

## 【药企巨头 BMS 专题】

### 全球肿瘤免疫龙头 BMS 的新药布局深度剖析

2019.02.15

赵巧敏(分析师) 胡家嘉(研究助理)

电话: 020-88836110

邮箱: zhaoqm@gzgzhs.com.cn hu.jiajia@gzgzhs.com.cn

执业编号: A1310514080001 A1310117100002

#### ● 百年积累铸造巨头，2018 年总营收 225.61 亿美元

百时美施贵宝 (Bristol-Myers Squibb, BMS) 是全球生物制药领先企业，已有 100 多年的历史，专注于肿瘤、心血管、传染病等多个领域；2018 财年总营业收入 225.61 亿美元，Opdivo 和 Eliquis 两种药品联手贡献超 50%。

#### ● 主力品种夯实业绩基石，O+Y 组合即将发力

五大主力品种稳步增长，多因素创造新机遇。1) Opdivo: 全球首个 PD-1 单抗，可用于治疗多项肿瘤，自 2014 年上市以来销售额 CAGR 87.30%，2018 年增至 67.35 亿美元，美国证券研究机构 Great Speculations Contributor Group 预计 2023 年销售额将超 80 亿美元；2) Yervoy: 与 Opdivo 联用将迎收获期。Yervoy 是获 FDA 批准的首个免疫检查点抑制剂药物，与 Opdivo 联用已获批适用于多个肿瘤，有望重回快速增长；3) Orenicia: 对关节炎有突出疗效的生物制剂。Orenicia 用于治疗关节炎疾病，因疗效良好而畅销，新适应症获批有望提升增速；4) Eliquis: 预防房颤患者中风风险的 Xa 因子抑制剂，用于抗凝血，2018 年大卖 64.38 亿美元，成为全球药物销售额 Top50，凭借安全性高及市场需求旺盛，预计仍将保持增长之势；5) Sprycel: 首个治疗 Ph+ALL 儿科患者的二代酪氨酸激酶抑制剂，近几年增速放缓，正扩充新适应症。

#### ● 在研品种众多，肿瘤免疫蓄势待发

两款 CAR-T 产品线或成 BMS 新的增长点。1) Luspatercept: 首个治疗 MDS 的可溶性融合蛋白，效果显著，已完成临床 III 期，竞争对手主要为 Amgen 的 ARGX-110；2) Fedratinib: 将有效替代 Jakafi 抑制剂。Fedratinib 针对 Jakafi 耐受的骨髓纤维化 (MF) 患者，已向 FDA 提交 NDA 申请；3) Liso-cel: 有望成为全球第三个 CAR-T 疗法药物。Liso-cel 针对 DLBCL 的临床表现与 Yescarta、Kymriah 不相上下，已完成 III 期临床；4) bb2121: BCMA 靶点 CAR-T 疗法进度最快。bb2121 针对多发性骨髓瘤 (MM) 后线治疗 ORR 高达 95.5%，目前正处于 II 期临床；5) Ozanimod: 可同时治疗 RRMS 和 PPMS 的调节剂，能显著减少多发性硬化症 (MS) 年复发率，已完成临床 III 期，竞争对手主要有百健和诺华；6) TYK-2: 对中重度斑块型银屑病有突出疗效的选择性抑制剂，对患者疗效突出，处于临床 III 期，竞争对手较为分散。

#### ● 总结与启示：重磅品种夯实巨头地位，“珍珠链”计划积极扩充管线

重磅品种及前瞻性管线布局：1) 肿瘤免疫：Opdivo 率先上市奠定龙头地位，CAR-T 产品正在快速推进，联合疗法为未来重点方向。建议中小肿瘤免疫企业可参考 BMS 战略，推动领先产品快速上市，同时迅速拓展产品管线的联合疗法。2) 其他领域：心血管与纤维化为 BMS 除肿瘤外的重点布局领域。其中 Eliquis 已成为 TOP 品种，Fedratinib 有望打开骨髓纤维化市场。建议中小新药研发企业可关注空间大、临床需求强的纤维化领域，以及 BMS 纤维化领域新型疗法及产品。

#### ● 风险提示：新药研发风险、行业竞争格局加剧

#### 相关报告：

1. 【新型疫苗专题】新型疫苗崛起大势所趋，400 亿空间一触即发-2019.01.23
2. 【欧林生物(833577.OC)】基础产品陆续上市放量，创新产品蓄力“重磅”可期-2018.12.19
3. 【新型制剂系列专题】微球脂质体专题报告：制剂升级大势所趋，百亿蓝海“微”处可见-2018.11.19
4. 【小核酸药物专题报告】“沉默”是金，RNAi 药物黎明破晓正当时-2018.09.27

广证恒生

做中国新三板研究极客





## 目录

1. 百年积累铸造巨头，2018 年总营收 225.61 亿美元.....	4
2. 主力品种夯实业绩基石，O+Y 组合即将发力.....	5
2.1 Opdivo：全球首个 PD-1 单抗.....	5
2.2 Yervoy：与 Opdivo 联用将迎收获期.....	6
2.3 Orencia：对关节炎有突出疗效的生物制剂.....	7
2.4 Eliquis：预防房颤患者中风风险的 Xa 因子抑制剂.....	8
2.5 Sprycel：首个治疗 Ph+ALL 儿科患者的第二代酪氨酸激酶抑制剂.....	9
3. 在研品种众多，肿瘤免疫蓄势待发.....	11
3.1 Luspatercept：首个治疗 MDS 的可溶性融合蛋白.....	11
3.2 Fedratinib：将有效替代 Jakafi 抑制剂.....	13
3.3 Liso-cel：有望成为全球第三个 CAR-T 疗法药物.....	13
3.4 bb2121：BCMA 靶点 CAR-T 疗法进度最快.....	14
3.5 Ozanimod：可同时治疗 RRMS 和 PPMS 的调节剂.....	15
3.6 TYK-2：对中重度斑块型银屑病有突出疗效的选择性抑制剂.....	17
4. 总结与启示：重磅品种夯实巨头地位，“珍珠链”计划积极扩充管线.....	18
5. 风险提示.....	19



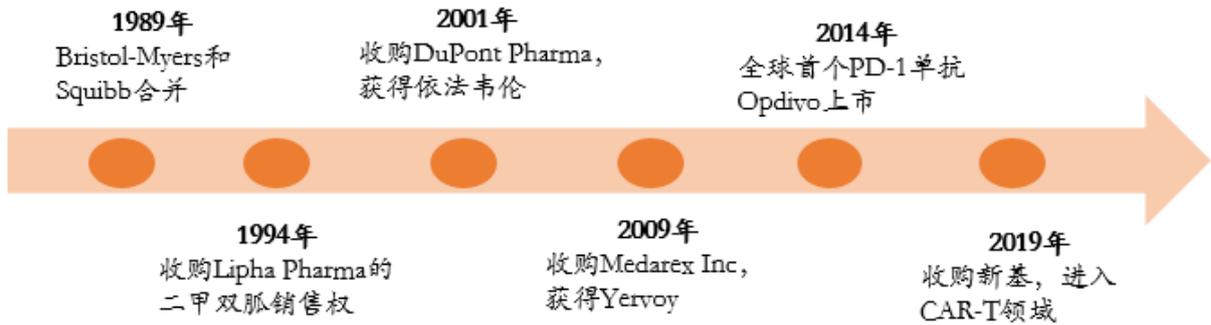
## 图表目录

图表 1 BMS 在过去 30 年来不断推陈出新 .....	4
图表 2 2018 年公司五大主力品种整体销售额占比达 85.16%.....	4
图表 3 Opdivo 自上市以来销售额稳步增长 (亿美元) .....	5
图表 4 Opdivo 在黑色素瘤临床 III 期治疗中疗效良好、安全性高.....	6
图表 5 Yervoy 提高黑色素瘤患者的总生存期 .....	6
图表 6 Opdivo+Yervoy 组合疗法临床表现优于单药.....	7
图表 7 Orencia 销售额从 2009 年 6 亿美元增至 2018 年 27.1 亿美元.....	7
图表 8 Orencia 组相比于安慰剂组有更高的 PsA 病症缓解的患者比例.....	8
图表 9 Eliquis 自上市后销售额增长迅速, 近年增速趋于平稳.....	8
图表 10 Eliquis 组在中风/全身性栓塞预后等相对风险上显著低于华法林组 .....	9
图表 11 Sprycel 前期销售额稳步增长, 2018 年出现下滑 .....	10
图表 12 Sprycel III 期临床试验表现全面优于 Gleevec.....	10
图表 13 Sprycel 新适应症 Ph+ALL 的二次无事件生存率高于 60% .....	10
图表 14 BMS 有 2 项肿瘤免疫产品即将上市 .....	11
图表 15 骨髓增生异常综合征 (MDS) 发病率随年龄增长而升高.....	12
图表 16 Luspatercept 治疗骨髓增生异常综合征的临床表现良好.....	12
图表 17 Fedratinib 组 III 期临床表现好于安慰剂组.....	13
图表 18 DLBCL 发病率高于 ALL.....	14
图表 19 Liso-cel 临床表现总体良好 .....	14
图表 20 预计 2023 年 Liso-cel 销售收入将超 20 亿美元 .....	14
图表 21 bb2121 针对 MM 后线治疗临床 I 期 ORR 高达 95.5% .....	15
图表 22 多发性硬化症 (MS) 发病率低, 以复发缓解型 (RRMS) 为主.....	15
图表 23 Ozanimod 组相比于 Avonex 组的治疗 24 个月内年复发率显著降低.....	16
图表 24 银屑病全球发病人数较多, 斑块型银屑病最为常见.....	17
图表 25 TYK-2 组在 PASI75、PASI90 和 PASI100 上的临床表现明显优于安慰剂组 .....	17

# 1. 百年积累铸造巨头，2018 年总营收 225.61 亿美元

百时美施贵宝 (Bristol-Myers Squibb, BMS) 是全球生物制药领先企业，专注于肿瘤、心血管、传染病等多个领域。BMS 的历史可追溯到 100 多年前，1887 年两位美国青年成立克林顿制药公司，1898 年更名为 Bristol Myers 公司，1989 年与 Squibb 合并成为现在的 BMS。BMS 总部位于纽约，业务涉及多个领域，遍及全球 120 多个国家，拥有超 5 万多名员工，世界 500 强榜单排第 408 (2018 年)。

图表 1 BMS 在过去 30 年来不断推陈出新



资料来源：公开资料、广证恒生

BMS 在 2018 财年总营业收入 225.61 亿美元，Opdivo 和 Eliquis 两种药品联手贡献超 50%。BMS 2018 财年实现总收入 225.61 亿美元，同比增长 9%，研发支出 63.45 亿美元，占总收入比重 28.1%，比 2017 年下降 2.1%。公司在 2018 年有 10 个在售品种，其中销售额超 10 亿美元的主力品种有 5 个，分别为 Opdivo、Yervoy、Orencia、Eliquis、Sprycel，其余 5 个品种销售额均不足 10 亿美元。5 大主力品种在 2018 财年整体创造营收 192.13 亿美元，占比高达 85.16%，成为公司业绩增长的五大支柱，其中销售额居前两位的分别是 Opdivo 和 Eliquis，分别占总收入的 29.85% 和 28.54%。

图表 2 2018 年公司五大主力品种整体销售额占比达 85.16%

序号	药品	主要适应症	销售额 (亿美元)	占总收入比重
1	Opdivo (纳武利尤单抗)	黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈癌、肾细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、结直肠癌、胃癌、肝细胞癌	67.35	29.85%
2	Eliquis (阿喉沙班)	抗凝血	64.38	28.54%
3	Orencia (阿巴西普)	成人类风湿关节炎、幼年特发性关节炎、成人银屑病关节炎	27.10	12.01%
4	Sprycel (达沙替尼)	慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病	20.00	8.86%
5	Yervoy (伊匹木单抗)	黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌	13.30	5.90%
Top5 合计			192.13	85.16%
6	Baraclude (恩替卡韦)	乙肝	7.44	3.30%
7	Reyataz (阿扎那韦)	HIV-1 感染	4.27	1.89%

8	Sustiva (依非韦伦)	HIV-1 感染	2.83	1.25%
9	Empliciti (elotuzumab)	多发性骨髓瘤	2.47	1.09%
10	Hepatitis C Franchise	丙肝	0.17	0.08%
合计			209.31	92.78%

资料来源：公司公告、广证恒生

## 2. 主力品种夯实业绩基石，O+Y 组合即将发力

### 2.1 Opdivo：全球首个 PD-1 单抗

Opdivo 是全球首个上市的 PD-1 单抗药物，可用于治疗多种肿瘤。最近几年，肿瘤免疫疗法兴起，其研究热点之一是免疫检查点抑制剂 (PD-1/PD-L1、CTLA-4 等)，它通过阻断 T 细胞上表达的抑制性受体与相关配体的相互作用，重新激活机体免疫系统对肿瘤细胞的应答和灭杀作用，达到消灭肿瘤的目的，是一种全新的抗肿瘤理念。Opdivo 是一种抗 PD-1 受体的全人源单克隆抗体，可通过封闭 T 细胞的 PD-1，阻断其与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合，解除肿瘤细胞对免疫细胞的免疫抑制，激活免疫细胞的免疫功能，达到杀伤肿瘤细胞的目的。Opdivo 于 2014 年在美国上市，获批适用于黑色素瘤，之后适应症扩大至非小细胞肺癌 (NSCLC)、肾细胞癌的二线治疗以及经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 等 9 种，2018 年 6 月 CFDA 批准 Opdivo 在中国上市，用于治疗非小细胞肺癌。

Opdivo 销售额自上市以来 CAGR 为 87.30%，2018 年增至 67.35 亿美元。2014 年 12 月，Opdivo 获 FDA 批准在美国上市，2015 年销售额就超过 10 亿美元，之后节节攀升，从 2016 年开始稳坐 BMS 产品线销售额冠军宝座，2018 年销售额达 67.35 亿美元，年均复合增长率 (CAGR) 87.30%。

图表 3 Opdivo 自上市以来销售额稳步增长 (亿美元)



资料来源：BMS 官网、广证恒生

Opdivo 疗效远超传统疗法，临床试验数据惊艳。以黑色素瘤为例，其临床表现十分优异。黑色素瘤是美国第五大常见癌症，也是 Opdivo 获批的首个适应症，2015 年 11 月，BMS 公布一项临床 III 期 CheckMate-066 研究结果，与传统化疗药物达卡巴嗪 (DTIC) 进行对比，在 BRAF 野生型晚期黑色素瘤患者一线治疗中，Opdivo 的 ORR (43%)、两年存活率 (57.70%)、中位 PFS (5.4 个月) 远高于对照组的 ORR (14%)、两年存活率 (26.70%)、中位 PFS (2.2 个月)。

**图表 4 Opdivo 在黑色素瘤临床 III 期治疗中疗效良好、安全性高**

分组	中位 OS (p<0.001)	两年存活率	中位 PFS (p<0.0001)	ORR	AER
Opdivo 治疗组 (n=210)	尚未获得	57.70%	5.4 个月	43%	13%
DTIC 治疗组 (n=208)	11.2 个月	26.70%	2.2 个月	14%	17%

资料来源：BMS 官网、广证恒生

美国一研究机构预计，2023 年 Opdivo 销售额将超 80 亿美元。Opdivo 适应症众多，2018 年 11 月，美国证券研究机构 Great Speculations Contributor Group 指出，Opdivo 在肺癌二线治疗市场的市场份额已超过 30%，远远大于排名第二的 Keytruda。上述研究机构做出预测，凭借 Opdivo 在肿瘤免疫领域广阔的未满足的需求，且 Opdivo 与 Yervoy 组合疗法已获批适用于多个肿瘤，Opdivo 销售额在未来几年仍将保持增长之势，销售额峰值将达 120 亿美元，2023 年将超 80 亿美元。

## 2.2 Yervoy：与 Opdivo 联用将迎收获期

Yervoy 是一种可特异性中和人细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)的全人源单克隆抗体，2011 年获批用于治疗不可切除的或转移性的黑色素瘤。Yervoy 是获 FDA 批准的首个免疫检查点抑制剂药物，通过抑制 CTLA-4 受体上调 T 细胞活性，增强免疫应答。据美国癌症协会统计，2010 年美国新发 6.8 万例黑色素瘤病例，死亡率 12.79%，病例数量正逐年上升，在 Yervoy 推出之前，治疗黑色素瘤主要使用白细胞介素-2，但其毒性强且对病情改善帮助不大。

Yervoy 提高了黑色素瘤患者的总生存时间。在 Yervoy 上市之前，BMS 向欧盟药监局 (EMA) 提交了一项临床 III 期关键研究 MDX010-20 数据，该项研究是随机、双盲、双模拟研究，676 例患者既往接受过以下一种或多种药物治疗：阿地白介素、达卡巴嗪、替莫唑胺、福莫司汀、卡铂，效果均不太理想。在试验方案中，患者被随机分成三组，第一组接受 Yervoy (3 mg/kg) 和一种实验性黑色素瘤肽疫苗(2 mg, gp100) 联用，第二组接受在 Yervoy (3 mg/kg) 和疫苗安慰剂，第三组接受 Yervoy 安慰剂和 gp100，Yervoy/安慰剂每 3 周静脉输注 1 剂共 4 剂，gp100/安慰剂通过深部肌肉注射，频次与前者保持一致，研究的主要终点为总生存期 (OS)。试验结果显示，Yervoy 与 gp100 联合用药组总生存时间中位数为 9.95 个月，Yervoy 单药组合 gp100 单药组对应数据分别为 10.12 个月和 6.44 个月，表明 Yervoy 可以提高患者的生存周期，其疗效表现乐观。

**图表 5 Yervoy 提高黑色素瘤患者的总生存期**

分组	随机病例数 n	中位 OS	相比 gp100 组的时序检验 p 值
Yervoy+gp100 组	403	9.95 个月	0.0004
Yervoy 组	137	10.12 个月	0.0026
gp100 组	136	6.44 个月	-

资料来源：BMS 官网、广证恒生

Opdivo+Yervoy 联合疗法已获批适用于多个肿瘤，疗效显著好于单药。2015 年 10 月，联合疗法首个适应症——转移性黑色素瘤获得 FDA 批准，2018 年 4 月和 7 月又分别获批用于治疗高危晚期肾细胞癌和转移性结直肠癌。OY 组合使用与分别使用单药相比，肿瘤患者的生存时间显著提高。以黑色素瘤为例，BMS 在 2018 年欧洲肿瘤医学协会会议上公布了针对一线治疗晚期黑色素瘤临床 III 期研究 CheckMate-067 的 4 年期数据，组合疗法表现出可持续的 4 年期生存收益。此项研究通过对 OY 组、O 组、Y 组进行至少 48 个月的随访调查，研究患者的 4 年总生存率、完全缓解率、存活患者无后续治疗率等指标，发现组合治疗组各项指标均优于单药组。

**图表 6 Opdivo+Yervoy 组合疗法临床表现优于单药**

分组	4 年总生存率	完全缓解率	存活患者无后续治疗率	安全性
OY 联合组	53%	21%	71%	无显著变化
Opdivo 单药组	46%	18%	50%	
Yervoy 单药组	30%	5%	39%	

资料来源：新浪医药、广证恒生

**Yervoy 销售低迷，与 O 药联用有望提升增速。** Yervoy 销售较为低迷，2012 年销售额 7.48 亿美元，2018 年增至 13.30 亿美元，增长势头较弱，主要源于 Opdivo 和默沙东的 Keytruda 对其市场份额的挤压。目前 Opdivo+Yervoy 组合治疗已获批适用于三类肿瘤，临床试验结果与单药相比优势明显，而且获批的适应症正逐渐增多，我们认为 Yervoy 的销售额在 Opdivo 的带动下，将重回快速增长。

### 2.3 Orencia：对关节炎有突出疗效的生物制剂

**Orencia 是一种治疗关节炎疾病的生物制剂**，该药品通过与抗原递呈细胞上的 CD80 和 CD86 结合，能够阻断二者与 T 细胞上的 CD28 的相互作用，从而抑制 T 细胞的激活，而激活的 T 细胞被认为与包括 RA、JIA、PsA 在内的多种炎症疾病相关。目前 Orencia 在美国获批适用于三种疾病：成人类风湿性关节炎 (RA)、幼年特发性关节炎 (JIA) 以及成人活动性银屑病关节炎 (PsA)。这三类疾病均属于慢性炎症疾病，不同点在于成人类风湿性关节炎 (RA) 是一种以炎性滑膜炎为主的系统性疾病，会使关节畸形及功能丧失；幼年特发性关节炎 (JIA) 是小儿时期一种常见的结缔组织病，会伴有全身多系统损害；成人活动性银屑病关节炎 (PsA) 则会影响皮肤和肌肉骨骼系统。

**Orencia 销售额从 2009 年 6 亿美元逐年提高到 2018 年 27.1 亿美元。**从该药物的近十年销售情况来看，Orencia 的销售额逐年增加，2018 年达到了 27.1 亿美元，2017 年为 24.79 亿美元，同比增长约 9%，销售增长率始终为正，且维持在 9% 以上，因此该药物销售较为成功。

**图表 7 Orencia 销售额从 2009 年 6 亿美元增至 2018 年 27.1 亿美元**


资料来源：公司公告、广证恒生

**Orencia 治疗效果良好，可明显缓解患者 PsA 病症。**从临床试验来看，以最新获批的适应症 PsA 为例，PsA-I 期和 II 期的随机、双盲、安慰剂对照试验显示，在治疗第 24 周时，Orencia IV 组和 SC 组均比安慰剂组有更多患者的病症得到缓解，分别是 47.5% 对 19.0% 和 39.4% 对 22.3%，证明该药可以明显降低疾病活动度并改善症状。

**图表 8 Orencia 组相比于安慰剂组有更高的 PsA 病症缓解的患者比例**

分组		试验设计	第 24 周时达到 ACR20 缓解的患者比例 (主要终点, p 值均 < 0.05)
PsA-I 期	Orencia IV 组	170 名患者在第 1、15、29 天静脉注射 Orencia, 此后每隔 28 天以双盲方式静脉注射 Orencia 24 周。且患者随机接受静脉注射安慰剂或 3 mg/kg、10 mg/kg 剂量的 Orencia。	47.5%
	安慰剂组		19.0%
PsA-II 期	Orencia SC 组	424 名患者按 1:1 随机分成两组, 每周分别皮下注射安慰剂和 125mg 剂量的 Orencia。	39.4%
	安慰剂组		22.3%

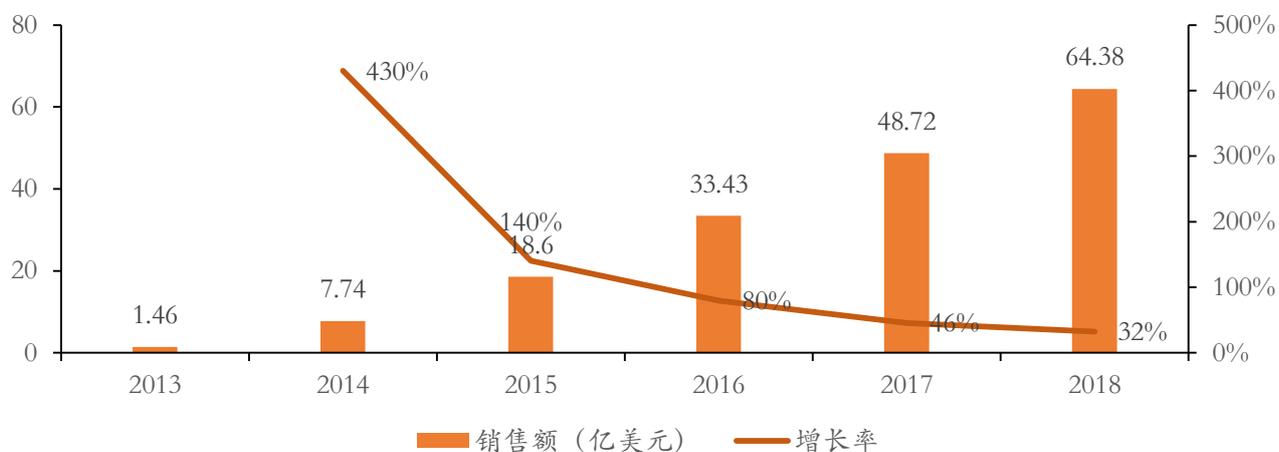
资料来源: 公司公告、美国 Drugs 网站、广证恒生

**Orencia 销售额近期增长势头较弱, 新适应症正在研发当中。**该药品近十年增速整体呈下降趋势, 从 2010 年的 22% 降低到 2018 年的 9%。BMS 目前正在研究 Orencia 的新适应症——活动性 III 型或 IV 型狼疮性肾炎, 目前已进入 III 期临床试验, 试验终点是应用阿巴西普或安慰剂治疗第 365 天达到完全肾脏反应 (CR) 的受试者比例。该病症是系统性红斑狼疮 (SLE) 合并双肾不同病理类型的免疫性损害, 同时伴有明显肾脏损害临床表现的一种疾病。其发病与免疫复合物形成、免疫细胞和细胞因子等免疫异常有关。

## 2.4 Eliquis: 预防房颤患者中风风险的 Xa 因子抑制剂

**Eliquis 是一种口服 Xa 因子抑制剂,**通过抑制关键的凝血蛋白 Xa 因子, 阻止凝血酶的生成和血凝块的形成, 用于非瓣膜性房颤 (NVAF) 患者缺血性中风及全身性栓塞的预防。该药品于 2012 年先后获得欧盟、加拿大和 FDA 的上市批准。非瓣膜性房颤是心房快而无序的搏动, 与心室无关。现在认为它是由多重交错的波状折返型电活动产生。房颤是一种最常见的心律失常 (不规则心跳)。房颤患者最严重的医疗问题之一是中风风险的增加, 房颤患者的中风风险是非房颤患者的五倍, 据 BMS 官网报道, 欧洲有 15-20% 的缺血性中风和 45% 的栓塞性中风均是由房颤引起的。

**Eliquis 自上市以来, 仅 6 年内销售额快速上涨了 62.92 亿美元, 年复合增长率高达 113%。**该药品销售额从 2013 年的 1.46 亿美元增长到 2018 年的 64.38 亿美元, 年均复合增长率高达 113%, 2018 年销售额较 2017 年 (48.72 亿美元) 同比上升 32%, 近两年增速趋于平稳, 均在 50% 以下。

**图表 9 Eliquis 自上市后销售额增长迅速, 近年增速趋于平稳**


资料来源: 公司公告、广证恒生

Eliquis 上市几年来的销售如此成功，主要因为相比于该领域传统药物，Eliquis 在疗效和安全性方面均表现突出。从临床效果看，在关键性 III 期临床试验 ARISTOTLE 中，结果表明与华法林相比，Eliquis 在预防中风（出血或缺血性）和系统性栓塞的主要终点方面取得了统计上显著的优势，在中风及全身性栓塞预后、严重出血和全因死亡的相对风险方面，Eliquis 相比于华法林分别降低了 21%、31%和 11%。

图表 10 Eliquis 组在中风/全身性栓塞预后等相对风险上显著低于华法林组

分组	试验设计	中风/全身性栓塞预后相对风险 (HR=0.79, 95%CI:0.66-0.95, P=0.0114)	严重出血相对风险 (HR=0.69, 95%CI:0.60-0.80, P<0.0001)	全因死亡相对风险 (HR=0.89; 95%CI:0.80- 1.00, P=0.0465)	因不良反应而导致的总停药率
Eliquis 组	在超过 18000 例 NVAf 患者中将 Eliquis 与标准护理药物华法林 (warfarin) 进行了对比研究。	1.27%	2.13%	3.52%	1.8%
华法林组		1.60%	3.09%	3.94%	2.6%

资料来源：公司公告、广证恒生

此外，与国际药企巨头的合作也是该产品市场份额快速扩充的重要原因。据 BMS 公司官网报道，Eliquis 是 BMS 与辉瑞制药在 2007 年开始联合开发的一款药物，两家公司在开发和销售方面展开全球性合作，BMS 在心血管药物开发和商业化方面具有长期优势，而辉瑞则在这一领域也具备全球规模和足够的专业性。

Eliquis 长期安全性优势使其仍具有很大的上升空间，预计 2024 年销售额将达 113 亿美元。2017 年一项以华法林为对照组的研究表明，Eliquis 相比于其他抗凝领域的代表性药物 (Xarelto 和 Pradaxa) 具有明显的安全性优势，副作用更小，这有助于推动其销售增长，据 Evaluate Pharma 预测，2024 年 Eliquis 的销售额将会达到 113 亿美元，而其主要竞争药品 Xarelto 则仅为 58 亿美元。

## 2.5 Sprycel: 首个治疗 Ph+ALL 儿科患者的第二代酪氨酸激酶抑制剂

Sprycel 是一种主要治疗慢性髓性白血病 (CML) 和急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的药物。该药物于 2006 年首次获 FDA 批准，用于治疗对甲磺酸伊马替尼耐药或不耐受的费城染色体阳性 (Ph+) 慢性髓细胞白血病 (CML) 慢性期成年患者。随后在 2010 年、2017 年、2019 年，该药分别获 FDA 批准治疗 Ph+慢性期慢性髓性白血病 (Ph+CP-CML) 成人患者、Ph+CP-CML 儿科患者、费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病 (Ph+ALL) 儿科患者。慢性髓性白血病 (CML) 是指骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤，而急性淋巴细胞白血病 (ALL) 是一种起源于淋巴细胞的 B 系或 T 系细胞在骨髓内异常增生的恶性肿瘤性疾病。

Sprycel 自上市至 2017 年销售额从 4.21 亿美元增长到 20.05 亿美元，2018 年略有下滑。Sprycel 前期销售较为成功，在 2018 年以前销售额平稳增长，增速大约维持在 10%以上，2017 年销售额为 20.05 亿美元，但 2018 年为 20 亿美元，略微下降了 0.05 亿美元。

**图表 11 Sprycel 前期销售额稳步增长，2018 年出现下滑**


资料来源：公司公告、广证恒生

Sprycel 对于治疗慢性髓性白血病 (CML) 具有长期疗效的优势，临床试验表现全面优于 Gleevec。Gleevec 是最早获 FDA 批准上市的治疗 CML 疾病的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，并逐渐成为该疾病的一线治疗方案，而从 2018 年披露的一项国际 III 期临床试验 DASISION 的数据来看，Sprycel 在 12 个月时确认的完全细胞遗传学缓解率 (CCyR) 上高达 83%，比 Gleevec 高出 4%，在治疗 1 年和 5 年后任何时间点的主要分子生物学缓解率方面也均表现更加出色，分别达到 52% 和 76%。

**图表 12 Sprycel III 期临床试验表现全面优于 Gleevec**

分组	试验设计	随访 12 个月确认的完全细胞遗传学缓解 (CCyR)	治疗 1 年后任何时间点的主要分子生物学缓解 (MMR)	治疗 5 年后任何时间点的主要分子生物学缓解 (MMR)
<b>Sprycel 组</b>	在 CPPh+CML 患者中，对 259 位每日注射一次 100mg 剂量 Sprycel，对 260 位每日注射一次 400mg 剂量 Gleevec，进行试验主要终点和次要终点的对比。	83% (n=215)	52% [95%CI,46-58] (p<0.0001)	76% [95%CI,71-82]
<b>Gleevec 组</b>		79% (n=204)	34% [95%CI,28-40] (p<0.0001)	64% [95%CI,58-70]

资料来源：公司公告、广证恒生

Sprycel 销售疲态初现，新适应症处于研发进程中。近两年销售额增速逐渐下降，2018 年增速跌至零点附近，销售额开始出现负增长，销售已出现疲软状态。与此同时，就在 2019 年 Sprycel 的新适应症则获得了 FDA 的批准，用于与化疗联合治疗 1 岁及以上新确诊的费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病 (Ph+ALL) 儿科患者，此次批准基于一项多中心单臂 II 期临床试验 CA180-372，结果显示接受 Sprycel 片剂与化疗联合治疗的患者二次无事件生存率达到 64.1%，自此 Sprycel 也成为了首个用于治疗 Ph+ALL 儿科患者的第二代酪氨酸激酶抑制剂。

**图表 13 Sprycel 新适应症 Ph+ALL 的二次无事件生存率高于 60%**

试验设计	二次无事件生存率 (EFS)	致命不良反应发生率	导致治疗中断的不良反应发生率	常见的严重不良反应 (发生率 ≥ 10%)
在一个研究队列中，令 78 例新诊 B 细胞	64.1% [95%CI,52.4-74.7]	4%	10%	发热、发热性中性粒细胞减少、粘膜炎、腹泻

前体 Ph+ALL 儿科患者接受 Sprycel 片剂与化疗联合治疗。				
-------------------------------------	--	--	--	--

资料来源：公司公告、广证恒生

### 3. 在研品种众多，肿瘤免疫蓄势待发

BMS 在研管线丰富，六大新品中有两款为肿瘤免疫产品。从 BMS 披露的 2018 年财报获悉，BMS 现有数十个品种处于早期临床阶段，10 项产品处于临床 III 期，6 项新品预计将在 2019 年或 2020 年上市销售。6 款即将上市的重磅新品分别为 Luspatercept、Fedratinib、Liso-cel(JCAR017)、bb2121、Ozanimod、TYK-2。其中 1) Fedratinib 针对的是对 Jakafi 有耐受性的骨髓纤维化 (MF) 患者，III 临床表现优秀，可克服 Jakafi 降低血小板数的缺陷，上市后有望形成对 Jakafi 的有效替代；2) 肿瘤免疫中的 CAR-T 疗法是全球各大药企争抢的战略高地，Liso-cel 和 bb2121 将填补 BMS 在 CAR-T 细胞疗法领域的空白，极大地提升 BMS 的竞争力，目前全球仅有两款在售的 CAR-T 细胞产品 Kymriah、Yescarta，分别由诺华、Kite Pharma 研发。

图表 14 BMS 有 2 项肿瘤免疫产品即将上市

药品名称	主要适应症	最新进展	来源
Luspatercept	骨髓增生异常综合征 (MDS)	完成 III 期临床	由 Celgene (新基, BMS 的子公司) 与 Acceleron 公司共同研发
Fedratinib	靶向复发或对 Jakafi 药物不耐受的骨髓纤维化 (MF)	已提交 NDA 申请	新基旗下的 Impact 公司
Liso-cel	以 CD19 为靶点的 CAR-T 药物, 治疗复发或难治性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	完成 III 期临床	新基旗下的 Juno Therapeutics 公司
bb2121	一种 BCMA 靶点 CAR-T 疗法, 治疗复发/难治型 (R/R) 多发性骨髓瘤 (MM)	处于 II 期临床	新基与 Bluebird Bio (蓝鸟生物) 联合研发
Ozanimod	多发性硬化症 (MS)	完成 III 期临床	新基
TYK-2	中度至重度斑块型银屑病	处于 III 期临床	BMS

资料来源：BMS 官网、广证恒生

#### 3.1 Luspatercept: 首个治疗 MDS 的可溶性融合蛋白

Luspatercept 由生物医药公司 Acceleron 和 Celgene (2019 年 1 月 6 日被 BMS 以 740 亿美元收购) 共同研发，是一种可溶性融合蛋白，已完成 III 期临床。它可调节晚期 RBC 成熟，通过与特定调节晚期 RBC 生成的转化生长因子 (TGF)  $\beta$  超家族配体 (如 GDF11 的配体) 结合，起到 EMA 的作用。该药物用于治疗骨髓增生异常综合征 (MDS)，BMS 预计于 2019 年批准上市。MDS 是一种因骨髓中未成熟血细胞不正常成熟，导致不能产生足够健康血细胞的类似癌症的疾病。MDS 患者平均存活期仅为 2.5 年。多项相关研究数据均显示，MDS 是一种老年性疾病，其发病率随年龄增长而升高。

**图表 15 骨髓增生异常综合征 (MDS) 发病率随年龄增长而升高**

14 岁以下儿童及青少年 发病率	15-40 岁人群发病率	70 岁以上男性发病率	80 岁以上人群发病率
5%左右	0.14/10 万	30.2/10 万	59.8/10 万

资料来源：公开资料、广证恒生

MDS 传统治疗以非药物手段为主,因患者预后差异大而一般采取个体化治疗,但疗效有限,价格昂贵。

1) 低危组 MDS 治疗包括成分输血注、造血因子治疗、免疫调节剂和表观遗传学药物治疗。接受输血治疗的缺陷是,特别针对红细胞输注依赖的 MDS 患者而言,铁超负荷若未采取治疗或治疗不当,可导致总生存期缩短,且价格昂贵。免疫调节药物治疗的缺陷是长期应用耐受性差,或对于复杂染色体异常和伴 p53 基因突变者,会导致疾病进展,促进转白。2) 高危组 MDS 预后较差,易转化为 AML,需要高强度治疗,包括化疗和造血干细胞移植。但高强度治疗容易产生治疗相关并发症和有较高的死亡率,不适合所有患者。

Luspatercept 能够显著减少骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者对输血治疗的需求。从临床试验来看,在一项随机、双盲、多中心 III 期 MEDALIST 试验中,Luspatercept 使至少连续 8 周和 12 周不需要 RBC 输血的患者比例显著提高,分别达到 37.9%和 28.1%-33.3%。证明该药物对骨髓增生异常综合征 (MDS) 具有良好的治疗效果。

**图表 16 Luspatercept 治疗骨髓增生异常综合征的临床表现良好**

分组	试验设计	在前 24 周内可以做到至少连续 8 周不需要 RBC 输血的患者比例 (主要终点)	可以做到至少连续 12 周不需要 RBC 输血的患者比例。(关键次要终点)	
			前 24 周	前 48 周
Luspatercept 组	229 名 MDS 患者按 2:1 被随机分成 Luspatercept 组和安慰剂组,两组每隔 21 天分别注射 1.0mg/kg Luspatercept 和安慰剂。	37.9% [95%CI,30.2-46.1] (p<0.0001)	28.1% [95%CI,21.14-35.93] (p<0.0002)	33.3% [95%CI,25.93-41.40] (p<0.0003)
安慰剂组		13.2% [95%CI,6.5%-22.9] (p<0.0001)	7.9% [95%CI,2.95-16.40] (p<0.0002)	11.8% [95%CI,5.56-21.29] (p<0.0003)
Luspatercept 用药后安全性数据				
分组	出现严重不良事件 (≥1) 的患者比例	不良事件致亡患者比例	因不良事件导致用药中断患者比例	
Luspatercept 组	31.4%	3.3%	8.5%	
安慰剂组	30.3%	5.3%	7.9%	

资料来源: Acceleron 官网、广证恒生

目前 Luspatercept 的主要竞争对手为美国安进公司 (Amgen) 的 ARGX-110,该公司针对 MDS 治疗的药物已经于去年完成全部三期试验。

骨髓增生异常综合征 (MDS) 市场入主药物较少,ARGX-110 是 Luspatercept 强有力的竞争对手。该药物由 Argenx 公司开发,是一种一级 CD70 抗体,对抗癌具有不错的治疗效果。它可抑制肿瘤细胞增殖、直接杀死肿瘤细胞和防止肿瘤免疫逃逸。从该公司 I 期和 II 期临床试验结果来看,ARGX-110 对 MDS 的总缓解率和完全缓解率分别达到了 92%和 42%。该药物有望在 2019 年获批上市,会对同年上市的 Luspatercept 带来一定挑战。

### 3.2 Fedratinib：将有效替代 Jakafi 抑制剂

Fedratinib 是一种 JAK2 选择性抑制剂，针对靶向复发或对 Jakafi 药物不耐受的骨髓纤维化 (MF) 患者，JAK2 抑制剂通过抑制 JAK2-STAT 信号通路异常调控来缓解 MF，目前已向 FDA 提交 NDA 申请。MF 是一种 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤，患者临床表现为贫血/血细胞异常、脾脏肿大、体质衰弱等。MF 属少见疾病，发病率仅为 0.2/100000~2/100000，发病年龄多在 50~70 岁之间，也可见于婴幼儿，同时男性发病率略高于女性。该病症危害大，不仅本身具有危险，部分患者还会转化为急性白血病。

Fedratinib 对传统药物 Jakafi 耐受病人有效，且无血小板下降副作用，临床表现良好。Jakafi 是首个特异性治疗 MF 的药物，由诺华研发，2011 年获批上市，可以有效缓解患者骨髓纤维化，但部分患者对该药物具有耐受性，且可能导致患者血小板计数降低或贫血（发生率>20%）。Fedratinib 针对的即是对 Jakafi 有耐受性的患者，优势明显，而且不会降低患者血小板计数。JAMA Oncology 杂志在 2015 年 8 月披露了一项针对原发性或继发性 MF 患者（后真性红细胞增多症、原发性血小板增多症）的 III 期临床试验 JAKARTA-1，在试验中，289 例成人 MF 患者在连续 24 周内被随时分配接受每日口服 fedratinib 400mg、fedratinib 500mg、安慰剂 500mg，研究的主要终点为脾脏反应：脾脏体积是否从基线缩小  $\geq 35\%$ ，次要终点为症状反应：总症状评分是否减少  $\geq 50\%$ 。试验结果显示，Fedratinib 400mg 组和 Fedratinib 500mg 组达到主要终点的患者比例分别为 36% 和 40%，而安慰剂组仅有 1% 的患者达到主要终点。

图表 17 Fedratinib 组 III 期临床表现好于安慰剂组

分组	随机分配的病例数	脾脏体积从基线缩小 $\geq 35\%$ 的患者比例 (p<0.001)	第 24 周时总症状评分减少 $\geq 50\%$ 的患者比例 (p<0.001)	不良反应
Fedratinib 400mg 组	96 例	36%	36% (33/91)	部分接受 Fedratinib 治疗的病例出现脑病或韦尼克脑病
Fedratinib 500mg 组	97 例	40%	34% (31/91)	
安慰剂 500mg 组	96 例	1%	7% (6/85)	

资料来源：JAMA Oncology、广证恒生

骨髓纤维化药物市场现由 Jakafi 所垄断，Fedratinib 上市后将对 Jakafi 形成有效替代。据诺华 2018 年财报，Jakafi 在 2018 年销售额为 9.77 亿美元，同比增长 26%。目前 Fedratinib 已完成所有临床试验，正向 FDA 申请新药上市，上市后将成为全球第二个治疗 MF 的药物。参考 Jakafi 销售情况及 MF 发病率，Fedratinib 凭借其明显优势，在上市后将会占据 MF 市场一定份额。

### 3.3 Liso-cel：有望成为全球第三个 CAR-T 疗法药物

Liso-cel (JCAR017) 是一种以 CD19 为靶点的 CAR-T 药物，用于治疗复发或难治性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)，目前已完成 III 期临床。CAR-T 疗法通过在 T 细胞表面表达嵌合抗原受体，对 T 细胞进行修饰，使其特异性地杀灭肿瘤细胞。淋巴瘤发病率虽不及肺癌、胃癌等高发肿瘤，但在血液肿瘤中发病率最高，远高于排名第二的白血病。淋巴瘤分霍奇金淋巴瘤 (HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 两类，NHL 发病率占有所有淋巴瘤的 91%，治愈率较低，NHL 细分类型很多，DLBCL 最为常见（约 60%），DLBCL 患者预后较差，中位生存期仅 6 个月。

**图表 18 DLBCL 发病率高于 ALL**

适应症	每年新发病例	复发率	复发/难治型人数
弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)	约 26000	40%-50%	11700
急性淋巴细胞白血病(ALL)	6000	10%-15%	750

资料来源：公开资料、广证恒生

Liso-cel 临床表现与 Yescarta、Kymriah 不相上下。目前，针对 DLBCL 的疗法较多，标准的一线治疗方案为利妥昔单抗联合化疗（R-CHOP），扩展治疗选择包括挽救性造血干细胞移植，已上市的新型 CAR-T 疗法药物 Yescarta、Kymriah 被批准用于二线或二线以后的治疗，给 DLBCL 患者治疗带来新希望。新英格兰医学杂志 2018 年 9 月公布了 Yescarta、Kymriah、Liso-cel 的临床 III 期试验结果，将三种 CAR-T 药物的客观缓解率（ORR）、完全缓解率（CR）、三级细胞因子释放综合征发生率（Gr3 CRS）等指标上进行了对比。在此项试验结果中，Liso-cel 的 ORR、CR 分别为 65（74%）、46（52%），表现强于 Kymriah，不及 Yescarta，在安全性方面 Liso-cel 表现优秀，Gr3 CRS 仅 1%，显著低于另两者。

**图表 19 Liso-cel 临床表现总体良好**

药品名称	共刺激领域	病例数	ORR	CR	Gr3 CRS
Yescarta	CD28	101	84（82%）	59（58%）	13%
Kymriah	4-1BB	81	34（50%）	22（32%）	23%
Liso-cel	4-1BB	88	65（74%）	46（52%）	1%

资料来源：新英格兰医学杂志、广证恒生

第三方投行预计，2023 年 Liso-cel 销售收入将超 20 亿美元。BMS 在 2018 年业绩报告会议上披露，Liso-cel 预计将在 2019 年下半年登陆美国市场，届时将成为全球第三款上市销售的 CAR-T 疗法药物。此前 Juno（2018 年被新基收购）发布由第三方投行做的销售预测，Liso-cel 销售收入 2020 年将达 8.55 亿美元，2023 年将增至 21.47 亿元。

**图表 20 预计 2023 年 Liso-cel 销售收入将超 20 亿美元**


资料来源：诺华公司官网、广证恒生

### 3.4 bb2121: BCMA 靶点 CAR-T 疗法进度最快

bb2121 是一种 CAR-T 免疫疗法，在患者的 T 细胞上嵌合 B 细胞成熟抗原（BCMA），用于治疗复发/难治型（R/R）多发性骨髓瘤（MM），目前正进行临床 II 期试验。多发性骨髓瘤（MM）源于恶性浆细胞在骨髓中不受控制地生长，一般起病较慢，全身各部位均可起病，发病初期症状缺乏典型，易漏诊，延误治疗时机，预后较差，无法治愈。MM 多发于老年人，是仅次于非霍奇金淋巴瘤之后居于第二位的血液系

统恶性肿瘤，美国每年新增病例 2 万，约占所有恶性肿瘤的 1%，占因恶性肿瘤死亡的 2%。

目前针对多发性骨髓瘤 (MM) 的治疗方法较多，bb2121 有望开启靶向 BCMA 靶点的 CAR-T 疗法先河。近年来，随着对 MM 生物特性及信号转导机制研究的不断深入，多发性骨髓瘤的治疗方案逐渐增多，除传统的化疗外，新型蛋白酶抑制剂 (卡非佐米、伊沙佐米)、新型免疫调节剂 (泊马度胺)、单克隆抗体 (CD38 单抗 Darzalex、埃罗妥珠单抗 Emlipiciti)、其他靶向药物 (Venetoclax、Ibrutinib) 等多种治疗方法为 MM 治疗提供了新的选择，但同时在有效性和安全性方面均存在一定的缺陷。bb2121 为治疗 MM 提供了一个全新的思路，是首个使用 BCMA 靶点的 CAR-T 疗法，BCMA 是极为重要的 B 细胞生物标志物，广泛存在于 MM 细胞表面，已成为十分热门的免疫治疗靶点。在治疗方案中，患者先接受两种化疗药物环磷酰胺和氟达拉滨的预处理，以杀死现有的 T 细胞，然后从血液中提取 T 细胞至体外，使用编码 BCMA 抗原受体的慢病毒载体进行修饰成为 anti-BCMA-CAR-T 细胞，最后将修饰后的 T 细胞注射至患者体内，特异性地杀死含 BCMA 的肿瘤细胞。

bb2121 针对多发性骨髓瘤后线治疗的客观缓解率高达 95.5%。2018 年 6 月，新基联合蓝鸟在 2018 ASCO 年会上共同发布 bb2121 临床 I 期多中心临床试验更新结果。此项试验为剂量递增临床试验，患者接受氟达拉滨-环磷酰胺预处理休息 2 天后再接受 CAR-T 细胞治疗，输注 CAR-T 细胞的数量分别为  $50 \times 10^6$  (n=3)、 $150 \times 10^6$  (n=14)、 $>150 \times 10^6$  (n=22)，所有患者均既往接受过传统标准治疗方案：硼替佐米、来那度胺治疗，超 60% 的患者对二者耐药，既往治疗还包括卡非佐米、泊马度胺及抗 CD38 单抗 Darzalex 等。试验结果显示，bb2121 针对 R/RMM 后线治疗的客观缓解率高达 95.5%，完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、非常好的部分缓解 (VGPR) 的患者比例分别为 36.4%、9.1%、50.0%，高于传统标准治疗方案。

图表 21 bb2121 针对 MM 后线治疗临床 I 期 ORR 高达 95.5%

分组	治疗阶段	ORR	CR 患者比例	PR 患者比例	VGPR 患者比例
bb2121	后线	95.5%	36.4%	9.1%	50.0%
标准治疗方案	后线	28%-59%	1%-14%	9%-28%	17%-29%
	前线	59%-91%	4%-42%	28%-38%	17%-48%
	新发	69%-82%	15%-31%	28%	32%-40%

资料来源：BMS 官网、广证恒生

BCMA 靶点竞争激烈，BMS 进度最快 (临床 II 期)。因 BCMA 在 B 细胞发育中表达，广泛存在于 MM 细胞表面，已成为免疫治疗领域十分热门的靶点，各大制药企业纷纷着手研究。目前针对 BCMA 靶点开发的免疫疗法主要分三大类：嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (CAR-T，新基/蓝鸟、诺华等)、双特异性抗体 (BsAb，安进等)、抗体药物偶联物 (ADC，GSK 等)，其中进度最快的是新基与蓝鸟联合开发的 bb2121，正处于临床 II 期，有望成为首个上市的 BCMA 靶点 CAR-T 疗法药物。

### 3.5 Ozanimod：可同时治疗 RRMS 和 PPMS 的调节剂

Ozanimod 是一款由新基研发的新型、口服、选择性鞘氨醇 1-磷酸酯受体 1 (S1PR1) 和受体 5 (S1PR5) 调节剂，目前已完成临床 III 期。该药与 S1PR1 的选择性结合被认为能抑制一组特定的活化淋巴细胞向炎症部位迁移，使循环 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞减少，从而缓解免疫系统对神经髓鞘进行攻击。该药用于治疗多发性硬化症 (MS)，MS 是一种中枢神经脱髓鞘疾病，急性活动期中枢神经白质有多发性炎性脱髓鞘斑，陈旧病变则由于胶质纤维增生而形成钙化斑，症状包括肌肉控制、视力或语言问题。目前公认该疾病类型包括复发缓解型 (RRMS)、继发进展型 (SPMS)、原发进展型 (PPMS)、进展复发型 (PRMS)。该病症全球发病率很低，女性发病可能性比男性高约 2 倍。

图表 22 多发性硬化症 (MS) 发病率低，以复发缓解型 (RRMS) 为主

全球患者人数	RRMS 患者比例	PPMS 患者比例	PRMS 患者比例
250 万	85%	10%	5%

资料来源：公开资料、广证恒生

目前针对不同类型的 MS 有不同的传统治疗手段，但安全性较差。1) 复发型急性期治疗以皮质类固醇为主，缓解期治疗以 Avonex (干扰素β-1a)、Glatiramer、Natalizumab、Fingolimod 为主。皮质类固醇有抗炎和免疫调节作用，可缩短复发期病程，但不能改善恢复程度，长期应用也不能防止复发，还可能出现严重不良反应。Avonex 是治疗 MS 最常见的药物之一，对急性恶化 MS 治疗效果明显，但可能造成肝损伤，使用时可能产生的中和抗体也会降低药物的有效性。延长治疗时间可能会产生白细胞减少、血小板数目下降等不良反应。Glatiramer 可以阻止免疫系统对髓磷脂的攻击，但可能刺激注射部位的皮肤。Natalizumab 使用风险较大，会发生罕见不良反应“进行性多灶性白质脑病”(PML)，必须在严密监测下使用。Fingolimod 易产生心脏病风险，包括心动过缓、QT 间期延长等，因此使用受到一些限制。2) 进展型治疗手段极少，药物较为传统，以 Mitoxantrone 为主。该药物容易引起心肌毒性，必须对患者进行心脏监测，同时药液漏出血管外，还会引起严重的皮下组织坏死。

Ozanimod 可以显著减少 MS 年复发率，安全性方面表现更加出色。从临床试验来看，在一项关键性、多中心、随机、双盲、双模拟、阳性对照 III 期试验 RADIANCE Part B 中，相比于一线治疗药物 Avonex，1mg 和 0.5mg 剂量的 Ozanimod 治疗组均显著降低了 MS 年复发率，分别仅有 17% 和 22%，新的或扩大的 T2 病灶数量分别降低 42% 和 34%，全脑容量损失降低 31% 和 18%，不良事件发生率也分别降低了 8% 和 7%。

图表 23 Ozanimod 组相比于 Avonex 组的治疗 24 个月内年复发率显著降低

分组	试验设计	治疗 24 个月内的年复发率 (ARR) (主要终点)	与 Avonex 组比, 治疗 24 个月期间新的或扩大的高信号 T2 加权脑部 MRI 病灶数量降低比例 (次要终点)	与 Avonex 组比, 治疗第 24 个月时钆增强的脑部 MRI 病灶数量降低比例 (次要终点)	治疗第 24 个月时脑容量与基线相比的变化百分比 (次要终点)
1mg 剂量 Ozanimod 组	在 1320 例 RMS 患者中评估两种剂量的口服 Ozanimod (1mg 和 0.5mg) 相对于一线治疗药物 Avonex (干扰素 β-1a, 每周一次肌肉注射) 在 24 个月内的疗效和安全性。	0.17 (p < 0.0001)	42% (p < 0.0001)	53% (p = 0.0006)	-0.69 (p < 0.0001)
0.5mg 剂量 Ozanimod 组		0.22 (p = 0.0167)	34% (p < 0.0001)	47% (p < 0.0030)	-0.71 (p < 0.0001)
Avonex 组		0.28			-0.94
Ozanimod 用药后安全性数据					
分组	3 个月确证残疾进展的患者人数比例	不良事件发生率	严重不良事件总发生率		
1mg 剂量 Ozanimod 组	12.5%	75%	6.5%		
0.5mg 剂量 Ozanimod 组	9.3%	74%	7.1%		
Avonex 组	11.3%	83%	6.4%		

资料来源：新基官网、广证恒生

Ozanimod 在多发性硬化症市场中面临激烈竞争。1) 传统药物：百健遥遥领先。这些药物主要包括 Tecfidera (百健)、Glatiramer (TEVA)、Fingolimod (诺华)、Avonex (百健)，占据了 2017 年 MS 主流

药物市场份额（医药魔方数据库），依次为 42.14 亿美元、38.01 亿美元、31.85 亿美元和 21.52 亿美元，其中百健总计占据约 46%。2) **新型药物：近期上市药物包括 Gilenya（诺华）、Mayzent（诺华）以及 Ocrevus（罗氏）。** Gilenya 于 2018 年上市，是第一个由 FDA 批准用于治疗 10 岁及以上儿童和青少年 MS 的药物。据诺华披露，Mayzent 预计在 2019 年 Q1 获批，有望成为第一个延缓继发性进展型 MS (SPMS) 的药物。Ocrevus 已于 2017 年上市，目前是唯一一个获批可用于同时治疗复发缓解型 MS (RRMS) 和原发进展型 MS (PPMS) 的药物。**在研药物包括 Ofatumumab（诺华）和 Vumerity（百健）。** Ofatumumab 已进入 III 期临床试验阶段，诺华官方认为该药治疗 MS（每月皮下注射 1 次）有更好的便捷性和安全性。Vumerity 目前已完成关键性 III 期临床试验 EVOLVE-1，正在进行 EVOLVE-MS-2 试验，该药属于免疫抑制剂，可以改善胃肠道的耐受性。

### 3.6 TYK-2：对中重度斑块型银屑病有突出疗效的选择性抑制剂

TYK-2 (BMS-986165) 是一种新型、口服、选择性抑制剂，目前正处于 III 期临床。TYK2 是一种细胞内信号激酶，介导细胞因子驱动的免疫和促炎信号通路，这些通路在免疫介导性疾病的慢性炎症循环中发挥着至关重要的作用。该药物用于治疗中度至重度斑块型银屑病，银屑病俗称牛皮癣，是一种常见且易于复发的慢性炎症性皮肤病，可加速皮肤细胞的生长周期，使得皮肤出现厚厚的鳞屑区域，从炎性红色丘疹逐渐扩大或融合为棕红色斑块，周围有炎性红晕，刮除薄膜会出现小出血点，而斑块型银屑病周围则无炎症性红晕，也无明显的点状出血现象，皮损面积较大，呈圆形或扁平斑块状。

图表 24 银屑病全球发病人数较多，斑块型银屑病最为常见

全球患病人数	中国患病人数	斑块型银屑病患者占银屑病患者比例
1.25 亿	624 万	80%

资料来源：公开资料、广证恒生

目前尚无针对斑块型银屑病的特效治疗方法，传统手段疗效并不显著，副作用较大。1) **外用药主要有维生素 D3 类似物、糖皮质激素和蒽林。** 维生素 D3 类似物包括卡泊三醇、他卡西醇等，对有骨质疾病、钙代谢障碍和肾功能不全的患者来说，容易引起高血钙。糖皮质激素的初期疗效较好，但治疗作用短暂，需长期用药，且突然停药还会导致复发。蒽林对轻度斑块型银屑病有一定疗效，不适合中度及重度患者，其刺激作用会引起红斑，瘙痒及脱皮。2) **内用药主要有甲氨蝶呤 (MTX) 和维 A 酸类药物。** MTX 是一种叶酸还原酶抑制剂，被视作治疗银屑病的标准药物，但长期使用会引起肝脏广泛性纤维化和肝硬化。维 A 酸类药物可用于治疗重度斑块型银屑病，但长期服用可导致血脂升高、肝脏损害等副作用。3) **生物制剂主要有阿达木单抗、英夫利昔单抗和依那西普。** 阿达木单抗容易增加使用患者的严重感染风险，对神经功能产生不良影响。英夫利昔单抗的治疗有效性较低，引发恶性肿瘤几率更大。依那西普也会使治疗患者严重感染风险增加，有临床报告表明还会使儿童和青少年患者发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤。

**TYK-2 对中度至重度斑块型银屑病患者的治疗效果显著。** 从临床效果来看，在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组 II 期研究 IM011-011 中，到治疗第 12 周时，在每日接受 3mg BID 及更高剂量 TYK-2 治疗组中，有 67%-75% 的患者皮肤清除率至少达到了 75%，约 43% 的患者至少达到了 90%，9%-25% 的患者达到了总体清除，而安慰剂组在这三项终点的表现分别仅为 7%、2% 和 0%。安全性方面，TYK-2 治疗组的不良事件发生率及严重不良事件数目均整体高于安慰剂组。

图表 25 TYK-2 组在 PASI75、PASI90 和 PASI100 上的临床表现明显优于安慰剂组

分组	试验设计	治疗第 12 周时的 PASI 75 (主要终点)	PASI 90 (次要终点)	PASI 100 (次要终点)	严重不良事件	不良事件发生率	
TYK-2 组	3mgQOD 组 (隔一天一次)	将 267 名患者同比例随机分成 6 组:	9% (p=0.49 对安慰剂)	7%	2%	3 例	55%-80%



	3mgQD 组 (每天 1 次)	3mgQOD 组, 3mgQD 组, 3mgBID 组, 6mgBID 组, 12mgQD 组和安慰剂组, 患者数分别是 44、44、45、45、44、45。	39% (p<0.001)	16%	0%		
	3mgBID 组 (每天 2 次)		69% (p<0.001)	44%	9%		
	6mgBID 组 (每天 2 次)		67% (p<0.001)	44%	18%		
	12mgQD 组 (每天 1 次)		75% (p<0.001)	43%	25%		
安慰剂组			7%	2%	0%	2 例	51%

资料来源: BMS 官网、广证恒生

**TYK-2 在中重度斑块型银屑病市场中面临挑战, 竞争对手主要包括传统药物和新型药物。**1) 强生在传统药物中占据首位。主流银屑病药物市场的前四强为 Stelara (强生)、Cosentyx (诺华)、Cimzia (UCB) 和 Otezla (新基), 其 2017 年市场规模 (医药魔方数据库) 分别为 40.11 亿美元、20.71 亿美元、14.24 亿美元和 12.79 亿美元。此外, BMS 旗下新基拥有的 Otezla 对 TYK-2 形成一定的阻碍。2) 多种新型药物对 TYK-2 带来挑战。各近期上市药物疗效均与 TYK-2 相当, ILUMYA、Tremfya、Siliq 呈三足鼎立局面。ILUMYA (Sun Pharma) 于 2018 年 3 月上市, 其 III 期临床试验结果显示, 在治疗第 28 周时有 74% 的三次用药患者皮肤清除率达到 75%, 在第 64 周时有 84% 的持续用药患者能维持该指标, 治疗效果可以与 TYK-2 相抗衡。Tremfya (强生) 于 2017 年 3 月上市, 是全球第一个批准上市的 anti-IL-23 单抗药物, 两项临床研究 (VOYAGE 1 和 VOYAGE 2) 显示在治疗第 16 周和第 28 周时, 分别有 70% 和 90% 的患者皮肤清除率超过 90%, PASI 90 明显超过 TYK-2。Siliq (Valcant) 同样在 2017 年上市, 是一种新型的 IL-17 受体单克隆抗体, 其 III 期临床试验显示, Siliq 治疗组患者达到 PASI 100 的人数是 Ustekinumab 治疗组的两倍, 对中重度斑块型银屑病同样具有不俗疗效。3) 在研药物包括 Duobrii (Bausch Health)。该药物目前已完成两项 III 期临床试验, 结果显示在治疗第 8 周时, 两项试验中分别有 35.8% 和 45.3% 的患者达到了主要疗效, 且显著减少了患者斑块型银屑病症状。FDA 于 2018 年 8 月接受了该药上市重新申请, 预计在 2019 年之后上市。

## 4. 总结与启示: 重磅品种夯实巨头地位, “珍珠链”

### 计划积极扩充管线

**BMS 研发实力强大、管线种类丰富, 其中 4 款产品针对肿瘤免疫领域。**1) 从已上市品种来看, 目前 BMS 有 10 个在售药物, 其中 2018 财年销售额超过 10 亿美元的有 5 个, 分别是 Opdivo、Yervoy、Eliquis、Orencia 和 Sprycel, 前两种是肿瘤免疫类药物, 其余为非肿瘤免疫类药物, 五大主力产品 2018 年总销售额为 192.13 亿元, 其中前两大主力药物 Opdivo 和 Eliquis 销售额分别为 67.35 亿美元和 64.38 亿美元, 排在前列; 2) 在研品种方面, 目前有数十个品种处于早期临床, 公司预计在今年或明年能够上市的重磅产品有 6 种, 分别为 Ozanimod、TYK-2、Luspatercept、Fedratinib、Liso-cel (JCAR017) 和 bb2121, 其中最后两种属于肿瘤免疫类, Liso-cel (JCAR017) 和 bb2121 为肿瘤免疫中的 CAR-T 疗法药物, 上市后将有效增强 BMS 在 CAR-T 领域的实力。

**重磅品种及前瞻性管线布局铸造巨头地位:**

**1 肿瘤免疫领域: Opdivo 率先奠定龙头地位, CAR-T 及联合疗法为未来增长点**

Opdivo 率先奠定肿瘤免疫全球龙头地位, CAR-T 产品正在快速推进, 联合疗法为肿瘤免疫重点发展方向。1) PD-1/L1: 全球首个 PD-1 产品 Opdivo 成“抗癌神药”。肿瘤免疫是继手术、化疗、放疗后第四种



抗癌疗法，通过激活机体自身免疫功能达到杀伤肿瘤细胞的目的，2013 年被《Science》杂志列为年度最重要的科学突破。BMS 站在时代的风口上，在 2014 年适时推出全球首个 PD-1 疗法抗肿瘤产品—Opdivo，该产品自上市以来销售额节节攀升，2018 年达 67.35 亿美元，成为抗癌领域的“神药”。2) CAR-T: 在研的 Liso-cel 和 bb2121 为 BMS 开启 CAR-T 之门。目前 BMS 的业绩增长点主要依赖于 Opdivo，但默沙东的 Keytruda 年销售额在 2018 年首次超过 Opdivo，达 71.71 亿美元，BMS 与默沙东在 PD-1 领域的差距正逐渐缩小。PD-1/PD-L1 和 CAR-T 细胞疗法在抗肿瘤方面表现一样出色，但各有千秋，联用或成未来发展方向。与 PD-1 疗法研发与上市产品展现出的繁荣景象相比，CAR-T 疗法显得有些冷清，迄今为止仅有两款药物 Yescarta、Kymriah 上市销售，Liso-cel 和 bb2121 将使 BMS 正式进入前景广阔的 CAR-T 领域；3) 肿瘤免疫联合疗法全面拓展中。Opdivo 与 CTLA-4 单抗 Yervoy 联用效果显著优于单药，目前 O+Y 联合疗法已获批适用于黑色素瘤、肾癌、结直肠癌，针对肺癌一线治疗的补充生物制剂许可申请 (sBLA) 已提交至 FDA，联合疗法的获批有望给更多患者带来福利。此外 BMS 还在积极开展多种联合用药方案的临床试验，其中 Opdivo+Empliciti, Opdivo+Anti-LAG3, Opdivo+Urelumab 等均处于临床后期。

## 2 其他领域：心血管与纤维化为 BMS 除肿瘤外的重点布局领域，引领产品可为中小企业带来借鉴

1) 心血管：Eliquis 已成为 BMS 第二款全球销售额 Top50 产品。心血管疾病死亡率远高于癌症和艾滋病，成人类健康的头号杀手，心血管药物市场也因此一直是一块巨大的蛋糕，是各大药企“必争之地”，而抗凝血领域更是心血管市场的“重头戏”。2007 年，BMS 与辉瑞联手开发抗凝血新药 Eliquis，并于 2013 年成功上市，之后销售额逐年攀升，2018 年达到 64.38 亿美元，成为 BMS 第二款全球销售额 Top50 的重磅单品。2) 纤维化：Fedratinib 有望打开骨髓纤维化药物市场，BMS 多项纤维化药物正在布局中。纤维化可发生于多种器官，持续进展对器官结构和功能破坏严重，适应症空间大，仍有巨大未满足临床需求。其中 BMS 的 Fedratinib 针对骨髓纤维化传统药物 Jakafi 耐受病人有效，临床数据表现良好，上市后有望对 Jakafi 形成有效替代。此外，纤维化领域是 BMS 近年重点关注的领域之一，多项药物如 CC 90001, LPA1 Antagonist, Pentraxin-2 等正在积极推进中。2018 年 4 月，BMS 和哈佛干细胞研究所哈佛纤维化网络宣布开展研究合作，以发现和开发潜在的新型纤维化疾病治疗药物，包括肝脏和心脏纤维化。

### “珍珠链”计划支撑 BMS 继续做强做大：

“珍珠链”计划为 BMS 不断补充新品种，扩充研发管线。2007 年，BMS 为应对即将到来的专利悬崖，启动了“珍珠链”计划，在此后数年间通过不断的收购和联合开发，获得数十个在研品种，开启多元化之路。目前，“珍珠链”计划中最成功的交易是 2009 年 8 月以 24 亿美元买下的抗体药物制造商 Medarex，获得两条产品线 Yervoy 和 Opdivo，当时 Yervoy 针对黑色素瘤的临床试验已处于 III 期，这两种药物在后续为 BMS 获利颇丰，造就了 BMS 在肿瘤免疫领域的先发优势。2019 年 1 月，BMS 以 740 亿美元收购新基生物，获得两个 CAR-T 细胞疗法 Liso-cel 和 bb2121，CAR-T 疗法发展潜力巨大，有望成为 BMS 未来的业绩主要增长点。

## 5. 风险提示

- (1) 新药研发风险；
- (2) 行业竞争格局加剧。

数据支持：郑磊、吕鑫



### 新三板团队介绍:

在财富管理和创新创业的两大时代背景下，广证恒生新三板构建“研究极客+BANKER”双重属性的投研团队，以研究力为基础，为企业量身打造资本运营计划，对接资本市场，提供跨行业、跨地域、上下游延伸等一系列的金融全产业链研究服务，发挥桥梁和杠杆作用，为中小微、成长企业及金融机构提供闭环式持续金融服务。

### 团队成员:

**袁季（广证恒生总经理兼首席研究官）**：长期从事证券研究，曾获“世界金融实验室年度大奖—最具声望的 100 位证券分析师”称号、2015 及 2016 年度广州市高层次金融人才、中国证券业协会课题研究奖项一等奖和广州市金融业重要研究成果奖，携研究团队获得 2013 年中国证券报“金牛分析师”六项大奖。2014 年组建业内首个新三板研究团队，创建知名研究品牌“新三板研究极客”。

**赵巧敏（新三板研究总监、副首席分析师）**：英国南安普顿大学国际金融市场硕士，8 年证券研究经验。具有跨行业及海外研究复合背景，曾获 08 及 09 年证券业协会课题二等奖。具有多年 A 股及新三板研究经验，熟悉一二级资本市场运作，专注机器人、无人机等领域研究，担任广州市开发区服务机器人政策咨询顾问。

**温朝会（新三板副团队长）**：南京大学硕士，理工科和经管类复合专业背景，七年运营商工作经验，四年市场分析经验，擅长通信、互联网、信息化等相关方面研究。

**黄莞（新三板副团队长）**：英国杜伦大学金融硕士，具有跨行业及海外研究复合背景，负责教育领域研究，擅长数据挖掘和案例分析。

**魏也娜（新三板 TMT 行业高级研究员）**：金融硕士，中山大学遥感与地理信息系统学士，3 年软件行业从业经验，擅长云计算、信息安全等领域的研究。

**刘锐（新三板医药行业高级研究员）**：中国科学技术大学有机化学硕士，具有丰富的国内医疗器械龙头企业产品开发与管理经验，对医疗器械行业的现状与发展方向有深刻的认识，重点关注新三板医疗器械、医药的流通及服务行业。

**胡家嘉（新三板医药行业研究员）**：香港中文大学生物医学工程硕士，华中科技大学生物信息技术学士，拥有海外知名实业工作经历，对产业发展有独到理解。重点研究中药、生物药、化药等细分领域。

**田鹏（新三板教育行业研究员）**：新加坡国立大学应用经济学硕士，曾于国家级重点经济期刊发表多篇论文，具备海外投资机构及国内券商新财富团队丰富研究经历，目前重点关注教育领域。

**于栋（新三板高端装备行业高级研究员）**：华南理工大学物理学硕士，厦门大学材料学学士，具有丰富的一二级研究经验，重点关注电力设备及新能源、新材料方向。

**史玲林（新三板大消费行业研究员）**：暨南大学资产评估硕士、经济学学士，重点关注素质教育、早幼教、母婴、玩具等消费领域。

**李嘉文（新三板主题策略研究员）**：暨南大学金融学硕士，具有金融学与软件工程复合背景，目前重点关注新三板投资策略，企业资本规划两大方向。

### 联系我们:

邮箱: [li.jiawen1@gzhzhs.com.cn](mailto:li.jiawen1@gzhzhs.com.cn)

电话: 020-88832292



#### 广证恒生：

地址：广州市天河区珠江西路5号广州国际金融中心4楼

电话：020-88836132，020-88836133

邮编：510623

#### 股票评级标准：

强烈推荐：6个月内相对强于市场表现15%以上；

谨慎推荐：6个月内相对强于市场表现5%—15%；

中性：6个月内相对市场表现在-5%—5%之间波动；

回避：6个月内相对弱于市场表现5%以上。

#### 分析师承诺：

本报告作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰、准确地反映了作者的研究观点。在作者所知情的范围内，公司与所评价或推荐的证券不存在利害关系。

#### 重要声明及风险提示：

我公司具备证券投资咨询业务资格。本报告仅供广州广证恒生证券研究所有限公司的客户使用。本报告中的信息均来源于已公开的资料，我公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证，不保证该信息未经任何更新，也不保证我公司做出的任何建议不会发生任何变更。在任何情况下，报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或询价。在任何情况下，我公司不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的担保。我公司已根据法律法规要求与控股股东（广州证券股份有限公司）各部门及分支机构之间建立合理必要的信息隔离墙制度，有效隔离内幕信息和敏感信息。在此前提下，投资者阅读本报告时，我公司及其关联机构可能已经持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，或者可能正在为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。法律法规政策许可的情况下，我公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。我公司的关联机构或个人可能在本报告公开前已经通过其他渠道独立使用或了解其中的信息。本报告版权归广州广证恒生证券研究所有限公司所有。未获得广州广证恒生证券研究所有限公司事先书面授权，任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发，需注明出处为“广州广证恒生证券研究所有限公司”，且不得对本报告进行有悖原意的删节和修改。

市场有风险，投资需谨慎。