



益方生物

688382.SH

格索雷塞获批上市，在研管线推进顺利

主要观点：

◆布局三大疾病领域，核心产品研发进度保持领先地位。公司是一家具有自主研发能力的创新药企，产品布局于肿瘤、代谢及自身免疫性疾病等重大未满足医疗需求领域。截至目前，公司核心产品进度如下：KRAS^{G12C}i 格索雷赛二线治疗 NSCLC 已于 11 月 11 日被 NMPA 批准上市，其他适应症的临床试验同步进行中；SERD Taragarestrant 正在进行 III 期头对头注册性临床；URAT1i D-0120 正在进行 II 期临床；用于银屑病的 TYK2i D-2570 正在进行 II 期临床。此外，已对外授权给贝达药业的第三代 EGFR-TKI 贝福替尼用于一线、二线治疗 NSCLC 已获 NMPA 批准上市并被纳入国家医保目录，公司临床前研究管线布局丰富并持续积极推进。

◆格索雷赛二线治疗 NSCLC 获批上市，国内商业化权益合作方为正大天晴。格索雷赛是公司自主研发的口服小分子 KRAS^{G12C}i，正在全球多个国家及地区开展国际多中心临床试验，用于治疗携带 KRAS^{G12C} 突变的 NSCLC、CRC 和胰腺癌等。现有临床数据显示，格索雷赛单药或联合 FAKi 用于治疗 KRAS^{G12C} 突变癌症兼具疗效和安全性。在国内，格索雷赛已获得 CDE 突破性治疗药物的认定，单药治疗既往经一线系统治疗后疾病进展或不可耐受的 KRAS^{G12C} 突变的 NSCLC 已于 11 月 11 日获 NMPA 批准上市。格索雷赛的上市有望惠及需求迫切的广大患者，商业化潜力较大。

◆D-0502 为国内唯一进入临床三期的 SERD，有望率先上市。传统 SERD 氟维司群药代动力学特性差，限制了其临床应用；口服 SERD 已上市产品仅一款且有效性数据亟待提高。Taragarestrant (D-0502) 是公司自主研发的一款口服选择性雌激素受体降解剂，D-0502 单药治疗在 ER 阳性、HER2 阴性的女性乳腺癌患者中安全性良好，初步展现出了抗肿瘤效果，其中 CBR 为 47.1%，ORR 为 15.7%；在与氟维司群 CONFIRM 研究相似的受试者中，中位 PFS 为 7.4 个月。亚组分析显示

请参阅最后一页的股票投资评级说明和法律声明

基础数据：

截至 2024 年 11 月 22 日

当前股价	9.71 元
投资评级	买入
评级变动	首次覆盖
总股本	5.77 亿股
流通股本	4.00 亿股
总市值	56.03 亿元
流动市值	38.81 亿元

相对市场表现：



分析师：

分析师 胡晨曦

huchenxi@gwgsc.com

执业证书编号：S0200518090001

联系电话：010-68085205

研究助理 魏钰琪

weiyuqi@gwgsc.com

执业证书编号：S0200123060002

联系电话：010-68099389

公司地址：

北京市丰台区凤凰嘴街2号院1号楼中国长城资产大厦16层



在携带 ESR1 突变的受试者中，中位 PFS 为 10.1 个月。当前口服 SERD 竞争格局较好，D-0502 为国内唯一进入临床三期的 SERD，有望率先获批上市。

◆URAT1i D-0120 国内外 II 期临床顺利推进中，有望成为高尿酸血症和痛风治疗的新选择。 D-0120 是公司自主研发的新型 URAT1i，用于治疗高尿酸血症及痛风。目前 D-0120 正在国内进行一项多中心、随机、平行对照苯溴马隆的 IIb 期临床试验、正在美国进行与别嘌醇联合用药的 II 期临床试验。现有临床数据显示，D-0120 单药或联用非布司他具有较好的降尿酸作用，且具有良好安全性和耐受性。我国高尿酸血症及痛风患病率逐年增长且呈年轻化趋势，国内外指南均推荐采取降尿酸治疗措施并控制 sUA 水平，推荐的降尿酸治疗药物包括 XO1 与 URAT1i 两类，但现有药物均存在不同程度的局限性，亟需开发兼具疗效与安全性的新型疗法。URAT1i 为目前降尿酸药物研发热点，在研新型 URAT1i 竞争格局较为激烈，目前尚无此类产品在国内获批。

投资建议：

我们对现有已上市产品贝福替尼、格索雷赛和预估 2027 年以前能上市的产品或适应症做 NPV 估值，假设无风险利率 R_f 为 2.09%（十年期国债收益率），市场预期投资回报率 R_m 为 8.00%，所得税率为 15%，永续增长率为 1.5%，计算得出 WACC 为 9.23%，通过 DCF 模型测算出公司总股权价值为 74.75 亿元人民币。我们预计公司 2024-2026 年的收入分别为 1.30/2.87/3.82 亿元，归母净利润分别为 -3.08/-2.41/-2.37 亿元。考虑公司对外授权产品贝福替尼放量可期，D-1553 二线治疗 NSCLC 适应症已获批上市，D-0502 进展顺利、有望成为首个国内获批上市的口服 SERD，公司总股权价值大于当前市值，我们首次给予其“买入”评级。

风险提示：

研发不及预期，人才流失风险，医保政策风险。



主要财务数据及预测：

	2023	2024E	2025E	2026E
营业收入(百万元)	185.53	129.87	287.01	381.72
增长率(%)	-	-30.00	121.00	33.00
归母净利润(百万元)	-283.98	-308.47	-240.85	-237.44
增长率(%)	41.26	-8.63%	21.92%	1.42%
EPS(元/股)	-0.49	-0.17	-0.14	-0.13
市盈率(P/E)	-19.72	-55.50	-71.08	-72.10
市净率(P/B)	2.80	10.07	11.73	14.01

资料来源：Wind，长城国瑞证券研究所



目录

一、聚焦于迫切的未满足医疗需求，深耕小分子靶向创新药物的 Biotech.....	7
1. 覆盖三大疾病领域，核心研发团队经验丰富	7
2. 创始人团队强控股，有效实施股权激励计划	10
3. 技术授权和技术合作贡献公司营收，研发支出保持较高水平	11
二、KRAS ^{G12C} 靶点临床需求迫切，格索雷赛为国内第二款获批上市药物	15
1. 格索雷赛——突破性治疗药物，二线治疗 NSCLC 获批上市	15
2. D-1553 分子设计优化哌嗪环结构，提升抗肿瘤活性与药物效能	15
3. 疗效及安全性良好，胰腺癌早期临床数据亮眼	16
4. 现有 KRAS ^{G12C} i 临床获益有限，亟需有效疗法满足持续增长的临床需求	17
5. 多款在研 KRAS ^{G12C} i 角逐竞争，临床开发策略核心为一线或二线治疗 NSCLC	20
三、国内唯一进入临床三期的口服 SERD，市场可期	23
1. 全球乳腺癌患者规模庞大，以 HR+患者为主	23
2. 内分泌治疗为 HR+患者的治疗基石，氟维司群可解决部分耐药问题	24
3. 口服 SERD 竞争格局较好，D-0502 为国内唯一进入临床三期的 SERD	25
四、高尿酸血症和痛风的疾病负担持续加重，URAT1 靶点颇具潜力	27
1. D-0120 具有降尿酸治疗作用	27
2. 我国高尿酸血症及痛风患病率持续上升	28
3. 指南推荐方案以 XO1 和 URAT1i 为主	30
4. 现有降尿酸药物存在局限性，亟需兼具疗效和安全性的新兴药物	31
5. 在研 URAT1i 竞争激烈，D-0120 研发进度位居全球及国内前列	33
五、风险提示	36
六、盈利预测（单位：百万元）	37



图目录

图 1 : 公司产品管线概览	7
图 2 : 公司股权结构 (截至 2024Q3)	10
图 3 : 公司营业收入	12
图 4 : 公司扣非归母净利润	12
图 5 : 2018-2024H1 公司研发费用 (按费用性质拆分)	13
图 6 : 2019-2024H1 公司主要研发项目的研发费用 (报告期内投入金额)	14
图 7 : 2018-2024H1 公司流动资产拆分	14
图 8 : 2018-2024H1 公司现金及现金等价物 (期末余额)	14
图 9 : D-1553 的结构和体外 (in vitro) 结合	16
图 10 : 2022E-2030E 中国携带 KRAS ^{G12C} 突变的 NSCLC、CRC 和胰腺癌的晚期患者数量	18
图 11 : 2021Q3-2024Q2 Sotorasib 分地区销售额 (左轴) 及 2023Q1-Q3 Adagrasib 全球销售额 (右轴)	19
图 12 : 2022 至 2035 年全球及中国乳腺癌新发病例数量 (万人)	23
图 13 : 我国 HR+/HER-2-乳腺癌治疗指南	24
图 14 : 乳腺癌内分泌治疗药物的作用机制	25
图 15 : D-0120 作用机制	28
图 16 : 2018 年《欧洲抗风湿病联盟痛风诊断专家建议》高尿酸血症分期	28
图 17 : 2016-2030E 中国高尿酸血症及痛风患病人数	29
图 18 : 2016-2030E 中国痛风药物市场规模	29
图 19 : 《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019)》对高尿酸血症及痛风的治疗方案	30

表目录

表 1 : 公司发展里程碑事件	8
表 2 : 公司核心技术人员	9
表 3 : 公司前 10 名股东持股情况 (截至 2024Q3)	10
表 4 : 公司《2022 年限制性股票激励计划》方案及实施进展情况 (截至 2023 年度报告期末)	11
表 5 : 公司控股子公司情况 (截至 2024H1)	11
表 6 : 公司技术授权和技术合作	12
表 7 : D-1553 (格索雷赛) 相关里程碑事件	15
表 8 : D-1553 (格索雷赛) 的重要临床试验及其主要结果	17



表 9 : 已上市及在研 KRAS ^{G12C} 的 NSCLC 和 CRC 适应症的主要临床结果及尚未公布结果的重要临床试验	20
表 10 : 已上市及在研 KRAS ^{G12C} 的胰腺癌适应症的主要临床结果及尚未公布结果的重要临床试验	22
表 11 : 中国胰腺癌患者一线化疗方案的中位生存期 (mPFS)	22
表 12 : 乳腺癌的分子分型	23
表 13 : 上市和在研进度较快的 SERD 情况	26
表 14 : 现有降尿酸治疗药物及其存在的安全性问题	31
表 15 : 苯溴马隆、雷西纳德与在研 URAT1i 的分子结构	33
表 16 : 在研 URAT1i 目前正在进行中的主要临床试验及其进度	34

一、聚焦于迫切的未满足医疗需求，深耕小分子靶向创新药物的 Biotech

1. 覆盖三大疾病领域，核心研发团队经验丰富

公司是一家具有自主研发能力的创新药企，产品布局于肿瘤、代谢及自身免疫性疾病等重大疾病领域。公司以解决尚未满足的临床需求为理念，致力于研制出具有自主知识产权、立足于中国并面向全球的创新药物，为患者提供更加安全、有效、可负担的优质药物和治疗方案。公司依托自主研发体系和新药研发团队，凭借对疾病作用机理的深入研究和理解，精准筛选具有潜力的药物靶点、从化合物与靶点的结合构象出发设计药物分子，且在药理及转化医学、化学工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面具有技术优势，在对疾病实现精准治疗的同时，确保优异的人体安全性，从而提升公司在研产品的成功率并缩短药品研发周期。

公司核心产品的研发进度均保持在全球和国内的领先地位。截至目前，公司产品管线及其进度主要情况为：KRAS^{G12C}i 格索雷赛（二线治疗 NSCLC 近日已获 NMPA 批准上市，其他适应症的临床试验同步进行中）、SERD Taragarestrant（III 期头对头注册性临床进行中）、URAT1i D-0120（II 期临床进行中）和用于银屑病的 TYK2i D-2570（II 期临床进行中）；已对外授权给贝达药业的第三代 EGFR-TKI 贝福替尼用于一线、二线治疗 NSCLC 已获 NMPA 批准上市并被纳入国家医保目录。公司依托独立的自主研发体系持续开发包括针对激酶、肿瘤驱动基因、肿瘤免疫、合成致死通路等一系列临床候选化合物，临床前研究管线布局丰富并持续积极推进。此外，公司目前已与贝达药业、辉瑞公司、默沙东公司等国内外知名医药企业实现业务合作。

图 1：公司产品管线概览

药品	作用靶点	适应症	研发阶段							合作方
			临床前研究	IND 申请	I 期临床	II 期临床	注册临床	NDA 申请	商业化	
临床阶段产品及上市产品										
甲磺酸贝福替尼(BPI-D0316) (已上市)	EGFR	非小细胞肺癌（二线治疗，中国）	[Progress bar: 100%]							贝达药业
		非小细胞肺癌（一线治疗，中国）	[Progress bar: 100%]							
Garsorasib (D-1553)	KRAS G12C	非小细胞肺癌（中国）	[Progress bar: 80%]							正大天晴
		多种实体瘤（国际多中心）	[Progress bar: 60%]							
		多种实体瘤（中国，联用 FAK 抑制剂）	[Progress bar: 50%]							默沙东
		肺癌（国际多中心，联用 PD-1）	[Progress bar: 40%]							
D-0502	ER	结直肠癌（国际多中心，联用西妥昔单抗）	[Progress bar: 70%]							辉瑞
		乳腺癌（中国）	[Progress bar: 80%]							
		乳腺癌（国际多中心，单药和联用哌柏西利）	[Progress bar: 60%]							
		乳腺癌（中国，联用哌柏西利）	[Progress bar: 50%]							辉瑞



D-0120	URAT1	高尿酸血症及痛风（中国）		
		高尿酸血症及痛风（美国）		
D-2570	TYK2	银屑病		
临床前在研项目				
激酶抑制剂		肿瘤免疫		
激酶抑制剂		多种实体瘤		
蛋白抑制剂		肿瘤		
未披露		肿瘤		
未披露		未披露		

资料来源：公司公告，长城国瑞证券研究所

说明：D-1553 非小细胞肺癌适应症在国内已于 2024 年 11 月 11 日获批上市

公司前身“页岩科技”于 2013 年 1 月由苏州大盈投资咨询有限公司和江致勤发起设立，并于 2017 年 6 月更名为“益方有限”，历经数次增资及股权转让后，于 2020 年 12 月整体变更为股份公司，并于 2022 年 7 月在科创板首次公开发行股票上市。此外，公司曾于 2016 年 12 月通过设立开曼益方（海外红筹架构中的控股公司）、设立香港益方（开曼益方 100% 控股）、香港益方收购益方有限股权等方式搭建了海外红筹架构，并于 2017 年 3 月初步搭建完成，此后公司进行了数次股权融资活动；2020 年 7 月，公司拆除海外红筹架构，开曼益方的股东将所持有的开曼益方股份回落至益方有限层面。

表 1：公司发展里程碑事件

时间	事件
2013 年 1 月	苏州大盈投资咨询有限公司和江致勤共同发起设立公司前身“上海页岩科技有限公司”，分别持有页岩科技 92.00% 及 8.00% 的股权；设立时注册资本为 50.00 万元。
2016 年 12 月	公司通过设立开曼益方、设立香港益方、香港益方收购益方有限股权等方式，为进行境外融资开始搭建海外红筹架构。
2017 年 3 月	公司初步完成海外红筹架构的搭建，开曼益方为海外红筹架构中的控股公司。此后公司进行了数次股权融资活动。同时，香港益方逐步收购了益方有限其他股东所持有的股权，益方有限成为香港益方的全资子公司。
2017 年 6 月	“上海页岩科技有限公司”更名为“益方生物科技（上海）有限公司”。
2018 年 8 月	公司与辉瑞公司签署了临床试验合作及供应合同，辉瑞公司免费向公司提供 CDK4/6i 哌柏西利，供公司进行 D-0502（SERD）和哌柏西利的联合用药试验。
2018 年 12 月	公司向贝达药业转让 D-0316（第三代 EGFR-TKI）相关的合作区域内（包含中国大陆，香港和台湾）专利及专利申请权和专有技术，并由贝达药业在合作区域内独家实施共同共有专利，以开发、制造、商业化 D-0316 及产品。贝达药业将向公司支付首付款以及后续研发里程碑款项合计 23,000 万元，产品上市后外加销售提成。
2020 年 7 月	公司拆除海外红筹架构。开曼益方的股东将所持有的开曼益方股份回落至益方有限层面。
2020 年 11 月	“益方生物科技（上海）有限公司”整体变更为“益方生物科技（上海）股份有限公司”，总股本为 460,000,000.00 元，每股面值为人民币 1 元。
2021 年 4 月	公司与默沙东公司签署了临床试验合作及供应合同等一系列协议，默沙东公司免费向公司提供 PD-1 帕博利珠单抗，供公司进行 D-1553（KRAS ^{G12C} i）和帕博利珠单抗的联合用药试验。
2021 年 9 月	公司与应世生物签署了《新药联用开发合作协议书》，约定公司和应世生物在全球范围内，合作开发应世生物 IN10018（FAKi）和 D-1553（KRAS ^{G12C} i）产品联合用药。



2022年7月	“益方生物-U (688382.SH)” 在科创板 IPO。
2023年8月	公司授予正大天晴在协议期限内对公司的 D-1553 (KRAS ^{G12C}) 在中国大陆地区开发、注册、生产和商业化的独家许可权。正大天晴将向公司支付最高不超过人民币 55,000 万元的首付款及里程碑款；并按年净销售额向公司分层支付特许权使用费。

资料来源：公司招股书，公司公告，贝达药业公司公告，Wind，长城国瑞证券研究所

公司核心研发团队经验丰富，研发人员占比超九成。公司核心研发团队平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验，对于药物的研发具备相应的行业经验和专业知识，具体由王耀林博士、江岳恒博士、代星博士、张灵博士等组成。公司核心研发团队技术知识结构合理，专业领域涵盖新药研发的各个环节，包括疾病机理研究、靶点鉴别与确证、化合物筛选和药化结构优化、原料药和制剂工艺开发以及临床研究和药品注册，保证了公司新药研发的进程持续高效推进。截至 2024H1，公司共有研发人员 172 名，占员工总人数比例为 91.49%，其中 19 人拥有博士学位、65 人拥有硕士学位。

表 2：公司核心技术人员

团队成员	担任职务	时间	核心经历
王耀林 博士	联合创始人 董事长 总经理	1992-1997 年	● 美国贝勒医学院，博士后研究
		1997-2009 年	● 美国先灵葆雅公司，主任科学家
		2009-2015 年	● 美国默沙东公司，主任科学家
		2017 年至今	● 公司董事长
江岳恒 博士	副总经理 董事会秘书 董事	1996-2009 年	● 美国先灵葆雅公司，I 级科学家
		2009-2011 年	● 美国默沙东公司，II 级科学家
		2011-2012 年	● 雅恒医药科技（上海）有限公司，总经理
		2012-2018 年	● 雅本化学股份有限公司，副总经理
		2020 年至今	● 公司董事、副总经理、董事会秘书
代星 博士	副总经理 董事	2006-2008 年	● 美国麻省理工学院，博士后研究
		2008-2009 年	● 美国先灵葆雅公司，资深科学家
		2009-2015 年	● 美国默沙东公司，资深科学家、副主任科学家、项目主管
		2020 年至今	● 公司副总经理
张灵博士	首席医学官 副总经理	1999-2001 年	● 美国葛兰素史克公司，高级科学家
		2001-2004 年	● 美国强生公司，副总监
		2004-2005 年	● 美国赛诺菲-安万特公司，总监
		2005-2013 年	● 美国默沙东公司，总监
		2013 年	● 美国新基医药公司，高级总监
		2014-2018 年	● 美国第一三共制药公司，高级总监
		2018 年至今	● 公司首席医学官
		2020 年至今	● 公司副总经理

资料来源：公司公告，公司招股书，公司官网，长城国瑞证券研究所

说明：公司根据生产经营需要和相关人员对生产经营发挥的实际作用，确定核心技术人员的范围，将公司的技术负责人、研发负责人、主要知识产权和非专利技术的发明人或设计人等认定为核心技术人员。

2. 创始人团队强控股，有效实施股权激励计划

公司股权结构清晰，创始人团队强控股。截至 2024 年 7 月 18 日，公司总股本为 576,717,665.00 股，其中：流通 A 股 399,687,785.00 股，限售 A 股 177,029,880.00 股。截至 2024H1，公司前 10 名股东合计持有 285,263,827 股，占总股本比例 49.47%。公司的共同实际控制人为王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai），三人合计控股比例超 25%。三人已签署了《一致行动协议》，约定在处理有关公司经营、管理、控制、重组及其相关所有事项时采取一致行动，并约定发生意见分歧或纠纷时的解决机制。

表 3：公司前 10 名股东持股情况（截至 2024Q3）

排名	股东名称	持股数量 (股)	持股比例 (%)	期末参考市值 (亿元人民币)	股东性质	股本性质
1	InventisBio Hong Kong Limited ⁽¹⁾	110,329,937	19.13	10.80	境外法人	限售流通 A 股
2	ABA-Bio (Hong Kong) Limited ⁽³⁾	32,940,037	5.71	3.22	境外法人	A 股流通股
3	YUEHENG JIANG LLC ⁽¹⁾	26,825,520	4.65	2.63	境外法人	限售流通 A 股
4	LAV Apex Hong Kong Limited ⁽²⁾	24,079,222	4.18	2.36	境外法人	A 股流通股
5	XING DAI LLC ⁽¹⁾	20,450,445	3.55	2.00	境外法人	限售流通 A 股
6	OAP III (HK) Limited	19,929,271	3.46	1.95	境外法人	A 股流通股
7	HH SPR-XIV HK Holdings Limited	19,794,116	3.43	1.94	境外法人	A 股流通股
8	LAV Alpha Hong Kong Limited ⁽²⁾	12,039,582	2.09	1.18	境外法人	A 股流通股
9	汇丰晋信核心成长混合型证券投资基金	10,121,536	1.76	0.99	其他	A 股流通股
10	Box Hill Investment Limited	9,362,165	1.62	0.92	境外法人	A 股流通股
合计		285,871,831	49.58	27.99		

资料来源：公司公告，Wind，长城国瑞证券研究所

说明：(1)InventisBio Hong Kong Limited、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC 于 2020 年 10 月签署了《一致行动协议》。存在一致行动关系。(2)LAV Apex HK、LAV Alpha HK 的最终控制人均均为礼来亚洲基金管理合伙人 YI SHI，两者存在关联关系。(3)ABA-Bio HK 持股中，23,710,000 股处于质押状态。

图 2：公司股权结构（截至 2024Q3）



资料来源：公司公告，Wind，长城国瑞证券研究所



公司合理实施员工股权激励计划，充分调动员工积极性，确保公司和员工共同成长发展。为进一步公司的激励机制，促使员工勤勉尽责地为公司的长期发展服务，公司于2020年先后设立了上海益喜、上海益穆共2个境内员工持股平台以及1个境外员工持股平台 YAOLIN WANG LLC。此外，公司的《2022年限制性股票激励计划》实施进展顺利。

表4：公司《2022年限制性股票激励计划》方案及实施进展情况（截至2023年度报告期末）

标的股票数量（万股）		标的股票数量占比（%）		激励对象人数（人）		激励对象人数占比（%）		授予标的股票价格（元）	
553.4115		0.96		73		30.67		4.35	
年初已授予股权激励数量	报告期新授予股权激励数量	报告期内可归属/行权/解锁数量	报告期内已归属/行权/解锁数量	授予价格/行权价格	期末已获授予股权激励数量	期末已获归属/行权/解锁股份数量			
0	468.0586	0	0	4.35	468.0586	0			

资料来源：公司公告，长城国瑞证券研究所

截至2024H1，公司共有1家境内子公司北京益发，2家境外子公司新美国益方和美国益方。其中，北京益发从事科技推广和应用服务业，新美国益方从事投资业务，美国益方从事生物工程药物的研发、自有研发成果的转让，并提供相关技术咨询业务。

表5：公司控股子公司情况（截至2024H1）

子公司名称	主要经营地及注册地	业务性质	持股比例（%）		成立时间	取得方式
			直接	间接		
北京益发	北京	科技推广和应用服务业	100%	-	2020年8月	设立
InventisBio US LLC (新美国益方)	美国	投资	100%	-	2020年5月	设立
InventisBio LLC (美国益方)	美国	生物工程药物的研发, 自有研发成果的转让, 并提供相关技术咨询业务	-	100% ⁽¹⁾	2018年10月	同一控制合并

资料来源：公司公告，公司招股书，长城国瑞证券研究所

说明：(1) InventisBio US LLC 持股100%。

3. 技术授权和技术合作贡献公司营收，研发支出保持较高水平

3.1 公司营收来源为技术授权和技术合作收入

公司目前尚未组建商业化团队，亦未产生药品自主销售收入，仅通过技术授权和技术合作贡献营收（包括就贝福替尼与贝达药业的合作、就格索雷赛与正大天晴的合作）。2019年，公司实现营收5,530万元，包括贝达药业应承担的公司已支付的II期临床费用530万元、技术入门费2,500万元及研发里程碑款项2,500万元。2023年及2024H1公司分别实现营收18,552.69万元、1,487.32万元，为当期确认的技术授权和技术合作收入。随着公司更多产品进入商业化阶段，公司计划在中国境内筹建自主销售团队，亦考虑寻求市场推广服务合作方协助产品自主销售，未来有望通过药品自主销售收入贡献营收。

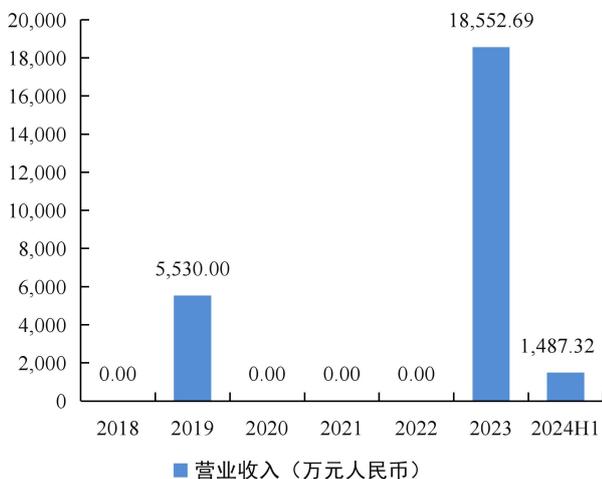


表 6：公司技术授权和技术合作

合作方	合作产品	起始时间	合作协议财务条款的主要内容
贝达药业	贝福替尼 D-0316 (EGFR-TKI)	2018 年 12 月	<p>公司与贝达药业就 D-0316 在合作区域内（包括中国内地和香港、台湾地区）的研发和商业化达成合作，公司与贝达药业在合作区域内共同拥有 D-0316 的相关中国专利及专利申请权，贝达药业在合作区域内针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 D-0316 及产品。</p> <p>贝达药业将向公司支付首付款以及后续研发里程碑款项合计 2.3 亿元，以及产品上市后的销售里程碑款项及约定比率的销售提成费，直至公司与贝达药业在合作区域内的最后一个 D-0316 产品的相关化合物有效专利有效请求到期为止。</p> <p>其中：(1)临床 I 期结束前的费用由公司承担，临床 I 期扩展产生的费用（应不超过 86 万元）由贝达药业承担。公司已支付的临床 II 期费用（530 万元）由贝达药业以技术转让费形式支付给公司。(2)贝达药业将在合作协议生效后向公司支付技术入门费，并根据项目研发的进展情况，在重大节点安排研发里程碑付款，上述款项合计 23,000 万元。(3)当 D-0316 产品上市后，该产品年净销售额首次超过协议约定的特定金额标准时，贝达药业分别向公司支付一定数额的销售里程碑款项，上述款项合计 25,000 万元。</p>
正大天晴	格索雷赛 D-1553 (KRAS ^{G12C1})	2023 年 8 月	<p>公司与正大天晴达成许可与合作协议，授权正大天晴在协议期限内在中国大陆地区对公司自主研发的 KRAS^{G12C1} D-1553 产品进行独占性的开发、注册、生产和商业化。</p> <p>正大天晴将向公司支付最高不超过人民币 5.5 亿元的首付款及里程碑款；并按年净销售额向公司分层支付特许权使用费。</p> <p>其中：首付款及研发里程碑款最高不超过人民币 2.6 亿元，在达到协议约定的销售里程碑事件后，正大天晴将向公司支付最高不超过人民币 2.9 亿元的销售里程碑款项。</p>

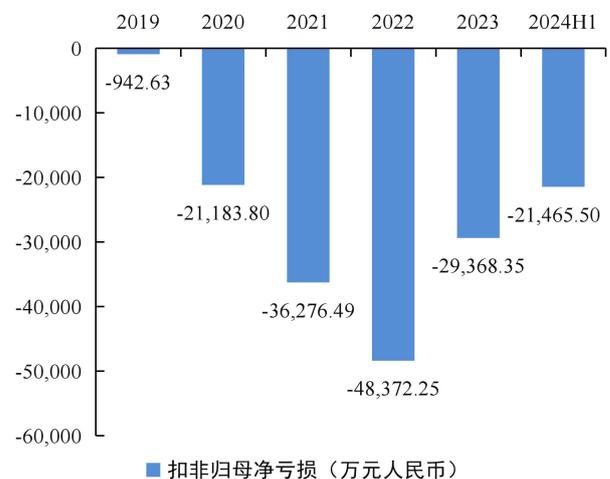
资料来源：公司公告，公司招股书，长城国瑞证券研究所

图 3：公司营业收入



资料来源：公司公告，Wind，长城国瑞证券研究所

图 4：公司扣非归母净利润



资料来源：公司公告，Wind，长城国瑞证券研究所

由于公司尚未组建销售团队并开展商业化生产销售，技术授权和合作业务产生的收入尚不能覆盖高额研发支出，因此公司目前尚未实现盈利，未来一段时间可能仍持续处于亏损状态，该情形符合中早期阶段的创新药企业的行业特征。截至 2024H1，公司尚未实现盈利，2023 年及 2024H1 公司扣非归母净亏损分别为 29,368.35 万元、21,465.5 万元。除了已授权给贝达药业的上市药品贝福替尼和授权给正大天晴的上市药品格索雷赛以外，公司其他产品均处于临床研

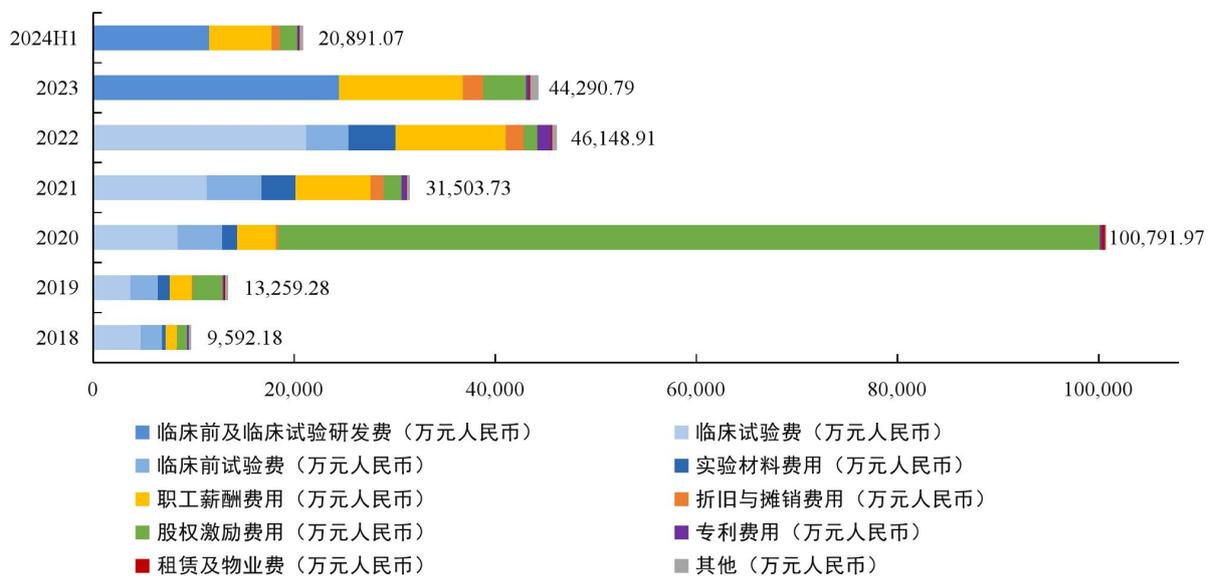
发阶段。根据公司战略，公司未来仍将维持较大规模的研发投入用于在研产品进行临床前研究、全球范围内的临床试验以及新药上市前准备等工作，且公司新药上市申请等注册工作、上市后的市场推广等方面亦将带来高额费用，其可能导致未来一段时间内公司仍存在累计未弥补亏损并将持续处于亏损状态。

3.2 在手货币资金充足

公司的研发投入保持在较高水平。公司主要产品均处于研发阶段，尚未形成销售收入，研发投入占营业收入比例不具有参考性。截至 2024H1，公司在 D-0120 (URAT1i)、D-0502 (SERD)、D-1553 (KRAS^{G12C}) 和 D-2570 (TYK2i) 四个核心产品累计投入 18.12 亿元，预计总投资规模（截至 2024H1 报告期末的累计投入+未来三年预计可能发生的研发费用）为 42.8 亿元；此外公司亦正在同步开展多项临床前探索性研究，在研项目资金需求较大。

公司**在手货币资金、现金及现金等价物充足，为持续大规模的研发投入和发展运营提供了坚实的保障与支持**。公司作为创新药企，持续为药物开发投入大规模的研发资金，2023 年及 2024H1 年公司研发投入分别为 44,290.79、20,891.07 万元，均为费用化研发支出。截至 2024H1 报告期末，公司**在手货币资金**为 163,780.73 万元，**现金及现金等价物**期末余额为 88,155.90 万元。

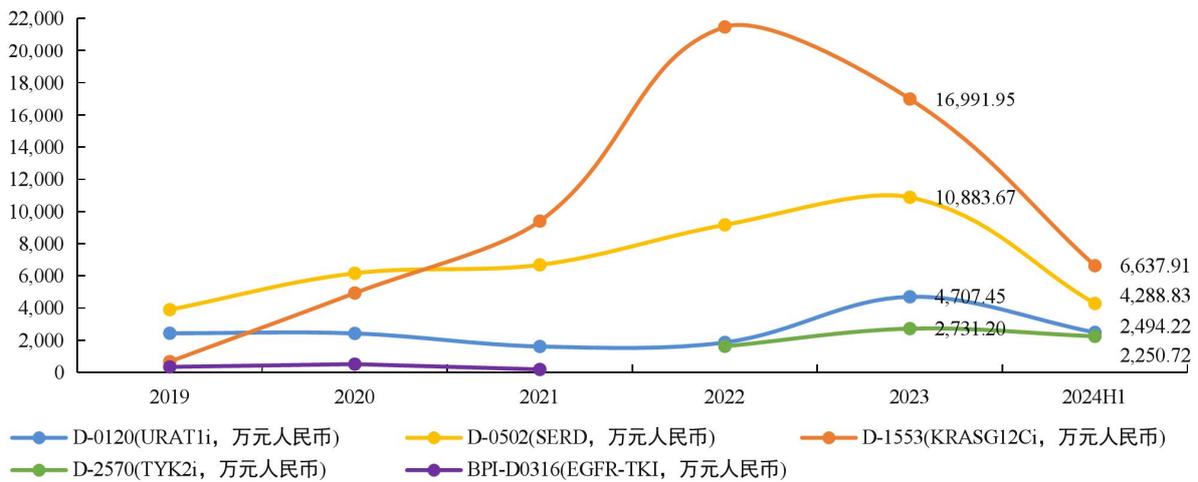
图 5：2018-2024H1 公司研发费用（按费用性质拆分）



资料来源：公司公告，公司招股书，Wind，长城国瑞证券研究所

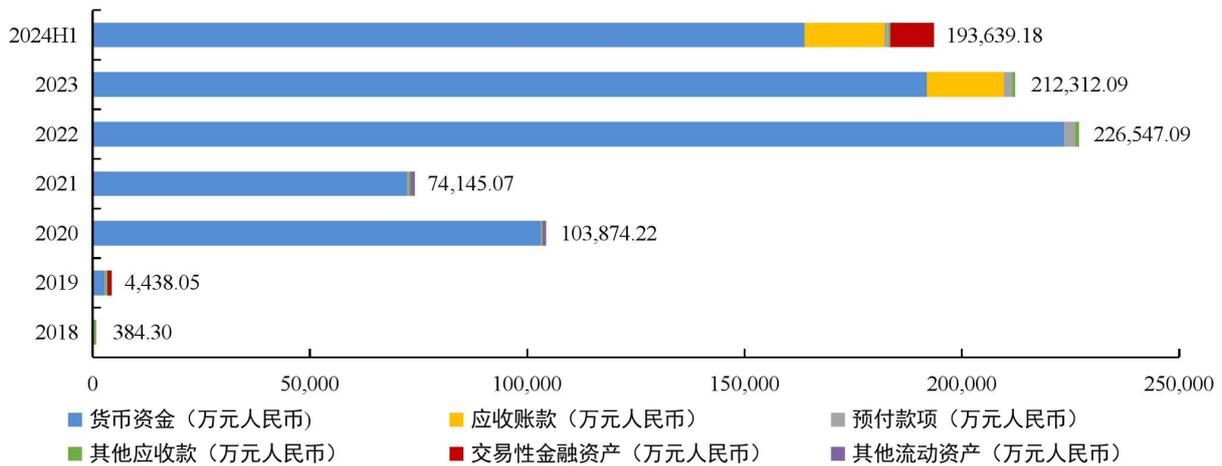


图 6：2019-2024H1 公司主要研发项目的研发费用（报告期内投入金额）



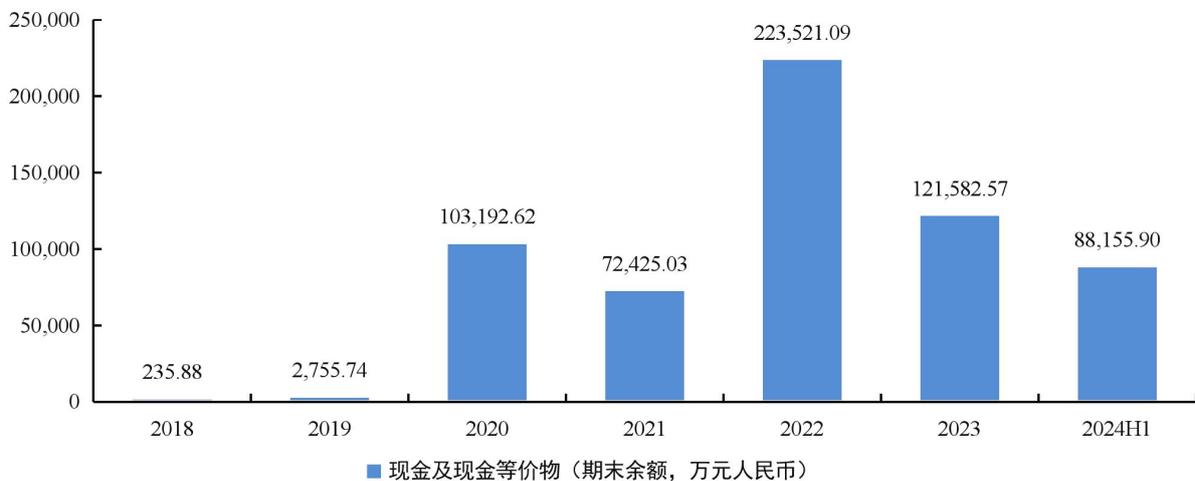
资料来源：公司公告，公司招股书，Wind，长城国瑞证券研究所

图 7：2018-2024H1 公司流动资产拆分



资料来源：公司公告，公司招股说明书，Wind，长城国瑞证券研究所

图 8：2018-2024H1 公司现金及现金等价物（期末余额）



资料来源：公司公告，公司招股书，Wind，长城国瑞证券研究所

二、KRAS^{G12C} 靶点临床需求迫切，格索雷赛为国内第二款获批上市药物

1. 格索雷赛——突破性治疗药物，二线治疗 NSCLC 获批上市

格索雷赛（Garsorasib /D-1553）是公司自主研发的一款口服小分子 KRAS^{G12C}i，其分子中的丙烯酰胺弹头以最低能量构象与 KRAS 蛋白的 C12 位点共价结合，从而占据 KRAS 蛋白结构中的开关 II 口袋，将 KRAS 蛋白锁定在与二磷酸鸟苷（GDP）结合的非活性构象状态，阻断下游致癌信号通路。目前，格索雷赛正在全球多个国家及地区开展国际多中心临床试验，用于治疗携带 KRAS^{G12C} 突变的非小细胞肺癌（NSCLC）、结直肠癌（CRC）和胰腺癌（PC）等。在国内，格索雷赛已获得 CDE 突破性治疗药物的认定，单药治疗既往经一线系统治疗后疾病进展或不可耐受的 KRAS^{G12C} 突变的 NSCLC 已于 2024 年 11 月 11 日获 NMPA 批准上市。商业化权益方面，公司于 2023 年 8 月授予正大天晴在协议期限内对 D-1553 在中国大陆地区开发、注册、生产和商业化的独家许可权。

表 7：D-1553（格索雷赛）相关里程碑事件

时间	事件
2022 年 6 月	D-1553 获得 CDE 突破性治疗药物的认定。
2023 年 8 月	公司授予正大天晴在协议期限内对 D-1553 在中国大陆地区开发、注册、生产和商业化的独家许可权。
2023 年 12 月	D-1553 单药治疗既往经一线系统治疗后疾病进展或不可耐受的 KRAS ^{G12C} 突变的非小细胞肺癌（NSCLC）的 NDA 获 CDE 受理。
2024 年 1 月	D-1553 获优先审批资格。
2024 年 6 月	D-1553 两个新适应症被纳入突破性治疗药物程序：①用于治疗经一线治疗失败的伴 KRAS ^{G12C} 突变局部晚期或转移性胰腺导管腺癌；②联合西妥昔单抗注射液用于经二线标准治疗（包括奥沙利铂、伊立替康、5-氟尿嘧啶和抗 VEGF 单抗）失败的、KRAS ^{G12C} 突变阳性的、手术无法切除的局部晚期或转移性结直肠癌。
2024 年 11 月	格索雷塞片（商品名称：安方宁）获得国家药品监督管理局批准上市，该药适用于治疗至少接受过一种系统性治疗的鼠类肉瘤病毒癌基因（KRAS）G12C 突变型的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。

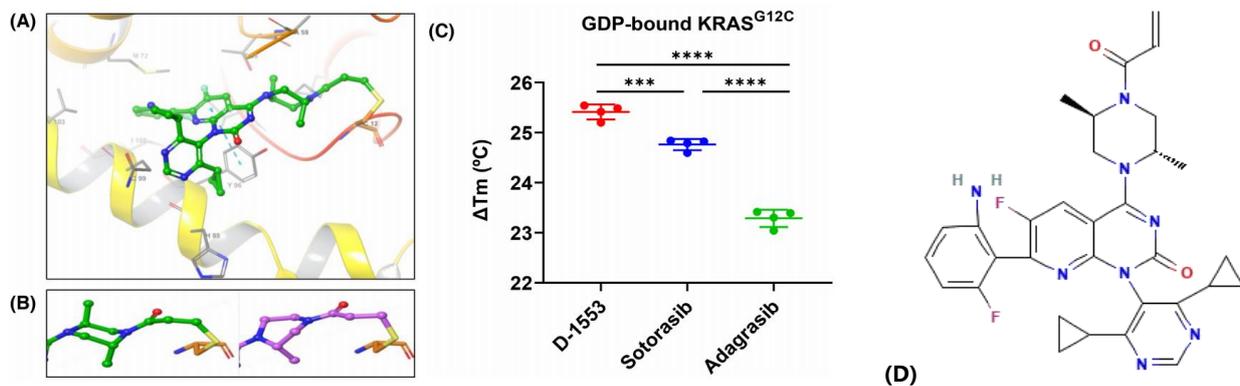
资料来源：公司官网，公司公告，公开资料整理，长城国瑞证券研究所

2. D-1553 分子设计优化哌嗪环结构，提升抗肿瘤活性与药物效能

D-1553 分子中的二甲基取代哌嗪环使其与 KRAS 蛋白的结合构象发生变化，从而使 D-1553 分子更加有效。D-1553 分子中的间苯二胺环中（C4 位、C6 位）存在两个对称取代的环丙基，其中一个环丙基结合在 H95/Y96/Q99 口袋中，而另一个环丙基则指向开关 II 环并占据更多疏水口袋。D-1553 分子中的氟代苯胺基团占据了由 Val9、Met72、Tyr96、Ile100 和 Val103 形成的疏水袋。哌嗪环上的两个甲基不仅帮助 D-1553 采用低能的椅式构象，还通过与 G12C 蛋白骨架相互作用增强结合亲和力。哌嗪环的 C5 位甲基与 KRAS 蛋白的 C12 和 Y96 接触，而 C2 位甲基则填充了一个内部口袋，与 T58 和 A59 形成额外的接触。与首款获批上市的 KRAS^{G12C}i Sotorasib 的 X 射线结构相比，Sotorasib 的单甲基取代哌嗪环显示出有利的扭船构象，而 D-1553 的二甲

基取代哌嗪环则采用了低能的椅式构象，两个甲基处于相反的轴向构型。D-1553 已在临床前研究中显示出优异的广谱抗 KRAS^{G12C} 突变肿瘤作用，且与靶向治疗及化疗药物等联用能够更有效地抑制肿瘤生长，口服生物利用度高、血浆蛋白结合率低；D-1553 的亲脂性远低于其他 KRAS^{G12C}i（可提高血浆中的游离药物浓度，有利于中枢神经系统穿透）。

图 9：D-1553 的结构和体外（in vitro）结合



资料来源：CancerScience, PubChem, 长城国瑞证券研究所

说明：(A)D-1553 与 GDP-KRAS^{G12C} 结合的共晶结构；(B)D-1553 的二甲基取代哌嗪环呈椅式构象（绿色），AMG510 (Sotorasib) 的单甲基取代哌嗪环呈现扭船构象（紫色）；(C)热漂移试验（Thermal Shift Assay）中 GDP-KRAS^{G12C} 结合 D-1553、Sotorasib 和 Adagrasib 的热熔解温度变化（ ΔT_m ），D-1553 的 ΔT_m 较高，表明其结合能力更强；(D)D-1553 的 2D 化学结构

3. 疗效及安全性良好，胰腺癌早期临床数据亮眼

格索雷赛单药及联用 FAKi 用于一线治疗 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 临床试验结果显示疗效显著且安全性良好。2024 年 4 月，格索雷赛单药用于既往接受过铂类化疗和抗 PD-(L)1 治疗的 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 患者中的 II 期单臂注册性临床研究（NCT05383898）结果入选 2024 年 AACR 会议壁报，并于 2024 年 6 月在国际著名期刊《柳叶刀·呼吸病学》全文在线发表。截至 2024 年 5 月 17 日的最新研究数据显示，共有 123 例患者入组并接受了 600mg 每日两次（BID）格索雷塞 (D-1553) 的治疗，中位随访时间为 12.29 个月，受试者的客观缓解率 (ORR) 为 52.0%，疾病控制率 (DCR) 为 88.6%，中位无进展生存期 (PFS) 为 9.1 个月，中位总生存期 (OS) 为 14.1 个月。此外，2024 年 6 月，格索雷赛联合应世生物的 FAKi IN10018 (Ifebemtinib) 一线治疗 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 患者的 Ib/II 期研究 (NCT05379946) 结果入选 2024 年 ASCO 会议壁报。研究结果显示，在 31 名可评估的患者中，该联合疗法显示出良好的抗肿瘤作用 (ORR 高达 90.3%，DCR=96.8%，DOR、PFS 和 OS 尚未成熟，安全性可控（联用的整体安全性与各单药治疗一致，大多数 TRAEs 为 1 级或 2 级）。

格索雷赛单药对比多西他赛用于二线治疗 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 开展 III 期双盲 RCT，改进临床试验设计以减少系统性偏差。一项评估格索雷赛对比多西他赛治疗既往标准治疗失败

的 KRAS^{G12C} 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 的 III 期临床研究 (NCT06300177) 正在招募中, 目前已完成首例受试者入组。此前, Sotorasib 的一项开放标签、随机、多中心的 III 期临床研究 CodeBreak 200 经 FDA 讨论审查认为其临床试验设计和实施过程中存在系统性偏倚问题, PFS 结果无法被可靠地解释。本试验则设计为一项随机、双盲、对照试验, 对患者退出和交叉进行更严格的管理, 并由 IRC 进行盲法影像审查, 以最大限度地减少系统性偏差, 从而能够可靠地解释关键终点的结果。

格索雷赛用于治疗 CRC、PC 的临床试验展现疗效潜力, 有望成为该治疗领域未满足临床需求的新选择。2023 年 10 月, 格索雷赛联合西妥昔单抗治疗既往接受过治疗的 KRAS^{G12C} 突变 CRC 患者的 II 期临床试验 (NCT04585035) 数据入选 2023 年 ESMO 口头报告, 该研究结果显示, ORR=45.0%, mPFS=7.6 月。此外, 格索雷赛单药用于 KRAS^{G12C} 突变的晚期胰腺癌患者中的早期临床数据入选 2023 年 ESMO 会议壁报, 研究结果表明该疗法展现出良好的耐受性和临床活性, ORR=50.0%, DCR=80.0%, mPFS 长达 8.54 月。

表 8: D-1553 (格索雷赛) 的重要临床试验及其主要结果

临床试验		适应症	干预	疗效				安全性	
				mPFS*	ORR	DCR	mDOR*	TRAEs	≥G3 TRAEs
II	NCT05383898	≥2L NSCLC	格索雷赛 600mgBID	9.1	52.0%	88.6%	12.78	95.1%	49.6%
Ib/II	NCT05379946	1L NSCLC	格索雷赛 600mgBID + Ifebemtinib 100mgQD	NR	90.3%	96.8	NR	-	-
I/II	NCT04585035	≥2L CRC	格索雷赛 600mgBID +西妥昔单抗 标准剂量	7.6	45.0%	95.0%	8.6	85.0%	2.5%
		末线 胰腺癌	格索雷赛 600mgBID	8.54	50.0%	80.0%	-	70.0%	20.0%
III	NCT06300177	≥2L NSCLC	格索雷赛 vs. 多西他赛	招募中, 已完成首例患者入组					

资料来源: 文献研究, 公开资料整理, 长城国瑞证券研究所

说明: mPFS 和 mDOR 单位为“月”; “NR” = “未达到”; “-” 表明未报告该项数据; 表中各临床试验均未达到 mOS。

4. 现有 KRAS^{G12C} 临床获益有限, 亟需有效疗法满足持续增长的临床需求

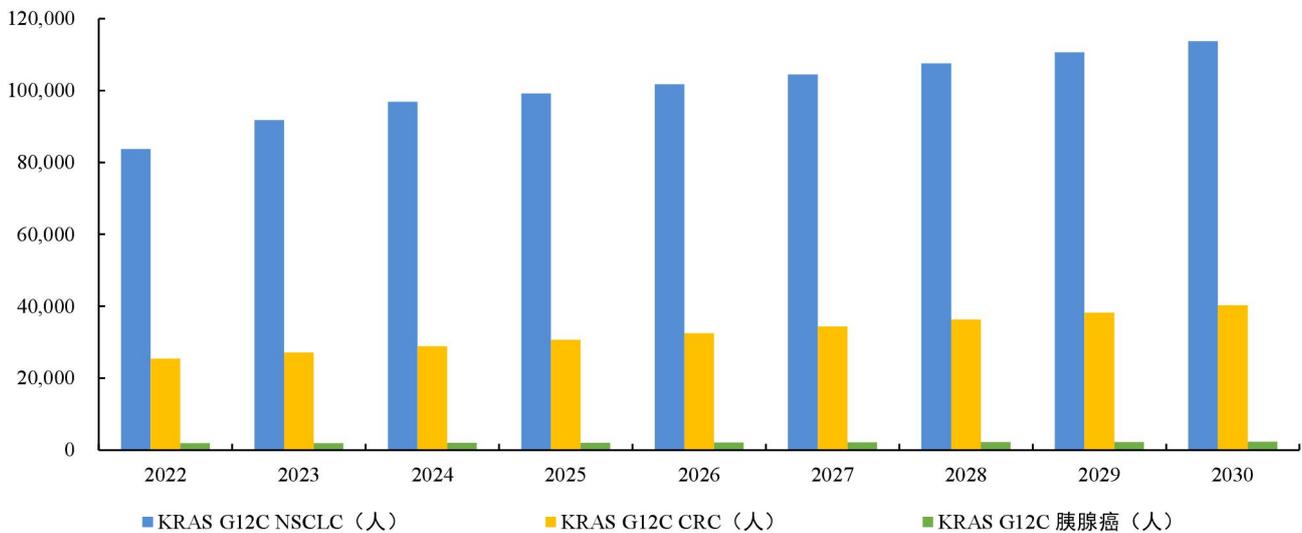
4.1 我国携带 KRAS^{G12C} 突变的癌症患者数量持续增长, 以 NSCLC 为主

KRAS 突变广泛存在于 NSCLC、CRC、胰腺癌、胆管癌等诸多大癌种中, 最常见的 KRAS 突变发生在甘氨酸残基 12 (G12) 上, G13 次之; 而最常见的 G12 突变结果是 G12C (甘氨酸突变为半胱氨酸)、G12V 或 G12D。对于中国 NSCLC/CRC/胰腺癌患者而言, KRAS^{G12C} 的突变率分别约为(2.8%-3.6%)/(1.7%-2.5%)/(1.5%-2.4%), G12C 是中国 NSCLC 患者最常见的 KRAS 突变, 而在中国 CRC 和胰腺癌患者中最常见的则是 G12D。根据文献报道数据, 对 2022-2030 年中国携带 KRAS^{G12C} 突变的 NSCLC、CRC 和胰腺癌的晚期患者数量进行测算, 2022 年分别为 3.66/2.55/0.19 万人, 预计将在 2030 年分别达到 4.97/4.03/0.24 万人, CAGR 分别为



3.90%/5.90%/2.88%。

图 10：2022E-2030E 中国携带 KRAS^{G12C} 突变的 NSCLC、CRC 和胰腺癌的晚期患者数量



资料来源：GLOBOCAN，文献研究，长城国瑞证券研究所

4.2 诊疗指南首选 ICI±化疗，靶向疗法临床获益有限

NCCN 和 CSCO 诊疗指南首选化疗±免疫疗法为一线治疗方案，二线及以上治疗推荐靶向治疗方案（Sotorasib 或 Adagrasib），患者亟需更有效的新疗法和靶向治疗药物。NCCN 指南对于携带 KRAS^{G12C} 突变的 IV 期 NSCLC、CRC 和 PC 推荐首选免疫检查点抑制剂（ICIs）±化疗的一线治疗方案，而靶向疗法（Sotorasib 或 Adagrasib）则作为经过一线系统治疗后病情进展的后续选择。CSCO 指南对携带 KRAS^{G12C} 突变的 IV 期 PC 未推荐靶向疗法，其他则与 NCCN 指南推荐的方案大致相同。

KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 在 ICI 治疗中显著获益。NCCN 指南中特别指出，考虑到 KRAS^{G12C} 突变患者更可能在一线治疗中从 ICI±化疗中获益，故在一线治疗中不提供或不推荐靶向疗法。一项 Meta 分析通过评估 3 项一线临床试验 Keynote-042、Keynote-189、IMpower-150 和 3 项二线临床试验 Oak、Poplar、CheckMate-057 指出，对比单纯化疗，KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 患者采取抗 PD-(L)1 治疗（联合或不联合化疗）与延长 OS 和 PFS 显著相关。

KRAS^{G12C} 突变 CRC 在 ICI 治疗和免疫疗法中获益有限。不同于 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 在免疫疗法中的获益，由于在 CRC 患者中 MSI-H/dMMR（对 ICI 和免疫治疗高度敏感）与 KRAS 突变的共存概率较低，而对免疫治疗反应不佳的 MSS/pMMR 则占大多数，因此 CRC 患者在免疫治疗中的获益相对有限。III 期临床试验 Keynote-177 显示，虽然帕博利珠单抗对比化疗具有更长的 PFS 和更好的耐受性，但未能显著提高晚期 MSI-H/dMMR CRC 患者的 OS。

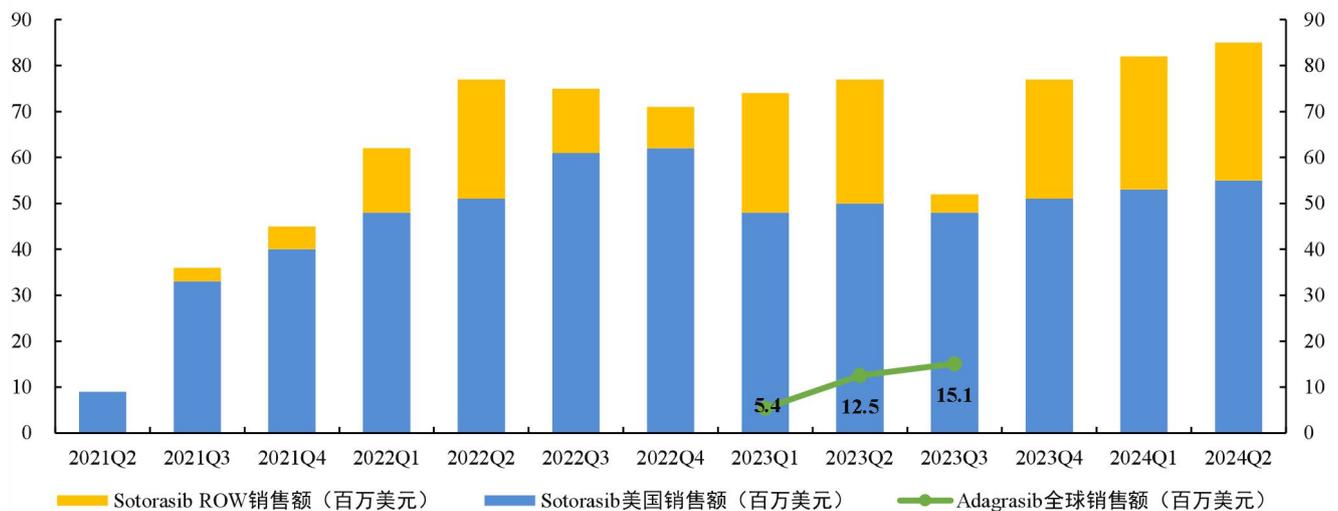
因此，开发中的新型疗法和靶向治疗药物如果能够显示出比目前主流一线治疗方案（ICIs+化疗）更好的 PFS 和 OS 获益，这意味着更广阔的治疗人群和更久的治疗时长，将为其带来立竿见影的商业价值跃迁。

4.3 现有 KRAS^{G12C}i 销售表现未及预期，KRAS^{G12C} 靶点商业化潜力有待释放

作为全球首款 KRAS^{G12C}i，Sotorasib 在其上市前就被寄予厚望，行业和市场普遍认为其能够给患者带来更优治疗选择且有望给安进带来强劲的收入增长，然而 Sotorasib 在后续的商业化表现却未及预期，且 Sotorasib 用于二线治疗携带 KRAS^{G12C} 突变的 NSCLC 遭到 FDA 拒绝完全批准。(1)从销售表现来看，自 2021 年 5 月获美国 FDA 批准上市以来，截止 2024Q2，Sotorasib 的全球累计销售额为 822 百万美元，其中美国地区为 609 百万美元，除美国以外全球其他地区为 213 百万美元，而从分季度销售额数据来看，其销量爬坡表现中规中矩。(2)在监管方面，FDA 在 2023 年 10 月的 ODAC 会议中指出，CodeBreakK200 研究的边际 PFS 获益和无差异的 OS 结果可能难以克服该临床研究设计中潜在的系统性偏倚，进而难以可靠地确定 Sotorasib 相比多西他赛的优效性。同年 12 月，FDA 拒绝完全批准 Sotorasib 用于治疗既往至少接受一次全身治疗的 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 患者，要求安进开展额外的验证性研究。此外，今年 10 月，FDA 宣布将 Sotorasib 联合帕尼单抗二线治疗 KRAS G12C 突变 CRC 的 sDNA 审查时间延长 3 个月。

另一款全球范围内已上市销售的 KRAS^{G12C}i Adagrasib 的销售表现亦不出彩。自 2022 年 12 月获美国 FDA 批准上市以来，2023Q1-Q3 Adagrasib 的销售额（仅在美国获批）分别为 5.4/12.5/15.1 百万美元，在 Mirati 被 BMS 收购后，双方均未再披露 Adagrasib 的销售额数据。

图 11：2021Q3-2024Q2 Sotorasib 分地区销售额（左轴）及 2023Q1-Q3 Adagrasib 全球销售额（右轴）



资料来源：安进公司公告，Mirati 公司公告，BMS 公司公告，长城国瑞证券研究所

说明：2023 年 10 月，BMS 和 Mirati 共同宣布双方已达成最终合并协议，根据协议条款，BMS 以每股 58.00 美元的价格，相当



于 48 亿美元的股权价值收购 Mirati。BMS 未在其定期报告中披露 Adagrasib 自 2023Q4 后的销售数据。

5. 多款在研 KRAS^{G12C}i 角逐竞争，临床开发策略核心为一线或二线治疗 NSCLC

各款 KRAS^{G12C}i 临床开发策略：一线或二线治疗 NSCLC 为核心，机制创新的联合用药策略百家齐放。目前各款 KRAS^{G12C}i 临床开发主要聚焦于一线或二线治疗 NSCLC，亦拓展布局 CRC、胰腺癌等实体瘤适应症。而面对竞争激烈的 KRAS^{G12C} 靶点，各款 KRAS^{G12C}i 在药物疗效、安全性及耐药性等方面进行差异化竞争的基础上，积极探索机制创新的联合用药策略，在推动疗效最大化的同时，为患者提供更多个性化的治疗选择。

5.1 KRAS^{G12C} 靶点国内外竞争格局激烈

除了公司的产品 D-1553（格索雷赛）之外，KRAS^{G12C}i 国产前三强的另外两款为：信达生物的氟泽雷塞、加科思的格来雷赛，开发进度较前的适应症均为二线治疗 NSCLC。(1) 氟泽雷塞（商品名：达伯特®）为国内首款获批上市的 KRAS^{G12C}i，用于二线治疗 NSCLC，特色开发策略为联合信迪利单抗/西妥昔单抗。2021 年 9 月，信达生物就氟泽雷塞与劲方医药达成授权合作。2024 年 8 月，氟泽雷塞用于至少接受过一种系统性治疗的 KRAS^{G12C} 突变晚期 NSCLC 已获 NMPA 附条件批准上市，成为国内首款、全球第三款上市的 KRAS^{G12C}i。(2) 格来雷赛二线治疗 NSCLC 已递交 NDA 获优先审批，特色开发策略为联合 SHP2i JAB-3312。格来雷赛单药用于二线治疗 KRAS^{G12C} 突变 NSCLC 的 NDA 已于 2024 年 5 月获 CDE 优先审评；2024 年 8 月，加科思宣布与艾力斯就格来雷赛达成合作。此前，格来雷赛的胰腺癌适应症曾获美国 FDA 孤儿药认定，并获 CDE 突破性治疗药物认定。

除已获批上市的 Sotorasib 和 Adagrasib 之外，国外在研且进度靠前的 KRAS^{G12C}i 还包括罗氏的 Divarasib、MSD 的 MK-1084、礼来的 Olomorasib、诺华的 Opnurasib 等。其中，Divarasib 启动了 KRAS^{G12C}i 首个头对头 III 期临床，Divarasib QD 对比 Sotorasib 或 Adagrasib 二线治疗 NSCLC，被多方寄予厚望。Olomorasib 和 MK-1084 的开发策略则选择了联合帕博利珠单抗治疗 NSCLC 的组合。Opnurasib 进度靠前，已启动对比化疗二线治疗 NSCLC 的 III 期注册性临床。

表 9：已上市及在研 KRAS^{G12C} 的 NSCLC 和 CRC 适应症的主要临床结果及尚未公布结果的重要临床试验

适应症 1：NSCLC（非小细胞肺癌）

通用名 (企业)	临床试验		线	干预	疗效					安全性	
					mPFS*	mOS*	ORR	DCR	mDOR*	TRAEs	≥G3 TRAEs
Sotorasib (安进)	III	CodeBreak 200	2L+	Sotorasib	5.62	10.6	28.1%	82.5%	8.6	70.4%	33.1%
				多西他赛	4.47	11.3	13.2%	60.3%	6.8	86.1%	40.4%
	III	CodeBreak 202	1L	Sotorasib vs. 帕博利珠单抗，联合含铂双药化疗，招募中，2023-11 开始招募。							
Adagrasib (BMS)	III	KRYSTAL-12	2L+	Adagrasib	5.49	-	31.9%	-	8.31	94.0%	47.0%
				多西他赛	3.84	-	9.2%	-	5.36	86.4%	45.7%



	II	KRYSTAL-7	1L	Adagrasib+ 帕博利珠单抗	NR	-	63%	84%	NR	94%	65%
	II	KRYSTAL-1	2L+	Adagrasib	6.5	12.6	42.9%	79.5%	8.5	97.4%	44.8%
氟泽雷塞 (信达生物) (劲方医药)	III	NCT05504278	-	氟泽雷塞联合信迪利单抗化疗, 招募中, 2022-09 首例入组, 预计 2027-07 完成。							
	II	KROCUS	1L	氟泽雷塞+ 西妥昔单抗	-	-	80.0%	100%	-	77.8%	18.5%
	II	NCT05005234	2L+	氟泽雷塞	9.7	NR	49.1%	90.5%	NR	-	-
格索雷赛 (益方生物) (正大天晴)	III	NCT06300177	2L+	格索雷赛 vs. 多西他赛, 注册性临床, 招募中, 2024-03 首例入组, 预计 2027-12 完成。							
	II	D1553-102	2L+	格索雷赛	9.1	14.1	52%	88.6%	12.78	95.1%	49.6%
	II	D1553-106	1L	格索雷赛+ Ifebemt看ib	NR	NR	90.3%	96.8%	NR	-	-
格来雷塞 (加科思) (艾力斯)	III	NCT06416410	1L	格来雷塞联合 JAB-3312 vs. 替雷利珠单抗, 联合培美曲塞+卡铂, 注册性临床, 招募中, 2024-07 首例入组, 预计入组人数 400+, 预计 2027-02 完成。							
	II	NCT05276726	2L	格来雷塞	8.2	13.6	47.9%	86.3%	NR	-	-
	II	NCT05288205	1L	格来雷塞+ JAB-3312 (最优剂量组)	12.2	-	64.7%	93.1%	-	-	-
Olomorasib (礼来)	III	SUNRAY-01	1L	Olomorasib 联合帕博利珠单抗, 招募中, 2023-12 开始招募。							
	II	NCT04956640	1L+	Olomorasib+ 帕博利珠单抗	NR	-	63.3%	93.3%	-	-	-
			2L+	Olomorasib	6	-	38.5%	73%	-	62%	5%
Opnurasib (诺华)	III	NCT05132075	2L+	Opnurasib vs. 多西他赛, 注册性临床, 2024-06 招募完成, 预计 2025-11 试验完成。							
	II	KontRASt-01	2L+	Opnurasib	-	-	54.5%	-	-	-	-
Divarasib (罗氏)	III	NCT06497556	2L+	Divarasib vs. Sotorasib vs. Adagrasib, RAS G12C1 领域首次头对头临床试验研究, 注册性临床, 主要终点 PFS, 首次发布于 2024-07。							
	I	NCT04449874	2L+	Divarasib	13.1	-	60.3%	89.7%	14.0	93.3%	18.3%
MK-1084 (默沙东)	III	NCT06345729	1L	MK-1084 vs. 安慰剂, 联合帕博利珠单抗, 招募中, 2024-05 研究开始, 预计主要完成日期 2029-02。							

适应症 2: CRC (结直肠癌)

通用名	临床试验	线	干预	疗效					安全性		
				mPFS*	mOS*	ORR	DCR	mDOR*	TRAEs	≥G3 TRAEs	
Sotorasib	III	CodeBreak 300	2L+	Sotorasib (960mgQD) +帕尼单抗	5.6	(HR= 0.77)	26.4%	71.1%	4.4	94.3%	35.8%
				Sotorasib (240mgQD) +帕尼单抗	3.9	(HR= 0.91)	5.7%	67.9%	-	96.2%	30.2%
				标准疗法	2.2	NR	0%	46.3%	-	82.4%	43.1%
Adagrasib	II	KRYSTAL-1	2L+	Adagrasib+ 西妥昔单抗	6.9	15.9	34.0%	85.1%	5.8	100.0%	27.7%
				Adagrasib	4.1	12.2	21.4%	73.8%	15.2	95.2%	31.0%
氟泽雷塞	III	NCT05497336	-	氟泽雷塞联合西妥昔单抗 vs. 化疗, 招募中, 2022-08 首例入组, 预计 2024-09 完成。							
格索雷赛	II	D1553-101	2L+	格索雷赛+ 西妥昔单抗	7.6	NR	45.0%	95.0%	8.6	85.0%	2.5%
格来雷塞	II	NCT05009329	2L+	格来雷塞	6.9	-	33.3%	90.9%	-	-	-



	II	NCT05194995	2L+	格来雷赛+ 西妥昔单抗	NR	-	62.8%	93.0%	NR	-	-
Olomorasib	II	NCT04956640	1L+	Olomorasib	-	-	9.4%	84%	-	62%	5%
Divarasib	I	NCT04449874	2L+	Divarasib	5.6	-	36.4%	85.5%	7.1	96.4%	7.3%
				Divarasib+ 西妥昔单抗	8.1		62.5%	-	6.9	100.0%	44.8%

资料来源：文献研究，公开资料整理，长城国瑞证券研究所

说明：mPFS、mOS 和 mDOR 单位为“月”；“NR” = “未达到”；“-”表明未报告该项数据。红色字体标注为较具优势的临床结果。

5.2 格索雷赛有望作为治疗 KRAS^{G12C} 突变胰腺癌患者的新型治疗选择

KRAS^{G12C} 突变胰腺癌致命且凶险，化疗疗效有限，格索雷赛有望满足迫切的临床需求。

胰腺癌是最致命的癌症之一，预后极差，五年生存率不足 10%。大多数胰腺癌患者在被诊断时即为晚期，主要疗法为基于化疗的治疗方案。一项真实世界研究的数据显示，中国胰腺癌患者接受一线化疗方案的 mPFS 为 4.1 月，其中 FOLFIRINOX、AS、GS/X 方案的 mPFS 略高，但 mPFS 的 95% 置信区间上限未超过 5.2 月。此外，该研究结论显示：(1) 我国晚期胰腺癌患者大约 30% 没有接受治疗或失访；(2) 进行病理诊断和基因检测的患者比例较低；(3) 在真实世界中 PFS 获益远低于临床研究结果。格索雷赛用于末线治疗 KRAS^{G12C} 突变的晚期胰腺癌患者中的早期临床研究结果表明，该疗法展现出良好的耐受性和临床活性，ORR=50.0%，DCR=80.0%，mPFS 长达 8.54 月，差异化优势显著，有望成为胰腺癌患者的新型治疗选择。

表 10：已上市及在研 KRAS^{G12C} 的胰腺癌适应症的主要临床结果及尚未公布结果的重要临床试验

通用名 (企业)	临床试验		线	干预	疗效					安全性	
					mPFS*	mOS*	ORR	DCR	mDOR*	TRAEs	≥G3 TRAEs
Sotorasib	II	CodeBreak 100	2L+	单药 干预	3.98	6.9	21.1%	84.2%	-	42.1%	15.8%
格索雷赛	II	D1553-101	末线		8.54	-	50.0%	80.0%	-	70.0%	20.0%
格来雷塞	II	NCT06008288	≤3L		注册性临床，招募中，2023-10-27 首例入组，预计 2025-11-01 完成						
	II	NCT05009329	2L+		5.6	10.7	41.9%	93.5%	-	-	

资料来源：文献研究，公开资料整理，长城国瑞证券研究所

说明：mPFS、mOS 和 mDOR 单位为“月”；“NR” = “未达到”；“-”表明未报告该项数据。

表 11：中国胰腺癌患者一线化疗方案的中位生存期（mPFS）

一线化疗方案	接受该方案的人数	接受该方案的人数占比 (%)	mPFS (月)	mPFS 95% 置信区间 (月)	
AG	463	18.1	4.3	3.9	4.7
FOLFIRINOX	306	11.9	4.6	4	5.2
AS	228	8.9	4.7	4.2	5.2
GS/X	600	23.4	4.7	4.3	5.1
GEMOX/GP	195	7.6	3	2.2	3.8
GEM	193	7.5	2.8	2.1	3.6
S-1	212	8.3	3	2.6	3.5
其他	365	14.3	3.2	2.7	3.7
合计	2562	100	4.1	3.9	4.3

资料来源：文献研究，长城国瑞证券研究所

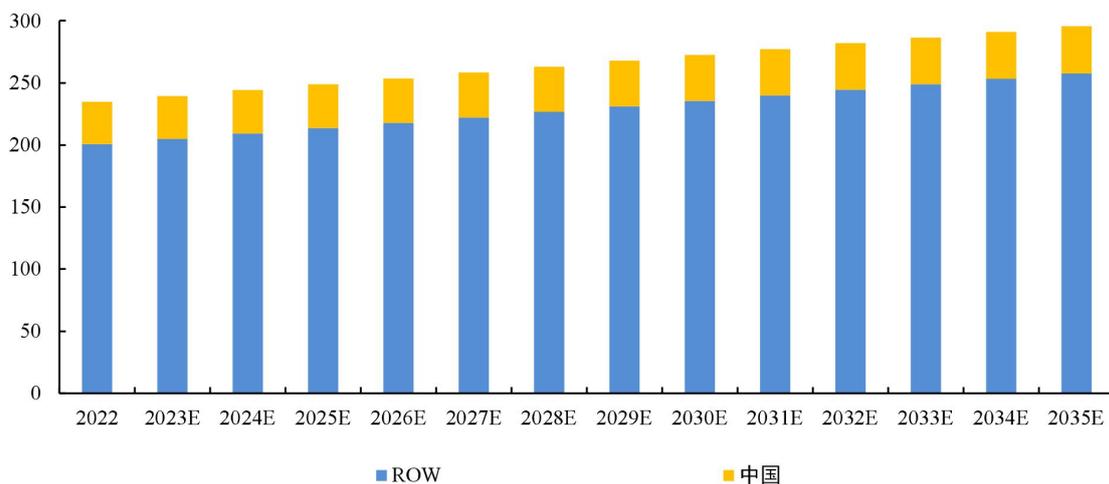
三、国内唯一进入临床三期的口服 SERD，市场可期

1. 全球乳腺癌患者规模庞大，以 HR+患者为主

乳腺癌是在乳房细胞中形成的癌症，作为女性最常见的癌症，其发病率随着年龄的增长而上升，好发于年龄在 50 岁左右的女性。乳腺癌从乳腺组织发展而来，可能表现为乳房肿块、乳房形状改变、皮肤凹陷、乳头溢液、乳头方向偏斜或皮肤出现红色或鳞屑斑块。

截至 2023 年，乳腺癌已成为全球最常见的癌症之一。全球的乳腺癌新发病例数由 2017 年的 204.5 万增加至 2023 年的 239.48 万，并预计于 2033 年达到 286.58 万。中国的乳腺癌新发病例数由 2017 年的 31.52 万增加至 2023 年的 34.55 万，并预计于 2033 年达到 37.69 万。

图 12：2022 至 2035 年全球及中国乳腺癌新发病例数量（万人）



资料来源：宜明昂科港股招股说明书，长城国瑞证券研究所

目前，临床上根据免疫组织化学检测的雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）、人类表皮生长因子受体 2（HER-2），增殖细胞核抗原 Ki-67 这四个指标的表达程度来划分乳腺癌的分子分型。乳腺癌被分为四个亚型：Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型和三阴型。

表 12：乳腺癌的分子分型

亚型	HER-2	ER	PR	Ki-67	分型占比
HER-2 阳性 (HR 阴性)	+	-	-	任何	10%-15%
HER-2 阳性 (HR 阳性)	+	+	任何	任何	
Luminal A 型	-	+	+ 且高表达	<14%	40%
Luminal B 型	-	+	低表达或 -	高表达	20%
三阴型	-	-	-	任何	15%-20%

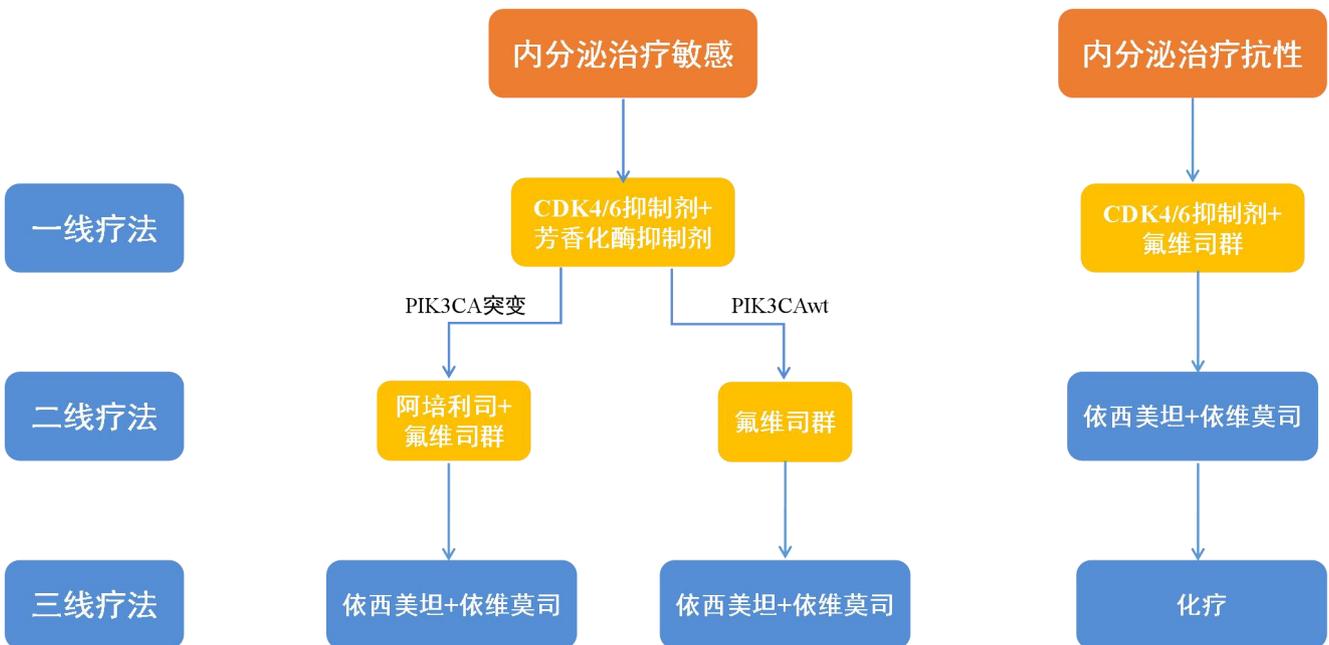
资料来源：《2024CSCO 乳腺癌诊疗指南》、《Routine molecular applications and recent advances in breast cancer diagnostics》,长城国瑞证券研究所

激素受体阳性（HR+）乳腺癌是指雌激素和孕激素受体呈阳性而HER-2呈阴性的肿瘤，该亚型占乳腺癌患者的比例在60%。全球HR+/HER-2-乳腺癌新发病例数由2017年的126.79万增加至2023年的148.48万，并预计于2033年达到177.68万。中国HR+/HER-2-乳腺癌新发病例数由2017年的18.91万增加至2023年的20.73万，预计2033年将达到22.61万。

2. 内分泌治疗为HR+患者的治疗基石，氟维司群可解决部分耐药问题

根据HR+/HER-2-乳腺癌的治疗指南，可切除乳腺癌的抗肿瘤治疗方案为手术加术后辅助治疗（5年的化疗或内分泌治疗为主），还可根据患者情况使用术前辅助治疗，通常以化疗、内分泌治疗（可联合CDK4/6抑制剂）为主。一旦疾病发展成为局部晚期或转移性乳腺癌，推荐的一线疗法是内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂。

图 13:我国 HR+/HER-2-乳腺癌治疗指南



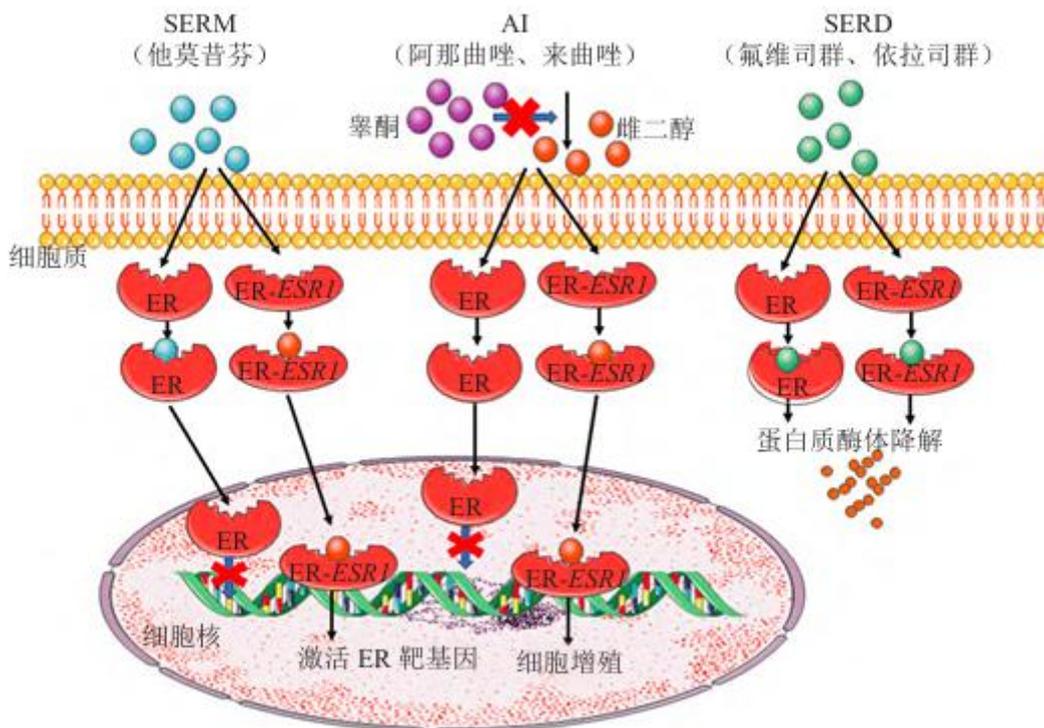
资料来源：CSCO, JCO Oncology Practice, 长城国瑞证券研究所

对于HR+/HER-2-乳腺癌患者，治疗药物经历了从化疗到传统内分泌治疗再到CDK4/6抑制剂（阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利等）的过程。其中，传统内分泌治疗药物包括选择性ER调节剂（SERM，他莫昔芬）、芳香化酶抑制剂（AI，包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）和选择性ER降解剂（SERD）（氟维司群）；CDK4/6作为一种新型靶向治疗药物，与传统内分泌疗法相比，其联合内分泌疗法可显著延长乳腺癌患者的无进展生存期，且耐受良好。

内分泌治疗是HR+/HER-2-乳腺癌治疗的基石，但部分患者会因内分泌治疗耐药出现肿瘤复发、进展。耐药通常由多种机制驱动，ER α 编码基因ESR1突变是常见的原因之一。晚期乳

腺癌患者 AI 治疗后，约 20%~40%患者出现 ESR1 突变，其发生率因转移灶位置而异。ESR1 突变多位于配体结合结构域，最常见的突变类型是 D538G 和 Y537S。ESR1 配体结合域突变后，无需雌激素也可激活 ER 及其信号通路。在临床研究中氟维司群对 ESR1 野生型及突变型晚期乳腺癌患者具有相同的疗效，可一定程度解决 ESR1 突变引起的耐药问题。然而氟维司群药代动力学特性差，生物利用度低，只能肌肉给药，达稳态浓度时间长，靶点暴露量低等，限制了其临床应用。因此，改善 SERD 药动力学性质，提高其药效学性能成为一些药企的研发方向。

图 14:乳腺癌内分泌治疗药物的作用机制



资料来源：《选择性雌激素受体降解剂研究进展》，长城国瑞证券研究所

3. 口服 SERD 竞争格局较好，D-0502 为国内唯一进入临床三期的 SERD

从当前的研究现状看，研究人员主要从两个方面改善氟维司群存在的问题。一方面探索药动学性质更好的 SERD，例如可口服的 elacestrant、camizestrant、giredestrant 等药物；另一方面探索降解 ER 的新技术，如蛋白水解靶向嵌合体（PROTAC）、分子胶降解（MGD）等，均取得了许多新进展。

Elacestrant 是全球第一款也是目前唯一一款获批的口服 SERD 抑制剂，于 2023 年 1 月被美国 FDA 批准上市，但因其临床三期试验结果只在具有 ESR1 突变的患者中做出了统计学意义的阳性结果，只能用于 HR+/HER2-且具有 ESR1 突变的晚期乳腺癌患者。在药物有效性和安全性两方面均还有较大的提升空间。



其他在研项目中，药物有效性方面，目前 SERD 口服单药治疗的 mPFS 普遍在 7-8 个月的水平，联合 CDK4/6 抑制剂可有效提高患者的无进展生存期。药企临床三期试验设计大致分为两类：一类是单药直接和氟维司群做头对头比较；另一类是做不同的联合疗法，包括和内分泌治疗做对照或联合 CDK4/6 和 AI+CDK4/6 作对照、联合 CDK4/6 和依维莫司联合内分泌治疗作对照等。

表 13：上市和在研进度较快的 SERD 情况

在研药物	研发企业	临床试验及其分期		试验方案	人数	mPFS (月)
taragarestrant (D-0502)	益方生物	I	NCT03471663	单药(400mg)或者与哌柏西利联用的计量探索	200	7.4(氟维司群 CONFIRM 研究相似的受试者, 60 例); 10.1 (ESR1)
		III	CTR20220511	<ul style="list-style-type: none"> 单药 (50 或 100mg) 氟维司群 	640	进行中 2022-2-24 首次公示
Elacestrant(已上市)	Menarini	III	EMERALD	<ul style="list-style-type: none"> elacestrant (400mg) 标准疗法 	477	2.8(ESR1 3.8)vs1.9
Imlunestrant	礼来	Ia/b	EMBER	<ul style="list-style-type: none"> Imlunestrant imlunestrant+阿贝西利 imlunestrant+阿贝西利+AI 	51/4 2/23	7.2vs 19.2 vs NA
		III	EMBER-3	<ul style="list-style-type: none"> imlunestrant AI imlunestrant+阿贝西利 	866	进行中 2024-3-05 不再招募
		III	EMBER-4	<ul style="list-style-type: none"> imlunestrant 内分泌治疗 (AI 或 TAM) 	6000	进行中 2022-8-24 首次公示
camizestrant (AZD9833)	阿斯利康	I	SERENA-1	多剂量探索试验 (25\75\150\300\450)	108	5.4(ALL)/ 7.3(75mg)
		II	SERENA-2	<ul style="list-style-type: none"> 75 mg 150mg 氟维司群 	240	7.2vs7.7vs3.7(ESR1: 6.3/9.2/2.2)
		III	SERENA-6	<ul style="list-style-type: none"> Camizestrant+CDK4/6 抑制剂 AI+CDK4/6 抑制剂 	3050	暂无
vepdegestrant (ARV-471)	辉瑞	I/II	VERITAC	<ul style="list-style-type: none"> 200mg 400mg 500mg+哌柏西利 	46	11.2/13.7(ESR1)/11.1(ESR1 野生)
		III	VERITAC-2	<ul style="list-style-type: none"> 单药 (200mg) 氟维司群 	560	进行中 2022.12.15 首次公示
giredestrant	罗氏	II	aceLERA	<ul style="list-style-type: none"> giredestrant (30mg) PCET 	303	5.6vs5.4
		III	evERA	<ul style="list-style-type: none"> giredestrant+依维莫司 内分泌治疗+依维莫司 	320	进行中 2022-4-1 首次公示

资料来源：医药魔方，文献整理，长城国瑞证券研究所

说明：以上临床试验适应症均为 HR+/HER-2-晚期乳腺癌二线治疗

Taragarestrant (D-0502) 是公司自主研发的一款口服选择性雌激素受体降解剂。在临床前



研究和临床试验显示出优良的抗肿瘤活性及安全性。2023 年 12 月, D-0502 治疗 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌 Ib 期研究结果以口头报告加讨论的形式亮相 2023 圣安东尼奥乳腺癌研讨会 (SABCS); 结果显示, D-0502 单药治疗在 ER 阳性、HER2 阴性的女性乳腺癌患者中安全性良好, 初步展现出了抗肿瘤效果, 其中 CBR 为 47.1%, ORR 为 15.7%; 在与氟维司群 CONFIRM 研究相似的受试者中, 中位 PFS 为 7.4 个月。亚组分析显示在携带 ESR1 突变的受试者中, 中位 PFS 为 10.1 个月。2021 年 10 月获得 CDE 同意, 在中国开展在 ER 阳性、HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者中与标准治疗进行头对头的注册 III 期临床试验。2022 年 9 月, 该注册性 III 期临床试验完成首例受试者入组, 目前临床试验正在按计划进行中。

同时, D-0502 正在开展与哌柏西利联合应用的多中心临床试验。在安全性方面, D-0502 患者耐受性良好, 常见副作用中没有出现视力障碍和心跳过缓的副作用, 也没有明显骨髓抑制作用, 展现出良好的安全性; 在生物利用度方面, 相比氟维司群和其他同类在研产品, D-0502 具有较好的人体生物利用度。另外, D-0502 与哌柏西利联用不存在叠加毒性。

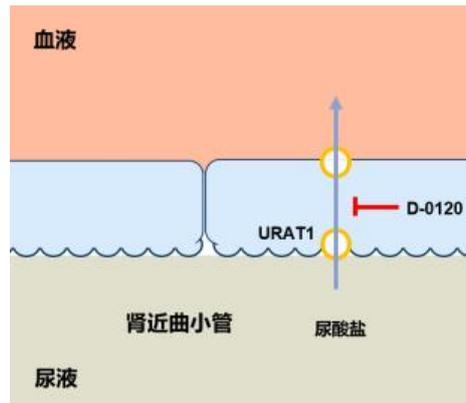
目前全球仅有一款口服 SERD 抑制剂 Elacestrant 于 2023 年 1 月被美国 FDA 批准上市。D-0502 是我国第一个在美国进入临床试验阶段的口服 SERD 抑制剂, 目前单药在国内正在进行 III 期注册临床试验, 进度在国内产品中居第一梯队。

四、高尿酸血症和痛风的疾病负担持续加重, URAT1 靶点颇具潜力

1. D-0120 具有降尿酸治疗作用

D-0120 是公司自主研发的一款新型 URAT1i, 用于治疗高尿酸血症及痛风。URAT1 (尿酸盐转运蛋白-1) 是参与尿酸盐重吸收的最重要的转运体, 主要在肾脏近端小管上皮细胞的顶端刷缘膜上表达。URAT1 利用管腔两侧的浓度梯度和化学梯度差将尿酸盐从近端肾小管腔内转运到肾小管上皮细胞内, 将尿酸盐从小管液(尿液)中重吸收到血液中。URAT1i 则通过阻断 URAT1 的转运功能, 有效抑制肾小管对尿酸的重吸收, 增加尿酸的肾脏排泄, 从而降低血尿酸 (sUA) 水平, 达到治疗高尿酸血症和痛风的效果。

图 15: D-0120 作用机制



资料来源：公司招股书，弗若斯特沙利文，长城国瑞证券研究所

2. 我国高尿酸血症及痛风患病率持续上升

高尿酸血症 (sUA>6.8mg/dL 或 420 μ mol/L) 是嘌呤代谢紊乱引起的代谢性疾病，是痛风发生的病理基础。高尿酸血症导致单钠尿酸盐晶体沉积于组织，尤其是在关节、软组织和肾脏，导致炎症和组织损伤，表现为关节发红、肿胀、剧烈疼痛等典型痛风症状，严重影响患者生活质量。高尿酸血症及痛风是连续、慢性的病理生理过程，其临床表现具有显著的异质性，其治疗管理需要长期连续的病情监测和用药。高尿酸血症和痛风是慢性肾病、高血压、心脑血管疾病及糖尿病等疾病的独立危险因素，长期患高尿酸血症还可导致动脉粥样硬化，增加心血管疾病发生的风险。

根据高尿酸血症 sUA 和痛风的严重程度可将高尿酸血症及痛风具体分为 4 期：无症状高尿酸血症期（无症状高尿酸血症及无症状单钠尿酸盐晶体沉积）、急性痛风性关节炎期（关节炎突然发作时期，关节红肿热痛，疼痛剧烈）、痛风间歇期（两次急性痛风性关节炎发作之间的阶段）、慢性痛风性关节炎期（关节持续疼痛，sUA 水平持续波动，可伴有痛风石出现）。

图 16: 2018 年《欧洲抗风湿病联盟痛风诊断专家建议》高尿酸血症分期

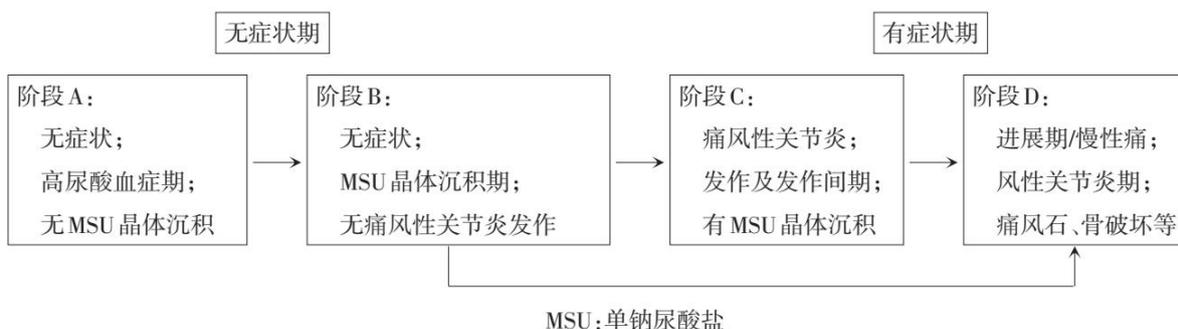


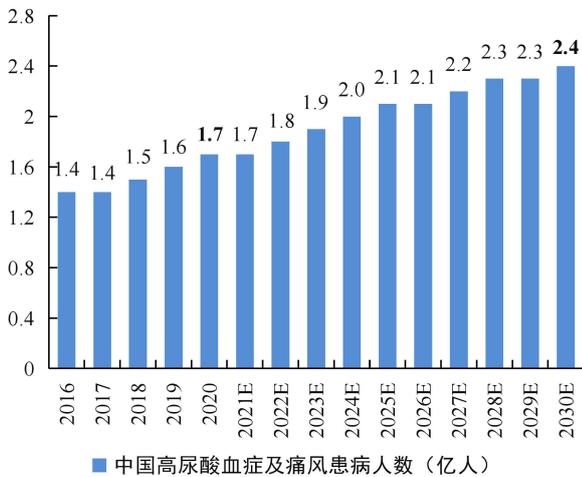
图 1 2018 年《欧洲抗风湿病联盟痛风诊断专家建议》高尿酸血症分期

资料来源：中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识（2023 年版），长城国瑞证券研究所



我国高尿酸血症及痛风患病率逐年增长，呈年轻化趋势，痛风药物市场规模整体呈上升趋势。由于大众生活水平提高和饮食结构变化，高尿酸血症及痛风的患病率逐年增长，发病年龄趋于年轻化，已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病。2018-2019年中国慢性病及危险因素监测数据表明，我国成人居民高尿酸血症患病率为14.0%，痛风患病率为0.86%-2.20%，男性高于女性，城市高于农村，沿海高于内陆。根据弗若斯特沙利文的分析和预测，2020年中国高尿酸血症及痛风患病人数为1.7亿人，预计到2030年将达到2.4亿人；2020年中国痛风药物市场规模为28亿元，预计到2023年将达到108亿元。

图 17: 2016-2030E 中国高尿酸血症及痛风患病人数



资料来源：公司招股书，弗若斯特沙利文，长城国瑞证券研究所

图 18: 2016-2030E 中国痛风药物市场规模



资料来源：公司招股书，弗若斯特沙利文，长城国瑞证券研究所

3. 指南推荐方案以 XO1 和 URAT1i 为主

国内外指南均推荐高尿酸血症及痛风患者采取降尿酸治疗措施并控制 sUA 水平。《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识（2023 年版）》建议定期监测血尿酸水平，维持 sUA 在目标范围内（240-420 μmol/L），推荐的一线治疗药物包括别嘌醇、非布司他和苯溴马隆。美国风湿学会发布的《2020 痛风临床实践指南》建议对各种情况下的高尿酸血症及痛风患者针对性地使用降尿酸治疗方案并控制 sUA 水平（达到并维持 sUA 水平<6mg/dL），推荐的一线治疗药物为别嘌醇。相关研究表明，sUA 水平控制在 4.0-5.0mg/dL 这一更低范围能使尿酸盐结晶在关节和软组织中随着时间推移更有效地溶解，降低急性痛风发作频率以及尿酸盐晶体沉积物（痛风石）的大小和/或数量。

目前降尿酸药物治疗方案主要为抑制尿酸生成药物和促尿酸排泄药物，推荐药物包括黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）与尿酸转运蛋白 1 抑制剂（URAT1i）两类。XOI 通过抑制尿酸合成实现降尿酸作用，主要包括别嘌醇和非布司他。URAT1i 通过抑制肾小管尿酸重吸收，增加尿酸排泄，从而降低血尿酸水平。由于 90% 的高尿酸血症都是由肾脏尿酸排出缺陷造成的，因此 URAT1i 对于高尿酸血症及痛风患者而言，可能是一种更适用的降尿酸治疗药物。目前在全球范围内获批使用的 URAT1i 主要包括苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德和多替诺雷。国内主流应用的 URAT1i 为苯溴马隆。

图 19：《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》对高尿酸血症及痛风的治疗方案



资料来源：公司招股书，弗若斯特沙利文，长城国瑞证券研究所

4. 现有降尿酸药物存在局限性，亟需兼具疗效和安全性的新兴药物

现有降尿酸治疗药物普遍存在不同程度的局限性，开发兼具优异疗效和良好安全性的降尿酸治疗药物已成为明确的临床需求与目标，此类药物的成功研发不仅有望大幅提升患者的生活质量，同时也具备较大的商业化潜力。

表 14：现有降尿酸治疗药物及其存在的安全性问题

药物类型	药物名称	原研企业	最早上市时间地区	国内首仿上市时间	安全性问题	2023 年国家医保	核心专利到期时间
XOI	别嘌醇	Casper Pharma	1966 年美国	1985 年江苏美通	别嘌醇超敏反应综合征	甲类/乙类	已过期
	非布司他	武田制药 帝人集团	2008 年欧洲	2013 年杭州朱养心	心血管风险	乙类	已过期
URATIi	苯溴马隆	Labaz (赛诺菲)	1971 年德国 ⁽²⁾	1999 年常州康普	肝脏毒性	乙类	已过期
	丙磺舒	默沙东	1951 年美国	1982 年佳木斯鹿灵	肾结石和其他肾脏疾病风险	未入医保 ⁽⁵⁾	已过期
	雷西纳德	阿斯利康 Ironwood ⁽¹⁾	2015 年美国 ⁽³⁾	未获批	肾脏毒性	-	2029 年
	多替诺雷	富士药品 持田制药	2020 年日本	未获批 ⁽⁴⁾	暂未发现	-	2030 年

资料来源：公司招股书，医药魔方，Drugs.com，长城国瑞证券研究所

说明：(1)Ironwood 已于 2018 年退回其权益；(2)苯溴马隆已于德国退市；(3)雷西纳德已在 2019 年于美国退市；(4)多替诺雷递交的 NDA 已于 2024 年 1 月获 NMPA 受理；(5)丙磺舒于 2018 年被移出国家医保目录，原为乙类品种。

4.1 现有 XOI 药物：别嘌醇可能引起严重的超敏反应，非布司他存在潜在心血管风险

高尿酸血症及痛风一线用药别嘌醇可能引起严重的超敏反应，用药方案复杂导致患者依从性不佳。尽管别嘌醇被国内指南推荐作为一线降尿酸药物，但其可能诱发别嘌醇超敏反应综合征（AHS，属于 IV 型超敏反应），表现为急性皮疹，并伴有发热、淋巴结肿大等症状，严重者可导致死亡。一项研究表明，在新起始治疗人群中 AHS 的年发生率约为 4.68 例/千名患者。当用药患者存在 HLA-B5801 基因型时（亚裔人群中该基因携带者高达 7.4%），AHS 发生率显著增加，因此使用别嘌醇前应进行基因检测。然而基因检测价格较为昂贵，且筛查亦并不能完全识别其他获得性和遗传学因素带来的 AHS 风险。为避免 AHS 发生而采取的“低剂量开始、缓慢增加”用药方案增加了治疗的复杂性，导致患者的依从性不佳、降尿酸管理效果有限。

非布司他存在潜在心血管风险，国内外指南推荐情况存在差异。非布司他主要通过肝脏代谢消除，因此适用于伴有慢性肾功能不全的患者。然而 CARES 临床试验结果显示，与别嘌醇相比，非布司他组的全因死亡率和心血管死亡率高于别嘌醇组。美国 FDA 对非布司他发出黑框警告并建议仅在别嘌醇不耐受或疗效不佳时使用非布司他，欧美指南亦仅推荐非布司他为别



嘌醇的替代用药。但由于在亚裔人群中非布司他增加心源性猝死风险并无足够的证据，且非布司他价格降幅明显，我国指南仍推荐非布司他为痛风患者的一线降尿酸治疗药物。

4.2 现有 URAT1i 药物：苯溴马隆存在肝脏毒性，雷西纳德因肾毒性被黑框警告并撤市

苯溴马隆因肝脏毒性未获美国 FDA 批准亦未纳入美国指南，在欧洲为二线治疗药物，在我国仍为指南推荐一线降尿酸治疗药物。苯溴马隆由法国 Labaz 原研，1971 年在欧洲上市，随后在亚洲、南美洲的多个国家陆续上市，2000 年在我国上市，而未获美国 FDA 批准上市。由于多例苯溴马隆导致严重肝损伤甚至死亡的案例被报道，2003 年苯溴马隆从原研公司所在的法国撤市，随后在大部分欧洲国家撤市，目前我国、德国、日本、新加坡等国家仍在使用该药。美国风湿协会（ACR）的痛风指南未推荐苯溴马隆作为治疗药物，欧洲抗风湿病联盟（EULAR）的痛风循证建议在无法使用 XOI 控制尿酸的情况使用苯溴马隆。然而，苯溴马隆的肝脏毒性事件在亚裔人群中罕有报道，可能与亚裔人群 CYP2C9 基因多态性不同有关，因此，苯溴马隆仍然是国内主要使用的 URAT1i 药物，国内指南推荐苯溴马隆为一线治疗用药或根据患者情况联合 XOI 用药，建议在使用过程中密切检测肝功能，并禁用于肾结石者。后续研究显示，苯溴马隆的药效功能与 2,6-二溴苯酚有关，而其肝毒性是由苯并咪唑环相邻碳上的芳基氧化产生的对苯醌导致，因此，避免产生苯醌是苯溴马隆改构研发的核心。

雷西纳德存在显著的肾毒性风险，毒副作用风险超过疗效获益，目前已撤市。雷西纳德原研为美国 Aread Biosciences（2012 年被阿斯利康收购），其先后于 2015 年 12 月、2016 年 2 月获美国 FDA 和 EMA 批准上市，是全球首款获批上市的 URAT1i。支持雷西纳德获批的三项 III 期临床试验 CLEAR1、CLEAR2 和 CRYSTAL 的结果表明，雷西纳德会使肾脏尿酸排泄增加，可能会导致在肾小管和泌尿系统中引起结晶的形成，最终可能发展为肾结石或急性尿酸性肾病。基于雷西纳德造成严重肾损伤的风险，美国 FDA 仅批准了 200mgQD 剂量单药（Zurampic®）和联合别嘌醇用药（Duzallo®，2017 年 8 月批准上市），且在其上市时即给予了黑框警告。阿斯利康曾于 2016 年以总价 2.65 亿美元的价格将 Zurampic 和 Duzallo 的美国市场商业权出售给 Ironwood，然而 Ironwood 财报显示 2018Q2 两款产品单季度销售总额仅为 110 万美元，在 2018 年 8 月，Ironwood 宣布将上述产品退还给阿斯利康，并终止相关合作。由于较高的肾脏毒性风险难以解决，雷西纳德最终于 2019 年在美国撤市。

丙磺舒在患者服用初期会显著增加肾脏中尿酸含量，提升肾结石和其他肾脏疾病的风险。美国风湿学会发布的《2020 痛风临床实践指南》强烈建议 ≥ 3 期的中重度 CKD 患者选择别嘌醇或非布司他而不是丙磺舒。此外，丙磺舒的半衰期较短，因此必须每天服药两次。

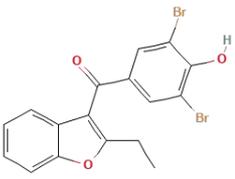
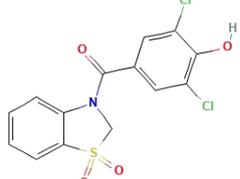
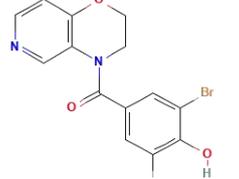
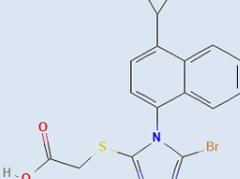
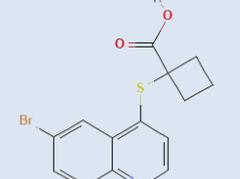
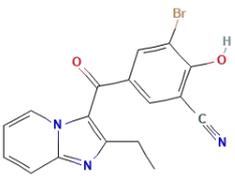
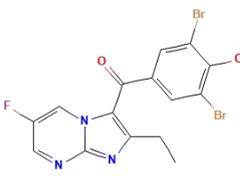
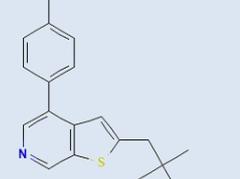
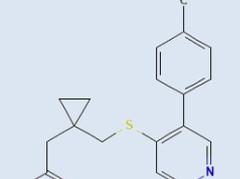


5. 在研 URAT1i 竞争激烈，D-0120 研发进度位居全球及国内前列

在研 URAT1i 进度领先者为多替诺雷，结构类似苯溴马隆，已在日本获批上市、在国内递交 NDA，推动 URAT1i 研发热潮。多替诺雷由日本 Mochida 制药公司和富士药品公司联合开发，其结构与苯溴马隆结构相似，通过改造其苯环相邻环结构降低肝毒性，其代谢产物不含有对苯醌或类似物，长期使用对肾功能和肝功能无明显影响。该药研究进展较快，从 2015 年开始 I 期临床试验到 2018 年 12 月提交 NDA 仅耗时 4 年，2020 年 1 月成功在日本获批上市，为全球第二款 URAT1i，多替诺雷在我国 NDA 已于 2024 年 1 月获受理。多替诺雷的成功上市激励研发者更加积极探索 URAT1i 的潜力，推动靶向 URAT1i 的药物设计成为抗痛风药物研发的热点。

目前进度较快的在研 URAT1i 的母核结构均基于雷西纳德或苯溴马隆。公司的 D-0120、恒瑞医药的 SHR4640、瓊黎药业的 YL-90148 的骨架结构均接近雷西纳德；JW Pharmaceutical 的 Epaminurad、新元素医药的 ABP-671、信诺维的 XNW3009、Arthrosi/一品红的 AR882 的骨架结构则均接近苯溴马隆。恒瑞的 SHR4640 为首款进入 III 期临床的国产 URAT1i，Arthrosi/一品红的 AR882 为国内痛风领域首个获得美国 FDA 快速通道资格认定的产品。此外，东宝紫星正在进行 II 期临床的 THDBH151 作为国产首款痛风双靶点抑制剂（URAT1/XO）得到广泛关注。

表 15：苯溴马隆、雷西纳德与在研 URAT1i 的分子结构

苯溴马隆系列			雷西纳德系列	
苯溴马隆	多替诺雷（卫材/富士）	Epaminurad（JW）	雷西纳德	SHR4640（恒瑞）
				
ABP-671（新元素）	XNW3009（信诺维）	AR882（Arthrosi）	YL-90148（瓊黎）	D-0120（益方）
				

资料来源：PubChem，长城国瑞证券研究所

D-0120 的研发进度位居全球及中国前列。目前 D-0120 正在中国内进行一项多中心、随机、平行对照苯溴马隆的 IIb 期临床试验（NCT05504083），该试验于 2022 年 9 月入组首例受试者；公司于 2023 年 4 月在美国启动了 D-0120 与别嘌醇联合用药的 II 期临床试验（NCT05665699）。



D-0120 单药或联合用药有望成为高效、安全的高尿酸血症及痛风治疗方案。根据公司公开披露资料，临床前研究和临床试验数据显示 D-0120 对 URAT1 的抑制作用较强，在人体给药后能显著降低 sUA 水平，并且疗效随剂量增加而增加。在 I 期临床试验中，D-0120 单剂量从 5 mg 到 40 mg 的给药区间内在人体内显示出较好安全性和耐受性，提示**治疗剂量窗口较大**。在安全性方面，大多数与 D-0120 相关的不良事件为 1-2 级，显示出良好安全性和耐受性；在有效性方面，IIa 期临床试验结果显示 D-0120 具有优良的降尿酸效果，**在 4mgQD 剂量下患者的 sUA 达标率为 80%**。此外，**D-0120 联用非布司他具有协同降尿酸作用**，联用效果比单药效果明显增强，联用没有增加毒性和副作用，不存在药物相互作用。

在研新型 URAT1i 竞争格局较为激烈，目前尚无产品在国内获批。目前在研 URAT1i 的临床试验大多设计为盲法控制下的随机对照实验，部分以非布司他或苯溴马隆或别嘌醇作为阳性对照，部分以安慰剂作为阴性对照，部分则兼具阴阳对照组。各临床试验均以有效性指标（血清尿酸检测 $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ 或 6mg/dL 的患者百分比）作为主要终点，主要终点测量时间长短不一。各临床试验进行的地区各自不同，包括国内外及国际多中心。特别需要指出的是，目前在美国开发并推广慢性病药物具有挑战性：(1)美国 FDA 往往要求进行大规模样本量、多中心、多样化人群的 RCT 以评估慢性病药物的疗效和安全性以及在不同地域和种族群体中的一致性效果；(2)由于慢性病药物需要长期使用，美国 FDA 对慢性病药物的安全性要求较为严格；(3)URAT1i 目前不属于美国高尿酸血症及痛风临床一线用药，需要投入大量资源进行市场教育、医生培训和患者教育，提升 URAT1i 药物的接受度和处方率，拓展市场的成本较高。

表 16：在研 URAT1i 目前正在进行中的主要临床试验及其进度

在研药物	研发企业	临床试验及其分期		试验方案	盲法	T ⁽¹⁾	地区	进度
D-0120	益方生物	II	NCT05665699	● D-0120 ● 别嘌醇	开放 标签	12w	美国	招募中 2023-04-17 首例入组
		II	NCT05504083	● D-0120 ● 苯溴马隆	开放 标签	12w	中国	招募中 2022-09-28 首例入组
Ruzinurad	恒瑞医药	III	NCT04956432	● SHR4640 ● 别嘌醇	双盲	≈16w	中国	不再招募 2023-08-31 招募完成
YL-90148	瓊黎药业	III	CTR20222473	● YL-90148 ● 别嘌醇	双盲	16/20 /24w	中国	招募中 2023-02-16 首例入组
Epaminurad	JWP	III	NCT05815901	● Epaminurad ● 非布司他	双盲	24w	中国台湾 韩国	招募中 2022-12-14 首例入组
ABP-671	新元素 医药	II/III	CTR20233710	● ABP-671 ● 非布司他	双盲	-	中国	招募中 2023-12-21 首例入组
		II/III	NCT05818085	● ABP-671 ● 别嘌醇 ● 安慰剂	四盲	28w	美国 格鲁吉亚 中国台湾	不再招募 2024-08-15 招募完成



		II/III	NCT06276556	<ul style="list-style-type: none"> ● ABP-671 别嘌醇 	四盲	26w	危地马拉 澳大利亚	指定招募 2024-04-22 首例入组
XNW3009	信诺维	II/III	CTR20222360	<ul style="list-style-type: none"> ● XNW3009 ● 非布司他 	双盲	18w	中国	招募中 2022-10-11 首例入组
AR882	Arthrosi & 一品红	III	NCT06439602	<ul style="list-style-type: none"> ● AR882 ● 安慰剂 	四盲	24w	美国 澳大利亚 新西兰	招募中 2024-06-26 首例入组
		II/III	CTR20241026	<ul style="list-style-type: none"> ● AR882 ● 安慰剂 ● 非布司他 	双盲	8w	中国	尚未招募 2024-04-02 首次公示
HP501	海创药业	II/III	CTR20240587	<ul style="list-style-type: none"> ● HP501 ● 别嘌醇 ● 安慰剂 	双盲	8w	中国	尚未招募 2024-03-01 首次公示
		II	CTR20241563	<ul style="list-style-type: none"> ● HP501 ● 非布司他 	双盲	8w	中国	招募中 2024-06-21 首例入组
THDBH151	东宝紫星	II	CTR20240980	<ul style="list-style-type: none"> ● THDBH151 ● 非布司他 ● 安慰剂 	双盲	4w	中国	不再招募 2024-09-03 招募完成

资料来源：医药魔方，文献整理，长城国瑞证券研究所
说明：(1)“T”=主要终点测量时间；(2)标红字体为注册性临床。

五、风险提示

核心产品研发存在不确定性的风险。公司属于创新型药物研发企业，具有盈利周期较长的特点。新药研发时间跨度大且成本高昂，充满挑战和不确定性。截至目前，除了对外授权产品贝福替尼、格索雷赛已获批上市以外，公司3款核心产品D-0120、D-0502、D-2570均处于临床研发阶段，公司正在国内外对其开展多项临床试验。若公司的核心产品未能获取良好的临床数据、临床开发速度落后、无法获得监管部门批准或上市后营销不及预期，均会对公司未来的盈利能力造成重大不利影响。

尚未盈利的风险。新药研发包括新药发现、临床前研究和开发、新药临床试验申请、临床开发、新药上市申请及上市后研究等多个环节，各个环节均需要大量的资金投入，新药上市后药品生产及商业化推广也需要大量资金投入。公司目前有多个在研项目，需保持较高额的研发投入。公司尚未组建自主销售团队，尚未实现药品销售收入。故公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损及持续亏损的情形。

研发人员流失风险。截至目前，公司研发人员共172人，占公司总人数的比例为91.49%。研发人员是创新药企业的核心资产，是推进创新药研发的关键驱动力。若关键研发人员流失，可能影响公司在研项目进度，亦可能导致团队稳定性下降。同时，研发人员在其工作职责中会接触到公司核心技术和商业机密，离职和跳槽行为可能将关键信息泄露给竞争对手企业，进而造成知识产权侵害，并增加公司在市场竞争中的不稳定性。

国内外药品监管政策及医药行业政策风险。公司主要在研产品目前正在开展国际多中心临床试验。对于国内市场，大多数新上市的创新药产品在医保支付价格相对合理的情况下，愿意通过谈判降价进入医保以实现“以价换量”。若公司的产品成功纳入医保目录，医药监管部门可能限制销售价格或者报销比例，进而影响公司的盈利能力；若公司的产品被调整移出医保目录或医保谈判失败未纳入医保目录，则无法进行医保报销且依赖于患者自付费用，可能削弱公司产品的价格竞争力，进而导致公司未来产品的市场份额及销售收入产生波动。对于国际市场，不同国家或地区针对创新药产品的监管批准、定价及报销的法规差别较大，且受到地缘政治因素和汇率因素影响，公司的产品在不同国家或地区的商业化存在不确定性。此外，药品关乎生命健康与安全，医药行业在国内外均受到政府部门的严格监管。若公司不能及时调整经营策略以适应国内外医药行业政策的变化，可能对公司经营产生不利影响。



六、盈利预测（单位：百万元）

资产负债表	2022	2023E	2024E	2025E	利润表	2022	2023E	2024E	2025E
货币资金	1,919.44	1,479.45	1,016.69	766.15	营业收入	185.53	129.87	287.01	381.72
应收账款	176.57	50.50	172.73	124.17	营业成本	0.00	0.00	0.00	0.00
预付账款	20.46	0.00	0.00	0.00	营业税金及附加	0.12	0.09	0.19	0.26
存货	0.00	0.00	0.00	0.00	营业费用	0.00	0.00	0.00	0.00
其他	6.65	8.06	8.06	8.06	管理费用	60.85	45.45	57.40	57.26
流动资产合计	2,123.12	1,538.01	1,197.47	898.38	财务费用	442.91	415.58	487.92	572.59
长期股权投资	0.00	266.75	266.75	266.75	研发费用	-34.02	-19.48	-14.35	-7.63
固定资产	18.15	16.26	14.64	12.70	资产减值损失	0.00	0.00	0.00	0.00
在建工程	0.50	0.45	0.23	0.16	公允价值变动收益	0.00	0.00	0.00	0.00
无形资产	0.92	165.42	267.82	329.35	投资净收益	6.56	-2.00	-2.00	-2.00
其他	19.58	-237.38	-237.38	-236.44	其他	-6.92	-0.80	-0.80	-0.80
非流动资产合计	39.15	211.50	312.06	372.52	营业利润	-283.98	-308.97	-241.35	-237.94
资产总计	2,162.27	1,749.51	1,509.53	1,270.89	营业外收入	0.00	0.50	0.50	0.50
短期借款	0.00	0.00	0.00	0.00	营业外支出	0.00	0.00	0.00	0.00
应付账款	76.25	0.00	0.00	0.00	利润总额	-283.98	-308.47	-240.85	-237.44
其他	82.02	36.91	37.78	37.43	所得税	0.00	0.00	0.00	0.00
流动负债合计	158.27	36.91	37.78	37.43	净利润	-283.98	-308.47	-240.85	-237.44
长期借款	0.00	0.00	0.00	0.00	少数股东损益	0.00	0.00	0.00	0.00
应付债券	0.00	0.00	0.00	0.00	归属于母公司净利润	-283.98	-308.47	-240.85	-237.44
其他	6.40	12.74	12.74	11.89	主要财务比率				
非流动负债合计	6.40	12.74	12.74	11.89	成长能力				
负债合计	164.67	49.64	50.52	49.32	营业收入		-30.00%	121.00%	33.00%
少数股东权益	0.00	0.00	0.00	0.00	营业利润	-41.24%	8.80%	-21.89%	-1.41%
股本	575.00	575.00	575.00	575.00	归属于母公司净利润	41.26%	8.63%	-21.92%	-1.42%
资本公积	3,738.06	3,738.06	3,738.06	3,738.06	获利能力				
留存收益	1,433.34	1,124.87	884.02	646.58	毛利率	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
其他	-3,748.80	-3,738.06	-3,738.06	-3,738.06	净利率	-153.06%	-237.53%	-83.92%	-62.20%
股东权益合计	1,997.60	1,699.87	1,459.02	1,221.58	ROE	-14.22%	-18.15%	-16.51%	-19.44%
负债和股东权益总计	2,162.27	1,749.51	1,509.53	1,270.89	ROIC	512.90%	-486.00%	-127.18%	-58.06%
现金流量表					偿债能力				
经营活动现金流	-307.75	-234.78	-224.89	43.89	资产负债率	7.62%	2.84%	3.35%	3.88%
资本支出	12.16	230.09	250.23	300.92	流动比率	13.41	41.67	31.70	24.00
长期投资	0.00	266.75	0.00	0.00	速动比率	13.41	41.67	31.70	24.00
其他	-711.49	-733.27	-502.45	-602.99	营运能力				
投资活动现金流	-699.33	-236.43	-252.23	-302.07	应收账款周转率	2.10	1.14	2.57	2.57
债权融资	9.00	10.00	10.00	10.00	存货周转率	-	-	-	-
股权融资	100.68	30.22	14.35	7.63	总资产周转率	0.08	0.07	0.18	0.27
其他	-123.25	-9.00	-10.00	-10.00	每股指标（元）	2022	2023E	2024E	2025E
筹资活动现金流	-13.57	31.22	14.35	7.63	每股收益	-0.49	-0.17	-0.1	-0.13
汇率变动影响	0.00	0.00	0.00	0.00	每股经营现金流	-0.53	-0.41	-0.3	0.08
现金净增加额	-1,020.65	-439.99	-462.76	-250.54	每股净资产	3.46	0.96	0.8	0.69

资料来源：Wind，长城国瑞证券研究所

股票投资评级说明

证券的投资评级：

以报告日后的 6 个月内，证券相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

买入：相对强于市场表现 20%以上；

增持：相对强于市场表现 10%~20%；

中性：相对市场表现在-10%~+10%之间波动；

减持：相对弱于市场表现 10%以下。

行业的投资评级：

以报告日后的 6 个月内，行业相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

看好：行业超越整体市场表现；

中性：行业与整体市场表现基本持平；

看淡：行业弱于整体市场表现。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

本报告采用的基准指数：沪深 300 指数。

法律声明：“股市有风险，入市需谨慎”

长城国瑞证券有限公司已通过中国证监会核准开展证券投资咨询业务。在本机构、本人所知情的范围内，本机构、本人以及财产上的利害关系人与所评价的证券没有利害关系。本报告中的信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证，不保证报告信息已做最新变更，在任何情况下，报告中的信息或所表达的意见并不构成对所述证券买卖的出价或询价。在任何情况下，我公司不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的担保，投资者据此投资，投资风险自我承担。本报告版权归本公司所有，未经本公司事先书面授权，任何机构和个人均不得以任何形式翻版、复制、刊载或转发，否则，本公司将保留随时追究其法律责任的权利。