



ADC专题二

5大ADC靶点(HER2、EGFR、Trop2、CLDN18.2、Nectin-4)全球研发动态

西南证券研究发展中心
2024年10月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxu@swsc.com.cn

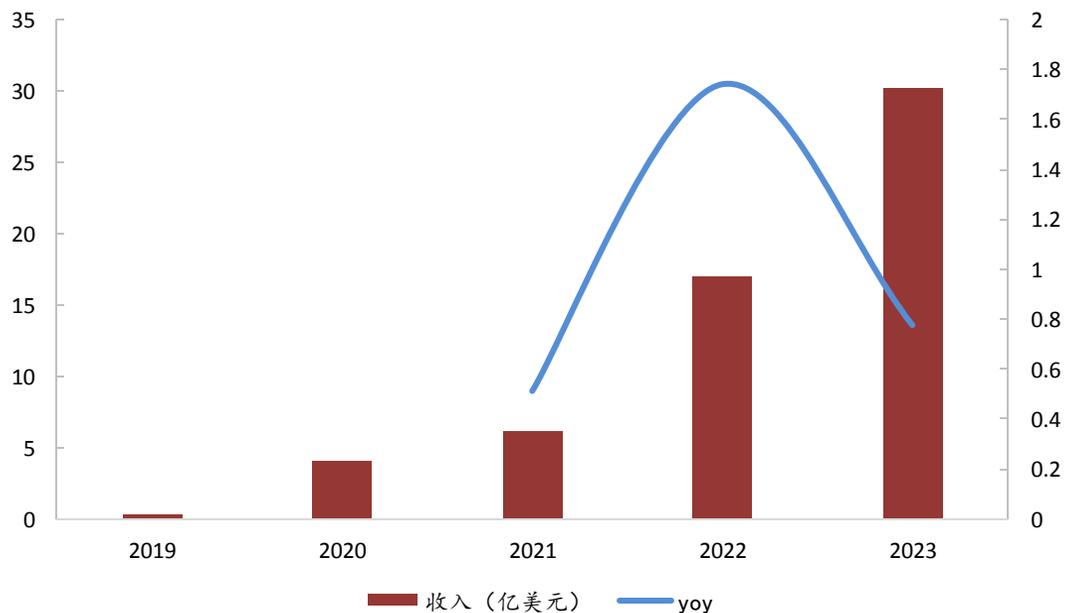
分析师：王彦迪
执业证号：S1250524040001
电话：021-68416017
邮箱：wydi@swsc.com.cn

- ◆ 1 从德曲妥珠单抗看HER2 ADC
- ◆ 2 从BL-B01D1看EGFR双抗ADC
- ◆ 3 从SKB264看Trop2 ADC
- ◆ 4 CLDN18.2 ADC临床开发进展更新
- ◆ 5 9MW2821有望拓展Nectin-4 ADC适应症

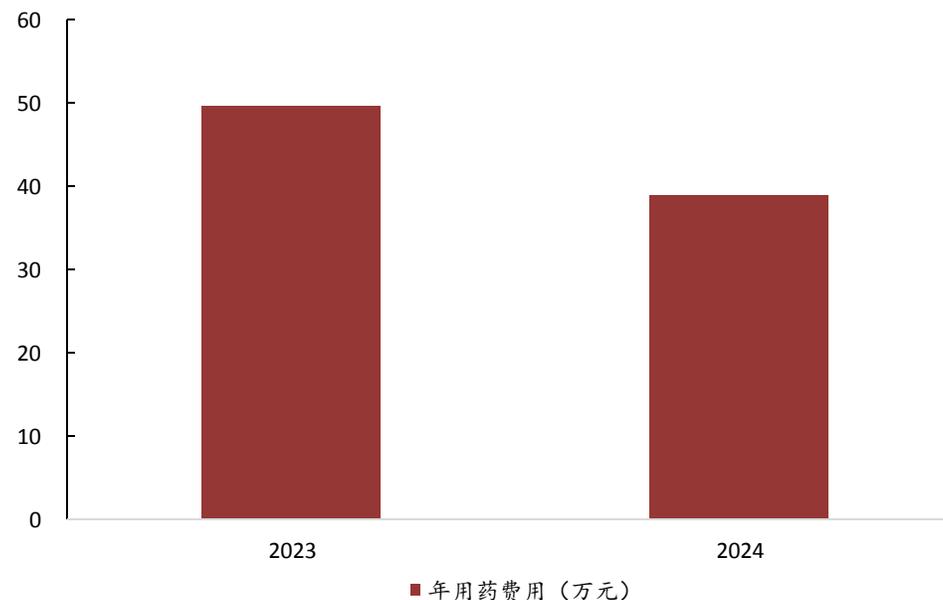
1.1 德曲妥珠单抗——商业化：全球市场快速放量，中国市场准入待解

- 德曲妥珠单抗 (DS-8201a) 于2019年在美获批上市，根据第一三共年报，**2023财年德曲妥珠单抗全球销售额约3959亿日元（约30亿美元）**，同比增长约**78%**。
- 中国市场方面**，德曲妥珠单抗于2023年一季度获批上市，该产品未进入2024年国家医保目录。从PDB数据来看，德曲妥珠单抗2023年全年和2024Q1在样本医院销售额分别为2877万元、2411万元。
- 从各省市中标价格来看**，
 - 2023年德曲妥珠单抗中标价格为8860元/瓶（100mg）。按照乳腺癌适应症计算，患者（60kg体重）的年用药费用约为50万元/年。
 - 截至2024年8月，根据部分省份采购平台数据，2024年德曲妥珠单抗对应中标价调整为6912元/瓶（100mg），对应年用费用约为39万元，下降约22%。

德曲妥珠单抗全球销售收入



德曲妥珠单抗年用药费用（截至2024年8月）



1.2 德曲妥珠单抗适应症拓展：核心乳腺癌分层推进，广泛探索其他瘤种

德曲妥珠单抗布局的适应症分为三类：1) 具备显著优势的核心适应症——乳腺癌；2) 胃癌、肺癌、结直肠癌等大瘤种；3) 其他小瘤种。

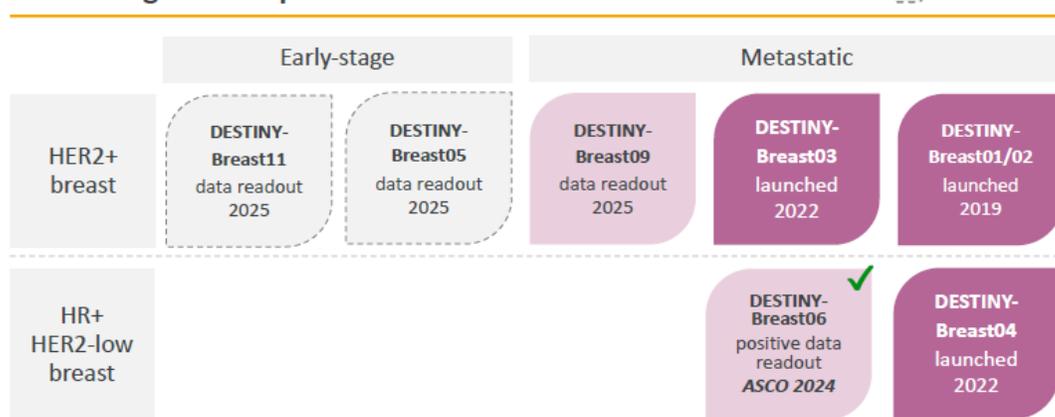
1) 乳腺癌：已就乳腺癌适应症开展多达7项全球多中心三期临床试验，其中HER2+乳腺癌已获批晚期二线适应症，后续三项三期研究分别布局晚期一线、早期辅助治疗、早期新辅助治疗；HR+乳腺癌适应症，接受内分泌疗法后的二线适应症（晚期三线）已获批。2024年10月，德曲妥珠单抗用于内分泌治疗后HR+乳腺癌（HER2 low/ultralow）一线治疗的上市申请，已经获得FDA受理并获优先审评资格。

2) 胃癌、肺癌、结直肠癌：整体思路，首先凭借单臂二期注册临床加速获批后线适应症，逐步探索剂量、联用和前线适应症。

3) 小瘤种：2024年4月，FDA基于DESTINY-PanTumor02等研究批准德曲妥珠单抗用于治疗缺乏其他治疗选择的HER2阳性的实体瘤。

德曲妥珠单抗乳腺癌注册临床试验布局

Redefining HER2 expression across breast cancer



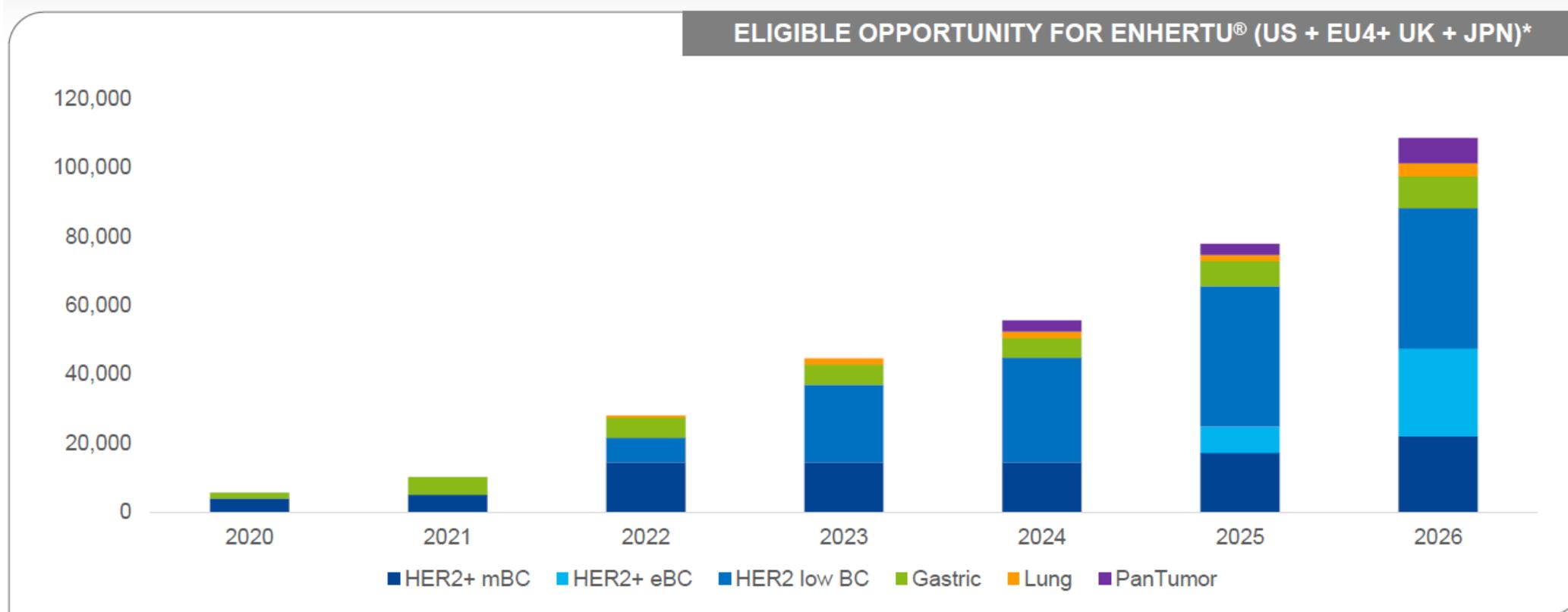
德曲妥珠单抗胃癌/肺癌/结直肠癌临床试验布局

瘤种	试验代码	试验分期	治疗线数	治疗方案	地区	审评进展
胃癌	DESTINY-Gastric01	单臂注册二期	晚期三线	单药	日韩	已获批
	DESTINY-Gastric02	单臂注册二期	晚期二线	单药	欧美	已获批
	DESTINY-Gastric03	二期	晚期一/二线	联合疗法	全球	/
	DESTINY-Gastric04	注册三期	晚期二线	单药 vs 雷莫芦单抗+紫杉醇	全球	试验进行中
	DESTINY-Gastric06	单臂注册二期	晚期三线	单药	中国	附条件批准
肺癌	DESTINY-Lung01	单臂注册二期	晚期二线+	单药高剂量	欧美	试验完成
	DESTINY-Lung02	注册二期	晚期二线+	单药低剂量	欧美	美国，加速批准 欧洲，已获批
	DESTINY-Lung03	二期	晚期一线	联合疗法	海外	/
	DESTINY-Lung04	注册三期	晚期一线	单药 vs K药+化疗	全球	试验进行中
结直肠癌	DESTINY-CRC01	单臂注册二期	晚期三线	单药高剂量	海外	试验完成
	DESTINY-CRC02	单臂注册二期	晚期三线	单药低剂量	海外	美国，加速批准
其他实体瘤	DESTINY-PanTumor02					

1.2 德曲妥珠单抗适应症拓展：核心乳腺癌分层推进，广泛探索其他瘤种

- 第一三共预计，2026年Enhertu在美英法德意西日7国的目标市场人群有望超过10万人。
- 从适应症占比来看，乳腺癌适应症人群（晚期HER2+乳腺癌、早期HER2+乳腺癌、HER2 low乳腺癌）占比超过80%。

第一三共测算德曲妥珠单抗在美英法德意西日七国目标人群（单位：人）

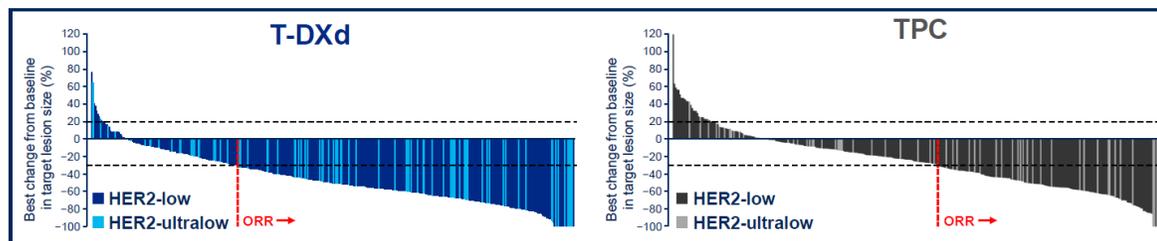


1.3.1 德曲妥珠单抗——适应症拓展：HR+HER2 low乳腺癌二线

德曲妥珠单抗向二线晚期HR+HER2 low乳腺癌拓展

- Destiny-Breast06研究入组了晚期内分泌治疗失败但未接受化疗的HR+/HER2 low乳腺癌患者，分别接受德曲妥珠单抗或化疗治疗。
- **在全部入组人群中，中位mPFS为 13.2 vs 8.1个月，HR =0.63。**
- 在HER2 low 和 HER2 ultra low的患者中PFS获益一致。
- TEAE导致的停药率分别为14.3% vs 9.4%，TEAE导致的治疗中断率分别为48.4% vs 38.4%。

德曲妥珠单抗 Destiny-Breast06 ORR结果

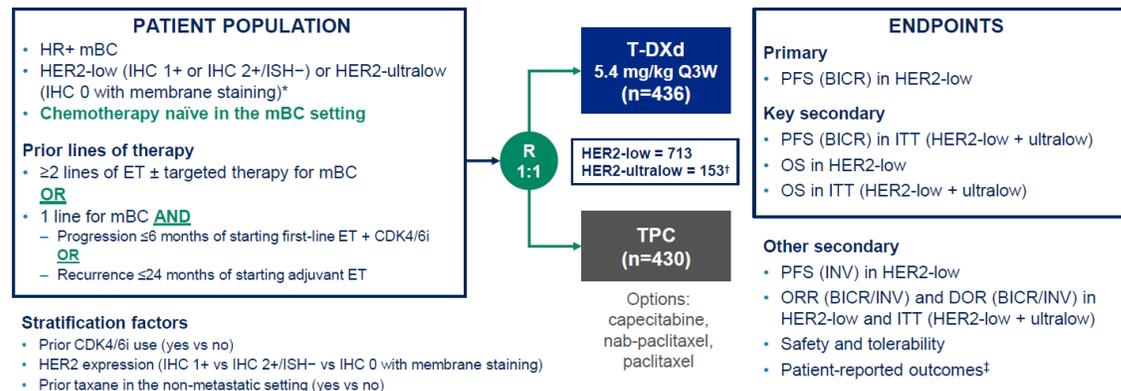


	HER2-low*		ITT		HER2-ultralow*	
	T-DXd (n=359)	TPC (n=354)	T-DXd (n=436)	TPC (n=430)	T-DXd (n=76)	TPC (n=76)
Confirmed ORR, n (%)	203 (56.5)	114 (32.2)	250 (57.3)	134 (31.2)	47 (61.8)	20 (26.3)
Best overall response, n (%)						
Complete response	9 (2.5)	0	13 (3.0)	0	4 (5.3)	0
Partial response	194 (54.0)	114 (32.2)	237 (54.4)	134 (31.2)	43 (56.6)	20 (26.3)
Stable disease	125 (34.8)	170 (48.0)	148 (33.9)	212 (49.3)	22 (28.9)	42 (55.3)
Clinical benefit rate, n (%)†	275 (76.6)	190 (53.7)	334 (76.6)	223 (51.9)	58 (76.3)	33 (43.4)
Median duration of response, mo	14.1	8.6	14.3	8.6	14.3	14.1

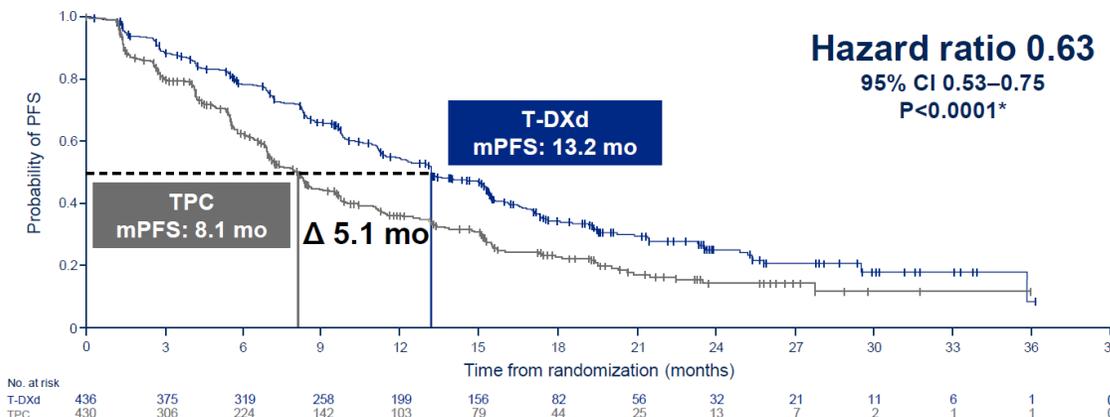
数据来源：第一三共，西南证券整理

德曲妥珠单抗 Destiny-Breast06 临床设计方案

DESTINY-Breast06: a Phase 3, randomized, multicenter, open-label study (NCT04494425)



德曲妥珠单抗 Destiny-Breast06 PFS结果 (ITT人群)



T-DXd demonstrated a statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS compared with standard-of-care chemotherapy in ITT

1.3.1 德曲妥珠单抗——适应症拓展：HR+HER2 low乳腺癌二线PFS优势突出

德曲妥珠单抗二线PFS优势突出

- 目前FDA已获批的二线疗法（CDK4/6抑制剂经治）包括AKT抑制剂+氟维司群、内分泌疗法单药等，阿贝西利（CDK4/6抑制剂经治）的二线临床研究数据初步披露但尚未正式获批，西达本胺在中国获批联合内分泌疗法的二线治疗。
- Destiny-Breast06研究中，德曲妥珠单抗单药治疗的mPFS超过13个月，较现有二线治疗药物优势突出。

Current treatment landscape and outcomes: mPFS*

1L	ET + CDK4/6i	No prior CDK4/6i	24.8–28.2 mo ¹⁻³
2L+	ET + targeted therapies	Prior CDK4/6i	5.5 mo ⁴
	ET monotherapy	Prior CDK4/6i	1.9–2.6 mo ^{4,5}
3L+	Single-agent CT	Mostly CT naïve (mBC)	6.2–7.1 mo ⁶⁻⁸
	T-DXd (HER2-low)	Prior ET and CT	10.1 mo ⁹

HR+HER2-疗法mPFS临床结果对比

药物名称	德曲妥珠单抗	阿贝西利	西单本胺	卡匹色替/Capivasertib
靶点	HER2	CDK4/6	HDAC	AKT
企业	阿斯利康/第一三共	礼来	微芯生物	阿斯利康
试验名称	Destiny-Breast06	postMONARCH	ACE	CAPitello-291
分期	3期	3期	3期	3期
首次文献发表时间	2024年	2024年	2019	2023年
入组标准	晚期HR+/HER-2-乳腺癌 晚期二/三线 未接受过化疗治疗HER2 low/ultra low，前线中位接受2线治疗	晚期HR+/HER-2-乳腺癌 晚期二线 全部使用CDK4/6抑制剂治疗，59%为哌博西利，33%为瑞波西利	晚期HR+/HER-2-乳腺癌 晚期二/三线	晚期HR+/HER-2-乳腺癌，包括绝经前、围绝经期、绝经后患者 晚期二线 内脏转移比例约70%，约70%患者使用过CDK4/6i，前线中位接受1线治疗
实验方案	德曲妥珠单抗 vs 化疗	阿贝西利+氟维司群 vs 安慰剂+氟维司群	西单本胺+依西美坦 vs 安慰剂+依西美坦	Capivasertib+氟维司群 vs 安慰剂+氟维司群
入组人数	436 vs 430	182 vs 186	244 vs 121	全部人群：355 vs 353
ORR	57.3% vs 31.2%	17% vs 7%	18% vs 9%	全部人群：22.9% vs 12.2% AKT通路异常人群：28.8% vs 9.7%
mPFS (月)	13.2 vs 8.1 HR = 0.63	6 vs 5.3 HR = 0.72	7.4 vs 3.8 HR = 0.75	全部人群：7.2 vs 3.6，HR=0.6 AKT通路异常人群：7.3 vs 3.1，HR=0.5
mOS (月)	12个月OS率 87% vs 81% HR=0.81	/	/	18个月OS率 全部人群：73.9% vs 65%，HR=0.74 AKT通路异常人群：73.2% vs 62.9%，HR=0.69
安全性数据	3级以上不良事件率：40.6% vs 31.4% 3级以上中性粒细胞减少：21% vs 17% 3级以上腹泻：1.8% vs 2.4% 不良事件导致的停药率：14.3% vs 9.4%	/ 安全性结果与阿贝西利过往数据相当	3级以上不良事件率：76% vs 16% 3级以上中性粒细胞减少：51% vs 2% 3级以上血小板减少：27% vs 2% 不良事件导致的停药率：8% vs 0	3级以上不良事件率：41.7% vs 15.5% 3级以上腹泻：9.3% vs 0.3% 3级以上皮疹：12.1% vs 0% 不良事件导致的停药率：13% vs 2.3%

数据来源：第一三共，礼来，Lancet, NEJM, 西南证券整理

1.3.2 德曲妥珠单抗——适应症拓展：HER2+乳腺癌一线安全性可控，仍需长期随访数据

- 第一三共/阿斯利康于2024年ASCO会议首次披露了德曲妥珠单抗用于HER2阳性乳腺癌晚期一线治疗的临床数据。
- 在一项1b/2期期临床研究（DESTINY-Breast07）中，德曲妥珠单抗单抗（单药/联合帕妥珠单抗）在一线治疗中的安全性可控，其胃肠道副反应与目前的标准疗法相当，其间质性肺病发生率与德曲妥珠单抗二线治疗中的数据相当。
- 德曲妥珠单抗晚期一线治疗的注册临床研究DESTINY-Breast09于2021年上半年启动，该临床研究入组1157人，后续临床数据值得期待。

药物名称	德曲妥珠单抗/Trastuzumab Deruxtecan		曲妥珠单抗	
作用机制	HER-2 ADC		HER2单抗	
研发公司	第一三共/AZ		罗氏	
试验名称	DESTINY-Breast07		CLEOPATRA	
数据发布时间	2024年		2012、2020年	
分期	1b/2期		3期	
治疗线数	晚期一线		晚期一线	
试验方案	德曲妥珠单抗	德曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗	曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛	曲妥珠单抗+多西他赛
患者人数	75	50	408	396
中位随访时间	19.2个月	20.6个月	100个月	99个月
ORR	83%	88%	80%	69%
mPFS (月)	12个月PFS率77%	12个月PFS率89%	18.5个月	12.4个月
			HR=0.62	
mOS (月)	/	/	57.1个月	40.8个月
			HR=0.69	
安全性数据	恶心发生率为71%，其中3级以上发生率为4%	恶心发生率为68%，其中3级以上发生率为0%	恶心发生率为42%	恶心发生率为42%
	腹泻发生率为35%，其中3级以上发生率为3%	腹泻发生率为60%，其中3级以上发生率为6%	腹泻发生率为67%，其中3级以上发生率为8%	腹泻发生率为46%，其中3级以上发生率为5%
	间质性肺病发生率：8%；	间质性肺病发生率：10%；	/	/

1.3.3 HER-2 ADC乳腺癌适应症：国内竞争格局分化，恒瑞医药领衔

- 国内HER2 ADC同靶点产品较多，乳腺癌适应症方面，目前尚无产品获批上市。
- 在国产喜树碱毒素的HER2 ADC中，恒瑞医药的SHR-A1811获批IND领先竞品2年以上，进入三期临床的时间领先竞品1年以上。
- 预计SHR-A1811有望于2024-2025年成为首个申报NDA的国产喜树碱毒素的HER2 ADC。

中国HER2 ADC药物乳腺癌开发进展								
药物	毒素	企业	IND获批	适应症	I期临床	II期临床	III期临床	获批上市
恩美曲妥珠单抗	DM1	罗氏	-	乳腺癌	2006-2009	2008-2009	美国 二线：2009-2012 辅助：2013-2018 中国 二线：2017-2018	FDA：2013/02（二线） FDA：2019/05（辅助） NMPA：2020/01（辅助） NMPA：2021/06（二线）
德曲妥珠单抗	喜树碱类	第一三共	-	乳腺癌	2015	2017/-2019/ (注册性单臂临床)	DB03研究-二线:ESMO2021 DB04研究-低表达:ESMO2022	FDA:2019/12（三线） FDA:2022/05（二线） FDA：2022/08（低表达） NMPA:2023/03（二线） NMPA：2023/07（低表达）
维迪西妥单抗	MMAE	荣昌生物	2015/10	乳腺癌 HER2低表达乳腺癌	2015	2016	2018 2020	(注：2021/6上市，但未获批乳腺癌适应症)
ARX788	MMAF类	浙江医药	2016/3	乳腺癌	2017		2020	-
A166	MMAF类	科伦博泰	2018/5	乳腺癌	2018	2021	2023/6	申请上市
MRG002	MMAE	乐普生物	2018/6	HER2低表达乳腺癌 HER2阳性乳腺癌	2018	2021/2	-	-
LCB14-0110	MMAF类	复星医药/LCB	2018/10	HER2阳性乳腺癌	2019		2021/5	
DAC-001	Tubulysin	多禧生物	2019/1	乳腺癌	2019	2021	2023/2	-
DP303c	MMAE	石药集团	2019/7	乳腺癌	2019	2022	-	-
SHR-1811	喜树碱类	恒瑞医药	2020/7	二线乳腺癌	2020	-	2023/6	-
				二线HER2低表达乳腺癌		-	2023/4	-
				一线乳腺癌,联用Perjeta		-	2023/9	-
				新辅助治疗后的辅助治疗		-	2023/11	-
GQ1001	DM1	启德医药	2021/3	乳腺癌	2020（含海外）	2022	-	-
BB-1701	艾日布林	百力司康	2022/3	乳腺癌	2022	2024（美国）	-	-
DB-1303	喜树碱类	映恩生物	2022/4	乳腺癌	2021（含海外）	2022	2023/11	-
				HER2低表达乳腺癌			2023/08	-
BL-M07D1	喜树碱类	百利天恒	2022/7	HER2阳性乳腺癌	2022		2024/3/14	-
JSKN-003	喜树碱类	康宁杰瑞	2022/8	HER2低表达乳腺癌	2022		2023/12/1	-
TQB2102	喜树碱类	正大天晴	2022/9	HER2阳性乳腺癌	2022	2024/1/10	-	-
IBI354	喜树碱类	信达生物	2023/5	实体瘤	2022（含海外）		-	-

数据来源：NMPA, FDA, 医药魔方, 西南证券整理 注：数据截至2024年1月8日，临床试验时间以可查到的公示/启动等较早的日期为准

1.3.4 HER-2 ADC乳腺癌适应症：喜树碱类毒素优势明显

从临床数据看，采用喜树碱类毒素的HER2 ADC临床数据优势明显。

- 以德曲妥珠单抗为例，其中位PFS超过16个月，相较其他毒素的ADC具有显著优势。
- 国内药企的喜树碱毒素HER-2 ADC仅有早期临床数据披露，预计其有效性可类比德曲妥珠单抗。

HER2 ADC 晚期末线乳腺癌临床数据汇总

药物企业	德曲妥珠单抗/Enhertu	SHR-A1811	DB-1303	BL-M07D1	恩美曲妥珠单抗 /Kadcyla	A166	维迪西妥单抗
	第一三共	恒瑞医药	映恩生物	百利天恒	罗氏	科伦博泰	荣昌生物
药物设计	毒素：喜树碱类 Linker：四肽连接子 DAR值：7-8	毒素：喜树碱类 Linker：四肽连接子 DAR值：6	毒素：喜树碱类 Linker：多肽连接子 DAR值：8	毒素：喜树碱类 Linker：多肽连接子	毒素：DM1 Linker：MCC DAR值：4	毒素：Duo-5 Linker：可裂解 DAR值：2 定点偶联技术	毒素：MMAE Linker：二肽连接子 DAR值：4
试验方案	II期注册性单臂临床， 5.4mg/kg, Q3W	III期研究， 1-8mg/kg, Q3W, 等多个剂量组	IIIa期研究， 2.2-10mg/kg, Q3W, 等多个剂量组	III期研究， 3.8-5.6 mg/kg Q3W, 等多个剂量组	III期临床， 3.6mg/kg, Q3W, Kadcyla vs 医生选择的疗法	III期剂量扩展研究，4.8、6.0mg/kg, Q3W	III期剂量扩展研究，1.5-2.5mg/kg, Q2W等多个剂量组
患者基线	184例患者，入组前中位治疗线数为6	108例HER2阳性，77例HER2低表达乳腺癌患者	26例HER2阳性，13例HER2低表达乳腺癌患者	38例HER2阳性，16例HER2低表达乳腺癌患者	404 vs 198，入组前中位接受4-5线治疗	58例患者，入组前中位治疗线数为4	70例HER2阳性，48例HER2低表达乳腺癌患者
试验结果	ORR=60.9%， mPFS=16.4m	HER2阳性:ORR=81.5% HER low:ORR=55.8%	HER2阳性:ORR=50% HER low:ORR=38.5%	HER2阳性:ORR=79% HER low:ORR=50%	ORR= 31% vs 9%， mPFS= 6.2m vs 3.3m， mOS =	4.8mg/kg：ORR=73.9%， mPFS=12.3m 6.0mg/kg：ORR=68.6%， mPFS=9.4m	2.5mg/kg剂量组： ORR=40%， mPFS=6.3m
不良事件	3级以上不良事件率为50.2%，主要为消化系统及血液学不良事件；13.6%的患者出现了间质性肺病，因不良事件导致停药发生率为15%	3级以上TRAEs发生率为52.4%，3.2%的患者发生间质性肺病	3级以上TEAEs发生率为21.2%，2.4%的患者发生间质性肺病	呕吐发生率：37%，腹泻发生率：12%，无ILD发生	3级以上不良事件率：32% vs 43%；3级以上腹泻：2% vs 4%；3级以上中性粒细胞减少：2% vs 16%；不良事件导致停药发生率为7% vs 11%	3级以上TRAEs发生率为61%，3级以上角膜上皮病变发生率为36.4%，3级以上视力模糊发生率为24.7%	常见的3级以上治疗相关不良事件为中性粒细胞计数减少(16.9%)、GGT增加(12.7%)和疲劳(11.9%)

1.4 HER-2 ADC胃癌适应症：维迪西妥单抗已获批，SHR-A1811三期临床启动

- 从中国市场来看，HER2 ADC同靶点产品较多，胃癌适应症方面，维迪西妥单抗于2021年率先获批上市，第一三共德曲妥珠单抗胃癌适应症于2024年8月获批上市。
- 维迪西妥单抗、SHR-A1811就胃癌适应症开展联合治疗探索性临床。

中国HER2 ADC药物胃癌开发进展

产品名	企业名称	瘤种	治疗线数	标志物	其他备注	II期临床开始时间			III期/注册临床						
						开始时间	实验组	对照组	开始时间	实验组	对照组	人数			
Enhertu	第一三共/AZ	胃癌	3L	HER2阳性	日本人群，美国获批	/	/	/	2017/11	单药	化疗	220			
			2L	HER2阳性	美国、欧洲、日本				2021/3	单药	雷莫芦+化疗	490			
			2L	HER2阳性	美国欧洲人群					单药		79			
			3L	HER2阳性	中国				2021/8	单药		95			
SHR-A1811	恒瑞医药	胃癌	1L	HER2阳性	联用化疗或PDL1/TGF-β抗体融合蛋白	2023年1月	联合SHR-1701±化疗	/	/						
			2L	HER2阳性		/	2023/11/8	单药	雷莫芦/化疗	360					
BL-M07D1	百利天恒	胃癌	/	HER2阳性		2024年5月	联合PD-1单抗或化疗	/	/						
纬迪西妥单抗	荣昌生物/Seagen	胃癌	3L	HER2阳性		/	/	/	2018年7月	单药		127			
			3L	HER2阳性					2021年3月	单药	化疗	351			
			2L	HER2阳性					2024年1月	联合卡度尼利单抗	化疗	/			
			1L	HER2阳性					2023年8月	联合特瑞普利单抗+化疗/曲妥珠单抗	曲妥珠单抗+特瑞普利单抗+化疗				
				HER2 low						联合特瑞普利单抗+化疗	特瑞普利单抗+化疗				
			/	HER2表达					2023年11月	联合特瑞普利单抗±化疗	化疗				
/	HER2表达		2024年12月	联合妥卡替尼	/										
ARX788	浙江医药/新码生物	胃癌	2L	HER2阳性		/	/	2021年8月	单药	化疗	405				
MRG002	乐普生物	胃癌	/	HER2阳性		2021年12月	单药	/	/						
						2020年7月	单药	/							

1.4 HER-2 ADC胃癌适应症：德曲妥珠单抗临床数据具备优势

- 胃癌适应症方面，目前仅有部分HER2 ADC披露临床数据，德曲妥珠单抗在ORR、生存期等数据具有优势。

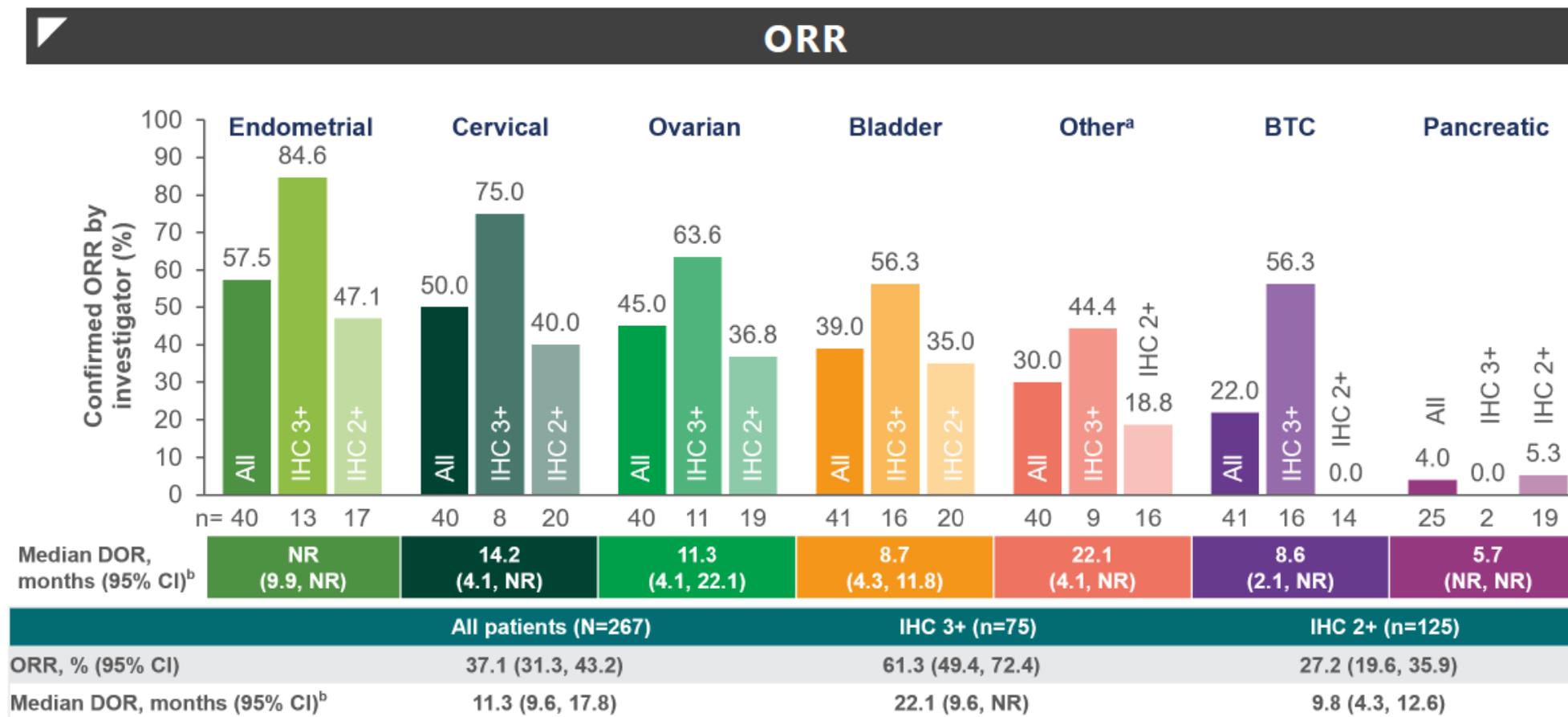
HER2 ADC 晚期胃癌临床数据汇总

药物	德曲妥珠单抗/Enhertu	SHR-A1811	维迪西妥单抗	ARX788
企业	第一三共	恒瑞医药	荣昌生物	浙江医药
药物设计	毒素：DXd	毒素：SHR9265	毒素：MMAE	毒素：AS269
	Linker：四肽连接子	Linker：四肽连接子	Linker：二肽连接子	Linker：不可裂解
	DAR值：7-8	DAR值：6	DAR值：4	DAR值：2
	/	/	/	定点偶联技术
试验方案	II期注册性临床	I期研究	II期蛋白注册性临床	I期剂量扩展研究
	单药 vs 化疗	单药	单药	单药
ADC剂量	6.4mg/kg, Q3W	1-8mg/kg, Q3W	2.5 mg/kg, Q2W	1.3-1.7mg/kg, Q3W
入组人数	125 vs 62	13	179	27
患者基线	入组前中位治疗线数为2	/	入组前中位治疗线数为2	/
ORR	51% vs 14%	50%	24.80%	44%
mPFS	5.6 vs 3.5 个月		4.1个月	4.1个月
mOS	12.5 vs 8.4 个月		7.9个月	10.7个月
AE发生率			100%	
三级以上AE发生率		50%	57%	10%
血液学毒性	中性粒细胞减少发生率：63% vs 35%，其中3级以上发生率为51% vs 24%		中性粒细胞减少发生率：52%，其中3级以上发生率为14%	
消化道毒性	腹泻发生率32% vs 32%		腹泻发生率19%，	

1.5 德曲妥珠单抗：Destiny-Pantumor2单研究扩展多个实体瘤市场

- 2024年4月，FDA基于DESTINY-PanTumor02等研究加速批准德曲妥珠单抗用于治疗缺乏其他治疗选择的HER2阳性的实体瘤。
- Destiny-Pantumor2纳入子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌等多个实体瘤种，其临床终点为ORR。

Destiny-Pantumor2临床研究结果



1.6 SHR-A1811 vs 德曲妥珠单抗：注册临床布局思路

- **DS-8201a临床布局完善，重点聚焦乳腺癌**：第一三共就乳腺癌开展8项注册临床试验，目前已获批晚期二线及HER2 low适应症，并分别开展三期临床向更前线、HER2更低表达适应症拓展。其他瘤种方面，DS-8201a借助加速审批、篮子试验等方案，高效快速覆盖末线适应症。
- **SHR-A1811小适应症申报领衔，乳腺癌大适应症全面覆盖**：SHR-A1811首个注册临床研究系肺癌适应症，该研究结果已于2024年7月发表。乳腺癌适应症方面，恒瑞医药借鉴DS-8201a临床路径，跃过晚期三线，从二线开始，逐步向更前线、HER2更低表达适应症拓展。

SHR-A1811注册临床试验

试验代码	给药方案	对照疗法	疾病	试验分期	公示日期	计划入组人数
SHR-A1811-1-103	trastuzumab rezetecan	无	HER2突变晚期二线 NSCLC	Phase II	2021-04-23	157
SHR-A1811-III-301	trastuzumab rezetecan	吡咯替尼+卡培他滨	HER2阳性晚期二线乳腺癌	Phase III	2022-06-21	269
SHR-A1811-305	trastuzumab rezetecan	恩美曲妥珠单抗	HER2阳性乳腺癌辅助治疗	Phase III	2023-11-13	1200
SHR-A1811-III-306	trastuzumab rezetecan	化疗	HER2低表达晚期二线+乳腺癌	Phase III	2023-04-14	530
SHR-A1811-307	trastuzumab rezetecan ± 帕妥珠单抗	曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛	HER2阳性晚期一线乳腺癌	Phase III	2023-09-28	864
SHR-A1811-308	trastuzumab rezetecan	雷莫芦单抗+化疗	HER2阳性晚期二线胃癌	Phase III	2024-04-09	360
SHR-A1811-309	trastuzumab rezetecan	瑞戈非尼/哌唑替尼/TAS-102	晚期三线结直肠癌	Phase III	2024-03-01	120
SHR-A1811-310	trastuzumab rezetecan	卡瑞利珠单抗+含铂双药化疗	HER2突变晚期一线 NSCLC	Phase III	2024-05-28	300

DS-8201a注册临床试验

	实验组	对照组	目前状态	研究目的
Destiy-Breast01	德曲妥珠单抗	/	已完成	三线HER-2+乳腺癌加速批准
Destiy-Breast02	德曲妥珠单抗	曲妥珠/拉帕替尼+化疗	已完成	三线HER-2+乳腺癌完全批准
Destiy-Breast03	德曲妥珠单抗	恩美曲妥珠单抗	已完成	二线HER-2+乳腺癌适应症
Destiy-Breast04	德曲妥珠单抗	化疗	已完成	HER-2低表达乳腺癌
Destiy-Breast05	德曲妥珠单抗	恩美曲妥珠单抗	进行中	HER-2+乳腺癌辅助治疗
Destiy-Breast06	德曲妥珠单抗	化疗	已完成	拓展二线HR+/HER-2 ultra low乳腺癌
Destiy-Breast09	德曲妥珠单抗±帕妥珠单抗	THP方案	进行中	向HER-2+乳腺癌一线推进
Destiy-Breast11	德曲妥珠单抗-THP	AC-THP	进行中	向新辅助治疗推进
Destiny-Gastric01	德曲妥珠单抗	/	已完成	三线HER2+胃癌
Destiny-Gastric04	德曲妥珠单抗	雷莫芦单抗+化疗	进行中	二线HER2+胃癌
Destiny-Lung01	德曲妥珠单抗	/	已完成	末线HER2+非鳞癌NSCLC
Destiny-Lung02	德曲妥珠单抗	/	已完成	二线EGFR wt HER2+非鳞癌NSCLC
Destiny-Lung04	德曲妥珠单抗	Keytruda+含铂化疗	进行中	一线EGFR wt HER2+非鳞癌NSCLC
Destiny-Pantumor02	德曲妥珠单抗	/	已完成	多个HER2 IHC 3+ 实体瘤

数据来源：NMPA, FDA, 医药魔方, 西南证券整理 注：数据截至2024年5月23日，临床试验时间以可查到的公示/启动等较早的日期为准

1.6 SHR-A1811 vs 德曲妥珠单抗：安全性数据相当

□ SHR-A1811首个注册临床研究系肺癌适应症，该研究结果已于2024年7月发表。从安全性方面来看，SHR-A1811与德曲妥珠单抗相当。

DS-8201a, N = 261			SHR-A1811, N = 43			SHR-A1811, N = 98		
给药剂量: 5.4m g/kg			给药剂量: 4.8m g/kg			给药剂量: 1-8m g/kg		
Destiny-DB03			2期肺癌注册临床研究			1期临床研究		
	所有级别	3级及以上		所有级别	3级及以上		所有级别	3级及以上
所有TEAE	98.1%	45.1%		100.0%	41.9%		92.9%	51.0%
血液和淋巴系统不良事件			血液和淋巴系统不良事件			血液和淋巴系统不良事件		
中性粒细胞减少	42.8%	19.1%		79.1%	25.6%		36.7%	25.5%
贫血	30.4%	5.8%		76.7%	14.0%		44.9%	19.4%
淋巴细胞减少	30.0%	6.6%		9.3%	2.3%			
血小板减少	24.9%	7.0%		48.8%	11.6%		16.3%	7.1%
胃肠道不良事件			胃肠道不良事件			胃肠道不良事件		
恶心	72.8%	6.6%		83.7%	2.3%		52.0%	2.0%
呕吐	44.0%	1.6%		55.8%	23.0%		22.4%	0.0%
腹泻	23.7%	0.4%		18.6%	0.0%		14.3%	1.0%
便秘	22.6%	0.0%		27.9%	0.0%			
其他不良事件			其他不良事件			其他不良事件		
疲劳	44.7%	5.1%		30.2%	0.0%		23.5%	1.0%
脱发	36.2%	0.4%		46.5%	0.0%		38.8%	0.0%
食欲减退	26.1%	1.2%		53.5%	0.0%		36.7%	2.0%
特殊不良事件			特殊不良事件			特殊不良事件		
间质性肺病	10.5%	0.8%		11.6%	0.0%		1.0%	0.0%

- ◆ 1 从德曲妥珠单抗看HER2 ADC
- ◆ 2 从BL-B01D1看EGFR双抗ADC
- ◆ 3 从SKB264看Trop2 ADC
- ◆ 4 CLDN18.2 ADC临床开发进展更新
- ◆ 5 9MW2821有望拓展Nectin-4 ADC适应症

2 EGFR双抗ADC，百利天恒开全球先河

EGFR双抗有望解锁更宽治疗窗，探索更广泛适应症

- EGFR系肿瘤治疗的大靶点，其异常表达可在多个瘤种上观察到，因此靶向EGFR的抗体具备多适应症潜力。
- 从细胞学数据来看，肿瘤细胞EGFR的绝对表达水平与HER2相当，高于Trop2、HER3等靶点，因此靶向EGFR的抗体具备取得突出疗效的分子基础。
- 然而EGFR同样在健康组织中有相对较高的表达水平，因此靶向EGFR的抗体药物可能引发严重的皮肤毒性，从而严重限制其治疗窗口，因此西妥昔单抗等产品仅获批结直肠癌、头颈鳞癌，适应症空间有限。
- EGFR双抗有望凭借更精准的肿瘤靶向效果，规避EGFR单抗的缺陷，覆盖更广阔的适应症。

EGFR在各瘤种高表达比例		细胞表面靶点蛋白表达数量：EGFR vs HER2 vs Trop2			EGFR抗体药物给药剂量				
Tumor type	Tumors with expressed EGFR (%)		EGFR	HER2	Trop2		SI-B001	Cetuximab	Patritumab
Head and Neck	90-95	健康组织	4-10万/每个细胞	2万/每个细胞		靶点	EGFR/HER3双抗	EGFR单抗	EGFR单抗
Breast	82-90					研发企业	百利天恒	BMS/Merck	第一三共/安进
Renal carcinoma	76-89	数据来源	NCBI	Am J Clin Pathol.		适应症	2L NSCLC	1L NSCLC	1L NSCLC
Cervix/uterus	90					治疗方案	联用化疗	联用化疗	联用化疗
Esophagael	43-89	肿瘤细胞	200万/每个细胞	200万/每个细胞	10-30万/每个细胞	研究阶段	3期	3期	2期
Pancreatic	30-89					对应瘤种	/	乳腺癌	乳腺癌
Non-small-cell lung	40-80	数据来源	NCBI	阿斯利康	Immuomedics， Oncotarget	临床登记号	NCT05943795	NCT00148798	NCT01088620.
Prostate	40-80								
Colon	25-77								
Ovarian	35-70								
Glioma	40-63								
Bladder	31-48								
Gastric	4-33								

EGFR/HER3双抗ADC临床开发进展迅速

- 从临床适应症的开发速度来看，EGFR/HER3双抗ADC的进展迅速，BL-B01D1于2021年获批IND，于2023-2024年开展多项三期注册临床。
- EGFR单抗ADC临床开发进展慢，适应症及数据披露少。从乐普生物的MRG003来看，该产品于2017年获批IND，目前尚未就肺癌、消化道肿瘤等大适应症开启三期注册临床，并且未在乳腺癌、食管癌等适应症布局临床试验。
- EGFR单抗多项临床试验折戟。以西妥昔单抗为例，其在肺癌、消化道肿瘤等多个三期临床均以失败告终。

临床适应症布局：EGFR双抗ADC vs EGFR单抗ADC vs EGFR单抗

	BL-B01D1	MRG003	西妥昔单抗
靶点	EGFR/HER3 ADC	EGFR ADC	EGFR 单抗
研发企业	百利天恒	乐普生物	BMS/Merck
IND获批	2021年	2017年	/
在研适应症			
肺癌	3期临床	2期临床	失败
乳腺癌	3期临床	/	失败
食管癌	3期临床	/	失败
结直肠癌	2期临床	1期临床	获批上市
胃癌	2期临床	2期临床	失败
鼻咽癌	3期临床	2期临床	失败
头颈鳞癌	2期临床	3期临床	获批上市

鼻咽癌适应症临床数据对比：EGFR双抗ADC vs EGFR单抗ADC

药物名称	BL-B01D1	MRG003
靶点/机制	EGFR/HER3 ADC	EGFR ADC
研发公司	百利天恒	乐普生物
分期	I 期	II 期
前线治疗	中位接受3线治疗	85%的患者接受过两线以上治疗
给药剂量	2.5、3mg/kg，2Q3W，4.5、5、6mg/kg，Q3W	2、2.3mg/kg，Q3W
患者人数	24	61
ORR	45.8%	低剂量组39.3%，高剂量组55.2%
DCR	100%	低剂量组71.4%，高剂量组86.2%
mPFS (月)	/	低剂量组7.3个月，高剂量组未成熟
安全性数据	血液学不良事件发生率较高，白细胞减少发生率60%，中性粒细胞减少发生率51%，贫血发生率45%；皮肤毒性较轻，皮疹发生率13%	贫血发生率34%，皮疹发生率49%，不良事件导致的减少剂量发生率为13%，停药率为5%

2 EGFR双抗ADC，百利天恒开全球先河

□ 从中外药企的在研管线来看，EGFR双抗ADC已成为药企研发立项的热点领域。阿斯利康于2023年获批EGFR/c-met双抗ADC的IND申请，并布局肺癌等适应症。信达、翰森、普方等国内多家公司亦快速跟随EGFR双抗ADC。预计未来这一领域竞争格局将趋于激烈。

各公司EGFR双抗ADC临床开发进展

产品名	靶点	企业名称	提交中国IND	中国IND获批	适应症	I期临床开始时间	II期临床开始时间	III期临床开始时间
BL-B01D1	EGFR/HER3	百利天恒/BMS	2021年8月	2021年10月	晚期2L 野生型NSCLC	2021年底		2024/4/16
					晚期2L EGFR突变NSCLC	2021年底		2024/5/6
					广泛期小细胞肺癌	2021年底		2024/7/1
					晚期2L食管鳞癌	2021年底-2022年初		2024/3/28
					晚期3-4 L HR+乳腺癌	2021年底-2022年中		2024/3/21
					晚期2-3L 三阴性乳腺癌	2021年底-2022年中		2024/4/26
					未线鼻咽癌	2021年底		2023/12/18
AZD9592	EGFR/c-Met	阿斯利康	2023年3月	2023年5月	晚期2-4L EGFR突变的NSCLC	2023/7/27	/	/
					晚期2-3L 头颈鳞癌		/	/
IBI3001	EGFR/B7-H3	信达生物	2024年8月	/	多种实体瘤	2024/4/5 (澳洲)	/	/
PRO-1286	EGFR/c-Met	普方生物	2024年7月	/	多种实体瘤			
BCG011	EGFR/Trop2	百奥赛图/思道医药	2024年8月	/	多种实体瘤			
DM005	EGFR/c-Met	百奥赛图/多玛医药	2024年9月	/	多种实体瘤			
ADC2313	EGFR/c-Met	爱科瑞思		临床前				
DXC024	EGFR/Trop2	多禧生物		临床前				
DXC025	EGFR/Muc1	多禧生物		临床前				
NXV01	EGFR/c-Met	星亢元		临床前				
PM1080-ADC	EGFR/c-Met	普米斯/翰森制药		临床前		/		
PM1300	EGFR/HER3	普米斯		临床前				
HLX48	EGFR/c-Met	复宏汉霖		临床前				
SIM 0618	EGFR/c-Met	先声药业		临床前				
VBC101-F11	EGFR/c-Met	橙帆医药		临床前				

2 EGFR双抗ADC，百利天恒开全球先河

ADC替代化疗已成为药物研发创新重要趋势。从肺癌适应症来看，在EGFR wt NSCLC领域，Trop2、HER3等靶点的ADC有效性不够突出，BL-B01D1的早期临床数据略优于上述竞品。

EGFR wt NSCLC后线治疗数据对比

药物名称	BL-B01D1	SKB264	DS-1062	HER3-DXd	Teliso-V	
研发公司	百利天恒/BMS	科伦博泰/默沙东	第一三共/阿斯利康	第一三共/默沙东	Abbvie	
作用机制	双抗ADC	ADC	ADC	ADC	ADC	
靶点	EGFR/HER3	Trop2	Trop2	HER3	c-Met	
方案	单药	单药	单药，对照化疗	单药	单药	
临床分期	I b期	I b/II	III期	I b期	II期	
治疗线数	中位3L	中位3L	中位2L	中位4L	2/3L	
前线治疗药物	全部接受过含铂化疗,90%接受PD-1单抗	/			/	
ADC给药剂量	2.5-3.5mg/kg,2Q3W 5-6mg/kg,Q3W	5mg/kg,Q2W	6mg/kg,Q3W	5.6mg/kg,Q3W	1.9mg/kg,Q2W	
患者群体	EGFR wt	EGFR wt	鳞癌	EGFR wt	非鳞癌, EGFR wt,c-Met过表达	鳞癌,c-Met高表达
患者人数	50	19	70 vs 73	47	52	27
中位随访时间	/	5.3个月		9.5个月		
ORR	44%	26%	9%	28%	37%	11%
DCR	94.00%	89%	/	/	/	/
mPFS (月)	5.2	5.3	2.8	5.4	/	/

ADC替代化疗已成为药物研发创新重要趋势。在EGFR阳性的NSCLC领域，Trop2 ADC、EGFR/HER3双抗ADC均取得突出的早期临床数据。其疗效对比有赖于进一步更详细的临床数据公布。

EGFR 阳性 NSCLC后线治疗数据对比

药物名称	BL-B01D1	SKB264	DS-1062	HER3-DXd
研发公司	百利天恒/BMS	科伦博泰/默沙东	第一三共/阿斯利康	第一三共/默沙东
作用机制	双抗ADC	ADC	ADC	ADC
靶点	EGFR/HER3	Trop2	Trop2	HER3
方案	单药	单药	单药	单药
临床分期	I b期	I b/II	I 期	II 期
治疗线数	中位4L	中位3L	82% ≥ 3L	≥ 2L
患者前线治疗药物	89%接受过三代TKI, 74%接受过含铂化疗	59.1%接受过三代TKI, 50%接受过至少一线化疗	(85%接受过TKI, 其中69%接受过奥希替尼)	(93%接受过三代EGFR TKI)
ADC给药剂量	2.5-3.5mg/kg, Q3W 5-6mg/kg, Q3W	5mg/kg, Q2W		/
患者人数	38	20	34	225
中位随访时间	/	11.1个月		
ORR	63.2% (不伴CNS转移或CNS经治 69.2%)	60%	35%	29.80%
DCR	89.50%	100%		
mPFS (月)	6.9 (不伴CNS转移或CNS经治15)	11.1	/	5.5
mOS (月)	/	/	/	11.9

- ◆ 1 从德曲妥珠单抗看HER2 ADC
- ◆ 2 从BL-B01D1看EGFR双抗ADC
- ◆ 3 从SKB264看Trop2 ADC
- ◆ 4 CLDN18.2 ADC临床开发进展更新
- ◆ 5 9MW2821有望拓展Nectin-4 ADC适应症

3.1 Trop2 ADC 肺癌适应症：不同亚组人群疗效差异较大

从肺癌领域来看，Trop2 ADC在不同亚组人群展现出的疗效差异较大。

- 从第一三共、科伦博泰的Trop2 ADC在EGFR阳性人群以及非鳞癌人群中展现出了更好的治疗有效性。EGFR wt或鳞癌患者的有效性相对有限。
- 吉列德的Trop2 ADC在驱动基因突变的人群中展现出了更好的治疗有效性，在非鳞癌和鳞癌中的治疗有效性相当

Trop2 ADC 临床数据对比

	SKB264		DS-1062			Trodelvy			
方案	TROP2 ADC		TROP2 ADC			TROP2 ADC			
研发公司	科伦博泰		第一三共/阿斯利康			吉利德			
分期	II期	II期	III期		II期	III期		III期	
组织/病例分型	EGFR突变	EGFR wt	非鳞癌	鳞癌	EGFR突变	非鳞癌	鳞癌	驱动基因突变	无驱动基因突变
治疗线数	≥ 2L (59.1%接受过三代TKI)	中位3L	2L		≥ 4L	2L		2L	
治疗方案	单药	单药	单药 vs 多西他赛		单药	单药 vs 多西他赛		单药 vs 多西他赛	
患者人数	20	19	229 vs 232	70 vs 73	78	439	164	44	559
ORR	60%	26%	31.2% vs 12.8%	9.2% vs 12.7%	cORR=43.6%	/		/	
mPFS (月)	11.1	5.3	5.6m vs 3.7 (HR=0.63)	2.8m vs 3.9 (HR=1.38)	/	4.1 vs 4 HR =0.93	3.8 vs 3.9 HR =0.94	5.2	
mOS (月)	12个月OS率80.7%	/	HR=0.77	HR=1.32	/	11.3 vs 9.9 HR =0.87	10.2 vs 9.2 HR =0.83	HR =0.52	11 vs 9.9 HR =0.89
进度	预计2024年底国内 NDA	/	已在美国递交 NDA	/	/	/	/	/	/

3.2 Trop2 ADC 肺癌适应症：前三款竞品注册临床布局对比

全球开发进展前三名的Trop2 ADC分别为戈沙妥珠单抗、SKB264、Dato-DXd。在肺癌领域，各公司注册临床布局思路差异性显著

- **科伦博泰/默沙东**：临床试验数量较多，针对肺癌人群，按照EGFR突变、PD-L1表达量、现有临床标准疗法等标准分别开展注册临床研究
- **第一三共/阿斯利康**：临床试验数量较多，首个三期临床未区分基因及蛋白标志物，联合疗法布局更广泛。
- **吉列德**：临床试验数量较少。

Trop2 ADC药物开发进展

药物	公司	适应症	治疗线数	标志物	特殊条件	I期临床	Ib/II期临床	III期临床								
								开始时间	实验组	对照组	入组人数					
戈沙妥珠单抗	吉列德	NSCLC	1L	无驱动基因突变，TPS≥50%				2023年1月	联用K药	K药	706					
		NSCLC	2L					2023年2月			603					
SKB264	科伦博泰/默沙东	NSCLC	1L	EGFR突变			联用奥希替尼									
		NSCLC	2L	EGFR突变								美国,non-sq	2024年6月	单药	卡铂/培美曲塞	520
		NSCLC	2L	EGFR突变								中国,non-sq	2023年7月	单药	卡铂/培美曲塞	356
		NSCLC	3L	EGFR突变								美国,non-sq	2023年11月	单药	多西他赛/培美曲塞	556
		NSCLC	3L	EGFR突变								中国,non-sq	2023年6月	单药	多西他赛/培美曲塞	/
		NSCLC	Adj	EGFR野生型								美国，新辅助治疗后未达pCR	2024年4月	联合K药	K药+化疗	780
		NSCLC	1L	无驱动基因突变，TPS≥50%								美国	2023年12月	联合K药	K药	614
		NSCLC	1L，维持治疗	无驱动基因突变								美国，sq	2024年6月	联合K药	K药	851
		NSCLC	1L	无驱动基因突变，TPS≥1%								中国	2024年4月	联合K药	K药	406
		NSCLC	3L	驱动基因突变									2021年3月	单药	单臂无对照	137
Dato-DXd	第一三共/阿斯利康	NSCLC	2/3L	驱动基因突变3L，无突变2L				2020年12月	单药	多西他赛	590					
		NSCLC	1L	无驱动基因突变，TPS≥50%				2022年1月	联合K药	K药	740					
		NSCLC	1L	无驱动基因突变，TPS<50%	non-sq				2023年1月	联合K药+铂化疗 vs 联合K药	K药+含铂双化疗	975				
		NSCLC	1L	无驱动基因突变，TC≥50%	non-sq				2024年4月	联合TIGIT/PD-1双抗 vs 双抗单药	K药	675				
		NSCLC	2L	EGFR突变	non-sq				2024年5月	联合奥希替尼 vs 单药	含铂双化疗	630				
		NSCLC	1L	EGFR突变	non-sq				2024年4月	联合奥希替尼	奥希替尼	582				
		NSCLC	1L	无驱动基因突变					2022年12月	联合度伐+化疗	K药+化疗	1000				
SHR-A1921	恒瑞医药	NSCLC	/					2024年5月								

3.3 科伦博泰SKB264:驱动基因阴性NSCLC二期数据彰显潜力

- 2024年ASCO大会，科伦博泰披露了二期临床研究OptiTROP-Lung01的初步数据，SKB264联合PD-L1单抗一线治疗驱动基因阴性NSCLC的数据亮眼，低剂量组中位PFS为15个月，较其他药物此前披露的临床数据具备优势。
- 这一临床结果凸显SKB264联用IO在NSCLC领域的巨大潜力。

Trop2 ADC vs K药：驱动基因阴性肺癌一线治疗临床数据对比

药物	AK112		SKB264		Dato-DXd				Keytruda			
研发公司	康方生物/Summit		科伦博泰/默沙东		第一三共/阿斯利康				默沙东			
临床代码	AK112-201		OptiTROP-Lung01		TROPION-Lung04		TROPION-Lung02		Keynote-407	Keynote-189	Keynote-024	Keynote-042
试验设计详情	2期多臂无对照组临床研究		2期多臂无对照组临床研究 包含Trop2 ADC与IO联用，或与IO+化疗联用的多个队列		1b期多臂无对照组临床研究 包含Trop2 ADC与IO联用，或与IO+化疗联用的多个队列		1b期单臂临床研究 包含Trop2 ADC与IO联用，或与IO+化疗联用两种方案		3期双臂注册性临床研究	3期双臂注册性临床研究	3期双臂注册性临床研究	3期双臂注册性临床研究
数据来源	ASCO 2023	ELCC 2024	2024 ASCO		2023 WCLC		2024 ASCO		JCO	2020 ASCO	NEJM	Lancet
治疗方案	AK112+化疗	AK112+化疗	SKB264+A167		DS-1062+Keytruda	DS-1062+Keytruda+化疗	DS-1062+Keytruda	DS-1062+Keytruda+化疗	Keytruda+化疗 vs 紫杉醇+卡铂	Keytruda+化疗 vs 培美曲塞+铂类化疗	Keytruda vs 化疗	Keytruda vs 化疗
作用机制	PD-1/VEGF双抗+化疗		Trop2 ADC+PD-L1单抗		Trop2 ADC+PD-1单抗	Trop2 ADC+PD-1单抗+化疗	Trop2 ADC+PD-1单抗	Trop2 ADC+PD-1单抗+化疗	PD-1单抗+化疗 vs 化疗	PD-1单抗+化疗 vs 化疗	PD-1单抗 vs 化疗	PD-1单抗 vs 化疗
ADC给药剂量	/	/	5mg/kg,Q3W	5mg/kg,Q2W	6mg/kg,Q3W	6mg/kg,Q3W	4、6 mg /kg,Q3W	4、6 mg /kg,Q3W	/	/	/	/
临床分期	2期	2期	2期		1b期		1b期		3期	3期	3期	3期
患者群体	驱动基因阴性，非鳞癌	驱动基因阴性，鳞癌	驱动基因阴性		驱动基因阴性		驱动基因阴性，非鳞癌		驱动基因阴性，鳞癌	驱动基因阴性，非鳞癌	驱动基因阴性，TPS>50%	驱动基因阴性，TPS>1%
治疗线数	1L	1L	1L或前线仅接受一线化疗		1L或前线仅接受一线化疗		1L		1L	1L	1L	1L
患者人数	72	63	40	63	14	13	42	54	278 vs 281	410 vs 206	154 vs 151	637 vs 637
ORR	52%	71%	48.6%	77.6%	50%	76.9%	52%	56%	57.9% vs 38.4%	47.6% vs 18.9%	44.8% vs 27.8%	
mPFS (月)	12.3	11.1	15.4	/	/	/	11.1	6.8	8 vs 5.1 HR = 0.57	9 vs 4.9 HR = 0.49	10.3 vs 6.7 HR = 0.5	
6个月PFS率	/	/	69.20%	84.60%	/	/	/	/	/	/	/	
OS									15.9 vs 11.3 HR = 0.64	22 vs 10.7 HR = 0.56	26.3 vs 13.4 HR = 0.62	16.7 vs 12.1 HR = 0.81
不良事件率	3级以上TEAE发生率56%，3级以上TRAE发生率19%	3级以上TRAE发生率44%	常见3级以上TRAE：中性粒细胞减少(30%)、白细胞减少(5%)、贫血(5%)、皮疹(5%)	常见3级以上TRAE：中性粒细胞减少(30%)、白细胞减少(18%)、贫血(16%)、皮疹(6%)，1例患者终止治疗	3级以上TEAE发生率42.1%	3级以上TEAE发生率71.4%，其中贫血(36%)、血小板减少(21%)	3级以上TEAE发生率57%，TEAE导致的停药率为29%	3级以上TEAE发生率76%，TEAE导致的停药率为39%	3级以上AE发生率69.8% vs 68.2% AE导致的停药率13.3% vs 6.4%	3级以上AE发生率67.2% vs 65.8% AE导致的停药率13.8% vs 7.9%	3级以上AE发生率26.6% vs 53.3% AE导致的停药率7.1% vs 10.7%	
ILD	/	/	未报告		共有4例ILD，其中4级ILD 1例，1-2级ILD 3例		/	/	/	/	/	/

- ◆ 1 从德曲妥珠单抗看HER2 ADC
- ◆ 2 从BL-B01D1看EGFR双抗ADC
- ◆ 3 从SKB264看Trop2 ADC
- ◆ 4 CLDN18.2 ADC临床开发进展更新
- ◆ 5 9MW2821有望拓展Nectin-4 ADC适应症

4.1 CLDN18.2 ADC胃癌临床开发：康诺亚、信达、礼新、恒瑞居第一梯队

- 国内CLDN18.2 ADC同靶点产品较多，康诺亚、信达生物、礼新医药已于2024年上半年开启胃癌三期注册临床研究。
- 恒瑞医药针对SHR-A1904采取了1b/3期临床设计，将入组多种CLDN18.2 阳性实体瘤，评估SHR-A1904联合化疗和免疫一线治疗CLDN18.2 阳性晚期实体瘤是否优于化疗联合免疫。该研究3期阶段主要临床终点为PFS。

CLDN18.2 ADC药物开发进展

药物	公司	适应症	治疗线数	标志物	特殊条件	中国	美国	III期临床			
								开始时间	实验组	对照组	入组人数
CMG901	康诺亚/阿斯利康	胃癌	2L	CDLN18.2阳性	HER2阴性	III期临床	III期临床	2024年3月	单药	雷莫芦单抗+化疗	589
IBI343	信达生物	胃癌	3L	CDLN18.2阳性	HER2阴性	III期临床	/	2024年6月	单药	化疗	450
LM-302	礼新医药/BMS	胃癌	3L	CDLN18.2阳性	HER2阴性	III期临床	/	2024年6月	单药	阿帕替尼或化疗	375
SHR-A1904	恒瑞医药	实体瘤	/	CDLN18.2阳性	/	III期临床	2期临床	2024年4月	联合阿得贝利单抗 vs 联合阿得贝利单抗+化疗	阿得贝利单抗+化疗	924
RC118	荣昌生物	胃癌				/	2期临床				
SKB315	科伦博泰、MSD	胃癌				2期临床	2期临床				
ATG-022	德琪医药	胃癌				/	2期临床				
SO-N102	Sotio	胃癌				2期临床	/				
SYSA1801	石药集团/Elevation	实体瘤		/		1期临床	1期临床				
XNW27011	信诺维	实体瘤				/	1期临床				
JS107	君实生物	实体瘤				/	1期临床				
PR301	博安生物	实体瘤				/	1期临床				
TQB2103	正大天晴	实体瘤				1期临床	/				

4.2 CLDN18.2 ADC胃癌临床开发：剂量选择和标志物筛选影响临床数据

- 国内CLDN18.2 ADC同靶点产品较多，从早期数据来看，不同毒素的ADC治疗窗口差异较大，后续临床试验的剂量选择、标志物筛选条件十分重要，仍需更多临床数据以评估相关产品竞争力。

CLDN18.2 ADC药物早期临床数据

药物名称	AZD0901	IBI343	LM-302
靶点	CDLN18.2	CDLN18.2	CDLN18.2
研发公司	康诺亚/阿斯利康	信达生物	礼新医药
适应症	胃癌	胃癌	胃癌
分期	I期	I期	I/II期
剂量	2.2、2.6、3mg/kg,Q3W	0.3、1、3、6、8、10mg/kg,Q3W	0.2-2.8 mg/kg Q3W 1.8-2.0 mg/kg Q2W
治疗线数	前线中位2线治疗	前线中位2线治疗	前线中位2线治疗
试验方案	单药	单药	
患者人数	113	159	135
CDLN18.2表达	20% 细胞染色强度2+以上定义为高表达	40% 细胞染色强度2+以上定义为阳性，75% 细胞染色强度2+以上定义为高表达	50% 细胞染色强度2+以上定义为阳性
阳性/高表达入组患者占比	高表达比例82.3%	阳性比例77.8% 高表达比例47.5%	/
ORR	高表达患者：全部剂量35% 2.2mg/kg剂量48%	全部患者：32.3% 阳性患者：37.5% (6mg/kg) /44.8% (8mg/kg) 高表达患者：46.7% (6mg/kg) /52.9% (8mg/kg)	阳性患者：30.6% (1.8mg/kg, Q2W)
mPFS	高表达患者：4.8个月	阳性患者：5.6个月 (6mg/kg) /5.5个月 (8mg/kg) 高表达患者：6.8个月 (6mg/kg) /5.5个月 (8mg/kg)	阳性患者：7.16个月 (1.8mg/kg, Q2W)
mOS	高表达患者：11.8个月	/	6个月OS率95%
AE发生率	/	TEAE发生率：93.7%	TRAE：白细胞减少51.9%、中性粒细胞减少51.1%、 呕吐36.3%、恶心34.1%
三级以上AE发生率	55%	3级以上TEAE发生率：49.7%	3级以上TRAE：白细胞减少17.8%、中性粒细胞减少22.2%
停药率	8%	/	/

- ◆ 1 从德曲妥珠单抗看HER2 ADC
- ◆ 2 从BL-B01D1看EGFR双抗ADC
- ◆ 3 从SKB264看Trop2 ADC
- ◆ 4 CLDN18.2 ADC临床开发进展更新
- ◆ 5 9MW2821有望拓展Nectin-4 ADC适应症

5 Nectin-4 ADC : 迈威生物9MW2821有望拓展多瘤种市场

- 全球首款Nectin-4 ADC Enfortumab vedotin 于2019年在美国获批上市。目前该药物已获批及后续开发适应症集中于尿路上皮癌领域。
- 迈威生物9MW2821已于三阴性乳腺癌等多瘤种展现出优于Enfortumab vedotin的治疗效果，后续临床开发值得期待。

药物名称	Enfortumab vedotin (EV)								9MW2821			
研发公司	辉瑞/Seagen								迈威生物			
作用机制	ADC								ADC			
靶点	Nectin-4								Nectin-4			
方案	单药								单药			
临床分期	II期		II期		II期		II期	III期	III期	II期	II期	II期
治疗线数	≥1和≤2条系统化疗线						1L	1L	2L/3L	2L		
前线治疗药物	铂类化疗药物 (1线)和PD-1/L1				TNBC : PD-1/L1 ; HR+/HER2-BC: 内分泌治疗、CDK4/6		无	无	铂类化疗药物和PD-1/L1			
ADC给药剂量	1.25mg/kg , 3Q4W	1.25mg/kg , 3Q4W	1.25mg/kg , 3Q4W	1.25mg/kg , 3Q4W	1.25mg/kg , 3Q4W	1.25mg/kg , 3Q4W	1.25mg/kg , D1, 8 Q3W	1.25mg/kg , 3Q4W	1.25mg/kg , 3Q4W			
患者群体	胃/食管腺癌	食管癌	非鳞状非小细胞肺癌	鳞状非小细胞肺癌	三阴性乳腺癌	HR+/HER2-	头颈部鳞状细胞癌	尿路上皮癌	尿路上皮癌	食管癌	宫颈癌	三阴性乳腺癌
患者人数	42	44	43	23	42	45	预计40	886	37	39	53	20
中位随访时间	11.1个月	/	9.7个月 (7.6, 14.1)	10.6 (8.3, NE)	11.8个月	11.2个月	/	17.2个月	/	/	/	/
ORR	9.5%	18.2%	14.0%	4.3%	19.00%	15.60%	预计35%	67.70%	62.20%	23.10%	35.80%	50%
DCR	47.6%	45.5%	67.4%	65.2%	57.10%	51.10%	/	SD : 18.8% ; PD : 8.7%	91.90%	69.20%	81.10%	80%
mPFS(月)	3.1个月	2.1个月	4.1个月	3.5个月	3.5个月	5.4个月	3.9个月	12.5个月	8.8个月	3.9个月	3.9个月	5.9个月

研发进展不及预期，竞争格局恶化风险，市场推广不及预期，政策风险。

西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。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；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司评级	买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上 持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间 中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间 回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间 卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上 跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间 弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或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或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。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、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。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保持在最新状态。同时，本公司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。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



西南证券研究发展中心

西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴21世纪大厦10楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

深圳

地址：深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦22楼

邮编：518038

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼21楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	手机	邮箱	姓名	职务	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理/销售总监	18621310081	jsf@swsc.com.cn	欧若诗	销售经理	18223769969	ors@swsc.com.cn
	崔露文	销售副总监	15642960315	clw@swsc.com.cn	李嘉隆	销售经理	15800507223	ljlong@swsc.com.cn
	李煜	高级销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn	龚怡芸	销售经理	13524211935	gongyy@swsc.com.cn
	田婧雯	高级销售经理	18817337408	tjw@swsc.com.cn	孙启迪	销售经理	19946297109	sqdi@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	zmyf@swsc.com.cn	蒋宇洁	销售经理	15905851569	jj@swsc.com.cn
	魏晓阳	销售经理	15026480118	wxyang@swsc.com.cn				
北京	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	王一菲	高级销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	王宇飞	高级销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	杨薇	资深销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	路漫天	销售经理	18610741553	lmtf@swsc.com.cn
	姚航	高级销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	马冰竹	销售经理	13126590325	mbz@swsc.com.cn
	张鑫	高级销售经理	15981953220	zhxin@swsc.com.cn				
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn	张文锋	销售经理	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	杨新意	广深销售联席负责人	17628609919	yxy@swsc.com.cn	陈紫琳	销售经理	13266723634	chzlyf@swsc.com.cn
	龚之涵	高级销售经理	15808001926	gongzh@swsc.com.cn	陈韵然	销售经理	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn	林哲睿	销售经理	15602268757	lZR@swsc.com.cn