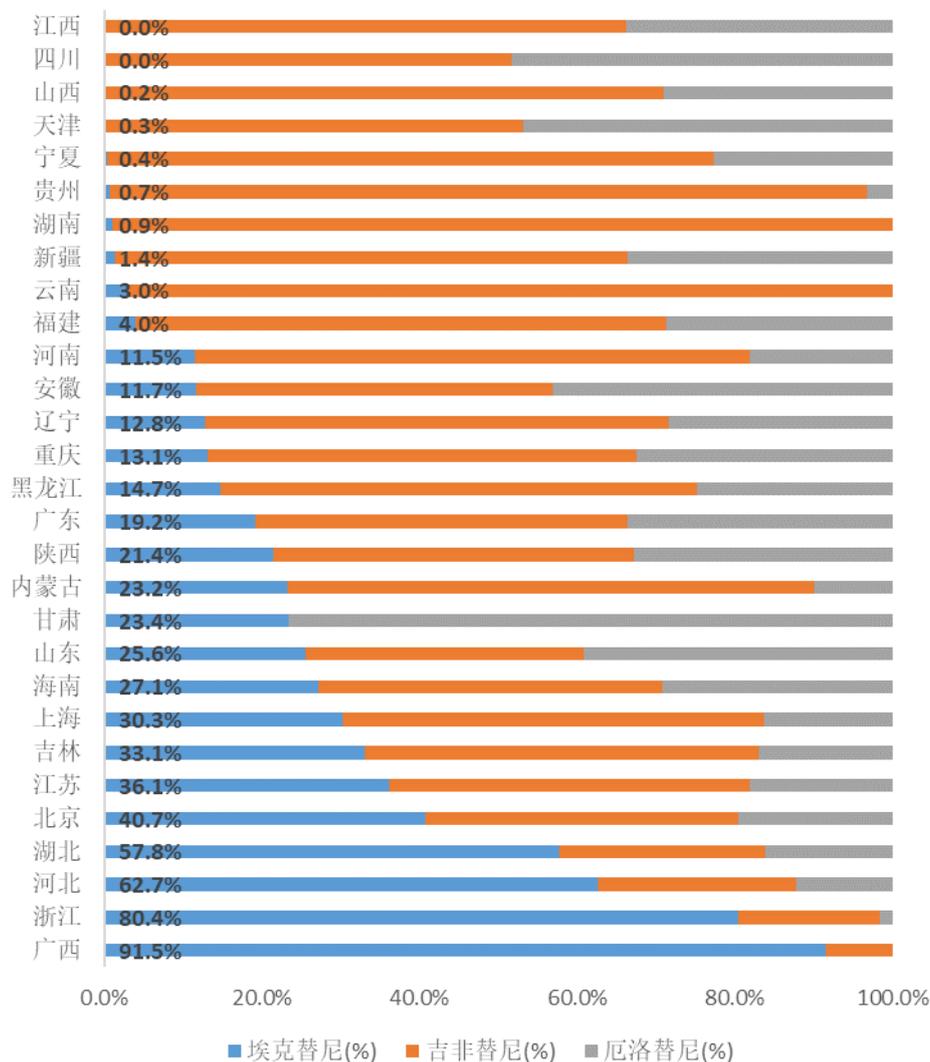
图表 22: 2015 各省药品销售金额占比 (%)



来源: 终端数据, 国金证券研究所

- 另外, 根据各省份埃克替尼、吉非替尼、以及厄洛替尼销售占比情况, 埃克替尼仍有较大空间: 三个 TKI 药物当中, 埃克替尼占比超过 40% 的省份只有北京、湖北、河北、浙江、广西; 埃克替尼占比低于 10% 的省份约 10 个, 包括福建、云南、湖南、贵州、天津、山西、四川等。
- 根据我们核心假设 (暂不包含脑转移患者), 随着医保对接, 埃克替尼逐步实现对外资进口品种替代, 假设终点状态埃克替尼覆盖一线患者比例约 45-50%, 患者人数终点约 5 万人左右, 肺癌领域埃克替尼天花板约 15 亿元人民币。

图表 23：2016 年全国埃克替尼及竞品销售额占比 (%)

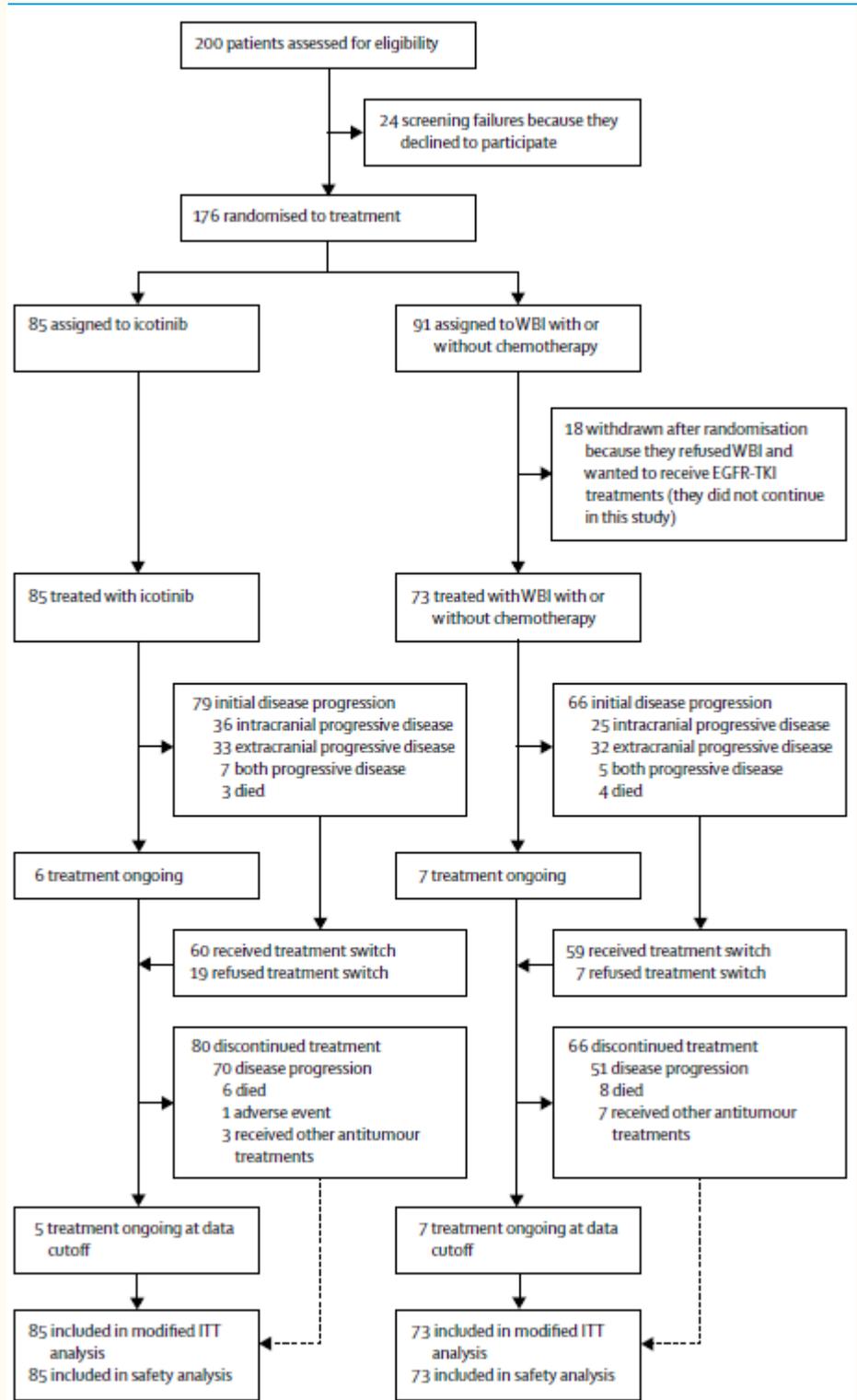


来源：终端数据，国金证券研究所

埃克替尼脑转移适应症拓展，开辟增量市场

- 根据相关文献统计，非小细胞肺癌中大约有 30%患者有可能发展为脑转移患者，大约有 10%晚期非小细胞肺癌患者初次诊断时伴随脑转移现象，我们预计脑转移潜在患者约 6-8 万人。
- 2017 年，吴一龙教授在《柳叶刀·呼吸医学》发表埃克替尼脑转移适应症临床试验结果，该研究是全球首项、随机、开放、平行对照、多中心评价埃克替尼与 WBI (Whole-Brain Irradiation) 联合标准化疗在 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 脑转移患者中的疗效和安全性的 III 期临床试验，国内共有 17 家医院临床中心参与。
- 该研究共纳入了 176 例存在至少 3 处脑转移的 EGFR 突变型 NSCLC 患者。试验中，随机分配至埃克替尼组的患者 85 例，分配至 WBI 组的患者 91 例 (可评估的患者数为 73 例)。其中，埃克替尼组患者口服埃克替尼 125mg，每日 3 次。WBI 组接受 WBI 加同步或序贯化疗 4-6 周期，直至出现不可耐受的不良反应或颅内病变进展。试验主要终点为颅内无进展生存期 (iPFS) 和总生存期 (OS)。

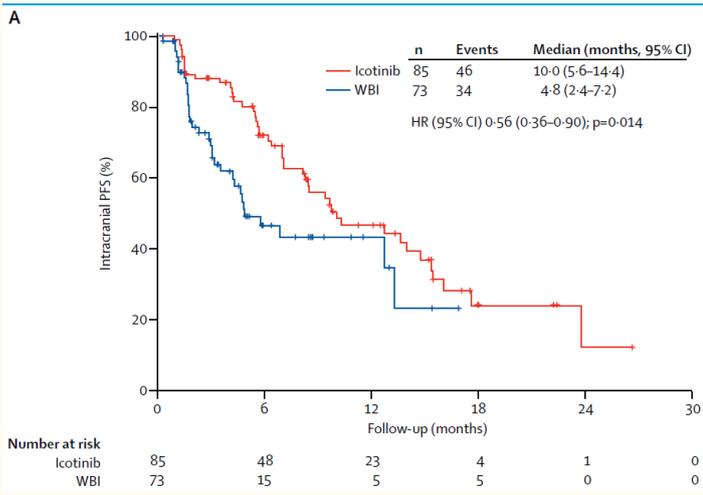
图表 24：埃克替尼脑转移临床试验临床设计方案



来源：《柳叶刀》，国金证券研究所

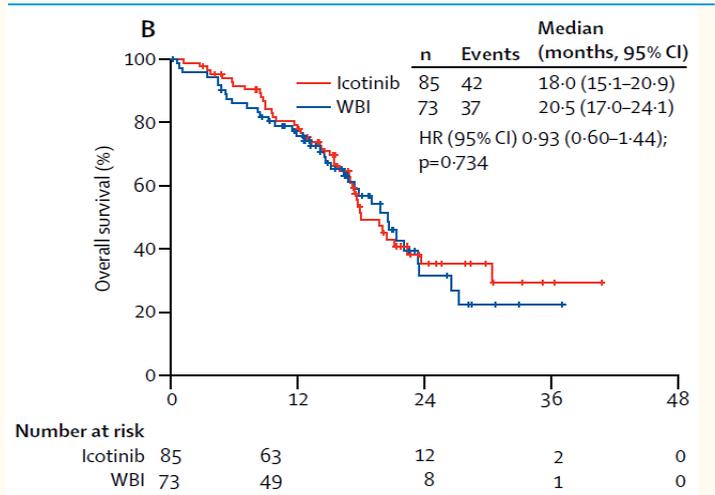
- 临床结果：**埃克替尼组与 WBI 组的中位 iPFS 分别为 10 个月和 4.8 个月；OS 分别为 18 个月和 20.5 个月。安全性方面，埃克替尼组和 WBI 组的 3 级以上不良反应发生率分别为 8% (7/85) 和 38% (28/73)。综上，埃克替尼组相较 WBI 联合化疗组的 iPFS 显著较长，不良反应明显减少。

图表 25: 埃克替尼 VS WBI 联合化疗组 iPFS 数据结果



来源:《柳叶刀》, 国金证券研究所

图表 26: 埃克替尼 VS WBI 联合化疗组 OS 数据结果



来源:《柳叶刀》, 国金证券研究所

- 综上, 根据最新的埃克替尼脑转移临床结果, 埃克替尼组 iPFS 约 10 个月, 明显优于 WBI 联合化疗组。埃克替尼月用药金额约 7000 元, 潜在总患者人群达 6-10 万人, 我们预计目前仅埃克替尼一个拥有详实的脑转移临床结果数据, 该领域降为公司核心品种埃克替尼贡献较大市场空间。

在研管线丰富, pipeline 进展稳步推进

- 目前公司 pipeline 在研项目超过 30 项, 其中 7 项已经进入临床试验阶段, 包括 Ensartinib (恩沙替尼) 全球多中心 III 期临床、MIL60 项目 (Avastin Biosimilar) III 期临床、CM-082 (Vorolanib) 肾癌适应症 III 期临床、CM-082 (Vorolanib) 眼科适应症 II 期临床, 以及 BPI-2009C、BPI-9016、BPI-15086、BPI-3016 等临床项目稳步推进。尤其是 Ensartinib (恩沙替尼) 的全球多中心临床, 凸显了公司临床研究的协作水平, 并且其国内 II 期临床已完成入组, 有望进度加快, 如进展顺利我们预计 2018 年下半年提交上市 NDA 申请。

图表 27: 贝达药业 Pipeline 梳理

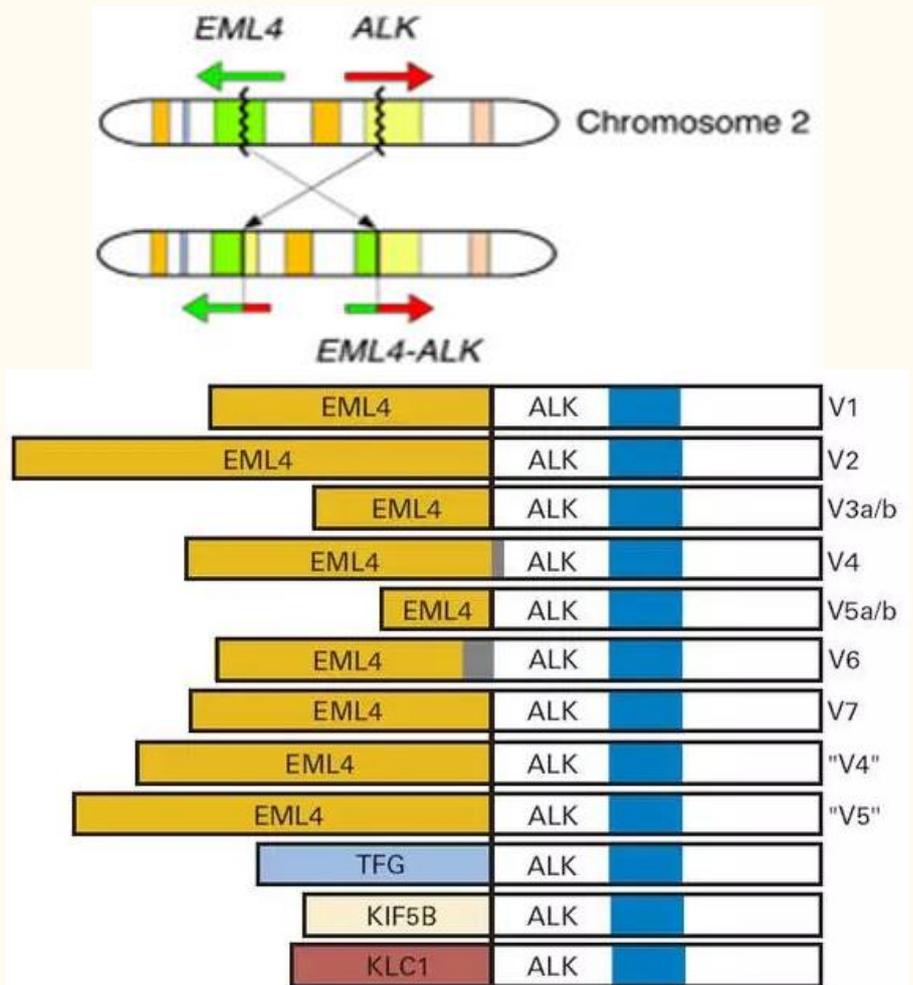
治疗领域	注册类别	产品名称	靶点	适应症	Research	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	NDA Submission	备注
贝达药业											
肿瘤	1类	爱莎替尼(X-396)	ALK	肺癌 (国际多中心)	—————▶					预计2018完成全球患者入组 (包括中国)	
				肺癌 (国内)	—————▶					预计2018国内申报NDA	
		MIL60(Avastin Biosimilar)	VEGFR	NSCLC	—————▶					预计2018入组到80%	
		Vorolanib(CM082)	VEGFR	肾癌	—————▶					预计2018完成患者入组	
				wAMD	—————▶						
		BPI-9016	c-Met	肺癌、肝癌、胃癌等	—————▶					预计2018完成肺癌Ib临床试验, 并开展胃癌等其他适应症安全性研究	
		BPI-15086	EGFR T790M	肺癌等	—————▶					预计2018完成剂量爬坡阶段的患者入组	
BPI-16350	CDK4/6	乳腺癌	—————▶					预计2018取得临床试验批件			
糖尿病	1类	BPI-3016	GLP-1	糖尿病	—————▶					预计2018完成剂量爬坡阶段的患者入组	
银屑病	2类	BPI-2009C	EGFR	银屑病	—————▶					预计2018完成主要终点观察	

来源: 公司公告, 国金证券研究所

恩沙替尼：肺癌二代 ALK 靶点创新药，国内外临床同步推进

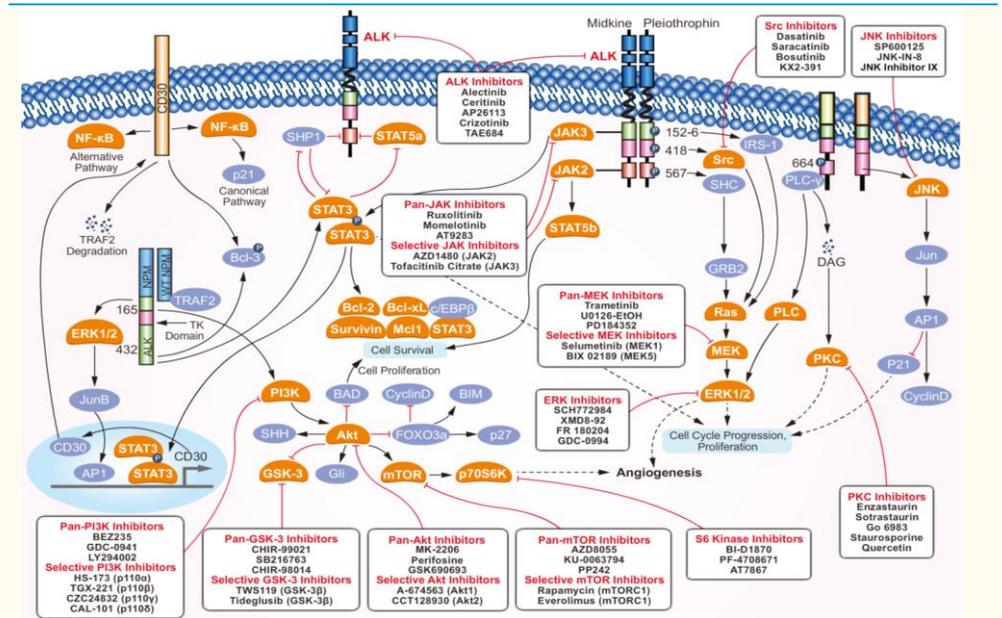
- 肺癌是国内及全球公认最大的癌种，ALK 靶点在其中比例相对较少，根据相关文献，亚洲人群中 ALK 阳性患者比例大约占非小细胞肺癌患者 5-7%。2007 年，研究者们发现肺癌患者中由于染色体倒位形成棘皮动物微管相关蛋白 4 (EML4) 基因与 ALK 基因的重排 (EML4-ALK) 现象，又称为 ALK 阳性。在体外实验中，研究者又进一步表明，ALK 的抑制剂能够有效抑制表达有 EML4-ALK 的细胞生长。自此，ALK 成为了非小细胞肺癌的又一成药靶点。

图表 28：ALK 融合蛋白重排示意图



来源：公开资料，CNKI，国金证券研究所

图表 29: ALK 靶点及其通路构成示意图



来源：公开资料，国金证券研究所

- 目前，全球已上市 ALK 靶点创新药物主要有克唑替尼（第一代）、色瑞替尼（第二代）、艾乐替尼（第二代）、卡布宁布格替尼（第二代）。一代 ALK 抑制剂克唑替尼，是口服型三磷酸腺苷（ATP）竞争性抑制剂，可抑制 ALK 和 MET 酪氨酸激酶，还能够抑制 ROS1 和 RON 激酶的活性；但 ALK 阳性患者经过开始阶段的克唑替尼治疗敏感期后不可避免地出现获得性耐药。耐药性通常在 TKI 治疗 1、2 年后出现；获得性耐药的机制大概可以分为两类：使靶基因改变的突变或扩增基因的出现；替代信号通路的激活使肿瘤细胞对 ALK- 信号通路失去依赖性。
- ALK 基因突变或扩增：一例无吸烟史的 EGFR 野生型和 ALK 阳性腺癌复治晚期患者经克唑替尼治疗后复发，经活检确认疾病进展。患者体内检测出 EML4-ALK 的激酶结构域有两个次要点突变（L1196M 和 C1156Y），且具有对两种不同 ALK 抑制剂耐药的标记。最常用的可识别耐药突变是看门人突变 L1196M，它可阻碍克唑替尼与 ALK 激酶的活性位点结合。
- 新通路的激活：由于 ALK 阳性 NSCLC 中检测出抗克唑替尼的新 KRAS 突变型，KRAS 基因激活可能代表了 ALK 阳性肿瘤的其他耐药性机制；

图表 30: ALK 抑制剂相关通路及耐药机制梳理

Drugs	Targets other than ALK	Activity against L1196M resistance mutation	Activity against C1156Y resistance mutation	Activity against G1202R resistance mutation	Activity against other crizotinib-resistant mutations	Lack of activity against resistance mutations
Ceritinib	IGF-R1, InsR, ROS1	Yes	No	No	G1269A, I1171T, S1206Y, L1152R, F1174L, V1180L	G1202R, F1174C
Alectinib	LTK, GAK	Yes	Yes	No	G1269A, S1206Y, L1152R, F1174L, 1151T-ins	G1202R, V1180L, I1171T
Brigatinib	ROS1, EGFR	Yes	Yes	Yes	G1269A, S1206Y, 1151T-ins, F1174C, I1171T, D1203N, E1210K, F1245C	NA
Entrectinib	TrkA, TrkB, TrkC, ROS1	Yes	Yes	NA	NA	NA
PF-06463922	ROS1	Yes	NA	Yes	G1269A	NA
TSR-011	TrkA, TrkB, TrkC	Yes	NA	NA	NA	NA
ASP3026	ROS1, ACK	Yes	NA	NA	F1174L	NA
X-396	MET	Yes	Yes	NA	NA	NA
CEP-37440	FAK	NA	NA	NA	NA	NA

来源: PubMed, 国金证券研究所

- 由于一代 ALK 药物克唑替尼的耐药问题, 二代 ALK 药物逐步上市, 二代 ALK 品种分别为色瑞替尼、艾乐替尼、以及卡布宁布格替尼, 以及公司在研管线中的二代 ALK 抑制剂恩沙替尼 (Ensartinib, X-396)。

图表 31: 全球 ALK 抑制剂品种及相关数据梳理

药物名称	靶点	生产商	全球上市	全球2017销售 (亿USD)	国内上市	国内2017销售 (亿RMB)	临床数据							
							一线治疗			二线治疗			颅内治疗	
							ORR	PFS	DOR	ORR	PFS	DOR	ORR	DOR
克唑替尼	一代ALK	Pfizer	2011	5.94	2013	4	74%	10.9m	11.3m	65%	7.7m	7.4m	n.a.	n.a.
色瑞替尼	二代ALK	Novartis	2014	n.a.	2017NDA	n.a.	73%	16.6m	23.9m	54.6%	6.9m	7.4m	57.00%	16.6m
艾乐替尼	二代ALK	Roche	2015	3.62	III期临床	n.a.	79%	25.7m	82%>6m	44%	n.a.	11.2m	81%	59%>12m
Brigatinib	二代ALK	Ariad	2017	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	38%	12.9m	13.8m	67%	5.6m
X-396	二代ALK	贝达药业	III期临床	n.a.	II期临床	n.a.	86.7%	26.2	24.4m	76.6% (DCR)	9m	7.4m	92.9% (DCR)	5.7m
Lorlatinib	三代ALK	Pfizer	III期临床	n.a.	n.a.	n.a.	90%	NR	59%>6m	69%	NR	49%>6m	39%	68%

来源: 公开数据整理, FDA, Bloomberg, ClinicalTrials, PubMed, 国金证券研究所

- 公司在研品种恩沙替尼 (Ensartinib, X-396) 目前在全球开展多中心临床 III 期, 在国内开展 II 期临床。该品种主要是 ALK 和 MET 抑制剂, 针对这两个靶点的 IC50 指数有明显优势。一线使用 X-396 患者的 PFS 可达 25.6 个月, 二线 (克唑替尼耐药后) 使用 X-396 患者的 PFS 可达 9.2 个月, 临床数据较好。

图表 32: 恩沙替尼 VII 期临床数据结果

Overall Efficacy			
Prior Therapy	PR	SD	PD
ALK TKI Naïve	13/15 (87%)	0/15 (0%)	2/15 (13%)
Prior Crizotinib Only	22/31 (71%)	8/31 (26%)	1/31 (3%)

*Evaluable ALK+Patient at >200mg who completed 1 cycle and had post baseline response assessment.

- Two ALK TKI naïve patients that did not respond to ensartinib were ALK+locally but ALK- via next generation sequencing.
- In patient with CNS target lesions, ensartinib had a 69% response rate, including 2 complete responses and a 94% DCR.

来源: ELCC, 国金证券研究所

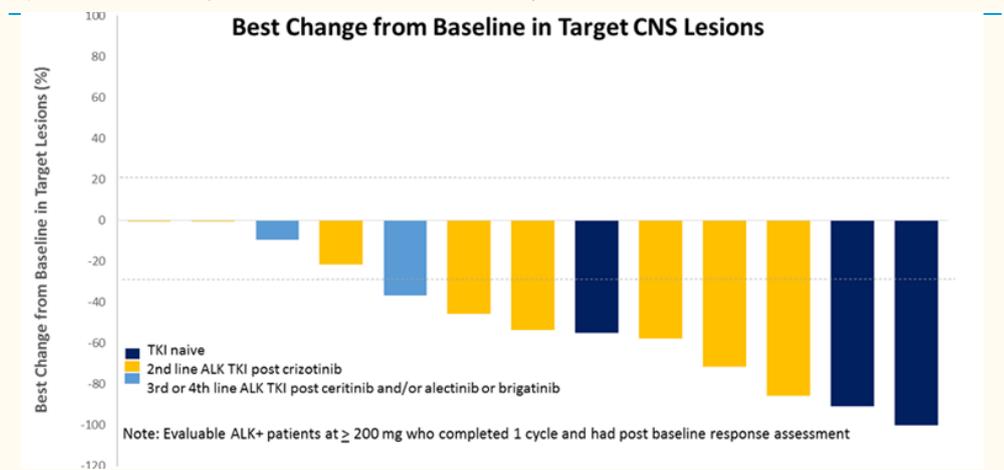
图表 33: 恩沙替尼 IC50 数据

Biochemical Potency and Selectivity (Ambit assays, IC50 in nM)		
Compound	ALK	MET
PF-1066	4.5	0.51
X-376	0.61	0.69
爱莎替尼 (X-396)	<0.4	0.74

来源: Cancer Res, 国金证券研究所

- 另外, 恩沙替尼对于脑转移患者有着突出的效果。公司在 2017 年欧洲肺癌会议 (ELCC) 上发表结果: 恩沙替尼在治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 和中枢神经系统 (CNS) 转移患者中均出现颅内反应。
- 恩沙替尼的多中心 I/II 期临床研究共入组 26 例 ALK 阳性 NSCLC 患者和无症状 CNS 转移患者, 有或无全身性疾病。并研究纳入了没有经过 ALK-TKI 治疗的患者以及既往使用克唑替尼和/或第二代 ALK-TKI 药物的患者。所有 26 名患者每天口服大于或等于 200mg 的恩沙替尼 28 天, 并确定 225mg 剂量为进一步的评估剂量。
- 临床试验中有 50% (13 例) 患者发生 CNS 靶病变, 另一半没有发生 CNS 靶病变。而基线 CNS 目标病变的队列显示了 69% 的颅内应答率 (RR), 其中包括完全缓解 (CR) 的患者。其次, 大约 31% 的患者中观察到稳定的疾病 (SD), 实现了 100% 的疾病控制率 (DCR)。在基线中, 3 例为没有接受过 ALK-TKI 治疗的患者, 其颅内应答率 (RR) 为 100%, 既往接受过克唑替尼治疗的 8 例患者中, 颅内应答率 (RR) 达到 62%; 2 例先前接受过克唑替尼和/或二代 ALK-TKI 治疗的患者, 其中 1 例获得了部分缓解, 另一例观察到疾病稳定。
- 以上临床结果说明, 恩沙替尼在治疗或对 ALK 阳性的 NSCLC 和 CNS 转移患者有较好临床效果。

图表 34: 恩沙替尼 CNS 转移患者临床结果



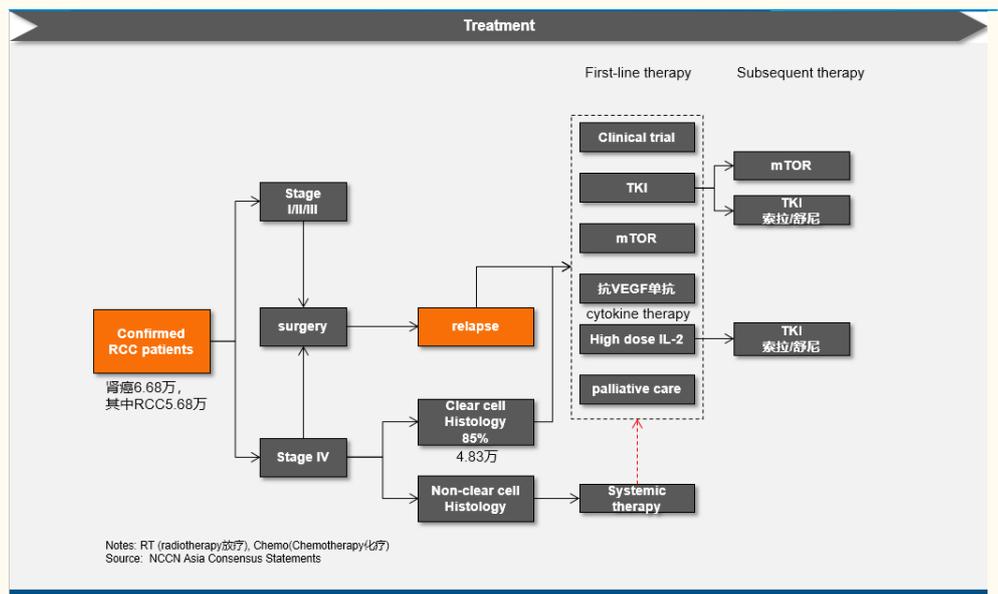
来源: ELCC, 国金证券研究所

- 根据国金医药创新药七步估值模型，我们对恩沙替尼（X-396）的估值进行相关假设：
 - 美国市场相关假设：（1）渗透率峰值约 10%（每年新发肺癌患者约 22 万人）；（2）预计年用药金额约 10 万美金；（3）销售峰值约 2-3 亿美金；（4）成功概率约 80%；（5）FCFF Margin 峰值约 45%。综上，海外市场恩沙替尼对应估值约 5-6 亿美金。
 - 中国市场相关假设：（1）渗透率峰值约 20-25%（每年新发肺癌患者约 73.3 万人）；（2）预计年用药金额约 15 万人民币；（3）销售峰值约 15 亿人民币；（4）成功概率约 80%；（5）FCFF Margin 峰值约 40%。综上，国内市场恩沙替尼对应估值约 40-45 亿人民币。

Vorolanib（CM082）：VEGF 小分子靶向药，肿瘤及眼科多适应症潜力大

- Vorolanib（CM082）是公司 2017 年 6 月通过收购卡南吉 100% 股权所得，该品种属于 2-吡啶酮类靶点特异性抗肿瘤药，与舒尼替尼具有相似骨架结构，为多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，主要靶点为 VEGFR 和 PDGFR。该项目是在对舒尼替尼作用机制和毒副作用充分研究的基础上开发的新一代产品，临床上表现出良好的安全性和治疗效果，目前临床进展较快的适应症是肾细胞癌。同时，Vorolanib 也在尝试年龄性眼底黄斑病变（AMD）等适应症，AMD 是引起全球 50 岁及以上老人失明的最常见原因。10% 的 AMD 为新生血管渗漏型（即湿性），但其引起的失明却占到 90%。直接抑制血管内皮生长因子/血小板生长因子（VEGF/PDGF）的药物可对湿性 AMD 发挥治疗作用。
- 肾细胞癌适应症临床数据较好，目前已在国内进入 III 期临床：
 - CM082 在美国已进行了六年多的临床研究，超过 60 个病例完成了 1 个以上疗程。相同的临床研究在中国的中国医学科学院肿瘤医院、北京大学第一医院和天津肿瘤医院等临床基地同步开展。这些实验共同的特点是耐受性良好，临床研究剂量在 50-800mg 范围内没出现剂量限制性毒性，也未出现多药耐药情况。
 - 目前 CM082 在国内进展最快的适应症是肾细胞癌，且临床效果较好，在北京肿瘤医院已开启三期临床试验。

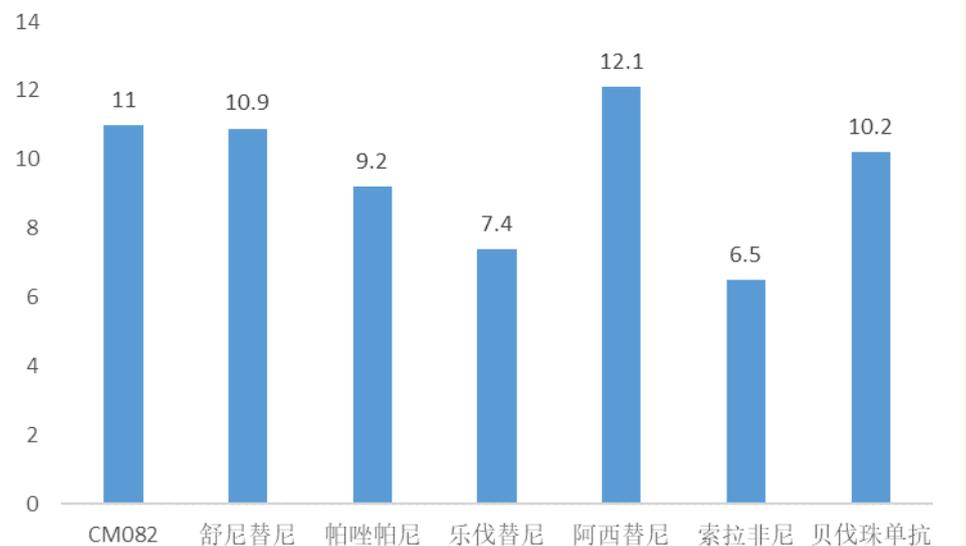
图表 35：肾癌患者流（Patient Flow）



来源：NCCN，公开资料整理，国金证券研究所

- 根据相关文献统计，目前中国肾癌新发患者约 6.68 万人，其中肾细胞癌（RCC）患者约 5.68 万人。治疗方案中，手术后复发以及晚期患者以 mTOR、VEGF TKI 以及 VEGF 单抗为主，目前主要涉及品种包括舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿西替尼、贝伐珠单抗等。公司 Vorolanib（CM082）一线治疗肾细胞癌中位无进展生存期（mPFS）约 11 个月，对比同类品种 CM082 数据较好，未来获批概率较大，上市后商业前景光明。
- 目前 CM082 在国内处于肾细胞癌 III 期临床阶段，预计 2018 年完成 III 期临床入组工作。

图表 36：肾癌靶向药物一线治疗 mPFS 数据（单位：月）



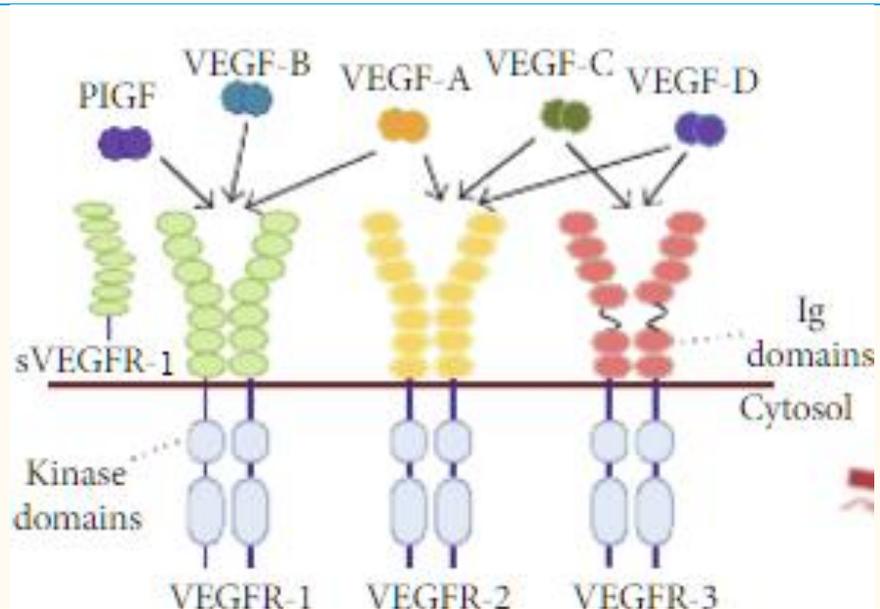
来源：公开资料整理，PubMed，国金证券研究所

■ AMD 适应症潜在人群庞大，VEGF 口服靶向药依从性较好：

- 眼底是人体唯一能直接看到血液循环的微循环的部分。眼底的疾病，包括视网膜、视盘和脉络膜的疾病，通称为眼底病。目前常见的眼底病包括：湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）、糖尿病黄斑水肿（DME）、脉络膜新生血管（CNV）、视网膜静脉阻塞（RVO）等。
- 纵观国内外眼底疾病治疗历史，分别经历了上个世纪的激光凝固疗法、本世纪初的光动力疗法、以及后来出现的 Anti-VEGF 靶向药物疗法等。
 - 国内该领域潜在患者人群较大，总数超过 1000 万：其中主要构成为 wAMD（约 200-300 万人），DME（约 400 万人），以及 RVO（约 300 万人）等适应症；
- 血管因子内皮生长（vascular endothelial growth factors, VEGFs）家族在胚胎发育及出生后的血管发育过程中均起着极为重要的调节作用，它们主要参与了新生血管和淋巴管的形成。VEGF 家族由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及 VEGF-E 和胎盘生长因子(PIGF)组成。VEGF 家族成员与 3 种酪氨酸激酶受体即 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 结合后发挥其生物学作用。与其他许多生长因子受体一样，VEGFR 介导了一系列细胞行为包括细胞迁移、存活、增殖等：
 - VEGFR1：VEGF-A、VEGF-B、PIGF；

- VEGFR2: VEGF-A、VEGF-E;
- VEGFR3: VEGF-C、VEGF-D;
- VEGF-C、VEGF-D 经过蛋白酶解加工后也能与 VEGFR2 结合，然而其结合效率远低于和 VEGFR3 的结合效率;
- VEGFR 有 3 种即 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3。VEGFR 是一类酪氨酸激酶跨膜糖蛋白，它由 7 个类 Ig 结构域组成的胞外区；一个跨膜结构区和胞质内酪氨酸激酶结构区组成。VEGFR 是 VEGF 生物信号传导级联通路的门户，VEGF 与其结合后使 VEGFR 二聚体化，形成同源二聚体或异源二聚体，从而启动受体后信号传导途径。
 - VEGFR1: 可能是作为 VEGF 促血管生成的反向调节因子发挥作用，VEGFR-1 还具有介导单核细胞迁移、内皮祖细胞招募、促进造血干细胞存活等生物学功能;
 - VEGFR2: 主要分布在血管内皮细胞和造血干细胞中，但在一些非内皮细胞类型也有表达。VEGF 刺激内皮细胞的增殖、增加血管的通透性和新血管的生成作用主要是通过结合和激活 VEGFR-2 来实现的;
 - VEGFR3: 主要表达在淋巴管内皮细胞，还表达在单核细胞、巨噬细胞等细胞中。VEGFR-3 参与维持淋巴管内皮细胞的存活，并促进它增殖和迁移，与肿瘤细胞淋巴节转移有关;

图表 37: VEGF 通路结构图



来源：公开资料，PubMed，国金证券研究所

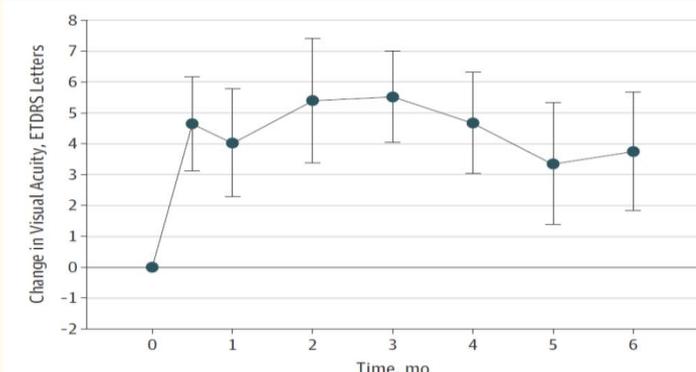
图表 38: VEGF 靶点药物梳理

Category	Name	Target	Manufacturer	Indication	Approved
Monoclonal antibodies	Bevacizumab (贝伐珠单抗)	VEGF	Roche/Genentech	CRC、NSCLC	2004
	Ranibizumab (雷珠单抗)	VEGF-A	Genentech/Novartis	AMD/DME/mCNV	2009
	Ramucirumab (雷莫芦单抗)	VEGFR-2	Lilly	Gastric cancer and adenocarcinoma	2014
IgG fusion proteins	Conbercept (康柏西普)	VEGFA/VEGFB/PIGF	康弘药业	AMD/pmCNV	2013
	Aflibercept (阿柏西普)	VEGFA/VEGFB/PIGF	Bayer/再生元/参天	AMD/DME/RVO	2011
Multikinase inhibitors	Sorafenib (索拉菲尼)	VEGFRs/Flt-3/c-Kit/RET/RAF/PDGFR β	Bayer	Hepatocellular cancer and metastatic renal cell carcinoma	2005
	Sunitinib (舒尼替尼)	VEGFRs/Flt-3/PDGFRs/RET/CSF-1	Pfizer	Metastatic renal cell carcinoma. Shows activity in neuroendocrine tumors	2006
	Pazopanib (帕唑帕尼)	VEGFRs/c-Kit/PDGFRs	GSK	Metastatic renal cell carcinoma	2009
	Vandetanib (凡德他尼)	VEGFR2/VEGFR3/EGFR/RET	Astra Zeneca	Medullary thyroid cancer	2011

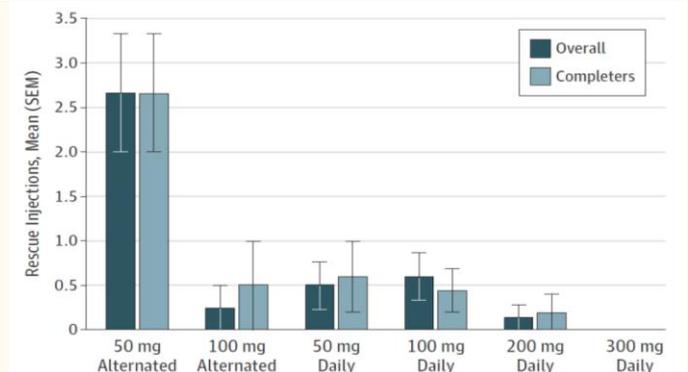
来源：公开资料，FDA，CFDA，国金证券研究所

- 以上 VEGF 靶点药物当中，有三个品种的标签适应症为眼底疾病，分别为雷珠单抗 (Ranibizumab, Lucentis)、阿柏西普 (Aflibercept, Eylea)、以及康柏西普 (Conbercept, Lang mu)。另外，贝伐单抗虽然标签适应症中没有眼底疾病，但由于其较好的疗效和对靶点，我们预计临床中也会有部分患者会尝试使用。
- 公司在临床品种 Vorolanib (CM082) 是 VEGF/PDGF 双靶点抑制剂，其治疗湿性 AMD 的临床研究在美国已进行了两年多，在中国的临床试验也于 2015 年 2 月启动。美国临床试验已完成了超过 50 位受试者的试验，他们对 CM082 表现了非常好的耐受性，没有出现重大或剂量限制性毒性。在总计 163 个受试月里，全体病人总共只接受了 8 次眼底注射 Lucentis 以防止病情恶化。这个结果相当于平均每人每年接受 0.59 次眼底注射，远低于单用 Lucentis 平均每人每年需要至少 7 次眼底注射的要求。89% 的受试者不需要任何眼底注射就保持了视力不恶化或有所改善。目前 CM082 在中国进行 I 期临床，预计进展顺利。

图表 39: CM082 I 期临床 BCVA 字母数量数据 (个)



图表 40: CM082 I 期临床剂量数据



来源：JAMA，国金证券研究所

来源：JAMA，国金证券研究所

- 综上，Vorolanib (CM082) 是一个小分子 VEGF/PDGF 双靶点 TKI 抑制剂，相比于单抗进行，口服的服药方式使其具备独一无二的依从性，尤其是在眼底疾病这个适应症当中。另外，从已有的 I 期临床数据来看，对于 AMD 患者来说字母提高数量临床数据较好，未来有望发挥其优势，在该适应症中占据一席之地。
- 根据国金创新药七步估值模型，我们对 Vorolanib (CM082) 的核心假设如下：(1) 肾癌渗透率峰值约 20%，wAMD 适应症渗透率峰值约 5%；(2) 肾癌年用药金额预计约 8-10 万人民币（锚定舒尼替尼年用药金额适当浮动）；(3) 销售峰值预计 15-20 亿；(4) FCFF Margin 峰值约 40%；(5) 肾癌适应症获批上市成功概率约 80%。综上，Vorolanib (CM082) 国内市场对应估值约 50-60 亿。

MIL60: VEGF 靶点单抗 Avastin 生物类似药，临床进度有望 top3 上市

- 贝伐珠单抗（原研商品名 Avastin）是基因泰克公司研发的针对 VEGF 靶点的大分子单抗，FDA 已经批准适应症已达 7 个，分别为转移性结直肠癌（一线&二线治疗）、非小细胞肺癌一线治疗、转移性乳腺癌、恶性胶质瘤二线治疗、转移性肾细胞癌、复发/转移宫颈癌、以及复发上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌。相关适应症在中国对应先发癌症患者人数超过 150 万，潜在患者人群较大。贝伐珠单抗（Avastin）2017 年全球销售额约 68.08 亿美金，国内销售额预计约 15 亿人民币。
- 2017 年 7 月，人社部医保谈判目录涉及 36 个品种，贝伐珠单抗（Avastin）是其中之一，降价幅度约 50% 左右，降价后约 1998 元/支，年用药金额约 10 万元。
- 根据相关统计，国内目前处于 III 期的贝伐珠单抗（Avastin）生物类似物临床试验约 9 个，公司 MIL60 预计能够排在前三家获批上市。

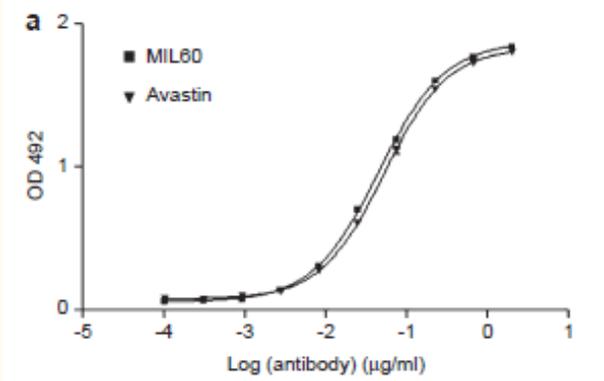
图表 41：国内贝伐珠单抗（Avastin）生物类似药临床进度统计

治疗领域	给药方案	适应症	试验机构	Research	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	NDA Submission	备注	
MIL60(贝伐珠单抗)											
肿瘤	MIL60	转移性结直肠癌、及晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌	吉林大学第一医院								
	MIL60+紫杉醇+卡铂	晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌	中国医学科学院肿瘤医院								贝伐珠+紫杉醇+卡铂 头对头
其他竞品临床进展											
	BP-102 (恒瑞)	非鳞非小细胞肺癌	江苏省肿瘤医院								与安维汀比较
	HLX04 (复宏汉霖)	转移性结直肠癌	解放军八一医院								与贝伐珠单抗头对头
	LY01008 (博安)	非小细胞肺癌	中国医学科学院肿瘤医院								与贝伐珠单抗头对头
	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	长春中医药大学附属医院国家药物临床试验机构								
	IBI305 (信达)	晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌	中山大学肿瘤防治中心								与贝伐珠单抗头对头
竞品	BAT1706 (百奥泰)	实体瘤	吉林大学第一医院药物临床试验研究室								
	贝伐+卡培他滨 (罗氏)	转移性乳腺癌	中国人民解放军307医院								HER2阴性
	QL1101 (齐鲁)	非小细胞肺癌	上海市胸科医院								一线治疗
	TAB008 (东曜)	晚期或复发性非鳞状细胞、非小细胞肺癌	上海市胸科医院								与贝伐珠单抗头对头
	GB222 (沃森)	非小细胞肺癌	中国医学科学院肿瘤医院								
	赛伐珠单抗 (先声)	皮卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌	中国医学科学院肿瘤医院								联合化疗铂耐药
	WBP264 (华兰)	转移性结直肠癌、非小细胞肺癌	华中科技大学同济医学院附属同济医院								

来源：药智网，国金证券研究所

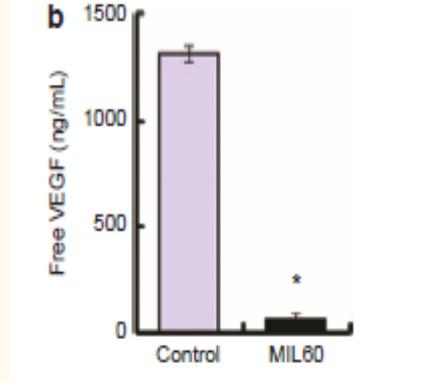
- 根据相关文献统计，MIL60 与原研 Avastin 的临床数据非常接近，相关曲线拟合程度较高，副作用较小安全性较高，预计未来 III 期临床数据通过 CDE 审评，获批上市的概率较大。

图表 42: MIL60 结合 VEGF 靶点 ELISA 分析



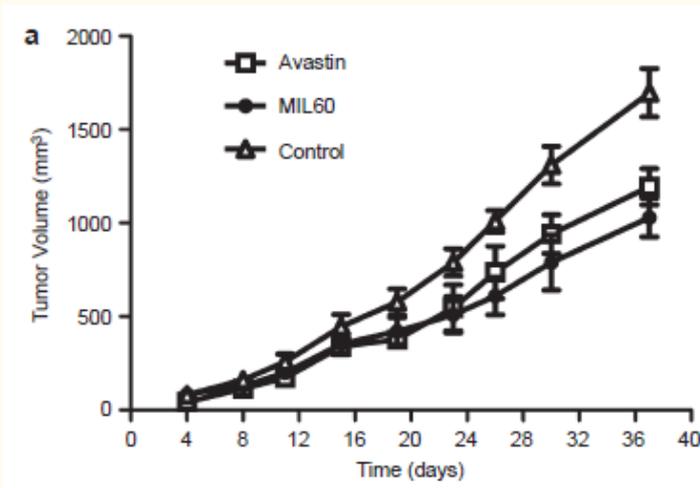
来源: Cellular & Molecular Immunology, 国金证券研究所

图表 43: MIL60 与 Avastin 相似程度较高



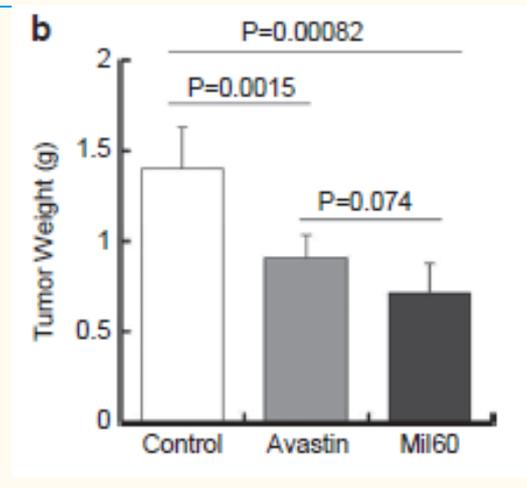
来源: Cellular & Molecular Immunology, 国金证券研究所

图表 44: MIL60 和 Avastin 抑制肿瘤效果对比



来源: Cellular & Molecular Immunology, 国金证券研究所

图表 45: MIL60 和 Avastin 用后肿瘤质量对比



来源: Cellular & Molecular Immunology, 国金证券研究所

- 根据国金创新药七步估值模型，我们预计 MIL60 相关核心假设如下：(1) 预计公司是国产前三家上市，定价预计为原研 60-80%；(2) 销售峰值预计 10-15 亿人民币；(3) FCFF Margin 峰值预计约 40%；(4) 获批上市成功概率预计约 80%；综上，MIL60 我们预计估值约 35-40 亿人民币。

在研管线潜力较大，I 期临床及临床前品种储备丰富

- 公司除了上述处于临床后期的自主研发品种，还有多个处于 I 期临床及临床前品种。另外，公司与安进 (Amgen) 合作代理的帕尼单抗预计明年两年能够获批上市销售。
- 根据国金创新药七步估值模型，我们预计公司在研管线总体估值约 200-220 亿人民币。

图表 46：贝达药业 pipeline 梳理

治疗领域	注册类别	产品名称	靶点	适应症	Research	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	NDA Submission
贝达药业										
肿瘤	1类	爱沙替尼	ALK	肺癌	[Progress bar]					
		贝伐珠单抗	VEGFR	NSCLC	[Progress bar]					
		Vorolanib	VEGFR	肾癌	[Progress bar]					
				wAMD	[Progress bar]					
		BPI-9016	c-Met	肺癌、肝癌、胃癌等	[Progress bar]					
		BPI-15086	EGFR T790M	肺癌等	[Progress bar]					
		BPI-16000	CDK4/6	乳腺癌	[Progress bar]					
		BPI-17000	FGFR1/2/3	尿路上皮瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌等	[Progress bar]					
		BPI-18000	MAPK通路	RAF、Ras突变的肿瘤	[Progress bar]					
		BPI-19000	IDO	肿瘤、实体瘤等	[Progress bar]					
		BPI-20000	CSF-1R	肿瘤、实体瘤等	[Progress bar]					
		BPI-21000	PI3Ka	肿瘤、实体瘤等	[Progress bar]					
		BPI-22000	IDH1/2	肿瘤、实体瘤等	[Progress bar]					
		BPI-23000	EGFR-Deg	肿瘤、实体瘤等	[Progress bar]					
BPI-24000	Anti-Asproain	乳腺癌、卵巢癌	[Progress bar]							
糖尿病	1类	BPI-3016	GLP-1	糖尿病	[Progress bar]					
银屑病	2类	BPI-2009C	EGFR	银屑病	[Progress bar]					

来源：公司公告，国金证券研究所

盈利预测与投资建议：

■ 我们预计：

- 埃克替尼随着医保对接，“以价换量”逻辑逐步兑现，增速回到正常状态；脑转移适应症拓展为埃克替尼打开新空间；预计销售峰值超 15 亿。
- 恩沙替尼 (X-396) 预计下半年申报 NDA，明年获批上市；
- 与安进 (Amgen) 合作品种帕尼单抗预计计明年两年上市销售，贡献业绩；
- 未考虑未来国内及海外外延收购预期；
- 未考虑尚未申报临床的潜在在研品种影响；

- 鉴于公司核心品种“以价换量”逻辑逐步兑现，业绩预计稳定增长；以及公司研发储备丰富，未来长期看好。我们预计未来三年 EPS 分别为 0.64/0.78/0.93 元，对应 PE 分别为 98.6/80.3/67.6 倍。公司是 A 股纯粹创新药标的，出于对创新药行业及公司未来管线长期看好，我们给予“增持”评级。

风险提示：

- 公司目前业绩贡献几乎全部来自于埃克替尼，存在单品种风险。
- 埃克替尼肺癌适应症竞争激烈，同靶点仿制药竞争未来存在不确定性。
- 恩沙替尼国外及国内临床进展存在不确定性，下半年是否能够按照预计申报 NDA 可能低于预期。
- 其他在研品种临床进展低于预期；
- 公司在研品种较多，研发投入力度较大，未来业绩增速存在不确定性。

附录：三张报表预测摘要

损益表 (人民币百万元)							资产负债表 (人民币百万元)						
	2015	2016	2017	2018E	2019E	2020E		2015	2016	2017	2018E	2019E	2020E
主营业务收入	915	1,035	1,026	1,236	1,454	1,638	货币资金	260	154	213	236	967	1,076
增长率		13.2%	-0.8%	20.4%	17.7%	12.7%	应收账款	30	93	96	94	104	120
主营业务成本	-28	-33	-44	-58	-73	-82	存货	47	75	100	112	143	159
%销售收入	3.1%	3.2%	4.3%	4.7%	5.0%	5.0%	其他流动资产	223	982	98	86	32	31
毛利	887	1,002	983	1,177	1,381	1,557	流动资产	560	1,304	507	528	1,246	1,387
%销售收入	96.9%	96.8%	95.7%	95.3%	95.0%	95.0%	%总资产	48.8%	60.2%	18.3%	19.3%	35.7%	38.6%
营业税金及附加	-17	-20	-21	-26	-29	-33	长期投资	130	143	152	153	152	152
%销售收入	1.9%	1.9%	2.1%	2.1%	2.0%	2.0%	固定资产	275	558	863	1,128	1,220	1,221
营业费用	-338	-399	-394	-476	-557	-623	%总资产	23.9%	25.8%	31.1%	41.3%	35.0%	34.0%
%销售收入	36.9%	38.5%	38.4%	38.5%	38.3%	38.0%	无形资产	176	156	1,239	908	860	818
管理费用	-173	-220	-335	-408	-451	-492	非流动资产	587	864	2,266	2,200	2,244	2,203
%销售收入	19.0%	21.3%	32.6%	33.0%	31.0%	30.0%	%总资产	51.2%	39.8%	81.7%	80.7%	64.3%	61.4%
息税前利润 (EBIT)	358	364	233	268	345	410	资产总计	1,147	2,167	2,773	2,727	3,489	3,590
%销售收入	39.2%	35.1%	22.7%	21.7%	23.7%	25.0%	短期借款	16	0	200	0	375	0
财务费用	0	-1	-4	-4	4	16	应付款项	42	119	234	205	271	288
%销售收入	0.0%	0.1%	0.4%	0.3%	-0.2%	-1.0%	其他流动负债	80	86	83	108	125	224
资产减值损失	0	-1	0	0	0	0	流动负债	138	205	517	313	772	512
公允价值变动收益	0	0	0	0	0	0	长期贷款	85	0	100	100	100	100
投资收益	-1	5	-38	8	0	0	其他长期负债	29	33	89	0	0	0
%税前利润	n.a	1.1%	n.a	2.7%	0.0%	0.0%	负债	253	238	706	413	872	612
营业利润	358	366	191	272	348	426	普通股股东权益	888	1,924	2,052	2,307	2,620	2,992
营业利润率	39.2%	35.4%	18.6%	22.0%	23.9%	26.0%	少数股东权益	6	5	15	7	-3	-14
营业外收支	41	58	70	20	10	0	负债股东权益合计	1,147	2,167	2,773	2,727	3,489	3,590
税前利润	399	424	261	292	358	426	比率分析						
利润率	43.6%	41.0%	25.4%	23.6%	24.6%	26.0%		2015	2016	2017	2018E	2019E	2020E
所得税	-55	-57	-40	-45	-55	-65	每股指标						
所得税率	13.9%	13.3%	15.3%	15.3%	15.3%	15.3%	每股收益	0.959	0.920	0.569	0.636	0.781	0.928
净利润	343	368	221	247	303	361	每股净资产	2.468	4.799	5.117	5.753	6.534	7.462
少数股东损益	-2	-1	-7	-8	-10	-11	每股经营现金净流	1.067	1.013	0.694	0.714	1.265	1.423
归属于母公司的净利润	345	369	228	255	313	372	每股股利	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
净利率	37.8%	35.6%	22.2%	20.6%	21.5%	22.7%	回报率						
							净资产收益率	38.87%	19.16%	11.11%	11.06%	11.95%	12.43%
现金流量表 (人民币百万元)							总资产收益率	30.10%	17.02%	8.22%	9.35%	8.97%	10.37%
	2015	2016	2017	2018E	2019E	2020E	投入资本收益率	30.97%	16.33%	8.14%	9.41%	9.44%	11.27%
净利润	343	368	251	247	303	361	增长率						
少数股东损益	-2	-1	-7	-8	-10	-11	主营业务收入增长率	29.84%	13.16%	-0.84%	20.38%	17.70%	12.67%
非现金支出	18	21	68	101	103	113	EBIT增长率	25.33%	1.45%	-35.98%	15.19%	28.54%	18.85%
非经营收益	0	-3	40	-71	4	14	净利润增长率	28.23%	6.81%	-38.18%	11.88%	22.72%	18.86%
营运资金变动	23	21	-81	9	96	83	总资产增长率	73.03%	88.95%	27.95%	-1.65%	27.95%	2.87%
经营活动现金净流	384	406	278	286	507	571	资产管理能力						
资本开支	-134	-294	-586	-15	-137	-72	应收账款周转天数	8.7	11.6	23.1	17.3	20.2	18.8
投资	-287	-754	175	-1	0	0	存货周转天数	526.4	678.9	729.7	704.3	717.0	710.6
其他	10	7	6	8	0	0	应付账款周转天数	180.5	361.1	708.0	534.5	621.3	577.9
投资活动现金净流	-410	-1,041	-405	-8	-137	-72	固定资产周转天数	33.3	137.1	161.7	138.0	143.6	169.5
股权募资	0	657	0	0	0	0	偿债能力						
债权募资	85	-100	300	-245	375	-375	净负债/股东权益	-17.71%	-7.98%	4.20%	-5.87%	-18.78%	-32.77%
其他	2	-29	-114	-11	-14	-14	EBIT利息保障倍数	-1,157.7	518.5	64.1	63.9	-95.7	-25.3
筹资活动现金净流	87	528	186	-256	361	-390	资产负债率	22.06%	10.99%	25.48%	15.16%	24.99%	17.04%
现金净流量	61	-107	59	23	731	109							

来源：公司年报、国金证券研究所

市场中相关报告评级比率分析

日期	一周内	一月内	二月内	三月内	六月内
买入	0	0	0	0	8
增持	0	0	0	0	1
中性	0	0	0	0	0
减持	0	0	0	0	0
评分	0.00	0.00	0.00	0.00	1.11

来源：贝格数据

市场中相关报告评级比率分析说明：

市场中相关报告投资建议为“买入”得 1 分，为“增持”得 2 分，为“中性”得 3 分，为“减持”得 4 分，之后平均计算得出最终评分，作为市场平均投资建议的参考。

最终评分与平均投资建议对照：

1.00 =买入； 1.01~2.0=增持； 2.01~3.0=中性
3.01~4.0=减持

投资评级的说明：

买入：预期未来 6—12 个月内上涨幅度在 15%以上；
 增持：预期未来 6—12 个月内上涨幅度在 5%—15%；
 中性：预期未来 6—12 个月内变动幅度在 -5%—5%；
 减持：预期未来 6—12 个月内下跌幅度在 5%以上。

特别声明:

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，对由于该等问题产生的一切责任，国金证券不作出任何担保。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。本报告亦非作为或被视作出售或购买证券或其他投资标的邀请。

证券研究报告是用于服务专业投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，且收件人亦不会因为收到本报告而成为国金证券的客户。

根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中的专业投资者使用；非国金证券客户中的专业投资者擅自使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

此报告仅限于中国大陆使用。

上海

电话：021-60753903

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号

紫竹国际大厦 7 楼

北京

电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街 3 号 4 层

深圳

电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳福田区深南大道 4001 号

时代金融中心 7GH