基石药业（2616.HK）

临床研发驱动，肿瘤免疫疗法新锐

招股信息

股票代码	2616.HK
上市日期	2019 年 2 月 26 日
发行股数	1.86 亿股
发行后总股本	9.84 亿股
国际发售	1.68 亿股
香港公开发售	0.18 亿股
招股价	11.1-12.8 港元

联系信息

张文录 分析师

SAC 证书编号：S0160517100001

zhangwenlu@ctsec.com

王帅 联系人

wangshuai@ctsec.com 021-68592389

相关报告

1《三款重磅肿瘤药处于商业化前关键节点：百济神州（6160.HK）》 2018-08-03

2《一体化的抗病毒平台，不仅仅是有丙肝创新药：歌礼制药（1672.HK）》 2018-07-27

投资要点：

- **肿瘤免疫疗法新锐**

基石药业专注于开发及商业化创新肿瘤免疫治疗及分子靶向药物，目前已经构建起拥有 14 种候选药物的强大抗肿瘤药管线，包括 PD-1、PD-L1 及 CTLA-4 在内的自主 3 个抗体聯合疗法，4 个与 Blueprint Medicine、Agios 制药独家合作和授权产品，具有单一及联合疗法的重大潜力及协同效应。

- **快速推进临床后期药物商业化**

1）公司 PD-L1 抗体目前已经开展了 2 项 2 期临床与 2 项 3 期临床，rr-CHL/rr-NKTL 预计在 2020 年上半年进行新药申请。目前国产进展最快的 PD-1/L1 是君实、信达、恒瑞、百济这 4 家，其均以小适应症 2 期临床数据有条件先获批上市，肺癌、肝癌、胃癌等大适应症还在临床进展中。基石药业 PD-L1 在大适应症领域并不是落后很多，而且最终很有可能一起进入国家医保谈判。在肺癌、肝癌等适应症，通过与外部合作的全球首创新药联用，基石药业 PD-L1 在争夺市场份额时或更具竞争力。2）与 Agios 合作的 Ivosidenib 美国已上市，属于全球首创新药，中国 3 期临床的开展已经获得批准。Ivosidenib 用于 AML 的一线治疗以及用于胆管癌的二三线治疗，且脑癌（包括神经胶质瘤）适应症获有更好的临床表现。3）与 Blueprint 合作的 Avapritinib 适应症为胃肠道间质瘤（GIST），2017 年 6 月获得 FDA 的突破性疗法认定，美国 3 期临床进行中。Avapritinib 是一款针对的同源激酶 KIT 及 PDGFRα 的高选择性强效口服抑制剂，中国 GIST 目标患者大约为 2.5 万人。

- **VIC 模式助力快速发展**

基石药业属于典型的 VIC 模式，公司发展及新药研发进程快速。其于 2016 年 3 月开始 A-1 系列至 A-3 轮融资过程；在具有丰富经验的研发团队带领下内部开发专注于药物发现、药理学、細胞与动物研究及过程开发，临床前研究的日常执行通过与药明康德等 CRO 进行研发外包合作，公司快速完成了 CS1001（PD-L1）、CS1002（CTLA-4）、CS3006（MEK）等产品的 IND；VIC 模式最为重要的人才与团队，基石药业具有最为豪华、专业的管理团队，公司 CEO、CMO、CFO 等均具有高等专业的学历以及丰富的跨国药企相关的工作经验。

- **风险提示：**药物研发风险、对外合作协议变更或终止风险。

内容目录

1、 公司简介 3
2、 公司研发管线分析 4
2.1 CS1001 单药进入 3 期临床，Combo2019 年开始临床 5
2.2 Ivosidenib 美国已上市，全球三期试验中国获批 7
2.3 Avapritinib 用于 GIST3 线治疗 9
2.4 高选择性 RET 抑制剂 CS3009 11
2.5 FGFR4 抑制剂（BLU-554）肝癌适应症 I 期临床中 12
3、 着手商业化团队建设 12

图表目录

图 1：公司管理团队 3
图 2：公司股权结构 4
图 3：基石药业产品管线 5
图 4：CS1001 销售额预测 6
图 5：国产 PD-1 研发进展 7
图 6：Ivosidenib 作用机理 8
图 7：Ivosidenib 销售额预测 9
图 8：Avapritinib 作用机理 9
图 9：Avapritinib 与伊马替尼 IC50 数据 10
图 10：Avapritinib 试验数据 10
图 11：Avapritinib 试验数据 10
图 12：Avapritinib 销售额预测 11
图 13：BLU-667 的 IC50 数据 11
图 14：基石药业产品线销售收入现金流预测 12

表 1：基石药业 License-in 的合作协议 5
表 2：PD-L1 抗体开展的临床项目情况 6
表 3：全球 IDH1 靶点在研药物情况 8

1、 公司简介

基石药业（CStone）成立于 2015 年 12 月，专注于开发及商业化创新肿瘤免疫治疗及分子靶向药物。基石药业的业务模式由临床研发驱动，并同时快速建立商业化及生产能力。通过内部研发与外部合作组成的双重创新来源，公司已构建起拥有 14 种候选药物的强大抗肿瘤药管线，包括 4 个为 Blueprint Medicine 与 Agios 制药独家合作和授权产品，与自研管线一起具有单一及联合疗法的重大潜力及协同效应。在研候选药物中，4 款处于或接近关键性试验。

基石药业是典型的VIC模式的创新药企业。其于2016年3月开始A-1系列至A-3轮融资过程，融资总额为1.5亿美元；通过与药明康德等CRO进行研发外包合作，公司快速完成了CS1001（PD-L1）、CS1002（CTLA-4）、CS3006（MEK）等产品的IND；VIC模式最为重要的人才与团队，基石药业具有最为豪华、专业的管理团队。

图1：公司管理团队

江宁军，董事长兼首席执行官：
- 曾任赛诺菲中国全球副总裁兼亚太研发负责人，领导亚太地区的研发扩展工作。在赛诺菲任职期间，彼负责监督79项临床试验，而赛诺菲在亚太地区获得30项新药批准。
- 曾在美国领导为比较依诺肝素和传统肝素而设计的一项约21,000名患者的大型试验，从而使得畅销药Lovenox在全球成功注册。
- 南京医科大学博士，加拿大英属哥伦比亚大学免疫学博士，美国华盛顿大学医学院完成临床化学博士后研究，美国内科临床住院医生。

杨建新，首席医学官：
- 曾任百济神州高级副总裁兼临床开发主管，期间领导百济临床团队进行其肿瘤研发项目的临床开发，开发出首个起源于中国的抗PD-1单克隆抗体。
- 曾任美国Covance Inc.医疗总监，曾在辉瑞公司从事全球研发工作，曾为Tularik Inc.癌症基因组学部门的研究科学家。
- 美国德克萨斯大学西南医学院博士，师从诺贝尔奖得主MichaelS.Brown博士和JosephL.Goldstein博士；哈佛大学化学生物学博士后，师从Stuart L.Schreiber博士；南京医科大学医学学士。

叶霖，首席财务官：
- 曾任香港高盛（亚洲）有限责任公司亚太医疗保健股权研究的董事总经理兼业务部负责人，期间领导高盛团队在中国和亚洲医疗保健市场的研究工作。
- 曾任Citigroup Capital Markets AsiaLimited中国医疗保健研究团队的负责人。
- 加拿大曼尼托巴大学医学生物物理学学士学位，加拿大多伦多大学和安大略省癌症研究所医学生物物理学硕士学位，美国康奈尔大学工商管理硕士学位。

袁斌，首席商务官：
- 曾任Merck&Co.,Inc.公司的执行董事兼晚期肿瘤商务拓展及许可（BD&L）全球负责人，期间对Keytruda临床组合合作伙伴关系及多项肿瘤免疫交易中发挥重要作用。
- 曾任诺华肿瘤事业部产品生命周期战略全球主管、执行总监。
- 南京大学生物化学学士学位，美国哥伦比亚大学文学硕士、哲学硕士及细胞、分子和生物医学研究博士学位，美国康奈尔大学工商管理硕士学位。

王辛中，首席科学官：
- 曾任Merck在波士顿的研究实验室担任肿瘤免疫研究研究主任／高级首席科学家，期间领导并监督以Keytruda为主干计划、与免疫调节受体计划有关的研究项目；积极参与评估业务发展机会，以丰富Merck的研发项目及扩大Keytruda特许经营权。
- 曾任Astra Zeneca/Med Immune LLC的Bio Superiors部门的副主任和首席科学家。
- 天津南开大学生物化学理学学士学位，美国俄亥俄大学获得分子和细胞生物学博士学位，美国麻省总医院基因治疗中心博士后，美国哈佛医学院担任医学讲师。

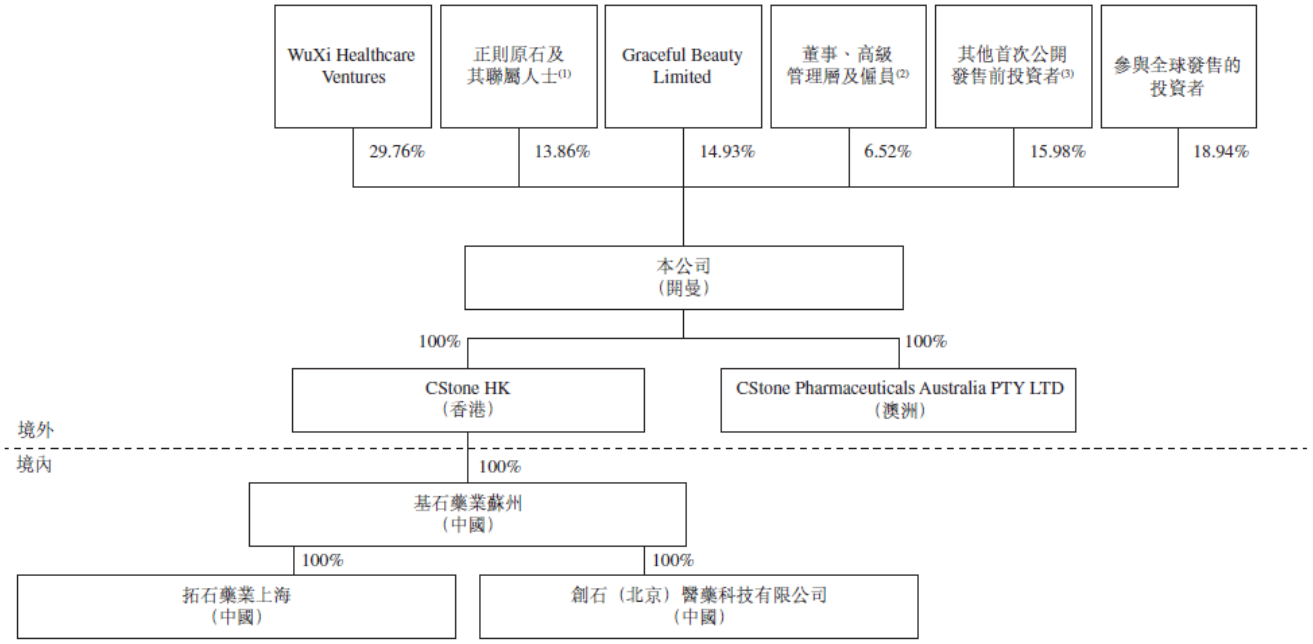
谢毅钊，首席转化医学官：
- 曾在Merck担任杰出科学家（执行董事），负责监督免疫肿瘤学研究中的多种新药的早期临床研究阶段，涵盖各种机制、处理方法及治疗程序。
- 曾任Daiichi Sankyo Pharma Development高级研究主任（临床研究）。
- 曾在美国纪念斯隆凯特琳癌症中心(MSKCC) 医学／胃肠肿瘤科担任临床研究助理；亦为MSKCC（隶属于威尔康奈尔大学医学院）的一名教职员；美国南加州大学的医学博士学位及生物化学及分子生物学博士。

李景荣，开发及制造高级副总裁：
- 曾任先声药业执行董事、百家汇总经理；曾任Roche Molecular Systems Inc.经理兼首席科学家；BioSpecifics Technologies Corp.的全职资深科学家。
- 国家药品监督管理局高级研修学院专家。
- 中国药科大学药物化学博士，美国纽约西奈山医学院药理学博士后。

数据来源：公司招股资料，财通证券研究所

基石药业是由WuXi Healthcare Ventures（毓承资本，由成立于2011年的原药明康德风险投资部门独立而来）创立，其持股29.76%。江宁军博士、杨建新博士等董事、高管共计持股6.52%。

图2：公司股权结构



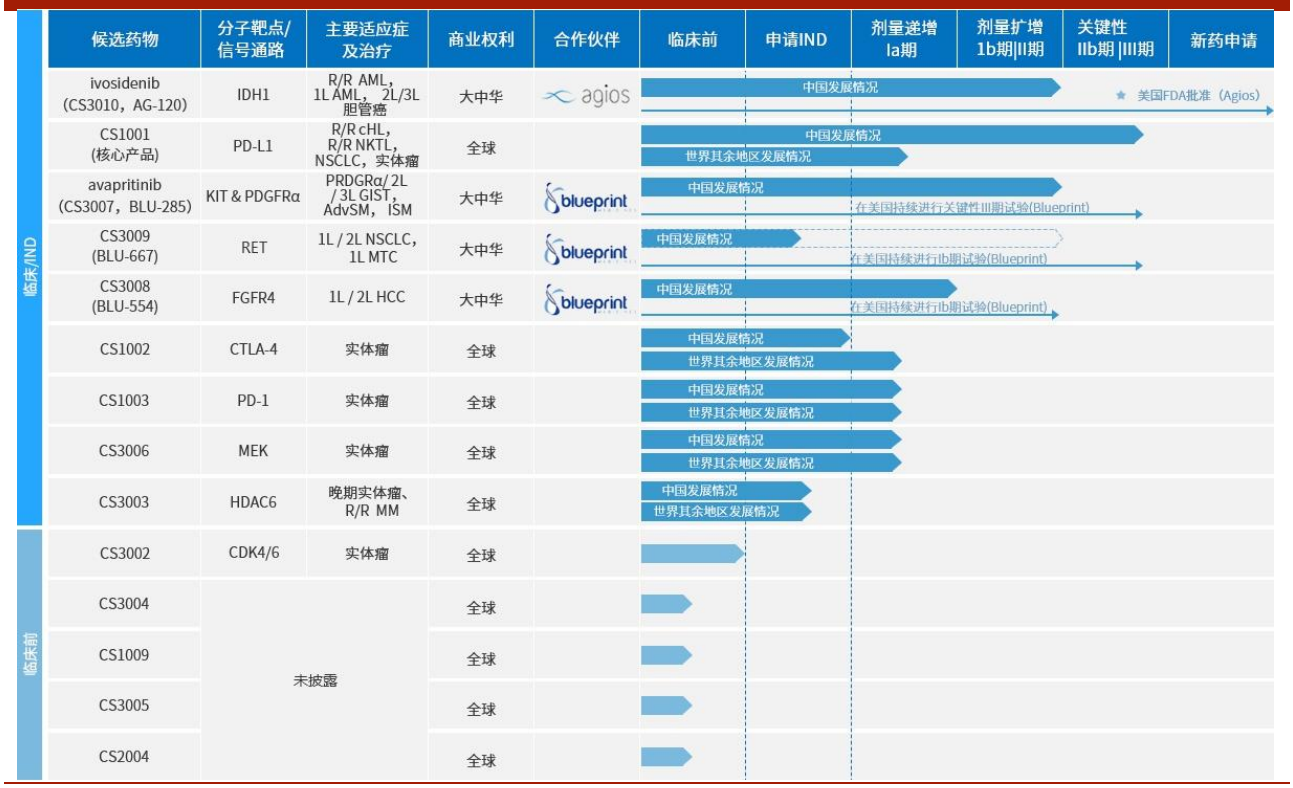
数据来源：公司招股资料，财通证券研究所

2、公司研发管线分析

公司有 14 种专注于肿瘤的候选药物，处于临床前阶段至临床后期阶段，其策略重点为肿瘤免疫治疗联合疗法，包括三种处于临床阶段的肿瘤免疫治疗核心候选药物（PD-L1、PD-1 及 CTLA-4 抗体）。

CS1001（PD-L1）的 rr-CHL/rr-NKTL 适应症 2 期临床于 2018 年 5 月开始，非小细胞肺癌/胃腺癌或胃食管结合部腺癌适应症的 3 期临床也已开始。2018 年 6 月，公司自 Agios 及 Blueprint 获得在大中华地区开发及商业化 4 种分子靶向化合物的独家许可，根据美国临床试验数据，4 种化合物（ivosidenib（CS3010）、avapritinib（CS3007）、CS3008（FGFR4 抑制剂）及 CS3009（RET 抑制剂））的主要适应症均已取得概念性验证。美国 FDA 于 2018 年 7 月批准 Ivosidenib 用于治疗 IDH1m 复发或难治性 AML，属全球同类首款药物；Avapritinib 亦为全球同类首款候选药物，而 CS3008 及 CS3009 亦各自具潜力成为全球同类首款药物。

图3：基石药业产品管线



数据来源：公司官网，财通证券研究所

表1：基石药业License-in的合作协议

产品	合作方	协议内容	日期	权益范围
Ivosidenib	Agios	**首付款 1200 万美金，最高 4.07 亿美金的里程碑付款**（1.47 亿美元为开发和上市款项，另外 2.65 亿美元则是销售业绩里程碑付款。里程碑付款中约一半将用于 ivosidenib 在急性髓系白血病、胆管癌以及其它潜在适应症的临床开发与商业化，另一半里程碑付款仅限于当脑肿瘤（包括神经胶质瘤）适应症在未来被纳入合作框架后支付）；**分级许可费为销售净额的 15-19%。开发费用基石药业承担**	2018.6.25	大中华地区权益
avapritinib BLU-554 BLU-667	Blueprint	4000 万美元预付款，最高 3.46 亿美元里程碑付款；分级许可费为销售净额的百分之十几中段至百分之二十几低段。开发费用基石药业承担，但是 BLU-554 联合治疗的临床费用由双方承担	2018.6.1	大中华地区权益

数据来源：公司招股说明书，财通证券研究所

2.1 CS1001 单药进入 3 期临床，Combo2019 年开始临床

CS1001（PD-L1 抗体）为全长、全人源 IgG4PD-L1 单克隆抗体，目前已经开展了 2 项 2 期临床与 2 项 3 期临床，rr-CHL/rr-NKTL 预计在 2020 年上半年进行新药申请。PD-L1 目前在计划中的临床多是与公司其他候选药物进行组合用药，Combo 用药策略使得公司各产品间产生较好的协同效应。

表2：PD-L1抗体开展的临床项目情况

适应症	状态	首次公示日期
rr-CHL（单药）	2 期临床	2018.5
rr-NKTL（单药）	2 期临床	2018.5
非小细胞肺癌（联合化疗）	3 期临床	2018.8
胃腺癌或胃食管结合部腺癌（联合奥沙利铂、卡培他滨）	3 期临床	2019.1
肝癌（联合化疗）	3 期临床	预计 2019H1
肝癌（联合 CS3008（FGFR4 抑制剂））	1 期临床	预计 2019H2
实体瘤（联合 CS3002（CDK4/6 抑制剂））	1 期临床	预计 2019H2
实体瘤/多发性骨髓瘤（联合 CS3003（HDAC6 抑制剂））	1 期临床	预计 2019H2
胆管癌（联合 ivosidenib（CS3010））	考量评估中	
非小细胞肺癌（联合 CS3009（RET 抑制剂））		
胃肠道间质瘤（联合 avapritinib（CS3007））		

数据来源：公司招股说明书，财通证券研究所

中国每年新发癌症患者 400 多万人，PD-1/PD-L1 患者有应答的人群 2017 年大约 340 万，以国产的 12 万每个患者治疗总费用估算，市场规模也在 4000 亿人民币。目前国产进展最快的 PD-1/L1 是君实、信达、恒瑞、百济这 4 家，其均以小适应症 2 期临床数据有条件先获批上市，肺癌、肝癌、胃癌等大适应症还在临床进展中。基石药业 PD-L1 在大适应症领域并不是落后很多，而且最终很有可能一起进入国家医保谈判。

君实药业的拓益是国产第一个获批上市的 PD-1 产品，其定价 7200/240mg，并且在未有进入医保情况下有买 4 赠 4 的赠药活动，折算下来，患者年治疗费用不到 10 万。根据国产 PD-1/L1 的竞争格局、定价策略等因素，对基石 PD-L1 粗略估算如下（考虑产品的临床成功、获批概率因素）

图4：CS1001销售额预测

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
rr-CHL人数		6000	6030	6060	6090	6121	6152	6182	6213	6244	6275	6307
rr-NKTL人数		10000	10100	10201	10303	10406	10510	10615	10721	10829	10937	11046
非小细胞肺癌人数		900000	909000	918090	927271	936544	945909	955368	964922	974571	984317	994160
胃癌人数		500000	505000	510050	515151	520302	525505	530760	536068	541428	546843	552311
肝癌人数		500000	505000	510050	515151	520302	525505	530760	536068	541428	546843	552311
基石份额：rr-CHL		1%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
基石份额：rr-NKTL		1%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
基石份额：非小细胞肺癌			2%	3.50%	4.5%	5.5%	6.0%	6.5%	7.0%	7.5%	8.0%	8.0%
基石份额：胃癌				1%	10%	12%	13%	14%	15%	15%	15%	15%
基石份额：肝癌				5%	7%	9%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
PD-L1价格年费用：万元		12	12	10	10	10	8	8	8	8	8	8
rr-CHL收入	90%	194	1954	1636	1644	1653	1329	1335	1342	1349	1356	1362
rr-NKTL收入	90%	324	3272	2754	2782	2810	2270	2293	2316	2339	2362	2386
非小细胞肺癌收入	60%	0	19634	32776	50073	67993	68105	80480	97264	112271	132292	133615
胃癌收入	60%	0	0	5815	64909	86162	81979	96301	108071	113050	118118	119299
肝癌收入	60%	0	0	22952	43273	61812	63061	68787	72047	75367	78745	79533
总收入：万元		518	24861	65933	162680	220429	216744	249196	281041	304375	332873	336195

数据来源：财通证券研究所

图5：国产PD-1研发进展

信达生物	适应症	用药方案	目前状态	首次公示日
	r/r classical Hodgkin's lymphoma（复发难治型经典霍奇金淋巴瘤）	单药	获批	2018.12.27
	2L squamous NSCLC（一线含铂化疗失败的晚期或转移性肺鳞癌患者）	单药	3期临床中	2017.5.18
	1L non-squamous NSCLC（非鳞状细胞非小细胞肺癌）	联合培美曲塞和铂类	3期临床中	2018.7.23
	1L non-squamous NSCLC（非鳞状细胞非小细胞肺癌）	联合培美曲塞和顺铂	3期临床中	2018.7.23
	1L squamous NSCLC（治疗晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌）	联合吉西他滨和铂类	3期临床中	2018.9.11
	EGFR+ TKI failure NCSLC（EGFR激酶抑制剂治疗失败的非鳞非小细胞肺癌）	联合贝伐珠单抗	3期临床中	2019.1.10
	2L NSCLC（非小细胞肺癌）	单药	1b期临床	
	1L squamous NSCLC（鳞状非小细胞肺癌）	联合吉西他滨和顺铂	1b期临床	
	1L hepatocellular carcinoma（晚期肝细胞癌一线用药）	联合贝伐珠单抗	预计20191季度3期临床	
	1L gastric cancer（胃及胃食管交界处腺癌一线用药）	联合卡培他滨和奥沙利铂	3期临床中	2018.11.2
	1L gastric cancer（胃及胃食管交界处腺癌一线用药）	联合卡培他滨和奥沙利铂	1b期临床	
	1L esophageal carcinoma（一线食管癌）	联合紫杉醇和顺铂	3期临床中	2018.11.21
	2L ESCC（一线治疗失败的晚期鳞状食管癌）	单药	2期临床	2017.3.21
	r/r NK/T-cell lymphoma（复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型））	单药	1b期临床	2017.8.23
	1L/2L melanoma（黑素瘤）	单药	1b期临床	
	Refractory gastrointestinal cancer（难治性胃肠道癌）	单药	1b期临床	
	2L neuroendocrine tumor（神经内分泌瘤）	单药	1b期临床	
	Refractory solid tumors（实体瘤）	单药	1a期临床	2016.9.29
君实生物	适应症	用药方案	目前状态	首次公示日
	二线黑色素瘤	单药	获批	2018.12.21
	一线黑色素瘤	单药	3期临床	2018.1.15
	复发性或转移性鼻咽癌	联合吉西他滨和顺铂	3期临床	2018.5.26
	肝细胞癌	单药	3期临床	2018.12.6
	晚期或者转移性食管鳞癌	联合紫杉醇和顺铂	3期临床	2018.12.5
	晚期或复发伴EGFR敏感突变、T790M阴性非小细胞肺癌	联合培美曲塞及卡铂	2期临床	2018.3.6
	二线膀胱尿路上皮癌	单药	2期临床	2017.4.7
	复发难治恶性淋巴瘤患	单药	1期临床	2017.7.7
	神经内分泌肿瘤	单药	1b期临床	2017.4.25
	三阴性晚期乳腺癌	单药	1期临床	2016.8.1
	乳腺癌（石药合作）	联合紫杉醇		
	黏膜黑色素瘤（贝达合作）	联合CM082		
百济神州	适应症	用药方案	目前状态	首次公示日
	复发/难治性霍奇金淋巴瘤	单药	NDA	2018.9.4
	二线食管鳞状细胞癌	单药	3期临床	2018.1.9
	2线/3线肝细胞癌	单药	2期临床	2018.2.9
	一线治疗肝细胞癌	单药	3期临床	2018.1.3
	1线非鳞状非小细胞肺癌	联合培美曲塞和铂类	3期临床	2018.7.10
	1线鳞状非小细胞肺癌	联合紫杉醇	3期临床	2018.7.26
	2线非小细胞肺癌	单药	3期临床	2017.10.12
	一线肺癌	联合铂类	2期临床	2017.7.27
	复发/难治性NK细胞和T细胞淋巴瘤	单药	2期临床	2018.1.9
	2线及以上尿路上皮细胞癌	单药	2期临床	2017.4.18
	胃或胃食管结合部腺癌	联合化疗药物	3期临床	2018.12.7
	不可切除或转移性高度微卫星不稳定型（MSI-H）或错配修复缺陷型（dMMR）	单药	2期临床	2018.8.16
	复发或难治性成熟T细胞和NK细胞肿瘤	单药	2期临床	2018.1.9
恒瑞医药	适应症	用药方案	目前状态	首次公示日
	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	单药	NDA	2018.4.23
	一线晚期肝细胞癌	单药	3期临床	2018.7.10
	一线晚期肝细胞癌	联合阿帕替尼	3期临床	2019.1.3
	复发或转移性鼻咽癌	联合化疗	3期临床	2018.10.22
	一线治疗晚期食管癌	联合紫杉醇和顺铂	3期临床	2018.9.25
	晚期或转移性食管癌	单药	3期临床	2017.4.17
	胃癌或胃食管交界处癌	联合卡培他滨和奥沙利铂	3期临床	2019.1.24
	一线治疗晚期或转移性非鳞癌非小细胞肺癌	联合培美曲塞和卡铂	3期临床	2017.4.13
	PD-L1阳性的晚期或转移性EGFR/ALK野生型非鳞非小细胞肺癌	联合贝伐单抗	2期临床	2018.9.17
	IV期鳞状非小细胞肺癌	联合卡铂+紫杉醇	3期临床	2018.9.13
	小细胞肺癌	联合阿帕替尼	2期临床	2018.1.31
	非小细胞肺癌	单药	2期临床	2017.3.29
	转移性结直肠癌	联合贝伐单抗	2期临床	2018.8.20
	复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）	单药	2期临床	2017.12.1
	软组织肉瘤	联合阿帕替尼	2期临床	2018.10.26

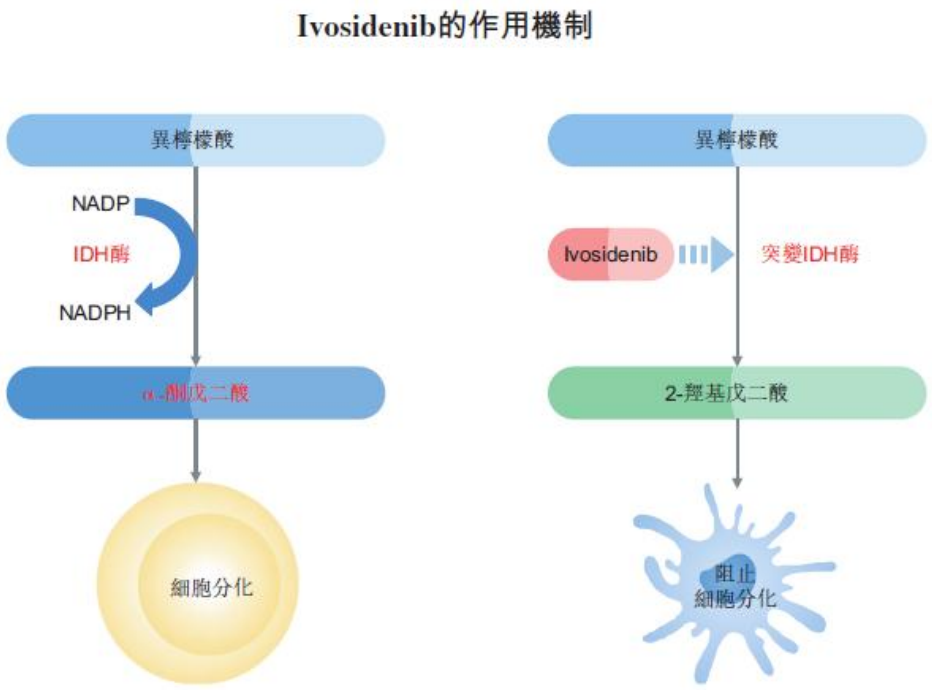
数据来源：临床试验公示网，财通证券研究所

2.2 Ivosidenib 美国已上市，全球三期试验中国获批

Ivosidenib 是一种同类首创的、异柠檬酸脱氢酶 1（IDH1）的口服靶向抑制剂，用于治疗各种携带易感 IDH1 突变的癌症。目前获 FDA 批准用于治疗患有复发性或难治性急性骨髓性白血病（R/R AML）的成人患者。体内外试验表明 Ivosidenib 抑制突变 IDH1 酶，导致 2-HG 水平下降，诱导骨髓分化。在 IDH1 突变的 AML 患

者的血液样本中，ivosidenib 在体外降低了 2-HG 水平，减少了成髓細胞數量，增加了成熟骨髓細胞的比例。

图6：Ivosidenib作用机理



数据来源：财通证券研究所

表3：全球IDH1靶点在研药物情况

药物	适应症	研发公司	研发阶段
IDH1 peptide vaccine	神经胶质瘤	德国癌症研究中心	临床一期
DS-1001	神经胶质瘤	第一三共	临床一期
Vorasidenib	急性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征、胆管癌、软组织肉瘤、胶质瘤等	新基&Agios	临床一期
Olutasidenib	急性骨髓性白血病和骨髓增生异常综合征	FORMA Therapeutics	临床一/二期
IDH-305	神经胶质瘤、神经胶质瘤	诺华	临床二期

数据来源：药渡，财通证券研究所

Ivosidenib 于 2018 年 7 月 20 日获美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，该化合物起初是由 Celgene 和 Agios Pharmaceuticals 合作开发，以 Tibsovo® 进行上市销售。2018 年 6 月，基石药业和 Agios 制药公司宣布达成独家合作与授权许可协议，推进 ivosidenib 的单药或联合治疗在中国大陆、香港、澳门及台湾地区的临床开发和商业化。Ivosidenib 的全球三期试验（AGILE）于 2018 年 9 月或中国药监局批准，用于评估 ivosidenib 联合阿扎胞苷（azacitidine）治疗新诊断的 IDH1 突变型、不能接受强化化疗的急性髓系白血病患者的疗效。基石药业在大中华地区主要推进 ivosidenib 用于 IDH1 突变 AML 的一线治疗，以及用于胆管癌的二三线治疗。脑癌适应症（包括神经胶质瘤）的授权视情况而定。

根据弗若斯特沙利文报告，大约 5.5%的 AML 患者观察到 IDH1 突变，且较难治疗。2017 年中国 AML 患者约 1.89 万人，IDH1 突变的目标患者约 1600 人。2017 年中国胆管癌患者 8.58 万人，大约 8%的胆管癌患者中观察到 IDH1 突变，目标患者约 6900 人。针对胆管癌的二三线疗法的 3 期临床 ClarIDHy 试验预计将于 2019 年初在美国做完，预计在中国桥接实验后可使用海外临床数据获批上市。

图7：Ivosidenib销售额预测

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
AML人数	20000	20200	20402	20606	20812	21020	21230	21443	21657	21874	22092	22313
胆管癌人数	85800	86658	87525	88400	89284	90177	91078	91989	92909	93838	94777	95724
AML目标患者		85	345	471	528	587	629	689	751	796	841	849
胆管癌目标患者			700	919	1143	1443	1822	2061	2304	2477	2654	2680
AML收入	100%	2563	10356	11767	13205	14671	12573	13787	15024	13527	14298	14441
胆管癌收入	65%	0	13654	14940	18571	23446	23680	26787	29954	27374	29324	29617
总收入：万		2563	24010	26707	31776	38117	36253	40574	44978	40902	43622	44058

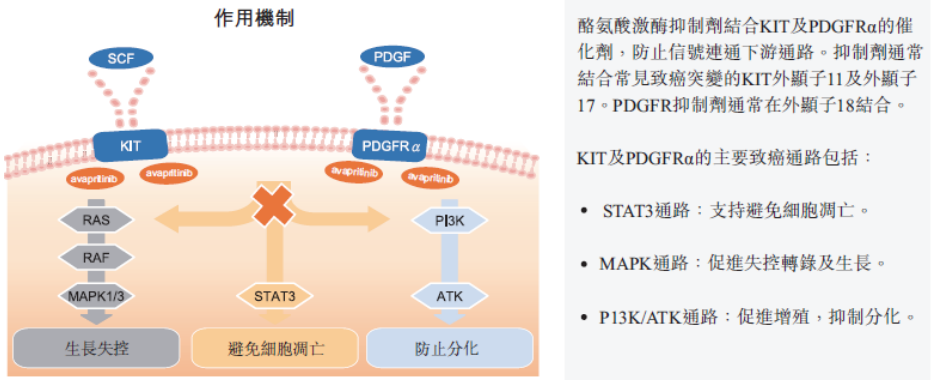
数据来源：财通证券研究所

2.3 Avapritinib 用于 GIST3 线治疗

Avapritinib 是一款针对的同源激酶 KIT 及 PDGFR α 的高选择性强效口服抑制剂，由 Blueprint Medicines 研发。其目前在美国治疗胃肠道间质瘤临床 3 期试验中，系统性肥大细胞增多症处于临床 1 期。2019 年 1 月，三线或以上治疗 KIT 基因突变驱动型胃肠道间质瘤（GIST）的 III 期临床试验在中国获批。2017 年 6 月，avapritinib 获得 FDA 的突破性疗法认定，治疗携带 PDGFR α D842V 突变的不能切除或转移性 GIST 患者。此前 FDA 给予 avapritinib 用于治疗 GIST 和 SM 的孤儿药认定及用于治疗以伊马替尼及二代酪氨酸激酶抑制剂（或 TKI）治疗后病情恶化的不能切除或转移性 GIST 患者，以及不考虑过往治疗历史的治疗携带 PDGFR α D842V 突变的不能切除或转移性 GIST 患者的快速通道认定。

KIT 是一种酪氨酸受体激酶，通常在造血干細胞、MC、黑色素細胞和消化道 Cajal 间质細胞中表达。血小板源生长因子受体 α（PDGFR α）結合 PDGF 家族的蛋白质，作用是启动下游細胞信号，导致細胞生存、生长及分化。Avapritinib 能够有效及选择性地抑制 KIT 和 PDGFR α 突变，同时对其他激酶的抑制最小。

图8：Avapritinib作用机理



数据来源：财通证券研究所

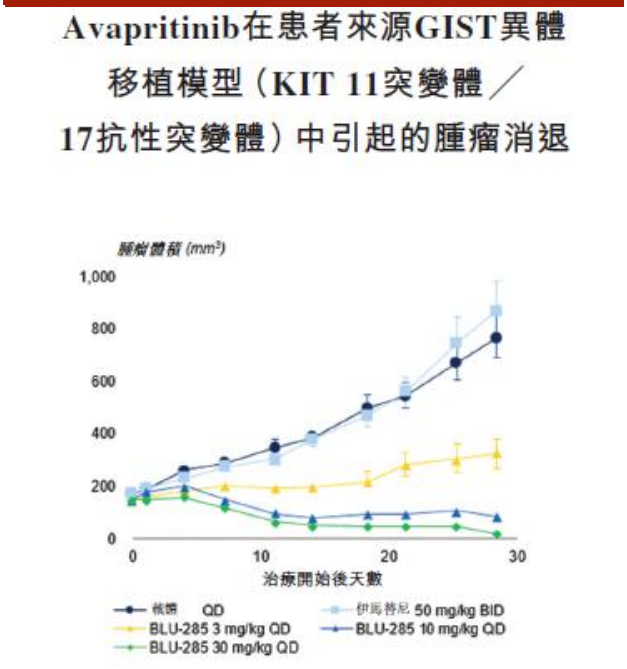
Avapritinib 在体外可有效抑制 KIT D816V。临床前数据显示，avapritinib 在广泛的 KIT 和 PDGFRα 突变中具有活性，包括 KIT D816V、PDGFRα D842V 及 KIT 外显子 17 突变（均只有有限甚至无有效治疗方案）。

图9：Avapritinib与伊马替尼IC50数据

		IC_{50} (nM)	
		Avapritinib	伊馬替尼
KIT外顯子11缺失	JM域突變	0.6	12
KIT外顯子11 V560G	ATP結合位點突變	1	87
KIT外顯子11/13	激活環突變	11	9,160
KIT外顯子11/14		28	19,650
KIT外顯子17		< 2	60-12,750
KIT外顯子17 D816V		0.27	8,150
PDGFR α 外顯子18 D842V		0.24	759

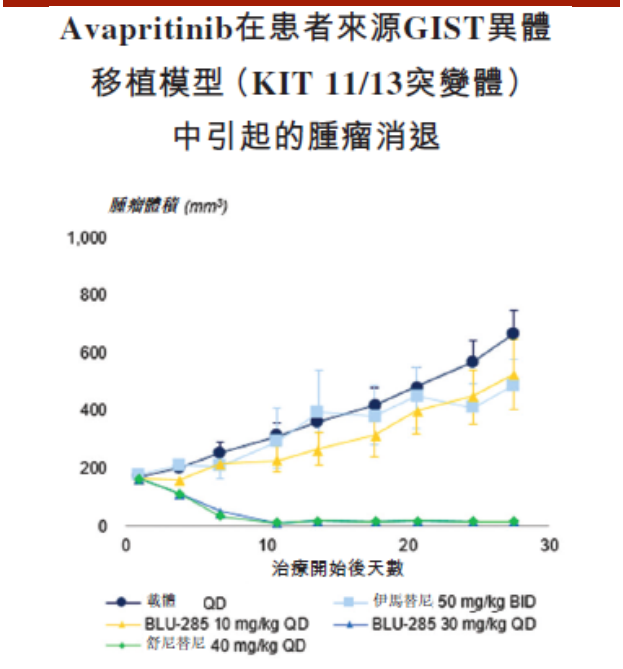
数据来源：招股说明书，财通证券研究所
注：IC50即50%活性被抑制的化合物浓度

图10：Avapritinib试验数据



数据来源：招股说明书，财通证券研究所

图11：Avapritinib试验数据



数据来源：招股说明书，财通证券研究所

GIST 是一种相对罕见疾病，表现为胃腸道骨骼或結締组织肉瘤或肿瘤。根据弗若斯特沙利文报告，PDGFRα D842V 突变在約 5%的一线不可手术或转移性 GIST 患者中被发现。2017 年中国 GIST 新发患者约 3 万人，90%的新确诊患者肿瘤取决于 KIT（75-80%）或高度相关的 PDGFRα（10-15%）。

2018 年 6 月，Blueprint 启动 avapritinib 的全球性随机 III 期临床试验与三线 GIST 中的 regorafenib 进行对比（VOYAGER 试验）。基石药业已于 2018 年 11 月向 NMPA 提交 CTA 申請，以加入 VOYAGER 试验，并计划使用来自研究的数据支持在中国作出的新药申请提交。另外 Blueprint 计划启动 avapritinib 的全球性随机 III 期临床试验与二线 GIST 中的舒尼替尼进行对比，基石药业亦同申请加入试验并期望以此在中国获批。

图12：Avapritinib销售额预测

单位：万元	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
GIST人数	30000	30300	30603	30909	31218	31530	31846	32164	32486	32811	33139	33470
GIST目标患者	24000	24240	24482	24727	24974	25224	25476	25731	25989	26248	26511	26776
渗透率			7%	10%	15%	20%	23%	25%	25%	25%	25%	25%
GIST收入	65%		33418	48218	60875	81979	95218	104533	105579	85307	86161	87022

数据来源：财通证券研究所

2.4 高选择性 RET 抑制剂 CS3009

CS3009 (BLU-667)是一种口服、有效及高选择性的抑制剂，旨在靶向转染期间重排(RET)的融合、突变及抗性突变。失调的 RET 信号传导可以作为跨多种肿瘤适应症的重要驱动因素，这促使具有 RET 抑制活性的获批准多激酶抑制剂(MKI)被用于治疗肿瘤表达 RET 融合蛋白或激活突变的患者。目前，由于市场上并无可用的专门设计靶向 RET 的药物，具有 RET 抑制力的 MKI 无法以足以抑制 RET 所需的水平给药，因为它们对主要靶标的抑制产生毒性。

RET 是在数种神经、神经内分泌及泌尿生殖组织中表达的受体酪氨酸激酶。RET 导致非小細胞肺癌、甲状腺癌、結肠癌、乳腺癌和其他癌症的疾病，包括甲状腺髓样癌(MTC)及乳头状甲状腺癌(PTC)。BLU-667 与目前批准的多激酶抑制剂的区别在于特异性結合 RET，可以最大限度地减少脱靶毒性。

图13：BLU-667的IC50数据

	生化IC_{50} (nM)						
	野生型 RET	RET V804L	RET V804M	RET M918T	CCCDC6-RET	VEGFR-2	IC_{50}比率 (VEGFR-2/RET)
CS3009 (BLU-667)	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	35	88倍
卡博替尼	11	45	162	8	34	2	0.2倍
凡德他尼	4	3,597	726	7	20	4	1倍
RXDX-105	3	188	102	4	7	17	6倍

数据来源：招股说明书，财通证券研究所
注：IC50即50%活性被抑制的化合物浓度

Blueprint 目前正在进行针对 RET 融合的非小細胞肺癌、MTC 及其他晚期实体瘤患者的 I 期临床试验中评估 BLU-667。FDA 于 2018 年 4 月授予 BLU-667 用于治疗 RET 融合的非小細胞肺癌患者的罕見病药物资格认定。

2.5 FGFR4 抑制剂（BLU-554）肝癌适应症 I 期临床中

BLU-554 是一种口服、有效的、选择性的及不可逆的 FGFR4 抑制剂，其与目前批准的广谱 FGFR 抑制剂有区别的地方在于其能有效且特异性地抑制 FGFR4。受体 FGFR4 及其配体 FGF19 的生理作用是调节损伤后肝細胞胆汁酸代謝及肝再生。FGF19 通常在小肠中产生，通过內分泌机制向肝細胞发出信号。FGF19 与 FGFR4 及其輔助受体 Klotho-β一起形成有活性信号結合体。活性結合体的信号导致 CYP7A1 转录減少，从而使胆汁酸合成減少，同时增加生长、增殖及生存信号。

FGFR4 信号异常激活是部分 HCC（肝细胞癌）患者的驱动因素。BLU-554 目前正在全球临床试验中作为治疗 HCC 的单一疗法进行评估，約 20%的 HCC 患者拥有过度表达的 FGF19（FGFR4 的配合体）。

根据弗若斯特沙利文报告，肝癌是全球第二大癌症死亡原因，而 HCC 佔所有肝癌的 80%。过去 20 年，中国的 HCC 发病率增加了两倍，而 5 年生存率则保持在 12%以下。HCC 的危险因素包括乙型及丙型肝炎、饮酒及肥胖。中国乙肝患者众多，HCC 非常普遍，全球 55%的 HCC 病例报告來自中国。中国的 HCC 发病率从 2013 年的 396200 上升到 2017 年的 440200，复合年增長率为 2.7%。2017 年 FGFR-4 抑制剂可适用 HCC 患者人數約为 53100 名。

3、 着手商业化团队建设

商业运作的规模及成熟度对公司至关重要，基石药业正在中国打造一支內部商业化团队，2020 年前商业化团队将有 100 名专业营销人员。目前公司自有的 PD-L1 产品、外部引进的 Ivosidenib、Avapritinib 均已临近商业化。根据相关疾病的发病率、靶点的目标人群、渗透率、国内创新肿瘤药物的定价范围、新药研发成功率等因素对基石药业产品线销售收入现金流进行预测如下。

图14：基石药业产品线销售收入现金流预测

单位：万元	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
CS1001	60%-90%	518	24861	65933	162680	220429	216744	249196	281041	304375	332873	336195
Ivosidenib	65%-100%	2563	24010	26707	31776	38117	36253	40574	44978	40902	43622	44058
Avapritinib	65%		33418	48218	60875	81979	95218	104533	105579	85307	86161	87022
BLU-554	20%					1998	12331	24908	34305	46197	58324	70689
BLU-667	20%					751	3291	6776	9941	11786	13035	13433
总收入现金流		3082	82289	140858	255332	343274	363836	425987	475843	488567	534014	551397

数据来源：财通证券研究所

信息披露

分析师承诺

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，并注册为证券分析师，具备专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解。本报告清晰地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，作者也不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

资质声明

财通证券股份有限公司具备中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。

公司评级

买入：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅在 15%以上；
增持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 5%与 15%之间；
中性：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与 5%之间；
减持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与-15%之间；
卖出：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅低于-15%。

行业评级

增持：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报高于市场整体水平 5%以上；
中性：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报介于市场整体水平-5%与 5%之间；
减持：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报低于市场整体水平-5%以下。

免责声明

本报告仅供财通证券股份有限公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司不保证该等信息的准确性、完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的邀请或向他人作出邀请。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本公司通过信息隔离墙对可能存在利益冲突的业务部门或关联机构之间的信息流动进行控制。因此，客户应注意，在法律许可的情况下，本公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

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。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告仅作为客户作出投资决策和公司投资顾问为客户提供投资建议的参考。客户应当独立作出投资决策，而基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前应咨询所在证券机构投资顾问和服务人员的意见；

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。