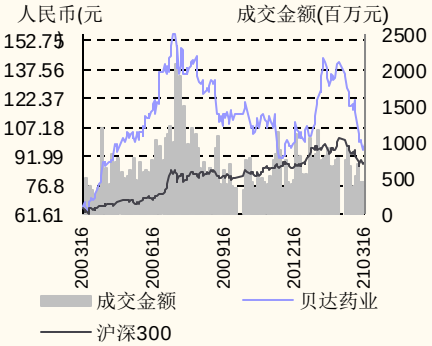
贝达药业 (300558.SZ) 买入（上调评级）

公司深度研究

市场价格（人民币）：98.50 元
目标价格（人民币）：145.00 元

市场数据(人民币)

总股本(亿股)	4.13
已上市流通 A 股(亿股)	4.02
总市值(亿元)	406.97
年内股价最高最低(元)	156.30/62.68
沪深 300 指数	5079
创业板指	2672



相关报告

1.《公司业绩稳步增长，恩莎替尼一线数据更新-贝达药业公司 2020...》，2021.1.29

2.《恩莎替尼即将上市，公司业绩新增驱动-贝达药业公司点评》，2020.11.20

3.《公司业绩符合预期，期待恩沙替尼获批上市-贝达药业 2020Q3...》，2020.10.28

4.《公司业绩符合预期，期待恩沙替尼获批上市-贝达药业 2020H1...》，2020.8.7

5.《公司业绩符合预期，埃克替尼销售表现抢眼-贝达药业 2020Q1...》，2020.4.23

郭琳 联系人 guolin@gjzq.com.cn

王班 分析师 SAC 执业编号：S1130520110002 (8621)60870953

多款产品即将上市，自主研发逐步验证

公司基本情况(人民币)

项目	2018	2019	2020E	2021E	2022E
营业收入(百万元)	1,224	1,554	1,980	2,564	3,103
营业收入增长率	19.27%	26.94%	27.44%	29.49%	21.00%
归母净利润(百万元)	167	231	592	469	617
归母净利润增长率	-35.27%	38.37%	156.61%	-20.87%	31.57%
摊薄每股收益(元)	0.416	0.576	1.434	1.134	1.493
每股经营性现金流净额	0.71	1.38	1.31	1.38	1.74
ROE(归属母公司)(摊薄)	7.63%	9.38%	15.52%	2.58%	3.33%
P/E	236.78	171.12	68.71	86.83	65.99
P/B	18.05	16.05	10.66	2.24	2.20

来源：公司年报、国金证券研究所

投资逻辑

- **自研产品逐步进入临床，研发实力逐步得到验证。**公司自主研发产品包括多款小分子抑制剂，靶点为 CDK4/6、FGFR4、PI3Kα、KRAS、SHP2 等。除小分子抑制剂外，公司引进的 EGFR/c-met 双抗已获批进入临床，现有临床前研发数据已展示了其有效性。我们通过学术文献、公司产品及竞品的发明专利资料，对公司自主研发产品进行了深度的研究。现有早期数据已显示出公司自主研发产品较竞品的优势。随着自主研发产品临床试验的推进，良好的临床数据将成为公司作为创新药企业最好的驱动因素。2023 年后预计公司自主研发产品将逐步获批上市，自主研发能力将进一步得到验证。
- **未来 1-2 年，引进产品预计集中获批上市，实现上市产品 1 变 7。**2020 年恩莎替尼二线疗法国内已获批上市，2021 年有望销售放量，一线疗法今年有望获批上市，海外有望授权。未来 1-2 年内，贝伐珠单抗、三代 EGFR TKI、CM082、PD-1+CTLA-4 疗法均有望获批上市，公司上市产品 1 变 7，彻底改变之前单一产品的现状。
- **埃克替尼新辅助疗法即将获批，生命周期进一步延长。**2011 年埃克替尼获批上市，上市近 10 年持续放量。目前新辅助疗法已递交 NDA，预计今年获批。未来埃克替尼有望进一步拓展新的应用场景，延长生命周期。
- **公司综合实力强，销售能力已经过验证，自主研发+BD 引进同步进行，未来潜力巨大。**公司自主研发实力强，3 期临床储备丰富；销售能力已经过验证，人均销售单产行业领先；BD 能力强，引进产品预计即将集中获批上市，为公司带来收入。

投资建议

- 我们认为公司综合实力已经得到验证，研发+BD+临床+销售各个环节已经打通，公司发展具有可持续性，长期看好公司自主研发能力。

估值

- 我们对公司已上市及在研管线核心品种进行了拆分与估值，我们预计公司合理估值约为 600 亿元，上调为“买入”评级，目标价 145 元。2020-2022 年预测 EPS 分别为 1.31/1.38/1.74 元，对应 PE 约 69/87/66 倍。

风险

- 埃克替尼长期竞争格局恶化；新产品上市后销售不及预期；新药研发失败及研发进度不及预期；医保谈判降价等政策性风险。

投资要件

■ **关键假设**

假设医药行业稳步增长，公司在研产品临床试验顺利进行，审评审批进度正常，产品上市后销售逐步放量等。

■ **我们区别于市场的观点**

市场一致观点是公司未来 1-2 年产品集中获批上市，上市销售产品从 1 变 7，改变了单一产品收入来源的局面。

我们的观点：虽然未来 1-2 年公司上市产品数目增多为有利的驱动因素，但是创新药企业的核心驱动力在于是否具有自主研发能力。我们通过学术文献、公司发明专利资料等深入研究了公司自主研发的产品。虽然这些产品目前仍处于临床早期研发阶段，甚至临床前研发阶段，但已显示出较同类竞品的优势，展示了公司强大的自主研发实力。

■ **股价上涨的催化因素**

2020 年底恩莎替尼获批上市，为公司第二款上市的产品，改变了公司单一产品收入的局面，2021 年预计恩莎替尼能够快速销售放量。

未来 1-2 年公司引进产品有望集中获批上市，其中包括贝伐珠单抗、CM082、三代 EGFR TKI、PD-1+CTLA-4 联合疗法等。

公司自主研发产品逐步进入临床，研发实力逐步验证。从现有早期数据来看，公司自主研发的多款抑制剂已显示出其较同类竞品的优势，靶点包括 CDK4/6、KRAS、SHP2、PI3K 等，这些产品中部分已经进入临床研究阶段，其他产品未来将逐步进入临床。优秀的临床试验数据将成为重大的驱动因素。

■ **估值和目标价格**

- 我们对公司已上市及在研管线核心品种进行了拆分与估值，我们预计公司合理估值约为 600 亿元，上调为“买入”评级，目标价 145 元。
- 具体估值方式为：根据核心品种研发进展，预测未来 10 年核心品种收入。根据医药行业具体情况，预测研发、销售、管理费用等，并据此计算历年自由现金流。根据 DCF 模型进行估值。其中假设 WACC 为 8%，永续增长率为 3%。

■ **投资风险**

- **埃克替尼长期竞争格局恶化。**奥希替尼等三代 EGFR TKI 已获批上市并进入医保、吉非替尼仿制药获批上市及带量采购政策影响，埃克替尼长期竞争格局恶化。目前奥希替尼已获批 EGFR 突变的 NSCLC 适应症一线治疗，阿美替尼一线治疗已达到主要临床终点，未来三代 EGFR TKI 可能会逐步替代一代 EGFR TKI 的市场。
- **新产品上市后销售不及预期。**未来 1-2 年，公司通过战略合作引进的产品预计将集中获批上市，上市后销售可能不及预期。
- **新药研发失败及研发进度不及预期。**目前公司自主研发的产品多处于临床前或临床 1 期等早期研究阶段，研发进度可能不及预期，具有研发失败风险。上市后竞争格局存在不确定性。
- **医保谈判降价等政策性风险。**国家医保谈判降价幅度可能过大。生物类似物审评审批要求可能变严。

内容目录

投资要件 2
公司为抗肿瘤领域创新药企业，综合实力行业领先 6
国内首家完全创新团队成长起来的药企，在研管线丰富 6
销售：已上市产品埃克替尼增速稳定，新上市产品恩莎替尼即将贡献收入 ...7
BD：对外合作与自主研发相结合，未来 1-2 年预计产品集中获批上市 8
自主研发逐步验证，多款产品即将进入临床 8
CDK4/6 抑制剂与已上市产品相比选择性更好 8
FGFR 4 抑制剂较 FGFR 1-3 抑制剂安全性更好 12
PI3Kα 抑制剂有优于已上市产品的潜力 15
KRAS 抑制剂未来潜力巨大 17
SHP2 抑制剂覆盖患者范围大 20
新辅助疗法进一步延长埃克替尼生命周期，三代 EGFR TKI 序贯治疗全面覆盖 EGFR 突变患者 23
新辅助疗法即将获批，埃克替尼生命周期进一步延长 23
三代 EGFR TKI 优于一代产品，序贯治疗显著延长患者生存期 25
二代 ALK 抑制剂恩莎替尼获批上市，一线适应症加速推进 28
ALK 抑制剂的作用机制 28
ALK 抑制剂的竞争格局 30
恩莎替尼现有临床数据 32
恩莎替尼估值 33
首款双抗获批临床，多款引进的大分子药物预计未来 1-2 年集中上市 34
EGFR/C-met 双抗获批临床 34
贝伐珠单抗预计即将获批上市 37
PD-1+CTLA-4 联合疗法有望从宫颈癌向更多癌种拓展 38
盈利预测与投资建议 40
风险提示 41
附录 42

图表目录

图表 1：贝达药业在研管线 6
图表 2：国内肺癌患者流 7
图表 3：针对耐药患者的多重治疗方案 7
图表 4：公司历年收入及增速 8
图表 5：2019 年各公司人均销售单产统计（万元） 8
图表 6：公司引进的 BD 项目汇总 8
图表 7：阿贝西利与派柏西利用于晚期乳腺癌治疗对比 9
图表 8：阿贝西利用于早期辅助治疗的安全性和有效性 9

图表 9：CDK4/6 抑制剂国内在研产品 10
图表 10：CDK4/6 抑制剂在研产品母核结构（部分）.....10
图表 11：CDK4/6 抑制剂在研产品体外活性（部分）（IC_{50}:nM）.....11
图表 12：BPI-16350 在 colo205 CDX 模型中抗肿瘤效果.....11
图表 13：BPI-16350 阶段性临床数据.....12
图表 14：FGFR 4 靶点作用机制.....12
图表 15：FGFR 1-3 及泛 FGFR 受体抑制剂不良反应.....13
图表 16：FGFR 4 抑制剂国内在研产品.....13
图表 17：Fisogatinib 临床数据.....14
图表 18：FGFR 4 抑制剂在研产品体外活性对比（IC_{50}:nM）.....14
图表 19：FGFR 4 抑制剂在研产品细胞活性对比（IC_{50}:nM）.....14
图表 20：BPI-43487 在 Hep3B 肝脏原位小鼠模型中抗肿瘤活性.....15
图表 21：PI3K 靶点作用机制.....15
图表 22：PI3K 抑制剂全球上市产品.....16
图表 23：PI3Kα 抑制剂国内在研产品.....16
图表 24：PI3Kα 抑制剂在研产品体外活性对比（IC_{50}:nM）.....17
图表 25：PI3Kα 抑制剂在研产品细胞活性对比（IC_{50}:nM）.....17
图表 26：BPI-21668 在多种肿瘤模型小鼠中抗肿瘤活性.....17
图表 27：KRAS 突变为最常见的 RAS 突变类型.....18
图表 28：KRAS 靶点作用机制.....18
图表 29：KRAS 结构.....18
图表 30：KRAS 抑制剂海外在研产品.....19
图表 31：KRAS 抑制剂国内在研产品.....19
图表 32：KRAS 抑制剂临床试验结果对比.....19
图表 33：KRAS 抑制剂在研产品结构及细胞活性对比.....20
图表 34：BPI-421286 在异种移植小鼠模型中抗肿瘤活性.....20
图表 35：SHP2 靶点作用机制.....21
图表 36：SHP2 靶点与 PD-1 靶点联用作用机制.....21
图表 37：SHP2 结构.....21
图表 38：SHP2 抑制剂在研产品.....21
图表 39：SHP2 抑制剂在研产品细胞活性对比（IC_{50}:nM）.....22
图表 40：BPI-442096 在异种移植小鼠模型中抗肿瘤活性.....23
图表 41：第一代、第二代 EGFR TKI 临床结果对比.....23
图表 42：埃克替尼与吉非替尼相比效果非劣.....24
图表 43：2019 年中国 EGFR-TKI 销售占比.....24
图表 44：吉非、厄洛、埃克中标均价（元/天）.....24
图表 45：EVIDENCE 临床研究结果.....25
图表 46：埃克替尼收入拆分及预测.....25
图表 47：EGFR TKI 突变机理及占比.....26

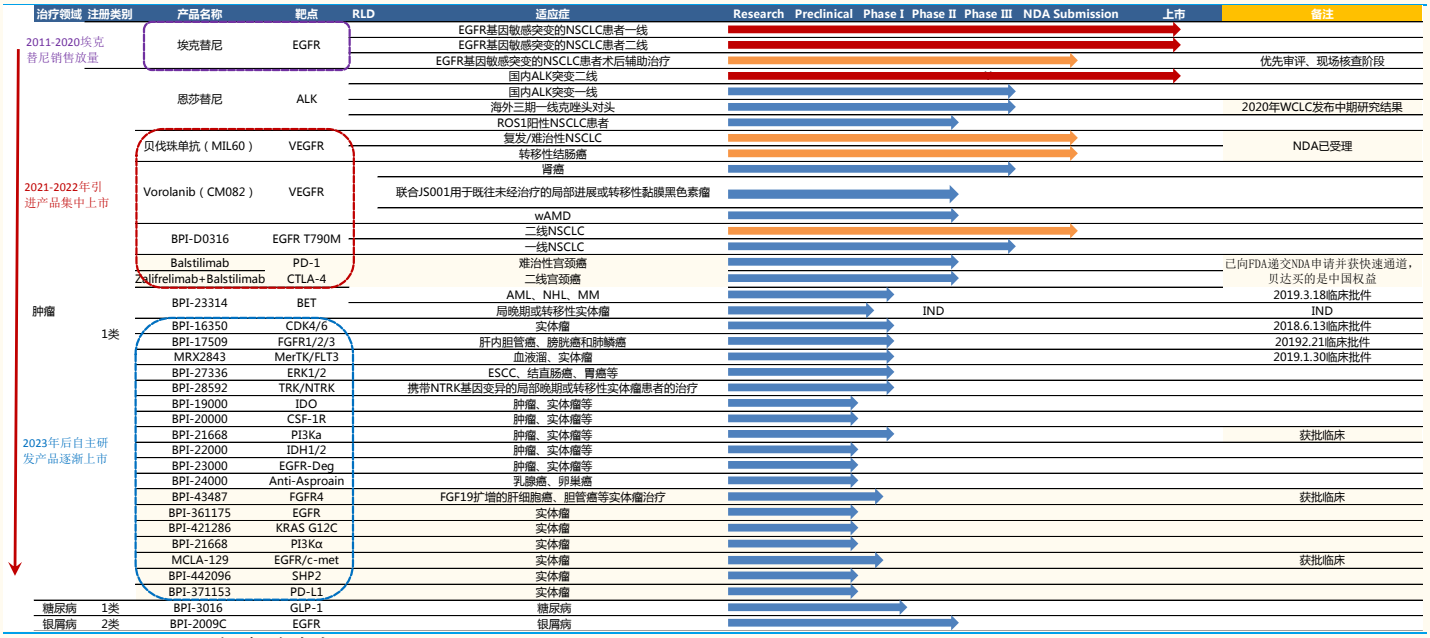
图表 48：奥希替尼嘧啶母环克服 T790M 突变的空间位阻.....26
图表 49：EGFR 阳性 NSCLC 一线治疗效果对比.....26
图表 50：三代 EGFR-TKI 对于脑转移患者疗效更佳.....26
图表 51：三代 EGFR-TKI 奥希替尼适应症拓展历程.....26
图表 52：第三代 EGFR TKI 国内上市/在研产品.....26
图表 53：不同三代 EGFR TKI 对比.....28
图表 54：D-0316 优化代谢产物.....28
图表 55：ALK 融合蛋白示意图.....29
图表 56：EML4-ALK 作用机制.....29
图表 57：NSCLC 中发现的不同 EML4-ALK 融合变异体.....29
图表 58：不同肿瘤中发现的 ALK 融合类型.....30
图表 59：国内获批上市的 ALK 抑制剂.....30
图表 60：全球 ALK 抑制剂竞争格局.....31
图表 61：国内 ALK 抑制剂竞争格局.....31
图表 62：ALK 融合阳性 NSCLC 治疗方案.....31
图表 63：国内临床阶段在研 ALK 抑制剂.....32
图表 64：不同 ALK 抑制剂用于二线 NSCLC 患者临床数据对比.....32
图表 65：不同 ALK 抑制剂用于一线 NSCLC 患者临床数据对比.....33
图表 66：国金医药创新药估值：恩莎替尼核心假设.....33
图表 67：EGFR/C-met 双抗作用机制.....34
图表 68：EGFR/C-met 双抗在研产品.....35
图表 69：不含 Fc 双抗与含 Fc 双抗对比.....35
图表 70：EGFR/C-met 双抗在研产品结构对比.....35
图表 71：MCLA-129 抑制肿瘤细胞增殖.....36
图表 72：MCLA-129 抑制异种移植小鼠模型肿瘤生长.....36
图表 73：EGFR/C-met 临床研究结果.....37
图表 74：国内上市/NDA 阶段的贝伐珠单抗产品.....38
图表 75：PD-1 抑制剂作用机制.....38
图表 76：CTLA-4 抑制剂作用机制.....38
图表 77：Opdivo+Yervoy 联合疗法较 Opdivo 单药 ORR 显著提升.....39
图表 78：PD-1+CTLA-4 单抗联合疗法海外上市/在研产品.....39
图表 79：PD-1/CTLA-4 双抗/联合疗法用于宫颈癌治疗的临床数据.....40
图表 80：国内上市及在研 PD-（L）1 产品适应症布局.....40
图表 81：公司发展大事记.....42
图表 82：公司股权结构.....42
图表 83：公司核心研发及管理团队.....43

公司为抗肿瘤领域创新药企业，综合实力行业领先

国内首家完全创新团队成长起来的药企，在研管线丰富

- 贝达药业是一家由海归博士创立的专注于创新药研发的企业。公司 2003 年成立以来，始终致力于创新药的研发和生产，在抗肿瘤领域目前已有埃克替尼、恩莎替尼两款药物上市，在研管线主要覆盖抗肿瘤领域。
- 公司在研产品包括小分子抑制剂及大分子抗体药物，靶点包括 EGFR、ALK、VEGF、PD-1、CTLA-4、BET 等。在研管线中进度最快的产品为贝伐珠单抗，目前已递交 NDA，预计今年获批上市。

图表 1：贝达药业在研管线

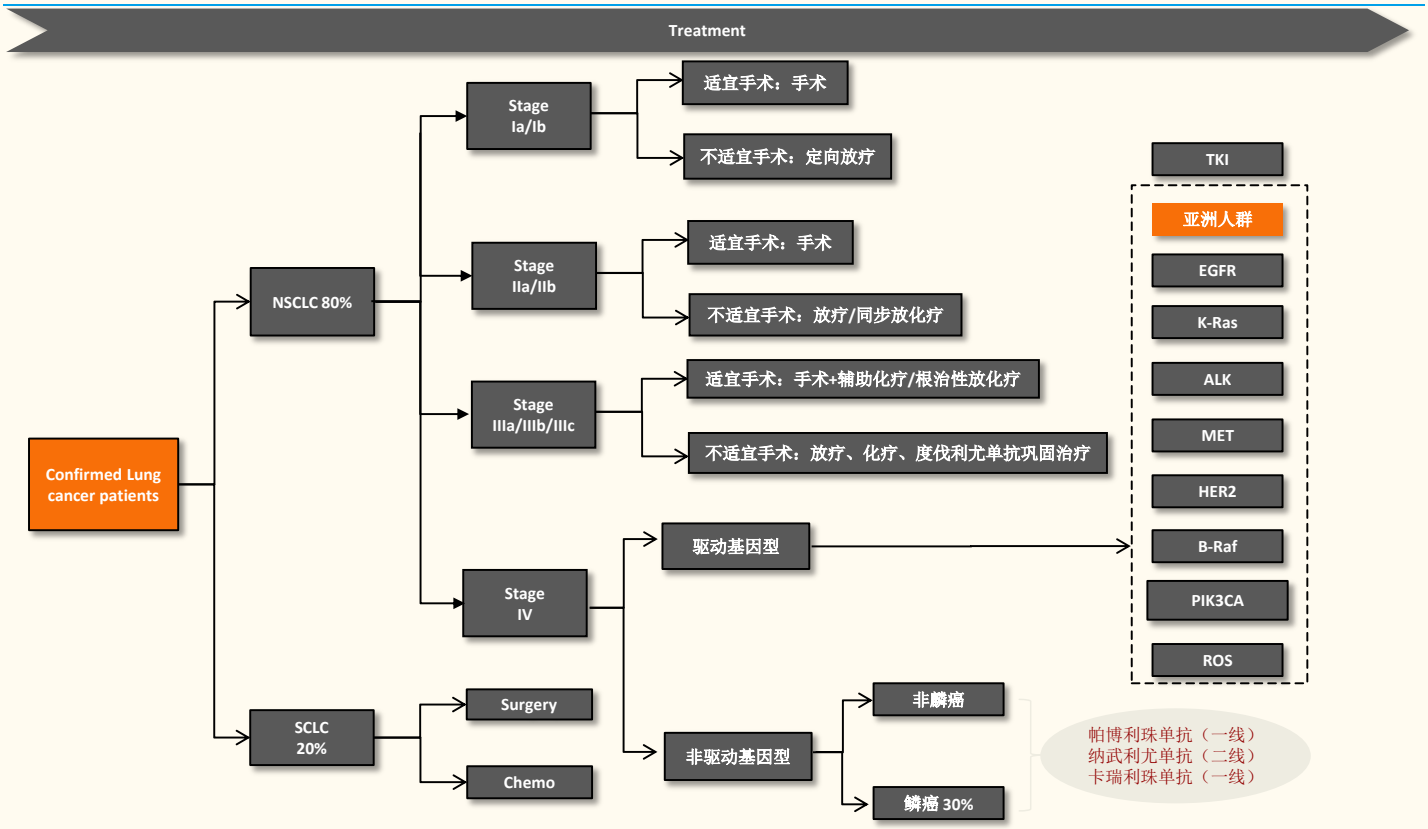


注：EGFR/c-met 双抗为引进产品

来源：CDE，公司公告，国金证券研究所

- 公司坚持自主研发和对外合作相结合的研发模式，目前已引进多款产品，其中包括恩莎替尼、CM082、三代 EGFR TKI（D-0316）等小分子药物，也包括贝伐珠单抗、PD-1 单抗、CTLA-4 单抗、EGFR/c-met 双抗等大分子药物。其中，恩莎替尼已于 2020 年获批上市，成为公司第二款上市销售的药物。2021 年至 2022 年贝伐珠单抗、CM082、D-0316、及 PD-1+CTLA-4 单抗联合疗法有望获批上上市。引进产品的集中获批上市，将改变之前公司单一品种销售的局面，成功实现产品 1 变 7。
- 公司自主研发产品包括多种小分子抑制剂，靶点涉及 CDK4/6、FGFR4、PI3K α、SHP2、KRAS 等。目前公司自主研发产品多处于临床前研究阶段及早期临床研究阶段，未来 1-2 年预计稳步推进，2023 年开始将陆续获批上市。
- 公司在研产品主要聚焦在肺癌领域。肺癌为我国发病率最高的癌症，每年新发病例超过 70 万，其中 NSCLC 占比约为 80%，预计超过 70% 的患者无法进行手术治疗。根据《2020 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南》推荐，对于有致癌基因突变的患者，推荐用酪氨酸激酶抑制剂（TKI）进行治疗。其中 EGFR 突变患者比例约为 50%，其它驱动基因还包括 ALK、KRAS 等。

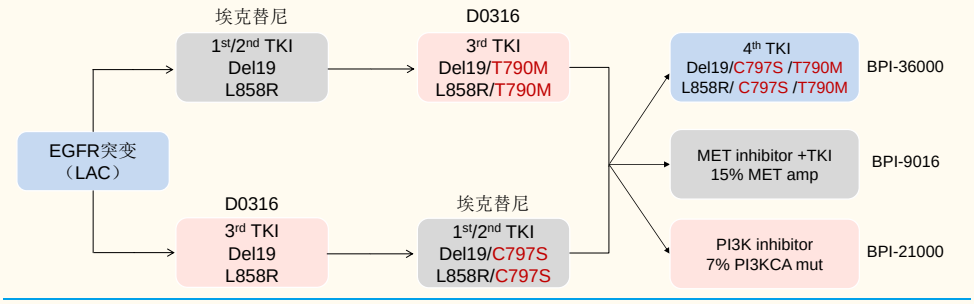
图表 2：国内肺癌患者流



来源：国金证券研究所

- 公司产品聚焦肺癌领域，全面布局各种基因突变的 TKI 产品，包括已上市的 EGFR TKI、ALK TKI，及 KRAS、SHP2 等 TKI 产品。对于已经使用过 TKI 药物耐药的患者，公司产品有多种治疗方案可供选择。

图表 3：针对耐药患者的多重治疗方案

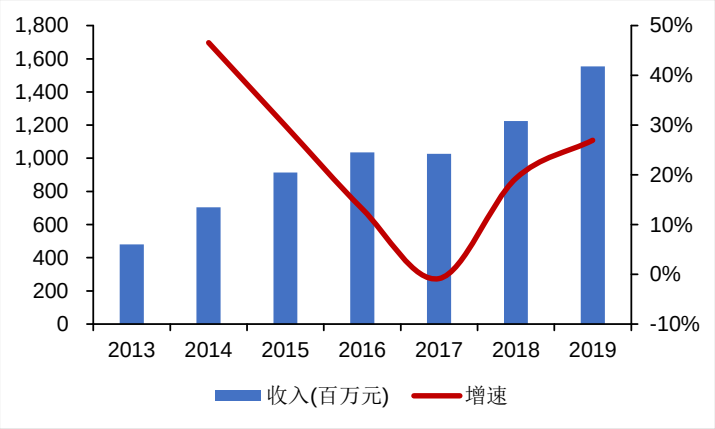


来源：公司公告，国金证券研究所

销售：已上市产品埃克替尼增速稳定，新上市产品恩莎替尼即将贡献收入

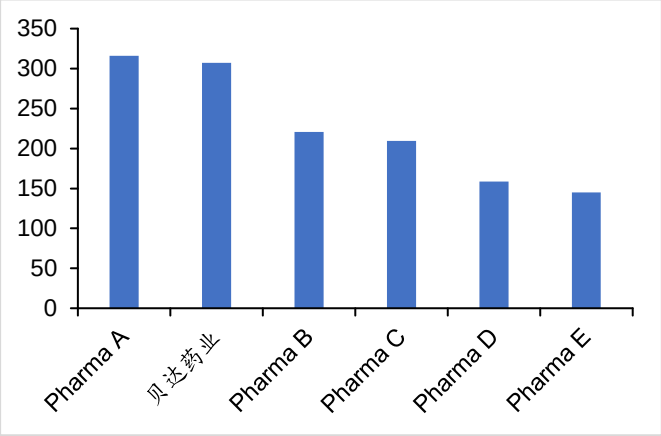
- 公司销售能力强，人均销售单产行业领先，2019 年人均销售单产超 300 万元。目前公司收入几乎全部来自于埃克替尼，2017 年-2019 年埃克替尼收入分别为 10.26 亿元、12.08 亿元、15.54 亿元；公司总体营业收入分别为 10.26 亿元、12.24 亿元、15.54 亿元。2011 年到 2019 年，公司收入复合增速约为 49.3%。埃克替尼虽然已经上市多年，仍在不断销售放量当中，目前仍未达到销售峰值。随着更多适应症的获批，预计埃克替尼生命周期将进一步延长。

图表 4：公司历年收入及增速



来源：Wind，公司公告，国金证券研究所

图表 5：2019 年各公司人均销售单产统计（万元）



来源：Wind，公司公告，国金证券研究所

- 第二代 ALK TKI 恩莎替尼已于去年年底获批上市，为公司获批上市的第二款抗肿瘤领域的创新药，获批适应症为接受过克唑替尼治疗后进展的或不耐受的 ALK 阳性局晚期或转移性 NSCLC 患者。恩莎替尼上市将迅速为公司带来收入，改变公司单一品种的局面。未来恩莎替尼将逐步向 NSCLC 一线及其他适应症拓展，且海外临床同步进行，未来有望通过授权的方式拓展海外市场。

BD：对外合作与自主研发相结合，未来 1-2 年预计产品集中获批上市

- 公司坚持自主研发和对外合作相结合的研发模式，目前已引进多款产品，其中包括恩莎替尼、CM082、D-0316 等小分子药物，也包括贝伐珠单抗、PD-1 单抗、CTLA-4 单抗、EGFR/c-met 双抗等大分子药物。其中，恩莎替尼已于 2020 年获批上市，成为公司第二款上市销售的药物。2021 年至 2022 年贝伐珠单抗、CM082、D-0316、及 PD-1+CTLA-4 单抗联合疗法有望获批上市。

图表 6：公司引进的 BD 项目汇总

产品	靶点	适应症	合作方	（预计）上市时间
恩莎替尼	ALK	AKL 突变肺癌等	Xcovery	2020 年
贝伐珠单抗	VEGFR	NSCLC	天广实	2021 年
CM082	VEGFR	肾癌、黑色素瘤、NSCLC	卡南吉	2021 年
D-0316	EGFR	肺癌等	益方	2022 年
MCLA-129	EGFR/c-met	/	Merus	2024 年
Balstilimab	PD-1	宫颈癌等	Agenus	2022 年
Zalifrelimab	CTLA-4	宫颈癌等	Agenus	2022 年

来源：公司公告，国金证券研究所

自主研发逐步验证，多款产品即将进入临床

CDK4/6 抑制剂与已上市产品相比选择性更好

- CDK4/6 抑制剂作用机制与在研产品
  - 肿瘤与细胞周期异常相关，肿瘤细胞中有丝分裂信号蛋白的大量突变和抗有丝分裂信号蛋白缺陷导致增殖紊乱；同时大部分肿瘤都存在基

因组不稳定性(GIN)和染色体组不稳定性(CIN)，这三种基本的细胞周期缺陷都直接或间接由 CDKs 的失控引起。

- CDK 周期素依赖性蛋白激酶为有效的抗肿瘤药物靶点。目前国内已上市产品包括辉瑞的哌柏西利及礼来的阿贝西利。现有临床数据显示，在用于晚期乳腺癌患者的治疗中，阿贝西利优于哌柏西利。且阿贝西利用于早期乳腺癌的辅助治疗已显示出有效性。

图表 7：阿贝西利与派柏西利用于晚期乳腺癌治疗对比

药品名称		阿贝西利	哌柏西利
公司简称		礼来	辉瑞
分组		阿贝西利+来曲唑 vs 安慰剂+来曲唑	帕博西尼+来曲唑 vs 安慰剂+来曲唑
入组人数		中国患者 164 vs 82	264 vs 330
临床数据	OS(月)	/	无差别
	PFS（月）	NR vs 14.73	24.8 vs 14.5
	ORR	52.4% vs 31.7%	得到改善
	其他	DCR：91.9 vs 79.4%；92.4% vs 64.7%。CBR：83.0% vs 60.3%；77.3% vs 41.2%	/
数据来源		MONARCH plus 多中心亚组结果 (2019CSCO)	PALOMA-1

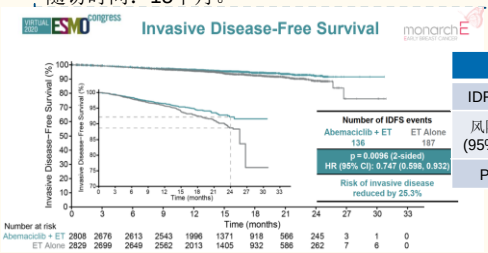
注：用于 ER（+），HER2（-）女性绝经后晚期乳腺癌患者

来源：Pubmed，国金证券研究所

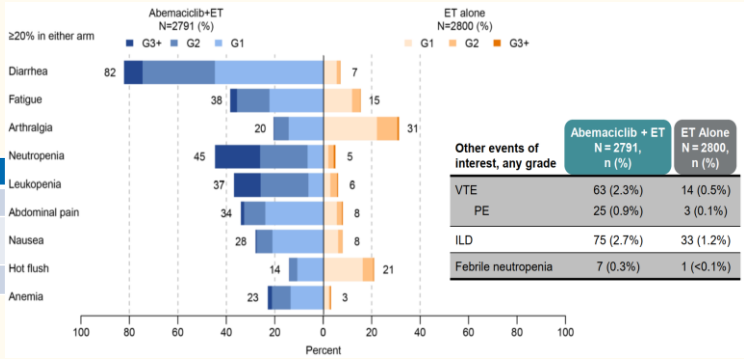
图表 8：阿贝西利用于早期辅助治疗的安全性和有效性

monarchE：阿贝西利用于早期辅助治疗

38个国家600多个中心随机纳入5637例
HR阳性，Her2阴性的高危早期乳腺癌患者。
试验组：阿贝西利联合内分泌治疗；对照组：内分泌治疗。
随访时间：15个月。



	试验组	对照组
IDFS率	92.2%	88.7%
风险比 (95% CI)	0.75（癌症复发风险降低25%）	
P值	0.0096	



来源：2020 ESMO，国金证券研究所

- 多款在研产品中，恒瑞医药、必贝特、泰吉鸿诺/同源康产品母核结构与哌柏西利相同，复尚慧创、四环制药、贝达、翰森、复星产品母核结构与阿贝西利结构相同。公司自主研发产品 BPI-16350 目前处于临床 1 期研究阶段。

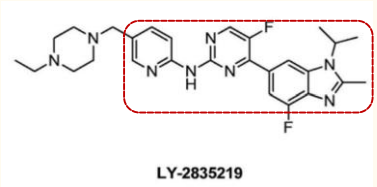
图表 9：CDK4/6 抑制剂国内在研产品

领域	适应症细分	药品名称	公司简称	国内状态	上市/临床开始时间
乳腺癌	HR（+），HER2（-）女性绝经后晚期乳腺癌	哌柏西利	辉瑞	已上市	2018.7
	HR+/Her2-晚期或转移性乳腺癌	阿贝西利	礼来	已上市	2020.12
	早期乳腺癌			3 期	2018.2
	HR 阳性、HER2 阴性局部晚期或晚期转移性乳腺癌	SHR6390	恒瑞医药	3 期	2019.6
	HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌		恒瑞医药	3 期	2019.7
	激素受体阳性、HER-2 阴性、早期乳腺癌	瑞博西利	诺华	3 期	2019.9
	绝经前和绝经后激素受体阳性、HER2 阴性的晚期乳腺癌		诺华	2 期	2018.8
	ER 阳性、HER2 阴性的晚期乳腺癌	FCN-437c	复尚慧创	2 期	2020.8
	HR 阳性、HER2 阴性的晚期或转移性乳腺癌		复尚慧创	1 期	2018.12
	复发/晚期乳腺癌	TQB3616	正大天晴	1 期	2019.3
	绝经后激素受体阳性和表皮生长因子受体阴性晚期乳腺癌	BEBT-209	必贝特医药	1 期	2019.8
	ER+、HER2-晚期乳腺癌		必贝特医药	1 期	2019.8
	HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌	TY-302	泰基鸿诺、同源康	1 期	2020.6
晚期实体瘤	晚期实体瘤	SHR6390	恒瑞医药	1 期	2016.2
	晚期/转移性实体瘤	吡罗西尼	四环制药	1 期	2018.2
	晚期实体瘤	BPI-16350	贝达药业	1 期	2019.1
	晚期实体瘤	HS-10342	翰森、豪森	1 期	2019.5
	晚期恶性实体瘤	TQB3303	正大天晴	1 期	2020.1
	晚期实体瘤	XH-30002	上海勋和医药	1 期	2020.12
黑色素瘤	晚期黑色素瘤	SHR6390	恒瑞医药	1 期	2016.2
非小细胞肺癌	晚期和/或转移性非小细胞肺癌	阿贝西利	礼来	3 期	2016.6
白血病	复发/难治的急性髓性白血病	FN-1501	复星医药	1 期	2018.11

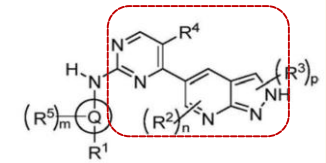
注：红色表示母核结构与礼来产品阿贝西利相似（结构来源于公司申请专利的母核结构，并不等同于公司临床在研分子结构）

来源：CDE，国家专利局网站，国金证券研究所

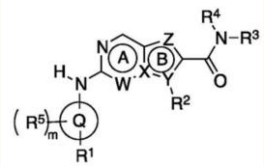
图表 10：CDK4/6 抑制剂在研产品母核结构（部分）



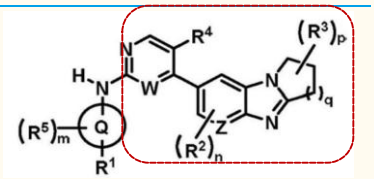
阿贝西利（礼来）



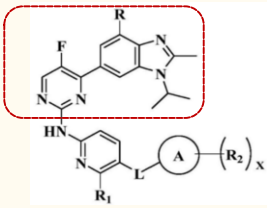
复尚慧创-1



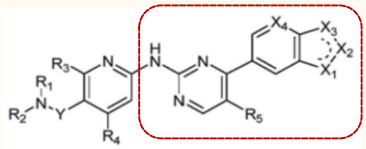
复尚慧创-2



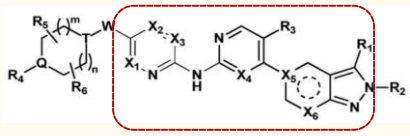
复尚慧创-3



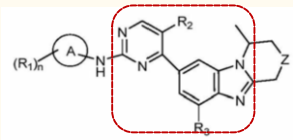
翰森-1



翰森-2



正大天晴



贝达

注：1）结构来源于公司专利中公开结构，并不等同于公司临床在研产品
2）1、2、3 分别代表不同专利中公布的结构

来源：国家专利局网站，国金证券研究所

- 公司产品选择性更好，在小鼠模型中已显示出良好的抗肿瘤效果
  - 临床前试验显示，公司产品 BPI-16350 可以高效抑制 CDK 激酶活性，IC_{50} 可达到 nM 级别，与已上市产品阿贝西利效果相当。与阿贝西利相比，公司产品展示出更好的针对 CDK4、CDK6 的选择性。

图表 11：CDK4/6 抑制剂在研产品体外活性（部分）（IC_{50}:nM）

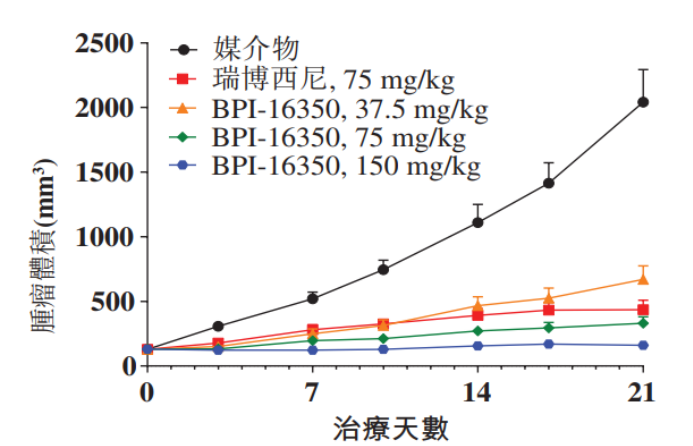
	阿贝西利（礼来）	哌柏西利（辉瑞）	复尚慧创-3	翰森-2	BPI-16350（贝达）	正大天晴
抑制 CDK 激酶 IC50（nM）	CDK4：1.0 CDK6：0.2 CDK1:447 CDK2: 347 CDK3：454 CDK5：227 CDK7：1930 CDK9：6.7	CDK4：5.49 CDK6：1.31 CDK2: 1594	CDK1：403 CDK2：50.5 CDK4：<5 CDK6：<5	CDK4：0.14-1.28 CDK6：2.87-18.42	CDK4：2.2 CDK6：0.4 CDK1:1600 CDK2:1190 CDK3：2200 CDK5：344 CDK7：715 CDK：91.9	CDK4：<0.3-1.82 CDK6：<0.8-5.79 CDK2: 2.4-32.8

注：结果并非头对头研究结果，公司专利资料并不等同于公司临床在研产品资料

来源：国家专利局网站，公司招股书，国金证券研究所

- 在人结肠癌细胞系 colo205 异种移植得到的肿瘤模型小鼠中，公司产品 BPI-16350 已展示出良好的抗肿瘤效果。与诺华产品瑞博西尼相比，同剂量下抑制肿瘤效果更好。在小鼠结肠癌细胞系 MC38 异种移植得到的肿瘤模型小鼠中，BPI-16350 与 PD-1 单抗联用显示出协同的抗肿瘤效果。未来 CDK4/6 抑制剂 BPI-16350 有望与 PD-1 单抗联用。

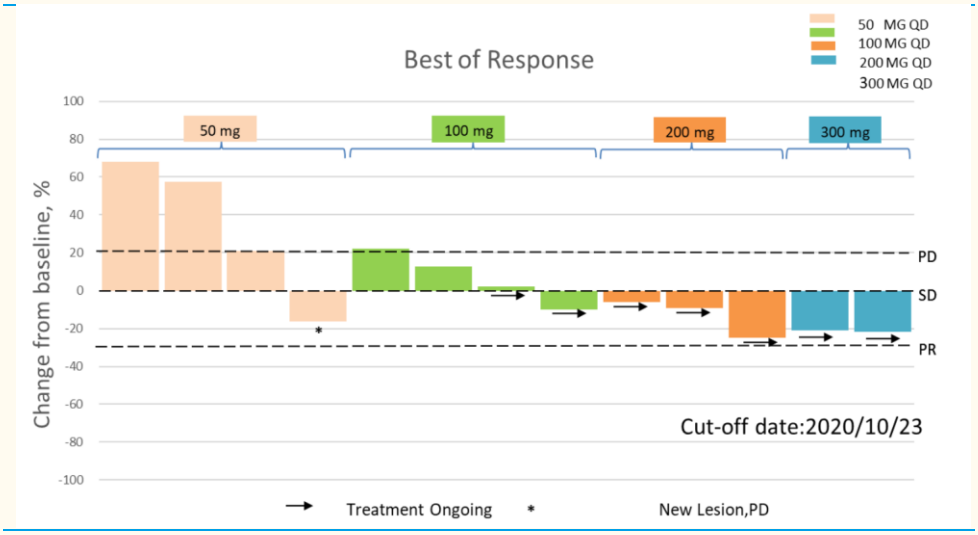
图表 12：BPI-16350 在 colo205 CDX 模型中抗肿瘤效果



来源：公司招股书，国金证券研究所

- 目前 BPI-16350 用于晚期乳腺癌的治疗已处于 1 期临床研究阶段，在爬坡试验中，50mg/kg 剂量组即可达到控制肿瘤的效果（SD，试验仍在进行，非最终数据）。目前已经进行到 300mg/kg 剂量组的爬坡。

图表 13：BPI-16350 阶段性临床数据

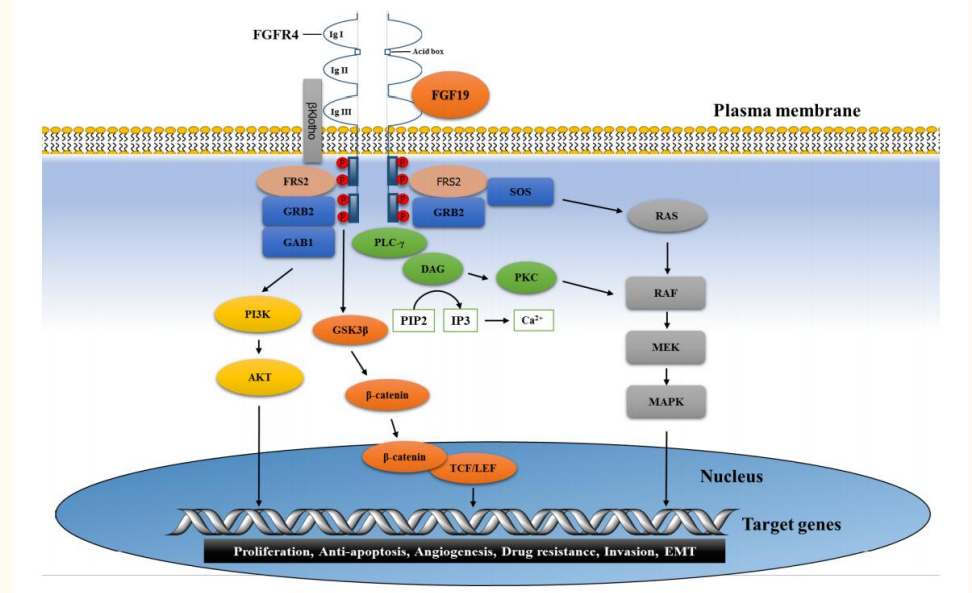


来源：公司研发日数据，国金证券研究所

FGFR 4 抑制剂较 FGFR 1-3 抑制剂安全性更好

- FGFR 4 抑制剂作用机制与在研产品
  - FGFR 为成纤维细胞生长因子受体，属于酪氨酸激酶家族，包括 FGFR 1、FGFR 2、FGFR 3、FGFR 4。FGFR 受体与生长发育密切相关，与该受体家族相关的信号通路异常可导致多种肿瘤。FGFR 4 的配体为 FGF 19，FGF 19 在肝细胞癌中高表达，FGF 19 与 FGFR 4 结合可导致下游信号通路过度激活，导致细胞增殖不受控制。理论上讲，抑制 FGFR 4 受体可抑制 FGF 19-FGFR 4 信号传导，从而控制肿瘤细胞无限增殖。

图表 14：FGFR 4 靶点作用机制



来源：Pubmed，国金证券研究所

  - 与 FGFR 1-3 及泛 FGFR 受体抑制剂相比，FGFR 4 抑制剂安全性更好。针对 FGFR 1、2 和 3 的抑制剂，通常对 FGFR 4 的活性抑制较弱，且 FGFR 1-3 的抑制具有高血磷症等靶点相关副作用。FGFR 4 高选

择性抑制剂能有效治疗 FGFR 4 信号通路异常导致的癌症，并且可避免 FGFR 1-3 抑制导致的高血磷症等相关副作用。

图表 15：FGFR 1-3 及泛 FGFR 受体抑制剂不良反应

	BGJ398（FGFR1-3 抑制剂）		LY2874455（FGFR1-4 抑制剂）		AZD4547（FGFR1-3 抑制剂）	
	所有级别不良反应	3 级及以上不良反应	所有级别不良反应	3 级及以上不良反应	所有级别不良反应	3 级及以上不良反应
高磷酸盐血症	46.3%	1.5%	55.6%	0%	8%	2%

来源：Pubmed，ASCO，国金证券研究所

- 目前全球范围内尚无特异性针对 FGFR 4 的抑制剂获批上市，多款产品处于临床研究阶段，进度最快的产品目前处于临床 1/2 期研究阶段，公司自主研发产品 BPI-43487 已被批准进行临床试验。

图表 16：FGFR 4 抑制剂国内在研产品

药品名称	研发机构	适应症全球状态	适应症中国状态	药品全球状态	药品中国状态	中国临床开始时间
Fisogatinib	基石药业/Bluepint	临床 I/II 期：肝癌，肝细胞癌 批准临床：晚期/转移性肝癌 无进展：胆管癌	临床 I/II 期：肝细胞癌 批准临床：晚期/转移性肝癌	临床 I/II 期	临床 I/II 期（招募中）	2019.11.7
Roblitinib	EverNov，诺华制药	实体瘤，肝癌，FGFR4 阳性、KLB 阳性肝细胞癌	临床 I/II 期：FGFR4 阳性、KLB 阳性肝细胞癌	临床 I/II 期	临床 I/II 期（已完成）	2017.2
HS236	浙江海正药业	临床 I 期：晚期/转移性实体瘤 批准临床：肝癌，实体瘤	临床 I 期：晚期/转移性实体瘤 批准临床：肝癌，实体瘤	临床 I 期	临床 I 期（尚未招募）	2020.8
H3B 6527	卫材药业/ H3 Biomedicine	临床 I 期：肝癌，胆管癌	/	临床 I 期	暂无进度	/
ABSK 011	上海和誉生物	临床 I 期：肝癌 批准临床：癌症	批准临床：癌症	临床 I 期	批准临床	2020.4
ICP-105	北京天诚医药/诺诚健华	临床 I 期：实体瘤，肝癌	临床 I 期：实体瘤	临床 I 期	临床 I 期（进行中）	2018.8
BPI-43487	贝达药业	批准临床：实体瘤，晚期/转移性实体瘤，FGF19 变异癌症	批准临床：实体瘤，晚期/转移性实体瘤，FGF19 变异癌症	批准临床	批准临床	2020.12

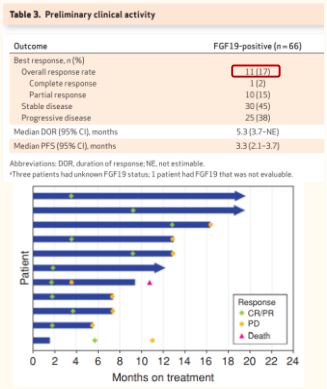
来源：CDE，insight，国金证券研究所

- Fisogatinib 为基石药业与 Bluepint 共同研发的 FGFR 4 抑制剂，现有临床数据已显示出其在肝癌治疗领域的安全性和有效性。在中国肝癌患者的精准治疗临床试验中，ORR 可达到 36.4%。

图表 17：Fisogatinib 临床数据

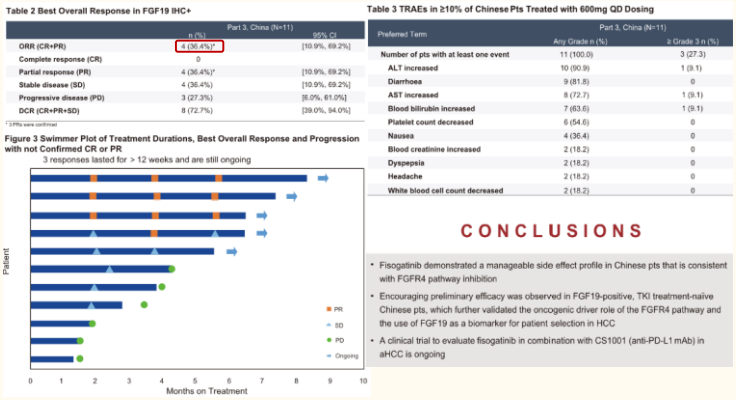
Part 1 & Part 2：ORR 17%，其中90%患者为2线及以上治疗（中位：2线，范围：1-6）

在Part 3中国患者中，ORR达到36.4%，其中73%患者为一线治疗



TRAE	600 mg (n=87) Any grade	600 mg (n=87) Grade ≥3	All patients (q.d.) (n=106) Any grade	All patients (q.d.) (n=106) Grade ≥3
Any TRAE	83 (95)	36 (41)	102 (96)	46 (43)
Diarrhea	63 (72)	6 (7)	78 (74)	8 (8)
Nausea	34 (39)	2 (2)	44 (42)	2 (2)
Vomiting	29 (33)	4 (5)	37 (35)	4 (4)
ALT increased	27 (31)	10 (11)	32 (30)	12 (11)
AST increased	24 (28)	13 (15)	29 (27)	16 (15)
Fatigue	19 (22)	3 (3)	25 (24)	4 (4)
Blood bilirubin increased	14 (16)	3 (3)	19 (18)	4 (4)
Decreased appetite	14 (16)	0 (0)	18 (17)	0 (0)
Abdominal pain	7 (8)	0 (0)	14 (13)	1 (1)
Blood ALP increased	9 (10)	3 (3)	13 (12)	4 (4)
Anemia	8 (9)	2 (2)	11 (10)	5 (5)

注：剂量140、280、420、600、900mg/kg



注：剂量600mg/kg

来源：Pubmed，2020 CSCO，国金证券研究所

- 公司产品有优于 Fisogatinib 的潜力
  - BPI-43487 为公司自主研发的 FGFR 4 选择性抑制剂，目前已获批进行临床试验。临床前试验数据显示，BPI-43487 可以高效抑制 FGFR 4 活性，IC_{50} 为 1.2 nM；BPI-43487 同样可以抑制肝癌细胞系的增殖，IC_{50} 为 nM 级别，优于在研产品 Fisogatinib。BPI-43487 有优于 Fisogatinib 的潜力。

图表 18：FGFR 4 抑制剂在研产品体外活性对比（IC_{50}:nM）

	Fisogatinib（基石）	Roblitinib（诺华）	H3B 6527（卫材）	ABSK 011（和誉）	BPI-43487（贝达）
FGFR4	5	1.9	<1.2	1.8	1.2
FGFR1-3	624-2203	>10000	320-1290	/	/

注：结果并非头对头研究结果，公司专利资料并不等同于公司临床在研产品资料

来源：国家专利局网站，公司招股书，国金证券研究所

图表 19：FGFR 4 抑制剂在研产品细胞活性对比（IC_{50}:nM）

细胞系	Fisogatinib（基石）	Roblitinib（诺华）	H3B 6527（卫材）	ABSK 011（和誉）	BPI-43487（贝达）
HUH7	110	12		2.3	5
Hep3B	70	9	≈25		3
JHH7	20	9			7

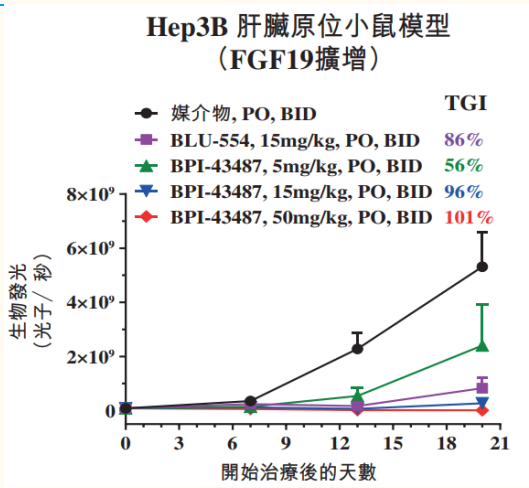
注：结果并非头对头研究结果，公司专利资料并不等同于公司临床在研产品资料

来源：国家专利局网站，公司招股书，国金证券研究所

- 在 FGF 19 扩增的 Hep3B 肝脏原位小鼠模型中，BPI-43487 已显示出

良好的抗肿瘤活性。与 Fisogatinib（BLU-554）相比，同等剂量作用下，BPI-43487 抑制肿瘤生长的能力更强（96% vs 86%）。

图表 20：BPI-43487 在 Hep3B 肝脏原位小鼠模型中抗肿瘤活性

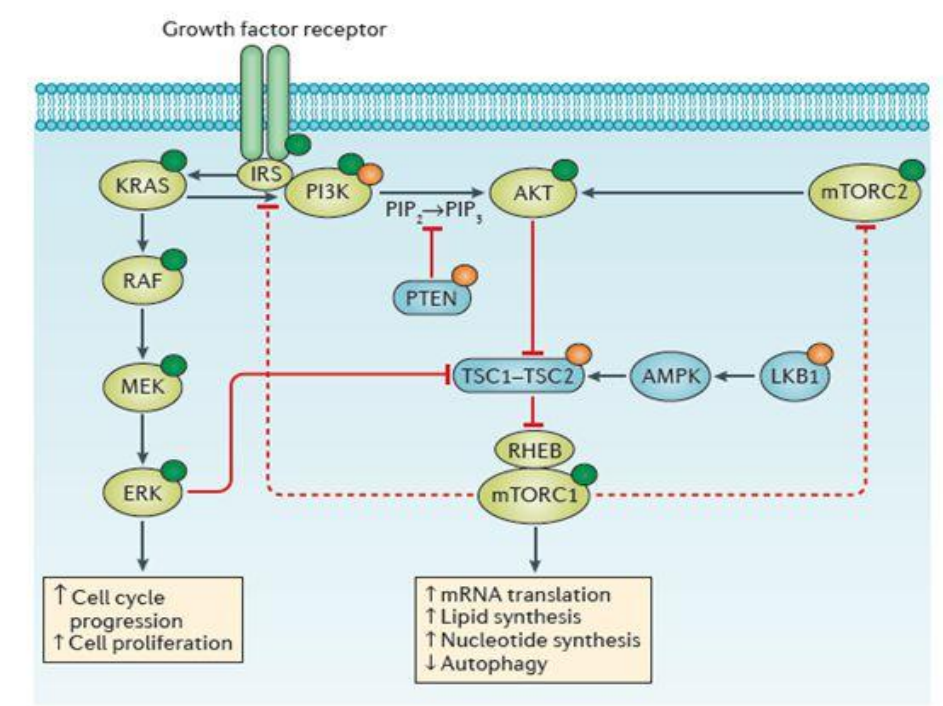


来源：公司招股书，国金证券研究所

PI3K α 抑制剂有优于已上市产品的潜力

- PI3K α 抑制剂作用机制与在研产品
  - PI3K-Akt-mTOR 信号通路在细胞的生长、分化、凋亡等方面都发挥着重要作用。该信号通路异常激活会导致癌症的发生。靶向于 PI3K 的抑制剂可用治疗恶性肿瘤。PI3K 由三个亚基组成。根据其不同的结构和特定的底物，PI3K 分为 3 类：I 类、II 类和 III 类。I 类 PI3K 是与人类癌症最相关的类型，包括 PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ、PI3Kγ 四个亚型。

图表 21：PI3K 靶点作用机制



来源：Pubmed，国金证券研究所

- 目前全球已有 4 款 PI3K 抑制剂获批上市，其中诺华的 Alpelisib 针对 PI3Kα，吉利德的 Idelalisib 针对 PI3Kδ，拜耳的 Copanlisib 针对 PI3Kα/PI3Kδ，Verastem Oncology 的 Duvelisib 针对 PI3Kγ/PI3Kδ。目前国内尚无该靶点产品获批上市。

图表 22：PI3K 抑制剂全球上市产品

药物名称	靶点	公司	适应症	国内状态	国内时间	海外上市时间	海外获批适应症
Alpelisib（BYL-719）	PI3Kα	诺华	HR 阳性、HER2 阴性、PIK3CA 基因改变晚期乳腺癌、三阴乳腺癌、NSCLC	3 期	2020.8-2021.1	美国 2019.5 欧洲 2020.7	乳腺癌
Copanlisib	PI3Kα/PI3Kδ	拜耳	非霍奇金淋巴瘤	3 期	2015.9-2017.2	美国 2017.9	滤泡中心淋巴瘤
Idelalisib	PI3Kδ	吉利德	/	/	/	美国 2014.7	滤泡中心淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、
Duvelisib	PI3Kγ/PI3Kδ	石药中奇/Verastem Oncology	滤泡中心淋巴瘤	2 期	2019.12	美国 2018.9	滤泡中心淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病

来源：FDA，国金证券研究所

- 目前国内在研的 PI3K 抑制剂主要包括针对 PI3Kα、PI3Kδ 的抑制剂及泛 PI3K 抑制剂。公司在研产品 BPI-21668 为针对 PI3Kα 的抑制剂，目前已获批临床。同靶点在研产品企业还包括罗氏、罗欣药业、上海海和药物等。

图表 23：PI3Kα 抑制剂国内在研产品

药物名称	靶点	公司	适应症	国内状态	国内时间	海外上市时间
Alpelisib（BYL-719）	PI3Kα	诺华	HR 阳性、HER2 阴性、PIK3CA 基因改变晚期乳腺癌、三阴乳腺癌、NSCLC	3 期	2020.8-2021.1	美国 2019.5 欧洲 2020.7
GDC-0077	PI3Kα	罗氏	乳腺癌/实体瘤	3 期/2 期	2020.1	
BEBT-908	PI3Kα/HDAC	必贝特医药	B 细胞淋巴瘤	2 期	2020.2	
LX-086	PI3Kα	罗欣药业	实体瘤	1 期	2020.5-2020.12	
CYH33	PI3Kα	上海海和药物	NSCLC、肾癌、乳腺癌、肝癌等	1 期	2020.8	
BPI-21668	PI3Kα	贝达药业	PIK3CA 基因突变或扩增的实体瘤	获批临床	2021.3	

来源：CDE，insight，国金证券研究所

■ 公司产品有优于已上市产品 Alpelisib 的潜力

- 体外试验数据显示，公司自主研发的 BPI-21668 可以高效抑制 PI3K 的活性，对 PI3Kα 有良好的选择性，IC_{50} 为 0.8 nM；BPI-21668 同样可以抑制不同肿瘤细胞系的增殖，IC_{50} 为 nM 级别，有优于已上市产品 Alpelisib 的潜力。

图表 24：PI3K α 抑制剂在研产品体外活性对比（IC_{50}:nM）

	Alpelisib（诺华）	BPI-21668 贝达	GDC-0077（罗氏）	必贝特（专利）	海和药物（专利）
PI3Kα	4.6	0.8	0.038nM	9.3 nM	2.84 nM
PI3Kβ	1556	2132	对 PI3Kα 的选择性是其他的>300 倍	/	/
PI3Kγ	250	909		/	/
PI3Kδ	290	17		/	/

注：1）结果并非头对头研究结果，公司专利资料并不等同于公司临床在研产品资料
2）必贝特产品为针对 PI3Kα/HDAC 双靶点的产品

来源：国家专利局网站，公司招股书，国金证券研究所

图表 25：PI3K α 抑制剂在研产品细胞活性对比（IC_{50}:nM）

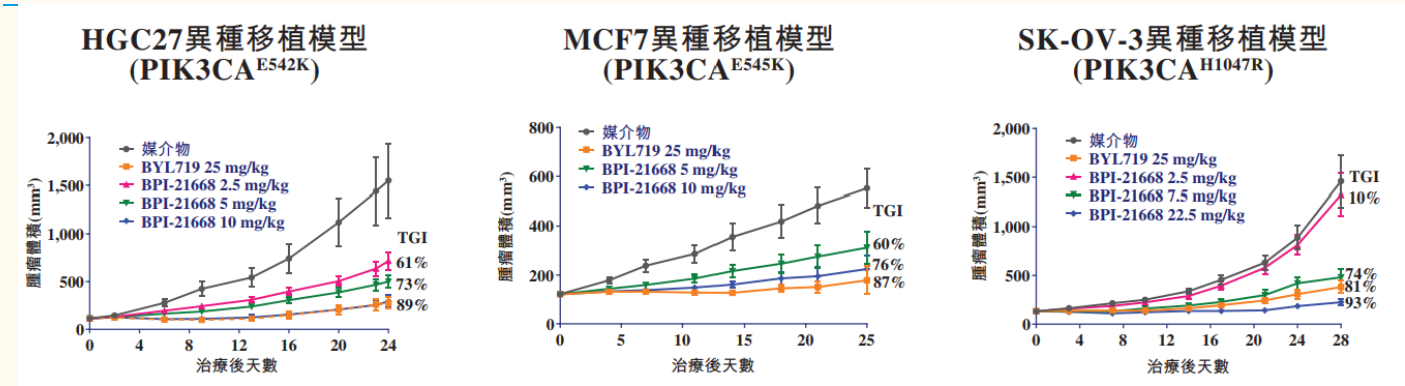
	Alpelisib（诺华）	BPI-21668 贝达	必贝特（专利）	海和药物（专利）
T-47D(Breast H1047R)	231	66	不同细胞系 1-60	不同细胞系 32-9700
MCF-7(Breast E545K)	540	196		
NCI-H596(Lung E545K)	654	125		

注：1）结果并非头对头研究结果，公司专利资料并不等同于公司临床在研产品资料
2）必贝特产品为针对 PI3Kα/HDAC 双靶点的产品

来源：国家专利局网站，公司招股书，国金证券研究所

- 在 PIK3CA 突变的异种移植肿瘤细胞模型中，BPI-21668 显示出了良好的抗肿瘤效果，与 Alpelisib 相比，在相似剂量甚至更低剂量下即有相似的抗肿瘤效果。BPI-21668 有优于 Alpelisib 的潜力。

图表 26：BPI-21668 在多种肿瘤模型小鼠中抗肿瘤活性



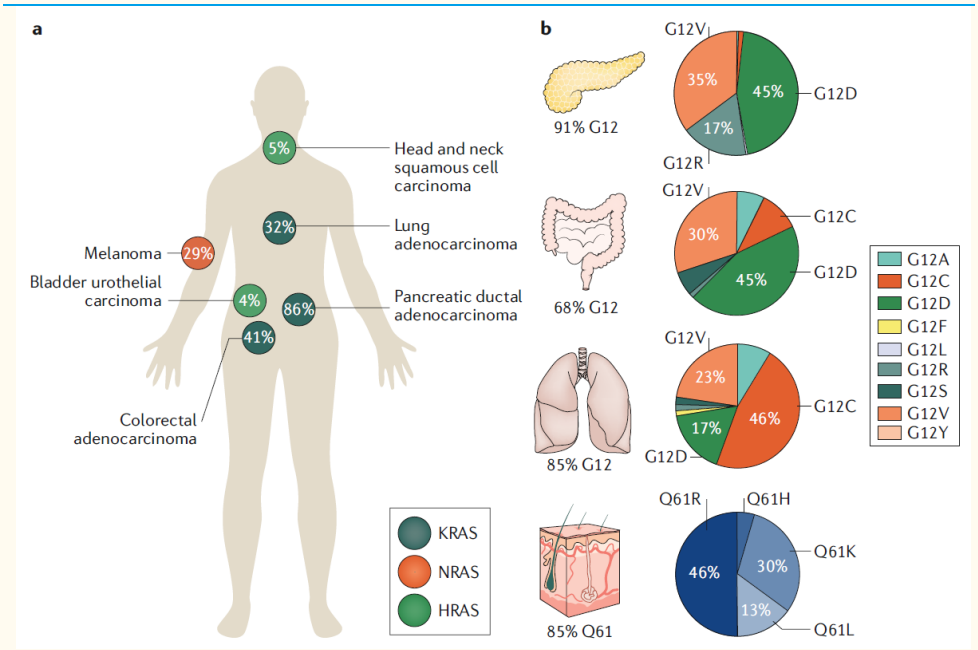
注：BYL-719 为诺华产品 Alpelisib

来源：公司招股书，国金证券研究所

KRAS 抑制剂未来潜力巨大

- KRAS 抑制剂作用机制与在研产品
  - 作为实体瘤最常见的致癌基因之一，KRAS 突变大约出现在 30%的肿瘤中，包括 86%的胰腺导管癌，41%的结肠癌及 30%的肺腺癌。

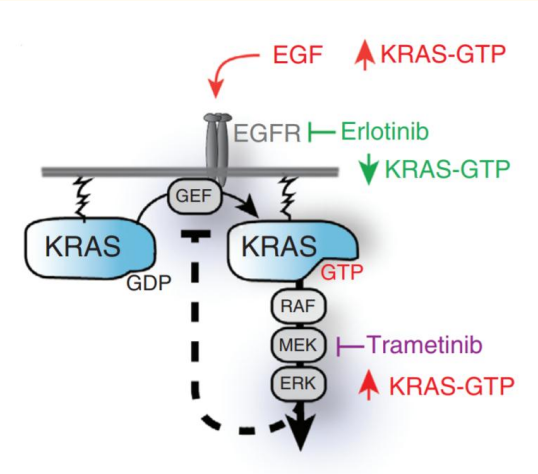
图表 27：KRAS 突变为最常见的RAS 突变类型



来源：Pubmed，国金证券研究所

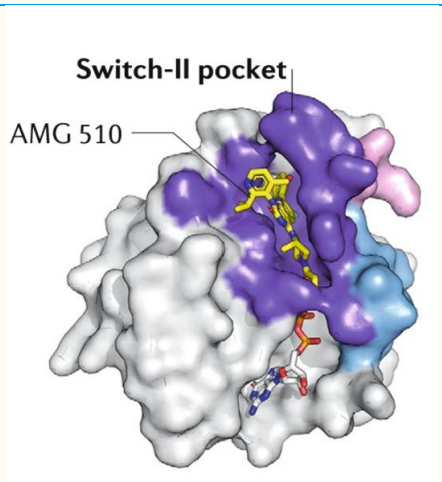
- K-Ras (Kirsten Rat Sarcoma Viral Proto-Oncogene; KRAS)属于小 GTP 酶家族，是一种 GTP 结合蛋白，可以激活酪氨酸激酶受体从而传递细胞信号。正常情况下，KRAS 像一个开关，可以在两种状态下自由切换，分别与 GDP/GTP 结合，从而决定细胞信号通路是激活还是关闭。KRAS 突变会使其更倾向于停留在 GTP 结合状态，从而不断激活下游靶点如 RAF、MEK 及 ERK 等，使得细胞不断增殖、分化、形成肿瘤。理论上讲，设计小分子靶向占据 GTP 结合位点，就可以使 KRAS 稳定在失活构象。
- 由于 KRAS 蛋白表面非常光滑，且仅有一个与 GTP 结合的位点，再加之其与 GTP 的亲和力非常强，细胞中 GTP 浓度非常高，使得直接靶向 GTP 结合位点的抑制剂极难发挥作用，KRAS 靶点多年来被认为是不可成药靶点。$KRAS^{G12C}$ 是一种常见的 KRAS 突变，当 12 位甘氨酸突变为半胱氨酸后，有可能可以与小分子共价结合，因此目前在研的 KRAS 抑制剂大多针对 $KRAS^{G12C}$。

图表 28：KRAS 靶点作用机制



来源：Pubmed，国金证券研究所

图表 29：KRAS 结构



来源：Pubmed，国金证券研究所

- 目前全球范围内尚无该靶点产品获批上市，目前进度最快的为安进研发的 AMG-510（Sotorasib），已向 FDA 递交上市申请，并被授予突破性疗法认定资格。除 AMG-510 外，Mirati Therapeutics 在研产品在临床试验中也展示了其有效性。

图表 30：KRAS 抑制剂海外在研产品

药品名称	靶点	公司名称	研发阶段	适应症
AMG 510（sotorasib）	$KRAS^{G12C}$ 突变	安进	NDA	结直肠癌、非小细胞肺癌
MRTX849	$KRAS^{G12C}$ 突变	Mirati Therapeutics Inc.	I/II 期临床	晚期实体瘤
LY3499446	$KRAS^{G12C}$ 突变	礼来	I/II 期临床	结肠癌、非小细胞肺癌、晚期实体瘤
JNJ-74699157（ARS-3248）	$KRAS^{G12C}$ 突变	强生	I 期临床	结肠癌、非小细胞肺癌、晚期实体瘤

来源：FDA，insight，国金证券研究所

图表 31：KRAS 抑制剂国内在研产品

药品名称	靶点	公司名称	研发阶段	适应症
AMG 510（sotorasib）	$KRAS^{G12C}$ 突变	安进/百济神州	获批临床	KRAS 突变晚期/转移性非小细胞肺癌
D-1553	KRAS 突变	益方生物	获批临床	KRAS 突变实体瘤
BPI-421286	$KRAS^{G12C}$ 突变	贝达	IND	/
JDQ443	$KRAS^{G12C}$ 突变	诺华	IND	/

来源：CDE，insight，国金证券研究所

图表 32：KRAS 抑制剂临床试验结果对比

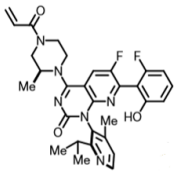
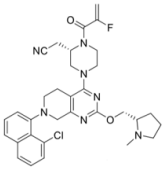
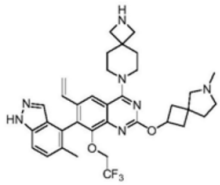
	AMG-510（NCT03600883）	MRTX849（NCT03785249）
主要终点	安全性	安全性
剂量	180-960mg/d（建议剂量 960mg/d）	150mg、300mg、600mg、1200mg 次，每日两次(建议剂量 600mg)
次要终点	结直肠癌： 960mg/d 剂量：ORR：12%，DCR：80%，PFS：4.2m，OS：NR（8m） 所有剂量：ORR：7.1%，DCR：76.2%，PFS：4.0m，OS：10.1m 非小细胞肺癌： ORR：50%，DCR：90%	结直肠癌：ORR：25%，DCR：75%，DOR：9.9-30.1w 非小细胞肺癌：ORR：50%，DCR：100%，DOR：6.7-38.6w
不良反应	35 例患者中有 6 例出现严重 AEs，但是没有 1 例与 AMG-510 相关。 常见不良反应包括食欲减退、腹泻、疲劳、头痛、咳嗽、潮热和恶心，大多数程度轻微（1-2 级）	AE>10%，17 人中有 3 人出现 3 级不良反应。常见不良反应包括恶心、腹泻、呕吐、疲劳、AST 升高等。

来源：Pubmed，国金证券研究所

- 公司产品在小鼠模型上已展示出抗肿瘤的有效性
  - BPI-421286 为公司自主研发的 KRAS 抑制剂，目前已递交 IND 申请。临床前数据已显示出在细胞水平和小鼠模型中的抗肿瘤活性。在 MIA-Pa Ca-2 胰腺癌细胞系异种移植肿瘤小鼠模型中，30mg/kg 展

示出与 AMG-510 相似的抗肿瘤效果。在非小细胞肺癌细胞系 LU-01-0030 异种移植小鼠模型中，同剂量下公司产品的抗肿瘤效果优于 AMG-510。

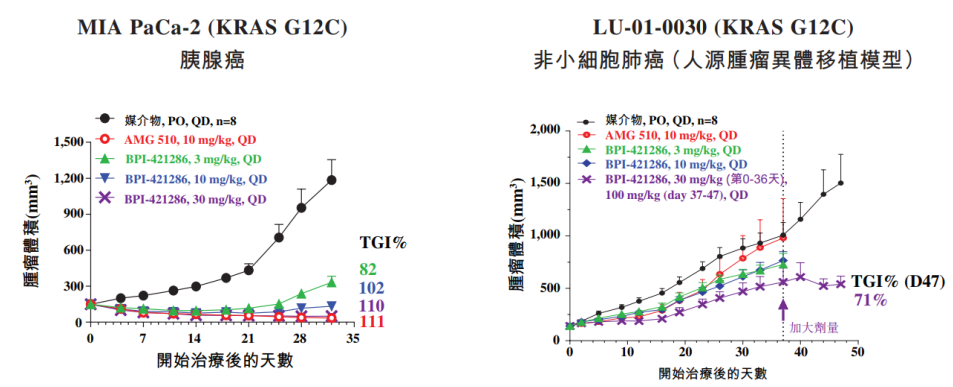
图表 33：KRAS 抑制剂在研产品结构及细胞活性对比

		AMG 510	MRTX849	BPI-42000
分子结构				 3-6
细胞学活性	检测指标：p-ERK降低	IC_{50}：0.01-0.123uM（2h）	IC_{50}：0.0263uM（3h）	
	检测指标：细胞活性	IC_{50}：0.004-0.032uM（3h）	IC_{50}：0.01-0.973uM (2D-model); 0.0002-1.042uM (3D model)	IC_{50}：0.3-2.7nM
药代动力学	半衰期	5.5h	24.7h	

注：结果并非头对头研究结果，公司专利资料并不等同于公司临床在研产品资料

来源：国家专利局网站，Pubemd，公司招股书，国金证券研究所

图表 34：BPI-421286 在异种移植小鼠模型中抗肿瘤活性

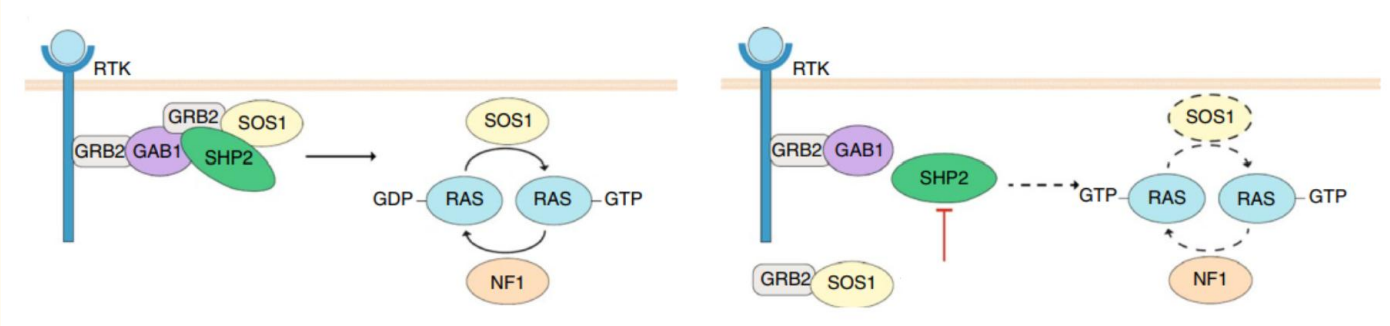


来源：公司招股书，国金证券研究所

SHP2 抑制剂覆盖患者范围大

- SHP2 抑制剂作用机制与在研产品
  - SHP2 位于 EGFR 等 RTK 下游，KRAS 上游，在信号通路传导中发挥重要作用。SHP2 的异常激活与肿瘤相关。在基态下，SHP2 的 N-SH2 domain 插入到 PTP 催化核心口袋中，处于非激活的状态。当多种不同的 activator 与两个 SH2 domain 结合后，其会从 PTP 催化核心中释放出来，PTP 催化部位可以发挥催化作用，将底物酪氨酸磷酸化，此时 SHP2 处于激活状态。SHP2 位于 PD-1 下游，可与 PD-1 单抗联用恢复肿瘤免疫调节。

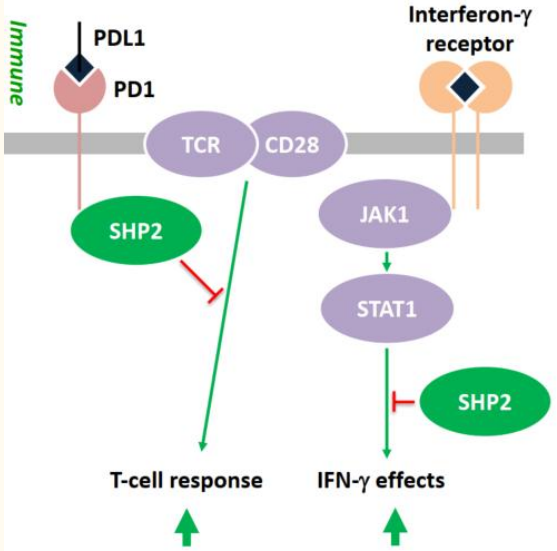
图表 35：SHP2 靶点作用机制



注：RTK：EGFR，FGFR，ERBB，flt3-ITDD，etc

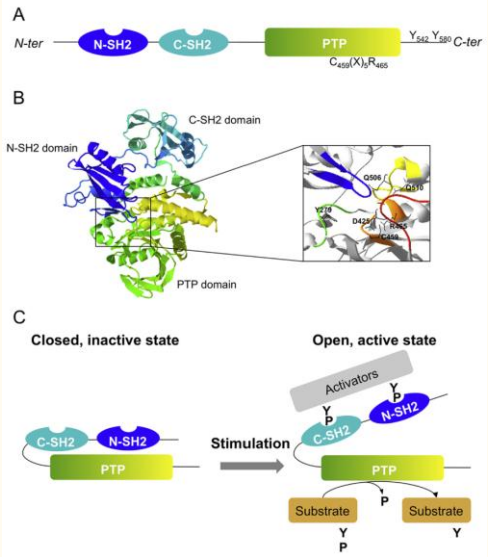
来源：Revolution Medicines，国金证券研究所

图表 36：SHP2 靶点与 PD-1 靶点联用作用机制



来源：Revolution Medicines，国金证券研究所

图表 37：SHP2 结构



来源：Pubmed，国金证券研究所

- 目前全球范围内尚无同靶点产品获批上市。在研产品包括诺华的 TNO-155、Revolution Medicines 的 RMC-4630 等。公司在研产品 BPI-442096 目前处于临床前研究阶段。

图表 38：SHP2 抑制剂在研产品

	TNO155	JAB-3068	RMC-4630	JAB-3321	RLY-1971	BPI-442096
药企名称	诺华	加科思/Abbvie	Revolution Medicines/赛诺菲	加科思/Abbvie	Relay Therapeutics	贝达
临床前药品名	SHP099	JAB-3068	RMC-4550	JAB-3312	/	BPI-442096

适应症	1.晚期 EGFR 突变的 NSCLC、KRAS G12 突变的 NSCLC、ESCC、HNSCC、黑色素瘤（单药）（美） 2.NSCLC、ESCC、HNSCC、胃肠道间质瘤、CRC（联合）（美） 3.晚期癌症、转移性癌症、恶性肿瘤（联合）（美） 4.NSCLC、ESCC、HNSCC、胃肠道间质瘤、CRC（联合）（中）	实体瘤（单药）（美、中）NSCLC、ESCC、HNSCC（单药）（中）	实体瘤（单药）	实体瘤（单药）	实体瘤（单药）	/
临床阶段	临床 1 期（美国） 临床 1b 期（美国） 临床 1/2 期（美国） 临床 1 期（中国）	临床 1 期（美国） 临床 1 期（中国） 临床 2a 期（中国）	临床 1 期（美国）	临床 1 期（美国） 临床 1 期（中国）	临床 1 期（美国）	临床前
启动日期	2017 年 5 月 2019 年 7 月 2020 年 4 月 2020 年 5 月	2018 年 4 月 2018 年 11 月 2019 年 10 月	2018 年 9 月	2019 年 9 月 2020 年 7 月	2020 年 1 月（美国）	/

注：临床前名称来源于文献、公开专利、公司招股书等，并不等同于公司临床在研产品

来源：CDE，FDA，insight，国金证券研究所

- 公司产品在小鼠模型上已展示出抗肿瘤的有效性
  - BPI-442096 为公司自主研发的 SHP2 抑制剂，目前处于临床前研究阶段。临床前数据已显示出在细胞水平和小鼠模型中的抗肿瘤活性。在 MIA-Pa Ca-2 胰腺癌细胞系异种移植肿瘤小鼠模型及 MC38 同系小鼠模型中，BPI-442096 展示出良好的抗肿瘤效果。

图表 39：SHP2 抑制剂在研产品细胞活性对比（IC_{50}:nM）

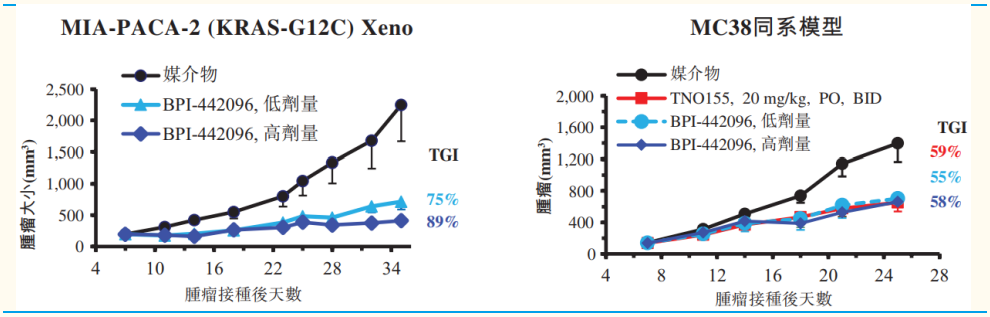
			JAB-3068	JAB-3312	RMC-4550(a)[2]	RMC-4550(b)	BPI-442096
癌症类型	细胞系	基因改变	IC_{50}(μM)	IC_{50}(μM)	IC_{50}(μM)	IC_{50}(μM)	IC_{50}(μM)
白血病	EOL-1	PDGFRA	0.15	0.0002	0.007	不适用	
	MV-4-11	FLT3 ITD	2.9	0.001	0.046	不适用	
食道癌	KYSE-520	EGFR 扩增	1.85	0.003	0.114	不适用	
头颈癌	SCC-25	EGFR R521K	4.7	0.05	不适用	不适用	
	CAL-27	NRAS D92N·R68T	6.95	0.023	不适用	不适用	
食道癌	KYSE- 410	KRAS GI2C	11.4	0.13	>10	3D：0.1	
肺癌	NCI-H358	KRAS GI2C	2.1	0.02	0.58	3D：0.1	0.0055
	NCI-HI792	KRAS GI2C	不适用	0.06	1.9	3D：1.2	
	NCI-HI573	KRAS GI2A	不适用	3D[1]：0.003	3D：0.092	3D：0.2	
	NCI-H441	KRAS GI2V	不适用	3D：0.012	不适用	3D：0.1	0.036
胰腺癌	MIA PaCa-2	KRAS GI2C	不适用	3D：0.007	3D：0.149	3D：0.3	0.001
结肠癌	LS513	KRAS GI2D	不适用	0.14	2.7	3D：0.1	0.205

	SW837	KRAS GI2C	不适用	0.04	1.44	3D：0.3	
	NCI-H508	BRAF G596R	1.51	0.002	0.21	3D：0.019	
黑色素瘤	MeWo	NF1 LOF	不适用	3D：0.007	不适用	3D：0.05	

注：并非头对头研究结果

来源：公司招股书，加科思招股书，国金证券研究所

图表 40：BPI-442096 在异种移植小鼠模型中抗肿瘤活性



来源：公司招股书，国金证券研究所

新辅助疗法进一步延长埃克替尼生命周期，三代 EGFR TKI 序贯治疗全面覆盖 EGFR 突变患者

新辅助疗法即将获批，埃克替尼生命周期进一步延长

- 一代 EGFR TKI 中，埃克替尼性价比高
  - 对于 EGFR 突变的 NSCLC 患者，美国 NCCN 及中国《原发性肺癌诊疗规范》均推荐 EGFR TKI 靶向治疗为一线治疗方案。目前已经上市的 EGFR TKI 包括三代产品，其中与一代产品相比，二代产品并无明显获益，一代产品的性价比更高。

图表 41：第一代、第二代 EGFR TKI 临床结果对比

研究	分组	代数	N (EGFR+)	ORR (%)	ORR P 值	中位 PFS（月）	PFS P 值
IPASS	吉非替尼 vs 卡铂/紫杉醇	一代	261	71.2 vs 47.3	P<0.001	9.5 vs 6.3	P<0.001
First-SIGNAL	吉非替尼 vs 顺铂/吉西他滨	一代	42	84.5 vs 37.5	P=0.002	8.0 vs 6.3	P=0.086
W3405	吉非替尼 vs 顺铂/多西他赛	一代	172	62.1 vs 32.2	P<0.0001	9.2 vs 6.3	P<0.0001
NEJ002	吉非替尼 vs 卡铂/紫杉醇	一代	230	73.7 vs 30.7	P<0.001	10.8 vs 5.4	P<0.001
OPTIAMAL	厄洛替尼 vs 卡铂/吉西他滨	一代	165	83 vs 36	P<0.0001	13.1 vs 4.6	P<0.0001
EURTAC	厄洛替尼 vs 含铂两药	一代	174	64 vs 18	P<0.0001	9.7 vs 5.2	P<0.0001
ENSURE	厄洛替尼 vs 顺铂/吉西他滨	一代	217	62.7 vs 33.6	P<0.0001	11.0 vs 5.5	P<0.0001
CONVINCE	埃克替尼 vs 顺铂/培美曲塞	一代	285	64.8 vs 33.8	P<0.001	11.2 vs 7.9	P=0.006
Patil 2017	吉非替尼 vs 卡铂/培美曲塞	一代	290	63.6 vs 45.3	P=0.003	8.4 vs 6.5	P=0.001
LUX-Lung 3	阿法替尼 vs 顺铂/培美曲塞	二代	345	69.1 vs 44.3	P<0.001	11.1 vs 6.9	P=0.0004

LUX-Lung 6	阿法替尼 vs 顺铂/吉西他滨	二代	364	66.9 vs 23.0	P<0.0001	11.0 vs 5.6	P<0.0001

来源：Pubmed，ASCO，各公司公告，国金证券研究所

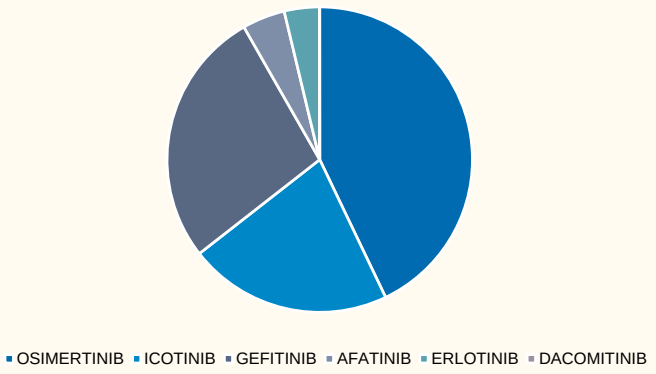
- 在一代产品中，埃克替尼性价比高。与吉非替尼相比，埃克替尼效果非劣，安全性更好，且日均用药金额低。2019 年中国 EGFR TKI 销售额约为 55 亿元，其中埃克替尼占比约为 22%

图表 42：埃克替尼与吉非替尼相比效果非劣

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

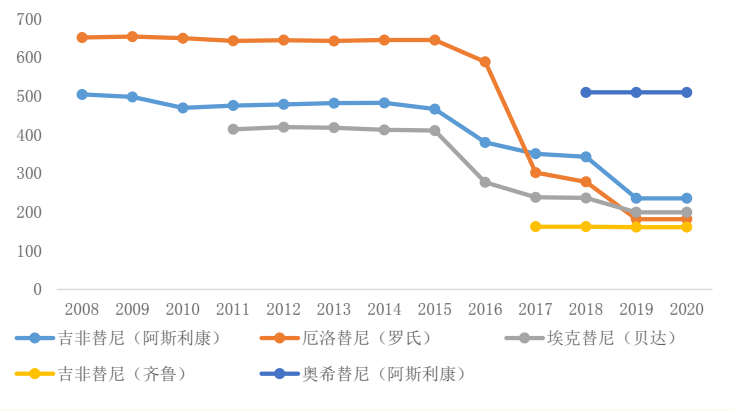
来源：Pubmed，国金证券研究所

图表 43：2019 年中国 EGFR-TKI 销售占比



来源：终端样本医院，国金证券研究所

图表 44：吉非、厄洛、埃克中标均价（元/天）

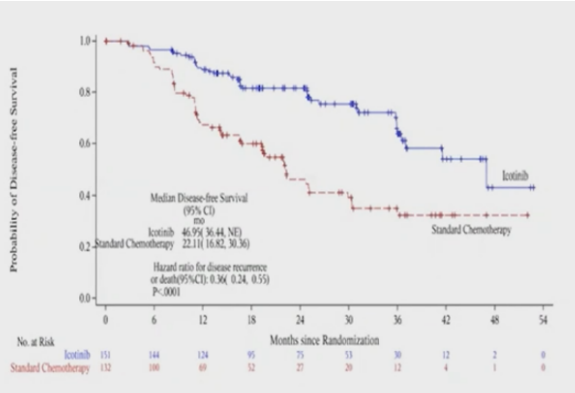


来源：药智网，国金证券研究所

- 埃克替尼积极拓展试用场景
  - 新辅助疗法预计即将获批：EVIDENCE 试验为埃克替尼与化疗头对头用于 II-IIIA 期 EGFR 突变患者术后辅助治疗的多中心 3 期随机对照试验。与化疗相比，埃克替尼可显著延长患者 DFS（46.96 个月 vs 22.11 个月）。基于 EVIDENCE 研究结果，埃克替尼用于术后新辅助疗法已递交 NDA 并纳入优先审评，目前处于现场核查阶段，预计将于近期获批上市，上市后将进一步延长埃克替尼的生命周期。

图表 45：EVIDENCE 临床研究结果

埃克替尼显著延长DFS



- 患者基线：322名IIA-III期携带EGFR突变的NSCLC术后患者
- 实验组：埃克替尼125mg TID，2年
- 对照组：NP/PP 4个周期
- 主要临床终点：DFS
- 次要临床终点：3年、5年DFS比例；OS；安全性

	埃克替尼	化疗
中位DFS（月）(95% CI)	46.95 (20.2-NR)	22.11（9.2-16.6）
风险比(95% CI)	0.36（0.24-0.55）	
P值(95% CI)	<0.0001	
3年DFS率	63.88%	32.47%
3级及以上TRAE（%）	4.5%	59.7%
常见不良反应	皮疹、转氨酶升高	恶心、呕吐、转氨酶升高、血液毒性

来源：2020 WCLC，国金证券研究所

图表 46：埃克替尼收入拆分及预测

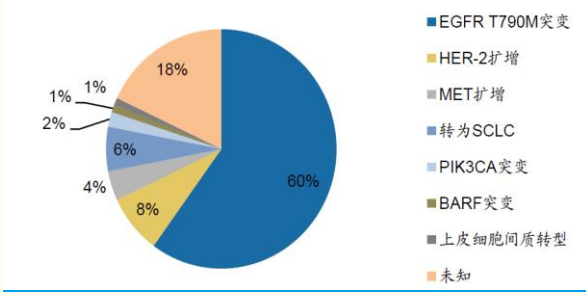
	2011A	2012A	2013A	2014A	2015A	2016A	2017A	2018A	2019A	2020E	2021E	2022E
总人口数（百万）												
全国	1,347	1,354	1,361	1,368	1,375							
yoy		*0.5%*	*0.5%*	*0.5%*	*0.5%*							
男性	691	694	697	701	704							
女性	657	660	663	667	670							
女性比例	*48.7%*	*48.7%*	*48.8%*	*48.8%*	*48.8%*							
发病率（每10万）												
男性	63.9	67.7			72.3							
女性	31.9	35.6			36.0							
发病患者数（万）												
男性	44.1	47.0			50.9							
女性	21.0	23.5			24.1							
NSCLC												
发病患者数	52.1	56.4			60.1							
NSCLC 占比	*80.0%*	*80.0%*			*80.0%*							
实际治疗患者数					43.4							
诊断率					*85.0%*							
治疗率					*85.0%*							
EGFR患者数					22.1							
EGFR 突变率					*51.0%*							
TKI治疗患者数					7.8	8.7	8.0	13.0	15.0	18.0	24.0	28.0
埃克替尼市场份额					*30.0%*	*35.0%*	*40.0%*	*31.3%*	*32.2%*	*31.4%*	*26.9%*	*26.0%*
一线使用埃克替尼渗透率					*3.2%*	*4.5%*	*5.1%*	*6.9%*	*8.7%*	*11.0%*	*13.1%*	*15.5%*
1、埃克替尼												
收入			**481**	**704**	**915**	**1,035**	**1,026**	**1,224**	**1,502**	**1,783**	**2,074**	**2,390**
yoy				*46.5%*	*29.8%*	*13.1%*	*-0.9%*	*19.3%*	*22.7%*	*18.7%*	*16.3%*	*15.2%*
出厂价(元/片)			101.0	101.2	101.8	87.7	60.8	55.6	56.0	55.1	55.1	55.1
中标均价(元/片)			139.6	137.6	137.1		81.9	66.6	66.6	66.0	66.0	66.0
出厂价/ 中标价			*72%*	*74%*	*74%*		*74%*	*84%*	*83.5%*	*83.5%*	*83.5%*	*83.5%*
销量（万片）			476	696	898	1,181	1,687	2,200	2,682	3,235.62	3,762.94	4,336
每日服用剂量（片）			3									
每月服用剂量/片			90									
一线患者购药时间			6.0	6.0	6.0		6.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
二线患者购药时间			3.1	3.4	3.5		3.5	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
覆盖患者数			**14,447**	**18,782**	**23,477**	**30,282**	**32109**	**40749**	**48375**	**56598**	**64522**	**72910**
yoy				*30.0%*	*25.0%*	*29.0%*	*6.0%*	*25.0%*	*25.0%*	*17.0%*	*14.0%*	*13.0%*
一线患者比例			*19.3%*	*24.7%*	*30.0%*	*33.0%*	*35.0%*	*37.5%*	*40.0%*	*43.0%*	*45.0%*	*47.0%*
Test			*476*	*683*	*898*							

来源：国金证券研究所

三代 EGFR TKI 优于一代产品，序贯治疗显著延长患者生存期

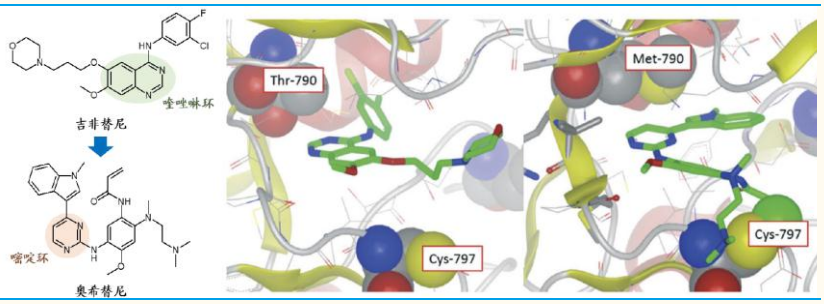
- 三代 EGFR-TKI 可用于经一、二代产品治疗后耐药患者
  - 多数 EGFR 突变的肿瘤患者在接受一代、二代产品治疗后出现耐药，其中约 60%的患者 EGFR T790M 突变。突变产生的空间位阻将阻碍一代、二代 TKI 结合，从而产生耐药性。三代 EGFR TKI 例如奥希替尼采用嘧啶母环可克服 T790M 产生的空间位阻，从而克服患者的耐药性。因此，三代 EGFR TKI 可用于经一、二代产品治疗后耐药患者。

图表 47：EGFR TKI 突变机理及占比



来源：Pubmed，国金证券研究所

图表 48：奥希替尼嘧啶母环克服 T790M 突变的空间位阻



来源：Pubmed，国金证券研究所

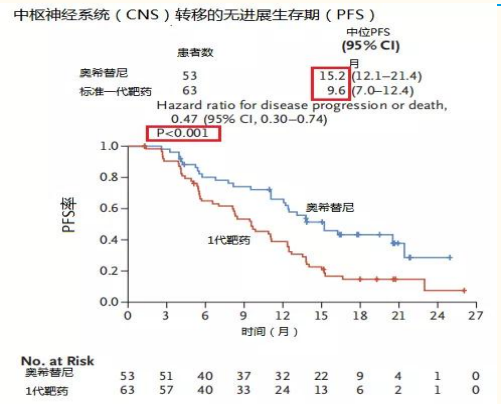
- 三代 EGFR-TKI 优于一代，可用于一线患者
  - 与一代产品吉非替尼/厄洛替尼相比，三代 EGFR-TKI 奥希替尼治疗后患者 PFS、OS 显著延长。尤其是针对脑转移患者，效果更佳。奥希替尼适应症已从二线拓展到一线。《CSCO 原发性肺癌诊疗指南（2019）》已将奥希替尼纳入一级推荐。公司三代 EGFR TKI 产品 D-0316 目前已递交上市申请。

图表 49：EGFR 阳性 NSCLC 一线治疗效果对比

药物	分析试验		PFS			OS		
			中位PFS	PFS的HR(95%CI)	相对延长值	中位OS	OS的HR(95%CI)	相对延长值
吉非替尼vs卡铂+紫杉醇	IPASS		9.5个月 (P<0.001)	0.48 (0.34 -0.67)	3个月	21.6个月 (P=0.990)	1.00 (0.76 -1.33)	无延长
厄洛替尼 vs 吉西他滨+卡铂	OPTIMAL		13.1个月 (P<0.001)	0.16 (0.10-0.26)	9个月	22.8个月 (P=0.2663)	1.19 (0.83-1.71)	无延长
埃克替尼 vs 培美曲塞+顺铂	CONVINCE		11.2个月 (P=0.006)	0.61 (0.43-0.87)	3个月	30.5个月 (P=0.8854)	未公布	无延长
阿法替尼 vs 吉非替尼	LUX-Lung 7		11个月 (P=0.0178)	0.74 (0.57-0.95)	0个月	27.9个月 (P=0.258)	0.86 (0.66-1.12)	3个月
达克替尼 vs 吉非替尼	ARCHER1050 (未纳入脑转移患者)	总人群	14.7个月 (P<0.001)	0.59 (0.47-0.74)	6个月	34.1个月 (P=0.0438)	0.76 (0.58-0.99)	7个月
		中国人群	18.4个月 (P值未公布)	0.54 (95%CI未知)	7个月	31.0个月 P>0.05?	未公布	6个月
奥希替尼 vs 吉非替尼/厄洛替尼	FLAURA		18.9个月 (P<0.001)	0.46 (0.37-0.57)	9个月	41.4个月 (预测)	0.63 (中期数据)	11个月

来源：Pubmed，CSCO，ASCO，ESMO，国金证券研究所

图表 50：三代 EGFR-TKI 对于脑转移患者疗效更佳



来源：Pubmed，ESMO，国金证券研究所

图表 51：三代 EGFR-TKI 奥希替尼适应症拓展历程

三代EGFR-TKI奥西替尼适应症拓展历程		
时间	依据临床试验	结果
2015年11月	AURA和AURA2一期临床数据	奥希替尼获FDA加速批准上市，从临床试验到上市许可仅历时两年半
2017年3月	AURA3数据	奥希替尼正式获得FDA批准上市，适应症为EGFR T790M+ NSCLC（2L）
2017年3月	AURA17数据	NMPA批准奥希替尼在中国上市，适应症为EGFR T790M+ NSCLC（2L）
2017年12月	FLAURA试验数据公布	奥希替尼在美国被授予突破性疗法，奥希替尼提交补充新药申请，获批适应症为CNS转移的EGFR NSCLC（1L）
2018年4月	更新FLAURA PFS数据，头对头击败一代EGFR-TKI	FDA批准奥希替尼新适应症EGFR NSCLC（1L）
2019年8月	FLAURA OS取得阳性结果，头对头击败一代EGFR-TKI	NMPA批准奥希替尼新适应症EGFR NSCLC（1L）

来源：国金证券研究所

- 公司在研产品优化代谢产物，安全性更好
  - 目前，国内已上市产品除奥希替尼外，翰森制药的阿美替尼及艾力斯的伏美替尼也已获批用于一线治疗后 T790M 阳性的 NSCLC 患者二线治疗。公司产品用于二线治疗目前已递交 NDA。

图表 52：第三代 EGFR TKI 国内上市/在研产品

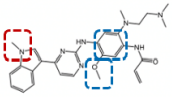
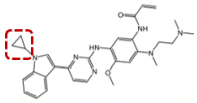
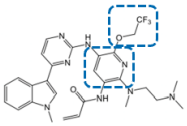
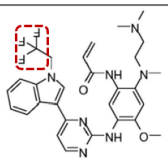
领域	适应症细分	线数	药品名称	公司简称	国内状态	国内/国际	上市/临床开始时间
NSCLC	EGFR 突变阳性	一线	奥希替尼	阿斯利康	已上市	国际多中心	2019

	的 NSCLC				3 期	海外	2020.5
					2 期	海外	2020.4
					1 期	海外	2020.4
			阿美替尼	翰森制药	3 期	国际多中心	2018.11
			伏美替尼	艾力斯	3 期		2019.6
			BPI-7711	倍而达	3 期		2019.3
			BPI-D0316	贝达药业	3 期		2019.9
			ASK120067	奥赛康	3 期		2019.7
			SH-1028	南京圣和	3 期		2020.3
			拉泽替尼	强生	3 期	海外	2020.1
			纳扎替尼	诺华	2 期	海外	截止 2020
	一线治疗后 T790M 阳性的 NSCLC	二线	奥希替尼	阿斯利康	已上市		2017
			阿美替尼	翰森制药	已上市	国际多中心	2020
			艾氟替尼/伏美替尼	艾力斯	已上市		2021
			艾维替尼	埃森制药	NDA	国际	
			BPI-7711	倍而达	2b 期		2019.7
			BPI-D0316	贝达药业	NDA		2021.3
			ASK120067	奥赛康	1 期		2019.5
			SH-1028	南京圣和	2 期		2019.11
			ES-072	博生医药	1 期		2018.2
			FHND9041	南京创钟医药科技	1/2 期		2019.5
			BEBT-109	必贝特	1 期		2020.1
			C-005	双良生物	1 期		2019.9
			克耐替尼	江苏迈度药物研发	1 期		2019.7
			YK-029A	海南越康生物医药	1 期		2019.6
			YZJ-0318	扬子江药业	1 期		2018.1
			对甲苯磺酸宁格替尼	东阳光药业	1b 期		2019.1
			拉泽替尼	强生	2 期	海外	截止 2019.9 数据
	辅助治疗		奥希替尼	阿斯利康	3 期		

来源：CDE，国金证券研究所

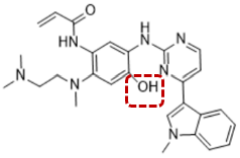
- 已有研究数据表明，奥希替尼在体内代谢过程中，容易脱甲基形成代谢产物 AZ5104，AZ5104 可结合 EGFR WT 型，从而产生大多数常见的副作用，例如皮疹、腹泻等。阿美替尼、伏美替尼、D-0316 均对奥希替尼进行了结构优化，避免了该代谢产物的产生，且对结合部位疏水口袋占位更充分。

图表 53：不同三代 EGFR TKI 对比

原研厂家	阿斯利康	翰森制药	艾力斯	贝达
药物	奥希替尼	阿美替尼	艾弗替尼	D-0316
英文名称	Osimertinib	Almonertinib	Alflutinib	D-0316
结构				
数据来源	AURA17	2期临床数据	2b期临床数据	2期临床数据（阶段性）
有效性	mPFS：9.7个月（7.0个月-11.1个月）； ORR：62.7%（54.8%-70.0%）； DCR：88.6%（82.7%-93.0%）； （其中脑转移患者： ORR：69.6%（47.1%-86.8%））	mPFS：12.3个月（9.6个月-13.8个月）； ORR：68.9%（62.6%-74.6%）； DCR：93.4%（89.6%-96.2%）； （其中脑转移患者： ORR：60.9%（38.5%-80.3%））	mPFS：9.6个月（8.2个月-9.7个月）； ORR：74.1%（67.8%-79.7%）； DCR：93.6%（89.6%-96.5%）； （其中脑转移患者： ORR：65.5%（45.7%-82.1%））	ORR：64.8% （其中脑转移患者ORR：52.9%、 DCR：97.1%）
安全性	所有不良反应发生率：83%； 3级及以上不良反应发生率11%	严重不良反应发生率12.3%，最常见的3级及以上不良反应为血肌酸磷酸激酶升高（5.3%）	所有不良反应发生率：76.9%； 3级及以上不良反应发生率11%	3级及以上不良反应为血小板减少

来源：WCLC 2018，ASCO 2020，国金证券研究所

图表 54：D-0316 优化代谢产物



AZ5104

化合物	母体药物（AUC）	AZ5104（AUC）
奥希替尼	0.64	0.02
D-0316	1.49	低于检测限

来源：国家专利局网站，国金证券研究所

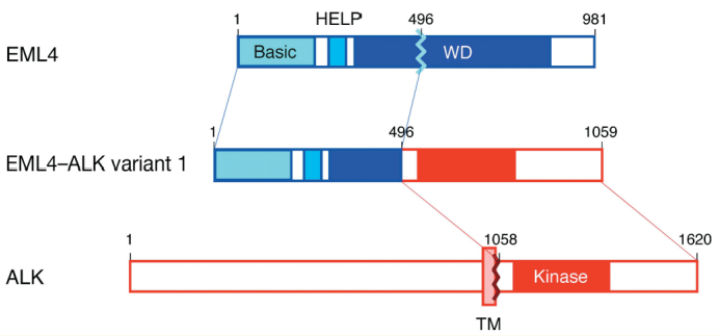
- 三代 EGFR TKI 续贯一代治疗可显著延长患者生存期
  - 根据中国真实世界研究数据，晚期 EGFR 突变型 NSCLC 患者使用一代 EGFR-TKI 耐药后序贯三代 EGFR TKI 奥希替尼进行治疗，患者生存期显著延长。中位 OS 约为 58 个月，接近 5 年，且是否有脑转移无显著影响（有脑转移：54.8 个月，无脑转移：58 个月），5 年 OS 率为 33.8%。

二代 ALK 抑制剂恩莎替尼获批上市，一线适应症加速推进

ALK 抑制剂的作用机制

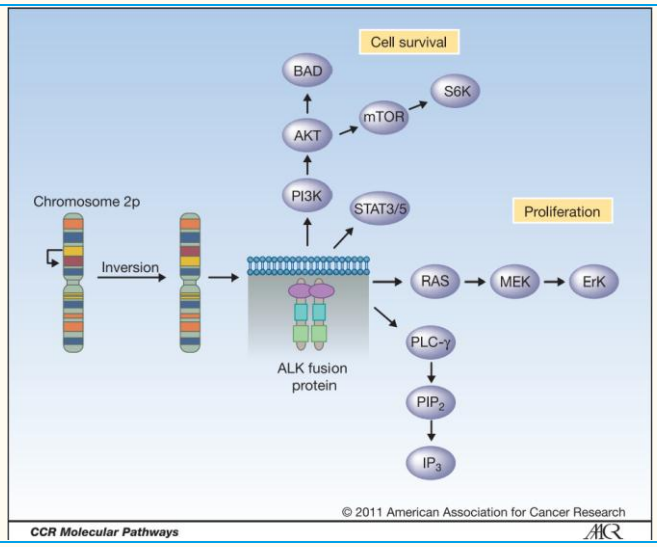
- ALK 最早是在间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）的一个亚型中被发的，因此被定名为间变性淋巴瘤激酶（ALK，anaplastic lymphoma kinase）。2007 年首次报报道了染色体 2p 的倒位，造成 EML4（棘皮动物微管相关类蛋白 4）的 N 端与 ALK 的激酶区融合。EML4-ALK 蛋白融合会激活下游通路，从而导致细胞增殖与存活。在 NSCLC 患者中，已经确定了几种 EML4-ALK 融合变异体，并证明其具有功能活性。已有研究表明，ALK 抑制剂可致体内肿瘤缩小，ALK 可以作为抗肿瘤药物的靶点。

图表 55：ALK 融合蛋白示意图



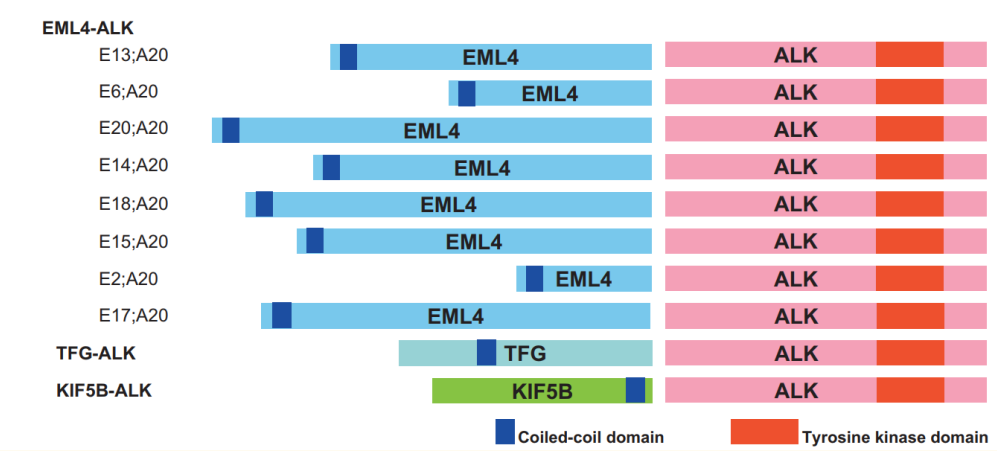
来源：Pubmed，国金证券研究所

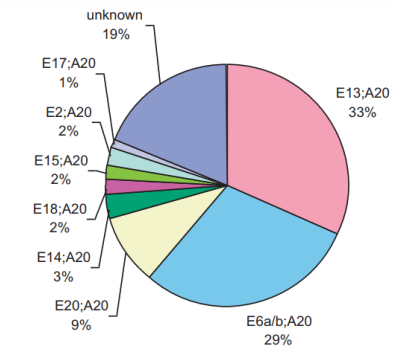
图表 56：EML4-ALK 作用机制



来源：Pubmed，国金证券研究所

图表 57：NSCLC 中发现的不同 EML4-ALK 融合变异体





来源：Pubmed，国金证券研究所

- 除 NSCLC 外，多种肿瘤中也发现了不同的 ALK 融合变异体。例如最早在间变性大细胞淋巴瘤中发现的 NPM-ALK、TPM3-ALK；炎性肌纤维母细胞瘤种中发现的 TPM3-ALK、TPM4-ALK 等。

图表 58：不同肿瘤中发现的ALK融合类型

Table 1. *ALK* genetic alterations in cancer

Tumor type	*ALK* alteration	Incidence	Reference
Breast cancer	EML4-ALK	0–2.4%	7–9
Colorectal cancer	EML4-ALK	0–2.4%	7–9
IMT	TPM3-ALK	50–60%	10–15
	TPM4-ALK	50–60%	
	CARS-ALK	Rare	
	RANBP2	Rare	
	CTLC1-ALK	Rare	
	SEC31L1	Rare	
Neuroblastoma	Point mutations and/or amplification	6–8%, 4.4%	16–18
ALCL	NPM-ALK	60–80%	19–27
	TPM3-ALK	12–18%	
	TFG-ALK	Rare	
	CLTC1-ALK	Rare	
	ATIC-ALK	Rare	
	TPM4-ALK	Rare	
	MSN-ALK	Rare	
	ALO17-ALK	Rare	
	MYH9-ALK	Rare	
DLBCL	CTLC1-ALK	Rare	28–29
	NPM-ALK	Rare	
Esophageal cancer			30
Lung cancer	EML4-ALK	3–7%	9, 31, 32
	KIF5B-ALK	Rare	
	TFG-ALK	Rare	

Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; IMT, inflammatory myofibroblastic tumor; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma.

来源：Pubmed，国金证券研究所

ALK 抑制剂的竞争格局

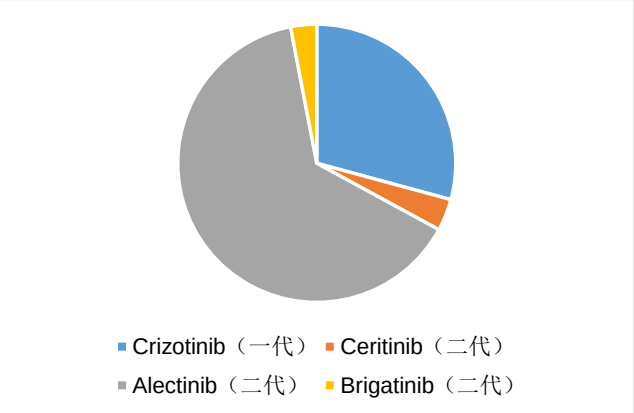
- 全球已有多款 ALK 抑制剂获批上市，全球市场二代产品份额已超过一代产品，国内目前仍以一代产品为主，未来二代产品有望替代一代产品。2011 年，克唑替尼获美国 FDA 批准上市，为首款获批上市的 ALK 抑制剂。目前全球上市的针对 ALK 靶点的创新药主要包括克唑替尼（一代）、色瑞替尼（二代）、艾乐替尼（二代）、布格替尼（二代）、阿来替尼（二代）。
- 目前国内获批上市的产品包括克唑替尼（一代）、色瑞替尼（二代）、阿来替尼（二代）、恩莎替尼（二代）。公司产品为首款获批上市的国产 ALK 抑制剂。克唑替尼与阿来替尼获批适应症为 ALK 阳性局晚期或转移性 NSCLC，恩莎替尼与色瑞替尼获批适应症为接受过克唑替尼治疗后进展的或不耐受的 ALK 阳性局晚期或转移性 NSCLC。

图表 59：国内获批上市的ALK抑制剂

药物名称	靶点	生产商	全球上市	国内上市
Crizotinib	一代 ALK	Pfizer	2011	2013
Ceritinib	二代 ALK	Novatis	2014	2018
Alectinib	二代 ALK	Roche	2015	2018
Brigatinib	二代 ALK	Ariad	2017	NDA
Ensartinib	二代 ALK	贝达药业	Pre NDA	2020
Lorlatinib	三代 ALK	Pfizer	n.a.	n.a.

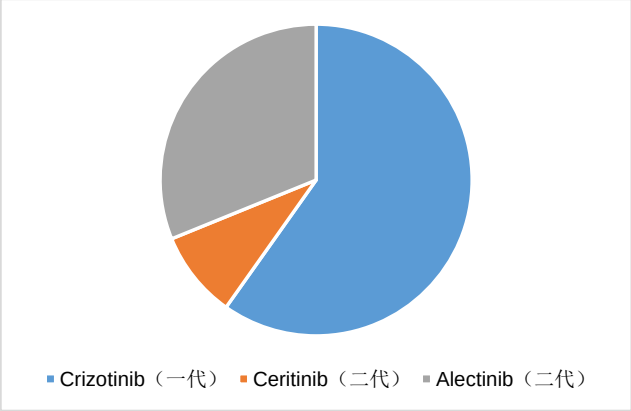
来源：CDE，国金证券研究所

图表 60：全球 ALK 抑制剂竞争格局



来源：Bloomberg，国金证券研究所

图表 61：国内 ALK 抑制剂竞争格局



来源：各公司财报，国金证券研究所

- 根据《2020 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南》推荐，对于 ALK 融合阳性的非小细胞肺癌患者，推荐使用阿来替尼和克唑替尼作为一线治疗方案。研究结果显示 ALK 阳性患者在经过开始阶段的克唑替尼治疗敏感期后，1-2 年会出现耐药性，需要改用二代 ALK 抑制剂进行治疗。目前国内获批的二代 ALK 抑制剂包括色瑞替尼（二代）、阿来替尼（二代）、恩莎替尼（二代），处于临床研究阶段的 ALK 抑制剂还包括齐鲁制药的 WX-0593、赛林泰的 CT-707 等。

图表 62：ALK 融合阳性 NSCLC 治疗方案

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
IV 期 ALK 融合 NSCLC 一线治疗		阿来替尼（优先推荐）（1A 类证据）；克唑替尼（1A 类证据）	含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）	Brigatinib（1A 类证据）
IV 期 ALK 融合 NSCLC 靶向后线治疗	寡进展或 CNS 进展	原 TKI 治疗+局部治疗；阿来替尼或塞瑞替尼（限一线克唑替尼）	含铂双药化疗+局部治疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）+局部治疗	
	广泛进展	一代 TKI 治疗失败：阿来替尼或塞瑞替尼（1 类证据）；二代 TKI 一线治疗或一代/二代 TKI 治疗均失败：含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（1 类证据）	一代 TKI 治疗失败：含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（1 类证据）；活检评估临床机制进入临床研究	一代 TKI 一线治疗失败：Brigatinib（3 类证据）；一代/二代 TKI 一线治疗均失败：Lorlatinib（3 类证据）
IV 期 ALK 融合 NSCLC 靶向及含铂双药失败后治疗	PS=0~2	单药化疗	单药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）	安罗替尼

来源：《2020 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南》，国金证券研究所

图表 63：国内临床阶段在研ALK 抑制剂

适应症细分	线数	药品名称	代数	靶点	公司简称	国内状态	国内/国际	上市/临床开始时间
ALK 阳性的 NSCLC	一线	恩莎替尼	二代	ALK	贝达药业	3 期	国际	2017.12
ALK 阳性非小细胞肺癌		WX-0593		ALK/ROS1	齐鲁制药	3 期	国内	2019.1
ALK+ 晚期非小细胞肺癌		布吉他滨		EGFR/ALK	武田药品	3 期	国际多中心	2018.3
ALK 阳性非小细胞肺癌		CT-707	二代	ALK	赛林泰	3 期	国内	2020.4
ALK 阳性非小细胞肺癌	二线	SAF-189s	二代	ALK/ROS1	复星医药	2 期	国内	2020.1
ALK 阳性晚期非小细胞肺癌		奥卡替尼	二代	ALK/ROS1	泽璟生物	2 期	国内	2019.11
晚期非小细胞肺癌（NSCLC）		PLB1003	二代	ALK	浦润奥	1 期	国内	2017.2
ALK 阳性/ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌		RF-A089	二代	ALK	人福医药	1 期	国内	2018.1

来源：CDE，国金证券研究所

恩莎替尼现有临床数据

- 用于 ALK 阳性的 NSCLC 患者二线治疗
  - 恩莎替尼目前国内获批适应症为接受过克唑替尼治疗后进展的或不耐受的 ALK 阳性局晚期或转移性 NSCLC。此次获批依据为恩莎替尼用于克唑替尼耐药的 ALK 阳性 NSCLC 患者的 2 期单臂、多中心临床研究，结果显示了恩莎替尼良好的疗效和安全性。其中 ORR 为 52.6%，中位 PFS 为 11.2 个月，DOR 为 7.4 个月。对于脑转移患者 ORR 为 67%，DCR 为 83%。

图表 64：不同 ALK 抑制剂用于二线 NSCLC 患者临床数据对比

药物名称	靶点	生产商	临床数据						
			二线治疗			二线脑转移		副作用	
			ORR	PFS	DOR	ORR	DCR	导致剂量调整	导致停药
Crizotinib	一代ALK	Pfizer	65%	7.7m	7.4m	n.a.	n.a.	21%	13%
Ceritinib	二代ALK	Novatis	55%	6.9m	7.4m	45%	80%	n.a.	n.a.
Alectinib	二代ALK	Roche	44%	10.9	11.2m	67%	n.a.	16%	11%
Brigatinib	二代ALK	Ariad	40%	12.9m	13.8m	67%	83%	29%	12%
Ensartinib	二代ALK	贝达药业	52.6%	11.2m	7.4m	71%	95%	12%	5%
Lorlatinib	三代ALK	Pfizer	31%	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

来源：WCLC，ASCO，CSCO，ESMO 国金证券研究所

- 用于 ALK 阳性的 NSCLC 患者一线治疗
  - 恩莎替尼用于一线 ALK 阳性 NSCLC 患者的全球多中心 3 期临床（eXalt3）数据已于 2020 世界肺癌大会（WCLC）上公布。结果显示恩莎替尼治疗组效果远优于克唑替尼治疗组效果。其中中位无进展生存期（mPFS）：恩莎替尼治疗组 31.3 个月，克唑替尼治疗组 12.7 个月；完全缓解率：恩莎替尼治疗组 14%，克唑替尼治疗组 6%；总有效率：恩莎替尼治疗组 64%，克唑替尼治疗组 21%。未来恩莎替尼有望获批 ALK 阳性 NSCLC 患者一线治疗。

图表 65：不同 ALK 抑制剂用于一线 NSCLC 患者临床数据对比

药物名称	靶点	生产商	临床数据						
			一线治疗			一线脑转移		副作用	
			ORR	PFS	DOR	ORR	DCR	导致剂量调整	导致停药
Crizotinib	一代ALK	Pfizer	74%	10.9m	11.3m	n.a.	n.a.	21%	13%
Ceritinib	二代ALK	Novatis	73%	16.6m	23.9m	57%	n.a.	n.a.	n.a.
Alectinib	二代ALK	Roche	79%	25.7m	82%>6m	81%	n.a.	16%	11%
Brigatinib	二代ALK	Ariad	73.7%	24m	n.a.	78%	n.a.	29%	12%
Ensartinib	二代ALK	贝达药业	75%	31.3m	n.a.	53%	n.a.	12%	5%
Lorlatinib	三代ALK	Pfizer	76%	n.a.	59%>6m	66%	n.a.	n.a.	n.a.

注：恩莎替尼 mPFS 数据截止日期为 2020.12.8，ORR 及脑转移数据截止日期为 2020.7。

来源：WCLC，ASCO，CSCO，ESMO 国金证券研究所

- 恩莎替尼其他适应症拓展
  - 除 NSCLC 以外，多项适应症临床试验顺利进行。其中 ALK 阳性晚期黑色素瘤适应症在美国处于 2 期临床研究阶段，为全球首个 ALK 抑制剂治疗黑色素瘤的临床研究。非霍奇金淋巴瘤、神经系统肿瘤、实体瘤适应症均处于临床 2 期。未来恩莎替尼有望向更多适应症拓展。

恩莎替尼估值

- 恩莎替尼用于 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的二线疗法已经获批，一线疗法预计 2021 年获批。我们预计恩莎替尼国内销售峰值约为 20 亿元，预计国内估值约 52 亿元。
- 具体估值方法如下：根据“国金医药创新药估值模型”，第一步我们计算患者流；第二步构建疾病模型，计算实际使用患者数；第三步根据渗透率、市场开拓程度等因素估计销售峰值；第四步预测药品销售生命曲线；第五步根据新药定价及治疗时间确定年用药金额；第六步假设自由现金流比率；第七步假设新药研发成功概率及计算现金流贴现模型。据此，我们预计该品种估值约 52 亿元。
- 恩莎替尼估值相关核心假设如下：
- 目前仅考虑单药治疗的情况；
- 国内上市各适应症初始定价约 20-30 万人民币/年，之后预计进入医保以价换量；
- 不同适应症竞争格局不同，渗透率不同，峰值范围约在 15%-25%之间；
- 各癌症知晓率、治疗率、用药率均可达 80-90%，甚至更高；
- 国内市场 FCFF Margin 峰值时期约 40%，未来稳态约 35%；
- 未来有望与其他企业合作，在海外市场进行商业化；
- ……

图表 66：国金医药创新药估值：恩莎替尼核心假设

分类	主要参数	假设及说明
疾病模型	患者流（patient flow）	根据流行病学数据计算，目前国内临床中的适应症包括 ALK 突变的非小细胞肺癌患者，国内新发病患者预计约为 4-5 万。
	知晓率(%)	根据各病种假设知晓率为 90%
	就诊率(%)	根据各病种假设就诊率为 90%
	治疗率(%)	根据各病种假设治疗率为 60%-80%
	渗透率(%)	根据疾病领域、各企业销售能力及市场竞争格局而定，预计国内各适应症渗透率峰值假设在 15%-25%。

商业模型	药品单价(P)	参考已有同类药品或根据临床数据
	年用药时间（T）	根据不同疾病 PFS 或疗程周期
	患者年用药金额	根据药品单价及年用药时间，国内预计上市初为 20-30 万元/年。
	销售峰值(peak sale)	参考市场覆盖情况、支付方式、销售能力、市场竞争等因素预测，国内销售峰值约为 20 亿元。
	销售生命曲线(Life cycle)	根据公司各适应症临床进度、销售能力、医保覆盖节奏、各省市进院进度等因素适当调整，预计国内市场达峰时间 5-7 年
估值模型	临床成功概率	公司产品二线疗法已获批，一线疗法已披露部分数据，假设成功率为 100%
	自由现金流比率(FCF Margin)	国内市场峰值预计约 40%，成熟稳态假设约 35%
	永续增长率(g)	一般在专利到期或者峰值后算入永续增长，假设永续增长率为负值
	贴现率(r)	假设为 7-8%

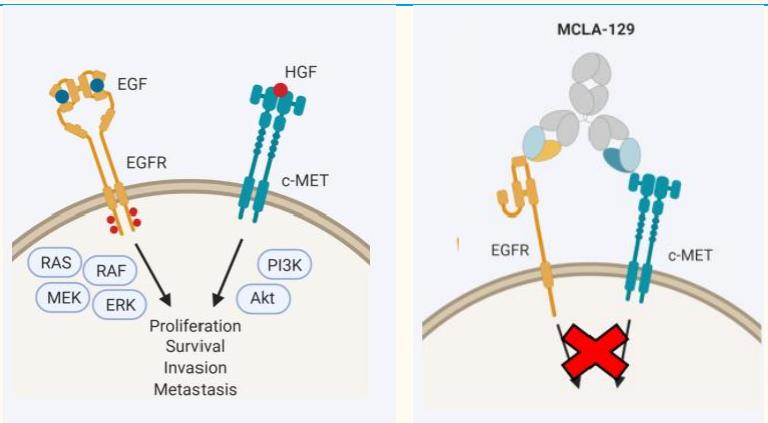
来源：国金证券研究所

首款双抗获批临床，多款引进的大分子药物预计未来 1-2 年集中上市

EGFR/C-met 双抗获批临床

- EGFR/C-met 双抗作用机制及在研产品
  - EGFR 及 C-met 可以通过激活相同的信号通路，从而使得肿瘤细胞增殖、存活、侵袭。C-met 与其配体 HGF 过表达可导致 EGFR 靶向治疗失效。在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中，对 EGFR TKI 的耐药与 C-met 信号通路相关；高浓度的 HGF 可降低 EGFR TKI 靶向治疗效果。理论上讲，同时阻断 EGFR 及 C-met 具有协同的抗肿瘤效果。

图表 67：EGFR/C-met 双抗作用机制



来源：Merus，国金证券研究所

  - 目前全球范围内尚无 EGFR/C-met 双抗获批上市。主要在研产品包括强生的 Amivantamab、岸迈生物的 EMB01、礼来的 LY3164530，其中进度最快的为强生的 Amivantamab，目前海外已递交 BLA，公司产品 MCLA-129 从 Merus 引进，目前国内已获批临床。

图表 68：EGFR/C-met 双抗在研产品

适应症细分	线数	药品名称	公司简称	国内状态	国内临床开始时间	海外状态	海外临床开始时间
EGFR 突变的晚期/转移性 NSCLC	一线	Amivantamab	强生	3 期	2020.12	BLA	2020.12
晚期/转移性实体瘤（NSCLC、肝癌、胃癌、结直肠癌等）	/	EMB01	岸迈生物	1/2 期	2019.2	1/2 期	2019.2
晚期实体瘤	/	MCLA-129	Merus/贝达药业	获批临床	2021.1	/	/
晚期或转移性癌症	/	LY3164530	礼来	/	/	1 期完成	2017.3

来源：CDE，FDA，insight，国金证券研究所

- 公司在研产品与海外即将上市产品结构相似
  - MCLA-129 为公司从 Merus 引进的 EGFR/C-met 双抗，是利用 Merus 的 Biolonics 平台设计的双抗分子。针对抗体 Fc 部分进行了修饰，从而通过不同氨基酸的电荷相互作用使得目的双抗分子的结合最大化。
  - 从双抗结构来看，MCLA-129 与强生研发的 Amivantamab 结构相似，均为包含 Fc 部分的完整双抗；岸迈生物与礼来在研产品均为不包含 Fc 片段的双抗。理论上讲，含有 Fc 片段的双抗在体内的半衰期更长。

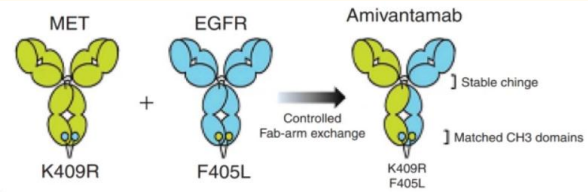
图表 69：不含 Fc 双抗与含 Fc 双抗对比

分类	优势	劣势
不含 Fc 双抗	1）安全性高：较低的免疫原性，副作用更小 2）有效性强：由于分子量小在肿瘤组织的渗透性较高，有更强的治疗效果 3）生产技术壁垒低：生产工艺相对简单	1）稳定性差 2）更容易聚集 3）在体内的半衰期短
含 Fc 双抗	1）稳定性、溶解性好：分子量相对较大，其 Fc 部分有助于抗体后期的纯化并提高其溶解性、稳定性。 2）血浆半衰期长：Fc 部分与受体 FcRn 结合，增加了抗体血清半衰期。	免疫原性强：具有 Fc 介导的效应功能，如抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（ADCC）、补体依赖的细胞毒作用（CDC）和抗体依赖的细胞介导的细胞吞噬作用（ADCP）。

来源：Pubmed，国金证券研究所

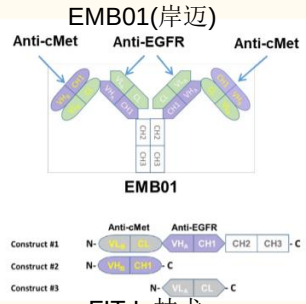
图表 70：EGFR/C-met 双抗在研产品结构对比

Amivantamab（强生）



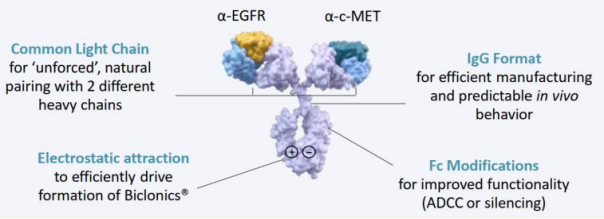
Genmab的Duobody技术

EMB01(岸迈)



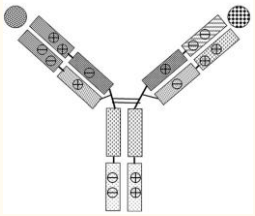
FIT-Ig技术

MCLA-129（贝达）



Merus的Biolonics平台

LY3164530(礼来)



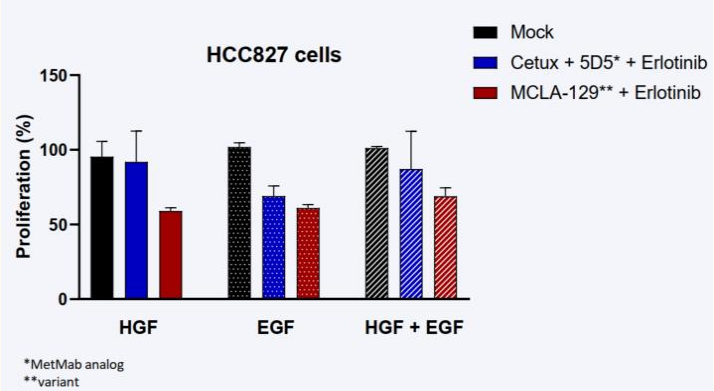
Ortho-Fab技术

注：各结构图为示意图，不代表真实结构

来源：各公司官网，ASCO，国金证券研究所

- 临床前试验已显示出 MCLA-129 良好的抗肿瘤效果。在 HCC827 细胞系（NSCLC）中，可有效抑制细胞增殖，效果优于 EGFR 单抗与 C-met 单抗联用。MCLA-129 可以解除对 EGFR TKI 的抑制，使得 EGFR TKI（例如厄洛替尼）更好地发挥作用。

图表 71：MCLA-129 抑制肿瘤细胞增殖

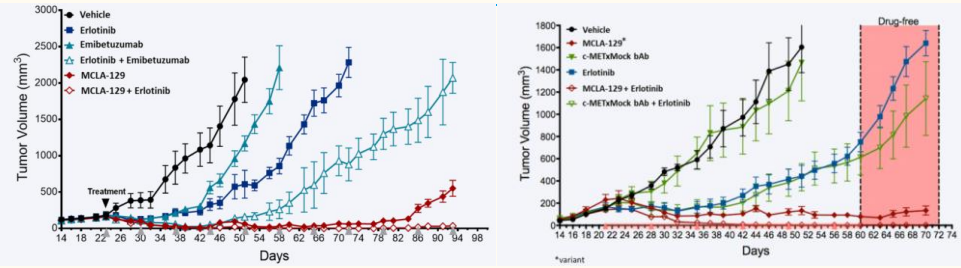


注：Cetux：西妥昔单抗（针对 EGFR）；5D5：c-met 单抗类似物；厄洛替尼：EGFR TKI

来源：Merus，国金证券研究所

- 在 HGF 基因 Knock in 的 HCC827 细胞系异种移植小鼠模型中，MCLA-129 单药抗肿瘤效果优于 C-met 单抗，与 EGFR TKI 厄洛替尼联用效果更佳。值得一提的是，MCLA-129 停药后，抗肿瘤治疗效果仍能持续。

图表 72：MCLA-129 抑制异种移植小鼠模型肿瘤生长



注：Emibetuzumab：模拟 c-met 单抗；厄洛替尼：EGFR TKI

来源：Merus，国金证券研究所

- 强生研发的 Amivantamab 已在临床试验研究中心显示出了良好的治疗效果和安全性，目前海外已经递交 BLA。MCLA-129 与 Amivantamab 结构相似，理论上讲研发失败风险小。

图表 73：EGFR/C-met 临床研究结果

	Amivantamab（3 期临床）	LY3164530（1 期临床）
入组人群	经铂化疗后的 EGFR 外显子 20 插入突变患者。安全性评价组（n=114），有效性评价组（n=81）	晚期或转移性肿瘤患者（n=29）
试验方案	2 期临床试验推荐剂量：1050mg(<80kg)，1400mg(>80kg)每周注射 1 次，每 2 周注射 1 次	方案一（n=20）：每 28 天的第 1 和 15 天注射 300mg、600mg、1000mg 和 1250mg；方案二（n=9）：每 28 天的第 1、8、15 和 22 天注射 500mg 和 600 mg
试验结果	ORR：40%	方案一 ORR：0；方案二 ORR：33.3%；总体 ORR：10.3%
	DoR：11.1 个月	方案一 DCR：45%；方案二 DCR：66.7%；总体 DCR：51.7%
	CBR：74%	/
	中位 PFS：8.3 个月，中位 OS：22.8 个月	/
不良反应	皮疹 86%、甲沟炎 42%、口腔炎 18%、瘙痒 17%、低蛋白血症 15%、疲劳 12%、ALT 增加 12%、外周水肿 10%	斑丘疹/皮疹 83%，低血镁症 55%；甲沟炎 35%；疲劳 28%；皮肤龟裂 24%；低血钾症 21%
	治疗相关 3 级或以上不良反应 16%	3 级或以上不良反应：斑丘疹/皮疹 17%；低血镁症 7%；低血钾症 7%；疲劳 3%

来源：Pubmed，2020 WCLC，国金证券研究所

贝伐珠单抗预计即将获批上市

- 贝伐珠单抗为针对 VEGF 靶点的单抗药物，为同靶点销量最佳的药物。其作用机制包括使得现有肿瘤血管退化、使现有血管的通透性降低及抑制新生血管的增长。贝伐珠单抗原研药 2004 年在美国获得批准并上市，2010 年在中国上市，适应症包括晚期复发/难治性非小细胞肺癌及转移性结直肠癌。
- 除原研药物外，目前国内已有两款生物类似物产品获批上市，包括信达生物的 IBI305 及齐鲁制药的 QL1101。公司引进产品 MIL60 已递交上市申请，预计今年获批上市。

图表 74：国内上市/NDA 阶段的贝伐珠单抗产品

商品名称	企业名称	状态	适应症	注册类别	状态开始日期
安维汀	罗氏	获批上市	结直肠癌	1 类生物药	2017.5
QL1101（安可达）	齐鲁制药	获批上市	晚期 NSCLC	2 类生物药	2019.12
贝伐珠单抗（达攸同）	信达生物	获批上市	晚期肝癌	2 类生物药	2020.6
BAT1706	百奥泰	NDA	晚期 NSCLC	2 类生物药	2020.6
TAB008	东曜药业	NDA	晚期 NSCLC	2 类生物药	2020.9
HLX04	复宏汉霖	NDA	转移性结直肠癌 晚期 NSCLC	3 类生物药	2020.9
BP102	恒瑞医药	NDA	晚期 NSCLC	2 类生物药	2020.4
LY01008	山东博安/绿叶	NDA	晚期 NSCLC	2 类生物药	2020.4
MIL60	海正/贝达	NDA	晚期 NSCLC	2 类生物药	2020.6
WBP264	华兰基因	3 期	晚期 NSCLC	2 类生物药	2018.8
TQ-B2302	正大天晴	3 期	晚期 NSCLC	2 类生物药	2018.7
SCT510	神州细胞	3 期	晚期 NSCLC	2 类生物药	2018.12
重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液	安科生物 （奥赛康转让）	3 期	晚期 NSCLC	2 类生物药	2019.4
GB222	嘉和生物	3 期	晚期 NSCLC	2 类生物药	2017.12
人源化抗 VEGF 单抗注射液	北京绿竹	1 期	癌症	2 类生物药	2018.3
JS501	上海华奥泰	3 期	癌症	2 类生物药	2020.12
重组抗 VEGF 人源化单抗	桂林三金	批准临床	癌症	2 类生物药	2018.6
重组抗 VEGF 人源化单抗	上海复旦张江	3 期	癌症	2 类生物药	2020.1
重组人源化抗 VEGF 单抗	上海康岱	1 期	癌症	2 类生物药	2020.4
重组人源化抗 VEGF 单抗	浙江特瑞思	3 期	癌症	2 类生物药	2020.9
重组人源化抗 VEGF 单抗	喜康	已发件	癌症	2 类生物药	2018.4
重组人源化抗 VEGF 单抗	深圳龙瑞	已发件	癌症	2 类生物药	2016.7

来源：CDE，insight，国金证券研究所

- 生物类似物产能对于相关企业来讲至关重要。目前国内药企和 CDMO 企业生物药产能迅速增长，基本以一次性反应器为主，一般为 2000L 的生产规模。公司与天广实合作的贝伐珠单抗生物类似物即将获批，为公司首款生物药。多数抗体药物研发企业，规划中商业生产都以自建为主。天广实产能充足。预计产品获批上市后能充分满足需求。

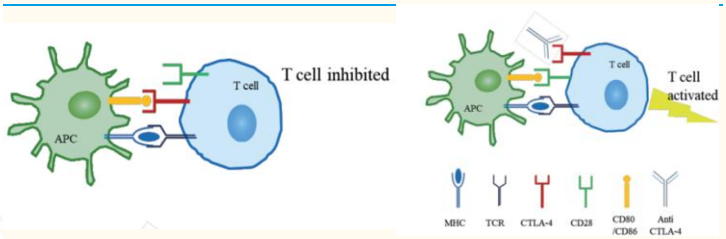
PD-1+CTLA-4 联合疗法有望从宫颈癌向更多癌种拓展

- 公司引进产品 Zalifrelimab 和 Balstilimab 分别针对 PD-1 靶点与 CTLA-4 靶点。PD-1 与 CTLA-4 均为重要的免疫检查点，多项临床试验已经证实，在多种肿瘤中，PD-1 单抗与 CTLA-4 单抗联用，具有“1+1>2”的效果。

图表 75：PD-1 抑制剂作用机制

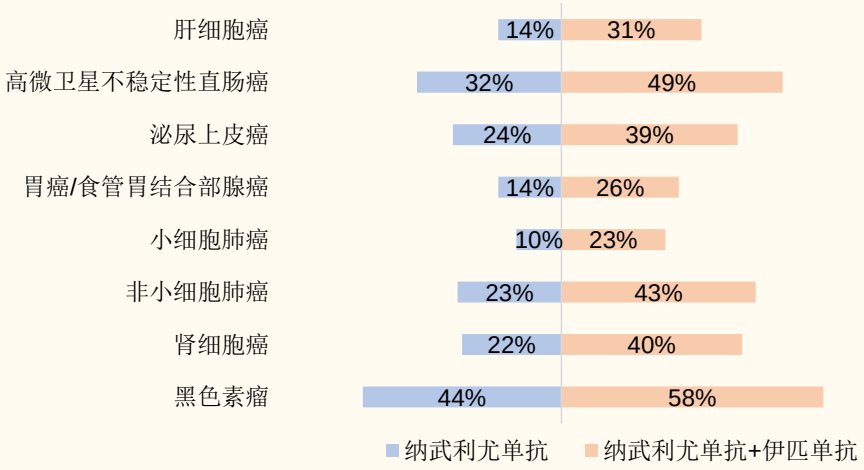
来源：Pubmed，国金证券研究所

图表 76：CTLA-4 抑制剂作用机制



来源：Pubmed，国金证券研究所

图表 77：Opdivo+Yervoy 联合疗法较 Opdivo 单药 ORR 显著提升



来源：Pubmed，国金证券研究所

- 目前 Opdivo 加 Yervoy 联合疗法已获批的适应症包括黑色素瘤、肾癌、CRC 等，多种适应症目前处于不同的临床研究阶段。除 Opdivo 加 Yervoy 联合疗法外，在研产品还包括阿斯利康的 Tremelimumab+Durvalumab，信达生物的 IBI310+信迪利单抗等。海外临床试验已显示出 Zalifrelimab 和 Balstilimab 联合疗法在宫颈癌治疗中的有效性，目前已在美国递交 NDA 并获得快速通道，公司引进这两款药联合疗法在中国的权益，有望通过桥接试验在中国上市，未来有望向多种适应症拓展。

图表 78：PD-1+CTLA-4 单抗联合疗法海外上市/在研产品

药品名称	公司	适应症	在研阶段	获批/临床开始时间
Yervoy+Opdivo	BMS	黑色素瘤	已获批	2015
		肾细胞癌	已获批	2018
		CRC	已获批	2018
		NSCLC	临床 III 期	2011.8
		SCLC	临床 III 期	2012.2
		结直肠癌	临床 II 期	2020.6
		头颈鳞癌	临床 I/II 期	2016.11
		胸膜间皮瘤	临床 III 期	2018.3
		晚期实体瘤	临床 I 期	2017.8
		胃癌	临床 III 期	2019.7
Tremelimumab+ Durvalumab	阿斯利康	NSCLC	临床 III 期	2018.4
		SCLC	临床 III 期	2018.5
		肝细胞癌	临床 III 期	2017.6
		尿路上皮癌	临床 I/II 期	2018.9
		晚期实体瘤	临床 I 期	2016.12
IBI310+信迪利单抗	信达生物	黑色素瘤	临床 III 期	2020.4
		肝细胞癌	临床 1b 期	2020.6
		结直肠癌	临床 II 期	2020.1
		宫颈癌	临床 II 期	2020.10
Balstilimab+Zalifrelimab	Agenus	宫颈癌	NDA	2020

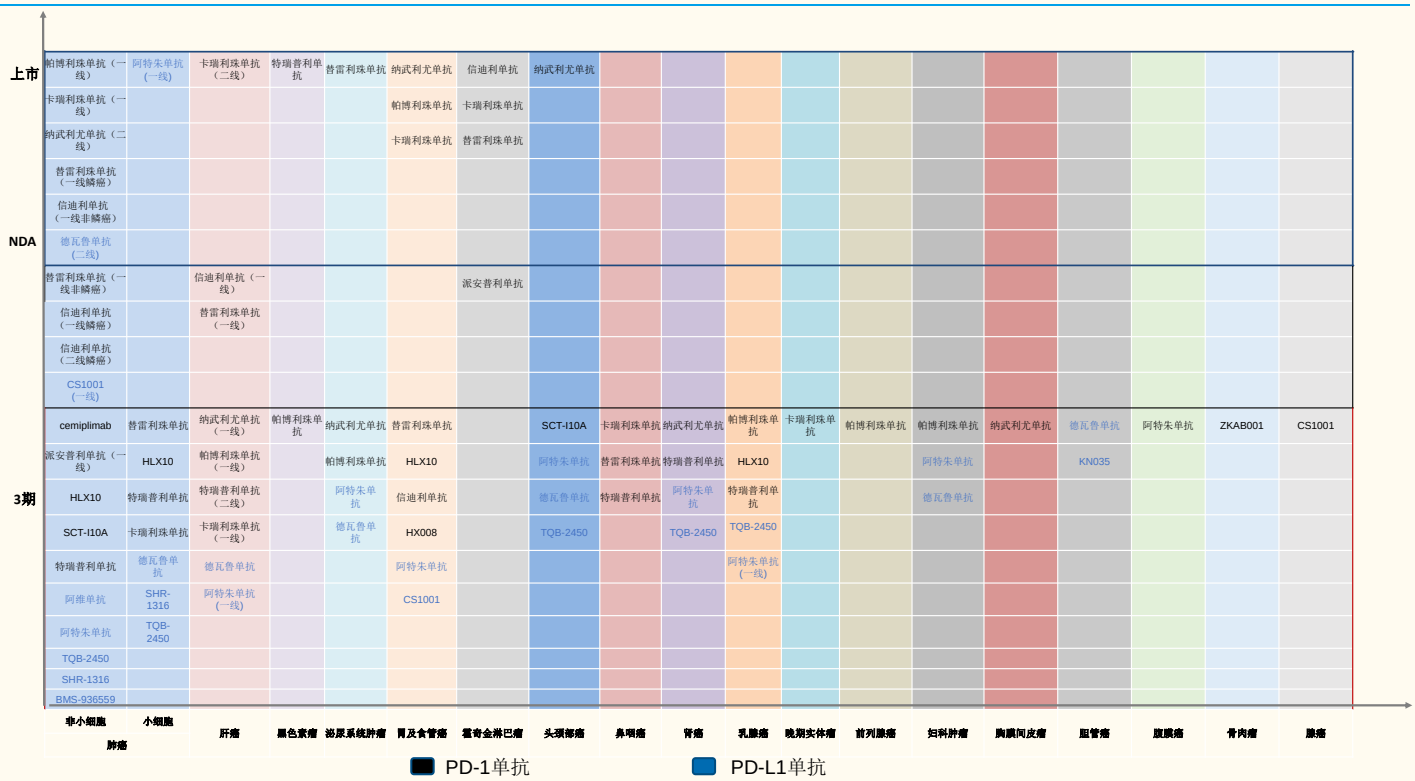
来源：FDA，insight，国金证券研究所

图表 79：PD-1/CTLA-4 双抗/联合疗法用于宫颈癌治疗的临床数据

企业	药物名称	靶点	适应症	患者数量	ORR	DCR
康方生物	AK104（双抗）	PD-1/CTLA-4	复发或转移性鳞状宫颈癌(标准治疗失败后)	31	47.6%	66.7%
Agenus	Balstilimab+Zalifrelimab	PD-1+CTLA-4	复发或转移性宫颈癌	34	20.6%	NA
Agenus	Balstilimab	PD-1	晚期宫颈癌（标准治疗失败后）	42	11.9%	NA
Merck	帕博利珠单抗	PD-1	晚期宫颈癌（标准治疗失败后）	77 （PD-L1 阳性） 15 （PD-L1 阴性）	14.3% 0%	31.2% 20.0%
BMS	纳武利尤单抗+伊匹单抗（3mg/kg+1mg/kg）	PD-1+CTLA-4	复发或转移性宫颈癌	26 （未经系统治疗）	23.1%	53.8%
BMS	纳武利尤单抗+伊匹单抗（1mg/kg+3mg/kg）	PD-1+CTLA-4	复发或转移性宫颈癌	26 （未经系统治疗）	36.4%	72.7%

来源：Pubmed，ASCO，各公司公告，国金证券研究所

图表 80：国内上市及在研PD-（L）1 产品适应症布局



来源：Pubmed，ASCO，各公司公告，国金证券研究所

盈利预测与投资建议

- **公司自研产品逐步进入临床，自主研发实力逐步得到验证。**公司自主研发产品包括多款小分子抑制剂，靶点分别为 CDK4/6、FGFR4、PI3K、KRAS、SHP2 等，临床前数据已显示出自主研发产品的优势。随着这些产品逐渐进入临床研究，公司自主研发能力将进一步得到验证。除小分子抑制剂外，公司引进的 EGFR/c-met 双抗已获批进入临床，现有临床前研发数据已展示了其有效性。

- **2020 年-2021 年，引进产品预计集中获批上市，实现上市产品 1 变 7，开启大分子药物、小分子药物相结合的局面。**2020 年恩莎替尼二线疗法已获批上市，2021 年一线疗法有望获批上市。未来 1-2 年内，贝伐珠单抗、三代 EGFR TKI、CM082、PD-1+CTLA-4 疗法均有望获批上市，公司上市产品 1 变 7，彻底改变之前单一产品的现状，成功实现大分子药物、小分子药物相结合的格局。
- **埃克替尼新辅助疗法即将获批，生命周期进一步延长。**2011 年埃克替尼获批上市，上市近 10 年持续放量。目前新辅助疗法已递交 NDA，预计近期获批。未来埃克替尼有望进一步拓展新的应用场景，延长生命周期。
- 基于以上考虑，我们对公司已上市及在研管线核心品种进行了拆分与估值，我们预计公司合理估值约为 600 亿元，上调为“买入”评级，目标价 145 元。
- 具体估值方式为：根据核心品种研发进展，预测未来 10 年核心品种收入。根据医药行业具体情况，预测研发、销售、管理费用等，并据此计算历年自由现金流。根据 DCF 模型进行估值。其中假设 WACC 为 8%，永续增长率为 3%。

风险提示

- **埃克替尼长期竞争格局恶化。**奥希替尼等三代 EGFR TKI 已获批上市并进入医保、吉非替尼仿制药获批上市及带量采购政策影响，埃克替尼长期竞争格局恶化。目前奥希替尼已获批 EGFR 突变的 NSCLC 适应症一线治疗，阿美替尼一线治疗已达到主要临床终点，未来三代 EGFR TKI 可能会逐步替代一代 EGFR TKI 的市场。
- **产品上市后销售不及预期。**未来 1-2 年，公司通过战略合作引进的产品预计将集中获批上市，上市后销售可能不及预期。
- **新药研发失败及研发进度不及预期。**目前公司自主研发的产品多处于临床前或临床 1 期等早期研究阶段，具有研发失败风险，研发进度可能不及预期。上市后竞争格局存在不确定性。
- **医保谈判降价等政策性风险。**国家医保谈判降价幅度可能过大。生物类似物审评审批要求更为严格。

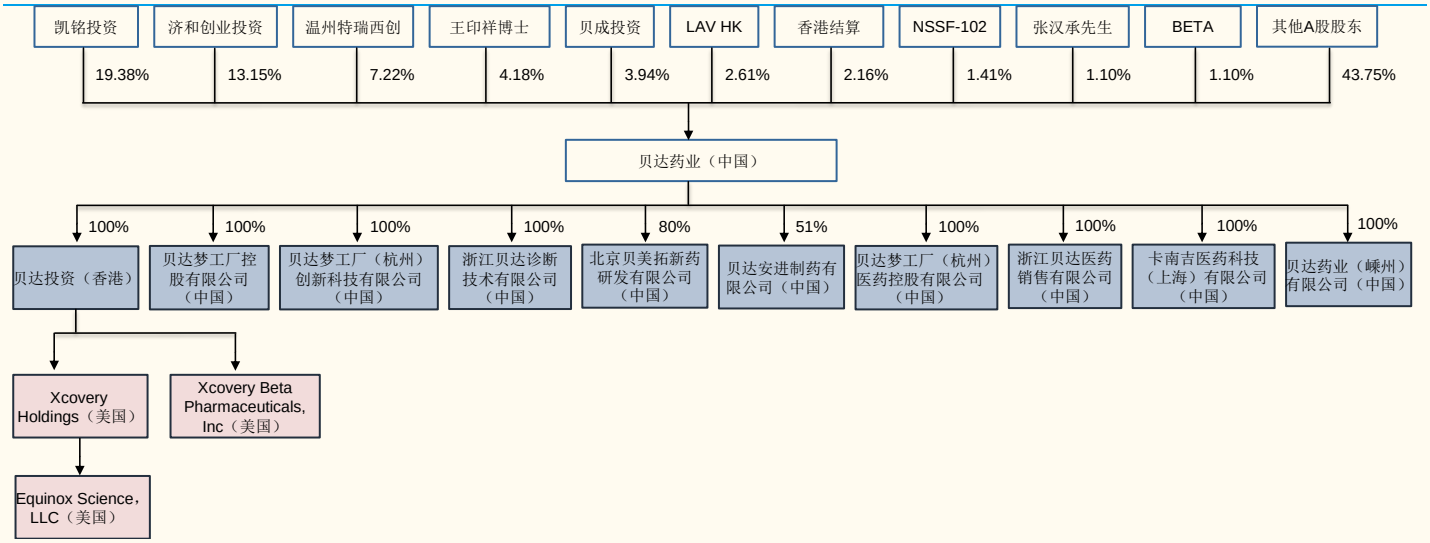
附录

图表 81：公司发展大事记

- 2003年1月，前身公司成立
- 2006年6月，埃克替尼IND获批，进行I期临床试验。
- 2007年，合并杭州仁春堂药业有限公司，为生产埃克替尼进行车间、仓库和设备设施的改造
- 2008年12月，埃克替尼IND获批， 进行II、III期临床试验。
- 2011年6月，埃克替尼（凯美纳®）获批商业化，成为中国第一个自主研发小分子靶向抗癌药。
- 2013年8月，公司改制，并更名为贝达药业股份有限公司；埃克替尼III期临床试验研究在《柳叶刀肿瘤学》上发表。
- 2014年10月，成立贝达投资；收购Xcovery Holding Company LLC 19.84%的股权；取得恩沙替尼的独家授权许可。
- 2014年11月，埃克替尼NDA获批，用于治疗NSCLC适应症。
- 2016年1月，埃克替尼研发及产业化成果获国家科技进步一等奖。
- 2016年11月， A股首次公开发行并于深圳证券交易所上市。
- 2016年12月，埃克替尼获得中国工业大奖；年销售收入首次达到人民币10亿元。
- 2017年2月，埃克替尼被纳入《国家医保目录（2017年版）》；取得MIL60授权
- 2017年6月，认购Xcovery Holding Company LLC发行的D轮优先股并将持股比例提高至86.24%；收购卡南吉医药科技并取得CM082（一款小分子VEGFR/PDGFR抑制剂）授权。
- 2018年10月，埃克替尼被纳入《国家基本药物目录（2018年版）》抗肿瘤靶向药目录。
- 2018年12月，与益方生物达成合作并收购BPI-D0316（三代EGFRTKI）；与Merus达成战略合作并取得MCLA-129（EGFR/cMET的双特异性抗体）的独家授权许可。
- 2019年8月，埃克替尼被纳入《国家医保目录（2019年版）》。
- 2020年6月，自Agenus引进Balstilimab（抗PD-1抗体）和Zalifrelimab（抗CTLA-4抗体），并就所有适应症取得独家授权许可；MIL60（贝伐珠单抗（Avastin®）新药上市申请获得国家药监局受理。
- 2020年9月，埃克替尼新药上市申请获得国家药监局受理并于10月纳入优先审评程序。
- 2020年11月，恩沙替尼（贝美纳®）获批上市， 为中国公司自主开发的第一个用于治疗ALK突变晚期非小细胞肺癌的1类新药。
- 2020年12月，A股非公开发行。

来源：公司招股书，国金证券研究所

图表 82：公司股权结构



注：数据截止 2021.1.29

来源：公司招股书，国金证券研究所

图表 83：公司核心研发及管理团队

姓名	职位	简介
丁列明	执行董事、董事长、总经理兼首席执行官	丁列明博士，曾于 1992 年至 2002 年任美国阿肯色大学医学院肿瘤中心研究员并于美国阿肯色大学医学院病理科完成了病理专业医师的培训。丁博士于 2000 年 6 月获美国阿肯色大学医学院病理科临床医学博士后研究员学业。国家高层次人才计划专家、国家'重大新药创制'专项总体组专家、浙江省特级专家，享受国务院特殊津贴。 自 2003 年 1 月至 2008 年 8 月，丁博士任本公司前身浙江贝达药业有限公司（「浙江贝达」）董事、总裁。 自 2008 年 8 月起至 2013 年 8 月任浙江贝达董事长。 自 2013 年 8 月起，丁博士一直任本公司董事长、首席执行官及总经理。丁博士同时担任北京贝美拓新药研发有限公司，贝达投资，浙江贝达医药销售有限公司，Xcovery Holdings Equinox Sciences，LLC Xcovery Betta Pharmaceuticals，Inc.，卡南吉医药科技的董事长或董事。
万江	执行董事，资深副总裁兼首席运营官	万先生于 1992 年 7 月获得首都医科大学临床医学专业学士学位，于 2006 年 4 月至 2007 年 6 月参加香港科技大学的高级管理发展课程。 万先生具有近 30 年的药物推广渠道建设和药物可及性提升经验。在加入本集团之前，万先生曾于多个国际医药公司工作，包括美国礼来公司、英国阿斯利康公司及美国默沙东公司。万先生自 2017 年 3 月起一直任本公司执行董事。万先生于 2011 年 4 月加入本集团，自 2013 年起一直担任本公司副总裁，自 2020 年 3 月起任本公司首席运营官。万先生同时自 2017 年 5 月至今担任卡南吉医药科技董事。
王家炳	执行董事，资深副总裁兼首席科学家	王博士于 1997 年 12 月获得美国威斯康星大学麦迪逊分校有机化学博士学位。王博士具有 20 多年新药开发和管理经验。在加入本集团之前，王博士自 2011 年 11 月至 2016 年 1 月于阿斯利康投资（中国）有限公司全球药物研发中国区任化学主任。自 2017 年 9 月起至今任本公司执行董事。王博士自 2016 年 1 月加入本公司。自 2016 年 1 月至 2018 年 4 月，彼任本公司副总裁和研发中心主任，自 2018 年 4 月起任本公司资深副总裁兼首席科学家，主要负责管理本公司的新药研发中心。自 2017 年 1 月至今担任 Xcovery Betta Pharmaceuticals， Inc.公司董事。
童佳	执行董事兼首席执行官	童女士于 2014 年 9 月获得浙江大学高级管理人员工商管理硕士学位。 自 2021 年 1 月任本公司执行董事，主要负责本公司行政部、人力资源部、工程部、证券部及公关部。童女士自 2003 年 11 月加入本集团起担任本公司行政部长、行政总监、董事会秘书、副总裁及首席执行官。童女士同时担任浙江贝达诊断技术有限公司和卡南吉医药科技的监事。
范建勋	副总裁兼首席财务官	范先生于 2004 年 12 月获得南京陆军指挥学院法律学士学位，于 2006 年 8 月获得澳门科技大学工商管理硕士学位。范先生于 2014 年 7 月至 2016 年 9 月任上海浦东发展银行股份有限 公司余杭支行行长。在此之前，范先生历任中国建设银行股份有限公司余杭支行及萧 山支行行长兼党委书记。自 2018 年 7 月起任本公司副总裁兼首席财务官。范先生亦于 2016 年 8 月至 2018 年 7 月任本公司投资总监，于 2016 年 4 月至 2018 年 7 月兼任本公司财务总监。范先生目前同时兼任贝达梦工场（浙江）医药控股有限公司，贝达梦工场控股有限公司，贝达梦工场（杭州）创新科技有限公司的执行董事兼总经理。
吴灵犀	董事会秘书兼董事长助理	吴先生于 2006 年 7 月获得北京大学金融学士学位，于 2008 年 7 月获得北京大学经济学院金融学硕士学位。吴先生有 10 多年国际投资银行及国内证券公司工作经验，包括国泰君安证券有限责任公司、瑞银证券有限责任公司及华泰联合证券有限责任公司。自 2019 年 7 月起任本公司董事长助理及自 2020 年 9 月起任董事会秘书，主要负责本公司的证券事务、法务和合规工作。

来源：公司招股书，国金证券研究所

附录：三张报表预测摘要

损益表（人民币百万元）

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
主营业务收入	**1,224**	**1,554**	**1,980**	**2,564**	**3,103**
增长率	*19.3%*	*26.9%*	*27.4%*	*29.5%*	*21.0%*
主营业务成本	-69	-105	-139	-154	-171
% 销售收入	*5.6%*	*6.8%*	*7.0%*	*6.0%*	*5.5%*
毛利	1,155	1,449	1,842	2,410	2,932
% 销售收入	*94.4%*	*93.2%*	*93.0%*	*94.0%*	*94.5%*
营业税金及附加	-13	-17	-12	-26	-31
% 销售收入	*1.1%*	*1.1%*	*0.6%*	*1.0%*	*1.0%*
销售费用	-496	-563	-743	-1,103	-1,365
% 销售收入	*40.5%*	*36.2%*	*37.5%*	*43.0%*	*44.0%*
管理费用	-175	-257	-257	-333	-403
% 销售收入	*14.3%*	*16.5%*	*13.0%*	*13.0%*	*13.0%*
研发费用	-304	-326	-396	-551	-714
% 销售收入	*24.8%*	*21.0%*	*20.0%*	*21.5%*	*23.0%*
息税前利润（EBIT）	167	286	434	397	419
% 销售收入	*13.7%*	*18.4%*	*21.9%*	*15.5%*	*13.5%*
财务费用	-14	-44	-11	158	309
% 销售收入	*1.1%*	*2.9%*	*0.6%*	*-6.1%*	*-10.0%*
资产减值损失	-1	0	-2	0	0
公允价值变动收益	0	0	0	0	0
投资收益	1	-1	280	0	0
% 税前利润	*0.6%*	*n.a*	*40.1%*	*0.0%*	*0.0%*
营业利润	181	267	701	555	728
营业利润率	*14.8%*	*17.2%*	*35.4%*	*21.6%*	*23.4%*
营业外收支	2	0	-2	-2	0
税前利润	**182**	**266**	**699**	**553**	**728**
利润率	*14.9%*	*17.1%*	*35.3%*	*21.6%*	*23.4%*
所得税	-19	-41	-106	-84	-111
所得税率	*10.3%*	*15.2%*	*15.2%*	*15.2%*	*15.2%*
净利润	164	226	592	469	617
少数股东损益	-3	-5	0	0	0
归属于母公司的净利润	**167**	**231**	**592**	**469**	**617**
净利率	*13.6%*	*14.9%*	*29.9%*	*18.3%*	*19.9%*

现金流量表（人民币百万元）

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
净利润	164	226	592	469	617
少数股东损益	-3	-5	0	0	0
非现金支出	101	143	97	106	117
非经营收益	11	27	-280	21	19
营运资金变动	10	159	131	89	112
经营活动现金净流	**286**	**555**	**540**	**685**	**866**
资本开支	-615	-620	-236	-247	-255
投资	19	-49	0	0	0
其他	0	0	280	0	0
投资活动现金净流	**-595**	**-669**	**44**	**-247**	**-255**
股权募资	0	0	1,000	14,040	0
债权募资	340	0	-421	0	0
其他	61	330	-268	-207	-266
筹资活动现金净流	**401**	**330**	**311**	**13,833**	**-266**
现金净流量	**92**	**216**	**895**	**14,271**	**344**

资产负债表（人民币百万元）

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
货币资金	305	521	1,416	15,687	16,031
应收款项	66	58	150	159	193
存货	145	135	158	167	185
其他流动资产	59	79	96	99	102
流动资产	575	792	1,821	16,113	16,512
% 总资产	*16.6%*	*19.2%*	*34.5%*	*81.8%*	*81.6%*
长期投资	591	694	694	694	694
固定资产	815	790	898	1,008	1,118
% 总资产	*23.6%*	*19.1%*	*17.0%*	*5.1%*	*5.5%*
无形资产	1,471	1,827	1,858	1,888	1,915
非流动资产	2,885	3,341	3,450	3,589	3,727
% 总资产	*83.4%*	*80.8%*	*65.5%*	*18.2%*	*18.4%*
资产总计	**3,460**	**4,133**	**5,271**	**19,702**	**20,239**
短期借款	360	364	0	0	0
应付款项	305	161	291	384	465
其他流动负债	86	181	317	333	420
流动负债	751	705	608	717	884
长期贷款	280	280	280	280	280
其他长期负债	227	679	558	558	558
负债	**1,258**	**1,664**	**1,446**	**1,556**	**1,723**
普通股股东权益	**2,188**	**2,461**	**3,816**	**18,138**	**18,508**
其中：股本	401	401	413	497	497
未分配利润	1,004	1,143	1,499	1,780	2,150
少数股东权益	14	9	9	9	9
负债股东权益合计	**3,460**	**4,133**	**5,271**	**19,702**	**20,239**

比率分析

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
每股指标					
每股收益	0.416	0.576	1.434	1.134	1.493
每股净资产	5.456	6.136	9.236	43.900	44.795
每股经营现金净流	0.714	1.383	1.306	1.377	1.741
每股股利	0.000	0.000	0.573	0.377	0.496
回报率					
净资产收益率	7.63%	9.38%	15.52%	2.58%	3.33%
总资产收益率	4.82%	5.58%	11.24%	2.38%	3.05%
投入资本收益率	5.17%	7.62%	8.96%	1.83%	1.89%
增长率					
主营业务收入增长率	19.27%	26.94%	27.44%	29.49%	21.00%
EBIT增长率	-28.19%	70.83%	51.90%	-8.36%	5.39%
净利润增长率	-35.27%	38.37%	156.61%	-20.87%	31.57%
总资产增长率	24.78%	19.46%	27.52%	273.80%	2.73%
资产管理能力					
应收账款周转天数	23.2	14.1	25.0	20.0	20.0
存货周转天数	647.4	484.9	420.0	400.0	400.0
应付账款周转天数	820.4	521.8	200.0	200.0	200.0
固定资产周转天数	182.0	159.2	126.4	99.0	83.0
偿债能力					
净负债/股东权益	15.22%	4.96%	-29.70%	-84.90%	-85.07%
EBIT利息保障倍数	12.2	6.4	38.4	-2.5	-1.4
资产负债率	36.37%	40.26%	27.43%	7.90%	8.51%

来源：公司年报、国金证券研究所

市场中相关报告评级比率分析

日期	一周内	一月内	二月内	三月内	六月内
买入	0	5	12	14	28
增持	0	2	7	11	0
中性	0	0	0	0	0
减持	0	0	0	0	0
评分	**0.00**	**1.29**	**1.37**	**1.44**	**1.00**

来源：聚源数据

市场中相关报告评级比率分析说明：

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

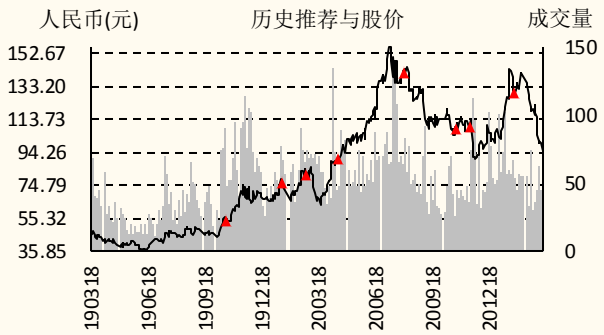
最终评分与平均投资建议对照：

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

历史推荐和目标定价(人民币)

序号	日期	评级	市价	目标价
1	2019-10-25	增持	54.14	N/A
2	2020-01-21	增持	78.11	N/A
3	2020-03-02	增持	80.70	N/A
4	2020-04-23	增持	90.43	N/A
5	2020-08-07	增持	142.87	N/A
6	2020-10-28	增持	109.10	N/A
7	2020-11-20	增持	114.00	N/A
8	2021-01-29	增持	130.24	N/A

来源：国金证券研究所



投资评级的说明：

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

特别声明：

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

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，任何机构和个人均不得以任何方式对本报告的任何部分制作任何形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

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

本报告中的信息、意见等均仅供参考，不作为或被视为出售及购买证券或其他投资标的邀请或要约。客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

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

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

根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于 C3 级(含 C3 级）的投资者使用；非国金证券 C3 级以上(含 C3 级）的投资者擅自使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

此报告仅限于中国大陆使用。

上海

电话：021-60753903

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号
紫竹国际大厦 7 楼

北京

电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街 3 号 4 层

深圳

电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳市福田区中心四路 1-1 号
嘉里建设广场 T3-2402