西南证券 SOUTHWEST SECURITIES

从国内外Neulasta及其Biosimilar看F-627市场

西南证券研究发展中心

2020年7月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxy@swsc.com.cn

投资要点

粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是最常用的升白药。粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是可造血的细胞生长因子，患者使用见效快，是肿瘤化疗升白的金标准，被ASCO、CNN等指南共同推荐。长效G-CSF相对于短效产品具有更好的临床获益，因此逐渐替代短效G-CSF的市场。

F627将分别于2021年末、2020年末、2021年初在中国、美国、欧洲提交上市申请，有望分别于2022年、2021年、2022年上市销售，预计其在2027年左右达到成熟期。

F-627预计成熟期在海外的销售额为8.1亿美元。国外G-CSF的市场规模近60亿美元，长效产品占主导。美国是G-CSF产品销售的主要市场。我们在报告中预测2027年美国CSF市场规模为48亿美元，其中90%为长效产品。预计F627于2027年在美国的销售额为7.3亿美元。欧洲市场约为美国的1/9，预计F627在欧洲的销售额为0.8亿美元，合计为8.1亿美元。

F-627预计成熟期在国内销售额为11.5亿元。预计2019年国内长效G-CSF的市场空间约为101亿元，且随着肿瘤患者人数的增长以及用药渗透率的提高，这个数值仍在增长。假设年增速为3%，则2027年国内长效G-CSF市场空间为127.9亿元，目前长效G-CSF的渗透率为36%，并且处在高速增长过程中，渗透率持续提高。预计到2027年渗透率有望提高到50%，则届时市场规模为64亿元。根据在研进程，预计2026年内国内长效G-CSF的厂家大概在6-7家，平均每家市占率在14%-17%。F627疗效优异，因此市占率有望高于平均市占率，给予公司18%的市占率，则F-627在2027年国内的销售有望达到11.5亿元。

目 录

- 一、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是最常用的升白药
  1.1长效G-CSF具有更好临床获益
  1.2 Neulasta升白效果与短效G-CSF相当

- 二、国外市场情况：
  2.1国外市场规模近60亿美元，长效产品占主导
  2.2 美国市场：类似物上市后迅速抢占市场份额
  2.3长效G-CSF类似物在研项目少，未来竞争格局稳定

- 三、国内市场情况：
  3.1 长效产品推动整体市场快速增长
  3.2 国内市场渗透率低，未来空间可观
  3.3四家长效G-CSF处于临床后期，未来竞争格局良好

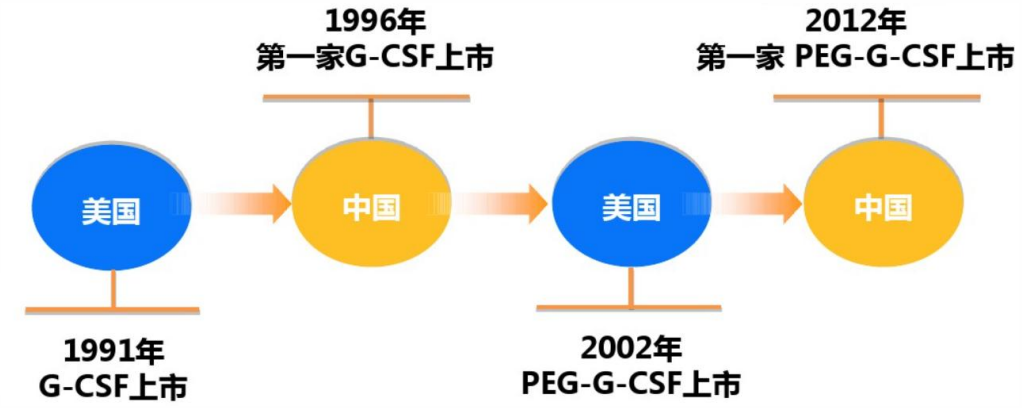
- 四、公司的F627介绍及市场规模预测
  4.1 F627属于第三代G-CSF，具有独特的作用机制
  4.2 F-627国内外III期临床试验结果良好
  4.3 F627市场规模预测：成熟期国内外合计有望达到68.7亿元

一、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是最常用的升白药

- 超过一半的肿瘤患者会在化疗中出现严重的中性粒细胞减少症，这使得他们极易发生严重的危及生命的感染。升白细胞药物是一类能提升体内白细胞数、有效治疗白细胞减少症的药物，分为中药及中成药、传统升白药、新型升白类生物制品等。
- 粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是可造血的细胞生长因子，患者使用见效快，是肿瘤化疗升白的金标准，被ASCO、CNN等指南共同推荐。此外，G-CSF还可用于治疗骨髓造血机能障碍及骨髓增生异常综合征、预防白细胞减少可能潜在的感染并发症等。

升白药类型	代表药物
传统升白药物	力可君、小檗胺、维生素B_4、鲨甘醇、去甲斑蝥素等
新型升白类生物制品	G-CSF、GM-CSF、PEG-rhG-CSF（非格司亭、培非格司亭、硫培非格司亭等）

● G-CSF发展史回顾



资料来源：安进公司资料，西南证券整理

1.1长效G-CSF具有更好临床获益

◆ 多组试验表明，长效G-CSF相对于G-CSF的治疗效果更好，副作用更小。长效G-CSF的FN（中性粒细胞减少伴发热）发生率更低，重度粒细胞缺乏发生率更低，抗生素使用率更低，反应出改组病人化疗后的感染率更低。骨痛是G-CSF相关的副作用，多数实验组中长效G-CSF的副作用更低。

● 长效G-CSF临床试验数据（未完待续）

试验用药	肿瘤类型	FN发生率	重度粒细胞缺乏发生率	抗生素使用率	副作用发生率
长效G-CSF（n=77） G-CSF （n=75）	高风险乳腺癌	13% vs 20%	84% vs 83%（第一周期4度粒细胞缺乏）	17% vs 21%	G-CSF相关： ALL：57% vs 58% 严重：1.3% vs 2.7% 骨痛： ALL：37% vs 42% 严重：1% vs 8%
长效G-CSF（n=147） G-CSF （n=150）	乳腺癌	9% vs 18%	77% vs 79%（第一周期4度粒细胞缺乏）	-	骨痛： ALL：25% vs 26% G-CSF相关： 严重：19% vs 20%
长效G-CSF（n=463） 安慰剂（n=465）	乳腺癌	1 vs 17%	-	2% vs 10%	骨痛： ALL：31% vs 27% 严重：2% vs 1%
长效G-CSF（n=123） 安慰剂（n=118）	直肠癌	2% vs 8%	13% vs 43%（3/4度粒细胞缺乏）	FN: 2% vs 7%	骨痛： ALL：10.5% vs 0.9% 严重：0.8% vs 0%
长效G-CSF（n=151）	NSCLC	3.3%	-	-	-

注：FN（中性粒细胞减少伴发热），G-CSF（粒细胞集落细胞刺激因子）

资料来源：adapted from Alena M. Pfeil, Supportive care in cance(2015)，西南证券整理

1.1长效G-CSF具有更好临床获益

- 长效G-CSF临床试验数据（接上一页）

试验用药	肿瘤类型	FN发生率	重度粒细胞缺乏发生率	抗生素使用率	副作用发生率
长效G-CSF（n=343）	实体瘤	4%	30%（3/4度粒细胞缺乏）	CIN：10%	骨痛：12%
长效G-CSF（n=123） G-CSF（n=81）	NHL	16.3% vs 13.6%	-	-	-
长效G-CSF（n=132）	80%B细胞淋巴瘤	13.6%	-	-	-
长效G-CSF（n=180） G-CSF（n=211）	实体瘤（乳腺癌除外）	6.7% vs 13.3%	28.3% vs 49.3%（3/4度粒细胞缺乏）	CIN: 9.4% vs 23.7% FN: 4.4% vs 11.4%	G-CSF相关： ALL：6.1% vs 9.5% 肌肉骨骼疼痛： ALL：1.7% vs 6.2%

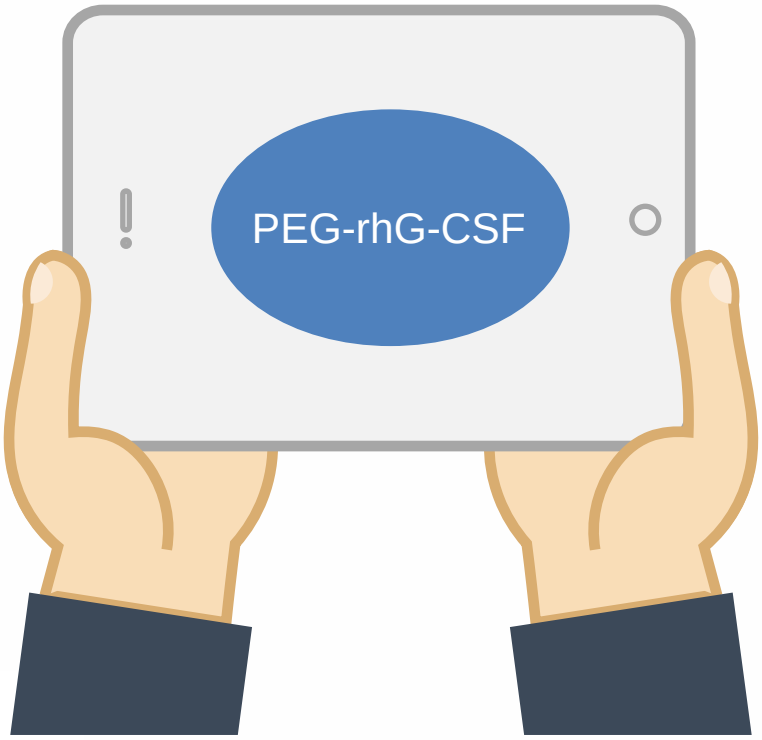
注：FN（中性粒细胞减少伴发热），G-CSF（粒细胞集落细胞刺激因子），CIN（化疗引起的中性粒细胞减少症）

资料来源：adapted from Alena M. Pfeil, Supportive care in cance(2015)，西南证券整理

1.1长效G-CSF相对于短效产品具有明显优势

患者

- 避免反复注射痛苦
- 降低FN风险
- 确保化疗足疗程、足剂量，化疗按时进行
- 提高化疗疗效
- 缩短住院时间
- 提高患者生活质量
- 减少治疗综合费用，日常生活影响小，有更多家庭时间



医生

- 确保多周期的标准化疗方案得以实施
- 减少FN引起感染等其他并发症的处理
- 减轻医护工作量，实现门诊治疗
- 减少抗生素的使用
- 提高病房周转率，确保医疗资源的合理利用

资料来源：西南证券整理

1.2 Neulasta升白效果与短效G-CSF相当

- G-CSF的原研厂家是安进，其首款重组人粒细胞集落刺激因子rhG-CSF（Neupogen）于1991年获批上市，首款长效PEG-rhG-CSF（Neulasta）也是安进的产品，为Neupogen经PEG修饰后的产物，于2002年获批上市，此后一直占据大部分市场。

- Neulasta的上市主要基于三项临床试验：

✓ 研究1和2是主动对照试验，对照组为短效升白药Neupogen。两项研究均达到了主要功效结果指标，该结果表明，在化疗的第1周期中，接受Neulasta治疗的患者的严重中性粒细胞减少的平均天数不超过接受Neupogen的平均天数。两项研究的次要终点均为第2至第4周期的严重中性粒细胞减少的天数，其结果与第1周期的结果相似。

● Neulasta的两项以短效G-CSF为对照组的临床试验

研究一	对照组（每日注射filgrastim）	实验组（单次注射Neulasta）
患者数量	157	
患者特征	转移性或非转移性乳腺癌患者，每21天给药阿霉素60 mg/m^{2}和多西他赛75 mg/m^2，持续四个周期	
用药及方法	每日皮下注射 filgrastim 5mcg/kg/day，开始于每个化疗周期的第2天	每个化疗周期第二天单次皮下注射Neulasta (6mg)
第一周期严重中性粒细胞减少持续时间	1.6天	1.8天
均值差异	0.2 (95% CI - 0.2, 0.6)	

研究二	对照组（每日注射filgrastim）	实验组（单次注射Neulasta）
患者数量	310	
患者特征	转移性或非转移性乳腺癌患者，每21天给药阿霉素60 mg/m^{2}和多西他赛75 mg/m^2，持续四个周期	
用药及方法	每日皮下注射 filgrastim 5mcg/kg/day，开始于每个化疗周期的第2天	每个化疗周期第二天单次皮下注射Neulasta (100 mcg/kg)
第一周期严重中性粒细胞减少持续时间	1.6天	1.7天
均值差异	0.1 (95% CI - 0.2, 0.4)	

资料来源：FDA，CNKI，西南证券整理

1.2 Neulasta升白效果与短效G-CSF相当

✓ 研究3是对照组为安慰剂的临床试验。 该研究选用第一周期发热性中性粒细胞减少症（FN）发生率作为主要终点，住院率、静脉注射抗感染药物使用率为次要终点。研究结果均达到了主要结果指标。

● Neulasta的一项以安慰剂为对照组的临床试验

研究三	对照组（安慰剂）	实验组（单次注射Neulasta）
患者数量	461	467
患者特征	转移性或非转移性乳腺癌患者，每21天给药多西他赛100 mg/m^2，持续四个周期	
用药及方法	安慰剂	每个化疗周期第二天单次皮下注射Neulasta (6mg)
发热性中性粒细胞减少症发生率	17%	1%
P值	$p < 0.001$	
住院率	14%	1%
静脉注射抗感染药物使用率	10%	2%

资料来源：FDA，CNKI，西南证券整理

目 录

- 一、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是最常用的升白药
  1.1长效G-CSF具有更好临床获益
  1.2 Neulasta升白效果与短效G-CSF相当

- 二、国外市场情况：
  2.1国外市场规模近60亿美元，长效产品占主导
  2.2 美国市场：类似物上市后迅速抢占市场份额
  2.3长效G-CSF类似物在研项目少，未来竞争格局稳定

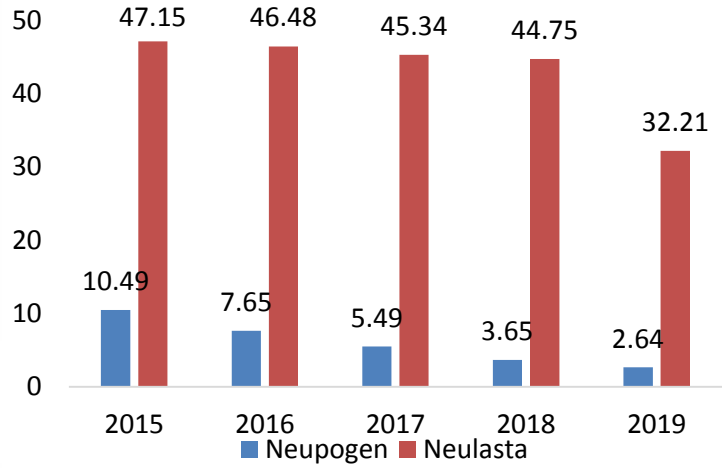
- 三、国内市场情况：
  3.1 长效产品推动整体市场快速增长
  3.2 国内市场渗透率低，未来空间可观
  3.3四家长效G-CSF处于临床后期，未来竞争格局良好

- 四、公司的F627介绍及市场规模预测
  4.1 F627属于第三代G-CSF，具有独特的作用机制
  4.2 F-627国内外III期临床试验结果良好
  4.3 F627市场规模预测：成熟期国内外合计有望达到68.7亿元

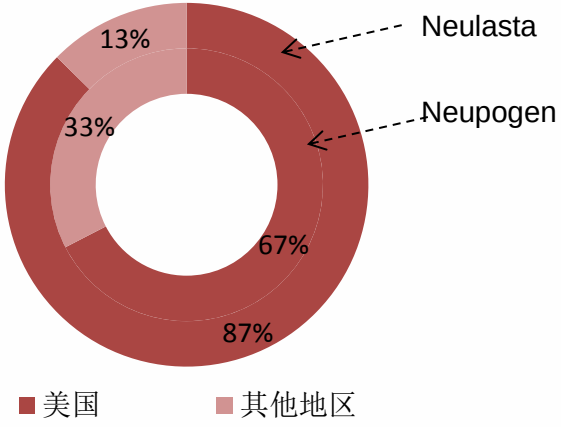
2.1国外市场规模近60亿美元，长效产品占主导

- 目前市场上已经上市的G-CSF有非格司亭（Filgrastim）、培非格司亭（Pegfilgrastim）、利培非格司（Lipegfilgrastim）以及非格司亭生物仿制药。原研安进公司的产品占据大部分市场规模。
- 安进公司首款重组人粒细胞集落刺激因子rhG-CSF（Neupogen）于1991年获批上市，十年间独占新型生物制剂升白药市场，其专利于2006年到期；首款长效PEG-rhG-CSF（Neulasta）也是安进的产品，为Neupogen经PEG修饰后的产物，于2002年获批上市，此后占据大部分市场，2015年全球销售额达到48亿美元，其专利在2015年到期，由于其他竞品的上市，销售额逐年下滑，2019年为32亿美元。
- 安进的两个G-CSF产品在2015年高峰时期销售额合计达到57亿美元，再加上大量获批的短效G-CSF以及欧洲获批的TEVA的利培非格司亭（lonquex），预计国外G-CSF总体销售额约60亿美元，近几年的规模维持稳定，也在60亿美元左右，其主要市场在美国。

Neupogen与Neulasta历年销售额（亿美元）



2019年Neupogen与Neulasta分地区销售占比



资料来源：安进公告，西南证券整理

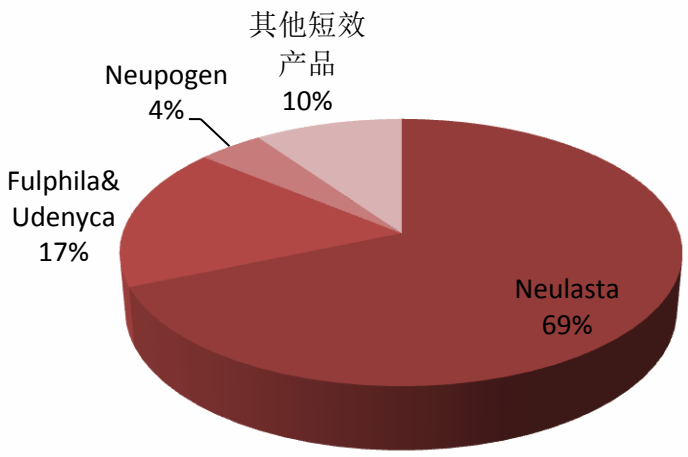
2.2美国市场：类似物上市后迅速抢占市场份额

- 由于CSF可观的市场规模，其成为多家企业争相研发的品种。结合亿帆医药公告中IMS的数据以及安进公司的年报，预计2019年美国G-CSF市场规模(长效+短效)为41亿美元，其中长效占比为86%。已上市长效产品除安进公司原研产品Neulasta外，还有4个类似物。其中Fulphila和Udenyca在上市一年左右，2019年合计销售7亿美元，抢占了美国G-CSF市场16%的份额。
- 公司产品有望成为第六或第七个在美国上市的产品，同时也是国内第一个在美国上市的G-CSF。随着肿瘤患者人数增加，以及类似物上市推动渗透率提高，预计美国CSF市场呈稳步增长趋势，假设每年增速为2%，则2027年美国CSF市场规模为48亿美元。多个长效产品的上市将推动长效G-CSF的占比持续提高，预计2027年其中90%为长效产品。

● 美国已上市的G-CSF产品

上市时间	商品名	长效/短效	公司中英文	申报类型
2002	Neulasta	长效	安进AMGEN	TYPE 1 (新分子实体)
2018	Udenyca	长效	COHERUS	TYPE 5 (新配方或新生产者)
2018	Fulphila	长效	迈兰Mylan	TYPE 5 (新配方或新生产者)
2019	Ziextenzo	长效	山德士SANDOZ	TYPE 5 (新配方或新生产者)
2020	Nyvepria	长效	辉瑞 Pfizer	TYPE 2 (新活性成分)
1991	Neupogen	短效	安进AMGEN	TYPE 1 (新分子实体)
2012	Granix	短效	SICOR BIOTECH	TYPE 1 (新分子实体)
2015	Zarxio	短效	山德士SANDOZ	TYPE 1 (新分子实体)
2018	Nivestym	短效	HOSPIRA INC	TYPE 2 (新活性成分)

● 2019年美国CSF市场格局



资料来源：FDA，IMS，亿帆医药公告，西南证券整理

2.2美国市场上G-CSF产品价格对比

- 长效G-CSF中，Neulasta的价格最高。新上市的产品价格逐渐降低，越晚上市的产品，其价格越低。
- 短效产品价格低于长效产品。短效G-CSF单针价格低，其需要每日注射，一般注射5针以上，总体价格比长效G-CSF便宜。

美国市场上G-CSF产品价格对比

上市时间	商品名	长效/短效	公司中英文	剂量/规格	用量	单支价格（美元）	每个化疗周期花费（21天）按照体重70kg计算
2002	Neulasta	长效	安进AMGEN	6MG/0.6ML针剂	一针/化疗周期	6154	6154
2018	Udenyca	长效	COHERUS	6MG/0.6ML针剂	一针/化疗周期	4126	4126
2018	Fulphila	长效	迈兰Mylan	6MG/0.6ML针剂	一针/化疗周期	4126	4126
2019	Ziextenzo	长效	山德士SANDOZ	6MG/0.6ML针剂	一针/化疗周期	3880	3880
2020	Nyvepria	长效	辉瑞 Pfizer	–	–	--	–
1991	Neupogen	短效	安进AMGEN	0.5ml of 300mcg	5针以上	331	1654（5针价格）
2012	Granix	短效	SICOR BIOTECH	0.5ml of 300mcg	5针以上	248	1240（5针价格）
2015	Zarxio	短效	山德士SANDOZ	0.5ml of 300mcg	5针以上	237	1184（5针价格）
2018	Nivestym	短效	HOSPIRA INC	0.5ml of 300mcg	5针以上	218	1088（5针价格）

资料来源：goodrx，FDA，西南证券整理

2.3长效G-CSF类似物在研项目少，未来竞争格局稳定

- 目前处于临床研究阶段的G-CSF类似物较少，进度最快的处在III期临床阶段产品，为Spectrum Pharmaceuticals公司的SPI-2012，其在2015年12月完成III期临床试验。此外还有两个候选物完成了I期临床试验，但尚无后续消息。
- 预计未来G-CSF市场再增加1-2个竞品，整体竞争格局趋于稳定。

国外在研G-CSF类似物

疾病	药品代号	招募状态	试验分期	申办者	登记时间
中性粒细胞减少症	SPI-2012	完成	III期	Spectrum Pharmaceuticals, Inc	2015-12-31
健康受试者	TPI-120	完成	I期	Adello Biologics, LLC	2017-06-29
等效性验证	CHS-1701	完成	I期	Coherus Biosciences, Inc.	2015-03-11

资料来源：ClinicalTrials，药智网，西南证券整理

目 录

- 一、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是最常用的升白药
  1.1长效G-CSF具有更好临床获益
  1.2 Neulasta升白效果与短效G-CSF相当

- 二、国外市场情况：
  2.1国外市场规模近60亿美元，长效产品占主导
  2.2 美国市场：类似物上市后迅速抢占市场份额
  2.3长效G-CSF类似物在研项目少，未来竞争格局稳定

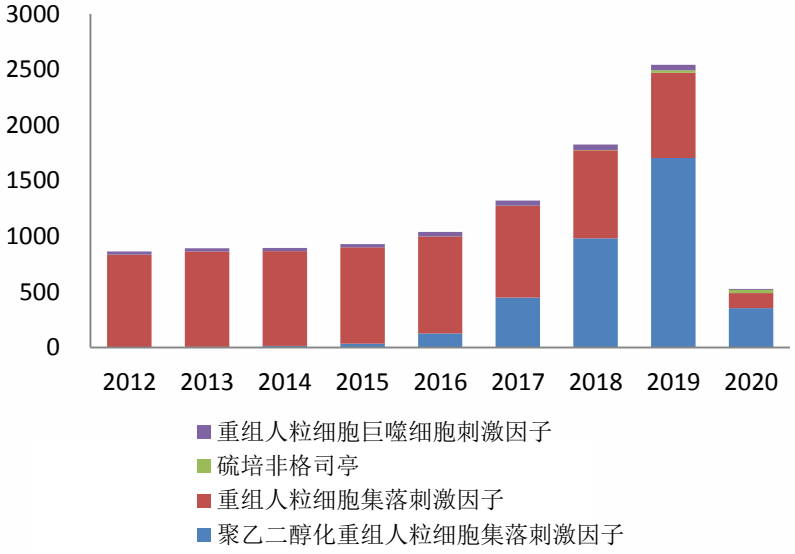
- 三、国内市场情况：
  3.1 长效产品推动整体市场快速增长
  3.2 国内市场渗透率低，未来空间可观
  3.3四家长效G-CSF处于临床后期，未来竞争格局良好

- 四、公司的F627介绍及市场规模预测
  4.1 F627属于第三代G-CSF，具有独特的作用机制
  4.2 F-627国内外III期临床试验结果良好
  4.3 F627市场规模预测：成熟期国内外合计有望达到68.7亿元

3.1长效产品推动整体市场快速增长

- 国内G-CSF市场在2015年之前仅有重组人粒细胞集落刺激因子，整体市场规模平稳。2016年之后，随着齐鲁和石药的长效产品上市，推动了CSF市场的高速增长，2019年恒瑞的长效产品硫培非格司亭上市，正处于放量增长阶段。2019年PDB样本医院市场规模达到25亿元，其中长效占比为68%。据亿帆医药公告，IMS预计2019年国内G-CSF市场规模约为36亿元。未来长效G-CSF将继续维持快速增长，占比持续提高。
- 国内短效G-CSF市场竞争激烈，重组人粒细胞集落刺激因子有15个厂家生产，重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子有6个厂家生产。长效G-CSF的竞争格局较好，聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子有石药和齐鲁2家生产，恒瑞的硫培非格司亭为独家产品。

样本医院G-CSF分类销售额



样本医院G-CSF分类生产厂家

年份	厂家数量	厂家名称
聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子	2	石药集团、齐鲁制药
硫培非格司亭	1	恒瑞医药
重组人粒细胞集落刺激因子	16	Chugai(中外)、麒麟啤酒、上海三维、双鹭药业、四环生物、华北制药、协和发酵麒麟(中国)、厦门特宝、哈药集团、山东泉港、九源基因、江苏吴中、未名新鹏、石药集团、科兴生物、长春金赛、齐鲁制药
重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	5	华北制药、厦门特宝、哈药集团、海南通用、长春金赛

资料来源：PDB，西南证券整理

3.2国内市场渗透率低，未来空间可观

- 恒瑞的硫培非格司亭于2018年上市，2019年谈判降价进入医保，2020年1月最新招标价为3080元，在三个长效G-CSF产品中费用最低，费用降低有望带来患者用药渗透率的提高。

● 国内长效G-CSF用药金额

上市时间	商品名	长效/短效	公司	规格	最新中标价（元）	每化疗周期花费（元）
2015	新瑞白	长效	齐鲁制药	1ml:3mg	1705	3410
2016	津优力	长效	石药集团	1ml:3mg	1980	3960
2018	艾多	长效	恒瑞医药	0.6ml:6mg	3080	3080

- 我国每年新增癌症患者人数约为450万人，化疗是多数癌症的首选治疗方式和无其他药物可用情况下的末线治疗方式，因此大部分癌症患者会用到一次或一次以上的化疗。根据CNKI发布的文章非小细胞肺癌、宫颈癌、三期直肠癌分别有57%、14%、72%的患者用到化疗。2019年NCCN指南指出首次化疗患者发生中性粒细胞减少率高25%-40%。
- 假设50%的人采用化疗，其中30%的人需要用到升白药，则每年升白药对应患者人数为450*50%*30%=67.5万人。平均每人化疗5次，则需使用5次长效升白药，每次用药金额为3000元左右。计算出国内长效化疗药的市场空间为67.5*5*0.3=101亿元。相比于现在的36亿元，现在渗透率仅为36%，仍有翻倍空间。

● 部分癌症化疗占比

癌种	调查患者人数	化疗人数	化疗占比	来源
非小细胞肺癌	2240	1271	57%	2240例非小细胞肺癌患者临床分析，CNKI
宫颈癌	31599	4503	14%	中国大陆部分医院宫颈癌术前新辅助化疗情况大数据调查和分析，CNKI
直肠癌	127	92	72%	III期直肠癌的综合治疗，CNKI

资料来源：CDE，药智网，CNKI，西南证券整理

3.2新瑞白：升白效果与短效G-CSF相近

- 新瑞白为齐鲁制药的PEG修饰的G-CSF，是国内第一个获批的长效G-CSF。
- 适应症：适用于非髓性恶性肿瘤患者在接受易引起临床上显著的发热性中性粒细胞减少的骨髓抑制性抗癌药物治疗时，降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染的发生率。
- 新瑞白的三期临床试验显示其升白效果与短效G-CSF相近。

● 新瑞白的三期临床试验结果

	对照组	实验组	
样本数量	164	171	165
患者特征	乳腺癌和非小细胞肺癌患者		
用药及方法	rhG-CSF，于化疗给药48小时开始每日一次连续注射5μg/kg	PEG-rhG-CSF，于化疗给药48小时单次皮下注射6mg	PEG-rhG-CSF，于化疗给药48小时单次皮下注射100μg/kg
第一周期严重中性粒细胞减少持续时间	1.38±1.40天	1.36±1.63天	1.37±1.85天
第一周期严重中性粒细胞减少发生率	60.37%	65.50%	63.03%
p值	p=0.6232		
发热性中性粒细胞减少的发生率	4.88%	5.85%	6.06%
p值	p=0.8835		
疼痛发生率	0	0	0.61%
骨骼肌肉疼痛发生率	1.83%	1.17%	2.42%

资料来源：药品说明书，西南证券整理

3.2艾多：升白效果优于惠尔血

- 硫培非格司亭为一种水溶性聚合物修饰的G-CSF偶联物，同传统的偶联物和方法相比，硫培非格司亭采用创新聚乙二醇（PEG）修饰蛋白技术。
- 适应症为：非骨髓性癌症患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症发生的骨髓抑制性抗癌药物治疗时，降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。
- 从硫培非格司亭获批时递交的临床资料来看，在乳腺癌患者中其升白效果优于惠尔血（重组人粒细胞刺激因子注射液，安进）。在非小细胞肺癌患者中的升白效果远优于安慰剂组。

● 硫培非格司亭上市资料中的临床试验结果

乳腺癌患者III期临床试验第1周期疗效指标比较				
	疗效指标	本品 (100μg/kg)	本品 (6mg)	惠尔血 (5μg/kg/d)
		N=111	N=110	N=110
主要	3度及以上ANC减少的平均持续时间（天）	1.11±1.26	1.33±1.88	2.13±2.10
次要	4度ANC减少的平均持续时间（天）	0.61±0.96	0.54±0.88	1.02±1.24
	3度及以上ANC减少的发生率	50.45%	50.91%	66.36%
	4度ANC减少的发生率	33.33%	30.00%	46.36%
	FN的发生率	4.50%	0.00%	1.82%
肺癌患者III期临床试验第1周期疗效指标				
	疗效指标	本品 (100μg/kg)	本品 (6mg)	安慰剂对照
		N=44	N=44	N=38
主要	3度及以上ANC减少发生率	9.09%	13.64%	52.63%
次要	FN发生率	0.00%	0.00%	7.89%
	3度及以上ANC减少平均持续时间（天）	0.18±0.69	0.55±2.44	2.03±3.03

资料来源：NMPA，恒瑞医药资料，西南证券整理

3.3四家长效G-CSF处于临床后期，未来竞争格局良好

- 国内一共有4家企业的G-CSF处于临床后期阶段，其中进度最快的是山东新时代的项目，2018年12月已完成临床三期。厦门特宝的项目在2020年6月刚完成临床三期试验。
- 此外，浙江中奇和天津溥瀛的项目已经完成二期临床。
- 预计未来国内将有2-3个产品上市，届时市场上一共有6-7个长效G-CSF产品，竞争格局良好。

国内处于临床试验阶段的G-CSF项目

申办单位	药品名称/干预措施	试验分期	试验状态	登记日期
山东新时代	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液	III期	已完成	2018/12/21
厦门特宝生物	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液	III期	进行中尚未招募	2020/6/4
浙江中奇生物	重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子胶囊	II期	进行中尚未招募	2015/3/13
天津溥瀛生物	注射用重组人血清白蛋白/粒细胞刺激因子融合蛋白	II期	进行中招募中	2017/7/24

资料来源：中国临床试验登记网，西南证券整理

目 录

- 一、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是最常用的升白药
  1.1长效G-CSF具有更好临床获益
  1.2 Neulasta升白效果与短效G-CSF相当

- 二、国外市场情况：
  2.1国外市场规模近60亿美元，长效产品占主导
  2.2 美国市场：类似物上市后迅速抢占市场份额
  2.3长效G-CSF类似物在研项目少，未来竞争格局稳定

- 三、国内市场情况：
  3.1 长效产品推动整体市场快速增长
  3.2 国内市场渗透率低，未来空间可观
  3.3四家长效G-CSF处于临床后期，未来竞争格局良好

- 四、公司的F627介绍及市场规模预测
  4.1 F627属于第三代G-CSF，具有独特的作用机制
  4.2 F-627国内外III期临床试验结果良好
  4.3 F627市场规模预测：成熟期国内外合计有望达到68.7亿元

4.1 F627属于第三代G-CSF，具有独特的作用机制

第一代重组人G-CSF（短效型）

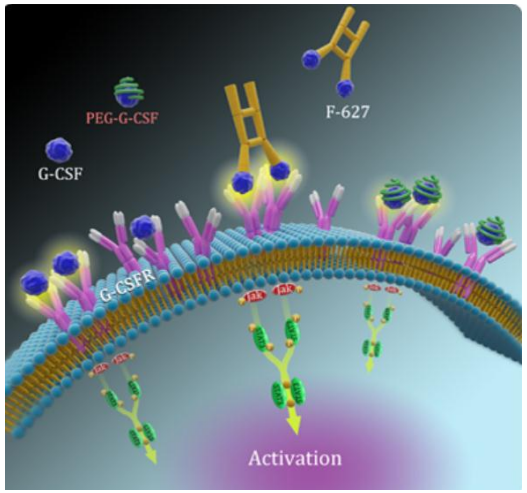
安进的rhG-CSF是由大肠杆菌表达的重组蛋白，含有175个氨基酸，分子量为19 kD，其氨基端为甲硫氨酸（Filgrastim）。无糖基化修饰的Filgrastim在人体的半衰期为3.5小时。通常在化疗后24小时后注射，每天一次。

第二代重组人G-CSF（长效型）

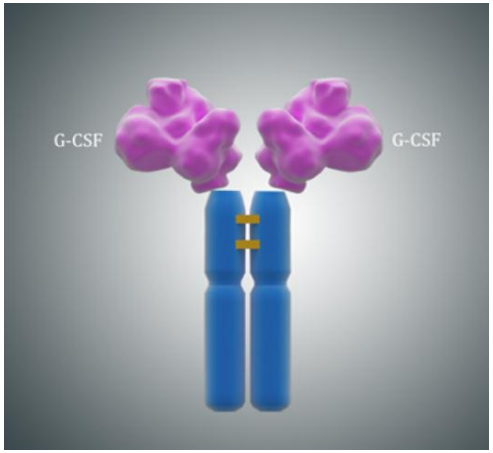
Pegfilgrastim是在 Filgrastim 的蛋白分子的N-端进行了聚乙二醇化修饰（20 kD-PEG）。半衰期从Filgrastim 的3.5小时增加到 15~80 小时，方便了病人的临床使用。但聚乙二醇化修饰后的G-CSF和G-CSF受体的亲合力降低。

第三代重组人G-CSF（长效和强效型）

第一代和第二代重组人G-CSF都是G-CSF单分子，由于G-CSF受体的激活必须通过G-CSF配体的双分子聚合过程，**F-627应用Fc融合蛋白技术研发**，从空间结构上更容易形成G-CSF配体-受体二聚体复合物。



F-627作用机理



F-627结构示意图

4.2 F-627国内外III期临床试验结果良好

F-627在国内外进行过三次III期临床试验，均达到主要终点。

- 在中国的III期临床试验，于2020年1月结束，结果显示其疗效与对照药品（原研进口药品重组人粒细胞集落刺激因子）相当。同时，F-627的整体安全性良好，较对照药品，不良事件发生率及严重程度等方面均无明显差异，与F-627相关的不良事件多为轻中度，表明F-627具有良好的安全性和耐受性。
- 在美国的国际多中心III期临床试验于2020年6月结束，试验结果显示F-627治疗组患者的重度（4级）嗜中性粒细胞减少症持续时间与原研对照药品（Neulasta®）相当，表明F-627的05试验成功达到预设主要疗效终点，另在化疗第一个周期的重度（4级）嗜中性粒细胞减少症发生率、全化疗疗程的发热性中性粒细胞减少症（FN）的发生率、静脉抗生素使用率及天数、因FN和感染住院率及天数等方面与对照组（Neulasta®）相近，同时受试者耐受情况良好，表明F-627在05试验中次要疗效终点及安全性也达到预期。

结束日期	临床试验	试验组	对照组	主要终点	结论
2018年1月	美国III期	F-627	安慰剂	化疗第一个周期的重度（4级）嗜中性粒细胞减少症持续时间	达到终点
2020年1月	中国III期	F-627	原研进口G-CSF	化疗第一个周期的重度（5级）嗜中性粒细胞减少症持续时间	达到终点
2020年6月	美国III期	F-627	Neulasta	化疗第一个周期的重度（6级）嗜中性粒细胞减少症持续时间	达到终点

4.2 F-627国内外III期临床试验结果良好

F-627与短效G-CSF相比，副作用明显降低

- 在中国的III期临床试验，于2020年1月结束，结果显示其疗效与对照药品（原研进口药品重组人粒细胞集落刺激因子）相当。同时，F-627的整体安全性良好，较对照药品，不良事件发生率较对照组低，与F-627相关的不良事件多为轻中度，表明F-627具有良好的安全性和耐受性。

● F-627在国内与短效G-CSF对照的三期临床试验结果

指标	对照组（n=119）	实验组（n=120）
	短效GCSF	F-627
第1疗程中4级中性粒细胞减少持续时间（天）*	0.2	0.3
感染和侵扰发生率	21.80%	18.30%
骨痛发生率	33.60%	25%
发热性中性粒细胞减少症发生率	1.70%	0.80%

注：*两组数据无统计学差异

资料来源：公司路演资料，西南证券整理

4.2 F-627国内外III期临床试验结果良好

F-627在某些指标优于Neulasta

- 感染率更低：F-627组相比于Neulasta组的整体感染率降低18%。F-627组入组197名病例，感染率为7.11%；Neulasta组入组196名病例，感染率为8.67%。
- 重度中性粒细胞减少症持续时间（DSN）更短：在第2-4疗程中，F-627组相比于Neulasta组的DSN低66%。F-627组的DSN为0.1天，Neulasta组的DSN为0.3天。
- 对健康状况较差的患者更有效：ECOG评分为1分的患者，F-627组相比于Neulasta组的整体感染率低82%。ECOG评分为0分的患者，实验组跟对照组的感染率一样。
- 主要亚组的感染率大约降低60%：DSN的比较，在体重<75kg（0.2vs0.5）、体重偏轻（0vs5.7）、正常（0.3vs0.2）、超重组（0.2vs0.4），F-627组相比于Neulasta组的DSN降低幅度分别为60%、100%、33%、50%。感染发生率的比较，在体重<75kg（4名感染vs10名感染）、体重偏轻（0vs0）、正常（3vs7）、超重组（3vs5），F-627组相比于Neulasta组的感染发生率降低幅度分别为61%、0、58%、42%。

- F-627在国际多中心与Neulasta对照的部分三期临床试验结果

		对照组	实验组
		Neulasta	F-627
感染率更低	感染发生率	8.67%	7.11%
DSN更短	患者在化疗不同疗程下的DSN(天数)	0.3	0.1
亚组DSN	体重<75kg	0.5	0.2
	体重偏轻	6.7	0
	正常	0.3	0.2
	超重组	0.4	0.2
亚组感染人数	体重<75kg	10	4
	体重偏轻	0	0
	正常	7	3
	超重组	5	3

资料来源：公司路演资料，西南证券整理

4.2 F-627市场规模预测：成熟期国内外合计有望达到68.7亿元

◆ 上市时间预测

- F627将分别于2021年末、2020年末、2021年初在中国、美国、欧洲提交上市申请，有望分别于2022年、2021年、2022年上市销售，预计其在2027年左右达到成熟期。

◆ 销售额预测

- 经过前面我们预测国内长效G-CSF的市场空间在101亿元，且随着肿瘤患者人数的增长以及用药渗透率的提高，这个数值仍在增长，假设年增速为3%，则2027年国内长效G-CSF市场空间为127.9亿元，目前长效G-CSF的渗透率为36%，并且处在高速增长过程中，渗透率持续提高。预计到2027年渗透率有望提高到50%，则届时市场规模为64亿元。根据在研进程，预计2026年内国内长效G-CSF的厂家大概在6-7家，平均每家市占率在14%-17%。F627疗效优异，因此市占率有望高于平均市占率，给予公司18%的市占率，则F-627在2027年国内为11.5亿元的销售额是合理推测。
- 根据我们前面预测，2027年美国CSF市场规模为48亿美元，其中90%为长效产品。根据在研项目进程，预计届时美国市场的长效G-CSF厂家大概在7家左右，每家平均市占率为14%。F-627疗效优异，有望获得超过平均市占率的市场份额，如果公司市占率达到17%，则其销售额为7.3亿美元。
- 欧盟的G-CSF市场规模远小于美国，2019年Neulasta在欧洲的销售与美国的销售比例为12:88，这也大致反应出欧洲与美国的长效G-CSF市场规模比例。预计F-627将来在欧洲的销售也仅为美国销售额的1/9左右，则2026年，F-627在欧洲的销售额为0.8亿美元。
- 合计未来F-627成熟期销售额有望在2026年达到68.7亿元（美元兑人民币的汇率为7）。

F-627销售额预测

		2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
中国市场	中国长效G-CSF市场空间	101	104.0	107.2	110.4	113.7	117.1	120.6	124.2	127.9
	增速		3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%
	长效G-CSF渗透率	36%	38%	40%	42%	44%	46%	48%	50%	50%
	长效G-CSF市场规模	36.4	39.5	42.9	46.4	50.0	53.9	57.9	62.1	64.0
	F-627市占率				0.20%	2%	6%	10%	15%	18%
	F-627销售额（亿元）				**0.1**	**1.0**	**3.2**	**5.8**	**9.3**	**11.5**
	增速					979%	223%	79%	61%	24%
美国市场	美国G-CSF市场规模（亿美元）	41	41.8	42.7	43.5	44.4	45.3	46.2	47.1	48.0
	增速		2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
	长效G-CSF市占率	86.0%	86.5%	87.0%	87.5%	88.0%	88.5%	89.0%	89.5%	90.0%
	长效G-CSF市场规模（美元）	35.3	36.2	37.1	38.1	39.1	40.1	41.1	42.2	43.2
	F-627市占率			0.2%	2%	6%	10%	13%	16%	17%
	F-627销售额（亿美元）			**0.1**	**0.8**	**2.3**	**4.0**	**5.3**	**6.7**	**7.3**
	增速				926%	208%	71%	33%	26%	9%
欧洲市场	**F-627销售额（亿美元）**									**0.8**
合计（亿元，美元兑人民币汇率为7）										68.7

风险提示

- 临床研究及申报进度不达预期
- 上市后销售上量速度不达预期

西南证券投资评级说明

公司评级	买入：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在20%以上
	持有：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于10%与20%之间
	中性：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于沪深300指数5%以上
	跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于沪深300指数-5%与5%之间
	弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于沪深300指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司客户中的专业投资者使用，若您并非本公司客户中的专业投资者，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。

西南证券 SOUTHWEST SECURITIES

西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区南礼士路66号建威大厦1501-1502

邮编：100045

重庆

地址：重庆市江北区桥北苑8号西南证券大厦3楼

邮编：400023

深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	地区销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	张方毅	高级销售经理	021-68413959	15821376156	zfyi@swsc.com.cn
	杨博睿	销售经理	021-68415861	13166156063	ybz@swsc.com.cn
	吴菲阳	销售经理	021-68415020	16621045018	wfy@swsc.com.cn
	付禹	销售经理	021-68415523	13761585788	fuyu@swsc.com.cn
北京	张岚	高级销售经理	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	高妍琳	销售经理	15810809511	15810809511	gyl@swsc.com.cn
广深	王湘杰	地区销售副总监	0755-26671517	13480920685	wxj@swsc.com.cn
	陈慧玲	高级销售经理	18500709330	18500709330	chl@swsc.com.cn
	谭凌岚	销售经理	13642362601	13642362601	tll@swsc.com.cn
	陈霄（广州）	销售经理	15521010968	15521010968	chenxiao@swsc.com.cn