

厚积薄发 进入加速发展期

——贝达药业 (300558.SZ)

医药生物/化学制药

申港证券
SHENGANG SECURITIES

投资摘要:

投资最根本是投人、投团队。公司优秀的企业理念和精英科学家团队在我国整个医药行业中都极为稀缺,为公司长远可预见的稳健发展带来最大的确定性:

1) 公司真正重视研发,研发费用率排 A 股药企前 2.1%,且完全不逊于研发型跨国巨头药企;2) 公司研发扎实稳健,从最初就形成了不容许轻易放行有瑕疵分子的端正理念,这更是我国整个制药界都罕有的,特别有助于在研发失败风险很高的创新药领域,为公司长远的永续研发和再现成功带来最关键确定性;3) 公司拥有我国整个自主创新药领域都特别稀缺的精英科学家团队,且放松创业板再融资影响深远,本次定增筹措研发资金在助力研发推进的同时更有望进一步巩固团队稳定性,且公司后续依然有再融资的操作空间;4) 以埃克替尼、恩沙替尼为代表的既往成果已充分证实、同时也进一步塑造了公司的强大研发,公司具有后续在所在领域继续取得成功的强大惯性。

公司长期发展模式已越发稳定、持续、可预见。从成立起至今,贝达药业在内生+外延/外部合作有序结合的成长模式上即已轻车熟路,并取得丰硕成果。只要支撑这种模式的企业/团队特质保持不变(这是大概率事件),公司当前的发展模式就有望长期稳定地延续下去,大幅提升公司长期视角下的确定性。

公司近几年业绩有足够安全边际:1) 埃克替尼销售增长虽难免受天晴吉非替尼集采影响,但埃克替尼用于脑转移 NSCLC 患者有效性的强临床证据,及可信量用于 EGFR L858R 耐药突变 NSCLC 患者的潜力将进一步增强埃克替尼的差异化优势,降低吉非替尼集采影响;2) 恩沙替尼、帕尼单抗、贝伐单抗生物类似药 2020 年上市能在埃克替尼放量受影响的前提下,至少在未来 5 年内,成为公司新的营收来源,支持公司年营收 20%-30% 上下的同比增长。

公司即将彻底走出上市初期对单品严重依赖、在研管线青黄不接的早期阶段,稳步向拥有永续研发能力的千亿市值规模型药企前进:1) 公司的创新药伏罗尼布有望在 2022 年上市,产品后续适应症拓展的临床进展将对产品的放量潜力发挥关键影响;2) 三代 EGFR-TKI D0316 有望在 2023 年上市,该品种作为接棒埃克替尼、且能与埃克替尼在用药上互相补充的品种,保守估计年销售峰值将在 20 亿以上并持续较长时间;3) 公司储备的早期项目中,考虑到公司研发扎实,超长效人源 GLP-1 类似物 BPI-3016 和 CDK4/6 抑制剂 BPI-16350 所在领域又有大量成药先例,这两个早期项目后续有很高的确定性,且这两个领域也都是市场潜力非常可观的重要领域。此外公司还有 FGFR4 抑制剂、ERK1/2 抑制剂、MerT/FLT3 抑制剂、BET 抑制剂、FGFR1/2/3 抑制剂等已公布的储备项目在择机推进,为公司的永续研发提供了进一步保障。

投资建议:虽埃克替尼的增长难免受吉非替尼集采影响,但仅从公司当前进度较快的管线看(II 期、III 期),公司至少未来 5-7 年内依然有能力实现稳健增长,业绩具备足够的安全边际;而公司仍有大量难以严格给出定量估值的早期项目在手,这些项目本身仍相对“模糊”的估值总和,完全不亚于高确定性项目能带给公司带来的保守 NPV 估值(NPV 估值下界,我们测算的结果是 181.92 亿元),公司当前市值正落在二者加总形成的合理估值区间之内。随相关临床结果后续陆续发布,这些早期项目当前看起来仍模糊的估值也将逐一清晰化。我们虽无法预期相关结果具体的发布时点,但从公司优秀的既往履历、端正的研发理念、精英的科学家团队出发,判断好结果发布是大概率事件。因而,对贝达药业而言,在现阶段完全可以买入并长期持有,静待企业腾飞。

风险提示:①临床失败或新药开发进度不及预期;②同类品种的直接竞争和不同类品种的间接竞争都在加剧。

评级

买入(首次)

2020 年 03 月 10 日

曹旭特

分析师

SAC 执业证书编号: S1660519040001

刘晨辰

联系人

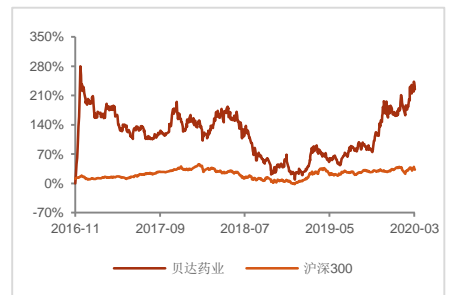
liuchenchen@shgsec.com

交易数据

时间 2020.03.09

总市值/流通市值(亿元)	326.82/309.19
总股本(万股)	40,100.0
资产负债率(%)	40.55
每股净资产(元)	5.91
收盘价(元)	81.5
一年内最低价/最高价(元)	35.88/86.78

公司股价表现走势图



资料来源:申港证券研究所

相关报告

创新药行业深度研究《从风险识别出发挖掘创新药投资机遇》,2020年2月14日

财务指标预测

指标	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E
营业收入 (百万元)	1,026.36	1,224.17	1,547.11	1,849.03	2,321.45
增长率 (%)	-0.84%	19.27%	26.38%	19.52%	25.55%
归母净利润 (百万元)	257.73	166.82	224.96	249.92	318.80
增长率 (%)	-30.12%	-35.27%	34.85%	11.09%	27.56%
净资产收益率 (%)	12.56%	7.63%	9.32%	6.82%	8.01%
每股收益(元)	0.64	0.42	0.56	0.60	0.76
PE	127.34	194.05	145.28	136.00	106.62
PB	15.93	14.94	13.55	9.28	8.54

资料来源：公司财报、申港证券研究所。这里包含了2020年增发后股本增加的影响。参考定增预案，假定增发量为原有股本的4%，募资10亿元。假如增发失败，从本次定增资金投入看，将导致后续CM082、D0316研发进度延缓，这对2022年起的业绩将会出现显著影响。但对2021年及之前的业绩影响有限。

内容目录

1. 公司是 A 股中极为稀缺的拥有硬核研发的创新药企业.....	5
1.1 贝达药业研发理念的端正程度在 A 股药企中极为少见.....	5
1.2 公司的硬核研发已得到充分验证.....	8
2. 走向永续研发 静待迈向巨头的最后一跃.....	24
2.1 长期发展模式清晰稳定 确定性高.....	24
2.2 在研管线开始形成良好衔接.....	26
3. 以定量估值定性判断安全边际.....	41
3.1 埃克替尼销售预测.....	41
3.2 恩沙替尼销售预测.....	45
3.3 CM082 销售预测.....	47
3.4 帕尼单抗销售预测.....	49
3.5 MIL60 销售预测.....	50
3.6 BPI-D0316 销售预测.....	51
3.7 早期项目带来的估值修正.....	52
3.8 公司整体估值参考.....	53
4. 投资建议.....	54
5. 风险提示.....	54

图表目录

图 1: 贝达药业的研发费用率 (2018FY) 与全球前 30 药企相比也毫不逊色.....	6
图 2: 贝达药业高的研发投入比率已成为公司传统.....	6
图 3: 贝达药业从设立起至今经营理念并未受到资本的显著干预.....	7
图 4: 研究显示埃克替尼用于治疗 EGFR 突变型 NSCLC 患者 PFS 优于化疗.....	14
图 5: 研究显示埃克替尼用于治疗 EGFR 突变型 NSCLC 患者 PFS 优于化疗 (续).....	15
图 6: 埃克替尼 (Icotinib) 治疗 NSCLC 患者效果非劣于吉非替尼 (Gefitinib).....	16
图 7: 埃克替尼 (Icotinib) 引发的不良反应弱于吉非替尼 (Gefitinib).....	16
图 8: 埃克替尼 (Icotinib) 用于 NSCLC 脑转移患者治疗的效果优于传统 WBI 疗法.....	17
图 9: 埃克替尼 (Icotinib) 用于 NSCLC 脑转移患者治疗的效果优于传统 WBI 疗法 (续).....	18
图 10: 加量使用埃克替尼有望成为一种治疗携带 EGFR 21-L858R 耐药突变的晚期 NSCLC 的新选择.....	19
图 11: 显示三代药亚裔人群获益不显著的结果 (节选部分图).....	19
图 12: 显示三代药亚裔人群获益显著的结果.....	19
图 13: 传统、三代 EGFR-TKI 序贯使用效果可能优于直接使用三代 EGFR-TKI.....	20
图 14: 恩沙替尼 II 期临床核心数据.....	21
图 15: 贝达药业当前推进的临床研究和临床研究近期结束的项目一览 (不含 IND 阶段项目).....	26
图 16: 帕尼单抗全球销售额.....	27
图 17: 阿昔替尼联用 PD-1 单抗改善黏膜黑色素瘤患者预后的临床依据.....	31
图 18: 前期探索数据显示应用 CM082 (X-82) 的 AMD 患者有显著受益.....	32
图 19: 患者的病理学指标改善同样支持 CM082 (X-82) 的效果.....	33
图 20: FGFR TKI 有潜力用于多种癌症.....	37
图 21: 恩沙替尼的最长生存期约为 30 个月.....	45
图 22: 恩沙替尼海外上市时间节点估计.....	45

表 1: 贝达药业研发投入比重在 A 股可比医药企业中位居前列	6
表 2: 公司的研发团队依然精英云集	9
表 3: 北京加科思的历次融资一览	12
表 4: 贝达药业本轮定增资金用途一览	12
表 5: 盐酸埃克替尼曾获得的支持、奖项、荣誉一览	13
表 6: 埃克替尼相关的部分核心论文一览	14
表 7: 恩沙替尼 (ensartinib) 相关的部分核心论文一览	21
表 8: 各代 ALK-TKI 的基本情况	21
表 9: 恩沙替尼进行中的重要临床研究一览	22
表 10: 我国在研二代、三代 ALK 抑制剂临床备案信息一览	22
表 11: 贝达药业的代表性自研项目	24
表 12: 贝达药业通过外延/外部合作获取的部分代表性技术/项目	24
表 13: 公司两期股权激励的考核目标	25
表 14: 我国处于临床 III 期的贝伐单抗生物类似药项目一览	28
表 15: 全球已上市/在研的 VEGFR/PDGFR 双靶点抑制剂的主要情况一览	29
表 16: ClinicalTrials 收录的 Vorolanib 面向不同适应症临床注册信息	30
表 17: ClinicalTrials 注册的 BPI-D0316 相关信息一览	33
表 18: 我国自主企业中主要的三代 EGFR-TKI 参与者当前进展 (2 期及以后)	34
表 19: 我国当前处于临床阶段的 GLP-1 激动剂一览	36
表 20: 全球当前研发进度靠前的 FGFR TKI 一览	38
表 21: CDE 可查询到的 FGFR 小分子靶向化药我国临床进展	38
表 22: 我国企业当前 CDK4/6 抑制剂的研发进展一览	39
表 23: 埃克替尼未来 10 年销售趋势预测	43
表 24: 恩沙替尼未来 10 年销售趋势预测	46
表 25: 公司官网披露的 CM082 重点适应症当前临床进度和预估的获批时间	47
表 26: 后续将陆续获批的 CM082 同类品种当前适应症布局	47
表 27: CM082 10 年销售趋势预测	48
表 28: 我国西妥昔单抗生物类似药进展较快在研管线一览	49
表 29: 帕尼单抗 10 年销售趋势预测	50
表 30: MIL60 在未来 10 年间的销售趋势预测	51
表 31: 自 2020 年起 10 年间, 奥希替尼的销售趋势预测	52
表 32: 公司核心管线和整体 NPV 估值参考	53
表 33: 公司盈利预测表	55

1. 公司是 A 股中极为稀缺的拥有硬核研发的创新药企业

已有产品和在研管线只是经营结果，团队和公司本质才是根。在我们对创新药的投资理念中，我们将**创始人/团队的三观和能力，以及由此派生的企业特质**视为决定创新药企业长期确定性最重要、最根源的因素，而这一因素也将在长期视角下，不断为企业带来确定性的惊喜；同时，因产品管线/在研管线只是企业在坚持正确做事的条件下产生的自然结果，而非导致企业优秀的根本原因，我们更倾向于**仅仅将产品管线/在研管线的估值视为在投资时，评判企业安全边际的参考因素**。因而我们研究创新药企业的第一步，是去挖掘**企业的哪些宝贵特质，最让企业有别于竞争对手并脱颖而出**。

相比之下，没有优秀企业特质的创新药企业基本只能押注偶发的重要单品的成功，这种成功通常概率还不高。很难期待这样的企业后续能有高的倾向在其他新品上再现成功，因而这样的企业没有后劲，缺乏长期确定性。

对贝达药业而言，结合公开信息和产业调研了解到的情况，也结合我们对我国实业大多数药企的一般认知，我们的综合感受是，**贝达药业最有别于我国绝大多数药企的特质，在于公司团队研发理念又特别端正，并且这种端正的理念在创业阶段能非常幸运地得到早期风投资本的共鸣从而得以无障碍落地，最终得以让企业建立了真正扎实的研发体系**。

而这种扎实研发体系至少将带来**两种关键影响**：**1) 公司在拓展有积累的领域时将更容易再现成功**，例如当前从一代 EGFR-TKI 到三代，以及后续几乎一定会发生的三代 EGFR-TKI 到四代、二代 ALK-TKI 到三代甚至再下一代；**2) 公司已进入 I 期临床的项目在后续推进时，有望有高于所在领域平均水平的成功率**。

*我们在先前发布的创新药行业深度报告《从风险识别出发挖掘创新药投资机遇》中已详细探讨了这些内容，这里不再详述。

而这种稀缺的研发理念，与创始人本身集顶级科研能力和管理&BD 能力为一身的特性相结合，就成了我们会重点关注贝达药业、并长期看好公司发展最根本的原因，以及我们眼中贝达药业最宝贵的核心价值所在。**在我们看来贝达药业成为千亿市值公司几乎只是时间问题，就差推出一个真正重磅的产品**。

1.1 贝达药业研发理念的端正程度在 A 股药企中极为少见

贝达药业特别端正的研发理念具体体现在——

1) 公司长期维持很高的研发投入比例，且这种高的研发投入比例在 A 股药企中特别少有。

与研发实力突出的跨国巨头药企相比，A 股药企整体而言，长期偏低的研发投入一向为人诟病。研发投入至少可从研发费用率、研发投入/(研发投入+净利润) 两方面衡量，前者即最常用的研发费用率，后者体现的是企业愿意将盈利的多少比重用于研发，直接反映了企业更关注短期利益还是长远发展。

贝达药业的这两项指标在同行里均名列前茅，**研发费用率位于前 2.1%，研发投入/**

(研发投入+净利润) 位于前 5%。且从公司历史看, 公司保持高研发投入已有相当长的历史, 几乎已成为公司经营的惯性。

表1: 贝达药业研发投入比重在 A 股可比医药企业中位居前列

	最大值	最小值	中位数	加权平均值	贝达药业	贝达药业所在分位
研发费用率 (2018FY)	10891.0%	0.1%	4.2%	4.4%	24.8%	2.1%
研发费用/(研发费用+净利润) (2018FY)	158.9%	-450.3%	23.3%	32.0%	65.0%	5.0%

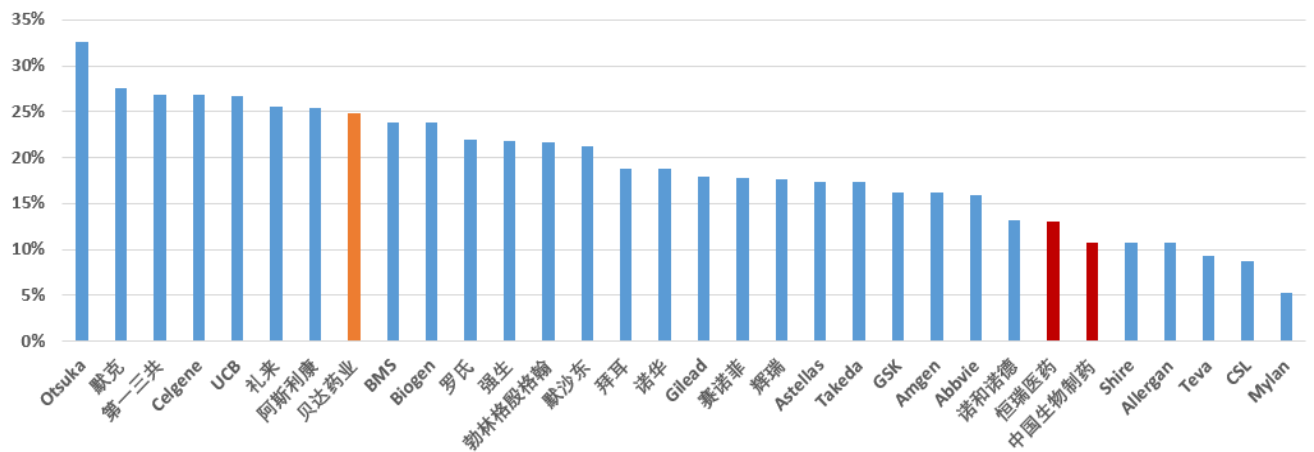
资料来源: 根据 wind 数据整理

*说明: 项目比较所用的股票池由申万化学制药成分股和申万生物制品成分股合并构建。

研发费用率加权平均值 = 股票池中所有药企的研发费用总和 / 股票池中所有药企营业收入总和

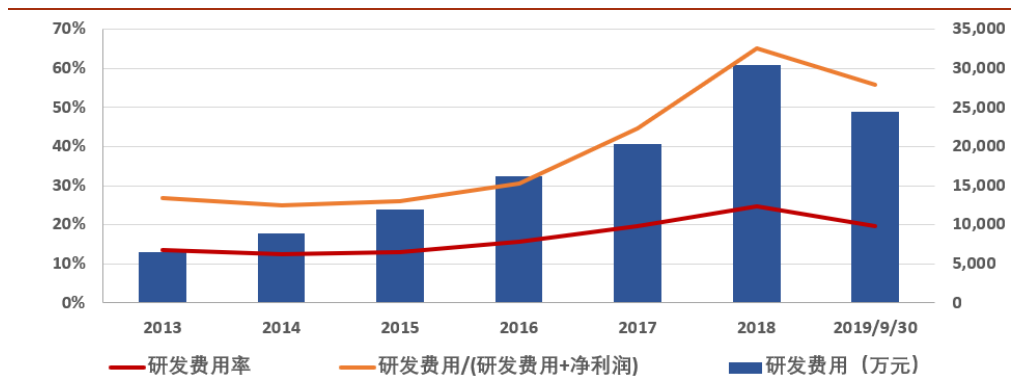
研发费用/(研发费用+净利润) 加权平均值 = 股票池中所有药企的研发费用总和 / (股票池中所有药企净利润总和 + 股票池中所有药企的研发费用总和)

图1: 贝达药业的研发费用率 (2018FY) 与全球前 30 药企相比也毫不逊色



资料来源: 申港证券研究所。恒瑞医药、中国生物制药 2018 年排在全球药企 30-50 名之间, 列于此处仅用于对比。

图2: 贝达药业高的研发投入比率已成为公司传统



资料来源: 根据 wind 数据整理

2) 从研发风格上看, 贝达药业拥有我国药企少有的扎实研发——

实践中, 评价研发是否扎实的关键依据, 是要看药企在获得一个有一定缺陷或“尚可”的、可以往临床阶段推的分子实体后, 是决定让这个分子实体带着瑕疵进临床, 还是延后临床, 直到改进得到更理想的分子实体。

这是由于，在创新药开发与运作的过程中，越后期的工作所需投入越大（临床>临床前，II期>I期，III期>II期+I期，市场运作投入>研发投入）；而前期研究越扎实，越有利于提升后续运作的成功率，因而让失败发生在尽量早期的阶段，是创新药企业扎实研发、扎实研发风控的基本原则。

或由于创始人急功近利，或迫于资本压力，或两种原因兼具，我国绝大多数药企，倾向于在获得有显著瑕疵、或明显不优于市面上已有同机理品种的分子后，即以抢时间为第一原则，急急地将这种有待进一步改进的分子推向临床，以至于获批产品不仅不能比原有同机理产品显著更好，甚至是“Me-Worse”产品。即便不考虑这种分子后续更高的研发失败风险，因它们不能做到性能上优于已上市的同机理产品，在当前创新药/Biosimilar 研发竞争越发激烈的背景下，这种做法将对后续的市场运作带来极大不确定性。

创始人或股东急功近利的情况在有 VCPE 介入的企业尤为高发。初创生物技术公司的核心科学家团队即便希望能扎扎实实做研究，但风投资本迫于退出压力，在对创新药研发阶段性成果的时间节点把握上，给与科学家团队的自由度有限，经常导致科学家团队即便想扎扎实实做事，但风投资本给的时间也不允许，最后不得不受制于资本压力，将仍有瑕疵的分子推向下一个运作阶段。

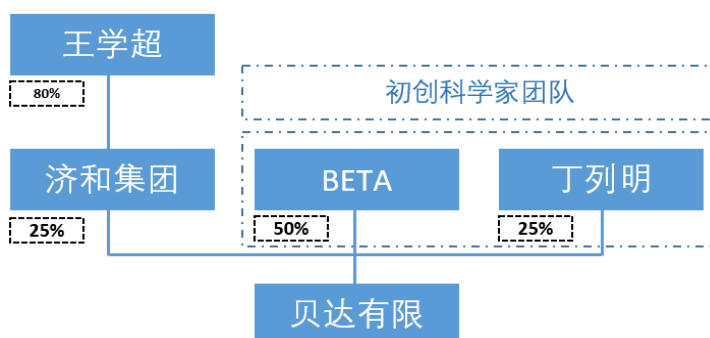
*我们在近期发布的创新药行业深度报告《从风险识别出发挖掘创新药投资机遇》中已详细探讨过这一内容，并将该报告收在本报告附中，供投资人参考。

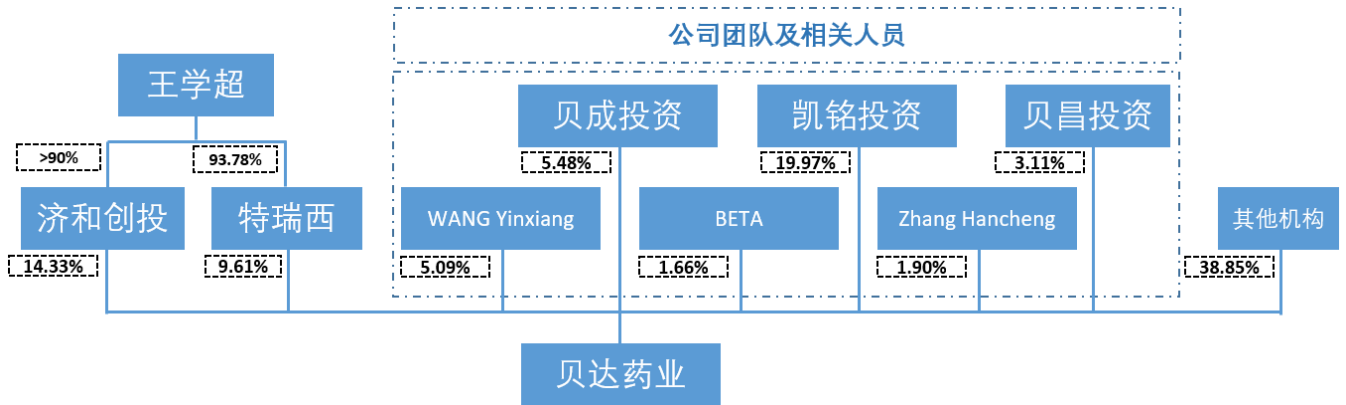
相比之下，从我们了解到的情况看，贝达药业则拥有着我国药企少有的扎实研发，能真正沉下心来把研发做好做扎实。

- ◆ ①例如，根据我们了解到的情况，贝达药业在研发埃克替尼的过程中，期间曾得到过性能“尚可”的分子，但这个中间分子不能让创始团队满意，公司核心科学家也就没有着急将其推向临床，埃克替尼则是后续进一步优化改进才得到的重要成果。
- ◆ ②又例如，公司发现已在研的 BPI-15086 项目竞争力有限，会暂停该项目，转而去全力推动公司认为更有竞争优势的 D-0316 项目的研发工作。

贝达药业能将这种对研发严格把控的理念顺利落地，并让其成为公司经营的内在特质，既得益于创始人团队三观端正，更得益于早期风投资本（杭州济和科技投资有限公司，现济和集团，实控人王学超先生）对公司核心科学家团队的风格不加干预。特别后者在我国资本市场中尤其难得。

图3：贝达药业从设立起至今经营理念并未受到资本的显著干预





资料来源：公司招股书 & 天眼查

*贝达有限是贝达药业的前身。贝达药业在成立到上市的过程中，对公司经营拥有重要话语权的团体始终是公司团队（以丁列明先生为首）。王学超先生实控的实业资本仅作为财务投资人参与，并未干涉贝达药业核心团队的经营理念。

1.2 公司的硬核研发已得到充分验证

研发实力的强弱需要团队实力和研发成果来印证，研发成果则至少又可由已有产品、在研管线、专利储备、论文发表、历年获奖情况等客观成果综合评估。

1) 团队成员虽有变更，但团队的本质没有改变

对贝达药业而言，资本市场对公司最大的疑虑几乎正是核心团队人员上市后陆续出走，及核心团队不稳定暗示的、公司管理不透明背后可能存在的看不见的隐患。如从投资的本质就是投团队这点出发，管理层的稳定性、公司管理的健全性确实是做投资决策之前，最重要的风控事项，且重要性远远大于公司已有管线和储备项目。

关于贝达药业团队的变迁，我们的基本看法有两点：①拥有有别于公司大方向的个人声音的核心团队成员在上市后功成身退本是正常现象；②团队本质是否未变关键要看团队的灵魂人物（一把手、话语权最大的人）是否没有变。

从拟上市公司以公司发展阶段为依据看公司的团队变迁，我们可以将公司的科学家团队的建设过程分为从成立到上市前的探索/求生阶段，和上市后的再发展阶段两个不同时期，在这两个时期中团队成员的最大化利益可能存在显著差异。

- ◆ **从创业到上市前既是企业探索的时期，更是企业求生存的时期。**这个时期中，企业最核心的特征一方面是从相对不规范的初创阶段开始不断加强合规，以期尽早让企业的财务、法律等都达到 IPO 的硬性合规要求；另一方面更在于，**企业求生、求发展的巨大压力会迫使团队成员暂时压抑个人的不同声音，顾全大局，以期通过集体利益的最大化（例如，成功 IPO）成就自己。**但这不等于自己有别于公司灵魂人物声音的个人诉求不存在，无非只是自己的理念得不到伸张但公司集体取得成功总是强于大家各自为政导致企业失败。
- ◆ 而上市后的再发展阶段，通常也正是那些上市前对企业发展理念存在不同声音、上市前不得不为顾全大局压抑自己的想法的前期核心成员淡去身影、套现离场、追寻新事业的阶段，**这在核心团队成员彼此间实力不相伯仲、但为公司长远发展又不得不只保持其中某一个人声音的团队中又特别容易发生。**

贝达药业上市后核心团队虽经历过调整，但团队有话语权的人始终没有变，一直是丁列明先生。假如我们认为一把手的理念就是团队和公司的理念（通常情况都是如此），那么贝达药业团队的理念和行为模式前后没有发生变化是大概率事件。

而对研发型药企而言，最难以复制的优势正在公司优秀的理念和行为模式本身，以及公司在既往研发历史中形成的独有化合物库，它们才是公司后续能保持优秀、再现成功的关键。一把手稳定，同时公司依然把持离职核心成员带不走的独有化合物库，让我们足以认为，贝达药业经历一段时间的团队调整后，稳定下来的贝达药业仍然会是之前的贝达药业。

*关于公司理念、行为模式，以及独有化合物与的作用我们在近期发布的创新药行业深度报告《从风险识别出发挖掘创新药投资机遇》中已详细探讨过这一内容。

2) 虽上市后公司核心研发团队曾有过变动，但公司当前研发团队依然非常耀眼。毕竟，有什么样理念的公司就能吸引什么样的新人，公司理念不变，后续对精英人才的吸引力就不会改变。

经一系列团队重新调整后（初创团队核心成员中，国家千人专家王印祥博士和胡邵京博士离职，国家千人专家谭芬来博士卸任董事、资深副总裁、首席医学官，以及千人计划王家斌博士等新研发精英加盟），贝达药业仍拥有我国药企真正稀缺的精英阵容。公司现有研发人员 300 余人，包括数十位海归博士、7 位国家高层次人才计划专家、7 位浙江省高层次人才计划专家、多名具有多年跨国药企研发实践经历和丰富经验的资深科学家。公司核心研发人员及核心外部研发人员的情况如下——

表2：公司的研发团队依然精英云集

姓名	职位	定位	履历
丁列明	董事长，首席执行官	一把手，灵魂人物	<p>国家千人计划专家、国家“重大新药创制”专项总体组专家、浙江省特级专家，享受国务院特殊津贴，美国阿肯色大学医学博士，美国病理执业医师。第十二、十三届全国人大代表，中国侨联常委、特聘专家委员会生物与医药专委会副主任、浙江省侨联副主席，农工党中央经济金融委员会主任、浙江省委会副主委，中国药促会副会长。</p> <p>2003 年创建贝达药业，带领团队成功研发我国首个拥有完全自主知识产权的小分子靶向抗癌药——盐酸埃克替尼，构建了国内领先的肿瘤分子靶向药研发和产业化平台，主持或参与国家“重大新药创制”科技重大专项等课题 13 项，申请专利 84 件，发表论文 29 篇。</p> <p>曾获得国家科学技术进步一等奖（第一完成人）、中国专利金奖、中国工业大奖、全国创新争先奖状、全国杰出专业技术人才、全国优秀科技工作者、中国侨界“十杰”、浙江省科学技术重大贡献奖等荣誉。</p>
JIABING WANG	资深副总裁，首席科学家	研发	<p>国家千人计划专家，美国威斯康星大学有机化学博士。曾就职于美国默克、英国阿斯利康，从事新药研发和管理 20 多年，领导了数十个新药项目，成功推进多个项目进入临床研究，是多个临床新药和临床候选新药的关键发明人，发表论文和获得发明专利 168 篇(件)，在小分子靶向药物设计领域颇有建树，且具有丰富的管理经验，是创新团队领军人。分管公司新药研发中心。</p> <p>贝达药业上市前即已为贝达药业董监高。</p>
谭芬来	董事长高级顾问	研发	<p>国家千人计划专家，美国阿肯色大学医学博士。曾在美国克里夫兰临床医学研究中心和美国密歇根大学医学院生命科学院从事博士后研究工作，系美国临床肿瘤学会、美国肿瘤研究学会、欧洲临床肿瘤学会、美国糖尿病学会的会员。参与过我国第一版新药临床试验指导原则的编写，先后负责多个新药临床研究并成功上市。荣获 2014 年第十四届中国专利金奖、2016 年中国侨界（创新人才）贡献奖等荣誉。</p>

姓名	职位	定位	履历
			初创团队核心成员，上市前为公司董监高。 后在 2018 年因个人原因申请辞去公司董事、资深副总裁和首席医学官等职务，也不再担任公司及控股子公司、参股公司的其他行政职务， 但仍作为特别顾问，参与公司临床阶段新药项目的研究咨询。
张汉承	董事长	高级顾问	研发 国家千人计划专家 ，美国仁斯利尔理工学院有机化学博士，曾就职于美国强生、尚华医药（上海睿智化学）等知名药企。从事创新药研发、管理、商务拓展、国际合作 20 多年，在蛋白激酶抑制、G-蛋白偶联受体拮抗剂、蛋白酶抑制剂和表观遗传等领域积累了丰富的经验，成功领导多项新药研发项目，发明专利 60 多项，发表论文和会议论文摘要 120 多篇。 上市前已为公司股东。
梁从新	首席药学家		研发 国家千人计划专家 ，美国普林斯顿大学理论化学博士。曾长期在美国辉瑞、美国斯克利普斯研究所等知名公司和研究所工作。拥有近 30 年抗肿瘤药物的设计、研发经验，是国际公认的小分子靶向药物机制研究和分子设计专家。作为主要发明人成功研发舒尼替尼，获美国化学学会团队创新奖，拥有发明专利百余项，包括 36 项美国授权专利，近年来发表高水平论文近 30 篇。作为 恩沙替尼 (Ensartinib) 和伏罗尼布 (Vorolanib) 项目的设计和发明人 ，进一步协助开展临床研究，同时主持公司主导的国家“重大新药创制”科技重大专项课题研究。 资料显示 2010 年前即为 XCoverly 首席科学家，XCoverly 经多次资本运作后已成为贝达药业子公司。
兰宏	北京新药研发中心主任		研发 浙江“千人计划”专家 ，复旦大学生物化学学士，中国科学院遗传学博士，并在英国莱斯特大学、美国威斯康星大学进行遗传学、癌症和糖尿病博士后研究。曾在先灵葆雅、默克、礼来等知名跨国药企从事新药研发工作，作为项目负责人主持多个新药研发项目。拥有 20 多年糖尿病和癌症领域学术研究及新药研发经验，发表学术论文 50 多篇，其中第一作者或通讯作者 20 余篇。具有很强的组织、领导和管理能力，主持浙江省重点研发计划项目。分管公司北京新药研发中心。 加入贝达药业的时间未披露。
毛力	董事，资深副总裁兼首席医学官		研发 & BD 国家千人计划专家 ，美国梅奥医院及约翰-霍普金斯大学医学院博士后，美国德克萨斯大学安德森癌症中心终身教授、上海交通大学医学院长江学者讲座教授。曾任美国马里兰大学肿瘤和诊断学系首位亚裔系主任、美国强生集团副总裁兼肺癌中心主任。在肿瘤分子生物学、精准化治疗等领域作出了开创性贡献，学术造诣深厚，在国际上率先进行了胸、头颈癌的分子发病机理、分子分型和化学预防等领域的基础和临床研究，发表 SCI 论文 200 多篇，并担任多个国际专业杂志编辑、编委以及美国国立卫生研究院 (NIH) 多项基金评审组成员。分管公司医学部和战略合作部。 2018 年加入贝达药业。
朱凌宇	副总裁		研发 & BD 国家千人计划专家 ，美国俄亥俄州立大学生物化学博士。曾先后在美国 Esperion、美国强生、美国辉瑞等知名药企任职。拥有 20 多年国际医药行业工作经验，主持并完成了 30 多项战略合作项目和投资项目，总价值超过 30 亿美元。主持或参与公司主导的国家“重大新药创制”科技重大专项课题和国家工业转型升级强基工程。负责拓展海外战略合作。 贝达药业初创团队成员。

资料来源：公司官网 & 互联网

3) 再融资政策放松将对公司团队稳定性、以及公司精英研发团队的长远建设产生关键而深远影响。

即便对全球顶尖的跨国巨头药企而言，新药研发策略也往往是极为保守的（“研发新药最好的方法是从老药入手”），这是由于这种策略确定性最高、更容易对项目进行风险管理、更满足大型药企的风控要求、更符合大型药企的管理特征等一系列原因，关于这些内容我们在先前的创新药行业深度报告《从风险识别出发挖掘创新药

《投资机遇》中已进行过详细介绍。

但即便如此，这些研发其实非常保守的跨国巨头药企每年仍要在基础性研究上做出大量投资，其中一个很关键的原因正在于——**如果不能保持对基础研究足够的投入**（即便它们通常很难对药企的短中期业绩带来直接贡献），**药企对精英科学家的吸引力会大幅下降**。

然而，我们在先前发布的创新药行业深度中也已详细论述过，药企为能实现“永续研发”，具备足够的研发投入体量是最起码的条件，而足够的研发体量也意味着药企营收总规模必须首先达到足够大的规模才有可能，我们在先前发布的创新药深度报告中也详细探讨过这个问题。因而，要求规模仍有限、全面推动已有管线储备都吃力的“非规模型”药企去保持足够的基础研究投入，或即便对非公司最主要方向以外的其他研发方向给与同样的投入强度，也是很现实的。

但当前一级市场特别关注医药，一级市场医药投资钱多好项目少的问题又特别突出，公司中的精英科学家如因公司资源有限等原因，自己感兴趣的项目在公司内部难以快速推进，但精英科学家在一级市场融资又具备优势的情况下，离开公司独立创业就会成为很好的选择——**因而贝达药业当前几乎可以说是在和整个一级市场争抢稀缺的、手握项目的、具备创业条件的精英科学家资源**。

例如，贝达药业王印祥博士和胡邵京博士在公司上市后先后离职（王印祥博士 2017 年 8 月正式离职，胡邵京博士 2017 年 1 月正式离职），是资本市场担忧公司团队稳定性的关键原因之一。但如我们跟踪王博士和胡博士的去向，就能发现这两位精英科学家当前任职于北京加科思新药研发有限公司，**而这家公司成立于 2015 年的创新药企业几乎是一家地道的“小贝达”**——由贝达药业原董事兼总裁王博士担任董事长兼 CEO，由贝达药业原董事、核心科学家胡博士担任研发总裁，由贝达药业原副总裁王晓洁女士担任行政总裁；由贝达药业原北京研发中心副主任胡云雁女士担任高级研发副总裁；由原贝达药业研发中心主任助理龙伟先生担任研发副总裁。而如我们假定王印祥博士是公司的最初发起人，**加科思成立于 2015 年也意味着王博士早有后续离职的预兆**，并不是因为贝达药业在上市后出了什么问题。

从研发项目的进度看，加科思在研管线进度最快的 JAB-3068（食管癌孤儿药）正处于临床 IIa 期，其次是处于临床的 JAB-3312 正处于临床 I 期；此外，加科思还有 7 个临床前的管线（进入临床申报 1 个、临床前研究阶段 1 个、临床候选化合物确定阶段 4 个、先导化合物确定阶段 1 个），**是一家地地道道的早期创新药企业，和贝达药业有显著差异**。王印祥博士在 2018 年在公开回应离开贝达药业的原因时也表示个人兴趣“海阔天空”，更希望做一些超前的研究，而上市公司环境则要求严格的公司治理，如此只有自己做创业企业才能更好地去做自己想做的事情，且后续也已证明，**靠以王博士、胡博士为代表的团队在融资上也不存在困难，完全能做到“花资本的钱，做自己的事情”**，如此王博士和胡博士离职就容易理解。

那么加科思在融资上的优势有多大呢——企查查信息则显示，加科思迄今为止共有过三轮融资，且投资机构包含了启明创投、高瓴资本、礼来亚洲基金这些最强的一级市场明星基金，**总融资金额估计已超 12 亿人民币，显示加科思是一家地地道道的一级市场明星医药企业，几乎完全不差钱**。

特别值得注意的是，这 12 亿人民币融资总额**比贝达药业近期拟定增募资用于研发**

的约 10 亿人民币都多——因而很明显，假如王博士留在贝达药业，在上市后没有过再融资的贝达药业，根本无力同时支撑自己当前最优先推进的在研项目，以及王印祥博士感兴趣的早期项目。

表3：北京加科思的历次融资一览

序号	日期	融资轮次	估值	金额	比例	投资方
1	2018-08-29	C 轮	-	5500 万美元	-	启明创投、高瓴资本、方圆基金
2	2017-07-01	B 轮	-	1.3 亿人民币	-	启明创投、万兴荣、礼来亚洲基金
3	2015-10-01	A 轮	-	金额未知	-	Bioengine

资料来源：企查查

从这种角度出发，再融资松绑不仅对贝达药业后续加速推进研发是重磅利好，**更对贝达药业稳定精英科学家团队、促进内部早期项目孵化是质变级别的重大利好**。且容易预期的是，类似融资后续一定还会多次发生。公司当前起码有 X-396、CM082、MIL60 适应症拓展的研发需求，D0316 深入研究的需求，以及在手的众多早期项目后续推进的需求（其中包括 GLP-1 激动剂和 CDK4/6 抑制剂）。

表4：贝达药业本轮定增资金用途一览

序号	投资类别	投资金额 (万元)	拟使用募集资金 (万元)
1	新药研发投入	105,354.15	66,879.42
1.1	X-396 用于 ALK 阳性 NSCLC 二线治疗临床 II 期	6,851.35	892.17
1.2	X-396 用于 ALK 阳性 NSCLC 一线治疗临床 III 期	14,267.00	4,680.77
1.3	CM082 肾癌治疗临床 II/III 期	17,689.58	11,793.90
1.4	CM082 联合 JS001 用于粘膜黑色素瘤治疗临床 III 期	10,577.10	10,448.82
1.5	MIL60 非鳞状细胞非小细胞肺癌治疗临床 III 期	23,613.77	10,758.12
1.6	BPI-D0316 用于使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的 NSCLC 治疗临床 II 期	17,646.10	13,853.81
1.7	BPI-D0316 用于 EGFR 阳性的 NSCLC 一线治疗临床 II/III 期	14,709.25	14,451.83
2	研发设备升级	7,320.58	7,320.58
合计	112,674.73	74,200.00	

资料来源：公司公告

4) 研发平台建设方面，公司已建立了完整的国内领先的创新药物研发体系，在杭州、北京分别设有新药研发中心和临床研究办事机构，拥有肿瘤分子靶向药发现和筛选平台以及临床研究平台，能独立高效地完成从靶点确定、化合物设计与筛选优化到 IND 申报等临床前研发任务，具有独立完成各阶段临床研究（包括国际多中心研究）以及 NDA/BLA 申报上市的经验 and 能力。

5) 已取得的重大研发成果更是公司拥有硬核研发最直接的体现。公司当前已完成国家“重大新药创制”专项重点课题 10 个，获国内外发明专利授权 181 件，发表学术论文 364 篇。新药研制方面，埃克替尼和恩沙替尼则是公司优秀成果的典型代表。

◆ 埃克替尼 (Icotinib)

盐酸埃克替尼 (凯美纳®) 是**中国第一个自主创新的小分子靶向抗癌新药**，是贝达药业历时近十年自主研发、完全拥有自主知识产权的国家 **1.1 类创新药**。作为一种强效、高选择性的小分子口服一代 EGFR-TKI，单药适用于治疗 EGFR 基因

具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗 (* 亚裔肺癌人群中 EGFR 突变率约 50%，肺癌中 NSCLC 患者比例约 85%)。

盐酸埃克替尼改变了我国晚期肺癌治疗指南，树立了一线治疗标准，形成了埃克替尼在晚期非小细胞肺癌临床应用的专家共识，被纳入 MIMS 《恶性肿瘤用药指南》、国家卫生计划生育委员会 2018 《中国原发性肺癌诊疗规范》、CSCO 2019 原发性肺癌诊疗指南、卫健委《2019 肿瘤用药指南原则》等。

埃克替尼曾获得大量科技部支持、奖项和荣誉，具体如下——

表5：盐酸埃克替尼曾获得的支持、奖项、荣誉一览

2006 年	盐酸埃克替尼项目获国家科技部“科技型中小企业技术创新基金”支持。
2008 年	盐酸埃克替尼项目获得国家科技部“重大新药创制”科技重大专项课题支持。
2011 年	盐酸埃克替尼获得国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 批准上市，填补了我国小分子靶向抗癌药物的空白。
	盐酸埃克替尼在北京人民大会堂隆重发布，被誉为堪比民生领域“两弹一星”的重大科技成果。
	盐酸埃克替尼 IV 期临床研究用药项目获得“十二五”重大新药专项立项 (课题编号为 2012ZX09101103-001)。
2012 年	盐酸埃克替尼被纳入《国际新药研发年度报告》，是中国首个列入该报告的创新药。
	盐酸埃克替尼项目获得国家科技部“重大新药创制”科技重大专项课题支持。
	盐酸埃克替尼化合物结构专利获得中国专利发明金奖。
2013 年	作为中国创新药首次被纳入国际权威的医药临床试验数据提供商 Citeline 的《2012 年药物研发年度报告》的全球新药研发目录。
	盐酸埃克替尼项目获得国家科技部“重大新药创制”科技重大专项课题支持。
	国际权威期刊《柳叶刀·肿瘤》全文刊登埃克替尼 III 期临床 ICOGEN 研究成果，国际肿瘤专家、美国科罗拉多大学肿瘤中心 Ross Camidge 教授在编者按中评价埃克替尼“开启中国新药研发的新纪元”，“是国际肿瘤领域的里程碑”。
2014 年	盐酸埃克替尼化合物晶型专利获得中国专利发明金奖。
2015 年	盐酸埃克替尼荣获“2015 年度国家科技进步一等奖”、中国化学制药行业年度峰会评定的“2015 年中国化学制药行业优秀产品品牌”。
2016 年	被列入国家科技部“国家高新技术研究发展计划 (863 计划)”、“国家火炬计划”、“国家战略性新兴产业”。
2017 年	盐酸埃克替尼获得“中国工业大奖”，同年带头参加首批国家药品价格谈判，开启医保谈判新模式。
	盐酸埃克替尼被纳入国家医保药品目录。
	国际权威期刊《柳叶刀·呼吸医学》全文发表埃克替尼治疗脑转移患者 BRAIN 研究成果，这是 EGFR-TKI 针对脑转移患者首个 III 期临床研究结果，被纳入临床指南作为推荐治疗。
2018 年	《肿瘤学年鉴》全文发表埃克替尼一线治疗 EGFR 突变患者临床研究，为埃克替尼一线应用提供充足的循证医学证据。
2019 年	盐酸埃克替尼被纳入国家基本药物目录。
	盐酸埃克替尼被纳入 2019 版国家医保药品常规准入目录。

资料来源：公司官网 & 招股书

生产和质控上，埃克替尼的生产标准为贝达药业自主制订，**实行的内控标准高于国家批准的标准**，产品总杂质控制在 1.0% 以下，保证了盐酸埃克替尼片的质量。

盐酸埃克替尼上市后，为助力中国肺癌研究走上国际舞台，开展了 80 多项学术研究，包括一线治疗研究、肺癌伴脑转移研究、EGFR 状态不明患者研究、EGFR21 外显子敏感突变加量研究、与化疗联合的研究等，发表 SCI 论文近 200 篇，影响因子 480 多分，其中亦包含顶级刊物 *The Lancet Oncology*, *Lancet Respir Med.*，具体如下——

表6: 埃克替尼相关的部分核心论文一览

论文标题	发表刊物	最新 IF
Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial	The Lancet Oncology	24.690
Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial	Lancet Respir Med.	22.990
First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study	Annals of Oncology	14.196
Routine-dose and High-dose Icotinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients harboring EGFR Exon 21 L858R Mutation: the Randomized, Phase II, INCREASE Trial	Clin Cancer Res.	8.911
Sequence-dependent synergistic cytotoxicity of icotinib and pemetrexed in human lung cancer cell lines in vitro and in vivo	J Exp Clin Cancer Res	5.646
Icotinib in Patients with Pretreated Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma with EGFR Overexpression or EGFR Gene Amplification: A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study	Journal of Thoracic Oncology	5.282
A single-arm, multicenter, safety-monitoring, phase IV study of icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)	Lung Cancer	4.600
Combination of icotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced lung adenocarcinoma in patients with sensitive EGFR mutations: A randomized controlled study	Lung Cancer	4.600
Effective treatment with icotinib in lung adenocarcinoma with EGFR and ALK co-alterations and brain metastasis	OncoTargets and Therapy	3.050
Icotinib inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo dependently on EGFR activation and PDL1 expression.	OncoTargets and Therapy	3.050

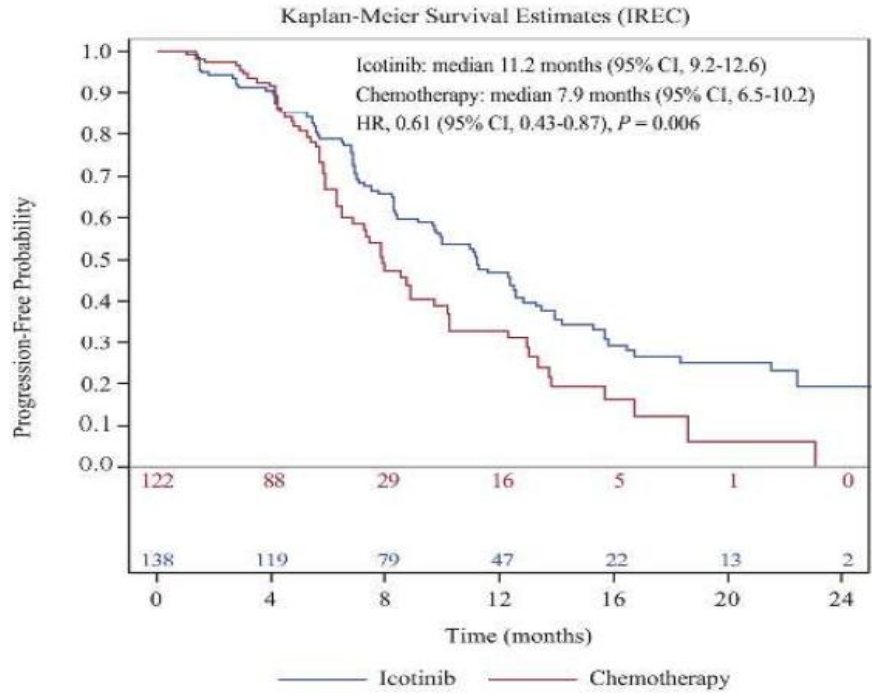
资料来源: 申港证券研究所

埃克替尼作为第一代 EGFR-TKI, 良好疗效已得到过充分验证——

①埃克替尼 (Icotinib) VS 经典化疗 (Chemotherapy, 使用经典的顺铂+培美曲塞联合化疗方案): 治疗 EGFR 突变型 NSCLC (非小细胞肺癌) 患者时, 埃克替尼组的 PFS (无进展生存期) 显著长于经典化疗组, 并具备有统计学意义的显著性 (全体患者 11.2 个月 VS 7.9 个月, HR 0.61, 95% CI 0.43-0.87; P = 0.006)。

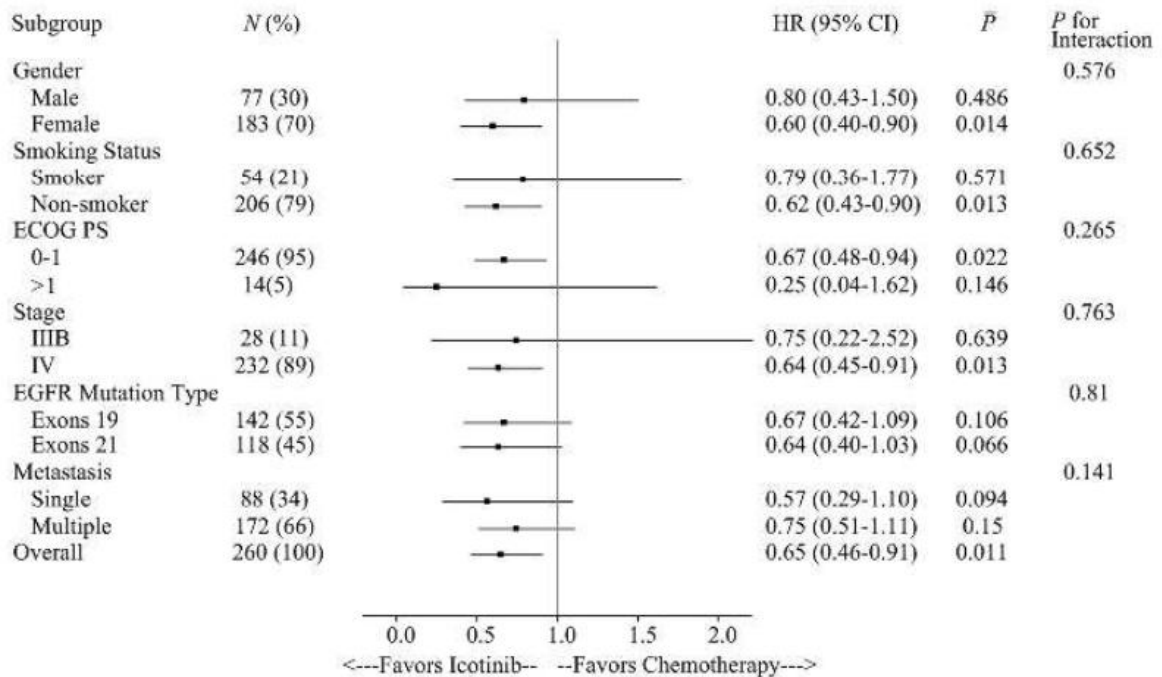
*对携带 19 Del 或 21 L858R 突变的 NSCLC 患者, 埃克替尼组和化疗组的差别则不具备统计学意义的显著性, 相关数据此处从略。

图4: 研究显示埃克替尼用于治疗 EGFR 突变型 NSCLC 患者 PFS 优于化疗



资料来源: First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study. *Annals of Oncology* 2017 Oct 1;28(10):2443-2450

图5: 研究显示埃克替尼用于治疗 EGFR 突变型 NSCLC 患者 PFS 优于化疗 (续)

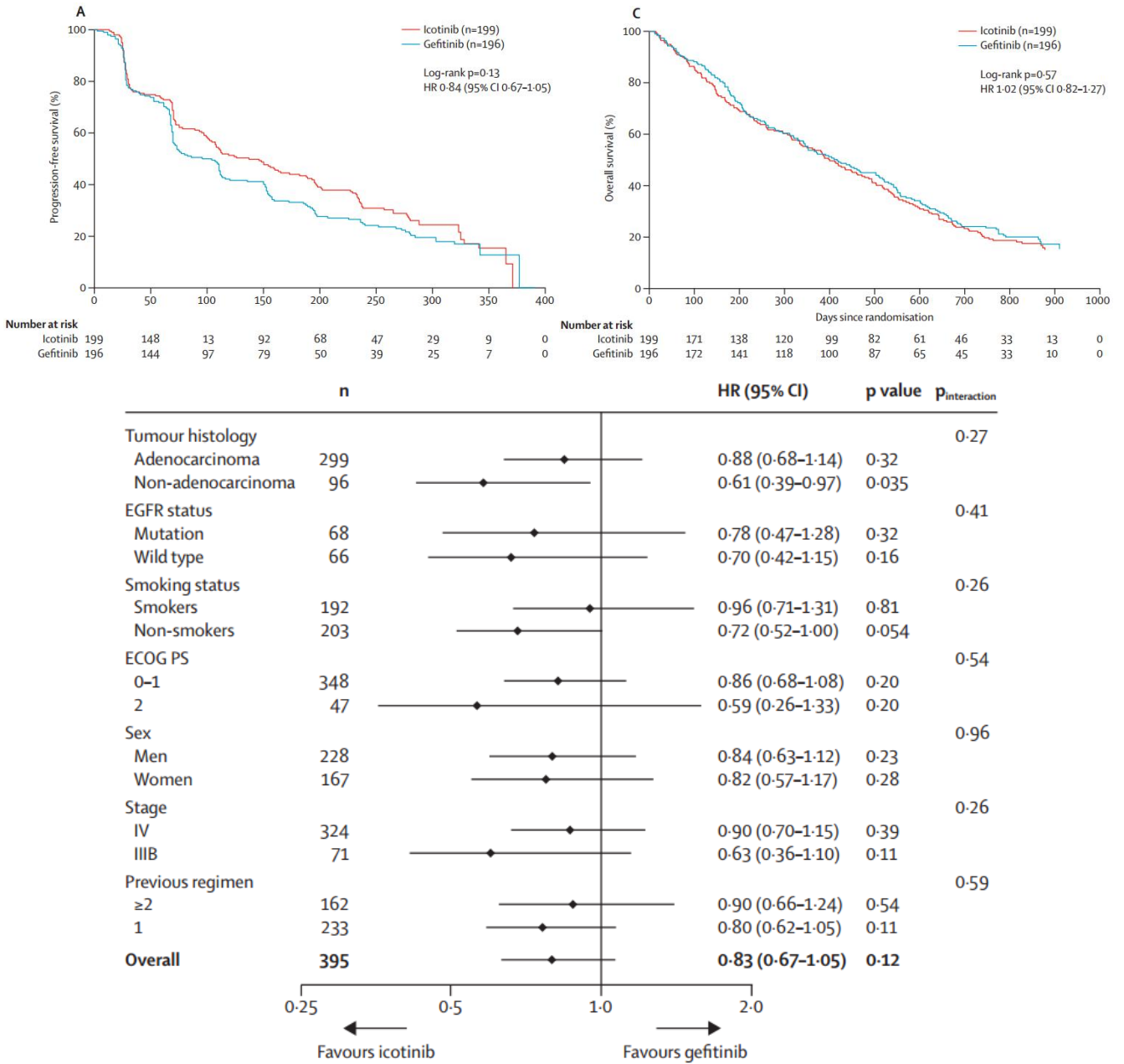


资料来源: First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study. *Annals of Oncology* 2017 Oct 1;28(10):2443-2450

②埃克替尼 (Icotinib) VS 吉非替尼 (Gefitinib): 头对头研究显示, 埃克替尼用于治疗 NSCLC 患者时效果非劣于吉非替尼 (HR 0.84, 95% CI 0.67-1.05; PFS 中位数 4-6 个月 [95% CI 3.5-6.3] VS 3-4 个月[2.3-3.8]; p=0.13), 且不良反应相比吉非替尼有所降低 (总不良事件发生率 61% VS 70%, p=0.046; 特别, 腹泻发生率为 19% VS 28%, p=0.033)。相关研究也已发布于国际重磅期刊 *The*

Lancet Oncology.

图6: 埃克替尼 (Icotinib) 治疗 NSCLC 患者效果非劣于吉非替尼 (Gefitinib)



资料来源: Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* Volume 14, Issue 10, September 2013, Pages 953-961

图7: 埃克替尼 (Icotinib) 引发的不良反应弱于吉非替尼 (Gefitinib)

	All adverse events		Grade 3-4 adverse events		Drug-related adverse events		
	Icotinib (n=200)	Gefitinib (n=199)	Icotinib (n=200)	Gefitinib (n=199)	Icotinib (n=200)	Gefitinib (n=199)	p value
Rash	81 (41%)	98 (49%)	1 (<1%)	2 (1%)	80 (40%)	98 (49%)	0.070
Diarrhoea	43 (22%)	58 (29%)	0	4 (2%)	37 (19%)	55 (28%)	0.033
Pain	36 (18%)	22 (11%)	4 (2%)	3 (2%)	4 (2%)	3 (2%)	0.84
Raised aminotransferase	21 (11%)	26 (13%)	2 (1%)	1 (<1%)	16 (8%)	25 (13%)	0.14
Haemoptysis	12 (6%)	16 (8%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1.00
Loss of appetite	11 (6%)	14 (7%)	0	0	6 (3%)	7 (4%)	0.46
Vomiting	10 (5%)	9 (5%)	0	0	5 (3%)	4 (2%)	0.89
Oral ulcer	9 (5%)	12 (6%)	0	0	7 (4%)	10 (5%)	0.51
Leucopenia	9 (5%)	12 (6%)	0	0	6 (3%)	10 (5%)	0.38
Nausea	8 (4%)	13 (6%)	1 (<1%)	0	6 (3%)	10 (5%)	1.00
Total patients*	166 (83%)	165 (83%)	14 (7%)	20 (10%)	121 (61%)	140 (70%)	0.046

资料来源: Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* Volume 14, Issue 10, September 2013, Pages 953-961

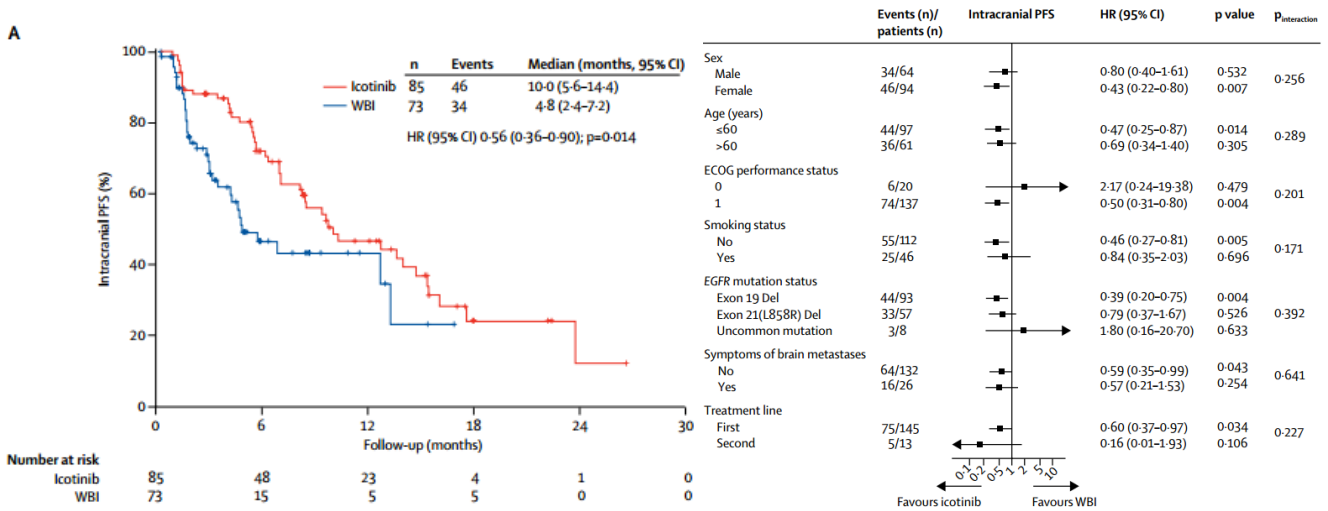
③针对 NSCLC 脑转移患者传统疗法的显著不足, 在一项对埃克替尼用于 NSCLC 脑转移患者治疗的随机对照临床研究中 (覆盖 176 名患者), 研究者选用 NSCLC 脑转移传统疗法全脑放疗 (WBI) 与埃克替尼进行了比对。结果显示, 埃克替尼组和 WBI 组各自的 PFS 分别为 10.0 个月 (95% CI 5.6–14.4) 和 4.8 个月 (95% CI 2.4–7.2)。考虑到研究中的中位随访时间为 16.5 个月 (IQR 11.5–21.5), 这意味使用埃克替尼治疗比使用经典 WBI 疗法为患者降低了 44% 的风险 (HR 0.56, 95% CI 0.36–0.90; p=0.014)。该研究也是全球 NSCLC 脑转移患者治疗领域第一个正式将 EGFR-TKI 与传统全脑放疗 (WBI) 进行对比的对照研究, 相关结果发布于国际重磅期刊 *Lancet Respir Med.*

***关于 NSCLC 脑转移的说明:**

大约有 30% 的 NSCLC 患者在病情进展中、或 20-25% 的晚期 NSCLC 患者会出现脑转移 (也有数据显示 30-50% 的全部 NSCLC 患者会出现脑转移), 近年来, 随癌症治疗方法发展让患者生存期进一步延长, 这种脑转移的比率有提升趋势。NSCLC 脑转移患者预后非常差, 1 年存活率仅 20.0%, 中位生存期仅 3-6 个月。因以 WBI 为代表的传统治疗方法 (手术、放/化疗等) 对脑转移患者生存期的改善效果欠佳, 这也让针对 NSCLC 脑转移患者的新疗法的开发越来越依赖小分子靶向化药的研发。

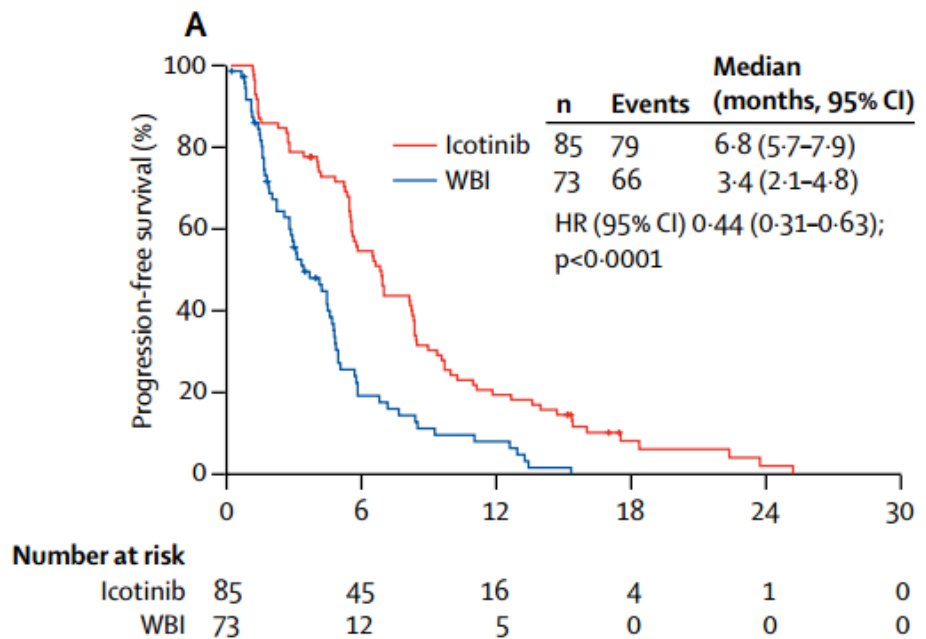
因以往, 针对吉非替尼、厄洛替尼, 有过多项回顾性研究、II 期研究、小规模研究证实这两种一代 EGFR-TKI 在治疗伴有脑转移的 NSCLC 患者时能让患者受益, 但却没有最具说服力的大规模 III 期临床研究。这意味着即便吉非替尼进集采后被优先使用, 只要期间发生脑转移, 患者即可转向使用埃克替尼, 从而削弱集采对埃克替尼的影响。

图8: 埃克替尼 (Icotinib) 用于 NSCLC 脑转移患者治疗的效果优于传统 WBI 疗法



资料来源: Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. Volume 5, Issue 9, September 2017, Pages 707-716

图9: 埃克替尼 (Icotinib) 用于 NSCLC 脑转移患者治疗的效果优于传统 WBI 疗法 (续)



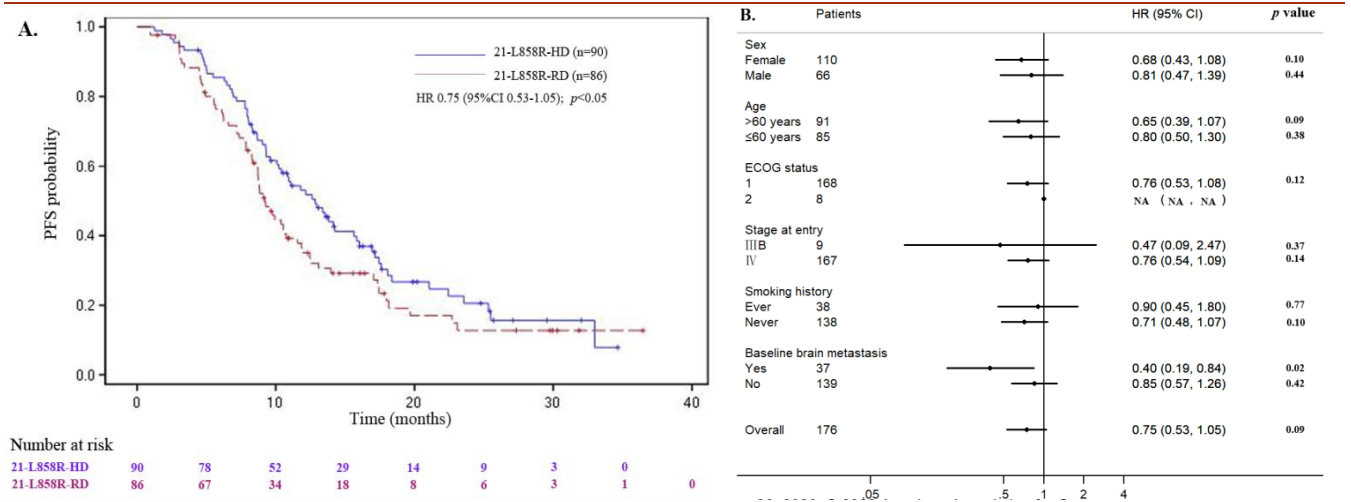
资料来源: Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. Volume 5, Issue 9, September 2017, Pages 707-716

④今年2月,一项发表于 *Clin Cancer Res.*、覆盖 253 名患者的 II 期临床研究显示,加量使用埃克替尼有望成为一种治疗携带 EGFR 21-L858R 耐药突变的晚期 NSCLC 的新选择。通常情况下, L858R 突变导致获得性耐药的人群占 NSCLC 使用一代 EGFR-TKI 后耐药获得性耐药人群的 30%左右。这意味着即便吉非替尼进集采后被优先使用,只要期间发生 L858R 突变,患者即可转向使用双倍剂量埃克替尼,从而削弱集采对埃克替尼的影响。相关公告也让贝达药业在下一个交易日股价大幅上涨。

该研究将患者分为三组,依次为 86 名 L858R 常规剂量组 (L858R-RD, 125mg 每日三次)、90 名 L858R 高剂量组 (L858R-HD, 250mg 每日三次) 和 77 名 19-Del

常规剂量组 (19-Del-RD, 125mg 每日三次), 结果显示 L858R-HD 组 mPFS 显著长于 L858R-RD 组 (12.9 月 vs. 9.2 月, HR 0.75; 95% CI 0.53 - 1.05), 且具有可接受的耐受性。

图10: 加量使用埃克替尼有望成为一种治疗携带 EGFR 21-L858R 耐药突变的晚期 NSCLC 的新选择



资料来源: Routine-dose and High-dose Icotinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients harboring EGFR Exon 21 L858R Mutation: the Randomized, Phase II, INCREASE Trial. Clin Cancer Res. 2020 Feb 14. pii: clincanres.3064.2019.

补充说明 1) 如何看待三代 EGFR-TKI 对一代 EGFR-TKI 的影响

目前市场上已有三代 EGFR 抑制剂, 其中:

第一代药物是 EGFR 的可逆抑制剂, 通常使用约 9 个月-1 年后会产生获得性耐药 (60%属于 T790M 阳性突变);

第二代 EGFR-TKI的开发逻辑是如果药效更好, 或许耐药性会出现更晚, 甚至是没有, 因而在开发上二代药物选择了与靶点不可逆结合的方式, 有效率得以提升, 对罕见突变的效果也更好, 但对野生型 EGFR 同样有强抑制作用, 副作用也更大;

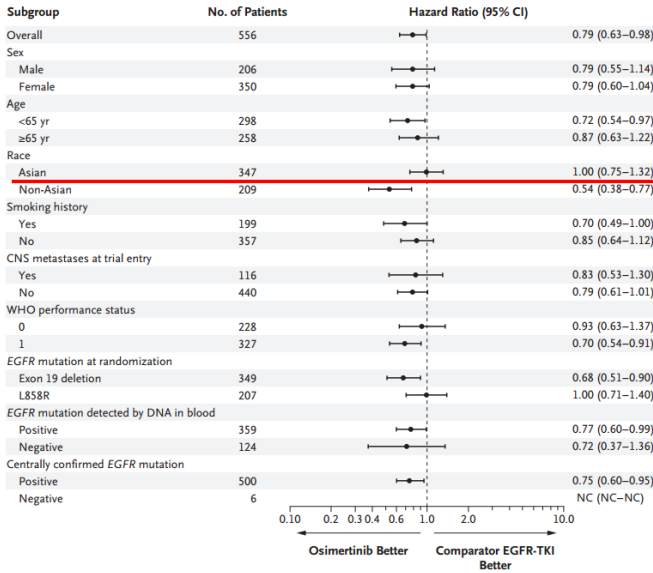
第三代药物奥希替尼 (Osimertinib)则成为首个针对 EGFR T790M 耐药突变的抑制剂, 同时对脑转移具有显著的临床改善, 精准度的提升亦降低了不良反应, 从而成为“冉冉升起”的“神药”, 已成功用于第一代 EGFR-TKI 后出现耐药的患者, 临床数据显示患者使用奥希替尼后, 受益明显超过以吉非替尼为代表的一代 EGFR-TKI。

奥希替尼在我国作为一线用药已被获批 (用于 EGFR 突变阳性晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者的一线治疗), 但以下两点将影响第三代 EGFR-TKI 对第一代的冲击程度:

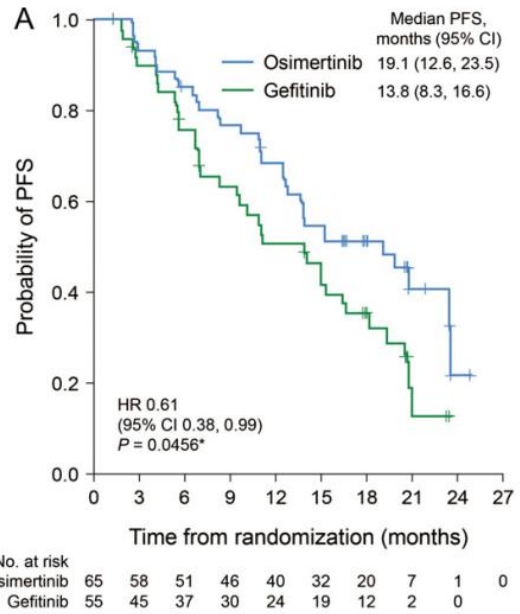
①三代药对欧美人的受益程度是确定的, 关于该药是否对亚裔人群受益显著则存在分歧。当前既有显示亚裔人群显著受益三代药的结果, 也有显示亚裔人群不会显著受益三代药的结果, 如下——

图11: 显示三代药亚裔人群获益不显著的结果 (节选部分图)

图12: 显示三代药亚裔人群获益显著的结果



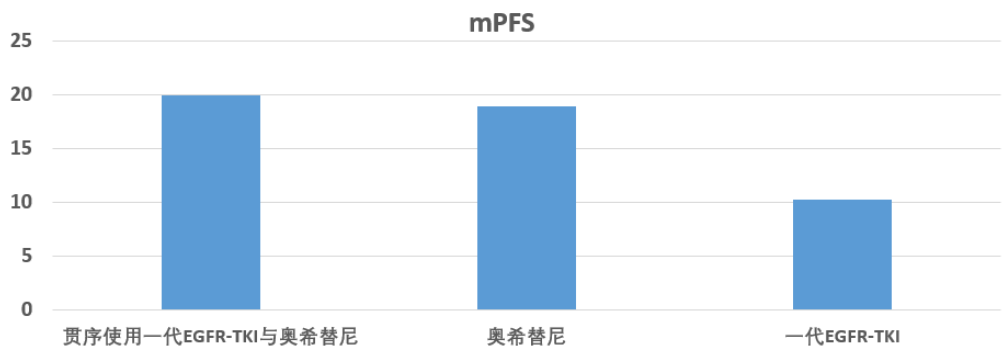
资料来源：奥希替尼 FLAURA 研究，对比药物选用吉非替尼或厄洛替尼，
Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung
Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113-125



资料来源：奥希替尼 FLAURA 研究-日本人亚组。Osimertinib versus
standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced
NSCLC: FLAURA Japanese subset. *Japanese Journal of Clinical Oncology*
2019, 49(1) 29-3

②即便三代药在克服耐药突变上确实比一代药好，但患者究竟应该直接使用奥希替尼作为一线用药，还是先使用一代 EGFR-TKI、等耐药以后再使用奥希替尼仍存在分歧，有待更多的临床观察。但当前有证据显示，患者先一线使用常规的一代 EGFR-TKI，待耐药出现后再二线使用三代药，PFS 有可能长于直接一线使用三代药。假如后续该现象得到普遍验证，再考虑一代 EGFR-TKI 价格显著更低，那么序贯使用一代、三代 EGFR-TKI 就会比直接使用三代药物性价比更佳，这对降低三代药对一代药的冲击至关重要。

图13：传统、三代 EGFR-TKI 序贯使用效果可能优于直接使用三代 EGFR-TKI



资料来源：Osimertinib in first line setting: for Asian patients. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(4):550-552

◆ 恩沙替尼 (Ensartinib)

盐酸恩沙替尼 (贝美纳®) 是贝达药业与其控股子公司 Xcovery Holding, Inc. 共同开发的拥有完全自主知识产权的强效、高选择性的第二代 ALK 抑制剂，适用于携带 ALK/ROS1 突变的 NSCLC 患者，是贝达药业在肺癌领域继 EGFR-TKI 后的又一重要布局产品，有望成为首个由中国企业主导的在全球上市的肺癌靶向创新药。盐酸恩沙替尼已于 2018 年 12 月递交新药上市申请 (NDA)，并在 2019

年 2 月被国家药品监督管理局 (NMPA) 纳入优先审评品种名单, 有望在 2020 年上市。

目前已发表的恩沙替尼相关核心论文如下——

表7: 恩沙替尼 (ensartinib) 相关的部分核心论文一览

论文标题	发表刊物	最新 IF
Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial.	<i>Lancet Respir Med.</i>	22.990
Ensartinib (X-396) in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a First-in-Human Phase I/II, Multicenter Study.	<i>Clin Cancer Res.</i>	8.911

资料来源: 申港证券研究所

2019 年 12 月 31 日, 恩沙替尼国内 II 期注册临床研究结果正式发表于国际权威期刊 *Lancet Respir Med.*。研究显示, 恩沙替尼有足够的安全性, 对携带包括 G1269A, F1174, C1156Y, T1151ALK 等一系列突变的 ALK 仍存在抑制作用, 有潜力被用于经一代 ALK-TKI 克唑替尼治疗后出现耐药性、病情进一步发展的患者。

本篇研究中还提及, 虽当前第三代 ALK-TKI 劳拉替尼 (lorlatinib) 已显示出了优异的应用潜力, 但劳拉替尼是否是患者对一代 ALK-TKI 耐药后的第一备选用药仍存在争议, 因三代 ALK-TKI 原本是患者对二代 ALK-TKI 耐药后的补救措施。市场上已有的各代 ALK-TKI 的基本情况如下——

表8: 各代 ALK-TKI 的基本情况

	靶点	备注
一代 克唑替尼 (Crizotinib)	ALK, c-MET	——
二代 色瑞替尼 (ceritinib)	ALK, Insulin Receptor, IGF-1R	对 ALK 阳性肿瘤细胞的抑制作用是克唑替尼的 20 倍, 可克服克唑替尼获得性耐药, 抑制突变靶点包括 L1196M、G1269A、S1206Y 和 I1171T。有一定应对脑转移作用
二代 艾乐替尼 (alectinib)	ALK	不仅对经克唑替尼治疗后疾病进展或耐药的晚期 (转移性) ALK 阳性的 NSCLC 有效, 还可使脑转移患者的脑肿瘤缩小
二代 Brigatinib	ALK, IGF1R, FLT3, EGFR	主要针对克唑替尼耐药后产生的激酶区二次突变, 对 F1174C, L1196M, S1206R, E1210K, F1245C 及 G1269S 突变都有明确抑制, 但对 L1198F, S1206C/Y 原发耐药
三代 劳拉替尼 (Lorlatinib)	ALK, LTK (TYK1), FER, FES (FPS)	对 ALK 已知的耐药突变均具有很强的抑制作用
四代 Roprotrectini b	ALK、ROS、NTRK3、TRKA、NTRK2	即洛普替尼 (TPX-0005), 由 TP Therapeutics 研发, 目前处于临床 I/II 期, 用于治疗非小细胞肺癌和实体瘤

资料来源: 申港证券研究所。一代药物克唑替尼通常在使用 8-10 个月后出现耐药。

国际肿瘤专家、美国科罗拉多大学肿瘤中心 Ross Camidge 教授在编者按中评价恩沙替尼疗效确切、安全性好, “可以作为克唑替尼耐药后的用药选择”, “甚至可以成为潜在的一线治疗方案”。

本项研究核心数据如下——

图14: 恩沙替尼 II 期临床核心数据

	Proportion with an objective response	Partial response	Stable disease	Progressive disease	Median PFS (months)
ALK alteration detected	20/45 (44%)	20/45 (44%)	20/45 (44%)	5/45 (11%)	brigatinib
L1196M	3/12 (25%)	3/12 (25%)	8/12 (67%)	1/12 (8%)	ensartinib
C1156Y	5/7 (71%)	5/7 (71%)	2/7 (29%)	0/7	alectinib
F1174 (F1174L [n=6] and F1174V [n=1])	5/7 (71%)	5/7 (71%)	0/7	1/7 (14%)	ceritinib
G1202R	2/6 (33%)	2/6 (33%)	3/6 (50%)	1/6 (17%)	
G1269A	4/6 (67%)	4/6 (67%)	2/6 (33%)	0/6	
I1171 (I1171T [n=3] and I1171S [n=1])	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	0/4	
L1152 (L1152R [n=3] and L1152V [n=1])	2/4 (50%)	2/4 (50%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	
T1151 (T1151R [n=1] and T1151M [n=2])	2/3 (67%)	2/3 (67%)	1/3 (33%)	0/3	
Others (eg, L1198F, S1206F, D1203E)	1/6 (17%)	1/6 (17%)	3/6 (50%)	2/6 (33%)	
ALK amplification	5/9 (56%)	5/9 (56%)	4/9 (44%)	0/9	

资料来源: Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Jan;8(1):45-53. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30252-8. Epub 2019 Oct 15.

*该研究中, 恩沙替尼 mPFS 为 **9.6 个月**。我们后文在测算恩沙替尼药费时也将以此近似替代恩沙替尼的耐受期。

此外, 表 7 还列举了恩沙替尼当前进行中的重要临床研究, 它们包括:

- ①在美国开展的以克唑替尼 (Crizotinib) 为对照组的 III 期临床, 该研究进展对恩沙替尼海外拓展有重要意义;
- ②将恩沙替尼用于 **NSCLC 脑扩散患者治疗** 的临床研究;
- ③将恩沙替尼用于 **携带 ALK/ROS1 突变的晚期实体瘤患者、非霍奇金淋巴瘤** 等其他适应症进行临床研究, 以探索恩沙替尼在其他适应症领域的应用潜力。

表9: 恩沙替尼进行中的重要临床研究一览

进行中的重要临床研究	ClinicalTrials ID	研究性质
eXalt3: Study Comparing X-396 (Ensartinib) to Crizotinib in ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients	NCT02767804	1、III 期随机对照临床研究, 对照药物为 Crizotinib 2、国际多中心
Ensartinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With ALK or ROS1 Genomic Alterations (A Pediatric MATCH Treatment Trial)	NCT03213652	1、II 期临床研究 2、国际多中心
X-396(Ensartinib) Capsules in ALK-Positive NSCLC Patients With Brain Metastases	NCT03753685	——

资料来源: ClinicalTrials.gov

*补充: 以药智网和 CDE 披露的信息为准, 我国在研的二代 ALK TKI 中贝达药业进度最快; 而在研三代 ALK TKI 只有跨国巨头药企有临床备案信息。因而贝达药业恩沙替尼在国内竞争格局非常好。

表10: 我国在研二代、三代 ALK 抑制剂临床备案信息一览

登记号	试验题目	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期
-----	------	------	-----	----	----	------	------

登记号	试验题目	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期
CTR20 191231	比较 WX-0593 片与克唑替尼治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌 III 期临床研究	WX-0593 片	ALK 阳性非小细胞肺癌	进行中(招募中)	3 期	齐鲁制药	2019/10/18
CTR20 170919	在非小细胞肺癌患者中比较 Ensartinib 与克唑替尼的 III 期随机研究	X-396 胶囊	肺癌	进行中(尚未招募)	3 期	贝达药业 / Xcovery	2017/12/29
CTR20 192178	奥卡替尼治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌 II 期临床试验	奥卡替尼胶囊	ALK 阳性晚期非小细胞肺癌	进行中(尚未招募)	2 期	泽璟生物	2019/11/4
CTR20 190789	WX-0593 片治疗 ALK/ROS1 阳性非小细胞肺癌患者的 II 期临床试验	WX-0593 片	ALK/ROS1 阳性非小细胞肺癌	进行中(招募中)	2 期	齐鲁制药	2019/4/28
CTR20 170762	X-396 用于克唑替尼耐药 ALK 阳性 NSCLC 患者的 II 期研究	X-396 胶囊	非小细胞肺癌	进行中(尚未招募)	2 期	贝达药业	2017/8/4
CTR20 181770	CT-707 用于中国 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者的 II 期临床研究	CT-707 颗粒	克唑替尼耐药的晚期间变性淋巴瘤激酶突变阳性的非小细胞肺癌	进行中(尚未招募)	2 期	北京赛林泰医药	2018/10/8
CTR20 182000	ALECTINIB 辅助治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌	盐酸阿来替尼胶囊	间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌	进行中(尚未招募)	3 期	F.Hoffmann-La Roche Ltd	2019/10/17
CTR20 160367	比较 ALECTINIB 与克唑替尼治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌疗效	Alectinib 胶囊	初治 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌	进行中(招募完成)	3 期		2016/9/12
CTR20 150592	比较 ALECTINIB 与克唑替尼用于初治 ALK 阳性晚期 NSCLC 的研究	alectinib 胶囊	间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌	进行中(招募完成)	3 期		2015/10/26
CTR20 171624	LORLATINIB 治疗用于晚期 ALK 阳性非小细胞肺癌患者一线治疗	Lorlatinib 片	非小细胞肺癌	进行中(招募中)	3 期	辉瑞	2018/6/13
CTR20 140632	ALK 重排晚期非小细胞肺癌患者 LDK378 一线治疗的三期研究	色瑞替尼胶囊	既往未接受过治疗的 ALK 重排 (ALK 阳性)、III 期 (不适合接受以根治为目的的综合治疗) 或 IV 期	进行中(招募完成)	3 期	诺华	2014/11/13
CTR20 182341	对间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌的研究	brigatinib 片	ALK+ 晚期非小细胞肺癌	进行中(招募中)	2 期	武田	2019/3/13
CTR20 181867	LORLATINIB 治疗局部晚期或转移性 ALK 阳性非小细胞肺癌 II 期研究	LORLATINIB 片	非小细胞肺癌	进行中(招募完成)	2 期	辉瑞	2018/10/17
CTR20 191623	Entrectinib 治疗 NTRK、ROS1 或 ALK 基因突变的局晚期实体瘤患者的研究	恩曲替尼胶囊	携带 NTRK1/2/3、ROS1 或 ALK 基因重排突变的局部晚期或转移性实体瘤	进行中(尚未招募)	2 期	罗氏	2019/10/16

资料来源: CDE & 药智网

2. 走向永续研发 静待迈向巨头的最后一跃

2.1 长期发展模式清晰稳定 确定性高

回顾公司发展历史我们能发现，从成立起至今，贝达药业在内生+外延/外部合作有序结合的成长模式上已经轻车熟路，并取得丰硕成果。只要支撑这种模式的企业/团队特质保持不变（这是大概率事件），公司当前的发展模式就有望长期稳定地延续下去，大幅提升公司长期经营视角下（例如 5-10 年）的确定性。

内生研发能顺利推进建立在我们前文已提到的研发优势之上，这里不再详述。

而对外延而言，外延能持续顺利推进起码要有三个条件，而这三个条件公司不仅都具备，还能做到让竞争对手不易复制：

1) 首先公司核心团队必须拥有非常强的产业洞察力，能尽可能做到前瞻的战略性布局（例如，别人在销售二代药物的时候，起码布局的时候得布局三代；以及如何布局尚无成药先例的靶点）。而拥有顶尖的洞察力和前瞻性视角的先决条件是团队自己必须有顶尖的科研水平，从而能对产业和技术有极深洞察。贝达药业由顶尖科学家组成的精英研发团队在我国制药界很少有企业能相提并论。

2) 其次要求团队有强大的资源链接能力和 BD 能力。公司发展历史给我们的第一印象是，公司核心研发团队本身的强大学术背景、产业背景和海归背景，以及核心人物强大的个人 BD 能力已事实上为公司对接特别是海外优质资源、优秀海归研发精英/海外研发精英带来了极大便利。

3) 必须有良好的管理机制和激励机制，从而让公司对外部初创企业甚至外部经营科学家有足够的吸引力。公司多年来能稳定地外延获取项目并顺利推动后续研发已客观上证实了公司的这种能力。

迄今为止，公司通过内生研发和外延获取的项目情况如下——

表11：贝达药业的代表性自研项目

自研项目	简介
埃克替尼	一代 EGFR-TKI
BPI-23314	一种强效、高选择性溴结构域和末端外结构域 (BET)口服小分子抑制剂，该领域国内外尚无药物上市
BPI-17509	FGFR1/2/3 小分子口服抑制剂
BPI-16350	具有全新结构的 CDK4/6 抑制剂
BPI-27336	一种新型强效、选择性的 ERK1/2 口服小分子抑制剂，全球范围内尚无 ERK1/2 抑制剂上市
BPI-43487	一种新型强效、高选择性的 FGFR4 口服小分子抑制剂，针对 FGF19 扩增的 HCC 患者治疗的 FGFR4 抑制剂尚无药物上市
BPI-15086	公司主动暂停后续开发的新一代 EGFR-TKI

资料来源：申港证券研究所

表12：贝达药业通过外延/外部合作获取的部分代表性技术/项目

目标技术	日期	基本内容	成果
X-396	2014 年	购买 Xcovery D 序列优先股	布局 X-396 (恩沙替尼)
	2017 年	延长美国 Xcovery 公司可转换公司债的兑付期限；认购 Xcovery 可转债；	深入布局 X-396

目标技术	日期	基本内容	成果
		认购 Xcovery D 序列优先股	
ADC	2015 年	投资多禧生物。 多禧生物公司致力于研发和临床上市靶向治疗癌症的单克隆抗体药物共轭体 (ACD) 系列生物新药, 团队四位核心成员均在美国抗体偶联药物巨头 ImmunoGen 公司工作多年, 在该领域具有丰富的经验	布局 ADC
		收购卡南吉 77.4091% 股权, 获得在研项目 CM082	获得 CM082
CM082	2017 年	认购 Tyrogenex 发行的 8,691,926 股 G 轮优先股, 并与其联合成立 EquinoxScience,LLC Tyrogenex 拥有开发、商业化 X-82 (即 CM082) 化合物眼科适应症中国区域外全球权利, Equinox 拥有开发、商业化 X-82 化合物肿瘤适应症中国区域外的全球权利。	深入布局 CM082
		拟收购 Tyrogenex 持有的 Equinox 50% 股权, 实现对 Equinox 的完全控股 (该收购 2018 年完成)	取得 CM082 肿瘤适应症的完整权益
	2018 年	卡南吉新药 Vorolanib (CM082) 和君实生物新药特瑞普利 (JS001) 拟联合用于既往未经治疗的局部进展或转移性黏膜黑色素瘤的药品临床试验申请获得国家药品监督管理局受理。	布局 CM082 联合用药
埃博霉素	2017 年	投资北京华昊中天生物技术有限公司 (持股 4.4737%)。 该公司留美博士团队创建, 在国内率先开展埃博霉素作为抗癌新药的开 发, 先导产品 UTD1 (优替帝) 是我国首个获得临床试验批件的埃博霉素类新药, III 期临床初步结果显示对晚期转移性乳腺癌疗效确切, 没有严重毒副作用, 尤其是基本没有骨髓抑制毒性, 优于类似作用机制的紫杉醇和同类产品伊沙匹隆。华昊中天还拥有一类抗肿瘤埃博霉素药物 Demethylone, 已完成中试和初步的动物模型疗效试验。	布局埃博霉素新药 UTD1、Demethylone 等
MRX-2843	2017 年	以 200 万美元获得 MRX-2843 在中国区域的权益	布局 MRX-2843
MIL60	2017 年	贝达药业与天广实双方签订协议, 贝达药业向天广实支付产品技术许可费和里程碑付款合计 5000 万元, 取得永久性的、独家的、可再许可的 MIL60 贝伐单抗生物仿制药产品权益。与此同时, 贝达药业负责该产品的临床 III 期试验、临床 III 期后的产品研究试验工作、申报注册和产品商业化。	布局 MIL60
D-0316	2018 年	贝达药业以向益方生物支付首付款以及后续研发里程碑款项合计 23,000 万元, 产品上市后外加销售提成的方式, 获得益方生物 D-0316 在中国大陆, 香港和台湾的专利、专利申请权、专有技术, 并由贝达药业在合作区域内独家实施共同共有专利, 来开发、制造、商业化 D-0316 及产品。暂停原有同类产品 BPI-15086 项目的进一步研发, 全力推进 D-0316 项目的研发工作	获得 D-0316, 进一步布局三代 EGFR-TKI

资料来源: 申港证券研究所

同时在管理上, 公司亦通过实施两期股权激励, 及设立贝达梦工场 (生物医药专业众创空间), 来支持公司长期战略的稳定执行。

表 13: 公司两期股权激励的考核目标

	行权期	考核年度	业绩考核目标
第一期股权激励	第一个行权期	2018 年	营业收入较 2017 年增长, 且不低于 12 亿元
	第二个行权期	2019 年	营业收入较 2017 年增长, 且不低于 14 亿元
	第三个行权期	2020 年	营业收入较 2017 年增长, 且不低于 16 亿元
	预留部分第一个行权期	2018 年	营业收入较 2017 年增长, 且不低于 12 亿元

行权期	考核年度	业绩考核目标
预留部分第二个行权期	2019年	营业收入较2017年增长, 且不低于14亿元
预留部分第三个行权期	2020年	营业收入较2017年增长, 且不低于16亿元
第二期股权激励	第一个行权期	营业收入较2018年增长, 且不低于14亿元
	第二个行权期	营业收入较2018年增长, 且不低于16亿元
	第三个行权期	营业收入较2018年增长, 且不低于20亿元
	预留部分第一个行权期	营业收入较2018年增长, 且不低于16亿元
	预留部分第二个行权期	营业收入较2018年增长, 且不低于20亿元

资料来源: 申港证券研究所

2.2 在研管线开始形成良好衔接

具备永续研发的能力可视为药企真正成为成熟型药企的标志, 通常, 可将创新药企业具备以平均每年稳定推出 1-2 个全新分子实体药物的能力视为创新药企业拥有了永续研发能力的标志。为实现永续研发, 一个最基本的必要条件是药企具备足够的营收规模, 这也意味着营收有限的早期创新药企业几乎一定会存在创新药管线青黄不接的困难, 但通常只要公司团队足够优秀、理念足够端正, 公司克服这种困难更多只是时间问题——只要日后能开发出一个真正重磅的品种。

从研发管线布局看, 贝达药业已摆脱了 IPO 时资本市场最为担忧的管线青黄不接的问题。公司以解决 Unmet Medical Need 为重点, 全力推进新药研发, 现形成的靶向医疗产品矩阵包含 11 个临床阶段的靶向药物和 20 余项临床前新药项目, 涵盖靶向新药和免疫疗法, 兼有小分子和大分子多种抗癌新药机制。

公司正在推进的临床研究和临床研究近期结束的项目如下, 其中不乏有重要临床价值的研究——

图15: 贝达药业当前推进的临床研究和临床研究近期结束的项目一览 (不含 IND 阶段项目)

新药项目	适应症	临床前	IND	临床I期	临床II期	临床III期	NDA
盐酸恩沙替尼(贝美纳®)(中国)	肺癌	→	→	→	→	→	→
帕妥木单抗	结直肠癌	→	→	→	→	→	→
贝伐珠单抗(MIL60)	肺癌、结直肠癌等	→	→	→	→	→	→
盐酸恩沙替尼(贝美纳®)(国际多中心)	肺癌	→	→	→	→	→	→
伏罗尼布(CM082)	肾癌	→	→	→	→	→	→
伏罗尼布(CM082)与 特瑞普利单抗(JS001)联用	黑色素瘤	→	→	→	→	→	→
BPI-D0316	肺癌	→	→	→	→	→	→
伏罗尼布(CM082)	湿性年龄相关性黄斑变性	→	→	→	→	→	→
BPI-3016	糖尿病	→	→	→	→	→	→
BPI-16350	乳腺癌	→	→	→	→	→	→
BPI-23314	实体瘤、血液瘤	→	→	→	→	→	→
BPI-17509	实体瘤	→	→	→	→	→	→
MRX2843	实体瘤、血液瘤	→	→	→	→	→	→

除前文已介绍的恩沙替尼以外, 以上管线的基本情况依次如下:

1) 帕妥木单抗 (即帕尼单抗, 商品名 Vectibix, 通用名 panitumumab)

为贝达药业从安进引进的项目。Vectibix 是安进研发的一种靶向 EGFR 的全人源化单抗(IgG2), 主要用于**靶向治疗 RAS 野生型的晚期结直肠癌患者**。Vectibix 自 2006 年 9 月美国首次批准, 已在全球 77 个国家上市。目前, 已有 6000 名临床试验受试者和 28 万名上市后患者接受过帕尼单抗治疗。

许多实体肿瘤中均存在 EGFR 高表达或异常表达, 包括头颈癌、乳腺癌、膀胱癌、卵巢癌、肾癌、结肠癌、非小细胞肺癌等, EGFR 也是癌症靶向治疗的热门靶点。

EGFR 的靶向药仍以小分子靶向化药为主, 所在领域已开发出三代的 EGFR-TKI。小分子靶向化药最大的优点是给药和储运都远比抗体药便捷, 因而成为靶向 EGFR 治疗的首选用药类型。但小分子靶向药最大的问题是连续使用几乎一定会引发耐药, 此时, 使用抗体药就成为小分子靶向药耐药患者的补救措施。

此外结直肠癌是个特殊领域, 既往临床证据均已显示, EGFR 单抗能显著改善 KRAS 野生型结直肠癌患者的预后, 但 EGFR TKI 则无此效果。EGFR TKI 即便在结直肠癌中应用通常也需要与 EGFR 单抗联用。

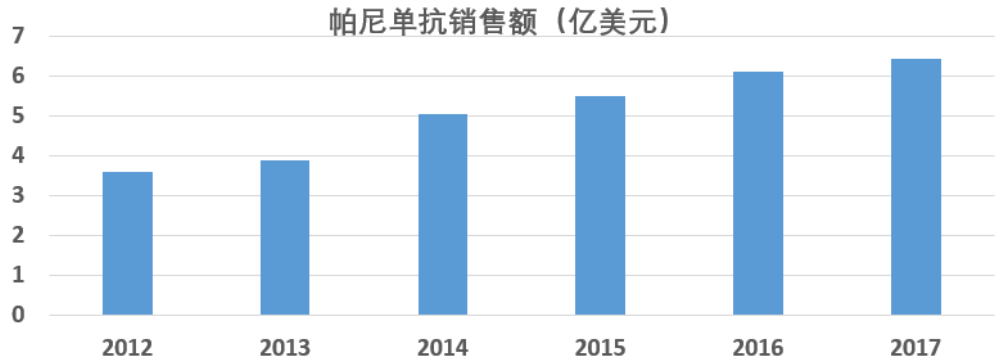
目前全球批准上市的 EGFR 单抗共 4 个, 即西妥昔单抗、帕尼单抗、耐昔妥珠单抗和尼妥珠单抗——

- ◆ **西妥昔单抗 (Cetuximab, 商品名爱必妥)** 是英克隆公司和百时美施贵宝的专利药, 为**人/鼠嵌合单抗**, 1997 年经 FDA 批准在美国上市, 用于治疗**转移型结肠直肠癌**, 之后又批准其治疗**头颈癌**, 2004 年经 CFDA 批准在国内上市。

自 1997 年上市以来, 西妥昔单抗取得了不俗的销售成绩, **2017 年专利到期前每年全球销售额均超 16 亿美元**, 但后续该药物销量不可避免将受到生物类似药冲击。西妥昔单抗在国内由默克和勃林格殷格翰负责销售, 2017 年样本医院销售额为 2.2 亿元, 预计国内总市场规模约为 8 亿元。

- ◆ **帕尼单抗** 2006 年在美获批上市, 与 **FOLFOX 化疗方案联用治疗野生型 KRAS 转移性结直肠癌**。帕尼单抗作为**全人源化单克隆抗体**, 单药一度被认为有望替代西妥昔单抗, 但上市后大规模临床研究并未支持其在疗效或安全性上优于西妥昔单抗, 这让西妥昔单抗先发优势带来的头部效应变得非常显著。2017 年, 安进帕尼单抗销售额达到 6.42 亿美元。

图16: 帕尼单抗全球销售额



资料来源: 前瞻产业研究院

- ◆ 耐昔妥珠单抗 (Necitumumab) 是一种重组人源 IgG1 单克隆抗体。2017 年, 礼来耐昔妥珠单抗销售额为 1 千万美元。
- ◆ 尼妥珠单抗 (Nimotuzumab, 商品名泰欣生) 是由百泰生物开发的我国第一个自主研发的用于治疗恶性肿瘤的单抗药物, 2008 年 1 月 7 日获得 CFDA 批准, 临床上主要与放疗联合治疗 EGFR 表达阳性的 III/IV 期鼻咽癌。尼妥珠单抗上市后销售亮眼, 进入我国抗体类药物销售榜前 10。2016 年尼妥珠单抗销售额为 1.64 亿元, 2017 年尼妥珠单抗通过药价谈判进入医保目录, 从 3680 元/瓶降至 1700 元每瓶, 带来了销量的明显增加, 国内样本医院近三个季度销售量的增速均高达 150%。

2) 贝伐单抗生物类似药 MIL60

MIL60 是贝达药业和天广实共同开发的贝伐单抗生物类似药, 可用于治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等多个实体瘤适应症。贝伐单抗作为靶向 VEGF 的抗体药物, 可通过抑制肿瘤血管生成*发挥抗肿瘤的作用。

*注: 血管生成是实体瘤病情进展的关键环节, 既有助于血液给实体瘤提供营养, 也对癌症转移发挥重要作用。

贝伐单抗原研药在 2018 年录得 70.04 亿美元的全球销售额, 作为全球最热门的重磅炸弹单克隆抗体之一, 生物类似药管线密集扎堆, 属于整体市场潜力很大、但竞争导致特定单品经营不确定性较高、放量对销售能力有更高要求的领域。

在我国, 进度最快的齐鲁制药已获批我国第一款贝伐单抗生物类似药 (国药准字 S20190040); 在研管线中处于临床 III 期, 进展较快的企业依次如表 8。贝达-天广实开发的 MIL60 联合卡铂和紫杉醇用于一线治疗晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌的临床 III 期已达到主要临床终点, 正在最后的数据处理和申报阶段。

表14: 我国处于临床 III 期的贝伐单抗生物类似药项目一览

登记号	试验题目	适应症	试验状态	申办单位	登记日期
ChiCTR-IIR-17013100	重组抗血管内皮生长因子人源化单克隆抗体注射液 III 期临床试验	非小细胞肺癌	进行中	嘉和生物药业有限 公司	1990/1/1
CTR20160848	比较 IBI305 和贝伐单抗对非鳞状非小细胞肺癌有效性和安全性	晚期或复发性非鳞 NSCLC	进行中 (招 募完成)	信达生物制药 (苏 州) 有限公司	2016/11/17
CTR20170244	比较 TAB008 和贝伐单抗对非鳞状非小细胞肺癌的有效性、安全性	晚期或复发性非鳞 NSCLC	进行中 (招 募完成)	东曜药业有限公司	2017/5/17

登记号	试验题目	适应症	试验状态	申办单位	登记日期
CTR20170658	比较 MIL60 联合紫杉醇和卡铂与贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌初治受试者的有效性和安全性的随机、双盲、多中心 III 期研究	晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌	进行中 (招募完成)	北京天广实生物技术股份有限公司/中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所	2017/8/4
CTR20171412	比较 LY01008 及贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌的 III 期临床试验	NSCLC	进行中 (招募完成)	山东博安生物技术股份有限公司	2018/1/28
CTR20171503	HLX04 与贝伐珠单抗在治疗转移性结直肠癌疗效的 III 期试验	转移性结直肠癌	进行中 (招募完成)	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	2018/3/18
CTR20180147	比较 BP102 和安维汀对非鳞非小细胞肺癌的有效性和安全性	非鳞 NSCLC	进行中 (招募中)	上海恒瑞医药有限公司/江苏恒瑞医药股份有限公司	2018/3/27
CTR20180857	比较 TQ-B2302 与安维汀治疗非鳞状非小细胞肺癌	非鳞 NSCLC	进行中 (尚未招募)	正大天晴药业集团股份有限公司	2018/7/2
CTR20181297	比较 HL04/WBP264 与安维汀治疗非鳞状非小细胞肺癌	非鳞 NSCLC	进行中 (招募中)	华兰基因工程有限公司	2018/8/2
CTR20181634	评估 SCT510 治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性	不可切除的局部晚期、转移性或复发性非鳞 NSCLC	进行中 (招募中)	神州细胞工程有限公司	2018/12/18
ChiCTR1900024463	TRS003 治疗晚期非小细胞肺癌受试者的 III 期研究	晚期非小细胞肺癌	尚未开始	浙江特瑞思药业股份有限公司	2019/7/12

资料来源: 药智网

3) CM082 (伏罗尼布, Vorolanib, X-82)

能以相似的效力同时作用于 VEGFR 和 PDGFR 被认为是舒尼替尼 (Sunitinib) 效果优于索拉非尼 (Sorafenib) 等其他 TKIs 的原因; 但舒尼替尼同时抑制多个靶点 (PDGFR (PDGFR α 和 PDGFR β), VEGFR (VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3), FLT-3, CSF-1R, kit 和 ret) 的特性也让舒尼替尼的不良事件风险不容忽视, 例如手足病、口腔炎和其它皮肤性中毒症状。

CM082 是从舒尼替尼的分子构架出发进行改进, 力求保留舒尼替尼良好效果的前提下, 进一步提升安全性, 开发而来的具有全新化学结构的新一代多靶点激酶抑制剂 (*The Oncologist* 2019;24:455-e121), 是舒尼替尼的 Me-better 药物, 也是贝达药业拥有广谱应用潜力的重要在研药物。

含舒尼替尼在内, 当前全球已上市/在研的 VEGFR/PDGFR 双靶点抑制剂的主要情况如下——

表 15: 全球已上市/在研的 VEGFR/PDGFR 双靶点抑制剂的主要情况一览

抑制剂	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	PDGFR	PDGFR α	PDGFR β	其他靶点	进度	上市年份
Axitinib	++++	++++	++++		+++	++++	Kit	上市	2012 年
Lenvatinib	++	+++	+++				FGFR1	上市	2015 年
Pazopanib	+++	++	+	+			c-Kit, FGFR	上市	2009 年
Sunitinib		+				++++	FLT3, Kit	上市	2006 年

抑制剂	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	PDGFR	PDGFR α	PDGFR β	其他靶点	进度	上市年份
Motesanib	++++	++++	+++	+			Kit, RET	3期	—
Cediranib	+++	++++	++++		++	++	c-Kit, FGFR1	3期	—
Tivozanib	++	+++	++		++	++	EphB2	3期	—
Vatalanib	+	+	+				c-Kit, c-Fms	3期	—
Ponatinib		++++			++++		Abl, FGFR1	3期	—
Telatinib		+++	+++		+++		c-Kit	2期	—

资料来源: selleck.cn & U.S. FDA Drugs Database

*说明: ① Lenvatinib 和 Vatalanib 暂无 PDGFR 作用强度数据; ②Axitinib、Lenvatinib 作为新一代 VEGFR/PDGFR 双靶点抑制剂, 可用于 Sunitinib 治疗失败后的选择。目前也有将这两种药物、及与这两种药物与免疫检查点抑制剂联用用于一线治疗的研究, 但后续一线治疗究竟直接采用效率很高的联合治疗还是分步治疗 (先单药再联合), 及是否直接使用新一代药物当前尚无定论。

在 ClinicalTrials 网站注册的 CM082 (又名 X-82) 的临床信息已显示了贝达药业究竟在哪些方向对 CM082 的应用进行着探索——

表16: ClinicalTrials 收录的 Vorolanib 面向不同适应症的临床注册信息

Status	Study Title	Interventions
Recruiting	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors	Drug: Vorolanib Drug: Nivolumab Drug: Pembrolizumab
Recruiting	Phase I/II Eval Safety & Prelim Activity Nivolumab Comb W/Vorolanib Pts W/Refractory Thoracic Tumors	Drug: VEGFR/PDGFR Dual Kinase Inhibitor X-82 Biological: Nivolumab
Not yet recruiting	Phase II Study of the Combination of CM082 With JS001 in Patients With Advanced NSCLC .	Drug: CM082 plus JS001
Not yet recruiting	CM082 and JS001 in Patients With Advanced Small-cell Lung Cancer (SCLC)	Drug: CM082 plus JS001
Recruiting	Phase I Study of CM082 in Patients With Myopic Choroidal Neovascularization (CNV)	Drug: CM082
Recruiting	Study of Challenge Meditech 082 (CM082) Tablets in Patients With Advanced Malignant Solid Tumors	Drug: CM082
Recruiting	Safety and Tolerability of Oral CM082 in Patients With wAMD	Drug: CM082
Not yet recruiting	Phase II Study of the Combination of CM082 With JS001 in Patients With Advanced NSCLC .	Drug: CM082 plus JS001
Recruiting	Second-line CM082 Combined With Paclitaxel For Patients With Advanced Gastric Cancer	Drug: CM082 plus paclitaxel
Recruiting	Study of the Combination of CM082 With JS001 in Patients With Advanced Mucosal Melanoma .	Drug: CM082 plus JS001
Terminated Has Results	X-82 to Treat Age-related Macular Degeneration	Drug: X-82 Drug: Anti-VEGF Drug: Placebo
Completed Has Results	Pilot Study of X-82 in Patients With Wet AMD	Drug: X-82 oral Drug: ranibizumab (Lucentis)

资料来源: ClinicalTrials

*补充说明：可比药物舒尼替尼当前的适应症包括晚期肾细胞癌（RCC，一线）、甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤（GIST）、不可切除的转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤（pNET），在癌症治疗领域的覆盖范围小于以上临床覆盖范围。此外，这款老药通过制剂改进在眼科开始崭露头角，Graybug Vision 开发的 GB-102 为舒尼替尼的长效微球埋植剂，通过玻璃体内植入以控制药物缓慢释放。现有数据显示，使用 GB-102 的患者间隔 3 个月或者 6 个月给药一次仍然有效，现已于 2019 年 10 月开展与阿柏西普的对照 II 期临床，给药方案为间隔 6 个月。

- ◆ 癌症治疗方向，CM082 针对 VEGFR、PDGFR、c-Kit、Flt-3、CSF1R 等多靶点具有抗血管生成的显著疗效（核心靶点为 VEGFR、PDGFR），且能够满足靶点的特殊 PK/PD 要求，达到保留活性，降低毒性的目的。**CM082 通过抑制肿瘤血管生成及生长，有潜力用于多种实体瘤的治疗，至少包括 NSCLC、SCLC、黑色素瘤、肾细胞癌(RCC)、难治性胸部肿瘤、胃癌等。**

其中，RCC、黑色素瘤是确定性很高的临床方向。

①RCC 方向具备高确定性其一在于对比药物舒尼替尼已经获批肾癌适应症，有效性已得到充分验证；其二，实际临床中，一项由北大肿瘤医院开展的 Vorolanib 与依维莫司联合用于晚期肾癌的 I 期临床研究结果表明，Vorolanib 200 mg 推荐剂量联合治疗的客观有效率为 35.7%，中位无进展生存期（mPFS）为 7.4 个月，则直接提供了 RCC 方向高确定性的初步证据。

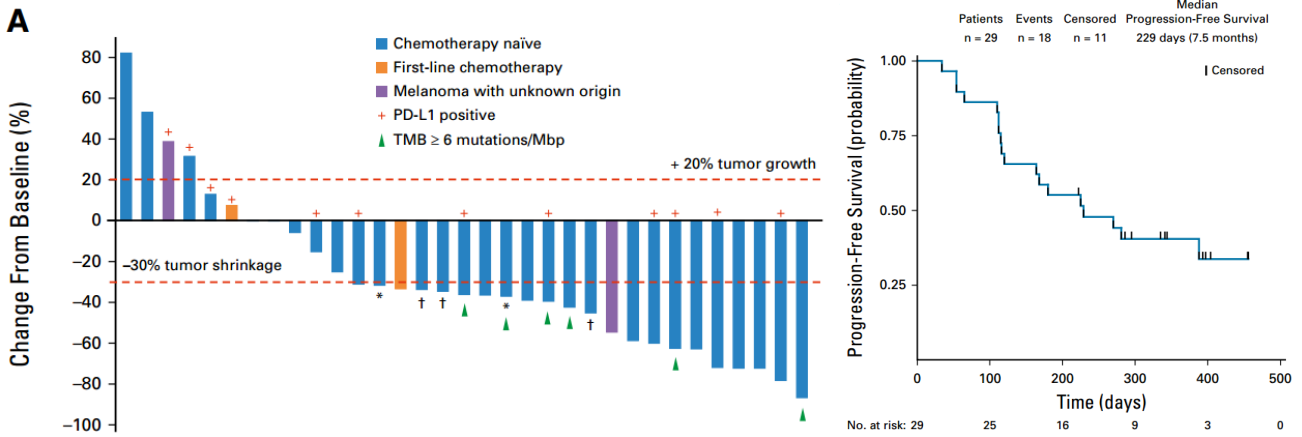
*在此基础上，2017 年由郭军教授牵头，在全国三十多家研究中心启动了 Vorolanib 联合依维莫司、单药 Vorolanib、以及单药依维莫司用于晚期肾癌的 II/III 期临床研究——CONCEPT 研究。该研究数据目前尚未揭晓。

②黑色素瘤方向具备高确定性也在于两点——

其一，在治疗与 kit 突变有关的黑色素瘤时（约 1%的黑色素瘤携带这种突变），kit 靶点抑制剂已被证实能显著改善患者预后；而舒尼替尼和 CM082 均能抑制 kit，且舒尼替尼对 kit 突变型黑色素瘤有效已有大量的临床证据。相关研究数据这里不再展示。

其二，虽以往研究显示，单用 VEGFR 抑制剂不能改善黑色素瘤患者预后（虽然 VEGFR 表达水平已被发现与黏膜黑色素瘤患者的不良预后相关），但同时抑制 VEGFR 和 PD-1 却有产生协同抗肿瘤作用的迹象，并显著改善黏膜黑色素瘤患者预后（黏膜黑色素瘤在白色人种中仅占有所有黑色素瘤患者的 1.3%，但在亚洲人黑色素瘤患者中却占 22%~25%）。近期，一项发表于重磅期刊 *J Clin Oncol.* (IF 28.245) 的、覆盖 33 例黏膜黑色素瘤患者的早期研究显示，**PD-1 单抗联用新一代 VEGFR/PDGFR 双靶点抑制剂阿昔替尼产生了突破性的疗效**，客观缓解率 ORR 达 48.3%（按 RECIST 1.1 标准；按 irRECIST 标准为 51.7%），mPFS 达 7.5 个月（按 RECIST 1.1 标准；按 irRECIST 标准则为 8.9 个月）；相比之下，既往将 BRAF 抑制剂或 KIT 抑制剂用于治疗黏膜黑色素瘤，ORR 仅 16%~23.3%，mPFS 在 2.8~4.4 个月。

图17：阿昔替尼联用 PD-1 单抗改善黏膜黑色素瘤患者预后的临床依据



资料来源: Axitinib in Combination With Toripalimab, a Humanized Immunoglobulin G4 Monoclonal Antibody Against Programmed Cell Death-1, in Patients With Metastatic Mucosal Melanoma: An Open-Label Phase IB Trial. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 10;37(32):2987-2999.

*该项研究研究分为 2 个阶段，阶段 A 进行剂量递增以确定推荐剂量，6 例（3 例/组）晚期黏膜黑色素瘤患者接受阿昔替尼（口服 5 mg BID）联合特瑞普利单抗（静脉滴注 1 mg/kg 或 3 mg/kg Q2W）；阶段 B 进行剂量扩展，以推荐剂量入组 27 例晚期黏膜黑色素瘤，进一步观察特瑞普利单抗联合阿昔替尼的疗效及安全性。

- 除癌症以外，CM082 还有苗头在眼科用于治疗高度近视严重并发症黄斑区脉络膜新生血管(CNV)、湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)。特别，由于该药物用于眼科时仅需口服，给药便捷性远远优于当前市场上主流的需通过眼球注射给药的单克隆抗体（它们不乏重磅炸弹药物），假如 CM082 口服控制 wAMD 的效果被证明和当前主流应用的抗体注射剂相若，甚至仅仅是能降低抗体药物眼球注射给药的频率（眼球注射给药患者体验极差），在眼科用药领域，CM082 既有非常可观的放量潜力。

而 CM082 (X-82) 在 wAMD 领域前期探索已公布的数据支持了 wAMD 患者使用该潜在药物能得到显著受益，详见下图及相关注释——

图18：前期探索数据显示应用 CM082 (X-82) 的 AMD 患者有显著受益

Figure 2. Change in Visual Acuity From Baseline to Week 24

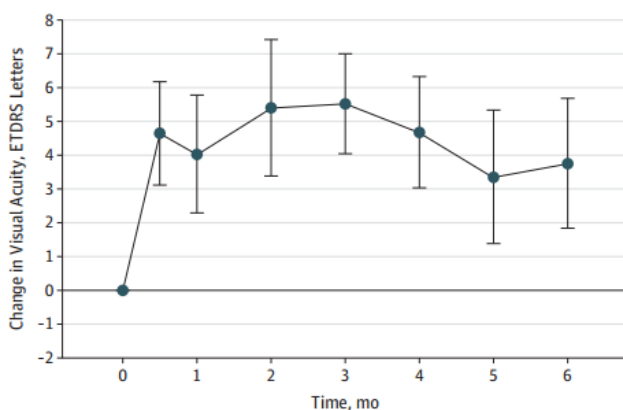
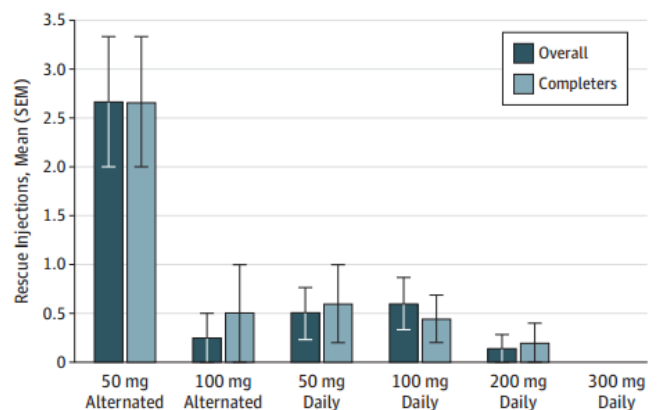


Figure 3. Mean Number of Intravitreal Rescue Injections vs X-82 Dose

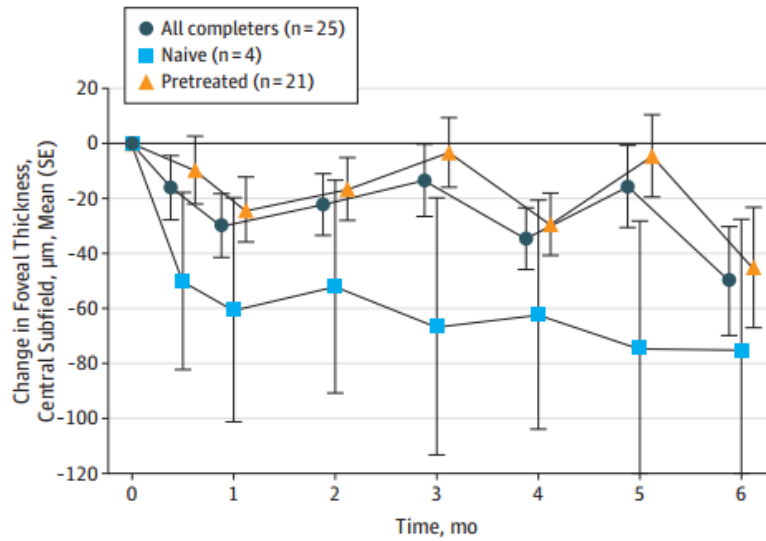


资料来源: Oral Tyrosine Kinase Inhibitor for Neovascular Age-Related Macular Degeneration A Phase 1 Dose-Escalation Study. *JAMA Ophthalmol.* Published online June 1, 2017

说明: 上图中，左图 (Figure 2) 显示患者口服 CM082 后在观察期内视力有了显著改善；右图显示的是，使用 100mg、200mg、300mg 剂量 CM082 的患者，补偿性注射 VEGFR 药物的频次显著降低，显示口服足够剂量的 CM082 有助于减少 VEGFR 药物的注射频次，并大幅提升患者的用药体验。

图19: 患者的病理学指标改善同样支持 CM082 (X-82) 的效果

Figure 4. Change in Central Subfield Thickness Over 24 Weeks of Dosing



资料来源: Oral Tyrosine Kinase Inhibitor for Neovascular Age-Related Macular Degeneration A Phase 1 Dose-Escalation Study. *JAMA Ophthalmol.* Published online June 1, 2017

说明: 本图显示, 患者口服 CM082 后, 在观察期内, 黄斑中心区视网膜厚度有所下降, 显示出病理学水平的症状改善。

在我国, 自主企业开发的与 CM082 呈竞争性的 VEGFR/PDGFR 双靶点抑制剂以南京优科制药的他菲替尼和正大天晴的安罗替尼为代表(我们没有找到第三个同类竞品)。他非替尼正处于 I 期患者招募阶段; 安罗替尼则将 NSCLC 选为优先推进的适应症(当前在 III 期), 肾癌和黑色素瘤则分别处于 II 期和 I 期, 进度相对 CM082 显著落后; CDE 未查询到安罗替尼未布局眼科适应症相关信息。

4) BPI-D0316

BPI-D0316 是针对 T790M 突变的第三代 EGFR-TKI, 适用于经一代 EGFR-TKI 治疗一定时间后, 因 T790M 突变 (60% 以上患者会发生) 导致耐药的患者。在设计上, D0316 是通过对第三代 EGFR-TKI 奥希替尼 (Osimertinib) 进行结构改造后, 减低毒副代谢产物、增加药物安全性和血液暴露量得到的全新分子实体, **原则上是奥希替尼的 Me-Better 药物。**

D0316 显示了许多对 EGFR 突变体具有高抑制活性, 但对野生型 EGFR 只有相对较低的抑制性, 具有较好的物理化学性质和安全毒性参数, 可用于某些 EGFR 突变型 (L858R 激活突变体、Exon19 缺失激活突变体、和 T790M 抗性突变体) 介导的肿瘤的治疗, 并克服吉非替尼、厄洛替尼等一代 EGFR 抑制剂诱发的耐药性。D0316 在国内 I 期临床表现优秀, 现已启动 II 期临床。

表17: ClinicalTrials 注册的 BPI-D0316 相关信息一览

ClinicalTrials ID	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Phase
NCT03861156	Recruiting	D-0316 in Patients With EGFR Positive Non Small	Solid Tumor NSCLC	Drug: D-0316	Phase 2

ClinicalTrials ID	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Phase
		Cell Lung Cancer	EGFR T790M		
NCT04206072	Recruiting	D-0316 Versus Icotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR Sensitising Mutation Positive NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer EGFR Gene Mutation	Drug: D-0316 Cap sule Drug: Icotinib Hydrochloride Tablets	Phase 2
NCT03452150	Active, not recruiting	D-0316 First Time in Patients Ascending Dose Study	Advanced Non Small Cell Lung Cancer	Drug: D-0316	Phase 1

资料来源: ClinicalTrials

BPI-D0316 为贝达药业从益方生物引进的项目,从应用方向看是接棒埃克替尼的品种。贝达药业向益方生物支付首付款及后续研发里程碑款项合计 23,000 万元,产品上市后外加销售提成,益方生物则转让 D-0316 的中国权益(中国大陆,香港和台湾)、专利及专利申请权和专有技术,并由贝达药业在合作区域内独家实施共同共有专利,开发、制造、商业化 D-0316 及产品。

益方生物则是一家处于临床研发阶段的新药研发公司,由王耀林等几位海归博士联合创办,核心团队拥有平均超过 18 年跨国大型制药公司主持新药研发项目和团队管理的经验。公司致力于研发具有自主知识产权、针对肿瘤、代谢等重大疾病的全球首创(first-in-class)和最优(best-in-class)的创新新药,当前已获得国药资本、礼来亚洲基金、奥博资本、礼来亚洲基金、招银国际等知名投资机构投资。

廖嘉渝博士是 BPI-3016,廖博士毕业于北京大学生物系,在美国加州大学洛杉矶分校医学院取得生物化学系博士,为美国加州大学河滨分校(UCR)生物工程系创办人,终身教授,美国加州生物工程研究所执委会委员,美国医学与生物研究所(AIMBE)院士(Fellow),美国 NIH 转化医学中心评审专家,美国糖尿病学会会员,NSFC 中国国家自然科学基金委员会医学科学部评审专家,四川大学华西医院客座教授,四川大学华西医院华西加州多组学中心主任,上海科学院上海药物研究所及国家新药筛选中心教授,中国国家基金委海外杰出青年,曾任诺华基因研究院(GNF)GPCR 平台首席科学家。廖博士领导的全球首个 GLP-1 受体非肽类激动剂糖尿病治疗药物曾引起中美两国的广泛关注。

因与贝达药业先前研发的同类产品 BPI-15086 相比 D-0316 项目更有竞争优势,贝达药业已暂停 BPI-15086 项目的进一步研发,全力推进 D-0316 项目的研发工作。

我国自主企业中,参与针对 EGFR T790M 突变的 EGFR TKI 的企业如下——

表 18: 我国自主企业中主要的三代 EGFR-TKI 参与者当前进展(2 期及以后)

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期
CTR20181951	HS-10296 片	局部晚期或转移性非小细胞肺癌	进行中(招募中)	3 期	江苏豪森	2018/11/14
CTR20182519	AST2818(艾氟替尼)片	局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)	进行中(招募完成)	3 期	艾力斯医药	2019/1/7
NCT04206072	D-0316	Locally Advanced or Metastatic	Recruiting	Phase	Betta	December 24,

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期
		EGFR Sensitising Mutation Positive NSCLC		2/3	Pharmaceuticals (贝达药业)	2019
CTR20190214	BPI-7711 胶囊	晚期或转移性非小细胞肺癌	进行中 (招募中)	2 期	上海倍而达	2019/2/11
CTR20161018	马来酸艾维替尼胶囊	晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)	进行中 (招募中)	2 期	艾森医药	2016/12/30

资料来源: 药智网 & ClinicalTrials

*上海倍而达大股东张晓东先生亦为贝达药业初创阶段股东 BETA 的大股东。因张晓东先生曾与贝达药业签署反竞业条款, 但倍而达依然开展与贝达药业有直接竞争关系的 BPI-7711 的研发, BETA、张晓东先生、倍而达已被贝达药业起诉。

按 ClinicalTrials 网站的临床注册信息, D0316 的 II/III 期临床 2019 年 12 月 24 日正式启动, 预计在 2021 年 12 月结束研究。考虑到 D0316 被设计为奥希替尼的 Me-better, 成功的确定性很高; **考虑到该研究涉及到 360 人之多的入组规模、且公司特意将 D0316 与埃克替尼进行了头对头研究, 我们基本判断公司在该临床中采用了 2/3 期无缝设计的研究方案, 为的就是能在得到结果后, 只要结果理想, 就直接申报新药**——如此, D0316 的临床进度就完全不比起豪森、艾力斯医药落后, **借快速评审 (平均评审周期 17.6 个月), 有望在 2023 年 6 月-12 月间获批。**

同时, 我们在先前发布的行业报告中已有提及, 随热门靶点研发日趋激烈, 能否让自己开发出的产品做到 “Me-better” 甚至 “Best-in-Class” 对后续市场运作的成功将发挥重要作用。从 2019 WCLC 期间发布的数据看, 艾力斯艾维替尼 (AST2818) 在 ORR、DCR 方面稍逊于豪森奥美替尼 (HS-10296), 且血脑屏障渗透能力亦稍弱; 奥美替尼则在 ORR 和 DCR 上能与奥希替尼比肩, 但脑转移的控制能力稍弱, 三级不良反应的发生率也更高; 艾氟替尼在 ORR、DCR 方面稍优于奥美替尼 (HS-10296), 但该研究仅入组 96 人, 更确凿的结果仍有待进一步研究。因而, **如 BPI-D0316 后续披露的临床数据证实其效果不弱于以上三个对手, 将对该产品上市后市场运作发挥更大的助力。**

5) I 期项目

◆ BPI-3016: 超长效天然胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物

近年来, 糖尿病的药物市场不断壮大, 在众多更新迭代的产品中, **GLP-1 激动剂几乎是最耀眼的类型, 其特点可概括为: 降糖效果强、低血糖风险极低、有减肥效果、可能有益于心血管。特别在 II 型糖尿病领域, GLP-1 激动剂有望取代胰岛素成为一线治疗选择。**

BPI-3016 是贝达自主研发的治疗糖尿病新药, 是**国内首个对天然胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 主链进行结构修饰后得到的超长效 GLP-1 类似物**。BPI-3016 保留了天然 GLP-1 的多效作用, 并克服了其易被降解的特点, 不仅生物活性良好, 还具有降低体重和改善 β 细胞功能的作用, 同时皮下注射吸收好, 半衰期长, 支持每周给药一次的设计预期且安全性好, 在治疗 II 型糖尿病及防治心血管风险方面具有独特优势。目前正在推进临床研究。

糖尿病已成为继心脑血管疾病和肿瘤后排名第三的非传染性疾, 世界卫生组织 (WHO) 预测 2030 年全世界糖尿病患者将超过 3.6 亿, 其中 90% 以上为 II 型糖尿

病,主要表现为进餐后 GLP-1 浓度升高幅度较正常人有所减少,但其促进胰岛素分泌以及降血糖的作用并无明显受损,因此 GLP-1 及其类似物可以作为 II 型糖尿病治疗的一个重要靶点。GLP-1 作为一种肠源性激素,在营养物质特别是碳水化合物化合物的刺激下才释放入血,其促胰岛素分泌作用呈葡萄糖浓度依赖性,即只有在血糖水平升高的情况下, GLP-1 才发挥降糖作用,而在血糖水平正常时,则不会使其进一步降低。GLP-1 的这种葡萄糖浓度依赖性降糖特性是其临床应用安全性的基础与保障,从而免除了人们对传统糖尿病治疗药物及方案可能造成患者严重低血糖的担心,在糖尿病治疗领域中具有广阔的应用前景。

从研发路径看, GLP-1 类药物的发展经历着与胰岛素类似的发展过程, **也是从最早的动物来源的艾塞那肽,到人源性的 GLP-1 利拉鲁肽,并经历了短效、长效、周制剂、口服制剂的发展路径。**但由于口服胰岛素一直没能研制成功,这也意味 GLP-1 类药物在发展的道路上比胰岛素走得更远。

*注 1) GLP-1 激动剂产品的发展历程可简要概括为:艾塞那肽(动物源,短效)→利拉鲁肽(人源,每日注射一次)→索马鲁肽(人源,每周注射一次)、杜拉鲁肽&阿必鲁肽&度拉糖肽(融合蛋白,每周注射一次)→口服索马鲁肽(将索马鲁肽与名为 **SNAC** 的小分子吸收增强剂一起构成的口服配方)(?→Tirzepatide (GIP/GLP-1 双受体激动剂))。特别, **综合考虑口服索马鲁肽的开发思路,以及贝达 BPI-3016 的氨基酸残基数少于索马鲁肽的实际情况,贝达药业的 BPI-3016 后续同样具备开发更优越的口服制剂的潜力。**

*注 2) 关于长效型 GLP-1 类药物的重要性: GLP-1 应用于临床面临的最大问题是,人体自身产生的 GLP-1 很不稳定,极易被体内的二肽基肽酶 IV(DPP-IV)降解,其血浆半衰期仅为 1~2min,即必须持续静脉滴注或持续皮下注射才能产生疗效,这大大限制了 GLP-1 的临床应用。**因而长效化特别对注射型 GLP-1 激动剂是必要的。**

*注 3) 关于我国 GLP-1 激动剂的竞争格局:在我国,江苏豪森获批的聚乙二醇洛塞那肽是从阿斯利康的艾塞那肽改造而来,以赖氨酸为接头,在半胱氨酸位点,将其 PEG 化,优化得到了聚乙二醇洛塞那肽(CN103492412B),延长了药物的半衰期,因而洛塞那肽为动物源;仁会生物的贝那鲁肽则是全人源的短效型产品,配合三餐每日餐前注射三次。**因而从技术的代差而言,这两款产品落后于贝达 BPI-3016。**

而从我国自主 GLP-1 激动剂临床研究进展看,贝达 BPI-3016 虽仅在 I 期,但其技术路线却优于进度更快的对手。除了我们未查询到足够资料的泰康生物的在研管线外, **仅进度相若的昆药的苏帕鲁肽在技术路线上与贝达 BPI-3016 可相提并论。**

表19: 我国当前处于临床阶段的 GLP-1 激动剂一览

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期	备注
CTR20170495	重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂注射液 (rE-4; rExending 4)	用于改善 2 型糖尿病患者血糖控制	进行中(尚未招募)	3 期	石药集团中奇制药	2017/11/27	动物源
CTR20190235	诺利糖肽注射液	2 型糖尿病	进行中(尚未招募)	2 期	恒瑞医药	2019/2/12	人源短效
CTR20192166	JY09 注射液	2 型糖尿病	进行中(尚未招募)	2 期	北京精益泰翔技术/北京东方百泰	2019/10/31	动物源长效
CTR20170588	CJC-1134-PC 注射液	2 型糖尿病	已完成	2 期	河北常山生化药业/常山凯捷健生物	2017/8/22	动物源融合
CTR2017049	BPI-3016 注射液	2 型糖尿病	进行中(尚未招募)	1 期	贝达药业	2017/7/14	人源长效

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期	备注
9			未招募)				
CTR20192000	注射用重组人胰高血糖素样肽-1类似物融合蛋白(酵母)	2型糖尿病	进行中(尚未招募)	1期	江苏泰康生物, 迈威(上海)生物科技	2019/10/14	(不明)
CTR20181959	苏帕鲁肽注射液	2型糖尿病	进行中(招募完成)	1期	上海银诺/昆明银诺【昆药集团】	2018/11/26	融合蛋白, 与杜拉鲁肽设计相似

资料来源: 药智网 & CDE

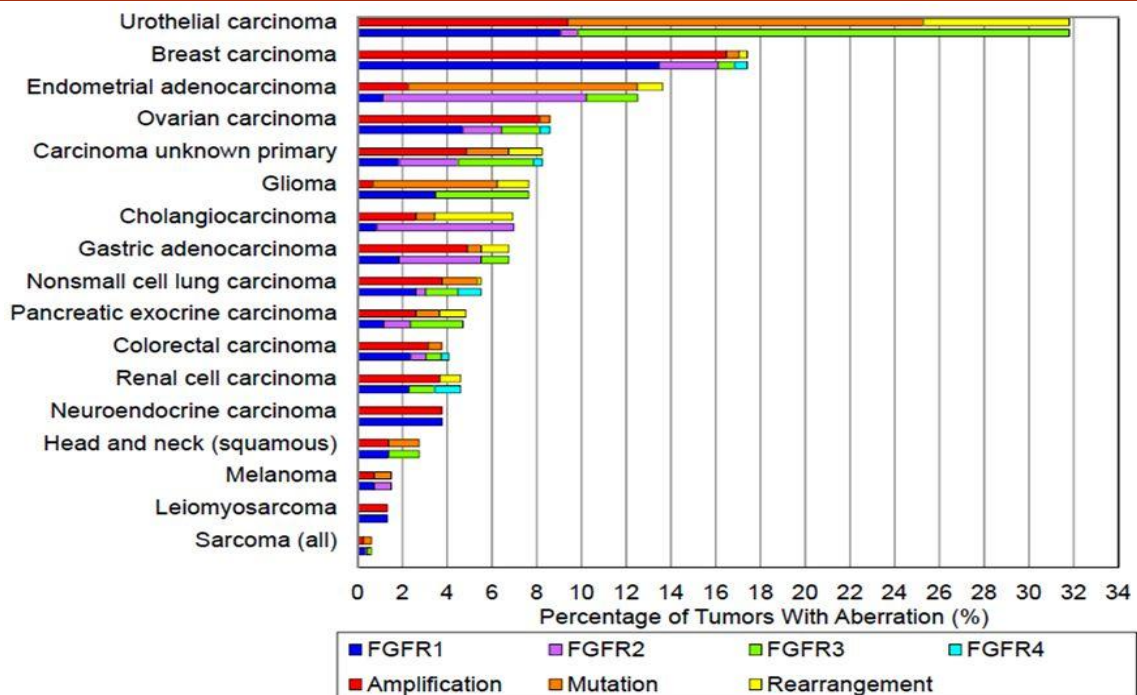
◆ **BPI-17509**

BPI-17509 是贝达自主研发的拥有全新化学结构的强效、高选择性成纤维细胞生长因子受体 (FGFR1/2/3) 小分子口服抑制剂, 拟用于实体瘤等 FGFR 基因变异的各类肿瘤治疗。FGFR 在肿瘤增殖、血管生成、迁移和存活中起着至关重要的作用。BPI-17509 通过特异性抑制 FGFR1/2/3 的活性阻滞相关信号传导的途径, 进而影响生物体内细胞增殖、凋亡、迁移、新生血管生成等多个生理过程, 最终达到抑制肿瘤生长的目标。BPI-17509 的药品临床试验申请已经获批, 目前正在顺利推进。

查询专利申请记录可知, 贝达药业已公布的 FGFR 抑制剂为一种氮杂三环类化合物, 但更多技术细节 (例如设计思路, 与市场上主流 FGFR 的区别等) 暂未公布。

有多种癌症已被发现和 FGFR 突变有关, 这让 FGFR 成为当前全球癌症靶向药研发的热门领域。代表性的一代 FGFR 抑制剂包括已上市的 Erdafitinib (厄达替尼) 和在研的 BGJ398 (Infigratinib)、AZD4547、BLU-554 (Fisogatinib); 第二代药物 TAS-120 (Futibatinib) 的研发工作当前亦在开展中。

图20: FGFR TKI 有潜力用于多种癌症



资料来源: 申港证券研究所

表20: 全球当前研发进度靠前的 FGFR TKI 一览

抑制剂名称	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	其他靶点	临床阶段
Nintedanib (BIBF 1120)	+	++	+	+	VEGFR3,VEGFR2,LCK	4
AZD4547	++++	++++	++++		KDR	3
Ponatinib (AP24534)	++++				Abl,PDGFR α,VEGFR2	3
Dovitinib (TKI-258)	+++		+++		FLT3,c-Kit,VEGFR3/FLT4	3
Brivanib (BMS-540215)	+				VEGFR2,Flk1,VEGFR1	3
SSR128129E	+					3
BGJ398 (NVP-BGJ398)	++++	++++	++++	+		2
Derazantinib (ARQ-087)	+++	++++	+++	++	RET,DDR2,PDGFR β	2
CH5183284 (Debio-1347)	++	+++	++	+		2
MK-2461	+	++	+		c-Met (M1250T),c-Met (Y1235D),c-Met (Y1230H)	2
Danusertib (PHA-739358)	+				Aurora A,Abl,TrkA	2
Roblitinib (FGF401)				++++		2

资料来源: 申港证券研究所

表21: CDE 可查询到的 FGFR 小分子靶向化药我国临床进展

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日
CTR20182097	Erdafitinib	晚期尿路上皮癌	进行中(招募中)	3期	杨森(强生的子公司)	2018/11/27
CTR20180996	德立替尼	胸腺癌	进行中(招募中)	2期	中科院上海药物所	2018/6/29
CTR20160272	Erdafitinib	晚期非小细胞肺癌、尿路上皮癌、胃癌食管癌或胆管癌	进行中(招募中)	2期	强生	2017/7/5
CTR20192180	HMPL-453 酒石酸盐	间皮瘤	进行中(招募中)	2期	和记黄埔	2019/11/4
CTR20192515	Pemigatinib 片	胆管癌	进行中(尚未招募)	2期	Incyte Biosciences /信达生物	2019/12/27
CTR20192140	BPI-17509 片	晚期实体瘤	进行中(招募中)	1期	贝达药业	2019/10/23
CTR20180067	EOC317 片	膀胱癌、胆管癌、胃癌、乳腺癌等	进行中(招募中)	1期	泰州亿腾景昂	2018/4/9
CTR20160231	Erdafitinib	晚期肝细胞癌	已完成	1期	强生	2017/7/25
CTR20140332	德立替尼胶囊	实体瘤晚期	已完成	1期	—	2014/6/9
CTR20180877	Rogaratinib/ BAY1163877 盐酸盐片	肿瘤	主动暂停	1期	拜耳	2018/11/1
CTR20192577	Pemigatinib 片剂	晚期恶性肿瘤	进行中(尚未招募)	1期	Incyte Biosciences /信达生物	2019/12/23
CTR20191037	ARQ087 胶囊	FGFR2 基因融合且至少一线系统治疗失败的不可切除、	进行中(尚未招募)	其它	上海仑胜医药	2019/5/27

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日
		复发或转移的肝内胆管癌				
CTR2016079 7	FGF401	FGFR4 和 KLB 表达阳性的肝细胞癌或实体恶性肿瘤	已完成	其它	诺华	2017/2/21
CTR2016027 1	德立替尼胶囊	局部晚期或转移性胃癌、肝细胞癌或鼻咽癌	进行中 (招募中)	其它	——	2016/7/6
CTR2018087 6	Rogaratinib/ BAY1163877 盐酸盐片	尿路上皮癌	主动暂停	其它	拜耳	2018/10/23

资料来源: 申港证券研究所

*德立替尼由中科院上海药物所与杭州容立科技医药有限公司共同研制, 目前由海和生物负责中国的临床开发、生产和商业化。该药物曾得到科技部“十一五”新药创制重大专项的资助。

自主企业中, 贝达药业主要的竞争对手包括海和生物、和记黄埔、信达生物、泰州亿腾景昂、上海仑胜医药。其中, 信达 pemigatinib (FGFR1/2/3 抑制剂) 来源于 Incyte, 信达生物获得了该化合物在中国大陆, 香港, 澳门和台湾开发和商业化血液学和肿瘤学这三项资产的权利。

◆ BPI-16350

BPI-16350 是贝达自主研发的抗肿瘤新药, 是具有全新结构的细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK4/6 抑制剂。CDK4/6 是调节细胞周期的关键因子, 能够触发细胞周期从生长期(G1 期)向 DNA 复制期(S 期)转变。BPI-16350 能特异性地和 CDK4/6 结合而抑制其激酶活性, 抑制癌细胞增殖、转移等相关的信号传导, 将细胞周期阻滞于 G1 期, 从而起到抑制肿瘤细胞增殖的作用。BPI-16350 用于乳腺癌适应症治疗的药品临床试验申请已经获批, 目前正在顺利推进。

作为近年来乳腺癌治疗领域的新贵, CDK4/6 抑制剂正迅速改变 HR+/HER2-晚期乳腺癌的治疗格局, 它可以有效地克服或延迟内分泌抵抗的出现, 为晚期患者争取更多的生存时间。目前 FDA 已批准的 CDK4/6 抑制剂分别是辉瑞的 Palbociclib (2015)、诺华的 Ribociclib (2018) 和礼来的 Abemaciclib (2018)。**Palbociclib 作为第一个 CDK4/6 抑制剂, 上市第一年就取得 7.23 亿美元销售额, 2018 年销售额更增长至 41.18 亿美元, 取得了巨大成功, 是名副其实的超级重磅炸弹药物。**但因 Palbociclib、Ribociclib、Abemaciclib 结构和活性类似, 临床研究所用方法类似, 且彼此没有做过头对头研究, Palbociclib 的先发优势非常明显, 销售额远大于另两款销售额总和。

我国自主 CDK4/6 抑制剂研发进度最快的企业是恒瑞医药, 目前已处于 III 期; 其他企业绝大部分仍处于 I 期, 与贝达药业相若。

表22: 我国企业当前 CDK4/6 抑制剂的研发进展一览

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期
CTR2019096 2	SHR6390 片	HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌	进行中 (招募中)	3 期	恒瑞医药	2019/6/17
CTR2019061 9	SHR6390 片	HR 阳性、HER2 阴性局部晚期或晚期转移性乳腺癌女性患者	进行中 (招募中)	3 期	恒瑞医药	2019/4/9
CTR2019126 2	SHR6390 片	晚期实体瘤	已完成	1 期	恒瑞医药	2019/6/21
CTR2019121 7	SHR6390 片	晚期实体瘤	已完成	1 期	恒瑞医药	2019/6/28
CTR2016006	SHR6390	黑色素瘤	进行中 (尚)	1 期	恒瑞医药	2016/2/29

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期
7	片		未招募)			
CTR2016006	SHR6390	实体瘤	进行中 (尚	1 期	恒瑞医药	2016/2/25
6	片		未招募)			
CTR2018017	SHR6390	HR 阳性、HER2 阴性局灶性复发或转移性绝	进行中 (招	其它	恒瑞医药	2018/2/28
4	片	经后女性乳腺癌患者	募中)			
CTR2018002	吡罗西尼	晚期恶性实体瘤	进行中 (招	1 期	轩竹医药/	2018/2/9
0	片		募中)		四环制药	
CTR2018249	BPI-16350	现有标准治疗无法获益的晚期实体瘤	进行中 (招	1 期	贝达药业	2019/1/4
4	胶囊		募中)			
CTR2019045	TQB3616	乳腺癌	进行中 (尚	1 期	正大天晴	2019/3/8
5	胶囊		未招募)			
CTR2018058	FCN-437c	本品拟用于激素受体 (HR) 阳性、人表皮生	进行中 (招	1 期	锦州奥鸿	2019/1/3
1	胶囊	长因子受体 2 (HER2) 阴性的晚期或转移性	募中)		药业 (复	
		乳腺癌绝经后女性患者			星医药控	
					股)	
CTR2019172	BEBT-209	绝经后激素受体阳性和表皮生长因子受体阴	进行中 (招	1 期	广州必贝	2019/9/3
8	胶囊	性晚期乳腺癌	募中)		特	

资料来源: 申港证券研究所

◆ BPI-23314

BPI-23314 是贝达自主研发的拥有完全自主知识产权的新分子化合物, 是一种具有全新结构的强效、高选择性溴结构域和末端外结构域 (Bromodomain and extra-terminal domain, BET) 口服小分子抑制剂。BPI-23314 能通过特异性抑制 BET 家族蛋白的功能, 调控癌症相关基因的转录表达, 进而影响细胞生长、增殖、凋亡等多个生理过程, 最终达到抑制肿瘤生长的目标。BPI-23314 的药品临床试验申请已经获批, 目前正在顺利推进。

BET 抑制剂当前全球暂无成药先例, 整体均处于研发阶段。

◆ MRX2843

MRX2843 是新型强效、口服生物可利用小分子抑制剂, 是拥有全新化学结构的 Mer 酪氨酸激酶 (MerTK) 和 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 双重抑制剂。MerTK 和 FLT3 在多种肿瘤中存在过表达或者突变, MRX2843 通过抑制肿瘤细胞以及肿瘤微环境中固有免疫细胞上的 MerTK 和 FLT3, 从而影响其关键信号传导通路来影响肿瘤生长能力或通过免疫调节对肿瘤进行治疗。MRX2843 用于晚期实体瘤的药品临床试验申请已经获批, 目前正在顺利推进, 适应症包括实体瘤、血液瘤。

MRX-2843 最初由加利福尼亚大学和北卡罗来纳大学教堂山分校联合开发, Meryx 于 2013 年 7 月获得了该药的研发授权。2017 年 7 月, 贝达药业以 200 万美元获得 MRX-2843 在中国区域的权益, 负责 MRX-2843 在中国的研发及申报工作。

截至目前, 全球暂无任何临床或上市药物同时针对 MerTK 和 FLT3 两个靶点起作用。

6) IND 阶段项目

◆ BPI-27336

BPI-27336 是贝达药业自主研发的拥有完全自主知识产权的新分子实体化合物，是一种新型强效、选择性的细胞外调节激酶 1/2 (Extra cellular signal regulated kinase, ERK1/2) 口服小分子抑制剂，拟用于 RAS/RAF/MEK 激活变异的结直肠癌、胰腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、黑色素瘤等实体瘤的治疗。

ERK1/2 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 家族的重要成员，位于 RAS/RAF/MEK/ERK 通路下游。当 RAS/RAF/MEK/ERK 通路发生异常时，容易导致细胞生理功能障碍，甚至诱发癌变。作为 RAS/RAF/MEK/ERK 通路下游的“最终管理器”，靶向抑制 ERK1/2 有望用于治疗 MAPK 通路异常激活 (RAS/RAF/MEK 等激活变异) 造成的癌变，也可能对由于 ERK1/2 重新激活而产生 RAF 或 MEK 抑制剂耐药的患者有效。

全球范围内尚无 ERK1/2 抑制剂上市，国外有若干 ERK1/2 抑制剂处于临床研究阶段。

◆ BPI-43487

BPI-43487 是由贝达药业自主研发的拥有完全自主知识产权的新分子实体化合物，是一种新型强效、高选择性的 FGFR4 口服小分子抑制剂，拟用于 FGF19 扩增的肝细胞癌 (HCC)、胆管细胞癌等实体瘤的治疗。

针对 FGF19 扩增的 HCC 患者治疗的 FGFR4 抑制剂均处于早期临床阶段，尚无药物上市。

3. 以定量估值定性判断安全边际

创新药 NPV 估值对折现率、市占率 (特别，非刚需产品市占率对公司难以量化的营销能力又极度依赖)、产品定价极度敏感，且这种方法也很难对无成药先例的、研发优势突出的初创研发型创新药企业最为核心的早期项目 (I 期和 IND 阶段) 进行合理估值；同时，因在我们的投资逻辑中，优秀团队/公司特质的重要性远远大于已有管线，我们仅将估值区间作为安全边际的参考。只要公司估值落在合理区间范围内，公司团队和公司特质过硬，那么就可以对公司进行长线投资。

而在以下所有的 NPV 折现估值中，为进行简化，我们都假定医生只从患者的利益/疗法的性价比出发进行处方，暂不考虑医生其他处方动机造成的影响 (例如回扣因素导致医生喜欢开贵的药 (将会额外提升昂贵新药的处方率)，或难以改变的既往处方习惯导致医生难以跟上最新疗法的处方需求)。

3.1 埃克替尼销售预测

当前，影响埃克替尼后续销量最重要的两个外部因素是三代 EGFR-TKI 获批一线疗法后将给一代 EGFR-TKI 造成的冲击，以及正大天晴吉非替尼仿制药中标集采后给未中标的一代 EGFR-TKI 造成的冲击；而影响销量的内部因素则在于，公司后续面对外部环境的变化，将采用怎样的应对方式，以及应对措施的后继效果如何。

我们前文已提到，单纯从疗效看 (以 mPFS 为准)，EGFR 突变 NSCLC 患者究竟直接使用第三代 EGFR-TKI 好还是序贯使用一代、三代 EGFR-TKI 好是存在争议的；

但如考虑性价比，因三代 EGFR-TKI 用药成本比一代贵得多，对一般大众而言（不包含特别有钱、于是倾向优先使用最昂贵的新药的富人），既然直接使用三代 EGFR-TKI 并不能获得显著优于序贯使用一代药、三代药的效果，**那么后者几乎一定是性价比比全疗程使用三代药更理想的选择。**在这种情况下，三代药对一代药直接造成的冲击将是有限的，它们更多是互补关系，一代药在治疗中仍有着重要意义，**可以用，值得用。**

考虑到患者在使用第一代 EGFR-TKI 后通常 10-12 个月会产生获得性耐药，之后就需改用三代药，因而在计算每个患者一代药的用药成本时，取均值 11 个月。

在选择使用哪一种一代药时，正大天晴吉非替尼集采中标价 450 元/盒，每月需使用 3 盒，11 个月共需花费 14850 元；埃克替尼平均每片 64.05 元（每盒 1345.05 元，含 125mg*21s），用药上每日 3 次每次一片，每月按 30 天计算，11 个月总用药金额为 63409.5 元，远大于天晴吉非替尼的 14850 元。因而即便埃克替尼有 6 万元后免费赠药的政策，对绝大多数患者（不含 L858R 耐药突变倍量用药患者）也很难让埃克替尼在费用上与天晴吉非替尼比肩。

但埃克替尼相比吉非替尼却有两个关键的重要优势（我们在前文都有过介绍），将对埃克替尼的“理性用药”产生重要影响：

- ◆ 1) 埃克替尼在治疗伴随脑转移的 NSCLC 患者时，相比吉非替尼或其他一代 EGFR-TKI，有更强的临床证据证明其有效性。因而**我们假定只要一出现脑转移患者即第一时间从使用吉非替尼转向使用埃克替尼**，而在此之前集采的吉非替尼暂时是性价比更好的选择。

NSCLC 患者中发生脑转移的概率大约为 30-50%，我们取均值 40%，并将他们视为埃克替尼刚需用药人群，且假定他们是从最初到 11 个月的一代药平均用药时长中陆续出现脑转移，且出现脑转移后立刻将更便宜的吉非替尼换成埃克替尼。那么对他们而言，埃克替尼的平均用药时间将为 5.5 个月。

对剩余不发生脑转移的 60% 的人群，埃克替尼渗透率的长期提升将和埃克替尼未来几乎一定会发生的降价关系紧密。我们不妨假定埃克替尼未来定价将向集采的天晴吉非替尼对标。

- ◆ 2) 埃克替尼有潜力用于 L858R 获得性耐药突变。相关人群占获得性耐药人群的约 30%。我们假定对这些患者，后续可以继续倍量使用埃克替尼 3 个月。而在此之前集采的吉非替尼暂时是性价比更好的选择。

对脑转移患者组，我们假定优先以出现脑转移的时间节点判断何时从使用吉非替尼转向使用埃克替尼，不管是否发生 L858R 耐药突变；但对在耐药产生前未发生脑转移的患者，我们假定患者定期检测 L858R 耐药突变，一旦发现即从使用吉非替尼转向倍量使用埃克替尼，在此之前将优先选择吉非替尼。

此外，因实际情况中受企业销售能力、医生处方习惯等影响，总有医生会在第一时间给患者处方埃克替尼，而不是处方原则上性价比更好的、进集采后的天晴吉非替尼，这些刚需特征不那么强的需求也会给埃克替尼销量带来额外的、甚至更为可观的贡献。这将成为给埃克替尼估值时带来最大不确定性的因素。下文的收入预测表中的“直接使用埃克替尼的额外收入贡献”、“直接使用埃克替尼的额外花费”即由此因素贡献。**此部分也是吉非替尼进集采后最受冲击的部分，以及对公司销售能力**

依赖最大、最敏感的部分。

在定价策略上，考虑到一代 EGFR-TKI 长期降价趋势不可避免，以及后续公司会有新管线接棒埃克替尼，我们假定公司在经营层面，主动让埃克替尼在未来 5 年，价格稳定降到月用药费用可以对标天晴吉非替尼当且月用药药费的水平，从而让埃克替尼在一般患者（例如非脑转移且非 L858R 的人群）群体中的渗透率在受吉非替尼中标集采的冲击后能重新回升，并借安全方面的相对优势反超。

于是我们对埃克替尼后续销售额的预测如下——

*我们暂不考虑吉非替尼、厄洛替尼后续可能开展同类的大规模头对头研究，从而强化临床证据，削弱它们相对埃克替尼的劣势的可能。

*假设肺癌发病率同比增速后续会随我国医疗卫生水平提升而下降。

表23：埃克替尼未来 10 年销售趋势预测

	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年
埃克替尼每盒价格假设(元)	1345	1139	933.0	727.0	521.0	315.0	315.0	315.0	315.0	315.0	315.0
月用药费用	5764.5	4881.6	3998.7	3115.8	2232.9	1350.0	1350.0	1350.0	1350.0	1350.0	1350.0
我国人口(亿人)	14.1	14.1	14.2	14.2	14.3	14.3	14.3	14.4	14.4	14.5	14.5
肺癌发病率	0.07%	0.07%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.09%	0.09%	0.09%
肺癌发病率增速	3%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	0%
NSCLC 比率	85%										
EGFR 突变比率	50%										
适用人群上限(万人)	42	44	46	47	48	50	51	52	52	53	53
脑转移发生率	40%										
本组总患者数(万人)	17.0	17.6	18.2	18.8	19.3	19.8	20.2	20.6	20.9	21.2	21.4
获得性 L858R 突变	30%										
获得性 L858R 突变患者理性花费(万元)	6.0	5.6	4.6	3.6	2.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
渗透率	25%	29%	32%	35%	38%	40%	42%	43%	44%	45%	45%
获得性 L858R 突变患者收入贡献(亿元)	7.6	8.6	8.0	7.1	5.7	3.7	4.0	4.1	4.3	4.4	4.5
直接使用埃克替尼的额外花费(万元)	0.0	0.4	1.4	1.7	1.2	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
渗透率	20%	18%	17%	19%	21%	23%	25%	26%	27%	27%	27%
直接使用埃克替尼的额外收入贡献(亿元)	0.0	0.4	1.3	1.8	1.5	1.0	1.1	1.2	1.3	1.3	1.3

	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年
元)											
非 L858R 患者理性花 费(万元)	3.2	2.7	2.2	1.7	1.2	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
渗透率	25%	29%	32%	35%	38%	40%	42%	43%	44%	45%	45%
非 L858R 患者收入 贡献(亿元)	9.42	9.60	8.98	7.89	6.31	4.12	4.42	4.61	4.79	4.96	5.00
直接使用埃克替尼的 额外花费(万元)	2.8	2.7	2.2	1.7	1.2	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
渗透率	20%	18%	17%	19%	21%	23%	25%	26%	27%	27%	27%
直接使用埃克替尼 的额外收入贡献(亿 元)	6.7	6.0	4.8	4.3	3.5	2.4	2.6	2.8	2.9	3.0	3.0
非脑转移发生率 60%											
本组别总患者数(万 人)	25.5	26.4	27.3	28.2	29.0	29.7	30.4	30.9	31.4	31.8	32.1
获得性 L858R 突变 30%											
获得性 L858R 突变患 者理性花费(万元)	3.5	2.9	2.4	1.9	1.3	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
渗透率	25%	29%	32%	35%	38%	40%	42%	43%	44%	45%	45%
获得性 L858R 突变 患者收入贡献(亿 元)	6.6	6.7	6.3	5.5	4.4	2.9	3.1	3.2	3.4	3.5	3.5
直接使用埃克替尼的 额外花费	2.5	3.1	3.6	3.4	2.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
渗透率	20%	18%	17%	19%	21%	23%	25%	26%	27%	27%	27%
直接使用埃克替尼 的额外收入贡献(亿 元)	9.1	10.2	11.7	12.8	10.5	7.1	7.9	8.4	8.8	8.9	9.0
非 L858R 突变患者理 性花费(万元)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直接使用埃克替尼的 额外花费	6.0	5.4	4.4	3.4	2.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
渗透率	20%	18%	17%	19%	21%	23%	25%	26%	27%	27%	27%
直接使用埃克替尼 的额外收入贡献(亿 元)	21.4	17.9	14.3	12.8	10.5	7.1	7.9	8.4	8.8	8.9	9.0
埃克替尼潜在年收 入天花板(亿元)	60.9	59.4	55.4	52.3	42.3	28.3	31.0	32.7	34.3	35.0	35.3
治疗率	25%	26%	27%	28%	29%	30%	31%	32%	33%	34%	35%
埃克替尼实际销 售额(亿元)	15.2	15.4	15.0	14.6	12.3	8.5	9.6	10.4	11.3	11.9	12.4

3.2 恩沙替尼销售预测

恩沙替尼作为二代 ALK-TKI，在国内竞争格局良好（自主企业竞争对手中暂时仅**齐鲁制药**特别值得关注）。

定价策略上：

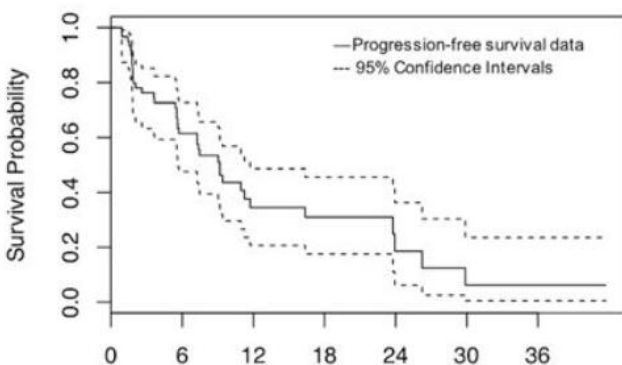
- ◆ 在我国，考虑到对标药物克唑替尼当前的药价（每盒 15000 元，为一个月剂量）已让大量患者望而却步，因而我们假定届时在定价上，为充分挖掘药物的市场潜力，恩沙替尼的定价会比克唑替尼略低，**例如取其价格的 90%**；同时，因存在进医保、竞争等问题，长期视角下恩沙替尼也会采取以价换量的策略，**我们假定自上市后第 4 年起，恩沙替尼开始稳步降价**。考虑到二代 ALK-TKI 专利到期最早的色瑞替尼在我国专利到期时间为 2032 年，因而我们假定恩沙替尼上市后第四年至 2032 年，价格将降至上市初价格的 50%，之后自 2032 年起经历 3 年时间，价格再均匀降至初始上市价格的 15%，之后保持不变。
- ◆ 但在美国，我们则假定二代 ALK-TKI 仿制药上市之前，恩沙替尼上市后不再降价。但相应，二代 ALK TKI 仿制药推出后，恩沙替尼市占率会迅速被仿制药冲击。

用药时间上，因暂无耐药时间数据，**我们参考恩沙替尼 mPFS 为 9.6 个月，近似将恩沙替尼的平均耐受时间设定为 10 个月**，超过这个时间则需更换其他同类药物。

此外，有别于在我国销售的埃克替尼，恩沙替尼面对的是**全球市场**，因而我们至少也要考虑恩沙替尼在美国的销售额。

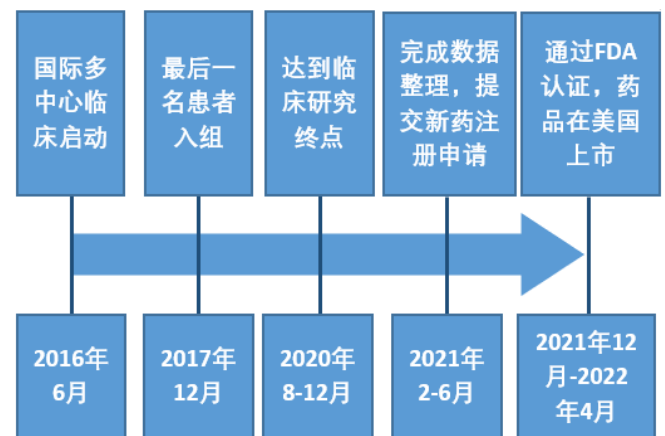
ClinicalTrials 显示恩沙替尼的国际多中心临床启动时间为**2016 年 6 月**，当前状态为“**Active, not recruiting**”。按临床项目推进的一般节奏，我们假定在项目启动一年半的时间内，临床处于边入组边推进的状态，而在一年半以后最后一名患者完成入组（2017 年年底）。考虑到恩沙替尼在 II 期临床中显示的最长生存期为**30 个月**，我们假定该研究在**最后一名患者入组 32-36 个月**后迎来临床终点（**2020 年 8 月-12 月**），之后再用半年时间整理临床数据，那么项目有望在 2021 年 2 月-6 月启动注册申报。之后再经 FDA 标准的 10 个月的新药评审流程，**恩沙替尼有望于 2021 年 12 月-2022 年 4 月**获准美国上市。为简化计算假定 2022 年 1 月初上市。

图21：恩沙替尼的最长生存期约为 30 个月



资料来源：Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, 敬请参阅最后一页免责声明

图22：恩沙替尼海外上市时间节点估计



资料来源：申港证券研究所

phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Jan;8(1):45-53. doi:

10.1016/S2213-2600(19)30252-8. Epub 2019 Oct 15

我们暂时不考虑霍奇金淋巴瘤、晚期实体瘤的适应症拓展(后续视临床进展修正)。

于是,我们对恩沙替尼后续的销售收入预测如下——

表24: 恩沙替尼未来 10 年销售趋势预测

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年
中国地区											
我国人口(亿人)	14.1	14.1	14.2	14.2	14.3	14.3	14.3	14.4	14.4	14.5	14.5
人口自然增长率	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
肺癌发病率	0.07%	0.07%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.09%	0.09%	0.09%
肺癌发病率增速	3.4%	3.1%	2.8%	2.5%	2.2%	1.9%	1.6%	1.3%	0.9%	0.6%	0.3%
NSCLC 比率	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%
NSCLC 患者中 ALK 突变比率	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%
NSCLC 患者中 ROS1 突变比率	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%
总适用人群上限(万人)	4.9	5.1	5.3	5.4	5.6	5.7	5.9	6.0	6.1	6.1	6.2
恩沙替尼定价(元/盒)	13500	13500	13500	12825	12150	11475	10800	10125	9450	8775	8100
平均用药时间(月)	10										
恩沙替尼年费用(万元)	13.5	13.5	13.5	12.8	12.2	11.5	10.8	10.1	9.5	8.8	8.1
渗透率	5%	10%	15%	19%	23%	26%	29%	32%	34%	35%	35%
治疗率	25%	26%	27%	28%	29%	30%	31%	32%	33%	34%	35%
年销售额(亿元)	0.9	2.0	3.3	4.2	5.2	5.8	6.5	7.1	7.3	7.3	7.0
美国地区											
美国人口(亿人)	3.3	3.4	3.4	3.4	3.5	3.5	3.5	3.6	3.6	3.6	3.7
人口自然增长率	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%
美国肺癌发病率	0.04%	0.04%	0.04%	0.04%	0.04%	0.04%	0.04%	0.04%	0.04%	0.04%	0.04%
美国肺癌发病率增速	-0.8%	-0.8%	-0.8%	-0.8%	-0.8%	-0.8%	-0.8%	-0.8%	-0.8%	-0.8%	-0.8%
NSCLC 比率	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%
NSCLC 患者中 ALK 突变比率	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%
NSCLC 患者中 ROS1 突变比率	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%
总适用人群上限(万人)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
克唑替尼美国年药费(万美元)	13										
恩沙替尼美国年药费(万美元)		11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7

	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	2028年	2029年	2030年
渗透率			1.0%	3.0%	4.0%	4.5%	5.0%	5.5%	5.8%	6.0%	6.0%
治疗率			50%	51%	52%	53%	54%	55%	56%	57%	58%
年销售额(亿美元)			0.0	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
年销售额(亿元)			0.3	0.9	1.2	1.4	1.6	1.8	1.9	2.0	2.1
总销售额(亿元)	0.9	2.0	3.6	5.1	6.4	7.3	8.1	8.9	9.3	9.3	9.1

资料来源: 申港证券研究所

3.3 CM082 销售预测

CM082 作为 VEGFR 和 PDGFR 双靶点抑制剂 (对 kit 亦有抑制作用)。做销售收入预测时, 我们默认公司在官网特意披露的适应症方向是重点方向, 会优先推进。当前有三个核心适应症 (高确定性的肾癌 (III 期)、黑色素瘤 (II 期); 高挑战性的湿性年龄相关性黄斑变性 (II 期))、四个其他适应症 (NSCLC、SCLC、难治性胸部肿瘤、胃癌) 已处于临床阶段。

表25: 公司官网披露的 CM082 重点适应症当前临床进度和预估的获批时间

	当前阶段	登记日期	预期结束时间	上市时间预估
肾癌-国内	II/III 期	2017 年 10 月	2020 年 12 月	2022 年 6 月-2023 年 1 月 (优先评审)
黑色素瘤-国内	II 期	2018 年 8 月	2020 年 6 月	2025 年 1 月-7 月 (优先评审)
wAMD-国内	II 期	2018 年 11 月	2022 年 1 月	2028 年 1 月
wAMD-海外	II 期	2015 年 3 月	(2018 年已结束)	——

资料来源: 申港证券研究所

保守起见, 我们做营收预测时仅考虑高确定性适应症, 暂不考虑高挑战性的 wADM、以及大概率并非公司当前重点推进的其他适应症的研发的收入。

对肾癌, 假定用药周期平均为 **8 个月** (由 CM082 前期研究观察到的 7.4 个月的 mPFS 略延长); 对黑色素瘤, 假定平均用药周期为 **9 个月** (由阿昔替尼联合特瑞普利单抗的临床研究观察到的 8.9 个月的 mPFS 略延长)。

从仿制药竞品看, 因国内有众多厂家在布局舒尼替尼、乐伐替尼、帕唑帕尼仿制药, CM082 如在 2022 年获批, 届时有对标品种仿制药上市的概率很大, 将会对 CM082 申报的同适应症的渗透率产生更为显著的影响 (RCC); 但在黑色素瘤领域, 因这些药物以往证据足够强的临床研究有限, CM082 的竞争风险会相对弱一些。

表26: 后续将持续获批的 CM082 同类品种当前适应症布局

乐伐替尼	1、肾细胞癌(RCC): 与依维莫司联合用药, 治疗既往接受过血管内皮生长因子靶向疗法的晚期肾细胞癌患者。 2、甲状腺癌(DTC) 3、肝癌(HCC): 不可切除的肝细胞癌 (HCC)
帕唑帕尼	1、肾细胞癌 2、卵巢癌
舒尼替尼	1、不能手术的晚期肾细胞癌 (RCC) 2、甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤 (GIST) 3、转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤 (pNET) 成年患者

资料来源: 申港证券研究所

于是我们得到的 CM082 的销售预测如下——

表27: CM08210 年销售趋势预测

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年
中国地区											
肾癌新发生 (万人)	9.2	9.7	10.4	11.1	11.8	12.5	13.4	14.2	15.1	16.1	17.2
肾癌新发生人数同比	6.5%	6.5%	6.5%	6.5%	6.5%	6.5%	6.5%	6.5%	6.5%	6.5%	6.5%
VEGFR/PDGFR 突变比例	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%
CM082 定价			12500	12500	12500	12500	12500	11250	10000	8750	7500
肾癌平均用药时间	8 个月										
CM082 每名患者年费用(万元)			3.6	7.1	7.1	7.1	7.1	6.4	5.7	5.0	4.3
渗透率			2%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%
治疗率			27%	28%	29%	30%	31%	32%	33%	34%	35%
肾癌适应症年销售额(亿元)			0.2	0.5	0.8	1.1	1.4	1.6	1.8	2.0	2.1
黑色素瘤发病率(人/10 万人)	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9
黑色素瘤发病增速	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%
黑色素瘤新发生患者数(万人)	0.8	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	1.2	1.2	1.3
kit 突变率	1%										
黏膜黑色素瘤亚洲人比例	24%										
总适用患者数(万人)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
黑色素瘤平均用药时间	9 个月										
CM082 每名患者年费用(万元)			4.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.2	6.4	5.6	4.8
渗透率			4%	10%	14%	18%	21%	24%	26%	28%	29%
治疗率			27%	28%	29%	30%	31%	32%	33%	34%	35%
黑色素瘤适应症年销售额(亿元)			0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
CM082 总销售额(亿元)			0.2	0.6	0.9	1.2	1.6	1.8	2.0	2.1	2.2

资料来源: 申港证券研究所

*补充说明:

①受进度和公司本身侧重点影响, **高确定性、高市场容量的非小细胞肺癌适应症拓展没有包括在内**, 因而会导致 CM082 销售额的低估。此部分估值后续应随公司对应临床研究开始实质性推进

予以补充。我们推测公司没有优先推进非小细胞肺癌适应症的探索，一方面是在规避和公司已有其他重要 NSCLC 管线间的资源竞争，另一方面也在于和天晴安罗替尼相比，公司 CM082 临床进度相对滞后。

②wAMD 适应症估值我们暂不视为高确定性的方向有两方面原因：其一，从临床研究过程的用药周期看，前文中的早期数据的观察时长是 6 个月，但该项目的 II 期临床持续时间却在 3 年左右，暗示相关探索可能遇到不小的难度；其二，更重要的是，从商业运作角度，假定 CM082 在眼科适应症中表现优异，但如 CM082 价格向抗癌药对标，该药物的用药成本将大幅高于康柏昔普等眼底注射药物，因而市场运作难度也很大，除非在更远的未来，CM082 因竞品等原因价格足够低以后，市场运作才更有可行性。

3.4 帕尼单抗销售预测

EGFR 单抗领域的标杆品种西妥昔单抗第一适应症是结肠直肠癌和新获批的头颈部鳞癌，扩大适应症是鼻咽癌、肺癌。但同类型药物帕尼单抗暂未覆盖鼻咽癌、肺癌这两个扩大适应症。西妥昔单抗联合化疗也是 RAS 野生型结直肠癌患者的一线用药方案。

因而后续帕尼单抗主要面向的患者依然是 KRAS 野生型结直肠癌患者，主要风险在西妥昔单抗生物类似药、自主 EGFR 单抗尼妥珠单抗带来的竞争风险。我国目前可查询到的在研的、进度较快的西妥昔单抗生物类似药项目如下——

表28：我国西妥昔单抗生物类似药进展较快在研管线一览

登记号	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期
CTR20170701	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液	初治的 RAS/BRAF 基因野生型转移性结直肠癌	进行中（招募中）	3 期	泰州迈博太科药业有限公司	2017/9/25
CTR20191318	重组抗 EGFR 全人单克隆抗体注射液	转移性结直肠癌	进行中（尚未招募）	3 期	齐鲁制药有限公司	2019/9/19
CTR20171667	重组抗表皮生长因子受体(EGFR)人鼠嵌合单克隆抗体注射液	转移性结直肠癌一线治疗	进行中（招募完成）	3 期	四川科伦药物研究院有限公司	2018/1/9

资料来源：申港证券研究所。

*未收录的其余项目均为 1 期，进度太慢，后续基本没有机会了

暂时无法包含在模型中的潜在的弹性因素则是公司可能进一步将帕尼单抗适应症向肺癌、鼻咽癌等扩大适应症拓展。

虽帕尼单抗在国外属于昂贵药物，但考虑到标杆药物西妥昔单抗已进我国医保，且帕尼单抗效果并不比西妥昔单抗更优，我们在做帕尼单抗的国内销售预测时，将帕尼单抗的药费对标西妥昔单抗。

西妥昔单抗治疗结肠癌的药费计算为：

1) 推荐 6-8 个疗程，每个疗程 4-6 周，取平均按 **35 周** 计算；

2) 推荐剂量为每周给药一次，初始计量为 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积，其后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2$

体表面积；

3) 假定成人平均身高为 170cm，平均体重 65kg，则平均体表面积近似为 1.75m²，相当于首周需用药 700mg，后续每周需 437.5mg；

4) 西妥昔医保价格为 100mg(20ml)/瓶型号 1295 元/瓶，相当于该型号药物首周需 7 瓶，后续每周需 4.375 瓶，**35 周下来需花费 25.27 万元。**

于是帕尼单抗的销售预测如下——

表29：帕尼单抗 10 年销售趋势预测

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年
我国人口(亿人)	14.1	14.1	14.2	14.2	14.3	14.3	14.3	14.4	14.4	14.5	14.5
人口自然增长率	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
结直肠癌发病率(人/10万人)	69	72	75	77	80	82	85	87	89	90	92
发病率增速	4.2%	4.2%	4.0%	3.7%	3.4%	3.1%	2.8%	2.5%	2.2%	1.9%	1.6%
KRAS 野生型比例	60%										
目标患者数(万人)	58.1	60.8	63.4	65.9	68.4	70.7	72.9	74.9	76.8	78.5	80.0
初始年费用(万元)	25.3										
降价系数	100%	90%	85%	80%	75%	70%	65%	60%	55%	50%	45%
每位患者年药费(万元)	25.3	22.7	21.5	20.2	19.0	17.7	16.4	15.2	13.9	12.6	11.4
市占率	0.5%	1.5%	3.0%	4.5%	5.5%	6.5%	7.8%	9.0%	10.0%	10.5%	10.8%
治疗率	10.0%	11.0%	12.0%	13.0%	14.0%	15.0%	16.0%	17.0%	18.0%	19.0%	20.0%
帕尼单抗销售额(亿元)	0.7	2.3	4.9	7.8	10.0	12.2	14.9	17.4	19.2	19.8	19.6

资料来源：申港证券研究所。因价格昂贵，该药物的核心增长逻辑主要在后续降价后治疗率的提升。

3.5 MIL60 销售预测

MIL60 的最大不确定因素是贝伐单抗生物类似药激烈竞争的风险。从我们前文已经列出的 III 期临床阶段的企业看，**MIL60 至少有 8 家主要在竞争对手，其中有 4 家还是非常强劲的竞争对手（恒瑞医药、正大天晴、复宏汉霖、信达生物）。**

届时，MIL60 作为贝伐单抗生物类似药，适应症主要包括正在推进临床的非鳞非小细胞肺癌，以及 off-label 应用的结肠癌。

贝伐单抗用药成本计算如下：

1) 不论对 NSCLC 还是结肠癌，使用量均为 5mg/kg 体重，每两周给药一次。成人平均体重为 65kg，对应每次用药 325mg。但因贝伐单抗装量为每瓶 100mg/4ml，325mg 对应 4 瓶；

2) 一个疗程 3 个月，通常需治疗两个疗程，共 6 个月。6 个月按 182 天计算，共 26 周，需用药 52 瓶；

3) 贝伐单抗当前医保价格为 1500 元/瓶, 52 瓶共 7.8 万元;

4) MIL60 价格锚定为原研药的 90%, 原研药长期价格仍将降低。

于是具体销售预测如下——

表30: MIL60 在未来 10 年间的销售趋势预测

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年
贝伐单抗原研药价格 (元/瓶)	1500	1500	1350	1350	1275	1275	1200	1200	1125	1125	1050
原研药降价系数	100%	100%	90%	90%	85%	85%	80%	80%	75%	75%	70%
原研药总药费(万元)	7.8	7.8	7.0	7.0	6.6	6.6	6.2	6.2	5.9	5.9	5.5
我国人口(亿人)	14.1	14.1	14.2	14.2	14.3	14.3	14.3	14.4	14.4	14.5	14.5
人口自然增长率	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
肺癌发病率	0.07%	0.07%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.09%	0.09%	0.09%
肺癌发病率增速	3.4%	3.1%	2.8%	2.5%	2.2%	1.9%	1.6%	1.3%	0.9%	0.6%	0.3%
NSCLC 比例	85%										
适用 NSCLC 患者总数(万人)	84.9	88.1	91.1	94.0	96.6	99.0	101.2	103.1	104.7	106.0	106.9
结直肠癌发病率	0.07%	0.07%	0.07%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.09%	0.09%	0.09%	0.09%
结直肠癌发病率增速	4.2%	4.2%	4.0%	3.7%	3.4%	3.1%	2.8%	2.5%	2.2%	1.9%	1.6%
适用结直肠癌患者总数(万人)	96.9	101.3	105.6	109.9	113.9	117.8	121.5	124.9	128.0	130.8	133.3
总适用患者数(万人)	181.8	189.4	196.7	203.8	210.5	216.8	222.7	228.0	232.7	236.8	240.3
贝伐单抗及其生物类似药使用率	25.0%	26.0%	27.0%	28.0%	29.0%	30.0%	31.0%	32.0%	33.0%	34.0%	35.0%
MIL60 市占率	0.5%	1.0%	2.0%	2.5%	3.0%	3.5%	4.0%	4.5%	5.0%	5.0%	5.0%
MIL60 折扣率	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
MIL60 销售额(亿元)	1.6	3.5	6.7	9.0	10.9	13.6	15.5	18.4	20.2	21.2	20.7

资料来源: 申港证券研究所

3.6 BPI-D0316 销售预测

D0316 作为奥希替尼的 me-better 产品, 是贝达药业&益方生物开发的自主第三代 EGFR-TKI, 研发进度处于国产同类产品第一梯队, 产品竞争格局良好, 需求刚性且规模可观, 是公司能与埃克替尼互补的、接棒埃克替尼的关键产品。关于 EGFR-TKI 的市场与趋势、自主三代 EGFR-TKI 的竞争格局等内容, 我们已在埃克替尼相应部分、前文 D0316 相关部分进行过详细介绍, 这里不再重述。

在做盈利预测时, 我们假定该产品届时在定价策略上锚定奥希替尼, 价格锚定为奥希替尼的 90%, 且假定 D0316 在 2024 年 1 月开卖 (预计在 2023 年 6 月-12 月间获批, 原因前文有过介绍)。

用药成本上, 奥希替尼医保价格为 510 元/片(80mg), 每日使用 1 片。近似将奥希

替尼的耐药期设为 10 个月 (奥希替尼 mPFS 约为 10 个月), 则意味平均每名患者使用奥希替尼的费用为 **15.3 万**。

将奥希替尼长期的降价趋势也考虑在内, 我们对 D0316 的销售预测如下——

表31: 自 2020 年起 10 年间, 奥希替尼的销售趋势预测

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年
奥希替尼年药费(万元)	15.3	15.3	15.3	12.2	12.2	12.2	10.7	10.7	9.2	9.2	7.7
奥希替尼药价系数	100%	100%	100%	80%	80%	80%	70%	70%	60%	60%	50%
D0316 年药费(万元)				11.0	11.0	11.0	9.6	9.6	8.3	8.3	6.9
我国人口(亿人)	14.1	14.1	14.2	14.2	14.3	14.3	14.3	14.4	14.4	14.5	14.5
人口自然增长率	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
肺癌发病率	0.07	0.07	0.08%	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.09	0.09	0.09
	%	%		%	%	%	%	%	%	%	%
肺癌发病率增速	3%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	0%
NSCLC 比率	85%										
NSCLC 患者中 EGFR 突 变比率	50%										
总适用人群上限(万人)	42	44	46	47	48	50	51	52	52	53	53
治疗率	10%	10%	11%	13%	13%	14%	16%	18%	21%	23%	25%
渗透率				3%	8%	13%	16%	19%	21%	23%	24%
D0316 年销售额				2.0	5.5	9.9	12.5	17.0	19.1	23.2	22.1

资料来源: 申港证券研究所

3.7 早期项目带来的估值修正

公司的估值修正因素来自两方面:

1) 我们在前文中没有考虑的适应症拓展, 包括——

- ◆ **CM082** 已有临床登记信息的, 在眼科、胃癌、NSCLC、SCLC、难治性胸部肿瘤的适应症扩展为代表;
- ◆ **帕尼单抗**对标西妥昔单抗, 向头颈部鳞癌、鼻咽癌、肺癌进行适应症扩展;

2) 已披露早期项目的发展空间, 包括——

- ◆ **BPI-3016**: 超长效人源 GLP-1 类似物, I 期, 属于有成药先例的高确定性早期项目。对应的 II 型糖尿病市场全球当前规模约 390 亿美元, 中国当前规模约 360 亿人民币, 且均处于稳步增长中, GLP-1 激动剂更是该领域冉冉升起的新星, 有替代胰岛素的潜质。代表性药物度拉糖肽 2019 年销售额突破 40 亿美元, 索马鲁肽 2019 年销售额达 16.85 亿美元。

考虑到前文我们梳理的代表性 GLP-1 药物自主企业中, **进度靠前的对手基本在技术上均落后于 BPI-3016** (从技术的代差看, 口服>注射人源长效>注射动物源长效>注射人源短效>注射动物源短效), **综合考虑到贝达药业在精英科学家团队上远超国内绝大多数同行**, 且理论上 BPI-3016 仍有后续继续研发口服剂型的潜

力，我们可以大胆判断，贝达药业根本无惧进度靠前的对手。

届时（6-8年后）假定我国II型糖尿病药物市场已达到500亿元，且GLP-1类药物也已反超胰岛素，彻底奠定了江湖老大哥的地位，我们可以模糊判断，贝达药业的BPI-3016年销售额有望达到30-50亿人民币，以20%-25%的净利润率、30倍PE估算，届时也将对应180亿-375亿的市值。

- ◆ **BPI-16350**: 具有全新结构的细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK4/6 抑制剂，I 期，属于有成药先例的高确定性早期项目。目前国内该类药物研发进度最靠前的自主企业是恒瑞医药（III 期），其他竞争对手整体进度和贝达药业相若。而在该领域，对标药物 Palbociclib 2018 年的销售额已超 40 亿美元，是真正的超级重磅炸弹药物。那么后续贝达药业即便仅在国内取得 10% 左右的份额，也有望实现 15-20 亿年销售额，以 20%-25% 的净利润率、30 倍 PE 估算，届时也将对应 90 亿-150 亿的市值。
- ◆ **BPI-17509**: 拥有全新化学结构的强效、高选择性 FGFR1/2/3 小分子口服抑制剂，I 期。该领域竞争对手较多（同品种及覆盖同类靶点的其他品种），假如对标 CM082，该品种成功后，在国内对应数亿级别的销售峰值大概率是保底水平。
- ◆ 无成药先例的 BPI-23314、MRX2843、BPI-27336、BPI-43487 暂时难以模糊判断。

3.8 公司整体估值参考

公司可量化的估值最终将由两部分组成，分别是已有产品和有明确预期的在研管线的 NPV 估值加总，以及不适合用 NPV 方法估值的早期项目估值加总。

- ◆ 在利润率 25%，折现率 9%，且药品最终降价降到稳定区间以后，我们将永续增长率设置为 3%，即可分别对我们在前文中给与了明确销售预测的产品及相关适应症进行 NPV 估值。在不包含一切我们认为不确定性较大的适应症的情况下，由此算得的 NPV 可视作保底 NPV。该保底 NPV 我们得到的是 188.69 亿元。

表32：公司核心管线和整体 NPV 估值参考

	峰值销售额	峰值销售年份	达到最低价年份	最低价	NPV 估值	备注
埃克替尼	15.4 亿元	2021 年	2025 年	315 元/盒	44.20 亿元	企业因竞争主动降价
恩沙替尼	9.3 亿元	2028 年	2036 年	上市日的 15%	17.61 亿元	上市日价格对标已经进医保的、降价后的克唑替尼
CM082	2.2 亿元	2030 年	2034 年	上市日的 20%	4.20 亿元	1、受众人群小，没必要价格降低太多； 2、仅包含肾癌、黑色素瘤的估值，未包含眼科、NSCLC、胃癌等适应症拓展；
帕尼单抗	19.8 亿元	2029 年	2035 年	上市日的 20%	37.63 亿元	1、帕尼单抗价格昂贵，主要受益于降价驱动的使用率提升； 2、未包含 NSCLC、头部鳞癌、鼻咽癌的潜在适应症拓展；
MIL60	21.2 亿元	2029 年	2039 年	上市日的 50%	46.28 亿元	上市日价格对标已经大幅降价的贝伐单抗原研药，故后续降价空间有限；
D0316	23.2 亿元	2029 年	2041 年	上市日的	29.90 亿元	上市日对标的奥希替尼仍价格昂贵，故后续降价

峰值销 售额	峰值销售额 年份	达到最低 价年份	最低价	NPV 估值	备注
元			5%		空间很大；
以上确定性管线的 NPV 加总 (折现回 2020 年, 保底 NPV)				181.92 亿元	

资料来源: 申港证券研究所

- ◆ 而根据之前对早期项目估值的模糊估计, 公司早期项目后续的市值贡献完全有潜力超越公司当前市值, 潜在弹性空间很大。**将确定性较高的早期项目估值按 9% 的折现率折回当前, 也有望带来 100-250 亿量级的、相对模糊的额外估值修正。**这还没有考虑到风险相对较高的储备项目, 以及已有管线适应症拓展带来的相对模糊的额外估值。这种模糊的估值后续随时有可能随公司临床出新结果而变清晰, 公司优秀的研发理念和强大的团队则让临床研究能出理想结果拥有更高确定性, 不确定的只是发布时间。
- ◆ 因而在公司近几年业绩没有显著压力、公司团队和运作稳定的前提下, 公司当前的估值从长线看仍然在相对安全的位置。

4. 投资建议

虽埃克替尼的增长难免受吉非替尼集采影响, 但仅从公司当前进度较快的管线看(II 期、III 期), 公司至少未来 5-7 年内依然有能力实现稳健增长, 业绩具备足够的安全边际; 而公司仍有大量难以严格给出定量估值的早期项目在手, 这些项目本身仍相对“模糊”的估值总和, 完全不亚于高确定性项目能给公司带来的保守 NPV 估值(我们测算的结果是 188.69 亿元), 公司当前估值正处于二者加总形成的合理估值区间中。随相关临床结果后续陆续发布, 这些早期项目当前看起来仍模糊的估值也将逐一清晰化。虽我们无法预期相关结果具体的发布时点, 但从公司优秀的既往履历、端正的研发理念、精英的科学家团队出发, 却能预判好结果发布是大概率事件——因而, 对贝达药业而言, 买入并长期持有是非常好的选择。

5. 风险提示

- ① 临床失败或新药开发进度不及预期。
- ② 同类品种的直接竞争和不同类品种的间接竞争都在加剧。

表33: 公司盈利预测表

利润表		单位:百万元					资产负债表					单位:百万元					
	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E		2017A	2018A	2019E	2020E	2021E		2017A	2018A	2019E	2020E	2021E
营业收入	1026	1224	1547	1849	2321	流动资产合计	507	575	685	1941	2138						
营业成本	44	69	101	120	151	货币资金	213	305	232	1422	1473						
营业税金及附加	21	13	19	22	28	应收账款	92	64	110	114	154						
营业费用	394	496	627	758	952	其他应收款	4	2	3	3	4						
管理费用	335	175	603	703	882	预付款项	23	3	29	35	44						
研发费用	0	304	0	0	0	存货	100	145	220	258	327						
财务费用	4	14	6	9	2	其他流动资产	75	56	91	109	137						
资产减值损失	0	1	0	1	0	非流动资产合计	2266	2885	2875	2918	3117						
公允价值变动收益	0	0	0	0	0	长期股权投资	15	14	14	14	14						
投资净收益	-38	1	0	0	0	固定资产	455	610	642	722	812						
营业利润	221	181	219	265	334	无形资产	546	492	510	537	705						
营业外收入	70	3	37	20	28	商誉	414	414	414	414	414						
营业外支出	1	1	1	1	1	其他非流动资产	5	0	4	4	6						
利润总额	291	182	255	283	361	资产总计	2773	3460	3560	4859	5256						
所得税	40	19	34	38	49	流动负债合计	517	751	476	529	613						
净利润	251	164	221	245	312	短期借款	200	360	0	0	0						
少数股东损益	-7	-3	-4	-5	-6	应付账款	122	188	274	327	411						
归属母公司净利润	258	167	225	250	319	预收款项	0	2	1	2	2						
EBITDA	803	730	306	363	438	一年内到期的非流动负债	0	0	0	0	0						
EPS (元)	0.64	0.42	0.56	0.60	0.76	非流动负债合计	189	507	507	507	507						
主要财务比率						长期借款	100	280	280	280	280						
						应付债券	0	0	0	0	0						
成长能力						负债合计	706	1258	983	1037	1121						
营业收入增长	-0.84%	19.27%	26.38%	19.52%	25.55%	少数股东权益	15	14	10	5	-2						
营业利润增长	-39.68%	-18.23%	21.34%	20.65%	26.29%	实收资本 (或股本)	401	401	401	417	417						
归属于母公司净利润增长	-30.12%	-35.27%	34.85%	11.09%	27.56%	资本公积	600	610	610	1594	1594						
获利能力						未分配利润	922	1004	1199	1413	1688						
毛利率 (%)	95.74%	94.36%	93.50%	93.50%	93.50%	归属母公司股东权益合计	2052	2188	2413	3663	3981						
净利率 (%)	24.43%	13.36%	14.25%	13.25%	13.46%	负债和所有者权益	2773	3460	3405	4704	5100						
总资产净利润 (%)	9.29%	4.82%	6.32%	5.14%	6.07%	现金流量表						单位:百万元					
ROE (%)	12.56%	7.63%	9.32%	6.82%	8.01%		2017A	2018A	2019E	2020E	2021E						
偿债能力						经营活动现金流	278	286	209	332	354						
资产负债率 (%)	25%	36%	29%	22%	22%	净利润	251	164	221	245	312						
流动比率	0.98	0.77	1.44	3.67	3.49	折旧摊销	68	99	80	89	102						
速动比率	0.79	0.57	0.98	3.18	2.95	财务费用	4	14	6	9	2						
营运能力						应付帐款减少	-54	28	-46	-4	-40						
总资产周转率	0.42	0.39	0.45	0.46	0.47	预收帐款增加	0	2	-1	0	0						
应收账款周转率	16	16	18	17	17	投资活动现金流	-405	-595	-71	-133	-301						
应付账款周转率	12.11	7.89	6.70	6.16	6.30	公允价值变动收益	0	0	0	0	0						
每股指标 (元)						长期股权投资减少	120	2	0	0	0						
每股收益 (最新摊薄)	0.64	0.42	0.56	0.60	0.76	投资收益	-38	1	0	0	0						
每股净现金流 (最新摊薄)	0.18	0.21	-0.18	2.85	0.12	筹资活动现金流	198	395	-211	991	-2						
每股净资产 (最新摊薄)	5.12	5.46	6.02	8.78	9.55	应付债券增加	0	0	0	0	0						
估值比率						长期借款增加	100	180	0	0	0						
P/E	127.34	194.05	145.28	136.00	106.62	普通股增加	0	0	0	16	0						
P/B	15.93	14.94	13.55	9.28	8.54	资本公积增加	-27	10	0	984	0						
EV/EBITDA	40.79	45.23	106.98	90.60	74.88	现金净增加额	71	86	-73	1190	51						

资料来源: 公司财报, 申港证券研究所。假定公司2020年按定增预案完成融资

说明-关于研发费用: 公司在2018年年报之前, 研发费用被包含在管理费用中, 而在2018年年报起, 则将管理费用中的研发费用额外分拆出来展现。我们在做盈利预测时, 则又重新将研发费用加总在管理费用中, 并假定管理费用的研发费用和研发费用比例不变。故报表中研发费用为0

分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告的观点、逻辑和论据均为分析师本人研究成果，引用的相关信息和文字均已注明出处。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

风险提示

本证券研究报告所载的信息、观点、结论等内容仅供投资者决策参考。在任何情况下，本公司证券研究报告均不构成对任何机构和个人的投资建议，市场有风险，投资者在决定投资前，务必要审慎。投资者应自主作出投资决策，自行承担投资风险。

免责声明

本研究报告由申港证券股份有限公司研究所撰写，申港证券股份有限公司是具有合法证券投资咨询业务资格的机构。本研究报告中所引用信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，报告中的信息或意见并不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。

我公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，也可能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。本报告版权仅为我公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发，需注明出处为申港证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

本研究报告仅供申港证券股份有限公司客户和经本公司授权刊载机构的客户使用，未经授权私自刊载研究报告的机构以及其阅读和使用者应慎重使用报告、防止被误导，本公司不承担由于非授权机构私自刊发和非授权客户使用该报告所产生的相关风险和法律责任。

行业评级体系

申港证券行业评级体系：增持、中性、减持

增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5% 以上
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上

市场基准指数为沪深 300 指数

申港证券公司评级体系：买入、增持、中性、减持

买入	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 15% 以上
增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5%~15% 之间
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上