

实体瘤靶点篇：百舟竞流，何以争锋

——抗肿瘤新药行业专题系列 1

分析师：陈晨 SAC NO: S1150118080007 2021年3月16日

证券分析师

陈晨
022-23839062
chenchen@bhq.com

行业评级

医药生物 中性

重点品种推荐

| | |
|------|----|
| 恒瑞医药 | 增持 |
| 复星医药 | 增持 |
| 君实生物 | 增持 |
| 泽璟制药 | 增持 |
| 贝达药业 | 增持 |
| 艾力斯 | 增持 |

● 概述

本文从指南推荐、临床疗效、竞争格局、用药费用、适用人群、在研适应症、已有药物市场表现等方面，从 EGFR、ALK、ROS1、BRAF、HER2、BRCA、VEGF(R) 等主要实体瘤相关靶点以及抗体偶联药物（ADCs）出发，探究目前主要应用于实体瘤的新型抗癌药物市场的投资机会。

● 投资策略

在癌症病患人数走高、效优新药亟需、审评审批提速、医保对接加码以及一级市场追捧、注册制改革等多方因素助推下，我国新型抗肿瘤药物无论是从企业在研管线布局还是已上市新药市场表现方面，均展现出蓬勃向上的动力，我们认为创新药市场整体呈现优于大市的投资机会，但医保谈判加速创新药物放量的同时也为潜在在研产品设定了价格天花板，同一赛道下的激烈竞争可能会导致踩踏效应出现，未来能否突出重围，要考虑“靶点选择+临床疗效+研发进度+在研管线+适应症拓展+医保对接+商业网络”等的综合力量，是否在设计起点具有差异化且可行的靶点布局，产品是否具有确切的头对头临床试验数据支撑，能否在大癌种、空白细分领域、优先疗法方面占据先发市场，医保纳入、慈善援助下是否具备药物经济学优势以及管线厚度能否发挥规模经济优势、终端推广能力等方面都至关重要，综上所述我们认为应该关注：1) 研发管线丰富、具有强大销售网络的平台型创新药龙头企业，如恒瑞医药(600276)、复星医药(600196)；2) 差异化布局，具有技术优势的 Biotech 类企业，如泽璟制药(688266)、君实生物(688180)、贝达药业(300558)、艾力斯(688578)等。

风险提示： 药物研发失败风险，集采降价超预期，赛道踩踏风险，产品推广不达预期

目 录

| | |
|-------------------------------------------------|----|
| 1.新型抗肿瘤药物大放异彩 | 6 |
| 1.1 癌症患者持续增加 | 6 |
| 1.2 全球新型抗肿瘤药物大放异彩 | 8 |
| 1.3 群策群力，我国抗肿瘤新药市场蓬勃发展 | 9 |
| 2.EGFR：红海靶点，新一代 TKI 待出 | 16 |
| 2.1 小分子：一二代 EGR-TKI 呈红海，三四代纷至沓来 | 17 |
| 2.2 大分子：在研丰富，西妥昔单抗类似药即将喷涌 | 21 |
| 3.ALK/ROS1：阿来替尼疗效显著，潜在品种压力较大 | 23 |
| 4.BRAF V600/MEK：达拉非尼+曲美替尼联用于黑色素瘤疗效显著 | 25 |
| 5.HER2：高表达于多种恶性肿瘤中，在研热门靶点 | 28 |
| 5.1 大分子：曲妥珠单抗类似物竞争激烈，罗氏全系列覆盖 | 30 |
| 5.2 小分子：吡咯替尼疗效优于拉帕替尼，适应症快速拓展中 | 33 |
| 6.Parp 抑制剂：BRCA 突变下的有效治疗机制 | 35 |
| 7.VEGF：贝伐珠单抗类似物竞争激烈，面临集采压力 | 39 |
| 8.VEGFR：多靶点抑制剂，多点开花 | 42 |
| 8.1 概览 | 42 |
| 8.2 阿帕替尼：获批于三线 CA，多种适应症拓展进行中 | 45 |
| 8.3 呋喹替尼：mCRC3L 疗法，2020 销售规模约 2.2 亿 | 47 |
| 8.4 安罗替尼：填补国内肺癌患者两种系统化疗后无标准治疗市场 | 48 |
| 8.5 神经内分泌瘤：索凡替尼率填补国内 nPnet 治疗，Pnet 适应症审批中 | 49 |
| 8.6 肝癌：我国肝癌 mOS 仅约 1 年，亟需突破性新药 | 50 |
| 8.7 肾癌：一二线靶向药均已医保谈判成功 | 53 |
| 9.ADCs：在研管线以靶向 HER2 为主，行业热情高涨，潜在空间广阔 | 55 |
| 10.投资策略 | 61 |
| 10.1 恒瑞医药 | 61 |
| 10.2 君实生物 | 63 |
| 10.3 复宏汉霖 | 64 |
| 10.4 贝达药业 | 65 |
| 10.5 艾力斯 | 65 |
| 10.6 丽珠单抗 | 66 |
| 10.7 奥赛康 | 66 |
| 10.8 泽璟制药 | 67 |
| 10.9 科伦药业 | 68 |

图 目 录

| | |
|------------------------------------------------------|----|
| 图 1: 2020 年癌症新发病例数 top10..... | 6 |
| 图 2: 2020 年癌症死亡病例数 top10..... | 6 |
| 图 3: 我国癌症新发病例约为全球 23.7% | 7 |
| 图 4: 我国癌症死亡病例约为全球 30.2% | 7 |
| 图 5: 我国癌症发病率处于全球中等水平..... | 7 |
| 图 6: 2020 年我国癌症新发病例 top10..... | 8 |
| 图 7: 2020 年中国癌症死亡 top10..... | 8 |
| 图 8: 2015-2020 年 1 类新药申报走势 | 12 |
| 图 9: 抗肿瘤药物占 1 类化药 IND 申请半数以上(2019)..... | 12 |
| 图 10: 抗肿瘤药物占 1 类生物制品 IND 申请半数以上(2019)..... | 12 |
| 图 11: 抗肿瘤及免疫调节剂占城市公立医院用药第一大类 | 13 |
| 图 12: 2020H1 我国城市公立医院抗肿瘤药物类别 | 13 |
| 图 13: 肿瘤治疗细分领域增速分化加剧..... | 13 |
| 图 14: 2015-2020H1 单抗抗癌药城市公立医院规模及增速..... | 15 |
| 图 15: 2020H1 单抗抗癌药城市公立医院用药格局..... | 15 |
| 图 16: 2015-2020H1 蛋白激酶抑制剂城市公立医院市场规模及增速..... | 15 |
| 图 17: 2020H1 蛋白激酶抑制剂城市公立医院用药格局..... | 15 |
| 图 18: EGFR 调控信号通路 | 16 |
| 图 19: 默克西妥昔单抗临床疗效显著..... | 21 |
| 图 20: 西妥昔单抗在城市公立医院销售规模..... | 22 |
| 图 21: 转移性乳腺癌各基因突变/扩增表达率..... | 29 |
| 图 22: 转移性 CA 各基因突变/扩增表达率 | 29 |
| 图 23: PARP 作用机制 | 35 |
| 图 24: 尼拉帕利针对铂敏感性复发性上皮性卵巢癌、额输卵管癌或原发性腹膜癌患者的 mPFS | 37 |
| 图 25: 抗 VEGF/VEGFR 药物的作用机制 | 39 |
| 图 26: 贝伐珠单抗城市公立医院销售规模..... | 42 |
| 图 27: 2020H1 贝伐珠单抗城市公立医院竞争格局..... | 42 |
| 图 28: 阿帕替尼城市公立医院销售规模..... | 46 |
| 图 29: 和黄医药呋喹替尼 2020 年业绩公告..... | 48 |
| 图 30: 安罗替尼城市公立医院销售规模..... | 49 |
| 图 31: 我国晚期 HC 一线小分子靶向药物市场 | 53 |
| 图 32: ADCs 结构、组成部分及作用机制..... | 55 |
| 图 33: 已发展至第三代定点偶联 ADC | 56 |
| 图 34: 国外企业采取的 ADC 技术 | 57 |
| 图 35: 我国用于 HER2 阳性乳腺癌的 ADCs 市场规模预测..... | 61 |

表 目 录

| | |
|-----------------------------------|----|
| 表 1: 不同抗肿瘤药物特征比对..... | 8 |
| 表 2: 2019 年全球抗肿瘤药物 top20..... | 9 |
| 表 3: 2016-2020 年医保谈判的新型抗癌药物 | 10 |

| | |
|---------------------------------------------------|----|
| 表 4: 新 1 类获批上市的国产抗肿瘤靶向药 | 11 |
| 表 5: 我国已获批上市的抗肿瘤单抗类药物 | 13 |
| 表 6: 我国已获批上市的抗肿瘤单抗类药物 | 16 |
| 表 7: 国内已获批上市的 EGFR-TKI | 17 |
| 表 8: 一二代 EGFR-TKI 临床试验疗效比对 | 17 |
| 表 9: 奥希替尼临床疗效显著 | 18 |
| 表 10: 国内上市 EGFR-TKI 销售规模及单价 | 19 |
| 表 11: 已上市 EGFR-TKI 仿制药及竞争格局 | 19 |
| 表 12: 国内在研小分子 EGFR-TKI | 20 |
| 表 13: 国内以获批 EGFR 单抗药物 | 21 |
| 表 14: 国内在研 EGFR 单抗类药物 | 22 |
| 表 15: 国内已获批上市的 ALK 小分子靶向药 | 23 |
| 表 16: 部分 ALK 小分子靶向药临床疗效 | 24 |
| 表 17: 主要 ALK 小分子靶向药销售规模 | 24 |
| 表 18: 国内在研 ALK 小分子靶向药物 | 25 |
| 表 19: 国内已获批上市针对黑色素瘤靶向药物(BRAF/MEK) | 25 |
| 表 20: 维莫非尼针对黑色素瘤患者的治疗具有显著临床获益 | 26 |
| 表 21: 达拉非尼联合曲美替尼针对黑色素瘤患者的治疗具有显著临床获益 | 26 |
| 表 22: 国内已获批上市 BRAF/MEK 靶向药销售规模及价格 | 27 |
| 表 23: 我国在研 BRAF/MEK 靶向药物 | 27 |
| 表 24: 主要癌症类型的 HER2 高表达发病率 | 28 |
| 表 25: 国内获批的靶向 HER2 单抗类抗癌药 | 30 |
| 表 26: 罗氏曲妥珠单抗临床试验疗效 | 30 |
| 表 27: 国内已获批上市 HER 单抗销售规模及价格 | 31 |
| 表 28: 伊尼妥单抗同步/序贯联合长春瑞滨治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的 III 期研究结果 | 32 |
| 表 29: 我国在研 HER2 单抗类抗癌药 | 32 |
| 表 30: 国内获批的 HER2 类靶向药物 | 33 |
| 表 31: 吡咯替尼临床试验疗效(研究者评估) | 33 |
| 表 32: 吡咯替尼及阿帕替尼城市公立医院销售规模(万元) | 34 |
| 表 33: 我国在研 HER2 小分子靶向抗癌药 | 34 |
| 表 34: 国内已获批 PARP 抑制剂 | 36 |
| 表 35: 奥拉帕利临床实验疗效 | 36 |
| 表 36: 氟唑帕利在研适应症 | 38 |
| 表 37: 国内上市 PARP 销售规模及单价 | 38 |
| 表 38: 我国在研 PARP 抑制剂 | 38 |
| 表 39: 国内已获批 VEGF 配体类药物 | 40 |
| 表 40: 罗氏贝伐珠单抗临床试验疗效 | 40 |
| 表 41: 贝伐珠单抗以获批上市及处于上市申请中 | 41 |
| 表 42: 国内除贝伐珠单抗类似物外针对 VEGF 类靶向药物 | 42 |
| 表 43: 国内已获批 VEGFR 药物 | 43 |
| 表 44: 国内在研 VEGFR 类药物 | 44 |
| 表 45: 阿帕替尼治疗 CA 的 III 期临床试验的主要有效性结果 | 45 |
| 表 46: 阿帕替尼在研临床试验 | 46 |
| 表 47: 呋喹替尼针对二线及以上化疗失败的转移性 CRC 患者的临床疗效 | 47 |

| | |
|-----------------------------------------|----|
| 表 48: 安罗替尼临床试验疗效..... | 48 |
| 表 49: 安罗替尼在研临床试验..... | 49 |
| 表 50: 部分针对 Net 的靶向药物的临床疗效对比..... | 50 |
| 表 51: 我国已上市 HC 靶向药物临床试验结果..... | 51 |
| 表 52: 我国已上市 HC 靶向药物城市公立医院销售情况及用药情况..... | 52 |
| 表 53: 转移性或不可切除性透明细胞型 RCC..... | 53 |
| 表 54: 我国批准上市的用于转移性 RC 的靶向药物的临床试验疗效..... | 54 |
| 表 55: 我国已上市 RC 靶向药物城市公立医院销售情况及用药情况..... | 55 |
| 表 56: FDA 已获批上市的 ADCs..... | 56 |
| 表 57: 国内已获批上市及上市申请中的 ADCs..... | 58 |
| 表 58: 国内处于临床阶段的 ADCs..... | 59 |
| 表 59: 恒瑞医药已上市自主研发的抗肿瘤新药..... | 62 |
| 表 60: 恒瑞医药在研抗肿瘤新型药物..... | 62 |
| 表 61: 君实生物在研抗肿瘤新型药物..... | 64 |
| 表 62: 复宏汉霖在研抗肿瘤新型药物..... | 64 |
| 表 63: 贝达药业在研抗肿瘤新型药物..... | 65 |
| 表 64: 艾力斯在研抗肿瘤新型药物..... | 66 |
| 表 65: 丽珠单抗在研抗肿瘤新型药物..... | 66 |
| 表 66: 奥赛康在研抗肿瘤新型药物..... | 66 |
| 表 67: 泽璟制药在研抗肿瘤新型药物..... | 68 |
| 表 68: 科伦药业在研抗肿瘤新型药物..... | 68 |

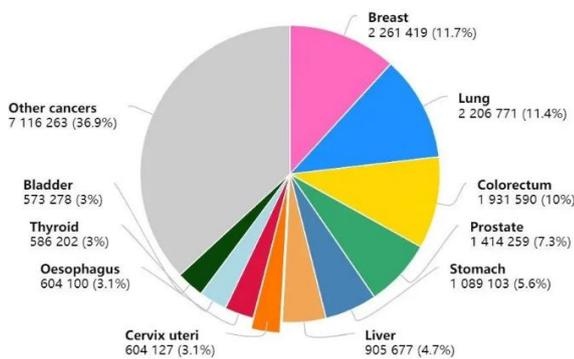
1. 新型抗肿瘤药物大放异彩

1.1 癌症患者持续增加

全球人口老龄化加剧，癌症患者急剧增加。据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的2020年全球最新癌症负担数据，2020年全球新发癌症病例1929万例，癌症死亡病例996万例，预计2040年的全球新发癌症病例数将达到近3000万，癌症负担将比2020年增加50%。

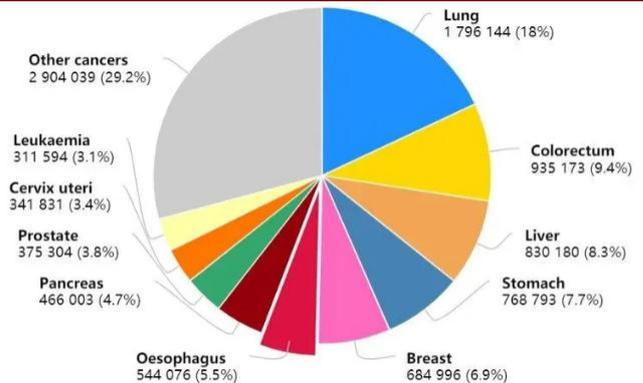
新发癌种方面，2020年全球乳腺癌新发病例(226万)超过肺癌(220万)成为全球第一大癌，其次是结直肠癌(CRC, 193万)、前列腺癌(141万)、CA(109万)、HC(91万)、宫颈癌(60万)，前十大癌种占据新发癌症的63%；死亡癌种方面，肺癌依旧为第一大致死癌症，为180万例，其次是CRC(94万)、HC(83万)、CA(77万)、乳腺癌(68万)，前十大癌症占据癌症死亡总数的71%。

图 1: 2020 年癌症新发病例数 top10



资料来源: 病理柳叶刀, 渤海证券研究所

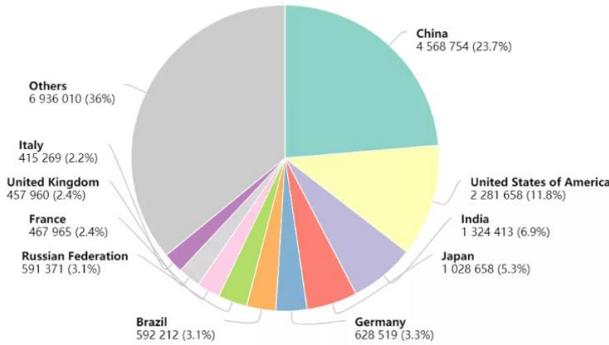
图 2: 2020 年癌症死亡病例数 top10



资料来源: 病理柳叶刀, 渤海证券研究所

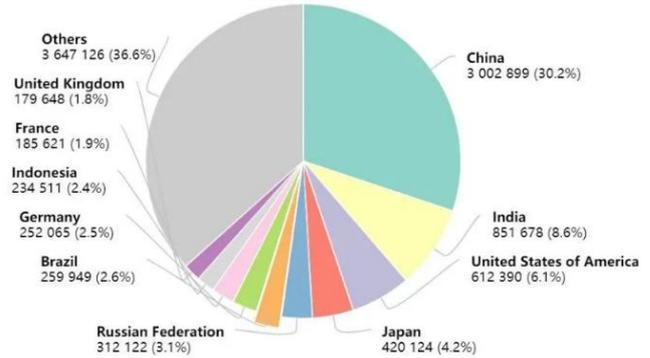
我国新发/死亡癌症病例远超其他国家，癌症发病率处于全球中等水平。2020年我国新发癌症病例457万例，约为全球的23.7%，癌症死亡病例约300万例，占癌症死亡总人数30.2%，均远超全球其他国家，据米内网数据，近10多年我国恶性肿瘤发病率每年保持约3.9%的增幅，死亡率每年保持2.5%的增幅，据Frost & Sullivan预测，预计2030年我国癌症新发病例数预计将达到570万例。国际肿瘤研究中心对全球20个地区的肿瘤发病分析数据，我国肿瘤世标发病率分别为男性223/10万人，女性183/10万人，死亡率分别为男性167/10万人，女性95/10万人，处于全球各地区中部位置。

图 3: 我国癌症新发病例约为全球 23.7%



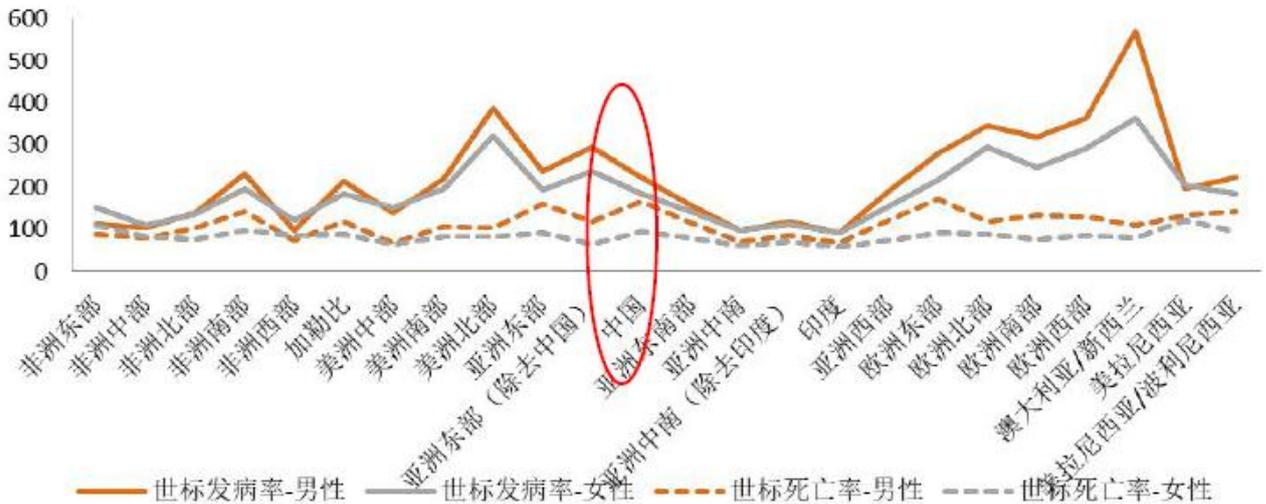
资料来源: 病理柳叶刀, 渤海证券研究所

图 4: 我国癌症死亡病例约为全球 30.2%



资料来源: 渤海证券研究所

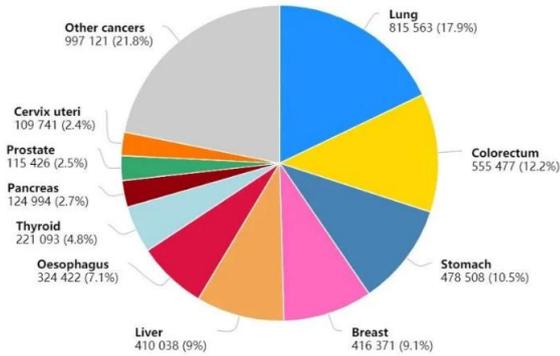
图 5: 我国癌症发病率处于全球中等水平



资料来源: 国际肿瘤研究中心, 米内网, 渤海证券研究所

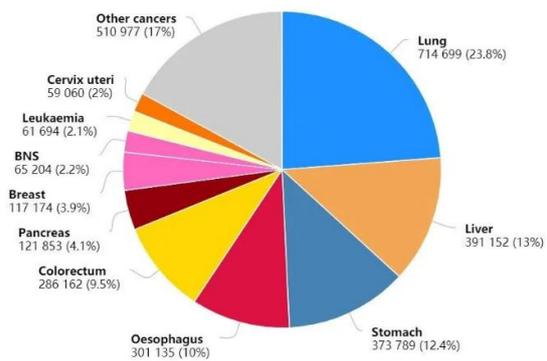
据 IARC 数据, 2020 年我国肺癌新发病例最高, 其次是 CRC(56 万)、CA(48 万)、乳腺癌(42 万)、HC(41 万), 前十大癌症占新发癌症数的 78%; 肺癌死亡人数遥遥领先, 约 71 万, 占癌症死亡总数的 23.8%, 其次是 HC(39 万)、CA(37 万)、食管癌(30 万)、CRC(29 万), 前十大癌症约占癌症死亡总数的 83%。由于我国人种、生活方式及经济发展等和发达国家不同, 癌谱存在明显差异, HC、CA、食管癌等预后较差的消化系统肿瘤高发, 而欧美国家则是以甲状腺癌、乳腺癌和前列腺癌等预后较好的肿瘤为主, 此外由于我国癌症早筛率低、临床诊治不规范、新药可及性低等因素, 预后较好的肿瘤如乳腺癌(82.0%)、甲状腺癌(84.3%)、前列腺癌(66.4%)的 5 年生存率仍远低于美国等发达国家(90.9%、98%、99.5%)。

图 6: 2020 年我国癌症新发病例 top10



资料来源: 病理柳叶刀, 渤海证券研究所

图 7: 2020 年中国癌症死亡 top10



资料来源: 渤海证券研究所

1.2 全球新型抗肿瘤药物大放异彩

癌症治疗包括手术、放疗、化疗、分子靶向治疗、肿瘤免疫疗法、细胞疗法等，手术治疗适用于部分恶性实体瘤，但无法应用于转移性恶性肿瘤，放化疗为更多癌症适应症带来可及的疗法，但伴随着不可避免的副作用。靶向治疗药物能够抑制癌症特定基因、蛋白质、或有助于癌症生长或生存的微环境等，从而抑制或阻断肿瘤进展，较传统化疗药物安全性更高、副作用更少，癌症治疗已逐步由化疗药物演变至分子靶向药物再至免疫治疗。

表 1: 不同抗肿瘤药物特征对比

| | 常规化疗药 | 小分子靶向药 | 单抗 | 双抗 | ADC |
|------|-------|--------|----|----|-----|
| 特异性 | 低 | 高 | 高 | 高 | 高 |
| 副作用 | 高 | 较低 | 低 | 低 | 较高 |
| 耐药性 | 高 | 较高 | 低 | 低 | 较高 |
| 研发难度 | 低 | 高 | 较高 | 高 | 高 |

资料来源: 渤海证券研究所(注: ADC 为抗体偶联物)

全球新型抗肿瘤药物大放异彩。靶向治疗通常分为抗体类药物以及小分子靶向药，可作用于肿瘤细胞生长信号、肿瘤血管生成、肿瘤免疫逃逸等不同类别，免疫治疗则是通过提高肿瘤细胞的免疫原性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答，进而抑制肿瘤的生长，毒副作用小、疗效明显。2019 年全球 top20 抗肿瘤用药方面，十余种为针对特定基因突变的靶向药物，默克的帕博利珠单抗以 110.8 亿美元的销售规模位列首位。

表 2: 2019 年全球抗肿瘤药物 top20

| 排名 | 药物 | 企业 | 适应症 | 销售规模(亿美元) |
|----|------------------------|--------|------------------|-----------|
| 1 | Keytruda(帕博利珠单抗) | 美国默克 | 多种肿瘤 | 110.8 |
| 2 | Revlimid(来那度胺) | 百时美施贵宝 | MM 等 | 108.2 |
| 3 | Imbruvica(依布替尼) | 强生/艾伯维 | 慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤 | 80.8 |
| 4 | Avastin(贝伐珠单抗) | 罗氏 | 结肠癌等多种癌症 | 74.9 |
| 5 | Opdivo(纳武单抗) | 百时美施贵宝 | 多种肿瘤 | 72 |
| 6 | Rituxan(利妥昔单抗) | 罗氏 | 白血病等 | 68.6 |
| 7 | Herceptin(曲妥珠单抗) | 罗氏 | 乳腺癌等多种癌症 | 64 |
| 8 | Ibrance(帕博西尼) | 辉瑞 | 乳腺癌 | 49.6 |
| 9 | Xtandi(恩扎鲁胺) | 辉瑞 | 前列腺癌等 | 43 |
| 10 | Perjeta(帕妥珠单抗) | 罗氏 | 乳腺癌 | 37.3 |
| 11 | Tagrisso(奥希替尼) | 阿斯利康 | 非小细胞肺癌(NSCLC) | 31.9 |
| 12 | Darzalex(达拉他滨) | 强生 | 骨髓瘤 | 30 |
| 13 | Zytiga(阿比特龙) | 强生 | 前列腺癌等 | 28 |
| 14 | Alimta(培美曲塞) | 礼来 | 间皮瘤 | 21.2 |
| 15 | Sprycel(达沙替尼) | 百健 | 白血病等 | 21.1 |
| 16 | Tecentriq(阿特朱单抗) | 罗氏 | 膀胱癌、NSCLC | 20 |
| 17 | Tasigna(尼洛替尼) | 诺华 | 白血病 | 18.8 |
| 18 | Velcade(硼替佐米) | 强生 | MM | 18.1 |
| 19 | Afinitor/Votubia(依维莫司) | 诺华 | 肾癌(RC)等 | 15.4 |
| 20 | Yervoy(伊匹单抗) | 百时美施贵宝 | 黑色素瘤 | 14.9 |

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

1.3 群策群力，我国抗肿瘤新药市场蓬勃发展

医保对接，加速提升抗肿瘤新药可及性。 医保谈判品种多为新上市且临床价值较高、价格相对较高的创新药或独家品种。2016 年医保谈判仅纳入吉非替尼、埃克替尼两款靶向药物，此后每年一轮谈判，在 2020 年医保谈判中，2017 年的谈判抗癌药物除舒尼替尼、阿法替尼直接纳入乙类医保，其余续谈，并新增 17 种抗癌药，均为治疗血液肿瘤和实体肿瘤所必需的临床价值高、创新性高、病人获益高的药品。2020 上半年尽管在疫情的冲击下，公立医疗机构药品销售额为 5752 亿元，同比下降 13.9%，但医保谈判品种销售额同比增长 47.11%，逆势上涨，比重由去年同期的 2.8% 上升至 4.8%，以价换量患者用药渗透率快速提升。

表 3: 2016-2020 年医保谈判的新型抗癌药物

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------|------|------|------|------|------|
| 吉非替尼 | √ | | | | |
| 埃克替尼 | √ | | | | |
| 索拉非尼 | | √ | | √ | |
| 曲妥珠单抗 | | √ | | √ | |
| 尼妥珠单抗 | | √ | | √ | |
| 利妥昔单抗 | | √ | | 医保乙类 | |
| 拉帕替尼 | | √ | | | |
| 厄洛替尼 | | √ | | √ | |
| 贝伐珠单抗 | | √ | | √ | |
| 依维莫司 | | | | √ | |
| 阿帕替尼 | | √ | | √ | |
| 伊布替尼 | | | √ | | √ |
| 西妥昔单抗 | | | √ | | √ |
| 维莫非尼 | | | √ | | √ |
| 舒尼替尼 | | | √ | | 医保乙类 |
| 塞瑞替尼 | | | √ | | √ |
| 瑞戈非尼 | | | √ | | √ |
| 培唑帕尼 | | | √ | | √ |
| 尼洛替尼 | | | √ | | √ |
| 克唑替尼 | | | √ | | √ |
| 阿法替尼 | | | √ | | 医保乙类 |
| 奥希替尼 | | | √ | | √ |
| 安罗替尼 | | | √ | | √ |
| 阿昔替尼 | | | √ | | √ |
| 英夫利西单抗 | | | | √ | |
| 信迪利单抗 | | | | √ | |
| 帕妥珠单抗 | | | | √ | |
| 芦可替尼 | | | | √ | |
| 呋喹替尼 | | | | √ | |
| 吡咯替尼 | | | | √ | |
| 奥拉帕利 | | | | √ | |
| 阿来替尼 | | | | √ | |
| 阿达木单抗 | | | | √ | |
| 托法替布 | | | | √ | |
| 奥马珠单抗 | | | | √ | |
| 泽布替尼 | | | | | √ |
| 依那西普 | | | | | √ |
| 伊尼妥单抗 | | | | | √ |
| 替雷利珠单抗 | | | | | √ |
| 特瑞普利单抗 | | | | | √ |
| 司库奇尤单抗 | | | | | √ |
| 曲美替尼 | | | | | √ |

| | |
|--------|---|
| 尼拉帕利 | √ |
| 仑伐替尼 | √ |
| 卡瑞利珠单抗 | √ |
| 氟马替尼 | √ |
| 度普利尤单抗 | √ |
| 地舒单抗 | √ |
| 达拉非尼 | √ |
| 贝利尤单抗 | √ |
| 巴瑞替尼 | √ |
| 阿美替尼 | √ |

资料来源：国家网站，渤海证券研究所

国产靶向创新药物加速获批。据米内网数据，截止 1 月 20 日，我国按照新 1 类获批生产且已上市的抗肿瘤新药有 16 个，除 4 个 PD-1 单抗外其余均为小分子药物，近三年来靶向抗肿瘤药物加速获批。

表 4：新 1 类获批上市的国产抗肿瘤靶向药

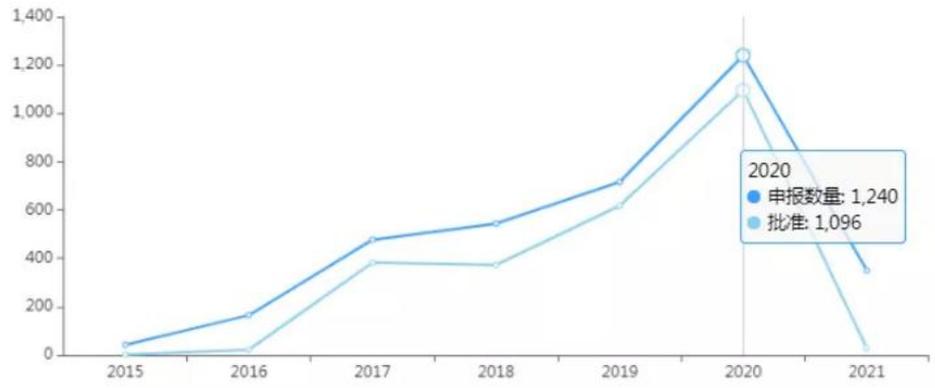
| 通用名 | 商品名 | 企业 | 时间 |
|-----------|------|------|------|
| 氟唑帕利 | 艾瑞颐 | 恒瑞医药 | 2020 |
| 阿美替尼 | 阿美乐 | 豪森药业 | 2020 |
| 恩沙替尼 | 贝美纳 | 贝达药业 | 2020 |
| 泽布替尼 | 百悦泽 | 百济神州 | 2020 |
| 尼拉帕利 | 则乐 | 再鼎医药 | 2019 |
| 替雷利珠单抗注射液 | 百泽安 | 百济神州 | 2019 |
| 氟马替尼 | 豪森昕福 | 豪森药业 | 2019 |
| 注射用卡瑞利珠单抗 | 艾瑞卡 | 恒瑞医药 | 2019 |
| 信迪利单抗注射液 | 达伯舒 | 信达生物 | 2018 |
| 特瑞普利单抗注射液 | 拓益 | 君实生物 | 2018 |
| 吡咯替尼 | 艾瑞妮 | 恒瑞医药 | 2018 |
| 呋喹替尼 | 爱优特 | 和记黄埔 | 2018 |
| 安罗替尼 | 福可维 | 正大天晴 | 2018 |
| 埃克替尼 | 凯美纳 | 贝达药业 | 2016 |
| 西达本胺 | 爱谱沙 | 微芯药业 | 2014 |
| 阿帕替尼 | 艾坦 | 恒瑞医药 | 2014 |

资料来源：米内网，渤海证券研究所

叠加一级市场资本追捧及 IPO 注册制推行，企业新药研发动力持续激活。据药智数据统计，2020 年 CDE 共受理 1 类创新药受理号 1240 个(其中报临床 1149 个，报生产 48 个)，获批准的 1096 个，创历史新高。2019 年 IND 新药数据显示，抗肿瘤新药在化学创新药、生物创新药均占据绝对数量，我们认为这一趋势

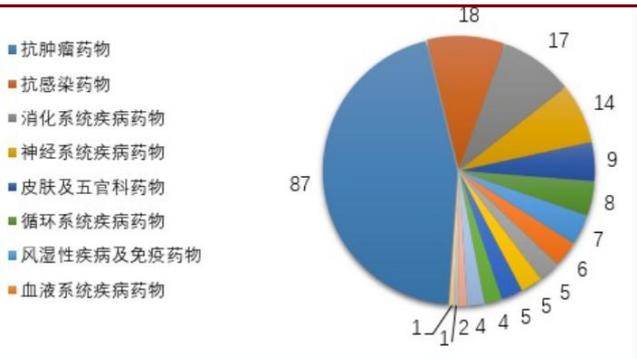
延续。

图 8: 2015-2020 年 1 类新药申报走势



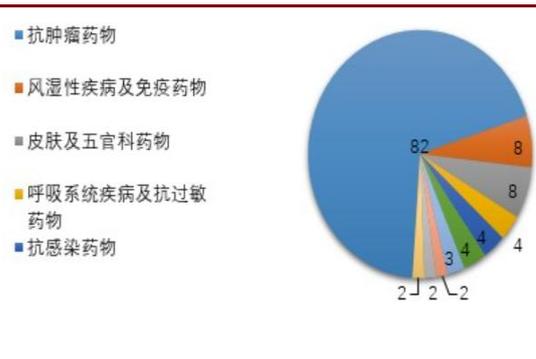
资料来源: 药智网, 渤海证券研究所

图 9: 抗肿瘤药物占 1 类化药 IND 申请半数以上(2019)



资料来源: CDE, 渤海证券研究所

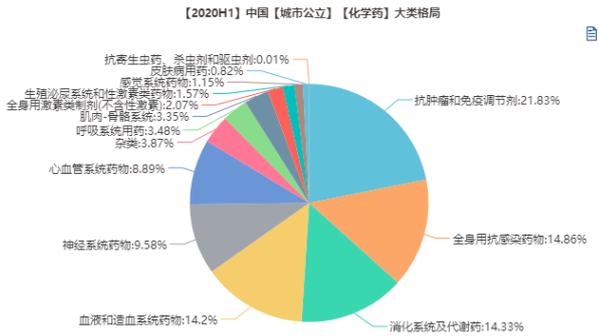
图 10: 抗肿瘤药物占 1 类生物制品 IND 申请半数以上(2019)



资料来源: CDE, 渤海证券研究所

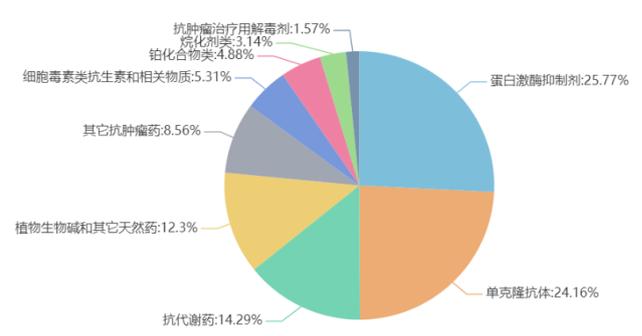
我国靶向抗肿瘤药物市场快速扩容。据米内网数据, 2019 年, 抗肿瘤药物在城市公立医院肿瘤药物销售规模为 957 亿元(以下涉及单品或单类销售规模来源均为城市公立医院), 同比增长 20.9%, 2020 年上半年销售规模为 519 亿元, 其中以靶向药为主的蛋白激酶抑制剂和单克隆抗体药物占据市场近 50% 份额。

图 11: 抗肿瘤及免疫调节剂占城市公立医院用药第一大类



资料来源: 渤海证券研究所

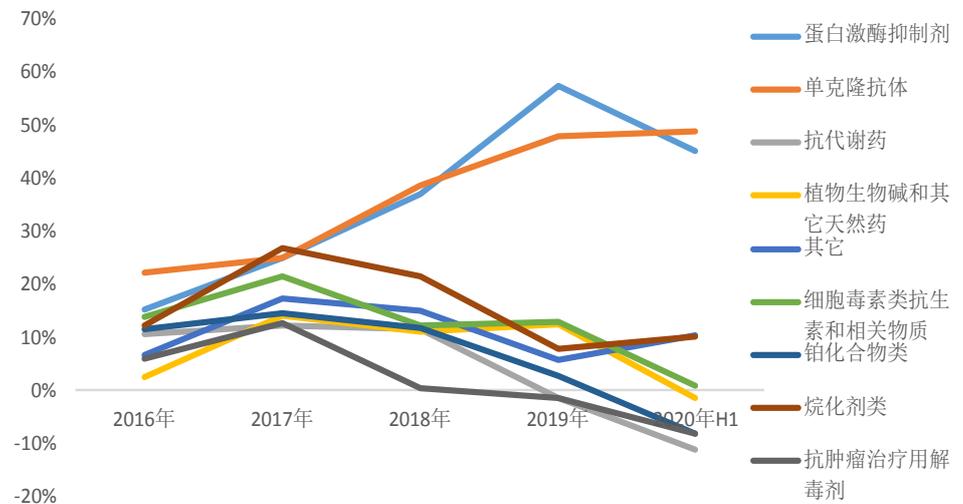
图 12: 2020H1 我国城市公立医院抗肿瘤药物类别



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

靶向抗肿瘤药物自 2014 年以来复合增速高达 33%，以替尼为代表的蛋白激酶抑制剂在抗肿瘤化学药市场中的份额从 2017 年的 13.62% 上涨至 2019 年的 21.22%，以单抗为代表的单克隆抗体也从 2017 年的 12.87% 上涨至 2019 年的 18.93%，上涨势头明显。

图 13: 肿瘤治疗细分领域增速分化加剧



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

截止 2 月 24 日, 共计 23 个用于肿瘤治疗的单抗药物在国内上市(含类似物), 包括 10 个进口单抗, 以靶向 PD-1/L1、HER2、CD20、VEGF 为主。

表 5: 我国已获批上市的抗肿瘤单抗类药物

| 药物 | 靶点 | 企业 | 审评通道 | 时间 |
|---------------|-------------|------|--------|------------|
| 贝伐珠单抗-IBI 305 | VEGFA, VEGF | 信达生物 | 优先审评审批 | 2020-06-17 |
| 贝伐珠单抗 | VEGFA, VEGF | 罗氏 | 优先审评审批 | 2010-02-26 |

| | | | | | |
|-----------------------|----------------|-------|-----------|------------|--|
| 贝伐珠单抗 | | | | | |
| -QL1101 | VEGF, VEGFA | 齐鲁 | 优先审评审批 | 2019-12-06 | |
| 度伐利尤单抗 | PD-L1 | 阿斯利康 | | 2019-12-06 | |
| 阿替利珠单抗 | PD-L1 | 罗氏 | 优先审评审批 | 2020-02-11 | |
| | | | 特殊审批, 优先审 | | |
| 信迪利单抗 | PD-1 | 信达生物 | 评审批 | 2018-12-24 | |
| | | | 特殊审批, 优先审 | | |
| 替雷利珠单抗 | PD-1 | 百济神州 | 评审批 | 2019-12-26 | |
| | | | 重大专项, 优先审 | | |
| 特瑞普利单抗 | PD-1 | 君实科技 | 评审批 | 2018-12-17 | |
| 帕博利珠单抗 | PD-1 | 默沙东 | 优先审评审批 | 2018-07-20 | |
| 纳武利尤单抗 | PD-1 | 施贵宝 | 优先审评审批 | 2018-06-15 | |
| | | | 重大专项, 突破性 | | |
| | | | 治疗, 特殊审批, | | |
| 卡瑞利珠单抗 | PD-1 | 苏州盛迪亚 | 优先审评审批 | 2019-05-29 | |
| 伊尼妥单抗 | HER2 | 三生国健 | 优先审评审批 | 2020-06-17 | |
| 曲妥珠单抗-HLX02 | HER2 | 复宏汉霖 | 优先审评审批 | 2020-08-12 | |
| 曲妥珠单抗 | HER2 | 罗氏 | | 2002-01-01 | |
| 帕妥珠单抗 | HER2 | 罗氏 | 优先审评审批 | 2018-12-17 | |
| 西妥昔单抗 | EGFR | 默克 | 优先审评审批 | 2005-12-30 | |
| 尼妥珠单抗 | EGFR | 百泰生物 | | 2008-01-07 | |
| | | | 特殊审批, 优先审 | | |
| 达雷妥尤单抗 | CD38 | 比利时杨森 | 评审批 | 2019-07-04 | |
| 利妥昔单抗-IBI301 | CD20 | 信达生物 | 优先审评审批 | 2020-09-30 | |
| 利妥昔单抗-HLX01 | CD20 | 复宏汉霖 | 优先审评审批 | 2019-02-22 | |
| 利妥昔单抗 | CD20 | 罗氏 | | 2000-01-01 | |
| 美妥昔单抗 | Basigin(CD147) | 华神生物 | | 2006-01-01 | |
| 碘[131I]肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体 | | 美恩生物 | | 2006-08-31 | |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

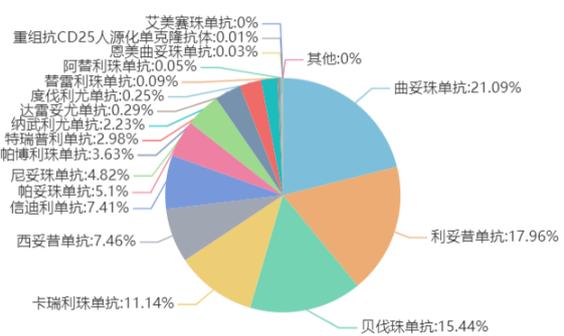
2019年, 单抗类抗肿瘤药物销售规模为 171.83 亿元, 自 2015 年以来复合增速高达 32.95%, 增速居抗癌药首位, 2020 年上半年在疫情冲击下仍保持 48.68% 的增速水平, top20 靶向药物几乎占据市场 100% 份额, 其中前三大曲妥珠单抗、利妥昔单抗以及贝伐珠单抗超过市场一半份额, 集中度高。

图 14: 2015-2020H1 单抗抗癌药城市公立医院规模及增速



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

图 15: 2020H1 单抗抗癌药城市公立医院用药格局



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

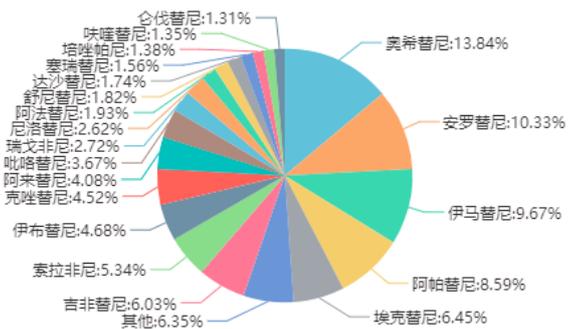
小分子靶向药物方面, 据米内网数据, 截至 2021 年 1 月 20 日, 我国已获批生产的蛋白激酶抑制剂共计四十余个, 其中按 1 类申报生产获批的国产蛋白激酶抑制剂共计 14 个, 靶点覆盖方面以 EGFR、ALK、BCR-ABL 等居多。2019 年在城市公立医院市场规模为 185.48 亿元, 自 2015 年以来复合增速高达 32.66%, 居抗癌药第一大类(21.50%), 2020 年上半年在疫情冲击下仍保持 44.97% 的增速水平, 适应症以肺癌、CRC、血液癌、乳腺癌等大癌种为主, top20 靶向药物占据市场的 93.65%。据 Frost & Sullivan 的预测, 2023 年我国小分子靶向药市场将达到 264.5 亿元。

图 16: 2015-2020H1 蛋白激酶抑制剂城市公立医院市场规模及增速



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

图 17: 2020H1 蛋白激酶抑制剂城市公立医院用药格局



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

此外, 我国已有 1 款双抗体药物、2 款 ADC 药物均通过优先审评审批通道获批上市, 新型抗癌药物体系持续丰富中。

表 6: 我国已获批上市的抗肿瘤单抗类药物

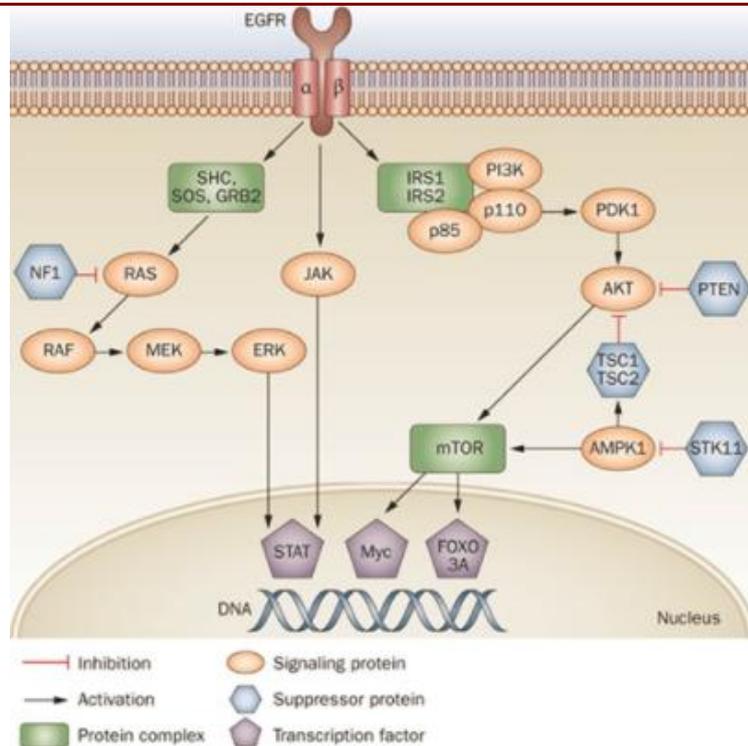
| 类别 | 药物 | 靶点 | 企业 | 审评通道 | 时间 |
|-----|---------|------------------|------|--------|------------|
| ADC | 维布妥昔单抗 | TNFRSF8, Tubulin | 武田药品 | 优先审评审批 | 2020-05-12 |
| | 恩美曲妥珠单抗 | HER2, Tubulin | 罗氏 | 优先审评审批 | 2020-01-21 |
| 双抗 | 贝林妥欧单抗 | CD3, CD19 | 安进 | 优先审评审批 | 2020-12-02 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

2.EGFR: 红海靶点, 新一代 TKI 待出

表皮生长因子受体(EGFR)是表皮生长因子受体家族中的一员, 位于第 7 号染色体短臂上, EGFR 基因共计 28 个外显子, 其中 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 点突变约占 EGFR 基因突变的 90%, 激活后的 EGFR 可以磷酸化下游蛋白, 调控细胞存活的 PI3K-AKT-mTOR 信号通路和细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路, EGFR 在许多上皮来源的肿瘤中过表达, 如 NSCLC、乳腺癌、脑胶质瘤、头颈癌、宫颈癌、膀胱癌、CA 等, 其中肺癌最为常见。

图 18: EGFR 调控信号通路



资料来源: 渤海证券研究所

2.1 小分子：一二代 EGR-TKI 呈红海，三代纷至沓来

NSCLC 约占 85%，包括鳞癌、腺癌、大细胞癌，我国大部分 NSCLC 患者的外显子 19 或 21 常发生突变(分别占 45% 和 40%)，高于美国和欧洲肺癌 EGFR 突变率 (10%-15%)。

国内已经批准上市三代 EGFR-TKI，均被 NMPA 批准用于一线 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的治疗，二代 TKI(阿法替尼、达克替尼)相比于一代(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)能不可逆的与 EGFR 突变蛋白结合，理论上抑制效果更好、更持久，但一二代 TKI 最终会在 9-14 个月产生耐药，其中约 50% 患者产生 T790M 位点突变，三代奥希替尼能够有效作用于 EGFRm/EGFR T790M 突变阳性形式的 EGFR，且对野生型 EGFR 的活性很低，2020 年 3 月，豪森药业三代阿美替尼获批上市，作为 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期 NSCLC 二线治疗药物，近日艾力斯三代伏美替尼已获批上市，贝达药业三代贝福替尼上市申请获受理。

表 7：国内已获批上市的 EGFR-TKI

| 药品 | 靶点 | 企业 | 已获批适应症 |
|------|------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------|
| 吉非替尼 | EGFR | 阿斯利康 | EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC |
| 厄洛替尼 | EGFR, NR112 | 罗氏 | EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC(1L) |
| 埃克替尼 | EGFR | 贝达药业 | EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC(1L) |
| 达克替尼 | HER4, HER2, EGFR, HER3 | 辉瑞 | EGFR 19 号外显子缺失、EGFR L858R 突变的 NSCLC(1L) |
| 阿法替尼 | HER4, HER2, EGFR | 勃林格殷格翰 | EGFR 敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC(未接受过 EGFR-TKI 治疗); 含铂化疗期间/后疾病进展的局部晚期或转移性鳞状 NSCLC |
| 奥希替尼 | EGFR, HER2, HER4, HER3, EGFR T790M, ACK-1, BIK | 阿斯利康 | EGFR T790M 突变晚期/转移性 NSCLC; EGFR 19 号外显子缺失、EGFR L858R 突变的成人 NSCLC(1L) |
| 阿美替尼 | EGFR, EGFR T790M | 江苏豪森 | EGFR-TKI 经治且 EGFR T790M 的 NSCLC |
| 伏美替尼 | EGFR, EGFR T790M | 艾力斯 | EGFR-TKI 经治且 EGFR T790M 的 NSCLC |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

表 8：一二代 EGFR-TKI 临床试验疗效对比

| | ORR | DOR | PFS | OS | DCR |
|----------------------|---------|-----|-----|----|-----|
| 吉非替尼 EGFR 外显子 19 缺失或 | 50%-70% | | | | |

| L858R 突变的转移性 NSCLC(1L) | | | | | | |
|------------------------|---------------------------------------------|---------|-------|------|--------|--------|
| 局部晚期或转移性 NSCLC(2L; 中国) | 吉非替尼 | 23.6% | 4.8 | 18.7 | 71.60% | |
| | 安慰剂 | 0.7% | 2.6 | 16.9 | 50.70% | |
| 晚期腺 NSCLC(1L, 亚洲) | 1)吉非替尼 | 43.0% | 5.7 | 18.6 | | |
| | 卡铂/紫杉醇 | 32.2% | 5.8 | 17.3 | | |
| | 其中: EGFR 突变阳性 | | | | | |
| | 1)吉非替尼 | 71.2% | 9.5 | NR | | |
| | 卡铂/紫杉醇 | 47.3% | 6.3 | 19.5 | | |
| | 其中: EGFR 突变阴性 | | | | | |
| 埃克替尼 | 1)吉非替尼 | 1.1% | 1.5 | 12.1 | | |
| | 卡铂/紫杉醇 | 23.5% | 5.5 | 12.6 | | |
| 埃克替尼 | 既往一或两个化疗的局部晚期/转移 NSCLC | 埃克替尼 | 27.6% | 4.6 | 13.3 | 75.40% |
| | | 吉非替尼 | 27.2% | 3.4 | 13.9 | 74.90% |
| 达克替尼 | EGFR 外显子 19 缺失或 L858R 突变的局部晚期/转移性 NSCLC(1L) | 达克替尼 | 75.0% | 14.8 | 14.7 | 34.1 |
| | | 吉非替尼 | 72.0% | 8.3 | 9.2 | 26.8 |
| 阿法替尼 | EGFR 局部晚期/转移性 NSCLC(1L) | 阿法替尼 | 56.5% | 11.2 | 28.2 | |
| | | 培美曲塞/顺铂 | 22.6% | 6.9 | 28.2 | |
| | 二线治疗用于晚期鳞状 NSCLC 患者(2L, 至少接受 4 个周期铂类一线化疗) | 阿法替尼 | 5.5% | 7.29 | 2.63 | 7.92 |
| | | 厄洛替尼 | 2.8% | 3.71 | 1.94 | 6.77 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

阿斯利康的甲磺酸奥希替尼于 2015 年 11 月获 FDA 批准, 2017 年国内上市, 2019 年 8 月获批准用于 EGFR 阳性晚期 NSCLC 的一线治疗, 在一项与其他 EGFR-TKI 对照的针对首治 EGFR-NSCLC 的全球实验中, 奥希替尼组与对照组的中位无进展生存期(mPFS, 主要疗效终点)分别为 18.9、10.2 个月, 其中中国队列 mPFS 分别是 17.8、9.8 个月, 且对中枢神经系统转移患者(CNS)疗效更佳。

表 9: 奥希替尼临床疗效显著

| | 实验组及对照组 | ORR | DOR(月) | mPFS(事件率; 月) | OS |
|-----------------------------------|---------------------|-----|--------|--------------|---------|
| 既往未接受过治疗的 EGFR 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC | 1)奥希替尼 | 80% | 17.2 | 18.9 | |
| | EGFR-TKI(吉非替尼/厄洛替尼) | 76% | 8.5 | 10.2 | |
| | 其中: 发生 CNS 转移的患者 | | | | |
| | 1)奥希替尼 | | | 18%; NC | |
| 既往未接受过治疗的 EGFR 阳性局部晚期或 | EGFR-TKI(吉非替尼/厄洛替尼) | | | 30%; NC | |
| | 1)奥希替尼 | 83% | 16.4 | 56%; 17.8 | 28%; NC |
| | 吉非替尼 | 75% | 10.9 | 79%; 9.8 | 39%; NC |

| | | | | | |
|----------------------------------|-----------------|--------|-----|-----------|-----------|
| 转移性 NSCLC(中国) | 其中：发生 CNS 转移的患者 | | | | |
| | 1)奥希替尼 | 77.30% | | 27%; NC | |
| | 吉非替尼 | 33.30% | | 48%; 13.8 | |
| 既往接受过治疗的 T790M 阳性 NSCLC 患者 | 1)奥希替尼 | 71% | 9.7 | 50%; 10.1 | 24.7%; NC |
| | 培美曲塞、顺铂/卡铂 | 31% | 4.1 | 79%; 4.4 | 28.6: nc |
| | 其中：发生 CNS 转移的患者 | | | | |
| | 1)奥希替尼 | 70% | 8.9 | 25%; 11.7 | |
| | 培美曲塞、顺铂/卡铂 | 31% | 5.7 | 39%; 5.6 | |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

除达克替尼外, 其余 6 大 EGFR-TKI 均已纳入医保, 其中吉非替尼(250mg)为首批集采品种, 阿斯利康(4+7 及扩围中标价格为 54.7 元)、齐鲁制药(扩围 25.7 元)、正大天晴(扩围 45 元)中标, 2020 年上半年城市公立医院销售规模(为 17.15 亿元, 同比下降 26.27, 奥希替尼为我国第一大靶向抗癌药, 2020 年上半年销售规模为 16.42 亿元, 同比增长 98.62%。

表 10: 国内上市 EGFR-TKI 销售规模及单价

| | 销售额(亿元) | | YOY | | 推荐用量(日) | 规格 | 单价(元, 原研及仿制) |
|------|---------|--------|----------|---------|---------|-------|--------------|
| | 2019 | 2020H1 | 2019 | 2020H1 | | | |
| 奥希替尼 | 21.64 | 16.42 | 353.19% | 98.62% | 80mg | 80mg | 510 |
| 埃克替尼 | 13.90 | 7.64 | 17.38% | 21.05% | 125mg*3 | 125mg | 64 |
| 吉非替尼 | 18.29 | 7.15 | -15.16% | -26.27% | 250mg | 250mg | 25-54 |
| 阿法替尼 | 2.55 | 2.29 | 2146.74% | 141.71% | 40mg | 40mg | 200-180 |
| 厄洛替尼 | 3.80 | 1.20 | 4.51% | -37.41% | 150mg | 150mg | 71-180 |
| 达可替尼 | 0.19 | 0.07 | | | 45mg | 15mg | 189 |
| 阿美替尼 | | 0.05 | | | 110mg | 55mg | 176 |

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

截止 2 月 19 日, 正大天晴、扬子江、创诺制药等的吉非替尼仿制药物已获批上市, 且有美大康华、重庆佳世腾、白云山等五家企业新分类注册报产中, 厄洛替尼、阿法替尼均已有品种以新注册分类上市。

表 11: 已上市 EGFR-TKI 仿制药及竞争格局

| 原研 | NMPA | 新注册分类获批 | 报产(新分类) | 2020H1 格局 |
|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
| | | 正大天晴(2019.5); 扬子江(2020.5); 上海创诺制药(2020.7); 天士力帝益(2020.12); 恒瑞(2020.6); 科伦(2019.12); 齐鲁制药(2016.12) | 美大康华、重庆佳世腾、白云山、苏州特瑞制药、大连珍奥药业、 | 阿斯利康(73.2%); 齐鲁制药(海南)(15.1%); 正大天晴(11.8%) |
| 厄洛替尼 | 罗氏 | 2018.7 | 上海创诺(2019.9) | 湖南科伦、孔府制药、信立泰、罗氏(98.3%); 上 |

| | | | | |
|---------|--------|----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| 阿法替尼 BI | 2017.2 | 齐鲁(2020.9); 正大天晴(2020.12); 豪森(2020.6); | 豪森药业、特瑞药业、优科制药、神威药业、石药欧意、山香药业、扬子江、科伦 | 海创诺(1.7%) BI(100%) |
|---------|--------|----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

除以上市 EGFR-TKI 外, 艾森生物的艾维替尼和贝达药业的贝福替尼均处于上市申请中, 其均为三代 EGFR-TKI, 作用于 EGFR T790M, 益方生物、润新生物、倍而达药业等适用于 NSCLC 的 EGFR-TKI 均处于临床 III 期, 预计未来市场竞争较为激烈。此外正大天晴的 TQB3804 尚处于 I 期, 其为四代 EGFR-TKI, 用于三代耐药后的进一步治疗, 约 15% 的 EGFR 突变 NSCLC 患者在接受第三代 EGFR-TKI 治疗后发生 C797S 突变, 疗效需进一步验证。

表 12: 国内在研小分子 EGFR-TKI

| | 靶点 | 国内进度最快企业 | 适应症(最快进度) |
|--------|--------------|-----------|------------------------------------------------|
| 上市 | 艾维替尼 | 艾森生物 | EGFR T790M 突变晚期/转移性 NSCLC |
| 申请 | 贝福替尼 | 贝达药业/益方生物 | EGFR T790M 突变晚期/转移性 NSCLC |
| | RX518 | 苏州润新生物 | 晚期/转移性 NSCLC |
| | 奥瑞替尼 | 南京圣和药业 | 晚期/转移性 NSCLC |
| | AP 32788 | 武田药品(中国) | EGFR 突变晚期/转移性 NSCLC |
| | AZD3759 | 阿斯利康制药 | EGFR 突变晚期/转移性 NSCLC |
| | BPI-7711 | 上海倍而达药业 | 晚期/转移性 NSCLC |
| | 莱洛替尼 | 广东东阳光药业 | 食管鳞状细胞癌 |
| | 依吡替尼 | 和记黄埔医药 | NSCLC |
| | varlitinib | 亚狮康 | 晚期/转移性胆道癌 |
| | 赛拉替尼 | 齐鲁制药 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| | 波齐替尼 | 韩美药品株式会社 | EGFR 突变晚期/转移性 NSCLC, EGFR T790M 突变晚期/转移性 NSCLC |
| | XZP-5809-TT1 | 山东轩竹 | NSCLC |
| | 艾力替尼 | 上海艾力斯 | NSCLC |
| | FHND9041 | 江苏正大丰海 | EGFR 突变 NSCLC |
| | 哆希替尼 | 河南美泰宝 | 晚期/转移性 NSCLC |
| II 期临床 | 苏特替尼 | 江苏苏中药业 | EGFR 突变晚期/转移性 NSCLC |
| I 期临床 | 克耐替尼 | 江苏迈度药物 | 晚期/转移性 NSCLC |
| I 期临床 | TQB3804 | 正大天晴 | 晚期/转移性肿瘤 |

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

2.2 大分子：在研丰富，西妥昔单抗类似药即将喷涌

国内已获批上市的 EGFR 类单抗药物包括西妥昔单抗和尼妥珠单抗。

表 13：国内以获批 EGFR 单抗药物

| 药品 | 企业 | 审评通道 | 国内获批时间 | 批准适应症 | 在研适应症 |
|-------|------|--------|--------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 西妥昔单抗 | 默克 | 优先审评审批 | 2005.5 | RAS 阴性晚期/转移性 CRC(1L), 晚期/转移性头颈部鳞状细胞癌 (1L), EGFR 阳性晚期/转移性 CRC | II 期临床: 晚期/转移性 CRC |
| 尼妥珠单抗 | 百泰生物 | - | 2008.1 | EGFR 阳性晚期/转移性鼻咽癌 | III 期临床: 晚期/转移性胰腺癌, 晚期/转移性食管鳞状细胞癌, 晚期/转移性子宫颈鳞状细胞癌; II 期临床: 脑胶质瘤 |

资料来源：公司公告，渤海证券研究所

默克的西妥昔单抗为嵌合型 IgG1 单抗，与 EGFR 结合的亲和力约为其内源性配体的 5-10 倍，还可以靶向诱导细胞毒免疫效应细胞作用于表达 EGFR 的肿瘤细胞(即抗体依赖细胞介导的细胞毒作用，ADCC)，临床试验中疗效显著。

图 19：默克西妥昔单抗临床疗效显著

A：用于经伊立替康治疗失败的 EGFR 阳性的转移性 CRC 患者：在欧洲和美国、亚太进行的三项西妥昔单抗与伊立替康联合用药的临床试验疗效

| 试验 | N | ORR | | DCR | | PFS | | OS(月) | |
|----------------|-----|----------|-----------|-----------|-----------|-------|-----------|-------|----------|
| | | n(%) | 95%CI | n(%) | 95%CI | 中位数 | 95%CI | 中位数 | 95%CI |
| 西妥昔单抗联合伊立替康 | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 218 | 50(22.9) | 17.5,29.1 | 121(55.5) | 48.6,62.2 | 4.1月 | 2.8,4.3月 | 8.6 | 7.6,9.6 |
| IMCL CP02-9923 | 138 | 21(15.2) | 9.7,22.3 | 84(60.9) | 52.2,69.1 | 2.9月 | 2.6,4.1月 | 8.4 | 7.2,10.3 |
| EMR 62 202-504 | 123 | 17(13.8) | 8.3,21.2 | 61(49.6) | 40.5,58.8 | 12.1周 | 9.7,17.7周 | 9.5 | 7.5,11.6 |

CI=置信区间, DCR=疾病控制率(完全缓解、部分缓解或疾病稳定至少6周), ORR=客观有效率(完全缓解或部分缓解), OS=总生存时间, PFS=无疾病进展生存时间。

B：初治转移性 CRC 患者：西妥昔单抗联合 FOLFIRI 对照 FOLFIRI 的临床疗效

| 变量/统计 | RAS野生型人群 | | RAS突变人群 | |
|------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | 西妥昔单抗+FOLFIRI (N=178) | FOLFIRI (N=189) | 西妥昔单抗+FOLFIRI (N=246) | FOLFIRI (N=214) |
| OS | | | | |
| 月份, 中位数 | 28.4 | 20.2 | 16.4 | 17.7 |
| (95%CI) | (24.7,31.6) | (17.0,24.5) | (14.9,18.4) | (15.4,19.6) |
| 风险比(95%CI) | 0.69(0.54,0.88) | | 1.05(0.86,1.28) | |
| P值 | 0.0024 | | 0.6355 | |
| PFS | | | | |
| 月份, 中位数 | 11.4 | 8.4 | 7.4 | 7.5 |
| (95%CI) | (10.0,14.6) | (7.4,9.4) | (6.4,8.0) | (7.2,8.5) |
| 风险比(95%CI) | 0.56(0.41,0.76) | | 1.10(0.85,1.42) | |
| P值 | 0.0002 | | 0.4696 | |
| ORR | | | | |
| % | 66.3 | 38.6 | 31.7 | 36.0 |
| (95%CI) | (58.8,73.2) | (31.7,46.0) | (25.9,37.9) | (29.6,42.8) |
| 比值比(95%CI) | 3.1145(2.0279,4.7835) | | 0.8478(0.5767,1.2462) | |
| P值 | <0.0001 | | 0.3970 | |

CI=置信区间, FOLFIRI=伊立替康+静脉滴注5-氟尿嘧啶/亚叶酸, ORR=客观缓解率(完全缓解或部分缓解的患者), OS=总生存期, PFS=无进展生存期

资料来源：丁香园，渤海证券研究所

2018 年西妥昔单抗纳入医保谈判品种，报销范围为单用或与伊立替康联用于 EGFR 过表达的对以伊立替康为基础的化疗方案耐药的转移性直肠癌的治疗，推荐起始剂量为 400mg/m²，维持剂量为一周 250mg/m²，最新公布中标价格为 1295 元/100mg，与伊立替康联用初治转移性 CRC 患者至病情进展期(约 11.2 月)，用药金额约为 24 万元，用于伊立替康耐药后使用至病情进展期(约 3.5 月)，用药金额约为 7.56 万元(医保报销范围)。2019 年城市公立医院销售规模达 11.99 亿元，同比增长 68.78%，2020 年医保续谈判成功，2020 年上半年销售规模约 8.30 亿元，受疫情影响下降 30.77%。

图 20: 西妥昔单抗在城市公立医院销售规模



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

西妥昔单抗在我国专利保护于 2017 年 1 月到期，截止 2021 年 2 月 19 日，处于临床 III 期、II 期的 EGFR 单抗类产品分别有 6、4 个，其中齐鲁制药、安进制药、迈博太科、海正药业、安普泽、科伦药业进度领先，除海正药业外，其余均用于转移性 CRC 的治疗，未来可能面临集采压力。

表 14: 国内在研 EGFR 单抗类药物

| 进度 | 药品 | 靶点 | 企业 | 适应症 |
|---------|---------------|---------------|------|--------------------|
| III 期临床 | 帕尼单抗-QL1203 | EGFR | 齐鲁制药 | 晚期/转移性 CRC, |
| | 帕尼单抗 | EGFR | 安进 | KRAS 野生型晚期/转移性 CRC |
| | 西妥昔单抗-CMAB009 | EGFR | 迈博太科 | 晚期/转移性 CRC |
| | 帕尼单抗-HS627 | EGFR | 海正药业 | HER2 阳性乳腺癌 |
| | 西妥昔单抗-APZ | EGFR | 安普泽 | 晚期/转移性 CRC |
| | 西妥昔单抗-A140 | EGFR | 科伦药物 | 晚期/转移性 CRC, |
| II 期临床 | 西妥昔单抗-SSGJ | EGFR, Tubulin | 三生国健 | KRAS 野生型晚期/转移性 CRC |
| | 安美木单抗 | EGFR | 赛伦生物 | 晚期/转移性 CRC, |

| | | | |
|-------------|------|------|------------------|
| 帕尼单抗-HL07 | EGFR | 华兰基因 | RAS 阴性晚期/转移性 CRC |
| SCT 200 | EGFR | 神州细胞 | 晚期/转移性 CRC, |
| 西妥昔单抗-LR004 | EGFR | 龙瑞药业 | 晚期/转移性 CRC, |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

3.ALK/ROS1: 阿来替尼疗效显著, 潜在品种压力较大

ALK 是一种间变性淋巴瘤激酶, 约 5%NSCLC 患者存在 ALK 基因重排阳性, 在年轻、不吸烟且 EGFR 未突变的肺腺癌患者中表达率可达 25%-30%, 病理类型为含印戒细胞的粘液型或实性腺癌中, ALK 融合发生率达到 46.2%。

ALK 靶向药包括一代克唑替尼、二代塞瑞替尼、阿来替尼、布加替尼以及三代劳拉替尼等, 2020CSCO 指南 I 级推荐阿来替尼(优先推荐)、克唑替尼用于 IV 期 ALK 融合 NSCLC 的一线治疗(1A 类证据), 阿来替尼、色瑞替尼可用于二线耐药后疗法, 此外克唑替尼也被一级推荐用于 IV 期 ROS1 融合的 NSCLC 一线治疗(1 类证据)。目前塞瑞替尼、克唑替尼、恩沙替尼、阿来替尼、阿来替尼均已在国内上市, 且均已被纳入医保谈判, 三代劳拉替尼处于 III 期实验中。

表 15: 国内已获批上市的 ALK 小分子靶向药

| 药品 | 靶点 | 企业 | 进度 | 适应症 |
|------|-----------------------------------------------------|------|---------|---------------------------------------------------------------------|
| 塞瑞替尼 | ALK, c-Ros | 诺华 | 获批 | ALK 阳性晚期/转移性 NSCLC(1L); 接受过克唑替尼后进展、或对克唑替尼不耐受的 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC |
| 克唑替尼 | c-Met, ALK, c-Ros Trk-C, Trk-A, EPHA2, c-Met, | 辉瑞 | 获批 | ROS1 阳性或者 ALK 阳性晚期/转移性 NSCLC |
| 恩沙替尼 | ALK, c-Ros | 贝达药业 | 获批 | 接受过克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替尼不耐受的 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC |
| 阿来替尼 | ALK, RET | 罗氏 | 获批 | ALK 阳性晚期/转移性 NSCLC |
| 劳拉替尼 | ALK, c-Ros | 辉瑞 | III 期临床 | NSCLC |

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

阿来替尼的全球多中心三期临床试验 ALEX 研究显示 PFS 可达 34.8 个月, 相比克唑替尼组(10.9 个月)提高了 3 倍, 降低 57% 疾病进展或死亡风险的同时具有更高的安全性; 劳拉替尼可有效对抗各类 ALK 继发的耐药基因突变, 并且有较强的中枢神经系统渗透性, 保持脑组织中较高的血药浓度; 贝达药业的恩沙替尼同时能覆盖一、二代 ALK 抑制剂常见的耐药位点, 全球多中心一线研究初步结果显示, 经 BIRC 评估恩沙替尼组 mPFS(ITT)为 25.8 个月, 相比克唑替尼 12.7

个月显著延长，同时具有较好的安全性。

表 16: 部分 ALK 小分子靶向药临床疗效

| | 实验中/对照组 | ORR | DOR | PFS(事件进展率; 月) | OS | |
|------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------|----------------------------|--------------------------|
| 克唑替尼 | 初治 ALK-转移性 NSCLC | 克唑替尼 | 74% | 11.3 | 58%; 10.9 | 26%; NR |
| | | 化疗 | 45% | 5.3 | 80%; 7.0 | 27%; NR |
| | 经治 ALK-转移性 NSCLC | 克唑替尼 | 65% | 7.4 | 58%; 7.7 | 67%; 21.7 |
| | | 化疗 | 20% | 5.6 | 73%; 3.0 | 72%; 21.9 |
| | ROS1-转移性 NSCLC | 克唑替尼 | 72% | 18.3 | | |
| | ROS1 阳性 ALK 阴性晚期/转移性 NSCLC 患者(东亚) | 克唑替尼 | 69.30% | NR | | |
| 阿来替尼 | 初治 ALK-NSCLC(III期 ALEX 研究) | 1)克唑替尼 阿来替尼 其中有 CNS 的患者 | | | 53.3%; 10.9 80.8%; 34.8 | |
| | | 1)克唑替尼 阿来替尼 | | | 7.4 25.4 | |
| | 克唑替尼经治晚期 ALK-NSCLC | 阿来替尼 | 50.80% | 15.2 | 71%; 8.9 | |
| | 塞瑞替尼 | 克唑替尼经治局部晚期/转移 ALK-NSCLC | 1)赛瑞替尼 化疗 | 39.10% 6.90% | 6.9 8.3 | 72.2%; 5.4 76.7%; 1.6 |

资料来源: 丁香园, 渤海证券研究所

阿来替尼凭借突出的临床疗效迅速放量, 2020 年上半年实现 4.84 亿元的销售业绩, 远超去年全年 1.39 亿元, 克唑替尼、塞瑞替尼均快速放量。

表 17: 主要 ALK 小分子靶向药销售规模

| | 原研 | NMPA | 在我国公立医院市场规模(万元) | | |
|------|----|--------|-----------------|---------|-----------|
| | | | 2018 年 | 2019 年 | 2020 年 H1 |
| 克唑替尼 | 辉瑞 | 2013.1 | 30, 400 | 66, 229 | 53, 605 |
| 阿来替尼 | 罗氏 | 2018.8 | 888 | 13, 868 | 48, 368 |
| 塞瑞替尼 | 诺华 | 2018.5 | 1, 980 | 18, 824 | 18, 519 |

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

截止 2021 年 2 月 19 日, 多家企业的 ALK/ROS 类药物处于临床 III 期、II 期阶段, 其中齐鲁制药、正大天晴进度领先, 均为与克唑替尼对照下治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的头对头研究, 由于已上市 ALK 抑制剂已表现出良好的 mPFS, 后续上市品种将面临较大的市场竞争压力。

表 18: 国内在研 ALK 小分子靶向药物

| 进度 | 药品 | 靶点 | 企业 | 适应症 |
|---------|---------------|--------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------|
| III 期临床 | WX-0593 | ALK | 齐鲁制药 | ALK 阳性 NSCLC |
| | TQ-B3139 | MSPR(CD136), ALK | 正大天晴 | NSCLC |
| | CT-707 | IGF-1R, FAK-1, ALK, FAK-2 | 首药控股 | ALK 阳性 NSCLC |
| | 复瑞替尼 | ALK, c-Ros | 重庆复创医药 | ALK 阳性癌症 |
| II 期临床 | 恩曲替尼 | Trk-C, Trk-B, Trk-A, ALK, c-Ros, TRK | 罗氏制药 | ROS1 阳性晚期/转移性实体瘤, |
| | 奥卡替尼 | ALK, c-Ros, EGFR | | |
| | TQ-B3101 | T790M | 苏州泽璟生物制药 | ALK 阳性晚期/转移性 NSCLC |
| | TQ-B3101 | ALK, c-Met, c-Ros | 正大天晴药业 | ROS1 阳性 NSCLC |
| | Taletrectinib | Trk-C, Trk-B, Trk-A, c-Ros, TRK | 葆元生物(杭州) | ROS1 阳性晚期/转移性 NSCLC |
| | Repotrectinib | ALK, c-Ros, TRK, PTK, JAK2, Src, Trk-C, Trk-A, FAK-1, Trk-B, Tropomyosin | 再鼎医药(上海) | NTRK1/2/3 突变 NSCLC, ROS1 阳性 NSCLC, |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

4. BRAF V600/MEK: 达拉非尼+曲美替尼联用于黑色素瘤疗效显著

我国恶性黑色素瘤发病率约 0.6-1/10 万(澳大利亚超 50/10 万;美国约 30/10 万),除早期手术切除外,缺乏特效治疗,预后差,目前应用于晚期黑色素瘤的化疗药物主要包括达卡巴嗪、替莫唑胺、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、顺铂/卡铂、福莫司汀。我国黑色素瘤患者的 BRAF 突变率为 20%-25%、KIT 突变率约为 10%,目前我国上市的针对黑色素瘤靶向药主要有达拉非尼、维罗非尼、曲美替尼。

表 19: 国内已获批上市针对黑色素瘤靶向药物(BRAF/MEK)

| 药物 | 靶点 | 企业 | 获批适应症 | 在研适应症 |
|------|-------------------------------|----|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 达拉非尼 | Braf, LIMK1, Raf, NEK11, SIK1 | 诺华 | BRAF V600 突变黑色素瘤; BRAF V600 突变不可切除或转移性黑色素瘤 | II 期临床: BRAF V600 突变晚期/转移性 NSCLC I 期临床: 黑色素瘤 |
| 维罗非尼 | Braf | 罗氏 | BRAFV600 突变阳性的无法手术切除或转移性黑色素瘤 | II 期临床: BRAF V600 突变癌症 I 期临床: 实体瘤 |
| 曲美替尼 | MEK1, MEK2 | 诺华 | 联合达拉非尼用于 BRAF V600 突变阳性的 III 期黑色素瘤患者完全切除后的辅助治 | 批准临床: BRAF V600 突变晚期/转移性 NSCLC |

疗；联合达拉非尼用于
BRAF v600 突变阳性的不可
切除或转移性黑色素瘤

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

2017 年 3 月, 维莫非尼在国内上市, 在一项针对初治 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者的 III 期临床研究中, 维莫非尼组相对于对照组 (达卡巴嗪组), 在 ORR(57%vs9%)、mOS(13.6vs 9.7)、mPFS(6.9vs1.6)具有显著的临床获益。

表 20: 维莫非尼针对黑色素瘤患者的治疗具有显著临床获益

| | 实验组/对照组 | DOR | PFS | OS | 最佳总体缓解率(CR + PR) | ORR |
|-----------------------------------------|---------|-----|-----|------|------------------|-----|
| 初治 BRAFV600 变阳性不可切除或转移性黑色素瘤患者 | 维莫非尼 | | 6.9 | 13.6 | | 57% |
| | 达卡巴嗪 | | 1.6 | 9.7 | | 9% |
| 既往至少有一次系统性治疗失败的黑色素瘤患者 | 维莫非尼 | | 6.1 | 15.9 | 52% | |
| BRAFV600 突变阳性 既往未接受过针对脑且脑转移的转移性黑色素瘤成年患者 | 维莫非尼 | 4.6 | 3.7 | 8.9 | | |
| | 维莫非尼 | 6.6 | 3.7 | 9.6 | | |
| BRAFV600 突变阳性的不能切除或转移性黑色素瘤患者 I 期(中国) | 维莫非尼 | 9.1 | 8.3 | 13.5 | 52% | |

资料来源: 丁香园, 渤海证券研究所

曲美替尼靶向作用于 MEK1/2, 通过对 MEK 蛋白的作用影响 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路进而抑制细胞增殖, 2013 年 5 月获 FDA 批准上市, 2019 年 12 月我国批准 BRAF 抑制剂达拉非尼联合 MEK 抑制剂曲美替尼上市, 联合用药有效率超 60%。2020CSCO 指南中诊疗指南中将达拉非尼联合曲美替尼治疗转移或不可切除 III/IV 期皮肤黑色素瘤方案由二级推荐升级为一级推荐, 2020 版 NCCN 指南推荐达拉非尼+曲美替尼+西妥昔单抗用于 RAS 野生/BRAF V600E 突变的 CRC 二线及二线以后治疗。

表 21: 达拉非尼联合曲美替尼针对黑色素瘤患者的治疗具有显著临床获益

| | | DOR | PFS | OS | ORR |
|-------------------------------------------------------|-------------|------|------|------|-----|
| BRAF V600E/K 突变阳性的不能切除(IIIc 期)或转移性(IV 期)皮肤黑色素瘤患者的一线治疗 | 1)曲美替尼+达拉非尼 | 9.2 | 9.3 | 25.1 | 66% |
| | 安慰剂+达拉非尼 | 10.2 | 8.8 | 18.7 | 51% |
| | 2)达拉非尼+曲美替尼 | 13.8 | 11.4 | NR | 64% |
| | 维莫非尼 | 7.5 | 7.3 | 17.2 | 51% |

| | | | |
|---------------------------|-----------|-----|-----|
| BRAFV600E/K 突变阳性转移至脑的黑色素瘤 | 曲美替尼+达拉非尼 | 6.4 | 50% |
|---------------------------|-----------|-----|-----|

资料来源：丁香园，渤海证券研究所

维莫非尼于 2018 年医保谈判成功，2019 年业绩飞速增长，2020 年上半年销售规模为 1.44 亿元，同比增长 69.19%，2020 年医保续谈成功，有望再度加速放量；达拉非尼需联合曲美替尼治疗 BRAFV600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤患者，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性反应，高昂的用药费用限制了该类疗法的使用，2020 年上半年达拉非尼在城市公立医院销售规模仅约 21 万元，**达拉非尼与曲美替尼与 2020 年医保谈判成功，将加速该类疗法适用。**

表 22: 国内已获批上市 BRAF/MEK 靶向药销售规模及价格

| | 城市公立医院销售规模(万元) | | | 推荐剂量 (日) | 规格 | 最新披露中标 单价(元) |
|------|----------------|-------|--------|-------------|-------|-----------------|
| | 2018 | 2019 | 2020H1 | | | |
| 维莫非尼 | 1530 | 20851 | 14437 | 240mg*4 | 240mg | 112 |
| 达拉非尼 | | | 21 | 150mg*2 | 75mg | 345.6 |
| 曲美替尼 | | | | 2mg | 2mg | 921.6 |

资料来源：米内网，渤海证券研究所

目前，我国临床用于黑色素瘤的临床试验较少，其中百济神州的 Lifirafenib(BGB-283)是一款新型具有 RAF 单体和二聚体抑制活性的在研小分子激酶抑制剂，已在临床前模型、携带 V600E 型 BRAF 突变及非 V600E 型 BRAF 突变癌症患者、NSCLC 患者和 KRAS 突变型子宫内膜癌患者中都展现出抗肿瘤活性。

表 23: 我国在研 BRAF/MEK 靶向药物

| 药物 | 靶点 | 企业 | 进度 | 适应症 |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------|------|--------|-----------------------|
| 多纳非尼 | Raf, PTK, RET, VEGFR, PDGFR | 泽璟生物 | 上市申请中 | 晚期/转移性 HCC |
| 瑞普替尼 | VEGFR-2, PDGFR β , PDGFR α , c-Kit, Braf, TIE-2 | 再鼎医药 | 上市申请中 | 胃肠道间质瘤, 晚期/转移性胃肠道间质瘤, |
| Refametinib | MEK2, MEK1, | 拜耳 | II 期临床 | HCC |
| HL-085 | MEK | 科州药物 | II 期临床 | NRAS 突变晚期/转移性黑色素瘤 |
| HH2710 | MAPK1(ERK2), MAPKK3 | 海和药物 | II 期临床 | 晚期/转移性肿瘤 |

| | | | | |
|-------------|---------------|------|-------|------------|
| Lifirafenib | Braf | 百济神州 | I 期临床 | 晚期/转移性实体瘤 |
| TQ-B3233 | Braf | 正大天晴 | I 期临床 | 晚期/转移性黑色素瘤 |
| BPI-27336 | RAS, MEK, Raf | 贝达药业 | I 期临床 | 晚期/转移性实体瘤 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

5.HER2: 高表达于多种恶性肿瘤中, 在研热门靶点

HER2 蛋白过度表达在多种恶性肿瘤, 包括乳腺癌、CA、胆囊癌、卵巢癌、CRC 等, 其中约 15%-30% 的乳腺癌及 7%-34% 的 CA 肿瘤会出现 HER2 蛋白过度表达, 加速癌细胞的侵袭性扩散。

表 24: 主要癌症类型的 HER2 高表达发病率

| 癌症 | HER2 高表达率 |
|--------------|-----------|
| 食道癌 | 15%-39% |
| 子宫内膜癌 | 11%-35% |
| CA | 7%-34% |
| 乳腺癌 | 15%-30% |
| 卵巢癌 | 5%-30% |
| 胰腺癌 | 2%-29% |
| 宫颈癌 | 1%-21% |
| 胆囊癌 | 9%-20% |
| 膀胱癌(含尿路上皮癌) | 5%-15% |
| 结肠癌 | 2%-6% |
| 肺癌 | 1%-5% |
| 其中 EGFR 阳性肺癌 | 2%-10% |
| 黑色素瘤 | 0%-5% |

资料来源: 弗若斯特沙利文, 渤海证券研究所

乳腺癌: 乳腺癌女性最常见的恶性肿瘤之一, 2020 年绝经期前后的妇女发病率较高, 仅 1-2% 的乳腺患者是男性, 现已知的乳腺癌易感基因包括 BRCA-1/2、HER2、P53、PTEN 等, 除 HER2 阳性率较高外, 三阴乳腺癌的 TROP2 突变频率超 90%。

图 21: 转移性乳腺癌各基因突变/扩增表达率

| 基因 | 突变 | 患病率 | ESCAT等级 |
|-----------|-------------|-----------|---------|
| ERBB2 | 扩增 | 15% - 20% | IA |
| | 热点突变 | 4% | IIB |
| PIK3CA | 热点突变 | 30% - 40% | IA |
| BRCA1 / 2 | 胚系突变 | 4% | IA |
| | 体细胞突变 | 3% | IIIA |
| | MSI-H | 1% | IC |
| NTRK | 融合 | 1% | IC |
| ESR1 | 突变 (耐药机制) | 10% | IIIA |
| PTEN | 突变 | 7% | IIIA |
| AKT1 E17K | 突变 | 5% | IIB |
| NF1 | 突变 (耐药生物标记) | 6% | 不适用 |
| MDM2 | 扩增 | 1% | IIIA |
| ERBB3 | 突变 | 2% | IIB |

资料来源: 环宇达康, 渤海证券研究所

2020CSCO 推荐(I 级)靶向 HER2 的抗体药物作为 HER2 阳性晚期晚期乳腺癌首要治疗方法, 曲妥珠单抗治疗失败后可使用吡咯替尼或阿帕替尼联合化疗。根据弗若斯特沙利文报告, 2019 年我国 HER2 阳性乳腺癌患者约 8.58 万, 预计到 2024 年中国 HER2 阳性乳腺癌患者人数将达到 9.25 万, 随后患者人数将以 1.0% 的年复合增长率持续增长, 并于 2030 年达到 9.81 万。

CA: CA 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 40-60 岁多发, 男女比例约为 2: 1, 未经治疗 CA 患者平均寿命约 13 个月, 对无法切除的晚期或转移性 CA 以及术后复发患者采用细胞毒药物进行传统化疗的中位生存期仅约 11 个月, **我国转移性 CA 患者的五年生存率约为 35.1%**。CA 常见突变基因为 HER2、PIK3CA、EGFR、KRAS, 其中 HER2 扩增突变为 16%、热点突变为 3%, 我国针对 CA 的靶向药物研究众多, 进入临床的仅限 HER2 抑制剂的一线治疗和抗 VEGFR 通路的二/三线治疗以及 PD-1 联合用药等(仅约 20% 的转移性 CA 患者可能受益于曲妥珠单抗联合化疗)。

图 22: 转移性 CA 各基因突变/扩增表达率

| 基因 | 突变 | 患病率 | ESCAT等级 |
|-----------|-------|---------|---------|
| ERBB2 | 扩增 | 16% | IA |
| | 热点突变 | 3% | IIIA |
| / | MSI-H | 8% | IC |
| NTRK | 融合 | 2% | IC |
| EGFR | 扩增 | 6% | IIB |
| MET | 扩增 | 3% | IIB |
| | 突变 | 1.30% | IIIA |
| PIK3CA | 热点突变 | 7% | IIIA |
| FGFR2 | 扩增 | 4% | IIIA |
| ATM | 突变 | 3% | IIIA |
| BRCA1 / 2 | 突变 | 1% - 5% | IIIA |
| ROS1 | 融合 | <1% | IIIA |
| RET | 融合 | <1% | IIIA |
| ERBB3 | 热点突变 | 3% | IIB |

资料来源: 环宇达康, 渤海证券研究所

5.1 大分子：曲妥珠单抗类似物竞争激烈，罗氏全系列覆盖

国内获批的 HER2 大分子靶向药包括罗氏的曲妥珠单抗(类似物已上市)、帕妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗以及三生国健的伊尼妥单抗。2020CSCO 乳腺癌诊疗指南中推荐曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗为 HER2 阳性乳腺癌术前治疗、早期术后辅助、晚期复发转移的一线治疗方案(I 级推荐)以及晚期转移性 CA 一线治疗方案(I 级推荐)，2020 版 NCCN 指南推荐曲妥珠单抗+帕妥珠单抗或曲妥珠单抗+拉帕替尼在 HER2 扩增的晚期 CRC 三线治疗。

表 25: 国内获批的靶向 HER2 单抗类抗癌药

| 靶点 | 企业 | 适应症 | |
|-------------|---------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 曲妥珠单抗 | HER2 | 罗氏 | HER2 转移性乳腺癌(联合化疗 1L, 单药 2L); HER2 早期乳腺癌术后辅助治疗; 局部晚期(包括炎性)或者肿瘤直径>2cm 的乳腺癌; 联合化疗初治 HER2 阳性的转移性胃癌或胃食管交界腺癌 |
| 帕妥珠单抗 | HER2 | 罗氏 | 联合化疗初治 HER2 阳性转移性乳腺癌(1L); 联合曲妥珠单抗和化疗, 用于 HER2 阳性的局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者(直径>2cm 或淋巴结阳性)的新辅助治疗; 联合曲妥珠单抗和化疗, 用于高复发风险的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。 |
| 恩美曲妥珠单抗 | HER2, Tubulin | 罗氏 | 单药适用于接受了紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗 |
| 伊尼妥单抗 | HER2 | 三生国健 | 联合化疗治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌 |
| 曲妥珠单抗-HLX02 | HER2 | 复宏汉霖 | HER 阳性、HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌, HER2 阳性晚期/转移性食管癌, HER2 阳性晚期/转移性 CA |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

罗氏曲妥珠单抗是首个以 HER2 为靶点的人源化抗体药物, 1998 年 9 月获 FDA 批准, 2002 年 9 月进入我国。2018 年 2 月罗氏的帕妥珠单抗在国内获批上市, 在探讨曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗针对转移性 HER2 阳性乳腺癌一线治疗的试验中(CLEOPATRA 研究), mPFS 为 18.7 个月, 对照组(曲妥珠单抗+化疗)为 12.4 个月。

表 26: 罗氏曲妥珠单抗临床试验疗效

| 实验组/对照组 | 中位缓解时间(月) | PFS | OS | TTP |
|-------------|-----------|------|----|-----|
| 1)曲妥珠单抗+化疗 | 8.3 | 25.1 | | 7.2 |
| 化疗 | 5.8 | 20.3 | | 4.5 |
| 2)曲妥珠单抗+紫杉醇 | 8.3 | 22.1 | | 6.7 |
| 紫杉醇 | 4.3 | 18.4 | | 2.5 |

| | | | |
|------------------------|----------------|------|------|
| 3)曲妥珠单抗+AC | 8.4 | 26.8 | 7.6 |
| AC | 6.4 | 21.4 | 5.7 |
| 初治转移性胃腺癌或 胃食管交界腺癌患者 | 化疗+曲妥珠单抗 化疗 | 7.6 | 16 |
| | | 5.5 | 11.8 |

资料来源：丁香园，渤海证券研究所

HER2 阳性乳腺癌整体预后较差，使用曲妥珠单抗 10 年后仍有 25%HER2 阳性早期乳腺癌患者会复发转移，新辅助治疗使用曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗后，仍有约 40-60%的患者未达到 pCR(病理完全缓解)，其 5 年内复发风险高于 pCR 的患者，少数风险甚至接近 80%。**2020 年 1 月，罗氏抗体药物偶联物恩美曲妥珠单抗国内获批上市**，至此罗氏已建立针对 HER2 阳性乳腺癌从最初的新辅助治疗、术后的辅助治疗、以及晚期一线治疗全程的抗 HER2 治疗体系。

1)曲妥珠单抗:2017 年 7 月曲妥珠单抗纳入医保，谈判价格为 7600 元/440mg，降幅达 67%，2019 年医保谈判降价续约，治疗方案为每 3 周一次 6mg/kg(首次剂量 8mg/kg)，假设患者平均体重在 60Kg，对于乳腺癌患者年用药金额约 10 万元，CA 患者平均治疗费用约 6.5 万元，2019 年，曲妥珠单抗在城市公立医院销售规模达 52.22 亿元，同比增长 38.22%；

2)帕妥珠单抗: 推荐起始剂量为 840 mg，此后每 3 周给药一次，给药剂量为 420 mg，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性，2019 年 12 月江苏中标价为 18800 元/14ml: 420mg，年用药金额约为 34 万元，2019 年医保谈判后进一步降价，2020 年上半年帕妥珠单抗在城市公立医院销售规模达 56, 747 万元，相比于 2019 年全年的 5714 万元爆发式增长。

3)恩美曲妥珠: 最新已公布中标价为 27633 元/160mg，19282 元/100mg，推荐剂量为 3.6 mg/kg，每 3 周一次(21 天为一个周期)。2020 年上半年恩美曲妥珠单抗在城市公立医院销售规模达 373 万元。

表 27: 国内已获批上市 HER 单抗销售规模及价格

| | 城市公立医院销售规模(万元) | | | 推荐剂量 | 规格 | 最新披露中标 单价(元) |
|------------|----------------|----------|-----------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| | 2018 年 | 2019 年 | 2020 年 H1 | | | |
| 注射用曲妥珠单抗 | 377, 807 | 522, 210 | 234, 534 | 每 3 周一次 6mg/kg(首次剂量 8mg/kg) | 罗氏: 7270 元/440mg; 复宏汉霖 1688 元/150mg | |
| 帕妥珠单抗注射液 | | 5, 714 | 56, 747 | 每 3 周一次 420 mg (首次剂量 840 mg) | 14ml: 420mg | 18800 |
| 注射用恩美曲妥珠单抗 | | | 373 | 3.6 mg/kg, 3 周一次, 21 天一个周期, 早期乳腺癌患者应接受 14 个周期治疗 | 100mg | 19282 |

资料来源：Insight，渤海证券研究所

2020年6月19日，我国首个自主研发的创新抗HER2单抗药物——三生国健伊尼妥单抗获批上市，适用于与长春瑞滨联合治疗已接受过1个或多个化疗方案的HER2阳性转移性乳腺癌患者，与曲妥珠单抗相比，伊尼妥单抗具有相同的2个Fab段，各214个氨基酸，但是对Fc段进行了氨基酸修饰，同时进行了生产工艺优化，经Fc段修饰后的伊尼妥单抗ADCC效应比曲妥珠单抗提高大约11.1%，在伊尼妥单抗同步/序贯联合长春瑞滨治疗HER2阳性转移性乳腺癌的III期研究中使患者的无进展生存期显著延长，进展风险显著降低。伊尼妥单抗50mg/支的零售价为1530元/支，用于治疗HER2阳性转移性乳腺癌推荐剂量为首次剂量8mg/kg，后续6mg/kg，目前援助方案为3+3，至无进展生存期用药金额约为15万。

表 28: 伊尼妥单抗同步/序贯联合长春瑞滨治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的 III 期研究结果

| | mPFS | ORR | 临床获益率 |
|------------------|--------|--------|--------|
| 伊尼妥单抗+长春瑞滨 | 39.1 周 | 46.70% | 49.06% |
| 长春瑞滨化疗+伊尼妥单抗序贯治疗 | 14.0 周 | 18.45% | 10.68% |

资料来源：丁香园，渤海证券研究所

我国HER2单抗类在研药物方面，除复宏汉霖的曲妥珠单抗类似物已获批上市，嘉和生物药业、安科生物、齐鲁制药、浙江海正、正大天晴、华兰生物、上海所等多家企业处于临床三期，罗氏的曲妥珠单抗/帕妥珠单抗双抗药物也处于III期临床，复宏汉霖、恒瑞医药的帕妥珠已开展临床I期试验。（双抗类药物详见章节9）

表 29: 我国在研 HER2 单抗类抗癌药

| 进度 | 药物 | 靶点 | 企业 | 适应症 |
|---------|---------------|-------------|------------------|-------------------------|
| III 期临床 | 帕妥珠单抗-QL1209 | HER2 | 齐鲁制药 | ER 阴性 PR 阴性、HER2 阳性乳腺癌 |
| | 曲妥珠单抗-TQB211 | HER2 | 正大天晴 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| | 曲妥珠单抗-QL 1701 | HER2 | 齐鲁制药 | 乳腺癌， |
| | 曲妥珠单抗-DTTB | HER2 | SAMSUNG BIOEPSIS | HER2 阳性乳腺癌，HER2 阳性晚期 |
| | 曲妥珠单抗/帕妥珠单抗 | HER2, HYase | 罗氏 | HER2 阳性早期乳腺癌，HER2 阳性乳腺癌 |
| | 曲妥珠单抗-SIBP 01 | HER2 | 上海所 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| | 曲妥珠单抗-AHAK | HER2 | 安科生物 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| | 曲妥珠单抗-HL02 | HER2 | 华兰基因 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| | 曲妥珠单抗-HS022 | HER2 | 海正药业 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| | 曲妥珠单抗-GB221 | HER2 | 嘉和生物 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| | 帕妥珠单抗-TQ | HER2 | 正大天晴 | HER2 阳性乳腺癌，晚期 |
| I 期临床 | Margetuximab | HER2 | 再鼎医药 | HER2 阳性晚期/转移性 CA |
| | 曲妥珠单抗-CMAB809 | HER2 | 迈博太科 | 晚期/转移性乳腺癌 |
| | 曲妥珠单抗-WLB-301 | HER2 | 万乐药业 | 乳腺癌， |
| | 帕妥珠单抗-HLX11 | HER2 | 复宏汉霖 | 乳腺癌，晚期 |

| | | | |
|----------------|------|------|------------------|
| 帕妥珠单抗-SHR-1309 | HER2 | 恒瑞医药 | 晚期/转移性乳腺癌 |
| B002 | HER2 | 上海医药 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| LZM005 | HER2 | 丽珠单抗 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| HLX22 | HER2 | 复宏汉霖 | 实体瘤, 乳腺癌 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

5.2 小分子: 吡咯替尼疗效优于拉帕替尼, 适应症快速拓展中

国内获批的 HER2 类小分子靶向药包括拉帕替尼、奈拉替尼、吡咯替尼, 2007 年 3 月 GSK 的拉帕替尼获 FDA 批准上市, 2013 年 1 月国内上市, 显著延长乳腺癌患者的无进展生存期, 2018 年 8 月恒瑞医药吡咯替尼获批上市。

表 30: 国内获批的 HER2 类靶向药物

| 药物 | 靶点 | 企业 | 适应症 |
|------|------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------|
| 拉帕替尼 | HER2, EGFR, PTK, HER4, | GSK | ER 阳性、HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌, HER2 阳性晚期/转移性食管癌, HER2 阳性晚期/转移性 CA |
| 奈拉替尼 | HER2, EGFR, HER3 | PUMA BIOTECH | HER2 阳性的早期乳腺癌成年患者, 在接受含曲妥珠单抗辅助治疗之后的强化辅助治疗 |
| 吡咯替尼 | HER2, EGFR | 恒瑞医药 | 联合卡培他滨, 适用于 HER2 阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者(此前应接受过蒽环类或紫杉类化疗) |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

在恒瑞医药的吡咯替尼与拉帕替尼的对照实验中, 无论患者是否接受过曲妥珠单抗治疗, 吡咯替尼组均显示出较优的临床效益, 此外吡咯替尼用于治疗 NSCLC, HER2 阳性(和早期)乳腺癌的试验已进行到临床 III 期, 用于 HER2 阳性晚期/转移性 NSCLC 试验处于 II 期临床, 2020 年 9 月, 江苏恒瑞医药与韩国 HLB-LS 公司达成协议, HLB-LS 将获得吡咯替尼在韩国的独家临床开发、注册和市场销售的权利以及生产选择权(不含原料药生产权利)。

表 31: 吡咯替尼临床试验疗效(研究者评估)

| | 实验组/对照组 | ORR | DOR | PFS | TTP |
|------------------------------------------|-------------|---------------------------|-----|------|-----|
| 经蒽环类和紫杉类药物 治疗失败的 HER2 阳性 复发/转移性乳腺癌 | 1)吡咯替尼+卡培他滨 | 78.5%(CR4.6%; PR73.8%) | | 18.1 | |
| | 拉帕替尼+卡培他滨 | 57.1%(CR1.6%; PR55.6%) | | 7 | |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------|-----------|----------------------|---------------|---------------|-----|
| 2)其中既往接受过曲妥珠单抗治疗 | | | | | |
| 吡咯替尼+卡培他滨 | 68.60% | NR(12.50, NR) | NR(12.53, NR) | NR(12.53, NR) | |
| 拉帕替尼+卡培他滨 | 58.80% | 8.4 | 7.1 | 7.1 | |
| 3)其中既往未接受过曲妥珠单抗治疗 | | | | | |
| 吡咯替尼+卡培他滨 | 90% | 16.7 | 18.1 | 16.7 | |
| 拉帕替尼+卡培他滨 | 55.20% | 5.6 | 5.6 | 5.6 | |
| 曲妥珠单抗后进展(无法再接受曲妥珠单抗或拉帕替尼)的 HER2 阳性复发/转移性乳腺癌(紫杉醇经治) | 吡咯替尼+卡培他滨 | 69.4%(CR6%; PR63.4%) | 12.5 | 11 | 11 |
| | 安慰剂+卡培他滨 | 45.5%(CR3%; PR42.2%) | 6.9 | 5.6 | 5.6 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

吡咯替尼于2018年上市,2019年医保谈判后价格降至254.29元/80mg、355.71元/160mg,推荐剂量为400mg/日,21天为一个周期,一个周期费用约为2万元,治疗用药应持续直到疾病进展或出现不能耐受的毒性反应,在患者援助项目下(160mg: 8+8; 80mg: 30+30),吡咯替尼年治疗费用约为16-22万元。2019年吡咯替尼在城市公立医院销售规模为5.38亿元,2020年上半年为4.35亿元,持续放量中。

表 32: 吡咯替尼及阿帕替尼城市公立医院销售规模(万元)

| | 2018 | 2019 | 2020H1 |
|------|---------|---------|---------|
| 吡咯替尼 | 577 | 53, 772 | 43, 540 |
| 拉帕替尼 | 13, 987 | 19, 903 | 6, 436 |

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

目前国内 HER2 小分子靶向药物潜在在研较少,在 HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌方面进度较快的有齐鲁制药的赛拉替尼,处于 II 期临床。

表 33: 我国在研 HER2 小分子靶向抗癌药

| 进度 | 药物 | 靶点 | 企业 | 适应症 |
|--------|------------|-------------------------------------|----------|---------------------------------|
| II 期临床 | 波齐替尼 | PTK, HER4, HER2, EGFR, EGFR exon-20 | 韩美药品株式会社 | NSCLC |
| | varlitinib | HER4, HER2, EGFR | 亚狮康 | 晚期/转移性胆道癌, |
| | 赛拉替尼 | EGFR, HER2 | 齐鲁制药 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| I 期临床 | 艾力替尼 | HER2, EGFR | 艾力斯 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌(II 期临床: NSCLC) |

| | | | |
|----------|------------------|--------|------------------|
| Hemay022 | EGFR, HER2 | 天津和美生物 | HER2 阳性乳腺癌 |
| 普维替尼 | HER2 | 杭州德润玉成 | HER2 阳性晚期/转移性实体瘤 |
| 哌罗替尼 | HER4, HER2, EGFR | 山东轩竹 | 晚期/转移性实体瘤 |
| AMX3009 | EGFR, HER2 | 安润(苏州) | HER2 阳性实体瘤 |

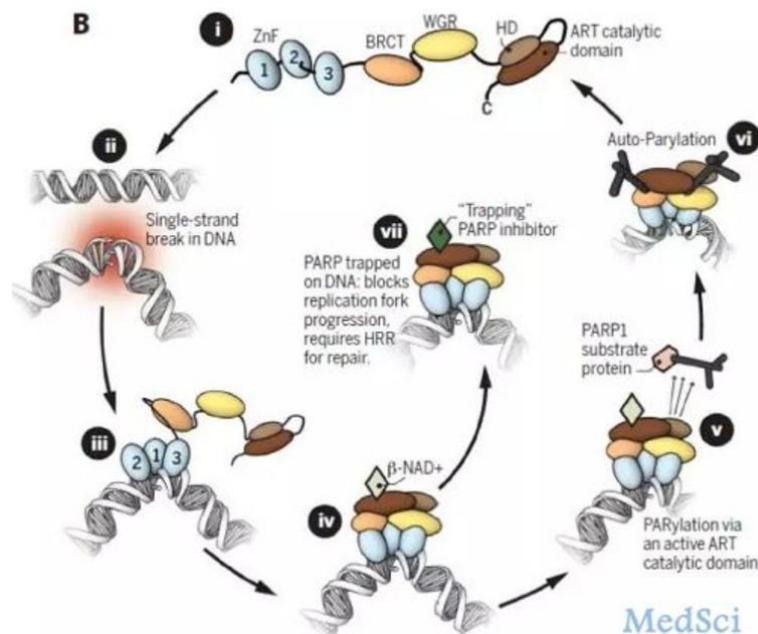
资料来源: Insight, 渤海证券研究所

6. Parp 抑制剂: BRCA 突变下的有效治疗机制

约 10%-15%的卵巢癌患者与遗传性 BRCA 突变相关, 卵巢癌早期无症状, 超 60%的卵巢癌患者在确诊时已为晚期, 2 年复发率 75%, 5 年生存率不到 40%, PARP 抑制剂可有效延缓卵巢癌的复发时间, 提升患者的总生存期。

PARP 抑制剂是一种靶向聚 ADP 核糖聚合酶的癌症疗法, 通过与 PARP1/2 催化位点结合导致 PARP 蛋白无法从 DNA 损伤位点上脱落进而导致 DNA 复制叉停滞, 需激发包括 BRCA1/2 等“类 BRCA”蛋白的同源重复修复功能(HRR)进行修复, 当类 BRCA 蛋白受损会导致 HRR 功能失常进而引发导致细胞死亡从而杀灭肿瘤细胞, 具有 BRCA 突变的肿瘤细胞对 PARP 抑制剂敏感度是携带野生型 BRCA 基因的肿瘤细胞的 1000 倍。

图 23: PARP 作用机制



资料来源: 《科学》, MedSci, 渤海证券研究所

目前全球共有 5 款 PARP 抑制剂获批上市，分别为奥拉帕利(阿斯利康, 2014 年)、芦卡帕利(Clovis Oncology, 2016 年)、尼拉帕利(Tesaro/再鼎医药, 2017 年/2019 年)、他拉唑帕利(辉瑞, 2018 年)以及氟唑帕利(恒瑞医药/豪森, 2020 年)，其中奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利已在我国上市。

表 34: 国内已获批 PARP 抑制剂

| 药物 | 靶点 | 企业 | 获批适应症 |
|------|---------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 奥拉帕利 | PARP, PARP1, PARP2, PARP3 | 阿斯利康 | BRCA 突变的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌; 上三类癌种在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者对一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗; 用于对含铂化疗完全或部分缓解的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者维持治疗 |
| 尼拉帕利 | PARP2, PARP1, PARP, PARP3 | 再鼎医药(上海) | 用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA 突变(gBRCAm)的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗 |
| 氟唑帕利 | PARP2, PARP1, PARP | 恒瑞医药 | 用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA 突变(gBRCAm)的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

1) 阿斯利康的奥拉帕利于 2014 年 12 月获 FDA 批准，为全球首个获批的 PARP 抑制剂，适应症已扩大至乳腺癌、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、胰腺癌等，2018 年全球销售额达到 6.47 亿美元，2018 年 8 月奥拉帕利国内上市，用于卵巢癌靶向治疗。在一项针对接受过两次或以上铂治疗后的 PSR 卵巢癌症患者中，奥拉帕利对 BRCA1/2 突变卵巢癌患者中获益最大，在 BRCA1/2 野生型患者中获益不明显。

表 35: 奥拉帕利临床实验疗效

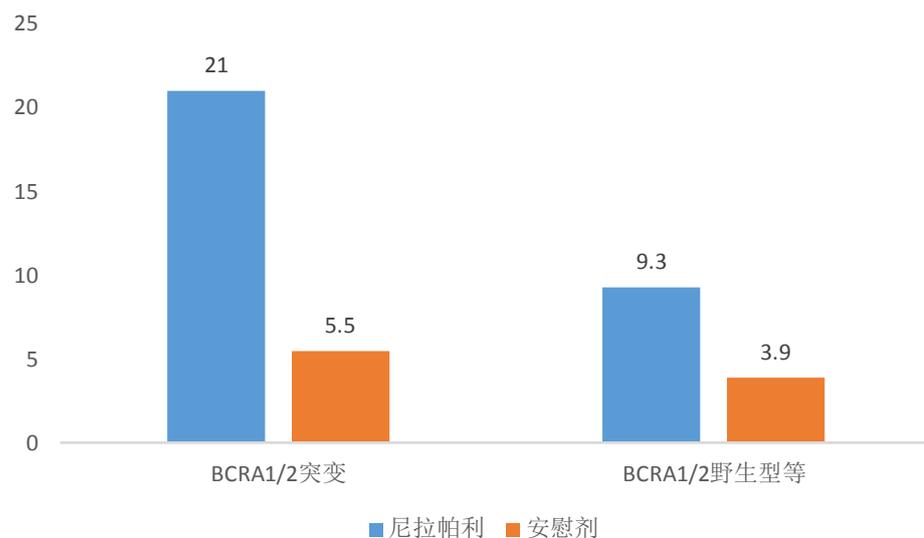
| | | PFS | OS | TFST | PFS2 |
|----------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| BRCA 突变晚期卵巢癌的一线维持治疗 | 奥拉帕利 | NR | | 51.8 | NR |
| | 安慰剂 | 13.8 | | 15.1 | 41.9 |
| gBRCA1/2 突变的铂敏感复发性 (PSR) 卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者 III 期试验 | 奥拉帕利 | 19.1 | | 27.9 | NR |
| | 安慰剂 | 5.5 | | 7.1 | 18.4 |
| 接受过两次或两次以上铂类方案治疗后的 PSR 卵巢癌症患者 | 奥拉帕利 | 8.4 | 29.8 | 13.3 | |
| | 安慰剂 | 4.8 | 27.8 | 6.7 | |
| 1) 其中 BCRA1/2 突变 | 奥拉帕利 | 11.2 | 34.9 | 15.6 | |
| | 安慰剂 | 4.3 | 30.2 | 6.2 | |
| 2) 其中 BCRA1/2 野生型等 | 奥拉帕利 | 7.4 | 24.5 | 12.9 | |
| | 安慰剂 | 5.4 | 26.6 | 6.9 | |

资料来源: 丁香园, 渤海证券研究所(注: TFST: 从随机分组至开始首次后续抗癌治疗或死亡的时间)

2) 2016 年 12 月 FDA 批准芦卡帕利上市，用于单药治疗既往接受过两种以上化疗的 BRCA 突变晚期卵巢癌，在了一项针对接受 2 种及以上铂类化疗后复发的带有 BRCA 突变的晚期卵巢癌患者的 II 期试验中，ORR 为 53.8%，CR、PR 分别为 9.4%、45.3%，中位 DOR 为 9.2 个月，对铂化疗药敏感、耐药、无效的患者 ORR 分别为 65.8%、25.0%、0%。

3) 2017 年 3 月，TESARO 的尼拉帕尼获 FDA 批准上市，用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌在含铂化疗达到 CR/PR 后的维持治疗(无论是否 BRCA 突变)，随后拓展至输卵管癌或原发性腹膜癌的治疗。2016 年再鼎医药获得尼拉帕利在中国大陆、香港和澳门开发和推广的独家许可，2018 年 10 月在香港获批，2019 年 12 月获国家药监局批准，2020 年 12 月纳入国家医保，用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到 CR/PR 的维持治疗。

图 24: 尼拉帕利针对铂敏感性复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的 mPFS



资料来源: 渤海证券研究所

4) 2018 年 10 月 FDA 批准辉瑞的他拉唑帕尼上市，用于 BRCA 突变、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者，在 III 期临床试验中，实验组的 Mpsfs、ORR 显著优于对照化疗组(8.6vs5.6, 62.6%vs27.2%)。

5) 2020 年 12 月，恒瑞医药和豪森开发的氟唑帕利通过优先审评审批程序上市，用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA 突变(gBRCAm)的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗，其独特的药理结构优化设计使其在人体内不易代谢从而保持长期稳定性，因此具备最优的 PARP 抑制剂潜力，氟

唑帕利治疗卵巢癌患者的有效率高达 69.9%，可延长患者的无进展生存长达 12 个月，是国内目前唯一一个以 Ib 期研究获批的抗肿瘤药物。2021 年 1 月，本品用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌在含铂化疗 CR/PR 后的维持治疗已被国家药品监督管理局药品审评中心纳入优先审评，氟唑帕利的多适应症拓展也在进行中。

表 36: 氟唑帕利在研适应症

| 上市申请中 | III 期临床 | II 期临床 | I 期临床 | 批准临床 |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| 铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗 | 前列腺癌，乳腺癌，晚期/转移性卵巢癌，BRCA/PALB2 突变晚期/转移性胰腺癌 | SCLC，晚期/转移性胰腺癌，晚期/转移性去势抵抗性前列腺癌 | 晚期/转移性实体瘤，胰腺癌，晚期/转移性 CA，三阴乳腺癌，晚期/转移性三阴乳腺癌 | 去势抵抗性前列腺癌，BRCA1/2 突变、HER2 阴性晚期/转移性乳腺癌 |

资料来源：渤海证券研究所

奥拉帕利 2019 年纳入医保谈判，价格为 442.68 元；尼拉帕利纳入 2020 年医保谈判，由于其生物利用度高(73%)且在人体半衰期长(36h)，只需口服一次，且卵巢癌患者不需 BRCA 基因检测，依从性、便利性更高，2020 年上半年销售规模为 1599 万元。

表 37: 国内上市 PARP 销售规模及单价

| | 城市公立医院销售规模(万元) | | | 推荐剂量(日) | 规格 | 最新披露中标单价(元) |
|------|----------------|--------|-----------|---------|-------|-------------|
| | 2018 年 | 2019 年 | 2020 年 H1 | | | |
| 奥拉帕利 | 15 | 3,061 | 36,205 | 150mg*4 | 150mg | 442.68 |
| 尼拉帕利 | | | 1,599 | 300mg | 100mg | 833 |

资料来源：米内网，渤海证券研究所

目前，国内百济神州针对 PARP 的 Pamiparib(帕米帕利)进度最快，处于上市申报阶段，该药用于治疗既往接受过至少两线化疗、携有致病或疑似致病的胚系 BRCA 突变的晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，临床前模型显示其具有穿透血脑屏障和 PARP-DNA 复合物捕捉等药理学特性。

表 38: 我国在研 PARP 抑制剂

| 药物 | 靶点 | 企业 | 进度 | 适应症 |
|-----------|--------------------|----------|---------|-------------------------------------------------|
| 帕米帕利 | PARP2, PARP1, PARP | 百济神州(苏州) | 上市申请中 | BRCA1/2 突变腹膜癌, BRCA 突变晚期/转移性卵巢癌, BRCA1/2 突变输卵管癌 |
| Senaparib | PARP, PARP1 | 上海瑛派药业 | III 期临床 | 晚期卵巢癌患者 1 线维持治疗 |
| 多韦替利 | PARP, PARP1, PARP2 | 辉瑞 | III 期临床 | 转移性去势难治性前列腺癌 |

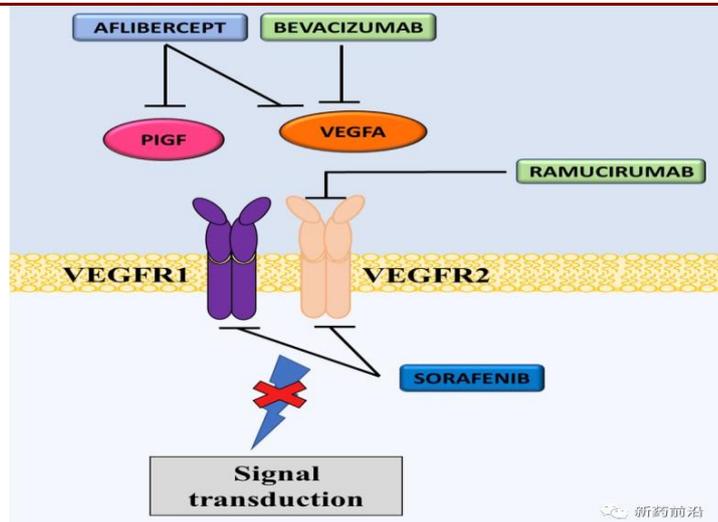
| | | | | |
|--------------|--------------------|-----------|--------|-----------------|
| SC10914 | PARP, PARP1, PARP2 | 江西青峰药业 | II 期临床 | 晚期/转移性去势抵抗性前列腺癌 |
| HWH340 | PARP2, PARP1, PARP | 人福医药 | I 期临床 | BRCA 突变实体瘤 |
| 希明哌瑞 | PARP, PARP1, PARP2 | 上海创诺制药 | I 期临床 | 晚期/转移性实体瘤 |
| 美味哌瑞 | PARP | 辰欣药业 | I 期临床 | 肿瘤 |
| WXFL10230486 | PARP, BTK | 人福医药公司 | I 期临床 | 类风湿性关节炎 |
| TSL-1502 | PARP | 江苏天士力帝益药业 | I 期临床 | 晚期/转移性实体瘤 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

7.VEGF: 贝伐珠单抗类似物竞争激烈, 面临集采压力

血管内皮生长因子(VEGF)是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子, 具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用, 包括 VEGF-A/B/C/D 和胎盘生长因子(PGF), 为实体肿瘤提供氧和营养供给并作为侵袭和转移的途径, 与 VEGF 特异性结合的高亲和力受体称为血管内皮生长因子受体(VEGFR), 包括 1/2/3 三类, VEGFR-1/2 主要分布在肿瘤血管内皮表面, 调节肿瘤血管的生成, VEGFR-3 主要分布在淋巴内皮表面, 调节肿瘤淋巴管的生成, 目前针对 VEGF 的药物分为 VEGF 配体和 VEGFR 类药物两类。

图 25: 抗 VEGF/VEGFR 药物的作用机制



资料来源: 渤海证券研究所

目前针对 VEGF 配体的药物包括贝伐单抗、雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普等, 其中雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普主要用于眼底疾病。

表 39: 国内已获批 VEGF 配体类药物

| 药物 | 靶点 | 企业 | 适应症 |
|-------|-------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 贝伐珠单抗 | VEGFA, VEGF | 罗氏 | 胶质母细胞瘤(2020-09-14), 晚期/转移性 NSCLC, 晚期/转移性 CRC(2018-10-29), 晚期/转移性非鳞 NSCLC(2018-10-29) 脉络膜新生血管(CNV, 即继发于病理性近视(PM)和其它原因的 CNV)导致的视力损害; DME; 继发于视网膜静脉阻塞(RVO), 包括视网膜分支静脉阻塞(BRVO)或视网膜中央静脉阻塞(CRVO)的黄斑水肿引起的视力损害。湿性(新生血管性)年龄相关性黄斑变性(wAMD) |
| 雷珠单抗 | VEGFA VEGFA/B/C, VEGF, VEGFR, | 诺华 | 新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性(nAMD); 继发性病理性近视的脉络膜新生血管(mCNV)引起的视力损伤。 |
| 康柏西普 | PGF VEGFA/B, PGF, | 康弘生物 | 糖尿病黄斑水肿, 湿性年龄相关性黄斑变性, 黄斑变性, 晚期/转移性 |
| 阿柏西普 | VEGF, PDGF | 拜耳 | CRC, 年龄相关黄斑变性 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

罗氏贝伐珠单抗于 2004 年 2 月获 FDA 批准上市, 2010 年 2 月在我国上市, 联合化疗用于转移性 CRC、一线治疗不可切除的晚期/转移性/复发性 NSCLC 以及胶质母细胞瘤, 具有显著的临床疗效。

表 40: 罗氏贝伐珠单抗临床试验疗效

| | 实验组/对照组 | PFS | OS | ORR | |
|------------------|------------------------------|----------------------------|------|--------|--------|
| CRC | 1)IFL+安慰剂 | 6.2 | 15.6 | 34.80% | |
| | IFL+贝伐珠单抗 | 10.6 | 20.3 | 44.80% | |
| | 2)XELOX 或 FOLFOX-4+安慰剂 | 8 | 19.9 | | |
| | XELOX 或 FOLFOX-4+贝伐珠单抗 | 9.4 | 21.2 | | |
| | 1)FOLFOX-4 | 4.5 | 10.8 | 8.60% | |
| | FOLFOX-4+贝伐珠单抗 | 7.5 | 13 | 22.20% | |
| 转移性 CRC (1L; 中国) | 1)m-IFL | 4.2 | 13.4 | 17.20% | |
| | m-IFL+贝伐珠单抗 | 8.3 | 18.7 | 35.30% | |
| 非鳞 NSCLC | 局部晚期、转移性或复发性非鳞状细胞 NSCLC(1L) | 1)卡铂-紫杉醇 | 4.8 | 10.3 | 12.9% |
| | | 贝伐珠单抗 + 卡铂+紫杉醇 | 6.4 | 12.3 | 29.0% |
| | 局部晚期、转移性或复发性非鳞状细胞 NSCLC (1L) | 1)安慰剂 + 顺铂/吉西他滨 | 6.1 | 13.1 | 20.1% |
| | | 贝伐珠单抗(7.5 mg/kg) + 顺铂/吉西他滨 | 6.7 | 13.6 | 34.1% |
| | | 贝伐珠单抗(15 mg/kg) + 顺铂/吉西他滨 | 6.5 | 13.4 | 30.4% |
| | 不能切除、晚期或复发性非鳞 NSCLC(中国) | 安慰剂 + 卡铂和紫杉醇(CP) | 6.5 | 17.7 | 26.30% |
| | 贝伐珠单抗 + 卡铂和紫杉醇(CP) | 9.2 | 24.3 | 54.40% | |
| 胶质母细胞瘤 | 成人复发性胶质母细胞瘤 | 1)贝伐珠单抗+化疗 | 4.2 | | |
| | | 单独化疗 | 1.5 | | |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

贝伐珠单抗及其类似物竞争已呈现白热化, 其在我国的抗体序列专利于 2018 年

失效，齐鲁制药、信达生物的贝伐珠单抗类似物相继获批，此外东曜药业、贝达药业、山东绿叶制药、复宏汉霖、苏州盛迪亚、百奥泰六家公司的贝伐珠单抗生物类似药已递交上市申请，正大天晴、华兰基因、嘉和生物、上海所、奥赛康、神州细胞等十家企业处于 III 期临床，首攻适应症为 NSCLC、CRC、HC 等大癌症，竞争激烈，面临集采压力。

表 41：贝伐珠单抗以获批上市及处于上市申请中

| 进度 | 药物 | 企业 | 时间 | 适用证 |
|---------|---------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------|
| 已获文号 | 贝伐珠单抗 | 罗氏 | 2010/2/26 | 胶质母细胞瘤(2020-09-14)，晚期/转移性 CRC(2018-10-29)，晚期/转移性非鳞 NSCLC(2018-10-29) |
| | IBI 305 | 信达生物 | 2020/6/17 | NSCLC(2 晚期/转移性 NSCLC(2020-06-17)，晚期/转移性 CRC(2020-06-17) |
| | QL1101 | 齐鲁制药 | 2019/12/6 | 晚期/转移性 NSCLC(2019-12-09)，晚期/转移性 CRC(2019-12-09) |
| 上市申请中 | BAT1706 | 百奥泰 | 2020/6/24 | 晚期/转移性 NSCLC，晚期/转移性 CRC |
| | HLX04 | 复宏汉霖 | 2020/9/9 | 晚期/转移性 NSCLC，晚期/转移性 CRC |
| | MIL60 | 贝达药业 | 2020/6/17 | 晚期/转移性 NSCLC，晚期/转移性 CRC |
| | LY01008 | 山东绿叶制药 | 2020/4/22 | NSCLC，CRC |
| | BP102 | 盛迪亚生物 | 2020/4/15 | 非鳞 NSCLC |
| | TAB008 | 东曜药业 | 2020/9/5 | 晚期/转移性非鳞 NSCLC |
| III 期临床 | bvzr | 辉瑞生物制药(杭州) | 2019/11/5 | 晚期/转移性非鳞 NSCLC |
| | TRS003 | 浙江特瑞思药业 | 2020/9/9 | 晚期/转移性非鳞 NSCLC |
| | AWWB | 安进制药 | 2020/4/14 | 晚期/转移性非鳞 NSCLC |
| | JS501 | 上海华奥泰 | 2020/12/9 | 晚期/转移性非鳞 NSCLC |
| | TQB2302 | 正大天晴 | 2018/7/2 | 非鳞 NSCLC |
| | WBP264 | 华兰基因 | 2018/8/2 | 非鳞 NSCLC |
| | GB222 | 嘉和生物 | 2017/12/15 | NSCLC |
| | SIBP 04 | 上海所 | 2020/1/22 | 晚期/转移性非鳞 NSCLC |
| | AK-3008 | 奥赛康 | 2019/4/29 | 晚期/转移性非鳞 NSCLC |
| | SCT 510 | 神州细胞 | 2018/12/18 | 晚期/转移性非鳞 NSCLC，晚期/转移性 HCC(II 期：湿性年龄相关性黄斑变性) |
| I 期临床 | SHKD | 上海康岱生物 | 2020/4/28 | 晚期/转移性 NSCLC，晚期/转移性 CRC |
| | K11 | 北京绿竹生物 | 2018/3/27 | 晚期/转移性 NSCLC，晚期/转移性 CRC |
| | HBZY | 华北制药新药 | 2020/7/23 | 湿性年龄相关性黄斑变性 |
| | JY028 | 北京东方百泰 | 2018/7/2 | 湿性年龄相关性黄斑变性，晚期/转移性 NSCLC，晚期/转移性 CRC |

资料来源：Insight，渤海证券研究所

2017 年罗氏贝伐珠单抗产品被纳入医保乙类，价格由 5253 元将至 1998 元 (100mg/瓶)，2019 年医保谈判续约，据最新公开罗氏中标价为 1934.26 元

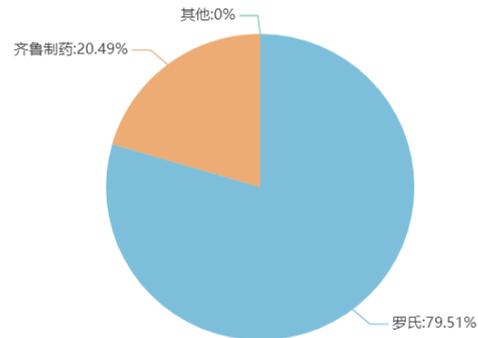
/100mg，齐鲁制药的贝伐珠单抗注射液在多省份的中标价格为 1198 元/100mg，信达生物为 1188 元/100mg。贝伐珠单抗用于治疗转移性 CRC 推荐联合化疗，推荐 5mg/kg/q2w，用于晚期/转移性/复发 NSCLC，推荐剂量 15mg/kg/q3w。2020 上半年，贝伐珠单抗销售规模为 17.17 亿元，同比增长 20.90%，其中齐鲁制药销售规模为 3.52 亿元，占据 20.49%的市场。

图 26: 贝伐珠单抗城市公立医院销售规模



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

图 27: 2020H1 贝伐珠单抗城市公立医院竞争格局



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

应用于肿瘤领域的 VEGF 类靶向药物除贝伐珠单抗类似物外，进度最快的为阿斯利康的凡他尼布，适用于晚期/转移性甲状腺癌的试验处于 III 期临床，中山康方靶向 VEGF 和 PD-1 的双抗类药物 AK112 处于 II 期临床阶段

表 42: 国内除贝伐珠单抗类似物外针对 VEGF 类靶向药物

| 药物 | 靶点 | 企业 | 进度 | 适应症 |
|---------|-----------------------------------------------|-------|---------|--------------------------------------|
| 凡他尼布 | VEGFR-2, EGFR, RET, VEGFA, FLT3(CD135), PTK-6 | 阿斯利康 | III 期临床 | 晚期/转移性甲状腺癌, SCLC, 晚期/转移性实体瘤, 妇科恶性肿瘤, |
| AL 8326 | VEGF, mTOR, FGFR, AURK | 南京爱德程 | II 期临床 | 瘤, |
| AK112 | PD-1, VEGF, VEGFR | 中山康方 | II 期临床 | 晚期/转移性实体瘤, 晚期/转移性 NSCLC, |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

8.VEGFR: 多靶点抑制剂, 多点开花

8.1 概览

请务必阅读正文之后的免责声明

国内上市的针对 VEGFR 的靶向药物包括帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、阿昔替尼等。

表 43: 国内已获批 VEGFR 药物

| 药物 | 靶点 | 企业 | 适应症 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 阿帕替尼 | VEGFR-2, c-Kit | 恒瑞医药 | 晚期 HCC(2L); 晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌(3L); |
| 呋喹替尼 | VEGFR1/2/3 | 和记黄埔 | 化疗经治以及接受过或不适合接受抗 VEGF、抗 EGFR 治疗(RAS 野生型)的转移性 CRC(mCRC)患者 |
| 瑞戈非尼 | VEGFR1/2/3, BCR-ABL, Trk-A, Braf, Raf 等 | 拜耳 | 化疗经治以及接受过或不适合接受抗 VEGF 治疗、抗 EGFR 治疗(RAS 野生型)的 mCRC 患者; 既往接受过伊马替尼及舒尼替尼治疗的局部晚期的、无法手术切除的或转移性的胃肠道间质瘤(GIST)患者; 既往索拉非尼治疗后的 HCC |
| 索凡替尼 | VEGFR1/2/3, FGFR1, CSF | 和记黄埔 | 无法手术切除的局部晚期或转移性、进展期非功能性、分化良好(G1、G2)的非胰 Net |
| 阿昔替尼 | VEGFR-1/2/3, PDGFR β , c-Kit, PTK, Bcr-Abl T315I | 辉瑞 | 肾细胞癌(RCC)成人患者(2L) |
| 安罗替尼 | VEGFR-1/2/3, PDGFR β , c-Kit, FGFR, PDGFR, FGFR1/2/3/4 | 正大天晴 | 不可切除的局部晚期/转移性甲状腺髓样癌患者; SCLC(3L)、NSCLC(3L, EGFR-TKI/ALK-TKI 和至少两种化疗); 腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤以及既往至少接受过含蒽环类治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤患者 |
| 舒尼替尼 | VEGFR-1/2/3, PDGFR β , PDGFR α , c-Kit, FLT3(CD135), CSF, CSF-1, PDGFR, VEGFR, RET, CSF-1R | 辉瑞 | 不能手术的晚期 RCC; 伊马替尼治疗失败或不能耐受的 GIST; 不可切除的, 转移性高分化进展期 Pnet(pNET)成年患者 |
| 帕唑帕尼 | VEGFR-1/2/3, Braf, PDGFR, c-Kit, CSF-1R, Lck, VEGFR, FGFR | 诺华 | 晚期 RCC(1L); 曾接受细胞因子治疗的晚期 RCC(2L) |
| 仑伐替尼 | VEGFR-1/2/3, PDGFR α , c-Kit, FGFR, FGFR4/3/1, RET, Thymidine kinase, VEGFR | 卫材药业 | 放射性碘难治性分化型甲状腺癌; 单药在中国用于治疗既往未接受过全身系统治疗的不可切除的 HC 患者(1L) |
| 索拉非尼 | VEGFR-1/2/3, Braf, Raf, PDGFR β , MAPK, c-Kit, FLT3(CD135) | 拜耳 | 局部复发或转移的进展性的放射性碘难治性(RAI)分化型甲状腺癌(DTC); 治疗无法手术或远处转移的 HCC; 不能手术的晚期 RCC |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

除以上已获批上市的VEFG类靶向药外，江苏豪森药业的卡博替尼、再鼎医药的瑞普替尼、泽璟生物的多纳非尼以及礼来的雷莫芦单抗均处于上市申请中，再鼎医药(上海)用于HCC的布立尼布处于III期临床，百济神州、长春金赛药业、成都康弘等适用于晚期/转移性CA、胃食管交界处癌等癌种的新药处于II期临床，逐步步入收获期。

表 44: 国内在研 VEGFR 类药物

| 进度 | 药物 | 靶点 | 企业 | 适应症 |
|---------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| 上市 申请 中 | 卡博替尼 | VEGFR-3, VEGFR-2, VEGFR-1, c-Met, UFO, RET, FLT3(CD135), Trk-B, TIE-2, c-Ros, TYRO3, Mer, c-Kit | 豪森药业 | 晚期/转移性 RCC, HCC |
| | 瑞普替尼 | VEGFR-2, PDGFR β , PDGFR α , c-Kit, Braf, TIE-2 | 再鼎医药 | 胃肠道间质瘤, 晚期/转移性胃肠 道间质瘤 |
| | 多纳非尼 雷莫芦单抗 | Raf, PTK, RET, VEGFR, PDGFR VEGFR-2 | 泽璟生物 礼来 | 晚期/转移性 HCC HCC, CA, 胃食管交界处癌 |
| III 期 临床 | Selpercatinib | RET, FGFR, VEGFR-3, VEGFR-1, FGFR3, FGFR1 | 礼来 | RET 突变的甲状腺髓样癌, RET 变异晚期/转移性 NSCLC |
| | 厄达替尼 | FGFR, FGFR3, FGFR4, FGFR1, FGFR2, CSF-1R, c-Kit, PDGFR α , PDGFR β , RET, VEGFR-2 | 西安杨森制 药 | 晚期/转移性尿路上皮癌 |
| | 布立尼布 | VEGFR-2, FGFR1, FGFR3, FGFR4, FGFR2, VEGFR-1, VEGFR-3 | 再鼎医药(上 海) | HCC |
| | 泊那替尼 | VEGFR, BCR-ABL, PDGFR α , c-Kit, FLT3(CD135), FGFR, VEGFR-2, BCR, RET, Src, ABL1, TIE-2, Lck, Lyn | 武田药品(中 国) | 费城染色体阳性 ALL |
| II 期临 床 | 凡他尼布 | VEGFR-2, EGFR, RET, VEGFA, FLT3(CD135), PTK-6 | 阿斯利康 | 晚期/转移性甲状腺癌 |
| | 替拉替尼 | VEGFR-3, VEGFR-2, PDGFR β , c-Kit | 泰州亿腾景 昂 | CA, 晚期/转移性实体瘤 |
| | ENMD-2076 | VEGFR, FLT3(CD135), FGFR3, AURK, ARK-2(Aurora 1), c-Kit, ARK-1(Aurora 2), CSF-1R, VEGFR-2, Fyn, Src, Lck, YES, Blk, HCK, Lyn, FRK, Fgr, SRMS, FGFR, PDGFR | 美国英创远 达 | 晚期/转移性三阴乳腺癌 |
| | Sitravatinib | Mer, VEGFR-3, VEGFR-2, VEGFR-1, Tropomyosin, MSPR(CD136), PTK, c-Kit, EPHA1, c-Met, UFO, TIE-2, RET, TRK | 百济神州(北 京)生物 | 晚期/转移性实体瘤 |
| | 金妥昔单抗 | VEGFR-2 | 长春金赛药 业 | 晚期/转移性胃食管交界处癌 |
| | KH903 | VEGFR | 成都康弘 | 晚期/转移性 CA, 胃食管交界处 腺癌, 晚期/转移性 CRC |

| | | | |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| 度维替尼 | VEGFR, PDGFR β , c-Kit, FLT3(CD135), FGFR3, CSF-1, FGFR, PDGFR | 诺华制药 | 晚期/转移性 HCC |
| HB002 | VEGFR, VEGF, TGF- β 1, VEGFR-2 | 华博技术(上海) | 湿性年龄相关性黄斑变性 |
| 西奥罗尼 | VEGFR, AURK, ARK-2(Aurora 1), VEGFR-1, VEGFR-3, VEGFR-2 | 深圳微芯生物 | NHL, 卵巢癌 |
| AK112 | PD-1, VEGF, VEGFR | 中山康方 | 晚期/转移性实体瘤, 晚期/转移性 NSCLC |
| 德立替尼 | VEGFR-3, VEGFR-2, VEGFR-1, Raf, PDGFR β , PDGFR α , c-Kit, FGFR, FGFR3, FGFR1, VEGFR | 上海海和药物研究开发 | 胸腺癌 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

8.2 阿帕替尼: 获批于三线 CA, 多种适应症拓展进行中

2014年12月, 恒瑞医药主要靶向 VEGFR-2 的阿帕替尼片获批上市, 用于治疗既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者, 是全球第一个在晚期 CA 被证实安全有效的小分子抗血管生成靶向药物, 降低晚期 CA 患者(3L)30%的死亡风险, 同靶点的雷莫芦单抗(礼来)正处于国内上市申请阶段, 具体疗效还需要头对头试验进一步验证。2021年1月8日, 阿帕替尼获批准用于晚期 HCC 二线用药, 针对无法/不愿意手术的中晚期 HC 患者(II 期)临床试验结果可与索拉非尼 II 期结果媲美(两者 mTTP 基本相同), 阿帕替尼 mOS 具有一定的优势。

表 45: 阿帕替尼治疗 CA 的 III 期临床试验的主要有效性结果

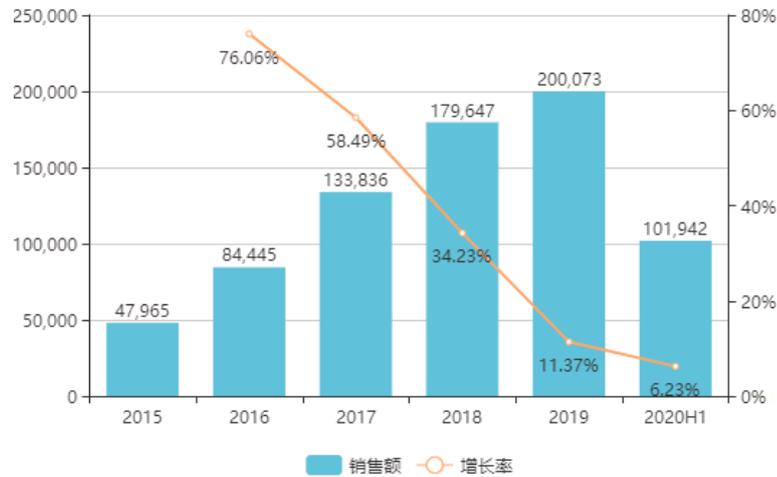
| 药物 | 试验 | ORR | PFS | OS | 临床获益率 | |
|-------|--------------------------|------------|-------|---------|-------|--------|
| 阿帕替尼 | 既往接受过二线治疗后失败的晚期 CA 患者 | 阿帕替尼 | 2.84% | 2.6 | 6.5 | 42.05% |
| | | 安慰剂 | 0% | 1.8 | 4.7 | 8.79% |
| | 无法/不愿意手术的中晚期 HC 患者(II 期) | 850mg 阿帕替尼 | 8.6% | MTTP4.2 | 9.7 | |
| | | 750mg 阿帕替尼 | 0% | MTTP3.3 | 9.8 | |
| 雷莫芦单抗 | 局部晚期或转移性 CA/胃腺癌患者 | 雷莫芦单抗 | | 2.1 | 5.2 | |
| | | 安慰剂 | | 1.3 | 3.8 | |
| | 局部晚期或转移性 CA/胃腺癌患者 | 雷莫芦单抗+紫杉醇 | | 4.4 | 9.6 | |
| | | 安慰剂+紫杉醇 | | 2.9 | 7.4 | |

资料来源: 丁香园, 渤海证券研究所

阿帕替尼纳入 2017 年医保目录, 价格为 136 元/120mg, 2019 年医保谈判续谈, 最新中标价为 115 元/250mg, 临床推荐剂量为 850mg/日, 用药费用约为 3

万元。2020 上半年阿帕替尼销售规模为 10.19 亿元，同比增长 6.23%。

图 28: 阿帕替尼城市公立医院销售规模



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

恒瑞医药正在进行有关阿帕替尼单药或者联合用药的多项适应症拓展, 其中 CA、HC、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、复发的上皮性卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌等庞大的候选适应症处于临床 III 期, 具有庞大的想象空间。2019 年 CSCO 公布了阿帕替尼在 CA、肺癌等领域的研究成果, 在 CA 领域, 卡瑞利珠单抗联合 CAPOX 方案研究初显成效, ORR 达 58.7%, DCR 达 78.3%, 且安全性良好; 在肺癌领域, 阿帕替尼单药治疗广泛期 SCLC, ORR 达 19.35%, DCR 达 83.87%、PFS 达 6.18m, 为广泛期的患者二线治疗提供了新选择,

表 46: 阿帕替尼在研临床试验

| 阶段 | 适应症 | 试验分类 | 试验状态 | 首次公示日期 |
|-------|-----------------------------|------------------------------------------|---------|------------|
| | 胰腺癌 | 甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥二线治疗晚期胰腺癌 | 正在进行 | 2018-06-22 |
| | CA | 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期 CA | 进行中招募中 | 2020-04-26 |
| | 晚期卵巢癌 | 氟唑帕利或/联合阿帕替尼对比安慰剂治疗晚期卵巢癌 | 进行中招募中 | 2020-02-25 |
| | 晚期 HCC | SHR-1210 联合阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗晚期 HC | 进行中招募中 | 2019-08-05 |
| | 晚期肺癌 | 阿帕替尼治疗晚期 EGFR 野生型肺癌 | 进行中招募中 | 2015-03-04 |
| | 三阴乳腺癌 | 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇、阿帕替尼治疗乳腺癌 | 进行中招募中 | 2020-04-13 |
| III 期 | 乳腺癌 | 氟唑帕利或氟唑帕利联合阿帕替尼治疗乳腺癌 | 进行中招募中 | 2020-03-19 |
| | HCC | 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于 HCC 根治性手术或消融后伴高复发风险人群辅助治疗 | 进行中尚未招募 | 2020-12-08 |
| | 复发的上皮性卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌 | 阿帕替尼联合依托泊苷胶囊复发性卵巢癌 | 进行中招募中 | 2019-07-05 |
| | 复发/转移阶段未经系统性治疗的 PD-L1 表达阳性的 | SHR-1210 联合或不联合阿帕替尼治疗晚期 NSCLC | 进行中招募中 | 2020-04-20 |

请务必阅读正文之后的免责声明

| NSCLC | | | | |
|-------|------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------|------------|
| | 初治的ⅢB-IV期 EGFR 突变型非鳞 NSCLC | 靶靶联合肺癌研究 | 进行中招募完成 | 2020-06-12 |
| | CA 一线 | 阿帕替尼联合 Sox 方案一线治疗晚期 CA 的 | 正在进行 | 2017-02-10 |
| | CA | 阿帕替尼联合替吉奥维持治疗晚期 CA 及胃食管结合部癌 | 尚未开始 | 2018-12-12 |
| | CA | 阿帕替尼联合 DOS 化疗方案新辅助治疗局部进展期 CA(LAGC)的单臂、多中心 Simon 二阶段设计临床研究 | 尚未开始 | 2019-01-09 |
| | 甲状腺低分化及未分化癌 | 瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗复发或转移性甲状腺低分化或未分化癌 | 正在进行 | 2020-06-10 |
| II 期 | HC | 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于难切性 HCC 新辅助治疗及对高危复发风险患者辅助治疗 | 尚未开始 | 2020-11-28 |
| | HC | 阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期不可切除的 HC | 正在进行 | 2020-11-27 |
| | 妇科肿瘤 | 阿帕替尼治疗局晚期或晚期复发、转移性妇科肿瘤 | 正在进行 | 2020-11-28 |
| | 含铂治疗失败的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌 | 阿帕替尼联合依托泊苷胶囊复发性卵巢癌 | 进行中招募中 | 2020-05-22 |
| | 复发性卵巢癌患者 | 氟唑帕利联合甲磺酸阿帕替尼片用于复发性卵巢癌 | 进行中招募中 | 2020-09-09 |

资料来源：米内网，渤海证券研究所

8.3 呋喹替尼：mCRC3L 疗法，2020 销售规模约 2.2 亿

呋喹替尼于 2018 年 9 月国内批准上市，作用靶点为 VEGFR1/2/3，适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗 VEGF、EGFR 治疗(RAS 野生型)的转移性结直肠癌(mCRC)患者(3L)。目前呋喹替尼适用于晚期/转移性 CA、晚期/转移性胃食管交界处癌、非鳞状 NSCLC 的临床试验均处于 III 期临床，获批后加速品类放量。

表 47：呋喹替尼针对二线及以上化疗失败的转移性 CRC 患者的临床疗效

| | ORR | PFS | OS | 疾病控制率 |
|------|-------|-----|-----|--------|
| 呋喹替尼 | 4.70% | 3.7 | 9.3 | 62.20% |
| 安慰剂 | 0% | 1.8 | 6.6 | 12.30% |

资料来源：渤海证券研究所

呋喹替尼 2019 年医保谈判成功，价格降至 378 元/5mg、94.5 元/1mg，推荐剂量为 5mg/日，服药 3 周停药 1 周(4 周为一个治疗周期)，据和黄医药业绩公告显示，2020 年呋喹替尼销售规模约为 2.2 亿，相同比增长 91%。

图 29: 和黄医药吡喹替尼 2020 年业绩公告

| (与上年同期相比增长) (美元) | 礼来销售团队 | | 和黄医药销售团队 | |
|---------------------|----------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | 2020 年 | 2020 年 第一至第三季度 | 2020 年 第四季度 | 2021 年 一月至二月* |
| 爱优特®市场销售** | 3,370 万 (+91%) | 2,350 万 (+37%) | 1,020 万 (+2,051%) | 1,430 万 (+116%) |
| 爱优特®由和黄医药确认的收入*** | 2,000 万 (+85%) | 1,280 万 (+53%) | 720 万 (+192%) | 1,020 万 (+269%) |

* = 未经审计; ** = 代表对第三方的销售总额 (数据由礼来提供); *** = 代表礼来支付给和黄医药的生产费用、商业化服务费和特许权使用费以及由和黄医药开具发票的对第三方的销售额。

资料来源: 公司公告, 渤海证券研究所

8.4 安罗替尼: 填补国内肺癌患者两种系统化疗后无标准治疗市场

正大天晴多靶点药物安罗替尼 2018 年 5 月国内获批上市, 可作用于 VEGFR2/3、FGFR1-4、PDGFR α/β 、c-Kit、Ret 等多靶点, 适用于不可切除的局部晚期/转移性甲状腺髓样癌、SCLC(3L)、NSCLC(3L, EGFR-TKI/ALK-TKI 和至少两种化疗)、腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤以及既往至少接受过含蒽环类治疗进展或复发的其他晚期软组织肉瘤患者, 填补了接受过两种系统化疗后无标准治疗的市场, 其在局部晚期/转移性 NSCLC III 期临床试验中, 安罗替尼组 mOS 显著延长(9.46 月)。

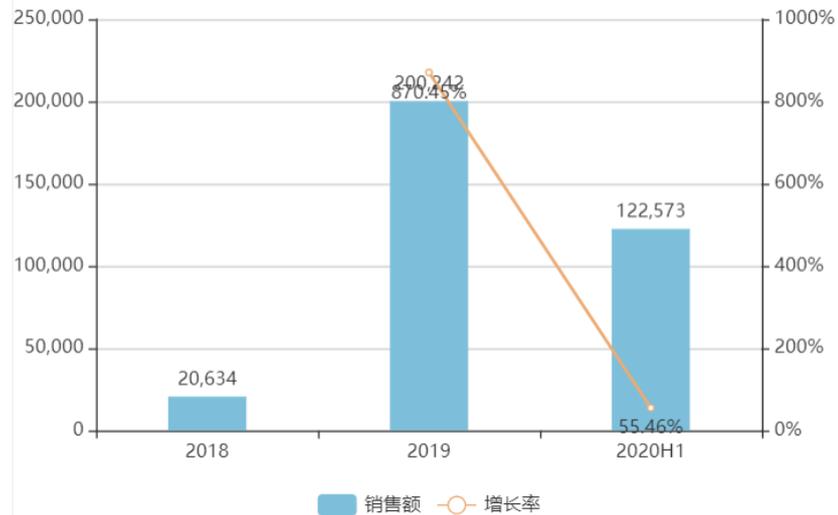
表 48: 安罗替尼临床试验疗效

| | | ORR | PF S | OS | 疾病控制率 |
|------------------------------------------|--------|------------|----------|----------|--------|
| 至少两种系统化疗后失败的晚期/转移性 NSCLC 患者 | 1)安罗替尼 | 9.18% | 5.3 7 | 9.4 6 | 80.95% |
| | 安慰剂 | - | 1.4 | 6.3 7 | 37.06% |
| 可测病灶、既往至少接受过含蒽环类化疗方案后进展或复发晚期软组织肉瘤 | 2)安罗替尼 | 10.10 % | 6.2 | 15. 2 | |
| | 安慰剂 | 1.30% | 1.5 | 12. 6 | |
| 具有可测量病灶、既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后进展或复发的 SCLC 患者 | 3)安罗替尼 | 4.9% % | 4.1 | 7.3 | 71.60% |
| | 安慰剂 | - | 0.7 | 4.9 | 13.20% |

资料来源: 丁香园, 渤海证券研究所

安罗替尼纳入 2018 年医保谈判，2020 年续谈成功，价格为 306.88 元/12mg，推荐剂量为每日 1 次 12 mg，服药 2 周停 1 周(一疗程)直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。2019 年安罗替尼销售超 20 亿元，2020 年上半年为 12.26 亿元，同比增长 55.46%。

图 30: 安罗替尼城市公立医院销售规模



资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

此外，安罗替尼用于晚期/转移性 RCC，胃食管交界处癌，鳞状 NSCLC，胃腺癌，晚期/转移性 SCLC，晚期/转移性 HCC 等多种癌症临床试验正在开展当中。

表 49: 安罗替尼在研临床试验

| III 期临床 | II 期临床 |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 晚期/转移性 RCC，胃食管交界处癌，鳞状 NSCLC，胃腺癌，晚期/转移性 HCC | 骨肿瘤，甲状腺髓样癌，CRC，DLBCL，晚期/转移性实体瘤，晚期/转移性 CRC，晚期/转移性头颈部癌，晚期/转移性 CA，甲状腺癌，胆囊癌，食管鳞状细胞癌，肝内胆管细胞癌，晚期/转移性胃食管交界处癌，晚期/转移性神经内分泌肿瘤，晚期/转移性尿路上皮癌，晚期/转移性鼻咽癌，晚期/转移性肿瘤 |

资料来源: 渤海证券研究所

8.5 神经内分泌瘤: 索凡替尼率填补国内 nPnet 治疗, Pnet 适应症审批中

神经内分泌瘤(Net)通常分为胰腺 Net(Pnet)和非 Pnet(nPnet)，其中 Pnet 约占新发病例的 1%-3%，60%-70%的 Pnet 患者确诊时已经发生了转移，早期诊断率

低。据 Frost & Sullivan 估计，2018 年美国 Net 新发病例 1.9 万例，我国约新发 6.76 万例，按我国发病率与流行率比例估算，共有约 30 万例 Net 患者，其中约 80% 为 Npnen，目前国内获批的靶向药物有舒尼替尼、索凡替尼、依维莫司。

2020 年 12 月和黄医药的索凡替尼胶囊获批上市，用于治疗晚期 nPnet，这是和黄医药于我国获批的第二款肿瘤药物。索凡替尼可通过 VEGFR 和 FGFR 阻断肿瘤血管生成，并可抑制集落刺激因子-1 受体(CSF-1R)调节肿瘤相关巨噬细胞，具有抗血管生成和免疫调节双重活性，**2020 年 9 月用于治疗晚期 Pnet 的新药上市申请已获受理**，2020 年 12 月已向 FDA 滚动提交用于治疗胰腺和 nPnet(NETs) 的新药上市申请的第一部分，计划于 2021 年上半年完成新药上市申请提，此外和黄医药已经与君实生物、百济神州、信达生物等中国创新药企的肿瘤免疫 PD-1 抗体开展联合用药研究，以期扩大索凡替尼的适应证。

表 50: 部分针对 Net 的靶向药物的临床疗效对比

| | | ORR | mPFS | OS | |
|------|--------------------|---------|-------|------|------|
| 索凡替尼 | nPnet | 1)索凡替尼组 | 10.3% | 9.2 | |
| | | 安慰剂组 | 0% | 3.8 | |
| | Pnet | 1)索凡替尼组 | 19.2% | 13.9 | |
| | | 安慰剂组 | | 4.6 | |
| 舒尼替尼 | 进展期不可切除的 Pnet | 1)舒尼替尼 | 9.30% | 10.2 | 38.6 |
| | | 安慰剂 | 0.00% | 5.4 | 29.1 |
| 依维莫司 | 局部晚期或转移性 Pnet | 依维莫司 | 4.8% | 11 | |
| | | 安慰剂 | 0% | 4.6 | |
| | 局部晚期或转移性胃肠道或肺源 Net | 依维莫司 | 2% | 11 | |
| | | 安慰剂 | 1% | 3.9 | |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

2020 年 1 月 16 日，索凡替尼完成河南首单销售，价格为 101 元/50mg，推荐剂量为每日一次 300mg(6 粒)，连续服药(4 周为一个治疗周期)，一个疗程价格为 1.69 万元，低保患者可获得最多 12 周期的治疗援助，且对于非低保患者有援助计划(2 周期+2 周期)，PNEN、nPEN 患者年用药费用分别约为 10、7 万元，其上市后两个月取得未审计的销售收入约 3191 万元，如果纳入医保将有助于快速放量。

8.6 肝癌：我国肝癌 mOS 仅约 1 年，亟需突破性新药

我国肝癌(HC)高发，预后差，五年生存率低于 15%。HC 是我国特有的高发癌种，

2019年新发病例数达36.94万例，约占全球HC病例的47.5%，中华预防医学会统计，其新发病例数在过去20年中增长了2倍，80%以上患者有乙肝感染史，我国现有近1亿的乙肝病毒携带者。目前我国治疗早期HC的方法有切除手术、放疗、消融、放射免疫疗法等，晚期HCC治疗方法主要包括小分子靶向疗法、检查点抑制剂及化疗，57%患者首诊已是晚期或终末期，仅可以从化疗与分子靶向药疗法中获益，且由于HCC对化疗相对不敏感，因此靶向药意义重大。

2020CSCO指南中，对于晚期HC患者但肝功能稍好的患者，I级推荐索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼等靶向药物治疗。

1) 索拉非尼: 在针对晚期HC患者的III期临床试验中，索拉非尼组的mOS为10.7个月，比未接受治疗的患者多2.8个月。

2) 仑伐替尼: 在与索拉非尼针对晚期HCC患者的头对头III期临床研究中，仑伐替尼组mOS较索拉非尼组有延长趋势(13.6vs.12.3); 在mPFS、mTTP、ORR均显著改善, 中国患者仑伐替尼组数据更佳, 2018年欧洲 EMEA、美国 FDA 和中国 NMPA 已相继批准了仑伐替尼一线治疗不可切除 HCC 的适应症。

3) 瑞戈非尼(拜万戈): 2017年4月、12月分别被FDA和NMPA批准用于索拉非尼治疗失败的晚期HCC二线治疗，作为晚期HCC患者的二线治疗依然能带来明显的生存获益，目前瑞戈非尼已经进入医保，价格为5488元每盒(7天)。

4) 多纳非尼: 泽璟制药的多纳非尼是索拉非尼分子上的一个甲基取代为三氟代甲基而形成的全新的专利药物，与索拉非尼相比明显具有更优异的药代动力学和药效学性能。在针对不可手术或转移性HCC患者II/III期临床试验中，多纳非尼组与索拉非尼组的mOS为12.1、10.3月，mPFS为3.7、3.6月，ORR为4.6%、2.7%，且多纳非尼组各级不良反应均显著低于索拉非尼组，目前多纳非尼已国家药监局药审中心纳入拟优先审评审批品种公示名单。

表 51: 我国已上市 HC 靶向药物临床试验结果

| | | 实验组/对照组 | ORR | PFS(月) | OS(月) |
|------|-----------------------|-----------------|---------------|----------|-------|
| 索拉非尼 | 无法切除的HCC患者(1L) | 索拉非尼 | 控制率 32.67% | TTP: 7.9 | 10.7 |
| | | 安慰剂 | 控制率 14.4% | TTP: 2.8 | 7.9 |
| | | 仑伐替尼 | 24% | 7.3 | 13.6 |
| 仑伐替尼 | 既往未接受治疗的不可切除HCC患者(1L) | 索拉非尼 | 9% | 3.7 | 12.3 |
| | | 其中大陆地区: 仑伐替尼 | | 9.2 | 15.0 |
| | | 索拉非尼 | | 3.6 | 10.2 |
| 多纳非尼 | 晚期HCC(1L) | 多纳非尼 | 4.6% | 3.7 | 12.1 |
| | | 索拉非尼 | 2.7% | 3.6 | 10.3 |

| | | | | | |
|------|---------------------------|-------------|-----------|------------|-------------|
| 瑞戈非尼 | 治疗经索拉非尼治疗后出现进展的 HC 患者(2L) | 瑞戈非尼 安慰剂 | 11% 4% | 3.1 1.5 | 10.6 7.8 |
|------|---------------------------|-------------|-----------|------------|-------------|

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

2008 年索拉非尼在我国获批上市, 2017 年纳入医保谈判, 2019 年续谈, 2020 年上半年销售规模为 6.34 亿元, 目前索拉非尼(200mg)已被纳入第四批集采, 重庆药友(26.6 元)、山香药业(24.48 元)中标, 价格降幅均超 70%; 瑞戈非尼纳入 2018 年医保, 2020 年续谈, 2020 年 9 月最新可见中标为 196 元/40mg, 疗效优于索拉非尼, 2020 年上半年销售规模为 3.22 亿元, 同比增长 104.90%; 仑伐替尼纳入 2020 年医保谈判, 2020 年上半年销售规模为 1.56 亿元, 同比增长 73.75%。

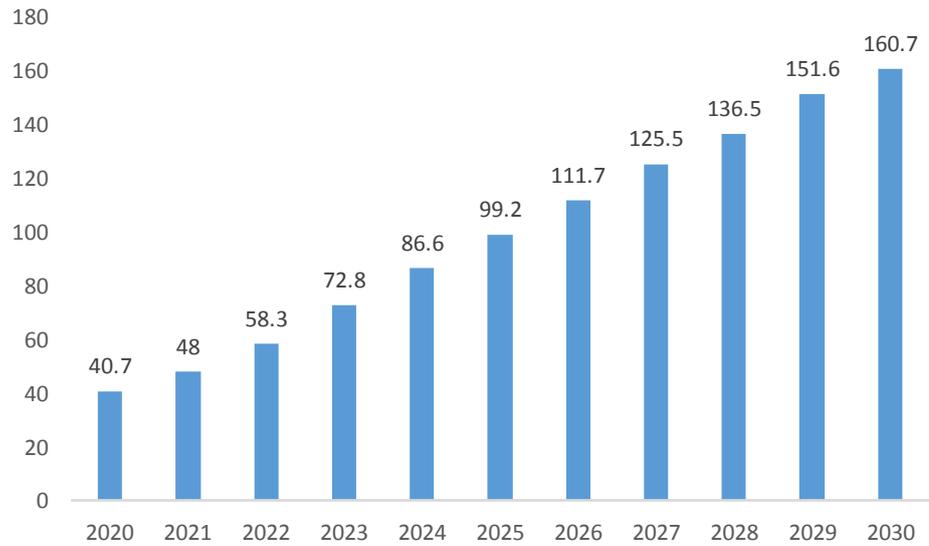
表 52: 我国已上市 HC 靶向药物城市公立医院销售情况及用药情况

| | 2018 | 2019 | 2020H1 | 推荐剂量(日) | 规格 | 最新披露中标单价(元) |
|------|---------|----------|---------|------------------------|-------|-------------------|
| 索拉非尼 | 99, 448 | 124, 578 | 63, 361 | 200mg*2 | 200mg | 集采中标价格 24.48-26.6 |
| 瑞戈非尼 | 3, 017 | 37, 609 | 32, 237 | 40mg*4 | 40mg | 196 |
| 仑伐替尼 | 15, 963 | 23, 656 | 15, 585 | 4mg*3/2(体重 60kg 分界) | 4mg | 560 |

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

我国治疗 HC 的方法疗效有限, 中位无进展生存期不足 10 个月, 中位总生存期仅约一年, 亟需更有效的新型的治疗方案。据弗若斯特沙利文数据, 2018 年我国晚期 HCC 一线小分子靶向药市场为 8.1 亿元, 可惠及人口渗透率为 4.6%, 美国为 23.3%, 据 Frost & Sullivan 数据, 随着市场教育推进、患者支付能力提高、医保对接、新药上市等, 预计我国 2030 年渗透率将提升至 43.2%, 整体市场规模将达到 160 亿元。(不考虑索拉非尼纳入集采导致降价与渗透率提升相互作用, 预计将导致晚期 HC 一线靶向药物存量市场降低 10%左右)。

图 31: 我国晚期 HC 一线小分子靶向药物市场



资料来源: Frost & Sullivan, 渤海证券研究所

8.7 肾癌: 一二线靶向药均已医保谈判成功

2020CSCO 推荐对于转移性或不可切除性透明细胞型 RCC, 一线推荐舒尼替尼、培唑帕尼、索拉非尼等小分子靶向药物, 阿昔替尼可用于 TKI 失败后的二线疗法, 此外帕博利珠单抗适用于一线高危 RCC 以及二线治疗。

表 53: 转移性或不可切除性透明细胞型 RCC

| | I 级推荐 | II 级推荐 | III |
|----|----------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 一线 | 低危 | 舒尼替尼(1A 类)、培唑帕尼(1A 类)、索拉非尼(2A 类) | 阿昔替尼(2A 类)、卡博替尼(2B 类)、帕博利珠单抗+阿昔替尼(1A 类) |
| | 高危 | 帕博利珠单抗+阿昔替尼(1A 类)、纳武利尤单抗+伊匹木倒立(1A 类)、卡博替尼(2A 类)、舒尼替尼(1A 类)、培唑帕尼(1A 类)、索拉非尼(2A 类) | 阿昔替尼(2A 类)、帕博利珠单抗(2B 类)、贝伐珠单抗+INFA-2b(1A 类)、替西罗莫司(1A 类) |
| 二线 | TKI 失败 | 阿昔替尼(1A 类)、帕博利珠单抗(1A 类)、卡博替尼(2A 类)、仑伐替尼+依维莫司(2A 类)、依维莫司(1B 类) | 舒尼替尼(2A 类)、培唑帕尼(2A 类)、索拉非尼(2A 类)、帕博利珠单抗(2B 类)、帕博利珠单抗+阿昔替尼(2B 类) |
| | 免疫联合治疗失败 | 临床研究 | 卡博替尼(2A 类)、舒尼替尼(2B 类)、培唑帕尼(2B 类)、仑伐替尼+依维莫司(2B 类)、仑伐替尼+帕博利珠单抗(2B 类) |
| | | | 帕博利珠单抗(2B 类)、Avelumab+阿昔替尼(2A 类)、贝伐珠单抗+INFA-2b(1A 类) |
| | | | 安罗替尼 |
| | | | Avelumab+阿昔替尼(2B 类)、纳武利尤单抗+伊匹木倒立(2B 类)、仑伐替尼+帕博利珠单抗(2B 类) |
| | | | 索拉非尼、依维莫司 |

资料来源: CSCO, 渤海证券研究所

全球已批准了十几药物用于转移性 RC 的治疗，包括抗 VEGF/VEGFR 途径(索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、阿昔替尼、贝伐珠单抗、卡博替尼、仑伐替尼)、抑制 mTOR 途径(依维莫司和替西罗莫司)和免疫检查点抑制剂(纳武利尤单抗、纳武利尤单抗+伊匹木单抗、帕博利珠单抗+阿昔替尼)，目前我国批准上市的用于转移性 RC 的靶向药物包括索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、依维莫司和阿昔替尼。

表 54: 我国批准上市的用于转移性 RC 的靶向药物的临床试验疗效

| | | 实验组/对照组 | ORR | PFS | OS |
|------|-----------------------------------|-----------------|--------|------|------|
| 舒尼替尼 | 既往未经治疗的晚期 RCC 患者(1L) | 舒尼替尼 | 27.50% | 11.8 | |
| | | IFN- α | 5.30% | 5.5 | |
| | 中国晚期/转移性 RCC 患(MRCC) | 舒尼替尼 | 31.10% | 15.4 | 33.4 |
| 培唑帕尼 | 局部晚期和/或转移性 RCC 患者 | 培唑帕尼 | 30% | 9.2 | |
| | | 安慰剂 | 3% | 4.2 | |
| 培唑帕尼 | 局部复发或转移性肾透明细胞癌患者 | 培唑帕尼 | | 8.4 | 28.3 |
| | | 舒尼替尼 | | 9.5 | 29.1 |
| 培唑帕尼 | 晚期 RCC 患者(中国 1L) | 培唑帕尼 | 35% | 8.3 | NR |
| | | 舒尼替尼 | 20% | 8.3 | 29.5 |
| 安罗替尼 | 晚期 RC 一线治疗(1L) | 安罗替尼 | 30.3% | 17.5 | 30.9 |
| | | 舒尼替尼 | 27.9% | 16.6 | 30.5 |
| 卡博替尼 | 未接受过早期治疗的晚期 RCC 患者(1L) | 卡博替尼(显著) | 20% | 8.6 | 30.3 |
| | | 对照组 | 9% | 5.3 | |
| | | 卡博替尼 | 17% | 7.4 | 21.4 |
| 索拉非尼 | 至少接受过一次化疗或免疫治疗的不能手术或转移性 RC 患者(2L) | 1)索拉非尼 | | 5.6 | |
| | | 安慰剂 | | 2.8 | |
| 阿昔替尼 | 既往一线全身治疗疾病进展的 mRCC 患者(2L) | 阿昔替尼 | 23.70% | 6.5 | 17.2 |
| | | 索拉非尼 | 10.10% | 4.8 | 18.1 |
| | | 其中 1)既往舒尼替尼治疗亚组 | | | |
| | | 阿昔替尼 | 14.90% | 4.7 | 14.9 |
| | | 索拉非尼 | 5.90% | 2.8 | 14.9 |
| | | 其中 2)既往细胞因子治疗亚组 | | | |
| 阿昔替尼 | | 阿昔替尼 | 32.40% | 10.1 | NE |
| | | 索拉非尼 | 14.30% | 6.5 | NE |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

舒尼替尼、培唑帕尼、阿昔替尼均于 2018 年医保谈判成功，2020 年续谈，其中舒尼替尼 2020 年直接纳入乙类医保。2020 上半年舒尼替尼销售规模为 2.15 亿元，同比增长 37.08%，辉瑞 2020 年中标价为 155 元/12.5mg，用于胃肠间质瘤和晚期 RCC 的推荐剂量是 50 mg，每日一次，服药 4 周停 2 周，对于 Pnet，

37.5 mg/日/次，目前已有石药欧意和豪森药业获批上市，石药欧意最新中标价格为 107 元/12.5mg，仿制药的上市有助于用药渗透率的提高；培唑帕尼 2020 年续谈价格为 160 元/200mg，272 元/400mg，2020 上半年销售规模为 1.64 亿元，同比增长 186.11%；阿昔替尼最新中标价为 207 元/5mg，2020 上半年销售规模为 1.12 亿元，同比增长 208.68%。

表 55: 我国已上市 RC 靶向药物城市公立医院销售情况及用药情况

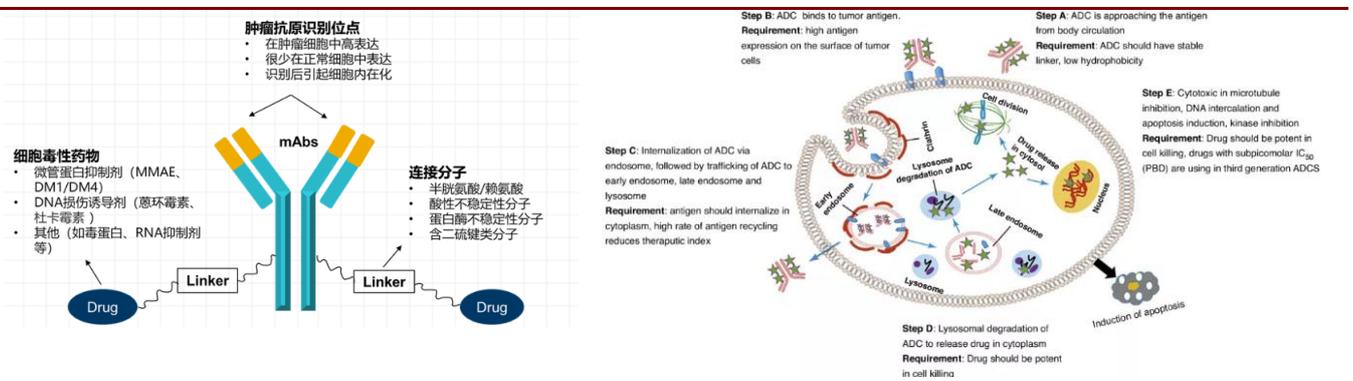
| | 2018 | 2019 | 2020H1 | 推荐剂量(日) | 规格 | 最新披露中标单价(元) |
|------|---------|---------|---------|--------------|--------------------------|-------------|
| 舒尼替尼 | 26, 152 | 39, 628 | 21, 540 | 50mgor37.5mg | 12.5mg | 107-155 |
| 培唑帕尼 | 1, 917 | 14, 841 | 16, 374 | 800mg | 160 元/200mg, 272 元/400mg | |
| 阿昔替尼 | 4, 560 | 10, 070 | 11, 242 | 5mg*2 | 5mg | 207 |

资料来源: 米内网, 渤海证券研究所

9.ADCs: 在研管线以靶向 HER2 为主, 行业热情高涨, 潜在空间广阔

抗体药物偶联物(ADC)是通过化学链接将具有生物活性的小分子药物连接到单抗上, 单抗作为载体将小分子药物靶向运输到目标细胞中, 旨在靶向杀死肿瘤细胞的同时使健康细胞免遭伤害。通过抗体和靶蛋白(抗原)之间的生化反应触发了肿瘤细胞内的信号后肿瘤细胞吸收或内化抗体及所连接的细胞毒素, 细胞毒素进入肿瘤细胞后释放并杀死癌症。ADC 药物包括抗体、连接子、细胞毒素三部分, 靶向在肿瘤细胞特异性表达或高表达抗原的抗体、稳定性又可在特定部位释放的连接子、高毒性活性和低免疫的细胞毒素的选择是 ADC 药物有效且稳定低毒的关键。

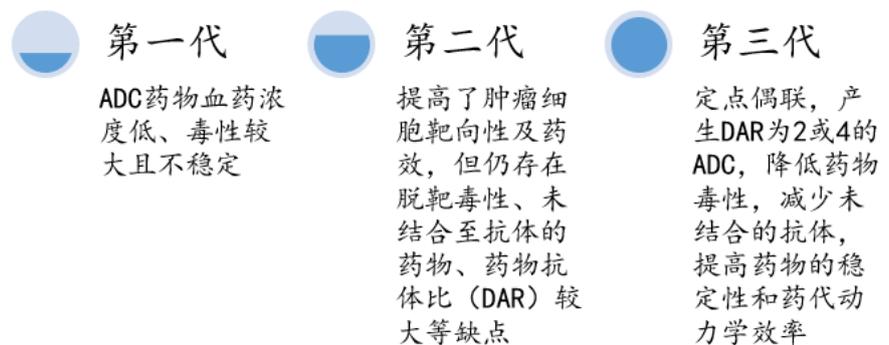
图 32: ADCs 结构、组成部分及作用机制



资料来源: 药智网, 渤海证券研究所

目前 ADC 药物已进展至第三代，第三代 ADC 可实现定向偶联，产生药物抗体比 (DAR) 均一的 ADC，一般每个抗体上结合 2-4 个毒性化合物的治疗窗最大，过低则抗体携带效率较低，过高机体易将其识别为异物从而快速清除，同时 ADC 药物为不同 DAR 的混合物，不同 DAR 的异质性将导致毒性的不确定，甚至存在未结合值的细胞毒药物，造成脱靶毒性。第三代 ADC 药物利用小分子药物与单抗的位点实现特定位置偶联，降低药物毒性，减少未结合的抗体，提高药物的稳定性和药代动力学效率。目前定点偶联技术主要应用的技术有 Thiomab 技术、引入非天然氨基酸、半胱氨酸突变、硒代半胱氨酸、酶催化法等。

图 33: 已发展至第三代定点偶联 ADC



资料来源: 药智网, 渤海证券研究所

截止 2020 年底, FDA 已批准 10 个 ADC 药物上市, 2019 年来获批加速(6 个), 其中武田靶向 CD30 的维布妥昔单抗(Adcetris)和罗氏靶向 HER2 的恩美曲妥珠单抗(Kadcyla)表现亮眼, 2019 年销售额分别为 10.81、15.72 亿美元。

表 56: FDA 已获批上市的 ADCs

| 药物 | 靶点 | 生产商 | 适应症 | 商品名 |
|------------------------------|---------|------------------|--------------------------|------------------------|
| Gemtuzumab ozogamicin | CD33 | 辉瑞/惠氏 | 复发 AML | 2010, 2017 Mylotarg |
| Brentuximab vedotin | CD30 | 西雅图遗传学/千禧年/武田 | 复发性 HL 和复发性系统性间变性大细胞淋巴瘤 | 2011.8 Adcetris |
| Trastuzumab emtansine | HER2 | 罗氏基因泰克 | HER2 阳性转移性乳腺癌 (mBC) | 2013.1 Kadcyla |
| Inotuzumab ozogamicin | CD22 | 辉瑞/惠氏 | 复发性或难治性 CD22 阳性 B-前体 ALL | 2017 Besponsa |
| Polatuzumab vedotin-piiq[16] | CD79B | 罗氏基因泰克 | 复发性或难治性 DLBCL | 2019.6 Polivy |
| Enfortumab vedotin | Nectin4 | Astellas/Seattle | 已接收 PD-1/L1 抑制剂和含 Pt | 2019.12 Padcev |

| 药名 | 靶点 | 公司 | 适应症 | 上市时间 | 商品名 |
|----------------------------|-------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| Trastuzumab deruxtecan | HER2 | 阿斯利康/Daiichi Ssnkyo | Genetics 治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成年患者 接受了两种及以上基于抗 HER2 的既往治疗方案的成年不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌 | 2019.12 | Enhertu |
| Sacituzumab govitecan | TROP2 | Immunomedics | 转移性三阴乳腺癌成年患者，至少接受过两种先行治疗的复发或难治转移疾病患者 | 2020.4 | Trodelyv |
| Belantamab mafodotin | BCMA | GSK | 免疫调节剂、蛋白酶抑制剂和抗 CD38 抗体治疗后病情仍在恶化的多发性骨髓瘤患者 | 2020.8 | Blenrep |
| Moxetumomab pasudotox-tdfk | CD22 | 阿斯利康 | 复发难治性毛细胞白血病 | 2020.12 | Lumoxiti |

资料来源: FDA, 渤海证券研究所

目前不可切割 linker(如 MCC、MC)的 ADCs 多在血液肿瘤上疗效显著, 对于可裂解 linker, 细胞毒素切割后可以穿透细胞膜进入旁边癌细胞, 发挥旁观者杀伤效应, 可更好的作用于实体瘤, 也是目前研发的热点。

图 34: 国外企业采取的 ADC 技术

| 药企 | Linker | 可否裂解 | 毒素 | DAR | 靶点 | 连接氨基酸 |
|--------------|-----------------|------|-----------------|-----|--------------------|-------|
| 罗氏 | MCC | 不可裂解 | DM1 | 3.5 | HER2 | 赖氨酸 |
| 第一三共 | GGFG | 酶裂解 | DXd | 8 | HER2 | 半胱氨酸 |
| Seattle | mc-VC-PABC | 酶裂解 | MMAE | 3-5 | CD30 | 半胱氨酸 |
| Immunomedics | CL2A | 酸裂解 | SN-38 | 7-8 | Trop2 | 半胱氨酸 |
| 辉瑞 | AcBut | 酸裂解 | Calicheamicin | 6 | CD22、CD33 | 赖氨酸 |
| 安斯泰来 | mc-VC-PABC | 酶裂解 | MMAE | 3.8 | Nectin-4 | 半胱氨酸 |
| NBE | LPETG | | Anthracyclin-5G | 4 | ROR1 | 转氨酶定点 |
| VelosBio | mc-VC-PAB | 酶裂解 | MMAE | 4 | ROR1 | |
| Immunogen | MCC | 不可裂解 | DM1、DM4 | 3-4 | FR α | 赖氨酸 |
| ADC | mp-PEG8-VA-PABC | 酶裂解 | PBD dimer | 2.3 | CD19、CD25、CD22、Axl | |
| 葛兰素史克 | MC | 不可裂解 | MMAF | 4 | BCMA | 半胱氨酸 |

资料来源: 贝壳社, 医药笔记, Armstrong, 渤海证券研究所

我国已获批上市了两款 ADC 药物, 武田的维布妥昔单抗和罗氏的恩美曲妥珠单

抗分别于 2020 年 5 月、1 月在我国获批上市，1)恩美曲妥珠单抗获批用于受了紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗，恩美曲妥珠单抗是将曲妥珠单抗与抑制微管聚集的化疗药物美登素通过硫醚连接子连接成的稳定的抗体偶联药物，适用于接受了紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗，KATHERINE 研究显示，恩美曲妥珠单抗组患者辅助治疗后 3 年内，无侵袭性癌生存率 (iDFS) 达到 88.3%，曲妥珠单抗单药组为 77%，复发或死亡风险降低 50%，填补了我国新辅助治疗后 non-pCR HER2 阳性乳腺癌患者的治疗空白；2)维布妥昔单抗获批用于治疗复发性或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL) 或 CD30 阳性霍奇金淋巴瘤患者。

除已获批上市的两款进口 ADC 药物外，**进展最快的国产 ADC 为荣昌生物靶向 HER2 的缬迪西妥单抗**，处于上市申请中，用于三线治疗局部晚期或转移性胃癌 (CA) (包括胃食管结合部腺癌)，截至 2020 年 6 月 22 日，在针对 127 名曾接受过二线化疗治疗的 HER2 过表达 (IHC 2+ 或 IHC 3+) CA 或 GEJ 癌症患者的 II 期注册性临床试验中，ORR 为 24.4%，mPFS 为 4.1 个月，mOS 为 7.6 个月，此外 FDA 于 2020 年 9 月已授予缬迪西妥单抗突破性疗法认定，适应症为 HER2 表达的 (IHC 2+ 或 IHC 3+) 局部晚期或转移性尿路上皮癌二线治疗，公司计划 2021 年在美国启动缬迪西妥单抗治疗 CA 和尿路上皮癌患者的临床研究。

表 57: 国内已获批上市及上市申请中的 ADCs

| 进度 | 药物 | 靶点 | 企业 | 适应症 | 当前进度/进展时间 |
|-------|----------|------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 已获文号 | 维布妥昔单抗 | TNFRSF8, Tubulin | 武田 | 间变性大细胞淋巴瘤 (2020-05-14)，经典型霍奇金淋巴瘤 (2020-05-14)，CD30 阳性间变性大细胞淋巴瘤 (2020-05-14) | 2020-05-12 |
| | 恩美曲妥珠单抗 | HER2, Tubulin | 罗氏 | HER2 阳性早期乳腺癌 (2020-01-22) | 2020-01-21 |
| 上市申请中 | 缬迪西妥单抗 | HER2, Tubulin | 荣昌生物 | 晚期/转移性 CA，胃食管交界处腺癌，HER2 阳性晚期/转移性 CA | 2020-08-28 |
| | 伊珠单抗奥加米星 | CD22 | 辉瑞投资 | B 细胞急性淋巴细胞白血病 | 2020-01-22 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

我国目前在研 ADC 药物的靶点较为集中，处于临床阶段的药物主要涉及靶点为 HER2，其他靶点包括 c-Met、EGFR、Trop 2、CD 20，其中浙江医药与 Ambrx 联合开发靶向 HER2 的 ADC 药物 ARX788 处于 III 期临床，拟用于 HER2 阳性乳腺癌，利用非天然氨基酸插入蛋白质，pAF 通过胍键偶联毒素 AS269，实现毒素在单抗分子上的精确偶联，DAR 为 2 (恩美曲妥珠单抗偶联率覆盖 0-8，平均 DAR 为 3.5)，且胍键极其稳定，体内代谢产物仅有 pAF-AS269，而无游离毒素

AS269, 疗效稳定、安全性好。在针对 51 例至少一次 ARX788 的中国女性患者实验中, 最佳响应为部分缓解(PR)19 例, 稳定(SD)为 25 例, 疾病控制率为 91.7% (44/48), 疗效随剂量增加而提高, 其中 1.3mg/kg 剂量组总缓解率(ORR)达到 56% (9/16), 后续实验中随着剂量递增 ORR 提升, 1.5mg/kg 组 ORR68.4%, DCR100%, 无 DLT 发生, 既往经 TKI 治疗患者 ORR 为 44.7%, 潜力巨大。

百奥泰两款 ADC 药物 BAT8001、BAT8003 处于临床 III 期、I 期, 分别靶向 HER2、TROP2, 其中 BAT8001 为第二代 ADC 药物, BAT8003 为采用定点偶联技术的三代 ADC 药物, 此外 BAT8003 采用不可剪切式连接子保证了体内循环安全性, 体内药效学显示 BAT8003 在三阴性乳腺癌和 CA 移植瘤模型中在 5mg/kg 或以上剂量下均能显著地抑制肿瘤的生长, 且安全性良好。

表 58: 国内处于临床阶段的 ADCs

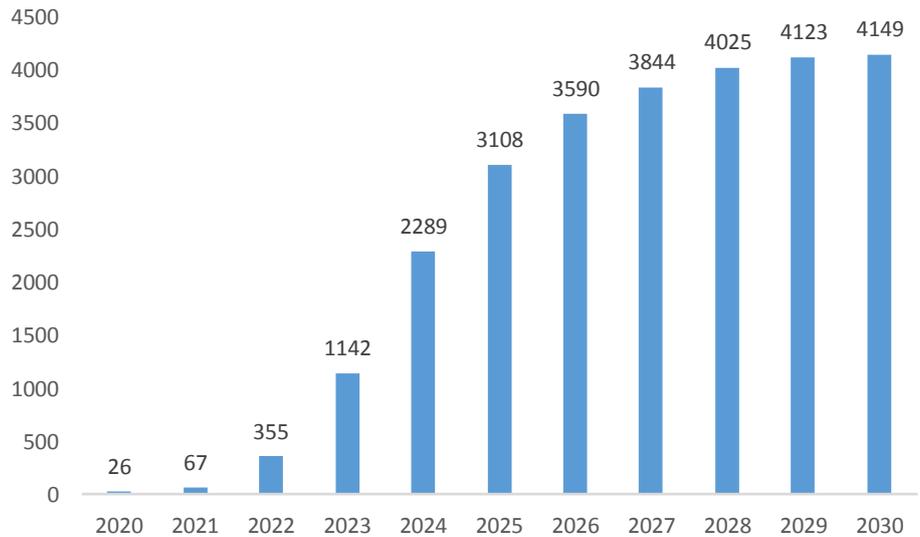
| 进 度 | 药物 | 靶点 | 企业 | 适应症及国内状态 | 当前进度进展时间 |
|--------------------|-------------------------|---------------------|-------|-------------------------------------------------|------------|
| III 期 临 床 | SAR 408701 | Tubulin, CEACAM5 | 赛诺菲 | 晚期/转移性非鳞状 NSCLC | 2020-04-17 |
| | Sacituzumab govitecan | Trop-2, TOPI | 云顶药业 | HR 阳性、HER2 阴性晚 期/转移性乳腺癌 | 2021-01-21 |
| | ARX 788 | HER2, Tubulin | 浙江医药 | HER2 阳性乳腺癌 | 2020-06-30 |
| | TAA013 | HER2 | 东曜药业 | HER2 阳性晚期/转移性乳 腺癌 | 2020-06-03 |
| | trastuzumab deruxtecan | HER2 | 第一三共 | HER2 阳性晚期/转移性乳 腺癌, HR 阳性、HER2 阴性晚期/转移性乳腺癌 | 2019-08-22 |
| | BAT 8001 | HER2 | 百奥泰 | HER2 阳性晚期/转移性乳 腺癌 | 2018-02-22 |
| | Depatuxizumab | EGFR | 艾伯维 | 胶质母细胞瘤 | 2017-07-24 |
| | Rovalpituzumab tesirine | DLL3 | 艾伯维 | SCLC | 2018-08-14 |
| | Polatuzumab vedotin | CD79b | 罗氏 | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 | 2018-10-11 |
| | Belantamab mafodotin | BCMA, Tubulin | GSK | 多发性骨髓瘤 | 2020-11-05 |
| II 期 临 床 | SKB264 | Trop-2 | 科伦博泰 | 实体瘤 HER2 阳性尿路上皮癌, | 2020-06-09 |
| | MRG002 | HER2 | 美雅珂 | HER2 阴性晚期/转移性乳 腺癌 晚期/转移性 NSCLC, | 2021-02-07 |
| | MRG003 | EGFR | 美雅珂 | EGFR 阳性晚期/转移性胆 道腺癌 | 2020-09-28 |
| | Telisotuzumab Vedotin | c-Met, Tubulin | 艾伯维 | NSCLC | 2019-04-12 |
| | ASKB589 | CLDN-18.2 | 奥赛康 | 晚期/转移性实体瘤 | 2020-10-29 |
| I | TRS005 | CD20 | 浙江特瑞思 | CD20 阳性 B 细胞非霍奇 | 2018-11-29 |

| 期 | | | | 金淋巴瘤 | |
|---|-------------------|-----------------|--------|-------------------------------------------|------------|
| 临 | DAC-002 | Trop-2, Tubulin | 多禧生物 | 晚期/转移性实体瘤 | 2020-09-15 |
| 床 | BAT 8003 | Trop-2 | 百奥泰 | 晚期/转移性上皮癌 | 2019-04-01 |
| | F0002-ADC | TNFRSF8 | 复旦张江 | CD30 阳性血液肿瘤 | 2019-03-14 |
| | FS-1502 | HER2, Tubulin | 复星医药 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌, HER2 阳性晚期/转移性实体瘤 | 2019-04-23 |
| | 恩美曲妥珠单抗-B003 | HER2, Tubulin | 上海医药 | HER2 阳性乳腺癌 | 2019-03-21 |
| | SHR-A1811 | HER2 | 恒瑞医药 | CRC, 晚期/转移性 CA, 胃食管交界处癌, HER2 阳性晚期/转移性实体瘤 | 2020-08-13 |
| | BB-1701 | HER2 | 百力司康 | HER2 阳性晚期/转移性实体瘤 | 2020-03-31 |
| | SYHA1501 | HER2 | 石药中奇制药 | HER2 阳性晚期/转移性实体瘤 | 2019-10-29 |
| | 恩美曲妥珠单抗-SHR-A1201 | HER2 | 恒瑞医药 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 | 2019-08-13 |
| | DX126-262 | HER2 | 多禧生物 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌, HER2 阳性晚期/转移性 CA | 2019-06-21 |
| | 恩美曲妥珠单抗-HS630 | HER2 | 海正药业 | 乳腺癌 | 2019-06-18 |
| | A166 | HER2 | 科伦博泰 | HER2 阳性晚期/转移性实体瘤 | 2018-08-09 |
| | RC108 | c-Met | 荣昌生物 | c-MET 阳性晚期/转移性实体瘤 | 2020-11-24 |
| | SHR A1403 | c-Met | 恒瑞医药 | 晚期/转移性实体瘤 | 2019-01-31 |
| | MRG001 | CD20 | 美雅珂 | 非霍奇金淋巴瘤 | 2019-05-05 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

据弗若斯特沙利文分析, 预计 2020 年我国用于 HER2 阳性乳腺癌的 ADCs 市场规模为 260 万美元, 2020-2024 年的复合年增长率为 207.4%, 预计 2030 年将达到 4149 万美元。

图 35: 我国用于 HER2 阳性乳腺癌的 ADCs 市场规模预测



资料来源: 弗若斯特沙利文, 渤海证券研究所

10. 投资策略及重点公司推荐

在癌症病患人数走高、效优新药亟需、审评审批提速、医保对接加码以及一级市场追捧、注册制改革等多方因素助推下, 我国新型抗肿瘤药物无论是从企业在研管线布局还是已上市新药市场表现方面, 均展现出蓬勃向上的动力, 我们认为创新药市场整体呈现优于大市的投资机会, 但医保谈判加速创新药物放量的同时也为潜在在研产品设定了价格天花板, 同一赛道下的激烈竞争可能会导致踩踏效应出现, 未来能否突出重围, 要考虑“靶点选择+临床疗效+研发进度+在研管线+适应症拓展+医保对接+商业网络”等的综合力量, 是否在设计起点具有差异化且可行的靶点布局, 产品是否具有确切的头对头临床试验数据支撑, 能否在大癌种、空白细分领域、优先疗法方面占据先发市场, 医保纳入、慈善援助下是否具备药物经济学优势以及管线厚度能否发挥规模经济优势、终端推广能力等方面都至关重要, 综上所述我们认为应该关注: 1) 研发管线丰富、具有强大销售网络的平台型创新药龙头企业, 如恒瑞医药(600276)、复星医药(600196); 2) 差异化布局, 具有技术优势的 Biotech 类企业, 如泽璟制药(688266)、君实生物(688180)、贝达药业(300558)、艾力斯(688578)等。

10.1 恒瑞医药

截止 3 月 15 日, 公司拥有抗肿瘤药物 30 个, 其中五款为已上市新型抗肿瘤药

物，除吉非替尼为仿制药外，其余阿帕替尼、氟唑帕利、卡瑞利珠单抗、吡咯替尼均为公司自主研发新药，且适应症快速拓展中。

表 59: 恒瑞医药已上市自主研发的抗肿瘤新药

| 药物 | 阿帕替尼 | 氟唑帕利 | 卡瑞利珠单抗 | 吡咯替尼 |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 获批适应症 | 晚期/转移性 HCC(2L)，晚期/转移性胃食管交界处癌及胃腺癌(3L) | 胚系 BRCA 突变的铂敏感的复发性输卵管癌、卵巢癌或原发性原发性腹膜癌(3L) | 经典霍奇金淋巴瘤(3L)，EGFR、ALK 阴性晚期/转移性非鳞 NSCLC(1L)，晚期/转移性食管鳞状细胞癌(2L)，晚期/转移性 HCC(2L) | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 |
| 上市申请中 | | 卵巢癌，输卵管癌 | 晚期/转移性鼻咽癌 | |
| III 期临床 | 卵巢癌，乳腺癌，输卵管癌，晚期/转移性卵巢癌，晚期/转移性 CA，腹膜癌，HCC，三阴乳腺癌，EGFR 突变晚期/转移性非鳞状 NSCLC，PD-L1 阳性 NSCLC | 前列腺癌，乳腺癌，晚期/转移性卵巢癌，BRCA/PALB2 突变晚期/转移性胰腺癌 | NSCLC，晚期/转移性食管癌，晚期/转移性 CA，CA，胃食管交界处癌，三阴乳腺癌，晚期/转移性鳞状 NSCLC，晚期/转移性肿瘤，PD-L1 阳性 NSCLC | NSCLC，HER2 阳性乳腺癌，HER2 阳性早期乳腺癌 |
| II 期临床 | 原发性腹膜癌 | SCLC，晚期/转移性胰腺癌，晚期/转移性去势抵抗性前列腺癌 | 泌尿生殖道肿瘤，软组织肉瘤，SCLC，晚期/转移性 NSCLC，晚期/转移性 HC，晚期/转移性 CRC，晚期/转移性宫颈癌，T/NK 细胞淋巴瘤，KRAS 突变晚期/转移性非鳞状 NSCLC，妇科肿瘤 | HER2 阳性晚期/转移性 NSCLC |
| I 期临床 | NSCLC，CA，胃食管交界处癌 | 实体瘤，晚期/转移性实体瘤，胰腺癌，晚期/转移性 CA，三阴乳腺癌，晚期/转移性三阴乳腺癌 | 黑色素瘤 | 乳腺癌，HER2 阴性晚期/转移性 CA，HER2 阳性晚期/转移性胃食管交界处癌 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

在研管线丰富，产品层次多样。除已上市药物外，公司还有 37 个在研抗肿瘤药物，其中多个新型药物研发进度居前，

表 60: 恒瑞医药在研抗肿瘤新型药物

| 进度 | 靶点 | 成分词适应症 | 药品类型 | |
|-------|-----------|-----------------------------------------|------------|---------|
| 上市申请中 | 贝伐珠单抗注射液 | VEGF, VEGFA | 非鳞状 NSCLC | 治疗用生物制品 |
| BE 试验 | 苹果酸法米替尼胶囊 | c-Kit, PDGFR α , PDGFR β , | BE 试验: 实体瘤 | 化药 |

| | | FLT3(CD135), VEGFR-1/2/3 PDGFR | | |
|---------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|
| III 期临床 | SHR6390 片 | CDK4, CDK6 | HR 阳性、HER2 阴性晚期/转移性乳腺癌 | 化药 |
| | SHR3680 片 | AR | 激素依赖性前列腺癌 | 化药 |
| | SHR-1316 注射液 | PD-L1 | SCLC, NSCLC, 晚期/转移性 SCLC | 治疗用生物制品 |
| II 期临床 | SHR2554 片 | EZH2 | 晚期/转移性去势抵抗性前列腺癌 晚期/转移性实体瘤, 晚期/转移性 | 化药 |
| | SHR-1701 注射液 | PD-L1, TGF-β | NSCLC, 头颈部鳞状细胞癌, NSCLC, 胰腺癌 | 治疗用生物制品 |
| | SHR1459 片 | BTK | 视神经脊髓炎 | 化药 |
| I 期临床 | 注射用 SHR-A1811 | HER2 | HER2 阳性晚期/转移性实体瘤, CRC, 晚期/转移性 CA, 胃食管交界处 癌 | 治疗用生物制品 |
| | 注射用 SHR-A1403 | c-Met | 晚期/转移性实体瘤 | 治疗用生物制品 |
| | 注射用 SHR-A1201 | HER2 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌 | 治疗用生物制品 |
| | 注射用 SHR-1802 | LAG-3 | 晚期/转移性实体瘤 | 治疗用生物制品 |
| | 注射用 SHR-1501 | IL-15, CD8 | 晚期/转移性肿瘤 | 治疗用生物制品 |
| | 注射用 HAO472 | AML1-ETO | 急性粒细胞性白血病 | 化药 |
| | SHR9146 片 | IDO, TDO | 晚期/转移性实体瘤 | 化药 |
| | SHR7390 片 | MEK1, MEK2, MEK | 晚期/转移性实体瘤 | 化药 |
| | SHR-1702 注射液 | TIM-3 | 晚期/转移性实体瘤, 骨髓增生异常综 合征, 急性粒细胞性白血病 | 治疗用生物制品 |
| | SHR-1603 注射液 | CD47 | 癌症 | 治疗用生物制品 |
| 批准临床 | 注射用 SHR-1309 注射液 | HER2 | 晚期/转移性乳腺癌, 早期乳腺癌 | 治疗用生物制品 |
| | 注射用 SHR-1916 | | | |
| | 注射用 SHR-1806 | TNFRSF4 FGFR1, FGFR3, FGFR4, c-Kit, PDGFRα, RET, Thymidine kinase, VEGFR1//2/3, FGFR | 癌症 | 治疗用生物制品 |
| | 甲磺酸乐伐替尼胶囊 | | HCC, 甲状腺癌 | 化药 |
| 临床申请中 | SHR5126 片 | ADORA2 | 实体瘤 | 化药 |
| | SHR-1704 注射液 | CD40 | 晚期/转移性实体瘤 | 治疗用生物制品 |
| | SHR2150 HRS2543 片 | TLR-7 ERK | 癌症, HIV-1 感染 | 化药 化药 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

10.2 君实生物

已上市抗肿瘤药物为特瑞普利单抗, 获批用于晚期/转移性鼻咽癌(1L)、既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤, 此外, 适用于晚期/转移性

尿路上皮癌的适应症处于上市申请中，NSCLC、RC、HCC 等大癌种处于 III 期临床，在研管线尚属于偏早期阶段，短时间肿瘤药物的放量依旧以特瑞普利单抗为主。此外公司免疫治疗药物阿达木单抗注射液已申报生产。

表 61: 君实生物在研抗肿瘤新型药物

| 进度 | 药物 | 靶点 | 注册分类 | 适应症 | 药品类型 |
|-------|----------------------|-------------|------|-----------------------------|---------|
| I 期临床 | 重组人源化抗 BTLA 单克隆抗体注射液 | BTLA | 1 | 晚期/转移性实体瘤，淋巴瘤，黑色素瘤，RC，尿路上皮癌 | 治疗用生物制品 |
| 批准临床 | JS006 注射液 | CD38, TIGIT | 1 | 晚期/转移性实体瘤 | 治疗用生物制品 |
| 批准临床 | JS101 注射液 | CDK | 1 | | 化药 |

资料来源: Insight , 渤海证券研究所

10.3 复宏汉霖

公司已上市药物包括曲妥珠单抗、利妥昔单抗以及阿达木单抗三款生物类似物，此外有 13 中抗肿瘤药物在研，其中贝伐珠单抗类似物上市申请中，公司自主研发新药中 PD-1 单抗注射液(HLX 10)最快进度为三期临床，适用于 NSCLC，CA，三阴乳腺癌，晚期/转移性非鳞状 NSCLC，晚期/转移性鳞状 NSCLC，晚期/转移性 SCLC，晚期/转移性食管鳞状细胞癌，II 期临床在研适应症为实体瘤，头颈部肿瘤，HCC，晚期/转移性宫颈癌，头颈部鳞状细胞癌批准临床

表 62: 复宏汉霖在研抗肿瘤新型药物

| 进度 | 药品 | 靶点 | 适应症 |
|---------|-----------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 上市申请中 | 贝伐珠单抗注射液 | VEGF, VEGFA | 晚期/转移性 CRC，晚期/转移性 NSCLC |
| III 期临床 | HLX 10 | PD-1 | NSCLC，CA，三阴乳腺癌，晚期/转移性非鳞状 NSCLC，晚期/转移性鳞状 NSCLC，晚期/转移性 SCLC，晚期/转移性食管鳞状细胞癌 |
| I 期临床 | 帕妥珠单抗-HLX11 | HER2 | 乳腺癌 |
| | 西妥昔单抗-JZB28 | EGFR | 晚期/转移性头颈部鳞状细胞癌，晚期/转移性 CRC |
| | 雷莫芦单抗-HLX12 | VEGFR-2 | CA |
| | HLX22 单抗注射液 | HER2 | 实体瘤 |
| 临床申请中 | HLX26 单抗注射液 | LAG-3 | |
| 批准临床 | 重组抗 EGFR 人源化单克隆抗体注射液 | EGFR | 头颈部鳞状细胞癌 |
| | 重组抗 VEGFR2 全人单克隆抗体注射液 | VEGFR-2 | |
| | 重组抗 PD-L1 全人单克隆 | PD-L1 | |

| | | | |
|--------------|-------|------------------------------------|--|
| 抗体注射液 | | | |
| 注射用 HLX55 单抗 | c-Met | 晚期/转移性实体瘤 | |
| 伊匹木单抗-HLX13 | CTLA4 | 晚期/转移性 RCC, 晚期/转移性黑色素瘤, 晚期/转移性 CRC | |
| 达雷妥尤单抗-HLX15 | CD38 | 多发性骨髓瘤 | |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

10.4 贝达药业

目前公司拥有埃克替尼、恩沙替尼2款已上市抗肿瘤药物, 分别作用于 EGFR 突变、ALK 阳性的晚期/转移性 NSCLC, 作用于 EGFR T790M 得三代甲磺酸贝福替尼上市许可申请获受理, 有望与已上市的埃克替尼片(第一代 EGFR-TKI)、在研的 BPI-361175(第四代 EGFR-TKI)、MCLA-129(EGFR/c-Met 双特异性抗体)、在研的 BPI-21668(PI3K α 抑制剂)组合发力, 共同解决 EGFR 靶点耐药难题, 延长患者的总体生存期。

表 63: 贝达药业在研抗肿瘤新型药物

| 进度 | 药品名 | 靶点 | 注册分类 | 适应症 |
|---------|---------------|-----------------------|------|-------------------------------|
| 上市申请中 | 甲磺酸贝福替尼胶囊 | EGFR, EGFR T790M | 1 | EGFR T790M 突变晚期/转移性 NSCLC |
| | 贝伐珠单抗注射液 | VEGF, VEGFA | 2 | 晚期/转移性 NSCLC, 晚期/转移性 CRC |
| III 期临床 | 帕妥木单抗注射液 | EGFR | | KRAS 野生型晚期/转移性 CRC |
| I 期临床 | BPI-28592 片 | TRK | 1 | NTRK 突变实体瘤 |
| | BPI-27336 片 | Raf, MEK, RAS | 1 | 晚期/转移性实体瘤 |
| | BPI-17509 片 | FGFR1 | 1 | 晚期/转移性实体瘤 |
| | MRX2843 片 | FLT3(CD135), Mer, PTK | 1 | 晚期/转移性实体瘤 |
| | BPI-16350 胶囊 | CDK4, CDK6 | 1 | 晚期/转移性实体瘤 |
| | BPI-15086 片 | EGFR, EGFR T790M | 1.1 | 晚期/转移性 NSCLC |
| | BPI-9016M 片 | c-Met, UFO | | Met 突变晚期/转移性 NSCLC, 晚期/转移性实体瘤 |
| | BPI-9016M 片 | c-Met, UFO | 1.1 | Met 突变晚期/转移性 NSCLC, 晚期/转移性实体瘤 |
| 批准临床 | BPI-21668 片 | PI3K- α | 1 | 晚期/转移性实体瘤 |
| | BPI-361175 片 | EGFR | 1 | 晚期/转移性 NSCLC |
| | BPI-43487 胶囊 | FGF19, FGFR4 | 1 | 实体瘤, FGF19 变异癌症, 晚期/转移性实体瘤 |
| 临床申请中 | BPI-421286 胶囊 | KRAS G12C | 1 | |
| | MCLA-129 注射液 | EGFR, c-Met | 1 | |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

10.5 艾力斯

2021 年 3 月 2 日, 公司首款抗肿瘤药物获批上市, 为三代 EGFR-TKI 艾氟替尼,

获批适应症为 EGFR-T790M 突变晚期/转移性 NSCLC，其针对 EGFR 突变晚期/转移性 NSCLC 适应正处于 III 期临床，上市后能否快速放量取决于公司的营销策略。此外靶向 HER2/EGFR 的艾力替尼处于 II 期临床阶段。

表 64: 艾力斯在研抗肿瘤新型药物

| 产品最高进度 | 靶点 | 成分词适应症 |
|--------|----------|-----------------------|
| 批准上市 | 甲磺酸艾氟替尼片 | EGFR, PTK, EGFR T790M |
| II 期临床 | 甲苯磺酸艾力替尼 | HER2, EGFR |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

10.6 丽珠单抗

丽珠单抗尚未有产品获批，目前抗肿瘤药物、免疫治疗药物分别有 5 款、3 款处于在研阶段，其中进度领先的为适用于类风湿性关节炎的托珠单抗-LZM008，处于 III 期临床，其次是处于 II 期临床阶段的 PD-1 单抗注射液，适应症为晚期/转移性胸腺癌

表 65: 丽珠单抗在研抗肿瘤新型药物

| 阶段 | 药物 | 靶点 | 成分词适应症 |
|--------|-------------------------------------|---------------|----------------------|
| II 期临床 | 注射用重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体 | PD-1 | 晚期/转移性胸腺癌 |
| | 利妥昔单抗-LZM002 | CD20 | 非霍奇金淋巴瘤 |
| I 期临床 | 重组抗 HER2 结构域 II 人源化单克隆抗体注射液 | HER2 | HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌，乳腺癌 |
| | 注射用重组肿瘤酶特异性干扰素 α -2b Fc 融合蛋白 | IFN- α | 实体瘤 |
| 批准临床 | 重组全人源抗 OX40 单克隆抗体注射液 | OX40, TNFRSF4 | 晚期/转移性肿瘤 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

10.7 奥赛康

公司目前有 13 款传统抗肿瘤药物获批上市，28 款在研抗肿瘤药物，其中乐伐替尼、塞瑞替尼、卡博替尼、仑伐替尼等仿制药物处于上市申请阶段，阿法替尼、帕唑帕尼处于 BE 试验阶段，叠加公司原有的抗肿瘤药物营销团队公司，增厚公司肿瘤线业务体量。

表 66: 奥赛康在研抗肿瘤新型药物

| 阶段 | 药物 | 靶点 | 适应症 |
|-------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 上市申请中 | 甲磺酸乐伐替尼胶囊 | FGFR1, FGFR3, FGFR4, c-Kit, PDGFR α , RET, Thymidine kinase, VEGFR, VEGFR-1, VEGFR-2, | HCC, 甲状腺癌 |

| | | | |
|---------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| | | VEGFR-3, FGFR | |
| | 塞瑞替尼胶囊 | ALK, c-Ros | ALK 阳性晚期/转移性 NSCLC, ALK 阳性 NSCLC |
| | 苹果酸卡博替尼片 | TIE-2, Trk-B, c-Met, c-Kit, c-Ros, FLT3(CD135), RET, Mer, TYRO3, UFO, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 FGFR1, FGFR3, FGFR4, c-Kit, PDGFR α , RET, Thymidine kinase, VEGFR, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, FGFR | BE 试验: 晚期/转移性 RCC, HCC, 晚期/转移性甲状腺髓样癌 HCC, 甲状腺癌 |
| | 甲磺酸仑伐替尼胶囊 | | |
| | 马来酸阿法替尼片 | EGFR, HER2, HER4 | EGFR 突变晚期/转移性 NSCLC |
| BE 试验 | 盐酸帕唑帕尼片 | CSF-1R, c-Kit, Lck, Braf, VEGFR, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, FGFR, PDGFR | 晚期/转移性 RCC |
| III 期临床 | 重组抗 VEGF 人源化 单克隆抗体注射液 | VEGF | 晚期/转移性非鳞状 NSCLC |
| II 期临床 | ASKB589 注射液 | CLDN-18.2 | 晚期/转移性实体瘤 |
| | ASK120067 片 | EGFR, PTK, EGFR T790M | EGFR T790M 突变晚期/转移性 NSCLC |
| | 依维莫司片 | FKBP1A, mTOR | 晚期/转移性 RCC, 血管平滑肌脂 肪瘤, 结节性硬化症, 室管膜下巨 细胞型星形细胞瘤, 晚期/转移性 胰腺神经内分泌肿瘤, 星形细胞瘤 |
| 批准临床 | 瑞戈非尼片 | TIE-2, CD167b, EPHA2, FGFR1, FGFR2, Trk-A, c-Kit, MAPK11, Raf, RET, Braf, ABL1, FRK, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, FGFR, NGFR, PDGFR, PTK, TRK, BCR-ABL, EPHA | HCC, 晚期/转移性 CRC, 晚期/转 移性胃肠道间质瘤 |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

10.8 泽璟制药

公司目前尚无产品上市, 2 款肿瘤用药处于研发阶段, 进度较快的为多纳非尼, 其作用于晚期/转移性 HCC 的适应症处于上市申请阶段, 且晚期/转移性 CRC, 晚期/转移性甲状腺癌处于 III 期临床, 预期下半年也将进入上市申请, 拟用于 ALK 阳性晚期/转移性 NSCLC 处于 II 期临床, 此外, 公司自主研发的 1 类靶向 JAK 的杰克替尼处于 III 期临床, 在中高危骨髓纤维化中显示出确切的疗效, 良好的安全性以及降低贫血副作用的潜力, 公司计划基于 II 期临床结果申请有条件

上市的批准路径。

表 67: 泽璟制药在研抗肿瘤新型药物

| 药物 | 靶点 | 最快进度 | 在研适应症 |
|------|-----------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 多纳非尼 | Raf, PTK, RET, VEGFR, PDGFR | 上市申请中 | 上市申请中: 晚期/转移性 HCC III 期临床: 晚期/转移性 CRC, 晚期/转移性甲状腺癌 II 期临床: 晚期/转移性实体瘤, 晚期/转移性消化道实体瘤 I 期临床: 晚期/转移性食管癌, 晚期/转移性 CA, HCC, 晚期/转移性鼻咽癌, 急性粒细胞性白血病 批准临床: 晚期/转移性头颈部鳞状细胞癌, 晚期/转移性胆管癌, 晚期/转移性子官内膜癌 |
| 卡博替尼 | ALK, c-Ros, EGFR T790M | II 期临床 | II 期临床: ALK 阳性晚期/转移性 NSCLC I 期临床: 晚期/转移性 NSCLC |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

10.9 科伦药业

公司主要业务集中在抗感染药物, 肿瘤药方面仅有紫杉醇白蛋白及吉非替尼 2 款上市, 目前在研抗肿瘤药物进度领先的产品以仿制为主。

表 68: 科伦药业在研抗肿瘤新型药物

| 进度 | 产品 | 靶点 |
|---------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 上市申请中 | 甲磺酸仑伐替尼胶囊 | FGFR1, FGFR3, FGFR4, c-Kit, PDGFR α 等 |
| | 盐酸厄洛替尼片 | EGFR, NR1I2 |
| | 苹果酸舒尼替尼胶囊 | CSF, CSF-1, CSF-1R, c-Kit, PDGFR α , PDGFR β 等 |
| | 马来酸阿法替尼片 | EGFR, HER2, HER4 |
| III 期临床 | 西妥昔单抗-A140 | EGFR |
| II 期临床 | 注射用 SKB264 | Trop-2 |
| | KL-A167 注射液 | PD-L1 |
| I 期临床 | 雷莫芦单抗-A 168 | VEGFR-2 |
| | KL070002 胶囊 | |
| | 注射用 A166 | HER2 |
| 批准临床 | KL-A293 注射液 | TIM-3 |
| | 奥拉帕尼胶囊 | PARP1, PARP2, PARP3, PARP |
| | 瑞戈非尼片 | TIE-2, CD167b, EPHA2, FGFR1, FGFR2 等 |
| | 甲苯磺酸索拉非尼片 | c-Kit, MAPK, PDGFR β , Raf, FLT3D135), RET, Braf, VEGFR1/2/3 等 |
| | 达沙替尼片 | BCR, EPHA2, c-Kit, Lck, PDGFR α , PDGFR β , Src, Fyn, BCR-ABL |

资料来源: Insight, 渤海证券研究所

风险提示: 药物研发失败风险, 集采降价超预期, 赛道踩踏风险, 产品推广不达预期

投资评级说明

| 项目名称 | 投资评级 | 评级说明 |
|--------|------|-------------------------------------|
| 公司评级标准 | 买入 | 未来 6 个月内相对沪深 300 指数涨幅超过 20% |
| | 增持 | 未来 6 个月内相对沪深 300 指数涨幅介于 10%~20%之间 |
| | 中性 | 未来 6 个月内相对沪深 300 指数涨幅介于-10%~10%之间 |
| | 减持 | 未来 6 个月内相对沪深 300 指数跌幅超过 10% |
| 行业评级标准 | 看好 | 未来 12 个月内相对于沪深 300 指数涨幅超过 10% |
| | 中性 | 未来 12 个月内相对于沪深 300 指数涨幅介于-10%-10%之间 |
| | 看淡 | 未来 12 个月内相对于沪深 300 指数跌幅超过 10% |

免责声明：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和完整性不作任何保证，不保证该信息未经任何更新，也不保证本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，投资者自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失书面或口头承诺均为无效。我公司及其关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。我公司的关联机构或个人可能在本报告公开发表之前已经使用或了解其中的信息。本报告的版权归渤海证券股份有限公司所有，未获得渤海证券股份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“渤海证券股份有限公司”，也不得对本报告进行有悖原意的删节和修改。

请务必阅读正文之后的免责声明

渤海证券股份有限公司研究所

副所长&产品研发部经理

崔健
+86 22 2845 1618

汽车行业研究小组

郑连声
+86 22 2845 1904
陈兰芳
+86 22 2383 9069

机械行业研究

郑连声
+86 22 2845 1904
宁前羽
+86 22 2383 9174

银行业研究

王磊
+86 22 2845 1802
吴晓楠
+86 22 2383 9071

非银金融行业研究

王磊
+86 22 2845 1802

医药行业研究

陈晨
+86 22 2383 9062

计算机行业研究

徐中华
+86 10 6810 4898

家电行业研究

尤越
+86 22 2383 9033

传媒行业研究

姚磊
+86 22 2383 9065

食品饮料行业研究

刘瑀
+86 22 2386 1670

宏观、战略研究&部门经理

周喜
+86 22 2845 1972

固定收益研究

马丽娜
+86 22 2386 9129
张婧怡
+86 22 2383 9130
李济安
+86 22 2383 9175

金融工程研究

宋旻
+86 22 2845 1131
陈菊
+86 22 2383 9135
韩乾
+86 22 2383 9192
杨毅飞
+86 22 2383 9154

金融工程研究

祝涛
+86 22 2845 1653
郝惊
+86 22 2386 1600

策略研究

宋亦威
+86 22 2386 1608
严佩佩
+86 22 2383 9070

博士后工作站

张佳佳 资产配置
+86 22 2383 9072
张一帆 公用事业、信用评级
+86 22 2383 9073

博士后工作站

苏菲 绿色债券
+86 22 2383 9026
刘精山 货币政策与债券市场
+86 22 2386 1439

综合管理

齐艳莉(部门经理)
+86 22 2845 1625
李思琦
+86 22 2383 9132

机构销售•投资顾问

朱艳君
+86 22 2845 1995
王文君
+86 10 6810 4637

合规管理&部门经理

任宪功
+86 10 6810 4615

风控专员

张敬华
+86 10 6810 4651

渤海证券研究所

天津

天津市南开区水上公园东路宁汇大厦 A 座写字楼

邮政编码: 300381

电话: (022)28451888

传真: (022)28451615

北京

北京市西城区西直门外大街甲 143 号 凯旋大厦 A 座 2 层

邮政编码: 100086

电话: (010)68104192

传真: (010)68104192

渤海证券研究所网址: www.ewww.com.cn