

# 大药的诞生系列报告——K药临近专利到期， 全球PD-(L)1相关市场可能出现哪些机会？

## Upon Keytruda LOE, Blockbuster Opportunities In the Evolving Global PD-(L)1 Market

孟科含 Kehan Meng kh.meng@htisec.com

袁艺琳 Yilin Yuan yl.yuan@htisec.com

2024年8月5日

# “药王”临近专利到期，全球PD-(L)1市场可能发生哪些新变化？

- 我们认为，大单品是研究成长性药企的最重要变量。本篇报告将围绕PD-(L)1市场临近专利到期的竞争变化梳理伴随的大单品机会。
- 以Opdivo和Keytruda为代表的PD-(L)1药物打开了肿瘤免疫治疗（IO）的新天地，让肺癌、肾癌、黑色素瘤等癌症患者得到显著的生存获益，并已经成为肿瘤治疗的基石药物。2023年，全球PD-(L)1市场规模达到520亿美元，其中Keytruda的净销售额250亿美元，登顶全球药品销售榜单第一名。Keytruda核心专利将于2028年在美国到期，PD-(L)1市场头部玩家纷纷布局新剂型及迭代疗法。我们认为，ADC、肿瘤疫苗、双抗等疗法升级可能诞生新的“重磅炸弹药物”，从而带来投资机会。
- 头部企业围绕PD-(L)1进行肿瘤管线生命周期管理策略分为以下3类：
  - ✓ PD-(L)1的新机制联用升级：PD-(L)1联合ADC、肿瘤疫苗已经进入国际III期，TCE双抗、溶瘤病毒等新药物机制尚处于探索阶段；
  - ✓ PD-(L)1升级：1）优势PD-(L)1品牌布局单抗联用的复方制剂延长专利期、巩固优势；2）基于PD-(L)1的双抗可能为后来者提供弯道超车的机会；
  - ✓ 可及性升级：皮下剂型延长专利期+布局早期癌症拓展可及人群，通过早期癌症、单药、联用口服药促进处方转化。
- PD-(L)1是肿瘤跨时代的基石药物，我们认为当下新疗法在部分适应症上展现了与PD-(L)1联合的潜力，以及在部分适应症挑战其PFS的不同阶段的数据：
  - ✓ PD-(L)1已带来长生存获益，对后进入者资金和疗效都提出了极高要求：默沙东、BMS、罗氏、阿斯利康四家头部PD-(L)1的格局较难打破，ADC、肿瘤疫苗、基于PD-(L)1的双抗可能切分现有IO肿瘤细分市场，但单品种难以达到Keytruda的“药王”级别；
  - ✓ 肺癌是PD-(L)1最核心市场，也是下一代疗法无法绕开的领域：患者基数大、对PD-(L)1广泛响应、疗效提升空间大，2023年非小细胞肺癌市场规模近150亿美元，其中默沙东、阿斯利康是非小细胞肺癌下一代疗法布局的主要参与者。中国公司已经参与到全球非小细胞肺癌的下一代PD-(L)1疗法开发中，科伦博泰TROP2 ADC、百利天恒EGFR\*HER3 ADC、康方生物PD-1\*VEGF均已看到积极概念验证/III期数据，信达生物PD-1\*IL-2  $\alpha$ -biased双抗初步信号显示疗效潜力；
  - ✓ 除肺癌外，PD-(L)1市场中：（1）肾癌市场规模约80亿美元，但其他在研新疗法较少，默沙东已经在肾癌占据优势并拥有潜在迭代联用药物Welireg权益，有望进一步巩固市场地位；（2）乳腺癌、黑色素瘤均约50亿美元左右，默沙东分别布局了TROP2-ADC、个性化肿瘤疫苗联合治疗；（3）肝癌、尿路上皮癌均在30亿美元左右，分别有望受益于双IO±抗血管生成、联合Padcev（Nectin-4 ADC）疗法扩容；（4）结直肠癌（pMMR）、胰腺癌等冷肿瘤尚无PD-(L)1相关的有效疗法，可能存在突破性机会。
- 建议关注：科伦博泰、百利天恒、康方生物、信达生物、康诺亚、荣昌生物、百奥泰、迈威生物、泽璟制药、乐普生物等。
- 风险提示：新药研发风险，新药审批风险，商业化不及预期风险，技术迭代风险。

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

- 药品的投资逻辑：寻找大单品
- PD-(L)1市场已超过500亿美元，未来将在全球肿瘤市场继续扮演重要角色
- PD-(L)1产品组合生命周期管理的三大策略
  - ✓ 联用升级，ADC、mRNA肿瘤疫苗已经进入III期
  - ✓ PD-(L)1抗体升级，双抗可能弯道超车
  - ✓ 可及性升级，拓展前线疗法潜在带动皮下剂型的处方转换
- 从管线角度，全球PD-(L)1市场的竞争格局发生哪些变化及中国公司的参与？
  - ✓ 默沙东、BMS巩固优势瘤种，阿斯利康积极扩张
  - ✓ 科伦博泰、百利天恒、康方生物等研发的中国创新药管线加入全球肺癌市场的激烈竞争

# 药品的投资逻辑：寻找大单品

- 投药企就是投成长，而大品种的持续成长往往驱动公司的阶段性业绩增长。
- ✓ 恒瑞医药2014年收入75亿、市值564亿，随着阿帕替尼、19K、吡咯替尼及PD1等重磅创新药陆续上市销售，公司达到2020年收入277亿、市值5943亿。
- ✓ 智飞生物2016年收入4亿、市值264亿，与默沙东合作的HPV疫苗获批后，2021年收入达到307亿（包含新冠业务），市值达到1994亿。
- ✓ 长春高新2015年收入24亿、市值158亿，随着消费级产品生长激素逐步放量，2021年收入107亿，市值1098亿。

表. 恒瑞自2014年阿帕替尼上市进入创新药收获期

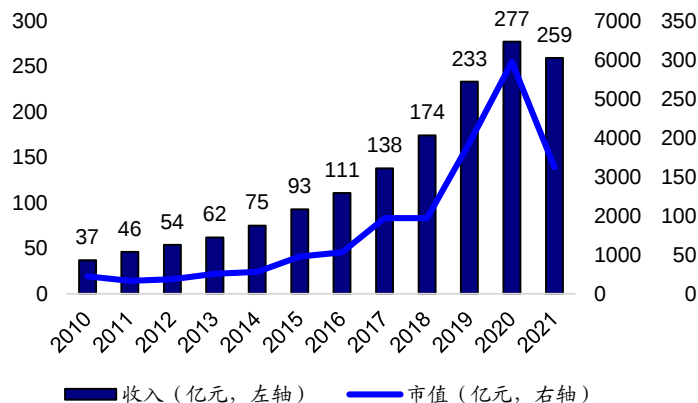


表. 智飞生物自代理HPV疫苗后出现戴维斯双击

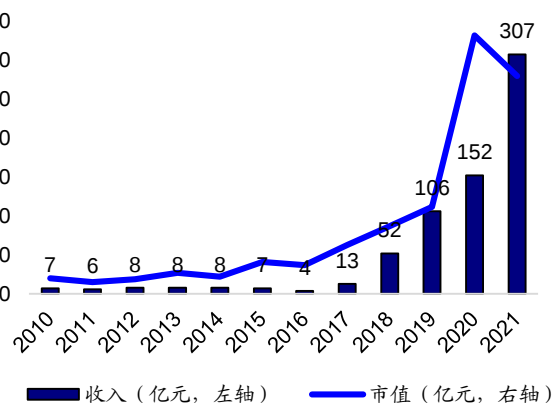
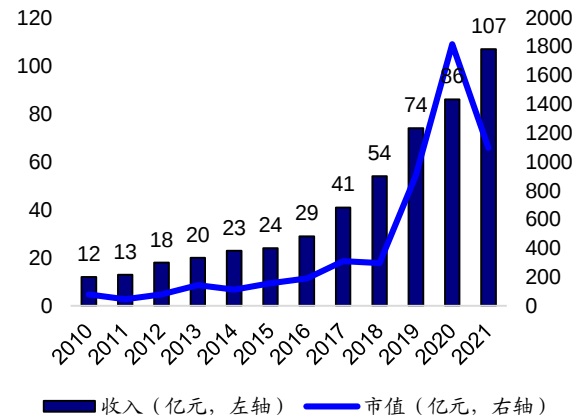


表. 生长激素大单品驱动长春高新股价上涨

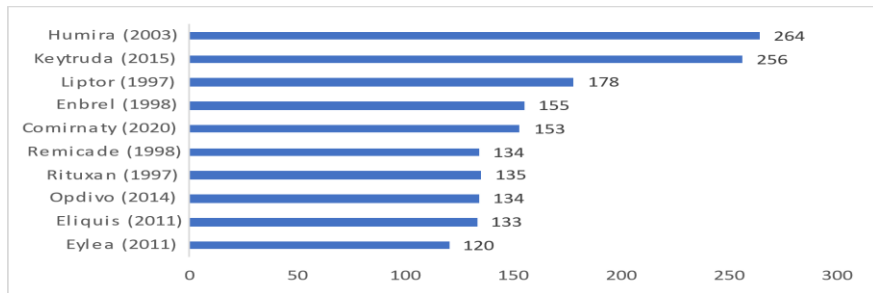


For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 过去的历史证明：从来都是寻找大品种带来的成长周期

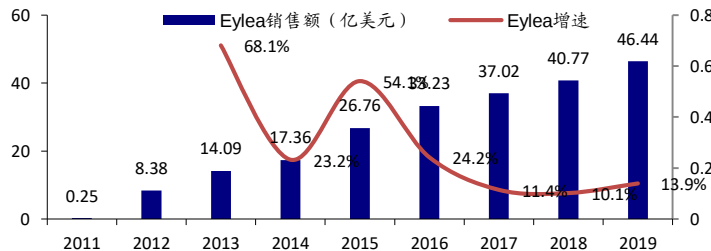
- 从全球制药行业看，仍然是重磅产品驱动企业和行业的发展：小分子药时代的立普妥（辉瑞）在2006年达到销售峰值129亿；2002年上市的自免领域重磅生物制剂修美乐（艾伯维）在过去20年间年销售额攀升至200亿；丙肝治疗组合（吉利德）上市约2年后于2015年迅速达到191亿销售峰值；肿瘤免疫治疗K药（默沙东）上市以来不断拓展适应症和联合疗法、2022年销售额突破200亿；新冠大流行+mRNA技术促成新冠疫苗Comirnaty（辉瑞/BioNTech）、Spikevax（Moderna）.....这些重磅品种都是企业阶段性市值成长的重要推动力。
- 药企市值成长的最好阶段往往在新药加速放量阶段，再生元2016年开始阿柏西普增速放缓，公司股价迎来调整期。

表.重磅新药决定药企的成长空间  
(累计销售额, Statista预测至2028年, 单位:十亿美元)



| 产品        | 企业          | 上市时间  | 达峰时间         | 销售峰值 (亿美元) | 达峰当年总营收 (亿美元) | 占总营收比例 |
|-----------|-------------|-------|--------------|------------|---------------|--------|
| Liptor立普妥 | 辉瑞          | 1996年 | 2006年        | 129        | 483           | 29%    |
| Humira修美乐 | 艾伯维         | 2002年 | 2018年        | 199        | 328           | 61%    |
| 丙肝治疗组合    | 吉利德         | 2013年 | 2015年        | 191        | 322           | 59%    |
| Keytruda  | 默沙东         | 2014年 | 2023年 (仍在增长) | 250        | 601           | 42%    |
| Comirnaty | 辉瑞/BioNTech | 2020年 | 2022年        | 378        | 1003          | 38%    |
| SPIKEVAX  | Moderna     | 2020年 | 2022年        | 184        | 193           | 95%    |

图.再生元股价随着阿柏西普放量快速增长;阿柏西普增速放缓,股价回撤



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

- 药品的投资逻辑：寻找大单品
- **PD-(L)1市场已超过500亿美元，未来将在全球肿瘤市场继续扮演重要角色**
- **PD-(L)1产品组合生命周期管理的三大策略**
  - ✓ 联用升级，ADC、mRNA肿瘤疫苗已经进入III期
  - ✓ PD-(L)1抗体升级，双抗可能弯道超车
  - ✓ 可及性升级，拓展前线疗法潜在带动皮下剂型的处方转换
- 从管线角度，全球PD-(L)1市场的竞争格局发生哪些变化及中国公司的参与？
  - ✓ 默沙东、BMS巩固优势瘤种，阿斯利康积极扩张
  - ✓ 科伦博泰、百利天恒、康方生物等研发的中国创新药管线加入全球肺癌市场的激烈竞争

# Keytruda登顶药王，PD-(L)1将在全球肿瘤市场继续扮演重要角色

- **PD-(L)1已经成为皮肤、肾、肝、肺等癌种的基石疗法。**自2014年Keytruda和Opdivo获批以来，欧美市场先后已有10款PD-(L)1获批用于已在肺、肾、肝、皮肤等约10+个癌种并成为基石疗法。根据IQVIA，2023年，PD-1/PD-L1在皮肤、肾、肝、肺癌（所有分期、所有治疗线数）的市占率分别为>70%、56%、54%、41%。
- **我们认为，PD-(L)1市场在全球将继续扮演重要角色。**根据IQVIA，2019年及2023年，全球PD-(L)1市场规模分别为240亿美元及520亿美元，占全球肿瘤药物市场的比例从16.2%提升至23.3%；预计至2028年，全球PD-(L)1市场规模有望超过900亿美元，占全球肿瘤药物市场比例为22.0%。

图. PD-(L)1的市占率最高的癌种（全部分期、全部治疗线数）

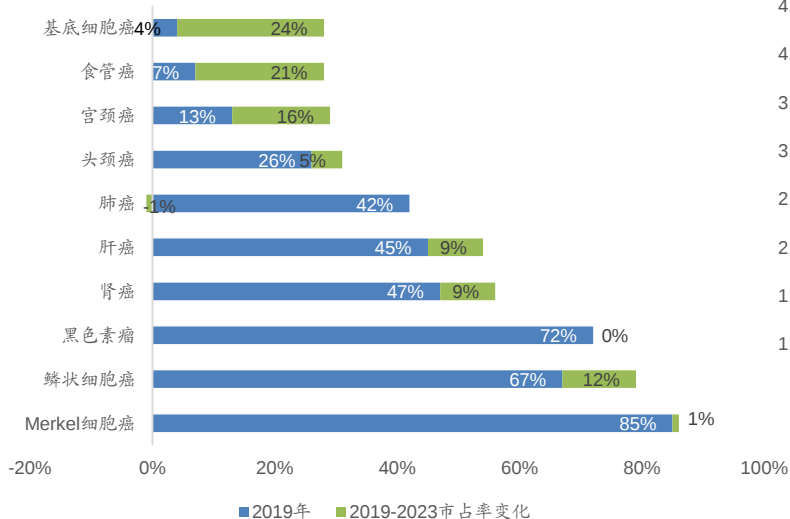
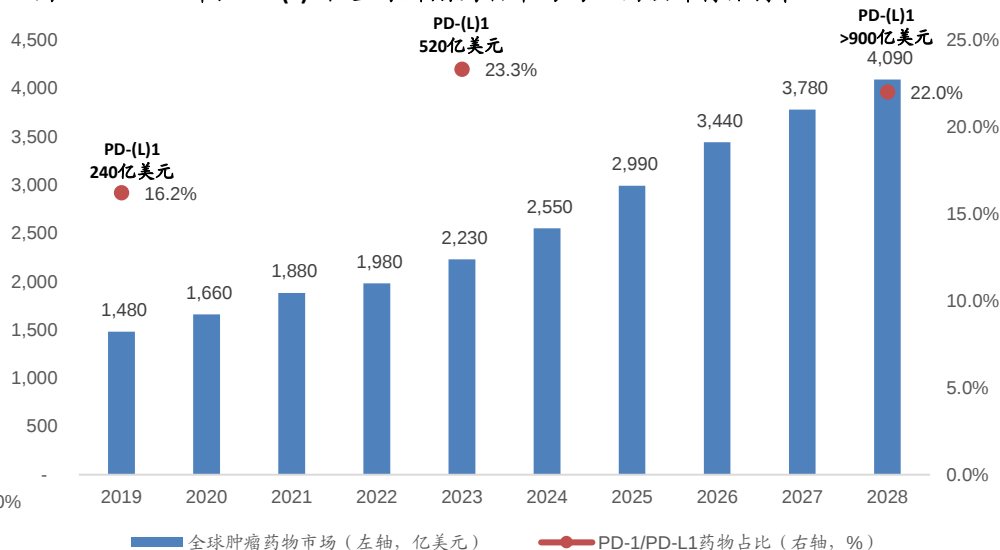


图. 2023-2028年，PD-(L)1占全球肿瘤药物市场的比例预计将保持在22%~23%



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1的癌种应用广泛，肺癌约150亿美金、肾癌约80亿美金

- **肺癌和肾癌是PD-1/PD-L1的主要适应症。**根据IQVIA，2022年，肺癌及肾癌适应症在PD-(L)1市场中，占比近50%；预计至2028年，肺癌、肾癌仍将在PD-1/PD-L1的适应症中排名前三。
- 我们用临床试验开展的数量侧面反映不同适应症的增长潜力。PD-(L)1在研的中后期临床试验中，肺癌研发依旧火热，II期及III期合计602项正在开展；消化系统肿瘤（肝癌，358项；结直肠癌，268项）、乳腺癌（221项）、肾癌（214项）、尿路上皮癌（199项）亦有较多临床试验正在开展。

图. 肺癌、肾癌是PD-(L)1最主要的适应症

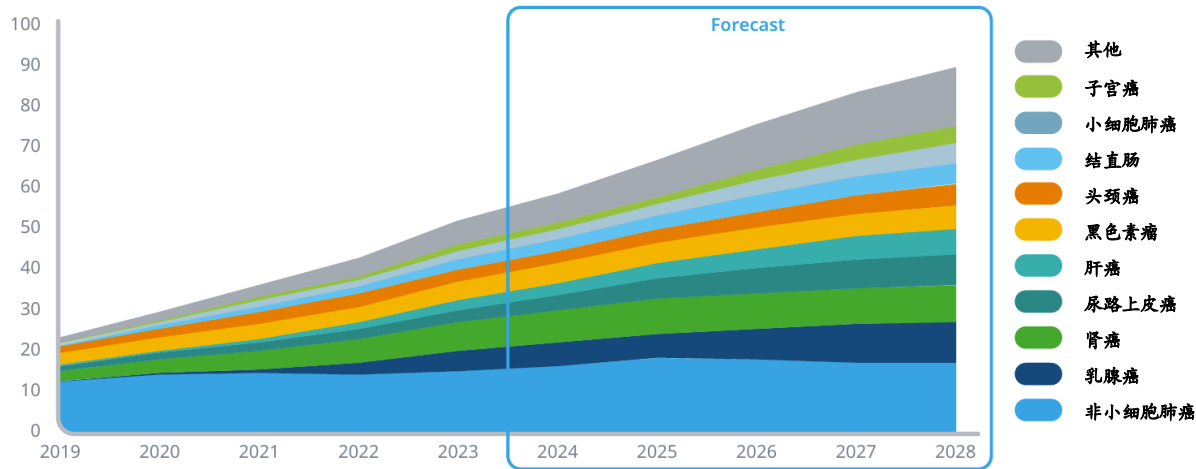
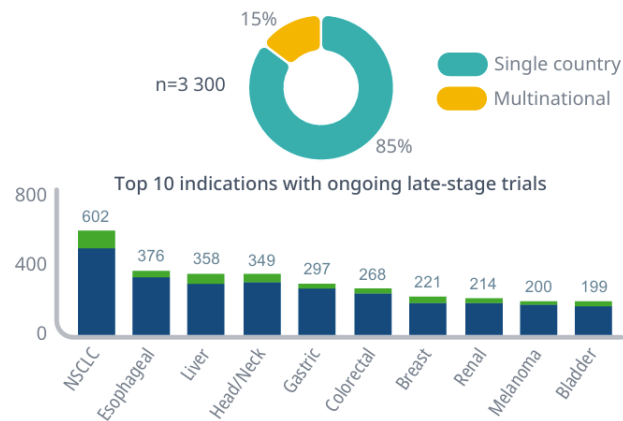


图. PD-(L)1在肝、结直肠、乳腺、肾、尿路上皮癌的中后期临床试验较多

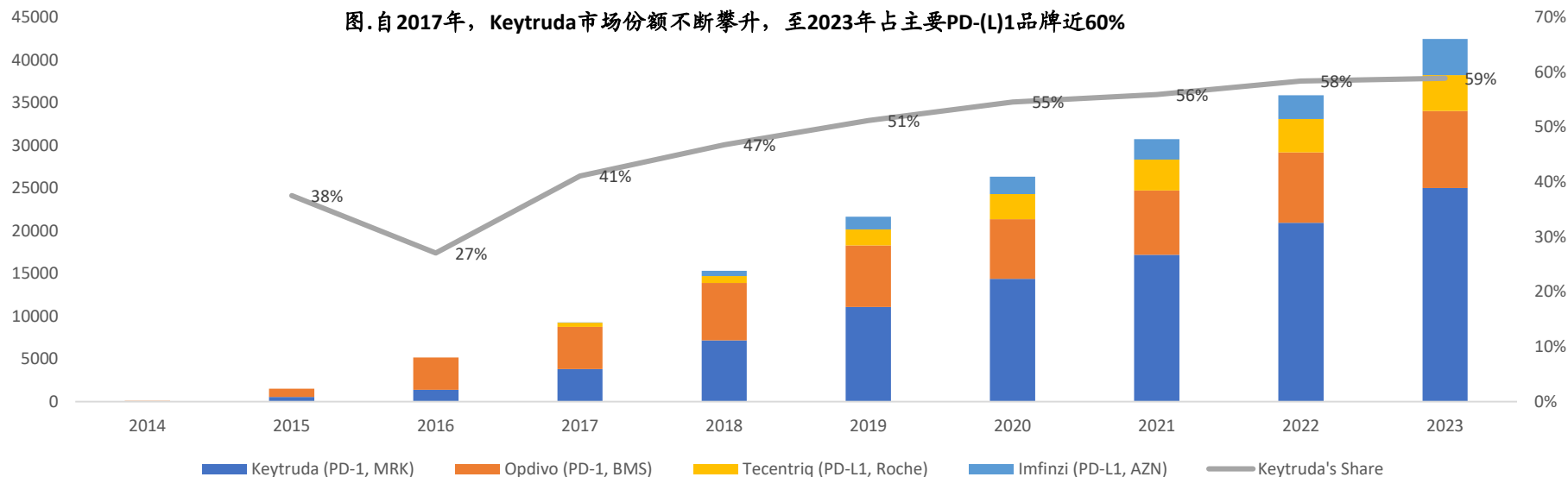


For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://equities.htisec.com)

# 默沙东Keytruda市场份额占主要PD-(L)1品牌近60%

- 全球PD-1/PD-L1市场竞争激烈。默沙东Keytruda、BMS Opdivo、罗氏Tecentriq、阿斯利康Imfinzi是最主要的4款PD-1/PD-L1。2023年财报，4款PD-(L)1的净销售额合计超过450亿美元，其中Keytruda净销售额250亿美元，占比59%。
- Keytruda在一线非小细胞肺癌适应症上占得先机，市占率逐步反超BMS。2015-2016年，Keytruda市占率远低于BMS。2016-2018年，默沙东Keytruda在一线非小细胞肺癌上接连取得成功（KN024、KN189、KN407），而BMS Opdivo的CM026失败。Keytruda在大癌种一线非小细胞肺癌的先发优势使其市占率不断提升，在2018年反超BMS，并为后续成为全球PD-1/PD-L1第一品牌奠定基础。据默沙东披露，2023年，转移性非小细胞肺癌约占Keytruda销售的1/3。

图.自2017年，Keytruda市场份额不断攀升，至2023年占主要PD-(L)1品牌近60%



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# 临近专利悬崖，PD-(L)1如何进行生命周期管理？

- 临近专利到期，核心商业化产品可能提升药企的集中度风险（concentration risk），潜在带来“专利悬崖”。默沙东的Keytruda在2023年营收250亿美元，占公司总收入42%；据公司披露，Keytruda预计于2028年在美国市场专利到期，失去市场独占权（Loss of exclusivity, LOE）。
- 为降低专利悬崖的“深度”和“持续时间”，我们认为默沙东在积极拓展非肿瘤治疗领域管线的同时，在肿瘤领域，主要采取了3项产品组合生命周期管理的方式：

表. 2023年，Keytruda占默沙东总营收42%

| Company     | Brand     | PD-(L)1 Revenue | Total Revenue | % of Total Revenue |
|-------------|-----------|-----------------|---------------|--------------------|
| Merck & Co  | Keytruda  | 25,011          | 60,115        | 42%                |
| BMS         | Opdivo    | 9,009           | 45,006        | 20%                |
| Roche       | Tecentriq | 4,237           | 68,002        | 6%                 |
| AstraZeneca | Imfinzi   | 4,237           | 45,811        | 9%                 |

- ✓ 开发皮下剂型，并积极布局早期癌症；
- ✓ 基石用药PD-(L)1的迭代升级；
- ✓ 丰富肿瘤管线的储备：查缺补漏、升级联合疗法。

表. PD-(L)1临近“专利悬崖”的生命周期管理措施（节选）

|      | Merck & Co                                                                                                                                                                                                                                                                               | BMS                                                                                                                                                                    | Roche                                                                                                                                                                                          | AstraZeneca                                                                                                                                                                                                      |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | 皮下剂型<br>Keytruda, ph3                                                                                                                                                                                                                                                                    | Opdivo, NDA in US<br>Opdivo, ph3                                                                                                                                       | Tecentriq, approved in EU, NDA in US                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                  |
| 早期癌症 | Keytruda, NSCLC/RCC/Melanoma/UC/TNBC adjuvant approved<br>Keytruda+V940, neoadjuvant/adjuvant Cutaneous SCC, ph3                                                                                                                                                                         | Opdivo, NSCLC/Melanoma/UC adjuvant approved<br>Opdivo, Adjuvant HCC, ph3<br>Opdivo, Peri-adjuvant, MIBC, ph3                                                           | *记录在联用升级，因该适应症已有Keytruda布局                                                                                                                                                                     | Imfinzi+Chemo, neoadjuvant NSCLC, NDA<br>PD-1+TIGIT, adjuvant BTC, ph3<br>Imfinzi+VEGF, adjuvant HCC, ph3<br>Imfinzi+Chemo, neoadjuvant/adjuvant GC, ph3                                                         |
| 2    | PD-(L)1升级<br>复方制剂（co-formulation）<br>PD-1+CTLA-4, ph3<br>PD-1+LAG-3, ph3<br>PD-1+TIGIT, ph3                                                                                                                                                                                              | 复方制剂（co-formulation）<br>PD-1+LAG-3, approved<br>-adjuvant melanoma, ph3<br>单抗联用（combo）<br>PD-1+CTLA-4, approved;<br>-Stage III NSCLC/1L HCC/1L MIBC/ 1L MSI-H CRC, ph3 | 单抗联用（combo）<br>PD-L1+TIGIT, ph3;<br>-Final OS readout in 24H2 (Sky01)<br>-adjuvant, neoadjuvant/adjuvant NSCLC, ph3<br>复方制剂（co-formulation）<br>PD-L1+TIGIT, ph1<br>双抗（BsAb）<br>PD-1*LAG-3, ph2 | 单抗联用（combo）<br>PD-L1+CTLA-4+Chemo, 1L NSCLC, approved<br>双抗（BsAb）<br>PD-1*CTLA-4, ph3<br>PD-1*TIGIT, ph3<br>PD-1*TIM-3, ph2                                                                                      |
| 3    | 联用升级<br>ADCs: TROP2<br>Cancer Vaccine: mRNA vaccine<br>Small Molecule<br>Keytruda+SKB264, post-neoadjuvant NSCLC, ph3<br>Keytruda+SKB264, post-neoadjuvant TNBC, ph3<br>Keytruda+Wellreg, Adjuvant RCC, ph3<br>Keytruda+V940, Adjuvant RCC, ph3<br>Keytruda+V940, adjuvant Melanoma, ph3 |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                | ADC: TROP2<br>NKG2A, CD73<br>Imfinzi+NKG2A/CD73, stage III NSCLC, ph3<br>PD-1*CTLA-4+Dato, 1L TPS>=50% nsq-NSCLC, ph3<br>Imfinzi+Dato+carboplatin, 1L NSCLC, ph3<br>Keytruda +Dato+chemo, 1L TPS>=50% NSCLC, ph3 |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

- 药品的投资逻辑：寻找大单品
- PD-(L)1市场已超过500亿美元，未来将在全球肿瘤市场继续扮演重要角色
- PD-(L)1产品组合生命周期管理的三大策略
  - ✓ 联用升级，ADC、mRNA肿瘤疫苗已经进入III期
  - ✓ PD-(L)1抗体升级，双抗可能弯道超车
  - ✓ 可及性升级，拓展前线疗法潜在带动皮下剂型的处方转换
- 从管线角度，全球PD-(L)1市场的竞争格局发生哪些变化及中国公司的参与？
  - ✓ 默沙东、BMS巩固优势瘤种，阿斯利康积极扩张
  - ✓ 科伦博泰、百利天恒、康方生物等研发的中国创新药管线加入全球肺癌市场的激烈竞争

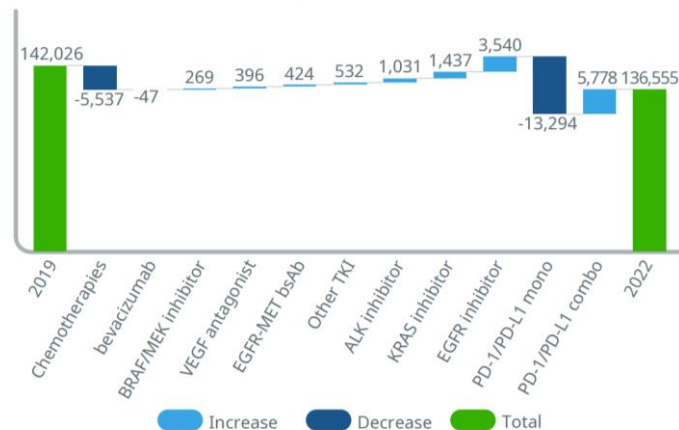
# PD-(L)1的联用：联合化疗/抗血管生成拓展前线、全人群机会

- 过去8年，联合疗法的陆续获批促使PD-(L)1从后线进入前线、从PD-L1生物标志物富集拓展至全人群；例如：
  - ✓ Keytruda联合抗血管生成药物（阿昔替尼、仑伐替尼），将PD-(L)1在肾细胞癌的应用从二线（Opdivo）推进一线；
  - ✓ Keytruda联合化疗在2017、2018年分别获批一线非鳞状非小细胞肺癌、一线鳞状非小细胞肺癌，将Keytruda在一线非小细胞肺癌的应用从生物标志物富集的TPS≥50%人群拓展至全人群。
- PD-(L)1在多个癌种联合疗法的应用带动诊疗范式的改变。以IQVIA统计的美国转移性非小细胞肺癌患者诊疗数据为例，2019年，PD-(L)1单药治疗病例数占比33%、联合疗法占比33%；2019年至2022年间，PD-(L)1单药治疗的病例数大幅减少（-13,294），而PD-(L)1联合疗法数量显著增加（+5,778）；至2022年底，PD-(L)1单药治疗病例数占比减少至28%、联合疗法占比36%。

表. PD-(L)1联用拓展前线、全人群机会（黄：联合化疗；蓝：联合抗血管生成）

|       |             |                                | Keytruda                        | Opdivo                            |
|-------|-------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| NSCLC | Neoadjuvant | node positive or tumor>=4cm    | 2023, +chemo                    | 2022, +Chemo                      |
|       | Adjuvant    | TPS>=1%                        | 2023, mono                      |                                   |
|       |             | TPS<1%                         |                                 |                                   |
|       | Stage III   | after CCRT                     |                                 |                                   |
|       | 1L          | sq                             | 2018, +paclitaxel+carboplatin   | 2020, +ipilimumab + chemo*2cycle  |
|       | 1L          | nsq, AGA-                      | 2017/2018, +pemetrexed+platinum |                                   |
|       | 1L          | TPS>=1%                        | 2019, mono                      | 2020, +ipilimumab                 |
|       | 1L          | TPS>=50%                       | 2016, mono                      |                                   |
|       | 2L          | sq                             |                                 | 2015, mono, after chemo           |
|       | 2L          | nsq, AGA-                      |                                 | 2015, mono, after chemo           |
| RCC   | Adjuvant    | intermediate-high or high risk | 2021, mono                      |                                   |
|       | 1L          | intermediate- and poor- risk   |                                 | 2018, +ipilimumab                 |
|       | 1L          |                                | 2019, +Axitinib                 | 2021, +Cabozantinib               |
|       |             |                                | 2021, +Lenvatinib               |                                   |
|       | 2L          |                                |                                 | 2015, mono, after anti-angiogenic |

图. 转移性非小细胞肺癌的PD-(L)1联合疗法明显增加（美国，2019-2022）



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1的下一波联用机会：ADC、肿瘤疫苗

- 我们考虑III期临床的开展可能反映未来3-5年的疗法变化趋势，基于insight数据库，我们筛选2019年1月1日以来在美国地区开展的III期、PD-(L)1联用的临床研究，剔除暂停/终止/撤回状态，剔除仅免疫检查点抑制剂（单抗、双抗、单抗联用）的项目后，得到共50项：
- ✓ 13项联用ADC，靶点包括：TROP2、HER2、Nectin-4；在机制上，ADC可类比为升级的“精准化疗”；
- ✓ 2项联用肿瘤疫苗，包括mRNA疫苗V940、多肽疫苗IO102-IO103；在机制上，肿瘤通过靶向患者个体独特的肿瘤突变，增加T细胞的抗肿瘤应答；
- ✓ 其他联用包括：细胞因子（2项）、CD73及NKG2A（1项）、靶向小分子（8项，PARP、KRAS G12C、AKT、ATR、BRAF）、抗血管生成（21项，单抗及小分子）等。
- 此外，II期在研的其他新药物机制还包括：TCE双抗（再生元）、溶瘤病毒、ASO等。

表. PD-(L)1联用ADC已开展13项III期临床（2019年至今，美国）

| 登记号/代号         | 适应症       | 生物标志物            | 疗法 | 药物涉及企业           | 试验药                       | 靶点                         | 试验开始日期         | 登记号/代号           | 适应症           | 生物标志物             | 疗法      | 药物涉及企业         | 试验药                     | 靶点                   | 试验开始日期         |
|----------------|-----------|------------------|----|------------------|---------------------------|----------------------------|----------------|------------------|---------------|-------------------|---------|----------------|-------------------------|----------------------|----------------|
| EV-303         | 肌层浸润性膀胱癌  | /                | /  | 默沙东<br>安斯泰来/辉瑞   | 帕博利珠单抗<br>维恩安尤单抗          | PD-1<br>Nectin-4           | 2019-07-24(实际) | SGNDV-001        | 尿路上皮癌         | HER2表达            | 一线      | 默沙东<br>辉瑞/荣昌生物 | 帕博利珠单抗<br>维恩安尤单抗        | PD-1<br>HER2         | 2023-09-22(实际) |
| EV-302         | 尿路上皮癌     | /                | 一线 | 默沙东<br>安斯泰来/辉瑞   | 帕博利珠单抗<br>维恩安尤单抗          | PD-1<br>Nectin-4           | 2020-03-30(实际) | TROPION-Breast04 | 三阴性乳腺癌<br>乳腺癌 | /<br>HER2阴性,HR低表达 | 新辅助治疗   | 阿斯利康/第一三共      | 度伐利尤单抗<br>德达博安单抗        | PD-L1<br>TROP2       | 2023-11-14(实际) |
| VOLGA          | 肌层浸润性膀胱癌  | /                | /  | 阿斯利康             | 替西木单抗<br>度伐利尤单抗<br>维恩安尤单抗 | CTLA4<br>PD-L1<br>Nectin-4 | 2021-08-05(实际) | MK-2870-019      | 非小细胞肺癌        | /                 | 辅助治疗    | 默沙东            | 帕博利珠单抗<br>芦康沙安单抗        | PD-1<br>TROP2        | 2024-04-03(实际) |
| TROPION-Lung08 | 非小细胞肺癌    | PD-L1 TPS > 50%  | 一线 | 默沙东<br>阿斯利康/第一三共 | 帕博利珠单抗<br>德达博安单抗          | PD-1<br>TROP2              | 2022-03-04(实际) | TROPION-Lung10   | 非鳞状非小细胞肺癌     | PD-L1 TPS > 50%   | 一线      | 阿斯利康/第一三共      | 德达博安单抗<br>Rilvegostomig | TROP2<br>TIGIT, PD-1 | 2024-04-11(实际) |
| ASCENT-04      | 三阴性乳腺癌    | PD-L1 阳性         | 一线 | 默沙东<br>吉利德       | 帕博利珠单抗<br>戈沙安单抗           | PD-1<br>TROP2              | 2022-07-25(实际) | MK-2870-023      | 鳞状非小细胞肺癌      | /                 | 维持/巩固治疗 | 默沙东            | 帕博利珠单抗<br>芦康沙安单抗        | PD-1<br>TROP2        | 2024-06-10(实际) |
| TROPION-Lung07 | 非鳞状非小细胞肺癌 | PD-L1 TPS 1%-49% | 一线 | 默沙东<br>阿斯利康/第一三共 | 帕博利珠单抗<br>德达博安单抗          | PD-1<br>TROP2              | 2023-01-11(实际) | NCT06393374      | 三阴性乳腺癌        | /                 | 辅助治疗    | 默沙东            | 帕博利珠单抗<br>芦康沙安单抗        | PD-1<br>TROP2        | 2024-06-24(实际) |
| EVOKE-03       | 非小细胞肺癌    | PD-L1 TPS > 50%  | 一线 | 默沙东<br>吉利德       | 帕博利珠单抗<br>戈沙安单抗           | PD-1<br>TROP2              | 2023-02-06(实际) |                  |               |                   |         |                |                         |                      |                |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# 以IO敏感的肺癌为例，默沙东设计稳扎稳打、阿斯利康相对激进

- **PD-(L)1 ± 化疗已经成为非小细胞肺癌的标准疗法。**默沙东在辅助/新辅助人群、转移性肺癌人群占据优势；阿斯利康凭借PACIFIC研究确立III期非小细胞肺癌人群中，同步放化疗后维持治疗的标准疗法地位。在非小细胞肺癌的下一代疗法布局中，我们认为默沙东的临床设计稳扎稳打，而阿斯利康的临床设计更为激进：
- ✓ **默沙东：一线人群精细切分、临床设计扬长避短。**1) 联用迭代Keutruda单药，例如在非小细胞肺癌一线TPS≥50%、辅助治疗；2) 一线鳞状非小细胞肺癌的III期临床中，定位SKB264为诱导后的维持治疗，在发挥ADC药物杀伤肿瘤的效应的同时，避免SKB264与化疗的血液毒性叠加风险。
- ✓ **阿斯利康：多项临床广泛覆盖，PD-(L)1及联用药物双重升级。**1) 巩固III期非小细胞肺癌优势，从辅助/新辅助到转移性肺癌全面拓展覆盖；2) 布局PD-(L)1双抗以及新机器的联用药物（TROP2 ADC、NKG2A单抗、CD73单抗）以通过两种思路分别升级；3) 在一线转移性非小细胞肺癌中，纳入鳞状及非鳞状两种组织病理类型。

表. 在IO敏感肺癌中的疗法升级中，默沙东（蓝）稳扎稳打、阿斯利康（橙）设计激进

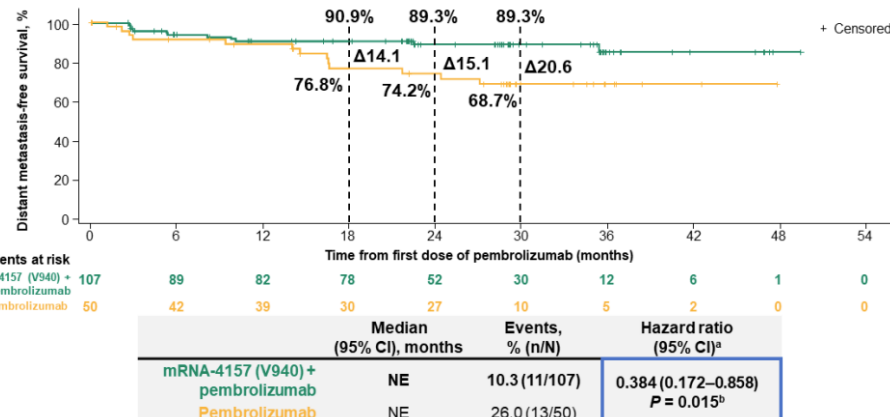
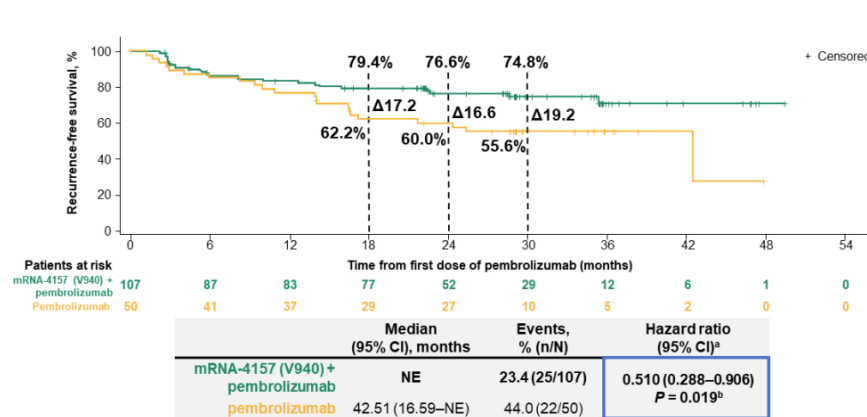
| Est Epi (G7)         |                                     |     | Neoadjuvant/<br>Adjuvant                                                                                      | Adjuvant          | Stage III                                                                      | Metastatic 1L                                  |                                  |                            |                                       | Metastatic 2L              |
|----------------------|-------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
|                      |                                     |     | ~200K                                                                                                         |                   | ~70K                                                                           | ~350K: TPS <1%/1-49%>=50% ≈ 2:1:1              |                                  |                            |                                       | ~290K                      |
|                      |                                     |     |                                                                                                               |                   |                                                                                | all-comer                                      | TPS <50%                         |                            | TPS ≥50%                              |                            |
| IO Sensitive<br>~70% | Established<br>SOC                  | sq  | Keytruda+Chemo/Keytruda<br>KN671                                                                              | Keytruda<br>KN091 | CRT→Imfinzi<br>PACIFIC                                                         | Keytruda+Chemo<br>KN407                        | Imfinzi+Imjudo+Chemo<br>POSEIDON | *Covered by Keytruda±chemo | Keytruda<br>KN024                     | Keytruda, TPS>=1%<br>KN010 |
|                      |                                     | nsq |                                                                                                               |                   |                                                                                | Keytruda+Chemo<br>KN189                        |                                  |                            |                                       |                            |
| IO Sensitive<br>~70% | Potential<br>Upgrade<br>Merck       | sq  | Keytruda+SKB264                                                                                               | Keytruda+V940     |                                                                                | Keytruda+Chemo→Keytruda+SKB264                 |                                  |                            | Keytruda+SKB264                       |                            |
|                      |                                     | nsq |                                                                                                               |                   |                                                                                |                                                |                                  |                            |                                       |                            |
| IO Sensitive<br>~70% | Potential<br>Upgrade<br>AstraZeneca | sq  | Imfinzi+Chemo/Imfinzi<br>AEGEAN<br>Imfinzi+NKG2A/CD73, Imfinzi+Dato+Chemo,<br>PD-1*CTLA-4+Chemo<br>NeoCOAST-2 |                   | CRT→Imfinzi+TIGIT, TPS>=1%<br>PACIFIC-8<br>CRT→Imfinzi+NKG2A/CD73<br>PACIFIC-9 | Imfinzi+Dato+Chemo, TROP-2 positive<br>AVANZAR |                                  | PD-1*CTLA-4+Chemo          | Keytruda+Dato<br>TROPION-LUNG08       | Dato-Dxd<br>TROPION-LUNG01 |
|                      |                                     | nsq |                                                                                                               |                   |                                                                                |                                                |                                  |                            | Keytruda+Dato+Chemo<br>TROPION-LUNG07 |                            |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1+癌症疫苗可能为早期癌症带来临床获益

- Moderna V940是一款个性化mRNA肿瘤疫苗，通过靶向患者个体独特的肿瘤突变，增加T细胞的抗肿瘤应答。2024年ASCO，Moderna公布KEYNOTE-942研究（II期）的积极临床结果。在经手术完全切除的IIIB-IV期皮肤型黑色素瘤患者中，经过3年随访，Keytruda联合V940较Keytruda单药显著延长无复发生存期（RFS）及无远处转移生存期（DMFS）。
- ✓ 随机2:1分组至Keytruda+V940组和Keytruda单药组。Keytruda每三周给药一次，至多18周期；V940每三周给药一次，至多9次。
- ✓ 主要临床终点RFS持续改善：相较Keytruda单药组，联合V940的复发或死亡风险下降49%（HR=0.51，95%CI: 0.288~0.906， $p=0.019$ ）；
- ✓ 次要临床终点DMFS持续改善：相较Keytruda单药组，联合V940的远处转移或死亡风险下降62%（HR=0.384，95%CI: 0.172~0.858， $p=0.015$ ）；
- ✓ Keytruda+V940可能为广泛的患者群体带来临床获益：生物标志物分析显示，联用组的个体HLA等位基因与RFS无明显关联。
- 与默沙东合作，V940已在黑色素瘤（辅助）、非小细胞肺癌（辅助）、表皮鳞状细胞癌（新辅助/辅助）开展III期临床；在肾细胞癌、膀胱癌亦有II期临床探索。

图. 在黑色素瘤辅助治疗中，Keytruda+V940带来显著RFS及DMFS获益



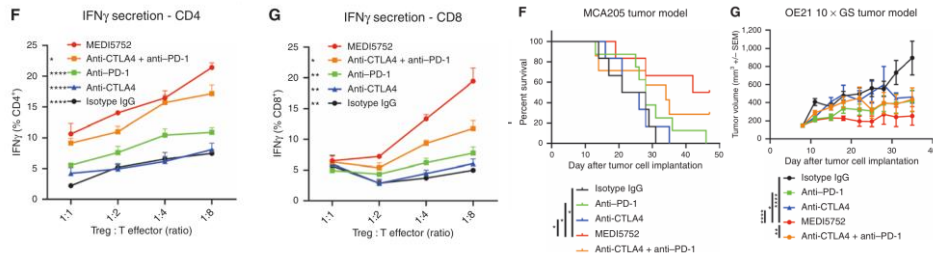
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

- 药品的投资逻辑：寻找大单品
- PD-(L)1市场已超过500亿美元，未来将在全球肿瘤市场继续扮演重要角色
- **PD-(L)1产品组合生命周期管理的三大策略**
  - ✓ 联用升级，ADC、mRNA肿瘤疫苗已经进入III期
  - ✓ PD-(L)1抗体升级，双抗可能弯道超车
  - ✓ 可及性升级，拓展前线疗法潜在带动皮下剂型的处方转换
- 从管线角度，全球PD-(L)1市场的竞争格局发生哪些变化及中国公司的参与？
  - ✓ 默沙东、BMS巩固优势瘤种，阿斯利康积极扩张
  - ✓ 科伦博泰、百利天恒、康方生物等研发的中国创新药管线加入全球肺癌市场的激烈竞争

# 基于PD-(L)1的升级：联合免疫检查点抑制剂、PD-(L)1双抗

- 我们梳理基于PD-(L)1的升级的思路主要包括：1) PD-(L)1与另一种免疫检查点抑制剂 (Check Point Inhibitor, CPI) 的单抗药物联用；2) 基于PD-(L)1的双抗。在4家主流PD-(L)1品牌的企业中：
  - ✓ BMS、默沙东主要采取单抗联用的开发思路；可进一步分为1) 两种单抗分别开发、联合使用 (combo)；2) 固定复方制剂 (co-formulation)。
  - ✓ 阿斯利康主要采取基于PD-(L)1双抗的开发思路；
  - ✓ 罗氏的PD-(L)1升级兼顾两种开发思路。
- 我们认为，前者（单抗联用，尤其固定复方制剂）基于PD-(L)1单抗的商业化成功，通过改变制剂延长生命周期；后者（双抗）对原本PD-(L)1商业化成功要求较低，有可能带来在广义的PD-(L)1赛道上弯道超车的机会。故在后文中，我们重点讨论基于PD-(L)1的双抗。
- 此外，双抗设计亦在机制上潜在带来优势：
  - ✓ **安全性优势：**PD-1+CTLA-4+T细胞在肿瘤微环境中富集，而在外周组织含量低。故可通过设计PD-1/CTLA-4双抗促使药物对肿瘤组织的**选择性提升**，潜在带来**安全性优势**。例如，康方生物的AK104（PD-1\*CTLA-4，“2+2”设计）在高丰度、PD-1与CTLA-4共表达条件下亲和力（binding avidity）是低丰度、仅PD-1表达的10倍，潜在带来药物在肿瘤微环境的“富集”，进而减少不良反应。
  - ✓ **疗效优势：**双抗设计可能通过“**cooperative binding**”提高生物学活性。例如，阿斯利康MEDI5752（Volvrustomig）采用“1+1”设计，倾向性结合PD-1+T细胞（CD4+以及CD8+，肿瘤浸润）上的CTLA-4，临床前试验中显示较PD-1+CTLA-4单抗联用更强的效应T细胞激活、克服Treg细胞介导的免疫抑制、以及小鼠体内的肿瘤抑制。

图. 与单抗联用相比，PD-1\*CTLA-4双抗带来更强的效应T细胞激活/克服Treg介导的免疫抑制（左），以及更强的肿瘤抑制（右）



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1\*CTLA-4: 多癌种潜力, 肺、胃、肝、宫颈癌等III期在研



- 全球目前7款PD-(L)1\*CTLA-4双抗或多抗处于临床研发阶段:
- ✓ 康方生物Cadonilimab (AK104) 在中国已经获批上市; 在研适应症包括肝癌、肺癌、宫颈癌、胃癌
- ✓ 阿斯利康Volrustomig处于全球III期临床; 在研III期适应症主要为PD-L1 < 50%的一线非小细胞肺癌
- ✓ 根据官网披露, Xencor、MacroGenics的分子预计在2025H1更新研发状态

表. 全球7款PD-(L)1\*CTLA-4双抗处于临床研发阶段

| 药品           | 研发机构           | 研发最高状态      | 靶点                   | 适应症                |
|--------------|----------------|-------------|----------------------|--------------------|
| Cadonilimab  | 康方生物 (CN)      | 批准上市        | CTLA4   PD-1         | 宫颈癌、胃癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌 |
| Volrustomig  | 阿斯利康/MedImmune | 临床III期      | CTLA4   PD-1         | 非小细胞肺癌、宫颈癌等        |
| Erfonilimab  | 康宁杰瑞 (CN)      | 临床III期 (失败) | CTLA4   PD-L1        | 鳞状非小细胞肺癌、胰腺导管腺癌    |
| Vudalimab    | Xencor         | 临床II期       | CTLA4   PD-1         | 去势抵抗性前列腺癌、非小细胞肺癌   |
| Lorigerlimab | MacroGenics    | 临床II期       | CTLA4   PD-1         | 去势抵抗性前列腺癌          |
| HC010        | 宏成药业 (CN)      | 临床I期        | CTLA4   PD-1   VEGF  | 实体瘤                |
| XZP-KM602    | 轩竹生物           | 临床I期        | CD28   CTLA4   PD-L1 | 实体瘤                |

表. 康方生物AK104 (上) 及阿斯利康Volrustomig (下) 在研III期临床

| 研究代码        | 适应症    | 细分人群              | 干预方案                                            | 样本量 | 主要临床终点 | 主要指标完成时间       | 试验完成时间 |
|-------------|--------|-------------------|-------------------------------------------------|-----|--------|----------------|--------|
| NCT04982237 | 宫颈癌    | 一线                | AK104+含铂化疗±贝伐珠单抗<br>安慰剂+含铂化疗±贝伐珠单抗              | 440 | PFS、OS | Nov-23<br>中期分析 | Dec-25 |
| NCT05008783 | 胃癌     | 一线, 腺癌            | AK104+化疗<br>安慰剂+化疗                              | 588 | OS     | Apr-24<br>公布数据 | Apr-25 |
| NCT05990127 | 非小细胞肺癌 | TPS<1%,<br>鳞状及非鳞状 | AK104+化疗<br>百济PD-1+化疗                           | 722 | PFS、OS | Aug-25         | Nov-26 |
| NCT06371157 | 肝癌     | 不可切除、非转移          | AK104+仑伐+TACE<br>AK104+安慰剂+TACE<br>安慰剂+安慰剂+TACE | 469 | PFS    | Oct-25         | May-26 |
| NCT05489289 | 肝细胞癌   | 治愈性切除后高危复发        | AK104<br>安慰剂                                    | 405 | RFS    |                | Nov-26 |
| NCT06341335 | 胃癌     | IO失败              | AK104+AK109+紫杉醇<br>紫杉醇                          | 506 | PFS、OS | Nov-26         | Jul-27 |
| NCT05235516 | 宫颈癌    |                   | AK104+放疗<br>安慰剂+放疗                              | 636 | PFS    | May-26         | May-29 |

| 研究代码            | 适应症    | 细分人群            | 干预方案                       | 样本量  | 主要临床终点     | 主要指标完成时间 | 试验完成时间 |
|-----------------|--------|-----------------|----------------------------|------|------------|----------|--------|
| eVOLVE-Cervical | 宫颈癌    | 含铂同步放化疗后未进展, 高危 | Volrustomig<br>安慰剂         | 1000 | PD-L1表达PFS | Feb-27   | Oct-29 |
| eVOLVE-Lung02   | 非小细胞肺癌 | 一线, PD-L1 < 50% | Volrustomig+化疗<br>K药+化疗    | 900  | PFSPD-L1   | May-28   | May-29 |
| eVOLVE-Meso     | 胸膜间皮瘤  |                 | Volrustomig+化疗<br>O药+Y药+化疗 | 600  | OS         | Mar-27   | Mar-28 |
| eVOLVE-HNSCC    | 头颈鳞癌   | 根治性同步放化疗        | Volrustomig<br>观察          | 1145 | PD-L1表达PFS | Jan-29   | Jun-30 |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1\*CTLA-4: 为PD-L1低/阴性人群带来临床获益



- Opdivo (PD-1) +Yervoy (CTLA-4) 方案在黑色素瘤、肺、肾、胃等癌种显示出临床获益，尤其是在PD-L1阴性人群，但药物毒性限制了临床应用及患者获益。结合此前的论述，双抗设计的安全性优势可能为药物实际临床应用提供保障。
- 康方AK104及阿斯利康Volrustomig分别在一线胃癌、肺癌展现出PD-L1低/阴性人群的疗效优势，联用化疗的安全性整体可控：
- ✓ AK104，一线胃癌：试验组和对照组在全人群mOS 15.0月vs10.8月，HR=0.62，存在明确获益；其中PD-L1 CPS < 5%人群仍有获益，HR=0.70。安全性整体可控，AK104联用化疗的治疗相关不良事件（TRAE）导致停药23.9%，化疗组6.6%
- ✓ Volrustomig，一线肺癌：小样本I/II期数据，Volrustomig 750mg剂量下，联用化疗在一线非鳞状非小细胞肺癌患者ORR 44.0%，PD-L1阴性人群ORR 48.0%，疗效信号积极。联用化疗情况下，TRAE导致停药比例20%，安全性整体可控。阿斯利康计划2024H2披露进一步数据。

表. PD-1与CTLA-4联合为PD-L1阴性人群带来获益，双抗设计进一步提升安全性

|              | 1L黑色素瘤, III<br>PD-L1阳性或阴性 |       |           | 1L胃癌, III CN<br>CPS>=5%或<5% |           | 1L nsq-NSCLC, I/II<br>PD-L1>=1%或<1% | 1L NSCLC, III<br>PD-L1>=1%或<1% |       |
|--------------|---------------------------|-------|-----------|-----------------------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------------|-------|
|              | O药                        | O药+Y药 | Y药        | AK104+化疗                    | 安慰剂+化疗    | Volrustomig(750mg)+化疗               | O药+Y药+化疗                       | 化疗    |
| ORR          | 43.7%                     | 57.6% | 19.0%     | 65.2%                       | 48.9%     | 44.0%                               | 38.0%                          | 25.0% |
| ORR, PD-L1高  | 57.5%                     | 72.1% | 21.3%     |                             |           |                                     | 43.0%                          | 28.0% |
| ORR, PD-L1低  | 41.3%                     | 54.8% | 17.8%     |                             |           | 48.0%                               | 31.0%                          | 20.0% |
| mPFS         | 6.5                       | 11.5  | 2.9       | 7                           | 5.3       |                                     | 6.7                            | 5.3   |
| mPFS, PD-L1高 | 14.0                      | 14.0  | 3.9       | 6.9                         | 5.5       |                                     |                                |       |
| mPFS, PD-L1低 | 5.3                       | 11.2  | 2.8       | 6.9                         | 4.6       |                                     |                                |       |
| mOS          |                           |       |           | 15.0                        | 10.8      |                                     | 15.8                           | 11.0  |
| mOS, PD-L1高  |                           |       |           | 18mo: 51.2%                 | 10.6      |                                     | 15.8                           | 10.9  |
| mOS, PD-L1低  |                           |       |           | 14.8                        | 11.1      |                                     | 17.7                           | 9.8   |
| GR3+ TRAE    | 16.3%                     | 55.0% | 27.3%     | 65.9%                       | 53.6%     |                                     | 88.0%                          | 38.0% |
| TRAE导致停药     | 5.1%                      | 29.4% | 13.2%     | 23.9%                       | 6.6%      | 20%                                 |                                |       |
| 2015 NEJM    |                           |       | 2024 AACR |                             | 2022 ESMO |                                     | CheckMate 9LA, 2024ASCO        |       |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://equities.htisec.com)

# PD-(L)1\*TIGIT: 针对IO敏感癌种的PD-(L)1升级

- **PD-1+TIGIT针对IO敏感癌种，开发目标替代PD-(L)1单抗：**罗氏进度领先，初步III期数据OS获益有限；阿斯利康布局双抗，已进入III期
- ✓ 全球范围内，单抗联用以**罗氏（Tiragolumab）**最为领先，主要布局肺及消化道肿瘤。SYKSCRAPER-01（PD-L1 TPS≥50% 一线非小细胞肺癌）的最终OS将在2024H2读出；第二次中期分析时OS未成熟，估算联用组mOS 22.9月，PD-1单药组16.8月，HR=0.81（95%: 0.63, 1.03）。
- ✓ 其他布局单抗联用的公司包括：**吉利德/Arcus（Domvanalimab）、GSK/iTeos（Belrestotug）、默沙东（Vibostolimab+帕博利珠单抗）**；其中吉利德/Arcus的PD-1+TIGIT已开展3项III期临床，一线胃癌（STAR-221）数据有望最快于2025年披露。
- ✓ **阿斯利康**认为PD-1\*TIGIT双抗Rilvegostomig有潜力在IO敏感癌种替代PD-(L)1单抗，峰值潜力50亿美元。该分子已经进入临床III期，适应症为PD-L1 TPS≥50%的一线非鳞状非小细胞肺癌（± Dato-Dxd vs Keytruda），并开展多项ADC联用临床（Enhertu、Dato-Dxd、AZD0901(CLDN18.2)），未来潜在联用的ADC包括B7H4、EGFR\*c-MET、FRα。公司预计2024H2在学术会议上披露I/II期数据。
- ✓ **泽璟医药**的PD-1\*TIGIT双抗ZG005在宫颈癌初步疗效信号积极：2024ASCO披露，10mg/kg组及20mg/kg组分别12例、8例疗效可评估的宫颈癌患者。在10mg/kg组中，3例达到CR或PR（ORR 25%，3/12），6例SD（DCR 75%，9/12）；在20mg/kg组中，5例达到CR或PR（ORR 63%，5/8），2例达到SD（DCR 88%，7/8）。

表. 阿斯利康PD-(L)1\*TIGIT双抗已进入III期，泽璟制药研发进度全球领先

| 药品            | 研发机构                 | 最高研发状态     | 靶点            | 主要适应症                                         |          |
|---------------|----------------------|------------|---------------|-----------------------------------------------|----------|
| Rilvegostomig | 阿斯利康                 | 临床III期     | PD-1   TIGIT  | 胆道癌、非鳞状非小细胞肺癌                                 | 2024研发更新 |
| ZG005         | 泽璟制药                 | 临床VII期     | PD-1   TIGIT  | 宫颈癌、神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、食管鳞癌、三阴性乳腺癌、腺泡状软组织肉瘤 | 2024ASCO |
| BC008-1A      | REMD Biotherapeutics | 临床I期（CN）   | PD-1   TIGIT  | 鼻咽癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、食管癌                        |          |
| PM1022        | 普米斯                  | 临床VII期（CN） | PD-L1   TIGIT | 非小细胞肺癌、食管癌                                    | 2024ASCO |
| HB0036        | 华博生物                 | 临床VII期     | PD-L1   TIGIT | 实体瘤                                           |          |
| SH006         | 圣和药业                 | 临床I期（CN）   | PD-L1   TIGIT | 实体瘤                                           |          |

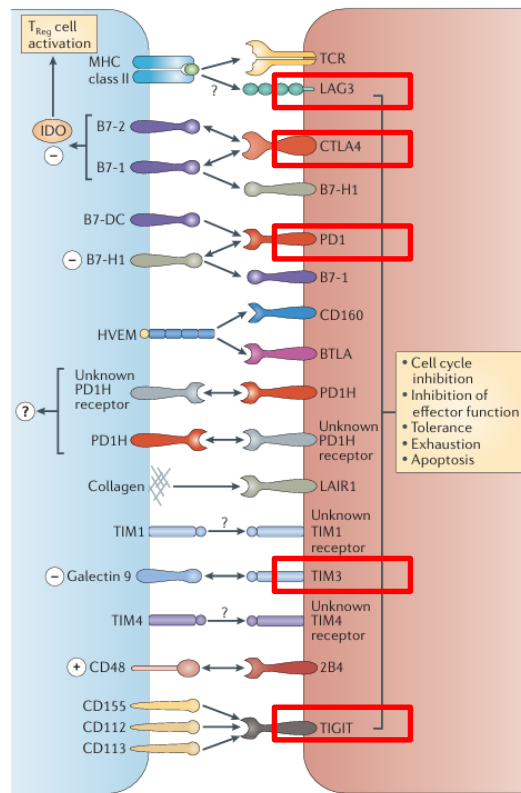
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# 其他基于PD-(L)1的双IO开发：LAG-3、TIM-3

- **PD-1+LAG-3**在部分癌种有积极疗效：**BMS**进度领先，默沙东、再生元布局单抗联用；罗氏布局双抗，目前处于II期临床
- ✓ BMS的Opdualag（商品名，O药+LAG-3单抗的复方制剂）已获批用于黑色素瘤。但在末线MSS/pMMR结直肠癌（IO不敏感的肿瘤）的关键临床未通过无效性检验、现已终止。
- ✓ 默沙东、再生元布局PD-1联合LAG-3单抗的临床试验，适应症主要为黑色素瘤等IO敏感肿瘤。
- ✓ 罗氏Tobemstomig为PD-1\*LAG-3双抗，现处于临床II期临床，尚未有数据披露。
- **PD-1+TIM-3**：目前尚处于临床开发早期阶段。
- ✓ MNC中，罗氏（双抗，Lomvastomig）、诺华（单抗联用，Sabatolimab）终止管线开发。阿斯利康仍有临床项目推进中，处于I/II期临床

表. 全球PD-(L)1\*LAG-3及PD-(L)1\*TIM-3双抗管线梳理

| 药品          | 研发机构               | 最高研发状态      | 靶点           | 主要适应症                         |           |
|-------------|--------------------|-------------|--------------|-------------------------------|-----------|
| Tebotelimab | MacroGenics        | 临床III期      | LAG3   PD-1  | 头颈部鳞状细胞癌                      | 再鼎退回权益    |
| Tobemstomig | 罗氏/基因泰克            | 临床II期       | LAG3   PD-1  | 食管鳞癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌 |           |
| INCA32459   | Incyte Corporation | 临床I期        | LAG3   PD-1  | 黑色素瘤, 头颈部鳞状细胞癌                |           |
| AK129       | 康方生物               | 临床I期 (CN)   | LAG3   PD-1  | 肿瘤                            |           |
| IBI323      | 信达生物               | 临床II期 (CN)  | LAG3   PD-L1 | 非小细胞肺癌                        |           |
| FS118       | F-star/中国生物制药      | 临床II期       | LAG3   PD-L1 | 非小细胞肺癌                        |           |
| THZ0104     | 天境生物               | 临床III期 (CN) | LAG3   PD-L1 | 实体瘤                           |           |
| ABL501      | ABLBio             | 临床I期        | LAG3   PD-L1 | 实体瘤                           |           |
| 药品          | 研发机构               | 最高研发状态      | 靶点           | 主要适应症                         |           |
| LB1410      | 健信生物               | 临床III期      | PD-1   TIM-3 | 非小细胞肺癌、结直肠癌                   |           |
| Sabestomig  | 阿斯利康               | 临床III期      | PD-1   TIM-3 | 非小细胞肺癌、胃癌                     | 2025年数据读出 |



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1\*细胞因子: PD-1\*IL-2 (α偏向性) 显示泛肿瘤治疗潜力



- IL-2、IL-15等促进效应的细胞因子被认为可以“对抗”抑制性肿瘤微环境、促进抗肿瘤免疫。然而细胞因子的全身给药往往带来严重脱靶毒性，开发相对受限。因此，细胞因子相关疗法主要应当解决：1) 药物半衰期短；2) 全身给药的毒副作用的问题。
- 历史上，考虑CD25相关的血管毒性及Treg扩增，IL-2相关疗法开发多采用IL-2Rβγ偏向、削弱IL-2Rα结合的策略，但临床疗效并不理想。罗氏与信达各自发表的临床前研究均支持：1) IL-2Rα (CD25) 在激活肿瘤微环境中效应T细胞的重要意义；2) PD-1与IL-2Rα之间存在协同效应。**2024ASCO，信达披露IBI363数据，在IO耐药、IO不敏感的多癌种看到积极疗效信号，且安全性整体可控。**
- ✓ **安全性可控，当前剂量爬坡至最高3mg/kg：**据2024年6月公司公开电话会披露，已有347例受试者实现给药，其中162例为1mg/kg Q2W给药组（原定最高剂量组），3级及以上TRAE 24.1%，TRAE导致治疗停止7例（4.3%），TRAE导致死亡仅1例（0.6%）；免疫相关3级以上AE 13.6%。在38里3mg/kg Q3W的安全性整体与1mg/kg Q2W可比。
- ✓ **在结直肠癌、黏膜型黑色素瘤的IO难治癌种及IO耐药的黑色素瘤、非小细胞肺癌中观察到积极疗效信号，具有泛癌种潜力。**尤其是在37例疗效可评估的免疫经治野生型非小细胞肺癌（>=0.3mg/kg）患者中，ORR 35.1%，DCR 75.7%，mPFS 5.5月；其中6例3mg/kg Q3W给药患者均达到PR。横向对比PD-(L)1在IO经治肺癌患者的疗效，普遍ORR在为高单位数、mPFS 3-4月。
- PD-1\*IL-15R的全球开发以赛诺菲、辉瑞领先，但项目目前均已终止开发；现有在研管线尚未有概念验证数据读出。

表. 全球PD-(L)1\*细胞因子的双靶点药物管线梳理

| 药品        | 研发机构               | 最高研发状态    | 靶点                 | 主要适应症                |
|-----------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------|
| IBI363    | 信达生物               | 临床II期     | IL2RA   PD-1       | 黑色素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌     |
| KY-Q118   | 科舜药业               | 临床I期      | IL2   PD-1         | 黑色素瘤、尿路上皮癌、透明细胞肾细胞癌  |
| AWT-020   | Arwita Biosciences | 临床I期      | IL2   PD-1         | 非小细胞肺癌、肾癌、黑色素瘤、尿路上皮癌 |
| PTX-912   | 博致生物               | 临床I期      | IL2   PD-1         | 实体瘤                  |
| REGN10597 | 再生元                | 临床VII期    | IL2RA   PD-1       | 黑色素瘤、肾细胞癌            |
| 药品        | 研发机构               | 最高研发状态    | 靶点                 | 主要适应症                |
| IAP0971   | 盛禾生物               | 临床VII期    | IL2/15Rβγc   PD-1  | 非肌层浸润性膀胱癌、非小细胞肺癌     |
| QLF32004  | 齐鲁制药               | 临床I期 (CN) | IL15R   PD-L1      | 肿瘤                   |
| SIM0237   | 先声药业               | 临床I期      | IL2/15Rβγc   PD-L1 | 非肌层浸润性膀胱癌            |
| ASKG915   | 奥赛康                | 临床I期      | IL15R   PD-1       | 实体瘤                  |
| SOT201    | Sotio Biotech      | 临床I期      | IL2/15Rβγc   PD-1  | 实体瘤                  |
| BAT7205   | 百奥泰                | 临床I期      | IL15   PD-L1       | 实体瘤                  |
| QL415     | 齐鲁制药               | 临床I期      | IL2/15Rβγc   PD-L1 | 肿瘤                   |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1\*抗血管生成：双抗设计带来药物安全性优势



- PD-(L)1联用抗血管生成疗法目前主要获批用于肝细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌；罗氏PD-L1+贝伐珠+化疗方案尽管获批用于一线非鳞状非小细胞肺癌，但由于联用贝伐珠的出血风险，临床使用受限：
- ✓ IMpower150研究：ABCP与BCP的3-4级TRAE分别为55.7%及47.7%；5级TRAE（死亡）分别为11例及9例，其中ABCP组5例因肺出血或咯血死亡。
- 双抗设计潜在提升：1）药物安全性；2）PD-(L)1与VEGF作用机制的协同性。以EGFR-TKI后线非小细胞肺癌适应症为例：
- ✓ 康方生物：入组患者中，既往使用过第三代EGFR-TKI的超过85%。AK112+化疗vs安慰剂+化疗：ORR 50.6% vs 35.4%；mPFS 7.1 vs 4.8（HR=0.46）；OS 17.1 vs 14.5（HR=0.8）；横向对比MARIPOSA-2疗效可比。安全性较PD-1+VEGF+化疗方案具有优势：试验组与对照组在PD-1、VEGF相关的三级及以上不良反应比例接近；VEGF相关不良事件大多为1-2级。
- ✓ BioNTech/普米斯：2024ASCO披露61例患者20mg/kg Q2W单药治疗数据，其中队列2（EGFR-TKI经治非小细胞肺癌）入组36例，ORR 19.4%，mPFS 5.5月，mOS 15.1月，显示积极疗效信号。61例安全性评估数据中，3级及以上TRAE 19.7%，导致停药8.3%；VEGF相关的三级及以上不良反应中，高血压9.8%，蛋白尿4.9%，安全性整体可控。

表. 康方生物及BioNTech/普米斯的PD-(L)1\*VEGF双抗疗效积极（左）、VEGF相关安全性风险可控（右）

| BioNTech/普米斯 |                    | 康方生物                                               |              | BioNTech/普米斯 |                                          | 康方生物                                               |                                     |
|--------------|--------------------|----------------------------------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 干预           | BNT327 20mg/kg Q2W | AK112 20mg/kg Q3W+4周期化疗，随后AK112 20mg/kg Q3W+培美曲塞维持 | 4周期化疗+培美曲塞维持 | 干预           | BNT327 20mg/kg Q2W                       | AK112 20mg/kg Q3W+4周期化疗，随后AK112 20mg/kg Q3W+培美曲塞维持 | 4周期化疗+培美曲塞维持                        |
| 样本量          | 38                 | 161                                                | 161          | 样本量          | 61                                       | 161                                                | 161                                 |
| ORR          | 19.4%              | 50.6%                                              | 35.4%        | GR3+ TEAE    | TRAE, 19.7%                              | 61.5%                                              | 49.1%                               |
| DCR          | 69.4%              | 93.1%                                              | 83.2%        | irAE         | 39.3%                                    | 24.2%                                              | 6.2%                                |
| mPFS         | 5.5                | 7.1                                                | 4.8          | TEAE导致停药     | TRAE, 8.2%                               | 5.6%                                               | 2.5%                                |
| mOS          |                    | 17.1                                               | 14.5         | VEGF相关AE     | 蛋白尿54.1%，GR3+ 4.9%<br>高血压24.6%，GR3+ 9.8% | 蛋白尿17.4%，GR3+ 0.6%<br>高血压8.1%，GR3+ 1.9%            | 蛋白尿8.1%，GR3+ 0<br>高血压3.1%，GR3+ 1.9% |
| 资料来源         | 2024ASCO           | 2024.5 JAMA                                        |              |              |                                          | 出血 未报道                                             | 出血6.8%，GR3+ 0                       |
|              |                    |                                                    |              | 资料来源         | 2024ASCO                                 | 2024.5 JAMA                                        |                                     |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1\*抗血管生成：康方生物头对头Keytruda单药，PFS优效

- PD-(L)1\*抗血管生成双抗的机制协同+安全性提升（与PD-(L)1相似的安全性特征），潜在带来：
  - ✓ 在PD-(L)1+VEGF验证的癌种中，总生存的综合获益；
  - ✓ 在非VEGF联用的PD-(L)1敏感适应症中，一定程度上取得更优疗效、部分替代PD-(L)1市场
- **AK112成为全球首个且唯一在III期单药头对头临床研究中证明疗效显著优于Keytruda的药物：**在TPS≥1%的一线非小细胞肺癌患者中，康方生物AK112单药 vs Keytruda（III期，中国）在PFS取得优效；在K药TPS≥50%优势人群的亚组中，亦取得阳性结果；详细数据我们预计于2024WCLC披露。同适应症临床研究LEAP-007（Keytruda+仑伐）失败。

图. PD-(L)1与抗血管生成存在机制协同，可与化疗或ADC联用

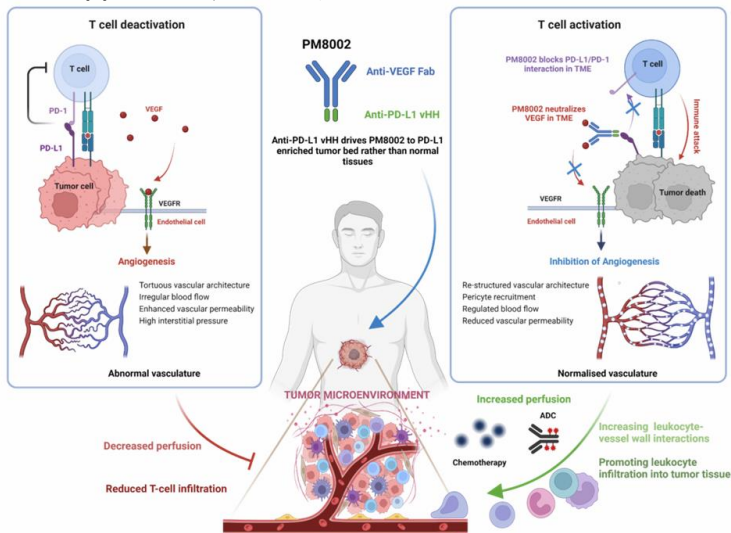


表. 康方生物/Summit、普米斯/BioNTech的PD-(L)1\*VEGF双抗研发进度全球领先

| 药品                | 研发机构                         | 最高研发状态     | 靶点            | 主要适应症          |
|-------------------|------------------------------|------------|---------------|----------------|
| Ivonescimab       | 康方生物/<br>Summit Therapeutics | 批准上市       | PD-1   VEGFA  | 非小细胞肺癌         |
| SSGJ-707          | 三生国健                         | 临床II期      | PD-1   VEGF   | 非小细胞肺癌         |
| SCTB14            | 神州细胞                         | 临床III期     | PD-1   VEGF   | 实体瘤            |
| JS207             | 君实生物                         | 临床I期（CN）   | PD-1   VEGF   | 实体瘤            |
| RC148             | 荣昌生物                         | 临床I期（CN）   | PD-1   VEGF   | 实体瘤            |
| 药品                | 研发机构                         | 最高研发状态     | 靶点            | 主要适应症          |
| BNT327            | 普米斯/BioNTech                 | 临床III期（CN） | PD-L1   VEGFA | 三阴性乳腺癌、非小细胞肺癌  |
| Sotiburafusp alfa | 华奥泰                          | 临床II期      | PD-L1   VEGF  | 癌、子宫内膜癌、非小细胞肺癌 |
| IMM2510           | 宜明昂科                         | 临床II期（CN）  | PD-L1   VEGFA | 软组织肉瘤          |
| B1962             | 图样生命科技                       | 临床I期（CN）   | PD-L1   VEGF  | 实体瘤            |
| SG1408            | 尚健生物                         | 临床I期（CN）   | PD-L1   VEGF  | 实体瘤            |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

图. 基于PD-(L)1双抗的分类

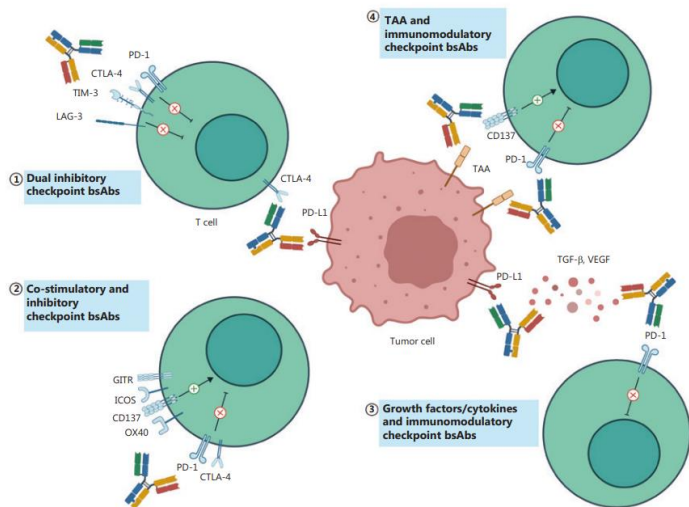


表. 基于PD-(L)1双抗的其他主要在研管线梳理

| 药品                      | 研发机构 | 研发状态        | 靶点                | 全球适应症在研状态            |
|-------------------------|------|-------------|-------------------|----------------------|
| <b>PD-L1   TGFB</b>     |      |             |                   |                      |
| Bintrafusp alfa         | 默克   | 临床III期 (终止) | PD-L1   TGFB      | 非小细胞肺癌、胆道癌           |
| SHR-1701                | 恒瑞医药 | 临床III期      | PD-L1   TGFB      | 胃癌、非鳞状非小细胞肺癌、宫颈癌、结肠癌 |
| TQB2858                 | 正大天晴 | 临床II期 (CN)  | PD-L1   TGFB      | 子宫内膜癌                |
| PM8001                  | 普米斯  | 临床III期      | PD-L1   TGFB      | 实体瘤                  |
| HB0028                  | 华奥泰  | 临床III期 (CN) | PD-L1   TGFB      | 实体瘤                  |
| Y101D                   | 友芝友  | 临床III期 (CN) | PD-L1   TGFB      | 胰腺癌、肝细胞癌             |
| BPB-101                 | 贝达药业 | 临床III期 (CN) | PD-L1   TGFB1     | 实体瘤                  |
| <b>PD-1   TGFB</b>      |      |             |                   |                      |
| JS201                   | 君实生物 | 临床II期 (CN)  | PD-1   TGFB       | 小细胞肺癌                |
| LBL-015                 | 维立志博 | 临床III期 (CN) | PD-1   TGFB       | 肾细胞癌、结肠癌、胃癌、鼻咽癌      |
| TQB2868                 | 正大天晴 | 临床II期 (CN)  | PD-1   TGFB       | 宫颈癌、胰腺癌              |
| <b>CD47   PD-L1</b>     |      |             |                   |                      |
| IB322                   | 信达生物 | 临床II期       | CD47   PD-L1      | 肿瘤                   |
| IMM2520                 | 宜明昂科 | 临床III期 (CN) | CD47   PD-L1      | 肿瘤                   |
| QL401                   | 齐鲁制药 | 临床I期 (CN)   | CD47   PD-L1      | 肿瘤                   |
| 6MW3211                 | 迈威生物 | 临床II期       | CD47   PD-L1      | 肺癌、肾细胞癌、淋巴瘤          |
| <b>CD47   PD-1</b>      |      |             |                   |                      |
| HX-009                  | 翰思生物 | 临床II期       | CD47   PD-1       | 实体瘤                  |
| <b>CLDN18.2   PD-L1</b> |      |             |                   |                      |
| Q-1802                  | 启愈生物 | 临床III期 (CN) | CLDN-18.2   PD-L1 | 消化道肿瘤                |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

- 药品的投资逻辑：寻找大单品
- PD-(L)1市场已超过500亿美元，未来将在全球肿瘤市场继续扮演重要角色
- **PD-(L)1产品组合生命周期管理的三大策略**
  - ✓ 联用升级，ADC、mRNA肿瘤疫苗已经进入III期
  - ✓ PD-(L)1抗体升级，双抗可能弯道超车
  - ✓ 可及性升级，拓展前线疗法潜在带动皮下剂型的处方转换
- 从管线角度，全球PD-(L)1市场的竞争格局发生哪些变化及中国公司的参与？
  - ✓ 默沙东、BMS巩固优势瘤种，阿斯利康积极扩张
  - ✓ 科伦博泰、百利天恒、康方生物等研发的中国创新药管线加入全球肺癌市场的激烈竞争

# 提升可及性：拓展早期癌症、推动皮下剂型处方转化

- **PD-(L)1皮下剂型拥有单独的专利**，例如Keytruda皮下剂型的专利保护可持续至2039年。相较于静脉剂型，皮下剂型具有给药便捷的优势，给药时间可从数十分钟缩短至数分钟。**根据默沙东，到2028年，皮下剂型的患者潜力可占Keytruda总处方量的50%。**
- ✓ 早期癌症的辅助/新辅助患者；
- ✓ 转移性癌症后线等PD-(L)1单药给药的患者；
- ✓ 联用口服药的患者；
- ✓ 较年轻、对功能要求较高患者，例如早期癌症患者。
- 全球范围内，多款PD-(L)1已经布局皮下剂型。**我们认为在欧美市场，PD-(L)1皮下剂型有利于巩固PD-(L)1主流品牌的优势地位。**罗氏Tecentriq皮下剂已于2024年1月在欧洲获批上市；BMS Opdivo皮下剂型目前在美国处于NDA阶段；默沙东Keytruda目前处于III期临床。此外，辉瑞Sasanlimab目前亦处于III期临床，适应症为高危非肌层浸润性膀胱癌。

图. PD-(L)1在非转移性（早期）癌症的临床应用比例逐年提升

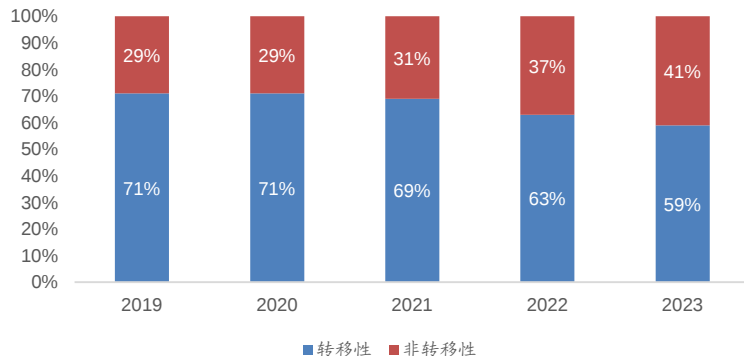


表. 三家主流PD-(L)1品牌的皮下剂型即将陆续上市，辉瑞亦有布局

| Drug            | Company        | Status         | Notes                |
|-----------------|----------------|----------------|----------------------|
| Atezolizumab SC | Roche/Halozyme | Approval (EMA) | Approved on Jan 2024 |
| Nivolumab SC    | BMS/Halozyme   | NDA (US)       | Q4W dosing           |
| MK3475A         | Merck & Co     | Phase III      | Q6W dosing           |
| Sasanlimab      | Pfizer         | Phase III      | Q4W dosing           |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

- 药品的投资逻辑：寻找大单品
- PD-(L)1市场已超过500亿美元，未来将在全球肿瘤市场继续扮演重要角色
- PD-(L)1产品组合生命周期管理的三大策略
  - ✓ 联用升级，ADC、mRNA肿瘤疫苗已经进入III期
  - ✓ PD-(L)1抗体升级，双抗可能弯道超车
  - ✓ 可及性升级，拓展前线疗法潜在带动皮下剂型的处方转换
- 从管线角度，全球PD-(L)1市场的竞争格局发生哪些变化及中国公司的参与？
  - ✓ 默沙东、BMS巩固优势瘤种，阿斯利康积极扩张
  - ✓ 科伦博泰、百利天恒、康方生物等研发的中国创新药管线加入全球肺癌市场的激烈竞争

# PD-(L)1的下一代疗法：默沙东、BMS巩固优势领域，阿斯利康积极扩张-1

- PD-(L)1非小细胞肺癌市场，我们估算于2023年达到150亿，默沙东市占率领先（约80~90亿美元），阿斯利康在III期维持治疗具有优势（约30亿美元）。在下一代疗法布局中，默沙东、阿斯利康布局积极且进度领先；我们估计二者PD-(L)1肺癌组合疗法的峰值均有可能达到70~90亿美元级别；
- PD-(L)1肾细胞癌市场，我们估算于2023年达到80亿美元，默沙东占据优势，并且在下一代疗法中布局领先；我们估计默沙东PD-(L)1肾细胞癌组合疗法的峰值有可能小幅下滑或维持（30~50亿美元）；
- 黑色素瘤、肝癌分别为是BMS、罗氏的优势癌种，我们估算2023年癌种的市场规模分别达到50亿美元及30亿美元。我们估计默沙东在辅助适应症联用肿瘤疫苗可能为黑色素瘤市场带来增量10~15亿美元。

表. 4家MNC在PD-(L)1主要癌种的当前、未来重点布局

| 2023年市场规模 |         | 默沙东 | BMS              | 罗氏            | 阿斯利康             |                                                    |
|-----------|---------|-----|------------------|---------------|------------------|----------------------------------------------------|
|           |         | 当前  | 市占率领先            | 早期+转移均有疗法获批   | 早期+转移均有疗法获批      | III期维持适应症的优势                                       |
| 非小细胞肺癌    | ~150亿美元 | 当前  | TROP2 ADC        | EGFR*HER3 ADC |                  | TROP2 ADC                                          |
|           |         | 升级  | 肿瘤疫苗             |               |                  |                                                    |
|           |         |     | PD-1+TIGIT       | PD-1+LAG-3    | PD-1+TIGIT       | PD-1*TIGIT/PD-L1+TIGIT<br>PD-1*CTLA-4/PD-L1+CTLA-4 |
| 肾细胞癌      | ~80亿美元  | 当前  | 市占率领先            | 布局转移性疗法       |                  |                                                    |
|           |         | 升级  | HIF2A            | VEGFR         |                  |                                                    |
|           |         |     | PD-1+CTLA-4      | PD-1+CTLA-4   |                  |                                                    |
| 黑色素瘤      | ~50亿美元  | 当前  | 早期+转移均有疗法获批      | 市占率领先         |                  |                                                    |
|           |         | 升级  | 肿瘤疫苗             |               |                  |                                                    |
|           |         |     | PD-1+TIGIT       | PD-1+LAG-3    |                  |                                                    |
| 三阴性乳腺癌    | ~50亿美元  | 当前  | 早期+转移均有疗法获批      | 转移性疗法         |                  |                                                    |
|           |         | 升级  | TROP2 ADC        |               | AKT抑制剂           | TROP2 ADC<br>AKT抑制剂                                |
|           |         |     |                  |               |                  |                                                    |
| 肝癌        | ~30亿美元  | 当前  | 布局后线适应症          | 布局后线适应症       | 布局一线适应症（2020）    | 布局一线适应症（2022）                                      |
|           |         | 升级  |                  | PD-1+CTLA-4   | PD-L1+VEGF+TIGIT | PD-L1+VEGF+CTLA-4                                  |
|           |         | 当前  | 早期+联合ADC的一线全人群   | 布局辅助适应症       | 一线的部分人群          | 仅后线                                                |
| 尿路上皮癌     | ~35亿美元  |     | Nectin-4 ADC（辉瑞） |               |                  |                                                    |
|           |         | 升级  | HER2 ADC（辉瑞）     |               |                  |                                                    |
|           |         |     |                  |               |                  | PD-1+CTLA-4                                        |
| 总计        | ~520亿美元 |     |                  |               |                  |                                                    |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1的下一代疗法：默沙东、BMS巩固优势领域，阿斯利康积极扩张-2

- PD-(L)1三阴性乳腺癌市场，我们估算于2023年达到50亿美元，默沙东治疗线数布局全面，罗氏在乳腺癌领域稳固。下一代疗法主要涉及TROP2 ADC及AKT抑制剂，阿斯利康在乳腺癌领域积极拓展：考虑分子涉及所有适应症，阿斯利康指引TROP2 ADC峰值潜力>50亿美元、AKT峰值潜力10-30亿美元。
- PD-(L)1尿路上皮癌市场，我们估算于2023年达到35亿美元，默沙东、BMS覆盖线数较广。辉瑞/Seagen Nectin-4联合默沙东Keytruda已经获批，拓宽PD-1可用人群并延长用药时长；阿斯利康布局3项III期以积极提高在尿路上皮癌的市占率（尚无数据公布）。

表. 4家MNC在PD-(L)1主要癌种的当前、未来重点布局

| 2023年市场规模 |         | 默沙东 | BMS                              | 罗氏            | 阿斯利康                                               |
|-----------|---------|-----|----------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|
|           |         | 当前  | 早期+转移均有疗法获批                      | 早期+转移均有疗法获批   | III期维持适应症的优势                                       |
| 非小细胞肺癌    | ~150亿美元 | 当前  | 市占率领先                            |               |                                                    |
|           |         | 升级  | TROP2 ADC<br>肿瘤疫苗                | EGFR+HER3 ADC | TROP2 ADC                                          |
|           |         |     | PD-1+TIGIT                       | PD-1+LAG-3    | PD-1+TIGIT/PD-L1+TIGIT<br>PD-1*CTLA-4/PD-L1+CTLA-4 |
| 肾细胞癌      | ~80亿美元  | 当前  | 市占率领先                            | 布局转移性疗法       |                                                    |
|           |         | 升级  | HIF2A                            | VEGFR         |                                                    |
|           |         |     | PD-1+CTLA-4                      | PD-1+CTLA-4   |                                                    |
| 黑色素瘤      | ~50亿美元  | 当前  | 早期+转移均有疗法获批                      | 市占率领先         |                                                    |
|           |         | 升级  | 肿瘤疫苗                             |               |                                                    |
|           |         |     | PD-1+TIGIT                       | PD-1+LAG-3    |                                                    |
| 三阴性乳腺癌    | ~50亿美元  | 当前  | 早期+转移均有疗法获批                      | 转移性疗法         |                                                    |
|           |         | 升级  | TROP2 ADC                        | AKT抑制剂        | TROP2 ADC<br>AKT抑制剂                                |
|           |         |     |                                  |               |                                                    |
| 肝癌        | ~30亿美元  | 当前  | 布局后线适应症                          | 布局后线适应症       | 布局一线适应症（2020）                                      |
|           |         | 升级  |                                  |               | 布局一线适应症（2022）                                      |
|           |         |     |                                  | PD-1+CTLA-4   | PD-L1+VEGF+TIGIT                                   |
| 尿路上皮癌     | ~35亿美元  | 当前  | 早期+联合ADC的一线全人群                   | 布局辅助适应症       | 一线的部分人群                                            |
|           |         | 升级  | Nectin-4 ADC（辉瑞）<br>HER2 ADC（辉瑞） |               | 仅后线                                                |
|           |         |     |                                  |               | PD-1+CTLA-4                                        |
| 总计        | ~520亿美元 |     |                                  |               |                                                    |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

- 药品的投资逻辑：寻找大单品
- PD-(L)1市场已超过500亿美元，未来将在全球肿瘤市场继续扮演重要角色
- PD-(L)1产品组合生命周期管理的三大策略
  - ✓ 联用升级，ADC、mRNA肿瘤疫苗已经进入III期
  - ✓ PD-(L)1抗体升级，双抗可能弯道超车
  - ✓ 可及性升级，拓展前线疗法潜在带动皮下剂型的处方转换
- 从管线角度，全球PD-(L)1市场的竞争格局发生哪些变化及中国公司的参与？
  - ✓ 默沙东、BMS巩固优势瘤种，阿斯利康积极扩张
  - ✓ 科伦博泰、百利天恒、康方生物等研发的中国创新药管线加入全球肺癌市场的激烈竞争

# PD-(L)1的下一代疗法：中国公司在肺癌市场参与全球竞争

- 由于患者基数大、PD-(L)1敏感的患者比例较高，非小细胞肺癌是、并将持续是PD-(L)1最大的市场之一，我们估算当前规模约150亿美元；中国公司积极布局、部分管线正在进行全球开发：科伦博泰（SKB264）、康方生物（AK112）、百利天恒（BL-B01D1）、信达生物（IBI363）。
- 肾癌、三阴性乳腺癌、黑色素瘤亦是全球PD-(L)1的主要市场，我们估算当前规模分别约80、50、50亿美元。考虑瘤种在中国发病人数较少，中国的相关管线布局相对有限。

表. 美国发病最高的前20大癌症及相应PD-(L)1市场梳理-1

| 序列 | 肿瘤      | 新发人数 (万人) | 病理学/生物标志物  | 占比  | 新发人数 (万人) | 治疗线数                                  | 可及患者 (万人)                       | PD-(L)1批准适应症                                              | 全球PD-(L)1市场规模 (2023) | 全球下一代PD-(L)1相关疗法布局                                                           | 中国的相关管线布局                                         |
|----|---------|-----------|------------|-----|-----------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1  | 乳腺癌     | 27.4      | TNBC       | 15% | 4.1       |                                       |                                 | 单药 (新辅助, 高危)<br>单药 (PD-L1+)                               | ~50亿美元               | PD-(L)1联用的升级: TROP2 ADC, AKT 抑制剂                                             | SKB264 (科伦博泰)                                     |
| 2  | 前列腺癌    | 23.0      |            |     |           |                                       |                                 | ±化疗<br>单药                                                 |                      |                                                                              |                                                   |
| 3  | 肺癌      | 22.6      | 非小细胞肺癌     | 85% | 19.2      | 辅助、新辅助<br>同步放化疗                       | 1.7<br>2.7                      | +化疗/CTLA-4 (全人群)<br>单药 (TPS>=50%)                         | ~150亿美元              | 基于PD-(L)1的抗体升级: PD-1*CTLA-4, PD-1*TIGIT, PD-1*VEGF, PD-1*IL-2 α-biased等      | AK104, AK112 (康方生物)<br>ZG005 (泽璟制药)               |
|    |         |           | 小细胞肺癌      | 15% | 3.4       | 一线<br>二线, 鳞状<br>二线, 非鳞状<br>局限期<br>广泛期 | 8.5<br>2.5<br>6.6<br>0.7<br>2.0 | 单药<br>单药<br>单药<br>单药 (三线)<br>单药                           |                      | PD-(L)1联用的升级: TROP2 ADC, 肿瘤疫苗, EGFR*HER3 ADC等                                | SKB264 (科伦博泰)<br>BL-B01D1 (百利天恒)<br>IBI363 (信达生物) |
| 4  | 结直肠癌    | 16.0      | MSI-H/dMMR | 5%  | 0.8       |                                       |                                 | +化疗 (一线)<br>单药 (三线)<br>单药                                 | ~25亿美元<br>~25亿美元     | 基于PD-(L)1的抗体升级: PD-(L)1+TIGIT, PD-(L)1+CTLA-4<br>PD-(L)1联用的升级: B7H3 ADC      | HS-20093 (翰森制药)                                   |
| 5  | 黑色素瘤    | 10.1      | MSS/pMMR   | 95% | 15.2      | 辅助<br>一线<br>二线                        | 2.1<br>1.0<br>0.6               | 单药<br>+LAG-3 或 单药<br>单药                                   | ~50亿美元               | PD-(L)1联用的升级: 肿瘤疫苗<br>基于PD-(L)1的抗体升级: PD-1+LAG-3, PD-1*IL-2 α-biased         | IBI363 (信达生物)                                     |
| 6  | 膀胱癌     | 8.0       |            |     |           | 高危NMIBC<br>MIBC<br>转移性                | 3.1<br>2.1<br>1.3               | 单药<br>单药 (高危, 辅助)<br>+Nectin-4 ADC                        | ~35亿美元               | PD-(L)1联用的升级: Nectin-4 ADC, HER2 ADC, TROP2 ADC<br>PD-(L)1的抗体升级: PD-1+CTLA-4 | RC48 (荣昌生物)<br>SKB264 (科伦博泰)                      |
| 7  | 非霍奇金淋巴瘤 | 7.8       |            |     |           |                                       |                                 | 单药 (辅助)<br>联合TKI (一线)<br>单药 (后线)<br>单药 (二线)<br>+仑伐替尼 (二线) | ~80亿美元<br>~15亿美元     | PD-(L)1联用的升级: HIF<br>基于PD-(L)1的抗体升级: PD-1+CTLA-4<br>TROP2 ADC                | SKB264 (科伦博泰)                                     |
| 8  | 肾癌      | 7.2       | 肾细胞癌       | 80% | 5.8       |                                       |                                 |                                                           |                      |                                                                              |                                                   |
| 9  | 子宫癌     | 6.6       | 子宫内膜癌      |     | 6.5       |                                       |                                 |                                                           |                      |                                                                              |                                                   |
| 10 | 白血病     | 6.3       |            |     |           |                                       |                                 |                                                           |                      |                                                                              |                                                   |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# PD-(L)1的下一代疗法： 中国公司积极布局消化道肿瘤

- 胃癌、肝癌、食管癌等消化道肿瘤是我国高发、欧美人种发病较少的癌症，我们估算在全球PD-(L)1市场中绝对金额<30亿美元（单癌种）。其中，我国研发进度靠前的下一代PD-(L)1疗法相关管线包括AK104（肝癌、胃癌）、CMG901（胃癌）、SKB264（胃癌）等。
- 头颈鳞癌、卵巢癌在全球PD-(L)1市场中占比较小，当前绝对金额<30亿美元（单癌种）。其中，我国研发进度靠前的下一代PD-(L)1疗法相关管线包括MRG003及CPO301（头颈鳞癌）、RC88及BAT8006（卵巢癌）等。
- 此外，结直肠癌（pMMR）及胰腺癌属于“冷肿瘤”，未来PD-(L)1疗法仍有突破机会。

表. 美国发病最高的前20大癌症及相应PD-(L)1市场梳理-2

| 序列 | 肿瘤       | 新发人数 (万人) | 病理学/生物标志物                                                 | 占比                       | 新发人数 (万人)                | 治疗线数              | 可及患者 (万人)         | PD-(L)1批准适应症                                      | 全球PD-(L)1市场规模 (2023) | 全球下一代PD-(L)1相关疗法布局                                                                       | 中国的相关管线布局                                          |
|----|----------|-----------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 11 | 胰腺癌      | 6.0       |                                                           |                          |                          | 一线                | 3.3               |                                                   |                      |                                                                                          |                                                    |
| 12 | 甲状腺癌     | 5.2       |                                                           |                          |                          |                   |                   |                                                   |                      |                                                                                          |                                                    |
| 13 | 肝癌       | 4.3       |                                                           |                          |                          | 根治术<br>栓塞疗法<br>一线 | 0.6<br>1.2<br>1.7 | +贝伐珠或CTLA-4                                       | ~30亿美元               | 基于PD-(L)1的抗体升级: PD-1+CTLA-4, PD-1+TIGIT<br>PD-(L)1联用的升级: 抗血管生成                           | AK104 (康方生物)                                       |
| 14 | 多发性骨髓瘤   | 3.2       |                                                           |                          |                          |                   |                   |                                                   |                      |                                                                                          |                                                    |
| 15 | 唇-部口腔癌症  | 2.8       | 头颈鳞癌                                                      |                          |                          | 晚期                | 1.8               | +化疗 (全人群)<br>单药 (PD-L1阳性)                         | ~25亿美元               | 基于PD-(L)1的抗体升级: PD-1*CTLA-4<br>PD-(L)1联用的升级: EGFR ADC, OX40, HGF                         | MRG003 (乐普生物)<br>CPO301 (石药集团)                     |
| 16 | 胃癌       | 2.6       | HER2 high<br>HER2 low<br>HER2 low, CLDN18.2+<br>CLDN18.2+ | 20%<br>11%<br>11%<br>35% | 0.5<br>0.3<br>0.3<br>0.9 |                   |                   | +化疗 (HER2-)<br>+化疗+曲妥珠 (HER2+, PD-L1+)<br>单药 (三线) |                      | 基于PD-(L)1的抗体升级: PD-1*CTLA-4, PD-1+TIGIT<br>PD-(L)1联用的升级: TROP2 ADC, CLDN18.2 ADC, FGFR2b | AK104 (康方生物)<br>SKB264 (科伦博泰)<br>CMG901 (康诺亚/乐普生物) |
| 17 | 脑-中枢神经癌症 | 2.5       |                                                           |                          |                          | 一线                | 1.8               |                                                   |                      |                                                                                          |                                                    |
| 18 | 卵巢癌      | 2.1       |                                                           |                          |                          | 一线, 铂化疗           | 1.5               |                                                   |                      | PD-(L)1联用的升级: CHD6 ADC, FRα ADC, MSLN ADC                                                | BAT8006 (百奥泰)<br>RC88 (荣昌生物)                       |
| 19 | 食管癌      | 1.9       |                                                           |                          |                          | 鳞状                | 0.8               | 单药 (辅助)<br>+化疗或CTLA-4 (一线)<br>单药 (二线)             |                      | 基于PD-(L)1的抗体升级: PD-1+TIGIT                                                               | BL-B01D1 (百利天恒)                                    |
| 20 | 口咽癌      | 1.4       |                                                           |                          |                          |                   |                   |                                                   |                      |                                                                                          |                                                    |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# 肺癌是PD-(L)1核心市场，博泰、康方生物、百利天恒开展国际临床



- 非小细胞肺癌领域竞争激烈，其中处于全球开发状态的中国创新药管线以PD-(L)1+TROP2 ADC、PD-1\*VEGF双抗+化疗进度最快（III期），PD-(L)1+EGFR\*HER3 ADC亦在中国开展II期探索性研究。
- ✓ TROP2 ADC: 科伦博泰授权默沙东SKB264，并开展野生型一线、辅助适应症的国际III期。竞品Dato-Dxd基于TL01的数据已向美国FDA递交经治、转移性非鳞状非小细胞肺癌适应症的上市申请，PDUFA日为2024年12月20日；阿斯利康预计，AVANZAR研究或将于2025年读出数据。
- ✓ PD-1\*VEGF: 康方生物授权SUMMIT Therapeutics，目前HARMONi-A及AK112-303均已读出中国III期的积极结果，国内AK112-306及海外HARMONi-A、HARMONi-3研究正在入组中。
- ✓ EGFR\*HER3 ADC: 百利天恒授权BMS，已读出中国概念验证数据。EGFR\*HER3 ADC在肺癌已开展2项单药III期，联合PD-1及海外临床分别处于国内II期及全球I期阶段。

表. TROP2 ADC、EGFR\*HER3 ADC及PD-1\*VEGF双抗在肺癌领域的布局梳理

|          |                              |         | NSCLC                                                                                           |          |
|----------|------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|          |                              |         | Neoadjuvant                                                                                     | Adjuvant |
|          |                              |         | 1L                                                                                              |          |
|          |                              |         | 2L+                                                                                             |          |
| Dato-Dxd | 第一三共/<br>阿斯利康                | EGFR-wt | Vorustomig+CTx 或 Imfinzi+Dato+ 铂<br>(NEOCOAST-2, ph2)                                           |          |
|          |                              | EGFR-mu |                                                                                                 |          |
| SKB264   | 科伦博泰/<br>默沙东                 | EGFR-wt | SKB264+Keytruda<br>(MK-2870-019)                                                                |          |
|          |                              | EGFR-mu |                                                                                                 |          |
| Trodelvy | 吉利德                          | EGFR-wt | Trodelvy+Keytruda<br>(EVOKE-03)                                                                 |          |
|          |                              | EGFR-mu |                                                                                                 |          |
| BL-B01D1 | 百利天恒/<br>BMS                 | EGFR-wt | BL-B01D1+PD-1<br>(NCT06475300, ph2), CN<br>BL-B01D1<br>(NCT05983432, ph1), US/EU<br>肺癌研究的治疗数据披露 |          |
|          |                              | EGFR-mu | BL-B01D1+Tagrisso<br>(NCT06498986, ph2), CN                                                     |          |
| AK112    | 康方生物/<br>SUMMIT Therapeutics | EGFR-wt | AK112+CTx<br>(AK112-306, CN/HARMONi-3, global)<br>AK112<br>(AK112-303), CN递交NDA                 |          |
|          |                              | EGFR-mu |                                                                                                 |          |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://equities.htisec.com)

# 附：美国与中国的高发癌种比较

- 中美高发癌种存在差异：1) 肺癌、乳腺癌、结直肠癌在中美均为高发的癌种；2) 黑色素瘤、肾癌、膀胱癌为美国高发、中国发病率较低的癌种；3) 食管癌、胃癌、肝癌是中国高发、美国发病率较低的癌种。

表. 美国（左）及中国（右）发病最高的前20大癌症

| Cancer           | New cases |      |      |          |
|------------------|-----------|------|------|----------|
|                  | Number    | Rank | (%)  | Cum.risk |
| Breast           | 274 375   | 1    | 11.5 | 10.4     |
| Prostate         | 230 125   | 2    | 9.7  | 9.7      |
| Lung             | 226 033   | 3    | 9.5  | 4.0      |
| Colorectum       | 160 186   | 4    | 6.7  | 3.1      |
| Melanoma         | 101 388   | 5    | 4.3  | 1.8      |
| Bladder          | 80 404    | 6    | 3.4  | 1.2      |
| NHL              | 77 956    | 7    | 3.3  | 1.4      |
| Kidney           | 71 759    | 8    | 3.0  | 1.5      |
| Corpus uteri     | 66 055    | 9    | 2.8  | 2.7      |
| Leukaemia        | 63 144    | 10   | 2.7  | 1.1      |
| Pancreas         | 60 127    | 11   | 2.5  | 1.0      |
| Thyroid          | 52 169    | 12   | 2.2  | 1.2      |
| Liver            | 43 492    | 13   | 1.8  | 0.88     |
| Multiple myeloma | 32 258    | 14   | 1.4  | 0.58     |
| Lip, oral cavity | 27 570    | 15   | 1.2  | 0.55     |
| Stomach          | 25 554    | 16   | 1.1  | 0.47     |
| Brain CNS        | 24 940    | 17   | 1.0  | 0.51     |
| Ovary            | 21 179    | 18   | 0.89 | 0.81     |
| Oesophagus       | 18 747    | 19   | 0.79 | 0.35     |
| Oropharynx       | 14 280    | 20   | 0.60 | 0.32     |

| Cancer           | New cases |      |      |          |
|------------------|-----------|------|------|----------|
|                  | Number    | Rank | (%)  | Cum.risk |
| Lung             | 1 060 584 | 1    | 22.0 | 4.9      |
| Colorectum       | 517 106   | 2    | 10.7 | 2.4      |
| Thyroid          | 466 118   | 3    | 9.7  | 2.3      |
| Liver            | 367 657   | 4    | 7.6  | 1.7      |
| Stomach          | 358 672   | 5    | 7.4  | 1.7      |
| Breast           | 357 161   | 6    | 7.4  | 3.5      |
| Oesophagus       | 224 012   | 7    | 4.6  | 1.0      |
| Cervix uteri     | 150 659   | 8    | 3.1  | 1.5      |
| Prostate         | 134 156   | 9    | 2.8  | 1.1      |
| Pancreas         | 118 672   | 10   | 2.5  | 0.52     |
| Bladder          | 92 883    | 11   | 1.9  | 0.39     |
| Brain CNS        | 87 498    | 12   | 1.8  | 0.43     |
| Leukaemia        | 81 946    | 13   | 1.7  | 0.41     |
| NHL              | 80 829    | 14   | 1.7  | 0.40     |
| Corpus uteri     | 77 722    | 15   | 1.6  | 0.77     |
| Kidney           | 73 656    | 16   | 1.5  | 0.37     |
| Ovary            | 61 060    | 17   | 1.3  | 0.61     |
| Nasopharynx      | 51 010    | 18   | 1.1  | 0.26     |
| Lip, oral cavity | 37 208    | 19   | 0.77 | 0.18     |
| Gallbladder      | 31 132    | 20   | 0.65 | 0.13     |

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

## Summary

- Blockbusters drugs are one of the key drivers for growth in pharmaceutical companies. In this report, we focus on the changes of competitive landscape in the PD-(L)1 market as Keytruda's LOE approaches.
- PD-(L)1 drugs, represented by Keytruda and Opdivo, have opened up the new era of tumor immunotherapy (IO), providing survival benefit in cancer patients, and have become the cornerstone drugs of tumor treatment. In 2023, the global PD-(L)1 market size has reached \$52 billion, of which Keytruda's net sales of \$25 billion, topping the global pharmaceutical sales list. Keytruda's core patents will expire in the United States in 2028, and leading players in the PD-(L)1 market have deployed new dosage forms and upgrading therapies. We believe that the upgrade through ADCs, tumor vaccines, bispecific antibodies and other therapies may give birth to new "blockbuster drugs", which will bring investment opportunities.
- The life cycle management strategies of tumor pipelines based on PD-(L)1 are divided into the following three categories: 1) upgrade in combination drugs for PD-(L)1; 2) upgrade in PD-(L)1 antibodies; 3) upgrade in accessibility.
- New therapies have demonstrated potential to be new SOC in PD-(L)1 market in some indications, with data from different clinical stages showing PFS benefit:
- ✓ The current SOC of PD-(L)1 therapies has set a high bar for late comers in terms of funding and further survival benefits. We believe the current competitive landscape of 4 leading companies is difficult to break, and therapy upgrade using ADCs, tumor vaccines and bispecific are more likely to segment the existing market rather than becoming another "Keytruda-level blockbuster";
- ✓ Lung cancer is the core market in PD-(L)1 which cannot be ignored in next-generation therapies, reaching \$25 billion in 2023 according to our estimation. Merck and AstraZeneca are the main players in next-generation therapies for non-small cell lung cancer. The Chinese biotech has been involved in global competition, with positive POC and Phase III data already seen in Kelun-biotech's TROP2 ADC, Sichuan Biokin Pharmaceutical's EGFR\*HER3 ADC, and Akeso's PD-1\*VEGF. Also, the preliminary signals from Innovent's PD-1\*IL-2  $\alpha$ -biased bispecific antibody show promising signals;
- ✓ In addition to lung cancer, according to our estimation: (1) PD(L)1 market size in kidney cancer is about \$8 billion, Merck has an advantage in kidney cancer and potential in iterative combination with Welireg, which is expected to further consolidate its market position; (2) Breast cancer and melanoma are both about \$5 billion, and Merck has a pipeline of TROP2-ADC and personalized mRNA vaccine for combination respectively; (3) Liver cancer and urothelial carcinoma are both around \$3 billion, which are expected to expand benefiting from dual IO +/- anti-angiogenic and combined with Padcev (Nectin-4 ADC), respectively; (4) There is no effective PD-(L)1-related therapy for "cold tumors" such as colorectal cancer (pMMR) and pancreatic cancer, therefore exists breakthrough opportunities.
- It is suggested to pay attention to: Kelun-Biotech, Sichuan Biokin Pharmaceutical, Akeso, Innovent Biologics, Keymed Biosciences, RemeGen, Bio-Thera, Mabwell, Zelgen Biopharmaceutical, Lepu Biopharma, etc.
- Risks: Risks in innovative drug R&D, risks in new drug approval, risks in new drug commercialization, risks in product and technology iteration.

## 重要信息披露

本研究报告由海通国际分销，海通国际是由海通国际研究有限公司 (HTIRL)，Haitong Securities India Private Limited (HSIPL)，Haitong International Japan K.K. (HTIJKK) 和海通国际证券有限公司 (HTISCL) 的证券研究团队所组成的全球品牌，海通国际证券集团 (HTISG) 各成员分别在其许可的司法管辖区内从事证券活动。

## IMPORTANT DISCLOSURES

This research report is distributed by Haitong International, a global brand name for the equity research teams of Haitong International Research Limited (“HTIRL”), Haitong Securities India Private Limited (“HSIPL”), Haitong International Japan K.K. (“HTIJKK”), Haitong International Securities Company Limited (“HTISCL”), and any other members within the Haitong International Securities Group of Companies (“HTISG”), each authorized to engage in securities activities in its respective jurisdiction.

## HTIRL 分析师认证 Analyst Certification:

我，孟科含，在此保证 (i) 本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且 (ii) 我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们（包括我们的家属）在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属（我已经告知他们）将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Kehan Meng, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，袁艺琳，在此保证 (i) 本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且 (ii) 我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们（包括我们的家属）在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属（我已经告知他们）将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Yilin Yuan, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

## 利益冲突披露 Conflict of Interest Disclosures

海通国际及其某些关联公司可从事投资银行业务和/或对本研究中的特定股票或公司进行做市或持有自营头寸。就本研究报告而言，以下是有关该等关系的披露事项（以下披露不能保证及时无遗漏，如需了解及时全面信息，[请发邮件至ERD-Disclosure@htisec.com](mailto:ERD-Disclosure@htisec.com)）

HTI and some of its affiliates may engage in investment banking and / or serve as a market maker or hold proprietary trading positions of certain stocks or companies in this research report. As far as this research report is concerned, the following are the disclosure matters related to such relationship (As the following disclosure does not ensure timeliness and completeness, please send an email to ERD-Disclosure@htisec.com if timely and comprehensive information is needed).

海通证券股份有限公司和/或其子公司（统称“海通”）在过去12个月内参与了688180.CH的投资银行项目。投资银行项目包括：1、海通担任上市前辅导机构、保荐人或主承销商的首次公开发行项目；2、海通作为保荐人、主承销商或财务顾问的股权或债务再融资项目；3、海通作为主经纪商的新三板上市、目标配售和并购项目。

Haitong Securities Co., Ltd. and/or its subsidiaries (collectively, the "Haitong") have a role in investment banking projects of 688180.CH within the past 12 months. The investment banking projects include 1. IPO projects in which Haitong acted as pre-listing tutor, sponsor, or lead-underwriter; 2. equity or debt refinancing projects of 688180.CH for which Haitong acted as sponsor, lead-underwriter or financial advisor; 3. listing by introduction in the new three board, target placement, M&A projects in which Haitong acted as lead-brokerage firm.

688180.CH目前或过去12个月内是海通的投资银行业务客户。

688180.CH is/was an investment bank clients of Haitong currently or within the past 12 months.

## 评级定义（从2020年7月1日开始执行）：

海通国际（以下简称“HTI”）采用相对评级系统来为投资者推荐我们覆盖的公司：优于大市、中性或弱于大市。投资者应仔细阅读HTI的评级定义。并且HTI发布分析师观点的完整信息，投资者应仔细阅读全文而非仅看评级。在任何情况下，分析师的评级和研究都不能作为投资建议。投资者的买卖股票的决策应基于各自情况（比如投资者的现有持仓）以及其他因素。

## 分析师股票评级

**优于大市**，未来12-18个月内预期相对基准指数涨幅在10%以上，基准定义如下

**中性**，未来12-18个月内预期相对基准指数变化不大，基准定义如下。根据FINRA/NYSE的评级分布规则，我们会将中性评级划入持有这一类别。

**弱于大市**，未来12-18个月内预期相对基准指数跌幅在10%以上，基准定义如下

**各地股票基准指数：**日本 – TOPIX, 韩国 – KOSPI, 台湾 – TAIEX, 印度 – Nifty100, 美国 – SP500; 其他所有中国概念股 – MSCI China.

## Ratings Definitions (from 1 Jul 2020):

Haitong International uses a relative rating system using Outperform, Neutral, or Underperform for recommending the stocks we cover to investors. Investors should carefully read the definitions of all ratings used in Haitong International Research. In addition, since Haitong International Research contains more complete information concerning the analyst's views, investors should carefully read Haitong International Research, in its entirety, and not infer the contents from the rating alone. In any case, ratings (or research) should not be used or relied upon as investment advice. An investor's decision to buy or sell a stock should depend on individual circumstances (such as the investor's existing holdings) and other considerations.

## Analyst Stock Ratings

**Outperform:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to exceed the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

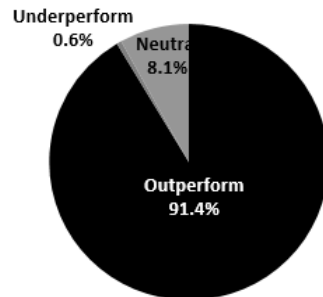
**Neutral:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be in line with the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below. For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category.

**Underperform:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be below the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

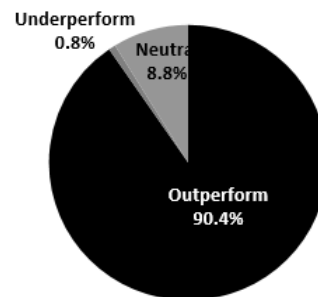
**Benchmarks for each stock's listed region are as follows:** Japan – TOPIX, Korea – KOSPI, Taiwan – TAIEX, India – Nifty100, US – SP500; for all other China-concept stocks – MSCI China.

## 评级分布Rating Distribution

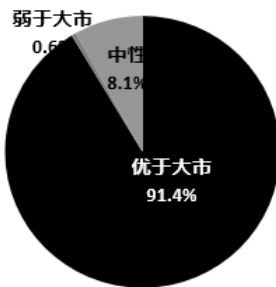
Most Recent Full Quarter



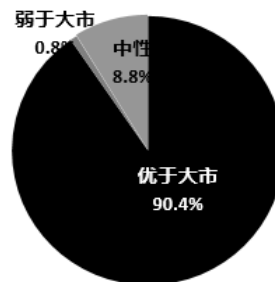
Prior Full Quarter



最新季度



上一季度



## 截至2024年6月30日海通国际股票研究评级分布

|             | 优于大市  | 中性<br>(持有) | 弱于大市 |
|-------------|-------|------------|------|
| 海通国际股票研究覆盖率 | 91.4% | 8.1%       | 0.6% |
| 投资银行客户*     | 3.1%  | 4.8%       | 0.0% |

\*在每个评级类别里投资银行客户所占的百分比。

上述分布中的买入，中性和卖出分别对应我们当前优于大市，中性和落后大市评级。

只有根据FINRA/NYSE的评级分布规则，我们才将中性评级划入持有这一类别。请注意在上表中不包含非评级的股票。

### 此前的评级系统定义（直至2020年9月30日）：

**买入**，未来12-18个月内预期相对基准指数涨幅在10%以上，基准定义如下

**中性**，未来12-18个月内预期相对基准指数变化不大，基准定义如下。根据FINRA/NYSE的评级分布规则，我们会将中性评级划入持有这一类别。

**卖出**，未来12-18个月内预期相对基准指数跌幅在10%以上，基准定义如下

各地股票基准指数：日本 – TOPIX, 韩国 – KOSPI, 台湾 – TAIEX, 印度 – Nifty100; 其他所有中国概念股 – MSCI China.

### Haitong International Equity Research Ratings Distribution, as of June 30, 2024

|                              | Outperform | Neutral<br>(hold) | Underperform |
|------------------------------|------------|-------------------|--------------|
| HTI Equity Research Coverage | 91.4%      | 8.1%              | 0.6%         |
| IB clients*                  | 3.1%       | 4.8%              | 0.0%         |

\*Percentage of investment banking clients in each rating category.

BUY, Neutral, and SELL in the above distribution correspond to our current ratings of Outperform, Neutral, and Underperform.

For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category. Please note that stocks with an NR designation are not included in the table above.

### Previous rating system definitions (until 30 Jun 2020):

**BUY:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to exceed the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

**NEUTRAL:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be in line with the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category.

**SELL:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be below the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

**Benchmarks for each stock's listed region are as follows:** Japan – TOPIX, Korea – KOSPI, Taiwan – TAIEX, India – Nifty100; for all other China-concept stocks – MSCI China.

**海通国际非评级研究：**海通国际发布计量、筛选或短篇报告，并在报告中根据估值和其他指标对股票进行排名，或者基于可能的估值倍数提出建议价格。这种排名或建议价格并非为了进行股票评级、提出目标价格或进行基本面估值，而仅供参考使用。

**Haitong International Non-Rated Research:** Haitong International publishes quantitative, screening or short reports which may rank stocks according to valuation and other metrics or may suggest prices based on possible valuation multiples. Such rankings or suggested prices do not purport to be stock ratings or target prices or fundamental values and are for information only.

**海通国际A股覆盖：**海通国际可能会就沪港通及深港通的中国A股进行覆盖及评级。海通证券（600837.CH），海通国际于上海的母公司，也会于中国发布中国A股的研究报告。但是，海通国际使用与海通证券不同的评级系统，所以海通国际与海通证券的中国A股评级可能有所不同。

**Haitong International Coverage of A-Shares:** Haitong International may cover and rate A-Shares that are subject to the Hong Kong Stock Connect scheme with Shanghai and Shenzhen. Haitong Securities (HS; 600837 CH), the ultimate parent company of HTISG based in Shanghai, covers and publishes research on these same A-Shares for distribution in mainland China. However, the rating system employed by HS differs from that used by HTI and as a result there may be a difference in the HTI and HS ratings for the same A-share stocks.

**海通国际优质100 A股（Q100）指数：**海通国际Q100指数是一个包括100支由海通证券覆盖的优质中国A股的计量产品。这些股票是通过基于质量的筛选过程，并结合对海通证券A股团队自下而上的研究。海通国际每季对Q100指数成分作出复审。

**Haitong International Quality 100 A-share (Q100) Index:** HTI's Q100 Index is a quant product that consists of 100 of the highest-quality A-shares under coverage at HS in Shanghai. These stocks are carefully selected through a quality-based screening process in combination with a review of the HS A-share team's bottom-up research. The Q100 constituent companies are reviewed quarterly.

**盟浪义利（FIN-ESG）数据通免责声明条款：**在使用盟浪义利（FIN-ESG）数据之前，请务必仔细阅读本条款并同意本声明：

**第一条** 义利（FIN-ESG）数据系由盟浪可持续数字科技有限责任公司（以下简称“本公司”）基于合法取得的公开信息评估而成，本公司对信息的准确性及完整性不作任何保证。对公司的评估结果仅供参考，并不构成对任何个人或机构投资建议，也不能作为任何个人或机构购买、出售或持有相关金融产品的依据。本公司不对任何个人或机构投资者因使用本数据表述的评估结果造成的任何直接或间接损失负责。

**第二条** 盟浪并不因收到此评估数据而将收件人视为客户，收件人使用此数据时应根据自身实际情况作出自我独立判断。本数据所载内容反映的是盟浪在最初发布本数据日期当日的判断，盟浪有权在不发出通知的情况下更新、修订与发出其他与本数据所载内容不一致或有不同结论的数据。除非另行说明，本数据（如财务业绩数据等）仅代表过往表现，过往的业绩表现不作为日后回报的预测。

**第三条** 本数据版权归本公司所有，本公司依法保留各项权利。未经本公司事先书面许可授权，任何个人或机构不得将本数据中的评估结果用于任何营利性目的，不得对本数据进行修改、复制、编译、汇编、再次编辑、改编、删减、缩写、节选、发行、出租、展览、表演、放映、广播、信息网络传播、摄制、增加图标及说明等，否则因此给盟浪或其他第三方造成损失的，由用户承担相应的赔偿责任，盟浪不承担责任。

**第四条** 如本免责声明未约定，而盟浪网站平台载明的其他协议内容（如《盟浪网站用户注册协议》《盟浪网用户服务（含认证）协议》《盟浪网隐私政策》等）有约定的，则按其他协议的约定执行；若本免责声明与其他协议约定存在冲突或不一致的，则以本免责声明约定为准。

**SusallWave FIN-ESG Data Service Disclaimer:** Please read these terms and conditions below carefully and confirm your agreement and acceptance with these terms before using SusallWave FIN-ESG Data Service.

1. FIN-ESG Data is produced by SusallWave Digital Technology Co., Ltd. (In short, SusallWave)'s assessment based on legal publicly accessible information. SusallWave shall not be responsible for any accuracy and completeness of the information. The assessment result is for reference only. It is not for any investment advice for any individual or institution and not for basis of purchasing, selling or holding any relative financial products. We will not be liable for any direct or indirect loss of any individual or institution as a result of using SusallWave FIN-ESG Data.

2. SusallWave do not consider recipients as customers for receiving these data. When using the data, recipients shall make your own independent judgment according to your practical individual status. The contents of the data reflect the judgment of us only on the release day. We have right to update and amend the data and release other data that contains inconsistent contents or different conclusions without notification. Unless expressly stated, the data (e.g., financial performance data) represents past performance only and the past performance cannot be viewed as the prediction of future return.

3. The copyright of this data belongs to SusallWave, and we reserve all rights in accordance with the law. Without the prior written permission of our company, none of individual or institution can use these data for any profitable purpose. Besides, none of individual or institution can take actions such as amendment, replication, translation, compilation, re-editing, adaption, deletion, abbreviation, excerpts, issuance, rent, exhibition, performance, projection, broadcast, information network transmission, shooting, adding icons and instructions. If any loss of SusallWave or any third-party is caused by those actions, users shall bear the corresponding compensation liability. SusallWave shall not be responsible for any loss.

4. If any term is not contained in this disclaimer but written in other agreements on our website (e.g. User Registration Protocol of SusallWave Website, User Service (including authentication) Agreement of SusallWave Website, Privacy Policy of Susallwave Website), it should be executed according to other agreements. If there is any difference between this disclaimer and other agreements, this disclaimer shall be applied.

## 重要免责声明:

**非印度证券的研究报告:** 本报告由海通国际证券集团有限公司 (“HTISGL”) 的全资附属公司海通国际研究有限公司 (“HTIRL”) 发行, 该公司是根据香港证券及期货条例 (第571章) 持有第4类受规管活动 (就证券提供意见) 的持牌法团。该研究报告在HTISGL的全资附属公司Haitong International (Japan) K.K. (“HTIJKK”) 的协助下发行, HTIJKK是由日本关东财务局监管为投资顾问。

**印度证券的研究报告:** 本报告由从事证券交易、投资银行及证券分析及受Securities and Exchange Board of India (“SEBI”) 监管的Haitong Securities India Private Limited (“HTSIPL”) 所发行, 包括制作及发布涵盖BSE Limited (“BSE”) 和National Stock Exchange of India Limited (“NSE”) 上市公司 (统称为「印度交易所」) 的研究报告。HTSIPL于2016年12月22日被收购并成为海通国际证券集团有限公司 (“HTISG”) 的一部分。

所有研究报告均以海通国际为名作为全球品牌, 经许可由海通国际证券股份有限公司及/或海通国际证券集团的其他成员在其司法管辖区发布。

本文件所载信息和观点已被编译或源自可靠来源, 但HTIRL、HTISGL或任何其他属于海通国际证券集团有限公司 (“HTISG”) 的成员对其准确性、完整性和正确性不做任何明示或暗示的声明或保证。本文件中所有观点均截至本报告日期, 如有更改, 恕不另行通知。本文件仅供参考使用。文件中提及的任何公司或其股票的说明并非意图展示完整的内容, 本文件并非/不应被解释为对证券买卖的明示或暗示地出价或征价。在某些司法管辖区, 本文件中提及的证券可能无法进行买卖。如果投资产品以投资者本国货币以外的币种进行计价, 则汇率变化可能会对投资产生不利影响。过去的表现并不一定代表将来的结果。某些特定交易, 包括设计金融衍生工具的, 有产生重大风险的可能性, 因此并不适合所有的投资者。您还应认识到本文件中的建议并非为您量身定制。分析师并未考虑到您自身的财务情况, 如您的财务状况和风险偏好。因此您必须自行分析并在适用的情况下咨询自己的法律、税收、会计、金融和其他方面的专业顾问, 以期在投资之前评估该项建议是否适合于您。若由于使用本文件所载的材料而产生任何直接或间接的损失, HTISG及其董事、雇员或代理人对此均不承担任何责任。

除对本文内容承担责任的分析师除外, HTISG及我们的关联公司、高级管理人员、董事和雇员, 均可不时作为主事人就本文件所述的任何证券或衍生品持有长仓或短仓以及进行买卖。HTISG的销售员、交易员和其他专业人士均可向HTISG的相关客户和公司提供与本文件所述意见相反的口头或书面市场评论意见或交易策略。HTISG可做出与本文件所述建议或意见不一致的投资决策。但HTIRL没有义务来确保本文件的收件人了解到该等交易决定、思路或建议。

请访问海通国际网站 [www.equities.htisec.com](http://www.equities.htisec.com), 查阅更多有关海通国际为预防和避免利益冲突设立的组织和行政安排的内容信息。

**非美国分析师披露信息:** 本项研究首页上列明的海通国际分析师并未在FINRA进行注册或者取得相应的资格, 并且不受美国FINRA有关与本项研究目标公司进行沟通、公开露面和自营证券交易的第2241条规则之限制。

## IMPORTANT DISCLAIMER

**For research reports on non-Indian securities:** The research report is issued by Haitong International Research Limited (“HTIRL”), a wholly owned subsidiary of Haitong International Securities Group Limited (“HTISGL”) and a licensed corporation to carry on Type 4 regulated activity (advising on securities) for the purpose of the Securities and Futures Ordinance (Cap. 571) of Hong Kong, with the assistance of Haitong International (Japan) K.K. (“HTIJKK”), a wholly owned subsidiary of HTISGL and which is regulated as an Investment Adviser by the Kanto Finance Bureau of Japan.

**For research reports on Indian securities:** The research report is issued by Haitong Securities India Private Limited (“HSIPL”), an Indian company and a Securities and Exchange Board of India (“SEBI”) registered Stock Broker, Merchant Banker and Research Analyst that, inter alia, produces and distributes research reports covering listed entities on the BSE Limited (“BSE”) and the National Stock Exchange of India Limited (“NSE”) (collectively referred to as “Indian Exchanges”). HSIPL was acquired and became part of the Haitong International Securities Group of Companies (“HTISG”) on 22 December 2016.

All the research reports are globally branded under the name Haitong International and approved for distribution by Haitong International Securities Company Limited (“HTISCL”) and/or any other members within HTISG in their respective jurisdictions.

The information and opinions contained in this research report have been compiled or arrived at from sources believed to be reliable and in good faith but no representation or warranty, express or implied, is made by HTIRL, HTISCL, HSIPL, HTIJKK or any other members within HTISG from which this research report may be received, as to their accuracy, completeness or correctness. All opinions expressed herein are as of the date of this research report and are subject to change without notice. This research report is for information purpose only. Descriptions of any companies or their securities mentioned herein are not intended to be complete and this research report is not, and should not be construed expressly or impliedly as, an offer to buy or sell securities. The securities referred to in this research report may not be eligible for purchase or sale in some jurisdictions. If an investment product is denominated in a currency other than an investor's home currency, a change in exchange rates may adversely affect the investment. Past performance is not necessarily indicative of future results. Certain transactions, including those involving derivatives, give rise to substantial risk and are not suitable for all investors. You should also bear in mind that recommendations in this research report are not tailor-made for you. The analyst has not taken into account your unique financial circumstances, such as your financial situation and risk appetite. You must, therefore, analyze and should, where applicable, consult your own legal, tax, accounting, financial and other professional advisers to evaluate whether the recommendations suits you before investment. Neither HTISG nor any of its directors, employees or agents accepts any liability whatsoever for any direct or consequential loss arising from any use of the materials contained in this research report.

HTISG and our affiliates, officers, directors, and employees, excluding the analysts responsible for the content of this document, will from time to time have long or short positions in, act as principal in, and buy or sell, the securities or derivatives, if any, referred to in this research report. Sales, traders, and other professionals of HTISG may provide oral or written market commentary or trading strategies to the relevant clients and the companies within HTISG that reflect opinions that are contrary to the opinions expressed in this research report. HTISG may make investment decisions that are inconsistent with the recommendations or views expressed in this research report. HTI is under no obligation to ensure that such other trading decisions, ideas or recommendations are brought to the attention of any recipient of this research report.

Please refer to HTI's website [www.equities.htisec.com](http://www.equities.htisec.com) for further information on HTI's organizational and administrative arrangements set up for the prevention and avoidance of conflicts of interest with respect to Research.

**Non U.S. Analyst Disclosure:** The HTI analyst(s) listed on the cover of this Research is (are) not registered or qualified as a research analyst with FINRA and are not subject to U.S. FINRA Rule 2241 restrictions on communications with companies that are the subject of the Research; public appearances; and trading securities by a research analyst.

## 分发和地区通知:

除非下文另有规定，否则任何希望讨论本报告或者就本项研究中讨论的任何证券进行任何交易的收件人均应联系其所在国家或地区的海通国际销售人员。

**香港投资者的通知事项:** 海通国际证券股份有限公司(“HTISCL”)负责分发该研究报告，HTISCL是在香港有权实施第1类受规管活动（从事证券交易）的持牌公司。该研究报告并不构成《证券及期货条例》（香港法例第571章）（以下简称“SFO”）所界定的要约邀请，证券要约或公众要约。本研究报告仅提供给SFO所界定的“专业投资者”。本研究报告未经过证券及期货事务监察委员会的审查。您不应仅根据本研究报告中所载的信息做出投资决定。本研究报告的收件人就研究报告中产生或与之相关的任何事宜请联系HTISCL销售人员。

**美国投资者的通知事项:** 本研究报告由HTIRL, HSIPL或HTIJKK编写。HTIRL, HSIPL, HTIJKK以及任何非HTISG美国联营公司，均未在美国注册，因此不受美国关于研究报告编制和研究分析人员独立性规定的约束。本研究报告提供给依照1934年“美国证券交易法”第15a-6条规定的豁免注册的「美国主要机构投资者」（“Major U.S. Institutional Investor”）和「机构投资者」（“U.S. Institutional Investors”）。在向美国机构投资者分发研究报告时，Haitong International Securities (USA) Inc.（“HTI USA”）将对报告的内容负责。任何收到本研究报告的美国投资者，希望根据本研究报告提供的信息进行任何证券或相关金融工具买卖的交易，只能通过HTI USA。HTI USA位于340 Madison Avenue, 12th Floor, New York, NY 10173，电话（212）351-6050。HTI USA是在美国于U.S. Securities and Exchange Commission（“SEC”）注册的经纪商，也是Financial Industry Regulatory Authority, Inc.（“FINRA”）的成员。HTIUSA不负责编写本研究报告，也不负责其中包含的分析。在任何情况下，收到本研究报告的任何美国投资者，不得直接与分析师直接联系，也不得通过HSIPL, HTIRL或HTIJKK直接进行买卖证券或相关金融工具的交易。本研究报告中出现的HSIPL, HTIRL或HTIJKK分析师没有注册或具备FINRA的研究分析师资格，因此可能不受FINRA第2241条规定的与目标公司的交流，公开露面和分析师账户持有的交易证券等限制。投资本研究报告中讨论的任何非美国证券或相关金融工具（包括ADR）可能存在一定风险。非美国发行的证券可能没有注册，或不受美国法规的约束。有关非美国证券或相关金融工具的信息可能有限制。外国公司可能不受审计和汇报的标准以及与美国境内生效相符的监管要求。本研究报告中以美元以外的其他货币计价的任何证券或相关金融工具的投资或收益的价值受汇率波动的影响，可能对该等证券或相关金融工具的价值或收入产生正面或负面影响。美国收件人的所有问询请联系：

Haitong International Securities (USA) Inc.  
340 Madison Avenue, 12th Floor  
New York, NY 10173  
联系人电话: (212) 351 6050

## DISTRIBUTION AND REGIONAL NOTICES

Except as otherwise indicated below, any Recipient wishing to discuss this research report or effect any transaction in any security discussed in HTI's research should contact the Haitong International salesperson in their own country or region.

**Notice to Hong Kong investors:** The research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited ("HTISCL"), which is a licensed corporation to carry on Type 1 regulated activity (dealing in securities) in Hong Kong. This research report does not constitute a solicitation or an offer of securities or an invitation to the public within the meaning of the SFO. This research report is only to be circulated to "Professional Investors" as defined in the SFO. This research report has not been reviewed by the Securities and Futures Commission. You should not make investment decisions solely on the basis of the information contained in this research report. Recipients of this research report are to contact HTISCL salespersons in respect of any matters arising from, or in connection with, the research report.

**Notice to U.S. investors:** As described above, this research report was prepared by HTIRL, HSIPL or HTIJKK. Neither HTIRL, HSIPL, HTIJKK, nor any of the non U.S. HTISG affiliates is registered in the United States and, therefore, is not subject to U.S. rules regarding the preparation of research reports and the independence of research analysts. This research report is provided for distribution to "major U.S. institutional investors" and "U.S. institutional investors" in reliance on the exemption from registration provided by Rule 15a-6 of the U.S. Securities Exchange Act of 1934, as amended. When distributing research reports to "U.S. institutional investors," HTI USA will accept the responsibilities for the content of the reports. Any U.S. recipient of this research report wishing to effect any transaction to buy or sell securities or related financial instruments based on the information provided in this research report should do so only through Haitong International Securities (USA) Inc. ("HTI USA"), located at 340 Madison Avenue, 12th Floor, New York, NY 10173, USA; telephone (212) 351 6050. HTI USA is a broker-dealer registered in the U.S. with the U.S. Securities and Exchange Commission (the "SEC") and a member of the Financial Industry Regulatory Authority, Inc. ("FINRA"). HTI USA is not responsible for the preparation of this research report nor for the analysis contained therein. Under no circumstances should any U.S. recipient of this research report contact the analyst directly or effect any transaction to buy or sell securities or related financial instruments directly through HSIPL, HTIRL or HTIJKK. The HSIPL, HTIRL or HTIJKK analyst(s) whose name appears in this research report is not registered or qualified as a research analyst with FINRA and, therefore, may not be subject to FINRA Rule 2241 restrictions on communications with a subject company, public appearances and trading securities held by a research analyst account. Investing in any non-U.S. securities or related financial instruments (including ADRs) discussed in this research report may present certain risks. The securities of non-U.S. issuers may not be registered with, or be subject to U.S. regulations. Information on such non-U.S. securities or related financial instruments may be limited. Foreign companies may not be subject to audit and reporting standards and regulatory requirements comparable to those in effect within the U.S. The value of any investment or income from any securities or related financial instruments discussed in this research report denominated in a currency other than U.S. dollars is subject to exchange rate fluctuations that may have a positive or adverse effect on the value of or income from such securities or related financial instruments. All inquiries by U.S. recipients should be directed to:

Haitong International Securities (USA) Inc.  
340 Madison Avenue, 12<sup>th</sup> Floor  
New York, NY 10173  
Attn: Sales Desk at (212) 351 6050

**中华人民共和国的通知事项：**在中华人民共和国（下称“中国”，就本报告目的而言，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾）只有根据适用的中国法律法规而收到该材料的人员方可使用该材料。并且根据相关法律法规，该材料中的信息并不构成“在中国从事生产、经营活动”。本文件在中国并不构成相关证券的公共发售或认购。无论根据法律规定或其他任何规定，在取得中国政府所有的批准或许可之前，任何法人或自然人均不得直接或间接地购买本材料中的任何证券或任何实益权益。接收本文件的人员须遵守上述限制性规定。

**加拿大投资者的通知事项：**在任何情况下该等材料均不得被解释为在任何加拿大的司法管辖区内出售证券的要约或认购证券的要约邀请。本材料中所述证券在加拿大的任何要约或出售行为均只能在豁免向有关加拿大证券监管机构提交招股说明书的前提下由Haitong International Securities (USA) Inc.（“HTI USA”）予以实施，该公司是一家根据National Instrument 31-103 Registration Requirements, Exemptions and Ongoing Registrant Obligations（“NI 31-103”）的规定得到「国际交易商豁免」（“International Dealer Exemption”）的交易商，位于艾伯塔省、不列颠哥伦比亚省、安大略省和魁北克省。在加拿大，该等材料在任何情况下均不得被解释为任何证券的招股说明书、发行备忘录、广告或公开发售。加拿大的任何证券委员会或类似的监管机构均未审查或以任何方式批准该等材料、其中所载的信息或所述证券的优点，任何与此相反的声明即属违法。在收到该等材料时，每个加拿大的收件人均将被视为属于National Instrument 45-106 Prospectus Exemptions第1.1节或者Securities Act (Ontario)第73.3(1)节所规定的「认可投资者」（“Accredited Investor”），或者在适用情况下National Instrument 31-103第1.1节所规定的「许可投资者」（“Permitted Investor”）。

**•新加坡投资者的通知事项：**本研究报告由Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd（“HTISSPL”）于新加坡提供。HTISSPL是符合《财务顾问法》2001（“FAA”）定义的豁免财务顾问，可（a）提供关于证券，集体投资计划的部分，交易所衍生品合约和场外衍生品合约的建议（b）发行或公布有关证券、交易所衍生品合约和场外衍生品合约的研究分析或研究报告。本研究报告仅提供给符合《证券及期货法》2001第4A条项下规定的机构投资者。对于因本研究报告而产生的或与之相关的任何问题，本研究报告的收件人应通过以下信息与HTISSPL联系：

Haitong International Securities (Singapore) Pte. Ltd  
10 Collyer Quay, #19-01 - #19-05 Ocean Financial Centre, Singapore 049315  
电话: (65) 6713 0473

**日本投资者的通知事项：**本研究报告由海通国际证券有限公司所发布，旨在分发给从事投资管理的金融服务提供商或注册金融机构（根据日本金融机构和交易法（“FIEL”）第61（1）条，第17-11（1）条的执行及相关条款）。

**英国及欧盟投资者的通知事项：**本报告由从事投资顾问的Haitong International Securities Company Limited所发布，本报告只面向有投资相关经验的专业客户发布。任何投资或与本报告相关的投资行为只面对此类专业客户。没有投资经验或相关投资经验的客户不得依赖本报告。Haitong International Securities Company Limited的分支机构的净长期或短期金融权益可能超过本研究报告中提及的实体已发行股本总额的0.5%。特别提醒有些英文报告有可能此前已经通过中文或其它语言完成发布。

**澳大利亚投资者的通知事项：**Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited和Haitong International Securities (UK) Limited分别根据澳大利亚证券和投资委员会（以下简称“ASIC”）第03/1102、03/1103或03/1099号规章在澳大利亚分发本项研究，该等规章免除了根据2001年《公司法》在澳大利亚为批发客户提供金融服务时海通国际需持有澳大利亚金融服务许可的要求。ASIC的规章副本可在以下网站获取：[www.legislation.gov.au](http://www.legislation.gov.au)。海通国际提供的金融服务受外国法律法规规定的管制，该等法律与在澳大利亚所适用的法律存在差异。

**印度投资者的通知事项：**本报告由从事证券交易、投资银行及证券分析及受Securities and Exchange Board of India（“SEBI”）监管的Haitong Securities India Private Limited（“HTSIPL”）所发布，包括制作及发布涵盖BSE Limited（“BSE”）和National Stock Exchange of India Limited（“NSE”）（统称为「印度交易所」）研究报告。

研究机构名称: Haitong Securities India Private Limited

SEBI 研究分析师注册号: INH000002590

地址: 1203A, Floor 12A, Tower 2A, One World Center

841 Senapati Bapat Marg, Elphinstone Road, Mumbai 400 013, India

CIN U74140MH2011FTC224070

电话: +91 22 43156800 传真: +91 22 24216327

合规和申诉办公室联系人: Prasanna Chandwaskar; 电话: +91 22 43156803; 电子邮箱: [prasanna.chandwaskar@htisec.com](mailto:prasanna.chandwaskar@htisec.com)

“请注意，SEBI 授予的注册和 NISM 的认证并不保证中介的表现或为投资者提供任何回报保证”。

，未经海通国际的书面同意不得予以复制和再次分发。

版权所有：海通国际证券集团有限公司2019年。保留所有权利。

**People's Republic of China (PRC):** In the PRC, the research report is directed for the sole use of those who receive the research report in accordance with the applicable PRC laws and regulations. Further, the information on the research report does not constitute "production and business activities in the PRC" under relevant PRC laws. This research report does not constitute a public offer of the security, whether by sale or subscription, in the PRC. Further, no legal or natural persons of the PRC may directly or indirectly purchase any of the security or any beneficial interest therein without obtaining all prior PRC government approvals or licenses that are required, whether statutorily or otherwise. Persons who come into possession of this research are required to observe these restrictions.

**Notice to Canadian Investors:** Under no circumstances is this research report to be construed as an offer to sell securities or as a solicitation of an offer to buy securities in any jurisdiction of Canada. Any offer or sale of the securities described herein in Canada will be made only under an exemption from the requirements to file a prospectus with the relevant Canadian securities regulators and only by Haitong International Securities (USA) Inc., a dealer relying on the "international dealer exemption" under National Instrument 31-103 Registration Requirements, Exemptions and Ongoing Registrant Obligations ("NI 31-103") in Alberta, British Columbia, Ontario and Quebec. This research report is not, and under no circumstances should be construed as, a prospectus, an offering memorandum, an advertisement or a public offering of any securities in Canada. No securities commission or similar regulatory authority in Canada has reviewed or in any way passed upon this research report, the information contained herein or the merits of the securities described herein and any representation to the contrary is an offence. Upon receipt of this research report, each Canadian recipient will be deemed to have represented that the investor is an "accredited investor" as such term is defined in section 1.1 of National Instrument 45-106 Prospectus Exemptions or, in Ontario, in section 73.3(1) of the Securities Act (Ontario), as applicable, and a "permitted client" as such term is defined in section 1.1 of NI 31-103, respectively.

**Notice to Singapore investors:** This research report is provided in Singapore by or through Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd ("HTISSPL"). HTISSPL is an Exempt Financial Adviser under the Financial Advisers Act 2001 ("FAA") to (a) advise on securities, units in a collective investment scheme, exchange-traded derivatives contracts and over-the-counter derivatives contracts and (b) issue or promulgate research analyses or research reports on securities, exchange-traded derivatives contracts and over-the-counter derivatives contracts. This research report is only provided to institutional investors, within the meaning of Section 4A of the Securities and Futures Act 2001. Recipients of this research report are to contact HTISSPL via the details below in respect of any matters arising from, or in connection with, the research report:

Haitong International Securities (Singapore) Pte. Ltd.

10 Collyer Quay, #19-01 - #19-05 Ocean Financial Centre, Singapore 049315

Telephone: (65) 6713 0473

**Notice to Japanese investors:** This research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited and intended to be distributed to Financial Services Providers or Registered Financial Institutions engaged in investment management (as defined in the Japan Financial Instruments and Exchange Act ("FIEL") Art. 61(1), Order for Enforcement of FIEL Art. 17-11(1), and related articles).

**Notice to UK and European Union investors:** This research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited. This research is directed at persons having professional experience in matters relating to investments. Any investment or investment activity to which this research relates is available only to such persons or will be engaged in only with such persons. Persons who do not have professional experience in matters relating to investments should not rely on this research. Haitong International Securities Company Limited's affiliates may have a net long or short financial interest in excess of 0.5% of the total issued share capital of the entities mentioned in this research report. Please be aware that any report in English may have been published previously in Chinese or another language.

**Notice to Australian investors:** The research report is distributed in Australia by Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited, and Haitong International Securities (UK) Limited in reliance on ASIC Class Order 03/1102, 03/1103 or 03/1099, respectively, which exempts those HTISG entities from the requirement to hold an Australian financial services license under the Corporations Act 2001 in respect of the financial services it provides to wholesale clients in Australia. A copy of the ASIC Class Orders may be obtained at the following website, [www.legislation.gov.au](http://www.legislation.gov.au). Financial services provided by Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited, and Haitong International Securities (UK) Limited are regulated under foreign laws and regulatory requirements, which are different from the laws applying in Australia.

**Notice to Indian investors:** The research report is distributed by Haitong Securities India Private Limited ("HSIPL"), an Indian company and a Securities and Exchange Board of India ("SEBI") registered Stock Broker, Merchant Banker and Research Analyst that, inter alia, produces and distributes research reports covering listed entities on the BSE Limited ("BSE") and the National Stock Exchange of India Limited ("NSE") (collectively referred to as "Indian Exchanges").

Name of the entity: Haitong Securities India Private Limited

SEBI Research Analyst Registration Number: INH000002590

# APPENDIX 2

Address : 1203A, Floor 12A, Tower 2A, One World Center

841 Senapati Bapat Marg, Elphinstone Road, Mumbai 400 013, India

CIN U74140MH2011FTC224070

Ph: +91 22 43156800 Fax:+91 22 24216327

Details of the Compliance Officer and Grievance Officer : Prasanna Chandwaskar : Ph: +91 22 43156803; Email id: prasanna.chandwaskar@htisec.com

“Please note that Registration granted by SEBI and Certification from NISM in no way guarantee performance of the intermediary or provide any assurance of returns to investors”.

This research report is intended for the recipients only and may not be reproduced or redistributed without the written consent of an authorized signatory of HTISG.

Copyright: Haitong International Securities Group Limited 2019. All rights reserved.

<http://equities.htisec.com/x/legal.html>