

# 证券研究报告——创新药盘点系列报告（9）

## EGFR靶向药：

### 小分子单抗各显神通，重磅吡咯替尼来袭

2018-08-28

证券分析师:谢长雁 电话: 0755-82133263 E-MAIL: xiecy@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码: S0980517100003

联系人: 朱寒青 电话: 0755-81981837 E-MAIL: zhuhanqing@guosen.com.cn

联系人: 马步云 电话: 0755-81981847 E-MAIL: mabuyun@guosen.com.cn

联系人: 张智聪 E-MAIL: zhangzhicong@guosen.com.cn



国信证券经济研究所

Guosen Securities Economic Research Institute

# 前言

- **创新药是中国未来医药工业的发展主线。**中国医药工业正从医保扩容的“提量”快速转变为以一致性评价和创新药上市为主线的“提质”过程。结合医保支付体系改革，未来的医药市场将逐渐转变为以卫生经济学为依托的“产品”>“销售”的科学体系。创新药具备的优效或更高性价比的优点将迅速凸显，结合鼓励政策迅速取代原有的“辅助用药”市场空间。
- **我国创新药研究需要对个别产品的竞争格局特别关注。**由于发展阶段的限制，我国创新药短期在靶点创新上仍然有限，更多的是对海外创新药的快速仿制。仿制药与创新药最大的商业模式区别在于后发者研发风险较低，但是竞争格局变化的风险加大。因此我们在这一创新药系列报告中，**将按照产品为主线，而非个别公司的产品管线为主线**，对国内外的产业方向、未来的格局变化深入探讨。
- **上期报告回顾：《创新药盘点系列报告（8）》：**本期我们将会介绍狂犬病疫苗。近期长生生物狂犬疫苗事件引起广泛关注，未来将引起格局变化。我国是人用狂苗第一消费大国：近年来我国狂苗消费稳定在每年1100-1300万人份左右，总体市场约在25-30亿。狂苗有刚需属性，市场总量估计受近期疫苗事件影响较小。根据多个国家成功消除狂犬病的经验，野生动物的口服疫苗和犬类的暴露前免疫接种最为经济有效。若我国狂犬病的防控参照海外经验，长期来看人用狂苗市场会随着兽用疫苗的推广而逐渐萎缩。**投资建议：买入长春高新（主业生长激素50%高增长，孙公司吉林迈丰狂苗边际改善），新三板成大生物（独家国际标准2-1-1接种方式，同类产品价格最低）。**
- **本期报告：《创新药盘点系列报告（9）》：**本期我们将会介绍EGFR靶向药物。恒瑞医药重磅产品EGFR/HER2双靶点抑制剂吡咯替尼近日获批上市。EGFR靶向药分为单克隆抗体和小分子抑制剂。由于医保降价、专利到期、研发加速等因素催化，小分子市场竞争激烈。单抗目前国内上市种类少，市场稳定，竞争来自仿制药。**投资建议：买入恒瑞医药（重磅me-better药物吡咯替尼即将上市，创新管线齐全），关注贝达药业（埃克替尼市场份额持续领先，多个抗肿瘤药物在研）、艾德生物（伴随诊断或成行业扩容最大受益者），以及科伦药业（仿制药+生物类似药在研品种多、进度快）。**

# 创新药盘点系列报告

## ■ 创新药盘点系列报告（1）——《特立帕肽：骨质疏松药物升级在即》

- 关注特立帕肽：信立泰已经报产，翰宇药业获批临床。首个促进骨形成机制药物，海外销售17亿重磅品种。老龄化及辅助用药替代，国内市场空间巨大。投资建议：关注信立泰、翰宇药业。

## ■ 创新药盘点系列报告（2）——《GLP-1受体激动剂：独领风骚的降糖药》

- 降糖药物升级，众多企业布局。他山之石：疗效好份额高，临床优势逐渐体现。国内市场格局：利拉鲁肽+艾塞纳肽微球，格局变化在即。投资建议：推荐买入三生制药、恒瑞医药、乐普医疗、华东医药、通化东宝，关注翰宇药业。

## ■ 创新药盘点系列报告（3）——《抗VEGF眼科药物：康柏西普医保纳入亟待放量》

- 关注抗VEGF眼科药物：医保放量在即。中老年人群失明主因：湿性AMD。巨头竞争的百亿全球市场：海外抗VEGF药物分析。疗效优秀+依从性好+进入医保：康柏西普竞争国内市场。投资建议：增持康弘药业

## ■ 创新药盘点系列报告（4）——《HPV疫苗：重磅放量，存量消化黄金五年》

- 关注HPV疫苗：2,4,9价疫苗陆续获批，9家获批大超预期，重磅品种迎来放量。他山之石：海外重磅品种依托国家支付。未来方向：继续新增毒株数量，边际效益递减。国内格局：9价超预期上市，智飞生物统领存量消化5年黄金期。投资建议：增持智飞生物

## ■ 创新药盘点系列报告（5）——《SGLT-2抑制剂：口服降糖药的后起之秀》

- 口服降糖药物升级，龙头企业已布局。他山之石：肾糖原控制弥补传统路径，心血管获益减轻并发症风险。国际市场三分天下局面已定，达格列净后军突起。国内格局：中长期有望突破二十亿规模，研发热情高涨。投资建议：推荐买入恒瑞医药、乐普医疗、华东医药

## ■ 创新药盘点系列报告（6）——《多发性骨髓瘤：小病种、大市场，中国蓝海》

- 国际市场：来那度胺一枝独秀，单克隆抗体迅速增长，CAR-T细胞免疫疗法异军突起；中国市场：一线用药新纳入医保、进口药品大幅降价、国内首仿获批助力市场迎来高速增长。投资建议：推荐买入金斯瑞生物科技，增持双鹭药业、中国生物制药，关注索伦托生物制药等相关公司。

## ■ 创新药盘点系列报告（7）——《四价流感疫苗：百亿市场潜力》

- 缘起：华兰生物等公司的四价流感疫苗获批上市；流感疫苗是预防流感的基石，未来趋势是快速生产；美国市场流感疫苗已经成熟，四价成为主流；国内市场四价流感疫苗上市或颠覆国内竞争格局。推荐买入华兰生物、以及已经报产鼻喷流感疫苗的长春高新。

## ■ 创新药盘点系列报告（8）——《狂犬病疫苗：从人用转向兽用》

- 缘起：长生生物事件引起广泛关注，此前多家企业布局狂苗。狂犬病在我国发病众多且分布广，多发于农村地区。他山之石：狂犬病可以从源头消除。我国人用狂苗市场长期看可能随着兽用狂苗的推广而萎缩甚至消失。投资建议：买入长春高新、新三板成大生物。

## ■ 创新药盘点系列报告（9）——《EGFR靶向药：小分子单抗各显神通，重磅吡咯替尼来袭》

- 缘起：恒瑞医药重磅药物吡咯替尼获批上市。EGFR是非小细胞肺癌治疗成熟靶点，小分子抑制剂格局较差，单克隆抗体面临生物类似药竞争。投资建议：买入恒瑞医药、关注贝达药业、艾德生物、科伦药业。

# 报告摘要

- **缘起：2018年8月13日，恒瑞医药的创新药吡咯替尼获批上市。**作为EGFR/HER2双靶点抑制剂，吡咯替尼以HER2表达阳性的晚期或转移性乳腺癌为主要适应症。国内相同靶点适应症的小分子药物只有拉帕替尼上市，乳腺癌治疗市场巨大且竞品稀少，未来肺癌、胃癌等适应症考虑后，吡咯替尼潜在可能成为20亿营收级别的重磅产品。
- **EGFR靶点成熟，治疗机理明确，靶向药市场巨大，小分子与单抗各显神通。**EGFR（又称表皮生长因子受体）在多种肿瘤中存在过表达或者异常表达。近年来针对EGFR靶点设计的药物发展迅速，分为小分子抑制剂（EGFR-TKIs）和单克隆抗体，二者作用机理不同，适应症范围也有差别。肺癌与EGFR突变高度相关，同时也是国内发病率最高的癌种，每年新增患者约100万。虽然目前药物渗透率偏低，但随医保目录扩大、新一代药物的研发上市，未来空间巨大。小分子抑制剂国内市场规模2018年或超40亿元，EGFR单克隆抗体国内上市种类较少，治疗费用普遍较高，2017年西妥昔单抗与尼妥珠单抗国内销售分别超过9亿元、6亿元，未来市场整体趋势向上。
- **EGFR小分子靶向药竞争激烈，埃克替尼份额提升迅速，仿制药研发如火如荼。**与传统化疗相比，EGFR-TKIs可显著延长患者生存期，大幅改善生活质量。但耐药和突变也促使药物不断进化，已经发展到第三代。由于疗效、价格、上市时间等决定药物市场份额，销量最高的第一代药物吉非替尼和厄洛替尼在国内外市场表现有所不同。国内市场吉非替尼凭借上市时间早、价格便宜的优势保持份额稳定，2017年中国区销售额9.7亿元；厄洛替尼销售近年来缩水严重。贝达药业创新药埃克替尼后来居上，2017年销售突破10亿元，在三者均进入医保的情况下，市场份额已超三成，后期有望凭借良好药效+治疗脑转移预期+贝达强大销售能力反超吉非替尼。初代进口药专利到期，科伦药业、恒瑞医药等国内企业纷纷布局仿制药，未来一年内大概率可以上市，在政策积极鼓励仿制药的大环境下，大企业产品具有的成本优势、强大的销售能力是抢占市场的关键。目前第二、三代药物已上市，三代奥希替尼主打高端市场，小分子的竞争愈加激烈，临床药效、上市时间、销售策略综合决定未来市场格局。
- **EGFR单克隆抗体主打其他癌种，生物类似药研发即将迎来收获期。**国内已上市EGFR单抗种类较少，适应症范围也不同。西妥昔单抗主打结直肠癌治疗，同类竞争对手少，全球市场稳健，但国内由于未纳入医保患者治疗费用较高。该药专利到期后国内已有包括科伦药业等多家企业布局仿制药研发，低价与医保谈判是未来生物类似药与原研药竞争的利器。百泰生物自主研发的尼妥珠单抗2008年上市填补了国内市场的空白，该药主要面向鼻咽癌、头颈癌患者，2017年进入医保后患者负担大幅下降，未来国内销量有望保持快速增长。此外贝达药业与安进正在合作推进帕尼单抗国内上市。
- **风险提示：**企业研发不及预期、临床推广不及预期、替代疗法兴起。
- **投资建议：**建议买入恒瑞医药（重磅产品吡咯替尼获批上市）、关注贝达药业（非小细胞肺癌靶向药领头羊，核心产品纳入医保放量明显；帕尼单抗申报生产）、艾德生物（EGFR-TKIs行业扩容带来伴随诊断渗透率提升）、科伦药业（EGFR生物类似药单抗III期在研+第一代仿制药申请上市）。

# 目录

- 缘起：重磅药物吡咯替尼获批上市
- EGFR是非小细胞肺癌治疗成熟靶点
- EGFR小分子抑制剂竞争激烈
- EGFR单克隆抗体同样面对生物类似药竞争
- 布局EGFR靶向药的国内公司众多

## ●缘起：重磅药物吡咯替尼获批上市



# 缘起：重磅创新药吡咯替尼获批上市

吡咯替尼上市申请进展时光轴



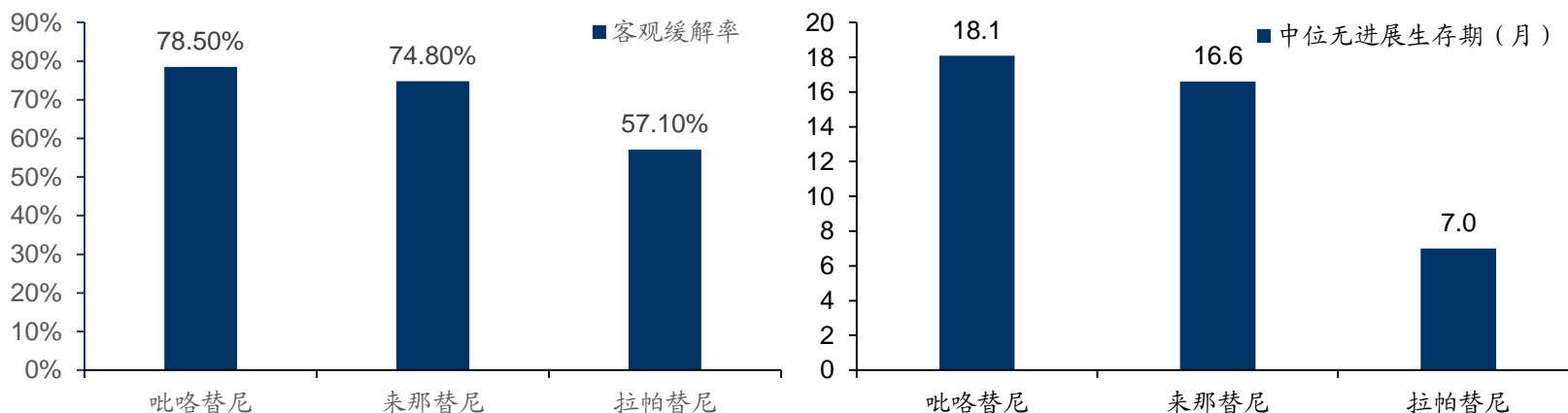
资料来源：CFDA、药智网、国信证券经济研究所整理

- 2018年8月13日，恒瑞医药的重磅药物吡咯替尼国内上市申请状态变更为【审批完成-待制证】，理论上获得CFDA批准，上市已无悬念。从2017年8月恒瑞医药基于吡咯替尼的II期临床疗效和安全性数据向CFDA提交有条件上市申请，到获批仅一年时间，国产创新药的上市速度在不断加快，研发创新步入收获期。
- 作为EGFR/HER2双靶点抑制剂，吡咯替尼适应症为HER2表达阳性的晚期或转移性乳腺癌。目前，全球已上市相同靶点和适应症的小分子靶向药物只有拉帕替尼（国内已上市）和来那替尼，相比之下吡咯替尼疗效更加优秀，国内竞争环境良好，有望成为恒瑞医药下一个重磅产品。

# 恒瑞医药重磅品种吡咯替尼数据优异

- **头对头数据优异。**在II期临床与拉帕替尼头对头试验中，针对经蒽环类和紫杉类药物治疗失败，且复发/转移后化疗不超过2线的乳腺癌患者，吡咯替尼组客观缓解率对比拉帕替尼组为**78.5%vs 57.1%**，中位无进展生存期对比拉帕替尼组为**18.1 vs 7.0**个月，客观缓解率与中位无进展生存期显著提升的同时，耐受性良好。
- **国内竞争格局好。**目前国内外已上市和吡咯替尼相同靶点/适应症的小分子抑制剂主要有葛兰素史克拉帕替尼和Puma公司的来那替尼（国内未上市）。拉帕替尼2013年进入中国，2017年纳入医保后降价42%，现人均月治疗费用约为1万元，2017年样本医院销售额2150万。我们认为吡咯替尼上市后定价可能会参考拉帕替尼，将凭借卓越的疗效以及恒瑞强大的销售能力迅速抢占市场。

图1: HER2/EGFR双靶点药物疗效对比



资料来源: 恒瑞医药公告、PUMA公司公告、国信证券经济研究所整理



# 吡咯替尼：大病种、大市场、大投入

- **适应症覆盖大病种。**吡咯替尼申报适应症是HER2表达阳性晚期或转移性乳腺癌，现已进入临床III期，除此之外，针对非小细胞肺癌、胃癌也已开展临床，三种适应症均为大病种。
- **市场空间巨大。**国内每年新增乳腺癌患者30万，HER2表达约有20%，同类产品拉帕替尼进入医保后患者月均治疗费用约1万元。此外，吡咯替尼针对胃癌与非小细胞肺癌的临床试验已经开展，保守估计EGFR/HER2双靶点抑制剂未来市场空间超过百亿元，吡咯替尼有望成为恒瑞下一个10亿元大品种。
- **研发投入巨大。**2017年12月10日，恒瑞医药发布公告称在马来酸吡咯替尼研发项目上已投入研发费用5.2亿元。临床试验是研发投入的放量阶段，随着拓展适应症临床试验的逐步推进，吡咯替尼的研发投入预计会继续上升。

表1：吡咯替尼主要临床试验进展

登记号	药品名称	试验状态	适应症	用药对比	分期	首次公示时间
CTR20180941	马来酸吡咯替尼片	进行中 招募中	早期或局部晚期HER2阳性乳腺癌	吡咯替尼联合赫赛汀加多西他赛对比安慰剂联合赫赛汀加多西他赛	III期	2018-06-20
CTR20170251	马来酸吡咯替尼片	进行中 招募中	HER2阳性转移性乳腺癌	吡咯替尼联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨	III期	2017-03-27
CTR20160442	马来酸吡咯替尼片	进行中 招募完成	HER2阳性晚期乳腺癌	吡咯替尼片联合卡培他滨对比安慰剂联合卡培他滨	III期	2016-07-29
CTR20160434	马来酸吡咯替尼片	进行中 招募中	HER2突变非小细胞肺癌	单臂，吡咯替尼	II期	2016-08-31
CTR20150178	马来酸吡咯替尼片	进行中 招募中	HER2表达阳性晚期胃癌	单臂、开放，吡咯替尼单药联合多西他赛	I期	2015-04-29

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、国信证券经济研究所整理

# HER2靶向药：曲妥珠主导乳腺癌治疗市场

- **HER2与乳腺癌密切相关。**HER2是乳腺癌生长和转移的重要因子之一，在大约20%的乳腺癌中出现HER2基因过度表达。目前市场上以HER2为靶点的药物有三种单抗和两种多靶点小分子抑制剂（EGFR/HER2）。
- **罗氏主导乳腺癌治疗大市场，曲妥珠占据霸主地位。**罗氏毫无疑问是乳腺癌药物治疗领域的主导者，三种单抗药物曲妥珠单抗（trastuzumab）、帕妥珠单抗、曲妥珠微管抑制剂偶联物均为其研发产品，三者被用来作为HER2阳性的转移性乳腺癌患者的术前术后辅助用药，且都已在美国上市，17年全球销售额分别为70.6、22.1、9.2亿美元。
- **小分子药物市场较小。**相比之下GSK的拉帕替尼与Puma公司的来那替尼两种小分子抑制剂的市场小很多，通常作为补充治疗用于HER2阳性晚期转移乳腺癌患者，17年销售额分别为1.6、0.3亿美元。
- **国内仅有两药上市。**曲妥珠单抗02年进入中国市场，17年国内销售额估计在26.7亿元，拉帕替尼13年中国上市，17年国内销售额估计在0.65亿元。

表2：已上市HER2靶向药

中文名	英文名	商品名	药物种类	研发公司	美国上市时间	中国上市时间	2017年全球销售额	2017年国内销售额
曲妥珠单抗	Trastuzumab	Herceptin	单抗	罗氏	1998	2002	70.6亿美元	26.7亿元
曲妥珠单抗-微管抑制剂偶联物	Ado-rastuzumab emtansine	Kadcyla	单抗	罗氏	2013	/	9.2亿美元	/
帕妥珠单抗	Pertuzumab	Perjeta	单抗	罗氏	2012	/	22.1亿美元	/
拉帕替尼	Lapatinib	Tykerb	小分子	GSK	2007	2013	1.6亿美元	0.65亿元
来那替尼	Neratinib	Nerlynx	小分子	Puma	2017	/	0.3亿美元	/

资料来源：药智网、FDA、公司公告、PDB、国信证券经济研究所整理

注：国内销售额根据样本医院销售放大3倍

# 吡咯替尼：适合乳腺癌晚期治疗，早期联用探索中

- **辅助治疗，曲妥珠单抗占据最大市场。**乳腺癌治疗市场分为新辅助治疗、术后辅助治疗和晚期治疗，其中新辅助治疗和术后辅助治疗主要面向早期乳腺癌患者，根据流行病学特征，早期乳腺癌占比70%左右，因此该市场最大，而曲妥珠单抗已经大量前移到辅助和新辅助治疗中，17年国内销售额约30亿元，乳腺癌治疗霸主地位显著。
- **晚期治疗吡咯替尼优势明显。**占比30%的HER2阳性晚期乳腺癌市场同样存在较大的空间，晚期乳腺癌也是吡咯替尼获批适应症，目前该市场上只有拉帕替尼，吡咯替尼上市后有望凭借更好的疗效和恒瑞强大的销售能力迅速抢占该市场。
- **能否实现药物联用？**曲妥珠作为乳腺癌治疗霸主地位难以挑战。目前临床上已开展吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛对比曲妥珠单抗+多西他赛的III期试验，如果联合用药策略成功，或可提升吡咯替尼在乳腺癌辅助治疗中的地位。

表3：国内已上市乳腺癌治疗药物对比

药物名称	国内销售额	医保后月均治疗费用	乳腺癌治疗阶段		
			新辅助治疗	术后辅助治疗	晚期治疗
曲妥珠单抗	26.7亿元	1.0万元			
拉帕替尼	0.65亿元	1.0万元			
吡咯替尼	/	预测1.0万元			

资料来源：PDB、公司年报、国信证券经济研究所整理

# 吡咯替尼潜在市场空间测算可达20亿

- 吡咯替尼现获批适应症与拉帕替尼相同为晚期乳腺癌，后期有望向曲妥珠单抗靠拢（如联用策略），在研临床适应症包括HER2阳性晚期胃癌与HER2阳性非小细胞肺癌。此外，作为EGFR/HER2双靶点药物，吡咯替尼未来有可能涉足EGFR突变阳性的非小细胞肺癌治疗。
- 拉帕替尼与曲妥珠单抗进入医保后，患者月均治疗费用均在1万元左右。如果吡咯替尼月均费用1万，**乳腺癌渗透率以10%计算，约有11亿市场空间**。若进一步考虑到未来潜在的适应症拓展，如非小细胞肺癌、胃癌等，合计将有超过20亿空间。

表4： 吡咯替尼未来市场空间测算

关键因素	乳腺癌	非小细胞肺癌		胃癌
患者总人数	根据中国国家癌症登记中心统计数据估算，每年新增乳腺癌患者30万	每年新发肺癌患者总人数约80万		每年新发胃癌患者总人数约40万
目标患者比例	HER2表达阳性20%	HER2表达阳性2%	EGFR表达阳性50%	HER2表达阳性12%
目标患者人数	30万 * 20% =6万	80万*2%=1.6万	80万*50%=40万	40万*12%=4.8万
月均治疗费用	吡咯替尼（预测）： 1万	吡咯替尼（预测）： 1万	吡咯替尼: 0.6万（参考第一代EGFR-TKIs）	吡咯替尼（预测）： 1万
PFS	18个月	10个月	12个月	8个月
市场空间	108亿	16亿	288亿	38亿
渗透率	10%	10%	2%（上市药物多，竞争激烈）	10%
市场	10.8亿	1.6亿	5.8亿	3.8亿
总计	22亿			

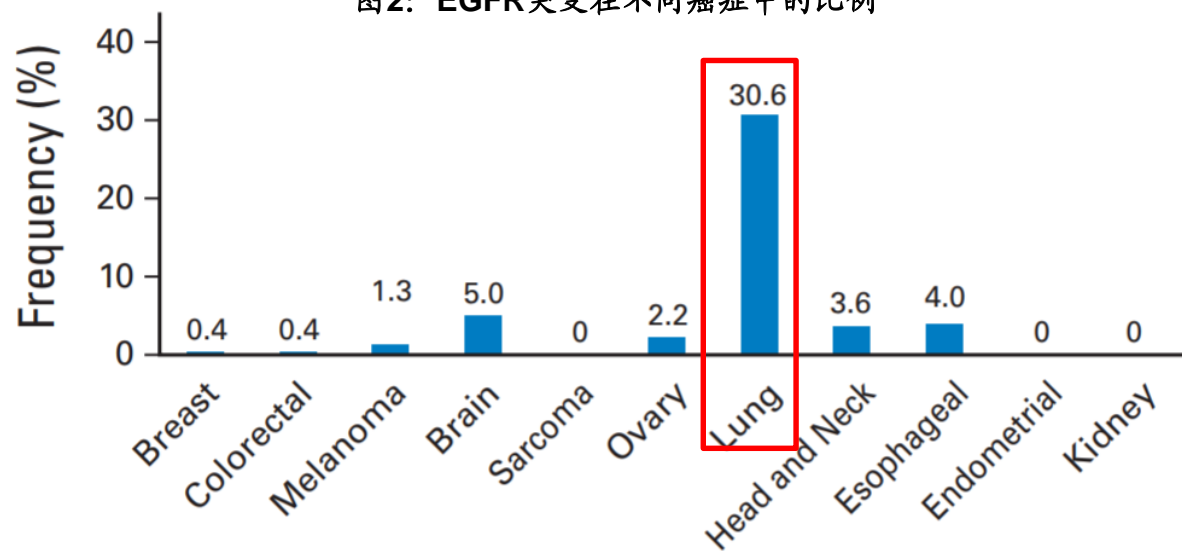
资料来源：国家癌症登记中心、公司年报、国信证券经济研究所测算

## ●EGFR是非小细胞肺癌治疗成熟靶点

# EGFR与癌症发展密切相关

- 根据《柳叶刀》杂志公布的《2016全球疾病负担研究》报告显示，全球每年约有900万人死于癌症，死亡人数仅次于心血管疾病（1760万）。癌症的诱因有多种，但医学界对癌症主要共识是：几乎所有癌症都由于基因的变化引起。
- EGFR又称表皮生长因子受体，在肿瘤的生长、发展中维持重要作用，而调控EGFR的基因在多种肿瘤中存在过表达或者异常表达，因此在抗肿瘤药的研发中，EGFR是一个非常重要的靶点。
- 相比于其他癌症，肺癌的发展与EGFR突变息息相关，根据美国临床肿瘤学会的统计数据，EGFR突变在总肺癌人群中占比高达30.6%，远超其他癌症。

图2：EGFR突变在不同癌症中的比例

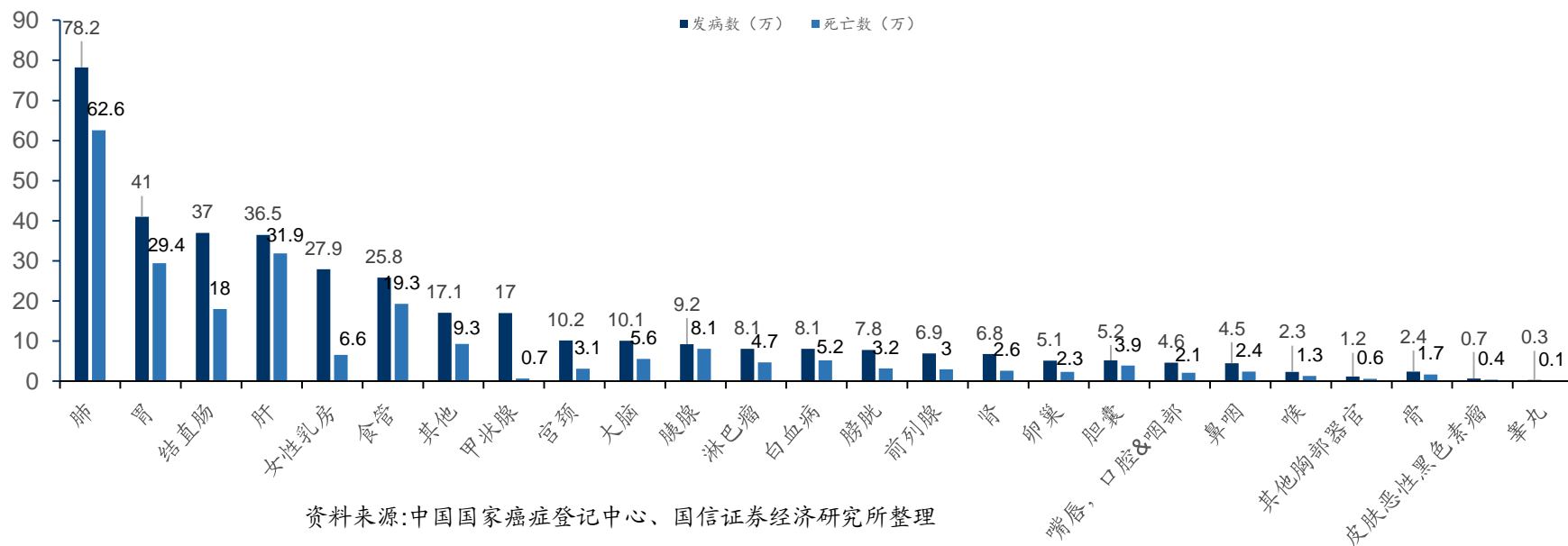


资料来源:美国临床肿瘤学会、国信证券经济研究所整理



# 聚焦肺癌，中国死亡率和发病率排名第一的恶性肿瘤

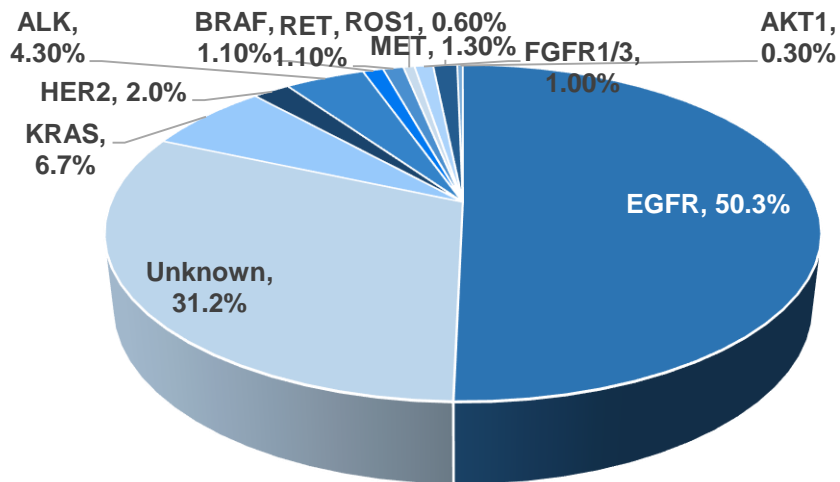
图3：2014年中国各类癌症发病数和死亡数



- 由于吸烟、大气污染、生活压力和遗传等原因，近年来肺癌已经成为我国死亡率和发病率均排名第一的恶性肿瘤疾病。根据中国国家癌症登记中心（NCCRC，National Central Cancer Registry of China）2018年发表在Chinese Journal of Cancer Research的文章，2014年国内约有380万例新发癌症病例被确诊，其中肺癌全年发病人数78.2万，死亡人数62.6万，二者均高居所有癌症种类之首。
- 肺癌又分非小细胞肺癌（NSCLC）和小细胞肺癌（SCLC），其中NSCLC占比高达85%，因此非小细胞肺癌患者是肺癌用药的主体人群。

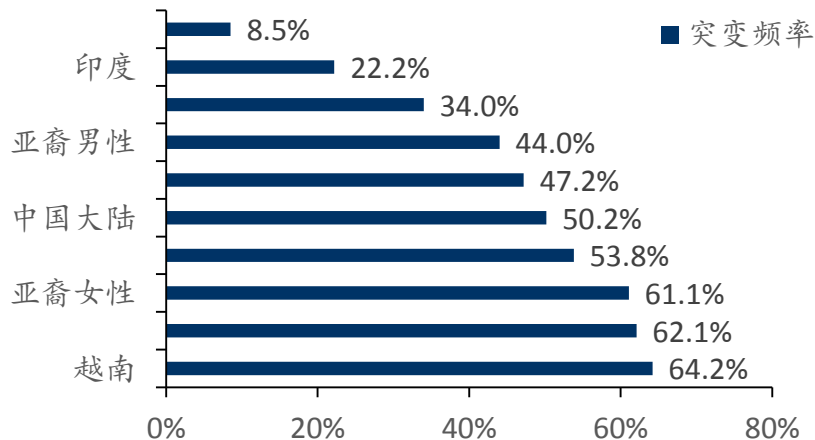
# 非小细胞肺癌亚洲患者一半发生EGFR基因突变

图4：亚洲NSCLC患者各基因突变所占比例



资料来源:Oncotarget、国信证券经济研究所整理

图5：不同人种EGFR基因突变频率



- 亚洲患者EGFR突变占比最高。在亚洲NSCLC患者中，EGFR突变是最主要的原因，高达50.3%。
- EGFR突变频率因人种、性别不同而有差异。根据美国国家癌症研究所统计数据，EGFR在亚洲患者中的突变概率（40%~60%）要明显高于欧美人（7%~10%），亚洲女性患者的突变频率高于男性（61.1% vs 44.0%）。且根据Lung Cancer杂志15年统计数据，非吸烟历史的患者EGFR突变比例显著高于有吸烟历史的患者73.8% vs 29.8%。



# NSCLC治疗方案：手术治疗与药物治疗

## ■ 非小细胞肺癌主要的治疗手段包括手术治疗和药物治疗。

- 手术治疗主要针对早期非小细胞肺癌，但是由于肺癌早期症状不明显、定期检测并不普及等原因，大部分患者在确诊时已属晚期，因而失去了手术治疗的机会。并且手术治疗后复发的可能性很大，患者最终仍会需要进入药物治疗阶段。
- 目前，非小细胞肺癌药物治疗主要包括化疗药物、靶向治疗药物、免疫疗法等。其中，化疗药物常用的有吉西他滨、紫杉醇和多西他赛、铂类药物、培美曲塞等；靶向药物治疗包括小分子EGFR抑制剂、ALK抑制剂、抗血管生成药物等和单克隆抗体；免疫疗法主要是PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂。

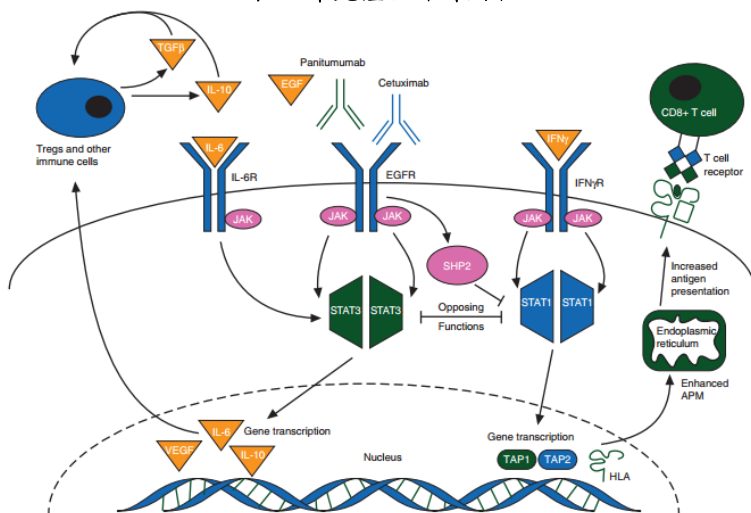
表5: 非小细胞肺癌主要治疗药物

治疗药物种类	代表药物	特点	副作用	适用人群
化疗药物	铂类、紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨	作为一线治疗用药，化疗药的地位一直非常稳固，手术前辅助化疗可降低肿瘤分期和提高手术切除率，并可改患者的长期生存时间，花费相对较低。	副作用较大，主要有脱发、恶心呕吐、发热、疼痛、白细胞降低等症。	因化疗副反应较明显，患者一般身体情况较好，血象及肝、肾功能正常，才能耐受化疗。
单克隆抗体	尼妥珠单抗 耐昔妥珠单抗	花费高，常与化疗药联用。	轻度发热、血压下降、恶心、头晕、皮疹等。	适用于大部分患者
靶向小分子抑制剂	吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、奥希替尼、克唑替尼	给药方便，靶向作用明显，显著延长患者生存时间。	腹泻、皮疹、瘙痒、皮肤干燥等，副反应较轻。	EGFR、ALK等基因突变阳性患者
免疫疗法	PD-1抑制剂 PD-L1抑制剂	花费昂贵，适应症范围宽，适用人群占比较少但治疗效果卓越。	发热、乏力、头晕、全身肌肉酸痛等轻度反应。	PD-L1阳性患者

资料来源：非小细胞肺癌NCCN治疗指南中文版、国信证券经济研究所整理

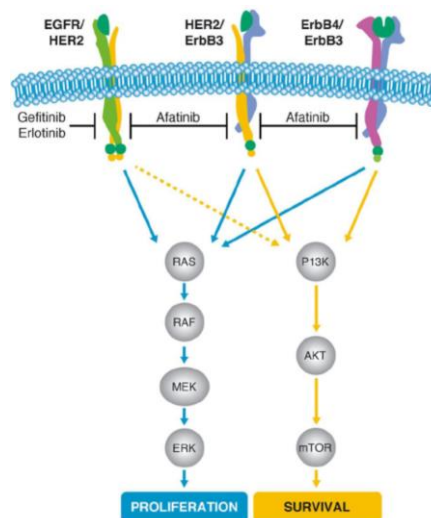
# 靶向抑制剂，小分子和单抗各显神通

图8：单克隆抗体作用机理



资料来源：Annals of Oncology、国信证券经济研究所整理

图9：小分子抑制剂作用机理



资料来源：Biodrugs、国信证券经济研究所整理

- 相同靶点，不同机理。以EGFR为靶点而设计的药物可以分为两大类，一类是单克隆抗体类药物，另一类是小分子抑制剂。
- 单克隆抗体针对**EGFR**下游信号通路而设计，作用于胞外区。单抗与EGFR的胞外区结合从而阻止表皮生长因子与其结合，进而阻断下游的信号传导。而抗体与受体复合物的内化以及降解可以使癌细胞表面的EGFR下调。单抗还可以依靠其免疫调节机制在机体内对癌细胞进行杀伤。
- 小分子抑制剂则作用于胞内区敏感突变的**EGFR**激酶域。小分子如同一把钥匙插入激酶区域的锁孔，与ATP竞争性结合目标，从而影响下游通路的激活，对肿瘤细胞产生抑制。为解决患者接受小分子治疗后出现的耐药问题，EGFR-TKIs竞争结合的方式也由第一代非选择性可逆结合发展到第二代非选择性不可逆结合，一直到第三代选择性不可逆结合，衍化的结果是结合能力越来越强，选择性越来越高。



# EGFR靶向药物：小分子和单抗

- 已上市以EGFR为靶点的药物主要有12种，包括8种小分子抑制剂，4种单克隆抗体。小分子抑制剂适应症以非小细胞肺癌、乳腺癌（EGFR/HER2双靶点）为主，单抗适应症以结直肠癌、头颈癌、非小细胞肺癌为主。

表6：已上市EGFR靶向药物

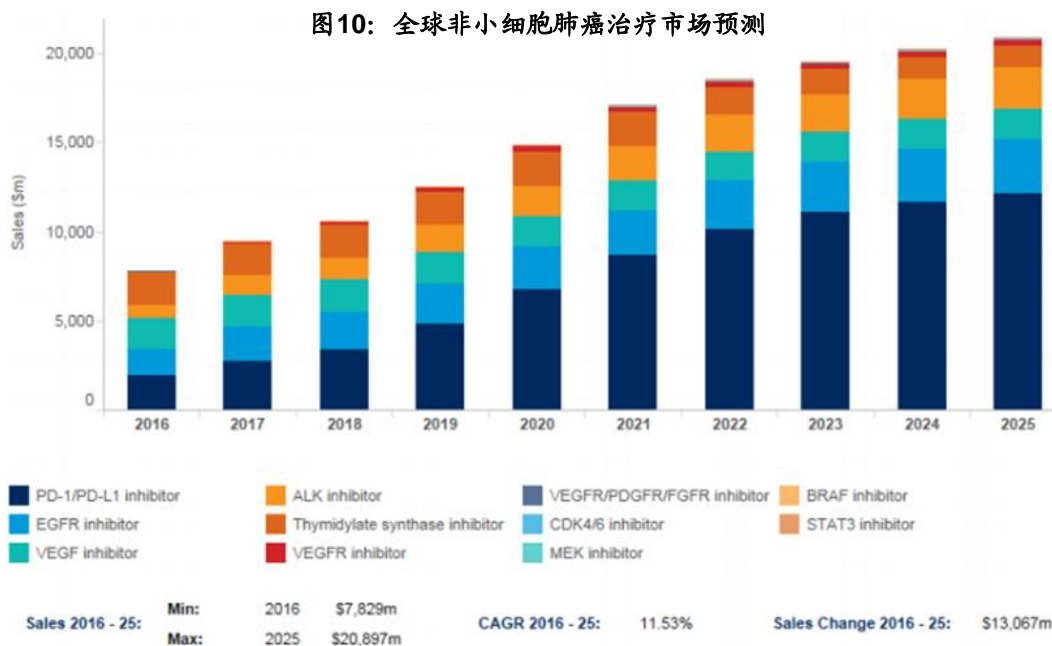
药物名称	商品名	靶点	抑制剂种类	适应症	原研企业	美国上市时间	国内上市时间	销售额
吉非替尼	易瑞沙	EGFR	小分子	非小细胞肺癌	阿斯利康	2003	2005	2017全球市场5.3亿美元
厄洛替尼	特罗凯	EGFR	小分子	非小细胞肺癌 胰腺癌	罗氏	2004	2006	罗氏2017全球市场8.4亿 瑞士法郎
埃克替尼	凯美纳	EGFR	小分子	非小细胞肺癌	贝达药业	/	2011	2017国内市场10亿元
拉帕替尼	泰立沙	EGFR/HER2	小分子	乳腺癌、实体瘤	葛兰素史克	2007	2013	2016全球市场1.6亿美元
阿法替尼	吉泰瑞	EGFR/HER2	小分子	非小细胞肺癌	勃林格殷格翰	2013	2017	2017全球市场2.7亿美元
奥希替尼	泰瑞莎	EGFR	小分子	非小细胞肺癌	阿斯利康	2015	2017	2017全球市场9.5亿美元
来那替尼	Nerlynx	EGFR/HER2	小分子	乳腺癌	Puma	2017	/	2017全球市场0.3亿美元
吡咯替尼	艾瑞妮	EGFR/HER2	小分子	乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌	恒瑞医药	/	2018	/
西妥昔单抗	爱必妥	EGFR	单克隆抗体	结直肠癌、头颈癌、非小细胞肺癌	礼来	2004	2006	2017全球市场18亿美元
尼妥珠单抗	泰欣生	EGFR	单克隆抗体	鼻咽癌、头颈癌	百泰生物	2006	2008	2017年国内销售额估计 6.5亿元
帕尼单抗	Vectibix	EGFR	单克隆抗体	转移性结直肠癌	安进	2006	/	2017安进全球市场6.4亿美元
耐昔妥珠单抗	Portrazza	EGFR	单克隆抗体	非鳞状非小细胞肺癌	礼来	2015	/	2016年全球销售约0.2亿美元

资料来源：FDA、CFDA、公司公告、PDB、国信证券经济研究所整理



# 非小细胞肺癌药物市场规模约百亿美元

- 非小细胞肺癌药物市场约百亿，美国份额第一，日本紧随其后。据Datamonitor Healthcare估计，2014年非小细胞肺癌关键治疗药物在美国、日本以及五个主要欧洲国家（法国、德国、意大利、西班牙、英国）的总销售额为66.59亿美元。预测到2023年非小细胞肺癌市场将达到176.09亿美元，年复合增长率为11.4%。市场增长主要的动力在于不断上升的发病率、免疫疗法的兴起以及新一代靶向药物的研发。美国市场依然领跑全球，到2023年美国非小细胞肺癌市场将占全球总消费额的一半以上，达到97.32亿美元。日本将会成为全球第二大市场，到2023年消费额将达到33.19亿美元。另外五个欧洲国家的消费额也会持续增长，从2014年的16.56亿美元上升至2023年的45.58亿美元。



资料来源: Datamonitor Healthcare、国信证券经济研究所整理

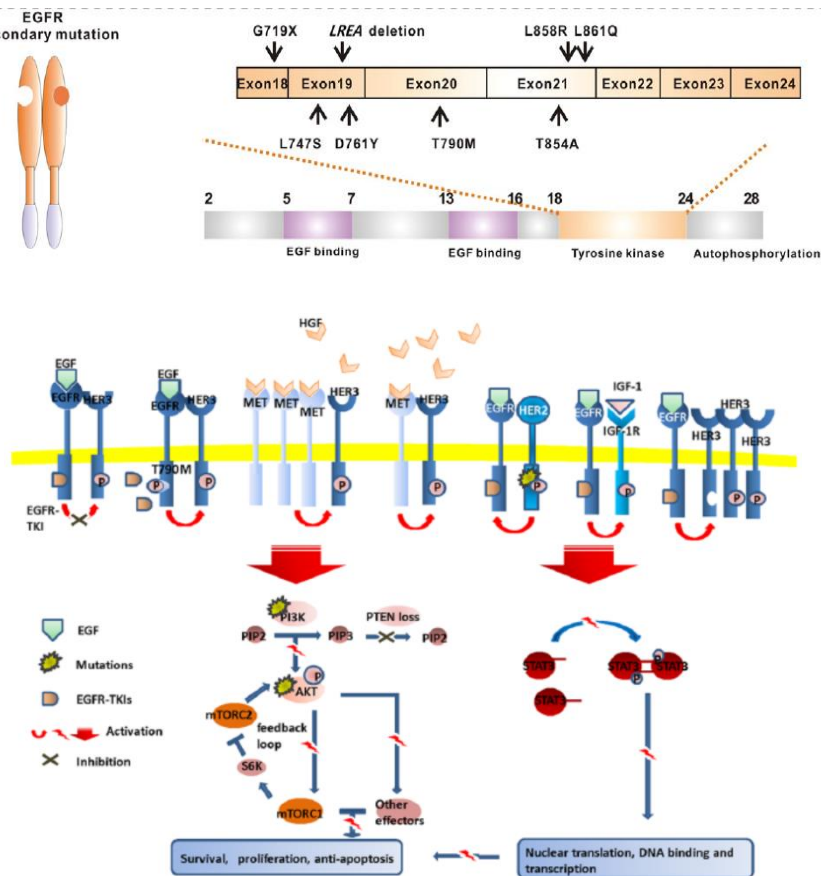
# 小结

- EGFR的突变或异常表达在肿瘤的生长、发展中扮演着重要作用，尤其在肺癌中，30%的患者由EGFR突变造成。而肺癌是我国发病率和死亡率均排第一的癌症种类，其中非小细胞肺癌（NSCLC）占比高达85%，因此NSCLC患者是肺癌用药的主体人群。又由于EGFR突变比例会因人种而不同，且在亚洲NSCLC患者的突变比例最高，约为50%，所以EGFR靶向药是我国NSCLC患者接受治疗时的主要药物选择之一，需求较大。
- NSCLC的治疗手段包括手术治疗（早期）和药物治疗（晚期），大部分患者确诊时已是晚期，而且早期经历过手术治疗的患者也有可能因为复发最终进入药物治疗阶段。2018年全球NSCLC药物市场预测超百亿美元，其中以EGFR为靶点设计的靶向药凭借良好的效果占据重要地位。目前已上市EGFR靶向药主要有12种，包括8种小分子抑制剂，4种单克隆抗体。

# EGFR小分子抑制剂逐渐进入一线用药

# 溯源：EGFR的突变与耐药

图11: EGFR突变位点以及耐药机理

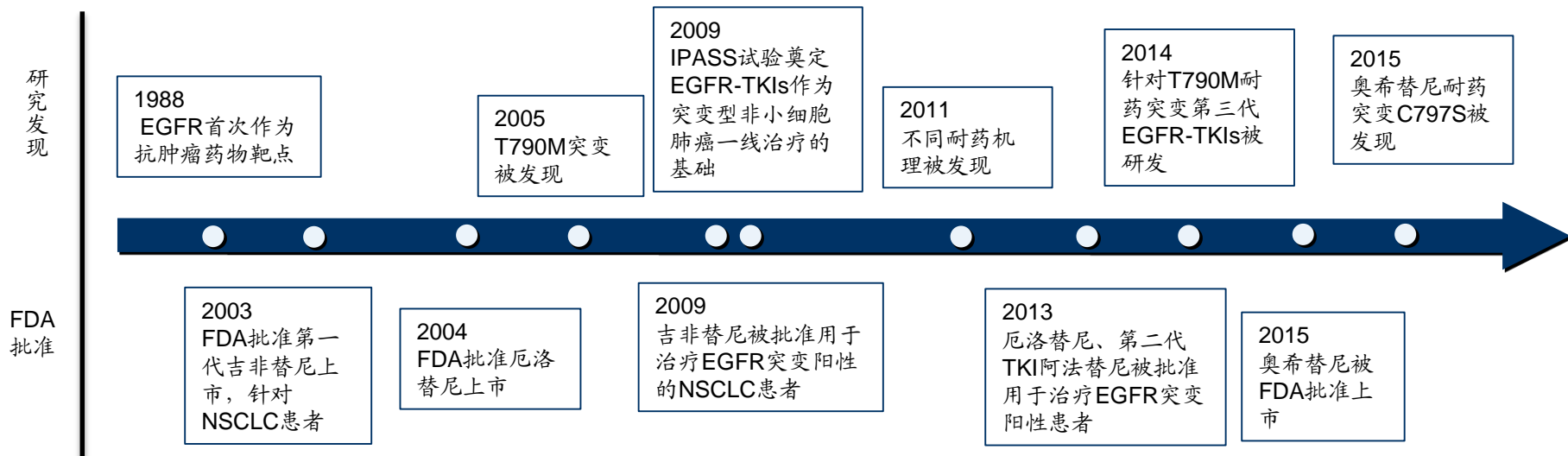


资料来源：Am J Cancer Res、国信证券经济研究所整理

- **EGFR突变。**EGFR的基因组含有28个外显子，其中具有编码酪氨酸激酶功能的外显子位于18到24号，有超过90%的EGFR突变发生在外显子19到21号上，而外显子19则是其中突变率最高，占总突变的60%以上。
- **获得性耐药。**非小细胞肺癌患者在使用了第一代EGFR激酶抑制剂一年内都会出现耐药的情况。2005年首次报道确认其中最为重要的突变是T790M突变。该突变是由外显子20号的第790号苏氨酸突变为甲硫氨酸。被称为守门员的790号苏氨酸发生突变后，其结构的改变增强了位点与ATP的结合能力，使得ATP分子与小分子抑制剂竞争性结合，从而产生耐药。
- **旁路信号突变引起耐药**
  - HER家族其他蛋白异常激活，HER2的过表达以及Her3所在信号通路异常突变；
  - C-Met受体蛋白异常突变、扩增、过表达；
  - 肝细胞生长因子HGF过表达；
  - 胰岛素生长因子IGF-1R信号通路激活等。

# 对抗突变，靶向小分子抑制剂不断进化

## EGFR-TKIs 发展历史



- **第一代** 1988年, Mendelsohn及其同事首次提出针对EGFR的靶向药物治疗。2003年, 美国FDA批准首个EGFR-TKI吉非替尼上市, 但由于后续的临床数据并不能证明吉非替尼可以延长生存时间, 因此被迫撤回。但同时发现EGFR激活突变的10%的患者在吉非替尼治疗后有着良好临床效果, 随后在ILSSA泛亚研究 (IPASS) 第一个随机III期研究中EGFR-TKI在EGFR突变患者一线治疗中有良好作用, 并证实EGFR-TKIs与晚期化疗一线化疗药的优势。这些结果导致吉非替尼的再获批准。
- **第二代** 然而在经过9~13个月的EGFR-TKIs治疗后, 患者不可避免会产生耐药。在进展性肿瘤中, 50%的突变为T790M突变。为克服获得性耐药, 第二代EGFR-TKIs应运而生。阿法替尼, 达克替尼, 作为第二代EGFR-TKIs, 尽管在临床前数据上对T790M有着非常好的抑制活性。但在临床数据中, 其高浓度IC50带来的毒性和耐受性限制其应用, 目前更多被用来对抗EGFR的激活突变。
- **第三代** 因此具有非可逆共价结合的特点用来针对敏感突变以及T790M耐药突变第三代EGFR-TKI奥希替尼被研发出来。奥希替尼在2015年被美国FDA批准上市后, 于2017年经过7个月的受理在中国上市, 是目前为止最快上市的抗癌药物。
- **下一代** 2015年发现奥希替尼治疗后会产生C797S耐药突变, 目前市场上没有任何抑制剂可以抑制C797S突变, 这对新一代EGFR-TKI的设计提出了更高的要求。

# 三代EGFR-TKIs靶点对比

表7: 三代EGFR-TKIs对比

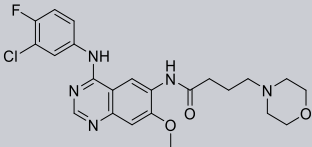
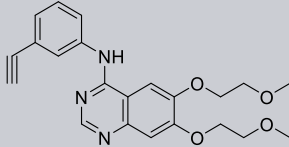
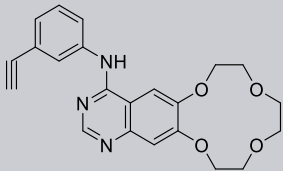
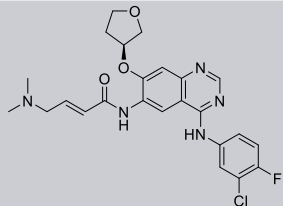
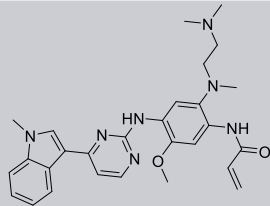
靶点 突变位置	第一代 EGFR-TKIs	第二代 EGFR-TKIs	第三代 EGFR-TKIs
EGFR 结合方式	可逆	不可逆	不可逆
EGFR <sup>野生型</sup>	+	+	—
EGFR <sup>Del19/L858R</sup>	+	++	++
EGFR <sup>T790M</sup>	—	+	+++
ErbB2	—	+	—
ErbB4	—	+	—
血脑屏障透过能力	+	+	+++
代表药物	吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼	阿法替尼、达克替尼	奥希替尼、艾维替尼

资料来源：Cell、国信证券经济研究所整理，“+”代表有效，“+”数量代表能力强弱



# 已上市EGFR小分子抑制剂

表8：已上市用于NSCLC治疗的EGFR-TKIs

	第一代			第二代	第三代
EGFR-TKI	吉非替尼	厄洛替尼	埃克替尼	阿法替尼	奥希替尼
英文	Gefitinib	Erlotinib	Icotinib	Afatinib	Osimertinib
商品名	易瑞沙	特罗凯	凯美纳	吉泰瑞	泰瑞莎
化学结构 (非盐形式)					
原研企业	阿斯利康	罗氏	贝达药业	勃林格殷格翰	阿斯利康
美国上市时间	2003年	2004年	\	2013年	2015年11月
国内上市时间	2005年	2006年	2011年	2017年	2017年3月
全球销量	阿斯利康：5.3亿美元	罗氏：8.4亿美元	\	2.7亿美元	9.6亿美元
国内销量	阿斯利康：1.4亿美元 齐鲁制药：约1.44亿元 (PDB样本医院销售0.48亿元，放大3倍)	约2.9亿元 (PDB样本医院销售0.96亿元，放大3倍)	10.2亿元	约280万 (PDB样本医院销售93万元，放大3倍)	约2760万元 (PDB样本医院销售920万元，放大3倍)

资料来源：FDA、CFDA、公司年报、国信证券经济研究所整理 注：销量为2017年数据

# 肺癌治疗方案复杂，EGFR-TKIs地位清晰

表9：2016NCCN推荐肺癌治疗方案

2016NCCN		一线治疗				二线治疗	三线治疗	四线治疗	
小细胞肺癌		化疗				阿法替尼	化疗	化疗	
		耐昔妥珠单抗				纳武单抗			
非小细胞肺癌	基因检测	EGFR 突变阳性	吉非替尼	(疾病进展) EGFR T790M 突变	阳性	奥希替尼	化疗	化疗	
						厄洛替尼	化疗		阿特朱单抗
			厄洛替尼		化疗		纳武单抗		
					厄洛替尼		化疗		彭博罗珠单抗
							厄洛替尼		
			彭博罗珠单抗						
	基因检测	ALK阳性	克唑替尼	艾乐替尼	化疗	化疗			
				色瑞替尼	阿特朱单抗				
				化疗	纳武单抗				
				克唑替尼	艾乐替尼				
				化疗	色瑞替尼				
				彭博罗珠单抗	彭博罗珠单抗				
	基因检测	PD-L1阳性	彭博罗珠单抗	纳武单抗	化疗	化疗			
				阿特朱单抗					
	基因检测	EGFR/ALK/PD-1 阴性	贝伐珠单抗	雷莫芦单抗	化疗	化疗			
化疗			厄洛替尼						
紫杉醇			化疗						

资料来源：NCCN（美国国立综合癌症网络）、国信证券经济研究所整理

# EGFR-TKIs疗效优异，逐渐介入一线治疗

表10: NCCN非小细胞肺癌临床实践指南推荐治疗方案衍变

	2002	2004	2007	2016
一线治疗	仅推荐铂类	铂类+紫杉醇/多西紫杉醇/吉西他滨/伊立替康	首选两药联合方案；贝伐单抗+化疗或单用化疗药；顺铂或卡铂与紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨、伊立替康、依托泊苷、长春花碱等二药联合。	厄罗替尼、吉非替尼推荐用于EGFR突变阳性患者的一线治疗
二线治疗	推荐患者参加临床试验	多西紫杉醇	单药多西他赛、培美曲塞或厄洛替尼、吉非替尼	T790M突变使用奥希替尼 局部治疗或放疗（脑转移）或继续使用厄洛替尼阿法替尼
三线治疗		吉非替尼作为三线治疗药物首次被推荐为一线/二线治疗失败后的最后方案	厄洛替尼或吉非替尼（未使用过EGFR-TKI治疗过的患者）	化疗+单抗治疗

资料来源: NCCN非小细胞肺癌临床实践指南、国信证券经济研究所整理

■ 根据肿瘤的发展，肺癌的临床治疗分为三个阶段来应对不同阶段下的肿瘤耐药等。

一线治疗是指患者初次化疗或手术后的辅助化疗，传统方案是含铂的两药联合方案；二线治疗是指一线化疗后3个月内肿瘤复发或一线治疗期间肿瘤进展，这时候采用的治疗方案叫做二线治疗。二线治疗肿瘤耐药进展后，采取的治疗方案为三线治疗。

■ NCCN关于非小细胞肺癌临床治疗的推荐用药也在不断衍变：

➢ 化疗药物始终作为一线治疗推荐用药，地位无法撼动；

➢ 单抗的出现与化疗药物联合使用可以显著延长患者生存时间，其联合方案也被推荐一线使用。

➢ 随着EGFR-TKI的发展以及越来越多的临床数据的支撑，厄洛替尼、吉非替尼已获批作为一线治疗，而且已经被证明与含铂二联方案的标准一线化疗相比，可大幅改善无进展生存期。尤其对突变阳性的晚期非小细胞肺癌，一线使用EGFR-TKIs要比化疗的PFS和生活质量明显提高。

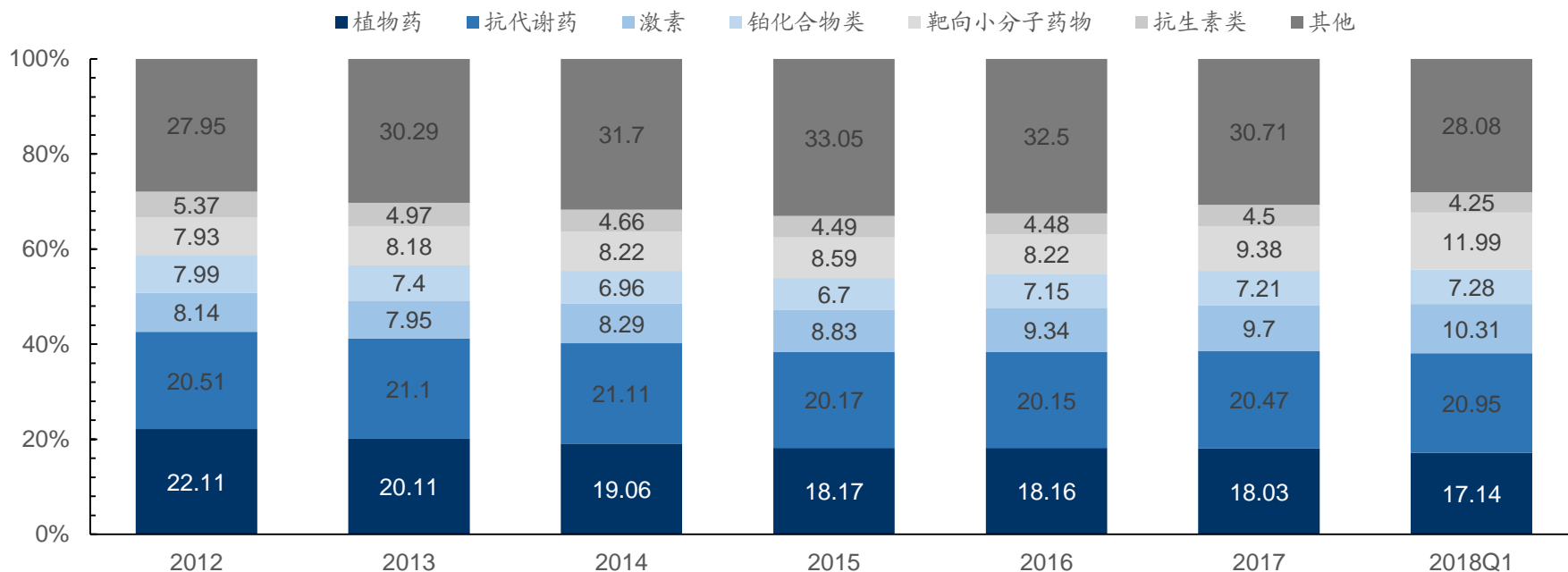
# 靶向小分子药物在抗肿瘤市场份额持续提升

■ 通过对2012~2018Q1的PDB样本医院肿瘤细分药物种类市场份额数据分析：

- 传统的植物药抗代谢药份额逐年下降，但作为抗肿瘤的一线用药，市场占比依然很高。
- 靶向小分子份额不断提升，由2012年7.93%提升至2018一季度的11.99%。
- 靶向小分子市场份额的增长动力来自于新一代靶向药物的研发上市、精准医疗概念的普及、医生和患者对靶向治疗效果的认可。

■ 我们认为靶向小分子药物市场份额后期会随着医保纳入持续成长，基于靶点设计的现代药物分子正在向传统抗肿瘤药物发起挑战。

图12：2012~2018Q1样本医院抗肿瘤细分市场份额变化

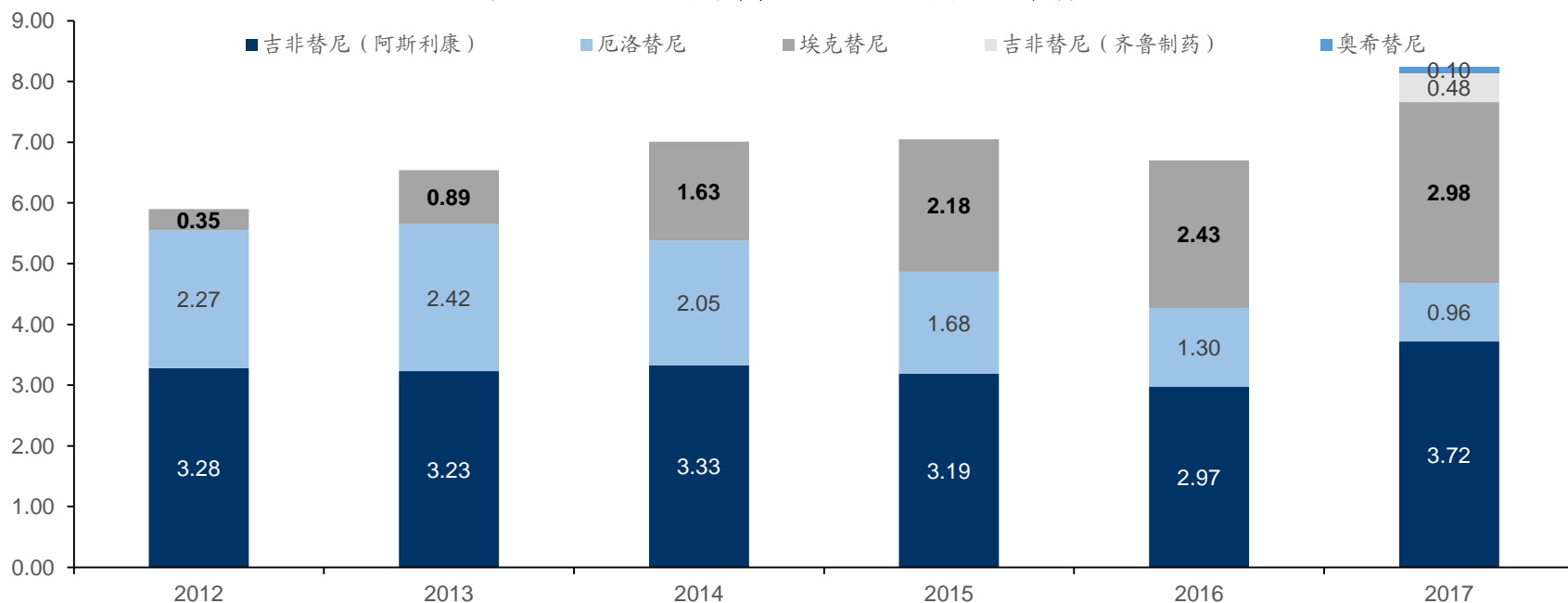


资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

# EGFR小分子靶向药竞争格局

- EGFR突变与耐药促使靶向小分子抑制剂不断升级，并且逐渐进入肺癌治疗方案的一线治疗。
- 第一代吉非替尼、厄洛替尼分别在03、04年上市，在海外销量已经平稳，目前在开展适应症拓展瞄准增量市场或联合化疗以延长药物生命周期。国内市场上，贝达药业的创新药埃克替尼在与吉非替尼和厄洛替尼的竞争中逐渐确立优势，在三者均降价纳入医保的情况下，埃克替尼市场份额已超过1/3，且增长空间巨大。
- 第一代进口药物专利到期，国内布局仿制药企业众多，竞争激烈，齐鲁制药的吉非替尼首仿药艾瑞可已于2017年初上市，全年国内销售额估计在**1.44亿元(样本医院0.48亿，放大系数3)**。第二代阿法替尼、第三代可克服T790M耐药的奥希替尼同年国内上市加剧市场竞争。

图13：2012~2017国内样本医院EGFR小分子靶向药销量（亿元）

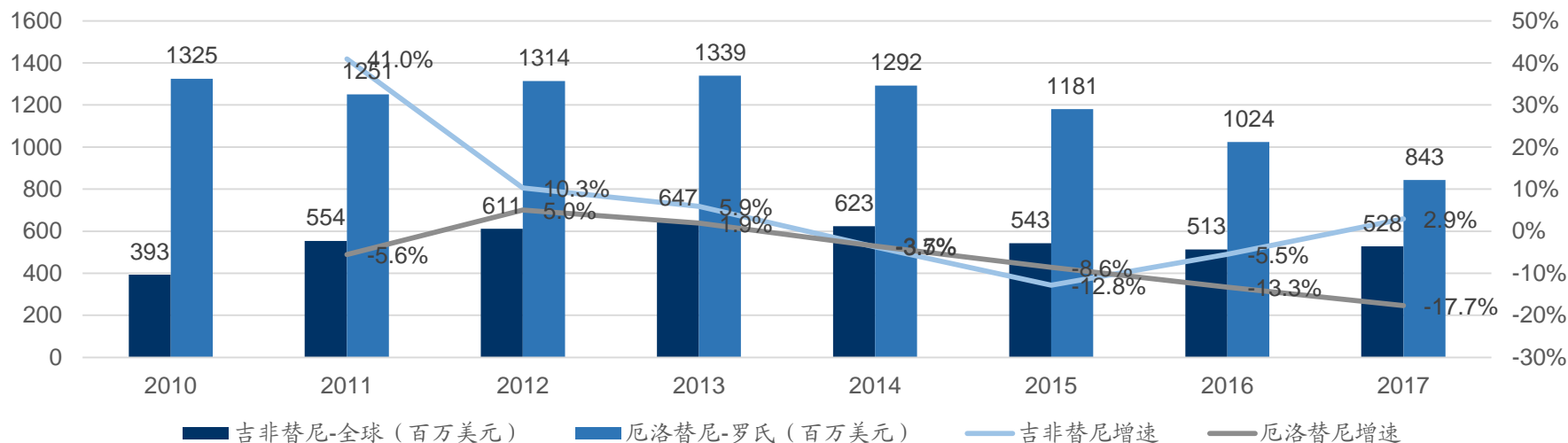


资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

# 临床数据与上市时间决定市场份额

- 首个EGFR-TKI吉非替尼2003年5月在美国获批上市。FDA批准该药是基于一项小规模临床试验，总共入组142例非小细胞肺癌患者，客观应答率为10.6%，当时并没有生存期数据。
- 厄洛替尼数据优异，抢占全球市场份额。与吉非替尼不同的是，厄洛替尼上市之初就已经完成713例患者III期临床，与对照组相比，总生存期延长2个月(6.7 vs 4.7个月)，且对于EGFR阳性患者更有效。2005年6月，由于大规模临床数据未优于化疗（生存期只延长了0.4个月：5.6 vs 5.1个月），吉非替尼在美国撤市。厄洛替尼则迎来市场开拓黄金期，小分子市场一家独大。直到2009年吉非替尼再次被批准用于治疗EGFR突变阳性的NSCLC患者，但早已失去市场份额。后随着2013年二代药物上市，一代药物全球销量下滑。
- 亚洲临床数据两药相似，国内市场吉非替尼上市早、价格低，因此销售额高。由于吉非替尼在亚洲的临床数据与厄洛替尼差距不大，而且上市时间早一年，价格比厄洛替尼便宜13%，因此销售表现优于厄洛替尼，2017年吉非替尼中国区销售额为9.7亿元，同期厄洛替尼国内销售额约2.9亿元（PDB样本医院销售0.96亿元，放大3倍）

图14：2010~2017吉非替尼与厄洛替尼全球市场份额变化



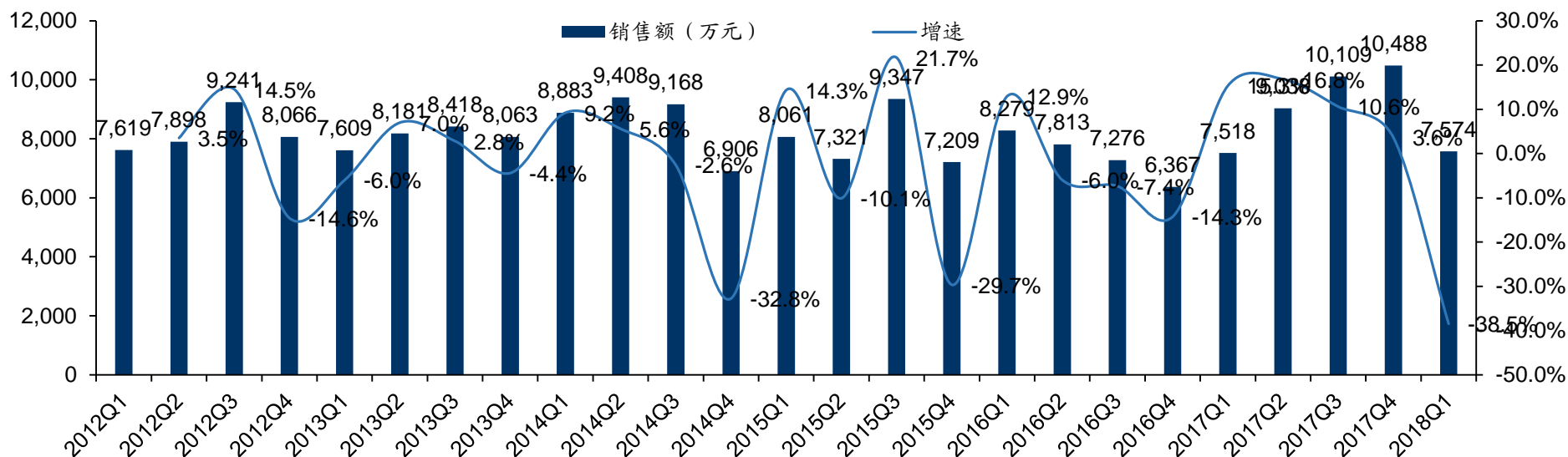
资料来源：公司年报、药智网、PDB、国信证券经济研究所整理



# 进口双雄，处境不同：吉非替尼销量平稳

- 2017年新版医保目录发布，第一代药物吉非替尼、厄洛替尼、国产埃克替尼均被纳入，三者降价幅度分别为55%、67%、54%，降价后患者月均治疗费用相差不大。
- 阿斯利康2017年报披露吉非替尼在中国销售额由于受益于医保的原因同比增加24%达到1.44亿美元。根据PDB数据分析，进入医保后销量提升已经抵消降价带来的影响。
- 此外吉非替尼在中国的结构专利（喹唑啉衍生物，专利号：ZL96193526.X）保护期于2016年4月23日到期，目前国内已超过20家公司在申请吉非替尼的仿制。其中齐鲁制药的吉非替尼首仿药艾瑞可于2017年2月获批上市。

图15：2012-2018Q1样本医院吉非替尼销售情况

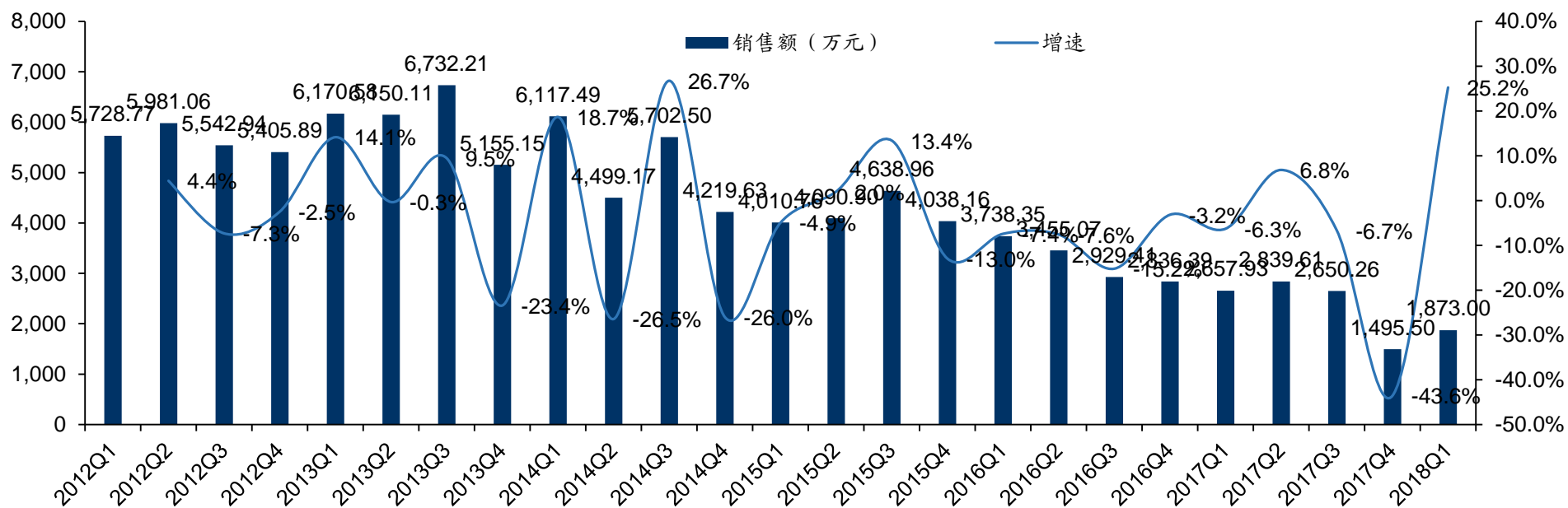


资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

# 进口双雄，处境不同：厄洛替尼市场下滑严重

- 同样纳入医保，2017Q4厄洛替尼销售额只有同期吉非替尼的1/7，市场份额缩水严重，其在中国的结构专利（喹唑啉衍生物，专利号：ZL96102992.7）的保护期也于2016年3月28日到期，目前已有多家公司在申请厄洛替尼的仿制。我们预计由于销售推广，国产替代等因素厄洛替尼国内市场会进一步下滑。

图16：2012-2018Q1样本医院厄洛替尼销售情况



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

# 政策支持仿制药

- 2018年3月，国务院发布《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》，提出优化仿制药的流程、一致性评价工作等政策，鼓励国内优质仿制药企业，促进仿制药研发，提升仿制药质量疗效，提高药品供应保障能力。

## 促进仿制药研发

- 制定鼓励仿制的药品目录
- 加强仿制药技术攻关
- 完善药品知识产权保护

## 提升仿制药质量疗效

- 加快推进仿制药质量和疗效一致性评价工作
- 提高药用原辅料和包装材料质量
- 提高工艺制造水平
- 严格药品审评审批
- 加强药品质量监管

## 完善支持政策

- 及时纳入采购目录
- 促进仿制药替代使用
- 发挥基本医疗保险的激励作用
- 明确药品专利实施强制许可路径
- 落实税收优惠政策和价格政策
- 推动仿制药产业国际化
- 做好宣传引导

# 专利到期，仿制药国内企业争相布局

■ 以吉非替尼为例，截至2017年，国内企业仿制药申请已超过20家，其中不乏恒瑞医药、白云山、石药集团等行业龙头，齐鲁制药的国内首仿药伊瑞可已率先上市，17年销售额约为1.4亿元。我们认为未来几年仿制药的上市会进一步加剧市场竞争。重点关注科伦药业、石药集团、恒瑞医药仿制药的申请进展，上市时间、价格、销售能力将综合决定仿制药未来市场格局。

表11：吉非替尼仿制药申请企业

序号	申请公司名称	申请公司注册资本	受理号	注册开始时间
1	齐鲁制药（海南）有限公司	500万美元	CYHS1490010/CYHS1200411	2017年2月已上市
2	广州白云山医药股份有限公司白云山制药总厂	129,134.07万元	CYHS1301967	2016-2-3申请
3	湖南科伦制药有限公司	8,200.0万元	CYHS1301564	2016-1-14
4	江苏恒瑞医药股份有限公司	195,649.91万元	CYHS1300094	2016-1-21
5	江苏万高药业有限公司	985.37万元	CYHS1301615	2016-1-28
6	江苏正大天晴药业集团股份有限公司	49,000万元	CYHS1300257	2015-12-30
7	山东罗欣药业集团股份有限公司	6,096万元	CYHS1300490	2016-1-14
8	石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司	3,975.47万元	CYHS1300464	2015-12-30
9	四川美大康华康药业有限公司	10,000万元	CYHS1400724	2016-2-4
10	浙江海正药业股份有限公司	96,553.18万元	CYHS1301970	2016-2-4
11	南京优科制药有限公司	6,100万元	CYHS1301952	2016-1-28
12	北大医药股份有限公司	59,598.74 万元	CYHS1400249	2016-3-11
13	广州南新制药有限公司	750万美元	CYHS1401387	2016-2-29
14	国药一心制药有限公司	10,000万元	CYHS1400017	2016-2-19
15	海南锦瑞制药有限公司	2,000万元	CYHS1401443	2016-3-10
16	江苏正大清江制药有限公司	4,896万元	CYHS1401243	2016-2-29
17	苏州特瑞药业有限公司	5,000万元	CYHS1400645	2016-2-29
18	重庆莱美药业股份有限公司	20,179.3757万元	CYHS1400530	2016-3-1
19	辰欣药业股份有限公司	35,335.3万元	CYHS1401424	2016-8-4
20	浙江华海药业股份有限公司	78,530万元	CYHS1500530	2016-5-19
21	成都新恒创药业有限公司	1,100万元	CYHS1402040	2016-5-19
22	上海创诺制药有限公司	750万美元	CYHS1500453	2016-6-20
23	山东新时代药业有限公司	18,900万元	CYHS1500521	2016-7-14
24	珠海润都制药股份有限公司	7,500万元	CYHS1501173	2015-7-16
25	海南通用同盟药业有限公司	18,000万元	CYHS1501133	2016-10-27

资料来源：CDE、公司公告、国信证券经济研究所整理

# 专利到期，仿制药国内企业争相布局

表12: 厄洛替尼仿制药申请企业

序号	申请公司名称	申请公司注册资本	受理号	注册开始时间
1	齐鲁制药（海南）有限公司	500万美元	CYHS1200467 /CYHS1200469/CYHS1200468	2015-8-21
2	重庆华邦制药有限公司	45,000万元	CYHS1300555	2015-12-24
3	重庆圣华曦药业股份有限公司	6,600 万元	CYHS1400962 /CYHS1400963	2016-2-4
4	浙江华义医药有限公司	1950万美元	CYHS1401811	2015-12-24
5	亿腾药业（泰州）有限公司	1,000万元	CYHS1301764	2015-12-10
6	山东罗欣药业集团股份有限公司	6,096万元	CYHS1301212 /CYHS1301213	2016-1-28
7	南京优科制药有限公司	6,096万元	CYHS1301573 /CYHS1300596	2016-1-28
8	南京先声东元制药有限公司	23,314.39万元	CYHS1300597/CYHS1300596	2015-12-30
9	江苏正大天晴药业集团股份有限公司	49,000万元	CYHS1300256 /CYHS1300255	2015-12-30
10	江苏万高药业有限公司	985.37万元	CYHS1400301	2016-2-3
11	江苏豪森药业股份有限公司	3,780万元	CYHS1201440 /CYHS1201441	2015-12-30
12	湖南科伦制药有限公司	59,598.74 万元	CYHS1302025/CYHS1302024	2016-1-14
13	福安药业集团庆余堂制药有限公司	20,667.56万元	CYHS1401263/CYHS1401264	2016-2-4
14	辰欣药业股份有限公司	35,335.3万元	CYHS1302128/CYHS1302129	2016-2-3
15	苏州特瑞药业有限公司	5,000万元	CYHS1401944 /CYHS1401940	2016-2-19
16	四川美大康华康药业有限公司	10,000万元	CYHS1401795/CYHS1401797/CYHS1401796	2016-2-29
17	上海创诺制药有限公司	750万美元	CYHS1401214	2016-2-19
18	山东孔府制药有限公司	1,000万元	CYHS1400375 /CYHS1400376/CYHS1400377	2016-2-18
19	国药一心制药有限公司	10,000万元	CYHS1400964	2016-3-1
20	成都新恒创药业有限公司	1,100万元	CYHS1500285	2016-3-10
21	海南锦瑞制药有限公司	2,000万	CYHS1500400/CYHS1500399	2015-8-10
22	福建南方制药股份有限公司	8,550万元	CYHS1500445/CYHS1500446	2016-6-8
23	珠海润都制药股份有限公司中山分公司	7,500万元	CYHS1500332	2016-7-14
24	珠海联邦制药股份有限公司	7,500万元	CYHS1501291/CYHS1501292	2016-8-1
25	深圳信立泰药业股份有限公司	104,601.60万元	CYHS1501174/CYHS1501175	2016-8-1
26	海南中化联合制药工业股份有限公司	7,500万元	CYHS1401836	2016-8-1
27	杭州中美华东制药有限公司	7,230.813万元	CYHS1501489	2016-10-24
28	海南全星制药有限公司	4,738万元	CYHS1500761/CYHS1500760	2016-10-27

资料来源：CDE、公司公告、国信证券经济研究所整理

# 埃克替尼：国产抗癌明星

- **制药领域的“两弹一星”**。埃克替尼作为国内首个自主研发的靶向小分子抑制剂，拥有极高声誉，其研发和销售企业贝达药业于2016年上市，也是国内上市的首个完全以创新药的研发生产为路线的科技公司。
- **疗效相当，不良反应更少**。国内埃克替尼和吉非替尼的头对头临床试验评价了两组药物的无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、疾病进展时间（TTP），结果显示埃克替尼与吉非替尼疗效相当，不良反应更少。

表13：埃克替尼与吉非替尼临床数据对比

指标	组别	
	埃克替尼组（N=199）	吉非替尼组（N=196）
客观缓解率（ORR）	27.6%	27.2%
疾病控制率（DCR）	75.4%	74.9%
中位PFS（月）	4.6（3.5~6.3）	3.4（2.3~3.8）
中位TTP（月）	5.2（3.6~6.6）	3.7（2.5~5.5）
中位OS（月）	13.3（11.1~16.2）	13.9（11.4~17.3）
不良反应率	60.5%	70.4%

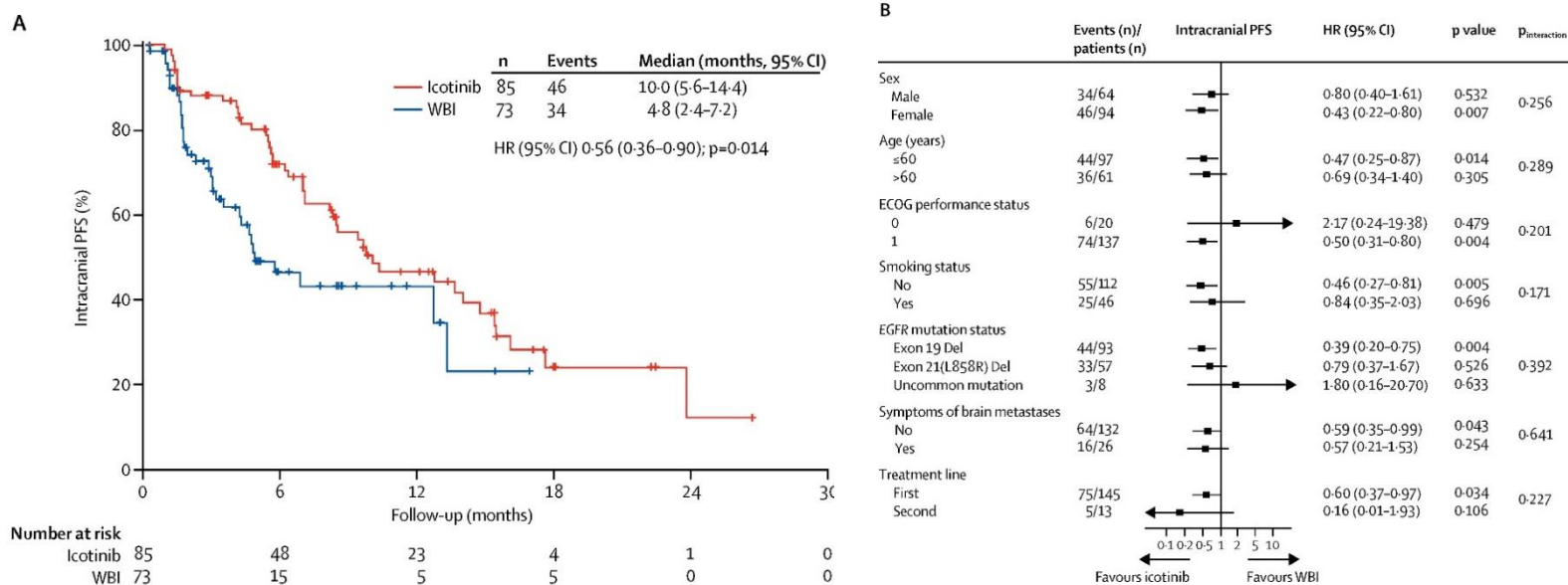
资料来源：公司官网、国信证券经济研究所整理



# 埃克替尼：BRAIN研究为脑转移治疗立标杆

- **BRAIN研究结果超预期，治疗脑转移效果显著。** BRAIN研究是评价埃克替尼与全脑放疗（WBI）联合标准化疗在EGFR突变的晚期NSCLC脑转移患者中的疗效和安全性的III期临床试验，结果显示埃克替尼组与WBI组的中位无进展生存期iPFS分别为10.0个月和4.8个月，安全性方面，埃克替尼组和WBI组的3级以上不良反应发生率分别为8%和38%。总体上埃克替尼组较WBI联合组的iPFS显著延长，不良反应明显减少。
- **脑转移治疗棘手。** 非小细胞肺癌发生脑转移的概率较高接近30%，而且有25%的肺腺癌患者就诊时就已经出现脑转移。脑转移一般治疗方案是放疗+化疗，但生存期较短。我们认为BRAIN研究结果将有利于埃克替尼锁定肺癌的细分治疗市场。

图17：埃克替尼与WBI+化疗在脑转移治疗中临床数据对比

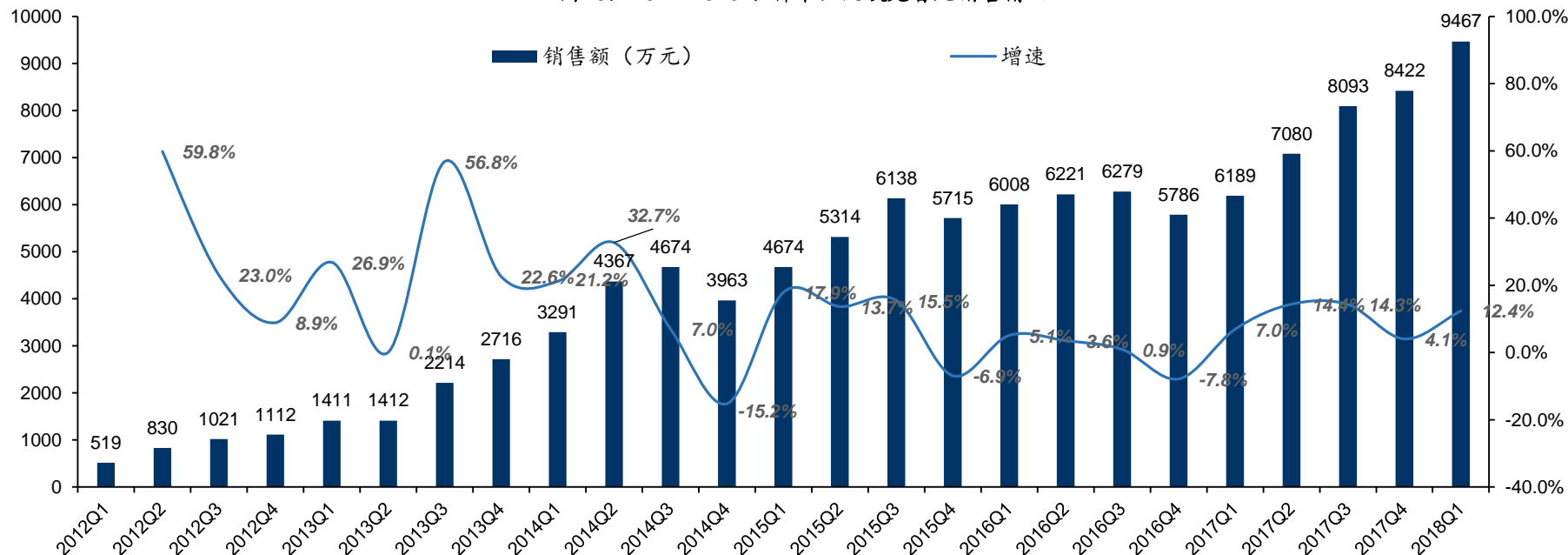


资料来源：The Lancet、国信证券经济研究所整理

# 纳入医保，埃克替尼以价换量保增长

- 纳入医保后，埃克替尼降价幅度较大（54%），而医保带来的放量体现充分，PDB数据显示2017年起样本医院销售额放量迅速。公司年报披露全年销量同比增长超过42%，销售总收入略有下降，但基本弥补了大幅降价的影响，市场份额继续保持领先。
- 我们预计随着医保的逐步推进，以及仿制药的未来几年争相入市，第一代小分子抑制剂的市场竞争将更加激烈，厄洛替尼空间会被持续压缩，吉非替尼、埃克替尼也将面临仿制药的冲击，但两者均已进入医保，具有先发优势，以价换量，利于市场份额的保有。

图18：2012-2018Q1样本医院埃克替尼销售情况



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

# 未来渗透率提升带来EGFR-TKIs市场扩容

■ **2018年EGFR-TKIs市场规模估计在40亿。**我们根据PDB数据测算，2017年EGFR-TKI小分子抑制剂的渗透率约为13.3%，未来随医保放量、治疗费用降低等利好因素推动，2018年渗透率超过16%是大概率事件，若渗透率达到20%，可为市场带来17亿的增量空间。

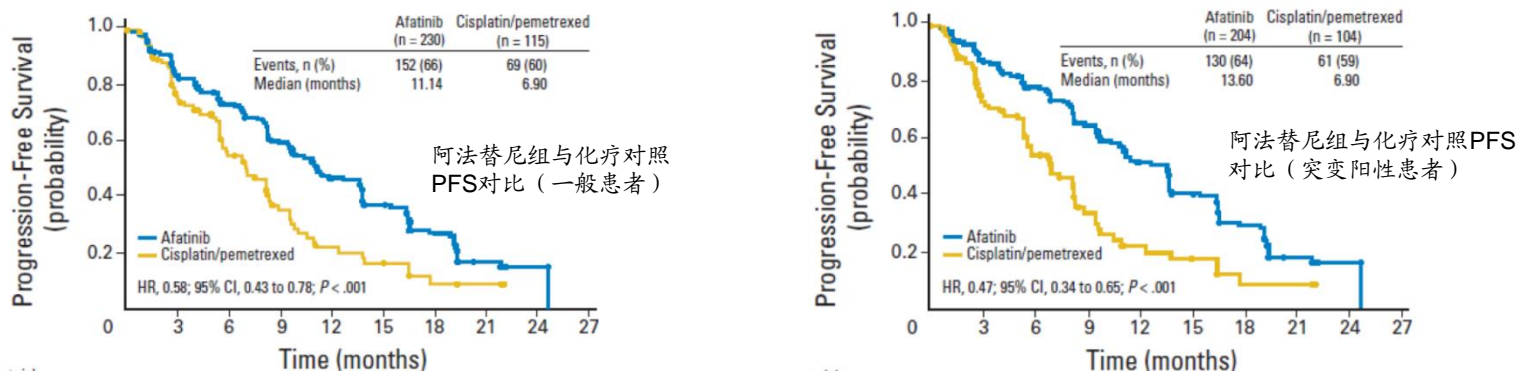
表14: EGFR-TKIs市场渗透率测算

关键因素	计算方法			
肺癌患者总人数	根据中国国家癌症登记中心2017年统计数据估算，2017年肺癌患者总人数约80万			
目标患者比列	非小细胞肺癌85% * EGFR突变阳性50%=42.5%			
目标患者人数	80万 * 42.5% =34万			
单人治疗费用	人均治疗费用200元/天*平均治疗周期365天（疾病进展或耐药平均周期约为一年）=7.3万			
渗透率	13.3%（2017实际估算）	13.3%	16.2%	20%
EGFR-TKIs市场规模	33亿	33亿	40亿	50亿
	2017年（PDB数据估算）	2018年（悲观预计）	2018年（中性预计）	2018年（乐观预计）

资料来源：PDB、国信证券经济研究所测算

# 加速上市，二代EGFR-TKIs 虎视眈眈

图19：阿法替尼与化疗组临床数据对比



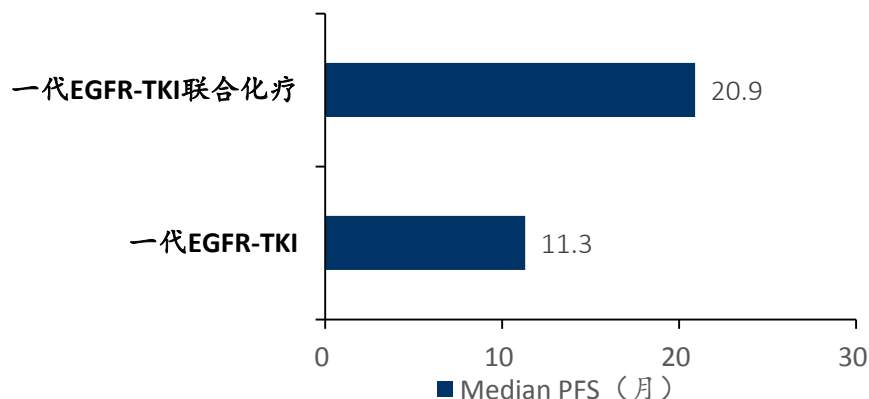
资料来源：Biodrugs、国信证券经济研究所整理

- **药效优于初代，但副作用大。**第二代EGFR-TKIs是为应对第一代获得性耐药T790M突变而设计，临床前数据显示其不可逆结合的方式可以高效地作用于胞内区敏感突变的EGFR激酶域，大幅提升抑制能力，但由于其选择性很差，正常细胞也会受影响。临床数据上，虽然肿瘤抑制效果优于第一代EGFR-TKIs，但过高的IC50导致了其狭窄的治疗窗口，并且会引发严重的副作用，因此目前治疗上主要被用来针对EGFR敏感突变。临床数据上，对EGFR突变阳性/阴性突变的患者，都可以大幅提升iPFS。
- **阿法替尼登陆国内市场。**勃林格殷格翰的第一个非小细胞肺癌药物阿法替尼于2017年2月获得CFDA批准在国内上市，当年销售额0.16亿。作为首个第二代不可逆EGFR-TKI，不仅抑制EGFR，对HER2靶点也有抑制作用，阿法替尼目前已在全球60多个国家获批上市。
- **达克替尼能否后发制人。**另一个第二代EGFR-TKI达克替尼处境则略微尴尬，辉瑞制药2018年4月初向FDA递交该药物的上市申请，2018年5月向CFDA提交1类进口的上市申请(受理号JXHS1800023、JXHS1800024)。目前在初代和第三代EGFR-TKI都已上市，并且进度落后于同代阿法替尼的情况下，达克替尼后期市场并不乐观。

# 联合化疗或可延长药物生命周期

- **联合化疗可改善iPFS。**2011年10月至2014年9月，在日本进行的III期临床试验NEJ009比较了吉非替尼单药与吉非替尼、卡铂和培美曲塞联合方案一线治疗EGFR突变型晚期NSCLC患者的疗效。与单药相比，尽管两组PFS2并无统计学差异（PFS2：在联合组定义为随机后至患者第一次发生疾病进展的时间，在单药组定义为随机后至第一次疾病进展后切换至双药化疗再次发生进展的时间）但GCP联合方案可显著改善患者的中位无进展生存期iPFS（20.9个月 vs 11.2个月）。
- **用药周期=无进展生存期。**联合化疗方案的开发不仅为患者提供了更好的选择（ASCO也将其作为第2推荐），也可大幅延长第一代EGFR-TKI的使用周期，参考企业现有的销售价格和策略，若联合化疗在临床治疗中大面积铺开，患者的月均治疗费用不变，PFS的延长会带来EGFR-TKI总销量的提升，患者生命延续的同时也拉长药物的周期。

图20：EGFR-TKI联合化疗与EGFR-TKI单药中位无进展生存期对比



资料来源：J Clin Oncol、国信证券经济研究所整理

# 一代、二代EGFR-TKIs药物适应症拓展瞄准增量市场

表15: 已上市EGFR-TKIs适应症拓展临床试验

	NCT number	Phase	适应症	起始时间	预计结束时间	地点
厄洛替尼	NCT02273362	phase I/II	肝纤维化患者的肝癌控制	2014.11.24	2019.1.1	美国
	NCT02942095	Phase I	实体瘤	2017.3.6	2020.3	美国
	NCT02154737	Phase I	胰腺癌	2013.7	2018.7	美国
	NCT02961374	Phase II	结肠癌	2017.10.27	2019.1.1	美国
	NCT02689336	Phase II	小儿实体瘤	2016.8.6	2020.3.31	美国
	NCT02748707	Phase II	口腔鳞状细胞癌	2015.8	2020.8	印度
吉非替尼	NCT03170180	Phase II	转移性胃癌	2017.3.1	2020.10.31	韩国
	NCT02447419	Phase II	复发性实体瘤	2014.12.3	2018.12	韩国
埃克替尼	NCT03222622	Phase II	轻中度银屑病	2017.9.29	2018.12	中国杭州
	NCT02375581	Phase II	食管癌	2015.1	2018.12	中国杭州
	NCT02934256	Phase II	前庭神经鞘瘤 神经纤维瘤病	2016.7	2018.6	中国北京
阿法替尼	NCT02122172	Phase II	尿路上皮癌	2013.10.30	2018.8	美国
	NCT01522768	Phase II	食管胃癌	2012.3	2019.2	美国
	NCT01427478	Phase III	头颈癌	2011.9	2021.9	法国
	NCT02423525	Phase I	脑癌	2016.12	2020.12	美国
	NCT03083678	Phase II	转移性脊索瘤	2018.6	2019.12	意大利、荷兰、英国
	NCT02372006	Phase I/II	神经外胚瘤 横纹肌肉瘤	2015.4.29	2019.8.15	勃林格殷格翰
达克替尼	NCT01728233	Phase II	阴茎肿瘤, 鳞状细胞癌	2013.6.15	2018.2.15	意大利

资料来源: Clinical Trials、国信证券经济研究所整理

- 第一、二代EGFR-TKIs靶点明确, 疗效显著, 目前已开展多种适应症的临床试验, 包括实体瘤、肝癌、胰腺癌、消化系统癌症等。第三代奥希替尼暂无适应症拓展的试验开展。



# 第三代奥希替尼极速上市



## 奥希替尼极速上市之路

2012年，阿斯利康研发的奥希替尼（AZD9291）问世。

2016年12月，在第17届WCLC（世界肺癌大会）现场，奥希替尼的首个随机、III期临床试验AURA3研究正式公布。

2017年2月03日获CDE承办受理。

2017年9月28日，NCCN肺癌临床实践指南进行了更新，将奥希替尼列入EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC一线治疗的推荐方案之一。

2013年，AURA临床研究（I期）正式启动。

2015年11月，基于AURA（I/II期）研究数据，美国FDA批准奥希替尼上市。

2017年3月22日，获得CFDA批准上市。

2017年10月9日，阿斯利康公司宣布，FDA授予奥希替尼用于EGFR突变阳性晚期NSCLC患者一线治疗的“突破性疗法”称号。

表16：奥希替尼全球主要地区上市时间

主要地区	上市时间
美国	2015.11.13
欧洲	2016.2.2
日本	2016.3.28
中国	2017.3.24

资料来源：公司官网、国信证券经济研究所整理

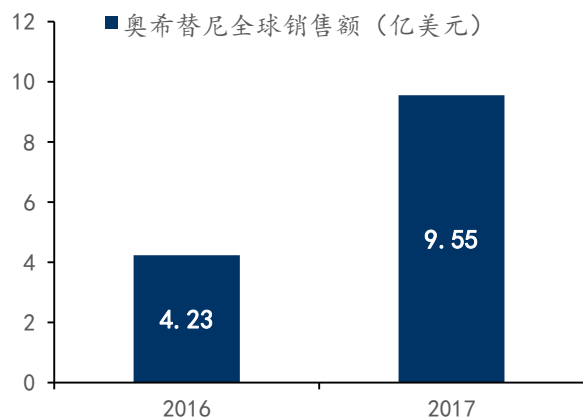
■ 意义重大,上市神速。2017年3月24日阿斯利康公司研发的奥希替尼（Osimertinib 商品名：TAGRISSO 泰瑞莎）获得中国CFDA批准上市，因为对治疗晚期肺癌患者疗效出众，从提交申请到被批准仅用了7个月。作为第三代针对非小细胞肺癌而设计的EGFR-TKI，奥希替尼是全球首个，也是中国第一个获批用于治疗EGFR T790M阳性突变的抗肿瘤药物。泰瑞莎已登陆美国、欧洲、日本、中国等47个国家及地区。

■ 相比第一代和第二代EGFR-TKIs，第三代药物奥希替尼有显著的优点：

- 对导致第一代EGFR-TKI药物失效的T790M突变依然有效；
- 第三代TKI的高特异性能产生有效的精准抑制，副作用减小；
- 对于EGFR突变的晚期非小细胞肺癌患者，一线方案使用奥希替尼比使用标准治疗（厄洛替尼或吉非替尼），无进展生存时间（PFS）明显延长（18.9 vs 10.2个月）。

# 从二线到一线治疗，奥希替尼主打高端市场

图21：奥希替尼全球销售额



资料来源：公司年报、国信证券经济研究所整理

- FDA于2018年4月份批准奥希替尼作为EGFR突变的转移性NSCLC患者的一线治疗药物。而在此之前，奥希替尼主要作为晚期非小细胞肺癌的二线治疗用药。
- 奥希替尼在一线二线治疗中疗效全面碾压化疗，副作用更小，而且目前没有第三代竞争对手上市，阿斯利康借助FDA极速审批的“救命药”光环，将奥希替尼的定价明显高出以往靶向小分子药物。其在国外月均治疗费用1.25万美元左右，进入国内市场后，尽管价格调整，但月治疗费用也要5万元。
- 在营销上，阿斯利康高调宣传三代概念；以推广T790m耐药检测来带动用药；不光做临床肿瘤科，病理科、内镜室和检验科也将同步覆盖。吉非替尼纳入医药目录后价格下降，阿斯利康将吉非替尼市场下沉，拉低第一代药物费用，为奥希替尼输送更多潜在患者；而奥希替尼做大城市大医院，主打复发的高端患者，以弥补阿斯利康第一代药物在NSCLC治疗线上的市场衰退。

表17：已上市EGFR-TKIs进入医保前后治疗费用对比

EGFR-TKI	生产厂家	商品名	规格	单盒疗程/天	历史单价/元	现单价/元	历史月均治疗费用/万元	现月均治疗费用/万元
吉非替尼	阿斯利康	易瑞沙	250mg*10片	10	5240	2359	1.57	0.77
厄洛替尼	罗氏	特罗凯	150mg*7片	7	4200	1365	1.8	0.84
埃克替尼	贝达药业	凯美纳	125mg*21片	7	1680	1399	0.72	0.60
奥希替尼	阿斯利康	泰瑞莎	80mg*30片	30	\	51000	\	5.1（第一年购买4个月送8个月）

资料来源：公司年报、CDE、国信证券经济研究所整理

# 本土新秀，第三代药物艾维替尼申请上市

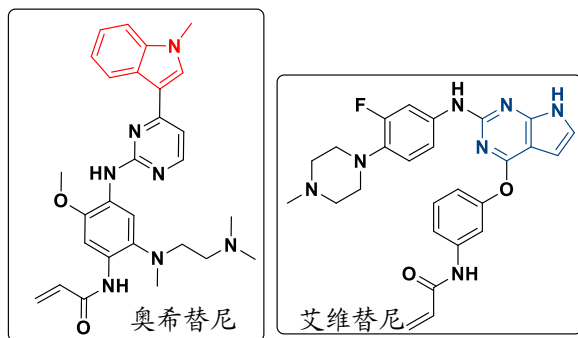
表18：艾维替尼上市申请办理状态

受理号	药品名称	企业名称	申请类型	注册类型	承办日期	状态开始时间	办理状态
CXHS1800009	马来酸艾维替尼胶囊	浙江艾森药业有限公司	新药	1	2017-06-25	2018-06-21	在审评审批中
CXHS1800010	马来酸艾维替尼胶囊	浙江艾森药业有限公司	新药	1	2017-06-25	2018-06-21	在审评审批中
CXHS1800008	马来酸艾维替尼	浙江艾森药业有限公司	新药	1	2017-06-22	2018-06-20	在审评审批中

资料来源：CFDA、国信证券经济研究所整理

- **艾维替尼申请上市。**2018年6月22日，艾森药业开发的靶向T790M突变的第三代EGFR抑制剂马来酸艾维替尼提交上市申请获得CDE承办受理，即将成为首个国内自主研发并上市的第三代新药与奥希替尼抢占非小细胞肺癌的市场。
- **国产原创新药。**作为国家1类新药，艾维替尼拥有全球化合物专利，最早于2014年9月获得国家CFDA和美国FDA临床批件，2015年相继在中美启动I期临床研究，成为首个进入中国临床研究并同步开展美国临床研究的自主创新药物。

图22：艾维替尼奥希替尼结构对比



资料来源：Molecular Cancer Therapeutics、国信证券经济研究所整理

- **新药亮点：**相比于奥希替尼，艾维替尼主要有两大不同。
  - 母核：结构上拥有吡咯并嘧啶环的母核结构，这也可能是其耐药机理不同于奥希替尼的原因。
  - 副反应：初期临床试验中，副作用较小，不仅比一代二代（腹泻，皮疹）好，而且没有出现间质肺炎，高血糖等三代药物出现过的严重副作用。

# 第三代EGFR-TKIs研发：机遇和风险并存

■ 海内外有诸多药企进行三代EGFR-TKIs的研发，但由于副反应严重、药效不达预期等原因，不少药物被迫终止上市或研发。



■ **Rociletinib数据不一致上市被否。** 克洛维斯肿瘤公司研发的抗肺癌药Rociletinib（CO-1686）与奥希替尼几乎同一时间开展临床试验，但最后结果却大相径庭。2016年4月FDA肿瘤药物顾问委员会小组否决了rociletinib通过快速审批的申请。经过将两项Rociletinib治疗晚期EGFR T790M突变患者的研究数据分析，结果发现总缓解率远低于该药之前所宣称的53%，同时Rociletinib存在更多更为严重的不良事件，包括较高的高血糖和QT间期延长发生率。最终，同年6月克洛维斯终止了Rociletinib项目。



■ **ASP8273 III期被终止。** 2017年5月11日，Astellas终止了EGFR T790M抑制剂ASP8273的III期SOLAR试验。SOLAR研究主要评估ASP8273和厄洛替尼/吉非替尼一线治疗EGFR突变的晚期或转移性不可手术切除的NSCLC患者的安全性和有效性。安斯泰来并未公布失败原因。



■ **EGF816 II期数据不达预期。** 诺华研发的EGF816目前进行到临床II期，数据显示EGF816中位无进展时间为9.2个月，而奥希替尼对于T790M阳性患者的中位无进展生存期是11个月，客观缓解率EGF816为44%奥希替尼为66%，EGF816的疗效与不良反应方面均逊色于奥希替尼。

# 第三代EGFR-TKIs研发：机遇和风险并存

■ 目前三代EGFR-TKI研发的企业海外有诺华、辉瑞，国内有华东医药的迈华替尼（II期）、上海艾力斯（II期）、贝达药业（I期）、豪森制药（I期）。

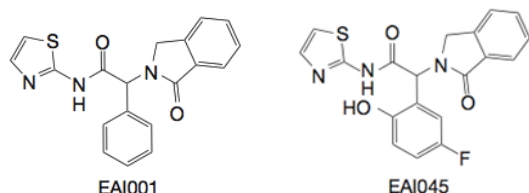
表19：在研第三代EGFR-TKIs

药物代号	研发企业	临床进展	药物特点
HS-10296	豪森制药	Phase I	独特的分子结构，有独特的代谢途径，可以很好地规避严重的皮疹和胃肠道毒性等不良反应。
艾氟替尼	上海艾力斯	Phase II	该药的耐受性良好，不良反应轻微；有较好的药代参数，符合一天一次给药要求。
BPI-15086	贝达药业	Phase I	数据未知。
GMA204	鸿运华宁联合苏州韬略	Phase I	分子量小，可以透过血脑屏障。
YZJ-0318	扬子江药业	Phase I	高选择性以及预期更少的副反应。
迈华替尼	华东医药	Phase II	水溶性高。
EGF816	诺华	Phase II	药效整体不如奥希替尼。
PF-06747775	辉瑞	Phase II	数据未知。

资料来源：FDA、CDE、公司公告、国信证券经济研究所整理

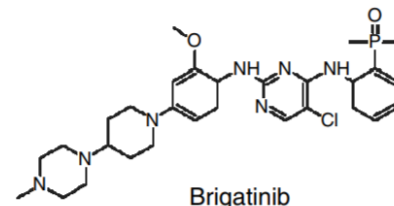
# C797S突变来袭，第四代研发箭在弦上

图23: EAI001、EAI045结构



资料来源: Nature、国信证券经济研究所整理

图24: 布格替尼结构



资料来源: Nature、国信证券经济研究所整理

- **全新化合物解决C797S耐药。**在经历过奥希替尼治疗的患者中，约有22%会产生C797S突变，目前所有的EGFR-TKIs都无法解决C797S突变产生的耐药问题。2016年Nature杂志上首次报道了EAI045化合物联合单抗可以有效解决C797耐药，拉开第四代抑制剂研究的序幕。
- 研究者在化合物EAI001的结构基础上改造合成了EAI045，其进一步的活性数据发现：
  - 相比野生型，EAI045对L858R、T790M、(L858R/T790M)有非常高选择性。
  - 对250多种蛋白激酶没有抑制作用，良好的安全性，未来临床可能会较少的副作用。
  - 联合西妥昔单抗有效抑制L858R/T790M/C797S三重突变的BaF<sub>3</sub>细胞增值和缩小耐药小鼠的肿瘤体积。

- **他山之石：**2017年Nature杂志发表了关于ALK抑制剂布格替尼最新研究结果，发现其与西妥昔单抗连用不仅对T790M/del19双突变非小细胞肺癌具有抑制效果，而且对C797S/T790M/del19三重突变NSCLC细胞也有活性。因此，布格替尼很可能成为“第四代EGFR-TKI肺癌靶向药”。
- 目前在临床试验上作为ALK抑制剂的布格替尼只被用来治疗初次经ALK靶向药物治疗后产生耐药的肺癌患者，对C797S突变还未开展临床研究。



# 伴随诊断是精准医疗的前提

- 伴随诊断是实现肿瘤精准治疗的前提。对患者进行进一步药物治疗前，需要检测患者基因突变的类型，根据诊断结果反应的信息来选择合适的靶向药物。
- 在NSCLC中，占比高达50%EGFR基因突变是相关靶向药物治疗的重要标记物。临床上，部分晚期肺癌患者由于缺乏足够的肿瘤组织或细胞学标本而无法从EGFR-TKIs治疗中获益。作为组织标本的补充，血液样本有着巨大的临床应用潜力。而且血浆检测相比组织标本具有采集方便、无创、安全等优势，更容易被受检者所接收。
- EGFR基因突变的检测方法包括：直接测序法、基于即时PCR（real-time PCR）基础上的方法（如突变扩增阻滞系统 ARMS）、片段长度分析、变性高效液相色谱技术等。近年来，检测方法更新加速，国内相关企业产品密集获批，有望在国际竞争中弯道超车。

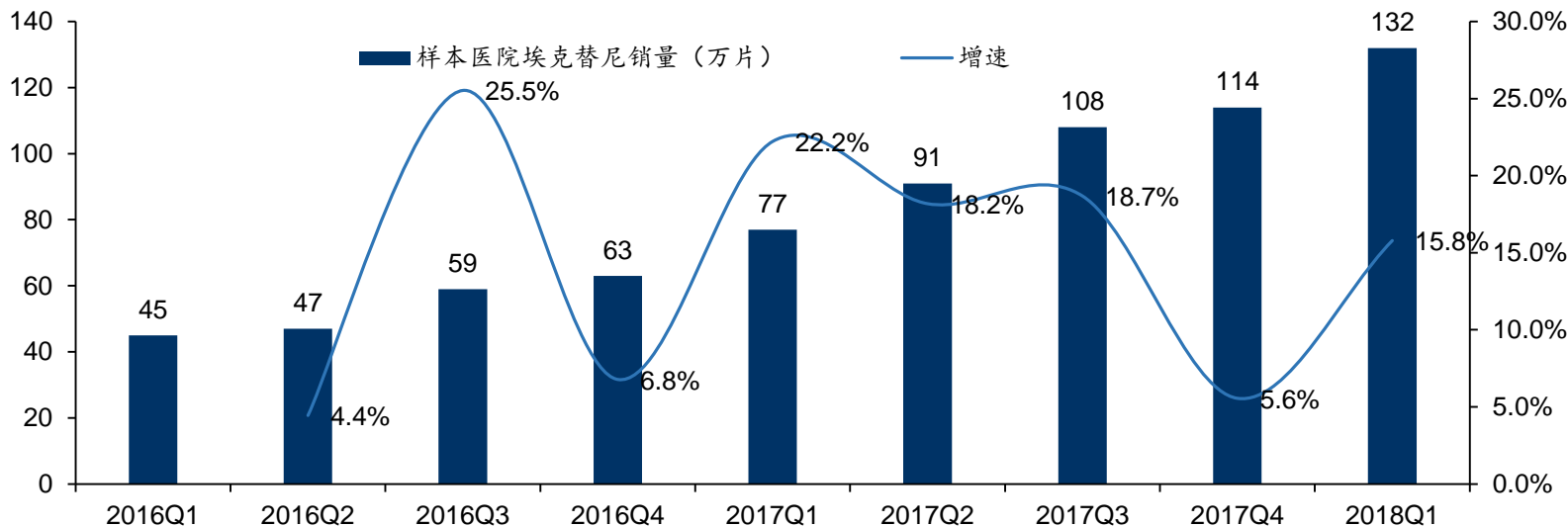
## 近期获批产品：

- 艾德生物：Super-ARMS®EGFR基因突变检测试剂盒于2018年1月19日获得CFDA批准上市，为我国首个以伴随诊断试剂标准获批上市的ctDNA检测试剂盒。用于临床检测NSCLC患者血液ctDNA中EGFR基因突变状态，实现无创取样、快速检测，使更多患者快速获得精准治疗的机会并且可筛选适合接受一代至三代EGFR靶向药物治疗的患者。
- 燃石医学：2018年7月23日基于下一代测序技术（“Next-generation” sequencing technology，简称NGS）的EGFR/ALK/BRAF/KRAS基因突变联合检测试剂盒”获得准产批件，NGS平台相比于传统方法特点在于可以平行检测多基因、多位点、多种变异。燃石产品的获批在国内伴随诊断市场具有里程碑式的意义。
- 诺禾医学：2018年8月13日，CFDA批准天津诺禾致源生物信息科技有限公司“人EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1基因突变检测试剂盒（半导体测序法）”产品上市。该多基因检测试剂盒能够一次覆盖与NSCLC靶向治疗用药相关的六个基因，提示患者治疗相关的敏感、潜在耐药及基因共突变信息，为医生和患者提供更全面的靶向治疗的解决方案。

# 埃克替尼纳入医保，伴随诊断业务潜力巨大

- 在艾德生物新一代检测试剂盒与EGFR-TKIs的疗效相关性研究中，埃克替尼是唯一获批用于19号外显子缺失、L858突变的非小细胞肺癌治疗的第一代EGFR-TKI，而吉非替尼、厄洛替尼因样本量不足尚未获批，此外新一代试剂盒检测出的T790M阳性患者服用奥希替尼的客观反应率（ORR）高达64%，优于Cobas EGFR V2.0（罗氏）和数字PCR，可有效指导奥希替尼的治疗。
- 埃克替尼纳入医保后销量放量明显，且保持高速增长，行业扩容有望让艾德生物成为最大受益者。

图25：2016~2018Q1样本医院埃克替尼销量



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

# 伴随诊断渗透率有望提升

- 艾德生物EGFR产品渗透率约10%，后续有望提升。2017年艾德生物业务总收入3亿元，其中EGFR基因系列产品收入1.5亿元，2017年肺癌患者发病人数约80万，产品出厂价1400元（医院测试单价3000元），人均检测1.5次，由此我们测算2017年渗透率约为10.5%。随着埃克替尼纳入医保市场份额加速提升，奥希替尼后期国内市场会进一步打开，2018年艾德生物EGFR系列市场渗透率有望突破20%。

表20：艾德生物EGFR伴随诊断业务空间测算

关键因素	计算方法			
肺癌患者总人数	根据中国国家癌症登记中心2017年统计结果估算，2017年肺癌患者总人数约80万			
目标患者比列	非小细胞肺癌85%			
目标患者人数	80万 * 85% =68万			
产品出厂价*人均检测次数	1400元*1.5			
渗透率	10.5%（2017实际估算）	10.5%	20%	30%
EGFR基因产品收入	1.5亿	1.5亿	3亿	4.5亿
	2017年	2018年（悲观预计）	2018年（中性预计）	2018年（乐观预计）

资料来源：国家癌症登记中心、公司年报、国信证券经济研究所测算

# 小结

- 针对EGFR结构而设计的小分子抑制剂是非小细胞肺癌治疗中的主力军，与传统化疗相比，EGFR-TKIs可显著延长患者生存期，大幅改善生活质量，因此成为治疗EGFR突变患者的首选用药。但患者使用一年后会不可避免产生耐药，为克服耐药，EGFR-TKIs已发展到第三代。
- 由于疗效、价格、上市时间的差异，第一代药物在国内外市场表现有所不同。海外市场厄洛替尼因为疗效更好而领先吉非替尼，但自2013年来由于二代药物上市，厄洛替尼市场下滑较为明显；吉非替尼全球销售份额虽不如厄洛替尼但整体较为平稳。国内市场上，厄洛替尼由于价格偏高等因素近年来市场份额同样缩水严重，吉非替尼凭借国内上市时间早、价格便宜的优势保持份额稳定，贝达药业创新药埃克替尼则后来居上，17年市场份额已超三成，纳入医保后以价换量效果显著。目前在三者均已纳入医保的情况下，埃克替尼后期有望凭借良好药效+脑转移治疗预期+贝达强大的销售能力反超吉非替尼，在小分子抑制剂竞争中持续领先。此外，初代进口药专利到期，国内多家企业如科伦药业、齐鲁制药均已申请仿制药的上市，仿制药鼓励政策出台同样利好上述企业。第二、三代药物目前也已上市，小分子市场的竞争愈加激烈。
- EGFR-TKIs国内市场规模17年约33亿，18年或超40亿元，伴随诊断是实现药物靶向治疗的前提，因此EGFR-TKIs市场扩容会为基因诊断行业带来额外空间。艾德生物作为EGFR基因检测领域龙头，其新上市的产品可指导一至三代药物的使用，后期随医保靶向药放量导致伴随诊断需求上升，艾德生物领跑优势会继续扩大。
- EGFR-TKIs整体市场未来上行空间巨大，竞争激烈，取胜之石在于临床药效+销售策略+仿制药替代。推荐关注：贝达药业（埃克替尼以价换量成效显著，未来增长势头不减）；仿制药上市及在研企业：齐鲁制药（吉非替尼首仿药艾瑞可上市）、科伦药业（吉非替尼厄洛替尼仿制药申请上市）；艾德生物（伴随诊断受益EGFR-TKIs行业扩容）。

# EGFR单抗面临生物类似药上市竞争

# 已上市EGFR单抗药物对比

■ 全球上市的EGFR单克隆抗体主要有四种：虽然靶点相同，但抗体结构以及适应症均有差别。

表21：已上市靶向 EGFR 单抗整理

单抗种类	西妥昔单抗	尼妥珠单抗	帕尼单抗	耐昔妥珠单抗
英文	Cetuximab	Nimotuzumab	Panitumumab	Necitumumab
商品名	爱必妥	泰欣生	Vectibix	Portrazza
结构	人鼠嵌合单克隆抗体	人源化单克隆抗体	人源化单克隆抗体	重组人源化单克隆抗体
适应症	转移性头颈癌，非转移性头颈癌，转移性结直肠癌，非小细胞肺癌	鼻咽癌、头颈癌	转移性结直肠癌	非鳞状非小细胞肺癌
不良反应	耐受性好，不良反应大多可耐受，最常见的是痤疮样皮疹、疲劳、腹泻、恶心、呕吐、腹痛、发热和便秘等	轻度发热、血压下降、恶心、头晕、皮疹	常见的副作用，包括皮肤疹、疲惫、腹痛、恶心和腹泻	皮疹和低镁血症
剂型	静脉滴注液	静脉滴注液	静脉滴注液	静脉滴注液
规格	100mg/20mL/瓶	50mg/10mL/瓶	100mg/mL/瓶	800mg/mL/瓶
用量	每周给药一次。初始计量为400mg/m <sup>2</sup> 体表面积，其后每周250mg/m <sup>2</sup> 体表面积。	每周给药1次，共8周，每次两瓶	每14天给予6 mg/kg，60分钟静脉输注(≤ 1000 mg)或90分钟(> 1000 mg)	推荐剂量800 mg（绝对剂量）；每3周1疗程，在第1和8天静脉输注60分钟以上。
原研厂家	ImClone	百泰生物	安进	礼来
销售企业	BMS/默克/礼来	百泰生物	安进	利来
美国上市时间	2004	2006	2006	2015
中国上市时间	2006	2008	未上市	未上市
单价	4192元	1700元		
国内治疗费用	7万/月	1.36万/月		
国内销售额	2017年6.7亿（PDB测算）	2017年4.9亿（PDB测算）		

资料来源: CFDA、药品说明书、公司官网、PDB、国信证券经济研究所整理



# 西妥昔单抗主攻直肠癌，非小细胞肺癌治疗谋求突破

- **西妥昔单抗直肠癌治疗地位稳固。**西妥昔单抗属于重组人鼠嵌合单克隆抗体，对人 EGFR 有高度的亲和性，它与受体结合后阻止下游磷酸化以及相关信号通路的传导从而引起细胞的凋亡以及减少血管内皮生长因子的产生。该药2004年在美国上市，主攻直肠癌治疗领域，与化药伊利替康联合应用被NCCN推荐用于直肠癌的一线二线治疗，由于目前直肠癌治疗以多药联合化疗为主，因此西妥昔单抗地位十分稳固。
- **普通非小细胞肺癌患者治疗受益微弱。**尽管直肠癌治疗效果优异，但非小细胞肺癌患者在治疗中却一直收益微弱，近年来，多组临床试验考察了西妥昔单抗联合化疗药物对比单化疗药在非小细胞肺癌患者治疗中的效果。通过对比OS、PFS等数据，西妥昔单抗联合化疗的治疗方案对提高患者的OS、PFS效果不明显。
- **西妥昔+化疗，EGFR突变阳性患者治疗谋求突破。**据2015世界肺癌大会（WCLC）公布的一项临床研究数据，在EGFR阳性的晚期NSCLC患者的化疗方案中加入西妥昔单抗可使死亡风险降低44%。接受西妥昔单抗+化疗的55位患者中位总生存OS为11.8个月，56位仅接受化疗的患者中位OS为6.4个月。OS的提高是西妥昔单抗在NSCLC治疗领域迈进的坚实一步。

表22：西妥昔单抗治疗普通NSCLC患者相关临床数据

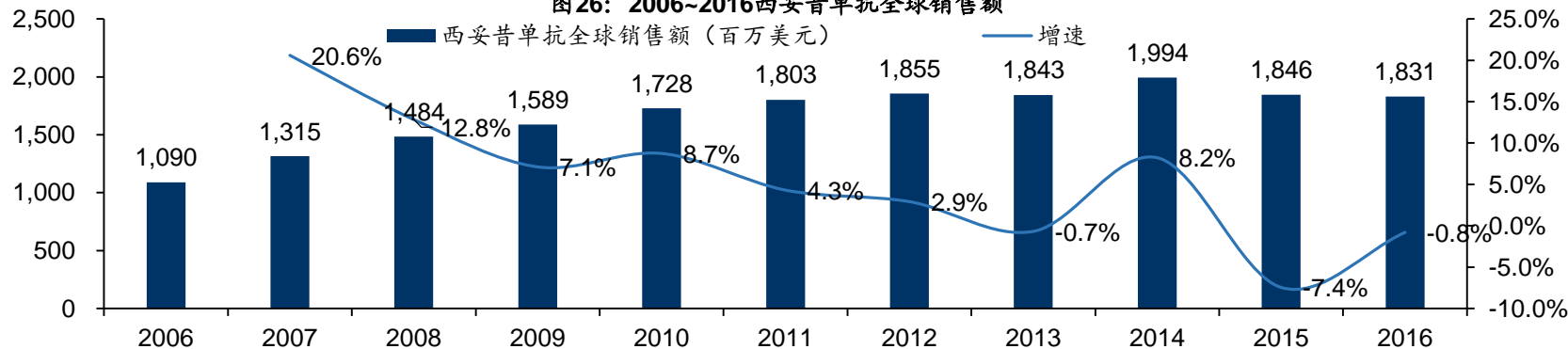
文献	年份	研究阶段	患者人数	治疗方案	OS months (95%CI)	PFS months (95%CI)
FLEX, Pirker et al.	2009	临床III期	1125	西妥昔单抗+顺铂+长春瑞滨 VS 顺铂+长春瑞滨	10.5 VS 9.1	4.8 VS 4.8
BMS 099	2010	临床III期	676	西妥昔单抗+卡铂+紫杉醇 VS 卡铂+紫杉醇	9.69 VS 8.38	4.4 VS 4.24
BMS 100, Butts et al.	2007	临床II期	130	西妥昔单抗+卡铂+紫杉醇 VS 卡铂+紫杉醇	11.99 VS 9.26	5.09 VS 4.21
Lung Cancer Cetuximab Study, Rosell et al.	2008	临床II期	86	西妥昔单抗+顺铂+长春瑞滨 VS 顺铂+长春瑞滨	8.3 VS 7.3	5 VS 4.6

资料来源：EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY、国信证券经济研究所整理

# 西妥昔全球销量稳定、增速放缓，中国市场增速较快

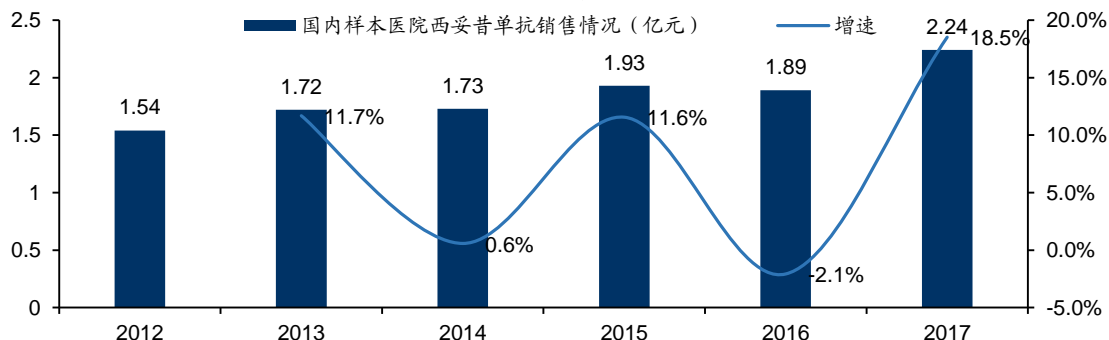
■ 西妥昔全球销量约18亿美元，增速放缓。西妥昔单抗最初由ImClone Systems公司研发；2001年9月，百时美施贵宝（BMS）以20亿美元获取该药的经销权；2008年10月，礼来（Lilly）65亿美元现金收购ImClone，并负责生产；2015年BMS将西妥昔单抗在日本的营销权转让给德国默克（Merck），将在北美的销售权移交给礼来。从各公司全球销售额来看，西妥昔单抗市场稳定，增速放缓，未来有望维持销量。2017年中国市场销售约6.7亿元（样本医院2.24亿元，放大3倍），增速18.5%，增速高于海外。

图26：2006~2016西妥昔单抗全球销售额



资料来源：wind、各公司年报、国信证券经济研究所整理估算 注：全球销量以BMS+Merck+Lilly合计

图27：2012~2017西妥昔单抗国内样本医院销售额



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理估算

# 西妥昔单抗医保谈判出局，未来面临生物类似药竞争

- 西妥昔单抗国内销售价格为4192元/瓶（100mg/20mL）人均月治疗费用在7万左右，患者负担较重。2017年进入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录谈判范围，但最终并未入选。
- 西妥昔单抗专利2017年已过期，国内多家企业瞄准西妥昔单抗生物类似物这一蓝海药物，积极布局生物类似药的研发，已开展多组临床试验。科伦药业、泰州迈博的临床试验已经推进至III期，值得重点关注。

表23：西妥昔单抗仿制药在研情况

登记号	药物名称	适应症	试验分期	申办单位
CTR20180863	重组抗EGFR人源化单克隆抗体注射液	晚期实体瘤	1期	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司
CTR20180818	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液	实体瘤	1期	齐鲁制药有限公司
CTR20171667	重组抗表皮生长因子受体（EGFR）人鼠嵌合单克隆抗体注射液	转移性结直肠癌一线治疗	3期	四川科伦药物研究院有限公司
CTR20170941	重组全人源抗EGFR单克隆抗体注射液	晚期实体瘤患者（结直肠癌、非小细胞肺癌、头颈部肿瘤、食管肿瘤等）	1期	重庆智翔金泰生物制药有限公司/智翔（上海）医药科技有限公司
CTR20170777	重组抗EGFR全人单克隆抗体注射液	结直肠癌	1期	齐鲁制药有限公司
CTR20170709	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液	晚期复发转移性结直肠癌	1期	上海景峰制药有限公司
CTR20170701	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液	初治的RAS/BRAF基因野生型转移性结直肠癌	3期	泰州迈博太科药业有限公司
CTR20170350	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液（CDP1）	与伊立替康联合用药治疗表达EGFR KRAS野生型、经含伊立替康治疗失败的转移性结直肠癌患者	1期	桂林三金药业股份有限公司/宝船生物医药科技(上海)有限公司
CTR20170343	重组全人源抗EGFR单克隆抗体注射液	无标准治疗方案或标准治疗方案失败的晚期恶性实体瘤患者	1期	上海赛伦生物技术股份有限公司/中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所
CTR20170331	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液	RAS野生型的转移性结直肠癌	1期	三生国健药业（上海）股份有限公司

资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

# 西妥昔单抗治疗费用昂贵，渗透率低

- 尽管西妥昔单抗在转移性结直肠癌治疗中疗效显著，但仍有30%的KRAS/NRAS/BRAF基因突变患者无法从中受益，占比70%野生型才是西妥昔单抗的用药人群。根据流行病学分析，约有20%结直肠癌患者就诊时属于晚期。
- 17年市场规模约6.7亿元，若以2017年新发病37万人来测算，当年西妥昔单抗渗透率仅为2.3%，治疗费用昂贵是最主要原因，同样治疗结直肠癌，VEGFR靶点的贝伐单抗治疗费用会便宜3/4。若后期渗透率超过5%，整体会有14.6亿元的市场空间。相比于进口，印度西妥昔单抗仿制药价格只有一半，低价策略或成国产仿制药突围路径。

表24：西妥昔单抗市场空间测算

关键因素	计算方法				
患者总人数	根据中国国家癌症登记中心2017年统计数据估算，2017年结直肠癌患者总人数约37万				
目标患者比列	KRAS/NRAS/BRAF野生型70%				
目标患者人数	37万 * 70%*20% =5.2万				
用量及规格	规格	用量		人体平均表面积	单价
	100mg/20mL/瓶	每周给药一次。初始计量为400mg/m²体表面积，其后每周250mg/m²体表面积。		1.7m²	4192元/盒
月均治疗费用*PFS	7万元*8个月=56万元				
渗透率	2.3%（实际测算）	3%	4%	5%	
西妥昔单抗市场空间	2017实际：估算6.7亿元	2018年预计：8.7亿	2018年预计：11.6亿	2018年预计：14.6亿元	

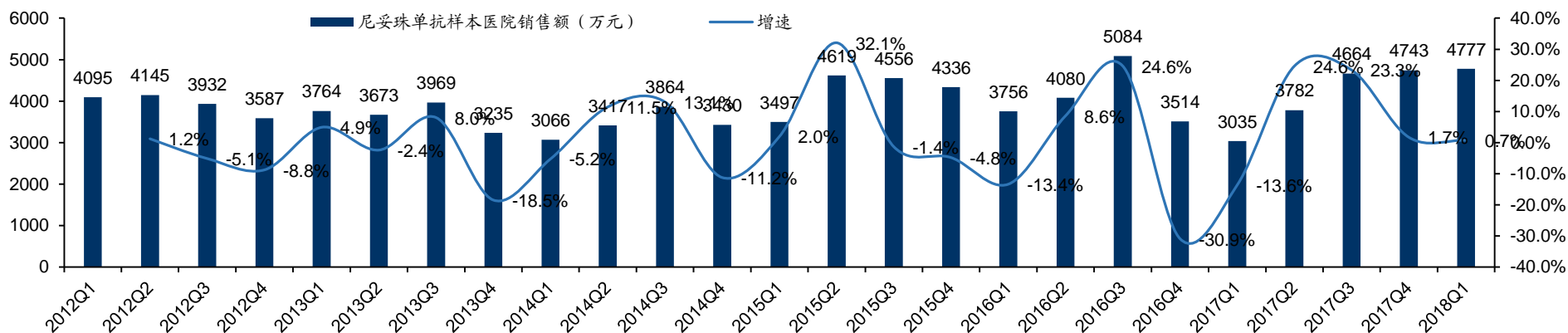
资料来源：国家癌症登记中心、PDB、药智网、药品说明书、国信证券经济研究所整理测算

# 国产单抗先驱——尼妥珠单抗

■ **尼妥珠单抗**。人源单克隆抗体，可阻断EGFR与其配体的结合，并对EGFR过度表达的肿瘤具有抗血管生成、抗细胞增殖和促凋亡作用。2008年4月，尼妥珠单抗国内正式上市，原研和销售企业均为百泰生物。临床上主要用于与放疗联合治疗的III/IV期鼻咽癌，对于治疗头颈部肿瘤、鼻咽癌、胰腺癌、乳腺癌、神经胶质瘤、非小细胞肺癌等多种癌症也有较好效果。

■ **百泰生物药业有限公司**（简称百泰生物）成立于2000年，是中国与古巴合作经营的高新技术企业。公司以研发和生产治疗恶性肿瘤的单克隆抗体和治疗性疫苗为主营方向，从1999年起开始尝试单克隆抗体药物在癌症治疗领域的临床应用，在2008年4月，自主研发的泰欣生（尼妥珠单抗）正式上市，填补了市场上国产单抗研发和生产的空白。

图28：2012Q1~2018Q1样本医院尼妥珠单抗销售额



资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

■ **尼妥珠单抗进入医保后放量**。2017年谈判后纳入国家医保名录，降价54%，价格为1700元/瓶（50mg/10mL）患者现月均治疗费用由之前3万降为1.36万元，负担明显减轻。从PDB数据来看，进入2017年后尼妥珠样本医院销量增长迅速，全年国内销售额约4.86亿元（样本医院1.62亿元，放大3倍），基本抵消降价对销售额带来的影响。预计尼妥珠单抗18年整体销量增长势头不变，销售额稳中有升。



# 帕尼单抗：贝达安进合作开发国内市场

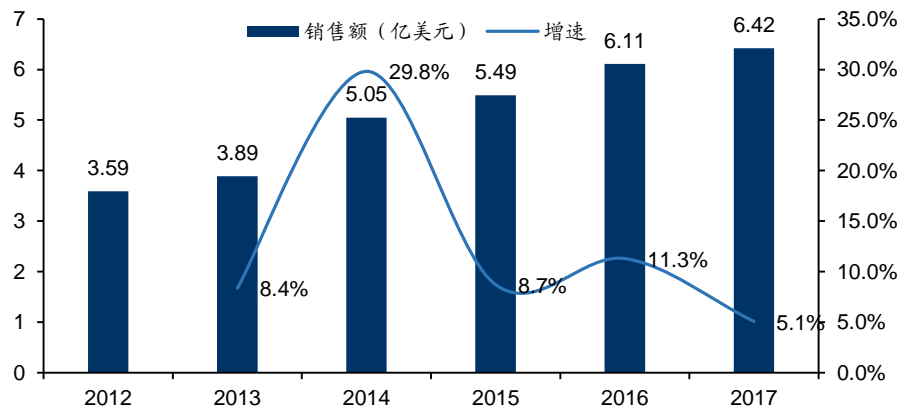
- **帕尼单抗是全人源化单抗。**作为 IgG2 单克隆抗体，帕尼单抗是完全人源化的单克隆抗体，其中没有任何鼠源蛋白。由于人体的免疫系统可以识别嵌合抗体中的鼠源蛋白，从而引发免疫应答，产生输液反应、变态反应和过敏反应等副作用。而完全人源化单克隆抗体可以在提供有效治疗的同时避免此类免疫应答引起的不良反应。
- **效果不劣于西妥昔单抗。**在针对转移性结直肠癌的ASPECCT III期临床研究中，帕尼单抗组和西妥昔单抗组头对头实验结果：中位OS分别为10.4、10.0个月，对应的3-4级毒性分别为13%、10%。帕尼单抗不劣于西妥昔单抗。
- **上市较晚，销售不及西妥昔单抗。**帕尼单抗原研公司为美国安进，06年率先在美国上市，目前已在欧美、日本等40多个国家获得批准用于晚期直肠癌的治疗。17年安进公司帕尼单抗全球收入6.4亿美元，且增长势头不减，但由于上市较晚、疗效不具明显优势，市场规模明显落后西妥昔单抗。
- **贝达与安进合作开发国内市场。**帕尼单抗虽然在国内还未上市，但贝达药业2013年5月与美国安进公司宣布成立合资企业（贝达药业51%权益），共同推进帕尼单抗在中国的市场化。安进负责生产，合资公司负责销售。国内帕尼单抗现已申报生产，预计18年下半年获批上市，上市后将与西妥昔单抗在晚期直肠癌治疗市场形成竞争。

表25：帕尼单抗与西妥昔单抗临床数据对比

	中位OS (月)	PFS (月)	ORR (%)	3-4级毒性反应
西妥昔单抗	10.1	4.4	19	10%
帕尼单抗	10.4	4.1	22	13%

资料来源：Lancet Oncol、国信证券经济研究所整理

图29：2012~2017安进帕尼单抗全球销售额



资料来源：医药魔方、国信证券经济研究所整理



# 耐昔妥珠单抗国内仍未上市

- **耐昔妥珠单抗。**同样是一种重组人源性 IgG1 单克隆抗体，它可以与 EGFR 选择性结合，从而阻断 EGFR 与其配体的结合。在体外试验中，耐昔妥珠单抗可诱导 EGFR 内化和降解，并引发 EGFR 过表达细胞的抗体-依赖性细胞毒性作用。
- 2015年7月，耐昔妥珠单抗联合吉西他滨(Gemzar)和顺铂(Platinol)，被批准用于治疗未经治疗的转移性鳞状非小细胞肺癌患者。16年SQUIRE的临床研究数据显示：针对EGFR阳性突变的转移性鳞状非小细胞肺癌患者，耐昔妥珠单抗联合吉西他滨和顺铂组对比吉西他滨和顺铂组的中位生存期（OS）延长1.7个月（11.7vs 10.0），中位无进展生存期（PFS）延长0.2个月（5.7vs5.5）。由于该药治疗效果有限，后期成长空间预计较小。耐昔妥珠单抗原研公司为美国礼来，2015年上市，2016年销售约1500万美元，目前国内未上市。

表26：耐昔妥珠单抗联合化疗与化疗组临床数据对比

	中位OS（月）	中位PFS（月）
耐昔妥珠单抗+吉西他滨+顺铂	11.7	5.7
吉西他滨+顺铂	10.0	5.5

资料来源：Annals of Oncology、国信证券经济研究所整理

# 在研EGFR单抗品种多、适应症以大病种为主

■ 单抗市场广阔，在研EGFR单抗针对不同癌种。2017年全球药品销售额前十中单抗类药物占据4席：修美乐(182.37亿美元)、美罗华(79.35亿美元)、安维汀(71.84亿美元)、类克(63.15亿美元)。大市场造就研发风口，目前有多种EGFR单抗在研，适应症以实体瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌为主。

表27：主要在研 EGFR 单抗

EGFR单抗在研药物	进展	适应症	研发企业
Depatuxizumab	Phase I	实体瘤	路德维格癌症研究所/艾伯维
Duligotuzmab	Phase I	实体瘤	基因泰克
SCT-200	Phase I	结肠直肠癌	神州细胞工程
Antibody-drug nanocell conjugates	Phase I	实体瘤	EnGeneIC
LY-3164530	Phase I	实体瘤	礼来
CART-EGFRvIII	Phase I	成胶质细胞瘤	宾夕法尼亚大学/诺华
HLX-07	Phase I	实体瘤	复宏汉霖
GT-MAB-5.2-GEX	Phase II	非小细胞肺癌/胃癌/实体瘤/结肠直肠癌/肾癌/头颈癌	Glycotope
HER-1 vaccine	Phase II	实体瘤	Center of molecular immunology
MM-151	Phase II	结肠直肠癌	Merrimack
Anti-EGFRvIII-CAR	Phase II	成胶质细胞瘤	Kite Pharma/ 美国国立癌症研究所
Depatuxizumab mafodotin	Phase III	非小细胞肺癌/实体瘤/成胶质细胞瘤	艾伯维
CMAB-009	Phase III	结肠直肠癌	上海张江高科/Shanghai Biomabs Pharmaceuticals

资料来源：Clinical Trials、药渡、国信证券经济研究所整理

# 小结

- 国内已上市EGFR单克隆抗体目前只有西妥昔单抗与尼妥珠单抗，虽然与小分子抑制剂同为EGFR靶向药，但由于作用机理不同，适应症范围也不同。
- 西妥昔单抗作为结直肠癌治疗的王者，疗效卓越，目前适应症正在努力向非小细胞肺癌拓展。西妥昔单抗国内市场广阔，17年国内销售6.7亿元，且竞争格局良好。但由于未纳入医保，患者治疗费用昂贵。此外西妥昔单抗专利已到期，国内有多家企业布局仿制药研发，积极抢占生物药蓝海。尼妥珠单抗原研为百泰生物，08年国内上市填补了市场上国产单抗的空白，上市后主打鼻咽癌、头颈癌治疗。17年进入医保后患者负担大幅下降，样本医院销量增长迅速，全年销售4.9亿元，基本抵消降价带来的影响。预计尼妥珠单抗18年整体销量增长势头不变，销售额稳中有升。帕尼单抗治疗领域与西妥昔单抗有所重叠，但由于上市时间晚，疗效提升不明显，市场表现稍弱，目前贝达药业与原研公司安进正在积极推进帕尼单抗的国内上市。
- 国内EGFR单抗市场整体稳健增长，中短期趋势向上不变，西妥昔单抗仿制药研发上市是企业取胜关键。推荐关注：科伦药业（西妥昔单抗类似物已在III期临床，为进展最快的两家企业之一），贝达药业（帕尼单抗国内申报生产）

# 布局EGFR靶向药的国内公司众多

# 恒瑞医药（600276.SH）：抗肿瘤龙头也是创新药龙头

- 恒瑞医药是国内最大的抗肿瘤药、手术用药和造影剂的研究和生产基地之一。公司产品涵盖了抗肿瘤药、手术麻醉类用药、特色输液、造影剂、心血管药等众多领域，已形成比较完善的产品布局。
- 抗肿瘤药作为公司核心业务，17年收入57.2亿元，占总收入41%，且毛利率最高，为91.86%。除刚刚上市的吡咯替尼外，恒瑞在抗肿瘤领域产品众多，包括甲磺酸阿帕替尼片、多西他赛注射液、注射用环磷酰胺、注射用盐酸伊立替康、替吉奥胶囊等均为营收大品种。
- 抗肿瘤创新药三驾马车。其中首个创新药阿帕替尼（治疗晚期胃癌）15年国内上市以来，销售成绩斐然，17年销量接近80万盒，以平均中标价1750元/盒计算，阿帕替尼当年为恒瑞带来14亿元收入。此外恒瑞另一个抗肿瘤创新药PD-1单抗SHR-1210也已申报上市，SHR-1210适应症范围大，包括肝癌、鼻咽癌、实体瘤等，未来市场空间极其广阔，有望与吡咯替尼和阿帕替尼一起驱动恒瑞业绩持续增长。

图30：2017恒瑞医药产品收入占比

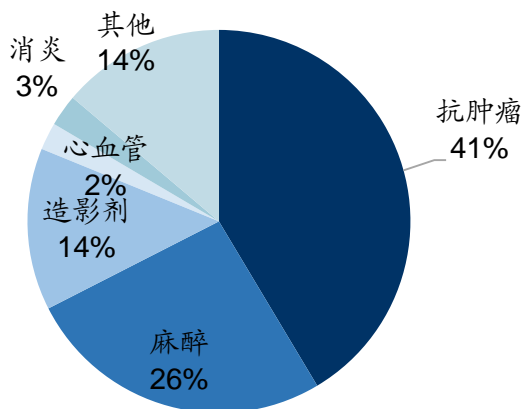
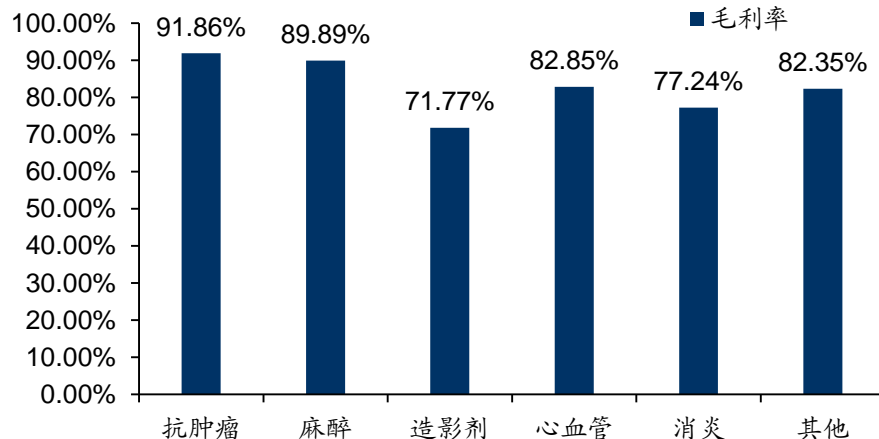


图31：2017恒瑞医药产品毛利率对比



资料来源：公司年报、国信证券经济研究所整理

# 贝达药业（300558.SZ）：非小细胞肺癌靶向药领头羊

- **核心产品埃克替尼市场份额持续上升。**埃克替尼是公司收入和利润的主要来源，2012年上市初期埃克替尼市场份额只有6%，2017年市场份额已超过三成。竞争对手吉非替尼在价格上将处于对低价国产仿制药的劣势中，潜在对手阿法替尼处于上市初期国内疗效数据不全面且推广未铺开，而奥希替尼国内只作为二线药物治疗疾病进展后T790M突变，短期内对埃克替尼不构成威胁。因此我们认为后期埃克替尼的市场仍有较大成长空间。
- **一类新药BPI-15086 I期临床在研。**贝达药业自主研发的国家1类新药BPI-15086 目前正在进行临床I期，2018年拟完成剂量爬坡阶段的患者入组。该药是针对EGFR T790M阳性突变的第三代抑制剂，未来上市后有望与埃克替尼联合为患者提供全线治疗的选择。除此之外，贝达药业研管线丰富，以抗肿瘤药为核心，已形成完整项目梯队，即将步入研发收获期。

表28：贝达药业研管线

产品及研发项目	药品种类	适应症	临床前	临床申请	I期	II期	III期
CM082项目	1类	肾癌					
MIL60项目	生物仿制药	肺癌					
新一代ALK抑制剂X-396	1类	肺癌					
BPI-9016	1类	肺癌、肝癌、胃癌等					
BPI-15086	1类	肺癌					
伏立诺他	3类	皮肤癌					
BPI-16350	1类	乳腺癌、肺癌					
BPI-17000、BPI-17000、BPI-18000、BPI-19000、BPI-20000、BPI-21000、BPI-22000、BPI-23000、BPI-24000、BPI-25000、BPI-28000、BPI-30000、BPI-31000、BPI-32000、BPI-33000、BPI-34000、BPI-35000、BPI-39000、BP-140000、BPI-41000	1类	肿瘤、实体瘤等					

资料来源：Clinical Trials、CDE、国信证券经济研究所整理



# 华东医药（000963.SZ）：迈华替尼推进II期

- 迈华替尼由华东医药集团新药研究院从苏州迈泰生物引进，是针对T790M设计的第三代EGFR-TKI。14年获得临床批件，目前迈华替尼处于临床II期试验中，国内同处临床II期的还有上海艾力斯的艾氟替尼。
- 从结构上看，迈华替尼拥有与第一代相同的母核，侧链非共价结合基团则借鉴了第二、三代的结构，拥有高活性高水溶性的特点。

表29：迈华替尼临床试验进展

登记号	药品名称	试验状态	适应症	试验通俗题目
CTR20181012	迈华替尼片	进行中 招募中	EGFR敏感突变的晚期或局部晚期非鳞非小细胞肺癌	迈华替尼一线治疗EGFR敏感突变II期临床试验
CTR20170754	迈华替尼片	进行中 招募中	晚期非小细胞肺癌	迈华替尼片对晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性研究
CTR20170753	迈华替尼片	进行中 招募中	晚期非小细胞肺癌	迈华替尼片对晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性研究
CTR20170712	迈华替尼片	进行中 招募中	晚期非小细胞肺癌	迈华替尼片对晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性研究
CTR20170297	迈华替尼片	进行中 招募中	晚期非小细胞肺癌	迈华替尼片对晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性研究
CTR20160428	迈华替尼片	进行中 招募中	晚期非小细胞肺癌	迈华替尼片对晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性研究
CTR20160122	迈华替尼片	进行中 招募中	晚期恶性实体瘤	迈华替尼片I期临床试验
CTR20160108	迈华替尼片	进行中 招募中	晚期恶性实体瘤	迈华替尼片I期临床试验

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、国信证券经济研究所整理

# 艾德生物(300685.SZ): 肺癌液体活检试剂盒成功上市, 伴随诊断业务领跑优势扩大

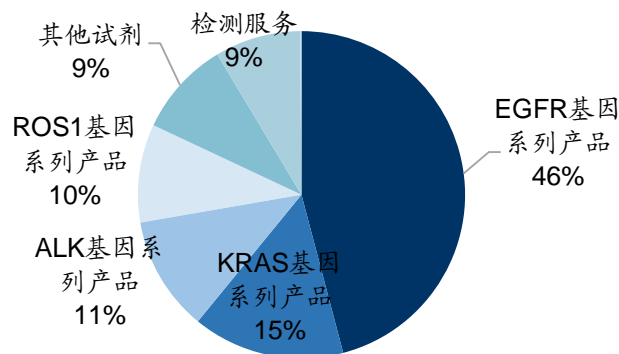
- **液体活检再树里程碑。**作为国内肿瘤基因诊断领域的龙头, 艾德生物拥有自主知识产权的ADx-ARMS®、Super-ARMS®两大技术平台, 其Super-ARMS®EGFR基因突变检测试剂盒(肺癌 ctDNA 液体活检产品)于2018年1月19日被CFDA批准上市, 用于临床检测晚期非小细胞肺癌患者血液ctDNA中EGFR基因突变状态, 成为肿瘤液体活检的新里程碑。
- **产品线丰富, 积极布局海外。**目前公司已陆续研发的21种基因检测产品, 主要覆盖EGFR、KRAS、BRAF、EML4-ALK、PIK3CA、ROS1、NRAS、Her-2等基因。17年公司检测试剂业务实现营业收入3.02亿元, 比去年同期增长38.41%。其中EGFR基因系列产品占45.89%, KRAS基因系列产品占15.02%, ALK基因系列产品占11.36%。公司海外业务实现营业收入3116万元, 同比增长136.99%, 得益于海外市场销售渠道的拓宽, 公司产品已进入全球50多个国家和地区, ROS1伴随诊断试剂盒2017年6月在日本成功上市并进入日本医保, 成为全球首个获批的克唑替尼伴随诊断试剂。
- **未来检测规范化标准化是方向。**基于近年来对于血液检测的认识应用不断加深, 以及更多的EGFR-TKIs投入临床, 新发布的《非小细胞肺癌血液EGFR基因突变检测中国专家共识2018版》进一步规范了中国肺癌患者血液EGFR基因突变的检测。标准化规范化带来的诊断渗透率的提升必然会使ctDNA检测试剂盒持续受益。

图32: 艾德生物人类EGFR突变基因检测试剂盒



资料来源: 公司官网、国信证券经济研究所整理

图33: 2017艾德生物不同产品收入占比






资料来源: 公司年报、国信证券经济研究所整理

# 科伦药业（002422.SZ）：单抗+小分子布局非小细胞肺癌治疗领域

- **小分子靶向药已经处于上市申请阶段。**在小分子抑制剂市场中，科伦药业已申报的吉非替尼、厄洛替尼仿制药上市正等待批准，未来一年内有望进入市场。
- **西妥昔单抗三期进展中，在国内处于领先。**生物类似药，也被称为生物仿制药，是与已批准的生物原研药相似的一种生物药（包括疫苗、血液及血液成分、体细胞、基因治疗、组织和重组治疗性蛋白等）。公司的EGFR单抗（西妥昔单抗生物类似药）目前正在临床III期。国内申报临床研究企业有4家，均采用100mg/20ml浓度的规格。科伦药业为国内首家申报100mg/50ml、200mg/100ml规格的企业，该规格与西妥昔单抗在北美地区上市产品规格相同，临床使用前无须重新配制，可直接静脉滴注，避免临床配液过程中的二次污染，提高用药安全性。

表30：科伦药业在研仿制药情况

仿制药药品名称	I 期临床	II 期临床	III 期临床	上市申请	上市	开始时间	受理号
吉非替尼						2016-1-14	CYHS1301564
厄洛替尼						2016-1-14	CYHS1302024 /CYHS1302025
西妥昔单抗生物类似药						2018-1-8	NCT03426371

资料来源：Clinical Trials、CDE、国信证券经济研究所整理

# 总结：重磅替尼即将上市，推荐恒瑞医药

- **缘起：2018年8月13日，恒瑞医药的创新药吡咯替尼获批上市。**作为EGFR/HER2双靶点抑制剂，吡咯替尼以HER2表达阳性的晚期或转移性乳腺癌为主要适应症。国内相同靶点适应症的小分子药物只有拉帕替尼上市，乳腺癌治疗市场巨大且竞品稀少，未来肺癌、胃癌等适应症考虑后，吡咯替尼潜在可能成为20亿营收级别的重磅产品。
- **EGFR靶点成熟，治疗机理明确，靶向药市场巨大，小分子与单抗各显神通。**EGFR（又称表皮生长因子受体）在多种肿瘤中存在过表达或者异常表达。近年来针对EGFR靶点设计的药物发展迅速，分为小分子抑制剂（EGFR-TKIs）和单克隆抗体，二者作用机理不同，适应症范围也有差别。肺癌与EGFR突变高度相关，同时也是国内发病率最高的癌种，每年新增患者约100万。虽然目前药物渗透率偏低，但随医保目录扩大、新一代药物的研发上市，未来空间巨大。小分子抑制剂国内市场规模2018年或超40亿元，EGFR单克隆抗体国内上市种类较少，治疗费用普遍较高，2017年西妥昔单抗与尼妥珠单抗国内销售分别超过9亿元、6亿元，未来市场整体趋势向上。
- **EGFR小分子靶向药竞争激烈，埃克替尼份额提升迅速，仿制药研发如火如荼。**与传统化疗相比，EGFR-TKIs可显著延长患者生存期，大幅改善生活质量。但耐药和突变也促使药物不断进化，已经发展到第三代。由于疗效、价格、上市时间等决定药物市场份额，销量最高的第一代药物吉非替尼和厄洛替尼在国内外市场表现有所不同。国内市场吉非替尼凭借上市时间早、价格便宜的优势保持份额稳定，2017年中国区销售额9.7亿元；厄洛替尼销售近年来缩水严重。贝达药业创新药埃克替尼后来居上，2017年销售突破10亿元，在三者均进入医保的情况下，市场份额已超三成，后期有望凭借良好药效+治疗脑转移预期+贝达强大销售能力反超吉非替尼。初代进口药专利到期，科伦药业、恒瑞医药等国内企业纷纷布局仿制药，未来一年内大概率可以上市，在政策积极鼓励仿制药的大环境下，大企业产品具有的成本优势、强大的销售能力是抢占市场的关键。目前第二、三代药物已上市，三代奥希替尼主打高端市场，小分子的竞争愈加激烈，临床药效、上市时间、销售策略综合决定未来市场格局。
- **EGFR单克隆抗体主打其他癌种，生物类似药研发即将迎来收获期。**国内已上市EGFR单抗种类较少，适应症范围也不同。西妥昔单抗主打结直肠癌治疗，同类竞争对手少，全球市场稳健，但国内由于未纳入医保患者治疗费用较高。该药专利到期后国内已有包括科伦药业等多家企业布局仿制药研发，低价与医保谈判是未来生物类似药与原研药竞争的利器。百泰生物自主研发的尼妥珠单抗2008年上市填补了国内市场的空白，该药主要面向鼻咽癌、头颈癌患者，2017年进入医保后患者负担大幅下降，未来国内销量有望保持快速增长。此外贝达药业与安进正在合作推进帕尼单抗国内上市。
- **风险提示：**企业研发不及预期、临床推广不及预期、替代疗法兴起。
- **投资建议：**建议买入恒瑞医药（重磅产品吡咯替尼获批上市）、关注贝达药业（非小细胞肺癌靶向药领头羊，核心产品纳入医保放量明显；帕尼单抗申报生产）、艾德生物（EGFR-TKIs行业扩容带来伴随诊断渗透率提升）、科伦药业（EGFR生物类似药单抗III期在研+第一代仿制药申请上市）。

# 附：相关重点公司估值表

股票代码	公司简称	股价	总市值 (亿元)	EPS				PE				PEG	Growth	投资评级
		2018/8/22		17A	18E	19E	20E	17A	18E	19E	20E			
600276.SH	恒瑞医药	68.0	2503	0.87	1.07	1.33	1.64	78.1	63.5	51.1	41.4	2.7	24%	买入
300558.SZ	贝达药业	42.5	170	0.64	0.62	0.74	0.97	66.3	68.9	57.5	43.9	4.7	15%	无评级
002422.SZ	科伦药业	27.8	401	0.52	0.87	1.11	1.43	53.5	31.9	25.0	19.5	0.8	40%	无评级
000963.SZ	华东医药	45.4	662	1.22	1.52	1.89	2.33	37.2	29.8	24.0	19.5	1.2	24%	买入
300685.SZ	艾德生物	56.4	81	0.65	0.92	1.28	1.70	86.3	61.3	44.1	33.1	1.6	38%	无评级

资料来源：wind、国信证券经济研究所整理预测 注：贝达药业、科伦药业、艾德生物为wind一致预期；PEG为18-20年增速，按照18PE计算



国信证券投资评级:		
类别	级别	定义
股票 投资评级	买入	预计6个月内，股价表现优于市场指数20%以上
	增持	预计6个月内，股价表现优于市场指数10%-20%之间
	中性	预计6个月内，股价表现介于市场指数±10%之间
	卖出	预计6个月内，股价表现弱于市场指数10%以上
行业 投资评级	超配	预计6个月内，行业指数表现优于市场指数10%以上
	中性	预计6个月内，行业指数表现介于市场指数±10%之间
	低配	预计6个月内，行业指数表现弱于市场指数10%以上

### 分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

### 风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

晨会报告中的内容与观点仅供参考，所有内容与观点以正式报告为准。

### 证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。





国信证券经济研究所

Guosen Securities Economic Research Institute

全球视野 本土智慧

GLOBAL VIEW LOCAL WISDOM

