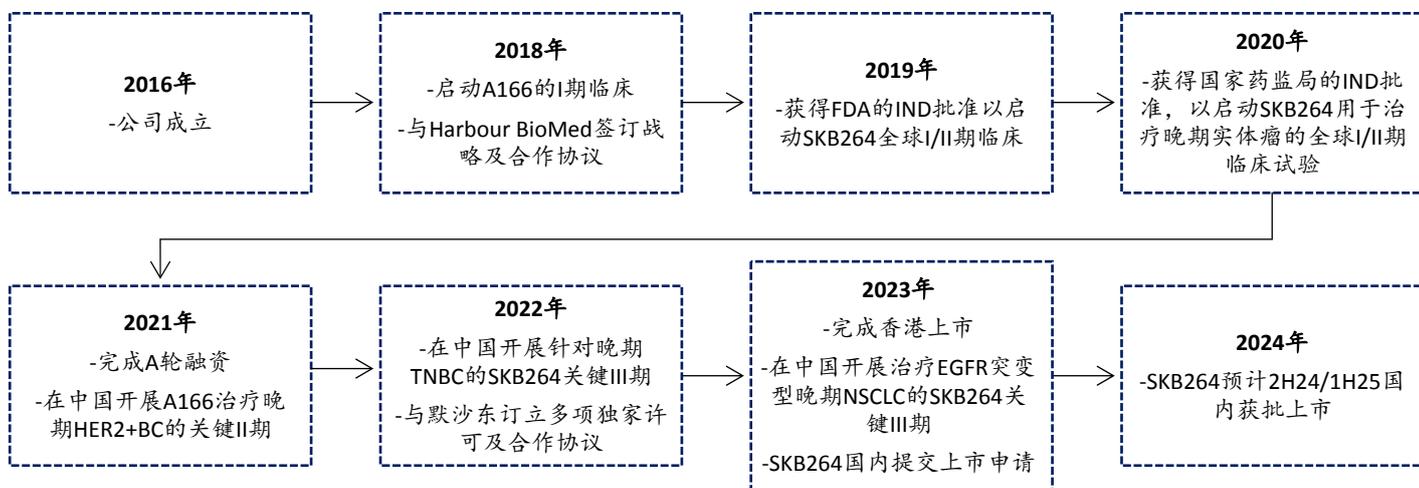


科伦博泰：ADC 龙头商业化在即，未来可期

公司简介

四川科伦博泰生物医药股份有限公司(6990.HK)（以下简称“科伦博泰”或“公司”）是一家由 A 股上市公司科伦药业(002422.CH)于 2016 年成立的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)先驱及领先开发者之一，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。同时，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默沙东的认可，迄今为止，公司已和默沙东签署多达 9 项 ADC 资产的对外授权许可协议，总交易额（首付款+潜在里程碑付款）超 100 亿美元。

图表 2：科伦博泰发展历程



资料来源：公司资料、

公司是首家将内部发现和开发的 ADC 候选药物许可予前十大跨国药企的中国公司。公司分别于 2022 年 5 月与 2022 年 7 月将核心产品 SKB264 于大中华区以外权益与 SKB315 的全球权益授予默沙东，并于 2022 年 12 月与默沙东达成开发多达七项临床前 ADC 资产的合作。这也是迄今为止由中国公司获得的最大的生物制药对外许可交易。

图表 3: 科伦博泰与默沙东授权许可协议

	时间	药品	权益	总交易额 (百万美元)	首付款 (百万美元)	里程碑 (百万美元)	净销售分成率
1	16/5/2022	SKB264 / MK-2870 (TROP2 ADC)	大中华区以 外权益	1,410	47	1,363	中个位数至低 双位数
2	26/7/2022	SKB315/MK-1200 (CLDN18.2 ADC)	全球权益	936	35	901	中个位数至低 双位数
3	22/12/2022	7 项目临床前 ADC	全球权益	9,475	175	9,300	n.a.
	总计			11,821	257	11,564	

资料来源: 公司资料、

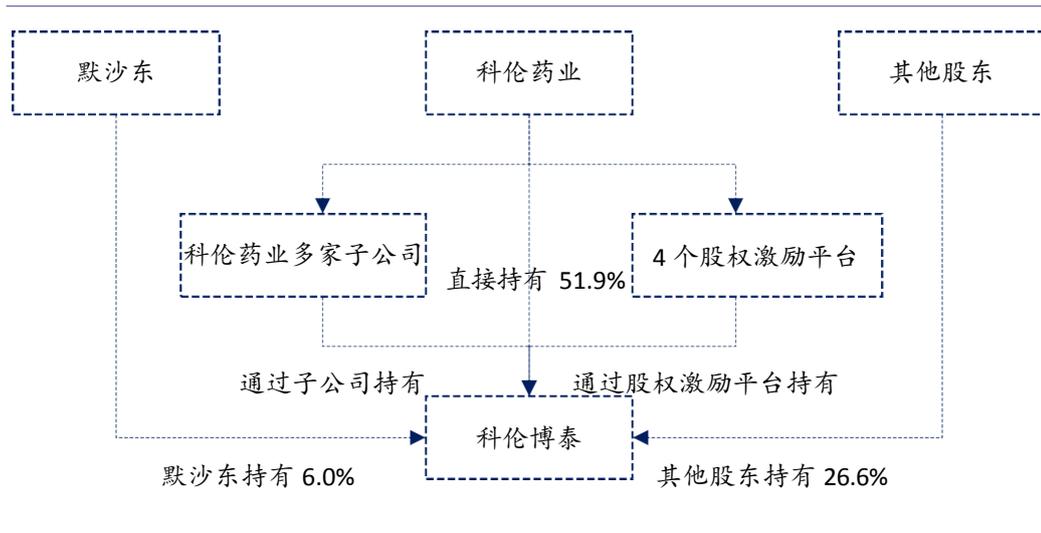
图表 4: 科伦博泰股价图

资料来源: Bloomberg、

股权结构

科伦博泰控股股东为 A 股上市公司科伦药业，截至 2024 年半年报，科伦药业直接持有科伦博泰 51.9% 股权，间接持有公司 15.5% 股权，共计持有 67.4% 股权。第二大股东默沙东持有 6.0%。

图表 5：科伦博泰股权结构（截至 2024 半年报）



资料来源：公司资料、

管理层介绍

董事长刘革新先生是母公司科伦药业创始人，自科伦药业成立一直担任科伦药业董事长，亦曾在多家附属公司任职董事长，在医药行业具有非常资深的经历。总经理葛均友为复旦大学生物与医药博士，曾在多家医药企业任职高级管理，于 2007 年加入科伦药业，目前主要负责公司全局管理与整体战略规划以及公司业务方向把控与营运决策。首席科学官谭向阳曾于 Pfizer、Biogen、Abpro，和铂医药、福贝生物、映恩生物任职。首席医学官金小平曾于美国第一三共、美国阿斯利康、康方生物任职。

图表 6: 科伦博泰公司核心管理层

姓名	职务	个人简介
刘革新先生	董事长兼非执行董事	73 岁，为科伦药业创始人并自公司成立以来一直担任科伦药业的董事长；于 1984 年 6 月在中国取得重庆医学院（现称重庆医科大学）心血管药理学硕士学位；于 2003 年 7 月在中国取得西南师范大学（现称西南大学）政治经济学硕士学位。
葛均友博士	执行董事兼总经理	52 岁，于 2022 年 2 月被任命为董事，2023 年 2 月 15 日调任为执行董事，于 2021 年 2 月获委任为公司首席营运官，并于 2022 年 3 月获委任为公司总经理，主要负责公司的整体企业战略和业务战略，以及作出公司重要的业务和运营决策。自 2007 年 6 月起加入科伦药业，并自 2009 年 7 月至 2021 年 2 月期间担任副总经理。曾任职于上海延安制药厂、勃林格殷格翰等公司。
冯毅先生	副总经理兼首席战略官	59 岁，于 2021 年 3 月担任公司副总经理兼首席战略官。2020 年 12 月加入公司，任高级副总裁，主要负责公司研发和临床开发的战略规划管理。冯先生曾任职于国家药品监督管理局药品审评中心、美国科文顿柏灵律师事务所、方恩医药有限公司（现名为昆翎医药）；于 1996 年 7 月获得中国人民解放军军事医学科学院放射医学硕士学位。
张一伟博士	副总经理	68 岁，于 2022 年 3 月担任公司副总经理。于 2018 年 1 月加入公司，担任质量控制总监，于 2020 年 3 月晋升为高级总监，主要负责公司的生产管理、质量分析和控制。曾任职于礼来公司（股票代码：LLY）担任高级科学家，主要负责生物大分子药物的质量控制和技术开发；其于中国重庆医学院（现称重庆医科大学）获得医学学士学位，于英国利兹大学获得理论和应用生物学博士学位。
谭向阳博士	副总经理兼大分子研发首席科学官	61 岁，于 2021 年 7 月被任命为公司副总经理兼大分子研发首席科学官，主要负责公司临床前研究和商务拓展的管理；曾任渤健公司（股票代码：BIIB）的首席科学家，并曾于 Abpro Corporation、和铂医药（股票代码：02142）、福贝生物科技、映恩生物制；于中国哈尔滨医科大学临床医学学士学位，于中国卫生部武汉生物制品研究所获得微生物学和免疫学硕士学位，于英国曼彻斯特城市大学细胞与分子生物学博士学位。
金小平博士	副总经理兼首席医学官	47 岁，于 2021 年 9 月被任命为公司副总经理兼首席医学官，主要负责公司临床开发的管理工作；曾任职于第一三共、阿斯利康、康方生物；于 2005 年 6 月获美国明尼苏达大学公共卫生学院生物统计学博士学位。
周泽剑先生	首席财务官和董事会秘书	41 岁，于 2022 年 8 月被任命为公司首席财务官和董事会秘书，并于 2023 年 1 月被任命为公司联席公司秘书，主要负责公司财务、资本市场及证券事务的管理。曾任职于 IDG Capital、高盛（中国）证券、中国国际金融股份有限公司以及第一创业摩根大通证券有限责任公司；于 2004 年 7 月获得中国人民大学财务管理学士学位；2007 年 1 月获得中国人民大学金融学硕士学位。
郭永先生	副总经理和首席营销官	54 岁，于 2023 年 5 月被任命为公司副总经理和首席营销官，主要负责公司的销售、市场营销、医疗和商业运营的管理。曾任职于罗氏制药、卫材中国制药、Eisai Inc 及云顶新耀；于 1994 年 7 月在中国解放军第四军医大学获得临床医学学士学位；于 2011 年 10 月获得中欧国际工商学院工商管理硕士学位。

注：数据截至 2023 年年报；资料来源：公司资料、

公司管线

公司已深度布局 ADC、大分子、小分子三大研发平台。目前公司有 10 余款产品处于临床阶段。其中，4 款产品处于申请上市阶段，均有望于 2H24 或 1H25 获批，包括 2 款核心 ADC 产品，即 SKB264 (TROP2 ADC)、A166 (HER2 ADC)，及另外 2 款生物药，即 A167 (PD-L1)、A140 (西妥昔单抗生物类似药)。

图表 7: 科伦博泰 ADC 产品管线

Oncology	Product	Target	Molecule Type	Indication (Lines of Treatment)	Pre-clinical / IND-enabling	Phase Ia	Phase Ib / 2	Registration Pivotal Ph 2 / Ph 3	NDA Filing	Study No.	Commercial Rights / Partners	
					Progress							
ADC	SKB264/MK-2870 (Sacituzumab Tirumotecan) ★	TROP2	Large	TNBC ³	[Progress bar]						SKB264-III-03	Greater China / MSD (ex-Greater China)
				1L TNBC ⁴	[Progress bar]						SKB264-III-11	
				1L TNBC	[Progress bar]						SKB264-II-07	
				1L HR+/HER2- BC	[Progress bar]						SKB264-III-10	
				2L+ HR+/HER2- BC	[Progress bar]						SKB264-II-08	
				3L EGFRmt NSCLC	[Progress bar]						SKB264-III-09	
				2L EGFRmt NSCLC	[Progress bar]						SKB264-III-12	
				1L NSCLC (PD-L1 TPS≥1%)	[Progress bar]						SKB264-III-14	
				1L NSCLC (PD-L1 negative)	[Progress bar]						SKB264-III-05	
				1L EGFRwt NSCLC	[Progress bar]						KL264-01 MK2870-001	
				Solid tumors (NSCLC, OC, GC, SCLC, HR+/HER2- BC, EC, UC, HNSCC)	[Progress bar]						SKB264-II-04 MK2870-003	
				1L EGFRwt NSCLC	[Progress bar]						SKB264-II-06 MK2870-002	
				1L/2L EGFRmt NSCLC	[Progress bar]						KL166-II-02	
				1L EGFRmt NSCLC	[Progress bar]						KL166-III-06	
Solid tumors (2/3L CC, 2L OC, 1L UC, 2L+ CRPC)	[Progress bar]						KL166-I-05 KL166-I-07					
HER2+ BC (3L+)	[Progress bar]						SKB315-I-01	Global				
A166 (Trastuzumab botidotin) ★	HER2	Large	HER2+ BC (2L+)	[Progress bar]						SKB410-I-01	MSD (Global)	
SKB315 ☆	CLDN18.2	Large	Solid tumors	[Progress bar]						SKB518-I-01	Global	
SKB410/MK-3120 ☆	NECTIN4	Large	Solid tumors	[Progress bar]						N.A.	MSD (Global/ex-Mainland China, HK, Macau)	
SKB518 ☆	/	Large	Solid tumors	[Progress bar]								
Multiple pre-clinical assets	/	Large	Solid tumors	[Progress bar]								
Other Modalities ¹	A167 (Tagitanimab) ☆	PD-L1	Large	NPC (3L+)	[Progress bar]						KL167-II-05-CTP	Greater China / HARBOUR (ex-Greater China)
	A140 ☆	EGFR (Cetuximab Biosimilar)	Large	NPC (1L)	[Progress bar]						KL167-III-08	Global
	A400/EP0031 ☆	RET	Small	1L RET+ NSCLC	[Progress bar]						KL400-I/II-01	Greater China and part of Asia / ELLIPSES (ex-Greater China and part of Asia)
				2L+ RET+ NSCLC	[Progress bar]							
				RET+ MTC and other RET+ solid tumors	[Progress bar]							
	A296	STING	Small	Solid tumors (intravenous injection)	[Progress bar]						KL296-I-01	Global
				Solid tumors (intratumoral injection)	[Progress bar]						KL296-I-02	
Non-oncology	A223	JAK 1/2	Small	Rheumatoid arthritis	[Progress bar]						KL223-II-03	Global
				Alopecia areata	[Progress bar]						KL223-II-05	
	A277	KOR	Small	CKD-aP	[Progress bar]						KL277-II-04	Global
	SKB378	TSLP	Large	Asthma	[Progress bar]						KL378	Global / HARBOUR (Co-development)
SKB336	FXI/FXIa	Large	Thromboembolic disorders	[Progress bar]						SKB336-I-01	Global	

★ Core Products ☆ Key Products 🚫 Breakthrough Designation

资料来源: 公司资料、

SKB264 (TROP2 ADC) : Sac-TMT (SKB264/MK-2870/芦康沙妥珠单抗) 目前已有 3 项 NDA 申请获得国家药监局受理并获得优先审评资格, 即 3L+ TNBC (基于 OptiTROP-Breast01 三期研究) 已于 2023 年 12 月 8 日获得 CDE 受理, 3L EGFRmt NSCLC (基于 OptiTROP-Lung03 关键 2 期试验) 已于 2024 年 8 月 14 日获得 CDE 受理, 2L EGFRmt NSCLC 已于 2024 年 10 月 25 日获得 CDE 受理。除上述 NDA 外, 目前科伦博泰还在国内开展了多项三期临床注册试验, 包括 2L+ HR+/HER2- BC, 1L TNBC, 1L PD-L1+ NSCLC (PD-L1 TPS \geq 1%), 1L PD-L1 阴性 nsq-NSCLC 等。另外, 由默沙东开展的国际三期临床试验 1L NSCLC (PD-L1 TPS \geq 50%) 国内部分也在入组中。国外方面, 默沙东已启动 10 项 SKB-264 单药或者联合帕博利珠单抗或其他药物的用于多种适应症的全球 3 期临床研究, 包括 2 项乳腺癌 (TNBC 和 HR+/HER2- BC), 5 项 NSCLC (包括辅助治疗、1L PD-L1 \geq 50%、2-3L EGFRmt, 2L EGFRmt nsq-NSCLC, sq-NSCLC 一线维持治疗), 1 项子宫内膜癌, 1 项宫颈癌, 1 项胃食管腺癌。

A166 (博度曲妥珠单抗, HER2 ADC): 关于 3L+ HER2+ BC 的 NDA (基于关键 2 期试验) 已于 2023 年 5 月获得 CDE 受理, 目前发补资料已递交。目前针对 2L+ HER2+ BC 的中国三期试验正在进行中。

A167 (塔戈利单抗, PD-L1): 3L+ NPC NDA 已于 2021 年 11 月获得 CDE 受理, 目前处于第二轮补充资料中。

A140 (西妥昔单抗生物类似药): 目前 CRC 适应症 NDA 已于 2023 年 9 月获得 CDE 受理, 目前处于第一轮补充资料中。

其他临床阶段管线药物包括 7 款肿瘤管线药物和 4 款非肿瘤管线药物。

- 肿瘤管线中, 目前 5 款 ADC 药物处于 1 期, 即 SKB315 (CLDN18.2 靶点, 1a 期), SKB410 (Nectin-4 ADC, 1a 期), SKB518 (未披露靶点 ADC, 1 期), SKB571 (双抗 ADC, 已授权给默沙东, 1 期), SKB535 (未披露靶点 ADC, 已授权给默沙东, 1 期); 除 ADC 之外, 公司肿瘤临床管线还有 2 款非 ADC 药物正在研发, 包括 A400 (RET 抑制剂, 目前在临床 2/3 期) 和 A296 (STING 激动剂, 1a 期)。
- 非肿瘤管线共计 4 款药物, 即 A223 (JAK1/2 抑制剂, 2 期), A277 (KOR, 2 期), SKB378 (TSLP 单抗, 与和铂共同开发, 1 期已完成), SKB336 (FXI/FXIIA, 1a 期已完成)。

中国首批自建 ADC 平台之一，前景广阔

科伦博泰是开发 ADC 的先行者之一，在 ADC 开发方面积累了超过十年的经验。科伦博泰是中国首批及全球少数建立内部开发 ADC 平台的生物制药公司之一，该平台支持公司在 ADC 的整个生命周期内进行系统开发。ADC 平台 OptiDC 由三个能力支柱支持：对生物靶点和疾病的深入了解、经过测试和验证的 ADC 设计与开发专业知识以及 ADC 核心元件库。经过十多年的发展，公司已开发出一套 ADC 核心元件库，使公司能够设计出针对不同生物靶点进行优化的定制 ADC，以解决各种适应症中的医疗需求。公司在 ADC 工艺开发、制造和质量控制方面积累了丰富的专业知识，这对于将 ADC 从临床试验带到临床应用至关重要。

图表 8：科伦博泰 OptiDC 药物偶联平台



资料来源：公司资料、

OptiDC 平台已经通过广泛的研究和试验进行测试，包括十多项临床或临床前 ADC 候选药物的验证。公司的 ADC 设计策略完美体现在公司核心产品 SKB264 应用的专有药物连接子策略 Kthiol 中，通过结合一种不可逆转抗体偶联新技术、一种 pH 敏感型毒素释放机制和一种同源搭载、DAR 为 7.4 的中等强效毒素，该策略实现了安全性与效力之间的平衡优化。

公司 ADC 平台的主要能力及技术涵盖 ADC 开发的所有重大方面，包括以下方面：

- **抗体发现及优化。**公司已开发生物信息学辅助的抗体发现工作流程，包括一系列高通量筛选系统和稳健的抗体优化工作流程，当中涉及基于关键可开发性、有效性及安全性参数对候选抗体进行仔细评估。该等流程使公司能够生产出具有更好靶点选择性和更大治疗窗口的抗体，并使公司能够为公司的 ADC 候选药物选择具有有效载荷—连接子的抗体优化联合策略。

- **有效载荷筛选。**公司已建立一个广泛的细胞毒性小分子库，并开发一个流畅的工作流程，以同时在体外/体内筛选数百种连接子有效载荷组合。这令公司能够有效地识别具有理想细胞毒性、旁杀能力、血浆稳定性、半衰期及可能克服耐药性的作用机制的有效载荷分子。利用公司的小分子平台，公司内部开发了一系列不同作用模式（例如细胞毒性杀伤及免疫调节）的专有有效载荷小分子，以与不同类型的连接子配对，使公司可针对目标适应症及分子靶点实现优化的有效载荷—连接子联合。

- **连接子修改。**理想的连接子应(i)将有效载荷稳定地锚定在循环中的抗体上，并在肿瘤中选择性高效释放有关载荷；及(ii)具有增加 ADC 整体疏水性的化学部分，以避免在发挥疗效之前在体内聚集和快速清除。凭借公司在连接子化学方面的专业知识，公司能够创建合理稳定的亲水性连接子，在肿瘤中进行选择性切割，以降低不良毒性并提高治疗窗口。

- **专有的偶联技术。**连接子有效载荷与抗体偶联的方式会影响 DAR 以及最终 ADC 产品的稳定性和不良毒性。公司已开发出专有的偶联技术，使公司能够定制公司 ADC 的 DAR，这有助于创建有效载荷毒性和偶联有效载荷分子数量的不同组合，以平衡各 ADC 的抗肿瘤效力和安全性。尤其是，公司的专有连接子及偶联技术使公司能够在无需修饰抗体的情况下实现位点特异性和数量特异性偶联，这使公司能够生产具有以下特征的 ADC：(1)与若干其他 ADC 公司使用的其他连接子技术相比，偶联稳定，有效载荷—连接子在循环中过早释放的风险较低；(2)与使用传统非位点特异性偶联的 ADC 相比，同构型高，具备统一的预先指定 DAR，因此 PK 特征更统一，ADC 活性也更统一；(3)与通过抗体修饰设计的 ADC 相比，工程设计更容易且成本更低。

此外，长期来说，公司正在建立新颖的 ADC 设计，进一步推进公司的 ADC 产品组合，包括：(1)进一步优化公司的有效载荷/连接子技术以巩固 ADC 能力，可实现连接子有效载荷的位点特异性及固定 DAR 偶联；及优化亲水性和稳定性的连接子，以改善 ADC PK 特性及安全窗口；(2)开发配备双靶向抗体的 bsADC 以增强临床效益；(3)开发其他新型 ADC 设计，比如 iADC、RDC、双有效载荷 ADC；(4)开发针对非肿瘤疾病的具有非细胞毒性有效载荷的 ADC。

SKB264 (TROP2 ADC) 全球进度前三，具备同类最佳潜力

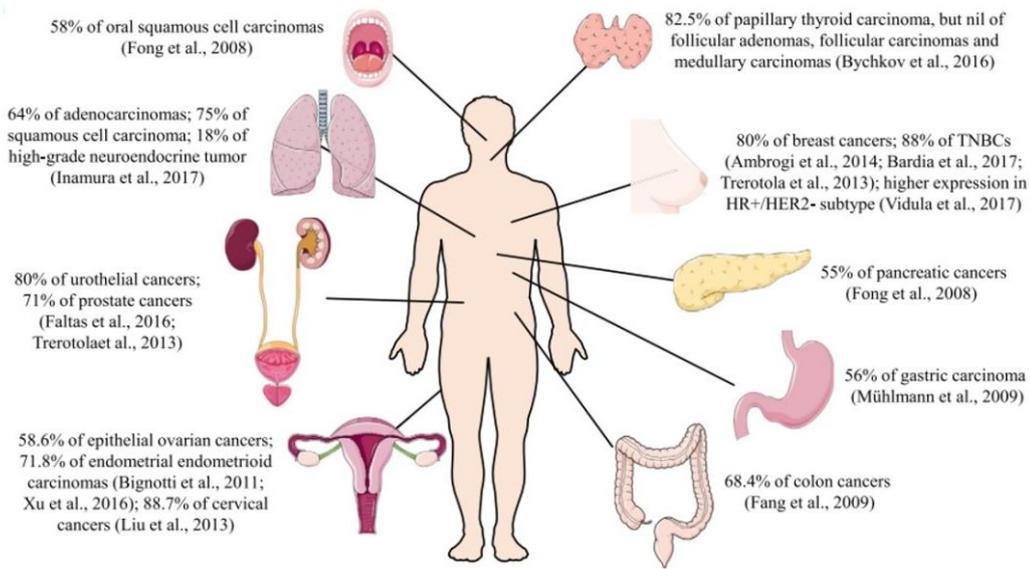
TROP2 靶点

TROP2 是一种跨膜糖蛋白，在很多肿瘤组织中过表达（比如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、子宫癌等瘤种中高表达），并与肿瘤预后较差相关。由于 TROP2 具有肿瘤细胞过表达、组成型内吞、送至溶酶体等特性，使其成为 ADC 药物极具吸引力的靶点。TROP2 在 ADC 药物靶点热度中排行第 2，仅次于 HER2。

在许多癌种中，TROP2 通过调节细胞外调节蛋白激酶（ERK）通路，来调节肿瘤细胞的增殖和生长。ERK 通路是调节细胞生长、发育及分裂信号的核心，在许多癌种中都有发现 ERK 的过度激活。除了 ERK 通路，TROP2 还能调控多个信号通路，如直接激活 MAPK（丝裂原活化蛋白激酶）信号通路、调控 IP3 和钙离子信号通路等，通过多种作用机制增加细胞增殖能力。在肿瘤细胞转移方面，由于肿瘤会进行 EMT（上皮细胞-间充质）转化，进而导致肿瘤细胞中具有黏附功能的分子减少，从而促进肿瘤细胞的转移。研究发现，TROP2 的膜表达与钙黏蛋白 E 表达呈正相关。即 TROP2 的表达越多，黏性细胞越少，肿瘤的移动能力也就随之增强。综上，TROP2 在肿瘤的发生发展中起重要作用，而且 TROP2 的高表达与肿瘤患者的生存期缩短和不良预后相关。

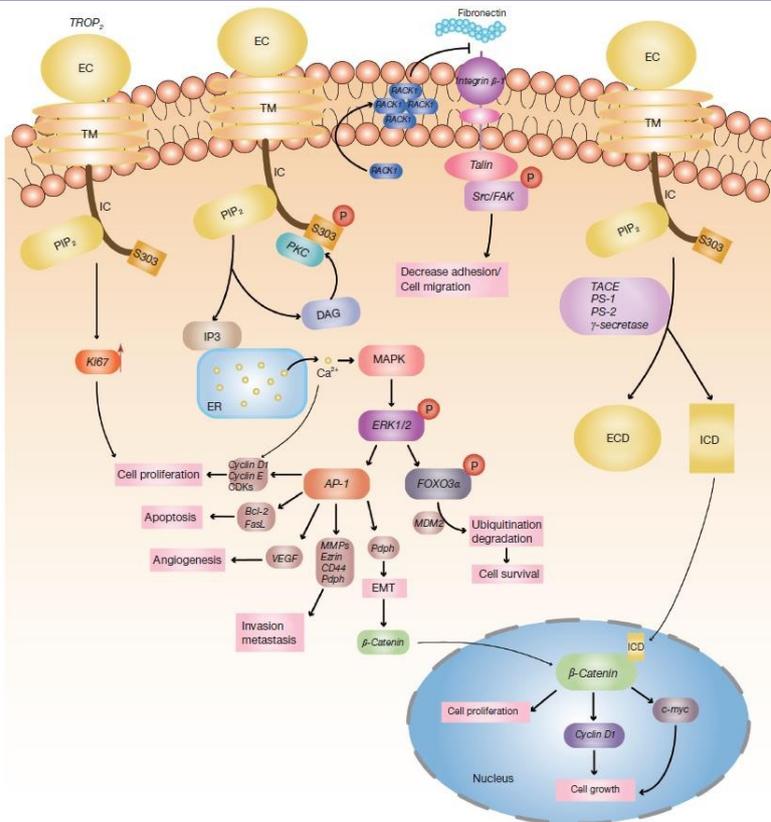
TROP2 具有肿瘤细胞过表达、组成型内吞、送至溶酶体等特性，使其成为 ADC 药物极具吸引力的靶点。与正常组织相比，TROP2 在肿瘤细胞中的内吞作用更强，肿瘤细胞表面过表达的 TROP2 可被优先结合，这提示 TROP2 是 ADC 药物的绝佳靶点。

图表 9: TROP2 在各类肿瘤中的表达率



资料来源: Drug Development Research、

图表 10: TROP2 信号通路



资料来源: 《A literature review of the promising future of TROP2: a potential drug therapy target》、

TROP2 ADC 竞争格局

SKB264 是靶向 TROP2 进展最快的国产 ADC。全球在 TROP2 靶点上最受关注的三个项目是戈沙妥珠单抗 (Trodelvy)、Dato-DXd (或 DS-1062) 和 SKB264。Trodelvy 此前先后被 FDA 批准用于治疗 3L+ 三阴乳腺癌 (TNBC) 成人患者、2L+ 尿路上皮癌 (UC, 但由于后续确认性三期临床未达到主要终点, UC 适应症已被吉利德于 2024 年 10 月主动撤回)、及 3L+ HR+/HER2- 乳腺癌, 并于 2022 年 6 月在中国获批 TNBC 适应症。Dato-DXd 在中国和美国均处于申请上市阶段 (美国 2L+ HR+/HER2- BC 和 2L+ NSCLC 申报上市, 中国仅有 2L+ HR+/HER2- BC 申报上市), SKB-264 在中国已有 3 个适应症递交上市申请 (3L TNBC, 3L EGFRmt NSCLC, 2L EGFRmt NSCLC)。

图表 11: TROP2 ADC 中国竞争格局

药名	公司	靶点	毒素	中国最高进度	最高进度对应适应症	对应状态开始时间*
中国公司						
芦康沙妥珠单抗 (SKB264/MK2870)	科伦博泰/默沙东	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	申请上市	三阴性乳腺癌	2023-12-09
SHR-A1921	恒瑞医药	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	3 期 (中国)	卵巢癌	2024-05-16
重组人源化抗 Trop2 单抗-SN38 偶联物	诗健生物/东曜药业	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	3 期 (中国)	HR+/HER2- 乳腺癌	2024-07-11
9MW2921	迈威生物	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1/2 期 (中国)	实体瘤	2023-08-28
BL-M02D1	百利药业	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1/2 期 (中国)	非小细胞肺癌	2022-05-30
DB-1305	映恩生物	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1/2 期 (国际)	实体瘤	2022-07-19
IBI130	信达生物	TROP2	-	1/2 期 (国际)	实体瘤	2024-05-08
BAT8003	百奥泰	TROP2	微管蛋白抑制剂	1 期 (中国)	尿路上皮癌	2019-03-15
BAT8008	百奥泰	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1/2 期 (中国)	实体瘤	2023-02-14
DXC1002	多禧生物	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1 期 (中国)	实体瘤	2023-12-08
FDA018	复旦张江	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	3 期 (中国)	三阴性乳腺癌	2024-08-22
FZ-AD004	复旦张江	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1 期 (中国)	实体瘤	2023-08-01
GQ1010	启德医药	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1 期 (国际)	实体瘤	2024-04-30
HS-20105	翰森制药	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1 期 (中国)	实体瘤	2023-10-20
JSKN016	康宁杰瑞	TROP2/ HER3	拓扑异构酶抑制剂	1 期 (中国)	实体瘤	2024-05-21
MHB036C	明慧医药	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	1 期 (国际)	实体瘤	2023-02-08
海外公司						
戈沙妥珠单抗 (Trodelvy)	吉利德	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	已上市	三阴性乳腺癌	2022-06-07
德达博妥单抗 DS-1062	第一三共/阿斯利康	TROP2	拓扑异构酶抑制剂	申请上市	HR+/HER2- 乳腺癌	2024-03-16

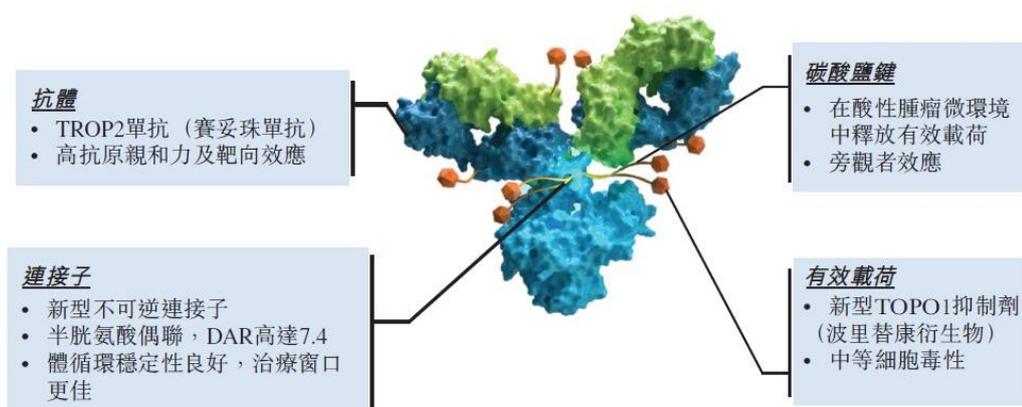
资料来源: 医药魔方、 ; * 若有多个适应症, 则为进展最快的适应症的开始时间

临床 3 期	1L nsq-NSCLC (PD-L1 TPS <50%)	2023.01	1170	NCT05555732	TROPION-Lung07
临床 3 期	1L TNBC (not eligible for PD-1/L1)	2022.05	637	NCT05374512	TROPION-Breast02
临床 3 期	1L NSCLC (PD-L1 TPS ≥50%) (+Pembrolizumab)	2022.03	740	NCT05215340	TROPION-Lung08
临床 3 期	2L+ HR+/HER2- BC	2021.10	732	NCT05104866	TROPION-Breast01
临床 3 期	2L+ NSCLC	2020.12	590	NCT04656652	TROPION-Lung01 (OS 失败)
SKB264					
临床 3 期	1L NSCLC 维持治疗	2024.06	851	NCT06422143	Trofuse-023
临床 3 期	TNBC 辅助治疗	2024.06	1530	NCT06393374	Trofuse-012
临床 3 期	NSCLC 辅助治疗	2024.04	780	NCT06312137	Trofuse-019
临床 3 期	2L+ HR+/HER2-BC	2024.04	1200	NCT06312176	Trofuse-010
临床 3 期	2L EGFRmt nsq-NSCLC (EGFR-TKI 治疗失败后)	2024.06	520	NCT06305754	Trofuse-009
临床 3 期	1L NSCLC (PD-L1 TPS≥50%)	2023.12	614	NCT06170788	Trofuse-007
临床 3 期	3L EC	2023.12	710	NCT06132958	Trofuse-005
临床 3 期	3L EGFRmt nsq-NSCLC	2023.11	556	NCT06074588	Trofuse-004
临床 3 期	2L CC	2024.07	686	NCT06459180	Trofuse-020
临床 3 期	3L+ GEA	2024.05	450	NCT06356311	Trofuse-015

资料来源：医药魔方、 ；

SKB264 是科伦博泰自主研发的一款候选 Trop2 ADC 药物。SKB264 具备中等有效载荷毒性—高 DAR 设计，其中 KL610023 是一种新型贝洛替康衍生的拓扑异构酶 I (TOPO1) 抑制剂，具有中等的细胞毒性，以高 DAR 与赛妥珠单抗（一种经临床验证的 TROP2 单抗）偶联。专有药物连接子策略 Kthiol 被用作改善 ADC 稳定性，以及减少脱靶及在靶脱瘤毒性。通过使用一种新型碳酸盐键，连接抗体与有效载荷，利用酸性肿瘤微环境选择性地向肿瘤组织释放细胞毒性有效载荷，从而促进肿瘤细胞对有效载荷的内化以及后续的细胞内肿瘤杀伤，并在有效载荷渗出 ADC 靶向细胞并扩散到临近肿瘤细胞时实现旁杀效应。

图表 13: SKB264 结构示意图



资料来源: 公司资料、

SKB264 设计了有可能限制对于 TROP2 表达细胞毒性的中等毒性有效载荷。其高 DAR 相比全身化疗能够让更多有效载荷分子释放到肿瘤部位，从而有可能阻止 TROP2 表达肿瘤细胞修复 DNA 损伤。

SKB264 中使用的有效载荷和连接子的结构都有助于提高 ADC 的稳定性，从而保持 ADC 的生物活性。公司利用专有的 Kthiol 药物连接子策略，以改善 ADC 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添加不同，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耦合。这可以防止有效载荷在循环中轻易从 ADC 上脱落。此外，毒性有效载荷 KL610023 (TOPO1 抑制剂) 的化学结构亦有助于在循环中增强 SKB264 的稳定性。一旦到达肿瘤部位，连接子中的碳酸盐裂解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，同时减少其脱靶及在靶脱瘤毒性，因此有潜力实现更广泛的治疗窗口。

图表 14: TROP2 ADC 结构对比

	SKB264	Trodelyv	DS-1062
抗体	赛妥珠单抗	赛妥珠单抗	Datopotamab
连接子	含 2-甲磺酰基嘧啶的 CL2A 连接子	含马来酰亚胺的 CL2A 连接子	GGFG 连接子
有效载荷	KL610023, 一种贝洛替康衍生物	SN-38, 一种伊立替康的水溶性代谢物	Deruxtecan, 一种 Exatecan 衍生物
偶联	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	可逆的位点选择性马来酰亚胺-硫醇偶联
整体 DAR	7.4	7.6	4
SKB264与 Trodelvy/ DS-1062的主要区别	/	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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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

资料来源: 公司资料、

SKB264 临床进展

Sac-TMT (SKB264/MK-2870/芦康沙妥珠单抗) 目前已有 3 项 NDA 申请获得国家药监局受理并获得优先审评资格, 即 3L+ TNBC (基于 OptiTROP-Breast01 三期研究) 已于 2023 年 12 月 8 日获得 CDE 受理, 3L EGFRmt NSCLC (基于 OptiTROP-Lung03 关键 2 期试验) 已于 2024 年 8 月 14 日获得 CDE 受理, 2L EGFRmt NSCLC 已于 2024 年 10 月 25 日获得 CDE 受理。

除此之外, 目前还在国内开展多项三期临床注册试验, 包括 2L+ HR+/HER2-BC, 1L TNBC, 1L PD-L1+ NSCLC (PD-L1 TPS \geq 1%), 1L PD-L1 阴性 nsq-NSCLC 等。另外, 由默沙东开展的国际三期临床试验 1L NSCLC (PD-L1 TPS \geq 50%) 国内部分也在入组中。

国外方面, 默沙东已启动 10 项 SKB-264 单药或者联合帕博利珠单抗或其他药物的用于多种适应症的全球 3 期临床研究, 包括 2 项乳腺癌 (TNBC 和 HR+/HER2-BC), 5 项 NSCLC (包括辅助治疗、1L PD-L1 \geq 50%、2-3L EGFRmt, 2L EGFRmt nsq-NSCLC, sq-NSCLC 一线维持治疗), 1 项子宫内膜癌, 1 项宫颈癌, 1 项胃食管腺癌。

图表 15：SKB264 全球 3 期临床

适应症	样本量 (N)	试验组用药	对照组用药	临床试验编号	试验启动时间
既往经新辅助治疗且手术后未达到病理完全缓解(pCR)的 TNBC 患者	1530	K 药+sac-TMT	K 药单药 或 K 药+化疗	NCT06393374	24/6/2024
治疗不可切除的局部晚期或转移性 HR+/HER2-BC 受试者（经一种或多种内分泌治疗后）	1200	Arm A: SKB264 Arm B: K 药+ SKB264	化疗	NCT06312176	14/4/2024
联合帕博利珠单抗治疗手术后接受新辅助帕博利珠单抗联合铂类双药化疗后未达到 pCR 的可切除的 NSCLC	780	K 药 + SKB264	K 药	NCT06312137	3/4/2024
单药用于一线治疗 PD-L1 大于或等于 50% 的转移性 NSCLC	614	K 药 + SKB264	K 药	NCT06170788	15/12/2023
单药治疗既往接受过 EGFR 突变或其他基因组突变的晚期或转移性 NSCLC（在既往接受过 1 或 2 次 EGFR-TKI 治疗后，以及于 EGFR-TKI 治疗时或之后疾病进展后接受过 1 次铂类治疗后）	780	K 药 + SKB264	K 药	NCT06312137	3/4/2024
单药用于治疗既往接受过 EGFR-TKI 治疗后疾病进展的 EGFR 突变的晚期非鳞状 NSCLC	1200	Arm A: SKB264 Arm B: K 药 + SKB264	化疗	NCT06312176	14/4/2024
联合帕博利珠单抗作为维持治疗用于一线治疗进行帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇诱导治疗后的转移性鳞状 NSCLC	851	K 药 + SKB264	K 药	NCT06422143	10/6/2024
单药治疗既往接受过铂类化疗及免疫治疗的 EC	710	SKB264	化疗	NCT06132958	6/12/2023
单药二线治疗复发性或转移性 CC	686	SKB264	化疗	NCT06459180	24/7/2024
三线及以上治疗晚期/转移性 GEA	450	SKB264	化疗	NCT06356311	3/5/2024

资料来源: clinicaltrials、 ; EC=子宫内膜癌, CC=宫颈癌, GEA =胃食管腺癌

图表 16: SKB264 在进行中的中国 3 期临床

适应症	样本量	试验组用药	对照组用药	临床试验编号	试验启动时间
一线治疗 PD-L1 阴性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌	432	SKB264+ K 药	K 药	CTR20243435	2024-10-30
治疗既往至少经一线化疗失败的不可手术切除的局部晚期、复发或转移性激素受体阳性 (HR+) 且人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2-) 乳腺癌患者	376	SKB264	化疗	CTR20232807	2024-10-31
一线治疗 EGFR 突变非鳞状非小细胞肺	420	奥希替尼+SKB264	奥希替尼	CTR20243986	2024-10-28
二线治疗宫颈癌	756	SKB264	化疗	CTR20243424	2024-09-26
一线治疗 PD-L1 阴性非鳞状非小细胞肺癌	432	SKB264+K 药	K 药+化疗	CTR20243435	2024-09-13
一线维持治疗鳞状非小细胞肺癌	978	SKB264+K 药	K 药	CTR20242541	2024-07-15
EGFR 突变晚期非鳞状非小细胞肺癌	613	SKB264	化疗	CTR20242421	2024-07-15
经帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗后接受手术且未达到 pCR 非小细胞肺癌	920	SKB264+K 药	K 药	CTR20242351	2024-07-02
3L+晚期/转移性胃食管腺癌	518	SKB264+K 药	K 药	CTR20242332	2024-06-28
一线治疗 PD-L1 阳性非小细胞肺癌	406	SKB264+K 药	K 药	CTR20241364	2024-04-19
既往接受化疗和免疫治疗的子宫内膜癌	781	SKB264	化疗	CTR20241248	2024-04-16
一线治疗 PD-L1 TPS≥50%非小细胞肺癌	706	SKB264+K 药	K 药	CTR20241031	2024-03-26
一线治疗三阴性乳腺癌	524	SKB264	化疗	CTR20240413	2024-02-05
既往经治的携带 EGFR 突变或其他基因变异的非鳞状非小细胞肺癌	657	SKB264	化疗	CTR20240311	2024-02-02
治疗既往至少经一线化疗失败的 HR+/HER2-乳腺癌	376	SKB264	化疗	CTR20232807	2023-09-12
治疗经 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的非鳞非小细胞肺癌	356	SKB264	化疗	CTR20231535	2023-05-23
治疗既往经二线及以上标准治疗的三阴性乳腺癌	254	SKB264	化疗	CTR20220878	2022-04-25

资料来源: 医药魔方、

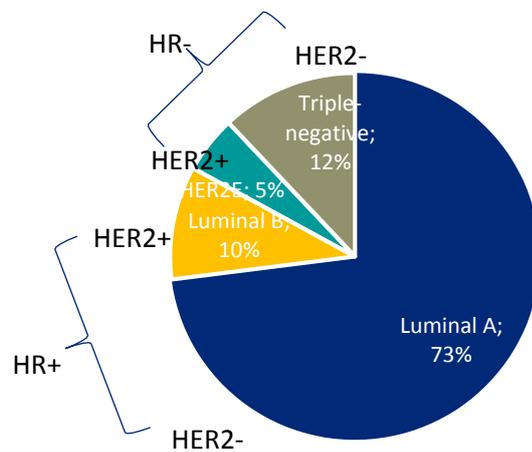
SKB264：非小细胞肺癌、乳腺癌数据优秀，值得期待

3L+ TNBC (NDA) 三期数据优异，潜在同类最佳

SKB264 用于 3L+ TNBC (基于 OptiTROP-Breast01 三期研究) 的 NDA 已于 2023 年 12 月 8 日获得 CDE 受理，且已被纳入优先审评。

根据 [GLOBOCAN](#)，全球 2022 年乳腺癌新增患者人数为 230 万人，其中美国新增患者人数为 27.4 万，中国新增患病人数为 35.7 万。根据美国 National Cancer Institute 数据，乳腺癌中主要亚型为 Luminal A 型 (占比 73%)、Luminal B 型 (占 10%)、HER2-enriched 型 (占 5%)、TNBC (占 12%)。

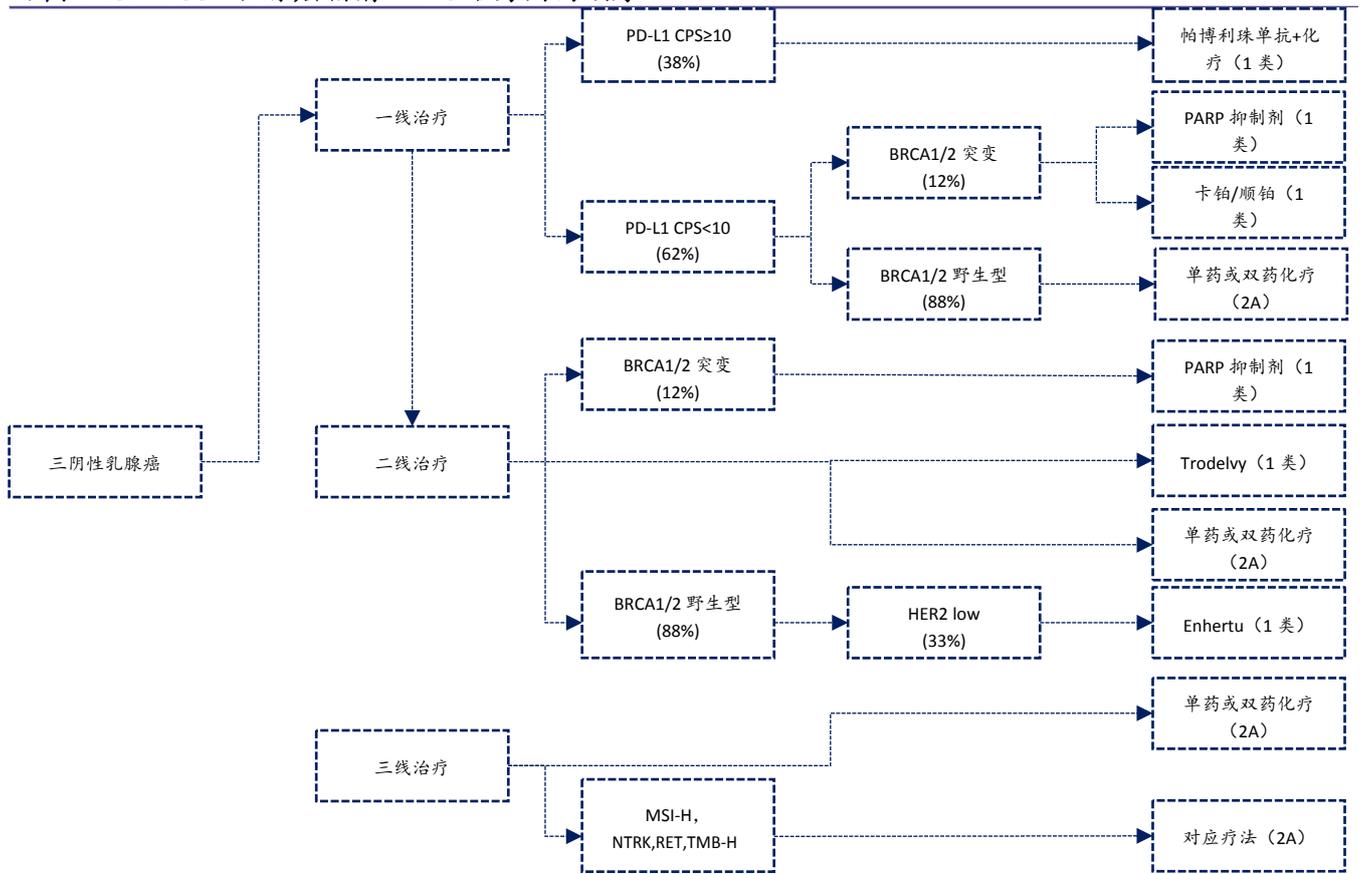
图表 17：乳腺癌分型



资料来源：Journal of the National Cancer Institute、

根据 NCCN 指南，晚期 TNBC 的一线及以上治疗包括单药化疗或双药化疗、联合化疗与 PD-1 抑制剂治疗 PD-L1 阳性患者，以及用于携带致病 BRCA 突变的患者的 PARP 抑制剂。对于既往接受过至少两种治疗（其中至少一种治疗针对转移性疾病）的转移性 TNBC 成年患者，Trodelvy 获批作为三线及以上治疗药物。

图表 18: NCCN 乳腺癌指南-TNBC 治疗用药顺序



资料来源: NCCN、

SKB264 3L+ TNBC 三期数据优异, 潜在同类最佳: 公司于 2024 ASCO 披露了 3L+ TNBC 的三期数据, 根据公司公告, 在中国三期 OptiTROP-Breast01 试验中[SKB264 单药 (n=130) vs. 化疗组(n=133)], 中期分析显示, 首要终点 PFS 已达到, 降低了 68% 疾病进展或死亡风险 (HR=0.32), mPFS 为 6.7m (vs. 化疗对照组: 2.5m)。OS 中期分析显示出明显统计学差异 (HR=0.53), 实验组 mOS 尚未达到(vs. 化疗对照组: 9.4m)。ORR 为 45.4% (vs. 12%)。

对比其之前公布的 2 期数据 (n=55, mPFS 5.7m, 40% ORR)、Trodelvy (中国人群 2b 期[n=80]: mPFS 5.55m, 40% ORR)、DS-1062 (全球 1 期数据[n=40]: mPFS 4.3m, 32% ORR), 此次 ASCO 公布的 SKB264 三期疗效数据, 在样本量显著扩大情况下, 维持了之前优异的疗效数据, 数据上好于 Trodelvy, 明显好于 DS-1062。

安全性方面, 未见新的不良反应信号, 最常见的 ≥3 级 TRAE (SKB264 vs. 化疗) 仍为中性粒细胞计数减少 (32.3% vs 47.0%)、贫血 (27.7% vs 6.1%) 和白细胞计数减少 (25.4% vs 36.4%)。此外, 没有间质性肺炎不良反应的发生。对比之下, SKB264 三级以上副反应明显低于 Trodelvy, 且无肺炎发生, 好于 Trodelvy 和 DS-1062 【注: DS-1062 则存在 1 例因 1 级肺炎而停药的患者 (最终判断不是间质性肺炎), Trodelvy 在 3 期 ASCENT 试验中亦存在 1 例三级肺炎 (0.4%)。】

图表 19: 治疗 3L+ TNBC 的 ADC 临床数据对比

药物	戈沙妥珠单抗				DS-1062	SKB264			U3-1402
类型	TROP2 ADC				TROP2 ADC	TROP2 ADC			HER3 ADC
公司	吉利德				第一三共	科伦博泰			第一三共
适应症	3L+TNBC				TNBC	3L+ TNBC			TNBC
临床阶段	3 期	1//2 期	2b 期		1 期	3 期	2 期		1/2 期
实验名称	ASCENT	IMMU-132-01	EVER-132-001 (中国)	TROPION-PanTumor01	OptiTROP-Breast01	/			U31402-A-J101 (HER3 高表达 100%)
NCT 编号	NCT02574455	NCT01631552	NCT04454437	NCT03401385	NCT05347134	NCT04152499		NCT03734029	
截止日期	2020.03.11	2017.12.01	2022.9.19	2022.04.29	2023.06.21	2022.05.15		2021.8.16	
治疗方案	戈沙妥珠单抗	戈沙妥珠单抗	戈沙妥珠单抗	戈沙妥珠单抗	DS-1062	SKB264	化疗	SKB264	U3-1402
基线信息									
N	267	262	108	80	44	130	133	59	53
试验地区	国际	国际	国际	中国	国际	中国	中国	中国	国际
亚洲人%	5%	3%	2.80%	100%	/	100%	100%	100%	86.80%
ECOG 1 %	55%	59%	71.30%	59%	/	/	/	/	37.70%
之前治疗线数 (中位数)	2-3	2-3	4	4	3	3	3	48%患者: ≥3	5
疗效									
N	267	262	108	80		130	133	55	53
ORR	31%	4%	33.30%	40%	32.00%	45.4% (TROP2 high*: 52.1%)	12%	40% (TROP-2 high: 55%)	22.60%
mPFS	4.8	1.7	5.6	5.6	4.3	6.7 (TROP2 high*: 8.3)	2.5 (TROP2 high: 1.9)	5.7	5.5
mOS	11.8	6.9	13	14.7	12.9	NR	9.4	/	14.6
mdOR	6.3	3.6	9.1	11.6	NR	/	/	NR	5.9
安全性									
N	258	224	108	80	44	130	133	59	182
不良反应统计口径	TEAE	TEAE	TRAE	TEAE	TEAE	TRAE	TRAE	TRAE	TEAE
≥ 3 级不良反应	73%	65%	66.00%	79%	50%			55.90%	71.40%
严重不良反应	/	/	32.00%	/	20%			/	33.00%
不良反应导致的停药	5%	5%	2.8%	8%	2%			6.80%	9.90%
不良反应导致的死亡	0.4%	1.3%	3.7%	/	0%			0%	0.50%
间质性肺炎不良反应	0.4%	/	/	/	0%	0%	0%	0%	2.20%
最常见≥3 级不良反应	中性粒细胞减少 (52% vs 34%) 腹泻 (12% vs. 1%) 白细胞减少 (11% vs 6%)	中性粒细胞减少 (26%) 贫血 (11%) 白细胞减少 (8%)	中性粒细胞减少 (64%) 白细胞计数减少 (50%) 贫血 (23%)	口腔炎 (11%) 恶心 (2%) 呕吐 (5%) 疲劳 (7%)	中性粒细胞减少 (32.3% vs 47.0%) 贫血 (27.7% vs 6.1%) 白细胞计数下降 (25.4% vs 36.4%)	中性粒细胞计数减少 (23.7%) 贫血 (20.3%) 白细胞计数下降 (16.9%)	中性粒细胞计数减少 (39.5%) 血小板计数减少 (30.8%) 贫血 (18.6%) 白细胞计数减少 (18.1%)		

资料来源: ; * TROP2 High 定义为 TROP2 H-Score: 200-300

1L TNBC（3期）值得期待

随着 3L TNBC 的顺利进展，SKB264 与 A167 联用亦向 1L TNBC 拓展。公司于 2024 年 2 月启动 1L TNBC 三期试验，计划招募 524 例病人，目前招募正在进行中。此前公司披露的 2 期数据显示出 85.7% ORR (n=7)，高于 DS-1062 和 DS-8201 在 BEGONIA 试验中的 ORR；此外， ≥ 3 级不良反应比例也低于后两者。尽管此前公布的 SKB264 试验样本量小，考虑到 SKB264 在 3L TNBC 潜在同类最佳的疗效数据，我们期待其在 1L TNBC 三期更大样本量下的疗效数据。

图表 20：治疗 1L TNBC 的 TROP2 ADC 临床数据对比

药物	Dato-DXd/DS-1062	SKB264	DS-8201
类型	TROP2 ADC	TROP2 ADC	HER2 ADC
公司	第一三共	科伦博泰/默沙东	第一三共
适应症	1L TNBC	1L TNBC	1L TNBC
临床阶段	1b/2 期	2 期	1b/2 期
实验名称	BEGONIA	/	BEGONIA Arm 6
NCT 编号	NCT03742102	CTR20221755	NCT03742102
截止日期	2023.2.2	2022.12.29	2022.07.22
治疗方案	Dato-DXd 6mg/kg IV + durvalumab 1120mg IV Q3W	SKB264 5mg/kg IV + A167 900mg IV Q2W	DS-8201 5.4mg/kg IV + durvalumab 1120mg IV Q3W
基线信息			
N	62	8	58
试验地区	国际	中国	国际
亚洲人%	/	100%	27.60%
疗效			
N	62	7	58
ORR	79%	85.70%	56.90%
mPFS	13.8		12.6
mOS	/		/
mDOR	15.5		
安全性			
N	62	8	
不良反应统计口径	AE	TRAE	AE
≥ 3 级不良反应	57%	37.50%	43.10%
严重不良反应	23%	0%	20.70%
不良反应导致的停药	16%	/	17.20%
不良反应导致的死亡	0%	/	3.40%
间质性肺炎不良反应	5%	/	/
最常见 ≥ 3 级不良反应		中性粒细胞减少 (12.50%) 白细胞减少 (12.50%) 虚弱 (12.50%)	

资料来源：公司资料，浦银国际整理

2L+ HR+/HER2- BC (3 期) 疗效数据优秀，安全性数据出众

SKB264 用于 2L+ HR+/HER2- BC 的国内 3 期临床已于 2023 年 9 月启动。

根据 NCCN 指南，晚期 HR+/HER2-乳腺癌早期或一线治疗通常采取内分泌治疗方案，例如芳香化酶抑制剂（来曲唑、阿那曲唑和依西美坦）与 CDK4/6 抑制剂（例如帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼）联用，或氟维司群和 CDK4/6 抑制剂联用，或氟维司群和非甾体芳香化酶抑制剂；二线治疗可采取 Enhertu（HER2 低表达）或 Trodelvy (HER2 阴性)。

图表 21: NCCN 乳腺癌指南 - HR+/HER2-乳腺癌治疗用药顺序

资料来源: NCCN、

Trodelvy 已于 2023 年 2 月在美国获批用于治疗 3L+ HR+/HER2- BC，在中国目前处于临床 3 期。第一三共 DS-1062 治疗 2L+ HR+/HER2- BC 的 BLA 申请已经向 FDA 提交，PDUFA 日期为 1Q25。

疗效数据好于 Trodelvy 和 DS-1062，安全性数据出众。公司 SKB264 此前报道的 HR+/HER2- BC 数据 ORR 为 36.8%，高于 Trodelvy，DS-1062 和 U3-1402；安全性方面，三级及以上不良反应发生率(48.8%)显著低于 Trodelvy (74%)，但高于 DS-1062 和 U3-1402，不过 SKB264 不良反应导致的停药比例低于 Trodelvy 和 DS-1062。此外 SKB264 并未观测到死亡和间质性肺炎的案例。

图表 22：治疗 2L+ HR+/HER2- BC 的 ADC 临床数据对比

药物	Trodelyv			Dato-DXd/DS-1062			U3-1402	SKB264
类型	TROP2 ADC			TROP2 ADC			HER3 ADC	TROP2 ADC
公司	吉利德			第一三共			第一三共	科伦博泰
适应症	2L+ HR+/HER2- BC			2L+ HR+/HER2- BC			3L+ HR+/HER2- BC	2L+ HR+/HER2- BC
临床阶段	国际 3 期	国际 1/2 期	国际 3 期	国际 1 期	1/2 期	2 期		
实验名称	TROPiCS-02	IMMU-132-01	TROPION-Breast01	TROPION-PanTumor01	U31402-A-J101 (HER3 高表达 100%)			
NCT 编号	NCT03901339	NCT01631552	NCT05104866	NCT03401385	NCT03734029			
截止日期	2022.12.1		2023.07.17	2022.07.22	2021.08.16	2023.04.12		
治疗方案	Trodelyv	TPC 化疗	Dato-DXd	ICC*	Dato-DXd	U3-1402		
基线信息								
N	272	271	365	367	41	113	41	
亚洲人%			2.80%		19.50%	70.80%		
ECOG 1 %					51.20%	24.60%	61%	
之前治疗线数 (中位数)	3	3	1-2	1-2	6	7	79% had received ≥2	
疗效								
N	272	271	54	365	367	41	113	38
ORR	21%	14%	32%	36.40%	22.90%	26.80%	30.10%	36.80%
mPFS	5.5	4	5.5	6.9	4.9	8.3	7.4	11.1
mOS	14.5	11.2	12	NR		NE	14.6	
mDOR	8.1	5.6	8.7			NE	7.2	7.4
安全性								
N	268	249	495	360	351	41	182	41
不良反应统计口径	TEAE	TEAE	TRAE	TRAE	TRAE		TEAE	TRAE
≥3 级不良反应	74%	60%	60%	20.80%	44.70%	41.50%	71.40%	48.80%
严重不良反应	28%	19%	15%				33.00%	
不良反应导致的停药	6%	4%	8%	3.10%	2.80%		9.90%	0%
不良反应导致的死亡	2%	0%	0%				3.80%	0%
间质性肺炎不良反应	0%	0.8%	0.2%				2.20%	0%
最常见≥3 级不良反应	中性粒细胞减少 51% 腹泻 10%	中性粒细胞减少 39% 腹泻 1%	中性粒细胞减少 42% 腹泻 5% 贫血 10.30%				中性粒细胞减少 39.5% 白细胞减少 18.1% 腹泻 3.8% 贫血 18.6%	中性粒细胞减少 36.6% 白细胞减少 22% 贫血 14.6%

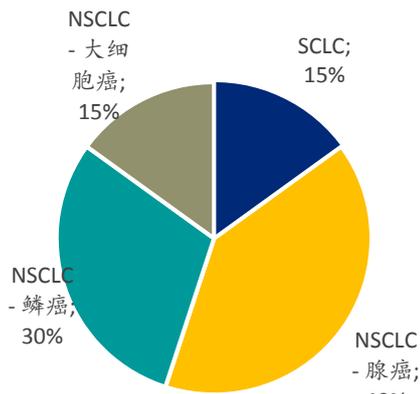
资料来源：Lancet、ESMO、JCO、；*ICC= investigator's choice of chemotherapy 研究者选择的化疗

EGFRmt NSCLC 潜力可期，有望向 1L 扩展

SKB284 用于治疗 3L EGFRmt NSCLC (基于 OptiTROP-Lung03 关键 2 期试验) 适应症的 NDA 已于 2024 年 8 月 14 日获得 CDE 受理, 用于治疗 2L EGFRmt nsq-NSCLC, 即治疗 EGFR 突变型局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC (TKI 治疗失败后) 的国内 3 期 OptiTROP-Lung03 试验已完成, 已于 10 月 25 日获得 CDE 受理。上述两个适应症均被 CDE 加入优先审评。

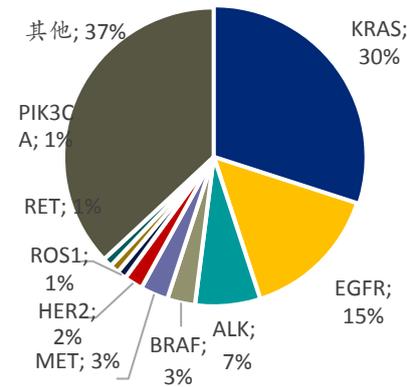
根据 [GLOBOCAN](#), 全球肺癌新增发病人数为 248 万人, 其中中国新增发病人数为 106 万人, 美国为 22.6 万人。非小细胞肺癌 (NSCLC) 占肺癌的 85%, 包括三种主要组织学亚型: 腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌。腺癌是最常见的 NSCLC 类型, 占 40%-50%。鳞状细胞癌约占 NSCLC 的 30%。这种癌症最常发生在近端支气管, 并且与吸烟的关联最强。大细胞癌是 NSCLC 中最少见的亚型。在中国人种, EGFR 突变约占 NSCLC 一半, 是第一驱动基因突变类型。而在西方人群中, EGFR 突变仅占 NSCLC 的 10%-15%。

图表 23: NSCLC EGFR 分型



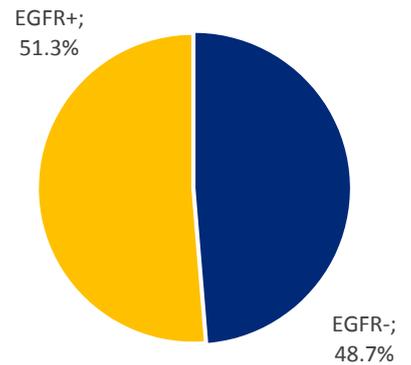
资料来源: LCFA、Immunology、

图表 24: NSCLC 分型 - 按基因突变分类



资料来源: MDPI、

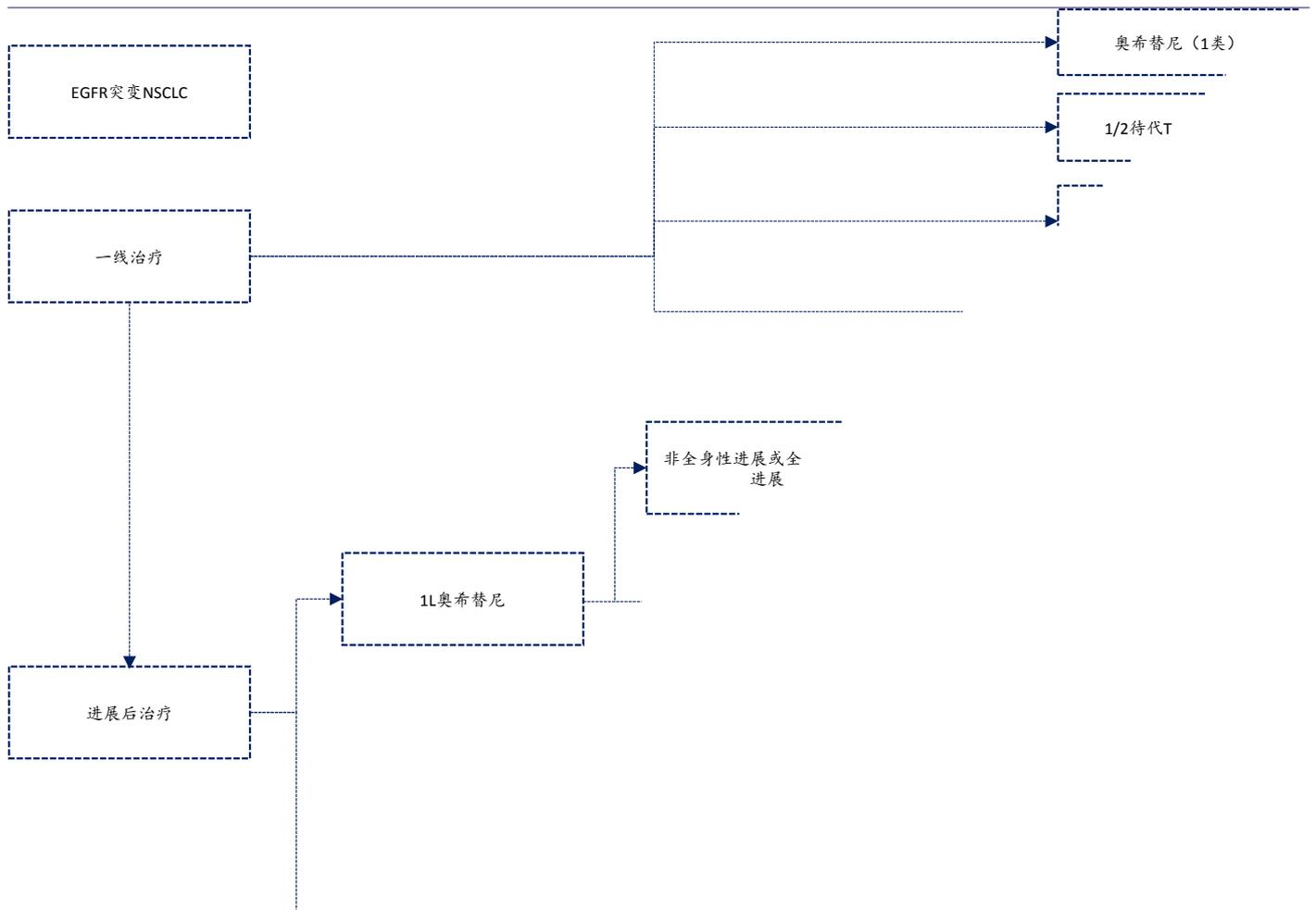
图表 25: 中国人种 NSCLC EGFR 分型



资料来源: Frontiers in

对于晚期 EGFR 突变的非小细胞肺癌 (EGFRmt NSCLC), 一线通常采用 EGFR TKI 单药治疗 (例如: 奥希替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼)、厄洛替尼+贝伐珠单抗联用 (仅针对 nsq-NSCLC), 厄洛替尼+雷莫芦单抗或 amivantamab-vmjw + lazertinib 联用; 在一线治疗失败后, 二线可采用奥希替尼 (若一线没采用且二线出现 EGFR T790 突变的话) 或 amivantanmab-vmjw + 培美曲塞+卡铂治疗; 三线可采取 PD-(L)1 抑制剂、化疗 (多西他赛、吉西他滨、雷莫芦单抗/多西他赛、白蛋白紫杉醇等)、及 Enhertu。

图表 26: NCCN 乳腺癌指南 - EGFR 突变 NSCLC 治疗用药顺序



资料来源: NCCN、

SKB264 已在 2 期 2L+ EGFRmt NSCLC 试验中展示出第一梯队优秀疗效安全性数据，未来存在巨大潜力。根据 SKB264 用于治疗 2L+ NSCLC 患者的 2 期研究数据，在 TKI 耐药性 EGFR 突变型 NSCLC 亚组 (n=22, 50% 的患者至少经历过 1L 化疗失败) 中，SKB264 的 ORR 为 60.0%，mPFS 为 11.5 个月，mOS 为 22.7 个月。尽管目前已披露的 SKB264 在 2L+ EGFRm NSCLC 样本量较小，但其 ORR 和强生 Amivantamab+Lazertinib 联用 (63%-64% ORR) 大致相当，曦百利天恒 BL-B01D1 (cORR: 52.5%, ORR: 67.5%)，但 11.5 个月 PFS 数据显著好于后两者 (分别是 8.3 个月, 5.4 个月)，以及 SKB264 ORR 显著好于 DS-1062 (43.6% ORR), ORR 和 PFS 数据均显著好于康方依沃西单抗。安全性方面，≥3 级以上 TRAE 为 69.8%，低于强生 amivantamab 联用和 BL- B01D1，高于依沃西；无 TRAE 导致的停药、死亡，而强生 amivantamab 联用和 BL-B01D1 均存在；亦无间质性肺炎的发生，好于强生 amivantamab 和 BL-B01D1。综合疗效安全性考虑，我们认为 SKB264 在 2L EGFRm NSCLC 适应症上属于潜在第一梯队的候选药物，具有巨大潜力空间。

此外，对于目前已获批的两款 TROP2 ADC，今年吉利德和阿斯利康/第一三共陆续宣布 Trodelvy 和 DS-1062 分别在其 2L NSCLC 全人群国际三期临床试验中折戟。对于 Trodelvy，目前吉利德尚未披露国际三期 EVOKE-01 数据 (n=603, Trodelvy vs. 多西他赛)，公告仅披露 OS 获益未达到统计学意义，且主要 OS 获益由对 PD-(L)1 应答不佳的患者驱动 (占超过 60% 样本量)，这部分亚组 OS 有超过 3 个月的延长 (响应的患者亚组 OS 没有区别)。对于 DS-1062，阿斯利康近期于 WCLC 大会公布了 TROPION-Lung01 三期试验全部数据 (n=604, DS-1062 vs. 多西他赛)，虽然整体 PFS 达到终点 (4.4 vs. 3.7 个月, HR=0.75)，但整体 OS 未达到终点 (12.9 vs. 11.8 个月, HR=0.94, P=0.53)。其中，非鳞癌队列 (234 vs. 234) PFS 为 5.5 vs. 3.6 个月 (HR=0.63)、OS 为 14.6 vs. 12.3 个月 (HR=0.84)，对于非鳞癌伴有 AGA 人群 PFS 和 OS 较整体人群统计学差异更显著，分别为 5.7 vs. 2.6 (HR=0.35)，15.6 vs. 9.8 (HR=0.65)。此外，虽然 WCLC 大会并未披露新的不良反应，但 7 例 ILD 死亡 (鳞癌 3+非鳞癌 4) 看上去不乐观，因为此前 TROPION-Lung02 试验和 TROPION-PanTumor01 试验的 8mpk 以下剂量组没发生 ILD 死亡。考虑到上述三期临床的失败，我们认为 2L NSCLC 全人群试验过于激进，采取先突破 EGFR 突变病人看上去是一个更为合适的策略 (最近第一三共主动撤回 2L nsq-NSCLC BLA 申请，提交 EGFRmt NSCLC 的 BLA 申请也验证了我们这个想法)。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/287055062033010005>