

小分子靶向药物： 医保谈判催化，竞争格局生变

小分子靶向药物：医保专项谈判可能的重点领域之一

从目前用药及新药审批情况分析，我们预计医保肿瘤专项谈判将涉及较多小分子靶向药物。其中，包含市场关注度较高的安罗替尼（中国生物制药）、奥希替尼（阿斯利康）和阿来替尼（罗氏）等。

历史经验看，进入医保对竞争格局有显著影响

2016年5月，吉非替尼和埃克替尼通过谈判进入医保目录，随后两个品种陆续进入各地医保。2017年开始，其医院终端销售增速均出现明显提升，国内一代EGFR抑制剂竞争格局发生变化。我们认为此时应当关注小分子靶向药格局变化带来的投资机会。

全球看小分子靶向药供给：持续升级，定价攀升

全球范围看，以2002年首个小分子靶向药伊马替尼上市为起点，随后平均每年有1-2个小分子靶向药上市，疗效、克服耐药性、降低副作用等表现持续升级。作用靶点也从Bcr-Abl扩展到EGFR、ALK、VEGFR及多靶点作用。受开发难度上升影响，该品类定价持续攀升。

医保谈判催化，竞争格局生变

小分子靶向药研发竞争激烈，主要竞争集中在EGFR抑制剂、ALK抑制剂和多靶点抑制剂，研发竞争的主要方向是提升疗效、解决耐药性、降低副作用。

①EGFR抑制剂：应用最广泛的靶点之一，已进入第三代研发竞争阶段，即对T790M耐药突变有效，出现明星品种奥希替尼，阿斯利康成最大赢家，贝达药业为国产赢家。

②ALK抑制剂：第二代ALK抑制剂主要解决第一代的耐药和脑转移问题，出现阿来替尼、布格替尼等明星品种，在研产品恩沙替尼（贝达药业）、劳拉替尼亦值得期待。

③多靶点抑制剂：主要针对胃癌、肾癌、肝细胞癌等，目前仍以末线治疗为主，其竞争主要在于提升疗效。我国1.1类新药阿帕替尼、安罗替尼在晚期胃癌、晚期肺癌等领域具有独特优势。

投资思路及重点推荐公司

综合考虑药品临床疗效、适应症空间、同类药品竞争格局、医保支付等因素，我们推荐中国生物制药、恒瑞医药，积极关注百济神州、贝达药业。

风险提示

新药研发及审批进展慢于预期；小分子靶向药物竞争格局激烈，造成销售低于预期；医保谈判结果、定价等具有较大不确定性；各地医保执行和衔接情况具有不确定性。

医药生物

维持评级

买入

贺菊颖

hejuying@csc.com.cn

010-86451162

执业证书编号：S1440517050001

香港牌照：ASZ591

研究助理：袁清慧

yuanqinghui@csc.com.cn

010-85130634

发布日期：2018年08月02日

市场表现



相关研究报告

目录

小分子靶向药物：医保专项谈判可能的重点领域之一	1
以生物标志物重新定义肿瘤，催生小分子靶向药物	2
小分子靶向药供给：持续升级，价格攀升	7
小分子靶向药的春秋战国时代	9
EGFR：抗肿瘤领域应用最为广泛的治疗靶点之一	9
EGFR 抑制剂主要适应症是非小细胞肺癌	9
一代 EGFR 抑制剂：各单品间疗效差异不明显，副作用较小，但存在耐药问题	11
二代 EGFR 抑制剂：总生存期显著提升，但副作用增大	12
三代 EGFR 抑制剂：疗效再升级，对大部分耐药患者有效	12
全球销售额走势：吉非替尼保持稳定，奥希替尼持续爆发	12
未来国内市场价格格局判断：阿斯利康成最大赢家，贝达药业为国产赢家	13
ALK：非小细胞肺癌患者“幸运”的突变	13
一代抑制剂初见疗效，耐药和脑转移问题需要解决	15
二代抑制剂：提升抑制率，部分解决耐药和脑转移问题	15
在研 ALK 抑制剂：恩沙替尼申报孤儿药，劳拉替尼有望成为重磅炸弹	15
适应症拓展：不止于非小细胞肺癌	16
全球销售：仍处于增长阶段，阿来替尼有望后来居上	17
国内市场价格格局预判：耐药谱复杂导致竞争多元化	17
Bcr-Abl：慢性粒细胞白血病首选靶点	19
第一代 Bcr-Abl 抑制剂：伊马替尼	19
第二代 Bcr-Abl 抑制剂：解决伊马替尼耐药问题	19
未来竞争格局预判：性价比角度依然首选伊马替尼，关注达沙替尼	21
多靶点抑制剂：在胃癌、肝癌、肾癌等领域有独特优势	22
投资思路及重点推荐公司	25
中国生物制药（1177.HK）	25
安罗替尼：提升肺癌三线治疗总生存期，适应症仍在扩展中	25
强大的销售网络保障安罗替尼快速放量	25
公司在研管线丰富	26
恒瑞医药（600276.SH）	27
阿帕替尼：已获批晚期胃癌，联合用药潜力大	27
吡咯替尼：来那替尼衍生物，副作用有较大优势	27
强大的销售团队，保障靶向药上市后快速放量	27
盈利预测与投资评级	29
百济神州（BGNE.O）（H00955.HK）	29
Zanubrutinib（BGB-3111）是潜在同类最佳 BTK 抑制剂，开展联合用药试验	29
Pamiparib（BGB-290）：更好的 PARP 抑制剂，开展与 PD-1 联合用药试验	30
公司与新基（Celgene）深度合作，具备强大商业化能力	30
贝达药业（300558.SZ）	32
恩沙替尼有望年内报产，Vorolanib 启动 PD-1/L1 联合用药临床试验	32

埃克替尼进入 2017 年新版医保目录后快速放量.....	32
公司具备强大的肿瘤靶向药销售团队	32
风险分析	33

图表目录

图表 1: 第一批降税目录中的自费肿瘤药中, 小分子靶向药物数量占多数.....	1
图表 2: 2018 年 7 月-12 月有望获批上市的重点肿瘤药	2
图表 3: 2012-2018Q1 主要 EGFR 抑制剂 PDB 样本医院销售额及同比增速.....	2
图表 4: 肿瘤各细分癌种发病数及死亡数 (千人)	2
图表 5: 主要癌症的生物标志物重分类趋势	3
图表 6: 2006-2016 年抗癌药的研发向靶向药倾斜	5
图表 7: 重点靶向药与传统抗癌药疗效对比	5
图表 8: 主要癌种对应的突变和小分子靶向药物 (千人)	6
图表 9: 小分子靶向药研发历史	8
图表 10: 已获批上市 TKI 列表.....	8
图表 11: 激酶抑制剂上市定价持续升高.....	9
图表 12: EGFR 突变位点和类型	10
图表 13: 三代 EGFR 抑制剂介绍	10
图表 14: 已上市及在研 EGFR 抑制剂概览	10
图表 15: 2012-2017PDB 样本医院 EGFR 抑制剂销售	12
图表 16: 2016Q1-2018Q1PDB 样本医院 EGFR 抑制剂销售额	12
图表 17: 已上市 EGFR 抑制剂全球销售额 (百万美元)	13
图表 18: ALK 抑制剂代表药物概况	13
图表 19: 已上市及在研 ALK 抑制剂概览	14
图表 20: ALK 抑制剂适应症扩展	16
图表 21: ALK 融合蛋白阳性的主要癌种	16
图表 22: 已上市 ALK 抑制剂临床项目统计	16
图表 23: 已上市 ALK 抑制剂全球销售额 (百万美元)	17
图表 24: 上市 ALK-TKI 耐药突变发生频率	18
图表 25: 主要 ALK 抑制剂的耐药突变	18
图表 29: Bcr-Abl 抑制剂市场空间预测	21
图表 30: 阿帕替尼主要适应症临床数据	22
图表 31: 阿帕替尼市场空间测算	23
图表 32: 安罗替尼主要适应症临床数据	23
图表 33: 安罗替尼市场空间测算	23
图表 34: 已上市多靶点抑制剂列表	23
图表 35: 已上市多靶点抑制剂全球销售额 (百万美元)	24
图表 36: 多靶点抑制剂市场空间测算	25
图表 37: 盈利预测与估值表	25
图表 38: 中国生物制药在研管线 (创新药+生物药)	26
图表 39: 恒瑞医药在研管线 (创新药+生物药)	27
图表 40: Zanubrutinib 临床试验数据	30
图表 41: Pamiparib I 期临床试验数据	30

图表 42: 公司在研管线及商业化管线	31
图表 43: 贝达药业在研管线	32

小分子靶向药物：医保专项谈判可能的重点领域之一

肿瘤药物的医保准入专项谈判备受关注。5月底，整合多项职能的国家医保局正式挂牌成立。从此前的政策信号看，提高临床急需肿瘤药的可及性将是医保局的重点工作之一。今年4月，国务院常务会议公布降低肿瘤药的关税，随后国家财政部发布《关于抗癌药品增值税政策的通知》，自上而下的政策效率非常高。我们认为医保局成立后也将贯彻这一思路，从医保加大对肿瘤药物的覆盖及医保谈判和采购降低肿瘤药物价格两方面入手，降低肿瘤患者的负担。从谈判的品种范围看，我们认为可能的对象是第一批降税名单中的自费药品及近期获批的部分新药，当然最终的谈判名单会根据专家的遴选、医保谈判部门的决策和企业的自主选择来确定。

首批降税目录中的自费药及近期获批新药，主要集中在用药金额较高的小分子靶向药及单抗，其中小分子靶向药物在数量上又占到大多数。小分子靶向药物中，包含市场关注度较高的安罗替尼（中国生物制药）、奥希替尼（阿斯利康）和阿来替尼（罗氏）等。

图表1： 第一批降税目录中的自费肿瘤药中，小分子靶向药物数量占多数

活性成分	医保	作用机制	PDB 销售额第一名		
			公司名称	市场份额(%)	销售金额
盐酸氮芥	不在目录	烷化剂类化疗药	天方、亚宝等		
克拉屈滨	安徽乙类		海正辉瑞	100	9.30
雷替曲塞	9省乙类	与培美曲塞有一定竞争，PDB销售额约为培美曲塞10%	中国生物制药	100	157.31
阿扎胞苷	安徽河南乙类	化疗药	新基		
尿嘧啶/替加氟	地方乙类/甲类	抗代谢类化疗药	齐鲁制药	100	0.15
阿昔替尼	西藏乙类	多靶点酪氨酸激酶抑制剂，用于细胞因子或舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌失败后的二线治疗。	辉瑞	100	8.90
奥希替尼	不在目录	EGFR 抑制剂	阿斯利康	100	9.18
阿法替尼	不在目录	EGFR 及 HER2 抑制剂	勃林格殷格翰	100	0.16
芦可替尼	不在目录	骨髓纤维化（一种血液肿瘤）	诺华	100	0.04
克唑替尼	西藏乙类	ALK 抑制剂	辉瑞	100	98.16
舒尼替尼	西藏乙类	多靶点酪氨酸激酶抑制剂	辉瑞	100	79.56
伊布替尼	不在目录	BTK 抑制剂，用于 CLL、淋巴瘤	杨森	100	0.05
尼洛替尼	西藏江西乙类	Bcr-Abl 抑制剂	诺华		
瑞戈非尼	不在目录	多靶点酪氨酸激酶抑制剂	拜耳	100	0.06
维莫非尼	不在目录	BRAF 抑制剂	罗氏		
培唑帕尼	西藏乙类	多靶点酪氨酸激酶抑制剂，用于治疗晚期肾细胞癌，也可用于治疗软组织肉瘤、晚期卵巢癌。	GSK（2018.2 获批）		
西妥昔单抗	不在目录	EGFR 单抗	勃林格殷格翰	54.88	122.69
左亚叶酸钙	地方乙类	与氟尿嘧啶联用，减毒增效	恒瑞医药	43.41	29.28

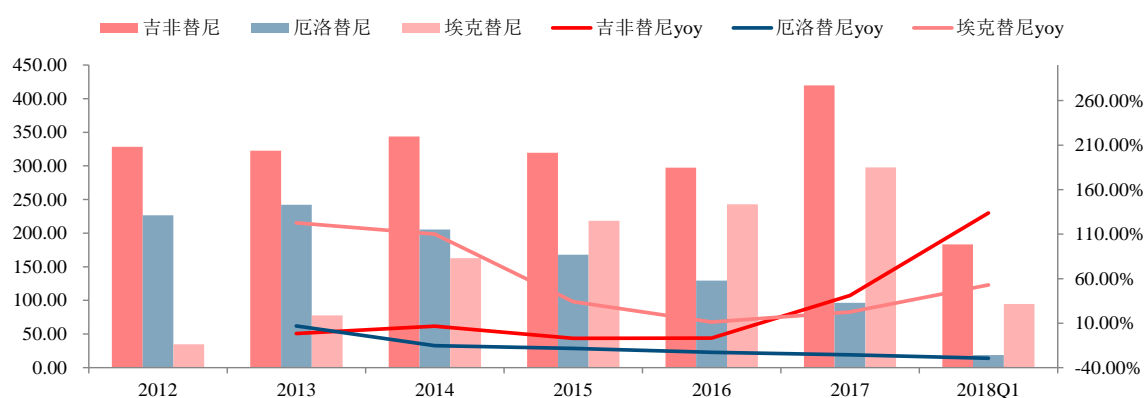
资料来源：PDB，中信建投证券研究发展部

图表2： 2018 年 5 月-6 月获批上市的重点肿瘤药

名称	作用机制	公司	进展
硫培非格司亭	升白	恒瑞医药	2018 年 5 月上市
安罗替尼	多靶点抑制剂	中国生物制药	2018 年 5 月上市

资料来源：CDE，中信建投证券研究发展部

从历史经验来看，通过价格谈判进入医保对产品销售有重要影响。2016 年吉非替尼、埃克替尼谈判降价，2017 年 2 月进入新版医保目录，二者销售额均出现快速增长，厄洛替尼并没有选择降价进入医保，销售额出现下滑。

图表3： 2012-2018Q1 主要 EGFR 抑制剂 PDB 样本医院销售额及同比增速


资料来源：PDB，中信建投证券研究发展部

以生物标志物重新定义肿瘤，催生小分子靶向药物

以传统的发生部位分类，肺癌等是国内发病人数及死亡人数最多的七个癌种。根据 2015 年疾控中心发表的数据，我国癌症发病数超过 10 万人的癌症分别为肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌和中枢神经系统肿瘤，发病数分别为 73.3 万人、67.9 万人、47.8 万人、46.6 万人、37.6 万人、27.2 万人、10.2 万人，死亡数分别为 61.0 万人、49.8 万人、37.5 万人、42.2 万人、19.1 万人、7.1 万人、6.1 万人。

图表4： 肿瘤各细分癌种发病数及死亡数（千人）

部位	发病数			死亡数		
	合计	男性	女性	合计	男性	女性
肺	733.3	509.3	224.0	610.2	432.4	177.8
胃	679.1	477.7	201.4	498.0	339.3	158.7
食管	478.0	320.8	157.2	375.1	253.8	121.3
肝	466.0	343.7	122.3	422.1	310.6	111.5
结直肠	376.3	215.7	160.6	191.1	111.1	80.0
乳腺	272.4	3.8	268.6	70.7	1.2	69.5
其他	178.2	95.8	82.4	94.0	55.0	39.0

请参阅最后一页的重要声明

脑，中枢神经	101.6	52.3	49.3	61.0	35.8	25.2
子宫颈	98.9	0.0	98.9	30.5	0.0	30.5
甲状腺	90.1	22.2	67.9	6.8	2.5	4.3
胰腺	90.1	52.2	37.9	79.4	45.6	33.8
淋巴瘤	88.2	53.0	35.2	52.1	32.7	19.4
膀胱	80.5	62.1	18.4	32.9	25.1	7.8
白血病	75.3	44.4	30.9	53.3	32.0	21.3
肾	66.9	43.3	23.6	23.4	15.2	8.2
子宫	63.4	0.0	63.4	21.8	0.0	21.8
鼻咽	60.6	43.3	17.3	34.1	24.9	9.2
前列腺	60.3	60.3	0.0	26.6	26.6	0.0
胆囊	52.8	24.5	28.3	40.6	18.8	21.8
卵巢	52.1	0.0	52.1	22.5	0.0	22.5
唇、口、咽（鼻咽除外）	48.0	31.1	16.9	22.1	15.3	6.8
骨	28.0	16.4	11.6	20.7	12.4	8.3
喉	26.3	23.7	2.6	14.5	12.6	1.9
其他胸部器官	13.2	8.2	5.0	6.4	4.1	2.3
皮肤（黑色素瘤）	8.0	4.3	3.7	3.3	1.8	1.5
睾丸	4.0	4.0	0.0	1.0	1.0	0.0

资料来源：Cancer Statistics in China，中信建投证券研究发展部

以生物标志物重新定义肿瘤，催生小分子靶向药物研发进程。肿瘤特异性生物标志物的发现重新定义了癌症，癌症的分类从发生部位分类进一步细分至突变基因分类，用药和临床试验入组标准也加入了生物标志物的要求，对生物标志物的研究和药物发现也催生了一批靶向药，包括一批小分子靶向药。

小分子靶向药物主要集中在蛋白酪氨酸激酶剂，蛋白酶和其他种类。蛋白酪氨酸激酶分为受体酪氨酸激酶以及非受体酪氨酸激酶。受体酪氨酸激酶主要有表皮生长因子受体（EGFR），血管内表皮细胞生长因子受体（VEGFR）家族，血小板衍生生长因子受体（PDGFR）家族以及成纤维细胞生长因子受体（FGFR）家族。非受体酪氨酸激酶主要有 10 大家族，其中明确与恶性肿瘤的发生密切相关的是四个家族：ABL 家族，JAK 家族，SRC 家族以及 FAK 家族。蛋白酶和其他种类主要包括：mTOR 抑制剂，蛋白酶体抑制剂以及其他治疗多发性骨髓瘤的靶向药物。

图表5：主要癌症的生物标志物重分类趋势

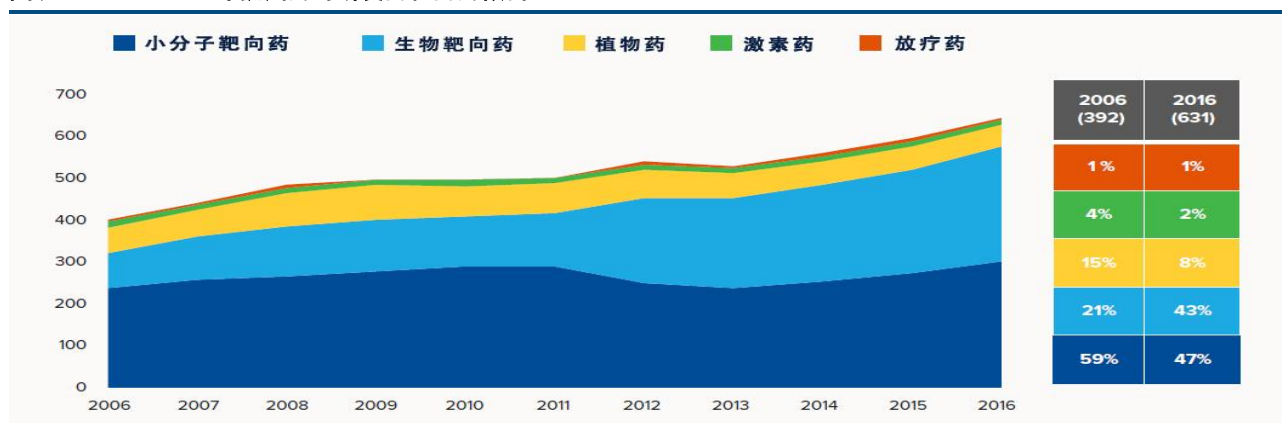
肿瘤发生部位	生物标志物重分类	1996 年	2006 年	2016 年
非小细胞肺癌（NSCLC）			患者百分比	
	无分类肺癌	100%	65%	30%
	EGFR		35%	30%
	ALK			6%
	鳞状细胞肺癌			30%
	ROS			
	BRAF			4%
	PD-1			50%

肿瘤发生部位	生物标志物重分类	1996 年	2006 年	2016 年
乳腺癌 (Breast Cancer)	HR+ve	65%		
	HR, 绝经后	35%		
	HR+ve, 绝经前		60%	
	HR-ve, 绝经前		15%	
	HR-, 绝经前		15%	
	HR-, 绝经后		10%	
	HER2-HR+, 绝经前			55%
	HER2-HR+, 绝经后			15%
	TNBC, 绝经前			11%
	HER2+HR+, 绝经前			11%
	HER2+HR-, 绝经前			5%
	HER+HR+, 绝经后			2%
	TNBC, 绝经后			1%
结直肠癌 (Colorectal)	无分类结直肠癌	100%		
	KRAS-WT		35%	50%
	KRAS-MUT		65%	40%
	BRAF			10%
	MSI-H			20%
	其他			80%
黑色素瘤 (Melanoma)	未分类黑色素瘤	100%	100%	
	BRAF-Mu			40%
	BRAF-WT			40%
	NRAS			20%
前列腺癌 (Prostate)	未分类前列腺癌	100%	100%	98%
	BRCA*			2%

资料来源: FDA, QuintilesIMS, 中信建投证券研究发展部

根据 IMS 的统计, 2006 年-2016 年期间, 抗癌药研发趋势向靶向药倾斜, 小分子靶向药从 231 个增加到 297 个, 生物靶向药从 82 个增加到 271 个, 靶向药研发占比从 78% 增加到 90%。抗癌药研发靶向化趋势明显。

图表6： 2006-2016 年抗癌药的研发向靶向药倾斜



资料来源: QuintilesIMS, 中信建投证券研究发展部

从疗效对比来看, 靶向药较传统化疗药展现出优异的疗效, 一批小分子靶向药无疾病进展生存期 (PFS) 显著优于化疗和安慰剂。

图表7： 重点靶向药与传统抗癌药疗效对比

靶点	药品名	适应症	PFS (月)			上市时间
			对照组治疗	试验组	对照组	
EGFR	厄洛替尼	一线, EGFR 突变 NSCLC	化疗	10.4	5.2	2004
	阿法替尼	一线, EGFR 突变 NSCLC	化疗	11.1	6.9	2013
	吉非替尼	一线, EGFR 突变 NSCLC	化疗	10.9	7.4	2015
	埃克替尼	一线, EGFR 突变 NSCLC	吉非替尼	9.8	7.2	2011
	奥希替尼	一线, EGFR 突变 NSCLC	吉非替尼	18.9	10.2	2018
		二线, EGFR 突变 NSCLC	化疗	10.1	4.4	2015
ALK	克唑替尼	一线, ALK 突变 NSCLC	化疗	11.1	6.8	2011
	阿来替尼	一线, ALK 突变 NSCLC	克唑替尼	25.7	10.4	2017
多靶点	索拉非尼	晚期肾细胞癌	安慰剂	5.8	2.8	2005
	舒尼替尼	晚期肾细胞癌	IFN- α	11	5	2006
	阿帕替尼	胃癌三线治疗	安慰剂	2.6	1.8	2014
	安罗替尼	三线, 晚期 NSCLC	安慰剂	4.8	1.2	2018

资料来源: ASCO, FDA, 中信建投证券研究发展部

注: 由于各临床试验条件不同、入组人群不同, 本表仅供参考, 不完全代表各药物之间的绝对优劣。

虽然生物标志物与肿瘤发生部位不完全相关, 但不同发生部位的肿瘤有常见的生物标志物, 肺癌的常见突变靶点是 EGFR、ALK、ROS-1 等, 胃癌的常见突变靶点是 VEGFR、PDGFR、RET、KIT 等。具体部位发生癌种及对应突变和相关靶向药表格如下。

图表8：主要癌种对应的突变和小分子靶向药物（千人）

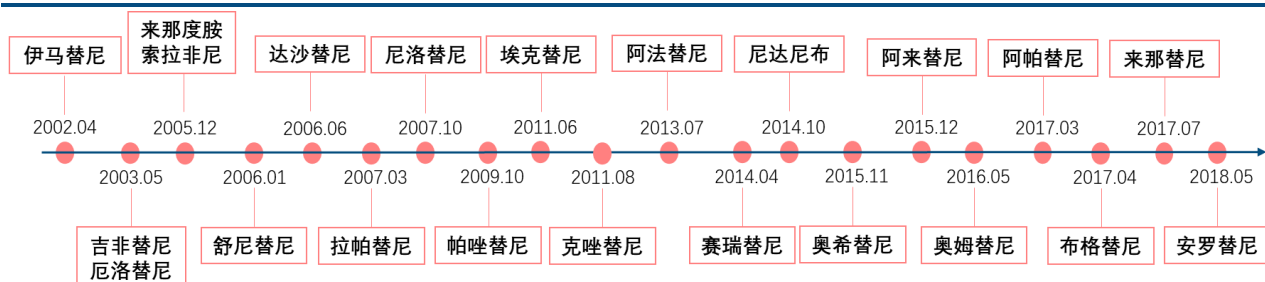
部位	发病数 (中国,2015)	死亡数 (中国,2015)	常见突变靶点	相关靶向药
肺	733.3	610.2	EGFR	吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、奥希替尼、阿法替尼
			ALK	阿来替尼、克唑替尼、布格替尼、塞瑞替尼
			ROS1	克唑替尼、布格替尼
			MET	克唑替尼
			BRAF	达拉非尼
			MEK	曲美替尼
胃	679.1	498.0	VEGFR2	阿帕替尼
			KIT、PDGFR β 、RAF、RET、VEGFR1/2/3	瑞戈非尼
			ABL、PDGFR、KIT	伊马替尼
			PDGFR α β 、VEGFR1/2/3、KIT、FLT3、舒尼替尼	
			RET	
食管	478.0	375.1	EGFR	吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、奥希替尼
			KIT、PDGFR β 、RAF、RET、VEGFR1/2/3	瑞戈非尼
			ABL、PDGFR、KIT	伊马替尼
			PDGFR α β 、VEGFR1/2/3、KIT、FLT3、舒尼替尼	
肝	466.0	422.1	RET	
			KIT、PDGFR β 、RAF、RET、VEGFR1/2/3	瑞戈非尼
结直肠	376.3	191.1	KIT、VEGFR、PDGFR、RAF	索拉非尼
			KIT、PDGFR β 、RAF、RET、VEGFR1/2/3	瑞戈非尼
乳腺	272.4	70.7	CDK4、CDK6	帕博西尼、瑞博西尼
			HER2	来那替尼、拉帕替尼
			EGFR	拉帕替尼
			mTOR	依维莫司
			BRAF	达拉非尼
			MEK	曲美替尼
其他	178.2	94.0	BRAF	维莫非尼
			HDAC	帕比司他
			蛋白酶	卡非佐米、伊沙佐米
			PARP	尼拉帕尼、奥拉帕尼、瑞卡帕布
脑，中枢神经	101.6	61.0	GD-2、VEGF	无获批的小分子药
子宫颈	98.9	30.5	PD-1	无小分子靶向药
甲状腺	90.1	6.8	EGFR、RET、VEGFR2	凡德他尼
			FLT3、KIT、MET、RET、VEGFR2	卡博替尼
			VEGFR2	乐伐替尼
胰腺	90.1	79.4	KIT、VEGFR、PDGFR、RAF	索拉非尼
			mTOR	依维莫司
			EGFR	厄洛替尼

			PDGFR α / β 、VEGFR1/2/3、KIT、FLT3、舒尼替尼	
			RET	
淋巴瘤	88.2	52.1	BTK	依鲁替尼
			HDAC	罗米地辛、伏立诺他、贝利司他
			PI3K δ	艾地利西
			蛋白酶	硼替佐米
膀胱	80.5	32.9	PD-1	无小分子靶向药
白血病	75.3	53.3	KIT	伊马替尼
			PDGFR	伊马替尼
			ABL	伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼、普纳替尼
			FGFR1/2/3	普纳替尼
			VEGFR2	普纳替尼
			FLT3	普纳替尼、米哌妥林
			BTK	依鲁替尼
			PI3K δ	艾地利西
			BCL2	维特克拉
肾	66.9	23.4	VEGFR2	乐伐替尼
			VEGFR、PDGFR、KIT	帕唑帕尼
			KIT、PDGFR、RAF、VEGFR	索拉非尼
			PDGFR α / β 、VEGFR1/2/3、KIT、FLT3、舒尼替尼	
			RET	
			KIT、PDGFR β 、VEGFR1/2/3	阿昔替尼
			mTOR	依维莫司、替西罗莫司
			FLT3、KIT、MET、RET、VEGFR2	卡博替尼

资料来源：FDA，CFDA，中信建投证券研究发展部

小分子靶向药供给：持续升级，价格攀升

小分子靶向药物供给升级速度较快，受开发难度上升影响、定价持续攀升。2002 年，首个小分子靶向药抗癌药伊马替尼上市，开启了小分子靶向抗癌药的黄金时代，随后平均每年有 1-2 个小分子靶向药上市，疗效、克服耐药性、降低副作用等表现持续升级。作用靶点也从 Bcr-Abl 扩展到 EGFR、ALK、VEGFR 及多靶点作用。当前上市的小分子靶向抗癌药仍以蛋白激酶抑制剂为主，其作用机制是抑制激酶磷酸化，从而控制增殖信号通路，抑制肿瘤细胞增殖。此外，受开发难度上升影响、定价持续攀升。

图表9：小分子靶向药研发历史


资料来源: FDA, CFDA, 中信建投证券研究发展部

图表10：已获批上市 TKI 列表

通用名	商品名	FDA 获批时间	中国上市时间	靶点	主要适应症	2017 年销售额 (亿美元)
伊马替尼	Gleevec	2001 年 5 月	2002 年 4 月	Bcr-Abl	CML	7.2
吉非替尼	Iressa	2003 年 5 月	2004 年 12 月	EGFR	非小细胞肺癌	5.3
厄洛替尼	Tarceva	2004 年 11 月	2006 年 4 月	EGFR	非小细胞肺癌	8.6
来那度胺	Revlimid	2005 年 12 月	2013 年 1 月	COX-2	淋巴瘤	82
索拉非尼	Nexavar	2005 年 12 月	2006 年 8 月	多靶点	肝癌肾癌	1.7
舒尼替尼	Sutent	2006 年 1 月	2007 年 5 月	多靶点	肝癌肾癌	4.6
达沙替尼	Sprycel	2006 年 6 月	2011 年 9 月	Bcr-Abl	CML	11.6
拉帕替尼	Tykerb	2007 年 3 月	2013 年 3 月	HER2	乳腺癌	0.9
尼洛替尼	Tasigna	2007 年 10 月	2009 年 7 月	Bcr-Abl	CML	16.4
帕唑替尼	Votrient	2009 年 10 月	2017 年 2 月	多靶点	肾癌、软组织肉瘤	7.2
埃克替尼	Conmana	--	2011 年 6 月	EGFR	非小细胞肺癌	1.6
克唑替尼	Xalkori	2011 年 8 月	2013 年 1 月	ALK	非小细胞肺癌	5.9
阿法替尼	Gilotrif	2013 年 7 月	2017 年 2 月	EGFR	非小细胞肺癌	2.7
塞瑞替尼	Zykadia	2014 年 4 月	2018 年 5 月	ALK	非小细胞肺癌	0.9
尼达尼布	Ofev	2014 年 10 月	2017 年 9 月	多靶点	特发性肺纤维化	17.4
奥希替尼	Tagrisso	2015 年 11 月	2017 年 1 月	EGFR	非小细胞肺癌	10
阿来替尼	Alecensa	2015 年 12 月	--	ALK	非小细胞肺癌	3.7
奥姆替尼	Olita	2016 年 5 月	--	EGFR	非小细胞肺癌	--
阿帕替尼	艾坦	--	2017 年 3 月	多靶点	胃癌	1.9
布格替尼	Alunbrig	2017 年 4 月	--	ALK	非小细胞肺癌	--
来那替尼	Nerlynx	2017 年 7 月	--	HER2	乳腺癌	--
安罗替尼	福可维	--	2018 年 5 月	多靶点	非小细胞肺癌	--

资料来源: Bloomberg, 中信建投证券研究发展部

图表11： 激酶抑制剂上市定价持续升高

通用名	商品名	生产厂家	靶点	上市时间（国际/国内上市时间）	月用药金额（美元）
吉非替尼	易瑞沙	阿斯利康	EGFR	2003 年 5 月/2004 年 12 月	8200
厄洛替尼	特罗凯	罗氏	EGFR	2004 年 11 月/2006 年 4 月	9000
阿法替尼	吉泰瑞	勃林格殷格翰	EGFR	2013 年 7 月/2017 年 2 月	11000
奥希替尼	泰瑞沙	阿斯利康	EGFR	2015 年 11 月/2017 年 1 月	16000
克唑替尼	赛可瑞	辉瑞	ALK	2011 年 8 月/2013 年 1 月	11500
塞瑞替尼	Zyakadia	诺华	ALK	2014 年 4 月/2018 年 5 月	13200
阿来替尼	Alecensa	罗氏	ALK	2015 年 12 月	12500
布格替尼	Alunbrig	武田	ALK	2017 年 4 月	14250

资料来源：公司资料，中信建投证券研究发展部

小分子靶向药的春秋战国时代

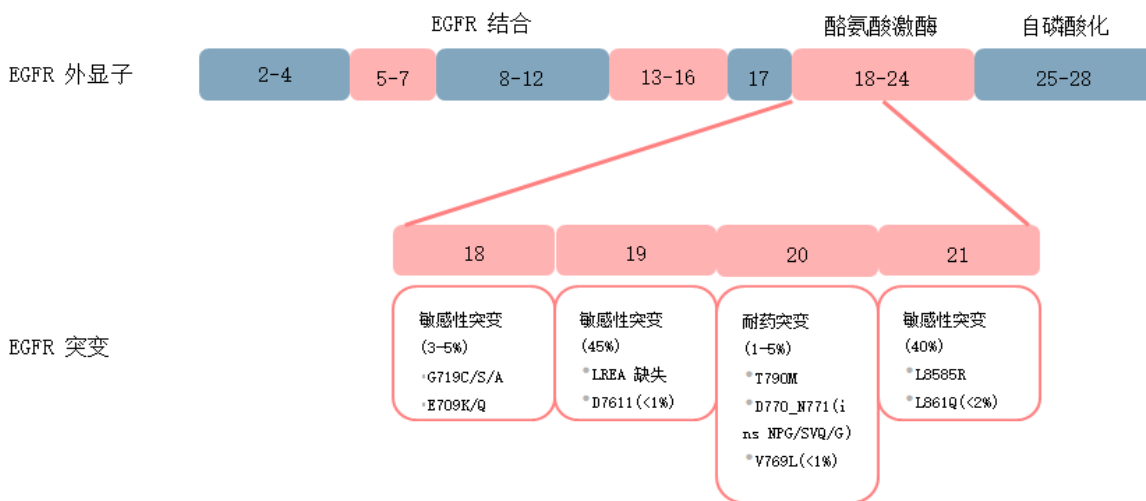
EGFR：抗肿瘤领域应用最为广泛的治疗靶点之一

EGFR 是一种受体酪氨酸激酶，目前已成为抗肿瘤领域应用最为广泛的治疗靶点之一。EGF（生长因子）与 EGFR 结合后，介导受体二聚化并激活受体，主要通过 Ras/Raf/MAPK、JAK/STAT3 和 PI3K/PKC/IKK 通路传导信号至细胞核，提高核内基因（主要是原癌基因）转录水平，促进细胞增殖、抗凋亡、侵袭、转移和血管生成等。EGFR 在多种实体瘤中高表达或异常表达，EGFR 高表达可增强下游信号传导；突变型 EGFR 导致其自身持续活化，因此 EGFR 异常在肿瘤中起到关键作用。EGFR 抑制剂能够抑制 EGFR 的活性，从而阻断相关通路的激活，达到治疗肿瘤的目的。

EGFR 抑制剂主要适应症是非小细胞肺癌

EGFR 抑制剂主要适应症是非小细胞肺癌。非小细胞肺癌患者中的 EGFR 异常包括：EGFR 基因扩增、EGFR 过表达及 EGFR 突变，其中最关注的是 EGFR 突变。EGFR 突变在美国非小细胞肺癌患者中占 10-15%，而在东亚地区占比高达 30-40%，因此针对非小细胞肺癌开发 EGFR 抑制剂具有巨大的市场空间。EGFR 突变通常是杂合的，突变位点主要在胞内的酪氨酸激酶结构域的 18 号和 21 号外显子之间，其中耐药突变主要位于 20 号外显子上，突变概率是 1~5%，包括 T790M、D770_N771 插入、V769L，对 **T790M 有效的抑制剂为第三代 EGFR 抑制剂。**

图表12: EGFR 突变位点和类型



资料来源: Pharmacology & Therapeutics, 中信建投证券研究发展部

首个 EGFR 抑制剂在 2003 年上市, 目前 EGFR 已出现三代抑制剂。第一代抑制剂的特点是不可逆结合, 副作用较小, 对野生型 EGFR 也起作用, 缺点是耐药性和脑转移风险相对较大, 代表品种有吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼; 第二代抑制剂的特点是不可逆结合, 疗效更好, 但副作用更大; 第三代 EGFR 抑制剂的最大特点是对 T790M 突变有效, 对大多数一代、二代抑制剂产生耐药的患者依然可以用三代抑制剂, 而且部分患者可以选择直接使用三代抑制剂。

图表13: 三代 EGFR 抑制剂介绍

	代表品种	结合特点	T790M 突变	野生型 EGFR	副作用
一代	吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼	可逆	无效	有效	副作用较小, 但耐药有脑转移
二代	达克替尼、阿法替尼	不可逆	无效	有效	副作用较一代大
三代	奥希替尼、奥姆替尼	不可逆	有效	无效	副作用较小, 脑转移风险小

资料来源: 中信建投证券研究发展部

图表14: 已上市及在研 EGFR 抑制剂概览

已上市产品									
通用名	商品名	生产厂家	上市时间	作用靶点	PFS (月)	OS (月)	ORR	月用药金额	医保
一代 EGFR 抑制剂									
吉非替尼	易瑞沙	阿斯利康	2003 年 5 月	EGFR Del19, L858R	一线 9.5-10.8	一线 18.8	一线 62-74%	8100	乙类
			/2004 年 12 月	(CFDA)					
	伊瑞可	齐鲁制药	2016 年 12 月					6000	乙类
埃克替尼	凯美纳	贝达	2011 年 6 月	EGFR Del19, L858R	一线 9.9	13.3	一线 64.8%	6000	乙类
厄洛替尼	特罗凯	罗氏	2004 年 11 月	EGFR	一线 9.7/13.7	二 10.7	一线	9200	乙类

请参阅最后一页的重要声明

/2006 年 4 月 Del19, L858R 线 1.94 65.8%/83
(CFDA) %; 二线
10%

二代 EGFR 抑制剂

阿法替尼 吉泰瑞/妥复克 勃林格殷格翰 2013 年 7 月 EGFR 一线 11.01-13.6 23.1-28.16 一线 否
(台湾) /2017 年 2 月 G719S, G719A, G7 二线 2.43 56-70%;
(CFDA) 19C, Del19, 二线 16%
S768I, L859R, L86
1Q, Her2

三代 EGFR 抑制剂

奥希替尼 泰瑞沙 阿斯利康 2015 年 11 月 EGFR 一线 18.9 二线 - 一线 51000 否
/2017 年 1 月 Del19, T790M, L8 10.1 77%; 二
(CFDA) 58R 线 71%
奥姆替尼 Olita 韩美 2016 年 5 月韩 EGFR - - 62%
国批准 Del19, T790M, L8
58R

在研产品（只统计已进入临床 II/III 期的）

通用名	研发厂家	可评价病例	研发阶段	适应症	PFS (月)	ORR
艾氟替尼	艾力斯	I 期 12, II 期招募中	II 招募中, 数据为 I 期结果	NSCLC	-	58%
艾维替尼	杭州艾森	158	II	NSCLC	-	二线 52%
达克替尼	辉瑞	452	III 期	晚期 NSCLC	一线 18.2, 二线 7.44	一线 75.6%, 二线 17%

资料来源: ClinicalTrials.gov, 中信建投证券研究发展部

注: 由于各临床试验条件不同、试验人群不同, 本表仅供参考, 不完全代表各药物之间的绝对优劣。

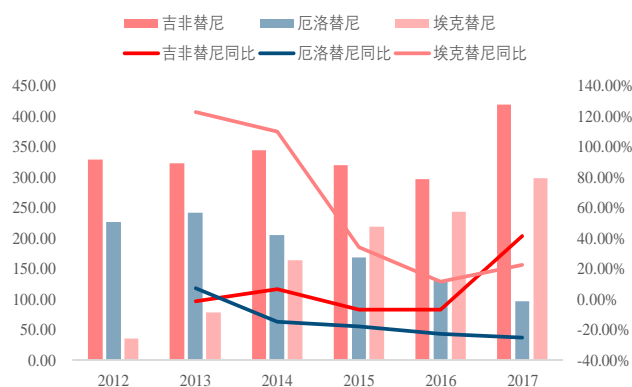
一代 EGFR 抑制剂: 各单品间疗效差异不明显, 副作用较小, 但存在耐药问题

一代 EGFR 抑制剂各单品间疗效差异不明显。由于其母核都为苯胺基喹唑琳, 只在苯环取代基种类上存在微小差异, 总体而言疗效差异并不明显, PFS 均为 10 个月左右, ORR 均为 60-70%, 严重不良反应发生率在 10% 左右。由于一代抑制剂都是通过非共价作用与 EGFR 蛋白结合, 因此都为可逆抑制剂, 可逆抑制剂毒副作用较低, 但存在耐药问题。

受益医保谈判, 吉非替尼及埃克替尼近年国内市场份额逐步提升。一代 EGFR 抑制剂中, 代表性品种为吉非替尼、厄洛替尼及埃克替尼。其中, 2016 年吉非替尼和埃克替尼通过谈判进入医保目录, 2017 年全年及 2018 年一季度医院终端销售强劲增长。①阿斯利康的吉非替尼作为全球最先上市的 EGFR 抑制剂, 与标准化疗相比, 其 PFS 显著延长 (10.9 vs 7.4 个月), 因此在 III 期临床尚未完成时于 2003 年被 FDA 批准单药治疗, 2004 年原研品种在国内上市, 2016 年底齐鲁制药已有仿制药上市。②贝达药业的埃克替尼是国内企业中首家获批的一代 EGFR 抑制剂 III 期试验与吉非替尼头对头对照, 显示出更优疗效, 总生存期和严重不良反应发生率与厄洛替尼相比有优势。③罗氏的厄洛替尼 12 个月脑转移发生率降低至 3.7%, FDA 先于 2004 年批准厄洛替尼用于局部晚

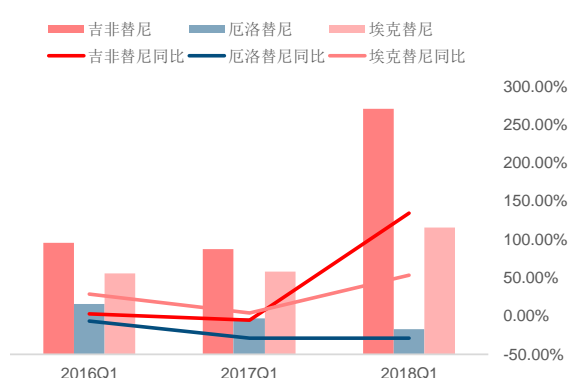
期或转移性 NSCLC，紧接着又批准其与吉西他滨联用治疗局部晚期及转移性胰腺癌。

图表15： 2012-2017PDB 样本医院 EGFR 抑制剂销售



资料来源:PDB, 中信建投证券研究发展部

图表16： 2016Q1-2018Q1PDB 样本医院 EGFR 抑制剂销售额



资料来源:PDB, 中信建投证券研究发展部

二代 EGFR 抑制剂：总生存期显著提升，但副作用增大

二代 EGFR 抑制剂的总生存期显著提升，但副作用增大。二代抑制剂依然沿用了苯胺基喹唑啉的母核，但引入了 α , β -不饱和酰胺的侧链结构，能够与 EGFR 蛋白 Cys797 位残基发生亲核加成反应，从而共价连接到蛋白上，产生不可逆的抑制效应。这是一把双刃剑，即二代抑制剂的疗效较一代有所提升，但副作用较大。二代抑制剂对体内的 T790M 突变无效。

阿法替尼是二代 EGFR 抑制剂的代表。它是勃林格殷格翰研发的首个二代 EGFR 抑制剂，除了以上常见突变外，还能抑制 G719S/A/C、S768I、L859R、L861Q 等突变。与一代抑制剂相比，阿法替尼治疗的病人 PFS 提升有限（11-13 个月），ORR 差异不大，但总生存期显著提升至 23.1-28.2 个月。不足的是，它的严重不良反应发生率也增加至 15-31%。

三代 EGFR 抑制剂：疗效再升级，对大部分耐药患者有效

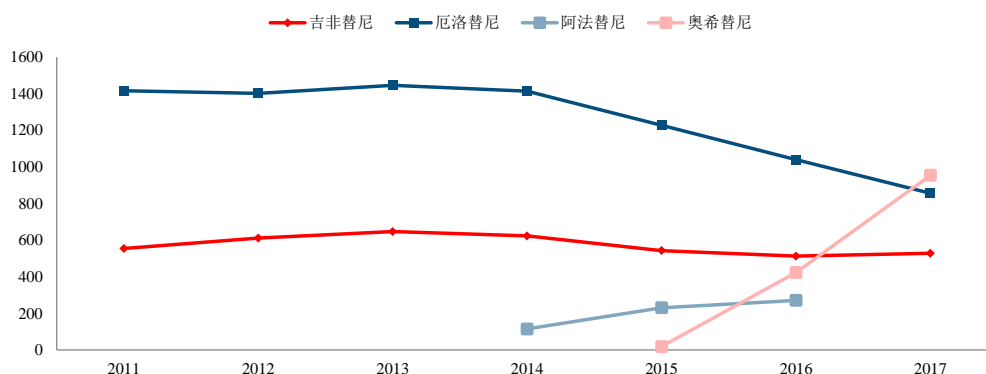
三代 EGFR 抑制剂的疗效及耐药性指标优秀。EGFR 耐药突变占病人总数的 1-5%，但在药物的选择压力下，肿瘤也会“进化”，不耐药的细胞群被淘汰，耐药的细胞群存活并增殖，导致疾病进展。幸运的是，在对一代和二代抑制剂耐药的患者中，超过 50% 的突变都为 T790M，这意味着开发针对此突变体的抑制剂就能够对大部分耐药患者起效。而且目前的第三代抑制剂不影响野生型 EGFR 活性，因此副作用大大减小。另外，三代抑制剂也保留了 α , β -不饱和酰胺结构，因此其抑制作用也不可逆，保证疗效。

阿斯利康的奥希替尼疗效出现质的飞跃。阿斯利康是 EGFR 抑制剂的赢家，继吉非替尼之后，又推出了首个第三代抑制剂。为了不影响野生型 EGFR，奥希替尼采用了全新的化合物骨架。在一项正在进行的 III 期临床试验中，奥希替尼组相对于标准化疗组肿瘤体积缩小程度提升了接近 1 倍（46.1% vs 24.4%），一线治疗 PFS 达到 18.9 个月，二线治疗 PFS 飞跃性地达到了 10.1 个月。无论是一线还是二线治疗，ORR 都超过了 70%。副作用较二代抑制剂小。

全球销售额走势：吉非替尼保持稳定，奥希替尼持续爆发

从全球市场走势来看，吉非替尼销售额在最近 7 年趋于稳定，厄洛替尼在风光之后光芒渐褪，从 2015 年开始销售额逐步下滑。奥希替尼成长迅猛，不到 3 年时间，年销售额已接近 10 亿美元。阿法替尼在相对成熟的一代抑制剂与爆发力十足的三代抑制剂之间艰难求生存，增长缓慢。

图表17： 已上市 EGFR 抑制剂全球销售额（百万美元）



资料来源: Bloomberg, 中信建投证券研究发展部

未来国内市场格局判断：阿斯利康成最大赢家，贝达药业为国产赢家

综合考虑疗效、安全性、价格及医保等因素，我们认为阿斯利康及贝达药业是其中的赢家。由于一代 EGFR 抑制剂已全部进入医保，因此性价比或是最主要的考量因素。国产的埃克替尼与吉非替尼的仿制药价格接近，预计两者未来市场份额可能接近。厄洛替尼在无绝对优势的情况下定价最高，且进入医保较晚，市场空间被挤占。二代的阿法替尼和三代的奥希替尼几乎同时在国内上市，就有效性和安全性而言，阿法替尼都无法与奥希替尼抗衡，对于 EGFR 野生型的患者，一代抑制剂也会更占上风。值得注意的是，阿法替尼作为 HER2 抑制剂在临床研究中对于乳腺癌患者也有一定疗效。

ALK：非小细胞肺癌患者“幸运”的突变

ALK 抑制剂目前亦主要用于非小细胞肺癌的治疗。ALK 是一种受体酪氨酸激酶，活化的 ALK 可以启动下游的 PLCγ、JAK/STAT、MEK/ERK 和 PI3K/AKT 通路，从而促进细胞周期进程、增殖和血管生成，进而导致肿瘤发生；正常 ALK 主要在胚胎时期高表达，随着个体发育成熟，总体表达量逐渐下降，在多数正常组织几乎不表达，但在多种肿瘤中发现 ALK 高表达；ALK 阳性病人通常比 ALK 阴性病人预后更差。ALK 是一个明确的肿瘤治疗靶点，虽然在非小细胞肺癌（NSCLC）患者中 ALK 阳性率占比仅为 3-7%，但由于肺癌发病率高，因此肺癌患者被认为是最大的 ALK 融合阳性患者群体，因此对于检测出 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者通常可以直接用 ALK 靶向药治疗。

图表18： ALK 抑制剂代表药物概况

代数	抑制剂	最高研发阶段	特点
一代	克唑替尼	上市	继发性耐药严重，中枢无效
二代	塞瑞替尼	上市	耐药谱可与其他二代互补
	阿来替尼	上市	全面超越克唑替尼

	布格替尼	上市	母核与塞瑞替尼一致，青出于蓝胜于蓝
	恩沙替尼	III 期临床	美国申报黑色素瘤，有望以孤儿药身份上市
	恩曲替尼	II 期临床	
三代	劳拉替尼	III 期临床	目前几乎不耐药，可能是重磅炸弹

资料来源：中信建投证券研究发展部

图表19： 已上市及在研 ALK 抑制剂概览

已上市产品								
通用名	商品名	生产厂家	上市时间	作用靶点	适应症	PFS (月)	OS (月)	ORR
一代 ALK 抑制剂								
克唑替尼	Xalkori	辉瑞	2011 年 8 月/2013 年 1 月 (CFDA)	ALK/ROS1/MET	非鳞状肺癌 NSCLC	10.9 7.7	NA 21.7	74.4% 65.3%
二代 ALK 抑制剂								
塞瑞替尼	ZYKADI A	诺华	2014 年 4 月/2018 年 5 月 (CFDA)	ALK/IGF-1R/InsR/ROS1/STK	NSCLC	7.4 16.6 5.4	15.6 - -	35.7% - -
阿来替尼	Alecensa	罗氏	2015 年 12 月	ALK/RET/GAK	非鳞状 NSCLC	~7.5	~12.1	63.9%
					NSCLC	6.3	NA	46%
					NSCLC	7.1	~12.6	54.2%
					晚期 NSCLC	34.8, 27.7	基线 -	82.9%
					NSCLC	无/有脑转		
布格替尼	Alunbrig	武田	2017 年 4 月	ALK/ROS1/IGF-1R/FL T-3/EGFR	NSCLC	9.2/16.7 9.2/12.9	-/27.6 -	51%/55% (颅内 50%/67%) 48.2%/52.7% (CNS 42.1%/73.3%)
					ALCL 和 NSCLC	3.5/11.9/5.7/16.3/10.8/7.3	1/14/6/28/25/5	100%/76.9%/60%/80%/65.2%/50%
在研产品 (只统计已进入临床 II/III 期的)								
通用名	研发厂家	研发阶段	可评价病例数	适应症	PFS	ORR		
恩沙替尼	Xcovery/贝达	III	II 期 97, III 期招募中	NSCLC	一线 26.2, 二线 9	一线 80%, 二线 69%		
劳拉替尼	辉瑞	III	47+367	晚期 NSCLC	>11.4	初治 90% 克唑后 69% 其他后 33% 多种后 39% 总 36%		
恩曲替尼	Ignity/罗氏	II	119+32	ALK MET Trk1/2/3 RET-ROS1 融合基因阳性癌症		69%, 对 ROS1+NSCLC 75%		

资料来源：FDA, CFDA, 中信建投证券研究发展部

注：由于各临床试验条件不同、试验人群不同，本表仅供参考，不完全代表各药物之间的绝对优劣。

一代抑制剂初见疗效，耐药和脑转移问题需要解决

克唑替尼是首个 ALK 抑制剂，耐药性和脑转移是主要弱点。在 2007 年 ALK 被确认为非小细胞肺癌的治疗靶点后，辉瑞仅用了 4 年时间就将首个 ALK 抑制剂克唑替尼推向市场。克唑替尼可以同时靶向 ALK、ROS1 和 MET，与标准化疗相比，对东亚非小细胞肺癌患者 PFS 显著延长（11.1 vs 6.8 个月），ORR 也获得较好结果（87.5% vs 45.6%），但总生存期提升不大（28.5 vs 27.7 个月）。尽管克唑替尼对大多数 ALK 阳性的 NSCLC 患者有效，但通常在经过 1-2 年的治疗后，肿瘤会再次复发，常见的复发部位是中枢神经系统，约 70% 伴随有中枢神经系统肿瘤转移的患者有脑部进展，20% 的患者虽然没有伴随中枢神经系统的肿瘤转移，但是在脑部会发生其他的颅内病变，主要是由于克唑替尼难以透过血脑屏障。对 NSCLC 患者的 ALK+ 细胞进行后期活检分析的结果表明，ALK 抗性突变发生率高达 56%，因此耐药性也是克唑替尼的弱点之一。

二代抑制剂：提升抑制率，部分解决耐药和脑转移问题

塞瑞替尼的抑制率是克唑替尼 20 倍，部分解决耐药和血脑屏障透过问题。诺华发现的先导物 TAE684 在临床前研究中表现出很好的活性，但由于其包含能与谷胱甘肽结合的警戒结构，出于安全性考虑，进行结构优化后得到了塞瑞替尼。塞瑞替尼对 ALK 的抑制率是克唑替尼的 20 倍，研究证实塞瑞替尼对克唑替尼耐药的部分 ALK 突变有效。另外，其血脑屏障透过率也有所改善，对克唑替尼耐药的脑转移患者中，塞瑞替尼对脑转移灶控制率达 65.3%。在一项头对头 III 期临床试验（NCT01828099）中，塞瑞替尼组 PFS 是化疗组的 2 倍（16.6 vs 8.1 个月），而两组严重不良反应发生率相当。值得一提的是，塞瑞替尼如果有效，起效会很快，有病例报道咯血患者服药几天后，症状几乎完全消失，生活恢复正常。后续研究发现，把用药方式从空腹服用 750mg 改为随餐服用 450mg 后，严重腹泻、恶心、呕吐等症状几乎完全消失，而缓解持续时间（DOR）、无疾病进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）等指标都有显著提升。

阿来替尼：PFS 长达 34.8 个月，显著提高透过血脑屏障能力。罗氏研发的阿来替尼与其他二代抑制剂结构差异很大，采用并四环的母核结构，显著提高了透过血脑屏障的能力。最新的研究结果发现，阿来替尼在各项指标中全面超越克唑替尼，对基线有脑转移的患者 PFS 长达 27.7 个月，而对基线无脑转的患者 PFS 长达 34.8 个月，总体 ORR 超过 80%，对基线无脑转患者，使用阿来替尼后脑转发生率显著低于克唑替尼组（4.6% vs 31.5%）。在多项临床研究中，其严重不良反应发生率也略低于克唑替尼和塞瑞替尼。

布格替尼：有“青出于蓝胜于蓝”的潜力。ARIAD（由武田制药收购）研发的布格替尼也是从 TAE684 优化得到，母核结构与塞瑞替尼相同。不同的是布格替尼并未移除警戒结构，因为尚无明确证据表明药物与谷胱甘肽作用导致的不良反应。武田公布的 ALTA 临床结果显示，180mg 组 PFS 为 16.7 个月，OS 达到 27.6 个月，总体看比塞瑞替尼更有优势。在另外一项治疗非小细胞肺癌和间变性大细胞淋巴瘤的临床试验（NCT01449461）中，作为克唑替尼后的二线治疗时 PFS 达到 28 个月，而作为一线治疗时，观察至 50 个月尚未出现能统计 PFS 的疾病进展，且各剂量组的 ORR 几乎为 100%。低剂量组（<90mg）严重不良反应发生率与阿来替尼相当，高剂量组（≥180mg）发生率略高于其他上市 ALK 抑制剂。

在研 ALK 抑制剂：恩沙替尼申报孤儿药，劳拉替尼有望成为重磅炸弹

恩沙替尼：有效性是克唑替尼 10 倍，有望以孤儿药身份上市。恩沙替尼为贝达药业与 Xcovery 合作开发的二代抑制剂，是一种既可以靶向 ALK 又可以靶向 MET、ABL、AXL、EphA2、LTK、ROS1 和 SLK 激酶的广谱型激酶抑制剂。恩沙替尼对 ALK 的有效性是克唑替尼的 10 倍。目前恩沙替尼对非小细胞肺癌的 III 期临床试验已经开展，II 期临床结果显示一线治疗 ORR 高达 80%，二线治疗 ORR 为 69%，严重不良反应发生率只有 23%。

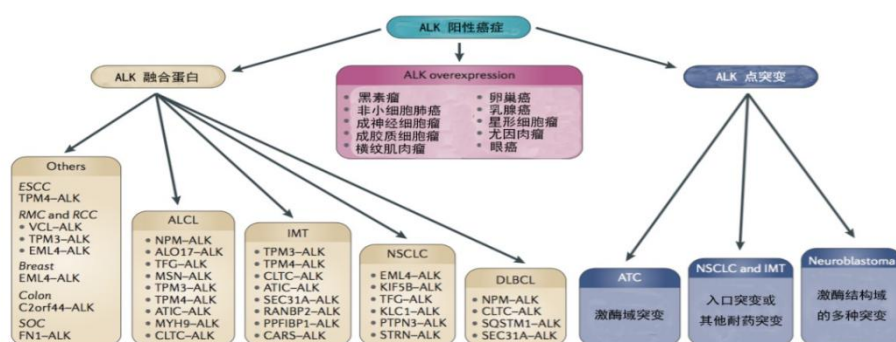
此外，恩沙替尼于 2017 年底在美国启动 ALK+晚期恶性黑色素瘤 II 期临床研究，是全球首个 ALK 抑制剂治疗黑色素瘤的临床研究，有望以“孤儿药”获批上市。

劳拉替尼：首个 ALK 三代抑制剂，有望成为重磅炸弹。劳拉替尼为辉瑞开发的首个 ALK 三代抑制剂，目前处于 III 期临床。它在克唑替尼的基础上将其链状结构连成大环结构，一举突破了克唑替尼的两大问题：劳拉替尼能够克服几乎所有目前已知的主要突变，并且对中枢和脑转移有效。劳拉替尼的初治 ORR 高达 90%，经过三线及以上治疗的患者 ORR 依然达到 39%。并且其疗效的飞跃没有以增加不良反应为代价，严重不良反应发生率不到 11%。劳拉替尼上市后有望成为 ALK 抑制剂领域内的重磅炸弹。

适应症拓展：不止于非小细胞肺癌

目前获批的 ALK 抑制剂都是针对非小细胞肺癌，而 ALK 表达在多种肿瘤中都有发现，尤其 ALK 融合蛋白是比较明确的肿瘤驱动因素，在 ALK 阳性肿瘤中占比最高，在一些癌种中发生率甚至超过 50%。因此，ALK 抑制剂仍具有一定的扩展空间。

图表20： ALK 抑制剂适应症扩展



资料来源: Nature, 中信建投证券研究发展部

图表21： ALK 融合蛋白阳性的主要癌种

癌种	乳腺癌	结直肠癌	非小细胞肺癌	间变性大细胞淋巴瘤	炎性肌纤维母细胞瘤
发生率	0-2.4%	0-2.4%	3-7%	72-98%	50-60%

资料来源：中信建投证券研究发展部

以 NIH ClinicalTrials 库中收录的 II、III 期临床项目为样本，去除未招募、终止、撤回及状态不明的项目后进行统计，各药物各适应症的临床项目数如下。

图表22： 已上市 ALK 抑制剂临床项目统计

克唑替尼	II 期	III 期	塞瑞替尼	II 期	III 期
神经母细胞瘤	2	1	NSCLC	10	2
NSCLC	18	11	甲状腺	1	
黑色素瘤	1		血液	1	
胃癌	1		黑色素瘤	2	
血液	6				

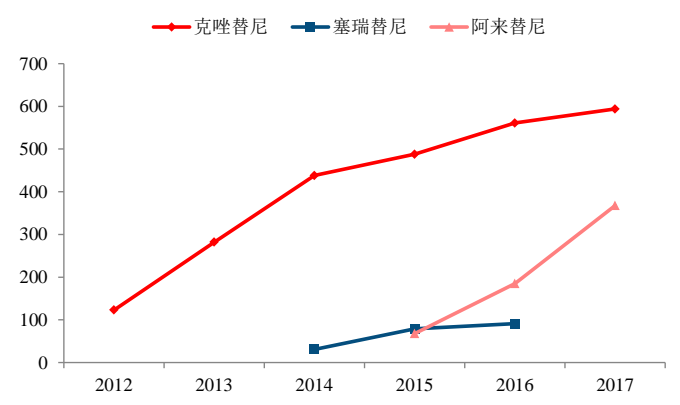
克唑替尼	II 期	III 期	塞瑞替尼	II 期	III 期
IMT	1		阿来替尼	II 期	III 期
肾癌	2		NSCLC	7	4
肉瘤	1		神经母细胞瘤	1	
膀胱、尿道	3		布格替尼	II 期	III 期
脑、中枢	1		NSCLC	4	1
淋巴瘤	1		血液	1	

资料来源: ClinicalTrials, 中信建投证券研究发展部

全球销售：仍处于增长阶段，阿来替尼有望后来居上

从全球销售额来看，2014 年后克唑替尼增速逐渐放缓，阿来替尼问世以来冲劲十足，预计 2018 年销售额可赶超克唑替尼。塞瑞替尼地位尴尬，增长乏力，虽然比艾乐替尼早一年上市，但总体来看耐药谱不及后者广，且推荐的空腹服用不良反应率高于阿来替尼，因此很快被后者超越。若能推广随餐服用的给药方式，可在降低不良反应方面完胜阿来替尼，大大提高患者依从性，扩大市场空间。

图表23： 已上市 ALK 抑制剂全球销售额（百万美元）



资料来源: Bloomberg, 中信建投证券研究发展部

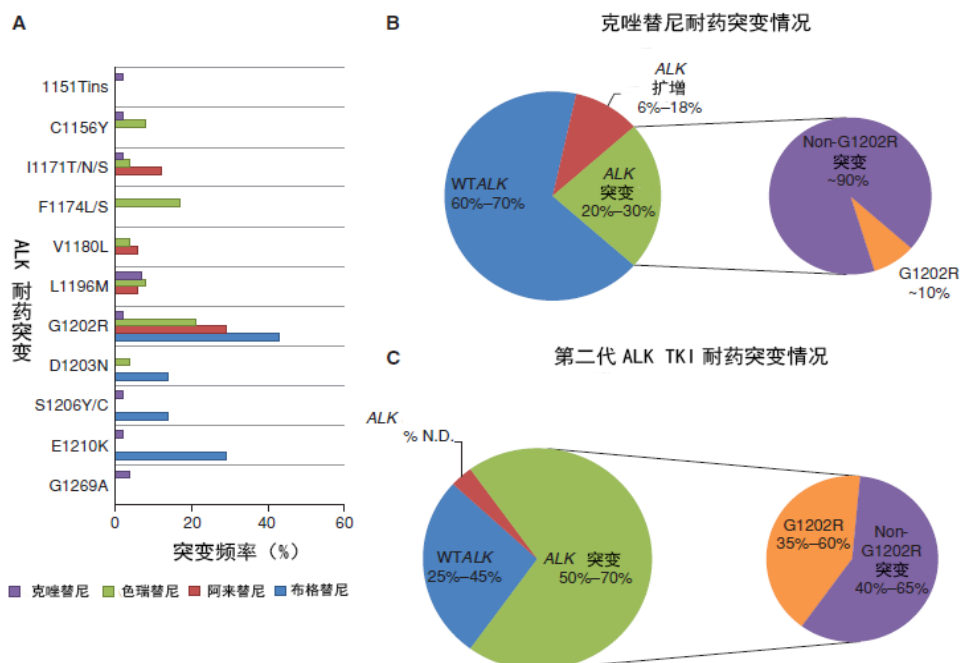
国内市场格局预判：耐药谱复杂导致竞争多元化

目前已知的 ALK 抑制剂耐药产生机制主要有三种，包括 ALK 基因扩增、基因突变及旁路途径。基因扩增使肿瘤对药物敏感性降低从而造成耐药；基因突变使 ALK 蛋白构象变化，造成药物无法结合于蛋白突变体而造成耐药；旁路途径是指肿瘤细胞绕过 ALK 介导的信号通路，代偿性地提高其他与细胞存活相关信号通路的激活水平，从而对 ALK 抑制剂耐药，这种情况可以选用其他靶点的靶向药进行治疗，如 EGFR、KRAS、CDK4/6 等。

由于肿瘤的异质性和复杂性，同一个肿瘤中就可能包含不同基因型的肿瘤细胞，并携带不同类型的突变。而目前并没有哪种靶向药能够针对所有类型的突变，从而导致单药治疗一段时间后出现获得性耐药，此时可以根据获得性耐药突变的基因型来换用相应有效的抑制剂继续治疗。目前各个 ALK 抑制剂的耐药谱之间相互重叠，因此目前尚未有能够被完全替代的抑制剂。即使是耐药情况最为普遍的一代抑制剂克唑替尼，也有报道接受三

代抑制剂治疗后重新对克唑替尼敏感的病例。

图表24： 上市 ALK-TKI 耐药突变发生频率



资料来源: Cancer Discovery, 中信建投证券研究发展部

图表25： 主要 ALK 抑制剂的耐药突变

抑制剂	克唑替尼	色瑞替尼	阿来替尼	布格替尼	劳拉替尼
对 TKI 敏感的突变体 L1198F (酶水平)		I1171T/N L1196M S1206C/Y G1269A/S	L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V L1196M S1206C/Y G1269A/S	I1151Tins L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V L1196M G1202R G1269A/S	I1151Tins L1152P/R C1156Y/T I1171T/N/S F1174C/L/V L1196M G1202R S1206C/Y E1210K G1269A/S
治疗后病人样本中检测到的耐药突变	I1151Tins L1152P/R C1156Y/T I1171T/N/S F1174C/L/V	I1151Tins L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V G1202R	I1171T/N/S V1180L G1202R	G1202R E1210K+S1206C E1210K+D1203N	L1198F+C1156Y

V1180L
L1196M
G1202R
S1206C/Y
E1210K
G1269A/X

资料来源：中信建投证券研究发展部

Bcr-Abl：慢性粒细胞白血病首选靶点

BCR-ABL 抑制剂是一线治疗慢性粒细胞白血病（CML）的药物。超过 90% 的 CML 病人都是由于形成费城染色体这种染色体异常造成的。费城染色体（Philadelphia Chromosome）是第 9 对及第 22 对染色体发生转位而来。这种染色体转位会造成原来位在第 9 对染色体的 Abelson (ABL) 原癌基因接到第 22 对染色体的 breakpoint cluster region（BCR）基因上，形成 BCR-ABL 融合基因。原本 ABL 基因所表达的蛋白是一种位在细胞内的酪氨酸激酶，易位后的 BCR 基因会影响 ABL 基因的调控，BCR-ABL 融合蛋白通过和 GRB2 和 SRC 蛋白结合进而启动 Ras-Raf 通路导致细胞不依赖生长因子的扩增、激活 PI3K 通路抑制细胞程序性死亡，激活 CRKL-FAK-PYK2 通路降低细胞表面粘性，从而增强癌细胞转移能力，并参与了信号传导并转录激活的 JAK-STAT 通路等，最终导致具有 BCR-ABL 异常基因的癌细胞不断增生及转移，进而表现出白血病的临床症状。

第一代 Bcr-Abl 抑制剂：伊马替尼

重磅品种伊马替尼 2002 年上市，是首个激酶抑制剂，也是首个治疗 CML 的小分子靶向药。伊马替尼除了抑制 ABL 激酶之外，还可以抑制 KIT 以及生长因子 PDGFR 等相关通路，很大程度地改善了病人的疾病状态，10 年生存率达到 85%-90%。耐药性仍会发生，尤其是在晚期慢性粒细胞白血病的病人中，由于 ABL 激酶的点突变导致伊马替尼对该致病蛋白的结合受损。耐药突变位点频率最高且对药效影响最大的 T315I 成为后续药物开发考虑的重点。

第二代 Bcr-Abl 抑制剂：解决伊马替尼耐药问题

由于伊马替尼的耐药性，出现了第二代药物靶向药物，作用于整个 BCR-ABL 蛋白、破坏其稳定性或者下游转导通路。

尼洛替尼（nilotinib）是比伊马替尼强 30 倍的 ABL 抑制剂，但是有更强的选择性。尼洛替尼将 BCR-ABL 对伊马替尼耐药的 33 个突变中的 32 个突变都可以产生抑制作用。不过需要注意的是，在有些 BCR-ABL 突变中需要更高剂量才可以达到抑制作用。副作用方面，伊马替尼对 PDGFR 激酶的抑制会产生表层组织水肿的副作用，而尼洛替尼则很少出现，因为组织中药物浓度较低。

达沙替尼（Dasatinib）是高效的 BCR-ABL 下游蛋白 SRC 激酶抑制剂，也是 BCR-ABL 的激酶抑制剂。通过对 SRC 激酶的抑制，是达沙替尼对伊马替尼耐药突变产生良好药效的原因。2006 年通过 FDA 和 EMA，用于治疗对伊马替尼的耐药 CML 病人。达沙替尼的副作用比伊马替尼药严重，除了表层组织的水肿，还经常发生内脏组织的积液等情况。

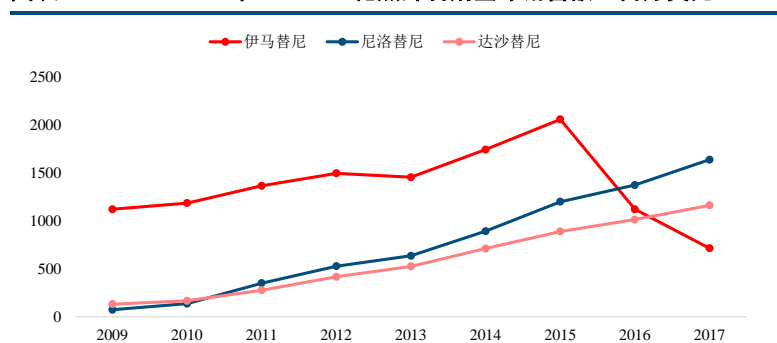
总体来看，二代药物并没有显著好于伊马替尼。通过比较，可以看出在早期分子学反应（EMR）、分子缓解率（MMR）等最深疗效的分子学反应指标方面，二代 TKI 均好于一代伊马替尼。但从最终生存率（OS）分析显示疗效优势未能转化为生存优势，而延长生存是治疗 CML 的终极目标。ENESTnd 和 DASISION 研究显示一代或二代 TKI 的 5 年、6 年 OS 均为 90%，较上市 10 多年的伊马替尼而言，二代 TKI 上市时间短，是否在延长生存方面具有优势，还需要更长时间观察。

图表26： 上市 BCR-ABL 药物药效对比

BCR/ABL<10%	时间/月	ENESTnd 研究		DASISION 研究	
		尼洛替尼（600mg/d）	伊马替尼（400mg/d）	伊马替尼（400mg/d）	达沙替尼（100mg/d）
早期分子学反应（EMR）	3	91	67	64	84
主要分子学反应（MMR）	12	55	27	28	46
	60	77	60.4	64	76
无疾病进展生存期（PFS）	60	92.2	91	85.5	85.4
总生存期（OS）	60	93.7	91.7	90	91

资料来源：中信建投证券研究发展部

2015 年伊马替尼销售额下降，是由于专利过期，仿制药进入市场。尼洛替尼和达沙替尼则维持增长趋势。

图表27： 2009-2017 年 Bcr-Abl 靶点抑制剂全球销售额（百万美元）


资料来源：Bloomberg, 中信建投证券研究发展部

图表28： 已上市 Bcr-Abl 抑制剂

通用名	商品名	生产厂家	原研/仿制	上市时间	作用靶点	适应症	5 年 MMR
伊马替尼	格列卫	诺华公司	原研	2001.5/2002.4(CFDA)	Bcr-Abl	CML	64% (vs 达沙) 60% (vs 尼洛)
	(Glivec)						
	昕维	江苏豪森	仿制	2013	Bcr-Abl	CML	
	诺利宁	石药欧意	仿制	2015	Bcr-Abl	CML	
达沙替尼	格尼可	正大天晴	仿制	2014	Bcr-Abl	CML	
	施 达	赛百时美施贵宝	原研	2006.6/2011.9(CFDA)	Bcr-Abl	CML	76%
	SPRYCEL						
尼洛替尼	依尼舒	正大天晴	仿制	2013	Bcr-Abl	CML	
	达 希	纳诺华公司	原研	2007.10/2009.7(CFDA)	Bcr-Abl	CML	77%
	(TASIGNA)						

资料来源: FDA, CFDA, 中信建投证券研究发展部

未来竞争格局预判: 性价比角度依然首选伊马替尼, 关注达沙替尼

根据《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南》, 慢性髓性白血病 (CML) 初始治疗推荐首选伊马替尼 400mg, 每日 1 次, 或者尼洛替尼 300mg, 每日 2 次。由于伊马替尼于今年进入医保, 且原研药物格列卫专利过期, 仿制药价格远低于原研药物, 而尼洛替尼现阶段只有价格昂贵的原研药物上市, 且大部分省都未进入医保, 所以我们预计伊马替尼仍然会作为首选药物进行治疗。由于伊马替尼进入医保时间较短, 仍然会有部分低收入人群会使用价格低廉的细胞毒性物质白消安、羟基脲或干扰素 α 等, 渗透率我们估算为 60%, 并每年增加 5%。尼洛替尼渗透率 15%, 由于未进医保, 估算每年增加 2%。达沙替尼作为二线药物, 在一线药物治疗失败后使用。根据资料, 约 20% 的患者在一线治疗后期会出现耐药性, 由于治疗失败后的二线治疗, 患者继续治疗的可能性会有所降低所以我们将达沙替尼渗透率估算成总患病人数的 10%, 每年增加 5%。

图表29: Bcr-Abl 抑制剂市场空间预测

	2018E	2019E	2020E	2021E	2022E	2023	2024	2025
伊马替尼								
患病人数	30000	35000	40000	45000	50000	55000	60000	65000
人数增长率	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
治疗渗透率	40%	45.00%	50%	55.00%	60%	65.00%	70%	75.00%
治疗人数	12000	15750	20000	24750	30000	35750	42000	48750
选择原研药物比例	40%	38%	36%	34%	32%	30%	28%	26%
月用药金额	21600	21600	21600	21600	21600	21600	21600	21600
选择国产低价药物比例	30%	31%	32%	33%	34%	35%	36%	37%
月用药金额	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400
正大天晴药物比例	30%	31%	32%	33%	34%	35%	36%	37%
月用药金额	1744	1744	1744	1744	1744	1744	1744	1744
销售总额预测(亿)	14.23	17.94	21.84	25.87	29.96	34.02	38.00	41.82
尼洛替尼								
患病人数	30000	35000	40000	45000	50000	55000	60000	65000
人数增长率	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
治疗渗透率	15%	17%	19%	21%	23%	25%	25%	25%
治疗人数	4500	5950	7600	9450	11500	13750	15000	16250
选择原研药物比例	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
月用药金额	35000	35000	35000	35000	35000	35000	35000	35000
销售总额预测(亿)	18.90	24.99	31.92	39.69	48.30	57.75	63.00	68.25
*尼洛替尼专利过期 2023 年								
达沙替尼								
患病人数	30000	35000	40000	45000	50000	55000	60000	65000
耐药性、一线治疗失败占比	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%
需要治疗人数	6000	7000	8000	9000	10000	11000	12000	13000
治疗渗透率	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%

	2018E	2019E	2020E	2021E	2022E	2023	2024	2025
实际治疗人数	3000	3850	4800	5850	7000	8250	9600	11050
原研药物使用比例	60%	58%	56%	54%	52%	50%	48%	46%
月用药金额	28800	28800	28800	28800	28800	28800	28800	28800
仿制药使用比例	40%	42%	44%	46%	48%	50%	52%	54%
月用药金额	3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600	3600
销售总额预测(亿)	6.74	8.42	10.20	12.08	14.03	16.04	18.08	20.14

资料来源: Cancer Statistics in China, 中信建投证券研究发展部

多靶点抑制剂：在胃癌、肝癌、肾癌等领域有独特优势

多靶点抑制剂的作用靶点包括 VEGFR、PDGFR、c-KIT 等，多靶点抑制剂的作用机理与单靶点类似，通过作用于信号通路，阻止肿瘤细胞增殖、肿瘤组织供血等。首个多靶点抑制剂索拉非尼 2005 年 12 月获得 FDA 批准上市，适应症是肾细胞癌。多靶点抑制剂在胃癌、肝癌、肾癌等无特别有效靶点的适应症领域有独特优势。

索拉非尼是第一个上市的多靶点激酶抑制剂，2005 年上市。获批适应症包括肾癌、肝癌。肾癌临床试验（TARGET trial）中，入组 384 位患者，索拉非尼组中位数 PFS 为 5.5 个月，对照组（安慰剂）中位数 PFS 为 2.8 个月。临床结果还显示，试验组疾病进展或死亡的风险降低了 56%。在肝细胞癌临床试验（SHARP trial）中，试验组（n=299）总生存期达到 10.7 个月，对照组（n=303）为 7.9 个月。

舒尼替尼发现于新加坡致癌研究计划，原研是 SUGEN 公司，后授权给辉瑞。在肾癌临床试验中，试验组（n=375）中位数无疾病进展生存期 PFS 为 11 个月，对照组（IFN- α ）（n=375）PFS 为 5 个月。试验组（n=375）中位数总生存期 OS 为 26.4 个月，对照组（IFN- α ）（n=375）为 21.8 个月，获得了显著提升。试验组（n=375）客观缓解率 ORR 为 39%，对照组（IFN- α ）（n=375）为 8%。

阿帕替尼是我国 1.1 类新药，研发公司是恒瑞医药，首个适应症为晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者三线及三线以上治疗。阿帕替尼与其他药物联用潜力大，如与多西他赛或培美曲塞联用一线化疗失败、不能切除的驱动基因阴性局部晚期或晚期 NSCLC 患者，PFS 达 6.3 个月，DCR 达 86.67%；SHR-1210 联合阿帕替尼在晚期肝细胞癌的 I 期临床试验中 ORR 达 54.5% 等。

图表30：阿帕替尼主要适应症临床数据

适应症	治疗方案	阶段	对照	ORR	mPFS (月)	mOS (月)	DCR
晚期胃癌和肝细胞癌	与 SHR-1210 联用	Ib		20%	3		80.0%
胃癌	单药	III	安慰剂	2.84% vs 0%	2.6 vs 1.8	7.6 vs 5.0	42.05% vs 8.79%
难治性转移性结直肠癌	单药			5.9%	4.17		76.5%
晚期三阴性乳腺癌	单药	II		10.7%	3.3	10.6	
晚期非三阴性乳腺癌	单药	II		16.7%	4	10.3	
肺癌	单药				4		51.52%

资料来源：中信建投证券研究发展部

经测算，阿帕替尼晚期胃癌适应症对应潜在市场空间为 45 亿元。我们仍积极关注其他适应症的拓展情况。

图表31：阿帕替尼市场空间测算

适应症	死亡人数/年	月治疗费用（元）	治疗时间（月）	潜在市场规模	渗透率	市场规模
晚期胃癌	498000	15000	3	224.10	20%	45

资料来源：中信建投证券研究发展部

安罗替尼是我国 1.1 类新药，研发公司是正大天晴，首个适应症为非小细胞肺癌三线治疗。其总生存期有显著优势（9.6 月 vs 6.3 月），有望成为非小细胞肺癌三线标准疗法，已于 2018 年 5 月上市。目前多个肿瘤适应症的临床研究试验正在同步进行中，包括软组织肉瘤、胃癌、结直肠癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌以及食管鳞癌。考虑到安罗替尼本身毒性特点，用药方案为 12mg/天，用药两周，停药一周。

除非小细胞肺癌，安罗替尼在其他适应症也取得良好临床数据，其中在晚期肾癌与舒尼替尼头对头试验中，疾病控制率和严重不良反应率显著优于舒尼替尼，ORR 和 OS 也略优于舒尼替尼。海外临床方面，安罗替尼已获得 FDA 孤儿药资格认定。

经测算，安罗替尼非小细胞肺癌适应症对应潜在市场空间约为 67 亿元。我们仍积极关注其他适应症的拓展情况。

图表32：安罗替尼主要适应症临床数据

适应症	阶段	对照	ORR	SAE	mPFS（月）	mOS（月）	DCR
晚期非小细胞肺癌	III	安慰剂	9.18% 0.7%	47.28% vs 18.18%	5.37 vs 1.4	9.63 vs 6.3	80.95% vs 37.06%
晚期非小细胞肺癌	II	安慰剂	10% 0%		4.8 vs 1.2	9.3 vs 6.3	83.3% vs 31.6%
晚期软组织肉瘤	IIb	安慰剂	10.13% 1.33%		6.27 vs 1.47		55.7% vs 22.67%
晚期甲状腺髓样癌	II	安慰剂	56.90%	<10%	PFS20.32 mPFS 未达到		24 周 92.16% 48 周 85.46%
晚期肾细胞癌	II	舒尼替尼	24.4% 23.3%	28.9% vs 55.8%	11.3 vs 11.0		6 周 97.8% vs 93%

资料来源：中信建投证券研究发展部

图表33：安罗替尼市场空间测算

适应症	死亡人数/年	月治疗费用（元）	治疗时间（月）	潜在市场空间（亿元）	渗透率	市场空间（亿元）
非小细胞肺癌三线	610200	18000	3	329.51	20%	67

资料来源：中信建投证券研究发展部

图表34：已上市多靶点抑制剂列表

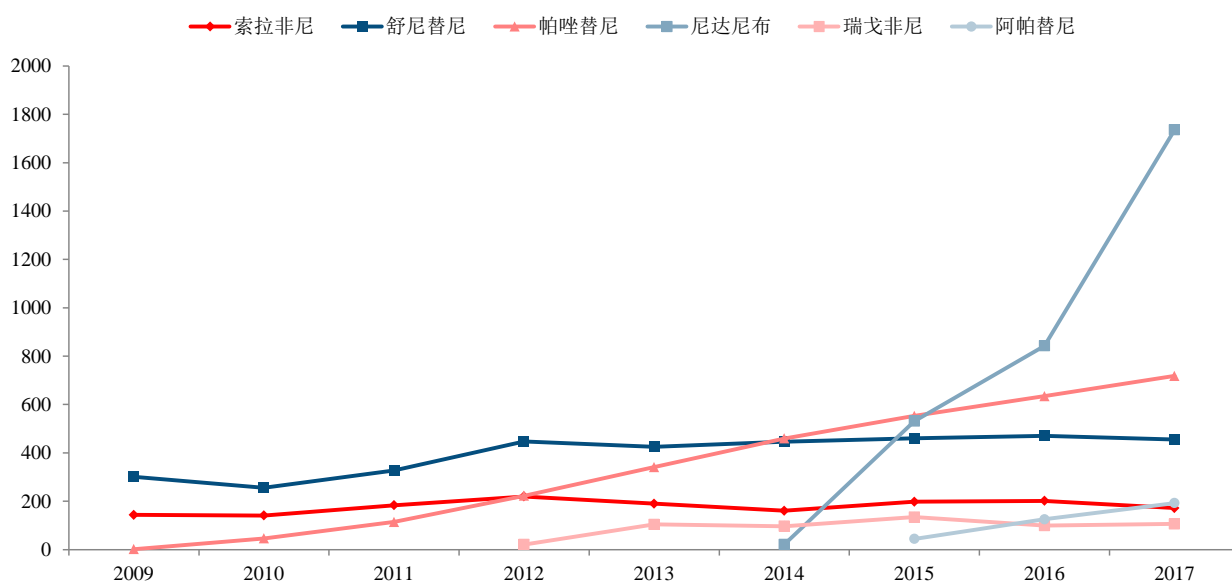
通用名	商品名	生产厂家	上市时间	作用靶点	适应症	PFS	Median	ORR	
							OS		
索拉非尼	多吉美	拜耳	2005/12（FDA）	VEGFR-1;c-kit; EGFR-1; FLT-3	肾细胞癌（亚洲）	167 天		10.3%	
					肾细胞癌（全球）	162 天		7%	
			2006/08（CFDA）		肝细胞癌（亚洲）		222 天		
					肝细胞癌（全球）		362 天		
舒尼替尼	索坦	辉瑞	2006/01（FDA）	VEGFR-1,2,3; PDGFR-β	肾细胞癌	330 天	843 天	31% VS 6%	

		2007/05 (CFDA)		胃肠道间质瘤	191 天	7%
阿帕替尼	艾坦	恒瑞	2014/10 (CFDA)	VEGFR-1,2; PDGFR-β; c-kit; EGFR-1	晚期胃癌	78 天 195 天 2.84%
安罗替尼	福可维	正大天晴	2018/05 (CFDA)	VEGFR;PDGFR;FGFR;c-Kit	非小细胞肺癌(亚洲)	3.97 月 3.33 月 9.18%
					非小细胞肺癌(全球)	5.37 月 9.46 月
帕唑替尼	维全特	葛兰素史克	2009/10 (FDA)	VEGFR-1,2,3;PDGF;c-Kit;FDG	肾癌	9.2 月 22.9 月 30%
			2017/02 (CFDA)	FR	甲状腺髓样癌	9.4 月 19.9 月 36%
尼达尼布	维加特	勃林格殷格翰	2014/10(FDA)	PDGFRα,β;FGFR1-3;VEGFR1-3	特发性肺纤维化	
			2017/09 (CFDA)	;RTK;FLT3		

资料来源: FDA,CFDA, 中信建投证券研究发展部

注: 由于各临床试验条件不同、试验人群不同, 本表仅供参考, 不完全代表各药物之间的绝对优劣。

图表35: 已上市多靶点抑制剂全球销售额(百万美元)



资料来源: Bloomberg, 中信建投证券研究发展部

多靶点抑制剂当前适应症主要是肾细胞癌、肝细胞癌、晚期胃癌、非小细胞肺癌, 据此测算市场空间。其中, 肺癌适应症由于 EGFR、ALK 抑制剂的使用效果好, 渗透率高, 预计多靶点抑制剂难以占据较大市场份额。但胃癌、肝癌、肾癌等领域, 多靶点抑制剂凭借独特优势, 有望占据较高市场份额。预计, 多靶点抑制剂市场规模约为 170 亿元。

图表36： 多靶点抑制剂市场空间测算

部位	发病数（千人）	多靶点 TKI 渗透率	年用药金额（万元）	市场规模(亿元)
肺	733.3	5%	6	22
胃	679.1	10%	6	41
肝	466.0	10%	20	93
肾	66.9	10%	20	13
合计				169

资料来源：Cancer Statistics in China, 药智网, 中信建投证券研究发展部

投资思路及重点推荐公司

我们认为，小分子靶向药投资标的的选择应综合考虑药品本身临床疗效、适应症空间、同类药品竞争格局、医保支付等，我们推荐中国生物制药、恒瑞医药，关注百济神州、贝达药业。

图表37： 盈利预测与估值表

代码	上市公司	最新市值 (亿元/亿港元)	最新股价 (元/港元)	EPS			PE			投资评级
				2018E	2019E	2020E	2018E	2019E	2020E	
600276.sh	恒瑞医药	2543	69.05	1.07	1.31	1.62	64.53	52.71	42.62	买入
1177.hk	中国生物制药	1398	11.06	0.24	0.32	0.38	46.08	34.56	28.80	买入

资料来源：Wind, 中信建投证券研究发展部

中国生物制药（1177.HK）

安罗替尼：提升肺癌三线治疗总生存期，适应症仍在扩展中

安罗替尼主要靶向 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等，2018 年 5 月获批非小细胞肺癌适应症。目前多个肿瘤适应症的临床研究试验正在同步进行中，包括软组织肉瘤、胃癌、结直肠癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌以及食管鳞癌。考虑到安罗替尼本身毒性特点，用药方案为 12mg/天，用药两周，停药一周。非小细胞肺癌三线疗法缺少能够提高总生存期（OS）的方案，安罗替尼在总生存期表现优秀，与安慰剂组相比，OS 显著延长（9.6 月 vs 6.3 月），有望成为非小细胞肺癌三线标准治疗方案。同时，临床数据还显示了安罗替尼能够显著延长患者 PFS 达 4 个月（5.4 月 vs 1.4 月）。与安慰剂对比，安罗替尼治疗的 ORR 和 DCR 也均得到了显著提高。ORR 分别为 9.18% (vs 0.7%)，DCR 为 80.95% (vs 37.06%)。此外，在软组织肉瘤、甲状腺髓样癌、转移性肾细胞癌等适应症中，安罗替尼亦有较好临床结果。

强大的销售网络保障安罗替尼快速放量

中国生物制药销售网络遍布全国，拥有超过 12,000 名专业学术推广人员，与超过 6000 家国内医院合作，

覆盖全国 90% 二级以上医院，肝病领域用药市场占有率达 1/4，术后镇痛领域用药市场占有率超过 2/3，4 个产品销售额超过 10 亿，4 个产品销售额在 5-10 亿之间，9 个产品销售额在 3-5 亿元之间。强大的销售网络为安罗替尼的销售和放量提供了强大保障。安罗替尼上市首日即实现销售额 1.3 亿元。

公司在研管线丰富

图表38： 中国生物制药在研管线（创新药+生物药）

名称	靶点/作用机制	适应症	临床前	IND	一期	二期	三期	NDA	上市时间
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	非小细胞肺癌							2018.05.09
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	甲状腺髓样癌							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	转移性结直肠癌							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	胃癌							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	肺泡样软组织肉瘤/平滑肌肉瘤/滑膜肉瘤/软组织肉瘤							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	肝细胞性肝癌							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	肾细胞癌							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	晚期软组织肉瘤							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	食管鳞状细胞癌							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	胃肠胰神经内分泌瘤							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	子宫内膜癌/卵巢癌/宫颈癌/输卵管癌/原发性腹膜癌							
安罗替尼	多靶点激酶抑制剂	小细胞肺癌							
贝伐珠单抗	VEGF	转移性结直肠癌，非小细胞肺癌							
曲妥珠单抗	Her2 单克隆抗体	转移性乳腺癌，转移性胃癌							
TQB2450	PD-L1	膀胱癌，肺癌							
利妥昔单抗	CD20	非霍奇金淋巴瘤							
喜诺替康	Topo1	肿瘤							
帕妥珠单抗	Her2 抑制剂	乳腺癌	临床申请						
TQ-B3234	Mek 1/2	肿瘤							
TQ-B3395	EGFR 抑制剂	非小细胞肺癌							
TQ-B3139	ALK 抑制剂	非小细胞肺癌							
TQ-B3101									
TQ-F3083									
TQ-B3233	B-Raf	肿瘤							
TQ- A3334			临床申请						
TQ-B3525									
TQ-B05510									
TQB3456			临床申请						
TQ-A3326									
FHND9041		肿瘤	临床申请						
阿达木单抗	TNF- α	类风湿性关节炎，强直性脊柱炎							

名称	靶点/作用机制	适应症	临床前	IND	一期	二期	三期	NDA	上市时间
注射用重组人凝血因子 VIII	凝血	血友病							
多非利特	选择性钾通道激动剂	心脑血管							
利拉鲁肽	GLP-1		临床申请						
帕珠沙星	DNA 旋转酶和 DNA 拓扑异构酶抑制剂	抗感染							
法罗培南钠	阻断细菌细胞壁合成	抗感染							

资料来源：中信建投证券研究发展部

恒瑞医药（600276.SH）

阿帕替尼：已获批晚期胃癌，联合用药潜力大

阿帕替尼主要靶向 VEGFR2，同时也能抑制 VEGFR1、PDGFR-β、c-kit、EGFR 等激酶活性。目前阿帕替尼已被批准用于晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者三线及三线以上治疗。2018 年的 ASCO 上公布的多项研究表明，阿帕替尼与其他药物联用可以取得不错的疗效，如与多西他赛或培美曲塞联用一线化疗失败、不能切除的驱动基因阴性局部晚期或晚期 NSCLC 患者，PFS 达 6.3 个月，DCR 达 86.67%；SHR-1210 联合阿帕替尼在晚期肝细胞癌的 I 期临床试验中 ORR 达 54.5% 等。总体而言，阿帕替尼与其他药物联用对多个癌种都有较好的疗效，具有较大潜力。2017 年 6 月，阿帕替尼进入医保谈判目录。

吡咯替尼：来那替尼衍生物，副作用有较大优势

吡咯替尼是泛 ErbB 不可逆抑制剂，可同时抑制 EGFR、HER2 及 HER4 活性。马来酸吡咯替尼是来那替尼的衍生物，相对于后者严重腹泻等不良反应，其副作用更小。在与拉帕替尼的头对头 II 期临床研究中，吡咯替尼联合卡培他滨 ORR 明显优于拉帕替尼联合卡培他滨组（78.5% vs 57.1%），PFS 完胜（18.1 vs 7.0 个月），且耐受性良好，已纳入纳入优先审评，预计下半年上市。从目前的数据来看，吡咯替尼在有效性上打败拉帕替尼，安全性上超越来那替尼，有望成为 HER2 小分子抑制剂新星。

强大的销售团队，保障靶向药上市后快速放量

公司销售实力国内领先，2017 年进行销售分线改革后销售人员超过 1 万人。公司在肿瘤领域具备成熟强势产品，多西他赛、奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨市场份额均排名前二，其中创新药阿帕替尼独立于抗肿瘤线，阿帕替尼上市后快速放量，2017 年销售额已超过 10 亿元，未来其他重磅产品也将效仿阿帕替尼模式实现快速放量。

图表39：恒瑞医药在研管线（创新药+生物药）

名称	靶点/作用机制	适应症	临床前	IND	一期	二期	三期	NDA
甲磺酸阿帕替尼片	VEGFR 抑制剂	胃癌 肝癌 非小细胞肺癌						

法米替尼	多靶点激酶抑制剂	三阴性乳腺癌	主动暂停
		结直肠癌	
		卵巢癌	
		食管癌	
		结直肠癌	
马来酸吡咯替尼片	EGF 和 HRE-2 抑制剂	非鳞状非小细胞肺癌	II 期数据报产（优先审评）
		肾细胞癌	
		鼻咽癌	
		乳腺癌	
		神经内分泌瘤	
注射用 SHR-1210	PD-1 单抗	胃肠道间质瘤	II 期数据报产（优先审评）
		HER2 阳性乳腺癌	
		HER2 阳性非小细胞肺癌	
		胃癌	
		非小细胞肺癌	
贝伐珠单抗注射液	VEGF 单抗	晚期食管癌	II 期数据报产（优先审评）
		晚期肝癌	
		鼻咽癌	
		霍奇金淋巴瘤	
		黑色素瘤	
SHR3162 片(Fluzoparib, 氟唑帕 PARP 抑制剂利)	CDK 抑制剂	实体瘤	拟开展 III 期
		非鳞非小细胞肺癌	
		转移性结直肠癌	
		卵巢癌	
		实体瘤	
注射用 HAO472	AML1-ETO 抑制剂	三阴性乳腺癌	拟开展 III 期
		胃癌	
		急性髓性白血病	
		基底细胞癌等	
		前列腺癌等	
环咪德吉片	Hedgehog 抑制剂	黑色素瘤	拟开展 III 期
		胃癌	
		乳腺癌	
		黑色素瘤等	
		肿瘤	
SHR3680 片	雄激素受体抑制剂	多种实体瘤	拟开展 III 期
		B 细胞淋巴瘤	
		ER 阳性与 HER2 阴性的乳腺癌	
		癌	
		HER2-阳性乳腺癌	
SHR6390 片	CDK 抑制剂	多种实体瘤	拟开展 III 期
		黑色素瘤	
		胃癌	
		乳腺癌	
		黑色素瘤等	
SHR7390 片	MEK 激酶抑制剂	肿瘤	拟开展 III 期
		多种实体瘤	
		B 细胞淋巴瘤	
		ER 阳性与 HER2 阴性的乳腺癌	
		癌	
SHR2554 片	IDO 抑制剂	HER2-阳性乳腺癌	拟开展 III 期
		多种实体瘤	
		B 细胞淋巴瘤	
		ER 阳性与 HER2 阴性的乳腺癌	
		癌	
SHR9146	BTK 抑制剂	HER2-阳性乳腺癌	拟开展 III 期
		多种实体瘤	
		B 细胞淋巴瘤	
		ER 阳性与 HER2 阴性的乳腺癌	
		癌	
SHR1459	雌激素受体下调剂	HER2-阳性乳腺癌	拟开展 III 期
		多种实体瘤	
		B 细胞淋巴瘤	
		ER 阳性与 HER2 阴性的乳腺癌	
		癌	
SHR9549	雌激素受体下调剂	HER2-阳性乳腺癌	拟开展 III 期
		多种实体瘤	
		B 细胞淋巴瘤	
		ER 阳性与 HER2 阴性的乳腺癌	
		癌	
注射用 SHR-A1201	HER2 ADC 抗体	HER2-阳性乳腺癌	拟开展 III 期
		多种实体瘤	
		B 细胞淋巴瘤	
		ER 阳性与 HER2 阴性的乳腺癌	
		癌	
SHR-1316 注射液	PD-L1 抗体	HER2-阳性乳腺癌	拟开展 III 期
		多种实体瘤	
		B 细胞淋巴瘤	
		ER 阳性与 HER2 阴性的乳腺癌	
		癌	

注射用 SHR-A1403	c-Met ADC 抗体	多种实体瘤	2018 年上市
19K	长效 G-CSF	粒细胞减少	
SHR1309	HER2 单抗	HER2 阳性转移性乳腺癌	
SHR1501	注射用 IL-15	肿瘤	
SHR-1603 注射液		肿瘤	
SHR-1701 注射液		晚期肿瘤	
SHR1266	BTK 抑制剂	肿瘤	
SHR4640 片	URATI 抑制剂	痛风、高尿酸血症	
SHR0302 片	JAK1 抑制剂	风湿性关节炎	
SHR1314 注射液	Anti-IL17 抗体	银屑病等	
SHR0410	未披露	急性、慢性疼痛和瘙痒	申报生产（优先审评）
甲苯磺酸瑞马唑仑	GABA 受体激动剂	镇静	
M6G 注射液	吗啡的代谢产物	镇痛或者术后镇痛	
SHR8554	MOR 受体激动剂	镇痛	
磷酸瑞格列汀片	DPP-IV 抑制剂	2 型糖尿病	
脯氨酸恒格列净片	SGLT-2 抑制剂	2 型糖尿病	
呋格列泛片	GPR40 激动剂	2 型糖尿病	
SHR-2042	GLP-1 类似物	2 型糖尿病	
INS068	长效胰岛素	1 型和 2 型糖尿病	
海曲泊帕乙醇胺片	小分子 TPO	血小板减少症	
SHR0532	ROMK 抑制剂	利尿降压药	报产后撤回
SHR1209	PCSK9 抑制剂	高血脂	
SHR0814	重组人松弛素	心衰	
SHR7280	GnRH 抑制剂	子宫内膜异位	

资料来源：公司公告，中信建投证券研究发展部

盈利预测与投资评级

我们预计公司 2018-2020 年实现归母净利润分别为 39.34 亿元、48.28 亿元和 59.44 亿元，对应增速分别为 22.3%，22.7%，23.1%，折合 EPS(摊薄)分别为 1.07 元/股、1.31 元/股和 1.62 元/股。

百济神州（BGNE.O）（H00955.HK）

Zanubrutinib（BGB-3111）是潜在同类最佳 BTK 抑制剂，开展联合用药试验

BGB-3111 是处于临床阶段的 BTK 抑制剂，BTK 是一种 src 相关的酪氨酸激酶，目前 CLL/SLL 一线治疗处于临床 III 期阶段。已经上市的 BTK 抑制剂伊布替尼（ibrutinib）最初由 Celera 开发，之后被 Pharmacylics 收购，2015 年 Pharmacylics 又被 Abbvie 收购。2017 年 BTK 抑制剂的总销售额为 32 亿美元，其中伊布替尼销售额约 26 亿美元。从药理上来说，BGB-3111 在抑制 BTK 方面比伊布替尼更具选择性，因此有更好的安全性，BGB-3111 在脾脏中显示出比伊布替尼更持久的 BTK 结合。从临床数据来看，套细胞淋巴瘤适应症数据显示

BGB-3111 在 ORR、CR 上全面优于伊布替尼此外，BGB-3111 与公司处于临床阶段的 PD-1 抗体联合用药试验也在开展中。

公司预计将于 2018 年中国提交用于治疗套细胞淋巴瘤的首个新药申请。

图表40： Zanubrutinib 临床试验数据

单药							
	可评价病例数	ORR	VGPR	CR	PR	PFS	SAE
华氏巨球蛋白血症	51	92.00%	43.00%			91.00%	33.00%
慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤	66	99.00%		3.00%	82.00%		19.70%
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	26	31.00%		15.00%			
边缘区 B 细胞淋巴瘤	32	88.00%		25.00%			
与奥比妥单抗联合							
	可评价病例数	ORR	CR				
慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤	45	95.00%	35.00%				
r/r 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤	21	92.00%	20.00%				

资料来源：中信建投证券研究发展部

Pamiparib (BGB-290)：更好的 PARP 抑制剂，开展与 PD-1 联合用药试验

BGB-290 处于临床阶段针对 PARP1 和 PARP2 的强效且高度选择性的抑制剂，BGB-290 在选择性、DNA 捕获活性、口服生物利用度和血脑屏障通透性方面，具有区别于包括奥拉帕尼在内的其他 PARP 抑制剂的潜力。目前 BGB-290 铂敏感卵巢癌二线治疗处于临床 III 期阶段。公司处于临床阶段的 PD-1 抗体 BGB-A317 与 PARP 抑制剂 BGB-290 联合用药的临床试验处于临床 I 期阶段。

2017 年 PARP 抑制剂的总销售额为 4.62 亿美元，其中阿斯利康的 olaparib 的销售额为 2.97 亿美元。

图表41： Pamiparib I 期临床试验数据

	可评价病例数	部分缓解	疾病稳定	疾病进展
铂类敏感卵巢癌	8	2 (25%)	6 (75%)	0
三阴乳腺癌	5	0	0	5

资料来源：AACR，中信建投证券研究发展部

公司与新基（Celgene）深度合作，具备强大商业化能力

2017 年 7 月 6 日，百济神州公司与制药巨头新基宣布达成战略合作，共同开发和商业化百济神州的 PD-1 抗体 BGB-A317，用于治疗实体肿瘤。此外，百济神州将接手新基公司在中国的运营，拥有新基公司在中国获批产品的独家授权，百济神州获得新基中国的商业运营团队以及销售新基三种已上市肿瘤治疗药物的独家许可，

包括 Abraxane（白蛋白紫杉醇）、Revlimid（来那度胺）和 Vidaza（阿胞扎昔）的独家许可，公司将通过这三款产品打造肿瘤和血液科销售实力。2018 年上半年，辉瑞中国前总经理吴晓滨、杨森中国前创新产品部副总裁 Vivian Xin Bian 加入百济神州。

图表42： 公司在研管线及商业化管线

名称	范围	适应症	I a	I b	II a	II b	III	上市
zanubrutinib(BGB-3111,BTK)	全球	华氏巨球蛋白血症，慢性淋巴细胞白血 病（一线）、小淋巴细胞淋巴瘤（一 线）						
	全球	复发难治性套细胞淋巴瘤，复发难治 性慢性淋巴细胞白血病，复发难治性 小淋巴细胞淋巴瘤，华氏巨球蛋白血 症						
zanubrutinib+GAZYVA(BTK+CD20)	全球	复发难治性滤泡淋巴瘤						
tislelizumab(BGB-A317,PD-1)	全球	非小细胞肺癌（二线），肝细胞癌（一 线），食管鳞癌（二线）						
		复发难治性霍奇金淋巴瘤,尿路上皮癌 （二线）						
		肝癌（二线、三线）						
		复发难治 NK/T 细胞淋巴瘤						
tislelizumab+pamiparib(PD-1+PARP)	全球	实体瘤						
tislelizumab+pamiparib(PD-1+BTK)	全球	B 细胞恶性肿瘤						
pamiparib（BGB-290，PARP）	全球	铂敏感卵巢癌维持（二线）						
		生殖系统 BRCA 胚系+卵巢癌（三线）						
		实体瘤						
pamiparib+替莫唑胺（PARP+化）	全球	实体瘤						
pamiparib+RT 替莫唑胺（PARP+RT 化）	全球	胶质母细胞瘤						
lifirafenib（BGB-283，RAF 二聚醇）	全球	B-Raf/K-RAS/突变实体瘤						
		B-Raf/K-RAS/突变实体瘤						
BGB-A333+/-tislelizumab(PDL1+/-PD-1)	全球	实体瘤						
BGB-A425(TIM-3)	全球	实体瘤						
REVLIMID(IMiD)	中国	复发难治性多发性骨髓瘤（已上市）， 新确诊多发性骨髓瘤（已上市），复发 难治霍奇金淋巴瘤						
ABRAXANE(白蛋白结合紫杉醇)	中国	乳腺癌						
VIDAZA（低甲基化剂）	中国	骨髓增生异常综合征，伴有骨髓原始 细胞 20-30%急性骨髓型白血病，慢性 粒单核细胞白血病						
avadomide（CC-122,CELMoD）	中国	非霍奇金淋巴瘤						
sitravatinib（多激酶抑制剂）	亚洲	非小细胞肺癌（二线），肝细胞癌（一 线），食管鳞癌（二线）						

资料来源：招股说明书，中信建投证券研究发展部

贝达药业（300558.SZ）

恩沙替尼有望年内报产，Vorolanib 启动 PD-1/L1 联合用药临床试验

恩沙替尼是公司在研的 ALK 抑制剂，II 期临床结果显示一线治疗 ORR 高达 80%，二线治疗 ORR 为 69%，严重不良反应发生率只有 23%，目前中国及海外均处于临床 III 期，恩沙替尼在国内做克唑替尼耐药患者的临床试验，已进入疗效评估阶段，采用 ORR 作为临床终点，年内有望报产。国际多中心临床与克唑替尼做一线用药头对头试验，处于 III 期入组阶段，用 PFS 作为临床终点。Vorolanib 主要做晚期肾癌适应症，处于临床 III 期入组阶段。Vorolanib 已与君实生物 PD-1 启动联合用药临床研究。

埃克替尼进入 2017 年新版医保目录后快速放量

埃克替尼作为第一代 EGFR 抑制剂，2016 年 6 月谈判进入医保目录，实现快速放量。目前埃克替尼仍受益于靶向药渗透率提升，销量快速增长。2018 年第一季度 PDB 样本医院数据显示，埃克替尼销售额同比增长 50% 以上。我们认为综合考虑性价比、医保支付等因素，埃克替尼销售额仍有增长潜力。

公司具备强大的肿瘤靶向药销售团队

公司拥有一支接近 400 人的销售队伍，且专职推广小分子靶向药埃克替尼。团队执行力强，且具备强大的学术推广能力，已有埃克替尼的成功销售经验。我们预计公司新产品恩沙替尼、Vorolanib 在公司强大的销售团队推广下有望快速推向市场。

图表43： 贝达药业在研管线

名称	靶点/作用机制	适应症	市场	临床前	IND	一期	二期	三期	pre-NDA
恩沙替尼	ALK	ALK 阳性非小细胞肺癌	海外						
			中国						
Vorolanib	VEGF	晚期肾癌	海外						
			中国						
		wAMD	海外						
			中国						
帕尼单抗	EGFR	晚期结直肠癌	中国						
贝伐珠单抗	VEGF	晚期非小细胞肺癌	中国						
埃克替尼乳膏	EGFR	轻中度银屑病	中国						
			新西兰						
BPI9016M	C-Met	c-Met 异常的非小细胞肺癌	中国						

资料来源：中信建投证券研究发展部

风险分析

新药研发及审批进展慢于预期；

小分子靶向药物竞争格局激烈，造成销售低于预期；

医保谈判结果、定价等具有较大不确定性；

各地医保执行和衔接情况具有不确定性。

分析师介绍

贺菊颖：医药行业首席分析师，毕业于复旦大学，管理学硕士。10 年医药行业研究经验，2017 年加入中信建投证券研究发展部。

研究助理

袁清慧 15600030536 yuanqinghui@csc.com.cn

研究服务

社保基金销售经理

姜东亚 010-85156405 jiangdongya@csc.com.cn

机构销售负责人

赵海兰 010-85130909 zhaohailan@csc.com.cn

保险组

张博 010-85130905 zhangbo@csc.com.cn

周瑞 010-85130749 zhourui@csc.com.cn

张勇 010-86451312 zhangyongzgs@csc.com.cn

北京公募组

黄玮 010-85130318 huangwei@csc.com.cn

朱燕 85156403 zhuyan@csc.com.cn

任师惠 010-8515-9274 renshihui@csc.com.cn

黄杉 010-85156350 huangshan@csc.com.cn

王健 010-65608249 wangjianyf@csc.com.cn

私募业务组

李静 010-85130595 lijing@csc.com.cn

赵倩 010-85159313 zhaoqian@csc.com.cn

上海地区销售经理

黄方禅 021-68821615 huangfangchan@csc.com.cn

戴悦放 021-68821617 daiyuefang@csc.com.cn

李祉瑶 010-85130464 lizhiyao@csc.com.cn

翁起帆 wengqifan@csc.com.cn

李星星 lixingxing@csc.com.cn

范亚楠 fanyanan@csc.com.cn

李绮绮 liqiqi@csc.com.cn

薛姣 xuejiao@csc.com.cn

王罡 wanggangbj@csc.com.cn

深广地区销售经理

胡倩 0755-23953981 huqian@csc.com.cn

许舒枫 0755-23953843 xushufeng@csc.com.cn

程一天 chengyitian@csc.com.cn

曹莹 caoyingzgs@csc.com.cn

张苗苗 020-38381071 zhangmiaomiao@csc.com.cn

廖成涛 0755-22663051 liaochengtao@csc.com.cn

陈培楷 020-38381989 chenpeikai@csc.com.cn

评级说明

以上证指数或者深证综指的涨跌幅为基准。

买入：未来 6 个月内相对超出市场表现 15% 以上；

增持：未来 6 个月内相对超出市场表现 5—15%；

中性：未来 6 个月内相对市场表现在-5—5%之间；

减持：未来 6 个月内相对弱于市场表现 5—15%；

卖出：未来 6 个月内相对弱于市场表现 15% 以上。

重要声明

本报告仅供本公司的客户使用，本公司不会仅因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证本报告所包含的信息或建议在本报告发出后不会发生任何变更，且本报告中的资料、意见和预测均仅反映本报告发布时的资料、意见和预测，可能在随后会作出调整。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，不构成投资者在投资、法律、会计或税务等方面的最终操作建议。本公司不就报告中的内容对投资者作出的最终操作建议做任何担保，没有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。投资者应自主作出投资决策并自行承担投资风险，据本报告做出的任何决策与本公司和本报告作者无关。

在法律允许的情况下，本公司及其关联机构可能会持有本报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告版权仅为本公司所有。未经本公司书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布本报告。任何机构和个人如引用、刊发本报告，须同时注明出处为中信建投证券研究发展部，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和/或修改。

本公司具备证券投资咨询业务资格，且本文作者为在中国证券业协会登记注册的证券分析师，以勤勉尽责的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰地反映了作者的研究观点。本文作者不曾也将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。

股市有风险，入市需谨慎。

中信建投证券研究发展部

北京

东城区朝内大街 2 号凯恒中心 B
座 12 层（邮编：100010）
电话：(8610) 8513-0588
传真：(8610) 6560-8446

上海

浦东新区浦东南路 528 号上海证券大
厦北塔 22 楼 2201 室（邮编：200120）
电话：(8621) 6882-1612
传真：(8621) 6882-1622

深圳

福田区益田路 6003 号荣超商务中心
B 座 22 层（邮编：518035）
电话：(0755) 8252-1369
传真：(0755) 2395-3859