

2020-10-18

证券研究报告



双特异性抗体行业深度报告

曙光初现的抗体V2.0，聚焦肿瘤领域

证券分析师：周豫
执业证号：S1190520070002

研究助理：霍亮
执业证号：S1190120080002

- ▶ 双特异抗体可通过特有的作用方式，发挥单抗无法实现的生物学功能，这些功能包括但不限于衔接T细胞和肿瘤、协同抑制信号通路、形成蛋白复合物等；全球已有3款双抗药物（Trion的Removab、安进Blincyto、罗氏Hemlibra）获批上市，适应症包括肿瘤和血友病
- ▶ 双抗新启动临床数逐年增加，适应症聚焦肿瘤领域；国内外药企通过管线引进和技术平台授权在双抗领域的布局逐渐加速
- ▶ **双抗生产的难点在于避免链错配问题**，为解决该问题，主流的双抗技术公司均拥有自身的双抗技术平台，按照双抗结构的不同可分为两大类：1) KiH、CrossMab、ART-Ig等全长双抗平台；2) BiTE、DART、TandAb等片段双抗平台
- ▶ 双抗的靶点选择和搭配非常关键，目前主流的双抗有3大类：T细胞连接器（如CD3+CD19）、免疫靶点组合（如PD-1+LAG-3）、肿瘤TAA组合（如EGFR+cMET、HER2双抗等）
- ▶ **双抗药物的价值在于解决未满足的临床需求**。例如安进Blincyto获批用于治疗微小残留病变(MRD)，罗氏Hemlibra减少了A型血友病注射的频率，强生EGFRxcMET双抗JNJ-6372对于奥希替尼耐药和EGFR20外显子插入突变的非小细胞肺癌有良好的治疗效果
- ▶ **风险提示**：研发进度不及预期

目录

CONTENT

一、欲善其事：双抗行业简介

二、先利其器：主流双抗平台梳理

三、本固枝荣：双抗的靶点选择&搭配

四、鉴往知来：部分已上市和在研双抗管线

全球已有3款双抗获批上市

➢ 双特异抗体 (Bispecific Antibodies, BsAb) 是指可以同时结合两个不同抗原或一个抗原不同表位的抗体, 因此可通过特有的作用方式, 如衔接T细胞和肿瘤、协同抑制信号通路、形成蛋白复合物等方式, 发挥单抗无法实现的生物学功能

➢ 截至2020年10月, 全球已有3款双抗药物获批上市, 适应症包括肿瘤和血友病

➢ 三款已上市双抗药物均已开启国内布局:

1) Trion的Removab: 凌腾医药将之引入国内, 2020年6月在中国获批两项临床, 适应症为晚期胃癌

2) 安进Blincyto: 2019年10月向NMPA提交上市申请, 同年12月被纳入优先审评审批品种;

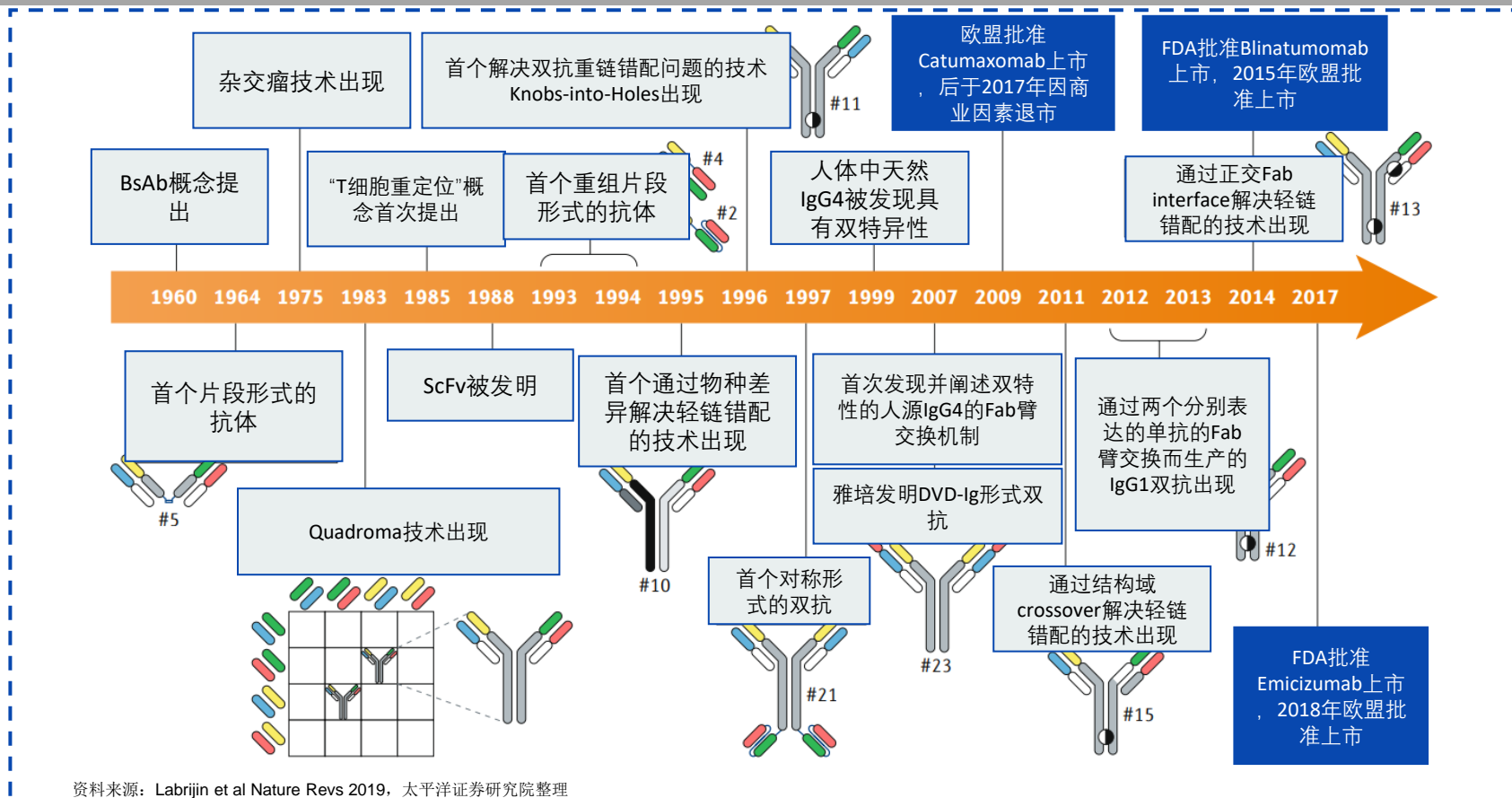
3) 罗氏Hemlibra: 2018年12月获NMPA批准上市, 用于存在凝血因子VIII抑制物的A型血友病患者的常规预防性治疗

已上市双抗药物一览

厂商	药物名称	商品名	靶点	适应症	FDA批准	EMA批准	NMPA批准	2019年全球销售额
Trion	Catumaxomab	Removab	CD3x EpCAM	EpCAM阳性肿瘤引发的恶性腹水	-	2009.4	-	-
安进	Blinatumomab	Blincyto	CD3x CD19	复发或难治性B细胞急性淋巴性白血病	2014.12	2015.11	-	3.12亿美元
罗氏/中外	Emicizumab	Hemlibra	FXIa x FX	A型血友病	2017.11	2018.2	2018.12	15.2亿美元

资料来源: 太平洋证券研究院整理

厚积薄发，双抗已历经超过50年的基础研究

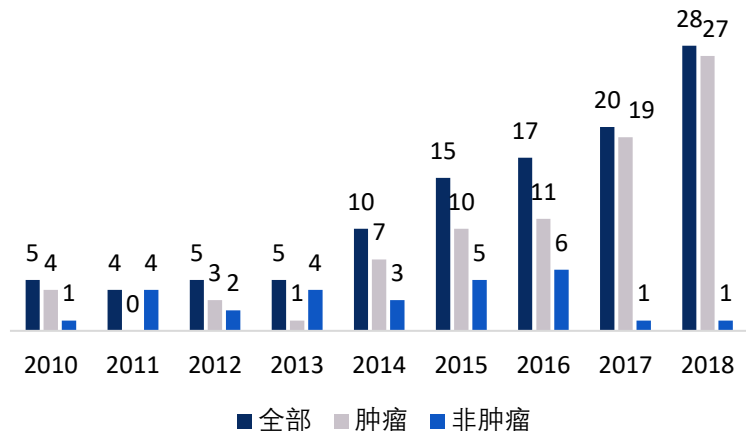


资料来源: Labrijn et al Nature Revs 2019, 太平洋证券研究院整理

研发端：双抗临床启动数逐年提升，聚焦肿瘤适应症

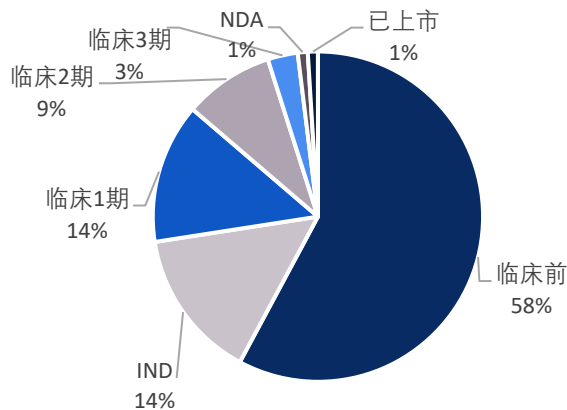
- **全球**：2019年全球共有超过85个处于临床阶段的商业化双抗管线，适应症逐渐逐渐向肿瘤集中，2019年全球双抗药物临床中约有86%的适应症为肿瘤
- **中国**：国内处于后期临床和上市申报阶段的双抗均为引进产品；与MNC相比，中国企业的双抗开发尚处于偏早期阶段，近6成产品处于临床前阶段

2010-2018年全球双抗药物的新启动临床数量



资料来源：Labrijn et al Nature Revs 2019，太平洋证券研究院整理

中国双抗在研管线的临床阶段



资料来源：贝壳社，太平洋证券研究院整理

授权&合作：双抗正在成为药厂合作的重要领域

- 双抗领域的合作开发和管线引进逐年增长，公开的交易数从2014年的1例增加至2018年的12例
- **合作方式包括：**1) 引进管线的开发和商业化权益；2) 使用合作伙伴的双抗技术平台筛选双抗候选分子

2018-2020年双抗领域部分合作&授权事件

被授权方	许可方	时间	主要内容
和铂医药	Glenmark	2018.08	和铂获得HER2xCD3双抗GBR-1302的中国权益
再鼎医药	MacroGenics	2018.11	再鼎获得PD-1xLAG-3双抗等3款药物的中国权益
百济神州	Zymeworks	2018.11	百济神州获得2款HER2双抗的亚太地区权益
贝达药业	Merus	2019.01	贝达获得EGFRxc-MET双抗MCLA-129的中国权益
赛诺菲	再生元	2019.01	赛诺菲获得BCMAxCD3和MUC16xCD3两款双抗的opt-in权益
罗氏	Xencor	2019.02	罗氏可获得IL-15/IL-15R α 双抗的全球权益
葛兰素史克	德国默克	2019.02	共同开发和商业化TGF- β xPD-L1双抗M7824
ABL Bio	药明生物	2019.02	ABL Bio可使用药明Wuxibody和CD3平台开发双抗
艾伯维	Teneobio	2019.02	共同开发和商业化BCMAxCD3双抗TNB-383B
正大天晴	Abpro	2019.03	正大天晴将利用Abpro的DiversImmune平台开发多款双抗产品
阿斯泰来	Xencor	2019.04	Xencor将利用其XmAb技术来开发双抗候选分子
阿斯泰来	Pandion	2019.10	Pandion将为阿斯泰来设计并开发双抗候选分子
艾伯维	Harpoon	2019.12	艾伯维获得Harpoon的BCMAxCD3双抗HPN217权益和TriTAC平台使用权
再鼎医药	再生元	2020.04	再鼎获得CD19xCD3双抗REGN1979的中国权益
信达生物	罗氏	2020.06	信达将使用罗氏技术开发2:1双特异性T细胞抗体和通用型CAR-T
艾伯维	Genmab	2020.06	共同开发Genmab的3款双抗：CD20xCD3、CD37双表位、5T4xCD3

资料来源：太平洋证券研究院整理

目录

CONTENT

一、欲善其事：双特异性抗体简介

二、先利其器：主流双抗平台梳理

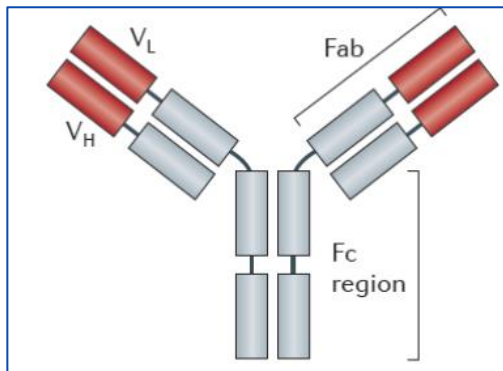
三、本固枝荣：双抗的靶点选择&搭配

四、鉴往知来：部分已上市和在研双抗管线

双抗药物分为全长双抗和片段双抗两大类型

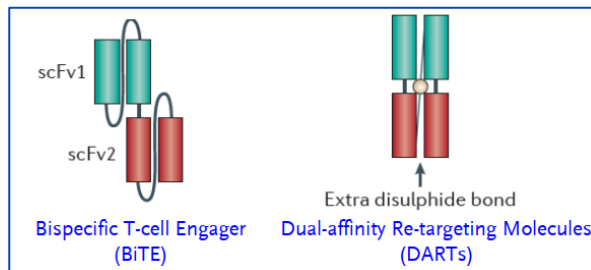
- 单抗药物一般使用IgG型抗体，其包括2个Fab区和1个Fc区
- 双抗从结构上可分为两大类：全长双抗（结构和IgG单抗类似，有Fc区）和片段双抗（由IgG单抗的Fab区组成，无Fc区），**Fc区的存在与否直接影响双抗的生物学效应、半衰期、研发&生产成本**

单抗和双抗的结构对比

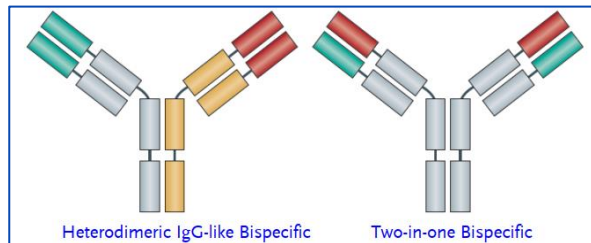


单抗

无Fc区的双抗 (片段抗体)



含Fc区的双抗 (全长抗体)



资料来源：太平洋证券研究院整理

Fc区对抗体药物的影响具有两面性

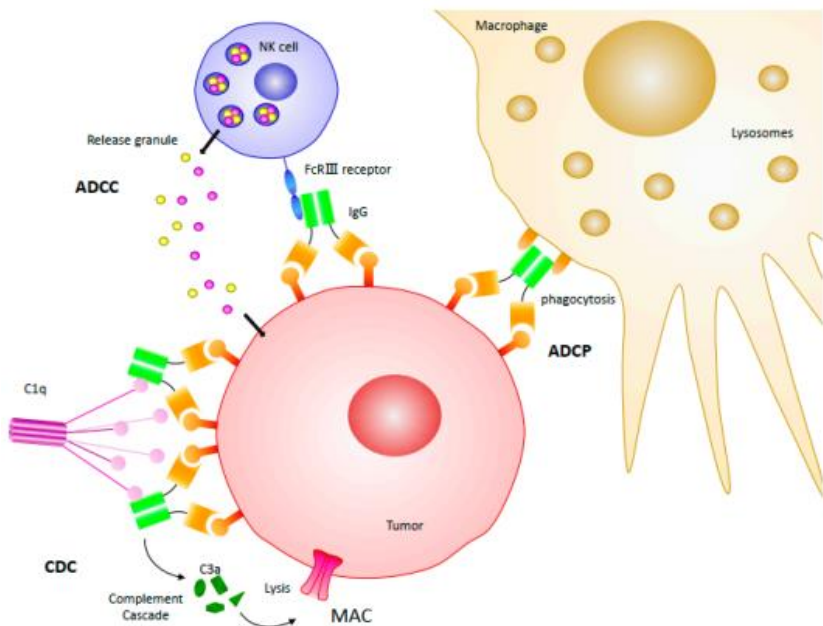
➤ Fc区对抗体药的积极影响包括:

- 1) **便于纯化:** Fc区的部分氨基酸和细菌细胞壁蛋白A和蛋白G有很强的亲和力, 因此可以用这些蛋白高效的纯化含有Fc区的抗体
- 2) **增加抗体半衰期:** Fc区的存在对抗体的药代性质有积极的影响。Fc区的部分氨基酸可以和受体FcRn结合, 减少抗体在细胞内的降解, 增加抗体的半衰期; 无Fc区的双抗如BiTE的半衰期只有2个小时, 而全长抗体的半衰期可超过1周
- 3) **增强抗体对肿瘤的杀伤:** Fc区可以和免疫细胞上的受体结合, 激发抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC)、抗体介导的细胞吞噬作用 (ADCP), 也可招募补体系统, 激发补体依赖的细胞毒性作用 (CDC), 多管齐下杀伤肿瘤细胞

➤ Fc区对抗体药的消极影响在于:

- 1) 增加了药物分子量, 减少了对肿瘤组织的渗透;
- 2) 全长抗体的生产工艺复杂

抗体Fc区的部分生物学效应

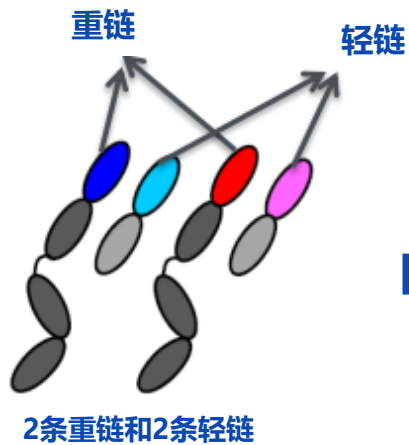


资料来源: Qiong et al Antibodies 2019, 太平洋证券研究院整理

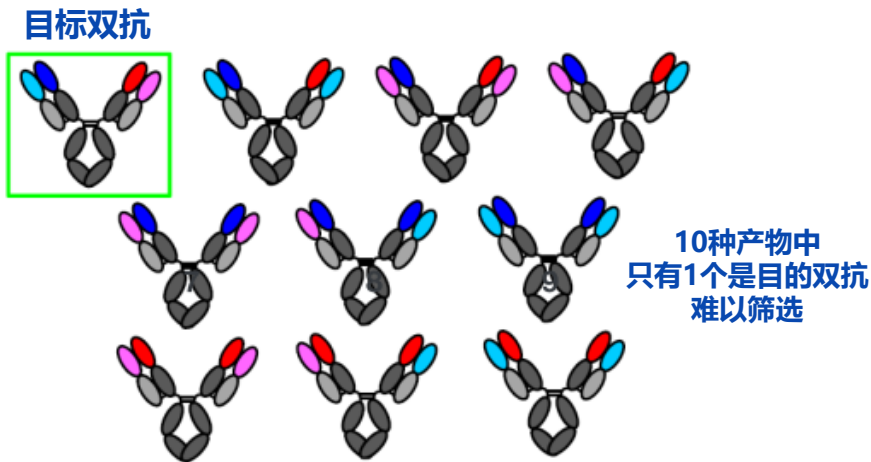
双抗生产的难点：如何避免链错配问题

- 在IgG型双抗的组装过程中，2条天然重链和2条天然轻链可随机产生10种可能的组合，其中只有1种是有效的双抗产物。10种不同双抗产物的生化特性类似，从中分离出目的双抗的难度极大。**导致双抗生产成本高且有杂质**
- **双抗技术平台的核心价值是解决重链和轻链的错配问题（导致双抗产量低、有杂蛋白的根本原因），最终降低生产成本**

双抗生产的核心在于获得正确组装的抗体



组装



资料来源：IMGT，太平洋证券研究院整理

全长双抗

片段双抗

跨国药企



Knobs-into-Holes
CrossMab; ART-Ig



Orthogonal Fab IgG



DVD-Ig



Ig Isotype



BiTE



Nanobody

Biotech



Azymetric



XmAb



DART



TandAb



DuoBody



Biclonics



ImmTAC



TriTAC

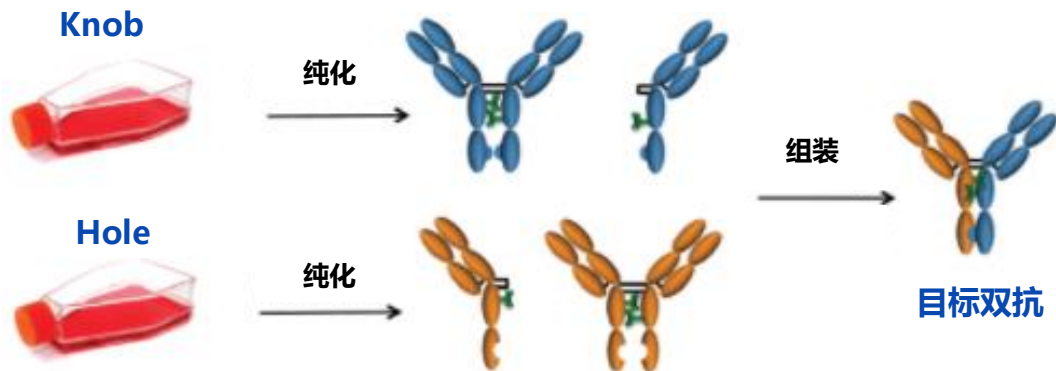
资料来源：太平洋证券研究院整理

罗氏Knobs-into-Holes技术：全长双抗的基石平台

Knobs-into-Holes (KiH) 技术:

- 将一个抗体的重链CH3区某较小的苏氨酸突变为体积较大的酪氨酸，形成突出的Knob型结构; 同时将另一个抗体重链CH3区某较大的酪氨酸突变成较小的苏氨酸，形成凹陷的Hole型结构，“凸”重链更倾向和“凹”重链配对
- KiH本质上是基于空间位阻的促进重链异二聚体化的技术，**可解决异源抗体重链错配的问题**（90-95%正确装配），但无法解决轻链错配的问题；KiH通常作为基础平台和其他技术组合，形成新的双抗平台
- 1997年由基因泰克研发，目前相关专利已经过期

KiH双抗平台示意图



资料来源: Creative Biolabs, 太平洋证券研究院整理

罗氏CrossMab和ART-Ig技术：解决了轻链错配的问题

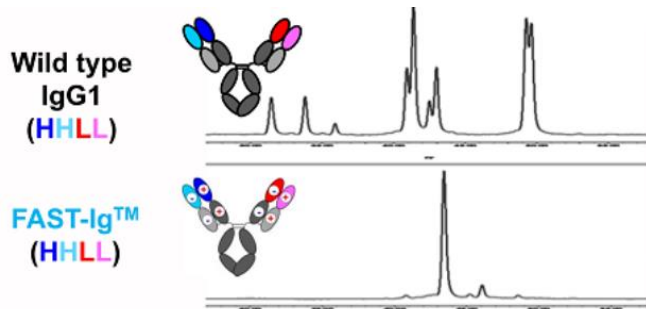
ART-Ig/FAST-Ig平台：

- 特异性的改变重链CH3结构域的电荷，促进异源重链的配对，相当于电荷版本的KiH技术
- 本技术由罗氏子公司Chugai开发，代表产品为Hemlibra（此产品同时使用了KiH、ART-Ig和共同轻链技术）
- ART-Ig的升级版FAST-Ig技术，在重链CH3正负电荷改造的基础上，在重链CH1和轻链CL也引入正负电荷，**解决了轻链错配问题**

CrossMab平台：

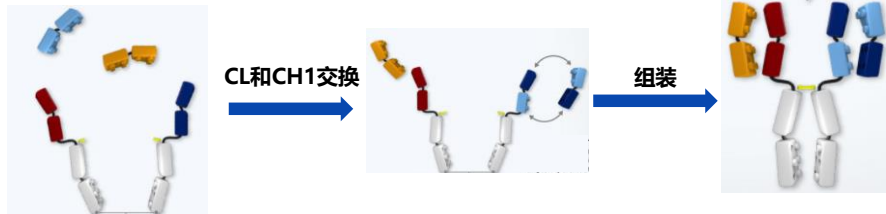
- 在KiH平台基础上通过链交换技术，将A抗体Fab结构域中的CL与CH1互换，而B抗体的Fab结构则保持不变，**解决了轻链错配问题**
- CL和CH1的结构类似，因此互换位置对抗体功能影响较小
- 代表产品为VEGFxAng-2双抗RG7221和RG7716

FAST-Ig平台可基本解决装配问题



资料来源：Chugai Presentation，太平洋证券研究院整理

CrossMab平台示意图



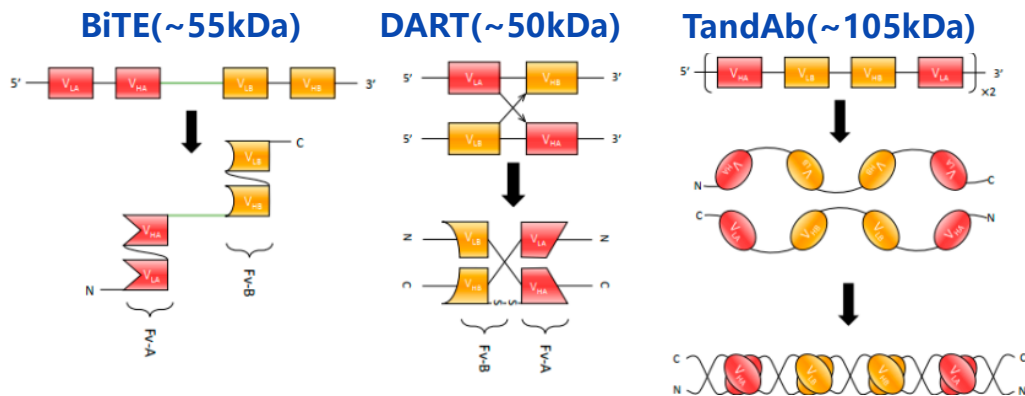
资料来源：Roche官网，太平洋证券研究院整理

片段双抗代表性平台：BiTE、DART、TandAb

片段双抗的三大平台：

- **BiTE**：由Micromet (2012年被Amgen收购) 开发的一种串联单链抗体(scFv)，由一个结合T细胞抗原 (如CD3) 的片段和结合TAA的片段串联而成，代表药物为已经上市的Blincyto，Amgen将该药的中国代理权交给百济神州
- **DART**：由MacroGenics开发，共表达2条单链抗体，通过链间相互作用形成双特异性片段；该平台已与强生、施维雅和辉瑞达成合作关系；MacroGenics与再鼎医药正在共同开发3款双抗药物
- **TandAb**：由Affimed开发的一类四价双特异性抗体，包含四个单链抗体结构域；Affimed与基因泰克达成了50亿美元的合作，共同开发新型肿瘤免疫疗法

片段双抗分子量小，结构较为简单



资料来源：Qiong et al Antibodies 2019, 太平洋证券研究院整理

目录

CONTENT

一、欲善其事：双特异性抗体简介

二、先利其器：主流双抗平台梳理

三、本固枝荣：双抗的靶点选择&搭配

四、鉴往知来：部分已上市和在研双抗管线

双抗的靶点选择和其机制相关

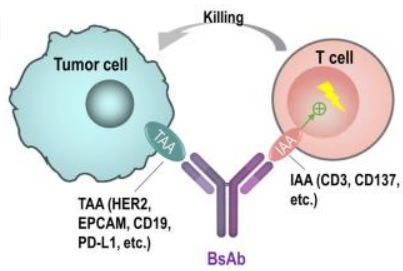
➢ 双抗因其可同时结合2个抗原（或同一抗原的2个不同表位），可按照工作机制分为三大类：

1) T细胞连接器 (T-cell engagers)：最常见是CD3+X靶点，该类双抗可同时结合T细胞和肿瘤细胞，将两者拉近，让T细胞更好的发挥肿瘤杀伤作用（分泌穿孔素等）

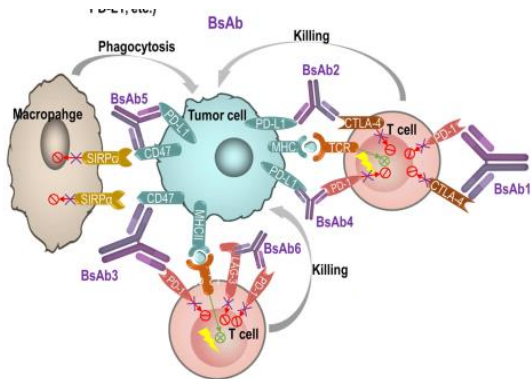
2) 协同抑制免疫检查点：代表性的是PD(L)1+X靶点，该类双抗通常可直接使用药企已有的PD(L)1序列，主要目的是进一步减少T细胞免疫抑制状态，提升疗效（PD-1单抗对实体瘤的总体ORR只有20%-30%）

3) 协同抑制受体激酶：同时抑制EGFR、HER2等受体，减少肿瘤旁通路激活导致的耐药；也可同时结合同一受体的2个表位

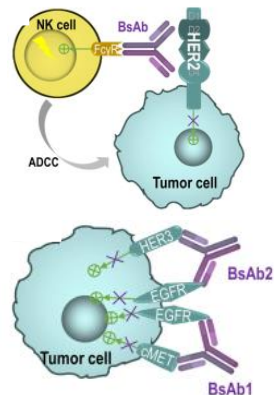
双抗的三类主要工作机制



连接T细胞和肿瘤细胞



协同抑制免疫检查点



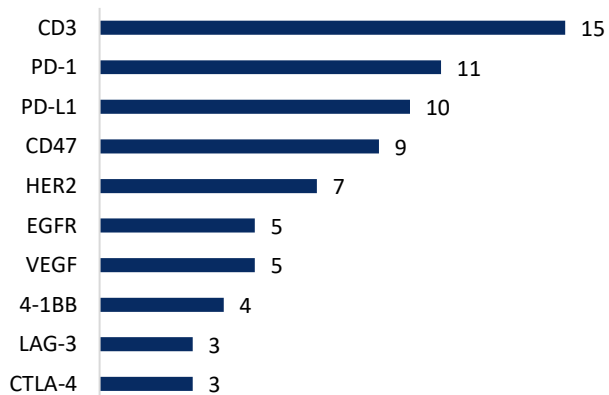
协同抑制受体激酶

资料来源：Zhang et al Antibody Therapeutics 2020，太平洋证券研究院整理

CD3和免疫检查点是国内双抗管线的主流靶点

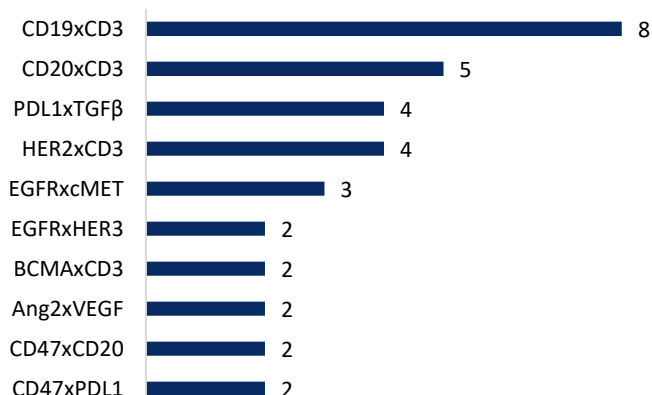
- 国内已披露的双抗（包括临床和临床前管线）中，CD3、PD-1、PD-L1为最多的3个靶点
- 靶点组合的前10中，三大类双抗的席位相似，显示出**我国双抗行业尚未进入热门靶点扎堆的阶段，竞争尚不充分**
- 值得注意的是，**我国本土企业尚无临床3期及上市管线，该类管线均为进口药品，且无免疫检查点靶点出现**

国内双抗开发数量排名前十的靶点



资料来源：贝壳社，太平洋证券研究院整理

国内双抗开发数量排名前十的靶点组合



资料来源：贝壳社，太平洋证券研究院整理

国内部分临床阶段的双抗管线 (1/2)

临床编号	药品名称	公司	靶点	双抗构成方式及平台	适应症	阶段
CTR20171194	M802	友芝友生物	HER2 × CD3	scFv-Fab IgG; YBODY	HER-2阳性晚期实体瘤	I
CTR20181212	M701	友芝友生物	EpCAM × CD3	scFv-Fab IgG; YBODY	恶性腹水	I
CTR20182027	AK104	康方生物	PD-1 × CTLA-4	IgG-(scFv) ₂ ; Tetrabody	晚期实体瘤、晚期或转移Ib/II期胃腺癌或胃食管交界处腺癌	Ib/II
CTR20190205	A-139	健能隆医药	CD19 × CD3	(scFv) ₂ -Fab; ITAB	难治性或复发的B细胞淋巴瘤	I
CTR20190853	KN026	康宁杰瑞	HER2 × HER2	Hetero H, common LC IgG; CRIB	超或低表达HER2的胃、胃食管结节处癌	II
CTR20182404	SHR-1701	恒瑞制药	PDL1 × TGFβ	Antibody-receptor fusion	转移性前列腺癌	I
CTR20181823					晚期恶性实体肿瘤	
CTR20181760	MBS301	天广实	HER2 × HER2	Fab-arm exchange	HER2高表达的晚期、炎性、早起局部乳腺癌, 或转移性乳腺癌/胃癌	I
CTR20190427					晚期不可切除或转移性食管鳞状细胞癌	II
CTR20190197	KN046	康宁杰瑞	PD-L1 × CTLA-4	Hetero VHH-Fc; CRIB	三阴性乳腺癌	II
CTR20190195					非小细胞肺癌	II
CTR20181996					中国晚期实体瘤和淋巴瘤	I

资料来源: Zhang et al Antibody Therapeutics 2020, 太平洋证券研究院整理

国内部分临床阶段双抗管线 (2/2)

临床编号	药品名称	公司	靶点	双抗构成方式及平台	适应症	阶段
CTR20190241	EMB-01	岸迈生物	EGFR × c-MET	F(ab)2-IgG; FIT-Ig	晚期或转移性实体瘤	I
CTR20190340	IBI318	信达生物	PD-1 × PD-L1	Fab-arm exchange	晚期恶性肿瘤	I
CTR20190888	ES101	科望医药	PD-L1 × CD137	Tandem VHH-Fc	晚期实体瘤	I
CTR20191955	K193	绿竹生物	CD19 × CD3	F(ab)2 -(scFv)2 -Fc	B细胞淋巴瘤	I
CTR20191677	IBI315	信达生物	HER2 × PD-1	Fab-arm exchange	晚期恶性肿瘤	I
CTR20192612	IMM0306	宜明昂科	CD47 × CD20	Antibody-receptor fusion	淋巴瘤	I
CTR20192299	HX009	瀚思生物	CD47 × PD-1	Antibody-receptor fusion	恶性肿瘤, 如肝癌, 胃癌, 直肠癌	I
CTR20200502	SI-B001	百利药业	HER3 × EGFR	IgG-(scFv)2	局部晚期或转移性上皮肿瘤	I
CTR20200175	IBI322	信达生物	PD-L1 × CD47	未知	实体肿瘤和血液肿瘤	I
CTR20200549	MGD013	再鼎医药	PD-1 × LAG-3	DART	晚期肝癌, 经过初步治疗的晚期胃/胃食管结合部腺癌	I
CTR20200289						
CXSL1900112	SI-B003	百利药业	未知	未知	未知	IND
CXSL1900131	KD6001	康岱生物	未知	未知	晚期恶性肿瘤	IND
CXSL1900150	PM8001	普米斯	未知	未知	晚期实体瘤	I

资料来源: Zhang et al Antibody Therapeutics 2020, 太平洋证券研究院整理

目录

CONTENT

一、欲善其事：双特异性抗体简介

二、先利其器：主流双抗平台梳理

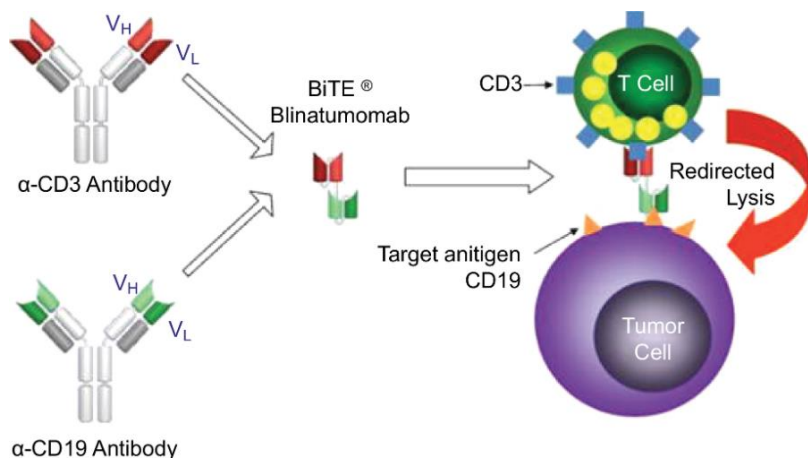
三、本固枝荣：双抗的靶点选择&搭配

四、鉴往知来：部分已上市和在研双抗管线

安进Blincyto：全球首款CD19靶点药物&首款MRD根除药物

- Blincyto是基于安进BiTE平台的CD19xCD3双抗，2014年获批上市，是全球首个CD19靶点药物
- Blincyto在美国已被批准用于治疗：1) 复发性或难治性B细胞前体ALL成人和儿童患者；2) 在首次或第二次完全缓解时微小残留病 (MRD) $\geq 0.1\%$ 的B细胞前体ALL成人和儿童患者；该药是全球首个治疗MRD的新药
- 2016年至2019年，Blincyto的全球销售额从1.15亿美元增长至3.12亿美元；随着适应症的进一步拓展（如B-cell NHL），预计2024年可达到4亿美元
- 根据安进和百济神州2019年11月达成的协议，后者将拥有Blincyto的中国权益；该药已纳入CDE优先审评程序，有望2020Q4上市

Blincyto的作用机制



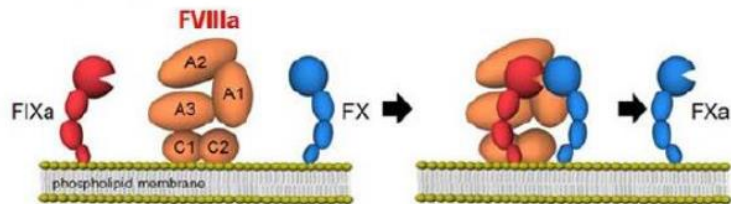
资料来源：Lindsey et al Patient Relat Outcome Meas 2018，太平洋证券研究院整理

罗氏/中外制药Hemlibra：A型血友病治疗的重磅炸弹

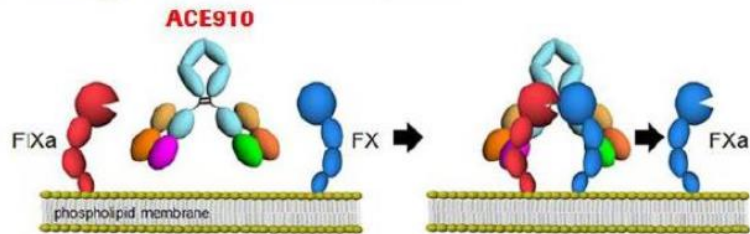
- Hemlibra是一种基于罗氏/中外制药KiH和ARG-Ig平台开发的FIXa/FX双抗，2017年美国上市，随着适应症扩展，已经可用于全部A型血友病患者；**2019年全球销售额已达到15.2亿美元**
- Hemlibra可以模拟FVIII的功能，将活化的因子IX和因子X结合在一起，重新激活自然凝血级联，恢复A型血友病患者的凝血过程
- 在HAVEN3研究中，每周或每两周接受Hemlibra预防的12岁及以上血友病成人和青少年，与未接受预防的人相比，出血分别减少96%和97%
- 在单臂HAVEN4研究中，每四周接受Hemlibra预防治疗的有或没有因子VIII抑制剂的12岁或以上患者的中位年出血率（ABR）为0.0（IQR:0.0-2.1），其中有56.1%（95%CI:39.7-71.5）的人经历了零出血
- **2018年1月被纳入优先审评程序，同年12月在中国上市，中文名为艾美赛珠单抗（商品名为舒友立乐）**

Hemlibra治疗血友病的机制

Normal clotting pathway: FVIIIa enables FIXa/FX interaction



ACE910 supports FIXa/FX interaction

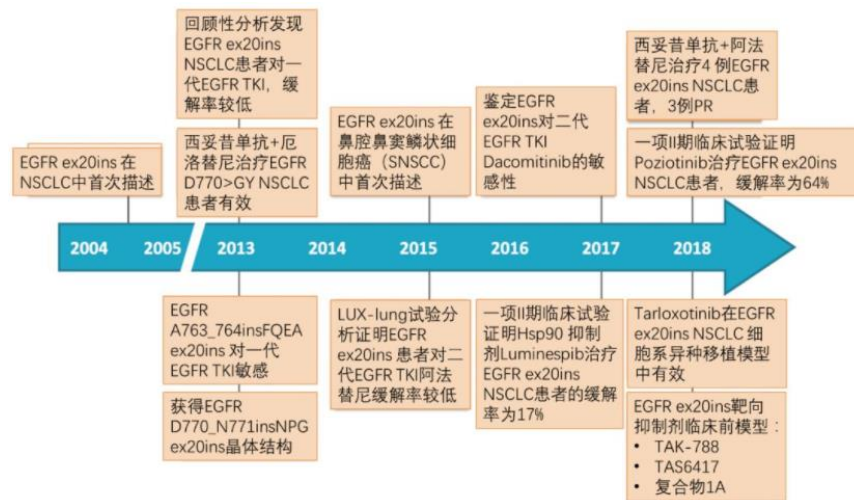


资料来源：Roche Presentation，太平洋证券研究院整理

强生JNJ-6372：EGFR三代TKI耐药的有效解决方案

- JNJ-6372是靶向EGFR-cMET的双抗，该药由强生与丹麦Genmab公司合作，基于DuoBody平台研发
- 目前针对EGFR第20号外显子有插入突变的肺癌患者，尚无FDA批准的靶向疗法。2020年03月**FDA授予JNJ-6372突破性药物资格（BDT）**，用于治疗接受含铂化疗后病情进展、表皮生长因子受体（EGFR）第20号外显子有插入突变的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者
- JNJ-6372 I期试验CHRYSA LIS研究第一阶段，纳入了108例经治的EGFR突变晚期NSCLC患者接受JNJ-6372治疗。后线治疗中，32例患者达到PR，ORR达到了30%，获益突变类型包括19del, L858R, G719A, T790M, 20外显子插入的以及合并C797S或MET扩增的耐药突变患者。
- **EGFR三代TKI耐药患者队列中，纳入58例患者，ORR 28%**，在16例达到PR患者里包括了8例C797S突变，3例MET扩增，5例其它耐药机制（非EGFR耐药突变或MET扩增）；EGFR外显子20插入突变队列中，纳入27例患者，DCR 100%，8例PR患者达到PR，ORR 30%。

EGFR20外显子插入突变耐药情况的研究

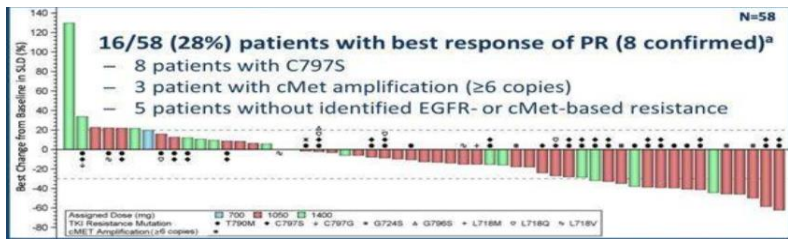


资料来源：WCLC 2019，太平洋证券研究院整理

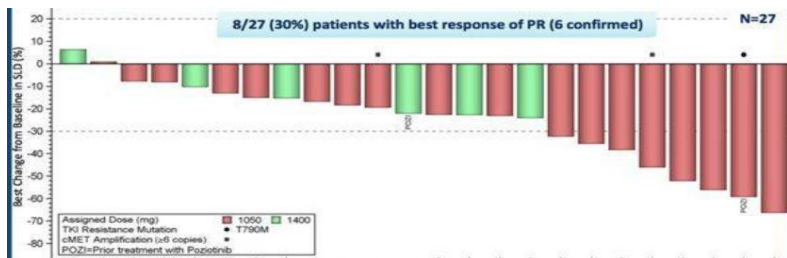
强生JNJ-6372：EGFR外显子20突变的NSCLC的突破性药物

- ASCO2020上，强生进一步公布了JNJ-6372的I期试验CHRYSALIS研究第二阶段 20 ins组 (Cohort D) 的初步结果。
39例EGFR 20突变患者中ORR为36%，临床获益 (达到PR及以上，或SD维持超过12月) 的患者占67%，mPFS 8.3个月；对于既往接受含铂化疗的29例患者，41%患者病情缓解，临床获益率为72%，mPFS 8.6个月

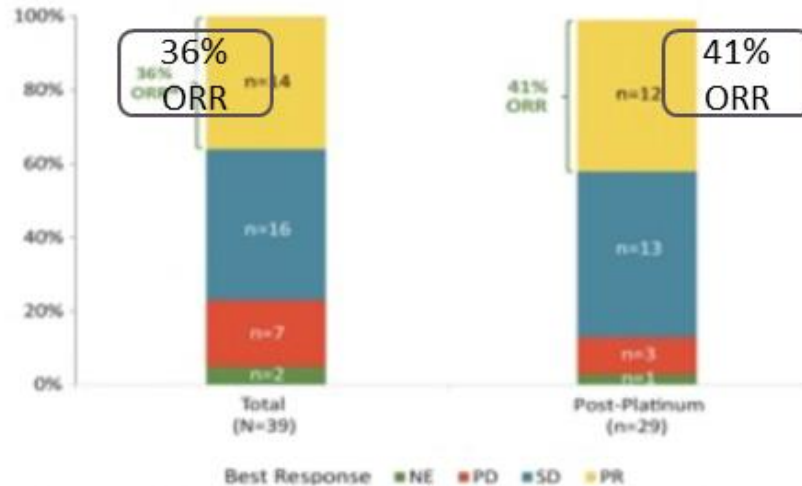
58名EGFR三代药耐药患者肿瘤病灶改变 (%)



27名EGFR EXON 20突变患者肿瘤病灶改变 (%)



外显子20插入 (Cohort D) 人群获益情况



资料来源：J&J Presentation，太平洋证券研究院整理

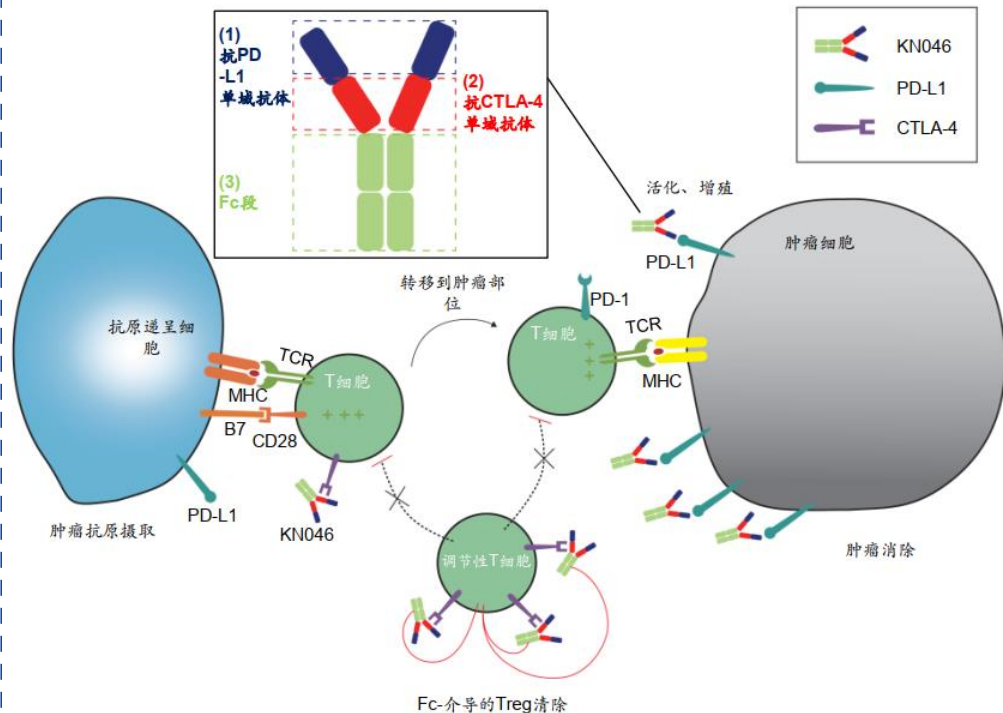
康宁杰瑞KN046和KN026值得关注

康宁杰瑞核心双抗管线KN046和KN026的临床进展

候选药物	靶点	商业权力	主要适应症	临床试验登记号	状态				预计首个BLA提交时间
					临床前	I期	II期	III期	
KN046	PD-L1/ CTLA4	全球	非小细胞肺癌, 1L (KN046+化疗)	NCT04474119	中国		III期		H1 2022
			胸腺癌	NCT04469725	中国, 美国	II期			
			三阴乳腺癌, 1L (KN046+白蛋白紫杉醇)	NCT03872791	中国		II期		
			食管鳞癌, 1L (KN046+化疗)	NCT03925870	中国		II期		
			非小细胞肺癌, >=2L (KN046 or KN046+化疗)	NCT03838848	中国, 美国		II期		
			非小细胞肺癌, III期 (KN046+放疗)	NCT04054531	中国		II期		
KN026	HER2/ HER2	全球	HER2阳性/低表达晚期胃癌/食管结合部癌, 后线	NCT03925974	中国		II期		4Q 2022
			HER2阳性, 1L (联合多西他赛)/HER2低表达晚期乳腺癌	NCT04165993	中国		II期		
			HER2阳性乳腺癌, 胃癌/食管结合部癌, 后线	NCT03847168	美国	I期			
KN046+ KN026 combo	PD-L1/ CTLA4 + HER2/ HER2	全球	HER2低表达晚期乳腺癌	NCT04165993	中国		II期		H2 2022
			HER2阳性低表达实体瘤	NCT04521179	中国		II期		

资料来源: 康宁杰瑞公告, 太平洋证券研究院整理

PD-L1和CTLA-4双重靶向的科学基础



资料来源: 康宁杰瑞公告, 太平洋证券研究院整理

➤ KN046双抗设计的主要优势:

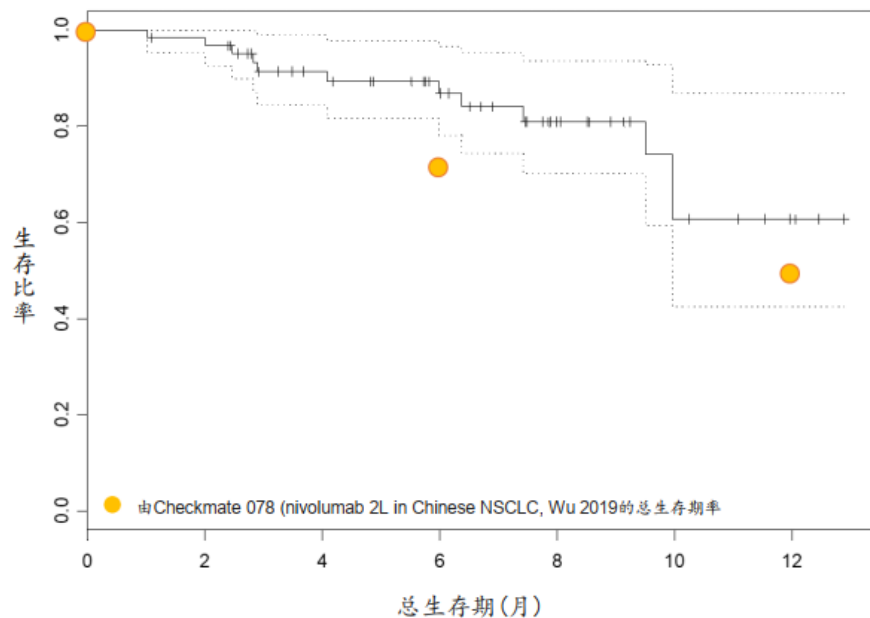
1) 可实现靶向给药: 通过蛋白质工程技术, KN046对PD-L1的亲合力是对CTLA-4亲和力的20倍以上, 因此可将双抗工作的区域集中在PD-L1较高的肿瘤微环境中, 实现靶向给药

2) 改良的CTLA-4结合表位: KN046主要结合CTLA-4/B7界面外部, 通过阻断互补决定区(CDR)的空间位阻来阻断CTLA-4/B7配体之间的相互作用, 与BMS的CTLA-4抑制剂伊匹单抗的结合表位不同, 这种差异可能会提升安全性

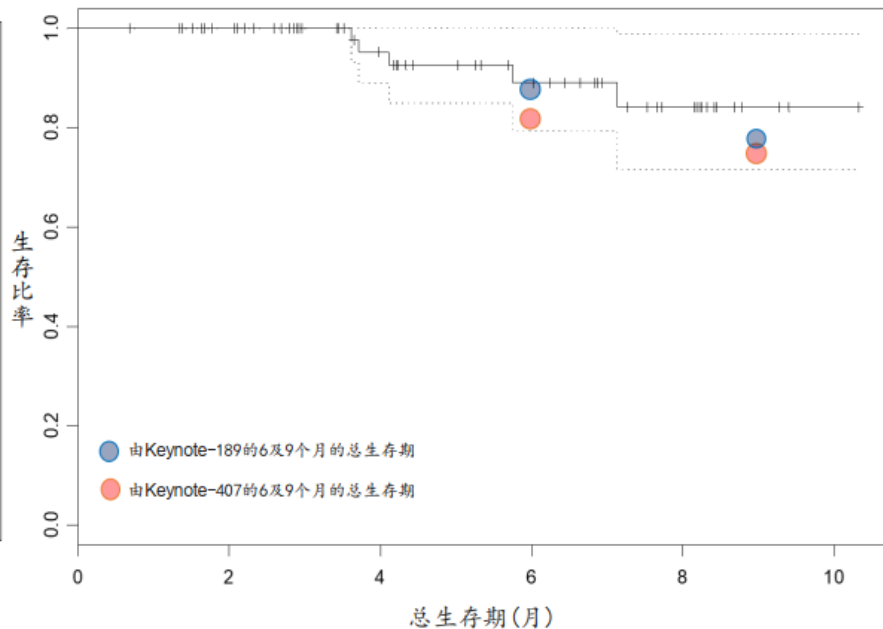
3) 保留Fc的效应功能: ADCC、CDC效应可增加对肿瘤细胞的杀伤作用; 保留的Fc可以耗竭肿瘤微环境中的调节性T细胞(Treg), 间接提高T细胞活性

KN046的OS数据优于PD-1单抗O药和K药

在2线非小细胞肺癌的总生存期数据比较



在1线非小细胞肺癌的总生存期数据比较

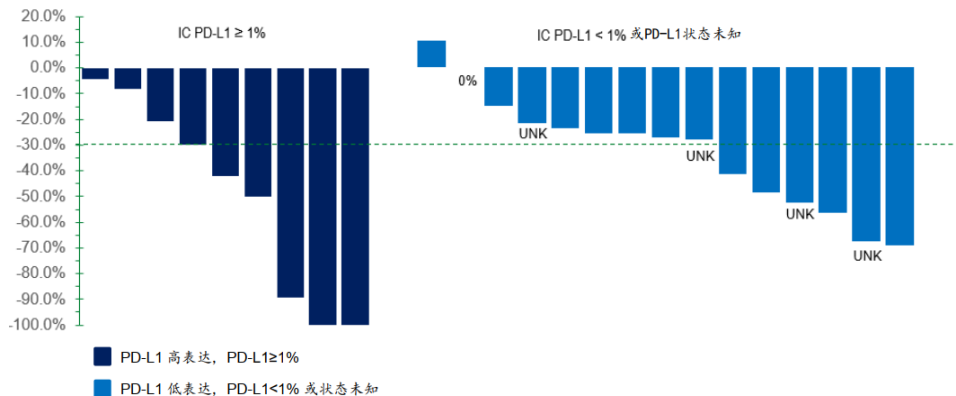


资料来源：康宁杰瑞公告，太平洋证券研究院整理

KN046治疗NSCLC临床3期已启动，多个适应症初步数据优秀

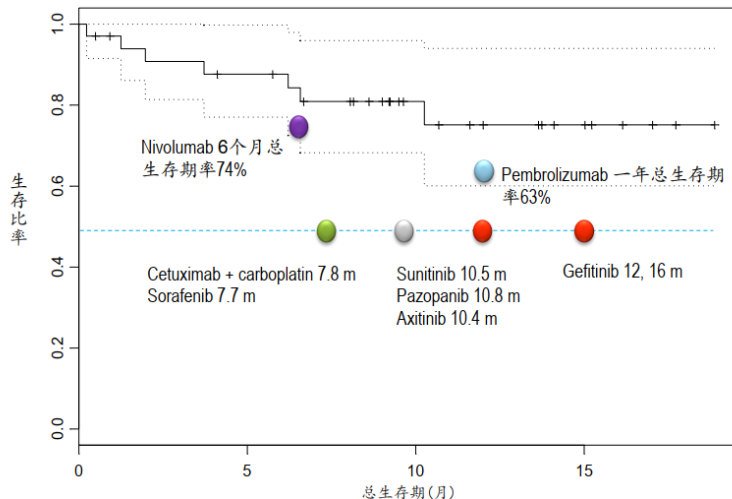
- **2020年8月KN046启动临床III期试验：**KN046-301研究是一项随机、双盲、安慰剂对照性试验，由上海市肺科医院周彩存教授担任主要研究者，将在约60个研究中心开展，计划招募约500名志愿者以评估KN046-5mg剂量下联合化疗的安全性和有效性，主要终点为IRC根据RECIST 1.1标准判断的无疾病进展生存期。

KN046联合白蛋白紫杉醇治疗1线三阴乳腺癌



资料来源：康宁杰瑞公告，太平洋证券研究院整理

KN046治疗未接受过PD-1治疗的鼻咽癌OS数据



资料来源：康宁杰瑞公告，太平洋证券研究院整理

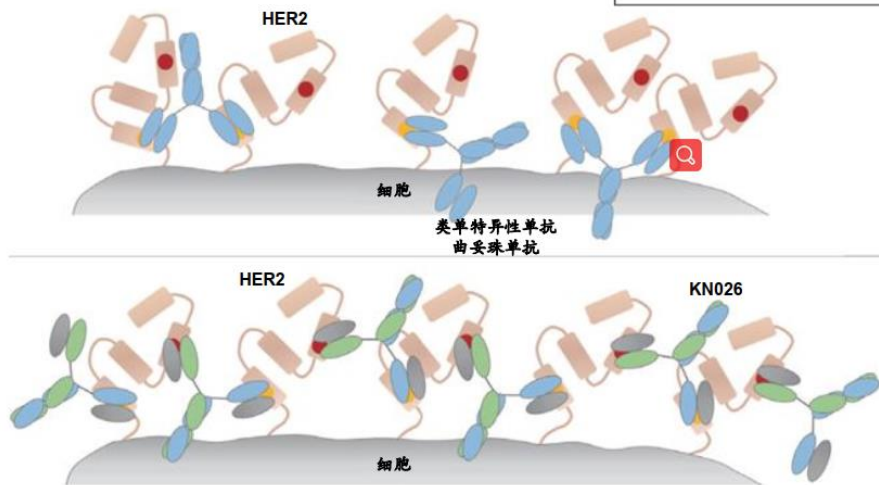
KN046的部分重要2期和3期临床试验

KN046临床试验信息

试验编号	适应症	临床试验阶段	疗法类型	入组人数	状态
KN046-301	IV期鳞状非小细胞肺癌	III期	联合疗法	516	进行中
KN046-201	≥2L局部晚期不切除或转移性NSCLC, 不包EGFR/ALK突变 (初治或难治性抗PD-(L)))	II期	单一疗法或联合疗法 (多重TKI)	约60至160	进行中
KN046-202	1L局部晚期不可切除或转移性NSCLC, 不包括EGFR/ALK突变	II期	联合疗法	约50	进行中
KN046-203	1L局部晚期或转移性TNBC	Ib/II期	联合疗法	约50	进行中
	2L局部晚期或转移性TNBC		单一疗法	约60	
KN046-204	2L局部晚期/复发性或转移性食管鳞癌	II期	单一疗法	约30	进行中
KN046-205	≥2L胰腺癌	II期	单一疗法	25	进行中

资料来源：康宁杰瑞公告，太平洋证券研究院整理

HER2双重靶向的科学基础



资料来源: 康宁杰瑞公告, 太平洋证券研究院整理

➤ **HER2单抗需要联用以避免耐药:** 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗分别和HER2的D4和D2表位结合。曲妥珠单抗耐药的主要原因之一是HER2通过D2位点与EGFR家族其他成员二聚化, 导致曲妥珠单抗无法与HER2的D4结合。帕妥珠单抗与HER2的D2结合, 防止HER2二聚化, 从而避免该途径引起的耐药性。

➤ KN026双抗设计的主要优势:

1) 成药性高靶点的创新设计: 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛联用治疗1线HER2+乳腺癌已经得到临床的充分验证, HER2双抗设计可以引起具有协同效应的抑制活性及潜在降低耐药性及复发

2) 交叉连接增加HER2内吞: KN046可在细胞表面交叉连接多个HER2受体, 提升HER2内吞 (HER2单抗联用无此特性); 双抗设计可增加对低表达HER2细胞的杀伤作用

3) 保留Fc的效应功能: ADCC、CDC效应可增加对肿瘤细胞的杀伤作用; 保留的Fc可以耗竭肿瘤微环境中的调节性T细胞(Treg), 间接提高T细胞活性

KN026治疗HER2阳性乳腺癌和胃癌已进入临床2期

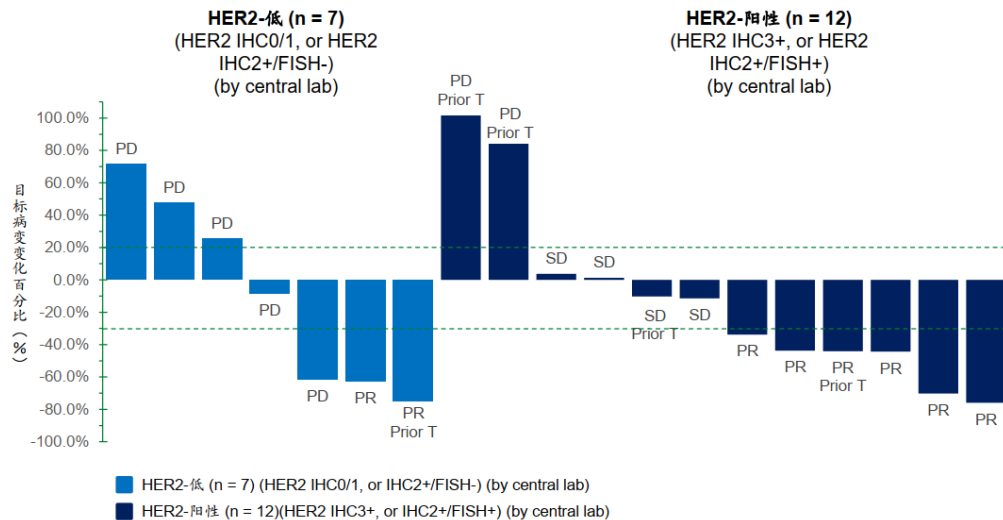
➤ 2020年6月9日，赛诺菲与康宁杰瑞达成战略合作，共同推进双特异性单抗KN026与赛诺菲的多西他赛联合治疗HER2阳性乳腺癌患者的临床试验。**在达到特定临床里程碑后，赛诺菲将有权在独占期内协商获得KN026的独家许可引进权。**

KN026治疗HER2阳性乳腺癌数据

截至 2020年 1月22日	5 mg/kg QW (n=3)	10 mg/kg QW (n=3)	20 mg/kg Q2W (n=28)	30 mg/kg Q3W (n=28)	全部 (n=62)	20 mg/kg Q2W 加 30 mg/kg Q3W (n=56)
完全缓解	0	0	0	0	0	0
部分缓解	0	0	10 (35.7%)	8 (28.6%)	18 (29.0%)	18 (32.14%)
疾病稳定	2 (66.7%)	1 (33.3%)	8 (28.6%)	17 (60.7%)	28 (45.2%)	25 (44.64%)
疾病进展	1 (33.3%)	2 (66.7%)	9 (32.1%)	3 (10.7%)	15 (24.2%)	12 (21.43%)
无法评估	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (1.79%)
客观缓解率 (%)	0	0	10 (35.7%)	8 (28.6%)	18 (29.0%)	18 (32.14%)
疾病控制率 (%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	18 (64.3%)	25 (89.3%)	46 (74.2%)	43 (76.79%)

资料来源：康宁杰瑞公告，太平洋证券研究院整理

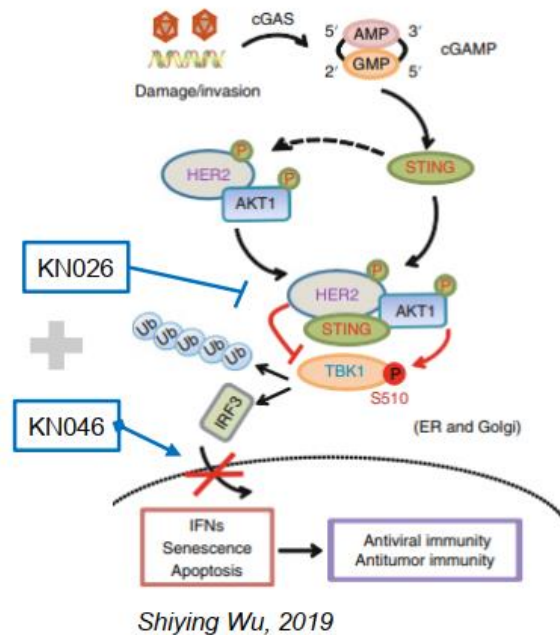
KN026治疗HER2阳性和HER2低表达胃癌数据



资料来源：康宁杰瑞公告，太平洋证券研究院整理

KN046+KN026：值得关注的双抗联用方案，已启动2期临床

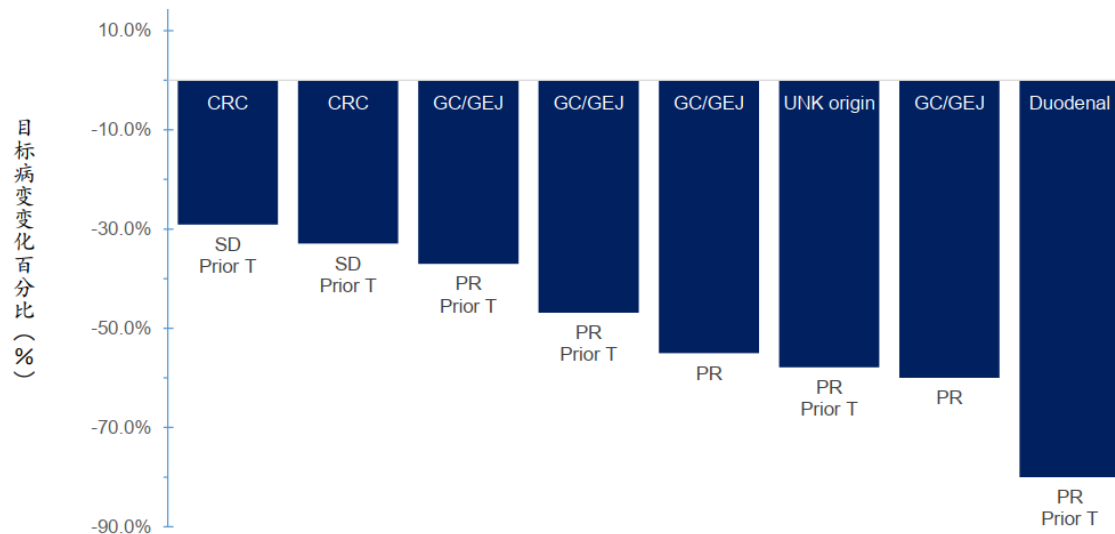
KN026联合KN046协同效应的原理



资料来源：康宁杰瑞公告，太平洋证券研究院整理

- Her-2通路的激活干扰了STING通路(人体原生免疫的重要组成部分)，KN026阻断Her-2通路去除了对于人体原生免疫的抑制
- 抗肿瘤活性进一步被KN046激活适应性的免疫而得到进一步加强
- 得到研究者发起的Her-2表达/突变实体瘤的临床试验中的初步药效的初步验证

KN026联合KN046治疗HER2阳性实体瘤



资料来源：康宁杰瑞公告，太平洋证券研究院整理

2018年11月，百济神州和Zymeworks签署战略合作协议：

- 百济神州获得HER2双抗ZW25和HER2双抗-ADC药物ZW49在亚洲（日本除外）、澳大利亚和新西兰的开发和商业化的独家授权；首付4000万美元，最高3.9亿美元的里程碑付款；
- 百济神州获得使用Zymeworks旗下Azymetic和EFECT平台在全球范围内研发及商业化至多3种其他双抗的独家权利；2000万美元首付，最高7.02亿美元的里程碑付款

Zymeworks临床阶段的2款管线



资料来源：Zymeworks Presentation，太平洋证券研究院整理

ZW25: HER2阳性实体瘤临床I期研究

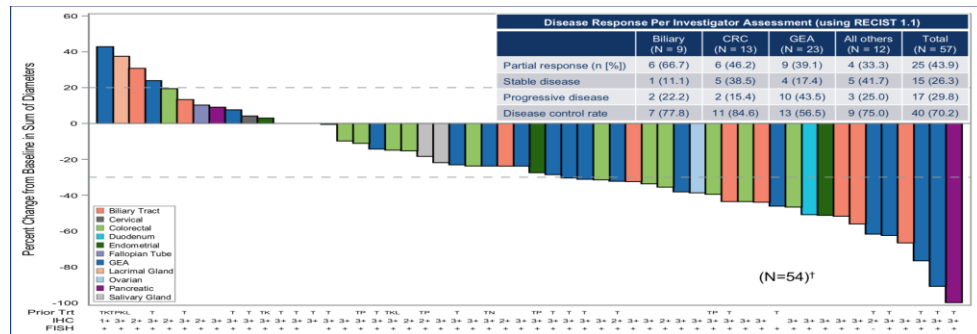
➢ 该项研究共计入组58名HER2阳性实体肿瘤患者（除乳腺癌外），部位包括胆道（n=9），结直肠（n=13），胃食道（n=23），皮肤附属器（n=1），颈（n=1），十二指肠（n=1），子宫内膜（n=3），输卵管（n=1），泪腺（n=1），卵巢（n=1），胰腺（n=2），唾腺（n=2）。接受ZW25剂量爬坡试验（5mg/kg QW至20mg/kg QW），或以10 mg/kg QW /20 mg/kg Q2W剂量治疗。其中有55.2% (32/58) 患者接受过曲妥珠单抗治疗，10.3% (6/58) 接受过帕妥珠单抗治疗，8.6% (5/58) 接受过T-DM1治疗，5.2% (3/58) 接受过拉帕替尼或来那替尼治疗

➢ 截止日期时12名患者未达标，其中9名未达到首次评估时间，3名不可预测。有46名可评估的患者，其中16例患者的应答状态为PR，17例患者为SD，**疾病控制率 (DCR) 71.7%(33/46)**。总体平均无进展生存(PFS) 5.2个月。

➢ 试验期间，治疗相关不良反应事件均为一级或二级，报告1例严重不良反应事件(SAE)，胆道癌患者出现2级疲劳表现。对左心射血分数影响小。ZW25在所有剂量水平上都具有良好的耐受性，在剂量持续增加的情况下表现出良好的安全性。截止到试验结束，没有观测到剂量限制性毒性 (DLT) 或最大限制剂量 (MTD)

疾病应答状态和HER2+实体瘤直径变化情况

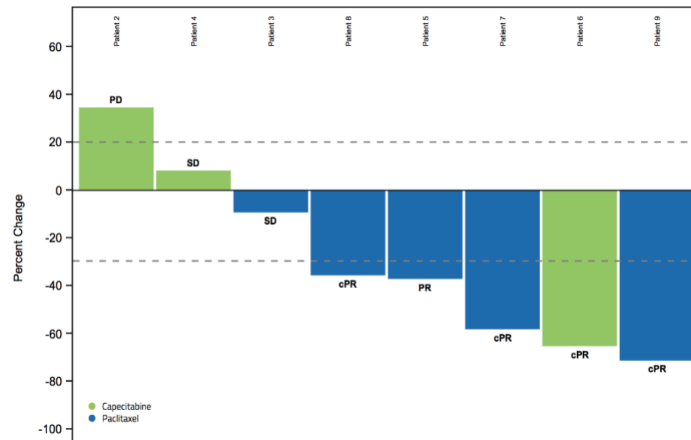
	BTC (N=6) n (%)	CRC (N=11) n (%)	GEA (N=19) n (%)	Other [†] (N=10) n (%)	Total (N=46) n (%)
Partial response (PR)	4 (66.7)	4 (36.4)	6 (31.6)	2 (20)	16 (34.8)
Stable disease (SD)	1 (16.7)	5 (45.5)	5 (26.3)	6 (60)	17 (36.9)
Progressive disease (PD)	1 (16.7)	2 (18.2)	8 (42.1)	2 (20)	13 (28.2)
Disease control [†]	5 (83.3)	9 (81.8)	11 (57.9)	8 (80)	33 (71.7)



资料来源: Zymeworks Presentation, 太平洋证券研究院整理

- ▶ 该项研究共计入组14名HER2+胃食管腺癌(GEA)患者。其中8例接受ZW25+顺铂治疗, 6例接受ZW25+卡培他滨治疗, ZW25剂量为 20 mg/kg Q2W。
- ▶ 有9例患者完成了1-15个周期的治疗, 5例患者的应答状态为PR, 2例患者为SD, **疾病控制率 (DCR) 78%(7/9)**。 **ORR=56% (5/9)**, 其中ZW25 + 顺铂为67% (4/6), ZW25 + 卡培他滨为33% (1/3)。
- ▶ 试验期间, 大多数治疗相关的不良反应事件严重程度多为一级或二级, 且可以通过对症治疗缓解。5例因顺铂、卡培他滨导致的不良反应减量治疗, 3例因顺铂不良反应中止试验, 1例因ZW25不良反应中止试验。治疗方案对左心室射血分数影响小。试验中没有观测到剂量限制性毒性 (DLT) 或最大限制剂量 (MTD)

疾病应答状态和HER2+胃食管癌肿瘤直径变化情况



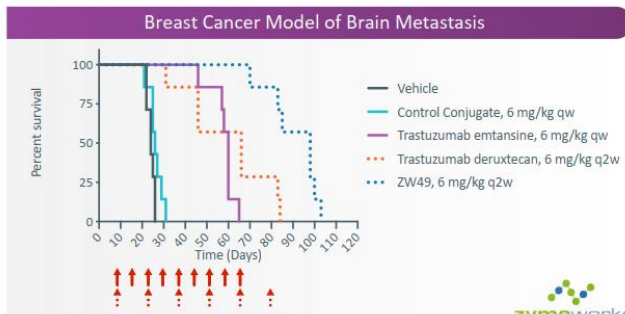
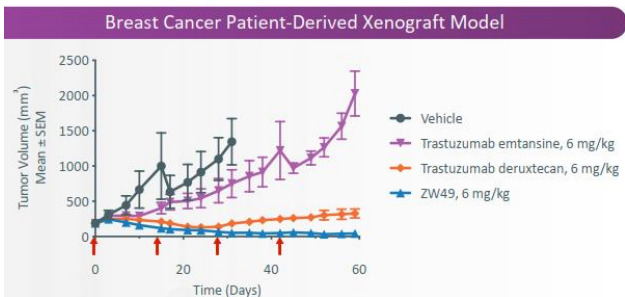
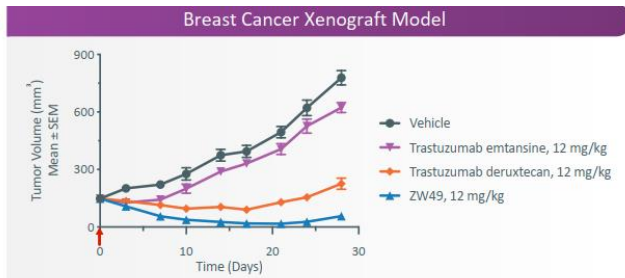
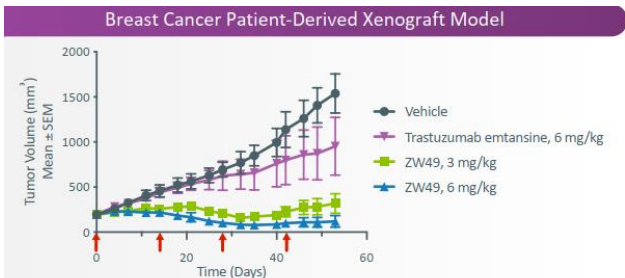
	ZW25 + Paclitaxel (N=6) n (%)	ZW25 + Capecitabine (N=3) n (%)	Total (N=9) n (%)
Partial Response (PR)	4 (67)	1 (33)	5 (56)
Stable Disease (SD)	1 (17)	1 (33)	2 (22)
Progressive Disease (PD)	1 (17)	1 (33)	2 (22)
Disease Control [†]	5 (83)	2 (67)	7 (78)

资料来源: Zymeworks Presentation, 太平洋证券研究院整理

ZW49: 首个双抗ADC, 临床前数据优异, 已启动临床I期研究

- ZW49的临床I期研究启动于2019年4月, 治疗HER2阳性实体瘤, 预计2021年5月完成主要部分。
- 由于此前ADC药物DS-8201的7个死亡患者与肺部相关, 且ADC Therapeutics 终止ADCT-502试验时曾表示HER2在肺部有较多表达, 导致安全剂量下的 ADC 药物, 不能达到满意的**有效性**, **该药物肺部相关安全性值得注意**。ZW49在临床前研究中**能减少毒性**, 需要在后期试验中进一步确认ZW49针对肺部的毒性情况

ZW49的临床前药效和安全性数据优秀



22

资料来源: Zymeworks Presentation, 太平洋证券研究院整理



行业评级

看好：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报高于市场水平 5% 以上；

中性：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报介于市场水平 - 5% 与 5% 之间；

看淡：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报低于市场水平 5% 以下。

公司评级

买入：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅在 15 % 以上；

增持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 5% 与 15 % 之间；

持有：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 -5% 与 5% 之间；

减持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 -5% 与 -15 % 之间；

卖出：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅低于 -15 %。

职务	姓名	手机	邮箱
全国销售总监	王均丽	13910596682	wangjl@tpyzq.com
华北销售副总监	成小勇	18519233712	chengxy@tpyzq.com
华北销售	孟超	13581759033	mengchao@tpyzq.com
华北销售	韦珂嘉	13701050353	weikj@tpyzq.com
华北销售	韦洪涛	13269328776	weiht@tpyzq.com
华东销售总监	陈辉弥	13564966111	chenhm@tpyzq.com
华东销售副总监	梁金萍	15999569845	liangjp@tpyzq.com
华东销售	杨海萍	17717461796	yanghp@tpyzq.com
华东销售	杨晶	18616086730	yangjinga@tpyzq.com
华东销售	秦娟娟	18717767929	qinjj@tpyzq.com
华东销售	王玉琪	17321189545	wangyq@tpyzq.com
华东销售	慈晓聪	18621268712	cixc@tpyzq.com
华东销售	郭瑜	18758280661	guoyu@tpyzq.com
华东销售	徐丽闵	17305260759	xulm@tpyzq.com
华南销售总监	张茜萍	13923766888	zhangqp@tpyzq.com
华南销售副总监	查方龙	18565481133	zhafl@tpyzq.com
华南销售	张卓粤	13554982912	zhangzy@tpyzq.com
华南销售	张靖雯	18589058561	zhangjingwen@tpyzq.com
华南销售	何艺雯	13527560506	heyw@tpyzq.com



研究院

中国北京 100044
北京市西城区北展北街九号
华远·企业号D座
电话：(8610)88321761
传真：(8610)88321566

太平洋证券股份有限公司具有证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号 13480000。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。