

# 加科思-B (01167)

证券研究报告

2024年01月16日

## 小分子创新药黑马，突破不可成药靶点

### 报告摘要

公司是一家具有全球竞争力的创新型生物制药公司，专注于已验证肿瘤信号通路中难成药靶点的创新药物开发，旨在为未满足临床需求提供全球首创药物。公司已围绕 RAS、MYC、p53、I/O 等信号通路建立了国际领先的在研管线，以“全球前三”核心项目进度作为海外市场策略。两大核心管线 KRAS G12C 抑制剂 Glecirasib 和 SHP2 抑制剂 JAB-3312 的临床进度及临床效果均列第一梯队，广谱 KRASmulti 抑制剂预计 2024 年申报 IND，多款全球首创小分子创新药处于临床或即将 IND。我们认为，公司独特的诱导变构药物发现平台可开发靶向难成药靶点的原创药物，免疫刺激性抗体偶联药物 (iADC) 平台可将 PD-1 抗体无效的冷肿瘤转变成热肿瘤，解决当下 PD-1 无响应或者耐药的难题，叠加全球前三的在研管线与商业化提前布局，具备小分子创新药界的黑马潜质，未来发展空间广阔。

### 投资要点

#### ● 格来雷塞 (JAB-21822) 申报上市在即，疗效安全性表现亮眼

格来雷塞 (Glecirasib) 为不可逆 KRAS G12C 变构抑制剂，可作为单药治疗 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌等实体瘤，与 SHP2i、EGFRi、PD-1 单抗联合用药有望实现更优疗效，克服继发性耐药。目前格来雷塞针对 NSCLC 的单药注册性临床试验已在国内 60 多家医院启动，2023 年 9 月完成入组，预计于 2024 年上半年提交 NDA；针对胰腺癌的单药注册性临床已获 CDE 批准，作为全球首个靶向 KRAS G12C 治疗 PDAC 的注册性临床项目已于 2023 年 9 月启动，并获得 CDE 突破性治疗药物认定；针对 CRC，Glecirasib 与西妥昔单抗联用的关键试验正在与 CDE 沟通中。Glecirasib 单药疗效优异，在疗效可评估的 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者中，ORR 达 42.5%，DCR 达 95%，PFS 为 9.6 个月；与西妥昔单抗联用治疗晚期 CRC 疗效显著，安全性良好，ORR 达 62.8%，DCR 达 93%，TARE 主要为 1-2 级。公司正在计划与 FDA 讨论 Glecirasib 单药治疗 PDAC 的注册性研究。

#### ● JAB-3312 全球唯一二代 SHP2 抑制剂，临床研究进度全球领先

加科思是全球第二家将 SHP2 抑制剂推向临床的公司，JAB-3312 是目前全球唯一的第二代 SHP2 抑制剂，临床剂量低于第一代分子 20 倍，获得 FDA 用于食道癌治疗的孤儿药认定。目前 JAB-3312 正开展 4 项联用试验：与 Glecirasib 联用的 I/IIa 期临床试验正在中国入组，目前已入组超过 100 例患者，初步临床数据已于 2023 年 10 月在 ESMO 大会上口头报告；与 sotorasib 联合用药临床 IIa 期剂量扩展正在欧洲和美国进行；与奥希替尼、PD-1 单抗等药物进行联用，已在特定的肿瘤类型中观察到疗效。

#### ● 全球首个 KRASmulti 抑制剂 JAB-23400 即将申报 IND，多条差异化管线进展顺利

JAB-23400 能够同时抑制 KRAS 激活与非激活状态，同时对 HRAS、NRAS 无抑制作用。临床前数据显示其在 KRAS G12D、G12V 和 G13D 等突变的体内药效模型中观察到肿瘤消退；与西妥昔单抗联用疗效明显，肿瘤缩小趋势优于单独疗法；具有非常好的安全性广谱 KRASmulti 抑制剂 JAB-23400 将于 2024H1 提交 IND 申请。此外，公司还有六款药物进入临床 I/II 期，分别为 BET 抑制剂 JAB-8263、Aurora A 抑制剂 JAB-2485、CD73 单抗 JAB-BX102、PAPR7 抑制剂 JAB-26766 等。

### 盈利预测与投资评级

我们预计公司 2024-2026 年收入分别为 0.89 亿元/6.80 亿元/18.93 亿元。采用 DCF 估值方法，我们给予公司 2023 年合理估值 60.92 亿港元。

**风险提示：**行业风险；核心竞争力风险；经营风险；相关测算存在主观假设风险

### 投资评级

行业 医疗保健业/药品及生物科技

6 个月评级 买入 (首次评级)

当前价格 3.39 港元

目标价格 7.68 港元

### 基本数据

港股总股本(百万股)	791.76
港股总市值(百万港元)	2,684.05
每股净资产(港元)	1.73
资产负债率(%)	20.83
一年内最高/最低(港元)	10.48/2.92

### 作者

杨松 分析师  
SAC 执业证书编号: S1110521020001  
yangsong@tfzq.com

### 股价走势



资料来源：聚源数据

### 相关报告

## 内容目录

<b>1. 加科思：攻克无成药性靶点，专注肿瘤创新疗法</b> .....	<b>5</b>
1.1. 卓越管理层积淀深厚，引领公司行稳致远.....	5
1.2. 研发团队迅速扩大，创新推动高质量发展.....	6
1.3. 重点布局六大肿瘤信号通路及靶点，临床管线具备全球竞争优势.....	7
<b>2. JAB-21822：向不可成药靶点 KRAS 宣战，成功获批突破性疗法</b> .....	<b>9</b>
2.1. 非小细胞肺癌 KRAS 突变高发，KRAS G12C 难成药问题亟需解决.....	9
2.2. 布局多种适应症，疗效安全性表现俱佳.....	12
2.3. KRAS 突变市场广阔，涵盖新发患者和 PD-1 耐药双领域.....	15
2.4. 格来雷塞全球销售收入测算.....	18
<b>3. JAB-3312：SHP2 抑制剂临床进度跻身全球第一梯队</b> .....	<b>21</b>
3.1. 传统 SHP2 催化抑制剂不可成药，变构抑制剂突破技术瓶颈.....	21
3.2. JAB-3312 疗效同类最优，全球临床研究进程领先.....	24
3.3. 疗效数据优异突出，临床研究进展全球前列.....	27
3.4. JAB-3312 全球销售收入测算.....	30
<b>4. 在研管线丰富多元，原创研发突破新领域</b> .....	<b>32</b>
4.1. JAB-23400：适用多个主要癌症的革新性 KRAS 广谱抑制剂.....	32
4.2. JAB-2485：重点布局晚期实体瘤的高选择性极光激酶 A 抑制剂.....	35
4.3. JAB-30300：具有广谱抗癌潜力的高选择性小分子 p53 激动剂.....	37
4.4. JAB-X1800：克服 PD1 耐药的新一代高活性免疫刺激类 CD73 抗体偶联药物.....	39
<b>5. 盈利预测和估值</b> .....	<b>41</b>
5.1. 盈利预测及关键假设.....	41
5.2. 估值与投资评级.....	42
<b>6. 风险提示</b> .....	<b>43</b>

## 图表目录

图 1：加科思发展历史沿革及大事记.....	5
图 2：公司管理层概况.....	5
图 3：加科思的股权结构（截止 2023 年 6 月）.....	5
图 4：2020-2023H1 公司营业收入（百万元）及同比增速.....	6
图 5：2020-2023H1 公司归母净利润（百万元）及同比增速.....	6
图 6：2020-2023H1 公司研发费用（百万元）及研发费用率.....	6
图 7：2020-2023H1 公司现金与现金等价物余额（百万元）及同比增速.....	6
图 8：加科思布局的六大肿瘤信号通路及靶点.....	7
图 9：加科思临床阶段产品管线（截止 2023 年 10 月 27 日）.....	8
图 10：KRAS 突变和下游通路关系图.....	10
图 11：KRAS 突变引发免疫逃逸通路.....	10
图 12：KRAS 突变频率图.....	11
图 13：全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数及增长率（万人）.....	11

图 14: 中国主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数及增长率 (万人)	11
图 15: KRAS G12 空间结构	12
图 16: KRAS G12C 与 GDP/GFP 调控图	12
图 17: JAB-21822 与 KRAS 结合位点	13
图 18: JAB-21822 全球临床管线布局 (截止 2023 年 10 月 27 日)	13
图 19: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组肿瘤病灶变化情况	14
图 20: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组无进展生存期	14
图 21: JAB-21822 单药治疗 CRC 患者的无进展生存期	15
图 22: JAB-21822 与西妥昔单抗联用临床结果瀑布图	15
图 23: SHP2 的信号和功能示意图	21
图 24: SHP2 在 RAS 信号通路中的调节机制	22
图 25: SHP2 蛋白序列与构象图	23
图 26: SHP2 蛋白三维结构及其变构位点	23
图 27: SHP2 变构抑制剂结构通式	24
图 28: 第二代 JAB-3312 与第一代 JAB-3068 结构及其结合位点	24
图 29: 加科思 SHP2 抑制剂研发管线	24
图 30: 肿瘤细胞 KRAS G12C 抑制剂耐药机制	24
图 31: JAB-21822/JAB-3312 联合用药在小鼠模型中实验结果	25
图 32: JAB-3312 在 RTK 驱动肿瘤模型与 KRAS 突变型肿瘤中的抗肿瘤活性	26
图 33: JAB-3312 恢复抗肿瘤免疫的活性	26
图 34: JAB-3312 与 JAB-21000 联用治疗的抗肿瘤效果	27
图 35: JAB-3312 与 PD-1 抗体联用治疗的抗肿瘤效果	27
图 36: JAB-23400 作用机理	32
图 37: KRAS 变异在三个主要癌症类型中占比	32
图 38: JAB-23400 临床前单药疗法抗肿瘤效果图	34
图 39: JAB-23400 临床前与西妥昔单抗的联用疗法抗肿瘤效果图	34
图 40: JAB-23400 临床前单药疗法抗肿瘤效果图	35
图 41: JAB-2485 分子结构	35
图 42: Aurora A 抑制剂作用机制	36
图 43: JAB-2485 临床前抗肿瘤效果图	37
图 44: p53 Y220C 在实体瘤中的分布比例	37
图 45: p53 Y220C 结构模型图	38
图 46: JAB-30300 临床前抗肿瘤效果图	38
图 47: JAB-X1800 分子结构示意图	39
图 48: STING 激动剂作用原理	40
图 49: CD73 单抗在肿瘤微环境中的作用机制	40
图 50: JAB-X1800 临床前抗肿瘤效果图	41
表 1: 加科思临床前阶段产品管线 (截止 2023 年 7 月 19 日)	9
表 2: 2023H2-2024H1 公司催化剂事件	9
表 3: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组疗效对比	14

表 4: KRAS G12C 突变治疗非小细胞肺癌的在研管线临床效果对比.....	16
表 5: JAB-21822 与同类产品安全性对比.....	16
表 6: JAB-21822 单药各剂量安全性.....	17
表 7: KRAS G12C 突变治疗结直肠癌的在研管线临床效果对比.....	17
表 8: 全球部分在研 KRAS 抑制剂 (截至 2024 年 1 月).....	18
表 9: 格来雷塞 NSCLC 适应症市场销售收入测算.....	19
表 10: 格来雷塞 CRC 适应症市场销售收入测算.....	20
表 11: 格来雷塞 PC 适应症市场销售收入测算.....	20
表 12: JAB-3312 与同类抑制剂药效对比.....	25
表 13: 全球部分 SHP2 抑制剂研究进展.....	28
表 14: 主要领先的 SHP2 抑制剂单药治疗临床数据对比.....	29
表 15: 主要领先的 SHP2 抑制剂联用 KRAS G12C 抑制剂治疗临床数据对比.....	30
表 16: JAB-3312 市场销售收入测算.....	31
表 17: 全球针对多个 KRAS 突变亚型的广谱 KRAS 抑制剂在研管线.....	33
表 18: 全球在研 Aurora A 选择性抑制剂临床进展.....	36
表 19: 全球在研 p53 Y220C 激动剂临床进展.....	38
表 20: 公司盈利预测.....	42
表 21: 公司绝对估值.....	42

## 1. 加科思：攻克无成药性靶点，专注肿瘤创新疗法

公司于 2015 年 7 月成立，以“必须具有科学基础、未被满足的临床需求、进入临床时有做到全球前三的潜力以及国际市场机会”为核心项目立项的三原则，在已验证的肿瘤信号通路中针对难成药的靶点开发全球首创新药。公司以自有的诱导变构药物发现平台及转化医学平台为基础，开展原创新药研发，主要针对包括 KRAS 信号通路、MYC 信号通路、P53 信号通路、RB 信号通路、肿瘤代谢通路以及肿瘤免疫通路在内的六大肿瘤信号通路，同时布局国内及海外市场。公司于 2020 年 12 月成功登录港交所，在北京、上海、波士顿均设有研发中心，全球员工人数已达 300 人以上。

图 1：加科思发展历史沿革及大事记



资料来源：公司官网，智慧芽新药科讯公众号，天风证券研究所

### 1.1. 卓越管理层积淀深厚，引领公司行稳致远

**核心管理团队经验丰富，多年团队合作默契。**公司核心团队成员在创新药领域拥有丰富的研发、管理及商业化经验，引领公司业务向全球纵深拓展。公司首席执行官兼董事长王印祥博士曾于耶鲁大学分子生物物理和生物化学系进行博士后研究，拥有三十余年肿瘤药物研发经历，2003 年回国创建贝达药业，二次创业成立加科思。首席医学官、执行副总裁王宜是消化道肿瘤学专家，在肿瘤临床和转化医学有二十多年的研究经验。加入加科思之前，王宜博士是美国圣路易斯华盛顿大学医学中心的肿瘤科医生、消化道肿瘤主任及早期临床实验中心的主任，在六十多个临床试验中担任主要研究者（PI）；临床前研发执行副总裁龙伟在北京大学完成医学免疫学专业的博士后研究，拥有超过 15 年一线药物研发经历。

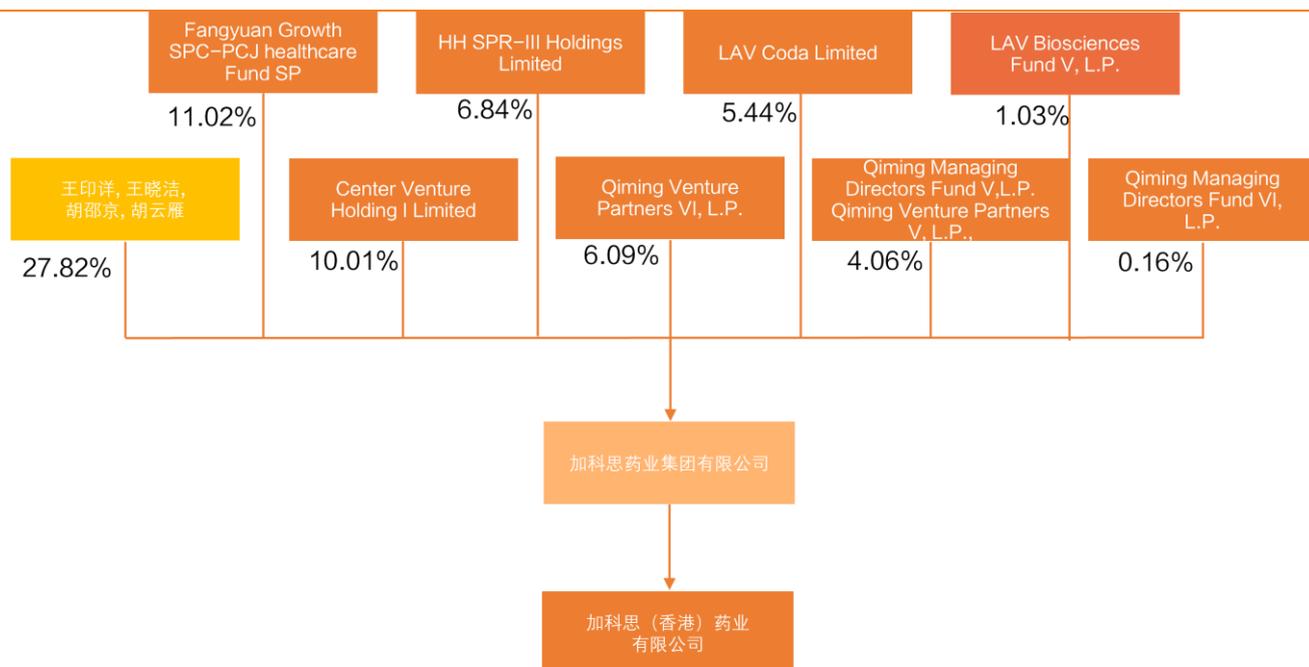
图 2：公司管理层概况

<p><b>王印祥</b></p> <p>首席执行官兼董事长</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>毕业于美国阿肯色大学医学院。耶鲁大学分子生物物理和生物化学系博士后；</li> <li>三十年+的肿瘤研究经历；</li> <li>中国药学会肿瘤药物专业委员会副主任委员，曾任中国药促会新药研究专业委员会主任委员。</li> </ul>	<p><b>王晓洁</b></p> <p>行政总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>于大连工业大学食品工程系获学士学位、北京大学经济学院EMBA；</li> <li>在制药行业拥有超过20年的管理经验；</li> <li>曾任贝达药业副总裁。</li> </ul>	<p><b>胡云雁</b></p> <p>执行副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中国科学院兰州化学物理研究所分析化学硕士；</li> <li>在制药行业有超过20年的实践经验；</li> <li>此前曾任职于贝达药业并负责中国第一款靶向抗癌肿瘤药盐酸埃克替尼的CMC工作。</li> </ul>	<p><b>王宜</b></p> <p>首席医学官兼执行副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>美国阿肯色大学医学院医学博士和分子生物学博士；</li> <li>曾在《柳叶刀》《柳叶刀肿瘤学》等国际知名期刊以第一作者身份发表文章；</li> <li>消化道肿瘤学专家，在肿瘤临床和转化医学有二十多年的研究经验。</li> </ul>	<p><b>王海军</b></p> <p>信息与数据管理高级副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中国疾病预防控制中心流行病与卫生统计学博士；</li> <li>拥有超过20年的海外工作经历，曾任美国贝勒医学院家庭医学和社区医学系助理教授，从事医学信息管理，数据统计分析和卫生服务研究。</li> </ul>	<p><b>李乔</b></p> <p>生物统计与数据科学副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>英国东安格利亚大学计算科学博士，伦敦帝国理工从事博士后；</li> <li>曾任安斯泰来(中国)生物统计与编程负责人，诺和诺德(中国)生物统计负责人，默沙东生物统计与研究决策资深科学家。</li> </ul>
<p><b>龙伟</b></p> <p>临床前研发执行副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>北京工业大学有机化学博士学位，并在北京大学完成医学免疫学专业的博士后研究。</li> <li>超过15年一线药物研发经历。</li> </ul>	<p><b>王燕萍</b></p> <p>药理高级副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>南京大学生物学学士和生理学硕士学位</li> <li>在创新药研发领域有超过15年的从业经历，在创新药物成药性评价、临床前开发和IND申报方面具有丰富的经验。</li> </ul>	<p><b>丁瑜莉</b></p> <p>临床开发高级副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本科毕业于中国药科大学，并拥有内蒙古医科大学药理学硕士学位。</li> <li>有超过20年的临床开发经验，此前曾任职于杨森制药、GSK及四环医药，曾领导完成近20项产品的国际多中心及国内注册研究。</li> </ul>	<p><b>曹红</b></p> <p>CMC副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本科毕业于兰州大学化学系，并获得了吉林大学分析化学硕士学位。</li> <li>在药物分析研发领域有二十年工作经历，在创新药物质量研究、临床试验申请以及新药上市CMC申报等方面有丰富的经验。</li> </ul>	<p><b>杨涛</b></p> <p>人力资源副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>首都师范大学中文专业学士学位；</li> <li>拥有超过20年跨国药企工作经验，</li> <li>曾就职于诺华制药集团内的多个人力资源管理岗位，领导多个组织变革及人才发展项目的成功实施。</li> </ul>	

资料来源：公司官网，天风证券研究所

**公司股权结构集中，一众知名投资机构重金布局。**公司在 2020 年公开募股前已经完成五轮融资，吸引礼来亚洲基金、高瓴资本、启明创投等知名风险投资机构。截至 2023 年 6 月 30 日，公司大股东主要包括王印祥、王晓洁、胡云雁等一致行动人（合计持股 27.82%）、Fangyuan Growth SPC-PCJ（11.02%）、Center Venture Holding（10.01%）、高瓴资本（6.84%）等。

图 3：加科思的股权结构（截止 2023 年 6 月）

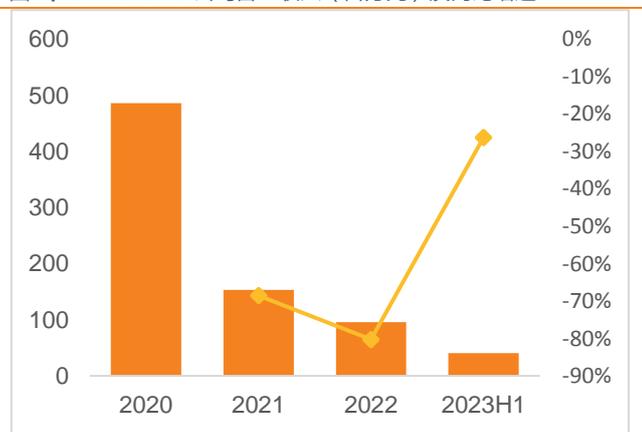


资料来源: wind, 天风证券研究所

## 1.2. 研发团队迅速扩大，创新推动高质量发展

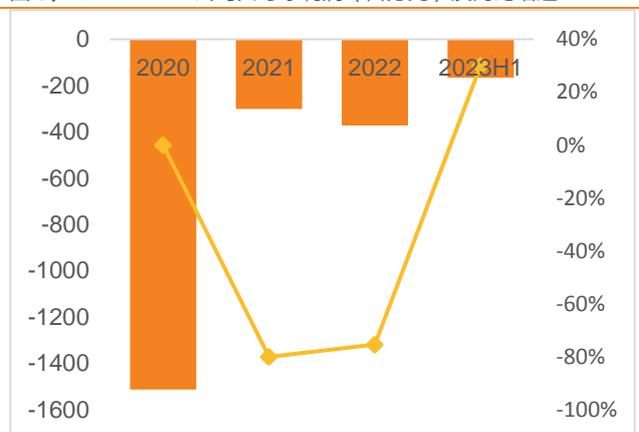
公司所有管线产品仍处于临床试验阶段，尚未形成销售收入及盈利。2023H1 公司录得收入 40.3 百万元，归因于与 AbbVie 签订以研发、制造及商业化 SHP2 抑制剂的许可及合作协议所产生的研发成本报销；2023H1 归母净亏损为 1.66 亿元，主要由于公司持续加大临床管线投入力度。公司员工人数从 2017 年 100 余人增加至 2023H1 300 余人，主要研发团队具备多年新药研发或临床研究经验。

图 4：2020-2023H1 公司营业收入（百万元）及同比增速



资料来源: Wind, 天风证券研究所

图 5：2020-2023H1 公司归母净利润（百万元）及同比增速

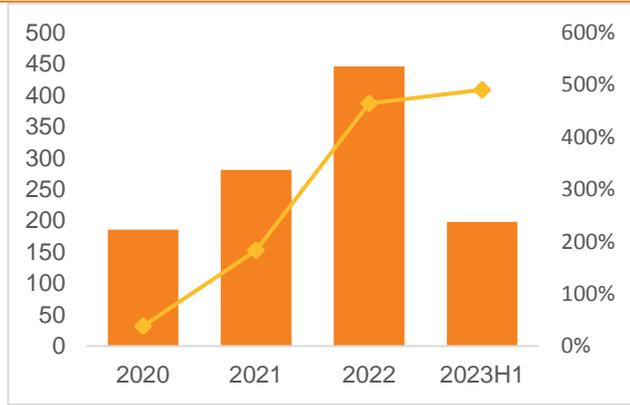


资料来源: Wind, 天风证券研究所

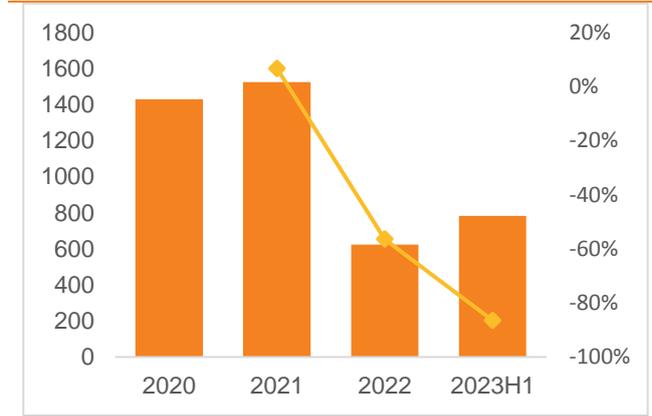
**持续加大研发投入，现金流稳定充足。**公司自成立以来持续加大研发支出，加速推进在研产品临床开发进度，研发费用由 2020 年 1.86 亿元提升至 2022 年 4.46 亿元，CAGR 达 54.85%，2023H1 研发费用为 1.99 亿元。公司重视研发管线的知识产权保护，截至 2023H1，公司的全球专利或专利申请数量达 310 项，有效提升公司核心管线竞争力。公司 2023 年获得多轮融资，2 月配售融资 1.59 亿港元，7 月获得亦庄国投 1.5 亿元资金。

图 6：2020-2023H1 公司研发费用（百万元）及研发费用率

图 7：2020-2023H1 公司现金与现金等价物余额（百万元）及同比增速



资料来源: Wind, 天风证券研究所

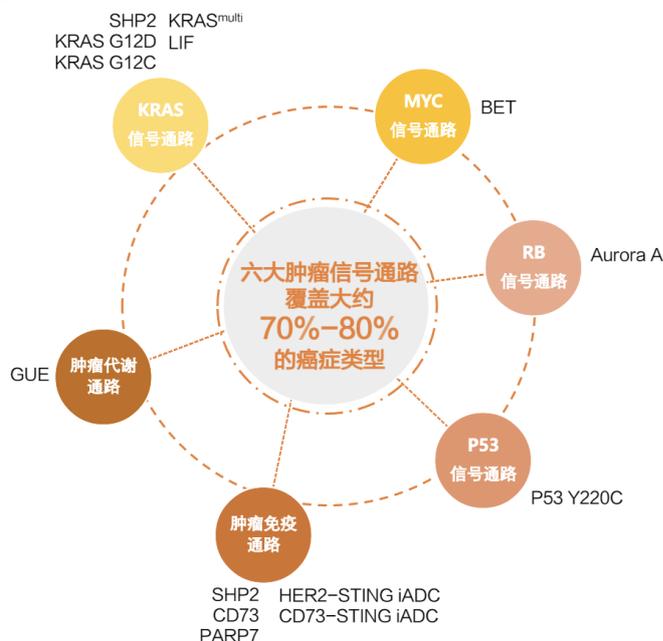


资料来源: Wind, 天风证券研究所

### 1.3. 重点布局六大肿瘤信号通路及靶点，临床管线具备全球竞争优势

围绕六大肿瘤信号通路布局产品管线，覆盖多种主要癌症类型。公司的管线布局主要针对六大肿瘤信号路，包括 KRAS 信号通路、MYC 信号通路、P53 信号通路、RB 信号通路、肿瘤代谢通路以及肿瘤免疫通路，覆盖约 70-80%的癌症类型。KRAS 突变发生于约 25%的非小细胞肺癌患者、40%的结直肠癌患者及 95%的胰腺癌患者中，包括 KRAS G12C、G12D、G12V 等突变类型；MYC 基因家族包括 C-MYC、N-MYC、L-MYC、R-MYC，斯坦福医学院和 Sarafan ChEM-H 的研究人员发表的《MYC-driven synthesis of Siglec ligands is a glycoimmune checkpoint》研究表明 MYC 与人类 70%以上的癌症有关；P53 基因是一种肿瘤抑制基因，50%以上的恶性肿瘤都会出现该基因突变。公司专注于开发针对癌症中无成药性靶点的新药，其中 SHP2、KRAS<sup>multi</sup>、P53 等项目的研发进展均处于全球前三，同时基于六大肿瘤信号通路聚焦新一代的抗体偶联药物，包括 ATDC、ISAC 和 AOC，用靶向药物分子、免疫刺激分子及寡聚核苷酸等新型载荷替代传统的毒素分子，以应对传统药物无法解决的问题。

图 8: 加科思布局的六大肿瘤信号通路及靶点



资料来源: 公司官网, 天风证券研究所

临床管线具备全球竞争优势，全球同步开发加速推进。公司以临床需求为导向，已构建起核心项目全球前三的丰富在研管线，分别靶向 KRAS G12C、SHP2、BET、CD73、Aurora A 等在肿瘤中广泛存在的突变位点。截至 2023 年 10 月，公司已有 8 个管线项目进入全球临床阶段，并具有全球前三的产品潜力，分别为 KRAS G12C 抑制剂格来雷塞（适应症：

NSCLC、CRC、PDAC 等实体瘤；国内临床状态：注册性临床）、SHP2 抑制剂 JAB-3312（适应症：NSCLC 等实体瘤；国内临床状态：IIa 期）、BET 抑制剂 JAB-8263（适应症：实体瘤；国内临床状态：I 期）、CD73 单抗 JAB-BX102（适应症：实体瘤；国内临床状态：I 期）、Aurora A 抑制剂 JAB-2485（适应症：实体瘤；国内临床状态：I 期）、GUE 抑制剂 JAB-24114（适应症：实体瘤，血液系统恶性肿瘤；国内临床状态：IND 获批）、LIF 单抗 JAB-BX300（适应症：实体瘤；国内临床状态：IND 获批）、PARP7 抑制剂 JAB-26766（适应症：实体瘤；国内临床状态：IND 获批）。

图 9：加科思临床阶段产品管线（截止 2023 年 10 月 27 日）

研发项目	靶点	疗法	适应症	IND	I期	II期	关键性试验	近期发展
JAB-21822 格来雷塞	KRAS G12C	单药疗法	NSCLC	中国试验（关键试验）				关键试验患者入组预期于2023年9月完成
		单药疗法	PDAC	中国试验（关键试验）				<ul style="list-style-type: none"> <li>关键试验于2023年7月获批</li> <li>2023年10月完成首例患者入组</li> <li>数据将提交至2024年ASCO GI</li> </ul>
		单药疗法	CRC	中国试验				<ul style="list-style-type: none"> <li>IIa期患者入组于2023年2月完成</li> <li>于2023 JCA-AACR上发表数据</li> </ul>
		单药疗法	NSCLC与STK 11 共同突变	中国试验				2022年8月首例患者入组
		SHP2i与JAB-3312的联合疗法	NSCLC	中国试验				以口头报告形式于2023年欧洲肿瘤学学会上公布数据
		PD-1 mAb的联合疗法	NSCLC	中国试验				/
		单药疗法	NSCLC、PDAC、CRC及其他实体瘤	全球试验				/
JAB-3312	SHP2	KRAS G12Ci（格来雷塞）的联合疗法	KRAS G12C突变 NSCLC	中国试验				已于2023年10月在ESMO大会上作口头报告
		KRAS G12Ci（Sotorasib）的联合疗法	KRAS G12C突变 NSCLC	全球试验				于2022年7月启动IIa期
		PD-1 mAb的联合疗法	NSCLC、HNSCC、ESCC	全球试验				/
		EGFRi的联合疗法	Osimerinib进展 NSCLC	全球试验				于2022年1月首例患者入组
JAB-8263	BET	单药疗法	实体瘤	美国试验				
		单药疗法	实体瘤	中国试验				将于2023年下半年确定RP2D
		单药疗法JAKi的联合疗法	MF及AML	中国试验				
JAB-BX102	CD73 mAb	单药疗法PD-1 mAb的联合疗法	实体瘤	全球试验				将于2024年上半年确定RP2D
JAB-2485	Aurora A	单药疗法	实体瘤	全球试验				于2023年1月首例患者入组
JAB-24114	GUE	单药疗法	实体瘤、血液系统恶性肿瘤	中国试验				于2023年3月IND（NMPA）获批
JAB-BX300	LIF	单药疗法	实体瘤	中国试验				于2023年4月IND（NMPA）获批
JAB-26766	PARP7	单药疗法	实体瘤	中国试验				于2023年6月IND（NMPA）获批

资料来源：公司 2023 中报，公司 2022 年年报，加科思公众号，加科思官网，天风证券研究所

**临床前管线差异化优势明显。**截至 2023 年 7 月，公司已公开 5 个临床前管线项目，分别靶向 G12D, G12V, G13D 等多个 KRAS 位点，以及 P53、CD73、HER 等在肿瘤中广泛存在的突变位点，预计将于 2023-2025 年启动 IND，分别为 JAB-23400（KRAS<sup>mult</sup>，适应症：PDAC、CRC、NSCLC；临床状态：2024 年上半年提交 IND）、JAB-30300（p53 Y220C，适应症：实体瘤；临床状态：2024 年 Q1 提交 IND）、JAB-X1800（CD73-STING iADC，适应症：实体瘤；临床状态：2024-2025 年提交 IND）、JAB-BX400（HER2-STING iADC，适应症：实体瘤；临床状态：2024-2025 年提交 IND）以及 JAB-22000（KRAS G12D，适应症：PDAC、CRC、NSCLC；临床状态：先导化合物优化）。JAB-23400 可针对多种 KRAS 突变类型，JAB-X1800 为新一代 STING 免疫激动剂偶联的 ADC 药物，可将冷肿瘤转变为热肿瘤，解决 PD-1 无效或者耐受的问题，极具 FIC 药物潜力，公司已于

2023AACR 大会上公布 JAB-23400、JAB-2485 和 JAB-X1800 三条管线的临床前研究数据。

表 1: 加科思临床前阶段产品管线 (截止 2023 年 7 月 19 日)

研发项目	靶点 (通路)	适应症	形式	阶段	IND 时间表
JAB-23400	KRAS <sup>multi</sup> (RAS)	PDAC\CRC\ NSCLC	小分子	IND 待启动	2024 年上半年
JAB-30300	P53 (P53)	实体瘤	小分子		2024 年 Q1
JAB-X1800 (iADC)	CD73-STING (I/O)	实体瘤	iADC		2024-2025 年
JAB-BX400 (iADC)	HER-STING (I/O)	实体瘤	iADC		2024-2025 年
JAB-22000	KRAS G12D (RAS)	PDAC、CRC、 NSCLC	小分子		先导化合物优化

资料来源: 公司 2023 中报, 加科思官网, 天风证券研究所

**核心产品格来雷塞 NDA 在即, 多个管线研发推进加速。**公司 2023H2 至 2024H1 将有多个催化剂事件: 1) 核心管线 NDA 申报: 格来雷塞 (JAB-21822) 针对非小细胞癌症 (NSCLC) 单药疗法计划于 2024H1 提交 NDA; 2) 推进 2 个关键性试验: 格来雷塞针对胰腺癌的单药注册性临床已于 2023 年 9 月启动; 与西妥昔单抗联用治疗结直肠癌的注册性临床将于 2023H2 获批; 3) 联合疗法项目 POC 数据读出: 格来雷塞与 SHP2 抑制剂 (JAB-3312) 针对非小细胞癌症的联合疗法将于 2023Q4 进入 POC 数据读出期; 4) 推进 5 个管线项目的重要临床进展: 2023H2-2024 年公司将有 3 个在研管线 (JAB-8263、JAB-2485、JAB-BX102) 进入 RP2D, 2 个早期管线 (JAB-23400、JAB-30300) 获批 IND; 5) 数据发表: JAB-3312 与 JAB-21822 联用初步临床数据已于 2023 年 10 月在 ESMO 大会上作口头报告; JAB-21822 单药治疗胰腺癌及其他实体瘤临床数据计划于 2024 年 1 月递交 ASCO GI。

表 2: 2023H2-2024H1 公司催化剂事件

事件	管线	具体进展	预计时间
NDA 申报	格来雷塞 (JAB-21822)	针对 NSCLC 的单药疗法提交 NDA	2024H1
关键性试验	格来雷塞 (JAB-21822)	与西妥昔单抗注射液针对 CRC 的联合疗法	2023H2
	格来雷塞 (JAB-21822)	针对 PDAC 的单药疗法-临床中心启动	2023 年 9 月
POC 数据读出	JAB-3312 (SHP2i)	与格来雷塞(JAB-21822)针对 NSCLC 的联合疗法	2023Q4
其他临床进展里程碑	JAB-8263 (BETi)	RP2D	2023H2
	JAB-2485 (Aurora Ai)	RP2D	2024
	JAB- BX102 (CD73 mAb)	RP2D	2024H1
新增 IND 申报项目	JAB-23400 (KRAS <sup>multi</sup> )	IND 申报	2024H1
	JAB-30300 (P53)	IND 申报	2024Q1
数据发表	JAB-3312 (SHP2i)	与格来雷塞联用初步临床数据在 ESMO 大会上作口头报告	2023 年 10 月
	格来雷塞(JAB-21822)	针对 PDAC 以及其他实体瘤的单药疗法数据在 ASCO GI 发表	2024 年 1 月

资料来源: 公司 2023 中期业绩演示, 天风证券研究所

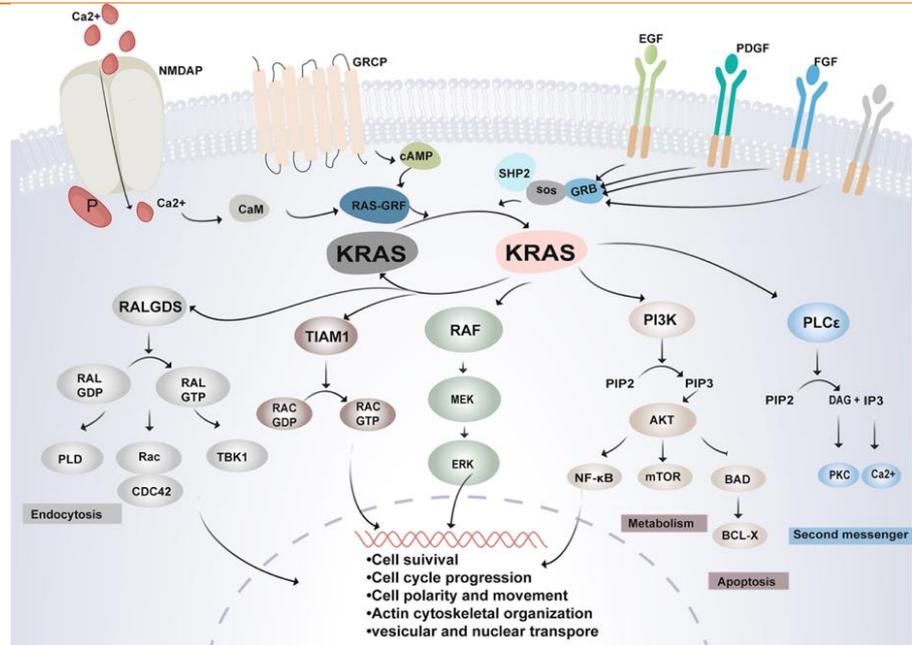
## 2. JAB-21822: 向不可成药靶点 KRAS 宣战, 成功获批突破性疗法

### 2.1. 非小细胞肺癌 KRAS 突变高发, KRAS G12C 难成药问题亟需解决

**KRAS 与肿瘤发生发展通路密切相关。**KRAS 是人类癌症中最常见的致癌基因之一。RAF-MEK-ERK 通路是 KRAS 信号通路的经典下游靶点, 激活的 KRAS-GTP 可将 RAF, 一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶, 从细胞质招募到质膜, 诱导 RAF 构象变化, 并通过同源或

异源二聚化促进 RAF 的激活。RAF 的 c 端催化结构域与 MEK1/2 结合并通过磷酸化激活 RAF。MEK1/2 磷酸化并激活 ERK1/2，激活的 ERK 磷酸化核糖体 S6 激酶(RSK)、血清反应因子(SRF)、E26 转化特异性转录因子(ETS)和 ETS like-1 蛋白，调控相应靶基因的转录和翻译，从而参与调控细胞增殖、分化、迁移等生命活动。KRAS 参与 PI3K-AKT-mTOR 通路，该通路在细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等细胞生命活动中发挥重要作用。激活的 KRAS 可以通过与 PI3K 的 p110 亚基结合来激活 PI3K。活化的 PI3K 催化的 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)转化为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)。PIP3 促进磷酸肌醇依赖激酶 1(PDK1)在 Thr308 位点磷酸化 AKT。mTOR 复合物 2 进一步磷酸化 AKT 的丝氨酸磷酸化位点(Ser473)，导致 AKT 完全激活，活化的 AKT 进入细胞核，进而激活或抑制许多下游通路，调控细胞增殖、凋亡和代谢过程。

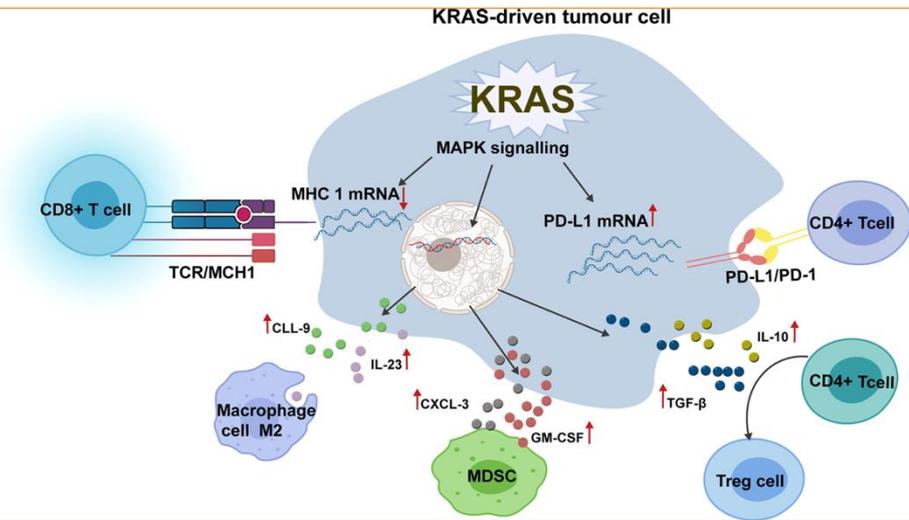
图 10: KRAS 突变和下游通路关系图



资料来源: KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer, Huang.L 等, 天风证券研究所

**KRAS 突变介导肿瘤微环境中发生的免疫逃逸，进而引发 PD-1 耐药。** KRAS 突变除影响肿瘤细胞外，还通过影响 TME 中的免疫细胞发挥免疫逃逸作用，使得使用 PD-1 的免疫治疗无法发挥作用。KRAS 突变通过促进相关细胞因子的分泌，诱导 TME 中的 CD4+ T 细胞转化为免疫抑制的 Treg 细胞。KRAS (G12C)介导的 T 细胞表型转化是由 CRC 中 MEK/ERK/AP-1 信号通路介导的 IL-10 和 TGF-β1 分泌的结果。在 KRAS 转基因肺癌模型中，Treg 细胞的基因功能抑制肺癌的发生和进展，表明了 Treg 细胞在肺癌肿瘤发展中的必要性。此外，KRAS (G12V)和 KRAS (G12D)突变通过上调 PDAC 和 CRC 中的 GM-CSF 来增强 TME 中 MDSCs 的浸润，从而导致抗肿瘤免疫逃逸；KRAS (G12D)可以抑制干扰素调节因子 2 (IRF2)的分泌，从而促进 CXCL3 分泌增加，CXCL3 作用于 MDSCs 上的 CXCR2，导致 MDSC 迁移到 TME，引起免疫逃逸和免疫治疗耐药。

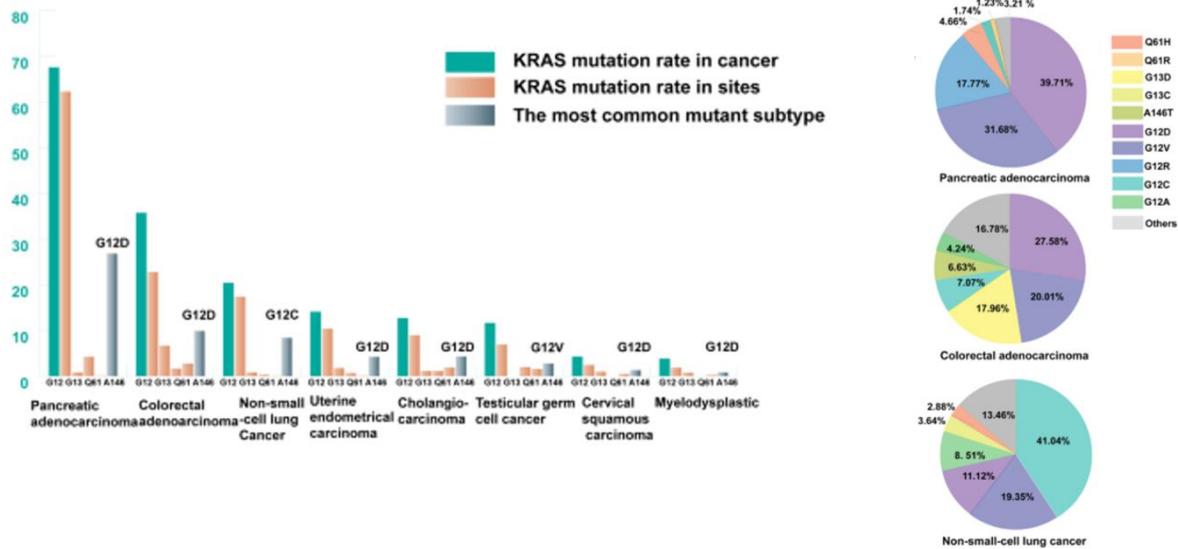
图 11: KRAS 突变引发免疫逃逸通路



资料来源：KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer, Huang.L 等, 天风证券研究所

多种癌症的主要 KRAS 突变类型为 KRAS G12C 突变。KRAS 突变以单碱基错义突变为主，其中约 81%位于密码子 G12，14%位于密码子 G13，2%位于密码子 Q61，不同肿瘤类型之间存在差异，在胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌中最为常见。胰腺癌的 KRAS 突变频率最高，为 67.6%，KRAS (G12D)是最主要的突变亚型，突变频率为 26.84%，占 KRAS 突变的 39.71%；在非小细胞肺癌中，KRAS 突变频率为 20.4%，KRAS (G12C)是突变频率最高的亚型，突变频率为 8.38%，占 KRAS 突变的 41.04%；在结直肠癌中，KRAS 突变频率为 35.8%，突变频率最高的亚型是 G12D，突变频率为 9.87%，占 KRAS 突变的 27.58%。

图 12：KRAS 突变频率图

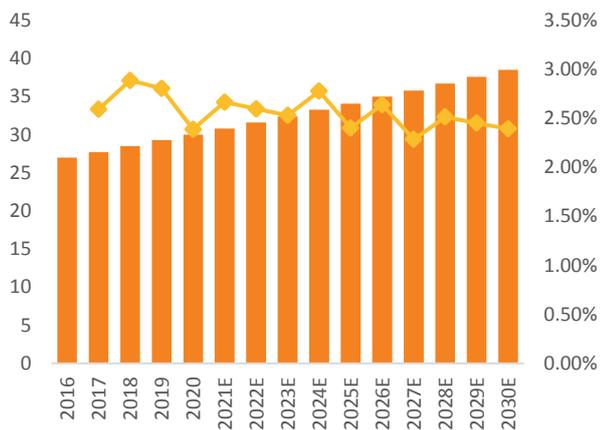


资料来源：KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer, Huang.L 等, 天风证券研究所

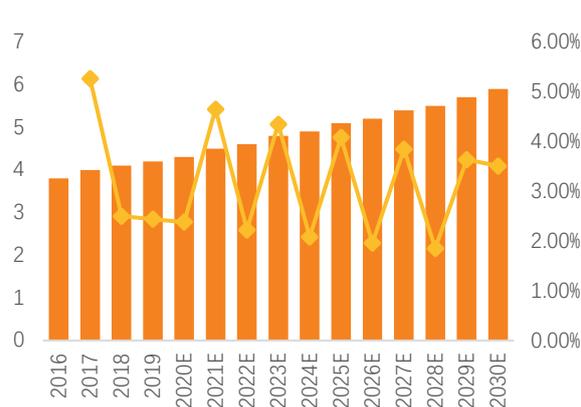
KRAS G12C 突变阳性患者数量稳定增长，用药市场需求旺盛。KRAS G12C 突变阳性在肺癌、结直肠癌和胰腺癌中较为常见。根据弗若斯特沙利文数据，2016 年至 2020 年，全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数从 27.0 万人增长至 30.0 万人，并预计于 2030 年增长至 38.5 万人。中国主要 KRAS G12C 突变癌症的发病人数从 2016 年的 3.8 万人增长至 2020 年的 4.3 万人，并预计于 2030 年达到 5.8 万人。

图 13：全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数及增长率 (万人)

图 14：中国主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数及增长率 (万人)



资料来源：弗若斯特沙利文，益方生物招股说明书，天风证券研究所

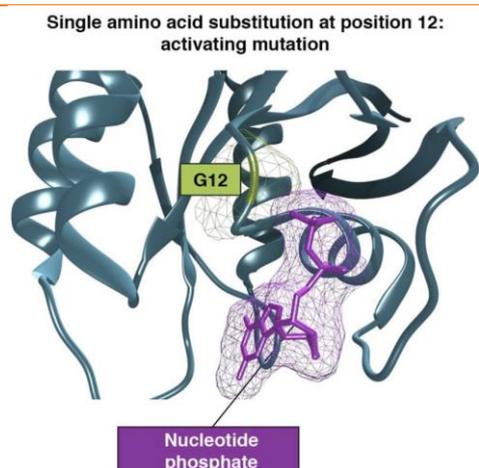


资料来源：弗若斯特沙利文，益方生物招股说明书，天风证券研究所

**KRAS 难与传统小分子结合，G12C 位点为 KRAS 成药的突破点。**KRAS 在信号转导中起着核心作用，KRAS 突变与肿瘤的发生和发展密切相关，传统具有“深口袋”结构的靶标蛋白可以促使药物与位点结合，从而发挥药效，但 KRAS 基因结构处的蛋白体积小、表面光滑，缺乏传统小分子药物可以结合的“深口袋”结构，一度被药学界公认为是“不可成药”的靶标，此外，它在激活状态下与三磷酸腺苷 GTP 结合紧密，进一步增加了抑制激活 KRAS 的难度。

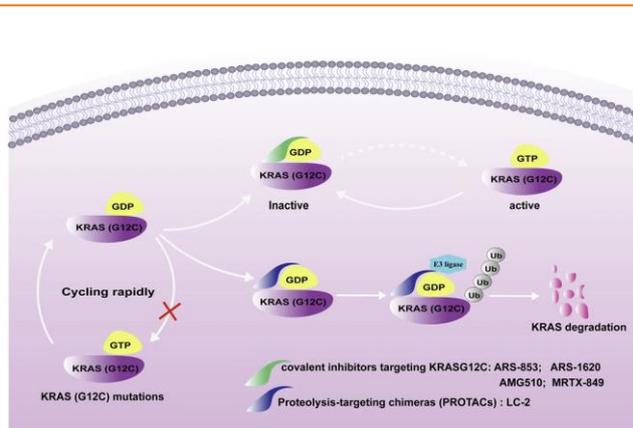
KRAS G12C 成为改变这一格局的关键。KRAS 蛋白表面有 2 个开关即 switch I 和 switch II，当 KRAS 与 GTP 结合时，2 个开关处于闭合状态，此时 KRAS 蛋白处于活性构象；当 KRAS 与 GDP 结合时，switch I 和 switch II 处于开启状态，此时 KRAS 蛋白处于非活性构象。在 KRAS G12C 突变蛋白中，突变后的半胱氨酸 cys12 提供 1 个潜在的共价位点，当带有共价弹头的抑制剂与突变的 cys12 共价结合后，诱导 switch II 区域产生 1 个新的变构口袋 S-II P，并且小分子抑制剂延伸到该变构口袋与相应氨基酸发生相互作用，使 KRAS 蛋白构象发生改变，从而降低 GTP 与 KRAS 的亲和力，阻碍 GEF 催化 GDP 替换 GTP，进而将 KRAS G12C 突变体锁定在失活状态。现有的 KRAS 抑制策略包括共价抑制剂和增加突变蛋白降解，共价抑制剂如 AMG510 和 MRTX849 将 KRAS (G12C) 锁定在灭活的 GDP 结合状态，从而降低 KRAS 功能；另一种策略是增加突变 KRAS (G12C) 蛋白的降解，例如在共价抑制剂基础上开发的内源性 KRAS (G12C) 降解物 LC-2，可以促进 KRAS (G12C) 降解。

图 15：KRAS G12 空间结构



资料来源：KRAS as a druggable target in NSCLC: Rising like a phoenix after decades of development failures, Alex Friedlaender 等，天风证券研究所

图 16：KRAS G12C 与 GDP/GTP 调控图



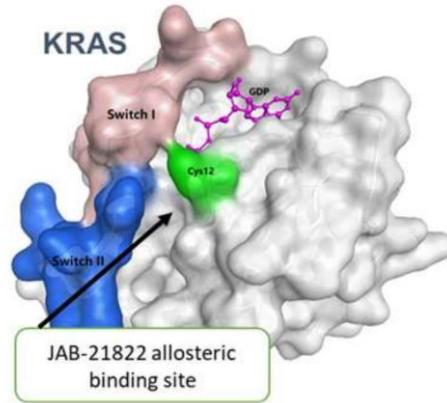
资料来源：KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer, Huang 等，天风证券研究所

## 2.2. 布局多种适应症，疗效安全性表现俱佳

**JAB-21822 为不可逆 KRAS G12C 变构抑制剂，多种适应症与联合疗法全面布局。**JAB-21822 药物分子通过共价结合于 KRAS G12C 的 12 位突变的半胱氨酸残基上，使 KRAS

G12C 锁定在非活化状态，从而阻断 KRAS 依赖的信号转导，抑制肿瘤细胞的增殖，并诱导细胞凋亡。JAB-21822 可作为单药用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌等实体瘤，与 SHP2i、EGFRi、PD-1 单抗联合用药有望实现更优疗效，以及克服继发性耐药。其中研发进度最快的管线为非小细胞肺癌单药疗法，关键性临床研究已于 2023 年 9 月完成全部患者入组，并且在 2022 年 12 月获得 CDE 突破性治疗药物认定。

图 17: JAB-21822 与 KRAS 结合位点



资料来源: ESMO, 天风证券研究所

**加速布局多个适应症，研发进度全球领先。**截止 2023 年 10 月，JAB-21822 已在中国、美国及欧洲多国启动多项针对晚期实体瘤患者的 I/II 期临床试验。2022 年 9 月，JAB-21822 单药用于治疗二线及以上带有 KRAS G12C 突变的晚期或转移性非小细胞肺癌患者的二期关键性临床试验获得 CDE 批准并完成首例患者入组，同年 12 月被 CDE 授予突破性治疗药物认定，并于 2023 年 9 月完成患者入组。2023 年 7 月 4 日，JAB-21822 单药在中国获批开展胰腺癌关键临床研究，成为全球首个获批开展胰腺癌关键临床研究的靶向 KRAS G12C 的项目，并于同年 8 月被 CDE 授予突破性治疗药物认定，并于 2023 年 10 月 27 日完成胰腺癌注册性临床研究首例患者给药。2023 年 2 月，JAB-21822 与西妥昔单抗针对结直肠癌患者的 IIa 期联合临床试验患者入组完成，公司预计注册性临床将于 2023H2 获批。

图 18: JAB-21822 全球临床管线布局 (截止 2023 年 10 月 27 日)

疗法	适应症	I期	II期	关键性临床	近期进展
单药疗法	非小细胞肺癌	█	█		关键性临床研究首例患者入组: 2022年9月 CDE突破性治疗药物认定: 2022年12月 关键试验患者入组完成: 2023年9月
单药疗法	胰腺癌及其他实体瘤	█	█		CDE突破性治疗药物认定: 2023年8月 注册性临床研究首例患者入组: 2023年10月 数据提交至ASCO GI: 2024年
单药疗法	结直肠癌	█	█		
单药疗法	一线治疗STK-11共同突变非小细胞肺癌	█	█		中国首例患者入组: 2022年8月
单药疗法	非小细胞肺癌及其他实体瘤	█	█		
EGFR单抗(西妥昔单抗)联合疗法	结直肠癌	█	█		IIa期患者完成入组: 2023年2月 数据近期发表: 2023年JCA-AACR
SHP2抑制剂(JAB-3312)联合疗法	1L, 2L+ 及 KRAS G12C耐药的 非小细胞肺癌	█	█		首例患者入组: 2022年5月 优选口头报告形式公布数据: 2023年欧洲肿瘤学会
PD-1单抗联合疗法	非小细胞肺癌	█	█		

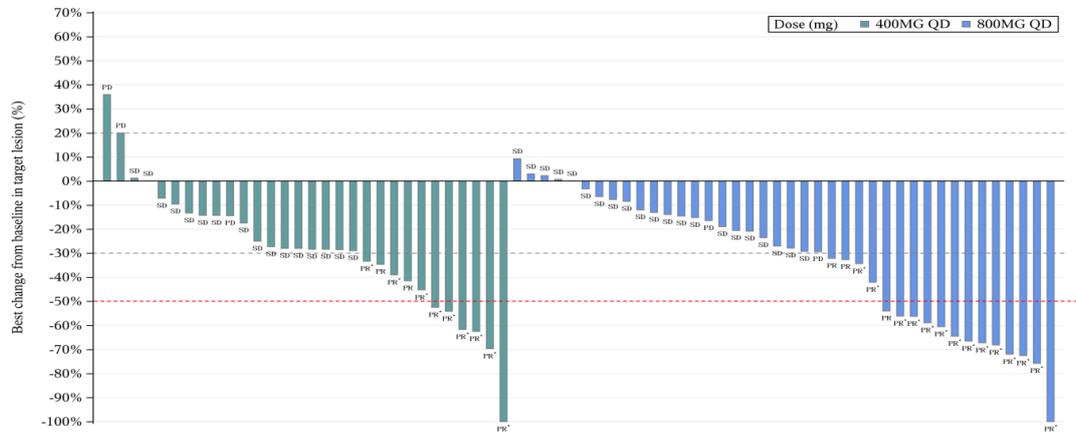
█ 全球试验 █ 中国试验

资料来源: 公司格来雷塞(JAB-21822) I/II 期临床研究进展公告, 公司官网, 公司 2022 年报, 加科思公众号, 天风证券研究所

**JAB-21822 单药研究进展顺利，治疗 NSCLC 表现优异。**JAB-21822 在晚期实体瘤的 I/II 期首次人体实验分为剂量爬坡和后续临床试验两个阶段。在剂量爬坡阶段，公司分别进行 QD、BID 及 TID 的剂量探索，共入组 50 例晚期实体瘤患者，通过安全性、药代动力学和初步疗效确定 2 期推荐剂量 (RP2D)，药代动力学结果显示 JAB-21822 的吸收良好，达到血药浓度峰值中位时间为 2h 并且平均半衰期为 4.99~5.54 小时，根据 E-R 分析的结果，最终选择 QD 给药进行扩展实验。在后续临床试验阶段，JAB-21822 在 NSCLC 中进

行充分的剂量-疗效对比，在 400mg QD 和 800mg QD 两个剂量组中分别入组 30、40 例 NSCLC 患者。结果显示 JAB-21822 具有良好的疗效与安全性，在 400mg QD 剂量组中，ORR 为 36.7%，其中 20%（6/30）患者的肿瘤缩小>50%，mPFS 为 5.6 月，≥3 级 TRAE 为 15.6%；在 800mg QD 剂量组中，ORR 为 42.5%，其中 32.5%（13/40）患者的肿瘤缩小>50%，mPFS 为 9.6 月，≥3 级 TRAE 为 23%，未发生 5 级药物相关 AE，导致药物停用比例为 3.3%，消化道毒性低。

图 19: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组肿瘤病灶变化情况



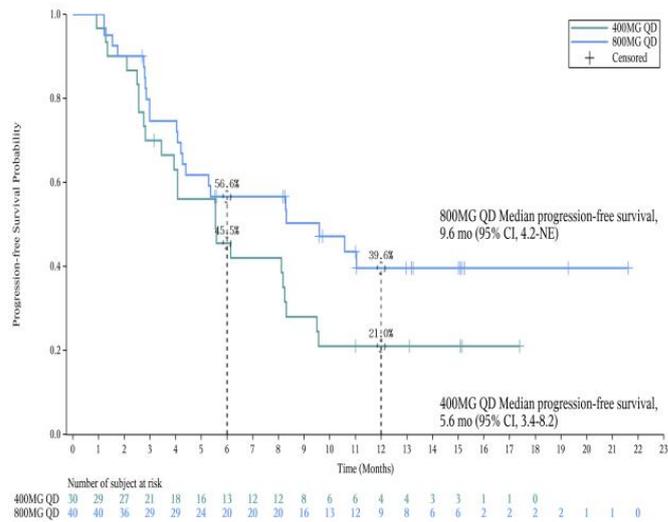
资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

表 3: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组疗效对比

	400MG QD (N=30)	800MG QD (N=40)	总共 (N=70)
部分缓解(PR)	11(36.7%)	17(42.5%)	28(40%)
疾病稳定(SD)	16(53.3%)	21(52.5%)	37(52.8%)
疾病进展(PD)	3(10%)	2(5%)	5(7.1%)
客观缓解率 ORR (CR+PR)	11(36.7%)	17(42.5%)	28(40%)
疾病控制率 DCR (CR+PR+SD)	27(90%)	38(95%)	65(92.9%)
mDOR	6.9(4.4, —)	未达到	
mPFS	5.6(3.4, 8.2)	9.6(4.2, —)	

资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

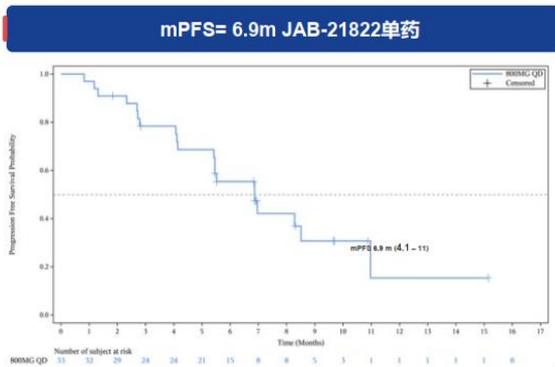
图 20: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组无进展生存期



资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

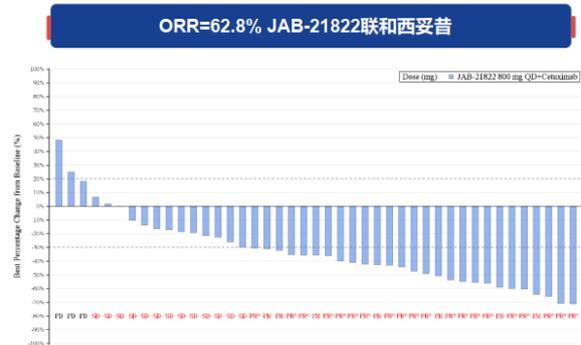
**JAB-21822 单药疗效突出，联用西妥昔单抗更胜一筹。** JAB-21822 单药在晚期结直肠癌中具有很好的抗肿瘤效果，目前已入组 35 例既往接受过至少一线标准治疗的 KRAS G12C 突变的 CRC 患者，接受 800mg QD JAB-21822 治疗后，ORR 为 33.3% (11/33)，DCR 为 90.9% (30/33)，mPFS 为 6.9 个月。作为国内首个与西妥昔单抗进行联合治疗的 KRAS G12C 抑制剂，截至 2023 年 5 月 23 日，共入组 47 例已接受标准治疗失败或不耐受的 KRAS G12C 突变的晚期结直肠癌患者（既往治疗需包括包括氟尿嘧啶、奥沙利铂和/或伊立替康）。JAB-21822 与西妥昔单抗联用疗效显著，安全性良好，结果显示在 43 例可评估的患者中，ORR 为 62.8% (27/43)，DCR 为 93% (40/43)，中位无进展生存期数据尚未成熟；相关性不良事件（TARE）主要为 1-2 级，4.3% (2/47) 的患者因出现 TRAE 而终止治疗，4 名患者（8.5%）出现与治疗相关的严重不良反应。

图 21：JAB-21822 单药治疗 CRC 患者的无进展生存期



资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

图 22：JAB-21822 与西妥昔单抗联用临床结果瀑布图



资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

### 2.3. KRAS 突变市场广阔，涵盖新发患者和 PD-1 耐药双领域

**JAB-21822 治疗非小细胞肺癌疗效优于竞品。** 截至 2023 年 6 月，海外获批上市的 KRAS G12C 抑制剂产品仅有安进的 Sotorasib 和 Mirati 的 Adagasisb。Sotorasib 的 III 期数据表明其针对 2L NSCLC 的 ORR 和 DCR 分别为 28.1%和 82.5%，mPFS 为 5.6 个月；Adagasisb 的 ORR 为 42.9%，mPFS 为 6.5 个月。益方生物 D-1553 的 1/2 期数据显示其在全剂量组中的 ORR 和 DCR 分别为 40.5%和 91.9%，mPFS 达 8.2 个月。信达生物 IB1351 的 I 期数据显示全部剂量组中 ORR 和 DCR 为 61.2%和 92.5%。罗氏的 GDC-6036 的 I 期数据显示单药治疗的 mPFS 为 13.1 个月。公司的 JAB-21822 的 I/II 期结果显示 400mg QD 剂量组中 ORR 和 DCR 达 36.7%和 90%，PFS 为 5.6 个月；800mg QD 剂量组中 ORR 和 DCR 高达 42.5%和 95%，PFS 为 9.6 个月，显示出优异的疗效。

表 4: KRAS G12C 突变治疗非小细胞肺癌的在研管线临床效果对比

	Sotorasib	Adagrasib	D-1553	JAB-21822	IB1351	GDC-6036	JDQ443	LY3537982
公司	安进	Mirati	益方生物	加科思	信达	罗氏	诺华	礼来
NCT 编号	NCT04303780	NCT03785249	NCT05383898	NCT05009329	NCT05005234	NCT04449874	NCT04699188	NCT04956640
临床设计	III 期, 随机对照, 开放标签	I/II 期, 剂量拓展	I/II 期, 剂量爬坡+拓展	I/II 期, 剂量爬坡	I 期, 剂量爬坡	I 期	Ib/II, 剂量爬坡	Ia/Ib
癌种	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌
剂量 (人数)	960mg QD(N=171)	600mg BID(N=116)	全部剂量 (N=79)	800mg QD (N=40)	全部剂量 (N=67)	单药 (N=60)	全部剂量 (N=20)	未接受 KRAS G12c 抑制剂治疗, 全部剂量 (n = 5)
mPFS (月)	5.6	6.5	8.2	9.6	N/A	13.1	N/A	N/A
mOS (月)	10.6	12.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ORR	28.1%	42.9%	40.5%	42.5%	61.2%	N/A	35%	60%
DCR	82.5%	79.50%	91.9%	95%	92.5%	N/A	N/A	80%
mDOR (月)	8.6	8.5	7.1	N/A	N/A	14.0	N/A	N/A
来源	ESMO 2022	ASCO 2022	JTO 2023	公司公告	AACR 2023	NEJM	AACR 2022	AACR 2023

资料来源: 《Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-smallcell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial》Adrianus Johannes de Langen, 《KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation》Alexander I, 益方生物官网, 加科思官网, 信达生物官网, 《Single-Agent Divarasis (GDC-6036) in Solid Tumors with a KRAS G12C Mutation》Adrian Sacher, M.D., 诺华官网, 《Abstract CT028: A first-in-human phase 1 study of LY3537982, a highly selective and potent KRAS G12C inhibitor in patients with KRAS G12C-mutant advanced solid tumors》Yonina R. Murciano-Goroff 等, 天风证券研究所

**JAB-21822 安全性良好, 不良反应多数为 1-2 级。**在公司于 ASCO 2022 公布的 JAB-21822 安全性数据中, 所有剂量分组中最常见的不良反应(频率 ≥ 10%)有血胆红素升高、贫血、丙氨酸、转氨酶和天冬氨酸盐转氨酶增加和蛋白尿。不良反应多为 1-2 级, QD 队列与 BID 或 TID 队列相比拥有较低的 3-4 级 TRAEs。相对于其他组, 800mg 组和 400mg 组拥有较低 ≥ 3TRAE, 400mg 组 ≥ 3 级 TRAE 为 15.6%, 800mg 组 ≥ 3 级 TRAE 为 23%, 未发生 5 级药物相关 AE, 导致药物停用比例为 3.3%, 消化道毒性低。已上市 KRAS G12C 抑制剂中, Sotorasib 有 98%患者出现治疗相关不良反应, 72%出现 3 不良反应, 7%出现 4 级不良反应, 停药率为 10%; Adagrasib 治疗相关不良反应发生率为 97.4%, 其中 53%为 1 或 2 级, 43%为 3 级或以上 (含 2 例 5 级), 停药率为 6.9%。

表 5: JAB-21822 与同类产品安全性对比

药物名称	JAB-21822	Sotorasib	Adagrasib	Garsorasib (D-1553)	IBI351 (GFH925)
临床试验	I/II 期	III 期	注册性临床	I/II 期	I 期
安全性分析集样本量	125	169	116	79	67
所有不良事件发生率	82.4%	98%	97.4%	94.9%	94.0%
CTCAE 3-4 级发生率	21.6%	Grade3: 43% Grade4: 7%	43%	38.0%	31.3%
严重不良事件发生率	24%	22%	/	/	/
导致终止治疗的不良事件发生率	6.4%	10%	6.9%	1.3%	0

资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，医药魔方公众号，益方生物官网、信达生物制药官网，《Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial》Adrianus Johannes de Langen 等，天风证券研究所

表 6：JAB-21822 单药各剂量安全性

	总计 N=125		200mg QD (N=5)		400mg QD (N=32)		800mg QD (N=61)		400mg BID (N=12)		400mg TID (N=15)	
	总计	3-4 级	总计	3-4 级	总计	3-4 级	总计	3-4 级	总计	3-4 级	总计	3-4 级
AE	103 (82.4%)	27 (21.6%)	3 (60.0%)	0	24 (75.0%)	5 (15.6%)	51 (83.6%)	14 (23.0%)	12 (100%)	5 (41.7%)	13 (86.7%)	3 (20.0%)
血红蛋白升高	58 (46.4%)	3 (2.4%)	2 (40.0%)	0	9 (28.1%)	0	25 (41.0%)	2 (3.3%)	10 (83.3%)	0	12 (80.0%)	1 (6.7%)
贫血	46 (36.8%)	5 (4.0%)	1 (20.0%)	0	9 (28.1%)	1 (3.1%)	23 (37.7%)	2 (3.3%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)
结合胆红素升高	27 (21.6%)	3 (2.4%)	0	0	1 (3.1%)	0	14 (23.0%)	1 (1.6%)	6 (50.0%)	0	6 (40.0%)	2 (13.3%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	25 (20.0%)	5 (4.0%)	0	0	11 (34.4%)	0	7 (11.5%)	2 (3.3%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
丙氨酸氨基转移酶升高	21 (16.8%)	3 (2.4%)	0	0	6 (18.8%)	0	8 (13.1%)	0	4 (33.3%)	2 (16.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)
蛋白尿	17 (13.6%)	0	0	0	4 (12.5%)	0	6 (9.8%)	0	4 (33.3%)	0	3 (20.0%)	0
白细胞计数下降	18 (14.4%)	4 (3.2%)	0	0	1 (3.1%)	0	12 (19.7%)	3 (4.9%)	3 (25.0%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
中性粒细胞计数下降	15 (12.0%)	8 (6.4%)	0	0	1 (3.1%)	0	11 (18.0%)	5 (8.2%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血非结合胆红素升高	17 (13.6%)	1 (0.8%)	0	0	1 (3.1%)	0	7 (11.5%)	0	5 (41.7%)	0	4 (26.7%)	1 (6.7%)

资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

**JAB-21822 联合疗法针对晚期结直肠癌进展迅速，联合用药数据疗效优越。**目前全球范围内针对结直肠（CRC）的 KRAS G12C 抑制剂产品主要有公司 JAB-21822 单药/联用、安进 Sotorasib 单药/联用、益方生物 D-1553 单药、信达生物 IBI351。JAB-21822 正在中美两国同步开展单药及联合用药临床研究，均处于临床 I/II 期，单药疗法结果显示，在 33 例可评估的患者中，ORR 为 33.3%，确认 ORR 为 30.3%，DCR 为 90.9%，mPFS 为 6.9 个月；联合疗法结果显示，在 43 例可评估的患者中，ORR 为 62.8%，确认 ORR 为 51.2%，DCR 为 93%，中位无进展生存期数据尚未成熟。Sotorasib 的 II 期数据表明其 ORR 和 DCR 分别为 9.7%和 82.3%，mPFS 为 4.0 个月；Adagrasib 的 ORR 为 19%，DCR 为 86%，mPFS 为 5.6 个月；益方生物 D-1553 的 I/II 期数据显示其 ORR 和 DCR 分别为 20.8%和 95.8%，mPFS 为 7.62 个月；信达生物 IBI351 的 I 期数据显示全部剂量组中 ORR 和 DCR 为 47.5%和 85.00%。

表 7：KRAS G12C 突变治疗结直肠癌的在研管线临床效果对比

公司	益方生物	信达生物	安进	安进	MIRATI	MIRATI	加科思	加科思	罗氏
药物名称	D-1553	IBI351	Sotorasib	Sotorasib	adagrasib	adagrasib	JAB-21822	JAB-21822	GDC-6036
临床登记号	NCT0458503 5	NCT0500523 4 NCT0549733 6	NCT0418588 3	NCT0418588 3 (Sotorasib+帕尼单抗+化疗)	NCT0378524 9	NCT0378524 9 (adagrasib+西妥昔单抗)	NCT0500932 9	NCT0519499 5 (JAB-21822+西妥昔单抗)	NCT0444987 4 (GDC-6036+西妥昔单抗)
临床阶段	临床 I/II 期	临床 I 期	临床 II 期	临床 I/II 期	临床 I/II 期	临床 I/II 期	临床 I/III 期	临床 Ib/II 期	临床 Ib 期
患者数量	24	45	62	40	44	32	35	47	29
瘤种	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌
靶点	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C
既往治疗线数	中位数为 2 线, 范围 1-6 线	66.7%的患者大于等于 2 线	中位数为 3 线	中位数为 2 线, 范围 1-6 线	中位数为 3 线, 范围 1-9 线	中位数为 3 线, 范围 1-8 线	中位数为 3 线, 范围 1-8 线	中位数为 2 线, 范围 1-4 线	中位数为 2 线, 范围 1-8 线
mPFS	7.62	/	4.0	5.7	5.6	6.9	6.9	/	/
ORR	20.8% (5/24)	47.5% (19/40)	9.7% (6/62)	30% (12/40)	19% (8/43)	46% (13/28)	30.3% (10/33)	51.2% (22/43)	62% (18/29)
DCR	95.80%	85.0%	82.3% (51/62)	93% (37/40)	86% (37/43)	100% (28/28)	90.9% (30/33)	93% (40/43)	/
TRAE	50.00%	88.90%	97%	97.0%	93%	100%	/	/	100%

s	(12/24)	(40/45)	(60/62)	(32/33)	(41/44)			
AE(≥3级)	8.33% (2/24)	20.00% (9/45)	11.29% (7/62)	45.5% (15/33)	34% (15/44)	16% (5/32)	/	/
								38% (11/29)

资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，《Safety and efficacy of D-1553 in KRAS G12C-mutated colorectal cancer: Results from a phase I/II study》Dan-yun Ruan, 《Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial》Marwan G Fakh, 《Efficacy and safety of IBI351 (GFH925) monotherapy in metastatic colorectal cancer harboring KRASG12C mutation: Preliminary results from a pooled analysis of two phase I studies.》Ying Yuan 等，天风证券研究所

**JAB-21822 研发进度处于全球 KRAS G12C 抑制剂第一梯队。**截止 2024 年 1 月，全球有多款在研 KRAS 抑制剂，除已在海外上市的 Sotorasib 和 Adagrasib，益方生物 D-1553、信达生物 IBI351 处于申请上市阶段，公司 JAB-21822 处于注册性临床阶段。KRAS G12D 抑制剂、KRAS G12V 抑制剂在研药物相对较少，在研 KRAS G12D 抑制剂中，Mirati 公司 MRTX1133 和恒瑞医药 HRS-4642 进展相对较快，目前已进入临床试验阶段。公司管线布局覆盖多种 KRAS 抑制剂，包括 KRAS G12C 抑制剂 JAB-21822，KRAS G12D 抑制剂 JAB-22000，KRAS G12V 抑制剂 JAB-23000，以及口服泛 KRAS 抑制剂 JAB-23400，其中 KRAS G12C 抑制剂 JAB-21822 进展最快，处于 II 期关键临床试验；泛 KRAS 抑制剂 JAB-23400 可同时抑制 KRAS 的活性及非活性状态，并对 HRAS、NRAS 具有选择性，公司预计将于 2024H1 年提交 IND 申请。

表 8：全球部分在研 KRAS 抑制剂（截至 2024 年 1 月）

药物类型	药物名称	企业名称	研发阶段	适应症
KRAS G12C 抑制剂	JAB-21822	加科思	II 期关键临床	携带 KRAS G12C 突变的实体瘤
	IBI351(GFH925)	劲方医药/信达生物	申请上市	携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC、结直肠癌等
	D-1553	益方生物	申请上市	携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC、结直肠癌等实体瘤
	JDQ443	诺华	III 期临床	携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC 等实体瘤
	GDC-6036	罗氏	III 期临床	转移性 NSCLC、结直肠癌等
	LY3537982	礼来	III 期临床	携带 KRAS G12C 突变的实体瘤
	GH35	勤浩医药	II 期临床	携带 KRAS G12C 突变的实体瘤
	YL-15293	瓊黎药业	I/II 期临床	携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤
	ZG19018	泽璟制药	I/II 期临床	携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤
	BPI-421286	贝达药业	I 期临床	携带 KRAS G12C 突变的不可切除、局部晚期或转移性实体瘤
KRAS G12D 抑制剂	D3S-001	德昇济医药	I 期临床	携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤
	MRTX1133	Mirati	I/II 期临床	胰腺癌、结直肠癌等
	HRS-4642	恒瑞医药	I 期临床	携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤
KRAS G12V 抑制剂	JAB-22000	加科思	临床前	胰腺癌、结直肠癌、NSCLC 等
	JAB-23000	加科思	临床前	肿瘤
泛 KRAS 抑制剂	JAB-23400	加科思	临床前	结直肠癌等
	RMC-6236	Revolution	I 期临床	RAS 突变驱动的肿瘤

资料来源：药渡 Daily 公众号，智慧芽新药数据库，公司官网等，天风证券研究所

## 2.4. 格来雷塞全球销售收入测算

格来雷塞是加科思自主研发的 KRAS G12C 变构抑制剂，初步临床效果积极，是潜在的同类最佳分子之一。格来雷塞可作为单药用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌等实体瘤，与 SHP2i、EGFRi、PD-1 单抗联合用药，有望实现更优疗效，以及克服继发性耐药，首个进入注册性临床的适应症为 NSCLC 的单药治疗。我们预计格来雷塞于中国上市后前三年即 2025-2027 收入 5.94 亿元/7.02 亿元/11.38 亿元，于海外地区上市后前三年即 2027-2029 收入 1.72 亿元/3.43 亿元/5.98 亿元，我们预计 2025-2027 格来雷塞全球市场收入 5.94 亿元/7.02 亿元/13.11 亿元。

NSCLC 适应症关键假设：

(1) NSCLC 患者人数：根据弗若斯特沙利文预测中国 NSCLC 患者人数于 2019 年达到 76.1 万人，将于 2024 年达到 88.4 万人，2019-2024 年 CAGR 为 3.05%，2030 年达到

104.2 万人，2024-2030CAGR 为 2.77%。其中约 55% 的患者初诊时为晚期，KRAS G12C 突变占 NSCLC 患者比例约为 11%。

(2) 上市时间：格来雷塞针对非小细胞癌的 II 期关键性临床试验已于 2022 年 9 月在中国获批并启动，并于 2023 年 9 月完成全部患者入组，针对非小细胞癌单药疗法计划于 2024H1 提交 NDA，一般上市审批需要半年到两年左右时间，我们预计格来雷塞针对 NSCLC 适应症的上市申请将于 2025 年获批。

(3) 市占率：目前国外已上市两款 KRAS G12C 抑制剂，分别为安进的 Sotorasib 和 Mirati Therapeutics 的 Adagrasib。国内尚无 KRAS G12C 抑制剂上市，包括公司格来雷塞在内的多款 KRAS 抑制剂正处于临床试验状态，公司格来雷塞有望凭借良好的疗效和安全性成为 KRAS G12C 抑制剂领域的有力竞争者，我们预计国内市占率峰值有望达到 20%。

(4) 治疗费用：目前已上市的 Adagrasib 美国售价为 13.5 万元/月，Sotorasib 美国售价为 14.5 万元/月，假设格来雷塞中国首次上市价格为 60 万元/年（5 万元/月），预计 2025 年能够参与医保谈判，2026 年医保谈判结果执行后开始降价，进入医保后价格下降为 25 万元/每年，并逐年小幅下降。

表 9：格来雷塞 NSCLC 适应症市场销售收入测算

中国	2019	2020	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
NSCLC (万人)	76.1	78.42	80.81	83.28	85.82	88.44	90.88	93.40	95.99	98.65	101.38	104.19
患病增长率		3.05%	3.05%	3.05%	3.05%	3.05%	2.77%	2.77%	2.77%	2.77%	2.77%	2.77%
新增患者数量 (万人)		2.28	2.35	2.42	2.49	2.78	2.48	2.55	2.62	2.69	2.77	2.65
进展比例	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%
KRAS G12C 突变概率	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	8.37	8.62	8.88	9.15	9.42	9.73	10.00	10.28	10.57	10.86	11.17	11.46
格来雷塞份额							2.00%	5.00%	8.00%	11.00%	15.00%	20.00%
90%研发成功率							90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%
治疗时长 (月)							12	12	12	12	12	12
治疗费用 (万元/年)							60.00	25.00	23.50	22.09	20.76	19.52
yoy								-58%	-6%	-6%	-6%	-6%
销售额 (亿元)							5.94	6.36	9.83	13.05	17.19	22.15

资料来源：公司招股说明书，弗若斯特沙利文，天风证券研究所

CRC 适应症关键假设：

(1) CRC 患者人数：根据弗若斯特沙利文预测中国 CRC 患者人数于 2019 年达到 44 万人，将于 2024 年达到 51 万人，2019-2024 年 CAGR 为 3.00%，2030 年达到 59.90 万人，2024-2030CAGR 为 2.71%。其中晚期 CRC 患者比例约为 60%，KRAS G12C 突变占 CRC 患者比例约为 3.30%。

(2) 上市时间：2023 年 2 月，JAB-21822 与西妥昔单抗针对结直肠癌患者的 IIa 期联合临床试验患者入组完成，注册性临床将于 2023H2 获批。根据研发进度，注册性临床需要 2-3 年时间，我们预计格来雷塞针对 CRC 适应症的中国上市申请将于 2026 年获批，全球其他地区上市申请将于 2027 年获批。

(3) 市占率：目前国外已上市两款 KRAS G12C 抑制剂，分别为安进的 Sotorasib 和 Mirati Therapeutics 的 Adagrasib。国内尚无 KRAS G12C 抑制剂上市，包括公司格来雷塞在内的多款 KRAS 抑制剂正处于临床试验状态，公司格来雷塞有望凭借良好的疗效和安全性成为 KRAS G12C 抑制剂领域的有力竞争者，我们预计国内市占率峰值有望达到 20%。

(4) 治疗费用：目前已上市的 Adagrasib 美国售价为 13.5 万元/月，Sotorasib 美国售价为 14.5 万元/月，假设格来雷塞中国首次上市价格 60 万元/年，2026 年进入医保后价格

下降为 25 万元/每年，并逐年小幅下降。

表 10：格来雷塞 CRC 适应症市场销售收入测算

中国	2019	2020	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
CRC (万人)	44	45.32	46.68	48.08	49.52	51.01	52.39	53.80	55.25	56.74	58.28	59.90
患病增长率		3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	2.70%	2.70%	2.70%	2.70%	2.70%	2.79%
新增患者数量 (万人)		1.32	1.36	1.40	1.44	1.49	1.38	1.41	1.45	1.49	1.53	1.62
进展比例	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
KRAS G12C 突变概率	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	1.45	1.50	1.54	1.59	1.63	1.68	1.73	1.78	1.82	1.87	1.92	1.98
格来雷塞份额								2.00%	5.00%	9.00%	14.00%	20.00%
90%研发成功率								90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%
治疗时长 (月)								12	12	12	12	12
治疗费用 (万元/年)								25.00	23.50	22.09	20.76	19.52
yoy									-6%	-6%	-6%	-6%
销售额 (亿元)								0.48	1.16	2.01	3.02	4.17

资料来源：公司招股说明书，弗若斯特沙利文，天风证券研究所

PDAC 适应症关键假设：

(1) PDAC 患者人数：根据弗若斯特沙利文预测中国 PDAC 患者人数于 2019 年达到 10.8 万人，将于 2024 年达到 12.7 万人，2019-2024 年 CAGR 为 3.29%，2030 年达到 15.2 万人，2024-2030CAGR 为 3.04%；全球其他地区 PDAC 患者人数于 2019 年达到 36.4 万人，将于 2024 年达到 41.5 万人，2019-2024 年 CAGR 为 2.66%，2030 年达到 48.7 万人，2024-2030CAGR 为 2.70%。其中约 80% 的患者初诊时为中晚期，KRAS G12C 突变占 PDAC 患者比例约为 1.90%。

(2) 上市时间：2023 年 7 月，格来雷塞在中国获批开展单药治疗胰腺癌的注册性临床，并于 2023 年 9 月启动，成为全球首个获批开展的靶向 KRAS G12C 治疗 PDAC 的注册性临床。我们预计格来雷塞针对 NSCLC 适应症的上市申请将于 2026 年获批。

(3) 市占率：目前国外已上市两款 KRAS G12C 抑制剂，分别为安进的 Sotorasib 和 Mirati Therapeutics 的 Adagrasib。国内尚无 KRAS G12C 抑制剂上市，包括公司格来雷塞在内的多款 KRAS 抑制剂正处于临床试验状态，公司格来雷塞有望凭借良好的疗效和安全性成为 KRAS G12C 抑制剂领域的有力竞争者，我们预计国内市占率峰值有望达到 30%，海外市占率峰值有望达到 10%。

(4) 治疗费用：目前已上市的 Adagrasib 美国售价为 13.5 万元/月，Sotorasib 美国售价为 14.5 万元/月，假设格来雷塞中国首次上市价格 60 万元/年，2026 年进入医保后价格下降为 25 万元/每年，并逐年小幅下降；国外其他地区售价为 20 万美金/年（140 万元/年），并逐年小幅下降。

表 11：格来雷塞 PC 适应症市场销售收入测算

	2019	2020	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国												
PC (万人)	10.8	11.16	11.52	11.90	12.30	12.70	13.08	13.47	13.88	14.29	14.72	15.20
患病增长率		3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.27%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.24%
新增患者数量 (万人)		0.36	0.37	0.38	0.39	0.40	0.38	0.39	0.40	0.42	0.43	0.48
进展比例	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
KRAS G12C 突变概率	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	0.21	0.21	0.22	0.23	0.23	0.24	0.25	0.26	0.26	0.27	0.28	0.29
格来雷塞份额								4.00%	9.00%	15.00%	22.00%	30.00%
90%研发成功率								90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%
治疗时长 (月)								12	12	12	12	12

治疗费用 (万元/年)									25.00	23.50	22.09	20.76	19.52
yoy										-6%	-6%	-6%	-6%
<b>销售额 (亿元)</b>									<b>0.18</b>	<b>0.40</b>	<b>0.65</b>	<b>0.92</b>	<b>1.22</b>
全球其他地区													
PC (万人)	36.4	37.37	38.36	39.38	40.43	41.50	42.62	43.77	44.95	46.17	47.41	48.70	
患病增长率		2.66%	2.66%	2.66%	2.66%	2.65%	2.70%	2.70%	2.70%	2.70%	2.70%	2.71%	
新增患者数量 (万人)		0.97	0.99	1.02	1.05	1.07	1.12	1.15	1.18	1.21	1.25	1.29	
进展比例	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	
KRAS G12C 突变概率	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	0.69	0.71	0.73	0.75	0.77	0.79	0.81	0.83	0.85	0.88	0.90	0.93	
格来雷塞份额									2.00%	4.00%	7.00%	10.00%	
90%研发成功率									90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	
治疗时长 (月)									12	12	12	12	
治疗费用 (万元/年)									140.00	135.80	131.73	127.77	
yoy										-3%	-3%	-3%	
<b>销售额 (亿元)</b>									<b>1.72</b>	<b>3.43</b>	<b>5.98</b>	<b>8.51</b>	

资料来源：公司招股说明书，弗若斯特沙利文，天风证券研究所

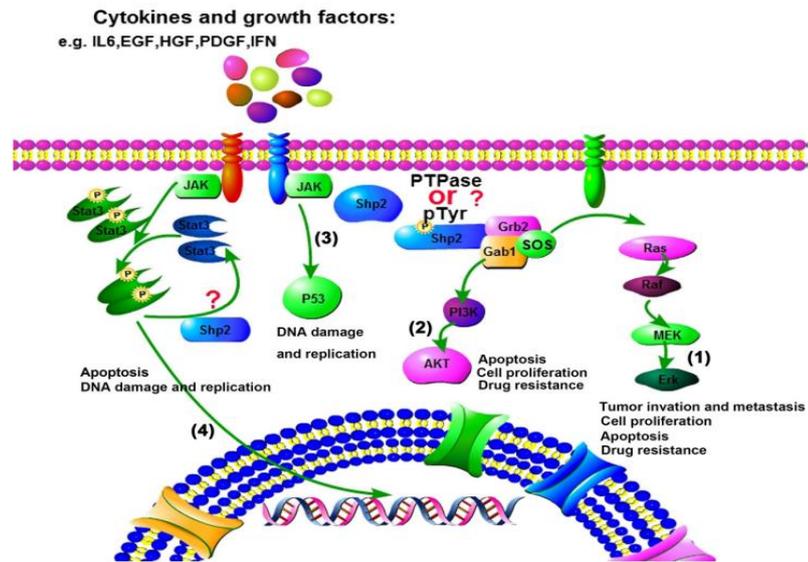
### 3. JAB-3312：SHP2 抑制剂临床进度跻身全球第一梯队

JAB-3312 是目前唯一的第二代 SHP2 抑制剂。公司自主研发的 JAB-3312 是全球第二个获得美国 FDA 批准进入临床开发的 SHP2 变构位点抑制剂，活性比第一代分子强 20 倍，并已获得美国 FDA 用于食道癌（包括食管鳞癌）治疗的孤儿药认定。截至 2023 年 6 月，JAB-3312 的单药临床试验已确定 MTD 及 II 期临床 RP2D，JAB-3312 与 KRAS G12C 抑制剂联用的临床试验已进入 IIa 期，与 PD1、EGFR 抑制剂的联用 I/IIa 期临床试验仍在进行中。公司的第二代抑制剂 JAB-3312 与 RevMed、诺华等公司的第一代抑制剂相比，用药剂量更小，并且可以采用非间歇性给药模式，具备提升药效和降低毒性等优势，具备更高成药性的可能，有望在同类竞争产品中脱颖而出。

#### 3.1. 传统 SHP2 催化抑制剂不可成药，变构抑制剂突破技术瓶颈

SHP2 是一类具有突出致癌功能的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶。含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (SHP2) 是一类由原癌基因 PTPN11 编码的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶，属于蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) 家族。SHP2 由 593 个氨基酸残基组成，结构相对保守，其 N 端由两个 SH2 结构域 (N-SH2 和 C-SH2) 和一个具有催化活性的 PTP 结构域组成，C 端包含两个 p-Tyr 位点 (Y542 和 Y580) 和一个富含脯氨酸的基序。SHP2 在调节生长因子、激素、细胞因子和细胞粘附分子的生物反应中至关重要，是控制发育过程和造血功能的信号转导途径的关键组成部分，在多种不同的组织类型中表达，包括大脑、脂肪、甲状腺、心脏、肾上腺、肾脏和子宫内膜等。

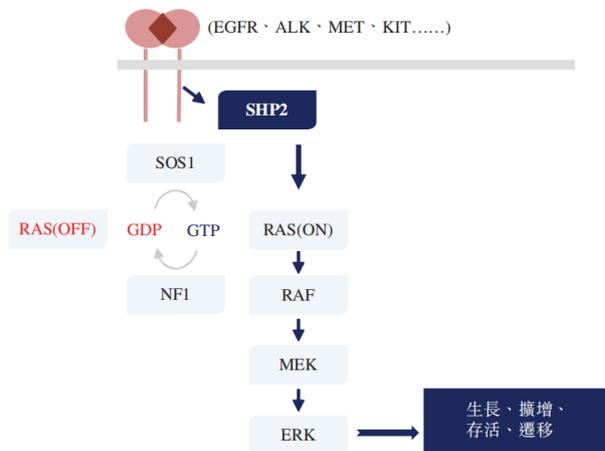
图 23：SHP2 的信号和功能示意图



资料来源:《Functions of Shp2 in cancer》Jie Zhang 等, 天风证券研究所

**SHP2 在 RAS 信号通路中具有中心节点作用，有助于克服旁路耐药性。** SHP2 在人体内广泛表达，是受体酪氨酸激酶（RTK）信号通路的下游效应分子，通过活化各种细胞因子和生长因子受体调控 RAS-MAPK, PI3K-AKT, JAK-STAT 等信号通路，参与细胞增殖、分化、迁移和代谢。此外，SHP2 还是程序性细胞死亡 1（PD-1）和 T/B 淋巴细胞衰减免疫检查点通路的重要中介。RTK 过度激活将直接导致下游多条信号通路过强，驱动癌症发生发展，而 SHP2 是连接 RTK 和下游多条信号通路的关键节点，是致癌途径的必经之处，抑制 SHP2 可产生明显的抗肿瘤效果。SHP2 抑制剂与靶向 RTK（如 EGFR 和 ALK）和 RAS 信号通路下游节点的各种疗法联用能提高肿瘤对靶向治疗的敏感性，有助于克服肿瘤细胞的旁路耐药性。

图 24：SHP2 在 RAS 信号通路中的调节机制

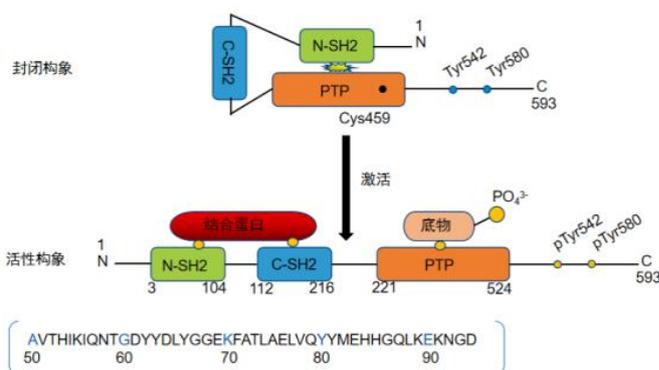


资料来源: 公司招股说明书, 天风证券研究所

**SHP2 处于动态平衡状态，基因突变后增强活性。** 研究发现 SHP2 既可以作为磷酸酶发挥显著的致癌功能，也可以以环境依赖的方式作为肿瘤抑制因子。在非活性状态下，SHP2 蛋白的 PTP 域和 N-SH2 结构域之间相互作用，抑制 SHP2 蛋白的活性，限制底物进入催化位点。在生长因子或细胞因子的刺激下，SHP2 通过其 SH2 结构域与磷酸酪氨酸位点结合而被招募，使 SHP2 发生构象变化暴露出催化位点，从而实现 SHP2 的准确催化活化，进而激活下游信号通路。N-SH2 结构域是 SHP2 的变构调节剂，并在其激活中起核心作用，通常野生型 SHP2 在非活性构象和活性构象之间维持动态平衡。然而 PTPN11 基因的突变打破了这种平衡，并影响 SHP2 磷酸酶的活性。PTPN11 基因可发生两种形式的突变：功能获得（GOF）和功能丧失（LOF）突变。GOF 突变通过减少 N-SH2 和 PTP 结构域之间的相互作用来增加 SHP2 的磷酸酶活性，并促进野生型 SHP2 中催化口袋的底物结合能

力，激活下游通路后导致实体瘤、白血病等病症发生。目前 SHP2 的激活突变已在 Noonan 综合征及多种实体肿瘤中被发现，包括白血病、肺癌、乳腺癌以及神经母细胞瘤等。

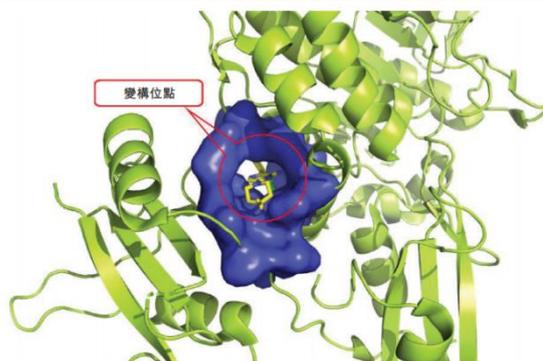
图 25: SHP2 蛋白序列与构象图



资料来源：药学进展公众号，天风证券研究所

**聚焦 SHP2 变构位点，突破传统位点不可成药瓶颈。** SHP2 抑制剂的早期研究主要集中于活性位点，但靶向催化位点高度保守，导致催化位点抑制剂在高同源性的 SHP1、SHP2、PTP1B 中缺乏选择性，而且结构中大多含有模拟磷酸化底物与催化中心相互作用的极性和离子功能基团存在，导致催化位点抑制剂的细胞渗透性和生物利用度较差，SHP2 靶点被认为是不可成药靶点。2016 年诺华在《Nature》上首次公布其研发的 SHP2 变构抑制剂 SHP099，其以一种全新的变构抑制机制使 SHP2 蛋白稳定于自抑制构象，通过与 SHP2 变构口袋相互作用来稳定或抑制酶构象的变化，使活性中心不能与底物结合而发挥功能，由此开启了 SHP2 抑制剂研究的新里程。相比于催化位点抑制剂，变构抑制剂不仅具有良好的 SHP2 抑制活性和选择性，成药性好、可口服利用等优点还弥补了催化位点抑制剂的不足。

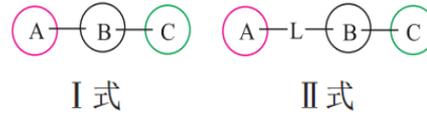
图 26: SHP2 蛋白三维结构及其变构位点



资料来源：公司招股说明书，天风证券研究所

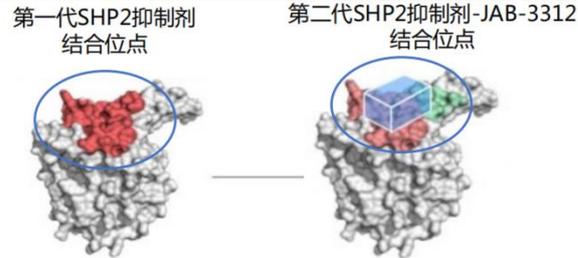
**全球唯一第二代 SHP2 抑制剂，抗肿瘤效果显著。** JAB-3312 是加科思自主设计开发的高活性 SHP2 磷酸酶变构抑制剂，通过在 RTK/RAS/MAPK 信号通路阻断通路激活，抑制 RTK 驱动或 KRAS、BRAF Class 3、NF1 功能缺失突变的肿瘤细胞的生长和增殖，同时该抑制剂还可以在 PD-1 通路发挥抑制作用，增强 CD8+T 细胞杀伤功能，并通过抑制肿瘤相关巨噬细胞功能来解除肿瘤微环境中的免疫抑制。目前在研的 SHP2 小分子变构抑制剂的二维结构可分为 2 类：疏水区 A、中心区 B 和极性区 C (I 式)，以及在 A、B 之间增加连接原子 L (II 式)。根据加科思公开发表的 3 篇专利研发的代表化合物与诺华 SHP099 的对比显示，加科思公司活性最好的化合物 21 是将极性区 C 从 SHP099 的氨基取代的哌啶环，优化为 TNO-155 的二元螺环，进一步扩增为三元螺环，增加 C 部分的分子柔性和疏水体积，有效增强定位效应；引入具有芳香性的吡啶结构与 His114 形成  $\pi$ - $\pi$  相互作用，以提高其活性。据医药魔方公众号，与第一代 SHP2 抑制剂相比，第二代 SHP2 抑制剂 JAB-3312 活性得到极大提高，也实现了更长时间的连续给药。

图 27: SHP2 变构抑制剂结构通式



资料来源: 药学进展公众号, 天风证券研究所

图 28: 第二代 JAB-3312 与第一代 JAB-3068 结构及其结合位点



资料来源: 公司业绩报告, 天风证券研究所

### 3.2. JAB-3312 疗效同类最优，全球临床研究进程领先

JAB-3312 正在国内外开展多项单药以及联用药物临床实验。截止 2023 年 6 月, 加科思 JAB-3312 正开展 4 项药物联用试验。1)单药疗法试验: 已确认 MTD 和 RP2D, 于美国及中国开展的 I/IIa 期临床试验已停止招募患者。2)联合用药实验: 与 JAB-21822 联用的 I/IIa 期临床试验正在中国入组, 目前已入组超过 100 例患者, 初步临床数据已于 2023 年 10 月在 ESMO 大会上口头报告; 与 sotorasib 联合用药临床 IIa 期剂量扩展试验正在欧洲和美国进行; 与奥希替尼、帕博利珠单抗联合用药临床 II 期正在进行中, 已在特定的肿瘤类型中观察到疗效信号。

图 29: 加科思 SHP2 抑制剂研发管线

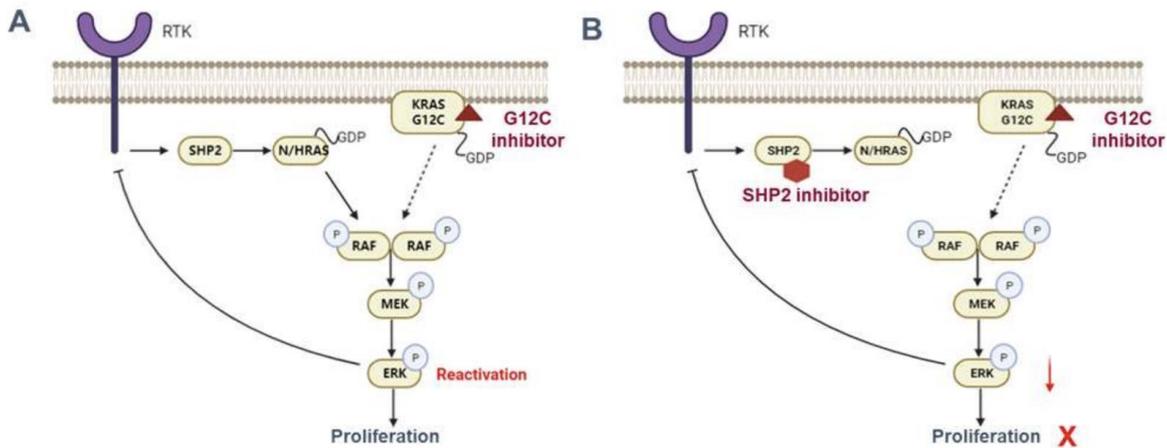
疗法	适应症	I期	II期
单药疗法	第三类BRAF突变或NF1功能缺失突变	█	█
KRAS G12Ci (JAB-21822) 的联合疗法	KRAS G12C突变的实体瘤	█	█
KRAS G12Ci (Sotorasib) 的联合疗法	KRAS G12C突变的实体瘤	█	█
PD-1 mAb (帕博利珠单抗) 的联合疗法	非小细胞肺癌, 食管鳞状细胞癌	█	█
EGFRi (奥希替尼) 的联合疗法	EGFR敏感性突变的非小细胞肺癌	█	█

█ 全球试验 █ 中国试验

资料来源: 公司 2023 中期业绩报告, 公司 2022 年报, 天风证券研究所

SHP2 和 KRAS 联用有望克服 KRAS G12C 耐药。KRAS G12C 变构抑制剂对包括 NSCLC 在内的 KRAS G12C 突变癌症具有疗效, 然而在治疗不久后 MAPK 通路会通过多种生长受体 (RTKs) 发生适应性再激活, 这是 KRAS G12C 变构抑制剂产生旁路耐药性的主要机制。SHP2 靶点是介导多条 RTK 信号传导到 RAS 的关键磷酸酶, SHP2 抑制剂可以阻断所有应用 KRAS G12C 抑制剂产生耐药模型中的 RAS 通路的负反馈激活, 同时可以阻断 PD-1 抑制信号, 增强 CD8+T 细胞杀伤功能, 并通过抑制肿瘤相关巨噬细胞功能来解除肿瘤微环境中的免疫抑制, 发挥抗肿瘤作用。SHP2 抑制剂(JAB-3312)联合 KRAS G12C 抑制剂(JAB-21822)从机制上增强对 RAS 通路的持续抑制, 从而增强体内外抗肿瘤活性, SHP2 和 KRAS G12C 联用有望成为突破 KRAS G12C 抑制剂适应性耐药靶点。

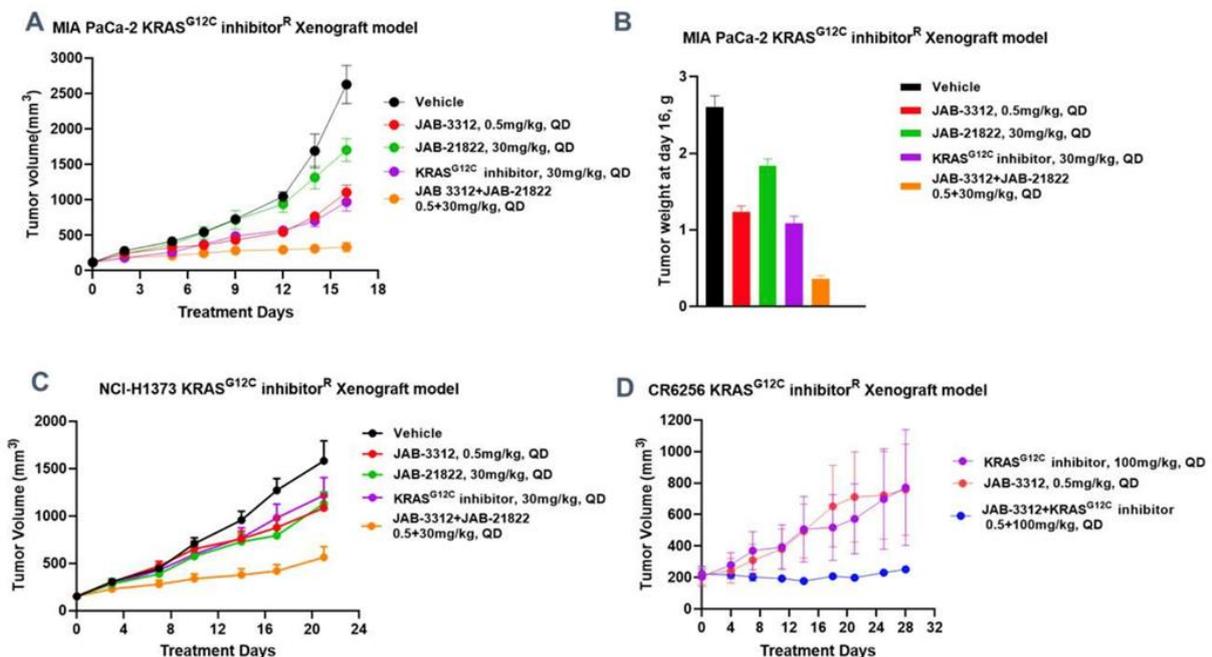
图 30: 肿瘤细胞 KRAS G12C 抑制剂耐药机制



资料来源：公司官网，天风证券研究所

**JAB-3312/JAB-21822 在动物模型中的联用效果优于同类竞品。**公司在 ESMO ASIA 2022 年公布 JAB-21822 与 JAB-3312 联合用药的临床前研究成果。该研究使用三种动物模型：MIA PaCa-2 胰腺癌细胞系异种移植小鼠模型（CDX）、NCI-H1373 肺癌移植模型和 CR6256 肺癌人源性组织异种移植模型（PDX）。在 MIA PaCa-2 小鼠模型中，截至到实验结束的第 16 天，JAB-3312/JAB-21822 联用组的肿瘤体积远低于二者单独给药组，也远低于作为对照的竞品 KRAS G12C 抑制剂。在 NCI-H1373 模型的实验得到类似的结果，JAB-3312/JAB-21822 联用组的疗效依然优于其它组。在 CR6256 肺癌小鼠模型的实验结果显示，竞品 KRAS G12C 抑制剂对肿瘤的抑制效果不佳，肿瘤在实验第 63 天恢复生长；但是联合该 KRAS G12C 抑制剂和 JAB-3312 可显著抑制肿瘤生长。

图 31：JAB-21822/JAB-3312 联合用药在小鼠模型中实验结果



资料来源：公司官网，天风证券研究所

**二代 JAB-3312 靶点选择性高，SHP2 抑制活性显著。**根据药理学研究数据显示，JAB-3312 在体外 SHP2 酶活性检测中具有更强的抑制能力。JAB-3312 抑制 SHP2 所需的半数抑制浓度  $IC_{50}$  仅为 1.49nM，显著低于 Revolutiona RMC-4550 所需的 10.4nM。在实际的细胞信号通路试验中（ERK 磷酸化的抑制水平测定），在依赖 SHP2 的 KRAS G12C 突变肺癌细胞(NCI-H358)和依赖 SHP2 的 EGFR 扩增食道癌细胞(KYSE-520)中，JAB-3312 对 ERK 磷酸化的抑制作用均呈浓度依赖性。JAB-3312 抑制 ERK 磷酸化的  $IC_{50}$  分别为 3.64nM 和 0.32nM，低于 RMC-4550 抑制 ERK 磷酸化所需的  $IC_{50}$  28nM 和 9.1nM。

表 12：JAB-3312 与同类抑制剂药效对比

	JAB-3312	RMC-4550( In-house or ref)
SHP2 biochemical IC <sub>50</sub> (nM)	1.5	10.4
Binding kinetics D (nM)	0.206	13.6
Cellular p-ERK IC <sub>50</sub> , in NCI-H368 (nM)	3.64	28 (ref)
Cellular p- ERK IC <sub>50</sub> in KYSE-520 (nM)	0.32	9.1 (ref)
Cellular proliferation KYSE IC <sub>50</sub> (nM)	3.5	127

资料来源：公司业绩报告，天风证券研究所

**RAS 信号通路中抗肿瘤活性显著，激活细胞抗肿瘤免疫功能。**根据临床前研究，在 KYSE-520 细胞系移植瘤(CDX)小鼠模型及 EGFR 扩增食道癌人源肿瘤异种移植 ES0191 (PDX)模型中，JAB-3312 仅用 RMC-4550 剂量的十分之一就可以达到相当的抗肿瘤活性。在 NCI-H358 异种移植和 LUN156 肺癌小鼠模型中，JAB-3312 能有效抑制由 KRAS G12C 突变引起的肿瘤生长。在 LUN156 动物模型中，六只实验小鼠中有四只出现肿瘤消退。JAB-3068 能够促进外周血单核细胞 (PBMC) 分泌 IL-2 驱动 T 细胞生长分化，并减少 CSF1R 信号通路中的细胞信号传导抑制骨髓来源巨噬细胞 (BMDM) 数量，JAB-3312 在恢复先天性机制和适应性机制以及恢复抗肿瘤免疫方面显示出相似的效果。根据免疫肿瘤动物试验结果显示，在 MBT-2 同系基因模型中，JAB-3312 对膀胱癌细胞有显著的抗肿瘤活性；在 EMT6 小鼠乳腺癌同系基因小鼠模型体中，验证了 JAB-3312 可以增加 T 细胞良性，同时减少 M2 巨噬细胞数量，抗肿瘤 M1 巨噬细胞数量和 M1/M2 比率显著上升。

图 32：JAB-3312 在 RTK 驱动肿瘤模型与 KRAS 突变型肿瘤中的抗肿瘤活性

图 1：KYSE-520 食道癌 (EGFR 扩增) 异种移植

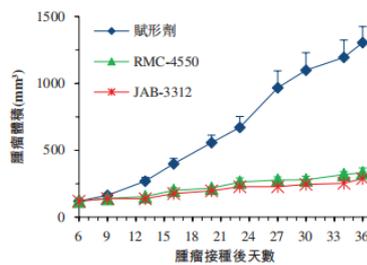


图 2：ES0191 食道癌 (EGFR 扩增) PDX

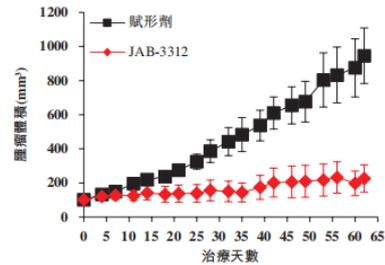


图 3：NCI-H358 肺癌 (KRAS G12C) 异种移植

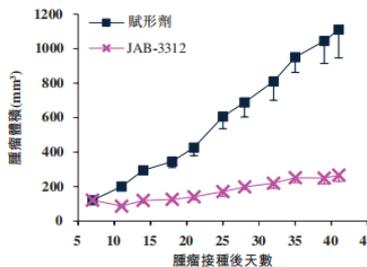
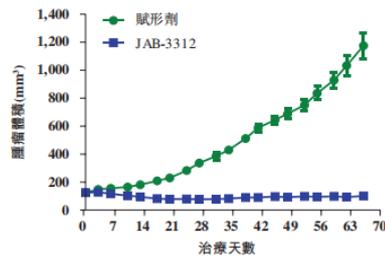


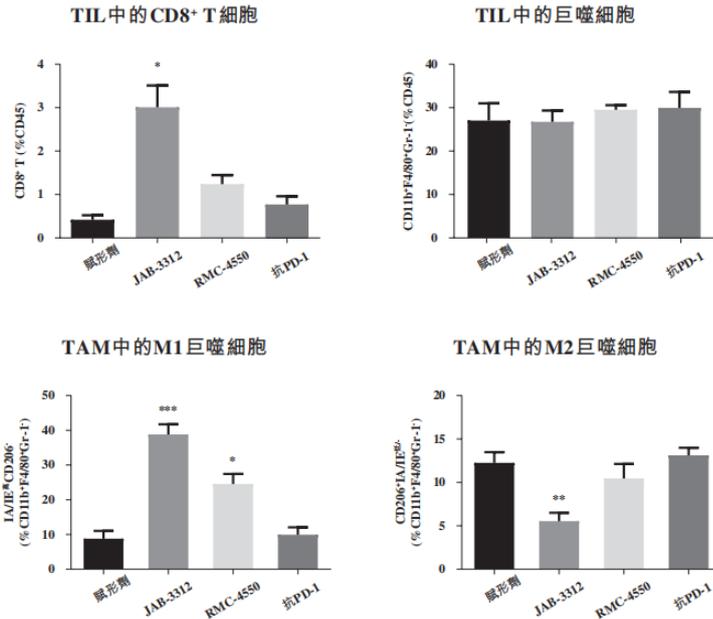
图 4：LUN156 肺癌 (KRAS G12C) PDX



资料来源：公司招股说明书，天风证券研究所

图 33：JAB-3312 恢复抗肿瘤免疫的活性

圖3：在EMT6模型腫瘤微環境中使用JAB-3312短期治療的免疫學變化

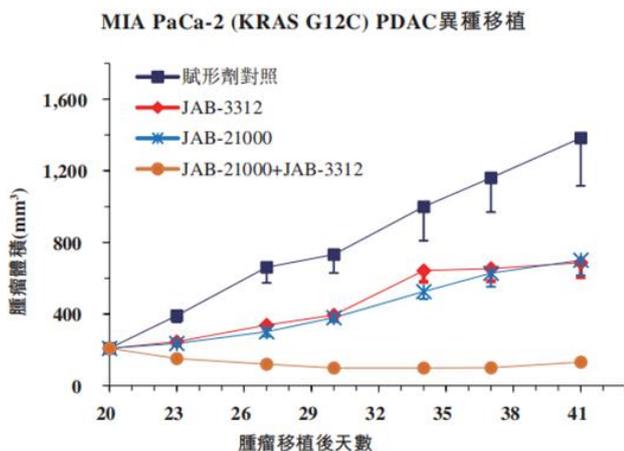


资料来源：公司招股说明书，天风证券研究所

与 KRAS G12C 抑制剂联用协同作用良好。公司的临床前研究发现，将 KRAS G12C 抑制剂 JAB-21000 与 JAB-3312 联合用药，显示出协同抗肿瘤活性。在 MIA PaCa-2 KRAS G12C 突变型胰腺导管腺癌(PDAC)异种移植模型中，经过 21 天治疗，JAB-3312 与 JAB-21000 联合用药组与两组单独用药组相比抗肿瘤活性最高，展现出优异的协同作用。

与 PD-1 抗体联用提高免疫治疗的抗肿瘤效果。SHP2 抑制剂本身具有增强 T 细胞介导免疫功能的作用，与 PD-1 抗体的联用疗法提高免疫应答率以及免疫疗法的抗肿瘤性是当前行业内的重点研究方向。在 EMT6 乳腺癌模型中，JAB-3312 与 PD-1 抗体联合使用与相同剂量单药相比，肿瘤抑制活性显著升高，在所有主要类型癌症（包括胃癌、HCC、SCLC、HNSCC、宫颈癌、黑色素瘤、尿路上皮癌及 RCC）的患者中，估计 60%以上的癌症患者为 PD-(L)1 无应答者，未来这些无应答患者有望受益于 SHP2 抑制剂和 PD-1 抗体的联合疗法治疗。

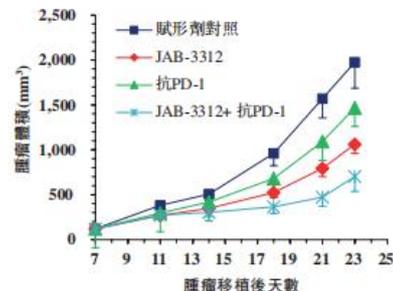
圖34：JAB-3312 与 JAB-21000 联用治疗的抗肿瘤效果



资料来源：公司招股说明书，天风证券研究所

圖35：JAB-3312 与 PD-1 抗体联用治疗的抗肿瘤效果

圖2：JAB-3312 - EMT6乳腺癌同系基因模型



资料来源：公司招股说明书，天风证券研究所

### 3.3. 疗效数据优异突出，临床研究进展全球前列

全球多家药企布局 SHP2 抑制剂开发，公司临床进展全球前列。截至 2023 年 12 月，全球 SHP2 小分子抑制剂在研情况为 II 期临床药物 2 个，I/II 期药物 7 个，I 期临床药物 9 个，

暂无 SHP2 抑制剂或以 SHP2 为作用靶点的药物获批上市。RevMed RMC-4630 处于临床 II 期阶段，诺华 TNO-155、加科思 JAB-3312、GH21 及 BBP-398 等已进入临床 I/II 期。诺华目前正在开展 TNO-155 和斯巴达珠单抗、MRTX849、JDQ443 KRAS G12C 抑制剂的联用临床试验；公司正在推进 JAB-3312 和 KRAS G12C 的联用临床试验；BMS 与 BridgeBio 合作共同开展 BBP-398 联用 Opdivo、sotorasib 临床试验；辉瑞、豪森药业、贝达药业等多家药企靶向 SHP2 抑制剂药物陆续进入临床阶段。

表 13：全球部分 SHP2 抑制剂研究进展

公司	药品名称	靶点	适应症	临床阶段	全球研发进展
Revolution Medicine	RMC-4630	SHP2	非小细胞肺癌、结直肠癌等实体瘤	临床 II 期	与赛诺菲 (Sanofi) 的全球 SHP2 开发和商业化合作终止。2022 年, Revolution Medicines 在第二季度财报中表示, 在 RMC-4630 与考比替尼联用治疗非小细胞肺癌的 Ib/II 期研究 (n=25) 中, 仅 1 例患者实现部分缓解。考虑到其临床益处并不显著, Revolution Medicines 决定终止开发该联合疗法。
诺华	TNO-155	SHP2	非小细胞肺癌、结直肠癌等实体瘤	临床 I/II 期	2021ASCO 上公布的 TNO155 治疗成年晚期实体瘤的 I 期临床试验初步结果疗效不佳; 正在开发 TNO155 联合 Nazartinib(EGFR 抑制剂)、Adagrasib (KRAS G12C 抑制剂)、Spartalizumab(PD-1 单抗)、Ribociclib (CDK4/6 抑制剂)、Dabrafenib (BRAF 抑制剂)或 LTT462(ERK 抑制剂)等治疗肿瘤。
加科思	JAB-3312	SHP2	KRAS G12C 突变的实体瘤、非小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌	临床 I/II 期	2020 年 9 月, FDA 授予 JAB-3312 治疗食管癌的孤儿药资格认定, 可用于支持该药在食管癌适应症上的全球开发。加科思目前开展 JAB-3312 联合 Gleceirasib(KRAS G12C 抑制剂)的临床实验, 相关数据已于 2023 年 10 月 ESMO 会议公布。
勤浩医药	GH21	SHP2	非小细胞肺癌、结直肠癌等实体瘤	临床 I/II 期	2022 年 4 月 12 日, 勤浩医药宣布在 2022 年 AACR 上展示 HBI-2376 部分临床前数据。
BridgeBio Pharma	BBP-398	MAPK SHP2 SIT1 Trk	非小细胞肺癌、KRAS G12C 突变的实体瘤	临床 I/II 期	2020 年 5 月 BridgeBio 与 BMS 就 BBP-398 达成独家开发和商业化许可协议, 交易达 9 亿美元; 2020 年 8 月 BridgeBio 与联拓生物达成合作, 由联拓生物负责 BBP-398 在中国及亚洲其它市场的临床开发和商业化。
青峰药业	BR790	SHP2	实体瘤	临床 I/II 期	2022 年 11 月, 根据 CDE 官网显示, 歌斐木生物 SHP-2 抑制剂 BR790 片获批临床, 拟联用盐酸安罗替尼胶囊, 用于既往至少接受过 2 线标准治疗后出现疾病进展的局部晚期或复发转移性驱动基因(驱动基因 EGFR、ALK、ROS 等)阴性的非小细胞肺癌的研究。
Erasca	ERAS-601	SHP2	结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌等实体瘤	临床 I/II 期	2023 AACR 年会公布 ERAS-601 联合西妥昔单抗显示出良好的初步安全性和耐受性, 具有可逆转和可控制的治疗相关不良事件。
Relay Therapeutics	RLY1971 /GDC-1971	SHP2	实体瘤	临床 I 期	2020 年 12 月, Relay 与 Genentech 就 RLY-1971 的开发和商业化签订了全球许可和合作协议。
Pfizer	PF-07284892	SHP2	实体瘤	临床 I 期	2023.06 ASCO 公布 PF-07284892 与靶向 ALK、BRAF、ROS1 等不同驱动基因的多种药物联合用药的 I 期结果。CDE 官网公示, 辉瑞申报的 PF-07284892 片获得临床试验默示许可, 拟开发用于治疗晚期实体瘤。

诺诚健华	ICP-189	SHP2	实体瘤	临床 I 期	2022 年 6 月，诺诚健华宣布 ICP-189 完成首例患者给药；2023 年 7 月，诺诚健华和 ArriVent 达成临床合作探索 SHP2 新药联合伏美替尼治疗晚期实体瘤。
南京圣和	SH3809	SHP2	实体瘤	临床 I 期	2021 年 1 月 27 日，圣和药业自主研发的 SH3809 片获得国家药品监督管理局临床试验许可，拟用于治疗实体瘤患者。
贝达药业	BPI-442096	SHP2	实体瘤	临床 I 期	中国国家药监局药品审评中心（CDE）公示显示，贝达药业开发的 SHP2 抑制剂 BPI-442096 片获得两项临床试验默示许可。
奕拓医药	ET-0038	SHP2	实体瘤	临床 I 期	奕拓医药已与默克公司(MSD)达成一项临床试验合作协议，开展 Etern SHP2 抑制剂 ET0038 与默克抗 PD-1 疗法 KEYTRUDA(pembrolizumab)联合用药的临床研究，以评估癌症治疗的临床疗效。
豪森药业	HS-10381	SHP2	实体瘤	临床 I 期	2021 年 10 月 12 日，豪森药业 1 类新药 HS-10381 胶囊获批临床。
凌达生物	RG-001	SHP2	实体瘤、肿瘤	临床 I 期	2021 年 7 月凌达生物宣布公司自主研发的 RG001 片的临床试验申请获得 NMPA 默示许可，获准在中国开展临床试验，用于晚期恶性肿瘤（包括实体瘤和血液瘤）的一期临床试验。

- 资料来源：公司 2023 中期业绩演示，丁香园 insight 数据库，智慧芽新药情报库，一度医药公众号，凯莱英药闻公众号，药渡 Daily 公众号，贝壳社公众号，诺诚健华 INNOCARE 公众号，猎药人俱乐部公众号等，天风证券研究所

作为第二代 SHP2 抑制剂，JAB-3312 疗效高、毒性小。诺华在 2021 年 ASCO 会议上披露了 TNO155 实体瘤适应症的首次人体开放标签剂量递增试验，结果显示截至 2020 年 10 月，试验共纳入 118 名受试者，SD 达 20%，中位 SD 持续时间为 4.9 个月。92%的受试者退出了试验，5%出现 3 级及以上不良事件，包括血小板计数下降（4%）、腹泻（3%）、中性粒细胞计数下降（3%）等，TNO155 单药治疗实体瘤疗效并不乐观，但安全性和耐受性处于合理可控范围。根据 RevMed 在 AACR 2021 上公布的数据显示，RMC-4630 治疗 KRAS 和 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者的 DCR 分别为 67%和 75%，在安全性方面，间歇给药（每周给药 2 次）的患者耐受性高于每日给药的患者。然而 2022 WCLC 公布的 Sotorasib 联用 RMC-4630 的数据显示联合疗法的效果相比单药未展现出优越性，64%患者达到 DCR，27%达到确认的 PR；在 RMC-4630 与考比替尼联用治疗非小细胞肺癌的 Ib/II 期研究（n=25）中，仅 1 例患者实现部分缓解。由于临床益处不显著，赛诺菲在 2022 年 12 月宣布暂停与 Revolution 共同开发 RMC4630。加科思的 JAB-3312 作为第二代 SHP2 抑制剂疗效相较于 JAB-3068 的 DCR 由 35%提升到 50%，根据酶活性试验数据显示，JAB-3312 与一代抑制剂在相同活性下所需药剂量是一代的 1/20，具备提升药效和降低毒性的优势。

表 14：主要领先的 SHP2 抑制剂单药治疗临床数据对比

名称	诺华 TNO155	Revolution RMC-4630	加科思 JAB-3312
NCT 编号	NCT03114319	NCT03634982	NCT04045496
适应症	实体瘤	实体瘤	实体瘤
实验设计	I 期，剂量爬坡	I 期，剂量爬坡	I 期，剂量爬坡
剂量	服用 2 周停 1 周：QD：1.5-70 mg， BID:30-50mg；服用 3 周停 1 周： QD：30-60mg；QD：40/50mg	QD:20/40/60/80mg；每隔三日一次：60/80mg	QD：1、2、4、8、 10mg
患者基线	54%为结直肠癌，16%为胃肠间质瘤， 12%为非小细胞肺癌，8%为头颈部肿瘤； 既往中位治疗线数是 4（范围 1-10）	中位年龄 64 岁；男性患者占 55.6%；肺癌患者占 46%，结肠或直肠癌患者占 27%，其他患者占 27%；既往中位治疗线数为 4	N=15，中位年龄 62 岁， ECOG1 占比 60%，47%接受过 ≥3 种前线治疗
疗效	SD：20%；中位 SD 持续时间：4.9 月	肺癌患者 DCR：KRAS 突变患者：67%；KRAS G12C 突变患者：75%，一例患者达到 PR，一例患 者的持续反应时间超过 28 周	DCR：50%
安全性	退出试验：92%（109/118）；≥3 级 TEAE：5%，血小板计数下降：4%、	≥3 级 TEAE：每日给药：血小板减少（14.3%）、 贫血（12.2%）、高血压（8.2%）、天冬氨酸转氨酶	支持给药最高剂量 为 8mg

腹泻：3%、中性粒细胞计数下降：3% 升高（4.1%）、丙氨酸转氨酶升高（4.1%）、腹泻（2%）、水肿（2%）、血肌酸磷酸激酶升高（2%）、嗜中性粒细胞计数减少（2%）；间隔给药：贫血（14.3%）、疲劳（7.1%）、腹胀（7.1%）

资料来源：BiG 生物创新社公众号，全球好药资讯公众号，公司招股说明书等，天风证券研究所

**格来雷塞与 JAB-3312 联用疗效突出，优于单药治疗。**加科思于 10 月 22 日在 ESMO 上公布格来雷塞与 JAB-3312 联合疗法临床数据，该试验共设 7 个剂量组（400mg/800mg 格来雷塞与 2/3mg 不同给药间歇 JAB-3312），目前已有 144 例 KRAS G12C 突变患者入组（129 例 NSCLC，14 位 CRC，1 例 PC），其中 47.9% 的患者未接受过既往全身治疗。在 129 例 NSCLC 患者中，107 位患者经历过至少一次 RECIST 1.1 标准的肿瘤评估，ORR 为 51.4%（55/107），DCR 为 91.6%（98/107）；在 58 位一线治疗的患者中，ORR 为 65.5%（38/58），DCR 为 100%；其中在 800mg 格来雷塞（qd 给药）及 2mg JAB-3312（给药一周间歇一周）联用的剂量组中，ORR 为 86.7%（13/15），目前 mPFS 和 mDOR 还未读出。安全性良好，在所有剂量组中，3/4 级 TRAE 为 39.6%（57/144），5 级 TRAE 未发生，而在 800mg 格来雷塞及 2mg JAB-3312 联用的剂量组中，3/4 级 TRAE 为 36.7%（18/49）。

表 15：主要领先的 SHP2 抑制剂联用 KRAS G12C 抑制剂治疗临床数据对比

名称	诺华 TNO155	Revolution RMC-4630	加科思 JAB-3312
NCT 编号	NCT04699188	NCT04185883	NCT05288205
适应症	晚期 KRAS G12C 突变实体瘤	经治 KRAS p.G12C 突变实体瘤	KRAS G12C 突变实体瘤
实验设计	Ib/II 期，联用 JDQ443	Ib 期，联用 sotorasib	I/IIa 期，联用 JAB-21822
剂量	JDQ443+TNO155：200mg QD+20mg QD 2/1；200mg 每日两次+10mg BID 2/1；200mg BID+15mg BID 2/1；100mg BID+20mg BID 2/1；200mg BID+20mg BID 2/1；以及 200mg BID+10mg BID	sotorasib：QD 960mg RMC-4630：100 /140 /200 mg	格来雷塞：400mg/800mg JAB-3312：2/3mg 不同给药间歇
患者基线	48%（n=24）为 NSCLC 患者，52% 为其他肿瘤患者。既往中位治疗线数是 3（范围：1~9）。50% 的 NSCLC 患者之前接受过 KRAS G12C 抑制剂治疗，占有患者的 34%。	11 例患者既往接受过 KRAS G12C 抑制剂治疗（8 例患者接受过 Sotorasib，3 例患者接受过 Adagrasib）。27 名患者中 11 例为 NSCLC 患者，5 例既往接受过 KRAS 抑制剂治疗。	129 位非小细胞肺癌患者，107 位患者经历过至少一次 RECIST 1.1 标准的肿瘤评估，14 位结肠直肠癌患者，1 位胰腺癌患者
n	50	27	144
ORR	在接受 KRAS G12C 抑制剂治疗的 NSCLC 患者组（n=12），ORR：33.3%；在未经 KRAS G12C 抑制剂治疗的 NSCLC 患者组（n=12），ORR：33.3%	11 名 NSCLC 患者中，PR:27%；6 例未经 KRAS G12C 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中，PR：50%	107 位经历过至少一次 RECIST 1.1 标准的肿瘤评估的 NSCLC 患者中，ORR：51.4%；58 位一线治疗的患者中，ORR：65.5%
DCR	在接受 KRAS G12C 抑制剂治疗的 NSCLC 患者组（n=12），DCR：66.7%；在未经 KRAS G12C 抑制剂治疗的 NSCLC 患者组（n=12），DCR：83.3%	6 例未经 KRAS G12C 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中，DCR：100%	107 位经历过至少一次 RECIST 1.1 标准的肿瘤评估的 NSCLC 患者中，DCR 为 91.6%；58 位一线治疗的患者中，DCR：100%
TEAE	88%，包括外周水肿（40%）、中性粒细胞减少症（30%）、血小板减少症（28%）、腹泻（26%）、贫血（24%）、疲劳（18%）以及血肌酸磷酸激酶升高（16%）	63%，包括水肿（30%）、腹泻（26%）	N/A
≥3 级 TEAE	36%，包括中性粒细胞减少症（14%）、血小板减少症（8%）、贫血（8%）、腹泻（2%）和血液肌酸磷酸激酶升高（2%）	3 级：22.22%，无 4 级 TEAE	3/4 级 TRAE：39.6%，无 5 级 TRAE

资料来源：全球好药资讯公众号，中国医学论坛报今日肿瘤公众号，加科思公众号，加科思官网等，天风证券研究所

### 3.4. JAB-3312 全球销售收入测算

JAB-3312 是 RAS 信号通路关键节点 SHP2 的选择性变构抑制剂，是全球第二个进入临床的同类产品，目前全球市场内还没有成功开发并商业化的同类产品。JAB-3312 主要用于

晚期实体瘤的 KRAS 抑制剂/PD-1 抗体联合疗法, 和 KRAS 抑制剂联用有望克服 KRAS G12C 耐药问题。我们预计 JAB-3312 上市后前三年即 2026-2028 中国市场收入 11.08 亿元/10.37 亿元/15.92 亿元, 海外市场上市后前三年即 2027-2029 收入 2.45 亿元/4.04 亿元/5.59 亿元, 我们预计 2027-2029 年全球市场收入 12.82 亿元/19.96 亿元/26.68 亿元。

关键假设:

(1) 非小细胞肺癌患者人数: 根据弗若斯特沙利文预测中国 NSCLC 患者人数于 2019 年达到 76.1 万人, 将于 2024 年达到 88.43 万人, 2019-2024 年 CAGR 为 3.05%, 2030 年达到 104.17 万人, 2024-2030CAGR 为 2.77%; 全球其他地区 NSCLC 患者人数于 2019 年达到 106.9 万人, 将于 2024 年达到 121.70 万人, 2019-2024 年 CAGR 为 2.63%, 2030 年达到 141.70 万人, 2024-2030CAGR 为 2.57%。其中约 55% 的患者初诊时为晚期, KRAS G12C 突变占 NSCLC 患者比例约为 11%。

(2) 上市时间: JAB-3312 联合格来雷塞的临床数据已于 2023 年 10 月在 ESMO 大会上口头报告, 我们预计 JAB-3312 有望于 2026 年在中国获批上市, 2027 年在海外获批上市。

(3) 市占率: 截至 2022 年 3 月, 针对 SHP2 小分子抑制剂中, II 期临床药物 4 款, I 期临床药物 4 款, 临床前药物 8 款。此外, 多个研究机构已开始布局 SHP2 降解剂的开发, JAB-3312 凭借有效性及安全性等领先优势, 国内市占率峰值有望达到 24.5%, 国外市占率峰值有望达到 5.0%。

(4) 治疗费用: 目前已上市的 KRAS G12C 抑制剂 Adagrasib 美国售价为 13.5 万元/月, Sotorasib 美国售价为 14.5 万元/月, 参考其价格假设 JAB-3312 上市后中国年治疗费用为 80 万元/年, 进入医保后价格下降为 30 万元/每年, 并逐年小幅下降, 海外年治疗费用为 15 万美金/年 (110 万人民币/年)。

表 16: JAB-3312 市场销售收入测算

	2019	2020	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
<b>中国</b>												
NSCLC (万人)	76.1	78.38	80.73	83.16	85.65	88.43	90.91	93.45	96.07	98.76	101.52	104.17
患病增长率		3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.24%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	2.61%
新增患者数量 (万人)		2.28	2.35	2.42	2.49	2.78	2.48	2.55	2.62	2.69	2.77	2.65
进展比例	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%
KRAS G12C 突变概率	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	8.37	8.62	8.88	9.15	9.42	9.73	10.00	10.28	10.57	10.86	11.17	11.46
JAB-3312 份额								3.50%	8.50%	13.50%	18.50%	24.50%
研发成功率								70.00%	70.00%	70.00%	70.00%	70.00%
治疗时长 (月)								12	12	12	12	12
治疗费用 (万元/年)								80.00	30.00	28.20	26.51	24.92
yoy									-63%	-6%	-6%	-6%
<b>销售额 (亿元)</b>								<b>11.08</b>	<b>10.37</b>	<b>15.92</b>	<b>21.08</b>	<b>26.93</b>
<b>全球其他地区</b>												
NSCLC (万人)	106.90	109.71	112.60	115.56	118.60	121.70	124.83	128.04	131.33	134.70	138.16	141.70
患病增长率		2.63%	2.63%	2.63%	2.63%	2.62%	2.57%	2.57%	2.57%	2.57%	2.57%	2.56%
新增患者数量 (万人)		2.81	2.89	2.96	3.04	3.10	3.13	3.21	3.29	3.38	3.46	3.54
进展比例	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%	55.00%
KRAS G12C 突变概率	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%
全球 KRAS G12C 突变人数 (万人)	11.76	12.07	12.39	12.71	13.05	13.39	13.73	14.08	14.45	14.82	15.20	15.59
全球其他地区 KRAS G12C 突变人数 (万人)	3.39	3.45	3.50	3.56	3.62	3.66	3.73	3.80	3.88	3.95	4.03	4.13

JAB-3312 份额	1.50%	2.50%	3.50%	5.00%
研发成功率	70.00%	70.00%	70.00%	70.00%
治疗时长 (月)	12	12	12	12
治疗费用 (万元/年)	109.27	106.09	103.00	100.00
yoy		-3%	-3%	-3%
销售额 (亿元)	2.45	4.04	5.59	7.95

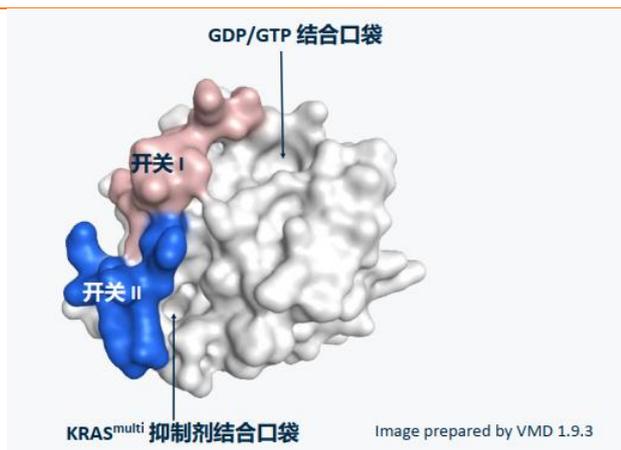
资料来源：公司招股说明书，弗若斯特沙利文，天风证券研究所

## 4. 在研管线丰富多元，原创研发突破新领域

### 4.1. JAB-23400：适用多个主要癌症的革新性 KRAS 广谱抑制剂

**JAB-23400 临床前疗效优异，广泛抑制 KRAS 主要突变。**JAB-23400 作为公司 KRAS<sup>multi</sup> 系列分子的先导化合物，能够同时抑制 KRAS 激活与非激活状态，同时对 HRAS、NRAS 无抑制作用。临床前数据显示 JAB-23400 对包括 G12D, G12V, G12C, G13D, G12A, G12R, Q61H 在内的多种 KRAS 突变肿瘤细胞，以及 KRAS 野生型扩增肿瘤细胞均具有显著抑制效果，对非 KRAS 依赖的细胞（例如：BRAF V600E 突变肿瘤细胞，NRAS 突变肿瘤细胞和人体正常细胞）则无显著抑制。在 KRAS G12D、G12V 和 G13D 突变的体内药效模型中，JAB-23400 口服给药呈现出强效且剂量依赖的抗肿瘤活性。

图 36：JAB-23400 作用机理

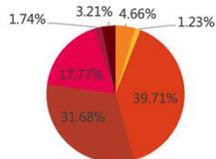


资料来源：公司 2022 年业绩报告演示材料，天风证券研究所

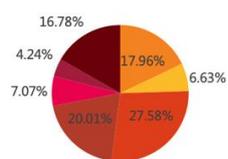
**癌症高发 KRAS 基因突变，亚型突变多样且分布广泛。**RAS 基因编码的小 G 蛋白是细胞内关键的信号分子，对细胞增殖、分化和凋亡等具有调控作用。RAS 基因家族与人类肿瘤相关的基因有三种——H-RAS、KRAS 和 N-RAS。KRAS 蛋白是一种小的膜结合 GTP 水解酶，作为多种细胞信号传导功能的开关。KRAS 蛋白会在失活和激活状态之间转变，当 KRAS 与鸟嘌呤核苷二磷酸（GDP）结合时，它处于失活状态，当它与鸟嘌呤核苷三磷酸（GTP）结合时，它处于激活状态，激活状态的 KRAS 蛋白可以激活下游信号通路。大部分细胞中的 KRAS 处于失活状态，当 KRAS 被激活后，可以激活多条下游信号通路，其中包括 PI3K 信号通路和 MAPK 信号通路，以促进细胞增殖和存活。KRAS 基因突变高发且有多种亚型，在胰腺癌中，KRAS 突变占比高达 90%，而在 KRAS 突变中 G12D 突变占比最高，约 39.71%，G12V 和 G12R 突变占比分别为 31.68%和 17.77%；结直肠癌中，KRAS 突变比例约 35%-45%，G12D、G12V 和 G13D 分别占 KRAS 突变中的 27.58%、20.01%和 17.96%；非小细胞肺癌中，KRAS 突变发生率约 25%-30%，G12C 突变最为常见，占 KRAS 突变比例约为 41.04%，G12V 和 G12D 突变占比分别为 19.35%和 11.12%。

图 37：KRAS 变异在三个主要癌症类型中占比

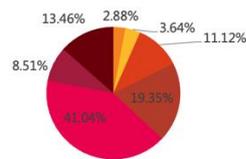
胰腺癌中KRAS突变亚型占比



结直肠癌中KRAS突变亚型占比



非小细胞肺癌中KRAS突变亚型占比



Legend: Q61H, Q61R, G12D, G12V, G12R, G12C, Others, G13D, A146T, G12D, G12V, G12C, G12A, Others, Q61H, G13C, G12D, G12V, G12C, G12A, Others

资料来源:《KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer》Huang, L等, 天风证券研究所

**广谱 KRAS 抑制剂研发尚处早期, JAB-23400 差异化优势明显。**目前全球在研靶向多个 KRAS 亚型变异的抑制剂共 4 款, 均处于临床前或早期临床阶段, 4 款抑制剂的作用机制差异化明显, ①RMC-6236 (临床阶段: I 期) 是由 Revolution Medicines 研发的一种首创的、口服生物可利用的、针对多种 RAS 突变和野生型 RAS 的 pan-RAS 选择性三复合物抑制剂, 它与细胞内伴侣蛋白亲环蛋白 A (CypA) 结合, 产生抑制性二元复合物, 该复合物结合活性 GTP 结合的 RAS 形成三复合物, 并通过破坏与效应物 (如 RAF 激酶) 的相互作用来抑制 RAS 信号传导。2023ESMO 大会上公布的早期临床试验数据展示出 RMC-6236 在携带 KRAS G12 突变的 PDAC 和 NSCLC 患者中表现出良好的抗肿瘤活性, 剂量耐受性良好, 共纳入 22 例 KRASG12X 突变的 PDAC 和 11 例 KRASG12X 突变的 NSCLC 受试者, ≥10%患者中发生的治疗相关不良事件为皮疹 (52%)、腹泻 (21%)、恶心 (21%) 和呕吐 (15%), 仅 1 例 PDAC 受试者出现了 3 级以上 TRAE; 在至少接受了 8 周的用药的 14 例受试者中, ORR 为 36%, DCR 为 86%。②Moderna 开发的 mRNA-5671 (临床阶段: I 期), 能在体内产生大量的抗原, 引导 T 细胞寻找并攻击表达 4 种关键 KRAS 突变体 (G12C、G12D、G12V 和 G13C) 的细胞。③2023 年 5 月 31 日, 纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (MSKCC) 在《Nature》上发布了一个和勃林格殷格翰 (BI) 公司合作的全新分子——BI-2865, 其作为泛 KRAS 抑制剂, 能阻断 16 种 (G12A/C/D/F/V/S、G13C/D、V14I、L19F、Q22K、D33E、Q61H、K117N 和 A146V/T) 突变形式的 KRAS 蛋白, 且该化合物可有效阻断包括肺癌、结肠癌和胰腺癌等细胞的生长, 另外在 KRAS 引起的肺癌和结直肠癌小鼠模型中也有效。④公司的 JAB-23400 是目前能靶向多种 KRAS 亚型突变, 不靶向 HRAS 及 NRAS, 将于 2024H1 提交新药临床试验申请。

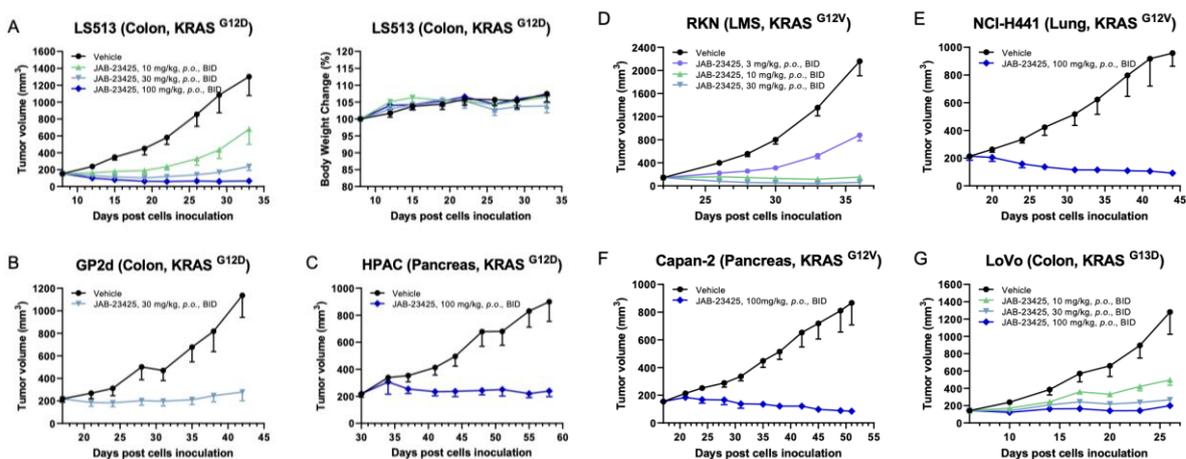
表 17: 全球针对多个 KRAS 突变亚型的广谱 KRAS 抑制剂在研管线

产品	靶点	作用机制	开发公司	适应症	最高研发阶段	近况
JAB-23400	G12X (G12D, G12V, G12R, G12S, G12A), G13D, Q61H	直接与KRAS蛋白结合, 同时作用于KRAS蛋白的激活状态和非激活状态。不结合HRAS及NRAS。	加科思		临床前	2023年AACR公开临床前数据 预计于2024H1提交IND
RMC-6236	G12C、G12D、G12V、G12R	作为针对多种RAS突变和野生型RAS的pan-RAS选择性三复合物抑制剂, 与细胞内伴侣蛋白亲环蛋白A (CypA) 结合, 产生抑制性二元复合物, 该复合物结合活性GTP结合的RAS形成三复合物, 并通过破坏与效应物 (如RAF激酶) 的相互作用来抑制RAS信号传导。	Revolution Medicines	NSCLC, CRC, 胰腺癌等实体瘤	I期	2023年ESMO大会已公布最新早期临床试验数据
mRNA-5671	G12C、G12D、G12V、G13C	肿瘤疫苗, 被编码为一个单一的RNA分子新抗原串联体, 应该以最佳方式呈现在 HLA-A11:01 和/或 HLA-C*08 上。	Moderna		I期	2022年默沙东宣布放弃与Moderna合作开发的该mRNA疫苗项目并归还所有权益, 目前临床试验已暂停推进
BI-2865	G12A/C/D/F/V/S、G13C/D、V14I、L19F、Q22K、D33E、Q61H、K117N和A146V/T	通过选择性地与仅在非活性状态下存在的KRAS蛋白表面上的口袋结构来靶向KRAS发挥作用, 同时保留NRAS和HRAS的活性。	勃林格殷格翰		临床前	2023年5月《Nature》发表相关信息, 作为原型药分子, 目前正在针对临床开发进行优化

资料来源：公司 2023 中报，加科思公众号，中国医学论坛报今日肿瘤公众号，药智网公众号（作者：抒扬），医康行，博迈思 Biotech 前沿资讯公众号，医药魔方 Pro 公众号，医药魔方 Med 公众号，药明康德公众号等，天风证券研究所

2023 年 4 月 AACR 大会上，公司披露最新 JAB-23400 的临床前结果。单药疗法方面，在 KRAS G12D、G12V 和 G13D 突变的体内药效模型中，JAB-23400 口服给药展示出强效且剂量依赖的抗肿瘤活性，以及良好的动物耐受性。JAB-23400 在多种肿瘤模型中表现出剂量依赖的抗肿瘤活性，在 KRAS G12D 和 G13D 突变的结直肠癌细胞转移小鼠模型中，每日两次（BID）口服给药 30mg 或 100mg JAB-23400，25 天内肿瘤体积都保持在 200mm<sup>3</sup> 左右；在 KRAS G12V 突变的平滑肌瘤细胞移植小鼠模型中，给药 10mg 和 30mg BID JAB-23400，30 天内肿瘤体积无明显增长趋势，并保持在 200 mm<sup>3</sup> 以下；在 KRAS G12D、G12V 突变的胰腺癌小鼠模型和 KRAS G12V 突变的肺癌小鼠模型中，JAB-23400 明显减缓肿瘤生长速度，随着时间推移肿瘤体积有所缩小。

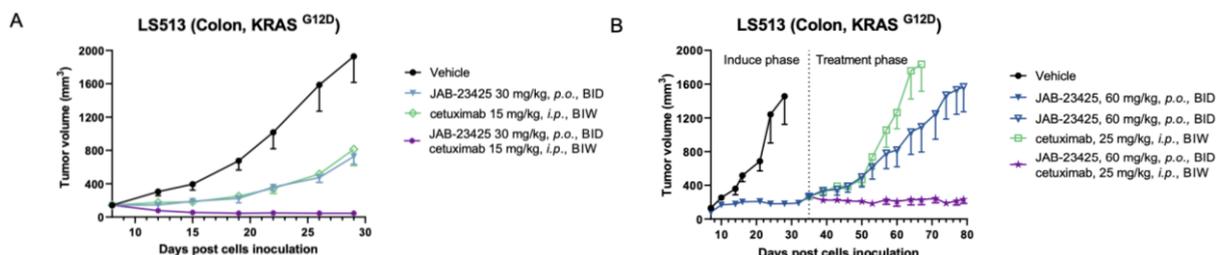
图 38：JAB-23400 临床前单药疗法抗肿瘤效果图



资料来源：《Preclinical investigation of orally bioavailable, potent KRASMulti inhibitor JAB-23425》Peng Wang, 天风证券研究所

JAB-23400 与西妥昔单抗联用疗效明显，肿瘤缩小趋势优于单独疗法。联用 JAB-23400 与西妥昔单抗在 KRAS G12D 突变的结直肠癌细胞移植小鼠模型中表现出明显增强的抗肿瘤作用。每日两次给药 30mg JAB-23400 与每周两次给药 15mg 西妥昔单抗，在 30 天内肿瘤体积呈现缩小趋势，始终在 200 mm<sup>3</sup> 以内，而单独给药 JAB-23400 和西妥昔单抗，肿瘤体积增速减缓，30 天达到 800 mm<sup>3</sup>。在经过 28 天 60mg JAB-23400 治疗的引导期后，给予 60mg JAB-23400 与 25mg 西妥昔单抗，80 天内肿瘤体积维持在 200 mm<sup>3</sup> 左右，而单独给药 JAB-23400 抗肿瘤作用优于西妥昔单抗，60 天时肿瘤体积分别为 800 mm<sup>3</sup> 和 1200 mm<sup>3</sup> 左右。

图 39：JAB-23400 临床前与西妥昔单抗的联用疗法抗肿瘤效果图

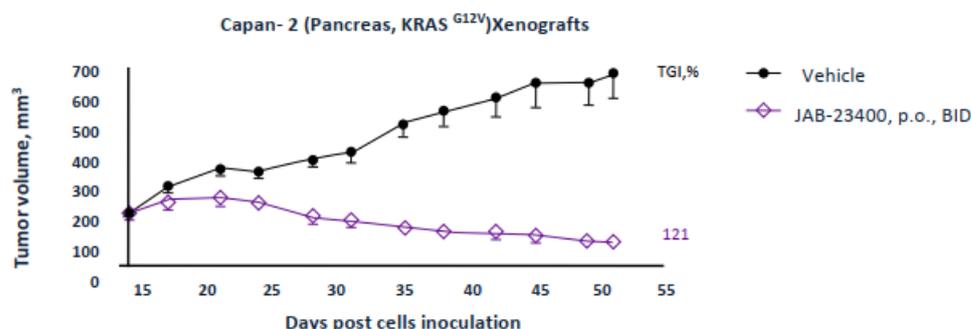


资料来源：《Preclinical investigation of orally bioavailable, potent KRASMulti inhibitor JAB-23425》Peng Wang, 天风证券研究所

JAB-23400 不抑制 HRAS 和 NRAS，临床前试验疗效突出。JAB-23400 在 RAS (ON) 和 RAS (OFF) 状态下抑制多种 KRAS 突变 (G12D、V、A、R、G13D、Q61H) 的活性，对 GDP-KRAS 的结合亲和力达 pM 级，对 GTP-KRAS 的结合亲和力在 nM 级。与 RMC-6236 不同的是，JAB-23400 不抑制 HRAS 和 NRAS，为临床上更好的安全性和更宽的治疗指数提供了基础。作为口服 KRAS<sup>multi</sup> 抑制剂，JAB-23400 具有良好的药代动力学，临床前试验

显示其可以有效抑制 KRAS 依赖性细胞系 (KRAS 突变/野生型扩增), 同时对 KRAS 非依赖性细胞株 (KRAS 野生型且没有扩增的肿瘤或正常细胞) 表现出良好的选择性, 具有更好的安全窗口。JAB-23400 预计将于 2024 年 H1 提交 IND 申请。

图 40: JAB-23400 临床前单药疗法抗肿瘤效果图

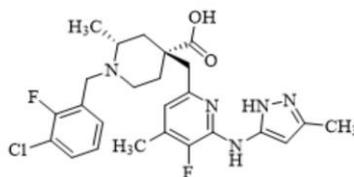


资料来源: 公司 2022 年业绩报告演示材料, 天风证券研究所

#### 4.2. JAB-2485: 重点布局晚期实体瘤的高选择性极光激酶 A 抑制剂

JAB-2485 是公司自主研发的一款口服小分子极光激酶 A (Aurora Kinase A) 抑制剂, 适应症广泛, 可用于治疗雌激素受体阳性 (ER+) 乳腺癌、三阴乳腺癌、AT 丰富结构域 1A 基因突变的实体瘤和小细胞肺癌等多种实体瘤, 临床前数据展示出较以往 pan Aurora 抑制剂更高选择性、更低骨髓毒性的优势。2023 年 1 月 JAB-2485 的 I/IIa 期临床研究在美国完成晚期实体瘤患者首例给药, 预计 2024 年进入 RP2D, 目前全球还没有商业化的同类产品。研究表明, Aurora A 和 SHP2 抑制剂有可能是解决 KRAS G12C 抑制剂耐药的手段之一, 后续公司拟开发 JAB-2485 与公司其他自主研发药物的联合用药方案, 为患者带来更多治疗方案。

图 41: JAB-2485 分子结构

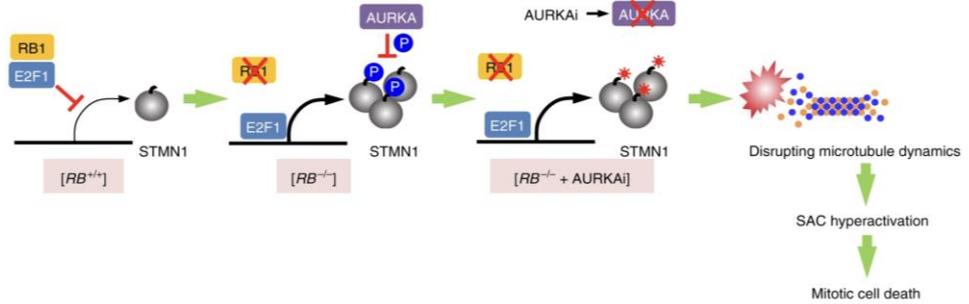


JAB-2485

资料来源: 《JAB-2485: a potent, highly selective small-molecule Aurora Kinase A inhibitor that targets cell division》Guiqun Yang, 天风证券研究所

**抑制 Aurora A 激酶 ATP 结合位点, 杀伤 RB1 基因缺失肿瘤细胞。** Aurora 激酶属于丝氨酸/苏氨酸激酶, 具有高度保守的催化结构域, 包含自动磷酸化位点。Aurora 激酶家族包括 Aurora A、Aurora B 和 Aurora C 三个亚型, 深度参与细胞有丝分裂和细胞周期的调控。其中 Aurora A 是该蛋白家族的重要成员, 主要负责中心体的复制和分离、双极纺锤体聚集、有丝分裂的进入和退出、对中心体的成熟和纺锤体的装配起着重要的作用。Aurora-A 编码基因定位于 20q13.2, 该区在许多肿瘤中普遍存在扩增, 如乳腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、卵巢癌和甲状腺癌等。Aurora A 激酶可以通过磷酸化 p53 的 Ser215 和 Ser315 位点, 分别抑制其转录活性和增加降解。Aurora A 同时还能作用于诸多凋亡相关蛋白, 包括上调抗凋亡的 Bcl-2、MCL-1 和下调促凋亡 Bax。最新研究表明, RB 缺失的肿瘤对 Aurora A 抑制剂十分敏感, 靶向 Aurora A 可在 RB 缺失的肿瘤中, 通过合成致死原理有效干扰有丝分裂, 杀死肿瘤。

图 42: Aurora A 抑制剂作用机制



资料来源:《Synthetic lethality of RB1 and aurora A is driven by stathmin-mediated disruption of microtubule dynamics.》  
Junfang Lyu 等, 天风证券研究所

**全球暂无同类产品获批上市, JAB-2485 具有先发优势。**截至 2023 年 12 月, 全球共有 12 款 Aurora A 选择性抑制剂在研管线, 主要用于卵巢癌、乳腺癌、小细胞肺癌 (SCLC) 等适应症, 其中武田的 Alisertib 进展最快, 处于临床 III 期; 礼来 Erbumine(LY3295668)处于临床 II 期; 2 款处于临床 I/II 期, 分别为公司的 JAB-2485, 微境生物与君实生物的 WJ-05129; 捷思英达 VIC-1911 处于临床 I 期临床阶段。JAB-2485 已开启 I/IIa 期国际多中心临床研究, 计划招募 102 名患者, 2023 年 1 月在美国完成晚期实体瘤患者首例给药, 预计 2024 年进入 RP2D, 2026 年 8 月完成本项国际多中心临床研究。

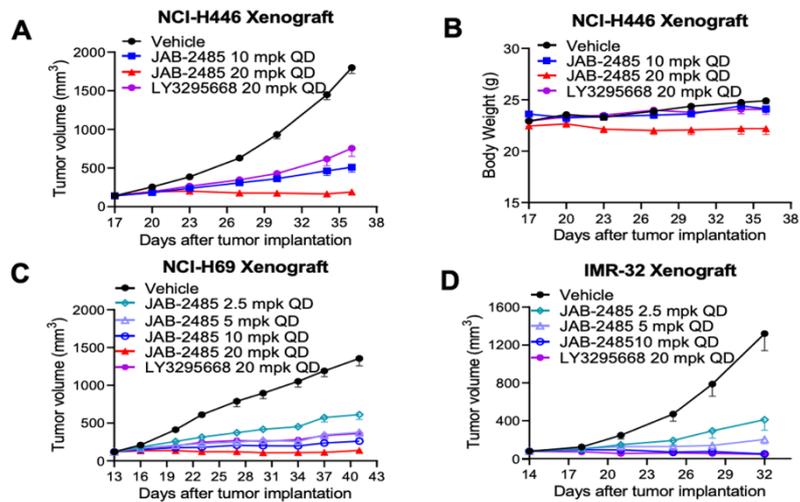
表 18: 全球在研 Aurora A 选择性抑制剂临床进展

产品	靶点	开发公司	适应症	最高研发阶段	近况
Alisertib	Aurora A	武田	急性髓性白血病、广泛期小细胞肺癌、外周T细胞淋巴瘤、小细胞肺癌、头颈部肿瘤、HR阳性/HER2阴性乳腺癌	III期	2023年9月, FDA授予Alisertib治疗小细胞肺癌的孤儿药认证
Erbumine (LY3295668)	Aurora A	礼来	SCLC、复发/难治性神经母细胞瘤等实体瘤	II期	2022年2月开始招募患者入组Ib/II期临床试验
JAB-2485	Aurora A	加科思	雌激素受体阳性 (ER+) 乳腺癌、三阴乳腺癌、AT丰富结构域1A基因突变的实体瘤和小细胞肺癌等	I/II期	JAB-2485的I/IIa期国际多中心研究计划招募102名患者, 预计将于2026年8月完成。
WJ-05129	Aurora A	微境生物, 君实生物	乳腺癌、肺癌、卵巢癌、人神经母细胞瘤等实体瘤	I/II期	2022年临床试验获NMPA批准, 7月开始招募患者入组, 计划招募约126例患者
VIC-1911	Aurora A	捷思英达	乳腺癌、肺癌等实体瘤	I期	2023年启动与sotorasib联合用药于NSCLC患者的1期临床试验

资料来源: 盛诺一家公众号, 同写意公众号, 智慧芽新药情报库, 医药观澜公众号, 君实生物公众号, 捷思英达公众号, 药学进展公众号, 天风证券研究所

**同一给药浓度下活性优于竞品, 联合用药前景广阔可期。**2023 年 4 月 AACR 大会上, 公司披露最新 JAB-2485 的临床前结果。JAB-2485 对 AURKA 具有强效和高选择性, IC50 为 0.33nM, 对 AURKB 的选择性约为 1700 倍。使用 JAB-2485 治疗后, 作为药效学标志物的 AURKA 磷酸化水平呈剂量依赖性显著下降。作为一种单药, JAB-2485 可抑制小细胞肺癌 (SCLC)、三阴性乳腺癌 (TNBC) 和神经母细胞瘤细胞系的体外增殖, 并诱导 G2/M 细胞周期停滞和细胞凋亡, 还能显著抑制 SCLC 和神经母细胞瘤异种移植物的体内肿瘤生长。与礼来的 LY3295668 在同剂量 (20mpk QD) 下相比, JAB-2485 表现出更强的抗肿瘤作用。JAB-2485 与多个药物的联合疗法针对不同肿瘤模型都表现出协同抗肿瘤活性, 包括 1)与紫杉醇联合应用在 SCLC 移植瘤模型, 2) 与卢比克替定联合应用在 NCI-H69 移植瘤模型, 3) 与紫杉醇联合应用在 MDA-MB-231 三阴性乳腺癌移植瘤模型, 4)与公司自主研发的 BET 抑制剂 JAB-8263 联合应用在 SK-OV-3 卵巢癌移植瘤模型。

图 43: JAB-2485 临床前抗肿瘤效果图

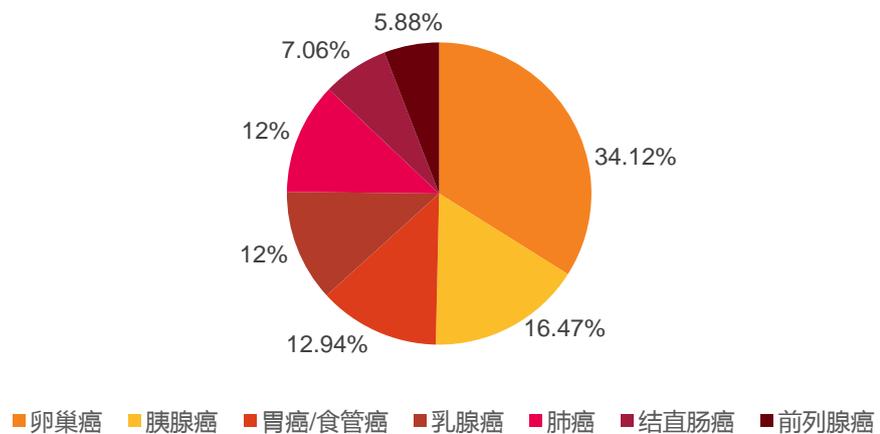


资料来源: 《JAB-2485: a potent, highly selective small-molecule Aurora Kinase A inhibitor that targets cell division》Guiqun Yang, 天风证券研究所

### 4.3. JAB-30300: 具有广谱抗癌潜力的高选择性小分子 p53 激动剂

JAB-30300 是公司自主研发的全球临床进展前列的口服小分子 p53 激动剂, 用于治疗携带 P53 Y220C 突变的局部进展或转移性实体瘤患者, 预计将于 2024 年 Q1 申报 IND。p53 是一种重要的抑癌基因, 也是人类癌症中最常见的突变基因。p53 蛋白是一种转录因子, 通常分为三个功能区: 氨基末端结构域、DNA 结合域和羧基末端结构域, 可通过多种机制在细胞周期、细胞凋亡和基因组稳定性的调节或进展中发挥作用。突变的 p53 失去对 DNA 损伤的应激反应能力, 导致基因组不稳定、细胞周期失控及细胞衰老和凋亡信号紊乱, 甚至导致肿瘤发生和进展。全球约一半癌症患者的 P53 基因发生突变, 导致编码的 p53 失活。大多数 p53 突变是 DNA 结合域中的错义突变。Y220C 突变是第 9 个常见的 p53 突变, 占有 p53 突变的 1.8%, 常见于多种实体瘤, 其中在卵巢癌中分布最广 (34.12%), 在胰腺癌 (16.47%), 胃癌 (12.94%), 乳腺癌 (12%) 以及肺癌 (12%) 中也较为常见。

图 44: p53 Y220C 在实体瘤中的分布比例

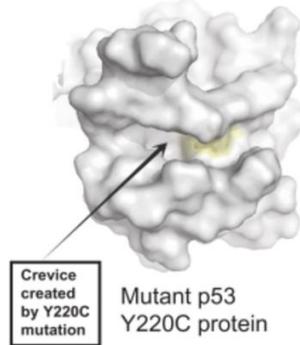


资料来源: 公司公告, 天风证券研究所

**高选择性重激活抑癌基因 p53 促进肿瘤抑制。** p53 Y220C 突变作为 p53 蛋白最常见的致癌突变之一, 其 220 位酪氨酸 (Tyr) 变为半胱氨酸 (Cys), 整体构象发生改变, 使得蛋白质热稳定性降低, 并且抑制与 DNA 有效相互作用, 最终导致 p53 丧失抑癌功能。此外, p53 Y220C 突变体的整体构象相对不稳定, 具有独特的细长表面缝隙, 可以与活性化合物

分子靶向结合，这为 p53 的成药性奠定理论基础。JAB-30300 是针对 P53 Y220C 失活突变所设计的高选择性口服激活剂，通过恢复 P53 正常功能实现抑癌效果，JAB-30300 对 P53 Y220C 突变体蛋白显示出非常高的结合亲和力，并能在很大程度上恢复错误折叠的 P53 Y220C 在结合时的正确折叠和功能，在体外引发细胞凋亡。

图 45: p53 Y220C 结构模型图



资料来源：PMV Pharmaceuticals 公司公告，天风证券研究所

**P53 Y220C 激动剂赛道空白，市场空间广阔。**截至 2024 年 1 月，全球尚无 p53 Y220C 激动剂获批上市，共有 7 款在研管线，其中 1 款处于临床 I/II 期，6 款处于临床前期。PMV Pharmaceuticals 的 PC-14586，用于治疗 TP53 Y220C 突变的局部晚期或转移性实体瘤患者，已在美国开展晚期实体瘤患者 1/2 期 PYNACLE 试验，以及 PC14586 联合抗 PD-1 疗法 KEYTRUDA® (pembrolizumab) 治疗晚期实体肿瘤患者的临床试验；公司自主研发的 JAB-30300，将于 2024Q1 年提交 IND 申请；MRC Lab 的 MB-710 和 MB-725，尚处于先导化合物优化阶段。

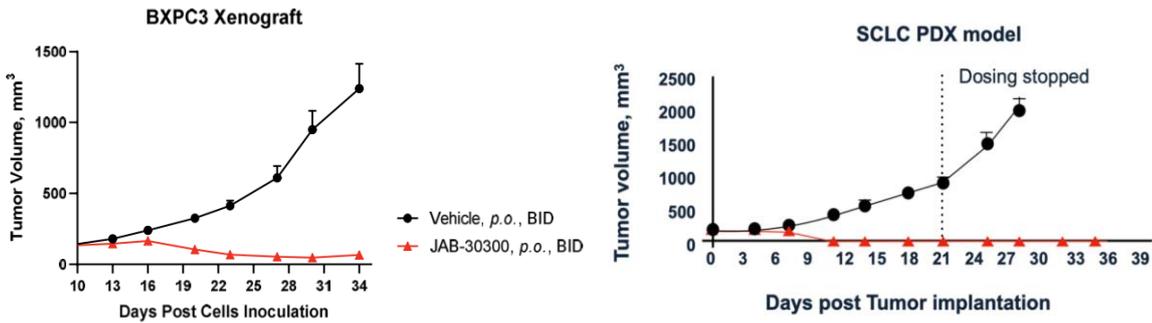
表 19: 全球在研 p53 Y220C 激动剂临床进展

产品	靶点	开发公司	适应症	最高研发阶段	近况
PC-14586		PMV pharma	晚期实体瘤	I/II期	美国FDA已授予PC14586快速通道指定，用于治疗具有p53 Y220C突变的局部晚期或转移性实体肿瘤的癌症患者。
JAB-30300	p53 Y220C	加科思		临床前	2024Q1提交IND申请
MB-710/ MB-725		MRC Laboratory of Molecular Biology	肿瘤	临床前	先导化合物优化

资料来源：加科思官网，智慧芽新药情报库，动脉网，全球好药资讯公众号，天风证券研究所

**JAB-30300 临床前药代动力表现优异，多个模型中生物利用度优于竞品。**JAB-30300 的临床前试验在不同物种中展示出良好的药代动力学性质，同时在多个胰腺癌 CDX 小鼠模型以及 SCLC PDX 模型中具有显著的抗肿瘤活性。临床前试验显示，JAB-30300 的亲和力比同类产品高 2-3 倍；在小鼠、大鼠、狗和猴子中的生物利用度均超过 40%，同时在猴子中的暴露量比 PC-14586 高出 3 倍以上；人体剂量的预测模型中 JAB-30300 的人体有效剂量低于 PC-14586。同时 JAB-30300 在 hERG 和 CYP 抑制方面风险较低(IC<sub>50</sub> >10 μM)。

图 46: JAB-30300 临床前抗肿瘤效果图

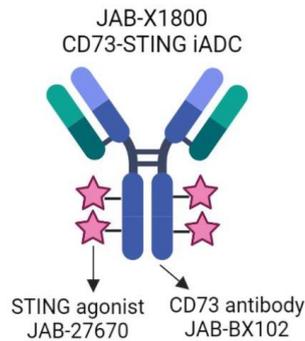


资料来源：公司公告，天风证券研究所

#### 4.4. JAB-X1800: 克服 PD1 耐药的新一代高活性免疫刺激类 CD73 抗体偶联药物

JAB-X1800 是全球首个以加科思的 STING 激动剂为载荷靶向 CD73 的免疫刺激类 ADC (CD73-Sting iADC)，该 iADC 以公司依托变构诱导剂技术平台自主研发的具有良好溶解性的高效 STING 激动剂 (JAB-27670) 作为载荷，以强内吞的人源化抗 CD73 单克隆抗体 (JAB-BX102) 为“弹头”，适应症广泛，涵盖胃癌、肾癌、前列腺癌、三阴性乳腺癌、非小细胞肺癌等实体瘤。与传统的 ADC 药物用 toxin 做载荷相比，JAB-X1800 用 Sting 免疫激动剂做载荷，可促进抗肿瘤细胞因子 IFNs 和 T 细胞趋化因子 CXCL10 的表达，将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤，同时肿瘤靶向递送 STING 激动剂能够避免其全身给药的毒性。JAB-X1800 采取差异化的分子设计，不仅在血浆中具有良好的稳定性，在 CD73 阳性癌症中也表现出靶标的特异性内化并诱导抗肿瘤细胞因子，从而有效杀死肿瘤细胞。公司预计将于 2024-2025 年提交新药临床试验申请。

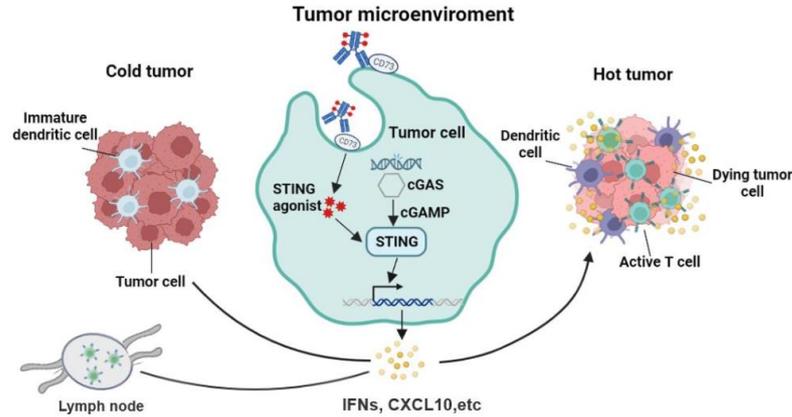
图 47：JAB-X1800 分子结构示意图



资料来源：《JAB-X1800: a potent immunostimulatory antibody-drug conjugate (iADC) targeting CD73》  
Yang Ye, 天风证券研究所

**JAB-27670：小分子 STING 激动剂靶向 cGAS-STING 通路激发抗肿瘤免疫应答。** JAB-27670 是公司基于诱导变构剂平台筛选出的小分子 STING 激动剂，用作 JAB-X1800 的载荷(payload)。干扰素基因刺激因子 (Stimulator of interferon genes, STING) 是天然免疫信号通路中的关键调控分子，是由 DNA 病毒和细菌衍生的胞浆核酸触发信号传导的关键衔接蛋白。STING 属细胞内模式识别受体 (PRR)，作为天然免疫信号通路的中枢，STING 在调节机体应答病原体，肿瘤或自身 DNA 方面扮演重要角色。环状 GMP-AMP 合成酶 (cGAS)-STING 信号通路是一种胞质 DNA 传感通路，在先天免疫反应中起着关键作用。当肿瘤来源的 DNA 被胞质中的 DNA 感受器——cGAS 识别时，cGAS 会催化连接两个核苷酸，形成环状二核苷酸(CDNs，如 2',3'-cGAMP)，之后 CDN 作为第二信使与 STING 结合并将其激活。STING 下游的信号传导会导致抗原递呈细胞 (APCs) 激活以及炎症细胞因子的产生，进而促进 T 细胞的启动和招募。机体内天然的 STING 激活剂 CDN 在血液中不稳定，无法长时间持续存在，而 JAB-27670 在临床前实验中展示出良好的稳定性，高活性 (IC<sub>50</sub> < 1nM)，高水溶性 (> 1 mg/mL @ pH 6~7)，低渗透性 (Papp (A-B) < 1 × 10<sup>6</sup> cm/s) 和低 hERG 风险 (10 μM 时抑制率 < 5%)。

图 48: STING 激动剂作用原理

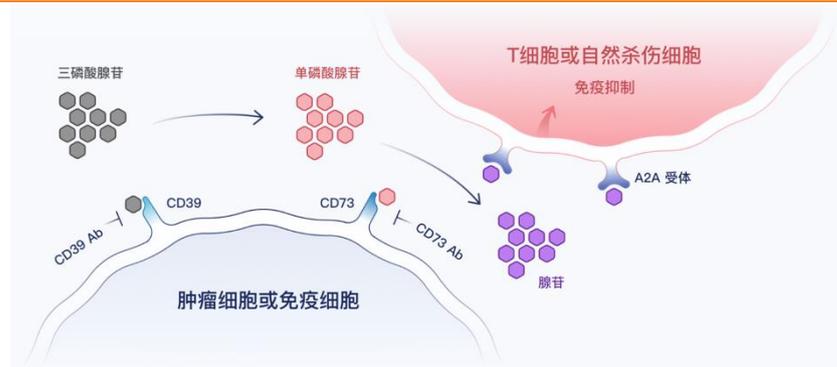


资料来源:《JAB-X1800: a potent immunostimulatory antibody-drug conjugate (iADC) targeting CD73》Yang Ye, 天风证券研究所

**JAB-BX102: 具有良好抗肿瘤活性及药代动力学的 CD73 人源化单克隆抗体。**JAB-BX102 是公司自主研发的 CD73 人源化单克隆抗体, 具有剂量活性优势, 有潜力使 NSCLC, BC 等多种实体瘤获益。截至 2023Q1, JAB-BX102 与帕博利珠单抗联合疗法(PD-1 mAb)已在中国及美国展开 I/IIa 期多中心临床研究, 目前公开的临床数据显示 CD73 单抗与 PD-(L)1 单抗联用能显著延长非小细胞肺癌患者的生存期。

CD73 是一种膜结合的胞外 5'-核苷酸酶(Ecto-5'-Nucleotidase), 由 NT5E 基因编码的催化 AMP 形成胞外腺苷的主要酶。CD73 广泛表达于多种细胞表面, 参与多种生理功能的调控, 其在肿瘤细胞表面的表达和活性与肿瘤的侵袭和转移密切相关, 研究表明 CD73 在 74%的三阴性乳腺癌、50%的胃癌、卵巢癌和胰腺癌, 以及 44%的头颈部鳞状细胞癌中存在高表达。CD73 介导的肿瘤免疫逃逸作用来源于对肿瘤微环境的调控。在肿瘤微环境中, ATP 依次经过 CD39、CD73 两种酶催化水解为腺苷, 腺苷积累会引起肿瘤生长和免疫抑制。CD73 是这一催化反应的限速酶, 在肿瘤的发生与发展过程中扮演重要角色。一方面, 腺苷通过与 A2AR 结合抑制抗肿瘤 T 细胞的活化, 同时抑制树突状细胞(DC)和自然杀伤细胞(NK)的分化和功能。另一方面, 高浓度的腺苷与肿瘤细胞表面的某些受体结合会促进肿瘤细胞迁移。JAB-BX102 通过特异性结合 CD73, 阻断其胞外-5'-核苷酸酶活性来降低腺苷的产生, 解除腺苷对 CD8+T 细胞增殖和肿瘤杀伤活性的抑制作用, 从而增强肿瘤免疫反应, 发挥抗肿瘤作用。

图 49: CD73 单抗在肿瘤微环境中的作用机制

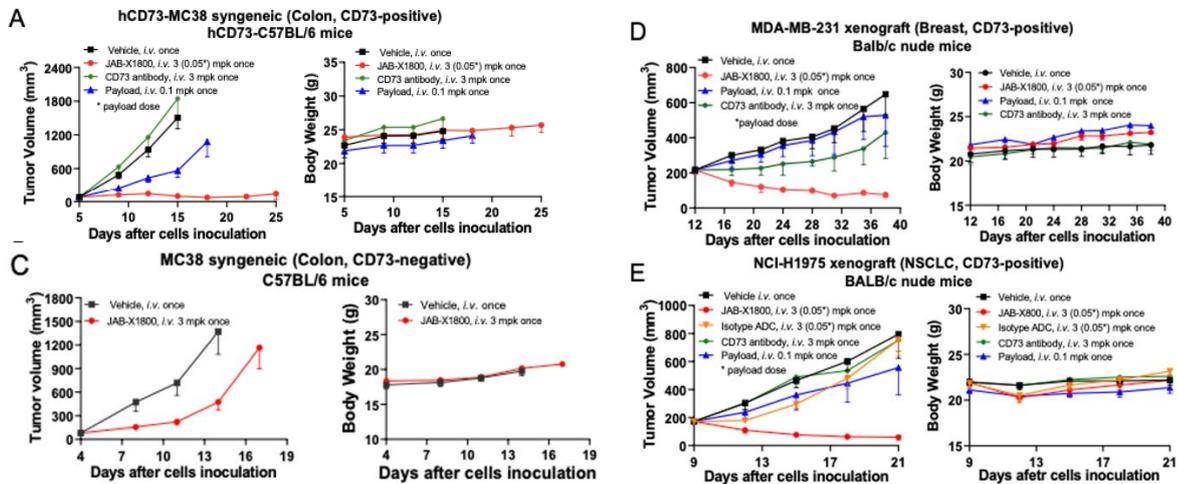


资料来源: 公司官网, 天风证券研究所

**JAB-X1800 兼具高稳定性与特异性, 与抗 PD1 抗体联合抑瘤作用增强。**根据公司在 2023 年 4 月 AACR 大会披露, JAB-X1800 在临床前研究中表现出高稳定性、强活性和良好的耐受性。JAB-X1800 在 CD73 阳性的肿瘤细胞中内吞作用明显, 在 CD73 阳性异种移植瘤模型(结肠癌模型, 乳腺癌模型和 NSCLC 模型)中均表现出比 JAB-27670 和 JAB-BX102 更强大的抗肿瘤活性和良好的耐受性。在 MDA-MB-231 异种移植模型和 hCD73-MC38 同种移植模型中, 单剂量给药 JAB-X1800 能够持续抑制肿瘤生长并缩小肿瘤体积。经过 JAB-X1800 治疗的存活 hCD73-MC38 小鼠再次受到 hCD73-MC38 肿瘤细胞侵袭时, JAB-

X1800 能够产生免疫记忆，抑制再次侵袭的肿瘤生长。同时，在 hCD73-MC38 小鼠模型中，JAB-X1800 与 PD-1 抗体联用具有协同的抗肿瘤活性。

图 50：JAB-X1800 临床前抗肿瘤效果图



资料来源：《JAB-X1800: a potent immunostimulatory antibody-drug conjugate (iADC) targeting CD73》Yang Ye, 天风证券研究所

## 5. 盈利预测和估值

### 5.1. 盈利预测及关键假设

#### 关键假设：

##### 1) 格来雷塞：

格来雷塞 (Glecirasib, JAB-21822) 是加科思自主研发的 KRAS G12C 变构抑制剂，初步临床效果积极，是潜在的同类最佳分子之一。格来雷塞可作为单药用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌等实体瘤，与 SHP2i、EGFRi、PD-1 单抗联合用药，有望实现更优疗效，以及克服继发性耐药。据 2023 年公司年中报，格来雷塞单药治疗 NSCLC 客观缓解率为 42.5%，疾病控制率为 95%，中位无进展生存期 (mPFS) 为 9.6 个月；与西妥昔单抗联合用药治疗 CRC 的临床试验中，客观缓解率为 62.8%，疾病控制率为 93%，展现出全球同类最优的疗效实力。格来雷塞针对非小细胞癌的 II 期关键性临床试验已于 2022 年 9 月在中国获批并启动，并于 2023 年 9 月完成全部患者入组，针对非小细胞癌的单药疗法计划于 2024H1 提交 NDA，有望于 2025/2026 年中/海外分别上市。目前国外已上市两款 KRAS G12C 抑制剂，分别为安进的 Sotorasib 和 Mirati Therapeutics 的 Adagrasib，国内尚无 KRAS G12C 抑制剂上市，包括公司格来雷塞在内的 4 款 KRAS G12C 抑制剂正处于临床试验状态，我们认为凭借产品有效性及安全性优势，格来雷塞有望加速上市成为全球 KRAS G12C 抑制剂领域的有力竞争者。我们预计 2026-2028 年格来雷塞收入同比增速为 18.23%/86.68%/46.04%。

##### 2) JAB-3312：

JAB-3312 是 RAS 信号通路关键节点 SHP2 的选择性变构抑制剂，是全球第二个进入临床的同类产品，已获得美国 FDA 用于食道癌 (包括食管鳞癌) 治疗的孤儿药认定。目前全球市场内还没有成功开发并商业化的同类产品。根据临床前研究，在 KYSE-520 细胞系移植瘤(CDX)小鼠模型及 EGFR 扩增食道癌人源肿瘤异种移植 ES0191 (PDX)模型中，JAB-3312 仅用 RMC-4550 剂量的十分之一就可以达到相当的抗肿瘤活性。临床上，JAB-3312 的剂量比其他 SHP2 抑制剂低 20 倍。JAB-3312 已于 2023 年 10 月发布与格来雷塞联用的 I/IIa 期临床数据，假设 JAB-3312 于 2026 年在中国上市，2027 年在海外上市，预计

2027-2029 年收入同比增速为 15.71%/55.67%/33.66%。

表 20：公司盈利预测

单位 (亿元)	2020	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
营业收入	4.86	1.53	0.96	0.92	0.89	6.80	18.93	26.73	39.88	54.55	71.66
yoy		-68.58%	-37.34%	-3.73%	-3.55%	664.58%	178.54%	41.20%	49.18%	36.78%	31.36%
格来雷塞						5.94	7.02	13.11	19.14	27.11	36.04
yoy							18.23%	86.68%	46.04%	41.65%	32.94%
中国						5.94	7.02	11.38	15.71	21.13	27.53
yoy							18.23%	62.15%	38.00%	34.52%	30.28%
全球其他地区								1.72	3.43	5.98	8.51
yoy									99.24%	74.33%	42.33%
JAB-3312							11.08	12.82	19.96	26.68	34.88
yoy								15.71%	55.67%	33.66%	30.74%
中国							11.08	10.37	15.92	21.08	26.93
yoy								-6.38%	53.47%	32.42%	27.73%
全球其他地区								2.45	4.04	5.59	7.95
yoy									64.96%	38.56%	42.07%
技术服务	4.86	1.53	0.96	0.92	0.89	0.86	0.83	0.81	0.78	0.76	0.74
yoy		-68.58%	-37.34%	-3.73%	-3.55%	-3.37%	-3.20%	-3.04%	-2.89%	-2.74%	-2.61%

资料来源：wind，天风证券研究所

## 5.2. 估值与投资评级

公司是一家处于临床开发阶段的全球创新药公司，致力于在已验证的肿瘤信号通路中针对难成药的靶点开发全球首创新药，基于公司业务尚处研发阶段，产品尚未产生收入，我们将对公司采用绝对估值。

基于对公司业务的盈利预测，进行绝对估值。DCF 模型纳入格来雷塞和 JAB-3312 两款管线的全球收入，目标市值为 60.92 亿港元，对应股价为 7.68 港元。预测公司 2024/25/26 年营业总收入为 0.89 亿元/6.80 亿元/18.93 亿元人民币。具体假设如下：

格来雷塞：在单药治疗 NSCLC 临床试验中，客观缓解率为 42.5%，疾病控制率为 95%。mPFS 为 9.6 个月。与西妥昔单抗联合用药治疗 CRC 的临床试验中，客观缓解率为 62.8%，疾病控制率为 93%，截至 2023 年 5 月 23 日，中位无进展生存期数据尚未成熟。假定其中国市场产生收入的时间为 2025 年，市占率峰值为 20%；海外产生收入的时间为 2027 年，海外市占率峰值为 10%。

JAB-3312：JAB-3312 是 RAS 信号通路关键节点 SHP2 的选择性变构抑制剂，是全球第二个进入临床的同类产品，已获得美国 FDA 用于食道癌（包括食管鳞癌）治疗的孤儿药认定，目前全球市场内还没有成功开发并商业化的同类产品。目前 JAB-3312 与格来雷塞联用试验处于临床 II 期，根据新药研发进度，假定其中国市场产生收入的时间为 2026 年，中国市占率峰值为 24.5%；海外市场产生收入的时间为 2027 年，海外市占率峰值为 5.0%。

参考中国十年期国债收益率 2.7%，基于大量的研发投入和多个产品管线布局，公司有望拥有较高永续增长率，WACC 和永续增长率分别取 17.98%和 3.00%。

表 21：公司绝对估值

单位：亿元	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	终值
收入	1	7	19	27	40	55	72	
自由现金流	(0)	3	4	7	11	17	25	169
自由现金流现值	(0)	2	2	3	4	5	7	38
股权价值	60.11							
WACC	17.98%							
永续增长率	3.00%							
估值时间	2023							

资料来源：Wind，天风证券研究所

综上，预计公司 2024 年市值为 60.92 亿港元，目标价约 7.68 港元。

## 6. 风险提示

**行业风险：**创新药的研发具有高风险高投入的特性，专利到期将面临仿制的风险，同时目前医药行业受政策严格监管，上市审批政策、医保支付政策、合规监管政策、环保政策等存在不断演变的可能性。

**核心竞争力风险：**创新药开发受技术变革影响较大，若公司在研管线相关领域出现突破性进展，或药物治疗领域内推出疗效和安全性更优的产品及疗法，公司在研产品可能面临被市场淘汰、失去商业价值的风险。

**经营风险：**两大领先产品格来雷塞和 JAB-3312 能否获批上市及时间存在不确定性；公司无商业化销售经验，存在药品商业化不达预期风险；公司产品上市后可能与大型跨国药企及国内药企面临竞争，竞争对手商业化经验丰富、资本及人力资源实力较强，如公司不能有效挖掘产品潜力并提升销售优势，将面临较大市场竞争压力，对经营业绩造成不利影响。

**相关测算存在主观假设风险：**由于本报告中假设具有一定主观因素，可能导致测算结果与实际情况产生一定偏离，故而本报告中的测算结果并不完全代表公司实际业务情况。

### 分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的所有观点均准确地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法。我们所得报酬的任何部分不曾与，不与，也将不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

### 一般声明

除非另有规定，本报告中的所有材料版权均属天风证券股份有限公司（已获中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）及其附属机构（以下统称“天风证券”）。未经天风证券事先书面授权，不得以任何方式修改、发送或者复制本报告及其所包含的材料、内容。所有本报告中使用的商标、服务标识及标记均为天风证券的商标、服务标识及标记。

本报告是机密的，仅供我们的客户使用，天风证券不因收件人收到本报告而视其为天风证券的客户。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但天风证券对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，不构成所述证券买卖的出价或征价邀请或要约。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，天风证券及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告出具日的观点和判断。该等意见、评估及预测无需通知即可随时更改。过往的表现亦不应作为日后表现的预示和担保。在不同时期，天风证券可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。

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

### 特别声明

在法律许可的情况下，天风证券可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。因此，投资者应当考虑到天风证券及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突，投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

### 投资评级声明

类别	说明	评级	体系
股票投资评级	自报告日后的 6 个月内，相对同期恒生指数的涨跌幅	买入	预期股价相对收益 20%以上
		增持	预期股价相对收益 10%-20%
		持有	预期股价相对收益 -10%-10%
		卖出	预期股价相对收益 -10%以下
行业投资评级	自报告日后的 6 个月内，相对同期恒生指数的涨跌幅	强于大市	预期行业指数涨幅 5%以上
		中性	预期行业指数涨幅 -5%-5%
		弱于大市	预期行业指数涨幅 -5%以下

### 天风证券研究

北京	海口	上海	深圳
北京市西城区德胜国际中心 B 座 11 层	海南省海口市美兰区国兴大道 3 号互联网金融大厦 A 栋 23 层 2301 房	上海市虹口区北外滩国际客运中心 6 号楼 4 层	深圳市福田区益田路 5033 号平安金融中心 71 楼
邮编：100088	邮编：570102	邮编：200086	邮编：518000
邮箱：research@tfzq.com	电话：(0898)-65365390	电话：(8621)-65055515	电话：(86755)-23915663
	邮箱：research@tfzq.com	传真：(8621)-61069806	传真：(86755)-82571995
		邮箱：research@tfzq.com	邮箱：research@tfzq.com