

差异化布局三大疾病领域，研发管线具备全球创新性

买入（首次）

2021年05月23日

证券分析师 朱国广

执业证号：S0600520070004

zhugg@dwzq.com.cn

证券分析师 柴博

执业证号：S0600520070002

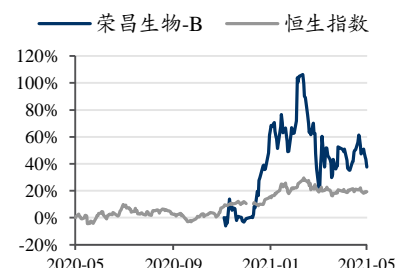
chaib@dwzq.com.cn

| 盈利预测与估值 | 2020A | 2021E | 2022E | 2023E |
|------------|---------|--------|--------|--------|
| 营业收入（百万元） | 75 | 310 | 980 | 2,259 |
| 同比（%） | 1451.4% | 311.2% | 216.0% | 130.6% |
| 归母净利润（百万元） | -698 | -820 | -619 | -132 |
| 同比（%） | -62.2% | -17.5% | 24.5% | 78.7% |
| 每股收益（元/股） | -1.42 | -1.67 | -1.26 | -0.27 |
| P/E（倍） | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |

投资要点

- 泰它西普相比安慰剂在系统性红斑狼疮（SLE）展现出极好的治疗效果（临床应答率：79.2% VS 32%），成为全球首个双靶点风湿免疫生物创新药，针对 SLE 适应症在今年 3 月国内获批上市，另有 6 个适应症处于 III 期临床或注册性 II 期临床阶段。6 个核心适应症在国内外的竞争格局良好，尤其在 SLE 领域仅有 GSK 的贝利尤单抗唯一竞品，且疗效远好于后者；在 IgA 肾炎和干燥综合征领域的研发进度也居全球领先地位，且近 5 年内都不会出现竞品。同时泰它西普在美国开展 SLE 的 III 期临床和 IgA 肾炎的 II 期临床。鉴于国内风湿免疫市场生物药占比远低于世界平均水平（28.6% VS 68.4%），泰它西普在国内外的上百亿销售潜力行将将至，我们预计泰它西普 2021~2023 年国内销售额分别为 1.78、4.53 和 11.30 亿，2030 年其国内外销售额合计超过 114 亿人民币。
- RC48-ADC 在 Her2 过表达晚期胃癌及尿路上皮癌中达到 24.4%、60.5% 的 ORR。随着 RC48 以 II 期临床数据在今年 6~7 月国内获批上市，RC48 将会成为胃癌三线的最佳治疗药物，后续也将成为 UC 二线治疗中目前全球最好的治疗药物。市场认为 RC48 在胃癌适应症的数据较 DS-8201 差很多，实际上无论 ORR 还是 OS 数据的差异更多是入组患者特征的差异较大导致的。而且 DS-8201 对于 HER2 低表达胃癌的亚组数据分析结果也并非优于 RC48。相对 DS-8201、ARX788、A166 三种 ADC 药物，RC48 展现出更好的安全性（无间质性肺炎或眼毒性产生），治疗线数前移的潜力很大，后续可能开展与 PD-1 单抗的联合试验。此外，RC48 对于 HER2 低表达实体瘤患者也有疗效，目前也在开展针对 HER2 低表达的胃癌（I 期）、尿路上皮癌（II 期）和乳腺癌（III 期）的临床试验，目标患者数将大幅提高。若仅测算国内市场三个适应症的空间，我们预计 2030 年 RC48 将在国内实现近 24 亿人民币的销售额。
- 作为下一代差异化的双靶眼科用药，RC28 在 DME 和 DR 两个适应症竞争格局良好且研发进度居第一梯队，我们预计 RC28 将于 2024 年~2025 年在国内获批上市，在考虑上市成功率和降价预期的情况下，2030 年销售额将达到 27 亿元。
- **盈利预测与投资评级：**我们预计 2021~2023 年公司实现收入 3.10、9.80、22.59 亿，对应归母净利润-8.20、-6.19、-1.32 亿。根据测算，我们预计公司将于 2024 年实现盈利，2025 年归母净利达到 8.77 亿，对应 PE 49 倍。以 PS 计算，2021~2025 年收入对应的 PS 分别为 138、44、19、17 和 10 倍。按 PS 估值法，2030 年给予 10 倍 PS，折现后对应 2021 年目标市值 738.7 亿港元，首次覆盖给予“买入”评级。
- **风险提示：**泰它西普推广效果不及预期；核心产品临床实验结果不及预期，研发临床试验进度不及预期；同类产品竞争风险。

股价走势



市场数据

| | |
|-------------|--------------|
| 收盘价(港元) | 101.70 |
| 一年最低/最高价 | 60.60/149.80 |
| 市净率(倍) | 163.11 |
| 港股流通市值(亿港元) | 10956.30 |

基础数据

| | |
|-----------|--------|
| 每股净资产(元) | 7.34 |
| 资产负债率(%) | 12.70 |
| 总股本(百万股) | 489.84 |
| 流通股本(百万股) | 118.35 |

相关研究

内容目录

| | |
|---|----|
| 核心观点 | 6 |
| 1. 荣昌生物致力于开发具有全球创新性的生物创新药 | 8 |
| 1.1. 三大领先的研发平台助力公司可持续发展 | 8 |
| 1.2. 管线产品具有极强创新性，针对未满足的临床需求，市场潜力较大 | 9 |
| 2. 泰它西普：面向风湿免疫大赛道，全球化指日可待 | 10 |
| 2.1. 严重威胁健康且无法根治的慢性病魔——风湿免疫疾病 | 11 |
| 2.1.1. 风湿免疫疾病概述：种类多样，发病机理复杂且无法治愈 | 11 |
| 2.1.2. 风湿免疫疾病患者人数众多，生物制剂市场空间较大 | 12 |
| 2.1.3. 风湿免疫疾病治疗现状：对降低激素用量提高生活质量具有迫切需求 | 13 |
| 2.1.4. 国内风湿免疫学科建设历史较短，是造成生物制剂市场占比低的重要原因之一 | 14 |
| 2.1.5. 局部性炎症免疫疾病生物制剂使用较多，而针对 B 细胞靶点的系统性免疫病缺乏有效的生物制剂 | 15 |
| 2.2. 锋芒毕露的全球首个双靶点 B 细胞免疫抑制剂——泰它西普 | 17 |
| 2.2.1. 泰它西普的靶点选择策略和药物结构优势 | 17 |
| 2.2.2. 泰它西普涵盖多个患者基数庞大的风湿免疫适应症，市场前景非常广阔 | 19 |
| 2.3. 泰它西普将成为系统性红斑狼疮的最佳治疗药物 | 20 |
| 2.3.1. 系统性红斑狼疮的疾病特征，及患者对生物制剂的核心诉求 | 20 |
| 2.3.2. 泰它西普 SLE 适应症治疗效果优异，可以满足患者对生物制剂的核心诉求 | 21 |
| 2.3.3. 泰它西普 SLE 适应症竞争格局：大幅领先上市竞品，在研竞品预计难以超越 | 22 |
| 2.3.4. 泰它西普 SLE 适应症商业化策略：高价高质，目标患者群明确 | 23 |
| 2.4. 其他适应症临床试验推进顺利，竞争局面同样良好 | 24 |
| 2.5. 泰它西普 2030 年销售额有望突破 114 亿人民币 | 28 |
| 3. RC48：国内最领先的 ADC 药物研发平台 | 31 |
| 3.1. 高效低毒的肿瘤治疗生物导弹——抗体偶联药物 (ADC) | 32 |
| 3.1.1. ADC 药物的结构特征，作用机制及临床优势 | 32 |
| 3.2. 维迪西妥单抗 (RC48) 将成为国内首个获批的国产 ADC 药物 | 33 |
| 3.2.1. 维迪西妥单抗 (RC48) 的结构改进和临床优势 | 33 |
| 3.2.2. 维迪西妥单抗 (RC48) 的适应症布局 | 34 |
| 3.2.3. RC48 治疗胃癌的竞争格局：国内最佳的晚期胃癌三线及以后治疗药物 | 34 |
| 3.2.4. RC48 治疗尿路上皮癌的竞争格局： | 43 |
| 3.2.5. RC48 治疗 HER2 低表达乳腺癌的竞争格局 | 46 |
| 3.2.6. 差异化布局的 ADC 平台领头羊，预计 2030 年 RC48 销售额近 24 亿人民币 | 48 |
| 4. RC28：黄斑病变等眼科疾病下一代重磅产品 | 50 |
| 4.1. 黄斑病变眼科用药市场空间较大 | 50 |
| 4.2. RC28 双靶点抑制血管生成治疗效果更显著 | 51 |
| 4.2.1. RC28 的作用机制和结构优势 | 51 |
| 4.2.2. RC28 的竞争格局分析 | 52 |
| 4.3. 新一代双靶长效眼科用药，预计 2030 年 RC28 的销售额达到 27 亿元 | 53 |
| 5. 盈利预测与估值评级 | 54 |
| 5.1. 盈利预测：预计公司 2030 年营收将超过 164 亿人民币 | 54 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 5.2. 估值评级..... | 55 |
| 6. 风险提示 | 56 |
| 7. 附录 | 58 |
| 7.1. 公司基本概况..... | 58 |
| 7.1.1. 公司发展历程..... | 58 |
| 7.1.2. 公司的管理层构成..... | 58 |
| 7.2. 其他风湿免疫疾病的背景介绍..... | 60 |
| 7.2.1. 系统性红斑狼疮疾病活动程度评分标准..... | 60 |
| 7.2.2. 视神经脊髓炎疾病特征介绍..... | 61 |
| 7.2.3. 类风湿关节炎疾病特征介绍..... | 61 |
| 7.2.4. IgA 肾炎疾病特征介绍..... | 62 |
| 7.2.5. 干燥综合症疾病特征介绍..... | 63 |
| 7.2.6. 多发性硬化症疾病特征介绍..... | 64 |
| 7.2.7. 重症肌无力疾病特征介绍..... | 64 |
| 7.3. 关于泰它西普的患者援助策略..... | 65 |

图表目录

| | |
|---|----|
| 图 1: 荣昌生物股权结构图 (截止 2020 年年报) | 8 |
| 图 2: 荣昌生物研发管线 | 9 |
| 图 3: 泰它西普研发历程里程碑事件 | 10 |
| 图 4: 风湿免疫疾病的复杂和多样性, 在全身器官都可能出现症状 | 12 |
| 图 5: 针对自身抗原的抗体形成过程 | 12 |
| 图 6: 全球、美国以及我国风湿免疫疾病市场生物药市场规模及生物药的市场占比 | 12 |
| 图 7: 国内常见小分子风湿免疫疾病用药及其临床局限性 | 13 |
| 图 8: 目前已批准用于系统性红斑狼疮/类风湿关节炎/多发性硬化症/视神经脊髓炎/干燥综合征/重症肌无力/IgA 肾炎的生物药 | 15 |
| 图 9: 风湿免疫疾病中与 B 细胞有关的检查点 | 16 |
| 图 10: 与 B 细胞有关的检查点已获批或正在进行的临床试验 (截止 2019 年 12 月) | 17 |
| 图 11: BAFF、APRIL 与风湿免疫疾病作用原理 | 17 |
| 图 12: 泰它西普蛋白结构 | 18 |
| 图 13: 泰它西普作用机制 | 18 |
| 图 14: 泰它西普临床试验汇总 | 19 |
| 图 15: 国内部分风湿免疫疾病患者人数统计 | 20 |
| 图 16: 国内部分风湿免疫疾病市场规模 | 20 |
| 图 17: 系统性红斑狼疮发病过程及临床表现 | 20 |
| 图 18: 系统性红斑狼疮用药原则 | 20 |
| 图 19: 泰它西普临床数据统计 (全分析集 FAS) | 22 |
| 图 20: 泰它西普临床数据统计 (符合方案集 PPS) | 22 |
| 图 21: SLE 全球已上市生物创新药 | 22 |
| 图 22: 泰它西普与贝利尤单抗临床数据比较 | 22 |
| 图 23: 全球在研 SLE 创新药 (临床 II 期及以上) | 23 |
| 图 24: 泰它西普与贝利尤单抗用药价格比较 | 24 |
| 图 25: 常见风湿免疫疾病的基本发病情况 (2020 年) | 24 |
| 图 26: 全球部分风湿免疫疾病生物创新药分适应症竞争格局 | 25 |
| 图 27: 风湿免疫疾病生物药中美研发格局, 泰它西普全球化竞争格局 | 27 |
| 图 28: 阿达木单抗样本医院销售额及销售情况 | 28 |
| 图 29: 维迪西妥单抗 (RC48) 研发历程里程碑事件 | 31 |
| 图 30: ADC 药物结构 | 32 |
| 图 31: ADC 药物作用机制 | 32 |
| 图 32: 维迪西妥单抗结构 | 34 |
| 图 33: 维迪西妥单抗作用机制 | 34 |
| 图 34: RC48 临床试验阶段汇总 | 34 |
| 图 35: 我国癌症年新增患者人数分布 (2020 年) | 35 |
| 图 36: 全球胃癌发病率死亡率统计 (2020 年) | 35 |
| 图 37: 晚期胃癌标准治疗方案 | 35 |
| 图 38: 全球已上市二线后晚期胃癌靶向药 | 36 |
| 图 39: RC48 和其他已上市晚期胃癌药物临床数据比较 | 37 |
| 图 40: 几个多中心临床试验都证实日本胃癌患者的有效性数据均优于中国患者数据 | 37 |

| | |
|---|----|
| 图 41: RC48 临床试验入组患者基线状况及肿瘤特征明显差于 DESTINY-Gastric01 试验中入组患者..... | 38 |
| 图 42: DESTINY-Gastric01 试验中 HER2 低表达胃癌患者两个队列的临床数据..... | 38 |
| 图 43: 国内在研晚期胃癌二线后 ADC 药物及海外双抗情况..... | 39 |
| 图 44: RC48 与 DS8201 在胃癌适应症中安全性数据比较..... | 41 |
| 图 45: RC48 和已上市及在研 ADC 药物的有效性和安全性比较..... | 41 |
| 图 46: 晚期尿路上皮癌标准治疗方案..... | 43 |
| 图 47: 全球已上市晚期 UC 治疗药物一览..... | 44 |
| 图 48: RC48 和全球已上市的晚期 UC 治疗药物临床数据比较..... | 45 |
| 图 49: 已上市的晚期乳腺癌 HER2 靶向治疗药物..... | 47 |
| 图 50: 在研晚期乳腺癌 HER2 靶向治疗药物..... | 48 |
| 图 51: 我国黄斑病变患者人数..... | 51 |
| 图 52: 我国黄斑病变常用药物的年销售额..... | 51 |
| 图 53: RC28 结构示意图..... | 51 |
| 图 54: Fc 段延长抗体半衰期的机制..... | 51 |
| 图 55: RC28 及其他抗血管生成抑制剂对血管内皮细胞的抑制效果体外实验比较..... | 52 |
| 图 56: 我国在研抗血管生成眼科湿性黄斑病变/糖尿病黄斑水肿/糖尿病视网膜病变生物药 .. | 52 |
| 图 57: 我国已上市抗血管生成眼科湿性黄斑病变/糖尿病黄斑水肿生物药 .. | 53 |
| 图 58: 荣昌核心产品 2021~2030 年营收预测 .. | 55 |
| 图 59: 荣昌生物发展历程..... | 58 |
| 图 60: 公司管理层构成..... | 58 |
| 图 61: SLEDAI-2K 患者疾病活动指标评分标准 .. | 60 |
| 图 62: 视神经脊髓炎疾病特征..... | 61 |
| 图 63: 类风湿性关节炎患者关节结构变化示意图..... | 61 |
| 图 64: 类风湿性关节炎患者关节局部免疫浸润..... | 61 |
| 图 65: IgA 肾炎发病机理 .. | 62 |
| 图 66: 干燥综合征临床表现..... | 63 |
| 图 67: 干燥综合征发病机理..... | 63 |
| 图 68: RC28 结构示意图 .. | 64 |
| 图 69: Fc 段延长抗体半衰期的机制..... | 64 |
| 图 70: 重症肌无力疾病特征..... | 65 |

核心观点

市场观点认为：

1. 荣昌生物的核心产品之一泰它西普由于是风湿免疫类药物，因此销售放量慢，无法成为重磅品种，也认为在系统性红斑狼疮（SLE）这个适应症的销售峰值只有十多亿。
2. DS-8201 作为一个革命性药物，由于优异的临床数据，市场认为作为同类竞品的 ADC 药物 RC48 完全缺乏竞争力，尤其认为在海外市场 RC48 没有潜在的竞争力。
3. 市场认为荣昌生物的市值已经比较大，上涨的空间不够大。

我们认为，市场的上述三种观点低估或错判了几个核心品种的潜力、市场体量及市值空间。

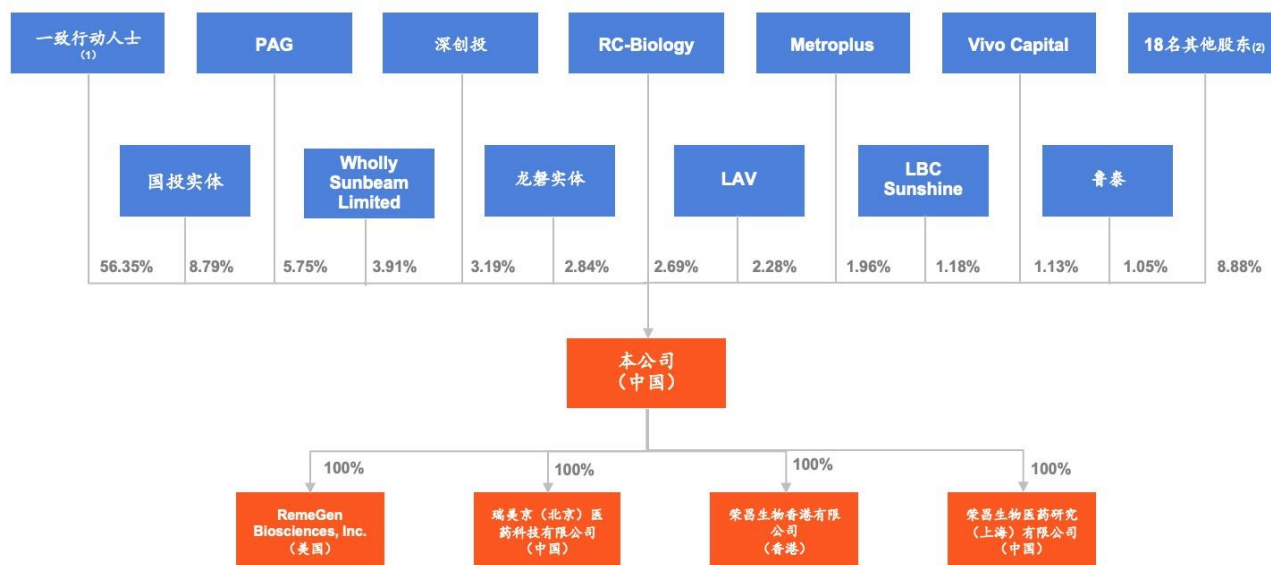
- a) 泰它西普是全球唯一上市的治疗风湿免疫疾病的双靶点融合蛋白，且多个适应症中开展临床试验，在首个上市适应症系统性红斑狼疮(SLE)中，泰它西普疗效全球最佳。其所针对的六个核心适应症在国内外的竞争格局良好，尤其在 SLE 领域仅有 GSK 的贝利尤单抗唯一生物药竞品，在 IgA 肾炎和干燥综合征领域的研发进度也居全球领先地位，近 5 年内都不会出现竞品。我们预计 2030 年泰它西普在国内外销售额合计将超过 114 亿人民币。
- b) 我们认为 RC48 有能力与 DS-8201 或其他国产 ADC 药物在部分适应症中竞技，而市场由于简单的表观数据对比低估了 RC48 的潜力。市场认为 RC48 在胃癌适应症的数据较 DS-8201 差很多，实际上无论 ORR 还是 OS 数据的差异更多是入组患者特征的差异较大导致的，一方面来自人种的差异，另一方面来自患者基线水平和肿瘤特征的差异。而且 DS-8201 对于 HER2 低表达胃癌的亚组数据分析结果与 RC48 相比差距别不是很大。RC48 展现出良好的安全性（无间质性肺炎或眼毒性产生），与 PD-1 单抗联合治疗线数前移的潜力很大。对于 UC 我们认为 RC48 将成为二线治疗中目前全球最好的治疗药物。此外，针对 HER2 低表达乳腺癌适应症 RC48 相对 DS-8201 有效性相当且安全性更好，具有一定的竞争潜力。
- c) 估值方面，作为成立十多年的 Biotech 公司，具有三大领先的技术平台，核心品种都具有全球新的属性，我们预计 2030 年前销售峰值至少超过 164 亿人民币，这在 Biotech 公司是难能可贵的。按 PS 估值法，2030 年可以给予 10 倍 PS，即对应 2030 年市值 1647.8 亿人民币，按 10%折现后对应 2021 年目标市值 635.3 亿人民币（即 738.7 亿港币，人民币兑港币汇率按 1: 0.86 计算）。即

使 2021 年给予 4 倍 PS, 2021 年目标市值也可以达到 659.1 亿人民币 (766.4 亿港元), 年内或有较大上涨空间, 从 2 年维度看我们认为荣昌生物是一家市值千亿的平台型公司。

1. 荣昌生物致力于开发具有全球创新性的生物创新药

荣昌生物由王威东先生（荣昌制药创始人）和房健民博士于 2008 年共同创立，成立之初荣昌制药持股 65%、房健民博士持股 35%。经股改后上市，公司一致行动人及境内员工股权激励平台持股比例为 59.25%（含 RC-Biology，荣昌生物境外雇员持股平台）。

图 1：荣昌生物股权结构图（截止 2020 年年报）



注：

(1) 一致行动人士通过荣达、I-NOVA Limited、房博士、荣谦、荣益、RongChang Holding、荣实及荣建分别持有 25.48%、9.86%、6.52%、4.61%、4.14%、2.91%、2.29% 及 0.54% 股权于本公司的 56.35% 股权拥有权益。荣达、荣谦、荣益、荣实及荣建持有人的股份为内资股。I-NOVA Limited、房博士及荣昌控股的股份为非上市外资股。

(2) 其他股东包括 Janchor Partners、南京华泰一号、山东吉富、威海鲁信、江苏高科、江苏国际信托、OrbiMed、中小企业发展基金等。

数据来源：招股说明书，东吴证券研究所

1.1. 三大领先的研发平台助力公司可持续发展

荣昌生物拥有抗体&融合蛋白、ADC（抗体偶联药物）和双功能抗体三大研发平台，针对自身免疫、肿瘤、眼科等重大疾病领域研发 First-in-class 和 Best-in-class 的生物创新药。根据公司年度报告，现有产能 1.2 万升，2021 年新产能达产后将增至 3.6 万升。

- （1）抗体及融合蛋白平台：**在 Fc 融合蛋白的生物信息学辅助蛋白设计及工程方面拥有广泛能力，可持续高效地发现以及改良药物结构。涉及药物 RC18（泰它西普，风湿免疫疾病用药）和 RC28（VEGF/FGF 双靶点眼科用药）。
- （2）ADC 平台：**涵盖 ADC 药物开发生产的整个过程包括抗体合成、连接子及有效荷载。通过筛选多种偶联方式、连接子及荷载的组合，优化 ADC 结构。开发了专有的“Thiel-bridge”偶联技术，以生产更为同质化的 ADC 药物，从而有利于改善药理作用和治疗窗口。涉及药物 RC48（维迪西妥单抗，HER2 靶点）、RC88（间皮素靶点）、RC108（c-Met 靶点）、RC118（靶点未披露）。

- (3) **双功能抗体 (Hibody) 平台**: 采用独家研发的新型分子形式 (已提交发明专利申请) 开发双功能抗体, 可克服双抗研发过程中可生产性差的问题, 从而实现大规模生产同质化的双功能抗体。涉及药物 RC138、RC148、RC158, 预计今年会有双抗药物申报 IND。

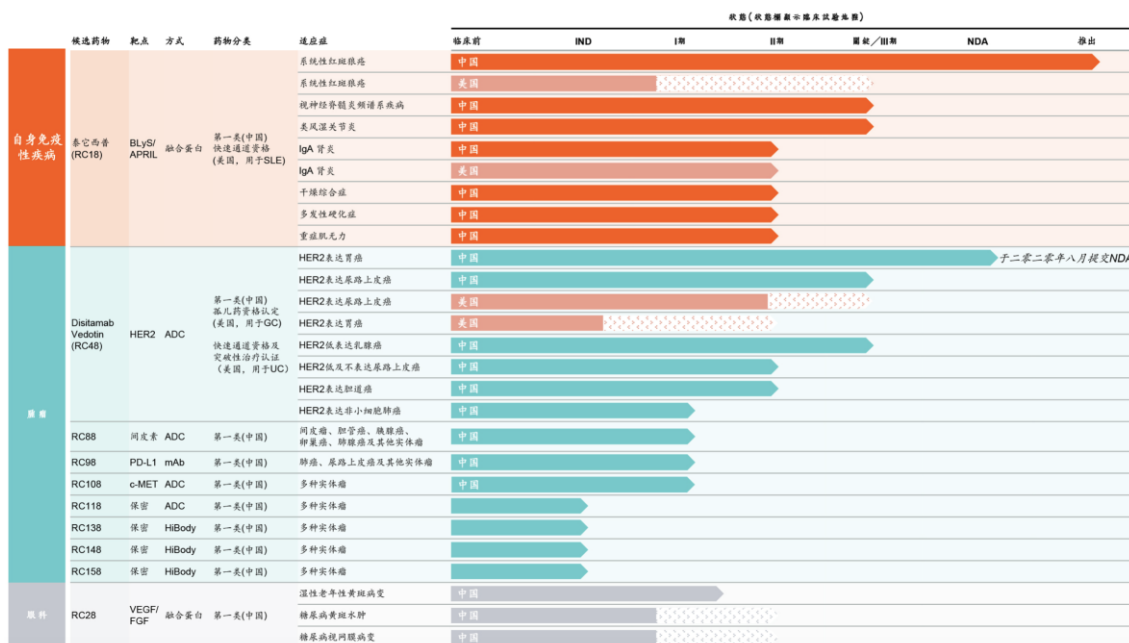
1.2. 管线产品具有极强创新性, 针对未满足的临床需求, 市场潜力较大

荣昌生物的研发管线均为具有全球领先性的生物创新药, 具体包含三个处于临床晚期的核心品种:

- 抑制 B 细胞活化及抗体形成的双靶点融合蛋白——RC18(泰它西普), 针对多种风湿免疫类疾病, 我们预计 2030 年销售额超过 114 亿人民币 (详见表 1 的测算);
- Her2 抗体偶联药物 (ADC 药物) ——RC48(维迪西妥单抗), 针对多种 HER2 表达异常的实体瘤, 我们预计 2030 年销售额接近 24 亿人民币 (详见表 2 的测算);
- 抑制眼部血管生成的双靶点融合蛋白——RC28, 针对眼科黄斑病变等疾病, 我们预计 2030 年销售额达到 27 亿人民币 (考虑了上市成功率及降价预期, 详见表 3 的测算)。

几个核心产品瞄准患者人数超百万的大适应症及未满足的临床需求。凭借优秀的结构设计, 公司产品具备优于竞品的药物性质和治疗效果, 在多个临床试验中展现出优异的临床数据。2021 年 3 月 9 日, 泰它西普 (RC18) 治疗系统性红斑狼疮 (SLE) 适应症已在国内批准上市, 另有 6 个适应症处于 III 期临床或注册性 II 期临床阶段, 同时在美国开展 SLE 的 III 期和 IgA 肾炎的 II 期临床试验。维迪西妥单抗 (RC48) 治疗 HER2 过表达胃癌适应症已提交 NDA, 并被纳入优先审评通道 (我们预计 2021 年 6~7 月在国内获批上市), 同时正在美国开展 HER2 过表达晚期尿路上皮癌和胃癌的 II 期临床试验。此外, 管线内在研品种间皮素 ADC (RC88) 和 c-Met ADC (RC108) 均处于 I 期临床, 我们预计 2022 年进入 II 期临床, 同时 RC188 (保密靶点 ADC 药物) 及双抗药物将在今年内申报 IND。

图 2: 荣昌生物研发管线



数据来源：公司官网，东吴证券研究所

2. 泰它西普：面向风湿免疫大赛道，全球化指日可待

核心观点：泰它西普是全球唯一上市的治疗风湿免疫疾病的双靶点融合蛋白，可以同时靶向 2 个 B 细胞发育、增殖分化以及抗体形成过程中非常重要的靶点 BLyS(也称为 BAFF)和 APRIL，从而有效治疗由于 B 细胞过度活化而引起的风湿免疫疾病。泰它西普已在多个适应症中开展临床试验，在首个上市适应症系统性红斑狼疮(SLE)中，泰它西普相比安慰剂展现出极好的治疗效果（临床应答率：79.2% VS 32%），并于 2021 年 3 月 9 日在国内获批上市，成为全球首个双靶点风湿免疫生物创新药。此外 2020 年 4 月泰它西普获得 FDA 快速通道资格，其 SLE 适应症在美国直接开展 III 期临床试验，预计 2023 年前完成该 III 期临床。泰它西普所针对的六个核心适应症在国内外的竞争格局良好，尤其在 SLE 领域仅有 GSK 的贝利尤单抗唯一生物药竞品，在 IgA 肾炎和干燥综合征领域的研发进度也居全球领先地位，近 5 年内都不会出现竞品。鉴于国内风湿免疫市场生物药占比远低于世界平均水平（28.6% VS 68.4%），泰它西普在国内外的百亿销售潜力行则将至，我们预计 2030 年泰它西普在国内外销售额合计将超过 114 亿人民币。

图 3: 泰它西普研发历程里程碑事件



数据来源：公司官网，招股说明书，东吴证券研究所

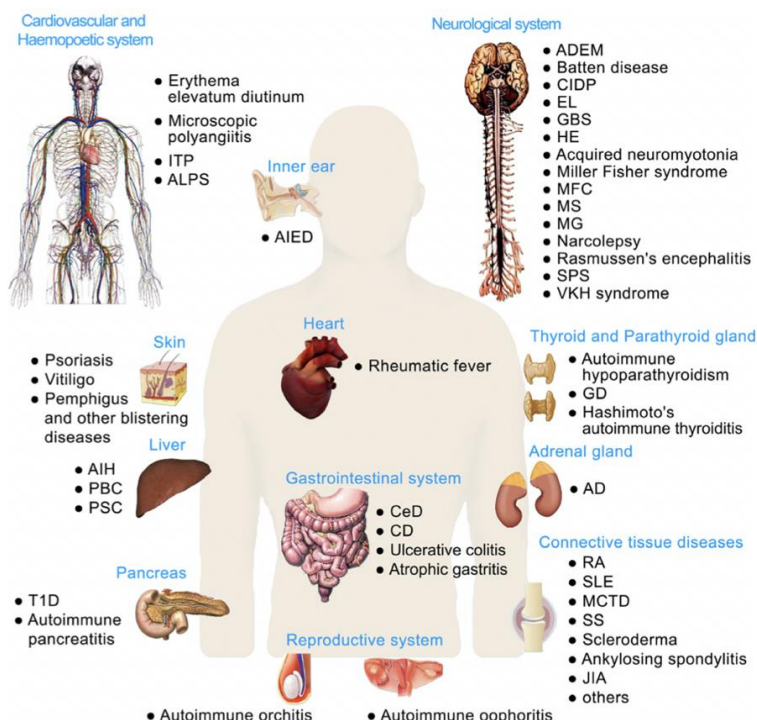
2.1. 严重威胁健康且无法根治的慢性病魔——风湿免疫疾病

2.1.1. 风湿免疫疾病概述：种类多样，发病机理复杂且无法治愈

风湿免疫疾病是由于人体免疫系统过度活化，无法正常识别外来异物和自身正常组织，而错误攻击自身正常组织导致的疾病。风湿免疫疾病是临床中的疑难病症高地，包括常见的一百多种疾病，其中一类是强制性脊柱炎（AS）、类风湿关节炎（RA）等局部异常炎症免疫反应；另一类是系统性风湿免疫病如系统性红斑狼疮（SLE）、干燥综合征（SS）等全身性炎症。风湿免疫疾病由于发病机制复杂具有“千人千面”的特点，存量患者人数庞大、生存期长、无法被治愈，患者需长期服用免疫抑制剂，临床副作用大，生活质量受严重影响。

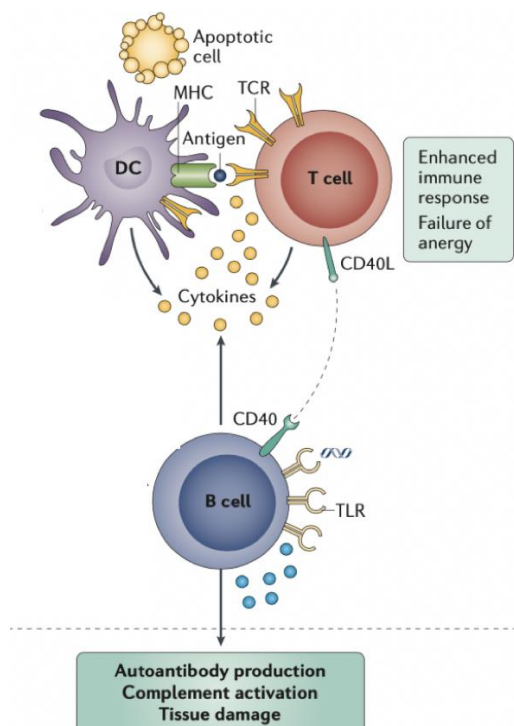
风湿免疫疾病触发因素一般为环境刺激以及本身易感的基因型，患者特定部位细胞凋亡速度过快或机体对凋亡细胞碎片清除不及时，导致自身抗原的大量累积。抗原呈递细胞（APC，如树突状细胞）捕获抗原向T细胞呈递，刺激T细胞活化。活化的T细胞辅助B细胞活化并分化形成浆细胞，浆细胞能够分泌大量针对自身抗原的抗体，自身抗体的沉积是风湿免疫疾病患者组织器官损伤、病情加重的直接原因。

图 4：风湿免疫疾病的复杂和多样性，在全身器官都可能出现症状



数据来源：Journal of Internal Medicine，东吴证券研究所

图 5：针对自身抗原的抗体形成过程

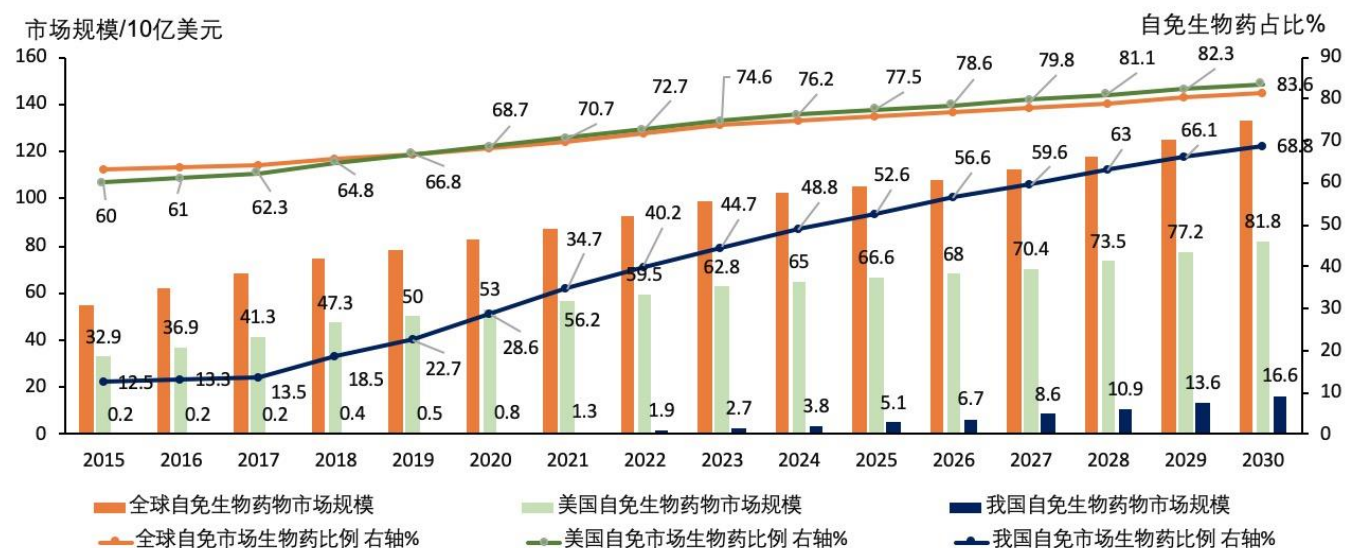


数据来源：Nature review，东吴证券研究所

2.1.2. 风湿免疫疾病患者人数众多，生物制剂市场空间较大

被 KEGG 疾病数据库收录的风湿免疫疾病多达 100 种，影响了全球超过 3% 的人口。根据弗若斯特沙利文的数据，全球风湿免疫药物市场将由 2020 年的 1205 亿美元，增加至 2030 年的 1638 亿美元，其中生物药的比例将由 68.4% 增长至 81.4%。美国风湿免疫药物市场规模已在 2020 年达 771 亿美元，其中生物药占比也到达了 68.7%。而在中国生物药的市场占比远远低于美国仅为 28.6%，存在显著的增长空间。随着医保的覆盖、国内患者负担能力的提升，以及医生/患者对生物制剂的认知提升，在中国市场治疗风湿免疫疾病的靶向生物药具有较大的增长潜力。

图 6：全球、美国以及我国风湿免疫疾病市场生物药市场规模及生物药的市场占比



数据来源：招股说明书，弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

2.1.3. 风湿免疫疾病治疗现状：对降低激素用量提高生活质量具有迫切需求

风湿免疫疾病无法被完全治愈，只能通过药物缓解症状，防止组织器官进一步损伤。目前针对风湿免疫疾病的治疗手段有限，主要以抑制免疫系统的小分子药物为主，包括糖皮质激素（属于甾体类抗炎药 SAIDs）、羟氯喹、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等（均属于改善病情抗风湿药（DMARDs），根据患者病情以及并发症的情况给予合适的剂量及药物组合。传统的非甾体类抗炎药（NSAIDs，如氟比洛芬、萘普生、塞来昔布、美洛昔康等）可以消除关节局部炎症反应，但是只能治标不能治本，不能控制疾病的活动及进展。糖皮质激素起效快、可用于控制急性期病变，重症患者需要长期大剂量服用糖皮质激素，但不良反应多，停药后会复发。常用的 DMARDs 起效慢、用药数周或数月后症状和体征逐渐减轻，但由于没有明确的靶点，会广泛的抑制免疫系统，因此存在引起感染等风险，感染也成为风湿免疫病患者死亡的重要原因。此外，针对 JAK/STAT 细胞信号通路的靶向小分子药物 JAK 抑制剂（如托法替尼、巴瑞替尼等）目前获批的适应症主要是 RA，其他在研的适应症包括骨髓纤维化、强制性脊柱炎、银屑病关节炎、红斑狼疮等，还存在较大的不确定性。

图 7：国内常见小分子风湿免疫疾病用药及其临床局限性

| 药物 | 适应症 | 药理作用及抑制免疫系统机理 | 不良反应 |
|---------------------|----------------------------|--|--|
| 糖皮质激素（泼尼龙，地塞米松，可的松） | 系统性红斑狼疮，IgG 肾炎，类风湿关节炎，视神经炎 | 糖皮质激素可扩散透过细胞膜，与胞浆内特异性受体结合，随后进入细胞核内与 DNA 结合，启动 mRNA 转录，合成多种影响炎症和免疫过程的蛋白酶，并影响碳水化合物、蛋白质和脂肪代谢，并可作用于心血管系统、骨髓和肌肉系统、中枢神经系统。 | 感染，内分泌紊乱，长期使用易得糖尿病，精神错乱，视觉障碍，高血压高血脂，骨质疏松 |
| 霉酚酸酯 | 狼疮肾炎，IgG 肾炎 | 次黄嘌呤核苷酸脱氢酶（IMPDH）抑制剂，抑制有丝分裂原和 T 和 B 淋巴细胞增殖，抑制抗体形成，抑制淋巴细胞和单核细胞糖蛋白的糖基化，因此可抑制白细胞进入炎症和移植排斥反应部位。 | 致癌，感染，中性粒细胞减少，胎儿畸形 |
| 羟氯喹 | 类风湿关节炎，系统性红斑狼疮 | 与巯基的相互作用、干扰酶的活性(包括磷脂酶、NADH-细胞色素(还原酶、胆碱酯酶、蛋白酶和水解酶)、和 DNA 结合、稳定溶酶体膜、抑制前列腺素的形成、抑制多形核细胞的趋化作用和吞噬细胞的作用、可能干扰单核细胞白介素 1 的形成和抑制中性粒细胞超氧化物的释放。 | 长期大剂量使用可出现不可逆的视网膜损害 |
| 甲氨蝶呤 | 类风湿关节炎，系统性红斑狼疮 | 是一种细胞毒性化疗药物。四氢叶酸/是在体内合成嘌呤核苷酸和嘧啶脱氧核苷酸的重要辅酶，甲氨蝶呤是一种叶酸还原酶抑制剂，抑制有生理活性的四氢叶酸的合成，导致 DNA 的合成受到抑制，抑制细胞增殖分裂。 | 具有致突变性、致畸性和致癌性 |
| 硫唑嘌呤 | 类风湿关节炎，系统性红斑狼疮，重症肌无力 | 是一种细胞毒性化疗药物，通过多种途径抑制核酸生成，破坏 DNA，从而抑制免疫细胞的增生。 | 具有致突变性、致畸性和致癌性 |
| 来氟米特 | 类风湿关节炎，狼疮肾炎 | 通过抑制嘧啶合成，抑制淋巴细胞增殖。 | 脱发、血压升高、带状疱疹、转氨酶升高、白细胞下降、感染 |

数据来源：丁香用药助手，Wikipedia，The Lancet，The New England Journal of Medicine，东吴证券研究所

2.1.4. 国内风湿免疫学科建设历史较短，是造成生物制剂市场占比低的重要原因之一

我国风湿免疫疾病市场主要被传统的小分子免疫抑制剂等占据，生物药种类少、部分风湿免疫病尚未有针对性的生物药上市，是治疗方案中生物制剂占比低的重要原因之一。另外一个核心原因是我国风湿免疫学科建设的周期较短，缺乏规范的诊疗培训：

- 我国风湿免疫科是个年轻的学科：风湿免疫学在国际上已有上百年的发展历史，而在我国却是一个新兴的专业学科。1980 年我国第一个风湿科建立，2014 年启动“一市一科一中心”计划启动（每个县级市至少要有有一个风湿免疫专科，每个县级市必须有能够检测风湿免疫疾病抗体及相关指标的中心实验室），2015 年，全国只有 7000 多名风湿科医师，很多医师从其他专科转至风湿科，部分医师还兼顾诊治其他疾病。
- 近 5 年内风湿免疫科发展迅速：第四次全国风湿免疫专科医师以及学科调查结果显示，截至 2018 年 9 月 30 日，通过审核的从业人员为 12189 人，分属于 2017 家医院的 3372 个科室，较 2015 年增长 1.6 倍，三级以下医院占比由 31% 增加为 45%。其中，有风湿免疫病执业医师的科室较 2015 年增长 1.9 倍，专科从业者数量较 2015 年增长达 1.7 倍。2019 年国家卫健委发布《综合医院风湿免疫科建设与管理指南（试行）》，指出“具备条件的三级综合医院原则上应设立独立的风湿免疫科，鼓励有条件的二级综合医院和其他类别医疗机构设立独立的风湿免疫科”。
- 医生对生物制剂认知不够充分缺乏规培：1999 年，首个生物制剂在国外上市，国内 2004 年开始将生物制剂用于风湿免疫疾病的治疗。国内医生对传统小分子药物的使用经验丰富，对副作用有成熟的应对策略，部分生物药临床使用时间短，在能够使用熟悉药物控制病情的情况下，医生会避免冒险使用新药物。
- 患者对生物制剂的接受需要一个过程：很长一段时间里，风湿免疫疾病的治疗

药物以激素等小分子为主，很多患者因此摆脱了风湿致残的悲惨命运，但仍有大量患者对小分子药物应答不佳或无法耐受药物的副作用。但生物制剂大多需要注射给药，相比口服的小分子药物，患者长期使用的接受度不够强。生物制剂价格远高于传统小分子药物，患者支付意愿较低。经过 2019~2020 年 RA 治疗用生物制剂大幅降价，部分风湿免疫疾病“少药”的局面得到显著改善。

2.1.5. 局部性炎症免疫疾病生物制剂使用较多，而针对 B 细胞靶点的系统性免疫病缺乏有效的生物制剂

目前的生物制剂主要分为针对炎症细胞因子和直/间接靶向细胞表面受体的两类药物，前者如针对 TNF- α 、IL-17、IL-23 等细胞因子的抗体药物，主要针对局部性炎症免疫反应。常见的直/间接靶向 B 细胞表面受体用于治疗系统全身性炎症免疫疾病的药物如：① B 细胞靶向治疗药物中最著名的是 CD20 单抗（第一代利妥昔单抗，第二代奥瑞珠单抗），该药物对于 RA 在国际上有较充分的循证医学证据，但国内没有获批该适应症。利妥昔单抗没有获批 MS 等适应症，SLE 的临床试验也遭遇失败；奥瑞珠单抗 2017 年被批准用于 MS，而 SLE 和 RA 适应症因为不良反应停止了临床试验。但该类单抗清除了体内 B 细胞，有潜在降低免疫力从而造成严重感染的副作用风险。② 2020 年在中国上市的 RA 新药阿巴西普（靶向 CTLA-4），从源头抑制免疫活化、阻断 T 淋巴细胞活化所需的第二信号。与阿达木单抗的头对头研究中显示出非劣效，相比阿达木单抗有更好的应答率，但感染仍是阿巴西普不可忽视的副作用。③ 风湿免疫病新药贝利尤单抗可特异性结合可溶性 B 细胞刺激因子（BLyS），阻止 BLyS 与 B 细胞结合，促进多余 B 细胞的凋亡，其机理并非完全清除 B 细胞而是抑制 B 细胞分化为浆细胞，疗效较为柔和。

图 8：目前已批准用于系统性红斑狼疮/类风湿关节炎/多发性硬化症/视神经脊髓炎/干燥综合征/重症肌无力/IgA 肾炎的生物药

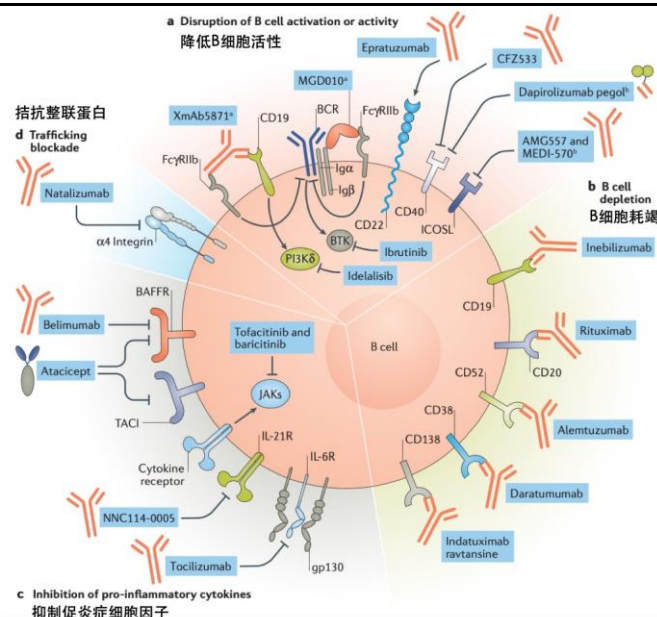
| 商品名 | 活性成分 | 原研药企 | 靶点 | 中国上市时间 | 中国获批自身免疫相关适应症 | 美国上市时间 | 美国获批自身免疫相关适应症 |
|----------|--------|------|---------------|--------|--|--------|--|
| Remicade | 英夫利西单抗 | 强生 | TNF- α | 2006 | 传统治疗不佳的中重度克罗恩病， 中重度活动性类风湿关节炎 患者、成人溃疡性结肠炎、银屑病、瘻管性克罗恩病、强制性脊柱炎 | 1998 | 克罗恩病、溃疡性结肠炎、 类风湿关节炎 、严重或致残性斑块型银屑病、银屑病关节炎、强制性脊柱炎 |
| 美罗华 | 利妥昔单抗 | 罗氏 | CD20 | 2008 | 未获相应适应症(仅存部分超适应症用药) | 2006 | TNF 抑制剂治疗失败的重度 类风湿性关节炎 ，肉芽肿，血 |
| Humira | 阿达木单抗 | 艾伯维 | TNF- α | 2010 | 抗风湿，甲氨蝶呤疗效不佳的成年中重度 风湿关节炎 ；成年重度强直性脊柱炎 | 2002 | 风湿性关节炎 、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、斑块型银屑病，克罗恩病、幼年特发性关节炎、溃疡性结肠炎 |
| Actemra | 托珠单抗 | 罗氏 | IL-6R | 2013 | 类风湿关节炎 ，和全身型幼年特发性关节炎 | 2010 | 成人 中重度类风湿性关节炎 ，巨细胞动脉炎，或动脉内膜炎，特发性关节炎或全身性幼年特发性关节炎 |
| Enbrel | 依那西普 | 辉瑞 | TNF- α | 2017 | 治疗类风湿关节炎 和强直性脊柱炎 | 1998 | 中度至重度 类风湿性关节炎 ，中度至重度多关节型幼年特发性关节炎，银屑病关节炎，强直性脊柱炎 |
| Simponi | 戈利木单抗 | 强生 | TNF- α | 2017 | 治疗活动性强直性脊柱炎，传统疗效不佳的成年 中重度活动性类风湿关节炎 患者 | 2009 | 中重度类风湿性关节炎 ，银屑病关节炎，强直性脊柱炎和多关节幼年特发性关节炎，中度至重度溃疡性结肠炎患者 |
| Cimzia | 培塞利珠单抗 | 优时比 | TNF- α | 2019 | 中重度活动性类风湿关节炎 成年患者 | 2008 | 中重度斑块型银屑病、强直性脊柱炎，成人银屑病关节炎，成人治疗轴向往骨关节炎 |

| | | | | | | | |
|----------------|--------------|---------|-------------------|------|---------------------------------|------|---|
| 倍力腾 | 贝利尤单抗 | GSK | BLyS | 2019 | 系统红斑狼疮、狼疮性肾炎、儿童红斑狼疮 | 2011 | 系统性红斑狼疮 |
| Orencia 恩瑞舒 | 阿巴西普 | 百时美施贵宝 | CTLA-4 | 2020 | 治疗类风湿关节炎 | 2005 | 类风湿性关节炎，成人银屑病关节炎 |
| 泰爱 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLyS/APRIL | 2021 | 在常规治疗不佳的自身抗体阳性的系统性红斑狼疮(SLE)成年患者 | | 正在海外开展红斑狼疮和 IgA 肾炎临床试验 |
| Kineret | 阿那白滞素 | Sobi 公司 | IL-1RA | | | 2001 | 风湿药物无效的中和和严重风湿性关节炎成年病人、儿童与成人的早发性多系统炎症性疾病 (NOMID) 治疗 |
| Tysabri | 那他珠单抗 | Biogen | Integrin α | | | 2004 | 多发性硬化症，成人的中度至重度克罗恩病 |
| Kesimpta | 奥法妥木单抗 | 诺华 | CD20 | | | 2009 | 复发性成人多发性硬化症 |
| Lemtrada | 阿仑单抗 | Genzyme | CD52 | | | 2014 | 复发性多发性硬化症 |
| Zinbryta | 达利珠单抗 | Biogen | CD25 | | | 2016 | 反复性多发性硬化 |
| Kevzara | Sarilumab | 赛诺菲 | IL-6R | | | 2017 | 成人中重度风湿性关节炎 |
| Ocrevus | 奥瑞珠单抗 | 罗氏/基因泰克 | CD20 | | | 2017 | 复发性多发性硬化症，原发性进行性多发性硬化症 |
| Soliris | Eculizumab | Alexion | C5 | | | 2017 | 成人重症肌无力、视神经脊髓炎谱系疾病 |
| Uplizna | Inebilizumab | Viel | CD19 | | | 2020 | 视神经脊髓炎 |
| Enspryn | Satralizumab | 罗氏 | IL-6 | | | 2020 | 视神经脊髓炎 |

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

根据 Nature reviews 杂志针对 B 细胞表面受体及信号通路的梳理，上市及在研药物中，除了靶向 BLyS 和 APRIL 的药物在 SLE 取得成功外，截止 2020 年底如以 CD19、CD40 为靶点的药物在风湿免疫领域进展并不顺利，而 JAK 抑制剂如托法替尼和巴瑞克替尼针对 SLE 的临床试验正在进行中，尚未看到其他靶点在短期内可能在系统性风湿免疫疾病取得成功。

图 9：风湿免疫疾病中与 B 细胞有关的检查点



数据来源：Nature reviews, B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases, 东吴证券研究所

图 10: 与 B 细胞有关的检查点已获批或正在进行的临床试验 (截止 2019 年 12 月)

| Target 靶点 | Molecule 分子 | Format 形式 | RA 类风湿关节炎 | SLE 系统性红斑狼疮 | Multiple sclerosis 多发性硬化症 | Malignancy 恶性肿瘤 |
|---|------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------|
| B cell depletion | | | | | | |
| CD20 | Rituximab | Monoclonal antibody | Approved | Off-label use | Off-label use | Approved |
| CD20 | Ocrelizumab | Monoclonal antibody | – | – | Approved | – |
| CD19 | Inebilizumab | Monoclonal antibody | – | – | Investigational | Phase II |
| CD52 | Alemtuzumab | Monoclonal antibody | – | – | Approved | Approved |
| CD38 | Daratumumab | Monoclonal antibody | – | – | – | Approved |
| CD138 | Indatuximab ravtansine | Chimeric monoclonal antibody | – | – | – | Approved |
| B cell activation or activity modulation | | | | | | |
| CD19 and FcγRIIb | XmAb5871 | Fc-engineered monoclonal antibody | Phase I and phase II | Phase II | – | – |
| Igβ and FcγRIIb | MGD010 | DART | Phase I | – | – | – |
| CD40 | CFZ533 | Monoclonal antibody | Phase I | Phase II | – | – |
| CD40L | Dapirolizumab pegol | Pegylated Fab fragment | – | Phase II | – | – |
| ICOS | MEDI-570 | Monoclonal antibody | – | Phase I | – | Phase I |
| ICOSL | AMG557 | Monoclonal antibody | – | Phase I | – | – |
| CD22 | Epratuzumab | Monoclonal antibody | – | Investigational | – | Phase III |
| PI3Kδ | Idelalisib | Small molecule | – | – | – | Approved |
| BTK | Ibrutinib | Small molecule | – | – | – | Approved |
| Inhibition of cytokines or cytokine signalling | | | | | | |
| BAFF | Belimumab | Monoclonal antibody | Investigational | Approved | – | Investigational |
| BAFF and APRIL | Atacicept | TACI and human IgG Fc fusion protein | Investigational | Phase III | Phase II | – |
| IL-6R | Tocilizumab | Monoclonal antibody | Approved | – | – | Phase II |
| IL-21 | NNC114-0005 | Monoclonal antibody | Phase I | – | – | – |
| JAK1 and JAK3 | Tofacitinib | Small molecule | Approved | Phase I and phase II | – | – |
| JAK1 and JAK2 | Baricitinib | Small molecule | Approved | Phase III | – | – |
| Trafficking blockade | | | | | | |
| α4 Integrin | Natalizumab | Monoclonal antibody | Phase II | – | Approved | – |

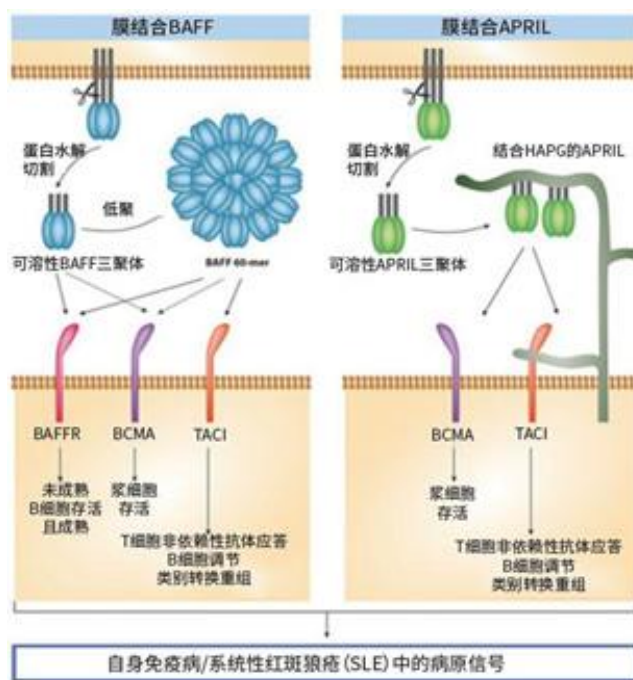
数据来源: Nature reviews, B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases, 东吴证券研究所

2.2. 锋芒毕露的全球首个双靶点 B 细胞免疫抑制剂——泰它西普

2.2.1. 泰它西普的靶点选择策略和药物结构优势

BLyS (也称 BAFF) 和 APRIL 是两种跨膜型蛋白、分布在多种免疫细胞表面,是介导自身抗体产生以及自身免疫反应的重要分子,被蛋白水解酶切断成为可溶游离型,通过结合 B 细胞表面的受体: BAFF-R、BCMA、TACI,刺激 B 细胞的成熟分化和浆细胞的形成。在这三个受体中 TACI 对 BLyS 和 APRIL 均具有较强的结合力。基于此,荣昌生物将 B 细胞表面受体 TACI 的细胞外区域和抗体的 Fc 段融合,制备成新型全人源 TACI-Fc 融合蛋白 (即泰它西普)。

图 11: BAFF、APRIL 与风湿免疫疾病作用原理

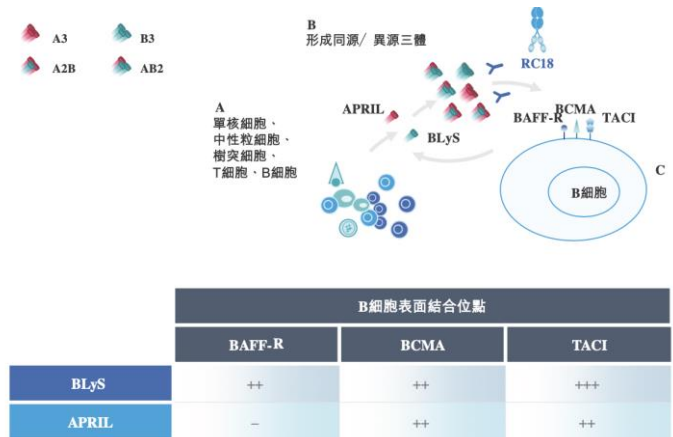
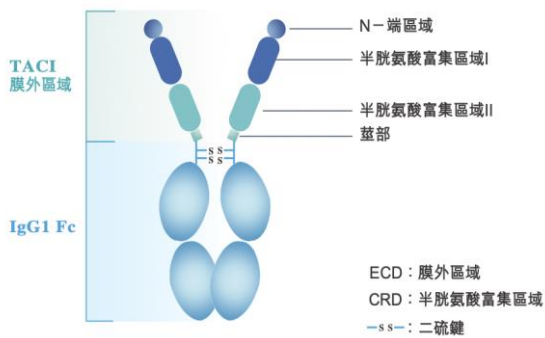


数据来源：丁香通，Nature reviews rheumatology，东吴证券研究所

泰它西普的一端是 TACI 的胞外区域，具有极强的靶向 BLyS (BAFF) 和 APRIL 的能力，另一端是 IgG1 类型抗体的 Fc 段能够增强融合蛋白的稳定性延长其半衰期。因此泰它西普能够通过双靶机制快速、有效抑制患者体内自身反应性 B 细胞的发育成熟及自身抗体的分泌。此外，由于泰它西普只会中和三聚体形式的 BLyS (BAFF) 和 APRIL，对于已经与受体结合或者没有形成多聚体的游离单体，并不会产生中和效应，因此只会促进多余 B 细胞的凋亡，而非完全清除 B 细胞，并不会产生严重感染的不良反应。

图 12: 泰它西普蛋白结构

图 13: 泰它西普作用机制



数据来源：招股说明书，东吴证券研究所

数据来源：招股说明书，东吴证券研究所

2.2.2. 泰它西普涵盖多个患者基数庞大的风湿免疫适应症，市场前景非常广阔

泰它西普对 B 细胞引起的多种风湿免疫疾病具有潜在的治疗效果，目前已在系统性红斑狼疮（SLE）、IgA 肾炎、多发性硬化症（MS）、多发性干燥综合征（SS）、视神经脊髓炎（NMOSD）、类风湿性关节炎（RA）、重症肌无力（MG）等多个风湿免疫疾病中开展临床试验，均已进入 II/III 期。其中 SLE 已完成 II 期临床，于 2021 年 3 月在国内正式获批上市。根据弗若斯特沙利文的统计，在我国泰它西普所针对的适应症患者总数目 2019 年达到 1000 万人，预计将在 2030 年达 1087 万人，针对这些适应症的国内生物药市场总规模将在 2030 年超过 20 亿美元。此外泰它西普于 2019 年获得 FDA 优先审评资格，已在美国开展针对 SLE 的 III 期临床，以及 IgA 肾炎的 II 期临床。根据弗若斯特沙利文的统计，美国 SLE 患者人数达 29 万人，尽管患者数少于国内，但美国的 SLE 治疗市场规模是国内的 3 倍以上。

图 14：泰它西普临床试验汇总

| 登记号 | 药品名称 | 公司 | 靶点 | 适应症描述 | 试验分期 | 试验状态 | 首次公示日期 |
|-------------|------|------|-------------------|-------------------------|-----------|-----------|------------|
| CTR20202427 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 多发性硬化症 | Phase II | 进行中(尚未招募) | 2020-12-07 |
| CTR20192252 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | IgA 肾病 | Phase II | 进行中(招募完成) | 2019-11-11 |
| CTR20191388 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 系统性红斑狼疮 | Phase III | 进行中(招募中) | 2019-07-26 |
| CTR20191385 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 原发性干燥综合征 | Phase II | 进行中(招募中) | 2019-07-23 |
| CTR20171252 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 视神经脊髓炎谱系疾病 | Phase III | 进行中(招募中) | 2017-10-19 |
| CTR20160867 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 甲氨蝶呤疗效不佳的中、重度类风湿关节炎 | Phase III | 进行中(招募中) | 2016-11-09 |
| CTR20200317 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 重症肌无力 | Phase II | 进行中(招募中) | 2020-03-09 |
| CTR20130179 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 系统性红斑狼疮（剂量探索） | Phase II | 已完成 | 2014-03-10 |
| CTR20150877 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 系统性红斑狼疮 | Phase II | 已完成 | 2016-01-22 |
| CTR20192033 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 中国健康受试者 | Phase I | 已完成 | 2019-10-18 |
| CTR20130580 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 类风湿关节炎 | Phase II | 已完成 | 2014-04-29 |
| CTR20140832 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | 甲氨蝶呤疗效不佳的中、重度类风湿关节炎 | Phase IIb | 已完成 | 2015-01-26 |
| CTR20160250 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLys(BAFF), APRIL | TNFα 拮抗剂疗效不佳的中、重度类风湿关节炎 | Phase II | 主动暂停 | 2016-05-05 |

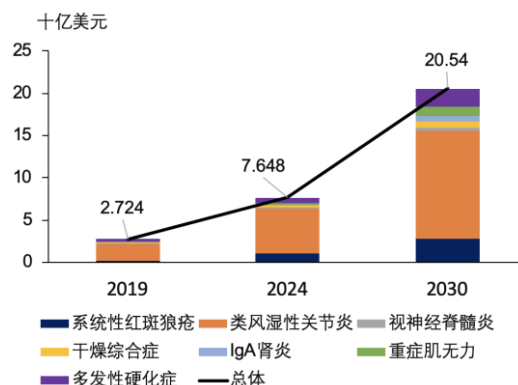
数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

图 15: 国内部分风湿免疫疾病患者人数统计

| | 2019 | 2024E | 2030E |
|------------|-------|--------|--------|
| 系统性红斑狼疮/万人 | 103 | 106 | 109 |
| 视神经脊髓炎/万人 | 4.80 | 5.08 | 5.26 |
| 类风湿关节炎/万人 | 590 | 610 | 640 |
| 干燥综合征/万人 | 62.86 | 64.02 | 64.49 |
| IgA 肾病/万人 | 220 | 230 | 240 |
| 重症肌无力/万人 | 20.40 | 21.20 | 22.30 |
| 多发性硬化症/万人 | 4.74 | 5.32 | 6.04 |
| 总人数/万人 | 1006 | 1041.6 | 1087.1 |

数据来源: Frost & Sullivan, 东吴证券研究所

图 16: 国内部分风湿免疫疾病市场规模



数据来源: Frost & Sullivan, 东吴证券研究所

2.3. 泰它西普将成为系统性红斑狼疮的最佳治疗药物

2.3.1. 系统性红斑狼疮的疾病特征, 及患者对生物制剂的核心诉求

SLE 是最典型的系统性风湿免疫疾病, 弗若斯特沙利文报告显示, 我国患者人数达百万, 美国约 29 万人, 且多发生于育龄期女性, Nature review 统计女性患者比例高达 90%。SLE 患者的自身抗原为全身组织广泛分布的核酸和蛋白, 因此患者的消化系统、心血管系统、神经系统等多个器官组织均会受到免疫系统的攻击, 从而引发一系列复杂多样的临床合并症。为了量化 SLE 患者的病情, 国际上采用 SLEDAI-2K 标准根据患者的临床表现计算疾病活动程度指数 (SLEDAI), 用于量化患者疾病严重程度 (评分标准详见附录 7.3)。SLEDAI<5 分的患者疾病基本无活动, SLEDAI 处于 5-9 分的患者为轻度患者, 10-14 分患者为中度患者, 大于 15 分为重度患者。

SLE 患者的一般用药方案: 轻度患者推荐长期使用羟氯喹, 中重度患者通常采用糖皮质激素治疗, 并辅以其他类型免疫抑制剂, 常用的包括霉酚酸酯、来氟米特、他克莫司、环孢素以及细胞毒性药物, 如环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等。当以上措施效果不显著, 患者反复发作病情无法控制, 或者上述药物患者不耐受时推荐使用生物制剂。

图 17: 系统性红斑狼疮发病过程及临床表现

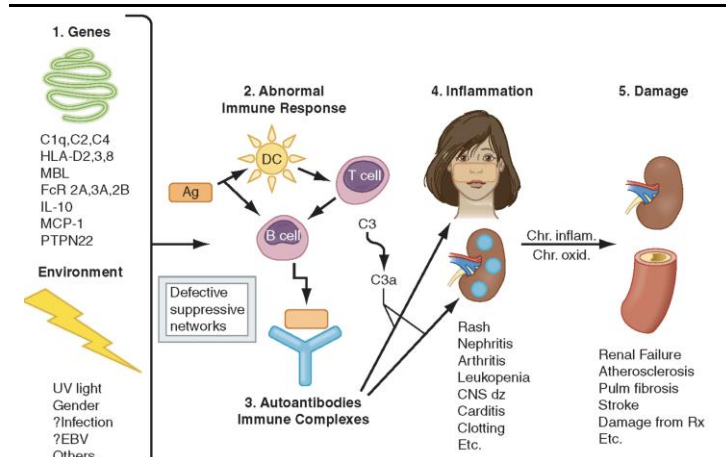


图 18: 系统性红斑狼疮用药原则

| | | |
|---|-------|--|
| 先 | 羟氯喹 | 无禁忌症的SLE患者推荐长期使用羟氯喹作为基础 |
| | 糖皮质激素 | 轻度SLE, 羟氯喹或非甾体抗炎药效果不佳时, 可考虑小剂量使用; 中度SLE, 泼尼松或其他等效剂量激素; 重度SLE, 泼尼松或其他等效剂量激素; 狼疮危象, 激素冲击治疗 |
| | 免疫抑制剂 | 激素联合羟氯喹后效果不佳; 无法将激素的剂量调整至相对安全剂量; 脏器受累; 狼疮危象 |
| | 生物制剂 | 激素和免疫抑制治疗后, 效果不佳、不耐受或复发的SLE患者 |
| 后 | 其他措施 | 血浆置换、免疫吸附, 重症或难治性SLE; 免疫球蛋白, 合并感染或难治性SLE; 雷公藤, 无生育要求的SLE患者 |

数据来源：Ketamkecil.com，东吴证券研究所

数据来源：2020 中国 SLE 诊疗指南，东吴证券研究所

临床医生和患者对生物制剂的核心诉求包括：

- **预防病情的反复发作。**SLE 无法治愈，尽管小分子免疫抑制剂能够延长患者生存期，但患者病情容易反复。协和医院的一项调查显示，SLE 患者的年复发率为 13%-15.7%，复发也是 SLE 患者死亡的独立预测因素。《2020 年中国系统性红斑狼疮诊疗指南》指出 SLE 患者治疗的长期目标为预防和减少复发。
- **治疗常规免疫抑制剂无法控制病情的中重度患者。**中重度患者需要大剂量使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂，部分患者因身体原因无法耐受，或治疗不敏感，病情无法得到有效控制。
- **减少激素用量，提高生存质量，减少副作用。**糖皮质激素的长期使用，会大大增加患者心血管疾病、骨质疏松、内分泌紊乱、代谢疾病的发生风险，对患者身体机能的伤害及外观的影响是显而易见的。2019 年欧洲抗风湿病联盟（EULAR）指南指出：SLE 治疗要注重症状缓解及维持低疾病活动，同时维持尽可能低的激素用量。
- **育龄期女性患者有生育要求。**SLE 患者多为育龄期女性，常见的小分子免疫抑制剂常伴有致畸性，必须停用至足够安全的时间，且患者病情稳定至少 6 个月以上不复发无重要脏器受损，才可考虑妊娠。

综上，SLE 患者针对有效减少病情发作，预防脏器受损，减少激素使用剂量，降低激素副作用，对生物制剂具有迫切的需求，特别是有妊娠需求的育龄期女性患者及中重度患者。

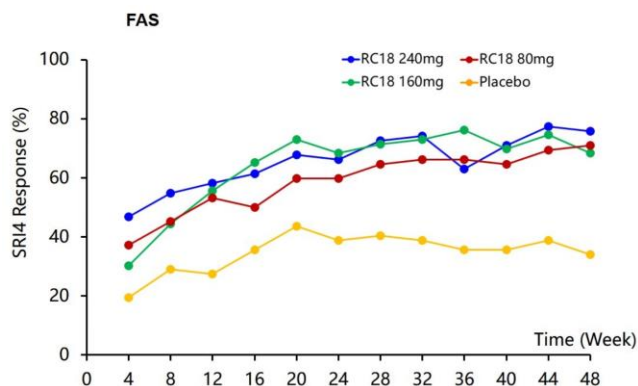
2.3.2. 泰它西普 SLE 适应症治疗效果优异，可以满足患者对生物制剂的核心诉求

2019 年 ACR/ARP Annual Meeting 泰它西普临床数据公布，249 个 SLEDAI 大于 8 的中重度患者在接受标准治疗的同时随机接受 80mg (n=62)或 160mg (n=63)或 240mg (n=62) 泰它西普或安慰剂 (n=62) 治疗。在治疗的 4-48 周之间统计 SLEDAI 下降 4 个点的患者的比例（SRI4），以此来量化不同组别的治疗效果。结果显示：

- **泰它西普对病情的缓解效果好：**使用泰它西普的患者比安慰剂组，在相同治疗时间内的响应率显著更高。
- **泰它西普起效速度快：**达到 40%的响应率泰它西普只需要不到 8 周的时间，而安慰剂组则需要至少 20 周。
- **泰它西普能够控制复发：**从已公布的响应率曲线看出安慰剂组在 20 周后响应率有所下降，表明部分患者病情加重或复发，而泰它西普组患者随着治疗时间的推移响应比例持续升高，说明患者可以产生持续应答。

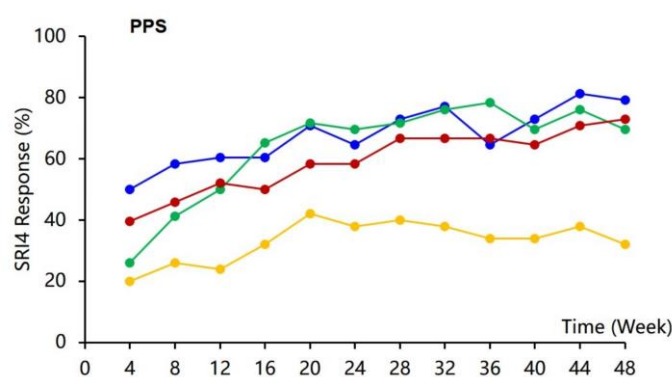
- 有潜在的帮助育龄期女性患者妊娠的作用：泰它西普的临床试验结果中发现，11 名患者在接受泰它西普治疗后健康状况得到改善，使得她们能够在试验期间怀孕，其中一名患者顺利完成妊娠产下胎儿。

图 19：泰它西普临床数据统计（全分析集 FAS）



数据来源：ACR/ARP Annual Meeting，东吴证券研究所

图 20：泰它西普临床数据统计（符合方案集 PPS）



数据来源：ACR/ARP Annual Meeting，东吴证券研究所

2.3.3. 泰它西普 SLE 适应症竞争格局：大幅领先上市竞品，在研竞品预计难以超越

系统性红斑狼疮 50 多年以来没有新药上市，直到 2011 年贝利尤单抗在美国上市（2019 年 10 月在中国上市），目前泰它西普的竞品只有贝利尤单抗。从临床数据来看，使用贝利尤单抗第 52 周患者应答率比安慰剂仅有 11.8% 的微弱优势，而泰它西普在第 48 周即有 34.4% 的相对优势。且贝利尤单抗为冻干注射剂，而泰它西普是皮下注射剂型，方便患者在首次就诊后拿药居家自行给药。

图 21：SLE 全球已上市生物创新药

| 药品名称 | 通用名英文 | 剂型 | 生产企业 | 靶点 | 上市时间 |
|-------|--------------|---------|-------|----------------|-----------|
| 贝利尤单抗 | Belimumab | 注射剂(冻干) | 葛兰素史克 | BAFF（单靶） | 2011/2019 |
| 泰它西普 | Telitacicept | 皮下注射剂型 | 荣昌生物 | BAFF/APRIL（双靶） | 2021 |

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

图 22：泰它西普与贝利尤单抗临床数据比较

| | 贝利尤单抗 | | 泰它西普 | |
|---|----------------|--------------|---------------|--------------|
| | 贝利尤单抗 +标准疗法 | 安慰剂 +标准疗法 | 泰它西普 +标准疗法 | 安慰剂 +标准疗法 |
| 患者数目 | 563 | 562 | 187 | 62 |
| 第 52 周 SLE 应答率 | 50.60% | 38.80% | | |
| 第 48 周 SLE 应答率 | | | 68.3%~75.8% | 33.90% |
| 扣除安慰剂的缓解效果 | 11.80% | | 34.40%~41.90% | |
| SLE 应答率包括：SELENA-SLEDAI-评分下降 ≥ 4 分;无新的器官在 BILAG 评分中达到 A 等级， 或新的器官不超过 1 个 B 等级;研究者总体评价(PA)与基线比较升高<0.3 分 | | | | |

数据来源：丁香用药助手，东吴证券研究所

在研竞品大多处于试验前期，进度较快的为阿斯利康的 MEDI-546，该药物靶向干扰素受体，用于抑制 SLE 患者体内过高的干扰素信号。在美国处于临床 III 期，2020 年发表在 The New England Journal of Medicine 上的试验结果显示，治疗 52 周后患者组响应率为 48%（安慰剂组为 30.7%），尽管 MEDI-546 相比安慰剂具有显著的治疗效果，但远未达到泰它西普的治疗效果。综上，泰它西普所面临的全球竞争环境极好，至少 5 年内已上市及在研竞品均不对其构成威胁。

图 23：全球在研 SLE 创新药（临床 II 期及以上）

| 药物名称 | 靶点 | 作用机制 | 药企 | 临床试验进度（中国） | 试验开始时间（中国） | 临床试验进度（美国） | 试验开始时间（美国） |
|------------|------------|--------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| MEDI-546 | IFNAR1 | 抗干扰素信号 | 阿斯利康 | | | III 期 | 2015-05 |
| CDP-7657 | CD40L | 抗 B 细胞活化 | 优时比 | | | III 期 | 2020-03 |
| VAY736 | BAFF-R | 抗 B 细胞活化 | 诺华 | II 期 | 2019-11 | II 期 | 2018-09 |
| CFZ533 | CD40 | 抗 B 细胞活化 | 诺华 | II 期 | 2019-11 | II 期 | 2018-09 |
| Atacicept | BLyS、APRIL | 抗 B 细胞活化 | 默克 | | | II 期（失败） | 2013-10 |
| AMG-570 | BLyS、ICOSL | 抗 T/B 细胞活化 | 安进 | | | II 期 | 2019-08 |
| XmAb-5871 | CD19 | 抗 B 细胞活化 | Xencor | | | II 期 | 2016-04 |
| BMS-931699 | CD28 | 抗 T 细胞活化 | BMS | | | II 期 | 2014-10 |
| ALX-0061 | IL-6 | 抗炎 | 艾伯维 | | | II 期 | 2015-05 |
| BOS-161721 | IL21 | 抗炎 | Boston Pharmaceuticals | | | II 期 | 2017-12 |
| BT063 | IL10 | 抗炎 | Biotest AG | | | II 期 | 2015-09 |
| RSLV-132 | 血源性 RNA | 中和自身抗原 | Resolve Therapeutics | | | II 期 | 2017-12 |
| BIIB059 | BDCA2 | 抑制 pDC 产生干扰素 | Biogen | | | II 期 | 2016-07 |
| ILT-101 | IL2R | 活化调节性 T 细胞 | ILTOO Pharma | | | II 期 | 2016-11 |

数据来源：医药魔方，招股说明书，东吴证券研究所

2.3.4. 泰它西普 SLE 适应症商业化策略：高价高质，目标患者群明确

泰它西普上市定价为 2586 元每支，年用药金额为 26.89 万元，在患者援助和“爱早享”计划（具体措施见附录）的优惠下，患者年用药金额可降至 8.9 万以内。2020 年贝利尤单抗进入国家医保，单支价格下降 62%至 755 元，年用药金额为 5.5 万元。我们预计泰它西普 2021 年进入国家医保后年用药金额将会降至 7.10 万元左右，表观比贝利尤单抗贵了 1.6 万元，但由于泰它西普的疗效如应答率指标远好于贝利尤单抗，且部分患者不会足额足量用满 12 个月，因此并不会比贝利尤单抗造成过高的用药负担。泰它西普目标患者群很明确：（1）中重症或反复发作等传统疗法效果不好，不得不寻求新的治疗方法的患者。（2）本身经济条件好或有妊娠、避免激素使用引起肥胖等外观改变等副作用，寻求降低激素用量提高生活质量的患者。这两大类患者对能够满足其核心诉求的

药物，主动或被动的支付意愿最高。

图 24：泰它西普与贝利尤单抗用药价格比较

| | 贝利尤单抗 | 泰它西普 |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 单支上市价格 | 1976/120mg | 2586/80mg |
| 医保谈判降价后 | 755（降价 62%） | 835（假设降价 67.7%） |
| 用药频次 （假设患者平均体重 55kg） | 10 mg/kg，前 3 次每 2 周给药一次，随后每 4 周给药一次 | 每次 2 支每周给药一次 |
| 年用药金额/万元（上市初价格） | 14.4 | 26.89 |
| 年用药金额/万元（医保降价后） | 5.5 | 7.10（预计） |
| 患者实际支付金额万元（报销 50%-70%） | 1.65~2.75 | 2.13~3.55（预计） |

数据来源：药智网，东吴证券研究所

泰它西普销售放量的核心驱动因素包括：

- **目标患者基数大。**根据弗若斯特沙利文的资料，我国 SLE 患者已达 103 万人，其中适用于泰它西普治疗的患者约 37 万，并以约 1% 的速度逐年增加。
- **能够快速帮助临床医生和患者建立治疗信心。**泰它西普治疗效果是已上市产品中最优的，在研品种中至少 5 年内不会出现疗效更好的竞品。泰它西普见效较快连续使用 3 个月即可观察到患者的获益（贝利尤单抗需要半年至一年），且大概率不会引起严重感染的副作用，随着治疗效果的快速显现，临床医生和患者对泰它西普的信心增强，有助快速实现放量销售。
- **重症 SLE 患者面临重要脏器损伤以及死亡风险，患者对生物制剂的治疗意愿高。**我们预计从 3 月底上市销售起，在没有医保直接报销的情况下，每个月至少有 400~500 名 SLE 新患通过援助和“爱早享”计划接受泰它西普的治疗。
- **不断扩充具有丰富经验的销售团队。**目前泰它西普的销售团队约 70 多人，加上市场人员共 100 多人，其中超过 80% 都曾具有自免疾病药物的销售经验，今年底也会根据销售及医保谈判情况将队伍扩充至 200 人。由于荣昌生物的商业团队在风湿免疫领域有较好的人际资源和市场基础，未来的推广方式也会更灵活多样。

2.4. 其他适应症临床试验推进顺利，竞争局面同样良好

除系统性红斑狼疮外，荣昌也在积极开展视神经脊髓炎（NMOSD）、类风湿关节炎（RA，甲氨蝶呤治疗失败的中重度患者）、IgA 肾炎、干燥综合征（SS）、多发性硬化症（MS）、重症肌无力（MG）等系统性风湿免疫病的临床试验，目前均已进入临床 II/III 期，其中 NMOSD 和 RA 已进入临床 III 期（这些适应症具体发病机理及疾病介绍见附件）。

图 25：常见风湿免疫疾病的基本发病情况（2020 年）

| 疾病名称 | 免疫系统攻击部位 | 疾病症状 | 全球患者人数 (万人) | 中国患者人数 (万人) | 患者男：女 比例 |
|-------------------|-------------------|---|----------------|----------------|-------------|
| 系统性红斑狼疮 (SLE) | 全身多个组织 | 皮疹，粘膜溃疡，脱发，血管炎，肌炎，关节炎，肾炎，心包炎，胸膜炎，神经系统异常等等 | 770 | 103 | 1：9 |
| 视神经脊髓炎 (NMOSD) | 视神经髓鞘 | 视神经髓鞘炎，失明 | 16.9 | 4.83 | 1：10 |
| 类风湿关节炎 (RA) | 四肢小关节滑膜，及其他多处结缔组织 | 关节炎，关节畸形，并发其他多种结缔组织病变 | 3930 | 590 | 1：3 |
| IgA 肾炎 | 肾脏（肾小球） | 肾小球肾炎，肾小球滤过率增加尿蛋白 | 920 | 220 | 2：1 |
| 干燥综合征 (SS) | 分泌腺，及其他多处结缔组织 | 口干，眼干，全身干燥，并发其他多出结缔组织病变 | 390 | 62.86 | 1：10 |
| 多发性硬化症 (MS) | 中枢神经髓鞘 | 认知障碍，视觉触觉障碍，大小便失禁，吞咽困难，肌力衰退，疼痛，痉挛 | 270 | 4.7 | 1：3 |
| 重症肌无力 (MG) | 神经肌肉接头乙酰胆碱受体 | 不同程度的骨骼肌无力，吞咽困难 | 110 | 20.4 | 3：7 |

数据来源：KEGG Disease, The Lancet, The New England Journal of Medicine, 招股说明书, 东吴证券研究所

值得注意的是上述疾病中除 RA 外，我国未批准任何生物创新药上市，国内在研药物种类也少，泰它西普的竞争格局非常优异。在海外市场，虽然在研品种较多，但并不存在同靶点的在研品种，且干燥综合征和 IgA 肾炎两个较大的市场，绝大部分在研品种均处于临床 II 期。RA 患者人数众多，已批准上市的生物创新药种类也较多，由于阿达木单抗医保降价后患者月自费仅 1000 元不到，而泰它西普在 RA 适应症上锚定的人群为甲氨蝶呤治疗失败的中重度 RA 患者，与阿达木单抗等抗 TNF- α 生物药不存在直接竞争关系。预计 RA 适应症也并非泰它西普的核心“战场”，而是通过对 RA 患者细分探索出一个适用情景，以降低 RA 市场的推广难度。

图 26：全球部分风湿免疫疾病生物创新药分适应症竞争格局

| 疾病 | 药物名称 | 原研药企 | 靶点 | 我国开发状态 | 时间 | 美国开发状态 | 时间 |
|--------|------------|---------|---------------|---------|------|---------|------|
| 类风湿关节炎 | 英夫利西单抗 | 强生 | TNF- α | 已上市 | 2006 | 已上市 | 1998 |
| | 利妥昔单抗 | 罗氏 | CD20 | 已上市 | 2019 | 已上市 | 2006 |
| | 阿达木单抗 | 艾伯维 | TNF- α | 已上市 | 2010 | 已上市 | 2002 |
| | 托珠单抗 | 罗氏 | IL-6R | 已上市 | 2013 | 已上市 | 2010 |
| | 依那西普 | 辉瑞 | TNFR | 已上市 | 2017 | 已上市 | 1998 |
| | 戈利木单抗 | 强生 | TNF- α | 已上市 | 2017 | 已上市 | 2009 |
| | 培塞利珠单抗 | 优时比 | TNF- α | 已上市 | 2019 | 已上市 | 2008 |
| | Sarilumab | 赛诺菲 | IL-6R | | | 已上市 | 2017 |
| | 阿巴西普 | 百时美施贵宝 | CD80/CD86 | I 期临床 | 2019 | 已上市 | 2005 |
| | 阿那白滞素 | Sobi 公司 | IL-1RA | III 期临床 | 2020 | 已上市 | 2001 |
| | GSK3196165 | GSK | CSF-2 | III 期临床 | 2020 | III 期临床 | 2019 |

| | | | | | | | |
|------------|--------------|----------------------|--------------------|---------|------|---------|------|
| | CDP-6038 | 优时比 | IL6 | | | III 期临床 | 2017 |
| | 西妥昔单抗 | 默克 | EGFR | III 期临床 | 2018 | | |
| | SM03 | 中国抗体 | CD22 | III 期临床 | 2020 | | |
| | 贝拉西普 | 康宁杰瑞 | CD80/CD86 | II 期临床 | 2019 | | |
| | AT132 | 丽珠集团 | TNF- α | II 期临床 | 2018 | | |
| | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLYS , APRIL | III 期临床 | 2016 | | |
| 视神经 脊髓炎 | 依库珠单抗 | Alexion | C5 | | | 已上市 | 2019 |
| | Inebilizumab | Viela | CD19 | | | 已上市 | 2020 |
| | Satralizumab | 罗氏 | IL-6 | | | 已上市 | 2020 |
| | Ultomiris | Alexion | C5 | | | III 期临床 | 2019 |
| | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLYS , APRIL | III 期临床 | 2017 | | |
| 多发性 硬化症 | 阿仑单抗 | Genzyme | CD52 | | | 已上市 | 2014 |
| | 奥法妥木单抗 | 诺华 | CD20 | | | 已上市 | 2009 |
| | 达利珠单抗 | Biogen | CD25 | | | 已上市 | 2016 |
| | 那他珠单抗 | Biogen | Integrin- α | | | 已上市 | 2004 |
| | R-603 | TG Therapeutics | CD20 | | | III 期临床 | 2017 |
| | OMB-157 | 诺华 | CD20 | | | III 期临床 | 2020 |
| | ABT-555 | 艾伯维 | RGMA | | | II 期临床 | 2018 |
| | BIB-033 | Biogen | LINGO1 | | | II 期临床 | 2017 |
| | GNbACI | GeNeuro | HERV | | | II 期临床 | 2016 |
| | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLYS , APRIL | II 期临床 | 2020 | | |
| 重症肌 无力 | Eculizumab | Alexion | C5 | | | 已上市 | 2017 |
| | 巴托利单抗 | 和铂医药 | FcRn | II 期临床 | 2020 | | |
| | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLYS , APRIL | II 期临床 | 2020 | | |
| | M-281 | Momenta | FcRn | | | III 期临床 | 2019 |
| | UCB-7665 | 优时比 | FcRn | | | III 期临床 | 2019 |
| | RA 101495 | Ra Pharmaceuticals | C5 | | | III 期临床 | 2019 |
| | ALXN-1210 | Alexion | C5 | | | III 期临床 | 2019 |
| | ARGX-113 | argenx BVBA | FcRn | | | III 期临床 | 2018 |
| | CV-MG01 | Cura Vac | Immunostimulator | | | III 期临床 | 2017 |
| | TAK 079 | Takeda | CD38 | | | II 期临床 | 2019 |
| | CFZ533 | 诺华 | CD40 | | | II 期临床 | 2015 |
| 干燥综 合征 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLYS , APRIL | II 期临床 | 2019 | | |
| | 阿巴西普 | BMS | CD80/CD86 | | | III 期临床 | 2016 |
| | iscalimab | 诺华 | CD40 | | | II 期临床 | 2019 |
| | - | Resolve Therapeutics | RNA | | | II 期临床 | 2017 |
| | ianalumab | 诺华 | BAFF-R | | | II 期临床 | 2016 |
| | prezalumab | 安进 | ICOSL | | | II 期临床 | 2015 |
| IgA 肾 炎 | 泰它西普 | 荣昌生物 | BLYS , APRIL | II 期临床 | 2019 | II 期临床 | 2020 |
| | OMS721 | 奥迈罗 | MASP-2 | | | III 期临床 | 2018 |
| | VIS-649 | Visterra | APRIL | | | II 期临床 | 2020 |
| | AVB-S6-500 | Aravive | GAS6 | | | II 期临床 | 2019 |
| | Atacicept | 默克 | BLYS , APRIL | | | II 期临床 | 2016 |

数据来源：医药魔方， 东吴证券研究所

图 27：风湿免疫疾病生物药中美研发格局，泰它西普全球化竞争格局

| | | 系统性红斑狼疮 | | 类风湿性关节炎 | | 视神经脊髓炎 | | 多发性硬化症 | | 重症肌无力 | | 干燥综合征 | | IgA肾炎 | |
|------------------------|----------|---------|---|---------|---|--------|---|--------|---|-------|---|-------|---|-------|---|
| 中国/美国 | 市场 | 中 | 美 | 中 | 美 | 中 | 美 | 中 | 美 | 中 | 美 | 中 | 美 | 中 | 美 |
| GSK | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 荣昌生物 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 阿斯利康 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 诺华 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 默克 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 安进 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 强生 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 罗氏 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 艾伯维 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 辉瑞 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 赛默飞 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 优时比 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| BMS | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Biogen | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Genzyme | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 康宁杰瑞 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 丽珠集团 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 中国抗体 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| 和铂医药 | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Xencor | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Boston Pharmaceuticals | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Biotest AG | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Resolve Therapeutics | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| ILTOO Pharma | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Sobi | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Alexion | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Viela | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| TG Therapeutics | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| GeNeuro | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |
| Momenta | 上市 在研 | | | | | | | | | | | | | | |

在研产品数量

1 个
2 个
3 个
3 个以上产品

已上市药品数量

1 个
2 个
3 个
3 个以上产品

- **美国市场测算：**泰它西普获得 FDA 给予的快速审评通道，其 SLE III 期临床试验 2021 年正式启动，假设 3 年后即 2024 年获批上市，由于市场售价难以估计，我们以弗若斯特沙利文统计的 SLE 生物药市场总规模乘以泰它西普的市场占有率计算其在美国的销售额。由于泰它西普所处的竞争环境良好，假设第一年销售市场占有率可达 3%，后续 5 年市占率以每年 30% 的速度增加。

我们对其他风湿免疫疾病适应症销售额预测假设：

- **获批上市时间：**SLE 适应症从 II 期临床开始到获批上市一共花了 5 年时间，目前其他适应症均已进入临床 II 期，假设从临床试验开始到获批上市需要 4-5 年时间（部分适应症可能与 SLE 相似在疗效优异的情况下直接以 II 期数据有条件获批上市；RA 适应症临床试验速度较慢，临床试验于 2016 年开始，假设 2023 年上市）。
- **获批上市的可能性：**除了 SLE 和 RA 外，泰它西普正在临床试验中的适应症在国内均没有生物药上市，泰它西普较对照药取得“非劣”水平的临床数据即可获批上市，我们将上市可能性的基准定为 50%。根据各疾病的致病机理和 B 细胞的相关程度，以及是否属于系统性风湿免疫疾病，再对不同疾病的上市概率进行调整。
- **市场渗透率：**RA 患者中的渗透率和有效性数据、竞争格局以及适用人群大小相关。其他适应症由于尚未有生物药上市，且届时泰它西普也已经在国内商业化推广了 2~3 年，有助于其他适应症上市初期渗透率的提升，假设这些适应症在适用人群（假设适用人群占总患者的比例为 30%）中的初始渗透率均高于 SLE 的初始渗透率，之后渗透率以每年 20%~30% 的速度增加。

基于上述假设我们对泰它西普未来的销售额进行了测算（2021~2030 年）：

表1：泰它西普年销售额预测情况（亿人民币）

| | 2021E | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 国内市场——SLE（系统性红斑狼疮） | | | | | | | | | | |
| 适用患者总人数（万人） | 37.5 | 37.95 | 38.41 | 38.87 | 39.33 | 39.80 | 40.28 | 40.77 | 41.25 | 41.75 |
| 患者渗透率(初始 0.8%) | 0.80% | 2.80% | 3.78% | 4.91% | 6.39% | 8.30% | 10.80% | 12.96% | 15.55% | 18.66% |
| 用药患者人数（万人） | 0.30 | 1.06 | 1.45 | 1.91 | 2.51 | 3.31 | 4.35 | 5.28 | 6.41 | 7.79 |
| 泰它西普 12 个月用药金额（万元） （假设第一年的患者中 95% 接受援助计划） | 9.86 | 7.10 | 7.10 | 6.39 | 6.39 | 5.75 | 5.75 | 4.60 | 4.60 | 3.68 |
| 实际用药周期占 12 个月用药金额的比例 | 60.00% | 60.00% | 60.00% | 60.00% | 60.00% | 80.00% | 80.00% | 85.00% | 85.00% | 90.00% |
| 患者实际年用药金额 | 5.92 | 4.26 | 4.26 | 3.83 | 3.83 | 4.60 | 4.60 | 3.91 | 3.91 | 3.31 |
| SLE 年销售额（亿元） | 1.78 | 4.53 | 6.18 | 7.32 | 9.63 | 15.21 | 20.01 | 20.65 | 25.08 | 25.80 |
| | | | | | | | | | | |
| 国内市场——RA（类风湿性关节炎） | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| RA 患者总人数 | 590 | 597.08 | 604.24 | 611.50 | 616.39 | 621.32 | 626.29 | 631.30 | 636.35 | 641.44 |
| 适用患者人数 (假设占总人数 30%) | 118 | 179.12 | 181.27 | 183.45 | 184.92 | 186.40 | 187.89 | 189.39 | 190.91 | 192.43 |
| 患者渗透率 | | | | 0.10% | 0.13% | 0.17% | 0.22% | 0.29% | 0.37% | 0.48% |
| 用药患者人数 (万人) | | | | 0.18 | 0.24 | 0.32 | 0.41 | 0.54 | 0.71 | 0.93 |
| 上市可能性 | | | | 80% | 80% | 80% | 80% | 80% | 80% | 80% |
| RA 年销售额 (亿元) | | | | 0.56 | 0.74 | 1.16 | 1.52 | 1.69 | 2.22 | 2.46 |
| | | | | | | | | | | |
| 国内市场——SS (干燥综合征) | | | | | | | | | | |
| SS 患者总人数 | 62.86 | 63.24 | 63.62 | 64.00 | 64.06 | 64.13 | 64.19 | 64.25 | 64.32 | 64.38 |
| 适用患者人数 (假设占总人数 30%) | 18.86 | 18.97 | 19.08 | 19.20 | 19.22 | 19.24 | 19.26 | 19.28 | 19.30 | 19.31 |
| 患者渗透率 | | | 2.00% | 2.60% | 3.38% | 4.39% | 5.71% | 7.43% | 9.65% | 12.55% |
| 用药患者人数 (万人) | | | 0.38 | 0.50 | 0.65 | 0.85 | 1.10 | 1.43 | 1.86 | 2.42 |
| 上市可能性 | | | 95% | 95% | 95% | 95% | 95% | 95% | 95% | 95% |
| SS 年销售额 (亿元) | | | 1.54 | 1.82 | 2.37 | 3.69 | 4.81 | 5.32 | 6.92 | 7.63 |
| | | | | | | | | | | |
| 国内市场——IgA 肾炎 | | | | | | | | | | |
| IgA 肾炎患者总人数 | 220.00 | 223.30 | 226.65 | 230.05 | 231.66 | 233.28 | 234.91 | 236.56 | 238.21 | 239.88 |
| 适用患者人数 (假设占总人数 30%) | 66.00 | 66.99 | 67.99 | 69.01 | 69.50 | 69.98 | 70.47 | 70.97 | 71.46 | 71.96 |
| 患者渗透率 | | | 1.50% | 1.95% | 2.54% | 3.30% | 4.28% | 5.57% | 7.24% | 9.41% |
| 用药患者人数 (万人) | | | 1.02 | 1.35 | 1.76 | 2.31 | 3.02 | 3.95 | 5.17 | 6.77 |
| 上市可能性 | | | 95% | 95% | 95% | 95% | 95% | 95% | 95% | 95% |
| IgA 肾炎年销售额 (亿元) | | | 4.13 | 4.90 | 6.42 | 10.08 | 13.20 | 14.68 | 19.22 | 21.32 |
| | | | | | | | | | | |
| 国内市场——MG (重症肌无力) | | | | | | | | | | |
| MG 患者总人数 | 20.4 | 20.60 | 20.81 | 21.02 | 21.23 | 21.44 | 21.66 | 21.87 | 22.09 | 22.31 |
| 适用患者人数 (假设占总人数 30%) | 6.12 | 6.18 | 6.24 | 6.31 | 6.37 | 6.43 | 6.50 | 6.56 | 6.63 | 6.69 |
| 患者渗透率 | | | | 1.00% | 1.30% | 1.69% | 2.20% | 2.86% | 3.71% | 4.83% |
| 用药患者人数 | | | | 0.06 | 0.08 | 0.11 | 0.14 | 0.19 | 0.25 | 0.32 |
| 上市可能性 | | | | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% |
| MG 年销售额 (亿元) | | | | 0.17 | 0.22 | 0.35 | 0.46 | 0.51 | 0.67 | 0.75 |
| | | | | | | | | | | |
| 国内市场——MS (多发性硬化症) | | | | | | | | | | |
| MS 患者总人数 | 4.74 | 4.93 | 5.13 | 5.33 | 5.44 | 5.55 | 5.66 | 5.77 | 5.89 | 6.00 |
| 适用患者人数 (假设占总人数 30%) | 1.42 | 1.48 | 1.54 | 1.60 | 1.63 | 1.66 | 1.70 | 1.73 | 1.77 | 1.80 |
| 患者渗透率 | | | | 1.00% | 1.30% | 1.69% | 2.20% | 3.30% | 4.94% | 7.41% |
| 用药患者人数 | | | | 0.02 | 0.02 | 0.03 | 0.04 | 0.06 | 0.09 | 0.13 |
| 上市可能性 | | | | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% |
| MS 年销售额 (亿元) | | | | 0.04 | 0.06 | 0.09 | 0.12 | 0.16 | 0.24 | 0.31 |
| | | | | | | | | | | |
| 国内市场——NMOSD (视神经脊髓炎) | | | | | | | | | | |
| NMOSD 患者总人数 | 4.83 | 4.91 | 5.00 | 5.08 | 5.11 | 5.14 | 5.17 | 5.20 | 5.23 | 5.27 |
| 适用患者人数 (假设占总人数 30%) | 1.45 | 1.47 | 1.50 | 1.52 | 1.53 | 1.54 | 1.55 | 1.56 | 1.57 | 1.58 |

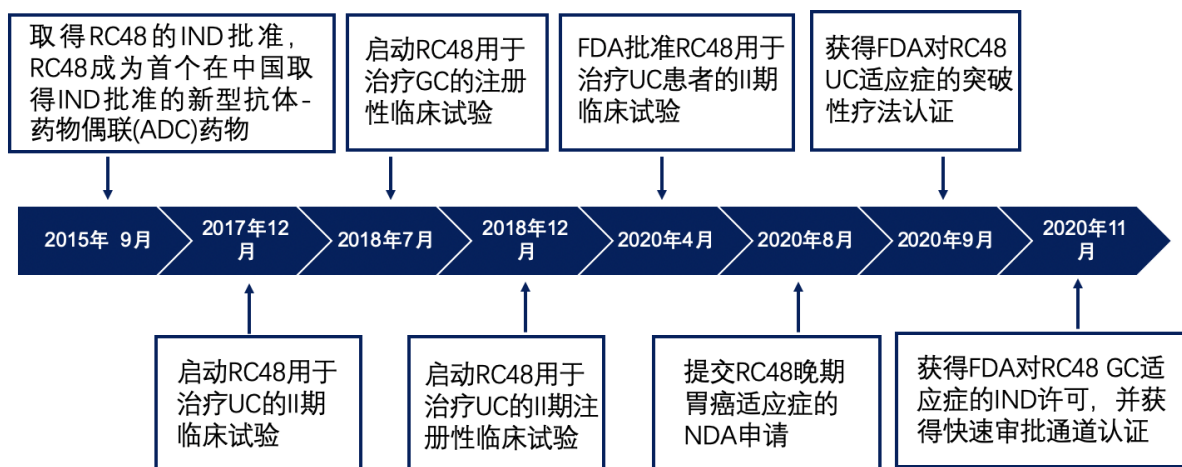
| | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 患者渗透率 | | | 0.80% | 1.04% | 1.35% | 1.76% | 2.28% | 2.97% | 3.86% | 5.02% |
| 用药患者人数 | | | 0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.03 | 0.04 | 0.05 | 0.06 | 0.08 |
| 上市可能性 | | | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% | 70% |
| NMOSD 年销售额 (亿元) | | | 0.04 | 0.04 | 0.06 | 0.09 | 0.11 | 0.13 | 0.17 | 0.18 |
| 国内市场销售总额 | 1.78 | 4.53 | 11.30 | 13.99 | 18.07 | 27.93 | 36.37 | 38.78 | 48.55 | 51.77 |
| | | | | | | | | | | |
| 美国市场——SLE | | | | | | | | | | |
| SLE 生物药物市场总额 (亿美元) | 11.5 | 15 | 25 | 35 | 46 | 57 | 65 | 73 | 79 | 85 |
| SLE 生物药物市场总额 (亿元) | 75.9 | 99 | 165 | 231 | 303.6 | 376.2 | 429 | 481.8 | 521.4 | 561 |
| 市场占比 | | | | | 3% | 3.90% | 5.07% | 6.59% | 8.57% | 11.14% |
| 美国市场销售总额 (亿元) | | | | | 9.11 | 14.67 | 21.75 | 31.76 | 44.68 | 62.49 |
| | | | | | | | | | | |
| 中美销售额合计 (亿元) | 1.78 | 4.53 | 11.30 | 13.99 | 27.18 | 42.60 | 58.12 | 70.53 | 93.23 | 114.26 |

数据来源：弗若斯特沙利文，招股说明书，东吴证券研究所

3. RC48：国内最领先的 ADC 药物研发平台

核心观点：抗体偶联药物（ADC）是荣昌生物布局的另一个重点平台。2021 年 6~7 月将在国内上市销售的维迪西妥单抗（RC48-ADC），具有更好的 Her2 靶向性、更优的血清稳定性、更低的药物毒性、更强的旁杀伤效应。这些优势使得 RC48 分别在 HER2 过表达晚期胃癌以及尿路上皮癌的三线和二线治疗中达到 24.4%、60.5% 的总体缓解率，具有成为最佳后线及二线疗法的潜力。其晚期胃癌适应症已于 2020 年 8 月在国内提交 NDA，并被纳入优先审评，即将成为国内首个上市的国产 ADC 药物。此外 RC48 还在美国 FDA 获得胃癌临床 II 期的试验许可和快速通道资格，以及尿路上皮癌突破疗法认定。针对其他多种实体瘤如 HER2 过表达胆管癌、HER2 过表达或突变 NSCLC 的临床试验也在顺利推进。基于上述若干肿瘤适应症及国内明显的先发优势，仅考虑国内市场，我们预计 2030 年 RC48 的销售额将接近 24 亿人民币。

图 29：维迪西妥单抗（RC48）研发历程里程碑事件



数据来源：公司官网，招股说明书，东吴证券研究所

3.1. 高效低毒的肿瘤治疗生物导弹——抗体偶联药物 (ADC)

3.1.1. ADC 药物的结构特征，作用机制及临床优势

ADC 药物是将肿瘤靶向抗体(Tumor Targeted Antibody)和小分子细胞毒性药物(Cytotoxic Drug)通过连接物(Linker)偶联的一类药物。ADC 药物像一个巧妙的生物导弹，抗体部分是定位目标的弹头，细胞毒性药物是弹药，实现对肿瘤的精准打击。

ADC 药物的作用过程：

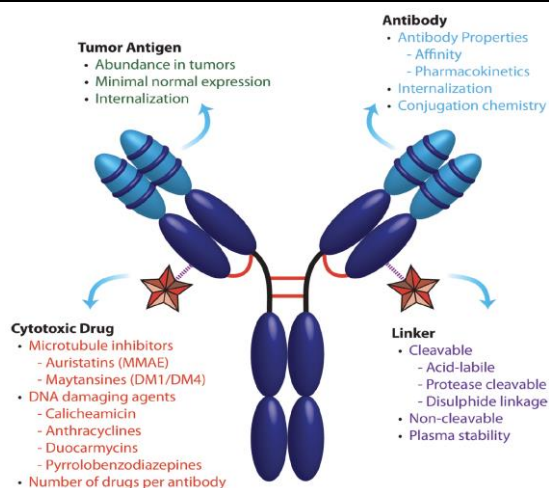
- **靶向：**ADC 药物的抗体部分和肿瘤细胞表面抗原结合；
- **内化：**细胞发生内吞，将 ADC 药物吞入细胞内，连接物在胞内酶的作用下或溶酶体的酸性环境下分解；
- **杀伤：**ADC 上偶联的小分子细胞毒性药物释放，对肿瘤细胞进行毒杀；
- **旁观者杀伤效应：**ADC 药物与肿瘤细胞表面受体结合后，借助肿瘤微环境与血液中环境的差异使得 Linker 断裂，释放的小分子细胞毒性药物具有较好的脂溶性，透过细胞膜弥散在肿瘤微环境中，又会杀死周围原本没有被 ADC 结合的肿瘤细胞。

提升药物稳定性和药代动力学以及降低脱靶效应始终是 ADC 药物的迭代目标。ADC 药物复杂的结构也导致了其较高的研发难度，一款优秀的 ADC 药物必须具有以下几个特点：

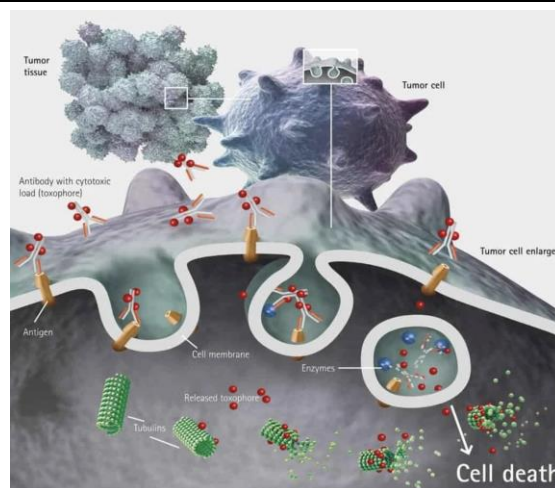
- 合适的靶向抗体，具备对抗原（受体）的高度特异性和亲和力，实现对肿瘤细胞精准识别；
- 结构精巧的 Linker，既要具有正常生理环境下的稳定性，又需要在特定环境下裂解高效释放细胞毒性小分子药物；
- 合适且均一的药物抗体比(DAR)，防止不载药的游离抗体大量聚集而被机体清除；
- 组装好的药物具有高细胞毒性、低免疫原性、低聚合效应、血清稳定性好、偶联能力好的小分子药物。

图 30: ADC 药物结构

图 31: ADC 药物作用机制



数据来源：招股说明书，东吴证券研究所



数据来源：招股说明书，东吴证券研究所

ADC 药物的技术发展历程：

一代 ADC 药物：使用不可裂解的 Linker 和鼠源单抗，抗体靶向性低且具有免疫原性，治疗效果差；

二代 ADC 药物：使用靶向性更强的抗体，更有效的小分子毒性药物、药效得到提高，但由于不合适且不均一的药物抗体比，导致 ADC 聚集或被机体快速清除，治疗窗口太窄，Linker 问题仍未解决，脱靶效应严重；

三代 ADC 药物：小分子药物与单抗进行位点特异性偶联，抗体药物比合适且均一性高，拥有很好的血清稳定性和优秀的药代动力学，单抗特异性高，Linker 设计更精巧，脱靶效应和副作用降低。

3.2. 维迪西妥单抗 (RC48) 将成为国内首个获批的国产 ADC 药物

3.2.1. 维迪西妥单抗 (RC48) 的结构改进和临床优势

ADC 药物一直是荣昌的研发重点，韦迪西妥单抗(RC48)是一种新型的人源化HER2抗体和一甲基奥瑞他汀(MMAE)以适当的比例偶联而形成。HER2 是表皮生长因子(EGFR)家族的成员，高表达于多种肿瘤组织中，其抗体常用于治疗多种癌症，例如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等。从药物结构看 RC48 临床优势如下：

- **靶向性好：**韦迪西妥单抗所用的抗体为改良后的HER2单抗，相比曲妥珠单抗，具有不同的抗体结合表位和更高的亲和力及内吞效率，精准导向肿瘤细胞，降低脱靶效应。
- **肿瘤杀伤效果好：**韦迪西妥所偶联的小分子药物为 MMAE，这是一种抗微管蛋白聚合的高细胞毒性小分子药物，同时其具有较高的膜通透性，当药物被内吞入细胞释放大量 MMAE 后，胞内 MMAE 会更容易从细胞膜透过进入肿瘤微环境中再进入其他肿瘤细胞内，杀伤周边肿瘤细胞。

- **旁杀伤作用强：**韦迪西妥所用的连接子为可裂解的肽连接子，这种连接子会被溶酶体水解酶（这种酶在血浆中的活性极低，因此脱靶效应小，安全性佳）裂解，从而在胞内释放药物。与不可逆连接子比，这种连接子对细胞内吞的依赖低，有利于发挥旁杀伤作用。

图 32：维迪西妥单抗结构

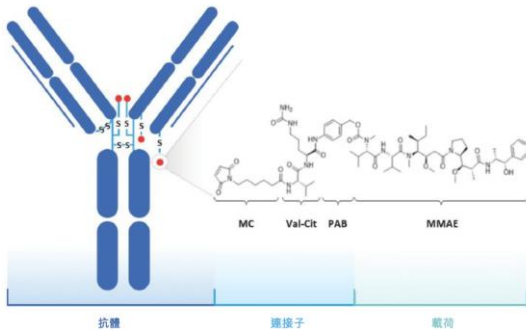
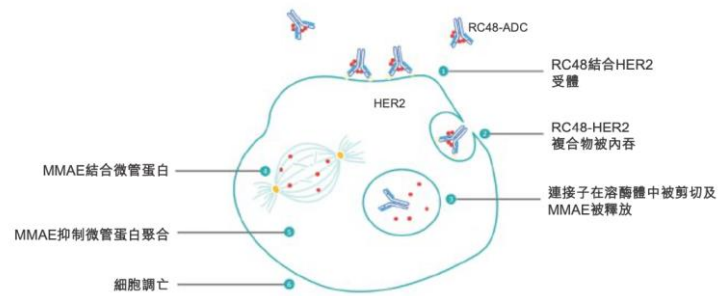


图 33：维迪西妥单抗作用机制



数据来源：招股说明书，东吴证券研究所

数据来源：招股说明书，东吴证券研究所

3.2.2. 维迪西妥单抗（RC48）的适应症布局

目前，RC48 的适应症为实体瘤，包括胃癌、尿路上皮癌、胆道癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等，线数为二线及以上的治疗。值得注意的是，即使患者的肿瘤细胞仅仅表达低水平的 HER2 蛋白，RC48 也能够精准靶向肿瘤组织，在肿瘤局部高效释药并发挥旁杀伤效应，因此其临床试验也将 HER2 低表达的患者纳入其中。由于 HER2 低表达及阴性患者相比阳性患者，缺少有效的药物，RC48 有望成为这部分患者治疗的理想选择。

图 34：RC48 临床试验阶段汇总

| 地区 | 适应症 | HER2 状态 | 单一/联合 疗法 | I 期 | | II 期 | 关键/ III 期 | NDA/BLA (已提交) | 2020 年进度 | 预计 2021 年 进度 | 预计 2022 年 进度 |
|----|-----------------------------|---------------------------|-------------|-----|----|------|--------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | Ia | Ib | | | | | | |
| 中国 | HER2 表达胃癌： | | | | | | | | | | |
| | HER2 过表达局部晚期或转移性胃癌 | IHC 2+ 或 IHC 3+ | 单一 | | | | | | 8 月提交 NDA | 6-7 月上市 | |
| | HER2 表达晚期实体瘤（含 20-50 位胃癌患者） | IHC 1+、IHC 2+ 或 IHC 3+ | 联合 (PD-1) | | | | | | | | |
| | HER2 表达尿路上皮癌： | | | | | | | | | | |
| | HER2 过表达晚期或转移性尿路上皮癌 | IHC 2+ 或 IHC 3+ | 单一 | | | | | | 9 月完成招募 | 上半年提交 NDA | 上市 |
| | HER2 低至不表达局部晚期尿路上皮癌 | IHC 1+ 或 IHC 0 | 单一 | | | | | | 10 月已招募 12 位患者 | | |
| | 局部晚期或转移性尿路上皮癌 | 全部 | 联合 (PD-1) | | | | | | 10 月已招募 10 位患者 | | |
| | HER2 表达乳腺癌及其他： | | | | | | | | | | |
| | HER2 低表达晚期乳腺癌 | IHC 2+ 及 FISH- | 单一 | | | | | | 10 月已招募 1 位患者 | 四季度完成招募 | 提交 NDA |
| | HER2 过表达或 HER2 突变晚期非小细胞肺癌 | IHC 2+ 或 IHC 3+ 或 HER2 突变 | 单一 | | | | | | 10 月已招募 29 位患者 | | |
| 美国 | HER2 过表达转移性胆管癌 | IHC 2+ 或 IHC 3+ | 单一 | | | | | | 10 月招募 1 位患者 | | |
| | HER2 表达局部晚期或转移性尿路上皮癌 | IHC 2+ 或 IHC 3+ | 单一 | | | | | | 4 月 IND 获批 | 已启动 II 期临床 | |
| | HER2 表达局部晚期或转移性胃癌 | IHC 2+ 或 IHC 3+ | 单一 | | | | | | 9 月提交 IND | 启动 II 期临床 | |

注：联合 PD-1 抑制剂治疗是为了将治疗线数前移

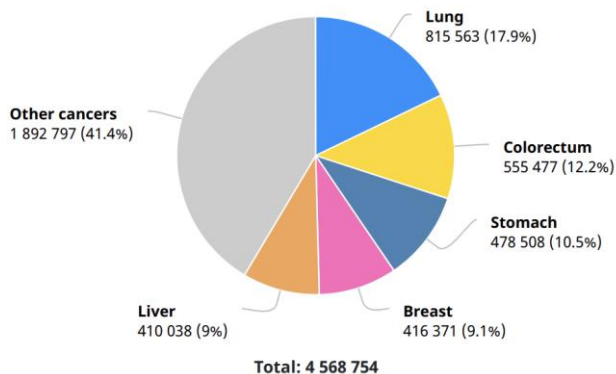
数据来源：医药魔方，招股说明书，公司官网，东吴证券研究所

3.2.3. RC48 治疗胃癌的竞争格局：国内最佳的晚期胃癌三线及以后治疗药物

胃癌是 RC48 进度最快的适应症，2020 年 8 月在国内以 II 期临床数据提交 NDA，预计将于今年 6-7 月获批上市，进入胃癌三线治疗。

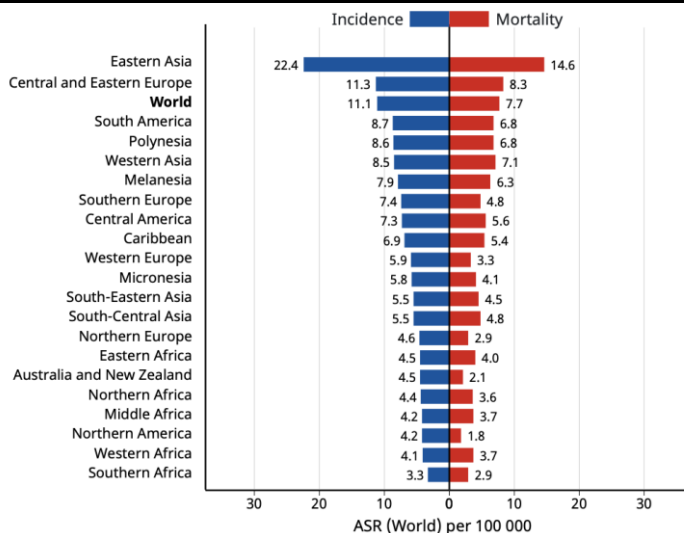
胃癌流行病学特征：胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一，Globocan 的最新统计数据显示，2020 年全球新增胃癌患者 109 万，东亚是全球胃癌发病率死亡率最高的地区，而我国是胃癌发病大国，年新增胃癌患者近 47.9 万人（排第三，仅次于肺癌、结直肠癌），5 年累计患者人数约 68.8 万人。根据弗若斯特沙利文的调查数据，其中约 22% 患者为 HER2 高表达胃癌。发病率高，意味我国胃癌治疗市场庞大；死亡率高，说明我国胃癌患者缺少有效延长生存期的药物。

图 35：我国癌症年新增患者人数分布（2020 年）



数据来源：Globocan，东吴证券研究所

图 36：全球胃癌发病率死亡率统计（2020 年）



数据来源：Globocan，东吴证券研究所

晚期胃癌目前的治疗手段及二线后用药方案：根据 CSCO 指南，HER2 阳性患者的一线治疗以曲妥珠单抗联合化疗药物为主，二线治疗以单药化疗为主，三线治疗主要考虑 PD-1 单抗和抗血管生成抑制剂甲磺酸阿帕替尼等，可以看出 RC48 晚期胃癌适应症国内主要竞品为 PD-1 单抗和化疗药物。

图 37：晚期胃癌标准治疗方案

| 一线治疗 | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| I级推荐 | II级推荐 | III级推荐 |
| HER2阳性： | | |
| 曲妥珠单抗+奥沙利铂/顺铂+5-Fu/卡培他滨 | 曲妥珠单抗+奥沙利铂/顺铂+替吉奥 | 曲妥珠单抗+其他一线化疗方案（含蒽环类药物方案除外） |
| HER2阴性 | | |
| 奥沙利铂+氟尿嘧啶类（5-Fu/卡培他滨/替吉奥） | 三药联合方案（多西他赛+顺铂+5-Fu）适用于体力状况好且肿瘤负荷大的患者 | 单药氟尿嘧啶类5-Fu/卡培他滨/替吉奥）或紫杉醇/多西紫杉醇，适用于体力状况弱，或其他临床情况的患者 |
| 紫杉醇/多西紫杉醇+氟尿嘧啶类（5-Fu/卡培他滨/替吉奥） | | |
| 顺铂+氟尿嘧啶类（5-Fu/卡培他滨/替吉奥） | | |
| | | |
| 二线治疗（不分HER2阴性或阳性） | | |
| I级推荐 | II级推荐 | III级推荐 |
| 单药化疗（紫杉醇/多西他赛/伊立替康） | 两药化疗，根据以往用药状况推荐伊立替康+5-Fu | 如既往未经铂类治疗失败，顺铂/奥沙利铂基础化疗 |
| | 紫杉醇/多西紫杉醇+氟尿嘧啶类（5-Fu/卡培他滨/替吉奥） | |
| | 白蛋白紫杉醇单药化疗 | |
| | | |
| 三线及三线以上治疗（不分HER2阴性或阳性） | | |
| I级推荐 | II级推荐 | III级推荐 |
| 阿帕替尼 | 帕博丽珠单抗 | 根据既往用药情况参照二线推荐方案选择单药化疗或两药化疗治疗 |
| 纳武利尤单抗 | | |

数据来源：2020 年 CSCO 胃癌诊疗指南，东吴证券研究所

已获批上市的晚期胃癌药物：我国已获批用于胃癌二线后治疗的靶向药包括，甲磺

酸阿帕替尼、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗。此外美国还批准上市了胃癌二线靶向药雷莫芦单抗（正在我国申请上市），三线治疗 ADC 药物 Trastuzumab deruxtecan (DS-8201，暂未在我国申请临床，在美国直接推至胃癌的二线治疗）。

图 38：全球已上市二线后晚期胃癌靶向药

| 药品名称 | 商品名/代号 | 药企 | 靶点 | 适应症 | 是否在中国上市 | 中国上市时间 | 是否在美国上市 | 美国上市时间 |
|------------------------|-------------------|-----------|--------|---|------------------------------|--------|---------|--------|
| 甲磺酸阿帕替尼 | 艾坦 | 江苏恒瑞 | VEGFR2 | 单抗适用于既往至少接受过 2 种系统化疗后进展或复发的晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌患者 | 是 | 2014 | 否 | |
| 纳武利尤单抗 | 欧狄沃(O 药) | BMS | PD-1 | | 是 | 2018 | 是 | 2014 |
| 帕博利珠单抗 | 可瑞达(K 药) | 默沙东 | PD-1 | | 进入 CSCO 胃癌诊疗指南，但胃癌适应症并未在国内获批 | | 是 | 2014 |
| Trastuzumab deruxtecan | Enhertu , DS-8201 | 阿斯利康、第一三共 | HER2 | | 否(未申请) | | 是 | 2019 |
| 雷莫芦单抗 | Cyramza | 礼来 | VEGFR2 | 胃癌/胃食管交界处癌二线疗法 | 否(NDA) | | 是 | 2014 |

数据来源：医药魔方，FDA，丁香用药助手，东吴证券研究所

RC48 有效性数据领先其他三线治疗药物，有升至二线治疗的潜力，公司积极探索药物联用策略助力治疗线数前移。统计目前二线及以后靶向药物的临床数据，根据 ASCO 等会议结果显示在二线后药物中，目前我国上市的阿帕替尼，以及 O 药单药使用 ORR 分别不足 3%和 12%，而 RC48 的 ORR 达到了 24.4%，此外 RC48 的中位无进展生存期以及总生存期也同样全面领先国内上市药物。在美国上市的 ADC 药物 Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) 获批进入胃癌三线治疗（由于疗效超过过往二线标准治疗而直接推至二线治疗），表现出极好的治疗效果，ORR 高达 42.9%，患者总生存期达 12.5 个月。但 DS-8201 的药物抗体比达到了 8: 1，如此高的载药率，带来了更好的治疗效果同时其安全性也受到影响。DS-8201 在 II 期临床试验 DESTINY-Gastric01 中有高达 15%的患者永久停药，其中 11%的患者发生严重的间质性肺病 (ILD)，此外在其针对乳腺癌的临床试验中 2.6%的患者发生严重 ILD，且全部死亡。ILD 是一种严重的致命副作用，FDA 也因此对 DS-8201 进行了黑框警告，安全性将会是限制其使用的重要因素。另一方面，DS-8201 暂未在我国开展临床试验，RC48 上市后在国内竞争环境良好，将成为国内胃癌三线治疗的最佳药物。

根据 ASCO 等会议结果，目前全球获批用于胃癌二线治疗的靶向药只有雷莫芦单抗，其单药使用安全性良好，和紫杉醇联用 ORR 为 28%，中位 PFS、OS 分别为 4.4 个月、9.6 个月。这和 RC48 三线单药治疗的数据相差不大（非头对头），且 RC48 的 II 期临床中纳入了部分 IHC 2+/FISH-的患者（降低了对 HER2 水平的要求，扩大了目标人群），说明 RC48 已经接近胃癌二线标准疗法或化疗的有效性。是否能从同类 ADC 药物中脱颖而出以及是否可以实现治疗线数的前移，取决于 RC48 的安全性数据。从已有临床数据看，RC48 也展现出良好的安全性（无间质性肺炎或眼毒性产生），治疗线数前移

的潜力很大，荣昌生物也在积极探索药物联用（如 PD-1 单抗）助其线数前移。

图 39: RC48 和其他已上市晚期胃癌药物临床数据比较

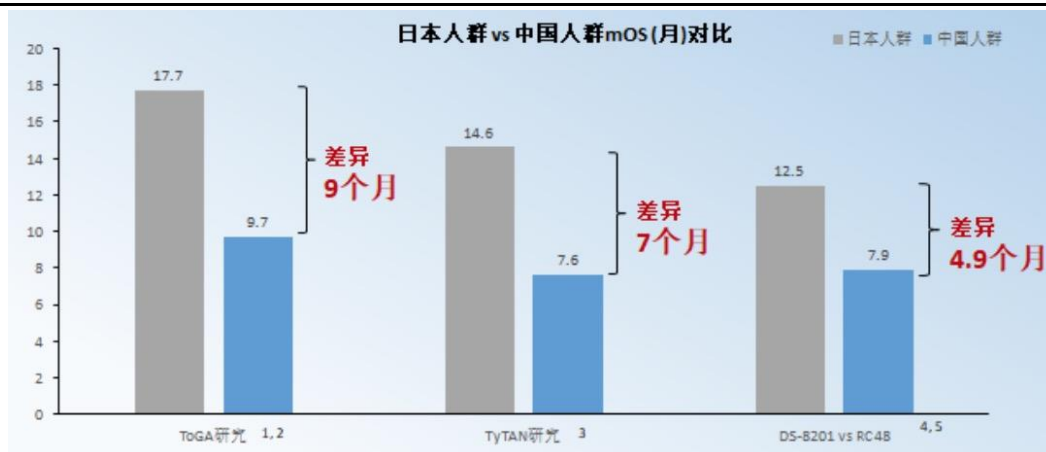
| 药品名称 | 试验编号 | 入组患者 | 治疗线数 | 用药方案 | 患者人数 | ORR (95% CI) | DCR (95% CI) | mPFS (95% CI) | mOS (95% CI) | 安全性数据 |
|------------------------------------|----------------------------------|--|-------|-------------------|--------------|---|----------------|-------------------|-------------------|--|
| 甲磺酸阿帕替尼 | NCT01512745 | 二线治疗后失败的晚期胃癌患者（不耐受，复发，治疗中疾病进展） | 三线及以上 | 安慰剂组 | 91 | 0.00% | 8.78% | 1.8 | 4.7 | 实验组严重不良反应发生率为2-3%，需特别关注出血，心脏及肝毒性； |
| | 850mg，每日一次 | | | 176 | 2.84% | 42.05% | 2.6 | 6.5 | | |
| | 安慰剂组 | | | 48 | 0.00% | 10.42% | 1.4 | 2.5 | | |
| | 850mg，每日一次 | | | 47 | 6.38% | 51.06% | 3.7 | 4.8 | | |
| 纳武利尤单抗 | ATTRACTION-2 | 二线治疗后失败的晚期胃癌患者（PD-L1 CPS>1） | 三线及以上 | 安慰剂组 | 163 | 0 | 25.20% | 1.45 (1.45, 1.54) | 4.14 (3.42, 4.86) | 严重不良反应率为5% |
| | | | | 3mg/kg, 每两周注射一次 | 330 | 11.20% | 40.30% | 1.61(1.54, 2.30) | 5.26 (4.60, 6.37) | 严重不良反应率为11.5% |
| 帕博利珠单抗 | KEYNOTE-059 (NCT02335411) | 二线治疗后失败的晚期胃癌患者（PD-L1 CPS>1） | 三线及以上 | 200mg，每三周，总体 | 259 | 11.6% (8.0-16.1) | 27.00% | | | 三级及以上不良反应率17.8%，0.8%患者退出试验，2位患者因为治疗死亡 |
| | | | | 200mg，每三周，PD1阴性患者 | 109 | 6.4% (2.6-12.8) | 19.30% | | | |
| | | | | 200mg，每三周，PD1阴性患者 | 148 | 15.5% (10.1-22.4) | 33.10% | 2.0 | 5.6 | |
| | | | | 200mg，每三周，PD1阳性患者 | 148 | 15.5% (10.1-22.4) | 33.10% | | | |
| 雷莫芦单抗（VEGFR-2） | RAINBOW (NCT01170663) | 铂类及氟尿嘧啶化疗失败的晚期转移性胃癌 | 二线 | 安慰剂+紫杉醇 | 335 | 16% (13, 20) | | 2.9 (2.8, 3.0) | 7.4 (6.3, 8.4) | 三级及以上不良反应率>3% |
| | 雷莫芦单抗+紫杉醇 | | | 330 | 28% (23, 33) | | 4.4 (4.2, 5.3) | 9.6 (8.5, 10.8) | | |
| | 安慰剂组 | | | 115 | | | 1.3 (1.3, 1.4) | 3.8 (2.8, 4.7) | | |
| | 8 mg/kg，每两周注射一次 | | | 236 | | | 2.1 (1.5, 2.7) | 5.2 (4.4, 5.7) | | |
| Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) | DESTINY-Gastric01 (NCT03329690) | 二线治疗后失败的晚期HER2+ (IHC 3+ or IHC2+ /ISH +)胃癌患者 | 三线及以上 | 医生推荐化疗方案 | 62 | 11.3% (4.7, 21.9) | | 3.5 (2.0, 4.3) | 8.4 (9.6, 14.3) | 中性粒细胞减少（24%），贫血（23%），白细胞下降（11%），化疗组无药物相关死亡 |
| | | | | 6.4 mg/kg，每三周注射一次 | 119 | 42.9% (33.8, 52.3) | 85.70% | 5.6 (4.3, 6.9) | 12.5 (9.6, 14.3) | 中性粒细胞减少（51%），贫血（38%），白细胞下降（21%），其中12例（10%）出现药物相关间质性肺炎（9名为1级或2级，3名为3级或4级，其中1例患者死亡），15.2%患者由于不良反应而停药。 FDA黑框警告，间质性肺炎，胎儿毒性 |
| RC48 | NCT03556345 | HER2+ (IHC 2+ or 3+)晚期胃癌（2次及以上系统治疗后） | 三线及以上 | 2.5 mg/kg，每2周注射一次 | 127 | 24.4% (16.5-32)；对既往接受过曲妥珠单抗治疗的ORR为27%（n=74） | 41.70% | 4.1 (3.7, 4.8) | 7.6 (6.5, 9.0) | 最常发生的三级及以上不良反应为中性粒细胞减少（14.2%），血小板减少（11.8%），贫血（6.3%） |

数据来源：医药魔方，FDA，ASCO，丁香用药助手，Gastric Cancer，东吴证券研究所

市场认为 RC48 在胃癌适应症的数据较 DS-8201 差很多，实际上无论 ORR 还是 OS 数据的差异更多是入组患者特征的差异较大导致的，一方面来自人种的差异，另一方面来自患者基线水平和肿瘤特征的差异。而且 DS-8201 对于 HER2 低表达胃癌的亚组数据分析结果也并非优于 RC48。我们认为 RC48 完全有能力与 DS-8201 在部分适应症中竞技，而市场由于简单的表现数据对比低估了 RC48 的潜力。

首先，DS-8201 的 DESTINY-Gastric01 试验中入组的患者为日本和韩国人（以日本为主），而从一些历史临床试验比较看，日本患者的胃癌治疗数据都好于中国患者的数据。如赫赛汀联合化疗一线治疗 HER2 阳性胃癌的 ToGA 试验（超过一半为日本患者），或拉帕替尼联合紫杉醇二线治疗 HER2 阳性胃癌的 TyTAN 试验（超过 60% 为日本患者），亚组分析中日本患者的 mOS 都长于中国患者的数据。

图 40: 几个多中心临床试验都证实日本胃癌患者的有效性数据均优于中国患者数据



数据来源：十邑论坛，东吴证券研究所

其次，RC48 的临床试验入组患者基线状况及肿瘤特征明显差于 DESTINY-Gastric01 试验中入组的患者。如 DESTINY-Gastric01 试验中 ECOG 评分 0（评分越低患者的身体状况越好）的患者占比更高；肠型胃癌（恶性程度低、预后较好）占比更高；IHC3+或 IHC2+/FISH+ 占比更多（RC48 的临床试验中还有 34.7% 的患者为 IHC2+/FISH- 的 HER2 低表达患者）；肿瘤直径 <5cm 的患者占比更大。因此这些基线和肿瘤特征都会使得 DS-8201 的临床数据表现更好。

图 41：RC48 临床试验入组患者基线状况及肿瘤特征明显差于 DESTINY-Gastric01 试验中入组患者

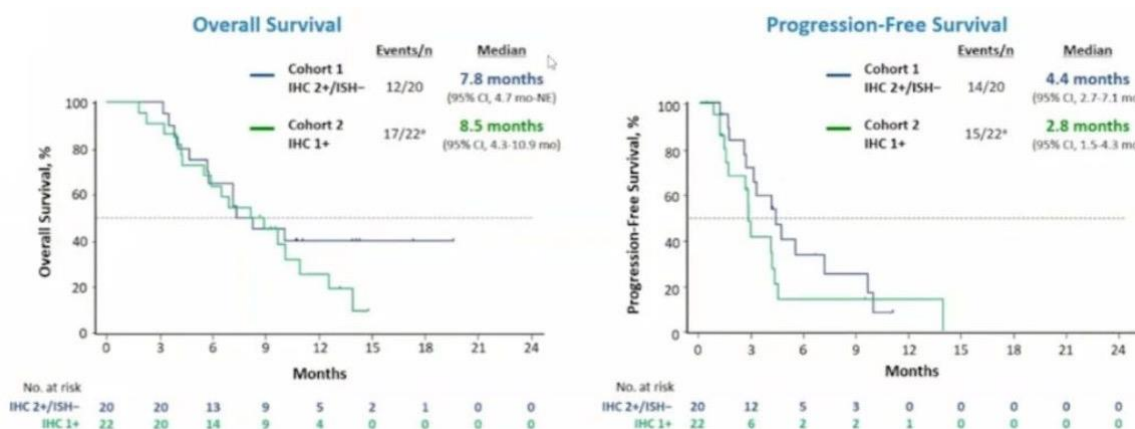
| | DS-8201 (N = 125) | RC48-ADC (N = 127) | DS-8201 vs RC48-ADC 差异 (95% CI) | P 值 |
|------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------------|---------|
| 基线 ECOG, n (%) | | | | |
| 0 | 62 (49.6) | 29 (22.8) | 26.8% (15.4%, 38.2%) | <0.0001 |
| 1 | 63 (50.4) | 98 (77.2) | -26.8% (-38.2%, -15.4%) | |
| 组织学类型, n (%) | | | | |
| 肠型 | 89 (71.2) | 37 (29.1) | 42.1% (30.9%, 53.3%) | <0.0001 |
| 弥漫型 | 28 (22.4) | 6 (4.7) | 17.7% (9.5%, 25.9%) | |
| 其他 | 8 (6.4) | 84 (66.1) | -59.7% (-69.0%, -50.5%) | |
| 既往治疗情况, n (%) | | | | |
| 接受曲妥珠单抗治疗 | 125 (100) | 74 (58.3) | 41.7% (33.2%, 50.3%) | <0.0001 |
| HER2 过表达程度, n (%) | | | | |
| IHC 3+ | 96 (76.8) | 70 (55.1) | 21.7% (10.3%, 33.1%) | 0.0003 |
| IHC 2+, FISH + | 29 (23.2) | 13 (10.2) | 13.0% (3.9%, 22.0%) | |
| IRC 评估的基线靶病灶总直径, n (%) | | | | |
| <5 cm | 63 (50.4) | 39 (30.7) | 19.7% (7.8%, 31.6%) | 0.0015 |
| ≥5 cm - <10 cm | 34 (27.2) | 43 (33.9) | -6.7% (-18.0%, 4.7%) | |
| ≥10 cm | 22 (17.6) | 39 (30.7) | -13.1% (-23.5%, -2.7%) | |
| 缺失 | 6 (4.8) | 6 (4.7) | 0.1% (-5.2%, 5.3%) | |

数据来源：十邑论坛，东吴证券研究所

最后，从 DESTINY-Gastric01 试验的探索队列的数据看，DS-8201 对 HER2 低表达患者的有效性数据并非优于 RC48。DESTINY-Gastric01 试验探索队列分两个亚组（既往均未接受过抗 HER2 治疗）：队列 1（Cohort1, n=20）为 IHC2+/FISH-，队列 2（Cohort2, n=20）为 IHC1+。队列 1、2 的 ORR 分别为 26.3% 和 9.5%，mOS 分别为 7.8 和 8.5 个月，mPFS 分别为 4.4 和 2.8 个月。

图 42：DESTINY-Gastric01 试验中 HER2 低表达胃癌患者两个队列的临床数据

| | Primary Cohort ¹ | | Exploratory Cohorts | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | T-DXd (n = 119) | PC Overall (n = 56) | Cohort 1 IHC 2+/FISH- (n = 19) | Cohort 2 IHC 1+ (n = 21) |
| ORR by ICR (CR + PR) | 51.3% (n = 61) 95% CI, 41.9-60.5; P < .0001* | 14.3% (n = 8) 95% CI, 6.4-26.2 | 36.8% (n = 7) 95% CI, 16.3-61.6% | 19.0% (n = 4) 95% CI, 5.4%-41.9% |
| Confirmed ORR by ICR (CR + PR) | 42.9% (n = 51) 95% CI, 33.8-52.3 | 12.5% (n = 7) 95% CI, 5.2-24.1 | 26.3% (n = 5) 95% CI, 9.1%-51.2% | 9.5% (n = 2) 95% CI, 1.2%-30.4% |
| CR | 8.4% (n = 10) | 0 | 0 | 0 |
| PR | 34.5% (n = 41) | 12.5% (n = 7) | 26.3% (n = 5) | 9.5% (n = 2) |
| SD | 42.9% (n = 51) | 50.0% (n = 28) | 63.2% (n = 12) | 61.9% (n = 13) |
| PD | 11.8% (n = 14) | 30.4% (n = 17) | 10.5% (n = 2) | 28.6% (n = 6) |
| NE | 2.5% (n = 3) | 7.1% (n = 4) | 0 | 0 |
| Confirmed DCR (CR + PR + SD) | 85.7% (n = 102) 95% CI, 78.1-91.5 | 62.5% (n = 35) 95% CI, 48.5-75.1 | 89.5% (n = 17) 95% CI, 66.9-98.7% | 71.4% (n = 15) 95% CI, 47.8%-88.7% |
| Median confirmed DOR | 11.3 months 95% CI, 5.6 months-NE | 3.9 months 95% CI, 3.0-4.9 months | 7.6 months 95% CI, 4.1 months-NE | 12.5 months 95% CI, NE-NE |



注：Primary Cohort 全部为 HER2 阳性患者

数据来源：2020ESMO，IO 学社，东吴证券研究所

RC48 胃癌适应症的在研竞品：针对晚期胃癌的在研药物种类繁多，包括小分子药物、同类 ADC、PD1 单抗、双抗等产品，目前多个国产 PD-1 抗体在标准化疗失败后的晚期胃癌中开展临床试验，ORR 均在 10%~20%之间（根据 CSCO 诊疗指南统计）。双抗产品（Zanidatamab ZW25 HER2 双抗）截止 2021 年 1 月只有 I 期临床数据。ZW25 单药二线治疗的 ORR 为 33%（33 例患者 IHC3+或 IHC2+&FISH+），DCR 为 61%，mPFS 为 3.6 个月，虽然该数据略好于 RC48 或雷莫芦单抗，但该临床试验样本量较小且针对的是 HER2 双靶点。百济神州从 Zymeworks 引进了 ZW25 于 2021 年初在国内开展 ZW25 联合或不联合替雷利珠单抗一线治疗 HER2+胆道癌和胃/胃食管连接处腺癌（GEA）的 II 期临床试验。Zymeworks 也于 2019 年初在海外开展 ZW25 联合化疗一线治疗 HER2+GEA 的 II 期临床试验。

RC48 的主要竞品还将会是其他 HER2-ADC 药物，国内在研的以胃癌为适应症的 HER2-ADC 药物，大多于 2020 年开始进入临床 I 期，进度较慢。其中最快的为恩美曲妥珠单抗——T-DM1（已在我国获批上市用于乳腺癌治疗），但 2016 年发表于 Gastrointestinal Cancers Symposium 的一篇摘要指出，T-DM1 在二线治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者（n=228）中位 PFS 仅为 2.7 个月（对照组为 2.9 个月），中位总生存期为 7.9 个月（对照组为 8.6 个月），和使用紫杉醇的对照组相比，并未发现显著优势。T-DM1 组三级及以上不良反应发生率为 59.8%（优于紫杉醇组的 70.3%）。据此我们认为 T-DM1 在有效性和安全性方面都难以和 RC48 媲美。

图 43：国内在研晚期胃癌二线后 ADC 药物及海外双抗情况

| 登记号 | 通用名中文 | 抗体 | 小分子药物 | 集团 | 适应症描述 | 治疗线数 | 试验分期 | 试验开始日期 |
|---------------------|-------------|-------------|--------------------|-----------|--|-------|--------------|------------|
| CTR20190639 | ARX788 | 曲妥珠单抗 | Amberstatin(AS269) | 浙江医药 | 且至少一个治疗方案中含曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性晚期胃癌 | 二线及以上 | Phase I | 2020-06 |
| CTR20201636 | SHR-A1811 | 曲妥珠单抗 | DM1(美坦辛衍生物) | 恒瑞医药 | 经标准治疗失败，或无标准治疗方案，或现阶段不适用标准治疗晚期胃癌或食管结合部腺癌患者 | 不限 | Phase I | 2020-08 |
| ChiCTR1900027889 | BAT8001 | 曲妥珠单抗 | DM1(美坦辛衍生物) | 百奥泰 | HER2 阳性晚期实体瘤患者（乳腺癌或胃癌） | / | Phase I | 2020-02 |
| CTR20191224 | DAC-001 | 人源化 HER2 单抗 | Tub114 | 多禧生物 | 经标准治疗失败或无标准治疗方案或现阶段不适合标准治疗的患者的 HER2 阳性晚期胃癌 | 不限 | Phase I | 2020-03 |
| CTR20140446 | 恩美曲妥珠单抗 | 曲妥珠单抗 | DM1(美坦辛衍生物) | 罗氏 | 标准一线治疗失败的 HER2 阳性晚期胃癌 | 二线 | Phase II/III | 2018-01 |
| NCT02892123 (美国) | Zanidatamab | HER2 双抗 | - | Zymeworks | 标准一线治疗失败的 HER2 阳性晚期胃癌 | 二线 | Phase I | 2016-08-23 |

数据来源：医药魔方，FDA，丁香用药助手，东吴证券研究所

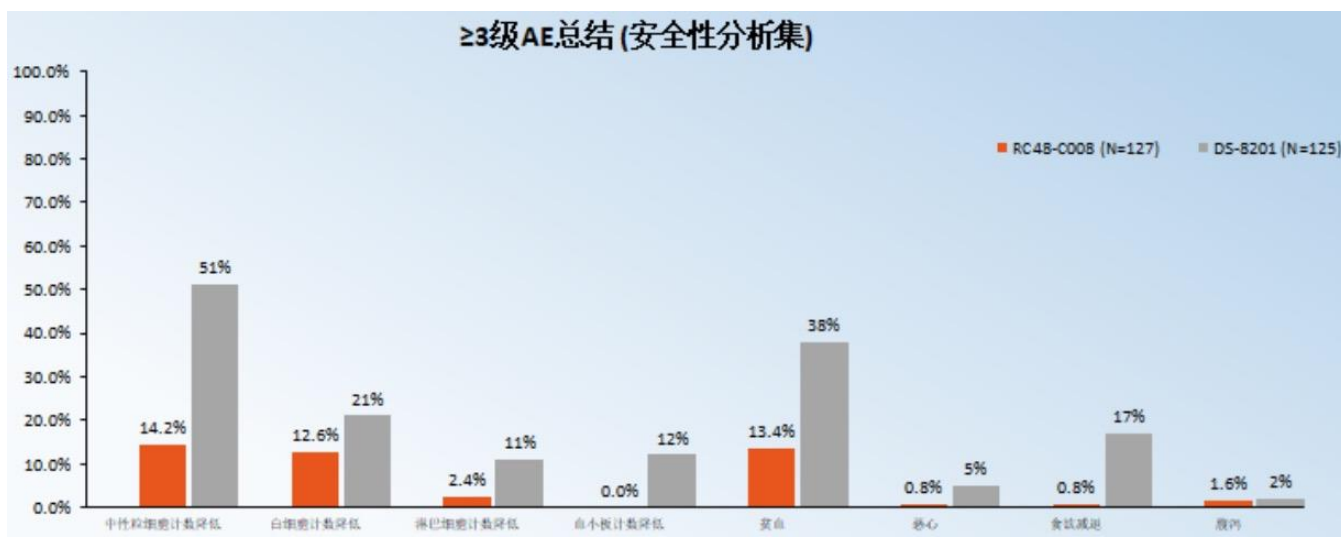
ADC 药物很讲究药物的有效性和毒性的平衡，通过小分子药物的毒性/脂水溶性、Linker 的稳定性来实现这种平衡，并不是小分子毒性越高、DAR 值越高疗效越好，有时反而会牺牲药物的安全性，导致治疗线数无法前移。从单药研发角度讲，ADC 药物的 ORR 率等有效性很重要，但是从临床疾病治疗的角度，提升 ADC 药物联用的可行性才是关键，如抗 HER2 联合免疫治疗是目前探索的重要方向，也因此才会有双抗 ADC 升级药物的出现。未来，无论胃癌或乳腺癌等与 HER2 表达相关的肿瘤中，HER2-ADC 药物将会成为一种基石用药，其安全性是非常关键的因素。

已有临床数据看，DS-8201 的疗效优异，但其出现大比例的严重不良反应，尤其是间质性肺炎的产生，FDA 也给予其黑框警告。同样，浙江医药（新码生物）的 ARX788 和科伦博泰的 A166 的初步临床数据也显示了较好的有效性（主要是 HER2 阳性乳腺癌）。ARX788 相比 T-DM1 虽然在肝脏毒性和血液毒性方面降低了，但是出现了肺毒性和眼

毒性；而 A166 也出现了明显的眼毒性。因此，毒性的限制使得上述三种 ADC 药物治疗线数前移的可能性降低，也就无法形成差异化的竞争优势（如与 PD-1 联合提升治疗线数）。相比之下，RC48 展现出良好的安全性（无间质性肺炎或眼毒性产生），治疗线数前移的潜力很大。目前 RC48 也在开展与 PD-1 联用在 HER2 表达（含低表达）的胃癌和尿路上皮癌的 I 期或 II 期临床试验，后续有望实现在胃癌二线、尿路上皮癌一线疗法的突破。

除了有效性和安全性外，我们还需关注到目标人群的扩展。即 ADC 药物 Linker 可裂解在异质性较强的肿瘤中，对于 HER2 低表达或 HER2 阴性的癌细胞同样有杀伤作用，这是针对这类异质性较强的肿瘤最佳的杀伤策略之一。从几种 ADC 药物入组患者的特征看，只有 DS-8201 和 RC48 入组了部分 IHC2+/FISH-或 IHC1+ 的患者（即 HER2 低表达患者），这样就使得这两种药物不仅可以治疗 HER2 阳性实体瘤，对于 HER2 低表达患者也有疗效，目标患者数大幅提高（如在乳腺癌和胃癌中目标患者群扩大了近两倍）。从 I 期的初步数据看，RC48 针对 HER2 低表达乳腺癌患者的 ORR 也达到了 39.6%，证实 RC48 对 HER2 低表达患者同样有效。

图 44: RC48 与 DS8201 在胃癌适应症中安全性数据比较



数据来源：十邑论坛，东吴证券研究所

图 45: RC48 和已上市及在研 ADC 药物的有效性和安全性比较

| 企业 | 通用名 | Linker技术 | DAR值 | 确定试验剂量 | 试验分期及适应症 | 治疗线数 | 客观缓解率 (ORR) | 入组标准 | 与药物相关3级以上AE | 主要不良反应及发生率 |
|-------------|---------|---|---------|--|-------------------|-------|--|---|----------------------------------|--|
| 浙江医药 (新码生物) | ARX788 | 从Ambrx引进的定点偶联工艺,非天然氨基酸插入蛋白 (pAF),通过脂肪偶联毒素; linker不可裂解,稳定性更高 | 2 | 1.5mg/kg | Ia期; HER2 阳性乳腺癌 | 三线及以上 | 所有剂量 (n=59) 45.8% 1.5mg/kg组 (n=19) 68.4% a | IHC3+, IHC2+/FISH+ , IHC1+/FISH+ | 所有剂量 11.9% 1.5mg组 21.1% | 角膜上皮损伤 (眼毒性) 所有剂量 32.2% 1~2级发生率 30.5%, 3级及以上 1.7%; 肺炎 所有剂量 22.0% 1~2级发生率 20.3%, 3级及以上 1.7%; 中性粒细胞减少 所有剂量 23.7% 1~2级发生率 22.0%, 3级及以上 1.7% |
| 科伦博泰 | A166 | 缬氨酸瓜氨酸定点偶联, linker可裂解 | 2 | 4.8mg/kg 或 6.0mg/Kg | I期; HER2 阳性实体瘤 | 三线及以上 | 所有剂量 (可评估受试者 n=36) 26% 4.8mg/kg组 (n=22) 59.1% 6.0mg/kg组 (n=14) 71.4% b | IHC3+, IHC2+/FISH+ | 31.60% | 57例受试者中常见的TRAE为角膜上皮病变 (73.7%)、视物模糊 (59.6%)、外周感觉神经病 (26.3%)、干眼症 (21.1%)、嗅觉丧失 (19.3%)。 最常见的≥3级TRAE为角膜上皮病变 (17.5%)、低磷血症 (5.3%) 和干眼症 (5.3%)。 TRAE导致5.3%的患者治疗剂量降低, 5.3%的患者因为TRAE终止治疗。 |
| 罗氏 | T-DM1 | 随机偶联, linker不可裂解 | 平均为 3.5 | 3.6mg/kg | III期, HER2 阳性乳腺癌 | 二线 | 43.6% (n=495) | HER2+ | 48.00% | 3级及以上血小板减少 14%, 谷草转氨酶水平升高 5%, 贫血 4% 3名患者被判断与治疗相关的死亡 |
| 第一三共 | DS-8201 | 半胱氨酸定点偶联, linker可裂解 | 7~8 | 5.4mg/kg | II期, HER2 阳性乳腺癌 | 三线及以上 | 61.4% (n=184) c | HER2+ (T-DM1耐药) | 61.40% | 18.5%的患者由于不良反应而停药, 10例患者 (5.4%) 出现死亡; 药物相关的间质性肺炎 (ILD) 发生率为15.2%, 其中5级的ILD发生率为2.7% |
| | | | | 6.4mg/kg | II期, HER2 阳性胃癌 | 三线及以上 | 42.9% (n=119) d | IHC3+, IHC2+/FISH+ | 85.60% | 中性粒细胞减少 (51%), 贫血 (38%), 白细胞下降 (21%), 其中12例 (10%) 出现药物相关间质性肺炎, 15.2%患者由于不良反应而停药 |
| | | | | 5.4mg/kg 或 6.4mg/kg | I期, HER2低表达乳腺癌 | 末线 | 患者整体 37% 5.4mg/kg组 (n=21) 33.3% 6.4mg/kg组 (n=33) 39.4% IHC2+组 (n=26) 38.5% IHC1+组 (n=28) 35.7% | IHC1+ (51.9%), IHC2+/FISH- (48.1%) | 63.00% | 3级及以上不良反应主要是: 中性粒细胞减少、白细胞降低、贫血、低钾血症、AST升高、蜂窝组织炎、腹泻等 20.4%的患者因不良反应停药, 22.2%因不良反应而降低了用药剂量 |
| 荣昌生物 | RC48 | 半胱氨酸偶联, linker可裂解 (无溶酶体耐药性) | 4 | 2.0mg/kg | II期, HER2 阳性尿路上皮癌 | 二线及以上 | 51.2% (n=43) e | IHC 2+/FISH- 或IHC 3+ | 30.30% | 3~4级最常见治疗相关不良事件 (TRAE) 为感觉迟钝 (16.3%), 嗜中性粒细胞减少 (14.0%); 严重不良事件 (SAE) 为肠梗阻 (4.7%) 及不完全性肠梗阻 (4.7%) |
| | | | | 2.5mg/kg | II期, HER2 阳性胃癌 | 三线及以上 | 24.4% (n=127) f | IHC 2+/FISH- 或IHC 3+ | - | 所有等级最常见治疗相关不良事件 (TRAE) 为白细胞减少 (52.0%), 脱发 (51.2%), 嗜中性粒细胞减少 (48.0%), 疲劳 (42.6%) |
| | | | | 1.5mg/kg 或 2.0mg/kg 或 2.5mg/kg | I期; HER2 阳性乳腺癌 | 三线及以上 | 所有剂量 (n=70) 31.4% 1.5mg/kg组 (n=18) 22.2% 2.0mg/kg组 (n=21) 42.9% 2.5mg/kg组 (n=25) 40.0% g | IHC3+, IHC2+/FISH+ | 5.70% | 所有等级最常见治疗相关不良事件 (TRAE) 为AST上升 (64.4%)、ALT (59.3%), 感觉迟钝 (58.5%), 白细胞计数降低 (48.3%), 中性粒细胞减少 (47.5%) |
| | | | | 2.0mg/kg | I期; HER2 低表达乳腺癌 | 三线及以上 | 所有剂量 (n=48) 39.6% IHC2+ (n=35) 42.9% IHC1+ (n=13) 30.8% h | IHC1+, IHC2+/FISH- | - | 中性粒细胞计数降低 (16.9%)、谷氨酰转氨酶GGT升高 (12.7%) 和疲乏 (11.9%) 是总样本中发生率≥10%的3级及以上TRAE |

a. 数据截至2020年8月, b. 数据截至2020年12月, c. 数据截至2020年6月, d. 数据截至2020年5月, e. 数据截至2019年4月, f. 数据截至2020年6月, g. 数据截至2020年12月, h. 数据截至2020年12月

数据来源：药智数据，ASCO，东吴证券研究所

结论：我国为胃癌发病大国，晚期胃癌患者缺少有效治疗手段，胃癌的二三线治疗竞争格局良好，RC48 将会成为国内胃癌三线的最佳治疗药物，同时有望升至二线疗法。

- RC48 和中美已上市的其他晚期胃癌三线用药相比，具有治疗效果或安全性上的显著优势。
- RC48 的三线治疗效果甚至能够媲美二线标准治疗方法的临床效果，且安全性良好，表明其具有二线治疗潜力。
- 国内 RC48 研发进度大幅领先于其他在研胃癌 ADC 药物。

3.2.4. RC48 治疗尿路上皮癌的竞争格局：

核心观点：尿路上皮癌（UC）是 RC48 的又一核心适应症，我们预计公司将于今年第三季度向中国 CDE 报 NDA，2022 年获批进入尿路上皮癌二线治疗。此外 RC48 已获得 FDA 授予的尿路上皮癌适应症突破性疗法资格，2021 年在美国启动 II 期临床试验。

RC48 在 HER2 过表达晚期尿路上皮癌中的临床数据优异，相比已上市竞品，大幅提高患者的缓解率和生存期，我们认为 RC48 将成为 UC 二线治疗中目前全球最好的治疗药物。小样本的临床数据显示，在 HER2 低表达晚期 UC 患者中也同样具有显著的治疗效果，有望成为晚期尿路上皮癌治疗的突破性产品。

尿路上皮癌流行病学特征：尿路上皮癌主要由膀胱癌组成（占比 90%），根据 Globocan 2020 年的统计，中国及美国每年新发膀胱癌患者人数分别为 8.57 万人、8.06 万人，五年累计患病人数约为 23.54 万人、26.92 万人，并以约 3% 的速度逐年增加。弗若斯特沙利文统计，约 48% 的尿路上皮癌患者存在 HER2 过表达，20% 患者 HER2 低表达。

晚期尿路上皮癌目前的治疗手段及二线后用药方案：晚期尿路上皮癌一线治疗以化疗为主，二线及之后的治疗优先考虑参加新药临床试验以及采用免疫疗法，其中 PD-1 抗体是主要的治疗方式。多个尚未在国内获批的药物也被作为备选治疗方案，出现在 2020 年 CSCO 尿路上皮癌的诊疗指南中。含铂化疗是晚期 UC 的有效一线疗法，但由于化疗的耐药性，患者的 PFS 和 OS 较短，一线治疗后仅有 25%~55% 的患者能接受二线治疗。

图 46：晚期尿路上皮癌标准治疗方案

| 一线治疗 | | |
|---|----------------|---|
| I级推荐 | II级推荐 | III级推荐 |
| 可耐受顺铂患者 | | |
| 吉西他滨+顺铂，DD-MVAC方案(甲氨蝶呤+长春碱+阿霉素+顺铂+常规预防性应用粒细胞集落刺激因子) | 吉西他滨+紫杉醇+顺铂 | |
| 不可耐受顺铂患者 | | |
| 吉西他滨+卡铂 | 吉西他滨+紫杉，吉西他滨 | 帕博利珠单抗，阿替利珠单抗（这两种单抗尚未在国内获批用于晚期膀胱尿路上皮癌，仅适用PD-L1表达或无法耐受任何铂类化疗的患者） |
| 一线化疗4-6 周期后获得疾病稳定或客观有效患者 | | |
| 临床研究 | 阿维鲁单抗（尚未在国内上市） | 帕博利珠单抗（尚未在国内获批晚期尿路上皮癌适应症） |

| 二线治疗 | | |
|------|--|--|
| I级推荐 | II级推荐 | III级推荐 |
| 临床研究 | 免疫治疗（优先考虑）：替雷利珠单抗（仅适用于PDL1高表达患者），特瑞普利单抗，帕博利珠单抗 | 免疫疗法：阿替利珠单抗，纳武利尤单抗，度伐利尤单抗，阿维鲁单抗（均为在国内获批晚期尿路上皮癌适应症） |
| | 化疗：多西他赛，紫杉醇，白蛋白紫杉醇 | 化疗：长春氟宁，培美曲赛，吉西他滨+紫杉醇 |
| | 靶向治疗：临床研究 | 靶向治疗：厄达替尼（尚未在国内批准上市，仅适用于合并FGFR2/3基因变异的晚期患者） |

| 三线及三线以上治疗 | | |
|-----------|--|--|
| I级推 | II级推荐 | III级推荐 |
| 临床研究 | 临床研究 | 厄达替尼，Enfortumab Vedotin（尚未在国内批准上市） |
| | 既往未接受过免疫治疗：替雷利珠单抗（仅适用于PDL1高表达患者），特瑞普利单抗，帕博利珠单抗 | 既往未接受过免疫治疗：阿替利珠单抗，纳武利尤单抗，度伐利尤单抗，阿维鲁单抗（均未在国内获得尿路上皮癌适应症） |

数据来源：2020 年 CSCO 尿路上皮癌诊疗指南，东吴证券研究所

已获批上市的晚期尿路上皮癌药物：在我国，获批治疗尿路上皮癌治疗的靶向药只有百济神州的替雷利珠单抗（二线疗法）。此外，君实在 2021 年 4 月公布其特瑞普利单抗二线治疗 UC 的适应症获 NMPA 批准上市。其他多种 PD-(L)1 单抗均在美国 FDA 批准用于 UC，而在我国处于临床 III 期阶段尚未获批。罗氏阿替利珠单抗和阿斯利康的度伐利尤单抗分别于今年的 3 月和 2 月主动撤回 UC 适应症，主要原因是以 II 期数据有条件上市批准后，III 期验证性临床试验未达到主要终点。Enfortumab vedotin（靶向细胞骨架蛋白 Nectin-4 的 ADC 药物）是目前全球已上市二/三线治疗效果最好的上市药物之一，目前已在国内获批进行临床试验。

图 47：全球已上市晚期 UC 治疗药物一览

| 药品名称 | 商品名/代号 | 药企 | 靶点 | 适应症 | 是否在中国上市 | 中国上市时间 | 是否在美国上市 | 美国获批时间 |
|--------|--------|------|-------|--|---------|--------------------------------|---------|--------|
| 度伐利尤单抗 | 英飞凡 | 阿斯利康 | PD-L1 | 二线及以后治疗晚期 UC 患者 (2021 年 2 月主动撤回该适应症) | 是 | 暂未在中国获批 UC 适应症 (处于 III 期临床) | 是 | 2017 |
| 纳武利尤单抗 | 欧狄沃 | BMS | PD-1 | 二线及之后治疗晚期 UC 患者 (II 期单臂试验获批，2021 年 2 月 III 期试验达到临床终点) | 是 | 暂未在中国获批 UC 适应症 (处于 III 期临床) | 是 | 2017 |

| | | | | | | | | |
|--------------------|----------|------------|----------|--|---|----------------------------|---|------|
| 帕博利珠单抗 | 可瑞达 | 默沙东 | PD-1 | 一线治疗铂类化疗不耐受，二线治疗铂类化疗失败的晚期 UC 患者（III 期临床试验获批） | 是 | 暂未在中国获批 UC 适应症（处于 III 期临床） | 是 | 2017 |
| 阿替利珠单抗 | 泰圣奇 | 罗氏 | PD-L1 | 一线治疗铂类化疗不耐受晚期 UC 患者(2021 年 3 月主动撤回该适应症) | 是 | 暂未在中国获批 UC 适应症（处于 III 期临床） | 是 | 2016 |
| 替雷利珠单抗 | 百泽安 | 百济神州 | PD-1 | 二线及以后治疗 PD-L1 高表达的晚期 UC 患者 | 是 | 2020 | 否 | / |
| 特瑞普利单抗 | 拓益 | 君实生物 | PD-1 | 二线治疗晚期 UC 患者 | 是 | 2021 | 否 | / |
| 阿维鲁单抗 | BAVENCIO | Emd Serono | PD-L1 | 一线维持治疗，二线治疗晚期 UC 患者 | 否 | 中国进入临床 III 期 | 是 | 2020 |
| 厄达替尼 | BALVERSA | 阿斯泰来 | FGFR | 二线及以上治疗 FGFR 突变晚期 UC 患者 | 否 | 中国进入临床 III 期 | 是 | 2019 |
| Enfortumab vedotin | PADCEV | 杨森生物 | Nectin-4 | 二线及以上（PD1 治疗失败后）治疗晚期 UC 患者 | 否 | 批准临床 | 是 | 2019 |

数据来源：医药魔方，FDA，丁香用药助手，东吴证券研究所

比较已上市的 UC 治疗药物，Enfortumab vedotin、特瑞普利单抗和厄达替尼应该是目前二线及以上治疗药物中有效性最高的三种药物，分别代表三种不同的治疗机制（ADC、肿瘤 IO 治疗、小分子靶向治疗）。根据 2021 年 3 月 ASCO 会议上报道的全球 II 期临床试验 EV-201 的数据，Enfortumab vedotin 在二线和三线治疗中的 ORR 分别达 52%和 40.6%。特瑞普利单抗在二线治疗中的 ORR 达 25.8%、mOS 为 14.4 个月，尤其对于 PD-L1 阳性患者，ORR 达 41.7%、mOS 达到 35.6 个月。上述三种药物二线治疗的有效性与已经获批的一线用药帕博利珠单抗相当。而 PD-(L)1 单抗对二线及以上 UC 患者的 ORR 一般在 15%~25%左右。

随着 RC48 以 II 期临床数据获批上市，我们认为 RC48 将成为 UC 二线治疗中目前全球最好的治疗药物。荣昌生物的 RC48 尿路上皮癌适应症目前正处于临床 III 期，II 期数据显示 RC48 对 HER2+ UC 患者 ORR 可达 51%，DCR 可达 90%，mPFS 超过 6.9 个月，在 PD-1 单抗治疗失败的患者中 ORR 达到 75%，优于目前所有在中美获批的 UC 二线及以上的治疗药物。此外 RC48 还在 HER2 低表达 UC 患者中开展临床试验（II 期），初步的临床结果显示 RC48 的治疗潜力。RC48 无疑将成为晚期尿路上皮癌治疗的突破性药物，期待后续更多数据显示出 RC48 优异的治疗效果。

图 48: RC48 和全球已上市的晚期 UC 治疗药物临床数据比较

| 药品名称 | 试验编号 | 入组患者 | 治疗线数 | 患者分组 | 患者人数 | ORR (95% CI) | DCR (95% CI) | mPFS (95% CI) | mOS (95% CI) | 安全性数据 |
|--------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------|---------------------|------|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|---|
| 度伐利尤单抗 | NCT01693562 | 铂类化疗失败后的晚期 UC 患者 | 二线及以上 (已撤回) | 全部患者 | 182 | 17% (11.9, 23.3) | | | | 31% 的患者因为不良反应停药或延迟用药, 主要原因为肝损伤, 急性肾损伤, 严重不良反应发生于 46% 的患者中 |
| | | | | PDL1 高表达患者 | 95 | 26% (17.8, 36.4) | | | | |
| | | | | PDL1 低表达患者 | 73 | 4% (0.9, 11.5) | | | | |
| | | | | PDL1 阴性患者 | 14 | 21% (4.7, 50.8) | | | | |
| 特瑞普利单抗 | POLARIS-03 | 标准治疗失败的晚期路上皮癌患者 | 二线及以上 | PDL1 阳性 | 48 | 41.70% | 54.20% | 3.7 | 35.6 | |
| | | | | 全部患者 | 151 | 25.80% | 45.0% | 2.3 | 14.4 | |
| 替雷利珠单抗 | CTR20170071 (BGB-A317-204) | 铂类化疗失败后的晚期 UC 患者 | 二线及以上 | 全部患者 | 113 | 23% (15.4, 32.4) | 38.60% | 2.1 | 9.8 | 贫血 (7%) 是唯一的三级及以上发生于 5% 以上患者中的不良反应 |
| | | | | 全部患者 | 270 | 19.6% (15.1, 24.9) | | | | 54% 患者发生严重不良反应, 17% 患者由于不良反应而停药, 46% 患者发生剂量中断, 1.5% 患者由于治疗死亡, 常见的严重不良反应包括尿路感染, 败血症, 便秘 |
| 纳武利尤单抗 | CHECKMATE-275 | 铂类化疗失败后的晚期 UC 患者 | 二线及以上 | PDL1 高表达 | 124 | 25.0% (17.7, 33.6) | | | | |
| | | | | PDL1 低表达 | 146 | 15.1% (9.7, 21.9) | | | | |
| | CHECKMATE-274 | 根治术后高复发风险肌层浸润性尿路上皮癌患者的辅助治疗 | 术后辅助治疗 | 试验组 | 354 | | | DFS: 21.0 | | 与治疗相关的不良事件 (TRAEs) 的比例为 77.5%, 3 级或 4 级 TRAEs 的发生率为 17.9% |
| | | | | 安慰剂组 | 354 | | | DFS: 10.9 | | 与治疗相关的不良事件 (TRAEs) 的比例为 55.5%, 3 级或 4 级 TRAEs 的发生率分别为 7.3% |
| 帕博利珠单抗 | NCT02335424 (KEYNOTE-052) | 铂类化疗不耐受的晚期 UC 患者 | 一线 | 全部患者 | 370 | 29% (24, 34) | | | | 42% 患者发生严重不良反应, 11% 患者由于不良反应而停药, 22% 患者发生剂量中断, 1.4% 患者由于治疗导致的败血症死亡, 常见的严重不良反应包括尿路感染, 血尿, 急性肾损伤 |
| | | | | PDL1 高表达 | 110 | 47% (38, 57) | | | | |
| | | | | PDL1 低表达 | 260 | 21% (16, 26) | | | | |
| | NCT02853305 (KEYNOTE-045) | 铂类化疗失败后晚期 UC 患者 | 二线及以上 | 非铂类化疗药物 | 273 | 11% (8, 16) | | | 7.3 | |
| | | | | 帕博利珠单抗 | 270 | 21% (16, 27) | | | 10.1 | |
| 阿替利珠单抗 | NCT02951767 | 铂类化疗不耐受的或者之前没有接受过治疗的晚期 UC 患者 | 一线治疗 (已撤回) | 全部患者 | 119 | 23.5% (16.2, 32.2) | | | | 37% 患者发生严重不良反应, 4.2% 患者由于不良反应而停药, 35% 患者发生剂量中断, 4.2% 患者由于治疗导致的败血症, 心脏骤停死亡, 常见的严重不良反应包括腹泻, 便秘, 败血症 |
| | | | | PDL1 高表达 | 32 | 28.1% (13.8, 46.8) | | | | |
| | | | | PDL1 低表达 | 87 | 21.8% (13.7, 32) | | | | |
| 阿维鲁单抗 | NCT02603432 | 铂类化疗无进展晚期 UC 患者 | 一线维持治疗 | 阿维鲁单抗+最佳治疗方案 | 350 | | | | 21.4 (18.9, 26.1) | 严重不良反应发生率 28%, 41% 患者因为输液反应进行剂量中断, 12% 患者因为不良反应中止治疗 |
| | | | | 最佳治疗方案 | 350 | | | | 14.3 (12.9, 17.9) | |
| | | 之前接受过治疗的晚期 UC 患者 | 二线及以上 | 阿维鲁单抗 | 226 | 13.3% (9.1, 18.4) | | | | 41% 患者发生严重不良反应, 最常见的为尿路感染, 12% 患者因为不良反应永久停药, 29% 患者因为输液反应进行剂量中断。最常见的 3-4 级不良反应为贫血, 疲劳, 低钠血症 |
| 厄达替尼 | NCT02365597 | 至少一次治疗失败的晚期 FGFR 发生突变的 UC 患者 | 二线及以上 | 全部患者 | 87 | 32.2% (22.4, 42.0) | | | | 41% 患者发生严重不良反应, 13% 患者由于不良反应而永久停药, 主要原因是眼部反应, 68% 患者发生剂量中断 |
| Enfortumab vedotin | EV-301 | PD1 抑制剂及铂类化疗失败的晚期 UC 患者 | 三线及以上 | 试验组 | 134 | 40.60% | 71.90% | 5.6 | 12.9 | 较为常见的治疗相关不良事件 (TARE) 发生率为 93.9%, 严重 TRAE 发生率为 22.6%, 有 7.4% 患者出现皮疹 |
| | | | | 化疗组 (多西他赛或紫杉醇或长春瑞宁) | 167 | 17.90% | 53.40% | 3.7 | 9 | 化疗组 TRAE 发生率 91.8%, 严重 TRAE 为 23.4%。中性粒细胞减少 (13.4%) 和白细胞计数减少 (6.9%) 更为常见 |
| | EV-201 | 先前接受过 PD-(L)1 治疗, 不耐受顺铂且未接受铂类治疗的患者 | 二线及以上 | 全部患者 | 89 | 52% | | 5.8 | 14.7 | 较为常见的治疗相关不良事件 (TARE) 为脱发 (51%), 周围感觉神经病变 (47%), 疲劳 (34%) |
| RC48 | NCT03507166 | 至少一次系统性化疗失败后的 HER2+ 晚期 UC 患者 | 二线及以上 | 全部患者 | 43 | 51% (35.5, 66.7) | 90.7% (77.9, 97.4) | 6.9 (5.6, 8.9) | 13.9 | 25.6% 患者由于不良反应停药, 没有 4 级 5 级不良反应出现, 58.1% 患者出现 3 级不良反应, 最常见的不良反应是感觉迟钝 |
| | | | | 之前接受过 PD1 抑制剂治疗 | 8 | 75% (35.97) | | | | |
| | | | | 之前未接受过 PD1 抑制剂治疗 | 35 | 46% (29.63) | | | | |
| | | | | 之前接受过一次化疗 | 31 | 52% (32.70) | | 7.8 (4.0, 9.4) | | |
| | | | | 之前接受 2 次及以上化疗 | 12 | 50% (21.79) | | 6.9 (2.1, 8.9) | | |
| | | | | 已招募患者数 | 8 | 25% | 75% | | | |
| | NCT04073602 | 至少经历一次治疗的 HER2- 晚期 UC 患者 | 二线及以上 | 存在内脏转移的患者 | 6 | 33% | | | | |
| | | | | 肝转移患者 | 4 | 50% | | | | |
| | | | | 之前接受 2 次及以上化疗 | 6 | 33% | | | | |

数据来源: 医药魔方, FDA, 丁香用药助手, Clinical Cancer Research, 东吴证券研究所

3.2.5. RC48 治疗 HER2 低表达乳腺癌的竞争格局

核心观点: 乳腺癌患者众多, 但 HER2 阳性乳腺癌赛道竞争激烈, 荣昌生物重点推进 RC48 在 HER2 低表达乳腺癌患者中的临床试验, 目前已进入关键 III 期临床, 我们预计 2022 年申请 NDA。从安全性和有效性两个方面看, 我们认为 RC48 针对 HER2 低表达乳腺癌适应症相对 DS-8201 具有一定的竞争潜力, RC48 安全性好于 DS-8201, 在 I 期临床试验中 HER2 低表达患者 (n=48, 给药剂量为 2.0mg/kg) ORR=39.6%, 有效性 with DS-8201 相当, 而安全性优于 DS-8201。

乳腺癌流行病学特征: 乳腺癌是女性最常见的癌症, 根据 Globocan 2020 年统计数据, 我国每年新发乳腺癌患者人数为 41.6 万人, 5 年患病人数达 139 万, 并以约 1.5% 的速度逐年增加。在对乳腺癌进行诊断时, 需要确定其分子分型, 一般需要检测 HER2、ER (雌激素受体)、PR (孕激素受体) 的表达, 乳腺癌根据这些受体的表达与否进行分子水平上的细分, 决定了后续患者的用药方案。HER2 低表达乳腺癌具有异质性, 包括 HR 阳性型 (包括 ER 和/或 PR 阳性) 和三阴性乳腺癌。乳腺癌是 HER2 靶向药的主要适应症之一, 这些靶向药大多针对 HER2 高表达患者。根据美国 NCCN 指南 79% 的乳

腺癌患者为 HER2 阴性，这其中超过一半为 HER2 低表达（占整个乳腺癌的比例为 40%~50%）。对于这部分 HER2 低表达患者，可能存在着部分患者 HR 受体也为阳性，但由于目前临床中对于内分泌治疗获益的 HR cut-off 值也存在分歧和争议，因此在后续表 3 的计算中，我们按 25% 计算 HER2 低表达人群中使用 RC48-ADC 获益的人群。

已上市的晚期乳腺癌 HER2 靶向治疗药物：目前已上市的 HER2 靶向药物，均针对 HER2 高表达（IHC 3+或 FISH+）乳腺癌患者，对 HER2 低表达（IHC 2+/FISH-或 IHC 1+）乳腺癌患者并未覆盖，RC48 避开了竞争最为激烈的领域，竞争格局相对较好。

图 49：已上市的晚期乳腺癌 HER2 靶向治疗药物

| 药品名称 | 商品名/代号 | 药企 | 适应症 | 是否在中国上市 | 中国上市时间 | 是否在美国上市 | 美国上市时间 |
|------------------------|-------------------|-------------|---|---------|------------------|---------|--------|
| 妥卡替尼 | TUKYSA | Seagen | 至少一次治疗失败后的晚期 HER2+ 乳腺癌 | 否 | | 是 | 2020 |
| 曲妥珠单抗 | Herceptin | 罗氏 | 早期 HER2+乳腺癌，一线及二线及以上治疗晚期 HER2+乳腺癌 | 是 | 2002 | 是 | 1998 |
| 帕妥珠单抗 | Perjeta | 罗氏 | 和曲妥珠及化疗联用治疗早期 HER2+乳腺癌，和曲妥珠及多西它赛联用一线治疗晚期 HER2+乳腺癌 | 是 | 2018 | 是 | 2012 |
| 恩美曲妥珠单抗 | Kadcyla | 罗氏 | 曲妥珠或紫杉醇治疗失败后的 HER2+晚期乳腺癌 | 是 | 2020 | 是 | 2013 |
| Trastuzumab deruxtecan | Enhertu (DS-8201) | 第一三共 | 至少两次治疗失败后的晚期 HER2+乳腺癌 | 否 | 国内正在进行 III 期临床试验 | 是 | 2019 |
| Margetuximab | MARGENZATM | MacroGenics | 至少两次治疗失败后的晚期 HER2+乳腺癌 | 否 | Phase II/III | 是 | 2020 |
| 伊尼妥单抗 | 赛普汀 | 三生国健 | 至少一次治疗失败后的晚期 HER2+乳腺癌 | 是 | 2020 | 否 | / |

数据来源：医药魔方，FDA，东吴证券研究所

在研晚期乳腺癌 HER2 靶向治疗药物：HER2 低表达乳腺癌治疗领域在研竞品中，RC48 将面临来自第一三共/阿斯利康的产品 DS-8201 (Trastuzumab deruxtecan) 的竞争。但考虑到 DS-8201 因严重不良反应存在 FDA 黑框警告，具有较高的间质性肺病的发生率以及出现患者死亡的可能性，安全性将会是 RC48 相对 DS-8201 的优势之一。

根据 2020 年 J Clin Oncol 杂志数据，DS-8201 针对 HER2 低表达乳腺癌的 54 例 Ib 期临床试验数据看（见 RC48 胃癌分析部分图表），≥5 线治疗的的患者数占 83.3%，患者整体的 ORR 为 37%、DCR 为 83.3%，mPFS 为 10.4 个月，mOS 为 29.4 个月。亚组分析看，5.4mg/kg 组 (n=21) ORR=33.3%，6.4mg/kg 组 (n=33) ORR=39.4%；IHC2+组 (n=26) ORR=38.5%，IHC1+组 (n=28) 35.7%；之前用过 HER2 靶向治疗 (n=10) ORR=30.0%，之前未用过 HER2 靶向治疗 (n=44) ORR=38.6%；日本人组 (n=27) ORR=44.4%，美国人组 (n=27) ORR=29.6%。安全性方面 ≥3 级以上不良反应发生率为 63%，20.4% 的患者因不良反应停药，22.2% 因不良反应而降低了用药剂量。因此，从安全性和有效性两

个方面看，我们认为 RC48 针对 HER2 低表达乳腺癌适应症相对 DS-8201 具有一定竞争潜力，在所有患者中（n=48，给药剂量为 2.0mg/kg）RC48 的 ORR=39.6%、mPFS=5.7 个月，IHC2+（n=35）ORR=42.9%、mPFS=6.6 个月，IHC1+（n=13）ORR=30.8%、mPFS=5.5 个月。

图 50：在研晚期乳腺癌 HER2 靶向治疗药物

| 药品研发代码 | 靶点 | 药品类型 | 公司 | 适应症 | 美国研发状态 | 日期 | 中国研发状态 | 日期 |
|-------------|-------------|------------|---------------------|-------------------------|---------|------|--------------|-------------|
| MGAH-22 | HER2 | 单抗 | MacroGenics/Zai Lab | HER2 阳性乳腺癌 | 提交 BLA | 2019 | II 期 | 2020 |
| DS8201 | HER2 | ADC | 第一三共/阿斯利康 | HER2 低表达乳腺癌 | III 期 | 2018 | III 期 | 2019 |
| DS8201 | HER2 | ADC | 第一三共/阿斯利康 | HER2 阳性乳腺癌（与 T-DM1 头对头） | 已上市（三线） | 2019 | III 期 | 2019 |
| E75 | HER2 | 免疫增强肽 | Galena Biopharma | HER2 低表达乳腺癌 | III 期 | 2011 | | |
| RC48 | HER2 | ADC | 荣昌生物 | HER2 低表达乳腺癌 | | | III 期 | 2020 |
| SYD985 | HER2 | ADC | Byondis | HER2 阳性乳腺癌 | III 期 | 2017 | | |
| TAA013 | HER2 | ADC | 东曜药业 | HER2 阳性乳腺癌 | | | III 期 | 2020 |
| KN026 | HER2 | 双抗 | 康宁杰瑞 | HER2 阳性乳腺癌 | | | II 期 | 2019 |

数据来源：医药魔方，FDA，ASCO，东吴证券研究所

3.2.6. 差异化布局的 ADC 平台领头羊，预计 2030 年 RC48 销售额近 24 亿人民币

由于大量实体瘤内浸润的淋巴细胞水平不足，免疫疗法经常无法达到理想的治疗效果，且肿瘤细胞容易通过受体内化等方式产生对特定单抗药物的耐药性，以上原因导致单抗在实体瘤上的治疗效果受限，作为新型的靶向用药 ADC 药物将在实体瘤领域大放异彩。除了 RC48，荣昌生物还有另外三款 ADC 药物，分别为靶向间皮素的 ADC——RC88（可用于卵巢癌、胆道癌等），靶向 c-MET 的 ADC——RC108（可用于非小细胞肺癌等），以及未知靶点的 ADC——RC118，三款 ADC 药物均用于治疗实体瘤。借助良好的安全性，公司的 ADC 管线还可以和 PD-(L)1 单抗联用，助力 ADC 品种治疗线数前移。

除了上述三个在三年内可以获批上市的适应症，RC48 也在积极推进非小细胞肺癌及胆管癌的临床试验。若仅测算国内市场的三个适应症（胃癌、尿路上皮癌和 HER2 低表达乳腺癌），我们预计 2030 年 RC48 将在国内实现近 24 亿人民币的销售额。

我们对 RC48 的价格预期参考已上市的 HER2-ADC 恩美曲妥珠单抗（T-DM1），假设患者平均体重 60kg，患者推荐用药剂量为 3.6mg/kg，每次需使用 216mg 即 2 支 100mg，每 21 天注射一次，一年需要使用 14 个周期，恩美曲妥珠单抗价格为 19282 元/100mg/支，一年治疗费用为 54 万。为了充分发挥 RC48 的先发优势，我们预计其定价大约为 T-DM1 的 35%，即上市初定价为 18.9 万元/年，医保谈判后价格将降低 50%，最终年用药金额为 9.45 万元。我们预计上市首年慈善赠药后的年用药费用和医保覆盖后的费用差距不大。

根据《柳叶刀》2018 年数据,我国胃癌 5 年生存率不到 20%,存量市场相对较大,因此对销售额测算时以存量患者作为基数。尿路上皮癌约 60%是浸润性肿瘤,预后不佳,在我国 5 年生存率不超过 5%,此处测算仍以存量患者作为预测基数。我国乳腺癌患者 5 年生存率高达 83.2%,因此在市场测算中,也以存量患者作为测算基数。渗透率随着第一年进医保后,次年渗透率增长 2~3 倍,以后每年渗透率的增长幅度假设为 10%~20%。

此外,还需要说明的是,在胃癌市场的测算中,我们考虑了二线治疗患者人群,原因在于:一方面胃癌缺乏有效的治疗药物,安全性良好的 RC48 是存在超适应症用药的情况,另一方面 RC48 与 PD-(L)1 联合治疗线数前移的可能性较大,且存在研究者发起的临床试验数据作为支持。

表2: RC48 未来营收预测情况

| | 2021E | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 国内市场——胃癌适应症 (GC) | | | | | | | | | | |
| 累计胃癌患者人数(每年以 3%速度增加)/万人 | 70.86 | 72.99 | 75.18 | 77.44 | 79.76 | 82.15 | 84.62 | 87.15 | 89.77 | 92.46 |
| 晚期胃癌患者(约占总人数 75%)/万人 | 53.15 | 54.74 | 56.38 | 58.08 | 59.82 | 61.61 | 63.46 | 65.37 | 67.33 | 69.35 |
| HER2 过表达患者人数(占比 30%)/万人 | 15.94 | 16.42 | 16.92 | 17.42 | 17.95 | 18.48 | 19.04 | 19.61 | 20.20 | 20.80 |
| 2L 治疗患者数(晚期中 20%)/万人 | 3.19 | 3.28 | 3.38 | 3.48 | 3.59 | 3.70 | 3.81 | 3.92 | 4.04 | 4.16 |
| 3L 及之后患者数(晚期中 4%)/万人 | 0.64 | 0.66 | 0.68 | 0.70 | 0.72 | 0.74 | 0.76 | 0.78 | 0.81 | 0.83 |
| 2L 患者中的渗透率 | 2.00% | 5.00% | 6.00% | 7.20% | 8.64% | 10.37% | 12.44% | 14.93% | 17.92% | 21.50% |
| 3L 及之后患者中的渗透率 | 12.00% | 36.00% | 39.60% | 43.56% | 47.92% | 52.71% | 57.98% | 63.78% | 70.15% | 77.17% |
| 2L 用药患者人数/万人 | 0.06 | 0.16 | 0.20 | 0.25 | 0.31 | 0.38 | 0.47 | 0.59 | 0.72 | 0.89 |
| 3L 及之后患者人数/万人 | 0.08 | 0.24 | 0.27 | 0.30 | 0.34 | 0.39 | 0.44 | 0.50 | 0.57 | 0.64 |
| 总用药患者人数/万人 | 0.14 | 0.40 | 0.47 | 0.55 | 0.65 | 0.77 | 0.92 | 1.09 | 1.29 | 1.54 |
| 年用药金额/万元 | 9.45 | 9.45 | 9.45 | 6.14 | 6.14 | 4.91 | 4.91 | 4.42 | 4.42 | 3.98 |
| GC 年销售额/亿元 | 1.33 | 3.79 | 4.45 | 3.41 | 4.02 | 3.80 | 4.50 | 4.80 | 5.71 | 6.12 |
| 国内市场——尿路上皮癌 (UC) | | | | | | | | | | |
| 累计 UC 患者人数(每年以 3%速度增加)/万人 | 24.25 | 24.97 | 25.72 | 26.49 | 27.29 | 28.11 | 28.95 | 29.82 | 30.71 | 31.64 |
| 晚期 UC 患者(约占总人数 75%)/万人 | 18.18 | 18.73 | 19.29 | 19.87 | 20.47 | 21.08 | 21.71 | 22.36 | 23.04 | 23.73 |
| HER2 过表达患者人数(占 48%)/万人 | 8.73 | 8.99 | 9.26 | 9.54 | 9.82 | 10.12 | 10.42 | 10.74 | 11.06 | 11.39 |
| 其中需要 2L 治疗的人数(晚期中 25%)/万人 | 2.18 | 2.25 | 2.32 | 2.38 | 2.46 | 2.53 | 2.61 | 2.68 | 2.76 | 2.85 |
| 其中需要 3L 及之后治疗的人数(晚期中 5%)/万人 | 0.44 | 0.45 | 0.46 | 0.48 | 0.49 | 0.51 | 0.52 | 0.54 | 0.55 | 0.57 |
| 2L 患者中的渗透率 | | 6.00% | 18.00% | 21.60% | 25.92% | 31.10% | 37.32% | 44.79% | 53.75% | 64.50% |
| 3L 及之后患者中的渗透率 | | 5.00% | 10.00% | 11.00% | 12.10% | 13.31% | 14.64% | 16.11% | 17.72% | 19.49% |
| 2L 用药患者人数/万人 | | 0.13 | 0.42 | 0.52 | 0.64 | 0.79 | 0.97 | 1.20 | 1.49 | 1.84 |
| 3L 及之后患者人数/万人 | | 0.02 | 0.05 | 0.05 | 0.06 | 0.07 | 0.08 | 0.09 | 0.10 | 0.11 |
| 总用药患者人数/万人 | | 0.16 | 0.46 | 0.57 | 0.70 | 0.85 | 1.05 | 1.29 | 1.58 | 1.95 |
| UC 年销售额/亿元 | | 1.49 | 4.37 | 3.49 | 4.27 | 4.20 | 5.15 | 5.70 | 7.00 | 7.75 |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | | | | | | | |
| 国内市场——HER2 低表达乳腺癌 (BC) | | | | | | | | | | |
| 累计 BC 患者人数(每年以 1.5%速度增加)/万人 | 141.09 | 143.20 | 145.35 | 147.53 | 149.74 | 151.99 | 154.27 | 156.58 | 158.93 | 161.32 |
| 晚期 BC 患者(约占总人数 50%)/万人 | 70.54 | 71.60 | 72.67 | 73.76 | 74.87 | 75.99 | 77.13 | 78.29 | 79.47 | 80.66 |
| HER2 低表达适用患者人数(占 25%)/万人 | 17.64 | 17.90 | 18.17 | 18.44 | 18.72 | 19.00 | 19.28 | 19.57 | 19.87 | 20.16 |
| 其中需要 2L 治疗的人数(晚期中 30%)/万人 | 5.29 | 5.37 | 5.45 | 5.53 | 5.62 | 5.70 | 5.79 | 5.87 | 5.96 | 6.05 |
| 其中需要 3L 及之后治疗的人数(晚期中 4%)/万人 | 0.71 | 0.72 | 0.73 | 0.74 | 0.75 | 0.76 | 0.77 | 0.78 | 0.79 | 0.81 |
| 2L 患者中的渗透率 | | | 4.00% | 12.00% | 14.40% | 17.28% | 20.74% | 24.88% | 29.86% | 35.83% |
| 3L 及之后患者中的渗透率 | | | 6.00% | 18.00% | 19.80% | 21.78% | 23.96% | 26.35% | 28.99% | 31.89% |
| 2L 用药患者人数/万人 | | | 0.22 | 0.66 | 0.81 | 0.98 | 1.20 | 1.46 | 1.78 | 2.17 |
| 3L 及之后患者人数/万人 | | | 0.04 | 0.13 | 0.15 | 0.17 | 0.18 | 0.21 | 0.23 | 0.26 |
| 总用药患者人数/万人 | | | 0.26 | 0.80 | 0.96 | 1.15 | 1.38 | 1.67 | 2.01 | 2.42 |
| BC 年销售额/亿元 | | | 2.47 | 4.89 | 5.88 | 5.65 | 6.80 | 7.37 | 8.89 | 9.65 |
| 销售额合计/亿元 | 1.33 | 5.27 | 11.30 | 11.78 | 14.17 | 13.65 | 16.45 | 17.87 | 21.60 | 23.51 |

数据来源: Globocan, 药智数据, 东吴证券研究所

4. RC28: 黄斑病变等眼科疾病下一代重磅产品

核心观点: 眼科药物 RC28 是一种同时靶向血管内皮生长因子 (VEGF) 和成纤维细胞生长因子 (FGF) 的双靶点融合蛋白, 糖尿病性黄斑水肿 (DME) 和糖尿病视网膜病变 (DR) 两个适应症均于 2021 年进入 II 期临床, 老年性湿性黄斑病变 (wAMD) 适应症也在今年进入 II 期临床。作为下一代差异化的双靶眼科用药, RC28 在 DME 和 DR 两个适应症竞争格局良好且研发进度居第一梯队, 我们预计 RC28 将于 2024 年~2025 年在国内获批上市, 在考虑上市成功率和降价预期的情况下, 2030 年销售额将达到 27 亿元。

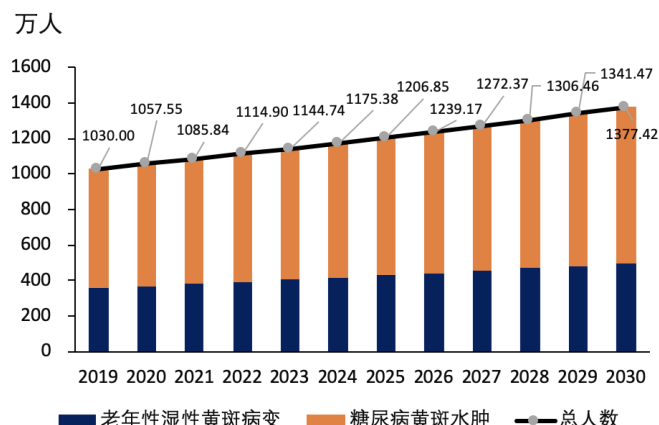
4.1. 黄斑病变眼科用药市场空间较大

RC28 的适应症包括老年性湿性黄斑病变、糖尿病黄斑水肿和糖尿病视网膜病变。

A. 老年性湿性黄斑病变 (wAMD) 是由于眼部异常的新生血管在视网膜下生长, 引起视网膜出血、水肿以及组织破坏而导致的。B. 糖尿病黄斑水肿 (DME) 是由于患者视网膜组织分泌过量的血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 和促炎性细胞因子, 从而导致血管结构和通透性改变, 血-视网膜屏障破坏, 造成视网膜黄斑中心肿胀。C. 当血管损伤和新血管形成导致血液和/或体液渗出到视网膜时, 就会发生糖尿病性视网膜病变 (DR)。血管生成抑制剂是治疗湿性黄斑病变、糖尿病黄斑水肿的主要药物, 患者治疗不及时会导致永久性视觉损伤甚至失明。我国是眼科疾病大国, 根据弗若斯特沙利文统计, 我国黄斑病变的发病率几乎是美国的 3 倍, 我国湿性黄斑病变人数 360 万人、糖尿病黄斑水肿人数 670 万人, 并以每年 2.5%-3% 的速度逐年增加, 存量患者数超千万。我国已获批用于黄斑病变的药物包括雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普, 2020 年这三种药物的销售总

额大约 23.6 亿人民币，近 5 年的复合增速为 24.2%。

图 51：我国黄斑病变患者人数



数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

图 52：我国黄斑病变常用药物的年销售额



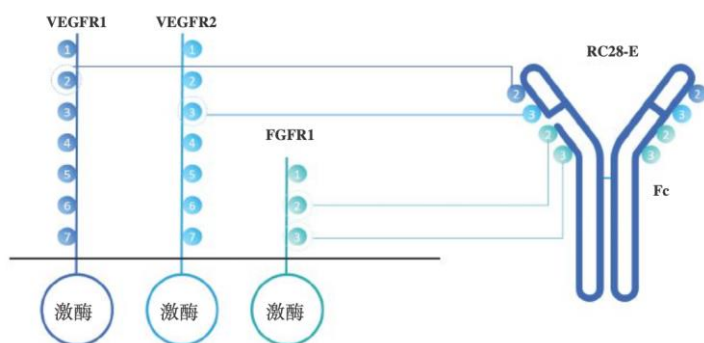
数据来源：弗若斯特沙利文，PDB，东吴证券研究所

4.2. RC28 双靶点抑制血管生成治疗效果更显著

4.2.1. RC28 的作用机制和结构优势

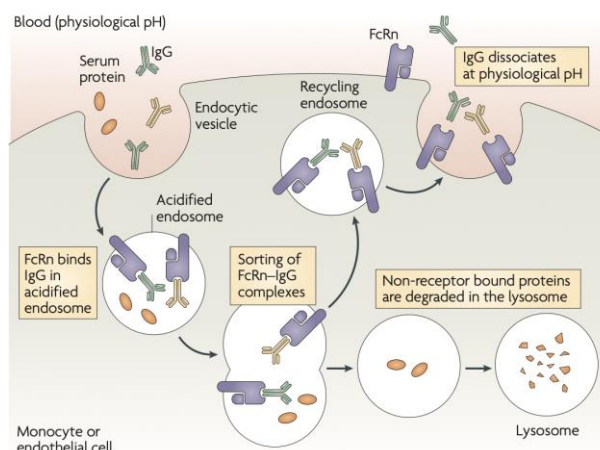
RC28 为双靶点融合蛋白，其一端为血管内皮生长因子受体（VEGFR）以及成纤维细胞生长因子受体（FGFR）的配体结合域，这些结构能够高效结合 VEGF 和 FGF。单靶点抗 VEGF 疗法面临的主要挑战之一是当 VEGF 被抑制时，其他促血管生成因子（如 FGF-2）的表达上调。RC28 另一端为抗体的 Fc 段，带有 Fc 段的蛋白药物在被细胞吞噬内化后通过结合细胞内的 Fc 受体避免被降解，并可以通过细胞膜融合再回到细胞外环境中，被重新利用从而延长药物在血清中的半衰期、减少患者的用药频率，对于需要直接注射入眼内的药物，长半衰期能够较好提高患者的依从度。

图 53：RC28 结构示意图



数据来源：招股说明书，东吴证券研究所

图 54：Fc 段延长抗体半衰期的机制

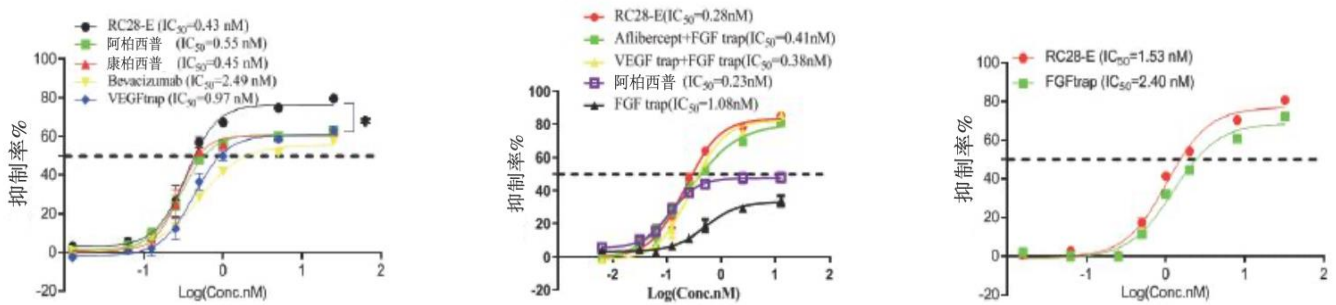


数据来源：Nature review，东吴证券研究所

已知 FGF 和 VEGF 是血管内皮细胞生长增殖以及血管生成过程中重要的促进因子，RC28 双靶点抑制剂能够更有效地抑制血管生成。体外的实验显示，RC28 对于血管内皮

细胞增殖的抑制性是最强的(相对康柏西普和阿柏西普等),提示 RC28 可能具有更优的治疗作用。

图 55: RC28 及其他抗血管生成抑制剂对血管内皮细胞的抑制效果体外实验比较



注: 从左至右, 依次为对 VEGF、FGF-2、VEGF 联合 FGF-2 的抑制作用

数据来源: 公司招股书, 东吴证券研究所

4.2.2. RC28 的竞争格局分析

目前国内上市的 3 种抗血管生成黄斑病变生物药均是单靶点药物。除去一些中药等口服制剂, 仅看国内在研生物药竞争较为激烈, wAMD 适应症大部分处于临床 II 期或 III 期, 而 DME 和 DR 两个适应症竞争格局较好, 且荣昌生物的 RC28 的进度略落后于罗氏或诺华。

从在研品种看, 罗氏、信达生物和荣昌生物均为双靶点生物药, 其中罗氏的 Faricimab 对于 wAMD 和 DME 两个适应症的共四项全球 III 期临床试验在 2020 年底达到了主要临床终点(与已获批的 VEGF 抑制剂相比非劣效性标准)。且试验组中有一半左右的受试者在第一年治疗时, 治疗的间隔时间延长到 16 周(其他受试者给药间隔为 8 周或 12 周, 对照组为每 8 周给药一次阿柏西普), 这是治疗眼科黄斑病变在研药物中首次在 III 期试验中达到 4 个月的持久性。

图 56: 我国在研抗血管生成眼科湿性黄斑病变/糖尿病黄斑水肿/糖尿病视网膜病变生物药

| 登记号 | 通用名/代码 | 靶点 | 适应症描述 | 申办者中文 | 试验分期 | 试验状态 | 试验状态开始日期 |
|------------------|--------------|--------------|------------------|-------|--------------|-----------|------------|
| CTR20181196 | 601a | VEGF | 湿性年龄相关性黄斑变性 wAMD | 三生国健 | Phase I/IIa | 进行中(招募中) | 2018-11-22 |
| CTR20200667 | BAT5906 | VEGF | | 百奥泰 | Phase II | 进行中(尚未招募) | 2020-05-09 |
| CTR20200948 | HB002.1M | VEGF | | 华海药业 | Phase IIa | 进行中(招募中) | 2021-01-16 |
| CTR20181975 | RC28-E | VEGFR, FGF | | 荣昌生物 | Phase I | 已完成 | 2019-09-17 |
| ChiCTR2100042994 | TK001 | VEGF | | 迈威生物 | Phase II/III | 尚未开始 | 2021-02-03 |
| CTR20191975 | Brolucizumab | VEGF | | 诺华 | Phase III | 进行中(招募中) | 2020-11-18 |
| CTR20190936 | Faricimab | Ang2, VEGF-A | | 罗氏 | Phase III | 进行中(招募中) | 2020-01-23 |
| CTR20210618 | IBI302 | VEGF, CR1 补体 | | 信达生物 | Phase II | 进行中(招募完成) | 2021-04-12 |
| CTR20181938 | 阿伐珠单抗 | VEGF | | 苏州思坦维 | Phase I | 进行中(招募完成) | 2020-04-30 |
| CTR20190649 | 601a | VEGF | | 三生国健 | Phase I | 进行中(招募中) | 2020-03-03 |
| CTR20202549 | 9MW0813 | VEGF | | 泰康生物 | Phase I | 进行中(招募中) | 2021-03-09 |

| | | | | | | | |
|--------------------|---------------|--------------------|-------------|-------------|-----------------|------------------|-------------------|
| ChiCTR2000032727 | BAT5906 | VEGF | 糖尿病 | 百奥泰 | Phase Ib/IIa | 尚未开始 | 2020-05-08 |
| CTR20191228 | Faricimab | Ang2, VEGF-A | 性黄斑 | 罗氏 | Phase III | 进行中(招募中) | 2019-08-28 |
| CTR20202526 | RC28-E | VEGFR, FGF | 水肿 | 荣昌生物 | Phase II | 进行中(招募中) | 2021-04-03 |
| CTR20191349 | Brolucizumab | VEGF | DME | 诺华 | Phase III | 进行中(招募中) | 2020-12-10 |
| CTR20202586 | RC28-E | VEGFR, FGFR | 糖尿病 | 荣昌生物 | Phase II | 进行中(尚未招募) | 2021-03-02 |
| CTR20210574 | Brolucizumab | VEGF-A | 视网膜 病 DR | 诺华 | Phase III | 进行中(尚未招募) | 2021-04-08 |

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

4.3. 新一代双靶长效眼科用药，预计 2030 年 RC28 的销售额达到 27 亿元

从罗氏的 Faricimab 等在研品种看，竞品间药效差别不会很大，双靶点药物的好处是降低复发的可能性、减少长期用药可能导致的纤维化，但关键在于延长给药周期，降低患者眼部注射的不适感，根据康柏西普的给药频率推测，我们预计 RC28 的注射频率为 3 个月左右。用药金额经过 2019 年医保谈判后，年用药金额也基本降至 2.7 万元左右。

图 57：我国已上市抗血管生成眼科湿性黄斑病变/糖尿病黄斑水肿生物药

| | 阿柏西普 Aflibercept | 康柏西普 Conbercept | 雷珠单抗 Ranibizumab |
|-------------------------|--|--|---------------------|
| 中国上市时间 | 2017 | 2013 | 2011 |
| 单支上市价格/元 | 5850/支/4mg | 7500/支/2mg | 9800/支/2mg |
| 医保谈判降价后/元 | 4100 (降价 30%) | 4160 (降价 44.53%) | 3950 (降价 59.69%) |
| 用药频次 (假设患者平均体重 55kg) | 黄斑变性前 3 个月每月 2mg/眼/次 (黄斑水肿是前五个月)，后每 2 个月 2mg/眼/次 | 初始 3 个月每个月 0.5mg/眼/次，后每 3 个月 0.5mg/眼/次 | 每月 0.5mg/眼/次，每月一次给药 |
| 年用药数量 (湿性黄斑变性) | 7.5 支 | 6 支 | 12 支 |
| 年用药数量 (糖尿病黄斑水肿) | 8.5 支 | 6 支 | 12 支 |
| 年用药金额/万元 (上市初价格) | 4.39 或 4.97 | 4.5 | 11.76 |
| 年用药金额/万元 (医保降价后) | 3.08 或 3.49 | 2.5 | 4.74 |
| 患者自付金额/万元 | 0.92~2.49 | 0.75~1.25 | 1.42~2.37 |

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

根据弗若斯特沙利文的数据以及我们的测算，以 wAMD、DME 和 DR 三个市场未来的规模及 RC28 的市占率测算出未来的营收规模。由于 DME 和 DR 的市场竞争格局相对较好，因此市占率假设也相对较高。最终，考虑上市成功率及后续竞品降价的可能性，我们预计 RC28 在三个眼科适应症的销售额合计约 27 亿元左右。

表3：RC28 未来营收预测情况

| | 2021E | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 中国 wAMD 患病人数 (万人) | 390 | 400 | 410 | 420 | 430 | 440 | 450 | 470 | 480 | 490 |
| 中国 DME 患病人数 (万人) | 710 | 730 | 750 | 770 | 790 | 810 | 830 | 850 | 870 | 890 |
| 中国 DR 患病人数 (万人) | 3327 | 3418 | 3510 | 3601 | 3693 | 3782 | 3873 | 3964 | 4053 | 4142 |
| 中国 wAMD 市场规模 (亿元) | 32.15 | 39.45 | 48.40 | 59.39 | 66.10 | 73.57 | 81.88 | 91.14 | 101.44 | 112.90 |
| 中国 DME 市场规模 (亿元) | 13.36 | 20.83 | 32.47 | 50.62 | 62.82 | 77.96 | 96.75 | 120.07 | 149.01 | 184.92 |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 中国 DR 市场规模（亿元，估计值） | 8.98 | 15.69 | 24.64 | 36.95 | 49.85 | 63.30 | 79.47 | 98.47 | 120.38 | 145.39 |
| RC28 wAMD 市场占比 | | | | | 2.00% | 2.60% | 3.38% | 4.39% | 5.71% | 7.43% |
| RC28 DME 市场占比 | | | | | 3.50% | 4.55% | 5.92% | 7.69% | 10.00% | 13.00% |
| RC28 DR 市场占比 | | | | | 4.00% | 5.20% | 6.76% | 8.79% | 11.42% | 14.85% |
| RC28 wAMD 适应症销售额（亿元） | | | | | 1.32 | 1.91 | 2.77 | 4.00 | 5.79 | 8.38 |
| RC28 DME 适应症销售额（亿元） | | | | | 2.20 | 3.55 | 5.72 | 9.23 | 14.90 | 24.03 |
| RC28 DR 适应症销售额（亿元） | | | | | 1.99 | 3.29 | 5.37 | 8.65 | 13.75 | 21.59 |
| RC28 总销售总额（亿元） | | | | | 5.51 | 8.75 | 13.86 | 21.89 | 34.44 | 54.01 |
| 按 50%考虑上市成功率后的 RC28 总销售总额（亿元） | | | | | 2.76 | 4.38 | 6.93 | 10.95 | 17.22 | 27.00 |

数据来源：弗若斯特沙利文，招股说明书，东吴证券研究所

5. 盈利预测与估值评级

5.1. 盈利预测：预计公司 2030 年营收将超过 164 亿人民币

- **风湿免疫疾病领域：**泰它西普是目前全球所有已上市以及在研产品中临床治疗效果最好的 SLE 治疗药物，打破长久以来 SLE 患者无有效药物可用的局面，且后续尚有其他六个在研的风湿免疫病适应症，我们预计也将在 2023~2024 年获批上市。无论国内还是海外风湿免疫病患者数量庞大，未满足临床需求长久存在。随着我国风湿免疫科的逐步发展，医生、患者对生物药优势的认知提高及人均支付水平的提升，泰它西普百亿销售额指日可待。
- **肿瘤领域：**作为新一代的肿瘤免疫治疗药物 ADC 在多种实体瘤的优效得到了充分的验证。荣昌生物作为国内最领先的 ADC 药物研发平台，差异化的临床布局抢占了先发优势，RC48 在胃癌和尿路上皮癌已验证了有效性，我们预计将在 2021~2022 年于国内外获批上市。后续涉及的适应症还包括 HER2 低表达实体瘤以及 HER2 阳性胆管癌和非小细胞肺癌。靶向 c-Met 和间皮素的 ADC 药物也已进入临床 I 期，同时今年也会有双抗品种进入临床阶段。根据我们的测算 RC48 在胃癌、尿路上皮癌，以及 HER2 低表达乳腺癌三个适应症 2030 年的销售额将接近 24 亿元。
- **眼科疾病领域：**眼科领域是肿瘤和自免外又一重磅赛道，RC28 是荣昌生物自研的双靶点融合蛋白，糖尿病性黄斑水肿（DME）和糖尿病视网膜病变（DR）两个适应症均于 2021 年进入 II 期临床，老年性湿性黄斑病变（wAMD）适应症预计也在今年进入 II 期临床。作为下一代差异化的双靶眼科用药，RC28 在 DME 和 DR 两个适应症竞争格局良好且研发进度居第一梯队，我们预计 RC28 将于 2024 年~2025 年在国内获批上市，在考虑上市成功率和降价预期的情况下，2030 年销售额预计将达到 27 亿元。

根据前文对药效、竞争格局、市场空间的分析，我们预计荣昌生物三大核心产品泰

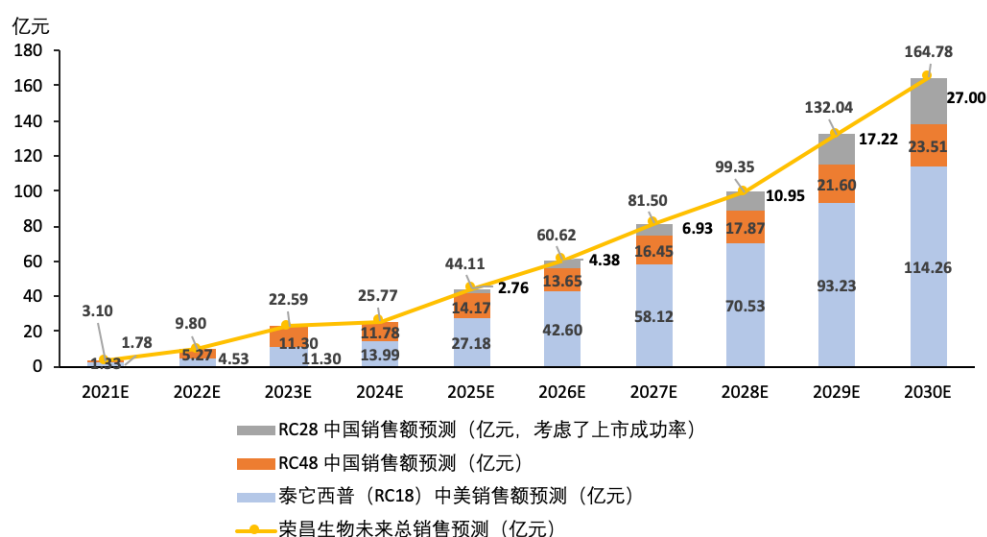
它西普（RC18）、RC48 和 RC28 的销售额在 2030 年将超过 164 亿人民币。其中泰它西普将为公司贡献大部分营收，特别是泰它西普的海外市场收入将成为公司营收的重要组成部分，随着 IgA 肾炎等适应症在海外获批，海外销售额很可能超过国内空间。

表4: 荣昌生物未来营收预测情况

| | 2021E | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 泰它西普（RC18）中美销售额预测（亿元） | 1.78 | 4.53 | 11.30 | 13.99 | 27.18 | 42.60 | 58.12 | 70.53 | 93.23 | 114.26 |
| RC48 中国销售额预测（亿元） | 1.33 | 5.27 | 11.30 | 11.78 | 14.17 | 13.65 | 16.45 | 17.87 | 21.60 | 23.51 |
| RC28 中国销售额预测（亿元，考虑了上市成功率） | | | | | 2.76 | 4.38 | 6.93 | 10.95 | 17.22 | 27.00 |
| 荣昌生物未来总销售预测（亿元） | 3.10 | 9.80 | 22.59 | 25.77 | 44.11 | 60.62 | 81.50 | 99.35 | 132.04 | 164.78 |

数据来源：招股说明书，东吴证券研究所

图 58: 荣昌核心产品 2021~2030 年营收预测



数据来源：东吴证券研究所测算

5.2. 估值评级

我们预计 2021~2023 年公司实现收入 3.10、9.80、22.59 亿，对应归母净利润-8.20、-6.19、-1.32 亿。根据测算，我们预计公司将于 2024 年实现盈利，2025 年归母净利润达到 8.77 亿，对应 PE 49 倍。以 PS 计算，2021~2025 年收入对应的 PS 分别为 138、44、19、17 和 10 倍。

A. 对于具有明显先发优势和技术壁垒的平台型公司，由于三大核心品种均有较高的销售峰值，按 PS 估值法，2030 年可以给予 10 倍 PS，即对应 2030 年市值 1647.8 亿人民币，按 10%折现后对应 2021 年目标市值 635.3 亿人民币（即 738.7 亿港币，人民币兑港币汇率按 1: 0.86 计算）。

B. 根据三大品种的未来销售峰值，即使 2021 年给予 4 倍 PS，2021 年目标市值也可以达到 659.1 亿人民币（766.4 亿港元）。

因此，综上从 PS 估值角度年内或有较大上涨空间，以两年维度看我们认为荣昌生物是一家市值千亿的平台型公司，首次覆盖给予“买入”评级。

6. 风险提示

- 国内风湿免疫病患者对生物药物的认知和接受需要一个过程，这会影响到泰它西普的推广效果和销售放量，因此在部分年度的销售额可能不及我们的预期。
- 核心产品临床实验结果不及预期，如泰它西普或 RC48 或 RC28 等在研产品的临床试验仍在推进当中，尤其海外临床试验存在较多不受控因素，相关临床试验进度和结果存在不及预期的风险。
- 同类产品竞争风险，特别是 RC48-ADC 药物和 RC28 眼科用药随着越来越多竞品上市，市场竞争加剧，可能导致相关产品销售额不及预期。
- 港股交易风险，由于港股没有涨跌停限制，单日波动较大等使得港股交易存在较大风险。

荣昌生物-B 三大财务预测表(人民币兑港币汇率 1: 0.86)

| 资产负债表 (百万元) | | | | | 利润表 (百万元) | | | | |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | 2020A | 2021E | 2022E | 2023E | | 2020A | 2021E | 2022E | 2023E |
| 流动资产 | 2,977 | 2,080 | 1,797 | 2,619 | 营业收入 | 75 | 310 | 980 | 2,259 |
| 现金 | 2,769 | 1,764 | 686 | 678 | 营业成本 | 0 | 49 | 138 | 271 |
| 应收账款 | 102 | 177 | 707 | 1,331 | 营业税金附加 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| 存货 | 66 | 32 | 233 | 268 | 营业费用 | 24 | 202 | 441 | 813 |
| 其他流动资产 | 40 | 106 | 172 | 342 | 管理费用 | 683 | 868 | 980 | 1,229 |
| 非流动资产 | 1,140 | 1,726 | 1,578 | 1,430 | 财务费用 | 29 | 10 | 39 | 73 |
| 长期股权投资 | 13 | 14 | 16 | 17 | 资产减值损失 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 固定资产 | 803 | 1,397 | 1,255 | 1,114 | 投资净收益 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 在建工程 | 0 | 4 | 11 | 17 | 其他收益 | -36 | 0 | 0 | 0 |
| 无形资产 | 143 | 129 | 114 | 100 | 营业利润 | -698 | -820 | -619 | -132 |
| 其他非流动资产 | 182 | 182 | 182 | 182 | 营业外净收支 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 资产总计 | 4,118 | 3,805 | 3,375 | 4,049 | 利润总额 | -698 | -820 | -619 | -132 |
| 流动负债 | 431 | 638 | 828 | 1,633 | 所得税费用 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 短期借款 | 108 | 300 | 426 | 1,122 | 少数股东损益 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 应付账款 | 63 | 78 | 141 | 250 | 归属母公司净利润 | -698 | -820 | -619 | -132 |
| 其他流动负债 | 261 | 261 | 261 | 261 | EBIT | -719 | -825 | -599 | -82 |
| 非流动负债 | 92 | 392 | 392 | 392 | EBITDA | -696 | -700 | -440 | 78 |
| 长期借款 | 0 | 300 | 300 | 300 | 重要财务与估值指标 | | | | |
| 其他非流动负债 | 92 | 92 | 92 | 92 | | 2020A | 2021E | 2022E | 2023E |
| 负债合计 | 523 | 1,030 | 1,219 | 2,025 | 每股收益(元) | -1.42 | -1.67 | -1.26 | -0.27 |
| 少数股东权益 | 0 | 0 | 0 | 0 | 每股净资产(元) | 7.34 | 5.67 | 4.40 | 4.13 |
| | | | | | 发行在外股份(百万 | | | | |
| 归属母公司股东权益 | 3,595 | 2,775 | 2,156 | 2,024 | 股) | 490 | 490 | 490 | 490 |
| 负债和股东权益 | 4,118 | 3,805 | 3,375 | 4,049 | ROIC(%) | -86.5% | -54.8% | -28.7% | -3.1% |
| | | | | | ROE(%) | -19.4% | -29.5% | -28.7% | -6.5% |
| 现金流量表 (百万元) | | | | | 毛利率(%) | 100.0% | 84.1% | 85.9% | 88.0% |
| | 2020A | 2021E | 2022E | 2023E | 销售净利率(%) | -925.5% | -264.3% | -63.2% | -5.8% |
| 经营活动现金流 | -660 | -775 | -1,155 | -623 | 资产负债率(%) | 12.7% | 27.1% | 36.1% | 50.0% |
| 投资活动现金流 | -479 | -710 | -10 | -9 | 收入增长率(%) | 1451.4% | 311.2% | 216.0% | 130.6% |
| 筹资活动现金流 | 3,904 | 482 | -39 | 127 | 净利润增长率(%) | -62.2% | -17.5% | 24.5% | 78.7% |
| 现金净增加额 | 2,765 | -1,004 | -1,204 | -505 | P/E | -61.39 | -52.27 | -69.20 | -325.56 |
| 折旧和摊销 | 0 | 125 | 159 | 159 | P/B | 11.92 | 15.44 | 19.87 | 21.16 |
| 资本开支 | 0 | 584 | -149 | -150 | EV/EBITDA | -57.84 | -59.69 | -97.60 | 560.68 |
| 营运资本变动 | 0 | -91 | -733 | -721 | | | | | |

数据来源：贝格数据，东吴证券研究所

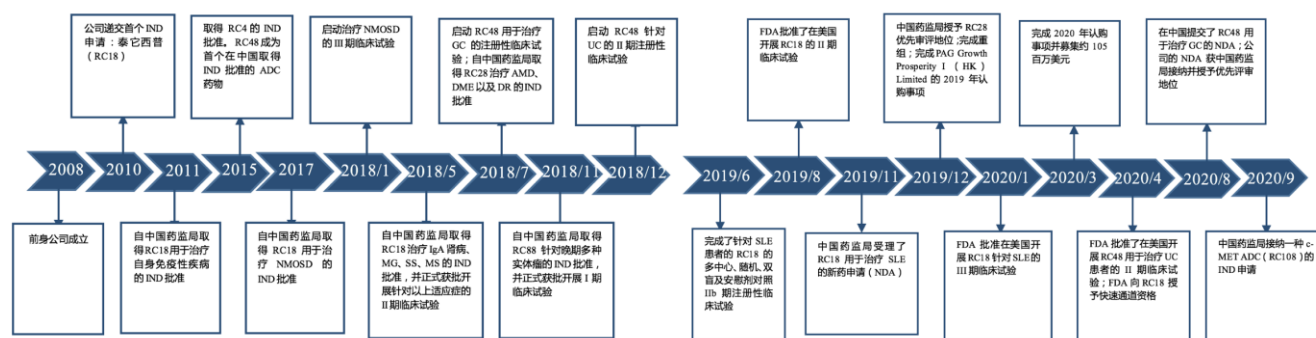
7. 附录

7.1. 公司基本概况

7.1.1. 公司发展历程

荣昌生物成立于 2008 年，是一家正在进入商业化阶段的平台型生物制药公司，致力于发现、开发和商业化创新的、有特色的生物药，用于治疗中国乃至全球多种未被满足的风湿免疫、肿瘤和眼科疾病类医疗需求。

图 59：荣昌生物发展历程



数据来源：公司官网，招股说明书，东吴证券研究所

7.1.2. 公司的管理层构成

公司组建了一支经验丰富且具有国际视野的高级管理团队，成员平均拥有逾 20 年的行业经验，并在创新药物开发、临床开发及商业化方面拥有成功经验，具备全球化竞争能力。公司的联合创始人、首席执行官兼首席科学官房健民博士，是国内生物制药行业为数不多的、在生物创新药从发现到开发再到商业化的整个流程方面拥有成功往绩记录的企业创始人，是三款核心产品 RC18、RC48 和 RC28 的发明者。他曾经在哈佛大学医学院担任博士后研究员专注癌症研究，现在公司担任执行董事、首席执行官兼首席科学官，于生物制药的研发拥有超过 20 年经验和超过 40 项发明专利。

何如意博士现任公司执行董事、首席医学官兼临床研究主管。他曾在美国 FDA 和中国药监局 (CDE) 拥有近 20 年的决策和管理经验，积累并熟知了中国、美国及其他地区的监管审查规定及审批程序的大量专业知识。

图 60：公司管理层构成

| 姓名 | 职务 | 角色及职责 | 个人履历 |
|-------------------|-------------------|--|--|
| 王威东 | 董事长及执行董事 | 集团的整体管理、业务及策略 | 王先生于 2013 年 10 月 30 日获委任为董事并于 2020 年 5 月 22 日调任为执行董事, 并自 2019 年 6 月 21 日担任董事长。他于 1993 年 3 月创办荣昌制药并自其成立起担任其董事长及法定代表人, 于制药业累计超过 27 年经验。 |
| 房健民 | 执行董事、首席执行官兼首席科学官 | 集团的整体管理、业务及策略, 制定本集团的新药研发战略, 领导针对适当靶点、具有技术创新的药物品种的研发工作 | 房博士于 2008 年 10 月 16 日获委任为董事、首席执行官兼首席科学官, 并于 2020 年 5 月 22 日调任为执行董事。房博士为公司的共同创办人, 自公司成立以来, 房博士一直是公司创新的主要驱动力, 监管公司的新药研发工作。他于生物制药的研发拥有超过 20 年经验。他也担任全资附属公司荣昌生物医药研究有限公司、RemeGen Biosciences, Inc. 及荣昌生物香港有限公司的董事。房博士于 1997 年至 2000 年在哈佛大学医学院外科/波士顿儿童医院担任博士后研究员, 专注癌症研究。他于 2012 年 12 月起担任「重大新药创制」国家科技重大专项总体专家组成员。房博士现为上海同济大学生命科学与科技学院分子学教授。他是中国药学会理事, 中国医药生物技术协会「单克隆抗体专业委员会」副主任委员及中国医药创新促进会药物研发专业委员会副主任委员。他拥有超过 40 项发明专利。 |
| 何如意 | 执行董事、首席医学官兼临床研究主管 | 集团的临床需求、医学支持、临床药理、注册合规、药物安全、临床研究及统计的管理 | 何博士于 2020 年 5 月 11 日获委任为董事及于二零二零年五月二十二日调任为执行董事, 并获委任为本公司首席医学官兼临床研究主管。他在中国及美国的医学及制药业拥有超过 33 年经验, 并在美国 FDA 及中国药监局拥有近 20 年的独特决策和管理经验。他自 2018 年 10 月起担任国投招商投资管理有限公司的医药健康首席科学家, 就医药健康范畴的投资决策提供意见。自 2016 年 7 月至 2018 年 10 月, 他为国家食品药品监督管理局药品审评中心的首席科学家, 负责改善其药品审评及批准过程, 并监察有关创新药的安全、效用及质量的评核。 |
| 傅道田 | 总裁 | 集团的整体管理、业务及策略以及集团新药临床前研发、工艺开发、质量管理、药品生产运营管理 | 傅博士于 2019 年 9 月 2 日获委任为本公司总裁。傅博士在中国及美国于生物医药研发有逾 25 年经验。在加入本集团前, 他分别由 2014 年至 2019 年为丽珠医药集团股份有限公司的副总裁及执行董事, 负责生物科技行业研发的战略规划及发展。他于 2012 年 3 月至 2019 年 9 月为珠海市丽珠单抗生物技术有限公司的总经理, 监督其整体管理及营运。傅博士于美国的生物制药行业经过 28 年的培训及工作后返回中国。傅博士担任全球五大生物技术公司之一的 Genzyme Corp. 的研发副总裁, 负责临床阶段项目的 CMC 开发, 并直接参与五种主要生物药的全球启动以及多项研发项目的临床开发。 |
| 温庆凯 | 董事会秘书 | 监督集团的融资活动、内部控制及证券及上市工作 | 温先生在 2020 年 5 月 11 日获委任为公司董事会秘书。他在资本运作及企业管理有超过 16 年经验, 并且目前也担任烟台市和艾迪斯生物医药科技有限公司监事, 负责监督其董事会、业务及运营事宜。于 2004 年 2 月至 2019 年 5 月, 他于荣昌制药担任副总裁, 负责其企业管理、内部控制及资讯科技事宜。他自 2019 年 11 月起获委任为烟台迈百瑞国际生物医药有限公司的董事。 |
| 李嘉 | 首席财务官兼联席公司秘书 | 监督集团的整体财务管理、财务事宜及策略发展 | 李先生于投资银行及企业财务拥有超过 15 年经验。在加入集团前, 他为高盛的执行董事, 专注于医疗方面的交易, 并曾担任海隆控股有限公司的董事会秘书及董事长助理, 以及在亚洲及美国于摩根士丹利、华兴及巴克莱资本担任多个投资银行职位。 |
| Lorne Alan Babiuk | 科学顾问 | 负责向董事会提供独立意见及判断 | Babiuk 博士于免疫学、发病机制、病毒学、分子病毒学及疫苗学的教学及研究有超过 46 年经验。他于 1973 年至 2007 年为萨克其万大学教授及萨克其万大学疫苗及传染疾病组织的行政总裁, 并于 2007 年至 2019 年为阿尔伯塔大学教授。其经验在该领域获广泛认可, 并于 2011 年获得加拿大微生物学家学院的杰出微生物学家奖, 于 2016 年获得全球高教协会联盟 (GCHERA) 的世界农业奖, 并于二零一八年获得加拿大临床微生物学及传染病协会 (CACMID) 的费兹杰罗奖。 |
| Marsha A. Moses | 科学顾问 | 他负责向董事会提供独立意见及判断 | Moses 博士是哈佛医学院的 Julia Dyckman Andrus 教授及波士顿儿童医院血管生物学计划的主任。Moses 博士曾在《科学》、《新英格兰医学期刊》、《细胞》、《PNAS》及《自然通讯》等期刊上发表论文, 并为我们理解调节肿瘤发展及演进的生化及分子机制做出重大贡献。Moses 博士被《美国国家癌症研究所杂志》评为生物标志物医学领域的先驱, 并获选入美国国家科 |

| | | |
|--|--|--------------------|
| | | 学院的医学研究所(美国国家医学院)。 |
|--|--|--------------------|

数据来源：公司官网，招股说明书，东吴证券研究所

7.2. 其他风湿免疫疾病的背景介绍

7.2.1. 系统性红斑狼疮疾病活动程度评分标准

系统性红斑狼疮患者疾病严重程度按照国际通用的 SLEDAI-2K 标准衡量，具体评分标准如下：

图 61: SLEDAI-2K 患者疾病活动指标评分标准

积分 临床表现

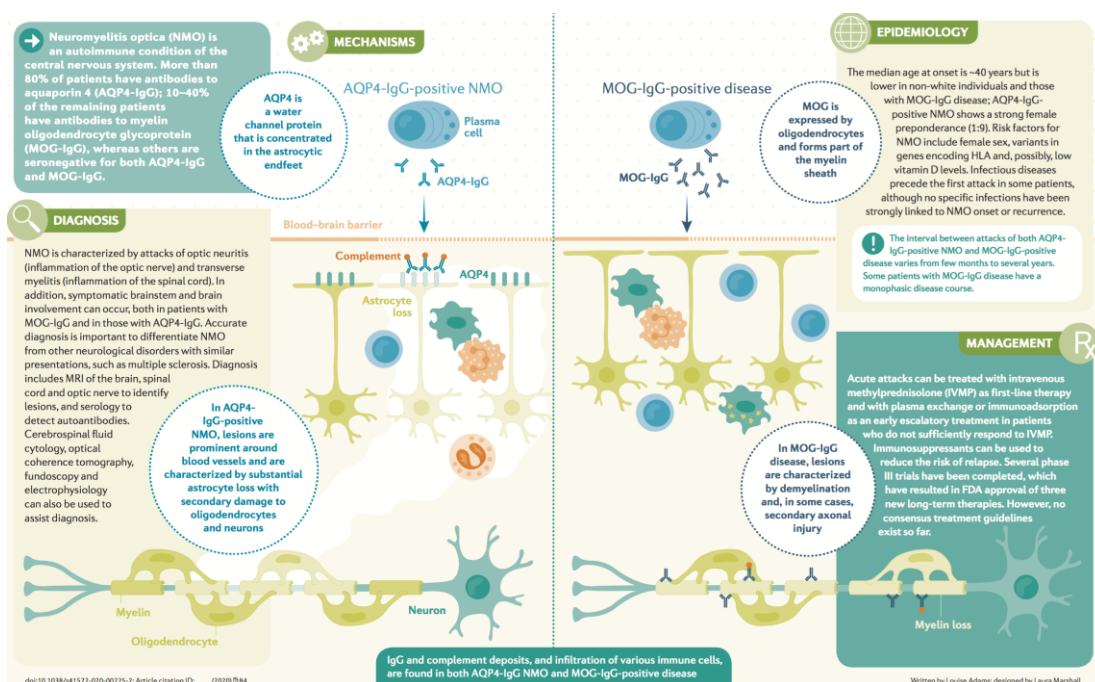
- 8 癫痫发作：最近开始发作的，除外代谢、感染、药物所致
 - 8 精神症状：严重紊乱干扰正常活动。除外尿毒症、药物影响
 - 8 器质性脑病：智力的改变伴定向力、记忆力或其它智力功能的损害并出现反复不定的临床症状，至少同时有以下两项：感觉紊乱、不连贯的松散语言、失眠或白天瞌睡、精神活动增多或减少。除外代谢、感染、药物所致
 - 8 视觉受损：SLE 视网膜病变，除外高血压、感染、药物所致
 - 8 颅神经异常：累及颅神经的新出现的感觉、运动神经病变
 - 8 狼疮性头痛：严重持续性头痛，麻醉性止痛药无效
 - 8 脑血管意外：新出现的脑血管意外。应除外动脉硬化
 - 8 脉管炎：溃疡、坏疽、有触痛的手指小结节、甲周碎片状梗塞、出血或经活检、血管造影证实
 - 4 关节炎：2 个以上关节痛和炎性体征（压痛、肿胀、渗出）
 - 4 肌炎：近端肌痛或无力伴 CPK/醛缩酶升高，或肌电图改变或活检证实
 - 4 管型尿：HB、颗粒管型或 RBC 管型
 - 4 血尿：>5RBC/HP，除外结石、感染和其它原因
 - 4 蛋白尿：>0.5g/24h，新出现或近期增加
 - 4 脓尿：>5 个 WBC/HP，除外感染
 - 2 脱发：新出现或复发的异常斑片状或弥漫性脱发
 - 2 新出现皮疹：新出现或复发的炎症性皮疹
 - 2 黏膜溃疡：新出现或复发的口腔或鼻黏膜溃疡
 - 2 胸膜炎：胸膜炎性胸痛伴胸膜摩擦音、渗出或胸膜肥厚
 - 1 发热：>38℃，需除外感染因素。
 - 1 血小板降低 < 100×10⁹ / L
 - 1 白细胞减少 < 3×10⁹ / L，需除外药物因素
- SLEDAI2000 积分对 SLE 病情的判断：**
- 0~4 分** 基本无活动；
 - 5~9 分** 轻度活动；
 - 10~14 分** 中度活动；
 - ≥15 分** 重度活动。

数据来源：The Journal of Rheumatology，东吴证券研究所

7.2.2. 视神经脊髓炎疾病特征介绍

视神经脊髓炎(NMO)是一种免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统(CNS)炎性脱髓鞘疾病。患者体内会出现大量水通道蛋白4抗体(AQP4-IgG)，AQP4是中枢神经系统中最多的水通道蛋白，患者体内产生的自身抗体攻击AQP4从而造成该蛋白水平降低，神经细胞遭到破坏，患者正常的神经冲动传导受损。NMO临床上多以严重的视神经炎(ON)和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎(LETM)为特征表现，常于青壮年起病，女性居多，复发率及致残率高。

图 62：视神经脊髓炎疾病特征



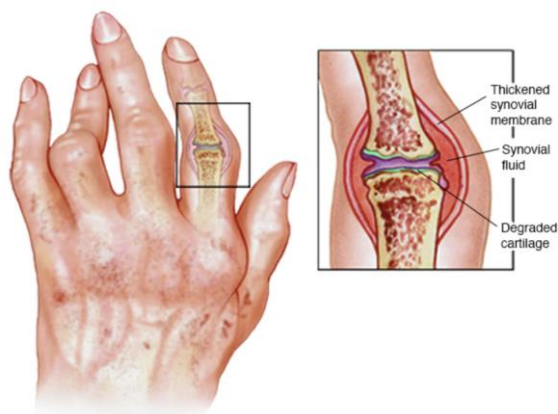
数据来源：Nature review，东吴证券研究所

7.2.3. 类风湿性关节炎疾病特征介绍

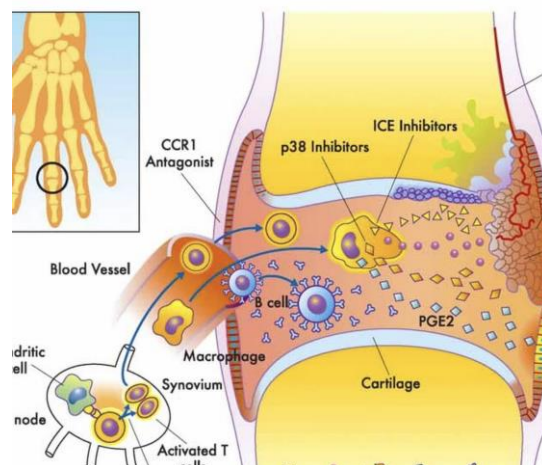
类风湿性关节炎(RA)是一种慢性系统性风湿免疫疾病。其成因为机体自身的免疫系统对关节组织及细胞错误地进行攻击，从而导致炎症以及关节滑膜(synovium)的增厚，破坏关节处的软骨及骨组织。同时，肌腱及其他保持关节连接的组织会变松散而被拉伸，导致关节处变形，RA多侵犯手指、膝盖等关节，且损伤一旦形成即不可逆，患者生活质量受到严重影响。此外作为一种系统性风湿免疫疾病，RA患者身体多个组织如关节、皮肤、眼睛、肺、心脏和血管等均会发生损伤。

图 63：类风湿性关节炎患者关节结构变化示意图

图 64：类风湿性关节炎患者关节局部免疫浸润



数据来源: britannica.com, 东吴证券研究所

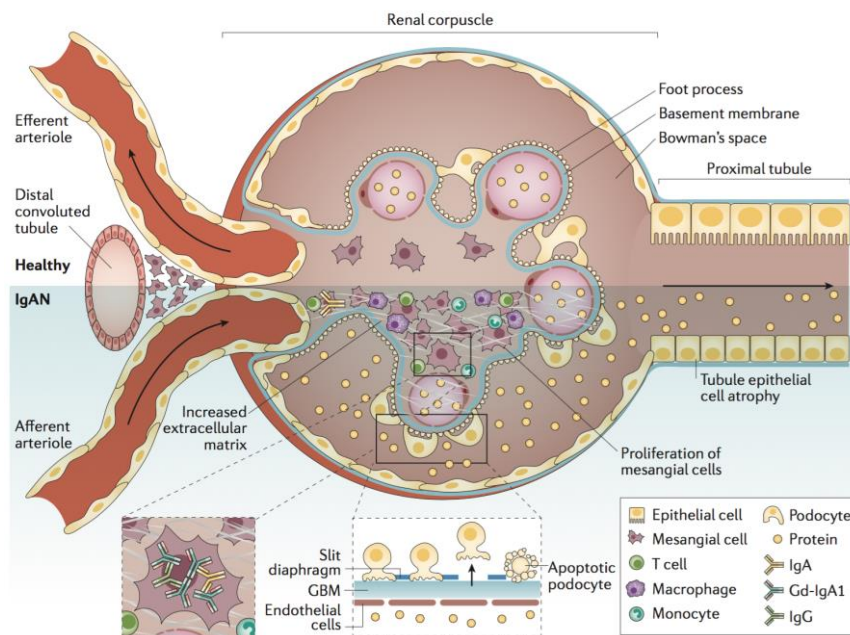


数据来源: nsacupuncture.com, 东吴证券研究所

7.2.4. IgA 肾炎疾病特征介绍

IgA 肾炎 (IgA nephropathy): 是全世界最常见的原发性肾小球肾炎, 这是一种自身免疫性疾病, 表明免疫抑制治疗可能潜在地有助于临床缓解。IgA 肾病患者在肾小球膜中有 IgA 抗体呈颗粒状的沉积。这是由于两种免疫球蛋白分支之一的 IgA1, 一部分位于特殊的富脯氨酸铰链区的丝苏氨酸 O-端糖基化的蛋白分子异常。这些糖基缺失导致组织中的 IgA 分子聚合, 特别是在肾小球膜。IgAN 表现为复发性血尿和/或蛋白尿, 通常在非特异性的上呼吸道感染以后就会出现, 而链球菌性的肾小球肾炎则通常在原发性感染后数周才会出现血尿; 少数情况下胃肠道感染或尿道感染也可以称为诱发因素。所有这些炎症都会激活黏膜反应, 从而产生 IgA 抗体。随着研究的进展发现, IgAN 的自然病程为非良性, 并且可能导致肾功能的严重恶化。大约 20-40% 的 IgAN 患者将在 10-20 年内发展为终末期肾脏疾病 (ESRD), 或需要进行肾脏替代治疗。大量的全身性疾病都和 IgA 肾病有关, 比如肝脏衰竭, 腹腔疾病, 关节炎, Reiter 综合征, 强制性脊椎炎和 HIV。因此, 寻找预防患者肾脏衰竭的最佳策略至关重要。

图 65: IgA 肾炎发病机理



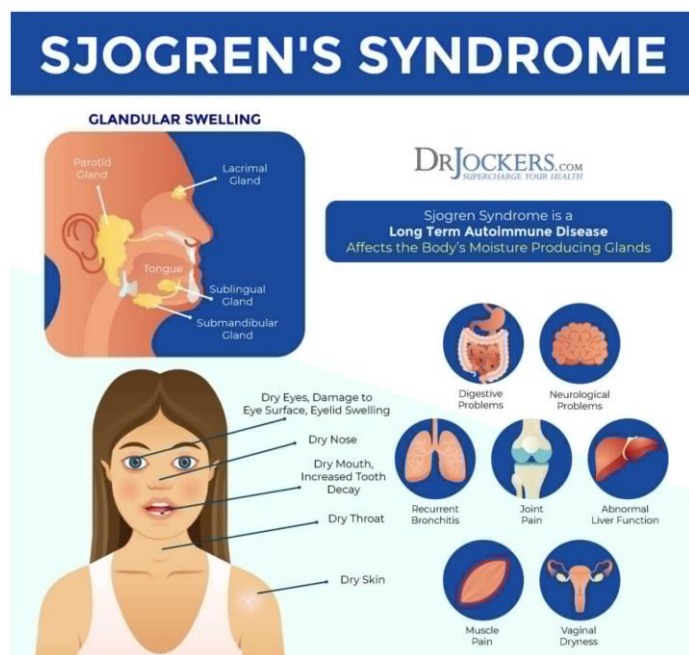
数据来源：Nature review， 东吴证券研究所

7.2.5. 干燥综合症疾病特征介绍

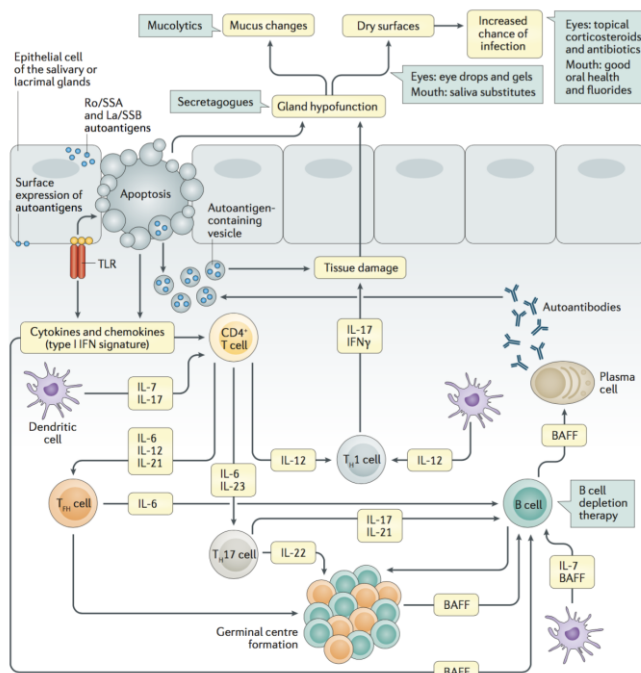
干燥综合征(SS): 是一个主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病, 又名自身免疫性外分泌腺体上皮细胞炎或自身免疫性外分泌病, 该病的患者其自身的免疫系统错误的对自身功能正常的细胞进行攻击, 并引发炎症。临床表现分为局部唾液腺和泪腺受损功能下降而出现口干、眼干外, 和系统性由于外分泌腺及腺体外其他器官的受累而出现多系统损害的症状, 包括关节炎、肾炎、血细胞减少、肺炎和血管炎。SS 的发病机制是多步骤过程, 在遗传易感个体中由环境因素(最可能是病毒)触发从而激活黏膜上皮细胞。该过程导致固有免疫和适应性免疫系统之间持续相互作用刺激自身反应性 B 细胞, 产生自身抗体, 构成免疫复合物, 扩大 α 干扰素的生成, 引起免疫系统激活的环路, 并导致唾液腺、泪腺及其他组织的慢性炎症。出现腺体外表现的原因可能包括: 自身免疫性外分泌腺体病, 类似于唾液腺的病变, 比如间质性肾炎、胆汁性胆管炎; 免疫复合物沉积, 比如冷球蛋白血症性血管炎; 结外淋巴细胞增生, 比如淋巴细胞型间质性肺炎。靶组织内 B 细胞受到长期刺激可能促进淋巴瘤生成。

图 66: 干燥综合征临床表现

图 67: 干燥综合征发病机理



数据来源: drjockers.com, 东吴证券研究所

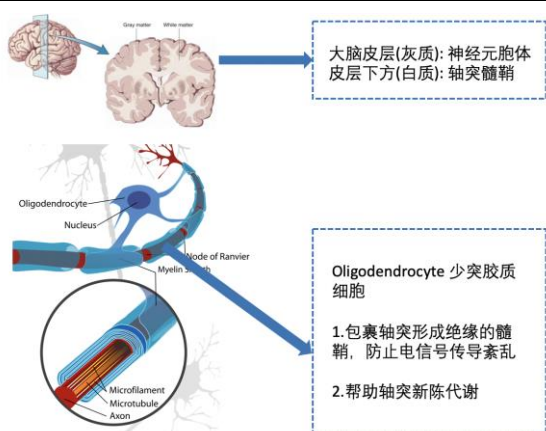


数据来源: Nature review, 东吴证券研究所

7.2.6. 多发性硬化症疾病特征介绍

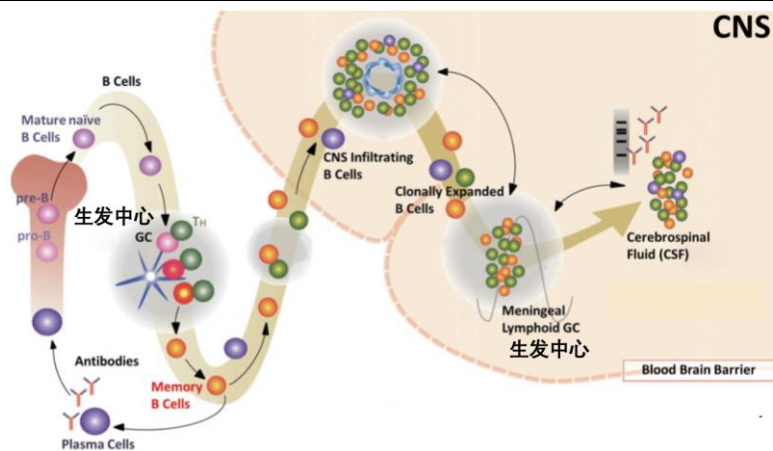
多发性硬化症 (MS): 是一种中枢神经脱髓鞘疾病。大脑内神经元拥有长长的轴突负责神经电信号的传导, 轴突外侧被少突胶质细胞包裹形成髓鞘, 帮助轴突代谢。髓鞘的另一个重要功能类似电线的绝缘层, 防止神经信号传导的紊乱。而 MS 患者大脑内的髓鞘受到免疫系统的攻击被破坏 (大脑内的自身反应性 B 细胞有 2 个来源: 一种是从外周血中进入, 一种是在大脑中扩增产生的, 抗 B 细胞增殖是治疗 MS 的潜在机制), 电信号传导紊乱, 造成一系列严重的疾病。MS 患者会出现运动、感觉神经异常, 造成肢体的瘫痪, 视觉听觉障碍等。

图 68: RC28 结构示意图



数据来源: Nature, 东吴证券研究所

图 69: Fc 段延长抗体半衰期的机制

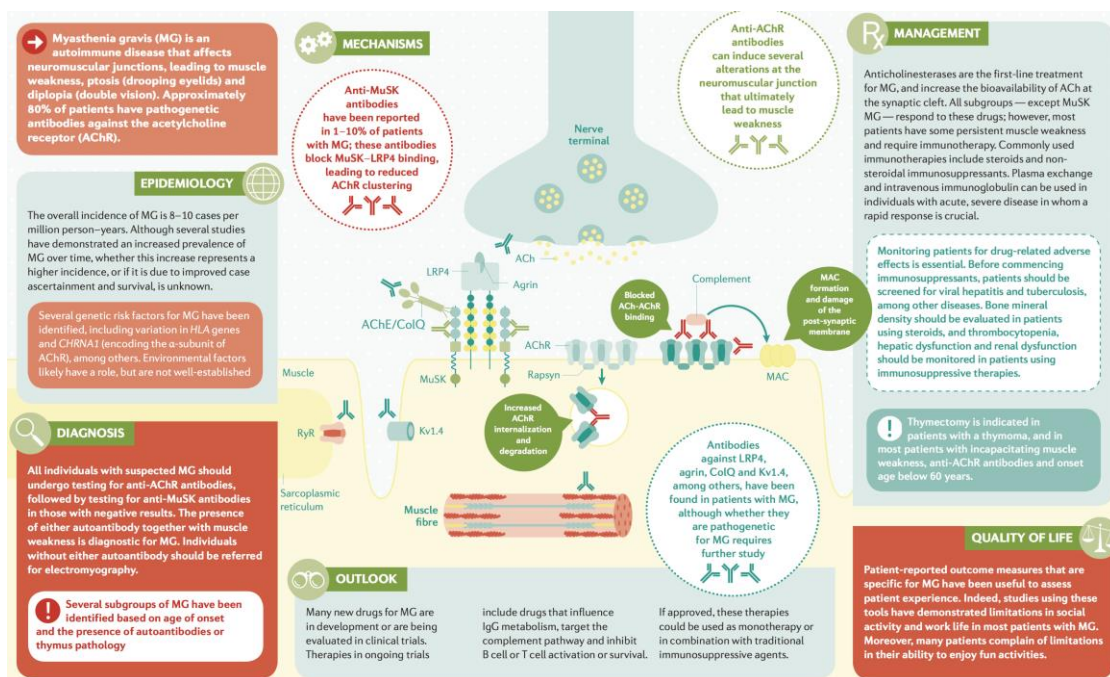


数据来源: Curr. Opin. Imm., 东吴证券研究所

7.2.7. 重症肌无力疾病特征介绍

重症肌无力也是一种风湿免疫疾病，患者体内产生大量针对乙酰胆碱受体(AchR)的自身抗体。Ach-AchR 的相互作用控制着神经-肌肉接头的信号传导，确保肌肉能够按照神经信号指示完成收缩和舒张，维持人体正常运动。重症肌无力患者体内，大量的自身抗体和 AchR 结合，使得 Ach 无法顺利完成信号传导，肌肉无法正常收缩，从而造成患者肌无力、眼睑下垂、视物模糊、易疲劳、咀嚼无力、吞咽困难等，患者余生非常痛苦。

图 70：重症肌无力疾病特征



数据来源：Nature review，东吴证券研究所

7.3. 关于泰它西普的患者援助策略

为了增加 SLE 患者对泰它西普的可及性，荣昌推出一系列优惠计划：

➤ “爱早享”购药优惠

在新药到货前患者仅需支付 199 元，即可获得总价值 4000 元理赔福利券（500 元 × 8 张），每位患者仅有一次购买机会，每张券仅限使用一支泰它西普。

➤ 患者援助计划

援助对象为符合医学条件的低保和低收入的患者在临床使用 16 支泰它西普药品治疗后，根据检查结果，并经项目医院医生评估，确需泰它西普进一步治疗，并经项目办公室审核通过后，可凭医生处方领取 32 支援助药品。项目执行期间，患者可以按照此方案多次申请，当项目医生认为患者不适合继续使用泰它西普或患者自愿退出时，项目终止。

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>