

# 康方生物 (09926.HK)

## 肺癌大适应症先发优势占位, IO 2.0 的未来已来

买入 (首次评级)

当前价格: 38.90 港元  
目标价格: 55.85 港元

### 投资要点:

#### 公司双抗开发全球领先, 临床开发策略借鉴 K 药的“成王之路”

公司自主研发的全球首创肿瘤免疫双抗药物 AK104 (PD-1/CTLA-4, 卡度尼利单抗) 和 AK112 (PD-1/VEGF 双抗, 依沃西单抗) 已在国内获批, 目前展现的关键优势在于: 1) 机制上通过内部协同机制增强了肿瘤响应率, 从而扩大了 PD1 单药获益人群; 2) 安全性好, 区别于两个单抗, 停药率低并且可以给联用 ADC 留下安全窗口, 作为“IO2.0”联合“化疗 2.0”的 ADC, 提高疗效并扩大获益人群。

依沃西单抗和卡度尼利单抗作为 IO 新一代基石药物, 在临床开发策略上充分借鉴了 K 药的“成王之路”, **即先窄后宽+大适应症占位+扩大癌种+早期辅助疗法**。首先通过 2L 宫颈癌和 2L EGFR TKI 耐药这两个尚无免疫治疗获批且存在较大未满足需求的适应症建立起先发优势和护城河, 然后分别通过在**肺癌、胃癌**大癌种建立核心优势地位, 并持续扩大适应症从而为增长提供动力。以卡度尼利单抗为例: 1) 宫颈癌从 2/3L 做到 1L, 胃癌 1/2L 和辅助治疗, 肝癌 1L 和术后辅助; 2) 6 项 III 期临床同步进行, 胃癌、宫颈癌一线适应症 NDA 已获受理, 均覆盖 PD-1 低表达人群。

#### 依沃西单抗最大的不确定性已落地, 肺癌后线占领建立先发优势

**HARMONI-A: 治疗肺癌 EGFR TKI 耐药适应症已获批, 有重要临床意义, 具体表现在:** 1) 从患者基线看, 3 代 TKI 用药人群占 86%, 其中既往使用过 1/2 代后再使用 3 代 TKI 的占比 55.9%, 更符合真实世界的临床实践; 2) 所有预设亚组的 PFS 获益与整体一致, 获益显著。基线脑转移患者 PFS HR 为 0.40; T790M 突变亚组 PFS HR 为 0.22; 3) 数据成熟度 52% 时, OS 已有明显分离趋势。

**HARMONI-2: 阳性结果标志着 AK112 研发成功率中最大的不确定性已落地。** KEYNOTE-042 研究中 K 药单药与化疗相比 PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  组 mPFS 的 HR 为 1.03, 但 IO 拖尾效应导致延长 OS。而 AK112 在 PD-L1 TPS 1-49% PFS 同样获益, 展现出 PD-1/VEGF 双抗 BIC 的能力。KEYNOTE-189 研究支持 K 药联合化疗使 PFS 显著获益时, OS 进一步延长。结合 AK112-201 研究数据, 我们认为 HARMONI-2 研究的阳性结果使 AK112 联合化疗对比 K 药联合化疗的 HARMONI-3 研究 (全球) 以及 AK112-306 研究 (国内) 的确定性进一步提升, 有望带来明确的 OS 获益。

#### 盈利预测与投资建议

我们预计公司 2024-2026 年营业收入分别为 25.7、39.8、61.5 亿元, 收入增速分别为 -43%、55%、54%, 归母净利润分别为 -4.7、2.1、12.6 亿元。根据 DCF 估值, 按 WACC 为 12.32%, 永续增长率为 3%, 测算公司合理股价为 55.85 港元, 合理市值为 483.6 亿港元。首次覆盖, 给予“买入”评级。

#### 风险提示

临床试验失败的风险, 产品销售不及预期的风险。

财务数据和估值	2022A	2023A	2024E	2025E	2026E
主营收入 (百万元)	838	4,526	2,573	3,980	6,145
增长率	271%	440%	-43%	55%	54%
归母净利润 (百万元)	-1,168	2,028	-471	205	1,259
增长率	-9%	274%	-123%	143%	516%
EPS (元/股)	-1.35	2.34	-0.54	0.24	1.45
市盈率 (P/E)	-26.3	15.2	-65.2	150.3	24.4
市净率 (P/B)	11.7	6.5	7.0	6.7	5.3

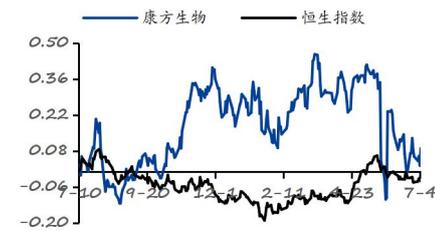
数据来源: 公司公告、华福证券研究所

币种: 人民币

### 基本数据

总股本/流通股(百万股)	865.86/865.86
流通市值(百万港元)	33,681.84
每股净资产(港元)	6.16
资产负债率(%)	50.78
一年内最高/最低价(港元)	60.00/26.45

### 一年内股价相对走势



### 团队成员

分析师: 盛丽华(S0210523020001)  
SLH30021@hfzq.com.cn  
联系人: 杨风雨(S0210124070004)

### 相关报告

## 正文目录

1 康方生物：双抗开发全球领先，下一代 IO 基石全面布局	4
1.1 复盘 K 药成为药王之路：大适应症占位+扩大癌种+早期辅助	4
1.2 IO 进阶之路：更广泛的人群、更持久的响应以及更好的安全性	7
1.3 PD-1 双抗：推动全球 IO 治疗进入 2.0 时代	9
2 AK112：肺癌大适应症先发优势占位，让海外预期“先飞一会”	10
2.1 回顾 NSCLC 的一线治疗，K 药联合化疗是一座大山	10
2.2 HARMONi-2：最大的不确定性已落地，已显示出 BIC 能力	11
2.3 HARMONi-A：治疗 EGFR TKI 耐药已获批，完成对肺癌后线占领	14
2.4 AK112 单药相比 PD-1 联合贝伐显著降低 AE，联用 ADC 安全窗口充足	17
2.5 晚期 EGFR-TKI 耐药非鳞 NSCLC 放量在即，预计国内峰值超 70 亿元	19
3 AK104：全球首创 PD-1/CTLA-4 双抗，胃癌大适应症极具优势	20
3.1 宫颈癌：新辅助/1L/2L3L 宫颈癌全面布局，一线宫颈癌 OS 显著获益	20
3.2 胃癌：不区分 PD-L1 表达全人群获益，将全面改写晚期胃癌结局	22
3.3 肝细胞癌：2 期数据优异，一线治疗和术后辅助全人群治疗潜力大	23
3.4 多个一线适应症有望 25-27 年获批，预计销售峰值超 50 亿元	23
4 盈利预测与投资建议	25
4.1 盈利预测	25
4.2 投资建议	26
5 风险提示	27
6 附录：公司自研产品管线介绍	27

## 图表目录

图表 1：非小细胞肺癌约占 PD-1/PD-L1 抑制剂市场的 40%	4
图表 2：一线 NSCLC 适应症的不同结局是 K 药打败 O 药的关键转折点	5
图表 3：美国和中国肺癌年新发患者数量和死亡率（万）	5
图表 4：KEYNOTE-042 研究（PD-L1 TPS 1-49%）	6
图表 5：KEYNOTE-189 研究（PD-L1 TPS 1-49%）	6
图表 6：K 药正在进行中的全球临床管线（按分期）	6
图表 7：K 药正在进行中的全球临床管线（按疾病）	6
图表 8：默沙东在 ADC 领域的交易汇总	7
图表 9：PD-1/PD-L1 抑制剂开发联合化疗、靶向疗法以及其他免疫疗法	8
图表 10：PD-1 单抗一线 NSCLC 安全性对比	8
图表 11：PD-1 单抗最常见的 TRAEs	8
图表 12：肿瘤免疫 2.0 时代联合疗法	9
图表 13：AK112 和 AK104 均有联合治疗潜力	9
图表 14：PD-1/PD-L1 抑制剂及其联合治疗已成为 NSCLC 一线标准方案	10
图表 15：仅 PD-L1 阴性表达组 ABCP 对比 ACP 有潜在获益	11
图表 16：KEYNOTE-042 研究五年随访结果显示 OS 均有获益	12
图表 17：PD-L1 TPS ≥ 50% 组 mPFS 显著获益	13
图表 18：PD-L1 TPS ≥ 50% 组 mOS 延长约 18 个月	13
图表 19：AK112 联合化疗在鳞癌和非鳞癌均优于 K 药联合化疗（非头对头）	13
图表 20：IO + 化疗治疗 EGFR TKI 耐药 NSCLC 的疗效和安全性	14
图表 21：HARMONi-A 研究:PFS	15
图表 22：HARMONi-A 研究:OS(52%数据成熟度)	15
图表 23：HARMONi-A 研究各个亚组获益程度	16
图表 24：NSCLC EGFR-TKI 耐药后线研究主要包括双抗和 ADC	17
图表 25：SKB264+KL-A167 队列 1B 临床结果	17
图表 26：AK112 单药 ≥ 3 级 TRAE 为 22.2%	18
图表 27：K 药单药 ≥ 3 级 TRAE 为 18%	18
图表 28：AK112 联合含铂化疗一线治疗晚期/转移 NSCLC	18



图表 29:	AK112 联合化疗发生的免疫相关 AE	19
图表 30:	AK112 联合化疗可能与 VEGF 相关 AE	19
图表 31:	IMpower150 研究安全性数据	19
图表 32:	HARMONi-A 研究安全性数据	19
图表 33:	国内依沃西单抗肺癌销售峰值有望超 70 亿元	20
图表 34:	2033 年依沃西单抗美国肺癌销售收入有望超 36 亿美元	20
图表 35:	卡度尼利单抗与纳武利尤单抗联合伊匹木单抗相比安全性更优	21
图表 36:	卡度尼利单抗在全人群优于贝伐和化疗	21
图表 37:	卡度尼利单抗在 PD-L1 阳性人群优于 K 药	21
图表 38:	AK104-302 研究显示卡度尼利单抗联合化疗在胃癌全人群获益	22
图表 39:	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗肝癌辅助治疗达到主要终点	23
图表 40:	卡度尼利单抗宫颈癌销售峰值有望近 15 亿元	24
图表 41:	卡度尼利单抗胃癌销售峰值有望超 20 亿元	24
图表 42:	卡度尼利单抗肝癌销售峰值有望超 20 亿元	24
图表 43:	公司主营收入拆分预测表	25
图表 44:	2024-2026 年公司主要期间费用预测表	26
图表 45:	康方生物目标价敏感性分析 (元)	27
图表 46:	公司的自研产品管线有 10 余款产品步入临床后期/商业化阶段	27
图表 47:	自建规模化的 cGMP 产能, 满足临床及商业化发展需求	28
图表 48:	依达方® (PD-1/VEGF 双抗, 依沃西单抗) 临床研究计划	28
图表 49:	开坦尼® (卡度尼利, PD-1/CTLA-4) 临床研究计划	29
图表 50:	财务预测摘要	30



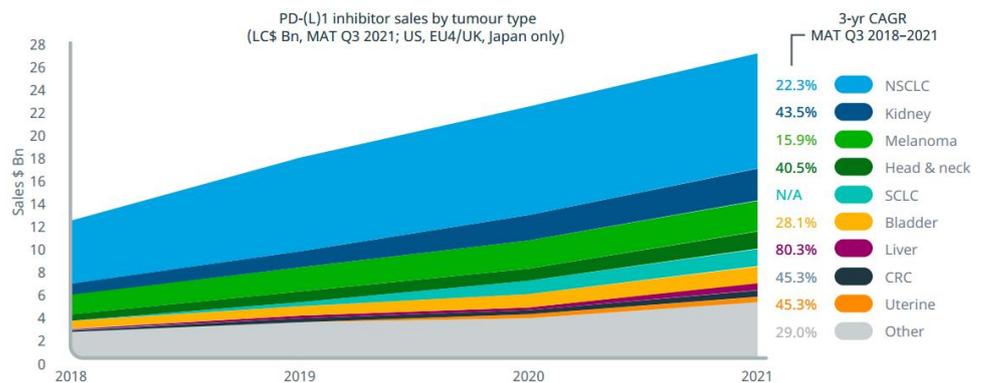
## 1 康方生物：双抗开发全球领先，下一代 IO 基石全面布局

### 1.1 复盘 K 药成为药王之路：大适应症占位+扩大癌种+早期辅助

化疗和放疗的手段虽然对肿瘤很有效，但其不良反应往往会对患者的健康造成高昂代价。阻断 CTLA-4 已被证明能够增强 T 细胞的活化和增殖，包括肿瘤浸润性效应 T 细胞的活化和增殖，这可能有助于 T 细胞抗肿瘤免疫反应的普遍提升。2011 年 3 月 25 日，美国 FDA 批准首个 CTLA-4 阻断抗体伊匹木单抗单药用于治疗无法手术切除或转移性黑色素瘤患者，从此拉开了肿瘤免疫疗法（IO）的序幕。

通过利用人体的先天防御功能来对抗癌细胞，IO 疗法开创了一个新时代，并且已经在多种癌症中证明了其有效性。根据 IQVIA 报告，截至 2021 年全球 PD-1/PD-L1 抑制剂已经被批准用于 17 种不同的肿瘤类型，其中非小细胞肺癌（NSCLC）是迄今为止最大的适应症，约占 PD-1/PD-L1 抑制剂市场的 40%。Keytruda（帕博利珠单抗，简称 K 药）是非小细胞肺癌的主要药物，Opdivo（纳武利尤单抗，简称 O 药）集中在黑色素瘤和肾癌获得成功。

图表 1：非小细胞肺癌约占 PD-1/PD-L1 抑制剂市场的 40%

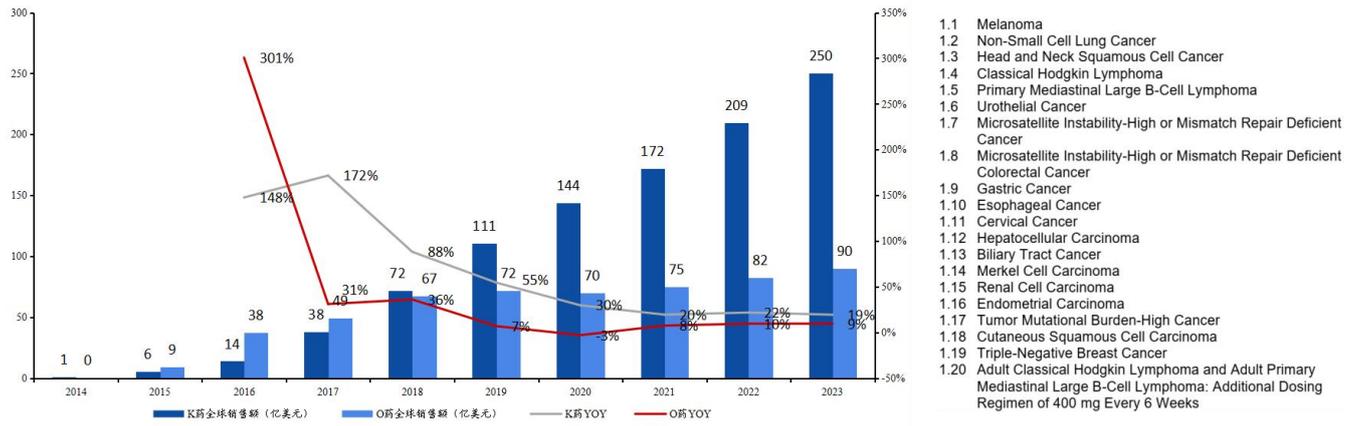


数据来源：IQVIA，华福证券研究所

**回顾 K 药历史：2016 年一线 NSCLC 适应症临床试验的不同结局是 K 药打败 O 药的关键转折点。**

- ◇ 2014 年，K 药和 O 药均以黑色素瘤二线治疗获批。2016 年，O 药已经在黑色素瘤、肺癌、头颈鳞癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤 5 个癌种领域获批，而 K 药仅在黑色素瘤、肺癌和头颈鳞癌 3 个领域获批。
- ◇ 2016 年，O 药年销售金额同比 301% 增长到 37.74 亿美元，而 K 药当年轻销售 14 亿美元。同年，默沙东宣布 K 药在 NSCLC 一线治疗中达到临床终点，而 O 药在一线 NSCLC 的 III 期未达到临床终点。
- ◇ 2017 年，O 药销售增长出现疲软，而 K 药凭借一线 NSCLC 逆势增长 172%，并在 2018 年成为 PD-1 之王。截至目前，K 药已在美国获批 40 个适应症，覆盖黑色素瘤、肺癌、肝癌、头颈癌等 20 个癌种，其中包括多个一线治疗。

图表 2: 一线 NSCLC 适应症的不同结局是 K 药打败 O 药的关键转折点

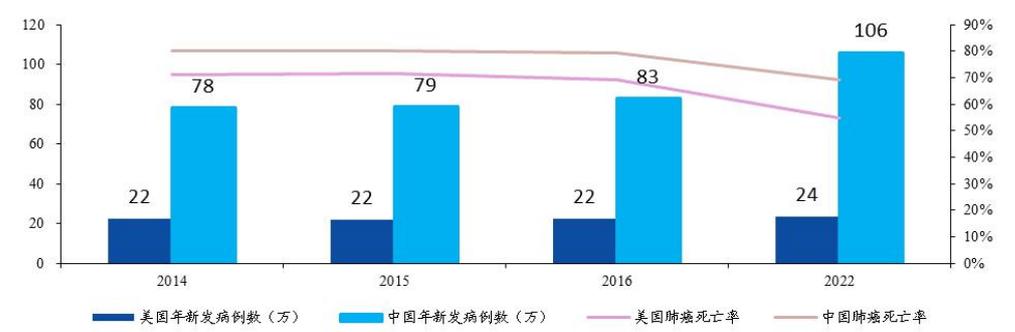


数据来源: Keytruda 药品说明书 (更新于 202401), 医药魔方, statista, BMS 官网, 华福证券研究所

K 药能成为“药王”的核心在于通过扩大适应症来不断拓宽适用人群，以此作为持续的增长动力。但如何选择合适的适应症以及选择何种开发策略，我们认为其开发过程非常具有启发，也值得后来者学习借鉴。我们总结为以下 5 点：

1. 大适应症占位，NSCLC 乃 IO 疗法必争之地：据《Cancer statistics》报道，预计 2024 年美国肺癌的发病和死亡病例数分别为 23.5 和 12.5 万，中国国家癌症登记中心 (NCCRC) 发布的全国癌症统计数据中，2022 年中国肺癌的新发和死亡病例分别为 106 万和 73 万，其中 NSCLC 约占所有肺癌患者的 85%，绝对的“癌中之王”。K 药在一线肺癌适应症的成功至关重要。

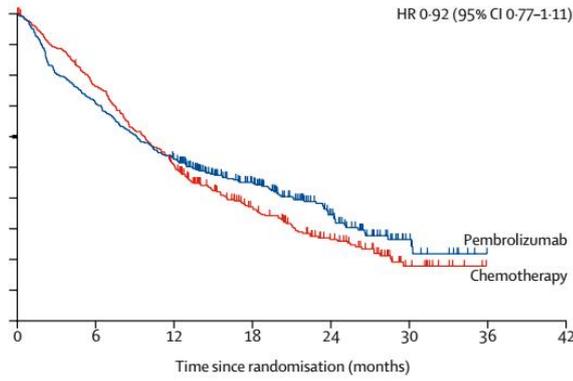
图表 3: 美国和中国肺癌年新发患者数量和死亡率 (万)



数据来源: 医药魔方, 《Cancer statistics》, 国家癌症登记中心, 华福证券研究所

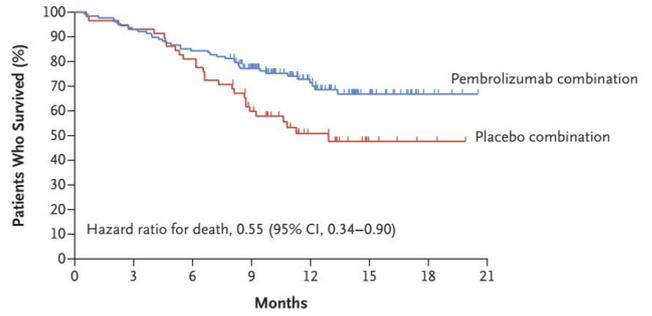
2. K 药在 NSCLC 领域成功关键在于“先窄后宽”适应症扩展策略，分析原因 O 药失败的原因，主要是 O 药在临床设计时，没有选择 PD-L1 高表达的人群，而是希望一步到位覆盖全部患者，但临床结果低于预期。而 K 药首先在具有高 PD-L1 表达的二线 NSCLC 患者对比化疗取得成功 (KEYNOTE-010 研究)，随后又获批患有高水平 PD-L1(TPS ≥ 50%) 的一线 NSCLC (KEYNOTE-024 研究)，然后单药治疗又扩大到 PD-L1(TPS ≥ 1%) 的一线 (KEYNOTE-042 研究)，但在 PD-L1 TPS 1-49% 患者并未获益。此后，联合含铂化疗治疗 PD-L1 TPS 1%-49% (KEYNOTE-189 研究) 的成功，使 IO 联合铂类化疗成为标准治疗，K 药也获得了其主导市场地位。

图表 4: KEYNOTE-042 研究 (PD-L1 TPS 1-49%)



数据来源: Lancet 2019; 393: 1819 - 30, 华福证券研究所 (纵轴: OS)

图表 5: KEYNOTE-189 研究 (PD-L1 TPS 1-49%)

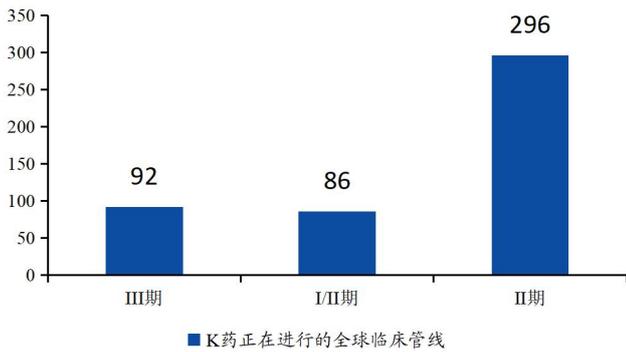


数据来源: N Engl J Med 2018;378:2078-92, 华福证券研究所 (纵轴: OS)

3. 早期适应症领域意味着更广泛的人群，洞悉临床需求，确立优势，并非最先获批却有可能后发先至。比如其在 NSCLC 围手术期治疗领域，KEYNOTE-671 的临床设计是在手术前及手术后均给予 K 药联合疗法，借此观察患者的临床获益情况。在与 O 药等非头对头临床数据对比中，K 药的表现具有一定的竞争优势。2023 年，K 药顺利被 FDA 批准用于无论 PD-L1 表达的早期 NSCLC 手术和化疗后的辅助治疗，在肺癌领域加深其护城河，成为新的增长动力。目前在 NSCLC 已获批包括早期辅助、晚期一线、后线等 6 个适应症。

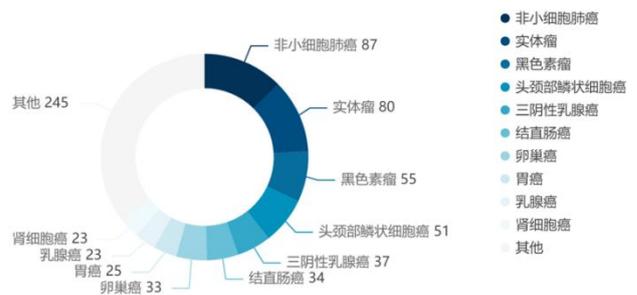
4. 不断拓展其他适应症，寻求新的增长点。根据医药魔方数据库，全球由默沙东主导的与 K 药相关的临床，包括已完成招募、尚未开始招募和正在进行患者招募的临床数量达到 557 个，这意味着接下来 K 药还会解锁更多适应症。

图表 6: K 药正在进行的全球临床管线 (按分期)



数据来源: 医药魔方, 华福证券研究所 (截至 2024 年 6 月 25 日)

图表 7: K 药正在进行的全球临床管线 (按疾病)



数据来源: 医药魔方, 华福证券研究所 (截至 2024 年 6 月 25 日)

5. 通过合作与收购整合 ADC, “IO+ADC” 巩固药王地位。默沙东首次布局 ADC 在 2020 年 9 月, 与 Seagen 合作共同开发 LIV-1 ADC 药物 ladiratuzumab vedotin, 并对 Seagen 进行 10 亿美元的股权投资。2022 年开始合作科伦博泰、第一三共的 ADC 技术平台, 通过多次合作快速扩充 ADC 管线。


**图表 8: 默沙东在 ADC 领域的交易汇总**

日期	并购/合作企业	交易额	ADC 项目
2020 年 9 月	Seagen	6 亿美元预付款、10 亿美元股权投资、26 亿美元里程碑付款	Ladiratumumab vedotin (LIV-1)
2020 年 11 月	VelosBio (并购)	27.5 亿美元收购	MK2140 (VLS-101)
2022 年 5 月	科伦博泰	1.75 亿美元预付款、93 亿美元里程碑付款	7 款临床前 ADC, 其中 2 款在 2023 年被退回
2022 年 7 月	科伦博泰	3500 万预付款、9.01 亿美元里程碑付款	MK-1200 (Claudin18.2 ADC)
2022 年 12 月	科伦博泰	3000 万美元预付款、13.63 亿美元里程碑付款	MK-2870 (SKB264, Trop2 ADC)
2023 年 10 月	第一三共	40 亿美元预付款, 最多 165 亿美元里程碑付款	MK-1022 (HER3-DXd)、MK-2400 (I-DXd)、MK-5909 (R-DXd)

数据来源: 博药微信公众号, 华福证券研究所

## 1.2 IO 进阶之路: 更广泛的人群、更持久的响应以及更好的安全性

尽管 PD-1/PD-L1 检查点抑制剂在改变治疗前景和改善不同恶性肿瘤患者的预后和结果方面具有非凡的疗效, 但仍存在未满足的需求:

- 1) 对 PD-1/PD-L1 抑制的持久敏感性仅发生在相对小比例的患者中, 许多肿瘤患者对 PD-1/PD-L1 治疗没有反应;
- 2) 有响应的患者最终会通过一系列机制产生耐药性, 如肿瘤内在机制与肿瘤微环境相关的机制;
- 3) IO 疗法与免疫相关毒性有关, 可影响所有器官系统和组织, 根据其严重程度, 可能需要停止治疗, 影响临床疗效。

目前解决以上问题, 目前 PD-1/PD-L1 单抗临床开发的主要策略:

**(1) 对 PD-1/PD-L1 表达评分划分对免疫治疗敏感的患者:** K 药首先开始通过 TPS (任何强度 PD-L1 膜染色肿瘤细胞占肿瘤细胞的百分比) 给非小细胞肺癌人群分层进行临床研究并取得显著的统计学获益。后续 O 药选择了 CPS (每 100 个肿瘤细胞中 PD-L1 染色的肿瘤细胞和肿瘤相关的免疫数之和) 作为自己标志性的分层评分指标。除了肿瘤细胞表达 PD-L1 之外, 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞以及间质细胞也会有 PD-L1 表达, 从而抑制免疫功能。因此, CPS 是比 TPS 更加准确的 PD-L1 分层 biomarker。为了继承和对比早期的临床研究, 肺癌一直没有放弃 TPS 这个指标, 但 K 药后续获批的宫颈癌 (CPS  $\geq 1$ )、胃癌 (CPS  $\geq 1$ )、头颈鳞癌 (CPS  $\geq 1$ )、尿路上皮癌 (CPS  $\geq 10$ )、食管癌 (CPS  $\geq 10$ ) 都选用了 CPS 作为分层标准。而且现在大部分肿瘤诊疗指南更加推荐的是 CPS。

对 PD-1/PD-L1 表达评分产生一个新的问题就是 PD-L1 表达异质性问题。PD-L1 表达在接受抗肿瘤前后会发生变化, 原发性转移灶直接存在差异。由于临床试验入组标准不统一, 目前各个研究的结论存在一定的不可比之处。



**(2)通过 IO 联合治疗提高响应率来扩大适用范围并抵抗部分耐药。**根据 Nature 报道，2021 年，全球有 4897 项临床试验正在研究 PD-1/PD-L1 抑制剂，其中 83% 的 PD-1/PD-L1 抑制剂临床试验是与多种疗法的联用，包括化疗、其他免疫疗法、靶向疗法和 ADC 等，VEGF/R、CTLA-4 以及 LAG3 为热门联合靶点。

图表 9: PD-1/PD-L1 抑制剂开发联合化疗、靶向疗法以及其他免疫疗法



数据来源: Nature Reviews Drug Discovery 2022, IQVIA, 华福证券研究所

**(3) PD-1 整体安全性表现类似，联用化疗后安全性较差。**CTONG1901 研究一线治疗 EGFR/ALK 基因突变阴性晚期 NSCLC 患者，结果显示信迪利单抗和 K 药整体耐受性可控。最常见的 TRAEs 为贫血、疲劳和瘙痒，信迪利单抗单药组皮疹发生率更高(53.8% vs 7.1%)，K 药蛋白尿发生概率更高(23.1% vs 42.9%)。

信迪利单抗和 K 药单药治疗 3 级以上 TRAE 均超过 40%，导致治疗中断的 TRAEs 约占 30%。按照药品说明书，PD-1 单抗的皮肤相关以及血小板减少症等 4 级不良反应永久停药，3 级不良反应暂停给药，直至症状缓解或恢复至直至改善至 0~1 级。**这意味着有约 10% 患者无法再接受免疫治疗，以及超过 30% 的患者会因为不良反应中断治疗，患者依从性较差，可能导致患者无法从免疫疗法中充分获益。**

图表 10: PD-1 单抗一线 NSCLC 安全性对比

	A组 信迪利单抗 (n=13)	B组 帕博利珠单抗 (n=14)	C组 信迪利单抗+化疗 (n=22)	D组 帕博利珠单抗+化疗 (n=22)
任何TRAE	12 (92.3)	13 (92.9)	22 (100)	20 (90.9)
≥3级TRAEs	6 (42.9)	6 (46.2)	17 (77.3)	13 (59.1)
导致治疗中断的TRAEs	5 (38.5)	4 (28.6)	13 (59.1)	10 (45.5)
导致治疗终止的TRAEs	1 (7.7)	2 (14.3)	2 (9.1)	2 (9.1)
导致死亡的TRAEs	0	1 (7.1%)	0	0

数据来源: CTONG1901 研究, 中山大学肿瘤防治中心, 华福证券研究所

图表 11: PD-1 单抗最常见的 TRAEs

	A组 信迪利单抗 (n=13)	B组 帕博利珠单抗 (n=14)	C组 信迪利单抗+化疗 (n=22)	D组 帕博利珠单抗+化疗 (n=22)
最常见的TRAE*				
皮疹	7 (53.8)	1 (7.1)	9 (40.9)	10 (45.5)
贫血	7 (53.8)	4 (28.6)	19 (86.4)	17 (77.3)
疲劳	5 (38.5)	3 (21.4)	12 (54.5)	7 (31.8)
瘙痒	4 (30.8)	3 (21.4)	10 (45.5)	11 (50.0)
蛋白尿	3 (23.1)	6 (42.9)	8 (36.4)	10 (45.5)
结合胆红素升高	3 (23.1)	2 (14.3)	8 (36.4)	6 (27.3)
淀粉酶升高	3 (23.1)	2 (14.3)	3 (13.6)	4 (18.2)
发热	3 (23.1)	2 (14.3)	2 (9.1)	3 (13.6)
促甲状腺激素降低	3 (23.1)	1 (7.1)	4 (18.2)	4 (18.2)
血尿	3 (23.1)	1 (7.1)	2 (9.1)	3 (13.6)
恶心	3 (23.1)	0	7 (31.8)	4 (18.2)

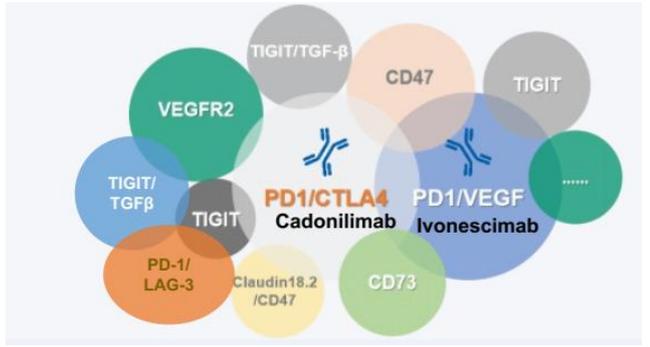
数据来源: CTONG1901 研究, 中山大学肿瘤防治中心, 华福证券研究所



1.3 PD-1 双抗: 推动全球 IO 治疗进入 2.0 时代

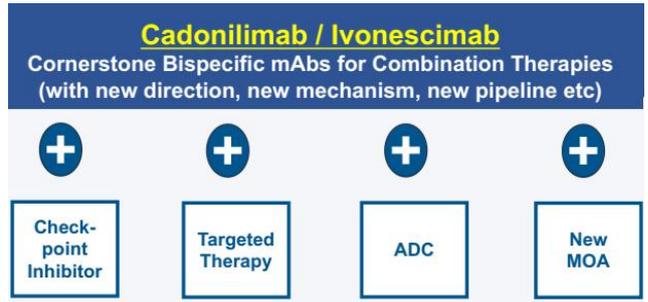
凭借独有的 TETRABODY 技术, 康方生物已经布局了丰富的肿瘤免疫 2.0 时代联合疗法基石产品, 多种双靶点抗体候选药物涵盖了免疫抑制的不同领域。国际首创 AK104 (PD-1/CTLA-4 双抗, 卡度尼利单抗) 和 AK112 (PD-1/VEGF 双抗, 依沃西单抗) 已在国内获批。作为单药治疗, 安全性和有效性均已得到证实, 这两款基石药物可作为联合治疗的基础, 提高整体疗效。公司还有针对肿瘤免疫回路关键环节的广泛产品组合——TIGIT、CD47、CD73、VEGFR2、PD-1/LAG3、TIGIT/TGFβ、Claudin18.2/CD47。

图表 12: 肿瘤免疫 2.0 时代联合疗法



数据来源: 2024 JPM 大会, 公司官网, 华福证券研究所

图表 13: AK112 和 AK104 均有联合治疗潜力



数据来源: 2024 JPM 大会, 公司官网, 华福证券研究所

这篇报告我们主要分析公司核心产品 AK112 和 AK104 作为肿瘤免疫 2.0 时代的 IO 基石, 对比 PD-1 单抗的优势, 主要以 Keytruda (帕博利珠单抗, 简称 K 药) 比较。我们认为 AK112 和 AK104 作为 IO 新一代基石药物, 在临床开发策略上充分借鉴了 K 药的“成王之路”, **即先窄后宽+大适应症占位+扩大癌种+早期辅助疗法**。首先通过 2L 宫颈癌和 2L EGFR TKI 耐药这两个尚无免疫治疗获批且存在较大未满足需求的适应症建立起先发优势和护城河。然后分别通过在**胃癌、肺癌**大癌种建立核心优势地位, 并继续扩大到肝癌和结直肠癌等适应症, 从而为增长提供动力。我们认为 AK112 和 AK104 目前展现的核心优势围绕以下 2 点:

1) 机制上通过内部协同机制增强了肿瘤响应率, 从而扩大了 PD1 单药获益人群。比如 AK112 在 TPS ≥ 1% 全人群 PFS 相比 K 药显著改善, AK112 在 EGFR TKI 耐药的 NSCLC 患者中显著获益, AK104 在胃癌全人群均获益, 而已获批 PD-1 抗体在 PD-L1 低表达及阴性胃癌人群中未见获益;

2) 相比两个单抗联用安全性好, 给联用 ADC 留下安全窗, 作为新的 IO 基石有望联合 ADC 提高疗效并扩大获益人群。AK112 单药治疗对比 K 药接近 (22%vs.18%), 相比两个靶点的单抗联用 3 级及以上 TRAE 显著降低, 可以改善患者依从性, 潜在改善患者长期生存; AK112 相比贝伐显著降低咯血发生率, 可将靶向 VEGF 扩大到鳞癌使用。



2 AK112: 肺癌大适应症先发优势占位, 让海外预期“先飞一会”

2.1 回顾 NSCLC 的一线治疗, K 药联合化疗是一座大山

回顾 NSCLC 的一线治疗历史推荐方案, 目前 PD-1/PD-L1 抑制剂及其联合治疗目前已成为 IV 期无驱动基因突变非鳞 NSCLC 一线标准治疗方案 (I 级推荐)。

KEYNOTE-189 研究显示 K 药联合培美曲塞和铂类较单纯化疗治疗晚期非鳞 NSCLC 患者, 联合化疗组 PFS (HR=0.5) 和 OS (HR=0.6) 显著获益, 且在 PD-L1 TPS < 1% 人群同样获益。O 药联合伊匹单抗的双免疫疗法在 PD-L1 TPS < 1% 患者同样获益, 但同样对比化疗的 OS (HR=0.62) 相比 K 药联合化疗 (HR=0.55) 并无优势, 2023CSCO 指南一线推荐治疗方案中列为 III 级推荐。

图表 14: PD-1/PD-L1 抑制剂及其联合治疗已成为 NSCLC 一线标准方案

类型	非鳞癌	非鳞癌	非鳞癌	非鳞癌	非鳞癌	非鳞癌	非鳞癌	非鳞癌	非鳞癌
	PARAM					KEYNOTE-189		CheckMate 227	
项目	OUNT	YO25404 研究		KEYNOTE-189		(PD-L1 TPS < 1%)		(PD-L1 TPS < 1%)	
		贝伐+		K 药+		K 药+		O 药+	
试验设计	含铂化疗	含铂化疗	含铂化疗	含铂化疗	含铂化疗	含铂化疗	含铂化疗	含铂化疗	伊匹单抗
ORR		26.30%	54.40%	19.90%	48.30%			30.00%	35.90%
mPFS (月)	4.1	6.5	9.2	4.9	9	5.1	6.2		
HR		0.4		0.5		0.67			
mOS (月)	13.9	17.7	24.3	10.6	22.0	10.2	17.2	12.2	17.2
HR		0.68		0.6		0.55		0.62	

数据来源: 2023 CSCO, 贝伐珠单抗药品说明书, KEYNOTE-189 研究, N Engl J Med 2018;378:2078-92., CheckMate 227 研究, N Engl J Med 2019;381:2020-31, 华福证券研究所

IMpower150 研究显示, 对比贝伐珠单抗 (VEGF 抗体) 联合含铂化疗 (BCP), 阿替利珠单抗联合化疗 (ACP) 和阿替利珠单抗联合 BCP (ABCP) 方案一线治疗转移性非鳞状 NSCLC 均有 OS 改善。

值得注意的是, 在同患者基线下及同比较对象 (BCP) 的情况下:

1) ABCP 方案相比 ACP 整体 OS 获益程度并没有提升 (mOS 19.5 vs. 19.0, HR 0.84 vs. 0.80);

2) 使用三种不同检测评分分组的 PD-L1 表达分层结果显示, 均包含阿替利珠单抗的 ACP 相比 ABCP 在 PD-L1 TC ≥ 1% (mOS 23.1 vs. 18.9, HR 0.66 vs. 0.69) 及 PD-L1 TC ≥ 50% (mOS 23.3 vs. 21.8, HR 0.59 vs. 0.62) 时表现出略优的获益程度;

3) 仅在 PD-L1 TC ≤ 1% 组, ACP 组患者获益程度不及 ABCP (mOS 15.4 vs. 18.6, HR 0.9 vs. 0.82)。

PFS 获益方面, IMpower130 研究中 ABCP 相比 BCP 从 6.8 提升到 8.3 个月 (无 ACP 数据), 而 IMpower130 研究显示 ACP 相比化疗的 mPFS 从 5.5 个月提升到 7 个月。与 ACP 相比, ABCP 在 mPFS 上的提升也并不显著 (非头对头)。



图表 15: 仅 PD-L1 阴性表达组 ABCP 对比 ACP 有潜在获益

Subgroup	ACP, n (%)	BCP, n (%)	OS HR (95% CI)	Median OS, mo	
				ACP	BCP
<b>ITT-WT</b>	350 (100)	338 (100)	0.84 (0.71-1.00) <sup>a</sup>	19.0	14.7
<b>SP142</b>					
TC3 or IC3	63 (18)	65 (19)	0.76 (0.49-1.17)	26.3	15.0
TC1/2/3 or IC1/2/3	185 (53)	165 (49)	0.71 (0.55-0.91)	24.4	16.0
TC0 and IC0	164 (47)	173 (51)	0.96 (0.76-1.22)	14.8	14.1
<b>SP263 BEP-WT</b>	270 (100)	241 (100)	0.73 (0.6-0.89)	19.0	14.0
<b>SP142</b>					
TC3 or IC3	49 (18.1)	51 (21.2)	0.61 (0.37-0.99)	30.9	10.7
TC1/2/3 or IC1/2/3	148 (54.8)	125 (51.9)	0.64 (0.48-0.85)	23.1	12.3
TC0 and IC0	122 (45.2)	116 (48.1)	0.87 (0.66-1.16)	14.0	14.3
<b>SP263</b>					
TC ≥50%	68 (25.2)	61 (25.3)	0.59 (0.39-0.9)	23.3	11.2
TC ≥1%	158 (58.5)	122 (50.6)	0.66 (0.5-0.87)	23.1	13.5
TC <1%	112 (41.5)	119 (49.4)	0.9 (0.68-1.19)	15.4	14.0

Subgroup	ABCP, n (%)	BCP, n (%)	OS HR (95% CI)	Median OS, mo	
				ABCP	BCP
<b>ITT-WT</b>	359 (100)	338 (100)	0.80 (0.67-0.95) <sup>a</sup>	19.5	14.7
<b>SP142</b>					
TC3 or IC3	71 (20)	65 (19)	0.7 (0.46-1.08)	30.0	15.0
TC1/2/3 or IC1/2/3	192 (53)	165 (49)	0.73 (0.57-0.94)	22.5	16.0
TC0 and IC0	167 (47)	173 (51)	0.9 (0.71-1.14)	16.9	14.1
<b>SP263 BEP-WT</b>	263 (100)	241 (100)	0.74 (0.61-0.91)	18.9	14.0
<b>SP142</b>					
TC3 or IC3	50 (19.0)	51 (21.2)	0.64 (0.39-1.04)	28.2	10.7
TC1/2/3 or IC1/2/3	143 (54.4)	125 (51.9)	0.69 (0.52-0.92)	20.3	12.3
TC0 and IC0	120 (45.6)	116 (48.1)	0.81 (0.61-1.07)	16.8	14.3
<b>SP263</b>					
TC ≥50%	65 (24.7)	61 (25.3)	0.62 (0.4-0.94)	21.8	11.2
TC ≥1%	145 (55.1)	122 (50.6)	0.69 (0.52-0.91)	18.9	13.5
TC <1%	118 (44.9)	119 (49.4)	0.82 (0.62-1.08)	18.6	14.0

数据来源: IMpower150 研究, Journal of Thoracic Oncology Vol. 16 No. 11: 1909 - 1924, 华福证券研究所  
备注: 贝伐珠单抗联合含铂化疗 (BCP), 阿替利珠单抗联合含铂化疗 (ACP) 和阿替利珠单抗联合 BCP (ABCP)

IMpower150 研究结果引出 3 个讨论: 1) 相比于贝伐珠单抗联合化疗, 进一步支持 IO 联合化疗作为 NSCLC 一线标准方案, 且不区分 PD-L1 表达水平; 2) 理论上, 抗血管生成药物可促进抗原呈递, 激活在肿瘤免疫应答过程。而 PD-1 抑制剂可上调 IFN-γ 的分泌, 减少 VEGF 的数量, 两者具有协同性。但 PD-L1 TC ≥ 1% 患者在 IO 联合化疗方案基础上加入贝伐珠单抗似乎并不能带来 PFS 和 OS 显著获益; 3) PD-L1 ≤ 1% 的患者, 可以考虑 IO 联合化疗并联合贝伐珠单抗。

机制上, AK112 具有双靶点协同增效机制, 不等于 PD-1 单药联合 VEGF 单抗, 因此可能会超出了 PD-1 单抗联合 VEGF 单抗的适用范围, 整体上更好的实现疗效与安全性的平衡。在体外模拟研究中, 当有 VEGF-A 存在时, 可将 AK112 与 PD-1 的结合能力提升 18 倍以上; 当有 PD-1 存在时, 可将 AK112 与 VEGF-A 的结合能力提升 4 倍以上。在一个适当剂量下, 基于协同增效机制, 依沃西单抗可在肿瘤组织中发挥更好的抗血管生成和免疫治疗作用。

## 2.2 HARMONi-2: 最大的不确定性已落地, 已显示出 BIC 能力

HARMONi-2 研究为 AK112 头对头 K 药 1L 治疗 PD-L1 阳性 NSCLC 的 III 期临床。由于 IMpower150 研究结果侧面验证了 PD-L1 TC ≥ 1% 患者中两个单抗同时阻断 PD-1 和 VEGF 通路, 并未看到协同效应, 因此在 HARMONi-2 研究结果出来之前, 仍存在较大的不确定性。

2024 年 5 月 31 日, HARMONi-2 研究获决定性胜出阳性结果, AK112 对比 K 药显著延长了患者 PFS, 风险比 (HR) 显著优于预期, AK112 成为全球首个且唯一



在 III 期单药头对头临床研究中证明疗效显著优于 K 药的药物。HARMONi-2 研究的阳性结果标志着 AK112 研发成功率中最大的不确定性已落地，AK112 已显示出 BIC 的能力。目前市场仍未充分认知 HARMONi-2 研究取得阳性结果的重要性。市场普遍认为 1+1 > 1 并不稀奇，或是纠结 OS 是否获益。HARMONi-2 研究具体数据将在即将举行的全球学术会议上公布，这里我们通过 HARMONi-2 研究阳性结论分析 AK112 在 NSCLC 打败 K 药成为新的 IO 基石，并完成 NSCLC 大适应症全面布局。

根据 KEYNOTE-042 研究五年随访结果显示，K 药单药相比化疗，PD-L1 TPS ≥ 50%、PD-L1 TPS ≥ 20% 和 PD-L1 TPS ≥ 1% 组 mPFS 分别为 6.5 个月、6.2 个月和 5.6 个月，mOS 分别达到 20.0 个月、18.0 个月、16.4 个月，OS HR 分别为 0.68、0.75、0.79。由于化疗起效快速直接，因此对 PFS 改善极其有限甚至更差，但每一个亚组的 OS 均显著获益，且 mPFS 和 mOS 的获益水平均与 PD-L1 TPS 表达水平相关。

图表 16: KEYNOTE-042 研究五年随访结果显示 OS 均有获益

Outcome	ITT Population					
	PD-L1 TPS ≥ 50%		PD-L1 TPS ≥ 20%		PD-L1 TPS ≥ 1%	
	Pembrolizumab (n = 299)	Chemotherapy (n = 300)	Pembrolizumab (n = 413)	Chemotherapy (n = 405)	Pembrolizumab (n = 637)	Chemotherapy (n = 637)
<b>OS</b>						
Months, median (95% CI)	20.0 (15.9 to 24.2)	12.2 (10.4 to 14.6)	18.0 (15.5 to 21.5)	13.0 (11.6 to 15.3)	16.4 (14.0 to 19.6)	12.1 (11.3 to 13.3)
HR (95% CI)	0.68 (0.57 to 0.81)		0.75 (0.64 to 0.87)		0.79 (0.70 to 0.89)	
5-year rate, <sup>b</sup> % (95% CI)	21.9 (17.3 to 26.9)	9.8 (6.6 to 13.7)	19.4 (15.6 to 23.4)	10.1 (7.2 to 13.5)	16.6 (13.7 to 19.6)	8.5 (6.4 to 11.0)
<b>PFS<sup>c</sup></b>						
Months, median (95% CI)	6.5 (5.9 to 8.6)	6.5 (6.2 to 7.6)	6.2 (5.4 to 7.8)	6.9 (6.3 to 8.2)	5.6 (4.3 to 6.2)	6.8 (6.4 to 7.9)
HR (95% CI)	0.86 (0.72 to 1.02)		0.94 (0.81 to 1.09)		1.03 (0.91 to 1.16)	
5-year rate, <sup>b</sup> % (95% CI)	9.2 (5.9 to 13.4)	2.1 (0.7 to 5.0)	7.8 (5.2 to 11.1)	1.6 (0.5 to 3.9)	6.9 (4.9 to 9.4)	1.2 (0.5 to 2.7)
<b>Tumor response</b>						
ORR, <sup>c</sup> % (95% CI)	39.1 (33.6 to 44.9)	32.3 (27.1 to 37.9)	33.2 (28.6 to 37.9)	29.1 (24.8 to 33.8)	27.3 (23.9 to 31.0)	26.7 (23.3 to 30.3)

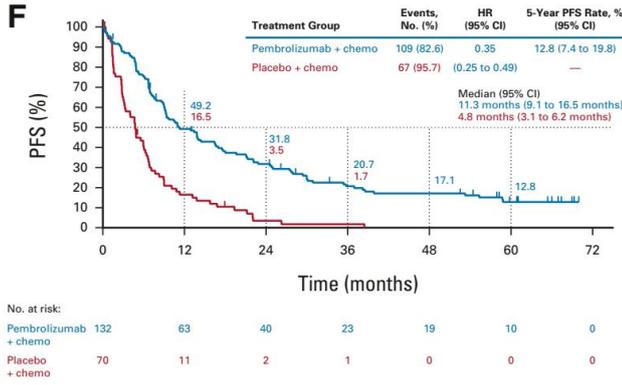
数据来源：KEYNOTE-042 研究，2023 ASCO，华福证券研究所

**KEYNOTE-189 研究在 K 药单药的基础上联合含铂化疗治疗 PD-L1 TPS1%-49% 患者，各个亚组患者 PFS 均显著获益。在 K 药单药表现最好的 PD-L1 TPS ≥ 50% 亚组，KEYNOTE-189 研究 K 药联合化疗 mPFS 提升 6.5 个月（4.8 个月 vs. 11.3 个月），mOS 达 27.7 个月，相比 KEYNOTE-042 研究 K 药单药 mOS 达 20.0 个月提升了 7.7 个月。**

尽管不同试验的结果不可直接比较，但在两项研究均把化疗作为对照组，且化疗组 mOS 具有较好的一致性（12.2 个月 vs 10.1 个月）。由此可大致判断，mPFS 的延长有很大的潜力反应在 mOS 上也有所延长，即 IO 的拖尾效应下 PFS 获益有望转化为 OS 获益。

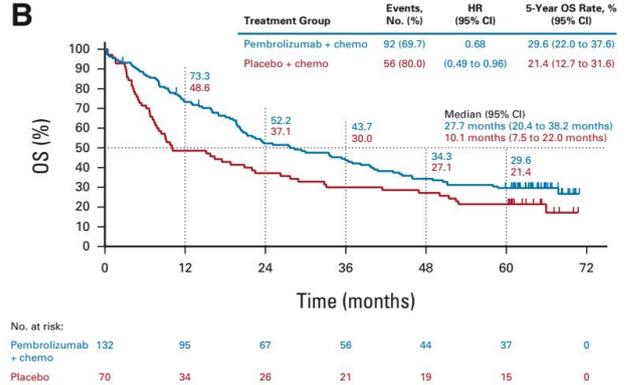


图表 17: PD-L1 TPS ≥ 50%组 mPFS 显著获益



数据来源: KEYNOTE-189 研究, 2023 ASCO, 华福证券研究所

图表 18: PD-L1 TPS ≥ 50%组 mOS 延长约 18 个月



数据来源: KEYNOTE-189 研究, 2023 ASCO, 华福证券研究所

HARMONi-2 研究共入组 398 例受试者, 其中 PD-L1 TPS 1-49% 占比为 57.8%, PD-L1 TPS ≥ 50% 占比为 42.2%, 与真实世界患者表达水平分布一致。

- AK112 组相较于 K 药组在 PD-L1 TPS 1-49% 和 PD-L1 TPS ≥ 50% 的人群中, PFS 获益均非常显著。KEYNOTE-042 研究中 K 药单药与化疗相比仅在 PD-L1 TPS ≥ 50% 亚组患者 mPFS 的 HR 为 0.86, PD-L1 TPS ≥ 1% 组 mPFS 的 HR 为 1.03。而 AK112 在 PD-L1 TPS 1-49% 同样获益, 展现出了 PD-1/VEGF 双抗 BIC 的能力。此外, KEYNOTE-042 和 KEYNOTE-189 研究结果支持 PFS 显著获益延长 OS, 因此我们认为 AK112 在全人群均有望延长生存时间。
- HARMONi-3 研究为 AK112 联合化疗对比 K 药联合化疗 (全球), AK112-306 研究为 AK112 联合化疗对比替雷利珠单抗联合化疗 (中国), 均治疗 1L 局部晚期/转移性鳞状非小细胞肺癌, 目前处于 III 期临床。HARMONi-2 研究中各个亚组疗效分析均显示强阳性结果, 包括鳞癌、非鳞癌患者人群。结合公司已公布的早期临床数据, 我们认为 HARMONi-2 研究阳性结果也使 AK112 联合化疗在全人群获益优于 K 药联合化疗的确定性进一步提升。

图表 19: AK112 联合化疗在鳞癌和非鳞癌均优于 K 药联合化疗 (非头对头)

类型	鳞癌			非鳞癌		
	KEYNOTE-407	AK112-201	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407	AK112-201	KEYNOTE-189
项目	KEYNOTE-407	AK112-201	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407	AK112-201	KEYNOTE-189
人数	281	278	63	206	410	72
试验设计	含铂化疗	K 药+化疗	AK112+化疗	含铂化疗	K 药+化疗	AK112+化疗
ORR	38.80%	62.20%	67.00%	19.90%	48.30%	54.00%
mPFS (月)	5.1	8.1	11.1	4.9	9	13.3
HR		0.62			0.5	
mOS (月)	11.6	17.2	> 22.1	10.6	22.0	> 22.1
HR		0.71			0.6	

数据来源: KEYNOTE-407 研究, 2023 ASCO, KEYNOTE-189 研究, 2023 ASCO, AK112-201 研究, 2024 ELCC, 华福证券研究所



### 2.3 HARMONI-A: 治疗 EGFR TKI 耐药已获批, 完成对肺癌后线占领

EGFR 是 NSCLC 突变频率最高的驱动基因, 在亚洲患者中 40-60% 的 NSCLC 病例中, 在白种人患者中 10-20% 的腺癌病例中携带 EGFR。在大约 85% 的患者突变对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 敏感, EGFR TKI 成为治疗携带致敏 EGFR 突变的 NSCLC 标准治疗。而几乎所有接受 TKI 治疗的 EGFR 突变 NSCLC 患者最终都会对治疗产生耐药性。第三代 TKI 的出现解决了第一代或第二代 TKIs 产生耐药性的最常见突变, 即 T790M 突变。目前根据《欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 临床实践指南》和《美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南》, 第三代 TKI 治疗进展患者的标准治疗是以铂类药物为基础的双重化疗。

肿瘤免疫疗法针对这一适应症均未能取得很好的突破, 此前 K 药和 O 药的相关研究均未能取得阳性结果。CheckMate-057 试验中, 亚组分析未显示 EGFR 突变患者的 PFS 或 OS 获益。KEYNOTE-789 试验未达到其 OS 的双重主要终点。TKIs 长期治疗可能推动肿瘤免疫微环境变化, 从而导致对免疫治疗的反应不佳。VEGF 介导肿瘤微血管的增长, 并具有抑制抗原呈递、刺激调节性 T 细胞等的的能力。因此, 靶向 VEGF 的治疗可能会抑制免疫抑制性 TME 的产生, 可能与免疫疗法协同治疗 EGFR 突变型 NSCLC。

IMpower150 和 ORIENT-31 试验中观察到的积极结果, 其中与仅接受化疗和免疫疗法治疗的组相比, 接受免疫治疗、化疗和 VEGF 靶向药物的两组均观察到显著获益。CheckMate-722、KEYNOTE-789 试验的结果与 IMpower 150 和 ORIENT-31 试验结果之间的差异可能表明, 在免疫治疗中加入 VEGF 靶向疗法治疗 TKI 难治性 EGFR 突变 NSCLC 可能获益。

图表 20: IO + 化疗治疗 EGFR TKI 耐药 NSCLC 的疗效和安全性

Trial Name	Orient-31	Impower-150	Checkmate-722	Keynote-789
阶段	3	3	3	3
样本	474	合计 1202, 124 (EGFR 亚组)	294	492
范围	中国	全球	全球	全球
试验设计	A: 信迪利单抗+ IBI305+培美曲塞+顺铂 (N=158)	A: 阿替利珠单抗 (A)+BCP (贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇) (EGFR N= 34/ 400)	A: 纳武利尤单抗+铂类双药化疗 (N= 144)	A: 帕博利珠单抗+培美曲塞+卡铂 (N= 245)
	B: 信迪利单抗+化疗 (N=156)	B: 阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇 (ACP) (EGFR N= 45/ 402)	B: 铂类双药化疗 (N= 150)	B: 培美曲塞+卡铂 (N= 247)
	C: 单独化疗 (N=160)	C: BCP (EGFR N= 45/ 400)		
分层因素	脑转移	肝脏转移、PDL1 表达	PDL1 <1% vs ≥1%、 脑转移、既往使用奥希替尼	PDL1 <50% vs ≥50%
ORR	A: 48.1%	A: 70.6%	A: 31%	A: 29%
	B: 34.8%	B: 35.6%	B: 27%	B: 27.1%
	C: 29.4%	C: 41.9% (EGFR 亚组)		
DOR (月)	A: 8.5	A: 11.1	A: 6.7	A: 6.3

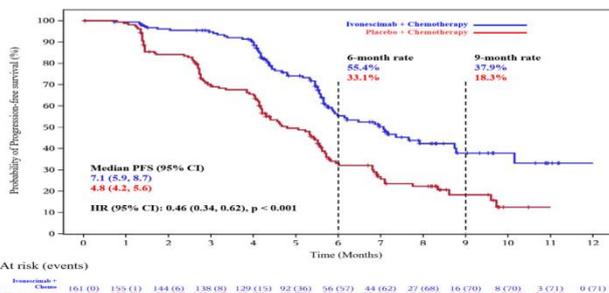
	B: 7.4	B: 5.6	B: 5.6	B: 5.6
	C: 5.7	C: 4.7 (EGFR 亚组)		
	A: 7.2	A: 10.2	A: 5.6	A: 5.6
PFS (月)	B: 5.5	B: 6.9	B: 5.4	B: 5.5
	C: 4.3	C: 6.9 (EGFR 亚组)		
	A: 21.1	A: 不可估计	A: 19.4	A: 15.9
OS (月)	B: 20.5	B: 21.4	B: 15.9	B: 14.7
	C: 19.2	C: 18.7 (EGFR 亚组)		
3-4 级 AE 率	A: 51.9%	A: 64%	A: 45%	A: 53.9%
	B: 40.4%	B: 68%	B: 29%	B: 53.2%
	C: 48.8%	C: 64% (EGFR 亚组)		
死亡率	A: 3.8%	A: 0	A: 1%	A: 2%
	B: 0.6%	B: 0	B: 1%	B: 4.9%
	C: 0.6%	C: 2% (EGFR 亚组)		

数据来源: Orient-31 研究, Impower-150 研究, Checkmate-722 研究, Keynote-789 研究, Lung Cancer (Auckl). 2024; 15: 1 - 8., 华福证券研究所

AK112 联合化疗用于 EGFR-TKI 治疗进展的 EGFR 突变的局部晚期或转移性 nsq-NSCLC 的 III 期临床研究(HARMONi-A)期中分析成果于 2024ASCO 重磅发布, 两组中位 PFS 分别为 7.1 个月 vs 4.8 个月 (HR=0.46, 95% CI: 0.34~0.62, P<0.001), 降低疾病进展或死亡风险 54%。截至 2023 年 12 月, 中位随访时间为 17.6 个月, 依沃西联合方案中位 OS 为 17.1 个月, 对照组中位 OS 为 14.5 个月, 降低死亡风险 20% (HR 0.8, 95% CI: 0.59~1.08)。敏感性分析显示, 依沃西联合方案组观察到 OS 有明显延长趋势, 降低死亡风险 23% (HR 0.77, 95% CI: 0.56~1.07)。研究成果已被国际顶级医学期刊 JAMA 接收并同期在线发表。

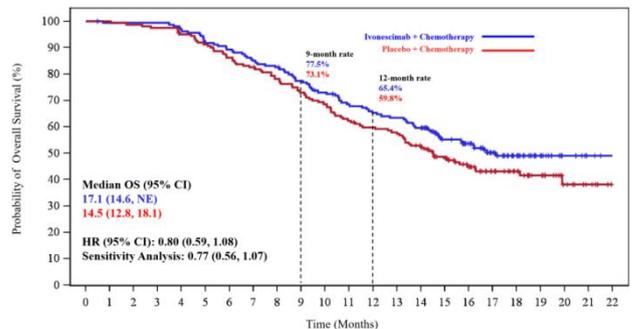
基于 HARMONi-A 结果, AK112 于 2023 年 8 月上市申请获受理, 于 2024 年 5 月获得 NMPA 批准上市, 用于治疗 EGFR -TKI 进展的局部晚期或转移性 nsq-NSCLC, 成为全球首个获批的 PD-1/VEGF 双特异性抗体。

图表 21: HARMONi-A 研究:PFS



数据来源: 2024 ASCO, 华福证券研究所

图表 22: HARMONi-A 研究:OS(52%数据成熟度)



数据来源: 2024 ASCO, 华福证券研究所

即使有 IMpower150 和 ORIENT-31 试验的优效结果在前, 但我们认为 HARMONi-A 的成功具有重要临床意义, 具体表现在:

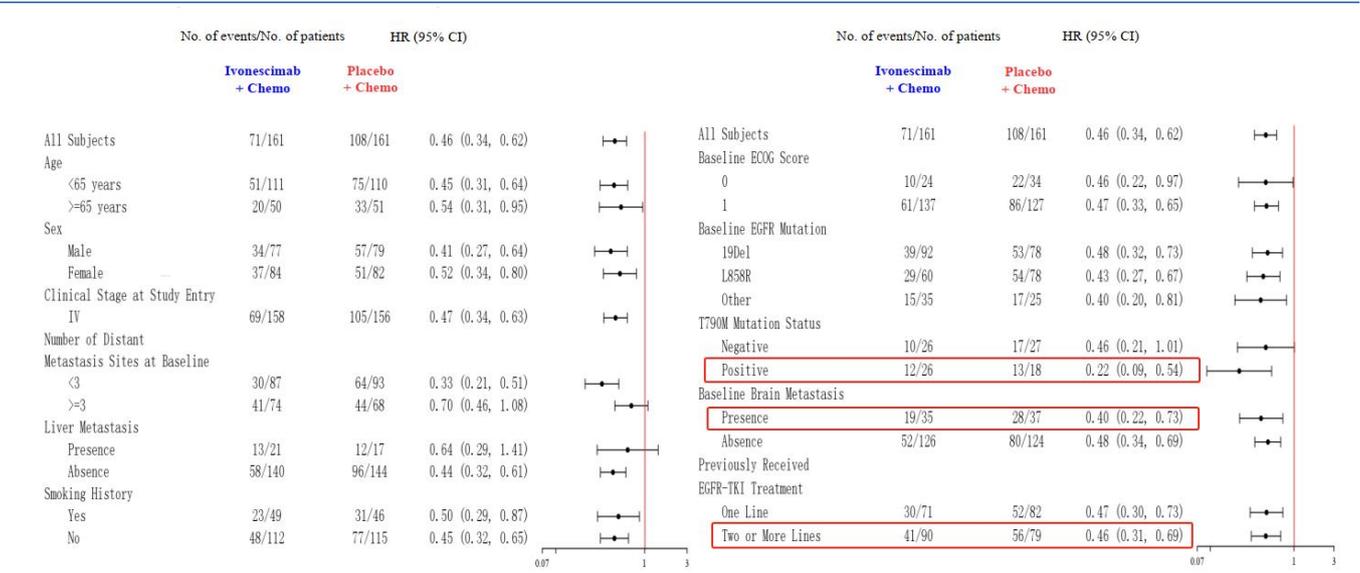


1) 从患者基线看, 3代 TKI 用药人群占 86%, 更符合真实世界的临床实践。其中既往使用过 1/2 代后再使用 3 代 TKI 的占比 **55.9%**, 3 代 TKI 一线治疗占比 30.4%; **ORIENT-31 研究** 1 代或 2 代治疗然后 3 代治疗患者 **28%**, 只用第 3 代的患者 11%;

2) 所有预设亚组的 PFS 获益与整体一致, 获益显著。仅使用 1 种 TKI 药物治疗后进展患者的 PFS HR 为 0.47; 使用 2 种或以上 TKI 药物治疗后进展患者的 PFS HR 为 0.46; **基线脑转移患者 PFS HR 为 0.40** (无脑转移 HR 为 0.48); Exon 19 缺失亚组 PFS HR 为 0.48; **T790M 突变亚组 PFS HR 为 0.22**。ORIENT-31 研究中, 使用 2 种或以上 TKI 药物治疗后进展患者的 PFS HR 为 1.30; **基线脑转移患者 PFS HR 为 0.84** (无脑转移 HR 为 0.64); Exon 19 缺失亚组 PFS HR 为 1.04; **T790M 突变亚组 PFS HR 为 1.10**);

3) 在数据成熟度 52% 时, OS 已经有明显分离趋势, 有望带来明确 OS 获益, 需等待数据进一步成熟;

图表 23: HARMONi-A 研究各个亚组获益程度



数据来源: 2024 ASCO, 华福证券研究所

目前 EGFR-TKI 耐药后线研究主要包括 EGFR/MET 双抗、TROP2 ADC、HER3 ADC 等。MARIPOSA-2 研究中, 患者均为 3 代 TKI 奥希替尼耐药, 是目前与 HARMONi-A 基线最具有可比性的 III 期研究, 但只有 29% 患者接受奥希替尼二线治疗。埃万妥单抗联合化疗 mPFS 为 6.3 个月, PFS HR 为 0.48, 奥希替尼一线治疗进展的患者 (HR 0.47), 奥希替尼二线亚组 (HR 0.55), 脑转移亚组 (HR 0.36), EGFR 突变缺失 19 亚组 (HR 0.60)。

从已发布的早期小样本数据来看, 第一三共的 Dato-DXd 和 HER3-DXd 在 ORR 和 mPFS 均表现较差; BL-B01D1 在无脑转移或 CNS 转移经治亚组患者 (n=13) 的 ORR 为 69.2%, 中位 DOR 为 12.3 个月, 中位 PFS 为 15.0 个月, 具有较大的治疗潜力。科伦博泰 TROP2 ADC 也有不错的表现。

综上所述研究，全球来看，HARMONI-A 研究在 NSCLC EGFR-TKI 耐药后线展现出非常大的竞争力，尤其是 EGFR 突变缺失 19 亚组、3 代 TKI 二线治疗亚组、以及脑转移患者更具优势，在临床实践中具有非常大的现实意义。AK112 目前由合作伙伴 Summit Therapeutics 主导 HARMONI 研究正在进行，HARMONI-A 将有力强化国际多中心 III 期临床 HARMONI 的成功预期。

图表 24: NSCLC EGFR-TKI 耐药后线研究主要包括双抗和 ADC

企业	强生	康方生物		第一三共/阿斯利康	科伦博泰/默沙东	百利天恒	第一三共
研究项目	MARIPOSA-2研究	HARMONI-A		TLO5研究	SKB264	BL-B01D1	HERTHENA-Lung01
发布信息	2023 ESMO	2024 ASCO-口头报告		2023 ESMO	2024 AACR	2023 ESMO-壁报	2023 ASCO
靶点	EGFR/MET 双抗		VEGF/PD-1双抗	TROP2-ADC	TROP2-ADC	HER3/EGFR双抗ADC	HER3-ADC
患者筛查	奥希替尼治疗后疾病进展的 EGFR突变晚期非小细胞癌患者		EGFR-TKI治疗后疾病进展的非鳞状细胞非小细胞肺癌患者	伴有AGA的EGFR突变经治非小细胞癌患者	TKI耐药EGFR突变型 NSCLC	接受标准治疗后失败的局部晚期或转移性EGFR突变型NSCLC患者	既往接受过TKI治疗和铂类化疗的晚期EGFR突变 NSCLC患者
临床期数	3期		3期	2期	2期	1期	2期
患者数量	n=131	n=263	n=161	n=161	n=78	n=22	n=38
治疗方法	埃万妥单抗+ 化疗	化疗	依沃西单抗+ 化疗	化疗	Dato-DXd	SKB264	BL-B01D1
前线方案	74%vs69%患者接受了奥希替尼一线治疗；26%vs31%患者接受了奥希替尼二线治疗		86.3% vs 85.1% 的患者接受了第三代 EGFR-TKI 治疗，其中，55.9% VS 49.1% 的患者是一代/二代后再三代 TKI 二线治疗		既往接受过 ≥3 线治疗 EGFR 突变 NSCLC	50% 的患者至少接受过一种化疗方案，59.1% 的患者接受过第三代 EGFR-TKI 治疗	先前治疗线的中位数 (范围) 为 3 (1-7)，89% 既往有 3 三代 EGFR TKI 治疗，74% 既往接受过铂类化疗
<b>临床疗效</b>							
中位随访时间			7.89个月			17.2个月	18.9个月
ORR	63%	44%	50.60%	35.40%	36%	60.00%	29.80%
mDoR	6.9个月	5.6个月	6.6个月	4.2个月	7.0个月	8.7个月	6.4个月
mPFS	6.3个月	4.2个月	7.06个月	4.80个月	5.8个月	11.5个月	6.9个月
相对风险 (HR)	PFS HR=0.48; OS HR=0.77, 奥希替尼一线治疗进展的患者 (HR 0.47), 奥希替尼二线治疗进展的患者 (HR 0.55), 脑转移患者 (HR 0.36), EGFR 突变缺失 19 的患者 (HR 0.60)		PFS HR=0.46, 第三代 EGFR-TKIs 治疗进展的患者 (HR 0.48)、脑转移患者 (HR 0.40)、EGFR 突变缺失 19 的患者 (HR 0.48) 和 T790M 突变阳性患者 (HR 0.22)			12 个月 OS 率, 81.0% 18 个月 OS 率, 76.2%	中位 PFS 为 5.6 个月, 无脑转移或 CNS 转移经治亚组患者 (n=13) 的 ORR 为 69.2%, 确认的 ORR 为 61.5%, 中位 DOR 为 12.3 个月, 中位 PFS 为 15.0 个月

数据来源: 2023ESMO, 2024 ASCO, 2023 ASCO, 2024 AACR, 医药魔方, ioncology, 华福证券研究所

2.4 AK112 单药相比 PD-1 联合贝伐显著降低 AE，联用 ADC 安全窗口充足

IO+ADC 在驱动基因阴性的 1L 晚期 NSCLC 表现出潜在 BIC 的疗效。2024 ASCO, OptiTROP-Lung01 试验的 II 期初步结果显示, SKB264 (TROP2-ADC) +KL-A167 (PD-1 单抗) 队列 1A 的 40 名患者, mPFS 为 15.4 个月 (KEYNOTE-189 研究为 9 个月), 6 个月 PFS 率为 69.2%。两个队列的 ≥3 级 TRAE 发生率分别为 42.5% 和 54%，总体安全性可控。

图表 25: SKB264+KL-A167 队列 1B 临床结果

	ORR, % (N/N) *	6-mo PFS rate, % (95% CI)
Overall (N = 63)	77.6 (45/58)	84.6 (71.4, 92.1)
Histology type		
Non-squamous (N = 34)	72.7 (24/33)	93.8 (77.3, 98.4)
Squamous (N = 29)	84.0 (21/25)	73.5 (49.9, 87.2)
PD-L1 TPS		
< 1% (N = 21)	63.2 (12/19)	82.2 (54.3, 93.9)
1% - 49% (N = 19)	81.3 (13/16)	76.6 (41.2, 92.3)
≥ 50% (N = 23)	87.0 (20/23)	91.3 (69.5, 97.8)

数据来源: OptiTROP-Lung01 研究, 2024 ASCO, 华福证券研究所



ADC 药物本质是一种靶向化疗，是 2.0 时代的化疗。我们认为，AK112 已经通过 HARMONi-2 研究证明了优于 K 药的疗效，将来“IO2.0+化疗 2.0”即“AK112+ADC”有望成为新的 IO 联合疗法。但值得注意的是，ADC 毒性相对较大，因此对联合疗法的药物也有较高的安全性要求，尤其是一线疗法对安全性有更高要求。

首先尽可能在同患者基线比较 AK112 与 K 药的安全性情况，HARMONi-2 (AK112-303) 研究的完整安全性数据暂未公布。HARMONi-5 研究显示，在 108 名患者中 AK112 单药治疗 (一线患者占比 62%)，有 22.2% 报告了 ≥3 级 TRAE，22.2% 出现免疫相关 AE。KEYNOTE-042 研究中，在接受 K 药单药治疗的患者中，18% 患者发生 ≥ 3 级 TRAE。

图表 26: AK112 单药 ≥3 级 TRAE 为 22.2%

AEs	All (n = 108)	
	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
TEAE	106 (98.1)	41 (38.0)
TRAE	99 (91.7)	24 (22.2)
TESAE	38 (35.2)	32 (29.6)
TRSAE	24 (22.2)	19 (17.6)
TEAE leading to treatment suspension	45 (41.7)	
TRAE leading to treatment suspension	39 (36.1)	
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (0.9)	
TRAE leading to treatment discontinuation	1 (0.9)	
TEAE leading to death	11 (10.2)	
TRAE leading to death	3 (2.8)	

数据来源: HARMONi-5 研究, Journal of Thoracic Oncology, 华福证券研究所 (晚期/转移 NSCLC, 一线患者占比 62%)

图表 27: K 药单药 ≥3 级 TRAE 为 18%

	Pembrolizumab group (n=636)		Chemotherapy group (n=615)	
	Any grade	Grades 3-5	Any grade	Grades 3-5
Any event	399 (63%)	113 (18%)	553 (90%)	252 (41%)
Event leading to discontinuation	57 (9%)	48 (8%)	58 (9%)	43 (7%)
Event leading to death*	13 (2%)	13 (2%)	14 (2%)	14 (2%)

数据来源: KEYNOTE-042 研究, Lancet 2019; 393: 1819 - 30, 华福证券研究所 (一线晚期/转移 NSCLC)

KEYNOTE-189 研究中 K 药联合化疗的毒性相对较高，72.1% 患者发生 ≥3 级 TRAE，限制了其临床适用性。AK112 联合化疗在鳞状和非鳞状患者中都具有可接受的安全性，≥3 级 TRAE 的发生率分别为 44.4% 和 25.0%，与 K 药联合治疗相比，有显著改善。

图表 28: AK112 联合含铂化疗一线治疗晚期/转移 NSCLC

Summary of Safety	Non-Squamous (N = 72) n (%)	Squamous (N = 63) n (%)
Grade ≥3 TEAE	41 (56.9%)	42 (66.7%)
Grade ≥3 TRAE	18 (25.0%)	28 (44.4%)
TESAE	28 (38.9%)	27 (42.9%)
TRSAE	14 (19.4%)	18 (28.6%)
TEAE Leading to ivonescimab discontinuation	2 (2.8%)	7 (11.1%)
TRAE Leading to ivonescimab discontinuation	2 (2.8%)	7 (11.1%)
TEAE Leading to Death	8 (11.1%)	4 (6.3%)
TRAE Leading to Death	3 (4.2%)	0

数据来源: 2024 ELCC, 华福证券研究所

由于可能发生严重出血相关事件，临床上不推荐使用贝伐珠单抗治疗鳞状 NSCLC。与贝伐单抗相比，接受 AK112 治疗的鳞状 NSCLC 患者 ≥3 级咯血、肺出血和其他 VEGF 靶向毒性 (如高血压和蛋白尿) 风险显著降低。

图表 29: AK112 联合化疗发生的免疫相关 AE

Adverse Event in >1%	Total (N = 135) Any Grade (%)	Total (N = 135) Grade 3+ (%)
Amylase increased	4 (3.0)	0
Hypothyroidism	6 (4.4)	0
Immune-mediated lung disease	7 (5.2)	3 (2.2)
Rash	5 (3.7)	2 (1.5)
Diarrhoea	5 (3.7)	2 (1.5)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.5)	0
Lipase increased	4 (3.0)	2 (1.5)
Platelet count decreased	4 (3.0)	3 (2.2)
Hyperthyroidism	3 (2.2)	0

数据来源: 2024 ELCC, 华福证券研究所 (一线治疗晚期/转移 NSCLC)

图表 30: AK112 联合化疗可能与 VEGF 相关 AE

Adverse Event in >1%	Non-Sq (N=72)		Sq (N=63)	
	Any Grade (%)	Grade ≥3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥3 (%)
Proteinuria	33 (45.8)	1 (1.4)	22 (34.9)	0
Epistaxis	31 (43.1)	1 (1.4)	15 (23.8)	0
Blood pressure increased	8 (11.1)	1 (1.4)	12 (19.0)	1 (1.6)
Hypertension	7 (9.7)	3 (4.2)	10 (15.9)	4 (6.3)
Hemoptysis	7 (9.7)	0	9 (14.3)	1 (1.6)
Gingival bleeding	8 (11.1)	0	8 (12.7)	0
Hematochezia	3 (4.2)	0	4 (6.3)	0
Hematuria	0	0	4 (6.3)	0
Vaginal hemorrhage	2 (2.8)	0	0	0
Embolic venous	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0

数据来源: 2024 ELCC, 华福证券研究所 (一线治疗晚期/转移 NSCLC)

依沃西单抗相比两个单抗联合化疗有显著的安全性优势。IMpower150 研究 ABCP 组 44% 出现 ≥SAE, 而 HARMONi-A 研究中 AK112 联合化疗为 28.6%, 尤其不良事件导致的中断或退出方面, 依沃西仅 5.6%, 而 ABCP 方案为 34%。AK12 联合化疗 3 级以上与 VEGF 相关的不良事件发生率仅为 3.1%, 而免疫相关的 3 级以上不良事件低至 6.2%。我们认为, 药品在安全性的优势将很大潜力可以提高患者的长期生存获益程度, 药品只有以适应的浓度才能发挥杀伤肿瘤的功能。

图表 31: IMpower150 研究安全性数据

Incidence, n (%)	Arm A: atezo + CP (n = 400)	Arm B: atezo + bev + CP (n = 393)	Arm C (control): bev + CP (n = 394)			
Median doses received (range), n	10 (1-43)	12 (1-44)	NA			
Atezolizumab	NA	10 (1-44)	8 (1-38)			
Bevacizumab	377 (94%)	370 (94%)	377 (96%)			
Treatment-related AEs <sup>†</sup>	172 (43%)	223 (57%)	191 (49%)			
Grade 3-4	4 (1%)	11 (3%)	9 (2%)			
Grade 5 <sup>‡</sup>	157 (39%)	174 (44%)	135 (34%)			
Serious AEs	53 (13%)	133 (34%)	98 (25%)			
AE leading to withdrawal from any treatment	All grade	Grade 3-4	All grade	Grade 3-4	All grade	Grade 3-4
Immune-related AEs <sup>†</sup> in > 5 patients in any arm	119 (30%)	14 (4%)	117 (30%)	9 (2%)	53 (14%)	2 (1%)
Rash	42 (11%)	12 (3%)	54 (14%)	20 (5%)	29 (7%)	3 (1%)
Hepatitis <sup>§</sup>	36 (9%)	10 (3%)	48 (12%)	18 (5%)	29 (7%)	3 (1%)
Laboratory abnormalities	34 (9%)	1 (<1%)	56 (14%)	1 (<1%)	18 (5%)	0
Hypothyroidism	23 (6%)	8 (2%)	13 (3%)	6 (2%)	5 (1%)	2 (1%)
Pneumonitis <sup>¶</sup>	11 (3%)	0	16 (4%)	1 (<1%)	5 (1%)	0
Hyperthyroidism	3 (1%)	2 (1%)	11 (3%)	7 (2%)	2 (1%)	2 (1%)
Colitis						

数据来源: 2018 ASCO, 华福证券研究所

图表 32: HARMONi-A 研究安全性数据

TRAE, n(%)	Ivonescimab + Chemotherapy (N=161)	Placebo + Chemotherapy (N=161)
Any grade	158 (98.1)	153 (95.0)
Grade≥23	87 (54.0)	69 (42.9)
Serious*	46 (28.6)	26 (16.1)
Led to discontinuation of ivonescimab/placebo	9 (5.6)	4 (2.5)
Led to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade≥23 immune-related	10 (6.2)	4 (2.5)
Grade≥23 VEGF-related	5 (3.1)	4 (2.5)

数据来源: 2024 ASCO, 华福证券研究所

2.5 晚期 EGFR-TKI 耐药非鳞 NSCLC 放量在即, 预计国内峰值超 70 亿元

AK112 于 2024 年 5 月获得 NMPA 批准上市, 用于治疗 EGFR -TKI 进展的局部晚期或转移性 nsq-NSCLC。目前, 联合化疗对比替雷利珠单抗联合化疗一线治疗鳞状 NSCLC 的 III 期研究国内正在进行中, 预计 2026 年获批。基于 AK112 在肺癌的先发优势以及 1L/2L 的全面布局, 预计国内销售峰值超 70 亿元。

目前 AK112 联合化疗用于治疗 EGFR -TKI 进展的局部晚期或转移性 nsq-NSCLC 的国际多中心 III 临床正在入组中 (HARMONi 研究), 此外, AK112 联合化疗对比 K 药联合化疗的全球多中心 III 期临床正在开展 (HARMONi-3 研究)。我们认为 HARMONi-A/2 研究使海外 3 期的确定性加强, 但是美国 FDA 药品审批、监管要求严格, 即使试验成功后, 申请上市仍存在较大的不确定性。我们假设美国 2027 年获批上市, 60% 的研发成功率 (以顺利获批上市为目的), 经风险调整后, 测算 2033 年 AK112 在美国的销售收入有望超 36 亿美元, 且仍处于销量爬坡阶段。

图表 33: 国内依沃西单抗肺癌销售峰值有望超 70 亿元

单位: 百万元	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
治疗年费用 (万元, 2299/瓶)			48	12.0	12.0	9.0	9.0	9.0	8.1	8.1	8.1	8.1
降价幅度				-75%		-25%			-10%			
中国肺癌新发患者数量 (万)	106.1	109.6	113.3	116.9	120.6	124.3	128.0	131.7	135.3	139.5	143.8	148.3
晚期 非小细胞肺癌 (70%*85%)	63.1	65.2	67.4	69.6	71.8	74.0	76.1	78.3	80.5	83.0	85.6	88.2
其中 晚期非鳞癌患者 (60%)	37.9	39.1	40.4	41.7	43.1	44.4	45.7	47.0	48.3	49.8	51.3	52.9
其中 EGFR 突变肺癌患者 (50%)	18.9	19.6	20.2	20.9	21.5	22.2	22.8	23.5	24.2	24.9	25.7	26.5
EGFR TKI 耐药患者治疗渗透率			2%	8%	12%	18%	22%	24%	23%	22%	20%	18%
用药患者数量 (万)			0.4	1.7	2.6	4.0	5.0	5.6	5.6	5.5	5.1	4.8
患者人均用药时间 (月)			7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
AK112 治疗 EGFR TKI 耐药销售收入 (百万元)			467.0	1168.9	1808.5	2096.7	2638.5	2961.1	2625.4	2588.8	2426.2	2251.1
YOY				150%	55%	16%	26%	12%	-11%	-1%	-6%	-7%
突变基因阴性晚期非鳞癌晚期患者 (45%)	17.0	17.6	18.2	18.8	19.4	20.0	20.6	21.2	21.7	22.4	23.1	23.8
其中 PD-L1 CPS>50% 患者数量 (30%)	5.1	5.3	5.5	5.6	5.8	6.0	6.2	6.3	6.5	6.7	6.9	7.1
AK112 突变基因阴性晚期非鳞癌治疗渗透率			0%	1%	3%	6%	10%	12%	14%	15%	16%	16%
用药患者数量 (万)			0.0	0.1	0.2	0.4	0.6	0.8	0.9	1.0	1.1	1.1
患者人均用药时间 (月)			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
AK112 突变基因阴性晚期非鳞癌销售收入 (百万元)			32.4	67.6	209.3	323.5	555.1	685.3	739.7	817.0	898.4	926.2
YOY					209%	55%	72%	23%	8%	10%	10%	3%
研发成功率			80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
经风险调整的 AK112 一线非鳞癌销售收入 (百万元)			25.9	54.1	167.4	258.8	444.1	548.2	591.7	653.6	718.7	740.9
突变基因阴性晚期非鳞癌晚期患者 (35%)	22.1	22.8	23.6	24.4	25.1	25.9	26.7	27.4	28.2	29.1	30.0	30.9
AK112 突变基因阴性晚期非鳞癌治疗渗透率			0%	1%	3%	8%	12%	16%	20%	22%	23%	24%
用药患者数量 (万)			0.1	0.2	0.8	2.1	3.2	4.4	5.6	6.4	6.9	7.4
患者人均用药时间 (月)			11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
AK112 一线非鳞癌销售收入 (百万元)			128.4	267.9	828.9	1708.4	2638.5	3619.2	4185.4	4746.2	5115.3	5502.6
YOY					209%	106%	54%	37%	16%	13%	8%	8%
研发成功率			80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
经风险调整的 AK112 一线肺癌销售收入 (百万元)			102.7	214.3	663.1	1366.7	2110.8	2895.3	3348.3	3797.0	4092.2	4402.1
AK112 中国肺癌销售合计 (百万元)			595.7	1437.3	2639.1	3722.2	5193.4	6404.7	6565.5	7039.4	7237.2	7394.1
				141%	84%	41%	40%	23%	3%	7%	3%	2%

数据来源: 医药魔方, clinicaltrials.gov, 依沃西单抗药品说明书, 国药控股大药房, CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2023, 《8081 例原发性肺癌临床特征分析》, 华福证券研究所

图表 34: 2033 年依沃西单抗美国肺癌销售收入有望超 36 亿美元

单位: 百万美元	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
治疗年费用 (万美元, 参考 Keytruda)						18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
美国肺癌新发患者数量 (万)	23.7	23.8	23.5	23.7	23.8	23.9	24.1	24.2	24.3	24.4	24.4	24.5
晚期 非小细胞肺癌 (65%*85%)	13.1	13.2	13.0	13.1	13.2	13.2	13.3	13.4	13.4	13.5	13.5	13.5
其中 晚期非鳞癌患者 (70%)	9.2	9.2	9.1	9.2	9.2	9.3	9.3	9.3	9.4	9.4	9.4	9.5
其中 EGFR 突变肺癌患者 (28%)	2.6	2.6	2.5	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.7
EGFR TKI 耐药患者治疗渗透率						1%	5%	12%	18%	22%	25%	27%
用药患者数量 (万)						0.0	0.1	0.3	0.5	0.6	0.7	0.7
患者人均用药时间 (月)						7	7	7	7	7	7	7
AK112 治疗 EGFR TKI 耐药销售收入 (百万美元)						27.2	136.8	329.7	496.9	609.1	694.4	752.2
YOY												
研发成功率						60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
经风险调整 EGFR TKI 耐药销售收入 (百万美元)						16.3	82.1	197.8	298.1	365.5	416.6	451.3
突变基因阴性晚期患者 (万)	10.5	10.6	10.4	10.6	10.6	10.7	10.7	10.7	10.8	10.8	10.9	10.9
AK112 一线肺癌治疗渗透率						1%	4%	10%	18%	22%	25%	27%
用药患者数量 (万)						0.1	0.4	1.1	1.9	2.4	2.7	2.9
患者人均用药时间 (月)						12	12	12	12	12	12	12
AK112 一线肺癌销售收入 (百万美元)						191.7	770.3	1934.6	3498.2	4288.9	4888.8	5296.3
YOY												
研发成功率						60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
经风险调整的 AK112 美国肺癌一线销售收入 (百万美元)						115.0	462.2	1160.8	2098.9	2573.3	2933.3	3177.8
合计						131.4	544.3	1358.6	2397.0	2938.8	3349.9	3629.1
							314%	150%	76%	23%	14%	8%

数据来源: 医药魔方, NCCN, Axios 官网, clinicaltrials.gov, 华福证券研究所

### 3 AK104: 全球首创 PD-1/CTLA-4 双抗, 胃癌大适应症极具优势

#### 3.1 宫颈癌: 新辅助/1L/2L3L 宫颈癌全面布局, 一线宫颈癌 OS 显著获益

卡度尼利单抗是公司自主研发的全球首创 PD-1/CTLA-4 双特异性肿瘤免疫治疗药物, 是世界上第一个肿瘤免疫治疗双抗新药, 已于 2022 年 6 月 29 日获 NMPA 批准上市, 用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗。卡度尼利加含铂化疗联合/不联合贝伐珠单抗一线治疗持续、复发或转移性宫颈癌的 NDA 于 2024 年 4 月获 CDE 受理。

卡度尼利单抗与纳武利尤单抗联合伊匹木单抗相比，显著降低两种单抗联合治疗难以克服的毒性反应，安全性更优。卡度尼利单抗同时精准靶向 PD-1 和 CTLA-4 两个经过验证的免疫检查点，协同发挥了两者广谱抗肿瘤作用。根据卡度尼利单抗说明书，接受单药治疗的 458 例患者中，所有级别的不良反应发生率为 83.6%。发生率 ≥ 10% 的不良反应包括：皮疹（23.1%）、贫血（16.4%）、甲状腺功能减退症（16.2%）。3 级及以上不良反应发生率为 20.3%。

图表 35: 卡度尼利单抗与纳武利尤单抗联合伊匹木单抗相比安全性更优

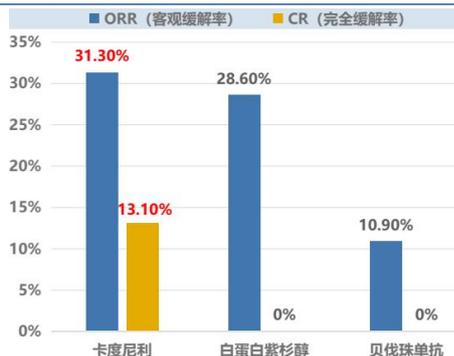
TRAEs *, 首选术语, N (%)	卡度尼利 宫颈癌 <sup>1</sup> N=111		纳武利尤+伊匹木 <sup>3</sup> 肾细胞癌 N = 547	
	CTCAE 1-4级	CTCAE 3级或4级	CTCAE 1-4级	CTCAE 3级或4级
任何等级发生的TRAE *	102 (91.9)	29 (26.1)	542 (99)	356 (65)
疲乏	7 (6.3)	0 (0.0)	317 (58)	44 (8)
脂肪酶升高	9 (8.1)	1 (0.9)	263 (48)	109 (20)
贫血	37 (33.3)	6 (5.4)	235 (43)	16 (3.0)
肌肝升高	10 (9.0)	1 (0.9)	230 (42)	11 (2.1)
ALT升高	20 (18.0)	1 (0.9)	224 (41)	38 (7)
AST升高	18 (16.2)	1 (0.9)	219 (40)	26 (4.8)
淀粉酶升高	3 (2.7)	0 (0.0)	213 (39)	55 (10)
皮疹	12 (10.8)	0 (0.0)	213 (39)	20 (3.7)
低钠血症	2 (1.8)	1 (0.9)	213 (39)	55 (10)
腹泻	14 (12.6)	1 (0.9)	208 (38)	25 (4.6)
肌肉骨骼痛	1 (0.9)	0 (0.0)	202 (37)	22 (4.0)
瘙痒	4 (3.6)	0 (0.0)	181 (33)	27 (0.5)
恶心	7 (6.3)	0 (0.0)	164 (30)	11 (2.0)
碱性磷酸酶升高	6 (5.4)	0 (0.0)	159 (29)	11 (2.0)

数据来源：纳武利尤单抗药品说明书，医保局，华福证券研究所

备注：由于纳武利尤单抗联合伊匹木单抗未获批宫颈癌适应症，所以选择肾细胞癌进行比较

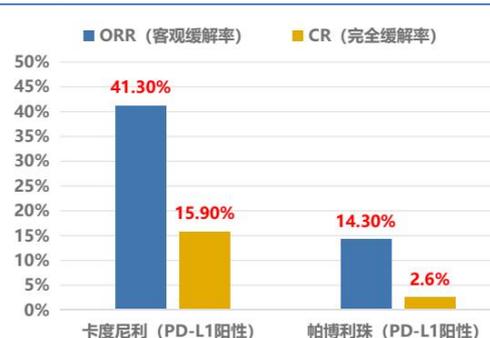
《CSCO 宫颈癌诊疗指南》将帕博利珠单抗和纳武利尤单抗作为 PD-L1 阳性人群的首选推荐，将贝伐珠单抗或化疗（白蛋白紫杉醇等）作为全人群 2B 类推荐。在既往含铂化疗治疗失败的复发/转移性宫颈癌，中位 PFS 为 3.75 个月，中位 OS 为 17.51 个月（化疗为 9.4 个月，贝伐珠单抗为 7.29 个月），疗效显著优于贝伐珠单抗和化疗，无论在 PD-L1 表达阳性还是阴性的人群中，卡度尼利单抗的治疗均展示出显著的抗肿瘤效果。在 PD-L1 表达阳性人群中，卡度尼利单抗的数据优于目前已在美国批准的 K 药（中位 PFS 为 2.1 个月，中位 OS 为 11 个月）（非头对头）。

图表 36: 卡度尼利单抗在全人群优于贝伐和化疗



数据来源：Keynote-158: J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1470-1478., CheckMate-358: ESMO 2019, 医保局，华福证券研究所

图表 37: 卡度尼利单抗在 PD-L1 阳性人群优于 K 药



数据来源：Keynote-158: J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1470-1478., 医保局，华福证券研究所

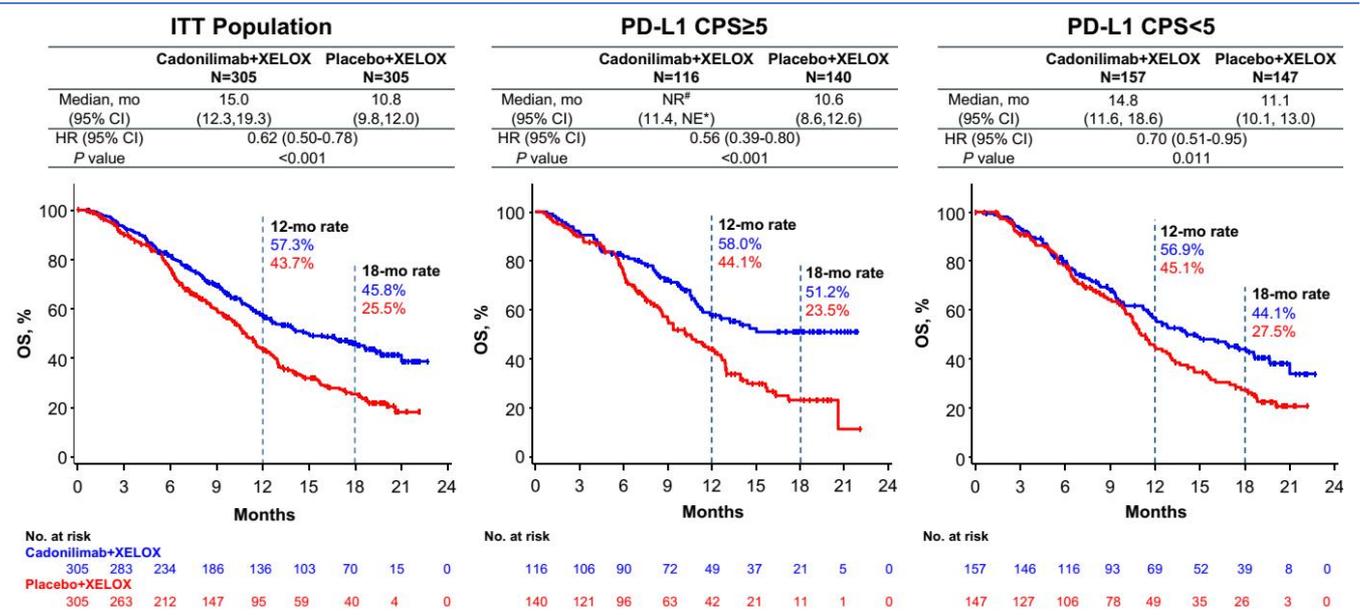
2023年11月23日，卡度尼利单抗联合含铂化疗+/-贝伐珠单抗对比安慰剂联合含铂化疗+/-贝伐珠单抗用于一线治疗持续、复发或转移性宫颈癌的III期临床研究达到由BICR评估的PFS的主要研究终点。铂类-紫杉醇联合贝伐珠单抗已被确定为R/MCC的标准治疗方案，产生55.8%至64.5%的ORR和9.2至10.8个月的mPFS和16.4至19.1个月的mOS。先前已发布的II期数据显示，卡度尼利10mg/kg Q3W+化疗合贝伐珠单抗时，中位随访时间为15.01个月，mPFS和mOS均未达到。该剂量组中，PD-L1 CPS < 1的人群占比为41.4%，该人群的ORR为75.0%，表明卡度尼利联合标准治疗能为PD-L1阴性人群提供高效的免疫疗法。

### 3.2 胃癌：不区分PD-L1表达全人群获益，将全面改写晚期胃癌结局

既往研究已表明，患者PD-L1低表达/阴性接受免疫治疗的疗效普遍不佳。AK104-302研究中，PD-L1 CPS < 5 (PD-L1低表达)和PD-L1 CPS < 1 (PD-L1阴性)人群占比分别达49.8%和23%，期中分析结果显示，中位随访时间达18.7个月，卡度尼利联合治疗组和对照组接受后续系统治疗的比例分别为36.4% vs 50.5%，后续治疗使用PD-1/L1抑制剂的分别占11.1% vs 21.6%。无论PD-L1表达，mOS为15个月，12个月OS率为57.3%，全人群死亡风险降低38% (HR=0.62)；PD-L1 CPS ≥ 5时，mOS为达到，死亡风险降低44% (HR=0.56)。

卡度尼利联合化疗一线治疗晚期胃或胃食管结合部腺癌的NDA于2024年1月获CDE受理。2024 CSCO免疫检查点抑制剂指南新增表格推荐：卡度尼利单抗联合XELOX,无论PD-L1表达状态,I级推荐(1A类)。

图表 38: AK104-302 研究显示卡度尼利单抗联合化疗在胃癌全人群获益



数据来源：2024 AACR，华福证券研究所



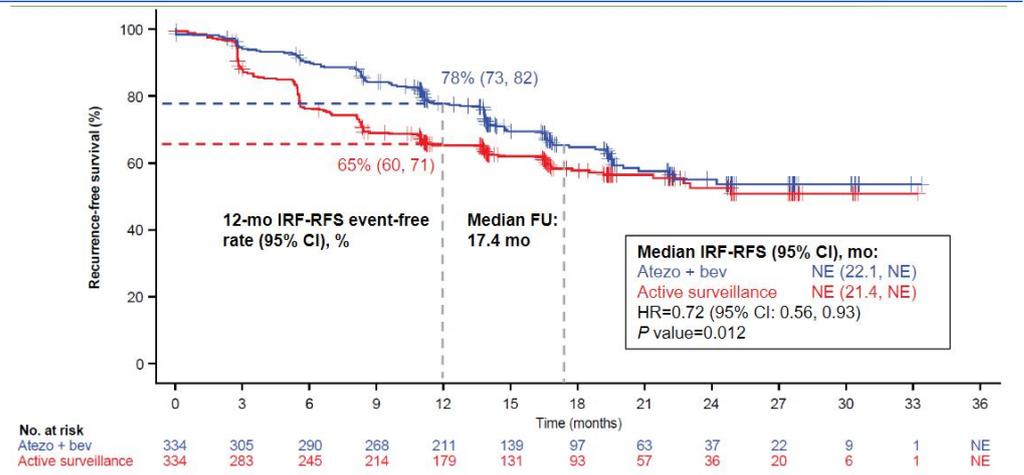
### 3.3 肝细胞癌：2 期数据优异，一线治疗和术后辅助全人群治疗潜力大

据 GLOBOCAN 2020 统计数据，2020 年全球肝癌新发病例 90.6 万，中国约 42.3 万例，占全球肝癌新发病例 46.7%。目前我国肝癌 5 年生存率仅为 12.1%，存在巨大未被满足的临床需求。中晚期肝癌（CNLCIIb、IIIa、IIIb 期）手术后总体生存欠佳，当前系统抗肿瘤治疗可以为中晚期肝癌患者提高手术切除率和降低术后复发转移。肝细胞癌系统抗肿瘤治疗的一线治疗主要为 IO 联合抗血管疗法：阿替利珠单抗+贝伐珠单抗、信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物、仑伐替尼、替雷利珠单抗、索拉非尼等。

2023 年 ESMO 会议，卡度尼利联合仑伐替尼作为新型 IO 联合抗血管方案一线治疗 HCC 疗效优异。中位随访时间为 27.4 个月。当卡度尼利的剂量为 6mg/kg Q2W 时，ORR 为 35.5%，mDoR 为 13.6 个月，mPFS 为 8.61 个月，mOS 为 27.1 个月；15mg/kg Q3W 时，ORR 为 35.7%，mDoR 为 13.7 个月，mPFS 为 9.82 个月，mOS 尚未达到；本临床研究结果验证了卡度尼利与仑伐替尼联合方案的协同效应，初步疗效数据优于当下获批疗法（阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 mOS 为 24 个月）。

卡度尼利覆盖手术 HCC 和晚期 HCC 肝癌全人群。目前卡度尼利用于高复发风险肝细胞癌根治术后辅助治疗的注册性 III 期临床研究（AK104-306）正在开展中，目前尚无国际标准的辅助治疗方案。肝癌辅助治疗最大的进展是 IMbrave050 研究，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗减少 28% 的术后复发转移风险（HR=0.72），为原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）的 A 级推荐。

图表 39：阿替利珠单抗+贝伐珠单抗肝癌辅助治疗达到主要终点



数据来源：2023 AACR，华福证券研究所

### 3.4 多个一线适应症有望 25-27 年获批，预计销售峰值超 50 亿元

卡度尼利单抗的未来增长点，主要是：1）后线往前线和辅助疗法拓展，比如宫颈癌从 2/3L 做到 1L，肝癌 1L 和术后辅助；2）适应症的拓展，从宫颈癌拓展到胃癌、肝癌和非小细胞肺癌。目前 6 项 III 期关键性临床同步进行中。考虑到胃癌、宫颈癌均覆盖 PD-L1 低表达人群，我们预计卡度尼利单抗在国内销售峰值超 50 亿元。

图表 40: 卡度尼利单抗宫颈癌销售峰值有望近 15 亿元

单位: 百万元	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
治疗年费用 (万元, 6166/瓶)	90	90	40	14	11.2	11.2	9.0	9.0	9.0	7.6	7.6	7.6
假设降价幅度				-65%	-20%		-20%			-15%		
宫颈癌新发患者数量	15.07	15.80	16.38	16.97	17.56	18.14	18.73	19.32	19.90	20.61	21.34	22.09
局部晚期患者数量 (占比32%)	4.82	5.05	5.24	5.43	5.62	5.81	5.99	6.18	6.37	6.59	6.83	7.07
二线三线转移/复发患者数量(占比30%)	1.45	1.52	1.57	1.63	1.69	1.74	1.80	1.85	1.91	1.98	2.05	2.12
治疗渗透率	25%	35%	40%	50%	55%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
二线三线用药患者数量	0.36	0.53	0.63	0.81	0.93	1.05	1.08	1.11	1.15	1.19	1.23	1.27
二线三线患者人均用药时间 (月)	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75
后线宫颈癌销售收入(百万元)	224	328	389	356	324	366	302	312	321	283	293	303
YOY		46.7%	18.5%	-8.5%	-9.0%	12.7%	-17.4%	3.1%	3.0%	-12.0%	3.5%	3.5%
一线局部晚期治疗渗透率	2%	5%	6%	10%	15%	18%	20%	22%	23%	24%	24%	24%
一线局部晚期用药患者数量	0.1	0.3	0.3	0.5	0.8	1.0	1.2	1.4	1.5	1.6	1.6	1.7
一线局部晚期患者人均用药时间 (月)	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
一线局部晚期宫颈癌销售收入(百万元)	175	459	571	696.9	865.1	1072.9	984.5	1116.9	1203.1	1104.9	1144.0	1184.5
一线研发成功率	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
经风险调整一线宫颈癌销售收入(百万元)	166	436	542	662	822	1019	935	1061	1143	1050	1087	1125
YOY		162.0%	24.5%	22.1%	24.1%	24.0%	-8.2%	13.4%	7.7%	-8.2%	3.5%	3.5%
AK104一线局部晚期宫颈癌销售收入(百万元)	390	764	932	1018	1146	1385	1237	1373	1464	1332	1379	1428
YOY		95.89%	21.91%	9.32%	12.56%	20.82%	-10.66%	10.93%	6.66%	-9.00%	3.54%	3.54%

数据来源: 医药魔方, 卡度尼利药品说明书, 公司微信公众号, 公司 2023 年度报告, CCMTV 洞察, 《复发宫颈癌近距离治疗专家共识》, 华福证券研究所

图表 41: 卡度尼利单抗胃癌销售峰值有望超 20 亿元

单位: 百万元	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
治疗年费用 (万元, 6166/瓶)	90	90	40	14	11.2	11.2	9.0	9.0	9.0	7.6	7.6	7.6
假设降价幅度				-65%	-20%		-20%			-15%		
胃癌新发患者数量	35.87	36.12	35.72	35.12	34.62	34.12	33.62	33.12	32.62	32.24	31.86	31.48
晚期转移性胃癌数量 (占比60%)	21.52	21.67	21.43	21.07	20.77	20.47	20.17	19.87	19.57	19.34	19.11	18.89
其中 HER2阴性/低表达患者 (80%)	17.22	17.34	17.14	16.86	16.62	16.38	16.14	15.90	15.66	15.47	15.29	15.11
其中 免疫治疗一线治疗渗透率	30%	35%	40%	50%	60%	70%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
AK104一线治疗渗透率	2%	5%	6%	10%	20%	22%	24%	27%	29%	30%	30%	30%
用药患者数量	0.10	0.30	0.41	0.84	1.99	2.52	3.10	3.43	3.63	3.71	3.67	3.63
患者人均用药时间 (月)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
一线胃癌销售收入(百万元)	119	350	475	688	1303	1648	1619	1795	1899	1650	1630	1611
研发成功率	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
经风险调整的一线胃癌销售收入(百万元)	113.4	332.9	451.5	653.9	1237.6	1565.4	1538.5	1705.1	1803.8	1567.4	1548.9	1530.6
YOY		193.7%	35.6%	44.8%	89.3%	26.5%	-1.7%	10.8%	5.8%	-13.1%	-1.2%	-1.2%
PD-1/L1治疗进展的1L 胃癌患者 (占比45%)	2.32	2.73	3.09	3.79	4.49	5.16	5.81	5.72	5.64	5.57	5.50	5.44
AK104胃癌后线治疗渗透率	1%	3%	4%	8%	12%	15%	20%	22%	25%	25%	25%	25%
用药患者数量	0.02	0.09	0.12	0.30	0.54	0.77	1.16	1.26	1.41	1.39	1.38	1.36
患者人均用药时间 (月)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
后线胃癌销售收入(百万元)	19	72	102	177	251	361	434	470	526	442	437	432
研发成功率	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
经风险调整的后线胃癌销售收入(百万元)	15.3	57.7	81.5	141.6	201.0	288.9	347.0	376.1	420.9	353.5	349.4	345.2
YOY		275.9%	41.3%	73.8%	42.0%	43.7%	20.1%	8.4%	11.9%	-16.0%	-1.2%	-1.2%
AK104胃癌销售收入(百万元)	129	391	533	795	1439	1854	1885	2081	2225	1921	1898	1876
YOY		203.5%	36.5%	49.3%	80.8%	28.9%	1.7%	10.4%	6.9%	-13.7%	-1.2%	-1.2%

数据来源: 医药魔方, 卡度尼利药品说明书, 公司微信公众号, 公司 2023 年度报告, CCMTV 洞察, 2024 AACR, CSCO 胃癌诊疗指南 (2024), 《晚期胃癌的免疫检查点抑制剂研究进展》, 《中国胃癌患者三线治疗的现状及研究进展》, clinicaltrials.gov, 华福证券研究所

图表 42: 卡度尼利单抗肝癌销售峰值有望超 20 亿元

单位: 百万元	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
治疗年费用 (万元, 6166/瓶)	90	90	40	14	11.2	11.2	9.0	9.0	9.0	7.6	7.6	7.6
假设降价幅度				-65%	-20%		-20%			-15%		
肝癌新发患者数量	36.8	37.8	37.9	38.1	38.2	38.3	38.4	38.6	38.7	38.9	39.2	39.4
肝细胞癌患者数量 (占比85%)	31.3	32.1	32.2	32.4	32.5	32.6	32.7	32.8	32.9	33.1	33.3	33.5
I/II期肝癌手术患者 (55%)	17.2	17.7	17.7	17.8	17.9	18.0	18.0	18.1	18.2	18.3	18.4	18.4
术后辅助治疗渗透率	0%	0%	1%	2%	3%	5%	8%	10%	12%	14%	15%	16%
用药患者数量	0.0	0.1	0.1	0.3	0.4	0.9	1.4	1.8	2.2	2.5	2.7	3.0
患者人均用药时间 (月)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
术后辅助治疗销售收入(百万元)	0	140	211	373.7	499.9	1003.1	1288.2	1615.6	1945.1	1941.2	2093.2	2247.0
研发成功率	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
经风险调整的术后辅助治疗销售收入(百万元)	0.0	84.0	126.4	224.2	299.9	601.8	772.9	969.3	1167.0	1164.7	1255.9	1348.2
YOY			50.5%	77.4%	33.8%	100.7%	28.4%	25.4%	20.4%	-0.2%	7.8%	7.3%
III/IV期系统治疗患者 (45%)	14.1	14.5	14.5	14.6	14.6	14.7	14.7	14.8	14.8	14.9	15.0	15.1
一线肝癌治疗渗透率	0%	0%	1%	1%	2%	3%	6%	10%	12%	14%	15%	16%
用药患者数量	0.0	0.1	0.1	0.2	0.2	0.4	0.9	1.5	1.8	2.1	2.2	2.4
患者人均用药时间 (月)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
肝癌一线销售收入(百万元)	0	76	115	163.0	174.5	328.3	527.0	881.2	1060.9	1058.8	1141.7	1225.6
研发成功率	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
经风险调整的AK104肝癌一线销售收入(百万元)	0.0	61.1	91.9	130.4	139.6	262.6	421.6	705.0	848.8	847.1	913.4	980.5
YOY			50.5%	41.9%	7.0%	88.1%	60.5%	67.2%	20.4%	-0.2%	7.8%	7.3%
AK104肝癌合计销售收入 (百万元)	0	145	218	355	440	864	1195	1674	2016	2012	2169	2329
YOY			50.5%	62.4%	23.9%	96.7%	38.2%	40.2%	20.4%	-0.2%	7.8%	7.3%

数据来源: 医药魔方, 卡度尼利药品说明书, 公司微信公众号, 公司 2023 年度报告, CCMTV 洞察, 《原发性肝癌诊疗指南 (2024 年版)》, 《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》, 《肝癌术后辅助治疗中国专家共识 (2023 版)》, clinicaltrials.gov, 华福证券研究所



## 4 盈利预测与投资建议

### 4.1 盈利预测

我们对 2024-2026 年业绩做出以下假设：

(1) 基于卡度尼利单抗 1L 胃癌和宫颈癌 NDA 均已获受理，有望 2025 年获批上市，以及公司自愿降价有进入医保谈判的预期，我们假设卡度尼利单抗 1L 适应症于 2025 年医保谈判成功，将在 2026 年快速放量，我们预计 2024-2026 年销售收入同比增长分别为 23.9%、28.9%、39.5%。

(2) 基于依沃西单抗已获批 NSCLC EGFR-TKI 耐药后线适应症，该适应症人群广泛，存在较大的未满足需求。我们假设依沃西单抗于 2024 年医保谈判成功并顺利进入医保，销售将快速上升，预计 2025-2026 年同比增长分别为 141.3%、83.6%。

(3) 按照公司 2023 年业绩报告演示材料，公司 2022 年和 2023 年产品销售毛利率约 91.5 和 91.8%，主要由卡度尼利单抗贡献业绩。假设卡度尼利和依沃西单抗在 2024 年降价前毛利率为 92%，两款产品在 2024、2025 年医保谈判降价后，毛利率分别降至 85% 和 88%。

我们预计公司 2024-2026 年产品销售收入分别为 25.7、39.8、61.5 亿元，预计 2024-2026 年收入增速分别为 -43.1%、54.7%、54.4%（2023 年计入 29.2 亿元技术授权许可费）。

图表 43: 公司主营收入拆分预测表

项目	单位	2022A	2023A	2024E	2025E	2026E
公司主营收入	百万元	837.7	4526.3	2573.4	3980.1	6145.3
YOY	%		440.3%	-43.1%	54.7%	54.4%
公司国内销售收入	百万元	833.7	1603.5	2573.4	3980.1	6145.3
YOY	%			60.5%	54.7%	54.4%
营业成本	百万元			226.5	487.3	842.6
毛利率	%			91.2%	87.8%	86.3%
卡度尼利单抗营业收入	百万元	546.3	1357.8	1682.9	2168.5	3024.5
YOY	%		148.5%	23.9%	28.9%	39.5%
营业成本	百万元			134.6	260.2	453.7
毛利率	%			92.0%	88.0%	85.0%
占营业收入比例	%	65.5%	84.7%	65.4%	54.5%	49.2%
依沃西单抗营业收入	百万元			595.7	1437.3	2639.1
YOY	%				141.3%	83.6%
营业成本	百万元			47.7	172.5	316.7
毛利率	%			92.0%	88.0%	88.0%
占营业收入比例	%			23.1%	36.1%	42.9%
其他肿瘤产品营业收入	百万元	287.4	245.7	294.8	324.3	356.8
YOY	%		-15%	20.0%	10.0%	10.0%
营业成本	百万元			44.2	48.6	53.5
毛利率	%			85.0%	85.0%	85.0%
占营业收入比例	%	34.5%	15.3%	11.5%	8.1%	5.8%
自免代谢产品等收入	百万元				50.0	125.0
YOY	%					150.0%
营业成本	百万元				6.0	18.8
毛利率	%				88.0%	85.0%
占营业收入比例	%				1.3%	2.0%
技术授权许可及海外销售分成收入	百万元	3.9	2922.8	0.0	0.0	0.0

数据来源：Wind，华福证券研究所



**销售费用：**2024 年依沃西单抗获批上市，卡度尼利单抗 1L 胃癌和宫颈癌预计 2025 年获批，在学术推广、医院准入等环节投入增加，预计 24-26 年销售费用保持较快增长，假设 2024-2026 年同比增长 40%、40%和 30%。

**管理费用：**公司正处于快速发展期，员工规模逐年增加，假设 2024-2026 年同比增长 10%、10%和 10%。

**研发费用：**公司主要研发费用在临床阶段，随着卡度尼利单抗和依沃西单抗多个 III 期临床已步入尾声，同时多个 III 期临床正在入组或即将启动，预计 202-2026 年研发投入平稳增加，假设 2024-2026 年同比增长 5%、5%和 10%。

**图表 44：2024-2026 年公司主要期间费用预测表**

主要期间费用（百万元）	2022A	2023A	2024E	2025E	2026E
销售费用	552.7	890.4	1246.5	1745.2	2268.7
YOY		61.1%	40.0%	40.0%	30.0%
占主营收入占比	66.3%	55.5%	48.4%	43.8%	36.9%
管理费用	199.0	200.1	220.1	242.1	266.3
YOY		0.5%	10.0%	10.0%	10.0%
占主营收入占比	23.9%	12.5%	8.6%	6.1%	4.3%
研发费用	1323.1	1254.0	1316.7	1382.6	1520.8
YOY		-5.2%	5.0%	5.0%	10.0%
占主营收入占比	158.7%	78.2%	51.2%	34.7%	24.7%

数据来源：Wind，华福证券研究所

## 4.2 投资建议

我们认为公司产品目前获批的适应症及销售规模短期内的销售额尚不能反映产品的潜力，因此采用 DCF 估值法进行估值。DCF 模型假设如下：

**无风险利率及风险溢价：**根据 Wind 数据，截至 2024 年 7 月 8 日，我国 10 年期国债收益率为 2.27%，因此，我们假设无风险利率为 2.27%，恒生指数的风险溢价为 8.50%；

**β 系数：**根据 wind 数据，公司两年期的 β 系数为 1.28；

**公司权益资本成本 (Ke)：**根据 CAPM 模型计算得到  $Ke=Rf+\beta*(Rm-Rf)=13.2%$ ；

**长期贷款利率 (Kd)：**根据中国建设银行的五年以上贷款利率，Kd 按 4.9%；

**所得税率 (T)：**公司为高新技术企业，未来盈利后税率按 15% 计算；

**WACC：**公式为  $WACC=Kd*Wd(1-T)+Ke*(1-Wd)=12.32%$ ；

**永续增长率 (Growth)：**我们认为创新药价值在永续增长阶段由于专利到期和仿制药的竞争加剧，新药的销售进入衰退期。但是公司产品均为自主研发，具有强的研发实力，后续会通过布局其他适应症以及其他创新药尽量抵消药品专利到期后的衰退。此外，考虑到处于 2 期临床的多个在研适应症销售峰值并未纳入 DCF 模型测算，因此我们假设公司永续增长率为 3%。

根据 DCF 估值模型，按 WACC 为 12.32%，永续增长率为 3%，测算公司合理市值股价为 50.96 元。取 1 人民币=1.1 港元，合理市值股价为 55.85 港元，合理市值为 483.6 亿港元。首次覆盖，给予“买入”评级。

图表 45: 康方生物目标价敏感性分析 (元)

目标价敏感性分析		WACC				
初始目标价=	50.96	11.3%	11.8%	12.32%	12.8%	13.3%
Perpetual Growth	2.0%	54.4	51.0	47.8	45.0	42.5
	2.5%	56.4	52.7	49.3	46.3	43.6
	3.0%	58.6	54.6	51.0	47.7	44.8
	3.5%	61.1	56.7	52.8	49.3	46.2
	4.0%	63.9	59.1	54.8	51.1	47.7

数据来源: Wind, 华福证券研究所

## 5 风险提示

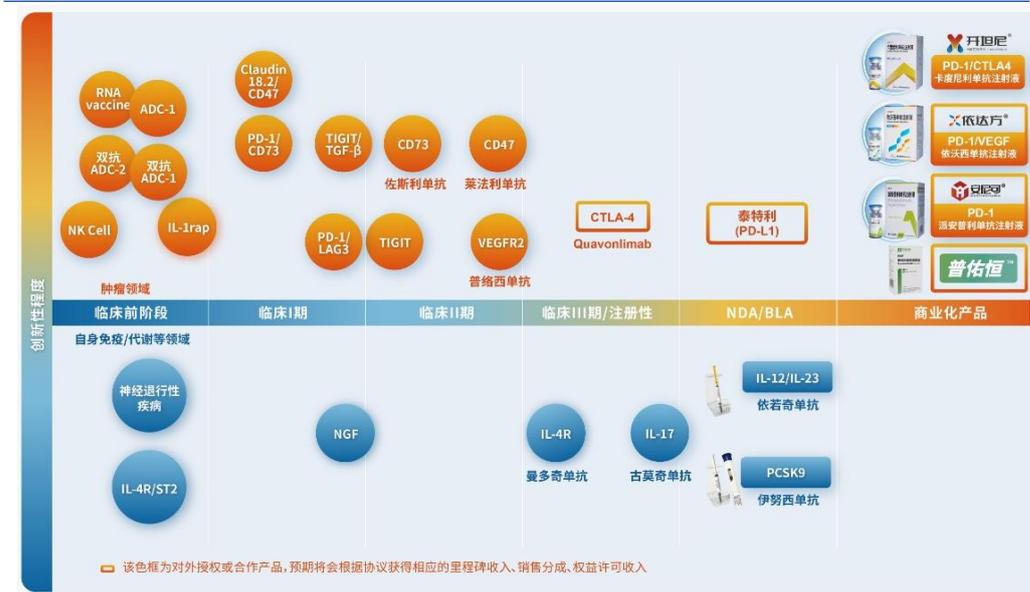
(1) 临床试验失败的风险。创新药研发存在较大不确定性, 目前卡度尼利单抗、依沃西单抗等产品的绝大部分适应症均在研, 此外, 依沃西单抗已经授权出海, 目前正在海外开展全球多中心临床 III 期, 临床研究难度较大, 可能有研发进度或是临床结果不及预期的风险。

(2) 产品销售不及预期的风险。卡度尼利单抗、依沃西单抗均为公司自产自销, 但公司是一家创新药企业, 商业化团队的建设仍处于初期, 可能导致产品销售不及预期。

## 6 附录: 公司自研产品管线介绍

公司目前拥有 50 个以上用于治疗肿瘤、自身免疫、炎症、代谢疾病等重大疾病的创新候选药物, 其中 19 个新药进入临床研究, 4 个新药实现商业化销售 (含 1 个对外授权)。为了加速自主创新药物的国际化, 2015 年, 康方生物开启中国生物医药行业先河, 将完全自主研发的肿瘤免疫治疗药物 CTLA-4 单抗 (AK107 或 MK-1308) 授权给美国默沙东, 成为了第一家将自主研发的领先生物药物授权给全球前五强制药公司的中国生物科技公司。

图表 46: 公司的自研产品管线有 10 余款产品步入临床后期/商业化阶段



数据来源: 公司官网, 华福证券研究所



康方生物目前在中山、广州等地均有生产布局，公司规划总产能超过16万升，建成后将成为中国拥有最大的智能化生产体系的生物制药企业。

图表 47: 自建规模化的 cGMP 产能，满足临床及商业化发展需求



数据来源: 2023 年度业绩发布材料, 华福证券研究所

2022 年 12 月, 依达方®以总交易额高达 50 亿美金, 外加销售净额两位数提成的合作方案, 授予美国 Summit Therapeutics 公司在美国、欧洲、加拿大和日本的开发独家许可权, 创下中国单个创新药物对外权益许可最高交易金额纪录, 并于 2024 年 6 月拓展该药的许可市场范围为中美、南美、中东和非洲等地。此前, 依达方®在肺癌领域的 3 项适应症已分别获得 CDE 授予的突破性治疗药物认定。

图表 48: 依达方® (PD-1/VEGF 双抗, 依沃西单抗) 临床研究计划

肿瘤免疫类-核心产品				当前进展				
产品 (靶点)	布局领域	单药/联合疗法	适应症	Ia期	Ib/II期	关键/III期	NDA/BLA 递交/获批	
依沃西 AK112 (PD-1/VEGF)	肺癌	+化疗	EGFR-TKI 治疗进展的 EGFR 突变的非小细胞肺癌	★▲▲	▲▲▲	国际多中心 III 期	2024.5.24 获批	
		单药	1L PD-L1 阳性非小细胞肺癌	★▲▲	▲▲▲	对比帕博利珠单抗单药		
		+化疗	1L 局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌	★▲▲	▲▲▲	对比替雷利珠单抗联合化疗		
				▲▲▲	▲▲▲	对比帕博利珠单抗联合化疗	国际多中心 III 期	
		+化疗	1L 转移性鳞状非小细胞肺癌	▲▲▲	▲▲▲			
		+化疗	新辅助/辅助治疗非小细胞肺癌	▲▲▲	▲▲▲			
		+化疗	1L 驱动基因阴性非小细胞肺癌	▲▲▲	▲▲▲			
		+多西他赛	免疫治疗后进展的非小细胞肺癌	★▲▲	▲▲▲			
		+AK119 ± 化疗	EGFR-TKI 治疗后进展的 EGFR 突变的非小细胞肺癌	▲▲▲	▲▲▲			
	+AK104 ± 化疗	晚期非小细胞肺癌	▲▲▲	▲▲▲				
	胃癌	+化疗 ± AK117	1L 胃/食管胃结合部腺癌	▲▲▲	▲▲▲			
	胆道癌	+化疗 ± AK117	1L 胆道癌	▲▲▲	▲▲▲			
	胰腺癌	+化疗 ± AK117	1L 胰腺癌	▲▲▲	▲▲▲			
	乳腺癌	+化疗 ± AK117	1L 三阴性乳腺癌	▲▲▲	▲▲▲			
	头颈癌	± AK117 ± 化疗	头颈鳞癌	▲▲▲	▲▲▲			
肝细胞癌	单药	不可切除肝细胞癌	▲▲▲	▲▲▲				
	+AK104	1L 肝细胞癌	▲▲▲	▲▲▲				
	+AK127	1L 肝细胞癌	▲▲▲	▲▲▲				
	+AK130	1L 肝细胞癌	▲▲▲	▲▲▲				

数据来源: 公司官网, 华福证券研究所



卡度尼单抗目前 6 项 III 期关键性临床同步进行中，包括胃癌、肺癌、宫颈癌的一线疗法以及肝癌术后辅助治疗等大适应症。

图表 49: 开坦尼® (卡度尼利, PD-1/CTLA-4) 临床研究计划

肿瘤免疫类 核心产品				当前进展				
产品 (靶点)	布局领域	单药/联合疗法	适应症	Ia期	Ib/II期	关键/III期	NDA/BLA 递交/获批	
卡度尼利 AK104 (PD-1/CTLA-4)	宫颈癌	单药	2L/3L 宫颈癌	▲			2022.6.29 获批	
		+化疗±贝伐珠单抗	1L 宫颈癌					
	胃癌	单药	新辅助治疗宫颈癌					
		+XELOX化疗方案	1L 胃/食管结合部腺癌	▲			sNDA P字2024.1 研之	
		+AK109+化疗	PD-(L)1 治疗后进展的胃/食管结合部腺癌	▲			已启动	
		+AK117+化疗	1L 胃/食管结合部腺癌	▲				
	肝癌	单药	新辅助治疗胃/食管结合部腺癌					
		+仑伐替尼+TACE	中期肝癌	▲			入组中	
		+仑伐替尼	1L 肝癌	▲			已启动	
		+AK109	PD-(L)1 治疗后进展的肝癌	▲				
		+AK112	1L 肝癌	▲				
	肺癌	+化疗	1L PD-L1 表达阴性非小细胞肺癌				入组中	
		+西莫罗尼	≥2L 小细胞肺癌	▲				
		+多西他赛	含铂化疗和PD-(L)1 治疗后进展的非小细胞肺癌	▲				
		+AK109±多西他赛	PD-(L)1 治疗后进展的非小细胞肺癌	▲				
		+AK112±化疗	晚期非小细胞肺癌	▲				

数据来源: 公司官网, 华福证券研究所



图表 50: 财务预测摘要

资产负债表

单位:百万人民币	2023A	2024E	2025E	2026E
现金及现金等价物	1,542	3,248	3,070	4,398
应收款项合计	390	462	673	734
存货	392	646	926	800
其他流动资产	3,353	362	486	587
流动资产合计	5,677	4,718	5,155	6,519
固定资产净额	2,824	3,170	3,385	3,580
权益性投资	293	98	130	174
其他长期投资	12	7	10	10
商誉及无形资产	29	44	87	123
土地使用权	315	457	595	679
其他非流动资产	31	144	143	105
非流动资产合计	3,504	3,920	4,350	4,671
<b>资产总计</b>	<b>9,181</b>	<b>8,638</b>	<b>9,505</b>	<b>11,190</b>
应付账款及票据	355	603	1,298	1,795
循环贷款	391	300	300	300
其他流动负债	458	705	771	904
流动负债合计	1,204	1,608	2,369	2,999
长期借贷	2,577	2,577	2,577	2,577
其他非流动负债	881	371	472	575
非流动负债合计	3,458	2,948	3,049	3,152
<b>负债总计</b>	<b>4,662</b>	<b>4,556</b>	<b>5,418</b>	<b>6,151</b>
归属母公司所有者权益	4,692	4,384	4,588	5,847
少数股东权益	-174	-302	-501	-809
<b>股东权益总计</b>	<b>4,519</b>	<b>4,081</b>	<b>4,087</b>	<b>5,039</b>
<b>负债及股东权益总计</b>	<b>9,181</b>	<b>8,638</b>	<b>9,505</b>	<b>11,190</b>

现金流量表

单位:百万人民币	2023A	2024E	2025E	2026E
<b>经营活动现金流</b>	2,468	2,385	620	2,010
净利润	2,028	-471	205	1,259
折旧和摊销	143	267	305	335
营运资本变动	378	2,659	245	691
其他非现金调整	-81	-70	-134	-275
<b>投资活动现金流</b>	-3,997	-176	-851	-747
资本支出	-879	-820	-750	-650
长期投资	-295	200	-35	-43
其他长期资产	-2,822	444	-66	-54
<b>融资活动现金流</b>	961	-503	53	65
借款增加	1,101	-91	0	0
股利分配	0	0	0	0
普通股增加	0	0	0	0
其他融资活动现金流	-140	-412	53	65

数据来源: 公司公告、华福证券研究所

利润表

单位:百万人民币	2023A	2024E	2025E	2026E
<b>营业总收入</b>	<b>4,551</b>	<b>2,583</b>	<b>4,016</b>	<b>6,181</b>
主营业务收入	4,526	2,573	3,980	6,145
<b>营业总支出</b>	<b>2,759</b>	<b>3,235</b>	<b>4,085</b>	<b>5,143</b>
营业成本	133	227	487	843
营业开支	2,626	3,009	3,597	4,301
营业利润	1,792	-652	-69	1,038
净利息支出	-33	66	49	37
权益性投资损益	-192	-64	-85	-114
其他非经营性损益	184	68	86	112
非经常项目前利润	1,817	-713	-117	999
非经常项目损益	126	113	123	121
<b>除税前利润</b>	<b>1,943</b>	<b>-600</b>	<b>5</b>	<b>1,120</b>
所得税	0	0	0	168
少数股东损益	-86	-129	-199	-307
<b>持续经营净利润</b>	<b>2,029</b>	<b>-471</b>	<b>204</b>	<b>1,259</b>
非持续经营净利润	0	0	0	0
优先股利及其他调整项	0	0	0	0
<b>归属普通股股东净利润</b>	<b>2,028</b>	<b>-471</b>	<b>205</b>	<b>1,259</b>
<b>EPS (最新股本摊薄)</b>	<b>2.34</b>	<b>-0.54</b>	<b>0.24</b>	<b>1.45</b>

主要财务比率

	2023A	2024E	2025E	2026E
<b>成长能力</b>				
营业收入增长率	442.2%	-43.2%	55.4%	53.9%
归母公司净利润增长率	273.6%	-123.2%	143.4%	515.7%
<b>获利能力</b>				
毛利率	97.1%	91.2%	87.8%	86.3%
净利率	44.8%	-18.3%	5.1%	20.5%
ROE	55.4%	-10.4%	4.6%	24.1%
ROA	27.6%	-5.3%	2.3%	12.2%
<b>偿债能力</b>				
资产负债率	50.8%	52.7%	57.0%	55.0%
流动比率	4.7	2.9	2.2	2.2
速动比率	4.4	2.5	1.8	1.9
<b>每股指标 (元)</b>				
每股收益	2.3	-0.5	0.2	1.5
每股经营现金流	2.9	2.8	0.7	2.3
每股净资产	5.4	5.1	5.3	6.8
<b>估值比率</b>				
P/E	15	-65	150	24
P/B	7	7	7	5
EV/EBITDA	23	-176	131	31



## 分析师声明

本人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，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，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收到任何形式的补偿。

## 一般声明

华福证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，之后可能会随情况的变化而调整。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及资料保持在最新状态，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。

在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。

本报告版权归“华福证券有限责任公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

## 特别声明

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在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。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	评级	评级说明
公司评级	买入	未来 6 个月内，个股相对市场基准指数涨幅在 20%以上
	持有	未来 6 个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于 10%与 20%之间
	中性	未来 6 个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与 10%之间
	回避	未来 6 个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来 6 个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来 6 个月内，行业整体回报高于市场基准指数 5%以上
	跟随大市	未来 6 个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与 5%之间
	弱于大市	未来 6 个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的 6~12 个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中 A 股市场以沪深 300 指数为基准；香港市场以恒生指数为基准，美股市场以标普 500 指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）

## 联系方式

### 华福证券研究所 上海

公司地址：上海市浦东新区浦明路 1436 号陆家嘴滨江中心 MT 座 20 层

邮编：200120

邮箱：hfyjs@hfzq.com.cn