

# 亚盛医药 Ascentage Pharma (6855 HK)

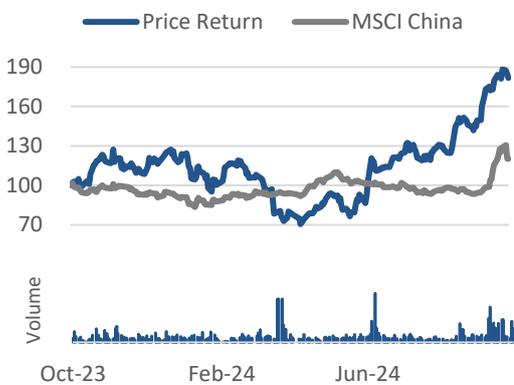
## 首次覆盖: 厚积薄发, 逐步迈向全球化 Biopharma

### Accumulating Strength for Gradual Breakthroughs, Progressively Advancing Towards Becoming a Global Biopharma: Initiation

观点聚焦 Investment Focus

#### 首次覆盖优于大市 Initiate with OUTPERFORM

评级	优于大市 OUTPERFORM
现价	HK\$40.70
目标价	HK\$48.00
HTI ESG	5.0-4.4-5.0
E-S-G: 0-5, (Please refer to the Appendix for ESG comments)	
市值	HK\$12.83bn / US\$1.65bn
日交易额 (3个月均值)	US\$7.77mn
发行股票数目	315.16mn
自由流通股 (%)	67%
1年股价最高最低值	HK\$42.20-HK\$15.70
注: 现价 HK\$40.70 为 2024 年 10 月 09 日收盘价	



资料来源: Factset

	1mth	3mth	12mth
绝对值	24.3%	49.9%	100.0%
绝对值 (美元)	24.6%	50.6%	101.4%
相对 MSCI China	-4.5%	27.8%	77.4%

Rmb mn	Dec-23A	Dec-24E	Dec-25E	Dec-26E
Revenue	222	954	569	2,992
Revenue (+/-)	6%	330%	-40%	426%
Net profit	-926	-383	-848	1,239
Net profit (+/-)	n.m.	n.m.	n.m.	-246%
Diluted EPS (Rmb)	-3.28	-1.36	-3.01	4.39
GPM	86.2%	96.5%	90.1%	98.1%
ROE	-386.3%	316.8%	267.8%	414.9%
P/E	n.m.	n.m.	n.m.	9

资料来源: 公司信息, HTI

(Please see APPENDIX 1 for English summary)

#### 事件

#### 聚焦全球临床需求, 坚持研发原创新药的全球一体化公司

亚盛医药成立于 2009 年, 是一家致力于在肿瘤等治疗领域开发创新药物的生物医药公司。公司聚焦全球未满足的临床需求, 重点研发同类首创 (First-in-class) 和同类最佳 (Best-in-class) 新药, 已经有 9 个 1 类小分子新药已进入临床开发阶段, 奥雷巴替尼已经在 2021 年商业化, 核心产品正在进行中国和美国的全球注册临床。

#### 核心管线具备出海潜力, FDA 批准的 III 期注册临床稳步推进中

血液瘤领域, 公司目前拥有奥雷巴替尼 (耐力克, BCR-ABL TKI) 和 Lifaftoclax (APG-2575, BCL-2) 两款核心产品。我们预计两款核心产品将在 2033 年达到 176.7 亿元的风险调整后全球销售额。

- 1) 奥雷巴替尼, 中国首个且唯一上市的第三代 BCR-ABL 抑制剂, 获批上市治疗慢性髓性白血病 (CML) 耐药患者。我们预计随着新适应症进入医保, 国内销售将加速放量。海外, 公司预计最快 2026 年递交 CML 适应症的 NDA 申请。我们预计奥雷巴替尼的 2033 年风险调整后全球销售额为 108.5 亿元, 其中风险调整后国内销售额 13.7 亿元。风险调整后海外销售额 94.8 亿元, 我们假设 2033 年特许权使用费比例提升至 16%, 预计公司将得到 15.2 亿元销售分成。
- 2) Lifaftoclax, 有望成为全球第二款获批的 BCL-2 抑制剂。国内, 复发/难治慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (R/R CLL/SLL) 适应症预计 2024 年递交 NDA。海外, 公司 BTK 经治 CLL/SLL 适应症 2027 完成全球 III 期注册临床。我们预计 Lifaftoclax 的 2033 年风险调整后全球销售额为 68.2 亿元。其中风险调整后国内销售额 5.7 亿元, 风险调整后海外销售额 62.5 亿元。

公司其他在研管线靶点具备 First-in-class 潜力, 持续挖掘血液瘤、实体瘤、非肿瘤等多个适应症的潜力, 建议关注后续研发进展。

孟科舍 Kehan Meng  
kh.meng@htisec.com

宁嘉骏 Jiajun Ning, Ph D  
jj.ning@htisec.com

John Nie  
john.zy.nie@htisec.com

### 出海合作改善财务状况，赴美上市有望开启新阶段

2024 年上半年公司首次实现半年度盈利，现金流状况也得到改善，主要是因为奥雷巴替尼携手武田出海，获得了 1 亿美元选择权付款和 7500 万美元股权投资，为短期内的研发和商业化提供了资金支持。同时，合作中总计 12 亿美元的潜在选择权行使费/里程碑付款将为公司中长期发展提供保障。此外，2024 年，公司已经向美国证券交易委员会递表，即将赴美上市，进一步拓展融资渠道。

### 盈利预测及估值

我们预计公司 FY24-26 营收分别为 9.5/5.7/29.9 亿元。对应 FY24-26 的净利润为-3.8/-8.5/12.4 亿元。我们预测公司在未来将保持研发投入增长，FY24-26 研发费用 9.1/9.4/11.4 亿元。我们使用经风险调整的贴现现金流（DCF）模型及 2024-2033 财年的现金流预测对该公司进行估值。基于 WACC 10.0%，永续增长率 3.0%，对应目标价 48.0 HKD/股，首次覆盖给予“优大于市”评级。

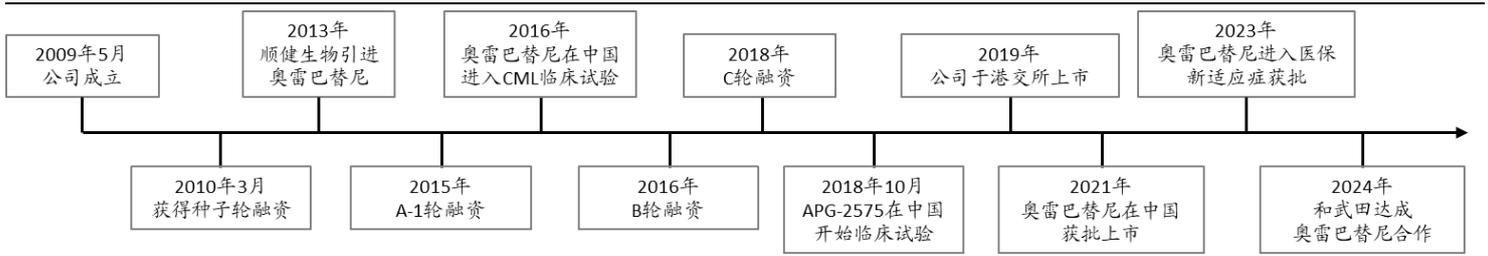
**风险提示：**药品销售未及预期的风险，新药研发风险，行业竞争加剧风险，汇率风险，政策风险等。

## 1 立足全球市场，坚持原创新药研发

### 1.1 致力于细胞凋亡通路新药研发，解决肿瘤领域未满足的临床需求

亚盛医药成立于 2009 年，是一家立足中国、面向全球的生物医药企业，致力于在肿瘤、乙肝及与衰老相关的疾病等治疗领域开发创新药物。公司在药物结构设计以及创新药物研发领域的技术丰富，拥有自主构建的蛋白-蛋白相互作用靶向药物设计平台，公司已建立拥有 9 个已进入临床开发阶段的 1 类小分子新药产品管线，包括下一代细胞信号抑制剂（BCR-ABL1、ALK 和 FAK 抑制剂）、外基因组改性剂（EED 抑制剂）以及抑制 BCL-2、IAP 或 MDM2-p53 等细胞凋亡通路关键蛋白的抑制剂。公司是全球唯一一家在细胞凋亡路径关键蛋白领域均有临床开发品种的创新公司，2019 年 10 月 28 日，公司在香港联交所主板挂牌上市（06855.HK），2020 年正式纳入港股通。

图1 公司发展历程



资料来源：公司演示资料，HTI

### 1.2 管理团队大多为科学家出身，行业内经验丰富

创始团队拥有强大的学术背景，核心管理层均拥有逾二十年的医药产业从业经验。公司由杨大俊博士、王少萌博士及郭明博士（2021 年退休）联合创立，其他核心高管，也拥有丰富的管理、运营经验。翟一帆博士在加入亚盛医药之前，曾先后在美国国立癌症研究所/国立卫生研究院（NCI/NIH）、GSK、拜耳制药（Bayer）及 Exelixis 等著名机构和企业任职，加入亚盛医药后，带领团队实现了第三代 BCR-ABL 抑制剂奥雷巴替尼的成功上市。首席商务官 Raymond Jeffrey Kmetz 曾负责 Pharmacyclics 的商务开发及营销工作，主导了 BTKi（BTK 抑制剂）伊布替尼的商业化与生命周期管理战略的制定及实施。总法律顾问 Thomas Joseph Knapp，曾领导制药、运输、航空航天、能源和零售行业的上市和私营公司以及律师事务所，提供战略业务建议。根据 2023 年年报，公司最终控股股东为杨大俊博士、郭明博士、王少萌博士、翟一帆博士、Ascentage Limited 以及 HealthQuest Pharma Limited，其中创始人团队（杨大俊博士、郭明博士、王少萌博士以及翟一帆博士）持股比例 24.8%，武田制药持股比例 7.7%，国投创新持股比例 5.3%，其他股东持股比例 62.2%。

表1 公司核心管理层情况

核心人员	简介
杨大俊博士	公司董事长，执行董事兼首席执行官。专注肿瘤学、细胞凋亡机理与新药研发近 30 年。他于 2009 年共同创办亚盛医药，并在细胞凋亡及自噬双通道调节新靶点药物开发领域内取得重大突破。2023 年获得“谈家桢生命科学产业化奖”，为获奖者中唯一企业家。
王少萌博士	任非执行董事兼首席科学顾问，密歇根大学的终身教授，并担任密歇根大学安娜堡分校 Warner-Lambert/Parke Davis 医学院教授，同时为密歇根大学综合癌症中心（罗杰癌症中心）实验性治疗项目的联合主任，以及密歇根州创新治疗中心主任。因对癌症相关靶点的肿瘤抑制剂（蛋白-蛋白相互作用，PROTAC 技术）的研究而闻名。
翟一帆博士	首席医学官，2013 年加入公司。曾先后在美 NCI/NIH、GSK、拜耳制药及 Exelixis 等著名机构和企业任职，从事国际原创新药研究近 30 年，具有丰富的科研和实战经验。翟博士是世界首例肿瘤疫苗 Ad2MART1 和 Ad2GP100 的发明者和制造者之一，是索拉非尼的专利共同发明人。
Raymond Jeffrey Kmetz	首席商务官，在制定和执行商业化策略的管理方面有 19 年经验。曾在 Berlex Laboratories, 拜耳制药, Alexion Pharmaceuticals, Pharmacyclics 等公司担任高级职位。
Thomas Joseph Knapp	高级副总裁和总法律顾问。在法律、合规界有 40 多年经验，主要在医药和生物科技公司工作。

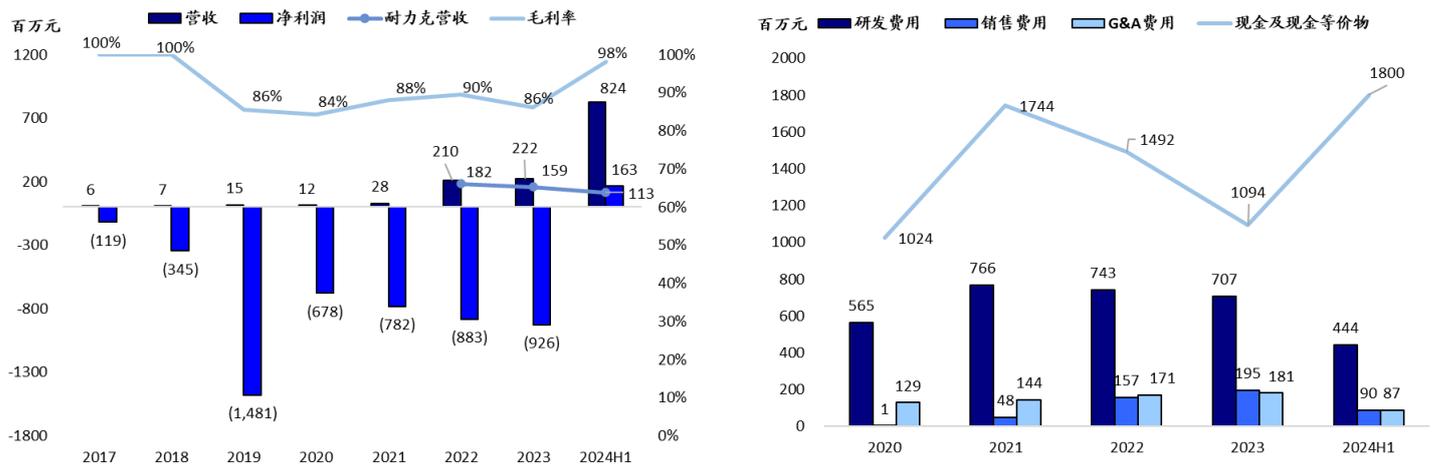
资料来源：公司官网，HTI

### 1.3 与武田达成中国小分子肿瘤药物出海最大 BD 交易，2024 年 H1 首次实现盈利

**携手武田合作出海，持续深化全球创新布局。**2022 年 6 月 14 日，公司宣布与武田制药就第三代 BCR-ABL 抑制剂奥雷巴替尼中国之外的全球权益达成合作。公司获得 1 亿美元选择权付款，后期将获得总额约 12 亿美元（约 86.4 亿元）的选择权行使费和分阶段里程碑付款，同时，将基于年度销售额获得约双位数比例的特许权使用费。此外，武田制药向亚盛医药增资 7500 万美元，获得亚盛医药 7.73% 的股份成为公司第二大股东。这笔交易成为了国产小分子肿瘤药物出海中 BD 总金额最大的交易。我们认为该笔交易对公司意义重大，为公司的研发、销售投入提供有力支持和保障。此外，2024 年，公司已经向美国证券交易委员会递表，即将赴美上市，进一步拓展融资渠道。

**公司首次实现扭亏为盈。**2024 年 H1，公司实现营业收入 8.2 亿元（+477%），主要由于对外合作授权收入增加。公司首个上市品种，奥雷巴替尼收入 1.1 亿元（+5%），环比+120%。公司首次实现扭亏为盈，净利润达人民币 1.6 亿元。武田公司累计 1.75 亿美元的选择权付款以及股权投资款使公司现金流得到改善。截至 2024 年 7 月初，货币资金余额为人民币 18 亿元。

图2 公司营收、净利润以及毛利率、费用率等情况



资料来源：公司演示资料，BBG，HTI

### 1.4 公司管线具备国际化潜力，逐渐构筑血液瘤领域壁垒

**围绕全球未满足临床需求布局管线，团队运营国际化。**截至2024年6月30日，公司在血液瘤和实体瘤领域共布局6个处于临床研发阶段的小分子新药。公司正在中国、美国、澳洲和欧洲开展40多项I/II期临床试验，以及8项临床注册试验，其中2项获得了FDA批准。截至2024年6月，公司在全球拥有520项授权专利，其中367项为海外授权专利（70.6%）。公司海外临床团队约80人，是国内最早在海外建立临床团队的biotech之一。

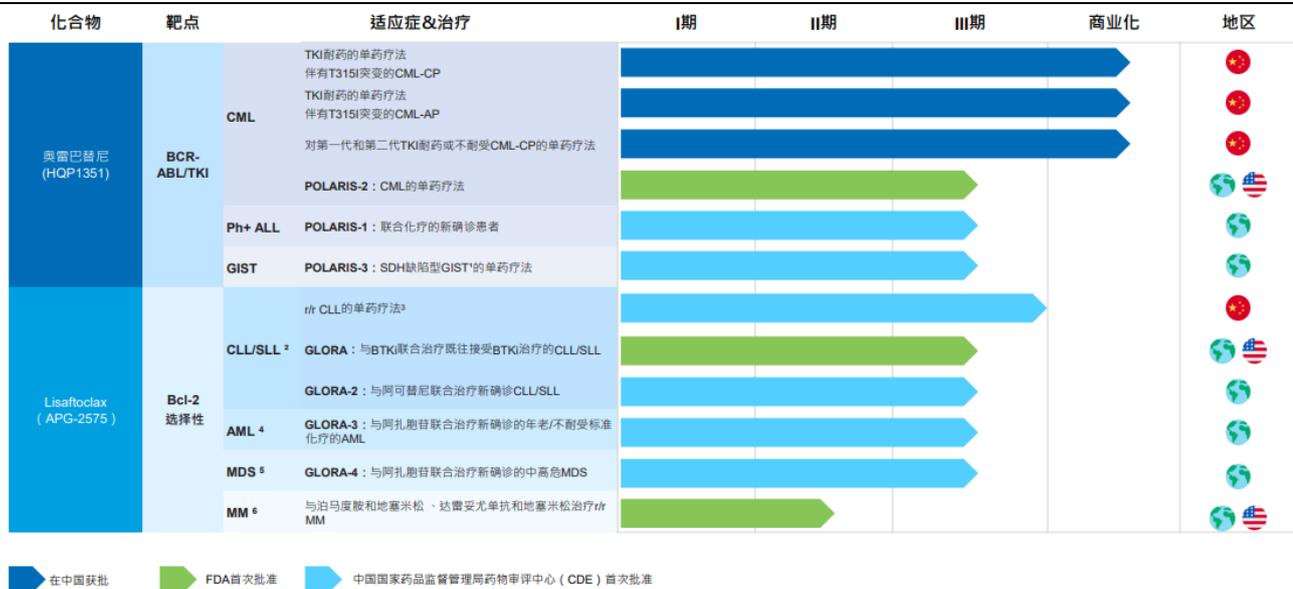
**大部分分子中美双报，血液瘤管线临床布局持续推进。**公司在2021年迎来首个产品奥雷巴替尼（BCR-ABL TKI）的国内上市，获批治疗T315I突变的CML成年患者，并在2023年被纳入医保目录。在2023年11月获批治疗一代和二代耐药和/或不耐受慢性粒细胞白血病慢性期（CML-CP）患者。针对治疗2个及以上TKI耐药CML患者的全球注册III期临床研究POLARIS-2已经获FDA许可，目前处于患者入组阶段。针对一线费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（1L Ph+ ALL）适应症的全局III期注册临床研究（POLARIS-1）和针对SDH缺陷型胃肠道间质瘤（GIST）患者的全球注册性III期临床试验（POLARIS-3）已获CDE许可，并将在全球启动III期临床试验。

核心产品Lisaftoclax（BCL-2）国内注册II期临床研究已完成，预计2024年国内申报NDA；单药治疗R/R CLL/SLL适应症的全局III期注册临床已经完成，预计2024年内在国内递交上市申请。和BTKi联用治疗既往接受过BTK治疗的CLL/SLL患者的全球注册III期临床研究（GLORA）获FDA许可。和阿卡替尼联用治疗一线CLL/SLL患者的全球注册III期临床研究（GLORA-2）获中国CDE批准。针对急性髓系白血病（AML）适应症，和阿扎胞苷联合治疗一线AML的全局注册III期临床研究（GLORA-3）获中国CDE批准。治疗一线中高危骨髓增生异常综合征（MDS）的全局注册III期临床研究（GLORA-4）获中国CDE批准。对于多发性骨髓瘤（MM），Lisaftoclax联合治疗的Ib/II期临床试验正在中美进行。



2) Lifaftoclax 的 2023 年风险调整后全球销售额为 68.2 亿元。其中风险调整后国内销售额 5.7 亿元。风险调整后海外销售额 62.5 亿。

图4 亚盛医药核心管线布局



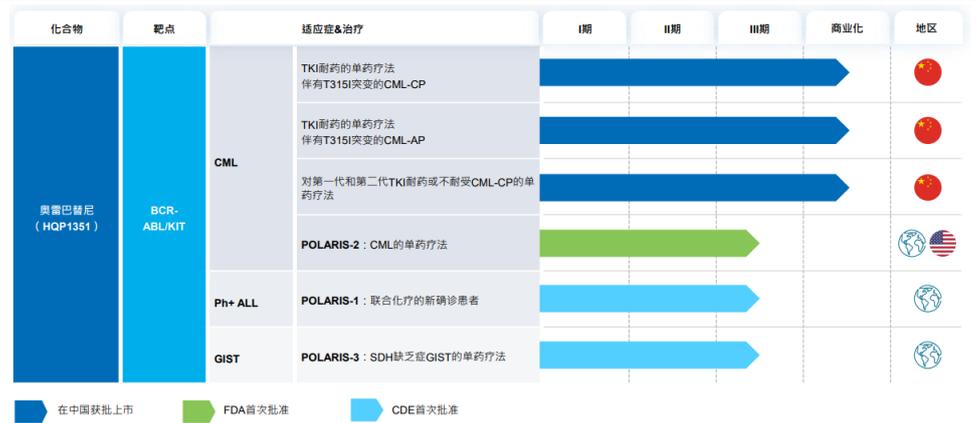
资料来源: 公司演示资料, HTI

## 2.1 奥雷巴替尼 (BCR-ABL TKI) : 潜在 Best-in-class 第三代 BCR-ABL 抑制剂, 全球销售峰值超 20 亿美元

### 2.1.1 全球 BCR-ABL 抑制剂药物市场规模超 60 亿美元

美国获批的 CML 治疗药物包括一代 BCR-ABL 抑制剂伊马替尼, 二代尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼, 三代普纳替尼, 以及诺华 STAMP 抑制剂阿思尼布等六款药物, 年销售额合计 60 亿美元左右。阿思尼布 2022 年上市后销售额 1.5 亿美元, 2023 年迅速增长到 4.1 亿元, 展示出该市场较大的潜力。临床数据显示, 奥雷巴替尼对普纳替尼、阿思尼布等耐药或者无效的 CML 患者依然有效, 且安全性大幅提升, 不存在普纳替尼“危及生命的血栓和血管重度狭窄”风险, 是潜在的 Best-in-class 产品。2024 年 2 月 FDA 批准了奥雷巴替尼治疗经治 CML-CP 患者的全球注册 III 期临床研究, 公司预计 26 年完成该注册临床并在美国申报上市。考虑到武田的临床资源和海外商业化能力, 我们预计奥雷巴替尼风险调整后海外销售峰值有望达到 21.3 亿美元 (2035 年达峰)。

图5 奥雷巴替尼的临床研发计划



资料来源: 公司演示资料, HTI

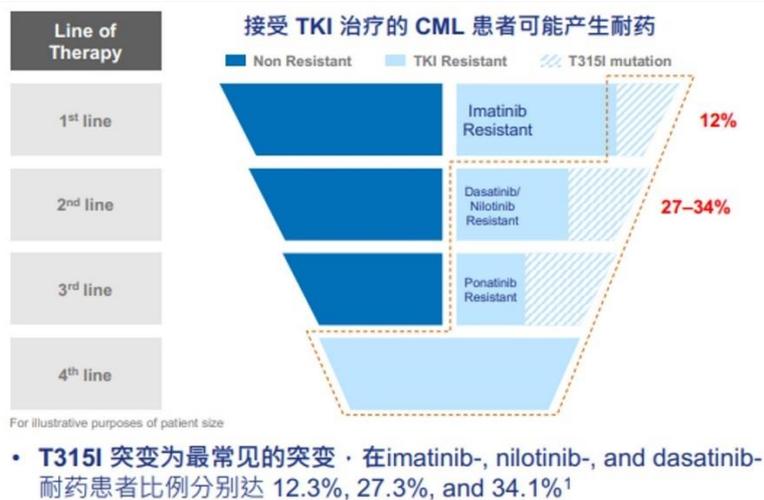
### 2.1.2 慢性髓性白血病 (CML) 每年全球新发患者人数约 7 万

CML 是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤，当 9 号染色体上的 ABL1 基因与 22 号染色体上的 BCR 基因融合，该融合基因持续激活 BCR-ABL 酪氨酸激酶，从而编码癌蛋白 BCR::ABL1，通过下游信号通路如 RAS、RAF、JUN 激酶等，促进 CML 细胞的生长和存活。该异常的 Bcr-Abl 融合基因也被称为费城染色体，绝大多数 CML 具有相对特异性的费城染色体 (Ph) 阳性。CML 全球的年发病率为 (1-2)/10 万，占白血病总数的 15%-20%，约有~7 万新发患者。我国 CML 发病率 (3-4)/10 万，中国每年约~1.7 万新发患者。美国发病率约 (1.5-1.7)/10 万，每年约有 0.9~1 万人新发患者。CML 在各个年龄组中均可以发生，发病率随着年龄增长逐渐增加。CML 可划分为三个阶段：慢性期、加速期或急变期。患有 CML 的大多数患者均于慢性期确诊。

### 2.1.3 CML 存量患者数量庞大，耐药性问题成为临床痛点

CML 患者的 10 年生存率达 85%~90%，尽管新发人数较少，但 CML 存量患者庞大。患者普遍用药周期长，而且大部分患者对一代和二代 TKI 耐药。中国 CML 存量患者约 10~15 万人，其中 40% 的患者进入了二线以上的治疗。其中 T315I 突变是最常见的突变，分别占伊马替尼、尼洛替尼以及达沙替尼耐药患者的比例为 12.3%、27.3% 以及 34.1%。针对 CML 的耐药患者，依然存在较大的临床未满足需求。

图6 CML T315I 突变患者人数比例



资料来源: 公司演示资料, HTI

**BCR-ABL TKI 迭代，解决 CML 耐药突变问题。** 目前全球获批的 CML 治疗药物包括分为三代：

- 1) **第一代 BCR-ABL 抑制剂，通常用于新诊断 CML 患者：**伊马替尼是首个针对 CML 发病机制中 BCR-ABL 融合蛋白研发上市的 TKI 药物。伊马替尼将 CML 患者的 10 年生存率由不到 50% 提高到 90%，也成为 CML 一线标准疗法。专利到期后，2023 年全球销售额 5.6 亿美元。
- 2) **第二代 BCR-ABL 抑制剂，通常用于一线治疗中的高风险患者或伊马替尼治疗失败后的患者：**BCR-ABL TKI 只影响突变基因产生的蛋白，非直接改变基因，随着 TKI 药物暴露的增加，大约 60% 的 CML-BP（急变期）患者会因为 T315I、E225K、Y253K 以及 M351T 突变耐药。第二代 BCR-ABL TKI 可以克服伊马替尼大部分耐药突变，同时第二代 TKI 一线治疗 CML 能够获得更快、更深的分子学反应，逐步成为 CML 患者的一线治疗方案之一。**2023 年，第二代 TKI 药物（尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼、氟马替尼、拉多替尼等）的全球市场空间约 45 亿美元。**
- 3) **第三代 BCR-ABL 抑制剂，解决 T315I 突变耐药问题：**第二代 BCR-ABL TKI 可以克服绝大部分耐药突变，但对 T315I 突变无效。T315I 突变约占一代耐药患者突变比例的 12%，二代药耐药患者中，T315I 突变比例达 27%~34%。第三代 BCR-ABL 抑制剂，对 BCR-ABL 以及包括 T315I 突变在内的多个突变体有效，代表药物有普纳替尼、阿思尼布（STAMP 抑制剂）以及的奥雷巴替尼。
  - i. 普纳替尼为全球首个获批上市的第三代 BCR-ABL 抑制剂，被获批治疗：1) 至少 2 种 TKI 耐药的 CML 患者；2) 没有其他 TKI 可使用的加速以及急变期 CML 患者；3) 以及 T315I 阳性的慢性，加速以及急变期 CML 患者；4) 单药治疗 T315I 阳性 Ph+ ALL 患者或没有其他 TKI 可使用的 Ph+ ALL 患者。5) 联用化疗治疗一线 Ph+ ALL 患者。2023 年普纳替尼的全球销售额为 3.9 亿美元。
  - ii. Asciminib 是诺华开发的变构抑制剂，与 BCR-ABL1 的豆蔻酰化口袋结合，被获批治疗：1) 先前接受过两种或多种 TKI 治疗的慢性期 Ph+ CML 患者。2) 具有 T315I 突变的慢性期 Ph+ CML 患者。2023 年 Asciminib 的全球销售额 4.7 亿美元。
  - iii. 奥雷巴替尼：国内唯一获批上市治疗 T315I 突变 CML 患者的第三代 BCR-ABL 抑制剂。获批适应症包括：1) 2021 年 11 月，获批治疗 T315I 突变的 CP-CML 或 AP-CML 的成年患者，并在 2023 年被纳入医保目录。2) 2023 年 11 月，获批治疗对第一代和第二代 TKI 耐药或者不耐受的 CML-CP 患者，该适应症有望在 2025 年进入医保目录。奥雷巴替尼的商业化推广由亚盛医药和信达生物共同进行，2024H1 奥雷巴替尼的国内销售额为 1.1 亿元。

表2 全球 BCR-ABL 抑制剂的竞争格局

类型	药物	商品名	公司	主要适应症	境外最高临床阶段	国内最高临床阶段	境外销售额	国内样本医院销售额
第一代	Gleevec 伊马替尼	格列卫	诺华	CML、ALL、GIST 等	上市 (2001 年)	上市 (2002 年)	2022 年 7.5 亿美元 2023 年 5.6 亿美元	集采 (2019) 2023 年: 5.6 亿元
第二代	Sprycel 达沙替尼	达希纳	BMS	CML、ALL、CLL	上市 (2006 年)	上市 (2011 年)	2022 年 21.7 亿美元 2023 年 19.3 亿美元	已集采 2023 年: 1.3 亿元
	Tasigna 尼洛替尼	施达赛	诺华	CML	上市 (2007 年)	上市 (2009 年)	2022 年 19.2 亿美元 2023 年 18.5 亿美元	已集采 2023 年: 0.2 亿元
	Bosulif 博舒替尼	-	辉瑞	CP-CML	上市 (2012 年)	III 期 (2007)	2022 年 5.8 亿美元 2023 年 6.5 亿美元	-
	甲磺酸 氟马替尼片	豪森昕 福	豪森	CML	-	上市 (2019 年)	-	2023 年: 4.1 亿元
	拉多替尼	-	俄罗斯制药 韩国一洋药品	CML	上市 (2012 年)	III 期 (2018)	-	-
第三代	Iclusig 普纳替尼	-	Takeda	CML、ALL	上市 (2012 年)	上市 (2024 年)	2022 年 3.5 亿美元 2023 年 3.9 亿美元	-
	Scemblix 阿思尼布	-	诺华	CML	上市 (2021 年)	NDA (2024 年)	2023 年 4.7 亿美元 2024H1: 3 亿美元	-
	奥雷巴替尼	耐立克	亚盛	CML	-	国内上市 (2021 年)	-	2023 年: 1.6 亿元 2024H1: 1.1 亿元
	Vamotinib PF-114	-	Fusion Pharma	CML	I/II 期	-	-	-
	ELVN-001	-	Enliven Therapeutics	CML	I 期	-	-	-

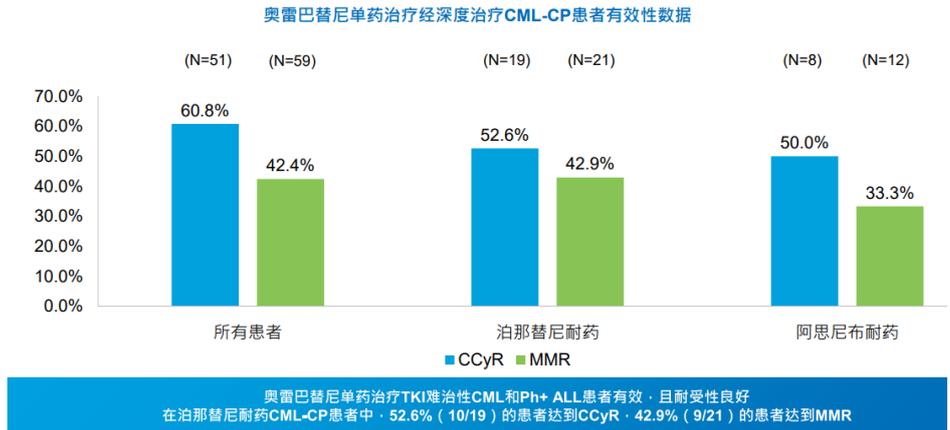
资料来源: 公司官网, Insight 数据库, 普纳替尼销售额: 日本财年结果, 按照汇率 USD/JPY=135 (2022) 以及 USD/JPY=142 (2023) 换算, HTI

### 2.1.4 奥雷巴替尼有同类最佳潜力

我们认为奥雷巴替尼在 CML 适应症中具备其他第三代 TKI 更大的市场潜力, 主要基于以下三点优势:

- 1) 奥雷巴替尼的疗效更强, 且在普纳替尼、阿思尼布耐药患者中展现了不错的临床获益以及耐受性。非头对头数据对比, 奥雷巴替尼治疗后患者的主要分子遗传学反应率 (MMR) 较普纳替尼以及阿思尼布更高, 且血液学反应显著更优, CC201 研究中达到 100% 血液学缓解; 根据 2024 EHA 的临床结果, 在使用奥雷巴替尼治疗普纳替尼、阿思尼布治疗失败的 CML-CP 患者中, CCyR 率分别为 53%、50%, MMR 率分别为 43%、33%。2024 年, 奥雷巴替尼被纳入了 NCCN 的 CML 治疗指南, 并获得了中国临床肿瘤学会 (CSCO) 指南推荐。

图7 奥雷巴替尼在普纳替尼或阿思尼布耐药患者中展现更优临床获益



资料来源：公司演示资料，HTI

- 2) 奥雷巴替尼有效抑制野生型 BCR-ABL 及多种突变型的活性。阿思尼布对 T351I 突变患者效果较弱，需要 5 倍剂量给药治疗，并且对很多突变不敏感。奥雷巴替尼对大部分 TKI 不敏感的激酶区突变和复合突变激酶均有较强抑制性。

图8 不同 BCR-ABL 抑制剂对野生型 BCR-ABL 及其突变型的抑制能力

Mutated region	BaF3 (BCR::ABL) Mutant Cells	Anti-proliferation Assay (IC50, nM)					
		Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Asciminib	Ponatinib	Olverembatinib
Wild-type	-	565 ± 656	31 ± 4	10 ± 3	31 ± 4	11	6 ± 3
SH2-contrast region	M351T	1298 ± 542	37 ± 4	8 ± 4	47 ± 34	13 ± 3	9 ± 1
Substrate-binding region	F359V	>10000	1710 ± 635	598 ± 624	6060 ± 355	466 ± 73	50 ± 16
P-loop	E255K	6222 ± 484	648 ± 395	14 ± 1	10	49 ± 4	22 ± 13
	Y253H	8936 ± 1774	497 ± 122	11 ± 2	28 ± 13	37 ± 4	7 ± 1
	E255V	7565 ± 3268	567 ± 151	29 ± 15	24 ± 4	56 ± 1	27 ± 11
	M244V	2963 ± 83	236 ± 152	40 ± 1	5223 ± 4899	75 ± 42	41 ± 8
Gate keeper	T315I	>10000	3425 ± 650	2525 ± 322	146 ± 14	33 ± 11	24 ± 10
Hinge region	F317L	526 ± 56	89 ± 8	31 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	8 ± 3
	F311I	3947 ± 223	226 ± 122	13 ± 0	107 ± 1	38 ± 5	23 ± 13
SH3-contrast region	V299L	1987 ± 1237	103 ± 6	116 ± 2	562 ± 352	10 ± 4	8 ± 4
T3 151 + Other Compound Mutation	T315I/E255V	>10000	646.7 ± 4431	3573 ± 1385	93 ± 86	244 ± 125	26 ± 11
	T315I/F359V	>10000	4598 ± 1997	3392 ± 211	6631 ± 1201	101 ± 22	20 ± 10
	T315I/G250E	>10000	8511 ± 5599	5001 ± 2939	7451 ± 3057	130 ± 16	33 ± 2
	T315I/E255K	>10000	>10000	470 ± 603	8944 ± 748	339 ± 12	40 ± 5
	T315I/E453K	8486 ± 1628	>10000	4724 ± 155	2931 ± 74	130 ± 5	61 ± 27
	T315I/M351T	7603 ± 1498	>10000	7683 ± 3645	>10000	127 ± 5	67 ± 44
	T315I/F311I	7144 ± 2459	>10000	4789 ± 1739	7061 ± 1423	438 ± 88	78 ± 46
	T315I/H396R	8953 ± 5314	>10000	9288 ± 3388	>10000	211 ± 134	79 ± 54
	T315I/Y253H	>10000	>10000	7080 ± 3233	6981 ± 2481	889 ± 100	114 ± 1
	T315I/F317L	>10000	>10000	>10000	860 ± 96	688 ± 412	117 ± 23
	T315I/M	>10000	>10000	>10000	996 ± 405	1989 ± 3414	217 ± 131
Other Compound Mutation	G250E/V299L	6489 ± 2922	841 ± 368	570 ± 589	2891 ± 2863	12 ± 3	14 ± 2
	F317L/F359V	7195 ± 1729	926 ± 24	56 ± 12	5214 ± 810	24 ± 12	25 ± 13
	Y253H/E255V	>10000	7026 ± 2183	231 ± 92	5014 ± 2929	772 ± 220	122
	T253H/F359V	>10000	>10000	110 ± 1	>10000	432 ± 23	311 ± 35

资料来源：公司演示资料，HTI

- 3) 奥雷巴替尼的安全性更优，动脉闭塞事件发生率更低，患者用药时间长。奥雷巴替尼的 AE 主要是血液学不良反应，大部分可控制和耐受。根据 II 期注册临床数据显示，奥雷巴替尼治疗患者中，不良反应包括血小板计数低 (Gr3-4 49%)，在暂停治疗或支持治疗后消退，贫血 (Gr3-4 32%) 等。治疗相关的心血管事件发生率 (Gr3-4 12%)，包括高血压 (Gr3-4 6%)、动脉闭塞事件 (AOEs) 发生率 5%，最常见的非血液学不良反应是甘油三酯增高 (Gr3-4 9%)，大多为 1-2 级。首次人体试验 (FIH) I 期临床试验的 5 年随访结果显示，73% 的 CML-CP 患者仍在接受治疗。相比之下，普纳替尼的动脉闭塞事件 (AOEs) 发生率 15%~20%，同时可见心力衰竭和肝毒性等事件发生，被 FDA 添加了黑框警告。另一款第三代 TKI 阿思尼布的 AE 主要是疲劳、关节和肌肉疼痛，上呼吸道感染，同时也会导致血小板计数低、甘油三酯增高，红细胞和白细胞计数低、肾功能异常等。在 ASCEMBL 研究 (阿思尼布 vs 博舒替尼) 中，3.2% 的阿思尼布组患者发生了动脉闭塞事件 (AOEs)。

国内新适应症有望进入医保，海外临床入组稳步推进。奥雷巴替尼已经获批 T315I 耐药突变 CML-AP/CML-CP 适应症（全国潜在患者人数约 1 万）。2023 年进入了医保目录。1 代/2 代 TKI 耐药 CML-CP 适应症（全国潜在患者人数约 4 万）2023 年获批，公司预计 2025 年被纳入医保，届时奥雷巴替尼覆盖患者人数有望得到扩充，从而加速放量。

海外方面，针对 2 个及以上 TKI 耐药 CML-CP 适应症，全球注册 III 期 POLARIS-2 已经获得 FDA 批准，试验包括两部分：1) 奥雷巴替尼治疗 T315 突变 CML 患者的单臂临床；2) 奥雷巴替尼 vs 博舒替尼治疗 2 个及以上 TKI 耐药 CML 患者。全球计划入组 285 人，两部分临床终点为 24 周 MMR，预计 2025 年完成临床入组，预计 2026 年递交 NDA。

表3 全球第三代 BCR-ABL 抑制剂的竞争格局

药物	奥雷巴替尼	普纳替尼	阿恩尼布
公司	亚盛医药	武田制药	诺华
代数	第三代	第三代	第三代（变构抑制剂）
获批适应症	CML (2021 获批, CN) ALL (3 期)	CML (2012 获批, FDA) ALL (2012 获批, FDA)	CML (2021 获批, FDA)
在研适应症	CML: US: r/r CML 适应症注册临床 预计 2026 年完成 CN: 获批治疗 T315I 突变 CML 获批治疗第一代和第二代 TKI 耐药的 CML-CP	CML: US: 获批治疗 2 线+耐药 r/r CML 获批治疗无其他 TKI 可使用 CML 获批治疗 T315I 突变 CML CN: 获批治疗 r/r CML	CML: US: 获批治疗 2 线+耐药 r/r CML 获批治疗 T315I 突变 CML 1L CML 适应症注册临床进行中 CN: NDA
	Ph+ ALL: 全球+中国: 1L 注册临床 预计 2027 年完成	Ph+ ALL: US: 获批 CN: 获批	
	GIST: 全球+中国: SDH 缺陷型 GIST 注册临床 即将启动	-	-
专利到期时间	-	2026	-
2023 年销售额	-	4 亿美元	5 亿美元
剂量	40mg 每隔一天一次	45mg 每日一次	80mg 每日一次 T315i 突变人群: 200mg 每日两次 (5 倍剂量)
MMR	55%	40%	38%
T315i 突变人群 MMR	56%	58%	49%
MCyR	76%	70%	-
CCyR	66%	68%	-
CHR	100%	-	-
MaHR	74%	-	-
第 12 个月 PFS%	89%	-	-
第 12 个月 OS%	100%	-	-
因 AE 导致终止给药	-	血小板减少 (31%)	31%
备注	-	因为心脏毒性和心血管毒性 FDA 标注“黑框警告”	-

资料来源: Insight 数据库, MMR: 主要分子遗传学反应; MCyR: 主要细胞遗传学缓解; CCyR: 完全细胞遗传学缓解; MaHR: 主要血液学反应; CHR: 完全血液学变化; HTI

2.1.5 奥雷巴替尼在 Ph+ ALL、GIST 等其他适应症中具备更高潜力

Ph+ ALL 在成人 ALL 患者中，约占 20%，具有复发率高、无病生存期短、预后差等特点：急性淋巴细胞白血病（ALL）起源于淋巴细胞在骨髓内异常增生的恶性肿瘤，ALL 患者 85% 为儿童。患者复发率高，超过 50%，一旦复发，患者的 5 年生存率只有 7%，存在急迫的未满足临床需求。全球每年 ALL 新发患者数目~12 万人，其中费城染色体阳性 ALL（Ph+ ALL）是 ALL 患者中最常见的亚型，占比 20%，这部分患者预后更差，全球每年新发患者数目~1.8 万人，我国每年 Ph+ ALL 新发患者数目约 1200 人。

奥雷巴替尼联合疗法有潜力成为 Ph+ ALL 一线用药选择和无化疗方案。在 TKI 药物出现之前，Ph+ ALL 患者的一线治疗方法是经化疗达完全缓解（CR）后行异体造血干细胞移植（allo-HSCT），但移植前复发和缺乏移植机会的患者约占总体 70%以上，5 年总生存率不到 30%。TKI 的应用显著改变了 Ph+ ALL 的治疗前景，但一代以及二代 TKI 治疗存在一定局限性，复发率较高以及远期生存率依然不够满意，3-5 年总生存率约 50%左右，第三代药物中阿思尼布对 Ph+ ALL 无效。目前新型疗法集中在 TKI、单抗、双特异性 T 细胞衔接器（BiTE 药物）、CAR-T 等方案，目的是希望取代现有一线方案。根据 2023 ASH 会议上公布的 II 期数据显示，奥雷巴替尼联合维奈托克（BCL-2）（低强度治疗）一线治疗 Ph+ ALL，ORR 率 100%，83% 的患者在第 12 周达到 CMR。安全性良好，AEs 为 1~2 级。奥雷巴替尼联合贝林妥欧单抗一线治疗 Ph+ ALL，3 个月 CMR 率 100%，6 个月总生存率（OS）为 100%。总体耐受性良好，AEs 为 1~2 级。奥雷巴替尼联合 PDT-ALL-2016（启发化疗方案）治疗 13 例患者全部达到 CR，ORR 率 100%。根据以上临床结果，奥雷巴替尼有望做到“无化疗”和“无移植”的疗法。针对 1L Ph+ ALL，公司在国内开展了全球注册 III 期 POLARIS-1（奥雷巴替尼+化疗 vs 伊马替尼+化疗），预计 2025 年完成患者临床入组。

图9 奥雷巴替尼治疗一线 Ph+ ALL 患者达到深度缓解

真实世界数据证明奥雷巴替尼联合用药用于Ph+ ALL一线治疗能达到深度缓解，并有望实现“无化疗”治疗方案



资料来源：公司演示资料，HTI

奥雷巴替尼治疗 SDH 缺陷型 GIST 患者展示出初步疗效和安全性：全球 GIST 发病率为 (1.1~1.5) /10 万，中国每年有 2~3 万人发病。85%~90% 的 GIST 患者有 KIT 或 PDGFRA 突变，使用 TKI 可以改善这部分患者预后。约 85% 的儿童 GIST 和 10%~15% 的成人 GIST 患者不携带 KIT 或 PDGFRA 突变，称为野生型 GIST。野生型 GIST 可分为 SDH 缺陷型 GIST 和非 SDH 缺陷型 GIST，其中 SDH 缺乏的患者比例占野生型 GIST 约 50%。SDH 缺陷型 GIST 患者目前无标准治疗方案，伊马替尼治疗无效，患者 5 年无事件生存（EFS）率仅为 24%，存在一定的未满足的临床需求。根据 2024 ESMO 的 I 期数据显示，截至 2024 年 3 月 12 日，入组的 26 例 SDH 缺陷型 GIST 患者（既往接受了 1~4 中 TKIs 治疗）中有 6 例获得 PR，ORR 率为 23.1%，临床获益率达到 92.3%，mPFS 为 22 个月，初步显示了良好的疗效和安全性。针对化疗治疗失败 SDH 缺陷型 GIST，公司在国内开展了全球注册 III 期 POLARIS-3，预计 2026 年完成临床入组。



表5 奥雷巴替尼的销售测算

亿元	2023	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
奥雷巴替尼全球销售额	1.9	2.4	4.0	6.0	15.2	25.1	42.0	56.9	75.8	91.0	108.5
奥雷巴替尼国内销售额	1.9	2.4	4.0	4.1	5.5	7.6	9.4	11.2	12.2	13.2	13.7
CML耐药适应症	1.9	2.4	4.0	4.1	5.2	6.6	8.1	9.2	9.5	10.0	10.2
1L ALL					0.3	0.6	0.9	1.4	1.9	2.2	2.2
1L GIST						0.3	0.4	0.6	0.8	1.0	1.3
奥雷巴替尼海外销售额				1.9	9.8	17.6	32.6	45.7	63.5	77.8	94.8
CML耐药适应症				1.9	9.8	17.6	32.6	45.7	63.5	77.8	94.8
海外销售分成比例				12%	12%	12%	14%	14%	16%	16%	16%
海外销售分成				0.2	1.2	2.1	4.6	6.4	10.2	12.4	15.2

资料来源: Frost & Sullivan; HTI

2.2 Lisoftoclax (BCL-2, APG-2575): 全球第二款进入关键注册临床阶段的 BCL-2 抑制剂, 全球销售峰值有望超 35 亿美元

2.2.1 耐药性与安全性问题制约维奈克拉临床使用

维奈克拉 2023 年全球销售额 23 亿美元。维奈克拉由艾伯维公司和基因泰克公司合作研发, 于 2016 年 4 月获 FDA 批准上市, 为目前唯一上市的 BCL-2 抑制剂。目前该药获批的适应症包括: CLL/SLL (2016)、AML (2018), 后续正在开展临床试验的适应症包括惰性非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 和 MM、MDS、乳腺癌、前列腺癌等。2020 年 12 月维奈克拉在国内获批上市 (适应症为与化疗联用治疗老年或不适于强诱导化疗的初诊成人 AML), 并于 2022 年进入医保目录, 2022 年国内样本医院销量 3000 万元。维奈克拉存在几个问题: 1) BCL-2 基因突变会明显影响维奈克拉的结合力, 导致 CLL/SLL 患者产生继发性耐药性; 2) 存在 TLS 风险, 可能导致病人死亡; 3) 剂量递增设计有效降低 TLS 发生率, 但方案较为复杂。4) 与 BTKI 比如伊布替尼存在药物-药物相互作用, 不能联合用药。

图 11 维奈克拉适应症获批以及销售额情况

表. 维奈克拉欧洲/美国/中国内地适应症获批情况

适应症	国家/地区	获批时间	治疗线数	用药方案	具体描述
AML	美国	2022/12	1L	+阿扎胞苷	TN AML (75周岁以上或不能耐受强诱导化
AML	EMA	2021/5	1L	+阿扎胞苷/地西他滨	TN AML
AML	中国内地	2020/12	1L	+阿扎胞苷	TN AML (75周岁以上或不能耐受强诱导化
AML	美国	2018/11	1L	+阿扎胞苷+地西他滨	TN AML (75周岁以上或不能耐受强诱导化
CLL/SLL	EMA	2022/8	1L	+伊布替尼	TN CLL
CLL/SLL	EMA	2020/3	1L	+奥妥珠单抗	TN CLL
CLL/SLL	美国	2019/5	1L	+奥妥珠单抗	TN CLL/SLL
CLL/SLL	EMA	2018/11	2L	+利妥昔单抗	2L CLL/SLL
CLL/SLL	美国	2018/6	2L	+利妥昔单抗	2L CLL/SLL
CLL/SLL	EMA	2016/12	附条件批准	单药	附条件批准用于特定人群CLL/SLL治疗
CLL/SLL	美国	2016/4	2L+	单药	del 17p人群 2L CLL/SLL+

表. 维奈克拉/伊布替尼上市后销售额情况 (亿美元)



资料来源: Insight 数据库, HTI

截至 2024 年 9 月，全球进入 III 期临床的 BCL-2 抑制剂管线共 2 条，分别为亚盛医药的 Lisaftoclax (APG-2575) 和百济神州的 Sonrotoclax (BGB-11417)，通过分子结构改进，有望在耐药突变治疗或递增方案上有所改进。

**2.2.2 Lisaftoclax 是国内首个看到明确疗效、并进入关键注册临床阶段的 BCL-2 抑制剂**

Lisaftoclax 是公司自主研发的 BCL-2 选择性抑制剂，通过选择性抑制 BCL-2 蛋白，恢复癌细胞的正常凋亡过程，从而达到治疗肿瘤的目的。目前针对 CLL/SLL、AML、MDS、MM、华氏巨球蛋白血症 (WM)、成人套细胞淋巴瘤 (MCL) 以及实体瘤适应症研发。公司计划 2024 年内递交单药治疗 R/R CLL/SLL 的 NDA 申请，预计将成为中国首个针对 CLL/SLL 递交 NDA 申请的 BCL-2 抑制剂。

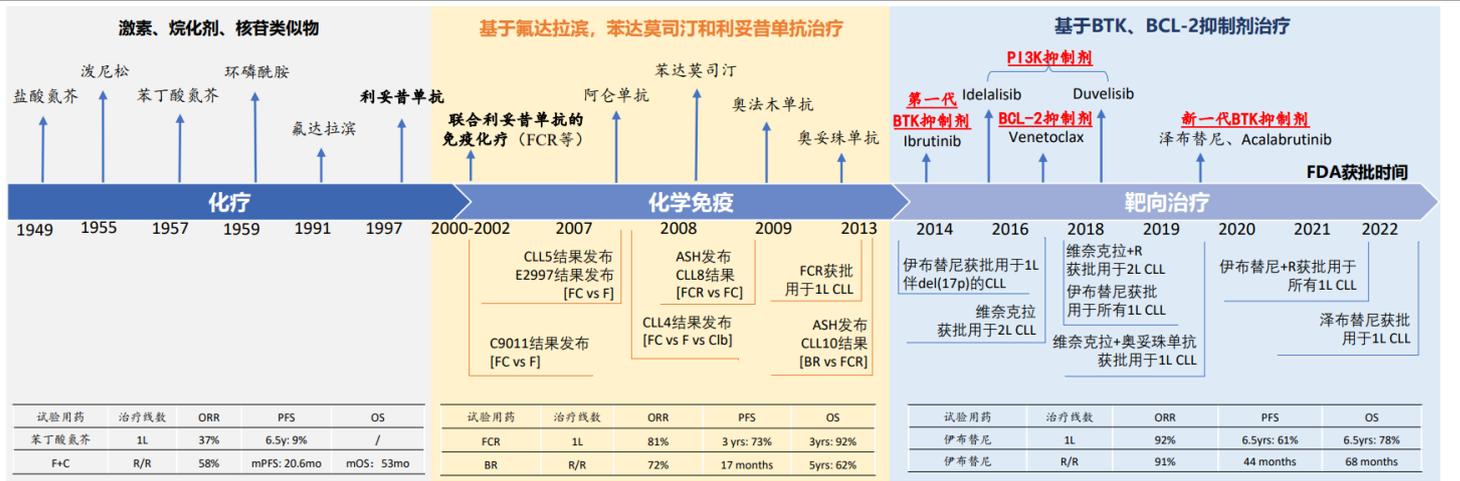
**图12 Lisaftoclax 在研适应症**



资料来源: 公司演示资料, HTI

**CLL/SLL 治疗手段经过了从化疗到免疫化疗再到靶向治疗的演变。** CLL/SLL 是成人白血病最常见的类型，占西方国家白血病病例的四分之一，全球每年新增病例超过 10 万例。CLL/SLL 在老年人群中较为常见，患病率随年龄增长而升高。近年来，CLL/SLL 的治疗方案从 BTKi 单药长期用药转向以 BTKi 为基础联合方案的有限疗程方案 (fixed-duration)。目前固定周期治疗主要聚焦于 BTKi 联合免疫化疗、BTKi 联合 BCL-2 抑制剂，以及 BCL-2 抑制剂联合抗 CD20 抗体等方案。

图13 CLL/SLL 疗法演进



资料来源: FCR: 氟达拉滨(F)、环磷酰胺(C)、利妥昔单抗(R); Cib: 苯丁酸氮芥; BR: 苯达莫司汀, 利妥昔单抗, HTI

### 2.2.3 Lisoftoclax 具有同类最佳潜力

我们认为 Lisoftoclax 具有同类最佳潜力，主要有以下几个原因：

- 疗效好，与 BTKi 包括伊布替尼和阿卡替尼无潜在的 药物-药物相互作用 (DDI) 风险。** Lisoftoclax 在与阿可替尼联合治疗 CLL/SLL 患者时，初治人群中的 ORR 达 100%，复发/难治人群中的 ORR 达到 97%。在 MDS、MM 等适应症中，Lisoftoclax 同样展现出出色的疗效，有望为患者提供了新的治疗选择。维奈克拉和伊布替尼以及部分抗感染药物有 DDI 作用，影响了临床上的使用。
- 安全性优势。** 1) TLS 风险更小。维奈克拉导致肿瘤体积迅速缩小，因此在用药初期和增量阶段存在 TLS 风险。I 期的剂量拓展试验数据显示，维奈克拉起始剂量较高且剂量递增时间较短时，导致 TLS 的发生率达到了 13%（5 例实验室 TLS，5 例临床 TLS），包括 2 例 TLS 相关的死亡事件和 3 例急性肾衰竭事件。Lisoftoclax 和阿卡替尼联用治疗未观察到 TLS 事件发生。2) 中性粒细胞减少症发生比例更小。维奈克拉联用 GAZYVA (CD20 单抗) 52.8% 的病例出现 3/4 级中性粒细胞减少症。Lisoftoclax 和阿卡替尼联用治疗只有 26% 的病例出现 3/4 级中性粒细胞减少症。
- 每日梯度剂量递增给药，方案简洁便利：** Lisoftoclax 采用每日梯度剂量递增给药的方式，可于一周内达到治疗剂量。同时，改进了现有的 BCL-2 抑制剂联合 BTKi 抑制剂的用药方案，取消了 BTK 抑制剂的单药导入期，更快更早进入两药联合治疗阶段。维奈克拉为了解决 TLS 风险较大的问题，采取的是剂量递增给药（先用 BTK 抑制剂诱导，再进行维奈克拉的剂量爬升，达到最佳剂量需要一个月）。百济的 Sonrotoclax 也需要 5~8 周达到目标剂量。

表6 BCL-2+BTKi 组合疗效对比 (APG-2575 的入组患者包括了 R/R CLL 患者, 其他两个临床试验入组均为一线 CLL 患者)

概况	企业	AbbVie/罗氏	亚盛医药	百济神州
	药品名称	维奈克拉 (Venetoclax)	APG-2575	BGB-11417
	临床试验编号	NCT03462719	NCT04215809	NCT04277637
	临床阶段	Phase III	Phase II	Phase I
	试验地区	国际多中心	美国、澳大利亚	国际多中心
	治疗线数	TN CLL	TN+r/r CLL	TN CLL
	治疗方案	+泽布替尼	+阿卡替尼	+泽布替尼
	患者人数	106	57	94
	用药剂量递增方式	每周递增, 预计5周达目标剂量, 400mg QD	每日递增, 预计6日达目标剂量, 600mg QD	每周递增, 预计5周达目标剂量
疗效数据	ORR	87%	98%	100%
	CR	39%	/	27%
安全性数据	≥3TEAE发生率	76%	/	35%
	中性粒细胞减少	35%	23%	
≥3级 TEAE	血小板减少	6%	6%	/
	贫血	/	10%	
	肿瘤溶解综合征 (TLS)	无临床 TLS	2例临床 TLS 2例实验室 TLS	无临床 TLS 1例实验室 TLS

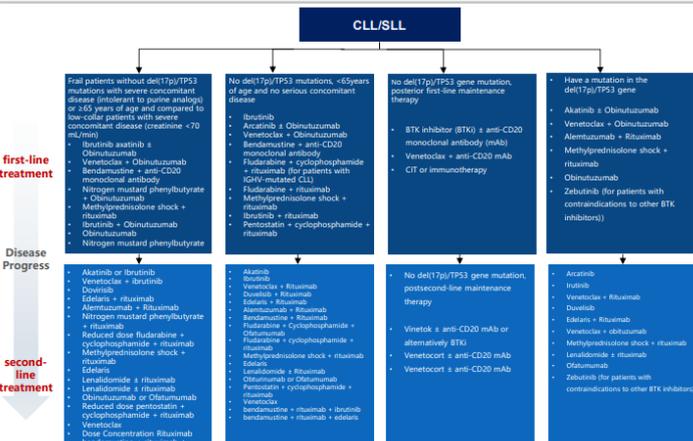
资料来源: Insight 数据库, HTI

2.2.4 Lisoftoclax 有望在 CLL/SLL 适应症率先获批

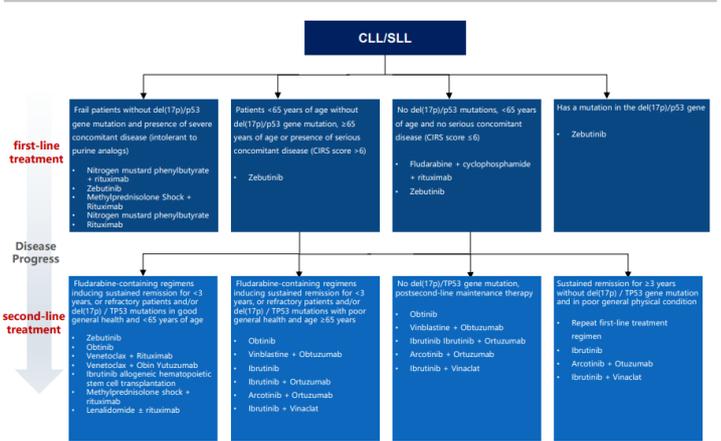
BCL-2 联合 BTKi 方案尚未在一线 CLL/SLL 适应症获 FDA 批准。根据 NCCN 指南, 目前一线 CLL/SLL 治疗方案包括: BTKi 单药、CD20 单抗单药、BTKi+CD20 单抗、BCL-2+CD20 单抗、化疗+CD20 单抗和 CD52 单抗+CD20 单抗等方案, 其中 1 类优先推荐包括: 伊布替尼 (BTK)、阿卡替尼±奥妥珠单抗、维奈克拉+奥妥珠单抗 (VenO, BCL-2+CD20 单抗)。维奈克拉+伊布替尼 (BCL-2+BTKi) 尚未获得 FDA 批准, 为 2 类优先推荐。据统计, 美国一线 CLL/SLL 患者中, 80% 的病人使用 BTK 抑制剂治疗。根据中国 CSCO 指南, 目前一线 CLL/SLL 治疗方案包括: BTKi 单药、CD20 单抗单药、化疗以及化疗+CD20 单抗方案。其中, 氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗 (FCR 方案, 化疗+CD20 单抗) 仍为主要治疗方案。

图 14 CLL/SLL 的指南推荐疗法 (左: NCCN; 右: CSCO)

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia (CLL/SLL) Diagnostic Pathway in the US



Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia (CLL/SLL) Diagnosis and Treatment Pathway in China



资料来源: NCCN 指南, CSCO 指南, HTI

维奈克拉+伊布替尼有限期治疗较化疗可以持续显著延长初治 CLL/SLL 患者的 PFS。该方案在初治的老年或状态不佳的 CLL/SLL 患者中疗效和安全性的 III 期、多中心临床研究 (GLOW 试验)。维奈克拉+伊布替尼组和免疫化疗组的 42 个月 PFS 率分别为 74.6% vs 24.8%。同时 CAPTURE 研究显示, 维奈克拉+伊布替尼组的 5 年 PFS 率和 OS 率分别为 67%和 96%。基于上述两个研究, EMA 获批伊布替尼扩大适应症, 作为首个每日口服一次的有限期治疗方案用于初治的成人 CLL/SLL 患者。但是由于维奈克拉和伊布替尼联用存在 DDI 问题, FDA 并未批准该方案在美国上市。

**GLORA-2 注册临床已获 CDE 批准, 选择对照 FCR 化疗方案。**根据 2022 年 ASH 数据, Lisaftoclax 在与阿可替尼, 联合治疗 CLL/SLL 患者时, 初治人群中的 ORR 达 100%。针对一线 CLL/SLL 适应症, Lisaftoclax 联合阿可替尼对照免疫化疗 (包括利妥昔单抗+化疗 (FCR 方案)) 的全球注册 III 期临床试验 GLORA-2 已经获得 CDE 批准, 临床终点为 PFS, 预计 2025 年完成临床入组。我们认为 GLORA-2 临床试验的对照组设置较为稳妥, 有利于 Lisaftoclax 在国内率先获批上市。

表7 BCL-2 抑制剂在 CLL/SLL 适应症临床开展情况

公司 分子	艾伯维 维奈克拉	亚盛 APG2575/Lisaftoclax	百济 BGB-11417/Sonrotoclax
<b>CLL/SLL 适应症临床试验开展情况</b>			
一线	维奈克拉+利妥昔单抗 (1 类优先推荐) 维奈克拉+Obinutuzumab (1 类优先推荐) 维奈克拉+伊布替尼 (2B 类其他推荐) 维奈克拉+Obinutuzumab+伊布替尼 (在研)	Ph3 (全球, APG2575CC301) CDE 获批: <b>APG2575+阿卡替尼 vs 免疫化疗方案 (CD20+化疗)</b> 治疗 TN CLL/SLL, 预计 2025 年完成临床入组	Ph3 (全球, BGB-11417-301): <b>BGB-11417+泽布替尼 vs 维奈克拉+Obinutuzumab</b> , 23 年 12 月首例入组
1.5 线	-	Ph3 (全球, APG2575CG301): <b>联用 BTKi 治疗 vs BTKi</b> , 治疗 BTKi 经治的 CLL/SLL 预计 26 年完成临床入组	-
二线或 rr	维奈克拉 (2A 类其他推荐) 维奈克拉+CD20 单抗 (获批)	Ph2 (中国关键注册临床, 单臂): <b>APG2575 单药治疗 rr CLL/SLL</b> , 开始时间 21 年 12 月, 预计 2024 年 NDA, 2025 年获批	Ph2 (中国, 单臂 BGB-11417-202): <b>BGB-11417 单药</b> 治疗经过 BTKi 治疗的 CLL/SLL 的患者, 开始时间 2022 年 10 月 Ph1 (BGB-11417-101): <b>BGB-11417±泽布替尼</b>

资料来源: Insight 数据库, HTI

**Lisaftoclax 有望在海外率先获批 BTKi 经治 CLL/SLL 适应症。**据统计, 美国一线 CLL/SLL 患者中, 80%的病人使用 BTK 抑制剂治疗, 但只有 10%的人达到了 CR, 患者出现疾病复发和耐药性, 需要新的治疗选择。根据 NCCN 指南, 对于 BTKi 治疗失败的 CLL/SLL 患者, 推荐使用 Pirtobrutinib (非共价 BTK)、Breyanz (CD19 CAR-T)、PI3K 抑制剂及其联合疗法、以及免疫疗法再使用等 (但证据较少)。**维奈克拉+伊布替尼 (BCL-2+BTKi) 为 2 类推荐。**在研管线还包括针对 BTK 的 PROTAC, NX-2127 正处于 I 期临床阶段。

一项 II 期研究 (n=141) 结果表明, 复发/难治 CLL/SLL 患者接受 Lisaftoclax 联合阿可替尼治疗后, ORR 达到了 98%。在患者基线类似的情况下, 非头对头相比, Pirtobrutinib 单药、Breyanz 单药、维奈克拉+伊布替尼以及 Sonrotoclax (BCL-2)+泽布替尼方案, 展现了潜在最佳的 ORR 率。安全性方面, 联合治疗保持了与 Lisaftoclax 单药治疗相当的副反应发生率。

表8 BTKi 经治后线 CLL/SLL 疗法数据对比

药品	Pirtobrutinib	Breyanz	Venetodax	Venetodax+Ibrutinib	APG-2575	APG-2575+acalabrutinib	APG-2575+rituximab	BGB-11417	BGB-11417+百悦泽
靶点	BTK	CD19 CAR-T	Bcl-2	Bcl-2+BTK	Bcl-2	Bcl-2+BTK	Bcl-2+CD20	Bcl-2	Bcl-2+BTK
公司	礼来	BMS	AbbVie	AbbVie	亚盛	亚盛		百济神州	百济神州
编号	BRUIN研究	TRANSCEND CLL 004	NCT01889186	CLARITY	NCT04494503 NCT03913949	NCT04215809		NCT04277637	NCT04277637
入组人数	247	137	107	53	45	141		47	34
基线	2L+ R/R CLL/SLL BTK耐药	2L+ R/R CLL/SLL BTK耐药	R/R CLL/SLL 50% BTK耐药	R/R CLL/SLL	R/R CLL/SLL	R/R CLL/SLL 患者 12% BTKi耐药		R/R CLL/SLL 患者	R/R CLL/SLL 患者
疗效	ORR: 73% mPFS: 20个月 18个月OS率 81%	ORR: 43% CR: 17% mPFS 12个月 mDOR 35个月 mOS 30个月	ORR: 77% CR: 21% mPFS: 28.2个月 mDOR 39.3个月 mOS 62.5个月	ORR: 89% CR: 51%	ORR: 73.3% CR: 24.4% mPFS 18.5个月 mDOR 20.2个月 24个月OS率 86%	ORR: 98%	ORR: 87%	ORR: 65.7% CR: 22.8%	ORR: 96% CR: 44%
安全性	-	-	sAE: 72.9% TLS: 1.9%	-	TRAEs ≥ 3: 76.6% SAE: 27.7%	TEAEs ≥ 3: 中性粒细胞减少症 (26%), no DLT		TRAEs ≥ 3: 60% SAE: 34% 导致死亡 4%	TRAEs ≥ 3: 37% SAE: 15% 导致死亡 0%

资料来源: Insight 数据库, HTI

针对既往接受过 BTKi 治疗 CLL/SLL 患者, Lisaftoclax 联合 BTK 抑制剂 vs BTK 抑制剂的全球注册 III 期 GLORA 临床已经获得 FDA 批准, 正在进行中, 入组患者为使用 12 个月 BTKi 治疗后没达到 CR 的 CLL/SLL 患者, 共计划入组 440 个病人, 预计 2026 年后完成临床入组。主要临床终点为 PFS。

### 2.2.5 Lisaftoclax 联合疗法在 AML 适应症展现潜力

急性髓系白血病 (AML) 是一种快速发展的血液肿瘤。全球每年新发患者约 10 万人, 中国的年发病率约 1.6~2.3/10 万, 每年新发病人 2.4 万, 其中 60 岁以上老年患者约 8000 人。2022 年在美国约有 2 万人确诊患有 AML。AML 患者的 5 年生存率约为 30.5%, 在所有白血病类型中最低的。54% 的 AML 患者确诊时的年龄在 65 岁以上。对于新诊断的、适合进行诱导治疗的 AML 患者, 强化化疗仍然是首选的标准治疗方案。但是, 对于老年患者或有其他并发症的患者, 5 年生存率仅 5%~10%, 只有小部分能通过标准化疗实现最佳治疗效果。

目前 BCL-2 抑制剂只有维奈克拉获批 AML 适应症。获批的适应症是和低甲基化药物联用或者和低剂量阿糖胞苷联用, 用于治疗新发、≥75 岁、不能采用加强诱导化疗的患者。依据是 VIALE-A 研究 (维奈克拉+阿扎胞苷 vs 安慰剂+阿扎胞苷): 纳入 431 例患者接受维奈克拉+阿扎胞苷 (n=286) 或安慰剂+阿扎胞苷 (n=145) 治疗。维奈克拉+阿扎胞苷组和安慰剂+阿扎胞苷组的中位 OS 分别为 14.7 个月和 9.6 个月; 预估的 24 个月 OS 率分别为 37.5%和 16.9%。安全性方面, 3/4 级的不良事件发生率较高 99%。

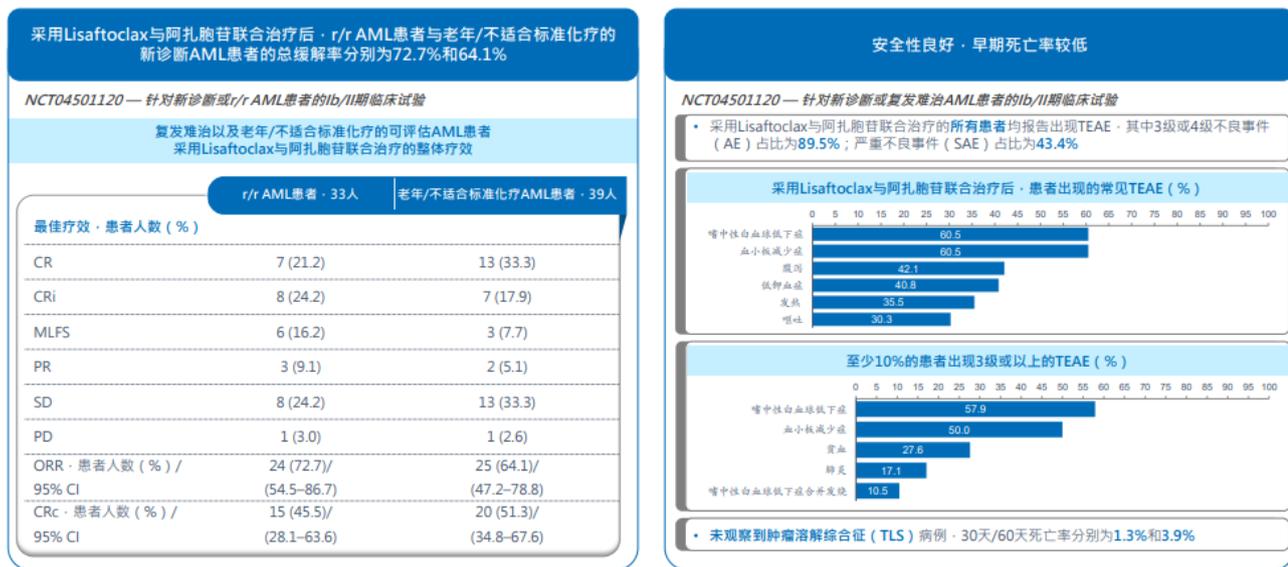
Lisaftoclax 联合疗法在 AML 适应症中显示出初步疗效, 安全性良好。根据 2024 年 ASCO 公布的 Ib/II 期数据显示, Lisaftoclax 联合阿扎胞苷治疗一线 AML 患者 (n=39), ORR 率 64.1%, CR 率 51.3%。安全性可控, 3/4 级的不良事件发生率 89.5%, 没有 TLS 事件发生, 30 日/60 日的死亡率分别为 1.3%和 3.9%。针对新诊断年老或者不耐受标准化疗的 AML 适应症, 公司计划开展全球注册 III 期 GLORA-3, 已经获得 CDE 临床批准。预计 2026 年后完成临床入组。试验设计为 Lisaftoclax 联合阿扎胞苷 vs 阿扎胞苷。

表9 BCL-2 治疗一线 AML 疗法数据对比

药品	Venetoclax+阿扎胞苷	安慰剂+阿扎胞苷	Lisaftoclax+阿扎胞苷	Sonrotoclax+阿扎胞苷
靶点	BCL-2+AZA	BCL-2+AZA	BCL-2+AZA	BCL-2+AZA
编号	VIALE-A 实验组	VIALE-A 对照组	NCT04501120 phase 1b/2	NCT04771130
入组人数	286	145	39	48
基线	1L AML	1L AML	1L AML	AML (TN 且不适合强化疗)
疗效	-	-	<b>ORR: 64.1%</b>	<b>ORR: 78%</b>
	<b>CR: 36.7%</b>	-	<b>CR: 51.3%</b>	<b>CR: TN: 54%</b>
	-	-	mPFS NR mDOT 3.3 个月	-
	mOS: 14.7 个月 HR 0.58	mOS: 9.6 个月	-	-
安全性	99% Grade 3/4 AEs	-	89.5% Grade 3/4 AEs	Grade ≥3 AEs: 92%
	sAE: 83%	sAE: 77%	sAE: 43%	sAE: 77%
	30 天死亡率 7%	-	30 日/60 日的死亡率分别为 1.3%和 3.9%	30 日/60 日的死亡率分别为 2%
	-	-	10%的患者发热性中性粒细胞减少 没有 TLS 事件发生	42%的患者发热性中性粒细胞减少 3 例 TLS (2 病人) 事件发生

资料来源: Insight 数据库, HTI

图15 Lisaftoclax 联合疗法在 AML 患者中展现出良好疗效和安全性



资料来源: NCCN 指南, CSCO 指南, HTI

## 2.2.6 Lisaftoclax 联合疗法在 MDS 适应症有望实现“从 0 到 1”突破

骨髓增生异常综合征 (MDS) 是一组起源于造血干细胞的异质性克隆性疾病，中位发病年龄 76 岁。全球每年新增病例约 10 万例，在美国，每年新发病例约 4 万人。低危 MDS 患者主要采用对症支持治疗，而中高危 MDS (占比约 45%) 中位生存期约 18 个月，采用去甲基化药物 (HMAs; 阿扎胞苷和地西他滨) 或造血干细胞移植。目前 MDS 患者存在未满足的临床需求，体现在:

- 1) 老年不耐受移植的患者，目前常规治疗是去甲基化治疗，但是 ORR 率较低，缓解维持时间短。
- 2) 去甲基化药物是新诊断的较高危 MDS 患者的标准治疗，但仅 20%~30% 的患者可实现完全缓解。
- 3) 阿扎胞苷或地西他滨治疗失败后的患者预后不良，有着很差的中位总生存期 (OS, <6 个月)，不到三分之一的患者能存活 1 年。对 HMA 治疗失败的患者，目前尚无标准治疗方案 (当无法进行 Allo-HSCT)，因此，R/R MDS 患者具有很大的未满足的医疗需求。

**维奈克拉联合阿扎胞苷在一线 MDS 显示出初步疗效。** 2021 年 7 月美国 FDA 已授予维奈克拉突破性疗法认定 (BTD)，联合阿扎胞苷，用于治疗先前没有接受过治疗的中危、高危、极高危 MDS 成人患者。该认定主要基于 M15-531 的 Phase Ib (NCT02942290) 研究数据，在 57 例患者中，维奈克拉联合阿扎胞苷组的总体 ORR 率为 77%，CR 率 42% 和 35% 的骨髓 CR (mCR) 率。2023 ASH 该研究的数据更新显示，CR 率 29%，中位 OS 为 26 个月，12 个月 OS 率 71.2%，24 个月 OS 率 51.3%。TEAE 率 100%，其中 3 级及以上 TEAE 发生率 94.4%，SAE 率 68.2%。AbbVie 于 2020 年 9 月正式启动了一项维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 HR-MDS 的 Phase III 研究 (VERONA, NCT04401748)，入组约 500 例患者。

**Lisaftoclax 在 MDS 适应症有望后来居上。** 针对一线中高危 MDS 患者，全球注册 III 期 GLORA-4 已经获得 CDE 批准，预计 2024 年底启动临床试验，试验设计为 Lisaftoclax 联合阿扎胞苷。

### 2.2.7 Lisaftoclax 在 MM 适应症上验证潜力

**多发性骨髓瘤 (MM) 是全球第二大血液癌症：** MM 是一种累及浆细胞的血液恶性肿瘤，以产生 M 蛋白的单克隆浆细胞的恶性增生为特点，是第二常见的血液系统恶性肿瘤。全球每年新发患者约 26 万人，国内每年新发患者人数约 3 万人。根据测算，2023 年，MM 全球药物市场规模接近 300 亿美元。目前 MM 的靶向治疗可分为三类：免疫调节药物、蛋白酶体抑制剂以及 CD38 单抗。这三类药物已广泛应用于前线治疗，但后线治疗的疗效十分有限。

根据 BELLINI 的研究数据，维耐托克联用硼替佐米和地塞米松治疗难治/复发多发性骨髓瘤 (R/R MM) 的疗法被 FDA 暂停，因为在维耐托克治疗组出现了更多的患者死亡事件，主要因为维耐托克和抗感染药物存在 DDI 问题，病人因为感染而死亡。

2024 EHA 数据显示，在接受 Lisaftoclax 联合泊马度胺+地塞米松治疗 (n=21) 的患者中，总缓解率 (ORR) 达 70.4%，非常好的部分缓解 (VGPR) 率达 25.9%；在接受 Lisaftoclax 联合联合达雷木单抗+来那度胺+地塞米松治疗的 R/R MM 患者 (n=2) 中，CR 率达 100%；安全性方面，在 42 例 R/R MM 或 R/R AL 淀粉样变性患者中，3 级以上 TRAE 发生率 23.8%，因 TEAE 停药率 7.1%。针对 MM 适应症，Lisaftoclax 联合治疗的 Ib/II 期临床试验正在中美进行。

### 2.2.8 Lisaftoclax 后续催化剂和销售额测算：

**Lisaftoclax 2033 年国内销售额有望达到 5.7 亿元。** 公司计划 2024 年内递交 Lisaftoclax 单药治疗 R/R CLL/SLL 的 NDA 申请。我们预测国内 BTKi 经治 CLL/SLL、1L CLL/SLL、1L AML 以及 1L 中高危 MDS 分别于 2028~2029 年陆续获批。Lisaftoclax 2033 年国内销售额有望达到 5.7 亿元。

**Lisaftoclax 2033 年海外销售额有望达到 62.5 亿元。**我们预计 Lisaftoclax 在 2028 年在美国获批上市治疗 BTKi 经治 CLL/SLL 适应症，2029 年获批治疗 1L MDS 适应症。考虑到 Lisaftoclax 在疗效和安全性上展现出优势，其快速的剂量递增方案有望助推其在海外快速放量，我们预计 Lisaftoclax 在 2033 年达到 62.5 亿元的海外销售额。

**表10 Lisaftoclax 的催化剂梳理**

药物 适应症	Lisaftoclax							
	国内				国外			
适应症	临床设计		临床终点	阶段	临床设计		临床终点	阶段
CLL/SLL	R/R CLL/SLL	单臂单药治疗	-	2024 年 NDA 2025 年上市	-			
	BTKi 经治 CLL/SLL 全球注册 III 期 GLORA	联合 BTK 抑制剂 vs BTK 抑制剂	12 个月 PFS 24 个月 PFS	2026 年后完成 临床入组	BTKi 经治 CLL/SLL 全球注册 III 期 GLORA FDA 批准	联合 BTK 抑制剂 vs BTK 抑制剂	12 个月 PFS 24 个月 PFS	2026 年后完成临床 入组 预计 2027 年底完成 2028-2029 年上市
	1L CLL/SLL 全球注册 III 期 GLORA-2	联合阿卡替尼 vs 利妥昔单抗+化疗 (FCR 方案)	治疗时间 18 个月 PFS	预计 2025 年完 成临床入组 2027 年初步结果	1L CLL/SLL 全球注册 III 期 GLORA-2 FDA 还未批准	-	-	-
AML	1L AML 全球注册 III 期 GLORA-3	联合阿扎胞苷 vs 阿扎胞苷	OS 1~2 年	2026 年后完成 临床入组	1L AML 全球注册 III 期 GLORA-3 FDA 还未批准	-	-	-
MDS	1L 中高危 MDS 全球注册 III 期 GLORA-4	联合阿扎胞苷	OS 1~2 年	预计 2024 年底 启动临床试验	1L 中高危 MDS 全球注册 III 期 GLORA-4 FDA 还未批准	-	-	-
MM	II 期 rr MM	联合泊马度胺和地 塞米松/ 达雷妥尤单抗、来 那度胺和地塞米松	-	-	II 期 rr MM	联合泊马度胺和地塞 米松/达雷妥尤单抗、 来那度胺和地塞米松	-	-

资料来源：公司演示资料，HTI

**表11 Lisaftoclax 的销售额测算**

亿元	2023	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
<b>Lisaftoclax 全球销售额</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.1</b>	<b>0.2</b>	<b>0.2</b>	<b>12.4</b>	<b>18.2</b>	<b>25.0</b>	<b>39.2</b>	<b>56.9</b>	<b>68.2</b>
<b>Lisaftoclax 国内销售额</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.1</b>	<b>0.2</b>	<b>0.2</b>	<b>1.2</b>	<b>2.6</b>	<b>3.4</b>	<b>4.3</b>	<b>4.9</b>	<b>5.7</b>
2L CLL/SLL			0.1	0.2	0.2	0.3	0.5	0.8	0.9	1.0	1.1
BTKi 耐药 CLL/SLL						0.9	1.1	1.3	1.5	1.7	1.8
1L CLL/SLL							0.3	0.5	0.6	0.7	0.8
1L AML							0.5	0.7	1.0	1.1	1.6
1L MDS							0.1	0.2	0.3	0.3	0.3
<b>Lisaftoclax 海外销售额</b>						<b>11.2</b>	<b>15.6</b>	<b>21.6</b>	<b>34.9</b>	<b>52.0</b>	<b>62.5</b>
BTKi 耐药 CLL/SLL						11.2	13.7	18.9	31.4	47.5	57.1
1L MDS							1.9	2.7	3.6	4.5	5.4

资料来源：Frost & Sullivan; HTI

### 3 公司其他在研管线：靶点创新性好，具备联用潜力

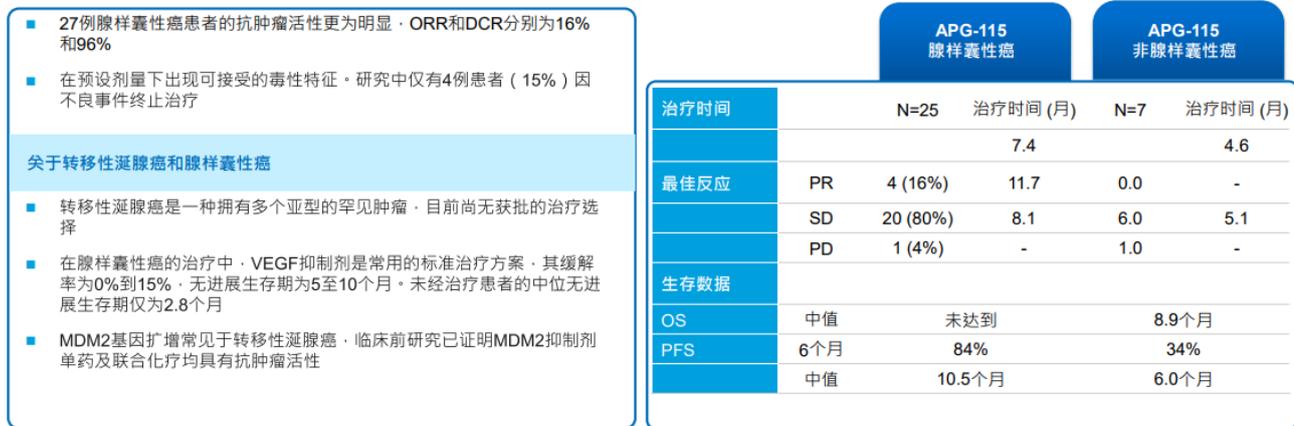
#### 3.1 APG-115 (MDM2-P53 抑制剂)，和 Lisaftoclax 有潜在协同作用

APG-115 为公司自主研发的高选择性、口服小分子 MDM2 抑制剂，通过阻断 MDM2-p53 之间蛋白与蛋白相互作用而恢复 p53 肿瘤抑制活性。APG-115 具备 6 项 FDA 孤儿药资格认定 (ODD) 以及 2 项 FDA 儿童罕见病资格认定 (RPDD)。APG-115 正在开发黑色素瘤、涎腺癌、恶性周围神经鞘瘤 (ACC)、AML、CMML、MDS、腺样囊性癌、T-PLL、脂肪肉瘤、小儿神经母细胞瘤和其他实体瘤等。

单药 APG-115 治疗 ACC 展现了初步的疗效和良好安全性，公司未来有望启动 APG-115 治疗腺样囊性癌（ACC）和恶性周围神经鞘瘤（MPNST）的全球注册性临床研究。APG-115 和 Lisoftoclax 联用可同时靶向 BCL-2 和 MCL-1，产生合成致死效应，公司正在进行 APG-115 联合 Lisoftoclax 的安全性、耐受性和 PK、有效性的 I 期研究。

**图 16 APG-115 单药治疗进展性涎腺癌患者，包括腺样囊性癌（ACC）患者展现了良好的抗肿瘤活性及耐受性**

本项 Ib/II 期多中心开放标签研究入组 34 例对标准疗法耐药的转移性涎腺癌患者，其中 27 例腺样囊性癌，7 名非腺样囊性癌



资料来源：NCCN 指南，CSCO 指南，HTI

### 3.2 APG-1252（BCL-2/Bcl-xL 双重抑制剂）差异化设计降低血小板毒性

APG-1252 通过双重抑制 BCL-2 以及 Bcl-xL 蛋白恢复细胞凋亡。目前，全球尚无靶向 BCL-2 和 Bcl-xL 的药物上市，艾伯维的 Navitoclax（III 期）有比较强的血小板毒性，因为 Bcl-xL 会在血小板表达。APG-1252 含有带负电荷的磷酸基团，经过静脉注射后会大幅降低血小板渗透性，降低了血小板毒性。目前 APG-1252 正在开发 SCLC、NSCLC、神经内分泌瘤/非霍奇金淋巴瘤等。**APG-1252 联合奥希替尼对携 EGFR 突变的 NSCLC 患者具有良好的治疗潜力。**2023 ESMO 数据显示，在未接受过 EGFR-TKI 治疗的 26 例患者中，ORR 率达 80.8%；而在该组携 TP53 和 EGFR 共突变的 16 例患者中，ORR 率达 87.5%。

### 3.3 APG-2449（ALK/FAK/ROS1 抑制剂）

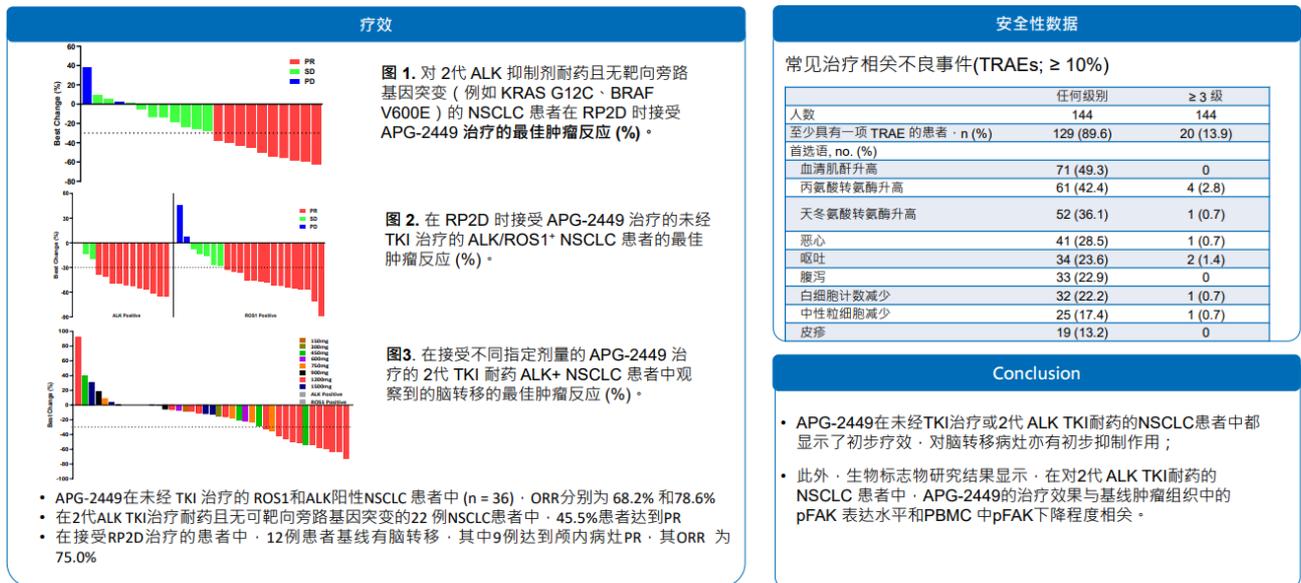
ALK 阳性 NSCLC 是一种具有特定分子特征的肺癌类型，其特点在于 ALK 基因的异常重排或融合，发生率大约占肺癌的 3% 至 5% 之间。ALK 阳性 NSCLC 患者往往较为年轻，且大多数患者不吸烟或仅有轻微吸烟史，有较高的脑转移风险。

尽管当前已有多种针对 ALK 的靶向药物获批上市，但在接受第二代 ALK TKI 治疗后，仍有超过一半的 NSCLC 患者出现继发耐药。因此，含铂化疗被 CSCO 指南列为二代 ALK 抑制剂靶向治疗失败患者的推荐方案之一。但是化疗副作用大，去化疗方案已是晚期肿瘤治疗的一大趋势。因此，对于二代 ALK TKI 耐药的患者来说，队有效又安全的治疗药物的需求迫切。

APG-2449 是公司自研的口服小分子 ALK/FAK/ROS1 三联抑制剂，也是第一个国产第三代 ALK 抑制剂。通过作为高效 ALK/ROS1 抑制剂和 FAK 抑制剂与化疗药物或靶向药物联合用药，有效地解决耐药问题。目前正在针对 NSCLC 和卵巢癌进行开发，其中 NSCLC 适应症的两项 III 期临床研究（针对二代 ALK TKI 耐药或不耐受 NSCLC；针对初治 ALK 阳性晚期或局部晚期 NSCLC）已经获得 CDE 批准。根据 2024 年 ASCO 数据，APG-2449 在 NSCLC 患者中，对未经 TKI 治疗和第 2 代 ALK TKI 治疗耐药的 NSCLC 患者都显

示了初步疗效，对脑转移病灶有初步抑制作用。

图17 APG-2449 在未经 TKI 治疗或 2 代 ALK TKI 耐药 NSCLC 患者中显示了初步疗效



资料来源: 公司演示资料, HTI

### 3.4 APG-5918 (EED) : 首个进入临床的国产 EED 抑制剂

公司自研的高选择性、口服胚胎外胚层发育蛋白 (EED) 小分子抑制剂, 通过干扰 EED 识别 H3K27, 阻止 EED 和组蛋白 EZH2 相互作用, 为首个进入临床阶段的国产原研 EED 抑制剂。在血液肿瘤、实体瘤和血红蛋白病 (如镰刀型细胞贫血病和 β-地中海贫血) 等治疗领域具有临床应用前景。目前, APG-5918 治疗晚期实体瘤或血液系统恶性肿瘤的 I 期临床试验已在中国和美国获临床试验许可, 同时贫血相关适应症临床试验也获得中国临床试验许可, 均在入组过程中。

## 4 盈利预测及估值

我们预计公司 FY24-26 营收分别为 9.5/5.7/29.9 亿元。对应 FY24-26 的净利润为 -3.8/-8.5/12.4 亿元。我们预测公司在未来将保持研发投入增长, FY24-26 研发费用 9.1/9.4/11.4 亿元。我们使用经风险调整的贴现现金流 (DCF) 模型及 2024-2033 财年的现金流预测对该公司进行估值。基于 WACC 10.0%, 永续增长率 3.0%, 对应目标价 48.0 HKD/股, 首次覆盖给予“优大于市”评级。

表12 DCF 估值模型

DCF Valuation (CNY mn)	2023	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E	
Sales	222	954	569	2,992	2,801	2,080	2,771	1,690	1,887	2,137	2,269	
y-y growth		329.7%	-40.3%	425.6%	-6.4%	-25.7%	33.2%	-39.0%	11.7%	13.2%	6.2%	
Gross profit	191	921	513	2,934	2,723	1,961	2,610	1,494	1,667	1,895	2,011	
y-y growth		380.8%	-44.3%	472.0%	-7.2%	-28.0%	33.0%	-42.8%	11.6%	13.7%	6.1%	
EBIT		(288)	(748)	1,351	1,047	390	1,180	298	918	1,466	1,978	
Tax rate		15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	
EBIT*(1-tax rate)		(244)	(636)	1,149	890	331	1,003	253	780	1,246	1,681	
+ D&A		60	61	62	63	64	66	67	68	69	70	
- Change in working capital		(15)	13	7	(136)	(39)	(48)	(15)	(8)	(2)	17	
- Capx		(77)	(78)	(80)	(81)	(83)	(84)	(86)	(87)	(89)	(91)	
FCFF		(277)	(640)	1,138	736	274	936	219	753	1,224	1,677	
Terminal value											24,541	
FCF + Terminal value		(277)	(640)	1,138	736	274	936	219	753	1,224	26,218	
Discount factor		0.98	0.89	0.81	0.73	0.67	0.61	0.55	0.50	0.46	0.41	
PV of FCF + Terminal value		(271)	(569)	920	540	183	568	121	377	557	10,844	
WACC	10.0%	Terminal growth rate		3.0%					Present value of enterprise (CNY mn)		13,270	
Cost of Equity	11.7%										-Net debt (CNY mn)	(702)
Cost of Debt	4.0%										-MI (CNY mn)	(10)
Equity Beta	1.10										Equity value (CNY mn)	12,558
Risk Free Rate	1.8%										No. of shares	282
Market Risk Premium	9.0%										DCF per share (CNY)	44.48
Target Debt to Asset ratio	20%										CNY/HKD	1.08
Effective Corporate Tax Rate	15.0%										DCF per share (HKD)	48.04

资料来源：公司年报，HTI





## APPENDIX 1

## Summary

**A globally integrated company focused on addressing unmet clinical needs and committed to the research and development of innovative new drugs.** Ascentage Pharma, founded in 2009, is a biopharmaceutical company dedicated to developing innovative drugs in therapeutic areas such as oncology. The company focuses on addressing unmet clinical needs globally, with an emphasis on researching and developing First-in-class and Best-in-class drugs. Currently, nine small-molecule Class 1 drugs have entered clinical development, and Olverembatinib was commercialized in 2021. The company's core products are undergoing global registration clinical trials in both China and the United States.

**Core Pipeline with Global Potential: FDA-Approved Phase III Registration Trials Progressing Steadily.** In the field of hematological malignancies, the company currently has two core pipelines: Olverembatinib (BCR-ABL TKI) and Lixaftoclax (APG-2575, BCL-2). We expect that these two key products will achieve a risk-adjusted global sales revenue of RMB 17.7 billion by 2033.

- 1) Olverembatinib is the first and only third-generation BCR-ABL inhibitor approved in China for the treatment of patients with resistant chronic myeloid leukemia (CML). We expect that, as new indications are included in the national insurance plan, domestic sales will accelerate significantly. Internationally, the company aims to submit an NDA for CML as early as 2026. We estimate that Olverembatinib will reach risk-adjusted global sales of RMB 10.9 billion by 2033, with risk-adjusted domestic sales of RMB 1.4 billion and overseas sales of RMB 9.5 billion. Assuming a royalty rate increase to 16% by 2033, the company is projected to receive RMB 1.5 billion in sales royalties.
- 2) Lixaftoclax is expected to become the second globally approved BCL-2 inhibitor. In China, the NDA for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (R/R CLL/SLL) is expected to be submitted in 2024. Internationally, the company aims to complete the global Phase III registration trial for BTK-pretreated CLL/SLL by 2027. We estimate that Lixaftoclax will achieve risk-adjusted global sales of RMB 6.8 billion by 2033, with risk-adjusted domestic sales of RMB 570 million and overseas sales of RMB 6.3 billion.

The company's other pipeline assets feature innovative targets, continuously exploring potential indications across hematologic malignancies, solid tumors, and non-oncology areas. These developments are worth monitoring for future research progress.

**International Partnerships Improve Financial Performance, U.S. Listing Expected to Usher in a New Phase.** In the first half of 2024, the company achieved profitability for the first time on a semi-annual basis, with improved cash flow. This was largely driven by the overseas expansion of Olverembatinib in partnership with Takeda. The company received \$100 million in option payments and \$75 million in equity investment from Takeda, providing financial support for its short-term R&D and commercialization efforts. Additionally, potential option exercises and milestone payments totaling \$1.2 billion from this partnership will secure the company's medium-to long-term development. Furthermore, in 2024, the company filed with the U.S. Securities and Exchange Commission (SEC) for a public listing, opening up new financing channels.

**Earnings Forecast and Valuation.** We expect the company's revenues for FY24-26 to be RMB 950 million, RMB 569 million, and RMB 2.9 billion, respectively. Corresponding net profits for FY24-26 are expected to be RMB -380 million, RMB -850 million, and RMB 1.2 billion. We expect that the company will continue to increase its R&D investment, with projected R&D expenses of RMB 910 million, RMB 940 million, and RMB 1.1 billion for FY24-26. We have valued the company using a risk-adjusted discounted cash flow (DCF) model, based on cash flow forecasts from FY24-33. With a WACC of 10.0% and a terminal growth rate of 3.0%, we arrive at a target price of 48.0 HKD per share. We initiate coverage with an "Outperform" rating.

**Risk Factors:** Risks include underperformance in drug sales, new drug development risks, intensifying industry competition, exchange rate fluctuations, and policy risks.

## APPENDIX 2

### ESG Comments

#### Environmental:

overall good

#### Social:

overall good

#### Governance:

overall good

## 附录 APPENDIX

### 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，宁嘉骏，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, Jiajun Ning, 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，John Nie，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, John Nie, 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）

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).

No Disclosure

### 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):

### 评级分布 Rating Distribution

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.

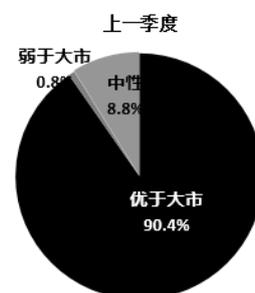
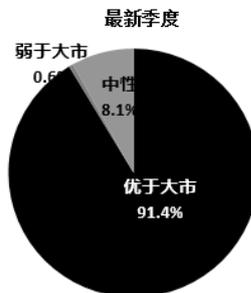
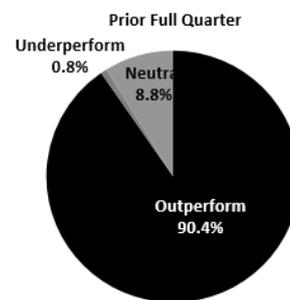
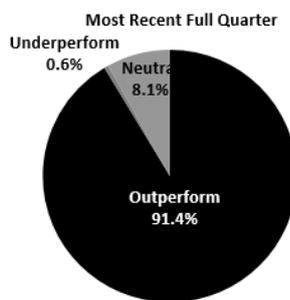
#### Analyst Stock Ratings

**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.**



#### 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 (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 6 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 (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

**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、HTISCL 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  
/ 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。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、广告或公开发行。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")公司(废除及过度性)文书第 2016/396 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"。

本项研究仅供收件人使用, 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 Corporations (Repeal and Transitional) Instrument 2016/396, 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

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](mailto: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>

---