

中信证券研究部



韩世通
药品和创新产业链
首席分析师
S1010522030002



陈竹
医疗健康产业首席
分析师
S1010516100003

核心观点

第三代 EGFR-TKI 耐药治疗需求尚未满足，我们测算国内有近 8 万名第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期 NSCLC 患者，对应国内治疗市场规模近 80 亿元；美国约有 1.42 万名耐药患者，市场空间约 175 亿元。双靶向联合疗法能够有效克服 EGFR 非依赖性耐药，强生双抗针对奥希替尼耐药的三期临床取得成功。EGFR 依赖性耐药主要以 C797X 突变为主，第四代 EGFR-TKI 初显锋芒。免疫联合疗法开启耐药治疗新时代，Trop-2、HER3 ADC 另辟蹊径克服耐药。维持创新药及生物药 CDMO 行业“强于大市”评级。

■ 第三代 EGFR-TKI 耐药市场广阔，临床治疗需求尚未满足。Globocan 2020 数据显示，肺癌是全球第二大、国内第一大癌种，每年全球新发患者数量约 221 万，国内每年有 87 万新患，死亡率明显高于其他癌种。85% 的肺癌患者为非小细胞肺癌（NSCLC），表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）是 NSCLC 的重要驱动基因之一，国内携带 EGFR 突变（EGFRm）的 NSCLC 患者占比约 40%。EGFR-TKI 是 EGFRm NSCLC 患者的标准疗法，2022 年第三代 EGFR-TKI 国内样本医院销售额占比约 75%，我们推算用药患者数量占比约 55%，3 款获批药物销售额合计超过 100 亿元。但第三代 EGFR-TKI 不可避免的耐药问题目前尚未攻克，耐药患者存在广阔的治疗需求。

■ 我们测算国内约有 8 万名耐药患者治疗药物预计市场空间约 80 亿元，美国约有 1.42 万耐药患者，预计对应约 175 亿元市场空间。第三代 EGFR-TKI 耐药主要分为 EGFR 非依赖和依赖性两大类：EGFR 非依赖性耐药机制主要包括旁路激活（包括间质-上皮细胞转化因子（MET）或人表皮生长因子受体-2（HER2）扩增/过表达等）和下游通路激活；EGFR 依赖性耐药主要以 C797X 突变为主，其他常见的还包括 L792X、G796X 及 EGFR 扩增等。我们测算国内有近 8 万名对第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期患者，对应总体耐药治疗市场规模约 80 亿元；美国约有 1.42 万名耐药患者，对应市场空间约 27 亿美元（约 175 亿元）。以最常见 C797S 突变、MET 扩增两种耐药机制为例，按比例计算，我们估算国内两种耐药人群分别有 1.2~2.6 万、2.2 万人。

■ 双靶联合疗法有效克服 EGFR 非依赖性耐药，强生双抗针对奥希替尼耐药的三期临床取得成功。EGFR 非依赖性耐药机制在研针对性疗法以双靶联合疗法为主，以 MET 扩增/过表达为例，MET 靶向分子联合 EGFR-TKI 针对耐药患者疗效显著。根据强生公司公告，EGFR/c-Met 双抗埃万妥单抗联合拉泽替尼、卡铂和培美曲塞四药联合大型三期临床 MARIPOSA-2 达到 PFS 主要终点，成为全球首个对奥希替尼后线治疗带来具有临床意义 PFS 改善的三期临床试验。MET 抑制剂替米替尼在 II 期全球多中心临床 SAVANNAH 研究中，针对奥希替尼难治、高 MET 异常水平患者 ORR 为 49%，mPFS 为 7.1 个月；c-Met ADC 产品 ABBV-399 联合奥希替尼总体 ORR 为 58%。

■ EGFR 依赖性耐药主要以 C797X 突变为主，第四代 EGFR-TKI 初显锋芒。第四代 EGFR-TKI 药物主要针对第三代 EGFR-TKI 二线治疗后发生的 T790M/C797S 顺式构象耐药突变。再鼎医药从 Blueprint 引进的 BLU-945 可以选择性靶向 L858R、C797X 单突变或 T790M/C797X 双突变，单药或联合奥希替尼在临床中显示出对耐药患者的治疗潜力。国内其他布局第四代 EGFR-TKI 的企业包括贝达药业、翰森制药等，目前都处在早期临床阶段，有望与已经获批的三代药物形成协同。

■ 免疫联合疗法开启耐药治疗新时代，Trop-2、HER3 ADC 另辟蹊径克服耐药。

创新药及生物药 CDMO 行业

评级

强于大市（维持）

除靶向疗法外，免疫抑制剂联合抗血管生成治疗和/或化疗能够克服多种 EGFR-TKI 耐药机制，在 ORIENT-31 研究中，根据信达生物公司公告，信迪利单抗联合贝伐珠单抗和化疗对比单纯化疗在 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 取得 PFS 显著获益（6.9 个月 vs 4.3 个月），ORR 分别为 44%和 25%。康方 PD-1/VEGF 双抗依沃西（AK112）联合化疗针对 EGFR-TKI 耐药患者 ORR 为 68.4%、DCR 为 94.7%、mPFS 为 8.5 个月，已经提交上市申请。此外 Trop-2 ADC 产品 DS-1062 及 SKB264 也针对耐药显示出治疗潜力；第一三共 HER3-ADC U3-1402 在 I 期临床中 ORR 为 39%，DCR 为 68%，mPFS 为 8.2 个月，有效延长耐药患者生存周期。

■ **EGFR-TKI 耐药后的新疗法迭代，有望带来生物药 CDMO 增量需求。**相比于含铂双药化疗、小分子 TKI 联合疗法等，EGFR-TKI 耐药后的双抗和 ADC 疗法有望提供生物药 CDMO 增量。其中双抗疗法（尤其是 EGFR/c-Met 靶向双抗）单个病人年用药的抗体剂量，相比于现有的贝伐珠单抗联合疗法明显增加——比如强生的埃万妥单抗年用药剂量达到 27.3g，贝伐珠单抗年用药量为 15.6g。而随着靶向双抗挺进到一线治疗的预期，根据每年肺癌新发患者人数和全球 EGFRm 突变率测算，我们预计全球 EGFRm NSCLC 患者人群有望增加到 56 万人；并且一线治疗相比于后线治疗 mPFS 明显延长（参考奥希替尼单药一线治疗和二线治疗的 mPFS 分别为 18.9 个月和 10.1 个月）；伴随着覆盖人群扩大和适用人群 mPFS 的延长，生物药相关 CDMO 需求有望伴随治疗方法的迭代大幅提升。

■ **风险因素：**研发速度不及预期或研发失败；产品商业化不及预期；市场竞争加剧；药品审批进度不及预期的风险。

■ **投资策略：**第三代 EGFR-TKI 耐药市场广阔，目前针对耐药患者的疗法和药物选择十分有限，存在大量未满足临床需求；我们测算国内有近 8 万名第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期 NSCLC 患者，对应国内治疗市场规模近 80 亿元；美国约有 1.42 万名耐药患者，市场空间约 175 亿元。针对多重耐药机制目前均有创新疗法在研，进展较快的 PD-1 免疫联合疗法已经获批，康方生物 PD-1/VEGF 双抗已经申请上市，强生的 EGFR/c-Met 双抗针对奥希替尼耐药的大型 III 期临床研究取得成功，多种靶向疗法或免疫疗法针对耐药患者显示出良好的治疗潜力，第三代 EGFR-TKI 耐药治疗迎来突破。建议关注国内研发进展领先的信达生物、康方生物、和黄医药、科伦博泰和百利天恒等。生物药疗法在 EGFR-TKI 耐药后治疗的迭代突破，也有望带来生物药 CDMO 的增量需求，建议关注药明生物。维持创新药及生物药 CDMO 行业“强于大市”评级。

重点公司盈利预测及投资评级

简称	代码	收盘价	EPS				PE				评级
			22	23E	24E	25E	22	23E	24E	25E	
信达生物	1801.HK	35.80	-1.73	-0.69	-0.30	0.19	-21	-52	-119	188	买入
康方生物	9926.HK	36.30	-1.70	2.22	-0.20	0.89	-21	16	-182	41	买入
和黄医药	0013.HK	23.35	-3.32	-0.92	-1.11	-0.22	-7	-25	-21	-106	买入
科伦博泰生物-B	6990.HK	75.05	-	-1.26	-2.17	-1.4	-	-55	-32	-49	-
百利天恒-U	688506.SH	94.61	-	-0.74	-0.97	0.7	-	-127	-97	134	-
药明生物	2269.HK	41.90	1.42	1.72	2.22	2.82	30	24	19	15	买入

资料来源：Wind，中信证券研究部预测 注：股价为 2023 年 9 月 13 日收盘价（港股收盘价单位为港元，A 股收盘价为人民币元，EPS 单位均为人民币元），科伦博泰生物-B 及百利天恒-U 数据为 Wind 一致预测

目录

投资聚焦	6
投资亮点	6
投资逻辑	6
风险因素	6
国内 EGFR-TKI 市场超百亿，第三代药物耐药患者治疗需求迫切	7
国内 EGFR 突变 NSCLC 患者占比 40%，第三代 EGFR-TKI 占据市场主流	7
第三代 EGFR-TKI 耐药患者临床需求有待满足，耐药机制存在多种类型	10
针对 EGFR 非依赖性耐药：双靶联合治疗旗开得胜	12
EGFR/c-Met 双抗针对耐药患者效果显著，强生双抗三期临床取得成功	13
EGFR-TKI 联合 MET 靶向疗法，有效克服 MET 旁路激活后耐药	15
针对 EGFR 依赖性耐药：四代 EGFR-TKI 初露锋芒	18
广谱方案：免疫疗法及 ADC 针对多种机制耐药有效	20
信迪利单抗开启免疫检查点抑制剂+抗血管生成治疗+化疗新时代	20
ADC 药物凭借独特作用机制有效克服 EGFR-TKI 耐药	22
EGFR-TKI 耐药后的新疗法迭代，有望带来生物药 CDMO 增量需求	25
风险因素	26

插图目录

图 1：第三代 EGFR-TKI 耐药的多重机制及对应治疗策略	6
图 2：肺癌为全球第二大癌种	7
图 3：全球常见癌种中肺癌患者死亡率高居首位	7
图 4：全球转移性 NSCLC 患者基因突变类型及发生比例	8
图 5：EGFR 基因突变常见类型	8
图 6：2016-2030 年国内 NSCLC 药物市场规模及增长率（单位：亿元）	8
图 7：国内样本医院 3 代 EGFR-TKI 销售额结构	9
图 8：国内样本医院第三代 EGFR-TKI 药物销售额（百万元）	9
图 9：国内样本医院 3 代 EGFR-TKI 用药患者比例	10
图 10：2022 年国内样本医院第三代 EGFR-TKI 用药患者占比 55%	10
图 11：三代 EGFR-TKI 奥希替尼作为一线和二线疗法产生耐药的机制	11
图 12：国内第三代 EGFR-TKI 耐药类型对应患者人群数量测算	12
图 13：三代 EGFR-TKI 获得性耐药机制主要分为 EGFR 依赖性和非依赖性两大类	13
图 14：针对 MET 扩增导致第三代 EGFR-TKI 获得性耐药的治疗方案及国内企业布局	13
图 15：埃万妥单抗、拉泽替尼联合含铂化疗有效克服 EGFR-TKI 耐药	14
图 16：赛沃替尼 SAVANNAH 研究主要临床数据	16
图 17：赛沃替尼全球 III 期 SAFFRON 临床方案	16
图 18：产生 C797S 突变的三类不同情况	18
图 19：BLU-945 单药针对 EGFR-TKI 耐药患者有效	19
图 20：BLU-945 联合奥希替尼有效降低 T790M 和 C797X 突变丰度	19
图 21：针对第三代 EGFR-TKI 耐药的广谱治疗方案及国内企业布局	20
图 22：信迪利单抗联合贝伐珠单抗和化疗显著延长患者 PFS	21
图 23：Trop-2 在不同肿瘤中过度表达比例	23
图 24：DS-1062 抗肿瘤作用机理	23
图 25：SKB264 二期临床入组患者基线特征	23
图 26：SKB264 二期临床患者响应周期和持续时间	23
图 27：BICR 根据 RECIST 确定的 HER3-DXd 治疗客观反应率	24
图 28：HER3-DXd 在既往经过奥希替尼和含铂化疗患者中的 PFS	24
图 29：U3-1402 关键 II 期临床研究 HERTHENA-Lung01 疗效数据	25

表格目录

表 1：三代 EGFR-TKI 针对不同 EGFR 突变类型	9
表 2：国内在研的 EGFR/c-Met 双抗及 ADC 产品	15
表 3：国内已经获批及在研的 MET 选择性小分子抑制剂	16
表 4：ABBV-399 联合奥希替尼治疗奥希替尼耐药 NSCLC 的 I/II 期临床数据	17
表 5：全球处于临床研究阶段的 c-Met ADC 项目	17
表 6：国内处于临床研究阶段的第四代 EGFR-TKI	19
表 7：依沃西联合化疗用于 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 临床数据对比（非头对头）	21
表 8：重点在研 PD-1/VEGF 双抗研发进展	22
表 9：重点在研 Trop-2 ADC 研发进展	24

表 10：国内处于临床阶段靶向 HER3 的 ADC 产品.....	25
表 11：针对 EGFR-TKI 耐药双抗疗法的单病人年用药剂量估测	26

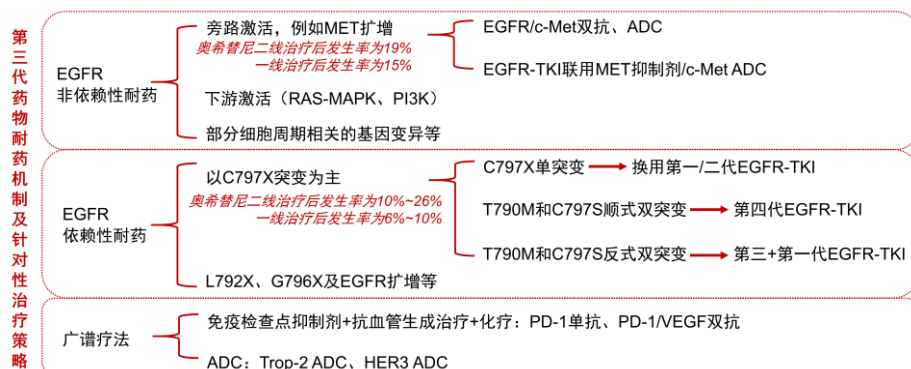
■ 投资聚焦

投资亮点

EGFR-TKI 是 EGFRm NSCLC 患者的标准疗法，国内第三代 EGFR-TKI 市场规模超过百亿元，但第三代 EGFR-TKI 不可避免的耐药问题尚未得到很好的解决，耐药患者存在急切治疗需求。经过我们测算，国内约有 8 万名针对第三代 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 患者；假设耐药治疗方案每人的平均年治疗费用为 10 万元，则总体耐药市场规模将接近 80 亿元；美国约有 1.42 万名第三代 EGFR-TKI 耐药患者，对应约 27 亿美元（175 亿元）市场空间。近日强生公告宣布 EGFR/c-Met 双抗针对奥希替尼耐药的 NSCLC 三期临床达到主要终点，为全球首个针对使用奥希替尼后在 PFS 上展现临床意义改善的三期临床试验，其他双靶联合疗法及第四代 EGFR-TKI 等陆续取得重要研究进展，为耐药患者带来福音。

投资逻辑

图 1：第三代 EGFR-TKI 耐药的多重机制及对应治疗策略



资料来源：Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (Alessandro Leonetti, Sugandhi Sharma, Roberta Minari, et al., British Journal of Cancer (2019) 121:725-737; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>), 中信证券研究部绘制

(1) 针对 EGFR 非依赖性耐药机制，双靶联合疗法例如 MET 小分子抑制剂/ADC 联合 EGFR-TKI 同时阻断两条通路克服耐药，EGFR/c-Met 双抗及 ADC 单药也能达到同样效果。近期强生 EGFR/c-Met 双抗关键 III 期临床成功，建议关注国内布局 EGFR/c-Met 双抗研发的贝达药业、翰森制药，围绕 MET 抑制剂积极探索耐药市场的和黄医药，c-MET ADC 研发进度领先的荣昌生物等；

(2) 针对 EGFR 依赖性耐药机制，尤其是最常见的 C797S 突变，第四代 EGFR-TKI 药物研发如火如荼，建议关注国内研发进展领先的企业，包括引进 BLU-945（是公开信息吗？公开合作信息）的再鼎医药，积极推进临床研究的贝达药业、翰森制药、正大天晴等；

(3) 免疫疗法联合抗血管生成药物以及 Trop2、HER3 ADC 对于第三代 EGFR-TKI 多种机制耐药治疗有效，建议关注 PD-1 具有领先优势的信达生物、PD-1/VEGF 双抗即将落地的康方生物，Trop-2 ADC 进展领先的科伦博泰、百利天恒等。

风险因素

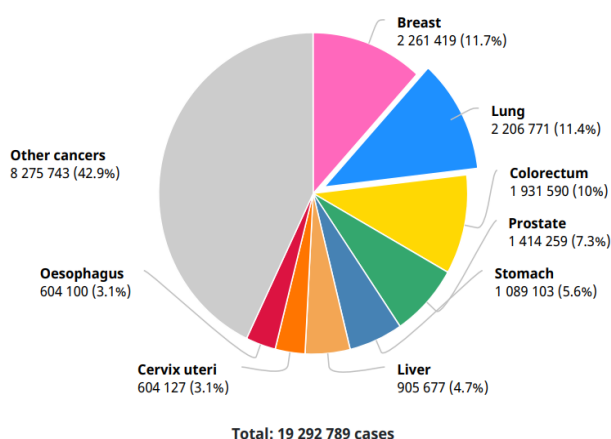
研发速度不及预期或研发失败；产品商业化不及预期；市场竞争加剧；药品审批进度不及预期的风险。

国内 EGFR-TKI 市场超百亿，第三代药物耐药患者治疗需求迫切

国内 EGFR 突变 NSCLC 患者占比 40%，第三代 EGFR-TKI 占据市场主流

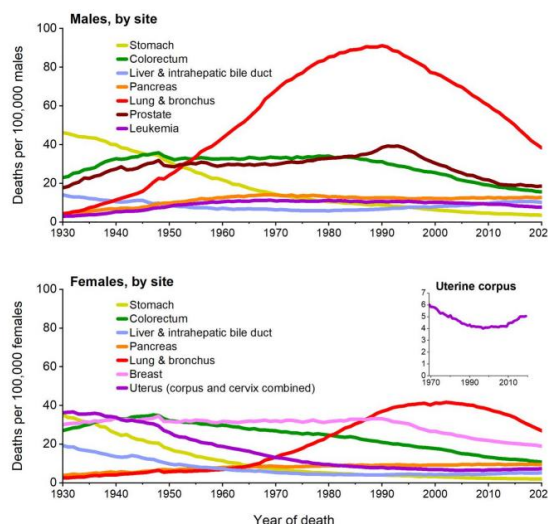
肺癌为全球第二大癌种，死亡率显著高于其他癌症。根据 Globocan 2020 统计数据，肺癌是全球仅次于乳腺癌的第二大癌种，2020 年全球新发患者约 221 万人；国家癌症中心发布的最新统计数据显示 2022 年预计中国有 87 万新发肺癌患者，为国内发病率最高的癌种。在全球范围内，目前肺癌的死亡率明显高于其他癌种，急需有效的治疗药物来延长患者生命、提高生存质量。

图 2：肺癌为全球第二大癌种



资料来源：Globocan 2020 (<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>)

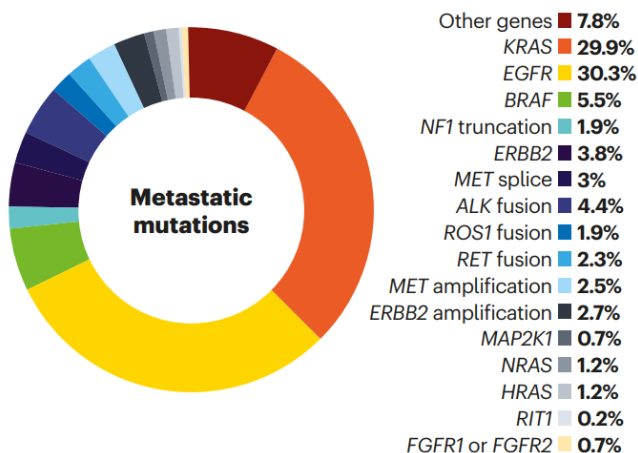
图 3：全球常见癌种中肺癌患者死亡率高位首位



资料来源：Cancer statistics, 2023 (Rebecca L. Siegel MPH, et al., CA Cancer J Clin. 2023;73:17–48)

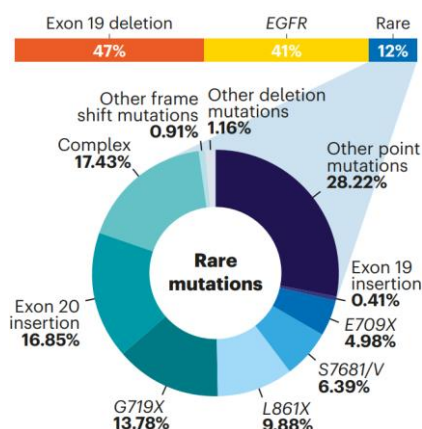
EGFR 为 NSCLC 首要驱动基因，突变类型多样。肺癌患者中 85% 为非小细胞肺癌 (NSCLC)，其余 15% 为小细胞肺癌 (SCLC)。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是 NSCLC 最重要的致癌驱动基因之一，Nature Portfolio 杂志研究文章 (Targeting mutations that drive lung cancer, Janssen, <https://www.nature.com/articles/d42473-020-00479-0>) 数据显示，EGFR 突变在全球转移性 NSCLC 患者中发生率为 30%，根据“非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南 (2021 版, 中华病理学杂志)”，中国 NSCLC 患者中突变率约 45%，对应约 33 万患者人群。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 EGFR 突变常见类型，被称为敏感突变，占比约 85%~90%，其余 10%~15% 突变类型称之为罕见突变，包括 G179X、L861Q、S768I 和 20 外显子插入等。

图 4：全球转移性 NSCLC 患者基因突变类型及发生比例



资料来源：Targeting mutations that drive lung cancer (Janssen, <https://www.nature.com/articles/d42473-020-00479-0>)

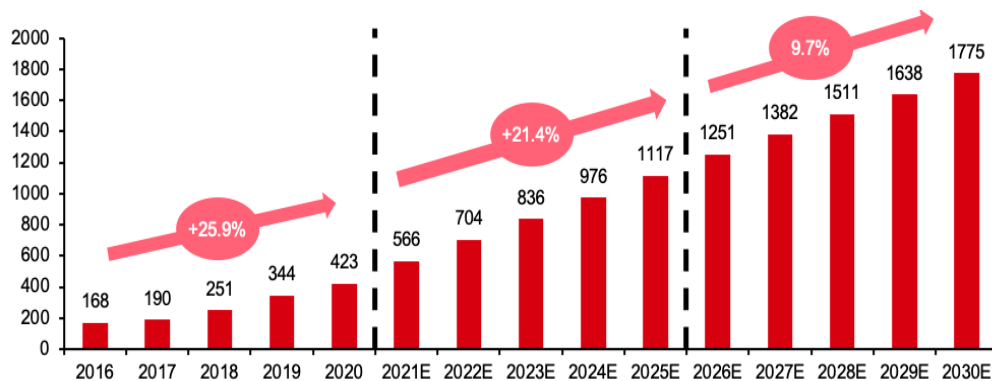
图 5：EGFR 基因突变常见类型



资料来源：Targeting mutations that drive lung cancer (Janssen, <https://www.nature.com/articles/d42473-020-00479-0>)

EGFR-TKI 为 EGFRm NSCLC 患者标准疗法，国内市场空间超百亿元。据弗若斯特沙利文统计（转引自贝达药业招股说明书），2016-2020 年中国 NSCLC 整体药物市场由 168 亿元增至 423 亿元，复合年增长率为 25.9%，2030 年预计将达到 1775 亿元。EGFR-TKI（Tyrosine kinase inhibitors，酪氨酸激酶抑制剂）目前是针对 EGFRm NSCLC 患者的标准疗法，通过抑制 EGFR 蛋白的正常功能抑制肿瘤增殖，临床治疗效果优异。弗若斯特沙利文（转引自艾力斯招股书）统计数据显示，2020 年国内 EGFR-TKI 合计收益达 108.02 亿元。

图 6：2016-2030 年国内 NSCLC 药物市场规模及增长率（单位：亿元）



资料来源：弗若斯特沙利文（转引自贝达药业招股说明书，含预测），中信证券研究部

3 代 EGFR-TKI 药物上市，国内共 9 种获批。目前全球有 3 代 EGFR-TKI 产品获批，其中第一、二代 EGFR-TKI 主要用于 EGFR 敏感突变（19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变）患者，第三代药物除了用于敏感突变以外，针对第一、二代 TKI 获得性耐药产生的 T790M 突变同样有效。国内目前共有 10 款 EGFR-TKI 药物获批，包括 3 款第一代 TKI、2 款第二代 TKI 和 5 款第三代药物，其中贝福替尼于 2023 年 5 月获批上市，2023 年 8 月获批的 EGFR-TKI 舒沃替尼适应症为 20 外显子插入突变的 NSCLC 二线治疗。

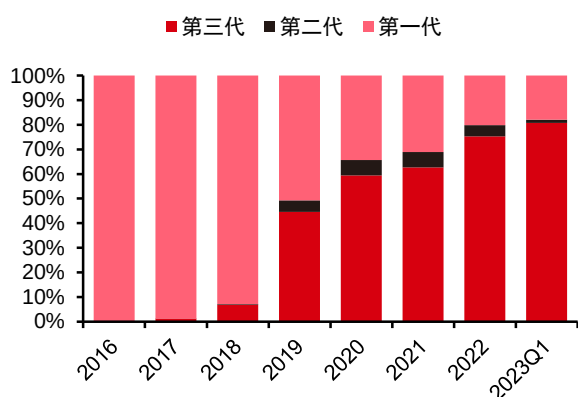
表 1：三代 EGFR-TKI 针对不同 EGFR 突变类型

产品	结合方式	靶向突变	国内获批药物	生产厂商
第一代	可逆	19 Del / 21 L858R	吉非替尼	阿斯利康（美国）
			厄洛替尼	罗氏（美国）
			埃克替尼	贝达（中国）
第二代	不可逆，与 Cys797 形成共价键	19 Del / 21 L858R、 部分 T790M/罕见突变	阿法替尼	勃林格殷格翰（美国）
			达可替尼	辉瑞（美国）
第三代	不可逆，与 Cys797 形成共价键	19 Del / 21 L858R、 使用一二代药物后产生的 T790M 耐药突变、 20 外显子插入突变	奥希替尼	阿斯利康（美国）
			阿美替尼	翰森制药（中国）
			伏美替尼	艾力斯（中国）
			贝福替尼	贝达药业（中国）
			舒沃替尼	迪哲药业（中国）

资料来源：Insight 数据库，中信证券研究部 注：19 Del / 21 L858R 指 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变

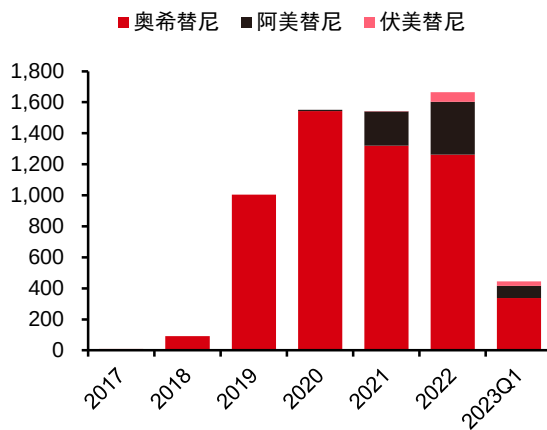
第三代药物后来居上，凭借疗效优势迅速抢占市场份额。第一代 EGFR-TKI 早期占据市场主导地位，而自 2015 年阿斯利康的首款第三代 TKI 药物奥希替尼上市后，第三代药物凭借优异的临床优势迅速抢占市场份额。根据 PDB 数据库，2022 年国内 EGFR-TKI 药物样本医院销售额中第一、二、三代药物占比分别约 20%、5%、75%；2023Q1 该比例为 18%、1%、81%。根据各公司口径，2022 年国内获批的 3 款第三代药物合计销售额超过百亿元；样本医院销售额数据显示，奥希替尼、阿美替尼和伏美替尼的销售额占比分别约为 76%、20%、4%，2023Q1 分别为 76%、17%、7%。在全球范围内，第三代 EGFR-TKI 药物需求量持续攀升，2023H1 奥希替尼全球销售额达到 29 亿美元，全年有望再创新高。

图 7：国内样本医院 3 代 EGFR-TKI 销售额结构



资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

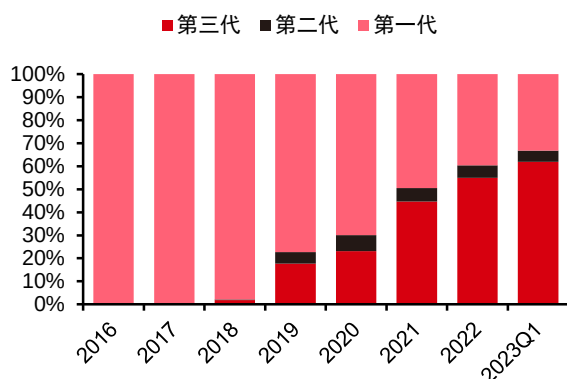
图 8：国内样本医院第三代 EGFR-TKI 药物销售额（百万元）



资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

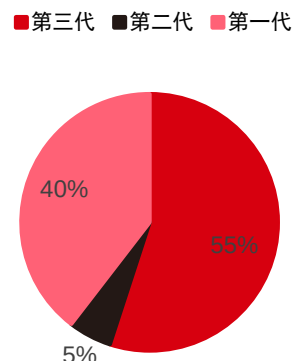
根据 PDB 数据库统计药物销售量数据，我们按照药品规格和用药剂量推算用药患者人群数量，2022 年国内 EGFR-TKI 药物样本医院患者接受第一、二、三代药物治疗的比例约为 40%、5%、55%，2023Q1 统计比例分别为 33%、5%、62%，第三代 EGFR-TKI 市占率持续提升。

图 9：国内样本医院 3 代 EGFR-TKI 用药患者比例



资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

图 10：2022 年国内样本医院第三代 EGFR-TKI 用药患者占比 55%



资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

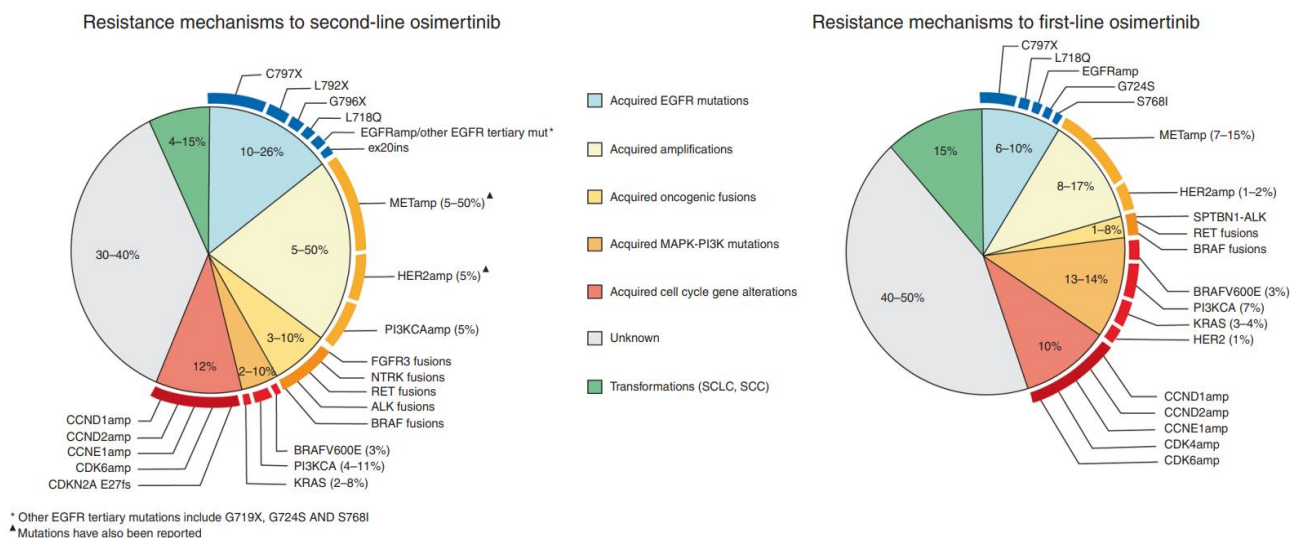
第三代 EGFR-TKI 耐药患者临床需求有待满足，耐药机制存在多种类型

第三代 EGFR-TKI 耐药患者治疗选择十分有限，临床需求迫切。全球范围内第三代 EGFR-TKI 目前占据市场主流，然而第三代 EGFR-TKI 使用 1-2 年后不可避免地也会发生耐药，现有的含铂双药化疗或联合贝伐珠单抗疗法效果有限，PFS 仅为 4-5 个月；国内信达生物的 PD-1 联合疗法近期刚刚获批，仍存在大量未满足临床需求。如何克服三代 EGFR-TKI 耐药，延长患者生存期，目前已经成为科学和临床难题。

三代 EGFR-TKI 获得性耐药机制多样，根据是否与 EGFR 靶点直接相关，可以将已知的耐药机制分为 EGFR 依赖性耐药和旁路/下游信号激活导致的非依赖性耐药两大类，三代 EGFR-TKI 作为一线疗法或二线疗法时诱导耐药发生的频率和具体类型也有不同：

- (1) **EGFR 依赖性耐药**：根据 Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (Alessandro Leonetti, Sugandhi Sharma, Roberta Minari, et al.)一文，EGFR 依赖性耐药主要以 C797X 突变为主，其他常见的还包括 L792X、G796X、L718Q 及 EGFR 扩增等。接受三代药物奥希替尼二线治疗后 EGFR 依赖性耐药发生率为 10%~26%，一线治疗后发生率为 6%~10%。
- (2) **EGFR 非依赖性耐药**：主要包括旁路激活（包括 MET 或 HER2 扩增/过表达/突变、RET/ALK/NTRK/FGFR3/ROS1 等基因重排）和下游通路激活（RAS-MAPK、PI3K 通路），也存在部分细胞周期相关的基因变异等。整体发生率为 EGFR 依赖性耐药的 2 倍以上。

图 11：三代 EGFR-TKI 奥希替尼作为一线和二线疗法产生耐药的机制

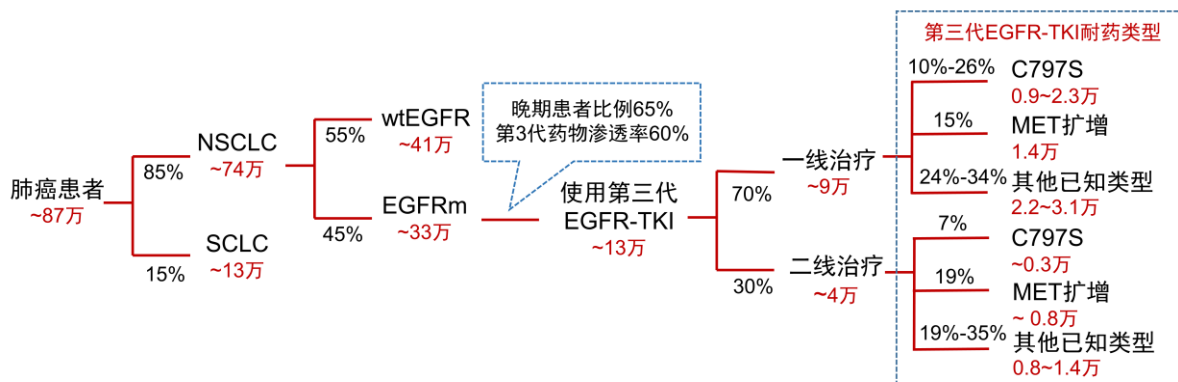


资料来源：Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (Alessandro Leonetti, Sugandhi Sharma, Roberta Minari, et al., British Journal of Cancer (2019) 121:725-737; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>)

我们测算国内耐药患者总数近 8 万人，预计对应约 80 亿元药物市场规模。第三代 EGFR-TKI 使用患者众多，我们通过测算发现国内共有约 13 万患者使用第三代 EGFR-TKI 药物（测算过程详见图 12），其中约有 9 万晚期 NSCLC 患者使用第三代 EGFR-TKI 作为一线治疗药物，约 4 万患者用作二线治疗。根据已知的耐药类型比例，假设其中 60% 患者产生耐药治疗需求，将有近 8 万耐药患者；保守假设耐药治疗方案每人的平均年治疗费用为 10 万元（参考第三代 EGFR-TKI 国内医保后年用药价格为 6.8~8 万元），则总体耐药市场规模预计将接近 80 亿元。以第三代 EGFR-TKI 最常见的两种耐药机制 C797S 突变、MET 扩增为例，按比例计算两种耐药人群将分别有 1.2~2.6 万、2.2 万人，分别对应 12~26 亿、22 亿元市场规模。

预计美国约有 1.42 万耐药患者，市场空间约 175 亿元。根据 Cancer statistics 2023 (Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Kimberly D Miller, et al., CA Cancer J Clin. 2023 Jan; 73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.) 最新统计数据，美国每年约有 23.8 万新发肺癌患者，以 30% 突变发生频率计算，美国 EGFRm NSCLC 患者约 6 万人。如果按照国内药物渗透率假设（晚期患者 65%，第三代药物渗透率 60%，耐药患者比例 60%），我们预计美国约有 1.42 万使用第三代 EGFR-TKI 产生耐药的 NSCLC 患者。参考奥希替尼美国价格年用药价格约 19 万美元，美国 1.42 万耐药患者市场空间约 27 亿美元（175 亿元人民币）。

图 12：国内第三代 EGFR-TKI 耐药类型对应患者人群数量测算



资料来源：Globocan 2020, PDB 数据库, Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (Alessandro Leonetti, Sugandhi Sharma, Roberta Minari, et al., British Journal of Cancer (2019) 121:725–737; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>), 中信证券研究部绘制 注：晚期患者比例 65%参考晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识（2019 版）；第三代药物渗透率参考 2022/2023Q1 国内样本医院患者用药比例

针对 EGFR 非依赖性耐药：双靶联合治疗旗开得胜

EGFR 非依赖性耐药机制的共同特点是存在可靶向分子，在研针对性疗法以 EGFR-TKI 联合耐药分子对应靶向药物进行双靶联合疗法为主。EGFR 非依赖性耐药机制包括：

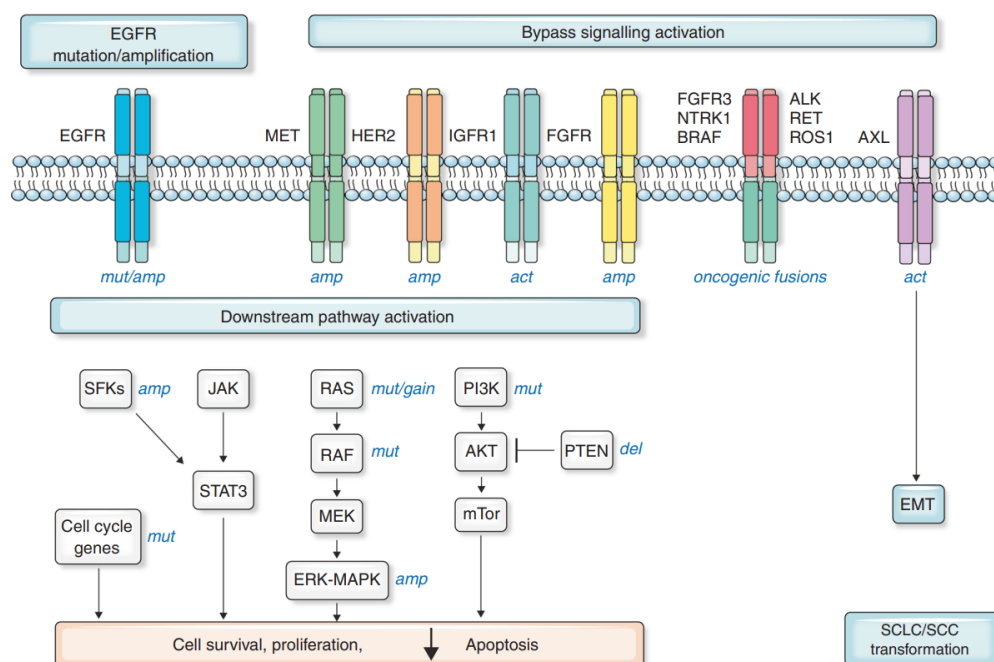
(1) MET 扩增或过表达：据《第三代 EGFR-TKI 耐药后诊疗策略专家共识》（李咏生，孙建国，李梦侠，中华肺部疾病杂志 2023 年 4 月第 16 卷第 2 期，以下简称“专家共识”）统计，奥希替尼二线治疗耐药患者中 MET 扩增比例大概为 19%，是仅次于 C797S 突变的奥希替尼治疗第二常见耐药机制；奥希替尼一线治疗该比例为 15%，是一线使用奥希替尼后最主要的耐药机制。MET 选择性抑制剂与 EGFR-TKI 联用显示出对于因 MET 旁路扩增或 c-Met 过表达导致 NSCLC 患者耐药的治疗潜力。

(2) HER2 基因扩增和突变：HER-2 基因扩增和激活突变可导致 HER-2 过度激活，引起下游 PI3K/AKT 和 MAPK 通路信号传导，造成 EGFR-TKI 整体活性相对减弱。据专家共识统计，奥希替尼二线治疗耐药患者中 HER2 扩增比例为 5%、HER2 激活突变发生率约 3%；奥希替尼一线治疗耐药后 2% 的患者检测到 HER2 扩增，HER2 激活突变比例 1%。

(3) RET/ALK/NTRK/FGFR3/ROS1 等基因重排：旁路基因重排占三代 EGFR-TKI 耐药发生比例为 1%~10%，包括 RET、ALK、NTRK、FGFR3 和 ROS1 等致癌融合，可以持续激活下游通路。

(4) RAS-MAPK、PI3K 下游通路激活等：RAS-MAPK 是 EGFR 的关键下游通路，可以被 BRAF、KRAS 等突变激活，在 FLAURA 研究中奥希替尼一线治疗耐药中 6% 的患者发生 KRAS 突变(包括 A146T、G12C 和 G12D)，奥希替尼二线治疗中也有 KRAS(G12D) 和 BRAF (V600E) 突变出现。

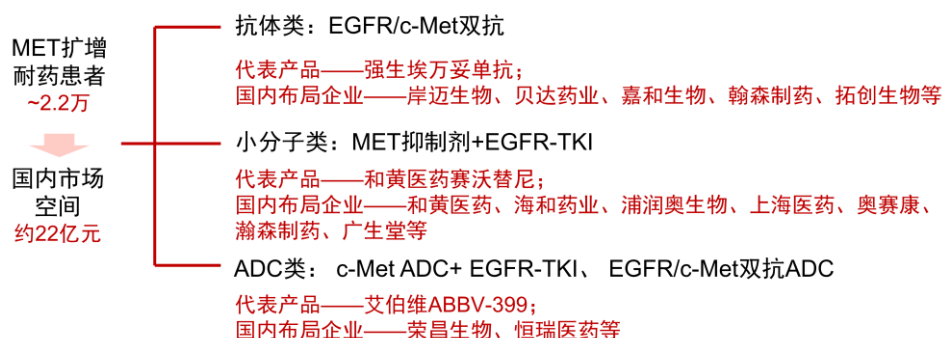
图 13：三代 EGFR-TKI 获得性耐药机制主要分为 EGFR 依赖性和非依赖性两大类



资料来源：Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (Alessandro Leonetti, Sugandhi Sharma, Roberta Minari, et al., British Journal of Cancer (2019) 121:725–737; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>)

以最常见的 MET 扩增和过表达为例，针对三代 EGFR-TKI 耐药的靶点治疗方案已经取得快速进展，主要治疗策略为 MET+EGFR 双靶向疗法，例如 EGFR/c-Met 双抗、EGFR/c-Met 双抗 ADC 以及最常见的 MET 小分子抑制剂联合 EGFR-TKI、c-Met ADC 联合 EGFR-TKI 等。进展较快的项目包括强生埃万妥单抗、和黄医药的 MET 抑制剂赛沃替尼、艾伯维的 ABBV-399 等。

图 14：针对 MET 扩增导致第三代 EGFR-TKI 获得性耐药的治疗方案及国内企业布局



资料来源：Insight 数据库，各公司公告，中信证券研究部绘制

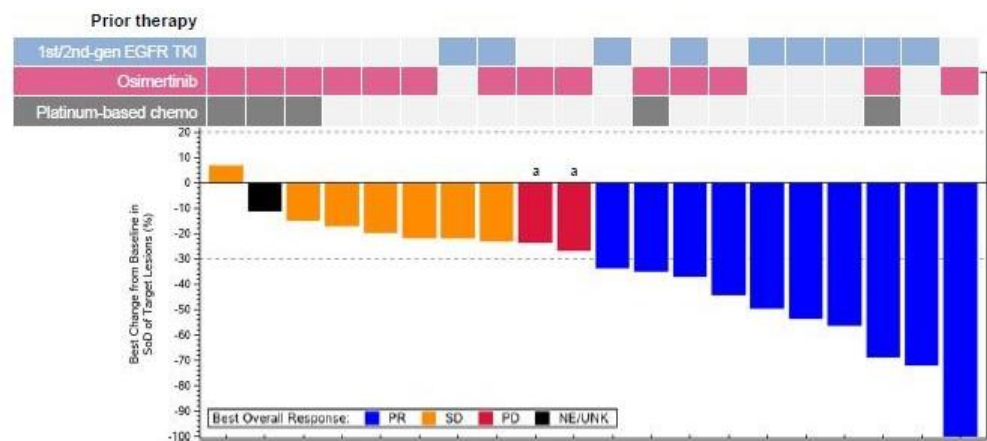
EGFR/c-Met 双抗针对耐药患者效果显著，强生双抗三期临床取得成功

强生双抗 20 外显子插入适应症获批，针对奥希替尼耐药患者效果显著。强生的埃万妥单抗 Amivantamab (JNJ-61186372) 是一款人源化 EGFR/c-Met 双特异性抗体，2021

年获得 FDA 批准用于 20 外显子插入 NSCLC 患者的二线治疗，是全球第四款获批的双抗产品。埃万妥单抗联合拉泽替尼（三代 EGFR-TKI）针对奥希替尼耐药患者显示出良好的治疗效果。2021 年美国临床肿瘤学会（ASCO）上公布的一项 II 期研究数据显示（NCT02609776，DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9006），入组 45 例未接受过化疗的奥希替尼耐药 EGFR 突变 NSCLC 患者，接受 Amivantamab 联合拉泽替尼治疗后的 ORR 为 36%，mPFS 为 4.9 个月，其中 EGFR 或 MET 生物标志物阳性的患者中的 ORR 为 47%。

强生 EGFR/c-Met 双抗四药方案（联合 EGFR-TKI 和两种化疗药物）ORR 达 50%。埃万妥单抗、联合拉泽替尼（三代 EGFR-TKI）、卡铂和培美曲塞显示出更好的治疗效果，CHRYSLIS-2 研究中的 LACP 队列入组了经治 EGFR 突变 NSCLC（最多 3 线治疗），且最后一线治疗方案为 EGFR TKI 的患者。疗效评估结果显示，四药联合 ORR 为 50%，CBR 为 80%；基线有脑转移的患者（n=10），ORR 为 50%，CBR 为 80%。四药联合与埃万妥单抗联合拉泽替尼联合方案 AE 数据一致，没有发现新的安全信号，治疗期间最常见的 AE 包括输液相关反应（73.3%），中性粒细胞减少（66.7%），皮疹（46.7%），血小板减低（40.0%）；5 例患者停药，2 例因为化疗相关严重不良事件，3 例因为疾病进展。

图 15：埃万妥单抗、拉泽替尼联合含铂化疗有效克服 EGFR-TKI 耐药



资料来源：医脉通，<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.114>

首个针对奥希替尼耐药的三期临床达到主要终点，克服耐药指日可期。2023 年 9 月强生公司宣布 Amivantamab 联合化疗与（或无）拉泽替尼治疗奥希替尼耐药的大型三期临床 MARIPOSA-2 达到 PFS 主要终点，这是全球首个对奥希替尼后线治疗带来具有临床意义 PFS 改善的三期临床试验。入组患者携带有 EGFR 19 外显子缺失或 L858R 突变，接受奥希替尼治疗期间或治疗后产生疾病进展。西安杨森计划在即将召开的科学大会上公布含次要终点的详细数据。

国内尚无 EGFR/c-Met 双抗获批，岸迈、贝达等企业展开布局。目前埃万妥单抗在国内开展多项 III 期临床，分别用于探索其治疗奥希替尼耐药的 NSCLC、20 外显子插入 NSCLC 和 NSCLC 一线治疗的潜力。根据药渡和 Insight 数据，国内企业中岸迈生物（EMB-01）、贝达药业（MCLA-129）、嘉和生物（GB263T，全球首个 EGFR/c-Met/c-Met

三抗)、翰森制药(从普米斯生物引进的 HS-20117)和拓创生物(EGFR/cMET/ VEGF 三抗 TAVO412) 5 家企业对于 EGFR/c-Met 双靶向产品均有布局。阿斯利康对于一代和三代 EGFR-TKI 均有布局, 开发 EGFR/c-Met 双抗 ADC (AZD9592) 作为 EGFR-TKI 耐药潜在的解决方案, 目前正在开展临床 I 期研究。

表 2: 国内在研的 EGFR/c-Met 双抗及 ADC 产品

药品	公司	最高研发阶段及适应症	首次公示时间
埃万妥单抗	强生	NSCLC III 期	2020-12-08
EMB-01	岸边生物	NSCLC I/II 期、 消化道癌 I/II 期	2022-09-26 2022-01-30
MCLA-129	贝达药业	实体瘤 I/II 期	2021-05-13
GB263T	嘉和生物	NSCLC I/II 期	2022-07-14
HS-20117	翰森药业/普米斯生物	实体瘤 I 期	2023-07-05
AZD9592	阿斯利康	实体瘤 I 期	2023-07-27
TAVO412	拓创生物	IND 阶段	2023-06-10

资料来源: Insight 数据库, 中信证券研究部 注: GB263T 为 EGFR/c-Met/c-Met 三抗; TAVO412 为 EGFR/cMET/ VEGF 三抗

EGFR-TKI 联合 MET 靶向疗法, 有效克服 MET 旁路激活后耐药

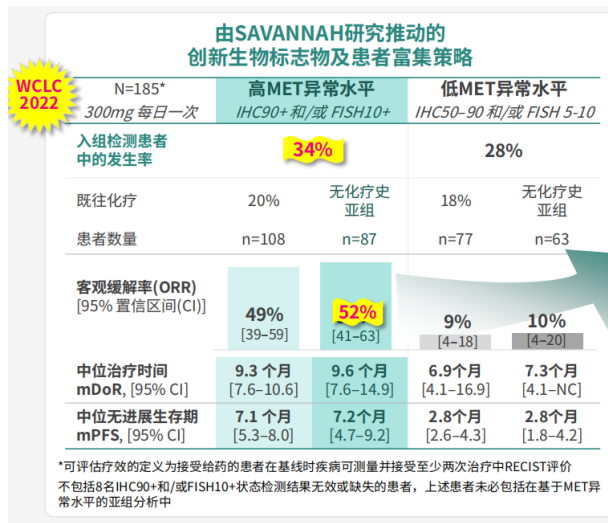
赛沃替尼针对耐药患者同步开展全球和国内 III 期临床。和黄医药与阿斯利康合作开发的选择性 MET 抑制剂赛沃替尼是我国首个获批的选择性 MET 抑制剂, 2021 年 6 月在国内获批用于 MET 外显子 14 跳变的 NSCLC。公司正在探索赛沃替尼针对 MET 高异常水平、EGFR-TKI 难治性 EGFRm NSCLC 患者的治疗潜力, 推进两项全球临床研究(II 期临床 SAVANNAH 和 III 期临床 SAFFRON), 以及一项国内 III 期注册临床(SACHI)。

1. SAVANNAH: II 期单臂临床, 研究数据在 2022 年世界肺癌大会(WCLC 2022) 公布, 针对高 MET 异常水平患者(n=108, 发生率 34%) ORR 为 49%, mPFS 为 7.1 个月, 其中无化疗史亚组患者(n=87)的 ORR 为 52%, mPFS 达 7.2 个月, 治疗效果显著优于低 MET 异常水平患者(ORR=10%, mPFS=2.8 个月)。目前 SAVANNAH 研究仍在持续进行以评估加速批准的可能性。

2. SAFFRON: III 期注册临床, 于 2022 年启动, 计划入组 324 名既往接受过奥希替尼治疗的 EGFRm 且 MET 高异常水平 NSCLC 患者, 随机平均分为两组接受联合疗法或铂类双药化疗, 探索赛沃替尼联合奥希替尼针对耐药患者的治疗潜力, 有望为联合疗法积累更充分的临床证据。

3. SACHI: 国内正在开展的赛沃替尼联合奥希替尼针对 MET 扩增、EGFR-TKI 难治性 NSCLC 二线治疗 III 期注册临床, 首例患者已经在 2021 年 11 月入组。

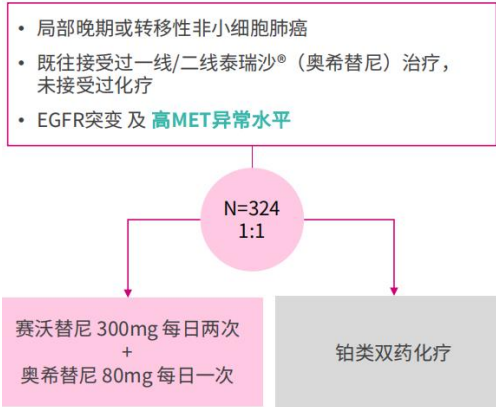
图 16：赛沃替尼 SAVANNAH 研究主要临床数据



资料来源：赛沃替尼公司官网

图 17：赛沃替尼全球 III 期 SAFFRON 临床方案

SAFFRON 全球多中心临床试验，已开放患者招募 [NCT05261399]



资料来源：赛沃替尼公司官网

多种 MET 抑制剂联合疗法在研，赛沃替尼进展领先。FDA 共批准了两款 MET 小分子抑制剂，分别是默克的特泊替尼和诺华的卡马替尼，两者均作为优先推荐的 METex14 跳变 NSCLC 一线治疗方案被纳入 NCCN 指南。国内方面，赛沃替尼在 2021 年 6 月首次获批，海和药业的谷美替尼于 2023 年 3 月获得批准用于 METex14 跳变的 NSCLC 治疗；特泊替尼、伯瑞替尼和卡马替尼的 NDA 申请均已获得 CDE 受理。针对 EGFR-TKI 耐药的临床研究，除了赛沃替尼外，诺华的卡马替尼也处于 III 期临床，针对携带 EGFR 敏感突变、T790M 突变阴性的 MET 扩增耐药患者。

表 3：国内已经获批及在研的 MET 选择性小分子抑制剂

药品	公司	适应症及研发阶段	上市时间/首次公示时间	EGFR-TKI 耐药临床研究
赛沃替尼	和黄医药	上市	2021-06	联合奥希替尼治疗 MET 高异常水平、EGFR-TKI 难治性 EGFRm NSCLC (III 期)
谷美替尼	海和药业	上市	2023-03	联合奥希替尼治疗一/二代 EGFR-TKI 治疗失败的、T790M 突变阴性、MET 扩增的复发转移性 NSCLC (I/II 期)
特泊替尼	默克	NDA	2022-03-30	联合奥希替尼治疗奥希替尼获得性耐药后 MET 扩增的 NSCLC (II 期)
伯瑞替尼	浦润奥生物	NDA	2022-09-24	联合莫博赛替尼用于 EGFR-TKI 治疗失败后继发 c-MET 扩增的局部晚期或转移性 NSCLC (Ib/II 期)
卡马替尼	诺华	NDA	2023-02-25	联合奥希替尼治疗 EGFR 敏感型突变、经 EGFR TKI 治疗后进展、T790M 突变阴性、携带 MET 扩增的局部晚期或转移性 NSCLC (III 期)
SPH3348	上海医药	I 期	2022-08-01	-
ASKC202	奥赛康	I 期	2022-03-28	-
HS-10241	瀚森制药	I 期	2021-10-08	-
GST-HG161	广生堂	I 期	2019-06-24	-

资料来源：Insight 数据库，中信证券研究部

c-Met ADC 用于 NSCLC 治疗疗效初显。相对于小分子靶向药，c-Met 单抗与 HGF（c-Met 配体）的结合能力更强，但目前全球没有 c-Met 单抗上市，罗氏和安进的在研项目先后折戟。靶向 c-MET 的 ADC 药物 ABBV-399 (Telisotuzumab Vedotin) 是艾伯维 ADC

管线中进展最快的一款,也是全球目前唯一进入 III 期临床的 c-MET 靶向 ADC。ABBV-399 采用 c-Met 单抗 ABT-700 和毒素 MMAE 通过可裂解的二肽 VC 偶联, DAR 值为 3.1, 2022 年被 FDA 授予突破性疗法资格, 用于治疗晚期或转移性铂类治疗后进展的 c-Met 高表达 EGFR 野生型非鳞状 NSCLC 患者, 目前该适应症已经启动 III 期临床。

ABBV-399 联合奥希替尼针对奥希替尼耐药患者 ORR 为 58%。根据 ASCO 2022 发布数据, 在 ABBV-399 联合奥希替尼治疗既往奥希替尼治疗失败的 c-MET 过表达、EGFRm 晚期 NSCLC 患者的 I/Ib 期临床试验中, 共纳入 25 例患者, 总体 ORR 为 58%, 在高度 c-Met 高表达人群中 ORR 为 50%, 中度 c-MET 过表达人群中 ORR 为 63%; 整体安全性可控, 没有发现剂量限制性毒性, 常见不良反应为周围感觉神经病变(36%)、恶心和周围水肿(各 20%)等。在 ABBV-399 联合一代 EGFR-TKI 厄洛替尼治疗 EGFR-TKI 耐药的 c-MET 阳性 NSCLC 的 Ib 期临床研究中 (J Clin Oncol. 2023;41(5):1105-1115. doi:10.1200/JCO.22.00739), 36 例可评估疗效的患者中位无进展生存期为 5.9 个月, 总 ORR 为 30.6%, DCR 为 86.1%; 先前接受过奥希替尼的 EGFR 突变患者 (n = 15), ORR 为 27%, DCR 为 73.3%。

表 4: ABBV-399 联合奥希替尼治疗奥希替尼耐药 NSCLC 的 I/Ib 期临床数据

	组别	n	ORR, n(%) [95% CI]
剂量	1.6 mg/kg	7	3 (43) [10, 82]
	1.9 mg/kg	12	8 (67) [35, 90]
	整体	19	11 (58) [34, 80]
c-Met 表达水平	高表达 (≥50%, 3+ staining)	10	5 (50) [19, 81]
	中等表达 (25–49%, 3+ staining)	8	5 (63) [25, 92]
	整体	18	10 (56) [31, 79]
EGFR 突变	L858R	9	5 (56) [21, 86]
	Del19	9	6 (67) [30, 93]
	整体	19	11 (58) [34, 80]

资料来源: Phase 1/1b study of telisotuzumab vedotin (Teliso-V) + osimertinib (Osi), after failure on prior Osi, in patients with advanced, c-Met overexpressing, EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) (Jonathan W. Goldman, Hidehito Horinouchi, Byoung Chul Cho, et al., DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9013), 中信证券研究部

荣昌、恒瑞针对 c-Met ADC 均有布局。基于 ABBV-399 良好的治疗潜力, 艾伯维又布局了第二代 c-Met ADC 产品 ABBV-400, 毒素选用 Top I 抑制剂, 主要针对 c-Met 中~高表达患者, 目前已进入 I 期临床研究。据医药魔方数据库显示, 全球共有 9 款 c-Met ADC 进入临床阶段, 除进展最快的 ABBV-399 外, 国内荣昌生物 RC-108 处于 II 期临床, 恒瑞的 SHR-A1403 处于 I 期阶段。

表 5: 全球处于临床研究阶段的 c-Met ADC 项目

药品名称	研发机构	疾病	研发阶段(全球)	研发阶段(中国)
telisotuzumab vedotin	艾伯维	非小细胞肺癌	III 期临床	III 期临床
RC108	荣昌生物	消化道癌症;非小细胞肺癌	II 期临床	II 期临床
REGN5093-M114	Regeneron Pharmaceuticals	非小细胞肺癌	I/II 期临床	无申报
ABBV-400	艾伯维	非小细胞肺癌;食管腺癌;结直肠癌	I 期临床	无申报
AZD9592 (EGFR/c-Met 双抗)	AstraZeneca	非小细胞肺癌;头颈部鳞状细胞癌	I 期临床	申报临床
BYON3521	Byondis	实体瘤	I 期临床	无申报
MT-8633	Mitsubishi Tanabe	实体瘤	I 期临床	无申报

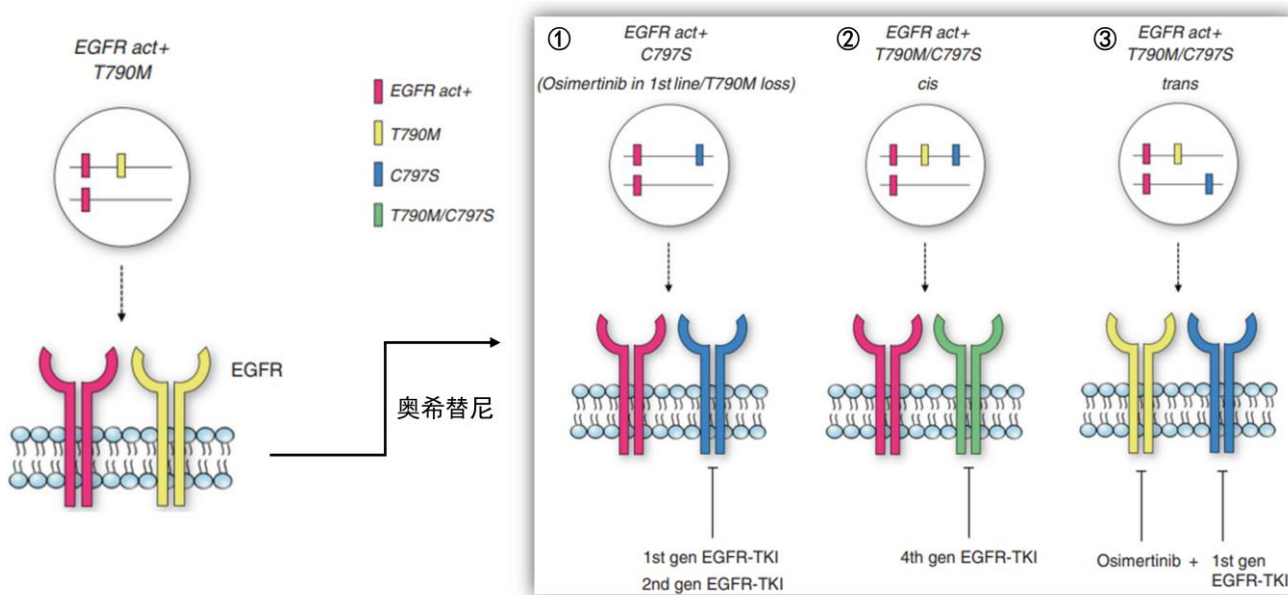
药品名称	研发机构	疾病	研发阶段(全球)	研发阶段(中国)
	Pharma			
MYTX-011	Mythic Therapeutics	非小细胞肺癌	I 期临床	无申报
SHR-A1403	恒瑞医药	实体瘤	I 期临床	I 期临床

资料来源：医药魔方微信公众号，Insight 数据库，中信证券研究部

■ 针对 EGFR 依赖性耐药：四代 EGFR-TKI 初露锋芒

C797X 为 EGFR 依赖性耐药主要突变类型。EGFR 依赖性耐药主要以 C797X 突变为主，第三代 EGFR-TKI 主要通过 ATP 结合域中的 C797 残基形成共价键发挥作用，所以 C797 残基突变中导致奥希替尼不能共价结合产生耐药。奥希替尼一线治疗通常以 C797X 单突变为主，C797S 最为常见（发生率为 7%），可直接换用第一/二代 EGFR-TKI 进行治疗；奥希替尼二线治疗后 C797S 突变发生率为 10%-26%，通常与 T790M 突变同时发生，以顺式（T790M 和 C797S 发生在同一等位基因）和反式（T790M 和 C797S 发生在不同等位基因）两种构象存在。对于 T790M/C797S 反式构象突变，第三代 EGFR-TKI 联合第一代 EGFR-TKI 有效；T790M/C797S 顺式构象突变最为棘手，需要能够靶向 T790M/C797S 双突变的第四代 EGFR-TKI 药物。

图 18：产生 C797S 突变的三类不同情况



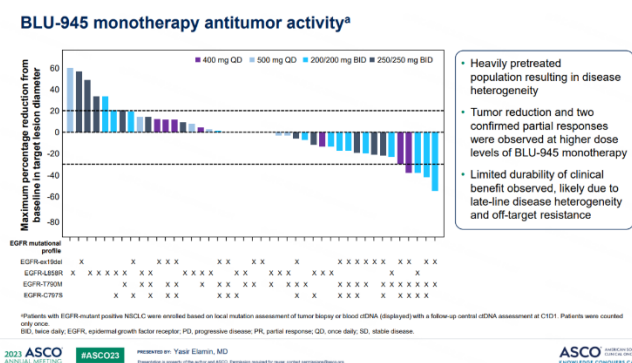
资料来源：Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (Alessandro Leonetti, Sugandhi Sharma, Roberta Minari, et al., British Journal of Cancer (2019) 121:725–737; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>), 中信证券研究部

我们测算国内 C797S 突变导致的第三代 EGFR-TKI 耐药患者约 1.2~2.6 万人，对应 12~26 亿元市场规模。目前全球有多种第四代 EGFR-TKI 处于临床研究阶段，研发进展领先的代表药物为 Blueprint Medicines 开发的第四代药物 BLU-945，可以选择性靶向 L858R、C797X 单突变或 T790M/C797X 双突变，对 wtEGFR 具有选择性，能够有效穿透血脑屏障。在 Blueprint 公司开展的一项 I/II 期 SYMPHONY 研究中，使用 BLU-945 单药或联合奥希替尼治疗既往接受过 ≥1 线 EGFR-TKI 治疗耐药的晚期 NSCLC 患者显示出治疗潜力。

BLU-945 单药:疗效方面,4 例患者部分缓解(其中 2 例已经确认),剂量分别为 400mg 每天一次 1 例, 200mg 每天二次 3 例。血液活检发现,第 15 天的循环肿瘤 DNA (ctDNA) 结果显示,绝大多数患者的 T790M 和 C797X 突变丰度下降。大部分的治疗相关不良反应 (TRAEs) 为 1-2 级,共有 12 例患者出现剂量限制性毒,最常见的不良反应为 3 级谷丙转氨酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高,有 2 例患者死于不良反应,1 例为肺炎,另 1 例为颅内出血。

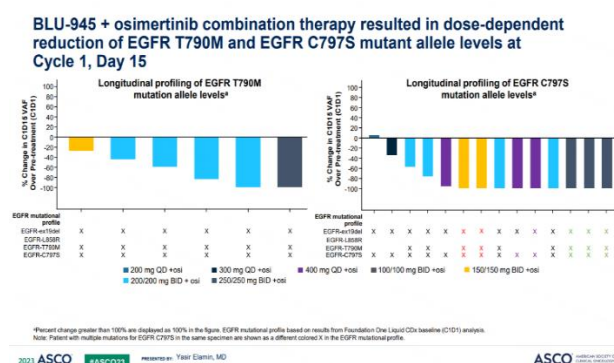
BLU-945 联合奥希替尼:入组既往接受过奥希替尼治疗的患者,10 例患者肿瘤缓解达到部分缓解 (PR),包括 4 例已确认 PR 的患者。血液活检发现,第 15 天的 ctDNA 结果显示,大部分患者的 T790M 和 C797X 突变丰度下降。大于等于 3 级 TRAEs 发生率为 10.9%,3 例患者发生剂量限制毒性,1 例急性呼吸衰竭,1 例 4 级肺炎,1 例 3 级皮疹。2 例患者因不良反应永久停药,没有出现不良反应导致的死亡。

图 19: BLU-945 单药针对 EGFR-TKI 耐药患者有效



资料来源: ASCO 2023, Blueprint Medicines 官网

图 20: BLU-945 联合奥希替尼有效降低 T790M 和 C797X 突变丰度



资料来源: ASCO 2023, Blueprint Medicines 官网

再鼎医药拥有 BLU-945 国内权益,国内多家企业布局第四代 TKI 药物。2021 年 11 月再鼎医药购入 Blueprint Medicines BLU-945 和 BLU-701 两款四代 EGFR-TKI 药物在国内的独家权益, BLU-701 是一款针对 ex19del、L858R 和 C797S 突变的产品,但因为临床代谢表现不佳临床开发已经终止。国内其他处于临床开发阶段的第四代 EGFR-TKI 也都在早期阶段,布局企业包括贝达药业、翰森制药等,有望与已经获批的三代药物形成协同。根据 2022 AACR 会议上贝达药业的汇报,BPI-361175 在体外实验中有效抑制 EGFR 三重突变(19 Del 或 L858R/ T790M/C797S)、双突变(19Del 或 L858R/T790M、19Del 或 L858R/C797S)和单突变(19Del 或 L858R/C797S),对于 wtEGFR 具有选择性,具有良好的血脑屏障穿透能力,目前正在中美同步开展 I 期临床。

表 6: 国内处于临床研究阶段的第四代 EGFR-TKI

药品	公司	最高研发阶段及适应症	试验开始时间
BLU-945	Blueprint Medicines/ 再鼎医药	I/II 期	2021-06-29
H002	红云生物	I/II 期	2022-06-21
BPI-361175	贝达药业	I/II 期	2021-05-13
BBT-176	Bridge Biotherapeutics	I/II 期	2021-03-23
HS-10375	翰森制药	I/II 期	2022-01-10
DAJH-1050766	地奥九泓	I/II 期	2022-05-07

药品	公司	最高研发阶段及适应症	试验开始时间
TQB3804	正大天晴	I 期	2019-11-15
QLH11811	齐鲁制药	I 期	2022-09-22
WJ13404	微境生物	I 期	2022-09-14

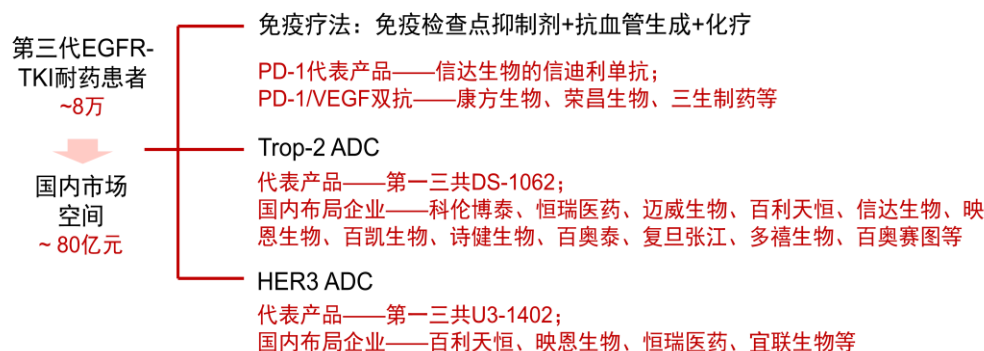
资料来源: Insight 数据库, 米内网, 中信证券研究部

艾力斯引进和誉医药四代 TKI 分子, 巩固肺癌市场优势地位。此外, 拥有第三代 EGFR-TKI 药物伏美替尼的艾力斯也对四代药物展开全面布局, 2023 年 3 月艾力斯与和誉医药达成合作, 以 1.88 亿美元的首付款和里程碑付款获得了后者的四代 EGFR-TKI 在研药物 ABK3376 中国独家权益。ABK3376 目前尚处在临床前研究阶段, 对于携带 C797S 耐药突变且伴随其他各种突变情况的 EGFR 活性都比较优异, 脱靶风险较小。第四代 EGFR-TKI 具有与三代药物联用或单用克服获得性耐药的潜力, 艾力斯对于三代和四代产品的积极布局有助于巩固其在肺癌和 EGFR 市场的优势地位。

■ 广谱方案: 免疫疗法及 ADC 针对多种机制耐药有效

免疫联合疗法及 ADC 药物针对 EGFR-TKI 耐药患者有效。除了针对特定耐药机制的靶向疗法之外, 免疫疗法联合抗血管生成药物及化疗也被证实能够使第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期 NSCLC 患者临床获益, 信达生物的 PD-1 单抗联合贝伐珠单抗和化疗用于 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 的新适应症已经在国内获批; 康方 PD-1/VEGF 双抗上市申请获得受理。此外, ADC 药物凭借独特的作用机制有望成为 EGFR-TKI 耐药患者的后续疗法, Trop-2 ADC 及 HER3 ADC 已经在临床研究中显示出针对耐药患者良好的治疗潜力。

图 21: 针对第三代 EGFR-TKI 耐药的广谱治疗方案及国内企业布局



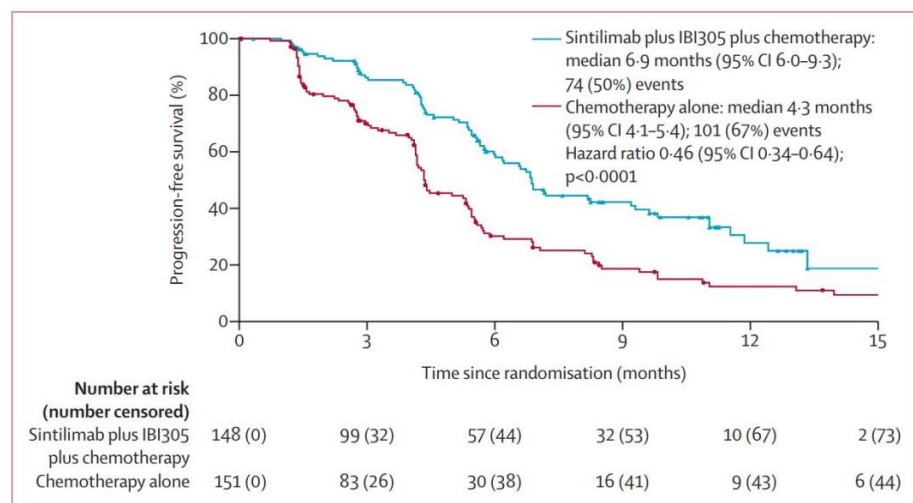
资料来源: Insight 数据库, 各公司官网, 中信证券研究部绘制

信迪利单抗开启免疫检查点抑制剂+抗血管生成治疗+化疗新时代

ICI 联合 VEGF 抑制剂和/化疗有效克服耐药, 信迪利单抗新适应症国内获批。免疫检查点抑制剂 (ICI) 与抗血管生成治疗和/或化疗联用在 EGFR-TKI 治疗后耐药患者中的疗效也被初步证实。2023 年 5 月, 信达生物信迪利单抗 (PD-1) 在国内获批新适应症, 联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂用于 EGFR-TKI 治疗失败的晚期 NSCLC 患者, 开启免疫+抗血管生成+化疗用于 EGFR 突变 NSCLC 的新时代。

四药联合方案对比双药化疗 PFS 从 4.3 个月延长至 6.9 个月。信达生物围绕信迪利单抗（PD-1）联合贝伐珠单抗（VEGF）类似物 IBI305 和含铂双药化疗（培美曲塞和顺铂）开展了 ORIENT-31 研究，是全球第一个证实免疫抑制剂联合贝伐珠单抗和化疗（四药联合）对比单纯化疗（双药联合）在 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 取得 PFS 显著获益的随机双盲、安慰剂对照的 III 期临床。入组患者需要携带 EGFR 敏感突变且第一/二代靶向药物耐药后 T790M 突变阴性或三代 EGFR-TKI 耐药，约 36% 患者既往接受过三代 EGFR-TKI 治疗，四药联合和双药联合的 ORR 分别为 44% 和 25%，DCR 分别为 83% 和 72%，mPFS 显著改善（6.9 个月 vs 4.3 个月）。

图 22：信迪利单抗联合贝伐珠单抗和化疗显著延长患者 PFS



资料来源：Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial (Shun Lu, Lin Wu, Hong Jian, et al., DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00382-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00382-5))

康方 PD-1/VEGF 双抗已在国内申报上市，有望在 2024 年获批。康方生物自主研发的 PD-1/VEGF 双抗依沃西（AK112），能够同时阻断 PD-1 和 VEGF 通路，发挥免疫效应和抗血管生成作用。2022 ASCO 年会上公布的 II 期临床数据表明，针对 EGFR-TKI 耐药的鳞状 NSCLC 患者（n=19，EGFR-TKI 治疗后进展无 T790M 突变、或奥希替尼治疗失败），依沃西联合化疗 ORR 为 68.4%、DCR 为 94.7%、mPFS 为 8.3 个月。依沃西单抗已经于 2023 年 8 月在国内申报上市，首项适应症为用于 EGFR-TKI 治疗后进展的晚期鳞状 NSCLC，我们预计有望在 2024 获批为耐药患者带来有效的治疗选择，Summit Therapeutics 拥有 AK112 在美国、加拿大、欧洲等地的权益。

表 7：依沃西联合化疗用于 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 临床数据对比（非头对头）

	依沃西+培美曲塞+卡铂	信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂	信迪利单抗+培美曲塞+顺铂	培美曲塞+顺铂
ORR	68.4%	48.1%	34.8%	29.4%
DCR	94.7%	86.1%	81.6%	75.6%
mPFS（月）	8.5	7.2	5.5	4.3
≥3 级不良反应	20.0%	59.5%	46.2%	56.9%

资料来源：ASCO 2022, ESMO 2022, 中信证券研究部

在国内开展临床研究的 PD-1/VEGF 双抗还包括荣昌生物、三生制药等企业，目前均处在临床早期阶段，康方生物双抗研发进度遥遥领先。

表 8：重点在研 PD-1/VEGF 双抗研发进展

药品	公司	国内最高研发阶段	在研适应症
依沃西单抗 (AK112)	康方生物	NDA	EGFR-TKI 治疗后进展的晚期非鳞状 NSCLC 等
RC148	荣昌生物	I 期	晚期实体瘤
SSGJ-707	三生制药	I 期	晚期实体瘤

资料来源：科伦博泰招股书，Insight 数据库，中信证券研究部 注：截至 2023 年 9 月 9 日

ADC 药物凭借独特作用机制有效克服 EGFR-TKI 耐药

Trop-2 及 HER3 ADC 具有克服三代 TKI 耐药潜力。ADC 药物由抗体、连接子和小分子毒素三部分偶联而成，抗体与肿瘤抗原特异性结合后将毒素释放到癌细胞内发挥杀伤作用，实现同步“靶向+化疗”。得益于独特的作用机理，靶向 Trop-2 或 HER3 靶点的 ADC 药物显示出克服多种三代 EGFR-TKI 耐药机制的潜力，临床应用疗效和安全性数据良好。

Trop-2 在多种瘤种中过表达，第一三共 Trop-2 ADC 针对 TKI 耐药患者有效。DS-1062 (Dato-Dxd) 是第一三共/阿斯利康开发的 ADC 产品，特异性靶向 TROP2。TROP2 是一种跨膜糖蛋白，通常在正常组织中表达相对较低，但在 NSCLC 等上皮肿瘤细胞中高表达，并与肿瘤侵袭性行为有关。第一三共/阿斯利康在 ASCO 2023 上公布的一期临床拓展研究 (TROPION-PanTumor01, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2128>) 结果显示，DS-1062 在 34 例既往接受过 TKI 治疗的 NSCLC 患者 (69% 为奥希替尼耐药) 中抗肿瘤患者显著，ORR 为 35%，mDoR 为 9.5 个月，最常见的不良反应包括恶心 (62%) 和口炎 (56%)，血液学毒性不常见，1 例患者发生治疗相关的间质性肺炎。

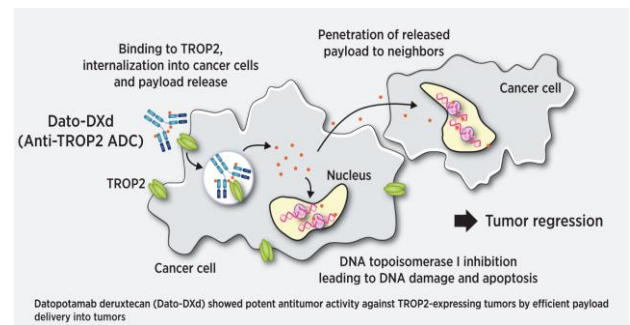
值得注意的是，在 TROPION-PanTumor01 研究整个 NSCLC cohort 中 (n=180)，药物相关不良反应偏高，4/6/8 mg/kg 三个剂量组中 ≥ 3 级 AE 的发生率分别为 14%/26%/36%，三级以上 ILD 的发生率为 6%/8%/8%。在 2023 年 7 月最新公布的全球多中心 III 期临床 TROPION-Lung01 中 (来源：阿斯利康官网)，共入组约 600 例接受过至少一线治疗的 NSCLC 患者，包括携带/不携带 EGFR 或 ALK 突变的患者，DS-1062 在 PFS 主要终点上有显著改善，但另一个主要终点 OS 尚未达到统计学显著性，将维持盲态继续随访；研究中出现因治疗导致的死亡案例 (Grade 5 event)，安全性有待持续验证。

图 23: Trop-2 在不同肿瘤中过度表达比例

適應症	過度表達 ⁽¹⁾
BC ⁽²⁾	80%
NSCLC	64%至75%
GC	56%
OC	59%
CRC	68%
UC	83%
PC	55%
CC	88.7%
CRPC	89%
HNSCC	42.9%
EC	84%

资料来源：科伦博泰招股书

图 24: DS-1062 抗肿瘤作用机理



资料来源：AACR 2021 (<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0206>)

科伦博泰 Trop-2 ADC 进展领先，克服耐药数据亮眼。科伦博泰与默沙东联合开发的 TROP2-ADC SKB264 (MK-2870) 针对耐药患者也有亮眼效果，2023 ASCO 会议上公布的 II 期拓展研究数据显示，39 名 NSCLC 患者接受 SKB264 5 mg/kg (Q2W)，ORR 为 44%(17/39)，DCR 为 95%(37/39)，DoR 为 9.3 个月。在 EGFR 突变亚组，所有患者均为 EGFR-TKI 耐药，59%患者使用第三代 EGFR-TKI 后耐药，50%的患者至少接受过一种化疗方案，ORR 为 60% (12/20)，DCR 为 100% (20/20)，PFS 为 11.1 个月。最常见的 ≥ 3 级治疗相关不良事件 (TRAEs) ($\geq 5\%$) 是中性粒细胞计数降低、贫血、白细胞计数降低等，血液相关不良事件经过粒细胞集落刺激因子或促红细胞生成素治疗后恢复。目前 SKB264 用于治疗局部晚期或转移性 NSCLC 的 III 期注册研究正在推进中。

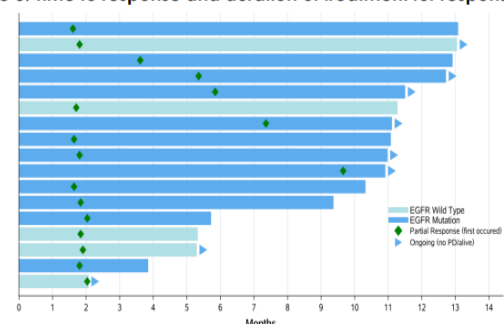
图 25: SKB264 二期临床入组患者基线特征

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics			
	All NSCLC (N=43)	EGFR mutant (N=22)	EGFR wild-type (N=21)
Age, median (range), years	58.0 (44.0-74.0)	56.0 (44.0-74.0)	63.0 (49.0-74.0)
Sex, male, n (%)	27 (62.8)	9 (40.9)	18 (85.7)
ECOG, n (%)			
0	5 (11.6)	3 (13.6)	2 (9.5)
1	38 (88.4)	19 (86.4)	19 (90.5)
Histology, n (%)			
Nonsquamous	29 (67.4)	20 (90.9)	9 (42.9)
Squamous	14 (32.6)	2 (9.1)	12 (57.1)
Location of metastasis, n (%)			
Lung	12 (27.9)	4 (18.2)	8 (38.1)
Liver	10 (23.3)	4 (18.2)	6 (28.6)
Bone	7 (16.3)	6 (27.3)	1 (4.8)
Pleura	13 (30.2)	8 (36.4)	5 (23.8)
Brain	5 (11.6)	2 (9.1)	3 (14.3)
Lymph nodes	23 (53.5)	11 (50)	12 (57.1)
Other	11 (25.6)	6 (27.3)	5 (23.8)
Number of previous treatment regimens for metastatic disease, n (%)			
≥ 2	33 (76.7)	17 (77.3)	16 (76.2)
Prior chemotherapy, n (%)	32 (74.4)	11 (50.0)	21 (100.0)
Prior immunotherapy, n (%)	21 (48.8)	0	21 (100.0)
Prior third-generation EGFR-TKI, n (%)	13 (30.2)	13 (59.1)	0

资料来源：药智新闻，ASCO 2023

图 26: SKB264 二期临床患者响应周期和持续时间

Figure 3. Time to response and duration of treatment for response



资料来源：药智新闻，ASCO 2023

国内十余款 Trop-2 ADC 在研，科伦博泰进展最快。全球范围内在研的 Trop-2 ADC 除了 DS-1062 和科伦博泰的 SKB264 之外，吉利德的 Trodelvy 是全球唯一获批的 TROP2 靶向药物，目前获批的适应症包括三阴乳腺癌、尿路上皮癌和 HR+/HER2-乳腺癌，insight 数据库显示 Trodelvy 尚未开展针对 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 患者的临床研究。此外，国内

恒瑞医药、迈威生物、百利天恒、信达生物等均有 Trop-2 ADC 在研，恒瑞的 SHR-A1921 正在开展唾液腺瘤的 II 期临床研究，其他适应症尚处于早期临床阶段。

表 9：重点在研 Trop-2 ADC 研发进展

药品	公司	全球最高研发阶段	在研适应症
Trodely	吉利德	获批	TNBC、UC、HR+/HER2- BC、NSCLC
DS-1062	第一三共	III 期	TNBC、NSCLC、HR+/HER2- BC
SKB264	科伦博泰	III 期	TNBC、NSCLC、宫颈癌等
SHR-A1921	恒瑞医药	II 期	唾液腺瘤、实体瘤等
9MW2921	迈威生物	I/II 期	实体瘤
BL-M02D1	百利天恒	I/II 期	实体瘤、NSCLC
IBI130	信达生物	I/II 期	实体瘤
DB-1305	映恩生物	I/II 期	实体瘤
BIO-106	百凯生物	I/II 期	实体瘤
ESG401	诗健生物	I/II 期	实体瘤
BAT8008	百奥泰	I 期	实体瘤
FZ-AD004	复旦张江	I 期	实体瘤
JS108	多禧生物	临床 I 期	SCLC、实体瘤、TNBC 等
FZ-AD004	百奥赛图	临床前	TNBC

资料来源：科伦博泰招股书，Insight 数据库，中信证券研究部 注：截至 2023 年 9 月 9 日

HER3 在 NSCLC 患者中表达率为 83%，HER3-ADC 具备肺癌治疗潜力。HER3 是 HER 受体酪氨酸激酶家族的成员之一，在多种肿瘤类型中高表达，NSCLC 患者表达率为 83%，与癌细胞的转移及患者存活率降低密切相关。第一三共的 HER3-ADC 产品 Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd, U3-1402)在同靶点 ADC 药物中进展领先，其针对 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 患者的 I 期临床数据显示，在 44 例既往接受过奥希替尼和含铂化疗的患者中，接受 HER3-DXd 5.6kg/mg 治疗后 ORR 为 39%，DCR 为 68%，mPFS 为 8.2 个月，极大程度提高了耐药患者的生存周期。

图 27：BICR 根据 RECIST 确定的 HER3-DXd 治疗客观反应率

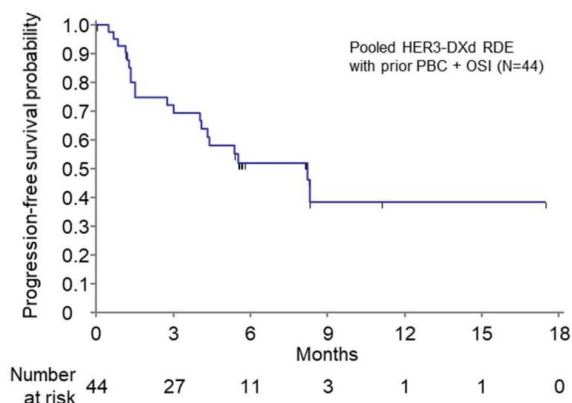
Table 3. Responses by BICR per RECIST 1.1

Characteristics	Pooled RDE (5.6 mg/kg)	
	All pooled (n=57)	Prior PBC and osimertinib (n=44)
Confirmed ORR, % (n) [95% CI]	39 (22) [26.0–52.4]	39 (17) [24.4–54.5]
BOR, n (%)		
CR	1 (2)	1 (2)
PR	21 (37)	16 (36)
SD	19 (33)	13 (30)
PD	9 (16)	8 (18)
NE	7 (12)	6 (14)
DCR,* % (n) [95% CI]	72 (41) [58.5–83.0]	68 (30) [52.4–81.4]
TTR, median (range), months	2.6 (1.2–5.4)	2.7 (1.2–5.4)
Duration of response, median (95% CI), months	6.9 (3.1–NE)	7.0 (3.1–NE)
Progression-free survival, median (95% CI), months	8.2 (4.4–8.3)	8.2 (4.0–NE)
Overall survival, median (95% CI), months	NE (9.4–NE)	NE (8.2–NE)

Abbreviation: PBC, platinum-based chemotherapy.
*DCR = rate of confirmed BOR of CR, PR, or SD.

资料来源：Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (Pasi A. Jänne, Christina Baik, Wu-Chou Su, et al., doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0715)

图 28：HER3-DXd 在既往经过奥希替尼和含铂化疗患者中的 PFS

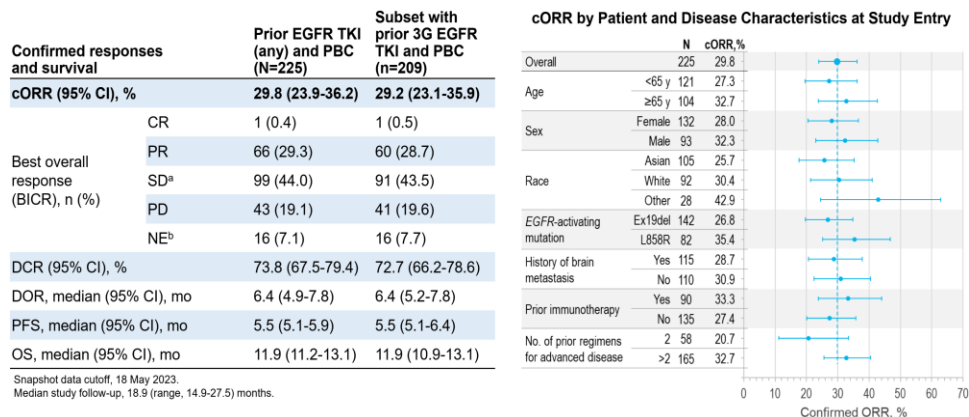


资料来源：Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (Pasi A. Jänne, Christina Baik, Wu-Chou Su, et al., doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0715)

第一三共 U3-1402 针对 EGFR-TKI 耐药患者 ORR 为 28.4%，对脑转移患者依然有效。近期第一三共在 2023 年世界肺癌大会（WCLC）官网上首次披露了 U3-1402 的关键

临床 II 期研究 (HERTHENA-Lung01) 研究摘要, 这项研究纳入既往接受过一种 EGFR-TKI 治疗和铂类化疗的晚期 EGFRm NSCLC 患者, 其中 95% 患者曾接受过第三代 EGFR-TKI 治疗, 研究终点为 cORR。结果显示, 在 5.6 mg/kg IV Q3W 臂中, 225 例患者的 cORR 为 28.4%, 中位 DoR 为 6.0 个月, 中位 PFS 为 5.5 个月, 初步评估的 mOS 为 11.9 个月; 既往接受过奥希替尼治疗的患者展示出了相似的临床获益; 基线未经放疗的脑转移患者中 (n=30), 确认的 CNS ORR 为 36.7%。安全性方面, 药物相关 AEs 导致的停止给药共 10 例 (4.4%), 4 例患者死亡 (1.8%), 45.3% 患者经历 ≥ 3 级药物相关不良反应, 12 例患者 (5.3%) 发生未经确认的药物相关间质性肺炎。

图 29: U3-1402 关键 II 期临床研究 HERTHENA-Lung01 疗效数据



资料来源: WCLC 2023, 第一三共官网

国内百利天恒、恒瑞等多家布局 HER3 ADC。U3-1402 已经在国内启动一项用于 EGFR-TKI 治疗失败的晚期 EGFRm NSCLC 患者的 III 期临床研究, 百利天恒的 EGFR/HER3 双抗 ADC、映恩生物、宜联生物和恒瑞医药的 HER3 ADC 也处于临床研究阶段。百利天恒的双抗 ADC BL-B01D1 目前最高研发进展处于 II 期临床阶段, 单药或联合 PD-(L)1/CTLA-4 双抗 SI-B003 拟用于 NSCLC、鼻咽癌等多种实体瘤治疗。

表 10: 国内处于临床阶段靶向 HER3 的 ADC 产品

药品	公司	靶点	最高研发阶段	在研适应症
U3-1402	第一三共	HER3	III 期	EGFR-TKI 治疗失败的晚期 EGFRm NSCLC、HR+/HER2- BC 等
BL-B01D1	百利天恒	EGFR/HER3	II 期	消化道癌、NSCLC、头颈鳞癌等
DB-1310	映恩生物	HER3	I/IIa 期	晚期/转移性实体瘤
SHR-A2009	恒瑞医药	HER3	I 期	晚期实体瘤
YL202	宜联生物	HER3	I 期	NSCLC、BC

资料来源: Insight 数据库, 中信证券研究部 注: 截至 2023 年 9 月 9 日

EGFR-TKI 耐药后的新疗法迭代, 有望带来生物药 CDMO 增量需求

针对 EGFR-TKI 耐药双抗疗法单个病人年用药剂量较高。双抗和 ADC 在三代 EGFR-TKI 耐药后的积极进展, 促使生物药疗法有望成为三代 EGFR-TKI 耐药后的主流疗

法之一。相比于含铂双药化疗、小分子 TKI 联合疗法等，双抗和 ADC 疗法有望带来生物药 CDMO 增量；且相比于化疗联合贝伐珠单抗疗法，双抗疗法（尤其是 EGFR/c-Met 靶向双抗）单个病人抗体年用药剂量增加明显。

根据贝伐珠单抗使用说明书，贝伐珠单抗联合化疗二线治疗 NSCLC 时，贝伐珠单抗的剂量方案为 15mg/kg，每 3 周给药一次，单个病人（按照 60 kg/人计算）如果按照一年（按照 52 周计算）用药剂量计算则抗体需求为 15.6 g。相比于贝伐珠单抗，针对 EGFR-TKI 耐药的双抗疗法剂量较高——根据各个产品在学术会议上公布的二期推荐剂量（RP2D），已经获批上市靶向 EGFR/c-Met 的埃万妥单抗单个病人年用药剂量（按照 52 周）为 27.3 g（若病人体重超过 80 kg，则需要 36.4 g）；岸迈生物和贝达药业的 EGFR/c-Met 双抗单个病人年用药剂量分别为 83.2 g 和 39.0 g；康方生物的依沃西单抗单个病人年用药剂量也达到了 20.8 g。

若挺进一线疗法，覆盖患者人群扩大和 mPFS 延长有望增加生物药用药量需求。在 EGFR-TKI 耐药适应症之外，目前临床进度靠前的埃万妥单抗和依沃西单抗也在积极布局 NSCLC 的前线治疗适应症。埃万妥单抗联合化疗一线治疗 EGFR ex20ins NSCLC 的 III 期临床 PAPILLON 试验已经成功，达到 PFS 主要终点；埃万妥单抗联合 Lazertinib（三代 EGFR-TKI）一线治疗 EGFRm NSCLC 的三期临床 MARIPOSA 试验也有望在 2023 年底重要学术会议上公布临床研究数据（信息来源于强生公司官网）。依沃西单抗单药对比帕博利珠单抗一线治疗 PD-L1 阳性 NSCLC 以及联合化疗一线治疗驱动基因阴性晚期鳞状 NSCLC 目前都处于临床三期（信息来源于康方生物官网）。

依照上文所述，2020 年全球新发肺癌患者约 221 万人，NSCLC 占比约为 85%，对应 NSCLC 患者人数约为 188 万。EGFRm 占比约为 30%（全球 EGFR 突变比例），一线治疗对应潜在覆盖患者人群有望高达约 56 万。另一方面，一线治疗相比于后线治疗有着更长的中位无进展生存期（mPFS）——奥希替尼单药一线治疗 EGFR m NSCLC 患者的 mPFS 达到 18.9 个月（数据来源于 2017 年 ESMO，FLAURA 研究），而奥希替尼二线治疗 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC 患者的 mPFS 为 10.1 个月（数据来源于 2016 WCLC，AURA3 研究）。伴随着双抗疗法预期挺进到一线治疗，带来的覆盖患者人群扩大和 mPFS 延长，抗体用药量有望随之大幅提升，从而带来更大的潜在外包生产需求。

表 11：针对 EGFR-TKI 耐药双抗疗法的单病人年用药剂量估测

药品	公司	靶点	RP2D 剂量	单病人年用药剂量
埃万妥单抗	强生	EGFR/c-Met	1050 mg (若>80 kg 则 1400mg), Q2W	27.3g (若>80kg, 36.4g)
EMB-01	岸迈生物	EGFR/c-Met	1600 mg, QW	83.2g
MCLA-129	贝达药业	EGFR/c-Met	1500 mg, Q2W	39.0g
依沃西单抗	康方生物	PD-1/VEGF	20 mg/kg, Q3W	20.8g (按照 60 kg 计算)

资料来源：强生公司官网，2022ESMO，Merus 公司官网，2022ASCO，中信证券研究部测算

■ 风险因素

研发速度不及预期或研发失败

创新药研发从实验室研究至最终获批上市销售，整个过程周期长、难度大、环节多、研发投入重，新产品最终是否能上市销售具有一定的不确定性，从而对相关公司业绩带来不利影响；

产品商业化及销售不及预期的风险

市场现处于发展萌芽期，未来渗透率提升与技术升级、医保覆盖、产品价格变化等多因素相关，若渗透率提升缓慢，则产品推广进度可能不及预期；

市场竞争加剧的风险

市场发展处于早期阶段，随着新产品的不断出现，行业竞争更加激烈，可能导致行业毛利率下降，压缩相关公司的盈利能力；

药品审批进度不及预期的风险

新药或新适应症申报上市需要经过监管机构严格的审批程序，如遇临床证据不足等多种因素，制药企业将会面临发补材料或上市申请被拒或被退回的风险。

■ 相关研究

- 医疗健康行业中报业绩总结—拨云见雾之时，静待花开 (2023-09-13)
- 医疗健康行业疫苗子行业点评—CDC 发布流感疫苗接种指南，关注下半年流感板块复苏 (2023-09-08)
- 医疗健康产业中医药子行业点评—中药配方颗粒集采开启，平均降幅符合预期 (2023-08-22)
- 医疗健康行业海外 CXO/生命科学上游公司中报盘点—投融资回暖趋势已现，需求拐点在望 (2023-08-18)
- 医疗健康产业点评—2023 年半年报业绩前瞻：疫后复苏效应初现，板块估值修复在望 (2023-07-03)
- 医疗健康行业连锁药店子行业跟踪报告之七一门诊统筹促进处方外流，院外市场景气度持续 (2023-06-29)
- 医疗健康产业中医药子行业点评—全国中成药集采开标，平均降幅符合预期 (2023-06-26)
- 医疗健康产业中医药子行业点评—财政支持试点项目，全方位振兴工程加快推进 (2023-05-29)
- 医疗健康产业 2023 年下半年投资策略—医药新周期下百花争鸣，优选赛道价值凸显 (2023-05-25)
- 医疗健康行业创新药前沿专题 JAK1 抑制剂子行业报告—JAK1 抑制剂迭代上市，立足自免蓝海市场 (2023-05-10)
- 医疗健康产业专题研究—医药 2022&2023Q1 业绩总结—产业迎来刚性复苏，优质赛道布局正当时 (2023-05-09)
- 医疗健康产业创新药前沿专题—Nectin-4：从 UC 实现突破，ADC 研发新热点 (2023-04-17)
- 医疗健康行业 GLP-1 受体激动剂行业研究报告—GLP-1 受体激动剂：糖尿病和肥胖症重磅治疗药物，百亿市场即将打开 (2023-04-06)
- 医疗健康产业事件点评—配置证调整目录落地，深入推进医疗新基建 (2023-03-22)
- 【中信证券医药】—2023 年美国癌症研究协会年会（AACR）国内上市药企数据发布计划 (2023-03-20)

分析师声明

主要负责撰写本研究报告全部或部分内容的分析师在此声明：(i) 本研究报告所表述的任何观点均精准地反映了上述每位分析师个人对标的证券和发行人的看法；(ii) 该分析师所得报酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来均不会直接或间接地与研究报告所表述的具体建议或观点相联系。

一般性声明

本研究报告由中信证券股份有限公司或其附属机构制作。中信证券股份有限公司及其全球的附属机构、分支机构及联营机构（仅就本研究报告免责条款而言，不含 CLSA group of companies），统称为“中信证券”。

本研究报告对于收件人而言属高度机密，只有收件人才能使用。本研究报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。本研究报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。中信证券并不因收件人收到本报告而视其为中信证券的客户。本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断并自行承担投资风险。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但中信证券不保证其准确性或完整性。中信证券并不对使用本报告或其所包含的内容产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他损失承担任何责任。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可跌可升。过往的业绩并不能代表未来的表现。

本报告所载的资料、观点及预测均反映了中信证券在最初发布该报告日期当日分析师的判断，可以在不发出通知的情况下做出更改，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与中信证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。中信证券并不承担提示本报告的收件人注意该等材料的责任。中信证券通过信息隔离墙控制中信证券内部一个或多个领域的信息向中信证券其他领域、单位、集团及其他附属机构的流动。负责撰写本报告的分析师的薪酬由研究部门管理层和中信证券高级管理层全权决定。分析师的薪酬不是基于中信证券投资银行收入而定，但是，分析师的薪酬可能与投行整体收入有关，其中包括投资银行、销售与交易业务。

若中信证券以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构为此发送行为承担全部责任。该机构的客户应联系该机构以交易本报告中提及的证券或要求获悉更详细信息。本报告不构成中信证券向发送本报告金融机构之客户提供的投资建议，中信证券以及中信证券的各个高级职员、董事和员工亦不为（前述金融机构之客户）因使用本报告或报告载明的内容产生的直接或间接损失承担任何责任。

评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后 6 到 12 个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的 6 到 12 个月内的公司股价（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；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普 500 指数为基准；韩国市场以科斯达克指数或韩国综合股价指数为基准。	股票评级	买入	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅 20%以上
		增持	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 5%~20%之间
		持有	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%~5%之间
		卖出	相对同期相关证券市场代表性指数跌幅 10%以上
	行业评级	强于大市	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅 10%以上
		中性	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%~10%之间
		弱于大市	相对同期相关证券市场代表性指数跌幅 10%以上

特别声明

在法律许可的情况下，中信证券可能（1）与本研究报告所提到的公司建立或保持顾问、投资银行或证券服务关系，（2）参与或投资本报告所提到的公司的金融交易，及/或持有其证券或其衍生品或进行证券或其衍生品交易，因此，投资者应考虑到中信证券可能存在与本研究报告有潜在利益冲突的风险。本研究报告涉及具体公司的披露信息，请访问 <https://research.citics.com/disclosure>。

法律主体声明

本研究报告在中华人民共和国（香港、澳门、台湾除外）由中信证券股份有限公司（受中国证券监督管理委员会监管，经营证券业务许可证编号：Z20374000）分发。本研究报告由下列机构代表中信证券在相应地区分发：在中国香港由 CLSA Limited（于中国香港注册成立的有限公司）分发；在中国台湾由 CL Securities Taiwan Co., Ltd. 分发；在澳大利亚由 CLSA Australia Pty Ltd.（商业编号：53 139 992 331/金融服务牌照编号：350159）分发；在美国由 CLSA（CLSA Americas, LLC 除外）分发；在新加坡由 CLSA Singapore Pte Ltd.（公司注册编号：198703750W）分发；在欧洲经济区由 CLSA Europe BV 分发；在英国由 CLSA（UK）分发；在印度由 CLSA India Private Limited 分发（地址：8/F, Dalamal House, Nariman Point, Mumbai 400021；电话：+91-22-66505050；传真：+91-22-22840271；公司识别号：U67120MH1994PLC083118）；在印度尼西亚由 PT CLSA Sekuritas Indonesia 分发；在日本由 CLSA Securities Japan Co., Ltd. 分发；在韩国由 CLSA Securities Korea Ltd. 分发；在马来西亚由 CLSA Securities Malaysia Sdn Bhd 分发；在菲律宾由 CLSA Philippines Inc.（菲律宾证券交易所及证券投资者保护基金会）分发；在泰国由 CLSA Securities (Thailand) Limited 分发。

针对不同司法管辖区的声明

中国大陆：根据中国证券监督管理委员会核发的经营证券业务许可，中信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。

中国香港：本研究报告由 CLSA Limited 分发。本研究报告在香港仅分发给专业投资者（《证券及期货条例》（香港法例第 571 章）及其下颁布的任何规则界定的），不得分发给零售投资者。就分析或报告引起的或与分析或报告有关的任何事宜，CLSA 客户应联系 CLSA Limited 的罗鼎，电话：+852 2600 7233。

美国：本研究报告由中信证券制作。本研究报告在美国由 CLSA（CLSA Americas, LLC 除外）仅向符合美国《1934 年证券交易法》下 15a-6 规则界定且 CLSA Americas, LLC 提供服务的“主要美国机构投资者”分发。对身在美国的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所持任何观点的背书。任何从中信证券与 CLSA 获得本研究报告的接收者如果希望在美国交易本报告中提及的任何证券应当联系 CLSA Americas, LLC（在美国证券交易委员会注册的经纪交易商），以及 CLSA 的附属公司。

新加坡：本研究报告在新加坡由 CLSA Singapore Pte Ltd.，仅向（新加坡《财务顾问规例》界定的）“机构投资者、认可投资者及专业投资者”分发。就分析或报告引起的或与分析或报告有关的任何事宜，新加坡的报告收件人应联系 CLSA Singapore Pte Ltd.，地址：80 Raffles Place, #18-01, UOB Plaza 1, Singapore 048624，电话：+65 6416 7888。因您作为机构投资者、认可投资者或专业投资者的身份，就 CLSA Singapore Pte Ltd. 可能向您提供的任何财务顾问服务，CLSA Singapore Pte Ltd 豁免遵守《财务顾问法》（第 110 章）、《财务顾问规例》以及其下的相关通知和指引（CLSA 业务条款的新加坡附件中证券交易服务 C 部分所披露的）某些要求。MCI（P）085/11/2021。

加拿大：本研究报告由中信证券制作。对身在加拿大的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所载任何观点的背书。

英国：本研究报告归属于营销文件，其不是按照旨在提升研究报告独立性的法律要件而撰写，亦不受任何禁止在投资研究报告发布前进行交易的限制。本研究报告在英国由 CLSA（UK）分发，且针对由相应本地监管规定所界定的在投资方面具有专业经验的人士。涉及到的任何投资活动仅针对此类人士。若您不具备投资的专业经验，请勿依赖本研究报告。对于英国分析员编纂的研究资料，其由 CLSA（UK）制作并发布。就英国的金融行业准则，该资料被制作并意图作为实质性研究资料。CLSA（UK）由（英国）金融行为管理局授权并接受其管理。

欧洲经济区：本研究报告由荷兰金融市场管理局授权并管理的 CLSA Europe BV 分发。

澳大利亚：CLSA Australia Pty Ltd（“CAPL”）（商业编号：53 139 992 331/金融服务牌照编号：350159）受澳大利亚证券与投资委员会监管，且为澳大利亚证券交易所及 CHI-X 的市场参与主体。本研究报告在澳大利亚由 CAPL 仅向“批发客户”发布及分发。本研究报告未考虑收件人的具体投资目标、财务状况或特定需求。未经 CAPL 事先书面同意，本研究报告的收件人不得将其分发给任何第三方。本段所称的“批发客户”适用于《公司法（2001）》第 761G 条的规定。CAPL 研究覆盖范围包括研究部门管理层不时认为与投资者相关的 ASX All Ordinaries 指数成分股、离岸市场上市证券、未上市发行人及投资产品。CAPL 寻求覆盖各个行业中与其国内及国际投资者相关的公司。

印度：CLSA India Private Limited，成立于 1994 年 11 月，为全球机构投资者、养老基金和企业提供股票经纪服务（印度证券交易委员会注册编号：INZ000001735）、研究服务（印度证券交易委员会注册编号：INH000001113）和商人银行服务（印度证券交易委员会注册编号：INM000010619）。CLSA 及其关联方可能持有标的公司的债务。此外，CLSA 及其关联方在过去 12 个月内可能已从标的公司收取了非投资银行服务和/或非证券相关服务的报酬。如需了解 CLSA India“关联方”的更多详情，请联系 Compliance-India@clsa.com。

未经中信证券事先书面授权，任何人不得以任何目的复制、发送或销售本报告。

中信证券 2023 版权所有。保留一切权利。