

寻找未被满足的临床需求（2）

——小细胞肺癌：TCE、ADC有望改写治疗范式

行业研究 · 行业专题

医药生物

投资评级：优于大市（维持评级）

证券分析师：张佳博
021-60375487
zhangjiabo@guosen.com.cn
S0980523050001

证券分析师：陈益凌
021-60933167
chenyiling@guosen.com.cn
S0980519010002

证券分析师：陈曦炳
0755-81982939
chenxibing@guosen.com.cn
S0980521120001

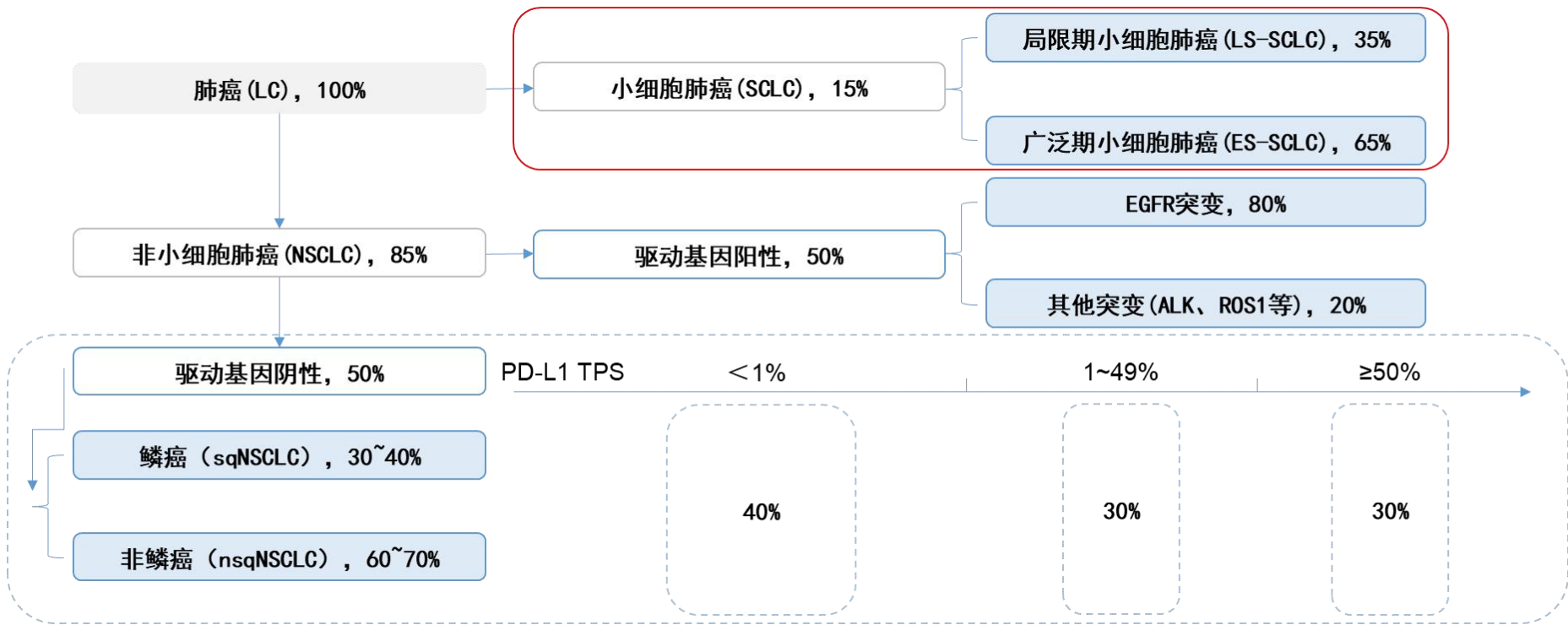
- **小细胞肺癌存在高度未被满足的临床需求。**小细胞肺癌（SCLC）约占肺癌的15%，每年在中国有约16万新发患者，根据疾病发展阶段，小细胞肺癌可以分成局限期（LS-SCLC）和广泛期（ES-SCLC）两个阶段，分别约占到小细胞肺癌的1/3和2/3。小细胞肺癌的治疗手段以化疗和免疫治疗为主：ES-SCLC 1L标准治疗为免疫治疗（PD-1/PD-L1单抗）联合含铂双药化疗，一线治疗进展后的患者，一般采用其他化疗手段。小细胞肺癌的预后较差，存在高度未被满足的临床需求，新靶点、新机制的产品有潜力改写SCLC临床指南。
- **DLL3 TCE：Tarlatamab临床数据优秀。**DLL3在小细胞肺癌中有广泛的表达，是理想的治疗靶点。在经历了DLL3 ADC的失败之后，安进的DLL3 TCE（T细胞衔接器）tarlatamab在经治的SCLC患者中展现出优秀的临床数据，且于2024年5月获FDA加速批准ES-SCLC 2/3L适应症。目前tarlatamab在ES-SCLC 1L和LS-SCLC中也开启了3期临床，致力于覆盖更前线的SCLC患者。泽璟制药、百济神州、中国生物制药等公司通过自研、对外合作等方式布局DLL3 TCE赛道，产品在在研品种中进度靠前。
- **B7-H3 ADC：领先产品进入关键临床。**B7-H3是一种跨膜免疫调节蛋白，在包括SCLC在内的多瘤种中过表达，是治疗SCLC的热门靶点之一。第一三共的I-DXd/DS-7300是进度最快的B7-H3 ADC，在SCLC 2L适应症中已进入3期临床，并在早期的临床中展现出优秀的有效性和安全性数据，且具备在多瘤种中拓展的潜力。翰森制药的HS-20093是研发进度仅次于I-DXd的B7-H3 ADC，已在中国进入3期临床；翰森也与GSK达成合作协议，在全球范围内共同开发HS-20093。
- **SCLC的免疫组合疗法仍在探索中。**SCLC患者对免疫治疗的响应率较低，目前仅有PD-1/PD-L1单抗获批上市，TIGIT单抗等的临床数据均不理想。君实生物的BTLA单抗JS004在早期的联合用药中体现出了良好的有效性和安全性，目前正在全球多中心的3期临床。
- **投资建议：创新疗法进入收获期，关注研发进度靠前的国产创新药公司。**小细胞肺癌的治疗范式将在未来2~3年内发生显著的改变，DLL3 TCE、B7-H3 ADC以及BTLA单抗等新靶点、新机制的产品有望成为主角，建议关注各靶点研发进度靠前的国产创新药公司：泽璟制药、翰森制药、君实生物等。
- **风险提示：**研发进度不及预期的风险、临床数据不及预期的风险、商业化进度不及预期的风险。

- 【 01 】 小细胞肺癌存在高度未被满足的临床需求
- 【 02 】 DLL3 TCE: Tarlatamab临床数据优秀
- 【 03 】 B7-H3 ADC: 领先产品进入关键临床
- 【 04 】 免疫组合疗法仍在探索之中
- 【 05 】 投资建议及风险提示

小细胞肺癌是肺癌中常见的亚型，预后较差

- **小细胞肺癌（SCLC）约占肺癌的15%**，每年在中国有约16万新发小细胞肺癌患者，在美国约有3.3万新发患者。小细胞肺癌与吸烟高度相关，肿瘤增殖速度快、转移发生早，预后较差。根据疾病发展阶段，小细胞肺癌可以分成**局限期（LS-SCLC）**和**广泛期（ES-SCLC）**两个阶段，分别约占到小细胞肺癌的1/3和2/3。
- **小细胞肺癌的预后较差，5年生存率不足7%**。小细胞肺癌对于初始的放化疗非常敏感，但容易对化疗耐药，大部分患者因疾病复发而死亡。对于局限期患者，治疗的目的是通过放化疗手段进行治愈（仅小部分患者适合接受手术以及后续的系统性辅助治疗）；对于广泛期患者，治疗的目的是通过系统性治疗缓解症状并延长生存期，但长期的生存十分罕见。

图：中国肺癌患者的分型及占比



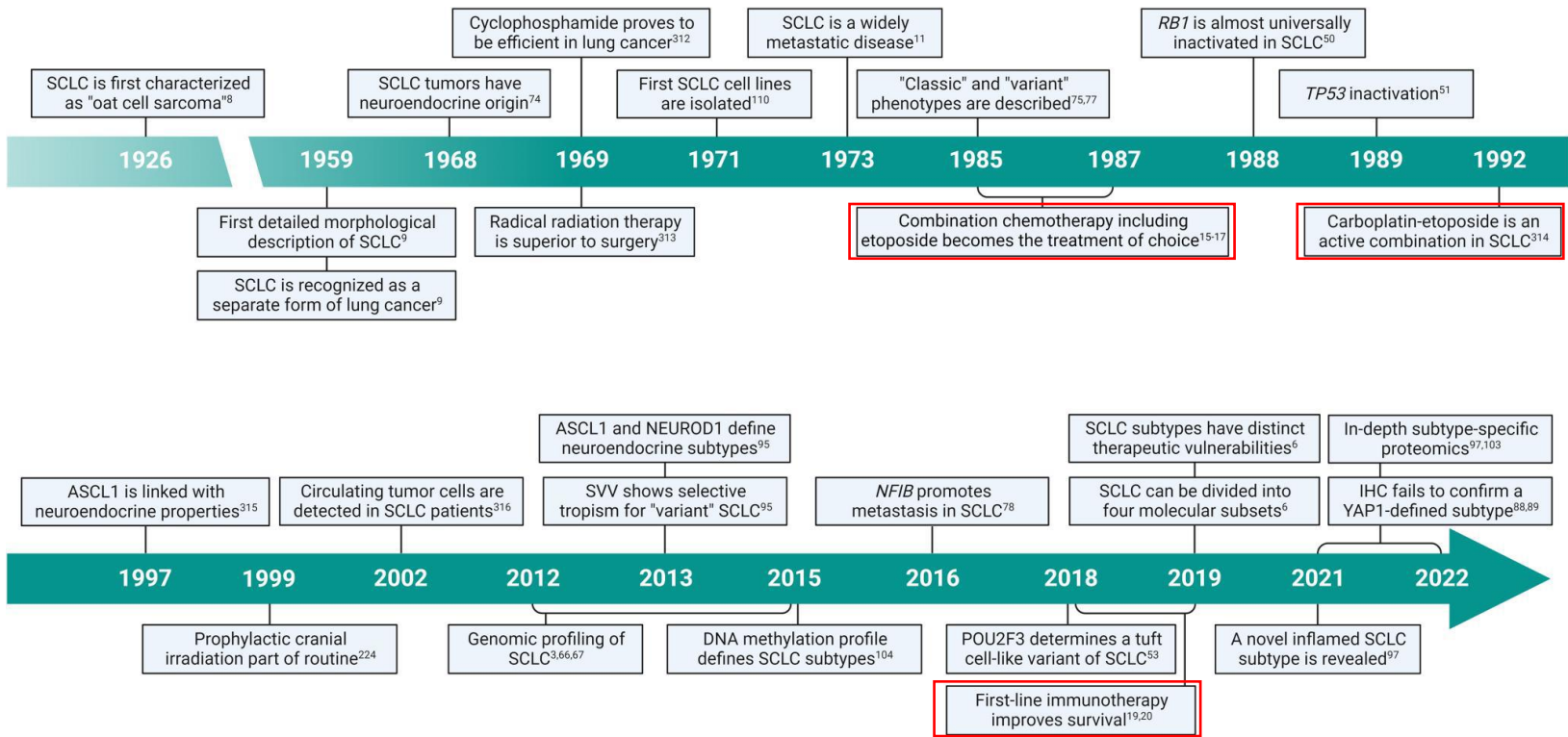
资料来源：NCCN、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

小细胞肺癌的研究和临床取得一定的突破

- 小细胞肺癌的研究和治疗领域进展较为缓慢，近年来取得一定的突破。SCLC约在100年前被首次发现，并在1968年发现其神经内分泌起源且与其他肺癌有明确区分。1973年，研究发现小细胞肺癌早期就具备转移性，使得手术治疗的获益较小；所以，后续的治疗以化疗或放疗为主。1980年代，研究表明含铂化疗联合胸部放疗可以提升患者的生存期，这也成为了SCLC的基础治疗。直到2019年，依托泊苷和卡铂/顺铂（EP）的组合一直是SCLC的标准治疗；后续与免疫治疗（PD-L1单抗）的组合进一步延长了患者的生存期。2024年，一款DLL3 T细胞衔接器（TCE）获得FDA加速批准，用于二线治疗ES-SCLC患者，这也是小细胞肺癌领域取得的突破之一。

图：小细胞肺癌领域中的主要发现历程

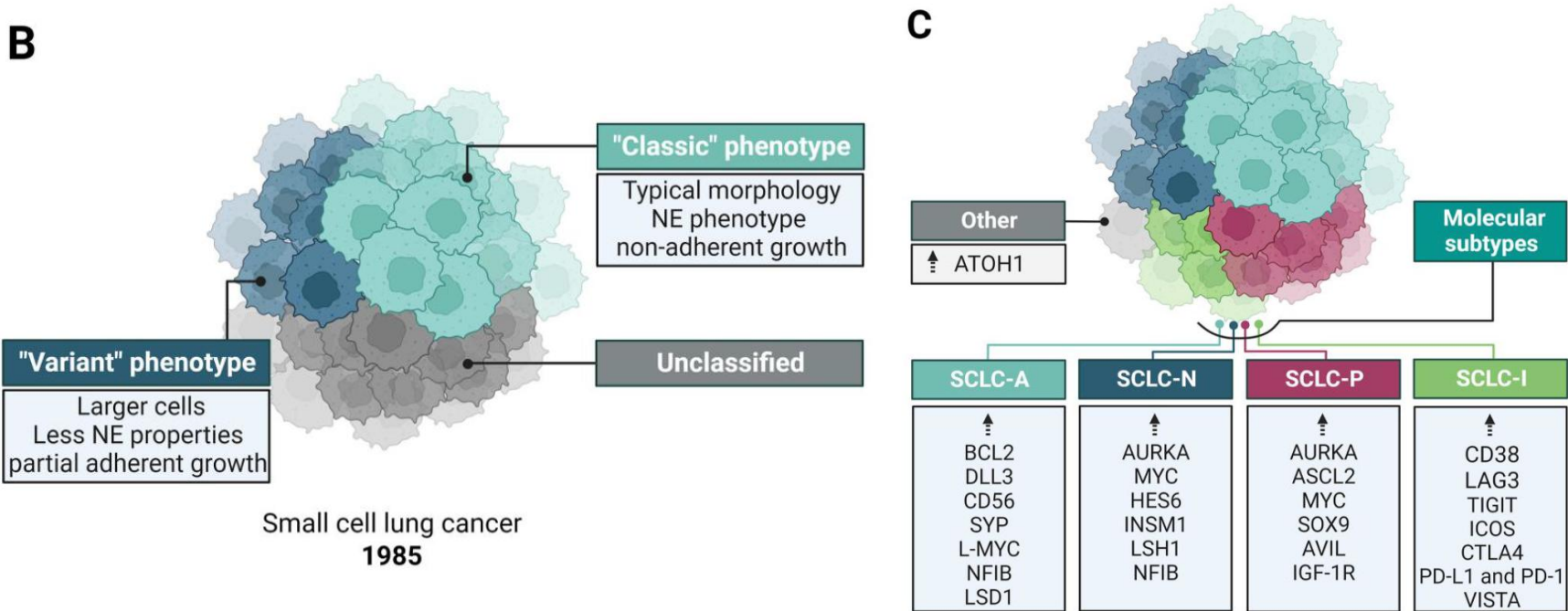


资料来源：Zsolt Megyesfalvi, Carl Gay, et. al., CA Cancer J Clin. 2023;73:620 - 652, 国信证券经济研究所整理

小细胞肺癌异质性强，不同亚型在临床上的意义有待进一步研究

- 小细胞肺癌被认为是一种神经内分泌（NE）起源的肿瘤，然而，根据一些NE细胞标志物，小细胞肺癌可以进一步划分为NE-high和NE-low两大类，前者具备典型的免疫荒漠特点（免疫细胞浸润较少）。另一方面，根据一些转录因子的表达情况，SCLC可以进一步细分为SCLC-A（ASCL1高表达）、SCLC-N（NEUROD1高表达）、SCLC-P（POU2F3高表达）以及SCLC-I（上述三种转录因子均不高表达），其中SCLC-A型最为常见，约占SCLC的40~50%，并可能与较差的预后相关。这些细分的亚型，对应不同的分子标志物，可能与潜在的肿瘤治疗靶点相关，但仍需要进一步的研究和临床验证。

图：小细胞肺癌的细分亚型

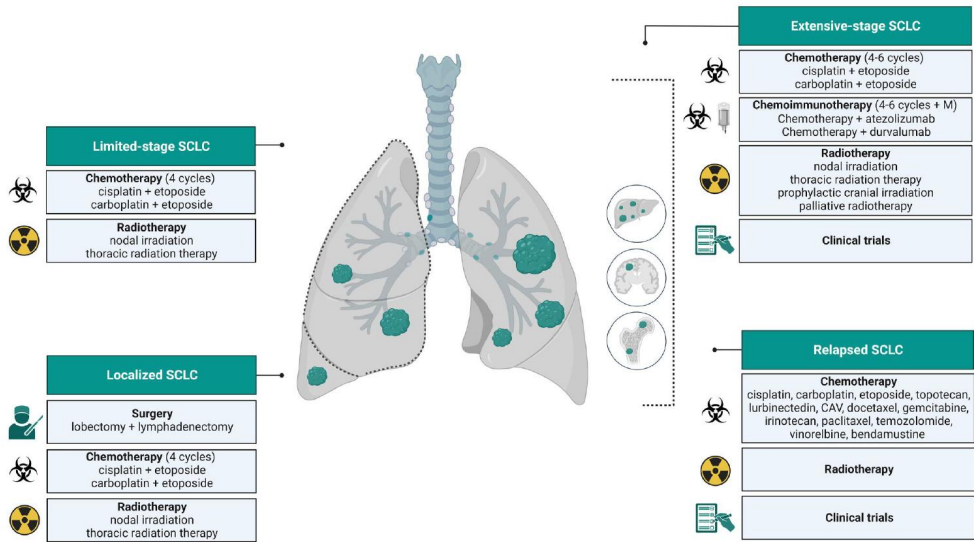


资料来源: Kate Sutherland et. al., Genes & Development 36:241-258、国信证券经济研究所整理

小细胞肺癌的治疗手段以化疗联合免疫治疗为主

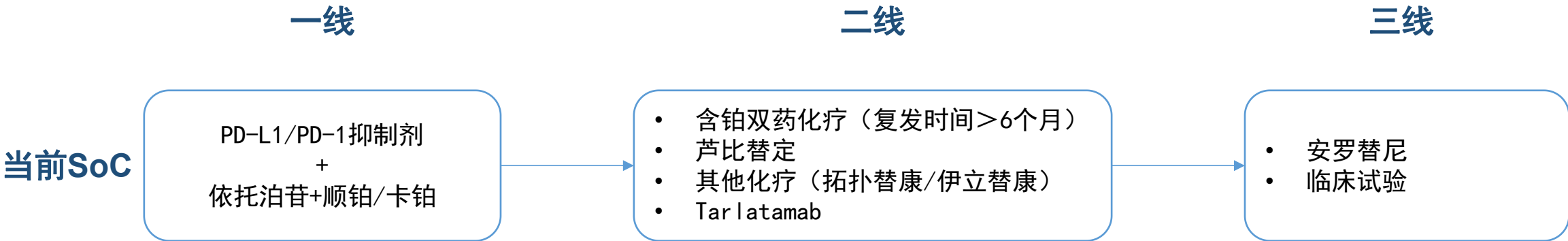
- 小细胞肺癌的治疗手段以化疗联合免疫治疗为主。小细胞肺癌是一种进展很快的恶性肿瘤，仅有少数LS-SCLC患者可以通过手术切除获益（约占SCLC人数的5%），对于其他LS-SCLC患者，标准治疗为同步放化疗（cCRT）或序贯放化疗（sCRT）。
- 对于ES-SCLC患者，一线标准治疗为免疫治疗（PD-1/PD-L1单抗）联合含铂双药化疗（依托泊苷+卡铂/顺铂），一线治疗进展后的患者，一般采用其他化疗手段（拓扑替康/伊立替康/芦比替定等），或是采用DLL3xCD3双抗tarlatamab进行治疗。

图：不同阶段SCLC的主要治疗手段



资料来源：Zsolt Megyesfalvi, Carl Gay, et. al., CA Cancer J Clin. 2023; 73: 620 – 652, 国信证券经济研究所整理

图：ES-SCLC临床治疗范式



资料来源：NCCN、CSCO、国信证券经济研究所整理。注：芦比替定、Tarlatamab仅在美国获得加速获批上市；安罗替尼仅在中国获批上市。

NCCN指南对于SCLC治疗的推荐

表：NCCN指南推荐的SCLC治疗手段（version 3. 2024）

LS-SCLC的初始治疗或辅助治疗：	
推荐接受4周期系统性治疗	
首选方案	其他推荐方案
• 顺铂+依托泊苷	• 顺铂/卡铂+依托泊苷
ES-SCLC的初始治疗：	
接受4周期的治疗，但是某些患者可能在治疗4周期后基于疗效和耐受性接受6周期治疗	
首选方案	其它推荐方案
• 卡铂+依托泊苷+阿替利珠单抗，阿替利珠单抗维持治疗(1类) • 卡铂/顺铂+依托泊苷+度伐利尤单抗，度伐利尤单抗维持治疗(1类)	• 卡铂/顺铂+依托泊苷 用于某些情况的方案 • 卡铂/顺铂+伊立替康
SCLC后续全身治疗(PS 0-2)：	
无化疗间隔时间（CTFI）>6个月的患者	
首选方案	其他推荐方案
• 临床试验 • 铂基双联复治	• 卢比替定 • 拓扑替康口服或静脉注射 • 伊立替康 • 塔拉妥单抗（Tarlatabamab）
无化疗间隔时间（CTFI）≤6个月的患者	
首选方案	其他推荐方案
• 临床试验 • 卢比替定 • 拓扑替康口服或静脉注射 • 伊立替康 • 塔拉妥单抗 • CTFI为3-6个月者可考虑铂基双联复治	• 纳武利尤单抗或帕博利珠单抗（既往没有接受过ICI治疗） • 紫杉醇 • 替莫唑胺 • 环磷酰胺/多柔比星/长春新碱（CAV） • 多西他赛 • 吉西他滨 • 口服依托泊苷

资料来源：NCCN指南、国信证券经济研究所整理

表：2024年CSCO指南推荐的SCLC治疗手段

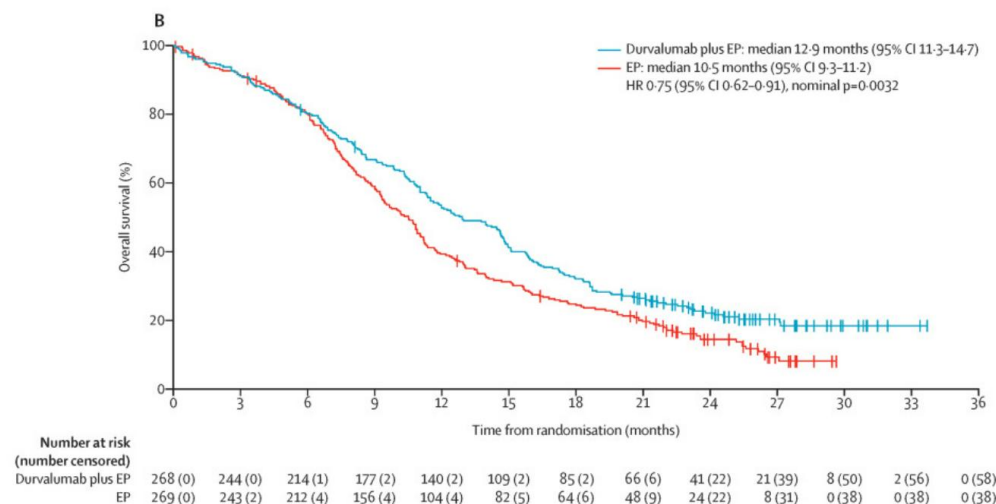
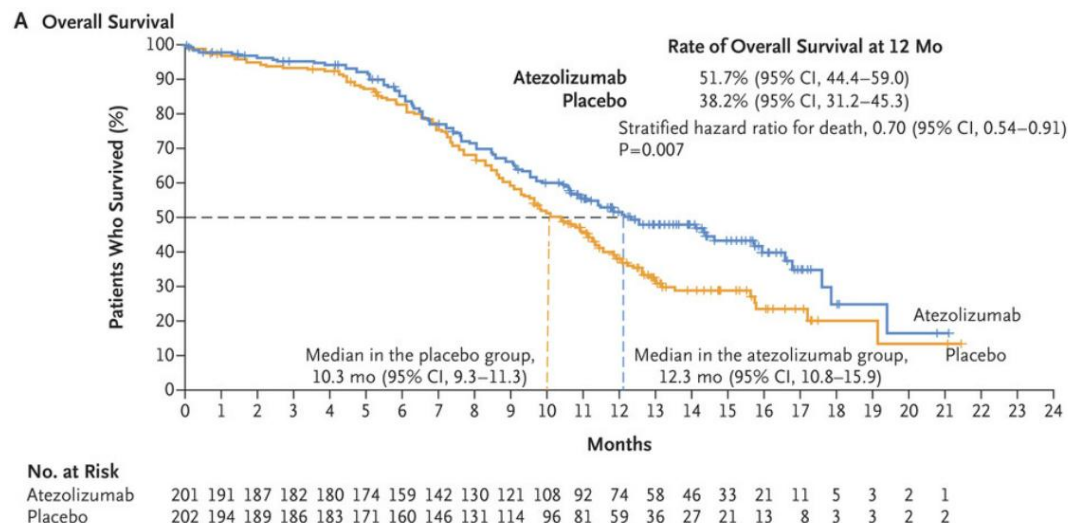
分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
ES-SCLC的初始治疗				
无局部症状且无脑转移	PS 0~2 PS3~4 (SCLC所致)	化疗+免疫治疗： 斯鲁利/阿得贝利/阿替利珠/度伐利尤单抗+依托泊苷+卡铂，4周期后斯鲁利/阿得贝利/阿替利珠/度伐利尤单抗维持治疗（优选，1A类） 化疗： 依托泊苷/伊立替康+顺铂/卡铂（1类） 曲拉西利或G-CSF（含铂化疗±免疫检查点抑制剂前预防应用）（2A类）	1. 依托泊苷+洛铂 2. CR或PR的患者： （1）胸部放疗（2A类） （2）PCI（2A类） 3. 曲拉西利或G-CSF（含铂化疗±免疫检查点抑制剂前预防应用）（2A类）	替雷利珠单抗+卡铂或顺铂+依托泊苷，4周期后替雷利珠单抗维持治疗（1A类） 特瑞普利单抗+卡铂或顺铂+依托泊苷，4~6周期后特瑞普利单抗维持治疗（1A类）
	PS 3~4 (非SCLC所致)	最佳支持治疗（2A类）		
二线治疗				
	≤6个月复发	拓扑替康（1类） 临床试验	伊立替康/紫杉醇/多西他赛/吉西他滨/口服依托泊苷/长春瑞滨/替莫唑胺（2A类） 曲拉西利或G-CSF（拓扑替康前预防应用）（1A类）	苯达莫斯汀（2B类） 芦比替定（2A类）
	>6个月复发	选用原方案		芦比替定（2A类）
三线及以上治疗				
	PS 0~2分	安罗替尼（2A类）	临床试验 纳武尤利单抗/帕博利珠单抗（2A类）	

资料来源：CSCO、国信证券经济研究所整理

ES-SCLC 1L: IMpower133 & CASPIAN奠定免疫治疗的地位

- IMpower133研究是一项全球多中心ph1/3研究，旨在评价阿替利珠单抗联合依托泊苷+卡铂（EC）化疗在广泛期SCLC一线治疗的疗效和安全性。阿替利珠单抗+EC组和安慰剂+EC组分别入组了201例和202例患者。中位随访13.9个月后，IMpower133研究达到主要终点，与标准化疗相比，阿替利珠单抗联合化疗的中位OS延长了2个月（12.3 vs 10.3个月，HR=0.70，95% CI：0.54-0.91）。**凭借IMpower133的关键临床，FDA于2019年3月批准阿替利珠单抗ES-SCLC 1L适应症，这也是首个获批此适应症的免疫治疗。**
- CASPIAN研究是一项全球多中心、随机、开放的III期临床研究，评估了PD-L1抑制剂度伐利尤单抗联合依托泊苷+顺铂/卡铂（EP）方案化疗在广泛期SCLC患者一线治疗中的疗效。研究共纳入了805例广泛期SCLC患者。度伐利尤单抗+EP组的中位OS为12.9个月，较EP组的10.5个月具有显著生存优势（HR=0.75，p=0.0032）。**度伐利尤单抗同样获批ES-SCLC 1L适应症。**
- 值得注意的是，免疫治疗在部分患者中获得了长期的响应，患者的3年/5年生存率大幅优于对照组。

图：IMpower133 & CASPIAN试验OS曲线



资料来源：Leora Horn, et. al. N Engl J Med. 2018;379:2220-2229、Jonathan W Goldman, et. al., Lancet Oncol. 2021; 22: 51 - 65、国信证券经济研究所整理

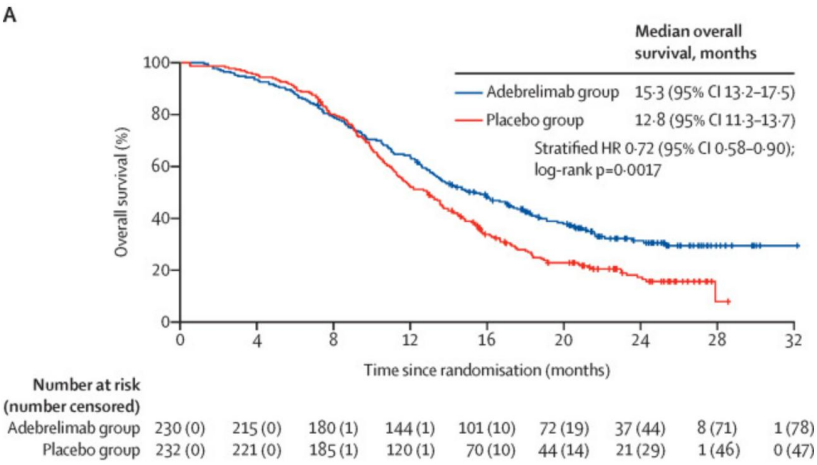
国产PD-1/PD-L1单抗同样在一线治疗中取得良好的生存期数据

表：国内PD-1/PD-L1产品在SCLC的主要研究数据

	CAPSTONE-1	ASTRUM-005	ETER701
分组	阿得贝利单抗+化疗组 (n=230) vs 化疗组 (n=232)	斯鲁利单抗组 (n = 389) vs 安慰剂组 (n = 196)	贝莫苏拜单抗+安罗替尼+ EC组 (n=245) vs EC组 (n=247)
mPFS	5.8 vs 5.6月 (HR=0.67, p<0.0001)	5.8 vs 4.3月 (HR=0.46, p<0.0001)	6.9 vs 4.2月 (HR=0.32, p<0.0001)
mOS	15.3 vs 12.8月 (HR = 0.72, p = 0.0017)	15.8 vs 11.1 月 (HR=0.61, p<0.001)	19.3 vs 11.9月 (HR=0.61, p=0.0002)
ORR	70.4% vs 65.9%	68.9% vs 58.7%	81.3% vs 66.8%

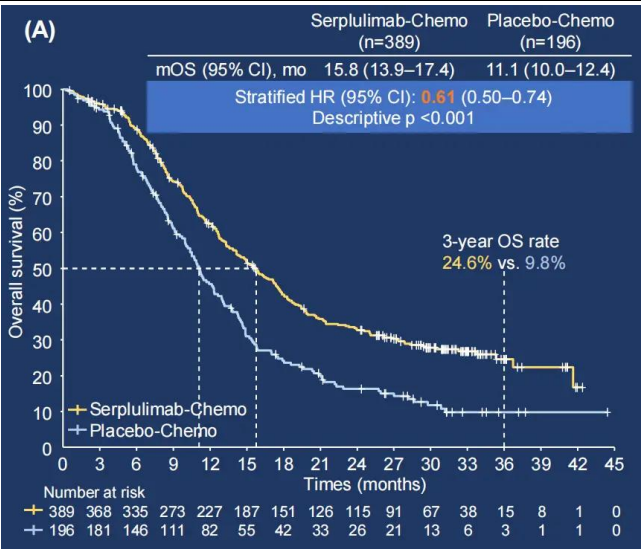
资料来源：ESMO、ASCO、WLCC、国信证券经济研究所整理

图：CAPSTONE-1试验OS曲线



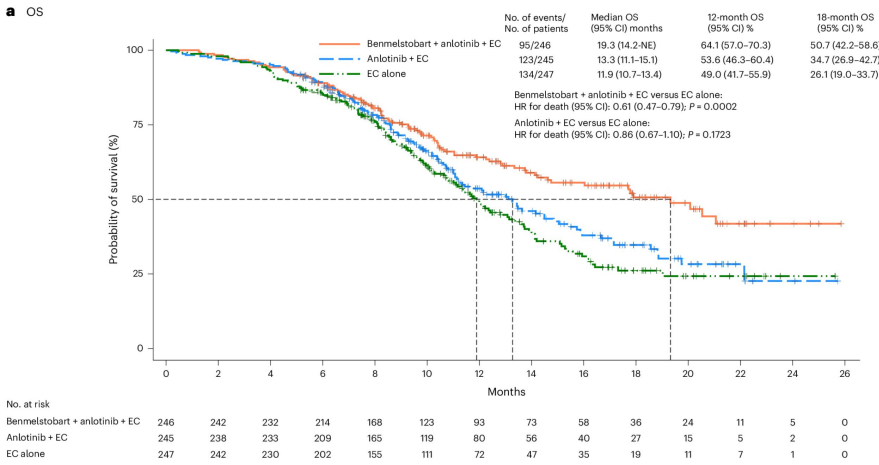
资料来源：Jie Wang, Gaicun Zhou et. al. Lancet Oncol 2022; 23: 739 - 47、国信证券经济研究所整理

图：ASTRUM-005试验OS曲线



资料来源：ASCO、国信证券经济研究所整理

图：ETER701试验OS曲线

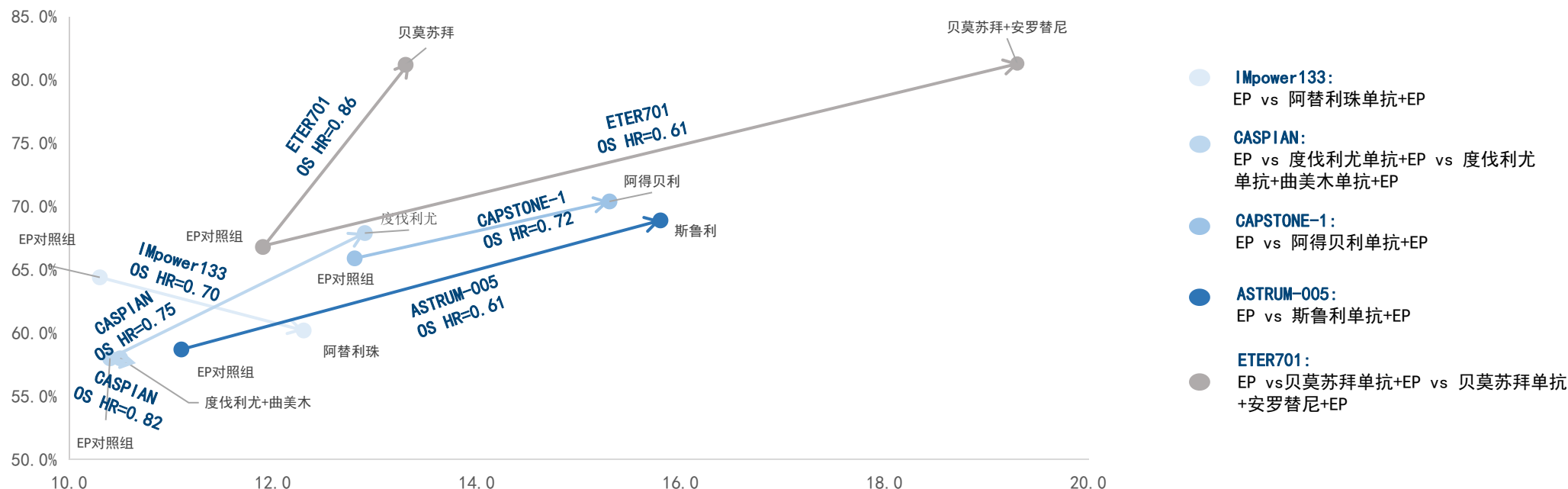


资料来源：Ying Cheng, Jianhua Chen et. al. Nat Med. 2024 Apr; 30 (4) :1035-1043、国信证券经济研究所整理

ES-SCLC 1L数据总结：免疫治疗的临床获益较为有限

- 依托泊苷+卡铂/顺铂（EP）的组合在ES-SCLC 1L的OS一般在10~12个月之间，ORR一般在60%~70%之间。EP联合免疫治疗（PD-1/PD-L1单抗）之后，OS的提升约在2~3个月之间，并小幅提升ORR。值得注意的是，EP+贝莫苏拜单抗+安罗替尼的组合取得了更为明显的生存获益；然而EP+度伐利尤单抗+曲美木单抗的双免组合头对头EP对照组并未取得显著的优效。

图：ES-SCLC 1L数据总结

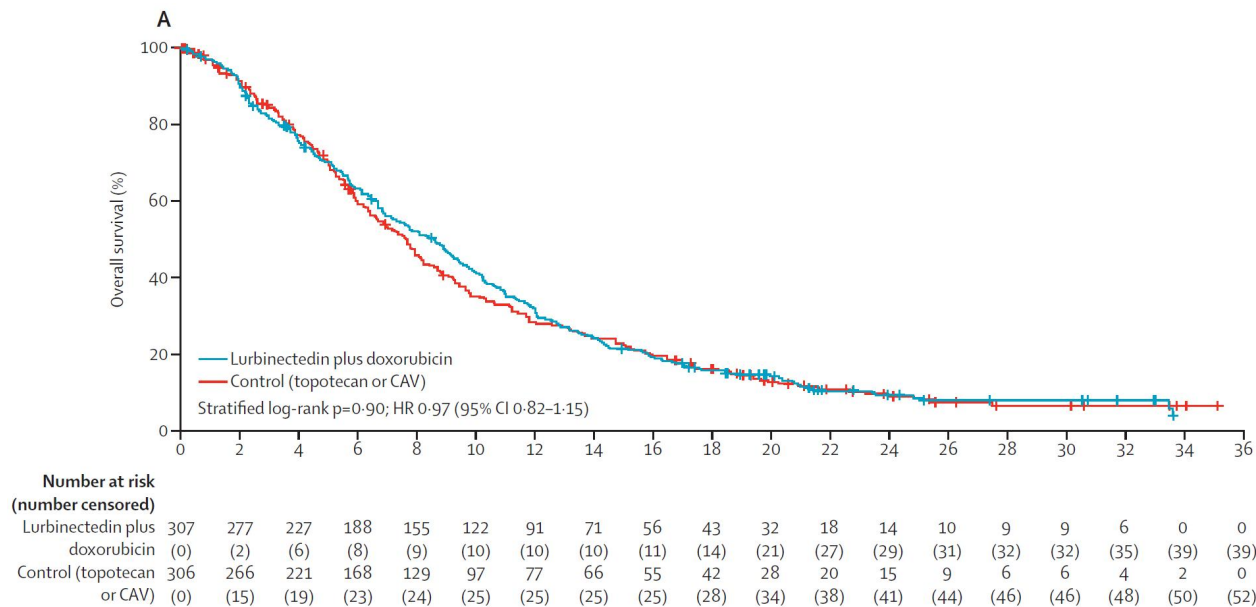


资料来源：各公司官网、国信证券经济研究所整理。注：X轴为OS，Y轴为ORR，连线为临床试验中两臂的对比。

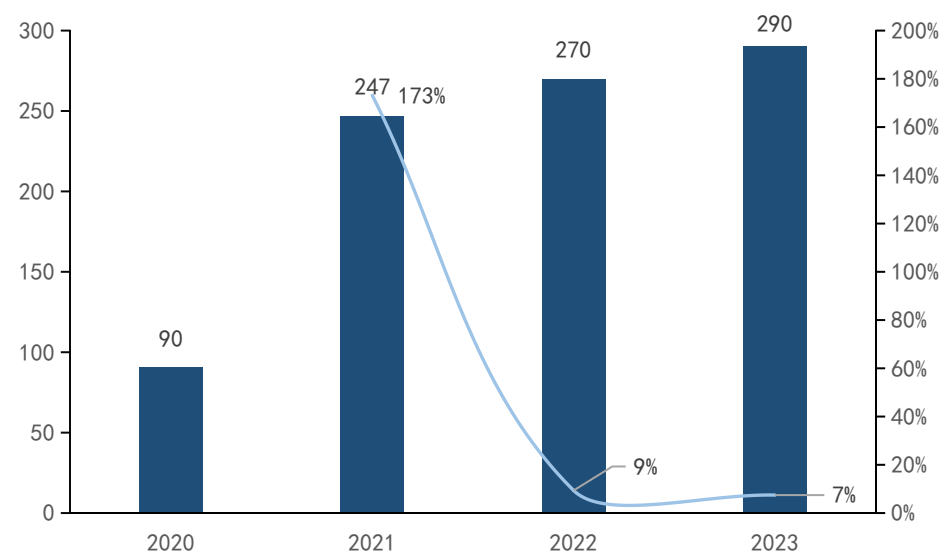
ES-SCLC 2L：芦比替定是治疗的另一种选择

- 芦比替定/Lurbinectedin是从海鞘中分离出的海洋化合物ET-736的衍生物，能够选择性地抑制多种肿瘤依赖的致癌基因转录。除了其对癌细胞的直接作用，芦比替定还能够抑制肿瘤相关巨噬细胞中某些对肿瘤生长至关重要的细胞因子的转录和产生。凭借在2期临床（PM1183-B-005-14）中的ORR和DOR数据，芦比替定在2020年6月获FDA加速批准，用于治疗含铂化疗进展后的SCLC患者（105名患者中，ORR=35%，mDOR=5.3mo，mPFS=3.5mo，mOS=9.3mo）。然而，在随后的3期临床（ATLANTIS）中，芦比替定对照标准化疗并未在二线治疗中展现出优效（mOS=8.6 vs 7.6 mo，p=0.90，HR=0.97）。
- 芦比替定由PharmaMar研发，美国权益以2亿美元首付、2.5亿美元监管里程碑、5.5亿美元销售里程碑和销售提成（高双位数到30%）的价格授权给了Jazz Pharmaceuticals；芦比替定的中国权益授权给了绿叶制药。2023年，Jazz录得芦比替定在美国的销售为2.9亿美元。

图：ATLANTIS临床OS曲线



图：芦比替定美国销售（百万美元）



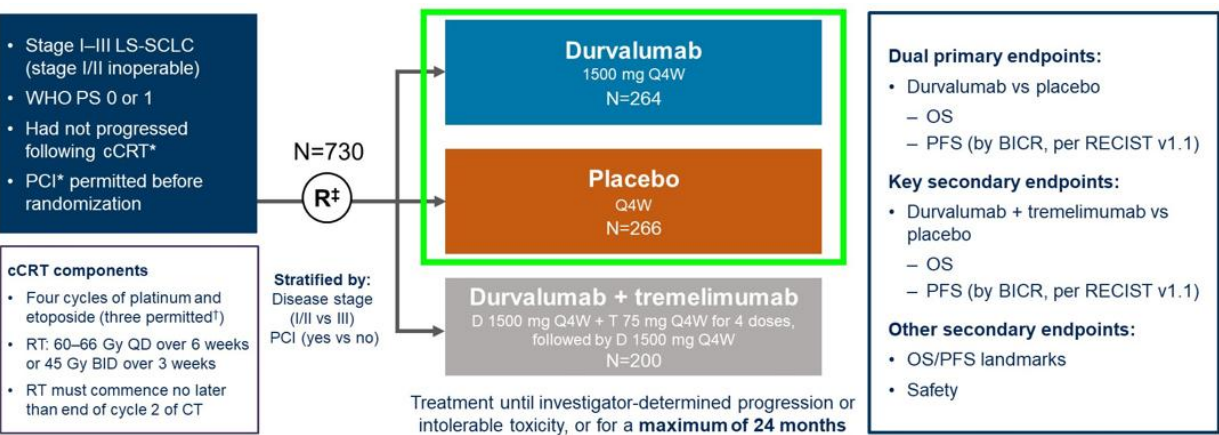
资料来源：Santiago Aix et. al., Lancet Respir Med 2022、国信证券经济研究所整理

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

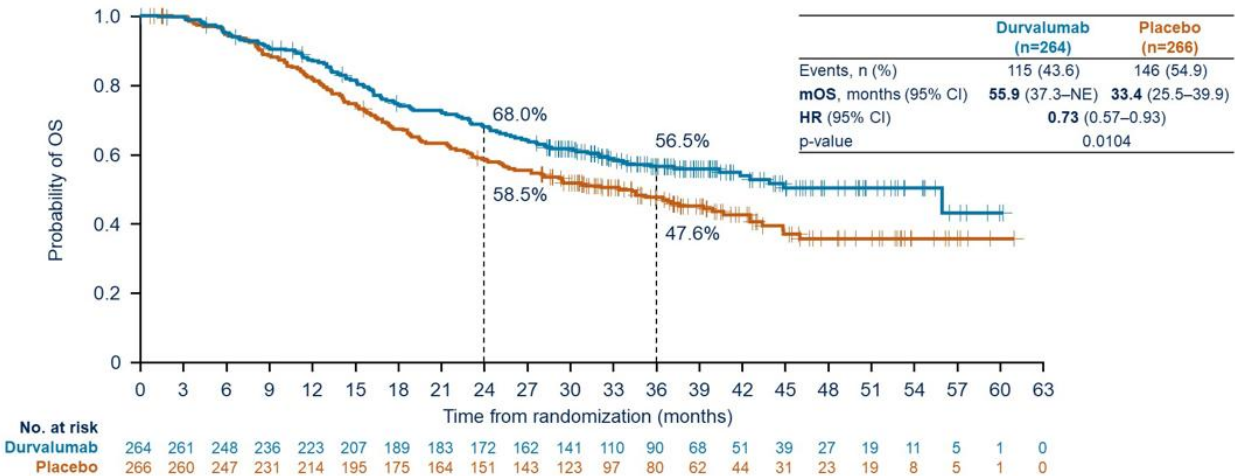
LS-SCLC：cCRT+度伐利尤单抗有望成为新的标准治疗方案

- 不可手术的LS-SCLC患者目前在同步放化疗（cCRT）后没有可用的标准治疗，ADRIATIC试验是一项在cCRT后，序贯使用度伐利尤单抗±替西木单抗巩固治疗LS-SCLC的3期双盲安慰剂对照的MRCT。试验共入组730名Stage 1-3 不可手术的LS-SCLC患者，随机分配至度伐利尤单抗（n=264）、安慰剂（n=266）和度伐利尤单抗+替西木单抗（n=200）组，最长治疗周期为24个月。
- 第一次中期分析数据显示，度伐利尤组vs安慰剂组中所有患者均已出组，其中有33.5% vs 26.4%的患者完成了24个月的治疗，两组中各有95 vs 127名患者接受了后续的系统性抗肿瘤治疗，其中17 vs 31名患者接受免疫治疗作为首个后续的治疗。度伐利尤组vs安慰剂组的mOS分别为55.9 vs 33.4 mo，HR=0.73，p=0.0104，mPFS分别为16.6 vs 9.2 mo，HR=0.76，p=0.0161。**对比安慰剂，度伐利尤单抗序贯cCRT的巩固治疗显著提升了LS-SCLC患者的OS和PFS，并在各个亚组均有一致的获益，有望成为LS-SCLC患者巩固治疗的新选择。**

图：ADRIATIC试验临床设计

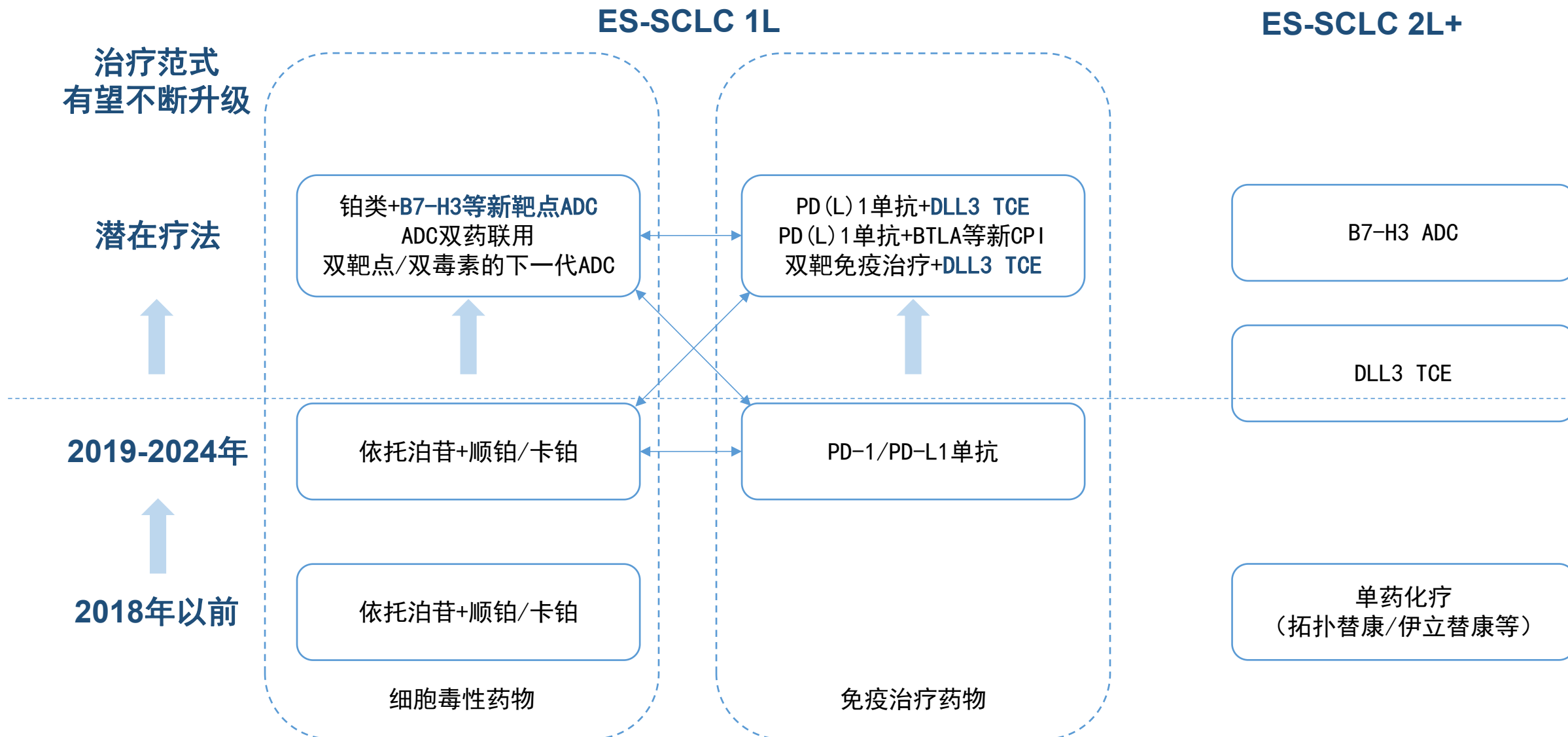


图：ADRIATIC试验OS曲线



资料来源：ASCO 2024、国信证券经济研究所整理

新靶点、新机制药物有望改写小细胞肺癌的治疗范式



资料来源：NCCN、CSCO、Insight、国信证券经济研究所整理

新靶点、新机制药物中，以DLL3 TCE、B7-H3 ADC为代表

新药物形态

TCE

ADC

新靶点

DLL3

DLL3 TCE的优势：

DLL3在SCLC细胞表面表达，不容易丢失，适合TCE引导T细胞持久杀伤

DLL3 ADC的潜在特性：

DLL3在SCLC细胞表面表达水平不高，可能限制ADC的杀伤效果，且ADC毒素可能产生耐药

B7-H3

B7-H3 TCE的潜在特性：

B7-H3在SCLC细胞表面的丢失可能导致耐药

B7-H3 ADC的优势：

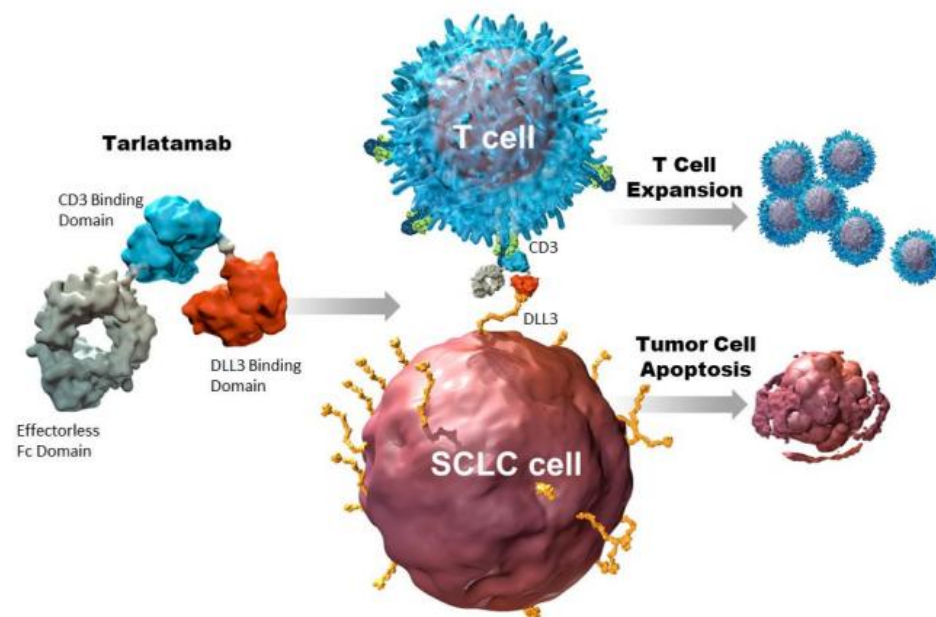
B7-H3在SCLC细胞表面表达，且表达水平高低不一，适合用ADC覆盖更广阔的人群

- 【 01 】 小细胞肺癌存在高度未被满足的临床需求
- 【 02 】 DLL3 TCE：Tarlatamab临床数据优秀
- 【 03 】 B7-H3 ADC：领先产品进入关键临床
- 【 04 】 免疫组合疗法仍在探索之中
- 【 05 】 投资建议及风险提示

DLL3是靶向SCLC的理想靶点，Tarlatamab进度领先

- **DLL3在小细胞肺癌中有广泛的表达。**DLL3 (delta-like ligand 3) 是一种抑制性的Notch配体，DLL3在85%的SCLC细胞表面都有表达，且在正常组织中的表达量极低；与此同时，DLL3是神经内分泌肿瘤的起源限定标志物，这使其成为治疗SCLC的理想靶点，而且适合T细胞衔接器（TCE）类药物的开发。
- **Tarlatamab是一款靶向DLL3的TCE。**Tarlatamab/塔拉妥单抗（AMG757）是由安进研发的一款DLL3xCD3双抗，即靶向DLL3的TCE；Tarlatamab采用了安进的专利技术HLE（half-life extended）BiTE，将两段分别识别DLL3和CD3的抗体scFv片段通过柔性的多肽链相连，并与IgG的Fc片段融合以提升在体内的半衰期。2024年5月，Tarlatamab获得FDA加速批准，用以治疗含铂化疗经治的SCLC患者，成为首款获批治疗SCLC的靶向免疫类药物，同时也是首款在实体瘤中获批的TCE。

图：Tarlatamab结构和MoA示意图

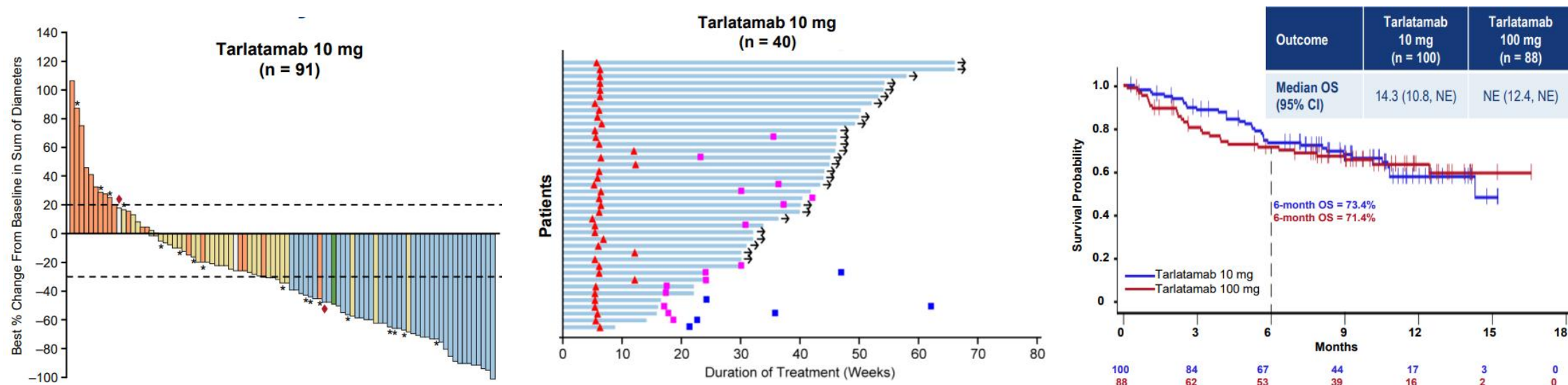


资料来源：安进官网、国信证券经济研究所整理

Tarlatamab治疗后线SCLC患者实现了持久的响应和长期的生存

- DeLLphi-301是一项使用tarlatamab单药治疗三线以上SCLC患者的2期剂量评估及拓展的临床，试验评估了tarlatamab 10mg/100mg两个剂量的有效性和安全性。根据DeLLphi-301的临床数据，10mg剂量组展示出了持续的抗肿瘤活性，以及比100mg剂量组更佳的安全性，被选做后续开发的剂量。
- 经治SCLC患者对于tarlatamab有持续的响应和显著的生存获益。**对于三线以上的SCLC患者，tarlatamab（10mg/100mg）的ORR分别为40%和32%，其中CR分别为1%和8%，DCR分别为70%和62.5%；10mg组的mDOR=9.7 mo，6mo DOR rate=68%，12mo DOR rate=40%。另外，tarlatamab（10mg/100mg）分别取得了4.9/3.9 mo的mPFS，和14.3 / NE mo的mOS，对比后线治疗的历史生存数据有十分显著的提升。

图：DeLLphi-301试验瀑布图、泳道图和OS曲线



资料来源：Amgen官网、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Tarlatamab治疗SCLC的安全性可控

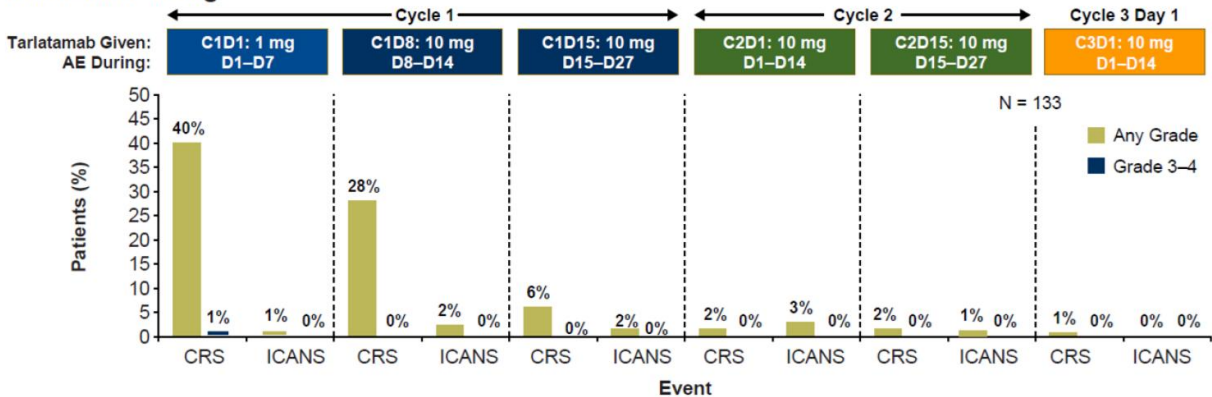
- 在10mg剂量组，Gr ≥3 TEAE的比例为58%，Gr ≥3 TRAE的比例为29%，导致治疗终止的TRAE的比例为4%。在常见的不良反应中，占比最高的是CRS（细胞因子释放综合征）占49%，且主要为1-2级CRS，3级以上CRS发生率很低；CRS大多数发生在第一周期的第一、第二次注射过程中。整体来说，tarlatamab治疗的安全性可控。

图：DeLLphi-301试验安全性数据

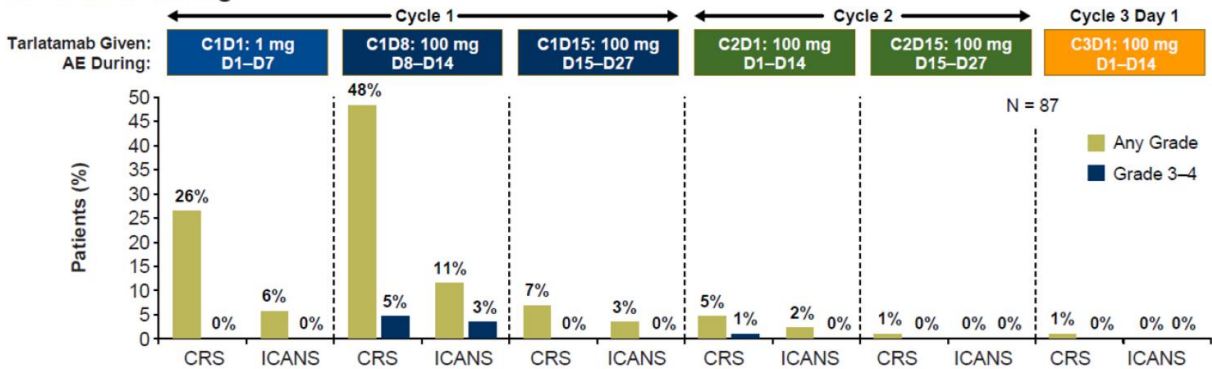
TEAEs, n (%)	Part 1 + 2 Tarlatamab 10 mg (n = 99)	Part 1 Tarlatamab 100 mg (n = 87)	Part 3 Tarlatamab 10 mg (n = 34)
Any grade	96 (97)	87 (100)	34 (100)
≥ Grade 3	57 (58)	56 (64)	22 (65)
Related to tarlatamab, any grade	89 (90)	81 (93)	29 (85)
≥ Grade 3	29 (29)	29 (33)	5 (15)
Fatal	0	0	1 (3) [†]
Leading to dose interruption/reduction	14 (14)	25 (29)	3 (9)
Leading to discontinuation	4 (4)	3 (3)	0

Most Common TEAEs in ≥ 20% of Patients, n (%)	Part 1 + 2 Tarlatamab 10 mg (n = 99)	Part 1 Tarlatamab 100 mg (n = 87)	Part 3 Tarlatamab 10 mg (n = 34)
CRS	49 (49)	53 (61)	19 (56)
Grade 1-2	49 (49)	48 (55)	18 (53)
≥ Grade 3	0	5 (6)	1 (3)
Decreased appetite	25 (25)	38 (44)	13 (38)
Pyrexia	38 (38)	29 (33)	8 (24)
Constipation	28 (28)	22 (25)	8 (24)
Anemia	26 (26)	22 (25)	9 (26)
Asthenia	20 (20)	21 (24)	10 (29)
Dysgeusia	24 (24)	12 (14)	14 (41)
Fatigue	21 (21)	17 (20)	9 (26)

Tarlatamab 10 mg



Tarlatamab 100 mg



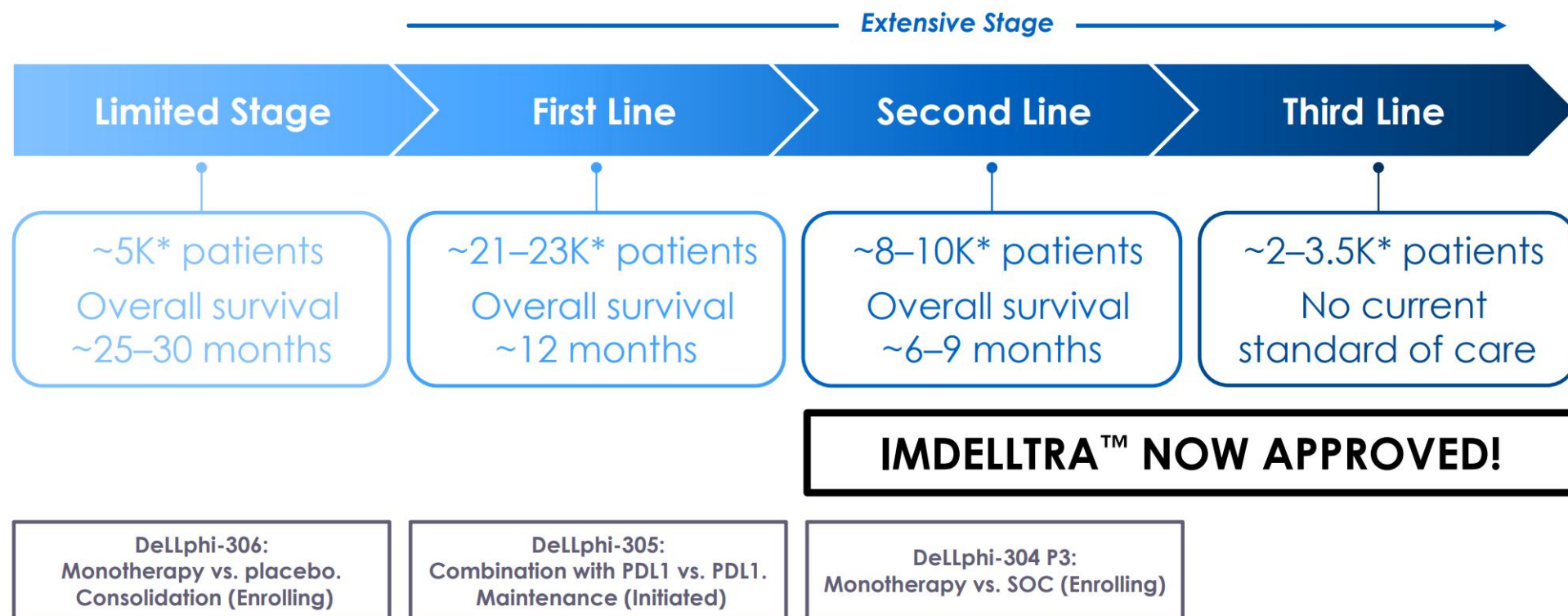
资料来源：Amgen官网、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Tarlatamab临床布局：向ES-SCLC 1L和LS-SCLC推进

- 凭借在DeLLphi-301中对三线以上SCLC患者的优秀数据，tarlatamab在2024年5月16日获FDA加速批准（商品名：Imdelltra），用于治疗SCLC 2L+患者。除此之外，tarlatamab还在ES-SCLC 2L患者中开展了确证性3期临床DeLLphi-304（Tarlatamab vs SOC化疗），在ES-SCLC 1L中开展了联合度伐利尤单抗进行维持治疗的3期随机对照临床DeLLphi-305（Durva+化疗序贯Durva+tarlatamab vs Durva+化疗序贯Durva单药维持），以及在LS-SCLC中开展了单药巩固治疗的3期随机对照临床DeLLphi-306（cCRT序贯tarlatamab vs cCRT序贯安慰剂）。临床试验的推进有望让tarlatamab覆盖更多前线的SCLC患者。

图：Tarlatamab临床布局

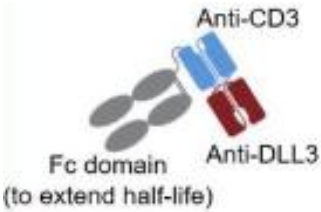
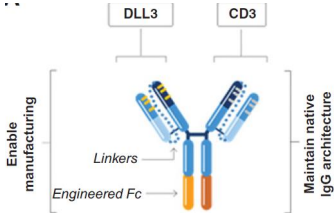
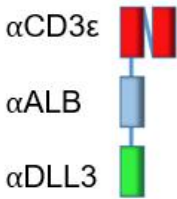
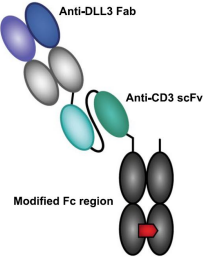
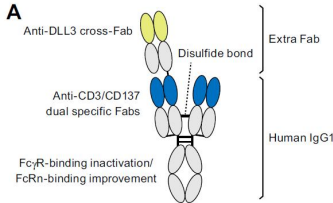
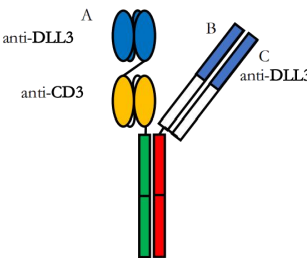


DLL3 TCE竞争格局：不同设计的分子纷纷进入临床阶段

• Tarlatamab在SCLC中取得了成功，其他靶向DLL3的TCE也陆续进入临床阶段：

- 1) **BI-764532**：由勃林格殷格翰与中国生物制药合作开发的DLL3xCD3双抗，采用类IgG的结构设计，目前正在进行小细胞肺癌和神经内分泌瘤的2期临床，并且获得了FDA的快速通道认证（FTD）。
- 2) **HPN328/MK6070**：由Harpoon（后被默沙东收购）研发的一款DLL3xCD3xAlbumin三抗，目前正在进行剂量爬坡和拓展的临床；第一三共和默沙东达成协议引入MK6070在日本的权益。
- 3) **QLS31904**：由齐鲁制药研发的一款DLL3xCD3双抗，由抗DLL3 Fab、抗CD3 scFv和抗体Fc段融合而成，目前正在进行1期剂量爬坡和拓展的临床。
- 4) **R07616789**：由罗氏研发的一款DLL3xCD3x4-1BB三抗，分子设计旨在引入4-1BB提升抗肿瘤活性的同时，通过CD3/4-1BB双重Fab的设计，减少T细胞的系统性激活，目前R07616789正处于1期临床阶段。
- 5) **ZG006**：由泽璟制药研发的一款DLL3/DLL3/CD3三抗产品，采用2：1的设计，结合两个不同表位的DLL3，目前ZG006正处于1期临床阶段。

表：临床阶段的DLL3 TCE横向对比

公司	安进/百济神州	BI/中国生物制药	默沙东/第一三共	齐鲁制药	罗氏	泽璟制药
产品	Tarlatamab	BI-764532	HPN328/MK6070	QLS31904	R07616789	ZG006
设计	DLL3xCD3双抗 HLE BiTE	DLL3xCD3双抗 IgG-like	DLL3xCD3xAlbumin三抗	DLL3xCD3双抗	DLL3xCD3x4-1BB三抗	DLL3xDLL3xCD3三抗
						
海外	加速批准	ph2	ph1/2	无	ph1	无
中国	ph3	ph2	无	ph1	无	ph1/2
FIH	2017. 12	2020. 07	2020. 12	2022. 08	2023. 01	2023. 10

资料来源：药品说明书、各公司官网、国信证券经济研究所整理

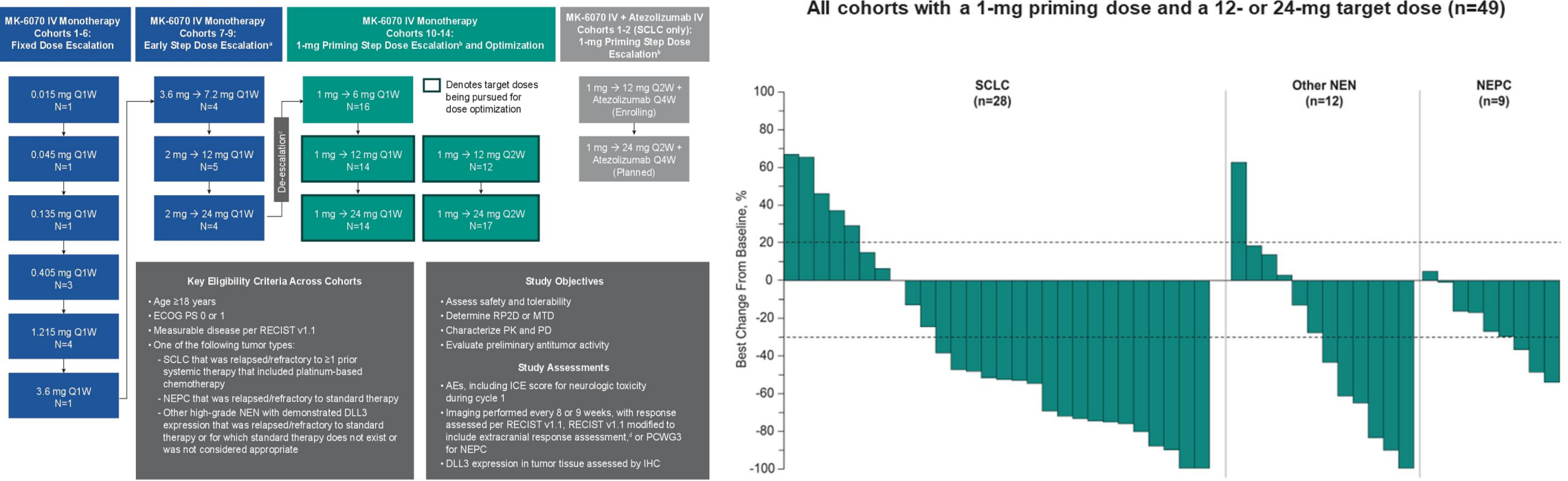
BI-764532：进入2期临床，与中国生物制药共同开发

- **BI-764532**是勃林格殷格翰（BI）研发的一款DLL3xCD3双抗，采用IgG-like的异源二聚体设计，目前正在进行小细胞肺癌和神经内分泌瘤的2期临床，并且获得了FDA的快速通道认证（FTD）。在已经披露的1期剂量爬坡与拓展的临床中，患者采用3种疗程进行治疗：（A）固定剂量Q3W；（B1）固定剂量QW；（B2）导入剂量+固定剂量，起始剂量为0.03ug/kg。
- 截至2022年12月28日，共有90名患者接受BI-764532治疗（A=24，B1=10，B2=56），其中SCLC患者占52%，有69%的患者接受过2L以上治疗，40%的患者接受过PD-1/PD-L1治疗。A组观察到1例DLT（3级认知下降），B2组观察到4例DLT（4级CRS、3级CRS、3级神经系统疾病、2级输注反应），MTD未达到。最常见的TRAE包括（合计/G $\geq$ 3）：CRS（58%/2%）、发热（19%/0%）、淋巴细胞下降（18%/14%）、无力（17%/1%）、味觉障碍（14%/0%）。**在可评估的患者中，SCLC（n=24）和NEC（n=23）的ORR分别为33%和22%。**
- 2024年4月，中国生物制药与BI建立战略合作伙伴关系，共同在中国开发肿瘤管线。此次战略合作涵盖BI多个处于临床阶段的资产，包括3个处于临床开发阶段的资产brigimadlin, zongertinib和BI-764532，以及若干早期临床资产。

HPN328/MK6070：早期临床展现出潜力

- HPN328/MK6070是Harpoon研发的一款DLL3xCD3xAlbumin三抗，2024年3月，默沙东以6.8亿美金的对价完成对Harpoon的收购，得到这一核心资产。MK6070正在进行FIH的剂量爬坡和拓展的ph1/2临床，试验入组了SCLC和其他神经内分泌瘤患者共97人，其中3人在priming dose后出现了DLT（2mg组发生2例3级CRS，1mg组发生1例3级高血尿酸），1mg priming dose被选作剂量优化，在目标剂量组未观察到DLT，MTD未达到。所有患者中，G $\geq$ 3 TRAE=26%，sTRAE=29%，导致死亡的TRAE=2%，导致试验终止的TRAE=4%；CRS发生的比例未63%，3级以上CRS的比例为3%；其中有28名SCLC患者接受1mg-12mg或1mg-24mg MK6070治疗，cORR=39%，DCR=71%。
- 2024年8月，第一三共以1.7亿美金的首付款从默沙东引进MK6070的日本权益。

图：MK6070剂量爬坡和拓展临床设计和瀑布图



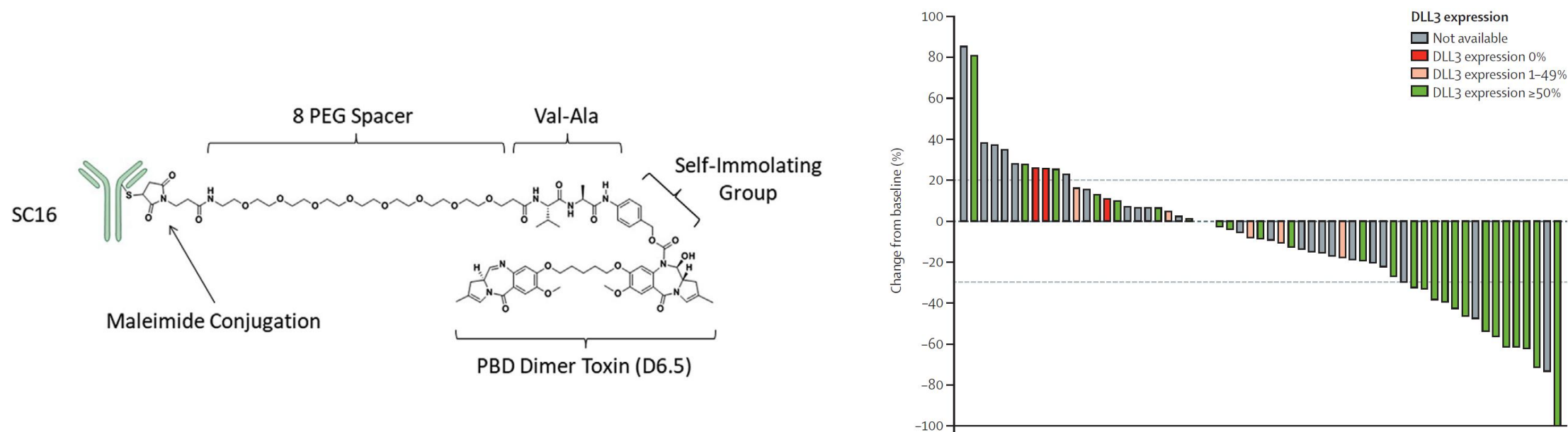
资料来源：ASCO、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

DLL3 ADC回顾：Rova-T早期数据展现潜力，艾伯维高价收购

- **Rovalpituzumab tesirine (Rova-T)** 是Stemcentrx研发的一款DLL3 ADC，采用人源化的IgG1抗DLL3单抗，并通过可裂解的linker与payload pyrrolobenzodiazepine (PBD，一种高毒性的DNA损伤分子) dimer相连，设计DAR值为2。Rova-T采用了含有马来酰亚胺 (maleimide) 的linker，包括8个PEG spacer和组织蛋白酶可裂解的缬氨酸-丙氨酸 (Val-Ala) 双肽。
- Rova-T于2013年首次进入临床，并在1期的剂量递增和拓展的临床中，针对r/r SCLC的患者取得了18%的cORR，并且在DLL3高表达的患者中取得了38%的cORR。所有患者的mDOR=5.6 mo，mPFS=3.1 mo（DLL3高表达患者的mPFS=4.5 mo，低表达患者的mPFS=2.3 mo），mOS=4.6 mo（DLL3高表达患者的mOS=5.8 mo，低表达患者的mOS=2.7 mo）。安全性方面，Rova-T独特的毒性包括血小板减少、浆膜积液，以及皮肤反应，可能是由于PBD在外周脱落导致。
- 基于优秀的早期临床数据，2016年艾伯维以58亿美金首付款+40亿美金里程碑付款的价格收购了Stemcentrx，得到其核心资产Rova-T，并进行后续的开发。

图：Rova-T设计结构以及ph1临床瀑布图



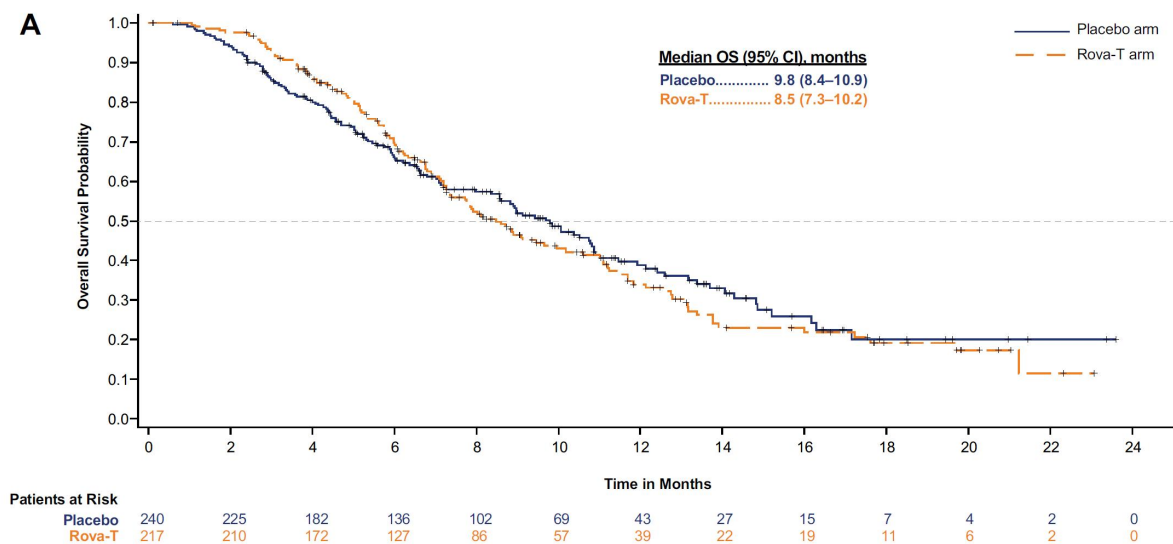
资料来源: Dipesh Uprety, et. al., Journal of Thoracic Oncology Vol.16 No.9:1429-1433; Charles Rudin, et. al., Lancet Oncol 2017;18:42-51、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Rova-T ph2/3数据不佳，随后被放弃开发

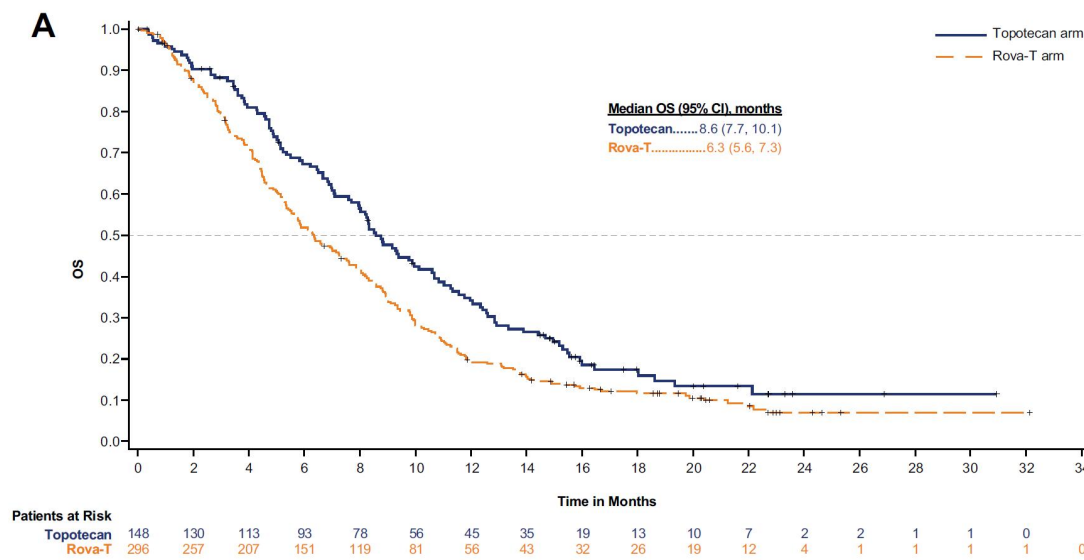
- 随后，Rova-T单药治疗DLL3 3L+高表达SCLC患者的2期临床（TRINITY）结果显示，对于入组的所有患者（n=339）、DLL3高表达患者（DLL3+ $\geq$ 75%，n=238）和DLL3阳性患者（DLL3+ $\geq$ 25%，n=287），Rova-T单药治疗的ORR分别为12.4%/14.3%/13.2%，mOS分别为5.6/5.7/5.8 mo，mPFS分别为3.5/3.8/3.8 mo，mDOR分别为4.0/3.7/3.7 mo，Rova-T仅展现了一般的有效性数据。
- 之后的两项三期试验的失败彻底决定了Rova-T的命运。在MERU研究中，Rova-T作为ES-SCLC 1L含铂双药化疗后的维持治疗，对照安慰剂并未取得生存期的获益：mOS=8.5 vs 9.8 mo，HR=1.07（虽然Rova-T vs 安慰剂取得了mPFS的获益：4.0 vs 1.4 mo，HR=0.48，p<0.001）。在TAHOE研究中，Rova-T作为SCLC 2L的单药治疗，在DLL3高表达的患者中，对照拓扑替康在生存期上处于劣势：mOS=6.3 vs 8.6 mo，HR=1.46（1.17，18.2），且出现了更多的浆膜积液、光敏反应、外周水肿等不良反应。2019年，艾伯维宣布放弃Rova-T的后续开发。

图：MERU试验OS曲线



资料来源：Melissa Johnson et. al., Journal of Thoracic Oncology Vol.16 No.9: 1570-1581、国信证券经济研究所整理

图：TAHOE试验OS曲线



资料来源：Fiona Blackhall et. al., Journal of Thoracic Oncology Vol.16 No.9: 1547-58、国信证券经济研究所整理

- Rova-T的失败可能归因于它的毒性。**1期临床的数据显示，0.4mg/kg的剂量会带来不可接受的毒性反应（包括Q3W和Q6W），包括3级治疗相关的浆膜积液，发生在50%的患者中（3/6）。Rova-T的最大耐受剂量（MTD）为0.4mg/kg Q3W，RP2D为0.3mg/kg Q3W，不良反应限制了Rova-T的剂量提升。而在3期研究中，因不良反应导致的死亡、停药或剂量调整的比例较高，导致Rova-T的治疗周期较短。另一方面，DLL3在肿瘤细胞中的表达量可能是限制DLL3 ADC临床效果的因素之一。

表：MERU试验和TAHOE试验安全性数据

临床	MERU		TAHOE	
分组	Rova-T	安慰剂	Rova-T	拓扑替康
患者数	368	373	287	129
TEAE	93%	82%	95%	97%
G≥3 TEAE	59%	30%	64%	88%
sTEAE	43%	23%	56%	57%
药物相关TEAE	79%	39%		
导致死亡的TEAE	10%	10%	22%	22%
导致停药的TEAE	20%	7%		

资料来源：Melissa Johnson et. al., Journal of Thoracic Oncology Vol.16 No.9: 1570-1581; Fiona Blackhall et. al., Journal of Thoracic Oncology Vol.16 No.9: 1547-58、国信证券经济研究所整理

DLL3 ADC：后来者仍需更多的临床验证

- 新一代的DLL3 ADC均采用拓扑异构酶1抑制剂作为payload，并于2024年开始进入临床。除了宜联/再鼎、复旦张江、百利天恒的分子目前处于临床阶段，恒瑞医药、映恩生物等的产品处于临床前阶段。

表：临床阶段的DLL3 ADC

公司	产品	payload	海外	中国	FIH	临床
宜联生物/再鼎医药	YL212/ZL-1310	拓扑异构酶1抑制剂	ph1	ph1	2024. 01	NCT06179069
复旦张江	FZ-AD005	拓扑异构酶1抑制剂	无	ph1	2024. 05	NCT06424665
百利天恒	BL-M14D1	拓扑异构酶1抑制剂	无	ph1	2024. 08	NCT06505824

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

DLL3 CAR-T：安进暂停，传奇与诺华合作推进

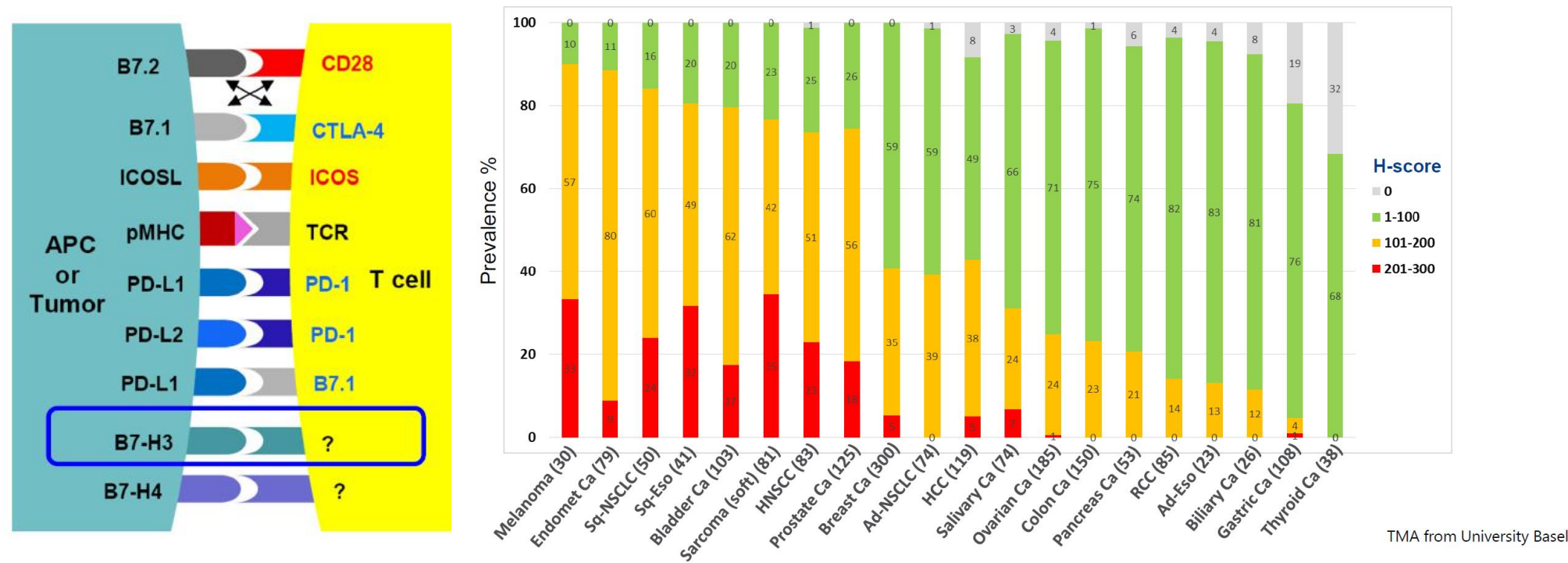
- 全球首个进入临床的DLL3 CAR-T是安进的AMG-119，于2018年进入F1H1临床，并披露了5位患者的临床数据：输注之后，1名患者发生了1级TRAE（癫痫），2名患者发生了2级TRAE（贫血和室上性心动过速），1名患者发生了3级TRAE（肺炎），没有观察到DLT或4/5级TRAE的发生。在可评估的4名患者中，有1例cPR、2例SD和1例PD，mPFS=3.7 mo，mOS=7.4 mo。AMG-119初步展示出可控的安全性和较强的抗肿瘤活性。AMG-119的1期临床目前处于暂停状态，并未入组新的患者。
- 另一款处于临床阶段的DLL3 CAR-T是传奇生物研发的LB2102，2023年完成首例患者入组，目前正在美国进行1期临床试验。2023年11月，传奇生物与诺华达成独家合作协议，以1亿美金的首付款和最高达10.1亿美金的里程碑付款，以及销售提成的价格，将LB2102在全球范围内的开发、制造和商业化权利授予诺华。

- 【 01 】 小细胞肺癌存在高度未被满足的临床需求
- 【 02 】 DLL3 TCE: Tarlatamab临床数据优秀
- 【 03 】 B7-H3 ADC: 领先产品进入关键临床
- 【 04 】 免疫组合疗法仍在探索之中
- 【 05 】 投资建议及风险提示

B7-H3是小细胞肺癌治疗的另一个热门靶点

- B7-H3是一种跨膜免疫调节蛋白，在包括SCLC在内的几种肿瘤类型中过表达。在SCLC患者中，65%的患者为B7-H3过表达，与疾病不良预后有关。B7-H3在正常组织中表达量较低，这为ADC药物提供了一个较好的治疗靶点。

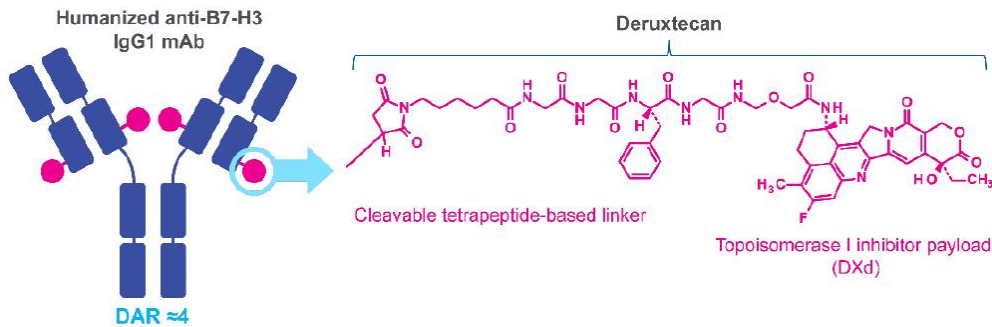
图：B7-H3及其在各瘤种中的表达丰度



I-DXd: 后发先至，率先进入3期临床

- Ifinatamab deruxtecan (I-DXd/DS-7300/MK-2400) 是第一三共研发的一款B7-H3 ADC，采用人源化IgG1抗B7-H3单抗，以及DXd作为payload，DAR值约为4。I-DXd在2019年底进入临床，探索了SCLC、NSCLC、HNSCC、CRC、PDAC等适应症，在SCLC 2L适应症中已经进入了3期临床（IDeate-Lung02）：I-DXd单药对照研究者选择的化疗；如3期临床成功，则有望成为全球首个获批上市的B7-H3 ADC。
- 2023年10月，第一三共和默沙东达成协议，以40亿美元首付，以及后续24个月内支付15亿美元，以及最高可达165亿美元的销售里程碑的价格，将HER3-DXd、I-DXd和R-DXd等3个ADC产品的全球（除日本）权益授予默沙东。

图：I-DXd结构示意图



资料来源：第一三共官网、国信证券经济研究所整理

表：I-DXd临床试验

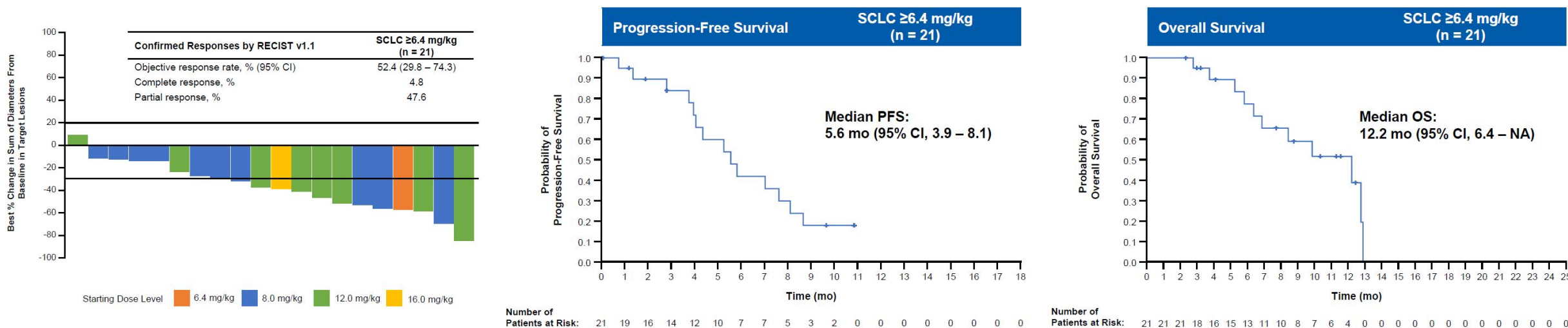
适应症	治疗方案	地区	进度	入组人数	NCT#	首例患者入组	完成患者入组	首要临床终点读出	试验完成	试验代号
SCLC 2L	单药	全球	ph3	468	NCT06203210	2024/05/21		2027/04/30	2029/02/22	IDeate-Lung02
SCLC 2L	单药	全球	ph2	187	NCT05280470	2022/03/09	2024/06/21	2025/01/31	2025/04/17	IDeate-Lung01
实体瘤	单药	美国	ph2	260	NCT06330064	2024/04/10		2026/12/01	2028/07/01	
ES-SCLC 1L	+Atezo±卡铂		ph1b/2	149	NCT06362252	2024/06/17		2026/11/30	2026/12/30	IDeate-Lung03
实体瘤	单药	美/日	ph1/2	250	NCT04145622	2019/11/03		2024/12/01	2027/03/01	IDeate-Pantumor01

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

I-DXd在后线SCLC患者中展现出有效性

- 在一项I-DXd的ph1/2剂量爬坡和拓展的临床中，在剂量爬坡阶段中，共入组了22名SCLC患者，接受3.2~16.0mg/kg Q3W I-DXd治疗，I-DXd的最小有效剂量为4.8mg/kg，而12.0mg/kg的剂量被选择进行剂量拓展。这22名患者基线中位治疗线数为2线，其中100%的患者接受过含铂化疗，81.8%的患者接受过免疫治疗，22.7%的患者接受过紫杉类治疗，22.7%的患者接受过伊立替康或拓扑替康治疗。
- 试验对于接受 ≥ 6.4 mg/kg I-DXd治疗的患者进行了有效性分析（n=21），在mFU=11.7 mo时，cORR=52.4%（11/21），其中CR=4.8%（1/21），mDOR=5.9 mo，几乎所有患者接受治疗后都出现了肿瘤缩小；患者的mPFS=5.6 mo，mOS=12.2 mo。I-DXd在后线SCLC患者中展现出有效性。回顾性分析表明，患者的B7-H3表达量与I-DXd的有效性没有明确的相关性。
- 安全性方面，患者的mDOT=3.9 mo，中位治疗cycle数为6.5。Gr ≥ 3 TEAE比例为36.4%，导致停药的TEAE比例为22.7%，导致死亡的TEAE比例为4.5%（1名患者因治疗相关的5级COVID-19肺炎）。共有3名患者（13.6%）出现ILD/肺炎事件，其中1名被判定为药物相关（2级，8.0mg/kg）。常见的不良反应包括恶心、乏力、贫血、呕吐、食欲下降等。

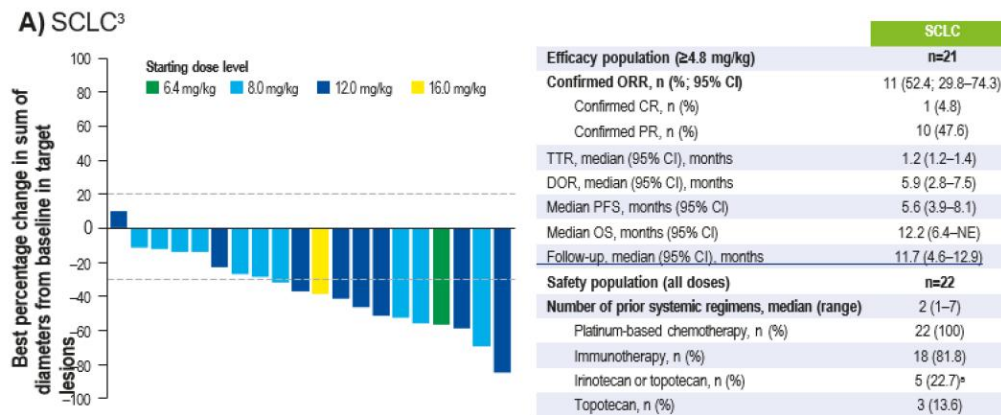
图：ph1/2试验有效性数据



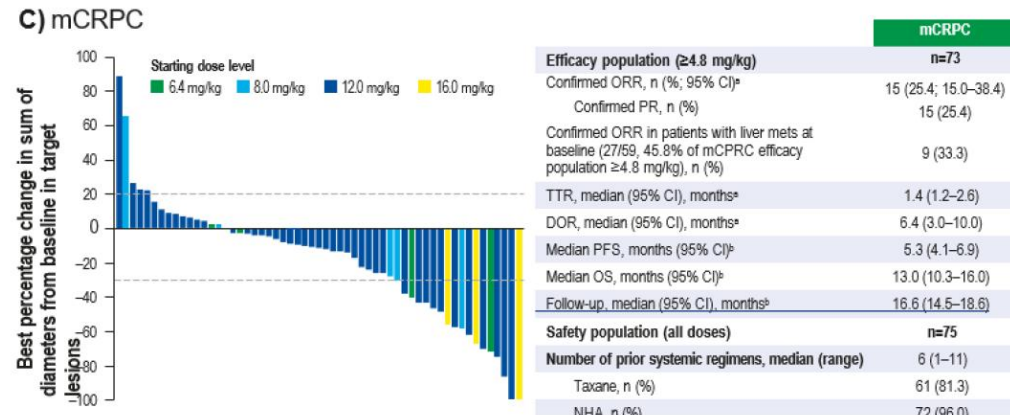
I-DXd具备成为可覆盖多瘤种的ADC的潜力

- I-DXd在2023年WCLC年会上更新了多瘤种的有效性数据，除了SCLC，I-DXd在ESCC、mCRPC和sqNSCLC中均体现出初步的有效性。安全性方面，共有5.7%的患者（10/174）出现药物相关的ILD，在其中5名患者中导致了治疗终止；8名患者为1-2级ILD，1名患者为4级ILD（12kg/mg），1名患者为5级ILD（16mg/kg）。

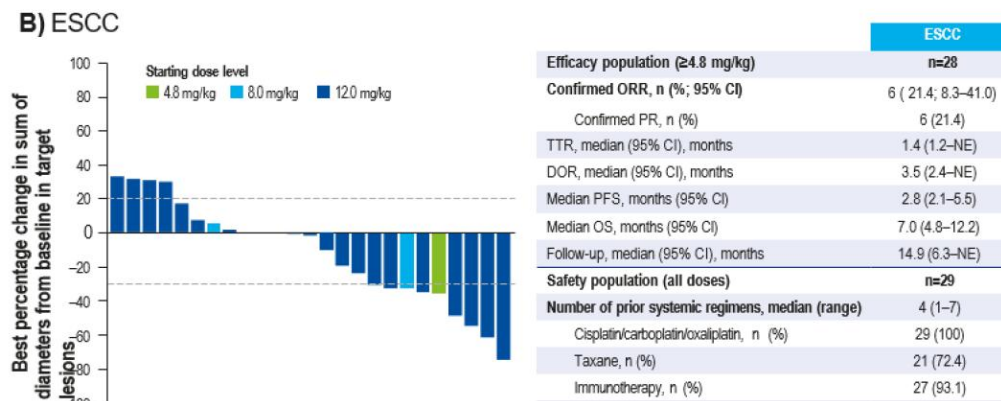
图：I-DXd在多瘤种中的有效性数据



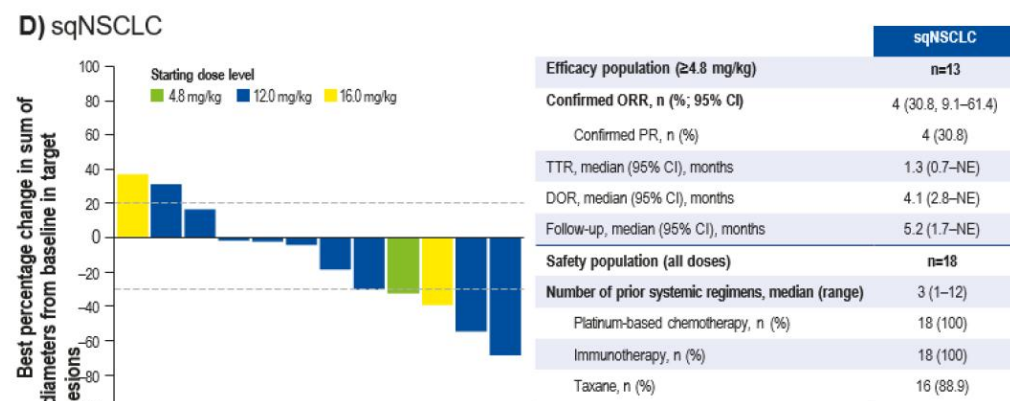
*One patient received both.
Change from baseline in target lesions was assessed per RECIST v1.1. All 21 patients were evaluable at baseline, but one did not have any post-baseline tumor assessments, and so was not included in the waterfall plot.



*The ORR is calculated based on 59 patients who received ≥1 dose ≥4.8 mg/kg, had measurable disease at baseline, ≥2 postbaseline scans, and/or discontinued treatment for any reason at data cutoff. *n=73, including patients with bone metastases who were not evaluable for ORR.
Change from baseline in target lesions was assessed per RECIST v1.1. Two patients did not have any post-baseline tumor assessments and were not included in the waterfall plot.



Change from baseline in target lesions was assessed per RECIST v1.1. Of 28 patients with measurable disease at baseline, three did not have post-baseline tumor assessments, and so were not included in the waterfall plot.



Change from baseline in target lesions was assessed per RECIST v1.1. One patient did not have any post-baseline tumor assessments and was not included in waterfall plot. Since enrollment in the sqNSCLC cohort is ongoing, analyses of PFS and OS in this cohort are not yet mature.

HS-20093：快速进入3期临床，翰森/GSK合作进行全球开发



- HS-20093是翰森制药研发的一款B7-H3 ADC（payload是依喜替康类似物/HS-9265），DAR=4。HS-20093于2021年底进入临床，2024年中快速启动了治疗ES-SCLC 2L的3期临床（单药 vs 拓扑替康），有望成为首个获批上市的国产B7-H3 ADC。
- 2023年12月，翰森制药与GSK达成协议，以1.85亿美元首付款、最多15.25亿美元里程碑付款和销售提成的代价，将HS-20093大中华区之外的权益授权给GSK。

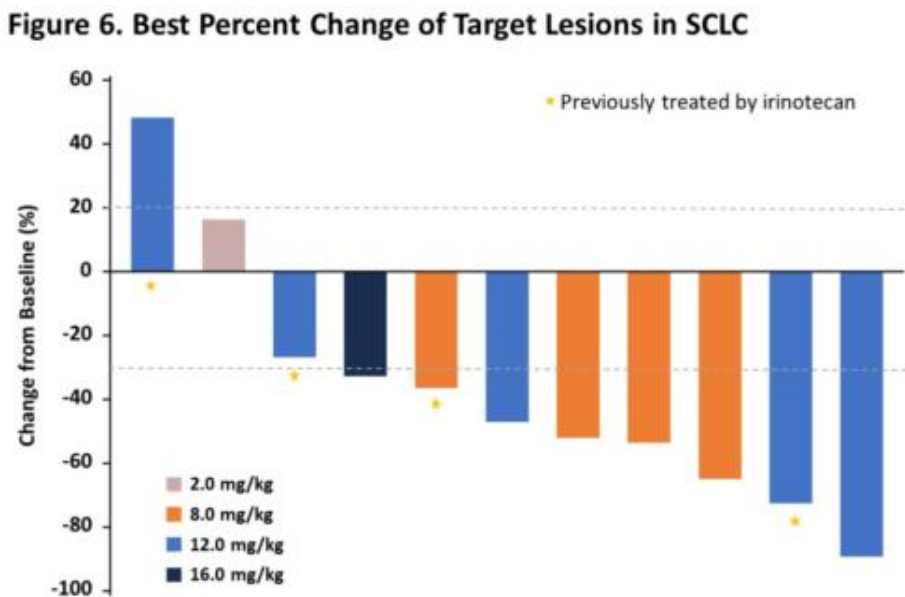
表：HS-20093临床试验

适应症	治疗方案	地区	进度	入组人数	NCT	CTR	首次公示日期	首例患者入组	首要临床终点读出	预计试验完成	试验代号
SCLC 2L	单药	中国	ph3	460	NCT06498479	CTR20242440	2024/07/12	2024/07/15	2026/09/30	2027/05/31	ARTEMIS-008
后线软组织肉瘤	单药	中国	ph2	170	NCT05830123	CTR20230946	2023/03/28	2023/06/08	2025/12/31	2027/12/31	ARTEMIS-002
HNSCC 后线	单药	中国	ph2	170	NCT06007729	CTR20232569	2023/08/22	2023/12/18	2025/12/12	2027/12/12	ARTEMIS-006
mCRPC 后线	单药	中国	ph2	120	NCT06001255	CTR20232508	2023/08/21	2024/01/18	2024/12/31	2025/12/31	ARTEMIS-003
EC 后线	单药	中国	ph2	220	NCT06112704	CTR20233477	2023/11/01	2024/02/06	2026/07/31	2026/12/31	ARTEMIS-005
一线实体瘤	+阿得贝利单抗/ 西妥昔单抗/恩杂 鲁胺±化疗	中国	ph1	610	NCT06332170	CTR20240915	2024/03/18	2024/04/26	2026/05/30	2028/05/30	
实体瘤	单药	中国	ph1	177	NCT05276609	CTR20212880	2021/11/10	2021/11/28	2023/12/31	2023/12/31	ARTEMIS-001

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

- 在 一 项 剂 量 爬 坡 和 拓 展 的 1 期 临 床 （ARTEMIS-001） 中 ， 剂 量 爬 坡 阶 段 入 组 了 53 名 患 者 ， 接 受 1.0~16.0mg/kg HS-20093 治 疗 ， 在 12.0 mg/kg 组 出 现 1 例 DLT ， 16.0 mg/kg 组 出 现 2 例 DLT ， MTD 为 12.0 mg/kg 。 在 可 评 估 的 50 名 患 者 中 ， ORR=30.0% ， DCR=86.0% ， mPFS=5.4 mo ； 其 中 SCLC 患 者 （n=11） 的 ORR=63.6% ， DCR=81.8% ， mPFS=4.7 mo ， 且 在 喜 树 碱 衍 生 物 治 疗 进 展 的 患 者 中 仍 表 现 出 抗 肿 瘤 活 性 。
- 在 剂 量 拓 展 阶 段 ， 试 验 入 组 了 56 名 经 治 的 ES-SCLC 患 者 。 患 者 接 受 HS-20093 单 药 治 疗 ， 8.0mg/kg （n=31） 或 10.0mg/kg （n=21） ； 基 线 中 位 治 疗 线 数 为 2.0 （1-6） ， 所 有 患 者 都 接 受 过 含 铂 化 疗 ， 73.2% 的 患 者 接 受 过 免 疫 治 疗 。 在 8.0mg/kg 和 10.0mg/kg 剂 量 组 中 ， ORR 分 别 为 58.1% 和 57.1% ， DCR 分 别 为 80.6% 和 95.2% ， mDOR 分 别 为 4.3 个 月 和 NA ， mPFS 分 别 为 5.6 个 月 和 NA 。

图：ARTEMIS-001 剂量爬坡阶段数据（SCLC 患者）



资料来源：ASCO、国信证券经济研究所整理

图：ARTEMIS-001 剂量拓展阶段数据

	8.0 mg/kg Q3W (n=31)	10.0 mg/kg Q3W (n=21)
ORR, n (%), (95% CI)	18 (58.1%)* (39.1, 75.5)	12 (57.1%)# (34.0, 78.2)
DCR, n (%), (95% CI)	25 (80.6%) (62.5, 92.5)	20 (95.2%) (76.2, 99.9)
Median DOR, month, (95% CI)	4.3 (3.3, NA)	NA (3.1, NA)
Median PFS, month, (95% CI)	5.6 (3.4, NA)	NA (4.4, NA)
Median follow-up time, month, (95% CI)	4.8 (3.6, 5.6)	4.9 (4.1, 5.6)

*Fifteen pts were confirmed PRs, 3 pts are awaiting confirmation.

#Ten pts were confirmed PRs, 2 pts are awaiting confirmation. ORR: objective response rate, DCR: disease control rate, DOR: duration of response; PFS: progression free survival, CI: confidence interval, PR: partial response.

资料来源：ASCO、国信证券经济研究所整理

Vobra Duo: mCRPC适应症毒性引起关注，研发下一代ADC



- Vobramitamab duocarmazine (Vobra Duo/MGC-018) 是MacroGenics研发的一款B7-H3 ADC，采用duocarmycin（一种造成DNA损伤的小分子）作为payload，DAR值约为2.7。Vobra Duo在2018年底进入临床阶段，在mCRPC适应症中已经推进到2期临床。
- 在mCRPC的ph2临床（TAMARACK）中，接受过一线雄激素受体靶向药物（ARAT）治疗的患者接受2.0或2.7mg/kg Q4W的vobra duo治疗，2024年5月披露的中期分析数据显示，2.0mg/kg组（n=82）和2.7mg/kg组（n=71）的PSA响应率分别为43.9%和36.6%，而两组的cORR分别为17.8%（n=45）和25.0%（n=32）。安全性方面，试验共出现5例TEAE相关的死亡（n=176），其中1例发生在2.0mg/kg组（5级急性心肌梗死，研究者判断与试验药物无关），2.7mg/kg组发生了1例5级心脏停搏导致的死亡（研究者判断与试验药物无关）和2例5级肺炎，并有1例3级胸腔水肿导致了死亡。G≥3 TEAE以及SAE的比例分别为52.8%和31.3%，导致用药终止和死亡的TAEA分别为13.1%和2.8%。由于vobra duo安全性数据引起了市场关注，引起死亡的事件也在进一步调查中。
- MacroGenics管线中有一款新一代的B7-H3 ADC（MGC-026）目前正处于1期剂量爬坡试验入组过程中，MGC-026采用了Synaffix的定点偶联技术以及拓扑异构酶1抑制剂作为payload。

图：Vobra Duo临床布局

Program (Target)	Potential Indication(s)	Modality/ Platform	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Partner / Sponsor
Vobramitamab Duocarmazine (B7-H3)	mCRPC TAMARACK Study	ADC					
	NSCLC, SCLC, Melanoma, SCCHN, Anal Cancer	ADC	Initiation planned mid-2024				
	Multiple Solid Tumors (+lorigerlimab)	ADC + DART®					

资料来源：MacroGenics官网、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

- 除了已经进入临床3期的I-DXd和HS-20093，还有多款B7-H3 ADC进入到早期临床阶段，包括宜联生物的YL201、迈威生物的7MW3711、映恩生物的DB-1311、信达生物的IBI129和百济神州的BGB-C354，在研的B7-H3 ADC的payload以TOP01i为主。值得注意的是，信达生物的B7-H3xEGFR双抗ADC IBI3001也已进入临床。

表：B7-H3 ADC全球研发格局

公司	产品	payload	海外	中国	FIH	适应症
第一三共/默沙东	DS-7300/I-DXd	DXd	ph3	ph3	2019. 11	SCLC（ph3），NSCLC、HNSCC等（ph2）
翰森制药/GSK	HS-20093	TOPO1i	无	ph3	2021. 11	SCLC（ph3），食管癌、HNSCC、mCRPC等（ph2）
MacroGenics	MGC-018/Vobra Duo	duocarmycin	ph2/3	无	2018. 11	mCRPC（ph2），NSCLC、SCLC等（ph1）
宜联生物	YL201	TOPO1i	ph1	ph2	2022. 10	SCLC、NSCLC、mCRPC等（ph2）
迈威生物	7MW3711	TOPO1i	无	ph1/2	2023. 08	实体瘤
映恩生物/BioNTech	DB-1311	TOPO1i	ph1/2	ph1/2	2023. 09	实体瘤
明慧医药	MHB088C	TOPO1i	ph1/2	ph1/2	2023E	实体瘤
MacroGenics	MGC-026	TOPO1i	ph1	无	2024. 03	实体瘤
信达生物	IBI129		ph1/2	ph1/2	2024. 03	实体瘤
信达生物	IBI3001*		ph1/2	无	2024. 05	实体瘤
百济神州	BGB-C354	TOPO1i	ph1	ph1	2024. 06	实体瘤
英诺湖医药	ILB-3101	Eribulin	ph1/2	ph1/2	2024E	实体瘤

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理。*IBI3001是B7-H3/EGFR双抗ADC。

- 【 01 】 小细胞肺癌存在高度未被满足的临床需求
- 【 02 】 DLL3 TCE: Tarlatamab临床数据优秀
- 【 03 】 B7-H3 ADC: 领先产品进入关键临床
- 【 04 】 免疫组合疗法仍在探索之中
- 【 05 】 投资建议及风险提示

- JS004/Tifcemalimab是君实生物开发的BTLA单抗，JS004联合特瑞普利单抗开展了多项适应症的临床试验，其中在一项临床中，共纳入43例既往治疗失败的难治性ES-SCLC患者，其中15例（34.9%）患者既往接受过免疫治疗，19例（44.2%）患者既往接受过至少2线系统性治疗。在40例可评估的患者中，JS004联合特瑞普利单抗取得了27.5%的ORR，6.9个月的mDOR，2.8个月的mPFS和14.9个月的mOS；在20名可评估的IO初治患者中，取得了40.0%的ORR，6.9个月的mDOR，5.5个月的mPFS和9.4个月的mOS。
- 在2024年ASCO年会上，君实生物还披露了JS004+特瑞普利单抗+化疗在ES-SCLC 1L中的初步临床数据，在可评估的43名患者中，ORR=86.0%，mDOR=4.3 mo，mPFS=5.4 mo，mOS=NE。

图：JS004联合特瑞普利单抗治疗经治ES-SCLC患者的临床数据

Table 4. Antitumor activity		
Antitumor activity	Patients (n=43)	IO naïve (n=23)
Evaluable subjects (EAS)	40	20
Best overall response, n (%)		
Complete response	0	0
Partial response	11 (27.5)	8 (40.0)
Stable disease	11 (27.5)	6 (30.0)
Progressive disease	18 (45.0)	6 (30.0)
ORR (CR+PR), n (% , 95% CI)	11 (27.5, 5.3-27.9)	8 (40.0, 19.1-63.9)
DCR (CR+PR+SD), n (% , 95% CI)	22 (55.0, 31.2-62.3)	14 (70.0, 45.7-88.1)
Median DoR, months (95% CI)	6.9 (1.4-6.9)	6.9 (1.4-6.9)
Median TTR, months (95% CI)	2.7 (1.3-4.0)	2.7 (1.3-4.0)
Median PFS, months (95% CI)	2.8 (1.4-5.5)	5.5 (1.4-6.4)
Median OS, months (95% CI)	14.9 (8.8-16.0)	9.4 (8.8-16.0)
12-month OS rate, % (95% CI)	51.7 (20.7-75.9)	47.3 (14.3-75.0)

Figure 2. Maximum tumor reduction in IO naïve patients (EAS=20)

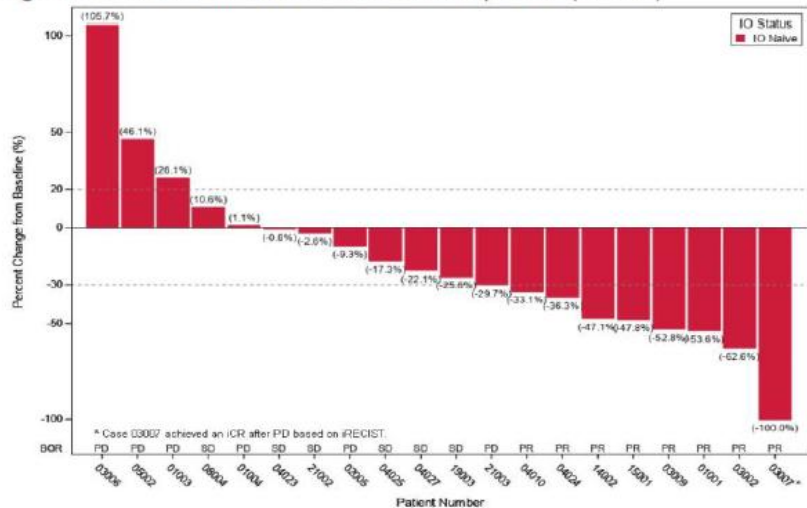
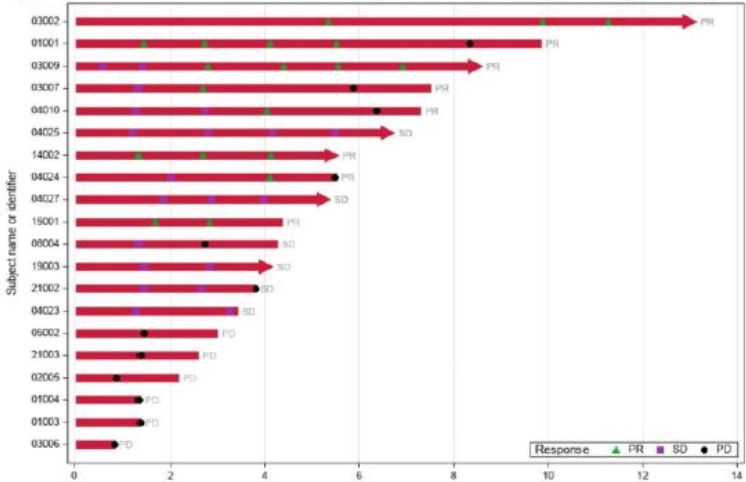


Figure 4. Duration of treatment and response in IO naïve patients (EAS=20)



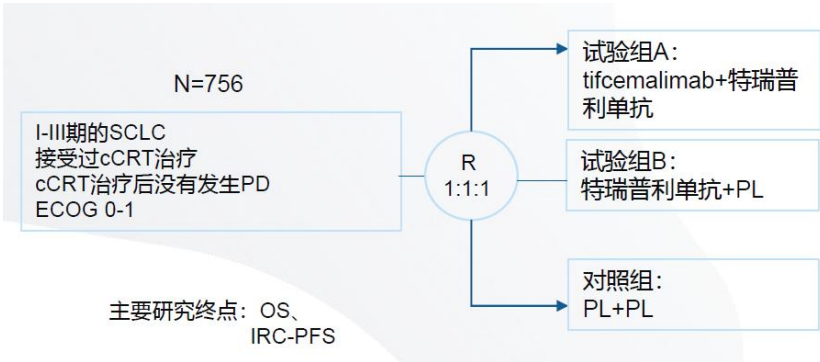
资料来源：ASCO、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

BTLA：JS004已在LS-SCLC中开启全球多中心3期临床

- JS004目前已经启动两项注册性临床试验：1）联合特瑞普利单抗治疗LS-SCLC（cCRT后的巩固治疗）的全球MRCT；2）联合特瑞普利单抗治疗r/r cHL的中国3期临床。除此之外，JS004在ES-SCLC、NSCLC、HNSCC等瘤种中也有探索性的临床正在进行中。

图：JS004联合特瑞普利单抗治疗LS-SCLC临床设计



资料来源：君实生物官网、国信证券经济研究所整理

表：JS004临床试验

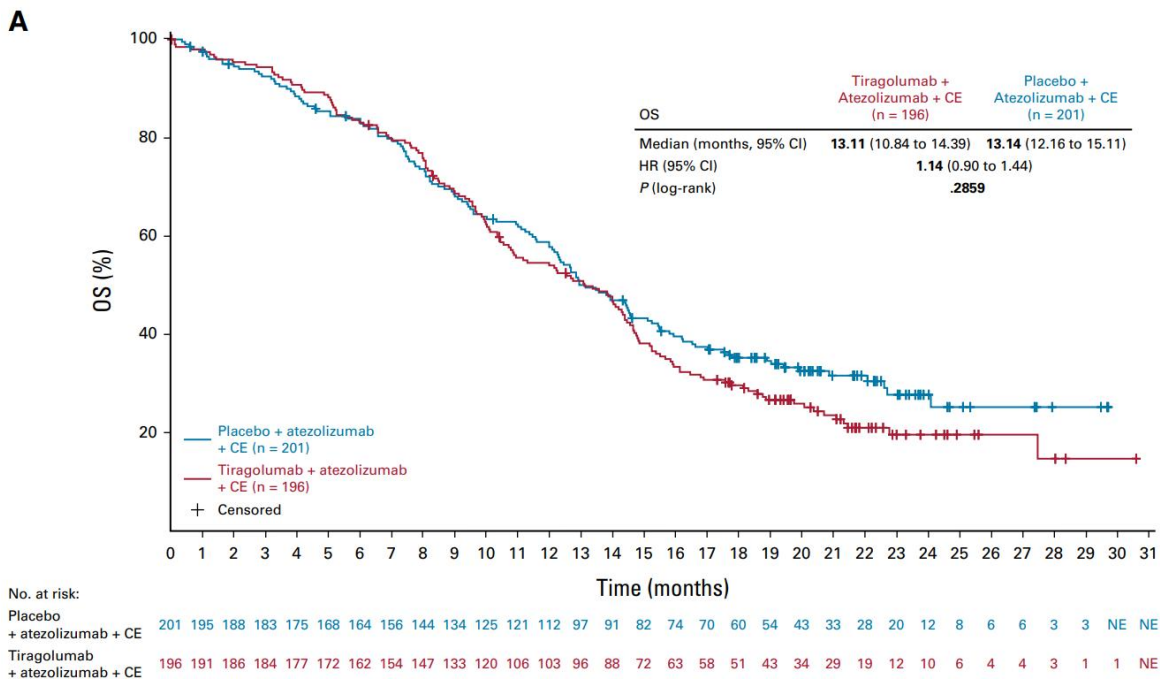
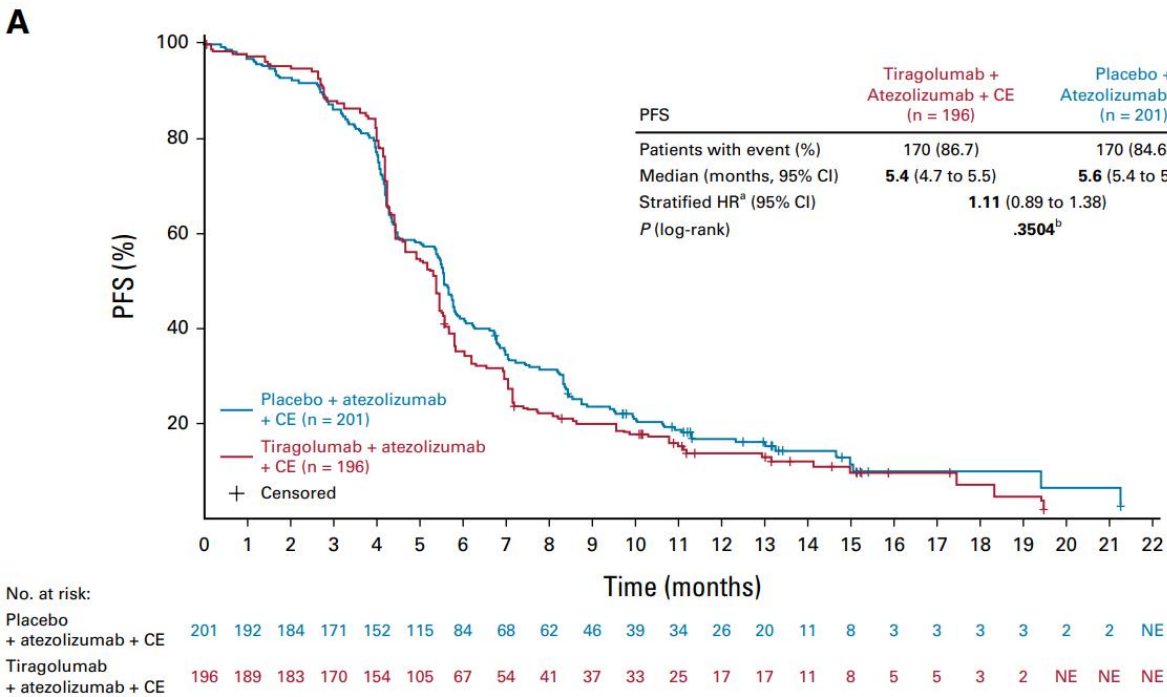
适应症	治疗方案	地区	进度	入组人数	NCT	CTR	首次公示日期	首例患者入组	首要临床终点读出	预计试验完成
LS-SCLC	+特瑞普利单抗	全球	ph3	756	NCT06095583	CTR20233182	2023/10/13	2023/11/15	2027/07/31	2029/07/31
r/r cHL	+特瑞普利单抗	中国	ph3	185	NCT06170489	CTR20234002	2023/12/12	2023/12/19	2025/05/31	2027/09/30
NSCLC/SCLC	+特瑞普利单抗±化疗	中国	ph1/2	240	NCT05664971	CTR20222776	2022/10/25	2023/02/09	2024/09/18	2024/11/17
肺癌	+特瑞普利单抗	中国	ph1/2	66	NCT05000684	CTR20211998	2021/08/11	2021/08/27	2023/08/30	2024/08/30
HNSCC	±特瑞普利单抗	中国	ph1/2	149	NCT04929080	CTR20210976	2021/05/13	2021/05/11	2023/03/06	2023/03/6
实体瘤	+特瑞普利单抗	中国	ph1	156	NCT04773951	CTR20210103	2021/01/26	2021/04/12	2024/02/29	2024/08/31
实体瘤	+特瑞普利单抗	中国	ph1	198	NCT05427396	CTR20220900	2022/04/20	2022/08/09	2024/08/31	2025/08/31
淋巴瘤	单药	中国	ph1	145	NCT04477772	CTR20201153	2020/06/12	2020/07/17	2024/03/14	2024/03/14
实体瘤	单药	中国	ph1	200	NCT04278859	CTR20200202	2020/02/14	2020/04/28	2022/07/01	2022/07/01
实体瘤/淋巴瘤	±特瑞普利单抗	美国	ph1	499	NCT04137900		2019/10/24	2019/10/30	2026/03/01	2026/03/01

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

TIGIT: Tiragolumab在小细胞肺癌中再次失败

- Tiragolumab是罗氏开发的一款PD-L1单抗，在一线治疗ES-SCLC的3期临床（SKYSCRAPER-02）中，患者接受Tiragolumab vs 安慰剂+阿替利珠单抗+化疗序贯Tiragolumab vs 安慰剂+阿替利珠单抗维持治疗。试验结果显示，Tiragolumab vs 安慰剂组的mPFS=5.4 vs 5.6 mo, HR=1.11, p=0.3504; mOS=13.11 vs 13.14 mo, HR=1.14, p=0.2859。在阿替利珠单抗+化疗的基础上增加Tiragolumab并未带来患者获益的提升。值得注意的是，在CASPIAN试验中，度伐利尤单抗+替西木单抗（CTLA-4单抗）+化疗 vs 化疗也未取得显著的生存期优势（mOS=10.4 vs 10.5 mo, HR=0.82），虽然免疫治疗使得部分患者获得了更为持久的获益（体现在OS曲线更长的拖尾），但是IO+IO的组合在ES-SCLC 1L患者中的临床获益仍有待验证。

图：SKYSCRAPER-02试验PFS、OS曲线



资料来源: Charles Rudin et. al., J Clin Oncol 42:324-335、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

在研药物数据对比：均体现出对比现有疗法优效的潜力

表：后线SCLC主要在研产品临床数据对比

公司	安进		第一三共	翰森制药		君实生物	
产品	Tarlatabab		I-DXd	HS-20093		JS004+特瑞普利单抗	
靶点/形态	DLL3xCD3双抗		B7-H3 ADC	B7-H3 ADC		BTLA单抗+PD1单抗	
临床	DeLLphi-301		DS7300-A-J101	ARTEMIS-001		NCT05000684	
阶段	ph2		ph1	ph1		ph1/2	
患者基线							
入组人数	220		22	56		43	
年龄			61			60	
中位治疗线数	≥2		2（1-7）	2（1-6）		1（≥2：44.2%）	
含铂化疗			100.0%	100.0%			
免疫治疗			81.8%	73.2%		46.5%	
紫杉醇			22.7%				
伊利替康/拓扑替康			22.7%				
有效性数据							
	10mg	100mg	≥6.4mg/kg	8mg/kg	10mg/kg		IO初治
入组人数	100	88	21	31	21	40	20
mFU (mo)	10.6		11.7	4.8	4.9		
cORR	40.0%	31.8%	52.4%	48.4%	47.6%	27.5%	40.0%
uORR				58.1%	57.1%		
DCR	70.0%	62.5%	88%			55.0%	70.0%
mDOR	NR	NR	5.9	4.3	NA	6.9	6.9
mPFS (mo)	4.9	3.9	5.6	5.6	NA	2.8	5.5
mOS (mo)	14.3	NR	12.2			14.9	9.4
数据来源	ESMO 2023		WCLC 2023	ASCO 2024		ASCO 2023	

资料来源：各学术会议、国信证券经济研究所整理

- 【 01 】 小细胞肺癌存在高度未被满足的临床需求
- 【 02 】 DLL3 TCE：Tarlatamab临床数据优秀
- 【 03 】 B7-H3 ADC：领先产品进入关键临床
- 【 04 】 免疫组合疗法仍在探索之中
- 【 05 】 投资建议及风险提示

总结：SCLC不同靶点及MoA产品主要竞争格局（上市公司）

新药物形态

TCE

ADC

新靶点

Zelgen 泽璟制药



DLL3



B7-H3



Innovent
信达生物制药



- **泽璟制药：多个创新药产品进入商业化阶段。**泽璟制药是一家拥有差异化的竞争优势和全球领先的产品管线的创新药公司，专注于肿瘤、出血及血液疾病、免疫炎症性疾病等治疗领域。公司的首款产品多纳非尼在2021年获批用于肝细胞癌的治疗，且在2022年拓展甲状腺分化癌适应症；随着多纳非尼的销售放量，公司2023年实现营收3.86亿元（+27.8%）。2024年1月，公司的重组人凝血酶获批上市（商品名：泽普凝），用于外科手术中的局部止血。公司已就重组人凝血酶的独家市场推广权与远大生命科学达成合作协议，有望借助合作伙伴在止血领域成熟的商业化团队，快速实现凝血酶的商业化价值。
- **杰克替尼：差异化布局肿瘤适应症。**杰克替尼（吉卡昔替尼）是公司自主研发的一款JAK抑制剂，治疗中、高危骨髓纤维化适应症的上市申请正在审评中；骨髓纤维化目前仅有芦可替尼一款进口靶向药获批上市，存在未被满足的临床需求，杰克替尼凭借优秀的临床数据，有望成为首个获批此适应症的国产JAK抑制剂。自免适应症方面，斑秃、特应性皮炎、强制性脊柱炎等适应症均处于3期临床阶段。
- **早期差异化管线具备全球竞争力。**泽璟制药美国子公司Gensun的早期研发管线中有丰富的双抗/多抗产品。ZG006是公司自主开发的一款DLL3/DLL3/CD3三表位双靶点抗体产品，采用独特的2：1设计，结合两个不同表位的DLL3，表现出对DLL3较强的亲和力。同靶点产品Tarlataamab（安进/百济神州）凭借优秀的临床数据，成为首个获FDA批准治疗实体瘤的TCE。ZG006目前正处于1期剂量爬坡与拓展的临床中，有望在下半年读出初步的临床数据。ZG005是一款PD-1/TIGIT双抗，目前正处于p1/2临床阶段。在今年ASCO披露的数据中，ZG005在晚期宫颈癌中体现出了初步的有效性和安全性。除此之外，ZGGS18（VEGFxTGFbeta双抗融合蛋白）、ZG2001（SOS1抑制剂）等均已进入到临床阶段。

Zelgen 泽璟制药

● 中国 ● 美国

差异化竞争优势的产品管线（1/2）

新药	适应症	药物作用靶点	临床前	IND	临床试验			NDA/ BLA	上市
					I期	II期	III期		
甲苯磺酸 多纳非尼片	晚期肝细胞癌、碘难治性分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）	Raf、MEK、ERK； VEGFR、PDGFR， PD-1、PD-L1							
	肝癌辅助治疗								
	与抗体类肿瘤免疫治疗药物联合								
重组人凝血酶	止血	Thrombin							
盐酸 杰克替尼片	骨髓纤维化	JAK							
	芦可替尼不耐受的骨髓纤维化								
	芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化								
	重症斑秃								
	中重度特应性皮炎								
	强直性脊柱炎								
	中重度斑块状银屑病								
	特发性肺纤维化								
	重症斑秃								
	骨髓纤维化								
注射用重组人 促甲状腺激素	甲状腺癌辅助诊断	TSH							
	甲状腺癌辅助治疗								
盐酸杰克替尼 乳膏	轻中度斑秃	JAK							
	轻中度特应性皮炎								
	12岁及以上青少年和成人非节段型白癜风								

资料来源：泽璟制药投资者交流材料、国信证券经济研究所整理

Zelgen 泽璟制药

● 中国 ● 美国

差异化竞争优势的产品管线（2/2）

新药	适应症	药物作用靶点	临床前	IND	临床试验			NDA/ BLA	上市
					I期	II期	III期		
ZG19018片	KRAS G12C突变的晚期实体瘤	KRAS G12C突变							
	KRAS G12C突变的晚期实体瘤								
ZG005粉针剂	晚期实体瘤	PD-1/TIGIT							
	多项联合用药治疗实体瘤								
	晚期实体瘤								
注射用ZGGS18	晚期实体瘤	VEGF/TGF-β							
	晚期实体瘤								
注射用盐酸ZG0895	晚期实体瘤	TLR8							
	晚期实体瘤								
注射用ZGGS15	晚期实体瘤	LAG-3/TIGIT							
	晚期实体瘤								
注射用ZG006	晚期实体瘤	CD3/DLL3/DLL3							
	晚期实体瘤								
ZG2001片	KRAS 突变的晚期实体瘤	泛KRAS 突变							
	KRAS 突变的晚期实体瘤								
ZG1905	止血（外用）	Thrombin							
ZGGS001粉针剂	晚期实体瘤	免疫三靶点							
GS11粉针剂	晚期实体瘤	TAA/CD3							

资料来源：泽璟制药投资者交流材料、国信证券经济研究所整理

- 翰森制药：成功转型创新药的Big Pharma。**翰森制药是一家创新驱动型制药企业，重点关注抗肿瘤、抗感染、中枢神经系统类疾病、代谢疾病及自身免疫性疾病等领域。公司已有7款创新药获批上市，包括三代EGFR TKI阿美替尼、Bcr-Abl TKI氟马替尼、长效EP0培莫沙肽等。2023年翰森制药实现营收101亿元（+7.7%），其中创新药收入68.6亿元（+37.1%），创新药销售占比大幅提升至67.9%（+14.5pct）。
- 研发管线：深耕肺癌领域，ADC值得期待。**翰森制药的核心产品阿美替尼获批EGFRm NSCLC 1L & 2L适应症之后，继续拓展辅助治疗适应症。围绕阿美替尼，公司布局了HS-10241（MET抑制剂）、HS-20117（EGFRxMET双抗）等产品管线。并且，公司开发了一系列ADC产品，包括HS-20093（B7-H3 ADC）、HS-20089（B7-H4 ADC）、HS-20105（TROP2 ADC）等，其中HS-20093已进入了3期临床阶段。

表：翰森制药主要在研管线

产品	靶点	FIH	国内进度	海外进度	适应症
HS-10241	MET抑制剂	2016. 11	ph3	NA	EGFRm/MET+ NSCLC
HS-20093	B7-H3 ADC	2021. 11	ph3	ph1	SCLC，食管癌、HNSCC、mCRPC等
HS-20117	EGFRxMET双抗	2023. 07	ph2/3	NA	EGFRm NSCLC
HS-10365	RET抑制剂	2021. 11	ph2	NA	RET+ NSCLC
HS-20089	B7-H4 ADC	2022. 01	ph2	ph1	TNBC、OC、EC等
HS-20094	GLP-1R/GIPR双激动剂	2021. 11	ph2	NA	减重、T2D
HS-10374	TYK2抑制剂	2021. 11	ph2	NA	银屑病
HS-20105	TROP2 ADC	2024. 03	ph1	NA	实体瘤

资料来源：公司公告、Insight、国信证券经济研究所整理

对外合作：License-in补充管线，License-out实现全球价值

- 翰森制药进行了广泛的对外合作，包括将HS-20093和HS-20089两款ADC的海外权益授权给GSK，以实现产品的全球价值。并且，公司还通过众多的License-in交易来补充自身的研发管线，包括从普米斯引进EGFRxMET双抗PM1080及其双抗ADC的开发权益，从荃信生物引进IL-23p19单抗QX004N的国内权益等。



- **君实生物：研发能力强，产品进入全球市场。**君实生物是一家立足于自主创新的Biotech公司，核心产品特瑞普利单抗是首个获批上市的国产PD-1单抗，并且也是首个获FDA批准的国产PD-1单抗。疫情期间，公司快速研发新冠中和抗体埃特司韦单抗，并且合作开发了新冠小分子药物氖瑞米德韦（民得维），均成功实现获批上市。公司研发能力强，且拥有全球开发视野：潜在FIC BTLA单抗Tifcemalimab（JS004）正在进行全球多中心3期临床。
- **特瑞普利单抗：重点向围手术期拓展，商业化能力得到改善。**作为首个获批上市且进入医保的国产PD-1单抗，特瑞普利单抗在销售端的表现并未跻身国产PD-1单抗的第一梯队，这与特瑞普利单抗对于大适应的覆盖不足有一定关系。近年来，特瑞普利单抗相继获批NSCLC 1L、ESCC 1L等大适应症，并且率先获批了NSCLC围手术期适应症，同时ESCC围手术期、HCC术后辅助等适应症也处于3期临床阶段，有望在肿瘤的围手术期治疗中占据领先地位。另外特瑞普利单抗的皮下注射剂型（JS001sc）也已经进入3期临床，有望提升患者用药的便利性和依从性。商业化方面，特瑞普利单抗2023年实现销售9.19亿元（+25%），24Q1实现销售3.07亿元（+57%），销售增长呈现良好的势头。海外市场，特瑞普利单抗在美国市场由合作伙伴Coherus进行商业化销售，预计鼻咽癌适应症将在2.5~3年内达到销售峰值，峰值销售额将达2亿美元。在其他地区，公司也与不同的伙伴进行合作，以拓展特瑞普利单抗的全球商业化价值。
- **潜在FIC BTLA单抗进入全球多中心3期临床。**JS004是君实生物开发的BTLA单抗，联合特瑞普利单抗开展了多项适应症的临床试验，在SCLC、淋巴瘤等适应症中均读出了良好的早期临床数据。

JS004目前已经启动两项注册性临床试验：

 - 1) 联合特瑞普利单抗治疗LS-SCLC（cCRT后的巩固治疗）的全球MRCT；
 - 2) 联合特瑞普利单抗治疗r/r cHL的中国3期临床。

除此之外，JS004在ES-SCLC、NSCLC、HNSCC等瘤种中也有探索性的临床正在进行中。

临床I/II期			临床III期	批准上市/ 紧急使用授权
JS001sc PD-1	JS003 PD-L1	JS006 TIGIT	Tifcemalimab BTLA	特瑞普利单抗 PD-1
JS007 CTLA-4	JS009 CD112R	JS010 CGRP	贝伐珠单抗 VEGF	阿达木单抗 TNF-α
JS012 Claudin18.2	JS014 IL-21	JS015 DKK1	昂戈瑞西单抗 PCSK9	氢溴酸氘瑞米德韦片RdRp
JS019 CD39	JS026 S蛋白	JS101 Pan-CDK	JS005 IL-17A	埃特司韦单抗 ¹ S蛋白
JS103 Uricase	JS105 PI3K-α	JS107 Claudin18.2 ADC		
JS108 Trop2 ADC	JS110 XPO1	JS111 EGFR exon 20		
JS112 Aurora A	JS113 EGFR 4th Gen	JS116 KRAS		
JS201 PD-1 x TGF-β	JS203 CD3 x CD20	JS207 PD-1 x VEGF		
JS401 ANGPTL3	UBP1213sc BlyS			

资料来源：君实生物官网、国信证券经济研究所整理。注：截至2024年3月。

- **小细胞肺癌存在高度未被满足的临床需求。**小细胞肺癌（SCLC）约占肺癌的15%，每年在中国有约16万新发患者，根据疾病发展阶段，小细胞肺癌可以分成局限期（LS-SCLC）和广泛期（ES-SCLC）两个阶段，分别约占到小细胞肺癌的1/3和2/3。小细胞肺癌的治疗手段以化疗和免疫治疗为主：ES-SCLC 1L标准治疗为免疫治疗（PD-1/PD-L1单抗）联合含铂双药化疗，一线治疗进展后的患者，一般采用其他化疗手段。小细胞肺癌的预后较差，存在高度未被满足的临床需求，新靶点、新机制的产品有潜力改写SCLC临床指南。
- **DLL3 TCE：Tarlatamab临床数据优秀。**DLL3在小细胞肺癌中有广泛的表达，是理想的治疗靶点。在经历了DLL3 ADC的失败之后，安进的DLL3 TCE（T细胞衔接器）tarlatamab在经治的SCLC患者中展现出优秀的临床数据，且于2024年5月获FDA加速批准ES-SCLC 2/3L适应症。目前tarlatamab在ES-SCLC 1L和LS-SCLC中也开启了3期临床，致力于覆盖更前线的SCLC患者。泽璟制药、百济神州、中国生物制药等公司通过自研、对外合作等方式布局DLL3 TCE赛道，产品在在研品种中进度靠前。
- **B7-H3 ADC：领先产品进入关键临床。**B7-H3是一种跨膜免疫调节蛋白，在包括SCLC在内的多瘤种中过表达，是治疗SCLC的热门靶点之一。第一三共的I-DXd/DS-7300是进度最快的B7-H3 ADC，在SCLC 2L适应症中已进入3期临床，并在早期的临床中展现出优秀的有效性和安全性数据，且具备在多瘤种中拓展的潜力。翰森制药的HS-20093是研发进度仅次于I-DXd的B7-H3 ADC，已在中国进入3期临床；翰森也与GSK达成合作协议，在全球范围内共同开发HS-20093。
- **SCLC的免疫组合疗法仍在探索中。**SCLC患者对免疫治疗的响应率较低，目前仅有PD-1/PD-L1单抗获批上市，TIGIT单抗等的临床数据均不理想。君实生物的BTLA单抗JS004在早期的联合用药中体现出了良好的有效性和安全性，目前正在全球多中心的3期临床。
- **投资建议：创新疗法进入收获期，关注研发进度靠前的国产创新药公司。**小细胞肺癌的治疗范式将在未来2~3年内发生显著的改变，DLL3 TCE、B7-H3 ADC以及BTLA单抗等新靶点、新机制的产品有望成为主角，建议关注各靶点研发进度靠前的国产创新药公司：泽璟制药、翰森制药、君实生物等。
- **风险提示：**研发进度不及预期的风险、临床数据不及预期的风险、商业化进度不及预期的风险。

免责声明



国信证券投资评级			
投资评级标准	类别	级别	说明
报告中投资建议所涉及的评级（如有）分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6到12个月内的相对市场表现，也即报告发布日后的6到12个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数（000300.SH）作为基准；新三板市场以三板成指（899001.CSI）为基准；香港市场以恒生指数（HSI.HI）作为基准；美国市场以标普500指数（SPX.GI）或纳斯达克指数（IXIC.GI）为基准。	股票投资评级	优于大市	股价表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	股价表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	股价表现弱于市场代表性指数10%以上
		无评级	股价与市场代表性指数相比无明确观点
	行业投资评级	优于大市	行业指数表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	行业指数表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	行业指数表现弱于市场代表性指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道；分析逻辑基于作者的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求独立、客观、公正，结论不受任何第三方的授意或影响；作者在过去、现在或未来未就其研究报告所提供的具体建议或所表述的意见直接或间接收取任何报酬，特此声明。

重要声明

本报告由国信证券股份有限公司（已具备中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）制作；报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有。本报告仅供我公司客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司可能随时补充、更新和修订有关信息及资料，投资者应当自行关注相关更新和修订内容。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告意见或建议不一致的投资决策。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询，是指从事证券投资咨询业务的机构及其投资咨询人员以下列形式为证券投资人或者客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或者间接有偿咨询服务的活动：接受投资人或者客户委托，提供证券投资咨询服务；举办有关证券投资咨询的讲座、报告会、分析会等；在报刊上发表证券投资咨询的文章、评论、报告，以及通过电台、电视台等公众传播媒体提供证券投资咨询服务；通过电话、传真、电脑网络等电信设备系统，提供证券投资咨询服务；中国证监会认定的其他形式。

发布证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券
GUOSEN SECURITIES

国信证券经济研究所

深圳

深圳市福田区福华一路125号国信金融大厦36层

邮编：518046 总机：0755-82130833

上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032