

中信证券研究部


田加强
 首席医药分析师
 S1010515070002



刘泽序
 医药分析师
 S1010518060001

核心观点

公司是我国研发能力顶尖、最具国际化的创新药企业。Zanubrutinib 有望成为全球 Best-in-Class 的 BTK 抑制剂，Tislelizumab 国内大适应症进展领先，临床效果不输进口产品，Pamiparib 有望开辟胃癌一线维持治疗新市场。

■ **公司是我国研发能力顶尖、最具国际化的创新药企业。**公司核心管理人员均具有海外留学和工作经验。2018 年公司研发费用达 6.79 亿美金，同比+152%，在我国医药企业中排名第一。公司 3 个产品的全球多中心内临床试验均已经进入到后期阶段，其中 Zanubrutinib 及 Tislelizumab 有望今年在国内上市。公司近期从港交所生物科技公司变为普通公司上市，具备了被纳入恒生指数的资格。

■ **Zanubrutinib 有望成为全球 Best in Class 的 BTK 抑制剂。**2018 年全球 BTK 抑制剂销售额已经超过 40 亿美金，且仍在快速增长。Zanubrutinib 在体内的 BTK 抑制效果比 IMBRUVICA 更加彻底且持久，其中 WM、CLL/SLL 等适应症有望较 Ibrutinib 疗效更加优异，且安全性更好，zanubrutinib vs. ibrutinib in WM 等重磅临床结果有望于今年下半年开始陆续披露。Zanubrutinib 有望成为全球 Best in Class 的 BTK 抑制剂，我们预计其国内外合计销售峰值有望达到 137 亿元。

■ **Tislelizumab 国内大适应症进展领先，有望下半年获批上市。**PD-1 单抗 2018 年全球销售额达 150 亿美金，获批适应症仍在不断增加。Tislelizumab 国内大适应症（肺癌、肝癌、食管癌、胃癌）进展较快，cHL 适应症有望下半年获批上市；公司在收回 Tislelizumab 全球权益后海外临床进展预计不会受到大幅影响，Tislelizumab 有望成为首个海外上市的国产 PD-1 单抗。同时，Tislelizumab 临床效果优异，cHL 适应症 CR 达到 63%，联合化疗治疗肺癌 ORR 平均达到 70%以上，有望超越进口产品。预计 Tislelizumab 国内外合计销售峰值有望达到 175 亿元。

■ **Pamiparib 有望开辟胃癌一线维持治疗新市场。**PARP 抑制剂 2018 年全球销售额超过 9 亿美元，且销售额仍在逐季提升，胰腺癌临床表现是 2019 年 ASCO 会议的关注焦点之一。Pamiparib 具有良好的大脑渗透性，其中铂敏感的胃癌患者一线维持治疗全球 III 期临床设计具有差异化优势，有望在竞争激烈的卵巢癌市场外开辟出新的市场。预计 Pamiparib 国内外的销售峰值有望达到 38 亿元。

■ **风险因素。**临床试验进展不达预期或失败风险；药品降价风险。

■ **盈利预测及估值。**预计公司 2019-21 年净利润分别为-8.92 亿/-7.32 亿/-5.50 亿美元，2023 年将首次扭亏为盈。综合 DCF 和 PS 估值方法，我们认为公司合理估值约为 800 亿港元，对应目标价 102.74 港元，首次覆盖给予“买入”评级。

百济神州	06160.HK
评级	买入（首次）
当前价	73.00 港元
目标价	102.74 港元
总股本	780 百万股
港股流通股本	78 百万股
52 周最高/最低价	107.4/63.9 港元
近 1 月绝对涨幅	-3.12%
近 6 月绝对涨幅	-12.78%
近 12 月绝对涨幅	-32.41%

项目/年度	2017	2018	2019E	2020E	2021E
营业收入(百万美元)	254.69	198.22	264.41	451.83	724.09
营业收入增长率	23703.18%	-22.17%	33.39%	70.88%	60.26%
净利润(百万美元)	-96.03	-673.77	-892.11	-731.53	-549.93
净利润增长率	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
每股收益 EPS(基本)(美元)	-0.12	-0.87	-1.15	-0.94	-0.71
毛利率%	98.05%	85.52%	81.49%	81.18%	82.77%

资料来源：Wind，中信证券研究部预测

注：股价为 2019 年 7 月 15 日收盘价

目录

公司是我国研发能力顶尖、最具国际化的创新药标杆	4
Zanubrutinib 有望成为全球 Best-in-Class 的 BTK 抑制剂	8
BTK 是血液肿瘤最具潜力的靶点之一，2018 年全球市场突破 40 亿美金	8
Zanubrutinib 有望成为全球 BIC 的 BTK 抑制剂，重磅数据有望于下半年陆续披露	10
Zanubrutinib 全球销售峰值有望达到 137 亿元	15
Tislelizumab 国内大适应症进展领先，有望下半年获批上市	17
全球 PD-1 市场已突破 150 亿美金，临床指南仍被不断改写	17
国产 PD-1 单抗有望占据国内大部分市场份额	19
Tislelizumab 国内大适应症进展领先，有望下半年获批上市	20
Tislelizumab 全球销售峰值有望达到 175 亿元	24
Pamiparib 有望开辟胃癌一线维持治疗新市场	27
PARP 抑制剂潜力巨大，胰腺癌临床表现闪耀 2019 年 ASCO	27
Pamiparib 具有良好的大脑渗透性，有望开辟胃癌一线维持治疗新市场	29
Pamiparib 全球销售峰值有望达到 38 亿元	30
公司在 RAF、PD-L1、TIM-3 等靶点均有布局	32
公司具有成熟商业化团队，产品上市后有望迅速放量	33
风险因素	35
盈利预测及估值	35
关键假设	35
盈利预测	35
估值及投资评级	37

插图目录

图 1: 公司发展历史及重要事件	4
图 2: 公司全球临床开展覆盖区域	6
图 3: 百济神州 2015-2018 年财务数据 (单位: 亿美金)	6
图 4: 国内部分研发投入超过 10 亿的企业	7
图 5: 公司产品线及研发管线梳理	7
图 6: 百济神州股权架构	8
图 7: BTK 抑制剂全球季度销售情况 (单位: 百万美元)	9
图 8: 全球 BTK 抑制剂市场规模预测 (单位: 十亿美金)	9
图 9: 中国 BTK 抑制剂市场规模预测 (单位: 十亿美金)	9
图 10: IMBRUVICA 与其他一线疗法在多个临床实验中的 PFS 数据对比	10
图 11: 美国新发 CLL 病人 1 线治疗的用药格局	10
图 12: Ibrutinib 在外周血单个核细胞中的未结合比例	11
图 13: Zanubrutinib 在外周血单个核细胞中的结合比例	11
图 14: 公司 Zanubrutinib 临床实验布局	11
图 15: Zanubrutinib 在 WM 适应症的无进展生存期数据	13
图 16: Ibrutinib 在 WM 适应症的无进展生存期数据	13
图 17: Zanubrutinib 在 CLL/SLL 适应症的无进展生存期数据	14
图 18: Ibrutinib 在 CLL/SLL 适应症的无进展生存期数据	14
图 19: 全球已上市 PD-1 的季度销售情况	18
图 20: Keytruda 不同适应症销售占比情况	18
图 21: KEYNOTE-189 (非鳞非小细胞肺癌一线治疗) 中不同 PD-L1 表达水平患者的生存期曲线	19
图 22: Keytruda 仍在不断获批新适应症	19
图 23: 中国 PD-1 应答率前 10 的肿瘤患者人数庞大	20
图 24: 中国 PD-1/PD-L1 抑制剂预测市场空间 (单位: 十亿美金)	20
图 25: 公司 Tislelizumab 临床实验布局	21
图 26: 公司 PD-1 和其他药物的联合用药临床试验	24
图 27: 全球已上市 PARP 抑制剂销售情况 (单位: 百万美元)	28
图 28: SOLO-1 实验中卵巢癌患者的无进展生存期 (PFS) KM 曲线	29
图 29: 公司 Pamiparib 临床实验布局	29
图 30: Pamiparib 治疗上皮性卵巢癌和其他相关癌症的最佳缓解情况	30
图 31: Pamiparib 联合 Tislelizumab 在不同肿瘤上的剂量爬坡数据	30
图 32: 公司商业化产品的销售额快速提升	33
图 33: 公司来那度胺最近 5 个季度销售额	34
图 34: 公司来那度胺样本医院 2018 年竞争格局	34
图 35: 公司白蛋白紫杉醇最近 5 个季度销售额	34
图 36: 公司阿扎胞苷最近 5 个季度销售额	34

表格目录

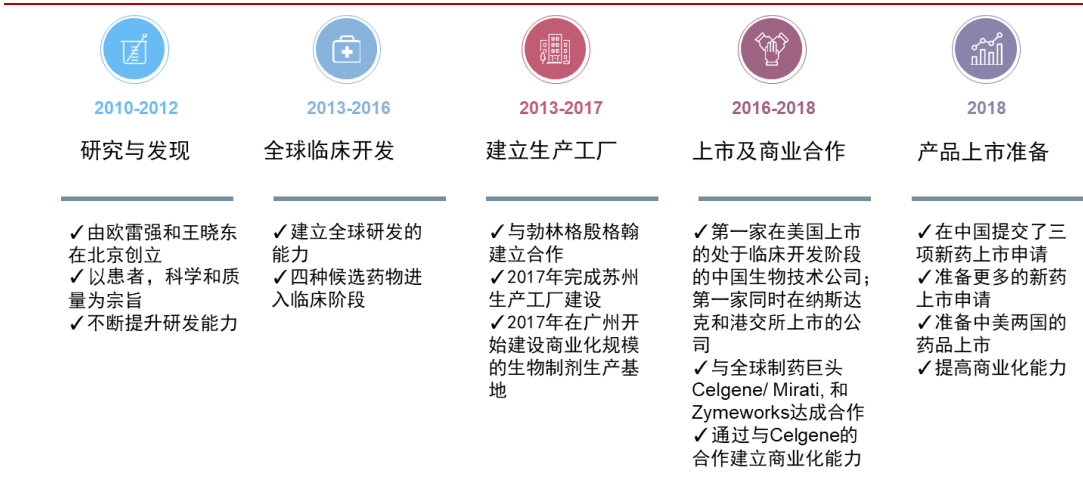
表 1: 公司管理团队介绍	4
---------------------	---

表 2: 公司董监高持股情况统计	错误!未定义书签。
表 3: Imbruvica 已经获批的适应症	9
表 4: Zanubrutinib 在各类 B 细胞恶性肿瘤中的临床结果	11
表 5: Zanubrutinib 与 Ibrutinib 在 WM 适应症的最佳缓解数据	12
表 6: Zanubrutinib 与 Ibrutinib 在 CLL/SLL 适应症的最佳缓解数据	13
表 7: Zanubrutinib 联合 obinutuzumab 等治疗 FL 的数据	14
表 8: Zanubrutinib 与 Ibrutinib 因毒性或疾病进展治疗终止的人数 (比例)	15
表 9: 不同 BTK 抑制剂的汇总安全性相关临床数据	15
表 10: Zanubrutinib 中国销售峰值预测	16
表 11: Zanubrutinib 美国销售峰值预测	17
表 12: Zanubrutinib 欧洲销售峰值预测	17
表 13: 国内已上市 PD-1 价格及使用费用	20
表 14: 国内部分 PD-1 厂家临床布局	21
表 15: Tislelizumab 在不同适应症上的应答情况	22
表 16: Tislelizumab 在中国 cHL 适应症的临床数据	22
表 17: Pembrolizumab 和 Nivolumab 在 cHL 适应症的临床数据	23
表 18: Tislelizumab 联合化疗治疗肺癌的临床数据	23
表 19: Tislelizumab 中国销售峰值预测	25
表 20: Tislelizumab 美国销售峰值预测	26
表 21: Tislelizumab 欧洲销售峰值预测	27
表 22: Olaprib 获批的适应证情况	28
表 23: Pamiparib 治疗上皮性卵巢癌和其他相关癌症的最佳缓解情况统计	30
表 24: Pamiparib 中国销售峰值预测	31
表 25: Pamiparib 美国销售峰值预测	32
表 26: Pamiparib 欧洲销售峰值预测	32
表 27: 百济神州未来 10 年收入分拆表 (单位: 百万元)	35
表 28: 百济神州未来 10 年利润表 (单位: 百万美金)	37
表 29: 公司 DCF 估值结果	38
表 30: Zanubrutinib、Tislelizumab、Pamiparib 的 PS 估值结果 (单位: 亿元)	38

■ 公司是我国研发能力顶尖、最具国际化的创新药标杆

公司于 2010 年由欧雷强和王晓东在北京创立，聚焦于肿瘤的创新型分子靶向及肿瘤免疫治疗药物的研发及商业化。经过了 6 年的发展，公司于 2016 年在纳斯达克全球精选市场上市，2 年后（2018 年）又在港交所生物科技板块上市，2019 年 6 月 28 日，公司从港交所生物科技公司变为普通公司上市，具备了可能被纳入恒生指数的资格。目前公司研发能力处于国内顶尖水平，研发管线深厚，有望于今年迎来第一和第二个自主研发产品的上市。

图 1：公司发展历史及重要事件



资料来源：公司公告，中信证券研究部

公司核心管理人员均具有海外留学和工作经验，其中创始人王晓东院士是世界著名的癌症领域科学家，为公司的研发工作提供了强大的支持；联合创始人、首席执行官及董事会主席欧雷强先生具有丰富的生物技术等行业管理经验；中国区总经理兼公司总裁吴晓滨博士在加入百济神州前担任辉瑞中国的中国区总经理，具有 17 年跨国公司运营经验。目前公司人数超过 2500 人，其中研发、临床人员超过 300、800 人（临床人员 50% 以上在中国，其余人员在欧洲、美国、澳大利亚等），其中临床团队是国内最大的聚焦肿瘤领域临床开发的团队之一。

表 1：公司管理团队介绍

中文名	英文名	职位	教育背景	工作经历
欧雷强	John V. Oyler	创始人、董事长兼首席执行官	麻省理工学院生物力学工程学士学位；斯坦福大学商学院工商管理硕士学位	2005-2009 年，创立了保诺科技公司（位于北京的综合研究外包研发机构）；2002-2004 年，曾担任 Galenea 公司（位于美国波士顿的生物科技公司）首席执行官；1997 年-2002 年，担任 Telephia 公司（移动通信公司，后被尼尔森公司收购）创始人和总裁；1997 年-1998 年，担任 Genta 公司（公开交易的抗肿瘤药物研发公司）联席首席执行官；欧雷强先生早年供职于麦肯锡公司。
王晓东	Xiaodong Wang	创始人，自 2011 年起担任公司科学顾问委员会主席，并于 2016 年 2 月成为公	美国德克萨斯大学西南医学中心生物化学博士学位；北京师范大学生物系学士学位；2004 年当选美国国家科学院院士；2013 年当选	2003 年出任北京生命科学研究所首任共同所长、资深研究员，2010 年被委任为所长；1997 年至 2010 年任霍华德-休斯医学研究所研究员；2001 至 2010 年任美国德克萨斯大学西南医学中心生物医学科学杰出首席教授。

中文名	英文名	职位	教育背景	工作经历
		司董事会成员	中国科学院外籍院士	
吴晓滨	Xiaobin Wu	中国区总经理兼公司总裁	德国康斯坦茨 (Konstanz) 大学的生物化学和药理学博士以及分子生物学硕士	2009 年 10 月至 2018 年 4 月担任辉瑞中国国家经理, 并兼任辉瑞核心医疗大中华区总裁; 2004 年 8 月至 2009 年 10 月担任惠氏制药中国及香港地区总裁兼总经理; 2001 年至 2004 年任拜耳医药保健有限公司 (中国) 总经理
梁恒	Howard Liang	首席财务官兼首席战略官	芝加哥大学工商管理硕士学位、生物化学与分子生物学博士学位; 北京大学化学学士学位。	2005 年至 2015 年担任医药健康领域领军投行 Leerink Partners 的常务董事及生物技术产业分析部门总监; 1992 年至 2000 年担任雅培公司高级科学家, 并作为行业领先的结构药理学新药研发团队成员
	Eric Hedrick	首席顾问	美国马里兰大学医学院医学博士学位; 波士顿大学生物学学士学位	2012 年至 2014 年担任 Epizyme 首席医学官; 加入 Epizyme 前, 他在 Pharmacyclics 制药公司担任多个高级临床开发职位, 包括临时医学总监职位, 并于 2010 年至 2012 年负责伊布替尼 (Imbruvica®) 的开发; 2000 年至 2009 年在基因泰克公司担任多个临床开发职位, 负责药物开发的多方面工作以及利妥昔单抗 (美罗华®) 和贝伐珠单抗 (安维汀®) 的上市后工作
黄蔚娟	Jane Huang	血液肿瘤学首席医学官	斯坦福大学生物科学学士学位; 华盛顿大学医学院博士学位	2015 年至 2016 年期间担任 Acerta Pharma 临床开发副总裁, 监督 BTK 抑制剂 acalabrutinib 的全球临床开发; 2005 年至 2015 年在基因泰克工作, 曾担任集团医疗总监, 在处于各个不同阶段的几种分子药物开发项目中发挥了主导作用, 包括维奈托克和奥比妥珠单抗。
贡勇	Yong Ben	肿瘤免疫学首席医疗官	诺曼白求恩医科大学医学学位; 加州大学圣地亚哥分校 MBA 学位; 并在加州太平洋医学中心研究所完成了博士后研究	2017 年-2019 年担任 BioAtla 的首席医学官; 2014-2017 年担任 AstraZeneca 肿瘤免疫临床开发部门的全球临床 Leader
汪来	Lai Wang	高级副总裁, 全球研究, 临床运营&生物统计暨亚太临床开发负责人	复旦大学学士学位; 德州大学圣安东尼奥健康科学中心获得博士学位; 霍华德休斯医学院王晓东博士实验室接受博士后培训	在加入百济神州之前, 汪博士是美国德州生物技术公司 Joyant Pharmaceuticals 的研究主管。
	Scott Samuels	高级副总裁、法律总顾问	乔治梅森大学法律博士; 康奈尔大学哲学学士学位	2016 年至 2017 年 ARIAD 制药公司被武田制药收购期间, 一直任 ARIAD 公司助理总法律顾问兼代理总法律顾问兼秘书; 此前, Samuels 先生在 Mintz Levin 律师事务所工作已有 17 年, 其中包括 9 年担任该公司生命科学业务的合伙人, 专门从事证券法、公司治理、业务发展和公司融资交易。
	Guillaume Vignon	业务发展高级副总裁	巴黎第六大学/巴斯德研究所生物化学与分子生物学博士学位; 霍特国际商学院工商管理硕士学位	Vignon 博士此前任默克雪兰诺副总裁及肿瘤学和免疫肿瘤学许可与业务开发全球负责人, 领导业务开发专业团队负责从发现到商业阶段肿瘤学和免疫肿瘤学资产的许可协议条款的组织和谈判。
闫小军	Wendy Yan	高级副总裁、全球药政事务负责人	毕业于北京中医药大学; 执业药师, 并拥有英国 Staffordshire University MBA	先后就职于葛兰素史克制药有限公司任药政事务负责人、阿斯利康制药有限公司任药政事务部高级经理、拜耳医药保健有限公司国际研发中心任药政事务负责人及全球注册战略发展特药负责人

资料来源: 公司公告、公司官网, 中信证券研究部

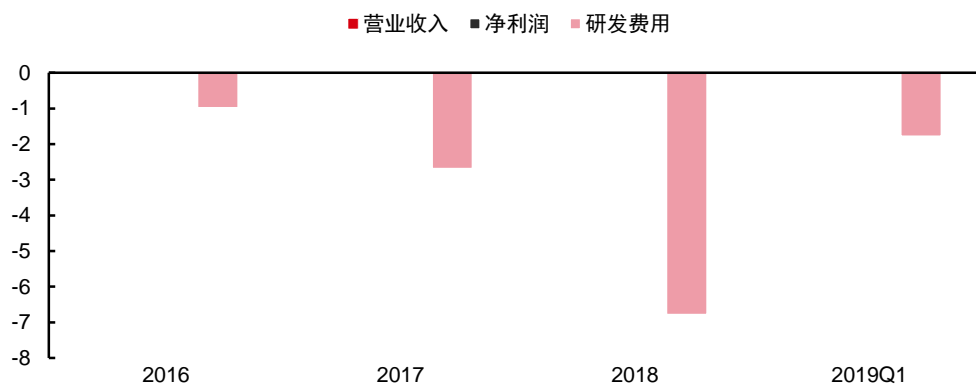
图 2：公司全球临床开展覆盖区域



资料来源：公司公告

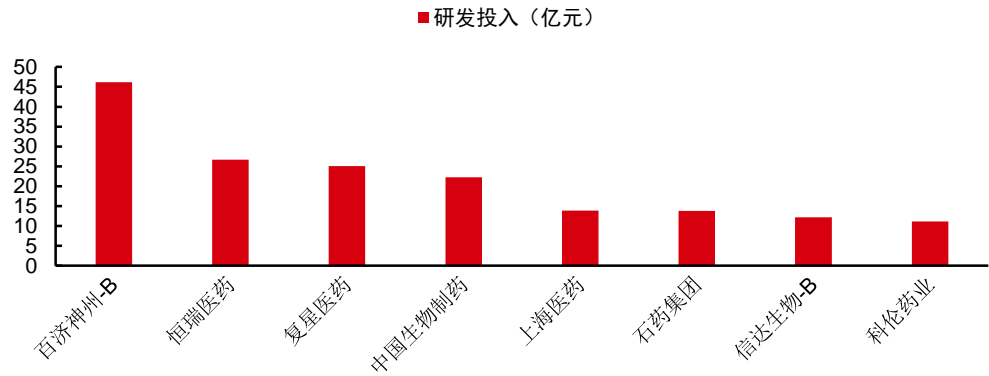
2018 年公司研发费用达到 6.79 亿美金，同比+152%，在我国医药企业中排名高居第一。公司在中国和海外开展了 50 项临床试验，其中 21 项是潜在的注册性临床试验。公司 2018Q4、2019Q1 研发费用 2.57 亿、1.78 亿美金，预计 2019 年公司研发费用小幅提升后，2020 年起有望小幅下降。

图 3：百济神州 2015-2018 年财务数据（单位：亿美金）



资料来源：公司公告，中信证券研究部

图 4: 国内部分研发投入超过 10 亿的企业



资料来源: 公司公告, 中信证券研究部 注: 石药、百济神州的研发投入为换算为人民币的结果, 港币兑人民币汇率为 0.87:1, 美元兑人民币汇率为 6.8:1

通过持续的研发投入, 公司目前已经形成了深厚且具有竞争力的产品研发管线, 且国际化布局方面大幅领先国内同行: 6 款自主研发的产品中, 三个产品 (Zanubrutinib、Tislelizumab、Pamiparib) 的全球多中心内临床试验均已经进入到后期阶段, 其中 Zanubrutinib 及 Tislelizumab 分别在国内提交了 2 项新药上市申请; 同时, 公司获得了 6 个产品的授权许可, 其中 3 个产品 (ABRAXANE®、REVLIMID®及 VIDAZA®) 已经在中国获批上市。随着 Zanubrutinib 及 Tislelizumab 均有望今年在国内上市, 公司药品研发正逐步迎来收获期。

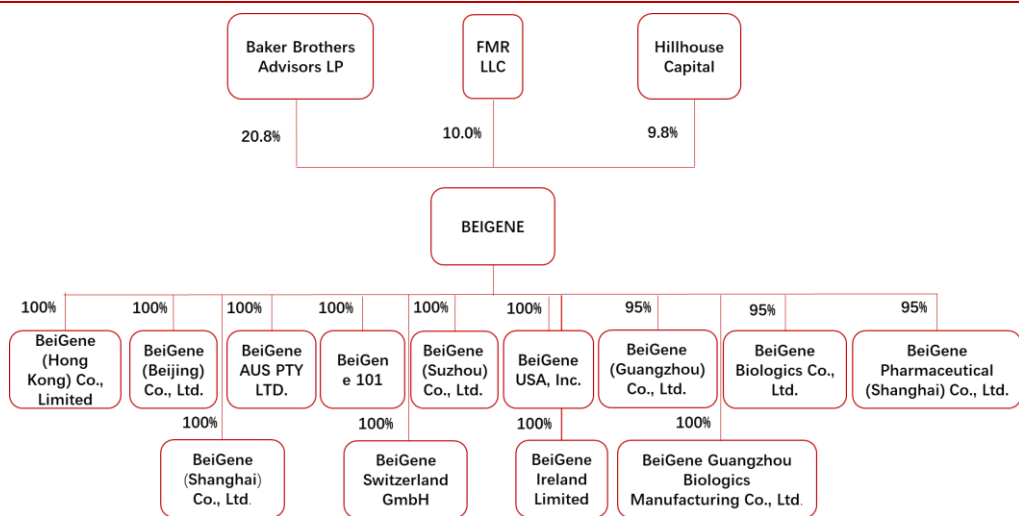
图 5: 公司产品线及研发管线梳理

药品	项目	剂量爬坡 PH1a	扩大入组 PH1b	PH2*	关键性 PH2**	PH3	提交上市申请	主要适应症	商业化权利
Internally-Developed	zanubrutinib (BTK)	单药治疗	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球
		联合GAZYVA (CD20)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球
	tislelizumab (PD-1)	单药治疗	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球
		联合chemo (Chemo)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球
联合pamiparib (PARP)		PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球	
pamiparib (PARP)	单药治疗	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球	
	联合TMZ (Chemo)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球	
In-Licensed	lifirafenib (RAF Dimer)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球	
	BGB-A333 (PD-L1)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球	
	BGB-A425 (TIM-3)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球	
	REVLIMID® (IMiD)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球	
	ABRAXANE® (白蛋白结合型紫杉醇)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球	
VIDAZA® (去甲基化药物)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球		
avadomide (CC-122, CELMoD)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球		
sitravatinib (多重-激酶抑制剂)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球		
ZW25 (双特异性HER2抗体)	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	提交上市申请	全球		

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

公司股权结构方面, 三个主要股东 Bakers Brothers Advisors LP、FMR LCC、Hillhouse Capital 分别持股 20.8%、10.0%、9.8%, 公司创始人欧雷强、王晓东先生分别持股 (包括直接和间接) 9.6%、2.3%, 其他多个高管也均有不同比例的持股。

图 6: 百济神州股权架构



资料来源: 公司公告, 中信证券研究部 注: 截至 2019 年 4 月 18 日

表 2: 公司董监高 (部分) 持股情况统计

董监高姓名	职务	持股百分比 (%)
欧雷强	董事长, 创始人	9.6%
王晓东	非执行董事, 创始人	2.3%
梁恒	首席财务官兼首席战略官	0.8%
Donald W. Glazer	独立非执行董事	0.6%
黄蔚娟	血液肿瘤学首席医学官	0.2%
Thomas Malley	独立非执行董事	0.1%

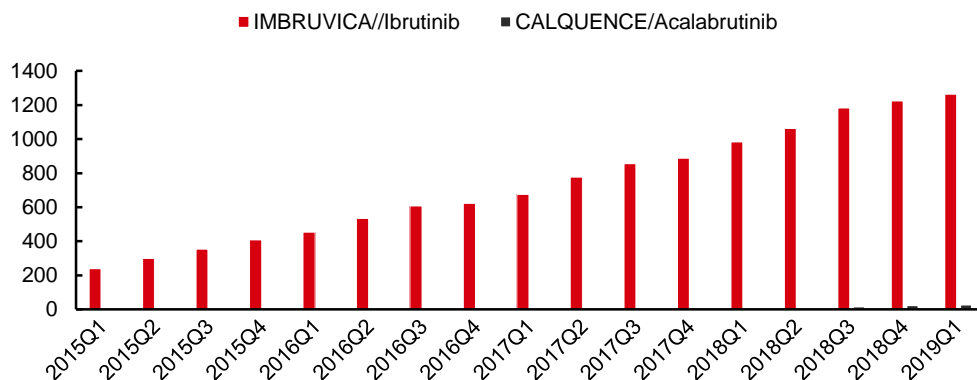
资料来源: 公司公告, 中信证券研究部 注: 截至 2019 年 4 月 18 日

Zanubrutinib 有望成为全球 Best-in-Class 的 BTK 抑制剂

BTK 是血液肿瘤最具潜力的靶点之一, 2018 年全球市场突破 40 亿美金

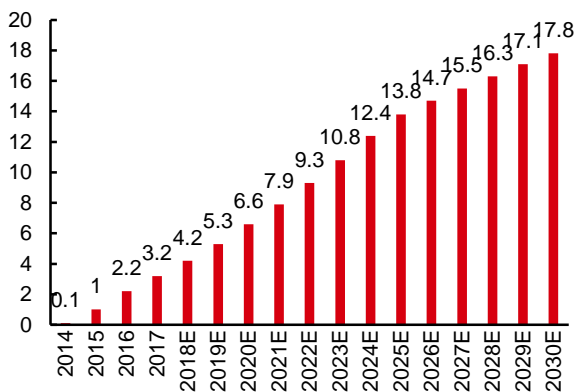
BTK 是近几年淋巴瘤、白血病领域潜力最大、疗效最好的靶点之一, BTK 抑制剂可以阻断 B 细胞受体 (BCR) 诱导的 BTK 激活及其下游信号, 从而抑制 B 细胞肿瘤。目前全球已经上市的 BTK 抑制剂包括 IMBRUVICA 及 CALQUENCE, 销售额呈现逐季提升的趋势, 最畅销的 BTK 抑制剂 IMBRUVICA 2018 年销售额已经超过 40 亿美金。根据公司公告, Frost & Sullivan 预测 BTK 抑制剂全球销售额将于 2023 年超过 100 亿美金, 中国销售额亦有望在 5 年后突破 10 亿美金。

图 7: BTK 抑制剂全球季度销售情况 (单位: 百万美元)



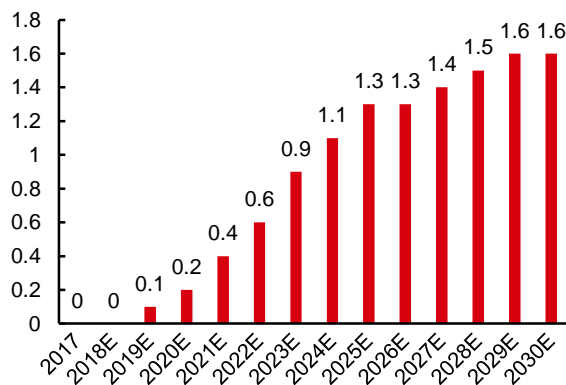
资料来源: JNJ、AZ 等公司财报, 中信证券研究部

图 8: 全球 BTK 抑制剂市场规模预测 (单位: 十亿美金)



资料来源: Frost&Sullivan (含预测, 转引自公司公告), 中信证券研究部

图 9: 中国 BTK 抑制剂市场规模预测 (单位: 十亿美金)



资料来源: Frost&Sullivan (含预测, 转引自公司公告), 中信证券研究部

IMBRUVICA 强劲的销售额主要源自其在多个适应症上展现的优异疗效, 目前 IMBRUVICA 目前已经获批的适应症包括 CLL/SLL、MCL、WM、MZL 等, 且仍在不断增加。其中最重要的适应症是欧美高发的慢性淋巴细胞白血病 (CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL), 公司公布的数据显示, 在 iLLUMINATE 临床 (针对 65 岁以上、高危的初治 CLL/SLL) 中, IMBRUVICA+Obinutuzumab 较一线疗法 Chlorambucil+Obinutuzumab 取得了压倒性的优势, 无进展生存期 (PFS) 达到 82 个月, 显著高于对照组的 19 个月。并且在其他 CLL/SLL 临床试验中, IMBRUVICA 组均展现了显著强于对照组的疗效。凭借优异的临床数据, IMBRUVICA 目前被 NCCN 推荐作为 CLL/SLL 一线治疗首选药物, 在美国 CLL/SLL 患者的一线治疗中使用率高居第一。IMBRUVICA 的成功也证明了 BTK 抑制剂的巨大临床价值和市场潜力。

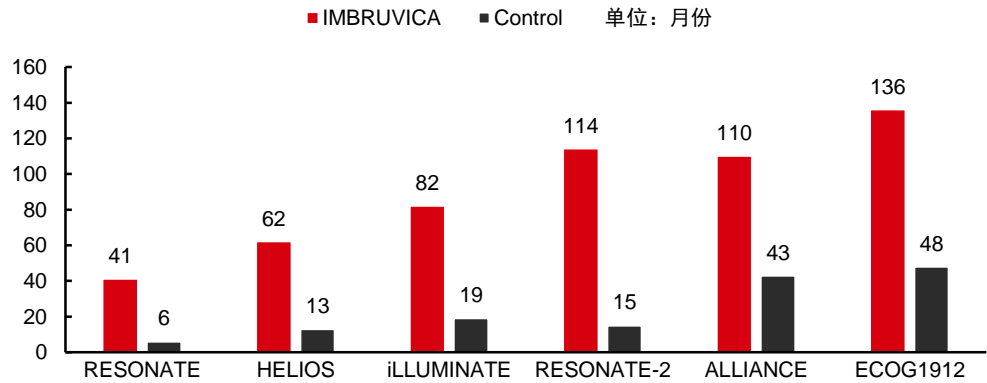
表 3: Imbruvica 已经获批的适应症

适应症	具体介绍
套细胞淋巴瘤的成年 (MCL)	用于治疗前期接受过至少一次治疗的套细胞淋巴瘤的成年 (MCL) 患者。
慢性淋巴细胞白血病 (CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)	用于治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL) /小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 的成年患者。
	用于治疗携带 17p 删除突变的慢性淋巴细胞白血病 (CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 的成年患者。

华氏巨球蛋白血症 (WM)	用于治疗华氏巨球蛋白血症 (WM)的成年患者
边缘区淋巴瘤 (MZL)	用于需要系统疗法并且先前至少接受过一次抗 CD20 药物治疗的边缘区淋巴瘤 (MZL) 患者的治疗
慢性移植对抗宿主病 (cGVHD)	用于治疗先前接受过一项或多项系统治疗失败后的慢性移植对抗宿主病 (cGVHD) 成年患者

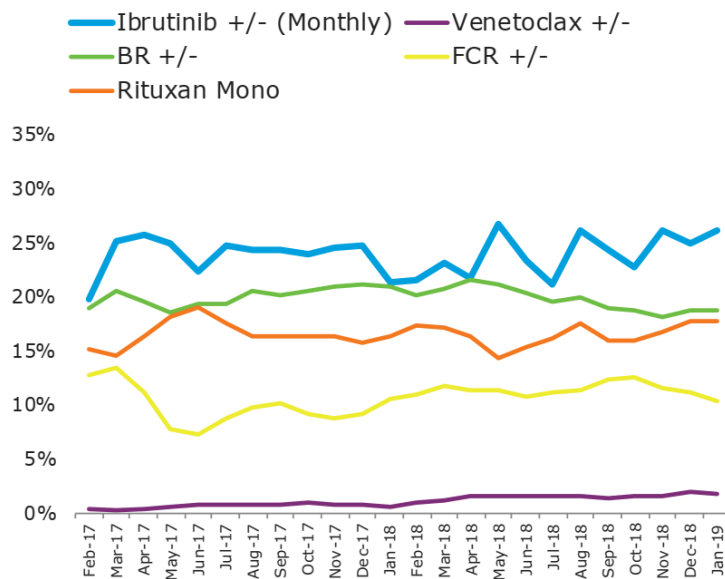
资料来源: 药品说明书, 中信证券研究部

图 10: IMBRUVICA 与其他一线疗法在多个临床试验中的 PFS 数据对比



资料来源: 强生公告, 中信证券研究部 注: RESONATE、HELIOS 为复发/难治 CLL 患者; iLLUMINATE 为一、老年/高危 CLL 患者; RESONATE-2、ALLIANCE 为一、老年 CLL 患者; ECOG1912 为一、老年/健康 CLL 患者; HELIOS、ROSONATE-2、ALLIANCE、ECOG1912 的 PFS 数据为估算数据

图 11: 美国新发 CLL 病人 1 线治疗的用药格局



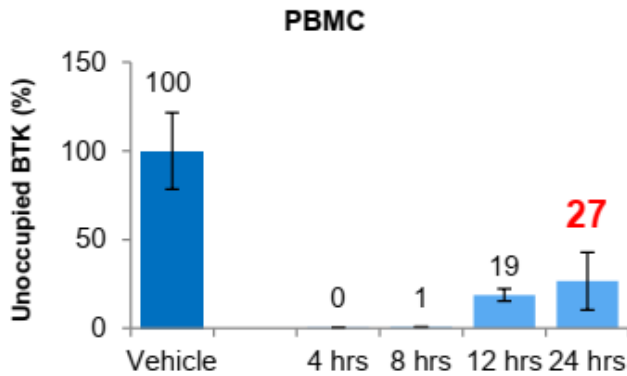
资料来源: JNJ 公司公告, IQVIA

Zanubrutinib 有望成为全球 BIC 的 BTK 抑制剂, 重磅数据有望于下半年陆续披露

虽然 IMBRUVICA 取得了巨大的成功, 但其尚未实现对 BTK 靶点持续、完全的抑制。公司开发的 Zanubrutinib 可以与 BTK 共价结合, 实现酶的不可逆失活。公司在多项中心、开放的 I 期临床试验中发现, 自最低剂量每日一次 40mg 起, Zanubrutinib 均可实现所有患者血液中 BTK 靶点完全且持续 24 小时的抑制, 在淋巴结中也可以观察到类似的结

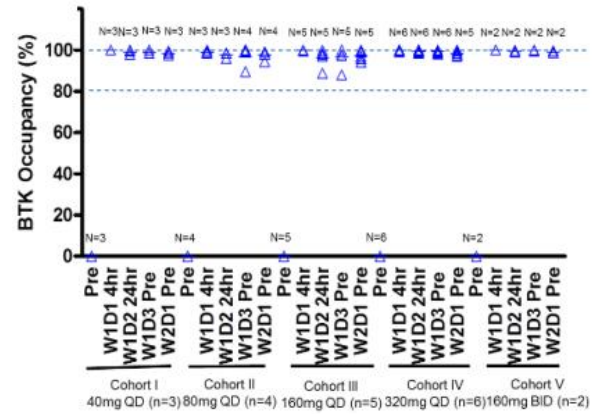
果，证明在体内 Zanubrutinib 的 BTK 抑制效果比 IMBRUVICA 更加彻底且持久，这有望使 Zanubrutinib 在临床试验中展现较 Ibrutinib 更好的疗效。

图 12: Ibrutinib 在外周血单个核细胞中的未结合比例



资料来源: 公司公告

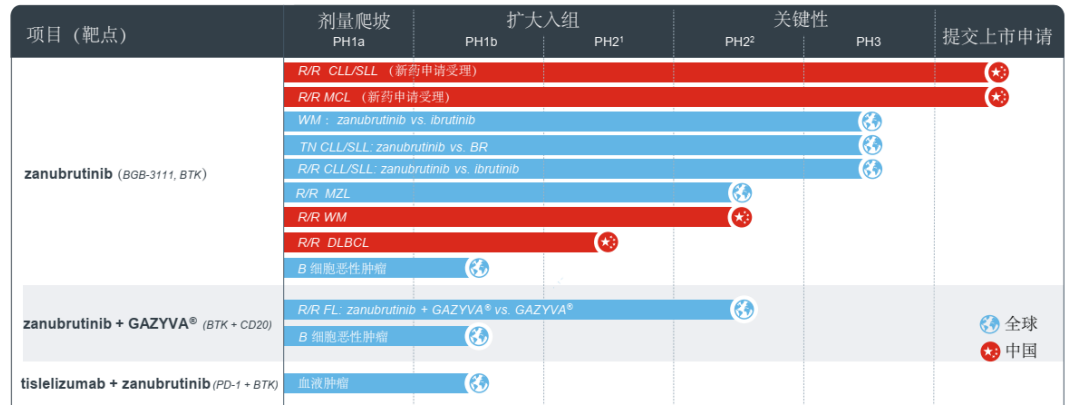
图 13: Zanubrutinib 在外周血单个核细胞中的结合比例



资料来源: 公司公告 注: W1D1、W1D2、W1D3、W2D1 分别代表第一周第一天、第一周第二天、第一周第三天、第二周第一天

截至 2019 年 1 月 25 日，公司 Zanubrutinib 已经入组了超过 1300 名患者，覆盖了 CLL/SLL、WM、MCL、FL、MZL、DLBCL 等适应症，总体均展现了优异的临床结果，其中 CLL/SLL、WM、MCL 适应症均进入了临床 III 期或在中国报产阶段。

图 14: 公司 Zanubrutinib 临床试验布局



资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

表 4: Zanubrutinib 在各类 B 细胞恶性肿瘤中的临床结果

	TN CLL/SLL	R/R CLL/SLL	R/R CLL/SLL	WM	MZL	MCL	MCL	FL	FL	DLBCL
资料来源	14-ICML	14-ICML	15-ICML	IWWM 2018	ASH 2017	ASH 2018	中国关键性临床数据; ASH 2018	ASH 2017	CSCO 2018	ASH 2017
n	16	50	91	73	9	45	86	17	26	26
中位随访时间 (月)	7.6	14	15.1	22.5	7	14.8	9	7.8	9.5	4.2
先前中位治疗次数	0	2 (1-7)		2 (1-8)	2 (1-8)	1 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-8)	3 (1-9)	2 (1-10)

	TN CLL/SLL	R/R CLL/SLL	R/R CLL/SLL	WM	MZL	MCL	MCL	FL	FL	DLBCL
ORR	100%	92%	85%	92%	78%	89%	84%	41%	42%	31%
CR	6%	2%	3%	0	0	27%	59%	18%	8%	15%
VGPR	--	--	--	41%	--	--	--	--	--	--
PR/PR-L	94%	90%	59/22%	41%	78%	62%	25%	24%	35%	15%
MR	--	--	--	10%	--	--	--	--	--	--

资料来源：公司公告，中信证券研究部

华氏巨球蛋白血症（WM）是 Zanubrutinib 中国区以外进展最快的适应症。Ibrutinib 凭借优异的疗效，目前成为了 WM 的一线疗法（初治），也被用于复发难治 WM 患者的治疗。而在这一适应症中，Zanubrutinib 展现了有望超越 Ibrutinib 的治疗潜力。

在 I 期临床 22.5 个月的中位随访时间下，Zanubrutinib 的 ORR（总缓解率）达到了 92%，MRR（主要缓解率）达到 82%，VGPR（非常好的部分缓解率，定义为基线 IgM 水平下降>90%和 CT 扫描发现髓外病变改善）达到 41%，12 个月 PFS 比例约为 89%，在 ORR、MRR、VGPR 上 Zanubrutinib 均高于 Ibrutinib（非头对头临床）。即使在 BTK 抑制剂效果较差的 MYD88WT 患者中，ORR、MRR、VGRP 也达到了 89%、67%、22%。公司最新公布的 MYD88WT 组 III 期临床结果与 I 期临床结果基本一致（MYD88WT 患者 ORR、MRR、VGRP 分别达 80.8%、53.8%、23.1%）。

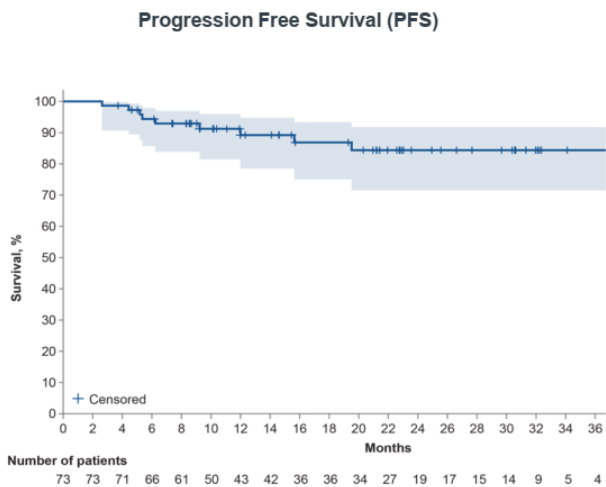
凭借这一优异的疗效，公司开展了 Zanubrutinib 与 Ibrutinib 针对 WM 适应症的全球 III 期临床试验，彰显了强烈信心，这一临床数据预计将于今年下半年对外披露。公司有望凭借这一数据于今年年底或明年在美国递交 Zanubrutinib 的上市申请，成为公司首个在海外报产的自主研发创新药。同时，公司已经取得 Zanubrutinib 的 FDA 快速通道资格认定（Fast Track），上市评审周期有望大幅缩短。

表 5：Zanubrutinib 与 Ibrutinib 在 WM 适应症的最佳缓解数据

	合计	Zanubrutinib		Ibrutinib
		TN	RR	
人数	73	24	49	63
中位随访期（月）	22.5	10.6	23.1	19.1
应答标准		Mod. 6 th IWWM (IgM 与淋巴结下降/缩小)		Modified 3rd IWWM (仅 IgM)
先前中位治疗次数		0	2 (1-8)	2 (1-9)
ORR	92%	96%	90%	57 (90%)
MRR	82%	88%	80%	46 (73%)
VGPR	41%	25%	49%	10 (16%)
PR/PR-L	41%	63%	31%	
中位 IgM 降低水平(g/L)	32.7 to 8.2 (75%)			35.2 to 8.8 (75%)
中位 Hb 变化 (g/dl)	8.9 to 13.4			10.5 to 13.8

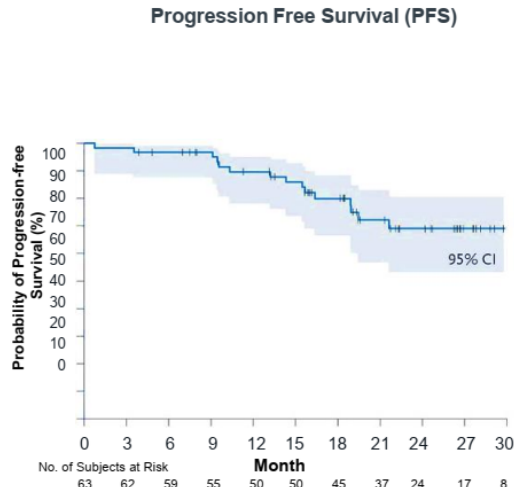
资料来源：公司公告，中信证券研究部 注：Zanubrutinib 与 Ibrutinib 的数据非头对头临床数据

图 15: Zanubrutinib 在 WM 适应症的无进展生存期数据



资料来源: 公司公告

图 16: Ibrutinib 在 WM 适应症的无进展生存期数据



资料来源: 公司公告

CLL/SLL 是 Ibrutinib 最重要、销售额最大的适应症，在欧美国家患者较多，其中美国每年约有 2 万名新发 CLL 患者。目前 Ibrutinib 是 CLL/SLL 一线疗法中的首选推荐药品，而 Zanubrutinib 在 CLL/SLL 领域展现了不输 Ibrutinib 的治疗潜力。

在公司组织的 I 期临床中，CLL/SLL 患者的 ORR 达到了 94%，其中初治 (TN)、复发难治 (R/R) CLL 患者的 ORR 达到了 100%、92%。近期公司公布的中国区 R/R CLL/SLL 适应症 II 期关键性临床结果显示，ORR 达到 84.6%，显著高于 Ibrutinib Chinese Label 的 57% (包括淋巴细胞增多的 PR)。凭借这一临床数据，公司在国内提交了 Zanubrutinib 针对 R/R CLL/SLL 患者的新药上市申请，且被纳入优先审评，有望今年获批上市。

而国际市场方面，公司选择了在 R/R CLL/SLL 适应症上直接与首选推荐药物 Ibrutinib 进行头对头 III 期临床，同时，公司还开展了 Zanubrutinib 与 BR 方案头对头一线治疗 CLL/SLL 的临床三期，而 BR 方案是 CLL/SLL 一线治疗中仅次于 Ibrutinib 的推荐方案 (NCCN)，这两项三期临床设计彰显了公司强烈的信心。一旦成功，Zanubrutinib 将挑战 Ibrutinib 在 CLL/SLL 适应症的临床地位，分享全球广阔的 CLL/SLL 治疗市场。目前这两项临床仍处于患者入组过程中，预计今年将完成与 BR 头对头一线治疗 CLL/SLL 患者的临床入组。

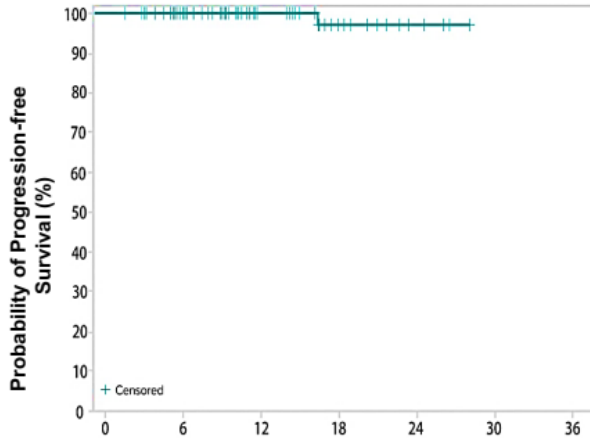
表 6: Zanubrutinib 与 Ibrutinib 在 CLL/SLL 适应症的最佳缓解数据

	Zanubrutinib			Ibrutinib	
	TN CLL	R/R CLL	Total CLL	TN	R/R
N	16	50	66	136	85
中位随访期 (月)	7.6	14	10.5	18.4	20.9
ORR	16 (100%)	46 (92%)	62 (94%)	117 (86%)	75 (88%)
CR	1 (6%)	1 (2%)	2 (3%)	5 (4%)	2 (2%)
PR	13 (81%)	41 (82%)	54 (82%)	107 (79%)	58 (68%)
PR-L	2 (13%)	4 (8%)	6 (9%)	5 (4%)	15 (18%)
SD	0	3 (6%)	3 (5%)	NR	NR
不可评估	0	1 (2%)	1 (2%)		

Zanubrutinib	Ibrutinib
PD	NR
	NR

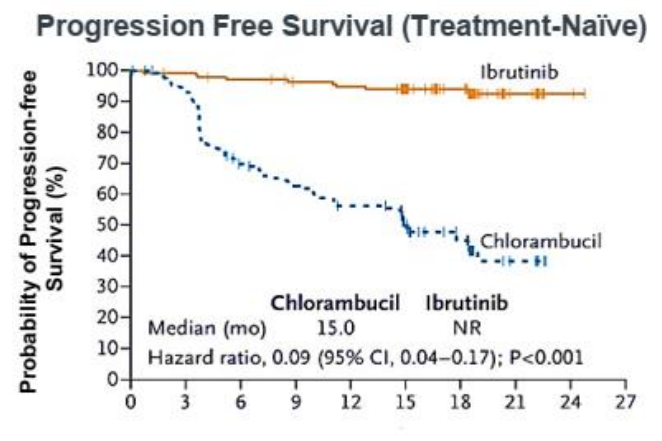
资料来源：公司公告，中信证券研究部 注：Zanubrutinib 与 Ibrutinib 的数据非头对头临床数据

图 17: Zanubrutinib 在 CLL/SLL 适应症的无进展生存期数据



资料来源：公司公告

图 18: Ibrutinib 在 CLL/SLL 适应症的无进展生存期数据



资料来源：公司公告

MCL 是 Zanubrutinib 在国内申报上市的另一个适应症，已被纳入优先审评，有望今年获批上市。公司近期在 15 届 ICML 会议更新了两项 Zanubrutinib 治疗 MCL 患者的临床数据。在中国 R/R MCL 患者的关键性 II 期临床试验中，ORR、CR、PR 达到了 83.7%、77.9%、5.8%，全球 I/II 期临床试验中（包括 TN 和 R/R 病人），ORR、CR、PR 达到了 85.4%、29.2%、56.3%。凭借优异的临床数据，公司 Zanubrutinib 获得了 FDA 授予的用于治疗先前至少接受过一种治疗的成年 MCL 患者的突破性疗法认定（Breakthrough Therapy designation），未来公司有望开展 Zanubrutinib 联合利妥昔单抗与利妥昔单抗对头对一线治疗 MCL 患者的全球临床三期，向全球 MCL 一线治疗市场进军。

Zanubrutinib 在其他 B 细胞肿瘤方面同样展现了优异的疗效。如在 FL 领域，公司目前正在开展 Zanubrutinib 联合 GAZYVA 与 GAZYVA 头对头治疗 R/R FL 的全球关键性二期临床试验。此前公司公布的临床结果显示 Zanubrutinib+GAZYVA 可以取得 76% 的 ORR 和 38% 的 CR，均显著高于 GAZYVA 单药的数据，而 GAZYVA 是 FL 一线治疗、及复发难治患者治疗中的重要药物。目前 Ibrutinib 尚未获批 FL 的适应症，Zanubrutinib 有望成为全球首个获批用于治疗 FL 患者的 BTK 药物。在 MZL 领域，在小规模临床试验中 Zanubrutinib 单药可以取得 78% 的 ORR，而 Ibrutinib 在 Study PCYC-1121-CA 临床中展现的 CR+PR 仅 46%，目前公司正在开展 Zanubrutinib 单药治疗 R/R MZL 患者的全球 II 期临床，有望凭借这一临床结果申报全球 R/R MZL 患者的二线疗法。

表 7: Zanubrutinib 联合 obinutuzumab 等治疗 FL 的数据

	zanubrutinib +obinutuzumab	zanubrutinib	Ibrutinib	Obinutuzumab	Idelalisib
资料来源	ASH 2017	ASH 2017	ASH 2016	JCO 2013	NEJM 2014
n	21	17	110	34	72
患者	先前接受过烷化剂和抗 CD20 的治疗，利妥昔单抗敏感或难治	先前接受过中位数 2 (1-8) 线治疗	先前接受过烷化剂和抗 CD20 的治疗，持续时间小于 12 个月	利妥昔单抗敏感或难治	烷化剂和利妥昔单抗难治性复发患者

	zanubrutinib +obinutuzumab	zanubrutinib	Ibrutinib	Obinutuzumab	Idelalisib
中位随访时间 (月)	12.1	7.8	27.7	33.7	NR
ORR	76%	41%	21%	50%	54%
CR	38%	18%	11%	18%	6%

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

除了疗效优异外, Zanubrutinib 展现了较其他 BTK 抑制剂潜在更好的安全性。在实际临床过程中, 因剧烈或慢性副作用导致 Ibrutinib 治疗终止的现象经常发生, 显著削弱了 Ibrutinib 的治疗效果, 而 Zanubrutinib 因毒性/耐受性、CLL/SLL 疾病进展等导致治疗终止的比例大幅低于 Ibrutinib。此外, 汇总的安全性相关临床数据显示, Zanubrutinib 的 3 级以上大出血、心房颤动、腹泻比例均显著小于 Ibrutinib 及 Acalabrutinib。

表 8: Zanubrutinib 与 Ibrutinib 因毒性或疾病进展治疗终止的人数 (比例)

	ibrutinib			zanubrutinib		
	初治(n=80)	复发/难治 (n=536)	合计(n=616)	初治(n=18)	复发/难治 (n=51)	合计 (n=69)
中位随访期 (月)	14.5			10.3		
毒性/耐受性	12 (15%)	117 (22%)	129 (21%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
CLL/SLL 进展	3 (4%)	49 (9%)	52 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
转化(RT or HD)	0 (0%)	10 (2%)	10 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

表 9: 不同 BTK 抑制剂的汇总安全性相关临床数据

	Zanubrutinib EHA 2018	Zanubrutinib EHA 2019	Acalabrutinib	Ibrutinib	背景发生率
样本量 (n)	476	682	612	756; 1124; 1605	2090-2152
大出血 % (级别≥3) [每年每 100 人发生次数]	2% (2%)	2.5% (2.1%) [2.07]	2.8% (2.0%) -	4% 3% [3.0]	[1.9]
心房颤动 % (级别≥3) [每年每 100 人发生次数]	~2% (0.2%)	1.9% (0.6%) [1.56]	2.9% (1.0%)	9% (4.1%) [3.3]	[0.84]
腹泻 % (级别≥3)	~15% (1%)	19.4% (0.9%)	40% (2.1%)	39% (3%)	
治疗时长中位数, 月 (25%-75%) (范围)	7.0 (0.02-36.05)	13.4 (6.1-19.6)	18.5 (0.03-37.4)	14.8	

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部 注: 汇总临床数据来自不同临床试验, 相互比较时有一定局限性

考虑到 Zanubrutinib 在临床中展现的较其他 BTK 潜在的更好疗效及更低毒副作用, 我们认为 Zanubrutinib 具有成为全球最好 (Best-in-Class) BTK 抑制剂的潜力。

Zanubrutinib 全球销售峰值有望达到 137 亿元

我们选取中国、美国、欧洲三个地区, 针对公司进展较快的部分适应症, 估算 Zanubrutinib 的潜在市场空间。

中国市场方面, 假设:

1. 中国上市的适应症包括 R/R MCL、R/R CLL/SLL, 1L CLL/SLL、WM、R/R FL;

2.中国 MCL、CLL/SLL、WM、FL 发病率为每年每十万人 0.2、0.3、0.1、1.0 人；其中 MCL、CLL/SLL、FL 患者中复发难治比例为 70%、60%、30%；

3.Zanubrutinib 每个月的使用费用为 1.8 万元；

4.中国 R/R MCL、R/R CLL/SLL, 1L CLL/SLL、WM、R/R FL 患者使用 Zanubrutinib 的平均用药时间分别为 17、40、70、45、17 个月；

5.中国 R/R MCL、R/R CLL/SLL, 1L CLL/SLL、WM、R/R FL 患者中 BTK 抑制剂的渗透率为 15%、30%、35%、15%、8%，其中 Zanubrutinib 的市占率分别为 30%、50%、50%、60%、50%。

据此测算出，Zanubrutinib 的国内销售峰值约为 14 亿元。

表 10: Zanubrutinib 中国销售峰值预测

适应症	复发或难治性 MCL	复发/难治性 CLL 或 SLL	1L CLL 或 SLL	WM	复发/难治性 FL
总人口 (万)	139500	139500	139500	139500	139500
初治病人发病率 (每 10 万)	0.2	0.3	0.3	0.1	1.0
复发、难治比例	70%	60%	n.a	n.a	30%
每年新增发病人数 (人)	1953	2511	4185	1395	4185
患者平均用药时间 (月)	17	40	70	45	17
每月使用费用 (万元)	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
BTK 抑制剂渗透率	15%	30%	35%	15%	8%
Zanubrutinib 市占率	30%	50%	50%	60%	50%
Zanubrutinib 市场空间(亿元)	0.3	2.7	9.2	1.0	0.5
合计 (亿元)	14				

资料来源：公司公告，Cancer Statistics in China (2015)，NCBI，丁香园，中信证券研究部测算

美国及欧洲市场方面，假设：

1.欧美上市的适应症包括 MZL、R/R CLL/SLL, 1L CLL/SLL、WM、R/R FL；

2.欧美 MZL、CLL/SLL、WM、FL 发病率为每年每十万人 2.0、4.0、0.4、5.0 人；其中 CLL/SLL、FL 患者中复发难治比例为 60%、30%；

3.Zanubrutinib 美国、欧洲每个月的使用费用为 8、5 万元；

4.欧美 MZL、R/R CLL/SLL, 1L CLL/SLL、WM、R/R FL 患者使用 Zanubrutinib 的平均用药时间分别为 17、40、70、45、17 个月；

5.MZL、R/R CLL/SLL, 1L CLL/SLL、WM、R/R FL 患者中 BTK 抑制剂的渗透率为 20%、30%、50%、20%、10% (美国)，15%、30%、40%、15%、8% (欧洲)，其中 Zanubrutinib 的市占率分别为 15%、13%、13%、40%、20% (美国)，10%、10%、10%、30%、15% (欧洲)；

据此测算出，Zanubrutinib 美国、欧洲的销售峰值约为 65、58 亿元。

表 11: Zanubrutinib 美国销售峰值预测

适应症	MZL	复发/难治性 CLL 或 SLL	1L CLL 或 SLL	WM	复发/难治性 FL
总人口 (万)	32720	32720	32720	32720	32720
初治病人发病率 (每 10 万)	2.0	4.0	4.0	0.4	5.0
复发、难治比例	n.a	60%	n.a	n.a	30%
每年新增发病人数 (人)	6544	7853	13088	1309	4908
患者平均用药时间 (月)	17	40	70	45	17
每月使用费用 (万元)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
BTK 抑制剂渗透率	20%	30%	50%	20%	10%
Zanubrutinib 市占率	15%	13%	13%	40%	20%
Zanubrutinib 市场空间 (亿元)	2.7	9.8	47.6	3.8	1.3
合计 (亿元)	65				

资料来源: 公司公告, American Cancer Society, NCBI, 丁香园, 中信证券研究部测算

表 12: Zanubrutinib 欧洲销售峰值预测

适应症	MZL	复发/难治性 CLL 或 SLL	1L CLL 或 SLL	WM	复发/难治性 FL
总人口 (万)	74140	74140	74140	74140	74140
初治病人发病率 (每 10 万)	2.0	4.0	4.0	0.4	5.0
复发、难治比例	n.a	60%	n.a	n.a	30%
每年新增发病人数 (人)	14828	17794	29656	2966	11121
患者平均用药时间 (月)	17	40	70	45	17
每月使用费用 (万元)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
BTK 抑制剂渗透率	15%	30%	40%	15%	8%
Zanubrutinib 市占率	10%	10%	10%	30%	15%
Zanubrutinib 市场空间 (亿元)	1.9	10.7	41.5	3.0	1.1
合计 (亿元)	58				

资料来源: 公司公告, EU SCIENCE HUB, NCBI, 丁香园, 中信证券研究部

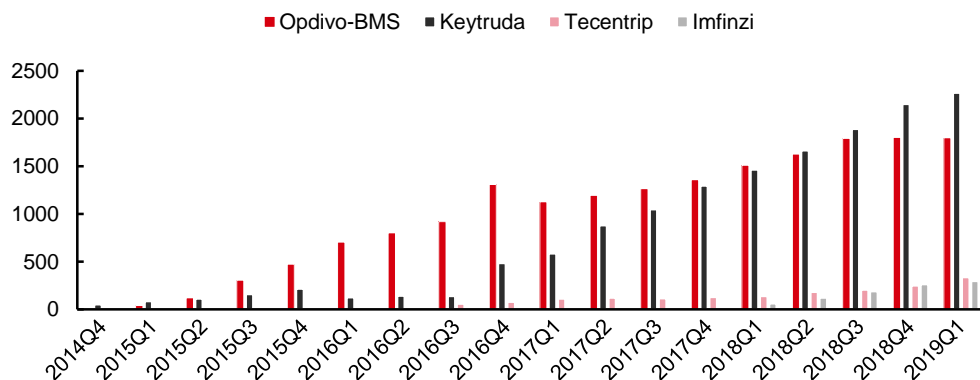
综上所述, Zanubrutinib 国内外合计销售峰值有望达到 137 亿元。考虑到 CLL/SLL 适应症的临床采用 Ibrutinib、BR 头对头, 具有一定失败风险, 预计 Zanubrutinib 总体上市概率为 70%。

■ Tislelizumab 国内大适应症进展领先, 有望下半年获批上市

全球 PD-1 市场已突破 150 亿美金, 临床指南仍被不断改写

PD-1 单抗是近几年肿瘤治疗领域最闪耀的明星产品, 凭借广谱的肿瘤抑制活性、持有的应答效果及较低的副作用, PD-1 自上市期销售额迅速增加, 2018 年全球销售额达到 150 亿美金, 其中 Keytruda、Opdivo 的销售额遥遥领先, 均是全球获批上市后放量最快的药品之一。

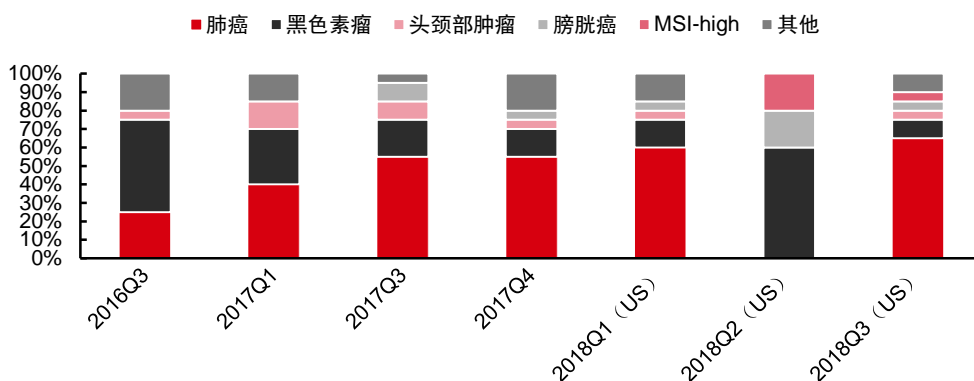
图 19: 全球已上市 PD-1 的季度销售情况



资料来源: 公司公告, 中信证券研究部 注: 注: Opdivo-BMS、Keytruda、Imfinzi 单位为百万美元, Tecentrip 单位为百万瑞士法郎

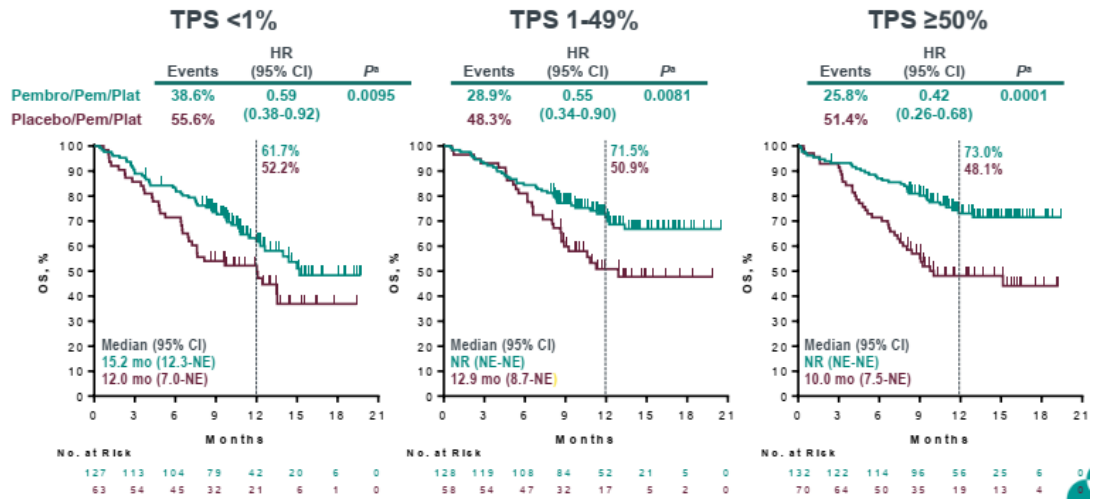
目前 PD-1 单抗已经在非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈部肿瘤等领域展现了优异的疗效。其中 PD-1 单抗最重要的适应症之一就是非小细胞肺癌。Keytruda 正是凭借在这一适应症上更好的临床效果实现了对 Opdivo 销售额的反超。2019 年 ASCO 会议更新了 Keynote-189 临床试验(非鳞非小细胞肺癌一线治疗)数据, 在 18.7 个月的中位随访时间下, Keytruda+培美曲塞+铂化疗较安慰剂+培美曲塞+铂化疗组大幅延长了中位 PFS (9.0 vs 4.9 个月) 和 OS (22.0 vs 10.7 个月), 且无论 PD-L1 TPS 分组情况, Keytruda 联合化疗组患者均能明显受益。除了已经获批的适应症外, PD-1 单抗仍在不断扩充适应症范围, 临床指南持续被改写。

图 20: Keytruda 不同适应症销售占比情况



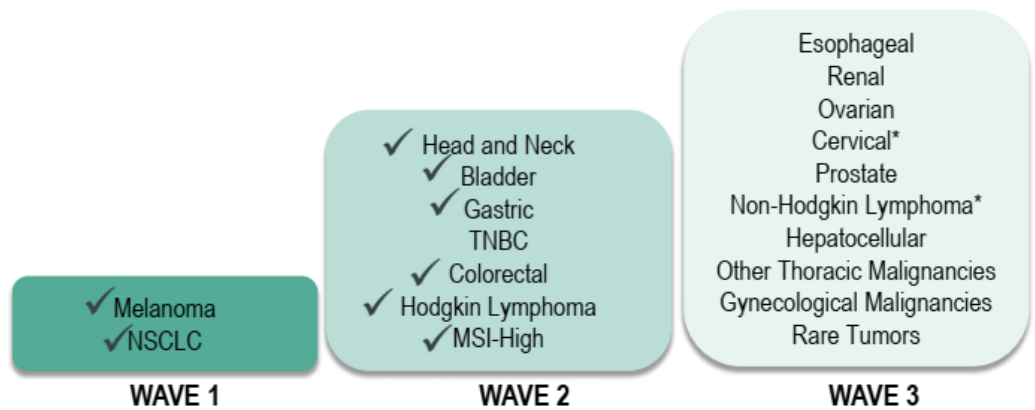
资料来源: Pharmews, 中信证券研究部 注: 2018 年以后为美国数据

图 21: KEYNOTE-189 (非鳞非小细胞肺癌一线治疗) 中不同 PD-L1 表达水平患者的生存期曲线



资料来源: MSD 公司公告

图 22: Keyruda 仍在不断获批新适应症

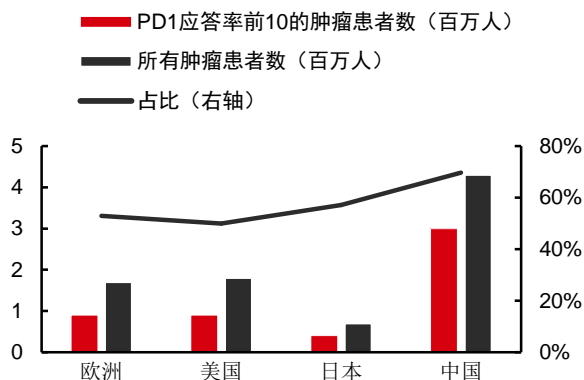


资料来源: MSD 公司公告 注: 时间截止至 2018 年 4 月, 目前 Cervical 适应症已经获批

国产 PD-1 单抗有望占据国内大部分市场份额

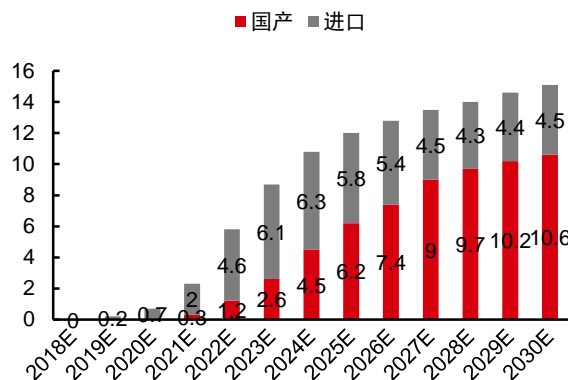
对于中国肿瘤患者, PD-1 应答率排名前 10 的肿瘤患者达到 300 万人, 占有肿瘤患者的比例达到 70%, 而美国、欧盟五国这一比例仅 53%、50%, 中国高发的肿瘤如肺癌、胃癌、肝癌及食管癌患者对 PD-1 单抗均有不错的响应, 中国 PD-1 单抗市场具有广阔的市场空间。根据公司公告, Frost&Sullivan 预测中国 PD-1/PD-L1 销售额有望于 2024 年突破 100 亿美金。

图 23: 中国 PD-1 应答率前 10 的肿瘤患者人数庞大



资料来源: 2015(GLOBOCAN), 2017(SEER), 2015 (Chen et al.), 公司公告, 中信证券研究部

图 24: 中国 PD-1/PD-L1 抑制剂预测市场空间 (单位: 十亿美元)



资料来源: Frost&Sullivan (含预测, 转引自公司公告), 中信证券研究部

目前国内已经有 2 款进口 PD-1 (MSD 的 Keytruda、BMS 的 Opdivo) 及 3 款国产 PD-1 (君实的特瑞普利单抗、信达的信迪利单抗、恒瑞的卡瑞利珠单抗) 单抗获批上市。虽然 Keytruda、Opdivo 的定价仅不足全球定价的一半, 但赠药后的全年使用费用往往也要超过 30 万元, 对于中国患者而言仍然负担较重, 而国产 PD-1 单抗赠药后的年使用费用不足 20 万元, 君实的特瑞普利单抗赠药后的年使用费用甚至不足 10 万元。且从目前各家公布的临床效果来看, 国产 PD-1 单抗与进口产品的疗效相近。我们认为国产 PD-1 单抗凭借显著的性价比优势, 有望占据国内 PD-1 市场大部分份额。

表 13: 国内已上市 PD-1 价格及使用费用

药名	Keytruda	Opdivo	Keytruda	Keytruda	特瑞普利单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗
地区	美国	中国	中国	中国	中国	中国	中国
适应症		NSCLC (二线)	NSCLC (一线)	黑色素瘤 (二线)		CHL (三线)	
单价 (元)							
	40mg	4591					
	100mg	33000	9260	17918		7838	
	200mg						19800
	240mg				7200		
赠药方案		买 6 赠 7	买 3 赠 3	买 3 赠 3	买 4 赠 4	买 3 赠 2	
给药剂量	200mg/次	3mg/kg	200mg/次	2mg/kg	3mg/kg	200mg/次	200mg/次
给药周期	三周一	两周一	三周一	三周一	两周一	三周一	两周一
赠药后每年实际支付周期数	18	12	9	9	13	11	
每次患者所需药物数量 (mg)							
	50kg	200mg	180 mg	200mg	100	240	200mg
	60kg	200mg	180 mg	200mg	200	240	200mg
	70kg	200mg	240mg	200mg	200	240	200mg
一年所需治疗费用 (万元)							
	50kg	118.8	22.1	32.3	16.1	9.4	17.2
	60kg	118.8	22.1	32.3	32.3	9.4	17.2
	70kg	118.8	27.7	32.3	32.3	9.4	17.2

资料来源: 药品说明书, NMPA, 中信证券研究部

Tislelizumab 国内大适应症进展领先, 有望下半年获批上市

虽然 PD-1 单抗均与 PD-1 靶点特异性结合，但每个药品的氨基酸序列、结构都不相同，因此临床效果也具有一定差异性。公司对 PD-1 单抗 Tislelizumab 的 Fc 区域进行了改造，使其减少巨噬细胞与 Fc γ 区域的结合，大幅削弱了 ADCC/ADCP 效应，有望使 Tislelizumab 具有更强的抗肿瘤效果。

公司对 Tislelizumab 开展了广泛的临床试验研究，截至 2018 年 12 月 8 日，共有 2200 名患者入组了 Tislelizumab 的临床试验。目前公司开展了（或即将开展）12 项 III 期（或潜在注册性）临床研究，其中 4 项在肺癌领域，各有 2 项在肝癌和食管癌领域，各有 1 项在胃癌、膀胱癌、鼻咽癌及经典霍奇金淋巴瘤领域。

在国内临床布局方面，公司在中国人高发肿瘤如肺癌、肝癌、食管癌、胃癌领域的 PD-1 临床进展也位于领先位置，cHL 适应症有望在今年下半年获批上市。在海外临床进度方面，公司较国内同行遥遥领先，预计将成为首个海外上市的国产 PD-1 单抗。且从初步的临床数据来看，Tislelizumab 在多个适应症上均展现了较强的抗肿瘤活性及良好的耐受性。

图 25：公司 Tislelizumab 临床试验布局

项目 (靶点)	肿瘤	剂量爬坡		扩大入组		关键性		提交上市申请
		PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3		
tislelizumab (BGB-A317, PD-1)	血液	R/R HL (新药上市申请受理)						中国
	胰腺	R/R NKT-细胞淋巴瘤						全球
		2L+ 尿路上皮癌 (新药上市申请受理)						中国
	肺	2L 非小细胞肺癌						全球
		Stage III 非小细胞肺癌						全球
		1L 非鳞状非小细胞肺癌						中国
	肝脏	1L 鳞状非小细胞肺癌						中国
		1L 肝癌						全球
	食管	2L/3L 肝癌						全球
		2L 食管鳞状细胞癌						全球
	其他胃肠道	1L 食管鳞状细胞癌						全球
		1L 胃癌						全球
1L 鼻咽癌						中国		
MSI-H or dMMR solid tumors						中国		
实体瘤						全球		
tislelizumab + pamiparib (PD-1+PARP)						全球		
tislelizumab + zanubrutinib (PD-1 + BTK)						全球		
Hematological tumors						全球		

资料来源：公司公告，中信证券研究部

表 14：国内部分 PD-1 厂家临床试验布局

药品名称	实体瘤	非小细胞肺癌	小细胞肺癌	胃癌或胃食管交界处癌	食管癌	肝细胞癌	鼻咽癌	尿路上皮癌	淋巴瘤
默沙东 Keytruda		III		III (2)	III(2)	III			
罗氏 Atezolizumab		III(4)	III			I / III		III(2)	
BMS Opdivo	I (2)/ II	III(5)	III(2)	III	III(2)	III		III(2)	
阿斯利康 Durvalumab	I	III(3)				II / III			
默克 Avelumab	I	III			I				
恒瑞 卡瑞利珠单抗	I (4)	II (4)/III (2)	II / III	II / III	II (2)/III (3)	II (3)/III (5)	I / II / III		II (2)
百济 Tislelizumab	I (3)/ II (2)	II / III (2)	II / III	II	II / III (2)	II / III	III	II	II (2)

药品名称	实体瘤	非小细胞肺癌	小细胞肺癌	胃癌或胃食管交界处癌	食管癌	肝细胞癌	鼻咽癌	尿路上皮癌	淋巴瘤
君实 特瑞普利单抗	I	I/II/III		I/II	I/II/III	Ib/II/III	I/II/III	II	I
信达 信迪利单抗	I	I/III(5)			II/III	II/III			I/II (3)

资料来源：药智网，CDE，中信证券研究部 注：仅包括国内临床部分，百济神州部分全球多中心临床尚未统计在内，括号内的数字表示开展的临床试验数量

表 15: Tislelizumab 在不同适应症上的应答情况

肿瘤类型	胃癌	食道癌	头颈部鳞状细胞癌	卵巢癌	肝细胞癌	尿路上皮癌	非小细胞肺癌	高度微卫星不稳定性或者错配修复缺陷实体瘤	鼻咽癌
资料来源	ESMO-IO 2018	ESMO-IO 2018	ESMO 2017	ESMO 2017	ESMO-IO 2018	ESMO-IO 2018	ESMO-IO 2018	CSCO 2018	ASCO 2018
中位治疗时间	--	--	104 天 (30-339)	71 天 (29-540)	--	4.1 个月 (0.7-26.3)	--	2.2 个月 (0.69-11.1)	7.5 个月 (2.1-15.8)
中位随访期	4.9 个月 (0.9-25.4)	5.2 个月 (0.2-22.7)	--	--	10.8 个月 (0.7-31.6)	--	11.2 个月 (0.5-25.9)	4.4 个月 (0.1-10.7)	11.7 个月 (4.9-15.7)
中位缓解持续时间	8.5 个月	NR	--	--	15.7 个月	18.7 个月 (6.2-18.7)	NR	--	8.3 个月
有效评估数	N=54	N=54	N=17	N=50	N=49	N=17	N=46	N=14	N=21
CR (确认)	--	1	--	--	--	1	--	--	--
PR	7	5	3	2	6	4	6	4	9
SD	9	14	6	20	19	3	23	4	9
继续接受治疗的患者数	3	3	3	6	5	2	7	9	9

资料来源：公司公告，中信证券研究部

cHL 是 Tislelizumab 进展最快的适应症，目前已在国内报产并被纳入优先审评审批目录，有望于今年年底前获批上市。在 13 个月的中位随访期时，cHL 患者的 ORR、CR 达到 87%、63%，显著高于国内外竞争对手（非头对头临床试验）。虽然 Keytruda 和 Opdivo 针对 cHL 的临床试验中入组患者的自体干细胞移植不适宜/失败患者比例更高，但 Tislelizumab 对 13 个曾经接受过自体干细胞移植的患者的 ORR、CR 也高达 92.3%、69.2%（7.85 个月随访时间，显示出 Tislelizumab 疗效有望超越进口 PD-1 产品的巨大潜力。

表 16: Tislelizumab 在中国 cHL 适应症的临床数据

	Tislelizumab
公司	百济神州
n	70
申请资格	自体干细胞移植不适宜/失败
先前治疗次数，中位数（范围）	3 (2-11)
先前疗法	
自体干细胞移植	13 (19%)
本妥昔单抗	4 (5.7%)
随访时间（中位）	13 个月
应答标准	Lugano 2014
ORR	87%
CR	63%

Tislelizumab	
PR	24%
SD	4%

资料来源：公司公告，药品说明书，中信证券研究部

表 17: Pembrolizumab 和 Nivolumab 在 cHL 适应症的临床数据

	Pembrolizumab		Nivolumab
公司	Merck		BMS
n	210		243
申请资格	自体干细胞移植不适宜/失败；先前接受过本妥昔单抗治疗		自体干细胞移植失败；先前接受过本妥昔单抗治疗
先前治疗次数，中位数（范围）	4 (1-12)		4 (2-15)
先前疗法			
自体干细胞移植	129 (61%)		243 (100%)
本妥昔单抗	150 (71%)		180 (74%)
随访时间（中位）	15.9 个月		18 个月
应答标准	Cheson 2007	Lugano 2014	Cheson 2007
ORR	71%	73%	69%
CR	25%	31%	16%
PR	47%	42%	53%
SD	12%	8%	19%

资料来源：公司公告，药品说明书，中信证券研究部 注：Pembrolizumab 和 Nivolumab 的临床数据非头对头临床数据

肺癌领域公司临床进展领先，目前全球、国内各有 2 项 III 期临床试验在开展，其中 2 项国内 III 期临床（一线非鳞、一线鳞状）及 1 项海外 III 期临床（二线）预计将于今年完成入组。从初步临床结果来看，Tislelizumab 联合化疗治疗非小细胞肺癌及小细胞肺癌的 ORR 平均达到 70% 以上，不输于 Keytruda 的临床表现，当然更为重要的是后续 OS 临床终点上的表现。

表 18: Tislelizumab 联合化疗治疗肺癌的临床数据

应答（最佳缓解，%）	非鳞非小细胞肺癌 Tislelizumab+培美 曲塞+铂 (n=16)	鳞状非小细胞肺癌 Tislelizumab + 紫 杉醇+ 铂 (n=15)	鳞状非小细胞肺癌 Tislelizumab + 吉 西他滨 + 铂 (n=6)	小细胞肺癌 Tislelizumab + 依 托泊苷 + 铂 (n=17)	合计 (N=54)
CR	0	0	0	0	0
PR	5 (31.3)	12 (80.0)	4 (66.7)	8 (47.1)	29 (53.7)
UPR	4 (25.0)	0	0	6 (35.5)	10 (18.5)
SD	5 (31.3)	2 (13.3)	1 (16.7)	1 (5.9)	9 (16.7)
PD	2 (12.5)	0	0	1 (5.9)	3 (5.6)
丢失	0	1 (6.7)	1 (16.7)	1 (5.9)	3 (5.6)
ORR %	56.3	80	66.7	82.3	72.2
ORR（确认）%	31.3	80	66.7	47.1	53.7

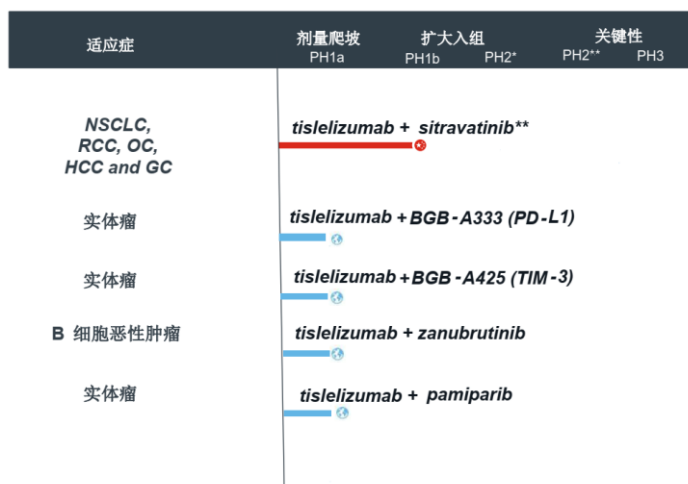
资料来源：公司公告，中信证券研究部

Tislelizumab 在其他适应症上均有较快的进展。其中泌尿上皮细胞癌的二线及以上治疗的适应症已经申报生产，并被纳入优先审评审批；肝癌二三期治疗的全球 II 期临床

已经入组完成，与索拉菲尼头对头的一线治疗全球 III 期临床今年预计将入组完成；食管癌一线、二线治疗的全球三期、胃癌 1 线治疗的全球三期临床预计将于明后年完成入组。

除了 Tislelizumab 单药或联合化疗外，公司在 PD-1 联合用药领域布局广泛。公司通过 Licence in 的方式获得了 Mirati 的 Sitravatinib 在亚洲（日本除外）、澳大利亚和新西兰的开发、生产和商业化的独家授权协议，Sitravatinib 在与 Nivolumab 联合用药的 II 期临床试验中展现了令人鼓舞的中期数据，目前 Tislelizumab 与 Sitravatinib 正在进行 Ib 期临床试验。同时，公司自己管线中的 Zanubrutinib、Pamiparib、BGB-A333、BGB-425 联合用药临床试验均在进行中。

图 26：公司 PD-1 和其他药物的联合用药临床试验



资料来源：公司公告，中信证券研究部

公司曾与 Celgene（新基）签订了 Tislelizumab 的全球授权协议，但由于 Celgene 将被 BMS 收购，而后者拥有自己的 PD-1 抗体 Opdivo，因此公司近期公告与 Celgene 达成了协议，将在 BMS 与 Celgene 合并前收回 Tislelizumab 的所有全球权益，并获得 1.5 亿美金的分手费，且在此之前 Celgene 在 Tislelizumab 已经投入的 5-6 亿美金（包括首付款、临床试验费用等）将不会收回，因此公司在保留了 Tislelizumab 全球 100% 权益的同时，前后共获得了 6.5 亿美金左右的收益。考虑到 Tislelizumab 90% 的海外临床此前均是由公司主导，且公司海外临床团队实力较强，未来 Tislelizumab 的海外临床研究进展预计不会受到大幅影响。

由于 Tislelizumab 面向全球市场，因此其生产标准较高，生产线均符合美国、欧洲和中国的 GMP 标准。公司除了与 BI 合作生产之外，自己拥有苏州和广州两个生产基地，其中广州生产基地第一期预计将于 2019 年投入使用，设计产能达到 24000 升。

Tislelizumab 全球销售峰值有望达到 175 亿元

我们选取中国、美国、欧洲三个地区，针对公司进展较快的部分适应症，估算 Tislelizumab 的潜在市场空间。

中国市场方面，假设：

1. 中国上市的适应症包括非小细胞肺癌（一线）、非小细胞肺癌（二线）、肝细胞癌（一线）、肝细胞癌（二三线）、胃癌（一线）、食管鳞癌（一线）、食管鳞癌（二线）、泌尿上皮细胞癌（二线及以上）、鼻咽癌（一线）、R/R 经典霍奇金淋巴瘤、R/R NK/K 细胞淋巴瘤、MSI-H/dMMR 实体瘤；
2. 中国非小细胞肺癌、肝细胞癌、胃癌、食管鳞癌、泌尿上皮细胞癌、鼻咽癌、经典霍奇金淋巴瘤、NK/K 细胞淋巴瘤、MSI-H/dMMR 实体瘤发病率为每年每十万人 45、28、49、30、5.3、4.3、0.7、0.41、32 人，其中非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管鳞癌、泌尿上皮细胞癌患者中接受二线(二三线)治疗患者的比例为 50%、60%、50%、40%；NK/T 细胞淋巴瘤、经典霍奇金淋巴瘤患者中复发难治的比例分别为 60%、50%；
3. Tislelizumab 每个月的使用费用为 1.5 万元；
4. 中国非小细胞肺癌（一线）、非小细胞肺癌（二线）、肝细胞癌（一线）、肝细胞癌（二三线）、胃癌（一线）、食管鳞癌（一线）、食管鳞癌（二线）、泌尿上皮细胞癌（二线及以上）、鼻咽癌（一线）、R/R 经典霍奇金淋巴瘤、R/R NK/K 细胞淋巴瘤、MSI-H/dMMR 实体瘤患者使用 Tislelizumab 的平均用药时间分别为 8、4、7、4、6、6、3、4、12、15、25、6 个月；
5. 中国非小细胞肺癌（一线）、非小细胞肺癌（二线）、肝细胞癌（一线）、肝细胞癌（二三线）、胃癌（一线）、食管鳞癌（一线）、食管鳞癌（二线）、泌尿上皮细胞癌（二线及以上）、鼻咽癌（一线）、R/R 经典霍奇金淋巴瘤、R/R NK/K 细胞淋巴瘤、MSI-H/dMMR 实体瘤患者中 PD-1 单抗的渗透率分别为 25%、25%、15%、15%、10%、15%、15%、15%、15%、15%、25%、7%；其中 Tislelizumab 市占率分别为 18%、20%、25%、25%、25%、25%、25%、25%、35%、35%、30%、20%、30%。

据此测算出，Tislelizumab 的国内销售峰值约为 113 亿元。

表 19: Tislelizumab 中国销售峰值预测

适应症	非小细胞肺癌（一线）	非小细胞肺癌（二线）	肝细胞癌（一线）	肝细胞癌（二三线）	胃癌（一线）	食管鳞癌（一线）	食管鳞癌（二线）	泌尿上皮细胞癌（二线及以上）	鼻咽癌（一线）	R/R NK/T 细胞淋巴瘤	R/R 经典霍奇金淋巴瘤	MSI-H 或 dMMR 实体瘤
总人口（万）	139500	139500	139500	139500	139500	139500	139500	139500	139500	139500	139500	139501
相关适应症发病率（每 10 万）	45	45	28	28	49	30	30	5.3	4.3	0.7	0.41	32
目标患者占比例	100%	50%	100%	60%	100%	100%	50%	40%	100%	60%	50%	100%
每年新增发病人数（万人）	62.8	31.4	39.1	23.4	68.4	41.9	20.9	3.0	3.6	0.6	0.3	44.6
患者平均用药时间（月）	8	4	7	4	6	6	3	4	12	15	25	6

适应症	非小细胞肺癌 (一线)	非小细胞肺癌 (二线)	肝细胞癌 (一线)	肝细胞癌 (二三线)	胃癌 (一线)	食管鳞癌 (一线)	食管鳞癌 (二线)	泌尿上皮细胞癌 (二线及以上)	鼻咽癌 (一线)	R/R NK/T 细胞淋巴瘤	R/R 经典霍奇金淋巴瘤	MSI-H 或 dMMR 实体瘤
每月使用费用 (万元)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2.5
PD-1 药物渗透率	25%	25%	15%	15%	10%	15%	15%	15%	15%	15%	25%	7%
Tislelizumab 市占率	18%	20%	25%	25%	25%	25%	25%	35%	35%	30%	20%	30%
Tislelizumab 市场空间 (亿元)	33.9	9.4	15.4	5.3	15.4	14.1	3.5	0.9	5.7	0.6	0.5	8.4
合计 (亿元)	113											

资料来源：公司公告，Cancer Statistics in China (2015)，NCBI，丁香园，中信证券研究部测算

欧美市场方面，假设：

1. 欧美上市的适应症包括非小细胞肺癌（一线）、非小细胞肺癌（二线）、肝细胞癌（一线）、肝细胞癌（二三线）、胃癌（一线）、食管鳞癌（一线）、食管鳞癌（二线）、R/R NK/K 细胞淋巴瘤；
2. 非小细胞肺癌、肝细胞癌、胃癌、食管鳞癌、NK/K 细胞淋巴瘤发病率为每年每十万人 55、7、8.5、5、3 人（美国），35、8、19、4、2 人（欧洲），其中非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管鳞癌患者中接受二线（二三线）治疗患者的比例为 70%、70%、60%；NK/T 细胞淋巴瘤患者中复发难治的比例为 60%；
3. 美国、欧洲 Tislelizumab 每个月的使用费用为 8.0、5.5 万元；
4. 欧美非小细胞肺癌（一线）、非小细胞肺癌（二线）、肝细胞癌（一线）、肝细胞癌（二三线）、胃癌（一线）、食管鳞癌（一线）、食管鳞癌（二线）、R/R NK/K 细胞淋巴瘤患者使用 Tislelizumab 的平均用药时间分别为 8、4、7、4、6、6、3、15 个月；
5. 非小细胞肺癌（一线）、非小细胞肺癌（二线）、肝细胞癌（一线）、肝细胞癌（二三线）、胃癌（一线）、食管鳞癌（一线）、食管鳞癌（二线）、R/R NK/K 细胞淋巴瘤患者中 PD-1 单抗的渗透率分别为 50%、40%、25%、25%、15%、20%、20%、25%（美国），40%、35%、20%、20%、10%、18%、18%、20%（欧洲）；其中 Tislelizumab 市占率分别为 2%、3%、18%、18%、12%、15%、15%、15%（美国），2%、3%、12%、12%、8%、10%、10%、15%。

据此测算出，Zanubrutinib 美国、欧洲的销售峰值约为 33 亿、29 亿元。

表 20：Tislelizumab 美国销售峰值预测

适应症	非小细胞肺癌 (一线)	非小细胞肺癌 (二线)	肝细胞癌 (一线)	肝细胞癌 (二三线)	胃癌 (一线)	食管鳞癌 (一线)	食管鳞癌 (二线)	R/R NK/T 细胞淋巴瘤
-----	-------------	-------------	-----------	------------	---------	-----------	-----------	----------------

适应症	非小细胞肺癌 (一线)	非小细胞肺癌 (二线)	肝细胞癌 (一线)	肝细胞癌 (二三线)	胃癌 (一线)	食管鳞癌 (一线)	食管鳞癌 (二线)	R/R NK/T 细胞淋巴瘤
总人口 (万)	32720	32720	32720	32720	32720	32720	32720	32720
相关适应症发病率 (每 10 万)	55	55	7	7	8.5	5	5	3
目标患者比例	100%	70%	100%	70%	100%	100%	60%	60%
每年新增发病人数 (万人)	18.0	12.6	2.3	1.6	2.8	1.6	1.0	0.6
患者平均用药时间 (月)	8	4	7	4	6	6	3	15
每月使用费用 (万元)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
PD-1 药物渗透率	50%	40%	25%	25%	15%	20%	20%	25%
Tislelizumab 市占率	2%	3%	18%	18%	12%	15%	15%	15%
Tislelizumab 市场空间 (亿元)	11.5	4.8	5.8	2.3	2.4	2.4	0.7	2.7
合计 (亿元)	33							

资料来源：公司公告，American Cancer Society，NCBI，丁香园，中信证券研究部测算

表 21：Tislelizumab 欧洲销售峰值预测

适应症	非小细胞肺癌 (一线)	非小细胞肺癌 (二线)	肝细胞癌 (一线)	肝细胞癌 (二三线)	胃癌 (一线)	食管鳞癌 (一线)	食管鳞癌 (二线)	R/R NK/T 细胞淋巴瘤
总人口 (万)	74140	74140	74140	74140	74140	74140	74140	74140
相关适应症发病率 (每 10 万)	35	35	8	8	19	4	4	2
目标患者比例	100%	70%	100%	70%	100%	100%	60%	60%
每年新增发病人数 (万人)	25.9	18.2	5.9	4.2	14.1	3.0	1.8	0.9
患者平均用药时间 (月)	8	4	7	4	6	6	3	15
每月使用费用 (万元)	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
PD-1 药物渗透率	40%	35%	20%	20%	10%	18%	18%	20%
Tislelizumab 市占率	2%	3%	12%	12%	8%	10%	10%	15%
Tislelizumab 市场空间 (亿元)	9.1	4.2	5.5	2.2	3.7	1.8	0.5	2.2
合计 (亿元)	29							

资料来源：公司公告，EU SCIENCE HUB，NCBI，丁香园，中信证券研究部

综上所述，Tislelizumab 国内外合计销售峰值有望达到 175 亿元。考虑到肝癌、胃癌等适应症均有一定失败风险，预计 Tislelizumab 总体上市概率为 75%。

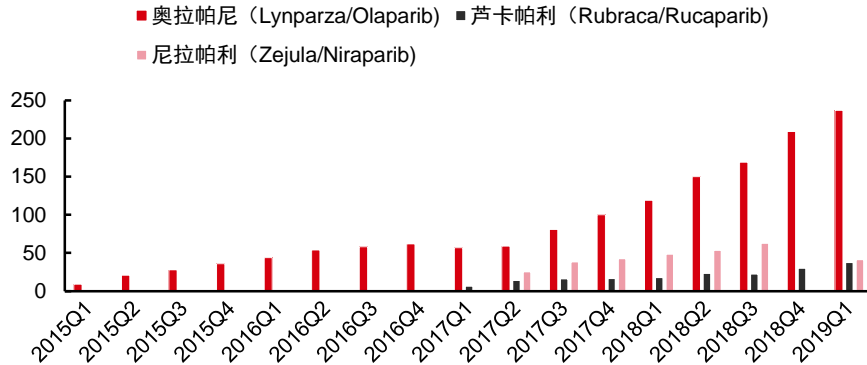
■ Pamiparib 有望开辟胃癌一线维持治疗新市场

PARP 抑制剂潜力巨大，胰腺癌临床表现成为 2019 年 ASCO 会议的关注焦点之一

PARP 抑制剂是近几年卵巢癌、乳腺癌等领域的重磅药物，2018 年全球销售额超过 9 亿美元，且销售额仍在逐季提升。目前全球共有 Olaparib、Rucaparib、Niraparib 三款 PARP

抑制剂获批上市，其中 Olaparib 凭借先发优势及在 BRCA 突变晚期卵巢癌患者一线维持治疗适应症，占据 PARP 市场绝大多数份额。

图 27：全球已上市 PARP 抑制剂销售情况（单位：百万美元）



资料来源：公司公告，中信证券研究部

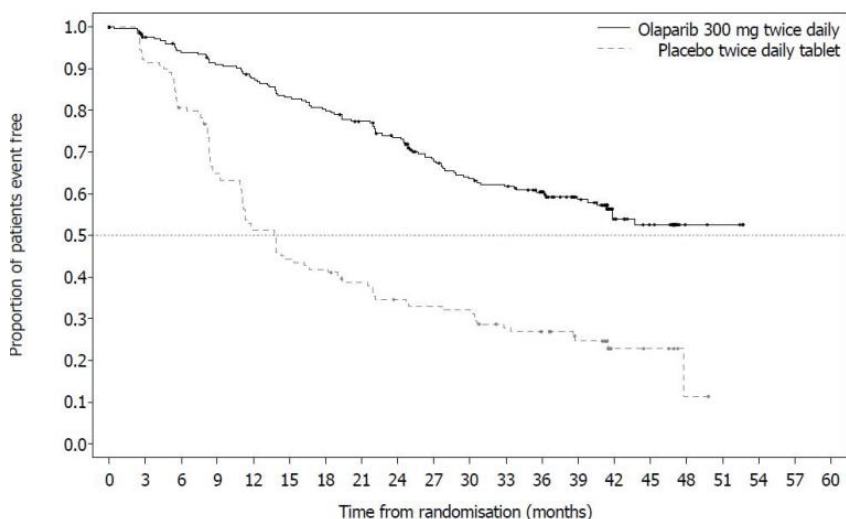
表 22：Olaparib 获批的适应证情况

适应症	详细介绍
一线维持治疗 BRCA 突变 (BRCAm) 晚期 卵巢癌	Lynparza 适用于接受一线含铂化疗病情处于完全缓解或部分缓解的、有害或疑似有害生殖系或体细胞 BRCA 突变 (gBRCAm 或 sBRCAm) 的晚期上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年患者的维持治疗。基于 FDA 批准的 Lynparza 辅助诊断选择 gBRCAm 晚期上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者
复发性卵巢癌的 维持治疗	Lynparza 适用于对铂类药物化疗有完全或部分反应的成年复发性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的维持治疗
晚期 gBRCAm 的 卵巢癌，化疗 3 线 或以上	用于治疗接受过化疗 3 线或以上的、患有有害或疑似有害晚期卵巢癌成年患者。根据 FDA 批准的 Lynparza 辅助诊断选择患者进行治疗
gBRCAm her2 阴 性转移性乳腺癌	用于治疗接受过新辅助性、辅助性或转移性设置化疗的，有害或疑似有害的 gBRCAm her2 阴性转移性乳腺癌患者。曾接受内分泌治疗或被认为不适合内分泌治疗的激素受体 (HR) 阳性的乳腺癌患者应该接受治疗。根据 FDA 批准的 Lynparza 辅助诊断选择患者进行治疗

资料来源：药品说明书，中信证券研究部

Olaparib 针对 BRCA 突变晚期卵巢癌患者一线维持治疗的适应症获批主要基于 SOLO-1 临床试验，在 41 个月的中位随访期时，Olaparib 的中位 PFS 尚未达到，而安慰剂组仅 13.8 个月，疾病进展或死亡风险显著降低了 70%。同时，今年的 ASCO 会议中 PARP 抑制剂也成为关注的焦点之一，在胰腺癌 gBRCA 突变患者的一线维持治疗的 POLO 临床研究中，Olaparib 较安慰剂中的 PFS 翻倍 (7.4 vs 3.8 个月)，疾病进展风险降低 47%，且 1、2 年无进展生存期均实现了翻倍 (1 年：33.74% vs 14.5%，2 年：22.1% vs 9.6%)。胰腺癌被成为“癌中之王”，药物开发非常困难，Olaparib 在这一适应症上取得的突破无疑再次证明了 PARP 抑制剂的巨大临床潜力，未来 PARP 抑制剂有望在更多适应症上取得突破。

图 28: SOLO-1 实验中卵巢癌患者的无进展生存期 (PFS) KM 曲线



资料来源: 药品说明书, 中信证券研究部

Pamiparib 具有良好的大脑渗透性, 有望开辟胃癌一线维持治疗新市场

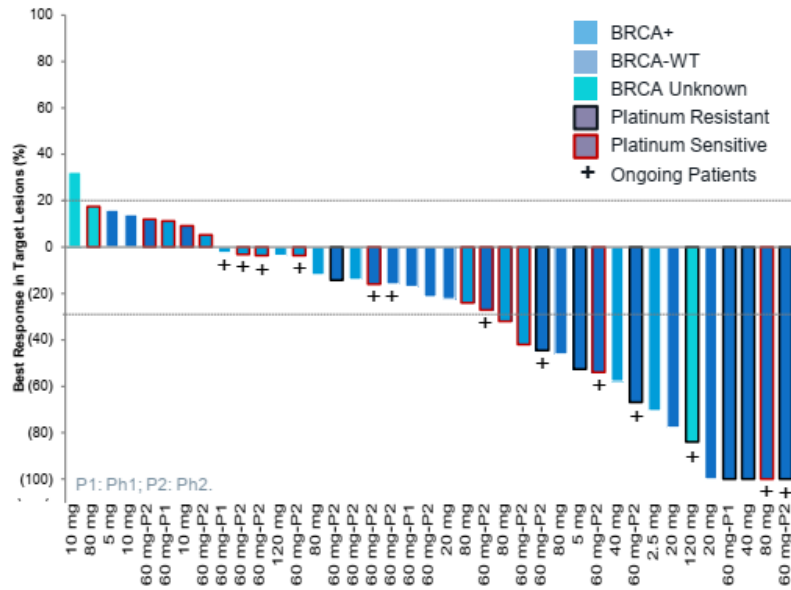
公司的 PARP 抑制剂 Pamiparib 在临床前展现了良好的大脑渗透性, 且具有高度的选择性, 有望在 PARP 抑制剂领域脱颖而出。据公司公告, 在一项多中心的临床 I/II 期临床试验中, Pamiparib 对 39 位上皮性卵巢癌 (EOC) 或相关肿瘤的 CR、PR 达到 7.7%、25.6%, 且安全性良好。同时, Pamiparib 与 Tislelizumab 的联合用药也展现出初步的抗肿瘤活性和良好的耐受性。目前 Pamiparib 正在进行 3 项关键性临床研究, 其中铂敏感的胃癌患者一线维持治疗全球 III 期临床设计具有差异化优势, 有望在竞争激烈的卵巢癌市场外开辟出新的市场。

图 29: 公司 Pamiparib 临床试验布局

项目 (靶点)	剂量爬坡		扩大入组		关键性	
	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3	
pamiparib (BGB-290, PARP)	3L gBRCA+ 卵巢癌					中国
	2L 铂敏感卵巢癌维持治疗					中国
	1L 铂敏感胃癌维持治疗					全球
pamiparib + TMZ (PARP + Chemo)	实体瘤					全球
	恶性胶质瘤					全球
pamiparib + RT/ TMZ (PARP + RT/Chemo)	恶性胶质瘤					全球

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

图 30: Pamiparib 治疗上皮性卵巢癌和其他相关癌症的最佳缓解情况



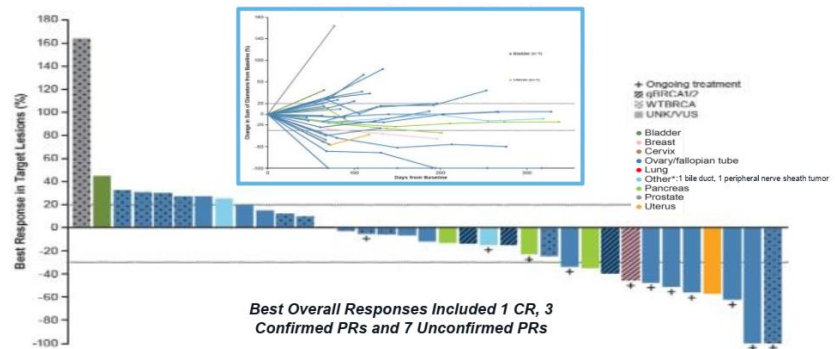
资料来源: 公司公告

表 23: Pamiparib 治疗上皮性卵巢癌和其他相关癌症的最佳缓解情况统计

最佳总体缓解, n (%)	总体 (N=39)
总体缓解率 (实体瘤疗效评价标准 v1.1) (CR+PR)	13 (33.3%)
完全缓解 (CR)	3 (7.7%)
部分缓解 (PR)	10 (25.6%)
疾病稳定 (SD)	21 (53.8%)
临床收益率 (CR+PR+SD 耐受期大于等于 24 周)	18 (46.2%)

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

图 31: Pamiparib 联合 Tislelizumab 在不同肿瘤上的剂量爬坡数据



资料来源: 公司公告

Pamiparib 全球销售峰值有望达到 38 亿元

我们选取中国、美国、欧洲三个地区, 针对公司进展较快的部分适应症, 估算 Pamiparib 的潜在市场空间。

中国市场方面, 假设:

1. 中国上市的适应症包括胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）、卵巢癌（二线铂敏感维持治疗）、卵巢癌（三线 gBRCA 突变）；
2. 中国胃癌、卵巢癌发病率为每年每十万人 49、3.8 人；其中胃癌患者中铂敏感的比例 60%；卵巢癌患者中铂敏感并接受二线治疗的比例为 40%，具有 gBRCA 突变且接受三线治疗的比例为 10%；
3. Pamiparib 每个月的使用费用为 1.5 万元；
4. 中国胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）、卵巢癌（二线铂敏感维持治疗）、卵巢癌（三线 gBRCA 突变）患者使用 Pamiparib 的平均用药时间分别为 6、18、16 个月；
5. 中国胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）、卵巢癌（二线铂敏感维持治疗）、卵巢癌（三线 gBRCA 突变）患者中 PARP 抑制剂的渗透率分别为 5%、30%、30%；其中 Pamiparib 市占率分别为 70%、40%、40%。

据此测算出，Pamiparib 的国内销售峰值约为 21 亿元。

表 24：Pamiparib 中国销售峰值预测

适应症	胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）	卵巢癌（二线铂敏感维持治疗）	卵巢癌（三线 gBRCA 突变）
总人口（万）	139500	139500	139500
相关适应症发病率（每 10 万）	49	3.8	3.8
目标患者比例	60%	40%	10%
每年新增发病人数（万人）	41.0	2.1	0.5
患者平均用药时间（月）	6	18	16
每月使用费用（万元）	1.5	1.5	1.5
PARP 抑制剂渗透率	5%	30%	30%
Pamiparib 市占率	70%	40%	40%
Pamiparib 市场空间（亿元）	12.9	6.9	1.5
合计（亿元）	21		

资料来源：公司公告，Cancer Statistics in China (2015)，NCBI，丁香园，中信证券研究部测算

欧美市场方面，假设：

1. 欧美上市的适应症为胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）；
2. 美国、欧洲胃癌发病率为每年每十万人 8.5、19 人；其中胃癌患者中铂敏感的比例 60%；
3. 美国、欧洲 Pamiparib 每个月的使用费用为 8、5.5 万元；
4. 欧美胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）患者使用 Pamiparib 的平均用药时间为 6 个月；
5. 美国、欧洲胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）患者中 PARP 抑制剂的渗透率分别为 10%、8%，其中 Pamiparib 市占率分别为 60%、55%。

据此测算出, Pamiparib 美国、欧洲的销售峰值约为 5 亿、12 亿元。

表 25: Pamiparib 美国销售峰值预测

胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）	胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）
总人口（万）	32720
相关适应症发病率（每 10 万）	8.5
目标患者比例	60%
每年新增发病人数（万人）	1.7
患者平均用药时间（月）	6
每月使用费用（万元）	8.0
PARP 抑制剂渗透率	10%
Pamiparib 市占率	60%
Pamiparib 市场空间（亿元）	4.8
合计（亿元）	5

资料来源：公司公告，American Cancer Society，NCBI，丁香园，中信证券研究部测算

表 26: Pamiparib 欧洲销售峰值预测

适应症	胃癌（一线铂敏感患者的维持治疗）
总人口（万）	74140
相关适应症发病率（每 10 万）	19
目标患者比例	60%
每年新增发病人数（万人）	8.5
患者平均用药时间（月）	6
每月使用费用（万元）	5.5
PARP 抑制剂渗透率	8%
Pamiparib 市占率	55%
Pamiparib 市场空间（亿元）	12.3
合计（亿元）	12

资料来源：公司公告，EU SCIENCE HUB，NCBI，丁香园，中信证券研究部

综上分析, Pamiparib 国内外的销售峰值有望达到 38 亿元, 考虑到胃癌一线维持治疗适应症具有一定创新性, 预计 Pamiparib 总体上市概率为 70%。

公司在 RAF、PD-L1、TIM-3 等靶点均有布局

除了 Zanubrutinib、Tislelizumab、Pamiparib 外, 公司在 RAF、PD-L1、TIM-3 等靶点均有布局:

- Lifirafenib 是一种 RAF 二聚体抑制剂, 公司正在开发其用于第一代 BRAF 抑制剂无效时的 BRAF 基因突变及 KRAS/NRAS 基因突变的患者, 潜在的适应症包括黑色素瘤、非小细胞肺癌及子宫内膜癌等。在临床 I 期试验中, Lifirafenib 在 BRAF 及 KRAS 突变肿瘤中均展现了抗肿瘤活性。目前 Lifirafenib 单药治疗 B-RAF 或 K-RAS/N-RAS 突变的实体瘤患者全球和中国临床 II 期试验均已经开展, 同时 Lifirafenib 与 SpringWorks Therapeutics 的一款 MEK 抑制剂 PD-0325901 联合用药已经开展了 I 期临床研究。

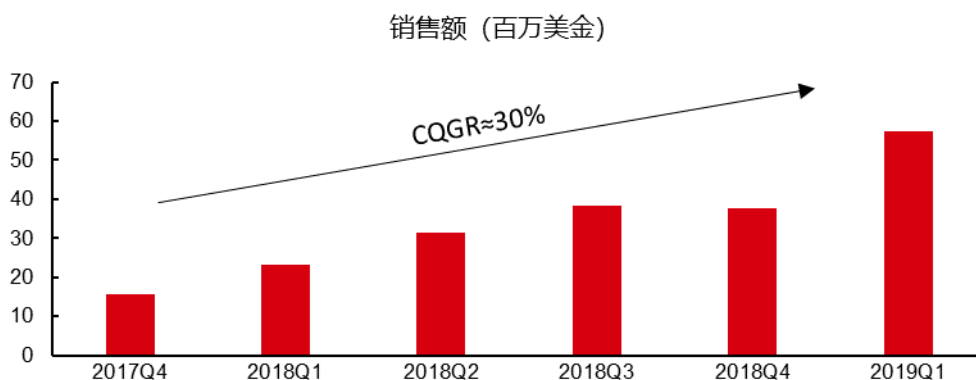
- BGB-A333 是一款针对 PD-L1 的在研人源化 IgG1 变体单抗，公司拟探索其单药或联合用药的临床潜力。目前 BGB-A333 单药和联合 Tislelizumab 的临床 I 期临床试验正在澳洲进行。
- BGB-A425 是一款针对 TIM-3 靶点的在研人源化 IgG1 变体单抗，公司正在开展其与 Tislelizumab 联合用药的 I/II 临床试验。

在公司自己进行药物研发之外，公司也通过 licence in 的方式引进新的品种，包括 avadomide、sitravatinib、ZW25 等。其中 avadomide 是由新基临床开发的新一代 Cereblon 调节剂，较沙利度胺、来那度胺、泊马度胺等具有一定差异化优势，公司计划开展其针对非霍奇金淋巴瘤（NHL）的临床研究；Sitravatinib 如前文所述，正在与 Tislelizumab 进行针对实体瘤患者的联合用药 Ib 期临床试验；ZW25 是一款针对 HER2 靶点的单抗，其胃癌（HER2 高表达）适应症获得了 FDA 的快速通道资格，公司计划开展其针对 HER2 阳性胃癌、乳腺癌等适应症的临床试验。

■ 公司具有成熟商业化团队，产品上市后有望迅速放量

除了在研产品以外，公司通过和新基的协议，获得了 3 款商业化产品：ABRAXANE、REVLIMID 及 VIDAZA。从公司接手后的第一个完整季度 2017Q4 开始，这三款商业化产品销售额逐季攀升，2019Q1 已经达到 5740 万美金，2017Q4-2019Q1 的季度复合增速（CQGR）达到 30%。公司的肿瘤领域商业化团队目前已经超过 600 人，且规模仍在不断扩张，覆盖的医院数量已经超过 500 家，未来有望达到 800-1000 家。

图 32：公司商业化产品的销售额快速提升



资料来源：公司公告，中信证券研究部

REVLIMID 瑞复美（来那度胺）是一种口服免疫调节药物，用于多发性骨髓瘤（MM）患者的治疗，而 MM 是最常见的血液肿瘤之一，2018 年来那度胺全球销售额 96.85 亿美金，是全球最畅销的肿瘤用药。2017 年来那度胺通过谈判方式进入全国医保目录，销售额随即大幅提升，2018 年样本医院销售额 1.42 亿元，同比+547%。目前国内除了瑞复美外，有三款仿制药产品上市，分别来自北京双鹭、正大天晴和齐鲁制药。虽然正大天晴、齐鲁制药上市后价格下降明显，但考虑到来那度胺目前渗透率较低且患者服用周期较长，

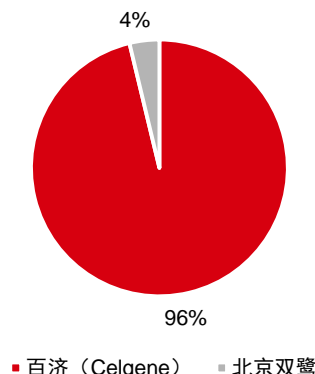
我们认为来那度胺市场空间仍然较大。

图 33: 公司来那度胺最近 5 个季度销售额



资料来源: 公司公告

图 34: 公司来那度胺样本医院 2018 年竞争格局



资料来源: PDB, 中信证券研究部

ABRAXANE (白蛋白紫杉醇) 是使用新基专有 nab 技术平台开发的无溶剂化疗产品, 在全球获批的适应症包括乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌及胃癌等, 2018 年全球销售额超过 10 亿美金。在中国, ABRAXANE 获批用于治疗转移性疾病联合化疗失败后或于辅助化疗六个月内复发的转移性乳腺癌。目前, 石药集团和恒瑞医药的仿制药品种已经获批上市, 但我国紫杉醇市场仍旧以溶剂型紫杉醇、多西他赛或紫杉醇脂质体为主, 白蛋白紫杉醇有较大的替代空间。同时, 今年全国医保调整有望将白蛋白紫杉醇纳入, 若成功纳入 ABRAXANE 销售增速有望进一步加快。

图 35: 公司白蛋白紫杉醇最近 5 个季度销售额



资料来源: 公司公告

图 36: 公司阿扎胞苷最近 5 个季度销售额



资料来源: 公司公告

VIDAZA 维达莎 (阿扎胞苷) 是可以逆转 DNA 甲基化作用并促进后续基因重新表达的嘧啶核苷类似物, 于 2017 年 4 月在中国获批治疗中危-2 及高危骨髓增生异常综合症 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病等, 2018 年 1 月才正式在中国开始商业化。维达莎目前为中危-2 及高危骨髓增生异常综合症病人的一线推荐治疗方案, 并于 2018 年 10 月通过谈判方式进入全国医保, 未来有望快速放量。

相较于尚未有产品上市的 Biotech 企业, 公司目前拥有三个产品销售一方面可以为公

司带来持续的现金流，另一方面有助于公司在国内建立起成熟的商业化团队，为未来在研产品上市后迅速放量做好准备。且瑞复美、ABRAXANE、VIDAZA 的销售团队在血液肿瘤及实体瘤科室都有覆盖，和 Zanubrutinib、Tislelizumab 等销售协同性较强。而在海外市场销售方面，Zanubrutinib 为血液科肿瘤用药，销售壁垒相对较低，预计公司将组建 100-200 人的自由销售团队独立推广；而对于 Tislelizumab，公司在与 Celgene 合作终止后拥有了 Tislelizumab 100% 的全球商业化权益，未来选择较为灵活，可以独自销售，或通过合作销售、license out 等方式进行商业化推广。

■ 风险因素

临床试验进展不达预期风险；临床试验失败风险；公司药品因政策因素或竞争加剧在国内面临较大的降价风险；管理人员变动风险；新药上市后放量不达预期风险。

■ 盈利预测及估值

关键假设

假设 Zanubrutinib、Tislelizumab、Pamiparib 随着适应症的陆续获批逐步放量，并根据前文测算，预计相关产品销售峰值分别为 14（国内）/123（国外）、113/62、21/17 亿元；随着产品规模的逐步增加，产品毛利率逐步提升并稳定；

假设商业化产品（ABRAXANE、REVLIMID 及 VIDAZA）近几年保持快速增长，但由于仿制药竞争，销售额在 2022 年开始逐步下降，并伴随着价格的下降毛利率逐步降低；

假设合作收入业务收入占收入比重逐步降低，毛利率维持在 100%；

假设随着公司收入规模的提升，公司销售、行政等费用率、研发费用率逐年下降；

假设美元兑人民币的汇率为 6.8:1，美元兑港元汇率为 7.81:1。

盈利预测

基于以上假设，经模型测算出公司 2019-2021 年净利润分别为-8.92 亿/-7.32 亿/-5.50 亿美金，2023 年公司将首次扭亏为盈。

表 27：百济神州未来 10 年收入分拆表（单位：百万元）

	2017	2018	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
Zanubrutinib												
国内												
收入			30	78	156	390	624	842	994	1143	1257	1358
yoy				160.0%	100.0%	150.0%	60.0%	35.0%	18.0%	15.0%	10.0%	8.0%
毛利率			90.0%	90.0%	91.0%	91.0%	92.0%	92.0%	92.0%	92.0%	92.0%	92.0%
毛利			27	70.2	141.96	355	574	775	915	1052	1157	1249
国际												

	2017	2018	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
收入				150	450	1350	3375	6075	8809	10394	11434	12348
yoy				0.0%	200.0%	200.0%	150.0%	80.0%	45.0%	18.0%	10.0%	8.0%
毛利率				92.0%	93.0%	93.0%	94.0%	94.0%	94.0%	94.0%	94.0%	94.0%
毛利				138	418.5	1256	3173	5711	8280	9771	10748	11608
风险调整后 (合计)		假设上市概率 70%										
收入			21	160	424	1218	2799	4842	6862	8076	8884	9595
yoy			0	660%	166%	187%	130%	73%	42%	18%	10%	8%
毛利率			90.0%	91.3%	92.5%	92.6%	93.7%	93.8%	93.8%	93.8%	93.8%	93.8%
毛利			19	146	392	1127	2623	4540	6436	7576	8333	9000
Tislelizumab												
国内												
收入			50	700	1960	3430	4974	6714	8057	9266	10378	11208
yoy			0.0%	1300%	180.0%	75.0%	45.0%	35.0%	20.0%	15.0%	12.0%	8.0%
毛利率			85.0%	88.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%
毛利			42.5	616	1764	3087	4476	6043	7251	8339	9340	10087
国际												
收入					300	1050	2100	3360	4368	5242	5871	6164
yoy						250.0%	100.0%	60.0%	30.0%	20.0%	12.0%	5.0%
毛利率						91.0%	91.0%	92.0%	92.0%	92.0%	92.0%	92.0%
毛利					273	956	1932	3091	4019	4822	5401	5671
风险调整后 (合计)		假设上市概率 75%										
收入			35	490	1582	3136	4951	7052	8698	10155	11374	12160
yoy				1300%	223%	98%	58%	42%	23%	17%	12%	7%
毛利率			85.0%	88.0%	90.1%	90.2%	90.6%	90.7%	90.7%	90.7%	90.7%	90.7%
毛利			30	431	1426	2830	4486	6394	7889	9213	10318	11031
Pamiparib												
国内												
收入					80	240	600	1140	1539	1770	1947	2103
yoy						200.0%	150.0%	90.0%	35.0%	15.0%	10.0%	8.0%
毛利率					90.0%	91.0%	91.0%	92.0%	92.0%	92.0%	92.0%	92.0%
毛利					72	218	546	1049	1416	1628	1791	1934
国际												
收入						150	435	1001	1401	1569	1694	1779
yoy							190.0%	130.0%	40.0%	12.0%	8.0%	5.0%
毛利率							93.0%	93.0%	94.0%	94.0%	94.0%	94.0%
毛利						140	405	940	1317	1475	1593	1672
风险调整后 (合计)		假设上市概率 70%										
收入					56	273	725	1498	2058	2337	2549	2717
yoy					0%	388%	165%	107%	37%	14%	9%	7%
毛利率					90.0%	91.8%	91.8%	92.9%	93.0%	92.9%	92.9%	92.9%
毛利					50	251	665	1392	1913	2172	2369	2525
商业化产品 (ABRAXANE、REVLIMID 及 VIDAZA)												
收入	166	890	1513	2194	2633	2633	2369	2132	1919	1727	1555	1399
yoy		436%	70.0%	45.0%	20.0%	0.0%	-10.0%	-10.0%	-10.0%	-10.0%	-10.0%	-10.0%
毛利率			80.0%	78.0%	76.0%	75.0%	75.0%	75.0%	74.0%	73.0%	72.0%	71.0%

	2017	2018	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
毛利			1210	1711	2001	1975	1777	1599	1420	1261	1119	993
合作收入			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
收入	1566	458	229	229	229	229	229	229	229	229	229	229
yoy	21420%	-71%	-50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
毛利率			90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%	90.0%
毛利			206	206	206	206	206	206	206	206	206	206
其他产品收入												
收入						100	300	750	1350	2295	3672	5508
yoy						0.0%	200.0%	150.0%	80.0%	70.0%	60.0%	50.0%
毛利率						91.0%	91.0%	91.0%	91.0%	91.0%	91.0%	91.0%
毛利						91	273	683	1229	2088	3342	5012

资料来源：公司公告，中信证券研究部测算

表 28：百济神州未来 10 年利润表（单位：百万美金）

指标名称	2018	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
营业收入	198	264	452	724	1,116	1,673	2,427	3,105	3,650	4,156	4,648
营业成本	(29)	(49)	(85)	(125)	(163)	(198)	(249)	(297)	(339)	(379)	(418)
毛利率	85.52%	81.49%	81.18%	82.77%	85.38%	88.18%	89.76%	90.42%	90.72%	90.89%	91.01%
营业税金及附加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
销售、行政等费用	(196)	(212)	(316)	(434)	(502)	(669)	(947)	(1,180)	(1,350)	(1,538)	(1,720)
销售、行政等费用率	99.02%	80.00%	70.00%	60.00%	45.00%	40.00%	39.00%	38.00%	37.00%	37.00%	37.00%
研发费用	(679)	(873)	(723)	(615)	(558)	(585)	(607)	(683)	(766)	(831)	(930)
研发费用率	342.55%	330.00%	160.00%	85.00%	50.00%	35.00%	25.00%	22.00%	21.00%	20.00%	20.00%
财务费用	14	(23)	(59)	(99)	(128)	(148)	(157)	(150)	(127)	(89)	(40)
财务费用率	-7.04%	8.72%	13.05%	13.69%	11.46%	8.84%	6.46%	4.84%	3.48%	2.14%	0.86%
投资收益	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
营业利润	(692)	(892)	(732)	(550)	(236)	72	468	794	1,067	1,319	1,541
营业利润率	-349.02%	-337.40%	-161.90%	-75.95%	-21.11%	4.33%	19.30%	25.58%	29.23%	31.74%	33.15%
营业外收入	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
营业外支出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
利润总额	(690)	(892)	(732)	(550)	(236)	72	468	794	1,067	1,319	1,541
所得税	16	0	0	0	0	7	52	87	128	158	185
所得税率	-2.29%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	10.00%	11.00%	11.00%	12.00%	12.00%	12.00%
少数股东损益	(0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
归属于母公司股东的净利润	(674)	(892)	(732)	(550)	(236)	80	520	882	1,195	1,478	1,726
净利率	-339.91%	-337.40%	-161.90%	-75.95%	-21.11%	4.76%	21.42%	28.39%	32.74%	35.55%	37.13%

资料来源：公司公告，中信证券研究部测算

估值及投资评级

由于公司尚未盈利，不适用整体用 PE 方法进行估值，我们采用 DCF 和 PS 两种方法

为公司估值：

DCF 估值：公司估值约 790 亿港元

根据上述盈利假设，并根据 DCF 估值模型，我们计算公司合理股权价值为 790 亿港元。

表 29：公司 DCF 估值结果

WACC 计算过程		股权价值计算过程	
Rf	2.60%	现金流现值 (万美金)	24,090
风险溢价	7.50%	终值现值 (万美金)	10,532
β 系数	1.15	企业价值 (万美金)	10,857
Ke	11.23%	股权价值 (万美金)	10,112
Kd	5.50%	总股本(万股)	779
税率	12%	每股价值 (美金)	12.99
D/(D+E)	25.00%	股权价值 (万港元)	78972
WACC	9.63%		
永续增长率	2.50%		

资料来源：中信证券研究部测算 注：美元对港元汇率为 7.81

PS 估值：公司估值约 809 亿港元

我们对公司 Zanutrinib、Tislelizumab、Pamiparib 用 PS 方法进行估值（估值=销售峰值×上市概率×PS 估值倍数），得出估值分别为 249 亿、341 亿、69 亿人民币。

表 30：Zanutrinib、Tislelizumab、Pamiparib 的 PS 估值结果（单位：亿元）

药品	销售峰值	上市概率	PS 估值倍数	估值
Zanutrinib	137	70%	2.6	249
Tislelizumab	175	75%	2.6	341
Pamiparib	38	70%	2.6	69

资料来源：中信证券研究部测算

对于公司三款仿制药（ABRAXANE、REVLIMID 及 VIDAZA），预计 2019 年销售收入约为 15 亿元，假设净利率 20%，按照 2019 年 15X PE 进行估值，得出其估值为 45 亿元。对于公司其他在研产品暂不进行估值。

综上，公司的合理市值为 705 亿人民币（104 亿美元，809 亿港元）。

结合 DCF 及 PS 估值法，公司合理估值为 800 亿港元

综合 DCF 和 PS 估值方法，我们认为公司合理估值约为 800 亿港元，对应目标价 102.74 港元，首次覆盖给予“买入”评级。

利润表 (百万美元)

指标名称	2017	2018	2019E	2020E	2021E
营业收入	255	198	264	452	724
营业成本	(5)	(29)	(49)	(85)	(125)
毛利率	98.05%	85.52%	81.49%	81.18%	82.77%
营业税金及附加	0	0	0	0	0
销售费用	(63)	(196)	(212)	(316)	(434)
营业费用率	24.68%	99.02%	80.00%	70.00%	60.00%
管理费用	(269)	(679)	(873)	(723)	(615)
管理费用率	105.62%	342.55%	330.00%	160.00%	85.00%
财务费用	(4)	14	(23)	(59)	(99)
财务费用率	1.61%	-7.04%	8.72%	13.05%	13.69%
投资收益	0	0	(0)	(0)	(0)
营业利润	(86)	(692)	(892)	(732)	(550)
营业利润率	-33.85%	-349.02%	-337.40%	-161.90%	-75.95%
营业外收入	21	2	0	0	0
营业外支出	0	0	0	0	0
利润总额	(65)	(690)	(892)	(732)	(550)
所得税	(31)	16	0	0	0
所得税率	47.18%	-2.29%	0.00%	0.00%	0.00%
少数股东损益	0	(0)	0	0	0
归属于母公司股东的净利润	(96)	(674)	(892)	(732)	(550)
净利率	-37.71%	-339.91%	-337.40%	-161.90%	-75.95%

资产负债表 (百万美元)

指标名称	2017	2018	2019E	2020E	2021E
货币资金	240	727	66	113	181
存货	11	16	24	43	62
应收账款	81	132	106	158	253
其他流动资产	0	0	0	0	0
流动资产	332	875	196	314	497
固定资产	75	202	232	256	268
长期股权投资	0	0	0	0	0
无形资产	7	7	7	7	7
其他长期资产	620	1,165	1,565	1,865	1,965
非流动资产	702	1,374	1,805	2,128	2,240
资产总计	1,034	2,250	2,001	2,442	2,737
短期借款	0	0	613	1,774	2,625
应付账款	119	214	245	255	250
其他流动负债	31	33	32	34	33
流动负债	150	246	890	2,063	2,907
长期借款	155	190	190	190	190
其他长期负债	47	60	60	60	60
非流动性负债	202	250	250	250	250
负债合计	352	496	1,140	2,312	3,157
股本及储备	667	1,739	847	116	-434
归属于母公司所有者权益合计	667	1,739	847	116	-434
少数股东权益	15	14	14	14	14
股东权益合计	682	1,754	862	130	-420
负债股东权益总计	1,034	2,250	2,001	2,442	2,737

现金流量表 (百万美元)

指标名称	2017	2018	2019E	2020E	2021E
税前利润	-65	-690	-892	-732	-550
所得税支出	-31	16	0	0	0
折旧和摊销	5	9	16	21	26
营运资金的变化	2	15	48	-59	-122
其他经营现金流	102	102	24	59	99
经营现金流合计	13	-548	-805	-710	-546
资本支出	-59	-71	-46	-45	-38
投资收益	0	0	0	0	0
其他投资现金流	-298	-567	-400	-300	-100
投资现金流合计	-356	-638	-446	-345	-138
权益变动	338	1,627	0	0	0
负债变化	0	34	613	1,161	851
股息支出	0	0	0	0	0
其他融资现金流	152	30	-23	-59	-99
融资现金流合计	490	1,691	590	1,102	752
现金及现金等价物净增加额	147	505	-661	47	68

主要财务指标

指标名称	2017	2018	2019E	2020E	2021E
营业收入增长率	23703.18%	-22.17%	33.39%	70.88%	60.26%
营业利润增长率	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
净利润增长率	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
毛利率	98.05%	85.52%	81.49%	81.18%	82.77%
EBITDA Margin	-49.61%	-320.12%	-340.20%	-170.26%	-86.01%
净利率	-37.71%	-339.91%	-337.40%	-161.90%	-75.95%
净资产收益率	-14.39%	-38.74%	-105.32%	-633.03%	126.60%
总资产收益率	-9.29%	-29.95%	-44.58%	-29.95%	-20.09%
资产负债率	0.34	0.22	0.57	0.95	1.15
所得税率	47.18%	-2.29%	0.00%	0.00%	0.00%
股利支付率	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部预测 注: 公司收入、毛利均为风险调整后结果

分析师声明

主要负责撰写本研究报告全部或部分内容的分析师在此声明：(i) 本研究报告所表述的任何观点均精准地反映了上述每位分析师个人对标的证券和发行人的看法；(ii) 该分析师所得报酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来均不会直接或间接地与研究报告所表述的具体建议或观点相联系。

评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6到12个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的6到12个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。	股票评级	买入	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅20%以上；
		增持	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于5%~20%之间
		持有	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%~5%之间
		卖出	相对同期相关证券市场代表性指数跌幅10%以上；
	行业评级	强于大市	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅10%以上；
		中性	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%~10%之间；
		弱于大市	相对同期相关证券市场代表性指数跌幅10%以上

其他声明

本研究报告由中信证券股份有限公司或其附属机构制作。中信证券股份有限公司及其全球的附属机构、分支机构及联营机构（仅就本研究报告免责条款而言，不含CLSA group of companies），统称为“中信证券”。

法律主体声明

本研究报告在中华人民共和国（香港、澳门、台湾除外）由中信证券股份有限公司（受中国证券监督管理委员会监管，经营证券业务许可证编号：Z20374000）分发。本研究报告由下列机构代表中信证券在相应地区分发：在中国香港由CLSA Limited分发；在中国台湾由CL Securities Taiwan Co., Ltd.分发；在澳大利亚由CLSA Australia Pty Ltd.分发；在美国由CLSA group of companies (CLSA Americas, LLC (下称“CLSA Americas”) 除外) 分发；在新加坡由CLSA Singapore Pte Ltd. (公司注册编号：198703750W) 分发；在欧盟由CLSA (UK) 分发；在印度由CLSA India Private Limited 分发（地址：孟买（400021）Nariman Point 的 Dalalal House 8 层；电话号码：+91-22-66505050；传真号码：+91-22-22840271；公司识别号：U67120MH1994PLC083118；印度证券交易委员会注册编号：作为证券经纪商的INZ000001735，作为商人银行的INM000010619，作为研究分析商的INH000001113）；在印度尼西亚由PT CLSA Sekuritas Indonesia 分发；在日本由CLSA Securities Japan Co., Ltd. 分发；在韩国由CLSA Securities Korea Ltd. 分发；在马来西亚由CLSA Securities Malaysia Sdn Bhd 分发；在菲律宾由CLSA Philippines Inc. (菲律宾证券交易所及证券投资者保护基金会员) 分发；在泰国由CLSA Securities (Thailand) Limited 分发。

针对不同司法管辖区的声明

中国：根据中国证券监督管理委员会核发的经营证券业务许可，中信证券股份有限公司的经营经营范围包括证券投资咨询业务。

美国：本研究报告由中信证券制作。本研究报告在美国由CLSA group of companies (CLSA Americas 除外) 仅向符合美国《1934年证券交易法》下15a-6规则定义且CLSA Americas 提供服务的“主要美国机构投资者”分发。对身在美国的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所载任何观点的背书。任何从中信证券与CLSA group of companies 获得本研究报告的接收者如果希望在美国交易本报告中提及的任何证券应当联系CLSA Americas。

新加坡：本研究报告在新加坡由CLSA Singapore Pte Ltd. (资本市场经营许可持有人及受豁免的财务顾问)，仅向新加坡《证券及期货法》s.4A (1) 定义下的“机构投资者、认可投资者及专业投资者”分发。根据新加坡《财务顾问法》下《财务顾问（修正）规例（2005）》中关于机构投资者、认可投资者、专业投资者及海外投资者的第33、34、35及36条的规定，《财务顾问法》第25、27及36条不适用于CLSA Singapore Pte Ltd.。如对本报告存有疑问，还请联系CLSA Singapore Pte Ltd. (电话：+65 6416 7888)。MCI (P) 071/10/2018。

加拿大：本研究报告由中信证券制作。对身在加拿大的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所载任何观点的背书。

英国：本段“英国”声明受英国法律监管并依据英国法律解释。本研究报告在英国须被归为营销文件，它不按《英国金融行为管理手册》所界定、旨在提升投资研究报告独立性的法律要件而撰写，亦不受任何禁止在投资研究报告发布前进行交易的限制。本研究报告在欧盟由CLSA (UK) 发布，该公司由金融行为管理局授权并接受其管理。本研究报告针对《2000年金融服务和市场法2005年（金融推介）令》第19条所界定的在投资方面具有专业经验的人士，且涉及到的任何投资活动仅针对此类人士。若您不具备投资的专业经验，请勿依赖本研究报告的内容。

一般性声明

本研究报告对于收件人而言属高度机密，只有收件人才能使用。本研究报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。本研究报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。中信证券并不因收件人收到本报告而视其为中信证券的客户。本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但中信证券不保证其准确性或完整性。中信证券并不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他损失承担任何责任。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

本报告所载的资料、观点及预测均反映了中信证券在最初发布该报告日期当日分析师的判断，可以在不发出通知的情况下做出更改，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与中信证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。中信证券并不承担提示本报告的收件人注意该等材料的责任。中信证券通过信息隔离墙控制中信证券内部一个或多个领域的信息向中信证券其他领域、单位、集团及其他附属机构的流动。负责撰写本报告的分析师的薪酬由研究部门管理层和中信证券高级管理层全权决定。分析师的薪酬不是基于中信证券投资银行收入而定，但是，分析师的薪酬可能与投行整体收入有关，其中包括投资银行、销售与交易业务。

若中信证券以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构为此发送行为承担全部责任。该机构的客户应联系该机构以交易本报告中提及的证券或要求获悉更详细信息。本报告不构成中信证券向发送本报告金融机构之客户提供的投资建议，中信证券以及中信证券的各个高级职员、董事和员工亦不为（前述金融机构之客户）因使用本报告或报告载明的内容产生的直接或间接损失承担任何责任。

未经中信证券事先书面授权，任何人不得以任何目的复制、发送或销售本报告。

中信证券 2019 版权所有。保留一切权利。