

创新药专题

ADC和双抗领衔EGFR敏感突变三代TKIs耐药后 和1L NSCLC，20ins小分子竞争激烈

西南证券研究发展中心
2024年1月

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

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

核心观点

- ◆ **NSCLC驱动基因图谱在中国和西方人群、鳞癌和腺癌之间存在明显差异。**在中国，EGFR突变占比50.3%，KRAS突变与ALK突变分别占比6.7%和4.3%；而西方国家KRAS占比较大（25.0%）、EGFR突变占比较小（17%）、ALK突变略高（7.0%）。肺腺癌和肺鳞癌也存在差异化的肿瘤基因谱，中国腺癌患者中：EGFR（60%），TP53（57%），KRAS（13%），PIK3CA（7%），ALK（7%）；鳞癌患者中：TP53（87%），PIK3CA（43%），CDKN2A（20%），KMT2D（20%），EGFR（17%）。
- ◆ **ADC和双抗有望成为EGFR敏感突变1L和三代EGFR TKIs耐药后标准疗法。**科伦博泰TROP2 ADC、百利天恒EGFR/HER3双抗ADC、康方生物PD1/VEGF双抗治疗三代EGFR TKIs耐药患者展现优异疗效和安全性，三款药物均以较高的交易金额授权给海外药企。赛沃替尼针对三代TKI耐药后的MET扩增和/或MET过表达的NSCLC患者展现有潜力的疗效。奥希替尼联合化疗、强生Amivantamab（EGFR/C-met双抗）联合lazertinib（三代EGFR TKI）有望成为EGFR敏感突变NSCLC的新一代一线标准治疗。
- ◆ **EGFR 20外显子插入突变小分子竞争激烈，舒沃替尼脱颖而出。**全球共三款用于EGFR exon20ins突变型晚期NSCLC的药物获批上市，分别为武田的莫博替尼、强生的Amivantamab和迪哲医药的舒沃替尼，舒沃替尼61%的ORR远优于前两款进口药物，1L适应症上，舒沃替尼78.6%的ORR和12.4m的mPFS同样表现亮眼。
- ◆ **风险提示：**研发进展及数据不及预期风险，产品上市后商业化不及预期风险，行业政策风险。

目录

01

NSCLC驱动基因图谱在中西方人群、鳞癌和腺癌之间存在明显差异

02

ADC和双抗有望成为EGFR敏感突变1L和三代EGFR TKIs耐药后标准疗法

03

EGFR 20外显子插入突变：小分子竞争激烈，舒沃替尼脱颖而出

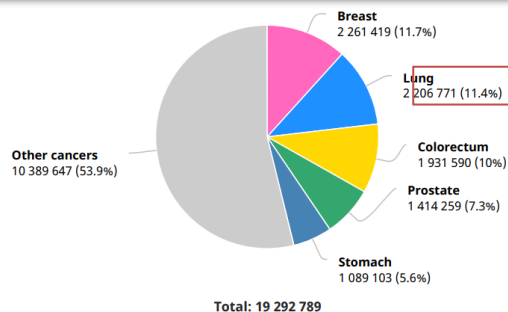
04

风险提示

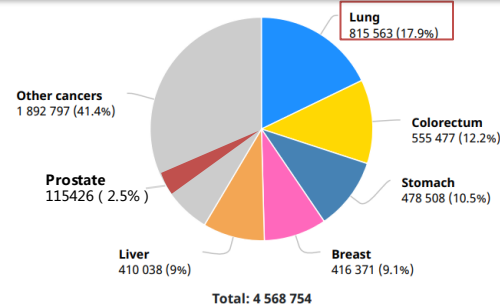
1.1 肺癌病理分型及基因分型

- 肺癌分型以病理组织学可分为非小细胞肺癌（NSCLC）和小细胞肺癌（SCLC）两大类，NSCLC又可以分为腺癌、鳞癌、大细胞癌等。从基因分型来看，常见的基因分型包括EGFR突变、ALK突变、ROS1突变、BRAF突变等。

2020年全球新发肿瘤患者数量及占比

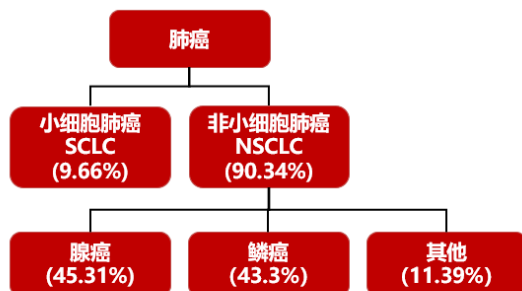


2020年中国新发肿瘤患者数量及占比

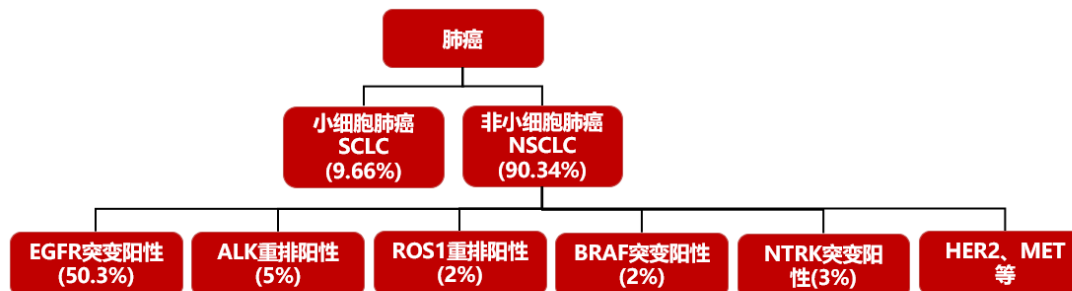


肺癌病理分型及基因分型

病理分型



基因分型

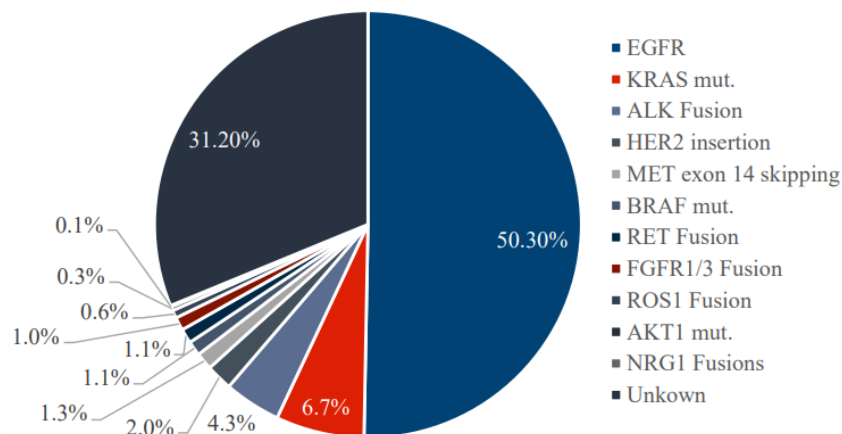


1.2 NSCLC驱动基因图谱在中国和西方人群、鳞癌和腺癌之间存在明显差异

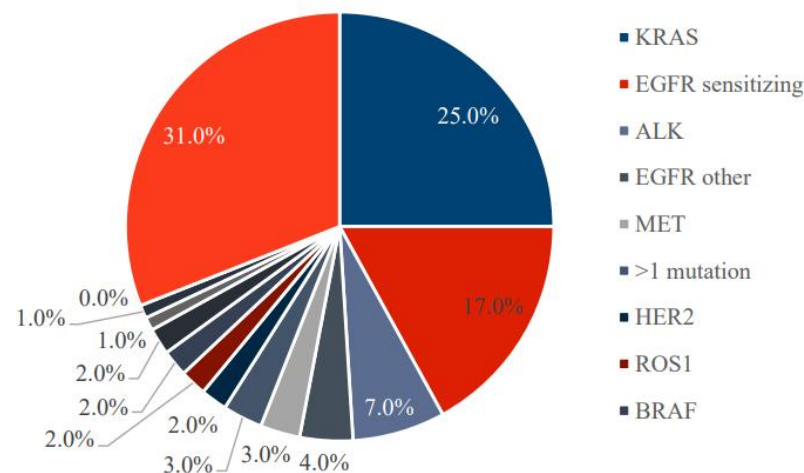
➤ 中国与欧美在肺癌驱动基因图谱上存在明显差异。

- ✓ 在中国，EGFR突变占比50.3%，KRAS突变与ALK突变分别占比6.7%和4.3%；
- ✓ 与中国相比，西方国家KRAS占比较大（25.0%）、EGFR突变占比较小（17%）、ALK突变略高（7.0%）。

中国NSCLC驱动基因图谱



西方NSCLC驱动基因图谱

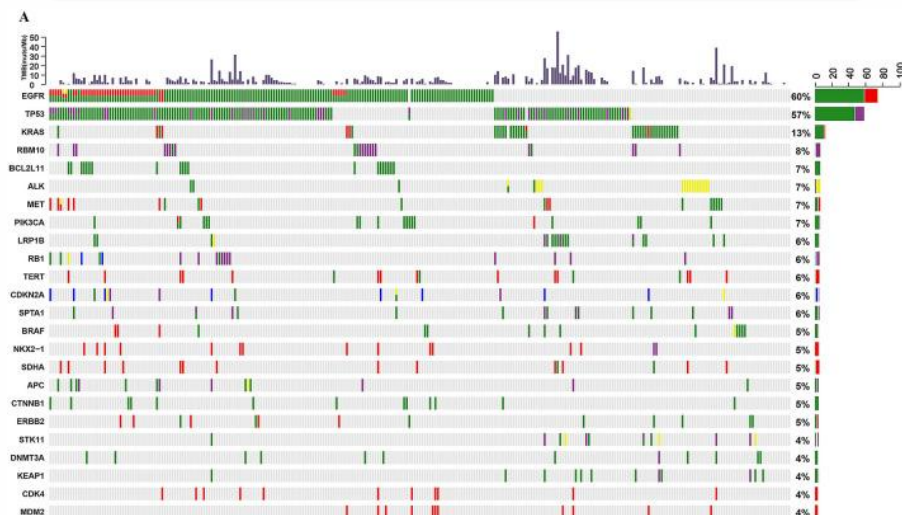


1.2 NSCLC驱动基因图谱在中国和西方人群、鳞癌和腺癌之间存在明显差异

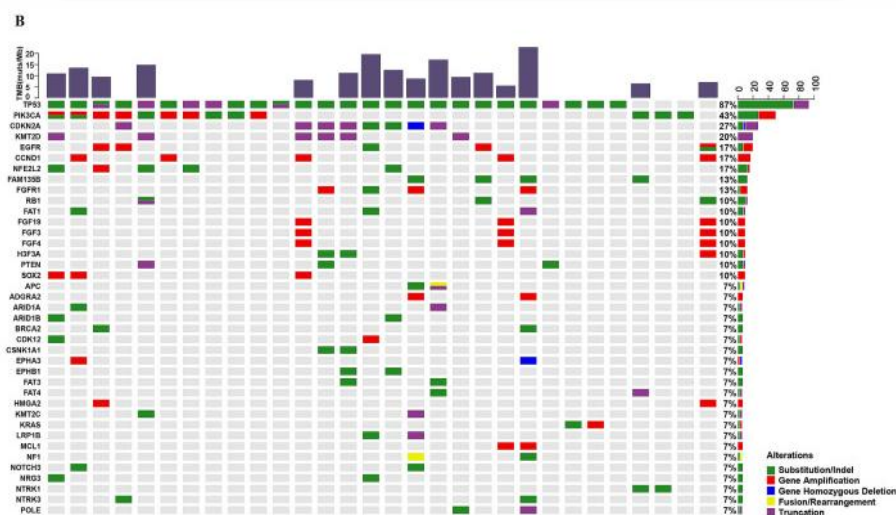
➤ 肺腺癌（LUAD）和肺鳞癌（LUSC）无论从临床表现、生物学特性还是诊断治疗均存在较大的差异，因为它们存在差异化的肿瘤基因谱。2020年《Scientific Reports》上发表的一项针对NSCLC整体人群的基因图谱分析中，测序方法升级为NGS（450基因Panel），共纳入335例患者（286例为肺腺癌），分析的371例样本多数为原发瘤灶（297例）。测序结果显示，肺腺癌和鳞癌来看的基因突变率有较大差异：

- ✓ 腺癌中：EGFR（60%），TP53（57%），KRAS（13%），PIK3CA（7%），ALK（7%）；
- ✓ 鳞癌中：TP53（87%），PIK3CA（43%），CDKN2A（20%），KMT2D（20%），EGFR（17%）。

中国肺腺癌基因突变率



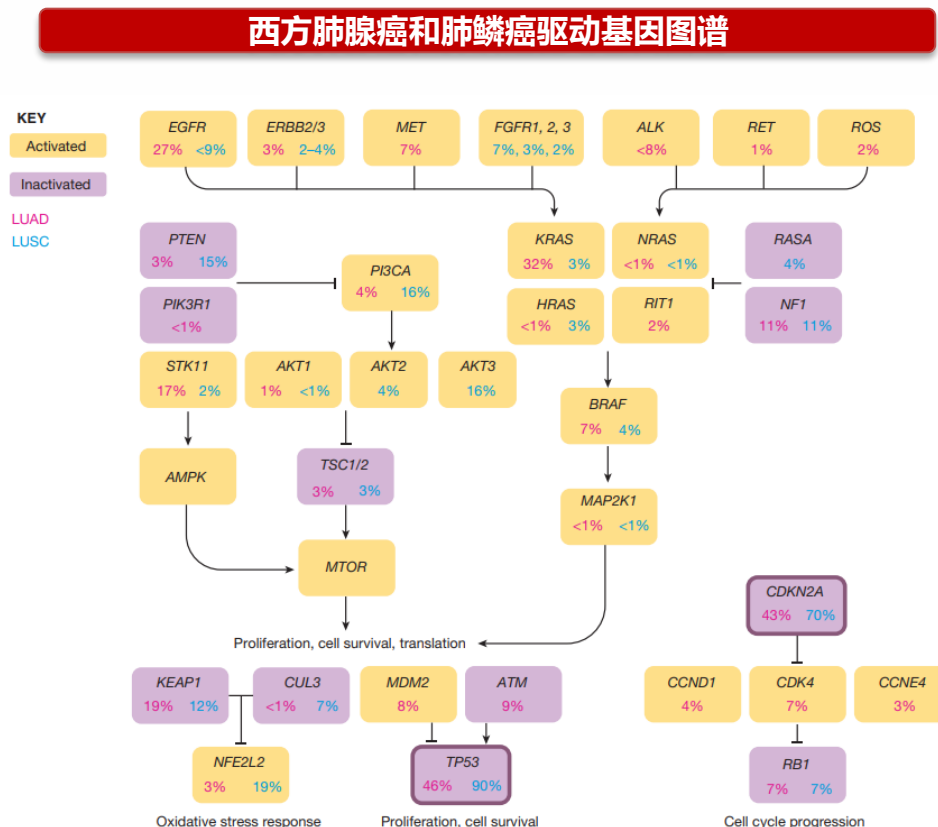
中国肺鳞癌基因突变率



1.2 NSCLC驱动基因图谱在中国和西方人群、鳞癌和腺癌之间存在明显差异

- 西方肺腺癌和肺鳞癌也存在同样差异化的肿瘤基因谱。发表于 Nature 的《The biology and management of non-small cell lung cancer》总结了LUAD/LUSC的肿瘤基因谱差异。

- ✓ 肺腺癌：最常见的突变基因是KRAS (32%) 和 EGFR (27%)，以及抑癌基因TP53 (90%)、KEAP1 (19%)、STK11 (17%) 和NF1 (11%) 等；少见突变有ALK (<8%)、MET (7%)、BRAF (7%)、RB1 (7%)、ERBB2/3 (3%)、ROS (2%) 和RET (1%) 等基因；不同地区和种族间EGFR突变频率差异显著；
- ✓ 肺鳞癌：最常见的突变基因是TP53 (90%) 和 CDKN2A (70%)，其次是PI3CA (16%)、PTEN (15%)、KEAP1 (12%)、NF1 (11%) 等基因；少见突变有EGFR (<9%)、FGFR1/2/3 (2%-7%)、RB1 (7%) 和BRAF (4%) 等基因。



目录

01

NSCLC驱动基因图谱在中西方人群、鳞癌和腺癌之间存在明显差异

02

ADC和双抗有望成为EGFR敏感突变1L和三代EGFR TKIs耐药后标准疗法

03

EGFR 20外显子插入突变：小分子竞争激烈，舒沃替尼脱颖而出

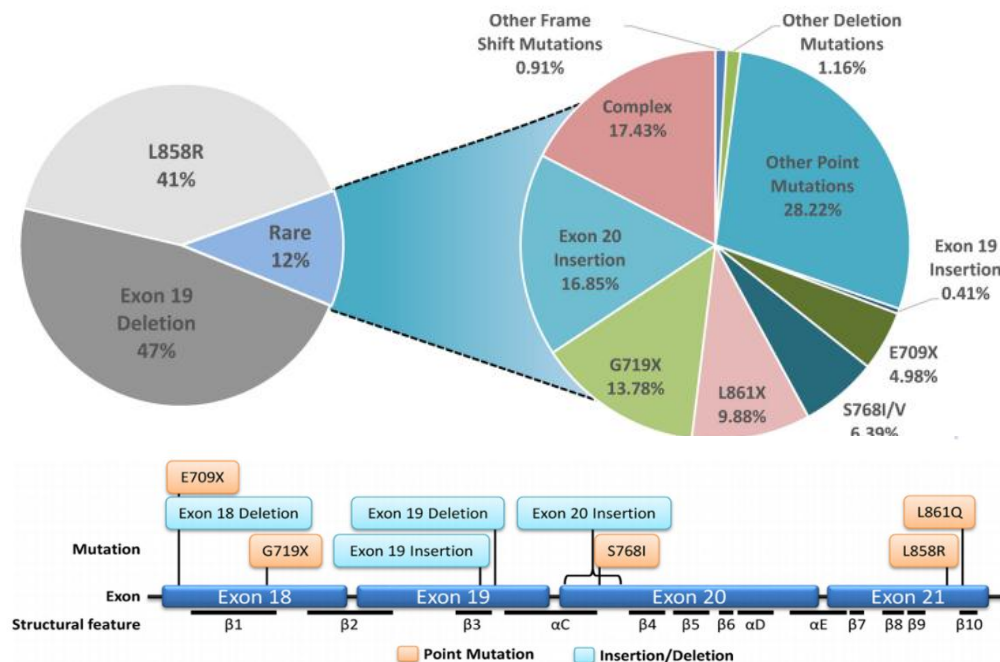
04

风险提示

2.1 EGFR突变在亚裔人群中占比高达50%，其中约88%为19del/21 L858R

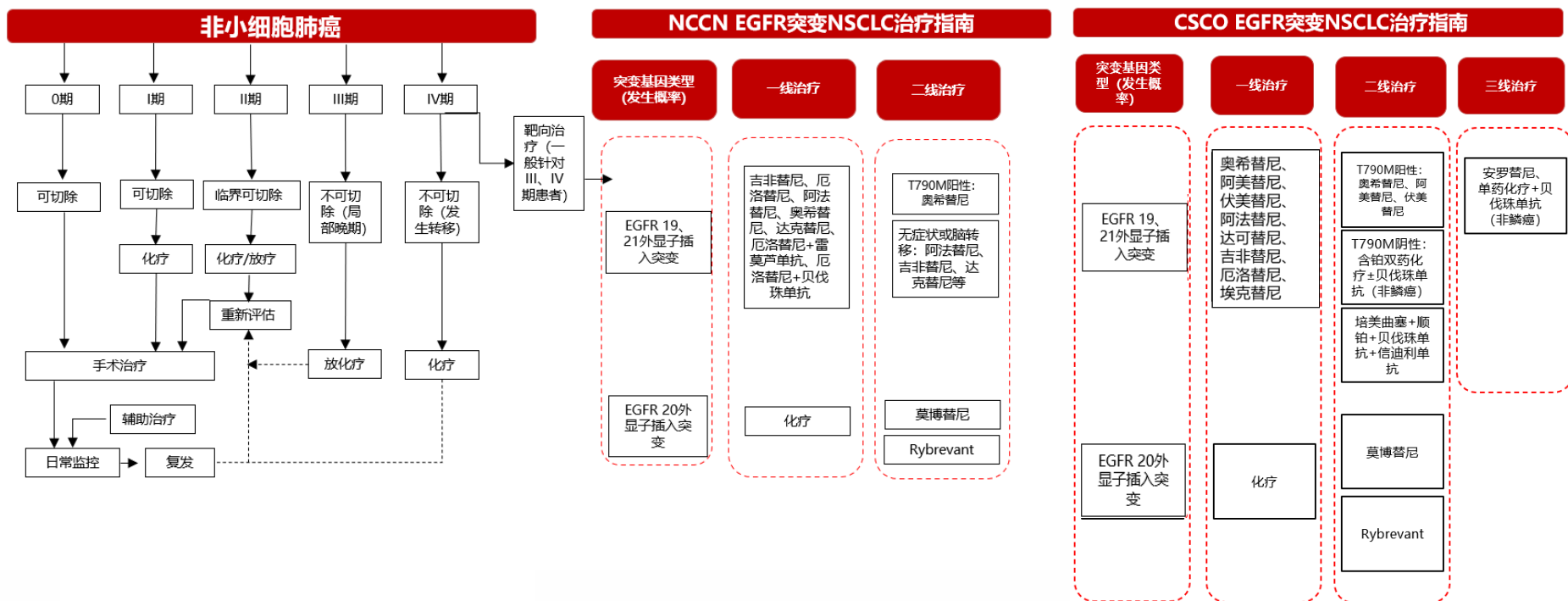
- 根据发表于Semin Cancer Biol的文章，非小细胞肺癌EGFR突变的主要亚型是外显子19缺失和外显子21的单个氨基酸(L858R)替换突变。
 - ✓ EGFR外显子19缺失和外显子21的单个氨基酸(L858R)替换突变，被称为经典EGFR突变，合计约占观察到的非小细胞肺癌EGFR突变的88%。
 - ✓ 罕见突变约占非小细胞肺癌EGFR突变的12%，包括EGFR基因18-25外显子的点突变、缺失和插入，其中20外显子插入突变、18外显子G719X突变等占比较高。

非小细胞肺癌EGFR突变亚型分布



2.2 从指南推荐看EGFR NSCLC治疗现状

- **EGFR 敏感突变(19del/L858R)指南推荐**：一线治疗使用EGFR TKI，NCCN指南推荐首选奥希替尼，CSCO指南推荐除了奥希替尼等进口药外，还推荐了阿美替尼、伏美替尼、埃克替尼等国产EGFR TKI，未来2023年6月新上市的贝福替尼等也有望进入指南推荐。二线治疗中，T790M+患者可选择奥希替尼/阿美替尼/伏美替尼治疗；T790M-/-三代TKI治疗失败后可选择含铂双药化疗±贝伐珠单抗、培美曲塞+顺铂+贝伐单抗+信迪利单抗。
- **EGFR 20外显子插入突变指南推荐**：一线治疗的推荐均参考驱动基因阴性NSCLC，尚未有效针对性治疗手段。二线治疗首选莫博替尼和Rybrent (Amivantamab)，其中莫博替尼于2023年1月获NMPA批准上市，但2023年10月在美国撤市。



2.3 EGFR敏感突变：EGFR TKI数据对比

➤ 国内主要三代EGFR TKI的疗效相当。

三代EGFR TKI 一线适应症 (19/21)临床数据

指标	奥希替尼		阿美替尼		伏美替尼		贝福替尼	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
	奥希替尼 (N=279)	吉非替尼/厄洛替尼 (N=277)	阿美替尼 (N=214)	吉非替尼 (N=215)	伏美替尼 (N=178)	吉非替尼 (N=180)	贝福替尼 (N=182)	埃克替尼 (N=180)
mPFS	18.9	10.2	19.3	9.9	20.8	11.1	22.1	13.8
中位缓解持续时间	/	/	18.1	8.3	19.7	10.5		
中位总生存期	38.6	31.8						

三代EGFR TKI 二线适应症 (T790M)临床数据

指标	奥希替尼 (N=279)	阿美替尼 (N=244)	伏美替尼 (N=220)	贝福替尼 (N=286)
ORR	71%	68.9%	74.7%	67.6%
mPFS	10.1	12.3	9.6	12.5
CNS转移ORR	70%	60.9%	65.5%	55.9%
CNS转移mPFS	11.7	10.8	11.6	尚未达到

EGFR TKI 销售和价格数据 (2023年)

		价格 (元/盒)	规格	单位价格 (元/片)	月费用 (元)	年费用 (元)	2022年销售额 (亿元)
一代	吉非替尼	228	250mg*10片	23	684	8208	5
	埃克替尼	836	125mg*21片	40	3,582	42,984	17
	厄洛替尼	73	150mg*10片	7	218	2,615	
二代	达可替尼	932	15mg*30片	31	2,795	33,534	
	阿法替尼	262	40mg*30片	9	262	3,148	
三代	奥希替尼	4966	80mg*30片	166	4,966	59,594	43.9
	伏美替尼	2682	40mg*28片	96	5,748	68,976	7.9
	阿美替尼	2016	55mg*20片	101	3,024	36,288	24
	贝福替尼	6000	25mg*40粒	150	13500	162000 (谈判前)	

www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，药品

更多免费行业报告

并购家

www.ipoipo.cn

2.3 EGFR敏感突变：EGFR TKI数据对比

- 经测算中国EGFR TKIs在2023年新发EGFRm 晚期NSCLC患者中的一线治疗渗透率约为70%，其中三代TKIs渗透率约为35%、二代TKIs渗透率约为2.1%、一代TKIs渗透率约为33%。

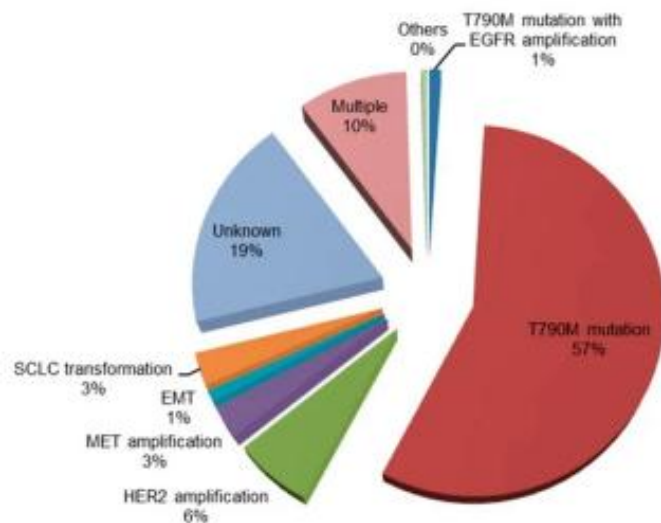
EGFR TKIs 一线治疗渗透率测算

三代EGFR TKIs渗透率	35%	二代EGFR TKIs渗透率	2.1%	一代EGFR TKIs渗透率	33%
假设奥希替尼每片单价-80mg (元)	166	假设阿法替尼每片集采单价-40mg (元)	9	假设吉非替尼每片集采单价-250mg (元)	23
年费用 (元)	59594	假设阿法替尼每片非集采单价-40mg (元)	182	年费用 (元)	8208
中国EGFRm 晚期NSCLC年新发人数 (万人)	28	集采年费用 (元)	3148	中国EGFRm 晚期NSCLC年新发人数 (万人)	28
2023年预估销售额 (亿元)	50	非集采年费用 (元)	63642	2023年预估销售额 (亿元)	4.5
奥希替尼中国用药人数 (万人)	8.4	中国EGFRm 晚期NSCLC年新发人数	28	吉非替尼中国用药人数 (万人)	5.5
奥希替尼中国渗透率	15%	2023年预估集采销售额 (亿元)	0.13	吉非替尼中国渗透率	20%
假设阿美替尼每片单价-55mg (元)	101	2023年预估标外销售额 (亿元)	1.17	假设埃克替尼每片单价-125mg (元)	40
年费用 (元)	36288	阿法替尼中国用药人数 (万人)	0.6	年费用 (元)	42984
中国EGFRm 晚期NSCLC年新发人数 (万人)	28	阿法替尼中国渗透率	2.1%	中国EGFRm 晚期NSCLC年新发人数 (万人)	28
2023年预估销售额 (亿元)	30			2023年预估销售额 (亿元)	16
阿美替尼中国用药人数 (万人)	8.3			埃克替尼中国用药人数 (万人)	3.7
阿美替尼中国渗透率	15%			埃克替尼中国渗透率	13%
假设伏美替尼每片单价-40mg (元)	96				
年费用 (元)	68976				
中国EGFRm 晚期NSCLC年新发人数 (万人)	28				
2023年预估销售额 (亿元)	20				
伏美替尼中国用药人数 (万人)	2.9				
伏美替尼中国渗透率	5%				

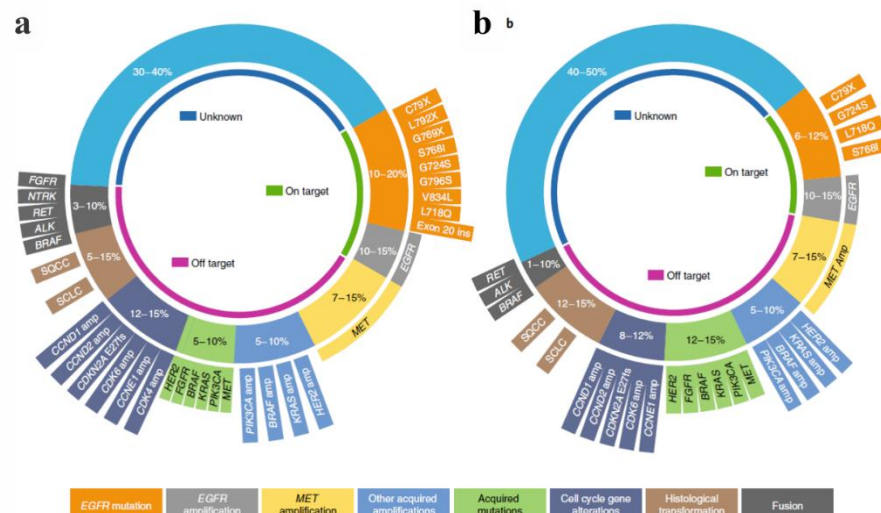
2.3 EGFR敏感突变：一/二代EGFR TKI耐药突变主要为T790M，三代耐药机制复杂

- 一代/二代EGFR TKIs治疗耐药最常见的原因T790M突变，约占57%。EGFR T790M突变并未阻碍EGFR-TKI与EGFR的结合，但却增加了对ATP的亲合力，从而产生耐药性，降低了一代/二代EGFR-TKI的治疗效果。
- 第三代EGFR TKIs治疗后耐药机制较为复杂，奥希替尼一线治疗耐药后仅6%-12%的患者为EGFR依赖性耐药，所以大部分患者难以再对EGFR TKIs治疗应答。奥希替尼一线治疗后，EGFR依赖性耐药突变发生率约为6%~12%，以EGFR C797X突变为主；奥希替尼二线治疗后，EGFR依赖性耐药突变发生率约为10%~20%，也是以C797X突变为。EGFR依赖性耐药突变主要为MET扩增、细胞周期相关基因变异、PIK3CA突变或扩增、HER2突变或扩增等。

一/二代EGFR TKIs 一线治疗后耐药突变类型



奥希替尼二线（左）和一线（右）治疗耐药后突变类型



2.3 EGFR敏感突变：有望治疗三代EGFR TKIs耐药患者的潜力疗法

- 科伦博泰TROP2 ADC、百利天恒EGFR/HER3双抗ADC、康方生物PD1/VEGF双抗治疗三代EGFR TKIs耐药患者展现优异疗效和安全性。三款药物除了优异的疗效和安全性数据，均以较高的交易金额授权给海外药企。进度最快的AK112已在国内申报NDA，SKB264已开启三期临床，BL-B01D1预计也将进入三期临床阶段。

有望成为EGFR 19/21 NSCLC经TKI治疗后耐药的潜力疗法（有效性数据）

	SKB264	DS-1062	SHR-A1921	BL-B01D1	AK112	amivantamab	HER3-DXd	信迪利单抗
方案	TROP2 ADC	TROP2 ADC	TROP2 ADC	EGFR/HER3 双抗ADC	PD1/VEGF 双抗+化疗	LACP vs ACP vs CP	HER3 ADC	PD1+VEGF-A 单抗+化疗
研发公司	科伦博泰	第一三共/ 阿斯利康	恒瑞医药	百利天恒	康方生物	强生	第一三共	信达
分期	II期	I 期	I 期	I b期	II期	III期	II期	III期
治疗线数	≥ 2L (59.1%接受过三代TKI)	82% ≥ 3L (85%接受过TKI，其中69%接受过奥希替尼)	≥ 2L	≥ 2L&中位3L (34例均接受过三代EGFR TKI治疗)	≥ 2L (74%接受过1/2+3代序贯治疗，26%仅接受1/2代治疗)	≥ 2L(100%经过奥希替尼治疗)	≥ 2L (93%接受过三代EGFR TKI)	≥ 2L (36.8%接受过三代TKI治疗，其中10.5%使用三代TKI作为1L)
患者人数	20	34	38	38	19	263 vs 131 vs 263	225	A组/B组/C组 158/158/160
ORR	60%	35%	33.3%	63.2%	68.40%	/	29.8%	48% vs 35% vs 29%
mPFS (月)	11.1	/	/	6.9	8.2	8.3 vs 6.3 vs 4.2	5.5	7.2 vs 5.5 vs 4.3
mOS (月)	12个月OS率 80.7%	/	/	/	/	/	11.9	无显著性21 vs 19
进度	III期临床	/	/	正在申请注册临床	2023年8月已NDA	III期临床	/	已获批上市

Amivantamab：A为EGFR/C-met双抗Amivantamab，L为Lazertinib，CP含铂双药化疗；
 信迪利单抗临床试验A组/B组/C组：试验组A：信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂；试验组B：信迪利单抗+安慰剂+培美曲塞+顺铂；对照组C：安慰剂1+安慰剂2+培美曲塞+顺铂。

www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，科伦博泰

更多免费行业报告

并购家

www.ipoipo.cn

2.3 EGFR敏感突变：有望治疗三代EGFR TKIs耐药患者的潜力疗法

有望成为EGFR 19/21 NSCLC经TKI 治疗后耐药的潜力疗法（安全性数据）

	SKB264	DS-1062	SHR-A1921	BL-B01D1	AK112	amivantamab		HER3-DXd	信迪利单抗
方案	TROP2 ADC	TROP2 ADC	TROP2 ADC	EGFR/HER3 双抗ADC	PD1/VEGF 双抗+化疗	EGFR/cMET 双抗（四药方案）		HER3 ADC	PD1+VEGF-A单抗+化疗
研发公司	科伦博泰	第一三共/阿斯利康	恒瑞医药	百利天恒	康方生物	强生		第一三共	信达
分期	II期	I 期	I 期	I b期	II期	I 期	III期	II期	III期
治疗线数	≥ 2L	≥ 2L	≥ 2L	≥ 2L	≥ 2L	≥ 3L	≥ 2L	≥ 2L	≥ 2L
入组人数	43	34	38	195	83	20	657	225	A组/B组/C组 158/158/160
≥3级 TRAEs	67.4%	38%	31.6%	常见 TRAEs(ALL/≥G3) 为白细胞降低 (61%/30%)，贫血(58%/25%)，中性粒细胞降低 (53%/34%)，血小板降低 (50%/24%)，恶心(33%/1%)，呕吐(30%/1%)，脱发(29%)，乏力和厌食(22%/1%)	26.5%	/	LACP组中，≥3级血液学毒性更常见，即中性粒细胞减少(55%)、血小板减少 (37%)和白细胞减少(27%)；在ACP组中，≥3级AE为中性粒细胞减少症(45%)、白细胞减少症 (20%)和血小板减少症 (15%)。	64.9%	59.5%/46.2% /56.9%*
导致剂量中断/减少的TRAEs	48.8%/23.3%	27%/15%*	/		/	90%/70%		40.4%/21.3%	/
治疗相关的SAEs	20.9%	35%*	/		/	/		/	41.4%/26.3% /30.6%*
导致治疗终止的TRAEs	0	15%*	0		2.4%	40%		7.1%	17.7%/10.3% /6.9%*
导致死亡的TRAEs	0	0	0		1.2%	0		1.8%	5.7%/1.3%/3.1%*
备注	主要为血液学毒性，没神经毒性/眼毒性/ILD	常见AE为恶心（62%）和口腔炎（56%），血液学毒性不常见，有1例5级ILD	恶心（71.1%）、口腔炎（65.8%）、贫血（42.1%）、呕吐、食欲下降、体重下降和皮疹（各36.8%）	未观察到间质性肺炎（ILD）	未出现严重出血、穿孔等VEGF相关不良事件	≥G3 TERE包括皮疹(70%)，血小板减少和疲劳(25%)		12例 (5.3%)药物相关ILD(3级，n=2；5级，n=1)	免疫相关TEAEs：40.5%/26.3% /15.6%

2.3 EGFR敏感突变：有望成为一线标准治疗或治疗TKI耐药的潜力疗法

- 赛沃替尼针对三代TKI耐药后的MET扩增和/或MET过表达的NSCLC患者展现有潜力的疗效。SAVANNAH研究是一项评估赛沃替尼联合奥希替尼对在接受奥希替尼治疗后进展的EGFRm且MET过表达和/或MET扩增局部晚期或转移性NSCLC患者中的疗效及安全性的II期、单臂研究，主要终点为研究者评估的ORR。该研究是全球第一个针对三代EGFR-TKI奥希替尼耐药后MET扩增和/或MET过表达NSCLC患者的II期临床研究。

AZD9592 临床前数据

由SAVANNAH研究推动的 创新生物标志物及患者富集策略

N=185* 300mg 每日一次	高MET异常水平 IHC90+ 和/或 FISH10+		低MET异常水平 IHC50-90 和/或 FISH 5-10	
入组检测患者 中的发生率	34%		28%	
既往化疗	20%	无化疗史亚组	18%	无化疗史亚组
患者数量	n=108	n=87	n=77	n=63
客观缓解率(ORR) [95% 置信区间(CI)]	49% [39-59]	52% [41-63]	9% [4-18]	10% [4-20]
中位治疗时间 mDoR, [95% CI]	9.3 个月 [7.6-10.6]	9.6 个月 [7.6-14.9]	6.9 个月 [4.1-16.9]	7.3 个月 [4.1-NC]
中位无进展生存期 mPFS, [95% CI]	7.1 个月 [5.3-8.0]	7.2 个月 [4.7-9.2]	2.8 个月 [2.6-4.3]	2.8 个月 [1.8-4.2]

*可评估疗效的定义为接受给药的患者在基线时疾病可测量并接受至少两次治疗中RECIST评价不包括8名IHC90+和/或FISH10+状态检测结果无效或缺失的患者，上述患者未必包括在基于MET异常水平的亚组分析中

MARIPOSA-2研究

埃万妥单抗 + 拉泽替尼 + 化疗	埃万妥单抗 + 化疗	化疗	
剂量 (21天为一周期): 埃万妥单抗: 静脉输液, 前4期 期每星期给药1400mg/1750mg , 从第三周期 (第7期) 开始每三星期给药1750mg/2100mg 拉泽替尼: 口服, 完成卡铂治疗后开始每天 240mg 化疗: 静脉输液, 于每个周期开始时使用: • 卡铂: AUC5 前4个周期 • 培美曲塞: 500mg/m ² 直到疾病进展			
患者数量	n=263	n=131	n=263
ORR, [95% CI]	63% [57-69]	64% [55-72]	36% [30-42]
mDoR, [95% CI]	9.4 个月 [6.9-NE]	6.9 个月 [5.5-NE]	5.6 个月 [4.2-9.6]
mPFS, [95% CI]	8.3 个月 [6.8-9.1]	6.3 个月 [5.6-8.4]	4.2 个月 [4.0-4.4]

TL05

Dato-DXd

剂量:
Dato-DXd: 静脉输液,
每三星期给药,
每千克体重6mg

N=78 (EGFRm)

44%
[32-55]

7.0 个月
[4.2-10.2]

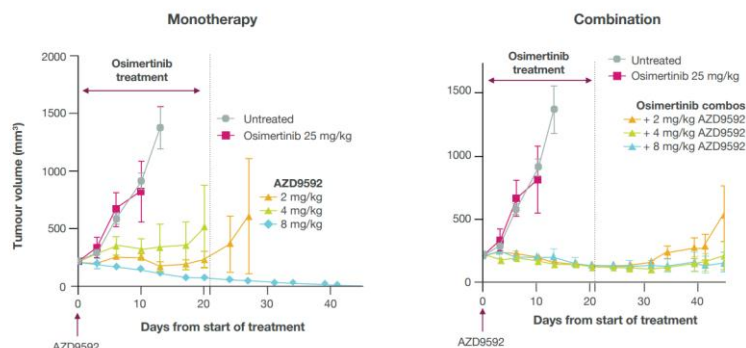
5.8 个月
[5.4-8.3]

2.3 EGFR敏感突变：有望成为一线标准治疗或治疗TKI耐药的潜力疗法

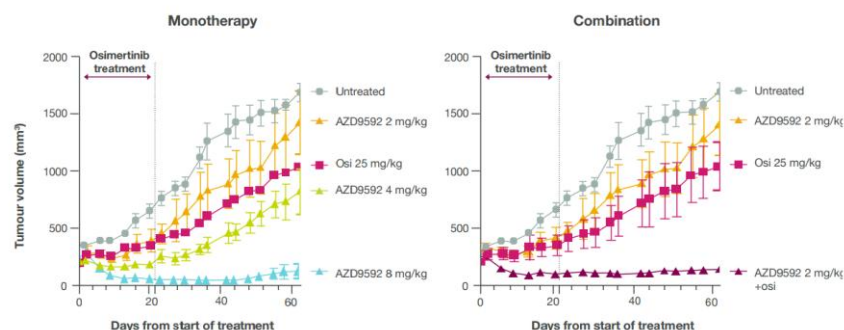
- **阿斯利康AZD9592 (EGFR/c-MET双抗ADC) 也值得期待。**目前正在开展一期临床，队列1将评估 AZD9592 单药治疗EGFRm (L858R 突变或外显子19缺失) 或EGFR野生型转移性NSCLC患者、复发性或转移性HNSCC患者。队列2将评估AZD9592联合奥西替尼治疗EGFRm mNSCLC 患者的情况。

AZD9592 临床前数据

NSCLC: Acquired resistance



NSCLC: Primary resistance



AZD9592 一期临床设计

Trial	Population	Patients	Design	Endpoints	Status
Phase I EGRET NCT05647122	Advanced solid tumours including NSCLC and HNSCC	108	- Escalation phase, open-label, multi-centre trial - AZD9592 - AZD9592 + <i>Tagrisso</i> - Expansion phase, open-label, multi-centre trial - AZD9592 - AZD9592 + <i>Tagrisso</i>	- Primary endpoints (escalation): safety and tolerability - Primary endpoints (expansion): safety and tolerability, anti-tumour activity - Secondary endpoints (escalation): PK parameters, immunogenicity, anti-tumour activity - Secondary endpoints (expansion): PK parameters and immunogenicity	- FPCD: Q1 2023 - Data anticipated: >2024

2.3 EGFR敏感突变：有望成为EGFR敏感突变一线标准治疗的潜力疗法

- 奥希替尼联合化疗、强生Amivantamab (EGFR/C-met双抗) 联合lazertinib (三代EGFR TKI) 有望成为EGFR敏感突变NSCLC的新一代一线标准治疗。
- 强生在ESMO2023年会上更新了Rybrevant/lazertinib联合疗法一线治疗EGFRm NSCLC患者的数据，1074名患者接受了随机分组 (ami+laz, 429人；osi, 429人；laz, 216人)。中位随访时间为22.0个月，与osi组相比，ami+laz组疾病进展或死亡风险降低了30%，mPFS分别为23.7个月和16.6个月。在中期OS方面，ami+laz组获益优于osi组 (HR=0.80；95% CI, 0.61~1.05；P=0.1)。
- FLAURA2试验中，557名EGFR突变晚期NSCLC患者随机分配到一线奥希替尼加铂培美曲塞或单独使用奥希替尼组。Osi+化疗组 vs Osi组的mPFS为25.5m vs 16.7m (HR 0.62)。

有望成为EGFR 19/21 NSCLC一线标准治疗的潜力疗法

	奥希替尼		Amivantamab (EGFR/cMET双抗)		MCLA-129
分期	II期 OPAL研究	III期 FLAURA2研究	I / II期	III期	I 期
试验组VS对照组	奥希替尼+化疗 单臂	奥希替尼+化疗 VS 奥希替尼	Amivantamab+拉泽替尼 单臂	Amivantamab+拉泽替尼 VS 奥希替尼	MCLA-129+贝福替尼 单臂
研发公司	AZ		强生		贝达药业/Merus
治疗线数	1L	1L	1L	1L	1L
患者人数	67	557	20	1074	计划172
ORR	90.9%	83% vs 76%	/	86% vs 85%	/
mPFS (月)	31	25.5 vs 16.7 (HR 0.62)	3年PFS率 51%	23.7 vs 16.6 (HR 0.7)	/
mOS (月)	2年OS率 92.3%	/		/	/
安全性	QTc延长较常见，但大部分为低级别且无症状的AE	没有新的AE，间质性肺病的发病率和严重程度没有增加	7名患者 (35%)、8名患者 (40%) 和 1名患者 (5%) 分别出现了与治疗相关的剂量中断、减少或停用	ami+laz组静脉血栓栓塞症 (VTE) 的发生增加，但大多为1-2级，发生较早，且可通过抗凝药物得到有效控制。ILD发生率较低，且各组之间相似	/
进展	2023WCLC披露III期数据		2023ESMO披露III期数据		2023年7月获批临床

www.swsc.com.cn

数据来源：AZ官网，强生

更多免费行业报告

并购家

www.ipoipo.cn

目录



01

NSCLC驱动基因图谱在中西方人群、鳞癌和腺癌之间存在明显差异

02

ADC和双抗有望成为EGFR敏感突变1L和三代EGFR TKIs耐药后标准疗法

03

EGFR 20外显子插入突变：小分子竞争激烈，舒沃替尼脱颖而出

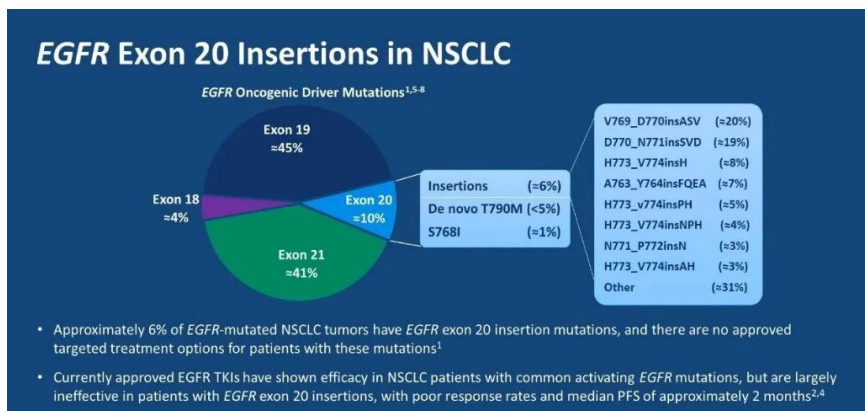
04

风险提示

3.1 外显子20插入突变在EGFR突变NSCLC中出现频率约为6%

- **EGFR外显子20突变率约10%，其中插入突变约6%。**外显子20插入突变主要是在761-775位氨基酸发生3-21个碱基的插入或复制突变，通过将C-helix推向内部，诱导受体活性构象，从而以不依赖配体的方式激活受体。与EGFR 19del和HER2 ins20突变相比，外显子20插入突变具有显著异质性。目前，已鉴定了超过60种外显子20插入激活突变，大多数是紧邻C-helix的loop出现1-4个氨基酸插入。
- **2021年中国EGFR EXON 20 NSCLC新发患者约1.9万人。**根据弗若斯特沙利文，2021年我国肺癌新发患者达82.8万人，其中非小细胞肺癌占比达90%，约74.5万人；局部晚期及晚期比例达85%，Ⅲ期及Ⅳ期非小细胞肺癌新发患者人数达63万人；我国EGFR突变率达50%，EGFR突变非小细胞肺癌人数约31.5万人；外显子20插入突变率达6%，约3.2万人。
- **2021年美国EGFR EXON 20 NSCLC新发患者约3060人。**2021年美国肺癌新发患者达22.8万人，其中非小细胞肺癌占比达90%，约20.5万人；局部晚期及晚期比例达85%，Ⅲ期及Ⅳ期非小细胞肺癌新发患者人数达17.4万人；美国EGFR突变率达29%，EGFR突变非小细胞肺癌人数约5.1万人；外显子20插入突变率达6%，约3060人。

非小细胞肺癌EGFR突变亚型分布



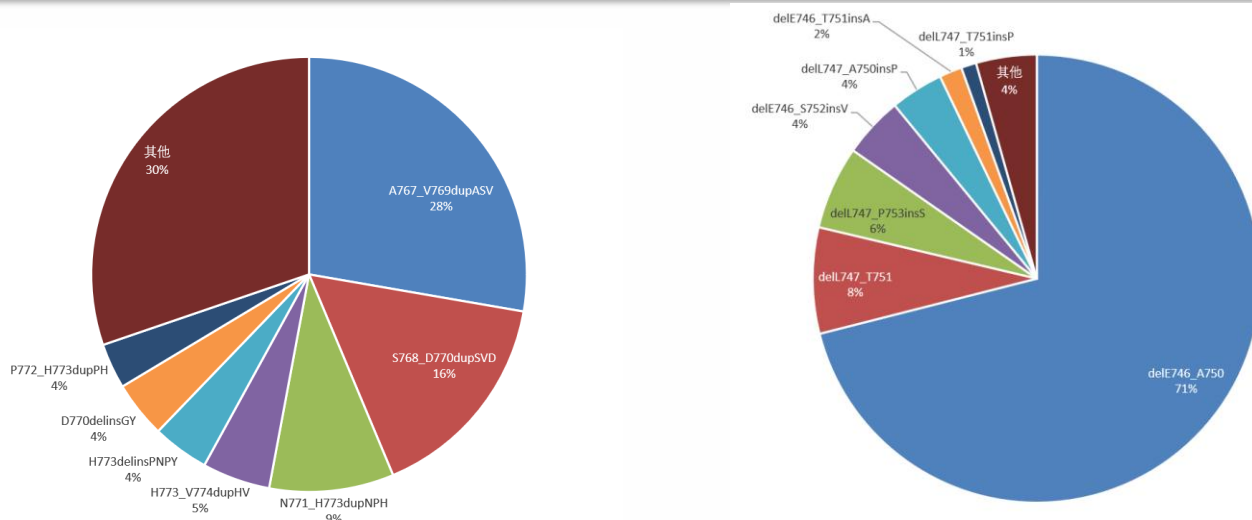
2021年中国及美国EGFR EXON 20 NSCLC新发人数

	中国（万人）	美国（万人）
肺癌患者人数	82.8	22.8
非小细胞肺癌占比（90%）	74.5	20.5
局部晚期及晚期比例（85%）	63	17.4
EGFR突变率（中国50%；美国29%）	31.5	5.1
EGFR EX20ins突变率（6%）	1.9	0.3

3.2 EGFR 20外显子因结构的特殊性和突变类型复杂导致成药困难

- 开发外显子20插入突变的靶向治疗药物具有极大的挑战性，尽管外显子20插入突变研究取得了一定进展，但外显子20插入突变的复杂性限制了系统性研究每种突变的结构特征以及对EGFR TKI的敏感性。EGFR-TKI 疗效欠佳的主要原因是EGFR ex20ins特变特有的空间结构，EGFR TKI 很难与 ATP 结合口袋发生结合；Exon 20ins 突变与野生型 EGFR 的激活态具有高度相似性，提高对 Exon20 ins 的活性，也会同步提高对于野生型 EGFR 的抑制，选择性无法兼顾；同时突变类型多，异质性强。
- ✓ **1)突变种类和突变频率差异较大：**外显子20插入突变类型众多，包括三种相对高频突变，而外显子19缺失突变的高频突变类型较少，以单一高频突变类型为主；
- ✓ **2)结构上的特殊性：**外显子20插入突变的位置在C-螺旋的C端或紧跟C-螺旋的环内，大多发生在C-螺旋后的环内，而外显子19缺失突变减少C-螺旋环路后向外旋转至激酶活化区域，而外显子20插入突变推动C-螺旋的C-末端进入活化区域，因此，**外显子20插入突变引起结构变化，形成空间位阻，导致药物结合袋变小，EGFR TKI无法再与靶点结合，使EGFR得以保持活性，致癌信号持续存在。**

EGFR ins20 (左) 与19del (右) 的突变种类和突变频率



3.3 三代EGFR TKI针对EGFR EX20ins疗效欠佳

- 既往研究显示，第一、二代EGFR TKI对EGFR exon20ins的疗效有限，患者生存获益远小于其他EGFR突变类型。针对EGFR外显子20突变，EGFR TKI有效率不足10%，mPFS仅2-3m。一项纳入62例EGFR exon20ins突变型NSCLC患者的真实世界研究显示，给予患者奥希替尼80mg或160mg口服治疗，ORR仅6.5%，mPFS为2.7m。
- 在2019 ESMO上，阿斯利康披露了奥希替尼作为二线及后线治疗EGFR exon20ins患者的疗效，研究入组15例接受奥希替尼治疗的EGFR exon20ins患者，其中3例（20%）为二线治疗、12例（80%）为三线及以上的治疗。患者中位年龄61岁，女性患者占66.7%。其中，46.7%（n=7）患者达到疾病稳定(SD)。3例在M766、A767和未知位点出现EGFR exon20ins的患者，在数据截止时仍在接受奥希替尼治疗（SD：12个月、7个月和7个月）。患者的中位PFS为3.5个月(95%CI 1.6个月-未达到)，中位OS未达到（1年OS率为56.3%），6个月时的疾病控制率（DCR）为31.1%。

EGFR TKI针对EGFR EX20ins疗效欠佳

通用名	临床试验	人数	ORR	mPFS	mOS	对照组
奥希替尼	真实世界研究	62	6.5%	2.7m	-	-
奥希替尼	LU17-19	15	0	3.5m	-	-

3.4 EGFR ex20ins NSCLC：小分子竞争激烈，舒沃替尼脱颖而出

- 目前，针对EGFR ex20ins突变型晚期NSCLC的在研新药主要分为大分子抗体类（amivantamab）和小分子TKIs类（莫博替尼、舒沃替尼、CLN-081以及poziotinib）2大类。共三款用于EGFR exon20ins突变型晚期NSCLC的药物获批上市，分别为武田的莫博替尼（TAK-788）、强生的Rybrevant（Amivantamab）和迪哲医药的舒沃替尼。
- 从上市时间的角度，Rybrevant是全球首款上市用于二线治疗EGFR ex20ins NSCLC的药物，2023年10月在国内申报上市；莫博替尼是全球第二款用于二线治疗EGFR ex20ins NSCLC的药物，于2023年1月获NMPA批准上市，但2023年10月又于美国退市。迪哲医药的舒沃替尼于2023年8月获NMPA批准上市。

exon 20ins NSCLC已上市药物2L临床数据及治疗费用

通用名	商品名	原研	线数	美国进度	中国进度	进入医保时间	单药	2022年全球销售额
Amivantamab	Rybrevant	强生	2L	获批上市2021年5月	申报上市2023年10月	-	单药	未披露
			1L	申报上市2023年8月	申报上市2023年12月	-	联合化疗	
莫博替尼 mobocertinib	安卫力	武田	2L	美获批上市2021年9月	中国上市2023年1月	-	单药	未披露
舒沃替尼	舒沃哲	迪哲医药	2L	-	中国上市2023年8月	-	单药	-
			1L	三期临床	三期临床	-	单药	

通用名	临床试验	人数	ORR	mPFS	mOS	对照组	不良反应	用量	国外年均费用（美元）	国内年均费用（元）	NCCN推荐用药
Amivantamab	CHRYSLIS 2L	114	40%	8.3m	22.8m	-	G3: 16%	体重<80kg, 1050mg; ≥80kg, 1400mg; 第一周的第1天和第2天, 分次给予推荐剂量, 第二周至第四周, 每周给药一次。四周后, 每二周给药一次	20.1万	-	二线
莫博替尼 mobocertinib	EXKIVITY 2L	114	28%	7.3m	24m	-	G3: 22%	160mg, 每日一次	19.7万	12万（买二赠二, 之后买一赠一）	二线
舒沃替尼	WU-KONG 2L	97	60.8%	-	-	-		300 mg, 每日一次	-	21万	-

3.4 EGFR ex20ins NSCLC：小分子竞争激烈，舒沃替尼脱颖而出

EGFR EX20ins NSCLC一线疗法数据

通用名	企业	临床试验	人数	对照组	ORR	mPFS	mOS	线数
舒沃替尼	迪哲医药	WU-KONG但	28	-	78.6%	12.4	-	一线
Amivantamab	强生	PAPILLON 联合化疗	308	化疗	73% vs 47%	11.4 vs 6.7	-	一线
YK029A	浦合医药	-	19	-	68.4%	-	-	一线
奥希替尼	阿斯利康	POSITION20	25	-	28%	6.8m	15.2m	一线

EGFR EX20ins NSCLC二线疗法数据

通用名	企业	临床试验	人数	对照组	ORR	mPFS	mOS	线数
Amivantamab	强生	CHRYSLIS	114	-	40%	8.3m	22.8m	二线
莫博替尼	武田	EXKIVITY	114	-	28%	7.3m	24m	二线
舒沃替尼	迪哲医药	WU-KONG	97	-	60.8%	-	-	二线
伏美替尼	艾力斯	-	20	奥希替尼	70%	10.2m vs 3.8m	18.9m vs 11.7m	二线
安达替尼	鞍山生物	-	26	-	57.7%	-	-	二线
波齐替尼	韩美	ZENITH20	50	-	32%	5.5m	19.2m	二线

目录

01

NSCLC驱动基因图谱在中西方人群、鳞癌和腺癌之间存在明显差异

02

ADC和双抗有望成为EGFR敏感突变1L和三代EGFR TKIs耐药后标准疗法

03

EGFR 20外显子插入突变：小分子竞争激烈，舒沃替尼脱颖而出

04

风险提示

风险提示

- 研发进展及数据不及预期风险；
- 产品上市后商业化不及预期风险；
- 行业政策风险。

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。

参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。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删节和修改。



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	李煜	销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	clw@swsc.com.cn	卞黎旸	销售经理	13262983309	bly@swsc.com.cn
	谭世泽	销售经理	13122900886	tsz@swsc.com.cn	龙思宇	销售经理	18062608256	lsyu@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	xsy@swsc.com.cn	田婧雯	销售经理	18817337408	tjw@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	cyryf@swsc.com.cn	阚钰	销售经理	17275202601	kyu@swsc.com.cn
	汪艺	销售经理	13127920536	wyyf@swsc.com.cn	魏晓阳	销售经理	15026480118	wxyang@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	zymyf@swsc.com.cn				
北京	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	胡青璇	销售经理	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	张鑫	销售经理	15981953220	zhxin@swsc.com.cn
	杨薇	高级销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	王宇飞	销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn	路漫天	销售经理	18610741553	lmtyf@swsc.com.cn
	姚航	销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	马冰竹	销售经理	13126590325	mbz@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	销售经理	17628609919	yxy@swsc.com.cn	陈紫琳	销售经理	13266723634	chzlyf@swsc.com.cn
	龚之涵	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						