

再鼎医药 (09688.HK)

由外向内蝶变新生，全球化 biopharma 正在崛起

再鼎医药以 **license-in** 奠定根基，逐渐转向内生创新驱动。公司在早期聚焦全球处于研发后期的 first-in-class/best-in-class 品种，以授权引入的方式与海外优秀公司建立合作伙伴关系。通过积极拓展合作、快速建立管线并步入商业化，截至 2023 年底公司已推动 5 款产品上市销售，营业收入达到 2.67 亿美元。

核心品种行业领先，差异化优势明确。首个上市品种则乐已进入商业化的第 5 个完整年，是医保内唯一单药用于全人群患者一线和复发性卵巢癌维持治疗的 PARP 抑制剂，保持中国卵巢癌领域 PARP 抑制剂院内销售领军者地位；肿瘤电场疗法爱普盾是国内 15 年来首个获批胶质母细胞瘤的创新疗法，并具备非小细胞肺癌、胰腺癌等多瘤种开发潜力；奥马环素为四环素类潜在 BIC，为 CABP 及 ABSSSI 治疗提供新选择；瑞派替尼在晚期 GIST 治疗中疗效、安全性优异，GIST 已被纳入《第二批罕见病目录》。

艾加莫德具备异病同治潜力，有望成长为自免大单品。艾加莫德为 FDA 和 CDE 首个批准的 FcRn 拮抗剂，可针对致病性 IgG 抗体介导的自身免疫性疾病，包括重症肌无力 (MG)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (CIDP)、甲状腺眼病 (TED)、大疱性天疱疮 (BP)、狼疮性肾炎 (LN)、膜性肾病 (MN) 等，潜在适应症多点开花。2024Q1-2 艾加莫德静脉注射剂型卫伟迦在国内销售收入分别达到 1320 万美元和 2320 万美元，并上调 2024 全年收入指引至超过 8000 万美元，有望成长为自免重磅品种。

丰富管线为长期发展赋能，全球化 biopharma 持续成长。公司在经历快速早期积累后，目前已进入“外部引进+自主研发”双线发展的转型阶段，已有 IL-17 Humabody、DLL3 ADC、CCR8 单抗等进入自研创新分子进入临床研究阶段，内生研发持续推进。2024H2-2025H1，公司预计进一步推动组织因子 ADC 产品 Tisotumab Vedotin、M1/M4 型毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂 KarXT 进入上市申请阶段。

公司已制定未来 5 年发展目标，预计 2023-2028 年营业收入复合增速达到约 50%，2028 年营收达到 20 亿美元；力争在 2030 年覆盖一百万患者。预计 2025 年底实现整体盈利。我们预计未来向好趋势持续，2026 年进入正向盈利。

盈利预测与投资建议。预计公司 2024-2026 年营业收入分别为 3.90 亿美元、5.83 亿美元、8.66 亿美元，同比增长率为 46.11%、49.51%、48.66%。对各品种估值加总，预计 2024 年公司合理市值约 365.72 亿元。公司商业化能力强劲，产品管线储备丰富、梯队合理，自研产品国际化前景广阔。我们看好公司长期发展，首次覆盖，给予“买入”评级。

风险提示：研发失败的风险，产品商业化销售不及预期的风险，行业增速不及预期的风险。

财务指标	2022A	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入 (百万美元)	215	267	390	583	866
增长率 yoy (%)	49%	24%	46%	50%	49%
归母净利润 (百万美元)	-443	-335	-312	-184	34
增长率 yoy (%)	37%	25%	7%	41%	119%
EPS 最新摊薄 (美元/股)	-0.46	-0.35	-0.31	-0.18	0.03
净资产收益率 (%)	-42.40%	-42.03%	-64.40%	-61.15%	10.27%
P/E (倍)	-	-	-	-	51.24
P/B (倍)	2.96	3.42	3.64	5.86	5.26

资料来源: Wind, 国盛证券研究所 注: 股价为 2024 年 8 月 22 日收盘价; 1HKD 约对应 0.1283USD

买入 (首次)

股票信息

行业	生物制品
08 月 22 日收盘价 (港元)	13.78
总市值 (百万港元)	13,726.09
总股本 (百万股)	996.09
其中自由流通股 (%)	100.00
30 日日均成交量 (百万股)	2.89

股价走势



作者

分析师 张金洋

执业证书编号: S0680519010001

邮箱: zhangjinyang@gszq.com

分析师 胡偌碧

执业证书编号: S0680519010003

邮箱: huruobi@gszq.com

分析师 宋歌

执业证书编号: S0680523120002

邮箱: songge@gszq.com

相关研究

财务报表和主要财务比率

资产负债表 (百万美元)

会计年度	2023A	2024E	2025E	2026E
流动资产	940	724	688	906
现金	790	734	844	1,065
应收账款及票据	59	96	127	198
存货	45	63	98	134
其他	45	-169	-380	-491
非流动资产	97	96	96	96
固定资产	54	54	54	54
无形资产	28	28	28	28
其他	15	14	14	14
资产总计	1,036	820	785	1,002
流动负债	203	305	453	636
短期借款	0	0	0	0
应付账款及票据	113	156	246	326
其他	90	149	206	310
非流动负债	37	31	31	31
长期债务	0	0	0	0
其他	37	31	31	31
负债合计	240	336	484	667
普通股股本	0	0	0	0
储备	779	467	284	318
归属母公司股东权益	796	484	300	335
少数股东权益	0	0	0	0
股东权益合计	796	484	300	335
负债和股东权益	1,036	820	785	1,002

现金流量表 (百万美元)

会计年度	2023A	2024E	2025E	2026E
经营活动现金流	-198	-291	-114	71
净利润	-335	-312	-184	34
少数股东权益	0	0	0	0
折旧摊销	6	0	0	0
营运资金变动及其他	131	20	70	36
投资活动现金流	-11	235	224	150
资本支出	-8	0	0	0
其他投资	-2	235	224	150
筹资活动现金流	-6	0	0	0
借款增加	0	0	0	0
普通股增加	2	0	0	0
已付股利	0	0	0	0
其他	-9	0	0	0
现金净增加额	-218	-56	110	221

利润表 (百万美元)

会计年度	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入	267	390	583	866
其他收入	0	0	0	0
营业成本	96	151	223	304
销售&管理费用	282	308	323	333
研发费用	266	243	221	195
财务费用	-40	0	0	0
除税前溢利	-335	-312	-184	34
所得税	0	0	0	0
净利润	-335	-312	-184	34
少数股东损益	0	0	0	0
归属母公司净利润	-335	-312	-184	34
EBIT	-374	-312	-184	34
EBITDA	-369	-312	-184	34
EPS (美元)	-0.35	-0.31	-0.18	0.03

主要财务比率

会计年度	2023A	2024E	2025E	2026E
成长能力				
营业收入	24.03%	46.11%	49.51%	48.66%
归属母公司净利润	24.51%	6.82%	41.09%	118.71%
获利能力				
毛利率	64.08%	61.34%	61.79%	64.88%
销售净利率	-125.46%	-80.01%	-31.53%	3.97%
ROE	-42.03%	-64.40%	-61.15%	10.27%
ROIC	-47.03%	-64.40%	-61.15%	10.27%
偿债能力				
资产负债率	23.18%	40.97%	61.72%	66.60%
净负债比率	-99.25%	-151.61%	-280.98%	-318.26%
流动比率	4.63	2.38	1.52	1.42
速动比率	4.41	2.17	1.30	1.21
营运能力				
总资产周转率	0.24	0.42	0.73	0.97
应收账款周转率	5.38	5.03	5.23	5.33
应付账款周转率	1.07	1.12	1.11	1.06
每股指标 (美元)				
每股收益	-0.35	-0.31	-0.18	0.03
每股经营现金流	-0.20	-0.29	-0.11	0.07
每股净资产	0.81	0.49	0.30	0.34
估值比率				
P/E	-7.88	-5.65	-9.59	51.24
P/B	3.42	3.64	5.86	5.26
EV/EBITDA	-5.25	-3.29	-4.99	20.26

资料来源: Wind, 国盛证券研究所 注: 股价为 2024 年 8 月 22 日收盘价

内容目录

由外向内蝶变新生，全球化 biopharma 正在崛起	5
肿瘤	8
尼拉帕利：瞄准合成致死，竞争优势明确	8
PARPi 成为靶向治疗明星方向	8
卵巢癌全人群一线维持治疗奠定行业领导地位	10
爱普盾：首款获批 TTFields 产品，适应症拓展空间广阔	14
肿瘤电场疗法阻断有丝分裂，特异性杀灭肿瘤细胞	15
FDA 唯一批准 TTFields 产品，填补胶质母细胞瘤治疗空白	16
联合治疗价值陆续验证，拓展适应症空间可期	18
Bemarituzumab：唯一临床后期晚期胃癌 FGFR2b 靶向单抗	20
自身免疫	21
艾加莫德：异病同治重磅单品，双剂型拓展应用空间	21
重症肌无力首发上市，靶向治疗新阶段	22
CIDP：30 余年来首个具明确作用机制新疗法	25
IL-17：自研差异化创新分子，耐受性优势明显	28
抗感染&神经	30
甲苯磺酸奥马环素：突破耐药性、提高抗菌活性的新型四环素类抗菌药	30
SUR-DUL：针对不动杆菌多重耐药	32
KarXT：新型抗精神分裂疗法，中枢神经重磅单品	34
精神分裂症人群基数庞大，现有疗法疗效和安全性均有提升空间	34
潜在首个新&双重机制疗法，抗精神分裂与安全并重	35
盈利预测与估值	38
结论	40

图表目录

图表 1：公司发展历史	5
图表 2：再鼎医药管理层团队	5
图表 3：公司重点 license-in 项目	6
图表 4：再鼎医药肿瘤开发管线	7
图表 5：再鼎医药非肿瘤开发管线	7
图表 6：全球 PARP 抑制剂获批及申报上市情况	9
图表 7：PARPi 全球销售收入（亿美元）	9
图表 8：国内 PARPi 院内市场份额变化	9
图表 9：NORA 研究中国人群 OS 数据	10
图表 10：NORA 研究中国人群次要研究终点数据	11
图表 11：PRIME 研究 ITT 人群 PFS 数据	12
图表 12：PRIME 研究不同生物标记物状态人群 PFS 数据	13
图表 13：PRIME 研究不同术后残留病灶人群 PFS 数据	13
图表 14：PRIME 研究 OS 数据	14
图表 15：肿瘤电场治疗通过干扰增殖活性较强的肿瘤细胞分裂达到灭杀肿瘤细胞的效果	15
图表 16：胶质母细胞瘤临床疗法疗效发展	16
图表 17：TTFields 疗法作为 GBM 患者治疗方案研究历程	16
图表 18：TTFields+SOC 治疗 ndGBM 的临床研究数据汇总	17
图表 19：TTFields EF-14 研究 5 年生存率分析数据	18
图表 20：Novocure 临床研究汇总	19
图表 21：TTFields 用于非小细胞肺癌 2 项 3 期临床达到主要终点	19
图表 22：Bemarituzumab 联合化疗 1L FGFR2b 阳性 GC/GEJ 的 2 期 FIGHT 研究数据	21
图表 23：艾加莫德具备异病同治开发潜力	22
图表 24：重症肌无力患者报告的皮质类固醇相关不良反应	23

图表 25:	ADAPT 临床研究有效性数据	24
图表 26:	ADAPT 临床研究有效性数据	24
图表 27:	ADHERE 研究试验设计	26
图表 28:	ADHERE 研究开放标签 A 阶段主要终点数据	27
图表 29:	ADHERE 研究开放标签 A 阶段次要终点数据	27
图表 30:	ADHERE 研究双盲 B 阶段主要终点数据	27
图表 31:	国内 IL-17 靶点研发进展	28
图表 32:	ZL-1102 1b 期临床有效性数据	29
图表 33:	健康受试者静脉注射药物后血浆及肺组织药物浓度	31
图表 34:	奥马环素针对 CABP 和 ABSSSI 治疗 3 期临床研究数据	32
图表 35:	ATTACK 研究有效性数据	33
图表 36:	M4 受体作用机制	35
图表 37:	M1 受体作用机制	35
图表 38:	KarXT 作用机制	36
图表 39:	EMERGENT-1、2、3 试验研究数据	37
图表 40:	再鼎医药核心品种 2024E-2026E 收入（单位：亿元）及毛利率	39
图表 41:	再鼎医药核心品种 DCF 估值	40

由外向内蝶变新生，全球化 biopharma 正在崛起

再鼎医药致力于创新药物疗法开发，解决国内尚未满足的重大医疗需求。通过内部研发和外部合作共同打造强大产品管线，拥有从早期药物发现、临床研发、生产到商业化的全面整合能力。公司成立于 2014 年 3 月，同年 8 月获得 3000 万美元的 A 轮融资；2015 年 10 月在上海建立研发中心，2016 年 1 月完成 1.06 亿美元的 B 轮融资；2017 年在纳斯达克上市，融资 1.72 亿美元；2020 年 9 月在港交所二次上市，融资 59.4 亿港元。

图表1: 公司发展历史



资料来源：再鼎医药推介材料，再鼎医药公众号，国盛证券研究所

公司创始人杜莹博士深耕生物医药产业超过 30 年。1994 年杜莹博士开始任职于美国辉瑞，2002 年归国创办和记黄埔医药，先后开发 5 个进入临床试验阶段的 1.1 类新药。包括首个进入绿色审批通道的产品，2 个产品进入全球 3 期临床。2012 年杜莹博士加入红杉资本，主导投资华大基因、喜康生物、贝达药业等。2014 年创立再鼎医药，投身创新药物开发产业。

图表2: 再鼎医药管理层团队

高管	职位	既往履历
杜莹博士	创始人、董事长兼首席执行官	曾任辉瑞全球代谢类疾病项目转让及兼并收购部门科学主管；和记黄埔医药、和黄医药联合创始人、首席执行官及首席科学官；红杉资本中国基金董事总经理。
Josh Smiley 先生	总裁兼首席运营官	礼来公司首席财务官。
Rafael G. Amado 博士	总裁，全球研发负责人	Allogene Therapeutics, Inc. 执行副总裁、研发负责人兼首席医学官；Adaptimmune, LLC 首席医学官、研发总裁；葛兰素史克高级副总裁、肿瘤研发全球负责人；安进肿瘤领域临床研究和全球开发执行总监。
陈娅静博士	首席财务官	阿斯利康美国肿瘤业务部首席财务官、全球肿瘤业务部财务总监。
F. Ty Edmondson 博士	首席法务官	渤健公司高级副总裁、首席公司顾问及助理公司秘书，曾任首席合规官及首席商务顾问等；Sepracor 公司的副总裁、副总法律顾问和公司秘书；卫材、波士顿科学和百时美施贵宝国际和美国 FDA 的工作；Royston Rayzor 律师事务所律师。

资料来源：再鼎医药官网，国盛证券研究所

再鼎医药的开放式创新主要体现在三个层面。第一在产品，聚焦 best-in-class/ first-in-class；第二在平台，与伙伴进行平台型合作，助力早期药物研发；第三是产学研转化，在全球范围与科研院所、临床机构深度结合，从早研端造出重磅炸弹药物。

纵观再鼎医药发展历程，第一阶段为 VIC 模式，即知识产权、研发外包、风险投资结合；第二阶段借助 license-in，引入海外处于临床后期开发的创新药物，在国内完成桥接试验后上市；第三阶段聚焦“自主研发+外部合作”双轮驱动发展战略。

公司成立初期恰逢国内创新药行业从无到有，新药研发和审批尚处早期摸索阶段，从项目立项到最终实现商业化周期漫长、成功率低。而 License-in 模式可高效吸收海外优质管线，降低产品研发投入和风险，实现快速上市。

图表3: 公司重点 license-in 项目

产品名称	靶点机制	合作时间	对手方	权益范围	首付款 / 百万美元	里程碑/百万美元
尼拉帕利	PARP1/2	2016.09	Tesaro (被 GSK 收购)	中国内地、香港和澳门	-	-
甲苯磺酸奥马环素	四环素类抗菌药	2017.04	Paratek (被 Novo Holdings 收购)	大中华区	7.5	-
Bemarituzumab	FGFR2b	2017.12	Five Prime (被安进收购)	大中华区	5	39
舒巴坦- Durlobactam	β-内酰胺组合药	2018.04	Entasis (被 Innoviva 收购)	亚太地区	5	98.6
肿瘤电场治疗	TTFields	2018.09	Novocure	大中华区	15	78
瑞派替尼	KIT, PDGFRα	2019.06	Deciphera (被小野制药收购)	大中华区	20	185
Repotrectinib	ROS1、TRK A/B/C	2020.07	Turning Point (被 BMS 收购)	大中华区	25	151
Efgartigimod	FcRn	2021.01	Argenx	大中华区	75	100
Adagrasib	KRAS G12C	2021.05	Mirati (被 BMS 收购)	大中华区	65	273
KarXT	乙酰胆碱受体	2021.11	Karuna (被 BMS 收购)	大中华区	35	152
tisotumab vedotin-tftv	TF-ADC	2022.09	Seagen (被辉瑞收购)	大中华区	30	-

资料来源：医药魔方，再鼎医药 2023 年报，药融圈，FIERCE Pharma，CPHI 制药在线，凯莱英药闻，国盛证券研究所

2017 年后，中国正式加入 ICH，全球互认药物审评审批的临床试验数据，进口创新药进入中国市场加速，国内外创新药上市时间差窗口逐渐消失。行业背景变化之下，公司灵活调整发展战略，在 license-in 方面侧重全球权益，规避同质化内卷竞争；此外自行主导后期临床试验，注入原创研发力量。通过探索药物联用、开发新适应症深挖产品价值。

目前再鼎医药目前已建立超过 50 条临床阶段或计划临床阶段管线，覆盖肿瘤、感染、中枢神经系统疾以及自身免疫疾病 4 个领域。其中 8 个引入产品已在国内获批，3 个具有全球权益的自主研发管线进入临床研究阶段。

图表4: 再鼎医药肿瘤开发管线

	临床项目	临床前	I 期	II 期	III 期/关键性	申报国家/地区	获批		拥有商业化权益的地区
							美国	中国内地	
肿瘤	则乐 ¹ (PARPi)	卵巢癌 (一线维持治疗) ¹ 卵巢癌 (铂敏感复发性卵巢癌维持治疗) ¹					★ ★	★ ★	中国内地、中国香港、中国澳门
	爱普盾 ² OPTUNE	胶质母细胞瘤 (GBM) ² 非小细胞肺癌 非小细胞肺癌脑转移 (NSCLC BM)				★ 美国	★	★	大中华区
	肿瘤电场治疗	胰腺癌 胃癌 ³							
	望乐 (KIT, PDGFRA)	胃肠间质瘤 (GIST) (四线) ⁴					★	★	大中华区
	tivdak ⁵ (TF ADC)	宫颈癌 (二线r/m) 宫颈癌 (一线r/m, 联合用药) ^{5*} 其他瘤种 (单药/联合用药) ^{6*}					★		大中华区
	AUGTYRO (ROS1, TRK)	ROS1+ 非小细胞肺癌 NTRK+ 实体瘤					★ ★	★	大中华区
	Bemarituzumab (FGFR2b)	FGFR2b+ 胃癌, 胃食管结合部癌 ⁷							大中华区
	Zipalertinib (EGFR Ex20ins)	EGFR基因20外显子插入突变非小细胞肺癌							大中华区
	ZL-1218 (CCR8)	实体瘤							全球
	ZL-1310 (DLL3)	小细胞肺癌							全球

资料来源: 再鼎医药推介材料, 国盛证券研究所

图表5: 再鼎医药非肿瘤开发管线

	临床项目	临床前	I 期	II 期	III 期/关键性	申报国家/地区	获批		拥有商业化权益的地区
							美国	中国内地	
抗感染疾病	纽再乐 ¹	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSI) 社区获得性细菌性肺炎 (CABP)					★ ★	★ ★	大中华区
	鼎优乐	由鲍曼-醋酸钙不动杆菌复合体敏感分离株引起的医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎					★	★	亚太地区 ⁸
中枢神经系统疾病	Xanomeline-Trospium (KarXT)	精神分裂症 精神分裂症 (辅助治疗)* 阿尔茨海默症引起的精神障碍 (ADP)				★ 美国			大中华区
	卫伟迦 TM 卫力迦 TM	全身型重症肌无力 (gMG) 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病 (CIDP) 大疱性类天疱疮 (BP) 甲状腺眼病 (TED)* 肌炎 (myositis)*				★ 中国内地	★ ★	★	大中华区
自身免疫性疾病	艾加莫德 (FcRn)	血清阴性 gMG* 眼肌型 MG* 免疫性肾脏病 (LN, MN) ⁹							
	ZL-1102 (IL-17)	银屑病							全球

资料来源: 再鼎医药推介材料, 国盛证券研究所

公司有望达成多项里程碑:

肿瘤电场治疗

- 2024Q4 向 NMPA 提交肿瘤电场治疗用于铂类治疗后出现疾病进展的二线及以上 NSCLC 的上市许可申请 (MAA);
- Novocure 将于 2024Q4 公布用于局部晚期胰腺癌的 3 期临床研究 PANOVA-3 的主要数据。

TF ADC 提交用于化疗期间或化疗后疾病发生进展的复发或转移性宫颈癌的 BLA;

瑞普替尼提交用于 NTRK 阳性实体瘤的补充新药上市申请;

艾加莫德

- 2024Q4 在大中华区加入艾加莫德预充式皮下注射用于治疗甲状腺眼病 (TED) 的注册性临床研究;
- 2025 年初加入血清阴性 gMG 和眼肌型重症肌无力 (MG) 的全球注册性 3 期研究, 以将适应证扩展到更广泛的 MG 人群;
- Argenx 将于 2024Q4 公布 2/3 期研究 ALKIVIA 的主要数据, 该研究评估艾加莫德用于免疫介导的坏死性肌病 (IMNM)、抗合成酶综合征 (ASyS) 和皮炎 (DM) 三种肌炎亚型的疗效。再鼎医药将于 2024Q4 加入这项研究的 3 期研究部分。

KarXT

- 提交用于精神分裂症的 NDA;
- 预计将于 2024 年底公布精神分裂症注册性桥接研究主要数据;
- BMS 将于 2024 年下半年公布评估用于精神分裂症长期安全性研究的 EMERGENT-4 和 EMERGENT-5 的数据。

DLL3 ADC 有望在 2024 年底-2025 年初公布用于复发和难治性二线及以上 SCLC 患者的全球 1 期研究的剂量递增数据。

CCR8 单抗将于 2024 年 9 月在 2024 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 年会上公布用于实体瘤的全球 1 期研究的初步临床药代动力学 (PK) 和药效动力学 (PD) 分析。

预计公司 **2025Q4** 实现整体盈利, **2026** 年实现正向盈利; 至 **2028** 年, 公司将着力实现产品销售收入 **20 亿美元** 的目标。

肿瘤

尼拉帕利: 瞄准合成致死, 竞争优势明确

尼拉帕利是一种口服 PARP 抑制剂, 可选择性抑制 PARP-1 和 PARP-2 活性, 阻断细胞对 DNA 损伤修复能力。2016 年 9 月, 再鼎医药与 Tesaro (后由 GSK 收购) 达成合作, 于中国内地、香港及澳门开发、生产及商业化尼拉帕利, 用于诊断及预防任何人类疾病或症状 (前列腺癌除外)。

2017 年 3 月, 尼拉帕利首次获得批准上市; 在中国于 2019 年 12 月获批, 用于对铂类化疗完全或部分缓解的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年患者的 1 类维持治疗; 2020 年 9 月新增对一线铂类化疗完全或部分缓解的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成年患者维持治疗适应症。

PARPi 成为靶向治疗明星方向

PARP (Poly ADP-ribose polymerase) 全称为多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶, 是一种 DNA 修复酶, 在 DNA 损伤修复、维持基因组稳定性方面起着重要作用。PARP 参与多项生物学过程, 包括 DNA 修复和凋亡诱导等。其中 PARP1 在细胞中承担 PARP 家族 90% 以上的功能, 是 DNA 损伤修复中的关键作用因子, 通过与 DNA 损伤位点相结合 (大多为单链 DNA 断裂) 并且催化多聚 ADP 核糖链在蛋白底物上的合成, 募集 DNA 修复蛋白到损伤位点共同修复 DNA 损伤。

DNA 修复分为单链/双链修复，主要参与酶分别是 PARP 和 BRCA。当 BRCA 突变发生在同源重组修复(HRR)缺陷的肿瘤细胞中，此时 DNA 双链修复功能被抑制。当使用 PARP 抑制剂继续阻断单链修复途径时，细胞增殖过程中发生的遗传错误无法修复，将导致 DNA 功能严重破坏，从而诱导肿瘤细胞死亡。协同合成致死机制的靶向药物 PARP 抑制剂(PARPi)由此诞生。

目前全球范围内共有 6 款 PARP 抑制剂获批上市，主要围绕卵巢癌及前列腺癌；其中有 4 款在中国获批。

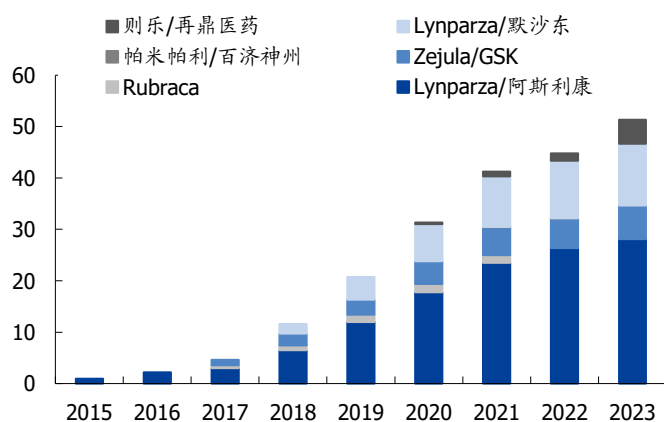
图表6: 全球 PARP 抑制剂获批及申报上市情况

产品	公司	阶段	首次获批	中国获批	中国获批/申报适应症
奥拉帕利	阿斯利康/默沙东	已上市	2014-12	2018-08	1.铂敏感复发性卵巢癌维持治疗 2.BRCA1/2 突变晚期卵巢癌一线维持治疗 3.BRCA 突变且既往治疗失败的去势抵抗性前列腺癌 4.联合贝伐珠单抗用于 HRD 阳性卵巢癌一线维持治疗
鲁卡帕尼	Clovis	已上市	2016-12	/	/
尼拉帕利	GSK/再鼎	已上市	2017-03	2019-12	1.铂敏感复发性卵巢癌维持治疗 2.铂敏感复发性卵巢癌一线维持治疗
他拉唑帕尼	辉瑞	已上市	2018-10	/	/
氟唑帕利	恒瑞/豪森	已上市	2020-12	2020-12	1.三线治疗伴有胚系 BRCA 突变铂敏感复发性卵巢癌 2.铂敏感复发性卵巢癌维持治疗
帕米帕利	百济神州	已上市	2021-04	2021-04	三线治疗伴有胚系 BRCA 突变铂敏感复发性卵巢癌
塞纳帕利	英派药业	NDA	/	/	晚期卵巢癌一线维持治疗

资料来源: 医药魔方, 国盛证券研究所

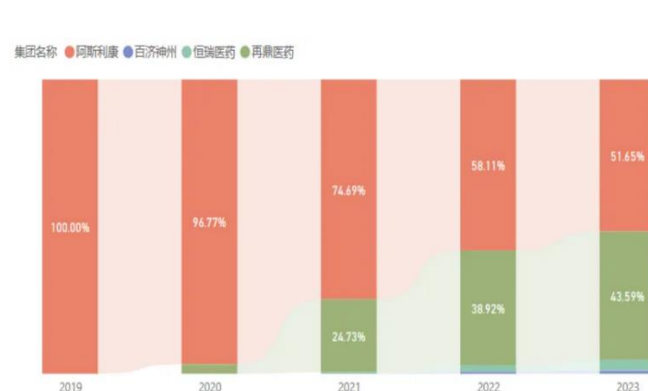
全球 PARP 抑制剂市场规模持续扩张，主要产品为阿斯利康/默沙东奥拉帕利和 GSK/再鼎医药尼拉帕利。在国内，PARP 抑制剂陆续进入医保后竞争格局逐年多元化，目前尼拉帕利已接近曾一家独大的奥拉帕利市场份额，2023 年院内销售额约 7 亿元、总销售额约 12 亿元。奥拉帕利和尼拉帕利已占据 PARP 抑制剂市场的绝大部分，优势明显。

图表7: PARPi 全球销售收入 (亿美元)



资料来源: 医药魔方, 国盛证券研究所

图表8: 国内 PARPi 院内市场份额变化



资料来源: 医药魔方, 国盛证券研究所

在同类 PARPi 中，尼拉帕利具有差异化优势：

- 更强的 PARP 捕获活性，约为奥拉帕利 2 倍，可更持久捕获且固定于 DNA 断裂位点，阻碍后续 DNA 修复；
- 半衰期长达 36 小时，疗效良好，实现每日一次的便捷给药；
- 唯一可通过血脑屏障的 PARPi 药物，可用于治疗脑转移的卵巢癌患者；
- 具有独特的代谢途径——羧酸酯酶代谢，药物相互作用较少，不影响高血压及糖尿病常见药物的使用。

卵巢癌全人群一线维持治疗奠定行业领导地位

卵巢癌是中国发病率最高的妇科肿瘤之一，根据全球癌症统计 2020 年版，在中国每年有超过 5.5 万例新发患者和 3.7 万例死亡患者。尽管卵巢癌经过初始含铂化疗后可以得到缓解，但大多数患者都会无可避免地面临复发。

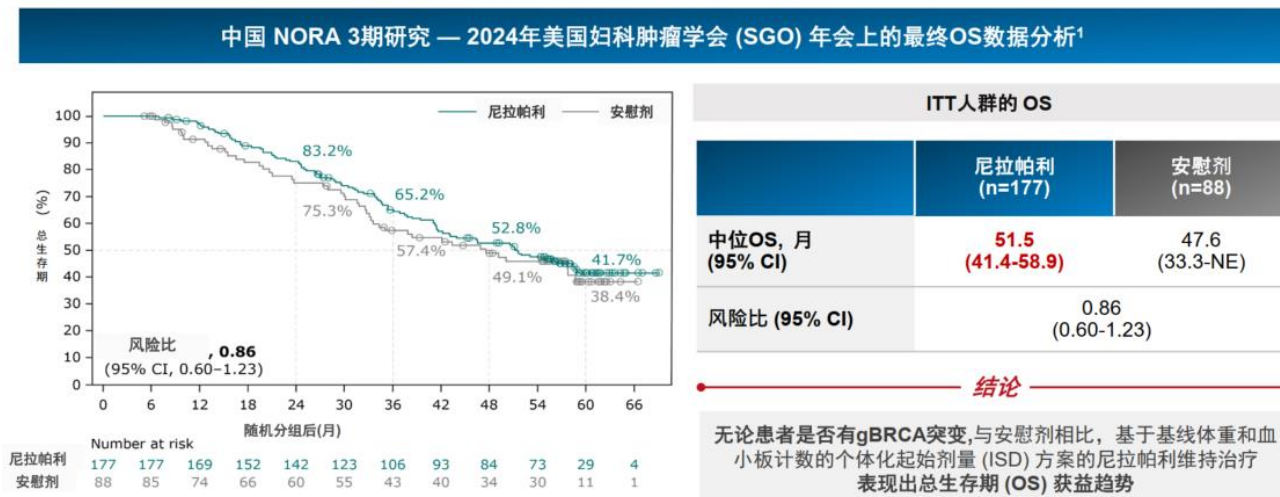
对于卵巢癌二线维持治疗，在中国铂敏感复发卵巢癌患者中无论患者生物标志物状态如何，与安慰剂相比，接受尼拉帕利个体化起始剂量方案（ISD）维持治疗显示延长患者总生存期（次要研究终点）的有利趋势。

2024 年 3 月，基于中国人群的 PARP 抑制剂用于卵巢癌维持治疗的 III 临床 NORA 研究于 2024 SGO 大会进行 LBA 口头报告。

总生存期方面，与安慰剂组相比，总人群/gBRCA/非 gBRCA 亚组尼拉帕利维持治疗后 OS 均呈现获益趋势，风险比值均小于 1。

- 研究入组总人群，尼拉帕利维持治疗 5 年生存率达 41.7%，5 年中位 OS 达 51.5 个月（95%CI, 41.4–58.9）vs 安慰剂组 47.6 个月（95%CI, 33.3–NE），风险比（HR）0.86（95% CI, 0.60–1.23）；
- gBRCA 突变患者 5 年生存率为 41.9%，中位 OS 为 56.0 个月（95%CI, 36.1–NE）vs 安慰剂组 47.6 个月（95%CI, 31.6–NE），HR 0.86（95% CI, 0.46–1.58）；
- 非 gBRCA 突变的患者 5 年生存率为 41.6%，中位 OS 为 46.5 个月（95%CI, 41.0–NE）vs 安慰剂组 46.9 个月（95%CI, 31.8–NE），HR 0.87（95% CI, 0.56–1.35）。

图表9: NORA 研究中国人群 OS 数据



资料来源：再鼎医药推介材料，国盛证券研究所

其他次要终点方面，无论 gBRCA 突变状态如何，尼拉帕利在疾病进程中间结局，如无铂间期（CFI），至首次后续治疗时间（TFST）和无疾病进展时间 2（PFS-2）的结果均优于安慰剂。

- CFI: 尼拉帕利组 19.7 个月 vs 安慰剂组 10.1 个月；

- TFST: 尼拉帕利组 16.6 个月 vs 安慰剂组 7.7 个月;
- PFS-2: 尼拉帕利组 27.5 个月 vs 安慰剂组 17.3 个月。

图表10: NORA 研究中国人群次要研究终点数据

		gBRCA突变		非gBRCA突变	
		尼拉帕利 (n=65)	安慰剂 (n=35)	尼拉帕利 (n=112)	安慰剂 (n=53)
CFI	中位值, 月 (95% CI)	20.4 (15.8–53.2)	10.8 (7.8–11.8)	16.8 (13.4–23.2)	9.9 (7.5–12.4)
	风险比 (95% CI)	0.34 (0.20–0.57)		0.56 (0.38–0.82)	
TFST	中位值, 月 (95% CI)	18.4 (13.1–31.8)	8.7 (6.2–9.8)	14.6 (11.7–19.8)	7.7 (5.7–9.4)
	风险比 (95% CI)	0.34 (0.21–0.55)		0.43 (0.29–0.62)	
PFS-2	中位值, 月 (95% CI)	32.7 (22.0–51.5)	15.1 (10.5–21.8)	24.3 (21.2–32.6)	17.3 (12.3–25.8)
	风险比 (95% CI)	0.33 (0.20–0.56)		0.67 (0.44–1.01)	
ITT 人群	PFS	TFST	CFI	PFS-2	OS
中位值, 月					
尼拉帕利	18.3	16.6	19.7	27.5	51.5
安慰剂	5.4	7.7	10.1	17.3	47.6
风险比 (95% CI)	0.32 (0.23–0.45)	0.39 (0.29–0.52)	0.47 (0.34–0.64)	0.52 (0.38–0.71)	0.86 (0.60–1.23)

资料来源: 逸仙妇科专业版, 国盛证券研究所

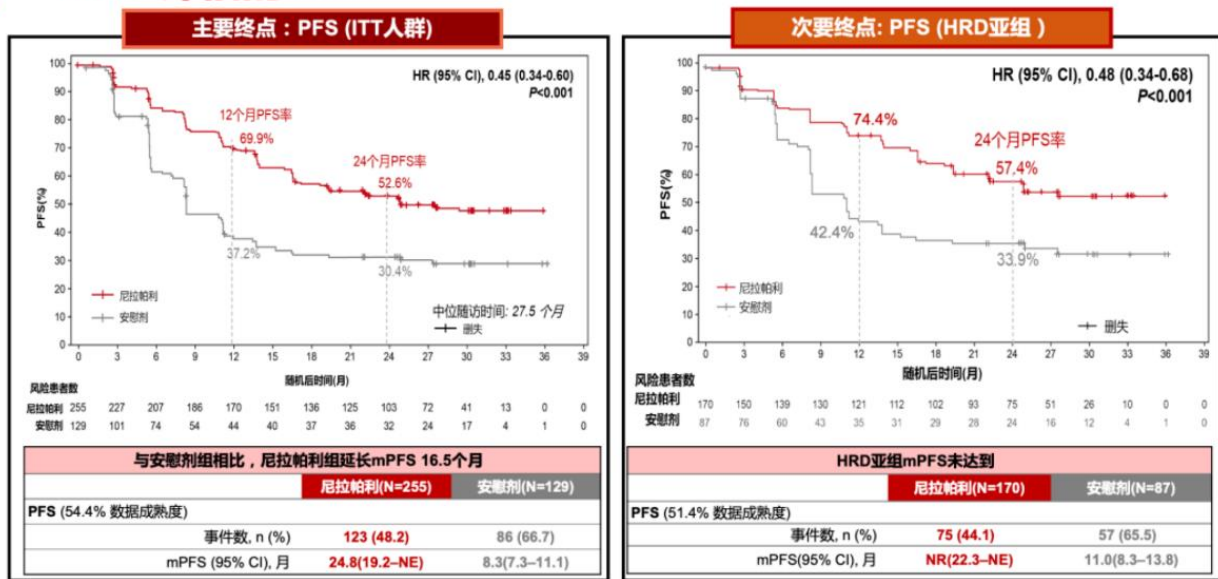
对于卵巢癌一线维持治疗, 无论生物标记物状态和术后残余病灶状态如何, 与安慰剂相比, 尼拉帕利个体化起始剂量作为新诊断晚期卵巢癌一线维持治疗具有统计学意义和临床意义的 PFS 获益。

2022 年 3 月, 尼拉帕利用于中国新诊断晚期卵巢癌一线维持治疗的 3 期临床 PRIME 研究于 2022 SGO 大会进行 LBA 口头报告。

- 无论 gBRCA 突变或 HRD 状态如何, 尼拉帕利均显著延长 PFS
 - ✓ ITT 人群, 尼拉帕利维持治疗显著延长患者 PFS (24.8 个月 vs 8.3 个月), 降低疾病进展风险 55%。其中 12 个月和 24 个月尼拉帕利组依然有 69.9%(vs37.2%) 和 52.6% (vs30.4%) 患者未进展。与安慰剂组相比, 尼拉帕利组均有显著提高, 与主要结果的获益保持一致。
 - ✓ HRD 阳性人群, 尼拉帕利维持治疗显著延长患者 PFS(24.8 个月 vs 8.3 个月), 降低疾病进展风险 52%。其中 12 个月和 24 个月尼拉帕利组依然有 74.4% (vs42.4%) 和 57.4% (vs33.9%) 患者未进展, 高于安慰剂组。

图表11: PRIME 研究 ITT 人群 PFS 数据

BICR评估的PFS



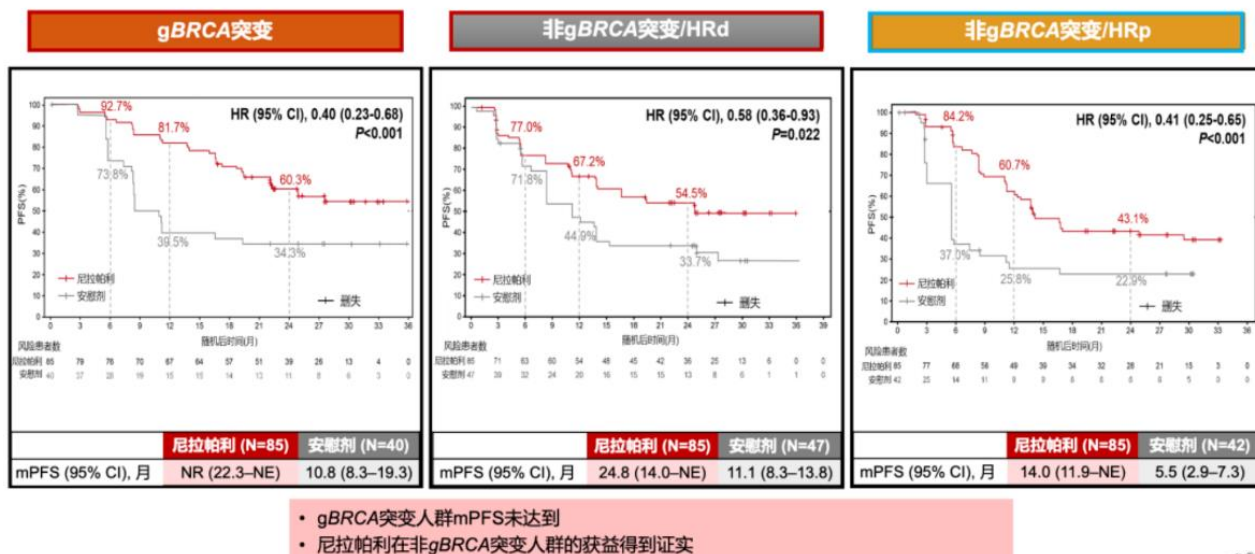
资料来源：再鼎医药公众号，国盛证券研究所

➤ 无论生物标记物状态，全人群均有获益

- ✓ gBRCA 突变患者，尼拉帕利延长 PFS。尼拉帕利降低疾病进展风险 60%，中位 PFS 尚未达到 vs 安慰剂组 10.8 个月。其中在 1 年和 2 年的时候尼拉帕利组依然有 81.7%（安慰剂 39.5%）和 60.3%（vs34.3%）的患者未进展，明显高于安慰剂组。
- ✓ 非 gBRCA 突变/HRd 患者，观察到尼拉帕利 PFS 获益。尼拉帕利降低疾病进展风险 42%，中位 PFS 24.8 个月 vs 安慰剂组 11.1 个月。其中在 1 年和 2 年的时候尼拉帕利组依然有 67.2%（安慰剂 44.9%）和 54.5%（vs33.7%）的患者未进展，明显高于安慰剂组。
- ✓ 非 gBRCA 突变/HRp 患者，同样观察到尼拉帕利 PFS 明显获益。尼拉帕利降低疾病进展风险 59%，中位 PFS 14.0 个月 vs 安慰剂组 5.5 个月。尼拉帕利组 6 个月 PFS 率 84.2%（vs 37%），提示尼拉帕利维持治疗可使得更多的患者处于铂敏感的状态，为后续治疗提供基础。12 个月、24 个月尼拉帕利组未进展的患者依然高于安慰剂组（分别是 60.7%vs25.8%和 43.1%vs22.9%），持续获益。

图表12: PRIME 研究不同生物标记物状态人群 PFS 数据

不同生物标记物状态人群的PFS获益

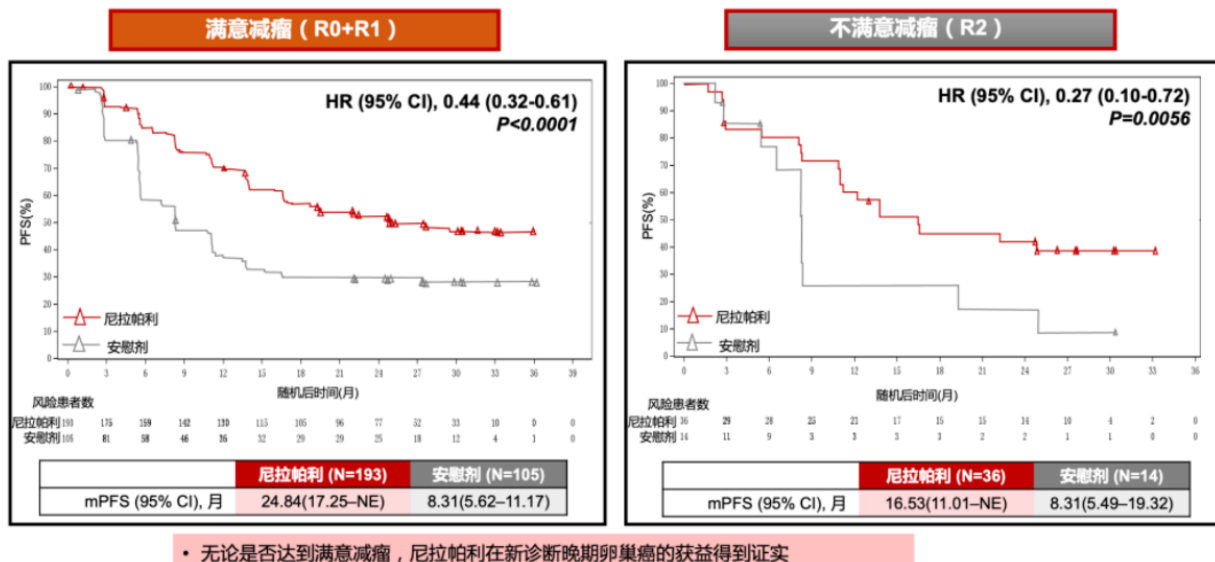


资料来源: 再鼎医药公众号, 国盛证券研究所

- 无论术后残余病灶状态如何, 全人群均有获益
 - 满意减瘤 (R0+R1) 患者中, 尼拉帕利获益明显: 尼拉帕利降低疾病进展风险 56% (中位 PFS: 24.84 个月 vs 8.31 个月)。
 - 不满意减瘤 (R2) 患者中, 尼拉帕利获益得到证实: 尼拉帕利降低疾病进展风险 73% (中位 PFS: 16.53 个月 vs 8.31 个月)。

图表13: PRIME 研究不同术后残留病灶人群 PFS 数据

不同术后残留病灶人群的PFS获益



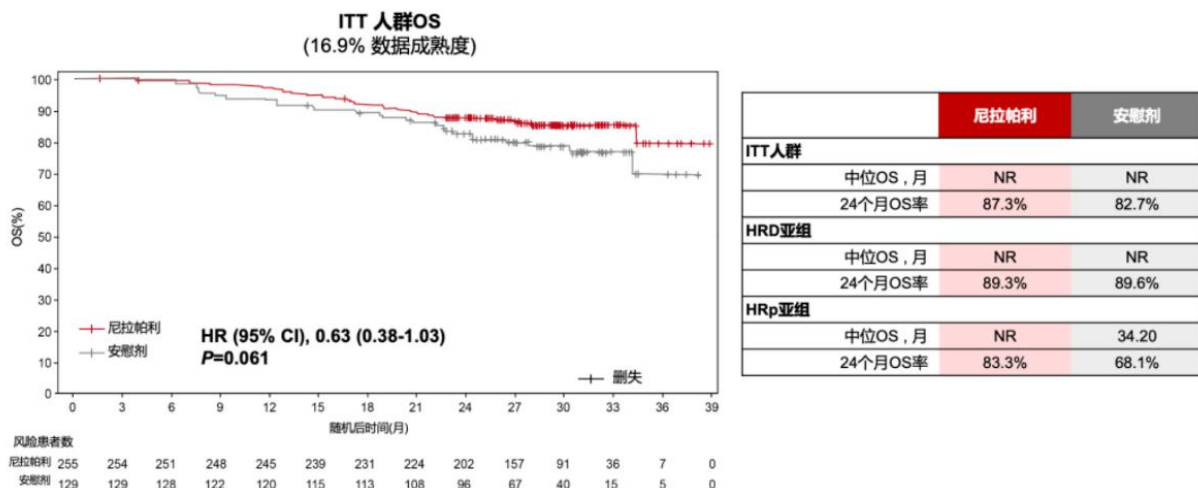
资料来源: 再鼎医药公众号, 国盛证券研究所

- OS 数据尚未成熟, 但观察到尼拉帕利组获益趋势
 - ITT 人群, 尼拉帕利降低死亡风险 37%: 24 个月 OS 率为 87.3% vs 82.7%。
 - 预后较差的 HRp 人群, PRIMA 和 PRIME 均观察到 OS 获益趋势: PRIME 中 2 年 OS 率尼拉帕利组为 83.3% vs 安慰剂组 68.1%, 且安慰剂组中位 OS 已达到

为 34.2 个月，尼拉帕利组仍未达到。PRIMA 尼拉帕利降低死亡风险 49% (HR0.51)，2 年 OS 率 81%vs59%。

图表14: PRIME 研究 OS 数据

次要终点: OS



资料来源: 再鼎医药公众号, 国盛证券研究所

在 PRIME 研究中对所有患者使用个体化起始剂量, 尼拉帕利维持治疗安全性得以改善。

- 不到 7% 的患者因不良事件而停止治疗, 在所有 PARP 抑制剂用于卵巢癌一线维持治疗 3 期临床研究最低;
- 与先前的固定起始剂量相比, 个体化起始剂量降低了血液学不良事件的发生率。尼拉帕利治疗组和安慰剂组的患者中, ≥ 3 级血液学不良事件如中性粒细胞计数降低、贫血和血小板计数降低事件的发生率分别为 17.3% vs 1.6%、18.0% vs 1.6%、14.1% vs 0.8%。

尼拉帕利核心优势在于是目前唯一获批卵巢癌全人群的一线维持治疗的 PARPi。

- 目标患者群体更大。卵巢癌患者大约只有 20% 携带 BRCA 突变, 尼拉帕利不受基因分型的限制, 有利于打开市场空间;
- 诊疗便捷、减少附加费用。患者无需开展伴随诊断即可接受尼拉帕利治疗, 简化了诊疗流程的同时降低了患者的治疗费用, 有助于提升产品可及性。

阿斯利康奥拉帕利在卵巢癌一线维持治疗的应用人群仅限携带 BRCA1/2 突变或同源重组缺陷 (HRD) 阳性患者。而根据医药魔方统计 CDE 临床试验登记平台信息, 截止 2024 年 5 月, 国内企业开发 PARP 项目中仅有恒瑞医药和英派药业进行卵巢癌全人群一线维持治疗布局。尼拉帕利在卵巢癌全人群一线维持治疗适应症中具有先发优势。

爱普盾: 首款获批 TTFields 产品, 适应症拓展空间广阔

2018 年 9 月, 再鼎医药获得 NovoCure 公司独家授权, 负责肿瘤电场疗法或传递系统在大中华区的开发及商业化。公司从 NovoCure 独家购买许可产品, NovoCure 则承担全部制造成本。2020 年 5 月, 肿瘤电场疗法产品爱普盾 (Optune) 获得 NMPA 批准上市, 与替莫唑胺联用治疗新诊断的胶质母细胞瘤患者的治疗, 以及作为单一疗法用于复发胶质母细胞瘤 (GBM) 患者的治疗。爱普盾成为 15 年来中国内地首个获批用于 GBM 的疗法。

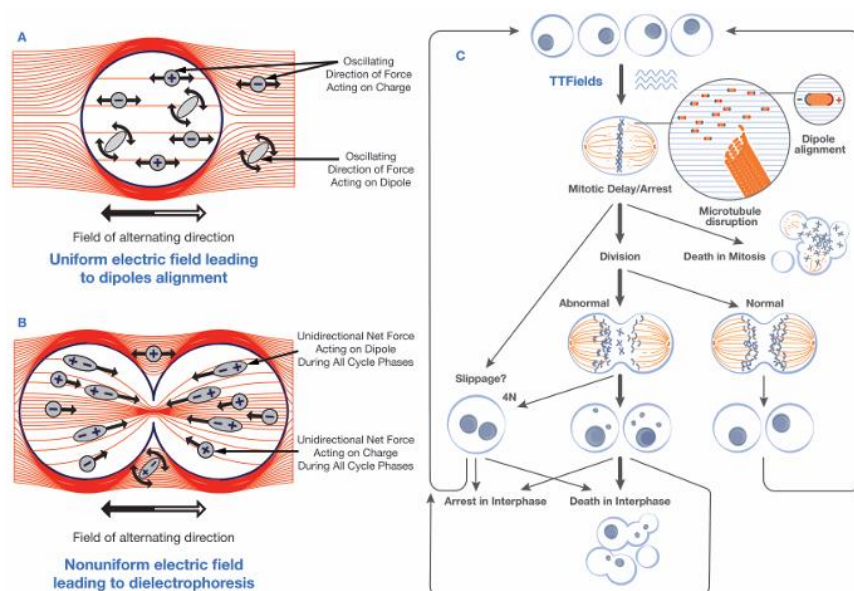
肿瘤电场疗法阻断有丝分裂，特异性杀灭肿瘤细胞

肿瘤电场疗法(Tumor Treating Fields, TTFields)是通过使用低强度、中频(100-500kHz)的交流电场干扰细胞有丝分裂过程，诱导肿瘤细胞等快速分裂细胞死亡的物理疗法。

肿瘤电场疗法干扰有丝分裂，具有特异性抗肿瘤作用。在有丝分裂中期，TTFields 的电场力干扰肿瘤细胞中的微管组装，导致异常的有丝分裂纺锤体形成；有丝分裂后期，TTFields 诱导细胞质膜起泡、有丝分裂失败和不对称染色体分离；有丝分裂末期，在介电泳效应下癌细胞中的极性细胞器向高场强区域移动。这些现象最终都会导致肿瘤细胞有丝分裂异常，最终引起肿瘤细胞死亡。

由于正常细胞分裂速率、几何形状和电特性与肿瘤细胞存在差异，通过调整电场频率可针对性、特异性地对肿瘤细胞发挥杀伤作用，健康细胞几乎不受到影响。因此相比传统疗法，肿瘤电场治疗具有便捷无创、副作用较小的优势，临床研究中最常见的副作用为轻度至中度皮肤刺激。

图表15: 肿瘤电场治疗通过干扰增殖活性较强的肿瘤细胞分裂达到灭杀肿瘤细胞的效果



资料来源: *Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors*, Hottinger AF, et al., 国盛证券研究所

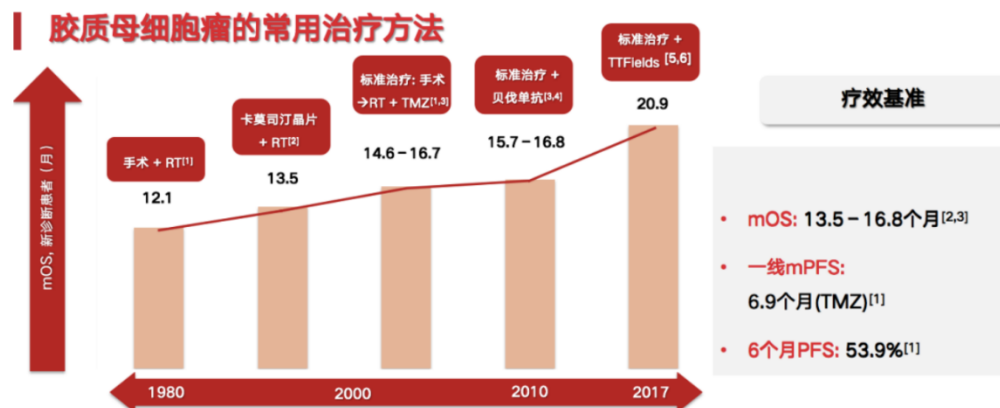
肿瘤电场疗法具有广泛适用性，可与其他肿瘤标准治疗联合使用，包括放疗、化疗和免疫疗法等。

- **增强抗肿瘤免疫活性，协同免疫治疗。**TTFields 诱导下游免疫原性细胞死亡，包括释放 DAMPs（损伤相关分子模式）。GBM 缺少免疫浸润，既往研究中免疫单药治疗效果十分有限。在本次 ASCO 会议中公布的 2-THE-TOP 研究结果显示，TTFields 联合免疫抑制剂及替莫唑胺(TMZ)，可以使患者的总生存期(OS)达到 24.8 个月，证实了电场治疗对免疫治疗的协同作用。
- **下调 DNA 损伤修复，协同放疗。**TTFields 能够通过下调癌细胞中的 FA-BRCA 信号通路中的基因来破坏 DNA 损伤修复。因此，TTFields 的使用将破坏癌细胞中的 DNA 损伤反应，从而导致癌细胞的死亡。目前探索放疗联合 TTFields 治疗新诊断 GBM 患者安全性和疗效的全球 4 期临床研究 TRIDENT(EF-32)也正在进行中。
- **干扰肿瘤细胞迁移，协同抗血管治疗。**在临床前模型中，TTFields 已被证实可以改变癌细胞骨架的组织动力学，从而干扰癌细胞的运动和迁移，从而加强肿瘤的局部控制。

FDA 唯一批准 TTFields 产品，填补胶质母细胞瘤治疗空白

首发针对胶质母细胞瘤，患者获益显著。胶质母细胞瘤（GBM）是恶性程度最高的脑胶质瘤，复发率接近 100%，患者五年生存率低于 5%，预后极差。早期针对脑胶质瘤的治疗主要以手术为主，还需配合放疗、化疗等手段进行综合治疗。

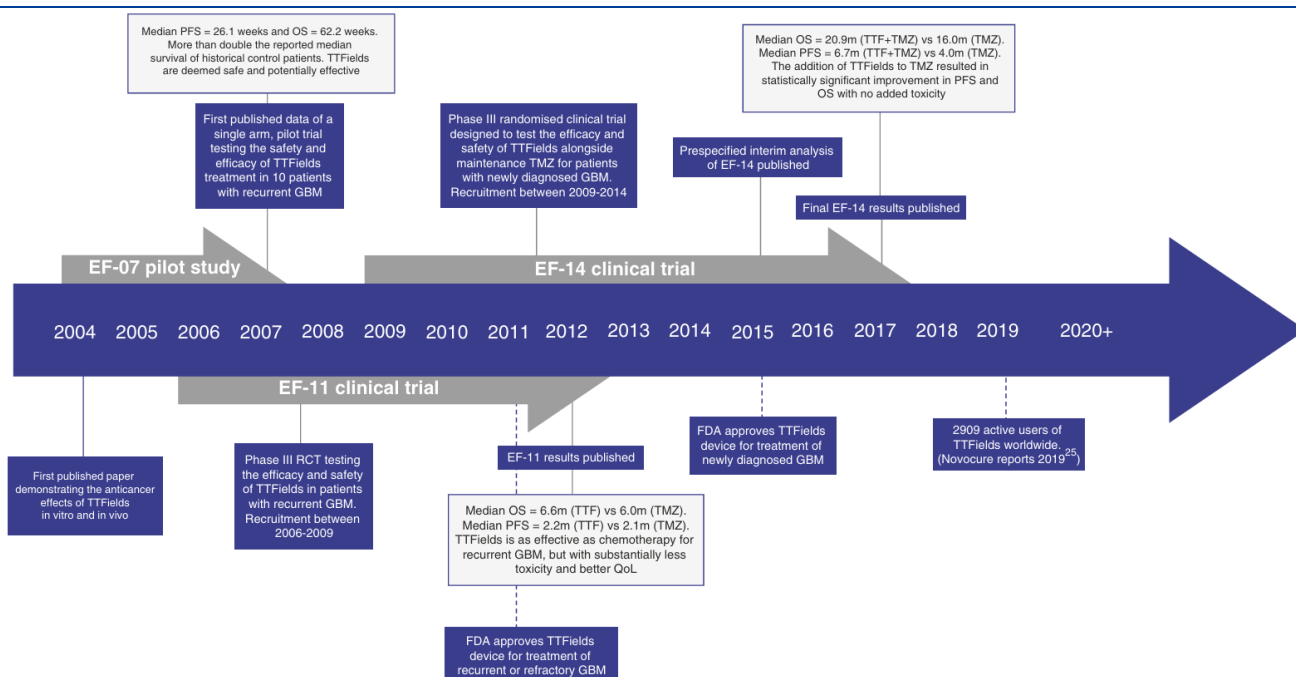
图表16: 胶质母细胞瘤临床治疗疗效发展



资料来源: 肿瘤资讯, 国盛证券研究所

2002 年，肿瘤电场疗法针对 GBM 患者开展首次临床研究。此后经过多项临床试验，结果在验证了 TTFields 对 GBM 患者应用的效果和安全性的同时，可提高 GBM 对 TMZ 的灵敏度，TTFields 联合 TMZ 维持治疗显著延长 ndGBM 患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)，且未明显增加全身毒性。基于研究结果，2011 年美国 FDA 批准了肿瘤电场治疗用于成人复发或进展 GBM。后续研究进一步表明复发患者越早使用 TTFields 疗法生存获益越明显。2015 年，FDA 批准 TTFields 用于新诊断 GBM 患者治疗；2019 年，批准 TTFields 用于晚期恶性间皮瘤治疗。

图表17: TTFields 疗法作为 GBM 患者治疗方案研究历程



资料来源: Tumour treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions, O Rominiyi et al., 国盛证券研究所

图表18: TTFields+SOC 治疗 ndGBM 的临床研究数据汇总

Table 1 Clinical studies evaluating the addition of TTFields therapy to SOC chemoradiotherapy in newly diagnosed glioblastoma

Study	Region	Group	N	Age (range)	Sex		KPS		IDH1		MGMT		Resection		Usage	OS	HR (95% CI)	Additional outcomes
					M	F	Med	≤80	mut	WT	M	UNM	GTR	nGTR				
Stupp et al. 2017 (EF-14) [11]	Global	TTFields + SOC	466	56 (19–83)	68	32	90	33	7	92	36	54	53	47	>75%	20.9	0.63 (0.53–0.76)	2-yr OS: 43% vs. 31% 4-yr OS: 20% vs. 8% Median OS (uMGMT): 16.9 vs. 14.7 mo
		SOC	229	57 (19–80)	69	31	90	32	5	95	42	51	54	46	–	16.0		
Liu et al. 2020 [43]	US	TTFields + SOC	37	61 (28–81)	62	38	90	21.6	8.1	89.2	16.2	62.2	56.8	43.2	NA	15 ^a	0.93 (0.58–1.47)	2-yr OS: 21% vs. 28% 4-yr OS: 6% vs. 5%
		SOC	67	65 (28–83)	57	43	90	40.3	4.5	82.1	35.8	35.8	46.3	53.7	–	15 ^a		
Chen et al. 2022 [34]	China	TTFields + SOC	63	51	48	52	80	–	8	89	32	60	70	30	87% ^b	21.8	0.43 (0.28–0.67)	2-yr OS: 49% vs. 20% 3-yr OS: 33% vs. 0%
		SOC	204	54	65	35	90	–	10	88	21	32	79	21	–	15		
Krighers et al. 2022 ^c [44]	Austria	TTFields + SOC	48	57	65	35	–	–	23	67	60	40	–	–	NA	22.6 ^d	–	Median OS (uMGMT): 16.7 mo
Ballo et al. 2022 [28]	US	TTFields + SOC	59	59 ^e	71	29	–	–	–	–	47.5	44.2	64.5	35.5	57% ^f –84% ^g	20.7 ^h	0.63 (0.38–1.05)	2-yr OS: 34% vs. 24% 4-yr OS: 13% vs. 0%
		SOC	32	63 ^e	62.5	37.5	–	–	–	–	47	40.2	53.2	46.8	–	15 ^h		
Pandey et al. 2022 [45]	US	TTFields + SOC	55	59 (26–79)	69	31	–	–	9	–	45	–	–	–	60%	25.5 ⁱ	0.54 (0.31–0.94)	2-yr OS: 56% vs. 35% 3-yr OS: 34% vs. 21%
		SOC	57	58 (17–75)	60	40	–	–	5	–	46	–	–	–	–	18.8 ⁱ		
Nishikawa et al. 2023 [46]	Japan	TTFields + SOC	40	59 (19–75)	62.5	37.5	90	32.5	–	–	–	–	57.5	37.5	>75%	NR	–	2-yr OS: 53.6%
Vymazal et al. 2023 [33]	Czech Republic	TTFields + SOC	55	48 (22–78)	64	36	80	52.7	7.3	41.8	27.3	12.7	69.1	30.9	82%	31.7	0.61 (0.39–0.95)	2-yr OS: 61% vs. 53% 4-yr OS: 34% vs. 18%
		SOC	54	52 (27–77)	63	37	80	55.6	1.8	42.6	16.7	14.8	79.6	20.4	–	24.8		
She et al. 2023 [47]	China	TTFields + SOC	13	54 (33–63)	54	46	–	30.8 ^j	0	100	23.1	76.9	46.2	53.8	91.9 ^k	24.8	1.21 (0.45–3.29)	2-yr OS: 54% vs. 38% 4-yr OS: 42% vs. 20%
		SOC	39	48 (22–75)	62	38	–	23.1 ^j	0	100	33.3	66.7	59.0	41.0	–	18.6		

资料来源: Association of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy with survival in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis, Matthew T Ballo et al, 国盛证券研究所

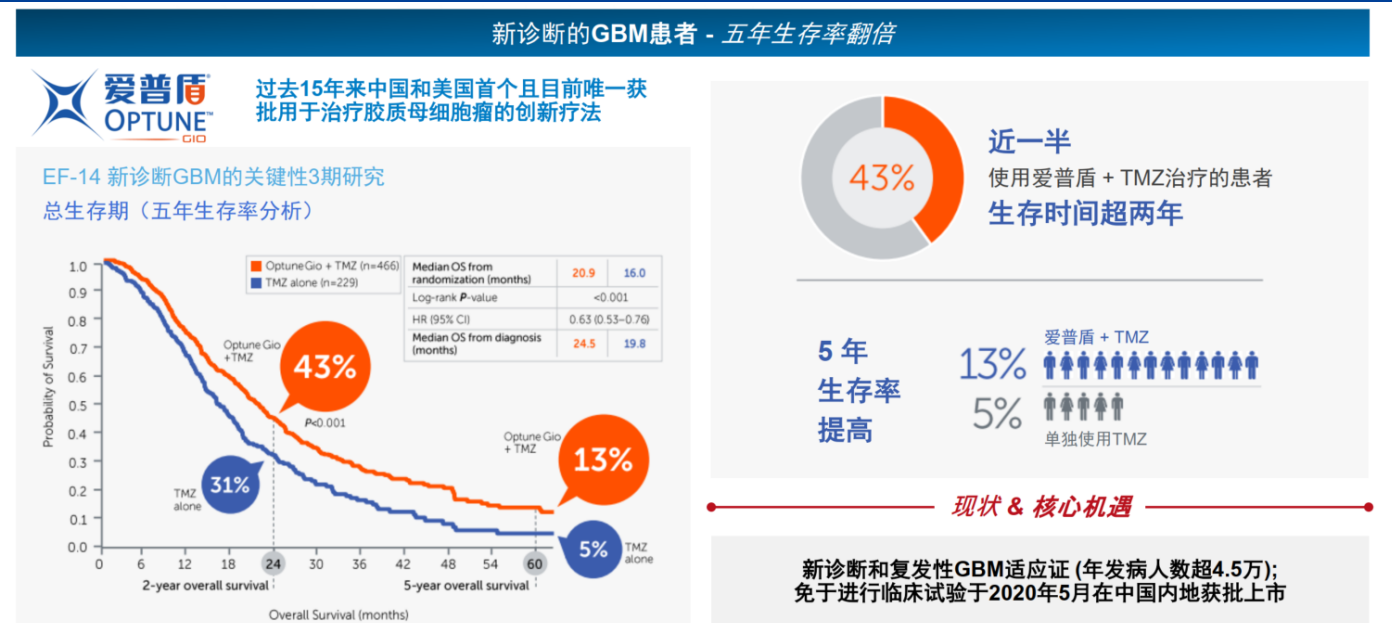
EF-14 研究是 10 年来首个证明 TTFields 疗法能为新诊断的胶质母细胞瘤 (GBM) 患者带来生存获益的大规模随机临床试验。2017 年 12 月, EF-14 试验的最终分析结果发表于 JAMA。

试验设计: 695 例患者入组前已接受最大程度手术切除, 完成放化疗后, 患者被随机分配接受 TTFields 疗法+替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 联合治疗 (n = 466), 或单独接受替莫唑胺 (TMZ) 维持治疗 (n = 229)。两组患者从诊断到随机分组的中位时间均为 3.8 个月。

试验结果:

- 在中位随访 40 个月后, TMZ 单药治疗组 mPFS 为 4.0 个月, 而 TTFields + TMZ 组 mPFS 达到了 6.7 个月;
- TMZ 单药治疗组 mOS 为 16.0 个月, TTFields + TMZ 组的 mOS 则在此基础上增加了 4.9 个月, 达到 20.9 个月;
- 探索性分析显示, TMZ 单药治疗组的患者两年和五年生存率分别为 31%和 5%, 而 TTFields + TMZ 组患者的两年和五年生存率分别为 43%和 13%。

图表19: TTFields EF-14 研究 5 年生存率分析数据



资料来源: 再鼎医药推介材料, 国盛证券研究所

基于肿瘤电场疗法对 GBM 治疗的明确效果, 肿瘤电场治疗已进入临床应用阶段。

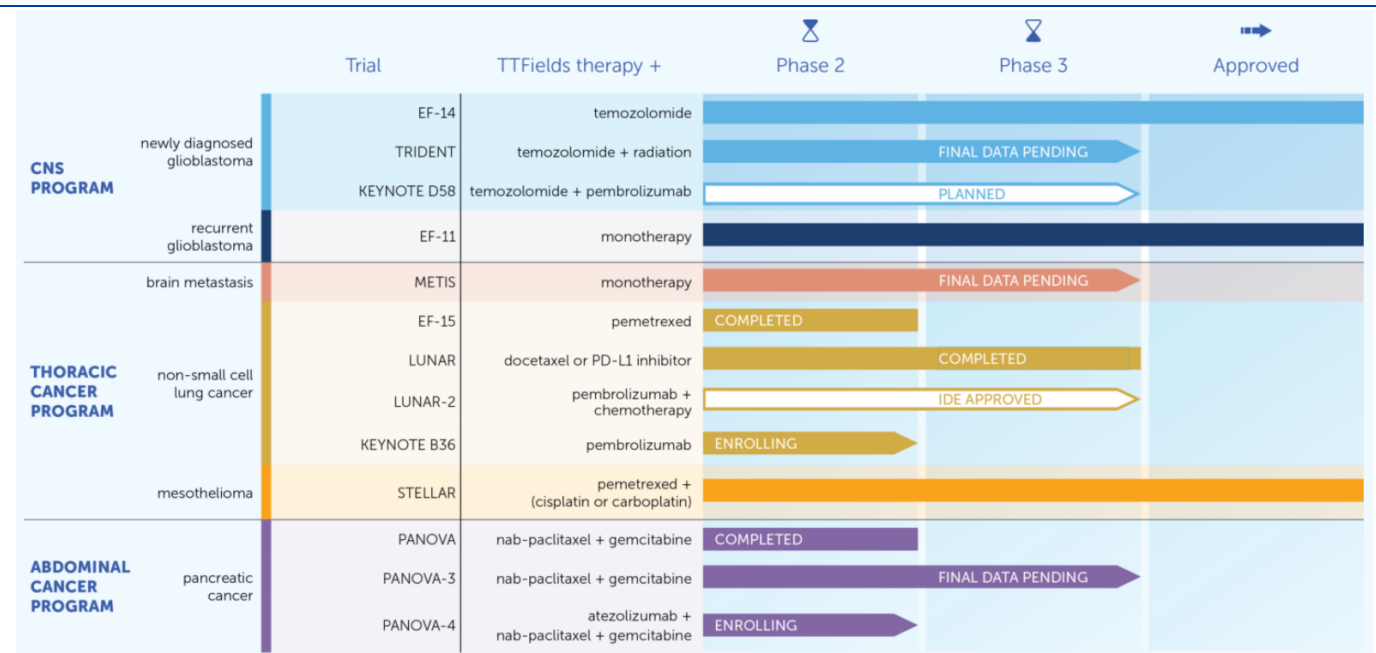
- 美国国立综合癌症网络 (NCCN) 临床实践指南 1 类推荐, 将 TTFields + TMZ 联合疗法作为新诊断胶质母细胞瘤 (GBM) 的标准治疗方案。
- 国家卫健委《脑胶质瘤诊疗规范 (2018 年版)》也推荐肿瘤电场疗法用于新发胶质母细胞瘤 (1 级证据) 和复发高级别脑胶质瘤 (2 级证据) 的治疗。

联合治疗价值陆续验证, 拓展适应症空间可期

肿瘤电场治疗安全、副作用小、机制具普适性, 有多瘤种和联合疗法开发潜力。根据 2021 年美国癌症研究协会 (AACR) 大会上的两项研究, 肿瘤电场治疗显示与药物联用价值。一方面, TTFields (100kHz) 可逆性提高血脑屏障通透性, 为药物通过血脑屏障到达病变组织提供可能; 另一方面, TTFields 可下调 BRCA/FANCA 基因的表达, 诱导肿瘤细胞 DNA 复制应激, 提高其对 DNA 靶向药物响应, 达到增敏效果。

NovoCure 正在进行多项临床试验, 旨在研究肿瘤电场治疗用于脑转移瘤、非小细胞肺癌、胰腺癌等的疗效。

图表20: Novocure 临床研究汇总



资料来源: Novocure 官网, 国盛证券研究所

在中国, 2020 年 5 月爱普盾获得 NMPA 批准上市, 与替莫唑胺联用治疗新诊断的胶质母细胞瘤患者。

- 2024 年 1 月, 公司合作伙伴 Novocure 宣布 TTFields 与标准全身治疗方案联合, 治疗在含铂治疗期间或之后进展的非小细胞肺癌的上市前批准(PMA)申请已获得 FDA 受理;
- 2024 年 3 月 TTFields 用于非小细胞肺癌脑转移的 METIS III 期临床研究达到主要终点;
- 2024Q4 将公布局部晚期胰腺癌 3 期 PANOVA-3 研究主要数据。

图表21: TTFields 用于非小细胞肺癌 2 项 3 期临床达到主要终点

两项三期研究达到临床主要终点, 均无系统性毒性增加

针对二线及以上非小细胞肺癌的LUNAR研究数据摘要 (N=276)



- 与标准治疗相比, 肿瘤电场治疗 (TTFields) 联合标准治疗的中位总生存期 (mOS) 有显著统计学意义和临床意义的3个月改善 (13.2个月 vs. 9.9个月)
 - TTFields联合免疫检查点抑制剂的mOS延长约8个月 (从10.8个月延长至18.5个月, 具有显著的统计学意义)
 - TTFields联合多西他赛的mOS延长2.4个月 (从 8.7个月延长至11.1个月)

针对一线非小细胞肺癌脑转移的METIS研究数据摘要 (N=270)



- 与单独接受支持疗法组相比, TTFields联合支持疗法的中位至颅内进展时间有统计学上的显著改善 (21.9个月 vs. 11.3个月)
 - TTFields 耐受性良好, 具有稳定的生活质量和神经认知功能

- 再鼎医药参与了全球3期LUNAR和METIS研究
- 预计在2024年第四季度向中国国家药监局递交二线及以上非小细胞肺癌的上市许可申请

资料来源: 再鼎医药推介材料, 国盛证券研究所

Bemarituzumab: 唯一临床后期晚期胃癌 FGFR2b 靶向单抗

2017 年 12 月，再鼎医药与 Five Prime Therapeutics, Inc. (后被 Amgen 收购) 订立许可及合作协议，取得 Five Prime 若干专利及专有技术的独家许可，在大中华区开发及商业化含有 Five Prime 专有无岩藻糖基化 FGFR2b 抗体 (即 bemarituzumab (FPA144)，作为一种活性成分) 的产品，用于治疗或预防任何人类疾病或症状。

纤维母细胞生长因子受体 2b (Fibroblast Growth Factor Receptor 2b) 是受体酪氨酸激酶家族 FGFR2 的同源异构体，参与细胞增殖、分化、迁移和存活等过程。与配体 FGF 结合后，FGFRs 二聚体形成导致结构的构象变化，激活细胞内激酶结构域，导致细胞内结构域的磷酸化。通过招募 FRS2、SOS 和 GRB2 信号分子，RAS 和 MAPK 途径下游被激活。PI3K-mTOR-AKT 和 STAT3 信号通路也被 FGFR 激活。乳腺癌、胃癌和肺癌等多种恶性肿瘤中存在 FGFR2b 表达失调，通常与肿瘤的增殖增强和不良预后相关。

胃癌是目前中国第二大常见癌症类型，2020 年新发病例数接近 48 万例。转移性胃癌的 5 年总生存率仅为 5.5%。现有疗法包括手术、放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗。将近 88% 的晚期胃癌和 GEJ 癌患者为 HER2 阴性，其中约 30% 的患者存在 FGFR2b 过表达。

Bemarituzumab (抗 FGFR2b) 是一款潜在同类首创靶向抗体，可阻断成纤维细胞生长因子 (FGFs) 结合以及激活 FGFR2b，从而抑制若干下游致癌信号通路并可能延缓癌症进展；可增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。此外 bemarituzumab 具有高选择性，可有效避免小分子 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂相关的电解质紊乱。目前 Bemarituzumab 正在开发的适应症包括 FGFR2b 过表达的胃癌和胃食管交界部癌、非小细胞肺鳞癌等。

2022 年，bemarituzumab 在初治 FGFR2b 过表达的 HER2-的晚期胃癌或胃食管结合部 (GEJ) 癌中的 II 期 FIGHT 研究数据发表于《柳叶刀·肿瘤学》。

研究设计：给药方案为 Bemarituzumab (BEMA) + 改良 FOLFOX6 (mFOLFOX6) 化疗 vs 安慰剂 (PBO) + 化疗；主要终点是意向性治疗 (ITT) 人群的非进展生存期 (PFS)。

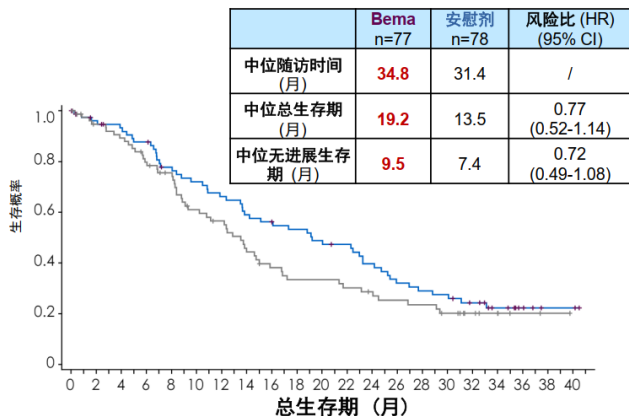
研究结果：

有效性方面，在 FGFR2b 高表达 (IHC 2+ 或 3+ ≥ 10%) 的 HER2 阴性初治晚期胃/胃食管结合部癌患者中，与安慰剂+mFOLFOX6 相比，Bemarituzumab + mFOLFOX6 显著延长 mPFS [14 个月 VS 7.3 个月，HR=0.43 (0.26-0.73)] 和 mOS [24.7 个月 VS 11.1 个月，HR=0.52 (0.31-0.85)]。

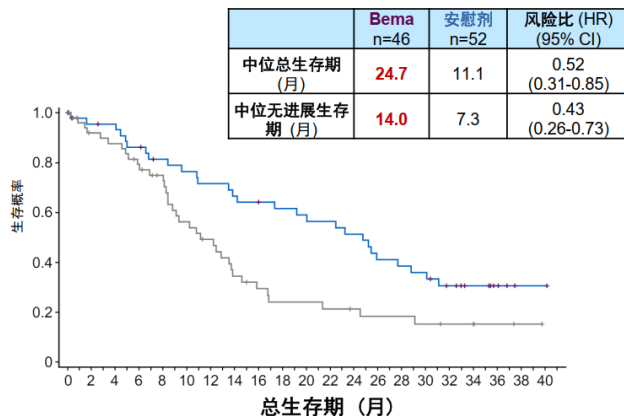
图表22: Bemarituzumab 联合化疗 1L FGFR2b 阳性 GC/GEJ 的 2 期 FIGHT 研究数据

Bemarituzumab联合化疗治疗一线FGFR2b阳性胃癌和胃食管交界处 (GC/GEJ) 癌的2期FIGHT研究摘要

意向治疗 (ITT) 患者 (n=155)



IHC检测FGFR2b过表达 (IHC 2+/3+ ≥10% 肿瘤细胞) (n=98)



资料来源: 再鼎医药推介材料, 国盛证券研究所

目前 bemarituzumab 已经被美国 FDA 和中国 CDE 授予突破性治疗认定; 在 FGFR2b 过表达的晚期胃或胃食管连接部癌 1L 治疗比较 bemarituzumab+化疗与安慰剂+化疗疗效和安全性的 III 期研究 (FORTITUDE-101) 已完成患者入组。

自身免疫

艾加莫德: 异病同治重磅单品, 双剂型拓展应用空间

新生儿 Fc 受体 (human neonatal Fc receptor, FcRn) 是一种位于细胞膜表面的 IgG 抗体受体, 其蛋白结构和 MHC-I 分子类似, 主要在内皮细胞中表达。FcRn 可与 IgG 的 Fc 段结合, 阻止 IgG 分子被溶酶体裂解, 增长 IgG 体内半衰期, 参与 IgG 的体内转运、维持和分布代谢。艾加莫德 (Efgartigimod) 是经基因工程改造的人源化 IgG1 Fc 片段, 在生理和酸性 pH 下对 FcRn 的亲合力大于正常 IgG 抗体的 Fc 部分, 有效阻滞 IgG 与 Fc 受体的结合, 阻断 IgG 的内循环, 降低致病性免疫球蛋白 G (IgG) 抗体水平, 从而治疗由致病性 IgG 抗体介导的自身免疫性疾病, 包括重症肌无力 (MG)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (CIDP)、甲状腺眼病 (TED)、大疱性天疱疮 (BP)、狼疮性肾炎 (LN)、膜性肾病 (MN) 等。

图表23: 艾加莫德具备异病同治开发潜力



资料来源: 再鼎医药推介材料, 国盛证券研究所

2021 年 1 月, 再鼎医药与 argenx 订立合作与许可协议, 在大中华区开发及商业化含有艾加莫德 (作为一种活性成分) 的产品用于任何预防或治疗适应证的所有人类及动物用途。

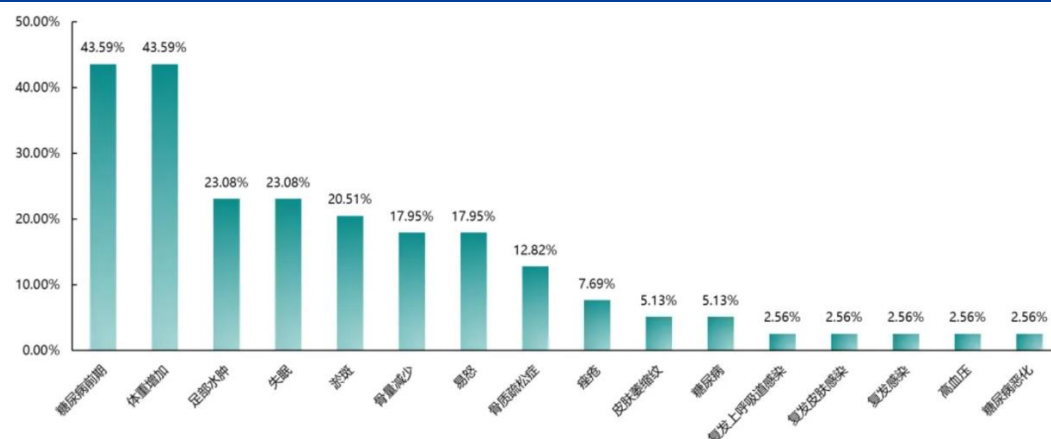
重症肌无力首发上市, 靶向治疗新阶段

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种慢性自身免疫性疾病, 因自身抗体破坏神经肌肉接头的突触后膜, 导致神经肌肉接头发生传递功能障碍, 从而出现肌肉无力。根据累及的肌肉不同, 可出现极易疲劳、眼睑下垂、复视、抬头、抬手困难、吞咽困难等症状, 严重者累及呼吸肌造成呼吸衰竭, 一旦发生肌无力危象, 患者死亡率较高。据《Front Neurol》杂志数据, 中国大约有 17 万全身型重症肌无力患者, 其中 85% 为乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体阳性。

全身型重症肌无力急性期治疗主要疗法包括糖皮质激素、免疫球蛋白和血浆置换。糖皮质激素是目前国际上广泛使用的 MG 治疗药物, 可改善大部分患者病情。然而长期应用糖皮质激素会引起一系列不良反应, 且严重程度与用药剂量和用药的时间成正比。

2021 年发布的一项回顾性研究调查了 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在美国单中心接受治疗的 gMG 患者数据。研究显示, 皮质类固醇相关不良反应 (AE) 在长期 (≥1 年) 接受口服糖皮质激素治疗的全身型重症肌无力 (gMG) 患者中十分常见, 其中一些 AE 可引起严重的医学后果。该研究中, 泼尼松治疗的平均时间为 14.3 个月, 平均日剂量为 36.0mg。所有患者 (39 例) 都经历了至少 1 次 AE, 每位患者平均经历了 2.3 次 AE, 单名患者最多经历了 6 次 AE。患者报告的最常出现 AE 有糖尿病前期、体重增加、足部水肿和失眠等。因此在控制 MG 症状的同时, 如何避免大剂量激素的使用或减少激素的用量、降低长期使用激素带来的副作用成为现阶段的治疗目标。

图表24: 重症肌无力患者报告的皮质类固醇相关不良反应



资料来源: 医脉通神经内科, 国盛证券研究所

艾加莫德是全球首款获批用于成人全身型重症肌无力 (gMG) 的 FcRn 拮抗剂, 可精准阻断 IgG 再循环从而发挥疗效。2024AAN 发布的真实世界研究数据显示, 艾加莫德长期治疗可改善临床评分、降低激素用量, 实现症状控制与副作用最小化。

2021 年 6 月, 艾加莫德用于治疗成人全身型重症肌无力 (generalised myasthenia gravis, gMG) 全球 III 期 ADAPT 临床研究结果在《柳叶刀·神经病学》(Lancet Neurology) 发布。

ADAPT 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的全球多中心临床研究, 旨在评估艾加莫德在全身型重症肌无力患者中的安全性和疗效。该研由 14 个国家的 56 家临床医学中心参与, 共纳入 167 名 MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, 美国重症肌无力协会) II 期-IV 期的成人全身型重症肌无力患者, 其中包括乙酰胆碱受体抗体阳性和阴性的患者, 基线时患者的 MG-ADL 评分 ≥ 5 分 (至少 50%来自于非眼肌型评分), 并且接受至少一种 gMG 药物稳定剂量的治疗。

试验设计: 所有患者按照 1: 1 随机进入 Efgartigimod 组或安慰剂组, 基线时稳定剂量的 gMG 药物治疗在整个研究中保持不变。ADAPT 研究长达 26 周; 每一个治疗周期为 8 周, 其中包括每周一次输注试验药物, 共 4 次, 然后再随访 4 周。

主要研究终点为在第一个治疗周期中, 乙酰胆碱受体抗体阳性患者中达到 MG-ADL 应答标准 (MG-ADL 评分 ≥ 2 分的改善, 且至少连续持续 4 周) 患者的比例。治疗一个周期后, 患者如果达到需要再次治疗的标准, 则可以开始第二个周期治疗。除 MG-ADL 应答率以外, 研究还评估了 QMG 评分改善患者比例, 起效速度, 重新治疗时间, 安全性及耐受性等终点。

患者基线: 乙酰胆碱受体抗体阳性 (AChR Ab+) 者占总数的 77%; 基线时患者总体病程为 9-10 年; MG-ADL 评分约 9 分, QMG 评分 15-16 分; 超过 90% 的患者属于 MGFA II 期和 III 期患者; 基线时绝大多数患者均接受了口服免疫抑制剂和/或糖皮质激素治疗。

有效性方面,

➢ 在第一个治疗周期 (8 周), AChR Ab+ 受试者中 Efgartigimod 组达到 MG-ADL 应答标准的患者比例为 68% (44/65), 远高于安慰剂组的 30% (19/64), $P < 0.0001$, 且 MG-ADL 应答者中有 84.1% (37/44) 在头两周起效; Efgartigimod 组达到 QMG 应答标准 (QMG 评分改善 ≥ 3 分且至少持续 4 周) 的患者比例为 63.1% (41/65), 远高于安慰剂组的 14.1% (9/64), $P < 0.0001$ 。

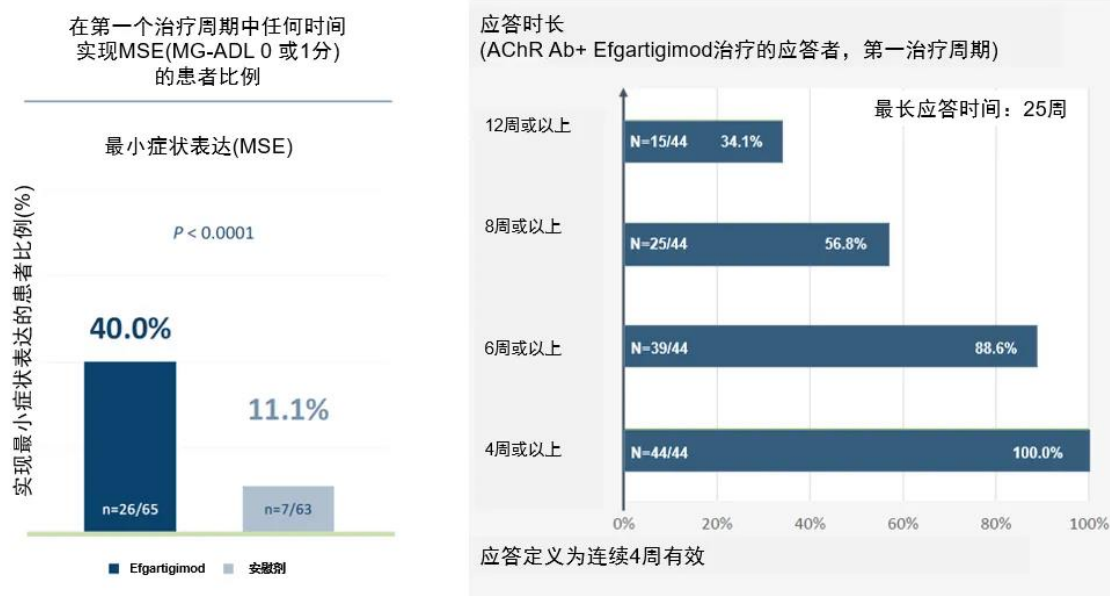
图表25: ADAPT 临床研究有效性数据



资料来源: 中国医学论坛报, 国盛证券研究所

- 在第一个治疗周期(8周), AChR Ab+受试者 Efgartigimod 治疗组中有 40%(26/65) 的患者可以实现最少症状表现 (Minimal symptom expression, MG-ADL 0 或 1 分), 远高于安慰剂组的 11.1% (7/63), $P < 0.0001$ 。
- 第一个治疗周期实现 MG-ADL 应答的 AChR Ab+患者中, 100%的患者停药后症状改善至少持续 4 周, 88.6%的患者停药后症状改善至少持续 6 周, 56.8%的患者停药后症状改善至少持续 8 周, 34.1%的患者实现停药后症状改善至少 12 周。

图表26: ADAPT 临床研究有效性数据



资料来源: 中国医学论坛报, 国盛证券研究所

- 对于整体患者 (AChR Ab+ 和 AChR Ab-患者), 在第一个治疗周期中, Efgartigimod 组有 68% (57/84) 的患者达到 MG-ADL 应答, 远高于安慰剂组的 37% (31/83), $P < 0.0001$ 。
- 在整个研究阶段, 对于 AChR Ab+患者, Efgartigimod 组在治疗 28 天后到需要接受重新治疗的中位时间为 35 天, 安慰剂组为 8 天。
- 治疗效果具有可重复性, 在第二个治疗周期, Efgartigimod 组有 71% (36/51) 的患者实现 MG-ADL 应答, 远高于安慰剂组的 25.6% (11/43), $P < 0.0001$ 。

其他终点方面，艾加莫德可快速且显著的降低 AChR Ab+患者的 IgG 水平和 AChR-Ab 水平，在第一个治疗周期中 IgG 和 AChR-Ab 的最大降幅分别为 61.3%和 57.6%，出现在第 4 周（最后一次药物输注后 1 周）；所有 IgG 亚型的降幅相似，且白蛋白水平没有发生变化。

安全性方面，整体耐受性良好，绝大多数的不良事件为轻度或中度的，与安慰剂相比无明显差别，主要的不良事件为头痛和鼻咽炎。

艾加莫德已成为多个国家或地区首个获批的 FcRn 拮抗剂：

- 2021 年 12 月，美国 FDA 批准 efgartigimod 上市用于治疗全身型重症肌无力；
- 2022 年 1 月，日本厚生劳动省（MHLW）批准 efgartigimod alfa 静脉注射输注用于治疗对类固醇或非类固醇免疫抑制疗法（ISTs）没有充分应答的全身型重症肌无力（gMG）成人患者；
- 2022 年 8 月，欧盟委员会（EC）批准 efgartigimod alfa-fcab 与现有标准疗法联用，治疗乙酰胆碱受体（AChR）抗体阳性的成人全身型重症肌无力；
- 2023 年 6 月，中国 NMPA 批准艾加莫德与常规治疗药物联合，用于治疗乙酰胆碱受体（AChR）抗体阳性的成人全身型重症肌无力（gMG）患者。

艾加莫德已开发皮下注射剂型，潜在提升治疗便利性。艾加莫德皮下注射剂型为艾加莫德 α 静脉输注与重组人透明质酸酶 PH20（rHuPH20）共同配制，使用 Halozyme 的 ENHANZE®药物递送技术将生物制剂通过皮下注射给药。艾加莫德皮下注射剂型全球 3 期 ADAPT 的桥接研究 ADAPT-SC 已取得阳性结果：

- ADAPT-SC 研究达到非劣效性的主要研究终点，在第 29 天，与基线水平相比，艾加莫德皮下注射组平均总 IgG 减少 66.4%，而静脉输注剂型组为 62.2%。
- ADAPT-SC 研究达到其他关键次要研究终点，与 3 期临床研究 ADAPT 中总 IgG 减少与临床疗效获益之间的相关性结果一致。
- 艾加莫德皮下注射表现出与 3 期 ADAPT 研究一致的安全性。患者的总体耐受性良好。最常见的不良事件是注射部位反应（ISRs）。所有的 ISRs 都是轻度至中度，并随着时间的推移而缓解。

2024 年 7 月，再鼎医药和 argenx 公司宣布艾加莫德皮下注射制剂新药上市申请获 NMPA 批准，与常规治疗药物联合用于治疗乙酰胆碱受体（AChR）抗体阳性的成人全身型重症肌无力（gMG）患者，艾加莫德成为国内首个获批治疗 gMG 的皮下注射制剂。通过在社区医疗机构或者输注中心 30-90s 内的单次皮下注射、连续给药 4 周即可完成一个治疗周期，极大提升了 gMG 治疗的便捷性和灵活性，有望减少医疗资源使用和患者治疗负担。

2024Q1-2 艾加莫德静脉注射剂型卫伟迦在国内销售收入分别达到 1320 万美元和 2320 万美元，并上调 2024 全年收入指引至超过 8000 万美元。

CIDP: 30 余年来首个具明确作用机制新疗法

慢性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病（CIDP）是一种罕见的慢性免疫介导性周围神经病，临床表现为四肢肌肉无力及感觉功能障碍。流行病学数据显示 CIDP 患病率为（0.67-10.30）/10 万，年发病率约（0.15-10.60）/10 万。CIDP 的发病率随年龄增加而提升，男性发病略多于女性。根据《J Neurol Neurosurg Psychiatry》发表研究数据，在中国，CIDP 患者共约 5 万名。

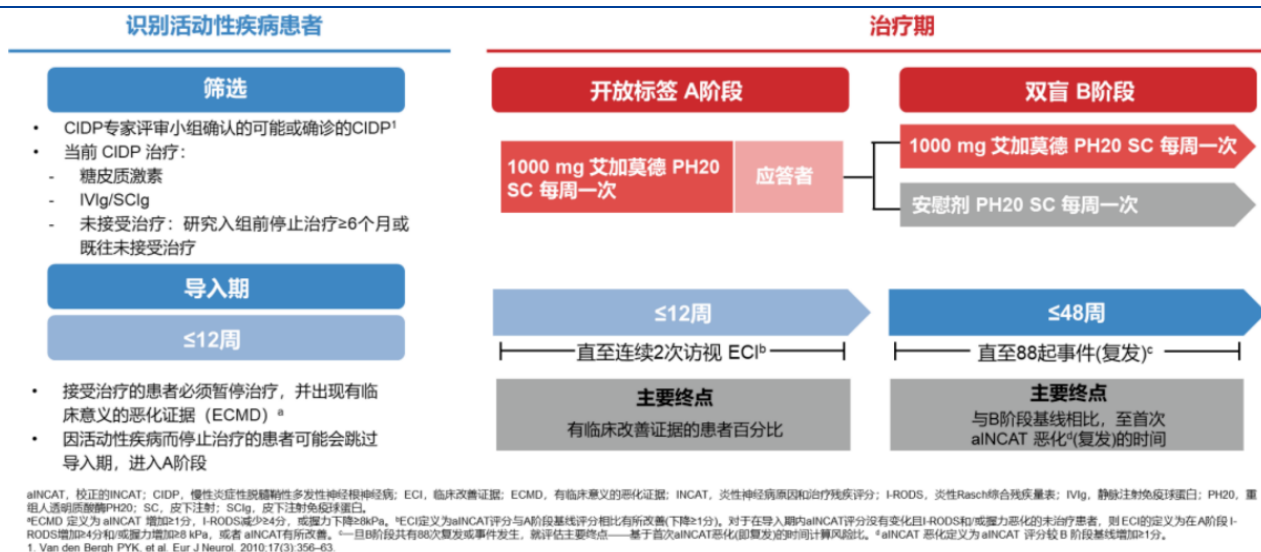
目前主要通过静脉注射免疫球蛋白（IVIg）、血浆置换（PLEX）和糖皮质激素进行 CIDP 诱导期和维持期的治疗，国内激素和 IVIg 治疗 CIDP 仍属于超适应症用药。疗效方面，既往研究表明 22%-58%的患者对激素、IVIg 或 PLEX 治疗无应答；即使经过数年长期治疗，

仍有部分患者无法完全缓解。IVIg 周期性治疗产生残疾波动和疗效减弱，不良反应多。PLEX 可及性较差，激素存在诸多不良反应。CIDP 治疗存在明确未被满足临床需求，亟需更有效和安全的替代治疗方案。

2023 年 7 月，再鼎医药与 argenx 公布艾加莫德皮下注射剂型 VYVGART Hytrulo 用于 CIDP 患者中的 ADHERE 研究达到主要终点。ADHERE 研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，也是迄今为止样本量最大的 CIDP 随机对照试验。

研究设计: 在导入期内停用当前治疗，然后进入开放标签 A 阶段即应用 VYVGART Hytrulo；之后对 VYVGART Hytrulo 应答的患者将进入随机、安慰剂对照的 B 阶段。患者将定期接受校正后的炎性神经病变病因和治疗（aINCAT）残疾评分、炎性拉希综合残疾量表（I-RODS）、平均握力、不良事件等多项评估。

图表27: ADHERE 研究试验设计

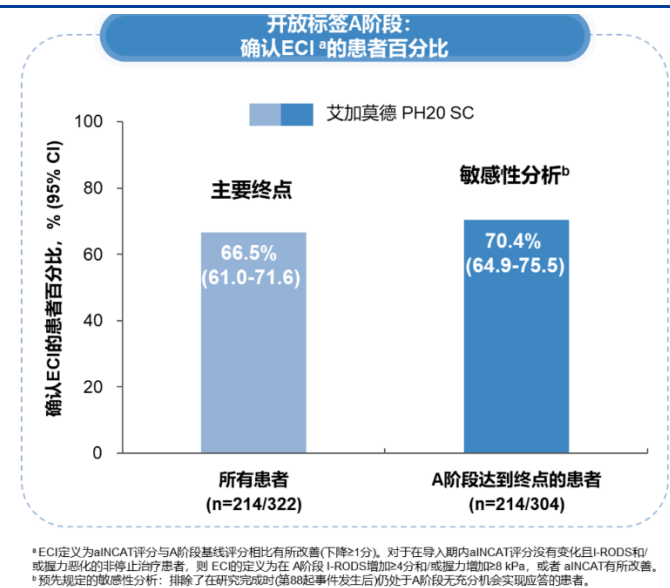


资料来源: IgG 先锋, 国盛证券研究所

有效性方面，

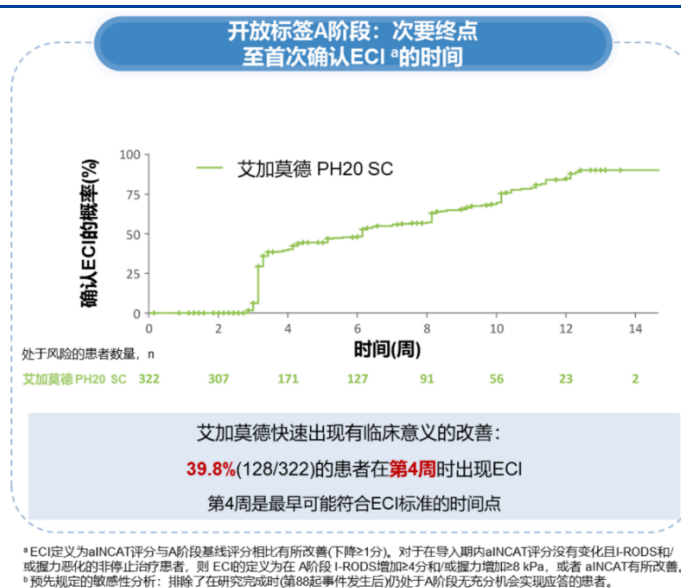
- 艾加莫德疗效显著，患者应答率高。共 322 例患者进入评估临床改善的 A 阶段，66.5%的患者接受艾加莫德皮下制剂后确认临床改善（MCI）。如排除研究完成时仍在进行 A 阶段的患者（未能有充分的时间评估应答情况），则应答率达到 70.4%。
- ECI 曲线在治疗早期快速上升，可快速缓解患者临床症状。患者最少需完成 4 次艾加莫德治疗以达到 IgG 的最大降幅，第 4 周是最早可以评估达到 ECI 标准的时间点。39.8%患者在第四周时达到临床改善，约 75%患者在 10 周以内起效。

图表28: ADHERE 研究开放标签 A 阶段主要终点数据



资料来源: IgG 先锋, 国盛证券研究所

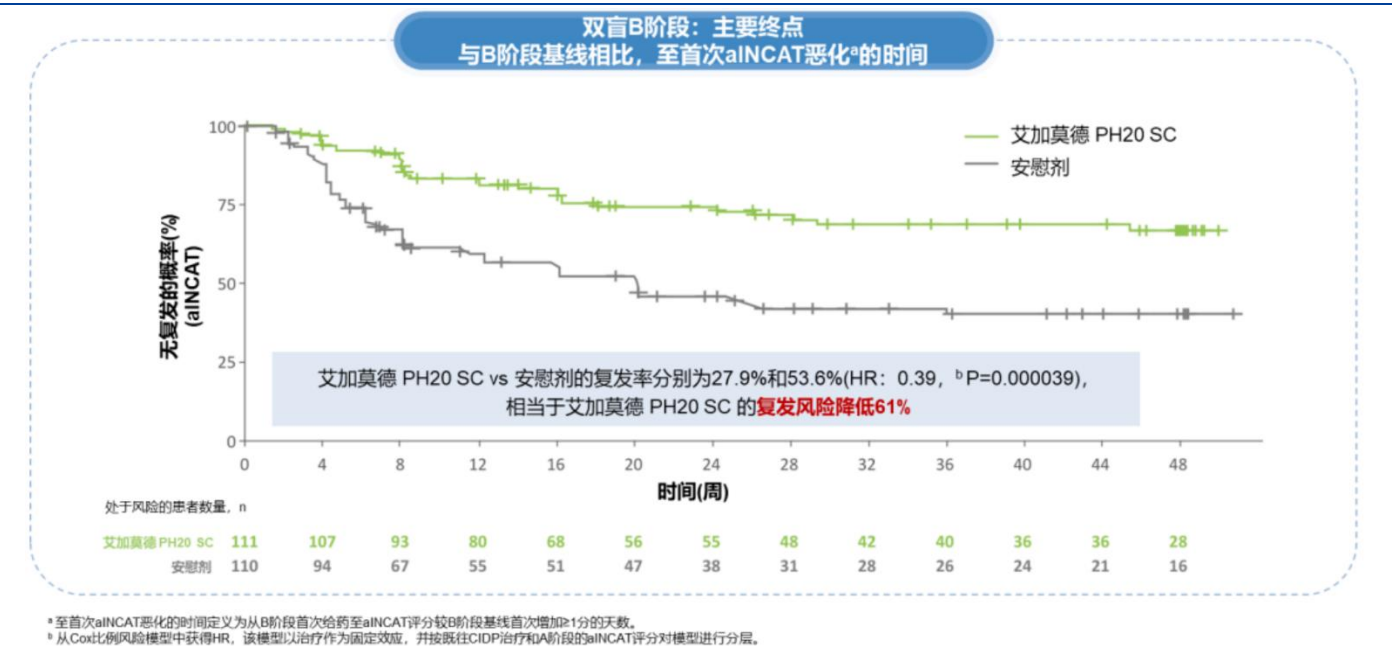
图表29: ADHERE 研究开放标签 A 阶段次要终点数据



资料来源: IgG 先锋, 国盛证券研究所

- 艾加莫德降低病情复发, 疗效可长期维持。在 B 阶段, 111 例患者随机分配至艾加莫德组, 110 例患者随机分配至安慰剂组, 评估艾加莫德组相较安慰剂组的复发风险。患者的复发通过首次校正后 INCAT 评分的恶化来确定。艾加莫德组复发患者比例 27.9% vs 安慰剂组 53.6%, 复发风险降低 61% (HR:0.39, p=0.000039)。

图表30: ADHERE 研究双盲 B 阶段主要终点数据



资料来源: IgG 先锋, 国盛证券研究所

- 无论患者既往是否接受过治疗, 艾加莫德对 CIDP 患者均有效。既往治疗亚组, 无治疗、IVIg 或 SCIG、激素治疗组生存曲线的相似趋势, 艾加莫德均能改善临床症状并降低复发风险。
- 持续治疗后试验患者获得深度临床改善。从阶段 A 到阶段 B, 累计分析了艾加莫德治疗者应答情况, 80.9%患者 aINCAT 评分改善≥1 分, 约一半的患者改善≥2 分。

安全性方面，艾加莫德皮下制剂治疗 CIDP 的安全性和耐受性良好，大多数不良事件的严重程度为轻度或中度。在长达 60 周的治疗中，未发现新的安全性信号，且感染率未随着暴露量的增加而增加。

- 2024 年 6 月，argenx 宣布美国 FDA 批准艾加莫德皮下注射（VYVGART Hytrulo）用于治疗慢性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病（CIDP），是首个获批用于治疗 CIDP 的 FcRn 拮抗剂。
- 2023 年 9 月，CDE 授予艾加莫德皮下注射突破性治疗认定，用于治疗 CIDP 患者。
- 2024 年 5 月，CDE 已受理艾加莫德皮下注射用于治疗 CIDP 的 sBLA，并于 2024 年 5 月 11 日纳入优先审评。

IL-17：自研差异化创新分子，耐受性优势明显

ZL-1102 是公司内部研发的创新候选分子，是新型全人源 VH 抗体片段（Humabody®）。Humabody 分子体积更小，与全长单克隆抗体相比具有更高的靶标亲和力和组织渗透性。ZL-1102 靶向 IL-17A 细胞因子，为水凝胶剂型，主要针对轻中度慢性斑块状银屑病局部治疗。

斑块状银屑病是一种常见的慢性、全身性、炎症性自身免疫性皮肤病，其临床特征是皮肤上出现红色并带有银色鳞屑的斑块。根据再鼎医药公众号发布数据，银屑病全球患者约 1.25 亿人，其中最常见类型是斑块性银屑病，占比约 80-90%。

轻中度斑块状银屑病占比达到 70-80%，而已上市的 IL-17 抑制剂目前不适用于此类病例。局部治疗是轻中度斑块状银屑病的标准疗法，但疗效有限或长期使用存在安全问题。

ZL-1102 具有更好的安全性和耐受性的潜力，被差异化开发用于局部治疗轻中度慢性斑块状银屑病，区别于其他全身型 IL-17 抑制剂主要针对中重度慢性斑块状银屑病。

图表31：国内 IL-17 靶点研发进展

产品名称	公司	靶点	进度	适应症
司库奇尤单抗	诺华	IL-17A	上市	银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎等
依奇珠单抗	礼来	IL-17A	上市	斑块状银屑病、银屑病关节炎、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病
布罗利尤单抗	安进/阿斯利康	IL-17RA	上市	寻常型银屑病、银屑病关节炎、红皮病型银屑病、脓疱型银屑病
尼塔奇单抗	Biocad Medical	IL-17A	上市	中至重度斑块银屑病
比吉利珠单抗	UCB Biopharma	IL-17A/IL-17F	上市	斑块型银屑病、活动性强直脊柱炎
夫那奇珠单抗 (SHR-1314)	恒瑞医药	IL-17A	申报上市	斑块型银屑病、强直脊柱炎
赛立奇单抗 (GR 1501)	智翔金泰	IL-17A	申报上市	斑块型银屑病、中轴性脊柱关节炎、狼疮性肾炎
古莫奇单抗 (AK-111)	康方生物	IL-17A	Phase 3	斑块型银屑病、强直脊柱炎
SSGJ-608	三生国健	IL-17A	Phase 3	斑块型银屑病
QX-002N	荃信生物	IL-17A	Phase 2	强直脊柱炎
重组抗人 IL-17A/F 人源化单抗	丽珠集团	IL-17A/IL-17F	Phase 3	斑块型银屑病

Sonelokimab	MoonLake Immunotherapeutics	IL-17A/IL-17F	Phase 2	银屑病、化脓性皮炎和银屑病关节炎
ZL-1102	再鼎医药	IL-17A	Phase 2	轻中度慢性斑块状银屑病局部治疗
Izokibep	Acelyrin/Affibody	IL-17A	Phase 3 失败	银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎
JS005	君实生物	IL-17A	Phase 3	斑块型银屑病、强直脊柱炎、银屑病关节炎

资料来源：药渡，药物临床试验登记与信息公示平台，上海证券报，国盛证券研究所

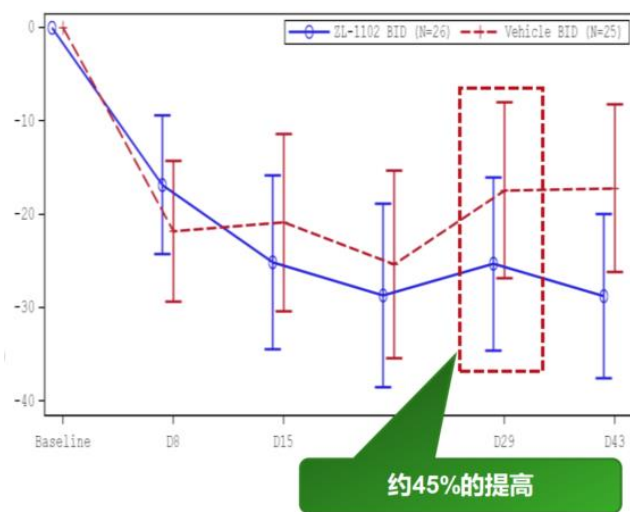
2021 年 10 月，再鼎医药发布 ZL-1102 的 1b 期临床研究数据。

有效性方面，

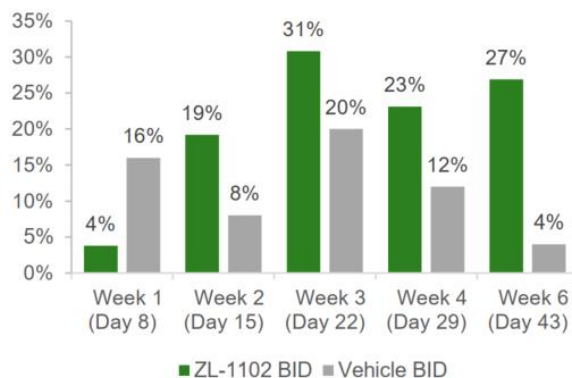
- 在治疗 4 周时，ZL-1102 组靶皮损的局部银屑病面积和严重程度指数（PASI）*评分显示出高于安慰剂组约 45% 的相对改善。随时间推移，与安慰剂相比，在治疗组可观察到疗效呈现增强的趋势，并且在治疗结束后可维持临床获益直到研究的第 6 周。
- 研究中观察到 ZL-1102 的抗炎作用，其中包括 4 周内靶皮损红斑明显改善，并在治疗结束后可维持到研究的第 6 周。研究中还观察到了皮损鳞屑的临床改善。
- ZL-1102 组显示出靶皮损面积的持续临床改善（皮损面积减小），与之相比，安慰剂组在治疗期间皮损面积增加。
- ZL-1102 在 4 周内持续表现出比安慰剂更高的应答率，且在治疗结束后可维持应答到研究的第 6 周。本研究中应答率的定义为：经每周测量指定皮损达到局部 PASI 评分较基线下降 50% 或更多的患者比例。

图表32: ZL-1102 1b 期临床有效性数据

全球首个获临床证实能够渗透银屑病皮肤并且产生持续临床应答的大分子蛋白类生物制剂



随着时间推移, 临床应答率持续改善¹



资料来源：再鼎医药推介材料，国盛证券研究所

安全性方面，

- ZL-1102 安全性和耐受性良好，与安慰剂相当，治疗中出现的不良事件数量少且轻微。
- 药代动力学研究证实本品无全身系统性吸收和暴露。

基于概念验证研究，ZL-1102 成为首个证实银屑病皮肤渗透产生临床应答的局部生物制剂。2024 年 5 月，再鼎医药宣布 ZL-1102 进入全球 2 期临床研究阶段。

抗感染&神经

甲苯磺酸奥马环素：突破耐药性、提高抗菌活性的新型四环素类抗菌药

甲苯磺酸奥马环素（纽再乐）为新型四环素类抗菌药，包括口服和静脉输注两种剂型，每日使用一次。奥马环素专门设计用于克服四环素类耐药性并提高广谱抗菌活性，如革兰阳性、革兰阴性、非典型和许多其他病原体引起的感染。

2017 年 4 月，再鼎医药与 Paratek Pharmaceuticals 达成合作，于大中华区开发、生产及商业化含有甲苯磺酸奥马环素（作为一种活性成分）的产品，用于所有人类治疗及预防用途领域（生物防御用途除外）。

目前奥马环素已获批适应症包括用于治疗社区获得性细菌性肺炎（CABP）、急性细菌性皮肤及皮肤结构感染（ABSSSI）。

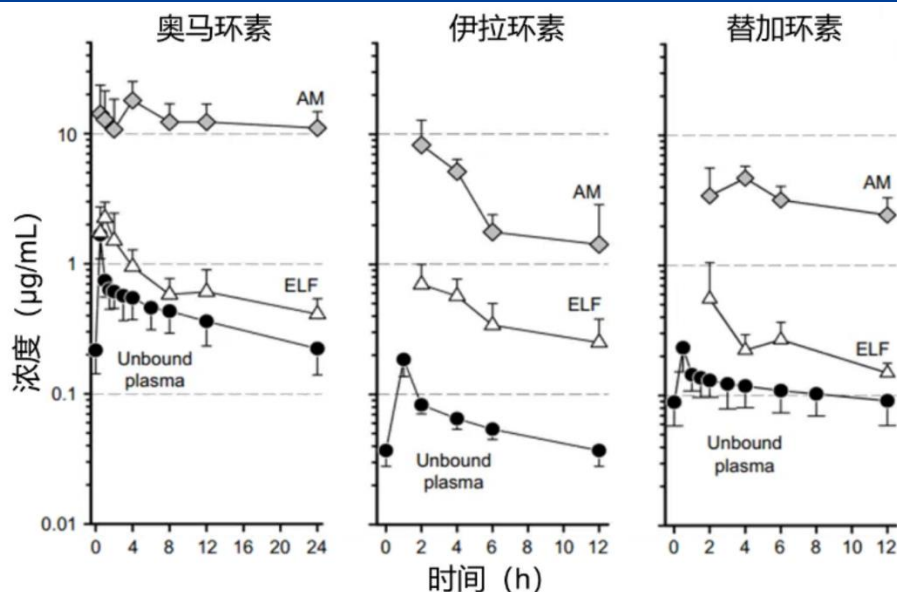
- 社区获得性细菌性肺炎（CABP）是医院外获得的肺实质急性细菌性（包括非典型病原体）感染，是最常见的肺炎和感染性疾病之一，也是导致全球死亡和发病的重要原因。2020 中国大陆 CABP 发病患者数估测为 1000 万例，标准疗法为莫西沙星。CABP 常见病原菌主要有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和卡他莫拉菌等；非典型病原体主要是肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌。
- 急性细菌性皮肤及皮肤结构感染（ABSSSI）是常见的皮肤和相关组织（如疏松结缔组织和黏膜）的细菌性感染，有多种疾病表现形式和不同的严重程度，标准疗法为利奈唑胺。ABSSSI 的常见病原菌主要包括化脓性链球菌、其他链球菌和金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感株及耐药株）等。部分少见病原体主要有肠球菌、革兰阴性杆菌等。

抗生素耐药已成为公共卫生重大挑战，对疗效高、耐受性好的抗生素的需求不断增加。根据美国疾病预防控制中心（CDC）估计，耐药性细菌每年在美国导致 200 万人次感染和 2.3 万人的死亡。

奥马环素可突破耐药性、提高广谱抗菌活性。四环素类抗生素是具有菲烷母核的广谱抗生素，对革兰阳性菌和阴性菌、支原体、衣原体和立克次体等均具抗菌活性。由于常见病原菌对四环素类耐药性普遍升高及不良反应多，临床应用逐渐减少。奥马环素作为新型四环素类抗菌药，特异性地结合细菌核糖体 30S 亚基的 A 位点，抑制氨酰基-tRNA 与该位点正常结合，致肽链延伸终止，阻断蛋白质的合成从而产生抑菌作用。C7 位的修饰可提高给电子基团（二甲氨基）活性，有助于克服细菌外排泵耐药机制；C9 位的氨甲基修饰可使其克服细菌的核糖体保护耐药机制。

奥马环素肺组织浓度高，适用于肺部感染。奥马环素静脉注射给药后，肺组织浓度为血液中浓度的 2.1 倍；口服给药后，肺组织浓度为血液中的 1.92 倍。且奥马环素在上皮细胞衬液（ELF）及肺泡巨噬细胞（AM）中的浓度更高，更适合用于肺部感染。

图表33: 健康受试者静脉注射药物后血浆及肺组织药物浓度



资料来源: 医脉风湿免疫科, 国盛证券研究所

针对 **ABSSSI** 治疗, 奥马环素 III 期临床试验 OASIS-1、OASIS-2 比较奥马环素与利奈唑胺的疗效与安全性。奥马环素每日一次静脉滴注序贯口服或全程口服, 治疗不同严重程度 ABSSSI 的疗效非劣于利奈唑胺每日二次给药。

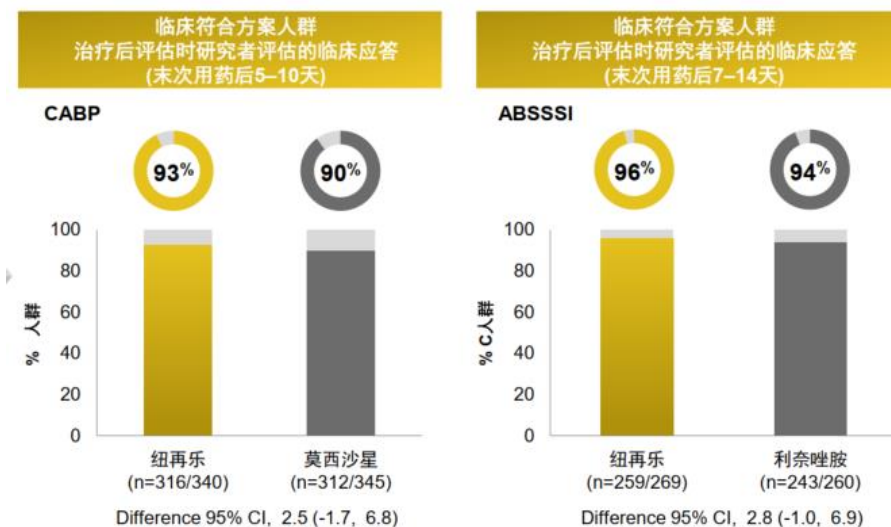
- OASIS-1 研究中 (奥马环素首日 100 mg iv bid, 后 100 mg iv qd, 3d 后可改为 300 mg po qd; 利奈唑胺 600 mg iv bid, 3 天后改为 600 mg po bid), MITT 人群无论在给药后 48~72 h 的 ECR (84.8% vs 85.5%), 或末次给药后 7~14 d 的 PTE (86.1% vs 83.6%), 奥马环素组的治疗成功率均非劣于利奈唑胺组;
- OASIS-2 研究中 (奥马环素 450 mg po qd, 2 天后改为 300 mg po qd; 利奈唑胺 600 mg po bid), 奥马环素组对金黄色葡萄球菌 (包括 MRSA)、化脓性链球菌和粪肠球菌感染的临床治愈率 (82.7% vs 79.8%, 69% vs 56.3%, 100% vs 70% 等) 均与利奈唑胺组相仿或略优。
- 安全性方面, 奥马环素组的不良事件总体发生率稍高于利奈唑胺组 (OASIS-1: 48.3% VS 45.7%; OASIS-2: 54% VS 37%)。奥马环素组最常见的药物相关不良反应为胃肠道反应 (恶心、呕吐) 和注射部位局部不适。绝大多数不良反应为轻度, 仅 1.9% 的受试者因不良事件而提前中止治疗。

针对 **CABP** 治疗, 奥马环素 III 期临床试验 OPTIC 研究比较奥马环素与莫西沙星的疗效和安全性。奥马环素每日一次静脉滴注序贯口服给药, 对于社区获得性细菌性肺炎疗效非劣于莫西沙星。

- 研究为非劣效设计, 774 例 CABP 患者接受奥马环素 (首日 100 mg iv bid 负荷剂量, 继以 100 mg iv qd 维持, 静脉给药 3 天后改为 300 mg qd 口服) 或者莫西沙星 (400 mg iv qd, 静脉给药 3 天后改为 400 mg qd 口服) 治疗 7-14 天。
- 意向性治疗人群中 (386 例 vs 388 例), 两组患者给药后 72-120 h 的早期临床反应 (ECR) 分别为 81.1% vs 82.7%, 末次治疗后 5-10 天的临床治愈率 (PTE) 分别为 87.6% vs 85.1%。
- 微生物意向性治疗人群中 (204 例 vs 182 例), 奥马环素对肺炎链球菌、革兰氏阴性杆菌和非典型病原菌感染的临床治愈率 (86% vs 91.2%, 84.8% vs 80.9%, 92.4% vs 91.5%) 和细菌清除率均不劣于莫西沙星。
- 安全性方面, 奥马环素组的总体不良事件和治疗相关不良反应发生率略低 (41.1% vs 48.5%; 10.2% vs 17.8%); 其中腹泻发生率 (1.0% 对比 8.0%) 明显低于莫西沙星。

沙星组；严重不良事件的发生率两组相似。谷草转氨酶（AST）和谷丙转氨酶（ALT）水平超过正常范围上限 3 倍以上的发生率，奥马环素组也均低于莫西沙星组（ALT>3XULN: 3.5% vs 4.5%；AST>3XULN: 1.6% vs 3.2%）。

图表34: 奥马环素针对 CABP 和 ABSSSI 治疗 3 期临床研究数据



资料来源：再鼎医药推介材料，国盛证券研究所

2018 年 10 月，FDA 批准奥马环素用于治疗成人急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(ABSSSI)以及社区获得性细菌性肺炎(CABP)；2021 年 12 月奥马环素获得 NMPA 批准上市、2023 年 1 月被纳入国家医保药品目录。

奥马环素提供了在院静脉输注及出院后转为口服剂型，灵活的给药方式有助于减少潜在的院感风险并降低相关住院费用。2020 年，再鼎医药已将奥马环素在中国内地的独家推广权授予瀚晖制药全资子公司辉正。

SUR-DUL: 针对不动杆菌多重耐药

舒巴坦钠-度洛巴坦钠（SUL-DUR）是舒巴坦（β-内酰胺类抗生素）和 durlobactam（新型广谱 β-内酰胺酶抑制剂，BLI）的组合型静脉输注药物，针对由鲍曼不动杆菌-醋酸钙复合体（不动杆菌）敏感菌株引起的医院获得性细菌性肺炎（HABP）、呼吸机相关性细菌性肺炎（VABP），已在美国和中国获得批准。

2018 年 4 月，再鼎医药与 Innoviva 子公司 Entasis Therapeutics 达成合作，获得 SUL-DUR 在大中华区、韩国、越南、泰国、柬埔寨、老挝、马来西亚、印度尼西亚、菲律宾、新加坡、澳大利亚、新西兰及日本开发及商业化含有 Entasis 专有复合物（即度洛巴坦钠及舒巴坦钠（化合物 SUL-DUR）的产品，并可能开发及商业化该等复合物与亚胺培南的复方制剂，用于所有人类诊断、预防及治疗用途。

鲍曼不动杆菌-醋酸钙不动杆菌复合体（不动杆菌）是革兰氏阴性、人类机会性感染病原体，主要感染重症患者，通常会导致严重的肺炎和血流感染。不动杆菌对青霉素类药物具有耐药性，并获得对几乎所有用于治疗革兰氏阴性菌的抗生素的耐药基因，包括氟喹诺酮类药物、氨基糖苷类药物、头孢菌素类药物和碳青霉烯类药物。

多重耐药性使不动杆菌感染成为全球性公共卫生威胁。美国疾病控制与预防中心（CDC）已将碳青霉烯类耐药微生物列为紧迫威胁，鲍曼不动杆菌是 2019 年全球与耐药性相关

的死亡的六大主要病原体之一。根据 CARSS（全国细菌耐药监测网）2022 年年度报告，中国内地约有 30 万例鲍曼不动杆菌感染报告，而 CHINET 报告显示中国鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率已达约 74%。现有治疗下，鲍曼不动杆菌导致 HABP 和 VABP 在中国和东亚的死亡率分别约为 38%和 43%。

2021 年 10 月，再鼎医药与 Entasis Therapeutics 宣布 SUL-DUR 3 期临床 ATTACK 研究阳性关键性结果，是针对碳青霉烯类耐药不动杆菌引起重度感染的首个前瞻性、对照研究的积极结果。

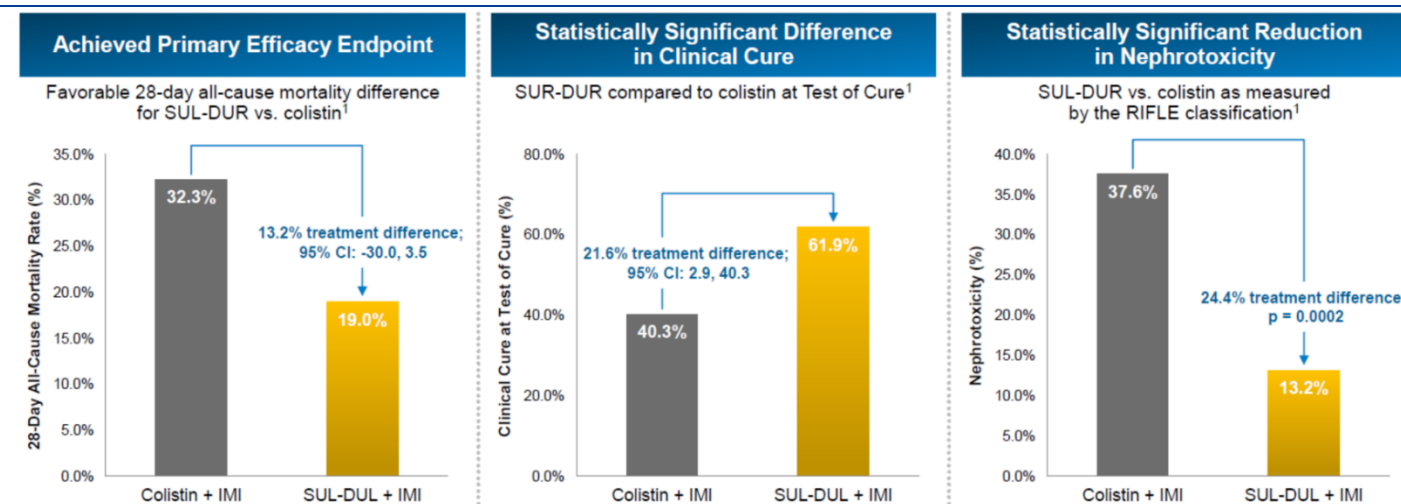
试验设计：A 部分为随机对照部分（SUL-DUR 对比多黏菌素），针对确证为鲍曼不动杆菌院内感染的细菌性肺炎（HABP）、呼吸机相关细菌性肺炎（VABP）、通气性肺炎（VP）或菌血症的患者。B 部分为开放标签部分（仅 SUL-DUR）入选对多黏菌素或多黏菌素 B 治疗耐药或失败的 ABC 感染。

患者基线：所有患者均接受亚胺培南/西司他丁作为背景治疗。约 95%的受试者基线时检测的不动杆菌株对碳青霉烯类耐药。

有效性方面，

- 在 A 部分（n=125），相比多黏菌素，SUL-DUR 达到了 28 天全因死亡率的主要疗效终点，死亡率为 19.0%（12/63），而多黏菌素组为 32.3%（20/62）；
- 所有研究人群中，28 天和 14 天的全因死亡率观察到有利于 SUL-DUR 的类似趋势；
- 在临床治愈评估中观察到的临床治愈率差异具有显著统计学意义，SUL-DUR 组为 61.9%，而多黏菌素组为 40.3%（95% CI: 2.9, 40.3）；
- 在 B 部分，SUL-DUR 组 28 天全因死亡率为 17.9%（5/28），与 A 部分观察到的结果一致。

图表35: ATTACK 研究有效性数据



资料来源：再鼎医药推介材料，国盛证券研究所

安全性方面，

- SUL-DUR 达到主要安全性目标，其肾毒性在统计学上显著降低。SUL-DUR 组的肾毒性为 13.2%（12/91），而多黏菌素组为 37.6%（32/85）（p=0.0002）。
- 安全人群中的总体不良事件（AE）在治疗组之间具有可比性，SUL-DUR 组为 87.9%（80/91），而多黏菌素组中，A 部分为 94.2%（81/86），B 部分为 89.3%（25/28）。
- A 部分 SUL-DUR 组药物相关不良事件为 12.1%（11/91），而多黏菌素组为 30.2%（26/86）；B 部分为 10.7%（3/28）。

在治疗碳青霉烯类耐药不动杆菌感染患者方面，SUL-DUR 对比多粘菌素 E，在主要终点 28 天全因死亡率上达到统计学非劣效性，显著提升临床治愈率，且安全性、耐受性良好。

2023 年 5 月，SUL-DUR 获得 FDA 批准上市，为 FDA 批准首款靶向针对鲍曼不动杆菌疗法。2024 年 5 月，SUL-DUR 获 NMPA 批准，用于治疗 18 岁及以上患者由鲍曼-醋酸钙不动杆菌复合体敏感分离株所致医院获得性细菌性肺炎（HABP）、呼吸机相关性细菌性肺炎（VABP）。

KarXT：新型抗精神分裂疗法，中枢神经重磅单品

KarXT 是一种在研口服双药固定剂量组合，由毒蕈碱 M4 和 M1 受体激动剂 Xanomeline（咕诺美林）和外周限制性泛 mAChR 拮抗剂 Trospium（曲司溴胺）组成，用于治疗与阿尔茨海默症相关的精神分裂症和精神疾病。

2021 年 11 月，再鼎医药与 Karuna Therapeutics 达成合作，获得在大中华区开发、制造及商业化 xanomeline-trospium（KarXT）的独家许可。2023 年 12 月 22 日，以 KarXT 为核心资产的 Karuna Therapeutics 被 BMS 宣布以 140 亿美元收购。

精神分裂症人群基数庞大，现有疗法疗效和安全性均有提升空间

精神分裂症是以思维、情感、行为之间不协调，精神活动与现实脱离为主要特征的一类常见的精神病，在全球范围内患者群体庞大。在中国，根据观研报告网发布的《中国精神分裂症药物行业现状深度研究与发展前景分析报告（2022-2029 年）》显示，中国精神分裂症患者人数预期至 2025 年达 689 万人左右。行业规模方面，精神分裂症药物市场从 2016 年的 64.1 亿元增至 2020 年的 72.7 亿元，预计到 2025 年将达到 99.8 亿元，2020-2025 年 CAGR 达到 6.5%。

精神分裂症现有疗法在疗效和安全性方面均有改善空间。早期抗精神分裂症的药物研发主要依据多巴胺假说（dopamine hypothesis），分为第一代典型抗精神病药物如吩噻嗪类、丁酰苯类；第二代非典型抗精神病药如多巴胺受体拮抗剂和 5-羟色胺受体拮抗剂等。约 1/3 患者产生治疗抵抗性，氯氮平是耐药型精神分裂症患者的唯一治疗选择，而多达 60% 的患者后续对氯氮平也无反应。现有治疗药物只能有效改善疾病的阳性症状，但对阴性症状和认知症状效果有限；且均存在较大副作用，包括男性乳房增大、体重增加、锥体外系症状、代谢紊乱和心脑血管疾病等，导致患者复发率高、依从性差和覆盖面不足等。

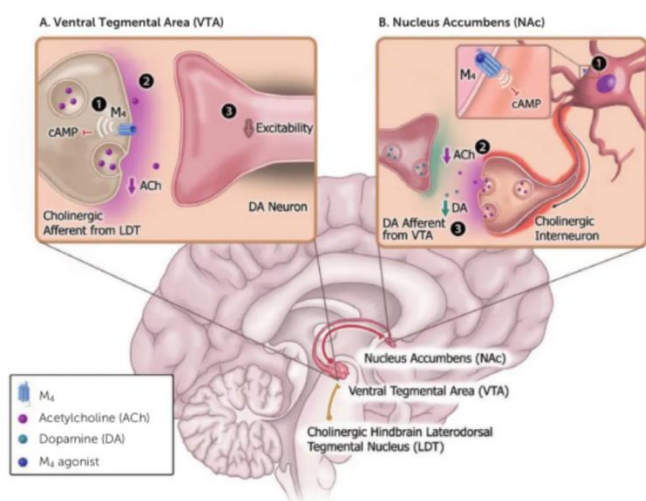
新的或独特的机制靶点抗精神分裂症治疗需求迫切，特别是对精神分裂症 3 个症状领域有效和/或具有更好的安全性和耐受性特征。毒蕈碱性乙酰胆碱受体（mAChR）可能是治疗精神分裂症核心症状域的新靶点，有研究表明脑渗透型 mAChR 拮抗剂可以诱发或加剧认知障碍以及精神病。

胆碱能神经元形成复杂的全脑网络，通过作用于尼古丁敏感(离子型)离子通道和毒蕈碱敏感(代谢型)mAChRs 来调节微电路。mAChR 家族由属于 GPCRs 超家族的五個不同亚型组成，作为跨膜蛋白，通过细胞内转导蛋白和第二信使传递外部神经递质信号。所有五种 mAChRs 广泛表达于全身，支持外周自主神经功能和中枢神经系统对唤醒、注意力、记忆和动机的控制。M1 和 M4 受体在中枢神经系统中表达最高，而 M2 和 M3 受体在外周表达更高，M5 受体在富含 DA 的中脑区域表达相对离散。

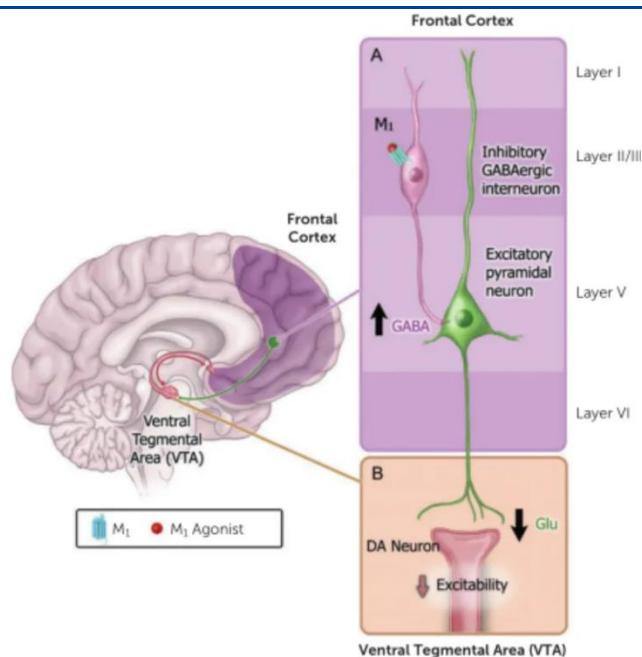
M4 受体是投射到腹侧被盖区(VTA)的胆碱能传入的自身受体。M4 受体激活后减少释放到 VTA 多巴胺(DA)神经元上的乙酰胆碱(ACh)，随后由于 DA 细胞体上的 ACh 受体的激活减少而降低神经元放电话性，导致伏隔核(NAC)内 DA 释放减少。在 NAc 内，M4 受体位于胆碱能中间神经元(ChIs)上。激活后，M4 受体降低 ChI 自发活动，从而降低这些神经元的胆碱能释放。局部胆碱能紧张度降低也会降低对 DA 终末的刺激激活。

M1 受体表达于第 II/III 层抑制性 γ -氨基丁酸能中间神经元，其激活促进兴奋性输出神经元(锥体神经元)活动。对锥体神经元的增强抑制性驱动减少了对腹侧被盖区(VTA)的谷氨酸输入，兴奋性输入的减少导致 VTA DA 神经元活动和减少的终末 DA 释放。

图表36: M4 受体作用机制



图表37: M1 受体作用机制



资料来源: *Muscarinic Acetylcholine Receptor Agonists as Novel Treatments for Schizophrenia*, Paul SM et.al, 国盛证券研究所

资料来源: *Muscarinic Acetylcholine Receptor Agonists as Novel Treatments for Schizophrenia*, Paul SM et.al, 国盛证券研究所

20 世纪 90 年代，有研究证明刺激毒蕈碱受体特别是 M1 和 M4 受体，能够减轻精神病症状和认知障碍。毒蕈碱受体激动剂会无差别刺激中枢神经和外周组织中的毒蕈碱受体造成严重副作用，因无法实现定向、特异性调节组织中 M 受体而难以成药。

潜在首个新&双重机制疗法，抗精神分裂与安全并重

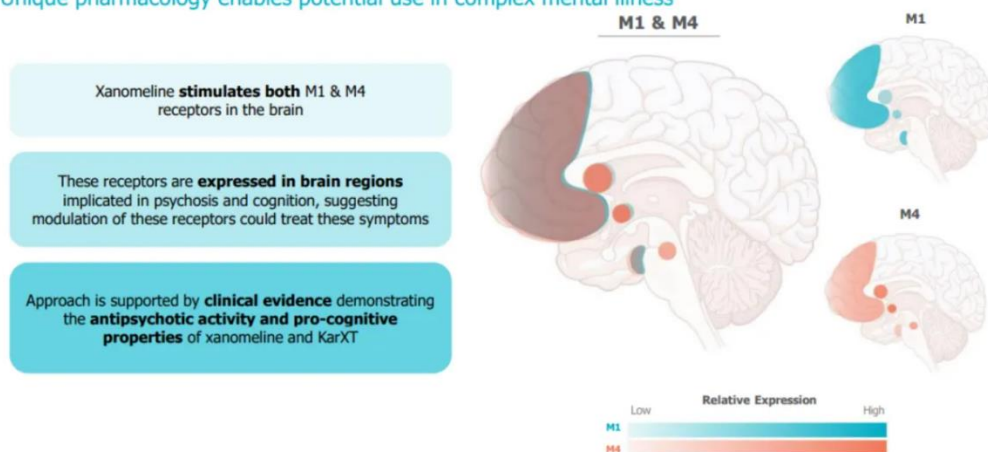
KarXT 为新型精神分裂症疗法，有潜力成为首款非靶向多巴胺能与 5-羟色胺能信号通路，并具双重机制的药物。

- mAChR 激动剂 Xanomeline 最初由礼来和诺和诺德合作开发，用于特异性治疗阿尔茨海默病的认知症状。其显著减少和预防了阿尔茨海默病患者的行为障碍(包括精神病性障碍)的出现，并能适度改善认知障碍。但在进入临床 3 期阶段前终止，主要由于 Xanomeline 会激活胃肠道的 M 受体，导致副交感神经介导的不良事件，包括恶心和呕吐、胃肠蠕动增加、流涎和出汗等。
- 广谱 M 受体拮抗剂 Tropicam 难以穿透血脑屏障，可在外周组织中抑制 Xanomeline 导致的 M 受体过度激活，减少外周胆碱能副作用。二者的组合潜在提升了耐受性和有效性，降低治疗风险。

图表38: KarXT 作用机制

KarXT (xanomeline-trospium): a novel m1/m4-preferring muscarinic agonist

Unique pharmacology enables potential use in complex mental illness



资料来源: 医药魔方, 国盛证券研究所

KarXT 目前已完成 EMERGENT-1、EMERGENT-2 和 EMERGENT-3 临床研究, 评估 KarXT 与安慰剂相比的有效性和安全性。

EMERGENT-1 是一项 2 期临床研究, 共 182 名精神分裂症患者分为对照组和 KarXT 治疗组, 临床研究考察的主要终点指标为患者的 PANSS (阳性和阴性精神症状评定量表) 总分, 分数越高症状越严重。经过 5 周治疗后, KarXT 治疗组降低了 17.4 分, 而安慰剂组只下降了 5.9 分, 两组差异显著。此外研究也达到其他一些次要临床终点。

EMERGENT-2 研究数据已发表于《柳叶刀》。

试验设计: 双盲、安慰剂对照、为期五周的 3 期临床研究, 纳入 252 名参与者, 主要评估 KarXT 与安慰剂相比在美国成年精神分裂症患者中的疗效、安全性和耐受性状态。主要终点是第 5 周时与安慰剂相比, KarXT 阳性和阴性症状量表(PANSS)总分 (衡量精神分裂症症状严重程度的量表) 相对于基线的变化。次要终点包括 PANSS 阳性亚量表得分 (7-49)、PANSS 阴性亚量表得分 (7-49)、CGI-S 评分 (1-7)、以及第 5 周的 PANSS 总分改善≥30%。

有效性方面,

- 研究达到主要终点, 5 周后 KarXT 组 PANSS 总分平均变化为-21.2 分, 安慰剂组为-11.6 分 ($p < 0.0001$, Cohen's $d=0.61$), KarXT 对比安慰剂阳性和阴性症状量表总分相对基线显著降低 9.6 分;
- 研究达到关键次要终点, 与安慰剂组相比 KarXT 组 PANSS 阳性亚量表得分降低 2.9 分, PANSS 阴性亚量表得分降低 1.8 分。KarXT 组有 55% ($n=51$) 的患者 PASS 改善≥30%, 安慰剂组为 28% ($n=28$)。

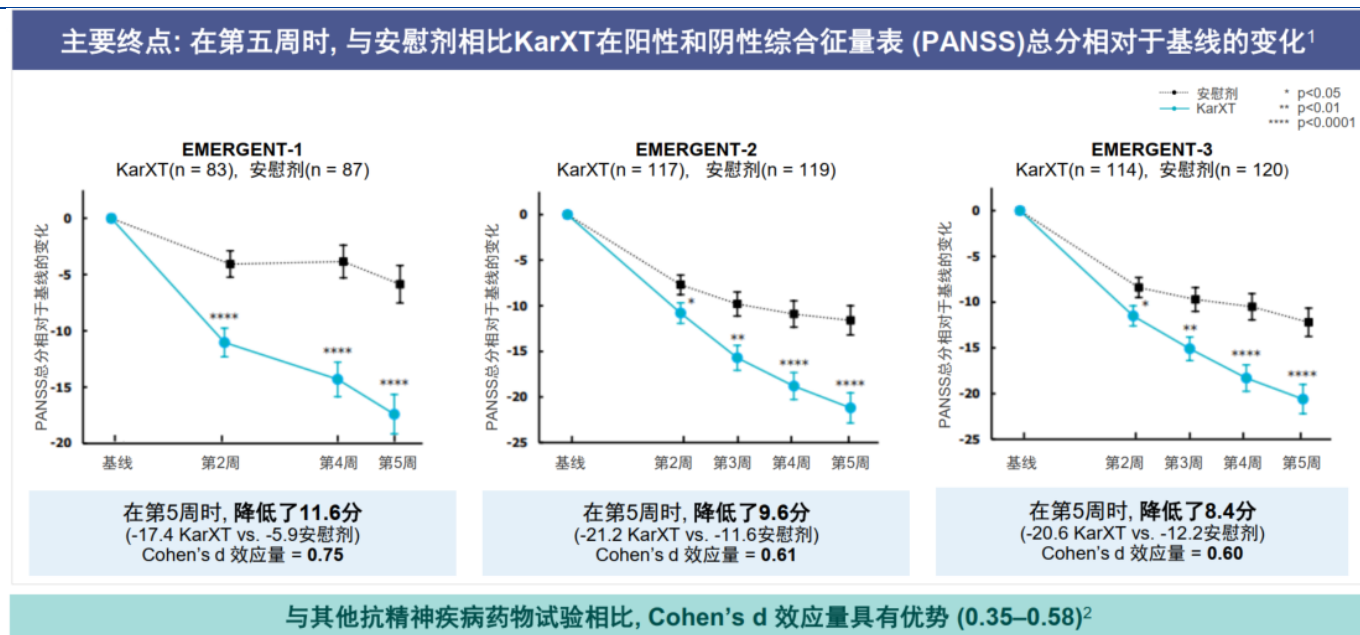
安全性方面,

- 与单独使用 xanomeline 相比, KarXT 的不良事件发生率降低了约 50%。常见不良事件为胃肠道症状, 包括便秘、消化不良、呕吐等, 严重不良事件发生率较低($n=4$), 均认为与药物治疗无关;
- KarXT 与锥体外系运动症状或静坐不能、体重增加、代谢变化等目前抗精神病药物的常见不良事件无关。

2023 年 3 月, Karuna 宣布 KarXT 的 3 期 EMERGENT-3 试验积极顶线结果。试验达到主要终点, 与安慰剂相比, 在第 5 周时, KarXT 组 PANSS 总分与基线相比下降了 20.6 分,

而安慰剂组下降了 12.2 分, KarXT 组比安慰剂组降低了 8.4 分, 具有统计学和临床意义。与之前试验一致, KarXT 显示出从第 2 周 ($p<0.05$) 到试验结束的症状早期和持续的统计显著减轻。

图表39: EMERGENT-1、2、3 试验研究数据



资料来源: 再鼎医药推介材料, 国盛证券研究所

所有 3 项安慰剂对照研究中, KarXT 都达到了主要终点。阳性和阴性综合征量表 (PANSS) 总分上与安慰剂相比, 精神分裂症症状有统计学意义和临床意义的改善。KarXT 通常耐受性良好, 最常见的不良事件为轻至中度胆碱能不良事件; 尤其是 KarXT 与现有抗精神病药物的常见副作用 (包括体重增加、嗜睡和运动障碍) 无关。

KarXT 正在进行 EMERGENT-4 和 EMERGENT-5 临床研究, 以评估长期安全性。2024 年 4 月, BMS 在 2024 SIRS 年会上公布 KarXT 长期代谢结果和安全性结果的汇总中期分析数据。

EMERGENT-4 研究显示:

- 在 52 周时, KarXT 长期治疗与精神分裂症症状所有疗效评估指标的持续改善有关
- 根据阳性和阴性综合征量表 (PANSS) 总分, 超过 75% 的参与者在一年内症状比基线改善了 30% 以上

EMERGENT 项目汇总数据:

- KarXT 展现出良好的长期代谢特征, 大多数受试者在 52 周的治疗中表现出代谢参数的稳定或改善
- 大多数受试者 (65%) 在临床研究过程中体重减轻, 一年内平均体重减轻 2.6 公斤

2023 年 11 月, Karuna Therapeutics 宣布向美国 FDA 受理 KarXT (xanomeline-trospium) 用于治疗精神分裂症的新药申请 (NDA), 预计 PDUFA 日期为 2024 年 9 月 26 日。2024 年 8 月, 在国内已完成用于精神分裂症的桥接研究的患者入组。

Evaluate 在 2024 年制药行业展望报告中预测, KarXT 为目前按净现值计算的前 10 大最有价值管线, 2030 年销售额有望达到 31 亿美元。

盈利预测与估值

关键收入假设:

- 尼拉帕利已实现商业化销售, 根据医药魔方统计数据 2023 年在 PARPi 市场份额约 44%。考虑到阿斯利康奥拉帕利已有仿制药上市并开始销售, 预计尼拉帕利市场份额在达峰后有所回落, 长期市占率约 20%;
- 肿瘤电场疗法暂未进入医保目录, 根据公司披露 2023 年爱普盾销售额 4700 万美元计算对应渗透率约 0.47%; 根据后续随着惠民保、商保等覆盖度增加及我国民众支付能力, 我们预计胶质母细胞瘤渗透率提升至 0.6%; 另外二线非小细胞肺癌适应症有望在 2025 年申请上市;
- 艾加莫德静脉及皮下注射剂型已获批 gMG 适应症, 根据公司 2024 年卫伟迦销售指引 8000 万美元计算渗透率不低于 1.5%。因卫伟迦 2024 年 1 月开始进入医保, 正处于放量爬坡阶段, 相比静脉注射免疫球蛋白(IVIg)、血浆置换(PLEX)和糖皮质激素治疗优势明显, 预计渗透率不断提升至 11.0%; CIDP 适应症也已申请上市, 艾加莫德皮下剂型相比传统疗法更具竞争力, 参考 gMG 的渗透率假设预计 2025 年获批后渗透率逐年提升至 10%;
- Bemarituzumab 预计 2024-2025 年申请上市, 基于 FGFR2b 过表达与预后不佳相关, Bemarituzumab 是首个也是唯一靶向 FGFR2b 阳性肿瘤试验药物, 假设 2026 年获批后渗透率逐年提升至 15.0%;
- 奥马环素在 2024H1 总销售额达到 2220 万美元, 计算得对应渗透率约 0.7%。因奥马环素 2023 年 1 月被纳入医保, 2024Q1-2 同比增速分别达到 81%和 165%, 处于市场导入期, 后续渗透率仍有较大提升空间。假设在 CABP 和 ABSSSI 中渗透率预计达到 3.5%;
- SUL-DUR 首个获得针对碳青霉烯类耐药不动杆菌引起重度感染 3 期临床积极结果, 根据美国 Innoviva 公司公布财报数据, 自 2023 年 5 月 SUL-DUR 在美国上市, 至 2024Q1 市场渗透率估算已达到 11%以上。中国鲍曼不动杆菌年感染人数比美国更多、耐碳青霉烯比例更高, 我们预计 2024 年底 SUL-DUR 在中国实现商业化销售, 市场渗透率逐年提升至 40%;
- KarXT 有潜力成为首款非靶向多巴胺能与 5-羟色胺能信号通路, 并具双重机制的药物。根据中华精神科杂志统计数据, 我国 2020 年严重精神障碍患者疾病稳定率达到 96.4%, 仍有部分患者不能通过现有治疗达到病情稳定, 且现有精分治疗药物疗效和安全性尚有提升空间, KarXT 或可实现优势替代。预计精神分裂症和阿尔茨海默症精神病性障碍分别于 2026 和 2027 年获批, 渗透率逐年提升到 2.1%。

毛利率假设:

- 尼拉帕利、奥马环素为本土化生产小分子品种, 考虑授权分成假设稳态毛利率 70%;
- 肿瘤电场疗法参考家用治疗设备行业平均毛利率, 考虑授权分成假设毛利率 60%;
- 瑞派替尼、瑞普替尼目前进口, SUL-DUR、KarXT 上市后初期预计也是进口, 考虑授权分成假设毛利率 67%;
- 艾加莫德目前体量较小, 后续生产成本有望降低, 假设 2024-2026 年毛利率 40%、48%、60%;
- 大分子 Bemarituzumab、TIVDAK 预计上市首年毛利率为 60%。

图表40: 再鼎医药核心品种 2024E-2026E 收入 (单位: 亿元) 及毛利率

	2024E	2025E	2026E
尼拉帕利	13.77	14.57	14.76
yoy	14.00%	5.78%	1.30%
毛利率	70%	70%	70%
肿瘤电场治疗	3.35	3.82	5.04
yoy	-0.61%	14.06%	31.88%
毛利率	60%	60%	60%
瑞派替尼	1.73	2.31	2.87
yoy	26.13%	33.08%	24.52%
毛利率	67%	67%	67%
瑞普替尼	0.09	2.90	5.37
yoy		2987.54%	85.07%
毛利率		67%	67%
艾加莫德	5.77	12.65	20.89
yoy	668.31%	119.34%	65.17%
毛利率	40%	48%	60%
奥马环素	3.09	4.04	4.89
yoy	101.80%	31.07%	20.96%
毛利率	65%	69%	70%
SUL-DUR	0.11	1.44	4.71
yoy		1175.00%	226.40%
毛利率		67%	67%
Bemarituzumab	0.00	0.00	1.00
毛利率			60%
KarXT	0.00	0.00	2.22
毛利率			67%
TIVDAK	0.00	0.00	0.28
毛利率			60%
总计	27.91	41.74	62.04
yoy	46.1%	49.5%	48.7%
毛利率	61%	62%	65%

资料来源: 再鼎医药公众号, wind, 蒲公英, 国盛证券研究所

公司为技术驱动的创新药 biopharma, 已有 8 个产品获批, 但仍有多项管线处于研发投入阶段, 公司整体尚未取得盈利, 暂不适用 PE 估值, 但长期看具备成长潜力。

我们根据公司各核心产品未来商业化预计情况进行现金流折现, 由 wind WACC 计算器得加权平均资本成本 WACC 为 8.82%; 公司产品管线丰富、具备全球化自主研发能力, 假设永续增长率为 1%; DCF 估值加总得公司合理市值为 365.72 亿元。

图表41: 再鼎医药核心品种 DCF 估值

产品	靶点	进度	上市时间	峰值销售 /亿元	DCF 估值 (亿元)
甲苯磺酸尼拉帕利	PARP	已上市	2019	14.76	25.03
肿瘤电场治疗	-	已上市	2020	23.19	30.69
瑞派替尼	KIT/PDGFRα 激酶	已上市	2021	6.58	12.20
瑞普替尼	ROS1	已上市	2024	10.15	16.49
艾加莫德	FcRn	已上市	2023	69.39	72.16
奥马环素		已上市	2021	13.88	27.32
SUL-DUR		已上市	2024	22.67	37.95
Bemarituzumab	FGFR2b	3 期临床	2026E	38.88	36.83
KarXT	M1/M4 agonist & mAChR antagonist	桥接试验	2026E	65.66	99.30
TIVDAK	TF	3 期临床	2026E	6.78	7.76
总计				271.94	365.72

资料来源: 公司公告, 再鼎医药公众号, wind, 国盛证券研究所测算

结论

预计公司 2024-2026 年营业收入分别为 3.90 亿美元、5.83 亿美元、8.66 亿美元, 同比增长率为 46.11%、49.51%、48.66%。对各品种估值加总, 预计 2024 年公司合理市值约 365.72 亿元。公司商业化能力强劲, 产品管线储备丰富、梯队合理, 自研产品国际化前景广阔。我们看好公司长期发展, 首次覆盖, 给予“买入”评级。

风险提示

研发失败的风险: 公司属于创新药研发企业, 研发投入规模大, 若临床研究失败, 则会影响产品上市进度, 甚至无法上市。

产品商业化销售不及预期的风险: 市场竞品及未来上市新药可能对核心产品的销售造成一定影响, 导致销售不及预期。

行业增速不及预期的风险: 公司产品所处创新药行业正在快速变化, 报告中援引部分预测数据可能与未来实际情况存在差异。

免责声明

国盛证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及其研究人员对该等信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，可能会随时调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本公司力求报告内容客观、公正，但本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。

本报告版权归“国盛证券有限责任公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何机构或个人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。任何机构或个人如引用、刊发本报告，需注明出处为“国盛证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。

分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的任何观点均精准地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法，结论不受任何第三方的授意或影响。我们所得报酬的任何部分无论是在过去、现在及将来均不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

投资评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
评级标准为报告发布日后的 6 个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中 A 股市场以沪深 300 指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准，美股市场以标普 500 指数或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	相对同期基准指数涨幅在 15%以上
		增持	相对同期基准指数涨幅在 5%~15%之间
		持有	相对同期基准指数涨幅在 -5%~+5%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在 5%以上
	行业评级	增持	相对同期基准指数涨幅在 10%以上
		中性	相对同期基准指数涨幅在 -10%~+10%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在 10%以上

国盛证券研究所

北京

地址：北京市东城区永定门西滨河路 8 号院 7 楼中海地产广场东塔 7 层
 邮编：100077
 邮箱：gsresearch@gszq.com

南昌

地址：南昌市红谷滩新区凤凰中大道 1115 号北京银行大厦
 邮编：330038
 传真：0791-86281485
 邮箱：gsresearch@gszq.com

上海

地址：上海市浦东新区南洋泾路 555 号陆家嘴金融街区 22 栋
 邮编：200120
 电话：021-38124100
 邮箱：gsresearch@gszq.com

深圳

地址：深圳市福田区福华三路 100 号鼎和大厦 24 楼
 邮编：518033
 邮箱：gsresearch@gszq.com