



太平洋证券
PACIFIC SECURITIES

2023-11-15

公司深度报告

买入/首次

君实生物(688180)

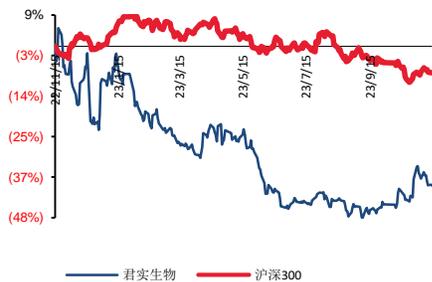
目标价: 59.21

昨收盘: 42.14

医药生物 生物制品

大分子创新药出海领军企业，优质管线稳步推进

■ 走势比较



■ 股票数据

总股本/流通(百万股)	986/504
总市值/流通(百万元)	41,537/21,231
12个月最高/最低(元)	72.41/35.95

证券分析师: 周豫

E-MAIL: zhouyua@tpyzq.com

执业资格证书编码: S1190523060002

证券分析师: 霍亮

E-MAIL: huoliang@tpyzq.com

执业资格证书编码: S1190523070002

研究助理: 戎晓婕

E-MAIL: rongxj@tpyzq.com

一般证券业务登记编号: S1190123070050

君实生物是中国大分子创新药出海的领军企业

- 君实生物成立于2012年, 2018年12月港交所上市, 2020年7月科创板上市。公司目前有3款商业化产品(拓益、君迈康及VV116), 两款单抗获FDA批准上市(JS016、特瑞普利单抗)。

现阶段公司存在三大预期差

- 海外和国内营收均存在边际改善。**1) PD-1海外市场, 特瑞普利单抗被FDA批准上市, 在美能以孤儿药高定价, 并加速全球范围的商业化, 公司可通过里程碑收入和销售分成获得稳定现金流。2) PD-1国内市场, 医保适应症增加、获批适应症扩大, 拓益有望进一步放量。3) 其他产品增厚收入: JS004 (BTLA)、昂戈瑞西单抗、君迈康、JS005 (IL-17A)。
- 研发和销售效率提升, 亏损逐渐收窄。**1) 临床研究及服务费用减少, 驱动研发费用整体降低, 并将资源集中到关键项目。2) 临床执行效率大幅度提升。3) 商业化团队执行和销售效率提高, 销售费用率降低。4) 2023Q3扣非归母净利润为-3.88亿元, 连续第三个季度收窄。
- 多款在研管线具有FIC或Me-Better潜力。**1) FIC产品JS004 (BTLA) 联合特瑞普利单抗用于LS-SCLC放化疗后巩固治疗进入Ph3, 中国目标患者约4万/年。2) JS105 (PI3K α) 针对PIK3CAm乳腺癌和子宫内膜癌, 中国目标患者约15万/年。3) JS107 (CLDN18.2 ADC) 正在进行胰腺癌和实体瘤的两项临床1期研究。4) 用于混合型高脂血症的siRNA药物JS401, 是国内首款进入临床ANGPTL3小核酸药物。

公司近期值得关注的催化剂如下

- 特瑞普利单抗:** 1) 国内: 2023年底, 新增3项适应症纳入医保; 2024H1, 4项sNDA获NMPA批准; 2) 海外: 2024Q2-Q3, ESCC和NPC获EMA和MHRA批准, NPC获新加坡、澳大利亚批准。**JS004 (BTLA):** 1) 2023ASH, PD-1耐药霍奇金淋巴瘤具体数据读出; 2) 2025年底, PD-1耐药霍奇金淋巴瘤递交NDA。**昂戈瑞西单抗 (PCSK9):** 2024H1, 获NMPA批准。

盈利预测: 我们预测公司2023/24/25年营业收入为11.96/23.15/35.61亿元, 归母净利润为-20.12/-11.69/-0.94亿元。DCF模型和NPV模型纳入5款产品(拓益、君迈康、昂戈瑞西单抗、JS004、JS005)的中国收入, JS004的海外收入, 特瑞普利单抗的海外许可收入。目标市值为563.59亿元, 对应股价为59.21元。首次覆盖, 给予“买入”评级。

风险提示

研发不及预期风险；医保谈判不及预期风险；医药行业政策超预期风险

■ 盈利预测和财务指标：

	2022	2023E	2024E	2025E
营业收入(亿元)	14.53	11.96	23.15	35.61
(+/-%)	—	-0.18	0.94	0.54
归母净利润(亿元)	-23.88	-20.12	-11.69	-0.94
(+/-%)	—	—	—	—
摊薄每股收益(元)	-2.42	-2.04	-1.19	-0.10
市盈率(PE)	—	—	—	—

资料来源：携宁，太平洋证券，注：摊薄每股收益按最新总股本计算

目录

一、 中国大分子创新药出海的领军企业	6
(一) 君实生物:大分子新药出海的先行者	6
(二) 七大核心技术平台有望提供早期优质管线	9
(三) 现阶段公司存在三大预期差	10
(四) 未来 12 个月催化剂丰富	13
二、 特瑞普利单抗为肿瘤领域基石，首个 FDA 批准的国产 PD-1	13
(一) 2024 年特瑞普利单抗获批适应症有望达到 10 项	13
(二) 特瑞普利单抗推进前线用药，围手术期 NSCLC 全球第一梯队	14
(三) NPC 获 FDA 批准，正式打开海外市场大门	16
(四) 海外市场持续拓展，为公司带来充沛现金流	18
三、 肿瘤管线：BTLA 进入 3 期，PI3KA 有 ME-BETTER 价值	19
(一) JS004 是 BTLA 单抗的 FIC，与 PD-1 具有协同效应	19
(二) JS004 启动 LS-SCLC 的 3 期临床，PD-1 耐药淋巴瘤早期数据优秀	21
(三) JS105：潜在的 PI3KA 选择性抑制剂 BIC	25
(四) JS107、JS207 等其他早期管线值得关注	29
四、 心血管管线：PCSK9 单抗即将实现商业化，ANGPTL3 初步验证 SIRNA 平台	31
(一) 中国血脂异常患病率高，未满足临床需求巨大	31
(二) PCSK9 单抗具有价格优势，昂戈瑞西单抗预计 2024H1 上市	34
(三) ANGPTL3 是深具潜力的降脂新靶点，公司 siRNA 药物国内领先	36
五、 抗感染和自免领域已实现商业化产品	38
(一) 君迈康：携手迈威抢占 TNFA 类似物市场	38
(二) JS005：IL-17A 市场渗透率有待提升，已启动银屑病 3 期临床	39
(三) VV116：新冠特效药已实现商业化，进入 2200 家医院	41
(四) JS010：首款 CNS 管线，CGPR 单抗已启动临床	43
六、 盈利预测及估值	44
七、 风险提示	45

图表目录

图表 1: 君实生物发展历史	6
图表 2: 君实生物股权结构	7
图表 3: 君实生物管理层具有丰富的创新药研发经验和商业化经验	7
图表 4: 君实生物研发管线涵盖多种疾病领域	8
图表 5: 君实生物主要对外合作交易	9
图表 6: 君实生物核心技术平台	10
图表 7: 公司营收主要来自药品销售和技术许可 (百万元)	11
图表 8: 2023 前三季度拓益贡献公司 75% 的药品销售收入	11
图表 9: 拓益分季度销售情况 (百万元)	11
图表 10: 2023Q3 研发费用同比降低 22% (百万元)	12
图表 11: 临床研究及技术服务费占研发费用 60%-80%	12
图表 12: 公司销售费用率显著降低	12
图表 13: 公司单季度亏损收窄 (百万元)	12
图表 14: 君实生物核心催化剂	13
图表 15: 特瑞普利单抗临床管线布局	14
图表 16: 中国五大癌症分期分布	15
图表 17: 特瑞普利单抗围手术/辅助治疗管线	15
图表 18: 可切除非小细胞肺癌患者基于 ICI 治疗的生物学原理	15
图表 19: 围手术期 NSCLC 获批及临床后期阶段产品	16
图表 20: JUPITER-02 研究 PFS	17
图表 21: JUPITER-02 研究 OS	17
图表 22: 美国孤儿药法案的关键条款	17
图表 23: COHERUS 预测特瑞普利单抗 NPC 适应症销售峰值为 2 亿美元	18
图表 24: 欧美 ESCC 治疗的获批/受理 PD-1 产品	19
图表 25: JS004 (BTLA) 的临床布局	20
图表 26: HVEM-BTLA 通路	20
图表 27: 靶向 BTLA 的在研产品	21
图表 28: JS004 (BTLA) 联合特瑞普利单抗在 IO 初治 ES-SCLC 患者中 ORR 为 40%	21
图表 29: 免疫疗法和放射疗法之间的协同作用	22
图表 30: LS-SCLC 治疗指南	23
图表 31: 免疫疗法用于不可切除 LS-SCLC	24
图表 32: JS004 单药或与特瑞普利单抗联合用于复发难治性淋巴瘤的 I 期研究	25
图表 33: PI3K/AKT/MTOR 信号通路	26
图表 34: I 类 PI3K 家族	26
图表 35: 已上市/适应症撤回的 PI3K 抑制剂	27
图表 36: ALPELISIB 联合氟维司群治疗将患者 MPFS 延长 5.3 个月	28
图表 37: ALPELISIB 和 INAVOLISIB 选择性对比	28
图表 38: INAVOLISIB 的主要 PH3 临床	28
图表 39: 海外 PI3KA 抑制剂竞争格局	29
图表 40: 国内 PI3KA 抑制剂竞争格局	29
图表 41: 具有 CLAUDIN 18.2 表达的主要癌症	30
图表 42: 处于临床阶段的 CLDN18.2 ADC 产品	31
图表 43: 血脂异常的临床分类	32
图表 44: 降低血脂的治疗策略	33
图表 45: 降脂达标策略推荐	34
图表 46: 国内降低血脂药物竞争格局	35

图表 47: 昂戈瑞西单抗疗效结果 (LDL-C)	36
图表 48: 靶向 ANGPTL3 竞争格局	37
图表 49: ARO-ANG3 降低混合型血脂异常患者 LDL-C (ARCHES-2)	37
图表 50: ARO-ANG3 降低 HoFH 患者 LDL-C (GATEWAY)	37
图表 51: JS401 猴原代肝细胞自由摄取活性和 FIC 分子相当	38
图表 52: JS401 转基因小鼠蛋白抑制活性和 FIC 分子相当	38
图表 53: 已获批阿达木单抗类似物	39
图表 54: 司库奇尤单抗注射液渗透率逐步提升	40
图表 55: 国内靶向 IL-17A 的竞争情况	41
图表 56: JS005 的临床布局	41
图表 57: VV116 基本信息	42
图表 58: JT001-010 研究	42
图表 59: JT001-015 研究	42
图表 60: 君实生物 DCF 模型 (单位: 亿元)	44
图表 61: 君实生物 NPV 模型 (单位: 亿元)	45

一、中国大分子创新药出海的领军企业

(一) 君实生物:大分子新药出海的先行者

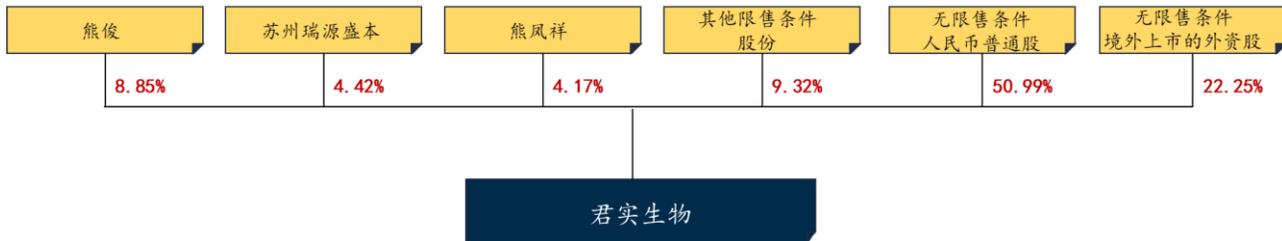
君实生物是中国创新药出海的领军企业之一，两款单抗产品已获 FDA 批准上市。君实生物是一家创新驱动型生物制药公司，具备完整的从创新药物的发现和开发、在全球范围内的临床研究、大规模生产到商业化的全产业链能力。2012 年，君实生物注册成立，2015 年在新三板挂牌。2018 年 12 月，君实生物的核心产品特瑞普利单抗获 NMPA 批准上市，用于黑色素瘤的二线治疗，为首款获批的国产 PD-1 单抗。同年，君实生物在港交所上市。2020 年 7 月，君实生物在科创板上市。2021 年 2 月，公司产品 etesevimab (JS016) 获得 FDA 紧急使用授权用于治疗 COVID-19。2023 年 10 月 27 日，特瑞普利单抗用于鼻咽癌 (NPC) 适应症获 FDA 批准上市，这是首款获 FDA 批准的国产 PD-1 单抗。

图表 1: 君实生物发展历史



资料来源: 资料来源: 公司官网, 公司招股书, 太平洋研究院整理

实控人持股比例 8.9%。根据君实生物 2023 年半年报, 截止 2023 年 6 月底, 公司总股数 9.86 亿股, 有限售条件股份占比为 26.76%, 其中公司董事长、控股股东和实际控制人熊俊持股 8.85%, 苏州瑞源盛本持股 4.42%, 熊凤翔持股 4.17%; 公司无限售条件股份占比为 73.24%, 其中无限售条件人民币普通股 50.99%, 无限售条件境外上市的外资股 22.25%。

图表 2：君实生物股权结构


资料来源：公司官网，公司科创板招股书，太平洋研究院整理

公司管理团队具有丰富的创新药研发和商业化经验。CEO 李宁博士曾就职于美国 FDA，曾担任赛诺菲集团副总裁兼亚洲区药政与医学政策主管，在临床研究与药品科学审评领域拥有丰富的经验。副总经理/全球研发总裁邹建军博士，负责公司全球的研究与开发工作。邹建军博士在肿瘤临床治疗、抗肿瘤药物研发和新药临床研究等领域拥有近 30 年丰富经验，曾在恒瑞医药担任副总经理、首席医学官。商业化方面，联席首席执行官李聪先生，负责商业化领域相关工作。李聪先生在制药行业拥有约二十年经验，曾担任诺和诺德（中国）上海销售主管，通化东宝华东总经理。

图表 3：君实生物管理层具有丰富的创新药研发经验和商业化经验

姓名	职位	背景
李宁博士	首席执行官/总经理 (负责业务策略及管理运营)	李宁博士曾就职于美国 FDA，历任审评员、资深审评员、GCP 临床审评官、审评主管、分部主任等职。加入君实生物前，李宁博士曾担任赛诺菲集团副总裁兼亚洲区药政与医学政策主管，在临床研究与药品科学审评领域拥有丰富的经验。
李聪先生	联席首席执行官 (负责商业化领域相关工作)	李聪先生在制药行业拥有约二十年经验。李聪先生曾先后担任原上海铁道医学院基础部病理解剖学讲师，诺和诺德（中国）上海销售主管，通化东宝华东大区经理、销售总监、总经理助理、总经理。2019 年至今，李聪先生担任苏州兰鼎生物董事兼总经理，以及苏州兰鼎生物上海分公司负责人。
张卓兵先生	副总经理 (创始人之一)	张卓兵先生在制药行业拥有 20 年以上经验。加入君实生物前，他曾担任加拿大 Viron Therapeutics 科研人员，南京先声药物研究院生物药物研究所副所长。
姚盛博士	高级副总 (TopAlliance 的首席执行官、董事)	姚盛博士曾任约翰霍普金斯大学医学院皮肤科研究员、耶鲁大学人类和转化免疫学系研究助理科学家、阿斯利康附属公司 Amplimmune 的高级科学家（负责肿瘤免疫及自身免疫性疾病抗体研究项目）。
邹建军博士	副总经理/全球研发总裁 (负责公司全球的研究与开发工作)	邹建军博士在肿瘤临床治疗、抗肿瘤药物研发和新药临床研究等领域拥有近 30 年的丰富经验。从 1995 年到 2005 年，邹建军博士作为一名肿瘤科医生在三级甲等医院工作了 10 年。邹建军博士曾在恒瑞医药，担任副总经理、首席医学官，负责全球创新药的临床开发。
王刚博士	工业事务高级副总裁/首席质量官 (负责生产质量及相关工作)	王刚博士深耕医药行业三十余年，拥有 20 年以上生物制品 CGMP 及生物制品包括细胞和基因治疗产品评审、生产、批准前检查、CGMP 合规检查、监管领域的从业经验，曾任职于 CFDA、FDA，担任 CDE 负责合规和检查的首席科学家、FDA 驻华办公室助理主任等职务。王刚博士曾任药明生物上海质量部副总裁。
Patricia KEEGAN 博士	首席医学官 (负责临床开发项目的领导和管理)	Keegan 博士在肿瘤治疗、临床研究和药政监管等方面拥有超过 30 年的经验。Keegan 博士在美国 FDA 工作 30 年，历任肿瘤产品部医学审评官、临床试验设计和分析部副部长、肿瘤产品部部长，她在 FDA 的最后任职是肿瘤卓越中心副主任。

资料来源：公司官网，太平洋证券整理

君实生物管线覆盖多领域疾病，在研产品约 30 项，临床早期 20+ 项。公司在研产品管线覆盖五大治疗领域，包括恶性肿瘤、自身免疫系统疾病、慢性代谢类疾病、神经系统类疾病以及感染类疾病。其中，公司正在销售的药物共 3 项（拓益、君迈康及 VV116）。截止 2023 年 8 月 30 日，

公司有近 30 项在研产品处于临床试验阶段，超过 20 项在研产品处在临床前开发阶段。

图表 4：君实生物研发管线涵盖多种疾病领域



资料来源：公司 2023 中报，太平洋证券整理

公司积极开展对外合作，多项海外授权验证其研发能力，并通过 license-in 和成立合资公司模式拓展管线。2020 年 5 月，君实生物与礼来达成 etesevimab (JS016) 的对外合作。2021 年 2 月以来，公司核心产品特瑞普利单抗，北美、中东和北非、东南亚、拉美/印度/南非等地区，分别与 Coherus、Hikma、康联达生技、瑞迪博士实验室达成合作协议。阿达木单抗生物类似药君迈康，与 Binnopharma Group 在俄罗斯和欧亚经济联盟国家地区达成合作。此外，君实生物从 Anwita、微境生物、Revitope 等引进早期管线，并与润佳医药、微境生物等成立合资公司进行产品开发。

图表 5：君实生物主要对外合作交易

日期	项目	靶点	合作伙伴	产品阶段 (达成合作时)	首付款	里程碑付款	特许权使用费	权益地区
License-out								
2020.05	JS016	S蛋白	礼来	临床前	0.1亿美元	2.45亿美元	销售净额两位数百分比	大中华地区外
2021.02	特瑞普利单抗	PD-1	Coherus	上市	1.5亿美元	3.8亿美元	销售净额20%	美国和加拿大
	JS006/JS018-1	TIGIT/IL-2		Ph1/临床前	0.35亿美元	2.55亿美元	销售净额18%	美国和加拿大
2022.12	特瑞普利单抗	PD-1	Hikma	上市		1,200万美元	销售净额近20%的阶梯分成	中东和北非地区共20个国家
2023.03	特瑞普利单抗	PD-1	康联达生技	上市		1、成立合资公司ExcelImab, 非货币出资, 获40%股权; 2、452万美元的里程碑款项	销售净额一定比例	东南亚地区9个国家
2023.05	特瑞普利单抗	PD-1	瑞迪实验室	上市		7.283亿美元(首付款、里程碑付款和扩展区域的潜在合作款)	销售净额两位数百分比	拉丁美洲、印度、南非
2022.12	君迈康	TNF α	Binnopharm Group	上市				俄罗斯和欧亚经济联盟国家地区
2023.07	昂戈瑞西单抗	PCSK9	植恩生物	NDA受理				中国大陆地区
License-in								
2019.06	JS014	IL-21	Anwita	临床前	200万美元	6450万美元		大中华区
2020.07	基于Revitope自身双抗原导向T细胞嵌合活化技术平台 (TEAC), 针对公司所挑选靶点设计5组不同的TEAC肿瘤免疫疗法药物			Revitope Oncology	临床前		首付款+每个分子1.6 亿美元的里程碑付款和销售分成进行1000 万美元的直接股权投资	全球
2020.09	JS110	XP01	微境生物	临床前	3,600万元	4.36亿元	销售净额50%	全球
	JS111	EGFR ex20ins		临床前				
	JS112	Aurora-A		临床前				
	JS113	EGFR 4th Gen		临床前				
2020.08	JS018	IL-2	志道生物	临床前	2,100 万元	9.38 亿元	销售净额6-8%	全球
2020.11	Anti-HSA-IL-2N α 系列产品	IL-2	Anwita	临床前	200万美元	8,600万美元	销售净额个位数	大中华区
2020.11	JS116	KARS	华建未来	临床前				亚洲国家和地区
	JS120	IDH1		临床前				
2022.03	JS121	SHP2	微境生物	临床前				
	JS122	FGFR2		临床前				
	JS123	ATR		临床前				
成立合资公司								
2020.08	Senaparib (IMP4297)	PARP	英派药业	Ph3	成立合资公司君派英实, 双方分别拥有合资公司50%股权			中国大陆及香港、澳门特别行政区
2020.09	JS019	CD39	恩瑞尼	临床前	成立合资公司科博瑞君, 双方分别拥有合资公司50%股权			
2021.04	JS104/JS105	Pan-CDK/P13K α	润佳医药	临床前	成立合资公司君实润佳, 双方分别拥有合资公司50%股权			

资料来源：公司官网，公司科创板招股书，公司向特定对象发行股票募集说明书，太平洋证券整理

(二) 七大核心技术平台有望提供早期优质管线

君实生物的七大技术平台成为创新的源泉。根据招股书，2020 年公司的核心技术平台包括四个，抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台，人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台，高产稳定表达细胞株筛选构建平台、抗体质量研究、控制及保证平台。根据 2023 年半年报，君实生物已具有抗体偶联药研发平台、siRNA 药物研发平台、TwoGATE™ 等七大核心技术平台。基于这些平台，公司开发了多种药物类型产品，包括单抗、双抗、ADC、siRNA 等，并陆续进入临床阶段。

图表 6: 君实生物核心技术平台

序号	技术名称	具体内容/技术特点	来源
1	抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台	该平台使公司能够获得特异和高亲和力的靶向单克隆抗体，识别具有所需物理化学属性的多种属（人、猴、鼠）抗原。此平台大大增加了临床候选药物筛选的初始范围，有助于找到最优候选物，并为公司的创新单克隆抗体研发和体内外结合的功能性筛选提供了基础。	自主研发
2	人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台	该平台包含了近5,000个人类细胞膜蛋白。利用该平台，可以系统地鉴定细胞表面上功能重要的蛋白质相互作用和检查抗体结合。公司利用此膜受体蛋白组库高通量筛选平台持续扩展针对细胞表面受体和可溶性蛋白的单克隆抗体产品线。	自主研发
3	高产稳定表达细胞株筛选构建平台	基于Lonza的国际领先的GS表达系统，使公司能够普遍完成高表达稳定细胞株的建立，相较于使用传统DHFR技术，速度和产量都得到了大幅提高	自主研发
4	抗体质量研究、控制及保证平台	该平台包括有关供应商、输入、流程、输出和客户的质量保证以期所生产的药物达到NMPA、FDA及EMA等全球不同药物监管机构临床使用和上市批准的要求	自主研发
5	抗体偶联药研发平台	该平台结合公司已有的抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台和自主开发的抗体偶联药高效平行合成技术，快速筛选出最优的候选抗体分子；根据靶点特点，进一步组合筛选偶联技术和连接子-毒素，确定最佳的临床候选药物分子。此外，该平台还包括抗体偶联药偶联工艺开发及中试生产。	自主研发
6	siRNA药物研发平台	该平台使用生物信息学及机器学习技术对siRNA进行理性设计，获得高效抑制作用的siRNA序列。通过独有的修饰模式设计，在提高 siRNA稳定性的同时降低副作用。获得具有抑制活性的siRNA序列后，其与靶向递送分子组合形成具有靶向抑制作用的siRNA药物。此外，siRNA的合成纯化及中试生产平台也将在近期搭建完成。	自主研发
7	TwoGATE	TwoGATE是公司与Revitope合作的第三代T细胞嵌合多抗体平台，利用肿瘤微环境特异性酶切和双抗原安全锁技术，在保持现有的T细胞治疗强大的疗效的同时，改善细胞因子风暴和造成的毒性。	合作研发

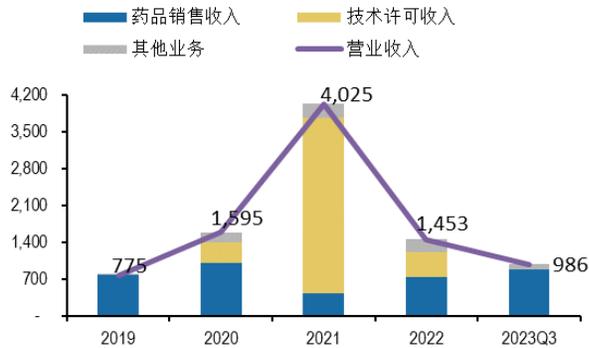
资料来源：公司官网，公司科创板招股书，太平洋证券整理

(三) 现阶段公司存在三大预期差

1、国内和海外市场营收均存在边际改善。君实生物营业收入主要来自药品销售和技术许可，2021年技术许可收入占比达到83%，贡献收入33.41亿元（来源礼来23.66亿元，来源Coherus 9.75亿元）。之后，药品销售收入占比逐渐提升。2023Q3公司营收为8.96亿元，药品销售收入占比90%，拓益贡献6.68亿元。将核心产品拓益销售收入按照季度拆分，2023Q3拓益实现销售收入2.21亿元，环比降低12%。基于以下原因，我们认为公司营收有望迎来大幅边际改善：

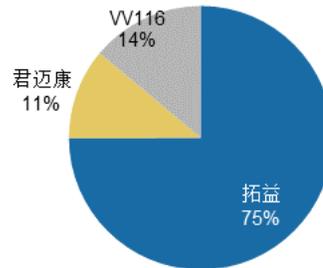
- 1) PD-1 海外市场，拓益被 FDA 批准上市，公司收获美国市场里程碑收入和销售分成，同时得到打开全球市场大门的钥匙。2023年10月27日，特瑞普利单抗用于NPC适应症获FDA批准上市，公司有望从美国合作伙伴Coheurs获得里程碑收入和销售分成。与此同时，公司也加大进军东南亚、中东、欧洲等市场的力度。
- 2) PD-1 国内市场，核心产品拓益有望进一步放量。a) 2023Q3受行业自查自纠影响；b) 3项参与今年医保谈判的适应症（1L nsqNSCLC、NPC、ESCC），医保有助于产品放量；c) 预计明年新增4项获批适应症，其中3项竞争格局良好（围手术NSCLC、1L TNBC、1L RCC）。
- 3) 其他产品增厚收入：昂戈瑞西单抗（PCSK9）、君迈康（阿达木生物类似药）、JS005（IL-17A）。

图表 7: 公司营收主要来自药品销售和技术许可(百万元)



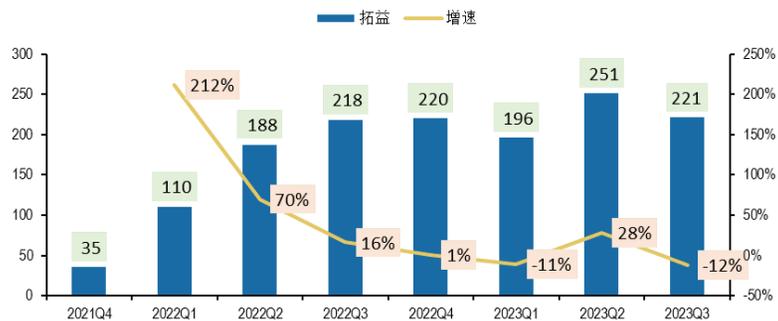
资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

图表 8: 2023 前三季度拓益贡献公司 75% 的药品销售收入



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

图表 9: 拓益分季度销售情况 (百万元)



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

2、研发和销售效率提升，亏损逐渐收窄：

1) 临床研究及服务费用减少，驱动公司研发费用整体降低，并将资源集中到关键项目。2019-2022 年，公司研发费用一直保持增长趋势。研发费用主要由临床研究及技术服务费、职工薪酬、折旧及摊销、日常运营费用、股份支付等构成，其中临床研究及技术服务费占比最高(60%-80%)，2022H2 达到峰值 9.61 亿元。随着 VV116 获批上市和拓益的几大 3 期临床顺利完成，叠加公司加强费用管控，2023H1 临床研究及费用大幅降低。受此影响，公司 2023H1 研发费用为 9.49 亿元，同比降低 11%，环比降低 28%。我们认为，新冠项目上的资源获得释放，以及内部优化资源配置，有助于将资源集中到关键项目。

2) 临床执行效率大幅度提升。邹建军博士入职以来，公司临床执行效率相比之前有较大进步。截止 2023 年 6 月底，公司拥有 2,772 名雇员，其中研发人员 854 名，占总人数的 30.81%。截止 2023 年 9 月底，公司有 5 项 NDA 获 NMPA 受理（拓益 4 项新适应症、昂戈瑞西单抗），JS004（BTLA）和 JS005（IL-17A）的 Ph3 临床启动，JS207（PD-1/VEGF 双抗）的 Ph1 完成首例受试

者给药。

3) 公司销售费用率显著降低。销售费用方面，随着公司对商业化团队持续进行组织结构的管理优化，大幅提高了商业化团队的执行和销售效率，销售费用率从2022年的97%降至2023Q3的62%。

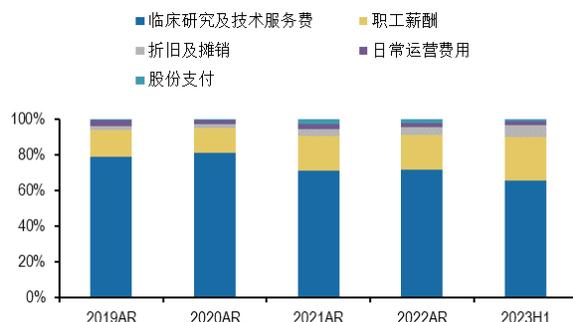
4) 2023 第三季度，公司扣非归母净利润为-3.88 亿元，连续第三个季度收窄。

图表 10: 2023Q3 研发费用同比降低 22% (百万元)



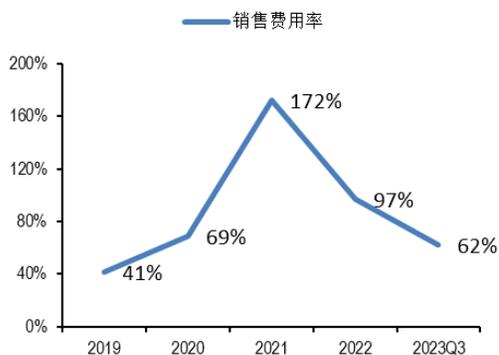
资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

图表 11: 临床研究及技术服务费占研发费用 60%-80%



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

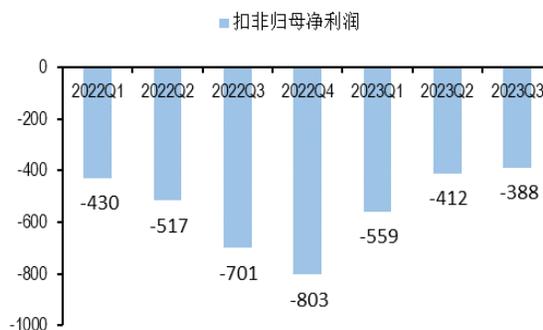
图表 12: 公司销售费用率显著降低



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

注: 此处销售费用率计口径为销售费用/药品销售收入

图表 13: 公司单季度亏损收窄 (百万元)



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

3、多款在研管线具有 FIC 或 Me-Better 潜力。JS004 (BTLA) 是公司自主研发的全球首个进入临床阶段的抗肿瘤抗 BTLA 抗体，目前 JS004 联合特瑞普利单抗用于 LS-SCLC 放化疗后的巩固治疗已进入 3 期临床研究阶段，并且进度领先。JS105 (PI3K α) 为靶向 PI3K α 的口服小分子抑制剂，主要针对 PIK3CAm 乳腺癌和子宫内膜癌，中国每年约 15 万新发乳腺癌和子宫内膜癌患者携带 PIK3CA 突变。JS107 (CLDN18.2 ADC) 正在进行胰腺癌和实体瘤的两项临床 1 期研究中。JS401 (ANGPTL3) 是基于公司 siRNA 平台开发的靶向 ANGPTL3 siRNA 药物，拟主要用

于高脂血症等治疗。JS401 已经进入 Ph1，是国内首款针对该靶点的 siRNA 药物。

(四) 未来 12 个月催化剂丰富

我们认为，公司值得关注的催化剂包括：

- 特瑞普利单抗：1) 2023 年底，新增 3 项适应症纳入医保；2) 2024H1，4 项 sNDA 获 NMPA 批准；3) 2024Q2-Q3，ESCC 和 NPC 适应症获 EMA 和英国 MHRA 批准，NPC 适应症获新加坡、澳大利亚批准。
- JS004 (BTLA)：1) 2023ASH，披露 PD-1 耐药霍奇金淋巴瘤具体数据读出；2) 2025 年底，PD-1 耐药霍奇金淋巴瘤向 NMPA 递交 NDA；3) 2026 年以后，LS-SCLC 数据读出。
- 昂戈瑞西单抗 (PCSK9)：2024H1，获 NMPA 批准上市。

图表 14：君实生物核心催化剂

催化剂事件	地区	预期时间
特瑞普利单抗		
新增3项适应症纳入医保	中国	2023年底
围手术期NSCLC获批	中国	2024H1
1L TNBC获批	中国	2024H1
1L RCC获批	中国	2024H1
1L ES-SCLC获批	中国	2024H1
ESCC和NPC获EMA和MHRA批准	中国	2024Q2-Q3
NPC获新加坡、澳大利亚批准	海外	2024Q2-Q3
JS004 (BTLA)		
PD-1耐药霍奇金淋巴瘤数据读出	中国	2023ASH
PD-1耐药霍奇金淋巴瘤递交NDA	中国	2025年底
LS-SCLC数据读出	全球	2026年以后
昂戈瑞西单抗 (PCSK9)		
获NMPA批准上市	中国	2024H1

资料来源：公司公告，太平洋证券整理

二、特瑞普利单抗为肿瘤领域基石，首个 FDA 批准的国产 PD-1

(一) 2024 年特瑞普利单抗获批适应症有望达到 10 项

特瑞普利单抗是公司自主研发的中国首个成功上市的国产 PD-1 单抗，针对各种恶性肿瘤。

特瑞普利单抗于 2015 年 12 月 23 日获得药物临床试验批件，于 2016 年进入临床研发阶段，2016 年 3 月入组首例受试者，2018 年 12 月黑色素瘤二线治疗适应症获批，是首款获批上市的国产 PD-1。在全球（包括中国、美国、东南亚及欧洲等地）开展了覆盖超过 15 个适应症的 40 多项由公司发起的临床研究。截止目前：

- 特瑞普利单抗已有 6 项适应症已获 NMPA 批准上市，3L NPC、2L MM、2L UC 已纳入医保，1L ESCC、1L NPC 和 1L nsqNSCLC 参与今年的医保谈判。

- 4项适应症的sNDA获得NMPA的受理, 预计明年上半年获得正式批准, 包括围手术 NSCLC、1L TNBC、1L RCC、1L ES-SCLC。
- 9项适应症处于关键注册临床阶段, 适应症包括肝细胞癌、肺癌、肝内胆管癌、肺癌等。

图表 15: 特瑞普利单抗临床管线布局

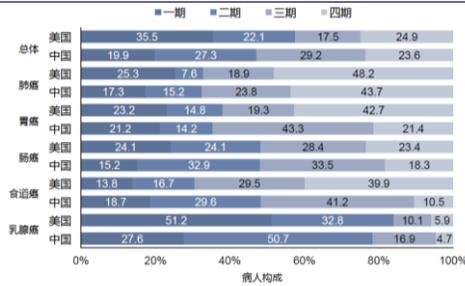
适应症	治疗线数		阶段				上市	临床试验区域	试验号
			临床前	ph1	ph2	ph3			
黑色素瘤	2L	单药	2018.12 获NMPA批准, 2023.09验证性ph3研究达到主要临床终点					中国	NCT03013101
鼻咽癌	3L	单药	2021.02获NMPA批准, FDA上市申请已受理					中国	NCT02915432
鼻咽癌	1L	联合化疗	2021.11获NMPA批准, FDA、EMA、MHRA上市申请已受理					国际多中心	NCT03581786
尿路上皮癌	2L	单药	2021.04获NMPA批准					中国	NCT03113266
食管鳞癌	1L	联合化疗	2022.05获NMPA批准, EMA、MHRA上市申请受理					中国	NCT03829965
EGFR阴性非小细胞肺癌	1L	联合化疗	2022.09获NMPA批准					中国	NCT03856411
非小细胞肺癌	围手术期	联合化疗	2023.04, sNDA已获NMPA受理					中国	NCT04772287
TNBC (PD-L1阳性)	1L	联合化疗	2023.05, sNDA已获NMPA受理					中国	NCT04085276
肾细胞癌	1L	联合阿昔替尼	2023.07, sNDA已获NMPA受理					中国	NCT04394975
小细胞肺癌	1L	联合化疗	2023.07, sNDA已获NMPA受理					中国	NCT04012606
EGFR突变TKI失败晚期非小细胞肺癌	2L	联合化疗	关键注册临床					中国	NCT0392405C
食管鳞癌	围手术期	联合化疗	关键注册临床					中国	NCT04848755
黑色素瘤	1L	单药	2023.09, 达到主要临床终点 (PFS)					中国	NCT03430297
肝细胞癌	1L	联合仑伐替尼	关键注册临床					国际多中心	NCT04523493
肝细胞癌	1L	联合贝伐	关键注册临床					国际多中心	NCT04723004
肝细胞癌	术后辅助	单药	关键注册临床					中国	NCT0385912E
肝内胆管癌	1L	联合仑伐替尼+化疗	关键注册临床					中国	NCT05342194
尿路上皮癌	1L	联合维迪西妥单抗	关键注册临床					中国	NCT05302284
胃或食管胃结合部腺癌	术后辅助	联合化疗	关键注册临床					国际多中心	NCT05180734
黏膜黑色素瘤		联合阿昔替尼						美国	/
肉瘤								美国	NCT0347464C

资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

(二) 特瑞普利单抗推进前线用药, 围手术期 NSCLC 全球第一梯队

特瑞普利单抗布局高发癌种的早期治疗, 围手术 NSCLC 的sNDA获NMPA受理。根据中国国家癌症登记中心的研究, 我国主要的五大癌症(肺癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、女性乳腺癌)中56.5%的患者确诊时处于II期或III期, 是术前新辅助和术后辅助所覆盖的癌症分期。随着人们防癌意识的提高、癌症早筛的普及, 预计目标群体还将不断增长, 市场潜力大。目前特瑞普利单抗广泛布局术后辅助和围手术期领域, 覆盖全国高发癌种, 包括胃癌、肝癌、肺癌、食管鳞癌, 都处于临床3期阶段, 其中特瑞普利单抗联合化疗用于可手术NSCLC围手术期治疗的sNDA已获NMPA受理。

图表 16: 中国五大癌症分期分布



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

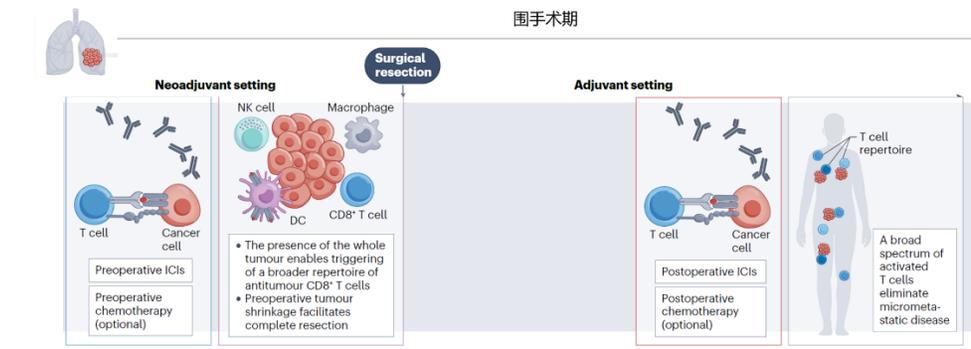
图表 17: 特瑞普利单抗围手术/辅助治疗管线



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

从生物学原理分析,可切除 NSCLC 患者接受 ICI 的围手术期治疗有明确的临床获益。NSCLC 约占所有肺癌病例的 85%, 初诊可手术切除的 NSCLC 患者中, 30-55%面临复发, 传统的术前新辅助或术后辅助化疗仅提升 5 年 OS 率约 5%。围手术期治疗策略结合术前和术后免疫检查点抑制剂 (ICI) 给药研究表明, 在新辅助治疗中将 ICI 与化疗相结合, 可以最大限度地缩小肿瘤, 利于手术前实现全身控制。此外, ICI 单药治疗也在辅助治疗中进行, 以保留手术结果, 并消除术前化疗/免疫治疗并未根除的微转移性疾病。

图表 18: 可切除非小细胞肺癌患者基于 ICI 治疗的生物学原理



资料来源: Nature Reviews Clinical Oncology, 太平洋证券整理

纳武利尤单抗、帕博利珠单抗分别为首个获批用于 NSCLC 新辅助、围手术期治疗的免疫药物。在可手术 NSCLC 患者治疗领域, 基于 CheckMate-816 研究, 纳武利尤单抗获 FDA 和 NMPA 批准, 成为首个获批用于新辅助治疗的免疫药物。基于 KeyNote-671 研究, 帕博利珠单抗于 2023 年 10 月获 FDA 批准, 是首个获批用于围手术期治疗的免疫药物。

特瑞普利单抗是率先突破围手术期 NSCLC 的国产 PD-1, 该适应症预计 2024H1 获批。2023 年 1 月, 特瑞普利单抗联合化疗用于围手术期 NSCLC 的 Neotorch 研究完成方案预设的期中分析, 并于 2023 ASCO 披露具体数据。Neotorch 研究纳入 404 例 NSCLC 患者, 分别接

受特瑞普利单抗或安慰剂联合化疗术前 3 周期及术后 1 周期治疗，随后接受特瑞普利单抗或安慰剂维持治疗 13 周期。结果显示：与单纯化疗相比，特瑞普利单抗联合化疗用可显著延长患者 EFS (NR vs 15.1 月)，疾病复发、进展或死亡风险降低达 60%。特瑞普利单抗组的 MPR 率（主要病理缓解，定义为术后标本病理检测残留肿瘤细胞 < 10%）优于化疗组（48.5% vs 8.4%），pCR 率（完全病理缓解，在切除的肿瘤组织和区域淋巴进行评估后没有残留的肿瘤细胞）也优于化疗组（24.8% vs 1.0%）。特瑞普利单抗组的 OS 也具有明显的获益趋势（NR vs 30.4 个月）。安全性方面，两组治疗期间出现的不良事件发生率相似，未观察到新的安全性信号。2023 年 4 月，该适应症的 sNDA 获 NMPA 受理。

图表 19：围手术期 NSCLC 获批及临床后期阶段产品

研究名称	临床阶段	治疗方案	新辅助周期	辅助周期	维持治疗	受试者类型	受试者人数	主要研究终点	EFS (月)	EFS (HR)	MPR	pCR	OS(月)
CHECKMATE-816	FDA批准 (2022.03) NMPA批准 (2023.01)	术前, Nivolumab+化疗	3			IB-111A	358	pCR, EFS	31.6 vs 20.8	0.58	36.9% vs 8.9%	24% vs 2.2%	NR vs NR
KEYNOTE-671	2023.10 FDA批准	Pembrolizumab+化疗 术后, 单药	4	13		11-111B	797	EFS, OS	NR vs 17	0.58	30.2% vs 11.0%	18.1% vs 4.0%	NR vs 52.4
CheckMate-77T	ph3, 2023.09达到主要 终点	术前, Nivolumab+化疗 术后, 单药	4			11-111B	461	EFS	NR vs 18.4	0.58	35.4% vs 12.1%	25.3% vs 4.7%	
Neotorch	sNDA获NMPA受理	术前, 特瑞普利单抗+化疗 术后辅助, 特瑞普利单抗+化疗 术后维持, 单药	3	1	13	11-111B	404	EFS, MPR	NR vs 15.1	0.40	48.5% vs 8.4%	24.8% vs 1.0%	NR vs 30.4
AEGEAN	III	术前, Durvalumab+化疗 术后, 单药	4	12		11A-111B	802	pCR, EFS	NR vs 25.9	0.68	33.3% vs 12.3%	17.2% vs 4.3%	
Rationlae-315	ph3, 2023.06达到主要 临床终点MPR	术前, 替雷利珠单抗+化疗 术后, 单药	3 or 4	8		11-111A	453	EFS, MPR		NR	56.2% vs 15.0%	40.7% vs 5.7%	
IMpower030	III	Atezolizumab+化疗 术后, 单药	4	16		11-111B	450	MPR, EFS					

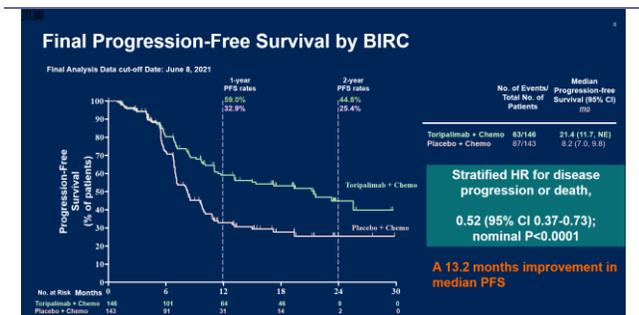
资料来源: ASCO, AACR, ESMO, 太平洋证券整理

(三) NPC 获 FDA 批准，正式打开海外市场大门

特瑞普利单抗用于 NPC 适应症获 FDA 批准。2021 年 10 月，特瑞普利单抗全线治疗复发或转移性鼻咽癌适应症 (R/M NPC) 的 BLA 获得 FDA 的正式受理，但是现场核查因旅行限制而受阻，批准日期被延迟。2023 年 5 月，FDA 完成对公司生产基地的许可前检查 (Pre-License Inspection)。2023 年 10 月 27 日，FDA 批准特瑞普利单抗上市，适应症为：1) 特瑞普利单抗联合吉西他滨/顺铂作为晚期 R/M NPC 患者的一线治疗；2) 单药用于 R/M NPC 含铂治疗后的二线及以上治疗。

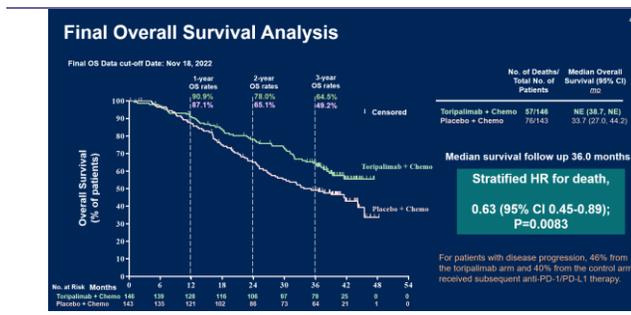
基于 JUPITER-02 研究，特瑞普利单抗联合 GP 获 NMPA 批准用于 1LR/M NPC，或将成为 SOC。根据 2023NCCN 治疗指南，1L R/M NPC 推荐疗法为吉西他滨和顺铂 (GP)。2023 ASCO 上，君实生物公布了 JUPITER-02 研究最终总生存分析数据，截至 2022 年 11 月 18 日（中位生存随访 36.0 个月），最终 OS 和 PFS 分析结果显示：1) 与 GP 单药相比，特瑞普利单抗联合 GP 可显著延长 OS (NR vs 33.7 个月)，死亡风险降低 37%；2) 特瑞普利单抗联合 GP 组中位 PFS 显著长于 GP 组 (21.4 vs 8.2 个月)；3) 安全性方面，特瑞普利单抗组未发现新的安全性信号。此结果为全球首个 1L NPC 免疫联合化疗对比化疗有统计学预设并确认生存获益的 3 期临床试验。

图表 20: JUPITER-02 研究 PFS



资料来源:2023ASCO, 太平洋证券整理

图表 21: JUPITER-02 研究 OS



资料来源: 2023ASCO, 太平洋证券整理

基于 POLARIS-02 研究，特瑞普利单抗获 NMPA 批准用于 3LR/MNPC。POLARIS-02 研究是一项 2 期关键注册临床研究，研究结果显示，在 92 例接受过至少二线系统化疗失败的 R/MNPC 患者中，特瑞普利单抗单药治疗 ORR 为 23.9%，DCR 为 41.3%，mDOR 为 14.9 个月，mOS 为 15.1 个月，mPFS 为 2 个月。此外，无论患者 PD-L1 表达如何，均可获益。基于 POLARIS-02 研究，2020 年 9 月，特瑞普利单抗 FDA 授予的孤儿药资格和突破性疗法认定。

特瑞普利单抗在美定位为孤儿药，定价天花板较高。特瑞普利单抗用于 r/mNPC 的全线治疗，已获得 FDA 孤儿药认定。根据美国孤儿药法案，被授予孤儿药认定的产品，具有以下优势：1) 新药物获批上市后享有 7 年市场独占权；2) 免除 NDA/BLA 申请费（接近 300 万美金）；3) 临床研究费用享受 25% 税收减免；4) 可以定比较高的零售价格。根据加州大学研究，2017-2021 年 FDA 批准新孤儿药年药物成本中位数为 21.9 万美元，非孤儿药为 1.28 万美元。

图表 22: 美国孤儿药法案的关键条款

Elements	Description	Impact
Rare disease definition	<ul style="list-style-type: none"> < 200,000 patients in the United States or > 200,000 patients but with no reasonable expectation that the cost of development will be recovered* 	The intent of the Orphan Drug act is to provide incentives for drug manufacturers to provide treatment for rare diseases
Market exclusivity	<ul style="list-style-type: none"> Seven-year market exclusivity for sponsors of approved orphan drugs or products 	The market exclusivity for a new chemical entity in the United States is typically five years after FDA approval; for orphan drugs, the FDA will not award market authorization for a generic drug for the rare disease for seven years post-approval, a substantial incentive of superior patent protection
Tax incentives	<ul style="list-style-type: none"> The Orphan Drug Tax Credit (ODTC) allows sponsors who have orphan designation to collect tax credit, which is 25% of applicable costs, for expenses occurred subsequent to issue of the designation for U.S. clinical trial costs on the orphan indication 	The ODTC lowers the cost of drug development and is particularly beneficial to smaller manufacturers, who without the credit, may not be able to continue their development programs for treatments for rare diseases
Clinical research subsidies	<ul style="list-style-type: none"> Orphan Product Grant program provides funding for clinical testing of new therapies to treat and/or diagnose rare diseases** 	The grant program lowers the cost of drug development. According to the FDA, the Office of Orphan Products Development (OOPD) has received over 2,500 applications, reviewed over 2,200, funded over 660 studies and helped 70 products gain marketing approval Receiving a grant from the Orphan Product Grant program eases the likelihood of marketing authorization
Other regulatory incentives	<ul style="list-style-type: none"> Orphan drugs and products are exempt from the usual new drug application or "user" fees charged by FDA (i.e., PDUFA) 	These regulatory incentives lower the cost of drug development and enable therapies to reach patients sooner

资料来源: Orphan Drugs in the United State, 太平洋证券整理

Coherus 积极准备特瑞普利单抗的在美商业化，预计 2027 年达到 2 亿美金的销售峰值，并广泛探索特瑞普利单抗的联用价值。Coherus 积极为特瑞普利单抗在美国的商业化做准备，推出专门网站，为患者及其护理人员、医生等提供了解 NPC 疾病状态的信息，以及计划在今年底之前与所有的 NPC 患者或其护理人员进行适当接触。Coherus 预计 2027 年特瑞普利单抗用于 NPC 的适应症实现 2 亿美元的销售峰值。此外，Coherus 探索特瑞普利单抗与其他靶点产品的联用潜力。2023 年 9 月，Coherus 宣布完成对 Surface Oncology 的收购，获得后者重要管线 IL-27 单抗 Casdozokitug、CCR8 单抗 CHS-114，主要计划是进行与特瑞普利单抗的联用临床。

图表 23: Coherus 预测特瑞普利单抗 NPC 适应症销售峰值为 2 亿美元



资料来源: Coherus, 太平洋证券整理

(四) 海外市场持续拓展，为公司带来充沛现金流

FDA 批准有望加速特瑞普利单抗的全球商业化。我们认为，正式获得 FDA 批准之后，特瑞普利单抗在海外其他国家的商业化将加速，君实生物有望从相关合作中获得里程碑付款和销售分成，为公司带来充沛现金流。

1) 欧洲市场方面，NPC 适应症优势显著，ESCC 竞争相对较大。特瑞普利单抗联合化疗用于 1L R/M NPC 和 1L ESCC 的上市申请，2022.12 获 EMA 受理，2023.03 获 MHRA 受理。欧洲目前 1L R/M NPC 的 SOC 为化疗，特瑞普利单抗获批概率高，且为独家适应症。ESCC 适应症方面，帕博利珠单抗和纳武利尤单抗已获批用于 ESCC 的一线 and 二线治疗，替雷利珠单抗单药用于 2L ESCC 适应症获 EMA 批准。

图表 24：欧美 ESCC 治疗的获批/受理 PD-1 产品

产品	公司	线数	单药/联合	临床阶段 (中国)	临床阶段 (海外)	OS (月)	PFS (月)	Trial	NCT
帕博利珠单抗	默沙东	1L	5-氟尿嘧啶和顺铂	获批	获批	12.6 vs 9.8	6.3 vs 5.8	KEYNOTE-590	NCT03189719
帕博利珠单抗	默沙东	2L ((PD-L1阳性))	单药	获批	获批	9.3 vs 6.7	2.6 vs 3.0	KEYNOE-181	NCT02559687
纳武利尤单抗	BMS	1L	联合伊匹木单抗/化疗	获批	获批	0药+化疗 vs 化疗: 13.2 vs 10.7	0药+化疗 vs 化疗: 5.8 vs 5.6	CHECKMATE 648	NCT03143153
纳武利尤单抗	BMS	2L	单药	获批	获批	10.9 vs 8.4	1.7 vs 3.4	ATTRITION-3	NCT02569242
特瑞普利单抗	君实	1L	紫杉醇+顺铂	获批	EMA、MHRA受理	17 vs 11	5.7 vs 5.5	JUPITER-06	NCT03829969
替雷利珠单抗	百济	1L	紫杉醇和铂类药物或含氟尿嘧啶类和铂类药物	获批	FDA受理	17.2 vs 10.6	7.3 vs 5.6	RATIONALE 306	NCT03783442
替雷利珠单抗	百济	2L	单药	获批	EMA获批, FDA受理	8.6 vs 6.3 欧盟/北美亚组: 11.2 vs 6.3	1.6 vs 2.1	RATIONALE 302	NCT03430843

资料来源：NEJM, NCCN, ESMO, 太平洋证券整理

2) 特瑞普利单抗对外授权超过 50 个国家。截止目前，特瑞普利单抗已对外授权超过 50 多个国家。2021.02 在美国和加拿大地区与 Coherus 开展合作，2022.12 在中东和北非地区与 Hikma 开展合作，2023.03 在东南亚地区与 Rxilient Biotech 开展合作，2023.05 在拉丁美洲、印度、南非等地区与 Dr. Reddy's 达成合作。

3) 公司拟申请 FDA 奥比斯项目，加快特瑞普利单抗在多个国家和地区上市的步伐。奥比斯项目 (Project Orbis) 由 FDA 肿瘤学卓越中心 (OCE) 发起和倡导，为 FDA 和其它国家及地区的监管机构搭建合作机制和框架，允许不同监管机构共同审评肿瘤药品的注册申请，目前已有澳大利亚药品管理局 (TGA)、新加坡卫生科学局 (HSA)、加拿大卫生部 (HC)、MHRA 等 7 家监管机构参与。申请 Project Orbis 的药物，其适应症必须为肿瘤类疾病。一般情况下，该申请应该符合 FDA 优先审评的标准，并且药物本身有较大的影响力和重大的临床优势。一旦临床试验获得了初步结果后，就可以向 FDA 提交 Project Orbis 的纳入申请。公司初步评估特瑞普利单抗鼻咽癌适应症符合该申请标准，从而探索快速上市的可能。

三、肿瘤管线：BTLA 进入 3 期，PI3K α 有 me-better 价值

(一) JS004 是 BTLA 单抗的 FIC，与 PD-1 具有协同效应

JS004 (BTLA) 是公司自主研发的全球首款进入临床阶段的抗肿瘤 BTLA 单抗，已开展多项单药或联合特瑞普利单抗的临床研究。自 2019 年 10 月 Ph1 临床首例患者入组以来，JS004 单药或联合特瑞普利单抗的多项临床研究在中国和美国同步开展，覆盖多个瘤种，并陆续公开数据。2022 ASCO 上，公司首次发布了其在淋巴瘤及实体瘤研究中的初步数据，2022 ASH 上进一步更新 JS004 治疗复发或难治性淋巴瘤的研究结果。2023 ASCO 上 JS004 联合特瑞普利单抗用于难治性 ES-SCLC 数据公布。JS004 联合特瑞普利单抗用于 LS-SCLC 放化疗后的巩固治疗已进入 3 期临床研究阶段。

图表 25: JS004 (BTLA) 的临床布局

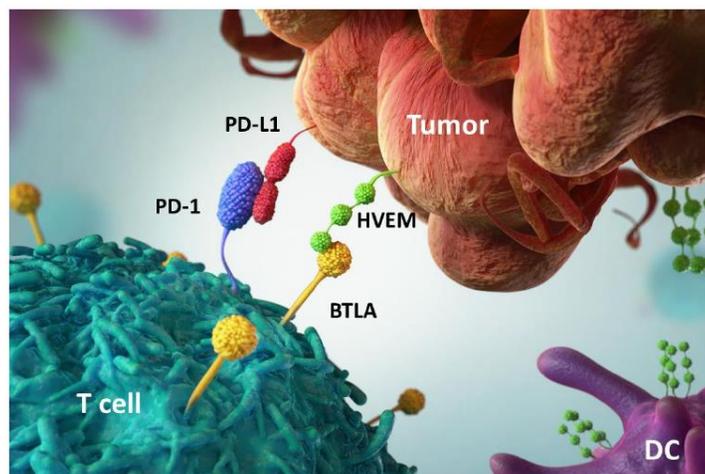
登记号	临床阶段	适应症	治疗方案	FPI	入组人数
CTR20222776	ph1/2	晚期肺癌	单药及联合特瑞普利单抗	2023.02	240
CTR20220900	ph1	晚期实体瘤	联合特瑞普利单抗	2022.08	198
CTR20211998	ph1/2	晚期肺癌	联合特瑞普利单抗	2021.08	66
CTR20210976	ph1/2	晚期头颈癌	单药	2021.06	36
CTR20210103	ph1	黑色素瘤、肾癌、尿路上皮癌	单药	2021.04	156
CTR20201153	ph1	恶性淋巴瘤	单药	2020.08	145
CTR20200202	ph1	晚期实体瘤	单药	2020.04	200
CTR20233182	ph3	LS-SCLC放疗后未进展患者的巩固治疗	联合特瑞普利单抗		国内: 302; 国际: 454

资料来源: 中国临床试验注册中心; 太平洋证券整理

BTLA/HVEM 信号通路介导广泛的免疫效应, 起抑制和刺激作用。B/T 淋巴细胞衰减因子 (B and T-cell lymphocyte attenuator, BTLA) 是在 T、B 和 NK 细胞上表达的抑制性受体, 一方面, BTLA 与其配体 HVEM (疱疹病毒进入中介体, Herpes virus entry mediator) 结合后, 可以抑制体内淋巴细胞的过度活化, 防止免疫系统对自身的损伤。肺癌、黑色素瘤、结直肠癌和淋巴瘤等肿瘤细胞表面 HVEM 往往高表达。另一方面, HVEM 通过与 LIGHT 或 LT- α 等结合, 刺激 T 细胞和 B 细胞的增殖与活化, 产生诱导炎症反应和为 T 细胞活化提供第二刺激信号的作用。

同时阻断 BTLA 和 PD-1 可产生协同的抗肿瘤效应。研究表明, BTLA 与其他共抑制受体表达相关: 在晚期黑色素瘤种, BTLA 和 PD-1 等共表达; 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中, PD-1、TIM-3 等在 BTLA 阳性的 T 细胞表达量更高; 在 NSCLC 中, BTLA 与 PD-1 在肿瘤细胞的表达成正相关。这些均表明 BTLA 与 PD-1 的表达相关, 如果同时对两种免疫检查点分子进行阻断, 具有“1+1>2”的协同效果。因此, 靶向 BTLA 的药物通过阻断 BTLA, 促进抗原特异性 T 细胞反应, 而且联合 PD-1 单抗, 可以进一步提高 ICI 阻断的疗效, 为临床肿瘤治疗提供一种新的可能。

图表 26: HVEM-BTLA 通路



资料来源: 2022 ASCO, 太平洋证券整理

靶向 BTLA 的抗肿瘤产品，君实处于领先阶段。目前进入临床阶段的靶向 BTLA 的产品，适应症包括肿瘤和自免疾病。肿瘤领域，君实生物的 JS004 处于领先地位，已启动临床 3 期试验。此外，高诚生物的 HFB20060 正在进行单药与联合替雷利珠单抗用于晚期实体瘤的临床 1 期研究。

图表 27：靶向 BTLA 的在研产品

药物	公司	药物类型	适应症	临床阶段
Tifcemalimab	君实生物	单抗, BTLA 抑制剂	多种实体瘤, 淋巴瘤	ph3
LY3361237	礼来	单抗, BTLA 激动剂	系统性红斑狼疮, 原发性干燥综合症, 银屑病等	ph2
ANB032	Anapty	单抗, BTLA 激动剂	特应性皮炎	ph2
MB272	MiroBio(被Gilead收购)	单抗, BTLA 激动剂	自免	ph1
HFB200603	高诚生物	单抗, BTLA 抑制剂	多种实体瘤	ph1

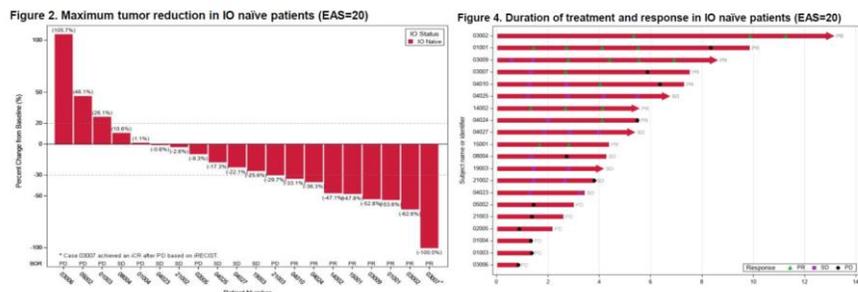
资料来源: Clinicaltrial, 太平洋证券整理

(二) JS004 启动 LS-SCLC 的 3 期临床，PD-1 耐药淋巴瘤早期数据优秀

JS004 (BTLA) 首个确认性 Ph3 研究为联合特瑞普利单抗用于 LS-SCLC 放化疗后的巩固治疗。2023 年 6 月及 2023 年 8 月，FDA 及 NMPA 分别同意公司开展 JS004 联合特瑞普利单抗作为局限期小细胞肺癌 (LS-SCLC) 放化疗后未进展患者巩固治疗的国际多中心 3 期临床研究。该研究为抗 BTLA 单抗药物首个确证性研究，计划在中国、美国、欧洲等地入组 756 例患者。2023 年 10 月，君实生物正式启动该项临床 3 期研究。

JS004 (BTLA) 联合特瑞普利单抗在 IO 初治的 ES-SCLC 患者中 ORR 为 40%。2023 年 ASCO 年会上，公司首次展示了 JS004 用于广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 的一项 Ph1/2 期临床研究初步数据，截至 2023 年 3 月 14 日(中位随访 26.4 周)，40 例疗效可评估患者中，ORR 为 27.5%，DCR 为 55.0%。在 20 例 IO 初治患者中，JS004 联合特瑞普利单抗治疗的 ORR 为 40.0%，DCR 为 70.0%；中位 DoR 为 6.9 个月，其中 3 例 (15.0%) 患者的 DoR 超过 6 个月；中位 PFS 为 5.5 个月。20 例疗效可评估的非 IO 初治患者中，包括 15 例 IO 经治和 5 例既往 IO 治疗情况不详患者，分别有 2 例和 1 例患者的最佳总体疗效达到 PR。

图表 28：JS004 (BTLA) 联合特瑞普利单抗在 IO 初治 ES-SCLC 患者中 ORR 为 40%

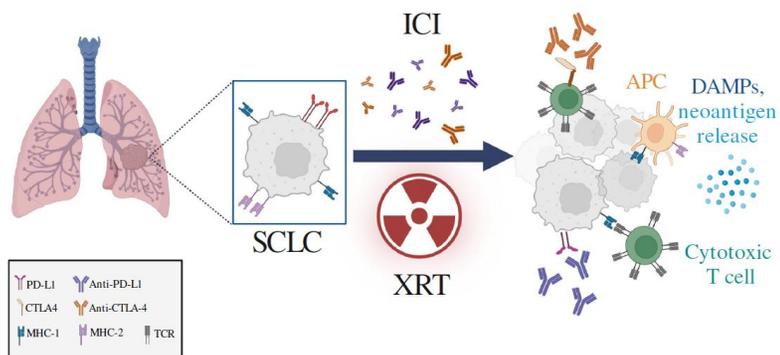


资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

免疫治疗用于肺癌放化疗后巩固治疗的益处已被证明。长期以来，因为考虑化疗的毒副作用

较大，经过 4-6 程化疗后患者无法继续耐受进一步的剂量，同步放化疗后很难再进行巩固治疗以进一步提高疗效，延长生存期。相关研究表明，免疫疗法和放射疗法之间存在协同作用。此外，度伐利尤单抗用于同步放化疗后未出现疾病进展 NSCLC 的 PACIFIC 研究，证明了 ICI 作为巩固治疗的益处。PACIFIC 研究结果显示，同步放化疗后使用度伐利尤单抗免疫治疗，降低了 3 期不可切 NSCLC 患者近 32% 的死亡风险，PFS 为 16.8 个月，3 年 OS 率为 57%。基于 PACIFIC 研究结果，2018 年 2 月，FDA 批准其用于局部晚期 NSCLC 同步放化疗后的巩固治疗，2019 年 12 月在国内批准上市。

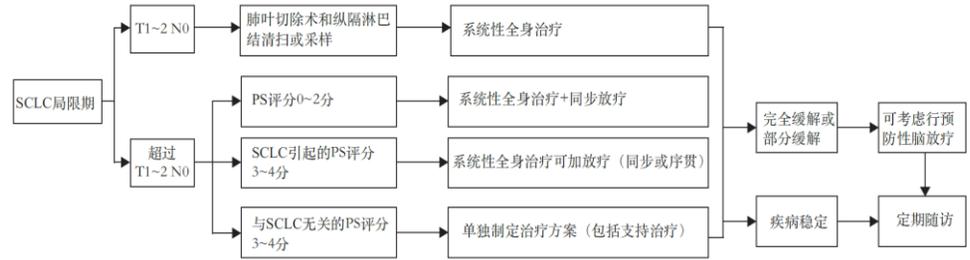
图表 29：免疫疗法和放射疗法之间的协同作用



资料来源：Curr Treat Options Oncol. 2022; 23 (8) : 1104-1120., 太平洋证券整理

LS-SCLC 放化疗后的巩固治疗存在未满足需求。 SCLC 是肺癌中侵袭性最强的亚型，约占所有肺癌病例的 15%-20%。SCLC 分为局限期 (LS-SCLC) 和广泛期 (ES-SCLC)。中国患者 LS-SCLC 占 44% 左右，每年新发患者约 6-7 万人。可手术 LS-SCLC 患者推荐根治性手术，对于不适宜手术或拒绝手术的 LS-SCLC 患者，目前化疗同步胸部放疗为标准治疗 (同步放化疗)，化疗方案为依托泊苷+顺铂/卡铂，放化疗后疗效达完全缓解或部分缓解的患者，可考虑进行预防性颅脑照射。如果患者不耐受，也可序贯放化疗。根据北京协和医院的调查，LS-SCLC 患者一线治疗选择手术的比例较低，66.2% 选择联合放化疗。相关研究表明，尽管患者会对最初的放化疗有反应，但大多数都会出现疾病复发。2017 年发表在 Lancet 的 CONVERT 研究结果显示，接受同步放化疗的 LS-SCLC 患者，OS 为 25-30 个月，5 年生存率为 31%-34%。因此，LS-SCLC 的治疗仍然存在巨大的未满足治疗需求，临床亟需探索疗效更优、耐受性良好的方案。

图表 30: LS-SCLC 治疗指南



注: SCLC 为小细胞肺癌; PS 为功能状态

资料来源: 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2023 版), 太平洋证券整理

LS-SCLC 放化疗后的巩固治疗，仅阿斯利康和君实生物的双免疫疗法进入临床 3 期。目前免疫疗法用于不可切除的 LS-SCLC，临床试验设计主要分为两类，一类是放化疗治疗期间及治疗后使用 ICI，一类是在放化疗治疗后使用 ICI 作为巩固治疗。对于前者，主要采取免疫单药治疗。对于后者，主要采取双免疫疗法，比如 BMS 选择纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (CTLA-4)，阿斯利康选择度伐利尤单抗联合 tremelimumab (CTLA-4)，君实生物选择特瑞普利单抗联合 tificemalimab (BTLA)。BMS 的双免疫疗法 STIMULI 研究未达到 OS 和 PFS 的主要终点，而且安全性不佳。阿斯利康的双免疫疗法 ADRIATIC 研究正在 Ph3 阶段。君实生物的 JS004 和特瑞普利单抗的联合疗法紧随其后。2023 年 10 月，君实生物启动一项国际多中心试验安慰剂对照的 3 期临床试验（含中国），以评估特瑞普利单抗联合或不联合 JS004 作为 LS-SCLC 放化疗后未进展患者巩固治疗的安全性和有效性，主要终点是 OS 和 PFS。2023 年 10 月首位患者入组，计划 2027 年 7 月患者招募完成。该临床试验是三臂设计，分别为 JS004 联合特瑞普利单抗、特瑞普利单抗单药、安慰剂组，PI 是山东第一医科大学附属肿瘤医院的于金明院士。

图表 31：免疫疗法用于不可切除 LS-SCLC

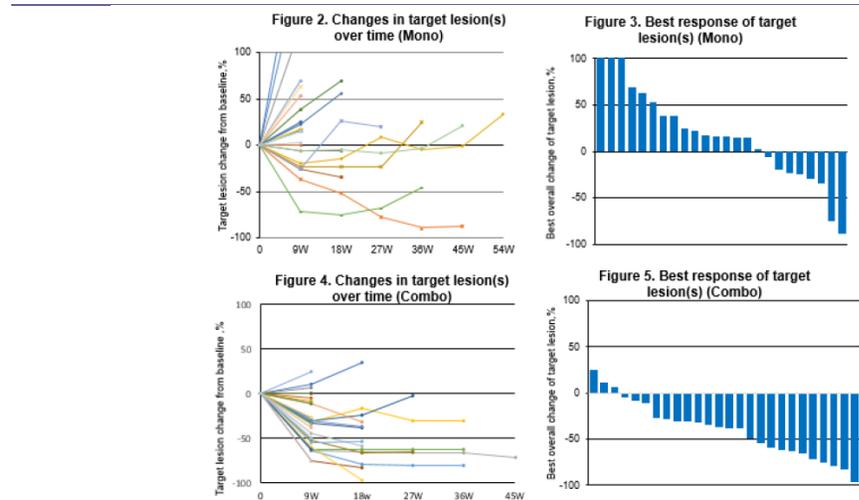
登记号	药物	CRT 同步	CRT 治疗后	临床阶段	FPI	LPI	入组人数	主要终点
NCT03811002	阿替利珠单抗	阿替利珠单抗	阿替利珠单抗	ph2/3	2019.07	2026.12	545	PFS, OS
NCT02046733	纳武利尤单抗, 伊匹木单抗		纳武利尤单抗±伊匹木单抗	ph2	2014.07	2020.05	174	PFS, OS
NCT03540420 (ACHILES)	阿替利珠单抗		阿替利珠单抗	ph2	2018.07	2023.12	212	OS
NCT04308785	阿替利珠单抗、Tiragolumab		阿替利珠单抗±Tiragolumab	ph2	2021.12	2023.09	24	PFS
NCT03585998	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗	ph2	2018.06	2021.06	51	PFS
NCT04602533 (DOLPHIN)	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗	ph2	2020.12	2023.09	105	PFS
NCT05034133	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗	ph2	2021.09	2023.08	20	PFS
NCT03703297 (ADRIATIC)	度伐利尤单抗、Tremelimumab		度伐利尤单抗±Tremelimumab	ph3	2018.09	2024.09	730	PFS, OS
NCT04691063	卡瑞利珠单抗	卡瑞利珠单抗	卡瑞利珠单抗	ph3	2021.01	2025.05	486	OS
NCT04647357	卡瑞利珠单抗		卡瑞利珠单抗	ph2	2020.11	2023.05	60	PFS
NCT02402920	帕博利珠单抗	帕博利珠单抗	帕博利珠单抗	ph1	2015.07	2023.07	83	maximum tolerated dose
NCT04624204 (KEYLYNK-013)	帕博利珠单抗	帕博利珠单抗	帕博利珠单抗+奥拉帕利	ph3	2020.12	2027.10	672	OS, PFS
NCT04418648	特瑞普利单抗		特瑞普利单抗	ph2	2020.06	2024.05	170	PFS
NCT04952597 (AdvanTIG-204)	替雷利珠单抗、Ocipерlimab	替雷利珠单抗±Ocipерlimab	替雷利珠单抗±Ocipерlimab	ph2	2021.07	2023.07	126	PFS
NCT04189094	信迪利单抗	信迪利单抗	信迪利单抗	ph2	2020.01	2023.07	140	PFS
NCT06095583	Tifcemalimab, 特瑞普利单抗		特瑞普利单抗±Tifcemalimab	ph3	2023.10	2027.07	756	PFS, OS

在CRT治疗后使用ICI作为巩固治疗

资料来源: Clinicaltrial, 太平洋证券整理

JS004 (BTLA) 用于淋巴瘤已开展多项临床研究，对 PD-1 经治患者显示出较高的 ORR，以及显著的临床获益。2022 ASCO 上，公司首次发布了其在淋巴瘤中的初步数据，截止 2022 年 4 月，在接受单药治疗 25 名患者中，观察到 1 例 PR（滤泡性淋巴瘤）和 7 例 SD；在接受联合治疗 6 名患者中（均为 PD-1 治疗后进展患者），观察到 3 例 PR（ORR 50%）和 1 例 SD（DCR 67%）。2022 ASH 上进一步更新 JS004 治疗复发或难治性淋巴瘤的研究结果，受单药治疗的 25 名患者中，观察到 1 例 PR（滤泡性淋巴瘤）和 7 例 SD；接受联合治疗的 28 例患者中（24 例为接受 PD-1 治疗后进展患者）中，观察到 1 例 CR、10 例 PR（ORR 39.3%）和 13 例 SD（DCR 85.7%）。2023 ASH 更新数据显示，在接受联合治疗的 46 例患者中，观察到 1 例 CR、16 例 PR（ORR 37.0%）和 20 例 SD（DCR 80.4%），估计中位 PFS 为 14.7 个月；34 例霍奇金淋巴瘤患者接受 RP2D 联合治疗，所有患者均接受过化疗和抗 PD-(L) 1 治疗，其中 12 例 PR（ORR 35.3%）和 17 例 SD（DCR 85.3%），观察到估计中位 PFS 为 16.2 个月。

图表 32: JS004 单药或与特瑞普利单抗联合用于复发难治性淋巴瘤的 I 期研究



资料来源：公司公告，太平洋证券整理

(三) JS105: 潜在的 PI3K α 选择性抑制剂 BIC

JS105 (PI3K α) 为君实生物和润佳医药合作开发的 PI3K α 抑制剂,拟用于 PIK3CA 突变乳腺癌和子宫内膜癌。JS105 为靶向 PI3K α 的口服小分子抑制剂, 2019 年 2 月, 君实生物与润佳医药签署技术转让及合作协议, 公司获得 PI3K 抑制剂 JS105 和泛 CDK 抑制剂这两个项目全球范围内的 50% 权益。2021 年 4 月, 君实与润佳医药成立合资公司君实润佳 (双方各持有 50% 权益), 君实润佳在合资区域负责 JS105 项目的研发、临床应用、生产及商业化。目前 JS105 处于临床 1 期阶段。

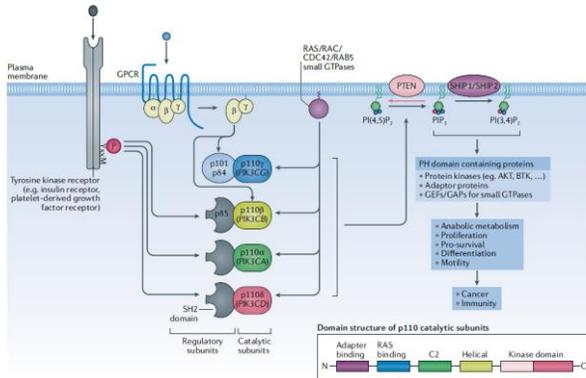
PI3K (I 类磷酸肌醇 3 激酶) 是脂质激酶家族的成员, 是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的重要组成部分, 后者为癌症中最常被异常激活的信号通路之一。PI3K 可分为 3 类, 研究最广泛的为 I 类 PI3K。I 类 PI3K 是由调节亚基 p85/p84 和催化亚基 p110 组成的异二聚体。根据编码基因的不同 (PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3CG), 催化亚基又可以分为 p110 α , β , δ , γ 四种亚型。因此, I 类 PI3K 又可分为 PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 和 PI3K γ 。PI3K α 和 PI3K β 显示出广泛的组织分布, 而 PI3K γ 和 PI3K δ 在白细胞或血管系统中高度富集, 在一些原发性肿瘤中也过表达。

PIK3CA 突变是癌症中 PI3K α 激活的机制, 突变集中在编码序列的三个热点处, 分别为激酶结构域中的 H1047R, 螺旋结构域中的 E542K 和 E545K。这些热点突变是单核苷酸取代, 导致氨基酸取代 E542K、E545K 和 H1047R。许多研究表明, 与野生型蛋白相比, 这些热点突变可诱导功能获得, 并促进转化和致瘤性。这三个位点的突变导致了大多数 PIK3CA 突变, 大概占据 60-70%。

PIK3CA 突变存在于 40% 的 HR+/HER2-乳腺癌中, 24-46% 的子宫内膜癌中。70% 的乳腺癌为 HR+/HER2-亚型, 大约 40% 的 HR+/HER2-乳腺癌患者 PIK3CA 基因存在激活突变, 中国每年

新发乳腺癌约 42 万例，因此大概有 12 万患者携带 PIK3CA 突变。此外，PIK3CA 突变在子宫内膜癌中发生突变比例为 24%-46%，中国每年新发子宫内膜癌约为 7 万人，大概有 2-3 万患者携带 PIK3CA 基因突变。

图表 33: PI3K/AKT/mTOR 信号通路



资料来源: NatureReviews, 太平洋证券整理

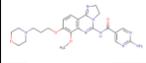
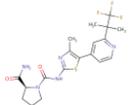
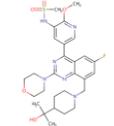
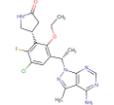
图表 34: I 类 PI3K 家族

TISSUE EXPRESSION	CLASS I ISOFORMS
Ubiquitous	PI3K α p85, p110 α (PIK3CA)
Ubiquitous	PI3K β p85, p110 β (PIK3CB)
Hematopoietic	PI3K δ p85, p110 δ (PIK3CD)
Hematopoietic	PI3K γ p101, p110 γ (PIK3CG)

资料来源: OncoTargetsandTherapy, 太平洋证券整理

PI3K δ 、PI3K α 分别针对血液瘤和实体瘤，4 款靶向 PI3K δ 的获批产品由于安全性缺陷，相关适应症被动或主动撤销，鉴于 PI3K 在癌症和免疫中的关键作用，PI3K 抑制剂一直药物研发的焦点。截止目前，FDA 已批准了 5 款 PI3K 抑制剂，除了拜耳的 copanlisib 为泛-PI3K 抑制剂，另外四款都是亚型选择性抑制剂：吉利德的 idelalisib (PI3K δ)、SecuraBio 的 duvelisib (PI3K δ/γ)、诺华的 alpelisib (PI3K α) 和 TG Therapeutics 的 umbralisib (PI3K δ)。这 5 款 PI3K 抑制剂，仅 alpelisib 用于 HR+/HER2-PIK3CA 乳腺癌和 PIK3CA 相关过度生长谱 (PROS)，其他四款都是针对血液肿瘤。但是由于安全性问题，血液肿瘤产品的获批适应症大多已撤销。以吉利德的 idelalisib 为例，idelalisib 是首款获批的高选择性 PI3K δ 口服抑制剂，2014 年 7 月获批用于治疗复发性 CLL、FL 和 SLL。但上市时就被标记 4 项黑框警告，存在包括致命性肝脏问题在内的风险。2022 年 1 月，自愿从美国市场撤销 FL 和 SLL 适应症。

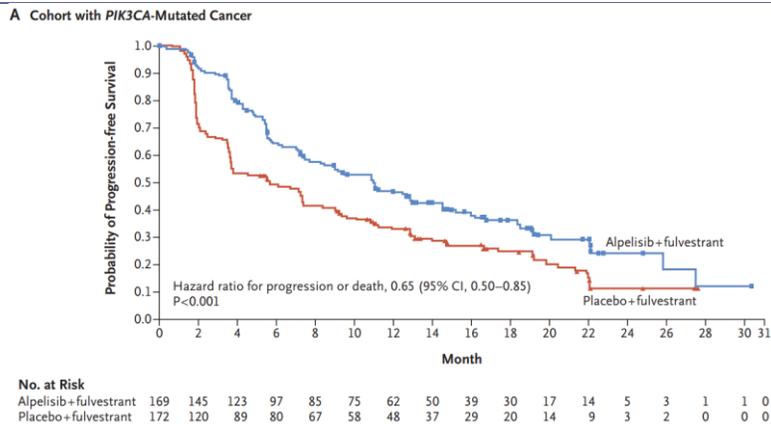
图表 35：已上市/适应症撤回的 PI3K 抑制剂

药物	公司	PI3K inhibitor class	化学结构	全球最高研发状态	国内最高研发状态
Idelalisib	Gilead	PI3K δ		2014.07 获批 (CLL, FL, SLL) 2022.02 撤回 (FL, SLL)	
Copanlisib	拜耳	Pan-PI3K inhibitor		2017.09 获批 (FL)	2023.05 获批 (FL)
Umbralisib	TG Therapeutics	PI3K δ /casein kinase-1 ϵ		2021.02 获批 (MZL, FL) 2022.05 撤回 (MZL, FL)	
Duvelisib	Secura Bio/石药	Dual PI3K γ / PI3K δ inhibitor		2018.09 获批 (FL, CLL/SLL) 2021.12 撤回 (FL)	2022.03 获批 (FL)
Alpelisib	Novartis	PI3K α		2019.05, 获批用于HR+/HER-2- PIK3CAm 晚期乳腺癌 2022.04, 获批用于PIK3CA相关过度生长谱 (PROS)	Ph3
linperlisib 林普利塞	赛诺菲/恒瑞	PI3K δ			2022.11 获批 (FL)
Parsalisib (IBI-376)	Incyte/信达	PI3K δ		2022.01 撤回FL/MZL/MCL的NDA	2023.01 NDA受理 (FL) 2023.09 撤回上市申请 (FL)

资料来源：FDA, DrugBank, 太平洋证券整理

诺华的 alpelisib 是首款上市的口服 PI3K α 抑制剂，现为 2LHR+/HER2-PIK3CAm 乳腺癌的 SOC，销售持续增长。Alpelisib 是口服小分子 PI3K α 抑制剂，其选择性抑制 p110 α 的强度为其他异构体的 50 倍，2019 年 5 月 Alpelisib 获批用于 HR+/HER-2-PIK3CAm 晚期乳腺癌。根据 NCCN 指南，内分泌治疗 (+/-CDK4/6i) 是 HR+/HER2-PIK3CAm 晚期乳腺癌的一线标准治疗方法，二线及以上的首选治疗方法是 alpelisib 联合氟维司群。Ph3 临床 Solar-1 研究显示，与氟维司群单药治疗相比，Alpelisib+氟维司群联合治疗将患者 mPFS 延长 5.3 个月 (11 月 vs 5.7 月)，疾病进展或死亡风险显著降低了 35%。安全性方面，最常见的 3 级或 4 级不良事件是高血糖 (36.6% vs 0.7%) 和皮疹 (9.9% vs 0.3%)。高血糖是 alpelisib 的一种靶向作用，导致 6.3% 的患者永久停用 alpelisib。2022 年和 2023 上半年，alpelisib 的销售额为 3.73 亿美元、2.46 亿美元，销售持续增长。此外，alpelisib 还开展了多项临床试验，探索单药或联合用药的效果，适应症不局限于乳腺癌，还包括卵巢癌、头颈部鳞状细胞癌、子宫内膜癌、实体瘤、胃癌和高胰岛素血症等。

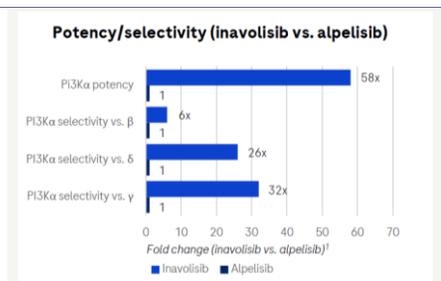
图表 36: Alpelisib 联合氟维司群治疗将患者 mPFS 延长 5.3 个月



资料来源: NEJM, 太平洋证券整理

罗氏的 inavolisib 紧随诺华，已开展一项与 alpelisib 的头对头的 3 期临床。Inavolisib 是罗氏开发一款 PI3K α 小分子抑制剂，临床前研究表明，inavolisib 比 alpelisib 具有更高的稳健性和选择性。目前，罗氏的 inavolisib 正在进行多项 3 期临床，包括一项与 alpelisib 的头对头临床 INAVO121 研究。该研究主要评估 inavolisib 加氟维司群对比 alpelisib 加氟维司群在接受 CDK4/6i 和内分泌联合治疗后的 HR+/HER2-PIK3CAm 乳腺癌患者的疗效和安全性，2023Q2 首位患者入组。

图表 37: alpelisib 和 inavolisib 选择性对比



资料来源: RochePharmaDay2023, 太平洋证券整理

图表 38: inavolisib 的主要 Ph3 临床

Indication regimen	Ph I	Ph II	Ph III
1L HR+/HER2- PI3Km mBC inavolisib + palbociclib + fulvestrant			INAVO120
Post CDK4/6i HR+/HER2- PI3Km mBC inavolisib + fulvestrant			INAVO121
1L PI3Km and HER+ mBC inavolisib + Phesgo			INAVO122

资料来源: RochePharmaDay2023, 太平洋证券整理

第二代 PI3K α 突变选择性抑制剂处于 POC 阶段。海外 biotech 正在开发第二代 PI3K α 抑制剂，第一代产品 (alpelisib 和 inavolisib 等) 因为抑制野生型 PI3K α ，通过系统性葡萄糖-胰岛素机制引起胰岛素升高，并激活 PI3K 信号，导致了不完全的 PI3K α 抑制，从而具有严重的剂量限制毒性，包括皮疹、高血糖、胃肠道毒性等。第二代是 PI3K α 突变选择性抑制剂，靶向 H1047X 或 E542K/E545K 突变，即特异性抑制突变蛋白、但保留野生型 p110 α 的选择性化合物，具有较小的脱靶毒性，规避高血糖等临床限制。在研产品包括 LOXO-783、RLY-2608、RLY-5836、STX-478 等。但是 2023AACR 上公布的数据显示，RLY-2608 的 Ph1 临床仅有 1 名患者出现部分缓解。

图表 39：海外 PI3K α 抑制剂竞争格局

药物	公司	适应症	研发状态	临床试验	临床方案	FPI	LPI
Alpelisib	Novartis	2L HR+/HER2- PIK3CAm BC(post 内分泌治疗)	2019.05 获批	NCT02437318	联合威维司群	2015.07	2018.06
Alpelisib	Novartis	PIK3CA 相关过度生长谱 (PROS)	2022.04 获批	NCT04285723	单药	2020.06	2021.04
Inavolisib	罗氏	1L HR+/PI3Km mBC	ph3	NCT04191499	联合CDK4/6i+威维司群	2020.01	2023.09
Inavolisib	罗氏	2L HR+/PI3Km mBC(post CDK4/6i)	ph3	NCT05646862	联合威维司群(head to head vs. alpelisib)	2023.06	2029.03
Inavolisib	罗氏	维持治疗 HER2+/PI3Km BC	ph3	NCT05894239	联合帕妥珠单抗	2023.07	2028.10
LOX0-783	礼来	PIK3CA H1047Rm BC 和其他实体瘤	ph1	NCT05307705	单药或联合威维司群/CDK4/6i 等	2022.05	2025.05
RLY-2608	Relay	乳腺癌	ph1	NCT05216432	单药或联合威维司群	2021.12	2025.01
TAK-117 (Serabelisib)	Takeda	PIK3CA 突变肿瘤	ph1b	NCT05300048	联合胰岛素抑制饮食及+/-紫杉醇	2022.04	2024.09
TAK-117 (Serabelisib)	Takeda	PIK3CA 或 KRAS 突变肿瘤	ph1b	NCT04073680	联合Canagliflozin	2020.09	2021.07
MEN1611	Menarini, Chugai	乳腺癌	ph1/2	NCT03767335	联合曲妥珠单抗及+/-威维司群	2018.07	2023.12
TOS-358	Totus Medicines	晚期实体瘤	ph1	NCT05683418	单药	2023.02	2025.12
RLY-5836	Relay	2L HR+/HER2- PIK3CAm BC	ph1	NCT05759949	单药或联合CDK4/6i+威维司群	2023.03	2025.12
STX-478	Scorpion	PIK3CA 突变肿瘤	ph1	NCT05768139	单药或联合威维司群	2023.04	2026.07

资料来源：Clinicaltrial, 太平洋证券整理

布局 PI3K 靶点的国内企业，管线进度大都处于临床早期。君实生物、贝达药业、罗欣药业、翰森药业等多家国内公司也布局了 PI3K α 相关产品，主要适应症为 2LHR+/HER2-PIK3CAm 乳腺癌，大都处于临床早期。

JS105 (PI3K α) 用于 PIK3CAm 肿瘤的 Ph1 临床正在进行中，主要针对乳腺癌和子宫内膜癌。JS105 是一款稳定同位素取代小分子药物，利用稳定同位素在药物分子的关键代谢位点上替代，减缓代谢速度。临床前研究表明，JS105 在人乳腺癌细胞 MCF-7 和 BT-474 异种移植瘤小鼠模型上均表现出与 Alpelisib 相当的药效；宫颈癌、肾癌等多个动物模型上也表现出显著药效。此外，JS105 具有较好的安全性。2022 年 5 月和 2022 年 7 月，JS105 的 IND 申请分别获得 NMPA 和 FDA 批准。目前，JS105 在中国开展的 Ph1 研究正在入组中。

图表 40：国内 PI3K α 抑制剂竞争格局

药物	公司	适应症	研发状态	临床试验	临床方案	FPI	计划入组人数
Alpelisib (BYL719)	Novartis	2L HR+/HER2- PIK3CAm BC(post 内分泌治疗)	ph2(中国)	CTR20200953	联合威维司群	2021.03	135
Inavolisib	罗氏	1L HR+/PIK3CAm BC	ph3(中国)	CTR20202249	联合CDK4/6i+威维司群	2021.04	国内: 60 国际: 400
JS105	君实生物/润佳	晚期实体瘤	ph1	CTR20222133	单药	2022.12	174.0
BPI-21668	贝达药业	晚期实体瘤(优先纳入PIK3CAm患者)	ph1	CTR20211035	单药	2022.08	96
LX-086	罗欣药业	实体瘤	ph1	CTR20202564	单药	2021.04	50
CYH33	上海药物所/海和药物	2L HR+/HER2- PIK3CAm BC	ph1b	CTR20210627	联合内分泌治疗及+/-CDK4/6i	2021.07	国内: 203 国际: 228
HS-10352	翰森药业/豪森药业	2L HR+/HER2- PIK3CAm BC	ph1	CTR20201594	单药	2020.09	234
HS-10352	翰森药业/豪森药业	2L HR+/HER2- PIK3CAm BC	ph1b	CTR20213028	联合威维司群	2022.01	224

资料来源：中国临床试验注册中心，太平洋证券整理

(四) JS107、JS207 等其他早期管线值得关注

JS107 是由公司自主研发 CLDN18.2 ADC，处于临床 1 期阶段。JS107 是君实生物自主研发的 CLDN18.2 ADC，JS107 可以与肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 结合，通过内吞作用进入肿瘤细胞

内，释放小分子毒素 MMAE，对肿瘤细胞产生强大的杀伤力。JS107 还保留了抗体依赖性细胞毒性（ADCC）及补体依赖性细胞毒性（CDC）效应，进一步杀伤肿瘤细胞。并且由于 MMAE 的细胞通透性，JS107 能够通过旁观者效应介导对其它肿瘤细胞的无差别杀伤，从而提高疗效并抑制肿瘤复发。目前 JS107 正在进行两项临床 1 期研究。

CLDN18.2 是一种泛癌靶点，在胃癌、胰腺癌、胆囊及胆道癌、食管癌中高表达。 Claudin18.2（CLDN18.2）是一种高度选择性的标记蛋白，在正常健康情况下，CLDN18.2 通常存于胃黏膜或胃壁的最内层，很大程度上无法与靶向抗体接触。然而，在癌症发展过程中细胞连接被破坏，使肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 表位暴露出来，成为特定的靶点。研究表明，CLDN18.2 在多种类型的癌症中过表达，包括胃癌、胰腺癌、胆囊及胆道癌、食管癌和肺癌。CLDN18.2 的肿瘤选择性特征及其在部分最具侵袭性癌症中的分布使 CLDN18.2 成为对开发靶向疗法（包括 ADC 等新型治疗方式）具吸引力的候选药物。

图表 41：具有 Claudin 18.2 表达的主要癌症

癌症类型	Claudin 18.2 表达率	Claudin 18.2 中高表达率
胃癌	~96%	~52%
胰腺癌	~63%	~49%
胆囊及胆道癌	~40%-80%	~40%
食管癌	~18%-60%	~30%
肺癌	~40%	~10%

资料来源：创胜生物招股书，Claudin 18.2 中高度表达指 Claudin 18.2 的表达率超过 40%，太平洋证券整理

多款靶向 CLDN18.2 产品处于临床阶段，进度最快的是单抗 zolbetuximab，ADC 产品大多为临床早期，JS107 正在进行胰腺癌和实体瘤的两项临床 1 期研究。针对 CLDN18.2 靶点，国内外多家企业进行布局，药物类型包括单抗、双抗、ADC、CAR-T 等。其中，安斯泰来的单抗 zolbetuximab 进度最快，2023 年 7 月安斯泰来向 FDA 递交 BLA，拟定适应症为 CLDN18.2 阳性的局部晚期不可切除或转移性 HER2 阴性胃癌或胃食管交界处腺癌，FDA 将 zolbetuximab 的 PDUFA 日期定为 2024 年 1 月 12 日。ADC 领域，靶向 CLDN18.2 的 ADC 产品大都处于临床早期。目前 JS107 正在进行两项临床 1 期研究：1) JS107 单药或联合特瑞普利单抗联用于晚期或转移性实体瘤，FPI 为 2022 年 7 月，LPI 为 2024 年 7 月，计划入组 118 例患者；2) JS107 单药或联合特瑞普利单抗联用于晚期胰腺癌患者，FPI 为 2022 年 12 月，LPI 为 2024 年 9 月，计划入组 106 例患者。

图表 42：处于临床阶段的 CLDN18.2 ADC 产品

产品	公司	药物类型	临床阶段	适应症
SKB315	科伦博泰/默沙东	ADC	Ph1	实体瘤
TPX-4589/ LM-302	BMS/礼新制药	ADC	Ph1/2	实体瘤
CMG901	AZ/康诺亚	ADC	Ph1	实体瘤、胃癌、胃食管交界处癌、胰腺癌
SYSA1801	石药集团	ADC	Ph1	实体瘤、胃癌、胃食管交界处癌、胰腺癌
CP0102	石药集团	ADC	Ph1	胃癌，胰腺癌
SOT102	SOT10 Biotech	ADC	Ph1/2	胃癌、胃食管交界处癌、胰腺癌
SHR-A1904	恒瑞医药	ADC	Ph1/2	实体瘤，胰腺癌
TORL-2-307-ADC	Tor1 Biotherapeutics	ADC	Ph1	实体瘤、胃癌、胃食管交界处癌、胰腺癌
RC118	荣昌生物	ADC	Ph1	实体瘤
JS107	君实生物	ADC	Ph1	实体瘤，胰腺癌
IBI343	信达生物	ADC	Ph1	实体瘤
ATG-002	Antengene Biologics	ADC	Ph1	实体瘤
TQB2103	Chia Tai Tianqing	ADC	Ph1	实体瘤

资料来源：ClinicalTrials，太平洋证券整理

JS207 (PD-1/VEGF) 临床 1 期研究正在进行中。 JS207 为公司自主研发的重组人源化抗 PD-1 和 VEGF 双特异性抗体，主要用于晚期恶性肿瘤的治疗。鉴于 VEGF 和 PD-1 在肿瘤微环境中的共表达，JS207 可同时以高亲和力结合于 PD-1 与 VEGFA，可阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合，并同时阻断 VEGF 与 VEGF 受体的结合，具有免疫治疗药物和抗血管生成药物的疗效特性，利用免疫治疗和抗血管生成的协同作用，达到更好的抗肿瘤活性。临床前体内药效实验显示，JS207 具有显著的抑瘤作用，并呈现剂量效应。目前国内外尚无同类靶点双特异性抗体产品获批上市。2023 年 8 月，JS207 的 IND 申请获得 NMPA 批准，2023 年 9 月首例患者入组。

四、心血管管线：PCSK9 单抗即将实现商业化，ANGPTL3 初步验证 siRNA 平台

(一) 中国血脂异常患病率高，未满足临床需求巨大

血脂异常一般指 TC 和/或 TG 水平升高，LDL-C 水平升高是 ASCVD 的致病性危险因素。血脂是血清中的胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和类脂等的总称，与临床密切相关的血脂主要是 TC 和 TG。血液中 TC 和 TG 主要存在于脂蛋白中，包括乳糜微粒 (CM)、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中间密度脂蛋白 (IDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL) 和脂蛋白 (a) (Lp (a))。血脂异常通常指血清中 TC 和/或 TG 水平升高，也称高脂血症。研究显示，LDL-C 是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的致病性危险因素，根据《中国心血管健康与疾病报告 2022》，2019 年我国 61% 的 CVD 负担由动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 所致，LDL-C 水平升高是 ASCVD 的第二大归因危险因素，仅次于血压升高。

血脂异常有病因分类和临床分类 2 种。1) 根据病因分类，血脂异常包括原发性血脂异常和继发性血脂异常。原发性血脂异常大多是由于单一基因或多个基因突变所致，具有家族聚集性，有

明显的遗传倾向，特别是单一基因突变者，故临床上又称为遗传性或家族性高脂血症。继发性血脂异常通常是指由导致血清脂质和脂蛋白代谢改变的潜在的系统性疾病、代谢状态改变、不健康饮食以及某些药物引起的血脂异常。2) 从实用角度出发，血脂异常可进行简易的临床分类，包括高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症和低高密度脂蛋白胆固醇血症。

中国成人血脂异常人数约 5 亿人，其中高胆固醇血症患者约 1.16 亿。根据《中国血脂管理指南（2023 年）》，2018 年全国调查结果显示，18 岁及以上成人血脂异常总患病率为 35.6%，其中高胆固醇血症（TC≥6.2mmol/L）患病率的增加显著。2018 年高胆固醇血症年龄标化患病率增高近 1 倍，从 2015 年的 4.9% 增至 2018 年的 8.2%。我国儿童和青少年的高胆固醇血症患病率也明显升高。2012 年全国 7 个省/自治区/直辖市 6~17 岁儿童和青少年调查显示，5.4% 的儿童和青少年有高 TC 血症（TC>5.2 mmol/L），较 10 年前升高约 1.5 倍。

图表 43：血脂异常的临床分类

分型	TC	TG	HDL-C
高胆固醇血症	≥6.2	-	-
高甘油三酯血症	-	≥2.3	-
混合型高脂血症	≥6.2	≥2.3	-
低高密度脂蛋白胆固醇血症	-	-	<1.0

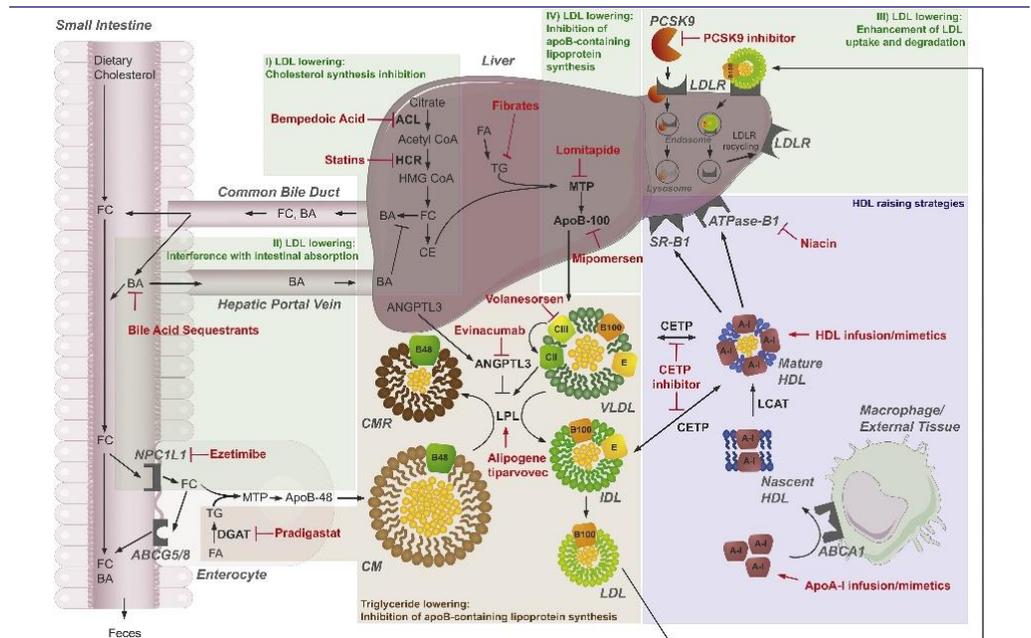
单位：mmol/L

资料来源：中国血脂管理指南（2023 年），太平洋证券整理

降低血脂的治疗策略包括四大类：降低 LDL-C、降低甘油三酯（TG）、降低脂蛋白（a）（Lp（a））、升高 HDL-C。

- 降低 LDL 药物根据作用靶点和作用机制细分：1) 抑制胆固醇合成：他汀类药物；2) 干扰肠道吸收胆固醇和胆汁酸：依折麦布、胆汁酸螯合剂；3) 增强肝脏对 LDL-C 的吸收和降解：靶向 PCSK9、干扰含 ApoB 的脂蛋白颗粒合成。
- 降低甘油三酯（TG）：1) 靶向 ANGPTL3：Evinacumab, ARO-ANG3, JS401；2) 靶向 ApoC-III：Volanesorsen；3) 靶向 DGAT1：Pradigastat；4) 贝特类、烟酸和 n-3 脂肪酸；5) LPL 基因治疗
- 降低脂蛋白（a）（Lp（a））：Olpasiran、脂蛋白单采术等
- HDL-C 升高：烟酸、CETP 抑制剂和重组 HDL 等（目前临床研究显示患者受益有限）。

图表 44：降低血脂的治疗策略



资料来源：Science Direct，太平洋证券整理

他汀类药物通过抑制胆固醇合成降低血脂，是降脂药物治疗的基础，但是存在耐药、副作用多、依从性不佳等不足。降脂治疗的策略包括生活方式干预和药物治疗。当生活方式干预不能达到降脂目标时，考虑加用降脂药物。他汀类药物亦能够抑制胆固醇合成限速酶，减少胆固醇合成，同时上调细胞表面 LDLR，加速血清 LDL 分解代谢。因此，他汀类药物能显著降低血清 TC、LDL-C 和 ApoB 水平，也能轻度降低血清 TG 水平和升高 HDL-C 水平。他汀类药物是降胆固醇治疗的 SOC，但其剂量增倍，LDL-C 降低效果只增加 6%，即所谓“他汀类药物疗效 6%效应”（这可能与他汀类药物刺激 PCSK9 的产生有关）。安全性方面，他汀有潜在的副作用，如肝功能损害、肌病及新发糖尿病等。此外，他汀药物必须每天服用，依从性差，停药率高，这会提高心血管事件风险。有研究显示，停用他汀类药物增加心血管事件。

靶向 PCSK9 药物联合或单独使用可进一步降低血脂。当他汀类药物不能使 LDL-C 达标时，可联合使用非他汀类降脂药物，如胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂。对于超高危患者，当基线 LDL-C 较高，预计他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂不能使 LDL-C 达标时，可考虑直接采用他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂，以保证患者 LDL-C 早期快速达标。有研究显示，提早使用 PCSK9 单抗可更早和更显著降低 ASCVD 风险，且长时间使用（≥7 年）具有良好的安全性。

图表 45：降脂达标策略推荐

推荐建议	推荐类别	证据等级
生活方式干预是降脂治疗的基础	I	B
中等强度他汀类药物作为降脂达标的起始治疗	I	A
中等强度他汀类药物治疗 LDL-C 不能达标者，联合胆固醇吸收抑制剂治疗	I	A
中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂 LDL-C 仍不能达标者，联合 PCSK9 抑制剂	I	A
基线 LDL-C 水平较高 ^a 且预计他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂难以达标的超高危患者可直接启动他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂治疗	II a	A
不能耐受他汀类药物的患者应考虑使用胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂	II a	C

注：LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇，PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9。^a服用他汀类药物者 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L，未服用他汀类药物者 LDL-C ≥ 4.9 mmol/L

资料来源：资料来源：中国血脂管理指南（2023 年），太平洋研究院整理

（二）PCSK9 单抗具有价格优势，昂戈瑞西单抗预计 2024H1 上市

靶向 PCSK9 药物通过抑制 PCSK9，增强 LDLR 表达，促进 LDL-C 的清除。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型（PCSK9）是一种丝氨酸蛋白酶，在肝脏中高度表达并分泌，调节 LDL-C 稳态。PCSK9 的催化结构域与 LDLR 的相互作用，介导细胞内 PCSK9-LDLR 复合物的降解，防止 LDLR 再循环到肝细胞的细胞表面，从而减少 LDLR 对血清 LDL-C 的清除，导致 LDL-C 水平升高。研究表明，PCSK9 基因的功能丧失突变与低 LDL-C 水平和减轻心血管负担相关。靶向 PCSK9 药物本质是通过抑制 PCSK9 蛋白，提高细胞表面的 LDLR 表达，增强肝脏对 LDL-C 的摄取。

靶向 PCSK9 产品包括单抗、siRNA、口服环肽等。PCSK9 单抗可直接结合血浆 PCSK9，防止 PCSK9 与 LDLR 相互作用，减少细胞表面的 LDLR 分解代谢，从而降低循环 LDL-C 水平。PCSK9 siRNA 药物原理是降解肝脏中的 PCSK9 mRNA，抑制翻译，消除循环中的 PCSK9，从而降低 LDL-C 水平。诺华/Alnylam 的 PCSK9 siRNA 药物 Inclisiran 已在美国和中国获批。此外，默沙东启动进行口服环肽 PCSK9 抑制剂 MK-0616 的 Ph3 临床研究 CORALreef，预计全球招募 1.7 万名受试者。

国内市场 PCSK9 竞争激烈，价格和依从性是竞争核心。目前国内有 4 款靶向 PCSK9 产品上市，分别是安进的依洛尤单抗、再生元的阿利西尤单抗、信达生物的托莱西单抗，siRNA 药物 Inclisiran（2023 年 8 月获批）。此外，君实生物、恒瑞医药、康方生物的产品处于 NDA 阶段。上市的几款 PCSK9 药物降低 LDL-C 水平相当，基本为 50%-65%，因此产品竞争点在价格和药品依从性。**价格方面**，依洛尤单抗和阿利西尤单抗 2021 年进入医保后，年成本约 6000-7000 元，销量放量。米内网数据显示，2022 年中国公立医疗机构终端依洛尤单抗销售额超过 2 亿元（+779.34%），依洛尤单抗 2022 年销售额超过 4 亿元（+263.91%）。**依从性方面**，PCSK9 siRNA 药物依从性好，注射一剂疗效可维持半年，但是尚未进入医保，年治疗费用首年 3 万，后续 2 万左右。

图表 46：国内降低血脂药物竞争格局

作用机制	产品	公司	药物类型	临床阶段全球 (FDA)	临床阶段中国	LDL-C (较基线的平均百分比变化)	给药方式	服用频率	是否纳入医保	治疗费用 (RMB/年)
他汀类	洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀	辉瑞等	小分子	上市	上市	25%-50%	口服	每日	集采	仿制药<50元, 原研药200-300元 (20mg/d)
胆固醇吸收抑制剂	海博麦布	海正药业	小分子	上市	上市	16.5%-41.9%	口服	每日, 推荐剂量10mg/d	2021	约2500
	依折麦布	默沙东		2002.10	2006.04				2017	
靶向PCSK9	依洛尤单抗evolocumab	安进	单抗	上市	上市	50%-65%	皮下注射	140mg/Q2W, 或420mg/Q4W	2021	约7000
	阿利西尤单抗alirocumab	赛诺菲/再生元	单抗	上市	上市	50%-60%	皮下注射	75mg/Q2W, 或300mg/Q4W	2021	约7000
	Inclisiran	诺华/Alnylam	siRNA	上市	上市	~50%	皮下注射	284mg (第0、3个月各注射一次, 之后每6个月一次)		首年3万, 后续2万
	托莱西单抗	信达生物	单抗	上市	上市	55%-65%	皮下注射	150mg/Q2W, 450mg/Q4W, 600mg/Q6W		3.3万
	昂戈瑞西单抗	君实生物	单抗		NDA受理	55%-65%	皮下注射	150mg Q2W, 300mg Q4W		
	瑞卡西单抗	恒瑞医药	单抗		NDA受理					
	伊努西单抗	康方生物	单抗		NDA受理	~65%				
	MK-0616	默沙东	环肽	ph3	ph3	40%-60%	口服	每日		

资料来源：药品说明书，米内网，公司官网，太平洋证券整理

附注：托莱西单抗的 LDL-C 降幅为 LDL-C 水平较基线的平均百分比变化与相应安慰剂组的差值，

伊努西单抗和 MK-0616 为 ph2 临床数据

昂戈瑞西单抗是君实生物自主研发的 PCSK9 单抗，显著降低患者 LDL-C，预计 2024H1 获批上市。昂戈瑞西单抗是由君实自主研发的注射用重组人源化抗 PCSK9 单抗，是首款获得 NMPA 的 IND 批准的国产抗 PCSK9 单抗。昂戈瑞西单抗于 2017 年 8 月获得药物临床试验批件，于同年进入临床研发阶段，2023 年 2 月，昂戈瑞西单抗治疗原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症的两项 3 期临床研究均达到主要研究终点。2023 年 4 月，NMPA 受理昂戈瑞西单抗的 NDA，用于治疗：1) 原发性高胆固醇血症（包括杂合子型家族性和非家族性）和混合型血脂异常；2) 成人或 12 岁以上青少年的纯合子型家族性高胆固醇血症。2023AHA 君实披露了昂戈瑞西单抗的临床数据，治疗 24 周时，昂戈瑞西单抗 150mg Q2W、300mg Q4W 组 LDL-C 较基线变化百分比与安慰剂组差异的最小二乘均值为-67.74%和-61.2%。在 52 周治疗期间，昂戈瑞西单抗 150mg Q2W 和 300mg Q4W 治疗组 LDL-C 水平可以维持较基线 67.8%~72.9%和 51.4%~56.9%的稳定降幅。

图表 47: 昂戈瑞西单抗疗效结果 (LDL-C)

	昂戈瑞西单抗 150 mg Q2W N = 272	安慰剂 Q2W N = 131	昂戈瑞西单抗 300 mg Q4W N = 265	安慰剂 Q4W N = 134
LDL-C				
治疗24周时较基线变化百分比的最小二乘均值 (95% CI)	-67.4 (-70.3, -64.4)	0.4 (-3.7, 4.5)	-53.5 (-57.1, -49.8)	7.7 (2.7, 12.7)
组间最小二乘均值差(95% CI)	-67.7 (-72.5, -63.0)		-61.2 (-67.1, -55.2)	
P 值	<0.0001		<0.0001	
治疗24周时较基线变化百分比的最小二乘均值 (95% CI)	-70.5 (-73.4, -67.5)	6.1 (2.0, 10.1)	-55.0 (-59.2, -50.8)	5.4 (-0.3, 11.0)
组间最小二乘均值差(95% CI)	-76.5 (-81.3, -71.7)		-60.3 (-67.2, -53.5)	
P 值	<0.0001		<0.0001	
治疗24周时LDL-C较基线降低≥50%, n (%)	81.3	4.5	63.2	0.8
治疗52周时LDL-C较基线降低≥50%, n (%)	86.2	1.0	66.7	0
CV 风险分层				
超高危				
治疗24周时LDL-C < 1.4 mmol/L (55 mg/dL), n (%)	87.5	3.9	71.2	5.3
治疗52周时LDL-C < 1.4 mmol/L (55 mg/dL), n (%)	91.4	3.1	71.4	1.4
极高危				
治疗24周时LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL), n (%)	91.8	10.0	78.2	11.5
治疗52周时LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL), n (%)	88.1	5.8	84.1	10.5
高危				
治疗24周时LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dL), n (%)	96.4	15.4	80.0	0
治疗52周时LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dL), n (%)	96.3	16.7	80.0	10.0
中低危				
治疗24周时LDL-C < 3.4 mmol/L (130 mg/dL), n (%)	100	33.3	100	50.0
治疗52周时LDL-C < 3.4 mmol/L (130 mg/dL), n (%)	100	50.0	100	66.7

资料来源: 2023AHA, 太平洋研究院整理

(三) ANGPTL3 是深具潜力的降脂新靶点, 公司 siRNA 药物国内领先

ANGPTL3 是极具潜力的降脂新靶点。血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 是由肝脏表达的血管生成素样蛋白家族的成员, 是血清脂质和脂蛋白代谢的关键调节因子。ANGPTL3 的作用机制包括: 1) 抑制脂蛋白脂肪酶 (LPL), 从而调节 TG 的血管内清除率; 2) 抑制内皮脂肪酶, 后者参与 HDL-C 和 VLDL-C 的分解代谢; 3) 控制 LDL-C 的产生和清除。遗传学研究表明, 携带 ANGPTL3 功能丧失突变的患者胆固醇 (HDL-C 和 LDL-C)、甘油三酯和冠心病风险降低。再生元的单抗 Evinacumab 和 Arrowhead 的 siRNA 药物 ARO-ANG3 已经证实了靶向 ANGPTL3 降低甘油三酯和 LDL-C 水平的潜力。

ANGPTL3 靶向药同样具有多种技术路线, 目前仅再生元单抗获批。全球靶向 ANGPTL3 的药物中, 仅再生元的 Evkeeza (Evinacumab-dgnb) 获批上市, 用于 5 岁及以上儿童或成人纯合子型家族性高胆固醇血症 (HoFH) 患者的治疗。HoFH 是一种罕见的遗传性疾病, 美国存量患病约 1300 人, 中国存量患者约 9000 人。在研管线中, siRNA 药物中, Arrowhead 的 ARO-ANG3 和礼来/Dicerna 的 LY3561774 处于临床 2 期。单抗药物中, 恒瑞医药的 SHR-1918 处于临床 2 期。值得一提的是, Ionis 的 ASO 药物 vupanorse, 尽管其 Ph2b 研究 TRANSLATE-TIMI70 研究达到了其主要终点, 实现了非 HDL-C、TG 和 ANGPTL3 的显著降低。但是, LDL-C 降幅不支持进一步的临床开发, 而且安全性不佳 (vupanorsen 与肝脏脂肪的剂量依赖性增加有关, 较高剂量与 ALT 和 AST 升高有关)。2022 年 1 月 31 日, 辉瑞和 Ionis 宣布终止 vupanorsen 临床开发计划。

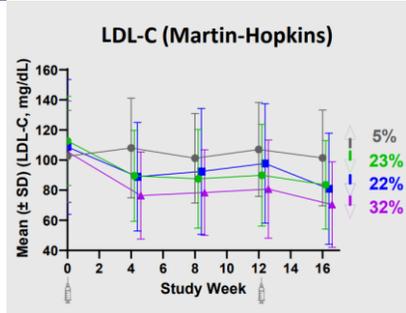
图表 48：靶向 ANGPTL3 竞争格局

药物名称	公司	类型	临床阶段 (全球)	LDL-C (较基线的平均百分比变化)	给药方式	服用频率	临床试验	FPI	LPI	入组人数
Evinacumab	再生元	单抗	上市 (2021.02)	47%	静脉注射	每月一次	NCT03399786 (HoFH)			
ARO-ANG3	Arrowhead	siRNA	ph2	HOFH, 40%-50%: 混合性血脂异常, 23%-32%	皮下注射	每季度一次	NCT04832971 (HoFH) NCT05217667 (混合型高血脂)	2021.06 2022.04	2022.08 2023.05	204 18
LY3561774	Dicerna/礼来	siRNA	ph2		皮下注射		NCT04644809 (血脂异常) NCT05256654 (混合型高血脂)	2020.11 2022.07	2022.05 2023.05	74 175
SHR-1918	恒瑞医药	单抗	ph2				NCT06009393 (HoFH)	2023.09	2024.06	20
Vupanorsen	Ionis&Pfizer	ASO	ph2b终止	LDL-C降低7.9%-16%; non-HDL-C降低28%	皮下注射	Q2W/Q4W	NCT04516291	2020.09	2021.09	286
JS401	君实生物/润佳医药	siRNA	ph1				NCT06041165	2023.08	2024.06	44

资料来源：药品说明书，Arrowhead 官网，Clinicaltrials，公司官网，太平洋证券整理

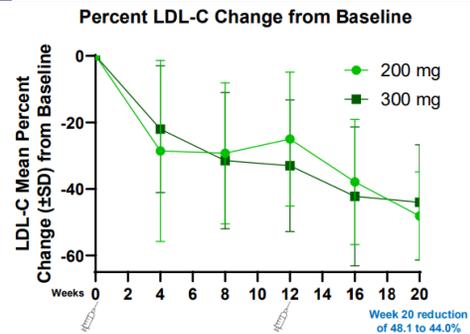
Arrowhead 的 ARO-ANG3 降低 HOFH 患者 LDL-C 水平与再生元的单抗相当。 ARO-ANG3 是 Arrowhead 研发的 siRNA 药物，靶向肝细胞（通过与 N-乙酰半乳糖胺（NAG）结合），降解细胞质内的 ANGPTL3 mRNA。临床前研究表明，ARO-ANG3 能够高度有效地抑制 ANGPTL3 mRNA 转录物和 ANGPTL3 蛋白的肝脏生成，并相应降低 TG、LDL-C 和 HDL-C。目前，ARO-ANG3 主要开展在成人混合性血脂异常的 Ph2b 研究（ARCHES-2），以及在纯合子家族性高胆固醇血症（HOFH）的 Ph2 研究 GATEWAY。2022AHA，Arrowhead 宣布了 ARCHES-2 研究的中期数据，基线中位 TG 为 226mg/dL 的混合性血脂异常受试者中，50/100/200mg 剂量组使 LDL-C 在第 16 周时较基线降幅为 23%/22%/32%。2023 年 5 月，Arrowhead 展示了 GATEWAY 研究的中期数据，对于 HOFH 患者，在第 20 周，第 1 天和第 84 天给药，200/300mg 剂量组降低 LDL-C 幅度为 48.1% 和 44.0%。这些减少是在持续标准护理的基础上实现的，包括他汀类药物、依折麦布、PCSK9 抑制剂和血浆分离术。

图表 49：ARO-ANG3 降低混合型血脂异常患者 LDL-C (ARCHES-2)



资料来源：Arrowhead 官网，太平洋证券整理

图表 50：ARO-ANG3 降低 HoFH 患者 LDL-C (GATEWAY)



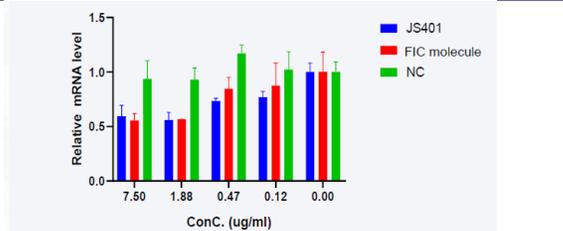
资料来源：Arrowhead 官网，太平洋证券整理

君实生物 siRNA 药物研发平台具备三大优势。 1) 使用生物信息学及 AI 技术对 siRNA 进行理性设计，获得高效抑制作用的 siRNA 序列。2) 通过独有的修饰模式设计，在提高 siRNA 稳定性的同时降低副作用。获得具有抑制活性的 siRNA 序列后，其与靶向投递分子组合形成具有靶向抑制作用的 siRNA 药物。3) siRNA 的合成纯化及中试生产平台将在近期搭建完成，进一步提高

项目研发能力。

JS401 是基于公司 siRNA 平台开发的 ANGPTL3 siRNA 药物，为国内首款。JS401 是君实生物与润佳医药共同开发的一种靶向 ANGPTL3 的 siRNA 药物，拟主要用于高脂血症等治疗。JS401 经 N-乙酰半乳糖胺 (GalNac) 被递送至肝细胞内，在肝细胞内特异性降解 ANGPTL3mRNA，并持续性抑制 ANGPTL3 蛋白的表达，从而发挥其降脂 (甘油三酯及胆固醇) 的作用。目前，JS401 已经进入临床 1 期阶段，是国内首款针对该靶点的 siRNA 药物。

图表 51: JS401 猴原代肝细胞自由摄取活性和 FIC 分子相当



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

图表 52: JS401 转基因小鼠蛋白抑制活性和 FIC 分子相当



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

五、抗感染和自免领域已实现商业化产品

(一) 君迈康: 携手迈威抢占 TNF α 类似物市场

君迈康为君实生物商业化产品，获批用于 8 个适应症。君迈康为重组人源抗 TNF- α 单克隆抗体注射液，是君实生物和迈威生物合作开发的产品，为修美乐 (阿达木单抗) 的生物类似药。UBP1211 于 2016 年 5 月获得药物临床试验批件，2017 年 8 月，公司与泰康生物订立合作研究、开发及商业化协议，共同开发君迈康及享用所有相关知识产权。根据《生物类似药研发与评价技术指导原则 (试行)》，公司同时进行 1 期及 3 期研究，以比较君迈康及修美乐用于治疗中度至重度类风湿关节炎患者的相似性。1 期临床试验为与原研 PK 比对研究，3 期研究为大样本量的有效性比对研究。2019 年 11 月，君迈康的 NDA 获 NMPA 受理。2022 年 3 月，君迈康用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎及银屑病的 NDA 获得 NMPA 批准；2022 年 11 月，君迈康用于治疗克罗恩病、葡萄膜炎、多关节型幼年特发性关节炎、儿童斑块状银屑病、儿童克罗恩病共五项适应症 sNDA 补充获 NMPA 批准。

阿达木单抗竞争激烈，但是市场空间大。原研产品修美乐 2002 年 12 月被美国 FDA 批准用于治疗中重度类风湿性关节炎，2022 年销售额 212.4 亿美元，蝉联 2012-2022 年全球药品销售药王。2010 年修美乐在中国获批上市，2019 年纳入医保，获批 8 个适应症。目前国内已有 7 款修美乐生物类似药上市，君迈康为第六家上市的阿达木单抗生物类似药。尽管竞争激烈，但是考虑价格降低促进生物制剂普及率和使用率提升、产品适获批适应症的广泛，我们认为阿达木单抗相关产品市场空间值得期待。

君迈康具备成本和适应症优势：(1) 工艺表征研究，表达量较高，具有一定的成本优势；(2) 阿达木单抗适应症患者基数庞大，公司选择其最大适应症类风湿关节炎作为临床研究方向，先后启动 33 家临床中心，上述中心均能在产品获批上市后，快速成为公司的客户。(3) 君迈康在一年内获得 8 个适应症的批准，表明监管机构对君迈康质量、安全性的高度认可。根据 2021 年 CDE 发布《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》，生物类似药适应症外推需同时满足以下三个条件：1) 完成的比对研究已使用敏感的临床试验模型，且未检测出临床差异；2) 临床相关的作用机制和/或相关受体相同；3) 已对候选药的安全性和免疫原性进行了充分评估，并且拟外推的适应症没有特殊或额外的安全性问题。

2023 上半年君迈康实现确认销售收入 6,800 万元。销售君迈康的药品上市许可持有人为君实生物，境内商业化由迈威生物营销中心承接并管理，根据相关协议，迈威生物负责产品的全球市场推广并先行垫付推广费用，后一并与君实生物结算整体成本和收益，若产生利润将按照各 50% 进行分配。2023 年上半年，君迈康完成发货 83,573 支，确认收入 6,800 万元；完成 25 省招标挂网，各省均已完成医保对接；2023 年新准入医院 67 家，累计准入医院 172 家，覆盖药店 955 家。此外，2022 年 12 月，迈威生物宣布与俄罗斯制药公司 Binnopharm Group 就君迈康等三款生物类似药在俄罗斯和欧亚经济联盟国家地区内的开发、生产和销售达成战略合作协议。

图表 53：已获批阿达木单抗类似物

生产厂家	商品名	获批时间	医保	医保价格 (40mg/0.8mL)	已获批适 应症数量	类风湿性 关节炎	强直性脊柱炎	银屑病	葡萄膜炎	克罗恩病	多关节型 幼年特发 性关节炎	儿童斑块 状银屑病	儿童克罗 恩病
艾伯维	修美乐	2010.02	√	1290	8	√	√	√	√	√	√	√	√
百奥泰	格乐立	2019.11	√	1160	8	√	√	√	√	√	√	√	√
海正药业	安健宁	2019.12	√	1150	8	√	√	√	√	√	√	√	√
信达生物	苏立信	2020.09	√	1150	8	√	√	√	√	√	√	√	√
复宏汉霖	汉达远	2020.12	√	899	4	√	√	√	√				
正大天晴	泰博维	2022.01	√	799	8	√	√	√	√	√	√	√	√
君实生物/迈威生物	君迈康	2022.03	√	998	8	√	√	√	√	√	√	√	√
神州细胞	安佳润	2023.06	√		8	√	√	√	√	√	√	√	√

资料来源：迈威生物招股书，药品说明书，太平洋证券整理

(二) JS005: IL-17A 市场渗透率有待提升，已启动银屑病 3 期临床

IL-17A 是治疗银屑病和强直性脊柱炎的有效靶点，首个上市产品 2022 年全球销售额为 48 亿美元。IL (白细胞介素) -17A 是一种具有多效性的细胞因子，可以作用于多种细胞，增强炎症性分子的表达。IL-17A 通过与 IL-17RA (IL-17A 受体) 结合，诱导白细胞介素-6 (IL-6)、趋化因子 CXCL1 等下游细胞因子或趋化因子的释放，继而诱发炎症产生或放大炎症症状。研究发现，IL-17A 在患有斑块状银屑病、强直性关节炎等自身免疫性疾病的患者体内大量表达。诺华的司库奇单抗是全球首个上市的靶向 IL-17A 产品，2014 年在日本上市，2015 年在美国获 FDA 批准上市，已在美国获批 5 项斑块银屑病和强直性关节炎等 5 项适应症。2022 年，司库奇单抗在全球销售

额为 48 亿美元。

中国银屑病疾病负担沉重，IL-17A 靶点抗体药物对银屑病有着良好的安全性和有效性，并且随着进入医保，渗透率逐步提升。根据流行病学数据，中国银屑病患病率 0.47%，2022 年银屑病患者约 663 万。银屑病治疗方案根据患者症状确定，轻度以外用治疗为主，中重度可使用系统治疗，对传统系统性药物治疗效果欠佳的患者可适当选择靶向生物制剂治疗。生物制品主要包括：阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗和古塞奇尤单抗等。相对 TNF- α 拮抗剂，《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》指出，对于有罹患结核病、乙型肝炎、心衰的高风险因素或有既往病史者，IL-17A 拮抗剂和 IL-12/23 拮抗剂的安全性优于 TNF- α 拮抗剂。海外研究显示，司库奇尤单抗优于依那西普和乌司奴单抗（IL-12/23 拮抗剂）。2019 年 3 月，司库奇单抗在中国获批用于治疗强直性脊柱炎及中重度银屑病，市价 2998 元/支，2021 年 3 月司库奇尤单抗降价 40% 进入国家医保目录，市价 1188 元/支。2021 年，司库奇尤单抗在中国境内收入为约 15 亿元，以 4.04 万元的年治疗费用计算，2021 年仅约 3.7 万多名患者接受足疗程治疗，司库奇尤单抗的市场渗透率仍不足 1%。但是根据我们的测算，2023H1 司库奇尤单抗市场渗透率已增至 4%。

图表 54：司库奇尤单抗注射液渗透率逐步提升

年份	样本医院销售额 (亿元)	全国收入 (亿元)	使用患者 (万)	预计渗透率
2019	0.03			
2020	0.17			
2021	2.84	15	3.70	1%
2022	6.34	33	8.29	3%
2023H1	4.12	22	10.77	4%

资料来源：Wind 医药库，智翔金泰科创招股书，太平洋证券整理

国内 IL-17A 靶点竞争激烈，2 款进口产品已进入医保，多款国内产品处于 NDA 或临床后期。目前国内用于银屑病治疗的 IL-17A 靶点产品，有 2 款进口产品获批，分别为诺华的司库奇尤单抗和礼来的依奇珠单抗，并且都已进入医保。2 款国内产品处于 NDA 受理阶段，分别为智翔金泰的 GR1501 和恒瑞医药的 SHR-1314 进度较快。君实生物、康方生物等多家产品临床 3 期。

图表 55：国内靶向 IL-17A 的竞争情况

药品名称	公司	靶点	适应症	中国阶段	医保	临床登记时间
司库奇尤单抗	诺华	IL-17A	中度至重度斑块状银屑病	上市	✓	2019
依奇珠单抗	礼来	IL-17A	中度至重度斑块状银屑病	上市	✓	2019
布罗利尤单抗	协和麒麟	IL-17RA	中度至重度斑块状银屑病	上市	未纳入	2020
GR1501	智翔金泰	IL-17A	中重度斑块状银屑病	NDA受理 (2023.03)	-	2021.03
SHR-1314	恒瑞医药	IL-17A	中重度慢性斑块状银屑病	NDA受理 (2023.04)	-	2021.04
BAT2306 (司库奇尤单抗生物类似药)	百奥泰	IL-17A	中度至重度斑块状银屑病	III	-	2022.07
JS005	君实生物	IL-17A	中重度斑块状银屑病	III	-	2023.07
AK111	康方生物	IL-17A	斑块状银屑病	III	-	2021.03
SSGJ-608	三生国健	IL-17A	中重度斑块状银屑病	III	-	2022.11
LZM012	丽珠集团	IL-17A/F	斑块状银屑病	III	-	2021.04
ABY-035	Affibody AB/创响生物	IL-17A	中重度斑块状银屑病	III	-	-
HB0017	华奥泰	IL-17A	中或重度斑块状银屑病	II	-	2022.08
司库奇尤单抗	诺华	IL-17A	强直性脊柱炎	上市	✓	2020
依奇珠单抗	礼来	IL-17A	强直性脊柱炎	上市	2023 医保谈判中	2022
比吉利珠单抗	UCB	IL-17A/F	强直性脊柱炎、放射学阴性的中轴型脊柱关节炎	NDA受理 (2023.04)	-	2019.10
GR1501	智翔金泰	IL-17A	中轴型脊柱关节炎	III	-	2022.06
SHR-1314	恒瑞医药	IL-17A	强直性脊柱炎	III	-	2021.04
Netakimab	上药昂康	IL-17A	强直性脊柱炎	III	-	2022.09
JS005	君实生物	IL-17A	强直性脊柱炎、放射学阴性的中轴型脊柱关节炎	II	-	2021.09
AK111	康方生物	IL-17A	中轴型脊柱关节炎	II	-	2021.05
LZM012	丽珠集团	IL-17A/F	强直性脊柱炎	II	-	2021.08
ABY-035	Affibody AB/创响生物	IL-17A	强直性脊柱炎	II	-	2021.09
QX002N	荃信生物	IL-17A	强直性脊柱炎	II	-	2021.10

资料来源：智翔金泰招股书，公开资料，太平洋证券整理

君实生物靶向 IL-17 产品 JS005 启动中重度斑块银屑病的 3 期研究。JS005 是君实生物自主研发的特异性抗 IL-17A 单克隆抗体，JS005 的氨基酸序列，特别是 CDR 区（与靶分子结合区域）的序列与已上市同类单抗的 CDR 序列不同，为独有的新型结构。在临床前研究中，JS005 显示出与已上市抗 IL-17 单抗药物相当的疗效和安全性。2019 年 8 月，JS005 的 IND 获得 NMPA 批准。截止 6 月底，JS005 针对中重度斑块状银屑病、强直性脊柱炎的 2 期临床研究均已完成，中重度斑块状银屑病已进入 3 期注册临床研究，强直性脊柱炎已启动注册临床试验沟通交流。

图表 56：JS005 的临床布局

登记号	临床阶段	适应症	试验通俗题目	FPI	完成时间	入组人数	试验状态
CTR20232116	ph3	中重度慢性斑块状银屑病	JS005 治疗成人中重度慢性斑块状银屑病的研究	2023.08	-	702	进行中，招募中
CTR20212392	ph2	强直性脊柱炎	评估 JS005 的初步有效性、安全性及药代动力学特征	2021.11	2022.03	131	已完成
CTR20212214	ph2	放射学阴性的中轴型脊柱关节炎	评估 JS005 的初步有效性、安全性及药代动力学特征	2021.12	2023.06	23	主动暂停
CTR20202531	ph2	中度至重度斑块状银屑病	JS005 多次给药的安全性耐受性有效性药代动力学	2021.01	2022.11	183	已完成

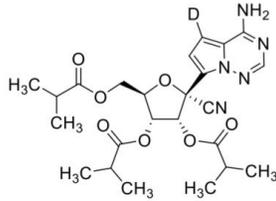
资料来源：中国临床试验注册中心，太平洋证券整理

(三) VV116：新冠特效药已实现商业化，进入 2200 家医院

VV116 的一款靶向 RdRp 的口服核苷类抗病毒药物，2023 年 1 月获批用于轻中度 COVID-19 成年患者治疗。VV116 是一款新型口服核苷类抗病毒药物，能够以核苷三磷酸形式非共价结合到 SARS-CoV-2RdRp 的活性中心，直接抑制病毒 RdRp 的活性，阻断病毒的复制，从而发挥抗病毒的作用。临床前研究显示，VV116 对包括奥密克戎在内的新冠原始株和突变株表现出显著的抗病毒作用，且无遗传毒性。2021 年 12 月，VV116 在乌兹别克斯坦获批用于中重度 COVID-19 患者治疗。2023 年 1 月，基于 JT001-015 研究，VV116 获 NMPA 附条件批准上市，用于轻中度 COVID-

19 成年患者治疗。

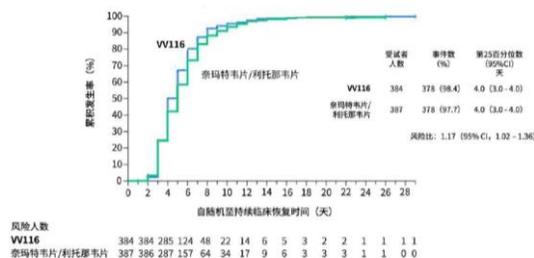
图表 57: VV116 基本信息

商品名	芪德维	
通用名	氢溴酸氩瑞米德韦片	
注册规格	0.1g	
包装规格	0.1g*36片/盒	
售价	首发价格为795元/盒 医保调整价格为630元/盒	
用法用量	口服，可空腹或餐后服用。每12小时1次，连续服药5天。第1天每次6片，第2~5天每次3片。	
适应症	用于治疗轻中度新型冠状病毒感染（COVID-19）的成年患者。	

资料来源：公司公告，药品说明书，太平洋证券整理

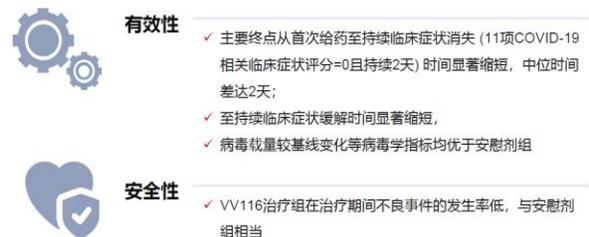
两项大型临床 3 期研究显示，VV116 具有良好的有效性和安全性。2021 年 1 月 VV116 向 NMPA 递交 IND 申请，2021 年 11 月获得临床批件。2022 年 4 月，君实生物启动 VV116 对比 Paxlovid 用于伴有进展高风险因素的轻至中度 COVID-19 患者的 3 期临床 JT001-010 研究，入组 822 例患者。2022 年 5 月该研究达到设计的非劣效终点，相比 Paxlovid，VV116 治疗组的临床恢复时间更短，安全性方面的顾虑更少，研究结果于 NEJM 上发表。2022 年 10 月启动的 JT001-015 研究是一项安慰剂对照的 Ph3 临床，旨在评价 VV116 在伴或不伴有进展为重症高风险因素的轻中度 COVID-19 患者中的有效性和安全性，入组 1277 例患者，2023 年 1 月达到主要有效性终点，从首次给药至持续临床症状消失（11 项 COVID19 相关临床症状评分=0 且持续 2 天）时间显著缩短，中位时间差达 2 天；至持续临床症状缓解时间显著缩短。VV116 治疗组在治疗期间不良事件的发生率低，与安慰剂相当。2023 年 1 月 28 日，基于 JT001-015 研究，VV116 获得 NMPA 附条件批准，用于治疗轻中度 COVID-19 的成年患者。

图表 58: JT001-010 研究



资料来源：公司公告，太平洋证券整理

图表 59: JT001-015 研究



资料来源：公司公告，太平洋证券整理

VV116 于 2023 年上半年实现销售收入 1.10 亿元。VV116 于 2023 年 1 月起临时性纳入医保

支付范围，2023年4月1日重新调整价格后继续临时性纳入医保支付范围。截止2023年6月底，民得维已进入超过2,200家医院，包含社区卫生服务中心、二级医院和三级医院，覆盖境内所有省份。受疫情发展趋势影响，民得维的销量在2023年第二季度显著增长。

(四) JS010：首款 CNS 管线，CGRP 单抗已启动临床

JS010 (CGRP) 为公司自主研发的重组人源化抗 CGRP 单克隆抗体注射液，主要用于成人偏头痛的预防性治疗。CGRP 是由 37 个氨基酸组成的神经肽，在哺乳动物的中枢和外周神经系统中表达，其通常分为两个亚型 α -CGRP 和 β -CGRP。CGRP 多肽水平在偏头痛发作期间内增加可以通过 CGRP 拮抗剂治疗加以改善偏头痛症状。JS010 为君实生物自主研发的重组人源化抗 CGRP 单克隆抗体注射液，主要用于成人偏头痛的预防性治疗。临床前研究结果表明，JS010 能以高亲和力结合人 α -CGRP 和 β -CGRP 蛋白，且基于报告基因系统的细胞生物学活性研究表明，JS010 能够有效结合 α -CGRP 或 β -CGRP 多肽，阻断其与受体结合，从而抑制细胞内 cAMP 信号通路，进而发挥预防偏头痛的作用。临床前体内药效数据显示，JS010 具有显著的抑制血管扩张效果。此外，动物对 JS010 的耐受性良好，研究期间所有动物未见显著异常。2023 年 3 月，JS010 的 IND 申请获得 NMPA 批准。目前，全球共有 8 个靶向 CGRP 或其受体的产品获批上市，诺华的依瑞奈尤单抗是全球首个靶向作用于 CGRP 受体的单抗，2023 年 9 月该药在中国获批，是国内首个获批上市的靶向 CGRP 受体产品。

六、盈利预测及估值

我们预测公司 2023/24/25 年营业收入为 11.96/23.15/35.61 亿元，归母净利润为 -20.12/-11.69/-0.94 亿元。我们分别使用 DCF 法和 NPV 法对君实生物进行估值，取 DCF 法和 NPV 法目标市值的平均数，测算出君实生物目标市值为 583.58 亿元，对应股价为 59.20 元，具体如下：

1) DCF 法估值：

君实生物 DCF 模型纳入 5 款核心管线（拓益、君迈康、昂戈瑞西单抗、JS004、JS005）的中国收入，JS004 的海外收入，特瑞普利单抗的海外收入（销售分成和里程碑收入），目标市值为 561.81 亿元，对应股价为 57.00 元。具体假设如下：

- 营业收入（经成功率调整）：1) 拓益销售峰值 32.28 亿元；2) JS004（BTLA）用于 LS-SCLC 和 PD-1 耐药霍奇金淋巴瘤销售峰值 37.33 亿元；2) 君迈康销售峰值 8 亿元；3) 昂戈瑞西单抗销售峰值 6 亿元；5) JS005（IL-17A）用于斑块银屑病销售峰值 6 亿元；6) 特瑞普利单抗用于 NPC 海外销售峰值为 35.18 亿元。
- 毛利率：从 2022 年 65% 提升至 2030 年 85%。
- 期间费用率：2030 年销售费用率、研发费用率、管理费用率分别为 10%、17%、6%。
- 折现参数：WACC 和永续增长率分别为 9% 和 3%。

图表 60：君实生物 DCF 模型（单位：亿元）

	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
EBIT	-27.18	-21.00	-12.09	-0.89	12.74	21.18	34.02	47.44	59.79
所得税税率	3.48%	0.00%	0.00%	0.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%
息税前利润(NOPAT)	-26.24	-21.00	-12.09	-0.89	10.83	18.00	28.92	40.33	50.82
加：非现金调整	3.18	1.36	1.52	1.68	1.85	2.01	2.18	2.35	2.52
减：营运资金的增加	-5.66	-1.72	0.41	0.57	1.62	1.16	1.38	0.63	0.05
减：资本性投资	-3.94	-4.88	-4.77	-4.64	-4.50	-4.40	-4.26	-4.10	-3.94
公司自由现金流量FCFF	-21.34	-22.79	-15.75	-4.42	6.55	14.45	25.46	37.95	49.36
FCFF预测期现值	60.97								
FCFF过渡期现值	0.00								
FCFF永续价值现值	460.20								
企业价值	521.17								
加：非核心资产价值	58.52								
减：付息债务	15.14								
减：少数股东权益	2.73								
股权价值	561.81								
总股本	9.86								
每股价值	57.00								

敏感性分析	折现率变化值		永续增长率变化值						
	0.5%		0.5%						
	57.00	7.50%	8.00%	8.50%	9.00%	9.50%	10.00%	10.50%	
1.50%	61.71	56.07	51.26	47.12	43.51	40.35	37.5		
2.00%	66.60	60.09	54.61	49.94	45.91	42.41	39.3		
2.50%	72.46	64.84	58.52	53.20	48.66	44.75	41.3		
3.00%	79.63	70.54	63.14	57.00	51.83	47.42	43.6		
3.50%	88.59	77.51	68.68	61.49	55.52	50.50	46.2		
4.00%	100.11	86.22	75.45	66.88	59.89	54.10	49.2		
4.50%	113.36	95.31	81.82	71.36	63.03	56.24	50.6		

资料来源：携宁，太平洋证券整理

2) NPV 法估值:

君实生物 NPV 模型纳入 5 款核心管线（拓益、君迈康、昂戈瑞西单抗、JS004、JS005）的中国收入，JS004 的海外收入，以及特瑞普利单抗的海外收入（销售分成和里程碑收入），目标市值为 605.37 亿元，对应股价为 61.42 元。

- 达峰时间：产品上市的第 5 年。
- PE 倍数：30 倍。
- 折现参数：WACC 为 9%。

图表 61：君实生物 NPV 模型（单位：亿元）

管线	靶点	适应症	阶段	上市时间	未经POS调整销售峰值	成功率	经POS调整峰值销售	净利率/销售分成	经PoS调整净利润	市值贡献
特瑞普利单抗	PD-1	2L 黑色素瘤	已上市	2018.12	0.18	100%	0.18	30%	0.05	1.73
		3L NPC	已上市	2021.02	0.46	100%	0.46	30%	0.14	3.51
		2L UC	已上市	2021.04	0.46	100%	0.46	30%	0.14	3.51
		1L NPC	已上市	2021.11	6.89	100%	6.89	30%	2.07	52.19
		1L nsq NSCLC	已上市	2022.09	4.09	100%	4.09	30%	1.23	28.45
		1L ESCC	已上市	2022.05	2.22	100%	2.22	30%	0.67	15.51
		围手术NSCLC	NDA受理	2024	14.01	95%	13.31	30%	3.99	78.60
		1L TNBC	NDA受理	2024	0.82	95%	0.78	30%	0.23	4.59
		1L RCC	NDA受理	2024	2.15	95%	2.04	30%	0.61	12.04
		1L ES-SCLC	NDA受理	2024	1.77	95%	1.68	30%	0.50	9.91
		1L 黑色素瘤	ph3达到主要临床终点	2025	0.20	90%	0.18	30%	0.05	0.98
		美国NPC	FDA批准	2024	13.23	100%	13.23	20%	2.65	52.08
		海外规范市场NPC		2024	11.47	100%	11.47	18%	2.06	40.64
		海外非规范市场NPC		2024	10.48	100%	10.48	18%	1.89	37.14
JS004	BTLA	美国LS-SCLC	3期	2028	61.37	40%	24.55	30%	7.36	102.70
		LS-SCLC	3期	2028	11.77	65%	7.65	30%	2.30	68.85
		3L 霍奇金淋巴瘤	1期	2026	6.83	75%	5.13	30%	1.54	25.48
JS005	IL-17A	斑块银屑病	3期	2026	7.01	90%	6.31	30%	1.89	31.36
昂戈瑞西单抗	PCSK9	高脂血症	NDA受理	2024	6.02	95%	5.72	8%	0.46	9.01
君迈康	TNF α	RA/AS/斑块银屑病等	已上市	2022.03	7.74	100%	7.74	15%	1.16	27.09
合计					169.17		124.56			605.37

资料来源：太平洋证券整理

投资建议:

君实生物是中国大分子创新药出海的领军企业。2012 年成立至今，有三款产品在中国获批，两款单抗获 FDA 批准上市。现阶段公司存在三大预期差：1) 海外和国内营收均存在边际改善；2) 研发和销售效率提升，亏损逐渐收窄；3) 多款在研管线具有 FIC 或 Me-Better 潜力，包括单抗药物 JS004 (BTLA)，小分子药物 JS105 (PI3Kα)，ADC 药物 JS107 (CLDN18.2)，siRNA 药物 JS401 (ANGPTL3)。未来 2 年公司具有多项重磅催化剂。首次覆盖给予“买入”评级，目标价 59.21 元。

七、风险提示

研发不及预期风险；商业化不及预期风险；医药行业政策超预期风险

财务报表和主要财务比率

资产负债表(亿)					利润表(亿)				
	2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E
货币资金	60.31	39.76	23.95	19.11	营业收入	14.53	11.96	23.15	35.61
应收和预付款项	2.64	2.19	4.24	6.53	营业成本	5.04	3.59	6.59	7.85
存货	5.99	3.49	5.49	6.54	营业税金及附加	0.10	0.09	0.17	0.26
其他流动资产	3.22	2.32	3.52	4.03	销售费用	7.16	7.69	8.31	8.64
流动资产合计	72.16	47.77	37.20	36.20	管理费用	5.69	4.78	4.68	4.64
长期股权投资	4.93	4.93	4.93	4.93	研发费用	23.84	16.69	16.19	16.19
投资性房地产	0.00	1.00	2.00	3.00	财务费用	-0.81	-0.46	-0.17	0.06
固定资产	18.95	20.83	22.63	24.33	资产减值损失	-0.22	0.00	0.00	0.00
在建工程	10.44	11.19	11.87	12.49	投资收益	-0.42	-0.48	0.00	0.00
无形资产	3.16	4.16	5.16	6.16	公允价值变动	-0.09	0.00	0.00	0.00
长期待摊费用	0.23	0.22	0.20	0.16	营业利润	-26.66	-20.53	-11.93	-0.96
其他非流动资产	87.88	62.78	51.23	49.26	其他非经营损益	-0.11	0.00	0.00	0.00
资产总计	125.58	105.10	98.01	100.33	利润总额	-26.77	-20.53	-11.93	-0.96
短期借款	3.51	3.51	3.51	3.51	所得税	-0.93	0.00	0.00	0.00
应付和预收款项	11.00	8.33	13.13	15.66	净利润	-25.84	-20.53	-11.93	-0.96
长期借款	8.40	8.40	8.40	8.40	少数股东损益	-1.96	-0.41	-0.24	-0.02
其他负债	4.91	7.45	7.49	8.25	归母股东净利润	-23.88	-20.12	-11.69	-0.94
负债合计	27.82	27.70	32.54	35.81					
股本	9.83	9.86	9.86	9.86	预测指标				
资本公积	153.46	153.97	153.97	153.97		2022A	2023E	2024E	2025E
留存收益	-163.29	-163.82	-163.82	-163.82	毛利率	65.30%	70.00%	71.55%	77.96%
归母公司股东权益	94.84	74.89	63.20	62.26	销售净利率	-164.30%	-168.25%	-50.50%	-2.63%
少数股东权益	2.93	2.52	2.28	2.26	销售收入增长率	-63.89%	-17.71%	93.53%	53.85%
股东权益合计	97.76	77.41	65.48	64.52	EBIT 增长率	-358.02%	22.75%	42.41%	92.62%
负债和股东权益	125.58	105.10	98.01	100.33	净利润增长率	-231.26%	15.73%	41.92%	91.98%
					ROE	-25.18%	-26.87%	-18.50%	-1.50%
					ROA	-19.02%	-19.15%	-11.93%	-0.93%
					ROIC	-23.64%	-23.12%	-15.33%	-1.14%
					EPS(X)	-2.60	-2.04	-1.19	-0.10
					PE(X)	—	—	—	—
					PB(X)	6.49	5.55	6.57	6.67
					EV/EBITDA(X)	-23.45	-19.81	-38.29	519.00

资料来源：携宁，太平洋证券

投资评级说明

1、行业评级

看好：预计未来 6 个月内，行业整体回报高于沪深 300 指数 5%以上；

中性：预计未来 6 个月内，行业整体回报介于沪深 300 指数-5%与 5%之间；

看淡：预计未来 6 个月内，行业整体回报低于沪深 300 指数 5%以下。

2、公司评级

买入：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在 15%以上；

增持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 5%与 15%之间；

持有：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与 5%之间；

减持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅低于-15%以下。

销售团队

职务	姓名	手机	邮箱
全国销售总监	王均丽	13910596682	wangjl@tpyzq.com
华北销售总监	成小勇	18519233712	chengxy@tpyzq.com
华北销售	常新宇	13269957563	changxy@tpyzq.com
华北销售	佟宇婷	13522888135	tongyt@tpyzq.com
华北销售	王辉	18811735399	wanghui@tpyzq.com
华北销售	巩赞阳	18641840513	gongzy@tpyzq.com
华东销售	徐丽闵	17305260759	xulm@tpyzq.com
华东销售	胡亦真	17267491601	huyz@tpyzq.com
华东销售	李昕蔚	18846036786	lixw@tpyzq.com
华东销售	张国锋	18616165006	zhanggf@tpyzq.com
华东销售	胡平	13122990430	huping@tpyzq.com
华东销售	周许奕	021-58502206	zhouxuyi@tpyzq.com
华东销售	丁锬	13524364874	dingkun@tpyzq.com
华南销售副总监	查方龙	18565481133	zhafl@tpyzq.com
华南销售	张卓粤	13554982912	zhangzy@tpyzq.com
华南销售	何艺雯	13527560506	heyw@tpyzq.com
华南销售	郑丹璇	15099958914	zhengdx@tpyzq.com



研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

投诉电话：95397

投诉邮箱：kefu@tpyzq.com

重要声明

太平洋证券股份有限公司具有经营证券期货业务许可证，公司统一社会信用代码为：91530000757165982D。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。