

医药生物

报告日期：2023年04月23日

从伊立替康看小分子 PEG 修饰

——聚乙二醇应用分析系列报告

投资要点

□ 聚乙二醇修饰（PEG 修饰）：药物释放系统创新驱动

前景：应用远不止“长效化”：我们认为，聚乙二醇作为应用广泛的聚合物类载体，优点体现在分散度低、既溶于水又溶于有机溶剂、无免疫原性、无毒性、可生物降解。聚乙二醇小分子修饰的应用更多是改变化合物的理化性质使前药在到达特异性作用靶点后被活化而发挥药效，或改变小分子的脂溶性或水溶性以降低毒副作用，应用场景远不止长效化。

现状：小分子修饰多集中于抗肿瘤和精麻领域，且临床中后期案例少。聚乙二醇化的小分子修饰尝试较多，其中成功上市的案例包括 Nektar 支持上市的 Movantik（即 RedHill 销售的 PEG 化纳洛酮），用于伴有慢性非癌性疼痛的、阿片类药物诱导的成人便秘患者治疗。其他聚乙二醇小分子修饰的尝试包括聚乙二醇喜树碱衍生物、聚乙二醇吉西他滨、聚乙二醇羟考酮等。我们认为，聚乙二醇小分子修饰可以部分优化原有药品水溶性低、毒副作用高的问题，同时延长血液中半衰期，但在实际临床中常见的弊端包括靶向性不强（被动靶向为主）、偶联物稳定性不足（聚乙二醇与小分子链接的衍生物是否可裂解、链接在哪个位置等）等问题，下文以临床尝试相对较多的聚乙二醇伊立替康为例看小分子修饰的应用情况。

□ 以伊立替康为例看 PEG 化小分子的应用

伊立替康脂质体：2025 年专利到期，全球应用日趋成熟。

①**临床情况看，Onivyde®全球已获批适应症为胰腺癌，在临床研究阶段适应症包括晚期胆管癌、小细胞肺癌等。**针对晚期胆管癌适应症，根据 2021 年 11 月在 Lancet Oncol 发表的临床 2b 试验结果，吉西他滨+顺铂方案后联用伊立替康脂质体+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案（NIFTY 方案）mPFS 显著优于吉西他滨+顺铂方案后联用氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案（前者为 7.1 个月，后者为 1.4 个月）。针对晚期小细胞肺癌适应症，在 2023 年 3 月 30 日的 ELCC 会议中，Charles M. Rudin 汇报了一线铂类化疗后使用脂质体伊立替康方案（RESILIENT 方案）和拓扑替康的临床三期对比试验，mOS 数据未达到主要终点（前者为 7.9 个月，后者为 8.3 个月），但伊立替康脂质体组的 mPFS 更高（4 个月 vs 3.3 个月）且 ORR 更高（44.1%vs 21.6%）。

②**海外销售情况看，**中国台湾销售权益在智擎生技公司、欧洲及亚洲权益在 Servier、美洲权益在 Ipsen。美国伊立替康脂质体单疗程价格相对较高，2022 年美国销售额约 1.6 亿欧元。美国每两周的 Onivyde®费用约 7560-8190 美金/人，2022 年 Ipsen 的 Onivyde®在美国等地销售额为 1.62 亿欧元，同比增长 14.1%，仍处在增长爬坡阶段。

③**中国申报情况看，**多家申报、2025 年专利到期。中国申报进度靠前的公司包括石药欧意、恒瑞医药、圣兆药物等，根据 Merrimack 年报，Onivyde®美国专利 2033 年到期，美国以外区域最早 2025 年专利到期（中国专利 2025 年到期）。我们认为，脂质体递送作为低毒、低免疫原性、较高的生物相容性和生物降解性的递送方式，能够部分改善伊立替康羟基-内酯环 pH 依赖的转换特性、保护伊立替康不被早期转化为活性代谢物 SN-38，此外能够避免肾脏过滤效应、有高渗透长滞留效应。参考国内上市和临床申报进度，我们认为 2025 年后多家伊立替康脂质体上市有望带动伊立替康改良剂型市场容量提升。

行业评级：看好(维持)

分析师：孙建
 执业证书号：S1230520080006
 02180105933
 sunjian@stocke.com.cn

分析师：毛雅婷
 执业证书号：S1230522090002
 maoyating@stocke.com.cn

相关报告

- 1 《中药新药可成增长驱动？》
2023.04.23
- 2 《中药：政策支撑，营运提升》
2023.04.22
- 3 《Q4“翘尾”后成长性如何？》
2023.04.17

聚乙二醇伊立替康：多适应症尝试，差异化竞争。

NKTR-102 (Nektar): 虽然晚期乳腺癌临床三期未达到主要终点、3L 转移性非小细胞肺癌临床二期未达到主要终点，但在末线复发性铂耐药卵巢癌、神经胶质瘤、2L 转移性结直肠癌等临床二期达到主要终点，显示出后续临床推进潜力。

JK-1201I (键凯科技): 1 类新药、差异化适应症竞争，看好其商业化前景。根据公司公告，公司的聚乙二醇伊立替康小细胞肺癌适应症于 2023 年 1 月获得 CDE 同意开展临床三期试验，2022 年 11 月该产品的脑胶质瘤适应症临床二期正式入组。从竞品适应症看，根据智慧芽数据库，盐酸伊立替康脂质体在中国上市的适应症为胰腺癌（施维雅于 2022 年 4 月首次获批），我们认为聚乙二醇伊立替康与国内已上市的竞品在适应症上差异化竞争，期待后续更多临床数据读出和临床三期顺利推进。

□ 投资建议

我们认为，PEG 作为药物释放系统创新的重要工具，在小分子、大分子、递送系统修饰等领域有大的应用延展空间，而相对于 PEG 衍生物制造，PEG 修饰的壁垒源于研发人员对成药性的理解和 PEG 衍生物结构设&偶联设计，具有较强的创新属性，我们持续看好 PEG 修饰下游药品、器械、医美等领域的应用创新，我们预计随着全球投融资改善、临床项目推进，全球 PEG 衍生物相关的项目有望持续增长。针对小分子 PEG 修饰，全球在研项目多集中于抗肿瘤化药的改良和精麻类产品，已顺利上市的项目并不多，我们认为源于 PEG 及小分子偶联设计、临床方案设计等具有壁垒。我们看好以键凯科技聚乙二醇伊立替康为代表的改良型新药的应用空间，建议关注该产品临床二期数据、临床三期进度等。

□ 风险提示

临床进度不及预期风险、技术迭代风险、竞争格局变化导致的降价风险、医药监管政策变化的风险。

正文目录

1 PEG 修饰：药物释放系统创新驱动的工具创新	5
2 以伊立替康为例看 PEG 化小分子的应用	7
2.1 伊立替康脂质体：2025 年专利到期，全球应用日趋成熟	7
2.2 聚乙二醇伊立替康：多适应症尝试，差异化竞争	9
3 投资建议	10
4 风险提示	11

图表目录

图 1: 聚乙二醇化的主动靶向和被动靶向	5
图 2: 聚乙二醇化主动靶向流程	5
图 3: PEG 修饰药品上市情况	5
图 4: 新递送系统迭代下, PEG 衍生物越来越多用于修饰工具	6
图 5: PEG 修饰小分子案例	6
图 6: Nektar 聚乙二醇伊立替康专利保护化合物	7
图 7: 键凯科技聚乙二醇伊立替康专利保护化合物	7
图 8: 新型 PEG-A6 链接的伊立替康衍生物 (博瑞医药 BGC0222)	7
图 9: 伊立替康脂质体联合用药方案在一线转移性胰腺癌的表现	8
图 10: 晚期胆管癌适应中伊立替康脂质体联用方案 PFS 更佳	8
图 11: NKTR-102 在神经胶质瘤临床二期结果	10
图 12: NKTR-102 在转移性结直肠癌适应症临床二期结果	10
表 1: 国内伊立替康脂质体临床及申报进展	9

1 PEG 修饰：药物释放系统创新驱动的工具创新

PEG 修饰：远不止长效化，药物释放系统创新是核心。 药物释放系统（DDS）主要由脂质体或高分子聚合物组成的微粒载体及与之连接的药物构成，可以改变承载药物的药代动力学和生物分布或发挥药物储库作用，聚乙二醇作为应用广泛的聚合物类载体，在大分子、小分子等领域发挥了巨大的作用。相比于其他的聚合物载体，聚乙二醇的优点体现为①分散度低（根据张海艳等的研究，聚乙二醇“相对分子质量 (M_t) 小于 5000 的分散度为 1.01，大于 5000 的分散度为 1.1，且 M_t 分布较广，有较大的选择性”）、②既溶于水又溶于有机溶剂、③无免疫原性（根据张海艳等的研究，“由于聚乙二醇的骨架具有很高的柔性，它与相同分子质量的蛋白相比的溶解性高出 5-10 倍”）、④无毒性、⑤可生物降解。从聚乙二醇在小分子修饰的应用看，更多体现为改变化合物的理化性质使前药在到达特异性的作用靶点后被活化而发挥药效，或改变小分子的脂溶性或水溶性以降低毒副作用，应用场景远不止长效化，可以分为被动靶向性的药物释放系统（发挥实体瘤的高通透性和滞留效应即 EPR 效应）和靶向性药物释放系统（由载体、活性化合物、靶分子组成）。

图1：聚乙二醇化的主动靶向和被动靶向

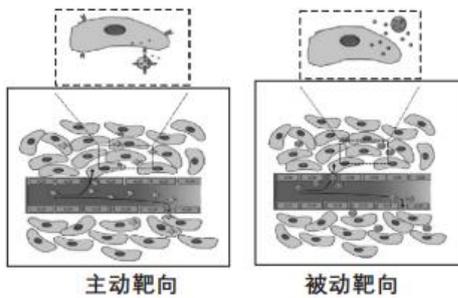
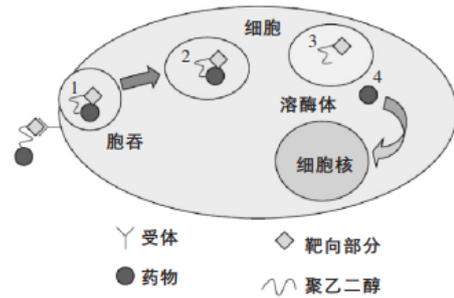


图2：聚乙二醇化主动靶向流程

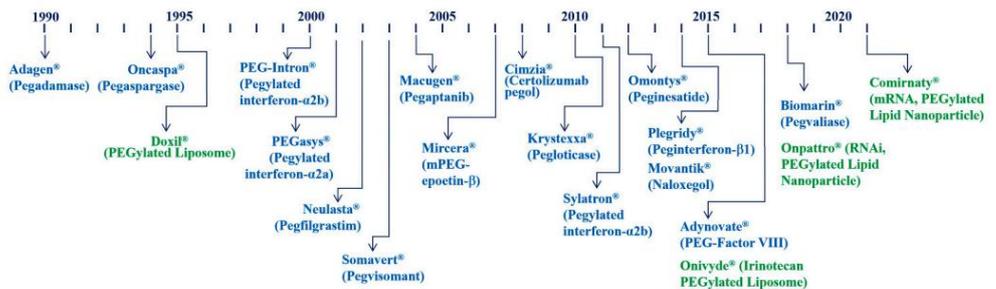


资料来源：中国知网，《聚乙二醇前药设计原理与应用研究进展》，浙商证券研究所

资料来源：中国知网，《聚乙二醇前药设计原理与应用研究进展》，浙商证券研究所

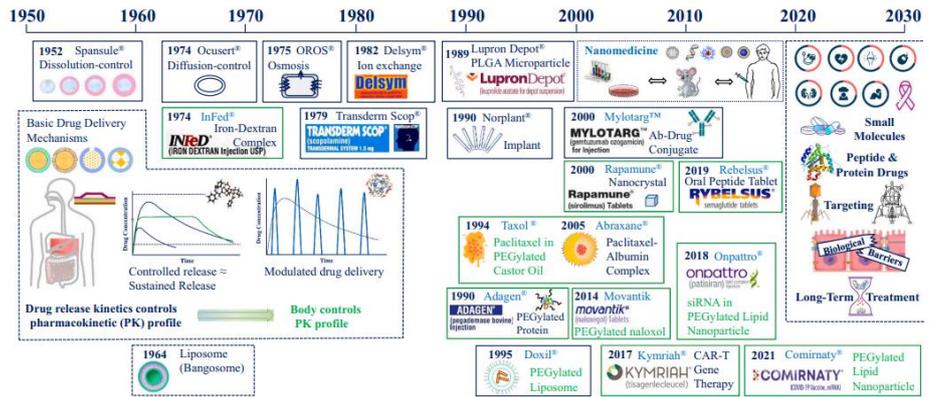
在已有的聚乙二醇化的应用中，大分子和递送系统修饰的成功案例相对较多，小分子修饰上市的药品较少。我们认为，药物释放系统的创新是驱动 PEG 下游应用延展的重要因素，从大分子&小分子修饰、脂质体&胶束修饰，到小核酸修饰，我们关注到 PEG 被越来越多的用于精准释放、优化系统稳定等，本专题从小分子聚乙二醇修饰出发，看待聚乙二醇修饰的潜在应用场景和变化。

图3：PEG 修饰药品上市情况



资料来源：Journal of Controlled Release，浙商证券研究所

图4：新递送系统迭代下，PEG 衍生物越来越多用于修饰工具



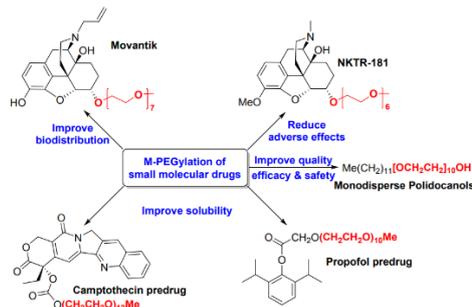
资料来源：Journal of Controlled Release，浙商证券研究所

小分子修饰：多集中于抗肿瘤和精麻领域，临床中后期案例少。聚乙二醇化的小分子修饰尝试较多，其中成功上市的案例包括 Nektar 支持上市的 Movantik（即 RedHill 销售的 PEG 化纳洛酮），用于伴有慢性非癌性疼痛的、阿片类药物诱导的成人便秘患者的治疗。其他的聚乙二醇小分子修饰的尝试包括：

- 聚乙二醇喜树碱衍生物：如 NKTR-102（聚乙二醇伊立替康）、EZN-2208（聚乙二醇修饰的 SN-38 的前药）；
- 聚乙二醇吉西他滨：吉西他滨半衰期较短、毒性相对较大，Pasut 等以一端为氨基、一端为羧基的聚乙二醇为原料，偶联后形成叶酸-聚乙二醇偶联物，再与吉西他滨偶联，类似的尝试多处于临床早期或临床前阶段。
- 聚乙二醇羟考酮（NKTR-181）：相对于其他阿片类药物，NKTR-181 的结构有助于降低羟考酮渗透血脑屏障的速度从而减弱大脑释放多巴胺的速度，同时镇痛效果较持久，2017 年 3 月披露的临床三期数据显示，针对中度至重度慢性腰痛患者，安慰剂组的平均疼痛积分第 12 周时比 NKTR-181 增加更多，达到了主要临床终点。但 2020 年 FDA 反对了该药在美国的上市申请，主要考虑了安全性数据（潜在肝毒性）、应用场景等因素。

我们认为，聚乙二醇小分子修饰可以部分优化原有药品水溶性低、毒副作用高的问题，同时延长血液中半衰期，但在实际临床中常见的弊端包括靶向性不强（被动靶向为主）、偶联物稳定性不足（聚乙二醇与小分子链接的衍生物是否可裂解、链接在哪个位置等）等问题，下文以临床尝试相对较多的聚乙二醇伊立替康为例看小分子修饰的应用。

图5：PEG 修饰小分子案例



资料来源：American Chemical Society，浙商证券研究所

2 以伊立替康为例看 PEG 化小分子的应用

喜树碱类化合物（如伊立替康、拓扑替康、贝洛替康等）抗肿瘤活性强，但脂溶性和水溶性差、内酯环不稳定（伊立替康在 pH>6 条件下快速向羧酸盐型方向转化，羧酸盐型伊立替康药理活性低、毒性更强，且 pH7.4 条件下血清蛋白优先与羧酸盐络合导致内酯型伊立替康占比过低），进而直接影响临床使用效果。针对喜树碱类化合物药用的优点和缺点，主要的药物优化和设计的尝试包括：①脂溶性和水溶性改造（如 Exatecan）、②递送系统优化（如伊立替康脂质体 Onivyde®）、③PEG 化（如 Nektar 的 NKTR-102、键凯科技的 JK-1201I、博瑞医药的 BGC0222 等）、④作为 ADC 的 Payload（如 DS-8201 的 Payload 为 Exatecan 的衍生物 deruxtecane(DXd)）。本文重点分析伊立替康脂质体和聚乙二醇伊立替康的临床研究及应用前景。

图6： Nektar 聚乙二醇伊立替康专利保护化合物

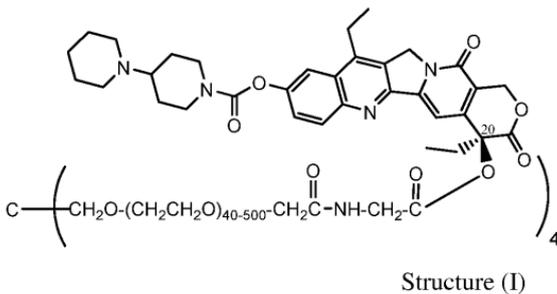
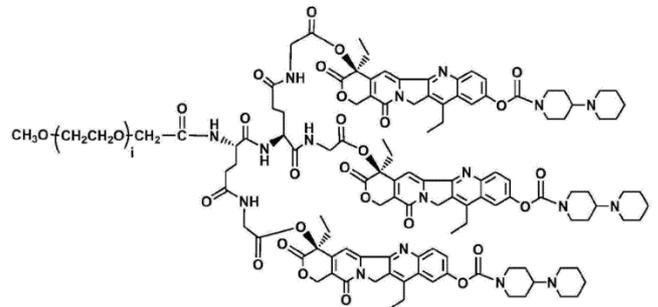


图7： 键凯科技聚乙二醇伊立替康专利保护化合物

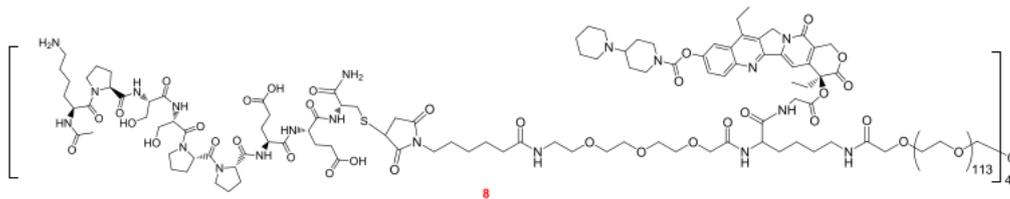


其中PEG部分的分子量为21000-23000。

资料来源：智慧芽，浙商证券研究所

资料来源：国家知识产权局，浙商证券研究所

图8： 新型 PEG-A6 链接的伊立替康衍生物（博瑞医药 BGC0222）



资料来源：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，浙商证券研究所

2.1 伊立替康脂质体：2025 年专利到期，全球应用日趋成熟

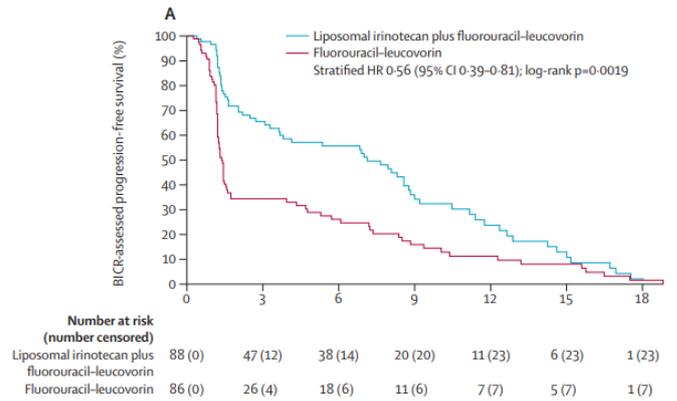
构成看，伊立替康脂质体由凝胶或沉淀状态的伊立替康八硫酸蔗糖盐包裹在单层磷脂双分子层中，脂质体由 DSPC、胆固醇和 MPEG-2000-DSPE 以 3:2:0.015 摩尔比组合的混合物制成。临床情况看，全球已获批适应症为胰腺癌，此外在胆管癌、小细胞肺癌等领域开展临床研究。中国获批的适应症为与 5-氟尿嘧啶（5-FU）和亚叶酸（LV）联合用于接受吉西他滨治疗后进展的转移性胰腺癌患者，2023 ASCO GI Cancers Symposium 最新临床三期数据显示，伊立替康脂质体+5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙+奥利沙铂治疗方案（NALIRIFOX 方案）在一线转移性胰腺导管腺癌中 OS 和 PFS 的表现优于白蛋白紫杉醇+吉西他滨治疗方案。此外，全球伊立替康脂质体临床适应症包括晚期胆管癌、小细胞肺癌等。针对晚期胆管癌适应症，根据 2021 年 11 月在 *Lancet Oncol* 发表的临床 2b 试验结果，吉西他滨+顺铂

方案后联用伊立替康脂质体+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案（NIFTY 方案）mPFS 显著优于吉西他滨+顺铂方案后联用氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案（前者为 7.1 个月，后者为 1.4 个月）。针对晚期小细胞肺癌适应症，在 2023 年 3 月 30 日的 ELCC 会议中，Charles M. Rudin 汇报了一线铂类化疗后使用脂质体伊立替康方案（RESILIENT 方案）和拓扑替康的临床三期对比试验，mOS 数据未达到主要终点（前者为 7.9 个月，后者为 8.3 个月），但伊立替康脂质体组的 mPFS 更高（4 个月 vs 3.3 个月）且 ORR 更高（44.1%vs 21.6%）。

图9：伊立替康脂质体联合用药方案在一线转移性胰腺癌的表现

图10：晚期胆管癌适应中伊立替康脂质体联用方案 PFS 更佳

	NALIRIFOX (n = 383)	Gem+NabP (n = 387)
Median OS (95% CI), months	11.1 (10.0–12.1)	9.2 (8.3–10.6)
OS Hazard Ratio (95% CI); p value	0.84 (0.71–0.99); p = 0.04	
Median PFS (95% CI), months	7.4 (6.0–7.7)	5.6 (5.3–5.8)
PFS Hazard Ratio (95% CI); p value	0.70 (0.59–0.84); p = 0.0001	
ORR (95% CI), % CR + PR	41.8% (36.8%–46.9%)	36.2% (31.4%–41.2%)



资料来源：ASCO，浙商证券研究所

资料来源：Lancet Oncol，浙商证券研究所

海外销售情况看，美国伊立替康脂质体单疗程价格相对较高，2022 年美国销售额约 1.6 亿欧元。根据 Ipsen 官网的说明书，建议每两周静脉注射 70mg/m² 的 Onivyde®；根据美国 PharmacyChecker 网站数据，每单位 Onivyde®定价在 2600-2800 美金，相当于 60-65 美金/mg，以中国人平均身高和体重估算，假设人体表面积 1.8/m²（计算公式为：0.0061 × 身高+0.0124 × 体重-0.0099），相当于每两周的 Onivyde®美国费用约 7560-8190 美金/人（考虑到国内 Onivyde®于 2022 年 4 月上市，中国的销售单价及销售数据暂时缺失）。销售看，参考 Ipsen 年报，2022 年 Onivyde®在美国等地销售额为 1.62 亿欧元，同比增长 14.1%，仍处在增长爬坡阶段。截至 2023 年 4 月，中国在售的主要为盐酸伊立替康注射液，参考盐酸伊立替康注射液在第七批集采平均中标价（42.4 元/瓶，2ml:40mg 规格）和药品说明书，以晚期大肠癌患者的治疗为例估算（参考 Insight 数据库数据，中国伊立替康注射液正式获批的适应症为结直肠癌），每三周的用药成本约为 660-670 元/人。

中国申报情况看，多家申报、2025 年专利到期。中国申报进度靠前的公司包括石药欧意、恒瑞医药、圣兆药物等，根据 Merrimack 年报，Onivyde®美国专利 2033 年到期，美国以外区域最早 2025 年专利到期（中国专利 2025 年到期）。我们认为，脂质体递送作为低毒、低免疫原性、较高的生物相容性和生物降解性的递送方式，能够部分改善伊立替康羟基-内酯环 pH 依赖的转换特性、保护伊立替康不被早期转化为活性代谢物 SN-38，此外能够避免肾脏过滤效应（脂质体粒径在 10-150nm 之间，可避免通过肾小球毛细血管壁过滤）、有高渗透长滞留效应（根据王成锋教授的观点，“伊立替康脂质体的粒径大于正常血管壁开孔因此不影响正常组织，然而通过 EPR 效应可穿过肿瘤血管壁，达到药物聚集、增加药物浓度、改善疗效的目的”）。参考国内上市和临床申报进度，我们认为 2025 年后多家伊立替康脂质体上市后有望带动伊立替康改良剂型市场容量提升。

表1: 国内伊立替康脂质体临床及申报进展

企业名称	是否MAH	药品名称	当前进度	进展时间	适应症	首次临床试验公示时间	首次上市申请时间
智达药业	否	盐酸伊立替康脂质体注射液	BE 试验	2023-03-27	BE 试验: 胰腺癌	2023-03-27	
济煜山禾	否	盐酸伊立替康脂质体注射液	BE 试验	2023-02-24	BE 试验: 胰腺癌	2023-02-24	
海昶生物	否	伊立替康脂质体注射液	BE 试验	2023-01-28	BE 试验: 胰腺癌	2023-01-28	
石药欧意	否	伊立替康脂质体注射液	上市申请中	2022-04-27	II 期临床: 胆道癌, 胰腺癌 BE 试验: 实体瘤	2019-08-30	2022-04-27
石药欧意	否	伊立替康脂质体注射液, 康脂质体注射液	II 期临床	2021-01-28	II 期临床: 小细胞肺癌 I 期临床: 乳腺癌 批准临床: 胆道癌, 实体瘤	2021-01-28	
恒瑞医药	否	盐酸伊立替康脂质体注射液	上市申请中	2022-04-25	II 期临床: 食管癌, 食管鳞癌 I 期临床: 实体瘤	2015-03-11	2022-04-25
施维雅	是	盐酸伊立替康脂质体注射液, 伊立替康脂质体注射液	已获文号	2022-04-12	批准上市: 胰腺癌 III 期临床: 小细胞肺癌	2020-03-12	2020-06-22
圣兆药物	否	盐酸伊立替康脂质体注射液	BE 试验	2021-08-05	BE 试验: 胰腺癌	2021-08-05	
绿叶制药	否	盐酸伊立替康脂质体注射液	II 期临床	2020-03-27	II 期临床: 小细胞肺癌 批准临床: 结直肠癌, 胰腺癌	2019-01-24	
科伦药业	否	盐酸伊立替康脂质体注射液	I 期临床	2018-09-21	I 期临床: 实体瘤	2018-09-21	
齐鲁制药	否	盐酸伊立替康脂质体注射液, 伊立替康脂质体注射液	I 期临床	2018-01-24	I 期临床: 实体瘤 BE 试验: 胰腺癌	2018-01-24	
景峰制药	否	盐酸伊立替康复合脂质体注射液	批准临床	2017-09-06			
奥赛康	否	盐酸伊立替康脂质体注射液	批准临床	2016-12-16			

资料来源: Insight 数据库, 浙商证券研究所

2.2 聚乙二醇伊立替康: 多适应症尝试, 差异化竞争

NKTR-102 (Nektar): 乳腺癌临床折戟, 但其他适应症临床二期数据显示仍有推进潜力。 NKTR-102 为 Nektar 设计的聚乙二醇伊立替康新药, 2015 年以来在多适应症上探索了临床:

①**晚期乳腺癌: 临床三期未达到主要终点。** 2022 年 5 月在 JAMA Oncology 发表的临床三期 (ATTAIN) 数据显示, 聚乙二醇伊立替康组和化疗组的 mOS 相当 (前者为 7.8 个月, 后者为 7.5 个月, OS 为主要终点), 针对非中央神经系统转移的人群, 聚乙二醇伊立替康组的 mPFS 为 2.8 个月、化疗组为 1.9 个月 (P=0.18), 中央神经系统转移组中前者 mPFS 为 3.9 个月、后者为 3.3 个月 (P=0.07), 临床三期未达到主要临床终点。

②**3L 转移性非小细胞肺癌: 临床二期未达到主要终点。** 根据 2017 年 10 月发表于 Clinical Lung Cancer 的单臂临床二期数据, 针对 3L 转移性非小细胞肺癌, 主要终点为 ORR, 临床的 mPFS 为 2.3 个月、mOS 为 7.1 个月, 与其他疗法的数据相当, 未达到主要临床终点设计。

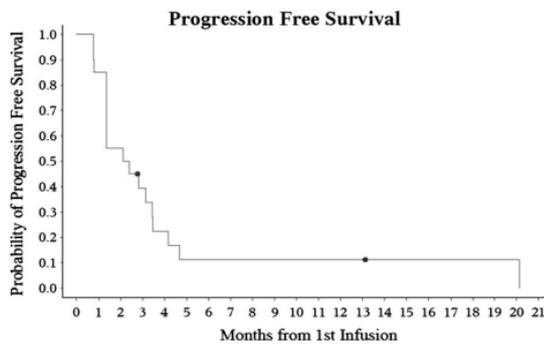
③**末线复发性铂耐药卵巢癌: 显示出后续临床推进的潜力。** 根据 2017 年 5 月发表于 Gynecol Oncol 的多中心、开放标签的临床二期数据, 针对使用过脂质体阿霉素的铂耐药卵巢癌患者, 主要临床终点为 ORR, mITT 组 mPFS 和 mOS 分别为 4.4 个月和 10.2 个月,

pEFF 组 mPFS 和 mOS 分别为 4.4 个月和 10.9 个月，该临床结果显示后续临床的必要性。

④神经胶质瘤：临床二期达到主要终点且有值得后续探索的亮点。根据 2015 年 5 月发表在 J Neurooncol 的单臂、开放标签临床二期试验数据，主要临床终点为高级神经胶质瘤患者服用贝伐珠单抗后联合聚乙二醇伊立替康的 6 周 PFS 率，临床数据显示达到了主要临床终点（6 周 PFS 率为 55%，大于 25%），mPFS 为 2.2 个月，第一次服用聚乙二醇伊立替康后的 mOS 为 4.5 个月，与该群体临床试验结果相当，但试验方案中患者 imaging response rate 显著高于其他临床（前者为 18%，后者为 2%），提示了聚乙二醇伊立替康可以在后续临床持续探索有效性。

⑤2L 转移性结直肠癌：临床二期达到主要终点。根据 2017 年 9 月发表于 Cancer Chemother Pharmacol 的多中心、开放标签、随机临床二期试验，针对 KARS 突变的转移性结直肠癌患者，主要临床终点为 PFS，聚乙二醇伊立替康组和伊立替康组的 mPFS 为 4 个月和 2.8 个月，mOS 为 9.6 个月和 8.4 个月，显示出后续临床研究的潜力和意义。

图 11: NKTR-102 在神经胶质瘤临床二期结果



资料来源：J Neurooncol，浙商证券研究所

图 12: NKTR-102 在转移性结直肠癌适应症临床二期结果

Endpoint	Etrirotecan pegol (n=42)		Irinotecan (n=41)	
	No.	%	No.	%
PFS				
Median, months	4.0		2.8	
95% CI	2.7-5.9		1.4-4.1	
3-month PFS, %	58.9		48.7	
95% CI	41.8-72.5		32.5-63.2	
6-month PFS, %	32.8		15.4	
95% CI	18.2-48.2		6.2-28.3	
OS				
Median, months	9.6		8.4	
95% CI	7.3-13.2		4.4-13.3	
6-month PFS, %	73.2		57.6	
95% CI	56.9-84.2		40.3-71.5	
12-month PFS, %	36.8		39.8	
95% CI	22.1-51.6		23.9-55.3	

资料来源：Cancer Chemother Pharmacol，浙商证券研究所

JK-1201I (键凯科技): 1 类新药、差异化适应症竞争，看好该新药商业化前景。根据公司公告，公司的聚乙二醇伊立替康小细胞肺癌适应症于 2023 年 1 月获得 CDE 同意开展临床三期试验，2022 年 11 月该产品的脑胶质瘤适应症临床二期正式入组。从竞品适应症看，根据智慧芽数据库，盐酸伊立替康脂质体在中国上市的适应症为胰腺癌（施维雅于 2022 年 4 月首次获批），我们认为聚乙二醇伊立替康与国内已上市的竞品在适应症上差异化竞争，期待后续更多临床数据读出和临床三期顺利推进。

3 投资建议

我们认为，PEG 作为药物释放系统创新的重要工具，在小分子、大分子、递送系统修饰等领域有大的应用延展空间，而相对于 PEG 衍生物制造，PEG 修饰的壁垒源于研发人员对成药性的理解和 PEG 衍生物结构设计与偶联设计，具有较强的创新属性，我们持续看好 PEG 衍生物在下游药品、器械、医美等领域的应用创新，我们预计随着全球投融资改善、临床项目推进，全球 PEG 衍生物相关的项目有望持续增长。针对小分子 PEG 修饰，全球在研项目多集中于抗肿瘤化药的改良和精麻类产品，已顺利上市的项目并不多，我们认为源于 PEG 及小分子偶联设计、临床方案设计等具有壁垒。我们看好以键凯科技聚乙二醇伊

立替康为代表的改良型新药的应用空间，建议关注该产品临床二期数据、临床三期推进进度等。

4 风险提示

临床进度不及预期风险：我们认为，PEG 修饰小分子、大分子等应用多依赖研发人员对成药性的理解和临床方案设计，如果临床进度不及预期或临床数据未达到主要终点，可能对公司发展产生不利影响。

技术迭代风险：我们认为，药物释放系统技术迭代较快，考虑到中早期临床推进、申报上市是一个过程，新技术应用变化可能直接影响公司产品未来上市后理论渗透率 and 市场占有率变化。

竞争格局变化导致的降价风险：考虑到国内集采等可能影响竞品的销售价，且伊立替康脂质体专利到期后仿制药也可能通过降价的方式抢占市场份额，甚至有一定的可能参加地方集采或国家集采，进而对未来聚乙二醇伊立替康的定价产生影响。

医药监管政策变化的风险：如果药品临床、上市等监管政策发生变化，可能直接影响公司该产品的上市进度，进而可能影响未来的潜在销售空间。

股票投资评级说明

以报告日后的6个月内，证券相对于沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

1. 买入：相对于沪深300指数表现+20%以上；
2. 增持：相对于沪深300指数表现+10%~+20%；
3. 中性：相对于沪深300指数表现-10%~+10%之间波动；
4. 减持：相对于沪深300指数表现-10%以下。

行业的投资评级：

以报告日后的6个月内，行业指数相对于沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

1. 看好：行业指数相对于沪深300指数表现+10%以上；
2. 中性：行业指数相对于沪深300指数表现-10%~+10%以上；
3. 看淡：行业指数相对于沪深300指数表现-10%以下。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重。

建议：投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

法律声明及风险提示

本报告由浙商证券股份有限公司（已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，经营许可证编号为：Z39833000）制作。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但浙商证券股份有限公司及其关联机构（以下统称“本公司”）对这些信息的真实性、准确性及完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不发生任何变更。本公司没有将变更的信息和建议向报告所有接收者进行更新的义务。

本报告仅供本公司的客户作参考之用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告仅反映报告作者的出具日的观点和判断，在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，投资者应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本公司的交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理公司、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

本报告版权均归本公司所有，未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、发布、传播本报告的全部或部分内容。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明本报告发布人和发布日期，并提示使用本报告的风险。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

浙商证券研究所

上海总部地址：杨高南路729号陆家嘴世纪金融广场1号楼25层

北京地址：北京市东城区朝阳门北大街8号富华大厦E座4层

深圳地址：广东省深圳市福田区广电金融中心33层

上海总部邮政编码：200127

上海总部电话：(8621) 80108518

上海总部传真：(8621) 80106010

浙商证券研究所：<https://www.stocke.com.cn>