

百济神州-U (688235)

百创新药，蛟龙出海浪滔滔

买入 (首次)

2023年05月22日

证券分析师 朱国广

执业证书: S0600520070004

zhugg@dwzq.com.cn

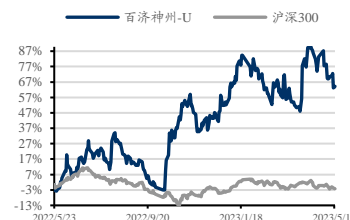
盈利预测与估值	2022A	2023E	2024E	2025E
营业总收入 (百万元)	9,566	13,998	20,302	28,002
同比	26%	46%	45%	38%
归属母公司净利润 (百万元)	-13,642	-11,542	-10,189	-9,389
同比	-40%	15%	12%	8%
每股收益-最新股本摊薄 (元/股)	-10.05	-8.50	-7.50	-6.91
P/E (现价&最新股本摊薄)	0.00	0.00	0.00	0.00

关键词: #新产品、新技术、新客户 #第二曲线 #出口导向

投资要点

- **百济神州是本土创新药出海龙头企业，全球商业化及临床团队已搭建且趋于成熟：**公司聚焦血液肿瘤、实体瘤等领域，以自研和强大 BD 搭建起多元化的技术平台和产品管线，60+潜在 FIC 临床前候选项目积极推进，40+临床阶段药物正在全球开展临床试验，16 款产品组合正在全球商业化。百济神州是首个在纳斯达克、港交所和上交所科创板三地上市的中国生物科技公司，正在步入全球 Big Pharma 阵列。
- **泽布替尼海内外放量提速，重磅炸弹药物潜力显现：**泽布替尼头对头 (ALPINE 研究) 成功打败伊布替尼，成为唯一被 CSCO 和 NCCN 指南双重优先推荐的 BTKi，即将跻身 CLL/SLL 等多适应症的一线用药。泽布替尼已在全球超过 65 个市场获批，百济的全球开发布局正在逐步兑现，泽布替尼是百济第一个超级重磅炸弹产品。此外 BCL-2 抑制剂 BGB-11417 有望与泽布替尼协同开拓血液瘤百亿美金市场。
- **替雷利珠单抗适应症快速拓展，海外市场即将打开：**替雷利珠单抗已成为国内获批适应症最多的 PD-1/PD-L1 产品，10 项中 9 项适应症已纳入医保，国内 1L HCC 和 1L ESCC 已提交 sBLA；NSCLC、ESCC 等适应症 NDA 已于美国、欧洲、日本等受理，2023 年出海进程有望突破。替雷利珠单抗得益于百济强大的销售能力和医保报销范围的持续扩大，已成为销售额最高的国产 PD-1。未来作为肿瘤免疫基石药物，伴随治疗线数和联合疗法拓展，生命周期及销售峰值可不断提升。
- **百济的全球 BD 能力和产品全球价值得到验证：**百济已与多个 MNC 及 Biotech 达成重磅 BD 交易，在交易数量、涉及产品数量和金额等方面远超同行，且能够实现双向合作，在授出自研产品同时也引入合作伙伴产品。百济的强大 BD 能力加强了百济与海外大药企间的利益绑定，提升合作成功率，并迅速加强百济在研发、商业化等方面的实力。
- **产品收入高速增长，研发和销售费用增速放缓，盈利拐点未来可期：**从财务端看，百济近五年研发费用及销售/管理费用增速持续放缓，在百济产品收入保持高增速的情况下，其经营亏损的增速在 2022 年迎来首次实现负增速 (-2%) 拐点，百济产品组合仍处于高速增长态势，经营性盈利拐点有望到来。
- **盈利预测：**我们预计百济神州将在 2023 年至 2025 年取得营业收入分别为 140.0 亿、203.0 亿、288.0 亿元，分别同比增长 46%、45%、38%。现有临床后期及商业化产品将在 2030 年实现 623 亿人名币的销售峰值，相对估值给予 5 倍 PS，合理市值为 3115 亿人民币；采用 DCF 估值法，对应合理市值为 2664 亿人名币。百济目前仍有许多优质产品处于研发当中，后续随着管线推进，公司的相对及绝对估值水平将持续提升，首次覆盖，给予“买入”评级。
- **风险提示：**新药研发及审批进展不及预期，药品销售不及预期，产品竞争格局加剧，政策的不确定性，全球业务相关风险，人才流失风险等

股价走势



市场数据

收盘价(元)	143.00
一年最低/最高价	82.26/170.49
市净率(倍)	6.79
流通 A 股市值(百万元)	15,794.79
总市值(百万元)	194,344.44

基础数据

每股净资产(元,LF)	21.06
资产负债率(% ,LF)	30.21
总股本(百万股)	1,359.05
流通 A 股(百万股)	110.45

相关研究

内容目录

1. 踏入全球竞争行列的中国创新药企	6
1.1. 顶级智囊团兼顶级投资机构，为百济成长持续赋能	6
1.2. 自研、引进、合作三轮驱动，快速完善创新管线	8
1.2.1. 百济自研产品迎来收获期，管线雄厚且梯次合理	9
1.2.2. 合作引进双管齐下，与自研并行打造优质产品组合	10
1.3. 建立科学驱动的规模化临床前研发引擎，持续输出 FIC 分子	12
1.4. 已具备全球化去 CRO 的独特临床开发模式，为高质量管线保驾护航。	13
1.5. 构建全球化商业化网络，扩张世界级生产基地	14
1.6. 百济神州亏损逐渐收窄，盈利拐点有望到来	16
2. 打造 BTK&BCL-2 血液瘤双星，有望打开百亿美金市场空间	16
2.1. 泽布替尼——首个出海国产药，头对头击败伊布替尼	17
2.1.1. 泽布替尼特异性靶向 BTK，规避脱靶副作用	17
2.1.2. 血液瘤疾病负担重，BTK 适应症占比高	18
2.1.3. 泽布替尼击败伊布替尼，多种适应症加速推进	20
2.2. BGB-11417：潜在同类最佳的 Bcl-2 抑制剂，联合用药前景广阔	25
2.2.1. Bcl-2 靶向抑制剂市场逐年增长，协同用药彰显价值	25
2.2.2. BGB-11417 布局多种血液瘤适应症，全球研发热情高涨	27
2.2.3. BGB-11417 安全性好且活性优异，联合泽布替尼治疗 CLL 数据亮眼	29
3. 替雷利珠奠定肿瘤免疫基石，ICB 实体瘤领域拓展空间广阔	32
3.1. PD-1 奠基肿瘤免疫疗法，商业价值随适应症逐步拓展	32
3.1.1. 全球 PD-1/PD-L1 产品多适应症全线布局，市场空间仍在持续打开	33
3.1.2. 国内 PD-1/PD-L1 市场群雄割据，替雷利珠单抗后发优势明显	35
3.1.3. 联合用药延长生命周期，新辅助及术后辅助拓宽使用场景	38
3.1.4. 海外市场空间有待打开，将为替雷利珠带来二次增长曲线	40
3.2. 替雷利珠单抗抢占核心大适应症，长线放量可期待	42
3.2.1. 肺癌：替雷利珠全线布局非小细胞肺癌，三项研究彰显硬核实力	42
3.2.2. 肝癌：替雷利珠即将获批一线，靶免联合拓展潜力巨大。	45
3.2.3. 胃癌：PD-1/PD-L1 治疗地位前移，替雷利珠成为一线治疗新方案。	47
3.3. PD-1/PD-L1 市场空间测算及替雷利珠单抗销售峰值预测	48
3.4. IO 热门靶点稳中求进，构建多机制联合疗法网络	49
3.4.1. BGB-A1217 (TIGIT)：联合替雷利珠可打开空间，研发进程喜忧参半	50
3.4.2. BGB-A445 (OX40)：差异化 MOA，给免疫细胞踩“油门”	53
3.4.3. BGB-15025 (HPK1)：肿瘤免疫“遥控器”，重启冷肿瘤免疫反应	56
3.4.4. BGB-A425 (TIM-3)：解除免疫抑制，释放抗肿瘤能力	57
4. 开拓新领域，新技术拓展成药边界	58
4.1. 引起优质资产迅速布局双抗及 ADC 平台	58
4.2. CDAC 技术平台攻克不可成药靶点	59
4.3. 靶向肿瘤的“即用型”NK 细胞	61
5. 盈利预测与估值	62
6. 风险提示	65

图表目录

图 1:	百济神州发展里程碑.....	6
图 2:	顶级科学家与连续创业者.....	7
图 3:	百济神州高管阵容豪华.....	7
图 4:	百济神州股权结构.....	8
图 5:	百济神州全球自主研发管线.....	9
图 6:	与百济神州达成授权及合作的生物制药及科技公司.....	10
图 7:	百济神州合作研发管线.....	11
图 8:	百济神州商业化组合产品.....	11
图 9:	百济神州研发团队实力强劲.....	12
图 10:	科学发现转化为高质量的创新药物.....	13
图 11:	自主化的全球临床运营团队.....	13
图 12:	百济临床受试者来源比例.....	14
图 13:	百济临床试验全球化布局.....	14
图 14:	持续不断增长的创新型商业化团队 (单位: 人).....	15
图 15:	泽布替尼已在全球 65 个市场商业化销售.....	15
图 16:	百济神州正在扩张世界级的生产基地.....	15
图 17:	百济神州分产品销售收入情况 (单位: 亿美元).....	16
图 18:	百济神州分地区销售收入占比情况.....	16
图 19:	百济神州各项费用及成本情况 (单位: 亿美元).....	16
图 20:	百济神州亏损增长情况 (单位: 亿美元).....	16
图 21:	BCR 信号通路和靶向药物.....	17
图 22:	泽布替尼激酶选择性优于伊布替尼或阿卡替尼.....	17
图 23:	泽布替尼临床开发概述.....	18
图 24:	2010-2019 年美国 NHL 发病率/死亡率变化 (人).....	19
图 25:	美国 NHL 的发病率/死亡率的年龄分布 (%).....	19
图 26:	中美淋巴瘤亚型患者比例及人数对比.....	19
图 27:	全球 BTK 抑制剂市场规模 (亿美元).....	20
图 28:	中国 BTK 抑制剂市场规模 (亿人民币).....	20
图 29:	全球 BTK 抑制剂销售情况 (亿美元).....	20
图 30:	中国 BTK 抑制剂销售情况 (亿人民币).....	20
图 31:	全球已上市的 BTK 抑制剂概览.....	21
图 32:	BTK 抑制剂适应症临床进度.....	21
图 33:	泽布替尼与伊布替尼的安全性对比.....	22
图 34:	BTK 抑制剂的安全性对比.....	22
图 35:	泽布替尼与伊布替尼在 WM 的有效性对比.....	23
图 36:	泽布、伊布替尼针对 r/r CLL/SLL 的 PFS 比较.....	23
图 37:	泽布、伊布替尼针对 r/r CLL/SLL 的 ORR 比较.....	23
图 38:	BTK 抑制剂针对 r/r CLL/SLL 的有效性比较.....	23
图 39:	中美上市的 BTK 抑制剂价格对比.....	24
图 40:	泽布替尼国内市场测算.....	24
图 41:	泽布替尼海外市场测算.....	25
图 42:	Bcl-2 的靶点机制.....	26

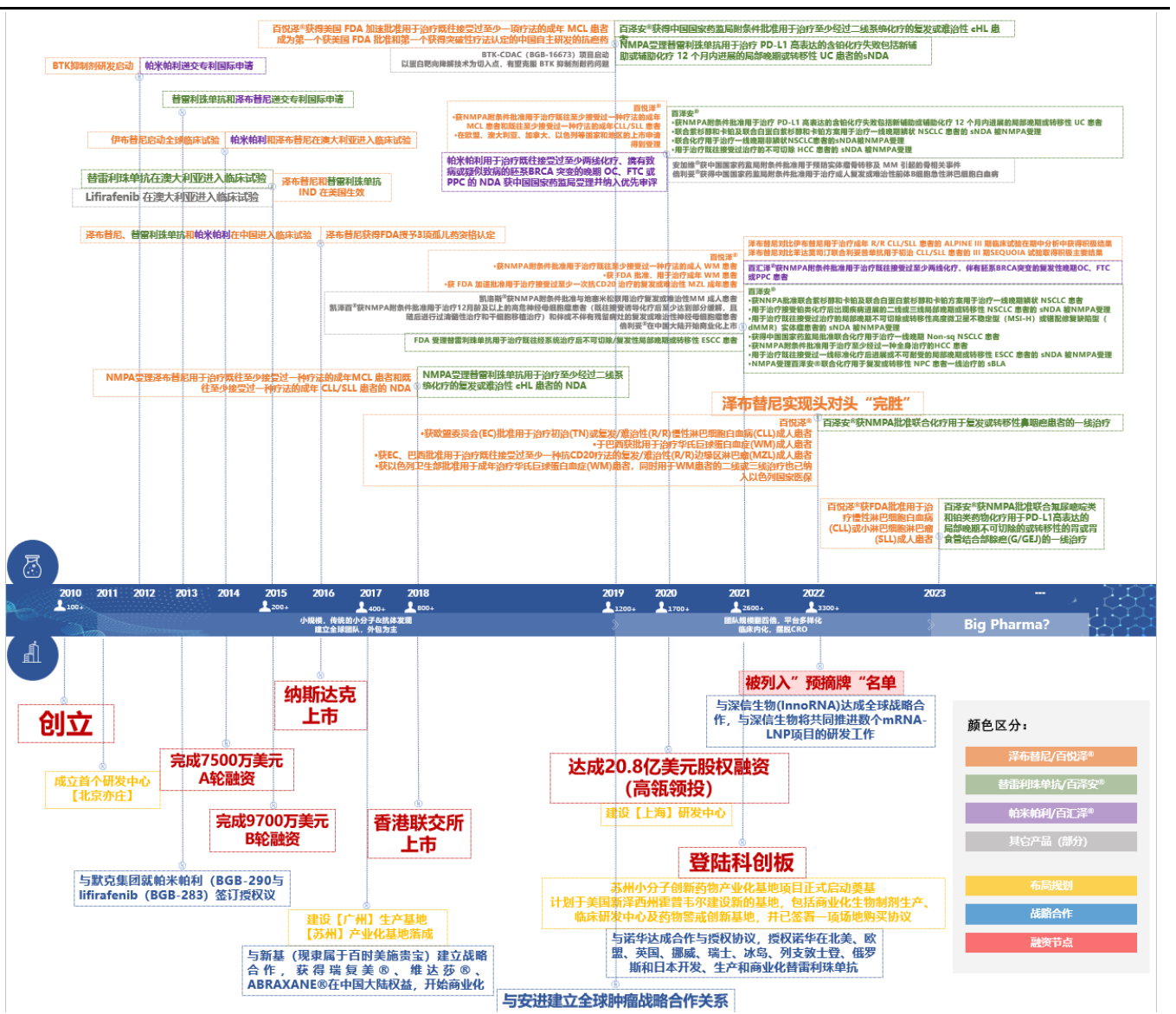
图 43:	全球细胞凋亡靶标治疗市场规模 (2016—2030 年)	26
图 44:	维奈克拉 2016-2022 年全球销售数据	27
图 45:	BGB-11417 针对不同适应症的临床试验汇总 (截至 2023 年 4 月)	28
图 46:	Bcl-2 靶点药物竞争格局 (数据截至 2023 年 4 月)	28
图 47:	BGB-11417、APG-2575 与维奈克拉的分子结构	30
图 48:	BGB-11417 与维奈克拉的效价和选择性比较	30
图 49:	BGB-11417 与维奈克拉、APG-2575 针对 CLL 的临床疗效数据比较	30
图 50:	BGB-11417 与维奈克拉、APG-2575 针对 CLL 的安全性数据比较	31
图 51:	BGB-11417 中美市场测算	31
图 52:	替雷利珠单抗国内已获批适应症及医保报销情况	33
图 53:	海外 PD-1/PD-L1 产品销售额 (单位: 亿美元)	33
图 54:	核心 PD-1/PD-L1 产品在各个适应症的海外市场推进进度	34
图 55:	K 药和 O 药销售额及适应症获批复盘	35
图 56:	中国 PD-1/PD-L1 市场规模预测 (单位: 亿元)	35
图 57:	重点医院 PD-1/PD-L1 产品销售额 (单位: 亿元)	35
图 58:	16 款不同免疫检查点抑制剂国内已获批适应症布局	36
图 59:	国内 PD-1 价格情况	37
图 60:	FDA 批准 PD-1 联合疗法的时间线	38
图 61:	PD-1 单药治疗和联合治疗试验的比较	38
图 62:	癌症免疫周期, 耐药机制和潜在的解决方案	39
图 63:	NSCLC 围手术期治疗的发展	40
图 64:	中国创新药出海的里程碑事件	41
图 65:	百济神州在全球范围内开展 MRCT 试验	41
图 66:	PD-1/PD-L1 是晚期肺癌基石疗法	42
图 67:	肺癌分型及占比	42
图 68:	国产 PD-1 药物肺癌适应症布局进展	42
图 69:	二/三线 NSCLC 免疫治疗数据优势明显	43
图 70:	一线非鳞状 NSCLC 竞争格局及数据比较	44
图 71:	一线鳞状 NSCLC 竞争格局及数据比较	44
图 72:	替雷利珠在非小细胞肺癌中进行的广泛注册性试验	45
图 73:	双免及靶免联用方案是指南中转移性肝癌的主要治疗方案	45
图 74:	国内 PD-1 药物肝癌适应症一线及二线竞争格局	46
图 75:	免疫检查点抑制剂是 Her2 阴性胃癌推荐方案	47
图 76:	RATIONALE 305 研究在中期分析 OS 取得的积极结果	48
图 77:	国产 PD-1 产品在胃癌领域的竞争格局	48
图 78:	替雷利珠单抗销售预测	49
图 79:	百济围绕 PD-1 建立了强大的实体瘤产品线	49
图 80:	欧司珀利单抗 (BGB-A1217) 的临床开发项目	50
图 81:	TIGIT 和 PD-1 通路的协同抗肿瘤机制	51
图 82:	BGB-A1217 联合 PD-1 的 MOA	51
图 83:	TIGIT 管线已披露的临床数据	51
图 84:	全球在研的 TIGIT 靶点核心产品研发进度	52
图 85:	癌症免疫治疗中靶向 OX40-OX40L 相互作用的原理示意图	53
图 86:	国内国外多家药企对 OX40 展开布局	54

图 87:	BGB-445 呈现剂量依赖性疗效变化	55
图 88:	OX40 抑制剂展现出强大的联合用药活性	55
图 89:	HPK1 调控 TCR 以及 BCR 通路	56
图 90:	BGB 15025 与替雷利珠单抗联合用药疗效显著	56
图 91:	HPK1 靶点全球在研产品进度	56
图 92:	TIM-3 的肿瘤免疫抑制通路	57
图 93:	TIM3 和 PD-1 通路的抗体对抑制肿瘤生长	57
图 94:	TIM3 靶点临床在研情况	57
图 95:	Zanidatamab (ZW25) 结构	58
图 96:	Zanidatamab (ZW25) 正在开展的临床试验	59
图 97:	在小鼠肿瘤模型中, ZW49 表现出比 T-DM1 和 DS-8201 更强的抗肿瘤活性	59
图 98:	PROTAC 潜在的靶点数量	60
图 99:	PROTAC 较传统分子的优势	60
图 100:	百济正在开发的 CDAC 项目	60
图 101:	BGB-16673 可克服 C481S 耐药性	61
图 102:	NK 细胞作用机制	61
图 103:	IPSC 分化机制	61
图 104:	CAR-T 细胞和 CAR-NK 细胞产品生产时间线	62
图 105:	百济神州核心产品收入拆分及收入预测 (亿元)	63
图 106:	主要营业成本及费用指标预测 (亿元)	64
图 107:	百济神州经营性盈利预测 (亿美元)	65

1. 踏入全球竞争行列的中国创新药企

百济神州是本土创新药出海龙头企业，全球商业化及临床团队已搭建好且趋于成熟。公司于 2010 年成立，联合创始人欧雷强先生和王晓东博士，总部位于美国麻省剑桥和中国北京，在全球五大洲拥有 40 个办公室及 9000+ 名员工。公司聚焦肿瘤免疫、血液肿瘤、实体瘤等领域，以自研和强大 BD 搭建起多元化的技术平台和产品管线，60+ 潜在 FIC 临床前候选项目积极推进，40+ 临床阶段药物正在超过 45 个国家和地区开展临床试验，目前已有 16 款产品组合正在全球商业化，其中核心产品泽布替尼 (BTK)、替雷利珠 (PD-1) 具备重磅产品潜质。百济神州是首个在纳斯达克、港交所和上交所科创板三地上市的生物科技公司，未来有望步入 Big Pharma 阵列。

图1: 百济神州发展里程碑



数据来源: 公司官网, 截止 2023 年 3 月, 东吴证券研究所


1.1. 顶级智囊团兼顶级投资机构, 为百济成长持续赋能


百济神州能够布局全球创新生态链，成为全球生物创新药领域的佼佼者，依赖于两位创始人不凡的实力和全球化的视野，为百济注入创新和国际化的基因。联合创始人王晓东博士作为生物医药圈的风云人物，拥有三大知名头衔：细胞凋亡领域全球领军人物、改革开放后荣获美国科学院院士的中国第一人、北京生命科学研究所所长。联合创始人欧雷强先生，曾于麦肯锡担任咨询顾问，之后连续创业 Telephia、Genta、Galenea 等，具有丰富的创办企业和管理公司的经验，深谙中国及国际市场，与王晓东博士搭档，组成“实业家+明星科学家”模式。

图2：顶级科学家与连续创业者

欧雷强 联合创始人、董事长兼首席执行官

欧雷强先生于2010年联合创立百济神州。自公司创立，便担任公司首席执行官和董事会成员，并于2016年董事会成立后被任命为董事会主席。
欧雷强先生自2004年一直担任BioDuro的总裁和首席执行官，直至该公司2010年被收购。2002年至2004年，欧雷强先生担任Galenea的首席执行官，该公司专注研发中枢神经系统疾病的创新疗法。1997年至2002年，欧雷强先生创办Telephia公司并担任总裁后被收购。1997年至1998年，欧雷强先生在专注肿瘤领域的生物医药企业Genta公司（纳斯达克代码：GNTA）担任联席首席执行官一职。欧雷强先生的职业生涯始于美国麦肯锡公司商业咨询顾问。





王晓东博士 联合创始人、科学顾问委员会主席

王晓东博士是百济神州的联合创始人，自2011年起担任公司科学顾问委员会主席，并于2016年2月成为公司董事会成员。
王晓东博士自2003年出任北京生命科学研究所首任共同所长，并在2010年被委任为第二任所长兼资深研究员。此前，王晓东博士于1997年至2010年任霍华德-休斯医学研究所研究员，并于2001至2010年任美国德克萨斯大学西南医学中心生物医学科学杰出首席教授。2004年，王晓东博士当选美国国家科学院院士——美国学术界最高荣誉之一，并于2013年当选中国科学院外籍院士。

数据来源：公司官网，截止 2023 年 3 月，东吴证券研究所

百济神州拥有顶级配置的团队，具备创新发现、全球布局的临床能力以及强大的资本运作能力，为百济的快速成长输注能量。公司总裁、首席运营官兼中国区总经理吴晓滨博士曾任辉瑞中国总经理和辉瑞基本健康（Pfizer Essential Health）大中华区的区域总裁，于制药行业拥有超过 25 年的丰富经验。核心高管成员王爱军、汪来、Angus 等供职过全球 MNC 企业（辉瑞、赛诺菲、诺华、拜耳、强生、默克等），团队的专业知识和经验可覆盖百济神州整个药品开发生命周期不同阶段和企业运营，有助于迅速推动创新发现、临床研究、注册审批、生产运营、商业化等各个环节，加速成长。

图3：百济神州高管阵容豪华



职位：总裁、首席运营官兼中国区总经理
经历：辉瑞、惠氏制药、拜耳等
介绍：拥有德国康斯坦茨大学生物化学和药物学博士学位和分子生物学硕士学位；于2009年至2018年担任辉瑞中国国家经理，并兼任辉瑞核心医疗大中华区总裁。在他的领导下，辉瑞成功拓展了产品线和组织架构，并启动了一系列创新营销项目，进而确立了其作为跨国药企在中国市场的领先地位。



职位：高级副总裁、全球研发负责人
经历：Joyant Pharmaceuticals
介绍：毕业于复旦大学，在德州大学圣安东尼奥健康科学中心获得博士学位，并在霍华德休斯医学院王晓东博士实验室接受博士后培训。2011年百济神州成立之初便加入公司，多年来在公司的角色发生了多次转变，从体内药理学、转化研究到全球临床前研究、全球临床运营和全球生物数据统计。



职位：首席财务官
经历：强生、Alexion、Quest Diagnostics
介绍：王女士供职于Alexion Pharmaceuticals担任全球业务财务、企业财务及企业策划高级副总裁。在此之前，她在Quest Diagnostics担任过多个领导职务。王女士还曾在强生集团工作了超五年时间，担任其几家旗下运营公司的财务领导工作，包括西安杨森制药和强生中国制药业务。



职位：高级副总裁、首席业务执行官
经历：Celgene、诺华、默克、Rhone、FDA等
介绍：在生物技术行业的多个关键职能部门拥有超过25年的经验，包括业务拓展、联盟管理、研发和药政事务。在他职业生涯的早期，Grant博士曾在诺华公司、默克公司、Rhone Poulanc-Rohrer公司、史克必成公司（SmithKline Beecham）和美国食品和药物管理局的生物制品中心从事业务拓展和监管工作。



职位：全球人力资源高级副总裁
经历：辉瑞、惠氏、Siebel、EMC等
介绍：拥有30余年的人力资源经验，在加盟百济神州之前，他供职辉瑞公司并担任高级副总裁，负责全球人才招聘、人才管理、绩效管理、学习和发展以及多元化等工作。在加盟辉瑞之前，Hardiman先生曾先后供职于希伯（Siebel）、Computer Associates、易安信和Telefonica等公司的人力资源部。

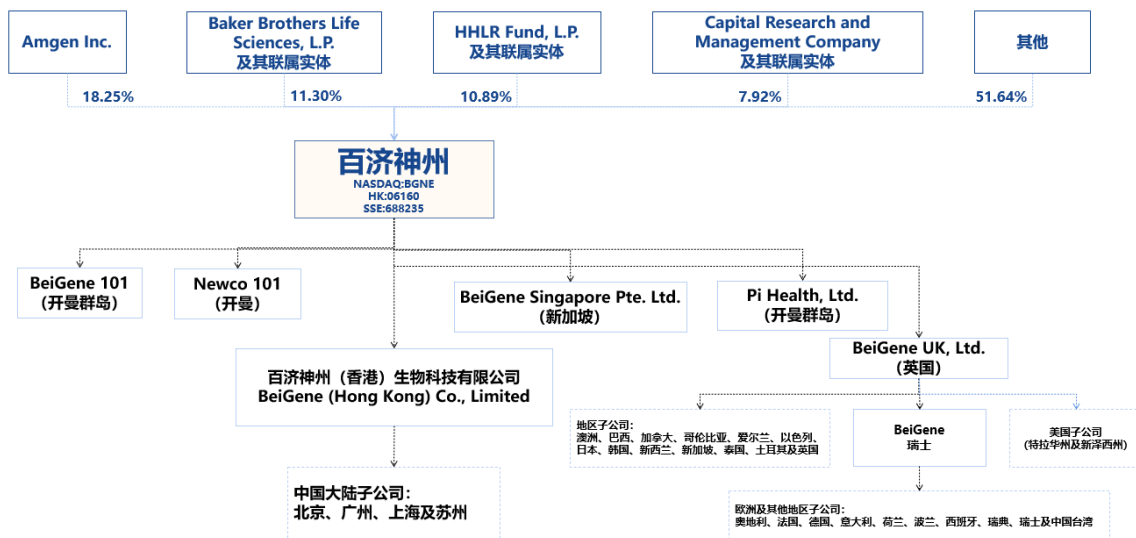


职位：总法律顾问
经历：赛诺菲、辉瑞等
介绍：Chan Lee于2016至2022年期间任职于赛诺菲，担任北美总法律顾问兼专科护理全球事业部法务负责人；在加入赛诺菲之前，他曾于2008至2016年在辉瑞公司担任多项要职，其中包括辉瑞创新医疗全球业务首席法律顾问；更早之前，他还曾担任辉瑞疫苗、肿瘤学和消费者保健全球业务首席法律顾问，以及亚洲业务助理总法律顾问。

数据来源：公司官网，截止2023年3月，东吴证券研究所

公司的四个主要股东包括安进、Baker Brothers Life Sciences, L.P.及其一致行动人、HHLR Fund, L.P.及其一致行动人、Capital Research and Management Company 及其一致行动人分别持股 18.25%、11.30%、10.89%、7.92%。其中最大股东安进，是全球排名前20位的生物医药公司，能够从研发层面、合作层面以及全球化层面，为百济提供了强大背书。Baker Brothers、HHLR Fund 等风险投资基金为百济提供可持续发展资金，支撑其庞大规模研发投入。总体上公司股权较为分散，公司任何单一股东所持股权或表决权均未超过30%，且直接持有公司5%以上股份的主要股东之间不存在一致行动关系，因此公司任何单一股东均无法控制股东大会，且不足以对股东大会决议产生决定性影响。

图4：百济神州股权结构



数据来源：百济神州2022年中报，wind，东吴证券研究所

1.2. 自研、引进、合作三轮驱动，快速完善创新管线

百济神州的管线厚度及多样化程度位居全球竞争前列。目前处于临床及商业化阶段的药物约 50 个，已上市药物 16 个（包括自研产品 3 个），处于临床 III 期阶段的药物 3 个，处于临床 II 期阶段的药物 13 个，处于临床 I 期阶段的药物 18 个。另外拥有 60 余项临床前新药项目，这些药物类型涉及小分子药、单抗、双抗、ADC 等多种类型，多款药物具备差异化乃至“first-in-class”潜力。丰富、多元化的研发管线广泛覆盖了全球 80% 的癌症类型（按发病率计算）。

1.2.1. 百济自研产品迎来收获期，管线雄厚且梯次合理

百济专注于研究和创新，拥有卓越的内部开发能力，开辟了一系列具有差异化和全球竞争力的管线产品，深度布局肿瘤领域，并开始触摸免疫疾病靶点：（1）**泽布替尼**已在美国、中国、欧盟等超过 65 个国际市场获批多项适应症，泽布替尼全球多中心头对头的 ALPINE 研究展现 PFS 优效性，力证“同类最优”变革性治疗优势，预计 2023 年将对中国、美国、欧盟、加拿大等多个 sNDA 作出决议。（2）**替雷利珠单抗**在中国共获批 10 项适应症，9 项纳入医保（2023 年），其全球化进程领先，目前在全球 8 个市场的新药上市许可申请正在审评中，预计 2023 年包括 FDA 在内的多个药监机构将做出决议。（3）**欧司珀利单抗**（TIGIT）2 项 NSCLC 的全球 III 期临床试验及四项 II 期正在推进，进度处于全球前三位，将于 2023 年对多项 2 期研究进行数据公布。（4）**BGB-11417**（BCL-2）的单药及联合疗法的四项血液瘤全球临床开发项目已在 6 个国家和地区入组超过 350 例受试者。（5）**BGB-A445**（OX40）正作为单药或与百泽安联合用药进行临床开发，已经启动治疗黑色素瘤、肾细胞癌（RCC）和膀胱癌的 II 期篮式试验（NCT05661955）的患者给药工作。（6）多个在研、潜在“同类最优/首创”的候选药物处于剂量递增阶段研究，包括 BGB-B167（CEA x4-1BB 双抗）、BGB-16673（靶向 BTK 蛋白降解）、BGB-15025（HPK1 抑制剂）、BGB-24714（SMAC 模拟物）等。（7）BGB-23339 是一款高度选择性 TYK2 变构抑制剂，为百济神州首款自主研发的炎症免疫类候选药物，进一步拓展了其产品管线。

图5：百济神州全球自主研发管线

候选药物	项目	一期临床	二期临床	三期临床
百悦泽® (泽布替尼, BTK)	单药治疗		成熟B细胞恶性肿瘤 R/R边缘区淋巴瘤 (MZL)	1L与R/R华氏巨球蛋白血症 (WM) R/R慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)
	+ 利妥昔单抗 + CYP3A抑制剂 +/- 雅奎克单抗 (Bcl-2 抑制剂) + 奥妥珠单抗 (抗CD20)	B细胞恶性肿瘤		1L套细胞淋巴瘤 (MCL) / 与R/R边缘区淋巴瘤 (MZL)
				1L慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)
百泽安® (替雷利珠单抗, PD-1)	单药治疗		既往经治肝癌 (HCC) / R/R经典霍奇金淋巴瘤 (cHL)	2L晚期食管鳞状细胞癌 (ESCC) / 1L肝癌 (HCC) / 2L/3L非小细胞肺癌 (NSCLC)
	+ 化疗 + zanidatamab (HER2双抗) + 化疗 + 索凡替尼 (VEGFR, FGFR, CSF-1R) + 咪唑替尼 (VEGFR)		实体瘤 实体瘤	1L晚期食管鳞状细胞癌 (ESCC) / 1L胃癌 (GC) / 胃食管交界癌 (GEJC) 胃食管腺癌 (GEA)
欧司珀利单抗 (TIGIT)	+ 替雷利珠单抗		2LPD-L1+ 食管鳞状细胞癌 (ESCC) 2/3L宫颈癌	1LPD-L1高表达晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)
	+ 替雷利珠单抗 + 化疗	实体瘤	1L非小细胞肺癌 (NSCLC)	
	+ 替雷利珠单抗 + 同步化疗		1L局部晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)	1L不可切除非小细胞肺癌 (NSCLC)
Surzeblimab (BGB-A425, TIM-3)	+ 替雷利珠单抗		实体瘤	
	BGB-A445 (OX40)	实体瘤		
BGB-10188 (PI3K)	+ 替雷利珠单抗		实体瘤	
	+/- 泽布替尼 +/- 替雷利珠单抗	实体瘤	B细胞恶性肿瘤 B细胞恶性肿瘤	
BGB-15025 (HPK1)	+ 替雷利珠单抗	实体瘤		
	百悦泽® (帕米帕利, PARP 1/2)	实体瘤	1L维持治疗铂敏感胃癌 (GC)	
BGB-3245 (BRAF)	单药治疗	实体瘤	带有BRAF突变的实体瘤	
Lifirafenib (RAF)	+ mirzametinib (MEK)	实体瘤		
	+/- 泽布替尼	成熟B细胞恶性肿瘤		
BGB-11417 (Bcl-2)	单药治疗		R/R套细胞淋巴瘤 (MCL)	
	+ 阿扎胞苷 +/- 泊沙康唑 + 地塞米松 +/- 卡非佐米		髓细胞恶性肿瘤 播散性T(11;14)的R/R多发性骨髓瘤 (MM)	
BGB-16673 (BTK/CDAC)	单药治疗	B细胞恶性肿瘤		
BGB-23338 (TYK2)	单药治疗	炎症和免疫		
BGB-24714 (SMAC 抑制剂)	+/- 化疗	实体瘤		
BGB-5167 (CEA x4-1BB双抗)	+/- 替雷利珠单抗	实体瘤		

数据来源：公司官网，截止 2023 年 3 月，东吴证券研究所

1.2.2. 合作引进双管齐下，与自研并行打造优质产品组合

百济神州 License in/out 十分强大，BD 能力处于全球前列。百济以难以替代的技术和规模优势，成为多家企业的首选合作伙伴，与国内外知名生物科技或医药公司建立战略合作关系，极大地丰富了公司的商业化及在研产品管线，为公司未来发展提供更多驱动因素，合作伙伴不断助力百济实现全球临床和商业化开发。公司 2017 年与新基公司（现隶属于百时美施贵宝）达成合作，2019 年底与安进订立合作协议，2021 年 1 月与 12 月分别与诺华达成合作。

图6：与百济神州达成授权及合作的生物制药及科技公司



数据来源：公司官网，截止 2023 年 3 月，东吴证券研究所

百济凭借卓越的临床开发能力与全球制药及生物科技公司建立合作，引进安进、Mirati、Zymeworks、SpringWorks、Seagen、Leap Therapeutics、BioAtla、Assembly 等创

新产品，一方面能够丰富产品管线深度与厚度，与自有管线形成互补优势，另一方面与自有产品进行联合用药开发，拓展潜在的商业价值。通过快速引进开拓和丰富疾病领域和技术平台，从而抓住中国及全球市场的潜在发展机遇。

图7: 百济神州合作研发管线

合作伙伴	化合物产品	适应症	阶段	商业化权利
AMGEN	Sotaresib (KRAS G12C)	实体瘤、结直肠癌 (CRC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)	三期临床	中国
	tarlatamab [™] (DLL3)	小细胞肺癌 (SCLC)	二期临床	中国
	AMG 176 (Mcl-1, SM)	血液恶性肿瘤	一期临床	中国
	AMG 427 [™] (FLT3)	急性髓系白血病 (AML)	一期临床	中国
	AMG 509 [®] (STAP1 XmAb)	前列腺癌	一期临床	中国
	AMG 199 [™] (MUC17)	胃癌 (GC) / 胃食管交界癌 (GEJC)	一期临床	中国
	AMG 650 (口服小分子)	实体瘤	一期临床	中国
	AMG 256 (抗PD-1 x IL21突变蛋白)	实体瘤	一期临床	中国
MIRATI	Sitravatinib (多激酶抑制剂) + 替雷利珠单抗	非小细胞肺癌 (NSCLC)	三期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰
	Sitravatinib (单药治疗) + 替雷利珠单抗	肝癌 (HCC)、胃癌 (GC) / 胃食管交界癌 (GEJC)	二期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰
	Sitravatinib (单药治疗) + 替雷利珠单抗	实体瘤	一期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰
zyme works	Zanidatamab ^{††} (HER2, 双特异性抗体) + 化疗 + 替雷利珠单抗	胃食管腺癌 (GEA)	三期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰
	Zanidatamab ^{††} (单药治疗)	胆道癌 (BTC)	二期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰
	Zanidatamab ^{††} + 化疗 +/- 替雷利珠单抗	乳腺癌 (BC)、胃癌 (GC)、胃食管腺癌 (GEA)	二期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰
	ZW49 (HER2, 双特异性 ADC)	HER2阳性肿瘤	一期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰
SpringWorks	BGB-3245 [†] (BRAF)	实体瘤	一期临床	亚洲 (除日本)
Seagen	SEA-CD70 (CD70)	骨髓增生异常综合征 (MDS)、急性髓系白血病 (AML)	一期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰
leaptherapeutics	DKN-01 (DKK1) + 替雷利珠单抗 ± 化疗	胃癌 (GC) / 胃食管交界癌 (GEJC)	二期临床	亚洲 (除日本)、澳大利亚、新西兰的选择权
Leads Biolabs	LBL-007 (LAG-3) + 替雷利珠单抗	晚期实体瘤	二期临床	中国境外
assemblybio	Vebicorvir (ABI-H0731) (HBV核心蛋白抑制剂) [†]	慢性乙型肝炎	二期临床	中国
	ABI-H3733 (HBV核心蛋白抑制剂)	慢性乙型肝炎	一期临床	中国

数据来源: 公司官网, 截止 2023 年 3 月, 东吴证券研究所

商业化产品组合不断丰富, 目前已有 16 款产品上市, 百济神州的商业化产品持续展示出强劲的增长动能。自研的三个产品包括泽布替尼、替雷利珠单抗和帕米帕利, 除自主研发产品外, 其他为第三方授权许可药物, 包括商业化权力为大中华区域和中国大陆。

图8: 百济神州商业化组合产品

产品	主要适应症	作用机制	药政批准状态	我们的商业化权利	合作方
泽布替尼 (百悦泽 [®])	美国: R/R MCL1、WM 和 R/R MZL1; 中国: R/R MCL2、R/R CLL/SLL ² 和 R/R WM ² ; 欧盟 ³ : WM	BTK抑制剂	美国、中国、欧盟和其他市场已获批	全球	BeiGene
替雷利珠单抗 (百泽安 [®])	1L 鳞状和非鳞状 NSCLC、2/3 L NSCLC、R/R 经典型霍奇金淋巴瘤 ² 、2/3L HCC ² 、R/R PDL1+UC ² 、2L ESCC、MSI-H或 dMMR实体瘤 ² 、NPC	抗PD-1抗体	中国已获批; 美国、欧洲、英国和澳大利亚 ⁴ 已受理上市许可申请	北美、日本、欧盟和其他六个欧洲国家以外	NOVARTIS
帕米帕利 (百汇泽 [®])	3L 携带BRCA突变的卵巢癌 ²	PARP抑制剂	中国已获批	全球	BeiGene
地舒单抗 (安加维 [®])	骨巨细胞瘤 ² 、骨相关事件 (SRE) ²	抗RANK配体抗体	中国已获批	中国大陆	AMGEN
贝林安欧单抗 (倍利妥 [®])	R/R 急性淋巴细胞白血病 ²	抗CD19和抗CD3双特异性T细胞衔接蛋白 (BITE)	中国已获批	中国大陆	AMGEN
卡非佐米 (凯洛斯 [®])	R/R 多发性骨髓瘤 ²	蛋白酶体抑制剂	中国已获批	中国大陆	AMGEN
来那度胺 (瑞复美 [®])	R/R 成人多发性骨髓瘤、初诊多发性骨髓瘤、既往经治滤泡性淋巴瘤	抗血管生成、免疫调节	中国已获批	中国大陆	Bristol Myers Squibb
阿扎胞苷 (维达莎 [®])	骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病、慢性粒单核细胞白血病	DNA低甲基化	中国已获批	中国大陆	Bristol Myers Squibb
司安普单抗 (萨温珂 [®])	特发性多中心 Castleman病	IL-6拮抗剂	中国已获批	大中华区	EUSA Pharma
达妥昔单抗β (凯泽百 [®])	高危神经母细胞瘤 ²	抗GD2抗体	中国已获批	中国大陆	EUSA Pharma

普贝希® (安维汀生物类似物)	结直肠癌、肺癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌、宫颈癌	抗 VEGF 抗体	中国已获批	大中华区	
泰菲乐® (达拉非尼)	黑色素瘤 ⁵	BRAF 抑制剂	中国已获批	中国广阔市场 ⁷	
迈吉宁® (曲美替尼)	黑色素瘤 ⁵	MEK 抑制剂	中国已获批	中国广阔市场 ⁷	
维全特® (帕唑帕尼)	晚期肾细胞癌	VEGFR 抑制剂	中国已获批	中国广阔市场 ⁷	
飞尼妥® (依维莫司)	晚期肾细胞癌 ⁶	mTOR 抑制剂	中国已获批	中国广阔市场 ⁷	
赞可达® (塞瑞替尼)	ALK 阳性 NSCLC	ALK 抑制剂	中国已获批	中国广阔市场 ⁷	

数据来源：公司官网，截止 2023 年 3 月，东吴证券研究所

1.3. 建立科学驱动的规模化临床前研发引擎，持续输出 FIC 分子

百济持续投资于人才、资源和科学技术创新，搭建了国内最强的科学发现高管团队，通过在生物医学、药物化学及转化医学等领域的造诣，带领百济持续推动创新。在临床前阶段，百济神州已经打造了一支由超 900 名科学家组成的全球研究团队，深入布局早期研发与药物发现的技术平台，从而进一步扩大差异化、首创新药研发的布局，实现自主研究去 CRO 化。百济神州目前正在进行的 60+临床前项目中，约 50%具有“同类首创”或“同类最佳”潜力。预计未来几年，将有一大批新分子进入临床，2024 年起每年将有 10 余项 IND 申请。

图9：百济神州研发团队实力强劲

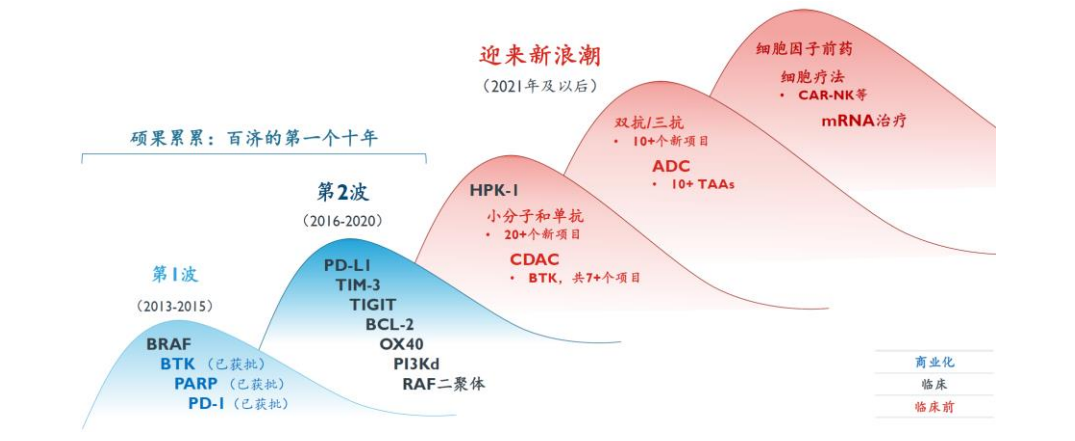
领导姓名	公司职位	职业经历	经历介绍
黄士铭博士	细胞治疗负责人	诺华、赛诺菲、基因泰克、百时美施贵、艾伯维	深耕药物发现和开发领域，科研领头和人员管理资历深厚。他领导团队实现了从靶点识别/验证到生命周期管理等药物研发关键环节的落地，涉及的管线项目涵盖了细胞治疗等多种治疗模式，以及丰富的生物学靶点和通路，如免疫肿瘤学靶点、细胞凋亡和B细胞信号通路，在实体瘤和血液瘤中均有应用。
黄骥骐博士	生物制品负责人	辉瑞、强生	黄博士在辉瑞 (Pfizer) 和强生 (Johnson & Johnson) 工作了二十余年，拥有丰富的科学和管理经验，在多种治疗模式方面具有广泛的专业知识，包括单克隆抗体、多肽、融合蛋白和疫苗。
刘雪松博士	生物学负责人	Incyte、雅培	刘雪松博士在Incyte和雅培实验室 (Abbott Laboratories) 工作了二十余年，担任重要职务。期间，他发起并领导了多个项目，重点关注肿瘤药物发现。
沈志荣博士	全球转化研究及转化医学研究负责人	北京生命科学研究所	他是一位在药物发现、转化研究和研发方面经验丰富的领导者。加入百济神州之前，曾任北京生命科学研究所 (NIBS) 代谢物组学中心主任。
王志伟博士	化学研究负责人	保诺、诺华、Ionis	加入百济神州之前，他在保诺 (BioDuro) 公司任药物化学副总监。此前，王博士在诺华 (圣地亚哥) 公司担任药物化学部研究员。他还在Ionis制药公司 (圣地亚哥) 担任高级研究员。
Beth Wensley	产品组合及项目管理负责人	Aviron, MedImmune、阿斯利康	Beth从事合成生物学领域，致力于AI技术在药物研发中的应用。她在生物技术与制药领域的项目和产品组合管理等方面拥有深厚的行业经验，曾在Aviron, MedImmune以及阿斯利康 (AstraZeneca) 领导从研发到商业化的相关工作。
严民宏博士	百济神州研究所所长	基因泰克	二十多年任职于基因泰克 (Genentech) 研究部门。严博士在生物制药行业拥有丰富的专业知识和经验。他发起并领导了多个治疗癌症、炎症和眼部疾病的药物研发项目，是多项获批美国专利的发明人。

数据来源：公司官网，截止 2023 年 3 月，东吴证券研究所

临床前研究团队硕果累累，显著扩展了技术平台，第二波创新浪潮即将到来。基于多元化的前沿新药技术平台，百济神州前瞻性的研发布局已覆盖 ADC、双抗/多抗、CDAC (PROTAC)、CAR-NK、mRNA 等在内的多种大/小分子药物以及新的药物形式，

预计将有望为公司带来持续的创新产品输出。

图10: 科学发现转化为高质量的创新药物



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

凭借卓越的研发布局和创新能力，百济神州也屡获国际认可，在近期荣登 2022 年 IDEA Pharma 全球权威医药指数榜单，分别位列医药创新指数排名第 6 位、医药发明指数排名第 7 位，同时被列入该榜单前十位的，还有辉瑞、阿斯利康、默克等全球大型跨国药企。作为国内唯一连续两年入围两大指数榜单的创新医药企业，这也是对百济神州创新实力和持续研发投入的又一肯定。

1.4. 已具备全球化去 CRO 的独特临床开发模式，为高质量管线保驾护航。

百济神州已建立自主化临床团队，全球自主开发势力雄厚。百济的临床运营高管拥有全球化的视野，在临床开发、临床策略、临床执行等方面富有经验，且百济神州为其免疫肿瘤和血液肿瘤分别设立了一个 CMO。百济已建立了卓越的内部临床开发能力，截至 2022 年年报，全球五大洲临床开发与医学事务团队超过 3,500 人，其中 1,000 人位于中国以外，正在全球超过 45 个国家和地区执行 80 余项临床试验，其中 60% 以上均为国际多中心临床试验，大部分项目可以实现“去 CRO 化”，保证临床试验自主、高效、高质量地执行。

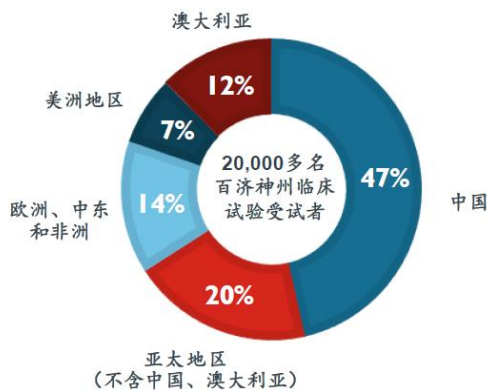
图11: 自主化的全球临床运营团队

领导姓名	公司职位	职业经历	经历介绍
Melika Davis女士	临床运营全球主管	诺华、先灵葆雅	Davis女士在职业生涯中致力于实现临床试验的转型，目前已成立多个全球临床试验组织并将其发展壮大，成功推向市场的医疗产品已达二十种。Davis女士曾在诺华制药公司任职十五年，负责带领临床监督运营队伍，离职时为高级副总裁兼药物开发质量全球主管。
马菡博士	首席药物安全官，全球患者安全部门	罗氏、基因泰克	马菡博士在生物制药行业具备20多年的经验，涵盖药物上市前及上市后的药物安全科学和风险管理工作，并重点关注肿瘤学领域。曾在罗氏/基因泰克任职20年，在临床开发、药物发现和转化研究及患者安全等方面担任多项领导职务。
Mehrdad Mobasher博士	血液学首席医学官	罗氏、基因泰克、Corvus	Mehrdad在再鼎医药担任高级副总裁及全球临床后期肿瘤学开发负责人，负责整个临床后期肿瘤学产品组合的开发。此前在Corvus Pharmaceuticals任首席医学官，领导了多项针对实体瘤、新冠肺炎和T细胞淋巴瘤的产品管线开发。曾在罗氏/基因泰克任职约9年，担任了多项领导职务，包括团队医学总监和维奈克拉临床开发负责人（涵盖所有适应症）。
郭翔博士	统计和数据科学全球负责人	默沙东、赛诺菲	郭翔博士曾任默沙东（MSD）高级总监、生物统计亚太负责人。在此之前，他就职于赛诺菲（Sanofi），在该司美国和中国研发中心统计部门中逐步晋升至重要职务。是中国临床肿瘤学会（CSCO）生物统计学专家委员会副主席。
Mark Lanasa博士	实体肿瘤首席医学官	阿斯利康、Immunocore	Lanasa博士于2019年至2022年在阿斯利康担任副总裁、肿瘤学后期管线开发全球临床负责人。他此前担任包括免疫肿瘤学全球临床负责人和全球开发负责人、临床开发高级医学总监以及早期临床开发医学总监。Lanasa博士还曾担任Immunocore的临床开发部高级总监，负责T细胞衔接蛋白Kimmtrak（tebentafusp-tebn）的后期开发工作
闫小军女士	首席药政官	北京市药品检验所、葛兰素史克、阿斯利康、拜耳	闫女士曾先后就职于葛兰素史克（GlaxoSmithKline）、阿斯利康（AstraZeneca）和拜耳（Bayer），带领中国和全球的药政事务团队。此前，她曾任北京市药品检验所（Beijing Drug Control Institute）（前中国食品药品监督管理局）主管药师、执业药师。

数据来源：公司官网，截至2023年3月，东吴证券研究所

百济正在实现全球化大规模临床开发，临床试验全球布局。自2013年，已在超过45个国家和地区启动了110项临床试验，包括35项已申报或潜在地注册临床试验，全球已入组超过20,000名患者，超半数位于中国以外地区，中国境外试验占比超过30%。百济立足中国，将中国庞大的受试者群体接入全球临床科学生态系统中，有望极大加速新药临床开发进度并降低成本，同时在全球同步开展MRCT，保持药物开发的全球领先地位。

图12：百济临床受试者来源比例



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

图13：百济临床试验全球化布局



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

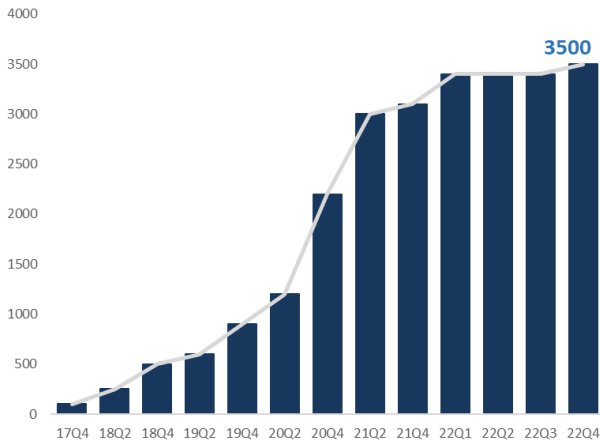
1.5. 构建全球化商业化网络，扩张世界级生产基地

目前百济在全球拥有3,500+且仍然不断增长的创新型商业化团队，其中中国团队拥有3,000+名，覆盖超过1,000家医院，超过300名员工组成具备竞争力的美国与欧洲商业化团队，且仍然向更多国家及地区进行扩展和布局。

百悦泽®和百泽安®已经分别在中国BTK抑制剂及PD-1市场取得了领先地位，百济也上市并销售来自于全球商业合作伙伴的超过13款产品；在北美，随着百悦泽获批

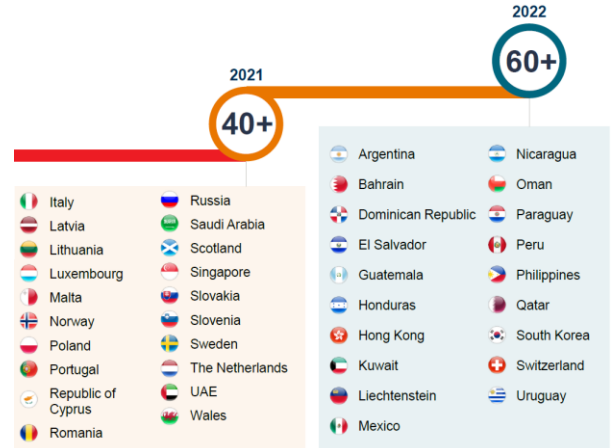
新适应症，美国团队也在不断提升百悦泽的销售并进军加拿大市场；在欧洲，百济建立了一支重点关注血液肿瘤商业化团队。百济的战略是在全球范围内广泛地商业化创新产品，已通过关联公司在亚太地区建立商业化能力，并通过经销商伙伴拓展至拉丁美洲和其他新兴市场。

图14: 持续不断增长的创新型商业化团队 (单位: 人)



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

图15: 泽布替尼已在全球 65 个市场商业化销售



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

目前百济神州在苏州的生产设施超 1.3 万平方米，包括一个年产能约 1 亿例片剂和胶囊的小分子药物生产基地及一个 1000 升产能的中试生物制剂生产设施。在广州建有约 10 万平方米的生产设施，用于生产大分子生物制剂，未来产能将达 20 万升。2021 年 11 月，已完成在美国新泽西州霍普韦尔的普林斯顿西部创新园区的用地收购。用于建设一个占地 42 英亩（约 17 万平方米）的世界一流标准生产基地和临床研发中心。工厂预计于 2023 年竣工，初期将生产生物制剂和小分子抗癌药，包括至多 1.6 万升生物制剂产能。

图16: 百济神州正在扩张世界级的生产基地

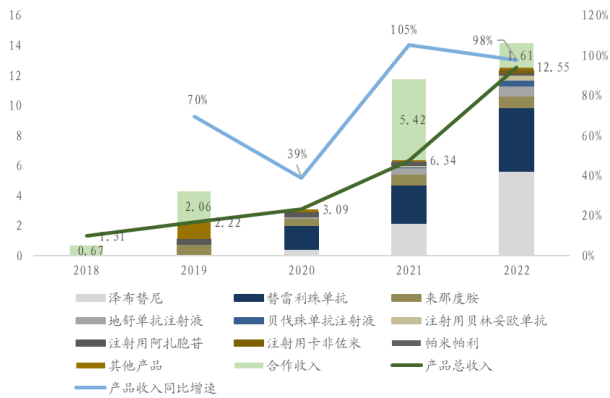


数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

1.6. 百济神州亏损逐渐收窄，盈利拐点有望到来

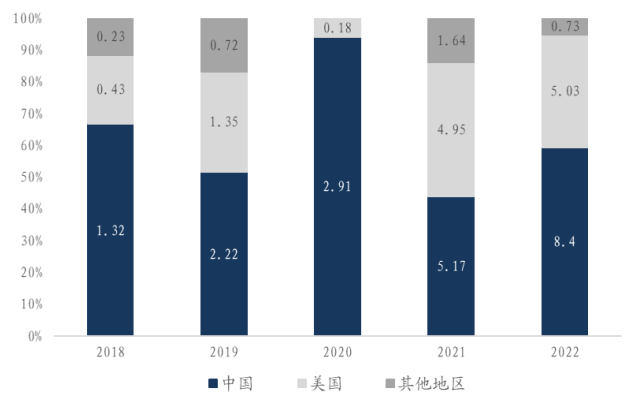
百济神州 2022 年全年实现营业总收入 14.16 亿美元，同比增长 20%，产品总收入 12.55 亿美元，同比增长 98%，两大核心自研药物百悦泽和百泽安收入为 5.647 亿美元 (+159%) 和 4.229 亿美元 (+66%)，百济神州中国以外地区的收入比例接近 40%，未来随着百悦泽和百泽安的全球市场逐步打开，预计海外收取占比将继续提升。回顾业绩，百济神州近 5 年营业收入、产品总收入及核心产品收入持续保持高速增长，持续验证百济的全球商业化能力。

图17: 百济神州分产品销售收入情况 (单位: 亿美元)



数据来源: 公司财报, 东吴证券研究所

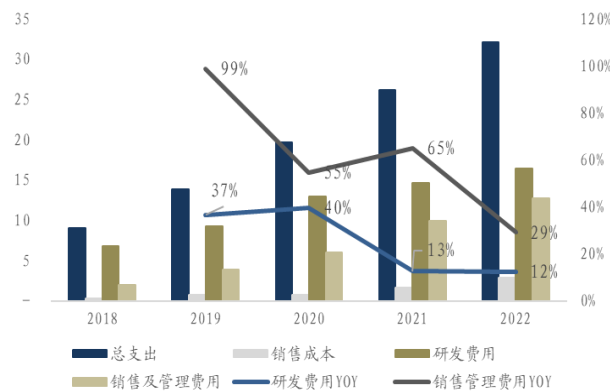
图18: 百济神州分地区销售收入占比情况



数据来源: 公司财报, 东吴证券研究所

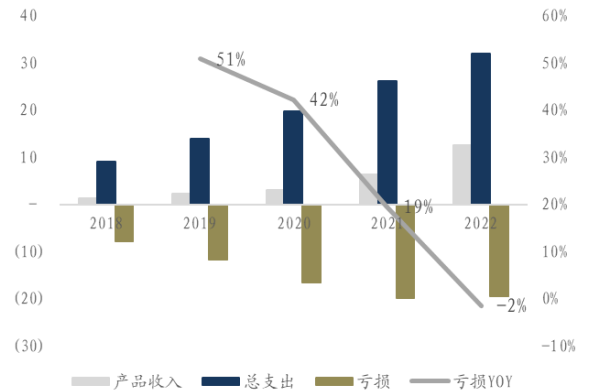
2022 年，研发费用为 16 亿美元，同比增长 12%，销售及管理费用为 13 亿美元，同比增长 29%，近五年研发费用及销售/管理费用增速持续放缓；在产品收入保持较高增速的情况下，由于总支出增速开始放缓，并且亏损增速在 2022 年迎来首次实现负增速 (-2%) 拐点，百济商业化产品组合仍然处于放量初期，有望在未来持续维持高速增长态势，可以预计百济的盈利拐点即将到来。

图19: 百济神州各项费用及成本情况 (单位: 亿美元)



数据来源: 公司财报, 东吴证券研究所

图20: 百济神州亏损增长情况 (单位: 亿美元)



数据来源: 公司财报, 东吴证券研究所

2. 打造 BTK&BCL-2 血液瘤双星，有望打开百亿美金市场空间

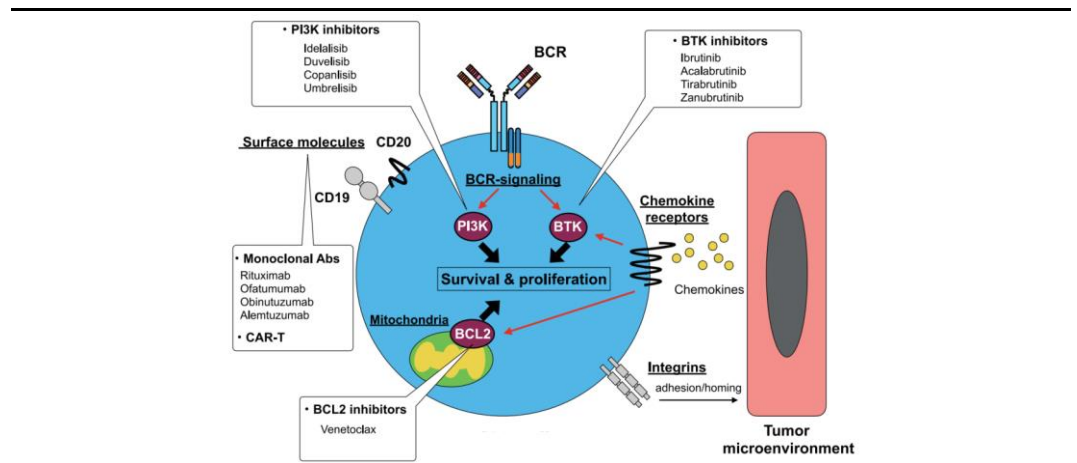
2.1. 泽布替尼——首个出海国产药，头对头击败伊布替尼

2.1.1. 泽布替尼特异性靶向 BTK，规避脱靶副作用

泽布替尼（百悦泽、zanubrutinib）是百济神州自主研发生产的新一代布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）抑制剂，是中国第一个获得 FDA 批准的抗肿瘤创新药，实现了本土创新药出海“零的突破”。美国国立综合癌症网络（NCCN）CLL/SLL 诊疗指南对泽布替尼给予了最高级别推荐，确立了其在 CLL/SLL 一线和二线的优先治疗地位。2022 年中国临床肿瘤学会（CSCO）指南里泽布替尼获得 CLL 全面 I 级推荐。至此，泽布替尼成为唯一被 CSCO 和 NCCN 指南双重优先推荐的新一代 BTK 抑制剂。

BTK 是 B 细胞受体（BCR）信号通路的关键调节因子，参与 B 细胞增殖、存活、炎症反应等关键通路，在不同类型血液系统恶性肿瘤中广泛表达。鉴于 BTK 在调节 B 细胞方面的关键作用，它自然成了自身免疫性疾病和 B 细胞恶性肿瘤中富有吸引力的一个治疗靶点。

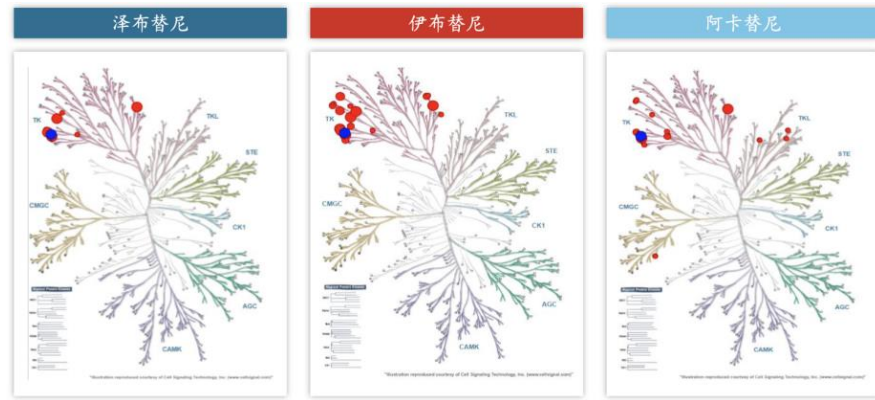
图21: BCR 信号通路和靶向药物



数据来源：JCEH，东吴证券研究所

泽布替尼是首个旨在解决 BTK 抑制剂—伊布替尼存在的占有率较低和脱靶效应问题的第二代小分子口服 BTK 共价抑制剂。通过设计优化，泽布替尼对 BTK 的有效活性增强，同时拥有更优异的药代动力学特性和更低的脱靶效应，是目前“同类最佳”的 BTK 抑制剂。

图22: 泽布替尼激酶选择性优于伊布替尼或阿卡替尼



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

公司将泽布替尼在血液瘤领域进行了全面而高效的布局，目前国内已经获批了初诊及 r/r CLL/SLL, r/r MCL, 初诊及 r/r WM。欧美获批了 1L 和 r/r CLL/SLL, r/r MCL, 1L 和 r/r WM, r/r MZL。预计 2023 年针对泽布替尼的催化剂如下：2023 年上半年在中国针对 1L CLL/SLL 和 WM 获批上市；2023 年在加拿大和澳大利亚针对 CLL/SLL 获批上市。

图23：泽布替尼临床开发概述

产品 (靶点)	适应症	线数	单药/联用	地区	临床阶段	临床编号/名称
泽布替尼 (BTK)	CLL/SLL	1L	单药	欧美	美国上市 (2023.01) 欧盟上市 (2022.11) 中国sNDA (预计2023)	NCT03336333/SEQUOIA
		≥2L	单药	欧美、中国	美国上市 (2023.01) 中国上市 (2020.06) 欧盟上市 (2022.11) 欧美澳sNDA (预计2023)	NCT03734016/ALPINE
		1L	联用维奈克拉	欧美	Ph3	NCT03336333
	MZL	1L	联用奥妥珠单抗, 维奈克拉	美国	Ph2	NCT03824483
		≥2L	单药	欧美	美国上市 (2021.09) 欧盟上市 (2022.11)	NCT03846427/MAGNOLIA
		3L	单药	欧美、中国	Ph2	NCT04002297
	WM	≥2L	联用利妥昔单抗	中国	Ph2	NCT03520920
		1L	单药	欧美	美国上市 (2021.09) 欧盟上市 (2021.11) 中国sNDA (预计2023)	NCT03053440/ASPEN
		≥2L	单药	欧美、中国	中国上市 (2021.06) 美国上市 (2021.09) 欧盟上市 (2021.11)	NCT01614821
	MCL	1L	联用伊沙佐米、地塞米松	中国	Ph2	NCT04463953
		1L	联用利妥昔单抗	全球	Ph3	NCT04002297
		≥2L	单药	美国、中国	美国上市 (2019.11) 中国上市 (2020.06)	NCT03206970
	SCNSL	3L	单药	中国	Ph2	NCT03206970
		1L	联用利妥昔单抗, 甲氨蝶呤	中国	Ph2	NCT05398224
	PCNSL	1L	联用来那度胺, 利妥昔单抗, 甲氨蝶呤	中国	Ph4	ChiCTR2000039485
	FL	3L	联用奥妥珠单抗	全球	Ph2	NCT03332017
		≥2L	联用利妥昔单抗	中国	Ph2	NCT03520920
		1L	联用R-CHOP	中国	Ph2	NCT04668365
	DLBCL	2L	联用来那度胺±利妥昔单抗	中国	Ph1	NCT04436107
		≥2L	联用利妥昔单抗	中国	Ph2	NCT03520920
≥2L		单药	中国	Ph2	NCT03145064	
B细胞淋巴瘤	≥2L	联用替雷利珠单抗	中国、澳大利亚	Ph1	NCT02795182	
血管内大B细胞淋巴瘤	1L	联用R-CHOP	中国	Ph2	NCT04899570	

数据来源：公司官网，医药魔方，东吴证券研究所

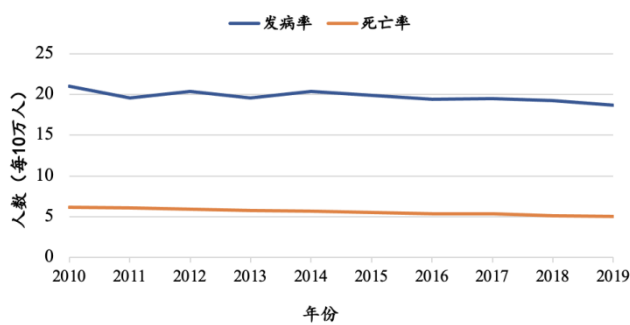
2.1.2. 血液瘤疾病负担重，BTK 适应症占比高

- **从流行病学角度看 BTK 市场空间：**淋巴瘤是发病率最高的血液淋巴系统恶性肿瘤，分为 HL（霍奇金淋巴瘤）和 NHL（非霍奇金淋巴瘤）。NHL 发病率约占所有淋巴瘤的 90%。据 Aging 和 Frontiers in Oncology 文献报道，中国 NHL 的发病率为 5/10 万人左右，死亡率为 2/10 万人左右。死亡率随着年龄的增长

而增加，NHL 在 85 岁以上年龄组中达到峰值。此外，在所有年龄组中，男性因淋巴瘤死亡的风险大约是女性的 1.5-2 倍。东部地区死亡率高于中西部地区，省级分布存在异质性。2013-2020 年间，NHL 死亡率下降了 0.14%。

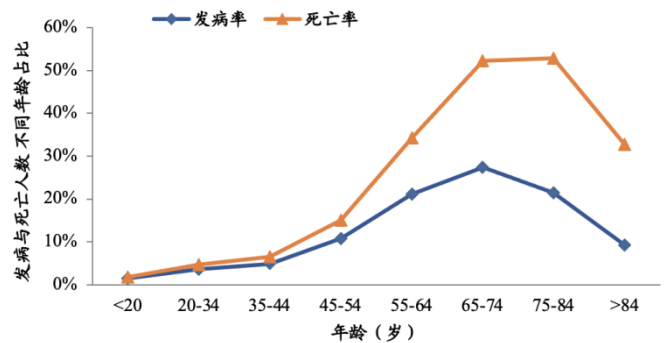
西方的淋巴瘤负担高于中国，以美国为例，根据 SEER 报道，NHL 目前的发病率稳定在 21/10 万人左右，死亡率稳定在 5/10 万人左右。影响发病率和死亡率的因素中，最显著的也是年龄和性别。大于 65 岁年龄组的年龄特异性发病率超过 25%，大于 75 岁年龄组的年龄特异性死亡率超过 30%，年纪越大致死率越高，在 75-84 岁年龄组达到峰值。

图24: 2010-2019 年美国 NHL 发病率/死亡率变化(人)



数据来源: SEER, 东吴证券研究所

图25: 美国 NHL 的发病率/死亡率的年龄分布 (%)



数据来源: SEER, 东吴证券研究所

根据 SEER 和中国肿瘤诊疗指南，中国发病率前三的 NHL 分别是: DLBCL (0.27%)、PCNSL (0.05%) 和 MZL (0.05%); 美国发病率前三的 NHL 分别是: CLL/SLL (0.5%)、DLBCL (0.47%) 和 FL (0.25%)。全球 NHL 患病人数 2020 年达到 257 万人，其中，患病率较高的适应症依次为 DLBCL (37.1%)、FL (16.2%)、CLL/SLL (15.6%) 和 MZL (8.0%)。中国 NHL 患病人数 2020 年达到 51 万人，患病率较高的适应症依次为 DLBCL (41.0%)、MZL (7.9%)、FL (6.1%) 和 CLL/SLL (4.6%)。

图26: 中美淋巴瘤亚型患者比例及人数对比

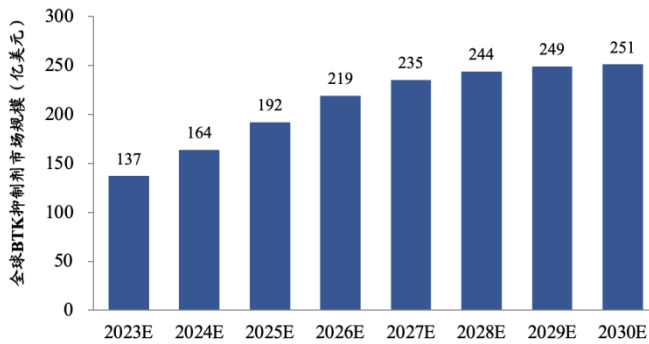
NHL主要的分类	发病率% (万人)			每年新患人数 (万人)			现存患者人数 (万人)		
	中国	美国	全球	中国	美国	全球	中国	美国	全球
DLBCL	0.27%	0.47%	0.22%	3.80	1.56	17.60	22.89	16.26	95.40
PCNSL	0.05%	0.05%	0.05%	0.71	0.17	4.00	1.10	-	5.10
MZL	0.05%	0.06%	0.06%	0.65	0.20	4.80	4.50	3.82	20.50
FL	0.04%	0.25%	-	0.50	0.83	-	4.55	10.37	41.60
CLL/SLL	0.03%	0.50%	0.49%	0.42	2.07	39.20	2.39	20.00	40.10
MCL	0.03%	0.05%	0.06%	0.42	0.17	4.80	2.19	-	9.50
WM	0.01%	0.04%	0.03%	0.17	0.13	2.40	0.40	-	2.90

数据来源: SEER, NCBI, 诊疗指南, 东吴证券研究所

- **从市场规模变化看 BTK 市场空间:** 根据弗若斯特沙利文分析，在全球范围内，BTK 抑制剂市场增长迅速，预计市场规模以 22.7% 的复合年增长率在 2025 年达到 192 亿美元，并持续以 5.5% 的复合年增长率扩大到 2030 年的 251 亿美元。在中国，自首个 BTK 抑制剂 2017 年在中国获批后，中国 BTK 抑制剂市场迅速增

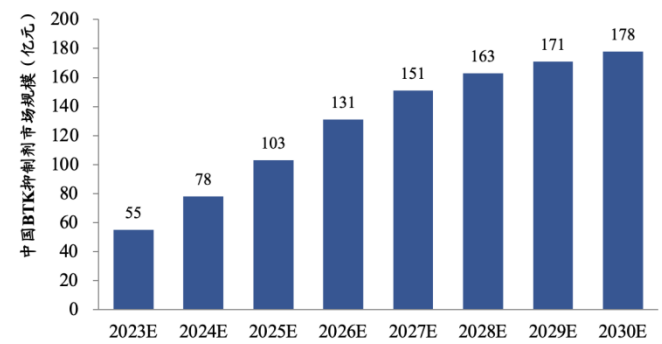
长，预计将以 58.6%的复合年增长率于 2025 年增长到人民币 103 亿元，预计在 2030 年，这一市场将扩大到人民币 178 亿元，自 2025 年的复合年增长率为 11.5%。

图27: 全球 BTK 抑制剂市场规模 (亿美元)



数据来源: 弗若斯特沙利文分析, 东吴证券研究所

图28: 中国 BTK 抑制剂市场规模 (亿人民币)

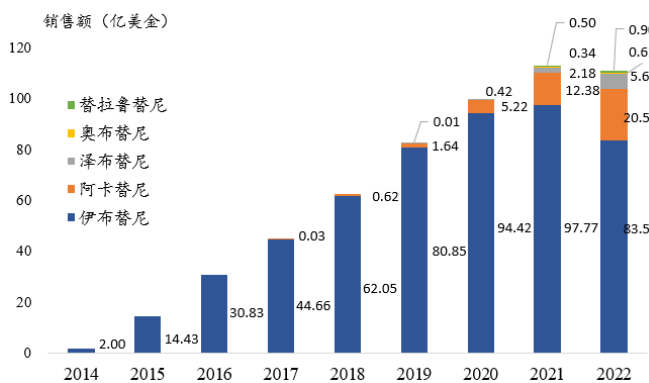


数据来源: 弗若斯特沙利文分析, 东吴证券研究所

➤ **从市场销售角度看 BTK 市场空间:** 自伊布替尼 2013 年 11 月获得 FDA 批准上市，独占 BTK 市场长达 5 年，销售额逐年增长，2021 年全球销售额接近 100 亿美金。目前，全球共有 6 款 BTK 抑制剂上市。2021 年，阿卡替尼和泽布替尼增势都十分强劲，全球销售额分别达到 12.38 亿美元和 2.18 亿美元。预计未来泽布替尼有望继续瓜分伊布替尼的市场。

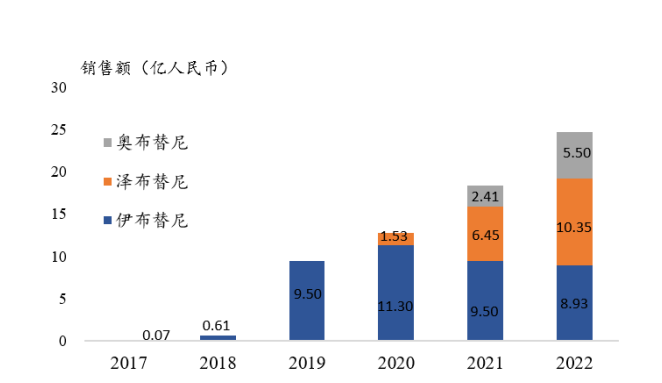
而国内市场上，泽布替尼则在药物疗效、安全性、本土化销售团队的优势，迅速抢占伊布替尼的市场空间，目前已实现 50%以上的销售占比，有望成为国内 BTK 玩家的佼佼者。小野制药/吉利德的替拉鲁替尼、诺诚健华的奥布替尼以及礼来的吡托布鲁替尼分别只在日本、中国以及美国上市。

图29: 全球 BTK 抑制剂销售情况 (亿美元)



数据来源: 公司年报, 开思数据库, 东吴证券研究所

图30: 中国 BTK 抑制剂销售情况 (亿人民币)



数据来源: 开思数据库, 东吴证券研究所

2.1.3. 泽布替尼击败伊布替尼，多种适应症加速推进

➤ **从适应症覆盖上看:** 目前全球共有 6 款 BTK 抑制剂上市：分别为强生/艾伯维的伊布替尼（一代）、阿斯利康的阿卡替尼、百济神州的泽布替尼、小野制药/吉利德的替拉鲁替尼、诺诚健华的奥布替尼和礼来的吡托布鲁替尼（三代）。国内目前已经上市了 4 款 BTK 抑制剂，竞争较激烈。后续产品如果不能头对头

优于已经上市的产品，只能市场定位在二代 BTK 抑制剂耐药后的市场。

图31: 全球已上市的 BTK 抑制剂概览

药品名称	公司	国内最早上市	海外最早上市
伊布替尼 (Ibrutinib)	强生/艾伯维	2017-08	2013-11
阿卡替尼 (Acalabrutinib)	阿斯利康	2023-03	2017-10
泽布替尼 (Zanubrutinib)	百济神州	2020-06	2019-11
奥布替尼 (Orelabrutinib)	诺诚健华	2020-12	-
替拉鲁替尼 (Tirabrutinib)	吉利德科学/小野制药	-	2020-03 (仅日本)
吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib)	礼来/Redx Pharma	-	2023-01

数据来源: 公司官网, 医药魔方, 东吴证券研究所

伊布替尼在 2013 年首次获 FDA 批准, 是全球第一个上市的 BTK 抑制剂。原本由于先发优势, 获批上市/申请上市的适应症最多, 但是今年 4 月, 在美国撤回了治疗 r/r MCL 和 r/r MZL 的两项适应症。至此, 泽布替尼是美国获批适应症最多的 BTK 抑制剂, 超过了上市更早的伊布替尼和阿卡替尼, 显示出公司在海外市场强大的注册能力和执行力以及泽布替尼药物的产品力。泽布替尼也是目前针对 r/r MZL 在美国唯一获批的 BTK 抑制剂。目前, 泽布替尼已在美国、中国、欧盟、英国、加拿大、澳大利亚、韩国等超过 65 个市场获批多项适应症。此外, 泽布替尼也在积极探索自身免疫性疾病, 目前也有多个适应症处在临床 II/III 期。

在自免适应症覆盖上, 主要涉足的只有泽布替尼和奥布替尼两款产品。礼来推出的三代 BTK 抑制剂—吡托布鲁替尼于 2023 年 1 月在 MCL 适应症上单药获批。是目前唯一一款非共价可逆性抑制剂, 有望解决—二代 BTK 抑制剂在长期使用后可能产生的耐药、失效问题, 但适应症注册进度相对较慢, 未来可能需要头对头已获批的一二代 BTK 抑制剂, 才能向前线治疗推进。

图32: BTK 抑制剂适应症临床进度

病种	细分	线数	伊布替尼 强生/艾伯维				阿卡替尼 阿斯利康				泽布替尼 百济神州				奥布替尼 诺诚健华				吡托布鲁替尼 礼来			
			中国	美国	欧洲	日本	中国	美国	欧洲	日本	中国	美国	欧洲	日本	中国	美国	欧洲	日本	中国	美国	欧洲	日本
血液肿瘤	慢性淋巴细胞白血病 CLL/小淋巴细胞性淋巴瘤 SLL	r/r 一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	套细胞淋巴瘤 MCL	r/r 一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	华氏巨球蛋白血症 WM	r/r 一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	边缘区淋巴瘤 MZL	r/r 一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	原发中枢神经系统淋巴瘤 PCNSL	维持 一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	淋巴瘤细胞淋巴瘤 LPL	r/r 一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	弥漫性大B细胞淋巴瘤 DLBCL	r/r 一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	滤泡性淋巴瘤 FL	r/r 一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	多发性骨髓瘤 MM	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
	慢性移植物抗宿主病 cGVHD	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
自身免疫疾病	嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症 HLH	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市		
	多发性硬化 MS	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市		
	免疫性血小板减少症 ITP	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市		
	类风湿关节炎 RA	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市		
	系统性红斑狼疮 SLE	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市		
	狼疮性肾炎 LN	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	
视神经脊髓炎谱系疾病 NMOSD	一线	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市		

注: 获批上市/申请上市 临床 III 期 临床 II 期 临床 I 期

数据来源: 公司官网, 医药魔方, 东吴证券研究所

➤ **从安全性上看**，根据头对头的 3 期临床试验 ALPINE 的结果，泽布替尼相比伊布替尼具有更好的安全性优势：更少的 3-5 级和严重不良事件（SAE）的发生率，AE 相关治疗中断和剂量调整的比例更低。特别是心脏相关安全性泽布替尼优于伊布替尼：房颤、心脏停搏、心力衰竭等心脏事件和致死性心脏事件的发生率较低。为了比较已上市的几款 BTK 抑制剂的的安全性优劣，我们针对 r/r MCL 同一个适应症的相关非头对头的临床试验结果进行比较：总体上，二代 BTK 抑制剂的安全性普遍好于伊布替尼，尤其是心血管相关、胃肠系统、以及皮肤相关不良反应。然而除了伊布替尼以外的产品之间不能明确比较出安全性最好的 BTK 抑制剂。

图33: 泽布替尼与伊布替尼的安全性对比

适应症	r/r CLL/SLL	伊布替尼	泽布替尼
	药物名称		
研究概况	研究名称	ALPINE头对头	
	试验地区	全球	
	患者人数	324	324
	既往治疗 > 3	9.2%	7.3%
	del(17p)/TP53 ^{mut}	23.1%	22.9%
	染色体复杂核型	21.5%	17.1%
	巨大肿块 ≥ 5cm	45.8%	44.3%
	IGHV未突变	73.5%	73.1%
总体安全性总结	中位治疗持续时间 (月)	24.3	28.4
	三级以上不良反应发生率	81.5%	77.5%
	严重不良反应发生率	50%	42%
	治疗相关剂量降低	17%	12.3%
	治疗相关中断	56.8%	50%
	治疗相关终止	22.2%	15.4%
≥ 3级不良反应发生率%	心脏相关不良事件：		
	心脏相关不良事件	29.6%	21.3%
	严重心脏不良事件	7.7%	1.9%
	导致停药的心脏不良事件	4.3%	0.3%
	室性期外收缩	0%	0.3%
	房颤	1.5%	0
	心脏停搏	0.6%	0
	心力衰竭	0.6%	0
	急性心力衰竭	0.3%	0
	充血性心脏病	0.3%	0
	心肌梗死	0.3%	0
	心悸	0.3%	0
	室颤	0.3%	0
	血液学相关不良事件：		
	中性粒细胞减少症	4.3%	5.2%
	贫血	2.5%	2.2%
	高血压	11.1%	14.8%
	感染病和传染病：		
covid-19相关肺炎	4.0%	7.1%	

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

图34: BTK 抑制剂的安全性对比

适应症	r/r MCL 药物名称	伊布替尼	阿齐替尼	泽布替尼	吡地鲁替尼	奥布替尼	
研究概况	研究名称	NCT01236391 PCYC-1104-CA	NCT02213926 LY-004	NCT03206970	NCT03740529	ICP-CL-00102	
	试验地区	全球	全球	中国	全球	中国	
	患者人数	111	124	86	128	86	
	患者基线	二线-五线治疗， ECOG为0-2，72% 具有结外病灶， 45%的患者有难治性	二线及以上治疗， ECOG为0-2，IV期 比例75%，73%具 有结外病灶，24% 的患者有难治性	二线及以上治疗， ECOG为0-2， III/IV期比例 90.7%，45.3%具 有骨髓受累， 70.9%具有结外病 灶，52.3%的患者 有难治性	二线-四线治疗， ECOG为0-2	二线及以上治疗， ECOG为0-1III期比 例18.6%IV期比例 75.6%，41.9%具有 骨髓受累	
总体安全性总结	随访时间 (月)	26.7	15.2	35.3	7.3	15	
	三级以上不良反应发生率	41%	24%	50%	-	45.30%	
	严重不良反应发生率	-	39%	36%	38%	26.40%	
	治疗相关剂量降低	14%	1.60%	0.80%	4.70%	6.60%	
	治疗相关中断	-	9%	9.30%	32%	20.80%	
	治疗相关终止	9%	7%	9.30%	9%	4.70%	
	治疗相关死亡	16%	0%	8.10%	7%	-	
	血液学相关不良事件：						
	中性粒细胞减少症	47%/29%	36%/15%	46.5%/18.6%	36%/16%	8.5%/8.5%	
	血小板减少症	57%/17%	44%/12%	40%/7%	39%/14%	29.2%/12.3%	
淋巴细胞减少症	-	-	-	32%/15%	17.1%/3.9%		
贫血	41%/9%	46%/10%	27%/6%	42%/9%	17%/7.5%		
感染病和传染病：							
肺炎	14%/7%	-/5%	15%/10%	16%/14%	11.3%/4.7%		
上呼吸道感染	34%/0%	-	39%/0%	10%/0.8%	14.2%/-		
尿路感染	14%/3%	-	11%/0.8%	-	11.3%/-		
血管疾病：							
出血	48%/5%	8%/0.8%	11%/3.4%	11%/3.1%	9.5%/1.6%		
肌肉骨骼和结缔组织疾病：							
肌肉骨骼疼痛	37%/1%	21%/-	14%/3.4%	27%/3.9%	-		
关节炎/腰痛	11%/0%	-	-	12%/0.8%	-		
胃肠道相关不良事件：							
腹泻	51%/5%	31%/3.2%	23%/0.8%	19%/-	-		
恶心	31%/0%	19%/0.8%	11%/-	11%/-	-		
便秘	25%/0%	15%/-	13%/0%	13%/-	-		
呕吐	23%/0%	13%/1.6%	-	-	-		
皮肤和皮下组织疾病：							
皮疹	25%/3%	18%/0.8%	36%/0%	14%/-	16%/-		
带状疱疹	30%/0%	21%/-	14%/0%	-	7.2%/0		
神经系统疾病：							
周围神经病变	-	-	-	14%/0.8%	-		
其它：							
头痛	13%/0%	39%/1.6%	-	-	-		
疲劳	41%/5%	27%/-	-	29%/1.6%	-		
咳嗽	19%/0%	-	12%/0%	14%/-	-		
心脏相关：							
房颤	11%/6%	0%/0%	-/0%	13%/0%	0%/0%		
高血压	-	0	12%/3.4%	-	17.9%/4.7%		
心律失常	-	-	-	-	16%/-		

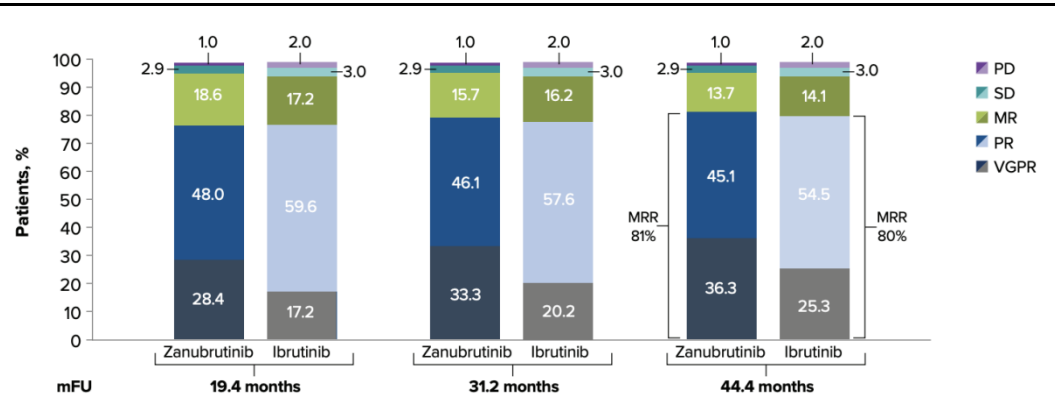
数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

➤ **从有效性上看**，泽布替尼针对 r/r 或初治 WM 和 r/r CLL/SLL 分别进行了 ASPEN 和 ALPINE 的头对头伊布替尼的试验。试验结果表明泽布替尼的部分缓解率、无进展生存期和总生存期三个数据都优于伊布替尼，主要终点指标 VGPR 较伊布替尼提升 50%，一定程度上显示泽布替尼的优势。至此，泽布替尼是全球唯一一款头对头临床试验打败伊布替尼的 BTK 抑制剂。

ASPEN 试验中经过长期随访，即在中位随访时间为 43 个月时，泽布替尼在 WM 患者中持续表现出具有临床意义的有效性和可耐受的安全性特征。即便主要终点 CR+VGPR(完全缓解+非常好的部分缓解)没有达到统计学差异，在队列 1(CXCR4MUT 组)中未观察到 CR，与伊布替尼相比，泽布替尼在所有时间点的 CR+VGPR 反应率在

数值上都更高，证明了对 WM 患者具有临床意义的优越性。

图35: 泽布替尼与伊布替尼在 WM 的有效性对比



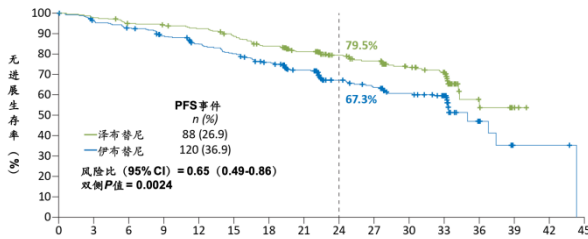
数据来源: Clinical trials、公司投资资料、东吴证券研究所

根据 ALPINE 试验结果,泽布替尼在 r/r CLL/SLL 患者中表现出优于伊布替尼的 PFS (HR=0.65) 和 ORR (86.2% vs 75.7%) 获益,并且在所有主要亚组中都可以看到 PFS 优势,包括预后不良的亚型 del(17p)/TP53^{mut} 人群。泽布替尼相较伊布替尼 OS 获益不够显著。

图36: 泽布、伊布替尼针对 r/r CLL/SLL 的 PFS 比较

经IRC评估的泽布替尼PFS显著优于伊布替尼

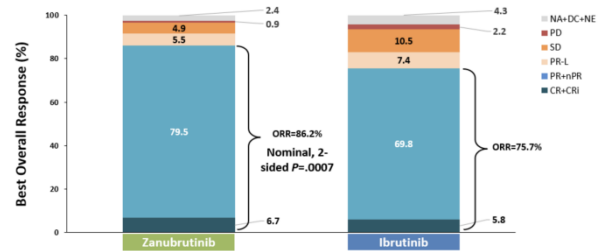
中位研究随访时间为29.6个月



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

图37: 泽布、伊布替尼针对 r/r CLL/SLL 的 ORR 比较

Zanutrutinib Showed Higher ORR Assessed by IRC



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

此外, 阿卡替尼也曾头对头伊布替尼针对 r/r CLL/SLL 的适应症开展过临床试验。PFS 的风险获益比没有改善 (HR=1), 间接证明泽布替尼相对阿卡替尼具有的疗效优势。参考非头对头的临床数据, 奥布替尼的 CR 和 ORR 数值更高, 但是患者基线相对更好 (CLL 预后不良相关亚型入组比例更少), 因此无法比较奥布替尼和泽布替尼之间的有效性优劣。

图38: BTK 抑制剂针对 r/r CLL/SLL 的有效性比较

r/r CLL/SLL		泽布替尼头对头伊布替尼		阿卡替尼头对头伊布替尼		单臂试验
药物名		伊布替尼	泽布替尼	伊布替尼	阿卡替尼	奥布替尼
临床试验名称/编号		ALPINE (NCT03734016)		NCT02477696		NCT03493217
治疗线数		2线及以上	2线及以上	2线及以上	2线及以上	2线及以上
试验地区		全球		欧美		中国
中位随访时间 (月)		29.6		40.9		32.3
患者分组		伊布替尼420mg 一天1次	泽布替尼160mg 一天2次	伊布替尼420mg 一天1次	阿卡替尼100mg 一天2次	奥布替尼150mg 一天1次
组内人数		325	327	265	268	80
患者 基线	de1 (17p) 占比	15.4%	13.8%	45.3%	45.1%	22.5%
	TP53突变占比	7.7%	9.2%	42.3%	37.3%	
	de1 (11q) 占比	27.1%	27.8%	66.0%	62.3%	23.8%
	IGHV未突变占比	73.5%	73.1%	89.4%	82.1%	41.3%
CR		4.9%	7.0%	3.0%	1.9%	21.3%
ORR		74.2%	83.5%	77.0%	81.0%	92.5%
mPFS (月)		34.2	NR	38.4	38.4	NR
PFS风险获益比			0.65		1.00	-
30个月的PFS率		63.7%	73.4%	49.1%	55.2%	70.9%

数据来源：Clinical trials, 医药魔方, 东吴证券研究所

注：以上试验部分结果来自于非头对头临床设计。

- **在价格方面**，海外定价：泽布替尼的年费用明显低于阿卡替尼和吡托布鲁替尼，和伊布替尼的年费用相差不大，均为 15 万美元左右。国内定价：泽布替尼 2020 年进入医保，是第 2 个进入医保的 BTK 抑制剂。医保后年费用较伊布替尼有明显优势，比奥布替尼略便宜。因此，泽布替尼无论是国内还是海外市场，价格上具备优势，有利于加速放量。

图39：中美上市的 BTK 抑制剂价格对比

通用名	全球最早获批时间	首次纳入医保时间	医保前国内定价 (元)	美国定价 (美元)	用法用量	医保后 12个月治疗费用 (万元)	美国 12个月治疗费用 (万美元)
伊布替尼	2013.11	2018	48,600元 (规格140mg*90)	12,814美元 (规格140mg*120粒)	MCL: 560mg, 每日一次 CLL/SLL: 420mg, 每日一次 WM: 420mg, 每日一次	18.5-24.7	11.7-15.6
泽布替尼	2019.11	2020	11,300元 (规格80mg*64)	12,935美元 (规格80mg*120粒)	每次160mg, 每日两次	12.4	15.7
奥布替尼	2020.12	2021	7,196元 (规格50mg*30)	—	每次150mg, 每日一次	13	—
阿卡替尼	2017.01	—	—	14,692美元 (规格100mg*60片)	每次100mg, 每日两次	—	17.9
吡托布鲁替尼	2023.01	—	—	22,123美元 (规格100mg*60片)	每次200mg, 每日一次	—	26.9

数据来源：丁香园用药助手, 国家药监局等, 东吴证券研究所

泽布替尼销售峰值预测：泽布替尼国内预计在 2026 年达到销售峰值，峰值销售额约为 25 亿元，竞争加剧后预计 2030 年约为 20 亿峰值。泽布替尼海外市场定价较高，作为唯一击败伊布替尼的"best in class"的产品，海外市场潜力巨大。预计 2030 年海外达到销售峰值，峰值销售额为 282 亿元。

图40：泽布替尼国内市场测算

国内市场	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
国内—r/r CLL/SLL									
年销售额 (亿元)	6.36	9.93	11.91	12.09	11.48	7.86	6.45	5.61	5.18
yoy	37.7%	56.0%	20.0%	1.4%	-5.0%	-31.6%	-17.9%	-13.1%	-7.5%
国内—r/r MCL									
年销售额 (亿元)	3.88	5.76	7.53	7.83	5.66	4.12	3.50	2.82	2.69
yoy	83.9%	48.5%	30.7%	4.0%	-27.7%	-27.1%	-15.1%	-19.3%	-4.7%
国内—r/r MZL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	0.28	0.52	0.79	1.09	1.67	1.43	1.46
yoy				83.6%	53.0%	37.7%	53.0%	-13.9%	2.0%
国内—r/r WM									
年销售额 (亿元)	0.22	0.27	0.37	0.41	0.47	0.38	0.34	0.30	0.31
yoy	134.6%	23.9%	37.7%	9.5%	15.6%	-19.0%	-11.6%	-10.6%	2.0%
国内—1L MCL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	1.02	1.87	2.67	3.43	4.46	4.33	4.41
yoy				83.6%	42.8%	28.5%	30.1%	-3.1%	2.0%
国内—1L CLL/SLL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	1.27	1.87	3.58	4.38	4.91	5.24	5.52
yoy				46.9%	91.3%	22.4%	12.2%	6.6%	5.4%
国内—1L WM									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	0.00	0.21	0.32	0.42	0.60	0.78	0.80
yoy					53.0%	28.5%	42.8%	30.8%	2.8%
年销售额 (亿元)	10.46	15.95	22.38	24.79	24.97	21.67	21.93	20.51	20.38
yoy	53.3%	52.5%	40.3%	10.7%	0.7%	-13.2%	1.2%	-6.5%	-0.6%

数据来源：东吴证券研究所测算，东吴证券研究所

图41：泽布替尼海外市场测算

海外市场	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
海外r/r CLL/SLL									
年销售额 (亿元)	0.00	11.51	32.14	52.13	76.93	108.85	122.56	137.60	148.83
yoy			179.3%	62.2%	47.6%	41.5%	12.6%	12.3%	8.2%
海外—r/r MCL									
年销售额 (亿元)	1.46	2.23	2.87	3.33	3.88	4.51	4.39	3.48	3.37
yoy	89.4%	53.0%	28.6%	16.3%	16.3%	16.3%	-2.7%	-20.7%	-3.1%
海外—r/r MZL									
年销售额 (亿元)	17.44	24.89	29.60	35.59	39.47	40.53	38.87	37.08	35.16
yoy	257.3%	42.8%	18.9%	20.2%	10.9%	2.7%	-4.1%	-4.6%	-5.2%
海外—r/r WM									
年销售额 (亿元)	1.11	1.33	1.69	1.96	2.47	2.39	2.32	2.25	0.38
yoy	63.2%	19.0%	27.2%	16.3%	26.0%	-3.1%	-3.1%	-3.1%	-83.1%
海外—1L CLL/SLL									
年销售额 (亿元)	0.00	3.12	10.29	24.94	48.33	74.93	81.68	87.94	85.21
yoy			229.8%	142.3%	93.8%	55.0%	9.0%	7.7%	-3.1%
海外—1L WM									
年销售额 (亿元)	6.63	10.14	12.04	14.00	14.93	13.02	11.35	9.90	8.63
yoy	308.0%	53.0%	18.7%	16.3%	6.6%	-12.8%	-12.8%	-12.8%	-12.8%
销售额 (亿元)	26.64	53.22	88.63	131.96	186.00	244.22	261.17	278.25	281.59
yoy	235%	100%	67%	49%	41%	31%	7%	7%	1%

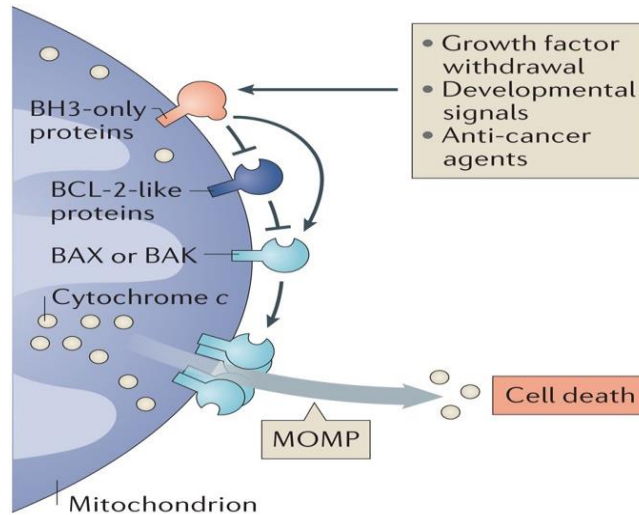
数据来源：东吴证券研究所测算，东吴证券研究所

2.2. BGB-11417: 潜在同类最佳的 Bcl-2 抑制剂，联合用药前景广阔

2.2.1. Bcl-2 靶向抑制剂市场逐年增长，协同用药彰显价值

Bcl-2 蛋白是抗凋亡蛋白的核心成员，在内源性凋亡途径中起重要主导作用，百济的 BGB-11417 表现出优于其他同类竞品的数据，有望成为此靶点的“同类最优”分子。 肿瘤细胞中 Bcl-2 的异常表达上调导致肿瘤细胞无法进入凋亡过程，多种肿瘤发生发展与之密切相关，大多数癌症患者均有 Bcl-2 过表达。Bcl-2 家族蛋白是细胞凋亡机制新药研发最多的领域，但该领域目前上市药物仅一款 Bcl-2 抑制剂维奈克拉 (Venetoclax)，仍处于一片蓝海。

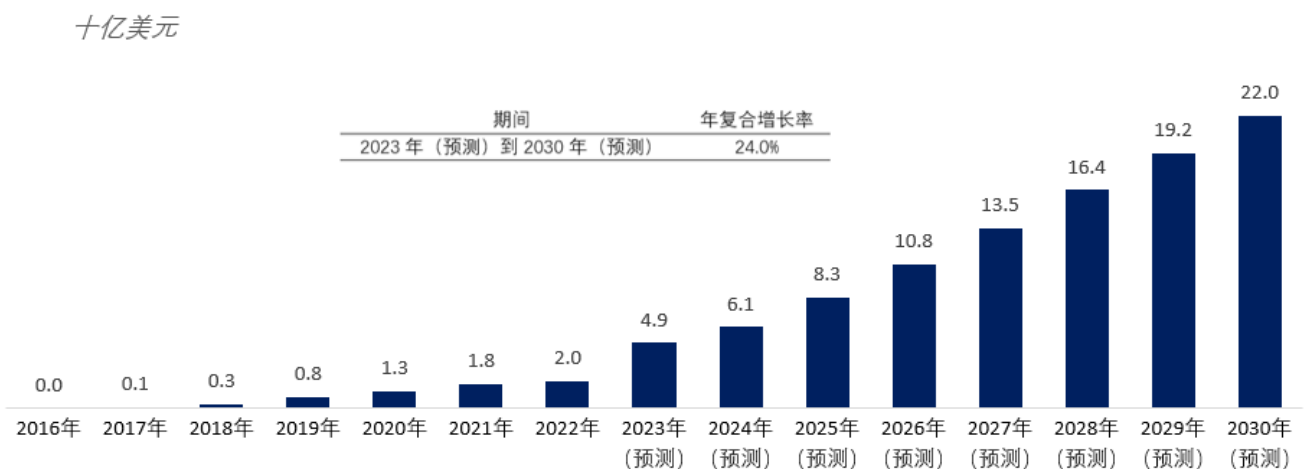
图42: Bcl-2 的靶点机制



数据来源: Nature Reviews Cancer, 东吴证券研究所

细胞凋亡靶向抑制剂市场规模逐步增长，预计 2030 年突破 200 亿美金。 根据弗若斯特沙利文分析，全球靶向细胞凋亡治疗市场未来前景广阔，预计 2023 年-2030 年年复合增长率达 24%，2030 年全球市场规模将达到 220 亿美金。Bcl-2 蛋白作为细胞凋亡领域最重要的靶点之一，维奈克拉验证了此靶点的成药性，联合用药（与 CD20 单抗，与 BTK 抑制剂）拓宽了 Bcl-2 抑制剂的使用场景，未来市场空间有望逐步打开。

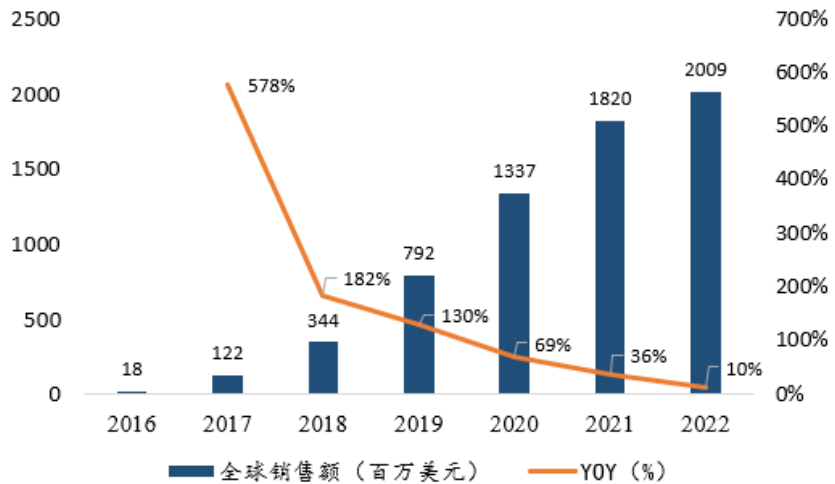
图43: 全球细胞凋亡靶标治疗市场规模（2016—2030 年）



数据来源: 公司招股说明书, 东吴证券研究所

维奈克拉仍是全球唯一获批上市的基于细胞凋亡机制的药物，预计峰值达到 60 亿美金。2016 年上市之初的维奈克拉销售额为 0.18 亿美元，之后五年实现快速放量，2022 年，Venetoclax 全球销售额达到 20.09 亿美元，正式迈入 20 亿美元重磅药物队列。根据 Abbvie 公司对于 Venetoclax 的销售预测，预计其在 2026 年将达到峰值 60 亿美元。

图44: 维奈克拉 2016-2022 年全球销售数据



数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

如果 BGB-11417 研发顺利而得以顺利上市，凭借其“best-in-class”的潜力，联合百济自己的 BTK 抑制剂泽布替尼，有望在上市后与维奈克拉分庭抗礼，占据细胞凋亡小分子靶向药市场份额，成为新款重磅产品。除此之外，进度较快的产品还有亚盛医药的 APG-2575，其针对 r/r CLL/SLL 适应症国内已进入关键 II 期临床，凭借百济通过泽布替尼已经积累的血液瘤资源，能够实现后来居上，有望实现对 APG-2575 的商业化超越。

2.2.2. BGB-11417 布局多种血液瘤适应症，全球研发热情高涨

Bcl-2 蛋白抑制剂作为调节肿瘤细胞内源性凋亡的主要因素，其临床适用范围广泛，对于多种血液瘤均具有很大的用药潜力，公司为了充分挖掘 BGB-11417 的临床价值开展了多项针对血液瘤的临床试验。核心适应症为慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)，此外，其在急性髓系白血病 (AML)、非霍奇金淋巴瘤 (包括 WM、MCL、MZL)、以及多发性骨髓瘤 (MM) 等多个适应症均有布局。

- **CLL/SLL:** 针对 CLL/SLL 的初治和复发难治型患者，BGB-11417 单药或者联合 BTK 抑制剂泽布替尼开展了名称为 BGB-11417-202 和 BGB-11417-101 的临床试验。预计联用泽布替尼针对初治的 CLL/SLL 适应症今年能进入注册临床阶段。此外，单药也有针对 BTK 抑制剂治疗失败的 r/r CLL/SLL 的注册性研究潜力。
- **r/r MCL:** BGB-11417 有望推进单药针对 BTK 抑制剂治疗失败的 r/r MCL 的注册性研究。

- **AML:** BGB-11417 联合阿扎胞苷开展了针对 AML 的 Ib/II 期临床试验，对分子亚型的有效性分析、安全性拓展和高剂量的组评价正在进行中。目前在 AML 患者中耐受性良好。
- **r/r MM:** BGB-11417 联合地塞米松的剂量递增试验正在进行，未达到 RP2D。

图45: BGB-11417 针对不同适应症的临床试验汇总 (截至 2023 年 4 月)

适应症	实验分期	对照组	联用药物	治疗线数	试验编号/名称	试验地点	试验开始时间	预计结束时间	计划入组人数
R/R MCL	II期	单臂	单药	R/R	NCT05471843/ BGB-11417-201	全球多中心	2022/09	2024/03	98
R/R CLL/SLL	II期	单臂	单药	R/R	NCT05479994/ BGB-11417-202	中国	2022/10	2027/09	72
非霍奇金淋巴瘤	Ia/Ib期	剂量递增	泽布替尼	初治或R/R	NCT04277637/ BGB-11417-101	全球多中心	2020/03	2025/08	506
非霍奇金淋巴瘤	I期	剂量递增	单药	R/R	NCT04883957/ BGB-11417-102	中国	2021/07	2024/05	70
AML	Ib/II期	剂量递增	阿扎胞苷	初治或R/R	NCT04771130/ BGB-11417-103	全球多中心	2021/05	2025/08	260
R/R MM	Ib/II期	剂量递增	地塞米松± 卡非佐米	R/R	NCT04973605/ BGB-11417-105	全球多中心	2021/09	2026/11	167

数据来源: 医药魔方, Clinical trials, 东吴证券研究所

全球已有多家企业针对 Bcl-2 靶点进行产品布局。截至目前，全球范围内只有 1 款产品上市，10 多款产品处于临床试验阶段，大多数公司都布局在血液瘤领域，联合用药是未来主要研发的方向。维奈克拉 (Venetoclax) 于 2016 年 4 月获 FDA 批准上市，获得 5 项 FDA 突破性疗法认定，先后获批的适应症包括: CLL (成人慢性淋巴细胞白血病, 2016 年)、SLL (小淋巴细胞淋巴瘤, 2016 年)、AML (成人急性髓系白血病, 2018 年)。后续于 2020 年 12 月 3 日在国内获批上市。

图46: Bcl-2 靶点药物竞争格局 (数据截至 2023 年 4 月)

企业	药物名称	靶点	试验编号	试验开始时间	治疗线数	适应症	试验分期
AbbVie/罗氏	Venetoclax (已上市)	Bcl-2	NCT02005471	2014/3/17	二线及以上	CLL (联用)	上市
			NCT02755597	2016/7/11	二线及以上	MM	III期
			NCT02980731	2016/12/13	二线及以上	CLL (单药)	上市
			NCT02677324	2016/5/9	二线及以上	LPL	II期
			NCT01994837	2013/11/1	一线	AML	上市
			NCT02055820	2013/11/17	一线及以上	NHL	I/II期
	Navitoclax	Bcl-2, Bcl-xL双靶	NCT02242942	2014/12/31	一线	CLL	III期
			NCT03222609	2017/10/31	一线	MF	II期
亚盛医药	APG-2575	Bcl-2	NCT03181126	2017/11/27	二线	ALL	I期
			NCT04496349	2021/7/12	二线	T-PLL	II期
			NCT05147467	2022/3/10	二线	CLL/SLL	II期
			NCT04494503	2020/8/31	二线及以上	CLL/SLL	Ib/II期
			NCT03537482	2018/8/7	二线及以上	血液瘤	I期
			NCT04946864	2021/8/13	一线及以上	乳腺癌、实体瘤	Ib/II期
	APG-1252	Bcl-2, Bcl-xL双靶	NCT04215809	2020/3/2	二线及以上	CLL/SLL	I期
			NCT03080311	2017/2/12	一线及以上	SCLC、实体瘤	I期
			NCT04210037	2020/8/20	一线及以上	SCLC	I/II期
			NCT04001777	2019/7/4	二线及以上	SCLC	I期
百济神州	BGB-11417	Bcl-2	NCT04277637	2020/3/24	一线及以上	B细胞淋巴瘤	I期
			NCT04973605	2021/9/16	二线及以上	MM	Ib/II期
			NCT04883957	2021/7/5	二线及以上	成熟B细胞肿瘤	I期
			NCT04771130	2021/5/24	一线及以上	AML、MDS	I/II期
			NCT05471843	2022/9/5	一线及以上	r/r MCL	II期
			NCT05479994	2022/10/24	一线及以上	r/r CLL/SLL	II期
阿斯利康	AZD0466	Bcl-2、BAD双靶	NCT05205161	2022/7/5	三线及以上	NHL	I/II期
复创医药	FCN-338	Bcl-2	NCT04682808	2021/1/15	二线及以上	CLL/SLL	I期
Servier/Novartis	VOB560	Bcl-2	NCT04702425	2021/6/23	一线及以上	NHL、AML、MM	I期
Zentalis	ZN-d5	Bcl-2	NCT04500587	2020/10/13	三线及以上	NHL、AML	I期
麓鹏制药	LP-108	Bcl-2	NCT04356846	2020/5/1	二线及以上	NHL、CLL	I期
	LP-118	Bcl-2, Bcl-xL双靶	NCT05025358	2021/9/14	二线及以上	实体瘤、NHL	I期
正大天晴	TQB3909	Bcl-2	NCT05775575	2023/3/2	二线及以上	乳腺癌	Ib/II期
诺诚健华	ICP-248	Bcl-2	NCT05728658	2023/2/15	一线及以上	血液瘤	I期

数据来源：医药魔方，Clinical trails，东吴证券研究所

注：LPL=淋巴浆细胞性淋巴瘤，T-PLL=T 细胞幼淋巴细胞白血病，SCLC=小细胞肺癌，CLL/SLL=慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤，MCL=套细胞淋巴瘤，AML=急性髓系白血病，MM=多发性骨髓瘤，MDS=骨髓增生异常综合征，NHL=非霍奇金淋巴瘤，MF=骨髓纤维化

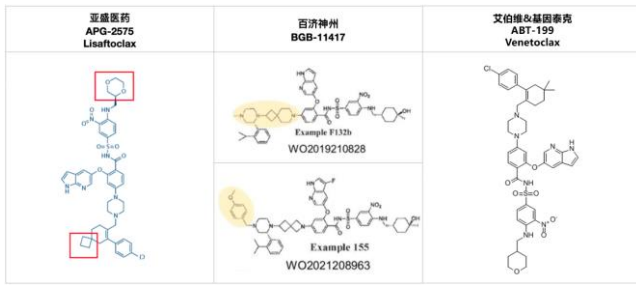
后续竞品之间的差距较小，多家企业都处在临床 I/II 期阶段，针对 CLL/SLL 适应症亚盛医药的进度暂时领先，预计最先进入注册临床阶段。但是，百济在 BTK 抑制剂开发过程中积累的血液瘤临床经验，尤其是海外依赖自己的临床团队执行效率更高。因此，百济凭借强大的临床执行能力和丰富的全球临床开发经验有望弯道超车。而在其他的血液瘤适应症方面，BGB-11417 积极布局和推进各项临床研究的进度，争取在原研药仍未上市的 MCL 和 MM 适应症方面另辟蹊径，目前 II 期临床正在推进中。

2.2.3. BGB-11417 安全性好且活性优异，联合泽布替尼治疗 CLL 数据亮眼

- **BGB-11417 结构优异，效果更强、选择性更高。**BGB-11417 是一种强效、高选择性 BCL-2 抑制剂。与维奈克拉相比，BGB-11417 在临床前研究显示出更高的效力（14 倍的差异）和靶点选择性（对其它蛋白的抑制作用比维奈克拉更低），有望克服维奈克拉的耐药性（BCL-2 G101V 此突变是对维奈克拉耐药的主要原因，效力是 57 倍的差异）。有望解决维奈克拉的安全性问题（主要是肿

瘤溶解综合征和中性粒细胞减少) 和耐药问题。

图47: BGB-11417、APG-2575 与维奈克拉的分子结构



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

图48: BGB-11417 与维奈克拉的效价和选择性比较

强效	蛋白IC50 (nM)					
		BCL-2	BCL-2 G101V			
	BGB-11417	0.014 ± 0.0021	0.59 ± 0.08	1:14		
	维奈克拉	0.20 ± 0.015	34 ± 3.8	1:57		
高选择性	对BCL2的相对抑制作用					
		BCL-2	BCLxL	BCLw	MCL	AI
	BGB-11417	1	1/2000	1/129,000	<1/714,000	<1/714,000
	维奈克拉	1	1/325	1/13,700	<1/50,000	<1/50,000

数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

为了比较 BGB-11417 的临床优势, 我们针对核心适应症 CLL 进行了非头对头临床结果的横向对比, BGB-11417 联合泽布替尼的安全性和有效性具备潜力。截止至 2022 年 9 月 1 日, 79 例 CLL 患者接受了治疗: 8 例患者接受单药治疗(均为复发/难治性[R/R]), 中位随访 13.4 个月。71 例患者接受联合治疗(25 例患者 R/R, 中位随访 11.1 个月; 46 例患者初治, 中位随访 3.5 个月)。单药队列接受了剂量至 160 mg 的 BGB-11417。根据来自其他队列的最新安全数据, 联合队列 R/R 患者接受 BGB-11417 至 640 mg, 初治患者接受至 320 mg。剂量增加仍在继续。

- **有效性可比:** I 期临床结果显示, 复发/难治性 (R/R) CLL 患者使用 BGB-11417 单药治疗的总缓解率 (ORR) 为 67%, 使用联合泽布替尼治疗方案的 ORR 为 95%, 其中未经治疗的 CLL 患者使用联合疗法的 ORR 达到 100%。无论是单药还是联合用药的有效性相比艾伯维和亚盛的 BCL-2 抑制剂都是有竞争力的。虽然疗效数据还未成熟且患者人数较少, 但大多数患者在剂量低至 1mg 时就显示出绝对淋巴细胞计数 (ALC) 显著降低的反应, 按周爬坡至 40 mg 后 ALC 下降 90%, 这反映出 BGB-11417 与维奈克拉相比效力显著改善 (40 mg BGB-11417 约等于 200mg 维奈克拉[1:5])。基于此结果, 单臂 II 期 R/R CLL/SLL 适应症于 2022 年 10 月完成首例入组。

图49: BGB-11417 与维奈克拉、APG-2575 针对 CLL 的临床疗效数据比较

企业	药物名称	临床试验编号	临床阶段	试验地区	患者基线	治疗方案	患者人数	ORR	CR
AbbVie/罗氏	Venetoclax	NCT02980731	Phase III	国际多中心	r/r CLL, 年龄≥65岁占51%, 2线治疗患者占41%, 3线占21%, 3线以上占38%	单药	210	77%	19%
		NCT02005471	Phase III	国际多中心	r/r CLL, 年龄≥65岁占52%, 低风险占46%, 2线治疗占59%, 3线占26%, 3线以上占15%	+利妥昔单抗	194	92%	8%
		NCT02242942	Phase III	国际多中心	年龄≥75岁占33%, 低风险占14%, 初治的CLL/SLL	+奥妥珠单抗	216	85%	46%
亚盛医药	APG-2575	NCT04215809	Phase II	美国 澳大利亚	r/r CLL/SLL, 年龄中位数为62岁, 中位治疗线数为3, 12%的患者使用BTKi/venetoclax	单药	66	65%	-
						+利妥昔单抗	26	87%	
						+阿卡替尼	54	98%	
百济神州	BGB-11417	NCT04277637	Phase I	国际多中心	年龄中位数为65, CLL占比51.3%, 均为复发难治患者	单药	6	67%	33%
						+泽布替尼	20	95%	30%
						+泽布替尼	11	100%	18%

数据来源: 医药魔方, ASH, Clinical trails, 东吴证券研究所

- **安全性优异:** BGB-11417 的单药或与泽布替尼联合治疗的安全性及耐受性良好。单药治疗仅在接受 80 mg BGB-11417 的 CLL 患者中出现 1 例发热性中性粒细胞减少的剂量限制性毒性 (DLT), 未达到最大耐受剂量 (MTD); 联合治疗队列在任何剂量水平中均未观察到 DLT。仅有 1 例接受单药治疗的高肿瘤负荷患者发生实验室肿瘤溶解综合征 (TLS), 但未经干预即消退, 无临床 TLS 的发生。联合疗法与维奈克拉相比安全性更具优势, 和 APG-2575+阿卡替尼的疗法相比安全性也有优势的潜力。有望解决维奈克拉存在的严重的肿瘤溶解综合征和血液学相关毒性的问题。

图50: BGB-11417 与维奈克拉、APG-2575 针对 CLL 的安全性数据比较

概况	企业	AbbVie/罗氏			亚盛医药			百济神州	
	药物名称	维奈克拉 (Venetoclax)			APG-2575			BGB-11417	
	治疗方案	单药	+利妥昔单抗	+奥妥珠单抗	单药	+利妥昔单抗	+阿卡替尼	单药	+泽布替尼
	患者人数	106	194	216	141			8	71
	试验地区	国际多中心	国际多中心	国际多中心	美国、澳大利亚			国际多中心	
	用药剂量递增方式	每周递增, 预计5周达目标剂量, 400 mg QD			每日递增, 预计6日达目标剂量, 600 mg QD			每周递增, 预计5周达目标剂量	
安全性数据	≥3TEAE发生率	61%	82%	79%				50%	28%
	治疗相关剂量减少	13%	15%	21%				0%	2%
	治疗相关中断	36%	71%	74%				63%	28%
	治疗相关终止	9%	16%	16%				0%	0%
≥3级TEAE	中性粒细胞减少	32%	58%	53%	30%	21%	23%	50%	14%
	血小板减少	17%	6%	14%	7%	5%	6%	25%	1%
	贫血	11%	11%	8%	15%	8%	10%	0%	0%
	肿瘤溶解综合征 (TLS)	单药: 2%、联用: 13%			2例临床TLS, 1例实验室TLS			无临床TLS发生, 1例实验室TLS	

数据来源: 医药魔方, ASH, Clinical trails, 东吴证券研究所

BGB-11417 销售峰值预测: BGB-11417 国内预计 2025 年上市, 2030 年达到销售峰值, 峰值销售额约为 5 亿元。BGB-11417 美国预计 2025 年上市, 预计 2030 年达到销售额约为 93 亿元。

图51: BGB-11417 中美市场测算

中国市场	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
r/r CLL/SLL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	0.00	2.14	2.48	3.05	2.72	3.00	2.93
					16.1%	23.0%	-10.7%	10.2%	-2.3%
1L CLL/SLL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.40	0.81	0.86	1.14	1.37
						104.0%	6.1%	32.6%	19.3%
r/r MCL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	0.00	0.23	0.27	0.37	0.34	0.40	0.41
					18.4%	36.0%	-6.8%	15.9%	3.6%
国内销售额 (亿元)	0.0	0.0	0.0	2.4	3.2	4.2	3.9	4.5	4.7
					33.2%	34.4%	-7.1%	15.6%	3.7%
海外市场	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
美国—r/r CLL/SLL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	0.00	5.87	21.32	50.40	59.33	69.76	75.24
					262.8%	136.4%	17.7%	17.6%	7.9%
美国—1L CLL/SLL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	0.00	0.00	2.74	6.99	9.27	12.29	16.29
						155.0%	32.6%	32.6%	32.6%
美国—r/r MCL									
年销售额 (亿元)	0.00	0.00	0.00	0.09	0.26	0.56	0.71	0.90	1.05
					200.7%	115.3%	25.9%	27.4%	16.3%
海外销售额 (亿元)	0.0	0.0	0.0	6.0	24.3	57.9	69.3	83.0	92.6
					307.9%	138.3%	19.6%	19.7%	11.6%

数据来源：东吴证券研究所测算，东吴证券研究所

3. 替雷利珠奠定肿瘤免疫基石，ICB 实体瘤领域拓展空间广阔

近年来，靶向 PD-1/PD-L1 的抗体呈井喷式的研发热度，将免疫治疗推向了高潮，PD-(L)1 抑制剂得益于广谱的疗效，广泛拓展的适应症以及强大的联合用药布局，已经成为当前商业化价值最高的细分赛道，除 PD-(L)1 外，TIGIT、CTLA-4、TIM-3、OX40 等也已经成为 MNC 及 Biotech 的进攻方向，未来 ICB 将是癌症治疗的有力手段，ICB 和其他药物的联合应用也是未来癌症治疗的重要趋势。

3.1. PD-1 奠基肿瘤免疫疗法，商业价值随适应症逐步拓展

国内适应症进展：截至 2023 年 4 月，百泽安在中国大陆获批用于 10 项适应症，9 项已经纳入国家医保目录。包括完全批准的 1L 鳞状 NSCLC、1L 非鳞状 NSCLC、2L/3L NSCLC、2L ESCC、1L NPC、1L G/GEJ，附条件批准的 R/R cHL、R/R PD-L1+UC、2L /3L HCC、2L /3L MSI-H/ dMMR 实体瘤，这些适应症的完全批准取决于正在进行的确定性随机对照临床试验的结果。CDE 正在评审 2 项已提交的百泽安 sBLA，包括 1L HCC 患者以及联合化疗一线食管鳞状细胞癌。百济神州已在中国和全球启动或完成了 21 项潜在注册可用的临床试验，包括 13 项 3 期试验和 4 项关键性 2 期试验。2023 年 5 月，百泽安在中国澳门地区获批包括经典型霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、高度微卫星不稳定型实体瘤、食管鳞状细胞癌及鼻咽癌等 9 项适应症。

海外适应症进展：2021 年 1 月，百济宣布与诺华达成合作与授权协议，在美国、加拿大、墨西哥、欧盟、英国、挪威、瑞士、冰岛、列支敦士登、俄罗斯和日本（“诺华区域”）开发、生产和商业化百泽安。百济保留在诺华区域以外的全球商业化权利，并保留

自有产品与百泽安联合使用的权利。海外多项上市申请已提交：美国 FDA 受理 2L ESCC 的上市申请（2021 年 9 月）；欧洲 EMA 受理 NSCLC 与 2L ESCC 的上市申请（2022 年 4 月）；澳大利亚与英国受理 1L 和 2L NSCLC 和 2L ESCC 的上市申请（2022 年 8 月）；韩国受理 2L ESCC 的上市申请（2022 年 8 月）。

图52: 替雷利珠单抗国内已获批适应症及医保报销情况

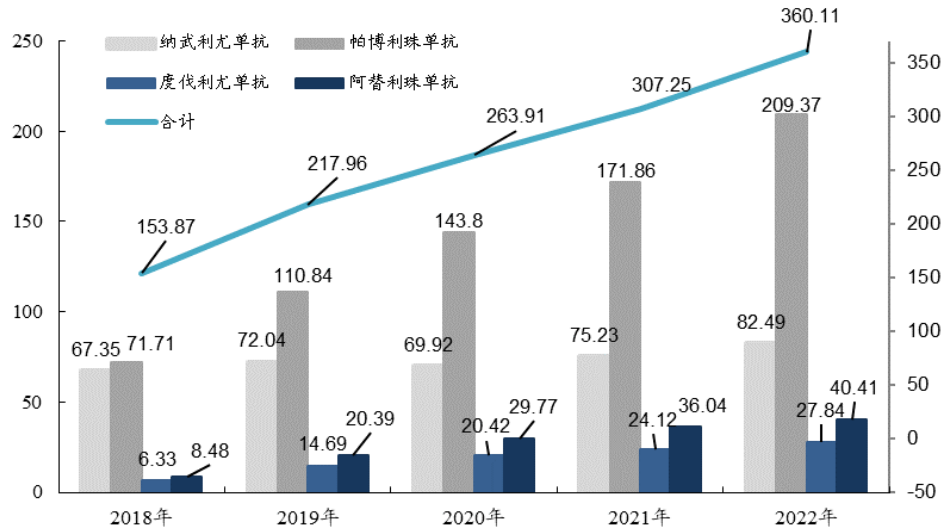
获批时间	适应症	详细适应症	治疗线数	医保
2019.12	霍奇金淋巴瘤	至少经二线系统化疗的经典霍奇金淋巴瘤（cHL）	二线及后线	乙类
2020.4	尿路上皮癌	治疗PD-L1高表达的含铂化疗失败12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌（UC）患者	二线治疗	
2021.1	非小细胞肺癌（鳞状）	联合紫杉醇和卡铂或注射用紫杉醇（白蛋白结合型）和卡铂用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。	一线	
2021.6	非小细胞肺癌（非鳞状）	联合培美曲塞和铂类化疗用干表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。	一线治疗	
2021.6	肝细胞癌	至少经过一种全身治疗的肝细胞（HCC）的治疗	二线及后线	新增 (2023年)
2022.1	非小细胞肺癌	治疗表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者	二线治疗	
2022.3	MSI-H/dMMR实体瘤	既往经治局部晚期不可切除或转移性高度微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复缺陷型（dMMR）实体瘤成人患者	二线治疗	
2022.4	食管癌	既往接受过一线标准化疗后进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌的治疗	二线治疗	
2022.6	鼻咽癌	联合吉西他滨和顺铂用于复发或转移性鼻咽癌的一线治疗	一线治疗	
2023.2	晚期或转移性胃或胃食管结合部腺癌	联合化疗一线治疗肿瘤表达PDL1的晚期或转移性胃或胃食管结合部腺癌	一线治疗	无医保

数据来源：医药魔方，百济神州官网，东吴证券研究所

3.1.1. 全球 PD-1/PD-L1 产品多适应症全线布局，市场空间仍在持续打开

PD-1/PD-L1 药物具有广谱有效的特点，使得靶向 PD-1/PD-L1 的抗肿瘤药物迅速成为肿瘤领域的重磅产品，获批上市的 PD-1/PD-L1 类药物均获批多项适应症，从而持续拉高 PD-1 市场天花板。截止 2023 年 3 月 23 日，FDA 已批准 4 款 PD-1 单抗：帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、西米普利单抗和 Dostarlimab；批准 3 款 PD-L1 单抗：阿维单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗，核心四款产品 2022 年全球销售额达到 360 亿美元，连续 5 年维持 15% 以上同比增速。但目前 FDA 尚未批准国产 PD-1/PD-L1 单抗，海外市场为国产单抗产品带来巨大的想象空间，替雷利珠单抗全球临床试验布局丰富，与诺华携手有望打开全球市场。

图53: 海外 PD-1/PD-L1 产品销售额（单位：亿美元）



数据来源：各公司财报，东吴证券研究所

以 K 药和 O 药为代表的 PD-1 单抗目前已获批或正在推进多项临床试验，包括肺癌、肝癌、胃癌等 30 余个瘤种及百余项适应症，在多个瘤种上通过单药及联用策略等布局从新辅助、辅助、一线至末线的全线疗法，使 PD-1 产品应用场景更广，市场范围更大。以 K 药的适应症拓展和联用思路为参照，我们预计替雷利珠单抗可逐步复制 K 药的成长曲线，未来获取较大的市场价值。

图54: 核心 PD-1/PD-L1 产品在各个适应症的海外市场推进进度

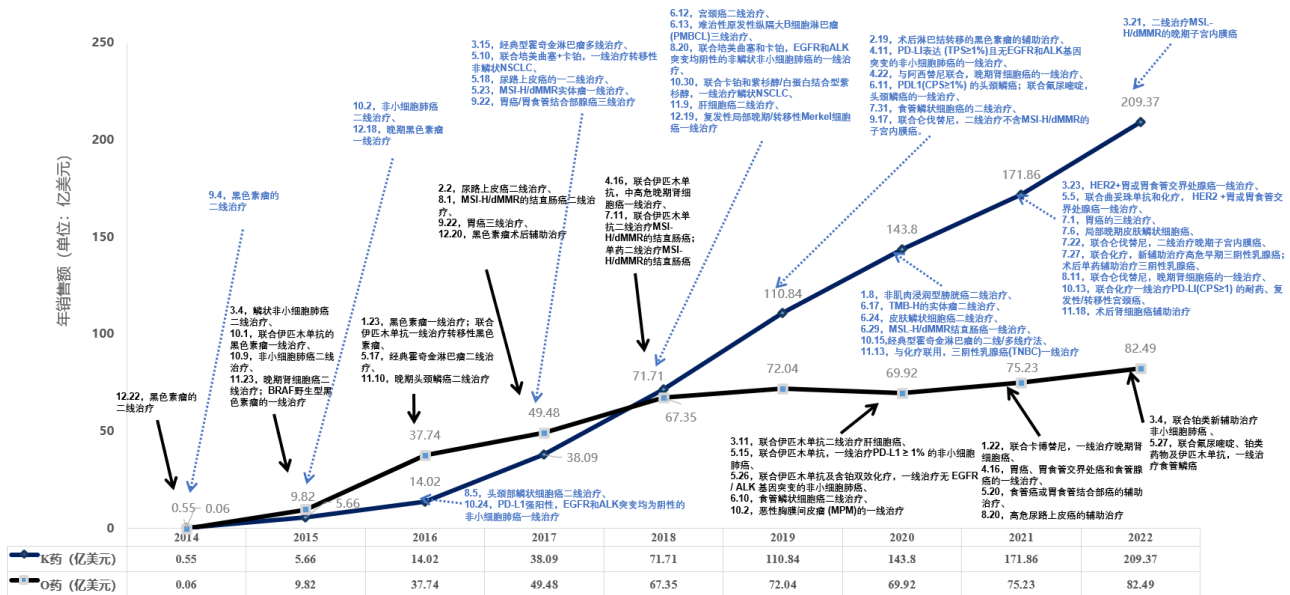
适应症 名称	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	阿替利珠单抗	度伐利尤单抗	替雷利珠单抗	卡瑞利珠单抗	信迪利单抗	特瑞普利单抗	派安普利单抗	斯鲁利单抗
公司	BMS	默沙东	罗氏	AZ	百济神州	恒瑞	信达	君实	康方	复宏汉霖
非鳞非小细胞肺癌	新辅助 辅助 一线 二线/三线									
鳞状非小细胞肺癌										
小细胞肺癌										
肝癌										
胃癌										
食管癌										
结直肠癌										
乳腺癌										
鼻咽癌										
肾细胞癌										
胆道癌										
头颈部癌										
胰腺癌										
淋巴瘤										
血液瘤										
卵巢癌										
前列腺癌										
子宫内膜癌										
胸膜间皮瘤										
皮肤鳞状细胞癌										
默克尔细胞癌										
肺癌										
肺泡肉瘤										

数据来源：FDA，CDE，公司官网，东吴证券研究所

K 药的商业化成功，证明通过抢占大适应症并通过联合用药及广泛布局适应症以拓展用药场景是决定 PD-1/PD-L1 类药品旺盛生命力的关键。自 2016 年开始 K 药销售增速加快，并于 2018 年后居上超越 O 药销售额，此后一直保持 20%以上增速，2022 年

成为超过 200 亿美金超级重磅炸弹。梳理 K 药及 O 药适应症开拓情况，仅以 FDA 批准为例，K 药有 19 个瘤种，O 药仅有 12 个瘤种，尤其在最关键的 NSCLC 适应症上，K 药取得了碾压式优势。

图55: K 药和 O 药销售额及适应症获批复盘



数据来源：公司财报，医药魔方，东吴证券研究所

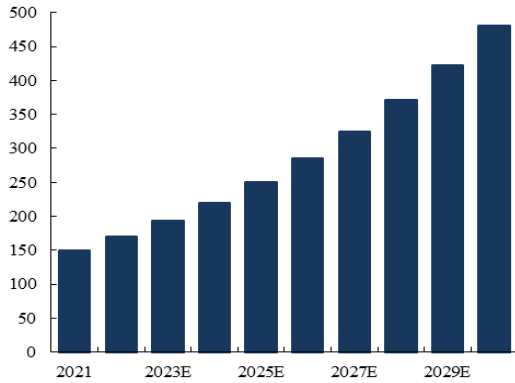
默沙东用百亿美元级别研发投入成就 K 药，同步开展数十种适应症、上百项临床试验，通过联合用药的方法迅速拓展新适应症，虽然 O 药近年来也在迅速追赶，但市场已被默沙东抢占，难以回春。替雷利珠单抗对比同类产品极具竞争优势，百济重金投入研发和商业布局，国内国外适应症拓展迅速，获批适应症保持领先地位，未来长期有望占据优势市场份额。

3.1.2. 国内 PD-1/PD-L1 市场群雄割据，替雷利珠单抗后发优势明显

国内已有 8 款 PD-1、3 款 PD-L1 获批，肿瘤免疫治疗领域竞争非常激烈。从药智网的销售数据来看，百济神州、信达生物、恒瑞医药处于第一梯队。中国 PD-(L)1 单抗市场规模于 2021 年为人民币 149 亿元，自 2021 年起预计将按照年复合增长率 13.9% 增长至 2030 年的人民币 480 亿元。

图56: 中国 PD-1/PD-L1 市场规模预测 (单位: 亿元)

图57: 重点医院 PD-1/PD-L1 产品销售额 (单位: 亿元)



数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

亿元	2019	2020	2021	2022	市占率
恒瑞医药	0.242	3.875	7.083	5.82	19.70%
君实生物	0.619	0.996	0.924	1.499	5.10%
百济神州		0.16	2.793	7.553	25.60%
信达生物	0.281	3.232	7.001	5.077	17.20%
康方生物				0.259	0.90%
复宏汉霖				0.093	0.30%
默沙东	1.631	3.682	7.003	7.455	25.20%
BMS	0.714	0.667	1.213	1.676	6%

数据来源：药智网数据库，东吴证券研究所

国内 PD-1/PD-L1 抗肿瘤领域仍然是充满硝烟的战场，市场格局基本已经定下，替雷利珠单抗后来居上，已经占据市场有利地位。截至 2022 年 3 月，替雷利珠单抗共获批 10 项适应症，1LHCC 以及一线食管鳞状细胞癌处于 NDA 状态，数量上反超过 K 药居于国内榜首。在国内已上市的 14 款 PD-1/PD-L1 单抗产品中，替雷利珠单抗在肺癌、胃癌、食管癌、肝癌等大适应症布局处于领先地位，在获批适应症的数量上已经反超卡瑞利珠单抗。百济神州已在中国和全球启动或完成了 21 项潜在注册可用临床试验，包括 13 项 III 期临床试验和 4 项关键性 II 期临床试验，支持全球和中国的药政申请。未来，替雷利珠适应症布局有望继续保持领先，不断维持有利的市场地位，有望实现类似 K 药的稳健增长和生命周期。

图58: 16款不同免疫检查点抑制剂国内已获批适应症布局

适应症	产品	纳武利尤单抗(O药)		帕博利珠单抗(K药)		替雷利珠单抗		卡瑞利珠单抗		信迪利单抗		特瑞普利单抗		派安普利单抗		斯鲁利单抗		舒格利单抗(PDL1)		
		BMS		默沙东		百济神州		恒瑞医药		信达生物		君实生物		康方/正大天晴		复宏汉霖		基石药业		
非小细胞肺癌	新辅助	2023-1-17 (+化疗)		2019-11-26 (+化疗, 鳞状)	2022-05-18 (+化疗, 非鳞状)	2020-6-19 (+化疗, 非鳞状)	2021-2-2 (+化疗, 非鳞状)	2022-9-14 (+化疗, 非鳞状)												
	辅助	2019-11-26 (+化疗)		2019-11-26 (+化疗, 鳞状)	2022-05-18 (+化疗, 非鳞状)	2020-6-19 (+化疗, 非鳞状)	2021-2-2 (+化疗, 非鳞状)	2022-9-14 (+化疗, 非鳞状)												
	一线	2019-11-26 (+化疗, 鳞状)		2019-11-26 (+化疗, 鳞状)	2022-05-18 (+化疗, 非鳞状)	2020-6-19 (+化疗, 非鳞状)	2021-2-2 (+化疗, 非鳞状)	2022-9-14 (+化疗, 非鳞状)												
	二线/三线	2019-11-26 (+化疗, 鳞状)		2019-11-26 (+化疗, 鳞状)	2022-05-18 (+化疗, 非鳞状)	2020-6-19 (+化疗, 非鳞状)	2021-2-2 (+化疗, 非鳞状)	2022-9-14 (+化疗, 非鳞状)												
小细胞肺癌	辅助	2022-07-06 (单药)		2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)												
	一线	2022-07-06 (单药)		2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)												
	二线/三线	2022-07-06 (单药)		2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)												
	辅助	2022-07-06 (单药)		2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)												
肝癌	新辅助	2022-07-06 (单药)		2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)												
	辅助	2022-07-06 (单药)		2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)												
	一线	2022-07-06 (单药)		2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)												
	二线/三线	2022-07-06 (单药)		2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)	2022-07-06 (单药)												
胃癌/食管胃结合部癌	新辅助	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	辅助	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	一线	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	二线/三线	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
食管癌	新辅助	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	辅助	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	一线	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	二线/三线	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
结直肠癌	新辅助	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	辅助	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	一线	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	二线/三线	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
子宫内膜癌	新辅助	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	辅助	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	一线	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												
	二线/三线	2022-05-18 (联合化疗)		2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)	2022-05-18 (联合化疗)												

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所，注：绿色代表获批、蓝色代表临床阶段

“以价换量”策略不再是PD-1厂家们的唯一选择，K药、O药等维持高价策略，新进厂家依据自身产品特点制定商业化策略逐渐成为主流，逐渐构建起有层次的市场体系。2023年国产PD-1医保价格公布，目前共有4款国产PD-1产品已纳入医保，2022年3月1日执行国谈价格，医保年费用在3-5万元，很大程度上减轻了患者负担并增强了药品可及性。K药、O药等继续维持高价策略的方案，通过产品品牌力进行放量，同时保持全球定价水平。

图59：国内PD-1价格情况

企业	药物名称	医保适应症	规格	用法用量	平均用药时长	PAP赠药	未入赠药/医保年用药费用	赠药/医保后年用药费用
默克	帕博利珠单抗 (K药)	未进入医保目录	100mg	200mg Q3W;400mg Q6W	NSCLC:7.9m (DOT) GC/GEIC:3.5m(DOT)	首轮"2+2",后续"2+N",最多不超过2年	17918元/100mg 每年17个疗程,年费用约为60.92万元	2年自费4个疗程共计14.32万元
BMS	纳武利尤单抗 (O药)	未进入医保目录	40mg;100mg	240mg Q2W;480mg Q4W	ESCC:6.9m(mPFS) NSCLC:3.7m(DOT) GC/GEIC:1.9m(DOT) 10.5(mPFS)	首轮"3+3",后续"3+N",申请年度内最多支付6疗程	4587元/40mg, 9250元/100mg 每年26个疗程,年费用约为60.03万元	自费6个疗程,共计13.85万元
罗氏	阿替利珠单抗 (PDL1)	未进入医保目录	840mg;1200mg	840mg Q2W;1200mg Q3W; 1680mg Q4W	NSCLC:3.4m(DOT) 7.6m(mPFS) TNBC:7.5m(mPFS)	"2+3"循环	32800元/1200mg 每年17个疗程,年费用约为55.8万	年费用约为26万
阿斯利康	度伐利尤单抗 (PDL1)	未进入医保目录	120mg;500mg	1500mg Q3W/ 10mg/kg Q2W	NSCLC: 9.4m(DOT), 15.1m(mPFS)	首轮"2+2",第二轮"4+4",第三轮"6+8"	18088元/500mg, 6066元/120mg 每年17个疗程,年费用约为92.25万元	首年费用约为59.59万元
恒瑞	卡瑞利珠单抗	三线霍奇金淋巴瘤、二线肝癌细胞癌、一线非鳞NSCLC、二线食管鳞癌、三线鼻咽癌、一线食管癌、一线鳞状NSCLC	200mg	ESCC: cHL: 200mg Q2W; HCC: 3mg/kg Q3W; NSCLC: 200mg Q3W	ESCC:6.9m(mPFS) NSCLC:11.3m(mPFS)	-	19520元 (200mg/瓶) 经典霍奇金淋巴瘤、食管鳞癌: 200mg/次, 静脉注射每2周1次; 年费50.19万元 晚期肝癌细胞癌: 3 mg/kg, 静脉注射每3周1次; 年费30.12万元 晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌: 200mg/次, 静脉注射每3周1次, 年费33.46万元	2576.64元 (200mg/瓶), ESCC:cHL: 66256元, HCC:39754元, NSCLC: 44171元
信达	信迪利单抗	二线霍奇金淋巴瘤、一线非鳞NSCLC、一线鳞状NSCLC、一线肝癌、一线食管鳞癌、一线胃癌	100mg	200mg, Q3W	nsq-NSCLC: 8.9m(mPFS); sq-NSCLC: 5.5m(mPFS); ESCC: 7.2m(mPFS); GC/GEIC: 8.4m(mDOR)	-	10ml/100mg/瓶7838元 推荐剂量为 200 mg, 每 3 周给药一次, 年费26.877万元	1080元 (100mg/瓶), 年费用37029元
百济神州	替雷利珠单抗	二线霍奇金淋巴瘤、一线尿路上皮癌、一线鳞状NSCLC、一线非鳞状NSCLC、二线NSCLC、二线肝癌、MSI-H/dMMR 结直肠癌、二线食管鳞癌、一线鼻咽癌	100mg	200mg, Q3W	nsq-NSCLC:9.7m(mPFS); sq-NSCLC:7.6m(mPFS); ESCC: 7.1m(mDOR)	-	10ml/100mg/瓶10688元 推荐剂量每3周给药一次, 每次200 mg; 年费用36.34万元	1377.5元 (100mg/瓶), 年费46835元
君实	特瑞普利单抗	黑色素瘤、二线及以上的鼻咽癌、尿路上皮癌、一线鼻咽癌、一线食管鳞癌、一线非鳞NSCLC	80mg;100mg;240mg	3mg/kg, Q2W	NSCLC:8.3m(mPFS)	-	240mg/瓶 7200元, 3mg/kg, 每两周注射一次, 年费用18.72万元	1912.96元 (240mg/瓶), 年费用36893元
中生/康方	派安普利单抗	未进入医保目录	100mg	200mg, Q2W	NSCLC:7.6m(mPFS)	首轮"2+1", 后续"2+N"	4875元/100mg; 每年26个疗程,年费用约为25.35万元	2年费用3.9万元
普衡/药明生物	赛帕利单抗	未进入医保目录	240mg	240mg, Q2W	-	-	3300元/120mg 每年26个疗程,年费用约17.16万元	年费用8.6万
基石	舒格利单抗 (PDL1)	未进入医保目录	600mg	1200mg, Q3W	NSCLC:9.0m(mPFS)	首轮"2+2", 第二轮"2+25", 第三轮"1+3"	12375元/600mg; 每年17个疗程,年费用约为42.08万元	2年费用12.4万
复宏汉霖	斯鲁利单抗	未进入医保目录	100mg	3mg/kg, Q2W	NSCLC:9.79m(mPFS) SCLC:5.7m(mPFS)	首轮"6+6", 后续"6+PD"	10ml/100mg/瓶 5588元, 推荐剂量为3mg/kg, 每两周注射一次, 每年26个疗程, 年费用约为26.15万元	2年费用6.5万

数据来源: NMPA, 药品说明书, 丁香园, 东吴证券研究所

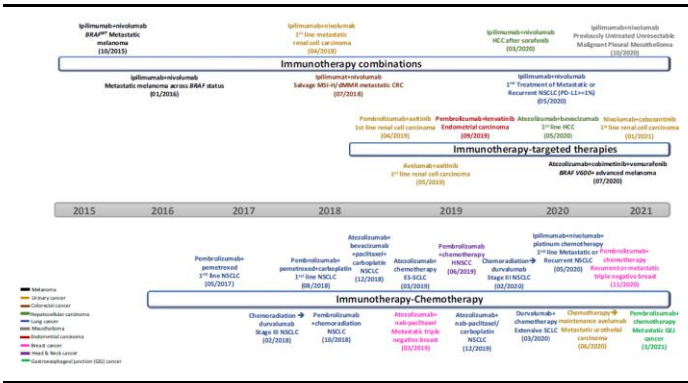
创新药参与谈判进入医保目录,一方面有望改善准入难的问题,实现对医院、药房的快速渗透,加速创新药的商业化进程;另一方面创新药进入医保目录后有望加速放量。从具体的产品来考量,适应症广泛的产品进入医保有望跨越“医保壁垒”,实现价量齐飞;而对于适应症布局相对局限、销售能力薄弱的产品,进入医保可能并不是那么明智的选择,合理运用药物经济学测算,制定相应的商业化策略,可能更是主流,目前国内新晋 PD-1/PD-L1 产品均未选择进入医保。

3.1.3. 联合用药延长生命周期,新辅助及术后辅助拓宽使用场景

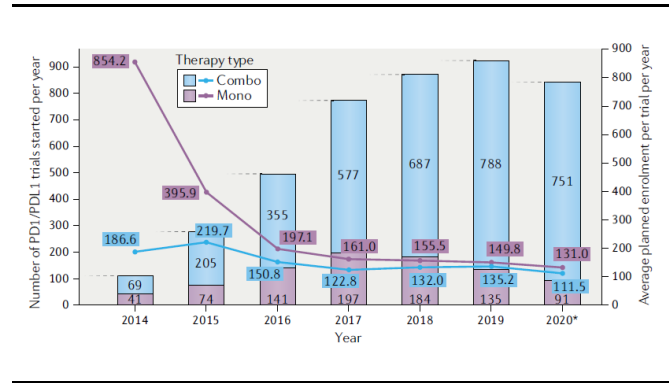
PD-1/PD-L1 单药出现临床局限性以及耐药性,其联合疗法能够进一步拓展其患者场景和临床应用场景,持续提升商业价值,替雷利珠单抗作为百济 IO 的核心药物,未来能够联合百济多样化的管线持续深挖实体瘤未满足的临床需求。目前仍然仅有 20% 左右的患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗有反应,大部分的肿瘤响应不佳,并且也会在治疗后发生耐药的情况。鉴于抗 PD-1/PD-L1 单药治疗的临床局限性,越来越多的联合治疗出现,联合疗法通过改善肿瘤抗原呈递或拯救功能失调的免疫效应细胞来提高 PD-1 阻断的功效,从而提高响应比例和疗效。

图60: FDA 批准 PD-1 联合疗法的时间线

图61: PD-1 单药治疗和联合治疗试验的比较



数据来源：Zhu et al. J Hematol Oncol，东吴证券研究所



数据来源：Nature review，东吴证券研究所

肿瘤的治疗效果和耐药由复杂机制介导，以 PD-1/PD-L1 为基础的多机制靶向是有效方案之一，替雷利珠单抗的生命周期也将随着新机制/新技术的创新药联用而不断延长。改善癌症免疫疗法的一种策略是开发生物标志物，如 PD-L1 可用于选择潜在的反应者或排除潜在的无反应者；而另一种有效的策略是将具有不同作用作用机制的药物联合起来，通过靶向多种生理机制和耐药机制最大程度提高疗效。

- **联合化疗/放疗、ADC 技术：**化疗药物和 PD-1 抑制剂的适当组合可以增强 PD-1 抑制剂的功效，尤其是在免疫原性较低的化疗敏感性肿瘤中。ADC 作为靶向化疗新机制药物，与 PD-1 联用能够提升现有疗法效果及克服耐药。
- **联合其他免疫检查点：**无反应的肿瘤利用 PD-1-PD-L1 相互作用以外的免疫抑制途径，可以与其他免疫检查点抑制剂共同使用；免疫激动剂可以增强由 PD-1 阻断启用的抗肿瘤免疫反应。
- **联合细胞治疗：**免疫检查点封锁和嵌合抗原受体-T(CAR-T)细胞疗法分别是基于抗体的疗法和基于细胞的疗法，在对抗癌症中扮演重要角色。
- **联合双特异性抗体：**T 细胞招募双抗(TCB)占据了 50% 的双抗管线，但是如果 T 细胞本身是耗竭状态，则无法起到杀伤肿瘤的活性，因而联合 PD-1 抗体，恢复 T 细胞活性，理论上可以增强抗肿瘤活性。
- **其他联合疗法：**其他与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合的治疗包括病毒疗法、核酸药物、mRNA 疗法、肿瘤疫苗、细胞因子治疗和趋化因子抑制。

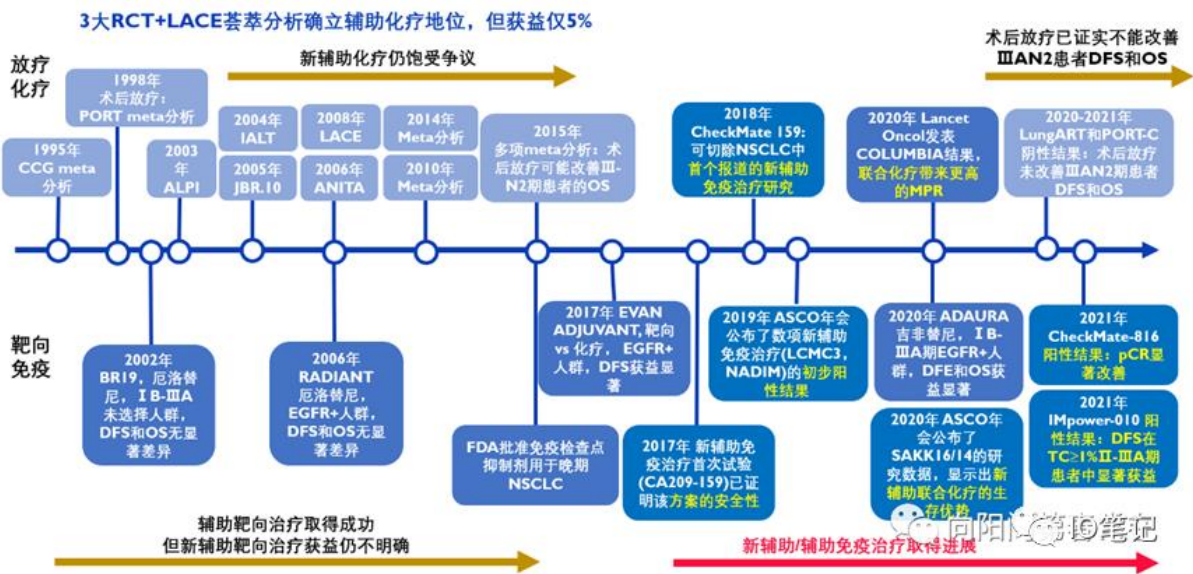
图62：癌症免疫周期，耐药机制和潜在的解决方案

Immune response process						
Potential mechanisms of resistance	Reduced nonsynonymous mutation, low tumor immunogenicity	Low tumor mutation burden, immunoeediting and loss of immunogenic antigen, lack of tumor antigen presentation I flow MHC/β2 microglobulin expression), factors affecting macrophage maturation, acidic environment, high AMP and adenosine, immunosuppressive tumor microenvironment, suppressive immune cell subsets (Treg and MDSC)	Suboptimal co-stimulation (OX40, 4-1BB etc), low stimulatory cytokine production, negative feedback regulators (CTLA-4 etc), high alternate immune checkpoints (such as TIM-3, LAG-3, TIGIT and VISTA), defective IFN-γ signaling, epigenetic alteration,	Dysregulation of chemokines and chemokine receptors, dysfunction of the IFN/JAK/STAT signaling pathway	Defective tumor bed vasculature, overly active angiogenic factors (such as high VEGF), defective cytokine gradient, defective immune cell adhesion and extravasation, induced immune cell apoptosis, hostile tumor stroma to exclude immune cell infiltration	Immunoediting and loss of antigen presentation, loss of MHC/β2 microglobulin expression, other escape of NK cell-mediated cytotoxicity, co-inhibitory signaling pathways (PD1/PD-L1, LAG-3, TIM-3 etc), immunosuppressive cells (Treg, M2 macrophage, MDSC etc), immunosuppressive cytokines (such as TGF-β, CCL5, CCL17, CCL22, CXCL8, and CXCL12), low immunostimulative cytokines (such as CXCL9 and CXCL10), altered metabolic pathways (such as adenosine and IDO)
Potential targets and therapeutic approaches	Chemotherapy Radiation therapy Targeted therapy Photodynamic therapy Viral therapy Cancer vaccine	Cancer vaccine Dendritic cell vaccine Viral therapy Interferon α GM-CSF TLR agonist STINGS agonist	Anti-CTLA4 , IL-2, IL-12, Anti-CD27, Anti-CD40, targeting alternate immune checkpoints, epigenetic modifiers	CAR T Adoptive cell transfer Bispecific T cell engager (BiTE)	Modulation of TME Viral therapy Intratumor cytokines (such as TGF-β)	Anti-PD1 Anti-PD-L1 IDO inhibitor Anti-CD73 A2AR antagonist Viral therapy Chemotherapy Radiation therapy Targeted therapy Photodynamic Therapy

数据来源：Zhu et al. J Hematol Oncol，东吴证券研究所

辅助及新辅助 PD-1/L1 抑制剂使用场景前移，几何倍数扩大适用人群，替雷利珠正在多项实验中探索辅助/新辅助的治疗策略。手术仍然是可切除实体瘤（NSCLC、胃癌等）最主要的治疗手段，术前新辅助治疗可缩小瘤体，术后辅助可推迟复发或转移的时间，有效延长患者的生存期。PD-1/L1 抑制剂联合化疗则有望为局部晚期肿瘤患者术前新辅助治疗或术后辅助治疗提供新的治疗思路。

图63：NSCLC 围手术期治疗的发展



数据来源：IO 笔记整理，东吴证券研究所

3.1.4. 海外市场空间有待打开，将为替雷利珠带来二次增长曲线

2021 年全球创新药市场约 8300 亿美元，其中美国创新药占比超一半，中国创新药占全国药品销售额约 1/10，远低于发达国家，欧美市场在政策、供给、价格及支付体系上都营造了良好的创新药商业化环境。和黄医药、信达生物的失利源于临床设计的失误（非 MRCT 和非 FDA 认可的评价标准），如临床终点、对照药物、人种多样性等，FDA 并非对国产创新药关上了上市的大门，若国内创新药企业按照 FDA 制定的标准设计临床方案，并实时保持和 FDA 的沟通，也会获得批准。

图64：中国创新药出海的里程碑事件

企业名称	向FDA提交时间	药品名称	靶点	适应症	申报类型	PDUFA进展	原因
传奇生物	2020/12/21 BLA滚动提交	西达基奥仑仑塞	BCMA	r/r MM	中美注册II期	2022年2月28日，批准Cilta-cel CAR-T	按照要求提供临床数据及更新提供的分析方法和数据
和黄医药	2020/12/28滚动提交，2021/7月受理	索凡替尼	SCF-1R/VEGF/FGFR1	神经内分泌	两项中国III期+美国I/II期	2022年5月4日，拒绝批准上市	需要纳入更多代表美国患者人群的国际多中心临床试验（MRCT）来支持美国获批
信达生物	2021/05/18 BLA受理	信迪利单抗	PD1	非鳞状NSCLC	中国III期	2022年2月11日，拒绝批准上市	ORIENT-11非MRCT，未基于OS获益，对照组未选择最佳疗法
君实生物	2021/10/31 BLA受理	特瑞普利单抗	PD1	鼻咽癌	中国II期，MRCT III期	2022年5月3日，FDA回复要求完成一项质控流程变更	质控流程变更，新冠疫情导致现场核查受阻
百济神州	2021/9/13 BLA受理	替雷利珠单抗	PD1	二线食管鳞癌	全球III期临床	2022年7月14日，BLA仍在审评进程中	FDA因新冠肺炎疫情相关的旅行限制，无法如期在中国完成所需的现场核查工作
康方生物	2021/05/24 BLA受理，RTOR程序	派安利单抗	PD1	三线鼻咽癌	中国II期临床	等待结果	
亿帆医药	2021/05/31 BLA受理	F-627	G-CSF-Fc	化疗致中性粒细胞减少症	全球多中心III期	目前美国FDA现场检查没收到通知	疫情受阻
百济神州	2022/02 CLL/SLL新适应症受理	泽布替尼	BTK	CLL/SLL	基于2项关键性、随机的临床3期试验	目标审评日期延长三个月	就百济神州递交的额外临床数据进行充分的审评。
和黄医药	2022/08/08宣布拟递交上市许可申请	味喹替尼	VEGFR-1/2/3	结直肠癌	关键性全球3期FRESCO-2研究		

数据来源：公司官网，东吴证券研究所

百济在全球推进替雷利珠单抗的 MRCT 试验，多项上市申请已在欧美提交，未来将借助诺华的全球推广能力拿下海外市场。百济神州已在中国和全球启动或完成了 21 项潜在注册可用的临床试验，包括 13 项 3 期试验和 4 项关键性 2 期试验。海外多项上市申请已提交：美国 FDA 受理 2LESCC 的上市申请（2021 年 9 月）；欧洲 EMA 受理 NSCLC 与 2LESCC 的上市申请（2022 年 4 月）；澳大利亚与英国受理 1L 和 2L NSCLC 和 2LESCC 的上市申请（2022 年 8 月）。

图65：百济神州在全球范围内开展 MRCT 试验

公司	产品	靶点	适应症	入组人数	区域	对照药物	代号	海外进展
百济神州	替雷利珠单抗	PD-1	食管鳞状细胞癌	649	欧洲、澳大利亚、中国等	Tislelizumab + chemotherapy	NCT03783442 III期	201801211-20230930
			食管鳞状细胞癌	513	美国、欧洲、亚太等	化疗组	NCT03430843 III期	20180126-20220831
			非小细胞肺癌	420	美国、欧洲、韩国、中国等	安慰剂	NCT03745222 III期	
百济神州	替雷利珠单抗	PD-1	非小细胞肺癌	805	欧洲、中国等	多西他赛	NCT03358875 III期	20171130-20221230
			非小细胞肺癌	605	日本、欧洲等	派姆单抗与安慰剂联合	NCT04746924 III期	20210608-20250531
百济神州	替雷利珠单抗 + 欧司珀利单抗 (TIGIT)	PD-1/TIGIT	非小细胞肺癌	900	美国、澳大利亚等	替雷利珠单抗、Durvalumab 与同步化疗 (cCRT)	NCT04866017 III期	20210617-20250930
			肝细胞癌	674	美国、欧洲、亚太等	Sorafenib	NCT03412773 III期	20171228-20220531
百济神州	Zanidatamab	HER2	胃食管腺癌	714	南美、欧洲、亚太等	曲妥珠单抗	NCT05152147 III期	20211202-20250731
百济神州	帕米帕利	PARP	胃癌	300	美国、澳大利亚、中国等	替莫唑胺、培美曲塞	NCT04164199 III期	20191219
百济神州	泽布替尼	BTK	套细胞淋巴瘤；非霍奇金淋巴瘤	500	欧洲、美国、澳大利亚等	bendamustine	NCT04170283 III期	20200121-20241231
			华氏巨球蛋白血症	229	欧洲、美国、澳大利亚等	伊布替尼	NCT03053440 III期	20170125-20220621
			复发/难治性边缘区淋巴瘤	372	美国等	来那度胺加利妥昔单抗	NCT05100862 III期	20220310-20210531
			小淋巴细胞性淋巴瘤；慢性淋巴细胞白血病	652	欧洲、美国、澳大利亚等	伊布替尼	NCT03734016 III期	20281101-20230831
			复发/难治性滤泡性非霍奇金淋巴瘤	740	欧洲、美国、澳大利亚等	苯达莫司汀和利妥昔单抗	NCT03336333 III期	20171102-20241031

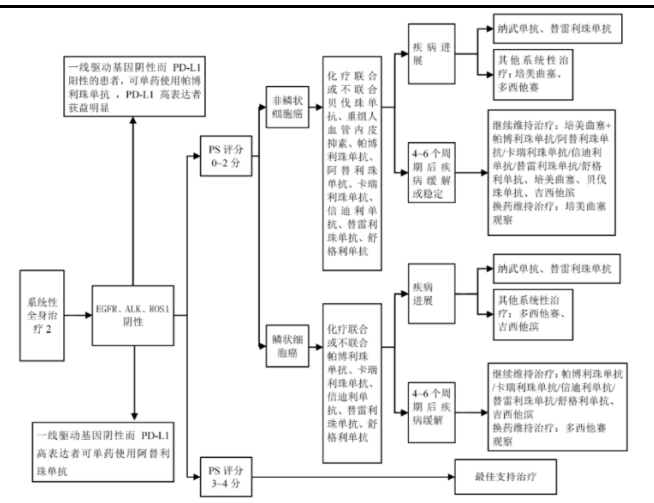
数据来源：公司官网，东吴证券研究所

3.2. 替雷利珠单抗抢占核心大适应症，长线放量可期待

3.2.1. 肺癌：替雷利珠全线布局非小细胞肺癌，三项研究彰显硬核实力

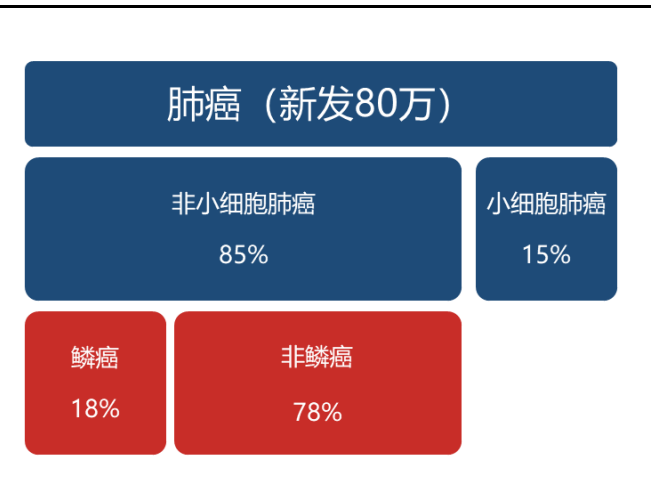
肺癌是全球恶性肿瘤中新发数量最大且死亡率最高的病种。全球肿瘤流行病学统计数据（GLOBOCAN）显示，2020年全球新发肺癌病例约220.7万，2022年中国新发肺癌病例约87.1万。由于肺癌的强侵袭性，在初诊时已有约57%的肺癌患者已经处于晚期。现有靶向治疗为驱动基因阳性的晚期患者带来了生存改善，但仍有超50%的nsqNSCLC患者无EGFR敏感突变或ALK基因重排，治疗手段有限。PD-1/PD-L1免疫抑制剂已逐渐成为晚期NSCLC治疗的基石。

图66: PD-1/PD-L1是晚期肺癌基石疗法



数据来源：指南，东吴证券研究所

图67: 肺癌分型及占比



数据来源：Pubmed，东吴证券研究所

作为国内自主研发PD-1抑制剂的佼佼者，患者全线（一线及二三线）、全人群（鳞癌及非鳞癌）获益，替雷利珠单抗在晚期肺癌中成绩斐然。基于RATIONALE-304, RATIONALE-307和RATIONALE-303三项研究的成功，替雷利珠单抗已获批联合化疗用于驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌（NSCLC）一线治疗、二/三线NSCLC治疗。三项关键III期研究的成功，证实了替雷利珠单抗在驱动基因阴性晚期NSCLC一线/后线的全面获益，是唯一一个在晚期驱动基因阴性NSCLC III期研究中验证了全人群（鳞癌及非鳞癌）获益且没有失败记录的PD-(L)1单抗。

图68: 国产PD-1药物肺癌适应症布局进展

适应症	产品线数	帕博利珠单抗 默沙东	纳武利尤单抗 BMS	信迪利单抗 信达生物	卡瑞利珠单抗 恒瑞医药	特瑞普利单抗 君实生物	替雷利珠单抗 百济神州
NSCLS	新辅助		Checkmate-816 202203	ORIENT-99 202111 III期		CTR20192179/2 0202441 201911 III期	(+化疗) 202005 III期
	辅助	KEYNOTE-671 201804 III期					
非鳞 NSCLC	一线	KEYNOTE-024/042 (单药)/189 (+化 疗)		ORIENT11 (+化 疗) 202102	CAMEL (+化疗) 202006	CHOICE-01 (NSCLC)	RATIONAIF304(+ 化疗) 202106
	二三 线	KEYNOTE-789 201806 III期	Checkmate-057 CheckMate-870 (NSCLC) 201712 III期	ORIENT-31(+化疗) 201907 III期	(+法米替尼) 202110 III期	(+化疗) 202112 NDA	RATIONALE 303(NSCLC PDL1+/PDL1-) 202201
鳞状 NSCLC	一线	KEYNOTE-042 (单 药)/407 (+化疗)		ORIENT12(+化疗) 202106	CAMEL-Sq (+化 疗) 202112	CHOICE-01 (NSCLC)	RATIONAIF307(+ 化疗) 202101
	二三 线	KEYNOTE033 (中国 研究失败)	Checkmate-017 CheckMate-870 (NSCLC) 201712 III期	ORIENT-3(研究失 败)			RATIONALE 303(NSCLC PDL1+/PDL1-) 202201
SCLC		III期 (±奥拉帕利+同 步放疗, 2020.12)	III期 (单药, 2015.9)		(+阿帕替尼) 202008 III期	201907 (+化 疗)	III期 (+化疗, 2019.5)

数据来源：医药魔方，绿色表示获批上市，东吴证券研究所

RATIONALE-303 研究是一项 MRCT 的 III 期研究，旨在评估替雷利珠单抗对比多西他赛二线或三线治疗经含铂双药化疗失败的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的有效性和安全性。 AACR 2022 更新了鳞癌和非鳞癌亚组数据，替雷利珠单抗组多指标获益。二/三线 NSCLC 研究对照组交叉接受 IO 治疗比例增加而潜在提升了对照组 OS，增加了研究成功难度，但替雷利珠仍然显示出突出的疗效和生存获益，且鳞癌及非鳞癌各疗效指标均获益明显。

图69：二/三线 NSCLC 免疫治疗数据优势明显

	CheckMate 017 (n=272)	CheckMate 017 (n=272)	KEYNOTE -010 (n=1033)	OAK (n=850)	CheckMate 078 (n=504)	JAVELIN lung 200	ARCTIC	KEYNOTE- 033	ORIENT -03 (n=290)	RATIONALE 303 (n=805)
人群	欧美为主 鳞癌	欧美为主 非鳞癌	欧美及亚洲 NSCLC	欧美为主 NSCLC	亚洲 NSCLC	欧美为主 NSCLC	欧美为主 NSCLC	亚洲为主 NSCLC	亚组为主 鳞癌	欧美及亚洲 NSCLC
对照组进展后 IO治疗	2%	2%	13.1%	17%	5%	26%	42%	20.3%	21.4%	20.4%
mOS (IO vs Doc)	HR 0.59 9.2 6	HR=0.73 12.2 9.5	HR=0.71 10.4 6.8	HR=0.73 13.8 9.6	HR=0.71 12 9.6	HR=0.9 11.4 10.3	NA 11.7 6.8	HR=0.68 15 9.6	HR=0.74 11.8 8.3	HR=0.66 16.9 11.9
	IO 多西	IO 多西	IO 多西	IO 多西	IO 多西	IO 多西	IO 多西	IO 多西	IO 多西	IO 多西
OS HR 鳞癌	0.59	NA	0.63	0.73	0.61	NA	0.70	NA	0.74	0.58
OS HR 非鳞癌	NA	0.73	0.74	0.73	0.76	NA	1.02	NA	NA	0.71
药物	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	阿替利珠单抗	纳武利尤单抗	阿维鲁单抗	度伐利尤单抗	帕博利珠单抗	信迪利单抗	替雷利珠单抗

数据来源：中国医学论坛报今日肿瘤整理，东吴证券研究所

RATIONALE 304 旨在评估替雷利珠单抗联合培美曲塞和铂类对比培美曲塞和铂类一线治疗晚期非鳞状 NSCLC 的疗效和安全性。 2022 ESMO IO 中，替雷利珠单抗联合化疗组的 mPFS 进一步延长至 9.8 个月，显著降低 37% 的疾病进展风险，ORR 达到 57.8%；大会首次公布 OS 数据，mOS 长达 21.6 个月，死亡风险显著降低 32%。对比同类研究，信迪利单抗的 ORIENT-11 研究和卡瑞利珠单抗的 CameL 研究纳入了约 70% 及以上的数据

PD-L1>1%患者，基线对比真实世界患者人群明显更优，替雷利珠单抗的 RATIONALE 304 研究纳入的 PD-L1<1%、1~49%和≥50%的患者比例分别是 43%、25%和 32%，接近真实临床情况，使得研究结果更能够指导临床实践，为临床非鳞癌的治疗提供可靠的依据。

图70：一线非鳞状 NSCLC 竞争格局及数据比较

研究	RATIONALE 307		KEYNOTE 189		ORIENT-11		CAMEL		CHOICE-01 (非鳞癌亚组)		GEMSTONE-302 (非鳞癌亚组)	
患者数	N=334(2:1)		N=616(2:1)		N=397(2:1)		N=419(1:1)		N=245(2:1)		N=287(2:1)	
治疗	替雷利珠单抗+培美/铂类 / 培美/铂类		帕博利珠单抗+培美/铂类 / 培美/铂类		依迪利单抗+培美/铂类 / 培美/铂类		卡瑞利珠单抗+培美/铂类 / 培美/铂类		特瑞普利单抗+培美/铂类 / 培美/铂类		舒格利单抗+培美/铂类 / 培美/铂类	
人群	IIIB-IV期		IV期		IIIB-IV期 (仅获批IV期)		IIIB-IV期		IIIB-IV期		IV期	
PD-L1表达水平分布												
PFS IRC评估	9.8	7.6	9.0	4.9	9.2	5.0	11.3	8.3	—	—	—	—
HR (95%CI)	0.63(0.47-0.86)	—	0.48	—	0.49	—	0.60	—	—	—	—	—
OS	21.6	14.9	22	10.7	24.2	16.8*	27.9	15.2	NE	17	26.9	19.8
HR (95%CI)	校正后0.68(0.50,0.92)	—	0.56(0.45-0.70)	—	校正后0.52(0.38,0.69)	—	校正后0.56(0.41-0.76)	—	0.48(0.32-0.71)	—	0.72(0.51-1.01)	—
ORR	57.8%	36%	48.1%	19.4%	51.9%	29.8%	60.0%	39.1%	58.6%	26.5%	58.6%	36.5%
PFS中位随访时间	16.1		23.1		22.9		19.3		16.2		25.4	

数据来源：中国医学论坛报今日肿瘤整理，东吴证券研究所

RATIONALE 307：研究独特设置替雷利珠单抗+紫杉醇/白蛋白紫杉醇+卡铂两个试验组，同时获批联合紫杉和白紫方案。2022 ESMO IO 中替雷利珠单抗联合紫杉方案组的 mPFS 进一步延长至 7.7 个月 (HR=0.45)。替雷利珠单抗联合白紫方案组的 mPFS 更进一步延长至 9.6 个月 (HR=0.43)，而对照组的 mPFS 仅为 5.5 个月。替雷利珠单抗有效控制患者疾病进展、无进展生存时间接近翻番。大会首次公布了研究的总生存期(OS)数据，替雷利珠单抗联合化疗一线治疗肺鳞癌 mOS 达 26.1 个月 (HR=0.53)，显著降低 47%的死亡风险，有效改善患者生存。

图71：一线鳞状 NSCLC 竞争格局及数据比较

	RATIONALE 307			KEYNOTE 407		ORIENT-12		CAMEL-SQ		CHOICE-01 (鳞癌亚组)		GEMSTONE 302 (鳞癌亚组)		ASTRUM-004	
患者数	N=360(1:1:1)			N=559(1:1)		N=348(1:1)		N=389(1:1)		N=245(2:1)		N=192(2:1)		N=537(2:1)	
治疗	替雷利珠单抗+紫杉醇/卡铂	替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇/卡铂	紫杉醇/卡铂	帕博利珠单抗+(白蛋白)紫杉醇/卡铂	(白蛋白)紫杉醇/卡铂	依迪利单抗+吉西他滨/铂	吉西他滨/铂	卡瑞利珠单抗+紫杉醇/卡铂	紫杉醇/卡铂	特瑞普利单抗+白蛋白紫杉醇/卡铂	白蛋白紫杉醇/卡铂	舒格利单抗+紫杉醇/卡铂	紫杉醇/卡铂	斯鲁利单抗+白蛋白紫杉醇/卡铂	白蛋白紫杉醇/卡铂
人群	IIIB-IV期			IV期		IIIB-IV期		IIIB-IV期		IIIB-IV期		IV期		IIIB-IV期	
mPFS(月) IRC评估	7.7	9.6	5.5	8.0	5.1	5.5	4.9	8.5	4.9	—	—	—	—	8.28	5.72
HR (95%CI)	0.45(0.33,0.62)	0.43(0.31,0.60)	NA	0.57(0.47-0.69)	—	0.536(0.422,0.681)	—	0.37(0.29-0.47)	—	—	—	—	—	0.55(0.42-0.73)	—
mOS (月)	26.1	23.3	14.0	17.1	9.1	NR	NR	27.4	12.4	21.0	17.6	23.3	12.2	NR	NR
HR (95%CI)	校正后0.53(0.38,0.75)	校正后0.60(0.43,0.83)	NA	校正后0.59(0.42-0.81)	—	校正后0.56	—	校正后0.41(0.30-0.56)	—	0.99(0.67 to 1.48)	—	0.56(0.38 to 0.82)	—	0.75(0.52 to 1.10)	—
ORR, %	74.2%	73.9%	47.9%	62.6%	38.4%	44.7%	35.4%	64.8%	36.7%	68.7	58.9	69	46	64.2%	44.7%
中位随访时间(月)	16.1			14.3		12.9		23.7		16.2		25.4		NR	

数据来源：中国医学论坛报今日肿瘤整理，东吴证券研究所

基于 RATIONALE-303/304/307 三项研究的突出表现,替雷利珠单抗已获得《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南》及《CSCO 免疫检查点抑制剂应用指南》两大权威指南在驱动基因阴性晚期 NSCLC 一线/后线的全面 I 级推荐。针对广泛期小细胞肺癌一线治疗及 NSCLC 新辅助/辅助治疗的 III 期临床研究正在进行中,数据值得期待,针对 EGFR 突变 TKI 耐药后人群治疗也做了积极探索,多种联合用药方案疗效优异且安全可耐受。

图72: 替雷利珠在非小细胞肺癌中进行的广泛注册性试验

非小细胞肺癌	替雷利珠单抗		Ocipерlimab	Sitратininib
新辅助治疗/ 辅助治疗	替雷利珠单抗 (PD-1)+ 化疗 RATIONALE-315			
初治、局部晚期、 不可切除			Ocipерlimab(TIGIT) + 替雷利珠单抗+ 放疗 AdvanTIG-301	
一线	替雷利珠单抗 (PD-1)+ 化疗 (鳞癌) RATIONALE-307	替雷利珠单抗 (PD-1)+ 化疗 (非鳞癌) RATIONALE-304	Ocipерlimab (TIGIT) + 替雷利珠单抗 (PD-L1+) AdvanTIG-302	
二线或三线	替雷利珠单抗 (PD-1初治) RATIONALE-303			Sitra + 替雷利珠单抗 (PD-1 R/R) BGB-A317-sitратininib-301

数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

3.2.2. 肝癌: 替雷利珠即将获批一线, 靶免联合拓展潜力巨大。

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,中国是肝癌高发国家,全球每年约一半的新发肝癌病例发生在中国。根据国家癌症中心统计数据,2020 年我国肝癌新发患者达 41 万人, 占有新发癌症 9%, 死亡人数达 39 万人, 占有癌症死亡人数 13%。其中,原发性肝癌细胞癌 (HCC) 发病比例占到肝癌整体的 85%, 且预后较差。

多个国产创新药治疗方案相继进入指南, PD-1/PD-L1 单抗的靶免/双免等方案已经成为晚期肝癌的重要选择。对于肝癌一线治疗, NCCN 指南中 T+A 方案是首选治疗方案, 而 CSCO 指南中除 T+A 方案外, TKI 抑制剂、TKI+PD-1 方案等均可作为首选治疗方案; NCCN 指南中 PD-1 单抗单药方案 (度伐利尤单抗、帕博利珠单抗和纳武利尤单抗) 已经跻身肝癌一线, 成为备选治疗方案且单药是主流治疗方案, 而 CSCO 指南的 PD-1 单抗单药方案主要用于肝癌二线治疗, PD-1 单药联合 TKI 或其它靶向治疗是主要治疗方案。整体来看, PD-1/PD-L1 单抗已经是肝癌一线/二线的核心疗法, 通过单药或联合 (TKI/检查点/ADC) 提高肝癌患者疗效及生存获益, 一线二线赛道逐渐拥挤, 围手术期治疗和后线治疗仍存在大量未满足临床需求, 是重要的拓展方向。

图73: 双免及靶免联用方案是指南中转移性肝癌的主要治疗方案

CSCO	一线治疗	<ul style="list-style-type: none"> 肝功能 Child-Pugh A级或较好的B级(≤ 7分) <ul style="list-style-type: none"> 【I级】索拉非尼(1A); 奥沙利铂为主的系统化疗(1A); 仑伐替尼(1A); 多纳非尼(1A); 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗抗T+A方案(1A); 信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物(1A); 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗(1A); 度伐利尤单抗联合替西木单抗(1A); 阿可拉定(1B) 【II级】亚磺酸注射液(2A); 具有肝癌适应证的现代中药制剂(2A) 【III级】仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗(2B); 奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗(2B); 索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗(2B) 肝功能 Child-Pugh B级(> 7分)和 C级 <ul style="list-style-type: none"> 【I级】阿可拉定(1B); 具有肝癌适应证的现代中药制剂(2A); 传统中医中药辨证论治; 最佳支持治疗(BSC)和姑息治疗(2A)
	二线治疗	<ul style="list-style-type: none"> 肝功能 Child-Pugh A级或较好的B级(≤ 7分) <ul style="list-style-type: none"> 【I级】瑞戈非尼(1A); 帕博利珠单抗(1A); 其他PD-1单抗(卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗等)(2A); 阿帕替尼(1A) 【II级】雷莫芦单抗(限于AFP>400ng/ml)(1A); 卡博替尼(1A); 既往使用过索拉非尼者, 可考虑卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4方案(2A); 既往使用过奥沙利铂为主的方案者, 可考虑卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(2A); 奥沙利铂为主的系统化疗(既往未曾使用过)(2B); 具有肝癌适应证的现代中药制剂(2A) 【III级】纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(2A); 索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗(既往未曾使用过)(2B) 肝功能 Child-Pugh B级(> 7分)和 C级 <ul style="list-style-type: none"> 具有肝癌适应证的现代中药制剂(2A); 传统中医中药辨证论治; 最佳支持治疗(BSC)和姑息治疗(2A)
NCCN	一线治疗	<ul style="list-style-type: none"> 【I级】阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(仅Child-Pugh A)[1] 【II级】索拉非尼(Child-Pugh A[1]或B7[2A]); 仑伐替尼(仅Child-Pugh A)[1]; 度伐利尤单抗(2A); 帕博利珠单抗(2B) 【III级】纳武利尤单抗(不适合酪氨酸酶抑制剂或其他血管活性血管生成药物, Child-Pugh A或B)[2B]
	二线治疗	<ul style="list-style-type: none"> 【I级】瑞戈非尼(仅Child-Pugh A)[1]; 卡博替尼(仅Child-Pugh A)[1]; 雷莫芦单抗(限于AFP≥400ng/ml且仅Child-Pugh A)[1]; 仑伐替尼(仅Child-Pugh A)[1]; 索拉非尼(仅Child-Pugh A或B7)[1] 【II级】纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(仅Child-Pugh A)[2A]; 帕博利珠单抗(仅Child-Pugh A)[2B] 【III级】纳武利尤单抗(仅Child-Pugh B)[2B]; 多塔利单抗(MSI-H/dMMR的肿瘤)[2B]

数据来源: CSCO、NCCN 指南, 东吴证券研究所

CDE 已经于 2022 年 12 月 31 日受理了替雷利珠的 1L HCC sBLA, 有望成为第二个一线产品, 目前仅有信达生物的信迪利单抗获批联合贝伐珠单抗一线治疗 HCC; 在二线治疗领域, 替雷利珠单抗和卡瑞利珠单抗均获批上市, 是指南中主要推荐用药, 此外信迪利单抗与派安普利单抗亦进展至临床 II 期阶段。

替雷利珠单抗将成为 HCC 一线治疗的新选择。联合用药及适应症拓展此前肝癌领域一线治疗的多项大型临床研究相继失利, 比如 COSMIC-312、LEAP-002 两项备受瞩目的全球 III 期研究, 在这种情况下, RATIONALE 301 研究达到终点, 并以最新突破口头报告的形式公布于 2022 年 ESMO 大会。在 RATIONALE 301 研究中, 与索拉非尼相比, 替雷利珠单抗具有更高 ORR 和更持久的缓解, 并展示出在 OS 上的非劣效性结果, 整体看下来, 替雷利珠单抗单药一线治疗肝细胞癌, 无论是在近期有效性、持久性还是远期生存方面都优于索拉非尼, 其安全性和耐受性也明显优于索拉非尼。

图 74: 国内 PD-1 药物肝癌适应症一线及二线竞争格局

免疫检查点单抗	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/退出临床
卡瑞利珠单抗	PD-1	恒瑞医药	已上市(二线)	NCT02989922**	Phase II	中国	单药	二线	217	14.7%	44.2%	—	13.8(12个月OS); 55.9%	未达到	12.5	反应性毛细血管增生症(67%); AST升高(25%); ALT升高(24%)	TRAE: 22%	TRAE中断治疗: 15%; 退出: 4%; 无TRAE死亡; TEAE患者死亡: 25%
替雷利珠单抗	PD-1	百济神州	已上市(二线)	NCT03419897(RATIONALE-208)**	Phase II	全球多中心(包括中国)	单药	二线及以上	249, 其中126接受过一线治疗, 109接受过至少二线治疗	13.6%	—	2.7	13.5	未达到	12.5	TRAE: 62.6%	TRAE: 13.6%	TRAE退出临床: 5.1%; 无TRAE患者死亡; TEAE患者死亡: 10.1%
帕博利珠单抗	PD-1	默沙东	NA	NCT02702414(KEYNOTE-224)**	Phase II	全球多中心	单药	二线	104	18.3%	61.5%, 其中CR: 3.8%	4.9	13.2	21	—	TRAE: 73.1%; 疲劳(25%); AST升高(25%); 疼痛(23.1%)	26%	TRAE退出临床: 4.8%; TRAE患者死亡: 1%
纳武利尤单抗	PD-1	百时美施贵宝	NA	NCT03062358(KEYNOTE-394)**	Phase III	亚洲国家(包括中国)	单药	二线	K药组: 300 安慰剂组: 153	13.7% vs 1.3%	52.7% vs 47.7%	2.6 vs 2.3 12个月PFS: 15.9% vs 1.4%	14.6 vs 13.2(24个月OS); 34.3% vs 24.9%	23.9 vs 5.6	33.8	TRAE: 66.9% vs 49.7%	TRAE: 14.4% vs 5.9%	TRAE患者死亡: 1% vs 0%
阿替利珠单抗	PD-1	信达生物	NA	NCT01658878(CheckMate-040)**	Phase I/II	全球多中心(包括中国、香港和台湾)	单药	二线(Child-Pugh B)	49, 其中24个既往接受索拉非尼治疗, 25个未接受索拉非尼治疗	12%	55%	2.7, 其中索拉非尼未治疗患者3.4, 治疗患者9.8	7.6, 其中索拉非尼未治疗患者7.4	9.9	16.3	TRAE: 51%; 疼痛(12%); 虚弱(6%)	TRAE: 24%	TRAE退出临床: 4%; 无TRAE患者死亡
卡瑞利珠单抗	PD-1	恒瑞医药	已上市(二线)	NCT03463876(RESCUE)**	Phase II	中国	阿帕替尼(TK)	二线	120	25.0%	75.8%	5.5	21.8(24个月OS); 44.6%	—	29.1	TRAE: 100%; 高血压(72.5%); 手足综合征(64.2%); AST升高(60.0%)	TRAE: 76.7%	TRAE中断治疗或剂量调整: 69.2%; 退出: 9.2%; TRAE死亡: 0.8%;
替雷利珠单抗	PD-1	百济神州	sBLA(一线)	NCT03412773(RATIONALE 301)	Phase III	全球多中心(包括中国)	单药	一线	替雷利珠: 342 索拉非尼: 332	14.3% vs 5.4%	—	2.2 vs 3.6	15.9 vs 14.1	36.1 vs 11.0	33	免疫介导的肝炎(5.3%)和甲状腺功能减退(5.3%)	48.2% vs 65.4%	10.9% vs 18.5%
阿替利珠单抗	PD-1	基因泰克罗氏制药	已上市(一线)	NCT03434379(IMBrave150)**	Phase III	全球多中心(包括中国)	贝伐珠单抗	一线	T+A组: 336 索拉非尼组: 165	40% vs 11%, 其中CR: 3% vs <1%	74% vs 55%	6.9 vs 4.3	19.2 vs 13.4(12个月OS); 67% vs 56%	18.1 vs 14.9	19.6	TRAE: 86% vs 95%; 蛋白尿(29% vs 5%); 高血压(28% vs 20%); 晕厥(2% vs 48%)	TRAE: 45% vs 46%	TEAE中断治疗: 59% vs 44%; 退出: 22% vs 12%
阿替利珠单抗	PD-1	基因泰克罗氏制药	已上市(一线)	NCT03434379(IMBrave150)**	Phase III	中国亚组	贝伐珠单抗	一线	T+A组: 133 索拉非尼组: 61	24.6% vs 6.7%, 其中CR: 3.8% vs 0%	70.0% vs 48.3%	5.7 vs 3.2	24.0 vs 11.4	—	19.6	TRAE: 90.2% vs 93.1%; 蛋白尿(35.6% vs 17.2%); 高血压(31.1% vs 20.7%); AST升高(23.5% vs 32.8%);	TRAE: 45.4% vs 39.6%	TEAE中断治疗: 47% vs 29.3%; 退出: 7.6% vs 1.7%; TEAE患者死亡: 2.3% vs 3.4%
信迪利单抗	PD-1	信达生物	已上市(一线)	NCT03794440(ORIENT-32)**	Phase II/III	中国	贝伐珠单抗+VEGF	一线	信迪利单抗+贝伐珠单抗组: 380 索拉非尼组: 191	21% vs 4%	72% vs 64%	4.6 vs 2.8	未达到 vs 10.4	未达到 vs 9.8	10.0 vs 10.0	TEAE: 99% vs 98%; 蛋白尿(37% vs 17%); AST升高(34% vs 35%); 血小板减少(33% vs 27%)	TEAE: 56% vs 48%	TRAE患者死亡: 2% vs 1%; TEAE患者死亡: 3% vs 3%
特瑞普利单抗	PD-1	君实生物	Phase III	NCT04605796***	Phase II	中国	贝伐珠单抗+VEGF	一线	54	46.2%	94.2%	9.9	未达到	—	—	—	TRAE: 25.9%	无TRAE患者死亡

数据来源: 医药魔方, 东吴证券研究所

RATIONALE 208 (二线) 和 RATIONALE 301 (一线) 两项研究已经证明了替雷利珠单抗单药的疗效和安全性，为免疫联合治疗策略提供基础。百济神州作为国内的创新药企，在肝癌领域有着深远的战略布局，替雷利珠单抗的多项联合治疗研究正在如火如荼地开展，也已经初步看到了这种联合的有效性和良好安全性。未来，替雷利珠单抗或可成为多种联合治疗的优选之一。

3.2.3. 胃癌：PD-1/PD-L1 治疗地位前移，替雷利珠成为一线治疗新方案。

根据 GLOBOCAN 最新统计数据显示，2020 年全球新发胃癌病例约 108.9 万人，死亡病例约 76.9 万人。胃癌发病率具有广泛的地域差异，中国是世界上胃癌发病率和死亡率较高的国家之一，远高于全球平均水平。每年新发胃癌患者数占全球 40% 以上。GLOBOCAN 统计，2020 年中国新发胃癌病例数~47.9 万，发病人数居我国恶性肿瘤第三位；死亡病例数~37.4 万，死亡人数排我国恶性肿瘤第三位。

HER2 阴性的胃癌患者，以及 HER2 疗法经治后的晚期转移性胃癌缺乏有效的治疗方案，患者总生存期不足一年，PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂提供有效的治疗手段。我国胃癌患者的 HER2 阳性率仅在 15% 左右，大多数患者为 HER2 阴性，化疗仍然是这些患者一线治疗的主流，其无疾病进展期~4-7 个月，总体生存期最长只能达到 1 年左右，以 PD-1 为基础的联合疗法（联合化疗、HER2 疗法、ADC 等）表现出更强的患者获益，将逐渐成为 HER2 阴性胃癌患者一线的标准疗法。PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂加入胃癌治疗后，自 2018 版胃癌 CSCO 指南至 2021 版，经历了从三线至一级的提线，和从 III 级到 I 级的推荐升级，逐渐改变了胃癌的治疗格局。

图75：免疫检查点抑制剂是 Her2 阴性胃癌推荐方案

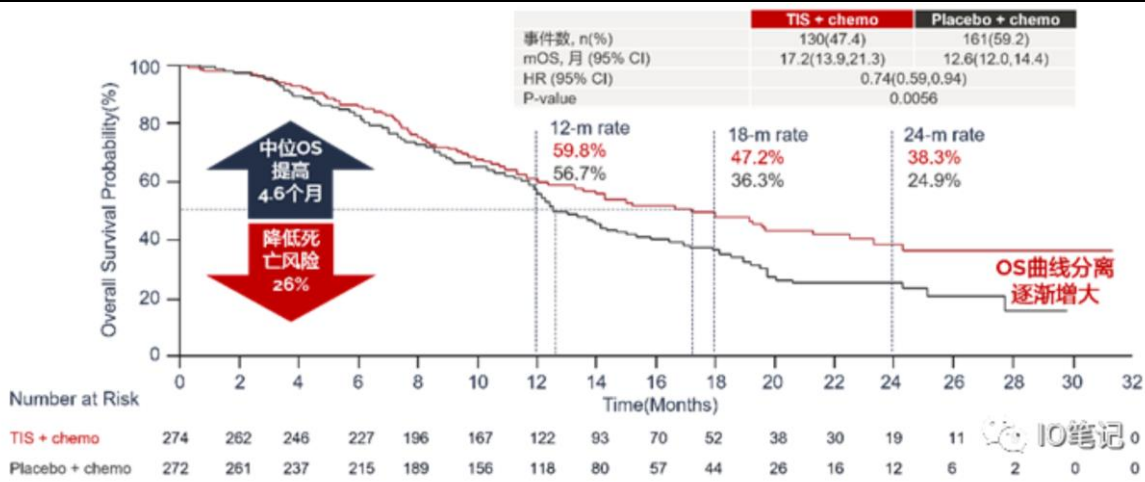
(~90%) 一线治疗	<ul style="list-style-type: none"> • HER2阳性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 【I级】曲妥珠单抗***联合奥沙利铂/顺铂+5-FU/卡培他滨(1A类) ✓ 【II级】曲妥珠单抗***联合奥沙利铂/顺铂+替吉奥(2B类) ✓ 【III级】曲妥珠单抗***联合其他一线化疗方案(含蒽环类药物方案除外)(3类) • HER2阴性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 【I级】奥沙利铂+氟尿嘧啶类(1A类)；顺铂+氟尿嘧啶类(1A类)；紫杉醇/多西紫杉醇+氟尿嘧啶类(2A类)；PD-L1 CPS≥5，纳武利尤单抗联合奥沙利铂+5-FU/卡培他滨(1A类) ✓ 【II级】三药联合方案DCF(多西紫杉醇+顺铂+5-Fu)及mDCF(18类)，适用于体力状况好且肿瘤负荷较大患者 ✓ 【III级】曲妥珠单抗联合其他一线化疗方案(含蒽环类药物方案除外)(3类)；PD-L1 CPS≥1，帕博利珠单抗单药 ❖ 认可生物类似药的临床替代，曲妥珠单抗类似药又曲妥单抗治疗转移性胃癌（一线又曲妥联合XELOX OS可达34.6个月）
(~60%转线) 二线治疗 (新增区分 HER2阳性/ 阴性)	<ul style="list-style-type: none"> • HER2阳性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 【I级】单药化疗(紫杉醇/多西他赛/伊立替康)(1A类) ✓ 【II级】既往铂类治疗失败且未接受过曲妥珠单抗，曲妥珠单抗联合紫杉醇(2A类) ✓ 【III级】既往未接受过曲妥珠单抗，曲妥珠单抗联合蒽环类之外的其他二线化疗方案(3类)，鼓励参加临床研究 • HER2阴性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 【I级】单药化疗(紫杉醇/多西他赛/伊立替康)(1A类) ✓ 【II级】两药化疗，根据既往用药情况推荐伊立替康+5-FU，紫杉醇/多西紫杉醇+氟尿嘧啶类(2B类)；白蛋白紫杉醇单药化疗(1B类)；MSI-H人群中，帕博利珠单抗(2A类) ✓ 【III级】既往未经铂类治疗失败，顺铂或奥沙利铂为基础的化疗(3类) ❖ 针对HER2的ADC II期研究结果显示DS-8201和RC48-ADC针对曲妥珠单抗治疗失败的晚期HER2阳性胃癌患者有良好的肿瘤缓解率和生存获益
(~30%转线) 三线及以上 治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 不区分HER2阳性或阴性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 【I级】阿帕替尼(1A类)；纳武利尤单抗单药(1A类) ✓ 【II级】帕博利珠单抗单药：PD-L1 CPS≥1患者(1B类) ✓ 【III级】根据既往用药情况，参照二线推荐方案合理选择单药化疗(3类)

数据来源：CSCO 指南，东吴证券研究所

“替雷利珠单抗+化疗”联合，有望成为晚期胃癌的一线治疗新方案。2023 年 2 月 24 日，替雷利珠获批联合化疗用于一线治疗肿瘤表达 PD-L1 的晚期或转移性胃或胃食管结合部（G/GEJ）腺癌新适应症，此获批基于全球性临床试验 RATIONALE 305 研究在中期分析取得的积极结果。数据显示，OS 显著优于安慰剂+化疗组（17.2 vs 12.6 个

月，HR 0.74)，PFS 也同样优于安慰剂+化疗组（7.2 vs 5.9 个月，HR 0.67），在安全性方面，与此前试验中的观察一致，与化疗联用未出现新的不良事件。

图76: RATIONALE 305 研究在中期分析 OS 取得的积极结果



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

胃癌围手术期(术后辅助治疗/新辅助治疗)的治疗方案均以化疗为主，对于 III 期进展期胃癌的生存率改善有限，整体而言，病理学缓解率还有很大的提升空间，替雷利珠在围手术期治疗的探索具有想象空间。ESMO-IO 2022 大会上，AOS-3B 试验（NCT05223088，III 期）中替雷利珠单抗联合阿帕替尼+奥沙利铂+S1 作为进展期胃癌新辅助治疗具有临床获益，在 25 例进行术前新辅助治疗疗效评估的患者中，23 例患者达到 PR，2 例患者 SD，ORR 为 92%，疾病控制率（DCR）100%，R0 切除率为 100%。

图77: 国产 PD-1 产品在胃癌领域的竞争格局

	信迪利单抗	特瑞普利单抗	卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗
辅助/新辅助	2021.7 III期 (+放化疗)	2021.7 III期 (加放化疗)	2019.12 III期 (+阿帕替尼/化疗)	2021.10 III期 (阿帕替尼+奥沙利铂+S1)
一线	2022.6 获批上市		2019.3 III期 (+阿帕替尼+化疗)	2023.2 获批上市
二线			2020.9 III期 (+阿帕替尼)	

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

3.3. PD-1/PD-L1 市场空间测算及替雷利珠单抗销售峰值预测

- **PD-1/PDL1 用药人数预测：**癌症发病人数根据 2022 年 2 月国家癌症中心发布了最新一期的全国癌症统计数据预测，PD-1/PDL1 在各癌种的渗透率依据 IQVIA Oncology Dynamics 数据库的最新统计及预测。
- **用药时间及时长假设：**依据 IQVIA Oncology Dynamics 数据库统计，PD-(L)1 类药物的平均治疗时长在各癌种中为 5 个月；进口产品的平均年费为 15 万/年，

国内产品的平均价格为 5 万/年，未来随着竞争格局加剧，价格预计小幅度下降。

- **替雷利珠单抗的市占率预测：**根据 IQVIA Oncology Dynamics 数据库 2022 年统计数据，进口 PD-(L)1 销售占比约为 30%，国产产品为 70%，其中替雷丽珠单抗市场份额为 30%，长期随着竞争加剧，份额将小幅度下降。
- **海外市场规模预测：**全球 PD-1/L1 市场规模依据 IQVIA 市场规模预测，预计 2030 年达到 761 亿美元。我们预测替雷丽珠单抗市占率于 2030 年达到 6%，并假设归属百济的销售占比为 20%。
- **市场规模预测：**预计 2030 年替雷丽珠单抗在国内销售额于 2030 年达到 75 亿元，海外达到 137 亿元。

图78：替雷丽珠单抗销售预测

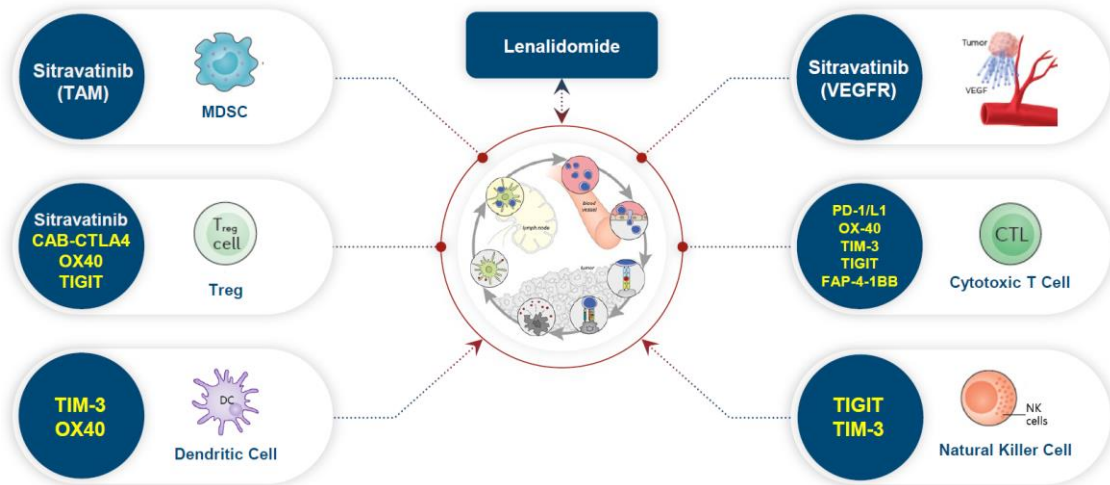
中国PD1/L1市场规模测算	2020A	2021A	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
PD1/L1使用人数/万人	66.2	74.9	85.6	99.1	112.9	128.6	146.6	166.7	186.0	207.6	230.7
治疗比例	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
进口产品年费/万元	15.00	15.00	15.00	15.00	13.00	13.00	13.00	12.00	12.00	12.00	12.00
国产产品年费/万元	15.00	7.00	5.00	5.00	4.80	4.80	4.60	4.60	4.50	4.50	4.50
平均用药时长/年	0.42	0.445	0.47	0.495	0.52	0.545	0.57	0.595	0.62	0.645	0.67
进口销售规模/亿元	112.6	135.0	163.0	198.7	192.4	229.6	244.4	267.7	311.4	361.5	417.4
进口产品占比%	30%	30%	30%	30%	28%	28%	25%	25%	25%	25%	25%
国产销售规模/亿元	262.7	146.9	126.8	154.6	182.6	218.0	259.5	307.9	350.3	406.7	469.6
YOY		-44.1%	-13.7%	21.9%	18.2%	19.4%	19.0%	18.7%	13.8%	16.1%	15.5%
中国PD1规模/亿元	375.3	281.9	289.8	353.3	375.0	447.7	503.9	575.6	661.7	768.2	887.0
YOY		-25%	3%	22%	6%	19%	13%	14%	15%	16%	15%
替雷丽珠单抗市占率%	4%	11%	23%	24%	26%	28%	25%	22%	20%	18%	16%
替雷丽珠单抗销售额/亿元	11.4	16.2	28.6	37.1	47.5	61.0	64.9	67.7	70.1	73.2	75.1
YOY		42%	77%	30%	28%	29%	6%	4%	3%	4%	3%
海外D1/L1市场规模测算	2020A	2021A	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
全球PD1市场规模/亿美元	300	360	414	468	523	580	632	677	710	739	761
YOY	45%	45%	15%	13%	12%	11%	9%	7%	5%	4%	3%
替雷利珠市占率%				0.20%	0.80%	1.50%	2.00%	3.00%	4.00%	5.00%	6.00%
替雷丽珠销售额/亿美元				0.94	4.18	8.70	12.65	20.30	28.41	36.94	45.65
上市成功率%				50%	70%	85%	85%	85%	85%	85%	85%
属于百济的销售额/亿美元	20%			0.19	0.84	1.74	2.53	4.06	5.68	7.39	9.13
百济海外销售额/亿元	6.8			1.27	5.69	11.83	17.20	27.60	38.64	50.23	62.09
YOY					346.8%	108.1%	45.3%	60.5%	40.0%	30.0%	23.6%
替雷丽珠单抗全球销售额	11.4	16.2	28.6	38.4	53.2	72.9	82.1	95.3	108.7	123.4	137.2
YOY		42.1%	76.5%	34.2%	38.6%	37.1%	12.6%	16.2%	14.0%	13.6%	11.2%

数据来源：东吴证券研究所预测，东吴证券研究所

3.4. IO 热门靶点稳中求进，构建多机制联合疗法网络

免疫疗法为癌症患者的治疗提供了新的希望，然而，PD-1 的治疗仍然只有 10-30% 的患者表现出长期，持久的反应，大多数人群缺乏响应，还有获得性耐药以及免疫相关不良事件 (IRAE) 也是巨大的障碍。克服 PD-1 治疗局限性的机制之一是针对与肿瘤微环境相关的其他免疫检查点：1) 通过靶点联合解除抑制作用 (TIGIT、HPK1); 2) 通过重塑 TME 克服 PD-1 耐药 (TIM3、PI3K、Sitravatinib 等); 3) 通过刺激激动剂活化 T 细胞 (OX40、双抗)。

图79：百济围绕 PD-1 建立了强大的实体瘤产品线



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

3.4.1. BGB-A1217 (TIGIT): 联合替雷利珠可打开空间，研发进程喜忧参半

欧司珀利单抗 (BGB-A1217) 是一款针对 TIGIT 的在研人源化 IgG1 变体单克隆抗体，具有完整的 Fc 段功能，效力较强。BGB-A1217 目前正在两项全球 3 期临床试验中进行评估，即与替雷利珠单抗联合用药治疗 NSCLC 的 AdvanTIG-301 (NCT04866017) 和 AdvanTIG-302 (NCT04746924)。截至 2022 年 12 月，欧司珀利单抗开发项目已入组超过 1,600 例患者，其中包括在肺癌、食管鳞状细胞癌和宫颈癌患者中进行的 8 项全球临床试验。预计在 2023 年启动更多的关键性临床试验，并公布 2 期试验扩展队列的数据。

图80: 欧司珀利单抗 (BGB-A1217) 的临床开发项目

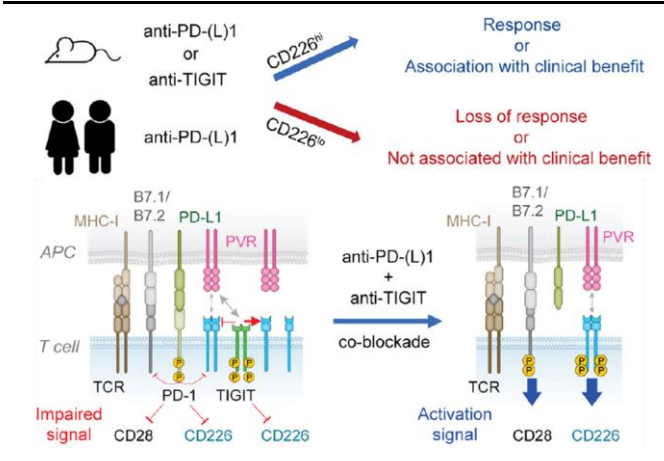
在研适应症	试验名称/编号	联用方案	对照组	研发进度 (地区)	入组人开始时间
初治的、局部晚期、不可切除的NSCLC	AdvanTIG-301, NCT04866017	Ociperlimab + 替雷利珠单抗+ 放疗	ArmB: 替雷利珠单抗 (单药); ArmC: 度伐利尤单抗 (单药)	三期 (全球)	700 2021/6/17
1L PD-L1阳性NSCLC	AdvanTIG-302, NCT04746924	Ociperlimab + 替雷利珠单抗	ArmB: 帕博利珠单抗+安慰剂; ArmC: 替雷利珠单抗+安慰剂	三期 (全球)	660 2021/6/8
1L 全人群NSCLC	AdvanTIG-205, NCT05014815	Ociperlimab + 替雷利珠单抗+ 化疗	安慰剂+替雷利珠单抗+化疗	二期 (全球)	270 2021/11/16
1L LS-SCLC	AdvanTIG-204, NCT04952597	Ociperlimab + 替雷利珠单抗+ 放疗	1. 替雷利珠单抗; 2. 放疗	二期 (全球)	126 2021/7/15
2/3L CC	AdvanTIG-202, NCT04693234	Ociperlimab + 替雷利珠单抗	替雷利珠单抗 (单药)	二期 (全球)	167 2021/2/15
2L ESCC	AdvanTIG-203, NCT04732494	Ociperlimab + 替雷利珠单抗	替雷利珠单抗+安慰剂	二期 (全球)	120 2021/3/31
1L HCC	AdvanTIG-206	Ociperlimab + 替雷利珠单抗+ 贝伐珠单抗生物类似药 (BAT1706)	替雷利珠单抗+BAT1706	二期 (中国)	90 2021/8/20

数据来源：公司官网，东吴证券研究所

在分子机制层面，科学家已验证了 TIGIT 单抗和 PD-1 单抗联用可取得更好的肿瘤临床治疗效果，同时防止或逆转 T 细胞与 NK 细胞耗竭。TIGIT 是 NK 细胞和 T 细胞共有的抑制性受体，介导免疫反应的抑制信号，从而直接抑制 NK 细胞和 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。TIGIT 和 PD-1 通路的共同阻断可优化 CD8+ T 细胞的抗肿瘤反应，PD-1 和 TIGIT 通过不同的机制干扰共刺激受体 CD226 的激活，因此同时阻断 PD- (L)

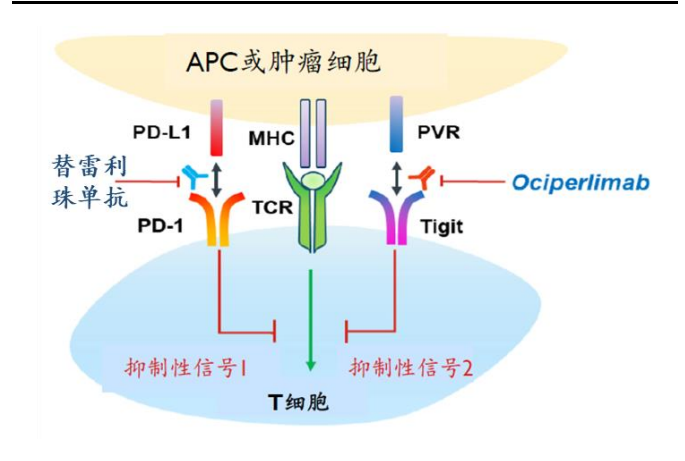
1 和 TIGIT 通路可在癌症免疫治疗中的发挥最佳效果。TIGIT+PD-1 组合提高药效的同时，有望降低毒副作用，产生“1+1>2”的效果，因此 TIGIT 被视为“下一个 PD-1”的免疫治疗靶点。

图81: TIGIT 和 PD-1 通路的协同抗肿瘤机制



数据来源: Immunity, 东吴证券研究所

图82: BGB-A1217 联合 PD-1 的 MOA



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

TIGIT 靶点研究喜忧参半，多项核心临床试验的失败使其前景存疑，这对替雷利珠来讲是风险也是重大机遇，如若百济的欧司珀利单抗临床取得积极结果，意味着欧司珀利单抗成为全球 BIC 产品，欧司珀利单抗及替雷利珠单抗的全球市场价值将被重新定义，百济神州在全球 IO 免疫领域有望加速超车，同时百济神州的研发和临床开发能力将再次被证明。若临床不及预期，实际上百济已经收到 3 亿美元的不可退回首付款，足够覆盖欧司珀利单抗的研发费用。

图83: TIGIT 管线已披露的临床数据

成功/失败	药品名称	公司名称	适应症	实验编号/名称	阶段	单臂/联合产品	亚组设置 (详细)	人数	ORR	随访	mPFS	PFS HR	mOS	OS HR	主要AE	3级以上AE	终止治疗 A/TRAE
失败	Tiragolumab	罗氏	一线 ES-SCLC	NCT04256421, SKYSCRAPER-02	III 期	阿替利珠单抗	(PAS) tiragolumab	196		14.3m	5.4m	1.11	13.6m	1.04	贫血、中性粒细胞减少症、脱发、便秘。		
							(PAS) 安慰剂 + etoposide	201		5.6m	13.6m						
							(FAS) tiragolumab + etoposide	243	70.8%	13.9m	5.1m	1.08	13.1m	1.02	52.7%	5%	
PFS未达到	Tiragolumab	罗氏	小细胞肺癌	SHYSCRAPER-02	III 期	阿替利珠单抗	tira 600 mg IV + atezo	534									
安慰剂 + atezo							247	65.6%		5.4m	12.9m						
成功	Tiragolumab	罗氏	一线PD-L1-selected NSCLC	NCT03563716	II 期	阿替利珠单抗	tira 600 mg IV + atezo	67	31.10%	5.9m	5.2m	0.57			14.9%	80.6%	
							安慰剂 + atezo 1200 mg IV	68	16.2%		3.6m		19.1%	72%			
成功	domvanalimab	吉利德	front-line, PD-L1 expressing NSCLC	NCT04262856, ARC-7	II 期	Zimberelimab, Etrumadenant	zimerelimab	44	27%	12m	5.4m	/			58%		
							domvanalimab+zimberelimab	44	41%		12.0m	0.55		47%			
							domvanalimab+zimberelimab+etrumadenant	45	40%		10.9m	0.65		52%			
成功	vibostolimab	默沙东	anti-PD-1/PD-L1-naive NSCLC	NCT02964013	I 期	pembrolizumab	All Patients	41	29%	11m	5.4m				6例(15%)发生3-4级TRAEs;未报告TRAEs造成的死亡。		
							TPS ≥ 1%	13	46%		8.4m						
失败	vibostolimab	默沙东	anti-PD-1/PD-L1-refractory NSCLC	NCT02964013	I 期	pembrolizumab	TPS < 1%	12	25%		4.1m				10人3-4级, 最常见的是脂肪酶升高和高血压	vibostolimab + pembro	≥ 65%
							vibostolimab + pembro	38	5%								
成功	ociperlimab	百济神州	晚期复发实体瘤	NCT04047862, AdvanTIG-105	I 期	替雷利珠单抗	OCI+TIS	24		17weeks					2例3级免疫相关不良事件(结肠炎和低皮质醇)		
成功	Etigilimab	Mereo Bic	晚期/转移性实体瘤(没有治愈/标准护理疗法)	NCT04761198	Ib/II 期	nivolumab	etig+nivo	27	11%					发生2例2例G3 TRAE		25%	
毒性终止	BMS-986207	BMS			II 期	Yervoy+Opdivo	BMS-986207+Yervoy+Opdivo										

数据来源: 公司公告, 东吴证券研究所

BGB-A1217 在临床开发进度上处于全球前列，目前全球仅有罗氏、百济神州、默克等产品处于临床三期阶段。2020 ASCO 大会上 Tiragolumab 联合阿替利珠的

CITYSCAPE 研究取得 ORR 和 PFS 双阳结果，让 TIGIT 靶点成为焦点，2021 年赛道爆发，海外大药企（BMS、葛兰素史克等）围绕 TIGIT 的重磅交易层出不穷，相关合作交易金额达到几十亿美元，赛道热度加速了包括本土药企在内的玩家纷纷下场，信达、康方、恒瑞、君实等管线推进加速，TIGIT 单抗的军备竞赛已经逐渐白热化。

- 2021 年 12 月，百济与诺华达成根据合作协议，诺华制药将向百济支付 3 亿美元的首付款；如诺华制药于限定期限内行使选择权，则百济有资格根据合作协议的约定获得 6 亿或 7 亿美元的额外付款，并获得最高 7.45 亿美元的监管里程碑款，最高 11.5 亿美元的销售里程碑款以及分级许可使用费，分级许可使用费基于 ociperlimab 在许可区域内的年度净销售额的百分比进行计算，从近百分之二十至百分之二十五左右不等，在特定情况下会合理相应减少。潜在交易总额合计超过 28 亿美元。

图84: 全球在研的 TIGIT 靶点核心产品研发进度

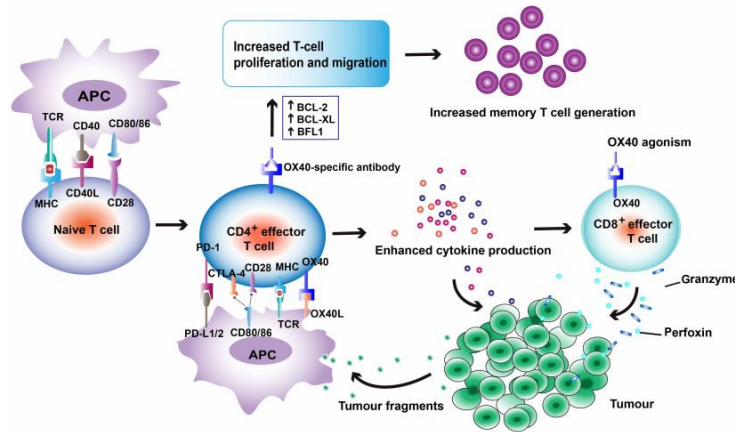
产品名称	企业名称	分子类型	靶点	在研适应症	试验名称/编号	联用方案	对照组	研发进度	入组	开始时间	授权合作
BGB-A1217	百济神州	单抗	TIGIT	初治的、局部晚期、不可切除的NSCLC	AdvanTIG-301/ NCT04866017	Opicerlimab + 替雷利珠单抗+ 放疗	ArmB: 替雷利珠单抗(单抗); ArmC: 度伐利尤单抗(单抗)	三期(全球)	700	2021/6/17	诺华
				1L PD-L1阳性NSCLC	AdvanTIG-302/ NCT04746924	Opicerlimab + 替雷利珠单抗	ArmB: 帕博利珠单抗+安慰剂; ArmC: 替雷利珠单抗+安慰剂	三期(全球)	660	2021/6/8	
				1L 全人群NSCLC	AdvanTIG-205/ NCT05014815	Opicerlimab + 替雷利珠单抗+ 化疗	安慰剂+替雷利珠单抗+化疗	二期(全球)	270	2021/11/16	
				1L LS-SCLC	AdvanTIG-204/ NCT04952597	Opicerlimab + 替雷利珠单抗+ 放疗	1. 替雷利珠单抗; 2. 放疗	二期(全球)	126	2021/7/15	
Tiragolomab	罗氏	单抗	TIGIT	2/3L CC	AdvanTIG-202/ NCT04693234	Opicerlimab + 替雷利珠单抗	替雷利珠单抗(单抗)	二期(全球)	167	2021/2/15	吉利德
				2L ESCC	AdvanTIG-203/ NCT04732494	Opicerlimab + 替雷利珠单抗	替雷利珠单抗+安慰剂	二期(全球)	120	2021/3/31	
				1L HCC	AdvanTIG-206	Opicerlimab + 替雷利珠单抗+ BAT1706	替雷利珠单抗+BAT1706	二期(中国)	90	2021/8/20	
				1L NSCLC PDL1 High	Tiragolomab + Atezolizumab	Tiragolomab + Atezolizumab	Atezolizumab + 安慰剂	三期(全球)	660	2020/3/4	
				1L ES-SCLC	SKYSCRAPER-02/ NCT04256421	Tiragolomab + Atezolizumab + CE	Atezolizumab + CE + 安慰剂	三期(全球)	490	2020/2/4	
				STAGE III unresectable NSCLC	SKYSCRAPER-03/ NCT04513925	Tiragolomab + Atezolizumab	Durvalumab	二期(全球)	800	2020/8/24	
				Neoadj/ Adj NSCLC	SKYSCRAPER-05/ NCT04832854	atezolizumab+tiragolomab+化疗	/	二期(全球)	82	2021/4/23	
				1L NSCLC	SKYSCRAPER-06/ NCT04619797	Tiragolomab+Atezolizumab+Pemetrexed+Carboplatin or Cisplatin	Pembrolizumab+Pemetrexed+Carboplatin or Cisplatin+安慰剂	三期(全球)	540	2020/12/14	
				晚期ESCC	SKYSCRAPER-07/ NCT04543617	1. Tiragolomab + Atezolizumab; 2. Tiragolomab Placebo + Atezolizumab	Tiragolomab Placebo + Atezolizumab Placebo	三期(全球)	750	2020/9/28	
				1L ESCC	SKYSCRAPER-08/ NCT04540211	Atezolizumab + Tiragolomab + PC	PC+安慰剂	三期(中国)	461	2020/10/30	
2L+PD-L1+CC	SKYSCRAPER-04/ NCT04300647	Tiragolomab + Atezolizumab	Atezolizumab	二期(全球)	172	2020/6/30					
1L recurrent/metastatic PD-L1-positive SCCHN	SKYSCRAPER-09/ NCT04665843	Atezolizumab + Tiragolomab	Atezolizumab + 安慰剂	二期(全球)	120	2021/3/2					
Domvanalimab	Arcus Biosciences	单抗	TIGIT	1L, PD-L1 ≥ 50% NSCLC	ARC-7/ NCT04262856	1. domvanalimab + zimberelimab; 2. domvanalimab + zimberelimab + etrumadenant	zimberelimab	二期(全球)	150	2020/5/28	吉利德
				1L, 2L NSCLC	EDGR-LUNG/ NCT0576931	多队列 (联合Zimberelimab/化疗等)		二期(美国)	200	2023/2/1	
				1L, 2L NSCLC	VELOCITY-LUNG/ NCT05633667	1. Zimberelimab + Sacituzumab govitecan-hzjy + Domvanalimab; 2. Zimberelimab + Domvanalimab + Etrumadenant		二期(美国)	335	2022/12/1	
				1L, PD-L1 ≥ 50% NSCLC	ARC-10/ NCT04736173	Domvanalimab + Zimberelimab	化疗; Pembrolizumab	三期(全球)	750	2021/2/8	
Vibostolimab	Merck & Co.	单抗	TIGIT	Stage III, PD-L1 ≥ 1% NSCLC	PACIFIC-8/ NCT05211895	Durvalumab + Domvanalimab	Durvalumab + 安慰剂	三期(全球)	860	2022/2/18	吉利德
				1L NSCLC	STAR-121/ NCT05502237	Zimberelimab + Domvanalimab + Chemotherapy	Pembrolizumab + Chemotherapy	三期(全球)	720	2022/10/12	
				1L UPPER GI	EDGE-GASTRIC/ NCT05329766	Domvanalimab + zimberelimab + FOLFOX	/	二期(全球)	200	2022/6/10	
				2L UPPER GI	EDGE-GASTRIC/ NCT05329766	Domvanalimab + zimberelimab	/	二期(全球)	200	2022/6/10	
				1L UPPER GI	STAR-221/ NCT05568095	Domvanalimab + Zimberelimab + FOLFOX/CAPOX	Nivolumab + FOLFOX/CAPOX	三期(美国)	970	2022/11/21	
				黑色素瘤	NCT05665595	Pembrolizumab+Vibostolimab	Pembrolizumab	三期(全球)	1560	2023/1/19	
				PD-L1+ 转移性NSCLC	NCT04738487	Pembrolizumab+Vibostolimab	Pembrolizumab	三期(全球)	1246	2021/4/7	
				Stage III NSCLC	NCT05298423	pembrolizumab/vibostolimab coformulation+放疗	durvalumab+放疗	三期(全球)	784	2022/5/3	
				转移性NSCLC	NCT05226598	Pembrolizumab/Vibostolimab + Carboplatin + Cisplatin + Paclitaxel + Nab-paclitaxel + Pemetrexed	Pembrolizumab + Carboplatin + Cisplatin + Paclitaxel + Nab-paclitaxel + Pemetrexed	三期(全球)	700	2022/3/24	
				Extensive-Stage SLL	NCT05224141	Pembrolizumab/Vibostolimab	Atezolizumab	三期(全球)	450	2023/3/24	
				胆道癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7	
膀胱癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
乳腺癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
宫颈癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
Stage IV 结直肠癌	NCT04895722	Pembrolizumab/Vibostolimab	Pembrolizumab+化疗	二期(全球)	320	2021/6/25					
子宫内腺癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
食道癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
肝癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
头颈部鳞状细胞癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
血液瘤	NCT05005442	Pembrolizumab/Vibostolimab	/	二期(全球)	180	2021/9/28					
肝癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
卵巢癌	NCT05007106	多队列 (联合Pembrolizumab/化疗等)	Pembrolizumab	二期(全球)	610	2023/3/7					
前列腺癌	NCT02861573	Pembrolizumab/Vibostolimab	/	二期(全球)	1200	2016/11/14					
上皮性卵巢癌	NCT05715216	Etigilimab + Nivolumab	/	二期(美国)	200	2023/3/24					
SEA-TGT	Seagen	单抗	TIGIT	晚期癌症	NCT04254107	1. SEA-TGT + sasanlimab; 2. SEA-TGT + brentuximab vedotin	/	一期(全球)	429	2020/5/29	/
J5006 Rivegostomig	君实生物	单抗	TIGIT	晚期肿瘤	NCT05061628	J5006 + Toripalimab	/	一期(中国)	176	2021/4/21	Coherus
				NSCLC	NCT04995523	/	/	一期(全球)	192	2021/9/14	
IBI939	信达生物	单抗	TIGIT	晚期肺癌	NCT04672356	IBI939 + Sintilimab	/	一期(中国)	20	2021/1/25	阿斯利康
				晚期恶性肿瘤	NCT04353830	IBI939 + Sintilimab	/	一期(中国)	34	2020/5/22	
				晚期NSCLC	NCT04672369	IBI939 + Sintilimab	/	一期(中国)	42	2021/6/6	
				晚期实体瘤	NCT05393063	/	/	一期	36	Jun-22	
AK127	康方生物	单抗	TIGIT	晚期/转移实体瘤	NCT05021120	AK127 + AK104	/	一期(意大利)	143	2021/10/12	/
BMS-986442	Agenus	双抗	TIGIT, 未公开靶标	实体瘤, NSCLC	NCT05543629	多队列 (Nivolumab/化疗)	/	一期(全球)	225	2022/10/4	百时美施贵宝
HLX301	复宏汉霖	双抗	TIGIT, PDL1	晚期/转移性实体瘤, 淋巴瘤	CTR20221234	/	/	一期(中国)	270	2022/5/30	/
AK130	康方生物	融合蛋白	TIGIT, TGFBR2	晚期恶性肿瘤	NCT05653284	/	/	一期(中国)	72	2022/12/16	/
				晚期实体瘤	NCT05712856	/	/	一期(中国)	110	2022/3/1	
				晚期实体瘤	NCT04911894	/	/	一期(中国)	16	2021/6/21	
IBI321	信达生物, Eli Lilly	双抗	TIGIT, PDL1	晚期实体瘤	NCT04911881	/	/	一期(中国)	36	2021/6/24	/
				晚期实体瘤	NCT04911881	/	/	一期(中国)	36	2021/6/24	
				晚期恶性肿瘤	NCT05082545	SHR-2002 + SHR-1316	/	一期(意大利)	50	2021/11/23	
SHR-2002	恒瑞医药	双抗	TIGIT, CD112R	晚期恶性肿瘤	NCT05198817	SHR-2002 + Camrelizumab + SHR-1316 + SHR-1701	/	一期(中国)	240	2022/2/22	/
				晚期恶性肿瘤	NCT05198817	/	/	一期(中国)	240	2022/2/22	
PM1009	普米斯, Adimab	双抗	TIGIT, CD112R	晚期肿瘤	NCT05607563	/	/	一期(中国)	54	2022/11/21	/
SIM0348	先声药业	双抗	TIGIT, CD112R	晚期实体瘤	NCT05718219	/	/	一期	68	2023/4/1 (预计)	/
SHS006	圣和药业	双抗	TIGIT, PDL1	晚期实体瘤	CTR20221552	/	/	一期(中国)	/	2022/7/1	/

数据来源: 医药魔方, 东吴证券研究所

3.4.2. BGB-A445 (OX40): 差异化 MOA, 给免疫细胞踩“油门”

不同于PD-1单抗、CTLA-4单抗等药物解除免疫细胞“刹车”，以OX40为靶点的抗OX40激动型抗体，聚焦于给免疫细胞“加油”。OX40激动剂的主要原理是OX40信号的传导可以促进常规CD4+和CD8+T细胞存活，增加细胞因子如IL-2、IL-4、IL-5的表达，增强肿瘤特异性效应T细胞免疫反应，从而起到杀灭肿瘤细胞的作用。作为一个共刺激分子，OX40和其它免疫抑制剂(例如抗PD-1和PD-L1)的联合用药可能是很有潜力的一个治疗策略。

图85: 癌症免疫治疗中靶向OX40-OX40L相互作用的原理示意图



数据来源：Acta Pharm Sin B, 东吴证券研究所

目前，国内国外多家药企对 OX40 展开布局，国外如辉瑞、阿斯利康、安进、赛诺菲、BMS 等，国内如君实、百济神州和信达生物等，主要布局在肿瘤和自身免疫疾病两大领域，OX40 适应症拓展的潜力巨大。百济正在进行一项 BGB-A445 联合替雷利珠单抗治疗晚期实体瘤患者的 1 期试验 (NCT04215978)，并于 2022 年在实体瘤患者的 1 期单药治疗试验 (NCT04215978) 中启动了肿瘤特异性剂量扩展队列。对一项包括了黑色素瘤、肾细胞癌和膀胱癌的二期篮式试验 (NCT05661955) 开始进行患者给药。

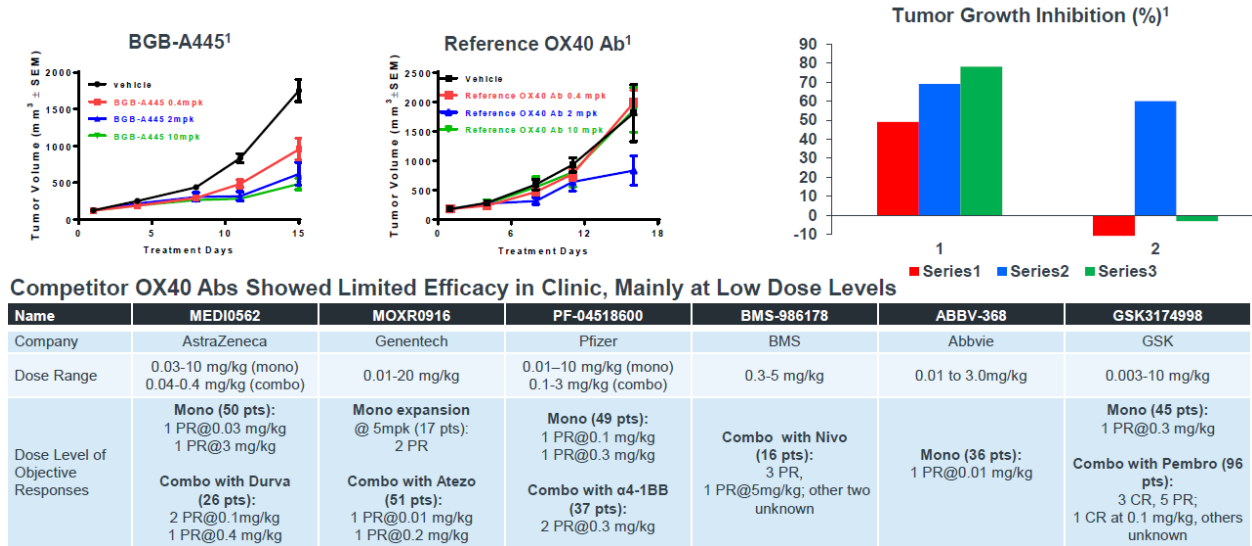
图86：国内国外多家药企对 OX40 展开布局

产品名称	企业名称	分子类型	靶点	在研适应症	试验编号	人数	研发进度 (地区)	开始时间
INCAGN-1949	Agenus, Incyte	单抗	OX40	晚期或转移性实体瘤	NCT02923349	157	一/二期 (全球)	2016/10/31
				IV 期胰腺癌	NCT04387071	42	一/二期 (美国)	2021/4/29
				晚期或转移性恶性肿瘤	NCT03241173	651	一/二期 (美国)	2017/10/9
IBI-101	信达生物	单抗	OX40	晚期实体瘤	NCT03758001	80	一期 (中国)	2019/2/13
				晚期/转移恶性肿瘤	NCT03831295	27	一期 (美国)	2019/3/13
BMS-986178	Bristol-Myers Squibb	单抗	OX40	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	NCT03410901	15	一期 (美国)	2018/4/9
				晚期实体瘤	NCT02737475	212	一/二期 (全球)	2016/6/17
ABBV-368	艾伯维	单抗	OX40	r/r HNSCC	NCT04196283	69	一期 (全球)	2020/1/22
				局部晚期或转移性实体瘤	NCT03071757	180	一期 (全球)	2017/3/21
BGB-A445	百济神州	单抗	OX40	晚期实体瘤, NSCLC, HNSCC	NCT04215978	360	一期 (全球)	2020/1/30
				旁观癌、肾细胞癌	NCT05661955	180	一/二期	Jan-23
YH-002	百奥赛图, 祐和	单抗	OX40	晚期实体瘤	NCT04353102	48	一期 (澳大利亚)	2020/4/22
YH-002	百奥赛图, 祐和	单抗	OX40	晚期实体瘤	NCT05169697	44	一期 (中国, 澳大利亚)	2022/2/21
INBRX-106	Imhibrx, 科望生物	单抗	OX40	局部晚期或转移性实体瘤	NCT04198766	333	一期 (美国)	2019/12/10
KHK-4083	协和麒麟, 安进	单抗	OX40	特应性皮炎	NCT03096223	26	一期 (日本)	2017/4/10
				溃疡性结肠炎	NCT02647866	66	二期 (全球)	Jun-16
				溃疡性结肠炎	NCT02647866	155	一期 (日本)	Dec-16
				特应性皮炎	NCT03703102	274	二期 (全球)	2018/10/22
Telazorlimab	Glenmark	单抗	OX40	特应性皮炎, 类风湿性关节炎	NCT03568162	462	二期 (全球)	2018/5/31
KY-1005	赛诺菲	单抗	OX40	特应性皮炎	NCT03754309	89	二期 (全球)	2018/12/13
				特应性皮炎, 湿疹	NCT05131477	390	二期 (全球)	2022/3/2
IMG-007	创响生物, 和黄	单抗	OX40	特应性皮炎	NCT05353972	44	一期 (澳大利亚)	2022/7/5
MEDI6469	Providence Cancer	单抗	OX40	转移性乳腺癌	NCT01862900	14	一期 (美国)	2017/5/17
ES102	Inhibrx, 科望生物	单抗	OX40	晚期实体瘤	NCT04730843	36	一期 (中国)	2021/3/26
				晚期实体瘤	NCT04991506	106	一期 (中国)	2021/10/15
MEDI0562	阿斯利康	单抗	OX40	HNSCC	NCT03336606	35	一期 (美国)	2018/7/25
				晚期实体瘤	NCT02318394	56	一期 (韩国, 美国)	2015/3/2
				晚期实体瘤	NCT02705482	58	一期 (全球)	2016/3/30
ATOR-1015	Alligator Bioscience	双抗	OX40, CTLA-4	实体瘤	NCT03782467	33	一期 (丹麦, 瑞典)	2019/1/30
BAT6026	百奥泰	单抗	OX40	晚期实体瘤	NCT05105971	51	一期 (中国)	2021/12/1
FS120	f-star	双抗	OX40, 4-1BB	晚期实体瘤	NCT05109650	29	一期	2021/12/15
				肿瘤转移癌	NCT04648202	277	一期 (西班牙, 美国)	2020/11/18
HS-130	NightHawk Bioscience	单抗	OX40	晚期实体瘤	NCT04116710	15	一期 (美国)	2019/10/18

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

BGB-A445 是百济神州自主研发的一款差异化的 OX40 激动剂，拥有更有潜力的疗效和安全窗口。根据公司披露的资料，BGB-A445 与其他所有临床在研 OX40 抗体具有差异，其不阻断 OX40/OX40L 结合，保持抗原递呈细胞 OX40L 的信号，可保留 APC 细胞上的 OX-40 配体信号并最大程度活化 T 细胞，在包括 PD-1 耐药模型在内的临床前模型中表现出广泛的单药抗肿瘤疗效；并且，在 MC38 OX40 人源化小鼠模型中，BGB-445 表现出剂量依赖性反应，而竞争对手的 OX40 产品表现出钩子效应。

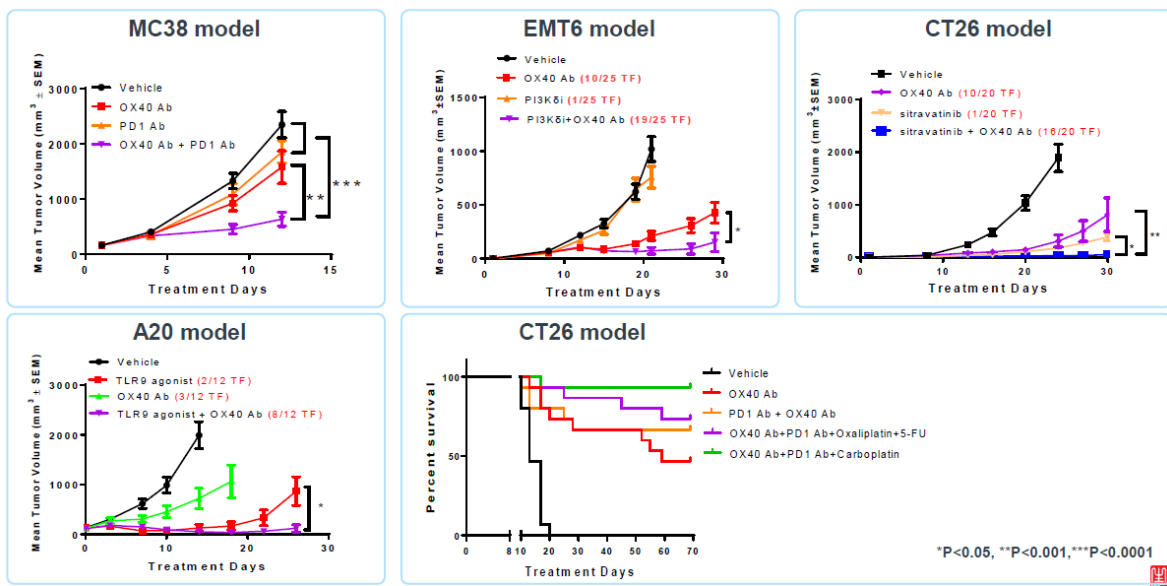
图87: BGB-445 呈现剂量依赖性疗效变化



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

BGB-A445 也在临床前测试中显示出与若干其他药物联用的潜力，如替雷利珠单抗、TLR9 激动剂、PI3K δ 抑制剂、sitravatinib 以及化疗。

图88: OX40 抑制剂展现出强大的联合用药活性

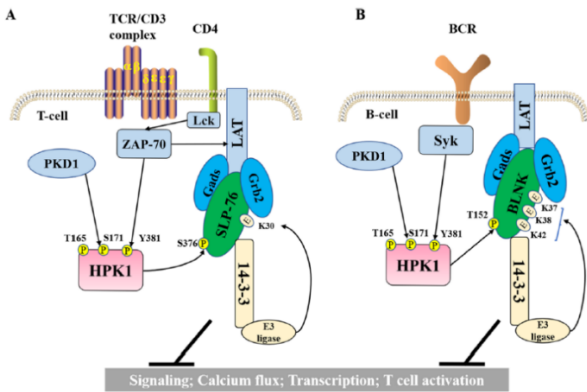


数据来源：公司官网，东吴证券研究所

3.4.3. BGB-15025 (HPK1): 肿瘤免疫“遥控器”，重启冷肿瘤免疫反应

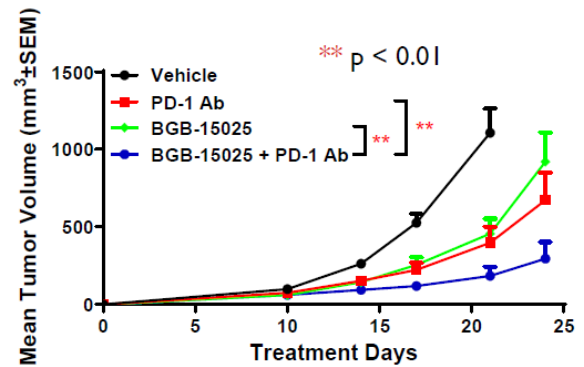
HPK1 在免疫功能的负性调节中起关键作用，通过激活 T 细胞来抵御癌症。HPK1 是 T 细胞受体以及 B 细胞受体的关键负反馈调节因子，能负调控 T 细胞与 B 细胞的功能，抑制 HPK1 可增强抗肿瘤免疫反应。HPK1 抑制剂通过抑制 HPK1 功能，激活免疫将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”，提高免疫应答杀伤肿瘤细胞。此外在肿瘤治疗中，单一靶向某个靶点容易引起耐药的发生，将 HPK1 抑制剂与 PD-1 单抗联用可以提高免疫治疗的应答率和有效率。

图89: HPK1 调控 TCR 以及 BCR 通路



数据来源: JMC, 东吴证券研究所

图90: BGB 15025 与替雷利珠单抗联合用药疗效显著



数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

BGB-15025 是一款高强度、高选择性的 HPK1 小分子口服抑制剂，I 期临床试验 (NCT04649385) 正在评估 BGB-15025 作为单药或联合百泽安在晚期实体瘤患者中的安全性及活性。临床前数据显示，BGB 15025 在体内外均表现出明显的效应，有很好的剂量反应，在临床前动物模型中，BGB 15025 与替雷利珠单抗联合用药显示出更强的抗肿瘤活性，且早期毒理研究显示出广泛的治疗窗口。

百济已于 2021 年启动 BGB-15025 单药及联合替雷利珠单抗治疗晚期实体瘤患者的 1 期临床试验 (NCT04649385)。这项试验正在全球多个国家进行，预计在 2023 年启动对 BGB-15025 的剂量扩展。

图91: HPK1 靶点全球在研产品进度

药物名称	公司名称	靶点	试验编号	研究阶段
CFI-402411	Treadwell Therapeutics	HPK1	NCT04521413	Phase 2
NDI-101150	Nimbus Therapeutics LLC	HPK1	NCT05128487	Phase 2
BGB-15025	BeiGene Co Ltd	HPK1	NCT04649385	Phase 1
PF-07265028	Pfizer Inc	HPK1	NCT05233436	Phase 1
XYF19	Guangzhong Mingmed Biotech CoLd	HPK1	NCT04037566	Phase 1

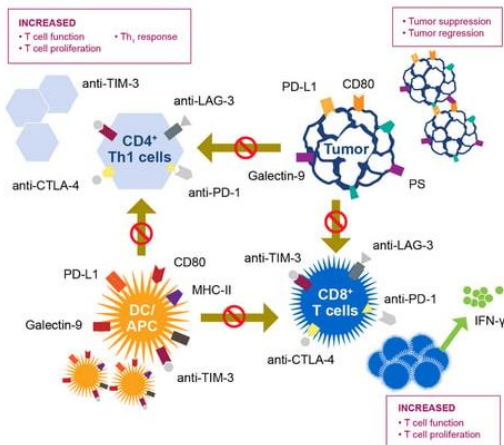
数据来源: 药智网, 医药魔方, 东吴证券研究所

3.4.4. BGB-A425 (TIM-3): 解除免疫抑制, 释放抗肿瘤能力

Surzebiclimab (BGB-A425) 是一款针对 TIM-3 的在研人源化 IgG1 变体单克隆抗体。百济正在进行 surzebiclimab 与替雷利珠单抗联合治疗多种实体瘤的 1/2 期临床试验 (NCT03744468)。

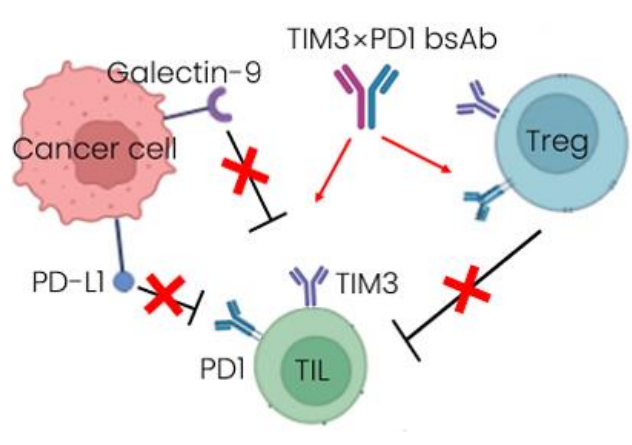
TIM-3 有望解决耐药问题, TIM-3 作为一种负调控的免疫检查点, 存在于包括 T 细胞、Tregs、DC、NK 等多种细胞类型中。TIM-3 与 PD-1 共表达于多种肿瘤上, 且在 PD-1 耐药的肿瘤中表达量增加, 提升 TIM-3 的表达可能是 PD-1 抑制剂的耐药机制之一, 也为 PD-1 和 TIM-3 抗体联合用药以及双特异性抗体提供了依据。TIM-3 表达在分化期末期的 T 细胞上, 并且在 Treg 上的表达也仅限于肿瘤内, 理论上联合用药的安全性也高于 PD-1+CTLA-4。

图92: TIM-3 的肿瘤免疫抑制通路



数据来源: CrownBio, 东吴证券研究所

图93: TIM3 和 PD-1 通路的抗体对抑制肿瘤生长



数据来源: Pubmed, 东吴证券研究所

TIM-3 是目前研究最多的免疫治疗的靶点之一, 但目前国内外尚无已上市药物。诺华、GSK 处于 3 期临床阶段; 罗氏、百济神州处于临床 II 期; 国内的恒瑞、智康弘义则处于 1 期临床试验阶段。诺华 Sabatolimab (MBG453) 剂量递增试验中, 34 例可评价的 ND AML 患者中, 总有效率(ORR)为 41.2%。35 例可评价的 HR-MDS 患者中, ORR 为 62.9%, 其中 CR 8 例, 总体的耐受性良好, 展现了优异的成药潜力。

图94: TIM3 靶点临床在研情况

产品名称	企业名称	类型	靶点	在研适应症	试验编号	联用方案	入组人数	研发进度 (地区)	开始时间
Sabatolimab	诺华	单抗	TIM-3	MDS	NCT04823624	/	20	二期 (美国)	Sep-21
				AML	NCT04150029	MBG453+Venetoclax +Azacitidine	90	二期 (全球)	2020/9/1
				MDS, CMML-2	NCT04266301	MBG453 + Azacitidine	530	三期 (全球)	2020/6/8
				MDS	NCT03946670	MBG453 + hypomethylating agents	127	二期	2019/6/4
				晚期恶性肿瘤	NCT02608268	MBG453 + PDR001	252	一/二期 (全球)	2015/11/23
				多形性胶质母细胞瘤	NCT03961971	MBG453 + spartalizumab +放疗	16	一期 (美国)	2020/2/18
				高风险MDS	NCT04878432	MBG453 + HMA	90	二期 (美国)	2022/3/17
				低风险MDS	NCT04810611	MBG453 + NIS793/ canakinumab	90	一期 (全球)	2021/6/18
Cobolimab	GSK	单抗	TIM-3	非小细胞肺癌	NCT04655976	cobolimab+dostarlimab	750	二/三期 (全球)	2020/12/8
				肝癌	NCT03680508	Cobolimab+Dostarlimab	42	二期 (美国)	2019/12/19
				晚期实体瘤	NCT02817633	TSR-022 + nivolumab	475	一期 (西班牙, 美国)	2016/7/8
BGB-A425	百济神州	单抗	TIM-3	非小头颈癌/肾细胞癌	NCT03744468	BGB-A425 + Tislelizumab/ LBL-007	358	一/二期 (全球)	2018/11/13
BMS-98625	百时美施贵宝	单抗	TIM-3	2线及之后晚期恶性肿瘤	NCT03446040	BMS-986258 + nivolumab	260	一/二期 (全球)	2018/3/8
INCAGN-231	Incyte/Agenus	单抗	TIM-3	晚期恶性肿瘤	NCT03652077	/	40	一期 (美国)	2018/9/24
Sym023	Symphogen	单抗	TIM-3	晚期实体瘤/淋巴瘤	NCT03489343	/	24	一期 (加拿大, 美国)	2018/5/24
LY3321367	礼来	单抗	TIM-3	r/r 实体瘤	NCT03099109	LY3321367 + LY3300054	275	一期 (全球)	2017/4/12
SHR-1702	恒瑞	单抗	TIM-3	AML, MDS	NCT04443751	/	31	一期 (中国)	2020/9/10
				r/r 晚期实体瘤	NCT03871855	SHR-1702 + Camrelizumab	84	一期 (中国)	Apr-19
BC3402	智康弘义	单抗	TIM-3	晚期实体瘤	NCT05690425	/	13	一期 (中国)	2023/2/1
WBP3425	智康弘义	单抗	TIM-3	晚期恶性肿瘤	CTR20201604	/	76	一期 (中国)	2020/8/7
LBL-003	维立志博	单抗	TIM-3	晚期恶性肿瘤	NCT05042908	/	36	一期 (中国)	2021/11/15
LY3415244	礼来	双抗	TIM-3, PD-1	晚期实体瘤	NCT03752177	/	12	一期 (全球)	2018/11/22
RO-712166	罗氏	双抗	TIM-3, PD-1	晚期实体瘤	NCT03708328	/	134	一期 (全球)	2018/10/15
				食道鳞状细胞癌	NCT04785820	/	210	二期	2021/6/25
AZD7789	阿斯利康	双抗	TIM-3, PD-1	r/r 经典霍奇金淋巴瘤	NCT05216835	/	180	一/二期 (全球)	2022/3/18
				NSCLC	NCT04931654	/	81	一/二期 (全球)	2021/9/28

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

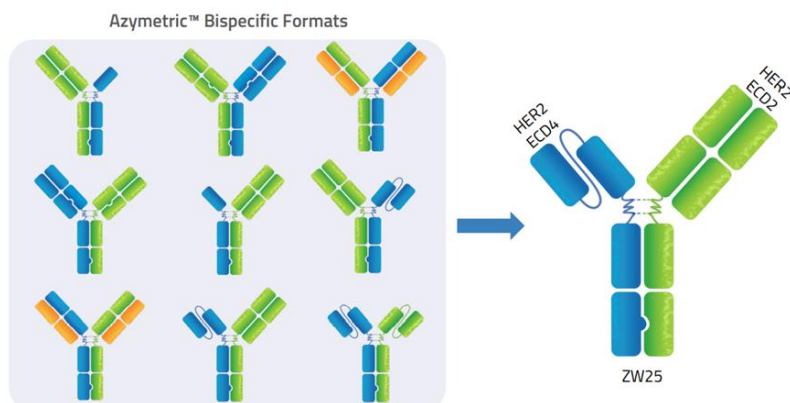
4. 开拓新领域，新技术技术拓展成药边界

4.1. 引起优质资产迅速布局双抗及 ADC 平台

2018年11月，百济神州与ADC龙头Biotech Zymeworks达成合作，以6000万美元预付款+7.02亿美元里程碑金额引进ZW25和ZW49，获得在亚洲（日本除外）、澳大利亚和新西兰的开发和推广的独家授权，从而快速布局双抗及双抗ADC技术。

Zanidatamab (ZW25) 是利用 Azymetric 双特异抗体平台构建的靶向 Her2 的双特异抗体，一侧为 Fab，另一侧为 scFv，分别结合 HER2 的 ECD2 和 ECD4 表位。因为采用 scFv 和 Fab 两种形式，因此其不存在轻链和重链的错配问题。因为其靶向 Her2 的两个不同表位，因此对 Her2 阳性的肿瘤有更高的结合能力，同时其不同的结合表位导致抗体聚集从而增强抗体结合靶点后的内吞；在抗体效应方面，其具有增强的 ADCC，CDC 和 ADCP 等效应，因此对肿瘤细胞具有更强的杀伤能力。

图95: Zanidatamab (ZW25) 结构



数据来源：Zymeworks 官网，东吴证券研究所

ZW25 多项临床试验正在开展，涵盖胃癌、乳腺癌、结直肠癌等多项大适应症，百济联合替雷利珠单抗有望进一步提高疗效。Zymeworks 在 2022 ASCO 会议上公布了 ZW25 联合替雷利珠单抗+化疗一线治疗胃/胃食管结合部腺癌的详细数据，其 ORR 为 75.8%，疾病控制率 DCR 为 100%，中位无进展生存期 (PFS) 为 10.9 个月。从目前的疗效来看其在一线治疗胃/胃食管结合部腺癌的疗效强劲。

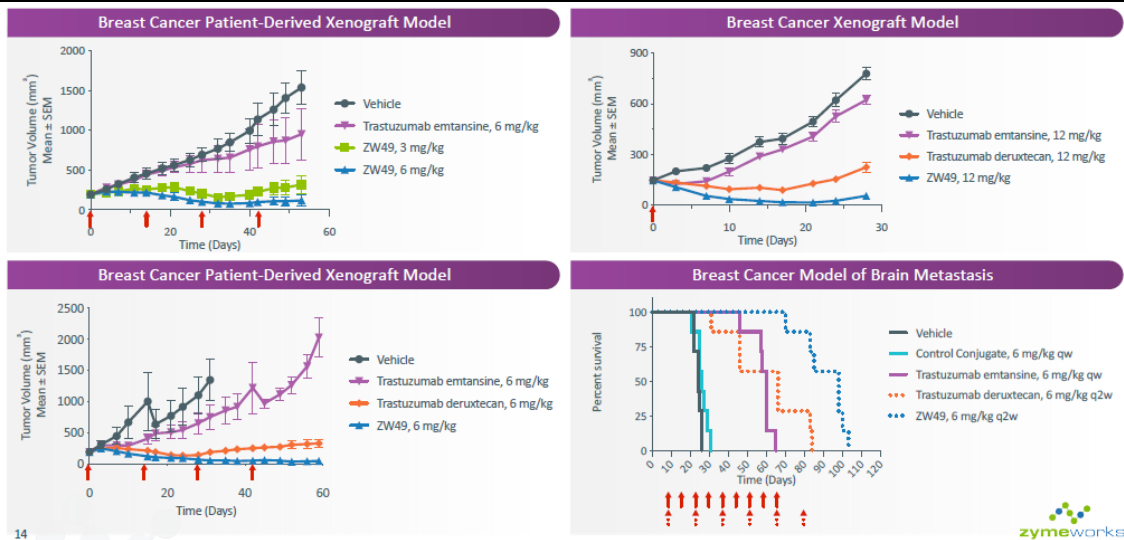
图96: Zanidatamab (ZW25) 正在开展的临床试验

适应症	1a期	1b期	2期	3期	合作
BC/GEA/OC/BTC/CRC	ZWI-ZW25-101,+化疗				zymeworks
GC	ZWI-ZW25-201,+化疗				zymeworks
BC	ZWI-ZW25-202,+哌柏西利, 氟维司群				zymeworks
BTC	ZWI-ZW25-203,单药				zymeworks/百济
GC	ZWI-ZW25-301,替雷利珠单抗				zymeworks/百济
GC/BC	BGB-A137-ZW25-101,替雷				zymeworks/百济

数据来源：百济官网，东吴证券研究所

Zymeworks 在 ZW25 的基础上开发了 ADC 药物 ZW49，ZW49 在小鼠肿瘤模型中表现出比 DS-8201 更强的抗肿瘤活性，ZW49 的优异临床前数据，预示着其可能成为 DS-8201 之后 HER2 靶点又一个潜在重磅药物。目前正在评估 ZW49 在 HER2 实体癌患者中的安全性和有效性(NCT03821233)。

图97: 在小鼠肿瘤模型中，ZW49 表现出比 T-DM1 和 DS-8201 更强的抗肿瘤活性



数据来源：Zymeworks 官网，东吴证券研究所

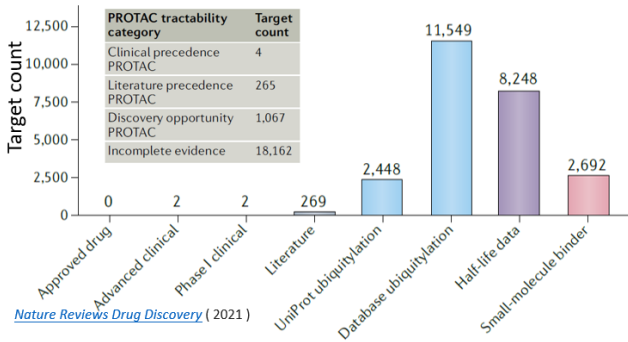
百济正在开发的 ADC 技术采用了 Ambrx 公司的插入非天然氨基酸，正在开发抗体免疫刺激偶联药物(ISAC)，通过肿瘤靶向递送免疫激动剂，将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”。此外，BGB-B167 是百济神州首款内部自主研发、具备「同类首创」潜力的 CEA x 4-1BB 双特异性抗体药物，目前已启动 1 期试验的患者给药工作。

4.2. CDAC 技术平台攻克不可成药靶点

百济神州将其 PROTAC 技术称为 CDAC 平台，开发了新型的 E3 连接酶谱，有望

减少剂量限制性毒性，克服 E3 连接酶相关耐药，扩大靶点谱，一些情况下可以做到器官特异性。目前仅有 10% 的蛋白能用小分子调控，10% 的表面蛋白能用大分子调控，剩下高达 80% 的蛋白因没有明显“口袋”而难以靶向成药。蛋白靶向降解药物 (PROTAC) 理论上只要靶蛋白上有裂缝、缺口等可以短暂落脚点均可实现 PROTAC 降解，理论上使得靶向不可成药的蛋白靶点或耐药突变靶点成为可能。

图98: PROTAC 潜在的靶点数量



数据来源: Nature Review, 东吴证券研究所

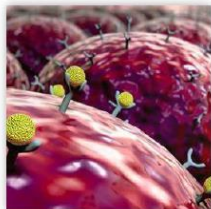
图99: PROTAC 较传统分子的优势

比较内容	传统小分子药物	单克隆抗体药物	小干扰RNA药物	PROTAC
细胞内靶点	√	×	√	√
全身给药	√	√	×	√
组织穿透性	√	弱	弱	√
靶向支架蛋白	×	√	√	√
清除致病蛋白	×	×	√	√
口服生物利用度	√	×	×	√
高效/高选择性药物	弱	√	√	√
催化机制	×	×	√	√

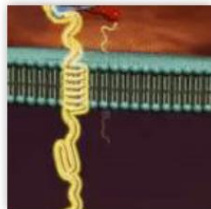
数据来源: 公开资料, 东吴证券研究所

基于新型的 CDAC 平台, 百济神州已经建立起丰富的 CDAC 产品管线。管线的靶点丰富, 涵盖了实体瘤和血液瘤领域。

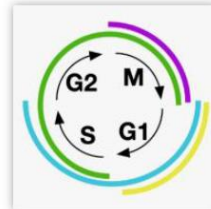
图100: 百济正在开发的 CDAC 项目



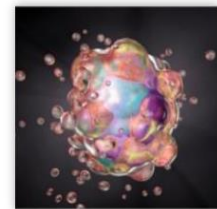
BCR信号
BTK CDAC 靶向
BTK 支架功能



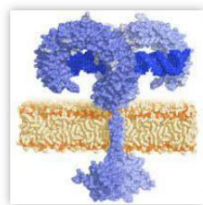
受体酪氨酸激酶
CDAC A
用于治疗肺癌



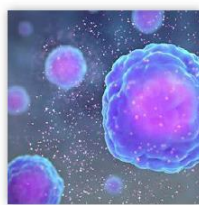
细胞周期
CDAC B
适用于血液恶性肿瘤



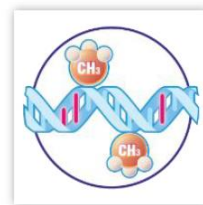
细胞凋亡
CDAC C
适用于血液恶性肿瘤和实体瘤



TLR 信号通路
CDAC D
适用于血液恶性肿瘤和肿瘤免疫学治疗



细胞因子信号通路
CDAC E
适用于血液恶性肿瘤和肿瘤免疫学治疗

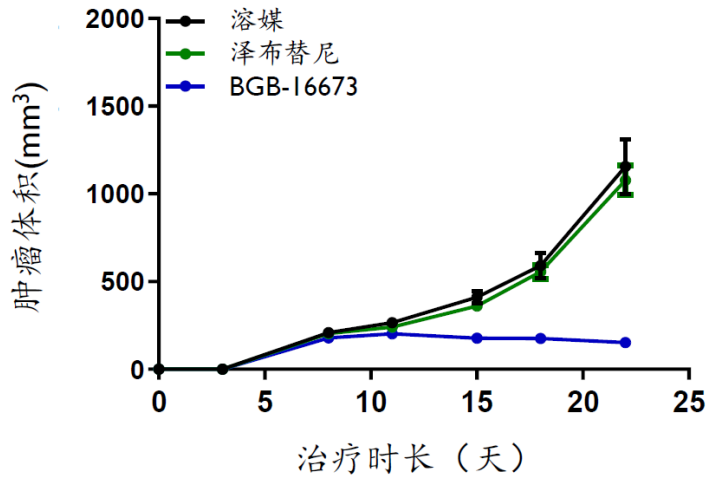


转录/表观遗传学
CDAC F
适用于血液恶性肿瘤

数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

BTK CDAC 项目 BGB-16673 已在国内启动临床，治疗 B 细胞恶性肿瘤，BTK 靶点已经成药，但 BTK CDAC 有望克服 BTK 抑制剂耐药，将加强现有 BTK 靶向药产品组合。临床前数据展现出良好的药理学特性，并且在动物试验中耐受性良好。

图101: BGB-16673 可克服 C481S 耐药性



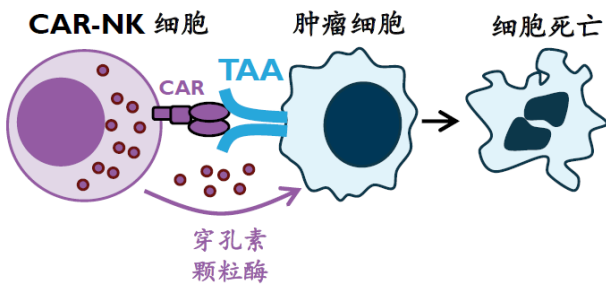
数据来源：公司官网，东吴证券研究所

4.3. 靶向肿瘤的“即用型”NK 细胞

T 细胞疗法尤其是 CAR-T 疗法在血液瘤中已取得重大进展，但针对实体瘤的进展却相对缓慢，NK 细胞则因其天然杀伤肿瘤的能力，已成为学术界和产业界攻克癌症的新希望。

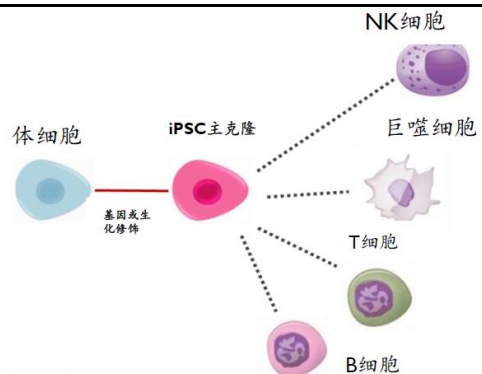
2021 年 6 月，百济神州宣布以 4500 万美元引进 Shoreline Biosciences 的 NK 细胞疗法。双方将共同合作，针对 4 个治疗靶点开发细胞疗法，并有权在未来扩大合作。在合作框架下，百济神州将牵头全球临床开发，Shoreline 负责临床生产。百济神州将拥有全球商业化权利，同时 Shoreline 有权保留 2 个靶点在美国和加拿大的商业化权利。

图102: NK 细胞作用机制



数据来源：pubmed，东吴证券研究所

图103: iPSC 分化机制

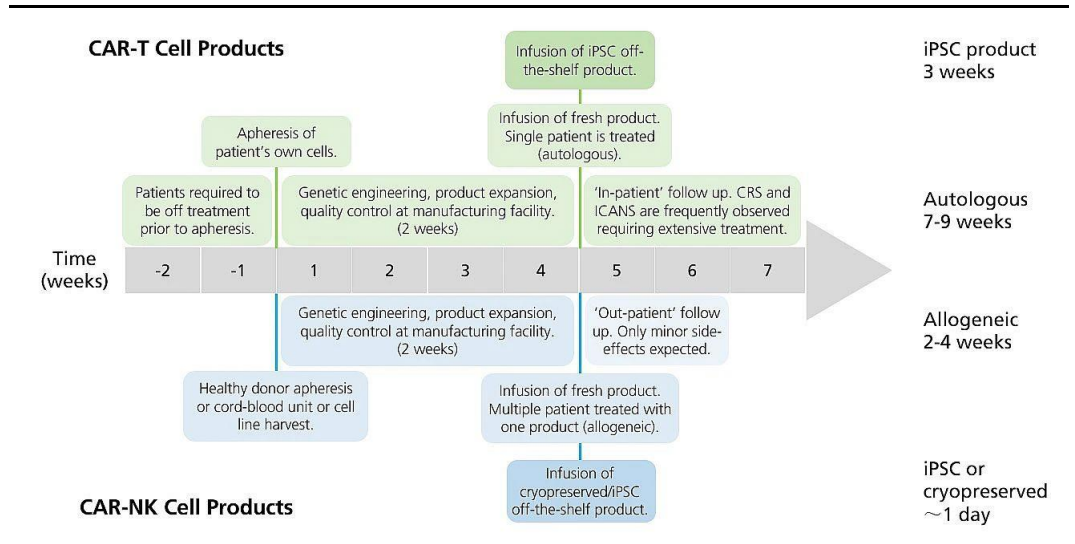


数据来源：Pubmed，东吴证券研究所

Shoreline 致力于开发下一代 NK 细胞和巨噬细胞疗法，主要利用其多能诱导干细胞 (induced Pluripotent Stem Cells, iPSC) 技术平台，开发同种异体“即用型”细胞产品。

目前针对血液瘤和实体瘤的细胞疗法，主要通过自体或者健康供体来源的细胞进行工程化改造及扩增，受到包括转染效率及体外扩增能力等因素限制，导致细胞制剂的生产周期长，成本高，批间差大。使用多能诱导干细胞（induced Pluripotent Stem Cells, iPSC）作为细胞疗法的细胞来源，则能够打破上述诸多限制，包括可以将 iPSC 免疫排斥的相关基因敲除，及免去载体 GMP 制备及质控检测等步骤，降本产出品质稳定的细胞产品等。

图104: CAR-T 细胞和 CAR-NK 细胞产品生产时间线



数据来源: pubmed, 东吴证券研究所

5. 盈利预测与估值

1) **泽布替尼**: 泽布替尼目前国内已经获批了 r/r CLL/SLL、r/r MCL、r/r WM; 欧美获批了 1L 和 r/r CLL/SLL、r/r MCL、1L 和 r/r WM、r/r MZL, 已在美国、中国、欧洲等超过 60 个市场获批多项适应症。泽布替尼正在开展 10 项注册性或注册可用临床试验, 全面覆盖血液肿瘤适应症, 预计 2023 年中国针对 1L CLL/SLL 和 WM 获批上市, 在加拿大和澳大利亚针对 CLL/SLL 获批上市。百济的全球开发布局正在逐步兑现, 泽布替尼是百济第一个超级重磅炸弹产品, 我们预计泽布替尼 2023 年至 2025 年中国销售额分别达到 15.9/22.4/24.8 亿人名币, 海外销售额分别达到 53.2/88.6/131.9 亿人名币。

2) **替雷丽珠单抗**: 替雷丽珠单抗已经在国内取得单药及联合用药的 10 项适应症, 覆盖肺癌、肝癌、胃癌、尿路上皮癌等核心适应症, 目前 CDE 正在审批 1LHCC 及 1L 食管癌的上市申请; 百济已经与诺华达成海外合作开发协议, 已在美国、欧洲、澳大利亚、韩国等地提交多项肺癌适应症上市申请, 预计于 2023 年在美国等市场上市销售, 百济将取得 20%~25% 的销售分成。百济神州已在中国和全球启动或完成了 21 项潜在注册可用临床试验, 包括 13 项 3 期临床试验和 4 项关键性 II 期临床试验, 旨在支持全球和中国的药政申请, 有望成为首个上市的国产 PD-1 产品。我们预计替雷丽珠单抗 2023 年至 2025 年中国销售额分别达到 37.1/47.5/61.1 亿人名币, 海外销售额分别达到

3.2/5.7/11.8 亿人名币。

3) BGB-11417: 我们认为 11417 具备与泽布替尼联合用药的优势条件, 拥有比维奈可拉更好的疗效及安全性, 未来在血液瘤市场的开拓能力及市场价值较大。目前已经在 2022 年的 ASH 年会上展示了治疗非霍奇金淋巴瘤、CLL、AML 和 MM 的 I 期临床数据。评估 BGB-11417 治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤患者以及 r/r CLL/SLL 患者的 II 期研究开始进行患者给药, 我们预计 BGB-11417 将于 2025-2026 年在中美上市, 贡献收入。

4) 引进及合作产品: 截至 2023 年 3 月, 百济神州从外部引进 13 款商业化产品的中国权益, 包括安进的安加维、倍利妥、凯洛斯, BMS 的瑞复美、维达莎, EUSA Pharma 的萨温珂、凯泽百, 百奥泰的普贝希, 以及诺华的泰菲乐、迈吉宁、维全特、飞尼妥、赞可达。百济的商业化团队深耕实体瘤和血液学领域, 将帮助合作产品在中国市场取得优异销售成绩, 我们预计引进产品 2023 年至 2025 年中国销售额分别达到 25.5/32.9/38.7 亿人名币。

根据我们的预测, 百济神州将在 2023 年至 20225 年取得营业收入分别为 140.0 亿、203.0 亿、288.0 亿元, 分别同比增长 46%、45%、38%。根据我们的预测, 百济现有临床后期及商业化产品将在 2030 年实现约 623 亿人名币的销售峰值, 由于百济拥有全球销售能力, 相对估值给予 5 倍 PS, 目标市值约 3115 亿人名币。

图105: 百济神州核心产品收入拆分及收入预测 (亿元)

板块	销售拆分	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
自研板块	销售额总计/亿元	95.66	139.98	203.02	280.02	369.39	479.70	531.29	586.78	623.41
	yoy		46.3%	45.0%	37.9%	31.9%	29.9%	10.8%	10.4%	6.2%
	海外-自研产品收入/亿元	26.64	56.42	94.32	149.75	228.52	333.77	380.31	431.60	464.49
	yoy	234.8%	111.8%	67.2%	58.8%	52.6%	46.1%	13.9%	13.5%	7.6%
	替雷利珠单抗		3.20	5.69	11.83	17.20	27.60	38.64	50.23	62.09
	yoy		0.00	346.8%	108.1%	45.3%	60.5%	40.0%	30.0%	23.6%
	泽布替尼	26.64	53.22	88.63	131.96	186.00	244.22	261.17	278.25	281.59
	yoy	234.8%	99.8%	66.5%	48.9%	41.0%	31.3%	6.9%	6.5%	1.2%
	BGB-11417 (BCL2)				5.96	24.32	57.95	69.30	82.95	92.58
	yoy					307.9%	138.3%	19.6%	19.7%	11.6%
	欧斯伯利单抗 (TIGIT)					1.00	4.00	11.20	20.16	28.22
	yoy						300%	180%	80%	40%
	中国-自研产品收入/亿元	39.4	54.1	71.8	91.6	97.7	99.8	102.6	105.3	107.6
	替雷利珠单抗	28.60	37.10	47.49	61.05	64.87	67.74	70.06	73.20	75.13
	yoy	76.5%	29.7%	28.0%	28.6%	6.3%	4.4%	3.4%	4.5%	2.6%
	泽布替尼	10.46	15.95	22.38	24.79	24.97	21.67	21.93	20.51	20.38
	yoy	53.3%	52.5%	40.3%	10.7%	0.7%	-13.2%	1.2%	-6.5%	-0.6%
帕米帕利	0.371	1.039	1.974	3.355	4.697	6.107	6.717	7.053	7.406	
yoy		180%	90%	70%	40%	30%	10%	5%	5%	
BGB-11417 (BCL2)				2.37	3.15	4.23	3.93	4.54	4.71	
yoy					33%	34%	-7%	16%	4%	
引进板块	中国-引进产品收入/亿元	16.71	25.47	32.86	38.72	43.19	46.18	48.34	49.88	51.30
	安进引进	7.700	10.172	12.248	13.683	14.493	15.217	15.732	16.204	16.690
	yoy		32%	20%	12%	6%	5%	3%	3%	3%
	BMS引进	6.41	8.30	9.74	10.72	11.36	11.93	12.33	12.70	13.08
	yoy	5%	29%	17%	10%	6%	5%	3%	3%	3%
	百奥泰/EUSA引进	2.60	5.00	6.88	8.32	9.54	10.45	11.27	11.78	12.24
	yoy	2726%	92%	38%	21%	15%	10%	8%	5%	4%
	诺华引进	0.00	2.00	4.00	6.00	7.80	8.58	9.01	9.19	9.28
yoy	0%	0%	100%	50%	30%	10%	5%	2%	1%	
合作收入/亿元	12.88	4.00	4.00							

数据来源：Wind，公司财报，东吴证券研究所预测，东吴证券研究所

采用 DCF 估值法，百济神州拥有大量的创新管线，未来有望在全球进行持续商业化，我们给予 3.5% 的永续增长率，WACC 为 8%。根据下表成本及费用关键参数的假设，我们得出，公司目前处于研发后期及商业化阶段的管线绝对估值总数约 2664 亿人名币。百济目前仍有许多优质产品处于早期研发当中，后续随着管线推进，公司的绝对市值水平将持续提升，首次覆盖，给予“买入”评级。

图106: 主要营业成本及费用指标预测 (亿元)

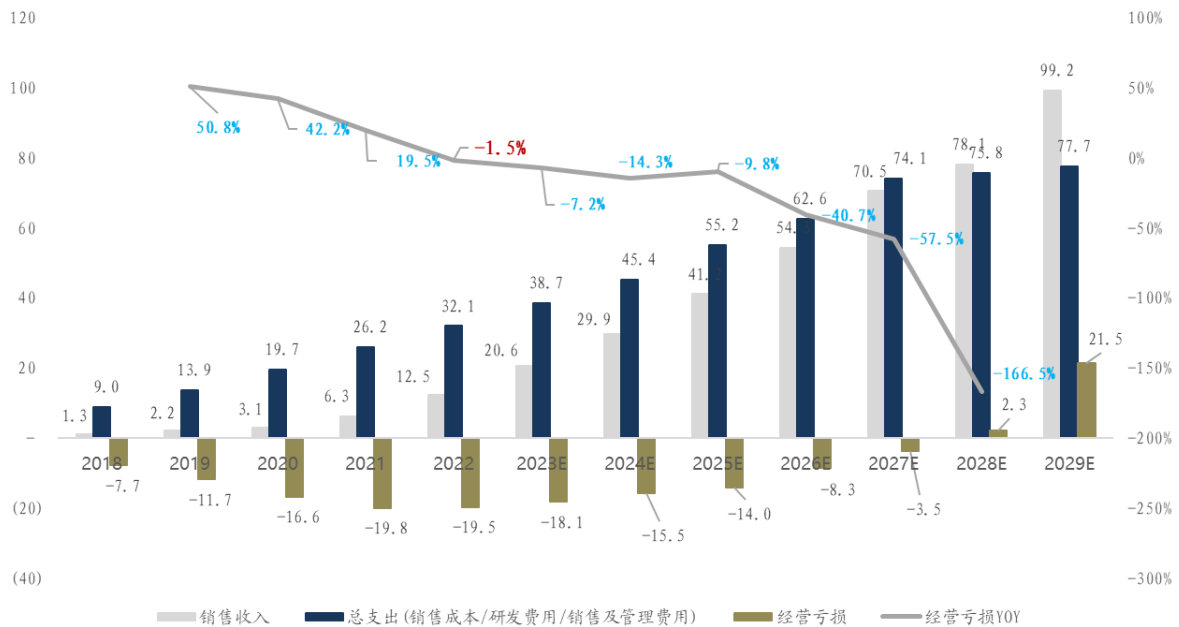
预测	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
收入/亿元	95.66	139.98	203.02	280.02	369.39	479.70	531.29	586.78	623.41
营业成本	18.96	25.20	34.51	44.80	55.41	71.95	79.69	88.02	93.51
毛利/亿元	76.7	114.78	168.51	235.22	313.98	407.74	451.60	498.76	529.90
毛利率	80.2%	82%	83%	84%	85%	85%	85%	85%	85%
销售及管理费用	86.89	118.98	142.11	176.41	194.86	230.26	233.77	234.71	218.19
销售及管理费用率	90.8%	85.0%	70.0%	63.0%	52.8%	48%	44%	40%	35%
研发费用	111.52	118.98	131.96	154.01	175.53	201.47	201.89	205.37	187.02
研发费用率	116.6%	85.0%	65.0%	55.0%	47.5%	42%	38%	35%	30%
其他费用及收益合计	-12.54	7.78	3.96	1.70	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
营业利润/亿元	-134.3	-115.4	-101.6	-93.5	-58.4	-26.0	13.9	56.7	122.7

数据来源：Wind，公司财报，东吴证券研究所预测，东吴证券研究所

根据我们对历史收入和总支出（研发、销售及管理费用）的计算以及未来预测，百

济的经营性亏损同比增速逐年下降，并于 2022 年首次转负（-2%），表现出盈利的趋势信号。百济产品组合放量正在加速，随着规模效应体现及支出项的增速降低并逐渐稳定。我们预测百济神州可能在 2027-2028 年迎来盈利转折年，核心取决于百济未来的费用控制能力和产品放量曲线。

图107：百济神州经营性盈利预测（亿美元）



数据来源：wind，公司财报，东吴证券研究所预测，东吴证券研究所

6. 风险提示

新药研发及审批进展不及预期：公司多款创新药及新适应症研发处于临床 II/III 期阶段。而产品未来收入的增长主要来源于新产品和新适应症的获批，若临床试验或后续结果不及预期，公司将面临收入不及预期等风险。

合作、授权等合作风险：百济与多家药企存在合作关系，存在解约风险。

药品的销售不及预期风险、价格降幅超预期的风险及市场格局竞争加剧的风险

全球业务相关风险：百济神州在全球多个国家进行研发和商业化，公司的全球业务可能受到国际关系变动、当地法律变动等因素变动，可能导致公司业绩变动。

政策影响对产品价格的不确定性：考虑到医保谈判落地的影响，数量变化可能无法弥补价格降低带来的影响。

核心技术人员、高管流失风险：维持核心技术人员队伍和高管团队的稳定是公司管理和研发的关键，核心技术人员的粘性体现出了公司治理和管理的核心竞争力，考虑到未来创新药企的竞争加剧，基于核心技术人员的抢夺将成为公司未来发展的挑战之一，核心技术人员的流失也将成为公司面临的核心风险之一。

百济神州-U 三大财务预测表

资产负债表 (百万元)					利润表 (百万元)				
	2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E
流动资产	36,174	25,588	21,294	21,673	营业总收入	9,566	13,998	20,302	28,002
货币资金及交易性金融资产	26,792	12,488	7,562	3,437	营业成本(含金融类)	1,896	2,520	3,451	4,480
经营性应收款项	2,517	5,890	5,209	9,183	税金及附加	79	112	162	224
存货	1,954	2,245	3,507	3,960	销售费用	5,997	8,399	10,151	12,601
合同资产	0	0	0	0	管理费用	2,695	3,500	4,060	5,040
其他流动资产	4,911	4,965	5,016	5,093	研发费用	11,152	11,898	13,196	15,401
非流动资产	8,050	8,762	8,368	7,874	财务费用	1,309	-538	-64	204
长期股权投资	192	192	192	192	加:其他收益	241	280	365	420
固定资产及使用权资产	3,927	4,488	3,994	3,450	投资净收益	64	70	102	140
在建工程	2,038	2,138	2,238	2,338	公允价值变动	-161	0	0	0
无形资产	715	765	765	715	减值损失	-6	0	0	0
商誉	1	1	1	1	资产处置收益	0	0	0	0
长期待摊费用	166	166	166	166	营业利润	-13,425	-11,542	-10,189	-9,389
其他非流动资产	1,011	1,011	1,011	1,011	营业外净收支	-2	0	0	0
资产总计	44,224	34,350	29,662	29,547	利润总额	-13,427	-11,542	-10,189	-9,389
流动负债	10,303	11,971	17,473	24,947	减:所得税	215	0	0	0
短期借款及一年内到期的非流动负债	3,263	3,263	6,263	11,263	净利润	-13,642	-11,542	-10,189	-9,389
经营性应付款项	2,482	3,117	4,553	5,403	减:少数股东损益	0	0	0	0
合同负债	1,490	1,764	2,071	2,688	归属母公司净利润	-13,642	-11,542	-10,189	-9,389
其他流动负债	3,068	3,827	4,586	5,592	每股收益-最新股本摊薄(元)	-10.05	-8.50	-7.50	-6.91
非流动负债	3,590	3,590	3,590	3,590	EBIT	-12,018	-12,150	-10,354	-9,325
长期借款	1,444	1,444	1,444	1,444	EBITDA	-11,399	-11,562	-9,760	-8,731
应付债券	0	0	0	0	毛利率(%)	80.18	82.00	83.00	84.00
租赁负债	239	239	239	239	归母净利率(%)	-142.60	-82.46	-50.19	-33.53
其他非流动负债	1,907	1,907	1,907	1,907	收入增长率(%)	26.06	46.32	45.04	37.93
负债合计	13,893	15,561	21,063	28,537	归母净利润增长率(%)	-39.95	15.39	11.73	7.85
归属母公司股东权益	30,331	18,789	8,599	1,010					
少数股东权益	0	0	0	0					
所有者权益合计	30,331	18,789	8,599	1,010					
负债和股东权益	44,224	34,350	29,662	29,547					

现金流量表 (百万元)					重要财务与估值指标				
	2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E
经营活动现金流	-7,800	-13,008	-7,716	-10,734	每股净资产(元)	22.44	13.84	6.33	0.74
投资活动现金流	2,415	-1,230	-98	40	最新发行在外股份(百万股)	1,358	1,358	1,358	1,358
筹资活动现金流	-448	-66	2,888	6,569	ROIC(%)	-30.37	-41.18	-51.41	-61.14
现金净增加额	-5,764	-14,304	-4,926	-4,125	ROE-摊薄(%)	-44.98	-61.43	-118.49	-929.26
折旧和摊销	620	589	594	594	资产负债率(%)	31.42	45.30	71.01	96.58
资本开支	-2,335	-1,300	-200	-100	P/E (现价&最新股本摊薄)				
营运资本变动	2,568	-2,050	1,870	-2,030	P/B (现价)	6.91	11.20	24.48	208.34

数据来源:Wind,东吴证券研究所,全文如无特殊注明,相关数据的货币单位均为人民币,预测均为东吴证券研究所预测。

免责声明

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

- 买入：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘在 15% 以上；
- 增持：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于 5% 与 15% 之间；
- 中性：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于 -5% 与 5% 之间；
- 减持：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘介于 -15% 与 -5% 之间；
- 卖出：预期未来 6 个月个股涨跌幅相对大盘在 -15% 以下。

行业投资评级：

- 增持：预期未来 6 个月内，行业指数相对强于大盘 5% 以上；
- 中性：预期未来 6 个月内，行业指数相对大盘 -5% 与 5%；
- 减持：预期未来 6 个月内，行业指数相对弱于大盘 5% 以上。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街 5 号
邮政编码：215021
传真：（0512）62938527
公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

