



# 生物制药行业研究

买入（首次评级）

行业专题研究报告

证券研究报告

医药组

分析师：袁维（执业 S1130518080002）

yuan\_wei@gjzq.com.cn

联系人：汪金鹏

wangjinp@gjzq.com.cn

## 肿瘤创新药大梳理（二）肺癌篇

### 投资逻辑：

**肺癌创新药市场规模庞大。**根据世界卫生组织国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）发布的数据，2022 年的新增肺癌患者接近 250 万，是 2022 年全球患病人数最多的癌症类型，死亡的肺癌患者达到 182 万，是全球致死人数最多的癌症类型。

**现阶段主要依据肺癌具体组织学分型及驱动基因突变情况进行治疗方案的选择。**临床上依据病理形态学的特征大致将肺癌划分为非小细胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC）和小细胞肺癌（Small Cell Lung Cancer, SCLC）两类，二者分别占 85%和 15%。两种疾病类型患者的诊疗方案差距较大，针对非小细胞肺癌患者，推荐患者进行相关生物标志物的检测并依据具体基因突变情况选择对应靶向药进行治疗，诊疗指南中列出的 NSCLC 患者常见的突变基因包括 EGFR、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、NTRK、MET、RET 和 HER2，对于驱动基因突变阴性的患者以及经 TKI 治疗进展的患者，通常采用 PD-1/PD-L1 联合化疗。针对小细胞肺癌，因此目前主要依靠 PD-1/PD-L1 联合化疗进行治疗。

**NSCLC 领域近期建议关注国产 EGFR、ALK、ROS1、KRAS、MET、PD-1/PD-L1 靶向药物的进展。**（1）EGFR：大约 50%的亚洲患者和 19%的西方患者 EGFR 突变为阳性。EGFR TKI 单药疗法是目前 1L 的标准护理方案，其中奥希替尼 2024 年上半年全球销售额达到 32 亿美元，近期埃万妥单抗联合兰泽替尼 III 期头对头击败奥希替尼，有望改写 NSCLC 1L 诊疗指南，针对三代 EGFR TKI 耐药人群，建议关注赛沃替尼、科伦博泰 TROP2 ADC、康方生物依沃西单抗；（2）ALK：三代抑制剂对伴随脑转移的患者疗效更加明确，代表药物阿来替尼 2023 年销售额达 17 亿美元，伊鲁阿克与竞品相比疗效突出，商业化进展值得关注；（3）ROS1：瑞普替尼通过结构优化延缓耐药的发生，进一步延长患者的 mPFS，展现 BIC 潜力；（3）KRAS：KRAS G12C 是近年来国内药企重点布局的靶点，目前国内仅信达生物合作的氟泽雷塞获批，此外还有两款国产 KRAS G12C 也已在国内递交上市申请；（4）MET：MET 靶向药以 MET14 跳变人群作为切入点，MET 异常的 EGFR TKI 耐药是未来的核心适应症，赛沃替尼联合三代 EGFR TKI 奥希替尼治疗 MET 异常的 EGFR TKI 耐药人群全球 II 期注册临床数据积极，有望于 2024 年底在全球范围递交 NDA；（5）RET：建议关注信达生物塞普替尼；（6）HER2：恒瑞医药 HER2 ADC 对比 DS 8201 安全性具备差异化竞争优势；（7）PD-1/PD-L1 在驱动基因阴性 1L 患者中地位稳固，依沃西单抗单药 III 期头对头击败帕博利珠单抗，为患者提供“去化疗”的治疗选择，应用潜力巨大。未来，在围手术期治疗的应用将进一步打开 PD-1/PD-L1 市场天花板，围手术期主要针对确诊时 II-III 期的患者，多采用“术前 4 周期+术后 1 年辅助治疗”的方案，特瑞普利单抗（君实生物）和替雷利珠单抗临床数据与竞品数据肩对肩比较占优，目前特瑞普利单抗已在国内获批该适应症。

**SCLC 1L 治疗关注 PD-1/PD-L1，2L 治疗建议关注 DLL3 和 B7H3 靶向药。**SCLC 患者预后差，靶向药研发难度较大，1L 疗法中贝莫苏单抗疗效突出，恒瑞医药的阿得贝利单抗联合化疗序贯胸部放疗有望进一步延长患者 PFS。经治患者中建议关注 DLL3-3/CD3 双抗 Tarlatamab 和 B7H3 ADC 后续研发进展。

### 投资建议

我们认为肺癌创新药领域的核心投资机会来源于疗法的迭代，随着研发能力的进步，近年来国内企业在双抗、ADC 等技术平台和 PD-1/PD-L1、MET 等靶点上已逐步开发出具备 BIC 潜力的产品，我们建议关注的企业和产品包括：康方生物，科伦博泰，恒瑞医药，赛沃替尼，Tarlatamab 等。

### 风险提示

新品种研发失败的风险；竞争格局恶化的风险；行业政策变动风险。



## 内容目录

核心结论.....	7
非小细胞肺癌患者数量庞大，TKI 为驱动阳性 NSCLC 患者的核心治疗药物 .....	8
肺癌患者数量及病理形态学分型.....	8
非小细胞肺癌以靶向药序贯治疗为主.....	8
小细胞肺癌驱动基因有限，免疫抑制剂占据核心地位.....	10
非小细胞肺癌：精准治疗是关键，围手术期治疗重要性逐步凸显.....	12
EGFR 突变：目前第三代 EGFR TKI 占据核心地位，埃万妥单抗（强生）联合兰泽替尼（强生）未来可能改写 一线治疗方案.....	12
EGFR TKI 耐药后治疗：TROP2、HER3 ADC 和 PD-1/PD-L1 致力于实现耐药人群全覆盖，MET 等靶向药针对特定 人群循证医学证据更加明确.....	15
ALK 抑制剂：三代在脑转移患者中更具优势，建议关注伊鲁阿克（齐鲁制药） .....	22
ROS1 抑制剂建议关注瑞普替尼（再鼎医药） .....	24
KRAS：信达生物氟泽雷塞国内进度领先.....	26
BRAF V600E：BRAF 抑制剂通过与 MEK 抑制剂联用延缓耐药的发生 .....	30
NTRK：潜在的泛癌种治疗靶点，建议关注瑞普替尼（再鼎医药） .....	32
MET：以 MET14 跳变为切入点，MET 扩增及 EGFR 耐药患者为未来核心看点，建议关注赛沃替尼（和黄医药） .....	34
RET：建议关注信达生物塞普替尼.....	37
HER2：DS 8201（第一三共）率先突破末线治疗，国产创新药建议关注恒瑞医药 SHR A1811.....	39
驱动基因阴性 1L 当前主要以 PD-1/PD-L1 联合化疗为主，康方生物依沃西单抗 1L III 期头对头击败 K 药备 受关注.....	41
围手术期治疗可进一步改善患者长期预后，建议关注特瑞普利单抗（君实生物） .....	44
小细胞肺癌：PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗是目前主要治疗方案，DLL3、B7H3 靶向药值得关注 .....	47
现阶段 1L 以 PD-1/PD-L1 为主，建议关注贝莫苏拜单抗（中国生物制药） .....	47
2L 关注 DLL-3/CD3 双抗（百济神州）、B7H3 ADC（翰森制药） .....	48
投资建议.....	52
相关标的.....	52
康方生物.....	52
科伦博泰.....	53
恒瑞医药.....	54
和黄医药.....	54
百济神州.....	55
再鼎医药.....	56



中国生物制药.....	56
君实生物.....	57
翰森制药.....	58
百利天恒.....	58
贝达药业.....	59
艾力斯.....	60
附录.....	61
ADC 是一种高度模块化的药物技术平台 .....	61
部分 ADC 进展梳理.....	65
在研 ADC 靶点多样.....	66
TROP2 ADC 治疗后线 SCLC 显示出初步活性 .....	67
DLL-3、SEZ6 ADC 治疗 SCLC 疗效有待进一步观察 .....	68
风险提示.....	69

## 图表目录

图表 1: 肺癌是 2022 年全球发病人数、死亡人数最多的癌症类型 .....	8
图表 2: 肺癌病理形态学分型 .....	8
图表 3: 肺癌患者数量庞大, 且部分基因突变类型发生频率在中美患者中存在差异.....	9
图表 4: 美国国立综合癌症网络 (NCCN) 对不同突变类型非小细胞肺癌患者的诊疗指南推荐.....	9
图表 5: 中国临床肿瘤协会 (CSCO) 对不同突变类型非小细胞肺癌患者的诊疗指南推荐.....	10
图表 6: PD-1/PD-L1 抑制剂在 NCCN 小细胞肺癌诊疗指南中占据核心地位 .....	11
图表 7: PD-1/PD-L1 抑制剂在 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南中占据核心地位 .....	11
图表 8: 19 号外显子缺失、L858R 是 EGFR 最常见的两种突变类型 .....	12
图表 9: 全球范围内已有 7 款第三代 EGFR TKI 获批 (不包含舒沃替尼) .....	13
图表 10: 2024 年 H1 国内第三代 EGFR TKI 市场份额达到 82% (按销售额) .....	13
图表 11: EGFR TKI 单药是目前 1L 标准护理方案, 埃万妥单抗联合兰泽替尼有望改写 1L 标准护理方案 ..	14
图表 12: 舒沃替尼治疗 EGFR 20 号外显子插入突变 (Exon20ins) 患者展现 BIC 潜力.....	15
图表 13: 瑞厄替尼治疗一二代 EGFR TKI 经治患者展现 BIC 潜力 .....	16
图表 14: 奥希替尼耐药机制多样 .....	16
图表 15: EGFR TKI 耐药 NSCLC 为 ADC 主要竞争点.....	17
图表 16: 多种创新疗法治疗三代 EGFR TKI 耐药患者显示初步活性 .....	18
图表 17: 第一三共、科伦博泰 Trop 2 ADC 国内进度靠前 (截至 2024.8.20) .....	19
图表 18: Trop-2 信号通路以及相关在研 ADC 作用机制.....	19
图表 19: 科伦博泰 SKB264 治疗经治 NSCLC 患者肩对肩比较展现 BIC 潜力 .....	20
图表 20: 第一三共、百利天恒 HER3 ADC 国内研发进度靠前 (截至 2024.8.14) .....	20



图表 21:	HER3 相关信号通路可能与 EGFR TKI 耐药有关	21
图表 22:	BL-B01D1 早期数据积极	22
图表 23:	舒沃替尼治疗经治 EGFR 20 号外显子插入突变患者展现 BIC 潜力	22
图表 24:	基因融合的发生会导致 ALK 被异常激活	23
图表 25:	全球范围内共 11 款 ROS1、ALK 靶向药获批 (截至 2024.9.13)	23
图表 26:	伊鲁阿克 1L 治疗 ALK 重排阳性患者展现 BIC 潜力	24
图表 27:	伊鲁阿克对克唑替尼经治的 ALK 重排阳性患者依然有效	24
图表 28:	ROS1 参与多个重要信号通路的调节	25
图表 29:	瑞普替尼可克服守门员突变和溶剂前沿突变	25
图表 30:	瑞普替尼治疗 ROS1 重排阳性患者展现 BIC 潜力	26
图表 31:	2023 年阿来替尼销售额达 17 亿美元	26
图表 32:	KRAS 参与调控 MAPK、PI3K 等重要信号通路	27
图表 33:	全球目前共三款 KRAS G12C 抑制剂获批上市 (截至 2024.8.21)	28
图表 34:	信达氟泽雷塞国内进度领先, 且疗效良好	29
图表 35:	KRAS G12C 抑制剂尝试通过联用进军前线	29
图表 36:	索托拉西布商业化效果不佳	30
图表 37:	V600E 是 BRAF 最常见的突变类型	30
图表 38:	治疗 BRAF 突变阳性的 NSCLC 患者的靶向药竞争格局良好	31
图表 39:	BRAF 突变阳性现有疗法 mPFS 数据接近	31
图表 40:	达拉非尼联合曲美替尼 2023 销售额达 19 亿美元	32
图表 41:	NTRK 具备成为泛癌种治疗靶点的潜力	32
图表 42:	NTRK 抑制剂竞争格局温和	33
图表 43:	恩曲替尼针对脑转移患者循证医学证据更加充分	33
图表 44:	2023 年恩曲替尼全球销售额达到 9300 万美元	33
图表 45:	MET 在多种肿瘤中存在异常	34
图表 46:	MET 抑制剂获益与 MET 扩增水平存在相关性	34
图表 47:	MET 靶向药在研管线丰富	34
图表 48:	赛沃替尼 1L 治疗外显子 14 跳变 NSCLC 患者临床实际获益可能更佳	35
图表 49:	赛沃替尼有望率先完成 MET 靶向药治疗 MET+、EGFRm+ 非小细胞肺癌患者的临床验证	36
图表 50:	Teliso-V 单药治疗 Met 过表达、EGFR 野生型 NSCLC 患者数据积极	36
图表 51:	Teliso-V 联合奥希替尼在既往奥希替尼经治的 c-Met 过表达患者中具备潜力	37
图表 52:	2020-2023 MET 抑制剂销售情况	37
图表 53:	多靶点酪氨酸激酶抑制剂对 RET 突变患者疗效有限	38
图表 54:	全球仅两款高选择性 RET 抑制剂获批 RET 重排 NSCLC	38
图表 55:	塞普替尼大幅延长 RET 融合阳性 NSCLC 患者无进展生存期	39



图表 56:	普拉替尼 2023 年销售额为 6000 万美元 .....	39
图表 57:	DS-8201 率先突破 HER2 突变 NSCLC 适应症 (截至 2024. 8. 14) .....	40
图表 58:	DS-8201 治疗 HER2 突变 NSCLC 疗效肩对肩比较展现 BIC 潜力 .....	41
图表 59:	DS-8201 对脑转移患者仍然有效 .....	41
图表 60:	PD-1/PD-L1 抑制剂联合 (或不联合) 化疗是 PD-L1 阳性 (≥1%) 且驱动基因阴性非小细胞肺癌的首选方案 .....	42
图表 61:	已有多款 PD-1/PD-L1 靶向药获批非小细胞肺癌适应症 .....	42
图表 62:	替雷利珠单抗、依沃西单抗分别在 EGFR 野生型、EGFR 突变患者 2L 治疗中展现 BIC 潜力 .....	43
图表 63:	依沃西单抗单药 1L 治疗驱动基因阴性 NSCLC 疗效突出, 为患者提供全新“去化疗”选择 .....	44
图表 64:	IMpower010、KEYNOTE-091 两项关键临床证实 PD-1/PD-L1 抑制剂进行辅助治疗可使患者获益 .....	45
图表 65:	NSCLC 新辅助治疗九大共识 .....	45
图表 66:	纳武利尤单抗率先证实免疫联合疗法用于 NSCLC 新辅助治疗的潜力 .....	46
图表 67:	国产 PD-(L)1 单抗在 NSCLC 的围手术期治疗中展现 BIC 潜力 .....	46
图表 68:	多家国内药企积极布局非小细胞肺癌围手术期的免疫治疗 .....	47
图表 69:	小细胞肺癌患者预后差, 存在未满足临床需求 .....	47
图表 70:	国内外已有多款 PD-1/PD-L1 抑制剂获批小细胞肺癌适应症 .....	47
图表 71:	贝莫苏拜单抗 1L 治疗 SCLC 患者展现 BIC 潜力 .....	48
图表 72:	芦比替丁治疗 2L SCLC 患者 mOS 达 9.7 个月 (CTFI 指无化疗间隔) .....	49
图表 73:	2023 年芦比替丁全球销售额达到 2.9 亿美元 .....	49
图表 74:	Tarlatamab 关键研究入组患者基线 .....	50
图表 75:	Tarlatamab 关键研究达到主要终点 ORR .....	50
图表 76:	在研 DLL-3 ADC 尚处于早期阶段 (截至 2024. 8. 14) .....	50
图表 77:	Rova-T 治疗 2L SCLC 的疗效不如拓扑替康 .....	50
图表 78:	国内 B7H3 ADC 竞争格局良好 (截至 2024. 8. 14) .....	51
图表 79:	B7-H3 在多种肿瘤中高表达 .....	51
图表 80:	HS-20093、DS-7300 早期数据积极 .....	52
图表 81:	康方生物为国内双抗领域龙头企业 .....	53
图表 82:	科伦博泰 SKB264 治疗肺癌已递交 NDA .....	54
图表 83:	其他临床阶段 ADC 产品 .....	54
图表 84:	恒瑞医药在肺癌领域围绕 PD-(L)1 进行布局 .....	54
图表 85:	公司未来 2 年内催化事件密集 .....	55
图表 86:	百济神州致力于全球化布局 .....	56
图表 87:	公司未来 5 年增长动力充足 .....	56
图表 88:	公司即将迎来创新转型收获期 .....	57
图表 89:	公司在研管线丰富 .....	57



图表 90: 翰森制药肺癌相关管线 .....	58
图表 91: 百利天恒肺癌领域关键产品 BL-B01D1 已进入后期临床研发阶段 .....	59
图表 92: 公司产品管线持续迭代 .....	60
图表 93: 艾力斯在研产品管线丰富 .....	61
图表 94: ADC 药物的基本结构及特点 .....	61
图表 95: 全球共有 15 款 ADC 药物获批上市 (截至 2024. 8. 15) .....	62
图表 96: ADC 药物设计的核心包括抗体、连接子、载荷 .....	62
图表 97: IgG1 具备良好的稳定性以及刺激免疫激活的能力 .....	63
图表 98: 定点偶联技术相关企业及产品梳理 .....	63
图表 99: 可切割连接子有助于 ADC 发挥旁观者效应 .....	64
图表 100: DNA 拓扑酶抑制剂毒性相对温和 .....	64
图表 101: 常见 ADC 载荷及其潜在中靶毒副作用梳理 .....	65
图表 102: 2023 年中国药企代表性的 ADC 交易 .....	65
图表 103: Trop-2 ADC 联用免疫检查点抑制剂治疗无驱动基因突变的 NSCLC 患者显示初步活性 .....	66
图表 104: 采用高选择性 EGFR 抗体可能是 BL-B01D1 取得良好疗效的重要原因 .....	66
图表 105: 非小细胞肺癌 ADC 靶点有望不断拓展 (截至 2024. 8. 14) .....	67
图表 106: 科伦博泰 TROP2 ADC 国内进度靠前 (截至 2024. 8. 14) .....	67
图表 107: Trodelvy 采用可切割连接子+拓扑酶抑制剂 .....	68
图表 108: Trodelvy 2L 治疗 SCLC mOS 达 13 个月 .....	68



## 核心结论

NSCLC 领域近期创新药研发取得多个积极进展，我们建议关注的产品或者研发进展包括：

- 可以进行手术切除的患者：多项研究表明“免疫新辅助+手术+辅助治疗”的围手术期疗法可进一步改善患者的生存获益。
  - 君实生物的特瑞普利单抗成为我国首个、全球第二个获批的肺癌围手术期疗法。
  - 百济神州的替雷利珠单抗针对该适应症的 sBLA 申请也与 2024 年 1 月获得 NMPA 受理。
- 无法进行手术切除的患者：目前对于驱动基因突变阳性患者的 1L 治疗以 TKI 为主，对于驱动基因突变阴性的患者则以 PD-1/PD-L1 单药或联合化疗为主。
  - 针对 EGFR 突变患者，近期强生埃万妥单抗 (EGFR/MET 双抗) 联合兰泽替尼 (EGFR TKI) III 期临床头对头击败奥希替尼，未来 1L 诊疗方案有望改写。
  - 在 EGFR TKI 耐药的患者中，康方生物的依沃西单抗 (PD-1/VEGF 双抗) 以及和黄医药赛沃替尼分别在三代 TKI 经治的全人群和 MET 异常人群中取得积极进展，同时科伦博泰 TROP2 ADC SB264 早期数据显示出 BIC 潜力。
  - 此前多款国产 TKI 获批治疗 ALK、ROS1、KRAS G12C、MET14 跳变和 RET 突变的患者，临床数据肩对肩比较展现出良好的应用潜力，分别建议关注伊鲁阿克 (齐鲁制药)、瑞普替尼 (再鼎医药)、氟泽雷塞 (信达)、赛沃替尼 (和黄医药) 和塞普替尼 (信达)。
  - 针对 HER2 突变的 NSCLC 患者，近期突破主要集中于抗体偶联药物上，建议关注第一三共 DS 8201 和恒瑞医药 SHR-A1811。
  - 而在驱动基因阴性的患者中，康方生物依沃西单抗 III 期临床头对头击败默沙东的帕博利珠单抗，目前已递交上市申请，有望改写目前驱动基因阴性患者的诊疗方案。

具体到 NSCLC 领域的相关标的，近期我们建议投资者关注以下几个标的：

- 康方生物：依沃西单抗 (PD-1/VEGF 双抗) III 期单药头对头帕博利珠单抗一线治疗 PD-L1 阳性驱动基因阴性 NSCLC 达到 mPFS 终点 (11.14 个月 vs 5.82 个月, HR 0.51)，该适应症的 sNDA 已获 CDE 受理，并获优先审评，有望为患者提供一种全新的“去化疗”的治疗选择。依沃西单抗也是目前全球唯一在头对头 III 期临床研究中击败帕博利珠单抗的药物。
- 君实生物：特瑞普利单抗 (PD-1) 在国内获批用于可手术 III 期 NSCLC 患者的围术期 (覆盖新辅助+辅助) 治疗，并获得《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 (2024 版)》最高推荐等级 (I 级推荐, IA 类证据)。
- 科伦博泰：EGFR TKI 耐药的患者的治疗选择较为有限，SKB-264 (TROP2 ADC) 在早期临床研究中数据积极，展现出 BIC 潜力，目前正开展 III 期临床。
- 和黄医药：第三代 EGFR TKI 耐药中大约 30% 患者 MET 水平存在异常，赛沃替尼 (MET 抑制剂) 联合阿斯利康的奥希替尼在 II 期临床研究中数据积极，与其他在研疗法相比，该疗法针对 MET 异常患者的循证医学证据更加充分，该药预计于 2024 年在全球范围递交上市申请，后续商业化将由阿斯利康主导。
- 再鼎医药：瑞普替尼 (ROS1/NTRK) 通过合理的结构优化克服现有 ROS1 抑制剂常出现的获得性耐药突变，II 期数据显示其治疗 ROS1 突变阳性患者的 PFS 数据肩对肩比较占优，该药于 2024 年 5 月在我国获批。
- 恒瑞医药：SHR-A1811 正在开展针对 HER2 突变 NSCLC 患者的 III 期临床，相比于 DS-8201, SHR-A1811 在临床研究中观察到的间质性肺炎的发生率更低，安全性方面具备差异化竞争优势，2024 年 9 月 2 日，该药被 NMPA 纳入优先审评，用于既往接受过至少一种系统治疗的局部晚期或转移性 HER2 突变成人非小细胞肺癌患者的治疗。

小细胞肺癌患者较少出现敏感基因突变，靶向药研发相对困难，近期创新药的突破集中于 PD-L1、DLL-3 和 B7H3 三大靶点上，我们建议关注以下产品和相关标的：

- 中国生物制药：贝莫苏拜单抗 (PD-L1) 于 2024 年 4 月在国内获批用于 1L 治疗广泛期小细胞肺癌患者，在 III 期临床中贝莫苏拜单抗组对比化疗组在 mPFS (HR 0.33) 和 mOS (HR 0.61) 上均取得显著的改善，非头对头比较优于其余已获批竞品。



- 百济神州：2024年5月16日，安进宣布旗下的DLL-3/CD3双抗Tarlatab治疗广泛期SCLC患者获FDA批准上市，该药正在国内开展III期临床，百济神州拥有该药在中国的商业化权益。

## 非小细胞肺癌患者数量庞大，TKI为驱动阳性NSCLC患者的核心治疗药物

### 肺癌患者数量及病理形态学分型

肺癌是2022年全球患病人数最多的癌症类型。根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的数据，2022年的新增肺癌患者接近250万，受到吸烟、空气污染等因素的影响，预计未来全球肺癌患者数量仍将保持上升的趋势。

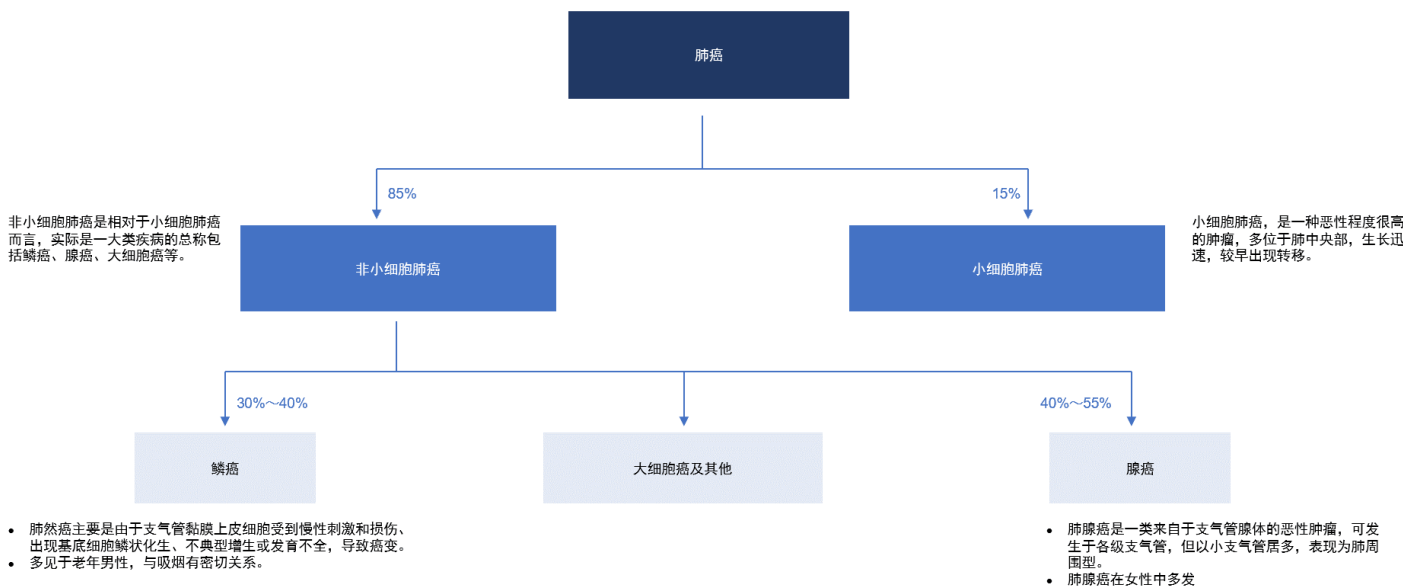
图表1：肺癌是2022年全球发病人数、死亡人数最多的癌症类型

癌症部位	发病率			死亡率		
	排名	新发人数	占整体比例	排名	死亡人数	占整体比例
肺癌	1	2,480,301	12.4	1	1,817,172	18.7
女性乳腺癌	2	2,308,897	11.6	4	665,684	6.9
直肠癌	3	1,926,118	9.6	2	903,859	9.3
前列腺癌	4	1,466,680	7.3	8	396,792	4.1
胃癌	5	968,350	4.9	5	659,853	6.8
肝癌	6	865,269	4.3	3	757,948	7.8
甲状腺癌	7	821,173	4.1	24	47,485	0.5
子宫颈癌	8	661,021	3.3	9	348,189	3.6
膀胱癌	9	613,791	3.1	13	220,349	2.3
非霍奇金淋巴瘤	10	553,010	2.8	11	250,475	2.6

来源：Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, 国金证券研究所

临床上依据病理形态学的特征进行分类，大体上将肺癌划分为非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer, SCLC) 两类。小细胞肺癌细胞的典型特征包括体积小、高度未分化、纺锤形，每年新增肺癌患者中约15%为小细胞肺癌。鳞状梭形细胞、巨大未分化细胞、球状细胞则分别是肺腺癌、肺鳞癌和大细胞癌的形态学特征，这几类患者的临床治疗方案基本一致，因此被统一划分为非小细胞肺癌。

图表2：肺癌病理形态学分型



来源：弗若斯特沙利文，《原发性肺癌指南》，国金证券研究所

### 非小细胞肺癌以靶向药序贯治疗为主

根据国家癌症中心发布的《Cancer incidence and mortality in China, 2022》，中国每年新增肺癌患者数量约106万，据《Cancer statistics, 2024》美国每年新增约23万肺





癌患者，其中 85% 为 NSCLC 患者。

根据文献报道数据，亚洲与西方非小细胞肺癌患者基因突变比例存在较大差异，其中 EGFR 是全球范围内最常见的突变基因，亚洲与西方新发肺癌患者 EGFR 突变比例分别为 51% 和 19%，近年来较为受关注的 KRAS G12C 则在欧美人群中更为常见 (3% vs 15%)，其余突变类型包括 ROS1、ALK 重排、BRAF V600E、MET 等在东西方患者中的发生率差异较小。

图表3: 肺癌患者数量庞大，且部分基因突变类型发生频率在中美患者中存在差异

	EGFR	KRAS	ALK	BRAF V600E	MET 跳变	ROS1	RET	HER2	NTRK
<b>中国</b>									
中国每年新发肺癌患者数量 (万人)	106	106	106	106	106	106	106	106	106
NSCLC 占比	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%
相应驱动基因阳性占比	51.4%	2.8%	3.8%	2.1%	3.0%	2.6%	1.7%	2.3%	0.2%
相应驱动基因阳性患者数量 (万人)	46.31	2.52	3.42	1.89	2.70	2.34	1.53	2.07	0.18
<b>美国</b>									
美国每年新发肺癌患者数量 (万人)	23	23	23	23	23	23	23	23	23
NSCLC 占比	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%
相应驱动基因阳性占比	19.2%	15.0%	3.8%	2.1%	3.0%	2.6%	1.7%	2.3%	0.2%
相应驱动基因阳性患者数量 (万人)	3.83	2.99	0.76	0.42	0.60	0.52	0.34	0.46	0.04

来源:《Cancer incidence and mortality in China, 2022》,《Cancer statistics, 2024》, JCO. 21. 01626, 国金证券研究所

国内外指南均推荐 NSCLC 患者进行突变基因筛查，并根据具体基因突变情况选择对应的靶向药。而对于驱动基因阴性的患者则一般推荐使用 PD-1/PD-L1 联合化疗进行治疗。

图表4: 美国国立综合癌症网络 (NCCN) 对不同突变类型非小细胞肺癌患者的诊疗指南推荐

突变类型	位点	亚洲新发患者数量占比	西方新发患者占比	1L 治疗	2L 治疗	后续治疗
EGFR 突变阳性	19 deletion / 21 L858R	46.3%	16.3%	<b>首选方案</b> 奥希替尼(阿斯利康) 其他方案 奥希替尼(阿斯利康)+培美曲塞+(顺铂或卡铂); 厄洛替尼(阿斯利康); 阿法替尼(勃林格殷格翰); 吉非替尼(阿斯利康); 达可替尼(辉瑞); 厄洛替尼(阿斯利康)+雷莫西尤单抗(礼来); 厄洛替尼(阿斯利康)+贝伐珠单抗(罗氏)	奥希替尼; 埃万妥单抗+卡铂+培美曲塞 (1L 接受奥希替尼, 非鳞状); 厄洛替尼+雷莫西尤单抗/贝伐珠单抗; 阿法替尼; 吉非替尼; 达可替尼	阿法替尼+西妥昔单抗 (BMS, 礼来, 默克); 免疫检查点抑制剂; 化疗
	S768I, L861Q, G719X	2.2%	1.6%	<b>首选方案</b> 阿法替尼(勃林格殷格翰) 奥希替尼(阿斯利康) 厄洛替尼(阿斯利康); 吉非替尼(阿斯利康); 达可替尼(辉瑞)	奥希替尼 (1L 接受奥希替尼); 埃万妥单抗+卡铂+培美曲塞 (1L 接受奥希替尼, 非鳞状); 厄洛替尼+雷莫西尤单抗/贝伐珠单抗; 阿法替尼; 吉非替尼; 达可替尼	免疫检查点抑制剂; 化疗
	20号插入突变	2.9%	1.3%	<b>首选方案</b> 埃万妥单抗(强生)+卡铂/培美曲塞 (非鳞状) 其他方案 免疫检查点抑制剂联合化疗	埃万妥单抗; 免疫检查点抑制剂; 化疗	埃万妥单抗; 免疫检查点抑制剂; 化疗
KRAS G12C		2.8%	15.0%	常用方案 免疫检查点抑制剂单药、联用、联合化疗	Adagrasib (BMS); Sotorasib (安进)	Adagrasib; Sotorasib; 免疫检查点抑制剂; 化疗
ALK 重排		3.8%	3.8%	<b>首选方案</b> 阿来替尼(罗氏) 布格替尼(武田) 洛拉替尼(辉瑞, 基石) 其他方案 塞瑞替尼(诺华) 克唑替尼(辉瑞, 默克)	阿来替尼; 布格替尼; 洛拉替尼; 塞瑞替尼; 克唑替尼	洛拉替尼; 免疫检查点抑制剂; 化疗
				<b>首选方案</b> 达拉非尼(GSK)+曲美替尼(GSK, 诺华) 恩考芬尼(诺华, 辉瑞)+比美替尼(诺华, 辉瑞) 其他方案 免疫检查点抑制剂; 化疗;	免疫检查点抑制剂; 化疗; 达拉非尼+曲美替尼; 恩考芬尼+比美替尼	免疫检查点抑制剂; 化疗
BRAF V600E		2.1%	2.1%	<b>首选方案</b> 卡马替尼(诺华); 特泊替尼(默克) 其他方案 克唑替尼(辉瑞, 默克); 免疫检查点抑制剂; 化疗;	免疫检查点抑制剂; 化疗; 卡马替尼; 特泊替尼; 克唑替尼	免疫检查点抑制剂; 化疗
		3.0%	3.0%	<b>首选方案</b> 恩曲替尼(罗氏) 克唑替尼(辉瑞, 默克) 瑞普替尼(BMS, 再鼎) 其他方案 塞瑞替尼(诺华)	免疫检查点抑制剂; 化疗; 恩曲替尼; 克唑替尼; 瑞普替尼; 塞瑞替尼等	免疫检查点抑制剂; 化疗
ROS1		2.6%	2.6%	<b>首选方案</b> 塞普替尼(礼来, 信达) 普拉替尼(基石, Rigel) 卡博替尼(BMS, 武田) 免疫检查点抑制剂; 化疗;	免疫检查点抑制剂; 化疗; 塞普替尼; 普拉替尼; 卡博替尼等	免疫检查点抑制剂; 化疗
		1.7%	1.7%	<b>首选方案</b> 拉罗替尼(辉瑞, 拜耳); 恩曲替尼(罗氏) 瑞普替尼(BMS, 再鼎) 其他方案 免疫检查点抑制剂; 化疗;	免疫检查点抑制剂; 化疗; 拉罗替尼; 恩曲替尼; 瑞普替尼 (1L 未接受瑞普替尼)	免疫检查点抑制剂; 化疗
RET 重排		1.7%	1.7%	常用方案 免疫检查点抑制剂; 化疗;	DS-8201 (第一三共, 阿斯利康) T-DM1	免疫检查点抑制剂; 化疗
NTRK1/2/3		0.2%	0.2%	常用方案 免疫检查点抑制剂; 化疗;	免疫检查点抑制剂; 化疗;	/
HER2 突变		2.3%	2.3%	常用方案 免疫检查点抑制剂; 化疗;	免疫检查点抑制剂; 化疗;	/
驱动基因阴性且 PD-L1 ≥ 1%	/	/	/	常用方案 免疫检查点抑制剂; 化疗; 免疫检查点抑制剂联合化疗	免疫检查点抑制剂; 化疗;	/

来源: NCCN 非小细胞肺癌诊疗指南 (2024. V7), JCO 40, 611-625 (2022), 国金证券研究所 备注: 蓝色为首选方案



图表5: 中国临床肿瘤协会 (CSCO) 对不同突变类型非小细胞肺癌患者的诊疗指南推荐

突变类型	亚洲新发患者数量占比	西方新发患者占比	1L治疗	2L治疗	后续治疗
EGFR突变阳性	51.4%	19.2%	I级推荐 奥希替尼(阿斯利康); 阿美替尼(翰森); 伏美替尼(艾力斯); 贝福替尼(贝达); 阿法替尼(勃林格殷格翰); 达可替尼(辉瑞); 吉非替尼(阿斯利康); 厄洛替尼(阿斯泰来); 埃克替尼(贝达)	奥希替尼; 阿美替尼; 伏美替尼; 贝福替尼	单药化疗
			其他方案 厄洛替尼(阿斯泰来)+贝伐珠单抗(罗氏)等; 含铂双药化疗±贝伐珠单抗(非鳞癌)	含铂双药化疗±贝伐珠单抗(非鳞癌); 培美曲塞+顺铂+贝伐珠单抗+信迪利单抗(信达)	单药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌); 安罗替尼
KRAS G12C	2.8%	15.0%	I级推荐 帕博利珠单抗(默沙东); 阿替利珠单抗(罗氏); 培美曲塞+铂类联合帕博利珠/卡瑞利珠单抗(恒瑞); 培美曲塞联合铂类+培美曲塞单药维持治疗; 贝伐珠单抗(罗氏)联合含铂双药化疗+贝伐珠单抗维持治疗; 含顺铂或卡铂双药方案	纳武利尤单抗(BMS); 替雷利珠单抗(百济神州); 多西他赛; 培美曲塞	纳武利尤单抗; 多西他赛; 培美曲塞; 安罗替尼
			其他方案 紫杉醇+卡铂+贝伐利珠单抗联合阿替利珠单抗 白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗 纳武利尤单抗(BMS)和伊匹木单抗(BMS)联合两周期培美曲塞+铂类	帕博利珠单抗; 阿替利珠单抗; Adagrasib(BMS); Sotorasib(安进)	Adagrasib; Sotorasib
ALK重排	3.8%	3.8%	I级推荐 阿来替尼(罗氏); 布格替尼(武田); 洛拉替尼(辉瑞, 基石); 恩沙替尼(贝达); 伊鲁阿克(齐鲁); 塞瑞替尼(礼来, 信达); 克唑替尼(辉瑞, 默克)	阿来替尼; 塞瑞替尼; 布格替尼; 恩沙替尼; 洛拉替尼; 伊鲁阿克	单药化疗
			其他方案 含铂双药化疗±贝伐珠单抗(非鳞癌)	含铂双药化疗±贝伐珠单抗(非鳞癌)	单药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌) 安罗替尼
BRAF V600E	2.1%	2.1%	I级推荐 达拉非尼(GSK)+曲美替尼(GSK, 诺华)	纳武利尤单抗; 替雷利珠单抗; 多西他赛; 培美曲塞	纳武利尤单抗; 多西他赛; 培美曲塞; 安罗替尼
			其他方案 紫杉醇+卡铂+贝伐利珠单抗联合阿替利珠单抗 白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗 恩考芬尼(诺华, 辉瑞)+比美替尼(诺华, 辉瑞)	帕博利珠单抗 阿替利珠单抗	/
MET跳变	3.0%	3.0%	I级推荐 谷美替尼(绿谷, 海和); 伯瑞替尼(北京鞍石生物科技); 特泊替尼(默克)	赛沃替尼(和黄医药); (绿谷, 海和); 伯瑞替尼(北京鞍石生物科技); 特泊替尼(默克)	赛沃替尼 谷美替尼 伯瑞替尼 特泊替尼
			其他方案 赛沃替尼(和黄医药) 卡马替尼(诺华)	帕博利珠单抗 阿替利珠单抗 卡马替尼	帕博利珠单抗 阿替利珠单抗
ROS1	2.6%	2.6%	I级推荐 恩曲替尼(罗氏) 克唑替尼(辉瑞, 默克)	含铂双药化疗±贝伐珠单抗(非鳞癌)	单药化疗
			其他方案 含铂双药化疗±贝伐珠单抗(非鳞癌) 瑞普替尼(BMS, 再鼎)	瑞普替尼(BMS, 再鼎)	单药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌)
RET重排	1.7%	1.7%	I级推荐 塞普替尼(礼来, 信达) 普拉替尼(基石, Rigel)	塞普替尼(礼来, 信达) 普拉替尼(基石, Rigel)	塞普替尼(礼来, 信达) 普拉替尼(基石, Rigel)
			其他方案 紫杉醇+卡铂+贝伐利珠单抗联合阿替利珠单抗; 白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗; 纳武利尤单抗(BMS)和伊匹木单抗(BMS)联合培美曲塞+铂类	帕博利珠单抗 阿替利珠单抗	纳武利尤单抗 多西他赛 培美曲塞 安罗替尼
NTRK1/2/3	0.2%	0.2%	I级推荐 拉罗替尼(辉瑞, 拜耳); 恩曲替尼(罗氏)	纳武利尤单抗 替雷利珠单抗 多西他赛 培美曲塞	纳武利尤单抗 多西他赛 培美曲塞 安罗替尼
			其他方案 紫杉醇+卡铂+贝伐利珠单抗联合阿替利珠单抗 白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗 纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合培美曲塞+铂类	帕博利珠单抗 阿替利珠单抗	/
HER2突变	2.3%	2.3%	I级推荐 帕博利珠单抗(默沙东); 阿替利珠单抗(罗氏); 培美曲塞+铂类联合帕博利珠/卡瑞利珠单抗(恒瑞); 培美曲塞联合铂类+培美曲塞单药维持治疗 贝伐珠单抗联合含铂双药化疗+贝伐珠单抗维持治疗 含顺铂或卡铂双药方案	纳武利尤单抗 替雷利珠单抗 多西他赛 培美曲塞	纳武利尤单抗 多西他赛 培美曲塞 安罗替尼
			其他方案 紫杉醇+卡铂+贝伐利珠单抗联合阿替利珠单抗 白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗 纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合培美曲塞+铂类	DS-8201(第一三共, 阿斯利康); 吡咯替尼	DS-8201 吡咯替尼
驱动基因阴性且PD-L1≥1%			常用方案 免疫检查点抑制剂; 含铂化疗; 免疫检查点抑制剂联合化疗	免疫检查点抑制剂; 化疗	/

来源: CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南(2024年版), JCO 40, 611-625(2022), 国金证券研究所 备注: 蓝色为首选方案

### 小细胞肺癌驱动基因有限, 免疫抑制剂占据核心地位

SCLC 独特的生物学特性使大多数患者就诊时已出现远处转移, 诊断时广泛期占 75%。并且 SCLC 患者预后极差, 五年生存率仅 7%, 其中广泛期 SCLC 的五年生存率仅 3%。

SCLC 患者较少出现敏感基因突变, 靶向药研发困难, 因此长期以来晚期 SCLC 患者的治疗方案以 PD-1/PD-L1 抑制剂联合含铂化疗为首选方案。临床实验显示 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗 1L 治疗广泛期 SCLC 的 mPFS 在 6 个月左右, 且多数患者在复发之后可选疗法极其有限。



图表6: PD-1/PD-L1 抑制剂在 NCCN 小细胞肺癌诊疗指南中占据核心地位

推荐等级	初始及辅助治疗		后续全身治疗 (PS0-2)	
	局限期	广泛期	无化疗间隔 (CTFI) >6个月	CTFI ≤6个月
首选方案	顺铂/依托泊苷	卡铂AUC5/依托泊苷/阿替利珠单抗/阿替利珠单抗; 卡铂AUC5-6/依托泊苷/德瓦鲁单抗; 顺铂/依托泊苷/德瓦鲁单抗	临床试验入组; 含铂化疗	临床试验入组; 芦比替定 (绿叶制药) 拓扑替康; 伊立替康; Tarlatabam (安进); 对于3-6个月的CTFI, 可以考虑使用含铂化疗
其他推荐方案	顺铂/依托泊苷; 卡铂AUC5-6/依托泊苷	卡铂AUC5-6/依托泊苷	芦比替定 (绿叶制药); 拓扑替康; 伊立替康; Tarlatabam (安进)	纳武单抗或k药 (前提是未接受过ICI治疗); 紫杉醇、替莫唑胺 环磷酰胺/阿霉素/长春新碱 多西他赛、吉西他滨、依托泊苷
在特定情况下有用的方案		卡铂AUC5/伊立替康		

来源: NCCN 小细胞肺癌诊疗指南 (2024. V3), 国金证券研究所

图表7: PD-1/PD-L1 抑制剂在 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南中占据核心地位

SCLC治疗方案			
分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
广泛期SCLC的初始治疗			
无局部症状且无脑转移	PS 0-2分 PS 3-4分 (由 SCLC 所致)	<b>化疗+免疫治疗:</b> 斯鲁利单抗 + 依托泊苷 + 卡铂4周期后 斯鲁利单抗维持治疗 (优选, 1A类) 阿得贝利单抗 + 依托泊苷 + 卡铂4周期后阿得贝利单抗维持治疗 (优选, 1A类) 阿替利珠单抗 + 依托泊苷 + 卡铂 4 周期后阿替利珠单抗维持治疗 (优选, 1A类) 度伐利尤单抗 + 依托泊苷 + 卡铂或顺铂4周期后度伐利尤单抗维持治疗 (优选, 1A 类) <b>化疗:</b> 依托泊苷+顺铂 (1类) 依托泊苷+卡铂 (1类) 伊立替康+顺铂 (1类) 伊立替康+卡铂 (1类) 曲拉西利或CCSTF (含铂化疗: 免疫检查点抑制剂预防应用) (1A 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分 (非 SCLC 所致)	最佳支持治疗	
有局部症状	上腔静脉综合征	1. 临床症状严重者: 放疗 + 化疗 (2A类) 2. 临床症状较轻者: 化疗 + 放疗 (2A类)	CR或PR 的患者: 预防性脑放疗 (2A类)
	脊髓压迫症		局部放疗控制压迫症状 + EP/EC1P/IC 方案化疗 (2A类)
	骨转移	1. EP/ECMP/IC 方案化疗+ 局部姑息外照射放疗 (2A 类) 2. 有骨折高危患者可采取骨科固定	
伴脑转移	无症状	先斯鲁利单抗+EC, 后全脑放疗 (1A类); 先阿得贝利单抗+EC, 后全脑放疗 (1A类); 先阿替利珠单抗+EC方案, 后全脑放疗 (1A类); 先度伐利尤单抗+EP/EC方案, 后全脑放疗 (1A类); 先EP/ECAP1C方案, 后全脑放疗 (2A类) 曲拉西利或 G-CSF (含铂化疗 +/- 免疫检查点抑制剂预防应用) (1A 类)	CR 或 PR 的患者: 胸部放疗 (2A 类) 先替雷利珠单抗+卡铂或顺铂+依托泊苷, 后全脑放疗 (1A类); 先特瑞普利单抗+卡铂或顺铂+依托泊苷, 后全脑放疗 (1A类)
伴脑转移	有症状	先全脑放疗, 症状稳定后斯鲁利单抗+ EC方案 (1A类); 先全脑放疗, 症状稳定后阿得贝利单抗 + EC方案 (1A类); 先全脑放疗, 症状稳定后阿替利珠单抗+EC方案 (1A类); 先全脑放疗, 后度伐利尤单抗 + EP/EC方案 (1A类); 先全脑放疗, 症状稳定后 EP/EC/1PAC方案 (2A类)	CR 或 PR 的患者: 胸部放疗 (2A 类) 先全脑放疗, 症状稳定后替雷利珠单抗+卡铂或顺铂 + 依托泊苷 (1A类) 先全脑放疗, 症状稳定后特瑞普利单抗+卡铂或顺铂 + 依托泊苷 (1A类)
SCLC的二线治疗			
≤6个月 复发	拓扑替康 (1类) 参加临床试验	伊立替康 (2A类) 紫杉醇 (2A类) 多西他赛 (2A类) 吉西他滨 (2A类) 口服依托泊苷 (2A类) 长春瑞滨 (2A类) 替莫唑胺 (2A类) 曲拉西利或 G-CSF (拓扑替康预防应用) (1A类)	紫达草司江 (2B类) 芦比替定 (2A类)
	>6个月 复发	选用原方案	芦比替定 (2A类)
SCLC的三线及以上治疗			
0-2分	安罗替尼 (2A类)	参加临床试验 纳武利尤单抗 (2A 类) 帕博利珠单抗 (2A 类)	

来源: CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 (2024 年版), 国金证券研究所



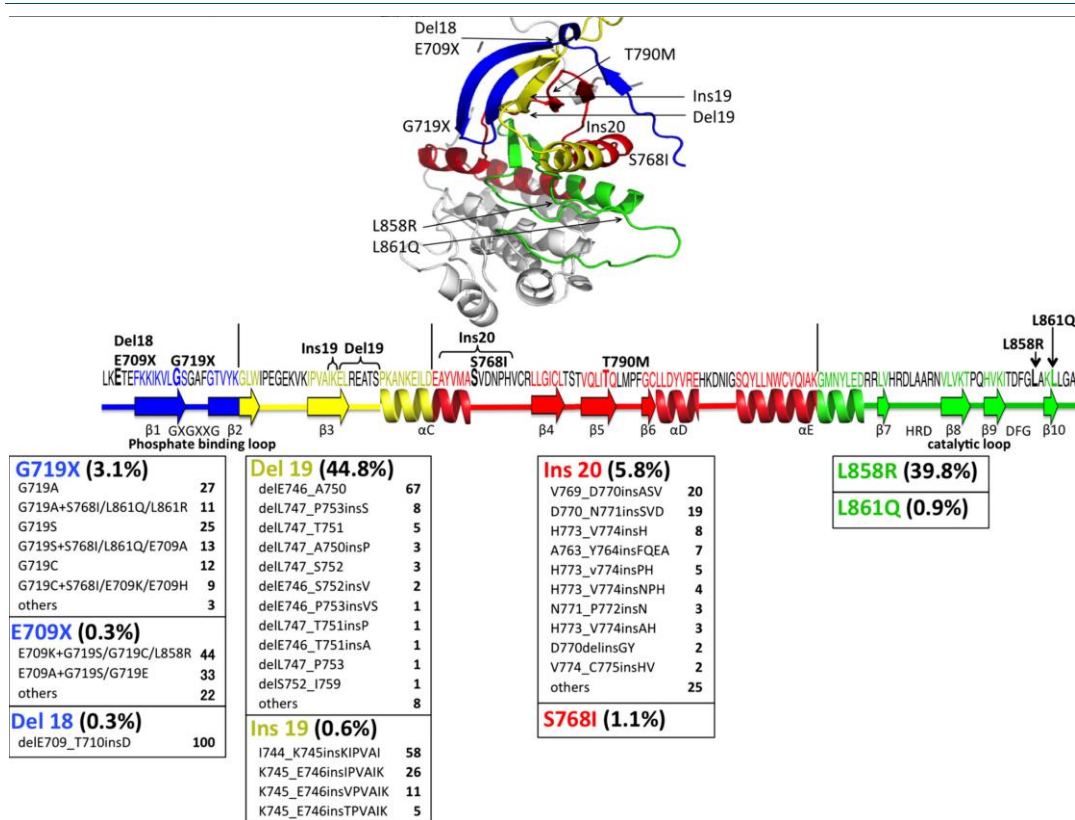
## 非小细胞肺癌：精准治疗是关键，围手术期治疗重要性逐步凸显

**EGFR 突变：目前第三代 EGFR TKI 占据核心地位，埃万妥单抗（强生）联合兰泽替尼（强生）未来可能改写一线治疗方案**

EGFR 是 ERBB 家族受体酪氨酸激酶之一，其他家族成员包括 ERBB 2 (HER 2)、ERBB 3 (HER 3) 和 ERBB 4 (HER 4)。EGFR 全称为 epidermal growth factor receptor，特异性配体包括表皮生长因子、转化生长因子 α 等，EGFR 与配体结合后可形成同源二聚体并进一步激活多个下游信号通路，如 MAPK、PI3K-AKT 和 STAT 3/5，从而对细胞的增殖和凋亡进行调控。

- ✦ 在亚洲非小细胞肺癌 (NSCLC) 人群中，EGFR 突变的患病率较高，大约为 51.4%；相比之下，西方的 NSCLC 人群 EGFR 突变比例较低，约 19.2%。
- ✦ 此前已有约 16000 种 EGFR 突变被报道。其中，最常见的四种突变类型是 19 号外显子缺失/L858R/20 号插入突变/G719X，占到了所有 EGFR 突变类型的 93.5%。

图表8：19 号外显子缺失、L858R 是 EGFR 最常见的两种突变类型



来源：Cancer Sci. 2016 Sep;107(9):1179-86, 国金证券研究所

EGFR TKI 已历经三次迭代，三代 TKI 竞争优势明显，根据 insight 数据库，截至目前，全球范围内已有 7 款第三代 EGFR TKI 获批（不包含舒沃替尼）。与前两代相比，第三代 EGFR TKI 通过合理结构优化克服一二代 TKI 容易因 EGFR T790M 突变耐药的缺陷，并且对血脑屏障的穿透能力更强，更适用于伴随中枢神经系统转移的患者的治疗，在竞争中优势明显：

- ✦ 一代 EGFR-TKI 以喹唑啉作为母环，主要靠氢键作用力与 EGFR 可逆结合，EGFR T790M 突变时，空间位阻改变、EGFR 与 ATP 亲和力增加将导致一代 EGFR-TKI 耐药；
- ✦ 二代 EGFR-TKI 沿用喹唑啉作为母环，同时改进为不可逆共价结合，但在实际应用过程中剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity, DLT) 导致二代 EGFR-TKI 无法增加药物剂量至有效抑制 EGFR T790M 突变，进而限制了其应用潜力。
- ✦ 三代 EGFR TKI 选择嘧啶作为母环，奥希替尼做为首个获批的三代 EGFR-TKI，既可以通过嘧啶母环与 EGFR ATP 结合口袋较链区 Met793 形成氢键，又可以通过丙烯酰胺与 EGFR Cys797 形成共价键，数据显示奥希替尼对 EGFR T790M 突变患者仍然有效。



✚ EGFR 突变 NSCLC 初诊时约 25% 的患者合并 CNS 转移，诊断 3 年后晚期 NSCLC 发生 CNS 转移的比例超过 45%。相比一代 EGFR-TKI，三代 EGFR-TKI 穿透血脑屏障的能力更强，药物入脑浓度更高。动物实验显示，奥希替尼、吉非替尼和阿法替尼的药峰浓度 (maximum concentration, Cmax) 脑组织/血浆比 (brain/plasma Cmax ratio) 分别为 3.41、0.21 和 < 0.36，这说明三代 EGFR TKI 在脑组织中的分布更好。

图表9：全球范围内已有 7 款第三代 EGFR TKI 获批 (不包含舒沃替尼)

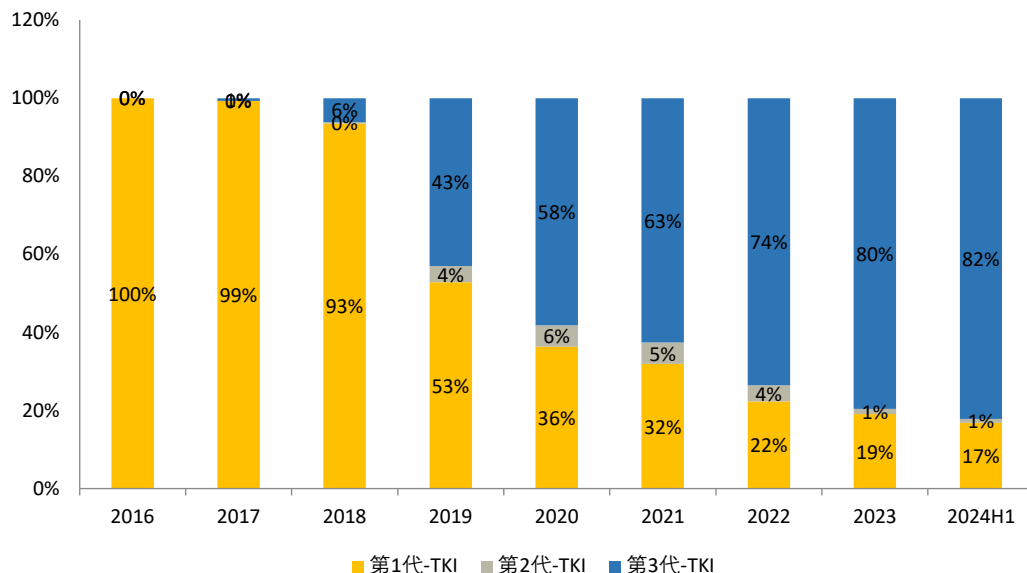
通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	成分类别
瑞厄替尼	南京圣和药业股份有限公司	批准上市	/	化药
瑞齐替尼	倍而达药业	批准上市	/	化药
舒沃替尼	迪哲 (江苏) 医药	批准上市	III 期	化药
贝福替尼	益方生物科技 (上海)； 贝达药业	批准上市	/	化药
莫博赛替尼 (撤市)	武田制药	批准上市	批准上市	化药
埃万妥单抗	强生制药；Genmab	申请上市 (推测)	批准上市	双特异性抗体
伏美替尼	艾力斯；ArriVent Biopharma	批准上市	III 期	化药
兰泽替尼	强生制药	申请上市 (推测)	批准上市	化药
阿美替尼	翰森制药	批准上市	申请上市	化药
奥希替尼	阿斯利康	批准上市	批准上市	化药
奈妥木单抗	礼来制药；百时美施贵宝制药 日本化药株式会社	/	批准上市	单抗
达可替尼	辉瑞	批准上市	批准上市	化药
阿法替尼	勃林格殷格翰制药	批准上市	批准上市	化药
埃克替尼	贝达药业	批准上市	/	化药
厄洛替尼	阿斯泰来制药；OSI Pharmaceuticals； 罗氏制药；基因泰克	批准上市	批准上市	化药
吉非替尼	阿斯利康制药	批准上市	批准上市	化药
CIMAvax	吉利德制药；安进制药；北京东方百泰生物科技股份有限公司；古巴分子免疫学中心；Innovative Immunotherapy；Bioven；Biocon Group；Roswell Park Cancer Institute；Centre for Molecular Immunology, Havana	临床 I 期	批准上市	治疗性疫苗 (载体蛋白：载体蛋白-P64k)； 多肽结合疫苗 (载体蛋白：载体蛋白-P64k)

来源：insight 数据库，国金证券研究所 备注：黄色为一代 EGFR TKI，棕色为二代 TKI，蓝色为三代 TKI

奥希替尼为三代 EGFR TKI 的主力药物。据药融云数据，从国内样本医院销售额来看，2024 年上半年三代 EGFR TKI 占据所有 EGFR TKI 份额的 82%，奥希替尼为目前销售额最高的三代 EGFR TKI，其收入占三代 EGFR TKI 收入的 58%。

此外，据阿斯利康半年报数据，阿斯利康的奥希替尼 2024 年上半年全球销售额达到 32 亿美元，同比增长达到 13%。

图表10：2024 年 H1 国内第三代 EGFR TKI 市场份额达到 82% (按销售额)



来源：药融云，国金证券研究所

埃万妥单抗联合 TKI 头对头击败奥希替尼，1L 诊疗方案有望被改写。2024 WCLC 上强生披露了 EGFR-MET 双特异性抗体埃万妥单抗联合三代 EGFR TKI 兰泽替尼头对头奥希替尼的 III 期临床最新随访数据，初步的分析显示该联用方案可改善患者的总生存期，FDA 于 2024 年 8 月批准该疗法，1L 非小细胞肺癌的标准护理方案有望改写：

✚ 在入组的 IV 期患者数量占比比较接近的情况下，益方生物、贝达药业联合开发的贝福替尼在 III 期临床中取得的 mPFS 达到 22.1，优于奥希替尼的 18.9，同时从绝对



值来看是目前 mPFS 最长的 TKI。

- ✦ 在对照组均为第一代 EGFR TKI 抑制剂且入组 IV 期患者均超过 90%的情况下，艾力斯的伏美替尼取得的 ORR 达到 85.4%，CNS 缓解率达到 91.3%，全人群 mPFS 风险获益比为 0.44，均优于奥希替尼。
- ✦ 全球多中心 III 期 FLAURA2 研究显示，与奥希替尼单药治疗相比，奥希替尼联合化疗将疾病进展或死亡风险降低了 38%，中位 PFS 延长了 8.8 个月，但联合化疗导致 3 级以上血液学相关不良事件发生率增加，主要包括白血球减少 (20%vs6%)，血小板减少 (16%vs0.7%)，中性粒细胞减少 (36%vs3%)。目前该方案已经获批，但安全性一定程度上限制了其应用潜力。
- ✦ 全球多中心 III 期 MARIPOSA 研究显示，中位随访时间为 22.0 个月时，埃万妥单抗联合兰泽替尼可显著延长患者的 PFS (23.7vs16.6 个月, HR=0.70)，且无论是否伴脑转移均可获益，尽管实验组 OS 尚未成熟，但对比奥希替尼已显示出获益的趋势 (NR vs 37.3 月, HR=0.77, P=0.019)，安全性方面，联合治疗组主要表现为 EGFR 相关毒性，其中 3 级以上皮疹发生率 26%。2024 年 08 月 20 日，该方案获 FDA 批准，其在中国和欧洲递交的上市申请也在审评中。

图表 11: EGFR TKI 单药是目前 1L 标准护理方案，埃万妥单抗联合兰泽替尼有望改写 1L 标准护理方案

药物	瑞厄替尼	瑞齐替尼	贝福替尼	伏美替尼	兰泽替尼	阿美替尼	奥希替尼	埃万妥单抗 (美国获批中国、欧洲BLA)	
企业	圣和药业	信而达药业	益方生物科技(上海)股份有限公司; 贝达药业股份有限公司	艾力斯; ArriVent Biopharma	强生制药	翰森制药	阿斯利康	强生制药; Genmab	
药物类型	小分子	小分子	小分子	小分子	小分子	小分子	小分子	双抗	
关键临床实验编号/名称	SHC013-III-01(中国III期)	NCT03386955 (中国II期)	IBIO-103 (III期)	FURLONG (中国III期)	LASER301(III期)	HS-10296-03-01 (III期)	FLAURA (III期)	FLAURA2	NCT04487080(III期)
治疗线数	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L
基线特征	局部晚期或转移性非小细胞肺癌; EGFR敏感突变(包括Ex 19del或L858R, 两者单独存在或共存其他EGFR位点突变均可)	局部晚期、转移性NSCLC患者; 携带EGFR外显子19缺失和L858R突变的患者分别为28例(65.1%)和13例(30.2%),27.9%患者有CNS转移	64.6%的患者伴外显子19缺失, 35.4%伴L858R突变; 32%的患者伴有中枢神经系统(CNS)转移;93.6%为IV期	51%的患者伴外显子19缺失, 49%伴L858R突变; 37%的患者伴有中枢神经系统(CNS)转移; 94%为IV期	62%的患者伴外显子19缺失, 38%伴L858R突变; 26%的患者伴有中枢神经系统(CNS)转移; 97%为转移性疾病	外显子19 缺失 65.4%, L858R 突变 34.6%; 伴有脑转移26.2%; 94.4%为IV期	外显子19 缺失 63%, L858R 突变37%; 95%IV期	96%患者为转移期; 1.8%的患者曾在辅助或新辅助阶段接受过化疗	62%为女性; 59%为亚洲人; 41%有脑转移史
给药方案	单药200 mg/d	单药180 mg/d	单药 (75→100 mg)	单药80mg每日一次	单药240mg每日一次	单药110mg, 每天一次	单药80mg, 每天一次	联合培美曲塞、顺铂、卡铂	联合兰泽替尼
样本数量	/	43	362	220	393	429	556	557	1074
对照组	吉非替尼	无	埃克替尼 (125 mg, 每天三次)	吉非替尼	吉非替尼(250mg,每天一次)	吉非替尼(250mg,每天一次)	吉非替尼或厄洛替尼	奥希替尼单药	奥希替尼单药
ORR	73%	83.7%; 50% (CNS)	75.8%vs78.3%; 92.3%vs55.6% (CNS)	85.4%vs79.7%; 91.3%vs64.9%(CNS)	76.0%vs76.1%	73.8%vs72.1%	77%vs69%; 77%vs63%(CNS)	80%vs76% (CNS)	86%vs85%
mPFS	19.3vs9.8	20.7	22.1vs13.8; 24.9(CNS)	20.8vs11.1; 20.8vs9.7 (CNS)	20.6vs9.7	19.3vs9.9; 15.3vs8.2 (CNS)	18.9vs10.2	25.5vs16.7	23.7vs16.6
HR	0.46		0.49	0.44; 0.38 (CNS)	0.45(亚洲亚组); 0.38 (非亚洲亚组)	0.46	0.46	0.62	0.7
mOS	/	25.3	NR	/	/	/	38.6vs31.8	/	NRvs37.3
HR	/	/	/	/	/	/	0.8	/	0.77
mDOR	/	/	NEvs12.4	21.8vs11.0	19.4vs8.3	18.1vs8.3	17.6vs9.6	24.9vs17.9	25.8 vs 16.7
安全性	17.3%患者发生3级以上不良事件	9.3%的患者发生3级以上不良事件	11.6%的患者因不良反应而暂停治疗, 最常见原因为血小板减少症(3.5%); 23.0%的患者因不良反应而减量; 8.5%的患者因不良反应而永久停药;3级以上皮疹发生率为1.2%	严重不良反应的发生率为5.4% (24例), 常见严重不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高(1.6%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(1.3%);14.8%的患者出现3级以上皮疹	实验组和对照组分别有20%和21%的患者经历3级以上不良事件, 36%和37%的患者经历任意级别的皮疹	14.0%的患者发生了严重不良反应, 常见严重不良反应为肺栓塞(1.4%)、感染性肺炎(1.4%)和四肢血栓形成(1.4%); 26.6%的患者发生1-2级皮疹	4%患者发生严重不良反应, 58%患者出现任意级别皮疹, 1.1%患者出现3级以上皮疹	常见3级以上不良事件包括中性粒细胞减少(36%)、白细胞减少(20%)、血小板减少(16%)、淋巴细胞减少(16%)	主要是EGFR相关毒性, 联合治疗组最常见的3级不良事件包括皮炎(26%), 甲沟炎(11%)和深静脉血栓(11%)

来源: 药品说明书, 公司公告, N Engl J Med 2024 June 26, 2024 WCLC, 国金证券研究所

强生推出埃万妥单抗皮下注射剂型, III 期研究数据积极, 进一步提升患者依从性。PALOMA-3 是一项评估埃万妥单抗皮下注射剂型联合兰泽替尼对比埃万妥单抗静脉注射剂型联合兰泽替尼在奥希替尼和含铂化疗治疗后的 NSCLC 患者的疗效, 数据显示皮下注射剂型组在 mDOR (11.2vs8.3), mPFS (6.1vs4.3), mOS (HR=0.62) 等终点中均占据优势, 并且皮下注射剂型组注射相关不良反应发生率更低 (13%vs66%)。目前该剂型已在美国递交治疗 NSCLC 患者的 BLA 申请。

浙江同源康三代氘代 EGFR TKI TY-9591 正开展头对头奥希替尼一线治疗 EGFRm+ NSCLC 患者的 III 期临床研究, 为全球首款开展头对头奥希替尼大型临床研究的 TKI。I 期显示 12 例接受 160mg TY-9591 治疗的 EGFR 敏感突变的患者的 ORR 为 91.7%, mPFS 为 21.5 个月。安全性方面, 43.8% 的患者发生 3 级以上不良事件。

迪哲医药舒沃替尼治疗 EGFR 20 号外显子插入突变 (Exon20ins) 患者展现 BIC 潜力。EGFR Exon20ins 突变在非小细胞肺癌患者中的发生率约 3%, 由于其空间结构特殊, 多数 EGFR TKI 对其疗效有限。

- ✦ 埃万妥单抗是强生研发的 EGFR/MET 双抗, III 期研究显示埃万妥单抗联合培美曲塞和卡铂 1L 治疗 Exon20ins 突变患者的 ORR 为 67%, mPFS 达到 11.4 个月, 该适应症于 2024 年 3 月获 FDA 批准上市, 一定程度上填补了该领域的临床治疗空白。



- 舒沃替尼是迪哲医药开发的小分子 TKI，此前于 2023 年 8 月获批 2L 治疗 EGFR Exon20ins 突变的 NSCLC 患者，同时其针对 1L 患者的国际多中心临床（WU-KONG1）正在进行中，2023 ESMO 公布的汇总分析显示 II 期推荐剂量（RP2D）组中位无进展生存期（mPFS）达到 12.4 个月，展现 BIC 潜力。

图表 12: 舒沃替尼治疗 EGFR 20 号外显子插入突变 (Exon20ins) 患者展现 BIC 潜力

药物	舒沃替尼	埃万妥单抗
企业	迪哲医药	强生制药; Genmab
药物类型	小分子TKI	EGFR/ MET双抗
关键临床实验编号/名称	WU-KONG1/WU-KONG15	NCT04538664(III期)
治疗线数	1L	1L
基线特征	91.7%为转移期; 22.2%的患者有基线脑转移	20号外显子插入; 23%患者有历史脑转移; 84%为IV期
给药方案		联合培美曲塞和卡铂
样本数量	36; 26 (可评估)	308
对照组	无	培美曲塞和卡铂
ORR	73.10%	67%vs36%
mPFS	12.4	11.4vs6.7
HR	/	0.4
mOS	/	/
HR	/	/
mDOR	/	10.1vs5.6
安全性	多数为1-2级	常见3级以上不良事件为皮疹 (19%), 指甲毒性 (7%)、口腔炎 (4%)

来源: 药品说明书, 公司公告, 2023 ASCO, 国金证券研究所

### EGFR TKI 耐药后治疗: TROP2、HER3 ADC 和 PD-1/PD-L1 致力于实现耐药人群全覆盖, MET 等靶向药针对特定人群循证医学证据更加明确

尽管 EGFR TKI 已大幅改善 NSCLC 患者的预后, 但随着时间的推移, 耐药难以避免。我国诊疗指南推荐“有条件的患者在疾病进展时应再次进行肿瘤组织活检, 并进行病理和相关的基因检测以明确耐药的性质”。

三代 EGFR TKI 为一二代 EGFR TKI 耐药患者的首选治疗方案:

- 截至目前, 已有 6 款三代 EGFR TKI 获批用于治疗经前两代 EGFR TKI 治疗后进展的患者, 非头对头比较来看, 圣和药业的瑞厄替尼在关键临床中取得的 mPFS 达到 12.6 个月, mOS 未达到(预计大于 26 个月), 两项主要评价指标上均领先于其余 EGFR TKI, 展现出 BIC 潜力, 该适应症于 2024 年 6 月在中国获批。



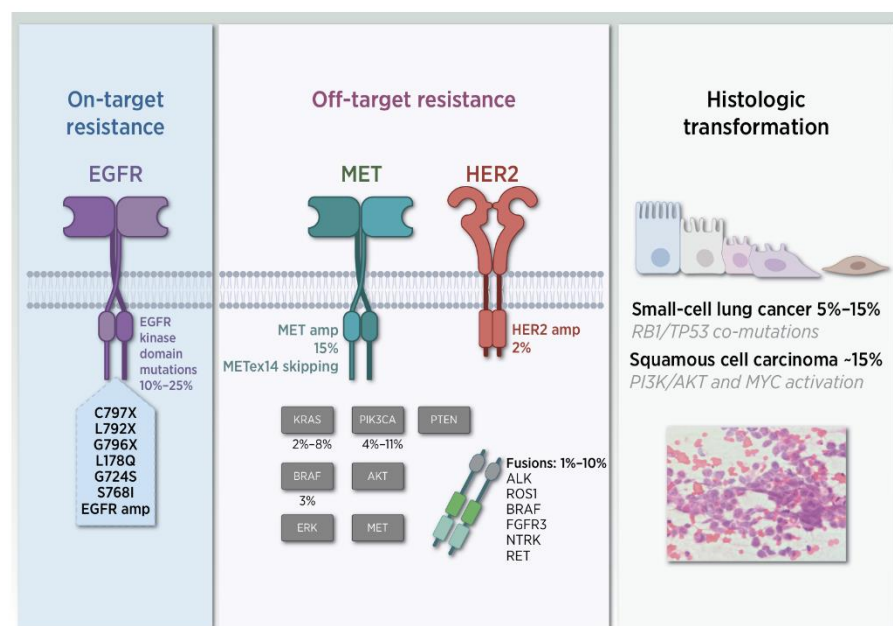
图表13: 瑞厄替尼治疗一二代 EGFR TKI 经治患者展现 BIC 潜力

药物	瑞厄替尼	瑞齐替尼	贝福替尼	伏美替尼	兰泽替尼	阿美替尼	奥希替尼
企业	圣和药业	信而达药业	益方生物科技(上海)股份有限公司 贝达药业股份有限公司	艾力斯; AriVent Biopharma	强生制药	翰森制药	阿斯利康
药物类型	小分子	小分子	小分子	小分子	小分子	小分子	小分子
关键临床实验编号/名称	SHC013-II-01	NCT03812809	IBIO-102	NCT03452592	NCT03046992	HS-10296-12-01	AURA3
治疗线数	2L+	2L+	2L	2L+	2L+	2L	2L+
入组标准	第一/二代EGFR TKI治疗进展并伴有EGFR T790M突变阳性局部晚期或转移性NSCLC	第一代/第二代EGFR TKI治疗或原发性EGFR T790M突变后进展的局部晚期或转移性/复发性NSCLC	既往接受过一代或二代 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC	不可手术切除的局部晚期或转移性、经第一/二代EGFR-TKI 治疗后进展并伴有EGFR T790M 突变阳性、或原发性 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC	经组织学或细胞学证实的非小细胞肺癌在基线时具有激活性 EGFR 突变 (L858R、外显子 19 缺失、G719X 或 L861Q) 和可测量的疾病。患者在接受 EGFR TKI 治疗后出现疾病进展	既往经第一/二代 EGFR TKI 治疗进展的 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC	经 EGFR TKI 治疗进展后 T790M 突变阳性晚期 NSCLC
给药方案	单药200mg/天	180mg/天	50mg/天 75mg/天, 21日后100mg/天	80mg/天	240mg/天	110mg/天	80mg/天
样本数量	286	226	176 290	220	78	244	419
对照组	无	无	无	无	无	无	140 (含铂双药化疗)
ORR	60%	64.6%, CNS (N=91) 57.1%	55%	74.1%, CNS (N=29) 65.5%	55%	68.9%, CNS (N=91) 60.9%	65%, CNS (N=30) 57%
mPFS	12.6	12.2, CNS (N=91) 16.6	11	9.6, CNS (N=29) 8.4	11.1	12.3, CNS (N=91) 10.8	10.1
HR	/	0.75 (脑转移瘤), 1.21 (EGFR 外显子 19 缺失和 L858R 突变); 0.53 (组织样本 T790M 阳性, 血浆样本 T790M 阳性)	/	/	/	/	0.3
mOS	NR (预计大于 26 个月)	23.9	23.9 31.5	23.9	NR	NR	26.8
HR	/	0.48 (脑转移瘤)	/	/	/	/	0.87
mDOR	13.9	12.5, CNS (N=91) 15.2	12.5 13.6	9.6, CNS (N=29) 9.7	13.3	12.4, CNS (N=91) 11.3	11
HR	/	0.91 (脑转移瘤)	/	/	/	/	/
安全性	15%患者出现3级以上不良事件, 最常见的不良事件为血清肌酐磷酸酶水平升高(4.5%)、腹泻(2.1%)和QT 间期延长(1.0%)。9.1%患者出现了与治疗相关的皮疹, 均为1级或2级	19.9%患者出现3级以上不良事件, 最常见的不良事件为血小板计数降低(3.1%)、贫血(1.8%)、淋巴细胞计数降低(2.2%)、QT 间期延长(1.8%)、射血分数降低(1.8%)、淋巴细胞减少症(2.2%)、γ-谷氨酰转氨酶升高(1.8%)。8.8%的患者出现了与治疗相关的皮疹, 均为1级或2级	三项临床试验汇总数据(N=518)显示, 3级及以上的不良事件中, 最常见的不良事件为血小板减少症(12.2%)、肺栓塞(5.4%)、白细胞计数降低(2.5%)。26.1%的患者出现了与治疗相关的任意级别的皮疹, 1.2%的患者出现了3级及以上的皮疹	四项临床试验汇总数据(N=446)显示, 3级及以上的不良事件中, 最常见的是心电图QT间期延长(1.3%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(1.3%)、丙氨酸氨基转移酶升高(1.3%)。14.8%的患者出现了与治疗相关的皮疹, 均为1级或2级	3级及以上的不良事件中, 最常见的不良事件是感觉异常(2.6%)、肺栓塞(3.9%)、腹泻(1.3%)。37.2%的患者出现了与治疗相关的任意级别的皮疹, 1.3%的患者出现了3级及以上的皮疹	3级及以上的不良事件中, 最常见的不良事件是血肌酐磷酸酶升高(6.0%)、肝损伤指标异常(1.8%)、贫血(0.7%)。21.6%的患者出现了与治疗相关的任意级别的皮疹, 0.7%的患者出现了3级及以上的皮疹	3级及以上的不良事件中, 最常见的不良事件是疲劳(1.8%)、腹泻(1.1%)、食欲下降(1.1%)。34%的患者出现了与治疗相关的任意级别的皮疹, 0.7%的患者出现了3级及以上的皮疹

来源: 药品说明书, 国金证券研究所

三代 EGFR TKI 耐药机制多样, 大约 15% 的患者使用奥希替尼后会引发 MET 这一旁路信号通路的激活从而引起 MET 继发性扩增或过表达, 并导致奥希替尼的耐药。除此以外, 导致奥希替尼耐药的常见原因还包括: (1) EGFR 激酶结构域改变, 约占 10-25%; (2) KRAS 突变, 2-8%; (3) PIK3CA 突变, 4-11%; (4) 组织学转化, 20-30%。

图表14: 奥希替尼耐药机制多样



来源: Tackling Osimertinib Resistance in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer, 国金证券研究所

EGFR TKI 耐药是 ADC 药物的核心竞争点:

其中 MET、HER2 ADC 在临床研究中对于 EGFR TKI 耐药患者是否存在 MET 或 HER2 的异常做了明确的规定, 在相应患者中的循证医学证据更加充分, MET ADC 的主要竞争对





手是 MET 抑制剂（例如和黄医药赛沃替尼）。

- TROP2、HER3 ADC 则致力于做到 EGFR TKI 耐药患者全覆盖，国产药物建议关注科伦博泰的 SKB264，以及百利天恒的 BL-B01D1，核心竞争对手为 PD-1/PD-L1 联合化疗（例如信达生物的信迪利单抗、康方生物的卡度尼单抗），以及强生的埃万妥单抗（EGFR/MET）。

图表15: EGFR TKI 耐药 NSCLC 为 ADC 主要竞争点

生物标志物	一线治疗		经治患者				
EGFR 突变阳性 亚洲51.4%，西方19.2%	TROP-2 联合 EGFR TKI, III 期 (TROPION-Lung14)	HER3/EGFR 双抗, III 期 (NCT05880706)	TROP-2, BLA (TROPION-Lung01, TROPION-Lung05)	HER3, BLA (HERTHENA-Lung01)	HER3/EGFR 双抗, III 期 (NCT06382116)	MET, III 期, 仅针对 MET 异常约 15-30% (NCT06093503)	HER2, II 期, 约 2% (TRAEMOS)
ALK 重排 亚洲 3.8%，西方 3.8%			TROP-2, BLA (TROPION-Lung01, TROPION-Lung05)	HER2, II 期, 约 2% (NCT02289833)			
MET 异常	MET, II 期, 针对 MET 扩增 (约 4%) (NCT05513703)		MET, III 期, MET 过表达 (约 39%) (NCT04928846)	TROP-2, BLA (TROPION-Lung01, TROPION-Lung05)			
HER2 突变 亚洲 2.3%，西方 2.3%			HER2, 获批 (DESTINY-Lung02)	TROP-2, BLA (TROPION-Lung01, TROPION-Lung05)			
驱动基因阴性 亚洲 21.7%，西方 39.8%	TROP-2, III 期 (NCT05816252)		HER3/EGFR 双抗, III 期 (NCT06382129)	TROP-2, BLA (TROPION-Lung01)			

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

针对 EGFR TKI 耐药国产 ADC 建议关注科伦博泰 TROP2 ADC(SKB264)和百利天恒 EGFR/HER3 ADC:

- SKB264 (科伦博泰) 国内销售由公司自行负责, 公司享有销售全部收益, 全球 (除大中华区) 销售由默沙东负责, 公司享有净销售额分成。国内 EGFR TKI 耐药目前处于关键注册临床阶段, 预计于 2024 年递交 NDA, 其早期数据显示 mPFS 达到 11 个月, 与其他在研疗法肩对肩比较疗效突出, 该适应症也因此被 CDE 授予突破性疗法认证, 预计 2025 年下半年获批上市。
- BL-B01D1 (百利天恒) 国内销售由公司自行负责, 公司享有销售全部收益, 全球 (除大中华区) 销售由 BMS 负责。目前处于关键注册临床阶段, 独特的机制设计使得其临床实验 ORR 数据对比其余 HER3 ADC 展现出优势。

PD-1/PD-L1 同样致力于 EGFR TKI 耐药全人群覆盖, 康方生物的依沃西单抗 III 期纳入的三代 TKI 经治患者占比高, 疗效明确, 目前已在国内获批。此外, 和黄医药的 MET 抑制剂赛沃替尼联合奥希替尼治疗 MET 异常患者的循证医学证据更加充分, 目前已在开展全球 II 期注册临床:

- MET 抑制剂主要针对携带 MET 扩增的 EGFR TKI 治疗进展的患者, 进展较快的是和黄医药的赛沃替尼, 正开展联合奥希替尼 (阿斯利康) 的全球单臂 II 期注册临床, 预计 24 年底递交上市申请, 此前和黄医药已与阿斯利康达成协议, 阿斯利康将主导赛沃替尼在海外的研发和全球的商业推广。早期数据显示该方案治疗三代 TKI 耐药患者的 mPFS 达到 7.1 个月, 展现出良好的应用潜力。
- PD-1/PD-L1 抑制剂以及强生的埃万妥单抗从入组条件来看除 EGFR 突变外, 并不对其余抗原的表达、基因扩增情况做限定, 致力于覆盖更广泛的人群。其中进度较快的包括康方生物自主研发的全球首创的 PD-1/VEGF 双抗依沃西单抗, 该药于 2024 年 5 月在国内获批联合化疗治疗经 EGFR TKI (包括一二代) 治疗后进展的 nsq-NSCLC 患者,



III 期数据显示与单纯化疗相比该药可显著改善患者的 mPFS (7.1 vs 4.8, HR 0.46), 与其他已获批的竞品相比入组的患者基线更加接近真实世界情况。

图表16: 多种创新疗法治疗三代 EGFR TKI 耐药患者显示初步活性

药物及临床编号	企业	实验设计	数据	3级以上不良事件
<b>全人群</b>				
埃万妥单抗 (EGFR/MET) 联合化疗 MAR/POSA-2 NCT04988295	强生	Phase III ORR, DOR, PFS, and safety n = 131 EGFR突变 NSCLC 既往接受奥希替尼	ORR: 64% PFS: 6.3 月 mOS: NR (HR 0.77)	72%
奈妥木单抗 (EGFR) 联合奥希替尼 NCT02496663	礼来, BMS, 日本化药株式会社 阿斯利康	Phase I Cohort E ORR, PFS, and safety n = 18 EGFR突变 NSCLC 既往接受奥希替尼	ORR: 16%	38% 皮疹 20%
司美替尼 (MAP2K1, 2) 联合奥希替尼 TATTON NCT02143466	辉瑞, MSD, 阿斯利康, 赛默飞 阿斯利康	Phase Ib part B ORR, PFS, and safety n = 47 EGFR突变 既往接受过TKI, n = 35 接受过3代TKI	ORR: 34% ORR 3GTKI: 22.9%	23%
AK112 (VD-1/VEGF) 联合培美曲塞+卡铂 (获批) AK112-301 NCT05184712	康方生物	Phase III ORR, DOR, PFS, and safety n=322 既往接受3代TKI治疗人群占86%	ORR: 50.6% mPFS: 7.1vs4.8 (HR 0.46) mOS: 17.1vs14.5 (HR 0.8)	54%
信迪利单抗 (PD-1) 联合贝伐珠单抗+含铂化疗 (获批) ORIENT-31 NCT03802240	信达生物	Phase III ORR, DOR, PFS, and safety n=148 既往接受3代TKI治疗人群占39%	mPFS: 7.2 月 mOS: 21.2 月	56%
<b>MET驱动耐药</b>				
赛沃替尼 (MET) 联合奥希替尼 TATTON NCT02143466	和黄医药 阿斯利康	Phase Ib part B ORR, DOR, PFS, and safety n = 69 EGFR突变 MET扩增 NSCLC	ORR: 33% DOR: 7.9 月 PFS: 5.5 月	57%
赛沃替尼 (MET) 联合奥希替尼 SAVANNAH NCT03778229	和黄医药 阿斯利康	Phase II ORR, DOR, PFS, and safety n = 87 EGFR突变 MET 高异常水平 NSCLC, 既往接受奥希替尼	ORR: 52% DOR: 9.6 月 PFS: 7.2 月	/
特泊替尼 (MET) 联合奥希替尼 NCT03940703	德国默克 阿斯利康	Phase II ORR n = 70, EGFR突变 MET扩增 NSCLC	ORR: 随访>=9 月 54.5% (n=22) 随访>=3 月 45.8% (n=48)	23.9%
<b>ADC</b>				
Patritumab deruxtecan (HER3) HETHENA-Lung01 NCT04619004	第一三共	Phase II ORR, DOR, PFS, and safety n = 209 EGFR突变 NSCLC 既往接受过奥希替尼和化疗	ORR: 29.2% DOR: 6.4 月 PFS: 5.5 月 OS: 11.9	94%
Datopotamab deruxtecan (TROP2) TROPION-Lung05 NCT04484142	第一三共	Phase II ORR, DOR, safety n = 137 携带靶向基因突变的经治NSCLC	ORR: 43.6% (EGFR突变亚组) DOR: 7.0 (EGFR突变亚组) PFS: 5.8 (EGFR突变亚组)	47%
Telisotuzumab vedotin (MET) 联合奥希替尼 NCT02099058	艾伯维 阿斯利康	Phase Ib ORR, Safety n = 38 EGFR突变 MET 高表达 NSCLC 既往接受奥希替尼	ORR: 50% PFS: 7.4 月	32%
SKB264 (TROP2) NCT04152499	科伦博泰	Phase II ORR, DOR, safety n = 20 NSCLC EGFR突变 (既往接受3代TKI人数未知)	ORR: 60% PFS: 11.5 月 mOS: 22.7 月	70%
BL-B01D1 (EGFR/HER3) NCT05194982	百利天恒	Phase I ORR, DOR, safety n = 40 NSCLC EGFR突变 (37例接受3代EGFR TKI)	ORR: 52.5% PFS: 5.6 月	71%

来源: Tackling Osimertinib Resistance in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer, 公司公告, 药品说明书, insight 数据库, 国金证券研究所

Trop 2 ADC 治疗后线 NSCLC 即将获批。目前尚无 TROP2 靶向的 ADC 获批用于治疗肺癌, 第一三共与阿斯利康共同开发的 Dato-Dxd 是首个在非鳞状肿瘤患者中观察到 PFS 统计学意义改善的抗体偶联药物, 已向 FDA 递交上市申请。国内企业中科伦博泰的 SKB264 也正在国内开展 III 期临床, 且早期数据显示出 BIC 潜力, 2024 年 8 月 20 日, SKB264 针对 EGFR-TKI 和含铂化疗治疗失败的 EGFR 突变 NSCLC 适应症的上市申请获国家药监局受理, 此前该适应症已纳入优先评审。



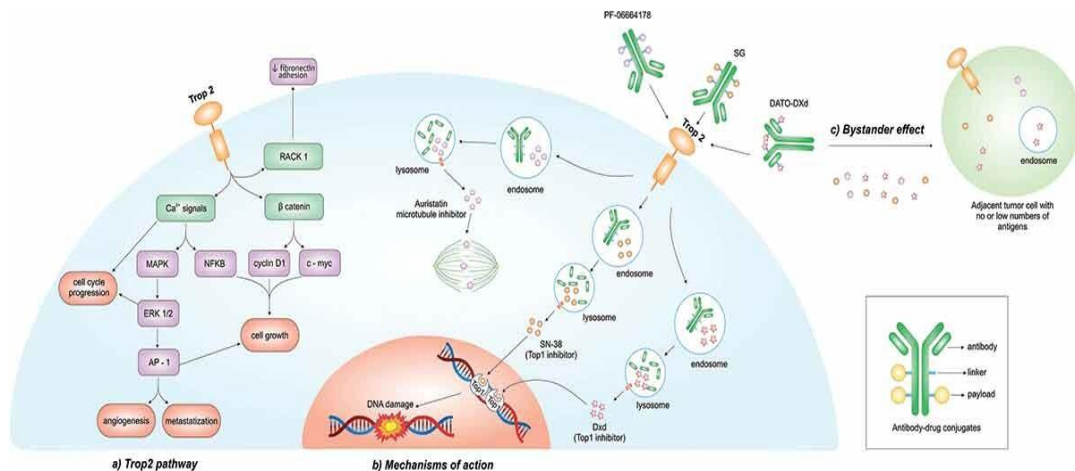
图表17: 第一三共、科伦博泰 Trop 2 ADC 国内进度靠前 (截至 2024. 8. 20)

通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	连接子	载荷
Dato-Dxd	第一三共, 阿斯利康	III期	申请上市	可切割	拓扑酶抑制剂Dxd
sacituzumab tirumotecan (SKB264)	科伦博泰生物	申请上市	III期	可切割	拓扑酶抑制剂T030
Trodelvy (戈沙妥珠单抗)	吉利德	III期	III期	可切割	拓扑酶抑制剂SN38
BL-M02D1	百利天恒	I/II期	/	可切割	拓扑酶抑制剂ED04
SHR-A1921	恒瑞医药	II期	/	可切割	拓扑酶抑制剂
BAT8008	百奥泰	I/II期	/	可切割	拓扑酶抑制剂
MHB036C	明慧医药	I/II期	I/II期	可切割	拓扑酶抑制剂
JSKN-016	康宁杰瑞	I期	/	/	拓扑酶抑制剂
DXC1002	多禧生物	I期	/	/	拓扑酶抑制剂CPT113
FDA018	复旦张江生物医药	I期	/	/	拓扑酶抑制剂SN38
BSI-04702	博奥信	/	I/II期	/	拓扑酶抑制剂Exatecan
XYD-9668-198	昆山新蕴达生物科技	I/II期	/	/	/
DB-1305	映恩生物;BioNTech	I/II期	I/II期	可切割	拓扑酶抑制剂P1021

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

Trop-2 在大约 64%的腺癌中高表达。人滋养层细胞表面糖蛋白抗原 Trop-2 是一种位于细胞膜表面的跨膜蛋白, 可参与  $\beta$ -catenin 信号通路、ERK-MAPK 级联信号通路的调节以促进细胞增殖、血管生成和肿瘤的转移, 正常情况下在肺、胰腺、结肠直肠和皮肤细胞中均有表达。近年来在多种实体瘤患者中观察到 Trop-2 过表达, 因此 TROP-2 也被认为是一个潜在的泛肿瘤靶点。从在研疗法来看, 针对 Trop-2 的小分子抑制剂及抗体药物进展较慢, ADC 药物疗效已获验证, Trodelvy 成为首款获批的靶向 Trop-2 的 ADC。

图表18: Trop-2 信号通路以及相关在研 ADC 作用机制



来源: Belluomini, L., Avancini, A., Sposito, M., Milella, M., Rossi, A., & Pilotto, S. (2023). Expert opinion on biological therapy, 23(11), 1077 - 1087., 国金证券研究所

Dato-Dxd 进度领先, 上市申请获 FDA 受理。Dato-Dxd 由第一三共/阿斯利康共同研发, 沿用 DS-8201 的 Dxd 技术平台, 但药物抗体比 DAR 值调整为 4。2024 年 2 月 19 日, 两家公司联合宣布, Dato-Dxd 向 FDA 递交的 BLA 申请获得受理, 用于治疗既往至少接受过一次系统治疗的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 成年患者。PDUFA 日期为 2024 年 12 月 20 日。若获批, 将成为肺癌领域全球首款获批的 TROP-2 ADC。

Dato-Dxd 主要竞争对手是科伦博泰 SKB264, Dato-Dxd 疗效肩对肩比较处于劣势。从研发进度来看, 在 NSCLC 领域进度最快的三款 ADC 依次是 Dato-Dxd, 科伦博泰 SKB264 以及吉利德 Trodelvy。从现有临床数据肩对肩比较来看, Dato-Dxd 优于 Trodelvy, 但逊色于 SKB264。

➤ 疗效: SKB264 肩对肩比较占优。根据治疗既往经治 NSCLC 患者的 III 期临床 TROPION-Lung01 的数据, 入组患者中 43.1%接受过二线以上治疗, Dato-Dxd 治疗组 ORR 为 26.4%, PFS 为 4.4 月, DoR 为 7.1 月, 亚组分析显示非鳞癌患者获益更佳, ORR 为 31.2%, mPFS 为 5.6 个月, 对于有可靶向基因组改变的患者, PFS 可达 6.8 个月。与之对比, SKB264 在 II 期临床实验中观察到的 ORR 为 43.6%(17/39), mDoR 为 9.3 个



月，且针对 EGFR 突变患者 ORR 可达 60%。此外，2024 年 1 月 22 日吉利德宣布正开展的 Trodelvy 头对头多西他赛治疗经治 NSCLC 患者的 III 期研究未达到 OS 主要终点。

- 安全性：整体来看 Dato-Dxd 占优。Dato-Dxd 及 SKB264 均出现了 Trop-2 ADC 常见的 on-target 毒性口腔炎症。值得注意的是，Dato-Dxd 治疗组仅有 7.7% 的患者出现 3 级以上不良事件，低于 SKB264 的 67.4%。Trodelvy 此前获批 TNBC 适应症时就曾被 FDA 给与引起中性粒细胞减少和腹泻的黑框警告。

图表19：科伦博泰 SKB264 治疗经治 NSCLC 患者肩对肩比较展现 BIC 潜力

	Dato-DXd	SKB264	Trodelvy
相关适应症最高研发阶段	BLA	III 期	II 期
临床研究	TROPION-Lung01	TROPION-Lung05	NCT04152499
临床阶段	III 期	II 期	II 期
临床阶段	III 期	II 期	I/II 期
人群基线	2L+ NSCLC	重度经治 NSCLC，70% 患者接受超过 3 线初始治疗，伴随可靶向基因组改变	接受过针对转移性疾病的 2 种及以上方案治疗
对照组	多西他赛	单臂	单臂
ORR	26.4% vs 12.8%; 31.2% vs 12.8% (非鳞状); 9.2% vs 12.7% (鳞状)	35.8%; 43.6% (EGFR 突变亚组); 23.5% (ALK 突变亚组)	43.6% (17/39); 60% (EGFR 突变); 26.3% (EGFR 野生型); 22.2% (非鳞状); 30.0% (鳞状)
mPFS, 月	4.4 vs 3.7 (HR 0.75) 5.6 vs 3.7 (非鳞状, HR 0.63); 2.8 vs 3.9 (鳞状, HR 1.38)	5.4; 5.8 (EGFR 突变亚组); 4.3 (ALK 突变亚组)	11.5 个月 (EGFR 突变); 5.3 个月 (EGFR 野生); 5.8 个月 (非鳞状); 5.1 个月 (鳞状)
mDOR, 月	7.1 vs 5.6	7.0; 7.0 (EGFR 突变亚组); 7.0 (ALK 突变亚组)	9.3
安全性	最常见 TEAE 是口腔炎 (49.2%)、恶心 (37%)	常见 TEAE 恶心 (60%)、口腔炎 (59%)、脱发 (52%)	最常见 3 级以上不良事件包括中性粒细胞减少症 (34.9%)，贫血 (30.2%)，白细胞计数低 (25.6%)，口腔炎 (9.3%)

来源：Lisberg AE. 2023 ESMO LBA12., Wenfeng Fang, et al. 2023 ASCO, abstract 9114., Ann Oncol. 2021 Jun;32(6):746-756., Paz-Ares L, et al. 2023 ESMO. 1314MO., 阿斯利康官网, insight 数据库, 国金证券研究所

HER3 ADC 有望成为 EGFR TKI 耐药患者新选择。第一三共的 HER3 Dxd 向 FDA 递交的上市申请已收到完整回复，FDA 因第三方工厂的检查结果决定暂缓批准该药的上市申请，但并未对该药的疗效或安全性提出质疑，目前 HER3 Dxd 在中国也已进入 III 期临床。此外，百利天恒研发的 HER3/EGFR 双抗 ADC BL-B01D1 早期数据显示出 BIC 潜力，与 BMS 达成总价 84 亿美元的交易也从侧面说明了该靶点所蕴藏的巨大价值。

图表20：第一三共、百利天恒 HER3 ADC 国内研发进度靠前 (截至 2024. 8. 14)

通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	连接器	载荷
Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd)	第一三共	III 期	申请上市 (因第三方生产原因被 FDA 拒绝)	可切割	拓扑酶抑制剂 Dxd
伦康依隆妥单抗 (BL-B01D1)	百利天恒	III 期	I 期临床	可切割	拓扑酶抑制剂 Ed-04
SHR-A2009	恒瑞医药	II 期临床	I 期临床	可切割	拓扑酶抑制剂
YL202	宜联生物	II 期临床	I 期临床	可切割	拓扑酶抑制剂
SIBP-A13	上海生物制品研究所	I 期临床	/	可切割	/
JSKN-016	康宁杰瑞	I 期临床	/	/	拓扑酶抑制剂
SYS6023	石药集团	I 期临床	/	/	/

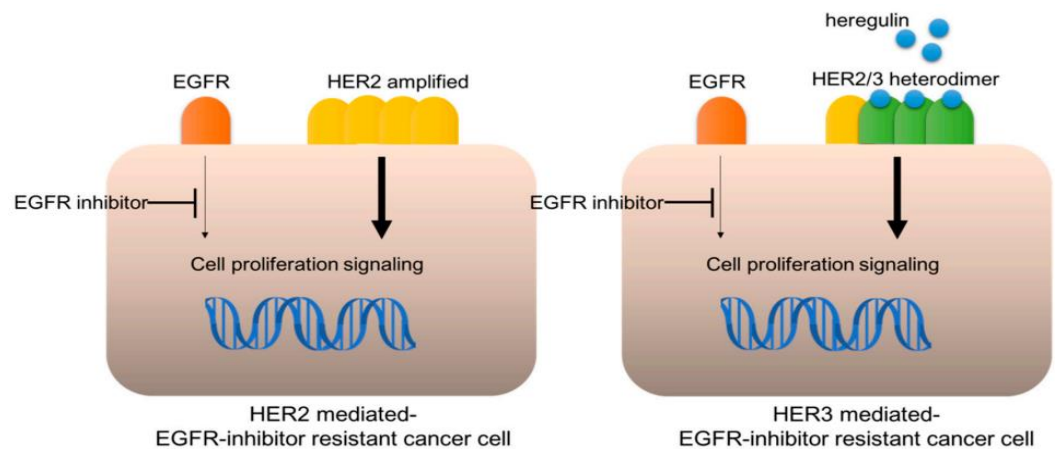
来源：insight 数据库, 国金证券研究所

HER3 在多数 NSCLC 患者中表达且与 EGFR TKI 耐药相关。人源表皮生长因子受体 (HER 或 ERBB) 家族总共包括 EGFR (HER1)、HER2、HER3 和 HER4 四个成员，其中 HER2 较为特殊，必须与其它 HER 家族蛋白形成异源二聚体、或者在过表达条件下自组装成配体非依赖型的同源二聚体才能发挥功能，在 HER2 参与形成的异二聚体中，以 EGFR/HER2 和 HER2/HER3



与肿瘤发生最为相关。HER3 也被证明在 83% 的 NSCLC 患者中有表达。此外，HER3 被认为可以通过 HER3/PI3K/AKT 信号通路诱发 EGFR TKI 耐药。

图表21: HER3 相关信号通路可能与 EGFR TKI 耐药有关



来源: Yonesaka K. (2021). Cancers, 13(5), 1047., 国金证券研究所

HER3 DXd 研发进度领先，早期数据显示有望突破 EGFR TKI 耐药。HER3 DXd 是第一三共与默沙东合作的一款靶向 HER3 的 ADC，沿用 DS-8201 的技术平台，DAR 值为 8 左右，已在美国递交上市申请，FDA 因第三方工厂的检查结果决定暂缓批准该药的上市申请，但并未对该药的疗效或安全性提出质疑。此次上市申请基于一项的针对 EGFR 突变的经 EGFR TKI 和含铂化疗治疗进展的 NSCLC 的单臂 II 期临床研究中 (HETHENA-Lung01)，经 BICR 确认的 ORR 为 29.8% (n = 225)，中位 DOR 为 6.4 个月，中位 PFS 为 5.5 个月，中位 OS 为 11.9 个月，在既往接受过三代 EGFR TKI 奥希替尼的亚组中确认的 ORR 为 29.2%，中位 PFS 为 5.5 个月，与整体疗效相似。此外，对 30 例基线时存在脑转移且未经放疗的患者，经 CNS 确认的 ORR 为 33.3%。

国产 HER3 ADC 紧随其后，BL-B01D1 展现 BIC 潜力：

- SHR-A2009 是恒瑞医药研发的一款 HER3 ADC，采用四肽可切割连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂 9106-IM-2，平均 DAR 值为 4，正处于 II 期临床。在此前公布的一项针对复发/难治性晚期实体瘤患者的 I 期实验中，NSCLC 亚组患者 ORR 为 30.0%，中位 DOR 为 7.0 个月。
- BL-B01D1 是百利天恒开发的一款 EGFR /HER3 双抗 ADC，采用可切割连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂，NSCLC 适应症处于 II 期。2023 年 ESMO 大会上百利天恒公布 BL-B01D1 治疗经标准疗法治疗失败的 NSCLC 患者的 I 期临床 (BL-B01D1-101)，结果显示，在 EGFR 突变人群 (n=38) 中，ORR 达到 63.2%；在 EGFR 野生型人群 (n=50) 中，ORR 为 44.0%。



图表22: BL-B01D1 早期数据积极

	HER3 DXd	SHR-A2009	BL-B01D1
企业	第一三共/默沙东	恒瑞	百利天恒
最高研发阶段	递交上市申请	II期	III期
临床研究数据来源	HETHENA-Lung01 (II期)	NCT05114759 (I期)	NCT05194982 (I期)
患者特征	EGFR突变; 既往接受过EGFR TKI或含铂化疗; 中位治疗线数为3	中位治疗线数为3; 94.4%患者有EGFR突变; 85.3%患者曾接受过第三代EGFR TKI	EGFR突变患者既往均接受过EGFR TKI, 其中89%(34/38)接受第三代EGFR TKI; EGFR野生型患者均接受过含铂化疗, 90%接受过免疫治疗
治疗方案	ADC单药	ADC单药	单药
ORR	29.8% (全人群); 29.2% (接受过3代EGFR TKI); CNS ORR为33.3%	30%	52.5% (EGFR突变); 31% (EGFR野生型)
mPFS, 月	5.5 (全人群); 5.5 (接受过接受过3代EGFR TK)	/	5.6 (EGFR突变); 5.4 (EGFR野生型)
mDOR, 月	6.4 (全人群); 6.4 (接受过接受过3代EGFR TK)	7	/
安全性	64.9%的患者发生3级以上治疗相关不良事件, 常见的3级以上TEAE是血小板减少症(20.9%)和中性粒细胞减少症(19.1%)	表现出可耐受和可控的安全性, 没有发生预期外的不良事件	最常见的3级以上TRAE为中性粒细胞减少(46%)、贫血(39%)、白细胞减少(39%)、血小板减少(32%)

来源: Johnson M, et al. 2023 ESMO. 1319MO., Yu H, et al. 2023 WCLC. 0A05.03., Yi-Long Wu, et al. 2023 ESMO. 658MO., Zhang L, et al. ESMO 2023. 1316MO., Liqiong Xue et al. 2023 ASCO, 2023 ESMO, SYSTIMMUNE 官网, 国金证券研究所

EGFR 20号外显子插入突变的2L治疗竞争格局温和, 舒沃替尼国内进度领先, 主要竞争对手是埃万妥单抗(强生, EGFR/MET双抗)。舒沃替尼是迪哲医药开发的EGFR TKI, 对比埃万妥单抗在海外获批的关键临床数据, 舒沃替尼治疗ORR更高, 未来是否能进一步转换为mPFS和mOS的获益需进一步跟踪。此外, 从安全性来看, 67%接受埃万妥单抗的患者出现注射相关不良反应, 舒沃替尼可口服, 在患者依从性方面占据优势。

图表23: 舒沃替尼治疗经治EGFR 20号外显子插入突变患者展现BIC潜力

药物	埃万妥单抗	舒沃替尼
企业	强生制药; Genmab	迪哲(江苏)医药
药物类型	大分子	小分子
关键临床实验编号/名称	CHRYSALIS (NCT02609776)	WU-KONG6
治疗线数	2L+	2L
入组条件	携带EGFR 20号外显子插入突变、在含铂化疗期间疾病进展的非小细胞肺癌(NSCLC)患者	既往接受过含铂化疗进展或不能耐受, 且EGFR 20号外显子插入突变阳性的晚期NSCLC
基线特征	44%患者既往接受过免疫治疗; 中位治疗线数为2	35%患者既往接受过免疫治疗; 中位治疗线数为2; 26.8%患者接受过至少一中EGFR TKI治疗
给药方案	1050mg/周(体重80kg以下); 1400mg/周(体重80kg及以上)	300mg/天
样本数量	114	97
对照组	无	无
ORR	37%	61%
mPFS	6.9	/
HR	/	/
mOS	23.0	/
HR	/	/
mDOR	12.5	8.3
HR	/	/
安全性	89%患者出现皮疹, 67%患者出现输液相关反应	四项临床试验汇总数据(N=300)显示, 3级及以上的不良事件中, 最常见的不良事件是血肌酸磷酸激酶升高(12%)、腹泻(9.3%)、贫血(6.7%)。65.3%的患者出现了任意级别的皮疹, 3.3%的患者出现了3级及以上的皮疹

来源: Long-term efficacy, safety and predictors of response to amivantamab among patients with post-platinum EGFR Ex20ins-mutated advanced NSCLC, 药品说明书, 国金证券研究所

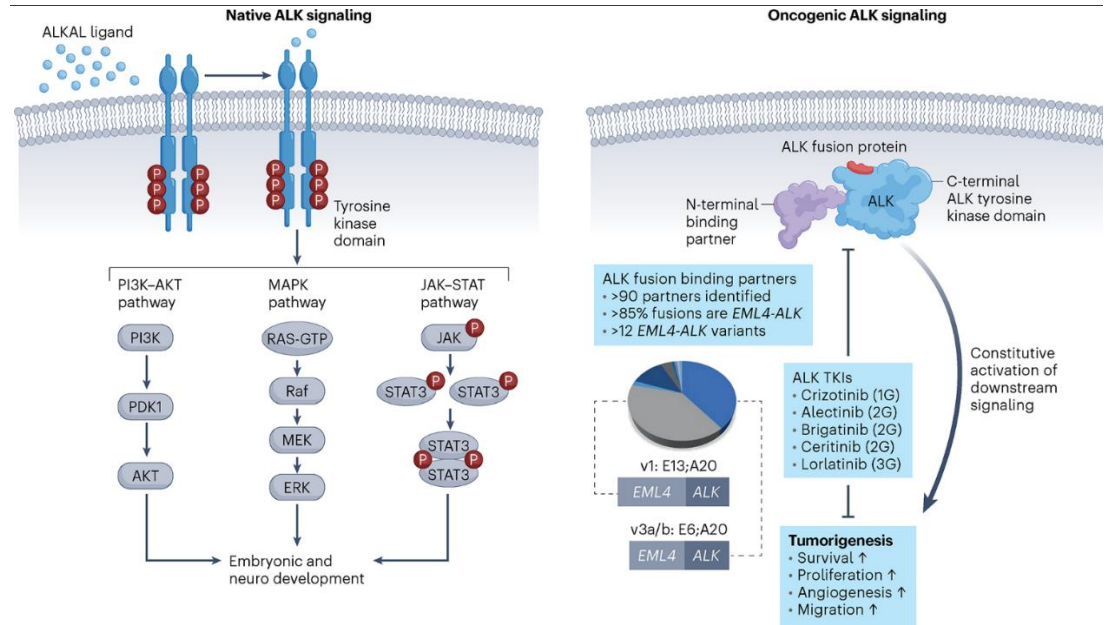
ALK抑制剂: 三代在脑转移患者中更具优势, 建议关注伊鲁阿克(齐鲁制药)

间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, ALK)是一种受体酪氨酸激酶, 参与调控MAPK/ERK通路、PI3K-AKT通路、JAK-STAT通路进而影响细胞的生存、增殖。肺癌患者中ALK变异主要为ALK基因与其他基因发生断裂重排, 最常见的是形成棘皮动物微管结合



样蛋白 4 (EML4)-ALK 融合基因，研究证明大约 3%~7% 的 NSCLC 患者 ALK 重排为阳性。发生重排会使 ALK 会被异常激活，进而引起细胞不受控制的增殖。

图表24：基因融合的发生会导致 ALK 被异常激活



来源：Nat Cancer. 2023 Mar;4(3):330-343, 国金证券研究所

ALK 抑制剂历经三次迭代。辉瑞的洛拉替尼 (lorlatinib) 是全球首个获批的第三代 ALK 抑制剂。据统计，约 20-40% ALK 阳性患者治疗前存在脑转移，与前两代相比，洛拉替尼具备更强的血脑屏障穿透能力，对颅内肿瘤也有较好的控制效果，因此在基线伴随脑转移的患者中更具优势。此外，研究表明洛拉替尼对一代、二代 ALK 抑制剂耐药的患者仍然有效，为进一步延长患者的 mPFS，目前临床应用中上也常使用二代 TKI 耐药后再序贯三代 TKI 的“2+3 模式”。

图表25：全球范围内共 11 款 ROS1、ALK 靶向药获批 (截至 2024.9.13)

通用名	企业	靶点	中国研发进度	海外研发进度	成分类别
安奈克替尼	正大天晴	ALK; MET; ROS1	批准上市	/	化药
瑞普替尼	BMS; 再鼎	NTRK; ROS1;	批准上市	批准上市	化药
伊鲁阿克	齐鲁制药	ALK; ROS1	批准上市	/	化药
洛拉替尼	辉瑞; 基石药业	ALK; ROS1	批准上市	批准上市	化药
依奉阿克	正大天晴; 北京赛林泰医药	ALK; MET; ROS	批准上市	/	化药
恩沙替尼	贝达药业	ALK; NTRK; ROS1	批准上市	申请上市	化药
恩曲替尼	罗氏制药	ALK; NTRK; ROS1	批准上市	批准上市	化药
布格替尼	武田	ALK; EGFR; FLT3; IGF1R; ROS1	批准上市	批准上市	化药
阿来替尼	罗氏	ALK; RET	批准上市	批准上市	化药
塞瑞替尼	诺华	ALK	批准上市	批准上市	化药
复瑞替尼	复星医药; 上海药物所	ALK; ROS1	临床 III 期	批准临床	化药
克唑替尼	辉瑞; 默克	ALK; MET; ROS1	批准上市	批准上市	化药
达希替尼	轩竹; 先声	ALK; ROS1	申请上市	/	化药
他雷替尼	第一三共; 信达	NTRK; ROS1	申请上市	临床 II 期	化药
CT-3505	首药控股 (北京)	ALK; FAK; LTK; PTK2B	临床 III 期	/	化药
Deolorlatinib	深圳市塔吉瑞生物医药	ALK; ROS1	临床 III 期	/	化药
Conteltinib	首药控股	ALK; FAK; IGF1R; PTK2B	临床 III 期	/	化药

来源：insight 数据库，医世界，国金证券研究所，备注：绿色为一代 ALK 抑制剂，棕色为二代 ALK 抑制剂，蓝色为三代 ALK 抑制剂

伊鲁阿克在 1L 患者中疗效突出。针对 ALK 重排患者的 1L 治疗，过去常用克唑替尼，随着靶向药不断迭代，目前 NCCN 和 CSCO 临床诊疗指南推荐的首选方案包括：阿来替尼 (罗氏)、布加替尼 (武田)、洛拉替尼 (辉瑞、基石药业)，从疗效对比来看，几款药物的 mPFS 均在 24-25 个月，齐鲁制药的伊鲁阿克于 2023 年 6 月在国内获批，其在关键临床中取得的 mPFS 数据为 27.7 个月，优于 NCCN 指南中的首选方案，并且接受该药治疗的患者的 CNS 缓解率可达 91%，展现出优异的临床疗效。



图表26: 伊鲁阿克 1L 治疗 ALK 重排阳性患者展现 BIC 潜力

药品	伊鲁阿克	布格替尼	洛拉替尼	阿来替尼	恩沙替尼	塞瑞替尼	克唑替尼	
企业	正大天晴; 北京赛林泰医药	齐鲁制药	武田	辉瑞; 基石药业	罗氏	贝达药业股份有限公司; Xcovery	诺华制药	
靶点	ALK; MET; ROS	ALK; ROS1	ALK; EGFR; FLT3; IGF1R; ROS1	ALK; ROS1	ALK; RET	ALK; MET; ROS1	ALK; MET; ROS	
全球最高研发阶段	获批 (中国)	获批 (中国)	获批	获批	获批	获批	获批	
关键临床实验编号/ 名称	NCT04009317 (III期)	NCT04632758 (III期)	NCT02737501	NCT03052608	NCT02075840	eXalt 3	NCT01828099	
治疗线数	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L	
患者基线	93.94%参与者患有IV期疾病, 75.38%的参与者以前没有接受过化疗, 转移患者占比33.3%	伊鲁阿克组37人 (25.9%) 和克唑替尼组44人 (29.5%) 在基线时有中枢神经系统转移。两组中分别有89.5%和94.7%的患者是IV期患者, 有83.2%的患者之前未接受过化疗	布格替尼组的137名患者中, 47名基线时有脑转移, 克唑替尼组的138名患者中, 49名基线时有脑转移	洛拉替尼组: 8%接受过抗癌药物治疗, 91%是IV期患者, 9%是III期患者, 26%基线时有脑转移; 克唑替尼组: 6%接受过抗癌药物治疗, 95%是IV期患者, 5%是III期患者, 27%基线时有脑转移	96%到97%是IV期患者。在我们的试验中, 基线的中枢神经系统转移率 (38至42%) 高于ALK阳性NSCLC一线治疗的其他研究	90.9%为IV期肺癌 (克唑替尼组为93.2%); 23.8%既往接受过一种化疗方案 (克唑替尼组为28.6%); 32.9%基线存在CNS转移 (克唑替尼组为38.8%)	95%至97%是IV期患者, 31%至33%脑转移, 20%至21%接受过放疗, 4%至5%接受过化疗辅助治疗	98%的患者已出现转移, 26%至27%患者有脑转移
样本数量	264	292	275	296	303	290	343	
对照组	克唑替尼	克唑替尼	克唑替尼	克唑替尼	克唑替尼	克唑替尼	静脉化疗 (顺铂或卡铂加培美曲塞)	
ORR	81.68% vs 70.68% (包含非1L患者数据)	93.0% vs 89.3%; 90.9% vs 60.0%(CNS)	74% vs 62%	76% vs 58%	82.9% vs 75.5%	74% vs 67%	72.5% vs 26.7%	
mPFS	24.9 vs 11.9	27.7 vs 14.6 (HR 0.344)	24.0 vs 11.0	NR vs 9.3	25.7 vs 10.4	25.8 vs 12.7 (全人群, HR 0.51)	16.6 vs 8.1	
mOS	/	/	总生存期2年的可能性为76% vs 74%	OS数据还在不断分析, 15% vs 19%的患者死亡, 死亡的危险比为0.72, 总生存率的群体间差异并不显著	OS数据还不成熟, 当大约50%的患者死亡时, 将进行后续分析。由于对系统性疾病和中枢神经系统疾病的可靠控制, 阿来替尼可能会提高总体存活率, 但有待证实。	/	NR vs 26.2	
mDOR	/	26.8 vs 12.9	NR vs 13.8	NE vs 11.0	NE vs 11.1	NR vs 27.3	23.9 vs 11.1	
安全性	常见的三级以上不良反应包括谷丙转氨酶水平增加 (15.27%)、心电图QT间期延长 (14.50%) 和谷草转氨酶水平增加 (9.92%)	伊鲁阿克组中最常见的3级或4级TRAE包括高血压 (9.1%) 和肝功能异常 (9.1%)	常见的3级及以上不良反应包括血肌酸酐酶增加 (24%)、脂肪酶增加 (14%)、高血压 (12%)	最常见的3-4级不良事件包括甘油三酯水平升高 (20%)、体重增加 (17%)、胆固醇水平升高 (16%) 和高血压 (10%)	常见的三级以上不良反应包括谷丙转氨酶水平增加 (15%) 和谷草转氨酶水平增加 (11%)	3例4级不良反应 (胆红素水平升高、肌酸酐酶水平升高和低钠血症)。严重不良反应发生率7.7%, 包括皮疹 (3例) 和肝毒性作用 (3例)	常见的三级以上不良反应包括谷丙转氨酶水平增加 (31%)、γ-谷氨酰转氨酶水平增加 (29%) 和谷草转氨酶水平增加 (17%)	常见的三级以上不良反应包括谷氨酰转氨酶水平增加 (14%) 和中性粒细胞计数减少 (11%)

来源: 药品说明书, Signal Transduction and Targeted Therapy (2023)8:301, Journal of Thoracic Oncology Vol. 19 No. 6: 912-927, J Clin Oncol 38:3592-3603, NEJM, LANCET, insight 数据库, 国金证券研究所

伊鲁阿克对克唑替尼经治的 ALK 重排阳性患者仍然有效。针对 ALK 重排患者的 2L 治疗, 目前 CSCO 临床诊疗指南推荐的首选方案包括: 阿来替尼 (罗氏)、布加替尼 (武田)、塞瑞替尼 (诺华), 国产药物伊鲁阿克在关键临床中取得的 mPFS 约 20 个月, 与现有的标准疗法相比提升接近 10 个月, 优势明显。

图表27: 伊鲁阿克对克唑替尼经治的 ALK 重排阳性患者依然有效

药品	伊鲁阿克	布格替尼	洛拉替尼	阿来替尼	恩沙替尼	塞瑞替尼
企业	齐鲁制药	武田	辉瑞; 基石药业	罗氏	贝达药业; Xcovery	诺华制药
靶点	ALK; ROS1	ALK; EGFR; FLT3; IGF1R; ROS1	ALK; ROS1	ALK; RET	ALK; MET; ROS1	ALK
全球最高研发阶段	获批 (中国)	获批	获批	获批	获批	获批
关键临床实验编号/ 名称	NCT04641754	NCT02094573	NCT01970865 (II期)	NCT01801111	NCT03215693	NCT01828112
治疗线数	2L+	2L+	2L+	2L+	2L+	2L+
患者基线	61.6%患者有脑转移, 有56名 (38.4%) 患者之前曾接受过化疗; 所有患者均接受过克唑替尼	在222名患者中, 154人 (69%) 有基线脑转移, 222人中有164人 (74%) 接受过化疗。144人 (65%) 对先前的克唑替尼有CR或PR反应	67%有脑转移, 39%接受过克唑替尼, 31%接受过阿来替尼, 24%接受过塞瑞替尼, 4%接受过布格替尼, 2%接受过恩沙替尼或奥曲替尼	在接受治疗的138名患者中, 84名患者 (61%) 在基线时有中枢神经系统转移。除了克唑替尼外, 80%的患者至少接受过一次化疗	共有113名 (62.8%) 患者有基线中枢神经系统转移	99%的患者是IV期NSCLC。约60%的患者有基线脑转移。88%的患者接受过1L治疗, 11%的患者接受过2L治疗
样本数量	146	222	276	122	180	231
对照组	无	无	无	无	无	化疗 (静脉培美曲塞 500 mg/m2或多西他赛 75 mg/m2)
ORR	69.90%	45% (90mg); 54% (180mg)	47%	50%	52%	42.6% vs 6.0%
mPFS	19.8	9.2 (90mg); 12.9 (180mg)	7.5	8.9	11.2	6.7 vs 1.6
mOS	41.8	两组各自的总生存期为一年可能性是71%和80%	/	在主要数据截止时, 138名患者中有24人死亡, 6个月的无事件率为87%	42.8	18.1 vs 20.1
mDOR	14.4	13.8 (90mg); 11.1 (180mg)	/	11.2	11.2	6.9 vs 8.3
安全性	3级和4级TRAE的发生率是30.8%, TRAEs: 95%; 等级≥3 TRAEs: 23%; 严重TRAEs: 8%; TRAEs导致的剂量中断、减少和停止: 分别为18%、3%和5%	最常见的3级TEAE (不包括肿瘤进展) 是高血压 (6%; 6%); 血肌酸酐酶增加 (3%); 肺炎 (3%; 5%) 和脂肪酶增加 (4%; 3%)	常见的3-4级不良反应主要包括高胆固醇血症 (15%)、高甘油三酯血症 (16%)	最常见的与治疗相关的不良事件是肌痛 (17%)、便秘 (15%)、疲劳 (14%) 和虚弱 (11%)。在该研究中, 3、4级不良事件的发生率很低	3级及以上不良反应发生率较低, 少数出现皮疹、肝功能异常	最常见的3-4级不良事件是谷丙转氨酶浓度增加 (21%)、γ-谷氨酰转氨酶浓度增加 (21%) 和谷草转氨酶浓度增加 (14%)

来源: BMC Medicine (2023) 21:72, Lancet Oncol 2018;19:1654-1667, J Clin Oncol 2017;35:2490-2498, J Clin Oncol 2016;34:661-668, Lancet, insight 数据库, 国金证券研究所

### ROS1 抑制剂建议关注瑞普替尼 (再鼎医药)

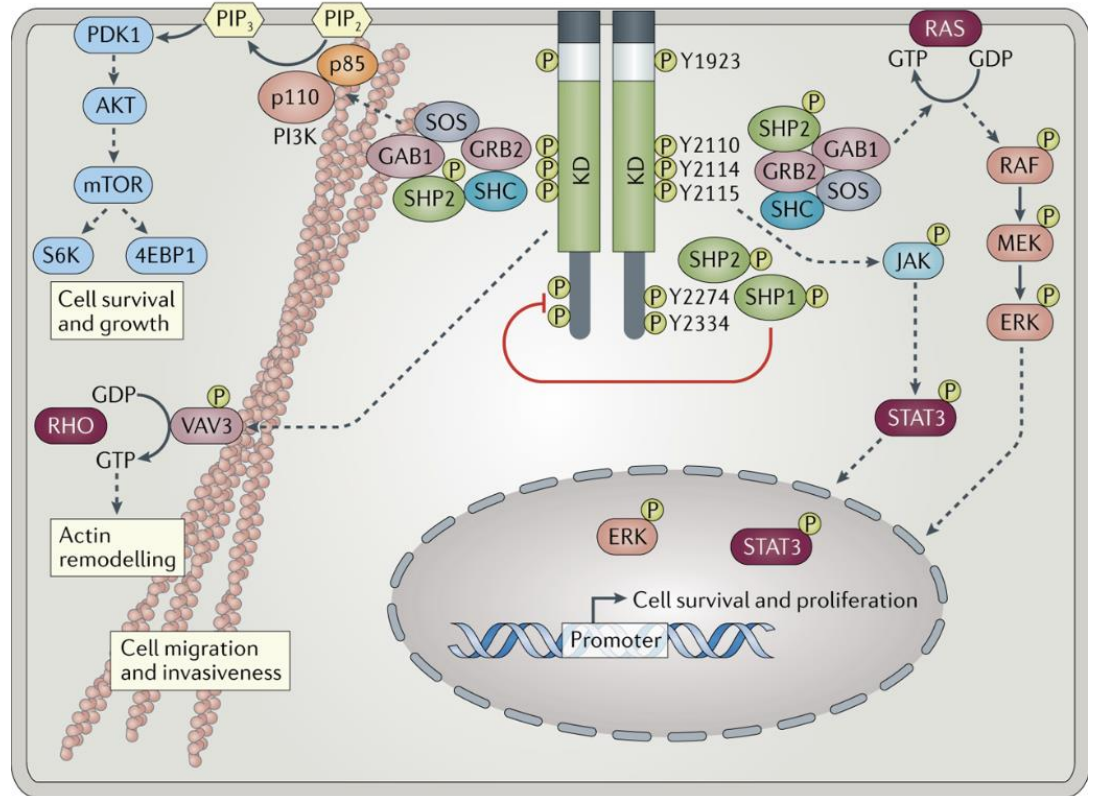
ROS1 基因位于 6 号染色体上, 全名 c-ros 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶, 参与磷酸肌醇-3 激酶/AKT/mTOR、JAK/STAT 和 MAPK/ERK 通路、SHP1/2 含量的调控, 进而影响细胞的存活和增殖。大约 1.0%~3.4% 的 NSCLC 患者为 ROS1 重排阳性, 且该类突变最常见于为腺癌患者。截至目前已有 27 个伴侣基因被证明可与 ROS1 发生融合, 多数位于与 ROS1 原基因





不同的染色体上，其中 CD74-ROS1 和 SLC34A2-ROS1 在 NSCLC 患者中最常见。

图表28: ROS1 参与多个重要信号通路的调节

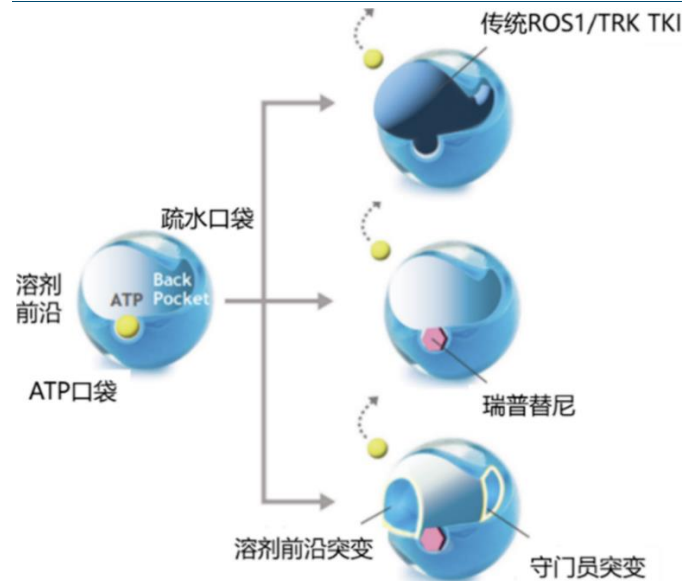


来源: Nat Rev Clin Oncol. 2021 Jan;18(1):35-55, 国金证券研究所

ROS1 与 ALK 同属胰岛素样受体酪氨酸激酶超家族成员，二者氨基酸序列上具有近 49% 的相似性，在激酶催化区的 ATP 结合位点同源性高达 77%，且在临床特征上也非常相似。因此在 CSCO 和 NCCN 诊疗指南中，ROS1 重排阳性与 ALK 重排阳性患者的诊疗方案存在重叠，从实际的临床数据来看，其疗效与对靶点的选择性存在联系。

获得性耐药突变是限制 ROS1 TKI 应用潜力的因素之一，瑞普替尼通过合理的结构优化使其不受耐药突变空间结构冲突的影响。

图表29: 瑞普替尼可克服守门员突变和溶剂前沿突变



来源: 医药魔方, 国金证券研究所

瑞普替尼（再鼎）治疗 ROS1 重排阳性患者展现 BIC 潜力。瑞普替尼是再鼎医药与 BMS 合



作开发的新一代激酶抑制剂，此前已在中美获批用于治疗 ROS1 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。II 期研究显示其治疗初治患者 mPFS 达 35.7 个月，优于 NCCN 指南中的另外两个首选方案恩曲替尼和克唑替尼。此外，瑞普替尼针对基线伴随脑转移患者的 ORR 达到 89%，证明其具有良好的颅内分布，肩对肩比较展现出 BIC 潜力。

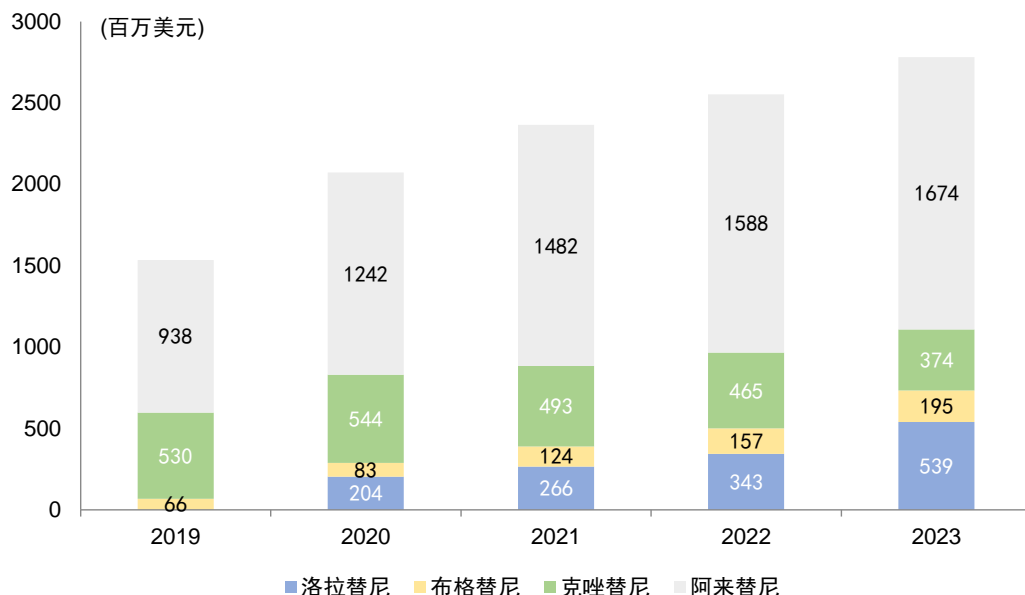
图表30: 瑞普替尼治疗 ROS1 重排阳性患者展现 BIC 潜力

药物	恩曲替尼	克唑替尼	瑞普替尼	安奈克替尼	他替替尼
企业	罗氏	辉瑞制药; 默克	BMS; 再鼎	正大天晴	第一三共; 信达
药物类型	小分子	小分子	小分子	小分子	小分子
关键临床实验编号/名称	STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 汇总	NCT00585195	NCT03093116	NCT03972189	NCT04395677
治疗线数	不限	不限	不限	既往接受不超过2个化疗方案	不限
患者基线	ROS1阳性; 35%有基线脑转移; 67名患者为初治患者	ROS1阳性; 13%患者未接受过系统治疗;	ROS1阳性; 25.4%患者有CNS转移; 71名患者未接受过ROS1 TKI治疗; 56名患者接受过1线ROS1 TKI治疗	ROS1阳性; 未经ROS1抑制剂治疗; 29.73%患者伴随脑转移	ROS1阳性; 未经TKI治疗的患者中17%有脑转移, 经TKI治疗的患者中42%存在脑转移
给药方案	单药600mg, 每日一次	单药250mg, 每日两次	单药前14天160mg, 每日一次, 之后160mg每日两次	单药300mg, 每日两次	单药600mg, 一天一次
样本数量	172	53	71 (未接受过ROS1 TKI治疗); 56 (接受过1线ROS1 TKI治疗)	111	173
对照组	无	无	无	无	无
ORR	67.4% (所有患者); 68.7% (1L患者)	72%	79% (未接受过ROS1 TKI); 38% (接受过ROS1 TKI)	81%	91% (未接受过ROS1 TKI); 52% (接受过ROS1 TKI)
mPFS	16.8 (所有患者); 17.7 (1L患者)	19.3	35.7 (未接受过ROS1 TKI); 9 (接受过ROS1 TKI)	17.3	NR (未接受过ROS1 TKI); 7.6 (接受过ROS1 TKI)
mOS	44.1 (所有患者); NA (1L患者)	51.4	NE (未接受过ROS1 TKI); 25.1 (接受过ROS1 TKI)	NE	/
mDOR	20.4 (所有患者); 35.6 (1L患者)	18.3		20.3	/
安全性	36%患者的因TRAE导致剂量中断	92%的患者出现视力障碍, 90%为1级, 2%是2级	有35%患者出现了严重不良反应, 包括肺炎 (6.3%)、呼吸困难 (3.1%)、胸腔积液 (2.8%) 和缺氧 (2.6%)、和缺氧 (2.6%)	31.25%患者因不良事件停药	最常见的任意级别TEAE 是 AST 增加 (76%)、腹泻 (70%) 和 ALT 增加 (68%)

来源: doi.org/10.1038/s41591-024-03008-4, Ann Oncol. 2019 Jul 1;30(7):1121-1126, N Engl J Med 2024;390:118-131, 国金证券研究所

2023 年, 罗氏旗下的阿来替尼上市初期与竞品对比在 mPFS 方面占优, 因此放量迅速, 2023 年该药全球销售额达到 17 亿美元, 此外, 辉瑞的三代 ALK 抑制剂洛拉替尼近年来也呈现出不错的增长态势, 2023 年收入达到 5 亿美元。

图表31: 2023 年阿来替尼销售额达 17 亿美元



来源: insight 数据库, 国金证券研究所

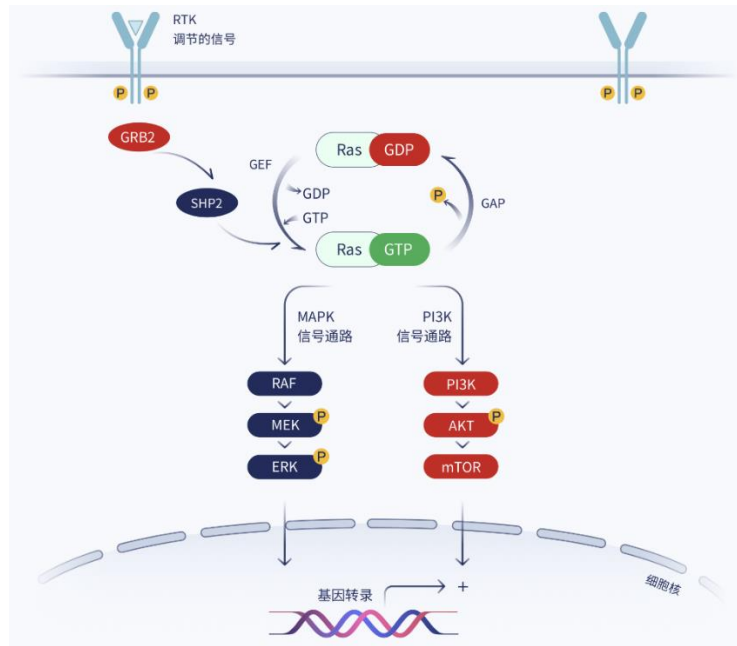
**KRAS: 信达生物氟泽雷塞国内进度领先**

KRAS (Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物) 是肿瘤中最常见的突变基因之一, 大约 17% 的实体瘤患者会发生 KRAS 突变。正常情况下, KRAS 与 GTP 结合后会被激活, 进而通过 MAPK 信号通路、PI3K 信号通路促进细胞的增殖, 在肿瘤患者中 KRAS 往往出现异常激活, 进而导致细胞不受控制的增殖, 因此 KRAS 靶向药一直是肿瘤创新药研发的热门方向, 但



由于：1. KRAS 蛋白表面光滑；2. KRAS 与 GTP 的亲合力强；3. KRAS 定位在细胞质，抗体难以靶向；导致相关药物的开发较为困难。

图表32: KRAS 参与调控 MAPK、PI3K 等重要信号通路



来源：加科思官网，国金证券研究所

G12C 突变为靶向药研发提供新思路。G12C 是 KRAS 常见的突变类型，2013 年 Ostrem 等人报道突变体半胱氨酸侧链上的巯基可以做为与小分子共价结合的位点，至此拉开了 KRAS 靶向药开发的序幕，非小细胞肺癌成为 KRAS 靶向药率先突破的适应症。据文献数据，KRAS G12C 的发病率在东西方患者中差异较大，具体来看，在亚洲 NSCLC 人群中，KRAS G12C 的患病率较低，为 2.8%；而西方的 NSCLC 人群 KRAS 突变比例较高，为 15%。

截至目前，全球范围内共三款 KRAS G12C 抑制剂获批，分别是 Mirati（被 BMS 收购）研发的阿达格拉西（Adagrasib）、安进研发的索托拉西布（Sotorasib）以及信达/劲方医药合作的氟泽雷塞，此外，国内企业包括加科思、益方生物旗下的 KRAS G12C 抑制剂也都已经递交上市申请。



图表33: 全球目前共三款 KRAS G12C 抑制剂获批上市 (截至 2024. 8. 21)

通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	药物类型
阿达格拉西	百时美施贵宝制药; Mirati Therapeutics; 再鼎医药; Array BioPharma	临床III期	批准上市	化药
索托拉西布	安进制药;	临床III期	批准上市	化药
氟泽雷塞	劲方医药科技; 信达生物;	批准上市	临床I/II期	化药
戈来雷塞	加科思	申请上市	批准临床	化药
格舒瑞昔	益方生物科技; 正大天晴	申请上市	临床I/II期	化药
MK-1084	默沙东;	临床III期	临床III期	化药
HJ891	大鹏药品工业株式会社; Astex Pharmaceuticals	临床III期	/	化药
Olumorasib	成都华健未来科技有限公司	临床III期	/	化药
Divarasib	礼来制药; LOXO ONCOLOGY	临床III期	临床III期	化药
TG01	罗氏; 基因泰克	临床II/III期	临床II/III期	化药
AST-001	Circio Holding ASA; Agenus;	/	临床II期	治疗性疫苗
TSN1611	IOVaxis Therapeutics	临床I期	/	化药
FMC-376	深圳艾欣达伟医药科技有限公司	临床I/II期	临床I/II期	化药
RMC-6236	泰励生物科技(上海)有限公司	临床I/II期	临床I/II期	化药
ELI-002	Frontier Medicines	/	临床I/II期	化药
XNW14010	Revolution Medicines	/	临床I/II期	化药
RMC-6291	Elicio Therapeutics	/	临床I期	治疗性疫苗
JMKX001899	苏州信诺维医药科技股份有限公司	临床I/II期	/	化药
HS-10370	Revolution Medicines	/	临床I/II期	化药
YL-15293	江西济民可信集团; 上海济煜医药科技有限公司; 沪亚生物	临床I/II期	/	化药
SLATE	江苏豪森药业集团有限公司	临床I/II期	/	化药
CTB-02	上海瓊黎药业有限公司	临床I期	/	化药
PF-07934040	Gritstone bio	/	临床I/II期	治疗性疫苗
QLC1101	北京智康博药肿瘤医学研究有限公司	临床前	临床I/II期	化药
AST2169	辉瑞制药	/	临床I期	化药
BBO-8520	齐鲁制药	临床I期	/	化药
NT-112	上海艾力斯	临床I期	/	化药
INCB161734	BridgeBio Pharma; TheRas	/	临床I期	化药
YL-17231	阿斯利康; Neogene Therapeutics	/	临床I期	TCR-T
AFNT-111	Incyte Corporation	/	临床I期	化药
BEBT-607	上海瓊黎药业有限公司; 280Bio	临床I期	/	化药
HBI-2438	Affini-T Therapeutics	/	临床I期	TCR-T
D3S-001	首药控股(北京)股份有限公司	临床I期	/	化药
GEC-255	广州必贝特医药股份有限公司	临床I期	/	化药
BI 1823911	HBI-2438	/	临床I期	化药
BI-1701963	D3S-001	临床I期	临床I期	化药
ARS 3248	GEC-255	临床I期	/	化药
mRNA-5671	BI 1823911	/	临床I期	化药
	BI-1701963	/	临床I期	化药
	ARS 3248	/	临床I期	化药
	mRNA-5671	/	临床I期	治疗性疫苗

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

KRAS 抑制剂率先在经治患者中实现突破, 信达生物氟泽雷塞成为国内首个获批的 KRAS G12C 抑制剂, 且针对经治患者疗效数据肩对肩比较展现 BIC 潜力:

- 索托拉西布针对经治 NSCLC 患者的 III 期确认性临床(CodeBreaK 200)中数据显示, 尽管与多西他赛单药对比, 索托拉西布在 ORR、mPFS 上占据优势, 但在该药没能延长患者的 mOS (10.6 vs 13.3, HR 1.01), 2023 年 10 月 5 日, FDA ODAC (肿瘤药物咨询委员会)以 2 票赞同, 10 票反对的结果, 认为安进 KRAS 抑制剂 Lumakras(sotorasib) 的 III 期 CodeBreaK 200 研究的无进展生存期 (PFS) 结果无法被可靠地解释。
- 阿达格拉西治疗经治患者的 III 期确认性临床中取得的 ORR 为 31.9%, 低于其 II 期注册临床的 43%, mPFS 数据为 5.49, mOS 数据尚未成熟。
- 信达与劲方合作的氟泽雷塞是国内首个获批的 KRAS G12C 抑制剂, 在治疗经治患者



的 II 期单臂注册临床中取得的 mPFS 为 9.7 个月，展现出 BIC 潜力。

还有两款国产 KRAS G12C 抑制剂已在国内递交上市申请，分别是加科思的戈来雷塞、益方生物的格舒瑞昔，II 期单臂注册临床数据显示其治疗经治患者的 mPFS 分别可达 7.6、8.3 个月。

图表34：信达氟泽雷塞国内进度领先，且疗效良好

药品	阿达格拉西布	索托拉西布	氟泽雷塞	戈来雷塞	格舒瑞昔	MK-1084	Olomorasib
企业	百时美施贵宝制药；Mirati Therapeutics；Array BioPharma	安进制药	劲方医药；信达生物	加科思	益方生物；正大天晴	默沙东；大鵬药品	礼来制药；LOXO ONCOLOGY
全球最高研发阶段	海外批准上市	海外批准上市	中国批准上市	申请上市（中国，2024年5月提交）	申请上市（中国，2023年12月提交）	临床III期	临床III期
关键临床实验编号/名称	NCT03785249（II期注册） NCT04685135（III期）	CodeBreak100（II期注册） CodeBreak200（III期）	NCT05005234（II期注册）	NCT05276726（II期注册）	NCT05383898（II期注册）	NCT05067283（I期）	NCT04956640（I/II期）
治疗线数	2L+ 2L+	2L+ 2L+	2L+	2L	2L+	2L+	不限
入组标准	KRAS G12C突变；43%患者既往接受过1线治疗，35%接受过2线治疗，10%接受过3线治疗，12%接受过4线以上治疗	KRAS G12C突变；43%患者既往接受过1线治疗，35%接受过2线治疗，23%接受过3线治疗	KRAS G12C突变；45%患者既往接受过1线治疗，38%接受过2线治疗，17%接受过2线以上治疗	KRAS G12C突变；至少接受过一种系统性治疗	KRAS G12C突变；2L患者	KRAS G12C突变；既往接受过含铂类化疗和/或免疫检查点抑制剂治疗	至少接受过一种系统性治疗
给药方案	单药	单药	单药	单药	单药	单药	单药
样本数量	112 301	124 345	116	117	123	11	58
对照组	无 多西他赛	无 多西他赛	无	无	无	无	无
ORR	43% 31.9% vs 9.2%	37% 28.1% vs 13.2%	49.10%	48%	50%	45%	39%（既往接受过KRAS G12C抑制剂）
mPFS	/ 5.49 vs 3.84	/ 5.6 vs 4.5	9.7	8.2	7.6	/	9； 6（既往接受过KRAS G12C抑制剂）
HR	/ 0.58	/ 0.66	/	/	/	/	/
mOS	/ /（中位随访9.4个月）	/ 10.6 vs 13.3*	NR	13.6	12个月时OS率预估为57%	/	/
HR	/	/ 1.01*	/	/	/	/	/
mDOR	8.5 8.31 vs 5.36	10	/	/	/	/	/
安全性	最常见3级以上不良事件包括淋巴细胞减少（25%）、血红蛋白减少（8%）、低钠（8%）	最常见3级以上不良事件包括肝酶毒性（12%）、肺炎（7%）、肌肉骨骼疼痛（8%）	40.5%的受试者发生3级以上TRAEs	戈来雷塞有良好的安全性特征。无五级以上不良反应，仅有5%的患者停药。和其他KRAS G12C抑制剂相比，具有良好的消化道安全性特征	50%的患者发生3级以上不良事件	57%患者发生TRAE（任意级别）	5%患者发生3级以上TRAE

来源：药品说明书，Lancet. 2023 Mar 4;401(10378):733-746, Lancet Respir Med. 2024 Jun 10:S2213-2600(24)00110-3, 2024ASCO, 劲方医药公告, 2024 WCLC, 各公司公告, insight 数据库, 国金证券研究所

KRAS G12C 尝试通过联用进军前线，最佳联用策略有待确认：阿达格拉西尝试联用 PD-1/PD-L1 抑制剂，II/III 期显示治疗 PD-L1 $\geq$ 50% 的患者 ORR 为 63%；戈来雷塞则选择联用加科思自主研发的 SHP2 抑制剂（JAB-3312），SHP2 位于 RAS 上游，二者具有潜在的协同效应，II 期所有剂量组 ORR 达到 65%，mPFS 为 12.2 个月；格舒瑞昔选择联用应世生物的 FAK 抑制剂 Ifebentib，I/II 期数据显示该疗法 ORR 可达 90%；氟泽雷塞选择联用 BMS 的西妥昔单抗（EGFR），早期数据显示其 ORR 为 81.8%。

图表35：KRAS G12C 抑制剂尝试通过联用进军前线

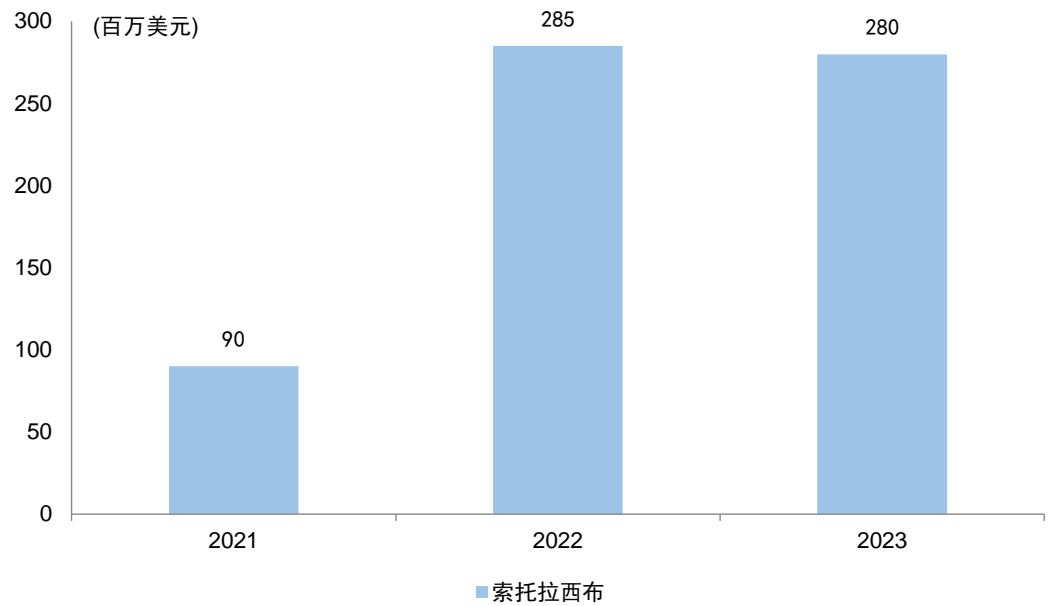
药品	阿达格拉西	索托拉西布	戈来雷塞	格舒瑞昔	氟泽雷塞	MK-1084
企业	百时美施贵宝制药；Mirati Therapeutics；Array BioPharma	安进	加科思	益方生物；正大天晴	劲方医药；信达生物	默沙东；大鵬药品工业株式会社；Astell Pharmaceuticals
全球最高研发阶段	II/III期	II期	I/II期	I/II期	II期	I期
关键临床实验编号/名称	NCT04613596	SCARLET	NCT05288205	NCT0537994	NCT05756153	MK-1084-001
治疗线数	1L	1L	1L	1L	1L	1L
入组标准	KRAS G12C突变进展期 NSCLC，不限PD-L1表达状态（II期），PD-L1 TPS $\geq$ 50%（III期）	KRAS G12C突变；非鳞状 NSCLC	KRAS G12C突变；	KRAS G12C突变；81.8%的患者为IV期	KRAS G12C突变；95%的患者为IV期	KRAS G12C突变；PD-L1 $\geq$ 1%
给药方案	联合k药	联合卡铂+培美曲塞	联合JAB-3312(SHP2抑制剂)	联合Ifebentib（FAK抑制剂）	联合西妥昔单抗（EGFR单抗）	联合K药
样本数量	148	30	102	31	33	15
对照组	k药（III期）	无	无	无	无	无
ORR	63%（PD-L1 $\geq$ 50%）	88.9%（全人群） 76.9%（PD-L1 $\geq$ 50%） 100.0%（PD-L1 1-49%） 100.0%（PD-L1 < 1%）	64.7%（所有剂量组）； 77.4%（800 mg QD剂量组）	90.30%	81.8%； 70%（伴随脑转移患者）	47%
mPFS	NR（95% CI 8.2-NE）	6.6（全人群） 7.6（PD-L1 $\geq$ 50%） 5.7（PD-L1 1-49%） 9.7（PD-L1 < 1%）	12.2	NR	/	/
mOS	NR	20.6	NR	NR	/	/
mDOR	NR	NR	NR	NR	/	/
安全性	55%患者发生3级以上TRAE，9%患者发生4级以上TRAE，1%患者发生5级以上TRAE	89.7%的患者发生3级以上TRAE，多数为血液学毒性；	44.1%患者出现3级以上TRAE	18.2%患者出现3级以上TRAE	17.5%患者出现3级以上TRAE	13%患者出现3级以上不良反应

来源：KRYSTAL-7: Efficacy and safety of adagrasib with pembrolizumab in patients with treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation, Final analysis of SCARLET study: A single-arm, phase II study of sotorasib plus carboplatin-pemetrexed in patients with advanced non-squamous, non-small cell lung cancer KRAS G12C mutation, 2024 ASCO, 国金证券研究所

由于 III 期临床展现出的疗效不明确，安进的索托拉西布上市 3 年来商业化效果不佳，2023 年收入为 2.8 亿美元，同比下降 1.75%。



图表36: 索托拉西布商业化效果不佳



来源: insight 数据库, 国金证券研究所

**BRAF V600E: BRAF 抑制剂通过与 MEK 抑制剂联用延缓耐药的发生**

V600E 是 BRAF 最常见的突变。BRAF 属于 RAF 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 参与 MAPK/ERK 级联信号通路的调控, V600E 突变占有所有 BRAF 突变的比例为 97.3%。据统计, 该突变在将亚洲和西方 NSCLC 人群中的发生率几乎一致, 约 2.1%。

临床上 BRAF 抑制剂常常与 MEK 抑制剂联用。临床研究表明肿瘤细胞可通过 MAP2K1 (MEK1)、MAP2K2 (MEK2) 突变导致的 ERK 再激活引发 BRAF 抑制剂的获得性耐药, 因此目前临床上常常联合使用 BRAF 和 MEK 抑制剂(例如曲美替尼、考比替尼)来进一步延长患者的 mPFS。

图表37: V600E 是 BRAF 最常见的突变类型

BRAF突变位置	占突变类型的比例 (%)
V600E	97.3
V600K	1.0
K601E	0.4
G469A	0.4
D594G	0.3
V600R	0.3
L597V	0.2

来源: Cancer. 2010 Nov 1;116(21):4902-13, 国金证券研究所

治疗 BRAF 突变阳性的 NSCLC 患者的靶向药竞争格局良好。截至目前, 全球范围内共两款 BRAF 抑制剂和两款 MEK 抑制剂获批用于携带 BRAF 突变的 NSCLC 患者, 达拉非尼联合曲美替尼均以及恩考芬尼联合比美替尼被 NCCN 指南列为 1L 治疗的首选方案, BRAF 抑制剂经治患者的可选方案较为有限, 以 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗为主。



图表38: 治疗 BRAF 突变阳性的 NSCLC 患者的靶向药竞争格局良好

通用名	企业	靶点	中国研发进度	海外研发进度	成分类别
恩考芬尼	辉瑞; 小野制药	BRAF; RAF1	临床II期	批准上市	化药
达拉非尼	诺华	BRAF	批准上市	批准上市	化药
比美替尼	辉瑞; 小野制药	MAP2K1; MAP2K2	II期	批准上市	化药
曲美替尼	诺华; 日本烟草产业株式会社	MAP2K1; MAP2K2	批准上市	批准上市	化药
维罗非尼	第一三共; 罗氏; 上海科州药物	BRAF	II/III期	II/III期	化药
索拉非尼	Onyx Pharmaceuticals; 拜耳医药	BRAF; BRAF V600E; FLT3; KIT; PDGFRB; RAF1	III期	III期	化药

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

两种联用方案 mPFS 数据接近。根据关键临床研究的数据, 两种疗法在 ORR 上具有比较明显的差异, 恩考芬尼联合比美替尼针对未经治的患者的 ORR 更高 (73%vs64%), 而达拉非尼联合曲美替尼针对经治患者的 ORR 更高 (46%vs63%), 但两种方案针对经治患者的 mPFS 十分接近, 均为 9-10 个月。

图表39: BRAF 突变阳性现有疗法 mPFS 数据接近

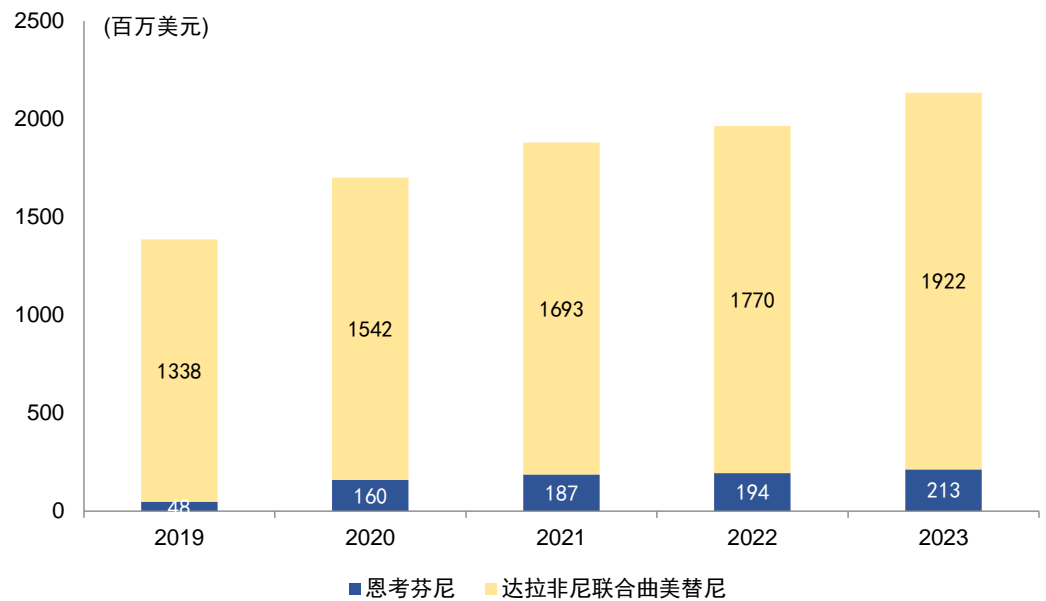
药物	达拉非尼联合曲美替尼	恩考芬尼联合比美替尼
企业	诺华	辉瑞; 小野制药
药物类型	小分子	小分子
关键临床实验编号/名称	BRF113928	NCT03915951
治疗线数	不限	不限
入组标准	BRAF V600突变阳性转移性非小细胞肺癌	BRAF V600突变阳性转移性非小细胞肺癌
给药方案	达拉非尼150mg每天两次+曲美替尼2mg每天一次	比美替尼45mg每天两次+康奈非尼450mg每天一次
样本数量	57 (经治); 36 (1L)	39 (经治); 59 (1L)
对照组	无	无
ORR	63% (经治); 64% (1L)	46% (经治); 73% (1L)
mPFS	9.7 (经治); 14.6 (1L)	9.3 (经治); NE (1L)
mOS	5年OS率15% (经治), 22% (1L)	/
mDOR	/	16.7 (经治); NE (1L)
安全性	常见的3级以上不良事件包括发热 (5%)、疲劳 (5%)、呕吐 (3.2%)、皮疹 (3.2%)	24%患者因TRAE出现剂量减少, 15%终止治疗

来源: 药品说明书, 国金证券研究所

BRAF 抑制剂已获批适应症较多, 包括非小细胞肺癌、黑色素瘤、低级别胶质瘤、未分化型甲状腺癌等, 据医药魔方, 诺华的达拉非尼联合曲美替尼 2023 年全球销售额达到 19 亿美元。



图表40: 达拉非尼联合曲美替尼 2023 销售额达 19 亿美元



来源: Insight 数据库, 国金证券研究所

**NTRK: 潜在的泛癌种治疗靶点, 建议关注瑞普替尼 (再鼎医药)**

NTRK 全名神经营养因子受体酪氨酸激酶 (neurotrophin receptor tyrosine kinase), 该基因编码一系列 TRK 家族蛋白, 包括 TRKA、TRKB 和 TRKC 蛋白, TRK 家族下游信号通路包括 MAPK 通路、PI3K-AKT 通路及 PLC $\gamma$  通路, 在细胞的增殖、分化和存活等生物学过程中发挥着重要的作用。在多种实体瘤患者中均存在 NTRK 基因融合突变, 尤其在纤维肉瘤、先天性肠系膜瘤等罕见肿瘤中发生频率较高, 而在常见的肿瘤中出现频率较低。NTR 基因融合突变会导致其编码的激酶过表达或持续激活, 最终导致细胞不受控制地增殖。据统计, 该突变在将亚洲和西方 NSCLC 人群中的发生率几乎一致, 约 0.23%。

图表41: NTRK 具备成为泛癌种治疗靶点的潜力

NTRK融合基因的突变频率	成人/儿童	癌症类型
<5%	成人	结直肠癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、肺癌、胰腺癌、胆管癌、各种类型的肉瘤
	儿童	神经胶质瘤、各种类型的肉瘤
5%-75%	成人	甲状腺腺癌、胃肠道间质瘤
	儿童	甲状腺腺癌、先天间质性肾瘤、Spitz样黑色素瘤
>75%	成人	分泌性唾液腺癌、分泌性乳腺癌
	儿童	小儿纤维肉瘤、分泌性乳腺癌

来源: Thorac Cancer. 2022 Sep 20, 国金证券研究所

NTRK 抑制剂多为多靶点抑制剂。截至目前, 共三款 NTRK 抑制剂获批, 包括拉罗替尼 (Larotretinib)、恩曲替尼 (Entrectinib) 和瑞普替尼, 适应症主要为 NTRK 基因融合阳性的成人和 12 岁及以上儿童实体瘤患者以及 ROS1 阳性 NSCLC 患者。





图表42: NTRK 抑制剂竞争格局温和

通用名	企业	靶点	中国研发进度	海外研发进度	成分类别
瑞普替尼	BMS; 再鼎; MD Anderson Cancer Center	ALK; FAK; JAK2; NTRK; ROS1; SRC	批准上市	批准上市	化药
恩曲替尼	Nerviano Medical Sciences; 罗氏	ALK; NTRK ROS1	批准上市	批准上市	化药
拉罗替尼	辉瑞; 拜耳; LOXO ONCOLOGY	NTRK	批准上市	批准上市	化药
他雷替尼	第一三共; 信达	NTRK; ROS1	申请上市	临床II期	化药
Zurletrectinib	诺诚健华	NTRK	临床II期	/	化药

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

瑞普替尼 mPFS 和 mOS 数据尚未成熟。另外两款同类竞品恩曲替尼与拉罗替尼非头对头比较, 恩曲替尼针对全人群的 mPFS 和 mOS 更长。此外, NTRK 融合突变阳性的患者脑转移发生率更高 (18%vs5%), 与拉罗替尼相比, 恩曲替尼在关键临床研究中披露了基线伴随脑转移患者的 ORR、mPFS、mOS 等数据, 循证医学证据更加充分。

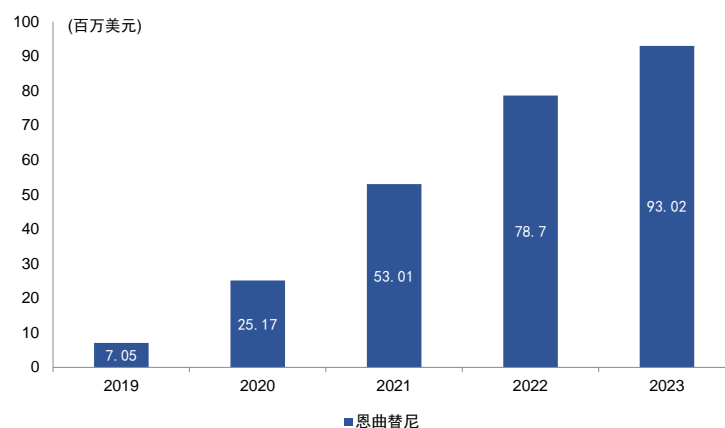
图表43: 恩曲替尼针对脑转移患者循证医学证据更加充分

药物	拉罗替尼	恩曲替尼	瑞普替尼
企业	辉瑞; 拜耳; LOXO ONCOLOGY	Nerviano Medical Sciences; 罗氏	BMS;再鼎医药
药物类型	小分子	小分子	小分子
关键临床实验编号/名称	NCT02576431、NCT02122913汇总分析	ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2汇总分析	NCT03093116
治疗线数	不限	不限	不限
入组标准	NTRK基因融合阳性	NTRK基因融合阳性	NTRK基因融合阳性
给药方案	拉罗替尼100mg每天两次	恩曲替尼600mg每天一次	前14天每天160mg一次, 之后每天160mg两次直至疾病进展
样本数量	32 (经治); 1 (初治)	33 (经治); 18 (初治)	40 (初治); 48 (经治)
ORR	66%; 67% (CNS)	62.7%; 60.0% (CNS)	62% (初治); 43% (经治)
mPFS	22	28.0; 28.3 (CNS)	/
mOS	39	41.5; 41.5 (CNS)	/
mDOR	34	27.3; 29.4 (CNS)	(3.7-31.3,初治); (1.9-23.0, 经治)
安全性	28%患者出现3级以上不良事件	常见3级以上不良事件包括体重增加 (10.9%)、中性粒细胞减少 (7.3%)、高甘油三酯血症 (3.6%)	

来源: Lung Cancer. 2024 Feb;188:107442, 2024 ASCO, 国金证券研究所

NTRK 抑制剂为广谱抗癌药, 恩曲替尼在中美获批的适应症为 NTRK 融合阳性实体瘤, 2023 年恩曲替尼全球销售额达到 9300 万美元, 同比增长 18%。

图表44: 2023 年恩曲替尼全球销售额达到 9300 万美元



来源: 医药魔方, 国金证券研究所



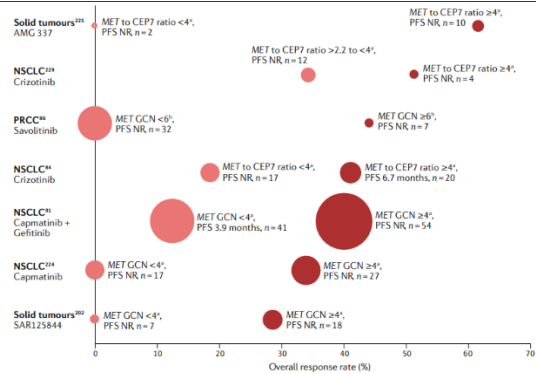
**MET：以 MET14 跳变为切入点，MET 扩增及 EGFR 耐药患者为未来核心看点，建议关注赛沃替尼（和黄医药）**

c-MET 抑制剂有望用于多种肿瘤的治疗。cMET 是由 MET 基因编码的受体酪氨酸激酶，肝细胞生长因子 HGF 是 c-MET 的特异性配体。HGF/c-Met 信号传导失调已被报道存在于非小细胞肺癌、胃癌、肾癌和脑胶质瘤等多种癌症类型中，相关药物具备成为广谱抗癌药的潜力。MET 异常可分为三类：扩增、突变、c-MET 蛋白过表达，MET 基因突变主要指外显子 14 跳变，MET 抑制剂治疗 MET 外显子 14 跳变患者的临床疗效已获验证。目前 MET 靶向疗法正致力于覆盖患者数量更多的 MET 扩增人群，临床试验已证实患者高 MET 扩增水平与临床获益存在一定关系，但如何定义 MET 扩增从而筛选出能够从 MET 靶向药治疗中获益的人群尚需时间进行探索。

图表45：MET 在多种肿瘤中存在异常

适应症	MET			新增病例 (2020年)	
	扩增	突变	过表达	全球	中国
胃癌	10%	1%	41%	1,089,100	469,600
非小细胞肺癌(NSCLC)	4%/16%/30% <sup>a</sup>	2% <sup>b</sup>	39%	1,875,800	785,500
头颈部癌	17-39%	11% <sup>c</sup>	46% <sup>d</sup>	931,900	143,100
结直肠癌	10%	3%	65%	1,880,700	453,400
乳头状肾细胞癌(PRCC)	64%	17-33% <sup>e</sup>	55%	48,500	3,839
透明细胞肾细胞癌(CCRCC)	54%	不适用 <sup>a</sup>	35%	300,900	60,030
食道癌	8%	1.4% <sup>e</sup>	92%	604,100	289,600
前列腺癌	0% <sup>b</sup>	1.06% <sup>d</sup>	54%/83% <sup>f</sup>	1,414,300	114,300

图表46：MET 抑制剂获益与 MET 扩增水平存在相关性



来源：和黄医药招股书，国金证券研究所

来源：MET-dependent solid tumours molecular diagnosis and targeted therapy，国金证券研究所

国内已有 5 款 c-MET 抑制剂获批，首发适应症均为外显子 14 跳变的 NSCLC，赛沃替尼享有先发优势。MET 靶向药的类型较为多样，其中 TKI 的进度最快，已有伯瑞替尼、谷美替尼、赛沃替尼、卡马替尼、特泊替尼总共 5 款选择性 c-MET 抑制剂获批，赛沃替尼于 2021 年 7 月获批，2022 年进入医保，强生的 EGFR/MET 双抗此前也已获批上市，但首发适应症为经治的携带 EGFR 外显子 20 插入突变的 NSCLC。ADC 方面，艾伯维的 Telisotuzumab Vedotin 进度领先，已启动 III 期。

图表47：MET 靶向药在研管线丰富

通用名	企业	靶点	中国研发进度	海外研发进度	成分类别
伯瑞替尼	中美冠科生物技术；北京鞍石生物科技；北京浦润奥生物科技；冠科美博	MET	批准上市	I/II期	小分子
谷美替尼	上海绿谷制药；上海药物研究所；上海海和；大鵬药品工业株式会社；石药集团	MET	批准上市	批准上市（日本）；美国（I/II期）	小分子
赛沃替尼	和黄医药；阿斯利康	MET	批准上市	批准上市	小分子
卡马替尼	Incyte Corporation；诺华制药	MET	批准上市	批准上市	小分子
特泊替尼	默克制药	MET	批准上市	批准上市	小分子
埃万妥单抗	强生制药	EGFR MET	申请上市	批准上市	双抗
HS-10241	翰森制药	MET	III期	/	小分子
Telisotuzumab Vedotin	艾伯维	MET	III期	III期	ADC

来源：insight 数据库，国金证券研究所

赛沃替尼治疗外显子 14 跳变 NSCLC 患者临床实际获益可能更佳。从几款 met 抑制剂已公布的临床数据来看，和黄医药的赛沃替尼的 mPFS 达到 13.7 个月，非头对头比较处于第一梯队，仅次于浦润奥生物的伯瑞替尼，考虑到赛沃替尼临床研究中入组的患者疾病程度更重（85.5%为 IV 期，11.5%有脑转移，8%为 PSC 患者），赛沃替尼的临床实际获益可能更佳。



图表48: 赛沃替尼 1L 治疗外显子 14 跳变 NSCLC 患者临床实际获益可能更佳

	赛沃替尼		谷美替尼		特泊替尼		卡马替尼		伯瑞替尼	
公司名称	和黄医药		海和药物、石药集团		Beijing Merck Serono		诺华		北京浦润奥生物	
国内获批时间	2021.6		2023.3		2023.12		2024.6		2023.11	
实验数据来源	NCT04923945 (确认性III期)		NCT04270591 (注册性I/II期)		NCT02864992		NCT02414139 (注册II期)		NCT04258033	
给药方案	赛沃替尼600 mg或400 mg每日一次口服	赛沃替尼600 mg或400 mg每日一次口服	赛沃替尼300mg每日一次口服	赛沃替尼300mg每日一次口服	特泊替尼500mg每日一次口服	特泊替尼500mg每日一次口服	/	/	伯瑞替尼 200mg, 每天两次	伯瑞替尼 200mg, 每天两次
实验地区	中国	中国	中国、日本		全球		全球		中国	
患者基线	85.5%为IV期, 11.5%有脑转移, 8%为PSC患者	26.6%有脑转移, 5.1%为PSC患者	87%为IV期, 17%患者存在脑转移, 2%患者为PSC	87%为IV期, 16%患者存在脑转移, 11%患者为PSC	MET14外显子跳变	MET14外显子跳变	MET14外显子跳变;	MET14外显子跳变;86%患者接受过含铂化疗	MET14外显子跳变;77.1%患者为IV期	MET14外显子跳变;94.1%患者为IV期
治疗线数	初治	经治	初治	经治	初治	经治	初治	经治	初治	经治
人数	87	79	46 (分析集包含44)	38 (分析集包含35)	164	149	60	100	35	17
ORR	62.10%	39.20%	71.00%	60.00%	57.3%; 58.6%(组织活检阳性, n=111)	45.0%; 49.5%(组织活检阳性, n=111)	68.3%	44.0%	77%	70.60%
mPFS (月)	13.7	11	11.7	7.6	12.6; 15.9(组织活检阳性, n=111)	11.0; 11.5(组织活检阳性, n=111)	12.5	/	14.5	7.7
mDOR(月)	12.5	11.1	15	8.2	46.4%; 46.4%(组织活检阳性, n=111)	12.6%; 12.4%(组织活检阳性, n=111)	16.6	9.7	16.5	15.3
DCR	92.00%	92.40%	89.00%	77.00%	/	/	/	/	97.10%	94.10%
3级以上不良反应发生率	60.20%		54.00%		34.80%		53%(严重不良反应)		34%	

来源: ESMO-ELCC2024-1M0, EclinicalMedicine. 2023 Apr 6;59:101952, 2023 ASCO, 2023 ESMO, 国金证券研究所

治疗 EGFR TKI 耐药 NSCLC 是近期 MET 靶向药的主要增长点, 建议关注赛沃替尼 (和黄医药)。据统计, 携带 MET14 外显子突变的 NSCLC 患者大约占有所有患者的 2-3%, 相比之下, 亚洲每年 51% 的 NSCLC 患者; 和西方 19% 的 NSCLC 患者存在 EGFR 突变, 其中大约 15% 的患者使用 EGFR TKI 后会引发 MET 这一旁路信号通路的激活从而引起 MET 继发性扩增以及过表达。

- 赛沃替尼联合奥希替尼预计于 2024 年底提交新药上市申请: 赛沃替尼是和黄医药开发的高选择性 MET 抑制剂, 阿斯利康负责中国区以外的开发以及全球商业化。根据合作协议, 阿斯利康将向和黄医药支付 2000 万美元首付款, 此外, 该协议还包括了未来在销售上可能取得的里程碑付款和在净销售收入基础上最高可达两位数百分比提成的专利费。
- 目前在研 EGFR 耐药 NSCLC 疗法众多, 但 PD-(L)1、埃万妥单抗等并未在临床研究中定义患者的 MET 表达水平, 因此赛沃替尼联合奥希替尼在 MET+、EGFRm+非小细胞肺癌患者中的循证医学证据更加充分, 该联合疗法正开展全球单臂 II 期, 有望率先完成 MET 抑制剂治疗 EGFR 耐药 NSCLC 患者的临床验证。

Teliso-V 已启动治疗 c-Met 过表达、EGFR 野生型 NSCLC 的 III 期临床。Telisotuzumab vedotin (Teliso-V) 由艾伯维研发, 采用 VC 二肽可切割连接子以及微管抑制剂 MMAE。疗效方面: 一项 II 期研究 (NCT03539536) 的数据显示, 在 EGFR 野生型的 NSCLC 患者, 使用 Teliso-V 单药治疗在 c-Met 高表达亚组取得的 ORR 为 35%, mDOR 为 9 个月, mOS 为 14.6 个月, c-Met 中等表达亚组取得的 ORR 为 23%, mDOR 为 7.2 个月, mOS 为 14.2 个月, 根据此数据, 艾伯维正与全球监管单位讨论关于该药物获得加速批准的可能性。



图表49: 赛沃替尼有望率先完成MET靶向药治疗MET+、EGFRm+非小细胞肺癌患者的临床验证

具有MET特异性 由SAVANNAH <sup>[1]</sup> 研究推动的 创新生物标志物及患者富集策略				
N=185* 300mg 每日一次	高MET异常水平 IHC90+和/或FISH10+		低MET异常水平 IHC50-90和/或FISH5-10	
入组检测患者中的发生率	34%		28%	
既往化疗	20%	无化疗史亚组	18%	无化疗史亚组
患者数量	n=108	n=87	n=77	n=63
客观缓解率(ORR) [95% 置信区间(CI)]	49% [39-59]	52% [41-63]	9% [4-18]	10% [4-20]
中位治疗时间 mDoR, [95% CI]	9.3个月 [7.6-10.6]	9.6个月 [7.6-14.9]	6.9个月 [4.1-16.9]	7.3个月 [4.1-NC]
中位无进展生存期 mPFS, [95% CI]	7.1个月 [5.3-8.0]	7.2个月 [4.7-9.2]	2.8个月 [2.6-4.3]	2.8个月 [1.8-4.2]

\*可评估疗效的定义为接受给药的患者在基线时疾病可测量并接受至少两次治疗中RECIST评价  
不包括8名IHC90+和/或FISH10+状态检测结果无效或缺失的患者, 上述患者未必包括在基于MET异常水平的亚组分析中

来源: 和黄医药投资者演示PPT, 国金证券研究所

图表50: Teliso-V单药治疗Met过表达、EGFR野生型NSCLC患者数据积极

	c-Met High (N=78)	c-Met Intermediate (N=83)	c-Met OE Total (N=161)
ORR, %	34.6	22.9	28.6
[95% CI]	[24.2 - 46.2]	[14.4 - 33.4]	[21.7 - 36.2]
DCR, %	60.3	57.8	59.0
[95% CI]	[48.5 - 71.2]	[46.5 - 68.6]	[51.0 - 66.7]
mDOR, 月	9.0	7.2	8.3
[95% CI]	[4.2 - 13.0]	[5.3 - 11.5]	[5.6 - 11.3]
mPFS, %	5.5	6.0	5.7
[95% CI]	[4.1 - 8.3]	[4.5 - 8.1]	[4.6 - 6.9]
6个月PFS, %	45.8	50.1	48.0
[95% CI]	[33.8 - 57.1]	[37.9 - 61.1]	[39.5 - 56.1]
mOS, %	14.6	14.2	14.5
[95% CI]	[9.2 - 25.6]	[9.6 - 16.6]	[9.9 - 16.6]
6个月OS, 月	57.0	55.0	56.0
[95% CI]	[45.0 - 67.4]	[43.5 - 65.2]	[47.7 - 63.4]

来源: D. Ross Camidge et al. JCO 40, 9016-9016(2022), 国金证券研究所

一项Ib期数据显示Teliso-V联合奥希替尼治疗EGFR突变、c-Met高表达、奥希替尼治疗后进展的患者ORR达50%, mPFS达7.4个月, 这一数据与MET抑制剂赛沃替尼联合奥希



替尼的数据十分接近 (ORR 49%, mPFS 7.1 个月)。Teliso-V 最常见的 3 级以上不良事件为贫血 (11%)，外周神经病变 (各 10%)，与其他采用 MMAE 的 ADC 类似。

图表51: Teliso-V 联合奥希替尼在既往奥希替尼经治的 c-Met 过表达患者中具备潜力

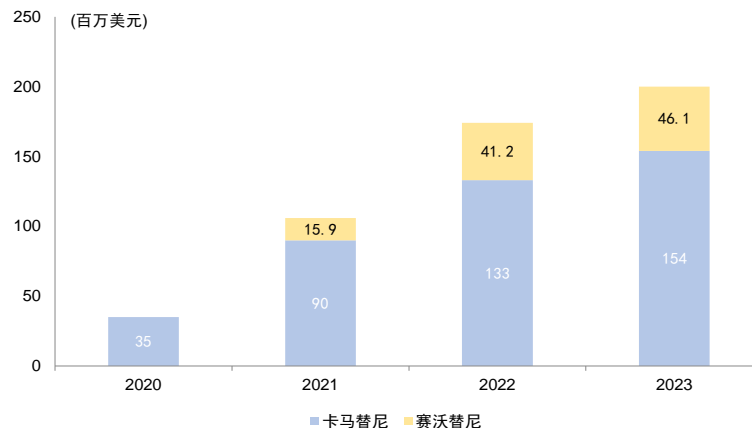
Table: 515MO		
	N = 38	
	Per investigator	Per ICR
<b>ORR,* n/n (%)<sup>†</sup></b>	20/38 (53) [36, 69]	19/38 (50) [33, 67]
Dose, mg/kg		
1.6	11/20 (55) [32, 77]	10/20 (50) [27, 73]
1.9	9/18 (50) [26, 74]	9/18 (50) [26, 74]
<b>MET amp<sup>‡</sup></b>		
Yes	3/6 (50) [12, 88]	4/6 (67) [22, 96]
No	10/21 (48) [26, 70]	6/21 (29) [11, 52]
No. of lines of prior therapy		
1	7/15 (47) [21, 73]	8/15 (53) [27, 79]
2	9/16 (56) [30, 80]	8/16 (50) [25, 75]
>2	4/7 (57) [18, 90]	3/7 (43) [10, 82]
<b>DCR,* n/n (%)<sup>†</sup></b>	27/38 (71) [54, 85]	29/38 (76) [60, 89]
<b>Median DOR, mo<sup>†</sup></b>	8.0 [5.6, NR] <sup>§</sup>	NR [5.6, NR] <sup>¶</sup>
<b>Median PFS, mo<sup>†</sup></b>	6.8 [5.3, 9.2] <sup>#</sup>	7.4 [5.4, NR]**
PFS (%) at 4, 6, 8, 12 mo	75, 51, 35, 25	78, 63, 48, 48

来源: 2023 ESMO (515MO), 国金证券研究所

艾伯维新一代 Met ADC ABBV-400 治疗 MET 扩增实体瘤早期数据积极。ABBV-400 采用拓扑酶抑制剂做为载荷, NSCLC 适应症尚处于临床 I 期。一项 I 期临床研究 (NCT05029882) 显示, ABBV-400 治疗经治疗的 MET 扩增实体瘤患者的 ORR 达 73%, 中位 PFS 达 10.8 个月, 最常见的 TEAE 是中性粒细胞减少 (55%)、贫血 (46%)、恶心 (46%) 和白细胞减少 (46%)。

据 insight 数据库和黄医药投资者演示材料, 2023 年卡马替尼全球销售额为 1.5 亿美元, 赛沃替尼国内销售额接近 0.5 亿美元, 考虑到 MET 抑制剂目前的适应症局限于 MET ex14 跳跃突变的 NSCLC 患者, 后续若 EGFR TKI 耐药 NSCLC、胃癌等重磅适应症能顺利获批, 预计 MET 适应症的市场空间将进一步打开。

图表52: 2020-2023 MET 抑制剂销售情况



来源: insight 数据库, 和黄医药投资者演示 PPT, 国金证券研究所

### RET: 建议关注信达生物塞普替尼

RET 是一种原癌基因, 全名转染重排 (rearranged during transfection, RET) 基因, 编



码产物为跨膜的受体酪氨酸激酶，其主要参与胚胎时期神经系统和肾脏发育的调控。在肿瘤患者中，RET 异常通常表现为基因融合，与 ROS1 不同，RET 的基因融合主要通过 10 号染色体内部重排形成，其最常见的融合伴侣是 KIF5B（约 70%），基因融合会导致 RET 发生非配体依赖的激活，据统计，RET 基因融合在亚洲和西方 NSCLC 人群中的发生率几乎一致，约 1.7%，且 RET 基因融合阳性的患者脑转移发生率概率较大（IV 期患者确诊时的脑转移发生率为 25%，终生患病率为 46%）。

多靶点酪氨酸激酶抑制剂对 RET 突变患者疗效有限。早期 RET 重排缺乏靶向药，考虑到酪氨酸激酶家族成员在结构上具有相似之处，因此过去曾开展过多个临床实验以探索多靶点酪氨酸激酶抑制剂如卡博替尼、舒尼替尼、仑伐替尼等对 RET 重排 NSCLC 患者的疗效，但多数实验以失败告终，目前仅卡博替尼被最新版 NCCN 列为 RET 重排 NSCLC 患者的其他推荐方案。

图表53：多靶点酪氨酸激酶抑制剂对 RET 突变患者疗效有限

Multi-kinase inhibitors	Target	Efficacy	Adverse effects	Reference
Cabozantinib	VEGFR, C-Met, RET	ORR: 28%-37%, PFS: 3.6 mon-5.5 mon, OS: 4.9 mon-9.9 mon	73% of pts had dose reductions due to intolerable G2-3 TRAEs, 8% discontinued due to TRAEs	Drilon A, 2016 <sup>[17]</sup> Gautschi J, 2017 <sup>[16]</sup>
Vandetanib	VEGFR 2, VEGFR 3, EGFR, RET	ORR: 18%-53%, PFS: 2.9 mon-4.7 mon, OS: 10.2 mon-11.6 mon	22% to 53% of pts had dose reductions due to TRAEs, 21% discontinued due to TRAEs, 11% experienced serious TRAEs	Lee SH, 2017 <sup>[25]</sup> Yoh K, 2017 <sup>[26]</sup> Gautschi O, 2017 <sup>[16]</sup>
Sunitinib	c-KIT, VEGFR 1-3, PDGFR $\beta$ , FLT3, RET	ORR: 22%, PFS: 2.2 mon, OS: 6.8 mon	NA	Gautschi O, 2017 <sup>[16]</sup>
Sorafenib	CRAF, BRAF, KIT, FLT3, VEGFR, RET	ORR: 0%, PFS: NA, OS: NA	NA	Horiike A, 2016 <sup>[27]</sup> Gautschi O, 2017 <sup>[16]</sup>
Alectinib	ALK, RET, FLT3, kinase 2, leukocyte receptor tyrosine kinase	ORR: 0%-33%, PFS: NA, OS: NA	NA	Lin JJ, 2016 <sup>[28]</sup> Gautschi O, 2017 <sup>[16]</sup>
Lenvatinib	VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR $\alpha$ , c-KIT, RET	ORR: 0%-16%, PFS: NA, OS: NA	64% of patients had dose reductions due to TRAEs, 20% discontinued due to TRAEs, 12% experienced fatal AEs	Velcheti V, 2016 <sup>[29]</sup> Gautschi O, 2017 <sup>[16]</sup>

来源：RET 融合基因在非小细胞肺癌诊治中的意义，国金证券研究所

高选择性 RET 抑制剂获批为患者带来新的选择。截至目前，共两款高选择性 RET 抑制剂获批，分别是基石药业与 Blueprint 合作开发的普拉替尼，以及礼来和信达合作的塞普替尼。

图表54：全球仅两款高选择性 RET 抑制剂获批 RET 重排 NSCLC

通用名	企业	靶点	中国研发进度	海外研发进度	成分类别
普拉替尼	蓝图药物公司、基石药业、Rigel Pharmaceuticals	RET	批准上市	批准上市	化药
塞普替尼	礼来、信达、Array BioPharma	RET	批准上市	批准上市	化药

来源：insight 数据库，国金证券研究所

塞普替尼大幅延长 RET 融合阳性 NSCLC 患者无进展生存期，其中对于携带 RET 融合突变的经含铂化疗治疗进展的患者，接受塞普替尼治疗的 mPFS 接近 25 个月，同时，塞普替尼对基线脑转移患者也有良好的疗效，在基线伴随脑转移的患者中，接受塞普替尼的颅内 ORR 可达 85%，此外，塞普替尼治疗既往未接受治疗的患者的 mPFS 为 22 个月。



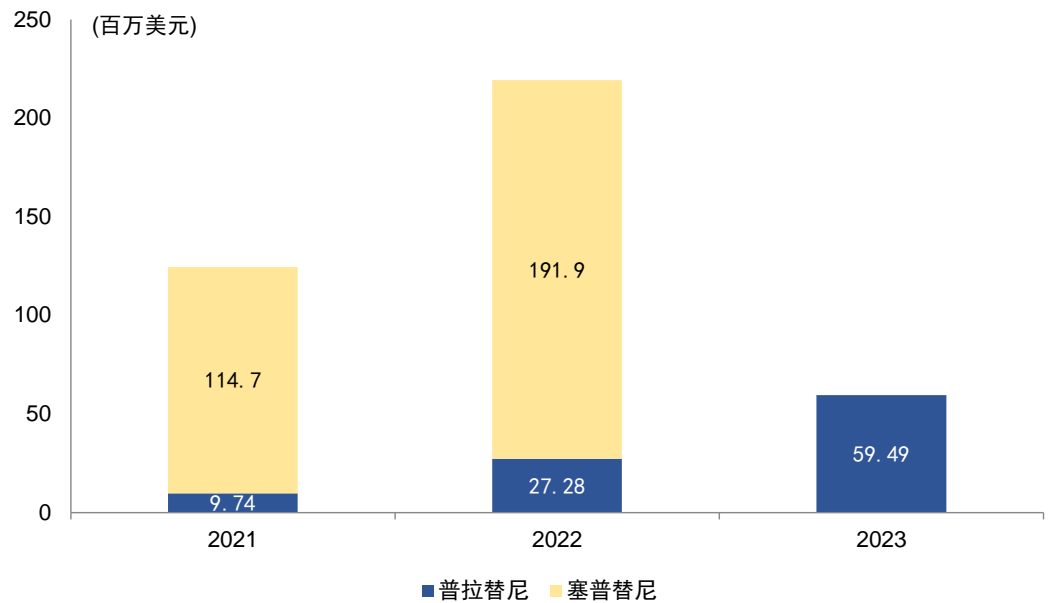
图表55: 塞普替尼大幅延长RET融合阳性NSCLC患者无进展生存期

药物	塞普替尼		普拉替尼	
企业	礼来、信达、Array BioPharma		蓝图药物公司、基石药业、Rigel Pharmaceuticals	
药物类型	小分子	小分子	小分子	小分子
关键临床实验编号/名称	LIBRETTO-001	LIBRETTO-001	ARROW	
治疗线数	2L+	1L	2L+	1L
基线特征	RET融合阳性；既往系统性治疗种数的中位数为3种；55%既往曾接受抗PD-1/PD-L1治疗	RET融合阳性；所有患者(100%)均患有转移性疾病	RET融合阳性；既往系统性治疗的中位方案数为2；42%的患者既往接受过抗PD-1/PD-L1治疗，27%既往接受过激酶抑制剂	RET融合阳性；98%患者患有转移性疾病
给药方案	单药 160 mg每日2次		单药400 mg，每日一次	
样本数量	247	69	130	107
ORR	61%； 85% (CNS)	84%	63%	78%
mPFS	24.9	22	16.4	12.6
mOS			44.3	NR
mDOR	28.6； 9.4(CNS)	20.2	38.8	13.4
安全性	接受本品治疗的患者中有33%发生了严重不良反应；5%患者因不良反应而永久终止治疗；42%患者因不良反应而暂停服药；31%因不良反应而降低剂量		最常见的3级不良事件包括高血压（18%）、肺炎（13%）、血肌酸磷酸激酶升高（9%）	

来源：药品说明书，国金证券研究所

RET 抑制剂已获批适应症包括非小细胞肺癌、甲状腺癌、RET 融合阳性实体瘤，其中代表性药物普拉替尼 2023 年销售额为 6000 万美元。

图表56: 普拉替尼 2023 年销售额为 6000 万美元



来源：医药魔方，国金证券研究所

**HER2: DS 8201 (第一三共) 率先突破末线治疗, 国产创新药建议关注恒瑞医药 SHR A1811**

HER2 ADC 治疗 NSCLC 完成概念验证, DS-8201 一马当先。第一三共与阿斯利康共同研发的 DS-8201 关于经治 HER2 突变的转移性 NSCLC 患者的适应症于 2022 年 8 月获 FDA 批准, 是肺癌领域首个获批的 HER2 靶向治疗方案。



图表57: DS-8201 率先突破 HER2 突变 NSCLC 适应症 (截至 2024. 8. 14)

通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	连接子	载荷
德曲妥单抗	第一三共	申请上市	批准上市	可切割	拓扑酶抑制剂Dxd
trastuzumab rezetecan (SHR A1811)	恒瑞医药	III期	/	可切割	拓扑酶抑制剂
瑞康曲妥珠单抗	恒瑞医药	III期临床	/	可切割	拓扑酶抑制剂
BB-1701	百力司康	II期	/	可切割	微管抑制剂甲磺酸艾立布林
FS-1502	复星医药	II期	/	可切割	微管抑制剂MMAF
TQB2102	正大天晴	II 期临床	/	可切割	拓扑酶抑制剂氘代Dxd
JSKN033	康宁杰瑞	/	I/II期	可切割	拓扑酶抑制剂
恩美曲妥珠单抗	罗氏, ImmunoGen	/	II期	不可切割	微管抑制剂DM1
BL-M07D1	百利多特; 百利药业	I/II期	/	可切割	拓扑酶抑制剂ED-04
维迪西妥单抗	荣昌生物	II期	II期	可切割	微管抑制剂
Anvatabart opadotin	新码生物; 浙江医药; 强生	I/II期	II期	不可切割	微管抑制剂AS269
DX126-262 (DAC-001)	多禧生物	I/II 期	/	/	Tubulysin B 类似物
FDA022	复旦张江	II期	/	可切割	拓扑酶抑制剂BB05
BAT8010	百奥泰	I期临床	/	可切割	拓扑酶抑制剂伊立替康
KM-501	四环医药, 北京康明, 轩竹生物	I期临床	/	/	微管抑制剂MMAE
GQ-1005	启德医药	I期临床	/	/	/
博度曲妥珠单抗	科伦药业	I期临床	/	可切割	微管抑制剂Duo-5
Trastuzumab vedotin	乐普生物	II期临床	/	可切割	微管抑制剂MMAE
SIBP-A17	上海生物制品研究所	I期临床	/	可切割	/

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

约 2%-4% NSCLC 患者携带 HER2 突变。HER2 与 EGFR 同属于 HER 家族, 相关靶向药在乳腺癌的临床治疗中占据重要地位。研究证明大约 2-4%的肺癌患者存在 HER2 突变, 并且 HER2 突变常见于年轻且从不吸烟的女性 NSCLC 患者。从突变类型来看, 以 20 号外显子插入最为常见。此外, 有大约 2.4%-38%的肺癌患者存在 HER2 的过表达。

多种不同类型的靶向疗法对 HER2 突变肺癌疗效均比较有限。根据早期实验的数据, 多靶点抑制剂如阿法替尼、达可替尼、吡咯替尼等治疗 HER2 突变的难治性 NSCLC 患者的 ORR 为 0%-30%, 具有 BIC 潜力的高选择性 HER2 抑制剂 BI 1810361 在铂类化疗难治的 HER2 突变 NSCLC 中的 ORR 为 46%。单抗方面, 一项单臂 II 期临床结果显示使用曲妥珠单抗单药治疗 HER2 突变 NSCLC 的 ORR 为 0%。此外, 还有多项回顾性研究证明使用免疫检查点抑制剂治疗 HER2 突变 NSCLC 的 ORR 为 0-27%。

DS-8201 是第一三共/阿斯利康合作开发的一款靶向 HER2 的 ADC, 于 2022 年 8 月获 FDA 批准用于治疗存在 HER2 突变且既往接受过系统治疗的不可切除或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC), 这也是目前全球唯一一款获批该适应症的 HER2 ADC。根据一项 II 期临床 (DESTINY-Lung02) 的实验数据, 获批剂量 (5.4mg/kg) 的 DS-8201 在经治患者中的 cORR 达 50.0%, mPFS 为 10.0 个月, mOS 为 19.0 个月, 同时比高剂量组 (6.4mg/kg) 具有更优的安全性, 整体风险获益比更佳。

恒瑞医药 SHR-A1811 正在开展 III 期临床, 相比于 DS-8201, SHR-A1811 在间质性肺炎的发生率方面具备差异化的竞争优势, 2024 年 9 月 2 日, 该药被 NMPA 纳入优先审评, 用于既往接受过至少一种系统治疗的局部晚期或转移性 HER2 突变成人非小细胞肺癌患者的治疗。





图表58: DS-8201 治疗 HER2 突变 NSCLC 疗效肩对肩比较展现 BIC 潜力

DS-8201		SHR-A1811	
企业	第一三共/阿斯利康		恒瑞
研发阶段	/ 上市		I/II期
研究名称/编号	DESTINY-Lung02	DESTINY-Lung02	NCT04818333
基线特征	HER2 突变; 非鳞状NSCLC; 中位治疗线数2 (1-12)	HER2 突变; 非鳞状NSCLC; 中位治疗线数2 (1-7)	携带HER2突变; 腺癌 (98.4%) 中位治疗线数2 (范围1-8)
样本数量	50	102	63
给药方案	6.4 mg/kg DS-8201	5.4mg/kg DS-8201	3.2-8.0 mg/kg SHR-A1811
ORR	56.00%	50.00%	42%
mPFS, 月	12.9	10.0	9.5
mOS, 月	17.3	19.0	/
安全性	最常见3级以上不良事件包括中性粒细胞减少 (36.0%) 和贫血 (16.0%)。与药物相关性间质性肺病 (ILD)/肺炎的发生率32.0%，且主要为1/2级	最常见3级以上不良事件包括中性粒细胞减少 (18.8%) 和贫血 (10.9%)。与药物相关性间质性肺病 (ILD) 的发生率为14.9%，主要为1/2级	最常见的≥3级TRAE为中性粒细胞计数减少 (30%)、白细胞计数减少 (22%)、贫血 (14%)

来源: 2024 ASCO, Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial, Signal Transduct Target Ther. 2024 Jul 15;9(1):182, 国金证券研究所

DS-8201 对脑转移患者仍然有效。大约 20%的 HER2 突变 NSCLC 患者基线时伴随中枢神经系统转移。根据 DESTINY-Lung01 和 DESTINY-Lung02 两项实验的汇总分析, 基线伴随脑转移的患者接受 DS-8201 治疗后颅内 ORR 分别为 25.0% (5.4 mg/kg) 和 18.5% (6.4 mg/kg), 不同类型患者全身 ORR 接近。

图表59: DS-8201 对脑转移患者仍然有效

DS-8201		
剂量	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
脑转移亚组	是	是
样本量	32	54
ORR	46.90%	50.00%
DCR	90.60%	92.60%
中位DOR, 月	4.60	7.20
颅内ORR	25%	18.50%
颅内DCR	81.30%	7.40%
颅内中位DOR, 月	9.20	4.40

来源: 2023 ESMO (1321MO), 国金证券研究所

对于如何定义 HER2 过表达肺癌人群尚未达成共识。与 HER2 突变人群相比, HER2 靶向药在 HER2 过表达肺癌人群中进展缓慢, 据 DESTINY-Lung01 研究的亚组分析, DS-8201 治疗 HER2 免疫组化评分 (IHC) 2+或 3+的 NSCLC 患者的 ORR 为 26.5%, mPFS 为 5.7 个月, 疗效数据与 HER2 突变人群相差较大。提示未来需要进一步通过实验来确定如何定义 HER2 过表达人群。

### 驱动基因阴性 1L 当前主要以 PD-1/PD-L1 联合化疗为主, 康方生物依沃西单抗 1L III 期头对头击败 K 药备受关注

PD-1/PD-L1 抑制剂单药或联合化疗方案是无突变基因类型患者的一线标准治疗选择目前全球范围内已有多款 PD- (L) 1 靶向药获批用于不可切除非小细胞肺癌的 1L 系统治疗, 相比单药, 联合化疗可进一步延长患者 mPFS, 尤其是对于 PD-L1 TPS 小于 50 的患者而言。其中帕博利珠单抗和西米普利单抗单药或联合化疗被最新版 NCCN 非小细胞肺癌诊疗指南列为晚期或转移性疾病的系统治疗的首选方案。

鳞癌和非鳞癌均可从 PD-1/PD-L1 治疗中获益, 但具体诊疗方案略有不同。鳞癌与非鳞癌在分子特征、发病原因等方面存在差异, 例如鳞癌多位于中心位置, 驱动基因阳性检出率



更高，与吸烟更密切相关，根据多项大型 III 期临床的数据，非鳞状 NSCLC 患者的预后更好。此外，临床研究使用贝伐珠单抗等抗血管生成药物治疗鳞癌患者可能引发出血等不良反应，因此抗血管生成药物主要应用于非鳞癌患者的治疗。

图表60: PD-1/PD-L1 抑制剂联合（或不联合）化疗是 PD-L1 阳性 (≥1%) 且驱动基因阴性非小细胞肺癌的首选方案

		1L治疗	2L治疗
非鳞癌	首选方案	帕博利珠单抗（默沙东）(2A类)；	纳武利尤单抗（BMS）
		阿替利珠单抗（罗氏）；	替雷利珠单抗（百济神州）
		培美曲塞+铂类联合帕博利珠单抗或卡瑞利珠单抗（恒瑞）或信迪利单抗（信达）或替雷利珠单抗（百济神州）或阿替利珠单抗（罗氏）或舒格利（基石，辉瑞）或特瑞普利单抗（君实）(1类)	化疗
		培美曲塞联合铂类+培美曲塞单药维持	最佳支持治疗
		贝伐珠单抗联合含铂化疗+贝伐珠单抗维持	
		含铂化疗；单药化疗	
	其他方案	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗（罗氏）	帕博利珠单抗（默沙东）
		阿替利珠单抗（罗氏）+卡铂+白蛋白结合型紫杉醇	阿替利珠单抗（罗氏）
		重组人血管内皮抑制素（先声）联合长春瑞滨和顺铂+重组人血管内皮抑制素维持（2B类）	
		含铂化疗（2A类）； 阿替利珠单抗（罗氏）	
鳞癌	首选方案	帕博利珠单抗单药（默沙东）(2A类)；	纳武利尤单抗（BMS）
		阿替利珠单抗（罗氏）；	替雷利珠单抗（百济神州）
		紫杉醇+铂类联合帕博利珠单抗（默沙东）或卡瑞利珠单抗（恒瑞）或舒格利（基石，辉瑞）或派安普利单抗（正大天晴，康方）	化疗
		紫杉醇/白蛋白紫杉醇+铂类联合替雷利珠单抗（百济神州）	最佳支持治疗
		白蛋白紫杉醇+铂类联合斯鲁利单抗（复宏汉霖）	
		吉西他滨+铂类联合信迪利单抗（信达）	
	其他方案	含铂化疗	
		白蛋白紫杉醇+铂类（2B类）	帕博利珠单抗（默沙东）
		纳武利尤单抗（BMS）+伊匹木单抗（BMS）联合两周周期紫杉醇+铂类	阿替利珠单抗（罗氏）
		阿替利珠单抗（罗氏）	化疗
	最佳支持治疗	阿法替尼（勃林格殷格翰）	

来源：CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南（2024 版），国金证券研究所

根据 insight 数据库，截至 2024 年 7 月底，已有 14 款 PD-(L)1 单抗/双抗获批用于非小细胞肺癌的治疗。

图表61: 已有多款 PD-1/PD-L1 靶向药获批非小细胞肺癌适应症

通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	靶点
依沃西单抗	康方生物	批准上市	批准上市	PD-1/VEGFA 双抗
阿替利珠单抗皮下剂型	罗氏	III期	批准上市	PD-L1单抗
斯鲁利单抗	复宏汉霖	批准上市	III期	PD-1单抗
舒格利单抗	基石药业、辉瑞制药	批准上市	批准上市	PD-L1单抗
派安普利单抗	正大天晴、康方生物	批准上市	/	PD-1单抗
替雷利珠单抗	百济神州	批准上市	批准上市	PD-1单抗
卡瑞利珠单抗	恒瑞医药	批准上市	II期	PD-1单抗
信迪利单抗	信达生物、礼来	批准上市	批准上市	PD-1单抗
特瑞普利单抗	君实生物	批准上市	I期	PD-1单抗
西米普利单抗	赛诺菲、再生元、默克雪兰诺	III期	批准上市	PD-1单抗
度伐利尤单抗	阿斯利康、新基医药	批准上市	批准上市	PD-L1单抗
阿替利珠单抗	罗氏	批准上市	批准上市	PD-L1单抗
帕博利珠单抗	MSD、大冢制药	批准上市	批准上市	PD-1单抗
纳武利尤单抗	小野制药、BMS	批准上市	批准上市	PD-1单抗

来源：insight 数据库，国金证券研究所

PD-1/PD-L1 抑制剂在二线中的应用以单药为主，主要针对一线治疗中未接受过免疫治疗



的患者，目前2L治疗推荐的首选方案包括纳武利尤单抗（PD-1）、帕博利珠单抗（PD-1）、阿替利珠单抗（PD-L1），三款药物在III期中所选择的对照组均为多西他赛，从PFS的HR数据来看，接受纳武利尤单抗治疗的患者的临床获益更加明显（0.77vs0.79vs0.95），由百济神州开发的替雷利珠单抗在III期中取得PFS为4.1个月，HR达0.64，展现出BIC潜力，2024年4月欧盟批准替雷利珠单抗单药治疗经治的NSCLC患者。

图表62：替雷利珠单抗、依沃西单抗分别在EGFR野生型、EGFR突变患者2L治疗中展现BIC潜力

药物	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗	替雷利珠单抗	阿替利珠单抗	帕博利珠单抗	信达利单抗	依沃西单抗
企业	BMS	BMS	BMS	百济神州	罗氏	默沙东	信达生物	康方生物
作用机制	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-L1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1/VEGF
关键临床实验编号/名称	CA209017	CA209057	CA209078	BGB-A317-303	NCT02008227	KEYNOTE-010	NCT03802240	AK112-301
治疗线数	二线	二线	二线	二线及以上	二线及以上	二线及以上	二线及以上	二线及以上
入组标准	无论患者肿瘤的PD-L1表达状态；鳞状NSCLC	无论患者肿瘤的PD-L1表达状态；允许接受过EGFR TKI治疗；非鳞状NSCLC	无论患者肿瘤的PD-L1表达状态；不包括EGFR突变的NSCLC患者或已知ALK易位的患者	无论患者肿瘤的PD-L1表达状态；局部晚期或转移性NSCLC；排除EGFR敏感突变或ALK基因重排患者	无论患者肿瘤的PD-L1表达状态；局部晚期或转移性NSCLC；排除EGFR敏感突变或ALK基因重排患者	既往接受过治疗；PD-L1阳性(大于等于1%)；晚期非鳞状和鳞状NSCLC	既往接受过治疗；73.7%仅接受过EGFR TKI一线治疗；3代TKI用药人群占39%；96.8%为IV期；94.7%为腺癌；联合贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂	IV期患者为97.5%；脑转移患者22.4%；接受过二代EGFR TKI治疗的患者为85.7%
给药方案	单药	单药	单药	单药	单药	单药	联合贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂	联合培美曲塞
样本数量	272	582	504	805	850	1034	476	322
对照组	多西他赛	多西他赛	多西他赛	多西他赛	多西他赛	多西他赛	安慰剂培美曲塞+顺铂	化疗
ORR	20%	19%	17%	22%	14%		48.1% vs 29.4%	50.6% vs 35.4%
mPFS	3.48	2.33	2.76	4.10	2.80	3.9 (2mg/kg) ; 4.0 (10 mg/kg)	7.20 vs 4.30	7.1vs 4.8
HR	0.62	0.92	0.77	0.64	0.95	0.88 (2mg/kg) ; 0.79 (11 mg/kg)	0.51	0.46; 0.4 (基线脑转移)
mOS	9.23	12.19	11.99	17.20	13.8	10.4 (2mg/kg) ; 12.7 (10 mg/kg)	21.10 vs 19.20	17.1vs14.5
HR	0.59	0.73	0.68	0.64	0.74	0.71 (2mg/kg) ; 0.61 (11 mg/kg)	0.98	0.8
安全性	最常见的不良反应 (≥10%) 为疲乏 (43%)、肌肉骨骼痛 (30%)、腹泻 (25%)，大多数不良反应为轻至中度 (1级或2级)			常见3级及以上不良反应包括：贫血、肺部炎症 (非感染性)、天门冬氨酸氨基转移酶升高	常见的3级以上不良事件包括淋巴细胞减少 (14%)、低钠血症 (7%)、低磷血症 (5%)	2mg/kg剂量组13%患者发生3级以上不良事件，10mg/kg剂量组16%患者出现3级以上不良事件，多西他赛组35%发生3级以上不良事件	3级以上TRAE发生率实验组vs对照组 (56% vs 49%)	≥3级TRAE分别为54% vs 42.9%。其中，除中性粒细胞减少以及肝酶提升外，其他≥3级TRAE，包括irAEs及与VEGF相关的AE在用药组和对照组间无显著差异

来源：药品说明书，Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550, J Thorac Oncol. 2021 Oct;16(10):1718-1732, J Thorac Oncol. 2023 Jan;18(1):93-105, 国金证券研究所

康方生物全球首创 PD-1/VEGF 双抗依沃西单抗一线治疗非小细胞肺癌 III 期头对头帕博利珠单抗取得阳性结果，有望为患者提供“去化疗”的新选择：

- 康方生物全球首创 PD-1/VEGF 双抗依沃西单抗在单药头对头帕博利珠单抗单药一线治疗 PD-L1 表达阳性 (PD-L1 TPS ≥ 1%) 的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的中国 III 期临床中取得的数据显示，依沃西单抗组 PFS 为 11.14 个月，获益达到统计学显著 (HR 0.51)，并且亚组分析显示依沃西单抗在脑转移/无脑转移、鳞状/非鳞状、PD-L1 高表达和低表达亚组中对比帕博利珠单抗 mPFS 均显示出获益，这也是全球首个在单药头对头 III 期临床研究中证明疗效显著优于帕博利珠单抗的药物，同时从其安全性方面来看，二者整体耐受性均较好，尽管依沃西单抗也观察到了与 VEGF 相关的不良反应，但由 TRAE 引起的停药和死亡的比例分别仅有 1.5% 和 0.5%，与之相比，贝伐珠单抗 (VEGF) 此前因导致大出血而无法应用于鳞癌患者。依沃西单抗的 sDNA 申请于 2024 年 7 月获得 NMPA 受理。
- 卡瑞利珠单抗 (PD-1) 肩对肩比较在国内人群中取得的数据占优，在中国地区开展的两项 III 期临床数据显示卡瑞利珠单抗 1L 治疗鳞状、非鳞状敏感基因驱动阴性的非小细胞肺癌患者的 mPFS 分别为 8.5、11.3，mOS 分别为 NR、27.9，在同类产品中均属于顶尖水平，证明了该药在中国地区的患者中具有较高的临床应用价值。
- 替雷利珠单抗 (PD-1) 国内临床实验数据亮眼。在国内开展的两项 III 期临床证实替雷利珠单抗联合化疗治疗鳞状、非鳞状 NSCLC 患者的 mPFS 肩对肩比较优于 NCCN 指南推荐的首选方案 K 药联合化疗，展现出 BIC 潜力，相关适应症已于 24 年 4 月获欧盟批准，商业化潜力值得关注。



图表63: 依沃西单抗单药1L治疗驱动基因阴性NSCLC疗效突出, 为患者提供全新“去化疗”选择

药物	帕博利珠单抗*	帕博利珠单抗*	帕博利珠单抗	卡瑞利珠单抗	卡瑞利珠单抗	阿替利珠单抗	阿替利珠单抗	特瑞普利单抗	依沃西单抗
企业	MSD	MSD	MSD	恒瑞-盛迪亚生物	恒瑞-盛迪亚生物	罗氏	罗氏	君实生物	康方生物
作用机制	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-L1单抗	PD-L1单抗	PD-1单抗	PD-1/VEGF双抗
关键临床实验编号/名称	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407	KEYNOTE-042	SHR-1210-III-303-NSCLC NCT03134872	SHR-1210-III-307-NSCLC NCT03668496	IMpower110	IMpower132	JS001-019-III-NSCLC	HARMON-2
治疗线数	一线	一线	一线	一线	一线	一线	一线	一线	一线
入组标准	转移性非鳞状NSCLC; EGFR突变阴性且ALK阴性	无论肿瘤PD-L1的表达状况如何; 转移性非鳞状NSCLC	局部晚期或转移性NSCLC, 使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒的免疫组织化学测定法检测的 PD-L1 表达TPS≥1%; 不包括EGFR或ALK突变患者	无论研究前患者肿瘤的PD-L1表达状态如何; 晚期或转移性非鳞状; 排除EGFR突变和ALK阳性	局部晚期或转移性非鳞状NSCLC	根据 VENTANA PD-L1 (SP142) 测定 PD-L1 表达大于等于1% TC或1% IC; 转移性鳞状或非鳞状NSCLC	IV期非鳞状NSCLC	不伴有EGFR敏感突变和/或ALK融合; 41.9%患者PD-L1 TPS大于等于50%; 58.1%患者PD-L1 TPS为1-49%; 16.7%有脑转移	不伴有EGFR敏感突变和/或ALK融合; 41.9%患者PD-L1 TPS大于等于50%; 58.1%患者PD-L1 TPS为1-49%; 16.7%有脑转移
给药方案	联合培美曲塞+铂类化疗	联合卡铂+紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇	单药	联合培美曲塞+卡铂	联合紫杉醇+卡铂	单药	联合卡铂/顺铂+培美曲塞	联合化疗	单药
样本数量	616	559	1274	412	390	205	578	395	398
对照组	安慰剂+培美曲塞+铂类化疗	安慰剂+卡铂+紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇	铂类化疗	培美曲塞+卡铂	安慰剂+紫杉醇+卡铂	化疗	卡铂/顺铂+培美曲塞	安慰剂+化疗	帕博利珠单抗
ORR	48%	58%	27%	61%	65%	38%	47%	59%	50.0% vs 38.5%
mPFS	8.8	6.4	5.4	11.3	8.5	8.1	7.6	9.7	11.1 vs 5.8
HR	0.52	0.56	1.07	0.60	0.37	0.63	0.6	0.48	0.51
mOS	未达到	15.9	16.7	27.9	未达到	20.2	18.1	未达到	NR
HR	0.49	0.64	0.81	0.73	0.55	0.59	0.81	0.48	/
安全性	最常见的不良反应是贫血 (53%)、恶心 (51%)、疲劳 (35%)	最常见的不良反应是疲劳 (31%)、腹泻 (22%) 和恶心 (20%)。大多数不良反应的严重程度为1级或2级	最常见的不良反应是: 反应性毛细血管增生 (72.8%)、贫血 (32.9%)、白细胞减少症 (25.3%); 最常见3级以上不良反应是: 中性粒细胞减少症 (12.0%)、贫血 (8.0%)、白细胞减少症 (7.7%)	最常见的不良反应 (> 10%) 为脱发 (37%)、肌肉骨痛 (30%)、恶心 (25%)	最常见的不良反应 (> 10%) 为乏力 (42%)、肌力 (36%)、肌肉骨痛 (29%)	最常见的不良反应 (> 10%) 为乏力 (36.8%)、食欲下降 (25.5%)、恶心 (23.5%)	最常见的不良反应 (> 20%) 为贫血 (36.8%)、中性粒细胞减少症 (35.8%)、血小板减少症 (27.7%)	发生率高于20%的不良反应为贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症等; 3级及以上治疗中发生率≥2%的中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血	3级以上不良事件发生率依沃西单抗 (10.2% vs 1.0), 3级以上免疫相关不良事件发生率依沃西单抗 (7.1% vs 8.0%)

药物	替雷利珠单抗	替雷利珠单抗	信迪利单抗	斯鲁利单抗	西米普利单抗*	度伐利尤单抗	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗	依沃西单抗
企业	百济神州	百济神州	信达生物	复宏汉霖	赛诺菲/再生元	阿斯利康	BMS	BMS	康方生物
作用机制	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-L1单抗	PD-1单抗	PD-1单抗	PD-1/VEGF双抗
关键临床实验编号/名称	BGB-A317-307	BGB-A317-304	ORIENT-11(NCT03607539)	HLX10-004-NSCLC303	NCT03409614	POSEIDON	CHECKMATE-227	CHECKMATE-9LA	HARMON-2
治疗线数	一线	一线	一线	一线	一线	一线	一线	一线	一线
入组标准	局部晚期或转移性非鳞状NSCLC	局部晚期或转移性非鳞状NSCLC; 排除EGFR敏感突变或ALK基因重排患者	局部晚期 (IIIB/IIIC期)、转移性或复发性 (IV期) 非鳞状NSCLC; 排除EGFR基因敏感突变、ALK基因重排	局部晚期或转移性非鳞状NSCLC	局部晚期或转移性NSCLC; EGFR, ALK, ROS1突变阴性	转移性NSCLC; EGFR, ALK突变阴性	PD-L1 (大于等于1%), IV期NSCLC, EGFR, ALK突变阴性	IV期NSCLC, EGFR, ALK突变阴性	不伴有EGFR敏感突变和/或ALK融合; 41.9%患者PD-L1 TPS大于等于50%; 58.1%患者PD-L1 TPS为1-49%; 16.7%有脑转移
给药方案	联合紫杉醇+卡铂	联合培美曲塞+铂类	联合化疗	联合卡铂+白蛋白紫杉醇	联合化疗	联合Tremelimumab (CTLA4)+化疗	联合伊匹木单抗 (CTLA4)	联合伊匹木单抗 (CTLA4)+化疗	单药
样本数量	360	334	397	537	466	675	793	719	398
对照组	药+注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)+卡铂紫杉醇+卡铂	培美曲塞+铂类	安慰剂+化疗	安慰剂+卡铂+白蛋白紫杉醇	安慰剂+化疗	安慰剂+化疗	含铂化疗	含铂化疗	帕博利珠单抗
ORR	73%	57%	52%	64%	43%	39%	36%	38%	50.0% vs 38.5%
mPFS	7.6	9.7	8.9	8.28	8.2	6.2	5.1	6.8	0.54 (TPS 1-49%); 0.46 (TPS 大约等于50%); 0.48 (HR 0.48); 0.54 (非鳞); 0.55 (脑转移); 0.53 (无脑转移)
HR	0.52	0.65	0.48	0.55	0.56	0.72	0.82	0.7	NR
mOS	-	-	未达到	未达到	21.9	14	17.1	14.1	NR
HR	-	-	0.61	0.75	0.71	0.77	0.79	0.69	/
安全性	最常见的 (发生率≥20%) 的所有级别不良反应包括: 贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症等。发生率≥2%的3级及以上不良反应包括: 中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血	发生率≥10%的不良反应包括: 天门冬氨酸基转移酶升高 (23.5%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (22.9%); 3级及以上不良反应发生率为21.4%; 发生率≥1%的包括: 其他血常规异常 (7.3%)、血小板减少症 (5.0%)、贫血 (4.4%)	接受本品联合化疗治疗的1129例患者中, 所有级别的不良反应发生率为74.0%	最常见的不良反应 (> 10%) 为脱发 (37%)、肌肉骨痛 (30%)、恶心 (25%)	最常见的不良反应 (> 10%) 为乏力 (42%)、肌力 (36%)、肌肉骨痛 (29%)	最常见的不良反应 (> 10%) 为乏力 (36%)、肌肉骨痛 (29%)	最常见的不良反应 (> 10%) 为乏力 (44%)、皮疹 (34%)、肌肉骨痛 (27%)	最常见的不良反应 (> 10%) 为乏力 (49%)、肌肉骨痛 (39%)、恶心 (32%)	3级以上不良事件发生率依沃西单抗 (10.2% vs 1.0), 3级以上免疫相关不良事件发生率依沃西单抗 (7.1% vs 8.0%)

来源: 药品说明书, 2024 WCLC, 国金证券研究所, 备注: 带\*号的为 NCCN 指南推荐的首选方案

### 围手术期治疗可进一步改善患者长期预后, 建议关注特瑞普利单抗 (君实生物)

肺癌围手术期治疗包含三种模式: 术后辅助、术前新辅助、以及“免疫新辅助+手术+辅助治疗”的夹心饼式疗法, 预计 PD-1/PD-L1 和靶向药物在非小细胞肺癌围手术期治疗的诊疗地位将不断提升:

- 术后辅助化疗疗效有限。临床数据表明传统化疗应用于辅助和新辅助治疗, 对患者5年生存率提升有限 (5%)。
- PD-1/PD-L1 辅助治疗 NSCLC 疗效获验证。含铂术后辅助化疗是过去可手术的 II-IIIa 期 NSCLC 患者围手术期全身治疗的标准方案, 近期包括阿替利珠单抗、帕博利珠单抗等明星药物辅助治疗非小细胞肺癌的 III 期达到主要终点, 与单纯手术相比, 辅助化疗组在无病生存期 (disease-free survival, DFS) 的观察终点上有显著优势。
- 接受奥希替尼做为辅助治疗可使患者 OS 获益。过往多个 EGFR-TKI 曾开展过针对早期 NSCLC 患者辅助治疗的临床研究, 一代 EGFR TKI 吉非替尼在 IMPACT 研究中并未观察到 OS 方面的临床获益, 厄洛替尼在中国开展的 II 期研究 (EVAN) 是首个取得 OS 获益的辅助靶向研究, 而 ADAURA 研究是首个取得 OS 获益的全球大型 III 期研究, 更进一步说明了靶向药物在辅助治疗中的应用价值, 奥希替尼也借此研究结果在美国获批术后辅助适应症。



图表64: IMpower010、KEYNOTE-091 两项关键临床证实 PD-1/PD-L1 抑制剂进行辅助治疗可使患者获益

药物	阿替利珠单抗	帕博利珠单抗	奥希替尼
企业	罗氏	BMS	阿斯利康
关键临床研究编号/名称	IMpower010	KEYNOTE-091	ADAURA
入组患者患病期	II-III期	IB-III期	IB- IIIA
给药方案	先接受4周期含铂化疗，再使用阿替利珠单抗单药治疗1年	帕博利珠单抗治疗1年	奥希替尼治疗直至疾病复发、停药或治疗满3年
对照	BSC	安慰剂	安慰剂
样本数量	1280	1,177	682
PD-L1	TC ≥1	60.5%患者 TPS>1	EGFR 19del/L858R
DFS	68.5 vs 37.3	53.8 vs 43.0 (全人群) ; 58.7 vs 42.8 (PD-L1 TPS≥1)	NR vs 19.6(II-III期); NR vs 27.5(全人群)
HR	0.7	/	0.17(II-III期); 0.20(全人群)
mOS	NE vs 87.1	NR	5年OS率 85% vs 73% (II-III期) ; 88% vs 78% (全人群)
HR	0.77		0.49 (II-III期) ; 0.49 (全人群, 6年OS率)

来源: 2024 ASCO, clinicaltrials, 药品说明书, NEJM, 国金证券研究所

- “免疫新辅助+手术+辅助治疗”治疗模式兴起，PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌围手术期的临床地位不断上升。为进一步提升患者的临床获益，2020 年国内外专家联合发布《Expert consensus on neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer》，指南达成的共识包括：1. 可切除的 IB-III期 NSCLC 患者可考虑术前使用新辅助免疫治疗联合含铂双药化疗或新辅助单药免疫治疗；2. 新辅助免疫治疗暂无明确预测作用的疗效标志物，但具有 EGFR 敏感突变/ALK 融合等疗效负性因素时须慎重使用；3. 新辅助免疫治疗推荐使用 2-4 个周期（通常持续大约 2-3 个月）；4. 推荐非进展患者术后接受辅助免疫治疗一年。

图表65: NSCLC 新辅助治疗九大共识

序号	共识内容
一	可切除的IB-III期NSCLC患者可考虑术前使用新辅助免疫治疗联合含铂双药化疗或新辅助单药免疫治疗
二	新辅助免疫治疗暂无明确预测作用的疗效标志物，无须基于标志物指导用药，但具有EGFR敏感突变/ALK融合等疗效负性因素时须慎重使用
三	新辅助免疫治疗推荐使用2-4个周期，每2周期复查评估以制定后续治疗计划
四	有条件的患者优选PET-CT评估新辅助免疫治疗获益，可结合肿瘤标志物或ctDNA负荷监测进行评估
五	末次新辅助免疫治疗结束4-6周后可进行手术治疗
六	暂无证据显示新辅助免疫治疗影响手术操作难度及安全性，但须提防罕见风险
七	新辅助免疫治疗术后须由有经验的病理医生评估及报告病理缓解情况，包括主要病理缓解（mPR）率、完全病理缓解（pCR）率
八	新辅助免疫治疗后非进展患者，术后可继续维持免疫治疗至一年
九	不可切除的局部晚期非小细胞肺癌可考虑尝试免疫治疗和/或化疗诱导，降期后重新评估手术可能

来源: Transl Lung Cancer Res. 2020 Dec;9(6):2696-2715, 医世界, 国金证券研究所

纳武利尤单抗（PD-1，BMS）率先证实免疫联合疗法用于 NSCLC 新辅助治疗的潜力。CHECKMATE-816 研究是一项全球大型 III 期临床，结果显示纳武利尤单抗联合化疗组中位无事件生存期较单纯化疗组延长近 11 个月，凭借此结果，纳武利尤单抗联合化疗已在中国、美国获批并被 CSCO 和 NCCN 指南列为推荐方案。



图表66: 纳武利尤单抗率先证实免疫联合疗法用于 NSCLC 新辅助治疗的潜力

药物名称	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗	度伐利尤单抗	阿替利珠单抗	帕博利珠单抗	信迪利单抗
企业	BMS	BMS	阿斯利康	阿斯利康	阿斯利康	罗氏制药	MSD	信达生物
靶点	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-L1	PD-L1	PD-L1	PD-1	PD-1
关键临床试验编号/名称	CHECKMATE-816	NEOpredict-Lung	IFCT-1 601 IONESCO	NeoCOAST	NeoCOAST	PRINCEPS	EAST ENERGY	ChiCTR1900023758
入组患者患病期	IB-III A	IB~III A	IB-III A (非N2)	IA3~III A	IA3~III A	IA3~III A	IB-III B期 PD-L1表达大于等于1%	IA-III B 期
药物方案	纳武利尤单抗+含铂双药化疗 vs. 含铂双药化疗, Q3W×3个周期	联合Relatlimab (LAG-3抑制剂, BMS), Q2W×2个周期	度伐利尤单抗, Q2W×3个周期	度伐利尤单抗 Q4W×1个周 +monalizumab (NKG2A, 阿斯利康), Q2W×2个周期	度伐利尤单抗 Q4W×1个周期 +danvatirsen (STAT3, 阿斯利康, IONIS), QW×4个周期	阿替利珠单抗, Q3W×1个周期	帕博利珠单抗+雷莫西尤单抗	信迪利单抗联合化疗
样本数量	358	30	46	20	16	30	24	50
手术率 (%)	83.2% vs. 75.4%	100%	93.60%	90.00%	100.00%	100.00%	92%	54%
完全(R0)切除比例	83.2% vs. 77.8%	95%	95%	NA	NA	97%	88%	-
MPR	36.9% vs. 8.9%	30%	19%	30%	31%	13%	50%	43%
pCR	24.0% vs. 2.2%	17%	7%	10%	13%	0%	25%	20%
EFS/DFS/RFS	31.6 vs 20.8	NA	NR	NA	NA	NA	NR	-
HR	0.63	NA	-	NA	NA	-	NR	-
OS	/	NA	NR	NA	NA	NA	NR	-
HR	0.62	NA	-	-	-	-	-	-

来源: 非小细胞肺癌围手术期免疫规范化治疗专家共识, Nat Rev Clin Oncol. 2023 Oct;20(10):664-677, 国金证券研究所

帕博利珠单抗、特瑞普利单抗分别成为美国、中国首个获批的非小细胞肺癌围手术期疗法。2023年10月, FDA 批准默沙东帕博利珠单抗用于可切除 NSCLC 的围手术期治疗, 2024年1月, 君实生物的特瑞普利单抗在国内获批用于可切除非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的围手术期 (覆盖新辅助+辅助) 治疗, 2024年8月, FDA 批准度伐利尤单抗用于可切除 NSCLC 的围手术期治疗。

特瑞普利单抗、替雷利珠单抗治疗围手术期 NSCLC 患者数据良好。从 III 期临床数据来看, 两款国产 PD-1/PD-L1 抑制剂特瑞普利单抗、替雷利珠单抗 III 期中取得的 MPR 分别为 48.5%和 56.2%, 优于帕博利珠单抗的 35.4%, 同时从目前的 mEFS 的风险获益比来看, 特瑞普利单抗、替雷利珠单抗也展现出良好的应用潜力, 后续完整 OS 数据读出值得关注。

图表67: 国产 PD-(L)1 单抗在 NSCLC 的围手术期治疗中展现 BIC 潜力

药物名称	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	替雷利珠单抗	度伐利尤单抗	纳武利尤单抗	依沃西单抗
企业	MSD	君实生物	百济神州	阿斯利康	BMS	康方生物
靶点	PD-1	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-1	PD-1/VEGF
关键临床试验编号/名称	KEYNOTE-671	Neotorch	RATIONALE-315	AEGEAN	CheckMate 77T	AK112-205(II期)
入组患者患病期	II-III B(N2) 期	II-III 期 非鳞状	II-III A 期	II-III B(N2) 期	IIA-III B(N2) 期	II-III B 期
新辅助治疗	帕博利珠单抗+含铂双药化疗 vs. 安慰剂+含铂双药化疗, Q3W×4个周期	特瑞普利单抗+含铂双药化疗 vs. 安慰剂+含铂双药化疗, Q3W×3个周期	替雷利珠单抗+含铂双药化疗 vs. 安慰剂+含铂双药化疗, Q3W×3~4个周期	度伐利尤单抗+含铂双药化疗 vs. 安慰剂+含铂双药化疗, Q3W×4个周期	纳武利尤单抗+含铂双药化疗 vs. 安慰剂+含铂双药化疗, Q3W×4个周期	依沃西单抗 (20mg/kg) 单药 (队列1) 或依沃西单抗 (20mg/kg或30mg/kg) 联合顺铂/卡铂和紫杉醇治疗 (队列2), 每3周一次, 持续3-4个周期
术后辅助治疗	帕博利珠单抗 vs. 安慰剂, Q3W×13个周期	特瑞普利单抗+含铂化疗, Q3W×1个周期, 随后特瑞普利单抗, Q3W×13个周期 vs. 安慰剂+含铂化疗, Q3W×1个周期, 随后安慰剂, Q3W×13个周期	替雷利珠单抗 vs. 安慰剂, Q6W×8个周期	度伐利尤单抗 vs. 安慰剂, Q4W×12个周期	纳武利尤单抗 vs. 安慰剂, Q4W, 1年	每3周一次辅助依沃西单抗治疗, 持续16个周期
样本数量	797	404	453	802	461	60 (中位随访时间为10.1个月)
手术比例	80.6% vs 75.5%	82.2% vs. 73.3%	84.1% vs. 76.2%	80.6% vs. 80.7%	78.0% vs 77.0%	90.9% (队列1, 10/11); 79.6% (队列2, 39/49)
完全(R0)切除比例	92.0% vs 84.0%	95.8% vs. 92.6%	95.3% vs. 93.1%	94.7% vs. 91.3%	89.0% vs 90.0%	/
MPR	30.2% vs 11.0%	48.5% vs 8.4%	56.2% vs. 15.0%	33.3% vs. 12.3%	35.4% vs 12.1%	60% (队列1); 71.8% (队列2)
pCR	18.1% vs 4.0%	24.8% vs 1.0%	40.7% vs 5.7%	17.2% vs. 4.3%	25.3% vs 4.7%	30% (队列1); 73.6% (队列2)
EFS/DFS率	NR vs 17.0	未达到 vs 15.1	-	-	-	/
HR	0.58	0.4	0.56	0.68	-	/
mOS	NR vs 52.4	NR	-	/	未达到 vs 18.4	/
HR	0.72	0.62	0.62	/	0.58	/

来源: 药品说明书, 非小细胞肺癌围手术期免疫规范化治疗专家共识, Nat Rev Clin Oncol. 2023 Oct;20(10):664-677, 国金证券研究所

信达、康宁杰瑞、恒瑞等多家国内药企积极布局非小细胞肺癌围手术期的免疫治疗, 目前



相关产品均已启动 III 期临床研究。

图表68：多家国内药企积极布局非小细胞肺癌围手术期的免疫治疗

药物名称	企业	研究名称	注册号	患者分期	新辅助阶段方案	辅助阶段治疗方案
信迪利单抗	信达生物	ORIENT-99	NCT05116462	II B~III B	信迪利单抗+含铂化疗 vs. 安慰剂+含铂化疗, Q3W x3个周期	信迪利单抗 vs. 安慰剂, Q3Wx16个周期
恩沃利单抗	康宁杰瑞; 先声药业; 思路迪	KN035-CN-017	NCT06123754	III A~III B	恩沃利单抗+含铂化疗 vs. 安慰剂+含铂化疗, Q3W x3~4个周期	恩沃利单抗 vs. 安慰剂, Q3Wx16个周期
SHR-1316	恒瑞医药	SHR-1316-III-303	NCT04316364	II~III B	SHR-1316+含铂化疗 vs. 安慰剂+含铂化疗, Q3W x3个周期	SHR-1316 vs. 安慰剂, Q3Wx16个周期
阿替利珠单抗	罗氏	IMpower-030	NCT03456063	II~III B	阿替利珠单抗+含铂化疗 vs. 安慰剂+含铂化疗, Q3Wx4个周期	阿替利珠单抗 Q3Wx16个周期 vs. 最佳支持治疗

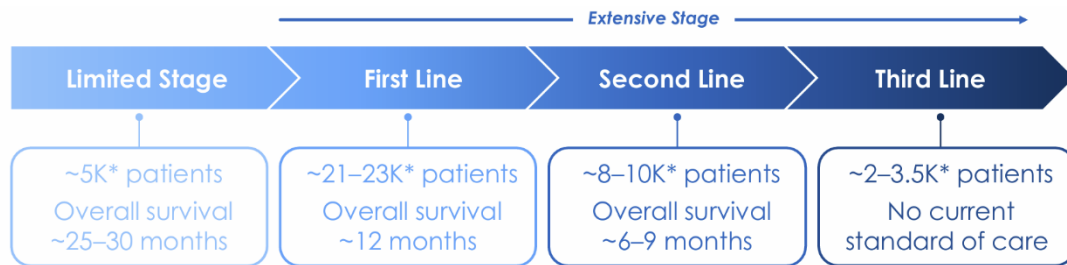
来源：非小细胞肺癌围手术期免疫规范化治疗专家共识, 国金证券研究所

### 小细胞肺癌：PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗是目前主要治疗方案，DLL3、B7H3 靶向药值得关注

现阶段 1L 以 PD-1/PD-L1 为主，建议关注贝莫苏拜单抗（中国生物制药）

SCLC 独特的生物学特性使大多数患者就诊时已出现远处转移，诊断时广泛期占 75%。并且 SCLC 患者预后极差，五年生存率仅 7%，其中广泛期 SCLC 的五年生存率仅 3%。

图表69：小细胞肺癌患者预后差，存在未满足临床需求



来源：安进官网，国金证券研究所

由于 SCLC 患者较少出现敏感基因突变，靶向药研发困难，因此长期以来 SCLC 的临床研究主要围绕 PD-1/PD-L1 抑制剂等泛癌症治疗药物进行。据 insight 数据库，截至目前，国内已有多款 PD-1/PD-L1 抑制剂获批小细胞肺癌适应症。

图表70：国内外已有多款 PD-1/PD-L1 抑制剂获批小细胞肺癌适应症

药物名称	企业	靶点	中国研发状态	海外研发状态
贝莫苏拜单抗	冠科美博; 中国生物制药有限公司	PD-L1	批准上市	/
阿替利珠单抗皮下剂型	罗氏	PD-L1	批准临床	批准上市
阿得贝利单抗	恒瑞医药	PD-L1	批准上市	/
斯鲁利单抗	复宏汉霖	PD-1	批准上市	批准上市
替雷利珠单抗	百济神州	PD-1	批准上市	批准上市
特瑞普利单抗	君实生物	PD-1	批准上市	批准临床
度伐利尤单抗	阿斯利康	PD-L1	批准上市	批准上市
阿替利珠单抗	罗氏	PD-L1	批准上市	批准上市
帕博利珠单抗(因临床研究数据不佳上市后退出美国市场)	默沙东	PD-1	III期	批准上市
纳武利尤单抗(因临床研究数据不佳上市后退出美国市场)	BMS; 小野制药	PD-1	III期	批准上市
索卡佐利单抗	Sorrento Therapeutics; 李氏大药厂	PD-L1	申请上市	/
BNT327	普米斯; BioNTech	PD-L1; VEGFA	II/III期	II期
Vibostolimab+帕博利珠单抗	默沙东	PD-1; TIGIT	III期	III期

来源：insight 数据库，国金证券研究所



贝莫苏拜单抗 1L 治疗 SCLC 患者展现 BIC 潜力。目前获批 ES-SCLC 患者 1L 治疗的 PD-1/PD-L1 抑制剂在关键临床中多选择“联合化疗治疗 4 周期+单抗维持治疗”的方案，同时都以卡铂+依托泊苷做为阳性对照。贝莫苏拜单抗是正大天晴旗下的 PD-L1 单抗，于 2024 年 4 月在国内获批用于 1L 治疗广泛期小细胞肺癌患者，在 III 期临床中贝莫苏拜单抗组对比化疗组在 mPFS (HR 0.33) 和 mOS (HR 0.61) 上均取得显著的改善，非头对头比较优于其余已获批竞品。

图表 71: 贝莫苏拜单抗 1L 治疗 SCLC 患者展现 BIC 潜力

药物	阿得贝利单抗	阿替利珠单抗	贝莫苏拜单抗	度伐利尤单抗	斯鲁利单抗	索卡佐利单抗	特瑞普利单抗	
企业	恒瑞医药	罗氏制药	正大天晴	阿斯利康	复宏汉森	李氏大药厂	君实生物	
作用机制	PD-L1 单抗	PD-L1 单抗	PD-L1 单抗	PD-L1 单抗	PD-1 单抗	PD-L1 单抗	PD-1 单抗	
关键临床实验编号/名称	SHR-1316-III-301	IMpower133	TQB2450-III-04	CASPIAN	HLX10-005-SCLC301	NCT04346914	EXTENTORCH	
治疗线数	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L	
入组标准及基线特征	广泛期小细胞肺癌;排除了患有活动性自身免疫性疾病、已知或高度怀疑间质性肺炎的患者,以及未经治疗的活性 HBV 和 HCV 感染或 HIV 感染的患者	广泛期小细胞肺癌;排除具有活动性或未接受过治疗的中枢神经系统 (CNS) 转移,有自身免疫性疾病史	既往未接受过治疗的广泛期 SCLC 患者; 9.9% 伴基线脑转移; 32% 伴基线肝转移	适合接受含铂化疗方案作为 SCLC 一线治疗的患者; 无症状或已接受治疗的脑转移患者	广泛期小细胞肺癌一线患者; 治疗排除了需要全身治疗的自身免疫性疾病患者	未经治疗的广泛期小细胞肺癌患者; 排除 HIV 感染、HBsAg 阳性且外周血 HBV-DNA 阳性或 HCV 阳性 (HCV RNA 或 HCV Ab 检测显示急性或慢性感染) 患者	广泛期小细胞肺癌	
给药方案	联合化疗 4-6 个周期, 之后使用阿得贝利单抗进行维持治疗	联合化疗治疗 4 个周期, 之后使用阿替利珠单抗进行维持治疗	联合化疗治疗 4 个周期, 之后使用贝莫苏拜单抗进行维持治疗	联合化疗治疗 4 个周期, 之后使用度伐利尤单抗进行维持治疗	联合化疗直至疾病进展	联合化疗治疗 4 个周期, 之后使用索卡佐利单抗进行维持治疗	联合化疗治疗 4-6 个周期, 之后使用特瑞普利单抗进行维持治疗	
样本数量	462	403	738	537	585	496	442	
对照组	安慰剂+卡铂+依托泊苷	安慰剂+卡铂+依托泊苷	卡铂+依托泊苷+安慰剂	安慰剂+依托泊苷+卡铂或顺铂	安慰剂+卡铂+依托泊苷	安慰剂+卡铂+依托泊苷	安慰剂+卡铂+依托泊苷	
ORR	70.4% vs 65.9%	60.2% vs 64.4%	81.3% vs 66.8%	68% vs 58%	80.2% vs 70.4%	75.5% vs 68.1%		
mPFS	5.8 vs 5.6	5.2 vs 4.3	6.9 vs 4.2	5.1 vs 5.4	5.72 vs 4.34	5.55 vs 4.37	5.8 vs 5.6	
HR	0.67	0.77	0.33	0.78	0.48	0.57	0.67	
mOS	15.3 vs 12.8	12.3 vs 10.3	17.8 vs 12.2	13 vs 10.3	15.38 vs 10.91	13.90 vs 11.58	14.6 vs 13.3	
HR	0.72	0.70	0.61	0.73	0.63	0.80	0.80	
安全性	常见的 3 级以上不良事件包括中性粒细胞计数降低 (75.1%)、白细胞计数降低 (46.1%)、血小板计数降低 (38.3%)	十分常见 (≥1/10) 的不良反应包括贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞减少症等	常见的 3 级以上不良事件包括血小板计数降低 (7.5%)、中性粒细胞计数降低 (5.7%)、高血压 (5.7%)	最常见 (>1%) 的 3-4 级不良反应为中性粒细胞减少症 (34.5%)、贫血 (12.4%)、血小板减少症 (9.0%)	3 级及以上不良反应的发生率为 34.9%, 发生率大于 1% 的不良反应包括: 中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、贫血等	80.3% 患者发生 3 级以上不良事件, 对照组为 75.7%		

来源: 药品说明书, 2024 ASCO (#357), 2023 ESMO (LBA93), 国金证券研究所

阿得贝利单抗联合化疗序贯胸部放疗治疗 ES-SCLC 进一步延长患者总生存期。2024 年 ASCO 大会公布了一项 II 期临床研究的数据 (NCT04562337), 该研究纳入 67 例未经系统治疗的 ES-SCLC 患者, 其中基线伴随脑转移患者占比 32.8%, 伴随肝转移患者占比 31.3%, 结果显示, 阿得贝利单抗联合化疗序贯胸部放疗治疗患者的 ORR 达 71.6%, mPFS 达 10.1 个月, mOS 达 21.4 个月, 最常见的 3 级以上治疗相关不良事件 (TRAEs) 主要为中性粒细胞减少 (41.8%)、白细胞计数减少 (19.4%)、淋巴细胞减少 (13.4%) 等化疗相关不良反应。

## 2L 关注 DLL-3/CD3 双抗 (百济神州)、B7H3 ADC (翰森制药)

芦比替丁突破 SCLC 2L 治疗适应症。芦比替丁 (Lurbinectedin) 是由 PharmaMar 基于海洋天然产物研发的创新药, 于 2020 年获 FDA 批准, 是 1997 年以来唯一获得 FDA 批准用于治疗复发 SCLC 的新化学实体, 绿叶制药拥有该药在中国内地、香港及澳门地区开发和商业化的权利, 该药在中国递交的上市申请于 2023 年 6 月获得受理, 且目前已获得包括最新版 CSCO、NCCN 诊疗指南推荐。

II 期数据显示, 芦比替丁治疗 2L SCLC 患者的 ORR 达到 42.6%, mPFS 为 4.7 个月, mOS 达到 9.7 个月, 12 个月 OS 率为 44.6%。针对中国人群的 I 期临床研究中取得的 ORR 为 45.5%、mOS 为 11.0 个月。与之相比, 过往 2L 患者的 mOS 仅为 4-5 个月。安全性方面, 芦比替丁常见 3 级以上不良事件为中性粒细胞减少 (46%)、淋巴细胞减少 (43%)、白细胞减少 (29%)。





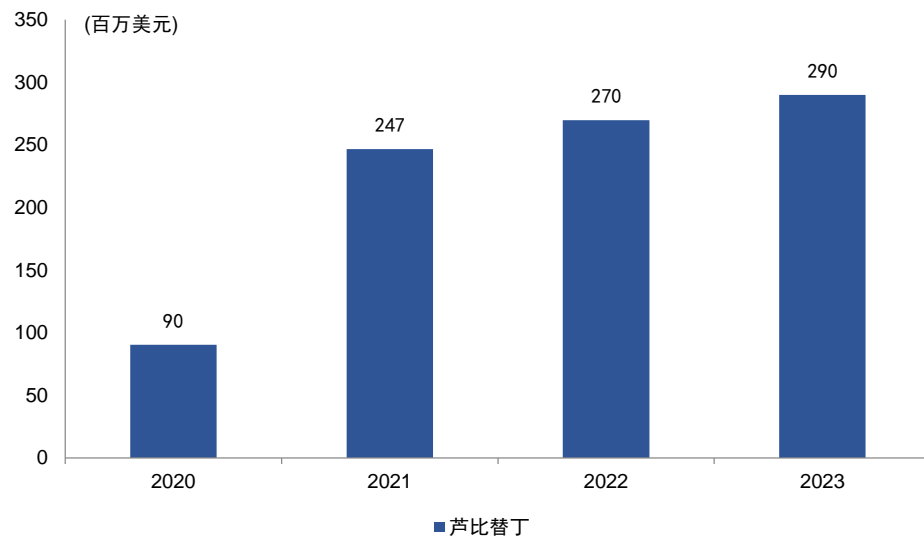
图表 72: 芦比替丁治疗 2L SCLC 患者 mOS 达 9.7 个月 (CTFI 指无化疗间隔)

	All pts (n=101)	CTFI<90 d (n=52)	CTFI≥90 d (n=49)	CTFI>30 d (n=74)
ORR, % (95% CI)	42.6% (32.8-52.8%)	25.0% (14.0-38.9%)	61.2% (46.2-74.8%)	51.4% (39.4-63.1%)
DoR (mo), median (95% CI)	7.6 (5.4-9.7)	6.3 (3.9-9.7)	8.4 (4.6-12.7)	8.2 (5.4-11.7)
PFS (mo), median (95% CI)	4.7 (3.8-6.0)	3.3 (2.6-5.0)	6.2 (4.2-9.6)	5.6 (4.1-7.2)
OS (mo), median (95% CI)	9.7 (8.5-13.4)	7.8 (3.5-8.9)	14.0 (10.1-16.1)	12.7 (9.1-14.1)
OS rate at 12 mo, % (95% CI)	44.6% (33.9-55.3%)	28.0% (14.2-41.8%)	61.7% (46.6-76.7%)	52.3% (39.8-64.7%)

来源: Efficacy and safety of lurbinectedin (LUR) with irinotecan (IRI) in patients (Pts) with relapsed small cell lung cancer (SCLC): Results from a phase 2 expansion cohort, 国金证券研究所

芦比替丁近年销售额增长趋势放缓, 据 insight 数据库, 2023 年芦比替丁全球销售额达到 2.9 亿美元, 同比上涨+7.44%。

图表 73: 2023 年芦比替丁全球销售额达到 2.9 亿美元

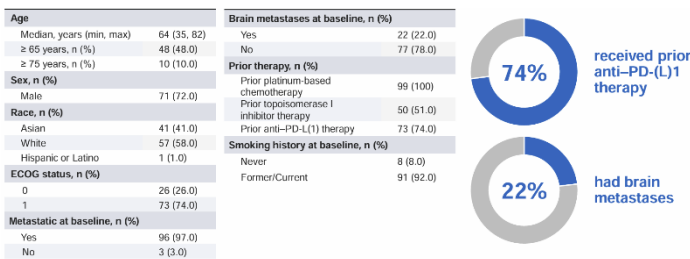


来源: insight 数据库, 国金证券研究所

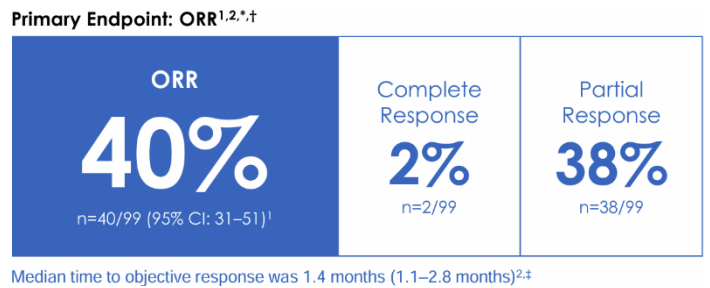
百济神州/安进 DLL-3/CD3 双抗 Tarlatamab 为经治患者提供新选择。DLL-3 在 SCLC 肿瘤细胞表面特异性高表达, 并且靶向药疗效已获临床验证。Delta 样蛋白 3 (Delta-Like Ligand 3, DLL3) 是位于细胞膜表面的单次跨膜蛋白, 属于非典型的 Notch 信号通路的配体, 其具体功能尚不明确。研究表明大约有 80% 的 SCLC 表达 DLL-3, 而在正常组织中 DLL-3 表达量较低。2024 年 5 月 16 日, 安进宣布旗下的 DLL-3/CD3 双抗 Tarlatamab 治疗经治广泛期 SCLC 患者获 FDA 批准上市, 初步完成 DLL3 靶向药治疗 SCLC 的临床验证, 百济神州拥有该药在中国的商业化权益, Tarlatamab 在关键临床中取得的 ORR 达到 40%, mPFS 达到 4.9 个月, mOS 为 14 个月, 与现有疗法相比提升显著, 目前该药正在国内开展 III 期临床。



图表74: Tarlatamab 关键研究入组患者基线



图表75: Tarlatamab 关键研究达到主要终点 ORR



来源: 安进官网, 国金证券研究所

来源: 安进官网, 国金证券研究所

DLL-3 相关 ADC 药物需进一步验证。进度最快的 ADC 药物 Rova-T 此前的 III 期以失败告终, 其采用的载荷为毒性较强的 PBD 被认为是可能是导致其临床实验失败的原因, 目前有采用其他类型载荷的 DLL-3 ADC 正开展临床, 但尚处于早期临床阶段。

图表76: 在研 DLL-3 ADC 尚处于早期阶段 (截至 2024. 8. 14)

通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	连接子类型	载荷类型
Rovalpituzumab Tesirine (Rova-T)	艾伯维	III 期 (终止研发)	III 期 (终止研发)	可切割	PBD
YL212	宜联生物, 再鼎医药	I 期	I 期	可切割	拓扑异构酶 I 抑制剂
FZ-AD005	复旦张江	I 期	/	可切割	拓扑异构酶 I 抑制剂 BB05

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

艾伯维 Rova-T 临床实验中疗效有限。Rova-T 是艾伯维引进自 Stemcentrx 的一款靶向 DLL-3 的 ADC, 是全球进度最快的 DLL-3 ADC, 采用蛋白酶敏感型可切割连接子, 载荷为 DNA 损伤剂吡咯苯二氮卓类, 与已经获批的 ADC Lonca 所使用的载荷类似。根据艾伯维公布的一项针对 DLL-3 高表达 SCLC 的 III 期临床研究数据 (TAHOE), 分别有 296 名和 148 名 2L SCLC 接受 Rova-T 或拓扑替康单药, Rova-T 组 mOS 更短 (6.3 个月 vs 8.6 个月), mPFS 也短于拓扑替康组 (3 个月 vs 4 个月)。安全性方面, Rova-T 组 9% 的受试者出现了 3 级以上血小板减少, 这是 DNA 损伤剂 ADC 常见的不良反应。艾伯维日前已宣布终止该药的研发。

图表77: Rova-T 治疗 2L SCLC 的疗效不如拓扑替康

### III 期、开放标签临床试验 (TAHOE): Rova-T 与拓扑替康治疗 2L SCLC 患者的疗效对比

#### 关键入组标准

2L SCLC;  
DLL-3 高表达;

#### 实验设计

患者按 2:1 分到 Rova-T 与拓扑替康组  
每 42 天注射一次 Rova-T (0.3 mg/kg), 注射 2 针, 2 针后若符合继续给药标准再注射 2 针

主要终点: OS

#### 患者基线

中位年龄 Rova-T 组 vs 拓扑替康组 (63 vs 64);  
男性比例 Rova-T 组 vs 拓扑替康组 (65% vs 58%);  
两组患者 DLL3 表达水平大于等于 75% 比例均为 100%

#### 试验结论

Rova-T 治疗 2L SCLC 的疗效不如拓扑替康。

#### III 期试验结果

本次研究共有 296 名 SCLC 患者接受 Rova-T, 148 名患者接受拓扑替康, 试验数据于 2021 发表。

#### 有效性评估

数据读出时, Rova-T 组中位治疗时间为 12 周, 对照组中位治疗时间为 17 周。两组分别有 287、129 名患者纳入分析, Rova-T 组与对照组 ORR 分别为 15% vs 21%, mDOR 为 3.5 vs 4.9 月, mPFS 为 3 vs 4.3 月, mOS 为 6.3 个月 vs 8.6 个月。

#### 安全性评估

Rova-T 组 42% 的患者出现 3 级以上治疗相关不良事件, 最常见 3 级以上治疗相关不良事件为血小板减少 (9%), 呼吸困难 (7%), 疲劳 (5%)。

来源: Efficacy and Safety of Rovalpituzumab Tesirine Compared With Topotecan as Second-Line Therapy in DLL3-High SCLC: Results From the Phase 3 TAHOE Study, 国金证券研究所

国内 B7H3 ADC 竞争格局良好。其中 DS 7300 和 HS-20093 两款 B7H3 ADC 进度排名靠前, 均针对后线 SCLC 患者, 二者早期临床数据接近, 均显示出积极的疗效。



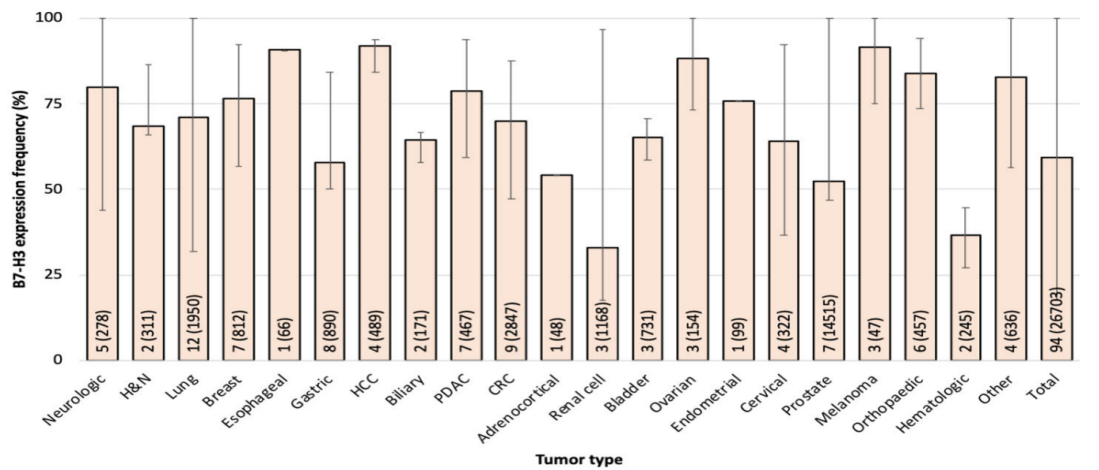
图表78：国内B7H3 ADC竞争格局良好（截至2024.8.14）

通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	连接子	载荷
ifinatamab deruxtecan (DS 7300)	第一三共	III期	III期	可切割	拓扑酶抑制剂Dxd
HS-20093	翰森制药	III期	/	可切割	拓扑酶抑制剂
YL201	宜联生物	I/II期	/	可切割	拓扑酶抑制剂YL0010014
IBI129	信达生物	I/II期	I/II期	/	/
DB1311	映恩, BioNTech	I/II期	I/II期	/	拓扑酶抑制剂P1021
MHB088C	明慧医药	I/II期	I/II期	/	拓扑酶抑制剂
Vobramitamab duocarmazine	MacroGenics	/	II/III期	可切割	DNA损伤剂DUBA
MGC026	MacroGenics	/	I期	可切割	拓扑酶抑制剂
Mirzotamab Clezutoclax	艾伯维	/	I期	可切割	Bcl-xl抑制剂Clezutoclax

来源：insight 数据库，国金证券研究所

B7-H3 仅在肿瘤组织中高表达。B7-H3 属于 B7 家族，PD-L1 也属于该家族。B7-H3 参与 T 细胞活性的调节，但其具体功能尚不明确，有证据表明 B7-H3 参与肿瘤细胞的免疫逃逸，并在肿瘤细胞的侵袭和迁移过程中扮演重要的角色。更为重要的是，B7-H3 蛋白质在多种正常组织中始终维持在低水平状态，但却在肺癌、胃癌、肾癌等多种原发实体瘤中存在高表达，SCLC 患者中，约 65% 的 SCLC 患者为 B7-H3 过表达，B7-H3 蛋白的分布特点使其成为有吸引力的肿瘤药物研发的靶点，但目前尚无疗法获批。

图表79：B7-H3 在多种肿瘤中高表达



来源：B7-H3: An Attractive Target for Antibody-based Immunotherapy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 27(5), 1227 - 1235, 国金证券研究所

第一三共及翰森制药开发的 B7-H3 ADC 均采用可切割连接子+拓扑酶抑制剂的结构。目前在 SCLC 领域，进度最快的两款 B7-H3 ADC 分别是第一三共开发的 DS-7300 (I-Dxd) 以及翰森制药开发的 HS-20093，二者在国内均处于 III 期临床阶段。从结构上看，二者均采用蛋白酶敏感型连接子，同时载荷均为拓扑酶抑制剂。

早期数据肩对肩比较 HS-20093 ORR 占优，DS-7300 mPFS 占优。从二者公布的早期临床数据来看，对于经治 SCLC 患者，HS-20093 所取得的 ORR 为 58%，略高于 DS-7300，二者 mPFS 数据接近。从安全性方面来看，两种 ADC 所观察到的不良反应与拓扑酶抑制剂伊立替康类似，血液学毒性较为常见。



图表80: HS-20093、DS-7300 早期数据积极

	DS-7300		HS-20093
企业	第一三共/默沙东		翰森制药/GSK
结构	酶敏感连接子+拓扑酶抑制剂 (沿用DS-8201技术平台)		酶敏感连接子+拓扑酶抑制剂
最高临床阶段	III期 (复发SCLC)		III期
肩对肩比较数据来源	NCT04145622 (I/II期)	NCT05280470 (II期)	ARTEMIS-001 (I期)
样本数量	21 (2023 ESMO)	88 (2024 WCLC)	56
基线特征	既往中位治疗线数为2, 且未筛选靶点		既往中位治疗线数为2, 且未筛选靶点
ORR	52.40%	26.1% (8 mg/kg) 54.8% (12 mg/kg)	58.1% (8.0 mg/kg); 57.1% (10.0 mg/kg)
mPFS	5.6	4.2 (8 mg/kg) 5.5 (12 mg/kg)	5.6 (8.0 mg/kg); NA (10.0 mg/kg)
mDOR	5.9	7.9 (8 mg/kg) 4.2 (12 mg/kg)	4.3 (8.0 mg/kg); NA (10.0 mg/kg)
mOS	12.2	9.4 (8 mg/kg) 11.8 (12 mg/kg)	/
常见不良事件	恶心、输液相关反应、呕吐等, 36.4%患者发生3级以上不良事件	11.4%患者因不良事件出现治疗中断	最常见的≥3级治疗相关不良事件 (≥10%) 是中粒细胞减少、白细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少和贫血

来源: J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 8093), Ifinatamab Deruxtecán Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Advanced Small Cell Lung Cancer in Early Trial, <https://file1.dxydn.com/2023/0911/995/4076350308593401071-183.pdf> 国金证券研究所

### 投资建议

创新药行业准入壁垒高, 是一个典型的由研发创新驱动的行业。近年来中国创新药企业对研发的重视程度逐步提升, 研发能力不断进步, 在此过程中部分领域如单抗、双抗、ADC等已涌现出一批具备差异化竞争实力的企业。

由于上市时间早, 目前多款海外的创新药产品如奥希替尼、帕博利珠单抗等仍在全球的肺癌市场中占据较大的份额, 随着国内药企的原研产品获批上市, 一方面有望在国内市场的竞争中通过价格优势实现国产替代, 另一方面, 如依沃西单抗 (康方生物)、SKB264 (科伦博泰) 等具备 BIC 潜力的品种也有望凭借在疗效上的优势抢占海外的市场份额。未来随着国内企业研发、商业化能力的不断提升, 长期看好国内创新药上市企业的成长属性。

近期我们建议关注在研发中取得重大突破的企业: 康方生物, 科伦博泰, 恒瑞医药, 和黄医药, 百济神州等。

### 相关标的

#### 康方生物

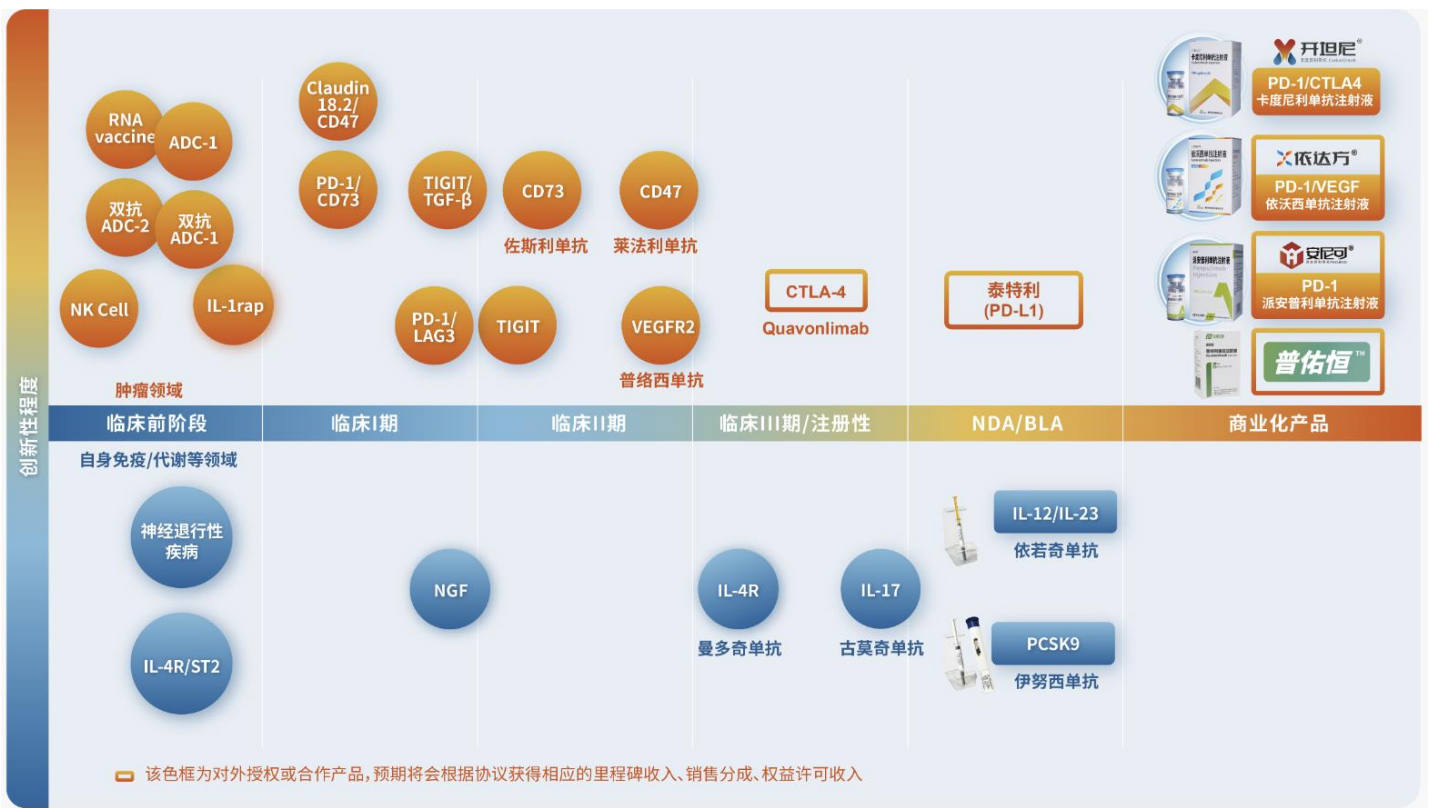
国内双抗领域龙头企业。2024 年上半年实现产品收入 9.39 亿元, 同比增长 23.96%; 其中主要系: (1) 全球首创类产品开坦尼 (卡度尼利, PD-1/CTLA-4 双抗) 收入 7.06 亿, 较去年同期 6.06 亿元收入, 同比增长 16.50%。(2) 于 2024 年 5 月获批的新产品依达方 (依沃西, PD-1/VEGF) 及其他已获批产品。

公司自主研发的全球首创 PD-1/VEGF 双抗依沃西单抗治疗 EGFR-TKI 治疗进展的局部晚期或转移性 nsq-NSCLC 于 2024 年 5 月在国内获批上市。从临床数据来看, 与化疗组相比, 依沃西单抗联合化疗组明显改善患者的 mPFS (7.1 vs 4.8, HR 0.46), 与竞品相比显示出 BIC 潜力, 有望成为 EGFR-TKI 治疗进展患者的标准护理方案。

依沃西单抗单药一线治疗 PD-L1 表达阳性 (PD-L1 TPS ≥ 1%) 的 NSCLC 患者在 III 期头对头临床中击败现有的标准疗法帕博利珠单抗 (默沙东, PD-1), 接受依沃西单抗单药治疗的患者的 mPFS 达到 11.1 个月, 而帕博利珠单抗为 5.8 个月 (HR 0.51), 成为全球迄今唯一在单药头对头 III 期临床研究中证明疗效显著优于帕博利珠单抗的药物。其 sNDA 申请于 2024 年 7 月获得中国国家药品监督管理局受理。



图表81：康方生物为国内双抗领域龙头企业



来源：公司官网，国金证券研究所

### 科伦博泰

公司是中国首批也是全球为数不多的建立了内部开发 ADC 平台的生物公司，采用 OptiDC 平台开发的 TROP2 ADC SKB264 应用了不可逆的抗体偶联技术、pH 敏感型连接子、中等活性的细胞毒素以及高载荷 (DAR7.4) 的定点定量策略，其治疗三阴性乳腺癌、EGFR-TKI 治疗失败的非小细胞肺癌、HR+/HER2-乳腺癌 3 项适应症均获 CDE 突破性疗法认定，展现了科伦博泰 ADC Kthiol 策略的优势。2024 年上半年公司实现营收 13.83 亿元，同比增长 32.2%，主要原因系公司加强与默沙东的合作，并于 2024 年上半年收取里程碑付款共计 0.9 亿美元。

肺癌领域国内尚无 TROP2 ADC 获批，SKB264 研发进度靠前，目前正在国内开展多项临床，包括单药治疗 EGFR-TKI 耐药 NSCLC、联用三代 EGFR TKI 奥希替尼 1L 治疗 EGFR 突变 NSCLC、联合免疫检查点抑制剂 A167 或化疗 1L 治疗 EGFR 野生型 NSCLC、联合 K 药、化疗治疗 EGFR 突变或野生型 NSCLC、单药治疗 SCLC。且 SKB264 早期临床显示单药治疗后线 NSCLC 具有 BIC 潜力。

科伦博泰就 7 款 ADC 产品与默沙东达成总价高达 93 亿美元的交易。2022 年 12 月，科伦博泰宣布将其管线中七种不同在研临床前 ADC 候选药物，以全球独占许可或独占许可选择权形式授予默沙东在全球范围内或中国大陆、香港和澳门以外地区进行研究、开发、生产制造与商业化。科伦博泰将保留部分授予独占许可的项目和授予独占许可选择权的项目在中国大陆、香港和澳门研究、开发、生产制造和商业化的权利。生效后科伦博泰将收到一次性合计 1.75 亿美元不可退还的首付款+最高不超过 93 亿美元里程碑付款+销售分成。



图表82: 科伦博泰 SKB264 治疗肺癌已递交 NDA

图表83: 其他临床阶段 ADC 产品

疾病	研究	适应症	试验状态			
			1a期	1b/2期	关键2期/3期	NDA 申请
乳腺癌	SKB264-03	3L+ TNBC	█	█	█	█
	SKB264-10	2L+ HR+/HER2- BC	█	█	█	█
	SKB264-11	1L TNBC <sup>3</sup>	█	█	█	█
肺癌	SKB264-07 (± KL-A167)(PD-L1)	1L TNBC / 1L HR+/HER2- BC	█	█	█	█
	SKB264-08	3L EGFRmt NSCLC	█	█	█	█
	SKB264-09	2L EGFRmt NSCLC	█	█	█	█
	SKB264-12 (+可溶法)	1L NSCLC (PD-L1 TPS≥1%)	█	█	█	█
多种肿瘤 (在全球范围内合作)	SKB264-14 (+可溶法)	1L NSCLC (PD-L1阴性)	█	█	█	█
	SKB264-05 (+ KL-A167)(PD-L1) ±化疗)	1L EGFRmt NSCLC	█	█	█	█
	SKB264-01/ MK-2870-001	NSCLC, OC, GC, SCLC, HR+/HER2- BC, EC, UC, HNSCC	█	█	█	█
	SKB264-04/ MK-2870-003 (+可溶法±化疗) (+奥希替尼)	1L EGFRmt NSCLC; 1L/2L EGFRmt NSCLC; 1L EGFRmt NSCLC	█	█	█	█
MSD	SKB264-06/ MK-2870-002 (+可溶法)	2L/3L CC, 2L OC, 1L UC, 2L+ CRPC	█	█	█	█

产品	靶点	定位/亮点	适应症(治疗线数)	试验状态			
				1a期	1b/2期	关键2期/3期	NDA 申请
A166 (博度曲妥珠单抗)	HER2	<ul style="list-style-type: none"> <li>有望成为中国首推治疗晚期HER2+BC的国产ADC药物之一</li> <li>强力有效载荷的E3DAR靶点偶联</li> <li>良好的抗肿瘤效果</li> <li>具潜在差异化的安全性</li> </ul>	HER2+ BC (3L+)	█	█	█	█
SKB315	CLDN18.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>靶点相同的全球发展最快的ADC之一</li> <li>差异化的有效载荷-连接器设计</li> <li>对高表达CLDN18.2表达的各种体内肿瘤瘤型表现出令人鼓舞的临床前疗效和安全性</li> </ul>	HER2+ BC (2L+)	█	█	█	█
			HER2+ 其他实体瘤(2L+/3L+)	█	█	█	█
SKB410/MK-3120	Nectin-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>差异化的有效载荷-连接器设计</li> <li>更好的治疗窗口和安全性</li> </ul>	实体瘤	█	█	█	█
SKB518	/	显示出良好疗效和安全性窗口的新型ADC	实体瘤	█	█	█	█

来源: 科伦博泰投资者演示, 国金证券研究所

来源: 科伦博泰投资者演示, 国金证券研究所

恒瑞医药

恒瑞医药仿创转型稳步推进, 2024 年上半年公司实现营业收入达 136.01 亿元, 同比增长 21.78%, 其中创新药收入达 66.12 亿元, 同比增长 33%, 其中主要系 (1) 瑞维鲁胺、达尔西利、恒格列净等产品进入医保后可及性大大提高, 凭借更贴合中国人群的优异临床价值, 伴随进院数量的增加, 收入快速增长; (2) 公司将收到的 Merck Healthcare 1.6 亿欧元对外许可首付款确认为收入。

卡瑞利珠单抗 (PD-1) 联合被 CSCO 指南列为驱动基因阴性非小细胞肺癌患者一线治疗的 I 级推荐方案。在国内开展的两项 III 期研究显示, 卡瑞利珠单抗联合化疗 1L 治疗非鳞状和鳞状 NSCLC 的 mPFS 分别达到 11.3 和 8.5 个月。

阿得贝利单抗 (PD-L1) 于 2023 年 3 月在国内获批广泛期小细胞肺癌适应症, 长期随访数据显示阿得贝利单抗联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 中位 OS 达 15.3 个月, 降低死亡风险达 27%, 展现出优异的临床价值。目前该药用于局限期小细胞肺癌以及 NSCLC 的围手术期适应症均处于 III 期研究阶段。

图表84: 恒瑞医药在肺癌领域围绕 PD- (L) 1 进行布局

药物名称	作用机制	适应症	研发进度
卡瑞利珠单抗	PD-1 单抗	非小细胞肺癌	获批
阿得贝利单抗	PD-L1 单抗	广泛期小细胞肺癌适应症	获批
马来酸吡咯替尼	HER1、HER2、HER4 抑制剂	HER2 突变、扩增或者过表达的晚期非小细胞肺癌	II 期
SHR-1701	PD-L1/TGF-β 双抗	EGFR 突变的复发或晚期非小细胞肺癌	II 期
苹果酸法米替尼	VEGFR, FGFR, c-kit 等多激酶抑制剂	一线 PD-L1 表达阳性非小细胞肺癌	III 期
SHR-A1811	HER2 ADC	一线治疗 HER2 突变的晚期或转移性非小细胞肺癌	III 期
SHR-8068	CTLA-4 单抗	一线治疗 STK11/KEAP1/KRAS 突变晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌	III 期

来源: 公司 2024 年半年报, 非小细胞肺癌围手术期免疫规范化治疗专家共识, 国金证券研究所

和黄医药

和黄医药肿瘤业务快速增长。2024 年上半年公司实现收入 3.06 亿美元, 其中肿瘤/免疫业务综合收入总额为 1.69 亿美元, 公司旗下 VEGFR 口服小分子抑制剂呋喹替尼于 2023 年 11 月在美国上市, 2024 年上半年美国销售额达到 1.31 亿美元, 体现了海外市场对公司研发能力的认可。

公司 MET 抑制剂赛沃替尼联合三代 EGFR TKI 奥希替尼正开展治疗 MET 异常的三代 EGFR TKI 难治性非小细胞肺癌的 II 期全球单臂注册临床研究 (SAVANNAH), 早期数据显示该疗法在有化疗史和无化疗史亚组的 mPFS 分别为 7.1、7.2 个月, 预计将于 2024 年底提交新



药上市申请。

赛沃替尼全球商业化权益授予阿斯利康。根据合作协议，阿斯利康负责中国区以外的开发以及全球商业化，阿斯利康将向和黄医药支付首付款及里程碑付款，此外，该协议还包括了未来在销售上可能取得的里程碑付款和在净销售收入基础上最高可达两位数百分比提成的专利费。

图表85：公司未来2年内催化事件密集

药物	研究	适应症	地区	研究设计 (患者数量、试验臂、主要终点)	状态	拟新药上市申请/补充申请提交(若成功)
呋喹替尼**	FRESCO-2	三线及以上结直肠癌	全球	~690, 治疗 vs. 最佳支持治疗, OS	已获美国FDA批准 欧洲申请已获CHMP积极意见, 日本新药上市申请已递交	FDA获批 欧洲及日本审评中
呋喹替尼^^	FRUTIGA	二线胃癌, 化疗联合疗法	中国	~700, 联合疗法 vs. 化疗, OS 和 PFS	中国新适应症补充申请已于2023年4月获受理	监管审评中
索乐匹尼布	ESLIM-01	二线免疫性血小板减少症	中国	~180, 双臂(安慰剂), DRR	中国新药上市申请已于2024年1月获受理, 并获优先审评	监管审评中
赛沃替尼	确证性研究	NSCLC, MET外显子14跳跃突变	中国	~160, 单臂, ORR	中国新适应症补充申请已于2024年3月获受理	监管审评中
呋喹替尼^^	FRUSICA-1	二线子宫内膜癌, PD-1 联合疗法	中国	~140, 单臂, ORR	中国新药上市申请已于2024年4月获受理 中国突破性治疗品种, 并获优先审评	监管审评中
他泽司他^	桥接研究	三线滤泡性淋巴瘤	中国	~40, 双臂 (EZH2+ 或野生型), ORR	完成患者入组 2023年9月	2024年中
赛沃替尼*	SAVANNAH	二/三线 泰瑞沙®难治性 NSCLC, MET+	全球	新队列用于潜在加速批准	完成患者入组 2024年2月	2024年底
呋喹替尼^^	FRUSICA-2	二线肾细胞癌, PD-1 联合疗法	中国	~260, 双臂, PFS	完成患者入组 2023年12月	2025
索凡替尼	SURTORI-01	二线神经内分泌癌, PD-1 联合疗法	中国	~190, 联合疗法 vs. 化疗, OS	入组中	2025
赛沃替尼*	SACHI	二线 EGFR TKI 难治性 NSCLC, MET+	中国	~250, 联合疗法 vs. 化疗, PFS	入组中	2025
赛沃替尼*	胃癌	三线 MET 扩增胃癌	中国	~60, 单臂, ORR	入组中	注册队列于2023年3月启动 2025
索乐匹尼布	ESLIM-02	二线温抗体型自身免疫性溶血性贫血	中国	~110, 双臂(安慰剂), 血红蛋白应答	首患者入组 2024年3月	2026
赛沃替尼*	SANOVO	一线 EGFRm+ NSCLC, MET+	中国	~320, 联合疗法 vs. 泰瑞沙®, PFS	入组中	2026
赛沃替尼*	SAMETA	MET 驱动的 PRCC, PD-L1 联合疗法	全球	~200, 三臂 联合疗法 vs. 单药, PFS	入组中	2026
赛沃替尼*	SAFFRON	二/三线 泰瑞沙®难治性 NSCLC, MET+	全球	~320, 联合疗法 vs. 化疗, PFS	入组中	2026
HMPL-453	IHCC, FGFR2	伴有 FGFR2 融合的肝内胆管癌	中国	~90, 单臂, ORR	入组中	注册队列于2023年3月启动 2026
HMPL-306	RAPHAEL	IDH1/2+ 急性髓系白血病	中国	~320, 双臂, OS	入组中	2027

来源：和黄医药投资者演示，国金证券研究所

### 百济神州

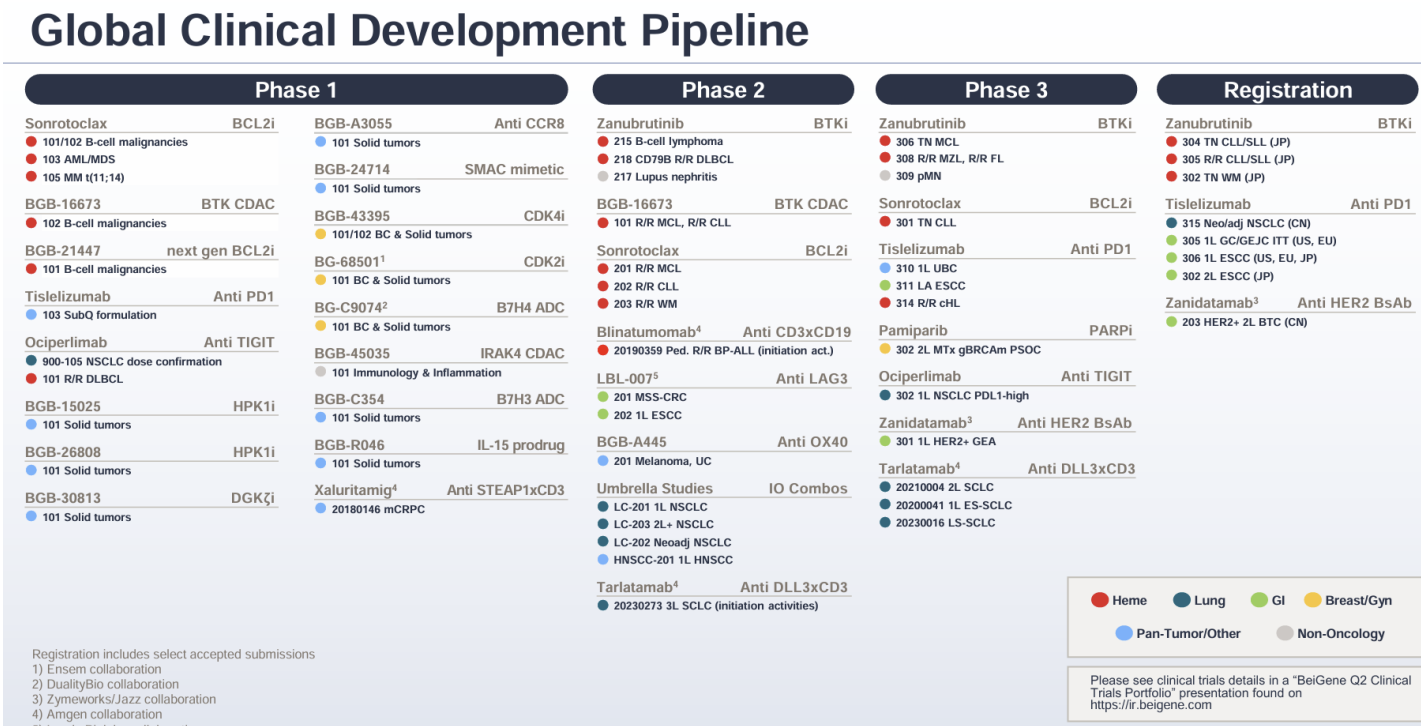
百济神州是一家在全球进行战略布局的创新药企业，2024 年上半年公司营业收入达到 16.8 亿美元，其中核心产品 BTK 抑制剂 2024 H1 销售额达到 11.3 亿美元。

公司与安进合作研发的 DLL3/CD3 双抗 tarlatamab 在经治小细胞肺癌中取得积极临床数据，ORR 达到 40%，mPFS 达到 4.9 个月，mOS 为 14 个月，与现有疗法相比具备优势，正在国内开展 III 期。

公司旗下的替雷利珠单抗治疗用于可切除的非小细胞肺癌围手术期治疗的 III 期试验取得积极进展，对应新适应症的上市许可申请 (sBLA) 已于 2024 年 1 月获得中国国家药品监督管理局受理。



图表86: 百济神州致力于全球化布局

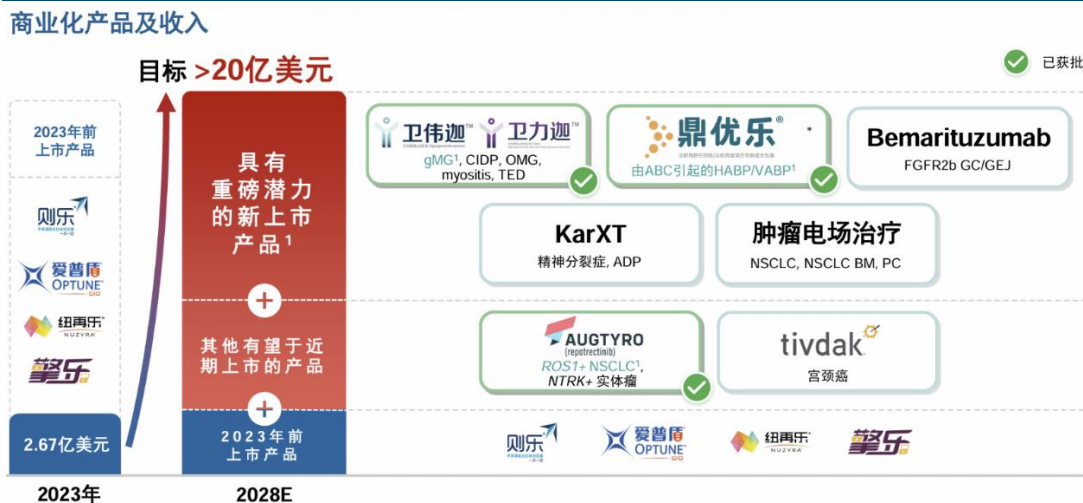


来源: 公司投资者演示材料, 国金证券研究所

### 再鼎医药

再鼎医药前期 BD、研发投入即将迎来收获期, 尼拉帕利 (PARPi)、爱普盾 (肿瘤电场治疗)、艾加莫德 (FcRn 单抗)、鼎优乐 (舒巴坦钠-度洛巴坦钠)、瑞普替尼 (ROS1、NTRK 抑制剂)、贝马利珠单抗 (FGFR2b 单抗)、KarXT (M1/M4 毒蕈碱激动剂) 均属于同类首创产品或者具备同类最佳潜力, 差异化且全面的布局使得公司具备强大的竞争力。2024 年上半年, 公司实现营收 1.88 亿美元, 同比增长 43%, 其中主要系 (1) 卫伟迦于 2024 年 1 月被纳入国家医保目录实现销售放量, 营收达到 0.36 亿美元; (2) 则乐于 2024 年第一季度续约国家医保目录用于维持治疗, 营收达到 0.91 亿美元; (3) 纽再乐于 2024 年第一季度被纳入国家医保目录, 实现营收 0.22 亿美元, 同比增长 120%。

图表87: 公司未来 5 年增长动力充足



来源: 公司投资者演示, 国金证券研究所

### 中国生物制药

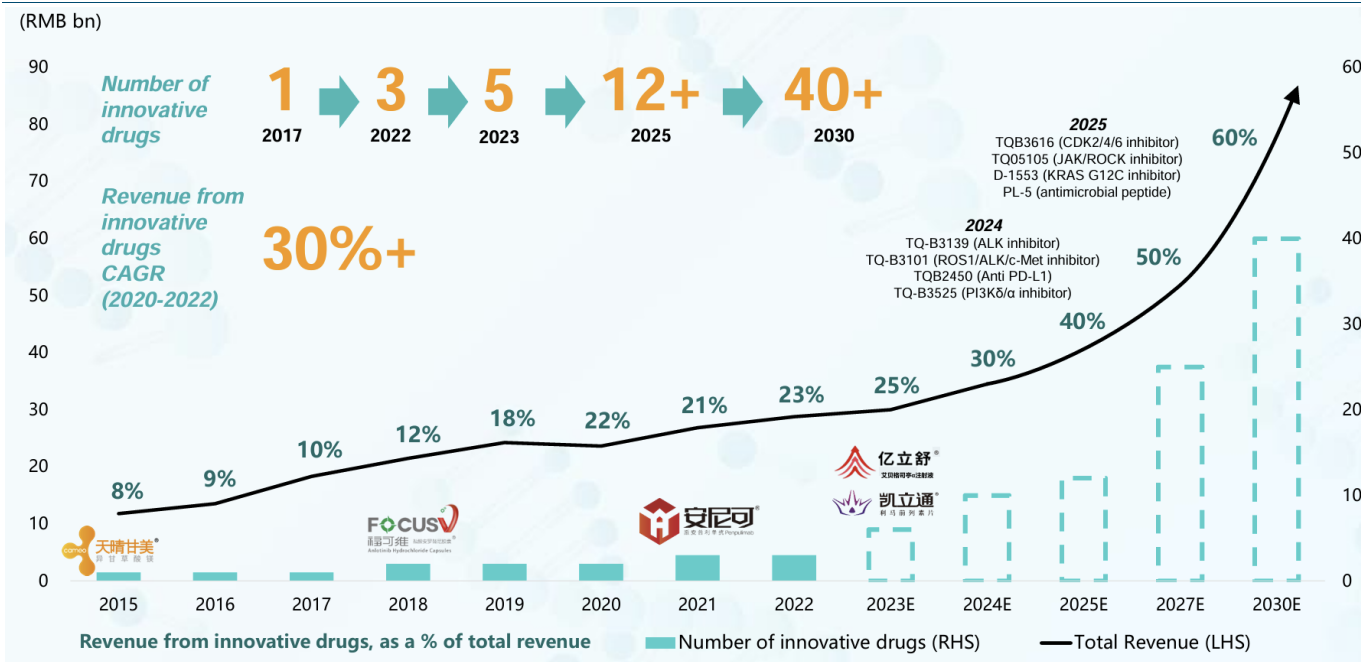
大力推动创新与转型, 仿制药集采压力减弱。中国生物制药 2024 年上半年收入达到 158.7 亿元, 其中创新产品收入达到 61.3 亿元, 占比 38.6%, 研发费用率 16.2%。





正大天晴是中国生物制药的子公司，前者在肺癌领域管线丰富。靶向药方面，正大天晴旗下 ALK 抑制剂依奉阿克、ROS1 抑制剂安奈克替尼、EGFR 抑制剂阿法替尼，可覆盖多数靶向基因突变阳性的 NSCLC 患者。贝莫苏拜单抗是公司研发的 PD-L1 单抗，于 2024 年 4 月在国内获批用于 1L 治疗广泛期小细胞肺癌患者，在 III 期临床中贝莫苏拜单抗组对比化疗组在 mPFS (HR 0.33) 和 mOS (HR 0.61) 上均取得显著的改善，非头对头比较优于其余已获批竞品。

图表88：公司即将迎来创新转型收获期



来源：中国生物制药，国金证券研究所

君实生物

公司是一家综合性的药企，2024 年上半年营业收入达 7.9 亿元，其中核心产品 PD-1 单抗特瑞普利单抗于国内市场实现销售收入人民币 6.71 亿元，同比增长约 50%。

2024 年 1 月 2 日，特瑞普利 (PD-1) 单抗用于可切除非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者围手术期治疗的新适应症在中国获批，成为国产首个、全球第二个获批的肺癌围手术期免疫疗法。

图表89：公司在研管线丰富



来源：公司投资者演示，国金证券研究所



### 翰森制药

翰森制药是国内创新药领域的龙头企业。2024年上半年公司的抗肿瘤药物的收入达44.75亿元，占集团总收入的68.8%，其中肺癌是公司重点关注的领域之一。公司自主研发的甲磺酸阿美替尼片（商品名：阿美乐）是首个中国原创三代EGFR-TKI，其获批的1L治疗EGFR突变NSCLC以及治疗既往EGFR TKI耐药且T790M阳性的NSCLC两项适应症均已被纳入国家医保目录。

公司在研疗法中，还有多个与肺癌相关的临床项目，HS-10365是一种RET抑制剂，目前正在开展针对晚期NSCLC患者的关键注册临床研究。HS-10241是一种口服的高选择性MET TKI，早期数据显示其在既往EGFR TKI进展后EGFR突变且MET扩增的晚期NSCLC患者中有良好的活性。

公司就HS20093的全球独家权利（不包括中国大陆、香港、澳门和台湾地区）与GSK达成总价高达17.1美元的合作协议。HS20093是翰森制药自主研发的靶向B7-H3的抗体偶联药物，其I期临床数据已于2023 ASCO年会上公布，HS20093在多种实体瘤，尤其是小细胞肺癌中展现出良好的抗肿瘤活性。根据该协议的条款，葛兰素史克将支付1.85亿美元预付款。此外，翰森制药将有资格就HS-20093获得高达15.25亿美元成功里程碑付款。HS-20093商业化后，葛兰素史克将按中国大陆、香港、澳门和台湾地区以外的全球净销售额分级支付特许权使用费。

图表90：翰森制药肺癌相关管线

药物名称	药物类型	适应症	研发进度
甲磺酸阿美替尼	EGFR抑制剂	1L/2L EGFR突变NSCLC	获批
HS-10365	RET抑制剂	1L RET融合阳性NSCLC	II期
HS-10241	MET抑制剂	EGFR-TKI治疗失败、MET扩增的NSCLC	III期
HS-20093	B7H3 ADC	经治SCLC	III期
HS-20117	EGFR/MET 双抗	非小细胞肺癌	II/III期
HS-20105	TROP2	实体瘤	I/II期
HS-10370	KRAS G12C	实体瘤	I/II期

来源：insight 数据库，国金证券研究所

### 百利天恒

百利天恒成立于1996年，是一家拥有从中间体、原料药到制剂一体化优势的、覆盖“研发—生产—营销”完整全生命周期商业化运营能力的生物医药企业，主要业务包括化药制剂、中成药制剂业务板块和创新生物药。2024年上半年公司营业收入达56.53亿元，同比增长1685%，营收大幅增长的主要原因系公司收到海外合作伙伴全球跨国药企BMS基于BL-B01D1合作协议的8亿美元不可撤销、不可抵扣的首付款。

百利天恒拥有独特的双抗技术平台SEBA (Specificity Enhanced Bispecific Antibody, 特异性增强双特异性抗体)，并且拥有全链条一体化ADC药物研发核心技术平台，公司自主研发的全球首创EGFR×HER3双抗ADC药物BL-B01D1已进入III期。

百利天恒与BMS就BL-B01D1达成总价84亿美元的重磅交易。2023年12月11日，百利天恒子公司SystImmune与BMS达成协议。BMS将向SystImmune支付8亿美元的首付款，和最高可达5亿美元的近期或有付款；达成开发、注册和销售里程碑后，SystImmune将获得最高可达71亿美元的额外付款；潜在总交易额最高可达84亿美元。双方公司将分担BL-B01D1全球开发费用，以及在美国市场的利润和亏损。SystImmune将通过其关联公司保留BL-B01D1在中国大陆的独家开发和商业化权利，BMS将从中国大陆的净销售额中获得特许权使用费。在美国和中国大陆以外，SystImmune将从净销售额中收取分级特许权使用费。



图表91：百利天恒肺癌领域关键产品BL-B01D1已进入后期临床研发阶段

药品	技术来源	作用靶点	类型	适应症	研发阶段					
					临床前研究	IND申请	临床Ia期	临床Ib期	临床II期	临床III期
SI-B001	自主研发	EGFR×HER3	双特异性抗体	EGFR突变型非小细胞肺癌(联合奥西替尼)	█	█	█	█	█	█
				EGFR野生型非小细胞肺癌(联合化疗)	█	█	█	█	█	█
				结直肠癌、胃癌(单药/联合化疗)	█	█	█	█	█	█
				头颈鳞癌(单药)	█	█	█	█	█	█
				头颈鳞癌(联合化疗)	█	█	█	█	█	█
食管鳞癌(联合化疗)	█	█	█	█	█	█				
SI-B003	自主研发	CTLA-4×PD-1	双特异性抗体	晚期实体瘤(单药)	█	█	█	█	█	█
SI-B001 + SI-B003	自主研发	EGFR×HER3 + CTLA-4×PD-1	双特异性抗体联合双特异性抗体	头颈鳞癌、非小细胞肺癌	█	█	█	█	█	█
SI-F019	自主研发	冠状病毒S蛋白/AngII	融合蛋白	COVID-19患者治疗	█	█	█	█	█	█
GNC-038	自主研发	Cd19×PD-L1×4-1BB×CD3	四特异性抗体	非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病等血液系统肿瘤	█	█	█	█	█	█
GNC-039	自主研发	EGFR×PD-L1×4-1BB×CD3	四特异性抗体	高级别胶质瘤	█	█	█	█	█	█
GNC-035	自主研发	ROR1×PD-L1×4-1BB×CD3	四特异性抗体	乳腺癌、肺癌、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病等复发、难治性肿瘤	█	█	█	█	█	█
GNC-077	自主研发	未披露	多特异性抗体	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-B01D1	自主研发	EGFR×HER3	双抗ADC	EGFR突变型非小细胞肺癌	█	█	█	█	█	█
				EGFR野生型非小细胞肺癌	█	█	█	█	█	█
				小细胞肺癌	█	█	█	█	█	█
				鼻咽癌	█	█	█	█	█	█
				食管鳞癌	█	█	█	█	█	█
				三阴乳腺癌	█	█	█	█	█	█
				HER2-HR+乳腺癌	█	█	█	█	█	█
				非小细胞肺癌(联合TKI)	█	█	█	█	█	█
结直肠癌、头颈鳞癌、胃癌、肝胆胰癌、尿路上皮癌、妇科肿瘤等	█	█	█	█	█	█				
BL-B01D1 + SI-B003	自主研发	EGFR×HER3×CTLA-4×PD-1	双抗ADC联合双特异性抗体	非小细胞肺癌、鼻咽癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈鳞癌、乳腺癌、胃癌、食管癌、肝胆胰癌、尿路上皮癌、妇科肿瘤等	█	█	█	█	█	█
BL-B01D1 + PD-1/PD-L1单抗	自主研发	EGFR×HER3×PD-1/PD-L1	双抗ADC联合PD-1/PD-L1单抗	非小细胞肺癌、鼻咽癌、小细胞肺癌、头颈鳞癌、乳腺癌、胃癌、食管癌、尿路上皮癌等	█	█	█	█	█	█
BL-M02D1	自主研发	Trop2	单抗ADC	三阴乳腺癌、肺癌、结直肠癌等实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M07D1	自主研发	HER2	单抗ADC	HER2+乳腺癌	█	█	█	█	█	█
				HER2-Low乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、尿路上皮癌、妇科肿瘤等实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M11D1	自主研发	CD33	单抗ADC	急性髓系白血病	█	█	█	█	█	█
BL-M05D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M08D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M09D1	自主研发	未披露	未披露	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M12D1	自主研发	未披露	未披露	血液瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M14D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M16D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M17D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M18D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M20D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M21D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M22D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
BL-M24D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤	█	█	█	█	█	█
SI-B001	自主研发	EGFR×HER3	双特异性抗体	EGFR野生型非小细胞肺癌(联合化疗)	█	█	█	█	█	█
BL-B01D1	自主研发	EGFR×HER3	双抗ADC	非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、食管癌、鼻咽癌等	█	█	█	█	█	█
BL-M07D1	自主研发	HER2	单抗ADC	宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、尿路上皮癌、胆管癌等	█	█	█	█	█	█

来源：百利天恒官网，国金证券研究所

### 贝达药业

公司核心品种核心品种稳中有升，2024年上半年，公司实现营业收入15.01亿元，同比增长14.22%，归母净利润2.24亿元，同比增长达51.00%。

公司肺癌品种持续迭代。埃克替尼(凯美纳)为公司研发的一代EGFR TKI，产品销量保持稳定。贝福替尼(赛美纳)是公司拥有完全自主知识产权的三代EGFR TKI，2023年9月



贝福替尼在国内获批一线 EGFR 敏感突变非小细胞肺癌适应症，并被纳入 2023 年版国家医保药品目录。恩沙替尼（贝美纳）为公司与控股子公司 Xcovery Holding, Inc. 共同开发的新一代 ALK 抑制剂，2022 年 3 月，恩沙替尼一线治疗 ALK 突变晚期非小细胞肺癌适应症在国内获批上市，2024 年 3 月，公司在美国递交的上市申请获 FDA 受理。丰富管线保障公司长期增长动力。

图表 92：公司产品管线持续迭代

产品	靶点	类型	临床前	剂量爬坡		剂量扩展		关键性试验		NDA/BLA	上市	权益	合作方	
				临床 Ia	临床 Ib	临床 IIa	临床 IIb	临床 III						
凯美纳® (埃克替尼)	EGFR	小分子药物	一线非小细胞肺癌	★							★	🇨🇳		
			二线非小细胞肺癌	★								★	🇨🇳	
			非小细胞肺癌术后辅助治疗	★								★	🇨🇳	
贝美纳® (恩沙替尼)	ALK	小分子药物	一线非小细胞肺癌 (中国)	★							★	🇨🇳		
			一线非小细胞肺癌 (美国)	★							★	🇺🇸		
			二线非小细胞肺癌	★							★	🇺🇸		
非小细胞肺癌术后辅助治疗	★								★	🇺🇸				
贝安汀® (贝伐珠单抗)	VEGF	单克隆抗体	转移性结直肠癌, 晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌	★							★	🇨🇳	天广安	
			复发性胶质母细胞瘤, 上皮性卵巢癌, 输卵管癌或原发性腹膜癌, 宫颈癌等	★								★	🇨🇳	天广安
赛美纳® (贝福替尼)	EGFR	小分子药物	一线非小细胞肺癌	★							★	🇨🇳		
			二线非小细胞肺癌	★							★	🇨🇳		
			术后辅助治疗	★								★	🇨🇳	InventisBio 艾力斯生物
联合 MCLA-129	★								★	🇨🇳				
伏美纳® (伏罗尼布)	VEGFR	小分子药物	肾癌	★							★	🇨🇳		
			慢性年龄相关性黄斑病变	★								★	🇨🇳	
巴替利单抗 (Balstilimab)	PD-1	单克隆抗体	宫颈癌, 单药治疗	★							★	🇨🇳	agenus	
			宫颈癌, 联合泽非利单抗 (Zalifrelimab)	★								★	🇨🇳	agenus
泽非利单抗 (Zalifrelimab)	CTLA-4	单克隆抗体	宫颈癌, 联合巴替利单抗 (Balstilimab)	★							★	🇨🇳	agenus	
				★								★	🇨🇳	
BPI-16350	CDK 4/6	小分子药物	实体瘤	★							★	🇨🇳		
MRX2843	MerTK/FLT3	小分子药物	实体瘤	★							★	🇨🇳	Meryx	
BPI-361175	EGFR	小分子药物	实体瘤	★							★	🇨🇳		
BPI-21668	PIK3CA	小分子药物	实体瘤	★							★	🇨🇳		
MCLA-129	EGFR/c-MET	双特异性抗体	实体瘤	★							★	🇨🇳	Merus	
			联合赛美纳® (贝福替尼)	★								★	🇨🇳	Merus
BPI-371153	PD-L1	小分子药物	实体瘤/淋巴瘤	★							★	🇨🇳		
BPI-442096	SHP2	小分子药物	实体瘤	★							★	🇨🇳		
BPI-452080	HIF-2α	小分子药物	实体瘤	★							★	🇨🇳		
BPB-101	GARP-TGFβ complex, free TGF-β, PD-L1	大分子药物	实体瘤	★							★	🇨🇳		
				★								★	🇨🇳	

来源：公司官网，国金证券研究所

### 艾力斯

艾力斯是一家专注于肿瘤创新药的企业，核心产品 EGFR TKI 伏美替尼已在国内获批上市，用于携带 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者的 1L 和 2L 治疗，其辅助治疗适应症的 III 期也正在进行中。2024 年上半年，公司实现收入 15.76 亿元，同比增长 110.57%，主要原因系公司核心产品甲磺酸伏美替尼片自一线治疗适应症被纳入医保后市场份额提高，营收持续增长。

引进加科思 KRAS G12C 抑制剂戈来雷塞和 SHP2 抑制剂 JAB-3312 进一步丰富自身产品组合。2024 年 8 月，双方达成合作，艾力斯获得在中国（包括中国大陆、香港、澳门和台湾地区）研究、开发、生产、注册以及商业化 KRAS G12C 抑制剂戈来雷塞和 SHP2 抑制剂 JAB-3312 的独占许可，为此艾力斯将就向加科思支付 1.5 亿元首付款，最高达 7.0 亿元的开发及销售里程碑付款，以及两位数比例的销售提成。



图表93: 艾力斯在研产品管线丰富

候选药物	靶点	商业权利	适应症	IND 申请	I 期	II 期	III 期	NDA 申请	获批上市
伏美替尼	EGFR	中国	T790M 突变的非小细胞肺癌(二线)治疗	已上市					
			EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌(一线)治疗	已上市					
			EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌辅助治疗	已上市					
			EGFR 20 外显子插入突变的非小细胞肺癌(二线)治疗	已上市					
			EGFR 20 外显子插入突变的非小细胞肺癌(一线)治疗*	已上市					
	HER2 20 外显子插入 EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌	已上市							
	EGFR + FAK <sup>†</sup>	中国	与 FAK 小分子 INI10018 联合治疗晚期腺癌非小细胞肺癌	已上市					
EGFR + c-MET <sup>†</sup>	中国	与 RC108 小分子 ADC 联合治疗晚期腺癌非小细胞肺癌	已上市						
克来雷塞	KRAS G12C	中国 <sup>†</sup>	KRAS G12C 非小细胞肺癌(二线治疗)	已上市					
			KRAS G12C 突变的晚期实体瘤	已上市					
			KRAS G12C 与 STK11 共突变且 KEAP1 野生型的晚期或转移的非小细胞肺癌	已上市					
	KRAS G12C + SHP2 克来雷塞 + AST34852	中国 <sup>†</sup>	KRAS G12C 非小细胞肺癌(一线治疗)	已上市					
	KRAS G12C + EGFR 敏感 克来雷塞 + 西妥昔单抗	中国 <sup>†</sup>	晚期结直肠癌等	已上市					
AST4082 (JAB-1337)	SHP2	中国 <sup>†</sup>	晚期实体瘤	已上市					
普拉替尼	RET	中国 <sup>†</sup>	RET 基因融合阳性非小细胞肺癌(二线治疗)	已上市					
			RET 基因融合阳性非小细胞肺癌(一线治疗)	已上市					
			RET 突变型甲状腺癌样癌	已上市					
			RET 融合阳性甲状腺癌	已上市					
AST-NS2303 <sup>†</sup> (ABK3376)	EGFR TKI	中国	作用 EGFR-CT975 耐药突变的非小细胞肺癌	已上市					
AST-NS2101	KRAS G12D	全球	非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌	已上市					

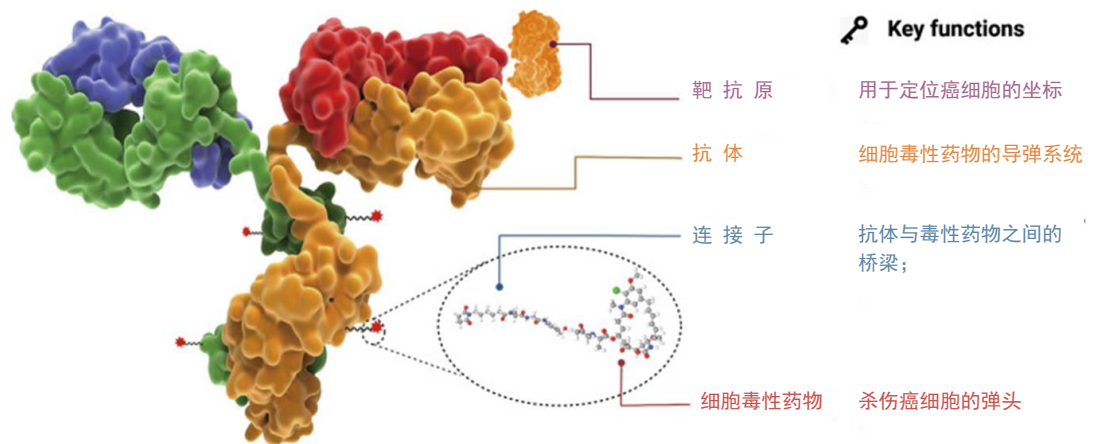
来源: 公司官网, 国金证券研究所

## 附录

### ADC 是一种高度模块化的药物技术平台

ADC 药物属于新一代的药物技术平台。ADC (Antibody-drug conjugate) 全名抗体-药物偶联物, 由靶向特异性抗原的单克隆抗体和小分子细胞毒药物通过连接器偶联而成, 兼具传统小分子化疗的强大杀伤效应以及生物大分子药物的高特异性, 可以有效拓展药物的治疗窗。

图表94: ADC 药物的基本结构及特点



来源: Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 22;7(1):93, 国金证券研究所

随着技术的不断成熟, 截至 2024 年 8 月 7 日, 全球范围内已有 15 款 ADC 获批, 适应症覆盖乳腺癌、尿路上皮癌、宫颈癌等多种实体瘤, 其中 DS-8201、Padcev 等代表性产品已经展现出了强大的临床疗效及商业化潜力。



图表95：全球共有15款ADC药物获批上市（截至2024.8.15）

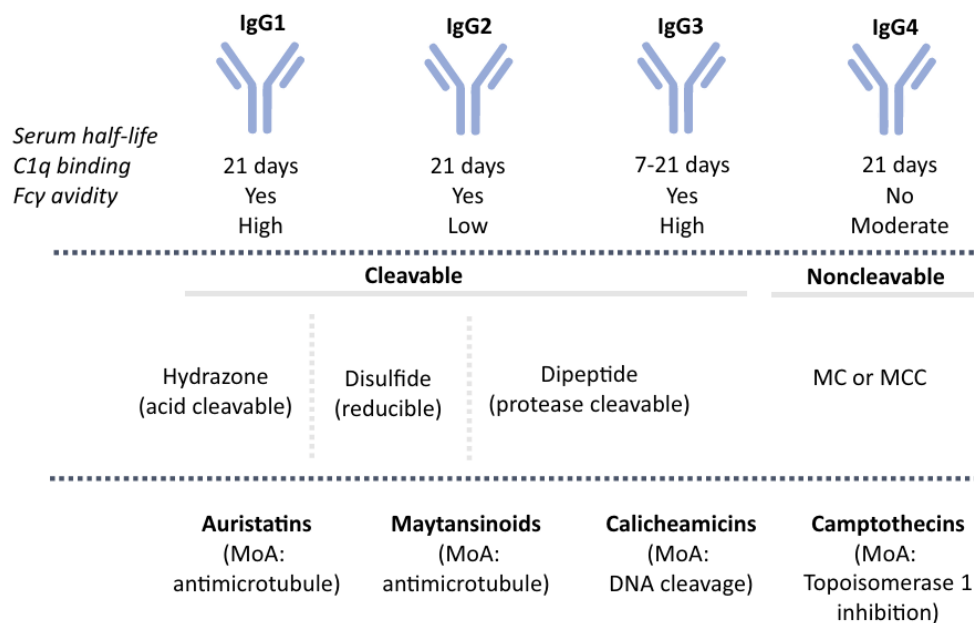
药物名称	企业	靶点	单抗类型	连接子	毒性载荷	毒性载荷机制	药物抗体比	适应症	最早获批时间
Mylotarg®	Pfizer	CD33	IgG4	酸性环境敏感型	ozogamicin/calicheamicin	DNA 损伤剂	2-3	CD33+ 急性髓性白血病	2000
Adcetris®	Takeda/Seattle Genetics	CD30	IgG1	二肽可切割连接子	MMAE/auristatin	微管抑制剂	4	间变性大细胞淋巴瘤, 经典型霍奇金淋巴瘤, 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤, 蕈样真菌病, 外用T细胞淋巴瘤, 霍奇金淋巴瘤, 皮肤T细胞淋巴瘤, 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤	2011.08
Kadcyla®	Roche	HER2	IgG1	不可切割	DM1/maytansinoid	微管抑制剂	3.5	HER2+ 乳腺癌	2013.02
Besponsa®	Pfizer	CD22	IgG4	酸性环境敏感型	ozogamicin/calicheamicin	DNA 损伤剂	6	前体B细胞淋巴瘤/白血病, 急性淋巴细胞白血病	2017.08
Lumoxiti®	AstraZeneca	CD22	IgG1	二肽可切割连接子	PE38	蛋白合成抑制剂	/	毛细胞性白血病	2018.09
Poliviv®	Roche	CD79b	IgG1	二肽可切割连接子	MMAE/auristatin	微管抑制剂	3.5	R/R 弥漫性大B细胞淋巴瘤	2019.06
Padcev®	Seattle Genetics	Nectin4	IgG1	二肽可切割连接子	MMAE/auristatin	微管抑制剂	3.8	尿路上皮癌	2019.12
Enhertu®	Daiichi Sankyo/AstraZeneca	HER2	IgG1	GGFG四肽可切割连接子	DXd/camptothecin	拓扑酶1抑制剂	8	HER2阳性乳腺癌, HER2低表达乳腺癌, 胃癌, 非小细胞肺癌, 实体瘤三阴性乳腺癌, 尿路上皮癌, HR阳性、HER2阴性乳腺癌	2019.12
Trodelvy®	Immunomedics	TROP2	IgG1	酸性环境敏感型	SN-38/camptothecin	拓扑酶1抑制剂	7.6	R/R 多发性骨髓瘤	2020.04
Blenrep®	GSK	BCMA	IgG1	不可切割	MMAE/auristatin	微管抑制剂	4	R/R 多发性骨髓瘤	2020.08
Akalux	Rakuten Medical	EGFR	IgG1	/	IRDye700DX	光敏剂	/	R/R 头颈癌	2020.09
Zynlonta®	ADC Therapeutics	CD19	IgG1	二肽可切割连接子	SG3199/PBD dimer	DNA 损伤剂	2.3	R/R 弥漫性大B细胞淋巴瘤	2021.04
爱地希	荣昌生物	HER2	IgG1	二肽可切割连接子	MMAE/auristatin	微管抑制剂	3.5	HER2+ 胃癌/尿路上皮癌	2021.06
Tivdak®	Genmab/Seagen	Tissue Factor	IgG1	酶切割连接子	MMAE/auristatin	微管抑制剂	4	复发或转移性宫颈癌	2021.09
Elahere	ImmunoGen/华东医药	FRα	IgG1	不可切割	DM4	微管抑制剂	3.4	卵巢上皮癌	2022.11

来源：A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate, 药明联合招股书, insight 数据库, 国金证券研究所

ADC 是一种高度模块化的、具有通用性的药物范式。与传统的小分子不同，ADC 药物的一大特点是模块化，理论上来说，当一个“连接子+载荷”的组合被证明有效后，研究者仅需替换针对不同靶点的抗体就能得到一个全新的 ADC 药物，“连接子+载荷”的相关专利也是 ADC 企业的核心资产。

人源化 IgG+可切割连接子+定点偶联+多元化载荷是 ADC 药物的研发趋势。

图表96：ADC 药物设计的核心包括抗体、连接子、载荷



来源：NPJ Precis Oncol. 2023 Jan 11;7(1):5, 国金证券研究所

人源化 IgG 是 ADC 最常用的抗体类型。随着蛋白质工程技术的进步，免疫原性较低的人源化抗体已是现代抗体类药物的标配。具体到抗体类型，已获批的 ADC 药物主要采用 IgG 型抗体，其中以 IgG1 最为常见。这是因为 IgG1 在具备良好的血清稳定性的同时，相比其他 IgG 亚型有更强的亲和力和补体固定能力，能更好的诱导抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和补体依赖的细胞毒性作用 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 以杀伤肿瘤细胞。



图表97: IgG1 具备良好的稳定性以及刺激免疫激活的能力

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Relative natural abundance	60%	32%	4%	4%
# of interchain disulfide bonds	4	6	13	4 <sup>a</sup>
Serum half-life	~21 days	~21 days	~7 days	~21 days
Immune activation				
via C1q binding	++	+	+++	-
via Fc $\gamma$ R binding	+++	+	++++	++
Use in clinically-approved ADCs	Kadcyla <sup>®</sup> , Enhertu <sup>®</sup> , Trodelvy <sup>®</sup> , Blenrep <sup>®</sup> , Adcetris <sup>®</sup> , Polivy <sup>®</sup> , Padcev <sup>®</sup>	-	-	Mylotarg <sup>®b</sup> , Besponsa <sup>®b</sup>

来源: Site-selective modification strategies in antibody-drug conjugates. Chemical Society reviews, 50(2), 1305-1353, 国金证券研究所

定点偶联技术是未来 ADC 药物迭代的重要方向。药物抗体比值均一的 ADC 在计算给药量和定量分析方面存在优势。现在的 ADC 药物主要采用赖氨酸偶联和半胱氨酸偶联两种偶联方式，其中赖氨酸偶联随机性较强，得到的产物均一性较差，而采用半胱氨酸偶联法则可能影响到 ADC 的结构完整性。展望未来，通过定点偶联技术生产的 ADC 产物性质更加均一，药物连接的位置、数量可控，与非定点偶联相比更有优势，目前最受关注的定点偶联技术包括非天然氨基酸插入定点偶联、糖链偶联以及酶法偶联。

图表98: 定点偶联技术相关企业及产品梳理

定点连接方法	代表企业	代表产品	研发进度
借助非天然氨基酸	强生、浙江医药	ARX788	II/III期
糖链修饰	BerGenBio、ADC Therapeutics、瓴路药业	Mipasetamab uzoptirine	I期

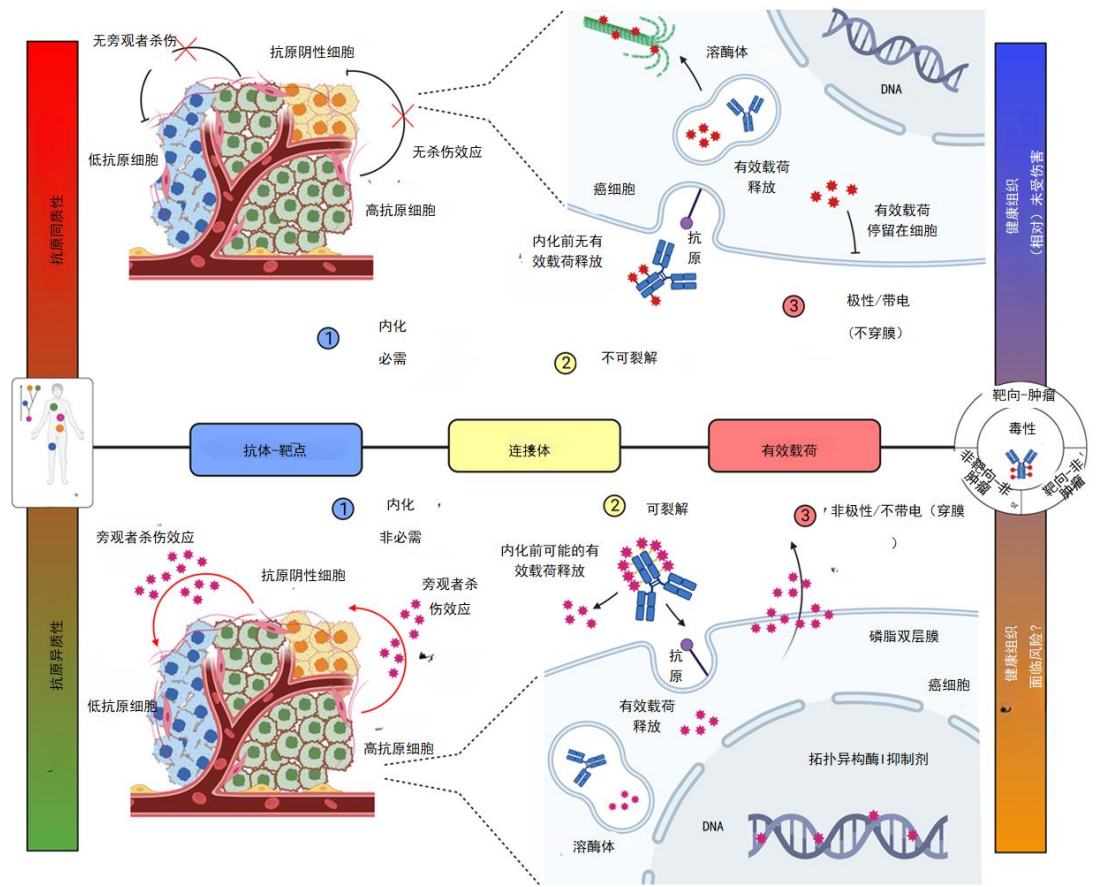
来源: 公司官网, insight 数据库, 国金证券研究所

可切割连接子有助于 ADC 发挥旁观者效应。ADC 连接子包括可切割和不可切割两种，可切割连接子包括 PH 敏感型、蛋白酶敏感和 GSH 敏感，这类 ADC 旨在利用肿瘤微环境与正常内环境的不同引导 ADC 携带的载荷在肿瘤部位精确释放，进而在一定程度上克服大分子难以渗透至实体瘤内部、实体瘤中部分细胞抗原表达量较低的难题。

旁观者效应 (bystander effect) 指 ADC 携带的载荷在与抗体部分分离后扩散至周围细胞并对其造成杀伤的现象。采用可切割连接子的 ADC 比采用不可切割连接子的 ADC 具备更强的旁观者效应，因此目前多数 ADC 采用可切割的连接子。



图表99：可切割连接子有助于ADC发挥旁观者效应



来源：Curr Oncol Rep. 2022 Jul;24(7):809-817, 国金证券研究所

载荷与ADC药物的临床毒性关系密切。ADC载荷的选择较为多元化，过去ADC常用的毒素类型是以 Monomethyl auristatin E (MMAE) 以及 Mertansine (DM1) 为代表的微管抑制剂，随着 DS-8201 在临床实验中大放异彩，选择拓扑酶抑制剂做为载荷的ADC数量正逐渐上升。据文献报道，绝大多数的ADC毒性与载荷的类型明显相关，其中微管抑制剂MMAE的常见副作用包括贫血、中性粒细胞减少以及周围神经病变，而拓扑酶抑制剂的毒性则主要体现为胃肠道毒性和血液学毒性。

图表100：DNA拓扑酶抑制剂毒性相对温和

类别	名称	效价强度 (IC <sub>50</sub> or EC <sub>50</sub> )
DNA损伤剂	卡奇霉素	0.1-1nM
	多卡霉素	1-10pM
	Pyrrlobenzodiazepines	0.1-1pM
微管蛋白抑制剂	Auristatins	0.05-0.1nM
	Maytansinoids	0.05-0.1nM
	Tubulysins	0.1-1nM
拓扑酶抑制剂	依喜替康	1-10nM
免疫调节剂	TLR agonists	~1μM
	STING agonists	~100nM

来源：Sig Transduct Target Ther 7, 93 (2022), 国金证券研究所





图表101: 常见 ADC 载荷及其潜在中靶毒副作用梳理

	微管抑制剂				DNA损伤剂			拓扑酶抑制剂	
	DM1	DM4	MMAF	MMAE	卡奇霉素	PBD	多卡霉素	喜树碱衍生物	SN-38
代表药物	Kadcyla®	Elahere	Blenrep®	Adcetris®	Mylotarg®	Zynlonta®	SYD985	Enhertu®	Trodelyv
血液毒性									
中性粒细胞减少症	+	+	-	+	+	+	+	+	+
血小板减少症	+	-	+	+	+	+	+	-	-
贫血	+	+	-	+	-	+	-	+	-
神经毒性									
周围神经病变	+	+	-	+	-	-	-	-	-
眼部毒性									
视力模糊、干眼、角膜沉积物和光敏	-	+	+	-	-	-	-	-	-
肝脏毒性									
ALT/AST升高	+	-	+	-	+	-	-	-	-
静脉闭塞性疾病 (VOD)	-	-	-	-	+	-	-	-	-
皮肤毒性									
光敏性, 皮肤干燥	-	-	-	-	-	+	-	-	-
浆膜积液									
胸膜	-	-	-	-	-	+	+	-	-
心包	-	-	-	-	-	+	+	-	-
外周水肿	-	-	-	-	-	+	+	-	-
腹水	-	-	-	-	-	+	-	-	-

来源: Pharmacol Ther. 2019 Aug;200:110-125, 国金证券研究所

国内药企对外授权的 ADC 多采用可切割连接子、拓扑酶抑制剂。复盘 2023 年中国对外授权的 ADC 品种, 多数产品均采用可切割连接子和拓扑酶抑制剂。

图表102: 2023 年中国药企代表性的 ADC 交易

转让方	受让方	资产	靶点	连接子	载荷	适应症	首付款及里程碑付款
百利天恒	BMS	BL-B01D1	EGFR/HER3	可切割连接子	拓扑异构酶抑制剂	非小细胞肺癌、乳腺癌	BMS将向百利天恒支付8亿美元的首付款及潜在76亿美元的里程碑付款
翰森制药	GSK	HS-20093	B7-H3	可切割连接子	拓扑异构酶抑制剂	肺癌、肉瘤、头颈癌及其他实体瘤	GSK将支付1.85亿美元预付款以及高达15.25亿美元成功里程碑付款
映恩生物	BioNTech	DB-1303; DB-1311	Trop2	可切割连接子	拓扑异构酶抑制剂	非小细胞肺癌	BioNTech将支付1.7亿美元预付款以及高达16.7亿美元成功里程碑付款
翰森制药	GSK	HS-20089	B7-H4	可切割连接子	拓扑异构酶抑制剂	妇科肿瘤	GSK将支付0.85亿美元预付款以及高达14.85亿美元成功里程碑付款
康诺亚	阿斯利康	CMG901	Claudin18.2	可切割连接子	微管抑制剂MMAE	胃癌	阿斯利康将支付0.63亿美元预付款以及高达11亿美元成功里程碑付款

来源: 公司官网, 国金证券研究所

部分 ADC 进展梳理

Trop-2 ADC 联用免疫检查点抑制剂治疗无驱动基因突变的 NSCLC 疗效需进一步验证。目前 CSCO 推荐的对于无驱动基因突变的 NSCLC 患者的 1L 疗法是免疫检查点抑制剂单药或联合化疗。根据 III 期数据, 帕博丽珠单抗联合化疗治疗 1L 鳞状、非鳞状 NSCLC 的患者的 ORR 分别为 58.4%、47.6%, mPFS 为 6.4、8.8 个月。此前已公布的临床数据显示 Dato-Dxd 联合免疫检查点抑制剂 1L 治疗 NSCLC 患者的 mPFS 达 11.1 个月, 展现出良好的潜力, SKB264 早期数据的 ORR 更高, 是否能转换为临床获益值得关注。



图表103: Trop-2 ADC 联用免疫检查点抑制剂治疗无驱动基因突变的 NSCLC 患者显示初步活性

	Dato-DXd		Trodelvy	SKB264
临床研究	TROPION-Lung02	TROPION-Lung04	EVOKE-02	OptiTROP-Lung01
临床阶段	Ib		II 期	
联用药物	Dato-DXd+帕博利珠单抗±铂类化疗		Trodelvy+帕博利珠单抗	
人群基线	1L且无驱动基因突变的晚期/转移性 NSCLC		1L且无驱动基因突变的晚期/转移性 NSCLC	
ORR	52% (双药联合) 和 56% (三药联合) ;	50.0% (双药联合), 76.9% (三药联合)	73% (鳞状, PD-L1 TPS大于50); 54% (鳞状, PD-L1 TPS小于50); 67% (非鳞状, PD-L1 TPS大于50); 37% (非鳞状, PD-L1 TPS小于50);	72.7% (非鳞); 84.0% (鳞状); 63.2% (PD-L1 < 1%); 81.3%(PD-L1 1%-49%); 87.0%(PD-L1 ≥ 50%)
mPFS, 月	11.1 (双药联合) 和 6.8 (三药联合)	/	/	6月PFS率84.6%
mDOR, 月	NE (双药联合) 和 12.9 (三药联合)	/	NR	/
安全性	口腔炎 (56%和35%)、恶心 (41%和47%)、贫血 (21%和48%)和疲劳 (31%和37%), 且大部分为1/2级。	三联治疗中最常见的 3 级以上 TEAE为贫血 (36%) 和血小板减少症 (21%)。双联治疗中未发现发生率15%以上的 3 级以上 TEAE。共出现4例间质性肺炎 (n=33)。	治疗相关的3级以上TEAE发生率为38%，观察到1例与治疗相关的死亡事件。	3级以上的治疗相关不良事件 (TRAEs) 为中性粒细胞计数减少 (30.2%)、白细胞计数减少 (17.5%)、贫血 (15.9%)、皮疹 (6.3%)

来源: Yasushi Goto, et al. 2023 ASCO. Abstract 9004., Papadopoulos K, et al. 2023 WCLC. 0A05.06., Cho B, et al. 2023 WCLC. 0A05.04, J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 8617), 国金证券研究所

百利天恒大胆选用高选择性 EGFR 抗体可能是 BL-B01D1 取得良好疗效的重要原因。2023 年 12 月, 百利天恒子公司 SystImmune 与 BMS 就 BL-B01D1 的全球权益 (除中国大陆外) 达成总价高达 84 亿美元的授权协议。复盘 EGFR 生物大分子的研发历程, BL-B01D1 最大的特点在于采用了多 EGFR 具有高选择性的抗体。由于 EGFR 在正常组织细胞表面存在广泛表达, 因此以往多数企业为了尽可能减少 on target 毒性都会选择低亲和力的 EGFR 抗体, 例如 ABT-806、ABT-414、duligotuzumab, 然而这几款药物均因疗效不足宣布终止研发。而采用高选择性 EGFR 抗体的 BL-B01D1、MRG003 均在临床实验中显示出了强大的疗效, 且与 EGFR 相关的不良事件发生率也并未明显增加。

图表104: 采用高选择性 EGFR 抗体可能是 BL-B01D1 取得良好疗效的重要原因

药物名称	企业	药物类型	抗体部分设计	临床疗效	可能与EGFR相关的TEAE
西妥昔单抗	BMS	单抗	对EGFR高选择性 (Kd 4.0E-09)	一线治疗EGFR 表达结直肠癌ORR 46.9%	80%以上的患者可能发生皮肤反应, 主要表现为痤疮样皮疹, 约 15%的皮肤反应是重度的, 包括个别皮肤坏死的病例。
ABT-414	艾伯维	ADC	对EGFR低选择性 (Kd 2.3E-06)	治疗EGFR异常实体瘤 ORR 2%	/
ABBV-221	艾伯维	ADC	对EGFR低选择性 (Kd 2.2E-07)	治疗EGFR异常实体瘤 ORR 2%	/
Duligotuzumab	罗氏	EGFR/HER3双抗	HER3的选择性稍高于EGFR (Kd huHER3 = 0.39 nmol/L; Kd huEGFR = 1.9 nmol/L)	治疗2L结直肠癌ORR 10%	最常见的不良反应是皮疹 (84%)
MRG003	乐普生物	EGFR靶向ADC	以高亲和力特异性地结合肿瘤细胞表面的EGFR	治疗鼻咽癌的ORR 55.2%	24.2%患者出现瘙痒
S1 B001	百利天恒	EGFR/HER3双抗	EGFR选择性高, HER3选择性低	治疗2L EGFR野生型NSCLC的ORR 43.5%	60%患者出现皮疹,
BL-B01D1	百利天恒	EGFR/HER3双抗ADC	EGFR选择性高, HER3选择性低	治疗经治EGFR突变NSCLC的ORR 63.2%	17%患者出现口腔溃疡、13%患者出现皮疹

来源: Characterization of ABBV-221, a Tumor-Selective EGFR-Targeting Antibody Drug Conjugate, W02023028548 - BISPECIFIC TETRAVALENT ANTIBODY TARGETING EGFR AND HER3, BL-B01D1, a first-in-class EGFRxHER3 bispecific antibody-drug conjugate (ADC), in patients with locally advanced or metastatic solid tumor: Results from a first-in-human phase 1 study, 国金证券研究所

在研 ADC 靶点多样

非小细胞肺癌领域多种不同靶点药物尚处于探索阶段。2023 ASCO 年会上有多项 ADC 披露正开展针对肺癌或针对一篮子实体瘤的临床研究, 涉及靶点包括 CEACAM5、Claudin 6 等新兴的肿瘤治疗靶点。



图表105: 非小细胞肺癌 ADC 靶点有望不断拓展 (截至 2024. 8. 14)

靶点	药物名称	企业	连接子类型	载荷类型	全球最高研发进度
CEACAM5	SAR408701 (Tusamitamab ravtansine)	赛诺菲、信达生物	可切割	微管抑制剂DM4	III期 (终止)
Claudin 6	DS-9606	第一三共	/	/	I期
NaPi2b	TUB-040	Tubulis	可切割	拓扑酶I抑制剂Exatecan	I/II期
MUC1	DS-3939	第一三共	可切割	拓扑酶I抑制剂	I/II期
PTK7	PRO1107	Genmab, 普方生物	可切割	微管抑制剂MMAE	I/II期
ROR2	Ozuritamab vedotin	BioAtla	可切割	微管抑制剂MMAE	I/II期
ITGB6	Sigovtatug vedotin	辉瑞, 艾昆玮	可切割	微管抑制剂MMAE	III期
FAP-α	OMTX 705	Oncomatrix	可切割	微管抑制剂	I期
BCL2L1 ,EGFR	ABBV637	艾伯维	/	/	I期
B7-H4	Felmetatug vedotin	辉瑞	可切割	微管抑制剂MMAE	I期

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

### TROP2 ADC 治疗后线 SCLC 显示出初步活性

国内 TROP2 ADC 竞争格局良好。吉利德旗下的 TROP2 ADC Trodelvy 此前在早期临床中显示出对于经治 SCLC 患者具有良好活性, 但目前吉利德并未在国内开展相应临床研究。国产 TROP2 ADC 中 DAC-002 由多禧生物和君实生物合作研发, 采用人源化单抗, 载荷为微管抑制剂 Tubulysin B 类似物。目前正在国内开展 I/II 期临床研究, 用于治疗小细胞肺癌和三阴性乳腺癌。此外, 科伦博泰的 SKB264 也正在开展一项针对多种实体瘤的 I/II 期临床研究。

图表106: 科伦博泰 TROP2 ADC 国内进度靠前 (截至 2024. 8. 14)

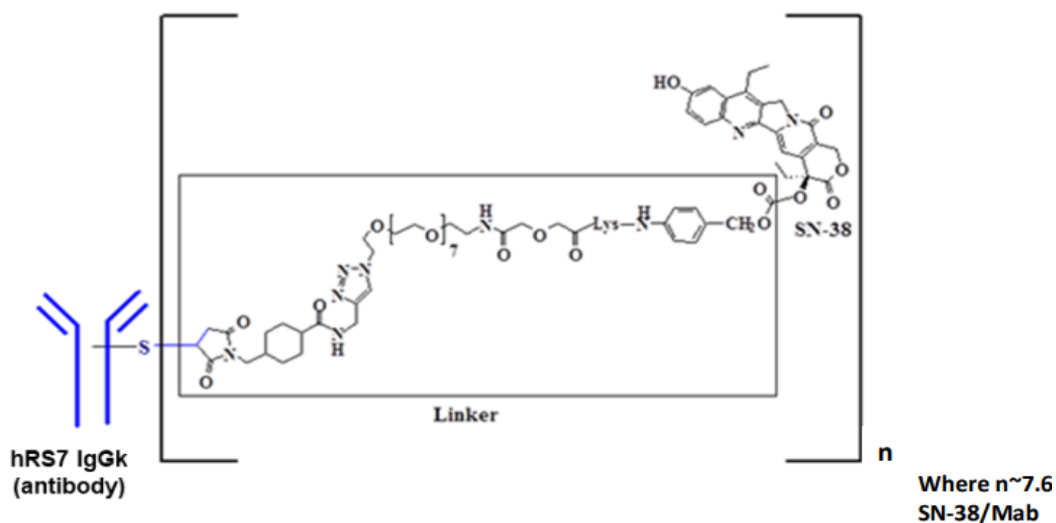
通用名	企业	中国研发进度	海外研发进度	连接子	载荷
戈沙妥单抗	吉利德	/	II期	可切割	拓扑酶抑制剂
sacituzumab tirumotecan (SKB264)	科伦博泰	I/II期	I/II期	可切割	拓扑酶抑制剂
BAT8008	百奥泰	I/II期	/	可切割	拓扑酶抑制剂Exatecan
DXC1002	多禧生物	I期	/	可切割	拓扑酶抑制剂CPT113
FDA018	复旦张江	I期	/	可切割	拓扑酶抑制剂SN-38
JS108	多禧生物, 君实生物	I期	I期	可切割	微管抑制剂Tub196
BSI-04702	博奥信, 台湾浩鼎生技	/	I/II期	可切割	拓扑酶抑制剂Exatecan

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

Sacituzumab Govitecan (Trodelvy) 2L 治疗 SCLC 患者 ORR 达 41.9%, 中位 OS 达 13.6 个月。Trodelvy 是由 Immunedics (已被吉利德收购) 研发的一款靶向 Trop-2 的 ADC, 采用 PH 敏感型可裂解连接子, 载荷是伊立替康衍生物 SN-38, 属于拓扑酶抑制剂, DAR 值为 7.6, 此前已获批用于三阴性乳腺癌的治疗, 是全球首款上市的 Trop-2 ADC。在一项针对 2L ES-SCLC 的 II 期临床研究中 (NCT03964727), 共纳入 43 例先前最多接受过一次含铂化疗和 PD-1/PD-L1 治疗的 SCLC 患者, Trodelvy 治疗的 ORR 达到 46.5%, 中位 PFS、DOR 和 OS 分别为 4.4、4.7 和 13.6 个月。安全性方面, 60.5% 的患者发生 3 级以上不良事件。



图表107: Trodelvy 采用可切割连接器+拓扑酶抑制剂



来源：药品说明书，国金证券研究所

图表108: Trodelvy 2L 治疗 SCLC mOS 达 13 个月

Efficacy <sup>a</sup>	All patients N=43	Chemotherapy-free <90 days N=20	Chemotherapy-free ≥90 days N=23
ORR (95% CI), %	41.9 (27.0-57.9)	35.0 (15.4-59.2)	47.8 (26.8-69.4)
BOR, n (%)			
Confirmed PR	18 (41.9)	7 (35.0)	11 (47.8)
SD	18 (41.9)	7 (35.0)	11 (47.8)
PD	4 (9.3)	4 (20.0)	0
Not assessed <sup>b</sup>	3 (7.0)	2 (10.0)	1 (4.3)
DCR (95% CI), <sup>c</sup> %	83.7 (69.3-93.2)	70.0 (45.7-88.1)	95.7 (78.1-99.9)
CBR (95% CI), <sup>d</sup> %	48.8 (33.3-64.5)	40.0 (19.1-63.9)	56.5 (34.5-76.8)
Median DOR (95% CI), <sup>e</sup> months	4.73 (3.52-6.70)	6.31 (1.54-6.87)	4.44 (3.02-NR)
Median PFS (95% CI), <sup>e</sup> months	4.40 (3.81-6.11)	3.81 (1.38-7.56)	4.98 (4.07-7.43)
Median OS (95% CI), <sup>e</sup> months	13.60 (6.57-14.78)	6.57 (4.73-17.71)	14.72 (7.72-NR)

来源：2024 WCLC，国金证券研究所

### DLL-3、SEZ6 ADC 治疗 SCLC 疗效有待进一步观察

SEZ6 选择性的在包括 SCLC 在内的神经内分泌瘤细胞表面广泛表达，但相关药物尚未经临床验证，国内暂无处于临床的 SEZ6 ADC。SEZ6 指癫痫相关同源物 6，艾伯维的研发人员通过检测不同组织细胞中的 mRNA 和蛋白含量确认该蛋白质在 SCLC 细胞中高表达，并且在正常组织中表达量有限。

ABBV-011 采用不可切割连接器，载荷为经过化学修饰的 DNA 损伤剂卡奇霉素。ABBV-011 是艾伯维针对 SEZ6 开发的一款 ADC，从结构来看，它的载荷为 DNA 损伤剂卡奇霉素的衍生物，在已上市的 ADC 药品中 Mylotarg (靶向 CD33)、Besponsa (靶向 CD22) 均采用这一载荷，两款药物在临床上观察到的常见不良事件包括血小板减少和肝损伤，且两款药物均被 FDA 给与可能造成肝损伤的黑框警告，这意味着这类载荷的毒性可能偏大，为此研发人



员使用不可切割连接器进行连接以防止载荷提前脱落带来的不良反应,但实际安全性仍需进一步验证。

ABBV-011 治疗经治 SCLC 患者 mPFS 为 3.5 个月。2023ASCO 艾伯维公布 ABBV-011 治疗经治 SCLC 患者的初步数据,在 40 名接受每 3 周 1 次 1.0mg/kg ABBV-011 的患者中,当中位治疗时间达 12 周时,ORR 达 25%,mPFS 为 3.5 个月,这一数据与现有治疗方案类似。安全性方面 ABBV-011 也出现了卡奇霉素 ADC 常见的血小板减少的不良反应。总的来说,该项研究提示开发 SEZ6 靶向药是研发 SCLC 新药一个有潜力的方向。但目前 ABBV-011 已被从艾伯维产品线中移除。

艾伯维新 SEZ6 ADC 采用拓扑酶抑制剂做为载荷。在移除 ABBV-011 后,艾伯维仍在继续推进管线中另一款 SEZ6 ADC ABBV-076 的研发进展,目前该药正在开展治疗 SCLC 的 I 期临床。根据官网披露的信息,ABBV-076 不再使用卡奇霉素转而采用拓扑酶抑制剂做为载荷。

## 风险提示

新品种研发失败的风险。创新药研发具有较大的不确定性,早期小样本量的积极数据不一定能在大型的 III 期实验中被重复,可能会导致新品无法顺利获批或是上市后因疗效不佳而退市。

竞争格局恶化的风险。肺癌是近年来创新药研发的热门领域之一,部分靶点在研产品众多,未来可能面临比较严重的同质化竞争。其次,若未来其他类型的药物范式如核药等新一代的药物技术平台在肺癌领域取得重大突破,可能会大幅抢占现有药物的市场份额。

行业政策变动风险。创新药的审批、价格、院内市场的推广都可能会受到行业政策变动的影 响,进而可能导致销售收入不及预期。



**行业投资评级的说明：**

买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；

增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；

中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；

减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



**特别声明:**

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于C3级(含C3级)的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海	北京	深圳
电话: 021-80234211	电话: 010-85950438	电话: 0755-86695353
邮箱: researchsh@gjzq.com.cn	邮箱: researchbj@gjzq.com.cn	邮箱: researchsz@gjzq.com.cn
邮编: 201204	邮编: 100005	邮编: 518000
地址: 上海浦东新区芳甸路1088号 紫竹国际大厦5楼	地址: 北京市东城区建国内大街26号 新闻大厦8层南侧	地址: 深圳市福田区金田路2028号皇岗商务中心 18楼1806



**【小程序】**  
国金证券研究服务



**【公众号】**  
国金证券研究