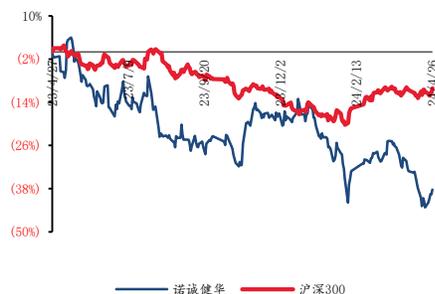


## 血液瘤先发优势稳固，自免管线收获期临近

### ■ 走势比较



### ■ 股票数据

总股本/流通(亿股)	17.63/2.57
总市值/流通(亿元)	146.65/21.36
12个月内最高/最低价(元)	14.44/7.45

### 证券分析师：周豫

E-MAIL: zhouyua@tpyzq.com  
 执业资格证书编号: S1190523060002

### 证券分析师：霍亮

E-MAIL: huoliang@tpyzq.com  
 执业资格证书编号: S1190523070002

### 研究助理：戎晓婕

E-MAIL: rongxj@tpyzq.com  
 一般证券业务登记编号: S1190123070050

## 报告摘要

诺诚健华 (688428.SH) 是一家商业化阶段的生物医药公司，2015 年成立至今，2 款血液瘤产品已获批上市，13 款产品处于临床阶段，覆盖血液瘤、自免疾病及实体瘤。公司的推荐逻辑如下：

### ■ 奥布替尼有望保持快速放量，坦昔妥单抗将贡献新增量

- 1) 中国 NHL 患者五年生存率仍与发达国家存在较大差距，未满足临床需求巨大；
- 2) 奥布替尼适应症增加和出海预期：奥布替尼获批的 3 项适应症均已纳入国家医保；4 项中国注册性 3 期临床 (1L CLL/SLL, r/r MZL, 1L MCL, 1L MCD DLBCL) 正在进行中，有望于 2024-2025 年陆续向 NMPA 提交 NDA；公司正在美国开展 r/r MCL 的注册性 2 期临床，预计 24Q3 向 FDA 提交 NDA；
- 3) 坦昔妥单抗预计 2024Q2 在中国大陆提交 BLA。

### ■ 自免管线已进入后期开发阶段

- 1) 奥布替尼治疗 ITP 和 SLE 已展现临床获益，其中 ITP 的 3 期临床预计 2024 年底完成患者招募，全球进度仅次于赛诺菲的 BTKi；
- 2) 两款口服 TYKi 处于国内第一梯队，其中 TYK2/JAK1 正构抑制剂 ICP-332 的特异性皮炎 2 期数据优秀，预计 2024 年启动特异性皮炎 3 期和白癜风 2 期临床。TYK2 变构抑制剂 ICP-488 预计 2024 年完成斑块银屑病 2 期入组。

### ■ 实体瘤领域，NTRKi 和 FGFRi 国内进度领先，均已进入注册临床

针对 NTRK 基因融合实体瘤、FGFR 融合阳性胆管癌，国内分别只有 2 款、1 款产品获批上市。公司的 ICP-723 (NTRK) 和 ICP-192 (FGFR) 均已进入注册临床阶段且展示出更优的疗效。

### ■ 2024 年催化剂丰富

- 1) 4 项 NDA：奥布替尼 (1L CLL/SLL, 美国 r/r MCL)、坦昔妥单抗 (r/r DLBCL)、ICP-723 (NTRK 融合实体瘤)；
- 2) 3 项重要数据读出：ICP-248 (BCL-2) 单药剂量拓展更新、ICP-

248 联合奥布替尼治疗 1L CLL/SLL、ICP-189 (SHP2) 联合 EGFRi 的 1 期;

- 3) 5 项重要临床启动: ICP-332 (AD Ph3, 白癜风 Ph2, 美国 Ph1), ICP-248 (联合奥布替尼 1L CLL/SLL Ph3, 美国 Ph1);
- 4) 4 项临床完成患者招募: 奥布替尼 (ITP Ph3, SLE Ph2b); ICP-488 (斑块状银屑病 Ph2); ICP-723 (NTRK 融合实体瘤 注册临床)。

#### ■ 投资建议

诺诚健华是一家商业化阶段的生物医药公司，2 款血液瘤产品已获批上市，13 款产品处于临床阶段。我们认为血液瘤领域奥布替尼营收有望保持快速增长，自免领域产品管线已进入后期开发阶段，实体瘤领域 NTRKi 和 FGFRi 均已进入注册临床，公司 2024 年催化剂丰富。我们分别使用 DCF 法和 NPV 法进行估值并取二者的平均数，测算出目标市值为 283.73 亿元人民币，对应股价为 16.10 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

	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入 (亿元)	7.39	9.89	13.91	18.77
营业收入增长率(%)	18.09	33.89	40.69	34.92
归母净利润 (亿元)	-6.31	-7.22	-5.58	-2.41
净利润增长率(%)	—	—	—	—
EPS (元)	-0.37	-0.41	-0.32	-0.14
P/E	—	—	—	—

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、 血液瘤领军者，积极拓展自免/实体瘤新市场 .....	6
(一) 血液瘤管线已商业化，自免和实体瘤管线丰富 .....	6
(二) 奥布替尼商业化顺利推进，运营效率持续提升 .....	8
(三) 2024 年核心管线催化剂梳理 .....	10
二、 血液瘤：奥布替尼和坦昔妥单抗已实现商业化，BCL2i 和 CD3 双抗值得关注 .....	12
(一) 中国淋巴瘤生存率不及欧美，仍有巨大的未满足需求 .....	12
(二) 奥布替尼：潜在的同类最佳 BTK 抑制剂，3 项适应症已获批 .....	12
(三) 坦昔妥单抗：r/r DLBCL 适应症 2024 年递交 NDA .....	22
(四) 血液瘤早期管线：重点关注 BCL2i 和 CD3 双抗 .....	24
三、 自免：奥布替尼和 TYK2 抑制剂已进入后期临床阶段 .....	26
(一) 奥布替尼：快速推进 ITP 3 期和 SLE 2b 期临床 .....	26
(二) TYK2：新兴的 JAK 家族靶点，公司同时布局正构和变构抑制剂 .....	32
(三) ICP-332：预计 2024 年启动特应性皮炎 3 期和白癜风 2 期临床 .....	36
(四) ICP-488：预计 2024 年完成银屑病 2 期临床入组 .....	42
四、 实体瘤：NTRKi 和 FGFRi 处于国内第一梯队 .....	46
(一) ICP-723：克服一代 NTRKi 耐药，年底递交 NDA .....	46
(二) ICP-192：胆管癌治疗领域进度居前的 FGFR 抑制剂 .....	48
(三) 2 款实体瘤管线处于临床 1 期 .....	50
五、 盈利预测及估值 .....	51
(一) 盈利预测 .....	51
(二) 投资建议 .....	52
六、 风险提示 .....	52

## 图表目录

图表 1: 诺诚健华发展历史	6
图表 2: 诺诚健华在研管线	7
图表 3: 诺诚健华主要高管介绍	8
图表 4: 诺诚健华股权结构	8
图表 5: 公司营业收入 (亿元)	9
图表 6: 公司扣非归母净利润 (亿元)	9
图表 7: 公司销售/管理/研发费用 (亿元)	9
图表 8: 公司销售/管理/研发费用率	9
图表 9: 公司 2023 年 A 股激励计划考核目标	10
图表 10: 诺诚健华 2024 年核心催化剂	11
图表 11: 中国 NHL 各亚型占比	12
图表 12: 中美 2000-2014 年 NHL 五年生存率比较	12
图表 13: 奥布替尼的结构优化	13
图表 14: 奥布替尼具有良好的安全性	13
图表 15: BTK 抑制剂获批适应症	14
图表 16: MZL 诊疗指南	14
图表 17: BTKi 治疗 r/r MZL 临床数据比较	15
图表 18: r/r MCL 诊疗指南	16
图表 19: BTKi 治疗 r/r MCL 临床数据比较	16
图表 20: BTKi 治疗 CLL/SLL 临床数据比较	17
图表 21: DLBCL 亚型分类	18
图表 22: DLBCL 一线治疗指南	19
图表 23: ABC DLBCL 的发病机制	19
图表 24: ABC DLBCL 治疗的作用机制	19
图表 25: PHOENIX 研究中年轻 MCD DLBCL 亚型的 EFS	20
图表 26: PHOENIX 研究中年轻 MCD DLBCL 亚型的 OS	20
图表 27: non-GCB DLBCL 一线治疗数据比较	21
图表 28: 奥布替尼销售收入测算	22
图表 29: r/r DLBCL 治疗路径	22
图表 30: r/r DLBCL 部分产品临床数据比较	23
图表 31: 坦昔妥单抗销售收入测算	24
图表 32: ICP-248 的小样本数据优于竞品	25
图表 33: ICP-B02 的小样本数据疗效优秀	25
图表 34: 成人 ITP 诊治流程	26
图表 35: rh-TPO 在 ITP 治疗中的长期疗效不佳	26
图表 36: 主要 ITP 获批/在研产品	27
图表 37: BTK 抑制剂治疗 ITP 的作用机制	28
图表 38: Rilzabrutinib 的 2 期临床 400 mg BID 组患者随时间的血小板计数	29
图表 39: Rilzabrutinib 的 LUNA3 研究设计	29
图表 40: BTK 抑制剂用于 ITP 疗效比较	29
图表 41: 奥布替尼用于 ITP 销售收入测算	30
图表 42: 用于 SLE 的 BTK 抑制剂	31
图表 43: SLE 适应症 SRI-4 应答率比较	31
图表 44: 基于访视修正的 Gd+ T1 脑新发病灶的平均累积数量 (N=115)	32

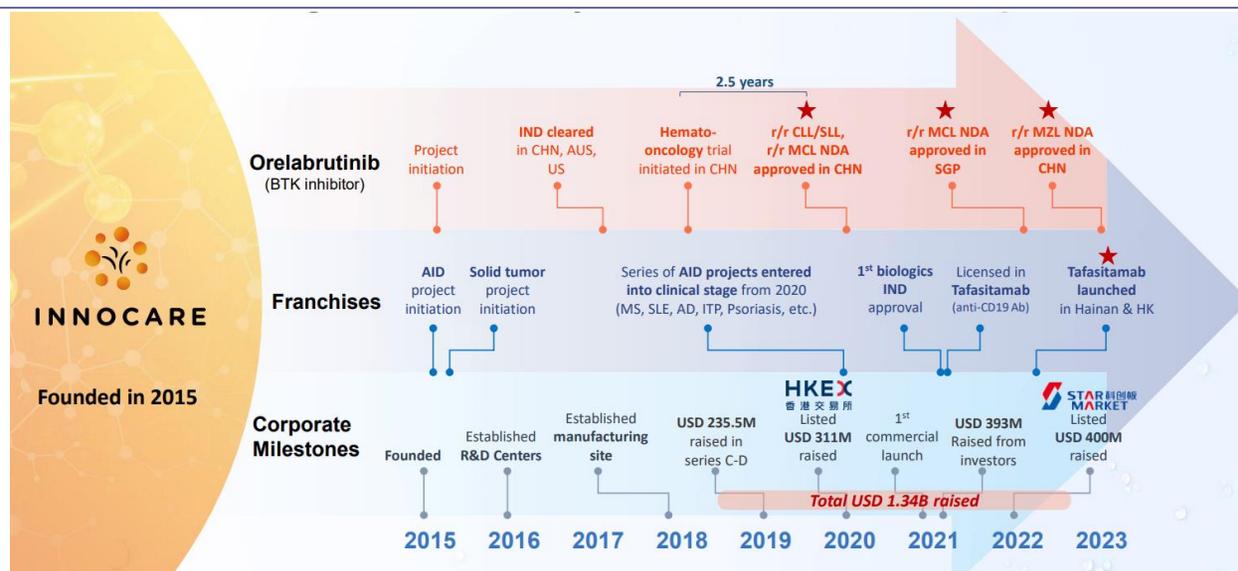
图表 45:	80mg QD 治疗 24 周后 Gd+ T1 累积新发病灶减少 92.3% .....	32
图表 46:	TYK2 和 JAK1/2/3 信号转导的差异.....	33
图表 47:	TYK2 抑制剂开发思路 .....	34
图表 48:	BMS 的 氟可来昔替尼临床布局 .....	35
图表 49:	主要 TYK2 抑制剂在研产品.....	35
图表 50:	ICP-332 和 ICP-488 的靶点选择性不同 .....	36
图表 51:	AD 严重影响患者的身心健康.....	36
图表 52:	中重度 AD 的病程管理.....	37
图表 53:	已上市或者 NDA 阶段的 AD 治疗药物比较.....	38
图表 54:	国内部分已上市 AD 疗法用药成本比较 .....	39
图表 55:	ICP-332 相较于基线的 EASI 变化 (4 周) .....	40
图表 56:	ICP-332 相较于基线的 EASI 曲线 (4 周) .....	40
图表 57:	ICP-332 第四周 EASI 50 和 EASI 75 .....	40
图表 58:	ICP-332 与乌帕替尼用药四周比较.....	40
图表 59:	ICP-332 改善瘙痒指数 (NRS) .....	41
图表 60:	ICP-332 显著提高患者生活质量指数(DLQI).....	41
图表 61:	PNRS 数据显示, ICP-332 改善 AD 瘙痒能力更强 .....	41
图表 62:	ICP-332 安全性良好.....	42
图表 63:	ICP-332 销售收入测算.....	42
图表 64:	已上市或者 NDA 阶段的银屑病治疗药物 .....	43
图表 65:	BMS 的 氟可来昔替尼两项 3 期研究结果 .....	44
图表 66:	PASI 评分较基线变化 .....	45
图表 67:	PASI 50 缓解率 (去除对照) .....	45
图表 68:	部分 NTRK 靶向药物在研产品.....	47
图表 69:	ICP-723 可克服一代 NTRKi 产生的耐药性.....	47
图表 70:	ICP-723 早期临床数据良好.....	47
图表 71:	ICP-723 销售收入测算.....	48
图表 72:	部分 FGFR 抑制剂在研管线 .....	49
图表 73:	ICP-192 与已上市选择性 FGFR 抑制剂在 CCA 的疗效比较.....	49
图表 74:	ICP-192 销售收入测算.....	50
图表 75:	诺诚健华 DCF 法估值: 股权价值 262.31 亿元.....	51
图表 76:	诺诚健华 NPV 法估值: 股权价值 305.15 亿元.....	52

## 一、 血液瘤领军者，积极拓展自免/实体瘤新市场

### (一)血液瘤管线已商业化，自免和实体瘤管线丰富

诺诚健华成立于 2015 年，“H+A”上市公司，2 款血液瘤产品率先实现商业化。诺诚健华是一家商业化阶段的创新药公司，2015 年由崔霖松博士和施一公院士联合创立。2020 年公司在香港联交所主板上市，募资资金净额约 21 亿港元。2022 年公司在科创板上市，募资资金净额 28 亿元。公司拥有 2 款商业化产品，自研核心产品奥布替尼（BTK 抑制剂）于 2020 年获 NMPA 附条件批准用于 r/r CLL/SLL 和 r/r MCL，引进产品坦昔妥单抗（CD19 单抗）于 2022 年在中国香港获批用于 r/r DLBCL。此外，公司 13 款产品处于临床阶段。

图表1：诺诚健华发展历史



资料来源：公司官网，太平洋证券整理

血液瘤管线以奥布替尼为核心，覆盖主要血液瘤适应症。奥布替尼为核心疗法，并逐步叠加血液瘤领域丰富的在研药物，包括 ICP-248（BCL-2 抑制剂）、ICP-490（E3 Ligase）、ICP-B02（CD\*CD20 双抗）、坦昔妥单抗（CD19 单抗），通过单药或联合疗法覆盖 NHL、MM 及白血病全领域。

自免管线以奥布替尼和 2 款 TYK2 抑制剂为核心，打入主流自免疾病领域。针对 B 细胞信号通路异常引起的自身免疫性疾病，奥布替尼的在研适应症包括 ITP（原发性血小板减少症）、SLE（系统性红斑狼疮）以及 NMOSD（视神经脊髓炎谱系疾病）。其中 ITP 进入临床 3 期，SLE 进入 2 期临床。针对 T 细胞信号通路异常引起的自免疾病，公司正在开发两款 TYK2 抑制剂 ICP-332

及 ICP-488，根据两款化合物选择性不同，差异化布局 AD（特发性皮炎）、银屑病等适应症。

实体瘤管线以小分子靶向抑制剂为主。两款潜在同类最佳分子（泛 NTRK 抑制剂 ICP-723、FGFR 抑制剂 ICP-192）是公司进展最快 2 款实体瘤管线。公司通过肿瘤免疫/联合用药，逐步扩张实体瘤管线，ICP-189（SHP2 抑制剂）、ICP-B05（CCR8 单抗）等管线已进入临床阶段。

图表2：诺诚健华在研管线

疾病领域	产品	靶点	单药/联合	适应症	临床前	剂量递增			关键临床		NDA/BLA	上市	
						Ph1a	Ph1b	Ph2	Ph2	Ph3			
血液瘤	奥布替尼	BTK	联合R2 联合R-CHOP 联合R-CHOP 联合BR 联合ICP-248	r/r CLL/SLL	2020.12.25 获NMPA加速批准							中国	
				r/r MCL	2020.12.25 获NMPA加速批准						中国,新加坡		
				r/r MZL	2023.04.21 获NMPA加速批准						中国		
				r/r MCL	2024Q3向FDA递交NDA								
				1L CLL/SLL	2024Q3向NMPA递交NDA								
				r/r MZL confirmatory									
				1L MCD DLBCL									
血液瘤	坦普妥单抗	CD19	联合来那度胺	r/r DLBCL	2023香港获批, 2024Q2向NMPA递交NDA							香港	
	ICP-B02	CD3xCD20		血液瘤	IV&SC剂量递增								
				r/r DLBCL	剂量拓展联合疗法								
	ICP-248	BCL2		NHL	剂量递增								
				NHL	美国剂量递增								
	ICP-490	E3 Ligase		MM/DLBCL/血液瘤	剂量递增								
血液瘤	ICP-B05	CCR8		血液瘤	剂量递增								
自免	奥布替尼	BTK		SLE									
				MS									
				ITP									
				NMOSD									
血液瘤	ICP-332	TYK2-JH1		AD	Ph2数据读出, Ph3启动中								
血液瘤	ICP-488	TYK2-JH2		银屑病									
实体瘤	ICP-723	pan-TRK		NTRK融合阳性肿瘤									
	ICP-192	pan-FGFR		胆管癌									
	ICP-189	SHP2		实体瘤	剂量递增								
	ICP-B05	CCR8	联合EGFRi	NSCLC	剂量递增								
	ICP-033	VEGFR, DDR1		实体瘤									

资料来源：公司官网，太平洋证券整理

公司管理团队兼具国际创新视野与丰富的管理经验。公司联合创始人、董事长兼首席执行官崔霖松博士具有逾 20 年医药行业研发和公司管理经验，曾任保诺科技的首席执行官兼首席科学官、默沙东美国心血管疾病早期开发团队负责人。临床开发和医学研究副总裁赵仁滨具有博士超过 20 年新药研发经验，曾任保诺科技药研生物学总监、前美国强生公司主任研究员。首席技术官陈向阳博士具有 20 余年药物发现经验，曾任辉瑞首席科学家；首席科学官张向阳博士，具有 30 多年临床开发经验，曾任 GSK 临床开发高级总监；首席运营官高楠博士，具有超过 25 年的运营管理经验，曾任百特亚太区供应链及生产运营副总裁；首席财务官傅欣，超过 20 年财务管理经验，曾任辉瑞中国首席财务官；首席商务官陈少峰拥有近 30 年全球医药行业市场销售管理经验，曾任罗氏制药肿瘤第二事业部总经理和特药领域负责人。

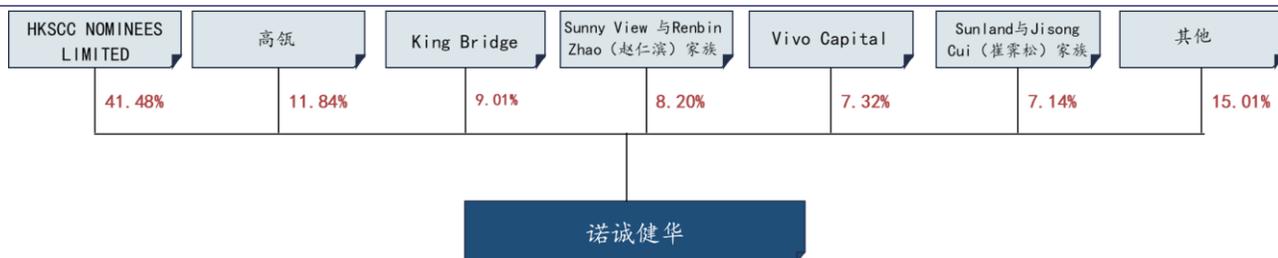
图表3：诺诚健华主要高管介绍

姓名	职位	背景
崔霖松 博士	诺诚健华联合创始人 董事长兼首席执行官	逾20年医药行业研发和 Company 管理经验，曾任PPD公司BioDuro的首席执行官兼首席科学官、默沙东美国心血管疾病早期开发团队负责人，霍华德休斯医学研究所博士后，美中医药开发协会（SAPA）第17届主席
赵仁滨 博士	临床开发和医学研究副总裁	超过20年新药研发经验，前PPD旗下保诺科技药研生物学总监，前美国强生公司主任研究员，美国约翰霍普金斯医学院博士
陈向阳 博士	首席技术官	20余年药物发现经验，曾任BioDuro医药化学执行总监、辉瑞首席科学家，原阿尔伯特爱因斯坦医学院博士后研究员
张向阳 博士	首席科学官	30多年临床开发经验，曾任Hengrui Therapeutics公司CEO及董事会成员、GSK临床开发高级总监，美国临床药理学最高荣誉会员（FCP）
高楠博士	首席运营官	超过25年的运营管理经验，曾任百特亚太区供应链及生产运营副总裁，中欧国际工商管理学院EMBA
傅欣	首席财务官	超过20年财务管理经验，曾任药明巨诺首席财务官、辉瑞中国首席财务官
陈少峰	首席商务官	近30年全球医药行业市场销售管理经验、曾任罗氏制药肿瘤第二事业部总经理和特药领域负责人 中欧国际工商学院EMBA

资料来源：公司官网，太平洋证券整理

**诺诚健华核心高管持股 15%**。截止 2023 年 12 月 31 日，公司第一大股东为香港中央结算（代理人）有限公司，持股比例为 41.48%；第二大股东为高瓴资本，持股比例为 11.84%；第三大股东为 King Bridge 资本，持股比例为 9.01%。施一公博士及其配偶赵仁滨通过 Sunny View 及家族信托公司合计持有 8.20% 的股份，是第四大股东。Vivo 资本为第五大股东，持股比例为 7.32%。崔博士及其家族通过 Sunland 及家族信托公司合计持有 7.14% 的股份，是第六大股东。

图表4：诺诚健华股权结构



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

## （二）奥布替尼商业化顺利推进，运营效率持续提升

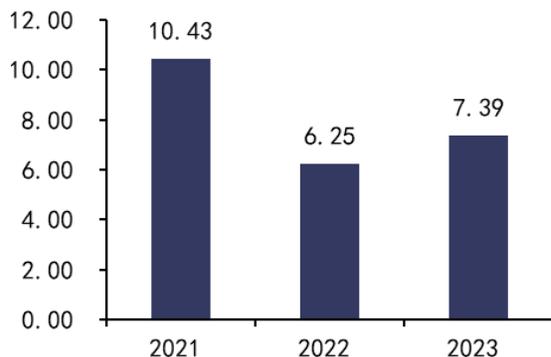
**2023 年营收增长主要由奥布替尼销售驱动。**公司营收主要来自产品销售以及海外授权收入，2021/2022/2023 分别为 10.43/6.25/7.39 亿元。产品销售增长主要由核心产品奥布替尼驱动，2023 年奥布替尼收入为 6.71 亿元，同比增长 18.52%。

**研发费用保持稳定，销售费用率稳步下降，亏损收窄。**研发费用方面，2021/2022/2023 分别为 7.33/6.49/7.57 亿元。截止 2023 年 12 月底，公司研发人员 474 名（同比+13%），占公司总人数

的44%。销售费用方面，2021/2022/2023分别为2.98/4.39/3.67亿元，2023年销售费用率为50%，较2022年呈显著下降趋势。截止2023年12月底，公司销售人员262名（同比+17%），占公司总人数的28%。2023年公司归母净利润/扣非归母净利润为-6.31/-6.26亿元，与上年同期相比，亏损分别收窄2.56/3.34亿元。

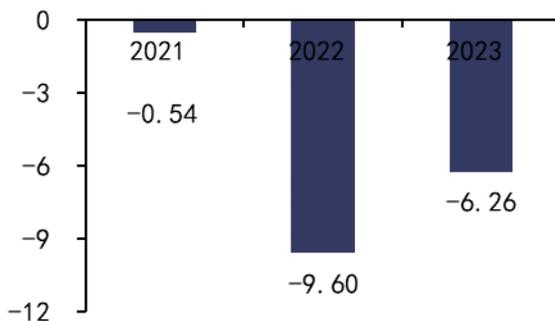
公司持有货币资金82.87亿元，现金保障充足。截止2023年12月31日，公司账面货币资金为82.87亿元，主要包括现金及银行结余人民币82.25亿元。此外，2023年5月，子公司获得北京银行借款额度4亿元，已使用额度为0.34亿元，负债方面，公司有17.27亿元其他非流动负债，主要为12.51亿元的可转换借款，并将于2024年底到期。公司长期借款0.26亿元。

图表5：公司营业收入（亿元）



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

图表6：公司扣非归母净利润（亿元）



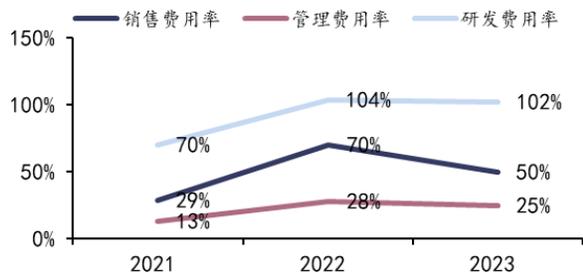
资料来源：iFinD，太平洋证券整理

图表7：公司销售/管理/研发费用（亿元）



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

图表8：公司销售/管理/研发费用率



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

股权激励计划彰显充足信心。根据公司《2023年科创板限制性股票激励计划实施考核管理办

法》，首次授予股票考核年度为 2023-2026 年，考核目标为 2023-2026 年累计营收目标不低于 10/25/45/85 亿元，或者累积启动新的临床试验 6/12/20/28 项。公司 A 股激励计划首次授予日为 2023 年 6 月 2 日，以 6.95 元/股的授予价格，向 115 名符合授予条件的激励对象授予 720.9 万股第二类限制性股票。

图表9：公司 2023 年 A 股激励计划考核目标

归属安排	考核年度	业绩考核目标 A
		公司归属系数100%
首次授予	2023	公司满足以下任一条件 1、2023年度，营业收入不低于10亿 2、2023年度，启动6项新的临床试验
首次授予第二个归属期	2024	公司满足以下任一条件： 1、2023-2024年度，累计营业收入不低于25亿 2、2023-2024年度，累计启动12项新的临床试验
首次授予第三个归属期	2025	公司满足以下任一条件： 1、2023-2025年度，累计营业收入不低于45亿 2、2023-2025年度，累计启动20项新的临床试验
首次授予第四个归属期	2026	公司满足以下任一条件： 1、2023-2026年度，累计营业收入不低于85亿 2、2023-2026年度，累计启动28项新的临床试验

资料来源：iFinD，太平洋证券整理

附注：启动新的临床试验包括 I-III 期临床试验，以实现首例入组为标准

### (三)2024 年核心管线催化剂梳理

2024 年公司核心管线催化剂丰富：

- 奥布替尼 (BTK 抑制剂)：1) 血液瘤：1L CLL/SLL 向 NMPA 递交 NDA, 2L MCL 向 FDA 递交 NDA；联合 ICP-248 治疗 1L CLL/SLL 的 POC 数据读出并启动 3 期；2) 自免：完成 ITP 注册 3 期临床和 SLE Ph2b 临床患者招募。
- 坦昔妥单抗 (CD19)：2024Q2, 2L DLBCL 向 NMPA 递交 NDA。
- ICP-248 (BCL-2)：2024 年启动美国临床试验，1 期剂量拓展数据读出。
- ICP-332 (TYK2 JH1)：2024 年启动中国 AD 的 3 期临床以及白癜风的 2 期临床，启动美国临床。
- ICP-488 (TYK2 JH2)：2024 年底，银屑病 2 期完成患者入组。
- ICP-723 (Pan-TRK)：NTRK 融合阳性实体瘤完成患者入组，2024 年末或 2025 年初递交 NDA。
- ICP-189 (SHP2)：联合 EGFR 抑制剂治疗非小细胞肺癌 1 期数据读出。

图表10：诺诚健华 2024 年核心催化剂

催化剂事件	地区	预期时间	重要性
<b>奥布替尼-血液瘤</b>			
1L CLL/SLL 递交NDA	中国	2024Q3	***
联合 ICP-248 治疗1L CLL/SLL 数据读出，启动3期	中国	2024	***
2L MCL 递交NDA	美国	2024Q3	***
<b>坦昔妥单抗 (CD19)</b>			
2L DLBCL 递交NDA	中国	2024Q2	***
<b>ICP-248 (BCL-2)</b>			
启动临床试验	美国	2024	*
剂量扩展数据读出	中国	2024	**
<b>ICP-B05 (CCR8)</b>			
治疗NHL 取得概念验证	中国	2024	*
<b>ICP-B02 (CD3xCD20)</b>			
确定扩展阶段剂量	中国	2024	*
<b>奥布替尼-自免</b>			
完成SLE 2b期临床患者入组	中国	2024	**
完成ITP 3期临床患者入组	中国	2024	**
<b>ICP-332 (TYK2 JH1)</b>			
启动AD的3期临床	中国	2024	***
启动白癜风的2期临床	中国	2024	**
启动临床试验	美国	2024	**
<b>ICP-488 (TYK2 JH2)</b>			
银屑病2期完成患者入组	中国	2024年末	**
<b>ICP-723 (Pan-TRK)</b>			
NTRK融合阳性实体瘤完成患者入组	中国	2024	**
NTRK融合阳性实体瘤递交NDA	中国	2024年末	***
<b>ICP-189 (SHP2)</b>			
联合EGFR抑制剂治疗非小细胞肺癌1期数据读出	中国	2024	**

资料来源：公司官网，太平洋证券整理

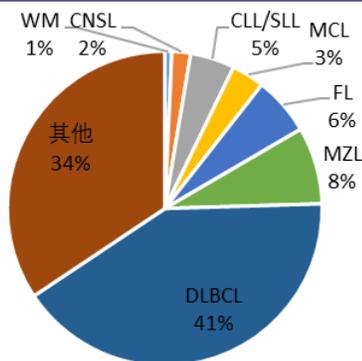
## 二、血液瘤：奥布替尼和坦昔妥单抗已实现商业化，BCL2i 和 CD3 双抗值得关注

### (一)中国淋巴瘤生存率不及欧美，仍有巨大的未满足需求

中国 NHL 存量患者约 41 万，最常见的为 DLBCL。基于恶性细胞的类型及其在体内的位置，血液肿瘤可分成白血病、淋巴瘤和骨髓瘤三种类型。其中，淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤 (HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 两种类型，中国新发患者分别约 0.4 万例、8 万例，存量患者分别约 6 万例、41 万例。NHL 有许多亚型，流行病学研究表明，我国人群最常见的淋巴瘤类型是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、边缘区淋巴瘤 (MZL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)、以及套细胞淋巴瘤 (MCL)，分别占 NHL 的 41%、8%、6%、5%、3%。

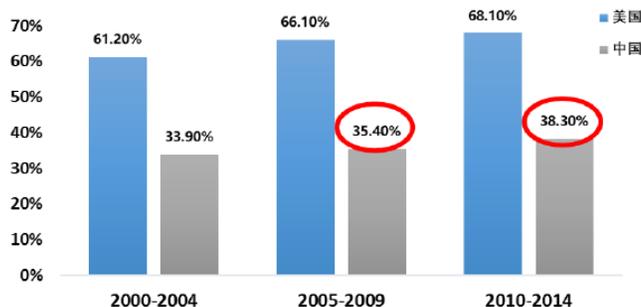
中国 NHL 患者 2000-2014 年的平均 5 年生存率为 35.87%，显著低于发达国家。近年来，随着 NHL 在发病机制、分子标记、靶向药物等方向均取得了重大突破，患者 5 年生存率逐渐上升。但与此同时，我国 NHL 患者的五年生存率与发达国家存在较大差距。CONCORD-3 研究表明，全球淋巴瘤患者 5 年生存率平均为 40-70%，韩国为 50-59%，美国为 60-69%，我国为 38% 左右。因此，我国 NHL 患者亟需更好的治疗方案，改善生存。

图表11：中国 NHL 各亚型占比



资料来源：公司招股书，诊断学理论与实践，太平洋证券整理

图表12：中美 2000-2014 年 NHL 五年生存率比较



资料来源：The Lancet，太平洋证券整理

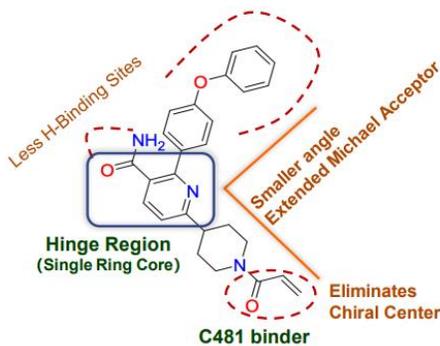
### (二)奥布替尼：潜在的同类最佳 BTK 抑制剂，3 项适应症已获批

BTK 是 NHL 靶向治疗的重要靶点，伊布替尼销售峰值接近 100 亿美金。B 细胞表面受体 (BCR) 介导的信号通路在 NHL 的发病机制起重要作用，具有调控细胞生长、增殖、分化和黏附等作用。布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 是 BCR 信号通路关键组成部分，在 NHL 中呈高表达状态。BTK 抑制剂通过阻断 BCR 信号，导致 B 细胞生长抑制和细胞死亡，从而发挥抗肿瘤效果。截止目前，全球有 6 款 BTK 抑制剂获批上市，伊布替尼是全球首个上市的 BTK 抑制剂，获批了 CLL、

MCL、WM、GVHD、FL 等适应症，2021 年达到销售峰值 97.8 亿美元。但是，伊布替尼存在脱靶效应，临床应用时感染、腹泻、心房颤动等不良事件风险较高，导致应用受限。目前，结构更优、靶点占有率更高的新一代 BTK 抑制剂逐步走进临床视野，包括第二代不可逆抑制剂阿卡替尼、泽布替尼和奥布替尼，以及第三代可逆抑制剂 pirtobrutinib。

奥布替尼具有高选择性，安全性优异，已获批用于 3 项适应症，销售金额显著增长。奥布替尼是诺诚健华自主研发的一款潜在同类最佳的高选择性、共价不可逆的口服 BTK 抑制剂。临床数据显示，奥布替尼的高选择性及卓越的靶点占有率，使其拥有更好的安全性和有效性，尤其是至今无报告房颤病例的严重不良事件（3 级或以上）。自 2020 年 12 月加速批准上市以来，奥布替尼已在中国已获批用于三项适应症：r/r CLL/SLL、r/r MCL、r/r MZL，其中 r/r MZL 为独家适应症，而且这三项适应症均纳入国家医保。

图表13：奥布替尼的结构优化



资料来源：公司官网，太平洋证券整理

图表14：奥布替尼具有良好的安全性

特别关注不良事件	奥布替尼 N=550* (%)	伊布替尼 N= 1,476 <sup>1</sup> (%)	阿卡替尼 N= 1,029 <sup>2</sup> (%)	泽布替尼 N= 629 <sup>3,4</sup> (%)
任何级别的腹泻	6.0%	43.8%	31%	20%
3级或4级房颤	0	4.0%	1.1%	0.6%
继发性恶性肿瘤	0.4%	10%	12%	9%
大出血	1.1%	4% <sup>#</sup>	2.7%	3%
≥ Grade 3 Infection	9.6%	21%	19%	23%

资料来源：公司官网，太平洋证券整理

奥布替尼商业化团队 300+人，覆盖全国数百家医院。在商业化方面，公司快速推动奥布替尼在 B 细胞淋巴瘤的市场拓展。奥布替尼已被纳入 2021 版《CSCO 淋巴瘤诊疗指南》，推荐用于 r/r CLL/SLL，r/r MCL，r/r DLBCL 及 pCNSL。奥布替尼于 2021 年 12 月成功纳入国家医保目录，并于 2023 年 12 月续约谈判，已纳入 28 个省、直辖市和自治区的“双通道”药品管理范围，在定点医疗机构和定点零售药店实施统一的医保支付政策。目前公司已组建超过 300 人的商业化团队，已覆盖全国数百家医院。

奥布替尼正在进行 5 项注册性临床，计划今年递交 1L CLL/SLL（中国）、r/r MCL（美国）的上市申请。1) 国内市场方面，公司正在进行奥布替尼用于 1L CLL/SLL、1L MCD DLBCL、1L MCL 以及 r/r MZL 确认性研究，其中，1L CLL/SLL 预计 24Q3 递交 NDA，1L MCD 亚型 DLBCL 预计 6 月完成患者招募，1L MCL 预计 12 月完成国内患者入组；2) 海外市场方面，美国 r/r MCL

的注册性 2 期临床患者招募已经于 2023 年上半年完成，24Q3 向 FDA 提交 NDA。此外，公司于今年 4 月启动了 1L MCL 全球 3 期临床试验。

图表15: BTK 抑制剂获批适应症

产品	公司	首次获批时间	CLL/SLL			MCL		MZL	WM		GVHD	FL
			1L	r/r	后线	r/r	后线	r/r	1L	r/r	后线	后线
伊布替尼	强生/艾伯维	2013.11 FDA	✓	✓		✓			✓	✓	✓	
		2017.08 NMPA	✓	✓		✓			✓	✓		
阿卡替尼	阿斯利康	2017.11 FDA	✓	✓		✓						
		2023.03 NMPA		✓		✓						
泽布替尼	百济神州	2019.11 FDA	✓	✓				✓	✓	✓		✓
		2020.06 NMPA	✓	✓		✓						
奥布替尼	诺诚健华	2020.12 NMPA		✓		✓		✓				
Pirtobrutinib	礼来/信达	2023.01 FDA			✓		✓					
		2023.10 NDA受理					✓					

资料来源: 药品说明书, 太平洋证券整理

中国 MZL 患病人数约 3 万人，r/r MZL 常规化学免疫疗法存在累积毒性等不足。边缘区淋巴瘤（marginal zone lymphoma, MZL）是起源于边缘区的 B 细胞淋巴瘤，属于惰性淋巴瘤，是中国第二高发的淋巴瘤，占有 NHL 的 8% 左右，存量患者约 3 万人。目前，r/r MZL 的治疗选择包括免疫治疗（如利妥昔单抗）、化学免疫治疗以及 BTKi 等。其中，化学免疫治疗为 MZL 的一线治疗选择，复发患者使用相同药物重新治疗，可能会由于药物的累积毒性，导致干细胞损伤、骨髓增生异常和急性髓性白血病，预后不良等。

图表16: MZL 诊疗指南

分期	分层 1	分层 2	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
III / IV 期	无症状		等待观察 (2A 类)	临床试验 (2A 类)	
	有症状	一线方案	利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥 (1B 类) 利妥昔单抗 + 苯达莫司汀 (2A 类) R-CHOP (2A 类) R-CVP (2A 类) 利妥昔单抗 + 来那度胺 (2A 类)	临床试验 (2A 类) 利妥昔单抗 + 化疗 (3 类) 利妥昔单抗维持 (2A 类) 利妥昔单抗 + 氟达拉滨 (2A 类)	利妥昔单抗 (3 类)
		二线方案	利妥昔单抗/奥妥珠单抗 + 苯达莫司汀 (2A 类) R-CHOP (2A 类) R-CVP (2A 类) 利妥昔单抗 + 来那度胺 (2A 类)	伊布替尼 (2A 类) 泽布替尼 (2A 类) 奥布替尼 (2A 类)	

资料来源: 2023 CSCO, 太平洋证券整理

奥布替尼是中国首个且唯一获批 r/r MZL 的 BTK 抑制剂，mPFS 为 36 个月，安全性优于同类产品。2023 年 4 月，奥布替尼获得 NMPA 批准用于治疗 r/r MZL，这是目前中国首个且唯一获

批针对 MZL 适应症的 BTK 抑制剂。奥布替尼用于 r/r MZL 的 2 期临床试验显示，中位随访 22.3 个月时，ORR 为 57.8%，CR 为 12.0%，mDoR 和 mPFS 分别为 34.3 个月和 36.0 个月，12 个月 OS 率为 91.5%。安全性方面，34 名患者 (30.6%) 经历 3 级或更高级别的 TRAE，低于同类产品。此外，公司正在进行一项随机、对照、双盲的 3 期临床试验，以评估奥布替尼联合来那度胺和利妥昔单抗 (R2) 对照安慰剂联合 R2 在 r/r MZL 患者中的有效性和安全性。

图表17: BTKi 治疗 r/r MZL 临床数据比较

产品	泽布替尼	伊布替尼	奥布替尼
公司	百济神州	艾伯维&强生	诺诚健华
状态	2021.09 FDA批准	2017.01 FDA批准, 2023.04 撤销该适应症	2023.04 NMPA批准
研究名称	MAGNOLIA (单臂)	PCYC-1121 (单臂)	ICP-CL-00104 (单臂)
NCT编号	NCT03846427	NCT01980628	NCT03797456
中位随访时间	27.4个月	33.1个月	22.3个月
ORR	68%	58%	58%
CR	26%	10%	12%
mPFS (月)	24个月PFS率为70.9%	15.70	36.00
安全性 (≥Gr3 AE)	49%	71%	31%
来源	Blood Adv (2023)	Blood Adv (2020)	Hematological Oncology. 2023

资料来源: PubMed, 公司官网, 太平洋证券整理

中国 MCL 患病人数约 1.4 万人, BTK 抑制剂为 r/r MCL 的推荐疗法。套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 由淋巴结滤泡套区 B 淋巴细胞恶性转化引起, 占 NHL 比例的 3-4% 左右, 中国 MCL 存量患者约 1.4 万人。1L MCL 治疗方案推荐免疫化疗, r/r MCL 的一级推荐疗法包括 BTK 抑制剂、来那度胺士利妥昔单抗等。目前, FDA 和 NMPA 分别批准了三种 BTK 抑制剂用于 r/r MCL, 前者批准伊布替尼、泽布替尼和阿卡替尼, 后者批准伊布替尼、泽布替尼和奥布替尼。

奥布替尼用于 r/r MCL 于 2020 年获 NMPA 批准, 24Q3 向 FDA 递交 NDA。2020 年 12 月, 基于 ICP-CL-00102 研究, 奥布替尼获批用于 r/r MCL。这是一项单臂注册性 2 期研究, 中位随访时间为 23.8 个月, ORR 为 81.1%, CR 为 36%, mPFS 为 22 个月, 24 个月时的 OS 率为 74.3%。安全性方面, 治疗中大多数 AE 为 1 级或 2 级, 3 级及以上 AE 主要为血小板减少症 (13.2%)、中性粒细胞减少症 (8.5%) 和贫血 (7.5%)。此外, 针对 r/r MCL 的全球注册性 2 期临床试验的患者招募经已于 2023 年上半年完成, 预计 24Q3 向 FDA 提交 NDA。此前, 该适应症已获 FDA 授予突破性疗法认定 (BTD)。

奥布替尼用于 1L MCL 的国内 3 期临床正在进行中, 全球 3 期临床于 2024 年 4 月启动。ICP-CL-00113 是在国内进行的一项针对年龄 65-80 岁, 且不适合自体造血干细胞移植的初治 MCL 患

者开展的开放性的 3 期临床试验。患者将被随机分为试验组（奥布替尼联合 R-CHOP）和对照组（R-CHOP），主要终点为 PFS，2021 年 12 月首例患者入组，预计 2024 年 12 月完成入组，招募 356 例患者。此外，公司 2024 年 4 月启动了奥布替尼用于一线治疗 MCL、双盲、多中心的全球 3 期临床试验，以奥布替尼联合利妥昔单抗及苯达莫司汀对比苯达莫司汀，预计 2024 年 5 月首位患者入组，2024 年完成招募，计划入组 490 例患者，主要终点为剂量限制性毒性和 PFS。

图表18: r/r MCL 诊疗指南

治疗	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
挽救治疗	临床试验 BTK 抑制剂、来那度胺 ± 利妥昔单抗（2A 类） 或者之前未使用过的化疗方案如苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗等（2A 类）	GEMOX+ 利妥昔单抗 硼替佐米 ± 利妥昔单抗 （2B 类）	伊布替尼 + 维奈克拉 CAR-T 细胞治疗 （2B 类）
巩固治疗	减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植（1B 类）		

资料来源：2023 CSCO，太平洋证券整理

图表19: BTKi 治疗 r/r MCL 临床数据比较

产品	泽布替尼	伊布替尼	阿卡替尼	奥布替尼
公司	百济神州	艾伯维&强生	阿斯利康	诺诚健华
阶段	2019.11 FDA批准 2020.06 NMPA批准	2013.11 FDA批准, 2023.04 撤销该适应症 2017.08 NMPA批准	2017 FDA批准 2023.09 NMPA批准	2020.12 NMPA批准
研究名称	BGB-3111-206 (单臂)	单臂	ACE-LY-004 (单臂)	IGP-CL-00102 (单臂)
NCT编号	NCT03206970	NCT01236391	NCT02213926	NCT03494179
中位随访时间	35.3个月	15.3个月	26个月	23.8个月
ORR	84%	68%	81%	81%
CR	78%	21%	43%	36%
mPFS (月)	33	13.90	20.00	22.00
来源	Blood (2022) 139 (21): 3148-3158.	2013 NEJM	Leukemia volume 33, pages2762 - 2766 (2019)	2023 Blood Advances

资料来源：PubMed，公司官网，太平洋证券整理

中国 CLL/SLL 存量患者约 2 万人，BTK 抑制剂为 CLL/SLL 全线治疗的标准疗法。慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL）属于惰性 B 细胞淋巴瘤。CLL 和 SLL 是同一种疾病的不同表现，治疗方法相同。两者的主要区别在于 CLL 表现为外周血中存在大量、异常的淋巴细胞；而 SLL 的肿瘤负荷主要位于

淋巴结。CLL/SLL 占中国 NHL 比例约 5%，存量患者约 2 万人。BTK 抑制剂为 CLL/SLL 的标准疗法，既可作为一线治疗，也可作为复发或难治性疾病的治疗。目前，批准用于 CLL/SLL 的 BTK 抑制剂包括伊布替尼、泽布替尼、阿卡替尼以及奥布替尼。

**奥布替尼用于 r/r CLL/SLL 具有高缓解率，预计 24Q3 向 NMPA 递交 1L 适应症 NDA。**2020 年 12 月，基于单臂 2 期临床 ICP-CL00103 研究结果，奥布替尼获 NMPA 批准上市。根据 2023 年 6 月数据，中位随访时间为 52.4 个月，研究者评估的 ORR 为 93.8%，CR 为 30%，优于同类产品。安全性方面，大多数 AE 为轻度至中度，没有患者发生 3 级或 4 级房颤。此外，奥布替尼用于 1L CLL/SLL 的 3 期研究于 23H1 完成患者招募，公司预计 24Q3 提交 NDA。

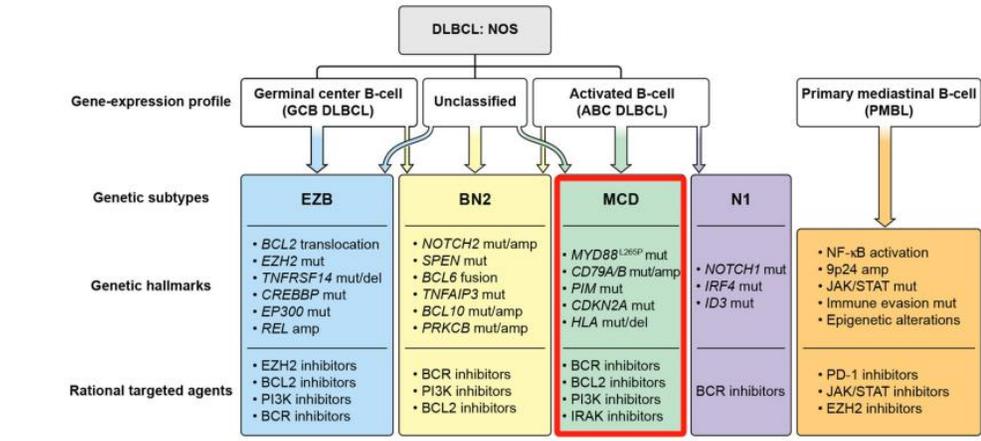
图表20: BTKi 治疗 CLL/SLL 临床数据比较

药物名称	研究名称	患者数量 (N)	中位随访时间 (月)	ORR (%)	CR/CRi	PR/nPR (%)	PR-L (%)
奥布替尼	ICP-CL-00103	80	47	93.8	30.0	52.5	11.3
伊布替尼	Resonate	195	44	91.0	9.0	78.0	4.0
阿卡替尼	ASCEND	155	36	93.0	5.0	78.0	10.0
泽布替尼	BGB-3111-205	205	34	87.9	6.6	69.2	12.1

资料来源：公司官网，太平洋证券整理

**DLBCL 的 MCD 亚型中国存量患者约 1.5 万。**弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是 NHL 中最常见的类型，在中国占 NHL 的 41%。WHO 根据基因表达谱不同，将 DLBCL 的细胞起源 (COO) 分为 3 种亚型：生发中心 B 细胞样 (GCB)、活化 B 细胞样 (ABC)、第三型 (Type 3)，后两类也可以称为 non-GCB。GCB 和 non-GCB 占 DLBCL 比例分别为 30%、70%。2018 年，Schmitz 等确定了 DLBCL 的 4 种不同基因亚型，这 4 种亚型存在于 46.6% 的 DLBCL 中，分别为 EZB (21.8%)、BN2 (14.8%)、MCD (8%) 和 N1 (2.1%)。其中，MCD 亚型主要起源于 ABC，预计中国 MCD 亚型存量患者约 1.5 万。

图表21: DLBCL 亚型分类



资料来源: Cancer J. 2020; 26(3): 195-205, 太平洋证券整理

现有一线 SOC 对 MCD 亚型 DLBCL 生存改善有限，新型 ADC 疗法缺乏 OS 获益证明。长期以来，R-CHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松）是 DLBCL 的标准一线治疗，60-70%患者可以实现治愈。然而，30-40%的 non-GCB 患者对一线 R-CHOP 方案无反应或者复发，与 GCB 亚型相比，non-GCB 亚型的 5 年 OS 率（78% vs 54%）和 PFS 率（76% vs 48%）显著更低。2023 年 4 月，基于 POLARIX 研究，FDA 批准罗氏的 CD79b ADC 药物 Polivy (polatuzumab vedotin-piiq) 联合 R-CHP 方案用于 DLBCL 的一线治疗。该研究显示，与 R-CHOP 相比，Polivy+R-CHP 显著改善患者 PFS (HR=0.73)，2 年 PFS 率分别 76.7%和 70.2%。且 ABC 亚组比 GCB 亚组有更明显的 PFS 获益 (HR: 0.34 vs 1.18)，但治疗组和安慰剂组的 OS 无显著差异。

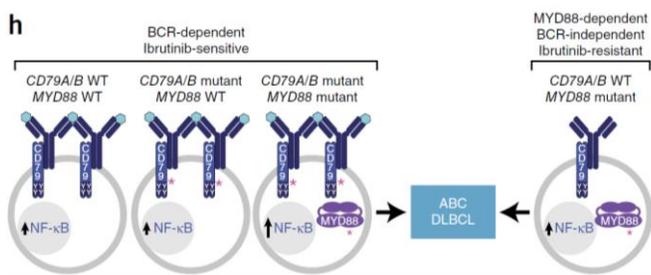
图表22: DLBCL 一线治疗指南

分组	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
年龄 ≤ 60 岁	低危 (aaIPI=0 分) 伴有肿大肿块或中低危 (aaIPI=1 分)	6R-CHOP21+ 受累部位 / 受累淋巴结放疗 (1A 类) 中低危 (aaIPI=1 分): 6Pola-R-CHP+2R (1A 类)		
	中高危 (aaIPI=2 分)	临床试验 8R+6-8CHOP21 ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗 (1A 类) 8R+6CHOP14 ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗 (1A 类) 6Pola-R-CHP+2R (1A 类)	6R-CHOEP14 (2A 类)	6DA-EPOCH-R (2A 类)
	高危 (aaIPI=3 分)	临床试验 8R+6-8CHOP21 ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗 (1A 类) 8R+6CHOP14 ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗 (1A 类) 6Pola-R-CHP+2R (1A 类)	6R-CHOEP (2A 类) 自体造血干细 胞移植 (2A 类)	6-DA-EPOCH-R (2A 类)

资料来源: 2023 CSCO, 太平洋证券整理

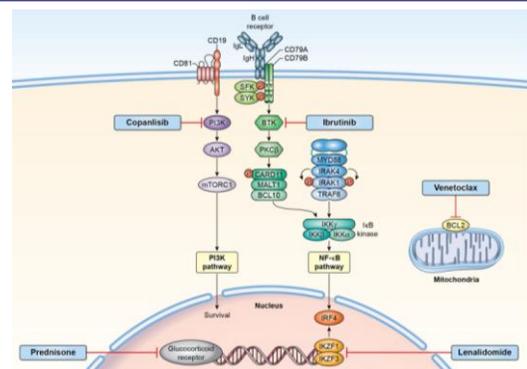
遗传证据和早期临床研究显示, MCD 亚型 DLBCL 患者对 BTK 抑制剂敏感性较高。GCB 与 ABC 型 DLBCL 具有不同的发病机制, GCB 型通常表现 PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT 通路异常, ABC 亚型主要涉及 BCR-NFκB 信号通路, MYD88 及 CD79B 是该信号通路上两个关键基因。MYD88 基因常见第 265 位氨基酸错义突变, 从而激活肿瘤坏死因子, 激活 NF-κB 信号通路。CD79A/B 突变可增加淋巴细胞表面 BCR 的表达, 并使 BCR 负向调控信号失效, 继而可导致 NF-κB 信号通路的慢性激活。MCD 亚型典型特征为具有 CD79B 和/或 MYD88<sup>L265P</sup> 突变, 因此这类患者对 BTK 抑制剂更为敏感。在一项涉及 80 名复发或难治性 DLBCL 受试者的 1/2 期临床试验中, 伊布替尼在 ABC 患者中 ORR 为 37% (14/38), 在 GCB 患者中只有 5% (1/20), 而伊布替尼单药在 CD79B 和 MYD88<sup>L265P</sup> 突变患者中 ORR 为 80% (4/5)。

图表23: ABC DLBCL 的发病机制



资料来源: Cancer Cell, 太平洋证券整理

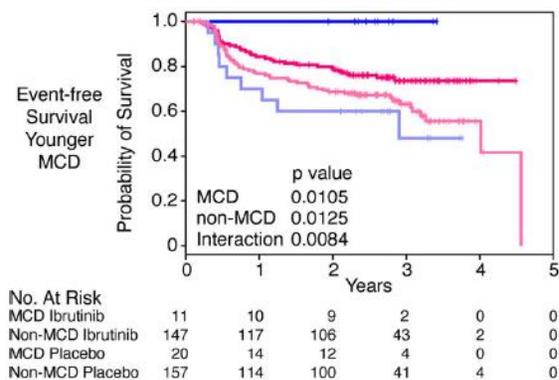
图表24: ABC DLBCL 治疗的作用机制



资料来源: Cancer J, 太平洋证券整理

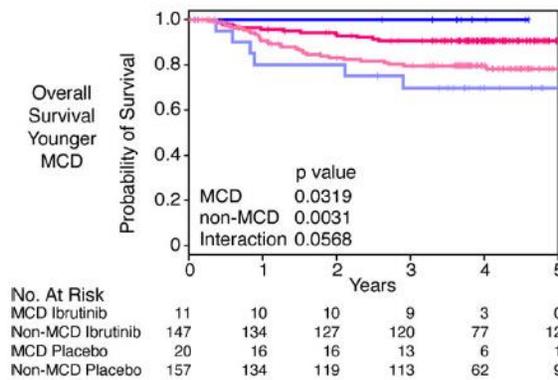
伊布替尼的3期临床证明，BTKi联合R-CHOP能够给MCD型DLBCL年轻患者带来显著临床获益。伊布替尼联合R-CHOP（IR-CHOP）的3期临床PHOENIX研究表明，尽管IR-CHOP未能改善ABC DLBCL患者的EFS，但是60岁以下患者具有生存获益（EFS HR=0.532）。此外，区域多样性的亚组分析显示，IR-CHOP对亚裔患者更有效。基因分型的亚组分析显示，31名接受IR-CHOP治疗的年轻MCD DLBCL患者（平均年龄为52岁），3年EFS率和OS率为100%，显著高于单独使用R-CHOP患者（EFS率48%，OS率69.6%）。年轻的非MCD患者也受益于IR-CHOP治疗，但效果小于MCD患者。

图表25: PHOENIX 研究中年轻 MCD DLBCL 亚型的 EFS



资料来源: Cancer Cell, 太平洋证券整理

图表26: PHOENIX 研究中年轻 MCD DLBCL 亚型的 OS



资料来源: Cancer Cell, 太平洋证券整理

奥布替尼联合R-CHOP具有协同效益，在non-GCB患者中具有高反应率，安全性良好。临床前研究表明，奥布替尼可以保留利妥昔单抗诱导的NK细胞介导的ADCC，因此奥布替尼联合R-CHOP（OR-CHOP）比单独使用产生具有更好的抗肿瘤效果。2022年ESMO发布的OR-CHOP用于1L non-GCB DLBCL的2期临床数据显示，接受治疗的22名患者（中位年龄52岁），中位随访时间11个月时，ORR为90.9%，CR为77.3%，5个月PFS率为90.9%。2022年ASH发布的OR-CHOP用于初治DEL DLBCL（具有MYC和BCL-2蛋白表达，多发生于non-GCB型）的2期临床数据显示，入组的8名患者（中位年龄55岁），接受6-8个周期治疗后，全部达到CR（100%）。中位随访时间8.42个月时，估计的12个月EFS率为100%。安全性方面，三级及以上AE主要是血液学毒性，包括中性粒细胞减少症（62.5%）、贫血（34%）和血小板减少症（25.0%），未发现告心房颤动等。

图表27: non-GCB DLBCL 一线治疗数据比较

产品	伊布替尼	泽布替尼	奥布替尼
公司	艾伯维&强生	百济神州	诺诚健华
阶段	Ph3	Ph2	Ph2
NCT编号	NCT01855750	NCT04835870	NCT05933967
患者年龄中位数	52	62	55
中位随访时间	34.8个月	16.7个月	9.42个月
ORR	94%	91%	100%
CR	71%	83%	100%
EFS/PFS	36个月EFS率76.9%	1年PFS率80.8%，2年预期PFS率74%	12个月EFS率100%
安全性	≥3级的血液AE: 87.7%	≥3级血液AE为中性粒细胞减少(50%)、血小板减少(23.1%)和贫血(7.7%)	≥3级血液AE为中性粒细胞减少症(62.5%)、贫血(34%)和血小板减少症(25.0%)
来源	J Clin Oncol 2019	Front. Immunol. 2023	2022 ASH

资料来源: PubMed, 附注: 伊布替尼ORR及CR未区分基因型, 太平洋证券整理

公司已完成一项奥布替尼联合 R-CHOP 用于 MCD 型 DLBCL 的真实世界研究，一/二线治疗的 CR 为 75%/67%。2022 年 6 月，公司在 ASCO 上发布了奥布替尼与 R-CHOP 联合治疗 MCD DLBCL 患者的真实世界数据。研究招募 14 名 MCD DLBCL 患者，所有患者每天一次 150 毫克的奥布替尼治疗。其中，8 名患者以 R-CHOP 或 R-EPOCH 作为一线治疗，6 名患者以 RICE、R-CHOP 或 R2 作为二线治疗。一线和二线患者的 CR 分别为 75%及 67%。报告的不良事件通常可控，并在支持性治疗后很快得到缓解。

奥布替尼联合 R-CHOP 用于 1L MCD 的 3 期临床正在进行，预计 2024 年 6 月完成患者招募。公司正在进行一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 3 期研究，评估奥布替尼联合 R-CHOP 对比安慰剂联合 R-CHOP 用以治疗 MCD 亚型的初治 DLBCL 患者的疗效及安全性，主要终点为 PFS 和 CR。该研究 2022 年 11 月首例患者入组，入组 150 人患者，预计 2024 年 6 月完成患者招募，该 3 期临床 PI 为瑞金医院副院长赵维莉教授。

图表28：奥布替尼销售收入测算

	单位	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
经POS调整的中国销售收入	亿 RMB	8.89	11.52	14.58	17.16	19.98	21.24	23.12	24.33	25.03	25.59
成功率	POS										
2L CLL/SLL	100%	3.13	3.79	4.64	5.25	5.35	5.19	5.29	5.40	5.51	5.62
2L MCL	100%	3.59	4.08	4.53	4.30	4.29	4.07	4.15	4.24	4.32	4.31
2L MZL	100%	2.16	3.14	4.28	5.18	6.34	7.17	8.35	8.87	9.05	9.23
1L CLL/SLL	90%		0.50	1.13	1.80	2.67	3.03	3.09	3.15	3.22	3.28
1L MCD DLBCL	90%				0.43	0.89	1.22	1.56	1.86	2.13	2.35
1L MCL	90%				0.20	0.44	0.57	0.67	0.80	0.80	0.80
经POS调整的美国销售收入	亿 RMB		1.40	3.05	4.97	7.15	9.61	9.71	9.81	9.91	10.00
成功率	POS										
2L MCL	80%		1.40	3.05	4.97	7.15	9.61	9.71	9.81	9.91	10.00
总收入	亿 RMB	8.89	12.92	17.63	22.13	27.13	30.86	32.83	34.13	34.93	35.59
YOY	%	32.5%	45.3%	36.5%	25.5%	22.6%	13.7%	6.4%	4.0%	2.3%	1.9%

资料来源：太平洋证券整理

### (三) 坦昔妥单抗：r/r DLBCL 适应症 2024 年递交 NDA

30-40%的 DLBCL 患者会进入复发/难治阶段，不适合移植的患者主要采取靶向治疗。30%-40%的 DLBCL 患者存在耐药和复发等问题，一般根据是否符合自体干细胞移植条件进行分层治疗。对于适合移植的患者，标准疗法为 HD-ASCT（高剂量化疗序贯自体造血干细胞移植），有条件可以选择 CAR-T 疗法。但约 50%的 r/r DLBCL 患者因高龄、合并症等因素不适合移植。对于此类患者，最初常见选择为免疫化疗 R-GemOx（利妥昔单抗+吉西他滨+奥沙利铂），现在已有多款靶向药物获批上市，NCCN 推荐疗法包括罗氏的 Polatuzumab vedotin（CD79b ADC）、Incyte/诺诚健华的坦昔妥单抗（CD19 mAb）、BMS 的 Liso-cel（CD19 CAR-T）等。

图表29：r/r DLBCL 治疗路径

	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
初次复发/进展	符合移植条件	(DHAP ± R、ICE ± R、GDP ± R 等) + 自体造血干细胞移植 (1A 类) CAR-T (原发难治或 12 个月内复发患者推荐, 1A 类)	临床试验	异基因造血干细胞移植
	不符合移植条件	DHAP ± R、ESHAP ± R、ICE ± R、GDP ± R、DA-EPOCH ± R、GemOx ± R、MINE ± R 等 (2A 类) 临床试验	R2 ± BTK 抑制剂、BTK 抑制剂、Pola-BR、BR、Tafasitamab、CAR-T 等 (2A 类)	
≥ 2 次复发/进展	符合移植条件	异基因造血干细胞移植 临床试验 CAR-T (2A 类)		
	不符合移植条件	DHAP ± R、ESHAP ± R、ICE ± R、GDP ± R、DA-EPOCH ± R、GemOx ± R、MINE ± R 等 (2A 类) 临床试验 CAR-T 等 (2A 类)	R2 ± BTK 抑制剂、BTK 抑制剂、Pola-BR、BR、塞利尼索、Tafasitamab*、Loncastuximab*、维布妥昔单抗 (CD30 阳性)	

注：\* 国内未上市，可在自贸区使用。

资料来源：2023 CSCO，太平洋证券整理

坦昔妥单抗治疗 r/r DLBCL 于 2020 年获 FDA 加速批准，长期随访显示 mOS 为 33.5 个月。坦昔妥单抗是 Incyte 的一款 CD19 单抗，2020 年 7 月，基于 2 期临床 L-MIND 研究，该产品获 FDA 加速批准用于 r/r DLBCL 治疗。该研究显示，坦昔妥单抗与来那度胺联合方案（Tafa+Len）治疗 r/r DLBCL 患者（中位前序治疗线数为 2），其 ORR 为 60%，CR 为 43%。2021 年 L-MIND 长期随访研究显示（≥35 个月），Tafa+Len 疗效持续时间长，总生存期有意义且安全性明确：ORR 为 57.5%，CR 为 40.0%，mDoR 为 43.9 个月，mOS 为 33.5 个月，mPFS 为 11.6 个月。2022 年和 2023 年，坦昔妥单抗在美国销售金额分别为 2530 万和 9200 万美元。

2021 年诺诚健华从 Incyte 授权引进坦昔妥单抗，该产品预计 2025 年在中国获批上市。2021 年 8 月，公司以首付款 3500 万美元，里程碑付款 8250 万美元为对价，从 Incyte 获得坦昔妥单抗在大中华区（中国大陆、香港、澳门和台湾地区）在血液瘤和实体瘤领域内开发及独家商业化的权利。2022 年末，坦昔妥单抗联合来那度胺疗法已获中国香港卫生署批准用于不符合 ASCT 条件的 r/r DLBCL 成年患者。目前，坦昔妥单抗在大湾区的先行使用已获得批准，并且已获上海、河北、海南、苏州等 23 个省市纳入境外特殊药品商保目录。坦昔妥单抗的 2 期桥接注册性临床试验正在进行中，患者招募已完成，预计 24Q2 于中国大陆地区提交 NDA，2025 年获批上市。

图表30：r/r DLBCL 部分产品临床数据比较

Therapy	Company	MOA	Phase	ORR (%)	CR (%)	mDOR (m)	mPFS (m)	mOS (m)
Liso-cel	BMS	CD19 CAR-T	FDA批准	80.0	54.0	11.2	9.03 EFS	NR
Tafasitamab+Lenalidomide	Incyte/诺诚健华	CD19 mAb	FDA批准	57.5	40.0	43.9	11.6	33.5
Polatuzumab vedotin	Roche	CD79b ADC	FDA批准	45.0	40.0	12.6	9.5	12.4
Glofitamab	Roche	CD20/CD3	FDA批准	52.0	39.0	18.4	4.9	NR
Loncastuximab tesirine	ADC Therapeutics	CD19 ADC	FDA批准	48.3	24.1	10.3	4.9	9.9

资料来源：PubMed，药品说明书，太平洋证券整理

图表31：坦昔妥单抗销售收入测算

	单位	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
经POS调整的中国销售收入	亿 RMB	1.11	2.27	3.48	4.73	6.03	7.38	8.37	8.54	8.71
成功率	100%									
中国市场										
r/r DLBCL										
患病人数	万	18.58	18.95	19.33	19.72	20.11	20.51	20.92	21.34	21.77
占NHL比例	%	41%	41%	41%	41%	41%	41%	41%	41%	41%
r/r DLBCL 患者占比	%	7.43	7.58	7.73	7.89	8.04	8.21	8.37	8.54	8.71
接受坦昔妥单抗患者	万	0.02	0.05	0.07	0.09	0.12	0.15	0.17	0.17	0.17
坦昔妥单抗渗透率	%	0.3%	0.6%	0.9%	1.2%	1.5%	1.8%	2.0%	2.0%	2.0%
全疗程治疗费用	万	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
YOY	%									
坦昔妥单抗收入	亿 RMB	1.11	2.27	3.48	4.73	6.03	7.38	8.37	8.54	8.71
YOY	%		104.0%	53.0%	36.0%	27.5%	22.4%	13.3%	2.0%	2.0%

资料来源：太平洋证券整理

#### (四)血液瘤早期管线：重点关注 BCL2i 和 CD3 双抗

公司临床管线中储备多款处于临床早期的血液瘤产品，具有单药和联用潜力。

ICP-248 是一款新型口服高选择性 BCL2 抑制剂，旨在单药或联合治疗多种恶性血液肿瘤。BCL2 是细胞凋亡通路的重要调控蛋白，其表达异常与多种恶性血液肿瘤的发生发展相关。ICP-248 通过选择性地抑制 BCL2，恢复肿瘤细胞程序性死亡机制，从而发挥抗肿瘤疗效。ICP-248 早期临床结果展示出优异的疗效，25 名患者完成给单药给药，6 名 RP2D 剂量患者完成评估，全部达到客观缓解。ICP-248 于 2024 年 1 月被美国 FDA 批准临床；2024 年 3 月，ICP-248 联合奥布替尼用于 1L CLL/SLL 在中国获批临床。

ICP-B02 是公司与康诺亚共同开发的一款 CD20xCD3 双抗，一项 1/2 期临床试验显示，静脉注射制剂（IV）与皮下注射制剂（SC）的初步数据均显示 ICP-B02 对于 FL 患者与 DLBCL 患者具有良好的疗效。所有接受 6 毫克及以上剂量治疗的 13 例患者均实现应答，ORR 达到 100%。公司计划在 NHL 患者的前线治疗中进行 ICP-B02 联合其他免疫化疗的剂量扩展研究，联合疗法的 IND 已于 2024 年 3 月提交至 CDE。

ICP-490 是口服 CRBN E3 连接酶调节剂，靶向免疫调节药物（IMiD），通过靶向蛋白质降解（TPD）调节免疫系统和其他生物靶标。公司正在中国进行针对 MM 患者的 1 期剂量递增试验。

ICP-B05 是一种抗 C-C 基序趋化因子受体 8（CCR8）单抗，公司与康诺亚共同开发。ICP-B05 与 Treg 上的 CCR8 特异结合，并通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）作用清除免疫抑制性 Treg，以解除 TME 中的肿瘤抑制。ICP-B05 正在进行用于实体瘤和 NHL 的临床 1 期研究。

图表32: ICP-248 的小样本数据优于竞品

**ORR: 6 out of 6**

Asset	ICP-248	APG-2575 <sup>1</sup>	EGB-11417 <sup>2</sup>	Venetoclax <sup>3</sup>	Venetoclax <sup>3</sup>
Sample Size	6	46	23	116	50
Indication	r/r MCL & CLL/SLL	r/r CLL/SLL	r/r CLL/SLL	r/r CLL/SLL	r/r MCL
ORR	100%	65%	56.5%	82%	40%
CRR	50%	Est. <5%	17%	10%	16%
uMRD in FAS	33%	Never reported	12.5%	NA	NA

资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

图表33: ICP-B02 的小样本数据疗效优秀



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

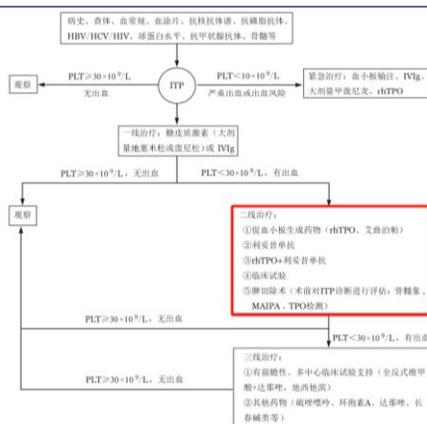
### 三、 自免：奥布替尼和 TYK2 抑制剂已进入后期临床阶段

#### (一)奥布替尼：快速推进 ITP 3 期和 SLE 2b 期临床

中国 ITP 存量患者约 14 万人，一线推荐激素治疗，二线推荐促血小板生成药物。原发性免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia, ITP）是一种获得性自身免疫性出血性疾病，以无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少为主要特点。症状和体征包括疲劳以及干性或湿性紫癜。成人原发性免疫性血小板减少症的发病率估计为 3.3/10 万，患病率为 9.5/10 万，中国估计约有 14 万 ITP 存量患者。ITP 的一线治疗主要为糖皮质激素，长期治疗会导致诸多不良反应。75% 的 ITP 患者需转换二线治疗。ITP 二线治疗手段包括促血小板生成药物、CD20 单抗、免疫抑制治疗以及难治性疾病患者的脾切除术等。促血小板生成药物是目前 ITP 二线治疗的主要手段，包括重组人血小板生成素（rh-TPO）和血小板生成素受体激动剂（TPO-RA）。

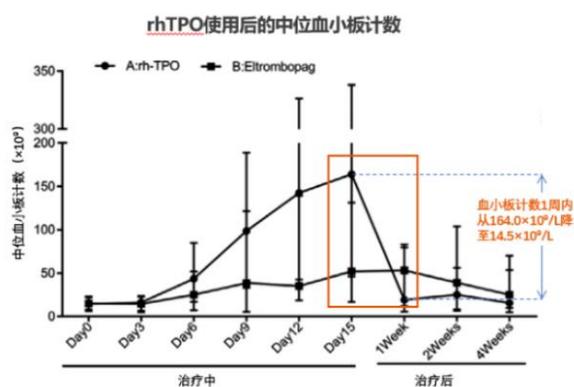
促血小板生成药物存在依从性差、维持治疗方案缺乏、长期缓解率不足等问题。rh-TPO 短期使用（≤14 天）治疗 ITP 患者的有效率为 60%~80%，但绝大多数患者在停药后 2~4 周血小板计数下降到基线水平。此外，rh-TPO 尚无具体的维持治疗方案，说明书规定仅能连续使用 14 天。Rh-TPO 也存在依从性不佳等问题，患者需要到医院进行给药，在一项 rh-TPO 维持治疗研究中，14 例退出研究患者中有 12 例是因为依从性欠佳。TPO-RA 总体缓解率为 60-90%，但是长期缓解率约为 15%。

图表34：成人 ITP 诊治流程



资料来源：成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南（2020 年版），太平洋证券整理

图表35：rh-TPO 在 ITP 治疗中的长期疗效不佳



资料来源：肿瘤瞭望，太平洋证券整理

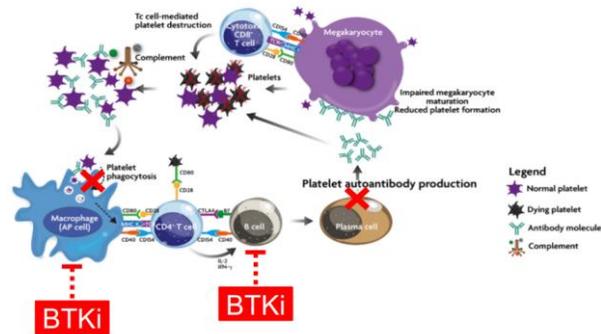
图表36：主要 ITP 获批/在研产品

MOA	产品	公司	剂型	适应症	状态
rh-TPO	特比澳	三生国健	皮下注射	CIT, ITP	上市
TPO-RA	艾曲泊帕	诺华	口服	ITP, SAA (IST疗效不佳)	上市
	海曲泊帕	恒瑞医药	口服	ITP, SAA (IST疗效不佳)	上市
	阿伐曲泊帕	复星医药/AkaRx	口服	择期行诊断性操作或手术的CLDT	上市
	罗普司亭	协和麒麟	皮下注射	ITP	Ph3
				ITP	上市
CD20	利妥昔单抗	罗氏	静脉/皮下	ITP (off label)	上市
BTK抑制剂	Rilzabrutinib	赛诺菲	口服	ITP	Ph3, 达到主要临床终点
	奥布替尼	诺诚健华	口服	ITP	Ph3
	泽布替尼	百济神州	口服	ITP	Ph2
FcRn抑制剂	Rozanolixizumab	UCB	皮下注射	ITP	Ph3
	Efgartigimod	Argenx	静脉注射	ITP	Ph3
SYK抑制剂	Fostamatinib	Rigel/Kissei/创响生物	口服	ITP	上市 (美国, 欧盟, 日本)
	HMPL-523	和黄	口服	ITP	NDA获NMPA受理 (2024. 01)
	SKI-0-703	Oscotec	口服	ITP	Ph2
补体抑制	Sutimlimab	赛诺菲	静脉注射	ITP	Ph2
CD38	Daratumumab	强生	皮下注射	ITP	Ph2
	TAK-079	武田	皮下注射	ITP	Ph2, 计划2024进入Ph3

资料来源：Clinical Trial，太平洋证券整理

**BTK 抑制剂可减少免疫系统对血小板的异常识别和攻击，有望实现疾病的长期缓解。** ITP 主要发病机制是血小板自身的抗原免疫耐受性丢失，导致体液和细胞免疫异常活化，最终导致血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足，B 细胞和 T 细胞缺陷是其病理学的核心特征。促血小板生产药物是通过特异性结合血小板生成素受体，调节巨核细胞增殖、分化与成熟，促进血小板生成。由于作用机制，TPO-RA 只能帮助血小板维持直到患者获得自发缓解，而不是治愈 ITP。巨噬细胞受体 (FcγR) 信号转导在巨噬细胞的血小板吞噬作用中起重要作用，BTK 抑制剂通过调节 FcγR 信号转导，减少血小板吞噬作用和自身抗体产生，从而增加 ITP 患者的血小板计数。

图表37: BTK 抑制剂治疗 ITP 的作用机制

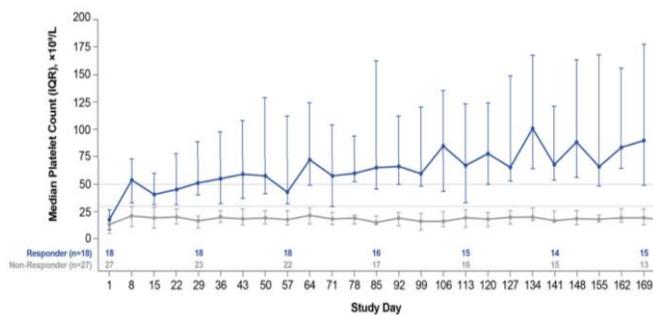


资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

赛诺菲口服 BTK 抑制剂 Rilizabrutinib 的 2 期数据积极, 显示出快速且持久的临床活性。Rilizabrutinib 是赛诺菲的一款口服的 BTK 可逆共价抑制剂, 对 BTK 具有高度选择性, 对血小板聚集没有影响。Rilizabrutinib 的一项 1/2 期研究显示, 60 例患者接受 24 周的治疗后, 40% 达到主要终点。首次血小板计数至少为  $50 \times 10^9/L$  的中位时间是 11.5 天。安全性方面, 未观察到 3 级或以上的不良事件, 也没有与 BTKi 相关的不良事件。之后的随访数据显示, 随着治疗时间的延长, rilizabrutinib 显示出持久的临床疗效, 且安全耐受。

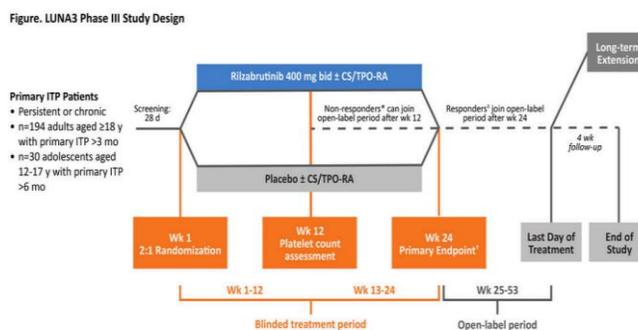
Rilizabrutinib 的 3 期研究达到主要临床终点, 预计年底递交上市申请。Rilizabrutinib 目前正在一项 3 期临床 LUNA3 研究, 评估 rilizabrutinib 与安慰剂在成人和青少年 ITP 患者中的疗效和安全性, 患者接受 rilizabrutinib 400 mg BID 或安慰剂 24 周的双盲治疗, 随后进行 28 周的开放标签治疗和 4 周的安全随访, 临床主要终点是在 24 周盲法治疗期的最后 12 周中, 在没有救援药物的情况下, 血小板计数达到 8 次以上  $\geq 50 \times 10^9/L$ 。2024 年 4 月, 赛诺菲 LUNA 3 研究达到了持久血小板反应的主要终点, 预计年底前将向美国和欧盟提交监管申请。

图表38: Rilzabrutinib 的 2 期临床 400 mg BID 组患者随时间的血小板计数



资料来源: NEJM, 太平洋证券整理

图表39: Rilzabrutinib 的 LUNA3 研究设计



资料来源: PubMed, 太平洋证券整理

奥布替尼已完成 ITP 的 PoC 临床, 50mg 组 40%患者达到主要终点, 3 期临床进行中。2023 年上半年, 公司完成奥布替尼治疗 ITP 的 2 期临床试验, 主要终点为血小板计数为  $50 \times 10^9/L$  的受试者的占比 (血小板计数应至少连续检测 2 次, 间隔至少 7 天)。临床结果显示, 截至 2023 年 2 月 6 日, 33 例患者中, 36.4%达到主要终点, 50mg、30mg 组分别为 40%、22%; 初始 50mg 剂量首次血小板计数  $\geq 50 \times 10^9/L$  的中位时间为 9.0 天。安全性方面, 奥布替尼在 ITP 治疗中表现出良好的安全性, 所有 TRAE 均为 1 级或 2 级。目前, 公司正在进行一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床研究, 以评估奥布替尼在 ITP 患者中的疗效和安全性, 主要研究终点是整个研究期间 (6 个月) 的持久反应率。2023 年 10 月完成首例患者给药, 计划 2024 年完成患者招募, 2026 年递交 NDA。

图表40: BTK 抑制剂用于 ITP 疗效比较

产品	Rilzabrutinib		奥布替尼		泽布替尼
公司	赛诺菲		诺诚健华		百济神州
阶段	Ph2		Ph2		Ph2
NCT编号	NCT03395210		NCT05020288		NCT05279872
中位治疗时间	24周		13.7周		
剂量	剂量递增组	400mg BID	50mg QD	30mg QD	80mg QD
达到血小板反应主要终点比例	40%	40%	40%	22%	55%
首次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的中位时间	11.5	12.5	9	43	
安全性 ( $\geq Gr3$ AE)	0		0		4名患者 (10%) 经历了3级上呼吸道感染
来源	NEJM 2022		2023 EHA		Hemasphere. 2023
主要终点定义	在24周盲法治疗期的最后6周内, $\geq 2$ 次血小板计数实现 $\geq 50 \times 10^9/L$ , 在没有急救药物的情况下较基线增加 $\geq 20 \times 10^9/L$		第14天, 血小板计数为 $50 \times 10^9/L$ 的受试者的占比, 血小板计数应至少连续检测2次, 间隔至少7天		至少两次连续血小板计数至少为 $30 \times 10^9/L$ , 基线计数至少增加2倍, 没有出血, 并且不需要抢救治疗。

资料来源: PubMed, 太平洋证券整理

图表41：奥布替尼用于 ITP 销售收入测算

	单位	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
经POS调整的中国销售收入	亿 RMB	1.01	1.94	2.96	3.68	4.43	4.82	5.73	5.50
成功率	POS								
ITP	85%	1.01	1.94	2.96	3.68	4.43	4.82	5.73	5.50
中国市场									
ITP									
ITP患病人数	万	14	14	14	14	15	15	15	15
患病率	%	0.010%	0.010%	0.010%	0.010%	0.010%	0.010%	0.010%	0.010%
接受2L治疗的患者	万	10.47	10.58	10.68	10.79	10.90	11.01	11.12	11.23
比例	%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%
接受BTK抑制剂治疗	万	0.10	0.53	0.85	1.19	1.53	1.87	2.22	2.25
渗透率	%	1%	5%	8%	11%	14%	17%	20%	20%
接受奥布替尼治疗患者	万	0.10	0.48	0.73	0.95	1.14	1.31	1.56	1.57
市占率	%	95%	90%	85%	80%	75%	70%	70%	70%
月治疗费用	万	1.00	0.40	0.40	0.38	0.38	0.36	0.36	0.34
YOY	%		-60%		-5%		-5%		-5%
年治疗费用	万	12.00	4.80	4.80	4.56	4.56	4.33	4.33	4.12
ITP收入	亿 RMB	1.19	2.28	3.49	4.33	5.22	5.67	6.74	6.47
YOY	%		91%	53%	24%	21%	9%	19%	-4%

资料来源：太平洋证券整理

中国 SLE 存量患者约为 70 万，全球仅三款创新药物获批二线治疗。系统性红斑狼疮(SLE)是一种系统性自身免疫病，治疗不及时会造成不可逆损害，最终导致死亡。发病机制认为与机体免疫耐受异常和自身抗体形成相关，其中 B 淋巴细胞过度激活至关重要。根据 2022 年中国医学科学院皮肤病医院发表的论文研究，中国预估 SLE 发病率为 8.57/10 万人/年，患病率为 47.53/10 万人，患病人数约 70 万人，5 年生存率为 90%。根据 2023 中国版《系统性红斑狼疮诊疗规范》，SLE 的一线治疗主要为激素、羟氯喹以及免疫抑制剂等传统疗法，前线治疗效果不佳、不耐受或复发的 SLE 患者，选择范围较为有限。目前全球仅三款生物制剂获批用于 SLE 的二线治疗，分别为贝利尤单抗、泰它西普和 I 型干扰素受体拮抗剂 anifrolumab 单抗。

奥布替尼在 2 期 SLE 临床中显示出初步疗效。临床前数据表明，奥布替尼在 SLE 小鼠模型中对改善肾功能、抑制关节炎和减轻炎症具有剂量依赖性作用。目前，奥布替尼对 SLE 的 IIa 期临床试验取得积极结果，以安慰剂、每天服用 50 毫克、80 毫克及 100 毫克奥布替尼的患者，第 12 周的 SRI-4 应答率分别为 35.7%、50.0%、61.5%及 64.3%。基于 IIa 期结果，公司正在中国进行一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 IIb 期研究，接受标准治疗的患者以 1:1:1 的比例随机分配于每天一次接受口服奥布替尼的 50 毫克、75 毫克剂量或安慰剂，持续 48 周，主要终点为 SRI-4 应答率，预计在 2024 年完成全部患者入组。

图表42：用于 SLE 的 BTK 抑制剂

产品	公司	适应症	临床阶段	NCT	备注
Orelabrutinib	诺诚健华	SLE	Ph2	NCT04305197	PhIIa期临床试验结果积极
Fenebrutinib	罗氏	SLE	Ph2	NCT02908100, NCT03407482	未达到主要研究终点
Zanubrutinib	百济神州	SLE	Ph2	NCT04643470	2024.02 LPI
Elsubrutinib	艾伯维	SLE	Ph2	NCT03682705	较乌帕替尼单药，乌帕替尼+elsubrutinib (ABBV-599) 组合没有增加疗效
Branebutinib	BMS	SLE	Ph2	NCT04186871	2022.12 LPI
Evobrutinib	Merck	SLE	Ph2	NCT02975336	未达到主要研究终点

资料来源：Clinical Trails，太平洋证券整理

图表43：SLE 适应症 SRI-4 应答率比较

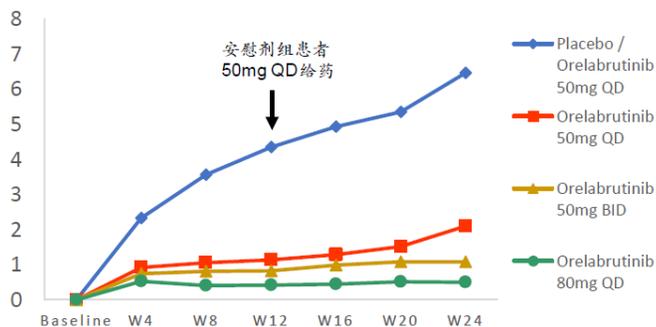
产品	公司	给药频率	给药方式	主要终点时间	治疗组	安慰剂	经安慰剂调整
泰它西普 160mg	荣昌生物	Q1W	皮下	48w	68%	34%	34%
奥布替尼 100mg	诺诚健华	QD	口服	12w	64%	36%	29%
Fenebrutinib 150mg	罗氏	QD	口服	48w	52%	38%	14%
Evobrutinib 75mg	Merck	QD	口服	52w	52%	46%	6%

资料来源：药品说明书，PubMed，公司官网，太平洋证券整理

MS 存量患者约 300 万，而已上市的疾病修正治疗选择仍然较为有限。多发性硬化症（MS）是一种慢性中枢神经系统脱髓鞘疾病，可影响大脑和脊髓，引起多种潜在症状，包括视力障碍、头痛、手臂或腿部运动障碍、感觉障碍或平衡障碍等。该疾病是年轻人神经功能障碍的主要原因，大多数病例在 20-50 岁之间确诊。根据弗若斯特沙利文分析，2020 年全球 MS 患病人数达 283 万人。MS 采取疾病修正治疗作为长期综合管理策略，然而已上市的疾病修正治疗选择仍然较为有限，部分疾病修正治疗可能会增加发生感染和并发症的风险。根据 FDA 网站上的信息与文献报道，除已终止使用的药物外，目前共有 26 种药物获批准用于治疗 MS。其中 24 种的标签或说明书中明确标明药物引起的肝毒性，如肝损伤、肝功能损害、肝毒性、自身免疫性肝炎、HBV 再激活及药物性肝损伤等，其余药物在上市后研究中，也有转氨酶升高等不良反应的报道。

奥布替尼用于 MS 适应症处于临床 2 期阶段。奥布替尼已在 CNSL 临床试验中展现出良好的血脑屏障穿透性能，其高靶点选择性、良好的 PK 特性和血脑屏障渗透能力为治疗 MS 提供了一个潜在优效选择。公司正在开展针对 RRMS 的国际多中心 2 期临床 ICP-CL-00112 研究。该研究 24 周数据显示，三个治疗组均以剂量依赖的方式达到主要终点。在 4 周的治疗后，三个治疗组均显示出 Gd+T1 累计新发病灶数量受控，疗效持续到 24 周。与安慰剂组（在第 12 周改变为奥布替尼 50mg QD）相比，80 毫克 QD 组 Gd+T1 累计新发病灶数量在第 24 周降幅达 92.3%。2022 年 12 月，FDA 发出书面通知要求奥布替尼 2 期临床部分搁置，公司正在积极与 FDA 沟通并提供相关数据，目前已提交修订后的临床试验方案。

图表44：基于访视修正的 Gd+ T1 脑新发病灶的平均累积数量 (N=115)



资料来源：公司官网，太平洋证券整理

图表45：80mg QD 治疗 24 周后 Gd+ T1 累积新发病灶减少 92.3%

从第4周到第24周累积发病灶数	安慰剂 / 奥布替尼 50mg QD (N=27)	奥布替尼 50mg QD (N=30)	奥布替尼 50mg BID (N=29)	奥布替尼 80mg QD (N=29)
从第4周到第24周修正后平均病灶累积数 (95% CI)	6.45 (3.62, 11.52)	2.10 (0.62, 7.11)	1.08 (0.30, 3.81)	0.50 (0.09, 2.74)
降低百分比		67.4 (-22.0, 91.3)	83.3 (33.2, 95.8)	92.3 (56.5, 98.6)
P-value		0.0958	0.0114	0.0037

资料来源：公司官网，太平洋证券整理

**奥布替尼抑制剂是治疗 NMOSD 的潜力疗法，正在进行一项研究者发起的 2 期研究。**NMOSD (视神经脊髓炎谱系疾病) 是一种主要累及视神经和脊髓的中枢神经系统慢性炎症性及脱髓鞘性自身免疫性疾病，由与体液免疫相关的抗原抗体介导，以严重的视神经炎和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎为主要临床特征，复发率及致残率高。流行病学研究表明，NMOSD 发病高峰年龄为 45-65 岁，发病率为每 0.445/10 万人，好发于青壮年，女性居多。NMOSD 的病因和发病机制被认为与成熟 B 细胞产生的特异性水通道蛋白 4 抗体 (AQP4 IgG) 有关，80% 的患者血清学 AQP4 IgG 呈阳性。BTK 是 B 细胞受体信号转导通路中的关键激酶，BTK 相关信号通路的异常激活可引致产生自身抗体及自身免疫性疾病。因此，具有血脑屏障穿透能力的 BTK 抑制剂奥布替尼是 NMOSD 极具潜力的新疗法。截至 2023 年 8 月，一项由研究者发起 (IIT) 的 2 期临床正在进行中，公司计划在取得 IIT 研究的初步结果后启动公司主导试验。

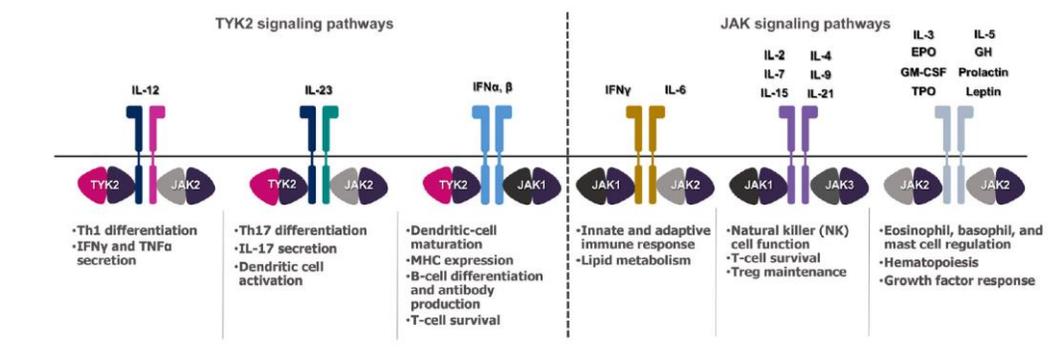
## (二)TYK2：新兴的 JAK 家族靶点，公司同时布局正构和变构抑制剂

**酪氨酸激酶 2 (TYK2) 是一种细胞内激酶，属于 JAK 激酶家族成员，是促炎信号转导的重要介质。**Janus 激酶 (JAK) 是一种细胞内非受体酪氨酸激酶家族，由四种不同亚型组成，包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。JAK1、JAK2 和 TYK2 普遍表达，JAK3 主要位于造血细胞中。JAK-STAT 通路介导 I 型和 II 型细胞因子受体下游的信号传导，在炎症和免疫过程发挥重要功能。其中，TYK2 通过调节 IL-12、IL-23 以及 I 型 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  受体下游的信号转导，在炎症性免疫疾病中起着关键作用。

**TYK2 信号传导具有特异性，靶向 TYK2 有望降低 JAK 相关毒性。**因为 JAK-STAT 在免疫调节中的重要作用，JAK 抑制剂是靶向免疫调节药物 (IMiD) 的开发重点，但靶向 JAK1/2/3 可能

严重感染、心肌梗塞、中风、淋巴瘤和其他恶性肿瘤、深静脉血栓形成、肺栓塞和动脉血栓形成的风险，相关产品均被 FDA 黑框警告。TYK2 与 JAK 家族其他成员相比，主要区别在于 TYK2 信号传导更有特异性。研究表明选择性抑制 TYK2 主要调节 IL-12、IL-23 以及 I 型 IFN-A 和 IFN-β 受体下游的信号转导（主要与皮肤病相关），同时保持其他细胞因子不受影响，所以副作用较少。另一方面，抑制 JAK2 将导致血小板减少症，抑制 JAK 会导致淋巴细胞生成严重受损，抑制 JAK3 会导致小鼠出现严重的联合免疫缺陷和危及生命的感染。因此选择性抑制 TYK2 是 IMiD 具有潜力的开发方向，可有效降低 JAK 相关毒性的风险。

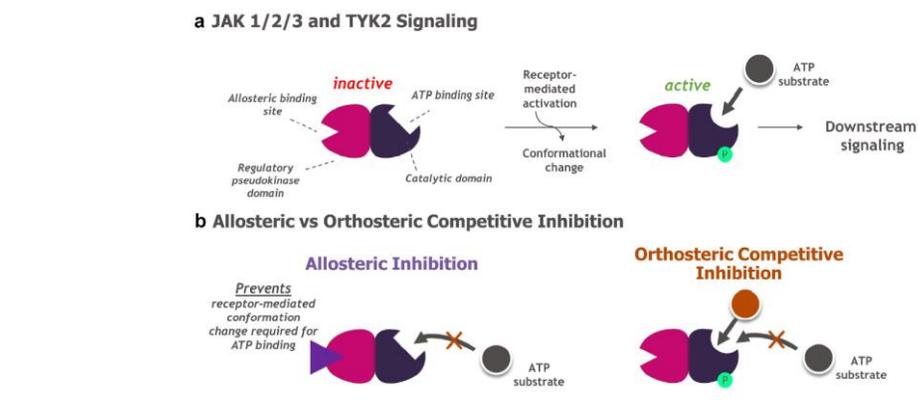
图表46: TYK2 和 JAK1/2/3 信号转导的差异



资料来源: *Dermatol Ther (Heidelb)* (2023), 太平洋证券整理

TYK2 抑制剂开发思路有两大类，靶向 JH1 的正构抑制剂和靶向 JH2 的变构抑制剂，后者可实现对 TYK2 的精确靶向以规避 JAK1/2/3 的副作用。JAK 家族蛋白均由 4 个结构域组成，分别为含有 ATP 结合位点的催化结构域（激酶结构域，JH1）和调节结构域（假激酶结构域，JH2）、FERM 和 SH2-like 结构域。当细胞因子在细胞表面结合其受体时，JAK 会发生构象变化，使 ATP 能够进入 JH1 上的结合位点，JH2 主要负调控激酶结构域的活性。JAK 家族成员间的 JH1 具有高序列同源性（尤其是 ATP 结合口袋），但是假激酶结构域在 TYK2 和 JAK1/2/3 之间具有较大差异。因此，可以通过与 TYK2 假激酶结构域特异性结合，实现 TYK2 抑制剂的高选择性。基于此，TYK2 抑制剂有两种开发思路：靶向 TYK2 JH1 的正构抑制剂，以及靶向 TYK2 JH2 的变构抑制剂。

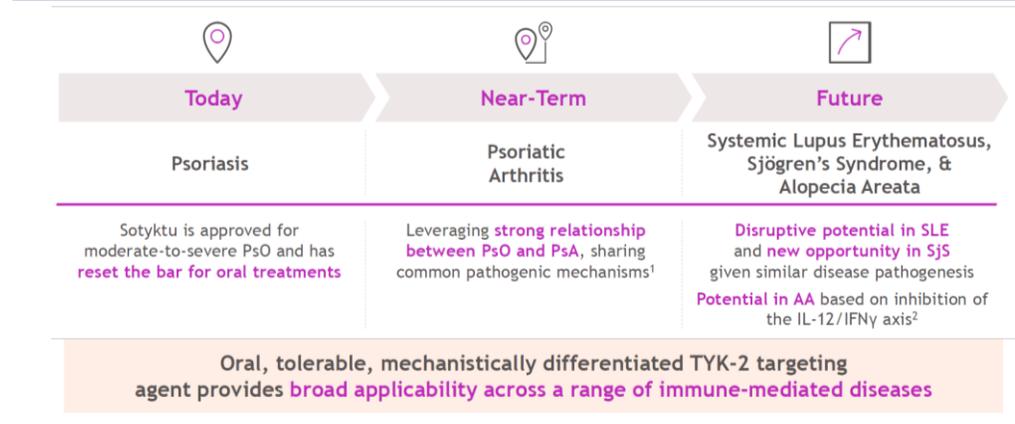
图表47：TYK2 抑制剂开发思路



资料来源：Dermatol Ther (Heidelb) (2023)，太平洋证券整理

BMS 的氟可来昔替尼是首款上市的变构 TYK2i，无 FDA 黑框警告，销售峰值预计为 40 亿美金。BMS 的氟可来昔替尼是首个上市的口服 TYK2 变构抑制剂，靶向 TYK2 假激酶结合域。临床前研究表明，氟可来昔替尼对 TYK2 具有高度选择性，对 JAK1-3 几乎没有活性。氟可来昔替尼用于银屑病的两项 3 期研究结果显示，接受氟可来昔替尼 6mg 每日 1 次治疗的患者 16 周达到 PASI 75（银屑病面积和严重程度指数 (PASI) 评分较基线至少提高 75%）比例分别为 58.7%和 53.6%，静态医师全面评估 (sPGA) 0/1 比例分别为 53.6%和 50.3%，16 周后疗效持续升高，效果显著优于对照组阿普米司特，且安全性良好。2022 年 9 月，氟可来昔替尼获美国 FDA 批准用于治疗成人中重度斑块状银屑病 (PsO)。这是首款没有黑框警告的 JAK 抑制剂，FDA 也没有要求患者首先使用生物制剂。2023 年 11 月，该款产品在中国获批上市。2023 年，氟可来昔替尼全年销售收入为 1.7 亿美元。目前，氟可来昔替尼正在进行银屑病关节炎、SLE、干燥综合症、斑秃、盘状红斑狼疮 (DLE) 等自免疾病的临床试验。此外，BMS 也在探索 TYK2 抑制剂用于 CNS 疾病的潜力。据 BMS 的指引，氟可来昔替 2029 年有望达到销售峰值 40 亿美金。

图表48: BMS 的氘可来昔替尼临床布局



资料来源: BMS, 太平洋证券整理

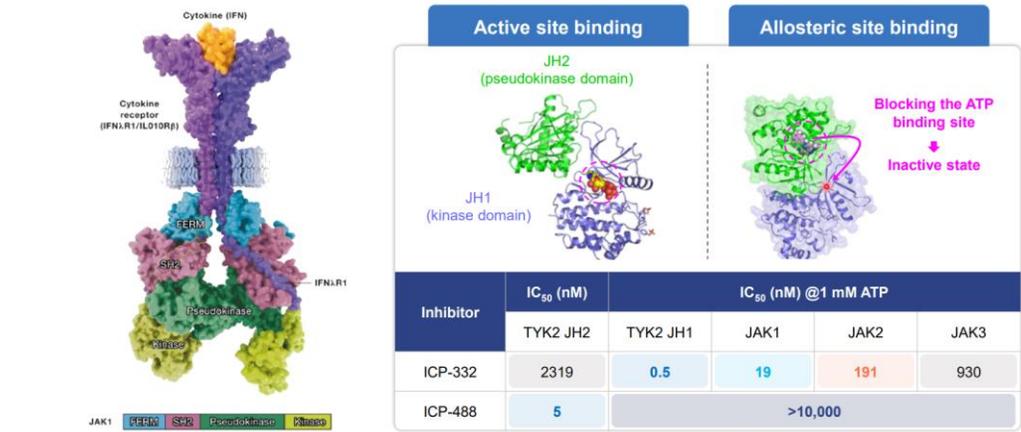
图表49: 主要 TYK2 抑制剂在研产品

产品	公司	MOA	适应症	阶段
Deucravacitinib	BMS	TYK2 JH2	中重度斑块状银屑病	获批上市 (日本/美国/中国/欧盟)
			全身性脓疱型银屑病	获批上市 (日本)
			红皮病型银屑病	获批上市 (日本)
			SLE	Ph3
			干燥综合症	Ph3
			银屑病关节炎	Ph3
			斑秃	Ph2
			盘状红斑狼疮 (DLE)	Ph2
TAK-279	武田	TYK2 JH2	CD	Ph2 失败
			MS	临床前
			斑块银屑病	Ph3
			银屑病关节炎	Ph2
BMS-986322	BMS	TYK2	UC	Ph2
			斑块银屑病	Ph2
Breprocitinib	辉瑞/Roviant	TYK2/JAK1 JH1	皮炎	Ph3
			斑块银屑病、银屑病关节炎、斑秃、化脓性汗腺炎、UC、CD	Ph2
Ropsacitinib	辉瑞/Roviant	TYK2/JAK2 JH1	轻中度AD (外用)	Ph2
ICP-332	诺诚健华	TYK2 JH1	银屑病	Ph2
ICP-488	诺诚健华	TYK2 JH2	特应性皮炎	Ph2
ESK-001	Alumis	TYK2	斑块银屑病	Ph2
VTX-958	Ventyx	TYK2	斑块银屑病, SLE, 活动性非感染性葡萄膜炎	Ph2
HS-10374	翰森	TYK2	CD, 斑块银屑病 (中止), 银屑病关节炎 (中止)	Ph2
D-2570	益方生物	TYK2	斑块银屑病	Ph2
BHV-8000	Biohaven/高光谱药	TYK2/JAK1	银屑病关节炎	Ph2
			AD, PD, MS, 预防因A $\beta$ 抗体治疗的ARIA	Ph1

资料来源: Clinical Trials, 太平洋证券整理

诺诚健华同时布局 TYK2 正构和变构抑制剂。诺诚健华同时推进两款 TYK2 抑制剂的临床研究, 分别为正构抑制剂 ICP-332 (TYK2 JH1/JAK1) 和变构抑制剂 ICP488 (TYK2 JH2)。截止目前, ICP-332 用于特应性皮炎的 2 期临床数据积极, 准备启动 3 期临床, ICP-488 用于银屑病正处于临床 2 期研究阶段。

图表50: ICP-332 和 ICP-488 的靶点选择性不同



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

### (三) ICP-332: 预计 2024 年启动特应性皮炎 3 期和白癜风 2 期临床

特应性皮炎 (AD) 是一种慢性炎症性皮肤病, 中国存量患者约 4000 万, 多发于婴儿和儿童。AD 是最常见的炎症性皮肤病之一, 婴儿和儿童的发病率最高。流行病学研究显示, 全球范围内, AD 儿童患病率为 15-20%, 成人患病率为 2-10%。根据《中国中重度特应性皮炎诊疗临床路径专家共识 (2023 版)》, 中国 AD 年龄标化患病率为 2.5%, 存量患者预计约 4000 万。尽管大多数患者的病情会随着年龄的增长而减轻, 但特应性皮炎的终生患病率为 10%-30%。

AD 疾病症状显著, 患者瘙痒频繁、持续、强烈, 在皮肤疾病负担中排名第一。AD 的临床特征是瘙痒和复发性湿疹病变, 瘙痒症状夜间明显, 小婴儿表现为烦躁和易激惹。此外, AD 人群患有特应性合并症 (哮喘、食物过敏、鼻炎等) 和非特应性合并症 (特殊感染、自身免疫疾病、肿瘤等) 的风险显著增加, 有时同一患者可能合并多种疾病, 导致患者生活质量显著下降。现有数据表明, AD 的疾病负担在所有皮肤病中排名第一, 严重影响患者身心健康。

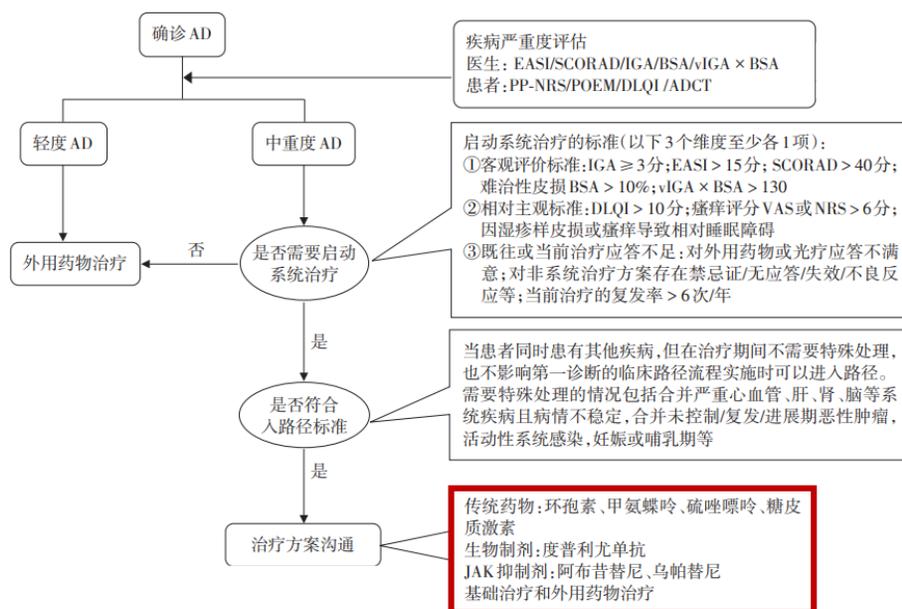
图表51: AD 严重影响患者的身心健康



资料来源: 国家医保局官网, 太平洋证券整理

中重度 AD 的 1L 系统治疗采用传统药物，生物制剂和 JAK 抑制剂常用于  $\geq 2L$  治疗。约 40% 患者为中重度 AD，对于此类患者，一线外用疗法往往不能很好地控制病情，需要启动系统治疗。根据《中国中重度特应性皮炎诊疗临床路径专家共识（2023 版）》，一线系统治疗药物主要为环孢素、甲氨蝶呤、糖皮质激素等传统药物。二线及以上的系统治疗推荐靶向疗法，包括生物制剂度普利尤单抗（IL-4R），以及口服 JAK 抑制剂乌帕替尼和阿布昔替尼。

图表52：中重度 AD 的病程管理



资料来源：《中国中重度特应性皮炎诊疗临床路径专家共识（2023 版）》，太平洋证券整理

JAK 抑制剂疗效相对更佳，起效快、用药成本更低，但存在安全性问题，被指南建议在生物制剂之后使用。

- 1) 疗效方面，JAK 抑制剂可广泛阻断不同免疫通路中与 AD 相关的促炎细胞因子（IL-4、IL-5、IL-13、IL-31、干扰素  $\gamma$ 、IL-12、IL-23、IL-17），已被验证对 AD 治疗具有很好的疗效，并且起效时间快。
- 2) 用药成本方面，口服药的月治疗费用低于生物制剂。根据产品标价，度普利尤单抗患者月治疗费用为 1.33 万元，两款口服 JAK 抑制剂（乌帕替尼和阿布昔替尼）为 0.68 万元。
- 3) 安全性方面，两款 JAK 抑制剂均被 FDA 增加了黑框警告，注明该类物质增加血栓栓塞、恶性肿瘤、主要不良心血管事件、严重感染和死亡的风险。
- 4) 在中国和美国的 AD 用药指南中，度普利尤单抗作为中重度 AD 的二线用药的推荐疗法，适

用范围为6个月及以上儿童和成人。JAK抑制剂乌帕替尼和阿布昔替尼受其安全性限制，更多用于患者病情程度偏重或经其他系统治疗（生物制剂等）难以控制的中重度AD患者。

图表53：已上市或者NDA阶段的AD治疗药物比较

MOA	产品	公司	状态	给药方式	黑框警告	研究名称	治疗方案	治疗时间	EASI-75 (%)	EASI-90 (%)	
IL-4Ra	Dupilumab 度普利尤单抗	赛诺菲	2017.03 FDA批准 2020.05 NMPA批准	皮下注射		SOLO 1	Dupilumab 300 mg 安慰剂	16.00	51.30 14.70	35.70 7.60	
						SOLO 2	Dupilumab 300 mg 安慰剂		44.20 11.90	30.00 7.20	
	CM310	康诺亚	2023.12 NDA获NMPA受理	皮下注射		CM310AD005 (Ph3)	CM310 600-300mg 安慰剂	16.00	66.90 25.80		
	IL-13	Tralokinumab 曲洛金单抗	LEO Pharma	2021.12 FDA批准 2022.04 NMPA批准	皮下注射		ECZTRA 1	Tralokinumab 300 mg 安慰剂	16.00	25.00 12.70	14.50 4.10
ECZTRA 2							Tralokinumab 300 mg 安慰剂		33.20 11.40	18.30 5.50	
Lebrikizumab		礼来	欧洲获批 2023.10,因第三方制造问题被FDA拒绝	皮下注射		Advocate 1	Lebrikizumab 250-500mg 安慰剂	16.00	58.80 16.20	38.30 9.00	
						Advocate 2	Lebrikizumab 250-500mg 安慰剂		38.30 9.00	30.70 9.50	
JAK抑制剂		Upadacitinib 乌帕替尼	艾伯维	2022.01 FDA批准 2022.02 NMPA批准	口服	FDA黑框警告	Measure Up 1	Upadacitinib 30 mg Upadacitinib 15 mg 安慰剂	16.00	79.70 69.60 16.30	65.80 53.10 8.10
							Measure Up 2	Upadacitinib 30 mg Upadacitinib 15 mg 安慰剂		72.90 60.10 13.30	58.50 42.40 5.40
	Abrocitinib 阿布昔替尼	辉瑞	2022.01 FDA批准 2022.04 NMPA批准	口服	FDA黑框警告	JADE MONO-1	Abrocitinib 200 mg Abrocitinib 100 mg 安慰剂	12.00	62.70 39.70 11.80	38.60 18.60 5.30	
						JADE MONO-2	Abrocitinib 200 mg Abrocitinib 100 mg 安慰剂		61.00 44.50 10.40	37.70 23.90 3.90	
	Baricitinib 巴瑞替尼	礼来/Incyte	2020.10 欧盟获批	口服	FDA黑框警告 (针对适应症为类风湿性关节炎、斑秃以及新冠)	BREEZE-AD1	Baricitinib 4 mg Baricitinib 2 mg 安慰剂	16.00	24.80 18.70 8.80	16.00 10.60 4.80	
						BREEZE-AD2	Baricitinib 4 mg Baricitinib 2 mg 安慰剂		21.10 17.90 6.10	13.00 8.90 2.50	
						BREEZE-AD5	Baricitinib 2 mg 安慰剂		29.50 8.20	20.50 3.40	
	Ivarmacitinib 艾玛昔替尼	恒瑞医药	2023.06 NDA受理	口服		QUARTZ3	艾玛昔替尼 8mg 艾玛昔替尼 4mg 安慰剂	16.00	66.10 54.00 12.60		
	ICP-332	诺诚健华	Ph2	口服		Ph2	ICP-332 120mg ICP-332 80mg 安慰剂	4.00	64.00 64.00 8.00	44.00	

资料来源：公司官网，药品说明书，PubMed，太平洋证券整理

图表54：国内部分已上市 AD 疗法用药成本比较

产品	公司	中国获批时间	规格	用量	上市价格(元)	医保前月治疗费用(万元)	是否进入医保	医保中标价(元)	医保后月治疗费用(万元)
乌帕替尼	艾伯维	2022.02	15mg*28	成人和儿童(≥12岁), 15mg, 每日一次	6315	0.68	√	2086.00	0.22
阿布昔替尼	辉瑞	2022.04	100mg*14	成人和儿童(≥12岁), 每次100mg, 每日一次	3150	0.68		1092.00	0.23
度普利尤单抗	赛诺菲	2020.05	300mg/2ml*1支	成人, 初始剂量为600mg, 之后300mg Q2W	6666	1.33	√	2780.80	0.56
				儿童(6个月-17岁), 根据体重和年龄用药剂量存在差异, 粗略计算为300mg Q4W		0.67	√		0.28

资料来源：药品说明书，国家医保局，太平洋证券整理

**辉瑞外用 TYK2/JAK1 抑制剂 Brepocitinib，可安全性有效改善轻中度 AD 患者的皮损症状。**

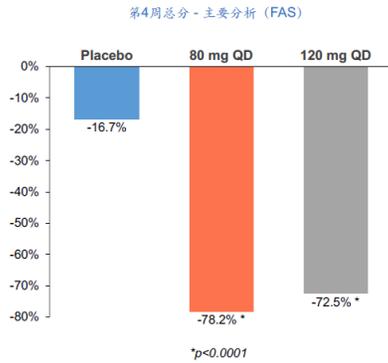
Brepocitinib 是辉瑞的一款 TYK2/JAK1 抑制剂，现由 Priovant（辉瑞和 Roivant 成立的合资公司）进行开发。Brepocitinib 已完成了一项用于轻中度 AD 的 Ph2b 研究，并达到主要临床终点。临床结果显示，在第 6 周时，与对照组相比，brepocitinib 1%组的 EASI 总分较基线显著降低，每日一次用药降低幅度为 70% vs 44.4%，每日 2 次用药降低幅度为 75% vs 47.6%。而且 AE 发生率没有剂量依赖趋势，也没有严重 TEAE 或死亡事件。

**诺诚健华的口服 TYK2/JAK1 抑制剂 ICP-332，即将启动全球中重度 AD 患者的 3 期临床。**

ICP-332 是诺诚健华自主研发的一款高选择性的口服 TYK2 抑制剂，对 TYK2 具有强效抑制活性，对 JAK2 的选择性高达约 400 倍，可减低因 JAK2 抑制所致贫血不良反应。ICP-332 将用于治疗银屑病、特应性皮炎等 T 细胞相关免疫性疾病。公司预计 2024 年在中国启动 AD 的 3 期和白癜风 2 期临床，并启动美国临床。

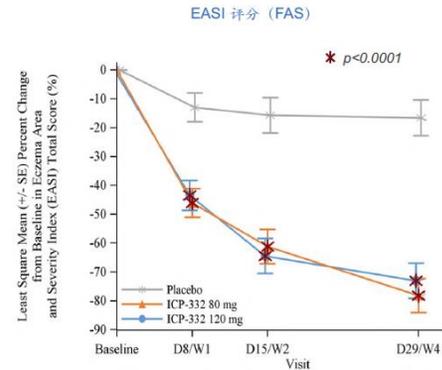
**ICP-332 的 2 期临床中，患者的 EASI 评分较基线显著改善。**2023 年 12 月，公司宣布 ICP-332 治疗中重度 AD 的 2 期研究达到主要终点。该研究入组 75 名患有中重度 AD 成年受试者，随机入组 80mg QD 治疗组、120mg QD 治疗组和安慰剂组（各 25 名），患者接受了 4 周的治疗和 28 天的安全性随访。研究显示，80mg QD 和 120mg QD 两个剂量组中，由医生评估的湿疹面积和严重程度指数（EASI）评分较基线变化分别达到 78.2%和 72.5%，与安慰剂组的 16.7%相比，具备显著的统计学差异。

图表55: ICP-332 相较于基线的 EASI 变化 (4周)



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

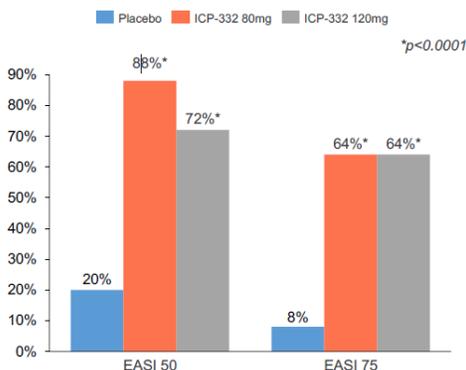
图表56: ICP-332 相较于基线的 EASI 曲线 (4周)



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

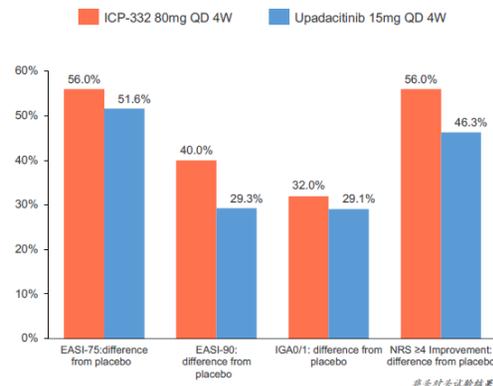
2 期临床显示 ICP-332 具有和乌帕替尼相当的临床疗效。ICP-332 的 2 期临床所有分析中都展现出显著疗效。治疗 4 周后, 在 80mg QD 和 120mg QD 两个剂量组中。在每日一次 80 毫克和 120 毫克两个剂量组中, EASI 75 分别达到 64%和 64%, 与安慰剂组的 8%相比, 具备显著的统计学差异 (p<0.0001)。在 80mg QD 组中, 与安慰剂组相比, EASI 75 改善 56%, EASI 90 改善 40%, (IGA) 0/1 改善 32%, 瘙痒严重程度数字评分量表 (NRS) ≥4 改善 56%, 具备显著的统计学差异 (p<0.01)。在与乌帕替尼非头对头比较中, ICP-332 显示出更佳的治疗效果。

图表57: ICP-332 第四周 EASI 50 和 EASI 75



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

图表58: ICP-332 与乌帕替尼用药四周比较

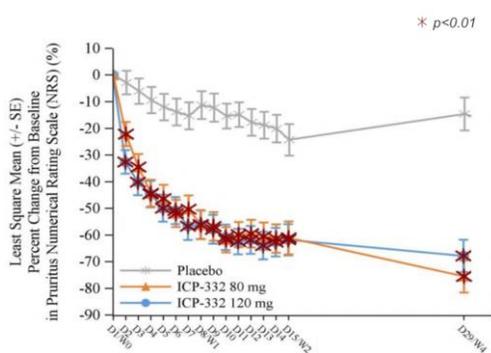


资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

ICP-332 可更快缓解患者的瘙痒, 提高患者生活质量。瘙痒是特异性皮炎的典型特征, 约 62.9% 的中重度 AD 患者报告每天瘙痒 12 小时或更长时间。NRS (numerical rating scale) 是一个患者评估瘙痒程度的主观指标, 临床试验中一般采取峰值瘙痒数字评定量表 (PP-NRS) 或者最严重瘙痒

数值评定量表 (WP-NRS) 进行衡量。ICP-332 的 2 期研究中显示，80 毫克和 120 毫克剂量组中，接受药物治疗的患者从第 2 天起，瘙痒严重程度和频率均得到快速改善，具备显著的统计学差异 ( $p < 0.01$ )，并且持续改善至治疗结束。与其他获批产品相比，可更快的改善瘙痒。此外，患者接受 ICP-332 治疗，生活质量指数较基线显著提高(DLQI)。

图表59: ICP-332 改善瘙痒指数 (NRS)



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

图表60: ICP-332 显著提高患者生活质量指数(DLQI)

	Placebo (N=25)	ICP-332 80mg (N=25)	ICP-332 120mg (N=25)
D8/W1	-3.3(-4.8,-1.9)	-6.5(-8.0,-5.1)	-6.8(-8.4,-5.3)
	p-value	<b>0.0027</b>	<b>0.0018</b>
D15/W2	-2.2(-4.2,-0.2)	-8.7(-10.7,-6.7)	-7.9(-9.9,-5.9)
	p-value	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0002</b>
D29/W4	-1.2(-3.3,0.9)	-10.8(-12.8,-8.8)	-8.9(-11.0,-6.8)
	p-value	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>

资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

图表61: PNRs 数据显示, ICP-332 改善 AD 瘙痒能力更强

药物	治疗时间	EASI-75 (%)	EASI-90 (%)	P-NRS (%)
ICP-332 80mg	4w	64.0	44.0	70-80
Upadacitinib 15 mg	4w	71.7	40-45	60.4
Dupilumab 300 mg	4w	31.7	15-20	32.4
Abrocitinib 100mg	12w	39.7	24.0	45.2

资料来源: 公司公告, NEJM, JAMA, 太平洋证券整理

附注: 1) 与基线比较; 2) ICP-332、Upa 和 Dupi 为 WP-NRS, Abro 为 PP-PNRS

ICP-332 的安全性良好。ICP-332 在 AD 患者中安全性及耐受性良好，所有 TRAE 均为轻度或中度，两个治疗组的总体不良事件发生率均与安慰剂组相当。此外，ICP-332 未展现任何类似于乌帕替尼黑框警告提示的不良事件。

图表62：ICP-332 安全性良好

安全性	ICP-332 80mg	Upadacitinib 15 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 100mg
All TEAEs (%)	76	72.80	65.00	62.70
Severe (%)	0	7.30	4.20	
Serious (%)	0	2.90	1.20	3.20
导致停药的TEAEs (%)	0	2.00	1.20	

资料来源：公司公告，NEJM，JAMA，太平洋证券整理

图表63：ICP-332 销售收入测算

	单位	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
<b>经POS调整的中国销售收入</b>	<b>亿 RMB</b>	<b>1.12</b>	<b>3.78</b>	<b>5.49</b>	<b>7.18</b>	<b>8.87</b>	<b>8.87</b>	<b>8.78</b>
成功率	POS							
中重度AD	70%	1.12	3.78	5.49	7.18	8.87	8.87	8.78
<b>中国市场</b>								
<b>AD</b>								
AD患者人数	亿	0.37	0.37	0.38	0.38	0.39	0.39	0.39
患病率	%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%
<b>中重度AD患者</b>	<b>亿</b>	<b>0.15</b>	<b>0.15</b>	<b>0.15</b>	<b>0.15</b>	<b>0.15</b>	<b>0.16</b>	<b>0.16</b>
中重度AD比例	%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
2L系统治疗的患者	万	742	750	757	765	772	780	788
比例	%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
接受JAK抑制剂治疗成人患者	万	45	75	91	107	116	117	118
渗透率	%	6%	10%	12%	14%	15%	15%	15%
<b>接受ICP-332治疗患者</b>	<b>万</b>	<b>0.13</b>	<b>1.12</b>	<b>1.64</b>	<b>2.25</b>	<b>2.78</b>	<b>2.93</b>	<b>2.90</b>
市占率	%	0.3%	1.5%	1.8%	2.1%	2.4%	2.5%	2.5%
月治疗费用	万	1.00	0.40	0.40	0.38	0.38	0.36	0.36
YOY	%		-60%		-5%		-5%	
<b>全疗程治疗费用</b>	<b>万</b>	<b>12.00</b>	<b>4.80</b>	<b>4.80</b>	<b>4.56</b>	<b>4.56</b>	<b>4.33</b>	<b>4.33</b>
<b>ICP-332收入</b>	<b>亿 RMB</b>	<b>1.60</b>	<b>5.40</b>	<b>7.85</b>	<b>10.25</b>	<b>12.68</b>	<b>12.67</b>	<b>12.54</b>
YOY	%		237%	45%	31%	24%	0%	-1%

资料来源：太平洋证券整理

#### (四)ICP-488：预计 2024 年完成银屑病 2 期临床入组

中国银屑病存量患者约 660 万，斑块银屑病患者约占 51%。银屑病是一种遗传与环境共同作用诱发的免疫介导的慢性、复发性、炎症性、系统性疾病。银屑病可合并系统疾病，甚至导致残疾，严重影响患者的生活质量。银屑病类型包括斑块银屑病 (PsO)、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、以及关节病型银屑病 (PsA)。斑块状银屑病是最常见的类型，其特征为反复发作的边界清晰的红斑、鳞屑性斑块，大小各异且融合。根据流行病学数据，银屑病的全球患病率 2-3%。中国人群中，银屑病的患病率为 0.47%，其中，斑块状银屑病患者约占 51%，归类为中重度银屑病的患者占比 57.3%。银屑病可发于任何年龄，男女患病率接近，约 2/3 的患者在 40 岁以前发病。

生物制剂和口服靶向药是中重度银屑病系统治疗的 SOC，前者依从性不佳且成本高昂，后者

存在选择限制和安全担忧。临床中仍然需要具有更好疗效、更低毒性和成本的口服药物。

- 1) 根据《中国银屑病指南 2023》，中重度银屑病使用系统治疗，优先选择维 A 酸类药物、甲氨蝶呤、环孢素等传统药物，对传统系统性药物治疗效果欠佳的患者，选择生物制剂和口服靶向药的治疗。
- 2) 生物制剂方面，依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、司库奇尤单抗等是目前治疗银屑病最有效的选择之一，但是存在明显的局限性，例如给药途径不方便、疗效随着时间的推移而减弱，且临床上对因免疫原性导致的疗效衰减存在顾虑，以及成本高昂。
- 3) 口服药方面，非 JAK 家族靶点仅阿普米司特 (PDE4) 获批用于斑块银屑病和银屑病关节炎，且疗效相对有限。以 JAKi 为主的小分子口服限于银屑病关节炎，并存在安全性问题。一项对银屑病和银屑病关节炎的跨国研究显示，57%使用传统口服治疗的患者、以及 45%使用生物制剂的患者因为药物安全性、耐受性或有效性问题而停止治疗。

图表64：已上市或者 NDA 阶段的银屑病治疗药物

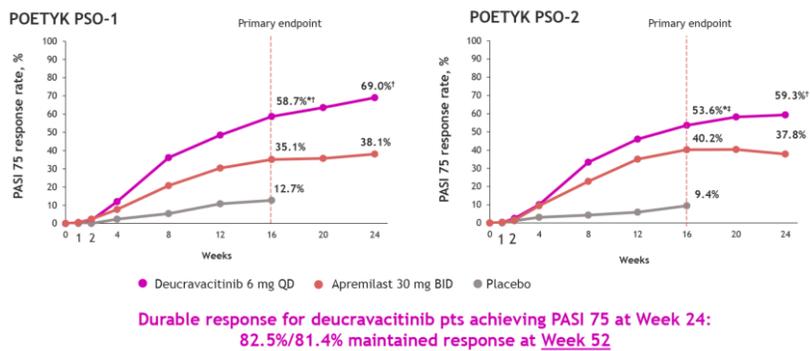
产品	公司	靶点	给药方式	适应症	临床阶段
Apremilast (阿普米司特)	安进/新基	PDE4	口服	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
托法替布 (tofacitinib)	辉瑞	JAK1/JAK3	口服	银屑病关节炎	获批上市 (美国)
乌帕替尼 (upadacitinib)	艾伯维	JAK1	口服	银屑病关节炎	获批上市
氟可来昔替尼 (Deucravacitinib)	BMS	TYK2	口服	斑块银屑病	获批上市
依那西普 (etanercept)	安进	TNF-α	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
培塞利珠单抗 (certolizumabpegol)	UCB	TNF-α	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
戈利木单抗 (golimumab)	强生	TNF-α	皮下注射	银屑病关节炎	获批上市
英夫利昔单抗 (infliximab)	强生	TNF-α	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
阿达木单抗 (adalimumab)	艾伯维	TNF-α	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
阿达木单抗生物类似药	多家公司	TNF-α	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
乌司奴单抗 (ustekinumab)	强生	IL-12/23	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
古塞奇尤单抗 (guselkumab)	强生	IL-23p19	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
替拉珠单抗 (tildrakizumab)	Sun Pharmaceutical	IL-23p19	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市 (美国)
瑞莎珠单抗 (risankizumab)	艾伯维	IL-23p19	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市 (美国)
司库奇尤单抗 (secukinumab)	诺华	IL-17A	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
依奇珠单抗 (ixekizumab)	礼来	IL-17A	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
布罗利尤单抗 (brodalumab)	协和麒麟	IL-17R	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市
GR1501	智翔金鹰	IL-17A	皮下注射	斑块银屑病	NDA获NMPA受理 (2023. 03)
SHR-1314	恒瑞医药	IL-17A	皮下注射	斑块银屑病	NDA获NMPA受理 (2023. 04)
bimekizumab	UCB	IL-17F/IL-17A	皮下注射	斑块银屑病, 银屑病关节炎	获批上市 (美国)
netakimab	Biocad	IL-17A	皮下注射	斑块银屑病	获批上市 (美国)
佩索利单抗 (spesolimab)	BI	IL-36受体	皮下注射	泛发性脓疱型银屑病	获批上市

资料来源：药品说明书，CDE，太平洋证券整理

以氟可来昔替尼为代表的 TYK2i 有望实现银屑病治疗中安全与有效的平衡。TYK2 介导 IL-23 等参与银屑病发病机制的细胞因子的信号转导，而且 TYK2 抑制产生其他免疫相关疾病的风险较低，而且具有口服给药的优势，能够增加患者的依从性。与目前可用的口服治疗药物相比，如阿普司特和 JAKs 抑制剂相比，TYK2 抑制剂有望实现安全性与有效性的平衡。BMS 的 TYK2 变构抑制剂氟可来昔替尼，2022 年 9 月获美国 FDA 批准用于治疗成人中重度斑块状银屑病，两项

3期研究结果显示，接受氘可来昔替尼 6mg 每日 1 次治疗的患者 16 周达到 PASI 75 比例分别为 58.7%和 53.6%，静态医师全面评估（sPGA）0/1 比例分别为 53.6%和 50.3%，16 周后疗效持续升高，效果显著优于对照组阿普米司特，且安全性良好。

图表65：BMS 的氘可来昔替尼两项 3 期研究结果

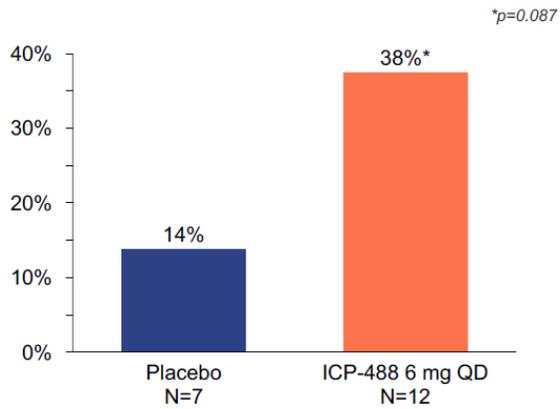


资料来源：BMS，太平洋证券整理

ICP-488 是诺诚健华的自主研发的 TYK2 变构抑制剂，正在进行银屑病的 2 期临床。ICP-488 是一种强效的高选择性 TYK2 变构抑制剂，通过高度特异性结合 TYK2 JH2 结构域，阻断 IL-23、IL-12 和 I 型干扰素等炎性细胞因子的信号转导，从而抑制自身免疫性疾病和炎症性疾病的病理过程。公司拟开发 ICP-488 用于治疗自免疾病，如银屑病、银屑病关节炎、SLE、LN 和 IBD 等。目前，ICP-488 针对银屑病患者的 2 期临床研究正在进行中，2024 年 1 月完成首例患者给药，预计 2024 年底完成患者入组并获得顶线数据。

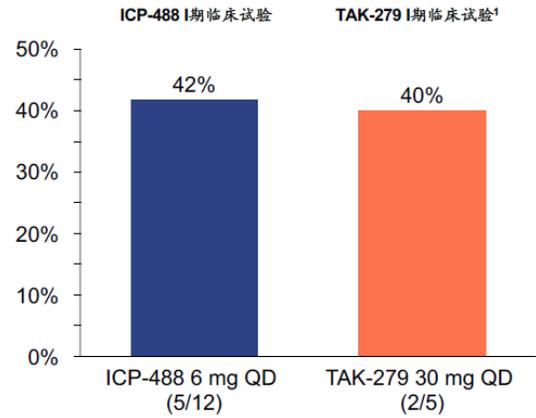
ICP-488 在 1 期临床中展现出良好的 PK 数据、安全性和有效性数据。公司已完成 ICP-488 的随机、双盲、安慰剂对照、平行、单次和多次递增剂量的 I 期临床试验。在健康人群中，单剂量爬坡中，ICP-488 血浆暴露量呈现剂量依赖性。多剂量爬坡中未观察到 ICP-488 的药物蓄积。在接受治疗 4 周的患者中，每日一次 6 毫克剂量组中，PASI 评分较基线变化百分比比较安慰剂组（13.8%）相比改善了 23.7%，具有统计学意义。6 毫克组 PASI 50 的应答率较安慰剂组（0%）改善 42%。所有的 TEAE 和 TRAE 均为轻度或中度，ICP-488 治疗组和安慰剂组的发生率相当。

图表66: PASI 评分较基线变化



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

图表67: PASI 50 缓解率 (去除对照)



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

#### 四、 实体瘤：NTRKi 和 FGFRi 处于国内第一梯队

##### (一) ICP-723：克服一代 NTRKi 耐药，年底递交 NDA

NTRK 基因融合是实体瘤中罕见的致癌驱动因素，东亚人群中 NTRK 融合阳性比例为 0.4%。神经生长因子受体酪氨酸激酶（NTRK）基因融合是实体瘤中罕见的致癌驱动因素。NTRK 基因 1/2/3 分别编码原肌球蛋白受体激酶（TRK）A/B/C。引起 NTRK 基因融合的染色体间重排可导致 TRK 蛋白的组成型激活，然后通过激活细胞生长途径充当致癌驱动因素。NTRK 基因融合阳性发生在约 0.3% 的实体瘤中，在东亚人群中比例为 0.4%。在成人中，NTRK 融合阳性癌症的患病率最高的是唾液腺癌（2.43%）、软组织肉瘤（1.27%）和甲状腺癌（1.25%）。在儿童中，患病率最高的是孤立性纤维瘤（50%）、唾液腺癌（37.50%）、乳腺肿瘤（25%）和甲状腺肿瘤（20%）。

国内有两款一代 NTRK 靶向药上市，二代 NTRKi 尚未获批。目前，针对 NTRK 基因融合实体瘤患者，全球仅 2 款产品获批上市，为第一代 NTRK 抑制剂拉罗替尼和恩曲替尼，均已在中国获批，并且后者在 2023 年纳入国家医保目录。根据 Wind 医药数据库，恩曲替尼 2022/2023 年样本医院中销售收入 3.7/390 万元。第二代 NTRK 抑制剂中，再鼎/BMS 的瑞普替尼用于治疗 NTRK 基因融合晚期实体瘤于 2023 年 9 月获 CDE 的 BTM 认定，FDA 的 PDUFA 时间为 2024 年 6 月。

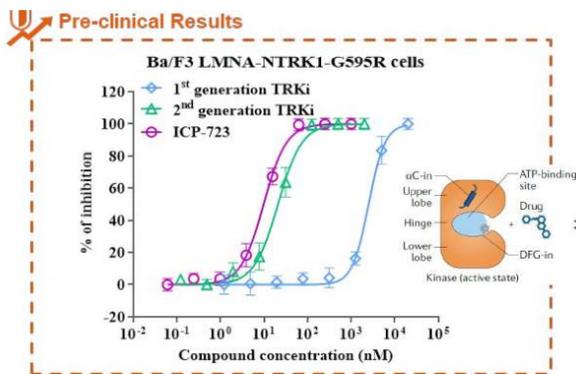
ICP-723 能够克服一代 NTRKi 的获得性耐药，观察到 80-90% 的 ORR，年底递交 NDA。ICP-723 是诺诚健华开发的第二代泛 NTRK 抑制剂，临床前研究证明，ICP-723 可克服第一代产品的获得性耐药。ICP-723 在中国进行一项针对 NTRK 基因融合阳性的晚期实体瘤的成人和青少年（12 岁+）患者的 2 期注册性临床试验，计划 2024 年末或 2025 年初递交 NDA。截止目前，已观察到 80-90% 的 ORR，高于拉罗替尼（ORR 69%）和恩曲替尼（ORR 74%）。此外，针对儿科人群（2 ≤ 年龄 ≤ 12）的 IND 申请也于 2023 年 7 月获 CDE 批准，儿科患者正在入组中，1 名达到 PR。

图表68：部分 NTRK 靶向药物在研产品

产品	公司	适应症	阶段
拉罗替尼	拜耳	携带NTRK基因融合的成人和儿童患者	FDA批准, NMPA批准
恩曲替尼	罗氏	ROS1阳性的NSCLC成年患者, NTRK融合阳性、初治后疾病进展或无标准治疗的成人或儿童实体瘤患者	FDA批准, NMPA批准
瑞普替尼	再鼎/BMS	携带NTRK基因融合的成人和儿童患者	PDUFA 2024年6月15日
ICP-723	诺诚健华	携带NTRK基因融合的晚期实体瘤或原发性中枢神经系统肿瘤	Ph2 关键注册临床
泰来替尼	信达/葆元医药	携带NTRK1、NTRK2、NTRK3融合基因的不分瘤种的实体瘤	Ph2
TL118	韬略生物	NTRK融合基因阳性的晚期肿瘤	Ph2
CG001419	睿跃生物	NTRK基因融合、NTRK基因点突变和NTRK基因扩增或过表达晚期/转移性成人实体瘤	Ph1/2
HS301	瀚晖	NTRK或ROS1或ALK基因融合和突变的局部晚期/转移性实体瘤	Ph1/2
XZP-5955	轩竹生物	NTRK或ROS1融合和突变的局部晚期/转移性实体瘤	Ph1/2
TL139	韬略生物	携带NTRK、ROS1或ALK融合基因阳性的局部晚期或转移性肿瘤	Ph1/2
FCN-011	复创医药	NTRK基因融合阳性实体瘤患者治疗	Ph1/2
VC004	威凯尔	NTRK基因融合阳性实体瘤	Ph1/2
TY2036 (LZ001)	丽珠/同源康	携带NTRK1/2/3、ROS1或ALK基因融合的晚期实体瘤(包括原发性CNS肿瘤)	Ph1
HG030	先导药物	成人晚期实体瘤	Ph1
FCN-098	复创/复尚 / 源创	NTRK基因融合阳性或存在TRK激酶区突变的患者	Ph1
TQB3811	正大天晴/塞林泰	晚期恶性实体瘤	Ph1
SIM1803-1A	先声东元	NTRK、ROS1和ALK融合基因突变的局部晚期/转移性实体瘤患者	Ph1
TQB3558	正大天晴/塞林泰	NTRK基因融合阳性实体瘤	Ph1
TL118	韬略生物	NTRK基因融合的晚期恶性实体瘤	Ph1
BPI-28592	贝达	NTRK基因变异的局部晚期或复发/转移性的实体瘤	Ph1

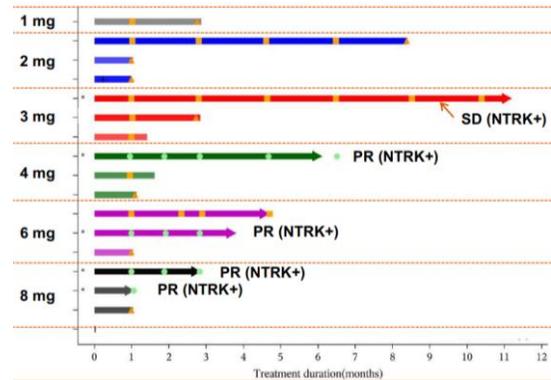
资料来源: Clinical Trails, 太平洋证券整理

图表69：ICP-723 可克服一代 NTRKi 产生的耐药性



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

图表70：ICP-723 早期临床数据良好



资料来源: 公司官网, 太平洋证券整理

图表71：ICP-723 销售收入测算

	单位	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
经POS调整的中国销售收入	亿 RMB	0.28	0.90	1.76	2.76	4.13	4.52	4.42	4.25	4.15
POS	90%									
<b>NTRK基因融合阳性实体瘤</b>										
NTRK基因融合阳性实体瘤患病人数	万	4.31	4.35	4.40	4.44	4.49	4.53	4.58	4.62	4.67
NTRK阳性比例	%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
YOY	%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
接受NTRK抑制剂治疗患者	万	0.22	0.35	0.48	0.62	0.76	0.91	0.92	0.92	0.93
渗透率	%	5%	8%	11%	14%	17%	20%	20%	20%	20%
接受ICP-723治疗患者	万	0.01	0.05	0.10	0.17	0.25	0.29	0.28	0.29	0.28
市占率	%	3%	15%	21%	27%	33%	32%	31%	31%	30%
月治疗费用	万	4.00	1.60	1.60	1.52	1.52	1.44	1.44	1.37	1.37
YOY	%		-60%		-5%		-5%		-5%	0%
年治疗费用	万	48.00	19.20	19.20	18.24	18.24	17.33	17.33	16.46	16.46
收入	亿 RMB	0.31	1.00	1.95	3.06	4.59	5.02	4.92	4.72	4.61
YOY	%		223%	94%	57%	50%	9%	-2%	-4%	-2%

资料来源：太平洋证券整理

## (二)ICP-192：胆管癌治疗领域进度居前的 FGFR 抑制剂

中国 FGFRm 胆管癌每年新发患者约 4 万人，1L 治疗为化疗，2L 治疗采取 FGFR 抑制剂。FGFR（成纤维细胞生长因子受体）是受体酪氨酸激酶的亚族之一，FGFR 包括 FGFR1/2/3/4 四种亚型。FGFR 信号失调会导致肿瘤细胞的增殖及转移。FGFR 突变发生于约 7.1% 的实体瘤患者，尿路上皮癌、胆管癌（CCA）中 FGFR 突变占比分别约为 32%、25%。CCA 是一组起源于胆道上皮的多种恶性肿瘤，约占所有胃肠道系统恶性肿瘤的 3%。根据原发部位，CCA 通常分为三种：肺门周 CCA（pCCA）、远端 CCA（dCCA）以及肝内 CCA（iCCA）。根据流行病学研究，中国的 CCA 年龄标准化发病率约为 10/10 万人。基于此，我们预测中国每年 FGFR 突变 CCA 新发患者约 4 万人。根据治疗指南，FGFRm CCA 一线治疗 SOC 是吉西他滨和顺铂为基础的化疗，二线治疗时再使用 FGFR 抑制剂。

国内仅一款 FGFRi 获批 2L CCA，在研产品中诺诚健华的 ICP-192 进度居前。截止目前，全球共有四款泛 FGFR 抑制剂上市，其中三款获批用于二线治疗 CCA，分别佩米替尼、英菲格拉替尼、福巴替尼。国内方面，仅佩米替尼于 2022 年 4 月获 NMPA 批准用于 FGFR2 融合重排 CCA 患者的二线治疗。在研产品中，诺诚健华的新型泛 FGFR 抑制剂进度较快，目前正在进行一项胆管癌的注册性二期临床试验。

图表72：部分 FGFR 抑制剂在研管线

产品	作用靶点	公司	在研阶段	适应症
厄达替尼	FGFR1/2/3/4	强生	FDA批准, NMPA受理NDA	伴有易感性FGFR3或FGFR2突变的尿路上皮癌二线治疗
佩米替尼	FGFR1/2/3/4	Incyte/信达	FDA批准, NMPA批准	携带FGFR2融合或重排、不能手术切除的胆管癌二线治疗
英菲格拉替尼	FGFR1/2/3/4	联拓生物/BridgeBio	2021.05 FDA批准	携带FGFR2融合或重排、不能手术切除的胆管癌二线治疗
福巴替尼	FGFR1/2/3/4	Taiho	2022.10 FDA批准	携带FGFR2融合或重排、不可切除肝内胆管癌 (iCCA) 二线治疗
Rogaratinib	FGFR1/2/3/4	拜耳	Ph3	尿路上皮癌
bemarituzumab	FGFR2b	再鼎医药	Ph2	胃和胃食管交界处癌
ICP-192	FGFR1/2/3/4	诺诚健华	Ph2	尿路上皮癌、胆管癌
HMPL-453	FGFR1/2/3	和黄医药	Ph2	二线FGFR2基因融合型肝内胆管癌
ABSK091 (AZD4547)	FGFR1/2/3	和誉生物/阿斯利康	Ph2	尿路上皮癌
SY-4798	FGFR4	首药控股	Ph2	实体瘤
3D185 (HH185)	FGFR1/2/3	思路迪医药	Ph2	肿瘤、肺纤维化
BLU-554	FGFR4	基石药业	Ph2	肝细胞癌
BPI-17509	FGFR1/2/3	贝达药业	Ph2	实体瘤
ABSK011	FGFR4	和誉生物	Ph2	肝细胞癌
BAL087	FGFR1/2/3	Basilea/ArQule	Ph2	肝内胆管癌、尿路上皮癌、胃癌
TA-46	FGFR3	拜耳	Ph2	软骨发育不全
Debio-1347	FGFR1/2/3	Debiopharm	Ph2	实体瘤
RLY-4008	FGFR2	Relay	Ph2	携带 FGFR2 融合或重排的晚期胆管癌患者
E7090	FGFR1/2/3	卫材	Ph2	胆管癌
BPI-43487	FGFR4	贝达药业	Ph1	肝细胞癌、胆管细胞癌等实体瘤

资料来源：Clinical Trials，太平洋证券整理

诺诚健华的泛 FGFR 抑制剂 ICP-192 二线治疗 CCA 的 ORR 为 52.9%，优于上市产品。临床前数据显示，ICP-192 可克服第一代可逆 FGFR 抑制剂的获得性耐药。2023 年 1 月，公司展示了 ICP-332 在 CCA 患者中的 IIa 期剂量扩展研究的数据。17 名可评估患者，中位随访时间为 5.57 个月，ORR 为 52.9%，DCR 为 94.1%，mPFS 为 6.93 个月。无患者因 TRAE 而停止治疗，亦无出现与治疗相关的死亡。与其他已批准的 FGFR 抑制剂相比，ICP-332 在曾接受过治疗的 CCA（其中包含 FGR2 基因融合或重排）的患者中的安全和耐受性良好，反应率高。公司已于 2023 年上半年在中国启动 ICP-192 注册性 2 期临床试验。

图表73：ICP-192 与已上市选择性 FGFR 抑制剂在 CCA 的疗效比较

产品	公司	在研阶段	ORR (%)	mDoR (月)	mPFS (月)
佩米替尼	Incyte/信达	FDA批准, NMPA批准	35.5	9.1	6.9
英菲格拉替尼	联拓生物/BridgeBio	FDA批准	23.0	5.0	7.3
福巴替尼	Taiho	FDA批准	42.0	9.7	9.0
ICP-192	诺诚健华	Ph2关键注册临床	52.9		6.9

资料来源：ASCO，药品说明书，太平洋证券整理

图表74：ICP-192 销售收入测算

	单位	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
经POS调整的中国销售收入	亿 RMB	0.44	1.15	2.18	2.80	3.64	3.49	3.53
POS	80%							
中国市场								
新发胆管癌患者	万	14.82	14.97	15.12	15.27	15.42	15.58	15.73
YOY	%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
FGFR突变胆管癌患者	万	3.70	3.74	3.78	3.82	3.86	3.89	3.93
FGFR突变占比	%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
2L接受FGFR抑制剂治疗患者	万	0.67	0.86	0.98	1.11	1.23	1.25	1.26
FGFR渗透率	%	18%	23%	26%	29%	32%	32%	32%
2L接受ICP-192治疗患者	万	0.02	0.13	0.25	0.33	0.43	0.44	0.44
市占率	%	3%	15%	25%	30%	35%	35%	35%
月治疗费用	万	4.00	1.60	1.60	1.52	1.52	1.44	1.44
YOY	%		-60%		-5%		-5%	
全疗程治疗费用	万	27.72	11.09	11.09	10.53	10.53	10.01	10.01
PFS(月)	6.93							
收入	亿 RMB	0.55	1.43	2.72	3.50	4.55	4.36	4.41
YOY	%		158%	90%	28%	30%	-4%	1%

资料来源：太平洋证券整理

### (三)2 款实体瘤管线处于临床 1 期

ICP-189 (SHP2) 和 ICP-033 (DDR1/VEGFR) 正处于临床 1 期阶段。

ICP-189 是一款 SHP2 变构抑制剂，正在进行联合伏美替尼用于 NSCLC 的临床 1 期研究。ICP-189 主要用于治疗多种实体瘤，可用作单药疗法及/或其他抗肿瘤药的联合疗法，旨在为肺癌、头颈癌及消化道肿瘤等实体瘤提供新的临床治疗方法。2023 年 7 月，公司与 ArriVent 达成合作协议，评估 ICP-189 联合伏美替尼用于 NSCLC 的抗肿瘤活性和安全性，相关临床已经进入 1 期，并于 2024 年 3 月完成首例患者给药。

ICP-033 是一款针对 DDR1 及 VEGFR 的多激酶抑制剂，通过作用于盘状结构域受体 1/2 (DDR1/2)、血管内皮生长因子受体 2/3 (VEGFR 2/3) 以及血小板衍生生长因子受体 (PDGFR  $\alpha/\beta$ ) 等受体酪氨酸激酶发挥抗肿瘤作用。ICP-033 计划单用或/和免疫疗法及其他靶向药联合治疗肝癌、肾细胞癌、大肠癌及其他实体肿瘤。目前，ICP-033 的 1 期临床试验正在中国进行。

## 五、盈利预测及估值

### (一) 盈利预测

我们预测公司 2024/25/26 年营业收入为 9.89/13.91/18.77 亿元，归母净利润为-7.22/-5.58/-2.41 亿元。我们分别使用 DCF 法和 NPV 法进行估值并取二者的平均数，测算出目标市值为 283.73 亿元人民币，对应股价为 16.10 元，具体如下：

#### 1) DCF 法估值：

- DCF 模型纳入 5 款核心管线（奥布替尼、坦昔妥单抗、ICP-332、ICP-723、ICP-192）的中国收入和海外收入；
- 营业收入（经成功率调整）：奥布替尼（血液瘤）、坦昔妥单抗、奥布替尼（ITP）、ICP-332、ICP-723、ICP-192 销售峰值分别为 36 亿元、8.7 亿元、5.7 亿元、8.9 亿元、4.5 亿元、3.6 亿元；
- 毛利率：从 2024 年 87% 提升至 2033 年 90%；
- 期间费用率：2033 年销售费用率、研发费用率、管理费用率分别为 16%、23%、5%；
- 折现参数：WACC 和永续增长率分别为 9% 和 3%；

图表75：诺诚健华 DCF 法估值：股权价值 262.31 亿元

	2023A	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
EBIT	-6.72	-7.22	-5.58	-2.41	3.83	11.46	17.28	23.32	26.91	27.25	27.63
所得税税率	-0.22%	0.00%	0.00%	0.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%
息前税后利润(NOPAT)	-6.73	-7.22	-5.58	-2.41	3.25	9.74	14.69	19.82	22.87	23.16	23.48
加：非现金调整	1.00	0.75	0.85	0.95	1.04	1.14	1.24	1.34	1.43	1.53	1.63
减：营运资金的增加	-0.93	0.94	0.89	3.85	2.80	-0.85	1.89	8.08	1.93	-5.32	0.10
减：资本性投资	-2.55	-2.27	-2.27	-2.27	-2.27	-2.27	-2.27	-2.27	-2.27	-2.27	-2.27
公司自由现金流量FCFF	-7.35	-9.68	-7.89	-7.58	-0.78	9.46	11.76	10.81	20.10	27.74	22.74
FCFF预测期现值	33.54										
FCFF过渡期现值	0.00										
FCFF永续价值现值	169.72										
<b>企业价值</b>	<b>203.25</b>										
加：非核心资产价值	60.36										
减：付息债务	0.98										
减：少数股东权益	0.33										
<b>股权价值</b>	<b>262.31</b>										
总股本	17.63										
<b>每股价值</b>	<b>14.88</b>										

敏感性分析	折现率变化值		永续增长率变化值									
	1.0%	0.5%	6.00%	7.00%	8.00%	9.00%	10.00%	11.00%	12.00%			
1.50%			22.48	18.05	15.03	12.84	11.20	9.93	8.92			
2.00%			24.64	19.36	15.88	13.43	11.62	10.23	9.15			
2.50%			27.42	20.95	16.88	14.10	12.09	10.58	9.40			
3.00%			31.13	22.94	18.08	14.88	12.63	10.96	9.69			
3.50%			36.32	25.51	19.56	15.81	13.25	11.40	10.00			
4.00%			44.11	28.93	21.39	16.92	13.97	11.89	10.36			
4.50%			56.91	33.54	23.59	18.11	14.66	12.30	10.59			

资料来源：携宁，太平洋证券整理

#### 2) NPV 法估值：

- NPV 模型纳入 5 款核心管线（奥布替尼、坦昔妥单抗、ICP-332、ICP-723、ICP-192）的中国收入和海外收入；
- 达峰时间：产品上市的第 5 年；
- PE 倍数：25 倍；
- 折现参数：WACC 为 9%；

图表76：诺诚健华 NPV 法估值：股权价值 305.15 亿元

管线	靶点	适应症	阶段	上市时间	峰值销售 未经POS调整	成功率	峰值销售 经POS调整	净利率/ 销售分成	经PoS调整 净利润	市值贡献
奥布替尼	BTK	2L CLL/SLL	上市	2020	5.62	100%	5.62	30%	1.68	38.37
		2L MCL	上市	2020	4.53	100%	4.53	30%	1.36	30.99
		2L MZL	上市	2023	9.23	100%	9.23	30%	2.77	53.47
		1L CLL/SLL	Ph3	2025	3.65	90%	3.28	30%	0.98	16.05
		1L MCD DLBCL	Ph3	2027	2.61	90%	2.35	30%	0.71	9.68
		1L MCL	Ph3	2027	0.89	90%	0.80	30%	0.24	3.31
		美国 2L MCL	注册临床	2025	12.51	80%	10.00	20%	2.00	32.62
坦昔妥单抗	CD19	2L DLBCL	上市（中国香港） 注册临床（中国）	2025	8.71	100%	8.71	15%	1.31	21.30
奥布替尼-自免	BTK	ITP	Ph3	2026	6.74	85%	5.73	30%	1.72	25.71
ICP-332	TYK2-JH1	AD	Ph2	2027	12.68	70%	8.87	30%	2.66	36.54
ICP-723	pan-TRK	NTRK融合阳性实体瘤	注册临床	2025	5.02	90%	4.52	30%	1.36	22.12
ICP-192	pan-FGFR	胆管癌	注册临床	2027	4.55	80%	3.64	30%	1.09	14.98
<b>合计</b>					<b>76.74</b>		<b>67.30</b>		<b>17.88</b>	<b>305.15</b>

资料来源：太平洋证券整理

## (二)投资建议

诺诚健华是一家商业化阶段的生物医药公司，2款血液瘤产品已获批上市，13款产品处于临床阶段。我们认为，血液瘤领域奥布替尼营收有望保持快速增长，自免领域产品管线已进入后期开发阶段，实体瘤领域 NTRKi 和 FGFRi 均已进入注册临床，而且公司 2024 年催化剂丰富。首次覆盖，给予“买入”评级。

## 六、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

**资产负债表 (亿元)**

	2023A	2024E	2025E	2026E
货币资金	82.87	73.45	65.56	57.98
应收和预付款项	3.15	4.11	5.79	7.88
存货	1.19	1.24	1.80	2.61
其他流动资产	0.44	0.55	0.73	0.95
流动资产合计	87.65	79.34	73.88	69.42
长期股权投资	0.06	0.06	0.06	0.06
投资性房地产	0.00	0.00	0.00	0.00
固定资产	5.64	7.15	8.56	9.88
在建工程	1.67	1.67	1.67	1.67
无形资产开发支出	2.66	2.59	2.52	2.45
长期待摊费用	0.33	0.33	0.33	0.33
其他非流动资产	88.84	80.61	75.23	70.84
资产总计	99.20	92.40	88.37	85.23
短期借款	0.00	0.00	0.00	0.00
应付和预收款项	1.35	1.40	2.03	0.00
长期借款	0.26	0.26	0.26	0.26
其他负债	25.78	25.90	26.81	28.12
负债合计	27.39	27.56	29.11	28.38
股本	0.00	0.00	0.00	0.00
资本公积	121.50	121.50	121.50	121.50
留存收益	-50.80	-57.76	-63.34	-65.75
归母公司股东权益	71.48	64.51	58.93	56.52
少数股东权益	0.33	0.33	0.33	0.33
股东权益合计	71.81	64.84	59.26	56.85
负债和股东权益	99.20	92.40	88.37	85.23

**现金流量表 (亿元)**

	2023A	2024E	2025E	2026E
经营性现金流	-6.65	-7.32	-5.62	-5.31
投资性现金流	6.61	-2.36	-2.27	-2.27
融资性现金流	0.01	0.00	0.00	0.00
现金增加额	0.23	-9.42	-7.89	-7.58

**利润表 (亿元)**

	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入	7.39	9.89	13.91	18.77
营业成本	1.28	1.33	1.94	2.82
营业税金及附加	0.10	0.11	0.15	0.21
销售费用	3.67	4.77	5.72	6.30
管理费用	1.84	1.93	2.03	2.13
财务费用	-0.69	0.00	0.00	0.00
资产减值损失	0.00	0.00	0.00	0.00
投资收益	0.06	-0.09	0.00	0.00
公允价值变动	-0.54	0.00	0.00	0.00
营业利润	-6.51	-7.22	-5.58	-2.41
其他非经营损益	0.07	0.00	0.00	0.00
利润总额	-6.44	-7.22	-5.58	-2.41
所得税	0.01	0.00	0.00	0.00
净利润	-6.46	-7.22	-5.58	-2.41
少数股东损益	-0.14	0.00	0.00	0.00
归母股东净利润	-6.31	-7.22	-5.58	-2.41

**预测指标**

	2023A	2024E	2025E	2026E
毛利率	82.61%	86.52%	86.08%	85.00%
销售净利率	-85.47%	-73.05%	-40.11%	-12.84%
销售收入增长率	18.09%	33.89%	40.69%	34.92%
EBIT 增长率	—	—	—	—
净利润增长率	—	—	—	—
ROE	-8.83%	-11.20%	-9.47%	-4.26%
ROA	-6.36%	-7.82%	-6.32%	-2.83%
ROIC	-9.25%	-10.97%	-9.26%	-4.17%
EPS(X)	-0.37	-0.41	-0.32	-0.14
PE(X)	—	—	—	—
PB(X)	2.84	2.46	2.70	2.81
PS(X)	27.45	16.08	11.43	8.47
EV/EBITDA(X)	-21.12	-13.37	-19.96	-69.71

## 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。

## 公司地址

---

北京市西城区北展北街 9 号华远企业号 D 座二单元七号

上海市浦东南路 500 号国开行大厦 17 楼太平洋证券

深圳市福田区商报东路与莲花路新世界文博中心 19 层 1904

广州大道中圣丰广场 988 号 102 太平洋证券



## 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。