

恒瑞医药(600276)/化学制药

厚积薄发,“六星”闪耀

评级: 买入(维持)

市场价格: 78.09

分析师: 江琦

执业证书编号: S0740517010002

电话: 021-20315150

Email: jiangqi@r.qlzq.com.cn

分析师: 王超

执业证书编号: S0740519060001

Email: wangchao@r.qlzq.com.cn

基本状况

总股本(百万股)	4423
流通股本(百万股)	2667
市价(元)	78.09
市值(亿元)	3439
流通市值(亿元)	3454

股价与行业-市场走势对比
相关报告

1 恒瑞医药(600276)深度报告: 立足中国, 走向全球-买入-(中泰证券_江琦、张天翼)-20180223

公司盈利预测及估值

指标	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E
营业收入(百万元)	13,836	17,418	22,776	27,640	32,175
增长率 yoy%	24.72%	25.89%	30.76%	21.36%	16.41%
净利润	3,217	4,066	5,335	6,783	8,715
增长率 yoy%	24.25%	26.39%	31.22%	27.15%	28.49%
每股收益(元)	0.73	0.92	1.21	1.53	1.97
每股现金流量	0.58	0.63	0.75	1.18	1.61
净资产收益率	20.93%	20.61%	21.44%	21.96%	22.60%
P/E	107.38	84.96	64.74	50.92	39.63
PEG	4.43	3.22	2.07	1.88	1.39
P/B	22.48	17.51	13.88	11.18	8.96
备注:					

投资要点

- **核心观点:** 医药行业政策法规发生一系列变化, 市场环境由过去销售驱动的模式正逐渐转换为产品驱动, 创新药将逐渐占据市场主导, 研发实力已成为企业的核心竞争力。公司是国内创新药龙头, 潜心创新药研发近 20 年, 现已进入丰收期, 18 年以来吡咯替尼、19K、卡瑞利珠单抗等重磅产品陆续获批, 到 2020 年初有望实现 6 个创新药在售, 创新药占比的提升有望带动公司业绩加速, 同时随研发实力的不断提升, 公司创新药正逐渐走向世界。本文对公司的研发实力和进步变化情况, 以实际案例从多角度进行了详细的分析, 同时对公司已上市和年内即将上市的合计 6 个创新药, 包括产品特点、竞争力和市场潜力等进行了全面深入的研究。
- **近二十载磨砺铸造今日创新药龙头, 立足中国走向全球。** 不断研发创新药是公司根深蒂固的发展战略, 过去 10 年间研发费用支出超过 100 亿元。从已上市的艾瑞昔布、阿帕替尼到吡咯替尼、卡瑞利珠单抗等, 再到临床阶段免疫治疗领域处于全球前沿的 SHR1501、SHR1701 等项目, 公司已经走出了一条从 me-too 到 fast-follow 再到原创型新药的发展道路。现拥有处于临床阶段的创新药管线超过 30 项, 其中 III 期阶段的超 10 项, 预计未来 5 年公司将保持每年 2-3 个新药的上市速度, 到 2021 年创新药收入占比有望超过 50%。目前多个新药在海外处于临床阶段, 第一个有望 2021-2022 年上市, 创新药之路将逐渐由中国走向全球。
- **阿帕替尼:** 以胃癌适应症为基石, 以临床实际需求出发大量的新适应症在研究中, 丰富的研究者发起研究为特色, 与卡瑞利珠单抗的协同性强, 卡瑞利珠单抗上市后有望带动阿帕替尼再次进入快速成长期, 销售峰值有望达 30 亿元。
- **卡瑞利珠单抗:** 国内 PD-1/L1 市场潜力有望超 400 亿元, 2019 年即将进入爆发期。卡瑞利珠单抗在适应症开发、产品定价、销售推广能力及联合用药方面均具有显著竞争力, 未来有望实现 80 亿销售峰值。
- **吡咯替尼:** 临床数据表现出色, 有望成为国内 HER2+乳腺癌二线治疗的标准疗法, 多个临床研究推动有望成为 HER2+乳腺癌的全过程用药, 国内有望达到 30 亿销售峰值, 后续有望进军海外市场。
- **19K:** 拥有独立通用名的长效升白药, 具有 me-better 潜力, 下半年有望实现

全国医保准入，有望实现 20 亿销售峰值。

- **艾瑞昔布：**骨关节药物市场潜力大，艾瑞昔布所在细分领域的竞争格局好，产品受益于营销分线改革，有望实现 10 亿以上销售峰值。
- **瑞马唑仑：**有望 2019 年底前上市，安全性好，相对咪达唑仑药代性质显著改进，有望成为丙泊酚和咪达唑仑的部分替代品，具有 10 亿以上销售峰值潜力。
- **盈利预测与投资建议：**我们预计 2019-2021 年公司归母净利润分别为 53.4 亿元、67.8 亿元、87.2 亿元，同比分别增长 31.2%、27.2%和 28.5%。我们给予公司仿制药及已上市创新药阿帕替尼、吡咯替尼利润 30-35 倍估值，对应 2020 年市值 1800-2100 亿元；对公司创新药梯队进行 DCF 估值，折现系数 8%，已考虑后续不同阶段创新药的上市概率，对应 2020 年价值 2013 亿元，公司 2020 年合计整体市值 3813-4113 亿元，对应目标区间 86-93 元，维持“买入”评级。
- **风险提示事件：**新药研发不达预期的风险；药品降价风险。

目录

未来已来，国内创新药新时代的领航者	- 8 -
国内创新药时代已来，新药研发和创新药市场均高景气	- 8 -
潜心布局，厚积薄发，创新药已迎来丰收期	- 12 -
从 Me-too 到 Me-better 到原创性新药，创新药将逐步走向世界	- 16 -
阿帕替尼丰富适应症开发驱动，长期成长空间仍可期	- 19 -
晚期胃癌靶向治疗一马当先，二线治疗和转化治疗是潜力增长点	- 19 -
肺癌联用逆转 EGFR+耐药及二线治疗是突破口，单药末线治疗适应症值得期待	- 21 -
肝癌二线治疗 III 期临床处于尾声阶段，联用 TACE 是公司的竞争利器	- 22 -
瞄准未被满足的临床需求，其他瘤种的相关研究成果丰富	- 24 -
联用卡瑞利珠单抗有望带动阿帕替尼进入二次成长期，销售峰值有望超 30 亿元	- 25 -
国内肿瘤免疫时代已经开启，卡瑞利珠单抗有望成为现象级产品	- 27 -
PD-1/PD-L1 抑制剂是跨时代的产品，机制新颖疗效突出	- 27 -
PD-1/L1 药物疗效卓越，适用人群广泛，市场容量广阔	- 30 -
国内 PD-1/L1 抗体市场潜力超 400 亿元，2019 年市场有望迅速爆发	- 33 -
临床进度国内领先，肝癌、食管癌、非鳞 NSCLC 等适应症有望同行首发	- 35 -
阿帕替尼是卡瑞利珠单抗的良好搭档，肝癌一线治疗计划进军海外市场	- 38 -
卡瑞利珠单抗的竞争优势明显，销售峰值有望达 80 亿元	- 40 -
吡咯替尼具有 BIC 潜力，有望进军海外市场	- 43 -
吡咯替尼 II 期临床数据靓丽，有望成为 HER2 阳性乳腺癌二线治疗治疗首选	- 43 -
后续适应症开发潜力广阔，有望成为 HER2 阳性乳腺癌的全过程用药	- 44 -
看好吡咯替尼的市场前景，国内空间超 30 亿元	- 49 -
19K 差异化竞争优势明显，销售有望后来居上	- 51 -
19K 结构创新具备良好特点，具有一定的优效潜力	- 51 -
GCSF 广泛应用于化疗引起的粒细胞减少，海外长效制剂已经占据主导	- 52 -
国内长效 GCSF 市场空间广阔，19K 销售有望后来居上峰值有望达 20 亿元	- 53 -
艾瑞昔布和瑞马唑仑所在赛道良好，销售有望不断创造惊喜	- 56 -
艾瑞昔布治疗关节炎的效果良好，所在市场潜力大	- 56 -
艾瑞昔布所在领域市场容量大竞争格局良好，销售受益于分线改革	- 57 -
瑞马唑仑有望 19 年下半年上市，有望复制右美的商业成功	- 59 -
盈利预测与估值	- 62 -
盈利预测	- 62 -
估值与投资建议	- 62 -
风险提示	- 63 -

图表目录

图表 1：创新、质量、控费、合规是医药政策法规改革的主要着力点	- 8 -
图表 2：2018 年美国药品市场专利药和仿制药容量占比情况	- 9 -
图表 3：日本药品市场原研处方药和仿制药容量占比情况	- 9 -

图表 4: 2017 年国内市场专利药和仿制药容量占比情况.....	- 9 -
图表 5: 全球历史累计销售排名前 10 的创新药 (亿美元)	- 9 -
图表 6: “4+7”第一批带量采购试点部分中选品种的降价情况	- 10 -
图表 7: CDE 排队待审评的注册申请数量及完成审评的历年变化情况.....	- 10 -
图表 8: 国内化学和生物新药获批生产的数量变化情况 (以受理号计)	- 10 -
图表 9: 国内化学创新药获批临床数近年变化情况 (以品种数统计)	- 11 -
图表 10: 国内生物药获批临床数近年变化情况 (以受理号统计)	- 11 -
图表 11: 近年来全国医保目录调整情况和未来展望.....	- 11 -
图表 12: 曲妥珠单抗进入医保后的前后市场表现 (百万元)	- 12 -
图表 13: 贝伐单抗进入医保后的前后市场表现 (百万元)	- 12 -
图表 14: 奥希替尼进入医保后的前后市场表现 (百万元)	- 12 -
图表 15: 克唑替尼进入医保后的前后市场表现 (百万元)	- 12 -
图表 16: 恒瑞医药创新药研发的标志性事件.....	- 13 -
图表 17: 恒瑞医药 2011-2018 年研发投入情况.....	- 13 -
图表 18: 公司研发投入比例与海外巨头的对比情况.....	- 13 -
图表 19: 恒瑞医药的创新体系和研发中心布局.....	- 14 -
图表 20: 国内热门创新药靶点公司对应产品的前期投入及进度情况 (单位, 万元)	- 15 -
图表 21: 2013 年起公司申报临床的数量变化情况.....	- 15 -
图表 22: 2018 年肿瘤药申报临床数的企业排名	- 15 -
图表 23: 公司热门靶点产品已基本实现布局.....	- 15 -
图表 24: 恒瑞医药的创新药管线情况.....	- 16 -
图表 25: 公司创新药路径选择不断前置 (以化学创新药的研发流程为例)	- 17 -
图表 26: 公司开发创新药的立项思路和进阶示例	- 18 -
图表 27: 恒瑞医药在美国开发的创新药的进展情况.....	- 18 -
图表 28: 阿帕替尼晚期胃癌 3 线治疗 III 期临床数据.....	- 19 -
图表 29 阿帕替尼 4 期临床不良反应发生率.....	- 20 -
图表 30: 阿帕替尼 4 期临床的有效率数据 (单位, 月)	- 20 -
图表 31: 阿帕替尼晚期胃癌 2 线治疗 II 期临床数据	- 20 -
图表 32: 成功转化治疗的患者生存期大幅延长.....	- 21 -
图表 33: 阿帕替尼用于转化治疗初步试验结果良好.....	- 21 -
图表 34: 阿帕替尼用于三线治疗晚期非鳞 EGFR 野生型 NSCLC 的 III 期临床试验设计.....	- 22 -
图表 35: 阿帕替尼用于肝癌二线治疗 III 期临床的试验设计	- 23 -
图表 36: TACE 术广泛用于肝癌治疗.....	- 24 -
图表 37: 阿帕替尼联合 TACE 治疗 BCLC-C 级肝癌回顾性研究的有效性数据.....	- 24 -
图表 38: 阿帕替尼对于多种实体瘤具有良好疗效	- 24 -

图表 39: 阿帕替尼历年合计在东亚地区注册的临床数情况.....	25 -
图表 40: 阿帕替尼历年在 Clinicaltrial 网站注册的临床试验数情况	25 -
图表 41: 2017 年后国内获批的非基因驱动型靶向小分子抗肿瘤药.....	25 -
图表 42: 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的部分重要临床研究.....	26 -
图表 43: Science 杂志将肿瘤免疫治疗评为 2013 年十大科学突破之首.....	27 -
图表 44: 2018 年的诺贝尔医学奖得主.....	27 -
图表 45: PD-1/L1 的发现历程及用于肿瘤免疫治疗的重要开发进展.....	27 -
图表 46: PD-1/L1 抗体作用机制示意图.....	28 -
图表 47: PD-1/PD-L1 抗体单药使用对不同类型肿瘤的有效率情况.....	28 -
图表 48: Pembrolizumab 在 25 种类型的肿瘤表现出抗肿瘤疗效.....	29 -
图表 49: PD-1/L1 抗体单药使用在多个肿瘤临床试验中的不良反应发生率情况.....	29 -
图表 50: 肿瘤免疫循环示意图	30 -
图表 51: 肿瘤免疫循环和 T 细胞的记忆效应.....	30 -
图表 52: CA209-003 研究的 5 年随访生存期情况.....	30 -
图表 53: Nivolumab 在非小细胞肺癌 I 期临床 5 年随访数据.....	30 -
图表 54: 海外已上市 PD-1/L1 药物的适应症一览	31 -
图表 55: K 药的适应症开发路径.....	31 -
图表 56: O 药以二线治疗为起点, 逐渐实现一线及辅助治疗的突破	32 -
图表 57: O 药和 K 药上市以来单季度销售情况 (亿美金)	32 -
图表 58: Evaluate 预测 2024 年全球肿瘤领域销售排名前 5 药物	33 -
图表 59: 国内已上市及处于申报上市阶段的 PD-1/PD-L1 抗体药物进展情况.....	33 -
图表 60: 2020 年前国内 PD-1/PD-L1 市场预计的主要参与者	33 -
图表 61: PD1/L1 为基础的免疫疗法已成为非基因驱动肺癌一、二线治疗的标准疗法	34 -
图表 62: 消化系统肿瘤在国内的发病率高.....	34 -
图表 63: PD-1/L1 抗体已获批及即将适应症对应国内的市场空间有望超 400 亿元.....	35 -
图表 64: SHR-1210 肝癌 2 线治疗 II 期临床的主要研究结果.....	36 -
图表 65: SHR-1210 肝癌 2 线治疗试验受试者较其他研究相比基线状况更差	36 -
图表 66: SHR-1210 肝癌 2 线治疗试验结果与其他研究相当	36 -
图表 67: SHR-1210 单药或联用一线化疗用于晚期鼻咽癌的临床试验结果	37 -
图表 68: SHR-1210 联合吉西他滨顺铂治疗鼻咽癌的 I 期临床试验的患者肿瘤变化百分比.....	37 -
图表 69: Pembro 联合化疗用于一线非鳞 NSCLC 治疗显著改善生存期.....	37 -
图表 70: 卡瑞利珠单抗联合 PC 方案治疗非鳞 NSCLC 一线的试验设计.....	38 -
图表 71: 卡瑞利珠单抗处于中后期的临床试验情况.....	38 -
图表 72: PD-1/L1 药物的联合治疗临床数统计	39 -
图表 73: 抗新生血管生成药物调节免疫微环境的机制示意图.....	39 -

图表 74: SHR-1210 联合阿帕替尼的 I 期临床试验结果	40 -
图表 75: 针对国内市场最大的四类瘤种, 主要企业的适应症开发竞争格局情况	41 -
图表 76: 国内已上市 PD-1 药物定价、使用及赠药方案对比	42 -
图表 77: 吡咯替尼组的 PFS 显著延长	43 -
图表 78: 吡咯替尼 III 临床主要临床数据的统计结果	43 -
图表 79: T-DM1 的 III 期临床试验结果	44 -
图表 80: 已上市抗 HER2 乳腺癌治疗药物的作用机制示意图	44 -
图表 81: 全球已上市 HER2 阳性乳腺癌治疗药物 (单位: 百万美金)	45 -
图表 82: 中美治疗指南中关于 HER2 阳性乳腺癌治疗的一线疗法的主要方案	45 -
图表 83: Perjeta 上市以来的销售表现情况 (单位, 百万美金)	46 -
图表 84: 来那替尼的 ExteNet 试验统计结果	46 -
图表 85: 来那替尼的 NEfERTT 试验统计结果	46 -
图表 86: 来那替尼在已完成和在开发的重要临床试验	46 -
图表 87: 吡咯替尼和来那替尼的化学结构对比	47 -
图表 88: 吡咯替尼和来那替尼临床前的细胞实验数据	47 -
图表 89: 吡咯替尼针对 HER2 阳性乳腺癌在开发适应症	48 -
图表 90: NSCLC 在高加索人群驱动基因突变谱	48 -
图表 91: 吡咯替尼针对 HER+NSCLC 单中心单臂试验研究结果	48 -
图表 92: 国内吡咯替尼 HER2 乳腺癌的市场空间测算	49 -
图表 93: 国内吡咯替尼 HER2 阳性非小细胞肺癌的市场空间测算	50 -
图表 94: 19K 的化学结构	51 -
图表 95: 19K 乳腺癌患者 III 期临床试验第 1 周期疗效指标比较	51 -
图表 96: NCCN 推荐 G-CSF 用于化疗 FN 一级预防的指南	52 -
图表 97: 化疗高危风险发生 FN 的常见化疗方案举例	52 -
图表 98: 化疗中危风险发生 FN 的常见化疗方案举例	53 -
图表 99: 安进 Neulasta 和 Neupogen 的全球销售情况 (百万美金)	53 -
图表 100: 测算 2017 年全球 Neulasta 和 Neupogen 的使用占比	54 -
图表 101: 国内样本医院 G-CSF 市场表现情况	54 -
图表 102: 2018 年国内 G-CSF 的使用周期数对比情况	54 -
图表 103: 国内已上市长效 G-CSF 的简要资料对比	55 -
图表 104: 19K 预计销售峰值有望达 20 亿元	55 -
图表 105: 艾瑞昔布 III 期临床的主要有效性数据	56 -
图表 106: 艾瑞昔布 III 期临床的主要安全性数据	56 -
图表 107: OA 阶梯化治疗示意图	56 -
图表 108: 西乐葆全球销售情况 (百万美金)	57 -

图表 109: 国内 COX-2 抑制剂的整体发展情况.....	- 58 -
图表 110: 国内 COX-2 抑制剂产品市场表现情况 (单位, 百万元)	- 58 -
图表 111: 艾瑞昔布 2015-2018 分季度样本医院销售情况.....	- 58 -
图表 112: 瑞马唑仑的化学结构示意图.....	- 59 -
图表 113: 瑞马唑仑兼具丙泊酚和咪达唑仑的优点	- 60 -
图表 114: 苯磺酸瑞马唑仑的全球适应症开发状态及相应市场空间.....	- 60 -
图表 115: 丙泊酚和咪达唑仑的样本医院销售情况 (百万元)	- 61 -
图表 116: 2018 国内丙泊酚的市场份额情况.....	- 61 -
图表 117: 2018 国内咪达唑仑的市场份额情况.....	- 61 -
图表 118: 瑞马唑仑的国内市场容量测算.....	- 62 -
图表 119: 恒瑞医药业务收入构成预测.....	- 62 -
图表 120: 恒瑞医药财务预测模型.....	- 64 -

未来已来，国内创新药新时代的领航者

国内创新药时代已来，新药研发和创新药市场均高景气

- **行业正本清源，创新药时代已来。**2015 年以来，国内医药政策法规发生了大幅变化。影响最为深远的几项文件、政策包括《国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》（7.22 文件）、《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发 44 号文）、《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发 8 号文）、《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（中办国办 36 条）、《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》（国发办 20 号文）等，总结来看创新、质量、控费、合规是医药政策法规改革的主要着力点。除了在控费端与新医改的思路一脉相承外，国家对鼓励和支持创新、提升药品质量与合规经营的重视和要求前所未有，国内监管政策和生态环境快速向发达国家靠近。行业伴随改革进入了新的发展阶段，一致性评价和带量采购后、对于大多数企业简单依赖发展仿制药业务已难获得大的成长空间，“腾笼换鸟”正在进行时，对于已在创新药领域充分布局 and 深耕的企业，他们正迎来发展的最好时代。

图表 1：创新、质量、控费、合规是医药政策法规改革的主要着力点

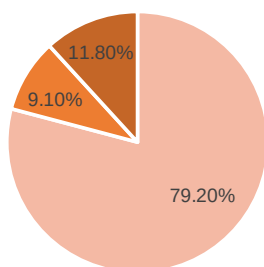


来源：中泰证券研究所

- **相对发达国家，国内创新药市场拥有广阔发展空间。**创新药的市场潜力大，重磅产品奠定制药公司的全球行业地位。根据 IQVIA，2018 年全球医药市场规模约 1.3 万亿美元，其中创新药的市场规模约为 7200 亿美元，占整体市场的 55%左右。美国和日本作为代表性的成熟发达市场，创新药（专利药）市场占比在 80%附近或更高；而我国目前的市场情况与海外截然不同，创新药（专利药）销售占比小于 20%，相对发达国家，国内创新药市场拥有广阔的发展空间。创新药极具商业价值，参考美国《制药经理人》杂志统计榜单，全球制药 20 强全部都是创新药企业。2000 年，辉瑞收购华纳兰伯特使其开始成为全球第一大药企，获得的核心产品立普妥到 2017 年已经合计产生了 1514 亿美元的累计销售，为辉瑞后续的并购扩张贡献了丰厚的现金流。近几年连续占据全球畅销药榜单首位的修美乐，到 2017 年累计销售达 1159 亿美元，Evaluate 预测其在 2023 年专利期到期以前，累计销售有望达到 2000 亿美元，艾伯维也是依靠修美乐的商业成功，不断进行收购补充产品线，跻身全球制药行业 TOP10 的行列。

图表2：2018年美国药品市场专利药和仿制药容量占比情况

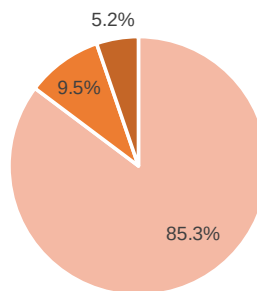
■ 专利处方药 ■ 过期专利 ■ 仿制药



来源：中泰证券研究所, IQVIA

图表3：日本药品市场原研处方药和仿制药容量占比情况

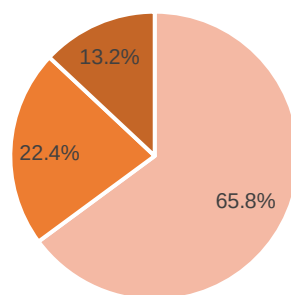
■ 原研处方药 ■ 仿制药 ■ OTC



来源：中泰证券研究所, JPMA data book 2018

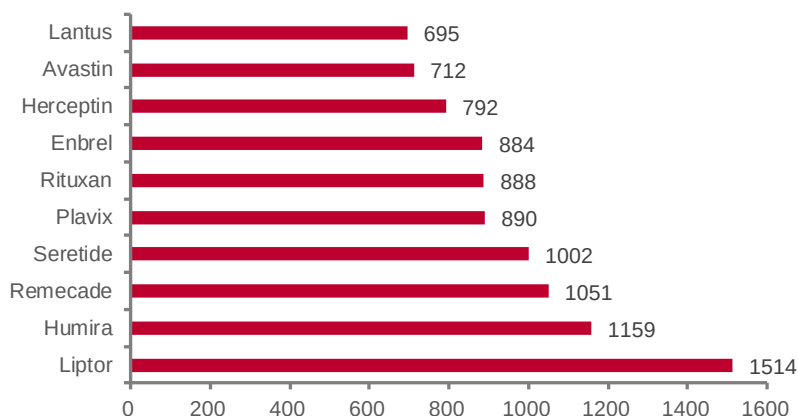
图表4：2017年国内市场专利药和仿制药容量占比情况

■ 仿制药 ■ 过期专利 ■ 专利药



来源：中泰证券研究所, IQVIA

图表5：全球历史累计销售排名前10的创新药（亿美元）



来源：药事纵横数据 注：截止至2017年

- 国内带量采购加速了创新药时代来临的脚步。2018 年“4+7”第一批带量采购试点中标的 25 个产品平均降价幅度达到 52%，“4+7”对全行业是一场巨震，国内绝大多数化学制药企业依靠仿制药享受高毛利，高销售费用推广的发展模式被打破。药品带量采购已被国务院医改办作为深化医改的重要突破口，品种数将不断扩大并在全国范围实施已成为业界共识。可以预见，仿制药的价格水平将不断下行，对应仿制药市场占比将降低，而真正满足临床需求的创新药产品将迎来大的市场机遇。

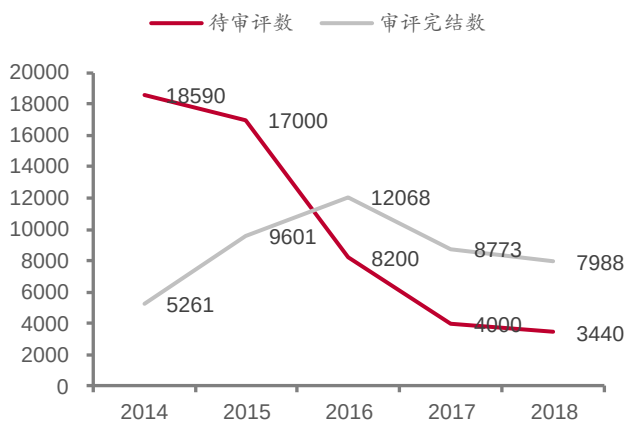
图表 6：“4+7”第一批带量采购试点部分中选品种的降价情况

通用名	规格	中选企业	中选价格	原最低中标价	降幅
阿托伐他汀口服常释剂型	20mg	北京嘉林	0.94	5.50	83%
瑞舒伐他汀口服常释剂型	10mg	京新药业	0.78	3.06	75%
氯吡格雷口服常释剂型	75mg	深圳信立泰	3.18	7.61	58%
厄贝沙坦口服常释剂型	75mg	华海药业	0.20	0.53	62%
氯氯地平口服常释剂型	5mg	京新药业	0.15	0.26	43%
恩替卡韦口服常释剂型	0.5mg	正大天晴	0.62	10.55	94%
艾司西酞普兰口服常释剂型	10mg	科伦药业	4.42	5.36	18%
帕罗西汀口服常释剂型	20mg	华海药业	1.67	3.19	48%
奥氮平口服常释剂型	10mg	江苏豪森	9.64	13.25	27%
头孢呋辛酯口服常释剂型	250mg	成都倍特	0.51	0.67	23%

来源：中泰证券研究所，上海阳光医药采购网

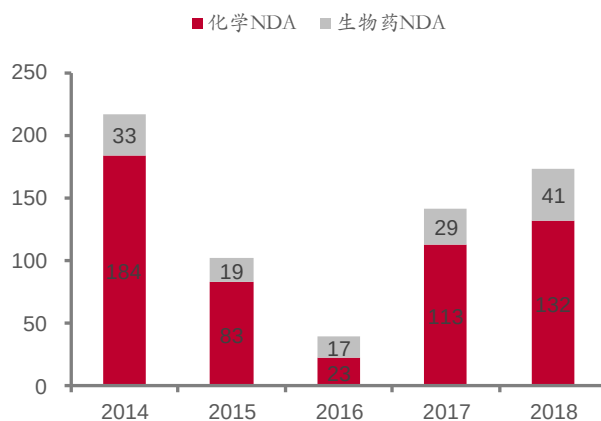
- 积弊已经破除，药品审评大幅提速，获批新药数正快速增长。纲领性文件 2015 国发 44 号文出台后，一系列的改革政策相继推出；提升药品质量、鼓励创新、加快创新药审评是中心思想；期间国家对药审工作的投入力度不断加大，药审中心的工作人员已由 2014 年的 100 余人增加到目前的 800 多人；在 CDE 待审评的注册申请数量已由 2015 年高峰期的 22000 件下滑至 2018 年底的 3400 件左右，国内药品审评积压问题已得到解决；同时创新药的审评审批速度得到大幅加快，2016 年后的批准化药创新药和生物药数量持续快速提升。2018 年 NMPA 批准了 9 个 1 类创新药和 67 个进口原研药，国内批准创新药的数量在短期出现了井喷。

图表 7：CDE 排队待审评的注册申请数量及完成审评的历年变化情况



来源：中泰证券研究所，CDE

图表 8：国内化学和生物新药获批生产的数量变化情况（以受理号计）



来源：中泰证券研究所，CDE，注：2016 年 3 月后原 3 类药现被归为 ANDA 申报

- 创新药研发最受益于药审改革，创新药研发投入一片繁荣。2016 年药品注册法规改革后，传统的化学 3 类药不再被视为新药，新 3 类药被视为仿制药不再享有过去的新药保护期。同时国家政策导向鼓励创新药研

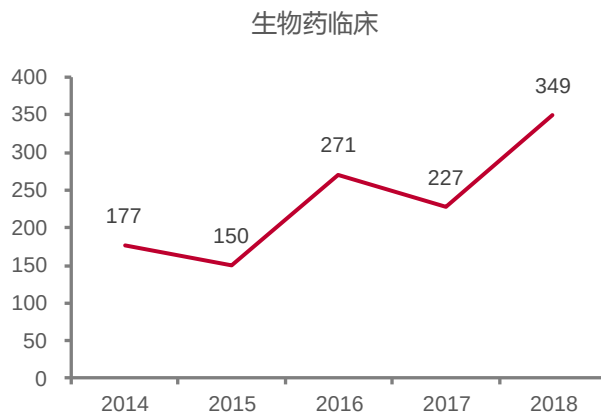
发，推出了增加临床资源供给、简化伦理核查、IND 改审批制为 60 天默示许可制等，具有优势新药的优先审评等一系列改革措施。大型制药公司和初创型公司已将更多重心转向创新药和生物制药研发，短短几年已取得大幅进步，过去 5 年中，国内化学创新药和生物药当年获批临床数取得了接近翻倍的增长。资本市场亦对创新药的投资展现了极大的热情，现国内已有近 10 家没有盈利的 BIOTECH 公司陆续登陆香港证券交易市场。

图表 9: 国内化学创新药获批临床数近年变化情况(以品种数统计)



来源：中泰证券研究所，CDE

图表 10: 国内生物药获批临床数近年变化情况(以受理号统计)



来源：中泰证券研究所，CDE

- **创新药进入医保目录速度大幅加快，为销售放量提供了良好机遇。**国内过去创新药自获批上市到进入医保目录平均要至少经历 4-5 年时间，这也是制约新药销售放量的最重要因素。自 2016 年开始，创新药的医保支付逐渐迎来春天，2016 年卫计委试水完成了 3 个产品的全国医保准入。2017 年全国医保目录调整工作，创新药医保谈判是最大亮点，创新药开始通过谈判方式实现医保准入。2017-2018 年合计 53 个创新药通过谈判方式进入了全国医保，2019 年医保目录调整已披露有 128 个品种被纳入拟谈判名单，预计将包括最受关注的 PD-1 抗体和口服抗丙肝药等。目前创新药实行年度集中谈判准入已成为业内共识，未来类似海外实行动态创新药医保谈判准入的制度或成为可能。

图表 11: 近年来全国医保目录调整情况和未来展望

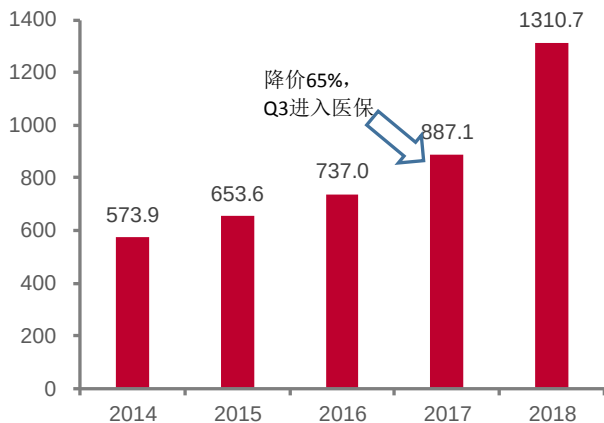
2016	2017	2018	2019
卫计委医保谈判 完成替诺福韦、吉非替尼、埃克替尼 3 个产品的价格谈判和医保准入。	全国医保目录 常规目录 ，合计 2535 个，新增 296 个产品，其中西药 133 个。 谈判目录 ，曲妥珠单抗、利妥昔单抗、阿帕替尼、利拉鲁肽等 36 个中选产品，平均降幅超 35%。	肿瘤药专项谈判 纳入安罗替尼、奥希替尼、克唑替尼、瑞戈菲尼等 17 个肿瘤药，平均降价超 50%。	全国医保目录 常规目录 ，8 月中旬发布，新增 148 个产品。 谈判目录 ，预计于 9-10 月底前发布，PD-1 产品、口服治疗丙肝药 DAA 等有望纳入。
2020 年后医保目录的动态调整有望成为常规调整方式			

来源：中泰证券研究所，医保局和卫健委相关网站

- **医保支持下，国内创新药整体销售进入爆发性增长阶段。**创新药的医保准入起到了立竿见影的效果，大多数创新药产品的国内销售实现了爆发性增长。以部分企业为例，根据罗氏 2019Q1 季报，公司在中国区销售

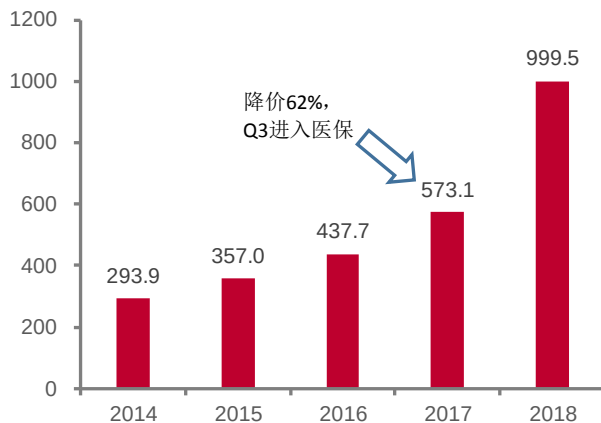
收入同比增长 63%，主要来自各类抗肿瘤药物的良好放量，2017 年和 18 年进入医保目录的曲妥珠单抗、利妥昔单抗、贝伐单抗和阿来替尼均实现了强劲增长；阿斯利康 2019Q1 中国区销售同比增长 28%，达到 12.4 亿美金，其中新进医保的戈舍瑞林、氟维司群、奥希替尼是重要贡献；其中奥希替尼 2017 年 3 月国内正式获批上市，2018 年全年销售额近 20 亿元，在 18 年 Q4 进一步医保目录后，2019 年有望进一步发力实现 30 亿元以上销售。

图表 12：曲妥珠单抗进入医保后的前后市场表现（百万元）



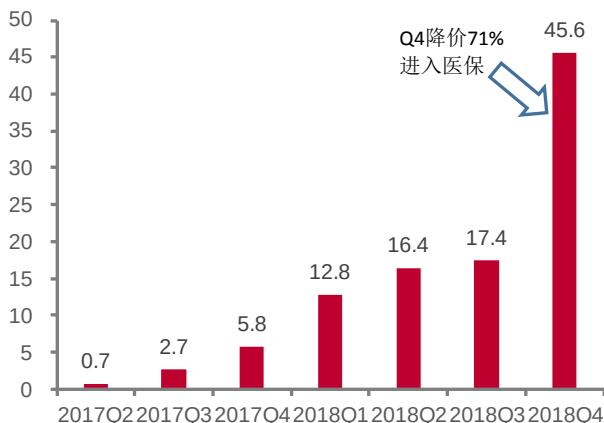
来源：中泰证券研究所，PDB

图表 13：贝伐单抗进入医保后的前后市场表现（百万元）



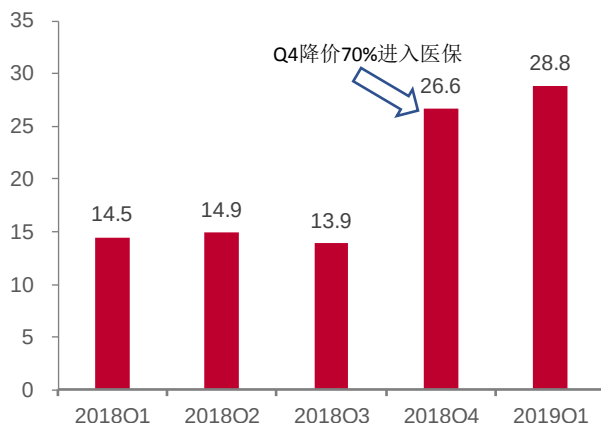
来源：中泰证券研究所，PDB

图表 14：奥希替尼进入医保后的前后市场表现（百万元）



来源：中泰证券研究所，PDB

图表 15：克唑替尼进入医保后的前后市场表现（百万元）



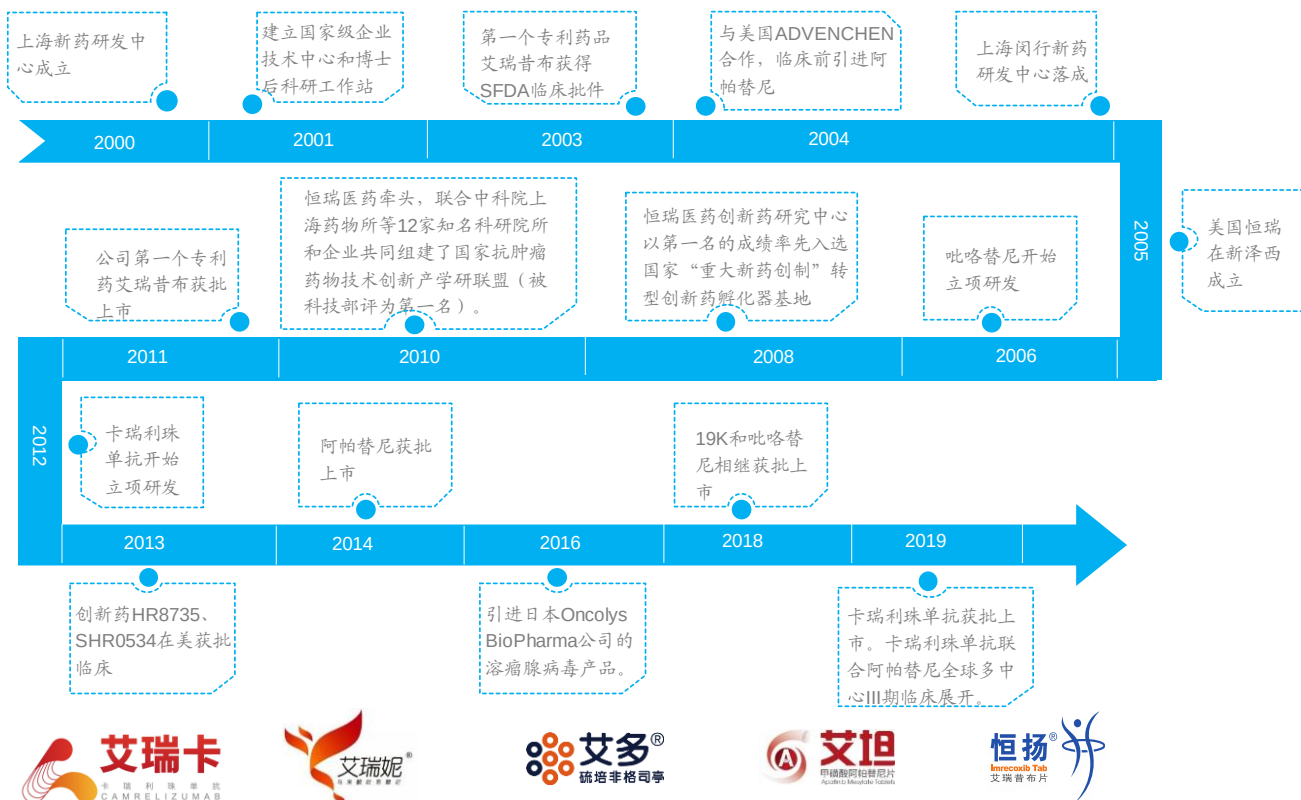
来源：中泰证券研究所，PDB

潜心布局，厚积薄发，创新药已迎来丰收期

- **近二十载磨砺铸造今日创新药龙头。**公司是国内名副其实的创新药龙头企业，到目前为止已拥有 5 个 1 类新药获批上市，拥有 30 余个新活性物质处于临床阶段，是创新药管线最丰富的企业；2018 年 5 月，著名商业杂志《福布斯》发布了“The World’s 100 Most Innovative Companies”榜单，全球范围内共有 9 家生物医药类公司上榜，恒瑞医药是其中唯一的中国企业。实现创新药在国内和海外上市是公司根深蒂固的发展战略，

国内创新药产业起步较晚，自 2008 年国家“重大新药创制”专项启动后才逐渐兴起，而公司 2000 年上市伊始就在上海成立新药研发中心，并于 2004 年初步完成了科研创新体系的搭建，这一布局早于大多数国内同行 10 年以上的时间。坚定的战略，前瞻的布局，长期不懈的资金和人才投入才使得公司取得今天的出色成绩。

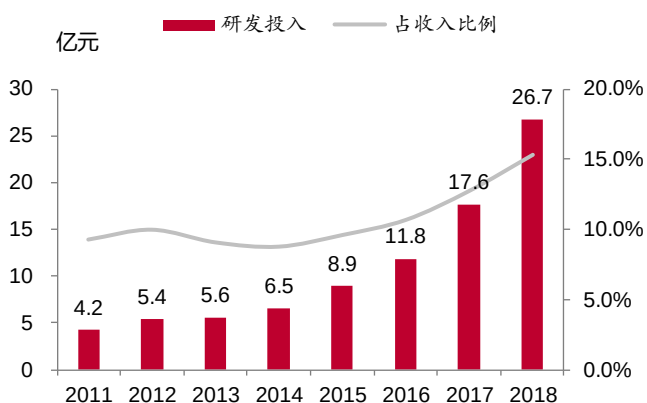
图表 16：恒瑞医药创新研发的标志性事件



来源：中泰证券研究所，公司公告，医学网站

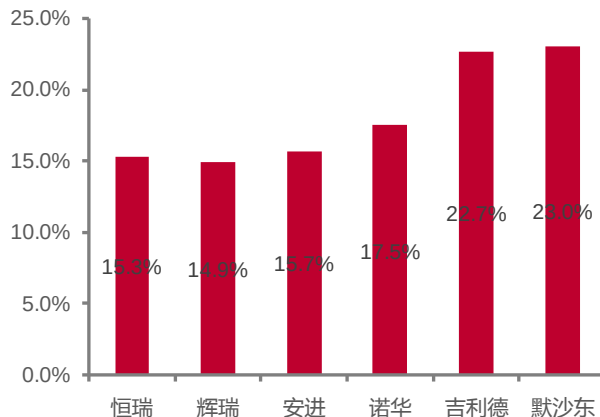
- **持续研发高投入，投入比例向海外大药企靠近。**过去 10 年间，公司一直保持了不低于收入 10% 的研发投入、且研发投入全部费用化处理。自 2011 年至今公司合计研发费用已经超过 100 亿元。2017-18 年公司连续两年研发费用同比增长约 50%，2018 年已占收入的比例已超过 15%，达到了多数全球大型制药公司相同的研发投入强度。

图表 17：恒瑞医药 2011-2018 年研发投入情况



来源：中泰证券研究所，公司公告

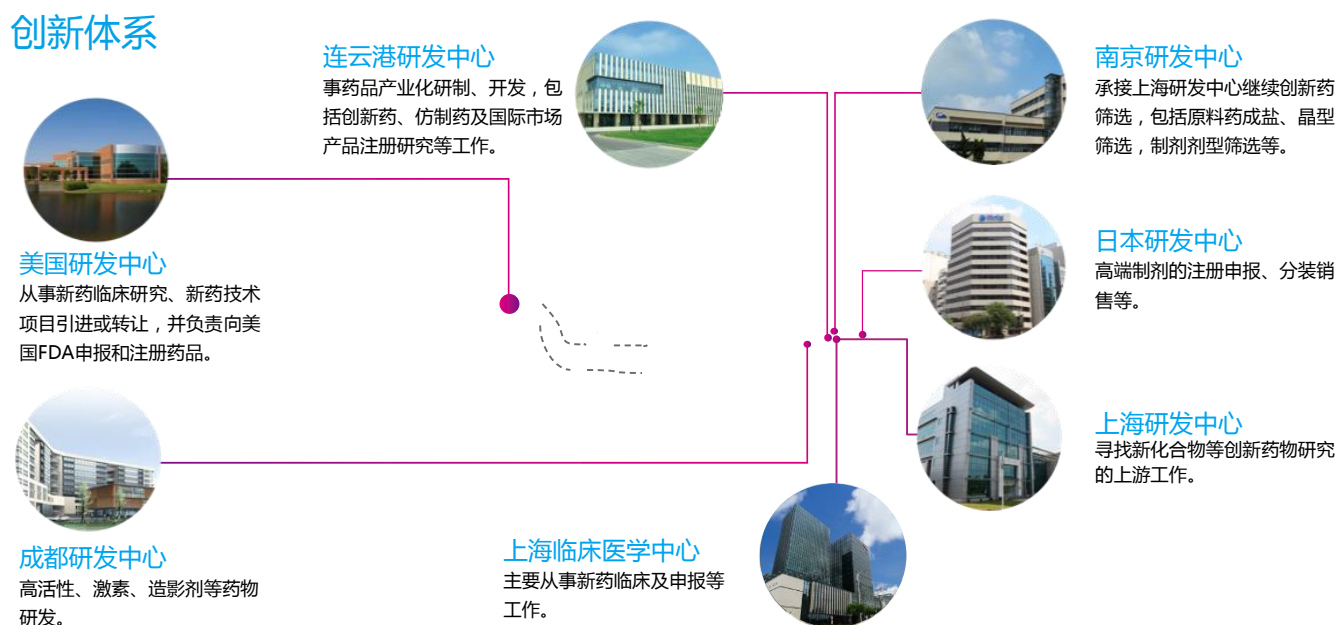
图表 18：公司研发投入比例与海外巨头的对比情况



来源：中泰证券研究所，WIND

- **首屈一指的研发团队和完备的创新药研发体系。**到 2018 年底公司已拥有研发人员超 3000 名，其中 2000 多名博士、硕士及 100 多名外籍雇员，在中美日多地建有研发中心，国内生物医药产业发达地区多数均已布局，创新药核心团队均有 10 年以上海外大制药企业的关键岗位经历，研发实力在国内制药企业中首屈一指。生物药研发已跃居国内前茅，公司创新药以小分子起步，生物创新药部门在 2010 年后才正式建立，而经过这些年的建设和积累，已打造出强大的 In-house 研发团队，所开发的创新药项目进入临床阶段的数量已国内领先，多个靶点新药在国内首家申报。于此同时，公司的临床开发能力也突飞猛进，拥有 1000 余名临床医学研究人员，是国内最大临床研究团队，强大的临床团队支持给后续研发项目的快速推进提供了良好的保障。最为重要的，公司近年来在大力建设提升转化医学能力，创新药立项不单单是 fast-follow 和改良型创新，正更多从对疾病的理解和前沿医学发现出发设计新药，PD-L1/TGF- β 双功能抗体的就是很好的例证。

图表 19：恒瑞医药的创新体系和研发中心布局



来源：中泰证券研究所，公司网站

- **出色的 IN-HOUSE 开发能力，高研发效率是公司的核心竞争力。**在仿制药时代，公司就已经以出色的首仿能力和研发效率致胜，多西他赛、奥沙利铂、伊利替康、七氟烷、右美托咪啶、顺阿曲库铵等大产品公司均为国内首仿上市，到目前为止这些产品仍占据国内最大市场份额。进入新时期，公司创新药的立项和研发同样展现了过人速度和出色效率，我们在热门靶点领域选取了公司近 3 年来获批临床的 10 个创新药产品进行分析，包括 5 个小分子药物和 5 个大分子药物；这 10 个药物均由公司自主研发，临床前投入平均约为 1600 万元，从研发成本上看其效率不逊于药明康德等实力 CRO 公司；而在进度上，一半的产品都是国内第一家获批临床的，这背后是公司完善的创新药研发体系和长期的创新药研发经验积累的实力彰显。当产品进入临床阶段后，公司的竞争力更加凸显，凭借庞大的临床医学队伍，临床研究中无论是患者入组还是研究者工作的沟通协调都享有优势，产品力同等条件下，可以保证更

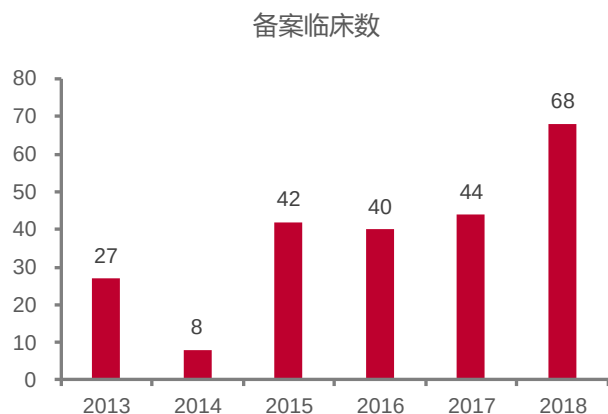
快的临床推进速度。近年来公司每年新开展的临床数一直位列前茅，尤其在肿瘤领域，持续的创新药临床获批，公司在此领域开展的临床数遥遥领先。

图表 20：国内热门创新药靶点公司对应产品的前期投入及进度情况（单位，万元）

药物代号	类别	靶点	申报类型	IND花费	获批时间	获批临床速度
SHR0410	小分子	KOR	国内申报		2018.6.27	第1
SHR9146	小分子	IDO	中美双报	1680	2017.12.13	第1
SHR0302	小分子	JAK1	中美双报	2690	2017.8.14	第1
SHR2150	小分子	TLR7	国内申报	1875	2108.12.10	第2
SHR1459	大分子	BTK	国内申报	1941	2017.8.4	第6
SHR-1603	大分子	CD47	国内申报	1850	2018.6.20	第1
SHR-A1201	单抗ADC	HER-2	国内申报	1037	2017.1.6	第2
SHR-1210	大分子	PD-1	国内申报	2331	2016.11.16	第2
SHR-1314	大分子	IL-17	国内申报	994	2016.11.15	第1
SHR-1209	大分子	PCSK-9	国内申报	1600	2018.7.1	第3

来源：中泰证券研究所，公司公告，CDE

图表 21：2013 年起公司申报临床的数量变化情况



来源：中泰证券研究所，CDE

图表 22：2018 年肿瘤药申报临床数的企业排名



来源：中泰证券研究所，中国肿瘤临床试验蓝皮书

- 创新药研发热门靶点已基本覆盖，研发管线不断丰富，未来有望保持每年 2-3 个的新药上市速度。截至目前公司已拥有处于临床阶段的新分子实体（包括大分子）超过 30 个，覆盖肿瘤、内分泌、自身免疫、血液疾病、疼痛等多个潜力领域，国际上的热门靶点已基本悉数布局；尤其在肿瘤免疫治疗领域，公司的布局前瞻进度领先，包括 IL-15、CD47、PD-L1/TGF- β 等靶点项目已进入临床阶段，多数紧跟世界前沿有望进军海外市场。

图表 23：公司热门靶点产品已基本实现布局

靶点	公司产品	开发阶段	预计上市时间	国内临床阶段	对应标杆药物	开发公司	美国上市时间	全球市场（亿美元）	对应国内上市时间	备注
SGLT-2	恒格列净	III	2020	8家，2个III期	恩格列净	BI	2016	14.6	2017	国内已上市3家
AR	SHR3680	III	2021-22	5家，均在III期	恩杂鲁胺	辉瑞/安斯泰来	2012	36.2	预计2019	
CDK4/6	SHR6390	III	2021	7家，3个III期	哌柏西利	辉瑞	2015	41.2	2018	
BTK	SHR1459	I	2022	7家，2个III期	依布替尼	J&J	2013	62.1	2017	海外已licence out
PARP	SHR3162	III	2021	10家，3个III期	奥拉帕尼	AZ	2014	6.5	2018	
JAK	SHR0302	II	2022	7家，2个III期	托法替布	辉瑞	2012	17.7	2017	国内已上市3家
IL-17	SHR-1314	II	2022	6家，1个III期	苏金单抗	诺华	2015	28.4	2019	全球多中心

来源：中泰证券研究所，FDA，CDE，医药魔方

图表 24：恒瑞医药的创新药管线情况

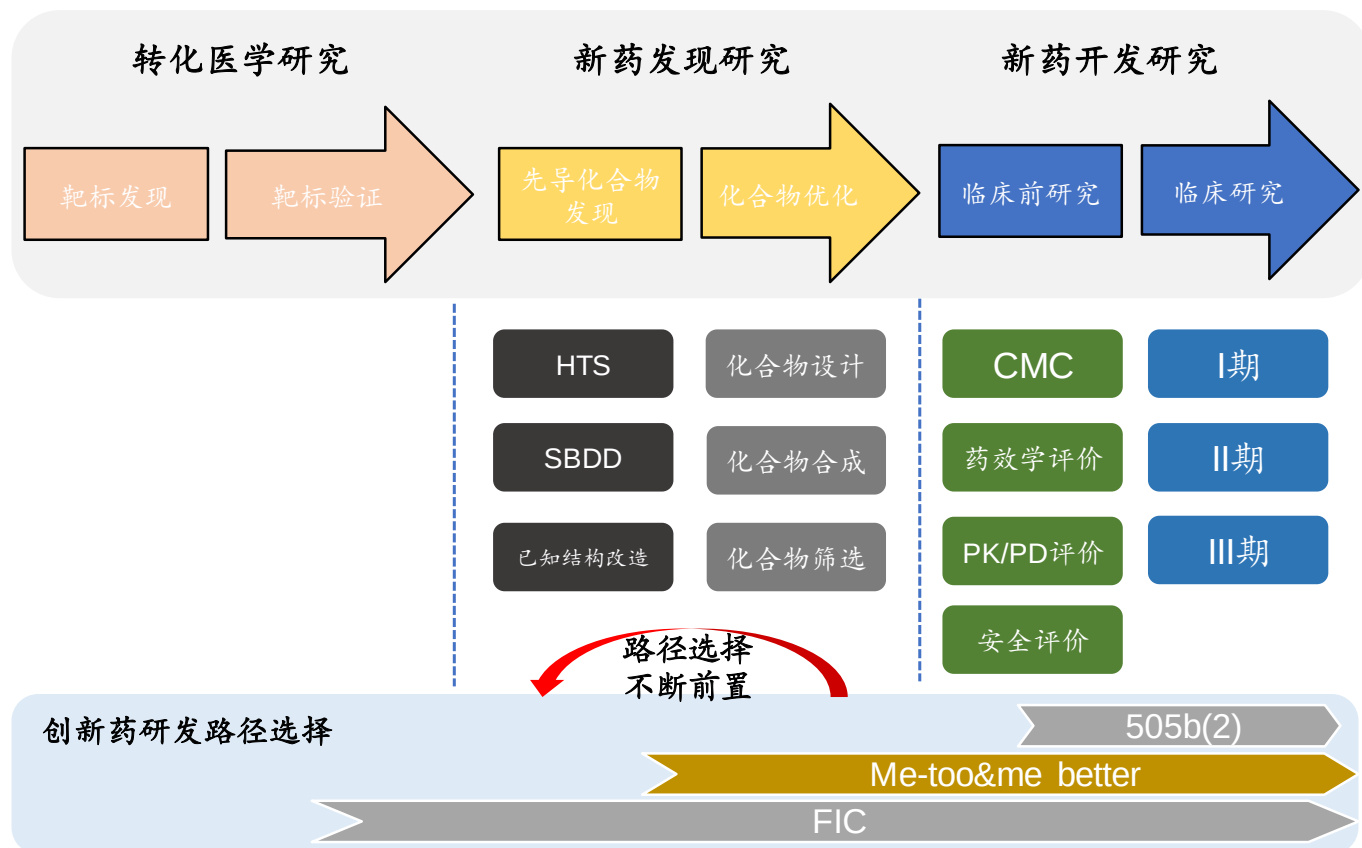
临床前研究	I期临床	II期临床	III期临床	申请上市	已上市
SHR-1704: CD40 mAb 多种肿瘤	SHR-A1201: T-DM1类似物 HER2+乳腺癌	SHR1459: BTK 血液肿瘤	SHR-1210: PD-1 mAb HCC等多个瘤种	SHR-1210: PD-1 mAb 肝癌、食管癌	SHR-1210: PD-1 mAb 经典霍奇金淋巴瘤
SHR-1603: LAG3 mAb 多种肿瘤	SHR-A1403: C-met ADC 胃癌等多种肿瘤	INS068: 基础胰岛素 糖尿病	SHR-1314: IL-17 mAb 银屑病	瑞马唑仑: GABA 胃肠镜检查	19K: PEG G-CSF 中性粒细胞减少症
	SHR-1501: IL-15 mAb 多种肿瘤	SHR8554: MOR 镇痛	吡咯替尼: EGFR/HER2 NSCLC/GC	阿帕替尼: VEGFR2 HCC/NSCLC	吡咯替尼: EGFR/HER2 HER2+乳腺癌
	SHR-1603: CD-47 mAb 多种肿瘤	SHR0410: KOR 镇痛	SHR0302: JAK1 类风湿	瑞格列汀: DPP-4 II型糖尿病	阿帕替尼: VEGFR2 胃癌晚期
	SHR-1701: PD-L1/TGF- β 多种肿瘤	SHR7280: GnRH GnRH依赖性肿瘤	HS-20004: GLP-1 (SC) II型糖尿病	海曲波帕: TPOR ITP/再障	艾瑞昔布: COX-2 骨关节炎疼痛
	SHR-1209: PCSK9 mAb 高脂血症	SHR9549: SERD ER+乳腺癌		恒格列净: SGLT-2 II型糖尿病	
	SHR-1222: SOST mAb 骨质疏松症	SHR0532: ROMK 利尿治疗心衰		SHR3680: AR 晚期前列腺癌	
	SHR-1702: TIM3 mAb 多种肿瘤	SHR2554: EZH2 多种肿瘤		SHR6390: CDK4/6 HR+、HER2-乳腺癌	
		SHR2150: TLR7 HBV/肿瘤		吡咯替尼: EGFR/HER2 HER2+乳腺癌	
		SHR2285: FXI 抗血栓		SHR3162: PARP 卵巢癌	
				瑞马唑仑: GABA 麻醉维持	
				SHR4640: URAT1 痛风	
					生物药 化学药

来源：中泰证券研究所，CDE

从 Me-too 到 Me-better 到原创性新药，创新药将逐步走向世界

- 研发水平不断进阶，公司开发创新药的立项思路和策略丰富，热门靶点 fast-follow 是主要策略，对部分前沿领域探索已处于全球第一梯队。公司最早期的创新药研发是以简单 me-too 策略为起步，典型的例子是艾瑞昔布；而第二个创新药阿帕替尼，虽然也是 me-too 药物，但在关键适应症选择和临床方案设计，公司根据国内的流行病学以及治疗手段情况实现了较大的差异化，成为全球第一个获批的胃癌小分子靶向治疗药物。2010 年后，公司的创新药体系建设已较为完善，效率已达到较高水平；此时 fast-follow 成为主要模式，代表产品是卡瑞利珠单抗，2012 年 6 月新英格兰医学杂志公布 Nivolumab 一期临床数据后，公司迅速决定立项跟进，并在 2 年内的时间迅速完成抗体筛选和临床前研究并提交 IND，适逢国内药审改革，卡瑞利珠单抗国内上市只落后标杆产品不到 1 年的时间。随公司研发投入和整体实力进一步的提高，开始部分尝试依靠转化医学和对早期科学发现的理解来驱动新药研发，SHR-1501 和 SHR-1701 等药物是实例，在海外还没有同靶点产品进入临床和可供参考的临床数据时，公司产品已经进入开发阶段，在这些产品上，公司的布局处于全球第一梯队。

图表 25：公司创新药路径选择不断前置（以化学创新药的研发流程为例）



来源：中泰证券研究所

- **Me-better 产品实例：**吡咯替尼是耳熟能详的例子，II 期临床试验结果出色获得有条件批准上市。研发立项时的对标药物为来那替尼，公司通过化合物设计和筛选，发现吡咯替尼具有更好的肠道吸收，得益于更高的血浆暴露水平，吡咯替尼在多个临床试验中展现了更好的 ORR 和 PFS 数据（非直接头对头比较），是典型改进标杆药物不足的 Me-better 产品。
- **依靠转化医学和对早期科学发现的理解驱动研发实例：**SHR-1701 是全球第二个进入临床阶段的 PD-L1/TGF- β 的双功能抗体；对标产品为 M7824，M7824 是全球首个 PD-L1/TGF- β 的双功能抗体，由德国默克公司开发，2019 年 2 月德国默克与传统制药巨头 GSK 达成商业合作，德国默克将与 GSK 共同开发 M7824；GSK 将支付 3 亿欧元（约 3.43 亿美元）的首期款，最高达 5 亿欧元（约 5.71 亿美元）的研发里程碑金，以及 29 亿欧元（33 亿美元）的审批和商业里程碑金。I 期临床试验 M7824 整体对多种实体瘤展现了不错的应答率，目前正在与 K 药针对 PD-L1+ 的肺癌一线进行头对头的临床试验。公司在 M7824 未进入临床前，没有有关数据可参考的情况下，设计了 PD-L1 和 TGF- β 这一机制上协同的双功能抗体，这一产品是典型依赖对肿瘤免疫治疗深入理解而进行研发创新的实例，CDE 公开数据显示公司计划开展 300 人规模的大 I 期临床，这也显示了公司对 SHR-1701 的良好信心。

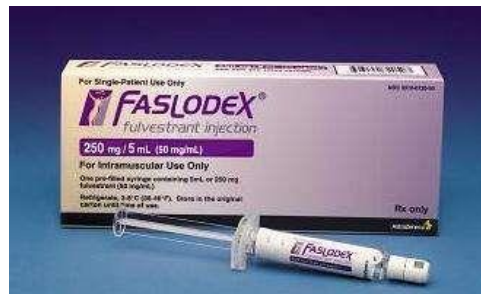
图表 26：公司开发创新药的立项思路和进阶示例

1 根据国外已披露的I、II数据后跟进



2012年6月28日新英格兰医学杂志公布
Nivolumab的I期多瘤种研究结果，公司迅速
启动项目跟进。

2 改进现有临床临床药物的不足之处



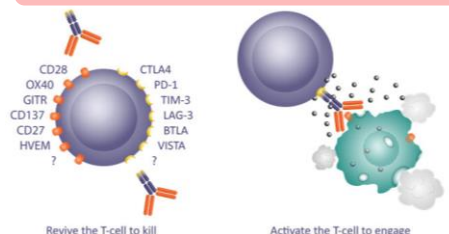
乳腺癌治疗药氟维司群、注射给药；HR+治
疗injection free 将成趋势，公司开发依从性更
好的口服SERD产品SHR9549，无局部副作
用，稳态时间有望更短达到。

3 国内高发疾病开发特色联合治疗方案



- 1) SHR-1210联合FOLFOX方案用于肝癌一线
- 2) 卡培他滨和奥沙利铂序贯SHR-1210+阿帕替尼
治疗胃癌
- 3) SHR-1210联合阿帕替尼+化疗用于食管癌一线

4 肿瘤免疫治疗的前沿探索



- 1) 开发PD-1/L1二代抗体SHR-1701，PD-L1和
TGF-beta双抗，紧跟对标药物M7824。
- 2) 开发IL-15靶点的激动剂SHR-1501,增强免疫
应答有望用于PD-1耐药患者，紧跟对标药物
ALT-803。

来源：中泰证券研究所

- 海外创新药是中长期看点，创新药有望逐渐走向世界。目前公司有 5 个创新药在美国处于临床和即将启动阶段，是国内在海外开展临床最多的企业之一。其中卡瑞利珠单抗+阿帕替尼用于肝癌一线的方案被 FDA 批准直接开展 3 期临床，是首个国内未上市产品即允许直接在美国进行 3 期临床的产品；吡咯替尼用于 HER2 阳性非小细胞肺癌的适应症也处于 2 期准备阶段，未来有希望通过孤儿药的途径申请上市；可以预期公司后续 IL-15 和 PD-L1/TGF- β 项目后续也有望进行海外的临床开发。我们预计在 2021-2022 年，公司有望实现首个创新药在海外上市。

图表 27：恒瑞医药在美国开发的创新药的进展情况

药物	靶点/机制	适应症	IND	I 期	II 期	III 期	备注
SHR-1210+Apatinib	PD-1 mAb & VEGFRi	肝癌一线					全球多中心
吡咯替尼	HER2/EGFR TKI	HER2+NSCLC					孤儿药设计
SHR-A1403	c-Met ADC	实体瘤					
SHR-1316+SHR1501	PD-L1 mAb & IL-15 FP	多种肿瘤					中美同步开发
SHR-1314	IL-17 mAb	银屑病					融合 I-II 期

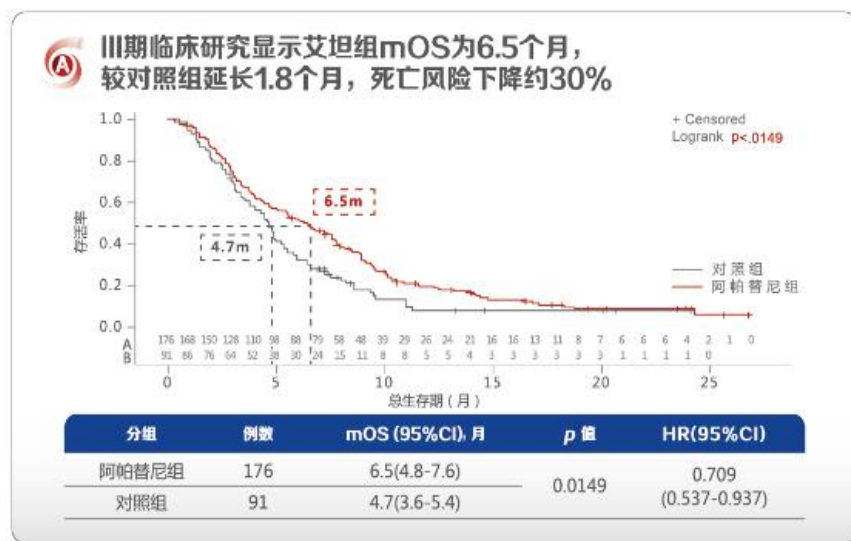
来源：中泰证券研究所，公司公告，Clinicaltrial.org

阿帕替尼丰富适应症开发驱动，长期成长空间仍可期

晚期胃癌靶向治疗一马当先，二线治疗和转化治疗是潜力增长点

- 国产首个癌症靶向治疗创新药，商业化取得巨大成功。阿帕替尼 2014 年 12 月正式上市，是全球首个口服的抗新生血管生成的胃癌治疗药物。上市 4 年到 2018 年底阿帕替尼的终端销售已达 17 亿元，是当年国内肿瘤靶向用药市场表现最好的产品之一。
- 胃癌治疗临床地位稳固，已成为多个指南的推荐用药。胃癌是国内第二高发的肿瘤疾病，根据 Cancer Statistics in China 2015 及 GLOBOCAN2018 的权威统计，国内胃癌患者的年发病人数约 68 万，约占全球总数的三分之二，胃癌晚期患者的预期平均寿命小于 1 年，阿帕替尼上市以来一直是国内本领域唯一的靶向用药，3 线治疗相对安慰剂可使患者生存期平均延长近 2 个月，临床意义和竞争优势凸显。上市后针对胃癌开展了包括 4 期临床和二线治疗等一系列的临床研究，随研究证据的不断丰富，阿帕替尼现已经成为 CSCO 指南中治疗胃癌晚期的 3 线用药（1A 证据）及晚期胃癌转化治疗的推荐用药。

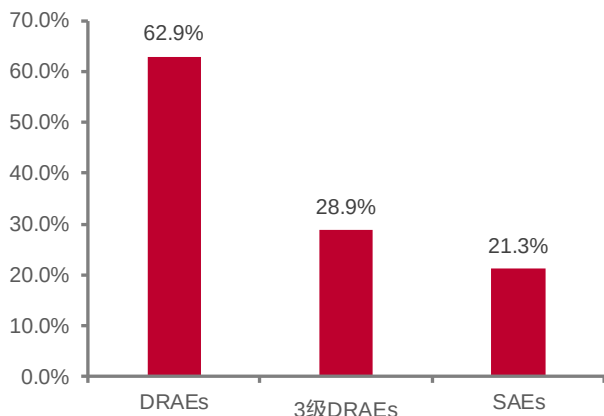
图表 28：阿帕替尼晚期胃癌 3 线治疗 III 期临床数据



来源：JC02016

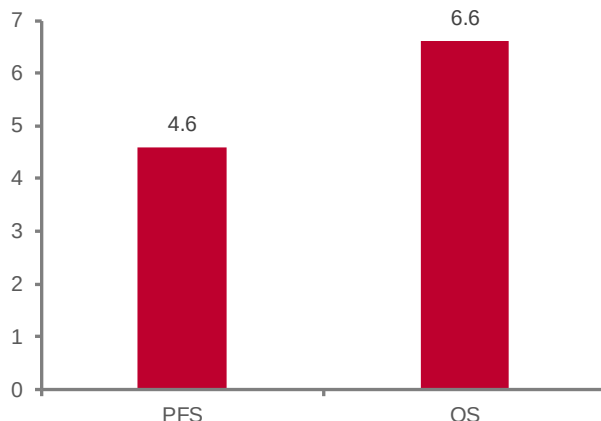
- IV 期临床试验有望进一步巩固胃癌三线治疗的临床地位。上市后公司于 2015 年启动了阿帕替尼的大样本 IV 期临床试验，安全性是本次研究的重点，同时也进一步评价药物的有效性，目标入组 2000 人，采用多中心、单臂的试验设计。根据到 2017 年中已入组的 1037 患者所得到的中期研究结果，患者的平均用药剂量为 526mg/d；药物相关的不良反应发生率、3 级不良发生率和严重不良反应发生率分别为 62.9%、28.9%和 21.3%，毒副作用整体可控，患者的耐受性良好；有效性对应的 mPFS 和 mOS 分别为 4.6m 和 6.6m，无进展生存期好于 III 期临床试验，而总生存期和 III 期临床结果基本一致。目前阿帕替尼的 IV 期临床试验仍在入组进行中，参考中期研究结果，我们认为其良好的综合表现有望延续。

图表 29 阿帕替尼 4 期临床不良反应发生率



来源：2018CSCO poster，注：发生率指全部不良事件

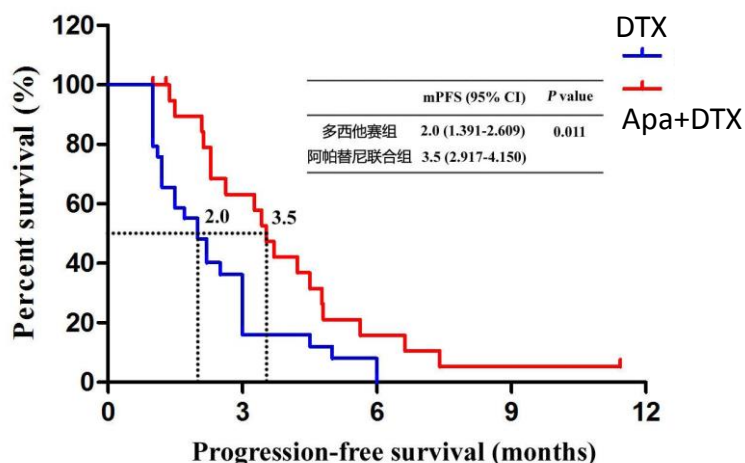
图表 30：阿帕替尼 4 期临床的有效率数据（单位，月）



来源：2018CSCO poster

- **二线治疗极具潜力，适用人群和用药时长有望持续扩大。** CSCO 指南胃癌的二线治疗推荐多西他赛或伊立替康或紫杉醇的单药疗法，阿帕替尼联合多西他赛在代号 AHEAD-301 的 II 期临床试验中展现了良好的疗效。试验设计为 N=59，单中心开放性的阳性对照试验，阿帕替尼联合多西他赛的联合用药组 PFS 为 3.5 个月，单用化疗组为 2.2 个月， $P < 0.05$ ；同时 ORR（43.8% vs 13.8%）和 DCR（60% vs 31%）也取得了显著提高。目前美国 NCCN 指南二线疗法推荐为雷莫卢单抗联合化疗，在其注册试验中联用多西他赛试验组的 mPFS 和 mOS 分别为 4.4 个月和 9.6 个月，而对照组为 2.9 和 7.4 个月，参考横向比较数据，阿帕替尼联合化疗与雷莫卢单抗联合化疗降低疾病进展风险的水平相当。随相关研究的进一步丰富，阿帕替尼在晚期胃癌二线治疗的应用有望稳步扩大。

图表 31：阿帕替尼晚期胃癌 2 线治疗 II 期临床数据

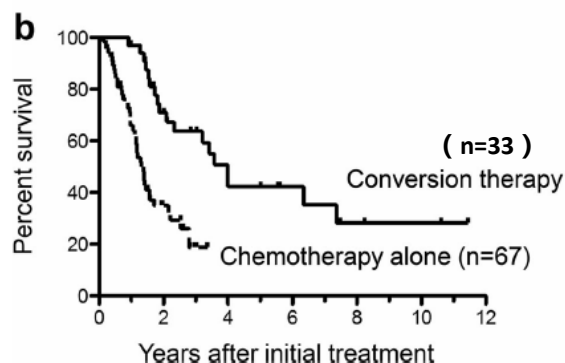


来源：EMS02017

- **探索转化治疗，晚期胃癌应用继续丰富。** 近年来转化治疗成为胃癌内科治疗的研究热点，对于特定晚期患者可通过化疗使得肿瘤体积缩小或减少病灶数目进而可达到根治手术（R0 术）的目的，进一步提升患者生存期。日本一项长期跟踪的胃癌转化治疗研究 2016 年发表在 Gastric Cancer 上，对 100 粒胃癌晚期患者进行转化治疗尝试，其中 33 粒最终完成了手术转化，这 33 例患者的 5 年生存期达到 42%，而未能有效转

化的患者的 5 年生存期为 0。阿帕替尼的转化治疗试验也取得了良好结果，在 Ahead-G325 的 II 期试验中，该研究完成入组 33 例患肝脏(H1)、腹膜(P1)或腹主动脉旁淋巴结(PAN16a1/b2)单一转移的患者，使用阿帕替尼联合 S-1(替吉奥)或多西他赛治疗，有 28 例进行了术前有效性评估，合计 21 例患者实现 PR，3 例拒绝手术，共 18 例均实现 R0 切除(85.7%)。

图表 32：成功转化治疗的患者生存期大幅延长



来源：Gastric Cancer2016

图表 33：阿帕替尼用于转化治疗初步试验结果良好

实际入组	31
可评价数	28
PR	21
SD	5
PD	2
ORR	75%
R0切除	18
R0切除率	85.7%

来源：JC02017

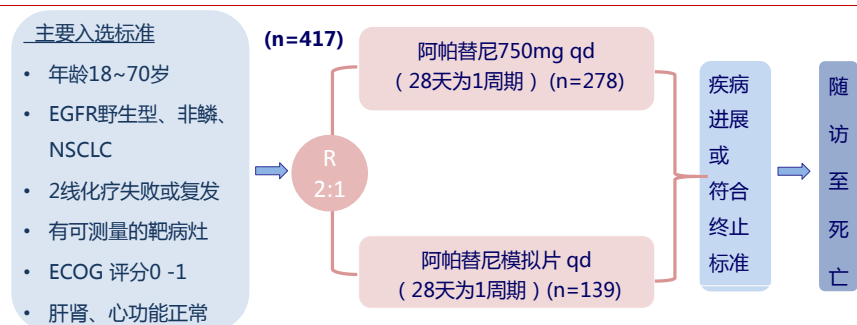
肺癌联用逆转 EGFR+耐药及二线治疗是突破口，单药末线治疗适应症值得期待

- 针对 EGFR+的 NSCLC 患者，阿帕替尼联用一代 TKI 可大幅延长患者的耐药时间。以吉非替尼为代表的 EGFR-TKI 上市以来，非小细胞肺癌 EGFR 阳性患者的药物治疗取得了长足的进步，而临床上使用 EGFR-TKI 的耐药不可避免，使用一代 TKI 患者平均 10 个月就会产生耐药。与不同作用机制的药物联用是可尝试克服耐药的一个重要途径，其中贝伐单抗和一代 TKI 联用试验取得了阳性结果，EGFR-TKI 联合贝伐单抗对比 EGFR-TKI 单药一线治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者显著延长 PFS (16.0 vs. 9.7 个月)。阿帕替尼为与贝伐单抗相同作用于肿瘤新生血管生成环节，也进行了克服一代 TKI 耐药的相关研究。2017 发表在 EJC 的研究，在 I 期的小样本试验中 (N=16)，对应 EGFR 阳性 (19 缺失和 21 L858R 突变) 患者，一代 EGFR 耐药后继续同时服用阿帕替尼，患者获得了 4.6m 的 mPFS，患者的疾病进展时间取得显著获益。2018 年 WCLC 会议上披露了最新的研究成果，对于初始服用一代 EGFR 同时给予阿帕替尼的探索性试验，单中心、阳性对照 N=12 的临床设计，两个队列分别是 500mg 和 250mg 的阿帕替尼联用正常剂量的吉非替尼，阿帕替尼 500mg 联合吉非替尼组和阿帕替尼 250mg 联合吉非替尼组的中位 PFS 分别为 19.0 个月和 13.4 个月。基于 I 期试验的良好结果，张力教授领导在国内开展了随机双盲对照的 III 期临床研究，分为阿帕替尼联合吉非替尼组，及安慰剂联合吉非替尼组。预计入组 310 例患者，目前接近完成入组。公司 EGFR 阳性治疗药物正在逐渐丰富，一代 TKI 吉非替尼仿制药已经处于生产现场检查阶段，若顺利获批公司可通过组合销售等营销策略以进一步提高在本领域的渗透率。
- NSCLC 二线治疗联用多西他赛初步展现良好疗效。WCLC2018 最新发布的一项阿帕替尼联合化疗用于二线治疗的研究结果，自 2016 年 9 月至 2018 年 4 月期间，共入组 27 例 EGFR-患者，采用单中心单臂的试

验设计，阿帕替尼 500mg 联合多西他赛治疗。在所有入组患者中，23 例可评估疗效患者的 mPFS 为 4.1 个月，mOS 为 9.6 个月，ORR 为 30.43%，DCR 为 95.65 %。相对于二线单用多西他赛通常不到 10% 的 ORR 取得了显著提高。目前阿帕替尼联合多西他赛用于 NSCLC 的多个临床试验正在进行中，更多积极的试验结果有望产生。

- **NSCLC 三线治疗的 III 期临床试验处于后期阶段，试验结果值得期待。**阿帕替尼用于 NSCLC 三线治疗的早期试验结果良好，II 期研究结果 2012 年发表在 JCO 上：阿帕替尼与安慰剂组相比可显著延长晚期非鳞 NSCLC 患者中位 PFS (4.7m vs 1.9m, $P < 0.0001$)。III 期临床试验于 2015 年正式启动，在全国 48 个中心计划入组 417 名患者，目前正处于试验的后期阶段。目前国内 NSCLC 三线治疗的唯一靶向治疗药物是安罗替尼，且已经进入了医保目录，阿帕替尼在本领域的开发进度紧随其后，若 III 期临床试验取得成功，有望大幅提高在本领域的竞争力，尤其对于医保支付方面的问题至关重要。

图表 34：阿帕替尼用于三线治疗晚期非鳞 EGFR 野生型 NSCLC 的 III 期临床试验设计

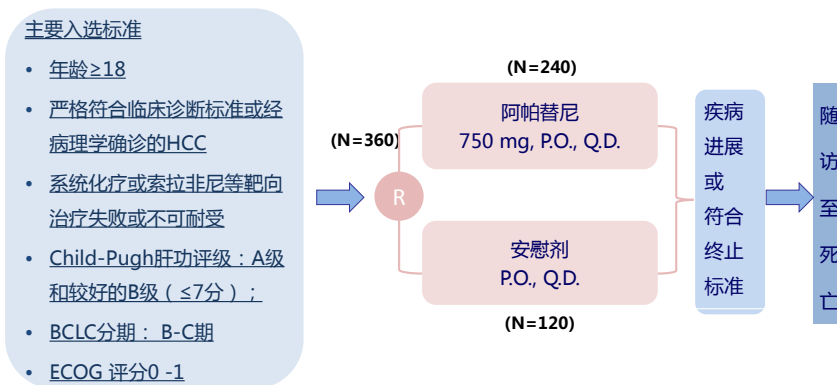


来源：中泰证券研究所, CDE

肝癌二线治疗 III 期临床处于尾声阶段，联用 TACE 是公司的竞争利器

- **II 期试验结果良好，二线治疗的 III 期试验处于尾声阶段。**阿帕替尼对于晚期肝癌的疗效在 II 期临床中得到了良好的验证，一项多中心，随机，非盲，剂量探索的 II 期试验，121 粒晚期肝癌患者随机接受阿帕替尼 850mg/qd 或 750mg/qd。850mg 组和 750mg 组的 mPFS 分别为 4.2m 和 3.3m。mOS 分别 9.7m 和 9.8m，研究结果也入选了 ASCO2014 的展示 Poster。索拉菲尼是晚期肝癌的一线治疗的标准疗法，2009 年在国内上市，在亚太人群进行的 ORIENTAL 试验中，索拉菲尼相对安慰剂的 mOS 为 (6.5m vs 4.2m, $p = 0.014$)。由于索拉菲尼的上市时间久临床地位稳固，公司选择二线治疗为开发的适应症，阿帕替尼的 III 期临床试验在 2014 年启动，目标入组 360 例患者，以 750mg 为治疗剂量，目前已入组完成。参考其 II 期临床不亚于 ORIENTAL 的试验结果，我们认为阿帕替尼的 III 期试验结果值得期待，阿帕替尼有望成为晚期肝癌二线治疗的又一选择。

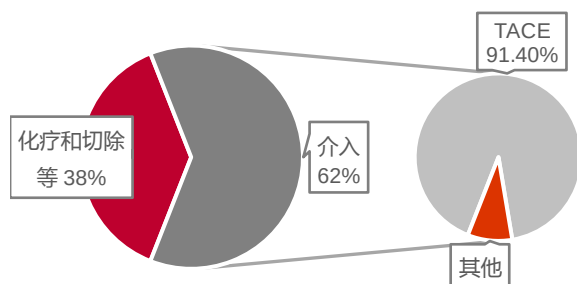
图表 35：阿帕替尼用于肝癌二线治疗 III 期临床的试验设计



来源：中泰证券研究所，CDE

- **阿帕替尼联合 TACE 是晚期肝癌治疗的又一利器。**TACE 是 HCC 非手术治疗的首选方法，临床应用比例超过 50%，尤其对于原位肝癌和非远端转移患者具有良好疗效。TACE 的原理是将肝癌靶动脉栓塞给予局部化疗，通过造成局部缺血及化疗使得肿瘤组织坏死；TACE 对于远端转移的病灶无效，同时会继发性的造成病灶的 VEGF-A 高表达，在治疗一段时间后引起新生血管的产生，侧支循环形成，使得疗效不断减弱；故近年来 TACE 联合抗 VEGF 的治疗正成为趋势，索拉非尼联合 TACE 的 START 研究取得了良好的结果，阿帕替尼联合 TACE 的临床研究也不断涌现。在一项阿帕替尼联合 TACE 治疗 BCLC 的 C 级肝癌的回顾对照性研究中，一共 190 例患者，两组患者病情的基线相当，95 例阿帕替尼联合 TACE 组的 mTTP 和 mOS 分别为 14m 和 17m，对 TACE 单用组仅分别为 3m 和 6m，阿帕替尼加 TACE 组的疗效显著好于对照组。另外一项单中心、小样本的回顾性研究中，阿帕替尼联合 TACE 对于合并 PVTT 的肝癌晚期患者总体取得了良好的治疗结果，合计 19 名患者的 ORR 和 DCR 分别为 63.15%和 84.21%；mPFS 和 mOS 分别为 8.1m 和 11.9m，统计结果与索拉非尼联用 TACE 的相关试验结果相似。TACE 治疗一般需要使用碘油作为栓塞剂，公司的碘油产品罂粟乙碘油于 2016 年底正式上市，罂粟乙碘油较传统碘油的安全性和可操作性均有所提升。此外，公司额外代理了导管、导丝、释药微球等介入器械，在肝癌介入领域形成了强有力的产品组合，拥有良好的产品协同性，阿帕替尼借此进一步在竞争中占据有力地位。

图表 36: TACE 术广泛用于肝癌治疗



来源: 中国抗癌协会 2010 肝癌全国调研数据

图表 37: 阿帕替尼联合 TACE 治疗 BCLC-C 级肝癌回顾性研究的有效性数据

组别	Apa+TACE(n=95)	TACE(n=95)	p 值
CR	3(3%)	0(0%)	
PR	61(64%)	4(4%)	
SD	10(11%)	10(11%)	
PD	21(22%)	81(86%)	
DCR	78%	15%	<0.01

来源: 中泰证券研究所, CSC02018

瞄准未被满足的临床需求, 其他瘤种的相关研究成果丰富

- 除了上述患病基数较高的大瘤种外, 对于一些发病率相对较低, 但现有药物治疗效果有限的瘤种也进行了积极的研究探索, 具体包括卵巢癌、骨肉瘤、三阴性乳腺癌等。对这些相对难治的肿瘤, 阿帕替尼目前的研究和应用方向主要是末线治疗, 与指南推荐的靶向药物相比, 在小样本的试验中阿帕替尼展现的总体效果相当, 其中卵巢癌和骨肉瘤等略好于可比较的靶向药物。2018 年, 一项阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂耐药卵巢癌的 II 期单臂临床研究的研究结果发表在顶级医学杂志《柳叶刀》上, 该研究打破了铂耐药复发卵巢癌治疗的瓶颈, 为此类患者带来了治疗新曙光, 该研究也入选了 2018 年中国肿瘤领域十大原创研究。对于以上这些瘤种, 市场可供疗选的靶向药物少, 接地气的国内临床研究支持和良好的性价比是阿帕替尼的竞争优势所在。

图表 38: 阿帕替尼对于多种实体瘤具有良好疗效

适应症	治疗类型	治疗方案	研究类型	N	ORR	mPFS	参考药物
卵巢癌	2L	Apa+依托泊苷	单中心单臂	35	54.30%	8.1m	Bevacizumab, mPFS=6.7m, ORR=27.3%
非三阴性乳腺癌	末线	Apa 单药	多中心单臂	38	16.70%	4.0m	-
三阴性乳腺癌	2L	Apa 单药	多中心单臂	56	10.70%	3.3m	Sunitinib, mPFS=3.6m, ORR=8%
骨肉瘤	2L	Apa 单药	单中心单臂	37	43.24%	4.5m	Sorafenib, mPFS=4m, CBR=29%
结直肠癌	末线	Apa 单药	单中心单臂	48	8.30%	4.7m	Fruquintinib, mPFS=3.7, 双盲多中心
广泛期小细胞肺癌	末线	Apa 单药	多中心单臂	36	22.20%	86d	Sunitinib, mPFS=3.7m

来源: 中泰证券研究所, Pubmed

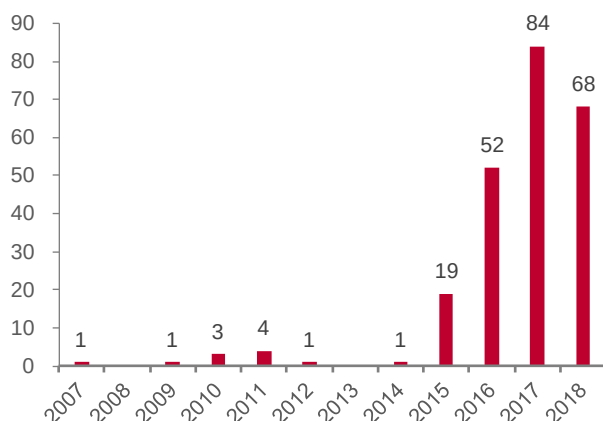
- 截至 2018 年底, 阿帕替尼国内已有合计 178 项临床研究在 Clinicaltrial 网站注册, 尤其是阿帕替尼在 2014 年底上市以来, 阿帕替尼又进行了丰富的由研究者发起的临床研究。特定人群、药物联用、新的实体瘤、安全性及新的剂量探索等进行了广泛的临床研究, 丰富的研究数据也随之产生, 有望为阿帕替尼扩大应用范围提供良好的临床依据。

图表 39: 阿帕替尼历年合计在东亚地区注册的临床数情况



来源: 中泰证券研究所, Clinicaltrial.gov

图表 40: 阿帕替尼历年在 Clinicaltrial 网站注册的临床试验数情况



来源: 中泰证券研究所, Clinicaltrials.gov

联用卡瑞利珠单抗有望带动阿帕替尼进入二次成长期, 销售峰值有望超 30 亿元

- 由于近年来新获批和纳入医保的靶向药数增加, 阿帕替尼短期收入增长迎来一定挑战。2018 年阿帕替尼的销售金额为 17.4 亿元, 预计增速约为 25% 左右, 较 2017 年有所放缓, 我们认为来自于新产品的竞争是主要原因。2017 年以来先后有瑞戈非尼、安罗替尼、呋喹替尼等新型靶向药在国内获批, 且部分被纳入医保; 由于此类药物的作用靶点和机制较为相似, 尽管适应症彼此不同 (主要由于临床开发策略选择不同), 但实际临床使用效果有一定相似性。应对竞争的加大, 获批适应症的增加和学术推广力度的加大是不断挖掘潜力的不二选择。

图表 41: 2017 年后国内获批的非基因驱动型靶向小分子抗肿瘤药

药品名	开发企业	获批时间	适应症	主要数据	医保覆盖
安罗替尼	正大天晴	2018.5	NSCLC 3L	ALTER0303, OS: 9.6m vs 6.3m ORR: 9.2%	yes
		2019.6	STS 2L	ALTER0203, PFS: 6.3m vs 1.5m	等待调整
呋喹替尼	和记黄埔	2018.9	CRC 3L	FRESCO, OS: 9.3m vs 6.6m ORR: 4.7%	等待调整
培唑帕尼	诺华	2017.3	RCC 1L	VEG108844, PFS: 8.3m vs 8.3m	yes
瑞戈非尼	拜耳	2017.3	CRC 3L	CONCOUR, OS: 8.8m vs 6.3m	yes
		2017.12	HCC 2L	RESORCE, OS: 10.6m vs 7.8m	yes
仑伐替尼	卫材	2018.9	HCC 1L	REFLECT, OS: 13.6m; ORR: 40.6%	等待调整

来源: 中泰证券研究所, NMPA, 临床数据除了培唑帕尼外其他均同安慰剂对照

- 联用卡瑞利珠单抗有望带动阿帕替尼进入二次成长期, 销售峰值有望超 30 亿元。PD-1/L1 药物是目前全球应用和研究最热门的抗肿瘤药, 公司的 PD-1 产品卡瑞利珠单抗已于 2019 年 5 月获批上市, 卡瑞利珠单抗与阿帕替尼在机制和疗效上具有良好的协同作用, 联合使用未来有望在多个瘤种和适应症上取得突破 (机制和相关临床数据在本文第三部分重点介绍讨论)。卡瑞利珠单抗和阿帕替尼联合使用有多个适应症处于临床研究阶段, 若开发成功则阿帕替尼的应用人群、渗透率和平均用药时长均有较大提升空间。大适应症有望增加、临床使用阶段有望提前, 有望更多从未线上升至二线治疗, 甚至有上升至一线希望。目前已公布的早期数据中, 肝癌和非小细胞肺癌的结果较为理想, 对应公司也分别展开了

应用于肝癌一线及 K-RAS 阳性非鳞肺癌一线的临床研究。我们调研得目前阿帕替尼在不同瘤种的平均用药时长小于 2 个月，而以刚在 2019 年 ASCO 上公布卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于二线及三线以上非小细胞肺癌患者的 II 期临床研究为例，患者的平均 PFS 达到 6 个月，联合治疗的阿帕替尼使用时长得到了大幅提升。可以预期，若有几个重要实验取得成功，凭借应用患者数和用药时长的提升，阿帕替尼的销售规模有进一步增长至 30 亿元或更高。

图表 42：卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的部分重要临床研究

批准登记号	适应症	试验方案	研究阶段	备注
CTR20170090	NSCLC 2L	SHR-1210+Apatinib	PhaseII	mPFS=6m
CTR20190113	IV期KRAS+NSq NSCLC 1L	SHR-1210+Apatinib vs Pemetrexed+Carboplatin	PhaseII	
CTR20180077	SCLC 2L	SHR-1210+Apatinib	PhaseII	
CTR20180318	GC/GEJ	SHR-1210+Apatinib/SHR-1210+Capecitabine+Oxaliplatin	PhaseII	
CTR20190072	GC/GEJ 1L	SHR-1210+XELOX方案序贯SHR-1210+Apatinib VS XELOX方案	PhaseIII	特色方案
CTR20182528	HCC 1L	SHR-1210+Apatinib vs Sorafenib	PhaseIII	全球多中心临床

来源：中泰证券研究所，CDE，ASCO

国内肿瘤免疫时代已经开启，卡瑞利珠单抗有望成为现象级产品

PD-1/PD-L1 抑制剂是跨时代的产品，机制新颖疗效突出

- **PD-1/L1 抑制剂是肿瘤治疗领域跨时代的产品。**2013 年《科学》杂志将肿瘤免疫治疗评为 10 大科技进步之首。2018 年诺贝尔生理学或医学奖被颁给 Allison 教授和 Honjo 教授，以表彰“发现负性免疫调节治疗癌症的疗法”所做出的贡献，Allison 教授和 Honjo 教授分别是 CTLA-4 和 PD-1 两个免疫调节蛋白的发现者。作为癌症免疫治疗的代表，**PD-1/L1 抑制剂**是最近十年肿瘤治疗领域最大的突破：它彻底打破了传统的癌症治疗模式，通过激发自身免疫功能抗击肿瘤，对多种肿瘤都有效果拥有广谱抗肿瘤效果，并且有效率较高，副作用更小；除此之外，在对 PD-1/L1 抑制剂有效的患者中，常常可以实现长期应答，部分患者实现了长期生存，甚至实现了临床治愈，将癌症转化为慢性病的梦想正逐渐成为现实。

图表 43: Science 杂志将肿瘤免疫治疗评为 2013 年十大科学突破之首

Cancer Immunotherapy as the Breakthrough of the Year 2013

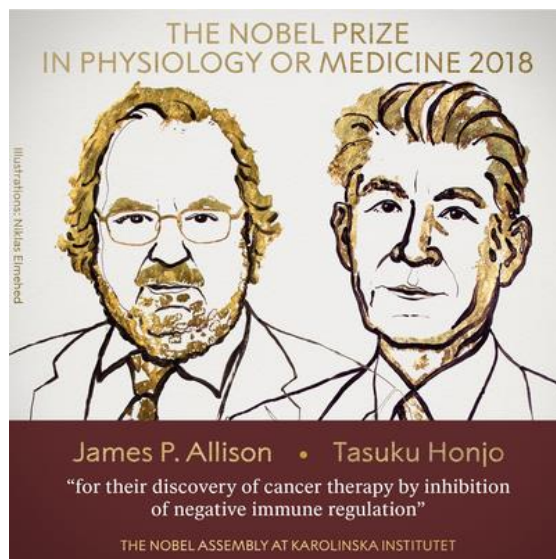


<http://news.sciencemag.org/breakthrough-of-the-year-2013>

December 2013, Science

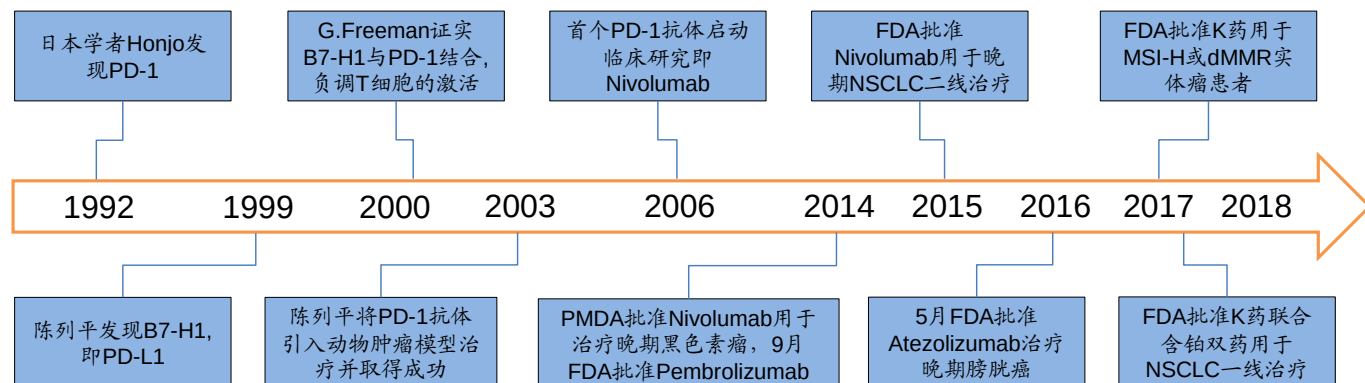
来源: Science2013

图表 44: 2018 年的诺贝尔医学奖得主



来源: Wikipedia

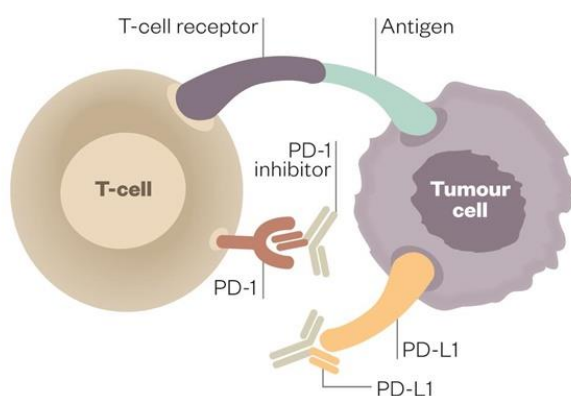
图表 45: PD-1/L1 的发现历程及用于肿瘤免疫治疗的重要开发进展



来源: 中泰证券研究所, FDA

- **PD-1/L1 抗体的作用机制独特。**免疫逃逸是肿瘤的十大特征之一，肿瘤细胞通过“伪装”逃避免疫识别和攻击是其快速繁殖的重要原因之一。与传统的治疗方式不同，PD-1/L1 抗体并不直接攻击癌细胞，而是通过激活人体自身免疫系统来抗击肿瘤。PD-1 和 PD-L1 分别在 T 细胞和肿瘤细胞表面表达，肿瘤细胞上的 PD-L1 通过与 T 细胞上的 PD-1 相互作用，传递信号使得 T 细胞的功能被抑制，不能正常识别和攻击肿瘤细胞，免疫逃逸发生。PD-1/L1 抗体通过阻断 PD-1 和 PD-L1 之间的作用，促使 T 细胞扩增、免疫相关的细胞因子分泌增加，效应 T 细胞正常识别肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用。

图表 46: PD-1/L1 抗体作用机制示意图



来源：中泰证券研究所，PJ2014

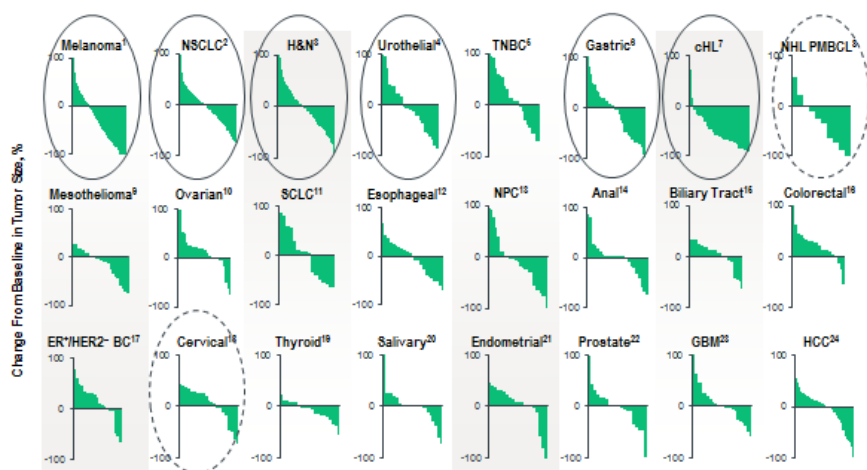
- **PD-1/L1 抗体的特点一：广谱抗肿瘤、良好应答率。**凭借独特的作用机制，PD1/L1 单抗使得“异病同治”已成为临床实践。在常见的实体瘤中，PD-1/L1 单抗的总体有效率在 15%-30%之间，与多数一线化疗药的有效率相当，其中黑色素瘤可达到 40%以上；在血液肿瘤中，经典霍奇金淋巴瘤、纵膈大 B 细胞淋巴瘤等的有效率更高。PD-1/L1 单抗目前已经在 15 个瘤种中获得适应症的批准，加上处于上市申请中和处于临床阶段的，我们预计未来合计有望在超过 20 个瘤种获得批准。以目前风头正劲的 K 药 Pembrolizumab 为例（Pembro），K 药在临床试验中对超过 25 种肿瘤表现出了一定疗效，目前已有包括黑色素瘤、非小细胞肺癌等 10 种肿瘤的适应症获得批准。K 药已在超过 30 个肿瘤类型中开展了超过 1000 项临床试验，包括三阴性乳腺癌、前列腺癌等适应症的试验也有望取得阳性结果，并获得最终批准。

图表 47: PD-1/PD-L1 抗体单抗使用对不同类型肿瘤的有效率情况

肿瘤类型	cHL	MSI-H CRC	Melanoma	NSCLC	Renal	HNC	Bladder	Gastric	HCC	SCLC	Overian	TNBC
ORR 区间	65-70%	25-57%	30-40%	20-30%	25%	13-18%	16-30%	15-22%	19%	13%	11-15%	10-18%

来源：中泰证券研究所，Tesaro 网站，主要指二线及以后的应答率

图表 48: Pembrolizumab 在 25 种类型的肿瘤表现出抗肿瘤疗效



来源: MSD 网站

- **PD-1/L1 抗体的特点二: 较低毒副作用, 安全性高。**PD-1/L1 抗体的低毒副作用已经成为专家共识, 我们统计了多个 PD-1/L1 单药使用的经典临床试验, 发生 3、4 级不良反应的概率普遍低于 20%, 大幅低于化疗药物平均高于 40% 的发生率。应用 PD-1/L1 抗体的常见副反应包括皮疹、甲减等、主要的严重不良反应为小概率的肺炎事件等, 患者因为不良反应不能耐受的发生率普遍小于化疗。

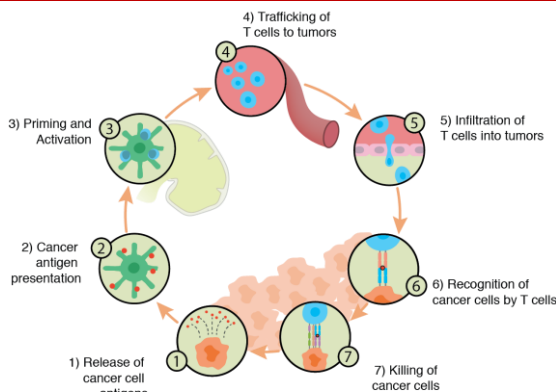
图表 49: PD-1/L1 抗体单药使用在多个肿瘤临床试验中的不良反应发生率情况

	黑色素瘤 一线				NSCLC > 二线						NSCLC 一线		
	CheckMate 066		CheckMate 017		CheckMate 057		KEYNOTE 010			OAK		KEYONTE-024	
治疗	Nivo	DTIC	Nivo	TXT	Nivo	TXT	Pembro 2mg/kg (n=339)	Pembro 10mg/kg (n=343)	TXT	Atezo	TXT	Pembro 200mg (n=154)	Pt二联 (n=150)
	(n=210)	(n=208)	(n=113)	(n=129)	(n=287)	(n=268)			(n=309)	(n=609)	(n=578)		
TRAEs, %, 所有 级别	74	76	61	87	71	88	63	66	81	64	86	73.4	90
3 – 4级 AEs: %	12	18	8	56	11	54	13	16	35	15	43	26.6	53.3

来源: 中泰证券研究所, Clinicaltrial.gov

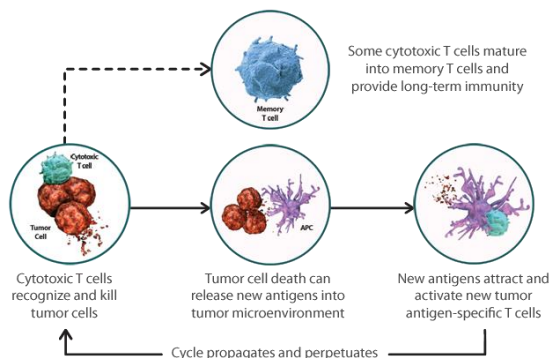
- **PD-1/L1 抗体的特点三: 有效患者持久应答, 患者生存长期获益。**免疫治疗持久应答的原因主要来自两方面, 第一主要由于免疫循环, 免疫激活作用非静态而会随着时间的推移而不断强化。随着新的肿瘤特异性 T 细胞不断被调动来杀死肿瘤细胞, 肿瘤细胞死亡后新抗原的释放促进了循环。随着时间的推移和循环的重复, 抗肿瘤免疫反应不断增强。第二由于免疫系统中 T 细胞可保持良好的“记忆能力”。随着免疫反应的持续, 一些效应 T 细胞会转化为记忆 T 细胞并能保持长期的特异抗原识别能力, 即使在肿瘤细胞消失或一定程度停药时依然拥有“免疫记忆”。以非小细胞肺癌为例, 既往晚期 NSCLC 的 5 年生存率仅为 4~6%, PD1/L1 抗体的应用使得患者的生存期取得了巨大的进步, 对最早应用 O 药即 Nivolumab 治疗 NSCLC 的 CA209-003 试验患者进行了长期随访, 统计发现患者的 5 年生存期达到 16%, 也就是说 Nivolumab 将 5 年生存率提高了约 3 倍。其中对 PD-1 有应答的患者的 5 年生存期达到了 55%, 部分患者甚至实现了治愈。

图表 50: 肿瘤免疫循环示意图



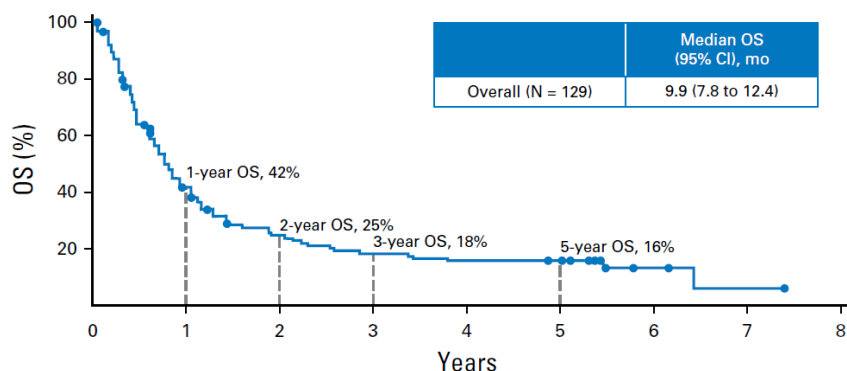
来源: 中泰证券研究所, Pubmed

图表 51: 肿瘤免疫循环和 T 细胞的记忆效应



来源: 中泰证券研究所, BMS-10 网站

图表 52: CA209-003 研究的 5 年随访生存期情况



来源: JOC2018

图表 53: Nivolumab 在非小细胞肺癌 I 期临床 5 年随访数据

5 年生存期	
平均 5 年生存率	16%
标准剂量治疗 (3mg/kg)	26%
PD-L1 高表达	43%
PD-1 响应患者	55%
总体 ORR	17%

来源: 中泰证券研究所, JOC2018

PD-1/L1 药物疗效卓越, 适用人群广泛, 市场容量广阔

- **PD-1/L1 药物疗效卓越, 覆盖病种和人群迅速扩大。**PD-1/L1 抗体的适应症开发一般选择自二线或末线治疗起始的策略, 成功后进而通过联合用药的方式进军一线、或再进一步开发辅助治疗等适应症。凭借突出的疗效, 适应症开发在两个维度持续实现突破。一方面不断实现对新瘤种的覆盖; 另一方面对已获批瘤种适应症自后线治疗向前推进, 从晚期患者拓展到早中期患者。随着适应症的不断获批, **PD-1/L1 抗体药物正快速成为多种类型肿瘤指南的标准疗法。**

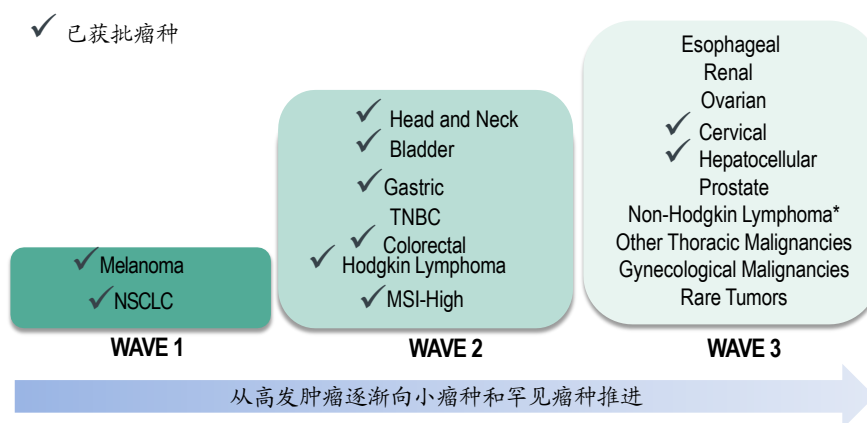
图表 54：海外已上市 PD-1/L1 药物的适应症一览

通用名	企业	靶点	2014	2015	2016	2017	2018
Nivolumab	BMS	PD-1	黑色素瘤 (二线)	非小细胞肺癌 (二线) 和Yervoy联用治疗BRAF V600野生型黑色素瘤 (一线) 晚期肾细胞癌 (二线)	和Yervoy联用治疗BRAF V600突变型黑色素瘤 (一线) 经典霍奇金淋巴瘤 (末线) 头颈部鳞癌 (二线)	尿路上皮癌 (二线) MSI-H或dMMR转移性结直肠癌 (二线) 肝癌 (二线) 胃癌 (三线)-PMDA III、IV期黑色素瘤切除后的辅助治疗	和Yervoy联用治疗晚期肾细胞癌 (一线,TMB>10) 和Yervoy联用治疗MSI-H或dMMR转移性结直肠癌 (二线) 小细胞肺癌 (二线, III期失败) 480mg/Q4W给药批准
Pembrolizumab	MSD	PD-1	黑色素瘤 (二线)	PD-L1阳性非小细胞肺癌 (二线) 黑色素瘤 (一线)	头颈部鳞癌 (二线) - (III期失败、一线成功) PD-L1高表达 (≥50%)、无EGFR或ALK突变的非小细胞肺癌 (一线)	和PEM/carbo联用治疗非小细胞肺癌 (一线非鳞) 典型霍奇金淋巴瘤 (三线) 尿路上皮癌 (一线、二线) MSI-H或dMMR实体瘤 PD-L1阳性 (TPS ≥1%) 胃癌 (三线) - (一线失败)	PD-L1阳性宫颈癌 (二线) 纵膈型大B细胞淋巴瘤 PMBCL (三线) 联合含铂双药NSCLC鳞癌 肝癌二线 默克细胞癌 (一线)
Atezolizumab	ROCHE	PD-L1			尿路上皮癌 (二线) - 证明失败 非小细胞肺癌 (二线)		联合Avastin、含铂双药非鳞非小细胞肺癌一线
Durvalumab	AZ	PD-L1				尿路上皮癌 (二线)	不可切除的III期非小细胞肺癌
Avelumab	Pfizer/Merck	PD-L1				转移性默克尔细胞癌 尿路上皮癌 (二线)	

来源：中泰证券研究所, FDA, PMDA

- **PD-1/L1 抗体的适用瘤种范围持续快速扩大, 从大病种逐渐覆盖小病种。**
- 如前文所述, PD-1/L1 抗体是广谱抗肿瘤药物, 代表药物 Nivo 和 Pembro 上市以来, 已经成为名副其实的适应症“收割机”。以 K 药为例, 自 2014 年最早获得黑色素瘤适应症以来, 5 年内 K 药已经在 11 个瘤种中取得了适应症的批准, 参考有关的临床开发进度, 预计未来 1-2 年 K 药有望继续在三阴性乳腺癌、肾癌等适应症继续取得突破; 按照公司对 Pembro 的开发计划, K 药最终有望在超过 15 种肿瘤中实现适应症的获批。

图表 55：K 药的适应症开发路径

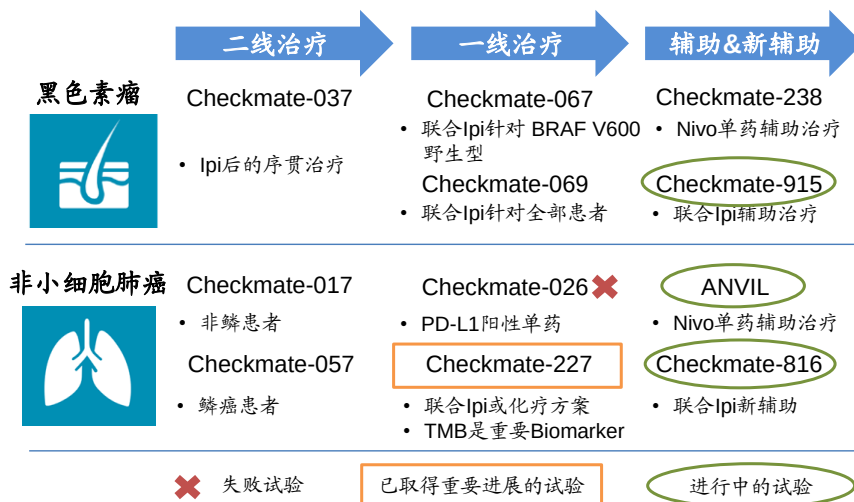


来源：中泰证券研究所, MSD 网站

- **PD-1/L1 抗体对单一瘤种的适应人群持续扩大：二线治疗到一线治疗，从晚期患者到早期患者。**以 O 药为例, 首发的两个适应症分别为黑色素瘤和非小细胞肺癌的二线治疗, 随后公司开展了两种肿瘤的一线治疗的临床试验, 最后紧跟推进了针对于早中期患者新辅助和辅助治疗的开发。黑色素瘤适应症开发可以说是大获全胜的, 公司也凭借全类型的病人

覆盖奠定了在本领域市场的统治地位；而对于非小细胞肺癌，二线治疗的成功却意外在单药一线治疗的试验中折戟，目前联合 Yervoy 用于一线、及新辅助治疗和辅助治疗的试验已经开启，其中一线治疗已经取得重要进展。对于头颈癌、肾癌、食管癌等瘤种，几家公司也采取了类似的开发策略，PD-1/L1 的适用人群和用药周期正得到不断提升。

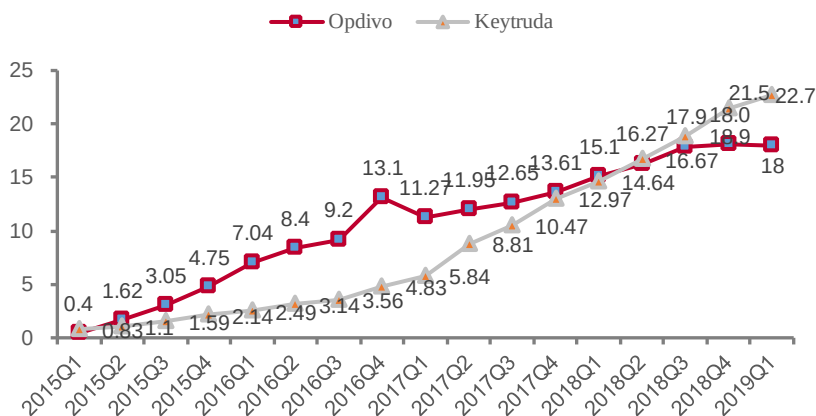
图表 56: O 药以二线治疗为起点，逐渐实现一线及辅助治疗的突破



来源：中泰证券研究所，Clinicaltrial.gov

- **PD-1/L1 抗体销售正处于高速增长期，核心产品均有百亿美金市场潜力。** 凭借新适应症不断增加，及服用患者基数的不断扩大，PD-1/L1 药物上市以来销售持续保持快速增长。2018 年 K 药和 O 药全球销售分别达 71.7 和 67.4 亿美金（不含 ONO），凭借在 NSCLC 一线治疗临床试验的大获全胜，K 药的销售自 2017 年起快速崛起，并在 2018Q3 实现了对 O 药的超越，按此增长态势 2019 年全年销售有望突破 100 亿美金；Evaluate 公司预测 2024 年 K 药和 O 药将跻身全球销售排名前五，并分别排名第一和第三位，销售金额分别有望达到 127 亿 112 亿美金。

图表 57: O 药和 K 药上市以来单季度销售情况（亿美金）



来源：中泰证券研究所，公司年报、季报

图表 58: Evaluate 预测 2024 年全球肿瘤领域销售排名前 5 药物

收入排名	商品名	通用名	公司	靶点	2017全球收入	2024全球收入	2017-2022 CAGR
1	Keytruda	帕博利珠单抗	默沙东	PD-1	3823	12686	19%
2	Revlimid	来那度胺	新基	Immunomodulator	8191	11931	6%
3	Opdivo	纳武利尤单抗	百时美施贵宝	PD-1	5725	11247	10%
4	Imbruvica	依鲁替尼	艾伯维/强生	BTK	3196	9557	17%
5	Ibrance	哌柏西利	辉瑞	CDK4/6	3126	8284	15%

来源：中泰证券研究所，Evaluate

国内 PD-1/L1 抗体市场潜力超 400 亿元，2019 年市场有望迅速爆发

- **PD-1/L1 产品正陆续上市，2020 年前将实现“4+4”的竞争格局。**2018 年是国内免疫治疗元年，O 药和 K 药分别于 6 月和 8 月在国内上市，12 月份，国产君实和信达的产品也已获得批准，恒瑞的卡瑞利珠单抗在 2019 年 5 月底获得批准。自 2018 年下半年到 19 年初，阿斯利康和百济神州和罗氏的产品也先后提交了上市申请。参考审批进度，我们预计 2019-20 年国内市场将出现 4 家进口和 4 家国产即“4+4”的竞争格局。

图表 59: 国内已上市及处于申报上市阶段的 PD-1/PD-L1 抗体药物进展情况

企业	通用名	受理号	适应症	状态	状态时间
BMS	Nivolumab	JXSS1700015/16	NSCLC 2L	已获批	2018/6/15
		JXSS1900001/02	预计食管癌 2L	在审评	2019/2/3
		JXSS1900037/38	未知	在审评	2019/7/2
MSD	Pembrolizumab	JXSS1800002	黑色素瘤 2L	已获批	2018/7/26
		JXSS1800018	联合化疗非鳞 NSCLC 1L	已获批	2019/4/2
		JXSS1800025	联合化疗鳞状 NSCLC 1L	在审评	2018/10/20
		JXSS1800029	PD-L1+ NSCLC 1L	在审评	2018/11/9
君实生物	特瑞普利单抗	CXSS1800006	黑色素瘤 2L	已获批	2018/12/21
信达生物	信迪利单抗	CXSS1800008	经典霍奇金淋巴瘤 3L	已获批	2019/1/3
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗	CXSS1800009	经典霍奇金淋巴瘤 3L	已获批	2019/5/31
		CXSS1900023	肝细胞癌 2L	在审评	2019/5/16
百济神州	替雷利珠单抗	CXSS1800019	经典霍奇金淋巴瘤 3L	在审评	2018/9/4
		CXSS1900025	尿路上皮癌 2L	在审评	2019/5/30
阿斯利康	Durvalumab	JXSS1800040/41	III 期 NSCLC	在审评	2018/12/26
罗氏	Atezolizumab	JXSS1900004	预计非鳞 NSCLC 2L	在审评	2019/2/25

来源：中泰证券研究所，CDE

图表 60: 2020 年前国内 PD-1/PD-L1 市场预计的主要参与者


来源：中泰证券研究所

- **肺癌是战略高地，全面一线免疫治疗时代已经开启。**肺癌是全球发病率最高和死亡人数最多的肿瘤疾病，也是抗肿瘤药物研发和市场的最重要

领域。自 O 药最早被获批应用于 NSCLC 以来，肺癌的免疫治疗已发生了飞跃的进展。Keynote-024 的成功首次使得 PD-1 应用迈入一线治疗，Keynote-189 试验的成功，使得 K 药实现在对非基因驱动非鳞癌患者的一线全部覆盖；K 药目前已获得了鳞癌、非鳞癌一线治疗适应症的获批；2018 年本领域的研究进展迅速，罗氏制药的 IMpower150、133 试验均取得成功，尤其是 IMpower133 试验实现了小细胞肺癌领域一线治疗 20 年没有进展的突破。2019 年起肺癌将完全进入免疫治疗的时代。

图表 61: PD1/L1 为基础的免疫疗法已成为非基因驱动肺癌一、二线治疗的标准疗法

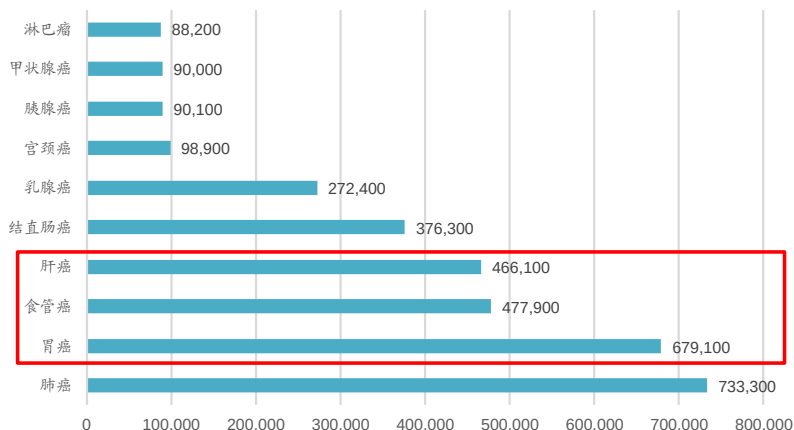
	NSCLC(NSq)				NSCLC(Sq)		SCLC
	Genes-drive		Non-driver				
	HER2、ALK	Others	PD-L1+	PD-L1-			
1L		↑ TPS high	KN-189	Pembro+PC	KN-407	Pembro+TC	IMpower133
			KN-042	Pembro mono			Atezo+CBP+VP-16
			KN-024	Pembro mono			
			IMpower150	Atezo+Beva+PC			
			IMPower130*	Atezo+CnP			
2L			CM-227*	Nivo+Ipi	TMB&PD-L1 as biomarker		
			CM-017	Nivo mono	CM-057	Nivo mono	CM-032 Nivo mono
			KN-010	Pembro mono			
			OAK、POPLAR	Atezo mono			
3L	IMpower150*						
	Atezo+Beva+PC						
				MSD	ROCHE	BMS	* 阳性数据，获批概率大

MSD ROCHE BMS * 阳性数据，获批概率大

来源：中泰证券研究所，FDA，NCCN

- 消化系统肿瘤是国内特色，其市场潜力有望比肩肺癌领域。与西方国家的疾病谱有较大不同，国内的消化系统肿瘤高发，胃癌、食管癌和肝癌分别排在发病率的第二到第四位，这 3 大瘤种国内的年患病人数合计达 162 万；三类肿瘤对 PD-1/L1 抗体治疗也相对敏感，统计的 ORR 一般在 15-20%之间，目前肝癌和胃癌的二线治疗均已药物上市，食管癌前期试验结果也较为良好，此外国内外胃、食管、肝癌均有多个处于 III 期阶段的一线治疗临床试验，以此我们认为 PD-1/L1 的免疫治疗针对三大瘤种最终有较大的一线治疗适应症的获批概率，三大瘤种的合计市场潜力有望比肩肺癌。

图表 62: 消化系统肿瘤在国内的发病率高



来源：中泰证券研究所，CA CANCER J CLIN 2016

- **国内 PD-1/L1 抗体市场容量有望超 400 亿元。**我们以全球代表药物 Nivo 和 Pembro 等目前已获批及即将获批适应症为参考,只考虑新发病患者,其中患者基数参考 Cancer Statistics in China 2015 的数据,假设到 2025 年所有瘤种的发病人数同比提高 10%;适用比例中扣除了基因驱动型患者及体质状态不适合免疫疗法的患者等,渗透率以治疗线数为标尺,同时考虑患者的相对生存获益及经济因素;参考各瘤种 PD-1/L1 治疗的 mPFS 和 mOS 来估算患者的用药时长,由于免疫治疗有比较明显的“长尾效应”,患者的平均 PFS 和 OS 均明显高于中位 PFS 及 OS,此外治疗一般需要给药 2-3 个月才能验证能确认是否起效,因此采用调整后的治疗时长 aDOT 作为患者的平均用药时长;假设经过价格调整后,患者的月均治疗费用为 8000 元。单一领域的空间=适用患者数*经调整用药时长*月均治疗费用,经计算得,肺癌的合计空间约为 209 亿元、胃癌、肝癌和食管癌的合计空间约为 122 亿元,其他瘤种的合计市场容量为 72 亿元,国内 PD-1/L1 抗体市场空间有望超 400 亿元。若考虑未来可能获批的新二线上升至一线及辅助治疗等适应症,我们认为国内 PD-1/L1 抗体市场容量有望进一步超过 500 亿元。

图表 63: PD-1/L1 抗体已获批及即将适应症对应国内的市场空间有望超 400 亿元

瘤种	患者数	晚期比例	治疗线数	适用比例	适用患者数	渗透率	参考试验	主要数据(生存期,月)	经调整用药时长	市场容量(亿元)	潜力增长点
非鳞 NSCLC	48.0	75%	一线	50%	18.0	75%	KN-189	mPFS=8.8, ORR=47.6%	11	118.7	辅助和新辅助
鳞状 NSCLC	20.6	75%	一线	90%	13.9	75%	KN-407	mPFS=6.4, ORR=58%	8	66.6	辅助和新辅助
小细胞肺癌	12.1	85%	一线	90%	9.3	60%	IMpower133	mPFS=4.2	5.3	23.5	
胃癌	74.8	80%	三线	90%	53.9	20%	Attraction-02	mOS=5.3	3	25.9	上升至一线
肝癌	52.8	80%	二线	90%	38.0	40%	KN-040	mPFS=4, ORR=16.3%	5	60.8	上升至一线
食管癌	51.3	80%	二线	90%	36.9	40%	ONO-4538-07	mPFS=1.5, ORR=17%	3	35.4	上升至一线
MSI-H 或 dMMR 结直肠癌	2.3	80%	二线	90%	1.7	70%	CM-142	6m PFS=45.9%, ORR=33%	8	7.5	
三阴性乳腺癌	4.5	65%	一线	90%	2.6	60%	IMpassion130	mPFS=7.2, ORR=56%	8	10.1	
宫颈癌	10.9	40%	二线, PD-L1+	90%	3.9	15%	KN-158	ORR=14%	10	4.7	
肾癌	7.4	50%	一线	90%	3.3	60%	CM-214	mPFS=11.6, ORR=42%	13	20.7	
头颈癌	22.8	65%	一线, PD-L1+	60%	8.9	35%	KN-048	mOS=13, ORR=35.6%	8	19.9	
膀胱癌	8.9	25%	二线	90%	2.0	40%	KN-045	mOS=10.3, ORR=21%	8	5.1	
黑色素瘤	0.9	60%	一线	90%	0.5	80%	KN-006	6m PFS=46%, ORR=33%	8	2.4	上升至一线
cHL	1.0	80%	三线	90%	0.7	20%	KN-087	9m PFS=63%, ORR=33%	12	1.4	
合计					193.5					402.8	

来源:中泰证券研究所,ESMO,ASCO,Clinicaltrial.gov,CA CANCER J CLIN 2016

临床进度国内领先,肝癌、食管癌、非鳞 NSCLC 等适应症有望同行首发

- 目前公司已经披露了 3 项 II 期及以后阶段用于注册的全部和部分临床研究结果,分别是霍奇金淋巴瘤、肝癌、食管癌肺癌的试验。此外,卡瑞利珠单抗用于鼻咽癌治疗的研究也走在了世界前列。
- **肝癌二线治疗有望成为卡瑞利珠单抗的首发实体瘤适应症。**2018 年 CSCO 会议上,卡瑞利珠单抗针对晚期肝癌二线的临床数据得到发布。合计 186 名晚期肝癌患者,分别两组均给予卡瑞利珠单抗的单药治疗(给药周期不同),主要终点所有患者的 ORR 及 6 个月的 OS 率分别为 15.1% 和 76.3%,与 O 药及 K 药的水平基本相当;在统计数据截止日时,试验的 mOS 依然没有达到,根据 Kaplan-Meier 法估计 mOS 将超过 15 个月。安全性方面,3 级及以上药物相关不良反应以及严重不良反应的发生率分别为 20.4%和 8.6%,和同类药物相当。O 药和 K 药在美国均凭借 II 期临床的单臂临床试验数据获得批准,公司提交的 NDA 申请已在 2019 年 5 月 16 日被 CDE 正式受理,我们认为其有望成为国内第一家

获批肝癌适应症的 PD-1/L1 药物。

图表 64: SHR-1210 肝癌 2 线治疗 II 期临床的主要研究结果

研究终点	所有患者	q2w组	q3w组
N	186	92	94
ORR	15.1%	13.0%	17.0%
6个月OS率	76.3%	79.3%	73.4%
DCR	46.2%	48.9%	43.6%
中位TTR, 月	2.0	2.0	2.1

来源：中泰证券研究所，CSC02018

图表 65: SHR-1210 肝癌 2 线治疗试验受试者较其他研究相比基线状况更差

	SHR-1210	Nivolumab	Pembrolizumab	Regorafenib
N	186	154	104	379
年龄	48	63	68	64
ECOG 1分	79.6%	35%	39%	35%
AFP ≥ 400ng/ml	53.2%	37%	NA	43%
HBV感染	84.9%	31%	21%	38%
肝外转移	83.9%	71%	64%	70%
BCLC-C期	95.7%	90%	76%	86%
既往治疗线数 ≥ 2	25%	19%	0%	0%

来源：中泰证券研究所，CSC02018

图表 66: SHR-1210 肝癌 2 线治疗试验结果与其他研究相当

	SHR-1210	Nivolumab	Pembrolizumab	Regorafenib
ORR	15.1%	14.3%	16.3%	11.0%
6个月OS率	76.3%	NA	77.9%	NA
DCR	46.2%	56.5%	61.5%	65.0%
mTTR	2.0	2.8	2.1	NA
mTTP	3.1	NA	4.9	3.2
mPFS	2.1	NA	4.9	3.1
mOS	NR	15.1	12.9	10.6

来源：中泰证券研究所，CSC02018

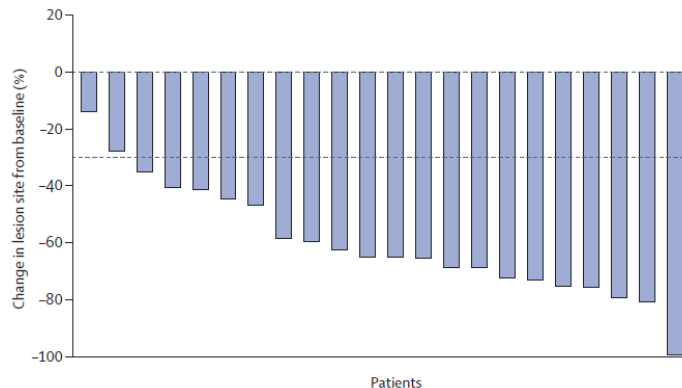
- **食管癌二线治疗全球第 3 个获得成功，临床意义重大。**2019 年 7 月，公司宣布卡瑞利珠单抗单药二线治疗晚期食管鳞癌的随机、开放、化疗药对照、多中心 III 期临床研究（以下简称“ESCORT 研究”）达到主要研究终点。国内首次确诊食管癌 80%以上已经进入晚期状态，晚期患者 5 年生存期仅为 5-7%；晚期食管癌治疗以化疗为主，总体的获益相对有限，一线治疗为含铂的双药化疗方案，而对于二线治疗没有明确的指南推荐，患者的中位生存期为 6-9 个月。ESCORT 研究的成功意味着应用卡瑞利珠单抗的免疫疗法将给食管癌的治疗带来进步。卡瑞利珠单抗用于食管癌二线治疗 ESCORT 研究是全球第 3 个在食管癌二线治疗注册性临床中取得成功，也是第 2 个对于食管癌二线非区分 PD-L1 表达的患者取得成功的研究。首个在三期临床取得成功的是 KEYNOTE-181 试验，其试验设计通过进行 PD-L1+分层，最终在（TPS ≥ 10）的人群中取得了阳性结果。而 ATTRACTION3 试验由日本 ONO 公司（O 药在日本的权益所有公司）支持发起，今年 1 月宣布取得试验成功，该试验未区分组织分型和 PD-L1 是否表达，相比化疗取得总生存期的统计学延长，但并没有公布详细数据。
- **鼻咽癌的临床研究结果惊艳，一线 III 期临床已经开展。**2018 年 9 月，顶级医学杂志柳叶刀杂志上发表了卡瑞利珠单抗用于治疗晚期鼻咽癌的两项 1 期临床研究结果，分别为单药治疗化疗失败的方案及联合吉西他滨+顺铂用于 1 线治疗的方案。其中联合化疗的临床试验中获得了 91% 的总缓解率和 100% 的疾病控制率，61.4% 的患者获得了超过 1 年的 PFS，试验结果惊艳，在本领域的研究走在了世界前沿；基于良好试验结果，公司进一步启动了基于该疗法的 III 期用于 1 线的临床试验目标入组 250 名患者，已于 2018 年 9 月通过伦理委员会，并已陆续展开。

图表 67: SHR-1210 单药或联用一线化疗用于晚期鼻咽癌的临床试验结果

	Camrelizumab monotherapy trial (n=91)	Camrelizumab combination trial (n=22)
Overall response	31 (34%; 24-44)	20 (91%; 72-97)
Complete response	2 (2%)	1 (5%)
Partial response	29 (32%)	19 (86%)
Stable disease*	23 (25%)	2 (9%)
Progressive disease	37 (41%)	0 (0%)
Median follow-up for progression-free survival, months (IQR)	9.9 (8.1-11.7)	10.2 (9.7-10.8)
Time to response, months	1.9 (1.7-2.1)	1.6 (1.4-2.2)
Median duration of response, months (IQR [95%CI])	NR (6.3-NR [NR-NR])	NR (4.4-NR [NR-NR])
Median duration of treatment, months (IQR)	5.1 (2.6-9.5)	9.3 (7.9-11.0)
Clinical benefit	38% (28-49)	95% (78-99)
Progression-free survival		
Events	61 (67%)	8 (36%)
Median, months (IQR [95%CI])	5.6 (3.3-7.9 [2.1-12.8])	NR (NR [NR-NR])
6 months	48.2% (42.9-53.5)	86.4% (79.1-93.7)
12 months	27.1% (21.4-32.8)	61.4% (50.4-72.4)

来源: Lancet2018

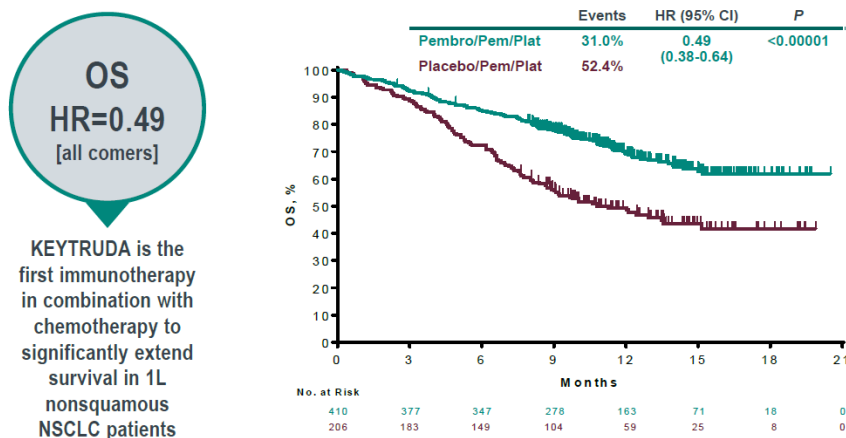
图表 68: SHR-1210 联合吉西他滨顺铂治疗鼻咽癌的 I 期临床试验的患者肿瘤变化百分比



来源: 中泰证券研究所, Lancet2018

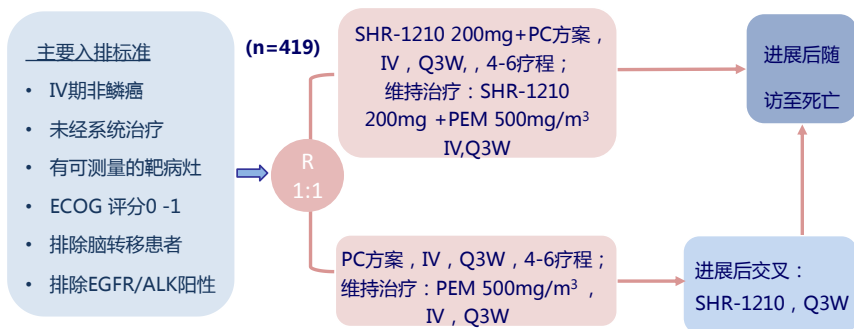
■ 抢占制高点, 非鳞 NSCLC 适应症开发取得成功, 临床进度国内大幅领先; 非鳞非小细胞肺癌是在整个肺癌病理组织学分型中占比最高的, 同时也是全球患者基数最大的一类细分瘤种。默沙东的 K 药针对非鳞 NSCLC 自先后在 KN-021G 及 KN-189 试验取得的成功后, 其销售表现实现了突飞猛进, 并于最近实现了对 O 药的超越。公司是国内同行中最早开展 PD-1 联合化疗 PC 方案针对非鳞 NSCLC 适应症临床试验的企业, 其临床设计参考了 Pembro 的方案, 计划合计入组 412 名患者, 主要终点为 PFS, 最后一例患者已于 2018 年 7 月完成入组, 从入组进度上看, 公司的进度领先其他国内厂商超过 1 年的时间; 卡瑞利珠单抗用于非鳞 NSCLC 一线的中期研究结果近期发布在 WCLC 最近的会议摘要中, 其试验结果表现出色, 试验组相对对照组取得了 (PFS 11.3mo vs 8.3mo) 的出色数据, 若进展顺利我们预计公司将于 2019 年下半年提交 NDA, 并有望成为全球第二款联合化疗用于非鳞 NSCLC 一线治疗的 PD-1 药物。参考前文, 我们预计 PD-1/L1 针对非鳞 NSCLC 的市场空间超过 100 亿元, 卡瑞利珠单抗有望成为国产该适应症销售领先的产品。

图表 69: Pembro 联合化疗用于一线非鳞 NSCLC 治疗显著改善生存期



来源: 中泰证券研究所, MSD 网站

图表 70：卡瑞利珠单抗联合 PC 方案治疗非鳞 NSCLC 一线的试验设计



主要终点：全部人群PFS, PD-L1+的PFS; 次要终点：ORR、OS、DOR等

来源：中泰证券研究所，CSC02018

- 公司临床进度领先，开展中后期临床试验丰富。截至目前，公司针对卡瑞利珠单抗已经开展了超过 20 余项中后期试验。其中非鳞 NSCLC 一线和肝细胞癌二线及食管癌二线等研究居于国内前列，后两者均已提交上市申请，进度为国内最快；同时对于发病率高的大瘤种，包括国内特色的消化系统肿瘤，公司的项目开发均已进入 III 期阶段，我们预计 2019 年后公司每年可以提交 2 个或以上的适应症上市申请。

图表 71：卡瑞利珠单抗处于中后期的临床试验情况

登记号	适应症	方案	阶段	备注	启动时间
CTR20180318	GC/GEJ	SHR-1210+Apatinib/SHR-1210+Capecitabine+Oxaliplatin	Phase II	N=98; RCT; 主要终点ORR	2018/3/14
CTR20190072	GC/GEJ 1L	SHR-1210+XELOX方案序贯SHR-1210+Apatinib VS XELOX方案	Phase III	N=568; RCT; 主要终点OS	2019/1/4
CTR20180270	HCC	SHR-1210+Apatinib	Phase II	N=136; single-arm; 主要终点ORR	2018/2/5
CTR20170910	HCC	SHR-1210联合碳离子放疗	Phase I	N=27-70; single-arm; 主要终点AE、SAE、OS、ORR	2017/8/3
CTR20160871	HCC	SHR-1210	Phase II, Phase III	N=60; RCT; 主要终点6-month OS、ORR	2017/10/16
CTR20181039	HCC 1L	SHR-1210+FOLFFOX4 vs Sorafenib+FOLFFOX4	Phase III	N=448; RCT; 主要终点OS	2018/6/25
CTR20171534	HCC 2L	SHR-1210vs安慰剂	Phase III, NDA	N=483; RCT; db; 主要终点OS	2017/11/27
CTR20182528	HCC 1L	SHR-1210+Apatinib vs Sorafenib	Phase III	N=510; MRCT; RCT; 主要终点OS, PFS	2018/12/24
CTR20180865	NPC 3L	SHR-1210	Phase II	N=155; single-arm; 主要终点ORR	2018/5/29
CTR20181864	NPC 1L	SHR-1210+Gemcitabine+Cisplatin vs Gemcitabine+Cisplatin	Phase III	N=250; RCT; db; 主要终点PFS	2018/9/17
CTR20170090	NSCLC 2L	SHR-1210+Apatinib	Phase II	N=118; single-arm; 主要终点AE、SAE和ORR	2017/8/11
CTR20170322	NSq NSCLC 1L	SHR-1210+Pemetrexed+Carboplatin vs Pemetrexed+Carboplatin	Phase III	N=412; RCT; 主要终点PFS	2017/4/14
CTR20181611	Sq NSCLC 1L	SHR-1210+Paclitaxel+Carboplatin vs Paclitaxel+Carboplatin	Phase III	N=360; RCT; db; 主要终点PFS	2018/8/20
CTR20170299	NSCLC 2L	SHR-1210	Phase II	N=120; single-arm; 主要终点ORR	2017/11/15
CTR20181657	NSq NSCLC	SHR-1210+BP102	Phase II	N=50; single-arm; 主要终点PFS、DOR等	2018/9/3
CTR20190113	IV期KRAS+NSq NSCLC	SHR-1210+Apatinib vs Pemetrexed+Carboplatin	Phase II	N=230; RCT; 主要终点PFS	2018/12/10
CTR20180077	SCLC 2L	SHR-1210+Apatinib	Phase II	N=135; RCT; 主要终点AE发生率和ORR	2017/12/21
CTR20170500	R/R cHL	SHR-1210	Phase II, NDA	N=60; single-arm; 主要终点ORR	2017/8/2
CTR20171454	R/R ENKTL	SHR-1210	Phase II	N=97; single-arm; 主要终点ORR	2017/10/25
CTR20170307	ESCC 2L	SHR-1210 vs docetaxel、Irinotecan	Phase III, NDA	N=438; RCT; 主要终点OS	2017/12/1
CTR20181718	ESCC 1L	SHR-1210+Paclitaxel+Cisplatin vs Paclitaxel+Cisplatin	Phase III	N=548; RCT; db; 主要终点PFS、OS	2018/7/18
CTR20181423	mCRC 1L	SHR-1210+Avastin plus XELOX方案	Phase II	N=135; single-arm; 主要终点AE发生率和ORR	2018/7/6
CTR20181785	STS	SHR-1210+Apatinib vs 阿霉素联合异环磷酰胺	Phase II	N=189; RCT; 主要终点PFS	2018/9/20
CTR20182078	泌尿、妇科肿瘤	SHR-1210+Famitinib	Phase II	N=110-265; single-arm; 主要终点ORR	2018/10/19

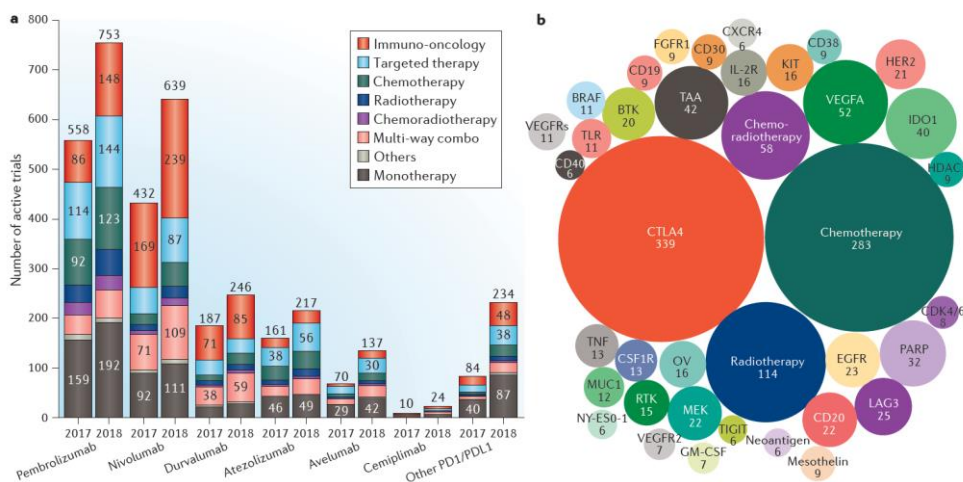
来源：中泰证券研究所，CDE

阿帕替尼是卡瑞利珠单抗的良好搭档，肝癌一线治疗计划进军海外市场

- PD-1/L1 为基础的免疫联合疗法已成为趋势，PD-1/L1 联合抗血管生成药物是其中重要分支。PD-1/L1 免疫治疗的效果卓越，但单药治疗的效果相对有待于提高，一方面，获批的实体瘤适应症中的有效率普遍在 15%-30%之间，另一方面，使用 PD-1/L1 抗体的部分有效患者一段时间后会产耐药。联合治疗是提高有效率和克服耐药问题的重要途径，工业界对新开展的 PD-1/L1 药物试验主要以联用疗法为主，热门的联合疗法包括联合 CTLA-4 免疫治疗、联合化疗或放疗、联合靶向治疗等。在联合靶向药物治疗领域中，联合 VEGF-A/VEGFR 抑制剂是其中重要的途径，VEGF-A/VEGFR 抑制剂除有经典的抗肿瘤新生血管生成的作用

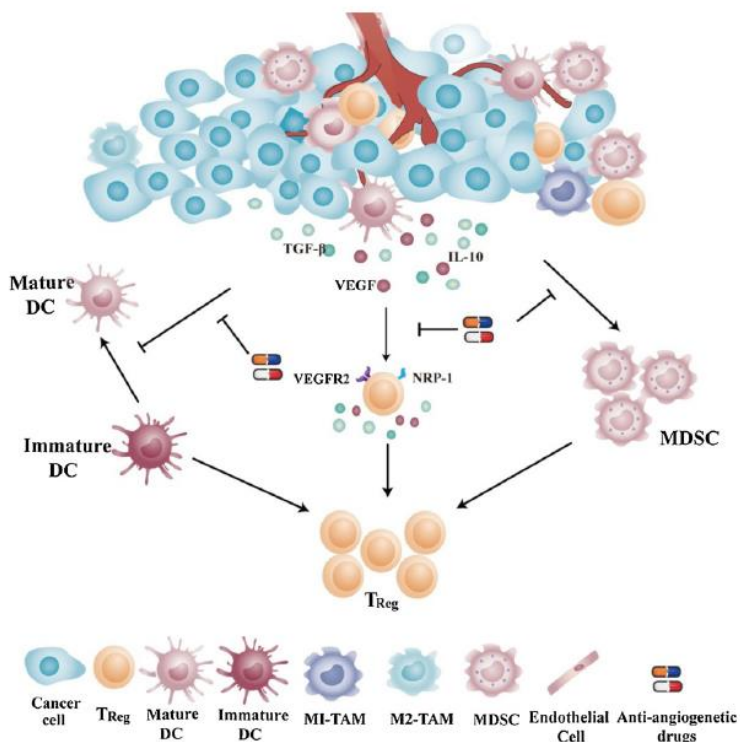
外，还有已经实验证明有改善免疫微环境的帮助，通过降低负性免疫调节细胞 Tregs、TAM、MDSC 的表达，避免免疫逃逸的发生，使得效应 T 细胞更好的识别和杀伤肿瘤细胞。代表药物 Pembro 联合 lenvatinib、Atezo 联合 Bevacizumab 在早期临床试验都取得优异的研究结果，在肝癌、肾癌等瘤种中有效率及疾病控制率都取得了明显的提升。2019 年 4 月 K 药联合 VEGFR 抑制剂 axitinib 用于晚期肾癌一线治疗的疗法已获得 FDA 批准，成为第一个上市的免疫联合抗血管生成的联合疗法。

图表 72：PD-1/L1 药物的联合治疗临床数统计



来源：中泰证券研究所，NRD2018.210

图表 73：抗新生血管生成药物调节免疫微环境的机制示意图



来源：中泰证券研究所，Biomedicine&Pharmacotherapy2017

- 联合阿帕替尼的 Ib 期临床数据优异，具备开发肝癌一线治疗的良好潜力，未来有望进军海外市场。在 Ib 期的临床试验中，采用 SHR1210 联合阿帕

替尼疗法的 18 例患者的 DCR 为 93.8%，6 个月及 9 个月 PFS 分别为 51.3% 和 41%，较二线标准疗法使用 PD-1 单药 Nivolumab 治疗的临床获益分别提高了 64%、37% 和 28%。与另一二线治疗的代表药物瑞戈菲尼相比，ORR（50% vs 11%）、mPFS（7.2 vs 3.1），亦占据显著优势。在安全性角度，联用发生的副反应表现与单用的情况相似，主要是高血压和转氨酶升高等，在 2 期推荐剂量下基本安全可控。目前卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼现已展开全球多中心一线治疗晚期肝癌的临床试验，若进展顺利卡瑞利珠单抗有望进军国际市场，同时更进一步提升产品在此领域的影响力。

图表 74：SHR-1210 联合阿帕替尼的 I 期临床试验结果

	HCC (n=18)
Confirmed objective response*	8 (44.4%)
Complete response	0
Partial response	8 (44.4%)
Stable disease ≥6 weeks	7 (38.9%)
Progressive disease	1 (5.6%)
Not evaluable	2 (11.1%)
ORR in evaluable patients	50.0% (24.7%, 75.4%)
DCR in evaluable patients	93.8% (69.8%, 99.8%)
Median time to response	3.4 (1.4-9.7)
Duration of response	
KM median	NR
Ongoing, n/N (%)	7/8 (87.5%)
Progression-free survival	
KM median	5.8 (2.6, NR)
6 months	45.4% (20.9%, 67.1%)
9 months	37.8% (15.0%, 60.7%)
APTIN-250mg/day	7.2 (4.1, NR)
Overall survival	
KM median	NR (4.0, NR)

来源：中泰证券研究所，CCR2018.10

- **PD-1 抗体联合靶向药疗法开发进度领先国内同行，自有靶向药占据竞争优势。**如前文所述，目前工业届对 PD-1 抗体的新适应症开发基本已经以联合用药为主，除了联合化疗外，联合免疫机制药物及靶向药是应用热门。在国内目前企业支持的临床研究除联合化疗外，由于其他免疫机制药物多数尚不成熟，主要以联合靶向药为主。包括恒瑞、信达、百济、君实等企业都已经开展或已经明确了联合的小分子靶向药物，上述企业中，只有恒瑞拥有自主权益的靶向药物阿帕替尼，目前已有多个适应症推进到了 II 期及以后的阶段，而其他 3 家国内的开展进度相对较慢，公司在适应症进度和推广方面占有优势。

卡瑞利珠单抗的竞争优势明显，销售峰值有望达 80 亿元

- 凭借多种多方面的竞争优势，卡瑞利珠单抗销售有望达 80 亿元。参考前文所述国内 PD-1/L1 市场具有 400 亿以上销售潜力，卡瑞利珠单抗在

适应症、产品治疗年费用、市场推广和药物联用方面都具有很强的竞争力，我们预计其最终有望获得 20% 以上的市场份额，以此测算卡瑞利珠单抗的销售峰值有望达 80 亿元。

- **适应症层面，公司进度显著领先国内同行。**最大的适应症非鳞非小细胞肺癌一线治疗的研究已于去年 7 月份完成最后一例患者入组，今年下半年有望获得主要终点的统计结果，开发进度仅次于已经获批的 K 药；继肝癌二线的研究结果出色已被纳入优先审评、食管癌二线也达到了预设的研究终点，预计这两个适应症有望于明年上半年先后获得批准；以上三个适应症公司均有望成为国产首家获得批准的企业。
- **价格层面，卡瑞利珠单抗的定价具有竞争力。**卡瑞利珠单抗的产品定价为 19800 元/支，每个治疗周期使用一支；尽管单只价格较贵，但公司的赠药力度很大，在适应症下，使用 2 周 1 次方案或 3 周一次方案的赠药方案为买 2 赠 2 后，再买 4 赠全年，按年化计算患者的年治疗费用为 11.9 万/年，按年化计算，公司的产品价格是已上市中竞争力排名第二的。
- **市场推广层面与药物联用方面。**公司拥有国内最大的肿瘤药推广团队，整体规模约 6000 人，公司在医院和覆盖和终端渗透方面占据显著优势。如前文所述，卡瑞利珠单抗在肝癌和非小细胞肺癌等瘤种的早期试验中展现了出色的疗效，且相对国内同行，其开展的临床数和进度都具有明显优势。

图表 75：针对国内市场最大的四类瘤种，主要企业的适应症开发竞争格局情况

开发企业	治疗线数	肺癌			胃癌	肝癌	食管癌
		N SCLC (N sq)	N SCLC (sq)	SCLC	GC	HCC	ESCC
恒瑞	1L	联合chem o	联合chem o	1316联合chem o	联合化疗序贯联合Apa	联合Apa& 联合F0 LFO X	联合chem o
	2L	单药及联用Apa			联合Apa	单药	单药
百济	1L	联合chem o	联合chem o	联合chem o	联合chem o	单药	联合chem o
	2L	单药				单药	单药
信达	1L	4药联合& 联合chem o	联合chem o		联合chem o	联合抗VEGF A	联合chem o
	2L		联合chem o				
君实	1L	联合chem o					联合chem o
	2L						
	辅助新辅助					单药Adj	
BM S	1L	N P i	联合chem o#		N P i 联合化疗PD L1+	单药	N P i
	2L	单药			单药 N P i		
	辅助新辅助				联用chem o Adj	单用Adj	单用Adj
M SD	1L	单药 联合chem o	单药& 联合chem o		联用化疗HER2- 联合赫赛汀HER2+	联合lenva	联合chem o
	2L	PD -L1+ 单药*				单药#	单药
Roche	1L	联合chem o*	联合chem o#	联合chem o		联合Avastin	
	2L	单药*					
	辅助新辅助	单药Adj& 联合化疗NeoAdj					
AZ	1L	联合trem 和chem o& PD L1++ 单药	不可切除3期	联合trem 和chem o		联合trem	
	2L						
	已批准	待批或阳性数据	3期中	2期中	失败	*国外成功	#海外失败

来源：中泰证券研究所，CDE, Clinicaltrial.gov

图表 76：国内已上市 PD-1 药物定价、使用及赠药方案对比

商品名		Opdivo	Keytruda	拓益		达伯舒	艾瑞卡	
通用名		Nivolumab	Pembrolizumab	特瑞普利单抗		信迪利单抗	卡瑞利珠单抗	
厂商		施贵宝	默沙东	君实		信达	恒瑞	
已获批适应症		NSCLC 二线	恶黑二线； 非鳞 NSCLC 一线	恶黑二线		cHL 三线	cHL 三线	
申报中适应症		食管癌二线 (推测)	鳞状 NSCLC 一线； PD-L1+NSCLC 一线				肝癌二线；食管癌二线； 非鳞 NSCLC 一线；	
国内 定价 (元)	40mg	4591						
	100mg	9260	17918			7838		
	200mg						19800	
	240mg			7200				
给药剂量		3mg/kg	200mg/次(肺癌)	3mg/kg		200mg/次	200mg/次	
			2mg/kg(恶黑)					
给药方式		2周1次	3周1次	2周1次	3周1次	3周1次	2周1次	3周1次
赠药方案		买6赠7	买3赠3	买4赠4		买3赠2	买2赠2后，再买4赠全年	
实际支付周期		12	9	13	9	11	6	6
年化治疗 费用 (万元)	50kg	22.1	32.2(NSCLC) 16.1(恶黑)	9.4	6.5	17.2	11.9	11.9
	60kg	22.1	32.2	9.4	6.5	17.2	11.9	11.9
	70kg	27.7	32.2	9.4	6.5	17.2	11.9	11.9

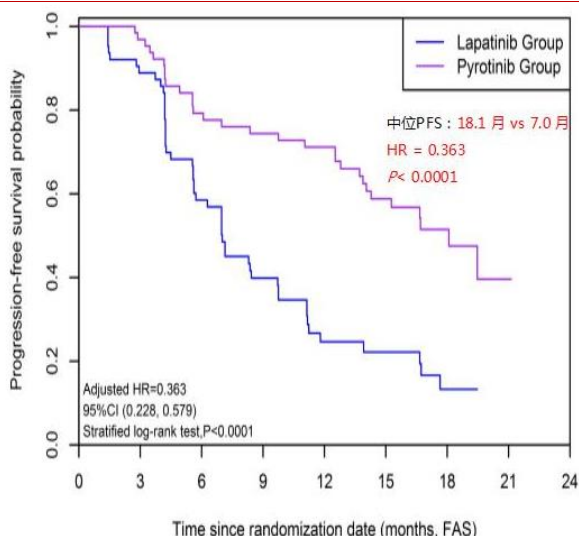
来源：中泰证券研究所，各医学网站，以官方慈善政策为准；注：年化费用按说明书标准计算，按个人实际情况有差异；浅黄色背景为假设以肺癌为例联用经典化疗方案的实际年化费用，但还未取得相关适应症；

吡咯替尼具有 BIC 潜力，有望进军海外市场

吡咯替尼 II 期临床数据靓丽，有望成为 HER2 阳性乳腺癌二线治疗治疗首选

- 吡咯替尼 2018 年 9 月获得 NMPA 批准上市，用于 HER2 阳性转移和复发乳腺癌的二线治疗，成为公司获批的第 4 个创新药。吡咯替尼的快速上市得益于其靓丽的临床数据，在 II 期临床试验中主要终点为客观缓解率（ORR），吡咯替尼组 78.5%，对照组拉帕替尼组 57.1%；次要终点无进展生存期（PFS），吡咯替尼组 18.1 月，拉帕替尼组为 7.0 月，吡咯替尼组的 PFS 较对照组取得了显著的提高，而同时患者整体的耐受性良好，吡咯替尼+卡培他滨相对标准疗法给患者带来了很大的临床获益。

图表 77：吡咯替尼组的 PFS 显著延长



来源：中泰证券研究所，MOPS 高峰会

图表 78：吡咯替尼 III 临床主要临床数据的统计结果

	Pyrotinib 组	Lapatinib 组
N	65	63
ORR	78.5%	57.1%
mPFS	18.1m	7m
p 值	P<0.0001	
风险比	HR=0.363	

来源：中泰证券研究所，公司公告

- 吡咯替尼+卡培他滨有望成为国内转移性乳腺癌（MBC）的二线治疗首选。对于 HER2 阳性转移复发乳腺癌，国内一线疗法为曲妥珠单抗联合化疗，当含曲妥珠单抗疗法耐药或疾病进展后，拉帕替尼+卡培他滨是常推荐的二线疗法，多项临床研究表明，使用该方案患者中位无进展生存期通常在 6-8 月之间。吡咯替尼组的试验结果显著好于拉帕替尼组，同时该方案的 III 期验证性临床试验也已接近尾声，我们认为吡咯替尼+卡培他滨未来有望成为国内指南的二线首选推荐。
- 吡咯替尼有望继续挑战 T-DM1 全球二线治疗首选的地位。在美国 HER2 阳性转移性乳腺癌二线治疗的首选药物为 T-DM1，在关键临床研究 EMILIA 试验中，使用 T-DM1 单药的 mPFS 为 9.6 个月，而对照组拉帕替尼+卡培他滨的 mPFS 为 6.4 个月，相应 T-DM1 组的总生存期也较对照组有显著延长，于此同时 3、4 级的不良反应发生率低于对照组（41%vs57%）。而目前 T-DM1 还没有在国内上市，HER2 阳性转移性乳腺癌二线治疗常用方案为拉帕替尼+卡培他滨，吡咯替尼 II 期临床试验 17.1 个月的 mPFS 显著超越拉帕替尼+卡培他滨组，已经结束的 3A 试验也实现了 11.1 个月的 PFS，参考 T-DM1 的 EMILIA 研究数据，我们认为吡咯替尼+卡培他滨的疗法有望超越 T-DM1 单用的疗效，假设 T-DM1 后续在国内上市，我们认为公司有望继续启动与 T-DM1 的头对

头临床试验，有望真正奠定其二线治疗的首选地位。

图表 79: T-DM1 的 III 期临床试验结果

	T-DM1	Lapatinib+capecitabine
N	495	496
m PFS	9.6	6.4
p 值		p < 0.001
风险比		HR = 0.65
m OS	31	25
p 值		p < 0.001
风险比		HR = 0.682

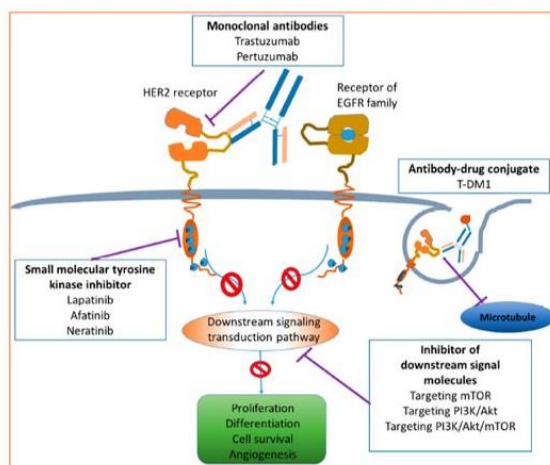
来源：中泰证券研究所，EMILIA 试验

后续适应症开发潜力广阔，有望成为 HER2 阳性乳腺癌的全程用药

- 全球已上市的 HER2 乳腺癌治疗药物取得了巨大市场成功，药物间作用机制略有不同。HER2 阳性乳腺癌具有高侵袭性，发病比例约占全部乳腺癌的 20%-30%，过去患者的化疗效果有限发病后的平均生存期较短。首个针对 HER2 的靶向药赫赛汀于 1998 年上市，使疾病的治疗获得了革命性进步。已经上市的 5 个药物主要分为两类，其中包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 三个大分子抗体药物以及拉帕替尼、来那替尼两个靶向小分子药物，5 个药物 2018 年合计销售超过 100 亿美金。就作用机制而言，抗体药物主要通过作用于 HER2 细胞外特定区域抑制 HER2 受体间二聚化或杂二聚从而抑制下游的信号转导及发挥 ADCC 效应等来杀伤肿瘤细胞，而小分子主要通过竞争性结合 HER2 胞内激酶 ATP 结合位点来抑制下游信号通道的激活和传导从而发挥抗肿瘤作用。

图表 80: 已上市抗 HER2 乳腺癌治疗药物的作用机制示意图

Mechanism of Trastuzumab/ Pertuzumab/ T-DM1/ Lapatinib/ Neratinib



来源：中泰证券研究所，JCO

图表 81：全球已上市 HER2 阳性乳腺癌治疗药物（单位：百万美金）

商品名	通用名	开发公司	机制&特点	上市时间	2018全球销售
Herceptin	曲妥珠单抗	罗氏	HER2单抗	1998	6982
Perjeta	帕妥珠单抗	罗氏	HER2单抗（不同结合区域）	2012	2773
Kadcyla	T-DM1	罗氏	HER2单抗ADC	2013	979
Tykerb	拉帕替尼	GSK	HER2/EGFR可逆抑制剂	2007	-
Nerlynx	来那替尼	Puma	HER2/EGFR不可逆抑制剂	2017	201

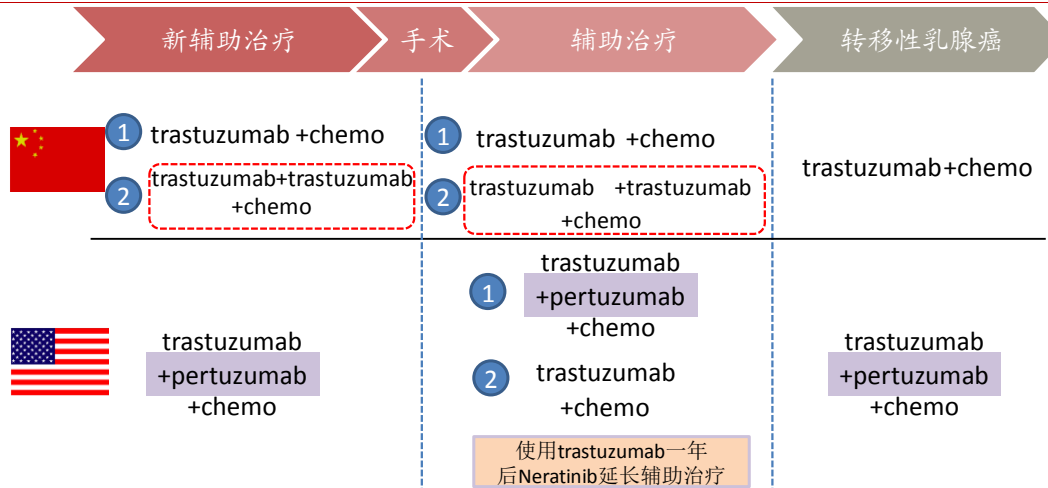
来源：中泰证券研究所，FDA，医药魔方

■ 曲妥珠和帕妥珠单抗是一线治疗的全过程用药，国内 HER2 阳性乳腺癌治疗仍存在未被满足的需求。

1) 曲妥珠单抗是 HER2 阳性乳腺癌治疗的核心和基石用药。患者使用曲妥珠单抗相对过去单纯化疗无论是生存期还有安全性都有明显的改善，包括 M77001、HERMINE、NOAH 等数十个临床研究奠定了其 HER2 阳性乳腺癌治疗的基石用药地位，是 HER2 阳性乳腺癌的全过程用药，2018 年全球销售约 70 亿美金。

2) 帕妥珠单抗势头正劲，新晋成为一线治疗的全过程用药。帕妥珠单抗于 2012 年上市，最早被批准与曲妥珠单抗+多西他赛化疗基础方案联合用于 HER2 阳性转移性乳腺癌的一线治疗。帕妥珠单抗的加入可以作用于 HER2 受体部分的新结合域抑制 HER2 与 HER3 的杂二聚，进一步提高抗 HER2 的疗效。2013 年和 2017 帕妥珠单抗联合治疗用于新辅助治疗和辅助治疗的适应症相继获批，也成为了在美国 HER2 阳性乳腺癌治疗的一线基础用药。上市以来帕妥珠单抗销售持续快速增长，2018 年已超 27 亿美金。

3) 国内 HER2 阳性乳腺癌治疗仍存在未被满足的需求，差距主要在于帕妥珠单抗还没广泛被应用于临床。由于国内过去药物审批速度慢，受限于最新治疗药物未在国内上市；HER2 阳性乳腺癌治疗与发达国家相比还有不小差距，目前国内 HER2 阳性乳腺癌包括新辅助治疗、辅助治疗以及转移性乳腺癌的治疗的一线方案还停留在美国 3-5 年以前的水平。与美国相比最主要的差距在于帕妥珠单抗刚刚在国内上市，辅助治疗和新辅助治疗的适应症刚在 1 年内相继获批，且没进医保患者的负担高，国内患者还存在广泛未被满足的需求。

图表 82：中美治疗指南中关于 HER2 阳性乳腺癌治疗的一线疗法的主要方案


来源：中泰证券研究所，NCCN，中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范，虚线为刚获批方案

年份	销售金额	增速
2012	56	-
2013	326	-
2014	918	1.8
2015	1445	1.0
2016	1846	0.4
2017	2196	0.2
2018	2773	0.3

■ 吡咯替尼有望成为来那替尼的 me-better 药物，临床应用空间广阔。

1) 来那替尼由美国 PUMA 公司开发, 2017 年 FDA 批准其用于 HER2 阳性早期乳腺癌已接受过 1 年含曲妥珠单抗辅助治疗方案后的延长辅助治疗。在完成 1 年含曲妥珠单抗辅助治疗后继续使用 1 年的来那替尼, 统计结果显示可降低 33% 的癌症复发率, 但使用来那替尼发生 3-4 级的腹泻比例达到了 40%, 公司推荐联用 Loperamide 可以大幅的降低腹泻的发生率。而在已结束来那替尼联合多西他赛用于 MBC 一线的 NefERTT 试验中, 尽管结果没有达到预期终点, 但就 ORR 和 PFS 而言, 来那替尼组和曲妥珠单抗组几乎展现了相当的水平, 同时对于脑转移的控制要好于曲妥珠单抗。刚刚结束的 NALA 试验, 来那替尼在 HER2+乳腺癌三线也取得优效的结果。

ExtNet试验	NERLYNX	Placebo
N	1420	1420
两年iDFS	94.2%	91.9%
复发事件	67	106
P值	P=0.008	
风险比	HR=0.66	
腹泻3-4级	40.1%	2%

NEfERTT试验	Neratinib+ Paclitaxel	Trastuzumab+ Paclitaxel
N	242	237
PFS	12.9	12.9
ORR	74.8%	77.6%
脑转移数	20	41

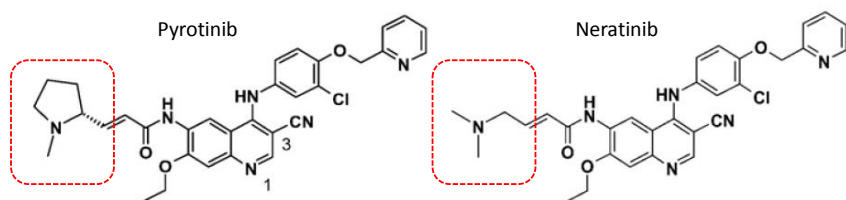
来源：中泰证券研究所，Clinicaltrial.gov

	Phase I	Phase II	Phase III	Registration	Approval
HER2+ Breast Cancer					US: 7/17 EC: 9/18
Extended adjuvant <i>Neratinib monotherapy</i>	CONTROL				
	ExtE-Net (Phase III HER2+ EBC)			EAP/MAP	
Metastatic <i>Monotherapy or combination therapy</i>		FB-10: T-DM1 + neratinib NEFERTT (Phase II HER2+MBC) NALA (Phase III 3rd Line HER2+ MBC)			
Metastatic w/ brain mets <i>Monotherapy or combination therapy</i>		TBCRC-022			
Neoadjuvant <i>Combination with standard therapy</i>		I-SPY 2 NSABP FB-7			
HER2-mutant Breast Cancer/Solid Tumors					
Metastatic <i>Neratinib (± fulvestrant in MBC)</i>	SUMMIT (Basket Trial)	Phase II trial (WashU)			

来源：中泰证券研究所, PUMA 网站

- 2) 吡咯替尼有望成为来那替尼的 Me-Better 药物, 临床应用空间广阔。吡咯替尼和来那替尼结构相似, 实际是以来那替尼为先导化合物进行结构修饰后筛选而得, 均是 EGFR/HER2 的不可逆抑制剂。在临床前细胞试验中, 吡咯替尼对 EGFR 和 HER2 的抑制活性整体好于后者。在吡咯替尼已披露 I 期的临床数据中, 不良反应中 3 级以上腹泻的发生比例为 13%, 大幅度低于来那替尼在 ExteNet 试验中约 40% 的参考值。尽管吡咯替尼还没有和来那替尼展开直接的头对头试验, 鉴于吡咯替尼已在 II 期和 3A 临床试验中展现了出色的 ORR 和 PFS 数据, 综上所述我们认为吡咯替尼有望成为来那替尼的 Me-Better 药物, 凭借良好临床数据及口服优势其应用空间广阔。

图表 87: 吡咯替尼和来那替尼的化学结构对比



来源：中泰证券研究所, EJPS

图表 88: 吡咯替尼和来那替尼临床前的细胞实验数据

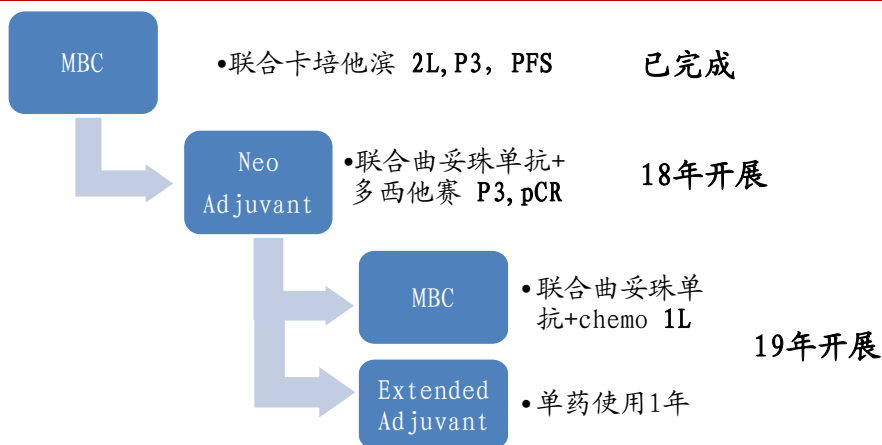
药物	EGFR	HER2
	IC ₅₀ (nM)	
Pyrotinib	13	38
Neratinib	23	43

来源：中泰证券研究所, EJPS

■ 吡咯替尼适应症开发潜力广, 有望成为 HER2 阳性乳腺癌的全过程用药

- 1) 吡咯替尼已完成 HER2 阳性 MBC 二线治疗的两项 III 期临床试验, 并陆续展开新辅助治疗以及延长辅助治疗的 III 期临床试验。目前吡咯替尼联合卡培他滨针对 MBC 二线治疗已完成了两项 III 期试验, 其中已披露结果的 3A 试验相对单药卡培他滨取得了 PFS: 11.1m vs 4.1m 的良好结果, 3B 试验相对拉帕替尼联合卡培他滨的数据等待发布, 预计试验结果有望进一步巩固其在复发转移型 HER2 阳性乳腺癌二线治疗的地位; 吡咯替尼联合曲妥珠单抗双靶+多西他赛用于术前新辅助治疗的临床试验也已于 2018 年中展开, 试验直接掠过 II 期进入 III 期, 对照组是标准疗法曲妥珠单抗+多西他赛方案, 这也充分显示了公司对产品的良好信心。
- 2) 吡咯替尼联合曲妥珠单抗双靶继续开发 MBC 一线治疗和延长辅助治疗两大适应症。除了转移性乳腺癌二线治疗及新辅助治疗外, 参考帕妥珠单抗和来那替尼的临床定位, 2019 年吡咯替尼继续开展了 MBC 一线治疗及延长辅助治疗的适应症, 若以上试验成功吡咯替尼有望成为 HER2 阳性乳腺癌的全过程用药, 为自身打开更广阔的临床应用空间。

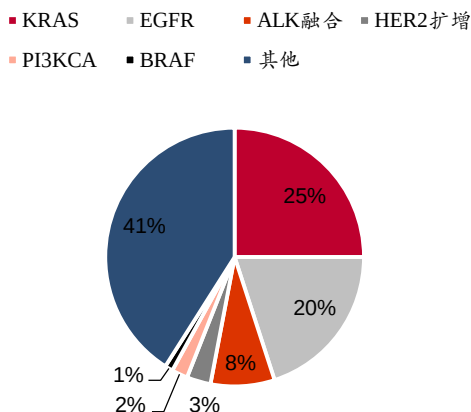
图表 89: 吡咯替尼针对 HER2 阳性乳腺癌在开发适应症



来源: 中泰证券研究所, CDE

3) 吡咯替尼有望给 HER2 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗带来突破性进展, 有望进军海外市场。EGFR 阳性 NSCLC 是最典型的基因驱动型肺癌, 针对 EGFR 的靶向治疗已使得患者生存期得到了显著延长。除了 EGFR 外, 还有 ALK 融合、HER2、BRAF 等突变也属于基因驱动型, 高加索人群中约有 3% 的 NSCLC 患者是 HER2 阳性的, CSCO 会议报道国内肺腺癌患者中约有 3%-6% 的患者属于 HER2 阳性。工业界针对 HER2 阳性 NSCLC 进行了不懈的临床开发, 而普遍效果不佳。公司的吡咯替尼也进行了相关的研究, 结果较为喜人。在吡咯替尼单药用于 HER2 阳性经过二线化疗失败患者的单臂 II 期临床试验中, 已完成的单中心试验获得了良好的结果, 一共入组 60 个病人, 整体的 ORR 为 31.7%, mPFS 为 6.8 个月, 这一数据大幅超越了曾经报道曲妥珠单抗、阿法替尼和来那替尼等药物单独使用平均不到 3 个月的 mPFS。此外吡咯替尼也正在美国开展 HER2 阳性 NSCLC 的 II 期临床试验, 若其国内外后续临床数据均能达到已披露单中心的水平, 我们认为吡咯替尼的 HER2+NSCLC 适应症依然有望通过 II 期数据申报上市, 并获得相关部门的批准, 最终进军海外市场。

图表 90: NSCLC 在高加索人群驱动基因突变谱



来源: 中泰证券研究所, ASC02014

图表 91: 吡咯替尼针对 HER+NSCLC 单中心单臂试验研究结果

N = 60	
有效性	
ORR	31.70%
DoR	7.0m
m PFS	6.8m
安全性	
TRAE	26.7%

来源: 中泰证券研究所, ASC02019

看好吡咯替尼的市场前景，国内空间超 30 亿元

- 吡咯替尼国内合计的销售峰值有望超 30 亿元，乳腺癌和肺癌的市场分别占 27.5 亿元和 4.6 亿元。

HER2 阳性乳腺癌：凭借吡咯替尼出色的 II 期临床数据，我们看好吡咯替尼后续的系列临床试验开发，吡咯替尼在国内有望充当起类似帕妥珠单抗的角色，和曲妥珠单抗双靶联用成为 HER2 阳性乳腺癌的全过程用药，在 30% 渗透率和年治疗金额 10 万元的假设下，我们预计吡咯替尼在乳腺癌领域的销售有望达到 27.5 亿元；

HER2 阳性非小细胞肺癌：目前已知的 HER2 阳性 NSCLC 的靶向治疗试验当中，吡咯替尼展现了最佳的治疗效果，我们认为其有望成为本领域的 Best-in-class 药物，不考虑国外市场，我们预计吡咯替尼在肺癌领域的销售有望达到 4.6 亿元。

基本假设——乳腺癌：

- 1) 根据 Cancer Statistics in China 数据，2015 年国内约有乳腺癌患者 27.2 万人；
- 2) 根据 CSCO 乳腺癌分会指南，取 HER2 阳性患者比例为 25%，实际检测比例约为 85%；
- 3) HER2 阳性患者分期，早期和晚期的比例分别为 75% 和 25%；
- 4) 吡咯替尼在转移性乳腺癌的使用比例达到 35%；参考其二线治疗的 mPFS，患者的平均用药周期约为 1.5 年；
- 5) 假设未来新辅助治疗和辅助治疗的适应症获批，吡咯替尼在早期乳腺癌的使用比例达到 30%，采用与曲妥珠单抗联用或其他方案，其患者平均用药周期约为 1 年；
- 6) 复发患者按早期患者平均 30% 的复发率计算，吡咯替尼的渗透率约 30%；其患者平均用药周期约为 1.5 年；
- 7) 吡咯替尼的年治疗费用约为 10 万/年；

图表 92：国内吡咯替尼 HER2 乳腺癌的市场空间测算

	假设条件	数据和推测值
基本假设	每年新增乳腺癌患者数（万）	27.2
	HER2 阳性比例	25%
	每年新增 HER2 阳性乳腺癌患者	6.81
	实际接受 HER2 检测比例	85%
	实际接受 HER2 靶向药物治疗患者（万）	5.79
	吡咯替尼患者的年用药金额（万）	10.00
新发早期患者市场容量	早期 HER2 阳性患者比例（可手术）	75%
	早期 HER2 阳性患者数	4.34
	吡咯替尼渗透率	30%
	患者平均用药周期（年）	1
	早期患者用药金额（亿元）	13.0
新发晚期患者市场容量	新发晚期 HER2 阳性患者比例	25%
	新发晚期 HER2 阳性患者数	1.45
	吡咯替尼渗透率	35%
	患者平均用药周期（年）	1.5
	晚期患者用药金额（亿元）	7.6
复发患者使用市场容量	复发患者比例（早期患者的复发）	30%
	复发患者数	1.30
	吡咯替尼渗透率	35%
	患者平均用药周期（年）	1.5
	复发患者用药金额（亿元）	6.8
	合计市场容量（亿元）	27.5

来源：中泰证券研究所

基本假设——肺癌：

- 1) 根据 Cancer Statistics in China 数据, 2015 年国内约有乳腺癌患者 73.3 万人;
- 2) 非小细胞肺癌的比例约为 85%, 腺癌比例约为 60%;
- 3) 参考文献, HER2 阳性比例约占腺癌比例的 4%;
- 4) 其中晚期比例病人占 70%, HER2 表达的检测比例为 65%;
- 5) 吡咯替尼的渗透率达 90%;
- 6) 平均用药周期 6 个月, 治疗周期费用 6 万元;

图表 93：国内吡咯替尼 HER2 阳性非小细胞肺癌的市场空间测算

假设条件	数据和推测值
每年新增肺癌患者数（万）	73.3
非小细胞肺癌比例	85%
腺癌所占比例	60%
晚期患者比例	70%
HER2 阳性所占比例	5%
HER2 基因检测比例	65%
吡咯替尼渗透率	90%
患者用药金额（万元）	6
HER2 阳性 NSCLC 容量（亿元）	4.6

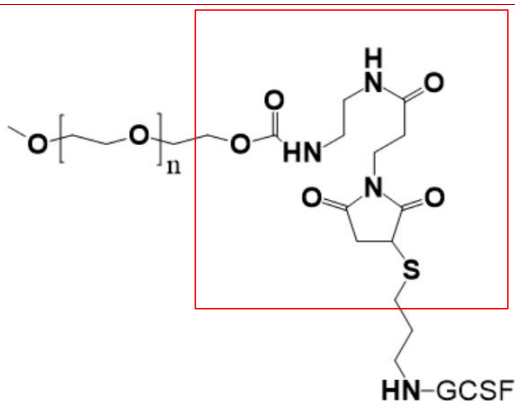
来源：中泰证券研究所

19K 差异化竞争优势明显，销售有望后来居上

19K 结构创新具备良好特点，具有一定的优效潜力

- **19K 具有独立通用名，结构创新具备良好特点。**19K 在 2018 年 5 月获得 NMPA 批准上市，用于成人降低化疗时中性粒细胞减少症发生的预防治疗，这是公司的第一个用于肿瘤辅助治疗的药物。19K 拥有独立的 INN 通用名——mecapegfilgrastim，中文名硫培非格司亭。相对同类型的药物 Neulasta，19K 的结构经过创新设计、并非普通 biosimilar。其在长链聚乙二醇及 GCSF 之间引入了一个具有硫代马来酸酐结构的 linker，Linker 的引入一方面使得 GCSF 与聚乙二醇连接的反应条件及定点修饰的控制得到简化；另一方面 Linker 中酞亚胺碳酸酯的结构在体内可一定程度水解释放 GCSF，单体 GCSF 直接作用受体有望一定程度增加疗效。

图表 94：19K 的化学结构



来源：中泰证券研究所

- **19K 相对长效升白药 Neulasta 具有优效潜力。**在 19K 与短效原研产品惠尔血（等同于 Filgrastim）头对头比较的三期临床试验中，对乳腺癌使用多西他赛治疗的患者进行升白治疗干预，19K 两个剂量组相对惠尔血在主要终点 3 度及以上 ANC 减少的平均时间上取得了优效的结果。100μg/kg 及 6mg 单剂量组较标准疗法均取得了改善（1.11±1.26 & 1.33±1.88 vs 2.13±2.10）。而 Neulasta 在其产品注册的 2 项临床试验中，同样在乳腺癌化疗使用 Neulasta 与 filgrastim 进行对比，除了样本量外其他试验方案基本与 19K 一致，在主要终点上 Neulasta 的数据与 filgrastim 相当，取得了非劣的试验结果。尽管没有 19K 与 Neulasta 头对头的试验开展，参考相关数据，我们认为 **19K 相对长效升白药 Neulasta 具有优效潜力。**

图表 95：19K 乳腺癌患者 III 期临床试验第 1 周期疗效指标比较

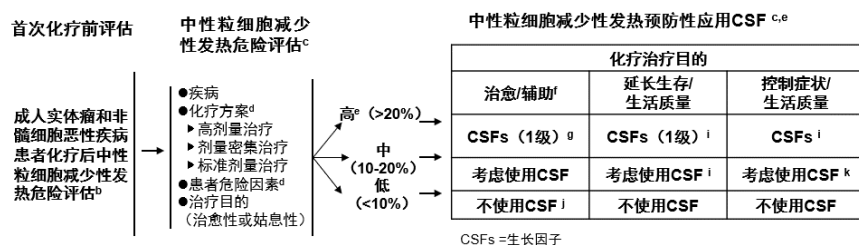
疗效指标		19K 100 μg/kg	19K 6mg	惠尔血 5 μg/kg/day
主要终点	3度及以上ANC减少的平均持续时间	1.11 ± 1.26	1.33 ± 1.88	2.13 ± 2.10
	4度ANC减少的平均持续时间（天）	0.61 ± 0.96	0.54 ± 0.88	1.02 ± 1.24
次要终点	3度及以上ANC减少的发生率	50.45%	50.91%	66.36%
	4度ANC减少的发生率	33.33%	30.00%	46.36%
	FN的发生率	4.50%	0%	1.82%

来源：中泰证券研究所，CDE

G-CSF 广泛应用于化疗引起的粒细胞减少，海外长效制剂已经占据主导

- **G-CSF 在预防肿瘤化疗 FN 的应用范围广泛：**重组人 G-CSF 最早由安进公司开发，商品名 Neupogen，1991 年在美国上市，使用 G-CSF 可以大幅降低化疗引起的粒细胞减少症 FN，并进而降低粒细胞减少所引起的感染甚至死亡事件的发生，G-CSF 现已成为多数肿瘤化疗患者不可缺的辅助治疗手段，除此之外还应用于骨髓移植和骨髓发育不良患者中性粒细胞的升高。除了二级预防外，G-CSF 已广泛应用于肿瘤化疗 FN 的一级预防，尤其是长效制剂。NCCN 指南中，将 FN 发生率大于 20% 归为高危风险，而发生率在 10-20% 的为中危风险；高危风险患者要求必须使用 G-CSF 干预，而中危患者推荐使用；高危化疗方案包括乳腺癌的 TAC、TC 方案以及等 ALL 的常见方案等；而中危风险方案几乎均为常见方案，包括非小细胞肺癌的含铂双药及结直肠癌的 FOLFOX 方案等，大多数均为一、二线治疗方案。

图表 96: NCCN 推荐 G-CSF 用于化疗 FN 一级预防的指南



来源：中泰证券研究所

图表 97: 化疗高危风险发生 FN 的常见化疗方案举例

EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH A HIGH RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (>20%)^a

• This list is not comprehensive; there are other agents/regimens that have a high risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the [NCCN Guidelines for treatment by cancer site](#) are considered when updating this list of examples.

• The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. (See [Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia, MGF-2](#))

• The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). (See [MGF-1](#))

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) • Select ALL regimens as directed by treatment protocol (See NCCN Guidelines for ALL) Bladder Cancer • Dose-dense MVAC^b (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)¹ Breast Cancer • Dose-dense AC followed by T^b (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)² • TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide)³ • TC^{a,c} (docetaxel, cyclophosphamide)⁴ • TCH^a (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)⁵ Hodgkin Lymphoma • Escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)⁷ Kidney Cancer • Doxorubicin/gemcitabine⁸	Non-Hodgkin's Lymphomas • Dose-adjusted EPOCH^a (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)⁹ • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)^{a,10,11} • Dose-dense CHOP-14^{a,b} (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)^{12,13} • MINE^a (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide)¹⁴ • DHAP^a (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)¹⁵ • ESHAP^a (etoposide, methylprednisolone, cisplatin, cytarabine)¹⁶ • HyperCVAD^a (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)^{17,18} Melanoma • Dacarbazine-based combination with IL-2, interferon alfa (dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, interferon alfa)¹⁹ Multiple Myeloma • DT-PACE (dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide)²⁰ ± bortezomib (VTD-PACE)²¹	Ovarian Cancer • Topotecan^{a,22} • Docetaxel²³ Soft Tissue Sarcoma • MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)²⁴ • Doxorubicin^{a,25} • Ifosfamide/doxorubicin²⁶ Small Cell Lung Cancer • Topotecan²⁷ Testicular Cancer • VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)²⁸ • VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) • BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)^{29,30} • TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)³¹
---	---	---

See Disease Settings and Chemotherapy Regimens with an Intermediate Risk for Febrile Neutropenia, MGF-A (2 of 4)

See References, MGF-A (3 of 4)

来源：中泰证券研究所，NCCN

图表 98：化疗中危风险发生 FN 的常见化疗方案举例

EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH AN INTERMEDIATE RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (10%–20%)^a

This list is not comprehensive; there are other agents/regimens that have an intermediate risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the [NCCN Guidelines for treatment by cancer site](#) are considered when updating this list of examples.
The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. See [Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia \(MGF-2\)](#).
The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). (See MGF-1)

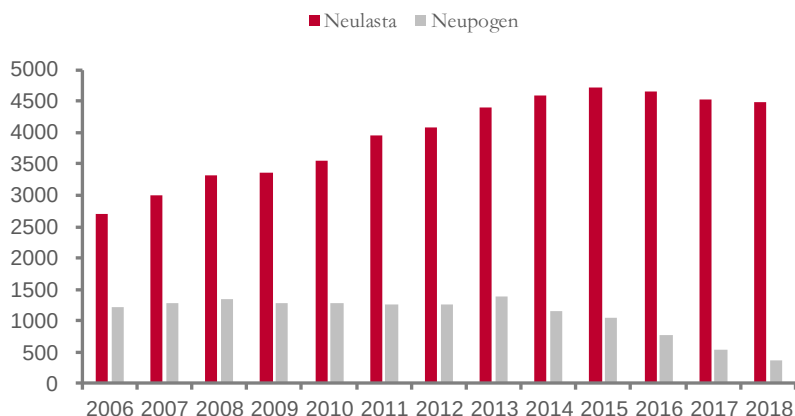
Occult Primary- Adenocarcinoma - Gemcitabine/docetaxel³² Breast Cancer - Docetaxel^{9,33,34} - AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (taxane portion only)^{a,35} - FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel^{a,36} - Paclitaxel every 21 days^{a,37} Cervical Cancer - Cisplatin/topotecan^{38,40} - Paclitaxel/cisplatin^{a,40} - Topotecan⁴¹ - Irinotecan⁴² Colorectal Cancer - FOLFOX^a (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)⁴³	Esophageal and Gastric Cancers - Irinotecan/cisplatin^{a,44} - Epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil⁴⁵ - Epirubicin/cisplatin/capecitabine⁴⁵ Non-Hodgkin's Lymphomas - GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin/carboplatin)^{a,46} - CHOP^a (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)^{47,48} including regimens with pegylated liposomal doxorubicin^{49,50} Non-Small Cell Lung Cancer - Cisplatin/paclitaxel⁵¹ - Cisplatin/vinorelbine⁵² - Cisplatin/docetaxel^{51,53} - Cisplatin/etoposide⁵⁴ - Carboplatin/paclitaxel^{a,4,55} - Docetaxel⁵³	Ovarian Cancer - Carboplatin/docetaxel⁵⁶ Pancreatic Cancer - FOLFIRINOX^a Prostate Cancer - Cabazitaxel^{1,57} Small Cell Lung Cancer - Etoposide/carboplatin⁵⁸ Testicular Cancer - Etoposide/cisplatin⁵⁹ Uterine Sarcoma - Docetaxel⁶⁰
--	---	---

See References MGF-5 to 14 for details.

来源：中泰证券研究所，NCCN

- **长效产品的优势突出，在全球已经占据市场主导。**2002 年安进新一代的产品 Neulasta 上市，是将重组人 GCSF 进行 PEG 修饰的长效产品。经过修饰后，GCSF 抗水解能力及半衰期均得到了延长，Neulasta 每个化疗周期仅需给药一次，而短效产品一般需要 3-5 次，凭借长效特点其迅速在市场上占据主导，2018 年 Neulasta 全球销售金额 44.8 亿元，已超过 Neupogen 的 10 倍。

图表 99：安进 Neulasta 和 Neupogen 的全球销售情况（百万美金）

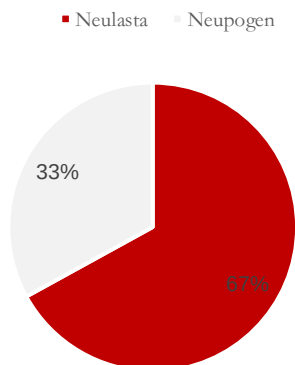


来源：中泰证券研究所，公司年报

国内长效 GCSF 市场空间广阔，19K 销售有望后来居上峰值有望达 20 亿元

- **全球长效 GCSF 的使用占比接近 70%。**我们以美国零售价为参考对长效 GCSF 的使用占比进行了测算，Neulasta 单支价格约为 6300 美金，而 Neupogen 的价格约为 340 美金，假设每个化疗周期需要使用 Neupogen4 支，以此 Neulasta 单个化疗周期的用药金额约为 Neupogen 的 4.5 倍；我们以 2017 年全球两者的销售金额（Neulasta 未受仿制品的影响）进行使用量的对比，当年二者使用金额的比例约为 9：1，以此预计全球 Neulasta 和 Neupogen 的使用周期数的比例约为 2：1。

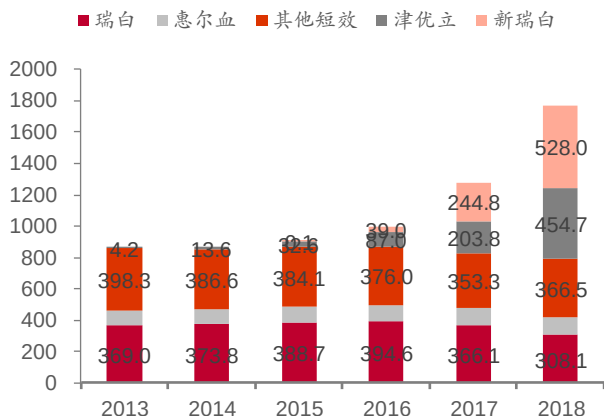
图表 100: 测算 2017 年全球 Neulasta 和 Neupogen 的使用占比



来源: 中泰证券研究所, GOODRx

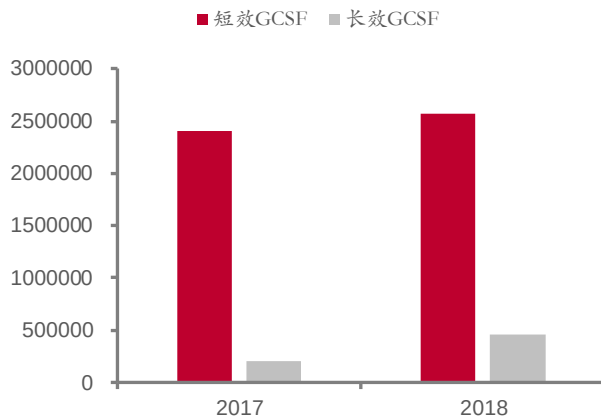
- 国内短效使用仍占据主导, 长效制剂的替代空间大。国内长效 GCSF 最早在 2012 年上市, 2017 年新版医保目录调整后, 长效制剂的销售开始快速放量, 2018 年样本医院数据库显示, 长效 GCSF 无论销售金额及使用量均实现了翻倍的增长, 已上市的两个长效制剂津优立和新瑞白合计销售超过 16 亿元, 占全部 GCSF 市场容量约 45%。短效以 60kg 体重日治疗量 300 μ g 剂量计算; 参考 IQVIA 数据, 国内 2018 年完成了略超过 300 万次的 GCSF 的治疗周期, 对应约 100 万的使用者, 其中长效的渗透率仅约 15%; 相对全球长效 GCSF 近 70% 的渗透率, 国内长效制剂的替代空间大。

图表 101: 国内样本医院 GCSF 市场表现情况



来源: 中泰证券研究所, PDB

图表 102: 2018 年国内 GCSF 的使用周期数对比情况



来源: 中泰证券研究所, IQVIA

- 2019 进入全国医保可期:** 2019 年 4 月, 国家医保局正式发布了《2019 年国家医保药品目录调整工作方案》, 文件指出今年 10 月底前要完成新一轮医保目录调整, 目录分为常规目录和谈判目录两部分, 其中常规目录已经在 8 月中旬发布。由于 19K 拥有独立通用名, 属于医保谈判的产品范畴, 目前公司已经为其做了良好准备, 主动降价至 3680 元, 跟目前已售产品处于同一水平; 鉴于国家医保目录已经收录两款国产长效升白药物, 19K 的疗效和特点突出, 我们认为 19K 在 2019 年被调整进入国家医保目录的概率较大。
- 市场准入和占采购端据相对优势:** 由于 19K 具有独立的通用名, 在市场

准入方面其不受“一品两规”的影响，产品进院的压力小；与此同时，同样受益于独立的通用名，其在招标或是未来集采上的降价压力也小于 biosimilar。由于 19K 是原创的 1.1 类新药，在其专利到期之前，将没有仿制品上市，其被带量采购的风险小。

图表 103：国内已上市长效 G-CSF 的简要资料对比

通用名	商品名	生产商	规格	中标价格	医保情况
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	津优力	石药集团	3mg:1ml	1700-2000元	全国医保
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	新瑞白	齐鲁制药	3mg:1ml	1700	全国医保
硫培非格司亭注射液	艾多	恒瑞医药	6mg:0.6ml	3680	自费

来源：中泰证券研究所

- **19K 的销售峰值有望达 20 亿元**；参考全球长效 G-CSF 的渗透率情况，假设国内未来长效 G-CSF 的渗透率可达到 60%；假设 19K 顺利调整进入 2019 版医保目录，凭借在肿瘤领域的长期积累的渠道优势可以实现快速放量，预计艾多在本领域的可市占率达到 25-35%，随医保支付水平提高人均使用周期数可达 3-4 次，在此假设下经过小幅降价后人均治疗费用约为 1 万元，以此计算艾多的销售峰值可达到 15-21 亿元。

图表 104：19K 预计销售峰值有望达 20 亿元

$$\begin{array}{c}
 \text{接受GCSF治疗人群（100万）} \\
 \times \\
 \text{19K预计未来市场容量} = \text{长效渗透率（60\%）} \times \text{年治疗费用（1万，3-4周期）} \times \text{公司市占率（25-35\%）} = 15-21\text{亿}
 \end{array}$$

来源：中泰证券研究所

艾瑞昔布和瑞马唑仑所在赛道良好，销售有望不断创造惊喜

艾瑞昔布治疗关节炎的效果良好，所在市场潜力大

- **艾瑞昔布治疗膝 OA 同经典药物塞来昔布相当。**艾瑞昔布于 2011 年上市，是公司首个获批的创新药，主要用于骨关节炎疼痛的治疗。艾瑞昔布是塞来昔布的 me-too 药物，在用于注册的 III 期临床试验中，艾瑞昔布采取了阳性对照的试验设计，总计入组 469 例膝关节炎患者，其中试验组 351 例，对照组 118 粒，试验结果显示治疗 2、4、8 周两组间疼痛疗效显效率及有效率差异无统计学意义，试验组非劣于对照组，艾瑞昔布治疗膝 OA 同塞来昔布疗效相当。在安全性方面，试验组和对照组的主要不良反应和发生率相当，艾瑞昔布显示出一定安全性优势的趋势。

图表 105：艾瑞昔布 III 期临床的主要有效性数据

有效性	平地疼痛程度评分	OA 平地行走疼痛程度下降率%
艾瑞昔布	2.73±1.92	50.45±34.09
塞来昔布	3.01±1.97	45.19±34.50
p 值	0.171	0.101

来源：中泰证券研究所，中华临床免疫和变态反应杂志

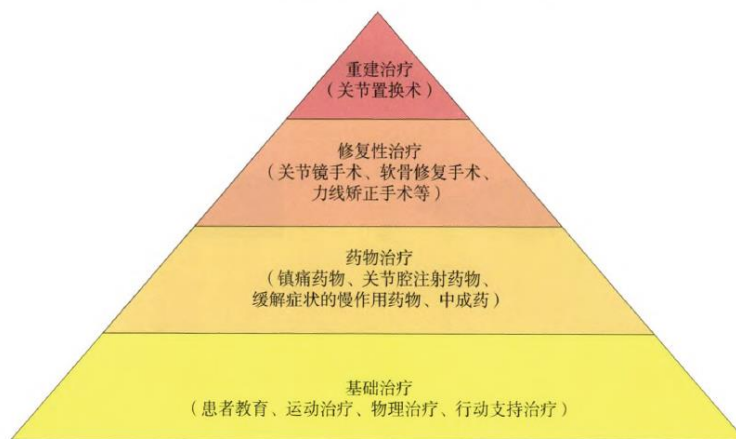
图表 106：艾瑞昔布 III 期临床的主要安全性数据

安全性	胃肠道不良反应发生率	不良反应发生率
艾瑞昔布	0.85%	7.85%
塞来昔布	1.69%	10.26%
p 值	> 0.05	0.443

来源：中泰证券研究所，中华临床免疫和变态反应杂志

- **骨关节炎患病基数庞大，非甾体抗炎药是最主要的治疗药物，COX2 抑制剂是良好选择。**根据 2018 版骨关节炎诊疗指南，国内 65 岁以上人群 OA 的发病率超过 50%，而最新统计数据国内 65 岁以上人口比例已超过 10%，以此计算国内仅拥有老年 OA 患者超过 7000 万人；膝关节的骨关节炎最为常见，发病率达 8.1%，全部类型的骨关节炎患者基数超过 1 亿人。而对于 OA 患者的治疗，应遵循阶梯化的治疗策略，根据疾病的进展程度，从基础治疗到药物治疗到修复性治疗最后到重建治疗。在药物治疗策略中，非甾体抗炎药 NSAIDS 是最主要的治疗手段，优先使用外用制剂，控制不佳后可以使用全身性的 NSAIDS，其中高选择性的 COX-2 抑制剂是较为理想的选择，因为其抗炎镇痛效果强长期使用产生消化道出血的风险小，目前 COX-2 抑制剂塞来昔布、依托考昔和艾瑞昔布是常见的选择。

图表 107：OA 阶梯化治疗示意图

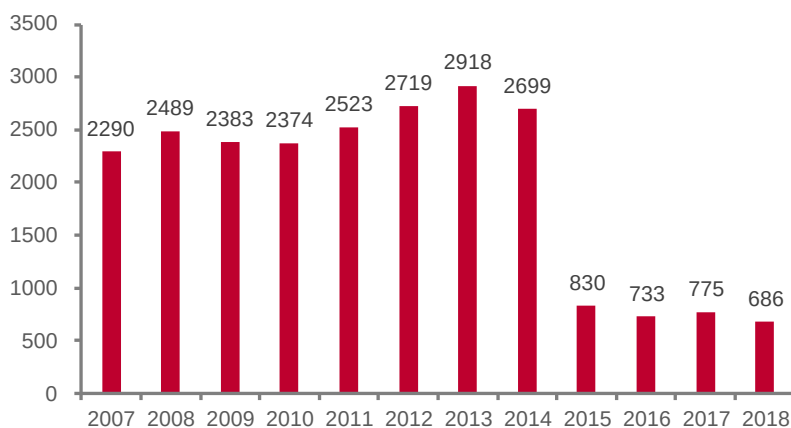


来源：中泰证券研究所，骨关节炎治疗指南 2018

艾瑞昔布所在领域市场容量大竞争格局良好，销售受益于分线改革

- 对标药物塞来昔布曾是全球畅销药，COX-2 抑制剂国内适用人群的患者基数大。国内应用艾瑞昔布按作用机制类属于非甾体抗炎药中的高选择性 COX-2 抑制剂，代表药物是辉瑞公司的西乐葆，通用名塞来昔布，用于治疗急性期或慢性期骨关节炎和类风湿关节炎的症状和体征，1999 年被 FDA 批准上市后迅速成为重磅炸弹级药物，上市后常年保持 20 亿以上的销售金额，其分别在 2005 年和 2013 年两度销售超过 30 亿美金。2016 年美塞来昔布全美处方量超过 600 万张，排名第 120 位。根据国内 2015 年国内骨关节炎的白皮书调查，国内骨关节炎的治疗率约 50%，其中 20% 的患者采用消炎镇痛药治疗，假设按 50% 的渗透率计算，COX-2 抑制剂在骨关节炎中的适用人群超 500 万。

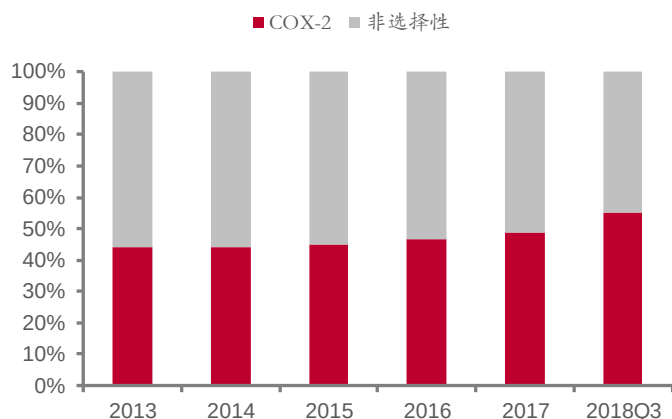
图表 108：西乐葆全球销售情况（百万美金）



来源：中泰证券研究所，医药魔方

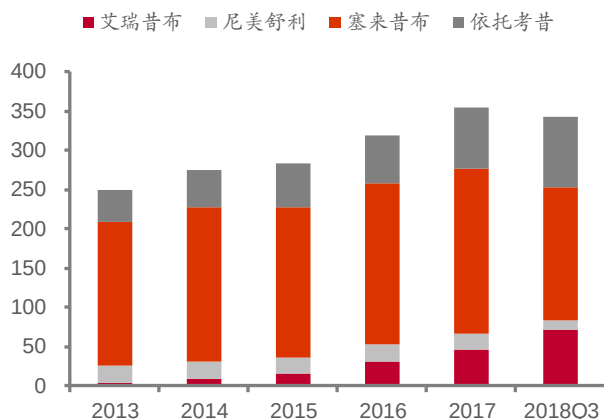
- 国内 COX-2 抑制剂在非甾体抗炎药中市场占比最高，艾瑞昔布具备多重竞争优势。COX-2 抑制剂上市至今已超过 20 年，但在整个非甾体抗炎药领域中仍是竞争力最强的一类（疗效和安全性），其市场容量持续保持稳健增长，到 2018 年 Q3 国内整个口服 COX-2 抑制剂市场已占到全部口服 NSAIDS 的 50% 以上。艾瑞昔布作为此领域最后一个上市的药物，销售占比正处于持续提升的趋势。一方面由于产品新进全国医保目录，是本领域两个进入全国目录的品种之一。另外一方面，同类竞品塞来昔布和依托考昔等产品由于专利期和企业自身战略等方面原因，已非原研企业在中国市场所重点推广的品种。更重要的是，COX-2 抑制剂针对关节炎和类风关、强直性脊柱炎等慢病使用时，医生很关注其安全性，艾瑞昔布在 3 期及上市后的临床试验当中，相对塞来昔布在胃肠道等副作用方面呈现出一定优势的趋势，强化推广后患者和医生的接受程度高。

图表 109: 国内 COX-2 抑制剂的整体发展情况



来源: 中泰证券研究所, PDB 数据库

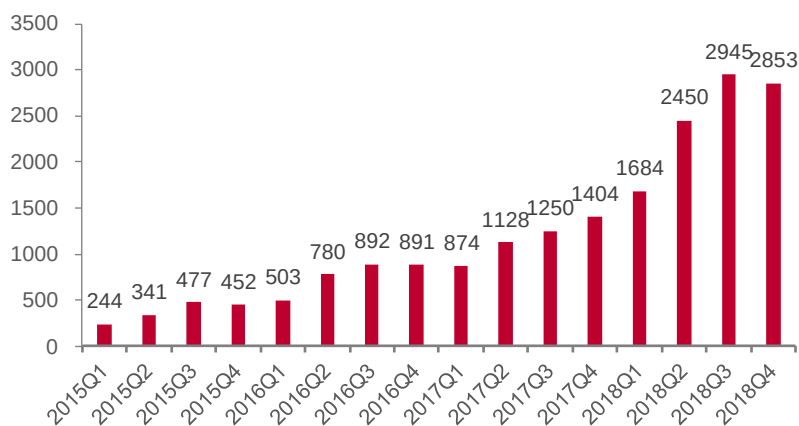
图表 110: 国内 COX-2 抑制剂产品市场表现情况(单位, 百万元)



来源: 中泰证券研究所, PDB 数据库

- 受益于新进医保目录和营销分线改革, 销售正处于快速放量期。肿瘤领域、麻醉领域及造影剂领域是公司的传统优势领域, 而在慢病领域公司营销团队实力稍逊, 一些潜力产品没有取得类似像肿瘤药和造影剂产品的商业成功; 随着近年来公司创新药不断获批, 为转型创新药企提前布局 2017 年起公司进行了营销组织改革, 采取了类似跨国制药企业的 BU 制分线管理。根据旗下产品的所属治疗领域, 对市场和销售人员进行分线整合, 整个营销系统下属肿瘤、造影、麻醉和慢病 4 个 BU, 每个 BU 内都有专职的市场和销售, 一改过去销售人员由地区办事处统管、多数不设产品专职销售人员的模式; 现销售人员按产品类型和科室进行划分, 创新药和仿制药的销售人员彼此独立, 例如每个销售人员只承担具体一个创新药的或几个仿制药产品的推广工作; 使得每个销售人员都有自己明晰的指标, 公司的营销资源得到合理的分配, 这样以来每个产品的销售潜力均能得到不同程度进一步的挖掘。艾瑞昔布是典型受益于营销改革的产品, 在过去的模式下销售人员对产品的重视和推广力度不足, 2016 年以前销售一直在地位徘徊处于千万级的销售规模, 随着 2017 年艾瑞昔布新进医保目录, 同时在营销改革销售专人制的推动下, 产品迅速开始放量, IQVIA 数据库显示 2018 年全年销售已突破 3 亿元。

图表 111: 艾瑞昔布 2015-2018 分季度样本医院销售情况 (千万元)

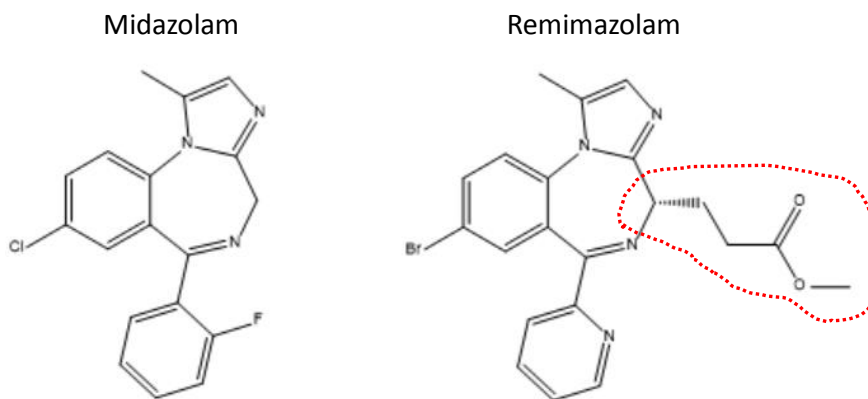


来源: 中泰证券研究所, PDB 数据库

瑞马唑仑有望 19 年下半年上市，有望复制右美的商业成功

- 瑞马唑仑是比较理想的麻醉新药，正处于上市审评的最后阶段，有望 2019 年底前上市。公司开发的甲磺酸瑞马唑仑严格意义为改良型新药，而非公司的原创型新药。瑞马唑仑是经典麻醉镇静药物咪达唑仑的 me-better 药物；通过引入乙酸甲酯的侧链，使得药物代谢动力学性质得到显著改善，瑞马唑仑在体内可被快速水解，水解产物几乎没有镇静活性；这样的修饰显著改善了咪达唑仑起效慢、苏醒慢的缺点，药物代谢动力学性质正向标杆产品丙泊酚靠近，同时与咪达唑仑相似良好安全性的特征也得以保持，是一个比较理想的麻醉新药。瑞马唑仑最早由 GSK 公司开发，后其商业权益被转让给德国 PAION AG 公司，目前瑞马唑仑在全球多个适应症处于 NDA 和临床 III 期阶段；预计 2019-2020 年两个适应症有望先后获得批准。PAION AG 公司开发的瑞马唑仑为苯磺酸盐形式、其中国的商业权益授权给了人福药业，而公司开发的瑞马唑仑为甲磺酸盐的形式，突破了原研公司的专利保护，凭借强大的临床前和临床开发能力，公司产品开发进度迅速，已于 2018 年 3 月率先提交上市申请，适应症为胃镜诊疗镇静，是全球首个提交瑞马唑仑 NDA 的厂家，目前正处于技术审评的补充资料阶段，我们预计其有望于 2019 年底至 2020 年初正式获得 NMPA 的批准。

图表 112：瑞马唑仑的化学结构示意图



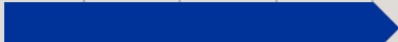
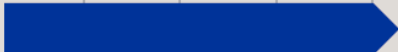
来源：中泰证券研究所

- 瑞马唑仑是麻醉镇静剂领域的最新药物，兼具丙泊酚和咪达唑仑的优点。麻醉镇静剂是在手术和内镜检查操作中常用到的必须药物，使得患者解除焦虑进入静息或休眠状态从而使得手术和检查顺利进行。药物分类包括吸入麻醉剂和注射麻醉剂，吸入麻醉剂主要在手术麻醉诱导和维持的过程中使用，代表药物有七氟烷、地氟烷；而注射用麻醉药物应用更为广泛、在手术的麻醉诱导、维持；内镜检查操作时的镇静及 ICU 镇静等均有应用使用，后者的代表为丙泊酚和咪达唑仑等。在注射麻醉剂领域，创新药的研发进展缓慢，超过 10 年没有新的药物上市，瑞马唑仑有可能率先打破这一历史。如前文所述，瑞马唑仑是咪达唑仑的 me-better 药物，咪达唑仑的安全性较好，同时若患者出现麻醉过度可以通过氟马西尼解救；而丙泊酚是本领域最经典和使用最为广泛的药物，最主要得

益于其优异的药物代谢动力学形式,快速起效、中断给药后快速苏醒,而其缺点是存在一定的呼吸抑制副作用;瑞马唑仑在前期的临床试验结果中显示一方面保留了咪达唑仑的优点,同时又兼具了一定丙泊酚的特性,是一个较为理想的麻醉镇静剂。

丙泊酚	瑞马唑仑		米达唑仑
			
✓ 循环/呼吸抑制 ✓ 无逆转剂 ✓ 注射痛	✓ 快速onset/offset ✓ 可预测的苏醒时间 ✓ 操作后监护需求少		✓ 起效慢 ✓ 镇静时间差异大 ✓ 再镇静风险

■ **瑞马唑仑全球市场空间超15亿美金，海内外多个适应症处于后期阶段。** Paion AG 公司预测瑞马唑仑全球的市场潜力合计超过15亿元美金，在开发的手术麻醉、内镜诊疗镇静及ICU镇静三个适应症均有5亿或以上市场容量；目前全球内镜诊疗镇静及手术麻醉的适应症在美国和日本均已提交上市申请；而在国内恒瑞医药和人福药业的瑞马唑仑也已提交了上市申请，恒瑞是首家，申请的适应症均为内镜诊疗镇静，其中公司在2018年3月提交的是胃镜检查适应症，2019年6月进一步提交了肠镜检查的适应症。

Indication	Status of Development						Estimated peak sales potential* (worldwide p.a.)	Partners
	PC	Ph I	Ph II	Ph III	NDA/MAA	MA/Launch		
General Anesthesia (GA)							500m US\$	Cosmo (U.S.) Hana Pharm (South Korea) Mundipharma (Japan) Pharmascience (Canada) (T)R-Pharm (Russia+CIS, Turkey, MENA) Yichang Humanwell (China)
Procedural Sedation (PS)							500m US\$	
ICU Sedation							500m US\$	

■ **国内麻醉镇静药市场稳健增长，现市场竞争格局良好。**根据样本医院数据，瑞马唑仑同领域产品丙泊酚和咪达唑仑合计市场规模略超 15 亿元，领域的市场增速保持在 10% 左右；参考样本医院 2-3 倍的放大比例，我们预计全国丙泊酚和咪达唑仑的合计市场规模在 35-40 亿元区间。尽管领域产品早已都是非专利药物，但由于麻醉药品的特殊性，其市场格局相对良好，丙泊酚和咪达唑仑分别只有 7 家和 4 家生产商，且后续申报

的厂家较少。参考海内外的产业发展情况，麻醉镇静领域都属于一个良好的赛道。

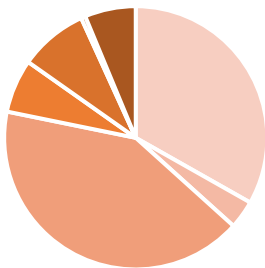
图表 115：丙泊酚和咪达唑仑的样本医院销售情况（百万元）



来源：中泰证券研究所，PDB 数据

图表 116：2018 国内丙泊酚的市场份额情况

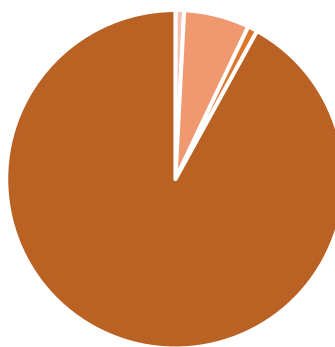
■ AstraZeneca ■ Braun ■ Fresenius Kabi
■ 四川国瑞药业 ■ 广东嘉博 ■ 恩华药业
■ 西安力邦



来源：中泰证券研究所，PDB 数据库

图表 117：2018 国内咪达唑仑的市场份额情况

■ 罗氏制药 ■ 宜昌人福 ■ 九旭药业 ■ 恩华药业



来源：中泰证券研究所，PDB 数据库

- **瑞马唑仑市场空间有望超 20 亿元，公司有望复制右美托咪定的商业成功。**瑞马唑仑与丙泊酚及咪达唑仑的目标市场有一定重叠，参考其在开发及已申报的适应症，并考虑瑞马唑仑作为苯二氮卓类药物特点，我们认为瑞马唑仑在胃肠镜检查及 ICU 镇静领域的应用空间较大。作为创新药产品，我们假设瑞马唑仑的单次人均治疗费用为丙泊酚的 2 倍到 3 倍，同时假设内镜检查镇静、手术麻醉、ICU 镇静适应症在国内获批，我们预期其可以达到 20% 的渗透率。按目前发展速度未来丙泊酚国内市场容量可达 40 亿元，按丙泊酚达到 40 亿的麻醉剂的使用量测算，国内瑞马唑仑的市场规模可以达到 16-24 亿元。恒瑞在麻醉线一经典商业案例是右美托咪定，右美托咪定于 2009 年上市，是该产品的首仿品种，原研企业并未在国内上市；右美托咪定的主要的特点是安全性高，与不同麻醉药物使用协同性强，公司完全依赖自身的学术推广使得产品被医生认可，上市近 10 年产品销售不断创造纪录，2018 年达到 16.8 亿元。瑞马唑仑自身具有丰富的亮点，在强大麻醉推广团队的加持下，公司有望复制右美托咪定的商业成功。

图表 118：瑞马唑仑的国内市场容量测算

丙泊酚 市场容量	单位治疗费用 相对/丙泊酚	瑞马唑仑 渗透率	瑞马唑仑 市场容量
40亿元	2-3倍	20%	16-24亿元

来源：中泰证券研究所

盈利预测与估值

盈利预测

- 我们预计 2019-2021 年公司收入分别为 227.8 亿元、276.4 亿元、321.8 亿元，同比分别增长 30.8%、21.4%、16.4%；归属于母公司净利润分别为 53.4 亿元、67.8 亿元、87.2 亿元，同比分别增长 31.2%、27.2% 和 28.5%；对应 EPS 分别为 1.21 元、1.53 元和 1.97 元。

图表 119：恒瑞医药业务收入构成预测（百万元）

	2014A	2015A	2016A	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E
抗肿瘤药合计	3,006	3,843	4,830	5,722	7,400	10,850	13,890	16,692
增速%		27.84%	25.68%	18.47%	29.33%	46.62%	28.02%	20.17%
毛利率	86.39%	88.90%	91.23%	91.86%	93.35%	93.50%	93.50%	94.00%
麻醉药系列	2,098	2,524	3,007	3,600	4,653	5,593	6,273	7,008
增速%		20.28%	19.14%	19.71%	29.27%	20.21%	12.14%	11.72%
毛利率	87.17%	89.68%	90.26%	89.89%	90.90%	91.40%	91.40%	92.00%
造影剂系列	753	1,006	1,308	1,895	2,324	2,790	3,059	3,353
增速%		33.48%	30.05%	44.88%	22.64%	20.03%	9.67%	9.59%
毛利率	57.14%	61.76%	71.60%	71.77%	70.00%	71.00%	71.00%	72.00%
其他	994	1,313	1,346	1,915	3,030	3,543	4,418	5,122
增速%		32.05%	2.52%	42.31%	58.22%	16.93%	24.70%	15.94%
毛利率	80.42%	85.29%	82.85%	82.35%	76.16%	78.00%	79.00%	81.00%
公司总收入	7,452	9,316	11,094	13,836	17,407	22,776	27,640	32,175
增速%		25.01%	19.08%	24.72%	25.81%	30.84%	21.36%	16.41%
毛利率	82.38%	85.28%	87.07%	86.63%	86.59%	87.82%	88.22%	89.20%

来源：中泰证券研究所，2017 年以前的消炎和心血管收入未统计在内

估值与投资建议

- 我们采用分部估值法对公司业务进行估值，对在研 II、III 期创新药和已上市 PD-1、19K 等产品部分采用 DCF 估值，仿制药和已上市部分创新药采用传统的 PE 估值方法。对公司创新药梯队进行 DCF 估值，折现系数 8%，永续增长率 2%，已考虑后续不同阶段创新药的上市概率，对应 2020 年价值 2013 亿元，我们给予公司仿制药及已上市创新药阿帕替尼、吡咯

替尼利润 35-40 倍估值，对应 2020 年市值 1800-2200 亿元；

- 综上所述，我们给予公司 2020 年合计整体市值 3813-4113 亿元，对应目标区间 86-93 元，维持“买入”评级。

风险提示

- **新药研发不达预期的风险：**创新药研发投入大、周期长、结果有不确定性。如果创新药研发失败，一方面公司前期研发投入无法收回，另一方面公司未来收入预测可能无法实现；
- **药品降价风险：**公司仿制药、创新药存在不断降价的风险。如果降价幅度超预期，可能会影响公司的收入、利润预测。

图表 120：恒瑞医药财务预测模型

资产负债表					利润表				
单位: 百万元					单位: 百万元				
会计年度	2018	2019E	2020E	2021E	会计年度	2018	2019E	2020E	2021E
流动资产	18069	24000	30833	39168	营业收入	17418	22776	27640	32175
现金	3890	7414	12447	19364	营业成本	2335	2775	3257	3474
应收账款	3773	5090	6083	7135	营业税金及附加	237	364	408	495
其他应收款	1014	874	1330	1393	营业费用	6464	8381	10089	11261
预付账款	569	650	743	809	管理费用	1626	5557	6799	7915
存货	1031	1205	1427	1515	财务费用	-124	-234	-411	-658
其他流动资产	7794	8767	8805	8952	资产减值损失	25	22	23	23
非流动资产	4292	3878	3426	2933	公允价值变动收益	0	0	0	0
长期投资	1	1	1	1	投资净收益	248	143	196	169
固定资产	2329	2597	2447	2089	营业利润	4597	6054	7670	9835
无形资产	273	276	271	268	营业外收入	0	6	3	4
其他非流动资产	1689	1004	707	575	营业外支出	98	73	77	79
资产总计	22361	27878	34259	42101	利润总额	4499	5988	7596	9760
流动负债	2494	2859	3248	3418	所得税	438	659	820	1054
短期借款	0	0	0	0	净利润	4061	5329	6776	8706
应付账款	1402	1666	1956	2087	少数股东损益	-4	-6	-7	-10
其他流动负债	1092	1193	1292	1331	归属母公司净利润	4066	5335	6783	8715
非流动负债	70	69	61	67	EBITDA	4854	6239	7756	9713
长期借款	0	0	0	0	EPS (元)	1.10	1.21	1.53	1.97
其他非流动负债	70	69	61	67					
负债合计	2563	2928	3310	3484					
少数股东权益	70	64	56	47					
股本	3686	4423	4423	4423					
资本公积	1479	1479	1479	1479					
留存收益	15207	18984	24991	32668					
归属母公司股东权益	19728	24886	30893	38570					
负债和股东权益	22361	27878	34259	42101					

现金流量表					主要财务比率				
单位: 百万元					单位: 百万元				
会计年度	2018	2019E	2020E	2021E	会计年度	2018	2019E	2020E	2021E
经营活动现金流	2774	3325	5202	7137	成长能力				
净利润	4061	5329	6776	8706	营业收入	25.9%	30.8%	21.4%	16.4%
折旧摊销	381	419	497	536	营业利润	20.7%	31.7%	26.7%	28.2%
财务费用	-124	-234	-411	-658	归属于母公司净利润	26.4%	31.2%	27.1%	28.5%
投资损失	-248	-143	-196	-169	获利能力				
营运资金变动	-1734	-2079	-1483	-1299	毛利率(%)	86.6%	87.8%	88.2%	89.2%
其他经营现金流	438	33	19	22	净利率(%)	23.3%	23.4%	24.5%	27.1%
投资活动现金流	-2856	143	196	161	ROE(%)	20.6%	21.4%	22.0%	22.6%
资本支出	529	0	0	0	ROIC(%)	25.7%	29.8%	35.2%	42.7%
长期投资	-2578	-25	6	1	偿债能力				
其他投资现金流	-4904	117	202	162	资产负债率(%)	11.5%	10.5%	9.7%	8.3%
筹资活动现金流	-368	57	-365	-380	净负债比率(%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
短期借款	0	0	0	0	流动比率	7.25	8.39	9.49	11.46
长期借款	0	0	0	0	速动比率	6.83	7.97	9.05	11.01
普通股增加	853	737	0	0	营运能力				
资本公积增加	492	0	0	0	总资产周转率	0.86	0.91	0.89	0.84
其他筹资现金流	-1713	-680	-365	-380	应收账款周转率	5	5	5	5
现金净增加额	-396	3524	5032	6918	应付账款周转率	2.19	1.81	1.80	1.72

每股指标 (元)					估值比率				
每股收益(最新摊薄)	0.92	1.21	1.53	1.97	P/E	84.96	64.74	50.92	39.63
每股经营现金流(最新摊薄)	0.63	0.75	1.18	1.61	P/B	17.51	13.88	11.18	8.96
每股净资产(最新摊薄)	4.46	5.63	6.98	8.72	EV/EBITDA	58	45	37	29

来源：中泰证券研究所

投资评级说明：

	评级	说明
股票评级	买入	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在 15%以上
	增持	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在 5%~15%之间
	持有	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数涨幅在-10%~+5%之间
	减持	预期未来 6~12 个月内相对同期基准指数跌幅在 10%以上
行业评级	增持	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数涨幅在 10%以上
	中性	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数涨幅在-10%~+10%之间
	减持	预期未来 6~12 个月内对同期基准指数跌幅在 10%以上
备注：评级标准为报告发布日后的 6~12 个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。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，美股市场以标普 500 指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。		

重要声明：

中泰证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告基于本公司及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响。但本公司及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，可能会随时调整。本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。

市场有风险，投资需谨慎。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

投资者应注意，在法律允许的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。本公司及其本公司的关联机构或个人可能在本报告公开发布之前已经使用或了解其中的信息。

本报告版权归“中泰证券股份有限公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发，需注明出处为“中泰证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。