

# 科伦博泰生物-B (06990.HK)

## ADC 征途星辰大海，携手跨国龙头进军国际市场

高屋建瓴率先布局 ADC 前沿技术，OptiDC 平台优势明显。科伦博泰深耕 ADC 创新分子研发十余年，是国内首批及全球少数建立集成 ADC 开发平台的公司之一。OptiDC 平台基于多样化的 ADC 核心元件库，已通过十多项临床或临床前候选药物验证、实现超过 2000 例患者入组。OptiDC 平台已获得全球逾 40 项专利及申请，构成公司核心技术护城河。

**核心品种进度领先，即将进入商业化阶段。**目前公司已向 NMPA 申报 2 款 ADC 候选产品 SKB264 (TROP2 ADC)、A166 (HER2 ADC) 上市。

- SKB264: 潜在首款国产 TROP2 ADC，预计 2024 年底获批上市。已有 4 项适应症被 NMPA 纳入突破性治疗品种。中度毒性 payload、高 DAR、自研专有 Kthiol 设计 linker-payload、酸性敏感碳酸酯结构实现安全性&有效性平衡。
- A166: 潜在第 2 款国产 HER2 ADC，有望在乳腺癌领域取得突破，预计 2024 年内获批上市。位点特异性偶联技术、一致低 DAR 高细胞毒性 Duo-5 有效载荷，体循环稳定。

**ADC 全球化先驱者，多个产品潜力获跨国 MNC 认可。**公司已先后与跨国龙头药企默沙东达成 3 笔重磅合作授权，交易总金额近 118 亿美元，成为首个向国际前十 MNC 输出自研 ADC 的国内企业。截至目前，默沙东已开展 SKB264 (TROP2 ADC) 的 10 项全球 3 期临床研究，适应症覆盖肺癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌、子宫内膜癌等；有望与 Keytruda 组成联合疗法，成为肿瘤 IO+ADC 新一线标准治疗。随着覆盖人群持续拓宽，SKB264 有望成为默沙东肿瘤领域核心资产之一。SKB315 (CLDN18.2 ADC) 也已步入全球临床研究阶段。国际化合作赋能公司长期发展，拓展品种创新价值空间。

**整体管线渐成梯队，步入创新收获期。**根据科伦博泰公众号，公司已建立 33 个覆盖肿瘤、自身免疫、炎症、代谢等重大疾病创新管线，其中抗 PD-L1 单抗、西妥昔单抗生物类似药上市申请已获得 NMPA 受理，预计 2024 年内有望上市；14 个项目正在推进临床，包括多个全球多中心研究；19 项临床前阶段资产奠定长期发展根基。公司创新梯队已成，即将步入自生造血新阶段。

**盈利预测与投资评级。**预计公司 2024-2026 年营业收入分别为 11.20 亿元、13.07 亿元、19.66 亿元，同比增长率为-27.3%、16.7%、50.4%。对各品种估值加总，预计 2024 年公司合理市值约 479.22 亿元。公司在 ADC 领域布局前瞻，SKB264、A166 等核心产品即将进入收获期；OptiDC 技术平台能力已获验证，产品管线储备丰富、梯队合理，合作跨国龙头药企国际化前景广阔。我们看好公司长期发展，首次覆盖，给予“买入”评级。

**风险提示：**研发失败的风险，产品商业化销售不及预期的风险，国际合作不及预期的风险，行业增速不及预期的风险。

财务指标	2022A	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入 (百万元)	804	1,541	1,120	1,307	1,966
增长率 yoy (%)	2412.5	91.6	-27.3	16.7	50.4
归母净利润 (百万元)	-548	-522	-639	-680	-529
增长率 yoy (%)	33.4	4.7	-22.3	-6.5	22.3
EPS 最新摊薄 (元/股)	-2.46	-2.34	-2.87	-3.05	-2.37
净资产收益率 (%)	19.1	-24.6	-26.5	-39.4	-44.1
P/E (倍)	-	-	-	-	-
P/B (倍)	-11.10	15.38	14.88	20.74	29.89

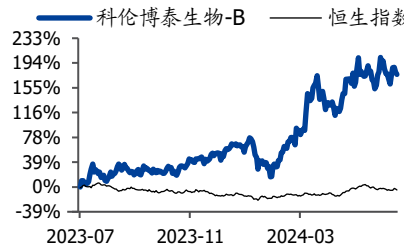
资料来源: Wind, 国盛证券研究所 注: 股价为 2024 年 6 月 21 日收盘价

### 买入 (首次)

#### 股票信息

行业	生物技术
6月21日收盘价(港元)	172.80
总市值(百万港元)	38,507.46
总股本(百万股)	222.84
其中自由流通股(%)	100.00
30日日均成交量(百万股)	0.42

#### 股价走势



#### 作者

分析师 张金洋

执业证书编号: S0680519010001

邮箱: zhangjy@gszq.com

分析师 胡偲碧

执业证书编号: S0680519010003

邮箱: huruobi@gszq.com

分析师 宋歌

执业证书编号: S0680523120002

邮箱: songge@gszq.com

#### 相关研究





## 内容目录

立足 ADC 创新平台，国际化 biotech 快速崛起 .....	5
研发平台：一体化 OptiDC 技术平台持续输出差异化产品梯队 .....	6
ADC：行业加速发展，肿瘤免疫+增强化疗打开价值空间 .....	9
SKB264：肺癌、乳腺癌极具潜力，安全性优势拓宽 IO 联用前线疗法空间 .....	16
乳腺癌首发突破，TNBC、HR+/HER2-疗效优异 .....	21
非小细胞肺癌市场空前，EGFR 突变数据亮眼 .....	22
疗效安全性平衡优势明显，联用 PD-（L）1 开辟前线价值 .....	27
A166：潜在第 2 款国产 HER2 ADC，多瘤种持续探索 .....	30
SKB315：抑瘤活性、安全性表现突出，海外授权默沙东 .....	35
大分子&小分子并线发力，产品已成梯队 .....	39
A400：RET+潜力品种，步入确证性临床阶段 .....	39
其他管线：即将进入兑现阶段，肿瘤&非肿瘤并线发力 .....	43
盈利预测与估值 .....	45
结论 .....	46
风险提示 .....	46

## 图表目录

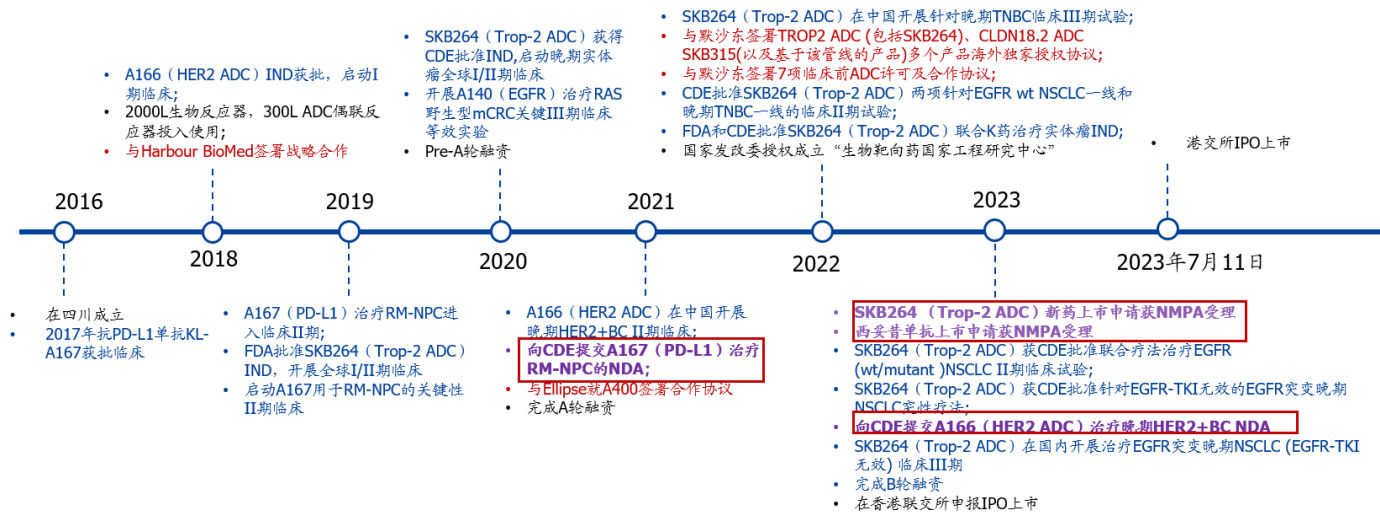
图表 1：科伦博泰公司发展历程 .....	5
图表 2：科伦博泰股权结构（2023.6） .....	5
图表 3：科伦博泰在研 ADC 项目管线 .....	6
图表 4：科伦博泰专有 OptiDC 技术平台 .....	8
图表 5：科伦博泰与默沙东 3 次达成 ADC 项目合作 .....	8
图表 6：ADC 药物的结构和作用机制 .....	9
图表 7：ADC 类药物作用机制 .....	10
图表 8：ADC 设计要素 .....	11
图表 9：DAR 过高或过低均会导致 ADC 有效性降低 .....	12
图表 10：持续扩大治疗窗口期 .....	12
图表 11：截至 2023.10 已有至少 15 款 ADC 药物上市 .....	13
图表 12：全球在研 ADC 项目靶点分布（单位：个） .....	13
图表 13：全球重点临床后期在研 ADC 项目 .....	14
图表 14：全球及中国 ADC 交易项目&金额（2019-2022） .....	15
图表 15：TROP2 促进肿瘤浸润和转移 .....	16
图表 16：TROP2 抗原在多种肿瘤中过表达 .....	17
图表 17：SKB264 分子设计 .....	17
图表 18：SKB264 与 Trodelvy 在动物模型中的 PK 特性 .....	18
图表 19：SKB264 与 Trodelvy 在 HCC1806 CDX 动物模型头对头研究 .....	18
图表 20：SKB264 临床在研管线 .....	19
图表 21：全球 TROP2 ADC 临床研究进展 .....	20
图表 22：全球部分在研 ADC 肺癌临床项目汇总 .....	23
图表 23：SKB264 用于 NSCLC 经治患者 2 期临床研究有效性数据 .....	25
图表 24：SKB264 用于 EGFR 突变/野生型 NSCLC 亚组分析 .....	26

图表 25: SKB264 用于 NSCLC 经治患者 2 期临床研究安全性数据.....	26
图表 26: TROP2 ADC 安全性数据对比 .....	27
图表 27: SKB264 联合 PD-L1 单抗 OptiTROP-Lung01 1B 队列亚组分析 .....	28
图表 28: SKB264 联合 A167 一线治疗晚期或转移性 TNBC 有效性数据 .....	28
图表 29: SKB264 联合 A167 一线治疗晚期或转移性 TNBC 安全性数据 .....	29
图表 30: 默沙东计划 2023H2 开展 SKB264 国际 3 期临床研究 .....	29
图表 31: 人表皮生长因子受体 2 (HER2) 靶点作用机制.....	30
图表 32: HER2 在各肿瘤类型中表达水平、突变比例.....	31
图表 33: 全球重点 HER2 ADC 产品汇总 .....	32
图表 34: A166 分子设计 .....	33
图表 35: A166 作用机制 .....	33
图表 36: A166 临床研究规划.....	34
图表 37: A166 用于末线 HER2+乳腺癌 I 期剂量扩展研究数据 .....	34
图表 38: HER2 ADC 安全性数据对比 .....	35
图表 39: Claudin 18.2 蛋白结构 .....	36
图表 40: 全球临床在研 CLDN18.2 ADC 项目 .....	37
图表 41: SKB315 分子设计.....	37
图表 42: SKB315 在细胞水平上与人体 CLDN18.1/18.2 的注射结合亲和力及特异性.....	38
图表 43: SKB315 在 CLDN18.2+GC PDX 模型以及 CLDN18.2-低 GC PDX 模型中的抗肿瘤活性 .....	38
图表 44: 科伦博泰非 ADC 项目研发管线 .....	39
图表 45: RET 融合与肿瘤发生关联 .....	40
图表 46: 中国上市及部分在研 RET 抑制剂 .....	40
图表 47: A400 对比普拉替尼、塞普替尼脑内暴露量更高.....	41
图表 48: A400 对比普拉替尼、塞普替尼延长脑内肿瘤异种移植小鼠存活 .....	41
图表 49: A400 在 RET 耐药细胞系中细胞毒性更强.....	41
图表 50: A400 在体内耐药异种移植模型中抗肿瘤活性更强 .....	41
图表 51: A400 用于 RET+NSCLC 1/2 期研究有效性数据.....	42
图表 52: A400、塞普替尼、普拉替尼有效性对比 (非头对头) .....	42
图表 53: A400、塞普替尼、普拉替尼≥3 级 TRAE 发生率 .....	43
图表 54: 科伦博泰产品相关收入预测 (单位: 亿元) .....	45
图表 55: 科伦博泰心产品 PS 估值.....	46

## 立足 ADC 创新平台，国际化 biotech 快速崛起

四川科伦博泰生物成立于2016年，专注于创新药物研发、制造及商业化。公司具备一体化的药物开发能力，建设有ADC平台 OptiDC、大分子（单抗）平台和小分子平台，围绕全球未满足临床重点布局肿瘤、自身免疫性疾病等重大疾病领域创新药研发。

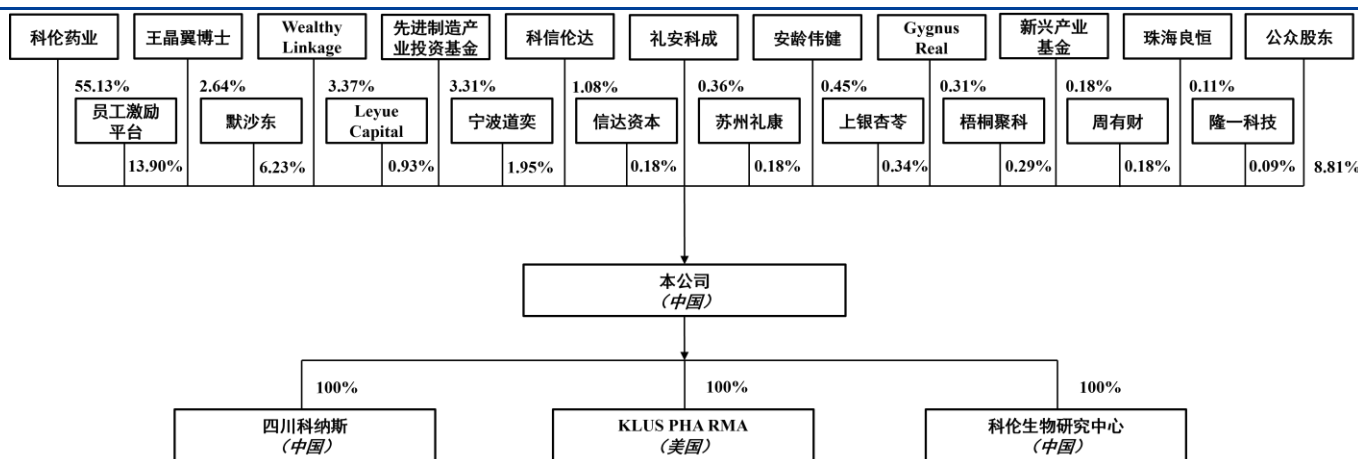
图表 1: 科伦博泰公司发展历程



资料来源: 科伦博泰官网, 科伦药业公告, 智药投, 国盛证券研究所

公司股权结构集中稳定，吸引跨国药企、知名投资机构参股。科伦博泰生物控股股东为A股上市公司科伦药业，截至2024年5月股权占比54.80%；引入包括IDG、礼来亚洲基金、高瓴资本等一级市场知名投资基金。2023年1月在B轮融资中，跨国龙头药企默沙东进行1亿美元股权投资，成为科伦博泰第二大股东。

图表 2: 科伦博泰股权结构 (2023.6)



资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

公司管理层在医药领域持续深耕，兼具创新研发能力与国际化视野。

- 葛均友博士担任首席运营官，曾任勃林格殷格翰 GMP 监督，Ratiopharm GmbH 质量经理。领导科伦集团的质量管理，带领制定及建设公司 GMP 体系，负责公司全局企业与业务战略、重要的业务与营运决策。
- 冯毅先生担任首席战略官，曾担任国家药品监督管理局药品审评中心主任助理、昆翎医药大中华区总裁。负责管理公司研发及临床开发的战略规划。

- 谭向阳博士担任首席科学官，曾任哈佛医学院博士后，惠氏、辉瑞、渤健等跨国药企创新研发工作，负责管理公司临床前研究及业务发展。
- 金小平博士担任首席医学官，曾任职于第一三共、阿斯利康，领导康方生物临床开发工作，完成多个新药（PD-L1 英飞凡单抗，PD-1 派安普利单抗，PD-1/CTLA-4 卡度尼利双抗）注册上市申请。

**研发平台：一体化 OptiDC 技术平台持续输出差异化产品梯队**

科伦博泰已建立一体化 ADC 研发平台 OptiDC，在 ADC 开发方面积累超过十年经验，是全球 ADC 研发先驱企业之一。在研项目以肿瘤为主，同时布局了自身免疫、炎症和代谢等疾病领域，形成了疾病集群和产品迭代优势。截至 2023 年报，公司已有超过 10 款产品进入临床研究阶段，其中 4 款已递交 NDA。除单靶点 ADC 外，在研管线覆盖新的偶联技术、策略、毒素、双抗 ADC 及非肿瘤 ADC。

图表 3：科伦博泰在研 ADC 项目管线

产品	靶点	分子类型	适应症 (治療線數)	临床前/IND 毒理	1a期	1b/2期	注册临床2/3期	NDA 申请	研究编号	商業權利/合作方
SKB264/MK-2870	TROP2	大分子	3L+TNBC	■	■	■	■	■	SKB264-III-03	大中華區 / MSD (大中華區除外)
			1L TNBC	■	■	■	■	■	SKB264-III-11	
			1L TNBC	■	■	■	■	■	SKB264-II-07	
			1L HR+/HER2-BC	■	■	■	■	■	SKB264-III-10	
			2L+ HR+/HER2-BC	■	■	■	■	■	SKB264-II-08	
			3L EGFRmt NSCLC	■	■	■	■	■	SKB264-III-09	
			2L EGFRmt NSCLC	■	■	■	■	■	SKB264-II-05	
			1L EGFRmt NSCLC	■	■	■	■	■	SKB264-01 MK2870-001	
			實體瘤 (NSCLC, OC, GC, SCLC, HR+/HER2-BC, EC, UC, HNSCC)	■	■	■	■	■	SKB264-II-04 MK2870-003	
			實體瘤 (2/3L CC, 2L OC, 1L UC, 2L+ CRPC)	■	■	■	■	■	SKB264-II-06 MK2870-002	
A166 (注射用博度曲妥珠单抗)	HER2	大分子	HER2+ BC (3L+)	■	■	■	■	■	KL166-II-02	全球
			HER2+ BC (2L+)	■	■	■	■	■	KL166-III-06	
			HER2+ GC (2L+)	■	■	■	■	■	KL166-I-05	
			HER2+ CRC (3L+)	■	■	■	■	■	KL166-I-07	
SKB315/MK-1200	CLDN18.2	大分子	實體瘤	■	■	■	■	SKB315-I-01	MSD (全球)	
SKB410/MK-3120	NECTIN4	大分子	實體瘤	■	■	■	■	SKB410-I-01	MSD (全球)	
SKB501	/	大分子	實體瘤	■	■	■	■	不適用	全球	
多項臨床前資產	/	大分子	實體瘤	■	■	■	■	不適用	MSD (全球大中華區、香港、澳門除外)	

缩写：TNBC：三阴性乳腺癌；BC：乳腺癌；NSCLC：非小细胞肺癌；NPC：鼻咽癌；GC：胃癌；OC：卵巢癌；SCLC：小细胞肺癌；UC：尿路上皮癌；HNSCC：头颈部鳞状细胞癌；EC：子宫内膜癌；CC：宫颈癌；CRPC：去势抵抗性前列腺癌；CRC：结肠癌；MTC：甲状腺髓样癌  
 註：\*2024年3月，SKB264获一線治療不可手術切除的局部晚期、復發或轉移性PD-L1陰性TNBC獲突破性療法認定；\*2023年6月，SKB264獲用於既往接受至少二線系統化療的局部晚期或轉移性HR+/HER2-BC患者獲突破性療法認定。

资料来源：公司年报，国盛证券研究所

**公司重点临床在研项目进展：**

**SKB264/MK-2870 (TROP2-ADC)**

**1) 国内临床**

- 用于既往经二线及以上标准治疗的不可手术切除的局部晚期、复发或转移性 TNBC 的上市申请获 NMPA 受理并纳入优先审评审批；
- 单药或联合 A167-1L TNBC 的 II 期研究正在入组；
- HR+/HER2-乳腺癌 1L 治疗的 II 期研究正在入组；2L+治疗 III 期研究已启动；
- EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的局部晚期或转移性 nsqNSCLC，2L 治疗处于 III 期研究、3L 治疗处于 II 期研究；
- 联合 A167（加或不加铂类）治疗 EGFR 野生型 NSCLC 处于 II 期临床。
- 联合帕博利珠单抗治疗晚期实体瘤篮子 II 期研究入组中；
- 单药或联合帕博利珠单抗（加或不加化疗）或联合奥希替尼治疗 NSCLC 处于 II 期篮子研究。

**2) 与 MSD 合作国际多中心 3 期临床**

- 既往经过 1 或 2 种 EGFR-TKI 治疗以及 1 种铂类化疗治疗的 EGFR 突变 NSCLC;
- 联合帕博利珠单抗治疗 PD-L1 高表达 (TPS ≥ 50%) 转移性 NSCLC;
- 经 EGFR-TKI 治疗后进展的 EGFR 突变 NSCLC;
- 联合帕博利珠单抗用于既往接受新辅助帕博利珠单抗与含铂双药化疗且手术后未达到病理完全缓解的 NSCLC (可切除的 II 期-III 期 (N2)) 辅助治疗;
- 联合帕博利珠单抗用于转移性 sqNSCLC 维持治疗;
- 联合或不联合帕博利珠单抗治疗局部晚期或转移性 HR+/HER2-乳腺癌;
- 联合帕博利珠单抗用于既往经 PD-1+化疗新辅助治疗术后未达到 pCR 的 TNBC 辅助治疗;
- 接受过铂类化疗和免疫疗法治疗的子宫内膜癌;
- 3L+复发性或转移性胃癌;
- 2L 治疗复发或转移性宫颈癌。

#### **A166 (HER2-ADC)**

- 治疗晚期 3L+HER2+乳腺癌患者研究的 NDA 申请获国家药品监督管理局受理;
- 对照 T-DM1 治疗晚期 2L+HER2+乳腺癌的 III 期研究已启动;
- 开展其他拓展 Ib 期研究。

**SKB315 (CLDN18.2-ADC):** I 期临床研究阶段。

**SKB410 (Nectin-4 ADC):** I 期临床研究阶段。

#### **A167 (PD-L1 单抗)**

- 3L+鼻咽癌已提交 NDA 申请;
- 一线治疗鼻咽癌 III 期注册研究已完成入组。

**A140 (EGFR 单抗):** 上市申请获 CDE 受理, 国内潜在首款西妥昔单抗生物类似药。

#### **A400/EP0031 (小分子选择性 RET 抑制剂):**

- NSCLC 关键 II 期研究已启动;
- 甲状腺髓样癌 (MTC) 的临床试验获 NMPA 批准开展。

**A296 (STING):** 实体瘤 I 期临床爬坡阶段。

**OptiDC 平台具多样化 ADC 核心元件库, 可针对不同生物靶点进行优化的定制 ADC。** 已通过十多项临床或临床前候选药物验证、超过 2000 例患者入组。已有 4 款 ADC 处于临床研究阶段 (其中 2 个 ADC 项目处于 NDA 阶段)。未来研发方向包括:

- 进一步优化有效载荷/连接器技术;
- 开发双特异性 ADC, 以提高临床疗效;
- 开发其他新型 ADC 设计, 如免疫刺激 ADC (iADC)、放射性核素药物偶联物 (RDC)、双效 ADC;
- 开发非细胞毒性有效载荷的 ADC 以靶向非肿瘤疾病。

图表4: 科伦博泰专有 OptiDC 技术平台



资料来源: 科伦博泰官网, 国盛证券研究所

与跨国药企就接连达成重磅合作, 公司 ADC 平台价值凸显。2022 年, 科伦博泰先后就 9 款不同阶段的 ADC 分子 (SKB264、SKB315 及其他 7 项临床前分子) 与 MSD 达成 3 项合作, 交易一次性款共 3.12 亿美元, 叠加潜在里程碑款最高交易总额近 118 亿美元。根据弗若斯特沙利文, 科伦博泰成为首家将自研 ADC 候选分子授予全球前 10 大生物制药跨国企业的中国企业; Nature Reviews Drug Discovery 统计显示项目总金额位居 2022 年全球生物制药领域合作授权交易金额榜首。重磅交易合作彰显了科伦博泰 ADC 平台技术的极高价值, 体现了跨国龙头药企对科伦博泰 ADC 药物研发能力和技术平台的认可。

图表5: 科伦博泰与默沙东3次达成ADC项目合作

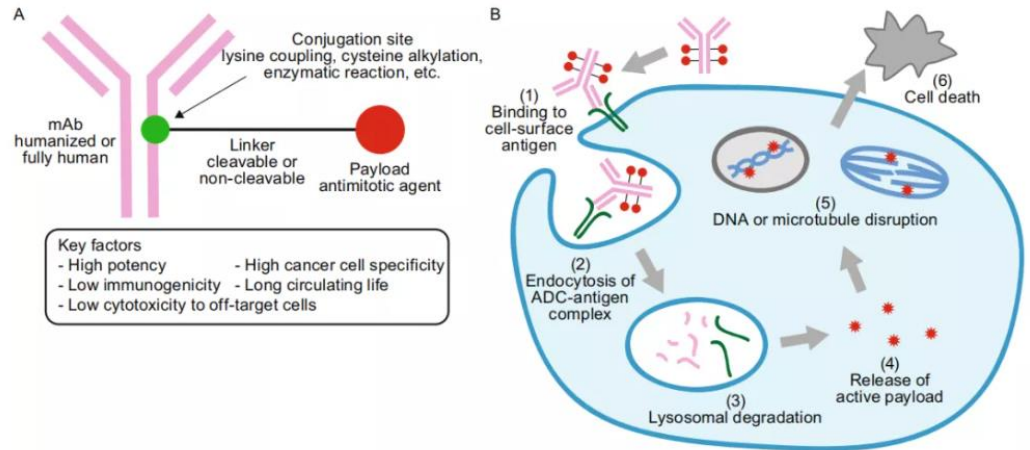
	2022年5月	2022年6月	2022年12月
<b>开发阶段</b>	III期 (中国关键性试验)	I期	临床前 <sup>2</sup>
<b>靶点</b>	TROP2	CLDN18.2	-
<b>沙东的商业化权利</b>	除大中华区以外地区	全球	全球/除中国内地、香港、澳门以外地区 <sup>3</sup>
<b>付款结构</b>	一次性付款: 1.02亿美元 基于开发的里程碑付款: 最高3.8亿美元 + 基于销售的里程碑付款: 最高7.8亿美元 特许权使用费: 按大中华区以外地区的未来年度净销售额支付, 比例从中间位数到低双位数不等	一次性付款: 3,500万美元 基于开发的里程碑付款: 最高4.16亿美元 + 基于销售的里程碑付款: 最高4.85亿美元 特许权使用费: 按未来年度净销售额支付, 比例从中间位数到低双位数不等	一次性付款: 1.75亿美元 开发和销售的里程碑付款: 最高93亿美元 <sup>4</sup> 按净销售额支付的分级特许权使用费
<b>最新进展</b>	与默沙东合作推进多策略临床开发计划。与默沙东合作开展SKB264晚期实体瘤的全球1/2期试验, 包括EGFR m/w NSCLC、TNBC、HR+/HER2-BC、GC、OC、EC、CC等, 以及两项2期篮子研究: (1) SKB264联合Keytruda治疗选定的实体瘤和 (2) SKB264作为EGFR野生型和EGFR突变晚期NSCLC的联合疗法 (包括Keytruda、奥希替尼和化疗)	正在中国开展SKB 315治疗晚期实体瘤患者的1a期临床试验, 以及其他支持SKB315临床开发的活动	SKB410于2023年2月27日获得国家药监局IND批准, 该产品主要针对晚期实体瘤。已于2023年7月6日招募1a期临床试验的首批患者

资料来源: 科伦博泰官网, 国盛证券研究所

## ADC: 行业加速发展, 肿瘤免疫+增强化疗打开价值空间

抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugates, ADC), 是指通过化学接头将单克隆抗体与不同数目小分子细胞毒素(效应分子)偶联起来的药物。ADC 由抗体、细胞毒药物、连接子三部分组成, 其抗肿瘤作用主要是通过与细胞表面靶抗原结合而使毒素药物内化并发挥细胞毒作用。理想状态下, 当 ADC 进入体内循环系统后, 抗体识别肿瘤细胞表面的抗原表位并与其结合, 肿瘤细胞将 ADC 吞噬, 之后在细胞内被溶酶体降解, 细胞毒药物释放从而杀死肿瘤细胞。

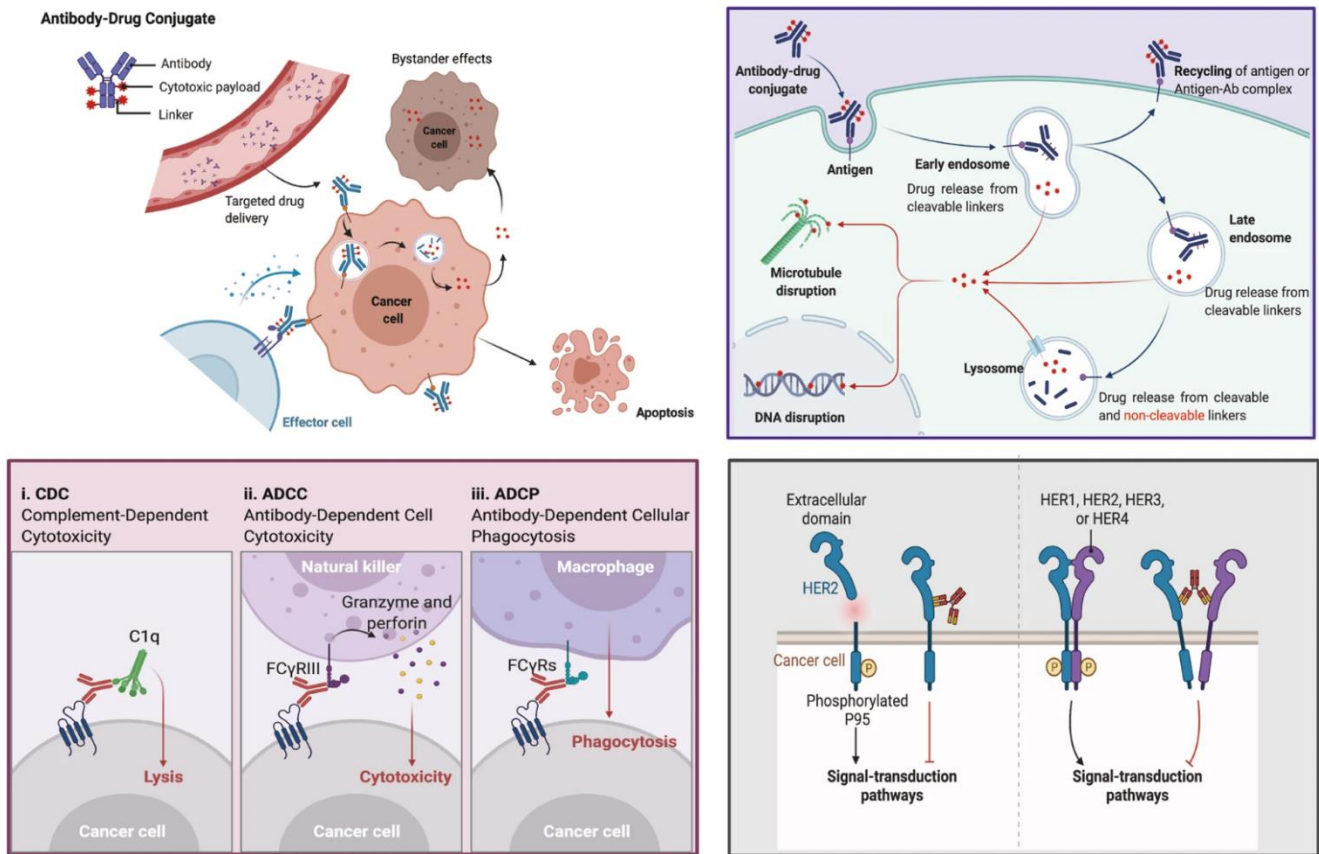
图表 6: ADC 药物的结构和作用机制



资料来源: 《Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries》, Kyoji Tsuchikama, Zhiqiang An, 国盛证券研究所

ADC 集靶向性、高活性、诱导抗肿瘤免疫于一身, 是抗肿瘤治疗潜力方向。ADC 保留单克隆抗体的靶向性, 兼具小分子毒素的高活性, 降低小分子细胞毒素的毒副作用的同时提高了疗效; 且 ADC 的抗体成分可与免疫效应细胞相互作用诱导抗肿瘤免疫, 包括 CDC (补体依赖细胞毒性)、ADCC (抗体依赖性细胞毒性) 和 ADCP (抗体依赖性细胞吞噬作用) 效应。

图表 7: ADC 类药物作用机制



资料来源: 《Antibody drug conjugate- the "biological missile" for targeted cancer therapy》, Zhiwen Fu et al., 国盛证券研究所

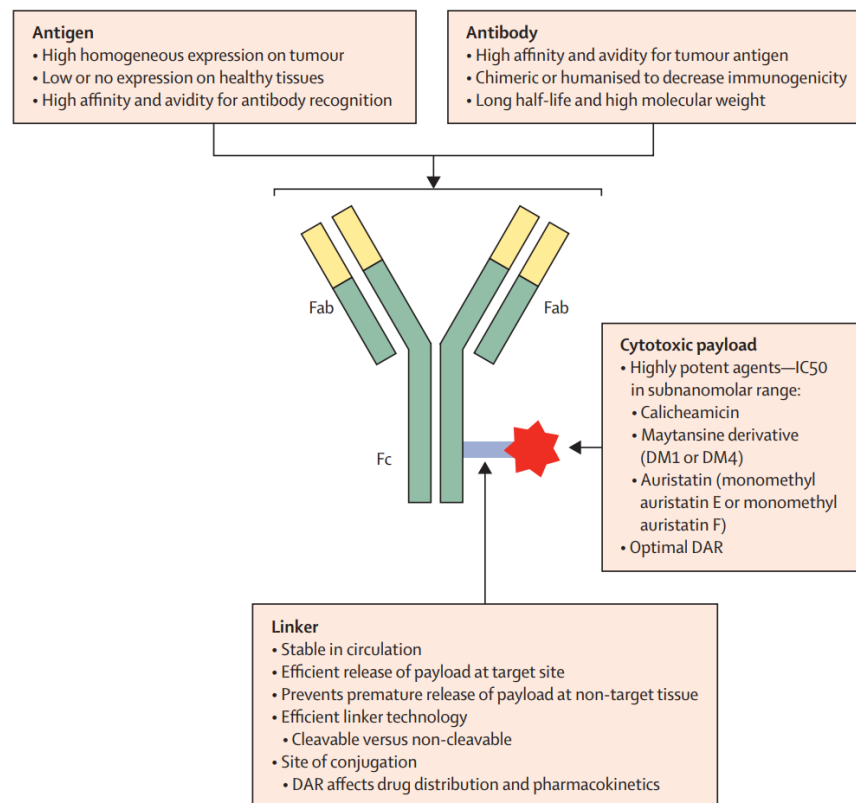
从技术层面分析，ADC 已发展至第三代。

- 第一代处于早期探索阶段，采用鼠源抗体，存在半衰期短、治疗窗口不足、免疫原性和药物异质性等缺陷；
- 第二代 ADC 丰富 linker 种类，包括目前上市产品中广泛应用的组织蛋白酶可裂解的肽类 linker，使 ADC 内化后裂解释放毒素并产生旁观者效应，且循环稳定性更好；偶联技术升级，提高了水溶性以解决抗体聚集问题。但仍存在脱靶毒性、抗药性、药物异质性；
- 第三代 ADC 采用完全人源化的抗体，降低免疫原性；选择亲水性的 linker，不仅可以平衡高载荷带来的疏水性，还可以避免免疫系统干扰、延长药物在血液循环中的保留时间和效力；采用定点偶联技术，提高 ADC 均一度和稳定性，展现出更低的脱靶毒性和更好的药代动力学效率。

**ADC 的关键技术主要为单抗、细胞毒素有效载荷、连接子和偶联方式的选择。**

- **单抗的选择:** 目前的 ADCs 使用的主要是人免疫球蛋白 G (IgG) 分子, 但不同亚型的 IgG 分子的次级免疫功能有所差异, 需要对 IgG 分子进行改造以使其适合连接药物, 并获得尽可能高的均一性。传统 ADC 所采用的 TDC 技术有在血液中解离的风险, 因而该问题成为新一代 ADC 需要重点解决的技术关键;
- **细胞毒素的选择:** 由于 ADC 的小分子要求高毒性、亲和性, 同时要对多药耐药蛋白 (MDR1) 介导的外排的低敏感性, 导致适用的分子较少, 目前多为微管抑制剂和 DNA 损伤剂;
- **连接子及偶联方式:** 理想的连接子及偶联方式须保证在体外或血液循环中稳定以防因细胞毒药物的提早释放导致的系统毒性, 同时在进入癌细胞后能够快速释放有效细胞毒药物以杀死癌细胞。第二代 ADC 所采用的马来酰亚胺类 linker 有在血清中早期解离的风险, 因而第三代 ADC 对该风险进行改良。

图表 8: ADC 设计要素



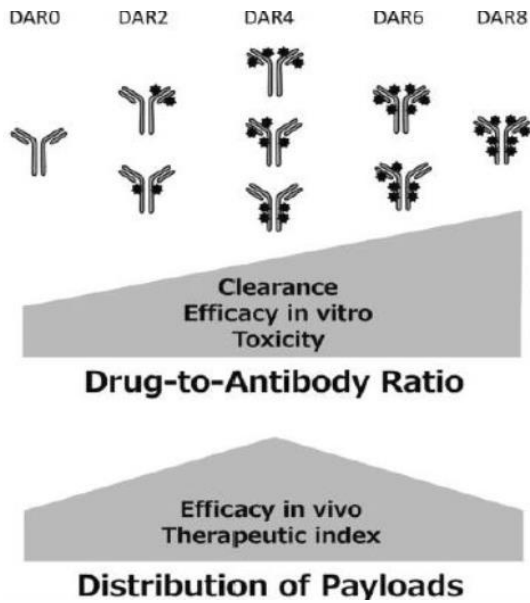
资料来源: 《Antibody-drug conjugates for cancer》, Cindy H Chau et al., 国盛证券研究所

**ADC 技术演化的方向是持续扩大治疗窗, 进一步加强 ADC 杀伤肿瘤细胞的特异性和效率, 降低不良反应。部分改进思路包括:**

- **开拓新靶点:** 新靶点的发现成为 ADC 拓展新适应症、获取更大市场空间的关键。目前国际上有多新靶点正在开发中, 如 5T4、Ephrin A4、间皮素、CD138、CD37、GPNMB 等;
- **开拓新高效毒性小分子:** 由于高毒性的要求, 目前传统的细胞毒类抗肿瘤药组合 ADC 的试验多以失败告终, 主流技术路线是采用 auristatins 和 maytansinoids 家族的衍生物, 进入肿瘤细胞后破坏 DNA 或者微管从而抑制其增殖;
- **优化连接子设计:** 理想的 ADC 应当在循环系统中保持稳定, 减少毒性小分子脱落以免造成过高不良反应, 同时又能有效释放毒性小分子杀伤癌细胞, 两种目标的平衡对连接子的设计有很高的要求;

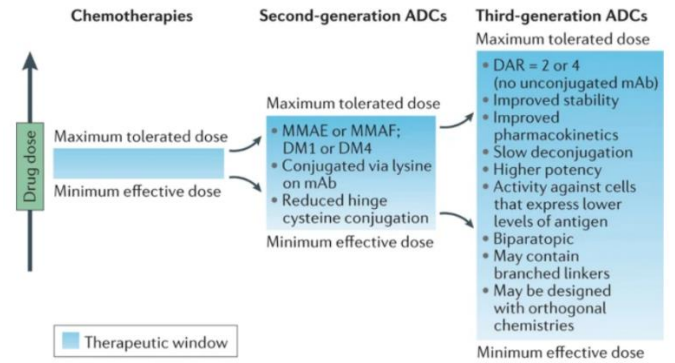
- **提升药物/抗体比率 (DAR) 的均一性:** 若每个抗体上结合的小分子药物数量波动范围较大, 则裸抗体会与 ADC 竞争结合位点, 从而削弱治疗效果; 优化抗体分子与毒性小分子的结合, 提升 DAR 的均一性有利于强化抗肿瘤效果。

图表 9: DAR 过高或过低均会导致 ADC 有效性降低



资料来源: 《The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy》, Takashi Nakada et al., 国盛证券研究所

图表 10: 持续扩大治疗窗口期



资料来源: 《Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates》, Alain Beck et al., 国盛证券研究所

**ADC 上市产品数量、销售额快速增长, 具重磅药物发展潜力。**截至 2023 年 10 月已有至少 15 款 ADC 药物获批上市。2024 年, Nature Reviews Drug Discovery 预测已上市和处于 III 期临床阶段的 ADC 药物 2028 年预计销售总额将超过 260 亿美元, 其中阿斯利康/第一三共联合研发的 Enhertu 预计 2028 年销售额占比 35%。

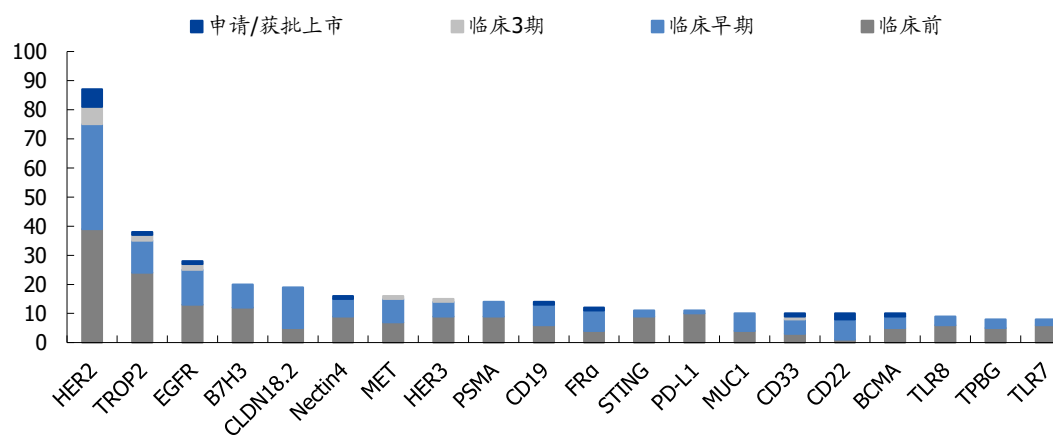
图表 11: 截至 2023.10 已有至少 15 款 ADC 药物上市

产品名	公司	上市时间	2022 年销售 额/亿元	靶点	抗体	连接子	毒素	载荷量
吉妥单抗奥唑米星	辉瑞	2000		CD33	IgG4	可降解	卡奇霉素	4
维布妥昔单抗	武田	2011	33	CD30	IgG1	可降解	MMAE	3
恩美曲妥珠单抗	ImmunoGen	2013	154	HER2	IgG1	不可降解	DM1	6
奥加伊妥珠单抗	辉瑞	2017	15	CD22	IgG4	可降解	卡奇霉素	4
德曲妥珠单抗	第一三共	2019	85	HER2	IgG1	可降解	DXd	8
维泊妥珠单抗	罗氏	2019	31	CD79b	IgG1	可降解	MMAE	4
维恩妥尤单抗	Seagen	2019	32	Nectin-4	IgG1	可降解	MMAE	8
戈沙妥珠单抗	吉利德	2020	48	TROP2	IgG1	可降解	SN38	8
Belantamab Mafodotin	葛兰素史克	2020		BCMA	IgG1	不可降解	MMAF	2
Cetuximab Saratolacan	Rakuten Medical	2020		EGFR	IgG1	可降解	IRDye700DX	2
维迪西妥单抗	荣昌生物	2021	0.8	HER2	IgG1	可降解	MMAE	4
泰朗妥昔单抗	ADC Therapeutics	2021	5	CD19	IgG1	可降解	PBD	4
Tisotumab Vedotin	Genmab	2021	35	TF	IgG1	可降解	MMAE	3
恩美曲妥珠单抗 (生 物类似物)	Zydu Lifesciences	2021		EGFR	IgG1	不可降解	DM1	6
索米妥昔单抗	ImmunoGen	2022		FR $\alpha$	IgG1	可降解	DM4	2

资料来源: 药渡, 国盛证券研究所

在研 ADC 项目数量庞大, 多数聚焦肿瘤, 自身免疫、代谢病拓展初露峥嵘。根据智慧芽新药情报库统计, 截至 2024 年 5 月 28 日, 全球共有 1589 个 ADC 药物, 来自 757 个机构, 覆盖 436 个靶点和 561 个适应症, 开展 3656 个临床试验。根据 insight 数据库统计, 最热门靶点为 HER2、TROP2、EGFR、B7H3、CLDN18.2 和 Nectin-4 等。

图表 12: 全球在研 ADC 项目靶点分布 (单位: 个)



资料来源: Insight 数据库, 国盛证券研究所

图表 13: 全球重点临床后期在研 ADC 项目

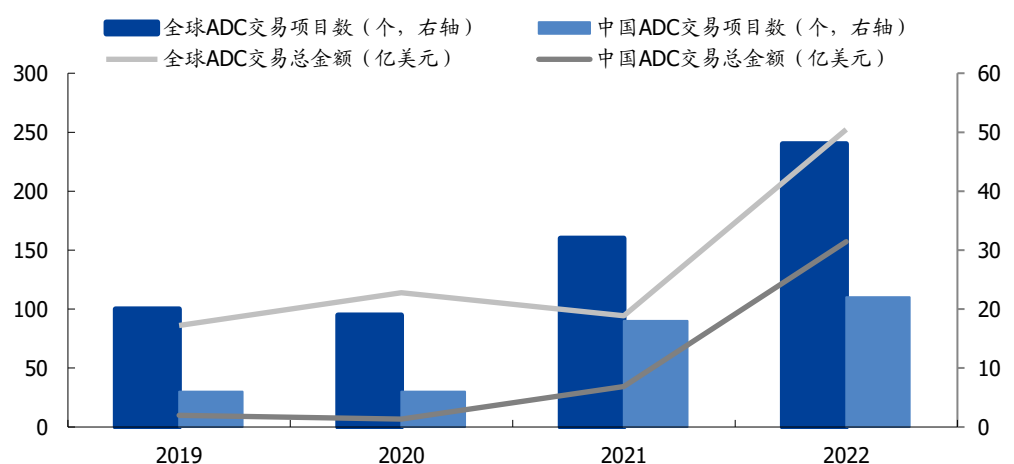
公司	研发代号	靶点	抗体	Linker	DAR	Payload	阶段	适应症
Eisai, Bristol Myers Squibb	MORAb-202 ( farletuzumab ecteribulin )	FRa	IgG1	Valine-citrulline ( cleavable )	4 ( Cys )	Eribulin	2	NSCLC, ovarian cancer
多禧生物	DX126-262, DAC-001	HER2	Unknown	Undisclosed	3.5-3.8 ( Cys )	Tubulysin B analogue Tub114	2	HER2+ BC
上海美雅珂	MRG002	HER2	IgG1	Valine-citrulline ( cleavable )	3.6 ( Cys )	MMAE	2	BC, NSCLC, urothelium cancer, BT cancer, GC
上海美雅珂	MRG003	EGFR	IgG1	Valine-citrulline ( cleavable )	( Cys )	MMAE	2	GC/GOJ, NPC, BT cancer, NSCLC, HNSCC
BioAlta, Himalaya Therapeutics	BA3021 ( ozuriftamab vedotin )	ROR2	IgG1k	Valine-citrulline ( cleavable )	4 ( Cys )	MMAE	2	HNSCC, NSCLC, ovarian cancer
BioAlta, Himalaya Therapeutics	BA3011 ( mecbotamab vedotin )	AXL receptor tyrosine kinase	IgG1k	Valine-citrulline ( cleavable )	4 ( Cys )	MMAE	2	Ovarian cancer, NSCLC
Seagen, Merck Sharp & Dohme	SGN-LIV1A ( ladiratuzumab vedotin )	LIV-1 ( SLC39A6 )	IgG1k	Valine-citrulline ( cleavable )	4 ( Cys )	MMAE	2	Lung cancer, solid tumours
Daiichi Sankyo	DS-7300a ( ifinatamab deruxtecan )	B7-H3	IgG1k	Glycine-glycine-phenylalanine-glycine ( cleavable )	4 ( Cys )	DXD	2	SCLC
CytomX Therapeutics	CX-2009 ( Praluzatamab ravtansine )	ALCAM	IgG1k	SPDB ( cleavable )	3.5 ( Lys )	DM4	2	BC
ImmunoGen	IMGN632 ( pivekimab sunirine )	CD123	IgG1k	Alanine-alanine ( cleavable )	2 ( engineer ed Cys 446 )	DGN549 IGN, site-specific	关键 2 期	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
ADC Therapeutics Sarl	ADCT-301 ( camidanlumab tesirine )	CD25	IgG1k	Valine-alanine ( cleavable )	2.3 ( Cys )	PBD SG3199	关键 2 期	HL,AML/MDS/MPN
Macrogenics	MGC018 ( vobramitamab duocarmazine )	B7-H3	IgG1k	Valine-citrulline ( cleavable )	2.7	Duocarmycin	2/3	Prostate cancer
Merck Sharp & Dohme	MK-2140 ( zilovertamab vedotin )	ROR1	IgG1k	Valine-citrulline ( cleavable )	4 ( Cys )	MMAE	2/3	DLBCL
科伦博泰, MSD	SKB264	TROP2		Stable linker	7.4 ( Cys )	Belotecan	BLA	TNBC

Daiichi Sankyo, AstraZeneca	DS-1062 ( datopotamab deruxtecan )	TROP2	IgG1k	Glycine–glycine–phenylalanine–glycine ( cleavable )	4 ( Cys )	DXD	BLA	BC
Sanofi, 信达生物	SAR408701 ( tusamitamab ravtansine )	CEACAM5	IgG1k	SPDB ( cleavable )	3.8 ( Lys )	DM4	3	NSCLC
Daiichi Sankyo	U3-1402 ( patritumab deruxtecan )	HER3	IgG1k	Glycine–glycine–phenylalanine–glycine ( cleavable )	8 ( Cys )	DXD	BLA	NSCLC
AbbVie	ABBV-399 ( telisotuzumab vedotin )	MET	IgG1k	Valine–citrulline ( cleavable )	3.1 ( Cys )	MMAE	3	NSLC
Ambrx, NovoCodex	ARX788	HER2	IgG1	Oxime ( non-cleavable )	1.8; site-specific	Amberstatin 269	3	HER2+BC
恒瑞医药	SHR-A1811 ( trastuzumab rezetecan )	HER2	IgG1k	Undisclosed	5.3–6.4 ( Cys )	Rezetecan	3	HER2+BC
Mersana Therapeutics	XMT-1536 ( upifitamab rilsodotin )	NaPi2b	IgG1k	Dolaflexin polymer scaffold	10–15 ( Cys )	Auristatin F-hydroxypropylamide	3	Ovarian cancer

资料来源: 《Antibody-drug conjugates come of age in oncology》, Charles Dumontet et al., 国盛证券研究所

基于 ADC 药物技术变革和巨大市场价值空间，近年来该领域重磅交易频现，国内药企参与度不断提升。2019-2022 年，全球与中国 ADC 交易项目数量和交易金额持续增长，2023 年 3 月辉瑞对 ADC 龙头公司 Seagen 达成 430 亿美元收购引燃赛道。根据医药魔方统计，2022 年中国 ADC 交易总金额已占比国内全部交易总额的 50% 左右。

图表 14: 全球及中国 ADC 交易项目&金额 (2019-2022)



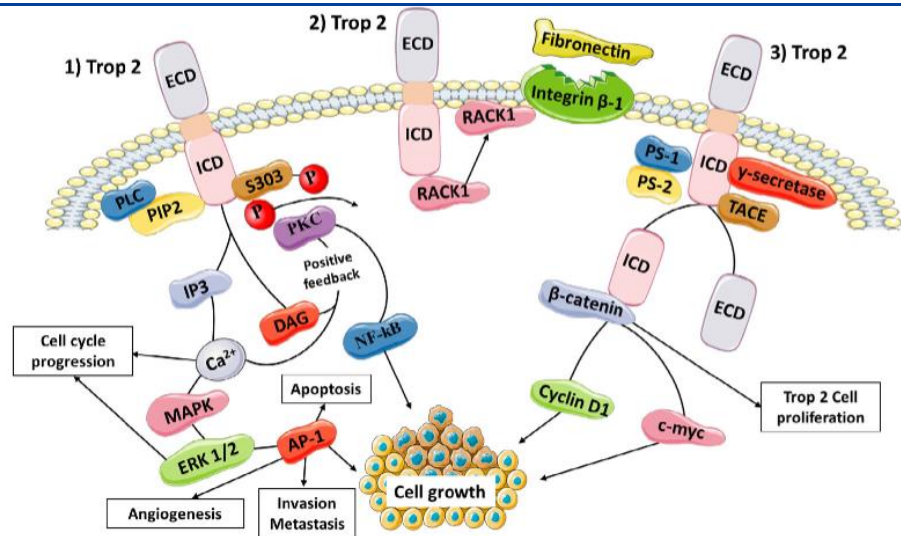
资料来源: 医药魔方, 国盛证券研究所

**SKB264: 肺癌、乳腺癌极具潜力，安全性优势拓宽 IO 联用前线疗法空间**

**TROP2 的高表达在肿瘤细胞的生长过程中起到关键作用，并与侵袭性的疾病和预后不良相关。**人滋养细胞表面糖蛋白抗原 2 (TROP2) 属于 TACSTD 家族，是由 TACSTD2 基因编码表达的细胞表面糖蛋白。TROP2 蛋白初级结构是由 323 个氨基酸组成的 36kD 的多肽，是一种单次跨膜的表面糖蛋白，由疏水性前导肽、细胞外结构域、一个跨膜结构域和一个胞质尾部组成。

分子机制方面，TROP2 主要通过调节钙离子信号通路、细胞周期蛋白表达及降低纤黏蛋白黏附作用促进肿瘤细胞生长、增殖和转移；也可以与 Wnt 信号级联中的  $\beta$ -连环蛋白相互作用，从而对细胞核癌基因的转录、细胞的增殖起作用。

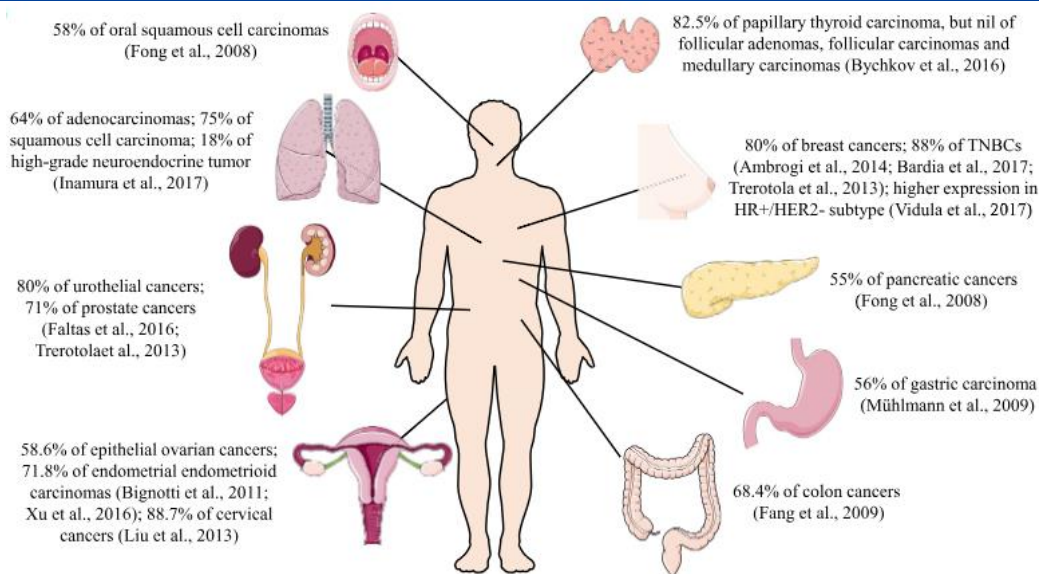
图表 15: TROP2 促进肿瘤浸润和转移



资料来源: 《Recent advances in trophoblast cell-surface antigen 2 targeted therapy for solid tumors》, Shutan Liao et al., 国盛证券研究所

在多种肿瘤中，TROP2 的表达水平发生显著升高、且异质性低，具联用开发潜力。研究表明，TROP2 高表达于乳腺癌（尤其是三阴性乳腺癌）、非小细胞肺癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、尿路上皮癌、宫颈癌等高发或难治瘤种，是各类癌症治疗的重要潜在靶标。同时 TROP2 也有与化疗、靶向治疗、免疫治疗等广泛应用肿瘤疗法联用潜力，在多项临床前及临床研究中已显示协同抗肿瘤作用。

图表 16: TROP2 抗原在多种肿瘤中过表达



资料来源: 《Recent advances in trophoblast cell-surface antigen 2 targeted therapy for solid tumors》, Shutan Liao et al., 国盛证券研究所

科伦博泰 SKB264 创新设计实现 ADC 安全性和有效性的优化平衡。SKB264 是由科伦博泰 OptiDC 研发平台输出的 TROP2 靶向创新 ADC，采用自研专有毒素-连接子（Kthiol 设计策略），通过新型不可逆的抗体偶联技术、pH 敏感毒素释放机制和均匀加载 DAR 7.4 的中等活性毒素（新型拓扑异构酶 I 抑制剂）相结合。

- 抗体: Sacituzumab 经临床验证，具有高抗原亲和力及靶向效应；
- Linker: 半胱氨酸与作为适配体的甲磺酰基嘧啶耦合，防止有效载荷在循环中从 ADC 上脱落；碳酸酯结构可使有效载荷在酸性肿瘤微环境中快速释放发挥杀伤作用；
- Payload: KL610023（贝洛替康衍生 TOPO1 抑制剂）具中等细胞毒性和旁观者效应。

图表 17: SKB264 分子设计

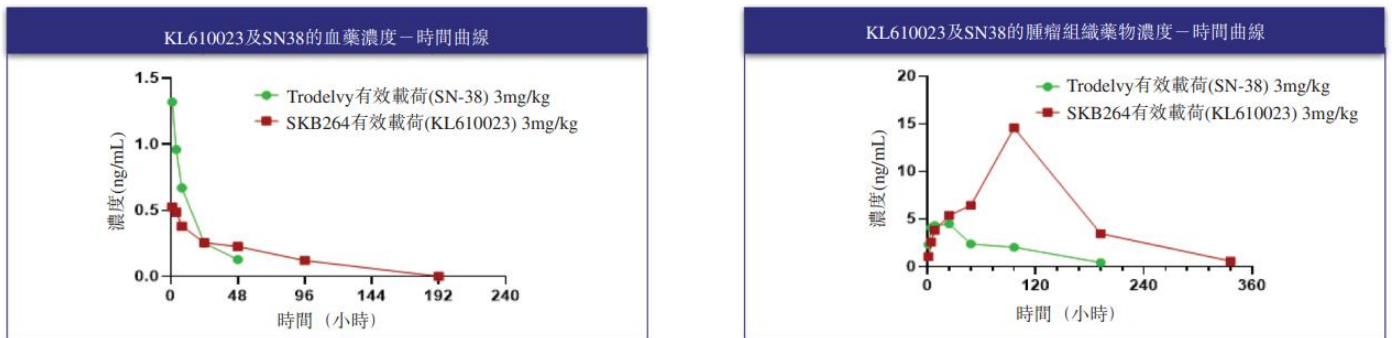


资料来源: 科伦博泰官网, 国盛证券研究所

**SKB264** 的创新设计有效增强了其体内靶向能力，减少脱靶和靶肿瘤外毒性，潜在治疗窗口更广。

临床前数据显示，**SKB264** 对比 **Trodelyv** 在动物模型肿瘤组织中释放毒性载荷浓度更高。在细胞系衍生异种移植物 (CDX) 模型中评估了 **SKB264** 与已获批 TROP2 ADC 产品 **Trodelyv** 的抗肿瘤功效、安全性及 PK 特性。在植入 HCC1806 (已建立的人类 TNBC 细胞系) 免疫缺陷小鼠模型上，与相同剂量 (3mg/kg) 的 **Trodelyv** 相比，**SKB264** 在血浆中的有效载荷暴露水平相当，但在肿瘤组织中有效载荷暴露约高 4.6 倍，表明 **SKB264** 在肿瘤中对比 **Trodelyv** 可更有效释放细胞毒性载荷。

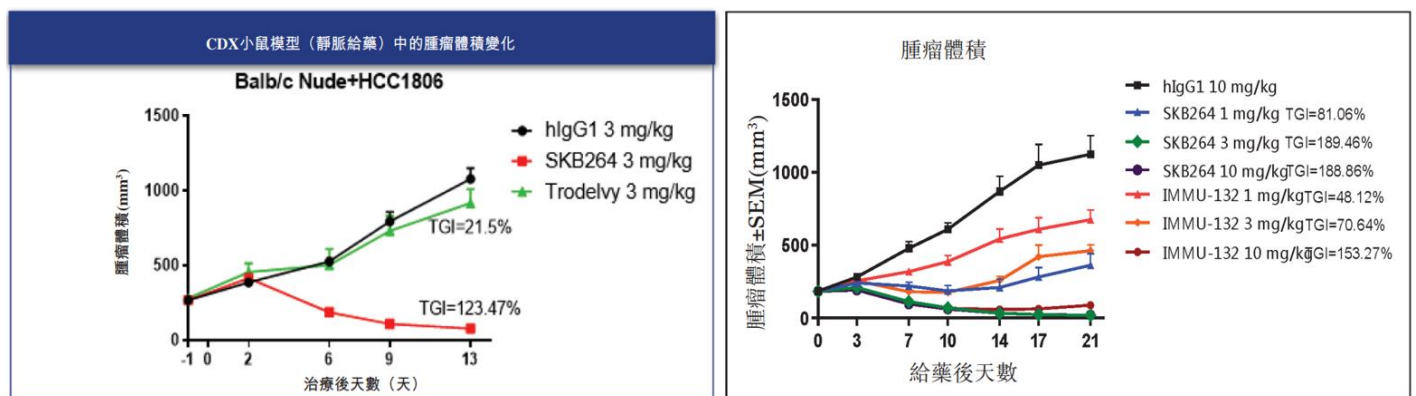
图表 18: SKB264 与 Trodelvy 在动物模型中的 PK 特性



资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

**SKB264** 在动物模型中 **TGI** 更高，较低剂量下具更强效肿瘤治疗潜力。使用 HCC1806 CDX 模型与 **Trodelyv** 头对头研究中，经过 13d、剂量为 3mg/kg 治疗后，**SKB264** 达到 123.47%的 TGI (Tumor Growth Inhibition, 肿瘤生长抑制率)，而 **Trodelyv** 为 21.5%。三种给药剂量 (1, 3 及 10mg/kg) 下, 使用 **SKB264** 治疗的 TGI 在第 21 天均优于 **Trodelyv**; 尤其是 3mg/kg **SKB264** 所达到的 TGI 高于 10 mg/kg **Trodelyv** 的 TGI 水平。**SKB264** 可通过较低剂量给药最大限度地减少不良反应，同时保持相当甚至更好的抗肿瘤疗效。

图表 19: SKB264 与 Trodelvy 在 HCC1806 CDX 动物模型头对头研究



资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

**SKB264** 已在国内开展多瘤种单药/联用的 2/3 期临床研究:

- 1) 至少经二线治疗失败的 TNBC 3 期临床已达到主要终点，单药或联合 A167 (科伦博泰自研抗 PD-L1 单抗) 用于 1L TNBC 的 2 期临床入组中;
- 2) HR+/HER2-乳腺癌 2L+处于 3 期临床、1L 处于 2 期临床;
- 3) 用于 TKI 耐药 EGFR 突变非小细胞肺癌 3 期临床研究推进中，联合 A167 加或不加铂

类 EGFRwt 非小细胞肺癌处于 2 期临床；  
4) 开展其他多项联合 Keytruda 或 A167 (科伦博泰自研抗 PD-L1 单抗) 2 期临床研究。

图表 20: SKB264 临床在研管线

疾病	研究	适应症	试验状态			
			1a期	1b/2期	关键性 2期/3期	NDA 申请
肺癌	SKB264-05 (+ A167(PD-L1) ± 化疗)	1L EGFRwt NSCLC	█	█		
	SKB264-08	3L EGFRmt NSCLC		█	█	
	SKB264-09	2L EGFRmt NSCLC		█	█	
乳腺癌	SKB264-03	3L+ TNBC		█	█	
	SKB264-11	1L TNBC	█	█		
	SKB264-07 (± A167(PD-L1))	1L TNBC	█	█		
	SKB264-10	2L+ HR+/HER2- BC		█	█	
	SKB264-07 (± A167(PD-L1))	1L HR+/HER2- BC	█	█		
多种肿瘤 与默沙东 在全球范围内合作	SKB264-01/ MK2870-001	NSCLC, OC, GC, SCLC, HR+/HER2- BC, EC, UC, HNSCC	█	█		
	SKB264-04/ MK2870-003 (+ Keytruda ± 化疗) (+ 奥西替尼)	1L EGFRwt NSCLC; 1L/2L EGFRmt NSCLC; 1L EGFRmt NSCLC	█	█		
	SKB264-06/ MK2870-002 (+ Keytruda)	2L/3L CC, 2L OC, 1L UC, 2L+ CRPC	█	█		

资料来源: 科伦博泰官网, 国盛证券研究所

**SKB264 在国内已获得 CDE 的 4 项突破性疗法认定:**

- 用于治疗局部晚期或转移性三阴乳腺癌 (TNBC);
- EGFR-TKI 治疗失败的局部晚期或转移性 EGFR 突变非小细胞肺癌 (NSCLC);
- 既往接受过至少二线系统化疗的局部晚期或转移性 HR 阳性和 HER2 阴性乳腺癌;
- 一线治疗不可手术切除的局部晚期、复发或转移性 PD-L1 阴性 TNBC。

科伦博泰 SKB264 上市申请已获 NMPA 受理, 在 TROP2 ADC 研发赛道中位列全球前 3 位。目前仅一款 TROP2 ADC 药物 Trodelvy 获批上市, 根据氨基观察公众号其 2023 年全球销售额为 10.65 亿美元。处于 BLA 阶段项目共 2 个, 分别为第一三共/阿斯利康合作研发的 DS-1062 和 SKB264, 科伦博泰在 TROP2 ADC 全球研发中处于第一梯队。

图表 21: 全球 TROP2 ADC 临床研究进展

产品	公司	适应症	疗法	地区	阶段	时间
Trodelvy	吉利德	3L 及以上不可切除局部晚期或转移性 TNBC	单药	美国	上市	2020.4
		2L 局部晚期或转移性 UC	单药	美国	上市	2021.4
		3L 及以上 HR+/HER2- BC	单药	美国	上市	2023.2
		3L 及以上不可切除局部晚期或转移性 TNBC	单药	中国	上市	2022.6
		NSCLC	联用 Keytruda	美国	3 期	2022.11
		UC	单药	中国	3 期	2021.6
		HR+/HER2- BC	单药	中国	3 期	2021.1
		前列腺癌	单药	美国	2 期	2018.10
		子宫内膜癌	单药	美国	2 期	2000.1
		肌层浸润性膀胱癌、II/IIIA 期膀胱癌 AJCCv8	单药	美国	2 期	2022.10
		实体瘤	单药	中国	2 期	2021.11
		晚期 TNBC	单药	中国	BLA	2023.12
SKB264	科伦博泰	TNBC	联用或不联用 A167	中国	2 期	2022.7
		晚期 EGFR 野生型及 EGFR 突变型 TKI 耐药 NSCLC	联用 A167、联用或不联用铂类化疗	中国	2 期	2022.5
		EGFR 突变 NSCLC、PD-(L)1 复发或难治 NPC	单药	中国	2 期	2022.11
		晚期实体瘤 (RM-CC、晚期 UC、复发及转移性 OC、晚期 CRPC)	联用 Keytruda	中国、美国	2 期	2022.12
DS-1062	第一三共/ 阿斯利康	NSCLC	单药	澳大利亚、中国、欧盟、日本、英国、美国等	BLA	2024.2
		晚期/转移性 NSCLC	联用 Keytruda ± 化疗	中国	3 期	2023.1
		HR+/HER2- BC	单药	中国、欧盟、日本、英国、美国等	3 期	2021.11
		TNBC	联用 Imfinzi	欧盟、中国、英国、美国等	3 期	2022.11
		TNBC	单药	中国、欧盟、日本、英国、美国等	3 期	2022.5
SHR-A1921	恒瑞医药	晚期/转移性实体瘤 (子宫内膜癌、GC、mCRPC、OC、CRC)	联用 Imfinzi /Opdivo/ 贝伐珠单抗/化疗	中国、欧盟、日本、英国、美国等	2 期	2022.8
		晚期实体瘤	单药	澳大利亚、中国、美国	2/3 期	

BAT8008	百奥泰	晚期实体瘤	1期	2022.11
BL-M02D1	百利天恒	实体瘤	1/2期	2022.5
FDA018	复旦张江/ 上海医药	晚期/转移性实体瘤	1期	2021.10
IBI130	信达生物	实体瘤	1/2期	2023.11
DB-1305	映恩生物	晚期实体瘤	1/2期	2022.7
9MW2921	迈威生物	晚期/转移性实体瘤	1/2期	2023.8

资料来源：科伦博泰招股书，ClinicalTrials.gov，医药魔方，科伦博泰公众号，BIG生物创新社，恒瑞医药2023年报，国盛证券研究所

### 乳腺癌首发突破，TNBC、HR+/HER2-疗效优异

三阴性乳腺癌（TNBC）全球和中国均高发，存在 TROP2 高表达。TNBC 同时缺乏雌激素、孕激素和 HER2 受体，相比其他乳腺癌亚型预后结果更差，约 85% 的 TNBC 患者在诊断时已为晚期。根据弗若斯特沙利文，全球 TNBC 发病人数由 2017 年的 31 万例增至 2021 年的 35 万例，并预计于 2030 年达到 40 万例；在中国，TNBC 发病人数由 2017 年的 4.73 万例增加至 2021 年的 5.04 万例，并预期于 2030 年达到 5.59 万例。科学研究显示，TROP2 在大约 88% 的 TNBC 患者中过度表达，有望成为 TNBC 治疗潜力方向。

三阴性乳腺癌（TNBC）侵袭性强预后差，TROP2 靶向治疗有望提升临床获益。目前化疗、免疫疗法及靶向疗法是美国和中国推荐用于治疗晚期 TNBC 的治疗方案，但仅对具有 PD-L1 表达和携带致病 BRCA 突变的晚期 TNBC 患者有益，分别占晚期 TNBC 患者总数的 20% 及 10-20%。已获批 TROP2 ADC 产品 Trodelvy 作为三线及以上治疗方案提高了既往接受过多线治疗的晚期 TNBC 患者生存率，但仍有部分患者无应答或产生耐药性，开发安全有效的 TROP2 靶向疗法仍存在未满足临床需求。

公司宣布 SKB264 用于治疗既往经二线及以上标准治疗的不可手术切除的局部晚期、复发或转移性三阴性乳腺癌患者的 III 期临床试验已完成期中分析并达到主要研究终点。SKB264 对比标准化疗在 PFS 方面产生具统计学意义的显著改善，于 2023 年 12 月申请上市。

SKB264 用于既往接受过治疗的局部复发或转移性三阴性乳腺癌（TNBC）患者的 3 期研究（OptiTROP-Breast01）结果已于 2024ASCO 发表。根据期中分析（数据截止日期：2023 年 6 月 21 日），已达到无进展生存期（PFS）主要终点，相比化疗，疾病进展或死亡的风险降低 69%（风险比（HR）：0.31；95% CI：0.22 至 0.45；P<0.00001）。

**入组基线：**患者按 1:1 随机接受芦康沙妥珠单抗（sac-TMT）治疗（n=130）或化疗（n=133）。患者中位年龄为 51 岁，87% 存在内脏转移；26% 既往接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗；48% 在晚期阶段接受过三线或以上的化疗。

#### 有效性方面，

- 根据 BICR 评估，芦康沙妥珠单抗（sac-TMT）的中位 PFS 为 5.7 个月（95% CI：4.3 至 7.2），化疗的中位 PFS 为 2.3 个月（95% CI：1.6 至 2.7），6 个月的 PFS 率分别为 43.4%/11.1%。
- 在滋养层细胞表面抗原 2（TROP2）H 评分>200 的患者亚组中，芦康沙妥珠单抗（sac-TMT）的中位 PFS 为 5.8 个月，化疗的中位 PFS 为 1.9 个月（HR：0.28；95% CI：0.17 至 0.48）。
- 在总生存期（OS）的首次计划期中分析中（数据截止日期：2023 年 11 月 30 日，中位随访时间 10.4 个月），相比化疗，芦康沙妥珠单抗（sac-TMT）的 OS 显示出具有统计学意义的显著优势（HR：0.53；95% CI：0.36 至 0.78；P=0.0005）；芦康沙妥珠单抗（sac-TMT）的中位 OS 尚未达到（95% CI：11.2 至 NE），而化疗的中位

OS 为 9.4 个月 (95% CI: 8.5 至 11.7)。

- 基于 BICR 评估, 芦康沙妥珠单抗 (sac-TMT) 的客观缓解率 (ORR) 为 43.8%, 化疗的 ORR 为 12.8%。

**安全性方面**, 最常见的  $\geq 3$  级治疗相关不良事件 (TRAE) (芦康沙妥珠单抗 (sac-TMT) /化疗) 为中性粒细胞计数降低 (32.3%/47.0%)、贫血 (27.7%/6.1%) 及白细胞计数 (WBC) 降低 (25.4%/36.4%)。

根据科伦博泰招股书, 在乳腺癌领域, 最高发的亚型 HR+/HER2-BC 约占全球 BC 病例总数的 55%。中国 2021 年该亚型发病人数已达 18.5 万例, 并将于 2030 年达 20.48 万例。目前一线/二线疗法包括各种内分泌联合治疗方案, Trodelvy 已在美国获批接受过多项前期治疗的 HR+/HER2-乳腺癌, 中国 HR+/HER2-BC TROP2 疗法尚为空白。据科伦博泰, SKB264 用于 HR+/HER2-乳腺癌于 2023H2 启动 3 期临床研究。

- Trodelvy: TROPiCS-02 三期临床中 mPFS 为 5.5m, mOS 为 13.9m, ORR 为 21%, DCR 为 73%;
- Dato-DXd: TROPION-PanTumor-01 1 期试验 ORR 为 27%、DCR 为 85%, mPFS 为 8.3m, mOS 和 DOR 未成熟。

此外, **SKB264 用于 HR+/HER2-转移性乳腺癌的 1/2 期篮子研究的临床数据发表于 2023 ESMO 大会**。在 38 名可评估疗效的患者中, 客观缓解率 (ORR) 为 36.8%, 疾病控制率 (DCR) 为 89.5%, 中位持续缓解时间 (DoR) 为 7.4 个月, 中位无进展生存期 (PFS) 为 11.1 个月。

#### 非小细胞肺癌市场空前, EGFR 突变数据亮眼

**非小细胞肺癌 (NSCLC) 中国发病人数超 80 万, 五年生存率极低**。作为最常见肺癌亚型, NSCLC 占比高达 85%, 约 55% 的 NSCLC 患者在诊断时已为晚期。美国晚期 NSCLC 患者的五年生存率约 8%, 而在中国该数据更低于 5%。NSCLC 治疗模式一般根据驱动基因突变类型分类, TKI 疗法仅对存在特定驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者产生临床相对疗效, ORR 约 30.0 至 93.0% 之间; 信迪利单抗于 2023 年 5 月获批联合贝伐珠单抗、化疗用于 EGFR TKI 耐药 NSCLC 治疗, 但 mOS 对比化疗差异较小; PD-(L)1 抑制剂提高了驱动基因突变阴性晚期 NSCLC 患者的生存率, 但应答率较低。对无论驱动基因突变状态如何的广泛患者群, 有效的创新疗法仍存在巨大临床开发需求。

**TROP2 在 NSCLC 患者中存在高表达, ADC 疗法有望破局**。根据中国医学论坛报今日肿瘤, 约 64%-75% 的 NSCLC 患者中存在 TROP2 过度表达, Dato-DXd、Trodelvy 等 TROP2 ADC 已开发针对各亚型 NSCLC 的多阶段、多用药组合临床研究, 但美国及中国尚无获批用于治疗 NSCLC 的 TROP2 ADC。

图表 22: 全球部分在研 ADC 肺癌临床项目汇总

药物	靶点	试验编号	阶段	患者	治疗方案	主要终点
Trastuzumab-DXd	HER2	NCT04644237 (DESTINY-Lung02)	II	既往接受过治疗的 HER2 突变型 NSCLC	T-DXd 5.4 或 6.4 mg/kg	ORR
		NCT05048797 (DESTINY-Lung04)	III 期	一线 HER2 突变型 NSCLC	T-DXd vs 铂类-培美曲塞-帕博利珠单抗	PFS
		NCT04042701	Ib	既往未接受过抗 PD-1、抗 PD-L1 或 HER2 治疗的 HER2 表达 NSCLC	T-DXd+帕博利珠单抗	DLTs ORR
		NCT04686305 (DESTINY-Lung03)	Ib	HER2 过表达非鳞 NSCLC (一线和经治)	T-DXd+铂类+培美曲塞+度伐利尤单抗	AEs
		NCT05246514 (DESTINY-Lung05)	II	经治的 HER2 突变的 NSCLC	T-DXd	ORR
		NCT05650879	Ia	经治的 HER2 突变的 NSCLC	T-DXd +ELVN-002	DLTs 安全性
A166	HER2	NCT03602079	I/II 期	HER2 表达肿瘤	A166 单药治疗	DLTs
XMT-1522	HER2	NCT02952729	I/II 期	HER2 表达肿瘤	XMT-1522 单药治疗	DLT
Patritumab-DXd	HER3	NCT04619004 (HERTHENA-Lung01)	II	既往接受过治疗的 EGFR 突变 NSCLC	HER3-DXd	ORR
		NCT05338970 (HERTHENA-Lung02)	III 期	既往接受过治疗的 EGFR 突变 NSCLC	HER3-DXd vs 含铂双药	PFS
		HERTHENA-Lung03	III 期	一线 EGFR 突变 NSCLC	HER3-DXd+奥希替尼 vs 奥希替尼	PFS
		NCT04676477	I/II 期	一线和预治疗 EGFR 突变	HER3-DXd+奥希替尼	DLTs ORR
		NNCT03260491	I	NSCLC 多队列	HER3-DXd	DLT ORR
Datopotamab-DXd	TROP2	NCT03401385 (TROPION-PanTumor01)	I	NSCLC (多队列) 经治 SCLC	Dato-DXd	DLT AEs
		NCT05460273 (TROPION-PanTumor02)	I/II 期	中国非 AGA 经治 ( $\geq$ 2L) NSCLC 患者	Dato-DXd	ORR
		NCT04612751 (TROPION-Lung04)	I	无 AGA 的一线 and 预治疗 NSCLC	Dato-DXd+ICI (不同药物) 卡铂	DLTs
		NCT04656652 (TROPION-Lung01)	III 期	既往接受过治疗的 NSCLC, 伴或不伴 AGA	Dato-DXd vs 多西他赛	PFS OS
		NCT04484142 (TROPION-Lung05)	II	经治 AGA NSCLC	Dato-DXd	ORR
		NCT04940325 (ICARUS-Lung01)	II	既往接受过治疗的 NSCLC, 伴或不伴 AGA	Dato-DXd	ORR
		NCT04526691 (TROPION-Lung02)	I	无 AGA 的 NSCLC ( $\leq$ 2 线既往治疗)	Dato-DXd+帕博利珠单抗±铂类化疗	DLTs

		NCT05215340 (TROPION-Lung08)	III 期	PD-L1 ≥ 50%的一线 NSCLC (无 AGA)	Dato-DXd+帕博利珠单抗 vs 帕博利珠单抗单药治疗	PFS OS
		NCT05555732 (TROPION-Lung07)	III 期	PD-L1 < 50% (无 AGA) 的一线 NSCLC	Dato-DXd+帕博利珠单抗±铂双药 vs 含铂双药+帕博利珠单抗	PFS OS
Sacituzumab govitecan (SG)	TROP2	NCT03337698	Ib/II	(多组) NSCLC 经治队列	阿替利珠单抗+SG	ORR
		NCT05633667 (VELOCITY-Lung)	II	无 AGA 的 NSCLC	IL:Zimberelimab (ZIM)+SG+domvona limab (DOM) 既往化疗和 ICI:SG+ZIM+etrumadenant	ORR
		NCT05609968 (EVOKE-03)	III 期	PD-L1 > 50%的一线 NSCLC (无 AGA)	帕博利珠单抗 vs 帕博利珠单抗+SG	PFS OS
		NCT05186974 (EVOKE-02)	II	一线 NSCLC 不伴 AGA	SG+帕博利珠单抗或 SG+帕博利珠单抗+铂类药物	ORR DLTs
		NCT05089734 (EVOKE-01)	III 期	既往接受过治疗的 NSCLC 伴/不伴 AGA	SG vs 多西他赛	OS
		NCT04826341	I/II	经治的 SCLC 队列	SG+berzosertib (PARP 抑制剂)	MTD ORR
Tusamitamab ravtansine (TUSA)	CEACAM5	NCT04154956 (CARMEN-LC03)	III 期	既往接受过治疗的非鳞状 NSCLC CEACAM5+ (既往 CTx 和 ICI)	TUSA vs 多西他赛	PFS OS
		NCT04524689 (CARMEN-LC05)	II	一线和预处理非 sq NSCLC, 非 sq 无 AGA、CEACAM5 1	TUSA+帕博利珠单抗或 TUSA+帕博利珠单抗+铂类药物±培美曲塞	DLT
		NCT05245071 (CARMEN-LC06)	II	CEACAM5 0-2 的经治非鳞 NSCLC+循环 CEA 高水平 (既往经 CTx 和 ICI)	TUSA	ORR
		NCT04394624 (CARMEN-LC04)	II	CEACAM5 ≥ 2 经治 (既往经 CTx 和 ICI) NSCLC	TUSA+ramucirumab	DLT ORR
Telisotuzumab vedotin (Teliso-V)	c-MET	NCT03539536	II	NSCLC c-MET+ (IHC) 2 线既往治疗	Teliso-V	ORR AEs
		NCT05513703	II	一线 NSCLC c-MET 扩增	Teliso-V	ORR
		NCT04928846	III 期	既往接受过治疗的 NSCLC c-MET 1 (IHC)	Teliso-V VS 多西他赛	PFS OS
Inatamab Deruxtecan (I-DXd)	B7-H3	NCT05280470	II	经治 ES-SCLC	I-DXd 8 或 12 mg/kg	ORR
Vobramitamab duocarmazine (MGC01 8)	B7-H3	NCT03729596	I/II 期	NSCLC 队列	MGC018	AEs DLTs
Mecbotamab vedotin (BA 3011)	AXL	NCT04681131	II	小细胞肺癌	BA3011 单药治疗或联合抗 PD-1	ORR AEs

Cofetuzumab pelidotin	PK7	NCT04189614	I	经治 NSCLC PK7 1 (IHC)	Cofetuzumab pelidotin	ORR
Enfortumab vedotin	PRVL4	NCT04225117	II	既往接受过治疗的 NSCLC	Enfortumab vedotin	ORR
Tisotumab vedotin	TF	NCT03485209	II	经治的 sqNSCLC	Tisotumab vedotin	ORR

资料来源: 《Drug Conjugates in Lung Cancer Recent Advances and Implementing Strategies》, Antonio Passaro et al., 国盛证券研究所

2023 ASCO 大会, SKB264 以壁报形式公布了用于经治的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者 II 期拓展研究数据。

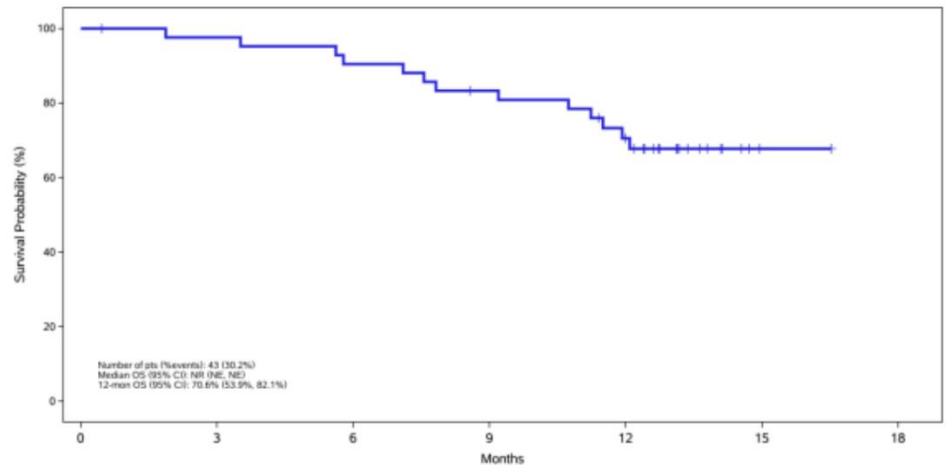
**试验设计:** 入组 43 例经过多线治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 接受 SKB264 单药治疗 (5mg/kg, Q2W)。数据截至 2023 年 2 月 9 日, 中位随访时间为 11.5 个月。

**患者基线:** 入组 43 例患者, 其中 22 例为 EGFR 突变患者, 21 例为 EGFR 野生型患者。76.7% (33/43) 的患者既往接受过针对转移性疾病的 2 种及以上方案治疗。在 EGFR 突变患者中, 所有患者均为 EGFR-TKI 耐药, 50% 的患者至少接受过一种化疗方案, 59.1% 的患者接受过第三代 EGFR-TKI 治疗。所有 EGFR 野生型患者均为抗 PD-1/L1 治疗失败, 其中 76.2% 的患者接受过针对转移性疾病的 2 种及以上方案治疗。

**有效性方面,** 39 例患者疗效可评估, 客观缓解率 (ORR) 为 43.6% (17/39), 疾病控制率 (DCR) 为 94.9% (37/39), 中位持续缓解时间 (mDoR) 为 9.3 个月, 6 个月 DoR 率为 77%。中位总生存期 (mOS) 尚未达到, 12 个月 OS 率为 70.6%。

图表 23: SKB264 用于 NSCLC 经治患者 2 期临床研究有效性数据

Figure 5. Kaplan-Meier plot of overall survival

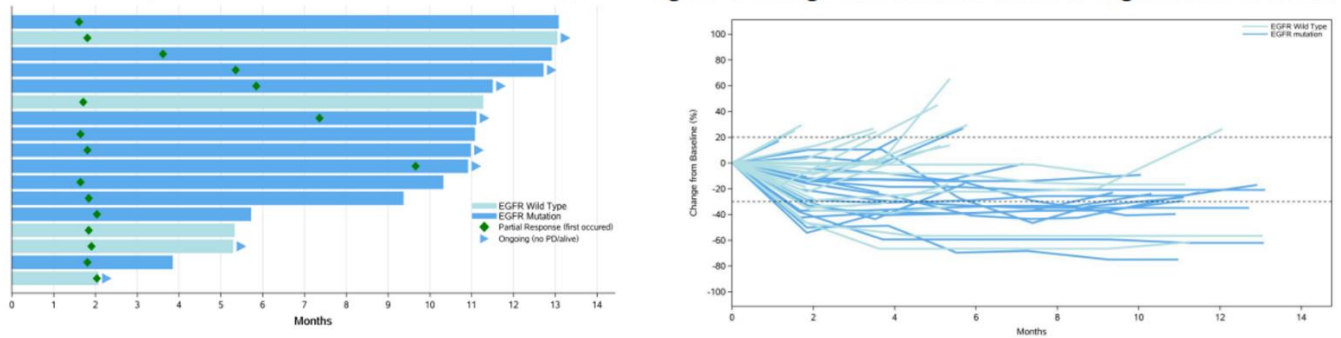


资料来源: 科伦博泰公众号, 2023 ASCO, 国盛证券研究所

- EGFR 突变患者, ORR 为 60% (12/20), DCR 为 100% (20/20), mDoR 为 9.3 个月, 中位无进展生存期 (mPFS) 为 11.1 个月, 12 个月 OS 率为 80.7%。
- EGFR 野生型患者, ORR 为 26.3% (5/19), DCR 为 89.5% (17/19), mDoR 为 9.6 个月, 12 个月 OS 率为 60.6%。

图表 24: SKB264 用于 EGFR 突变/野生型 NSCLC 亚组分析

Figure 3. Time to response and duration of treatment for response Figure 4. Change from baseline in sum of target lesions over time



资料来源: 科伦博泰公众号, 2023 ASCO, 国盛证券研究所

安全性方面, SKB264 的主要治疗相关不良事件 (TRAEs) 为血液学毒性。没有观察到神经毒性、眼毒性或药物相关的间质性肺病 (ILD) /非感染性肺炎的发生。大多数血液相关不良事件在开始 SKB264 治疗后两个月内出现, 并在经过粒细胞集落刺激因子或促红细胞生成素治疗后恢复。延迟给药的患者中, 约 80% 的患者最长延迟给药时间不超过 2 周, 且再次延迟给药的发生率很低。

图表 25: SKB264 用于 NSCLC 经治患者 2 期临床研究安全性数据

Table 3. Overview of treatment-related adverse events (TRAEs)

	NSCLC (N=43) n (%)	
	All Grade	≥Grade 3
<b>TRAEs</b>	41 (95.3)	29 (67.4)
TRAEs associated with dose delay	21 (48.8)	17 (39.5)
TRAEs associated with dose reduction	10 (23.3)	9 (20.9)
TRAEs associated with discontinuation	0	0
Treatment-related SAEs	9(20.9)	9 (20.9)
TRAEs associated with death	0	0
<b>TRAEs by preferred term in ≥20% of patients</b>		
Anemia	31 (72.1)	13 (30.2)
White blood cell count decreased	24 (55.8)	10 (23.3)
Alopecia	23 (53.5)	0
Neutrophil count decreased	23 (53.5)	14 (32.6)
Stomatitis	21 (48.8)	4 (9.3)
Rash	17 (39.5)	3 (7.0)
Nausea	16 (37.2)	0
Decreased appetite	15 (34.9)	0
Vomiting	14 (32.6)	2 (4.7)
Platelet count decreased	10 (23.3)	1 (2.3)
Hypoalbuminemia	9 (20.9)	0

资料来源: 科伦博泰公众号, 2023 ASCO, 国盛证券研究所

试验结论: 在经过多线治疗的 NSCLC 患者, 尤其是 EGFR 突变患者, SKB264 展示出卓有前景的疗效和可控的安全性, 主要不良反应是临床常见的血液学毒性。

参考各类创新疗法用于 EGFR TKI failed NSCLC 治疗临床研究数据, SKB264 在 II 期研究中该队列 ORR、DCR 和 mPFS 数据均表现亮眼。虽然目前临床样本数尚有限, 但 SKB264 已显示优秀早期数据, 有望取得突破。

疗效安全性平衡优势明显，联用 PD-（L）1 开辟前线价值

以免疫检查点抑制剂（ICI）为代表的免疫药物在临床已经广泛使用，适应症范围不断扩大。但 ICI 应用瓶颈在于单药响应率不足，一般仅 20-40%。肿瘤的 T 细胞浸润决定了 ICI 的应答效率，可分为免疫沙漠（immune-desert）型、免疫排斥（immune-excluded）型和免疫炎症（immune-inflamed）型，免疫细胞少、难以渗透的“冷肿瘤”是 ICI 应用的死角，增加其免疫细胞浸润是突破关键。

ICI 联合 ADC 是“冷肿瘤”治疗的潜力研发方向，已有首款疗法获批。一方面可通过作用于免疫检查点解除 T 细胞抑制状态，另一方面携带细胞毒性载荷的 ADC 药物实现肿瘤细胞的杀伤。优势包括：

- 利用 ADC 的高效、靶向和内源性抗原释放的特性，增强 IO 的肿瘤渗透和活化效果，实现协同的抗肿瘤作用；
- 克服单纯 IO 或单纯 ADC 的局限性，如 IO 对 PD-L1 表达低或阴性的肿瘤应答较差，ADC 对多药耐药或血管内皮生长因子（VEGF）过表达的肿瘤效果较差；
- 覆盖更广泛的肿瘤类型和患者人群，具升线潜力。

2023 年 4 月，FDA 加速批准抗 PD-1 单抗 Keytruda 联合 Padcev（Nectin-4 ADC）一线治疗不适合接受以顺铂为基础化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌，成为首个 IO+ADC 获批疗法。

联用疗法的开发需尤其考虑临床应用安全性，SKB264 对比同类 TROP2 ADC 更具优势：

- 对比 Trodelvy，SKB264 中性粒细胞减少症（所有级别为 56%vs78%，≥3 级为 26%vs49%）、腹泻（所有级别为 4%vs59%，≥3 级为 0%vs11%）发生率更低。而 FDA 就重度中性粒细胞减少症及严重腹泻对 Trodelvy 发出黑框警告；
- 对比 DS-1062，SKB264 治疗的患者并无发生治疗相关的间质性肺病，而 DS-1062 治疗的患者所有级别 ILD 发生率为 6%、≥3 级为 2%；
- SKB264 不良反应大多为血液毒性，而一线人群骨髓功能优于后线，更有利于不良反应控制。

图表 26: TROP2 ADC 安全性数据对比

		SKB264 5mg/kg (n=188)		Trodelvy 10mg/kg (n=258)		DS-1062 6mg/kg (n=50)	
不良反应		所有 AE	>3 级	所有 AE	>3 级	所有 AE	>3 级
血液	中性粒细胞减少	56%	26%	78%	49%	/	/
	贫血	72%	23%	94%	9%	22%	2%
	血小板减少症	35%	8%	23%	1.2%	/	/
	淋巴细胞减少症	60%	17%	86%	41%	/	/
肺部	间质性肺病	0%	0%	/	/	6%	2%
胃肠道	腹泻	4%	0%	59%	11%	16%	0%
	口腔炎	44%	9%	17%	2%	60%	2%
	呕吐	27%	0.5%	33%	2%	18%	0%
其他 AE	皮疹	35%	4%	12%	0.4%	8%	0%
	恶心	31%	1%	57%	3%	64%	4%
	脱发	32%	0%	47%	0%	42%	0%
	食欲减少	45%	1%	28%	2%	26%	2%

资料来源：科伦博泰招股书，国盛证券研究所

肺癌方面，SKB264 联合 KL-A167（抗 PD-L1 单抗）用于一线治疗晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的 2 期研究（OptiTROP-Lung01）结果在 2024ASCO 发布。未曾接受过治疗的晚期无驱动基因突变 NSCLC 患者入组并按非随机方式每 3 周接受一次 5 mg/kg 剂量的芦康沙妥珠单抗（sac-TMT）加每 3 周接受一次 1200 mg 剂量的 KL-A167 治疗（1A 队列）或每 2 周接受一次 5 mg/kg 剂量的芦康沙妥珠单抗（sac-TMT）加每 2 周接受一次 900 mg 剂量的 KL-A167 治疗（1B 队列）。

截至 2024 年 1 月 2 日，1A 队列经过为期 14.0 个月的中位随访后，ORR 为 48.6%（18/37，2 例待确认），疾病控制率（DCR）为 94.6%，中位 PFS 为 15.4 个月（95% CI: 6.7, NE），6 个月 PFS 率为 69.2%。1B 队列经过为期 6.9 个月的中位随访后，ORR 为 77.6%（45/58，5 例待确认），DCR 为 100%，未达到中位 PFS，6 个月的中位 PFS 率为 84.6%。

1B 队列亚组分析结果如下：

图表 27: SKB264 联合 PD-L1 单抗 OptiTROP-Lung01 1B 队列亚组分析

	ORR, % (n/N)*	6个月PFS率, % (95% CI)
总体人群(N=63)	77.6 (45/58)	84.6 (71.4, 92.1)
组织学类型		
非鳞状(N=34)	72.7 (24/33)	93.8 (77.3, 98.4)
鳞状(N=29)	84.0 (21/25)	73.5 (49.9, 87.2)
PD-L1 TPS		
< 1% (N=21)	63.2 (12/19)	82.2 (54.3, 93.9)
1%-49% (N=19)	81.3 (13/16)	76.6 (41.2, 92.3)
≥ 50% (N=23)	87.0 (20/23)	91.3 (69.5, 97.8)

2024 ASCO  
ANNUAL MEETING

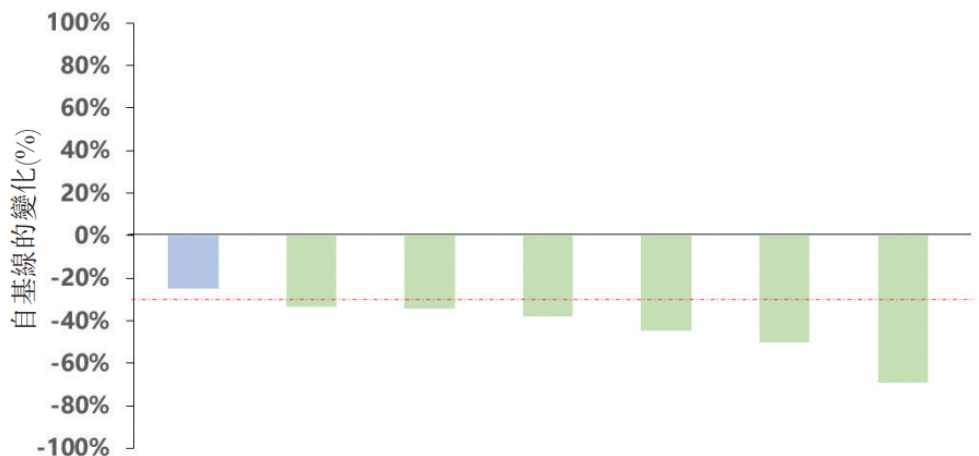
#ASCO24

PRESENTED BY:  
Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse, contact permissions@asco.org

资料来源：科伦博泰公众号，国盛证券研究所

乳腺癌方面，SKB264 单药疗法或联合 A167（抗 PD-L1 单抗）治疗既往未接受系统性疗法的晚期或转移性 TNBC 患者的 II 期临床研究已开展。7 名可进行反应评估的患者中，6 例实现 PR、1 例患者有 SD，首次扫描的目标病变缩减为 25%。ORR 为 85.7%（包括未经确认的反应），DCR 为 100%。安全性方面，8 名患者（100%）出现至少 1 例任何级别与 SKB264 有关的 TRAE，3 名患者（37.5%）发生 ≥3 级 TRAE，无患者出现与 SKB264 或 A167 有关的 SAE。

图表 28: SKB264 联合 A167 一线治疗晚期或转移性 TNBC 有效性数据



资料来源：科伦博泰招股书，国盛证券研究所

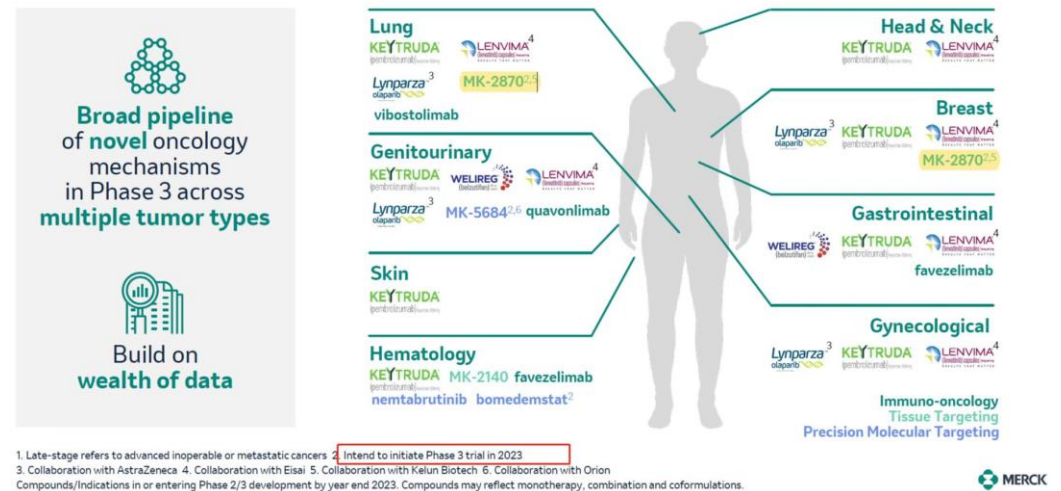
图表 29: SKB264 联合 A167 一线治疗晚期或转移性 TNBC 安全性数据

	SKB264 5mg/kg+KL-A167 900mg Q2W	
	所有	>3 级
任何 TRAE	100.0%	37.5%
TRSAE	0.0%	0.0%
中性粒细胞减少	62.5%	12.5%
淋巴细胞减少	62.5%	0.0%
贫血	37.5%	0.0%
血小板减少	37.5%	12.5%
皮疹	62.5%	0.0%
口腔炎	62.5%	0.0%
脱发	50.0%	0.0%
呕吐	25.0%	0.0%
虚弱	25.0%	12.5%

资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

**SKB264 海外权益 14 亿美元授权默沙东, 深挖 TROP2 ADC+PD-1 联用价值。**2022 年 5 月, 科伦博泰宣布有偿独家许可默沙东在中国以外 (中国包括中国大陆, 香港、澳门和台湾) 区域范围内研发、生产与商业化 SKB-264 (MK-2870)。双方将针对特定早期临床开发计划进行合作, 包括探索 SKB264 单药及联合 KEYTRUDA 用于治疗晚期实体瘤的潜在价值, 项目总金额 13.63 亿美元。2023 年 10 月 10 日, 默沙东注册 SKB264 首个国际多中心 3 期临床, 治疗 EGFR 及其他突变非小细胞肺癌。计划入组 556 例既往经治 NSCLC 患者, 预计 2027.5 结束。3 期临床设计为单药疗法, 对照药物为多西他赛或培美曲塞。

图表 30: 默沙东计划 2023H2 开展 SKB264 国际 3 期临床研究



资料来源: 默沙东 2023ASCO 推介材料, 国盛证券研究所

截至 2024 年 6 月 14 日, 默沙东已围绕 SKB264 (MK-2870) 注册 10 项全球 3 期临床研究, 覆盖非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、子宫内膜癌、宫颈癌等多个瘤种:

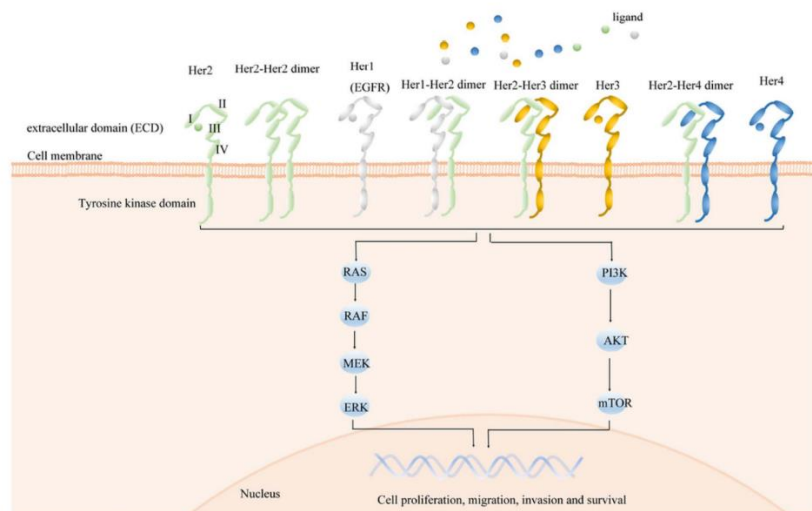
- 既往经过 1 或 2 种 EGFR-TKI 治疗以及 1 种铂类化疗治疗的 EGFR 突变 NSCLC;
- 联合帕博利珠单抗治疗 PD-L1 高表达 (TPS ≥ 50%) 转移性 NSCLC;
- 经 EGFR-TKI 治疗后进展的 EGFR 突变 NSCLC;

- 联合帕博利珠单抗用于既往接受新辅助帕博利珠单抗与含铂双药化疗且手术后未达到病理完全缓解的 NSCLC（可切除的 II 期-IIIB 期（N2））辅助治疗；
- 联合帕博利珠单抗用于转移性 sqNSCLC 维持治疗；
- 联合或不联合帕博利珠单抗治疗局部晚期或转移性 HR+/HER2-乳腺癌；
- 联合帕博利珠单抗用于既往经 PD-1+化疗新辅助治疗术后未达到 pCR 的 TNBC 辅助治疗；
- 接受过铂类化疗和免疫疗法治疗的子宫内膜癌；
- 3L+复发性或转移性胃癌；
- 2L 治疗复发或转移性宫颈癌。

## A166: 潜在第 2 款国产 HER2 ADC，多瘤种持续探索

HER2 人表皮生长因子受体 2（HER2）属于酪氨酸激酶的跨膜受体，是表皮生长因子受体（EGFR）家族的一员，该家族还包括 Her1（EGFR）、HER3 和 HER4。所有四个成员都是通过配体依赖或独立的同源或异源二聚化的活性形式调节细胞增殖和分化，而 HER2 是唯一一个可以与任何其他成员形成二聚体，从而触发调节细胞增殖和存活信号通路的受体。

图表 31: 人表皮生长因子受体 2（HER2）靶点作用机制

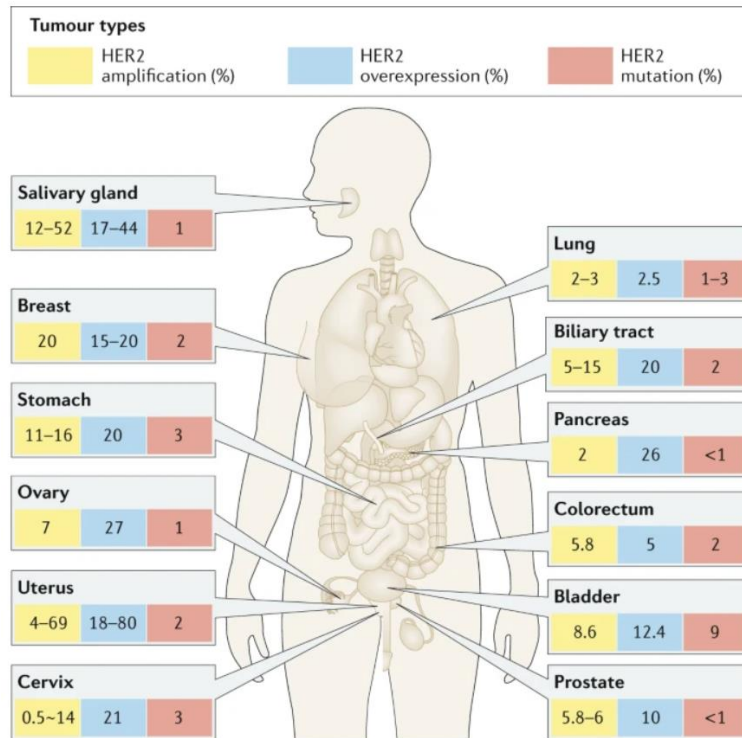


资料来源:《Novel development strategies and challenges for anti-Her2 antibody-drug conjugates》, Xinling Zhang et al., 国盛证券研究所

**HER2 基因异常表达与肿瘤高度相关，在多瘤种中存在特异性表达。**HER2 在正常组织中表达水平较低，但在肿瘤细胞中呈异常激活。EGFR 与 HER2 结合后，膜外区蛋白质构象发生改变，激活胞内区酪氨酸蛋白激酶活性，导致 HER2 分子之间酪氨酸磷酸化；信号继续通过胞内级联放大系统传递至核，诱导细胞持续生长和增殖。

**HER2 靶点已获得充分临床验证，HER2 ADC 有望进一步提升抗肿瘤疗效。**目前 HER2 靶向疗法已有多个种类药物获批，单抗产品包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、伊尼妥单抗等，小分子 TKI 则有拉帕替尼、吡咯替尼、奈拉替尼、图卡替尼等上市，改善了 HER2 阳性乳腺癌、胃癌、肺癌等瘤种预后。基于 ADC 结合小分子药物的强大细胞毒性、单克隆抗体的选择性以及良好的药代动力学特征，HER2 靶向 ADC 在治疗 HER2 表达阳性肿瘤方面潜力巨大。

图表 32: HER2 在各种肿瘤类型中表达水平, 突变比例



资料来源: 《HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer》, Do-Youn Oh and Yung-Jue Bang, 国盛证券研究所

全球目前已有 **3 款 HER2 ADC** 获准上市, 多款同类药物进入临床后期, 适应症则大多集中于乳腺癌、胃癌、尿路上皮癌。

图表 33: 全球重点 HER2 ADC 产品汇总

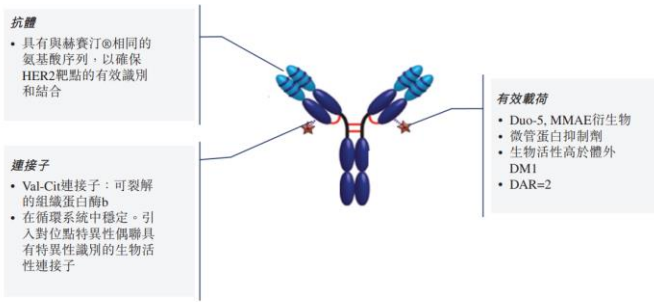
产品	抗体	有效载荷	DAR	连接子	适应症	阶段
T-DM1	曲妥珠单抗 (IgG1)	DM1 (Maytansine)	3.5	赖氨酸-SMCC	转移性乳腺癌	获批
Enhertu	曲妥珠单抗 (IgG1)	DXd (Topoisomerase I inhibitor)	8.0	半胱氨酸-马来酰亚胺	转移性乳腺癌	获批
维迪西妥单抗	迪西妥单抗 (IgG1)	MMAE (Auristatin)	4.0	半胱氨酸-马来酰亚胺	转移性尿路上皮癌	中国获批
<b>A166</b>	曲妥珠单抗 (IgG1)	MMAF (Auristatin)	2	赖氨酸定点	转移性乳腺癌	申请上市
SHR- A1811	未知	未知	未知	未知	晚期实体瘤	3
DP303c	曲妥珠单抗 (IgG1)	DP104n	2.0	未知	胃癌	3
MRG002	IgG1	MMAE (Auristatin)	-	未知	晚期实体瘤	3
ARX788	Transtuzumab (IgG1)	MMAF (Auristatin)	1.9	pAF-羧胺-PEG4	转移性乳腺癌/胃癌	2/3
TAA013	曲妥珠单抗 (IgG1)	DM1 (Maytansine)	3.5	赖氨酸-SMCC	转移性乳腺癌	终止
BDC- 1001	曲妥珠单抗 (IgG1)	TLR7/8 激动剂		未知	转移性乳腺癌/胃癌	2
FS-1502	曲妥珠单抗 (IgG1)	MMAF (Auristatin)	2.0	半胱氨酸-马来酰亚胺	乳腺癌	1
ALT-P7	曲妥珠单抗 biobetter (IgG1)	HM2 MMAE (Auristatin)	2.0	半胱氨酸-马来酰亚胺	转移性乳腺癌	1
ZW49	IgG1	Auristatin		半胱氨酸-MC	转移性癌症	1
HS630	曲妥珠单抗 (IgG1)	DM1 (Maytansine)		未知	乳腺癌	1
B003	曲妥珠单抗 (IgG1)	DM1 (Maytansine)		赖氨酸-SMCC	转移性乳腺癌	1
SBT6050	IgG1	TLR8 激动剂		未知	晚期实体瘤	终止
MT-5111	未知	SLTA		未知	晚期实体瘤	1
GQ1001	未知	DM1 (Maytansine)	2.0	未知	晚期实体瘤	1

资料来源: 《Novel development strategies and challenges for anti-Her2 antibody-drug conjugates》, Xinling Zhang et al., 国盛证券研究所

**A166** 采用高毒性微管蛋白抑制剂 payload (Duo-5, MMAE 衍生物) 和循环系统中更稳定的酶可裂解 Val-Cit 连接子, DAR 值为 2。

- 携带高细胞毒性有效载荷, 低 DAR 下可发挥强效杀伤作用, 抗肿瘤活性高;
- 位点特异性偶联技术实现一致低 DAR, 可提高 ADC 稳定性、降低在血液循环中有效载荷过早释放, 安全性好;
- 曲妥珠单抗一方面阻断 HER2 信号传导, 同时触发抗体依赖性细胞毒性 (ADCC), 与自然杀伤 (NK) 细胞识别结合后释放细胞毒性因子, 发挥肿瘤杀伤作用。

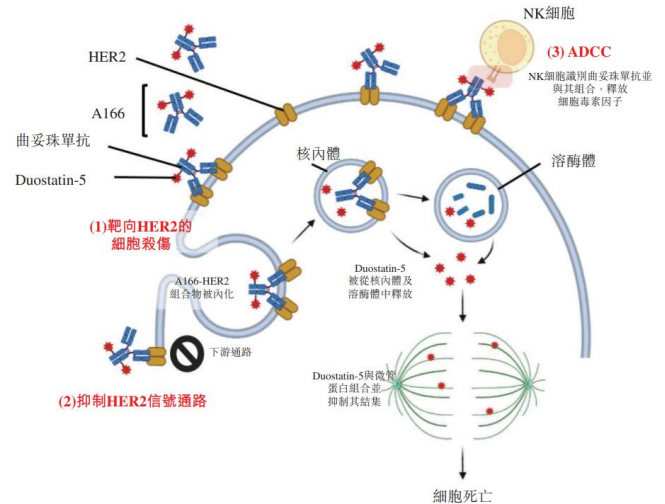
图表 34: A166 分子设计



缩写：Duo-5: duostatin-5; MMAE: 甲基奥瑞他汀F; Val-Cit: 缬氨酸-瓜氨酸; DM1: 恩坦辛

资料来源：科伦博泰招股书，国盛证券研究所

图表 35: A166 作用机制



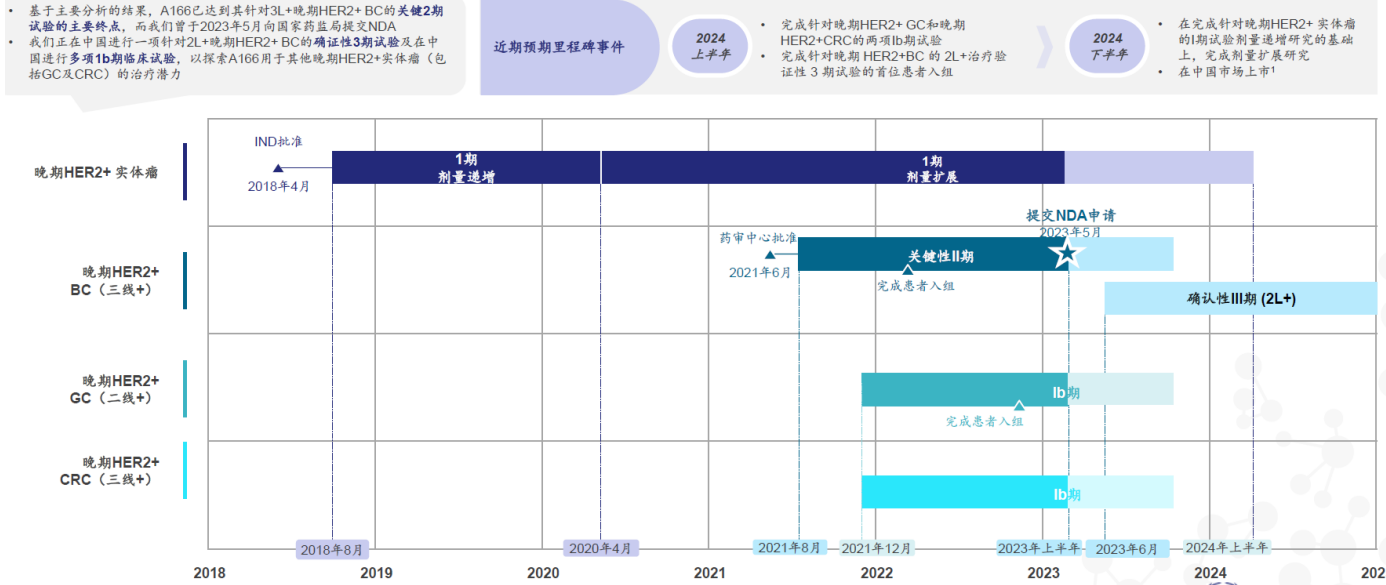
资料来源：科伦博泰招股书，国盛证券研究所

A166 使用 MMAE 衍生物 Duo-5 作为毒素，不同于 Enhertu 的 Exatecan 衍生物，在耐药方面可能存在差异。

**HER2+乳腺癌病程凶险，无应答/耐药、安全性改善需求迫切。**根据科伦博泰招股书，HER2+BC 是 BC 主要亚型，占比约 15-30%。弗若斯特沙利文测算 2021 年中国 HER2+BC 发病人数为 8.54 万例，预计 2030 年将增至 9.46 万例。与 HER2-BC 相比，HER2+BC 生长更快速、更具侵袭性、预后更差，中国晚期 HER2+BC 患者的五年生存率低于 20%。约 20-25% 的 HER2+BC 患者在诊断时为晚期，而 20% 的早期患者最终发展成为晚期。目前各线标准疗法包括 HER2 单抗/TKI/ADC 与化疗联合，但仍有无应答、治疗耐药和副作用严重的问题，可延长复发或难治性患者生存期的更安全的治疗模式存在需求缺口。

A166 首发 HER+乳腺癌，由后线向前推进。目前 A166 用于三线及以上 HER2+乳腺癌已递交 NDA 并获 CDE 受理；A166 用于曲妥珠单抗耐药后二线及以上的 HER2+乳腺癌适应症已经开展注册性 III 期临床。其他布局适应症还包括胃癌、结直肠癌等，均处于早期临床探索阶段。

图表 36: A166 临床研究规划



资料来源: 科伦博泰官网, 国盛证券研究所

### A166 用于经过多线治疗 HER2+乳腺癌 I 期剂量扩展研究更新数据发布于 2022ASCO。

**入组基线:** 共纳入 58 例 HER2+乳腺癌患者, 入组患者中位年龄为 53.5 岁 (范围: 26 岁-71 岁), 入组前中位抗 HER2 治疗线数为 4, 所有患者均接受了曲妥珠单抗 ± 帕妥珠单抗治疗, 94.8% 的患者接受了靶向 HER2 的 TKI 治疗, 20.7% 的患者接受了 HER2-ADC 治疗。

**有效性方面,** 4.8mg/kg 组有 1 例患者获得确认的 CR 并维持了 7 个多月。在数据截至时间, 仍有 24 例患者 (41.4%) 在继续接受 A166 治疗。

图表 37: A166 用于末线 HER2+乳腺癌 I 期剂量扩展研究数据

	4.8mg/kg 组 N=23	6.0mg/kg 组 N=35
ORR	73.91% (95%CI, 51.59-89.77)	68.57% (95%CI, 50.71-83.15)
PFS	12.3 月 (95%CI, 6.0-NR*)	9.4 月 (95%CI, 4.0-10.4)

\*NR: not reached

资料来源: 科伦 E 药, 国盛证券研究所

**安全性方面,** 发生率较高的 ≥3 级 TRAEs 为角膜上皮病变 (34.5%), 视力模糊 (22.4%) 和溃疡性角膜炎 (10.3%)。整体不良反应可控, 发生眼部不良事件的患者经用药调整和对症治疗后, 均可恢复。

**对比同类 HER2 ADC 数据, A166 具有差异化趋势。** 在 HER2+乳腺癌末线治疗中产生早期的疗效反应, ORR 为 73.9%; 无间质性肺炎, 血液系统毒性相对较低, 主要为眼毒性但可逆, 且早期干预可降低负面影响。

**基于平衡有效性和安全性的设计，A166 显示差异化安全性：**

- 在既往接受过大量治疗的晚期 HER2+BC 患者的体循环中展现高稳定性；
- 最常见的 TRAE 主要与眼部和周围神经相关；
- 心脏、血液、胃肠及肺毒性发生率较低 (<10%)；
- Kadcyca: FDA 就其肝、心脏及胚胎毒性发出黑框警告；
- Enhertu: 存在较高比例间质性肺病，FDA 黑框警告。

图表 38: HER2 ADC 安全性数据对比

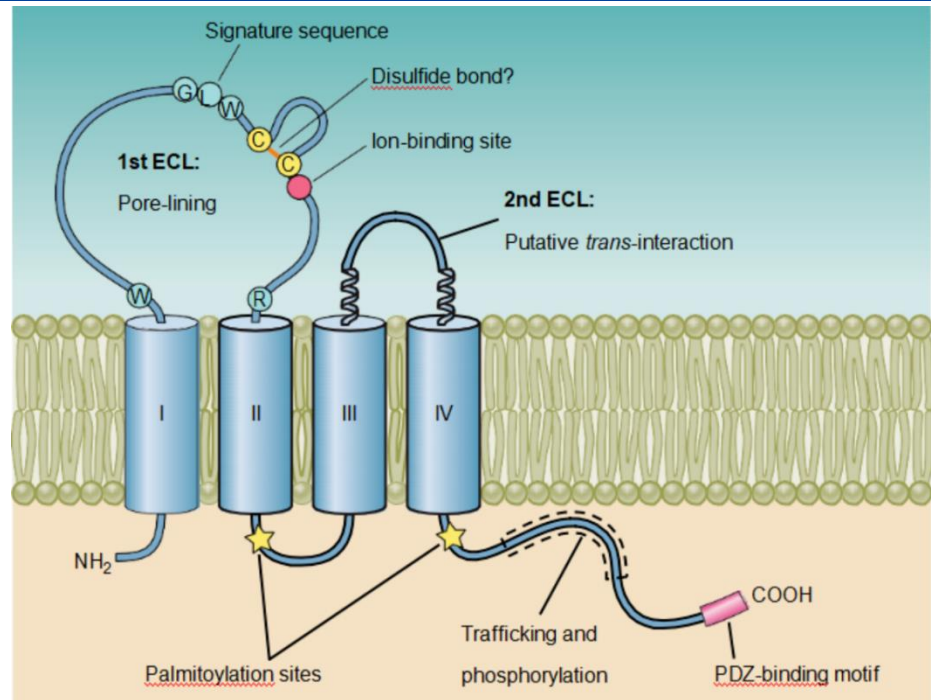
产品	T-DM1		DS-8201		RC48		A166	
	总计	>3 级	总计	>3 级	总计	>3 级	总计	>3 级
贫血	14.3%	4.1%	31%	7%	22.6%	2.6%	23.4%	3.9%
血小板减少	31.2%	14.5%	37%	3.4%	16.0%	1.1%	3.9%	0.0%
中性粒细胞减少	6.7%	2.0%	62%	16%	50.6%	16.9%	9.1%	1.3%
淋巴细胞降低	-	-	70%	7%	55.4%	10.9%	14.3%	2.6%
恶心	39.8%	0.8%	79%	7%	31.1%	0.3%	9.1%	0.0%
呕吐	19.2%	0.8%	47%	3.8%	18.3%	0.6%	5.2%	0.0%
腹泻	24.1%	1.6%	29%	1.7%	11.4%	0.3%	9.1%	0.0%
转氨酶升高	28.8%	8.0%	41%	0.9%	49.7%	2.6%	18.2%	0.0%
外周感觉神经病变	21.2%	2.2%	-	-	57.4%	14.3%	54.5%	6.5%
角膜疾病	3.9%	0.0%	-	-	-	-	94.8%	36.4%
干眼	3.9%	0.0%	11.1%	0.4%	-	-	40.3%	15.6%
视力模糊	4.5%	0.0%	-	-	-	-	85.7%	24.7%
ILD	-	-	9.0%	2.6%	-	-	2.6%	0.0%

资料来源：科伦博泰招股书，国盛证券研究所

**SKB315: 抑瘤活性、安全性表现突出，海外授权默沙东**

**Claudin18.2 在胃癌、胰腺癌中高表达，极具靶向开发潜力。** Claudin18.2 是 Claudin 蛋白质家族的一员，位于细胞膜表面，正常情况下仅低水平表达于胃粘膜分化上皮细胞。在病理状态下，Claudin18.2 在多种肿瘤中表达显著上调，包括胃癌、胰腺肿瘤等。因此，CLDN 18.2 是极具潜力的胃癌、胰腺癌治疗热门靶点。

图表 39: Claudin 18.2 蛋白结构



资料来源:《Claudins and the modulation of tight junction permeability》, Dorothee Günzel and Alan S. L. Yu, 国盛证券研究所

**CLDN18.2 靶向疗法异军突起，全球研发火热推进。**2016 年 ASCO 大会，Ganymed 公司公布靶向 CLDN18.2 首个单克隆抗体 Zolbetuximab 临床数据，可通过与 CLDN18.2 特异结合，从而引发抗体依赖性细胞毒性（ADCC）、补体依赖性细胞毒性（CDC），凋亡和抑制细胞增殖。纳入研究的晚期/复发性胃癌和 GEJ 患者，随机接受 EOX（表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨）或 EOX 联合 IMAB362 治疗。数据显示，Zolbetuximab 联合 EOX 显著改善 mPFS（4.8vs7.9m）和 mOS（8.4vs13.2），mOS 显著延长 4.8 个月，降低死亡风险 49%；在 CLDN18.2 高表达亚群中，改善 mOS 的疗效更加明显（9vs16.7m；HR 0.44），死亡风险降低 55%。

基于 Zolbetuximab 的亮眼表现，Ganymed 获得阿斯泰来迅速收购，并于 2024.3 在日本获批上市，CLDN18.2 引发业内关注。目前 CLDN18.2 已成为最热门的肿瘤研发靶点之一。

**CLDN18.2 ADC 克服低表达/异质性，对比单抗更具肿瘤治疗潜力。**ADC 可通过细胞毒性有效载荷及旁观者效应发挥抗肿瘤作用，因而与单抗相比可能更为有效，有助于克服肿瘤中 CLDN18.2 的低表达或异质性，突破单抗应用的限制。

全球至少 10 种 CLDN18.2 ADC 候选药物正在临床开发阶段，且大部分处于早期临床。

图表 40: 全球临床在研 CLDN18.2 ADC 项目

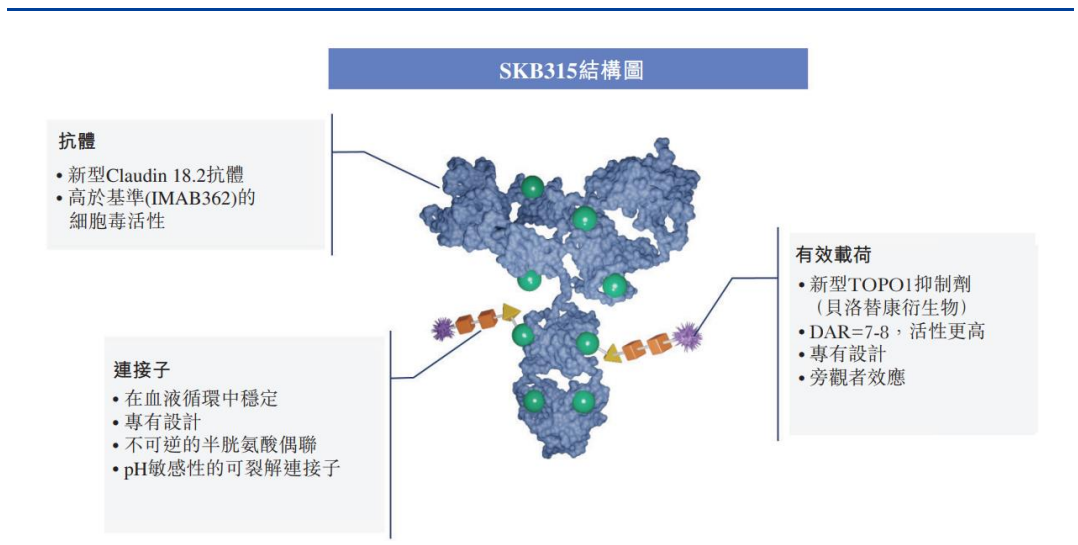
产品名称	公司	适应症	临床阶段	首次公布	国家/地区
LM-302	礼新医药	晚期实体瘤	1/2 期	2021.12	中国
	Turining Point			2021.8	美国
RC118	荣昌生物	晚期实体瘤	1/2 期	2022.1	中国
		不可切除/转移性/局部晚期实体瘤	1 期	2021.8	澳大利亚
SOT102	SOTIO Biotech	GC、PC、GC/GEJ	1/2 期	2022.9	比利时、捷克、法国、西班牙、美国
CPO102	巨石生物	PC、GC	1 期	2021.9	-
SYSA1801	石药集团	晚期实体瘤、GC、GC/GEJ、PC	1 期	2021.8	中国
SKB315	科伦博泰/默沙东	晚期实体瘤	1 期	2022.5	中国
CMG901	康诺亚	晚期实体瘤、GC、GC/GEJ、PC	1 期	2021.3	中国
JS107	君实生物	晚期 PC	1 期	2022.12	中国
		晚期实体瘤		2022.8	
IBI343	信达生物	局部晚期不可切除或转移性实体瘤	1 期	2022.7	澳大利亚
SHR-1904	恒瑞医药	晚期实体瘤	1/2 期	2022.3	澳大利亚、美国
		晚期实体瘤	1 期	2021.5	中国
		晚期 PC		2021.6	中国

资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

**SKB315 采用差异化创新分子设计:**

- 内部开发的新型 CLDN18.2 抗体, 细胞毒活性更高;
- 差异化的有效载荷-连接子设计, 不可逆偶联、pH 敏感释放, 在体循环中保持稳定, 且对表达 CLDN18.2 的正常胃部组织的潜在危害较小;
- 新型中度细胞毒性 TOPO1 抑制剂以高 DAR (7-8) 与靶向抗体偶联, 可产生旁观者效应。

图表 41: SKB315 分子设计

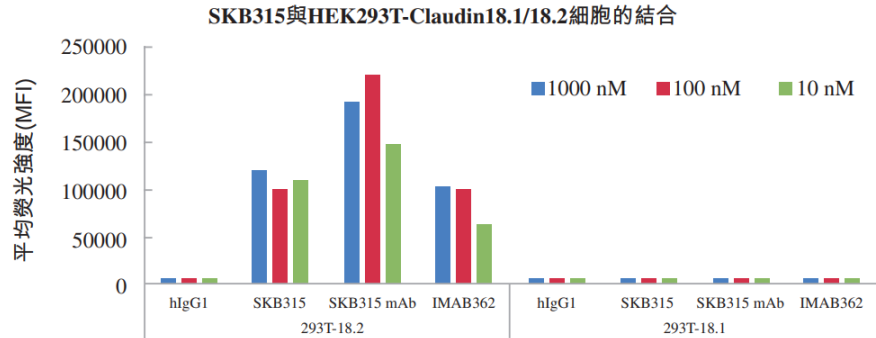


资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

**SKB315** 体外研究中显示更强的抗肿瘤活性。**SKB315** 头对头 **zolbetuximab** 在多个癌症细胞系中表现出相当的 **CLDN18.2** 特异性、相当或更高的 **CLDN18.2** 亲和力和更高的增殖抑制作用。

图表 42: **SKB315** 在细胞水平上与人体 **CLDN18.1/18.2** 的注射结合亲和力及特异性

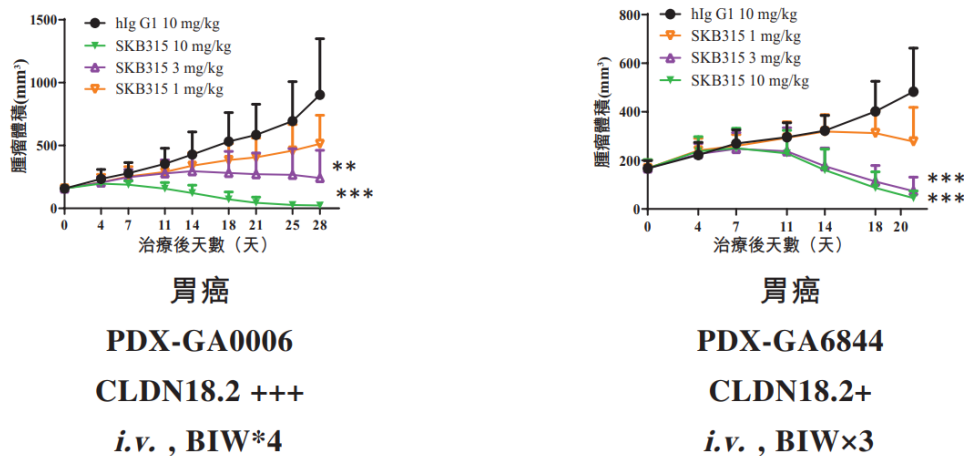
**SKB315在细胞水平上與人體 Claudin 18.1/18.2的注射結合親和力及特異性**



资料来源: 科伦博泰招股书、国盛证券研究所

**SKB315** 在体内抗肿瘤疗效突出、具潜在安全性优势。在 **CLDN18.2+GC PDX** 模型以及 **CLDN18.2-GC PDX** 模型中抗肿瘤活性突出，并呈剂量依赖性；在小鼠及食蟹猴模型中器官毒性有限且可逆，显示广泛治疗窗口；非人灵长类动物模型中，**SKB315** 最高非严重毒性剂量下无 **GI** 或血液学毒性，唯一可检测的毒性为可逆的胸腺淋巴细胞减少。

图表 43: **SKB315** 在 **CLDN18.2+GC PDX** 模型以及 **CLDN18.2-低 GC PDX** 模型中的抗肿瘤活性



资料来源: 科伦博泰招股书、国盛证券研究所

目前 **SKB315** 正在中国开展用于晚期实体瘤治疗的 **1a** 期临床研究。2022年6月，科伦博泰已向默沙东授予 **SKB315** 全球开发及商业化权力。

## 大分子&小分子并线发力，产品已成梯队

除 ADC 外，科伦博泰借助大分子平台、小分子平台，在肿瘤、自身免疫等疾病领域建立丰富候选分子布局，部分项目已处于关键数据披露与上市申报阶段，逐步进入兑现期。

图表 44: 科伦博泰非 ADC 项目研发管线

产品	靶点	分子类型	适应症 (适应症数)	临床进展				NDA 申请	研究编号	商业授权/合作方
				IND 获批	Ia 期	Ib/2 期	注册临床 2/3 期			
A167 (塞戈利单抗注射液) ☆	PD-L1	大分子	NPC (GL+)	IND 获批					KL167-1I-05-CTP	大中华区 / HARBOUR (大中华区除外)
			NPC (IL)	IND 获批					KL167-III-08	
A140 ☆	EGFR (生物类似药)	大分子	CRC <sup>2</sup>	IND 获批					KL140-III-02	全球
A400/EP0031 ☆	RET	小分子	1L RET+ NSCLC	IND 获批					KL400-1I1-01	大中华区及部分亚洲地区 / ELLIPSES (大中华区及部分亚洲地区除外)
			2L+ RET+ NSCLC	IND 获批						
			RET+MTC 及其他 RET+ 实体瘤	IND 获批						
A296	STING	小分子	实体瘤 (透透醇脂注入给药)	IND 获批					KL296-I-01	全球
			实体瘤 (透透醇脂注入给药)	IND 获批					KL296-I-02	
A223	JAK 1/2	小分子	类风湿性关节炎	IND 获批					KL223-I1-03	全球
			斑秃	IND 获批					KL223-I1-05	
A277	KOR	小分子	CKD-aP	IND 获批					KL277-I1-04	全球
SKB378	TSLP	大分子	哮喘	IND 获批					KL378	全球 / HARBOUR (共同开发)
SKB336	FXI/FXIIa	大分子	血栓栓塞性疾病	IND 获批					SKB336-I-01	全球

缩写: TNBC: 三阴性乳腺癌; BC: 乳腺癌; NSCLC: 非小细胞肺癌; NPC: 鼻咽癌; GC: 胃癌; OC: 卵巢癌; SCLC: 小细胞肺癌; UC: 尿路上皮癌; INSCC: 浸润型鳞状细胞癌; EC: 子宫内膜癌; CC: 宫颈癌; CRPC: 去势抵抗性前列腺癌; CRC: 结直肠癌; MTC: 甲状腺髓样癌

注: \* 包括免疫疗法和靶向疗法; <sup>1</sup> 在中国; <sup>2</sup> 在中国, 用于生物类似药仿制药, 无需进行 I 期临床试验; 原研药所有适应症, 包括 CRC 和 INSCC, 提交后可通过绿色通道外部进行申报。

★ 核心产品 ☆ 主要产品 ☆ 突破性认定

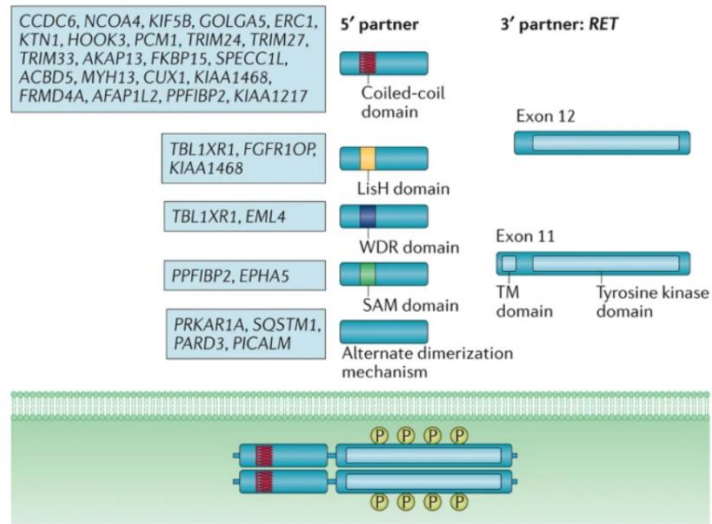
资料来源: 科伦博泰年报, 国盛证券研究所

### A400: RET+ 潜力品种, 步入确证性临床阶段

RET (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor Ret) 基因属原癌基因, 位于 10 号常染色体长臂 (10q11.2), 全长 60kb, 包含 21 个外显子, 编码 1100 个氨基酸的酪氨酸激酶受体超家族 RET 蛋白。RET 蛋白为受体酪氨酸激酶, 可激活 RAS、PI3K 及 STAT 等下游信号, 诱导细胞增殖。

RET 变异融合在多种癌症形成中有关键作用, 靶向疗法已成为治疗 RET+ 肿瘤潜力方向。正常情况下 RET 基因受人体自身调控限制, 不会引起细胞过度增长。但 RET 本身断裂再与另一基因融合重组, 即可自我磷酸化且持续激活, 造成细胞生长失控。

图表 45: RET 融合与肿瘤发生关联



资料来源:《Targeting RET-driven cancers lessons from evolving preclinical and clinical landscapes》, Alexander Drilon et al., 国盛证券研究所

**RET 基因融合是多种癌症关键驱动因素，具“不限癌种”靶点潜力。**RET 基因融合在 2% 肿瘤中有所发现，具体包括约 90% 的甲状腺髓样癌 (MTC)、10%-20% 的甲状腺乳头状癌、约 1%-2% 的非小细胞肺癌 (NSCLC)，致癌的 RET 融合也在结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和其它癌症类型中以较低频率出现。KIF5B-RET、CCDC6-RET、TRIM33-RET 和 NCOA4-RET 为 NSCLC 中已发现的 RET 融合基因，是继 ALK、ROS1 之后与肺癌密切相关的第 3 种融合基因。

目前中国已有 2 款 RET 抑制剂获批，分别为基石药业引进 Blueprint Medicines 的普拉替尼、信达生物引入礼来的塞普替尼；此外多款产品处于临床不同在研阶段。

图表 46: 中国上市及部分在研 RET 抑制剂

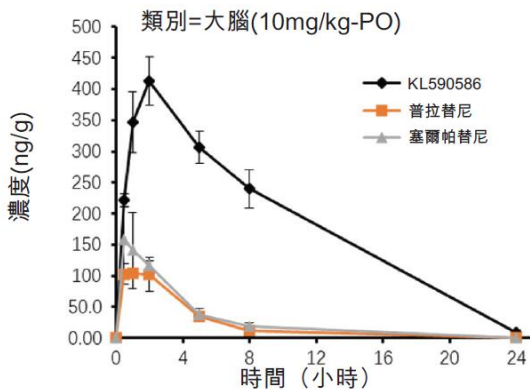
产品	公司	适应症	阶段	日期
普拉替尼	Blueprint Medicines/基石药业	转移性 RET+ NSCLC 2L	上市	2021.3
		晚期或转移性 RET+ TC 1L		2022.3
		晚期或转移性 RET 突变 MTC 1L		
塞普替尼	礼来/信达生物	转移性 RET+ NSCLC 1L	上市	2022.10
		成人晚期或转移性 RET+MTC 1L		
		RET+实体瘤、RET 突变型 MTC 及其他 RET+肿瘤	2 期	2020.1
BYS10	白云山	成人晚期实体瘤	1/2 期	2022.4
A400	科伦博泰	晚期 RET+实体瘤	1/2 期	2021.7
HEC169096	东阳光药	NSCLC、MTC 及其他实体瘤	1/2 期	2022.6
SY5007	首药控股	RET+NSCLC、实体瘤	2 期	
HS-10365	翰森制药	RET+NSCLC	2 期	2023.8
HS269	海正药业	RET+实体瘤	1 期	2021.10

资料来源: 科伦博泰招股书, clinicaltrials.gov, 药物临床试验登记与信息公示平台, 基石药业公众号, 首药控股公众号, 国盛证券研究所

**A400 相比初代 RET 抑制剂升级，CNS 渗透性有效针对脑转移。**A400 通过对第一代选择性 RET 抑制剂普拉替尼、Retevmo(塞普替尼)进行关键化学组及临床表现全面分析，具有针对各种 RET 变异的 nmol 效力，可介导对现有选择性 RET 抑制剂具有抗药性的若

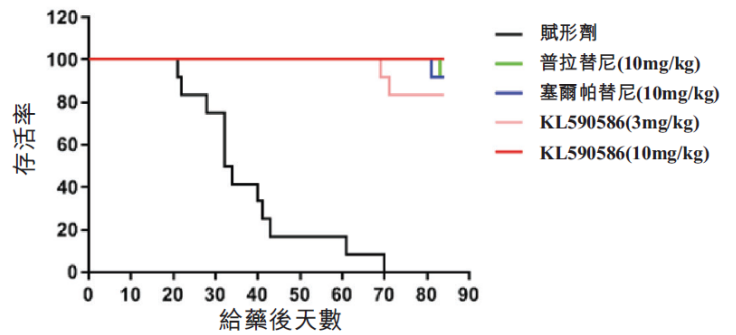
干突变。此外对药理特性进行优化，中枢神经系统渗透能力得以提升，可有效针对 RET+ 实体瘤常见并发的脑转移。

图表 47: A400 对比普拉替尼、塞普替尼脑内暴露量更高



资料来源: 科伦博泰招股书、国盛证券研究所

图表 48: A400 对比普拉替尼、塞普替尼延长脑内肿瘤异种移植小鼠存活



资料来源: 科伦博泰招股书、国盛证券研究所

**A400 有望克服第一代选择性 RET 抑制剂耐药，安全性具差异化优势。**

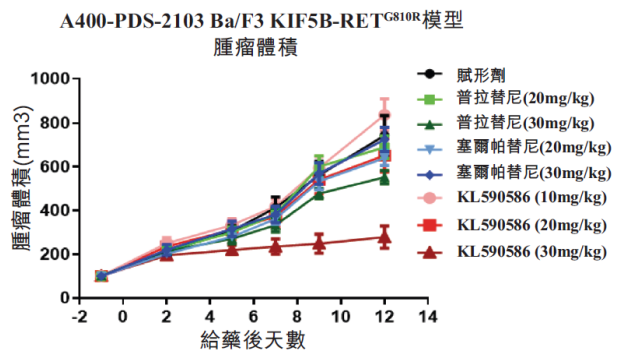
对比塞普替尼、普拉替尼，体外研究显示过度表达携带 G810R/S/C 突变的人类 KIF5B-RET 融合蛋白 (Ba/F3-KIF5B-RET) 的人类 Ba/F3 细胞系中，A400 的 IC50 更低；动物模型中，A400 在体内耐药性 (RET G810R 突变) 异种移植模型中表现出更高的 TGI。

图表 49: A400 在 RET 耐药细胞系中细胞毒性更强

酶學活性 - 化合物 IC <sub>50</sub> (nM)			
分子靶點	普拉替尼	塞爾帕替尼	KL590586
RET <sup>G810R</sup>	168.45±0.45	73.97±16.40	19.62±0.67
RET <sup>G810S</sup>	1.77±0.27	5.66±0.22	2.69±0.56
RET <sup>G810C</sup>	48.81±3.82	151.30±30.70	53.16±10.67
細胞增殖抑制活性 - 化合物 IC <sub>50</sub> (nM)			
細胞系	普拉替尼	塞爾帕替尼	KL590586
Ba/F3-KIF5B-RET <sup>G810R</sup>	181.50±80.02	116.20±1.15	26.25±5.76
Ba/F3-KIF5B-RET <sup>G810S</sup>	28.97±4.47	87.89±0.75	20.19±0.35
Ba/F3-KIF5B-RET <sup>G810C</sup>	146.40±3.40	477.10±4.40	65.35±1.00

资料来源: 科伦博泰招股书、国盛证券研究所

图表 50: A400 在体内耐药异种移植模型中抗肿瘤活性更强



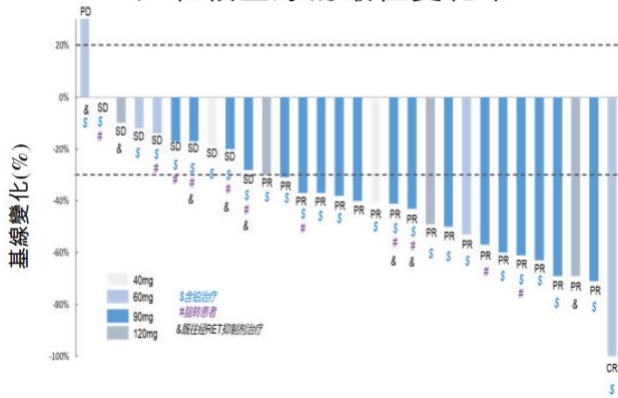
资料来源: 科伦博泰招股书、国盛证券研究所

1/2 期试验临床数据显示，A400 与第一代选择性 RET 抑制剂普拉替尼、Retevmo 的疗效相当或更优；安全性方面具有差异化特性和优势。

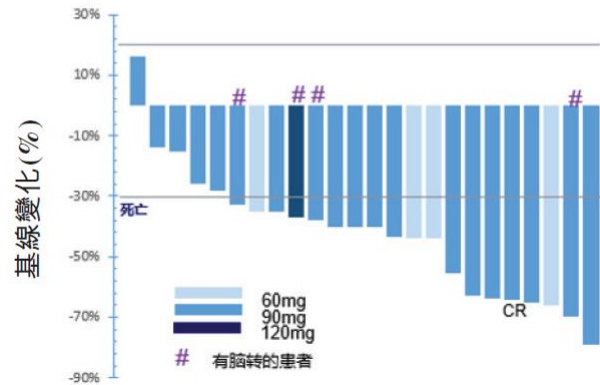
- 有效性方面，A400 对一线及二线上 (既往未经 RET 靶向治疗) 晚期 RET+NSCLC 患者，RP2D (90mg) 时的 ORR 分别为 74% 及 77%。非头对头数据比较下，A400 对比普拉替尼、Retevmo 疗效相当或潜在更优。

图表 51: A400 用于 RET+NSCLC 1/2 期研究有效性数据

二線以上RET+NSCLC患者靶病灶直徑之和較基線的最佳變化率



一線RET+NSCLC患者靶病灶直徑之和較基線的最佳變化率



资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

图表 52: A400、塞普替尼、普拉替尼有效性对比 (非头对头)

藥物名稱(劑量)	A400 (90 mg QD)			普吉華(400 mg QD)		Retevmo (160 mg BID)	
	1L	2L+ (SRI-naïve)	SRI 耐藥性	1L	2L+ (SRI-naïve)	1L	2L+ (SRI-naïve)
患者人數	19	13	6	27	87	39	105
ORR	74%	77%	33%	70%	57%	85%	64%
DCR	100%	92%	83%	85%	91%	95%	93%

资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

- 安全性方面, A400 对比 2 个一代 RET 抑制剂  $\geq 3$  级淋巴细胞减少、血小板减少发生率为 0,  $\geq 3$  级心血管 AE、血液学毒性、电解质异常发生率明显更低。

图表 53: A400、塞普替尼、普拉替尼 ≥3 级 TRAE 发生率

> 3 级 TRAE	A400 90mg QD	Retevmo 160mg BID	普拉替尼 400mg QD
n	53	796	220
AST 升高	1.9%	11.0%	2.3%
ALT 升高	1.9%	12.0%	2.3%
贫血症	0.0%	3.5%	9.0%
低钙血症	0.0%	5.7%	1.8%
淋巴细胞降低	0.0%	20.0%	19.0%
血钠降低	0.0%	11.0%	7.0%
磷酸盐还原	0.0%		11.0%
中性粒细胞降低	0.0%	3.2%	16.0%
腹泻	0.0%	5.0%	3.2%
高血压	0.0%	20.0%	14.0%
感染性肺炎	1.9%		8.0%

资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

基于以上研究, A400 临床研发进度如下:

- 已完成 I/II 期爬坡和拓展研究, 获得概念性验证结果;
- 在 2023ASCO 年会口头报告了 RET 基因改变的晚期实体瘤 I 期研究数据;
- RET+NSCLC 关键 II 期研究已启动;
- 甲状腺髓样癌 (MTC) 的临床试验获 NMPA 批准开展。

**RET 靶向治疗优于 PD-1+化疗, 有望成为 RET+NSCLC 一线疗法。**2023 年 8 月, 礼来宣布 RET 抑制剂 Retevmo 治疗 RET 融合阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 3 期 LIBRETTO-431 临床试验顶线数据, 与标准一线疗法相比, Retevmo 组无进展生存期 (PFS) 产生具有统计学和临床意义的改善。Retevmo 成为在新确诊的晚期或转移性 RET 融合阳性 NSCLC 成人患者中, 首个显示出在 PFS 上优于 PD-1 抑制剂+化疗的靶向治疗药物, 有望改写标准一线疗法, RET 抑制剂潜在市场空间进一步打开。

除 RET+NSCLC 外, A400 在晚期 RET+MTC、晚期 RET+PC 及晚期 RET+OC 患者中均观察到潜在疗效。

公司已就 A400 部分海外权益与 Ellipses 达成授权合作。2021 年 3 月, 科伦博泰与 Ellipses 订立合作及许可协议, 向其授出在大中华区、朝鲜、韩国、新加坡、马来西亚及泰国之外的所有国家开发、制造及商业化 A400 的独家、付特许权使用费、可转授的许可。

### 其他管线: 即将进入兑现阶段, 肿瘤&非肿瘤并线发力

科伦博泰在肿瘤领域已有抗 PD-L1 单抗 A167、西妥昔单抗 biosimilar 进入上市申报阶段, 预计将于 2024 年陆续获批; 双抗、新 IO 靶点、STING 激动剂等早期分子处于探索阶段。

#### A167 (PD-L1 单抗):

- 3L+鼻咽癌已提交 NDA 申请;
- 一线治疗鼻咽癌 III 期注册研究已完成入组。

- 2018年8月与和铂医药订立战略合作及许可协议,授予和铂医药在大中华区以外开发、制造及商业化 A167 (PD-L1 单抗) 的独家、付特许权使用费、可转授的许可。

**A140 (EGFR):** 西妥昔单抗生物类似药, 上市申请已获 CDE 受理;

- **SKB337 (PD-L1/CTLA-4):** 临床 1 期阶段, 已在临床前研究中表现出可能优于单特异性 PD-L1 及 CTLA4 单抗的安全性及有效性;
- **A289 (LAG3):** 临床 1 期阶段, 已表现出具有协同 PD-(L)1 单抗及化疗促进抗肿瘤反应的潜质;
- **A296 (STING):** 临床 1 期阶段, 是具备差异化分子设计的新型第二代小分子 STING 激动剂, 具有激活“休眠”肿瘤 (对现有免疫检查点抑制剂无反应) 的抗肿瘤免疫潜质, 具备与其他免疫治疗产品开发联合疗法潜力;
- **A223 (JAK1/2 抑制剂):** 类风湿关节炎 II 期研究已完成入组, 已递交注册临床研究的 CDE 咨询申请; 将拓展斑秃适应症;
- **A277 (外周  $\kappa$  阿片受体激动剂):** 尿毒症瘙痒 II 期完成首例入组;
- **SKB378 (TSLP 单抗)、SKB336 (FXI/FXIa 单抗):** 均开展 I 期临床研究。
  - ✓ 2019年5月与和铂医药订立合作开发协议, 利用和铂医药的 H2L2 抗体平台及相关专有技术共同开发抗 TSLP 单抗 SKB378。

## 盈利预测与估值

### 关键收入假设:

- PD-L1 单抗 (A167) 预计于 2024 年实现商业化, 此后市场推广加速, 渗透率持续提升; 项目已提交上市申请, 设定在国内研发成功率为 95%, 市占率峰值 1.5% 并逐步回落至 1.0%;
- HER2 ADC (A166) 预计于 2024 年实现商业化, 市占率逐年提升至 10% 后回落; 项目已提交上市申请, 设定国内研发成功率为 95%;
- 西妥昔单抗生物类似药 (A140) 预计于 2024 年实现商业化, 成为国内首款西妥昔单抗生物类似药, 峰值市占率设为约 5.5% 并回落稳定至 3.2%; 项目已提交上市申请, 假设研发成功率为 95%;
- TROP2 ADC (SKB264) 预计国内于 2025 年实现商业化, 成为国内第 2 款、国产首款 TROP2 ADC 产品。后线 TNBC 适应症已申报上市, 设定国内研发成功率最高为 95%、市占率峰值 50%; 其他适应症包括 TNBC 1L、HR+/HER2-BC 1L 及后线、NSCLC 野生型及 EGFR 突变 NSCLC 各线疗法等。海外预计于 2027 年上市, 目前合作伙伴 MSD 已启动 10 项国际多中心 III 期临床研究, 包括 NSCLC、HR+/HER2-BC、TNBC、胃癌、子宫内膜癌、宫颈癌等, 设定海外研发成功率最高为 60%、市占率峰值 40%。

图表 54: 科伦博泰产品相关收入预测 (单位: 亿元)

产品代号	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
A167	0.21	1.19	2.44	3.70	5.27
A166	0.05	1.42	3.68	5.36	6.67
SKB264	0.00	0.04	0.23	2.18	4.87
A140	0.16	0.71	1.67	2.99	3.94
海外分成	0.00	0.00	0.00	0.02	0.51
<b>产品销售收入总计</b>	<b>0.41</b>	<b>3.37</b>	<b>8.02</b>	<b>14.25</b>	<b>21.27</b>

资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所

公司为技术驱动的创新药 biotech, 处于研发投入期, 暂无产品进入商业化销售阶段, 尚未取得盈利, 不适用 PE 估值; 我们预计公司在未来 3 年内还将推进多个临床和临床前研究项目, 产品销售暂不能覆盖研发投入, 但长期看具备成长潜力。我们根据公司各核心产品未来商业化峰值销售情况进行 PS 估值, 加总得公司合理市值为 479.22 亿元。

图表 55: 科伦博泰心产品 PS 估值

产品代号	靶点	进度	预计上市	成功概率	风险调整峰值营收 (亿元)
A167	PD-L1	NDA	2024E	95%	6.74
SKB264-国内	TROP2	NDA	2025E	95%	25.95
A166	HER2	NDA	2024E	95%	7.57
A140	EGFR	NDA	2024E	95%	5.17
合计					45.43
PS	4				
国内估值/亿元					181.73
SKB264-海外				60%	37.25 (亿美元)
PS	1				
海外估值/亿元					297.50
合计/亿元					479.22

资料来源: 科伦博泰招股书, 国盛证券研究所; 注: 汇率换算为 1 美元对应 7.26 元人民币

## 结论

预计公司 2024-2026 年营业收入分别为 11.20 亿元、13.07 亿元、19.66 亿元, 同比增长率为 -27.3%、16.7%、50.4%。对各品种估值加总, 预计 2024 年公司合理市值约 479.22 亿元。公司在 ADC 领域布局前瞻, SKB264、A166 等核心产品即将进入收获期; OptiDC 技术平台能力已获验证, 产品管线储备丰富、梯队合理, 合作跨国龙头药企国际化前景广阔。我们看好公司长期发展, 首次覆盖, 给予“买入”评级。

## 风险提示

**研发失败的风险:** 公司属于 Biotech 企业, 研发投入规模大, 若临床研发失败, 则会影响产品上市进度, 甚至无法上市。

**产品商业化销售不及预期的风险:** 市场竞品及未来上市新药可能对 SKB264 等核心产品的销售造成一定影响, 导致销售不及预期。

**国际合作不及预期的风险:** 公司多个产品在海外开展的临床研究为与合作伙伴共同推进, 如合作关系变化可能造成产品全球研发进度不及预期。

**行业增速不及预期的风险:** 公司核心产品 ADC 所处行业正在快速变化, 报告中援引部分预测数据可能与未来实际情况存在差异。

### 免责声明

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

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及其研究人员对该等信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，可能会随时调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本公司力求报告内容客观、公正，但本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。

本报告版权归“国盛证券有限责任公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何机构或个人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。任何机构或个人如引用、刊发本报告，需注明出处为“国盛证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。

### 分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的任何观点均精准地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法，结论不受任何第三方的授意或影响。我们所得报酬的任何部分无论是在过去、现在及将来均不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

### 投资评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
评级标准为报告发布日后的6个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准，美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	相对同期基准指数涨幅在15%以上
		增持	相对同期基准指数涨幅在5%~15%之间
		持有	相对同期基准指数涨幅在-5%~+5%之间
	行业评级	减持	相对同期基准指数跌幅在5%以上
		增持	相对同期基准指数涨幅在10%以上
		中性	相对同期基准指数涨幅在-10%~+10%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在10%以上

### 国盛证券研究所

#### 北京

地址：北京市东城区永定门西滨河路8号院7楼中海地产广场东塔7层  
 邮编：100077  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 南昌

地址：南昌市红谷滩新区凤凰中大道1115号北京银行大厦  
 邮编：330038  
 传真：0791-86281485  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 上海

地址：上海市浦东新区南洋泾路555号陆家嘴金融街区22栋  
 邮编：200120  
 电话：021-38124100  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 深圳

地址：深圳市福田区福华三路100号鼎和大厦24楼  
 邮编：518033  
 邮箱：gsresearch@gszq.com