



## 买入（首次）

所属行业：医药生物  
当前价格(港币)：72.70元  
目标价(港币)：126.55

### 证券分析师

陈铁林

资格编号：S0120521080001

邮箱：chentl@tebon.com.cn

刘闯

资格编号：S0120522100005

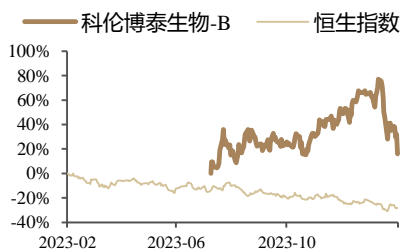
邮箱：liuchuang@tebon.com.cn

李秉阳

资格编号：S0120523080003

邮箱：lijy7@tebon.com.cn

### 市场表现



恒生指数对比	1M	2M	3M
绝对涨幅(%)	-29.95	-24.28	-11.59
相对涨幅(%)	-22.48	-16.58	-1.74

资料来源：德邦研究所，聚源数据

### 相关研究

# 科伦博泰生物-B (06990.HK)： 乘风而起的 ADC 新贵，牵手默沙东进军国际市场

## 投资要点

- **国际接轨的平台型公司，剑指广阔 ADC 药物市场。**科伦博泰是四川科伦药业控股子公司，作为抗体药物偶联物（ADC）先锋，科伦博泰的管线临床价值及药物开发能力得到了全球战略合作伙伴的认可。2022 年公司与默沙东总计 118 亿美元的授权合作创下了中国创新药“出海”纪录，也是 2022 年全球最大的生物制药合作交易。
- **管线扩容引擎“OptiDC”持续发力，ADC 药物覆盖核心靶点。**凭借多技术平台的强大实力，目前公司拥有众多差异化且具有临床价值的资产管线，呈现以 ADC 药物为核心，大分子小分子双线并行的格局。目前公司已有 4 款的 ADC 药物进入临床阶段，分别是 SKB264、A166、SKB315、SKB401，覆盖 ADC 药物核心靶点 TROP2, HER2, CLDN18.2, Nectin-4。此外，公司还有多款的临床前 ADC 药物储备，后备力量强劲。
- **联合 K 药打造“王炸”，未来想象空间巨大。**多种机制支持 ADC 与免疫检查点抑制剂的组合，ADC 有望取代化疗成为 PD-1 的最佳搭配。K 药（PD-1）联合 Padcev（Nectin-4 ADC）治疗一线尿路上皮癌获批，打开了 ADC+PD-1 联用的大门。至多 9 个 ADC 项目的深度合作使得科伦博泰成为默沙东 ADC 管线最重要的合作伙伴，科伦博泰有望凭借与默沙东的合作在国际舞台上大放异彩，“OptiDC”技术平台 + K 药未来想象空间巨大。
- **SKB264 (Trop2 ADC)：TNBC+NSCLC 中美双开，有望撬动百亿市场。**国内 SKB264 针对三线治疗 TNBC 已于 2023 年 12 月 NDA 获受理；EGFR 突变 NSCLC (TKI 耐药) I 期临床数据亮眼，疗效优异安全性好，目前 III 期临床已经开启，DS-1062 的失利给 SKB264 留下更大想象空间。二线及以上 HR+/HER2- BC 已启动 3 期注册临床。海外方面，默沙东已经启动三项临床 3 期研究，K 药+SKB264 的强强联手有望撬动百亿市场。
- **非 ADC 管线兼具短期兑现与长期成长。**公司抗体类药物上市在即，A167 (PD-L1) 位于 NDA 阶段，A140 (EGFR) 已经进入关键临床，两款药物预计将于 2024 年左右获批，将为公司收获持续现金流。公司目前有 6 款小分子类药物，包括 A400 (选择性 RET 抑制剂)、A223 (JAK1/2 抑制剂) 等，适应症涉及肿瘤与非肿瘤领域，具有较好的成长性。
- **投资建议：**盈利预测和估值建议：公司拥有与国际接轨的 ADC 研发平台和具备市场潜力的创新产品管线，预计公司 2023-2025 年营业收入分别为 13.68/11.98/18.35 亿元。通过 DCF 方法计算，假设永续增长率为 2%，WACC 为 9.79%，估算公司当前合理市值为 255 亿元，对应公司合理价值 126.55 港元，折合人民币 116.46 元/股。首次覆盖，给予公司“买入”评级。
- **风险提示：**临床失败风险，竞争恶化风险，销售不及预期风险，行业政策风险。

股票数据		主要财务数据及预测					
总股本(百万股):	219.20		2021	2022	2023E	2024E	2025E
流通港股(百万股):	126.62	营业收入(百万元)	32	804	1368	1198	1835
52 周内股价区间(港元):	62.500-110.60	(+/-)YOY(%)	—	2387.26%	70.16%	-12.43%	53.16%
总市值(百万港元):	14,478.21	净利润(百万元)	-890	-616	-322	-607	-361
总资产(百万港元):	2,778.40	(+/-)YOY(%)	101200.00%	30.76%	47.71%	-88.38%	40.53%
每股净资产(港元):	-2.95	全面摊薄 EPS(元)	-4.06	-2.81	-1.47	-2.77	-1.65
资料来源: 公司公告		毛利率(%)	36.5%	65.6%	63.5%	80.0%	82.0%
		净资产收益率(%)	33.65%	19.10%	-17.89%	-50.84%	-43.34%

资料来源: 公司年报 (2021-2022), 德邦研究所  
 备注: 净利润为归属母公司所有者的净利润

## 内容目录

1. 背靠科伦资源雄厚，创新驱动成就下一代 ADC 龙头 .....	7
1.1. 七年沉淀成功上市，“独角兽”转身潜力新股 .....	7
1.2. 背靠科伦药业，拥有全方位海量资源 .....	7
2. 国际接轨的平台型公司，剑指广阔 ADC 药物市场 .....	10
2.1. ADC 药物全球市场广阔，模块化设计促进多元发展 .....	10
2.2. 平台型公司优势明显，OptiDC 成为管线扩容引擎 .....	11
2.3. OptiDC + K 药打造“王炸”，未来想象空间巨大 .....	13
3. ADC 管线：覆盖核心靶点，蕴藏爆款产品 .....	15
3.1. SKB264 (TROP2)：TNBC+NSCLC 中美双开，有望撬动百亿市场 .....	15
3.1.1. 靶点市场潜力巨大，三足鼎立的研发格局 .....	15
3.1.2. 三阴性乳腺癌：单药治疗 3L，联用冲击 1L .....	18
3.1.3. 非小细胞肺癌：EGFR 野生型+突变 (TKI 无效) 双管齐下 .....	20
3.1.4. 海外 III 期启动，有望撬动百亿市场 .....	22
3.2. A166 (HER2)：有望成为首款治疗 HER2+乳腺癌的国产 ADC .....	24
3.3. SKB315 (CLDN18.2)：胃癌治疗潜力靶点，默沙东获得全球权益 .....	26
3.4. SKB401 (Nectin-4)：EV+K 药获批一线，Nectin-4 抢夺尿路上皮癌百亿市场 .....	27
4. 非 ADC 产品：兼具短期兑现与长期成长 .....	30
4.1. A400 (RET)：高选择性 RET 抑制剂，克服耐药透脑性强 .....	30
4.2. A223 (JAK1/2)：强势进军自免领域，疗效初步得到确证 .....	32
4.3. A167 (PD-L1) +A140 (EGFR) 获批在即，红海市场抢一杯羹 .....	34
5. 投资建议 .....	37
5.1. 盈利预测 .....	37
5.2. 估值及投资建议 .....	37
6. 风险提示 .....	39

## 图表目录

图 1: 公司发展历程 .....	7
图 2: 公司股权架构 (截至 2023 年 8 月) .....	7
图 3: 科伦博泰创造的优势条件 .....	8
图 4: ADC 药物结构特点 .....	10
图 5: ADC 药物作用机制 .....	10
图 6: 全球 ADC 药物市场 (亿美元) .....	10
图 7: 中国 ADC 药物市场 (亿元) .....	10
图 8: ADC 药物的更新迭代 .....	11
图 9: 常见的细胞毒素毒性比较 (IC50 越小毒性越大) .....	12
图 10: SKB264 与 Trodelvy 所用毒素血药浓度及肿瘤药物浓度时间曲线 .....	12
图 11: 公司 ADC 药物研发平台——OptiDC .....	13
图 12: 四位一体的平台体系 .....	13
图 13: 默沙东 ADC 赛道交易历程 .....	13
图 14: MSD 用来巩固 K 药统治地位的产品组合和创新渠道 .....	14
图 15: 公司 ADC 药物管线 .....	15
图 16: Trop2 介导的细胞内和细胞外信号通路 .....	16
图 17: TROP2 在不同组织器官中的过表达情况 .....	16
图 18: 全球 TROP2 ADC 市场规模 (亿美元) .....	16
图 19: 中国 TROP2 ADC 市场规模 (亿元) .....	16
图 20: SKB264 结构 .....	17
图 21: 美国乳腺癌发病人数 (万人) .....	19
图 22: 中国乳腺癌发病人数 (万人) .....	19
图 23: 美国肺癌新发人数 (万人) .....	20
图 24: 中国肺癌新发人数 (万人) .....	20
图 25: IV 期无驱动基因、非鳞非小细胞肺癌一线治疗 .....	20
图 26: EGFR 突变 TKI 耐药后的推荐疗法 .....	21
图 27: 默沙东肿瘤产品布局 .....	22
图 28: Trodelvy+PD-1 的临床布局 (红: TNBC; 绿: NSCLC) .....	23
图 29: DS-1062+PD-1 的临床布局 (红: TNBC; 绿: NSCLC) .....	23
图 30: A166 结构 .....	24
图 31: 中国 HER2 ADC 市场规模, 2021-2030E (亿元) .....	26
图 32: CLDN18.2 蛋白结构域 .....	26

图 33: SKB315 的结构.....	27
图 34: Nectin-4 参与肿瘤发生步骤和转移的机制.....	27
图 35: 2020 年至 2022 年 Padcev 的销售额 (百万美金) .....	29
图 36: 全球尿路上皮癌的市场规模 (亿美元) .....	29
图 37: 公司非 ADC 药物管线.....	30
图 38: 正常情况下和致癌情况下 RET 的作用机制.....	30
图 39: JAK 相关通路.....	32
图 40: 全球 JAK1 抑制剂市场规模 (亿美元) .....	33
图 41: 中国 JAK1 抑制剂市场规模 (亿元) .....	33
表 1: 公司管理层介绍.....	8
表 2: 全球范围内已经获批的 ADC 药物.....	11
表 3: Trodelvy 获批及销售情况.....	16
表 4: Trop2 ADC 全球研发格局.....	17
表 5: 三款 Trop2 ADC 结构比较.....	17
表 6: 三阴性乳腺癌 NCCN 推荐疗法.....	18
表 7: 三阴性乳腺癌 CSCO 推荐疗法.....	18
表 8: 三种 Trop2 ADC 治疗三阴性乳腺癌疗效对比 (非头对头) .....	19
表 9: 三种 Trop2 ADC 治疗非小细胞肺癌疗效对比.....	21
表 10: 部分治疗 EGFR TKI 耐药的 NSCLC 疗效对比 (非头对头) .....	22
表 11: HER2 阳性复发转移乳腺癌治疗.....	24
表 12: 中国处于临床 III 期以上的 HER2 ADC.....	24
表 13: 进度靠前的 HER2 ADC 结构对比.....	25
表 14: HER2 ADC 治疗二线/末线 HER2+乳腺癌疗效对比 (非头对头) .....	25
表 15: 中国进入临床阶段的 CLDN18.2 ADC.....	27
表 16: 尿路上皮癌 CSCO 推荐疗法.....	28
表 17: 全球在研 Nectin-4 ADC 管线.....	29
表 18: 国内已经获批的选择性 RET 抑制剂.....	31
表 19: 国内未上市的在研选择性 RET 抑制剂.....	31
表 20: 全球获批上市的 JAK 抑制剂.....	32
表 21: 中国获批的 JAK 抑制剂.....	33
表 22: 类风湿性关节炎 JAK 抑制剂竞争格局 (临床 II 期及以上) .....	34
表 23: A223 与巴瑞克替尼治疗中重度 RA 非头对头数据比较.....	34

表 24: 复发性鼻咽癌推荐疗法.....	35
表 25: 转移性鼻咽癌免疫治疗推荐用药 .....	35
表 26: PD-1/L1 类药物鼻咽癌适应症竞争格局.....	35
表 27: EGFR 靶点抗体类药物国内竞争格局 (III 期以上) .....	36
表 28: 科伦博泰盈利预测 .....	37
表 29: 股价敏感性分析 (人民币/元) .....	38

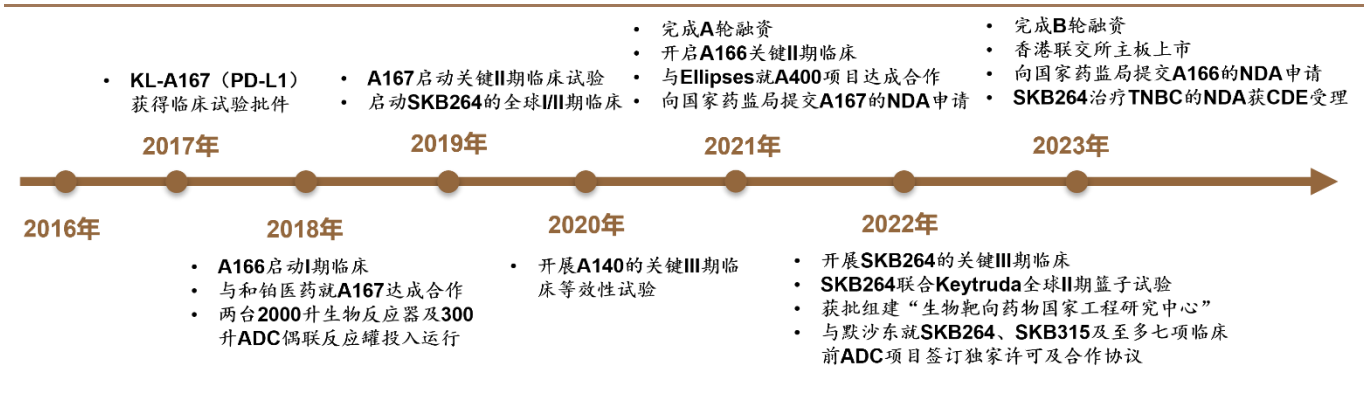
## 1. 背靠科伦资源雄厚，创新驱动成就下一代 ADC 龙头

科伦博泰是四川科伦药业股份有限公司的控股子公司，是一家专注于创新药物研发、制造及商业化的生物医药公司，作为抗体药物偶联物（ADC）先锋，科伦博泰在 ADC 开发方面积累了超过十年的经验，是中国首批也是全球为数不多的建立一体化 ADC 研发平台的生物制药公司之一。

### 1.1. 七年沉淀成功上市，“独角兽”转身潜力新股

以仿制推动创新，以创新驱动未来。2012 年限抗令出台，科伦药业提出了“以仿制推动创新，以创新驱动未来”的研发战略，开始了“仿转创”的转型之路，随后定位为 biotech 的科伦博泰于 2016 年应运而生。2017-2020 年间，科伦博泰先后开启了 A167、A166、A140、SKB264 等多个项目的临床研究，为 2021-2023 年顺利融资和 BD 奠定了基调。

图 1：公司发展历程

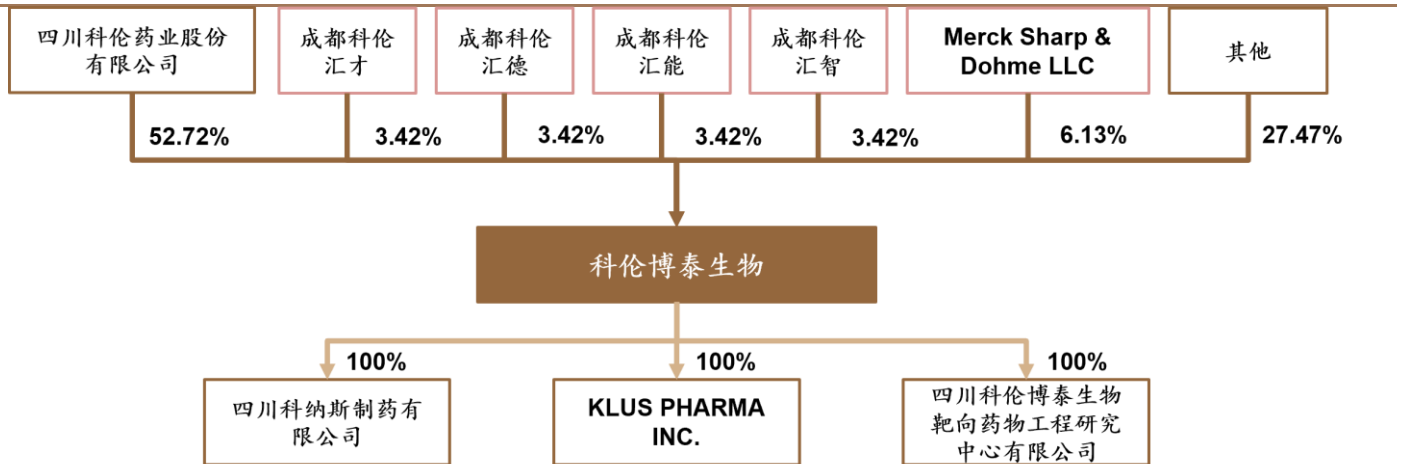


资料来源：科伦博泰公司官网，德邦研究所

### 1.2. 背靠科伦药业，拥有全方位海量资源

公司股权结构稳定，默沙东成为第二大股东。截至 2023 年 8 月，四川科伦药业持股 52.72%，四个员工激励平台（科伦汇才、科伦汇能、科伦汇智、科伦汇德）合计持股 13.68%，默沙东与公司深度合作，持股 6.13%。公司控股子公司共有三家分别为四川科纳斯制药有限公司，KLUS PHARMA（美国新泽西州）及四川科伦博泰生物靶向药物工程研究中心有限公司。

图 2：公司股权架构（截至 2023 年 8 月）



资料来源：wind，公司公告，德邦研究所

**管理层新老搭配，具有前瞻性的战略眼光。**纵览公司管理层，不难发现高管组成呈现新老搭配的模式：科伦老将+引进跨国药企新人才。科伦药业创始人兼董事长刘革新任公司董事长，公司总经理葛均友于2007年加入科伦药业，2022年3月获委任为科伦博泰总经理。管理层的前瞻性眼光在科伦博泰的成长道路上同样体现得淋漓尽致，自科伦博泰成立之初，公司便布局ADC药物研发，为后续管线扩容提供了强大的引擎。而涌入的新鲜血液谭向阳、金小平、郭永等人皆有跨国药企的履职经历，在创新药物研发、商业化销售方面具有丰富实战经验，将助力公司未来发展。

表 1：公司管理层介绍

姓名	职务	个人简介
刘革新	董事长	重庆医科大学心血管药理学硕士学位及西南大学政治经济学硕士，分别于2016年11月及2022年3月获委任为董事及董事长，主要负责监督集团的管理及战略发展。刘先生为科伦药业创始人，自科伦药业成立起一直担任科伦药业董事长。2020年11月至2022年10月，担任科伦研究院的董事。
葛均友	首席执行官 执行董事 总经理	复旦大学生物与医药博士，葛博士于2021年2月获委任为公司首席运营官，并于2022年3月获委任为董事及公司总经理。主要负责公司全局企业与业务战略，以及公司重要的业务与营运决策。葛先生自2021年12月1日起担任KLUS PHARMA董事，自2021年11月17日起担任四川科纳斯执行董事。
冯毅	副总经理、首席战略官兼高级副总裁	中国人民解放军军事医学科学院放射医学硕士，于2021年3月获委任为公司副总经理兼首席战略官。于2020年12月加入集团，担任高级副总裁。主要负责管理集团研发及临床开发的战略规划。冯先生曾担任国家药品监督管理局药品审评中心主任助理。2018年11月至2020年11月，担任科伦研究院资深副院长及首席战略官。
张一伟	副总经理	英国利兹大学获得理论及应用生物学博士，于2022年3月获委任为副总经理。其于2018年1月加入集团，担任质量控制总监，于2020年3月晋升为高级总监，主要负责管理集团的生产、质量分析及控制。2008年11月至2017年12月，在纽约证券交易所上市的制药公司礼来公司担任资深科学家，主要负责生物大分子药物的质量控制及技术研发。
谭向阳	副总经理 兼首席科学官	获得英国曼彻斯特城市大学细胞与分子生物学博士，于2021年7月获委任为公司的副总经理兼大分子研发首席科学官，主要负责管理集团的临床前研究及业务发展。进入公司之前谭博士先后任职于Pfizer、Biogen、福贝生物、映恩生物等国内外知名药企，主要负责临床前创新药物开发。
金小平	副总经理 兼首席医学官	现任科伦博泰副总经理兼首席医学官，毕业于美国明尼苏达大学博士学位。拥有18年中美工业界临床开发及药物研发管理经验，2017年加入康方生物，担任高级副总裁和临床开发部负责人，负责所有产品管线临床研究及开发策略，成功领导完成多个新药注册上市申请。先后在国际知名制药企业美国第一三共、美国阿斯利康等从事上市前药物临床开发工作。
周泽剑	首席财务官 兼董事会秘书	中国人民大学获得金融硕士，于2022年8月获委任为公司首席财务官兼董事会秘书，主要负责管理集团财务、资本市场及证券事务。2022年2月至2022年6月，担任公司的非执行董事（由公司首次公开发售前投资者IDG资本指定）。2017年11月至2022年7月，周先生担任IDG资本的董事总经理，主要负责投资工作。
郭永	副总经理 兼首席营销官	中欧国际工商学院工商管理硕士，于2023年5月获委任为公司的副总经理兼首席营销官，主要负责管理集团的销售、营销、医疗事务及商务运营。在进入公司前郭永先生先后在礼来亚洲公司、惠氏制药、葛兰素史克、上海罗氏制药等公司任职，具有丰富的产品销售及商务运营经验。

资料来源：公司官网，公司招股书，德邦研究所

作为科伦药业的子公司，科伦博泰拥有得天独厚的优势。

图 3：科伦博泰创造的优势条件



资料来源：公司官网，公司招股书，德邦研究所

- 1) **现金流充裕一定程度上保证研发端可持续发展：**高强度研发投入是 Biotech 公司长期增长的关键驱动力。根据科伦博泰招股书显示，2021年及2022年公司研发开支分别为7.28亿元及8.46亿元，而同期收入为0.32和8.03亿元。截至2021年12月31日及2022年12月31日，科伦博泰的负债净额为26.44亿元及32.26亿元，主要来源于向科伦药业的借款，截至2021年及2022年12月31日科伦博泰向科伦药业的借款分别为23.58亿元及27.91亿元。

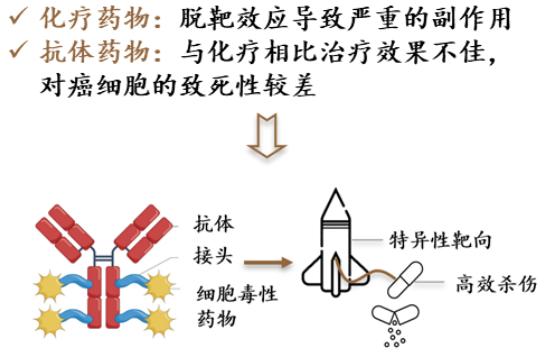
- 2) **广泛商业化资源嫁接高端专业业务：**科伦药业拥有数十年的经验、行业关系及广泛的网络，中国医院覆盖广，医院准入方面较强，为科伦博泰扩充商业化基础设施及市场渠道打造了的良好条件。

## 2. 国际接轨的平台型公司，剑指广阔 ADC 药物市场

### 2.1. ADC 药物全球市场广阔，模块化设计促进多元发展

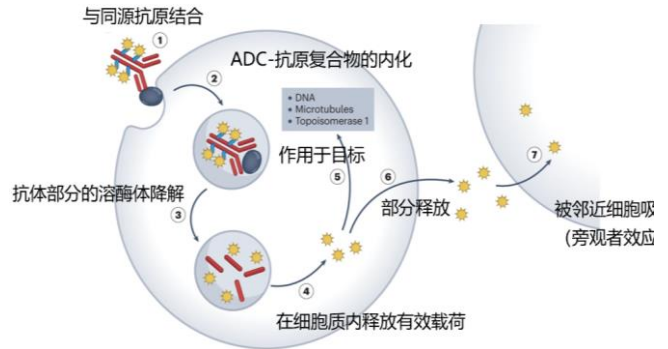
ADC 药物作为靶向癌症治疗的“生物导弹”引领癌症靶向治疗走向新时代。抗体-药物偶联物 (ADC) 由抗体、接头及细胞毒性药物组成。它结合了抗体高度特异性靶向的能力和细胞毒性药物高效杀伤的优点，能够实现对癌细胞的准确高效消除，减少脱靶副作用。ADC 药物在多种肿瘤治疗中显示出明显的临床优势，正在引领癌症靶向治疗走向新时代。

图 4: ADC 药物结构特点



资料来源：Dumontet, C 《Antibody - drug conjugates come of age in oncology》，德邦研究所

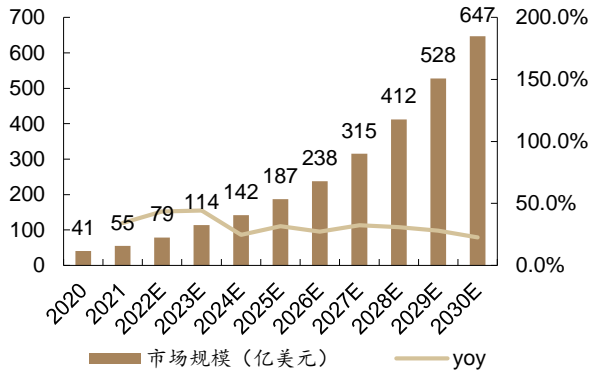
图 5: ADC 药物作用机制



资料来源：Dumontet, C 《Antibody - drug conjugates come of age in oncology》，德邦研究所

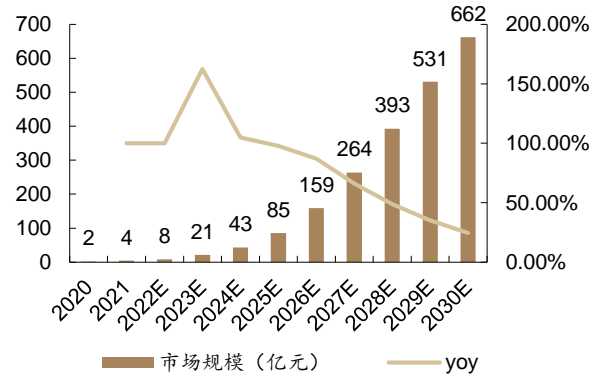
ADC 药物全球市场广阔，中国市场快速扩张。根据弗若斯特沙利文预测，全球 ADC 药物市场仍在持续增长，2030 年有望达 647 亿美元。中国市场同样广阔且处于快速扩张阶段，据弗若斯特沙利文预测，中国 ADC 药物市场 2022-2030 年将以 72.8% 的年复合增长率扩张，至 2030 年中国 ADC 药物市场有望达到 662 亿元。

图 6: 全球 ADC 药物市场 (亿美元)



资料来源：科伦博泰招股书，弗若斯特沙利文，德邦研究所

图 7: 中国 ADC 药物市场 (亿元)



资料来源：科伦博泰招股书，弗若斯特沙利文，德邦研究所

7 款 ADC 药物中国获批，市场需求尚未满足。目前全球范围内已经获批的 ADC 药物共 15 个。其中治疗血液系统肿瘤的 ADC 药物有 7 个，治疗实体瘤药物 8 个。包括荣昌生物维迪西妥单抗在内共有 7 款 ADC 药物在中国获批上市，覆盖靶点包括：CD30、HER2、CD79b、TROP2、CD22 等。

表 2: 全球范围内已经获批的 ADC 药物

全球获批时间	中国获批时间	公司	商品名	全称	上市地区	靶点	适应症
2000; 2017	-	辉瑞	Mylotarg	吉妥珠单抗奥唑米星	US/EU	CD33	AML (急性髓系白血病)
2011	2020	武田	Adcetris	维布妥昔单抗	CN/US/JP/EU	CD30	HL (霍奇金淋巴瘤), PTCL (外周 T 细胞淋巴瘤), AITL, s/pcALCL
2013	2020	罗氏	Kadcyla	恩美曲妥珠单抗	CN/US/JP/EU	HER2	HER 阳性乳腺癌
2017	2021	辉瑞	Besponsa	奥加伊妥珠单抗	CN/US/JP/EU	CD22	ALL (急性淋巴细胞白血病)
2018	-	阿斯利康	Lumoxiti	帕克莫单抗	撤市	CD22	HCL (毛细胞白血病)
2019	2023	罗氏	Polivy	维泊妥珠单抗	CN/US/JP/EU	CD79b	DLBCL (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)
2019	-	Seagen	Padcev	维恩妥珠单抗	US/JP/EU	Nectin-4	尿路上皮癌
2019	2023	第一三共	Euhertu	德曲妥珠单抗	CN/US/JP/EU	HER2	HER2 阳性乳腺癌, GC, GEJC, 非小细胞肺癌
2020	2022	吉利德	Trodelyv	戈沙妥珠单抗	CN/US/EU	TROP2	三阴性乳腺癌, 尿路上皮癌, HR 阳性乳腺癌
2020	-	GSK	Blenrep	Belantamb mafodotion	US/EU	BCMA	MM(多发性骨髓瘤)
2021	-	ADCT	Zynlonta	Loncastuximab tesirine	US/EU	CD19	DLBCL (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)
2020	-	Rakuten	Akalux	Cetuximab saratolacan	JP	EGFR	头颈部鳞状细胞癌
2021	2021	荣昌	爱地希	维迪西妥单抗	CN	HER2	胃癌
2021	-	Genmab	Tivdak	Tisotumab vedotin	US	TF	宫颈癌
2022	-	ImmunoGen	Elahere	Mirvetuximab soravtansine	US	FR $\alpha$	卵巢癌, 输卵管癌, 腹膜癌

资料来源: 医药魔方, Anupama S 《A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate》, 德邦研究所

**ADC 药物设计模块化, 平台型公司优势明显。**ADC 药物组成要素多且通用性强, 具有模块化的特点。随着不同组成部件的优化改良, ADC 药物的更新迭代进入快速发展阶段, 治疗窗口得到有效扩展, 目前已经进入 4.0 时代。区别于其他药物, 模块化设计特点赋予了 ADC 药物更大的想象空间, 平台型公司竞争优势明显。

图 8: ADC 药物的更新迭代



资料来源: Beck, A 《Strategies and challenges for the next generation of antibody - drug conjugates》, 医药魔方, 德邦研究所

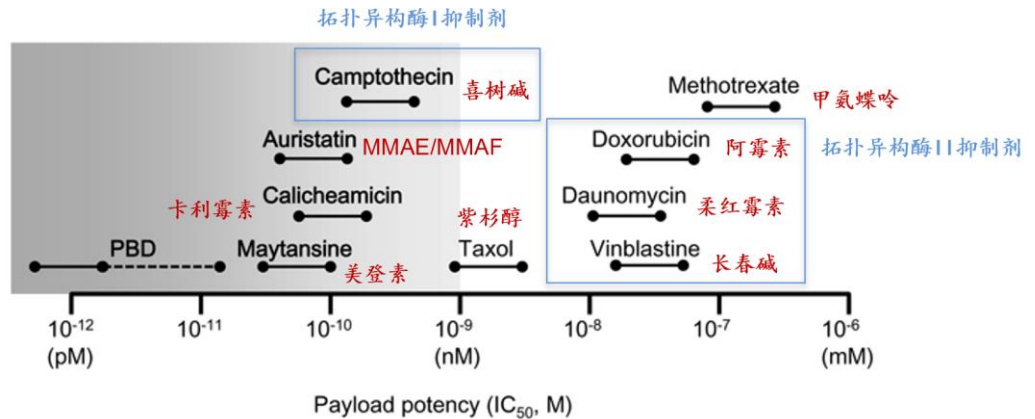
## 2.2. 平台型公司优势明显, OptiDC 成为管线扩容引擎

科伦博泰“OptiDC”技术平台成为公司 ADC 管线扩容引擎, 已经为公司验证十多项临床或临床前候选药物, 其中 4 款已经进入临床阶段。公司已开发出一套多样化的 ADC 核心组件库, 可以基于对 ADC 技术的认识, 对不同靶点进行不同的毒素、linker 组合, 对药效和安全性进行平衡。公司管线中的多个产品均采用高 DAR+中等毒性 payload 的设计思路, payload 具有较高的旁观者效应, 属于第四代 ADC 药物。

以 SKB264、SKB315 项目为例：

- **抗体：**自主研发的新型抗体，跟靶抗原具有较高的亲和力，特异性好。
- **中等活性的细胞毒素+高载荷：**中等毒性载荷（贝洛替康[喜树碱类抗癌药物]衍生的拓扑异构酶 I (TOPO1) 抑制剂）降低了对于表达靶抗原的正常细胞的毒性。其高 DAR (SKB264: 7.4; SKB315: 7-8) 相比全身化疗能够让更多载荷分子释放到肿瘤部位，从而阻止过表达靶抗原的肿瘤细胞修复 DNA 损伤的能力。此外，毒性有效载荷 KL610023（一种贝洛替康衍生的 TOPO1 抑制剂）的化学结构亦有助于在循环中增强 SKB264 的稳定性。

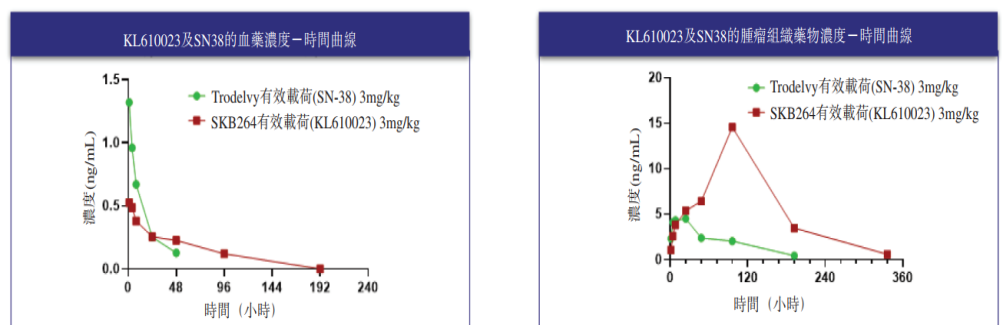
图 9：常见的细胞毒素毒性比较 (IC50 越小毒性越大)



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

- **不可逆的定点抗体偶联技术+ pH 敏感型连接子：**利用公司专有的 Kthiol 药物连接子策略，改善了 ADC 的稳定性，以及减少脱靶及在靶脱瘤毒性。与 Trodelvy 中马来酰亚胺与半胱氨酸的可逆连接不同，SKB264 的连接子通过与二硫化物还原的半胱氨酸的不可逆共价结合，与作为适配体的甲磺酰基嘧啶偶联。这可以防止有效载荷在循环中轻易从 ADC 上脱落。一旦到达肿瘤部位，连接子中的碳酸盐切割部分便可以令有效载荷快速释放以发挥杀伤作用。这种创新设计增强 SKB264 的靶向能力，减少其脱靶及在靶肿瘤外毒性，因此有潜质实现更广泛的治疗窗口。

图 10：SKB264 与 Trodelvy 所用毒素血药浓度及肿瘤药物浓度时间曲线



资料来源：科伦博泰招股书，德邦研究所

**OptiDC 平台的设计优越性已经得到临床数据的验证：**截至 2023 年 6 月 20 日，该平台已通过临床前研究及临床试验对超过 1200 名患者进行测试及验证。

图 11: 公司 ADC 药物研发平台——OptiDC



资料来源: 科伦博泰招股书, 德邦研究所

此外, 历经多年沉淀与建设, 公司已建立四位一体的平台体系: 新药研究平台、临床研发平台、生产及质量平台、商业化销售平台, 拥有创新药物开发的一体化能力, 能够战略性地快速推进管线进展。

图 12: 四位一体的平台体系

新药研究平台	临床研发平台	生产及质量平台	商业化销售平台
<ul style="list-style-type: none"> <li>• OptiDC平台</li> <li>• 单抗平台</li> <li>• 小分子平台</li> <li>• 转化医学平台</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 截至2023年5月底已建立<b>14款</b>临床阶段候选药物的强大管线, 其中<b>5款</b>处于关键试验或NDA注册阶段。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>50000L+</b>细胞培养规模的抗体原液产业化产能</li> <li>• <b>12000L+</b>偶联规模的ADC药物原液产能</li> <li>• <b>17000L+</b>细胞培养规模的早期临床抗体原液产能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 将组建科伦博泰的商业化团队, 覆盖国内三级医院和肿瘤专科医院</li> </ul>
<b>创新药物研发、制造及商业化一体的ADC先锋</b>			

资料来源: 公司官网, 德邦研究所

### 2.3. OptiDC + K 药打造“王炸”，未来想象空间巨大

科伦博泰的管线临床价值及药物开发能力也得到了全球战略合作伙伴的认可。迄今为止, 公司签署了九项对外许可协议, 包括与默沙东订立的三项开发用于癌症治疗的多达九项 ADC 资产的许可及合作协议, 前期及里程碑付款合共高达 118 亿美元。

#### ➤ 与默沙东合作: 从项目到平台再到资本的递进式深度合作

- (1) 项目及平台合作: 2022 年公司完成 3 次, 至多 9 个 ADC 项目与 MSD 的授权合作。总计 118 亿美元的里程碑和首付款金额创下了中国创新药“出海”纪录。

图 13: 默沙东 ADC 赛道交易历程

2020.9	获得Seagen靶向LIV-1在研ADC (ladiratuzumab vedotin) 部分权益 (6亿美元首付款+10亿美元股权投资+26亿美元里程碑)
2021.2	引进Starpharma的DEP®技术开发ADC
2022.5	引进 <b>科伦博泰</b> SKB-264全球 (除中国区以外) 的开发权益 (4700万美元首付款+13.63亿美元里程碑)
2022.7	引进 <b>科伦博泰</b> 临床早期生物大分子肿瘤项目B全球开发权益 (3500万美元首付款+9.01亿美元里程碑)
2022.12	引进 <b>科伦博泰</b> 7种在研临床前ADC候选药物项目 (1.75亿美元首付款+93亿美元里程碑)

资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

(2) 资本投入：在 2023 年 1 月的 B 轮融资中，默沙东向科伦博泰注资 1 亿美元，持有科伦博泰 6.95% 股份，将两家企业的合作上升到新的台阶，建立了更加深度的捆绑，同时也彰显出默沙东对科伦博泰未来发展的信心。

➤ **OptiDC + K 药：延长 K 药生命周期的重要布局**

K 药将在 2028 年迎来关键专利到期。公司与默沙东的合作是默沙东为了寻找联合疗法延长 K 药生命周期的重要布局，也是科伦博泰国际化的重要机遇。

图 14：MSD 用来巩固 K 药统治地位的产品组合和创新渠道



资料来源：Merck 官网，德邦研究所

### 3. ADC 管线：覆盖核心靶点，蕴藏爆款产品

凭借多技术平台的强大实力，目前公司拥有众多差异化且具有临床价值的资产管线，整体格局呈现以 ADC 药物为核心，大分子小分子双线并行的格局。

图 15：公司 ADC 药物管线

领域	药物代号	靶点	治疗方式	适应症	临床前	剂量增量 Ia期	剂量拓展 Ib/II期	注册临床研究 关键II/III期	NDA申请	商业权力/合作方
肿瘤管线 ADC药物	SKB264	TROP2	单药	三阴性乳腺癌(3L+)					NDA	大中华区/默沙东 (大中华区除外)
			单药	EGFR突变NSCLC(TKI无效)						
			单药	HR+/HER2-乳腺癌(2L+)						
			联合/不联合A167	三阴性乳腺癌(1L)						
			联合A167 (±铂类化疗)	EGFR-野生型NSCLC(1L)						
			单药	选定实体瘤						
			联合可瑞达(K药)	CC(2/3L)、UC(1L)、OC(2L维持)、CRPC(2L+)						
			单药	GC(2L+)、OC(铂耐药)、SCLC、UC、HNSCC、EC、NPC(PD-1复发/难治)						
	联合可瑞达(K药)及/或化疗	EGFR-野生型(1L)及EGFR-突变型(TKI无效)NSCLC								
	联合奥希替尼	EGFR突变型NSCLC(1L)								
A166	HER2	单药	HER2+乳腺癌(3L+) HER2+乳腺癌(2L+) HER2+胃癌(2L+) HER2+结直肠癌(3L+)					NDA	全球	
SKB315	CLDN18.2	单药	实体瘤						默沙东全球权益	
SKB410	Nectin-4	单药	实体瘤						默沙东(全球/中国大陆、中国香港、中国澳门除外)	
多达6项 临床前资产	/	/	/	实体瘤						

资料来源：公司官网，公司 2023 中报，Insight 数据，德邦研究所

#### 公司 ADC 管线具有以下四大特点：

(1) **覆盖 ADC 核心靶点。**目前公司已有 4 款的 ADC 药物进入临床阶段，分别是 SKB264、A166、SKB315、SKB401，覆盖 ADC 药物核心靶点 TROP2，HER2，CLDN18.2，Nectin-4。TROP2、HER2 以及 Nectin-4 等皆为经临床验证的靶点，成药几率较高。而 CLDN18.2 是一种泛癌靶点，在胃癌、胰腺癌等癌种中均有高表达，有望在免疫治疗效果不佳的“冷肿瘤”中大展拳脚。

(2) **候选药物储备充足。**除了已经进入临床阶段的 4 款 ADC 药物之外，公司临床前还有至少 6 款 ADC 药物储备，目前尚未披露靶点，未来值得期待。

(3) **与默沙东深度捆绑。**目前公司已公开 ADC 药物中仅 A166(HER2 ADC)未与默沙东建立 BD 合作，其余项目均授权默沙东，其中 SKB315 的全球权益由默沙东持有。与默沙东的合作使得公司 ADC 药物的国际化赢在起跑线，SKB264 目前在美国已启动了 3 项 III 期临床试验。

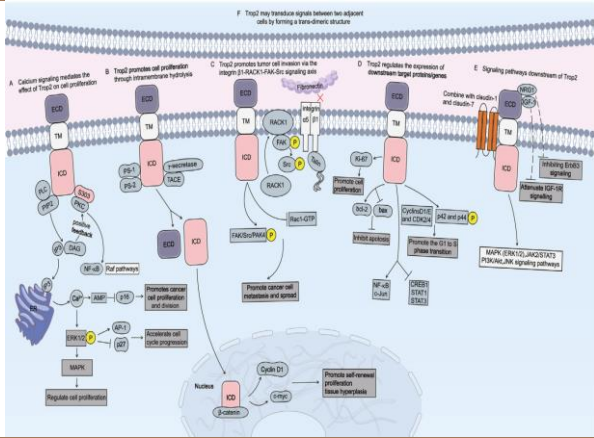
(4) **积极探索联合疗法。**从公司 ADC 管线布局不难看出，公司目前围绕核心产品 SKB264 (TROP2 ADC) 积极寻求联用其他药物的可能性，除了押宝 PD-1/L1 的联用 (SKB264+A167 or K 药) 外，公司还布局了与联合靶向药物治疗的临床项目 (SKB264+奥希替尼)，在 ADC 联用赛道公司处于行业前列。

#### 3.1. SKB264 (TROP2)：TNBC+NSCLC 中美双开，有望撬动百亿市场

##### 3.1.1. 靶点市场潜力巨大，三足鼎立的研发格局

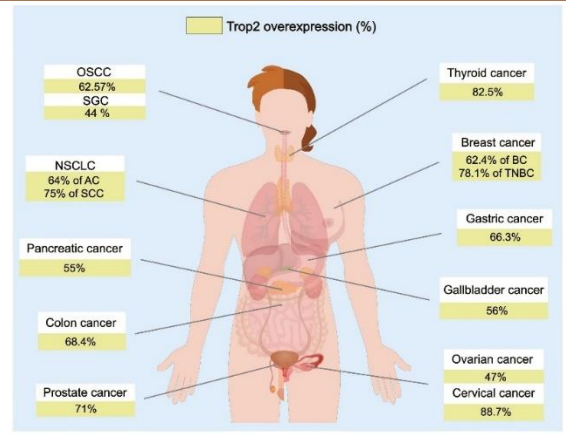
滋养层细胞表面抗原 2 (Trop2)，也称为肿瘤相关钙信号换能器 2 (TACSTD2)，是一种细胞表面糖蛋白，可传导细胞内钙信号和细胞外信号通路，在肿瘤细胞增殖、凋亡和侵袭中起重要作用，从而影响癌症患者的预后和治疗。它在许多正常组织中表达，但在多种肿瘤中过度表达，例如胰腺癌，卵巢癌，前列腺癌和乳腺癌等，是一个泛癌靶点，市场前景巨大。

图 16: Trop2 介导的细胞内和细胞外信号通路



资料来源: Xinlin Liu et al. 《Advances in Trop2-targeted therapy: Novel agent and opportunities beyond breast cancer》, 德邦研究所

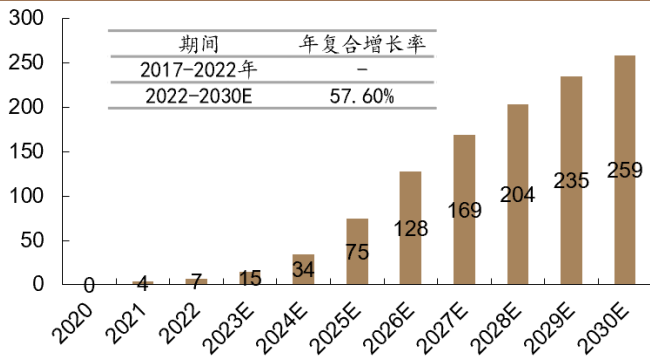
图 17: TROP2 在不同组织器官中的过表达情况



资料来源: Xinlin Liu et al. 《Advances in Trop2-targeted therapy: Novel agent and opportunities beyond breast cancer》, 德邦研究所

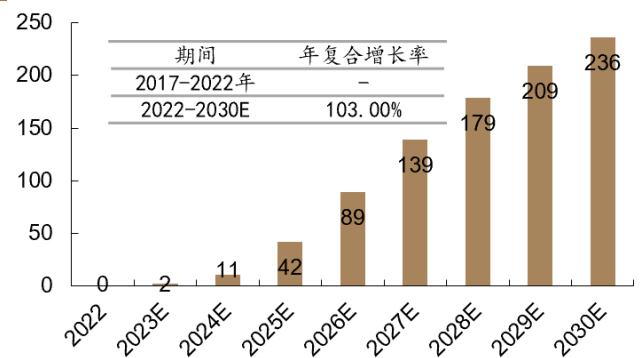
根据弗若斯特沙利文预测, 全球 TROP2 ADC 市场规模预计将由 2022 年的 7 亿美元增长到 2030 年前的 259 亿美元, 年复合增长率为 57.6%。中国 TROP2 ADC 市场预计由 2023 年的 2 亿元增长到 2030 年前的 236 亿元, 年复合增长率为 103.0%。

图 18: 全球 TROP2 ADC 市场规模 (亿美元)



资料来源: 公司招股书, 弗里斯特沙利文等, 德邦研究所

图 19: 中国 TROP2 ADC 市场规模 (亿元)



资料来源: 公司招股书, 弗里斯特沙利文等, 德邦研究所

目前 TROP2 ADC 全球仅吉利德旗下 Trodelvy 一个药物获批, 2022 年全球收入 6.8 亿美元。Trodelvy 在美国获批了三个适应症晚期 TNBC (3L+)、晚期 UC (2L) 以及 HR+/HER2-BC (3L+), 并于 2022 年 6 月, 获国家药监局批准在中国上市, 治疗不可切除晚期转移性 TNBC (3L+)。

表 3: Trodelvy 获批及销售情况

通用名	公司	适应症	获批时间	治疗线	年度成本 (千元)	治疗方法	是否纳入国家医保	2022 年收入 (亿美元)
Trodelvy	吉利德	不可切除局部晚期或转移性 TNBC	2020 年 4 月	三线及以上				6.8
		局部晚期或转移性 UC	2021 年 4 月	二线	372.7 美元	单药	/	
		HR+/HER2-BC	2023 年 2 月	三线及以上				
		不可切除局部晚期或转移性 TNBC (中国)	2022 年 6 月	三线及以上	/	单药	否	

资料来源: 科伦博泰招股书, 弗里斯特沙利文等, 德邦研究所

三足鼎立的 Trop2 ADC 研发格局。目前中国 III 期及以上在研 Trop2 ADC 共三个, 分别为吉利德 Trodelvy、科伦博泰 SKB264 和第一三共的 DS-1062, 其余药企的进度距离三者相差较远, 国内进入 II 期阶段的仅恒瑞 SHR-A1921。

表 4: Trop2 ADC 全球研发格局

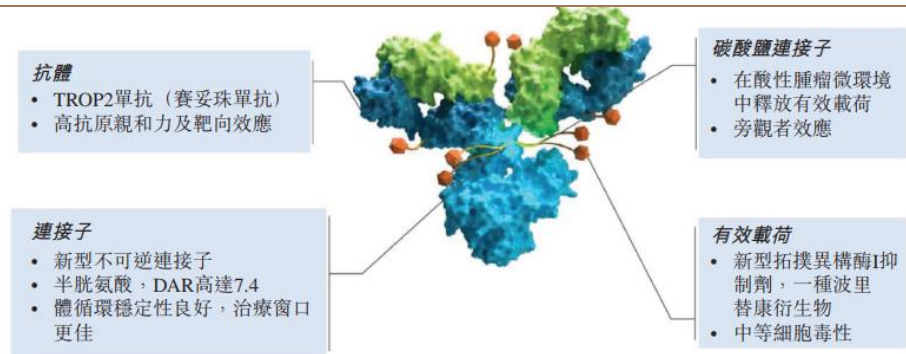
药品名称	研发机构	最高研发阶段(中国)
戈沙妥珠单抗	Immunomedics;Seagen;云顶新耀	批准上市
SKB264	科伦博泰生物;Merck & Co.	III 期临床
datopotamab deruxtecan	AstraZeneca;Daiichi Sankyo	III 期临床
SHR-A1921	恒瑞医药	II 期临床
BIO-106	百凯医药	I/II 期临床
BL-M02D1	Systimmune	I/II 期临床
DB-1305	映恩生物	I/II 期临床
ESG401	诗健生物;联宁生物	I/II 期临床
IBI130	信达生物	I/II 期临床
MHB036C	明慧医药	I/II 期临床

资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

SKB264 是公司的核心 ADC 产品, 拥有高 DAR 值 (7.4), 毒素选择了新型波里替康衍生的拓扑异构酶 I (TOPO1) 抑制剂, 具有中等的细胞毒性。专有的 Kthiol 设计策略通过使用一种全新碳酸盐连接, 利用酸性肿瘤微环境选择性地向肿瘤组织释放细胞毒性载荷。

其全球 1/2 期试验所得出的初步临床数据显示 SKB264 在多类经过大量预治疗的晚期实体瘤中显示出令人鼓舞的疗效及潜在的良好安全性。目前 SKB264 已被 CDE 授予 3 项突破性疗法认定, 分别用于三阴乳腺癌、EGFR 突变非小细胞肺癌和 HR+HER2-乳腺癌。

图 20: SKB264 结构



资料来源: 科伦博泰招股书, 德邦研究所

### SKB264 差异化的分子设计富有竞争力:

**对比 Trodelvy:** 由于不可逆的连接子 mAb 偶联及差异化的有效载荷结构, SKB264 的血浆稳定性得到改善。

**对比 DS-1062:** 由于 CL2A 连接子的亲水性更强, 即使 DAR 值较高, SKB264 仍具有良好的 ADC 亲水性。SKB264 与 KL610023 相关的 ILD 毒性风险极小。

表 5: 三款 Trop2 ADC 结构比较

	SKB264	Trodelvy	DS-1062
抗体	赛妥珠单抗	赛妥珠单抗	Datopotamab
连接子	可裂解 (CL2A, pH 敏感)	可裂解 (CL2A, pH 敏感)	可裂解 (GGFG, 酶催化)
有效荷载	KL610023 (拓扑异构酶 I 抑制剂)	SN38 (拓扑异构酶 I 抑制剂)	Deruxtecan (拓扑异构酶 I 抑制剂)
偶联方式	不可逆的位点特异性甲磺酰基嘧啶-硫醇偶联	可逆的位点特异性马来酰亚胺-硫醇偶联	可逆的位点特异性马来酰亚胺-硫醇偶联
DAR	7.4	7.6	4

资料来源: 科伦博泰招股书, 德邦研究所

TNBC、NSCLC 布局较为集中。观察三家的适应症布局情况，TNBC、NSCLC 两大适应症三家布局较为集中，采取的临床策略较为相似，后线布局单药治疗，一线推进联合治疗，且联用疗法多为与 PD-(L) 1 药物联用，后续临床推进速度与疗效在竞争中至关重要。

### 3.1.2. 三阴性乳腺癌：单药治疗 3L，联用冲击 1L

Trop2 在大约 78.1% 的 TNBC 患者中过度表达，为 TNBC 靶向治疗带来新的希望。吉利德的 Trodelvy 分别于 2020 年 4 月和 2022 年 6 月在美国与中国获批治疗不可切除局部晚期或转移性的三阴性乳腺癌，开启了 Trop2 ADC 治疗三阴性乳腺癌的大门，证明了 Trop2 靶点在三阴性乳腺癌治疗中的可行性与优越性。2023 年美国《NCCN 指南》中推荐在接受至少两种既往治疗(至少有一种转移性疾病疗法)的转移性三阴性乳腺癌(TNBC)成人患者中使用 Trodelvy (1 类首选方案)。

表 6：三阴性乳腺癌 NCCN 推荐疗法

治疗线数	亚型/生物标志物	方案
一线	PD-L1 CPS ≥ 10 且无论 gBRCA 突变状态	<b>帕博利珠单抗+化疗</b> (白蛋白紫杉醇、紫杉醇类或者吉西他滨联合顺铂) (1 类)
	PD-L1 CPS < 10 且无 gBRCA 1/2 突变	系统治疗
	PD-L1 CPS < 10 且有 gBRCA 1/2 突变	PARPi: 奥拉帕利、Talzoparilb (1 类) 铂类 (顺铂、卡铂) (1 类)
二线	gBRCA 1/2 突变	PARPi: 奥拉帕利、Talzoparilb (1 类)
	全人群	<b>戈沙妥珠单抗 (1 类)</b> 系统化疗
三线	无论 gBRCA 突变状态且 HER2 IHC 1+ 或 2+ / ISH 阴性	德曲妥珠单抗 (1 类)
	生物标志物阳性 (MSI-H/NTRK/RET/TMB-H)	靶向治疗
	全人群	系统治疗

资料来源：2023 NCCN, MedSci 梅斯, 德邦研究所

2023 年 CSCO 指南中推荐戈沙妥珠单抗作为紫杉醇治疗失败后的二级推荐。

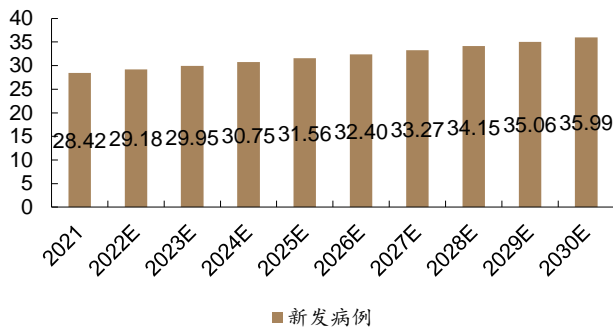
表 7：三阴性乳腺癌 CSCO 推荐疗法

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
紫杉醇治疗敏感	1. 单药紫杉类 白蛋白紫杉醇 (1A) 多西他赛 (2A) 紫杉醇 (2A) 2. 联合治疗 TX 方案 (1A) GT 方案 (1A) TP 方案 (2A)	1. 单药治疗 卡培他滨 (2A) 长春瑞滨 (2A) 吉西他滨 (2A) 依托泊苷 (2B) 2. 联合治疗 白蛋白紫杉醇+PD1 抑制剂 (2A) 紫杉类 + 贝伐珠单抗 (2B)	奥拉帕利 (2A) 紫杉醇脂质体 (2A) 多柔比星脂质体 (2B) <b>化疗+PD-1 抑制剂 (2B)</b>
紫杉醇治疗失败	1. 单药治疗 艾立布林 (1A) 长春瑞滨 (2A) 吉西他滨 (2A) 卡培他滨 (2A) 2. 联合治疗 NP 方案 (1A) GP 方案 (1A) 优替德隆+卡培他滨 (1A) NX 方案 (2A)	1. 单药治疗 白蛋白紫杉醇 (2A) <b>戈沙妥珠单抗 (2A)</b> 依托泊苷 (2B) 2. 联合治疗 卡培他滨+贝伐珠单抗 (2B) 白蛋白紫杉醇+其他化疗 (2B)	奥拉帕利 (2A) 多柔比星脂质体 (2B) 紫杉醇脂质体 (2B) 化疗+PD-1 抑制剂 (2B)

资料来源：2023 CSCO, 健康界, 德邦研究所

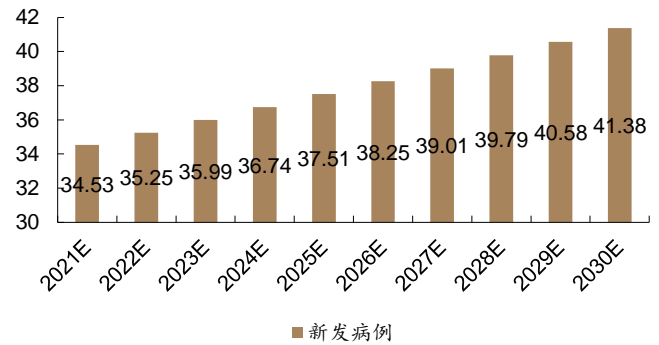
近 10 年来,三阴性乳腺癌分子亚型的比例逐年上升,根据医药魔方预测 2030 年我国女性乳腺癌新发病例约为 41 万人,其中三阴性乳腺癌在乳腺癌中的占比约 17%。美国 2030 年女性乳腺癌新发病例大约 36 万人,三阴性乳腺癌占比 8.4%。

图 21: 美国乳腺癌发病人数 (万人)



资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

图 22: 中国乳腺癌发病人数 (万人)



资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

目前公司的 SKB264 共有两个三阴性乳腺癌适应症在研项目, 其中单药三线治疗 TNBC 的上市申请已经获 CDE 受理, 联合/不联合 A167 一线治疗 TNBC 处于临床 II 期。

在 59 例经治的 mTNBC 患者中, 客观缓解率 (ORR) 为 42.4%, 疾病控制率 (DCR) 为 76.3%, 中位持续缓解时间 (mDoR) 为 11.5 个月, 中位无进展生存期 (mPFS) 为 5.7 个月, 中位总体生存期 (mOS) 长达 16.8 个月, 12 个月和 24 个月 OS 率分别为 65% 和 39.5%, 近 40% 的患者可生存超过 2 年。在 TROP2 高表达 (H-score>200, n=32) 的患者亚组中, ORR 为 53.1%, mDoR 为 11.1 个月, mPFS 为 5.8 个月, mOS 尚未达到, 而 12 个月及 24 个月 OS 率分别为 65.3% 及 57.3%。非头对头数据比较在 ORR 与 mPFS 上优于 Trodelvy 和 DS-1062。疗效优异的同时, 安全性整体良好, 评分大于 3 的不良反应发生率为 59.3%, 小于 Trodelvy (64%)。

同时 SKB264 与 A167 (PD-L1) 联合使用一线治疗三阴性乳腺癌的 II 期临床也释放出早期的积极信号。截至 2022 年 12 月, 联合治疗组 7 名可评估患者中 ORR 为 85.7%, DCR 为 100%, 疗效优异, 非头对头对比 DS-1062 与度伐利尤单抗 (PD-L1) 披露的 I/II 期数据, ORR 更高。

表 8: 三种 Trop2 ADC 治疗三阴性乳腺癌疗效对比 (非头对头)

临床信息	SKB264 (科伦博泰)		Trodelvy (吉利德)	DS-1062 (第一三共)	
临床阶段	II 期 (NCT04152499)	II 期 (NCT05445908)	III 期 (NCT02574455)	I 期 (NCT03401385)	I/II 期 (NCT03742102)
治疗线数	3L+	1L	3L+	3L+	1L
人数	59 (23 in 4 mg/kg, 36 in 5 mg/kg)	计划在中国入组不超过 95 名成人受试者	539	44	61
入组标准	既往接受 mTNBC 治疗的患者, 其中 89.8% 的患者入组前接受过 ≥3 线针对转移性乳腺癌的治疗, 切除的局部晚期、复发性或转移性三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者		既往未接受过全身治疗的不可切除的局部晚期、复发性或转移性三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者 (61 名患者在基线时有脑转移)	之前接受过三种治疗的转移性 TNBC 患者	既往未经治疗的不可切除、局部晚期或转移性 TNBC 患者
分组	SKB264	SKB264+A167 (PD-L1)	Trodelvy or 化疗	DS-1062	DS-1062+度伐利尤单抗 (PD-L1)
用法用量	4 or 5 mg/kg, 两周一次	5 mg/kg 的 SKB264 及 900 mg 的 A167, 每两周一次	10 mg/kg, 三周两次	6 mg/kg, 每两/三周一次	/
mPFS (月)	5.7	/	4.8 VS 1.7	4.4	/
12 个月 OS 率	65.0%	/	/	/	/
mOS	16.8	/	11.8 VS 6.9	13.5	/

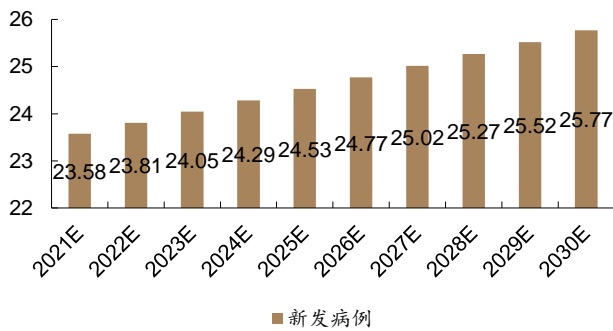
ORR	42.4%	85.7% (截至 2022 年 12 月 29 日, 7 名可评估患者)	31% VS 4%	32%	73.6%
DCR	76.3%	100% (截至 2022 年 12 月 29 日, 7 名可评估患者)	67% VS 31%	80%	/
中位随访时间 (月)	22.8	/	/	/	/
中位 DoR (月)	11.5	/	6.3 VS 3.6	16.8	/
TRAEs ≥ 3 级	59.30%	37.5% (3/8)	64% VS 47%	20.5%	严重 TRAEs 16.4%
间质性肺炎 (IDL)	0%	/	0%	0%	3.3%
中心粒细胞降低 (≥ 3 级)	25.40%	12.5%	51% VS 33%	2%	/
贫血 (≥ 3 级)	22.00%	/	8% VS 5%	2%	/
血小板降低 (≥ 3 级)	16.90%	12.5%	2% VS 1%	/	/
TRAEs 致剂量降低比例	10.20%	/	/	/	/

资料来源: 科伦博泰招股书, BusinessWire, Aditya Bardia et al. 《Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer》等, 德邦研究所

### 3.1.3. 非小细胞肺癌: EGFR 野生型+突变 (TKI 无效) 双管齐下

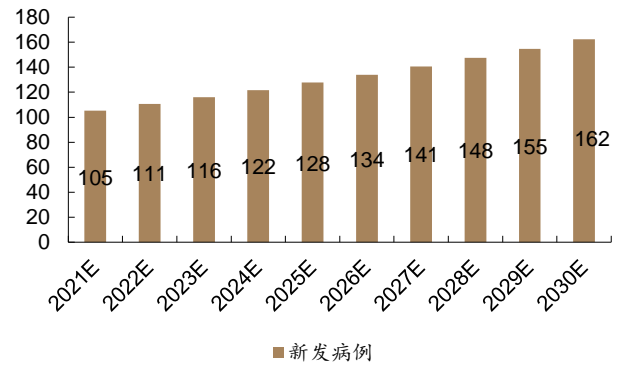
肺癌(LC)是全球第二大常见癌症,也是癌症死亡的主要原因。根据医药魔方预测,我国肺癌新发人数将在 2030 年达到约 162 万人,2030 年美国肺癌新发人数约 26 万人。非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见亚型,占全球肺癌患者数的 85% 以上。约 55% 的 NSCLC 患者在诊断时已为晚期。

图 23: 美国肺癌新发人数 (万人)



资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

图 24: 中国肺癌新发人数 (万人)



资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

随着药物研发的不断突破,靶向治疗和免疫治疗已经成为非小细胞肺癌治疗的标准方案。免疫疗法在治疗驱动基因突变阴性的患者中发挥重要作用。

图 25: IV 期无驱动基因、非鳞非小细胞肺癌一线治疗

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC一线治疗	PS=0-1	1.培美曲塞联合铂类+培美曲塞单药维持治疗 2.贝伐珠单抗联合含铂双药化疗+贝伐珠单抗维持治疗 3.含顺铂或卡铂双药方案:顺铂/卡铂联合吉西他滨或多西他赛或紫杉醇或紫杉醇脂质体(2A类)或长春瑞滨或培美曲塞或紫杉醇聚合物胶束 4.阿替利珠单抗[限 PD-L1 TC≥50%或C≥10%] 5.帕博利珠单抗单药(限 PD-L1 TPS>50%, PD-L1 TPS 1%-49%(2A类)); 6.培美曲塞+铂类联合帕博利珠单抗或卡瑞利珠单抗或信迪利单抗或替雷利珠单抗或阿替利珠单抗或舒格利单抗或特瑞普利单抗	1.紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗 2.白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗 3.重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨和顺铂+重组人血管内皮抑制素维持治疗(2B类)	纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合两周期培美曲塞+铂类
	PS=2	单药化疗: 吉西他滨 紫杉醇 长春瑞滨 多西他赛 培美曲塞(2A类)	培美曲塞+卡铂(2A类); 每周方案紫杉醇+卡铂(2A类)	

资料来源: 2023 CSCO 指南, 德邦研究所

而对于携带驱动基因突变的患者可选择对应的靶向药物。驱动基因阳性最常见的类型为 EGFR 突变，在中国约占非小细胞肺癌 52%，EGFR 突变主要是指 EGFR 基因第 18~21 号外显子上酪氨酸激酶区域发生的突变，其中第 19 号外显子的非移码缺失突变和 21 号外显子的 L858R 错义突变为常见突变。

EGFR-TKI 主要通过与其 EGFR 酪氨酸激酶区域的三磷酸腺苷 (ATP) 竞争性结合，从而阻断 EGFR 信号通路的传递，EGFR 突变型的晚期患者一般一线使用靶向疗法。当患者经 EGFR-TKI 治疗前后发生 EGFR 基因其他位点的二次突变或 EGFR 旁路激活等情况时，均可导致对 EGFR-TKI 治疗耐药，在 TKI 耐药后尚缺乏有效的治疗药物。

**图 26: EGFR 突变 TKI 耐药后的推荐疗法**

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
IV期EGFR敏感突变 NSCLC耐药后的治疗	寡进展或CNS进展	继续原 EGFR-TKI 治疗+局部治疗(2A类)	再次活检明确耐药机制	
	广泛进展	一/二代TKI一线治疗失败再次活检 T790M 阳性者奥希替尼或阿美替尼或伏美替尼(3类);再次活检 T790M 阴性者或者三代 TKI 治疗失败:含铂双药化疗+贝伐珠单抗	再次检测 T790M 阳性者: 含铂双药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌)(2A类); 再次活检评估其他耐药机制	培美曲塞+顺铂+贝伐单抗+信迪利单抗
IV期 EGFR 敏感突变 NSCLC 靶向及含铂双药失败后治疗	(PS=0~2)	单药化疗	单药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌)(2A类); 安罗替尼(2A类)	
		莫博赛替尼(3类)	参考IV期无驱动基因 NSCLC 的后线治疗	Amivantamab(3类)

资料来源: 2023 CSCO 指南, 德邦研究所

据《Advances in Trop2-targeted therapy: Novel agents and opportunities beyond breast cancer》文献报道, 约 64%至 75%的 NSCLC 患者中存在 Trop2 过度表达, 靶向 Trop2 治疗 NSCLC 具有巨大潜力。SKB264 在 NSCLC 适应症上临床布局最多, EGFR 野生型及突变型都有涉足, 足见公司想要拿下 NSCLC 适应症的决心。

2023 年 ASCO 大会上 SKB264 治疗非小细胞肺癌的 I/II 期数据惊艳亮相, 在 EGFR 野生型亚组中 ORR 为 26%, DCR 为 89%, mPFS 为 5.3 个月。在 TKI 耐药 EGFR 突变体 NSCLC 亚组中 ORR 为 60%, DCR 为 100%, mPFS 高达 11.1 个月, SKB264 治疗 TKI 耐药 EGFR 突变型 NSCLC 的疗效尤其优异, 且安全性良好未观察到副作用导致的停药和致死事件。对比 Trodelvy 和 DS-1062, SKB264 在治疗非小细胞肺癌中展示了初步的优势, 有成为 BIC 的潜力, 未来值得期待。

**表 9: 三种 Trop2 ADC 治疗非小细胞肺癌疗效对比**

	SKB264	Trodelvy	DS-1062
企业	科伦博泰	吉列德	第一三共/阿斯利康
临床分期	I/II 期	I/II 期	I 期
总人数	43	54	180
入组人群	<b>EGFR 野生型亚组</b> (既往接受过中位 2 线治疗, 包括抗 PD-1/L1)	<b>TKI 耐药 EGFR 突变体 NSCLC 亚组</b> (50%也至少一线化疗失败)	<b>驱动基因突变患者:</b> EGFR (n = 29)。82%的患者接受了 ≥3 个既往方案, 85%接受了 TKI; 69%EGFR 突变患者用过奥西替尼。 <b>无驱动基因突变患者:</b> 剂量爬坡阶段患者接受过 ≤2 次既往治疗, 剂量拓展阶段患者接受过 ≤一次既往治疗
用法用量	5 mg/kg 两周一次	8 or 10mg, 三周两次	4 mg/kg、6 mg/kg 8 mg/kg cohort 4 mg/kg、6 mg/kg 8 mg/kg
ORR	26% (5/19)	60% (12/20)	17% (9/54)
DCR	89% (17/19)	100% (20/20)	24% VS 28% VS 24%
mPFS	5.3	11.1	5.2
9 个月 OS 率	80.40%	66.70%	74% VS 68% VS 76%
TRAEs ≥3 级	67.4% (29/43)	/	14% VS 26% VS 35%

常见≥3 级的 TRAEs 事件	中性粒细胞计数下降 32.6% 贫血 30.2% 白细胞计数 (WBC) 下降 23.3% 口腔炎 9.3%、皮疹 7% 淋巴细胞计数下降 7%	中性粒细胞减少症 (28%)、白细胞减少症、肺炎 (9%)、腹泻 (7%)、恶心 (7%) 和疲劳 (6%)	严重不良反应: 20%, VS 48% VS 50%	/	中性粒细胞计数下降 (8%), 淀粉酶增加 (8%)
间质性肺炎 (ILD)	没有神经病变或药物相关性间质性肺炎 (ILD) 报道	/	10% VS 6% VS 14%	3%	/
TRAEs 降低剂量	23.30%	49%	2% VS 10% VS 29%	/	17%
TRAEs 致死	0.00%	0%	0% VS 0% VS 4%	3%	6%

资料来源: 2021 WCLC, 2023 ACSO, Rebecca Suk Heist et al.《Therapy of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With an SN-38-Anti-Trop-2 Drug Conjugate, Sacituzumab Govitecan》等, 德邦研究所

2023 年 7 月 3 日, 阿斯利康和第一三共联合宣布, Dato-DXd (datopotamab deruxtecan, DS-1062) 用于既往至少接受过一次治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的 III 期 TROPION-lung 01 研究达到无进展生存期 (PFS) 主要终点, 另一个主要终点总生存期 (OS) 的数据尚未成熟, 留给 SKB264 更大的想象空间。

SKB264 治疗 TKI 耐药 NSCLC 的疗效不仅在 Trop2 ADC 对比具有优势, 在与其他类型药物的非头对头比较中也更胜一筹, mPFS 显著优于其他产品。

表 10: 部分治疗 EGFR TKI 耐药的 NSCLC 疗效对比 (非头对头)

	SKB264	BL-B01D1	舒沃替尼	AK112
企业	科伦药业	百利天恒	迪哲医药	康方生物
靶点	TROP2 ADC	EGFR/HER3 双抗 ADC	EGFR/HER2 双靶点抑制剂	PD-1/VEGF 双抗
数据公布	2023 ASCO	2023 ASCO	2023 ASCO	2022 ASCO
临床编号	NCT04152499 (II 期)	NCT05194982 (I 期)	NCT05559645 (II 期) NCT03974022 (I/II 期) CTR20192097 (I 期)	NCT04736823 (II 期)
试验方案	单药	单药	单药	单药
患者基线	50%至少有一线化疗失败的 EGFR TKI 耐药的 NSCLC	既往中位治疗线数为 4 线的 EGFR TKI 耐药的 NSCLC	既往中位治疗线数 5 线 EGFR TKI 耐药的 NSCLC	EGFR TKI 耐药的 NSCLC
可评估患者数	20	34	32	19
ORR	60%	61.80%	BoR 21.9%	68.40%
DCR	100%	91.20%		94.70%
中位 PFS (月)	11.1	/	5.9	8.2
安全性	≥3 级 TRAEs: 67.4%	最常见 TRAEs≥3 的事件为白细胞减少 (60%/30%)	/	28.60%

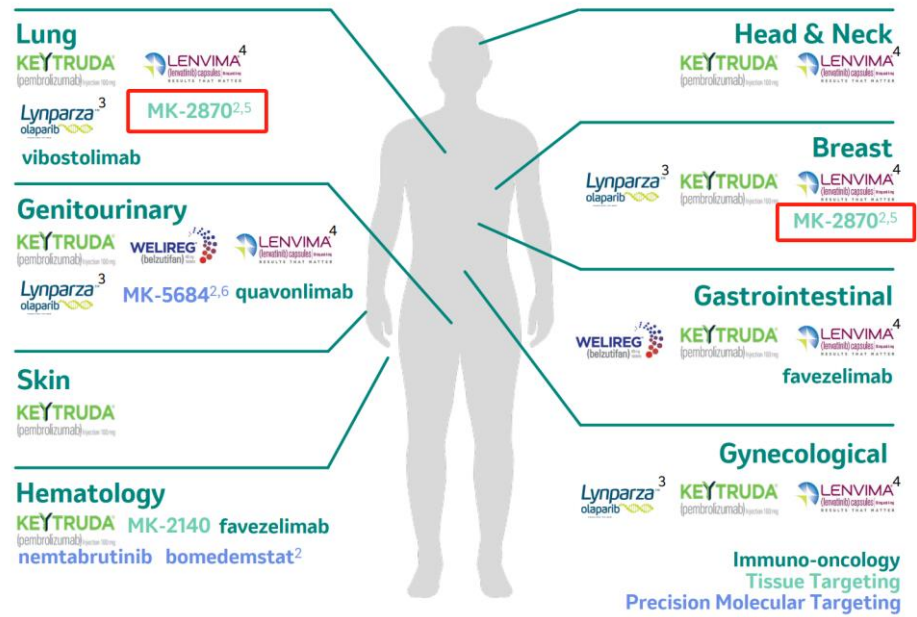
资料来源: 2023 ASCO, 医药魔方, 医脉通等, 德邦研究所

### 3.1.4. 海外 III 期启动, 有望撬动百亿市场

截至 2023 年 12 月 15 日, 默沙东已启动了 3 项 III 期临床试验以评估其在不同类型肿瘤中的治疗效果, 探索 MK-2870 的应用潜力:

- 1) MK-2870-004 (n=556): MK-2870 单药对比多西他赛或培美曲塞在携带 EGFR 突变或其它基因突变的经治晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者中的有效性和安全性。
- 2) MK-2870-005 (n=710): MK-2870 单药对比化疗 (多柔比星+紫杉醇) 在接受过铂类化疗和免疫疗法治疗的子宫内膜癌患者中的有效性和安全性。
- 3) MK-2870-007 (n=614): MK-2870 联合 K 药对比 K 药单药一线治疗 PD-L1 TPS≥50%的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的有效性和安全性。

图 27: 默沙东肿瘤产品布局



资料来源: Merk 官网, 德邦研究所

注: MK-2870 即 SKB264

➤ Trop2 ADC+PD1 研发三足鼎立，决赛场上终现中国选手身影

TNBC: 默沙东 PK AZ，三大 Trop2 ADC 正面交锋。

Trodelvy 目前已经获得 NCCN 推荐用于三阴性乳腺癌全人群的二线治疗，而 K 药+化疗也获得了 NCCN 一线推荐，治疗 PD-L1 阳性患者(CPS≥10)，在 TNBC 中 K 药+Trop2 ADC 具有巨大的潜力，有望复刻 K 药+Padcev (Nectin-4 ADC) 联合治疗获批的成功。目前 Trodelvy 与 K 药联用一线/辅助治疗 TNBC 的 III 期临床正在展开，DS-1062 (第一三共) 与度伐利尤单抗 (阿斯利康) 新辅助治疗 TNBC 的 III 期也在进行中。目前默沙东暂未披露 SKB264 针对 TNBC 的临床方案，但从目前的竞争格局及国内的临床进展来看，三大 Trop2 ADC 的正面交锋即将拉开序幕。

NSCLC: PD-1+Trop2 ADC 冲击一线，默沙东的对手只有自己

SKB264 国内非小细胞肺癌进度靠前的为单药治疗 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC (III 期) 及与 PD-1 联用一线治疗 EGFR 野生型 (II 期)。从 I 期的非头对头数据显示，单药治疗 EGFR-TKI 耐药的 mPFS 显著高于 Trodelvy，在 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 中具有较大潜力。

在于 PD-1+Trop2 ADC 治疗非小细胞肺癌赛道，K 药目前已经开启了和 DS-1062 的两项 III 期临床研究，但是 I 期的数据显示 DS-1062+K 药+化疗在治疗中发现了较严重的毒副作用。基于此，K 药+Trodelvy 联用一线治疗 NSCLC 的 III 期已经计划开启，同时 K 药与 SKB264 联用一线治疗 PD-L1 TPS≥50% 的转移性 NSCLC 已经启动。

图 28: Trodelvy+PD-1 的临床布局 (红: TNBC; 绿: NSCLC)

PHASE 3, FILED, or APPROVED		
Trodelvy® 2L mUC	sacituzumab govitecan-hziy + pembro adjuvant TNBC	magrolimab + aza 1L TP53m AML
sacituzumab govitecan-hziy HR+/HER2- mBC	dom + zim + chemo 1L Upper GI	magrolimab + aza 1L HR MDS
sacituzumab govitecan-hziy 2-3L NSCLC	dom + zim 1L NSCLC	axi-cel 2L+ HR FL
sacituzumab govitecan-hziy 1L mTNBC (PD-L1+)	dom + durva Stage 3 NSCLC	axi-cel 1L HR LBCL
sacituzumab govitecan-hziy + pembro 1L mTNBC (PD-L1+)	dom + zim + chemo 1L NSCLC	
sacituzumab govitecan-hziy + pembro 1L NSCLC	magrolimab + venetoclax + aza 1L Unfit AML	

图 29: DS-1062+PD-1 的临床布局 (红: TNBC; 绿: NSCLC)

ADC	Cancer type	Study name (ClinicalTrials.gov)	Brief note
Dato-DXd	NSCLC	TROPION-Lung01	NSCLC, 2L/3L, with/ without actionable gene alterations
		TROPION-Lung07	PD-L1 <50% non-squamous NSCLC w/o actionable genomic alterations, 1L, pembrolizumab combo vs ±pemetrexed/±platinum-based chemotherapy
		TROPION-Lung08	PD-L1 ≥50% NSCLC w/o actionable gene alterations, 1L, Dato-DXd + pembrolizumab vs pembrolizumab alone
	Breast cancer	TROPION-Breast01	HR+, HER2 low or negative BC, 2/3L+, vs investigator's choice of chemotherapy
		TROPION-Breast02	Locally recurrent inoperable or metastatic TNBC 1L, vs investigator's choice of chemotherapy
		TROPION-Breast03	Residual invasive disease in the breast and/or axillary lymph nodes at surgical resection stage I-III TNBC following neoadjuvant + Dato-DXd + durvalumab vs investigator's choice of therapy

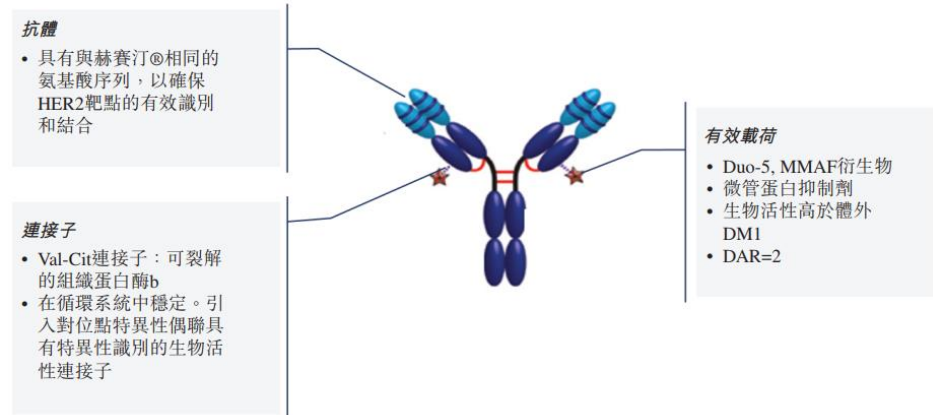
资料来源：吉利德官网，德邦研究所

资料来源：默沙东官网，德邦研究所

### 3.2. A166 (HER2)：有望成为首款治疗 HER2+乳腺癌的国产 ADC

A166 是公司已经处于 NDA 申报阶段的 HER2 ADC，采取高荷载低毒性 DAR 设计，通过稳定酶可裂解连接子将新型高细胞毒性微管蛋白抑制剂 duostatin-5 在低 DAR 的条件下与具有与赫赛汀（曲妥珠单抗）相同的氨基酸序列的 HER2 单抗进行定点偶联。A166 已达到其针对晚期 HER2+ BC 的关键性 II 期试验的主要终点，公司于 2023 年 5 月向国家药监局提交 NDA。

图 30：A166 结构



资料来源：科伦博泰招股书，德邦研究所

2023 CSCO 指南 HER2 阳性复发转移乳腺癌治疗方案推荐中，曲妥珠单抗治疗失败分层中德曲妥珠单抗 (T-DM1) 及恩美曲妥珠单抗 (T-Dxd) 分别获得 I 级和 II 级推荐，在 TKI 治疗失败分层中都为 II 级推荐，HER2 ADC 在 HER2 阳性复发转移乳腺癌治疗中扮演着重要的角色。

表 11：HER2 阳性复发转移乳腺癌治疗

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
H 治疗敏感	1.THP (1B) 2.TH+吡咯替尼(2A)	1.TXH (2A) 2.H+化疗(2A) 化疗包括：紫杉类、长春瑞滨、卡培他滨等	1.吡咯替尼+卡培他滨 (2A) 2.HP+化疗(2B)
H 治疗失败	1.吡咯替尼+卡培他滨(1A) 2.T-DM1 (1A)	T-Dxd (1A)	1.奈拉替尼+卡培他滨(2A) 2.马吉妥昔单抗+化疗(2B) 3.拉帕替尼+卡培他滨(2B) 4.TKI 联合其他化疗 (2B) 5.HP+其他化疗(2B)
TKI 治疗失败	—	1.T-Dxd (2A) 2.HP+化疗(2A) 3.T-DM1 (2A) 4.参加严格设计的临床研究	另一类 TKI+化疗(2A)

资料来源：2023 CSCO 指南，华医网公众号，德邦研究所

HER2 ADC 目前竞争较为激烈，国内 HER2+乳腺癌适应症已经有德曲妥珠单抗 (DS-8201) 和恩美曲妥珠单抗获批上市，除公司外，处于 III 期临床阶段的还有石药集团的 DP303c，复星集团的 LCB14-0110 以及恒瑞医药的 SHR-A1811。国产唯一获批 HER2 ADC 维迪西妥单抗治疗 HER2+乳腺癌处于 II/III 期临床。

表 12：中国处于临床 III 期以上的 HER2 ADC

药品名称	研发机构	疾病	最高研发阶段(中国)
德曲妥珠单抗	AstraZeneca; Daiichi Sankyo	HER2 阳性乳腺癌 (二线)、HER2 低表达乳腺癌	批准上市
恩美曲妥珠单抗	ImmunoGen; Roche	HER2 阳性乳腺癌 (新辅助、二线)	批准上市
trastuzumab botidotin (A166)	科伦博泰生物; 联生生物	HER2 阳性乳腺癌 (三线+)	申请上市

DP303c	石药集团	HER2 阳性乳腺癌	III 期临床
LCB14-0110	Iksuda Therapeutics;LCB;复星医药	HER2 阳性乳腺癌	III 期临床
SHR-A1811	恒瑞医药	HER2 阳性乳腺癌	III 期临床
维迪西妥单抗	Seagen;荣昌生物	HER2 阳性乳腺癌	II/III 期临床
anvatabart opadotin	新码生物;Ambrx	HER2 阳性乳腺癌	II/III 期临床

资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

注: 复星医药为德邦证券关联方, 此处仅做数据陈述, 不存在对个股倾向性投资建议

### A166 核心竞争优势:

- 在竞争激烈的 HER2 ADC 赛道, 差异化的设计成为突破重围的关键所在。**强力有效载荷的位点特异性低 DAR 偶联**。A166 拥有高细胞毒性有效载荷, 即使在低 DAR 下也能发挥强效肿瘤细胞杀伤作用。再加上通过我们的位点特异性偶联技术实现了一致低 DAR (=2), 这种设计有潜力通过提高 ADC 稳定性和降低血液循环中过早释放有效载荷, 确保 A166 的安全性, 同时保持强大的抗肿瘤效力。

表 13: 进度靠前的 HER2 ADC 结构对比

	A166	恩美曲妥珠单抗 (赫赛莱)	维迪西妥单抗 (爱地希)	德曲妥珠单抗 (Enhertu)	SHR-A1811
抗体	曲妥珠单抗	曲妥珠单抗	维迪西妥单抗	曲妥珠单抗	曲妥珠单抗
连接器	Val-Cit, 酶催化	MCC	Val-Cit, 酶催化	GGFG, 酶催化	GGFG, 酶催化
荷载	Duo-5 (微管蛋白抑制剂)	DM1 (微管蛋白抑制剂)	MMAE (微管蛋白抑制剂)	Deruxtecan (拓扑异构酶 I 抑制剂)	SHR9265 (拓扑异构酶 I 抑制剂)
偶联	稳定的定点偶联	非定点偶联	可逆的非定点偶联	可逆定点偶联	可逆定点偶联
DAR	2	3.5	4	8	5.7

资料来源: 科伦博泰招股书, 药智网公众号, 药智头条公众号, 德邦研究所

- 具有一定临床优势, 在 HER2 ADC 中具有较强竞争力。A166 末线治疗 HER2+乳腺癌的 I 期临床数据显示, 在 58 名接受过 HER2 靶向治疗的入组患者中, 6.0mg/kg 剂量组的 ORR 为 73.91%, 在疗效优异的同时安全性较好, 副作用导致的停药事件发生率显著小于恩美曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗, 此前 FDA 发布了赫赛莱 (恩美曲妥珠单抗) 对于肝脏、心脏及胚胎毒性及 Enhertu (德曲妥珠单抗) 对于间质性肺病及胚胎毒性的黑框警告。该等限制表明可延长复发性或难治性患者生存期的更安全的疗法存在庞大的需求缺口, A166 获批之后有望填补。

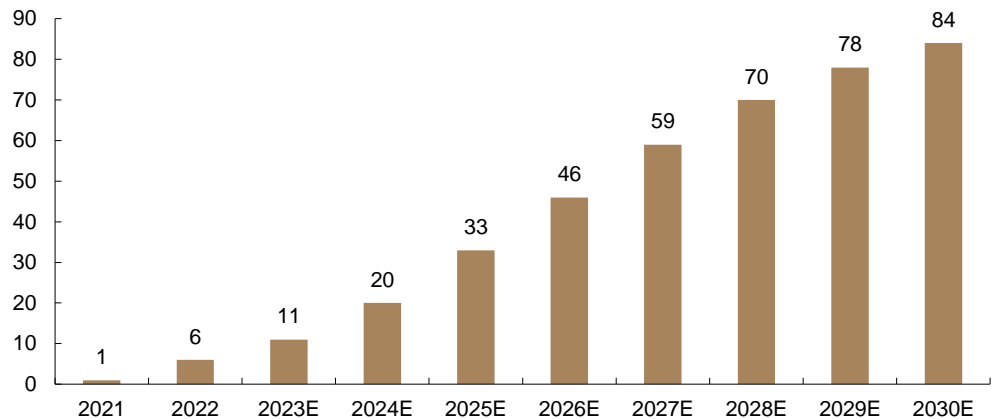
表 14: HER2 ADC 治疗二线/末线 HER2+乳腺癌疗效对比 (非头对头)

	A166	恩美曲妥珠单抗	德曲妥珠单抗	SHR-A1811	维迪西妥单抗
入组人数 (人)	58	602	608	250	30
入组情况	58 名患者 (100%) 既往接受过 HER2 靶向治疗, 中位数为 4, 其中 100% 接受曲妥珠单抗士帕妥珠单抗治疗, 94.8% 接受抗 HER2 TKIs 治疗, 20.7% 接受转移环境中的抗 HER2 ADC	在晚期环境中接受了两种或两种以上 HER2 靶向治疗方案, 包括曲妥珠单抗, 拉帕替尼以及任何情况下接受紫杉烷治疗	无法切除或 HER2 阳性的转移性乳腺癌患者, 曾接受恩美曲妥珠单抗治疗疾病进展	所有乳腺癌中有 45.4% 的患者之前接受过 3 次以上的治疗, 66.5% BC 患者之前接受过 HER2 靶向治疗	30 名接受曲妥珠单抗/化疗预处理的女性患者: 其中 19 名患者 (63.3%) 接受了 HER2 靶向药物治疗; 16 名患者 (53.3%) 在转移环境中接受了三次或三次以上的既往化疗方案。
分组	6.0 mg/kg VS 4.8 mg/kg	恩美曲妥珠单抗 (3.6mg/kg) VS 医生的选择	德曲妥珠单抗 (5.4 mg/kg) VS 医生的选择	1.0 to 8.0 mg/kg	2.0 mg/kg VS 1.5 mg/kg
ORR	<b>73.91% VS 68.57%</b>	<b>31% VS 9%</b>	<b>70% VS 29%</b>	HER2 positive BC: <b>81.5%</b> , HER2-low BC: 55.8%	<b>46.7% VS 26.7%</b> (未接受过曲妥珠单抗 57.1%; 接受过曲妥珠单抗 33.3%)
mPFS (月)	12.30 VS 9.40	6.2 VS 3.4	17.8 VS 6.9	/	/
(TRAEs) of $\geq$ Grade 3	/	32% VS 43%	53% VS 44%	52.40%	13.30%

资料来源: 2022 ASCO, Ian E Krop et al. 《Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial》等, 德邦研究所

根据弗若斯特沙利文数据显示 2022 年中国 HER2 市场规模为 6 亿元，中国 HER2 ADC 市场规模有望在 2030 年达到 84 亿元。

图 31：中国 HER2 ADC 市场规模，2021-2030E（亿元）

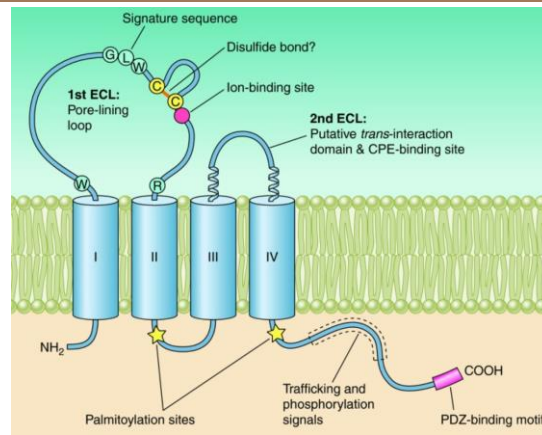


资料来源：弗若斯特沙利文，科伦博泰招股书等，德邦研究所

### 3.3. SKB315 (CLDN18.2)：胃癌治疗潜力靶点，默沙东获得全球权益

Claudin18.2 属于一种细胞连接蛋白，在多种肿瘤组织中高度表达，比如胃癌 (42%~86%)、胰腺癌(60%-90%)、食道腺癌 (30%)和黏液性卵巢囊腺瘤(91%)等。

图 32：CLDN18.2 蛋白结构域



资料来源：Dorothee Günzel et al. 《Claudins and the Modulation of Tight Junction Permeability》，德邦研究所

**Zolbetuximab 发表三期数据，验证 CLDN18.2 成药性。**根据医药魔方报道，Zolbetuximab 是安斯泰来子公司 Ganymed 自主研发的一种靶向 CLDN18.2 的 first-in-class 单抗。SPOTLIGHT 研究是旨在评估 zolbetuximab 联合 mFOLFOX6 一线治疗 CLDN18.2 阳性、HER2 阴性的局部晚期不可切除或转移性 G/GEJ 腺癌患者的疗效和安全性。结果显示，相比于安慰剂组，zolbetuximab 与 mFOLFOX6 联合用药将疾病进展或死亡风险降低了 24.9%，达到主要研究终点。治疗组的中位 PFS 为 10.61 个月，安慰剂组为 8.67 个月。治疗组和安慰剂组的中位 OS 分别为 18.23 个月和 15.54 个月，死亡风险降低了 25.0%。**2024 年 1 月，FDA 表示，由于第三方生产工厂存在未解决缺陷，不能在 2024 年 1 月 12 日的 PDUFA 日期前批准 zolbetuximab 上市，但 FDA 尚未对 zolbetuximab 的临床数据提出任何担忧，也未要求进行额外的临床研究。**

国内 CLDN18.2 ADC 管线目前均处于早期阶段，进度靠前的为礼新医药的 LM-302 及荣昌生物的 RC118，其余 10 家公司的项目均位于临床 I 期，各药企适

应症布局均围绕胃癌、胰腺癌等癌种。

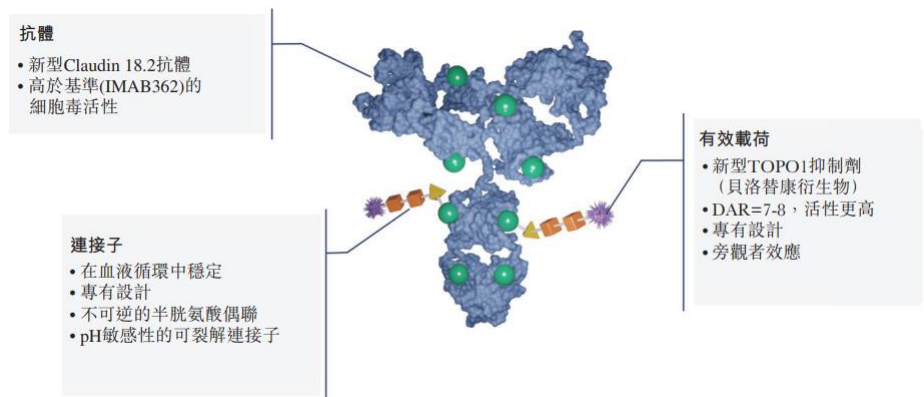
表 15: 中国进入临床阶段的 CLDN18.2 ADC

药品名称	药品异名	研发机构	疾病	最高研发阶段(中国)
LM-302	TPX-4589;LM-302	Turning Point Therapeutics;礼新医药	消化道癌症	II 期临床
RC118	RC118;RC118-ADC	荣昌生物	实体瘤	I/II 期临床
SHR-A1904	SHR-A1904	恒瑞医药	实体瘤	I 期临床
XNW27011	XNW27011	信诺维	实体瘤	I 期临床
ATG-022	ATG 022;ATG-022	德琪医药	实体瘤	I 期临床
CMG901	CMG901	康诺亚;AstraZeneca;美雅珂	实体瘤 (胃癌;胃食管交界处癌;胰腺癌)	I 期临床
IBI343	IBI-343;IBI343	信达生物	实体瘤	I 期临床
JS107	JS107	君实生物	实体瘤 (胃癌;胰腺癌)	I 期临床
PR301	BA1301;PR301	博安生物	实体瘤	I 期临床
<b>SKB315</b>	<b>A315;SKB315;MK-1200</b>	<b>科伦博泰生物;Merck &amp; Co.</b>	<b>实体瘤</b>	<b>I 期临床</b>
SYSA1801	CPO102;EO-3021;SYSA1801	石药集团;Elevation Oncology	实体瘤 (胃癌;胃食管交界处癌;胰腺癌)	I 期临床
TQB2103	TQB2103	正大天晴	癌症	I 期临床

资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

公司的 SKB315 具有专有、内部开发的人源化 CLDN18.2 单抗, 连接子采用的是 pH 敏感的可裂解连接子, 采用高 DAR 搭配中等毒性毒素的设计。

图 33: SKB315 的结构

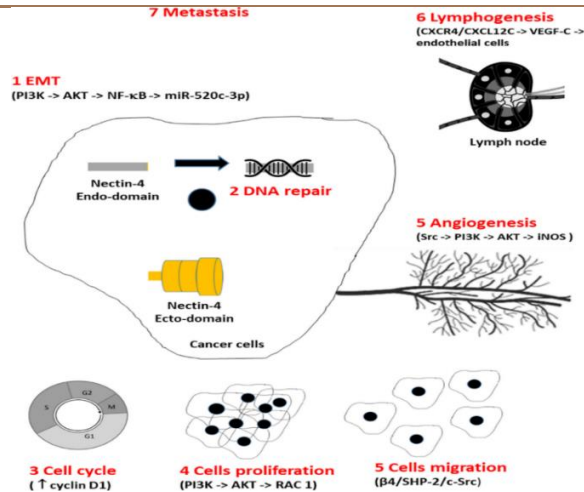


资料来源: 科伦博泰招股书, 德邦研究所

### 3.4. SKB401 (Nectin-4): EV+K 药获批一线, Nectin-4 抢夺尿路上皮癌百亿市场

Nectin-4 是属于 Nectins 家族的跨膜细胞粘附分子, 也称为脊髓灰质炎病毒受体相关 (PRR) 蛋白。在生理发育过程中, Nectin-4 在胚胎和胎盘的胎儿发育过程中特异性表达, 在成年后表达下降。Nectin-4 目前已经被确定为癌症复发和转移的标志物, 与多种癌的预后不良有关。

图 34: Nectin-4 参与肿瘤发生步骤和转移的机制



资料来源：Wafa Boulefour et al. 《Nectin-4: a Tumor Cell Target and Status of Inhibitor Development》，德邦研究所

Nectin-4 作为一个包括尿路上皮癌在内的多种实体中高度表达的治疗靶点。经发现，Nectin-4 在尿路上皮癌患者的 93% 样品中高度表达。据医药魔方，全球每年约有 57.3 万名患者确诊患有膀胱癌，约 21.2 万名患者死于膀胱癌。尿路上皮癌占有膀胱癌病例的 90%，且也会发生在肾盂、输尿管及尿道部位，约有 12% 的病例在被发现时为局部晚期或转移性尿路上皮癌。

近年来，免疫疗法的引入极大地改变了晚期尿路上皮癌的治疗格局。几种免疫检查点抑制剂现已成为标准治疗，作为铂类一线化疗疾病控制后的维持治疗、后续治疗或铂类不可接受患者的前期治疗。

表 16：尿路上皮癌 CSCO 推荐疗法

转移性膀胱尿路上皮癌的一线治疗策略			
分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
可耐受顺铂	吉西他滨+顺铂 (1A 类) dd-MVAC (G-CSF 支持) (1A 类)	吉西他滨+ 紫杉醇+顺铂 (2A 类)	维迪西妥单抗 +特瑞普利单抗 (2B 类)
不可耐受顺铂	吉西他滨+卡铂 (1B 类)	吉西他滨 +紫杉醇 (2A 类) 吉西他滨 (2A 类) 帕博利珠单抗 (2A 类)	维迪西妥单抗+特瑞普利单抗 (2B 类) 阿替利珠单抗 (2A 类)
转移性膀胱尿路上皮癌的一线化疗后的维持治疗策略			
适合人群	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线化疗 4~6 周期后获得疾病稳定或客观有效	临床研究	阿维鲁单抗 (1A 类)	帕博利珠单抗 (2A 类)
转移性膀胱尿路上皮癌的二线治疗策略			
分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
既往化疗失败	临床研究	特瑞普利单抗 (2A 类) 替雷利珠单抗 (2A 类) 帕博利珠单抗 (1A 类) 维迪西妥单抗 (2A 类)	纳武利尤单抗 (2A 类) 厄达替尼 (2A 类) 维迪西妥单抗 +特瑞普利单抗 (2B 类) <b>Enfortumab Vedotin ( 2A 类)</b>
既往免疫治疗失败	临床研究	吉西他滨+顺铂 吉西他滨+卡铂 <b>Enfortumab Vedotin ( 2A 类)</b>	长春氟宁 (1A 类) 培美曲塞 (2B 类) 紫杉类化疗药物 (2B 类) 厄达替尼 (2A 类)
转移性膀胱尿路上皮癌的三线治疗策略			
既往治疗史	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
化疗及免疫治疗失败后	临床研究	维迪西妥单抗 (2A 类) <b>Enfortumab Vedotin (1A 类)</b> 戈沙妥珠单抗 (2A 类)	厄达替尼 (2A 类)

资料来源：2023 CSCO 指南，e 药界公众号，德邦研究所

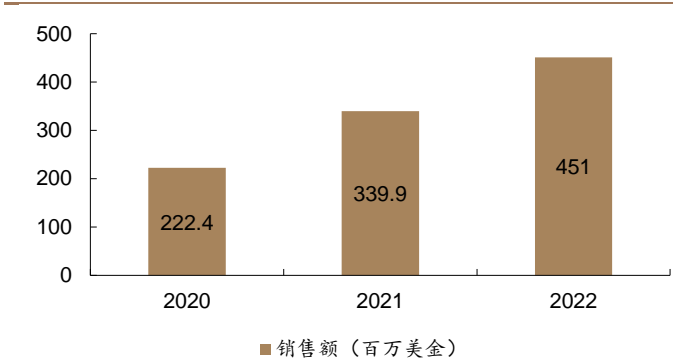
维恩妥尤单抗 (Padcev) 是一种同类首创的、直接作用于 Nectin-4 ADC。2019 年 12 月在美国上市。2021 年 7 月，FDA 授予其常规批准，并扩大适应症，用于治疗顺铂不耐受且既往接受过一线或多线系统治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者。2023 年 4 月，FDA 加速批 Padcevl 联合 K 药一线治疗不适于接受

含顺铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌 (la/mUC) 患者。这是首个针对该类患者人群获 FDA 批准的 PD-1 抗体与 ADC 构成的组合疗法。

Padcev 获批以来销售额一路走高，年销售额从 2020 年的 2.2 亿美金增长到 2022 年的 4.5 亿美金，获批一线治疗后销售额有望进一步增长。

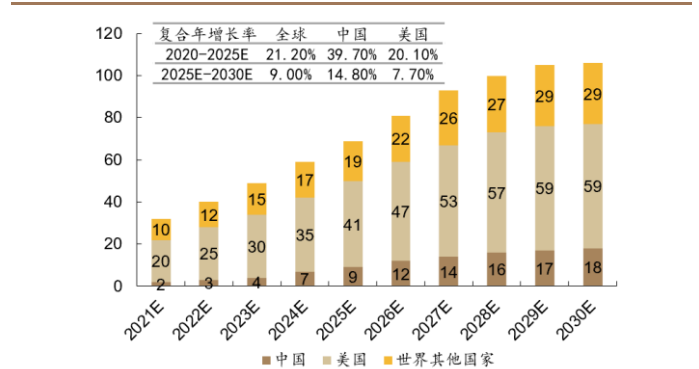
从药物市场规模来看，根据弗若斯特沙利文数据显示，预计 2025 年全球尿路上皮癌治疗药物的市场规模将增至 69 亿美元，2020-2025 年复合年增长率为 21.2%；在中国，预计 2025 年将增至 9.0 亿美元，2020-2025 年复合年增长率为 39.7%。

图 35：2020 年至 2022 年 Padcev 的销售额（百万美金）



资料来源：Seagen 官网，德邦研究所

图 36：全球尿路上皮癌的市场规模（亿美元）



资料来源：荣昌生物科创板招股书，弗若斯特沙利文，德邦研究所

目前全球 Nectin-4 ADC 在研药物共有 11 个，其中 4 个处于 I/II 期临床，7 个处于 I 期临床，研发进度差距不大，临床疗效及与 IO 联用成突围关键。

表 17：全球在研 Nectin-4 ADC 管线

药品名称	研发机构	疾病	最高研发阶段(全球)
9MW2821	迈威生物;上海药物研究所	尿路上皮癌;宫颈癌;实体瘤	I/II 期临床
BT7480	Bicycle Therapeutics	实体瘤	I/II 期临床
BT8009	Bicycle Therapeutics	膀胱癌;胰腺癌;三阴性乳腺癌;非小细胞肺癌;胃癌;食管癌;卵巢癌	I/II 期临床
靶向 Nectin-4/NKG2DL/FAP 的 Hi-TCR-T 细胞	觅生生物	膀胱癌	I/II 期临床
68Ga-N188	北京大学肿瘤医院	尿路上皮癌;PET 显像	I 期临床
BAT8007	百奥泰	实体瘤	I 期临床
Nectin4/FAP-targeted CAR-T cells	启新生物	实体瘤	I 期临床
Nectin4/NKG2DL-TAC T cells	广州中医药大学金沙洲医院	鼻咽癌	I 期临床
SHR-A2102	恒瑞医药	实体瘤	I 期临床
SYS6002	石药集团;Corbus Pharmaceuticals	实体瘤	I 期临床
<b>SKB401</b>	<b>科伦博泰</b>	<b>实体瘤</b>	<b>I 期临床</b>

资料来源：医药魔方，德邦研究所

## 4. 非 ADC 产品：兼具短期兑现与长期成长

### ➤ 抗体类药物上市在即，短期收获现金流。

公司目前临床在研的单/双抗类药物共有 4 个，一款双抗药物(PD-L1/CTLA4)，3 款单抗 (PD-L1、EGFR 及 LAG3)。其中 A167 (PD-L1) 和 A140 (EGFR) 位于 NDA 阶段，两款药物有望为公司收获持续现金流。

### ➤ 小分子产品差异化布局，潜力十足未来可期。

公司目前有 6 款小分子类药物，包括 A400 (选择性 RET 抑制剂)、A223 (JAK1/2 抑制剂)、A296 (STING 激动剂)、A277 (KOR 激动剂) 等，适应症涉及肿瘤与非肿瘤领域，具有较好成长性。

图 37：公司非 ADC 药物管线

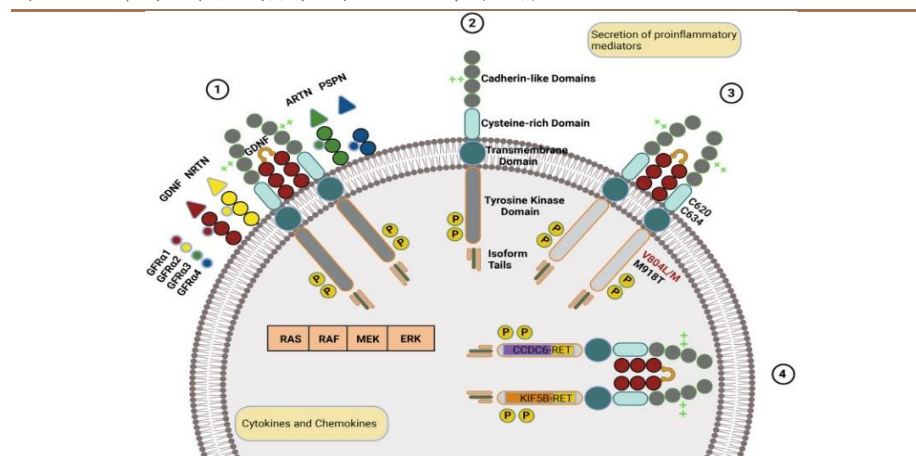
领域	药物代号	靶点	分子类型	治疗方式	适应症	临床前	剂量增量 Ia期	剂量拓展 Ib/II期	注册临床研究 关键II/III期	NDA申请	商业权利/合作方	
肿瘤管线 其他形式	A167	PD-L1	大分子	单药	NPC (3L+)					NDA	大中华区/HARBOUR (大中华区除外)	
				与化疗联用	NPC (1L)							
				联合SKB264	野生型非小细胞肺癌							
	A140	EGFR(生物类似药)	大分子	单药	CRC					NDA	全球	
	A400	RET	小分子	单药	RET+NSCLC RET+MTC及其他RET+实体瘤 RET+抑制剂耐药性实体瘤						大中华区及部分亚洲地区/ELLIPSES(大中华区及部分亚洲地区以外)	
	SKB337	PD-L1/CTLA4	大分子	单药	实体瘤						全球	
非肿瘤	A289	LAG3	大分子	单药	实体瘤						全球	
	A296	STING	小分子	单药	实体瘤 (静脉注射)						全球	
					实体瘤 (瘤内注射)						全球	
	A223	JAK1/2	小分子	单药	类风湿性关节炎 斑秃						全球	
	A277	KOR	小分子	单药	CKD-aP						全球	
	SKB378	TSLP	小分子	单药	哮喘						全球/HARBOUR (共同开发)	
SKB336	FXI/FXIa	小分子	单药	血栓栓塞性疾病						全球		

资料来源：科伦博泰招股书，科伦博泰 2023 中报，科伦博泰官方公众号，德邦研究所。截至 2024 年 1 月

### 4.1. A400 (RET)：高选择性 RET 抑制剂，克服耐药透脑性强

RET 是一种位于染色体 10q11.2 上的原癌基因。它编码一种跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶，该激酶与来自神经胶质源性神经营养因子 (GDNF) 家族的配体相互作用，在肠神经系统和肾系统的发育和功能中起着重要作用。

图 38：正常情况下和致癌情况下 RET 的作用机制



资料来源：Alfredo Addeo et al. 《RET aberrant cancers and RET inhibitor therapies: Current state-of-the art and future perspectives》，德邦研究所

RET+NSCLC 约占 NSCLC 病例总数的 1 至 2%。根据弗若斯特沙利文的资料显示，中国 RET+NSCLC 的发病数由 2017 年的 13,600 例增至 2022 年的 15,900 例，预计将于 2030 年达到 20,000 例。随着 2021 年国家药监局批准首款选择性 RET 抑制剂，中国的选择性 RET 抑制剂市场预期将由 2022 年的人民币 3

亿元增至 2030 年的人民币 18 亿元，自 2022 年起年复合增长率为 22.9%。

2021 年 3 月，普拉替尼 (BLU-667) 获得中国 NMPA 批准，作为国家一类新药用于接受过含铂化疗的 RET 融合非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗，成为中国第一个获批的高选择性 RET 抑制剂。目前国内仅获批塞普替尼与普拉替尼两款高选择性 RET 抑制剂。2022 年 3 月，礼来制药与信达生物进一步深化肿瘤领域的战略合作，其中包括信达获得塞普替尼在中国的独家商业化权利，全权负责塞普替尼的定价、进口、营销、分销和销售推广。

表 18: 国内已经获批的选择性 RET 抑制剂

药品名称	疾病	获批时间	研发机构	是否进医保
塞普替尼	非小细胞肺癌	2022-10-08	礼来;信达生物等	是
	髓样甲状腺癌	2022-10-08		
普拉替尼	非小细胞肺癌 (一线)	2023-06-26	基石药业;Blueprint Medicines 等	是
	非小细胞肺癌 (二线)	2021-03-23		
	甲状腺癌	2022-03-14		

资料来源: 医药魔方, 国家药监局, 德邦研究所

目前国内在研的未上市选择性 RET 抑制剂共 6 个, 除了首药控股的 SY-5007 位于 III 期临床, 其他在研产品均处于 I/II 期, 科伦博泰 A400 I/II 期临床开启时间最早, 进度位于前列。

表 19: 国内未上市的在研选择性 RET 抑制剂

药品名称	研发机构	疾病	最高研发阶段(中国)	最高状态开始时间
SY-5007	首药控股	非小细胞肺癌	III 期临床	2023.7
<b>KL590586(A400)</b>	<b>科伦博泰生物;Ellipses</b>	<b>2L+ 晚期 RET+ NSCLC</b>	<b>II 期关键临床</b>	<b>2023.5</b>
BYS10	白云山	实体瘤	I/II 期临床	2022.4
HEC169096	东阳光药	实体瘤	I/II 期临床	2022.6
TY-1091	同源康	非小细胞肺癌;髓样甲状腺癌	I/II 期临床	2022.12
HS-10365	豪森药业	非小细胞肺癌;髓样甲状腺癌	I 期临床	2021.6

资料来源: 医药魔方, 公司官网, 德邦研究所

A400 是新一代高选择性 RET 抑制剂, 对 RET 的抑制作用远高于 VEGFR、JAK1 和 JAK2。A400 采用新型专利分子结构设计, 解决选择性 RET 抑制剂耐药性, 同时保持靶点选择性、疗效和安全性并能够降低生产成本和难度。临床前研究证明 A400 对多种 RET 变异及 CNS 渗透有强效。

2023 年 ASCO 大会上公司公布了一项针对 RET 基因改变的晚期实体瘤患者的 I/II 期临床研究的临床结果。59 例 RET 阳性 NSCLC 患者接受不同剂量 A400 治疗(40mg-120mg)且疗效可评估:(1)33 例既往接受过系统治疗, 在经治人群中, A400 的 ORR 达到 69.7%, DCR 为 97%。(2) 26 例既往未接受过系统治疗的患者, 15.4%的患者基线存在脑转移, A400 治疗一线人群的 ORR 可达 80.8%, DCR 为 96.2%。据肿瘤资讯, 二代 RET-TKI A400 具备以下亮点:

- 第一个亮点是高选择性。A400 是高选择性的 RET-TKI, 针对 RET 的选择性比一代 RET-TKI 更强。I 期研究数据显示, 心血管不良事件 (包括高血压、QT 间期延长)、血液学不良事件 (包括淋巴细胞计数减少、血小板减少) 发生率低且均无 3 级以上 TRAEs。
- 第二个亮点是克服耐药。第一代选择性 RET-TKI 可出现溶剂前沿突变, 例如 G810 系列的突变。A400 的临床前研究及临床数据均显示了其对溶剂前沿耐药突变有很好的覆盖作用。入组患者既往接受过多靶点 TKI 类药物或是第一代选择性 RET-TKI 药物的治疗。大部分患者在使用 A400 之后达到部分缓解 (PR)。数据显示, 7 例既往接受了第一代选择性 RET-TKI 治疗的患者中有 5 例靶病灶缩小超过 30%, 显示出 A400 有克服一

代 RET-TKI 耐药潜力。

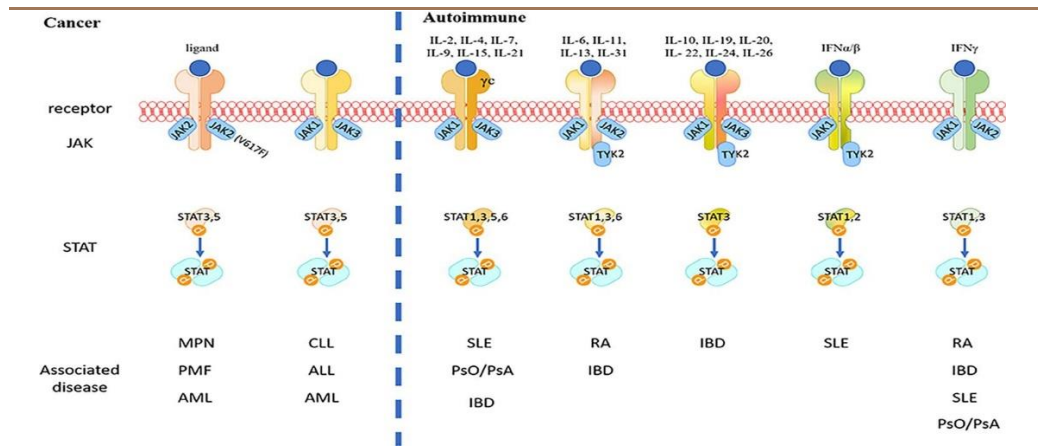
- 第三个亮点是透脑性强。A400 的 I 期研究结果显示，6 例患者基线有可测量的脑部病灶，5 例患者脑部病灶缩小超过 40%，获得 PR，其中 3 例脑部病灶完全消失，达到完全缓解。

A400 (KL590586) (RET 小分子激酶抑制剂) 项目合作方英国 Ellipses Pharma 已在美国启动一项 I/II 期临床试验 (EP0031-101)，并于 2022 年 11 月完成首例患者给药。

#### 4.2. A223 (JAK1/2): 强势进军自免领域，疗效初步得到确证

Janus 激酶 (JAK) 属于细胞内非受体蛋白酪氨酸激酶家族，由四个 JAK (JAK1-3 和 TYK2) 组成。各种 I 型和 II 型细胞因子与 JAKs 相关的特异性受体亚基的结合，导致特异性下游细胞内信号的激活。

图 39: JAK 相关通路



资料来源: Hong-Tai Tzeng et al. 《Targeting the JAK-STAT pathway in autoimmune diseases and cancers: A focus on molecular mechanisms and therapeutic potential》, 德邦研究所

国内外 JAK 抑制剂研发热情一直高涨。截至目前，全球范围内共有 11 款 JAK 抑制剂获批上市，其中 5 款为第一代 JAK 抑制剂，6 款为第二代 JAK 抑制剂。

表 20: 全球获批上市的 JAK 抑制剂

	药物名称	商品名	研发药企	首次获批时间	是否国内上市
一代 JAK 抑制剂	芦可替尼(Ruxolitinib)	Jakafi/Jakavii	诺华/Incyte	2011	是
	托法替布(Tofacitinib)	xeljanz	辉瑞	2012	是
	巴瑞替尼(Baricitinib)	olumiant	礼来/Incyte	2017	是
	迪高替尼(Delgocitinib)	corectim	日本烟草/Torii Pharmaceutical	2020	否
	培非替尼(Peficitinib)	Smyraf	安斯泰来	2019	否
二代 JAK 抑制剂	菲卓替尼(Fedratinib)	Inrebic	BMS	2019	否
	乌帕替尼(Upadacitinib)	Rinvoq	艾伯维	2019	是
	非戈替尼(Filgotinib)	Jyseleca	吉利德	2020	否
	阿布昔替尼(Abrocitinib)	Cibinqo	辉瑞	2021	是
	帕克替尼(Pacritinib)	Vonjo	CTI Bio	2022	否
	氘可来昔替尼(Deucravacitinib)	Sotyktu	BMS	2022	否

资料来源: 药智数据, 各公司公告, 博药微信公众号, 德邦研究所。注: 灰色为国内上市

JAK 抑制剂安全性问题值得关注。

- 第一代 JAK 抑制剂, 选择性普遍不高, 全面抑制 JAK 家族会带来多种副作用。第二代 JAK 抑制剂提高对特定 JAK 激酶亚型的选择性抑制, 避免由于抑制其他亚型激酶带来的毒副作用。
- 2019 年 2 月和 7 月, 托法替布曾遭到 FDA 两次警告, 称其可能会增加患者血栓和死亡的风险, 因此对其说明书加上黑框警告。FDA 认为另外两款 JAK 抑制剂巴瑞替尼和乌帕替尼可能具有与托法替布相似的潜在安全性风险, 因此对这两款 JAK 抑制剂给予了黑框警告。

目前共有 5 款 JAK 抑制剂在国内获批上市分别为乌帕替尼、巴瑞替尼、托法替布、芦可替尼、阿布昔替尼, 适应症覆盖类风湿性关节炎、克罗恩病、特应性皮炎、溃疡性结肠炎、斑秃等多种自身免疫性疾病。

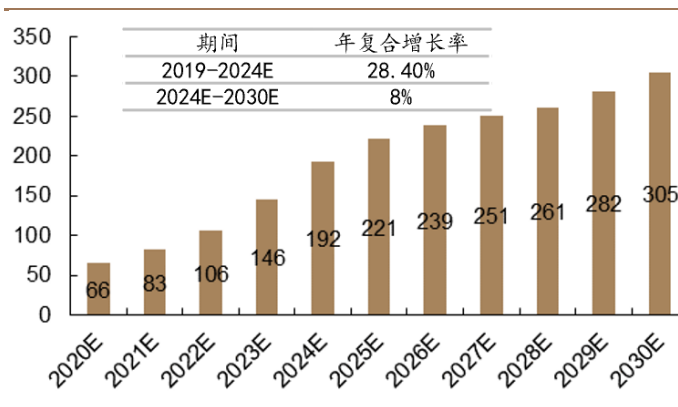
表 21: 中国获批的 JAK 抑制剂

药品名称 (研发机构)	疾病	最高研发阶段(中国)	靶点
乌帕替尼 (AbbVie)	类风湿性关节炎	批准上市	JAK1
	克罗恩病	批准上市	
	特应性皮炎	批准上市	
	银屑病关节炎	批准上市	
	溃疡性结肠炎	批准上市	
巴瑞替尼 (Eli Lilly;Incyte)	斑秃	批准上市	JAK1;JAK2
	类风湿性关节炎	批准上市	
托法替布 (Pfizer)	强直性脊柱炎	批准上市	JAK1;JAK2;JAK3
	类风湿性关节炎	批准上市	
	银屑病关节炎	批准上市	
芦可替尼 (Novartis;Incyte)	血小板增多症	批准上市	JAK1;JAK2
	骨髓纤维化	批准上市	
	真性红细胞增多症	批准上市	
	移植物抗宿主病	批准上市	
阿布昔替尼 (Pfizer)	特应性皮炎	批准上市	JAK1

资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

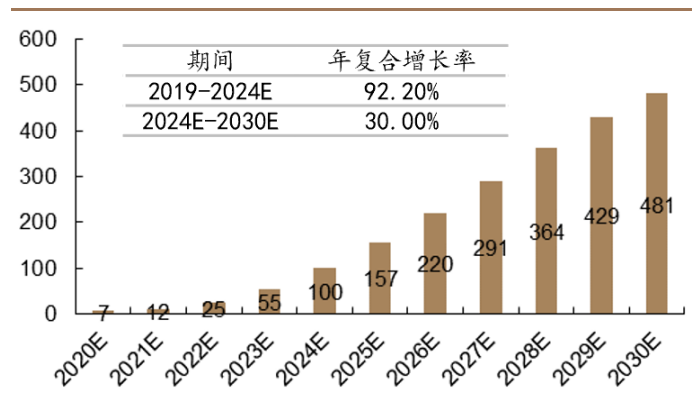
据弗若斯特沙利文数据, 2019 年全球 JAK1 抑制剂市场规模约为 55 亿美元, 预计 2030 年市场规模将增至 305 亿美元, JAK1 抑制剂市场前景巨大。

图 40: 全球 JAK1 抑制剂市场规模 (亿美元)



资料来源: 弗若斯特沙利文, 德邦研究所

图 41: 中国 JAK1 抑制剂市场规模 (亿元)



资料来源: 弗若斯特沙利文, 德邦研究所

A223 为选择性抑制 JAK1 及 JAK2 两种主要类型 JAK 的小分子。JAK-1 信号转导及转录激活物(STAT)通路是细胞因子转导细胞外信号以诱导炎症、控制免疫应答及协调造血的关键信号途径。目前 A223 进入临床阶段的适应症为类风湿

性关节炎及斑秃，类风湿性关节炎已完成 II 期入组。

类风湿关节炎(RA)是一种常见的全身性自身免疫性疾病，随着疾病的发展，可能会出现逐渐的骨侵蚀及关节破坏，严重影响患者的生活质量。根据弗若斯特沙利文，中国 RA 的患病人数由 2017 年的 580 万人上升至 2022 年的 600 万人，并预计于 2030 年将达到 640 万人。

RA 目前尚无治愈方法。在中国 RA 治疗原则旨在通过长期使用抗风湿性疾病药物(DMARD)来降低疾病活性或得到缓解，并控制关节损伤和疼痛。与靶向单个细胞因子的生物 DMARD 相比，JAK 抑制剂可以同时中断多种细胞因子的下游信号传导。此外，DMARD 可能引起不良免疫反应，并且需要静脉输液或皮下注射给药。小分子 JAK 抑制剂口服给药的方式在治疗 RA 中具有提高患者依从性的优势。

目前我国获批用于治疗类风湿性关节炎的 JAK 抑制剂有三个（乌帕替尼、巴瑞替尼、托法替布），另外吡西替尼处于申请上市阶段，恒瑞医药的艾玛昔替尼、福祈制药的 WXFL10203614 处于 III 期。

表 22: 类风湿性关节炎 JAK 抑制剂竞争格局（临床 II 期及以上）

药品名称	研发机构	疾病	最高研发阶段(中国)
乌帕替尼	AbbVie	类风湿性关节炎	批准上市
巴瑞替尼	Eli Lilly;Incyte	类风湿性关节炎	批准上市
托法替布	Pfizer	类风湿性关节炎	批准上市
吡西替尼	Astellas Pharma;Johnson & Johnson;Maruho	类风湿性关节炎	申请上市
艾玛昔替尼	Arcutis Biotherapeutics;瑞石生物	类风湿性关节炎	III 期临床
WXFL10203614	福祈制药;药明康德	类风湿性关节炎	III 期临床
<b>A223</b>	<b>科伦博泰生物</b>	<b>类风湿性关节炎</b>	<b>II 期临床</b>
LNK01001	EQRx;先声药业;凌科药业	类风湿性关节炎	II 期临床
LW402	长森药业	类风湿性关节炎	II 期临床
TLL-018	高光制药	类风湿性关节炎	II 期临床

资料来源：医药魔方，德邦研究所

根据公司招股书披露，A223 治疗中重度 RA 的 II 期临床已经取得初步结果。与我国已经获批治疗中重度 RA 的巴瑞克替尼非头对头比较显示，2 mg A223 治疗效果要优于 4 mg Olumiant，其中大多数 TEAE 属于轻度或中度，并未发生与已获批 JAK 抑制剂有关的黑框警告安全问题，在治疗中重度 RA 中具有相当大的潜力。

表 23: A223 与巴瑞克替尼治疗中重度 RA 非头对头数据比较

组别	治疗组 ACR20 (%)	安慰剂组 ACR20 (%)	ΔACR20 (%)
A223 1mg	60	28.6	31.4
A223 2mg	63.6	28.6	35.1
Olumiant 4mg	53.4	22.6	30.8
组别	治疗组 ACR50 (%)	安慰剂组 ACR50 (%)	ΔACR50 (%)
A223 1mg	20	5.7	14.3
A223 2mg	39.4	5.7	33.7
Olumiant 4mg	25	4.3	20.7

资料来源：科伦博泰招股书，德邦研究所

#### 4.3. A167 (PD-L1) +A140 (EGFR) 获批在即，红海市场抢一杯羹

鼻咽癌免疫治疗以 PD-D/L1 类为主，A167 (PD-L1) 用于治疗既往接受过二

线及以上化疗失败的复发或转移性鼻咽癌的上市申请已于 2021 年 11 月获受理。

公司 A167 (PD-L1) 目前三线治疗复发性鼻咽癌 (RM-NPC) 已于 2021 年 11 月提交 NDA, 同时一线治疗 RM-NPC 的 III 期临床也正在开展。NPC 是一种发生于鼻咽部的头颈部癌症。放疗是鼻咽癌最关键的根治性治疗手段。然而, 在根治性放疗后约 10%-20% 患者会出现局部复发。

**表 24: 复发性鼻咽癌推荐疗法**

分层 1	分层 2	I 级推荐	II 级推荐
适宜手术者	鼻咽局部复发	手术 (1A 类)	再程放疗 (2A 类)
	颈部复发	手术 (2A 类)	化疗/免疫治疗/靶向治疗* (2A 类)
不适应手术者	适宜放疗者	放疗联合或不联合化疗* (2A 类)	放疗联合免疫治疗 (2A 类)
	不适宜放疗者	化疗/免疫治疗/靶向治疗* (2A 类)	化疗/免疫治疗/靶向治疗* (2A 类)

资料来源: 2022 CSCO 指南, 德邦研究所

\* 参考转移性鼻咽癌化疗/免疫治疗/靶向治疗方案

当前, 在鼻咽癌临床治疗中已经应用的免疫治疗疗法是抗 PD-1 单抗的免疫检查点抑制剂。

**表 25: 转移性鼻咽癌免疫治疗推荐用药**

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线治疗	顺铂 + 吉西他滨 + 卡瑞利珠单抗 (1A 类)	紫杉醇 + 顺铂 + 卡培他滨诱导化疗后未进展予卡培他滨维持 (1A 类)	顺铂+吉西他滨+恩度 (2B 类)
	顺铂 + 吉西他滨 + 特瑞普利单抗 (1A 类)	顺铂/卡铂 + 5-FU (2A 类)	
二线及以上治疗	顺铂 + 吉西他滨 (1A 类)	顺铂 + 多西他赛 (2A 类)	卡瑞利珠单抗 (2B 类)
	顺铂+5-FU + 局部放疗 (1A 类)	卡铂 + 紫杉醇 (2A 类)	
二线及以上治疗	单药化疗	顺铂 + 卡培他滨 (2A 类)	特瑞普利单抗 (2B 类)
	卡培他滨 (2A 类)	吉西他滨+长春瑞滨 (2A 类)	纳武利尤单抗 (2B 类)
二线及以上治疗	或多西他赛 (2A 类)	伊立替康 (2A 类)	帕博利珠单抗 (2B 类)
	或吉西他滨 (2A 类)	(如一线未接受同一药物)	(如一线未接受 PD-1/PD-L1 抑制剂)
二线及以上治疗	(如一线未接受同一药物)	鼓励患者参加临床试验	
	特瑞普利单抗 (2A 类)	吉西他滨+长春瑞滨 (2A 类)	纳武利尤单抗 (2B 类)
二线及以上治疗	卡瑞利珠单抗 (2A 类)	伊立替康 (2A 类)	帕博利珠单抗 (2B 类)
	(如既往未接受 PD-1/PD-L1 抑制剂)	(如前线未接受同一药物)	(限 PD-L1 TPS ≥ 1%)
二线及以上治疗	卡培他滨 (2A 类)		(如既往未接受 PD-1/PD-L1 抑制剂)
	或多西他赛 (2A 类)		
二线及以上治疗	或吉西他滨 (2A 类)		
	(如前线未接受同一药物)		
二线及以上治疗	鼓励患者参加临床试验		

资料来源: 2022 CSCO 指南, 德邦研究所

目前国内鼻咽癌获批上市的 PD-1/L1 药物共 3 个, 申请上市上市产品两个, 竞争较为激烈。

**表 26: PD-1/L1 类药物鼻咽癌适应症竞争格局**

药品名称	研发机构	疾病	最高研发阶段(中国)	靶点
卡瑞利珠单抗	CrystalGenomics;Incyte;恒瑞医药	鼻咽癌	批准上市	PD1
替雷利珠单抗	Novartis;Celgene;百济神州	鼻咽癌	批准上市	PD1
特瑞普利单抗	石药集团;Coherus BioSciences;Hikma Pharmaceuticals;康联达生技;Dr.Reddy's Laboratories;君实生物	鼻咽癌	批准上市	PD1
派安普利单抗	正大天晴;Specialised Therapeutics;康方生物	鼻咽癌	申请上市	PD1
<b>泰特利单抗</b>	<b>科伦博泰生物;和铂医药</b>	<b>鼻咽癌</b>	<b>申请上市</b>	<b>PDL1</b>
PSB205	齐鲁制药;Sound Biologics	鼻咽癌	II/III 期临床	CTLA4;PD1
spartalizumab	CoStim Pharmaceuticals	鼻咽癌	II 期临床	PD1
卡度尼利单抗	康方生物	鼻咽癌	II 期临床	CTLA4;PD1
SHR-1701	Dong-A Pharma;恒瑞医药	鼻咽癌	I 期临床	TGFBR2;PDL1

JS001sc	君实生物	鼻咽癌	I 期临床	PD1
---------	------	-----	-------	-----

资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

根据公司招股书, 中国 EGFR 单抗市场由 2017 年的人民币 8 亿元增至 2022 年的人民币 41 亿元, 复合年增长率为 37.3%, 根据弗若斯特沙利文预测中国 EGFR 单抗市场预计将于 2030 年达到人民币 106 亿元。目前国内治疗结直肠癌获批的 EGFR 抗体类药物仅有西妥昔单抗, 处于 III 期及以上的产品共有 5 个, 公司 A140 进度靠前。

**表 27: EGFR 靶点抗体类药物国内竞争格局 (III 期以上)**

药品名称	研发机构	疾病	最高研发阶段(中国)	靶点
西妥昔单抗	ImClone;Merck KGaA;Bristol-Myers Squibb	结直肠癌	批准上市	EGFR
西妥昔单抗 (生物类似药)	Sorrento Therapeutics;百迈博;迈博太科;张江生物	参考原研	申请上市	EGFR
西妥昔单抗 (生物类似药)	科伦药业	参考原研	III 期临床	EGFR
西妥昔单抗 (生物类似药)	安普泽	参考原研	III 期临床	EGFR
帕尼单抗	Abgenix;贝达药业;Takeda Pharmaceuticals	结直肠癌	III 期临床	EGFR
QL1203	齐鲁制药	结直肠癌	III 期临床	EGFR

资料来源: 医药魔方, 德邦研究所

## 5. 投资建议

### 5.1. 盈利预测

通过加和公司核心管线的产品销售额，我们预计公司 2023-2025 年营业收入分别为 13.68/11.98/18.35 亿元。

表 28：科伦博泰盈利预测

亿元	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
SKB264-中国		0.04	0.67	8.36	21.22	34.83	53.21	52.93	53.98	50.76
SKB264 分-美国分成					2.56	5.17	8.97	8.91	8.84	8.96
A166		0.90	1.78	4.14	7.97	9.45	9.83	9.83	9.71	9.43
A400			0.57	1.96	2.38	5.05	5.06	5.31	5.01	5.26
A223				1.54	2.58	4.98	6.58	6.62	6.00	6.04
A167		0.06	1.62	1.94	1.94	1.75	1.75	1.57	1.57	1.41
A140		3.83	6.56	8.50	8.74	8.09	8.32	7.70	7.92	7.34
产品总计销售收入		4.83	11.20	26.43	47.38	69.32	93.72	92.87	93.04	89.20
里程碑收入	13.68	7.15	7.15							
总营收	13.68	11.98	18.35	26.43	47.38	69.32	93.72	92.87	93.04	89.20

资料来源：科伦博泰招股书，医药魔方，CSCO，NCCN 等，德邦研究所

### 5.2. 估值及投资建议

- 1) 估值中主要考虑最高状态 III 期及以上产品，及其部分早期管线。
- 2) 考虑到公司已建立生产及质量平台，具备一体化生产的能力，远期产品毛利率维持在 85%。
- 3) 销售及管理费用：假设公司自建核心市场商业化团队，并随着销售和产品进度扩充。预计销售及管理费用率会随着产品放量而下降，远期 SG&A 占收入比率假设为 20%。
- 4) 研发费用：由于多款产品关键临床的陆续开启，2023-2025 年研发费用率较高，随着产品收入提升，以及重磅临床试验的完成，假设远期研发费用率将维持在 20%。
- 5) 假设无风险收益率为十年期国债收益率 2.49%，市场收益率为 10%，选取抗体/ADC 为主营业务的 biotech 公司（康方生物、荣昌生物、百利天恒、康诺亚）的 beta 平均值为公司 beta 系数=1.0；所得税率假设为 15%；债务资本成本 Kd 为 4.20%，债务资本比重 Wd 为 3.25%，股权资本成本 Ke 为 10.00%，永续增长率为 2%，由此计算 WACC 为 9.79%。
- 6) 基于以上假设，我们估算公司当前合理市值为 255 亿元，对应公司合理价值 116.46 元/股。首次覆盖，给予公司买入评级。

表 29: 股价敏感性分析 (人民币/元)

		WACC						
		8.29%	8.79%	9.29%	9.79%	10.29%	10.79%	11.29%
r	0.50%	129.86	120.15	111.59	104.00	97.22	91.14	85.66
	1.00%	135.84	125.20	115.89	107.68	100.40	93.89	88.06
	1.50%	142.70	130.94	120.73	111.81	103.93	96.95	90.71
	2.00%	150.65	137.52	126.25	116.46	107.90	100.34	93.64
	2.50%	159.97	145.16	132.57	121.76	112.37	104.15	96.91
	3.00%	171.05	154.11	139.90	127.83	117.46	108.45	100.57
	3.50%	184.45	164.75	148.50	134.87	123.29	113.34	104.70

资料来源: 德邦研究所测算

## 6. 风险提示

**临床研发失败风险：**创新药研发具有较大不确定性，II 期到 III 期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及 II 期而研发失败，海外临床研发还面临 FDA 审评风险。

**竞争格局恶化风险：**公司核心布局产品虽然进度较为领先，但临床上已有竞争对手布局，存在未来竞争格局恶化风险。

**销售不及预期风险：**产品销售受到本身特性，竞争格局，销售队伍，行业发展等多方面因素影响。

**行业政策风险：**存在受到行业政策或监管政策影响的风险。

## 财务报表分析和预测

主要财务指标	2022	2023E	2024E	2025E
每股指标(元)				
每股收益	-2.81	-1.47	-2.77	-1.65
每股净资产	—	8.21	5.45	3.80
每股经营现金流	—	-1.25	-4.35	0.38
每股股利	0.00	0.00	0.00	0.00
价值评估(倍)				
P/E	—	-49.46	-26.26	-44.15
P/B	—	8.85	13.35	19.14
P/S	—	11.65	13.30	8.69
EV/EBITDA	-8.07	-59.64	-25.26	-45.19
股息率%		0.0%	0.0%	0.0%
盈利能力指标(%)				
毛利率	65.57%	63.45%	80.00%	82.00%
净利润率	-76.64%	-23.55%	-50.66%	-19.67%
净资产收益率	19.10%	-17.89%	-50.84%	-43.34%
资产回报率	-55.19%	-10.19%	-29.17%	-16.18%
投资回报率	134.10%	-14.85%	-52.19%	-44.07%
盈利增长(%)				
营业收入增长率	2387.26%	70.16%	-12.43%	53.16%
EBIT 增长率	48.99%	35.43%	-132.92%	41.09%
净利润增长率	30.76%	47.71%	-88.38%	40.53%
偿债能力指标				
资产负债率	424.8%	43.1%	42.6%	62.7%
流动比率	0.1	1.9	1.7	1.2
速动比率	0.1	1.8	1.6	1.1
现金比率	0.0	1.7	1.4	0.9
经营效率指标				
应收帐款周转天数	18.9	18.9	24.0	24.0
存货周转天数	67.2	40.0	90.0	72.0
总资产周转率	0.9	0.7	0.5	0.9
固定资产周转率	1.7	2.6	2.4	3.9

现金流量表(百万元)	2022	2023E	2024E	2025E
净利润	-616	-322	-607	-361
少数股东损益	0	0	0	0
非现金支出	67	37	39	41
非经营收益	243	56	6	6
营运资金变动	35	-45	-392	398
经营活动现金流	-271	-275	-954	84
资产	-39	-42	-42	-55
投资	1	0	0	0
其他	6	-4	-5	-5
投资活动现金流	-32	-46	-47	-60
债权募资	316	-2891	0	0
股权募资	0	5349	0	0
其他	-3	-50	0	0
融资活动现金流	313	2408	0	0
现金净流量	11	2087	-1001	24

备注：表中计算估值指标的收盘价日期为 2 月 5 日  
 资料来源：公司年报 (2021-2022)，德邦研究所

利润表(百万元)	2022	2023E	2024E	2025E
营业总收入	804	1368	1198	1835
营业成本	277	500	240	330
毛利率%	65.6%	63.5%	80.0%	82.0%
营业税金及附加				
营业税金率%				
营业费用	0	0	264	495
营业费用率%	0.00%	0.00%	22.00%	27.00%
管理费用	95	178	240	275
管理费用率%	11.85%	13.00%	20.00%	15.00%
研发费用	846	958	1078	1101
研发费用率%	105.23%	70.00%	90.00%	60.00%
EBIT	-414	-267	-623	-367
财务费用	147	49	-22	-12
财务费用率%	18.33%	3.58%	-1.82%	-0.64%
资产减值损失				
投资收益	0	0	0	0
营业利润	-562	-316	-601	-355
营业外收支				
利润总额	-567	-322	-607	-361
EBITDA	-347	-231	-584	-326
所得税	49	0	0	0
有效所得税率%	-8.59%	0.00%	0.00%	0.00%
少数股东损益	0	0	0	0
归属母公司所有者净利润	-616	-322	-607	-361

资产负债表(百万元)	2022	2023E	2024E	2025E
货币资金	93	2180	1179	1203
应收账款及应收票据	62	82	78	167
存货	53	58	61	71
其它流动资产	125	178	96	110
流动资产合计	332	2499	1414	1551
长期股权投资	0	0	0	0
固定资产	530	504	479	455
在建工程				
无形资产	82	114	142	181
非流动资产合计	661	664	666	680
资产总计	993	3163	2080	2231
短期借款	2891	0	0	0
应付票据及应付账款	327	339	140	521
预收账款				
其它流动负债	949	971	695	826
流动负债合计	4167	1310	835	1346
长期借款	0	0	0	0
其它长期负债	52	52	52	52
非流动负债合计	52	52	52	52
负债总计	4219	1362	887	1398
实收资本	107	219	219	219
普通股股东权益	-3226	1801	1194	833
少数股东权益	0	0	0	0
负债和所有者权益合计	993	3163	2080	2231

# 信息披露

## 分析师与研究助理简介

陈铁林 德邦证券研究所副所长，医药首席分析师。研究方向：国内医药行业发展趋势和覆盖热点子行业。曾任职于康泰生物、西南证券、国海证券。所在团队获得医药生物行业卖方分析师 2019 年新财富第四名，2018 年新财富第五名、水晶球第二名，2017 年新财富第四名，2016 年新财富第五名，2015 年水晶球第一名。

## 分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人不保证该等信息的准确性或完整性。分析逻辑基于作者的职业理解，清晰准确地反映了作者的研究观点，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

## 投资评级说明

	类别	评级	说明
<b>1. 投资评级的比较和评级标准：</b> 以报告发布后的 6 个月内的市场表现为比较标准，报告发布日后 6 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期市场基准指数的涨跌幅；	<b>股票投资评级</b>	买入	相对强于市场表现 20%以上；
		增持	相对强于市场表现 5%~20%；
		中性	相对市场表现在-5%~+5%之间波动；
		减持	相对弱于市场表现 5%以下。
<b>2. 市场基准指数的比较标准：</b> A 股市场以上证综指或深证成指为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普 500 或纳斯达克综合指数为基准。	<b>行业投资评级</b>	优于大市	预期行业整体回报高于基准指数整体水平 10%以上；
		中性	预期行业整体回报介于基准指数整体水平-10%与 10%之间；
		弱于大市	预期行业整体回报低于基准指数整体水平 10%以下。

## 法律声明

本报告仅供德邦证券股份有限公司（以下简称“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，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。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。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。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。

市场有风险，投资需谨慎。本报告所载的信息、材料及结论只提供特定客户作参考，不构成投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。在法律许可的情况下，德邦证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经德邦证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。如欲引用或转载本文内容，务必联络德邦证券研究所并获得许可，并需注明出处为德邦证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。

根据中国证监会核发的经营证券业务许可，德邦证券股份有限公司的经营经营范围包括证券投资咨询业务。