

# 重视转基因小鼠平台在国内仿创单抗领域降维打击的潜力

——医药生物



## 投资摘要：

本篇深度研究是我们对先前外发的创新药深度 2《Biotech 的确定性分析》中简要介绍的转基因小鼠平台和和铂医药进行的详细补全，包括两个部分——

- 1) 转基因小鼠平台补全部分，我们详细阐述了：①为何转基因小鼠平台在开发效率上能“碾压”CDR 路线，并超越噬菌体库路线，能对尤其是 CDR 路线在研发大战中形成降维打击；②为何转基因小鼠平台有高得多的壁垒，不是谁想做就能短时间做出来的；③主流转基因小鼠平台的技术更迭路径。
- 2) 和铂医药公司研究补全部分，我们对公司的相对特色、资本市场对公司的争议（资本市场很多观点认为和铂医药只是个资本搅局做的公司，缺少自己核心的东西所以不值得关注）、公司的小鼠平台进行了探讨，同时对公司当前后期管线的 NPV 估值用定量的方式进行了定性分析。

## 投资建议

国内主流单抗企业当前依然采用 CDR 路线（君实生物、信达生物、嘉和生物、天广实、恒瑞医药等），它们如后续和拥有小鼠平台的企业在抗体发现上开展竞争，将处于劣势地位，甚至唯一的机会只在冒险研发一些不确定性更高、绝大部分人不愿意做、因而竞争远谈不上激烈的冷门靶点，并且意外赌赢。

和铂医药则是我们目前知道的、国内唯一拥有得到某种程度验证的全人源单抗转基因小鼠平台的单抗企业。和铂医药全人源转基因小鼠快速筛选抗体的能力即便不能让公司相对安进、再生源、百时美施贵宝等跨国巨头形成相对优势甚至仅是平起平坐，但却足以让公司相对国内当前知名单抗企业形成相对优势，从而更好地把握我国巨大仿创空间客观存在的时代机遇。

不考虑Ⅱ期之前的项目，和铂医药当前后期管线保守的 NPV 估值仅 16.8-28.5 亿元（测算见正文）。但 NPV 估值无法真实反映特别是有优秀技术平台的公司的长期价值，这是由于，**NPV 估值不可能将优秀且高壁垒的技术平台后续一定会做、别人想做大概率也做不过的潜在管线的价值考虑在内，但偏偏这才是企业的长期价值所在**，而和铂医药的技术平台正属于这种不适合用 NPV 模型定价的类型。正如安进和百时美施贵宝分别 2006 年、2007 年，各自以 22 亿美元和 24 亿美元收购一代转基因小鼠平台 Xenomouse 和 HuMab 一样，虽当时从主流的 NPV 角度出发是天价收购，但当前回头看依然是远远低估。

公司后续将如何平衡早期研发（充分发挥自己平台的相对优势做抗体发现）和后端运作的关系，和进一步证实自己平台的威力有待公司后续用自己的实际行动验证。

## 风险提示

- 1) 所有早期 Biotech 的共同问题是远没有跑出二级市场最重要的强确定性，和铂医药虽已登陆二级市场，但当前仍最适合 VC 或产业资本投资。
- 2) 公司在发展依赖融资的阶段不得不考虑/迎合二级市场对项目的偏好以确保估值增长（例如硬凑管线撑估值），但如此可能会让公司偏离正确的长期战略。
- 3) 创新药企业经营时都不得不面对的研发失败风险、市场运作风险、竞争风险。特别假如恒瑞医药、信达生物等企业后续也引进转基因小鼠平台，将大幅削弱和铂医药平台在国内同行中的相对优势。

评级

中性（维持）

2020 年 12 月 27 日

曹旭特

分析师

SAC 执业证书编号：S1660519040001

刘晨辰

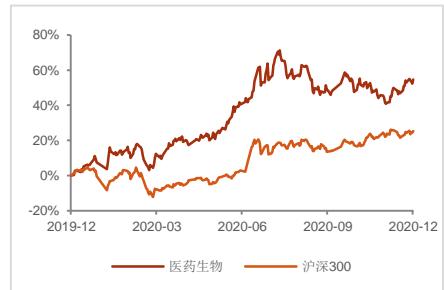
联系人

liuchenchen@shgsec.com

## 行业基本资料

股票家数	359
行业平均市盈率	50.1
市场平均市盈率	22.83

## 行业表现走势图



资料来源：申港证券研究所

## 相关报告

- 1、创新药专题研究系列①《从风险识别出发寻找创新药投资机遇》2020-02
- 2、创新药专题研究系列②《Biotech 崛起的确定性分析》2020-06

## 内容目录

1. 我们和市场主流观点的差异以及我们的基本思路.....	4
1.1 投资体系的差异.....	4
1.2 NPV 导致的估值扭曲 .....	5
2. 转基因小鼠平台是单抗开发中后来居上的主流技术路线.....	6
3. 稀缺技术平台让和铂医药在国内单抗 Biotech 中独树一帜.....	15
3.1 和铂医药基本情况 .....	15
3.2 和铂医药的小鼠平台简介.....	20
3.2.1 技术平台基本情况 .....	20
3.2.2 技术平台相关的授权获取情况 .....	25
3.3 和铂医药的 NPV 估值参考.....	26
3.3.1 巴托利单抗 HBM 9161 (RVT-1401, HL161) .....	26
3.3.2 特那西普 HBM 9036 (Tafanercept, HL036) .....	39
3.4 和铂医药平台价值的定性探讨 .....	42
4. 投资建议.....	44
5. 风险提示.....	45
附录 1) 参考文献.....	46
附录 2) 关于双抗不确定性的小结.....	48

## 图表目录

图 1: 全人源转基因小鼠平台在单抗技术平台中的地位一览.....	6
图 2: CDR 路线抗体开发流程示意.....	7
图 3: 噬菌体库路线抗体开发流程示意.....	8
图 4: 小鼠平台抗体开发流程示意 .....	9
图 5: CDR 路线流程示意 .....	9
图 6: 噬菌体文库构建过程示意 .....	9
图 7: 生成完整抗体涉及多套复杂、大片段的基因，给转基因小鼠平台搭建带来很大麻烦 .....	10
图 8: 制备转基因小鼠的常用技术汇总 .....	11
图 9: FDA 批准的 3 类技术路线抗体的情况 – 转基因小鼠平台是后起之秀 .....	14
图 10: 转基因小鼠平台已成为开发全人源抗体最主流的技术.....	14
图 11: 公司的股权结构显示核心团队持股相对分散 .....	16
图 12: 公司的营收、净利润、研发费用率一览 .....	19
图 13: 和铂医药的小鼠平台已得到大量药企认可 – 公司的专利对外授权、对外合作情况一览 .....	20
图 14: Harbour H2L2 Transgenic Mice .....	20
图 15: 和铂医药针对新冠疫情使用 H2L2 Mice 快速完成了抗体早期筛选 .....	21
图 16: HCAb Transgenic Mice .....	22
图 17: 全球重链抗体转基因小鼠平台相对稀缺 .....	22
图 18: FcRn 介导的 IgG 再循环 .....	27
图 19: 抗 FcRn 抗体可抑制 IgG 再循环 .....	27
图 20: FcRn 抗体 – FcRn 蛋白多聚体 .....	27
图 21: FcRn 抗体 – 抗 FcRn 抗体 .....	27

图 22: HBM 9161 (HL161) 的开发过程 .....	29
图 23: 和铂医药 HBM 9161 适应症布局情况一览 .....	29
图 24: 竞品 Efgartigimod 在免疫性血小板减少症中的早期数据 .....	30
图 25: 竞品 Rozanolixizumab 在免疫性血小板减少症中的早期数据 .....	31
图 26: Rozanolixizumab (上) 和 Efgartigimod (下) ITP Phase 3 的患者招募数和耗时参考 .....	32
图 27: HBM 9161 在我国的部分典型竞品一览 .....	32
图 28: 竞品 Efgartigimod 在 MG 方向有积极的早期数据 .....	34
图 29: 国境内 NMOSD 药物研发竞争格局 .....	37
图 30: 当前仍有大量未成药潜在靶点有待开发 - 仅以癌症靶点为例 .....	42
图 31: 安进 BiTE 双抗的结构和设计思路 (第一代技术) .....	50
图 32: knob-into-hole 平台的双抗结构示意 .....	50
图 33: CrossMab 平台的双抗结构示意 .....	50
图 34: 部分其他双抗技术路线 .....	51

表 1: 代表性转基因小鼠抗体平台简介 .....	13
表 2: 公司早期投资人和基石投资人不乏君联资本、奥博资本、高瓴资本、Black Rock Funds 等顶级 VCPE .....	16
表 3: 公司核心团队拥有当前 Biotech 典型的精英海归学者背景，科学顾问委员会更不乏超级学术大佬 .....	16
表 4: 公司研发相关历史回顾 - 以买入平台为创业最初切入点的做法高屋建瓴，在国内 Biotech 中特色非常显著 .....	18
表 5: 公司主要管线一览 - 后期管线数量有限并不是很符合二级市场与后期 VCPE 对项目的偏好 .....	19
表 6: 公司小鼠平台核心发明人 Roger Kingdon Craig 与 Harbour Antibodies B.V.的核心专利一览 .....	23
表 7: 全球在研 FcRn 拮抗剂主要情况一览 .....	28
表 8: ITP 适应症 NPV 估算 .....	33
表 9: MG 适应症 NPV 估算 .....	35
表 10: NMOSD 适应症 NPV 估算 .....	37
表 11: TAO 适应症 NPV 估算 .....	39
表 12: 全球代表性干眼症药物/器械情况 .....	40
表 13: 国内主要干眼症药物参与者的基本情况 .....	40
表 14: 特那西普的 NPV 量级测算 - 2% 的渗透率波动也能导致 10 亿级别的 NPV 突变 .....	41
表 15: 不考虑其他未开发的靶点，仅部分转基因小鼠平台在研/已上市单抗将对应可观的仿创空间 .....	43
表 16: 部分代表性双抗平台一览 .....	49

## 1. 我们和市场主流观点的差异以及我们的基本思路

### 1.1 投资体系的差异

在投资体系方面，对 Biotech，我们更加看重早期 Biotech 在技术平台、专利储备、临床前研究实力、核心人员项目经验方面是否足够优秀，特别是在以上方面企业是否能和 Big Pharm 形成差异化的竞争。这让我们更加重视那些临床前研究实力突出、技术储备独具特色、甚至让 Big Pharm 也无可奈何的那些 Biotech，即便它们暂时缺乏后端管线；相反我们则对早期研究能力/技术平台一般、但仅仅因有某些特殊的热门管线就被市场作为“真创新”热炒、但本质是仿的仿创型早期 Biotech 持相对保守的观点。相比之下市场反而更注重 Biotech 后期管线相对“精确”的 NPV 估值和管线推进进度。

我们相对差异化的观点（其实反而是产业投资更需要关注的点）的依据如下——

- 1) 小型 Biotech 和 Big Pharm 比后端商业化能力（大规模临床+CMC+市场运作）完全是在以己之短攻彼之长，这种企业大概率只能随时间推移，被头部 Big Pharm 越甩越远，难有出头之日，导致我们宁可押注经过时间充分检验的最强者会变得更强，也不愿意去押注同条赛道的同质化新入者能弯道超车。

这是由于，一方面，经营角度，平行推进更多仿创管线的能力、大规模临床能力、完善的 CMC 能力、强大的市场运作能力的背后是强大的资金实力、强大的硬件设施、完善和人数足够多的团队、经时间充分磨合养成的卓越的管理能力，它们全都是 Big Pharm 的长项和 Biotech 的短板。

另一方面，通过对海外成功的 Big Pharm 复盘，我们更没有发现一家排名前 30 的创新药巨头，是在同条赛道已出现明显的头部药企的情况下，走从仿（包括仿创）到创的路径崛起的。

这些内容我们在先前发布的创新药系列深度①《从风险识别出发挖掘创新药的投资机遇》和创新药深度②《Biotech 崛起的确定性分析》中已分别从企业经营角度和巨头药企复盘角度做过详细论述，这里不再详述。

- 2) 相比之下，特有的重要技术平台和以此为基础形成的独具特色的临床前研究能力却更有可能让小型 Biotech 建立即便连头部 Big Pharm 也难以企及的差异化优势，并最终让这些 Biotech 通过差异化的竞争，在其擅长的细分领域实现确定性的崛起。我们同样在先前发布的两篇行业深度中分别从经营角度和复盘角度对此进行了论证，这里不再详述。

技术平台和临床前研究能力的评判标准至少必须考虑平台在不同技术路线中是否足够先进、在同类技术路线中是否优秀、壁垒是否足够深厚以至于不是谁想做都能轻易做、真实核心发明人既往的研发经验是否足够支撑起早期研究能力的持续运作。

- 3) 纯仿创 Biotech 如想和同赛道头部 Big Pharm 竞争，其成功更大程度依赖于资本市场愿意相信这些企业的故事多久，确保这些公司能在资本市场依然愿意或被迫源源不断地给其融资的有限的时间中，及时建立起足够强大的市场团队

**&CMC 团队&硬件并与竞争对手拉开差距，同时形成自造血能力。**如在市场融资难以为继之前不能够完成这些目标，击鼓传花的游戏就结束了。

重要的技术平台也存在重磅管线推出前离不开资本持续支持的问题，但仿创企业通常远不如高壁垒的重磅技术平台那么稀缺。

## 1.2 NPV 会导致估值扭曲

直接将 NPV 估值或是 NPV 的某个估值区间等同于公司的价值问题非常明显——

1) **管线只是结果，管线怎么来的才是根本。**特定管线 NPV 折现更像对既有结果的评价而不是对公司长期价值的评判，类似财务报表本身是对既往经营结果的阶段性小结而不是对后续经营的预判；原因才是决定我们感兴趣的企业长期确定性的根源，具体体现在专利储备、技术平台本身是否过硬和足够稀缺、团队是否过硬之中。

于是，过度依赖 NPV 估值不仅会低估稀缺技术平台的价值，更会高估很一般的技术平台的价值，造成对企业真实价值的扭曲。**企业的远期价值偏偏体现在那些企业后续一定会作、当前还没有做或阶段尚早、但只要做不仅自己大概率能做成、还能比竞争对手更容易做成的那些管线之上。**

2) NPV 本身很难对公司的长期价值给出具备前瞻性和足够准确的判断，这是由于：

①数据不好的临床或没有数据的早期项目我们固然不会给其 NPV 估值或至少不会给高，但一旦好的阶段性的关键临床数据出来，则完全可能让公司的 NPV 估值突变，对热门公司这将意味着股价会在短期暴涨，完全不给建仓机会；

②NPV 估值本质上是提前兑现某个特定管线的预期，但最终的 III 期数据出来之前(抗生素这种早期安全性数据更关键的品类除外)，即便再好的阶段性数据，也不见得能保证药品研发一定能成功(否则没有必要做下一个阶段的临床了)，结果很可能就是一旦研发成功充其量只是兑现预期，但如失败先前的预期就会打水漂，**这让用 NPV 提前给公司计算合理估值的方法带着不低的赌性，在有更确定机会的二级市场完全没有必要去把握这种赌性大的机会。**

③至于用平均研发成功率进行加权平均的方式进行 NPV 估值的问题则在于，首先，就算某款药物的平均成功率是 80%，但对应在特定的管线上，就是要么成功要么失败，不存在成功 80%从而兑现 80%的价值的情况；其次，80%的平均不一定有意义，这是由于，80%是某个管线所有参与者取得的结果的均值，但这些参与者的水平是参差不齐的，对于水平最差的团队可能成功概率根本是 0，但对于最优秀的团队，成功概率可能是 95%甚至更高，这导致我们在实际做 NPV 估值时还必须要考虑很难量化评估的团队的水平给与相应的成功率，从而让估值变得更加主观。

④最后，因二级市场和后期 VCPE 往往过于关注 NPV，也容易导致拥有好技术平台的公司为了融资，不得不迎合二级市场，反过来“倒行逆施”地从技术平台不如自己的企业引进后期管线以撑估值。

## 2. 转基因小鼠平台是单抗开发中后来居上的主流技术路线

虽抗体药前景广阔，但决定个别企业能否成功更关键的要素是这个企业在整个行业中的相对竞争优势。抗体药巨大的市场潜力已经导致，一旦最新研究数据让某个未成药的特定靶点成药性突然得到显著提升并具备了足够确定性，众多大型药企和初创 Biotech 就倾向于一拥而上扎堆研发，让研发层面的竞争变得极为激烈。

值得注意的是，因抗体药物开发工作本身的特性已决定<sup>\*注</sup>，抗体药很难在原有管线基础上开发出 Me-better 型品种，这让抢同靶点全市场首发或至少前 3，成为确保绝大多数抗体药物后期市场运作成功的关键。

**\*注：**这里指的是，即便抗体药物仿创企业想在先发的原研品种基础上进一步提升抗体的亲和力和人源性，往往也很难获得真正有临床意义的 me-better 管线。这与同靶点首发品种通常有明显改善余地、非首发的 me-better 品种峰值销售额经常超过 First-in-class 品种的小分子靶向化药相当不一样。

企业在抗体药研发激烈的竞争中胜出，首要条件就是拥有更高研发效率，确保自己与竞争对手相比，能在更短的时间内筛选到活性和人源性均能满足临床需求的、不止1个的<sup>\*注</sup>备选抗体供后端临床使用；此外，作为高研发效率背后的研发平台还必须得有足够的壁垒，不是谁想模仿就能模仿，不能像 CDR 路线一样大家能一拥而上。

**\*注：**这是创新药研发的起码要求。为降低某个方向新药开发的研发失败风险，在选出可用于后端临床研究的化合物后，还需要同时有至少 1 个的备选分子，以便临床阶段化合物研发失败后随时用后备分子进行替换。

在抗体药物研发方面，**转基因小鼠平台**是用于全人源抗体开发时已得到充分验证、已被实际应用的效率最高的抗体开发平台。

- ◆ 抗体技术数十年发展，各技术路线和主要的特点可汇总小结如下——

图1：全人源转基因小鼠平台在单抗技术平台中的地位一览



抗体类型	鼠源单抗 Mouse Monoclonal Antibodies	嵌合抗体 Chimeric Recombinant Antibodies	人源化单抗 CDR Grafted Antibodies	全人源抗体	
制备技术	杂交瘤技术	DNA重组技术	CDR移植+进一步的人源化改造	噬菌体展示技术	转基因小鼠
首次报导	1975年, Nature	1984年, PNAS	1986年, Nature	1990年, Nature	1994年, Nature、Nature Genetics
首次推出	1986年, muromonab-CD3	1994年, abciximab	1997年, daclizumab	2002年, adalimumab	2006年, panitumumab
技术内容	将骨髓瘤细胞与B淋巴细胞融合, 以建立可以分泌单一性抗体的杂交瘤细胞系	将鼠源单抗V区基因分离, 并同人Ig的C区重组, 通过质粒导入小鼠骨髓瘤细胞, 经扩大培养后采用体外培养或小鼠腹腔内接种等方法获得	在嵌合抗体的基础上, 对鼠单抗可变区表面暴露的骨架区氨基酸残基中与人可变区相应的氨基酸残基进一步进行人源化改造, 主要过程包括模型设计、肽库筛选、高变区构建、抗原性检测、Fc区筛选、抗体组6步骤	基本步骤包括: 1) 构建大容量高质量抗体库; 2) 将抗体库呈现在噬菌体表面; 3) 利用目的抗原对抗体库进行高通量筛选; 4) 阳性单克隆鉴定; 5) 抗体亲和力成熟; 6) 利用哺乳动物细胞表达系统制备重组抗体;	敲除小鼠Ig基因, 导入人对应的Ig基因, 创造出携带人抗体重轻基因簇的转基因小鼠, 可用来直接制备可用于后续临床的备选抗体, 但过程中有know how环节
特点	会引发人抗鼠(HAMA)反应	有效降低HAMA反应	1) 在嵌合抗体基础上进一步降低异源性, HAMA反应更低; 2) 对可变区改造本身会影响结合性能和CMC性能, 经漫长、复杂的一系列改造经常只能得到一个可用于后续临床的备选抗体;	1) 不会引发HAMA; 2) 需进行大量电脑模拟和实验摸索; 3) 有相当一部分人的抗体库无法被噬菌体库有效展示;	不会引发HAMA, 平台本身壁垒很深, 用于抗体开发的效率是本表格平台中最高的

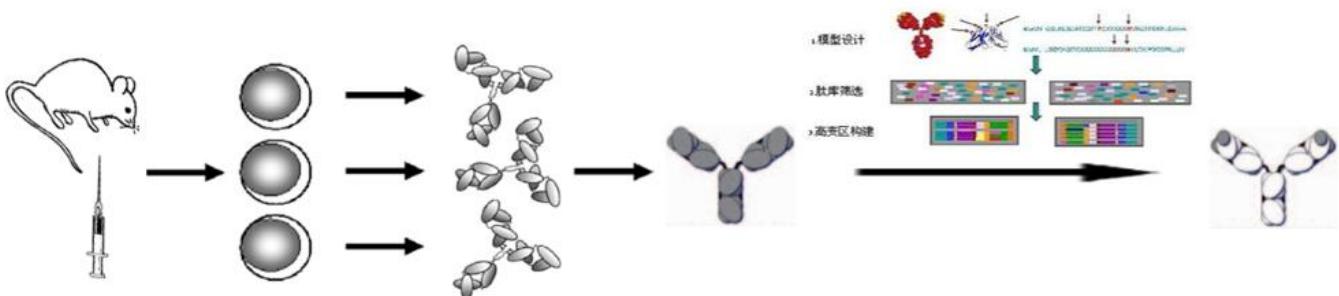
资料来源: 申港证券研究所整理

• 在针对热门靶点的研发大战中, **CDR** 路线的效率完全不是小鼠平台的对手, 噬菌体抗体库技术同样在效率上与小鼠平台存在差距。这是由于, **CDR** 路线和噬菌体库路线中最费时费力、需要反复进行的抗体优化工作, 在转基因小鼠体内不仅可直接自然完成, 同时动物体内天然生成的抗体成药性还更高 (没有体外设计和优化会存在的 developability liabilities, 我们后文会提)。

**\*注: 国内以君实生物、信达生物为代表的知名 Biotech, 以及以恒瑞医药为代表的中国 Big pharm, 单抗技术路线主要基于 CDR 路线。**

1) CDR 路线的基本思路是先常规免疫小鼠, 得到一个“有各种缺陷的”初始抗体, 再进行后端改造, 将其改造成“理想的”抗体, 属于前端简单、后端复杂的开发模式。

图2: CDR 路线抗体开发流程示意



资料来源: 申港证券研究所整理

然而, 对鼠源抗体可变区的改造非常繁琐、耗时、充满不确定性和不可控性, 期间将不可避免面临包括亲和力受损<sup>[1]</sup>、特异性改变<sup>[2]</sup>、水溶性&表达性能&CMC性能变差<sup>[3]</sup>等一系列问题, 需反复进行摸索、试错、调整和优化。至

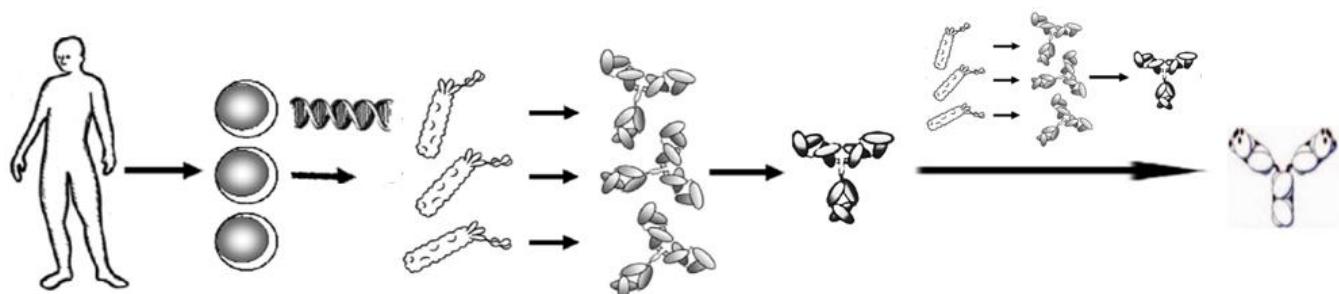
于用多长时间能优化得到满足要求的目标抗体、甚至能否成功优化出来则不清楚，这和开发人员的经验有密切关联。

此外，经漫长、繁琐的反复试错和改造，再用于CMC研究后，CDR路线往往又只能得到1个可用于后续临床开发的抗体，无法同时得到足够的备选抗体<sup>[4]</sup>。这仅有的抗体一旦在后续临床失败，药企也很难及时给出另一个备选分子用于补救，进一步放大了研发失败风险。

因而，CDR路线和主流的小鼠平台竞争时，**唯一的机会在冒险研发一些不确定性更高、绝大部分人不愿意做、因而竞争远谈不上激烈的冷门靶点，并且意外赌赢**（但成功的投资却偏偏重在对大概率事件下大注，二级市场各版块具备确定性的核心资产标的多得是，完全没有必要在二级市场赌）。

- 2) 噬菌体库技术原则上可用来开发全人源或非常接近全人源的抗体，且还能通过抗体亲和力成熟提升抗体结合能力，同样属于前端简单、后端复杂的开发模式，重在在后端对抗体进行优化。

图3：噬菌体库路线抗体开发流程示意



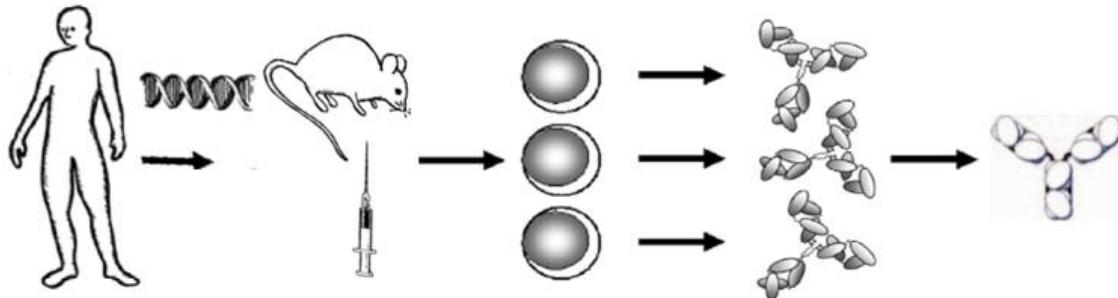
资料来源：申港证券研究所整理

然而，实践中发现，噬菌体库技术能有效在噬菌体表面蛋白呈递的抗体高变区和人体内抗体库能生成的抗体高变区表达谱是不一样的，很多人抗体库的高变区序列无法在噬菌体中有效表达<sup>[5]</sup>，从而影响其产生抗体高变区的能力。原因在于，噬菌体是依赖其宿主大肠杆菌进行外壳蛋白表达，但大肠杆菌作为原核生物，无法高效率表达一部分只有复杂的真核生物才能有效/正确表达的蛋白。

同时，噬菌体库用于抗体亲和力改造时是在体外进行的抗体多变区优化，其问题在于，实践显示，体外设计而非生物体内天然生成的抗体片段在用于后续CMC研究和临床研究时，将有更高的概率出现脱靶效应、表达效率低下、免疫原性显著、聚集/水溶性降低等问题<sup>[6]</sup>，这即是研发中所谓的“**developability liabilities**”。这种问题在上文提到的CDR路线中同样存在。

- 3) 相比之下，转基因小鼠平台的思路是在前端优化和改造生成抗体的体系，之后再用这个体系直接制备目标抗体的技术路线，属于平台开发非常复杂，但有平台以后后端抗体开发则大幅简化的技术路线（前提是吃透know how环节）。**转基因小鼠平台生成的抗体可不经任何后端再优化即直接用于后续CMC & 临床研究**，从而大幅减少优化所需的工作量并大幅缩短开发时间。

图4：小鼠平台抗体开发流程示意

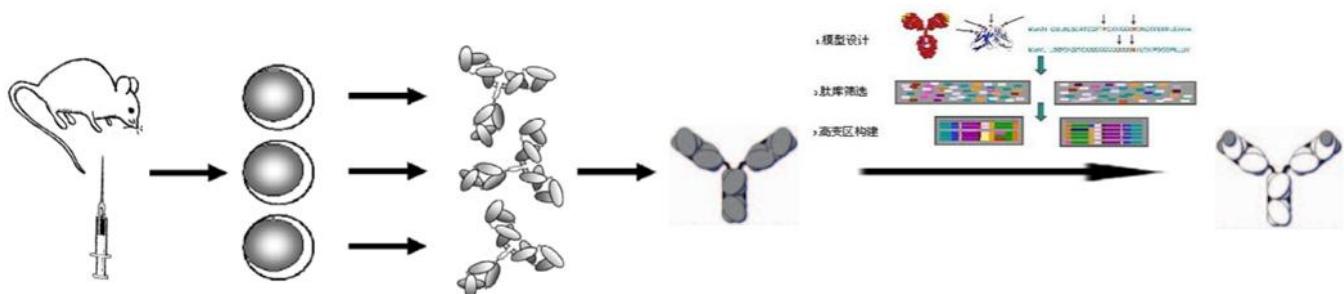


资料来源：申港证券研究所整理

◆ **小鼠平台拥有高得多的技术壁垒。**从技术平台的搭建难度看，CDR 路线、噬菌体库技术在复杂程度上完全无法与搭建转基因小鼠平台相提并论。

1) CDR 路线对特殊、且难获得的研发工具没有要求，企业几乎只要能挖到有丰富经验的精英科学家就能着手去摸索，优秀的研发人员是唯一壁垒，但能做 CDR 路线的人并不稀缺，这也是为何我国做仿创单抗的企业能一拥而上选用 CDR 路线的原因。

图5：CDR 路线流程示意



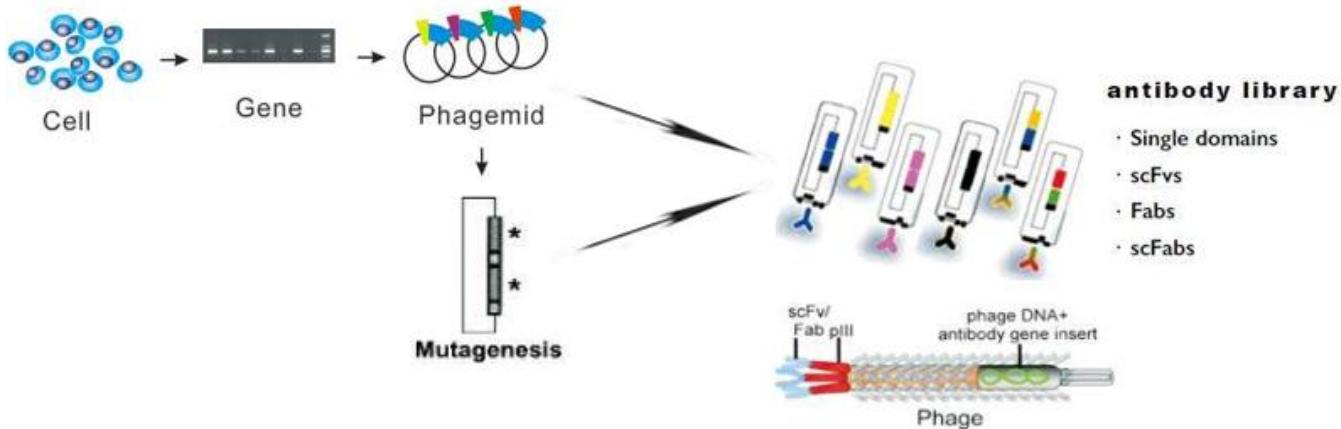
资料来源：申港证券研究所整理

2) 噬菌体库技术壁垒高于 CDR 路线。噬菌体库技术在对研发人员提出要求的情况下，还对作为开发工具的库提出了要求，足够大、足够全面的库对平台开发效率有关键影响。

建常规的标准噬菌体库更接近分子生物学实验室的常规能力，并不需要用到多么复杂的技术，甚至如外包给具备多年噬菌体展示建库经验的专业实验室或技术服务公司，制作一个容量  $10^9$  的标准噬菌体展示库只需数周。

但标准库不足以让企业获得明显的相对优势，好用、高质量、非标的突变库则不容易获得，这种库只有企业在整个研发中边用边改进才能得到，加之 know how 环节的存在，导致即便全球，当前拥有好的噬菌体库、并掌握相关技术的企业也相对有限<sup>[7]</sup>。

图6：噬菌体文库构建过程示意



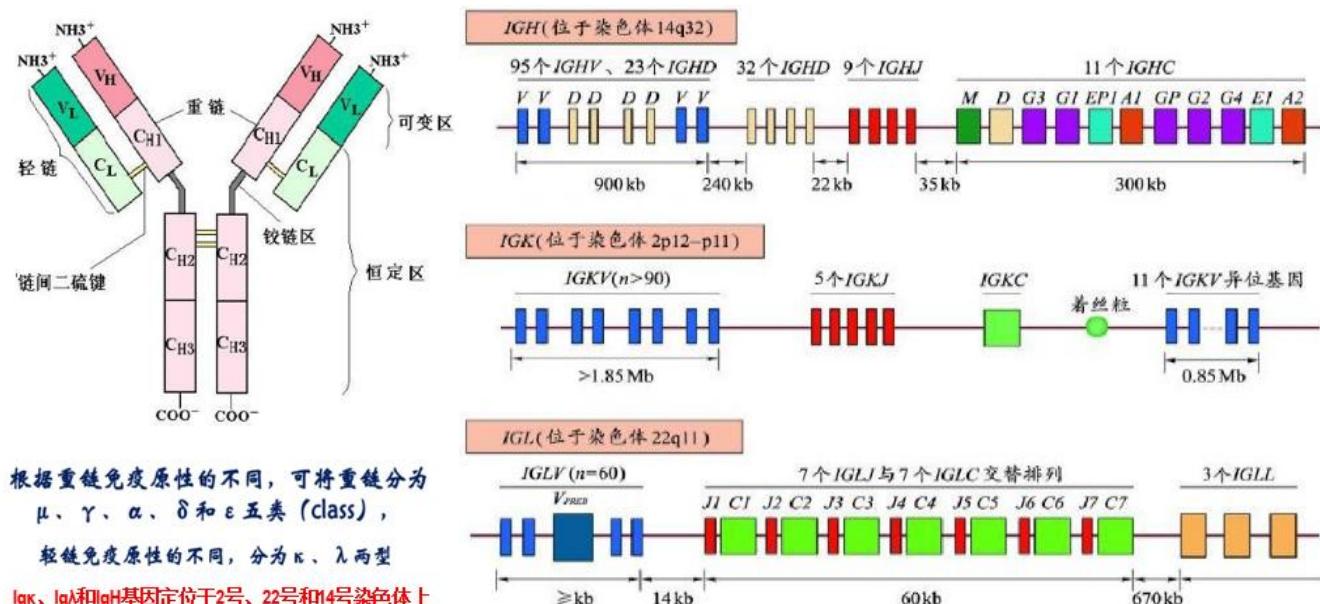
资料来源：申港证券研究所整理

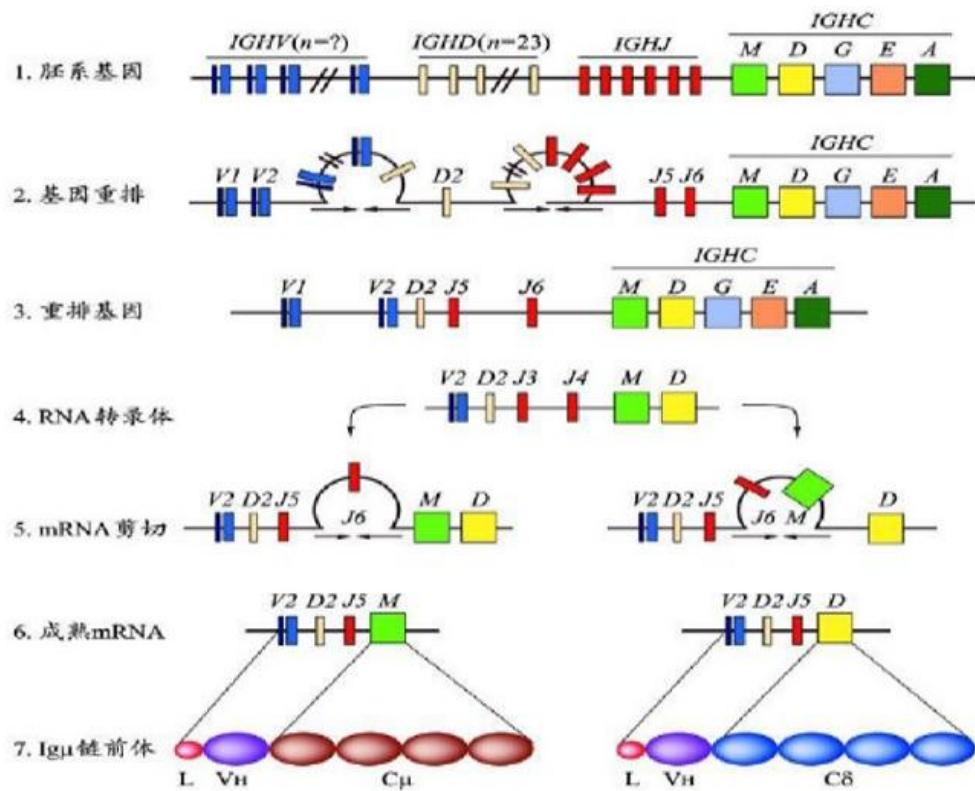
3) 但构建可用于人源抗体开发的转基因小鼠则更为繁琐和费时费力。

- ✓ 构建用于制备全人源抗体转基因小鼠面临的第 1 个麻烦之处，在于人源抗体生成需要多个人源基因参与，完整导入、甚至只是尽可能多地导入这些基因的难度与实验室通常制备转基因小鼠时仅对个别基因进行操作完全不可同日而语。

人抗体重链 (IGH) 相关基因涉及与高变区相关的 VH、DH、JH 基因组，与恒定区相关的 C $\mu$  基因，与次生免疫响应有关的 C $\gamma$  基因，与更精细调节有关的 C $\delta$  基因，以及 cis 调节组件等<sup>【8,9】</sup>；抗体轻链 (IGL) 基因则涉及 VL、JL、CL 基因组以及相应 cis 调节组件等<sup>【10】</sup>。

图7：生成完整抗体涉及多套复杂、大片段的基因，给转基因小鼠平台搭建带来很大麻烦



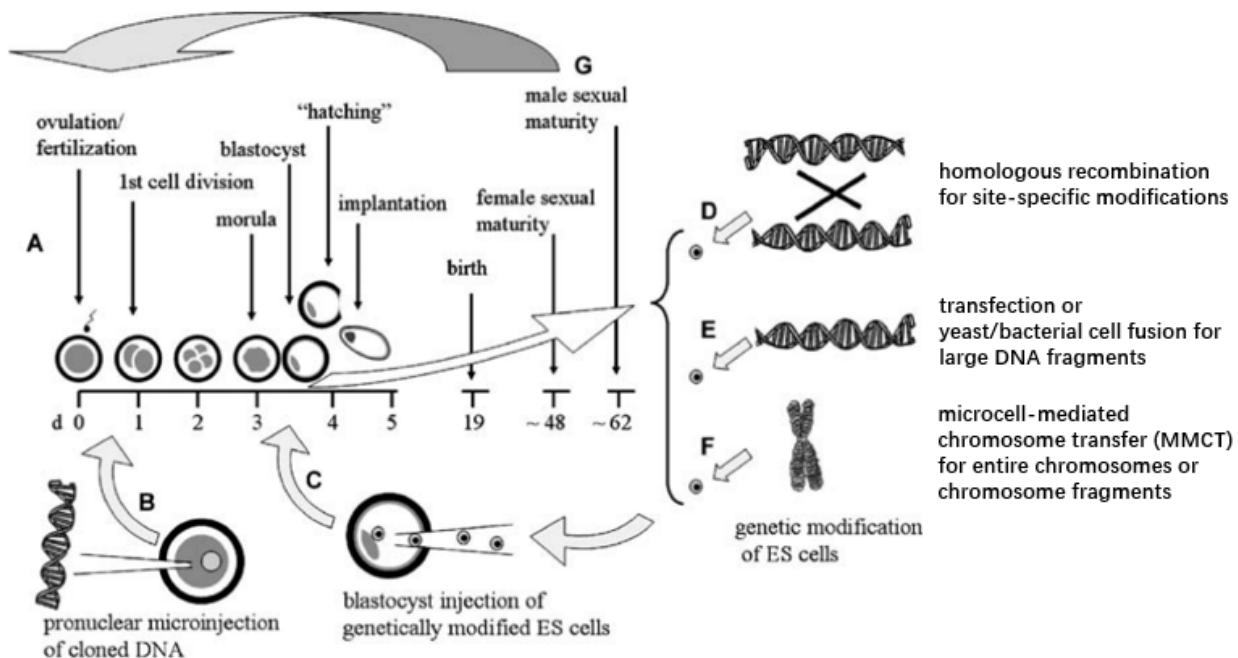


资料来源：申港证券研究所整理。上左为抗体结构，上右为抗体相关基因，下为抗体生成时经历的基因重排

- ✓ 构建用于制备全人源抗体转基因小鼠面临的第2个麻烦之处，在于为实现多个、**大片段人源基因导入**，将用到一系列不仅费时费力、**更存在大量know how环节的、并非常规实验室都能具备的复杂技术**，同时还要将这些基因“汇总”到相应鼠源基因敲除的小鼠中，进一步增加工作量。

相关技术体系至少包括 YAC (酵母人工染色体)、BAC (细菌人工染色体)、HAC (人工人染色体)、MMCT (microcell-mediated chromosome transfer, 微细胞介导的染色体转移技术)、原核显微注射、囊胚注射甚至 Transposons 等<sup>【11】</sup>。想自己做小鼠平台，团队同时具备分别在相应技术上有深厚经验的多名 technician、并组织他们通力合作是必要条件。

图8：制备转基因小鼠的常用技术汇总



资料来源：申港证券研究所整理

✓ 构建用于制备全人源抗体转基因小鼠的第3个难点，在于仿创企业如想从零搭建小鼠平台，就算做出来，得到的平台大概率也将与行业内领先的顶尖平台存在技术代差。因主流应用的商业化的全人源小鼠平台往往已在最基础的早期平台之上做过多年持续改进、当前仍然在继续改进。

小鼠平台改进的思路大致路径为——

**i) 第一代小鼠平台**以尽可能全地导入人 IgG 基因并通过后续持续补充以让小鼠平台包含的人抗体基因库不断完备为核心设计理念，目标是使用转基因小鼠直接制备出不经优化或后续改造，即能用于 CMC 和临床研究的抗体。在不断丰富抗体库的过程中，向基础品系中进一步导入人 IgGA 基因是相当典型的做法。

**ii) 第二代小鼠平台**在第一代小鼠平台理念的基础上，进一步考虑了后续 CMC 的便捷性，以及改善小鼠产生免疫反应的能力。策略是仅将人抗体高变区基因转入小鼠并敲除小鼠相应高变区基因，但保留小鼠的鼠源恒定区基因，该小鼠最终产生的是含有人高变区和鼠恒定区的嵌合抗体。

这种小鼠平台会出现是因为实践发现，直接通过杂交瘤细胞制备可用于后端临床的全人源抗体，反而不如将全人源小鼠制备的全人源抗体高变区序列、以非常成熟 CDR 移植技术与人恒定区序列组合、再导入专门用于生产抗体的细胞系制备抗体效率更高；同时，拥有鼠源 C 的抗体有更好的细胞质信号传导功能和与小鼠体内 Fc 受体结合的能力，能让小鼠针对外部抗原产生用人源 C 改造后的抗体更强的免疫反应。

**iii) 第三代小鼠平台（在研）**重在改进小鼠的抗原呈递功能，削弱小鼠对那些和小鼠自身基因高度同源的抗原存在免疫耐受。开发思路是通过将已有的转基因小鼠品系与自身免疫缺陷背景小鼠（如 *lpr* 或 *Fcγ RIIb* 基

因失活小鼠) 杂交选育 (PS: 在没有这种小鼠的情况下, 常规方法是在免疫小鼠的层面做改进, 例如使用佐剂或改造抗原等)。

表1: 代表性转基因小鼠抗体平台简介

标志性技术	技术特征	产生抗体类型	
XenoMous e 系列【12- 13】	1) 使用兆碱基级 YACs 导入人 Ig 基 因; 2) 通过整合入小鼠 染色体, 可极大提升 基因的稳定性;	第一代小鼠平台; 1) 基础品系: 拥有大部分重链 VH、V $\kappa$ 基因簇, 包括 34 个有功 能的 VH 基因、全部的 DH 和 JH 序列、C $\gamma$ 2 (或 C $\gamma$ 1、C $\gamma$ 4)、 C $\mu$ 、C $\delta$ ; 同时还拥有如下关键的轻链基因, 即 18 个有功能 V $\kappa$ 基因簇、全部 5 个有功能的 J $\kappa$ 基因、C $\kappa$ 基因; 2) “增强型”品系: 由以上基础品系小鼠继续通过 YAC 导入完整 的人 Ig $\lambda$ 基因开发而成。视 C $\gamma$ 基因不同, 分别对应 XMG1-KL, XMG2-KL, XMG4-KL 小鼠;	1) “基础品系”: IgG1、IgG2 或 IgG4; 2) “增强品系”: 同时 产生与相应基础品 系对应的 IgG $\kappa$ 和 IgG $\lambda$ ;
HuMab mice 系列 【14】	YAC、BAC、显微注 射等。基础品系使用 了 450 kb 级 YAC 导 入人 Ig 基因;	第一代小鼠平台; 1) 基础品系: 轻链序列包含 4 个 V $\kappa$ (有些品系有额外的 V $\kappa$ )、 5 个 J $\kappa$ 、C $\kappa$ , 重链序列包含 4 个 VH、16 个 D、6 个 J、C $\mu$ 、 C $\gamma$ 1; 鼠源 JH、JC $\kappa$ 被敲除; 2) 增强型品系: 后续继续以显微注射的方式借助 YAC 或 BAC 进 一步丰富小鼠携带的人抗体基因库;	IgG1
TC mice 【15-16】	将携带人 IgH 和 Ig $\kappa$ 基因簇的人 2 号、14 号、22 号转染色体 (transchromosome) 以 MMCT 方法导入	第一代小鼠平台; 直接用于抗体制备问题重重, 需要进一步改进。问题在于: 1) 所用技术路径人染色体片段导入效率低; 2) 小鼠基因不稳定, Ig $\kappa$ 基因簇特别容易丢失, 导入人 IgH 和 Ig $\kappa$ 染色体片段的小鼠与正常小鼠的杂合子中, 超过 90% 的个体会 丢失导入的 Ig $\kappa$ TC 序列;	IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4
KM mouse 系列【4,17】	由 HuMab mice 和 TC mice 杂交选育; 增强型品系使用 HAC 方法继续导入 更多人 Ig 基因;	第一代小鼠平台; 1) 基础品系同时拥有 HuMab mice 携带的人 Ig $\kappa$ 序列 (对应人约 50% 的完整 Ig $\kappa$ 基因库) 和 TC mice 携带的人 IgH 转染色体, IgH 基因通过 TC mice 得到进一步丰富, Ig $\kappa$ 稳定的优点继承自 HuMab mice; 2) 增强品系的 λ HAC KM mouse 在基础品系的基础上以 HAC 技 术进一步引入人 Ig $\lambda$ 基因, 可产生基础品系抗体相对应的 IgG $\lambda$ ;	IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4
“five- feature” mouse【18- 19】	——	第一代小鼠平台; 包含人 IgH, Ig $\kappa$ , Ig $\lambda$ 基因簇 (小鼠相应的鼠源 IgH/Ig $\kappa$ 被敲 除; 但没有或极少有人去敲除小鼠 Ig $\lambda$ , 因小鼠中 Ig $\lambda$ 基因仅贡 献了 B 细胞抗体文库很少的 5% 的部分)。 但因 IgH 下游缺少人 C $\gamma$ 基因, 该小鼠品系无法通过类别转换 (class switch) 直接产生 IgG。	IgM $\kappa$ 、IgM $\lambda$
VelocImmune 系列【20- 21】	BAC-based Velocigene® technology (备注: 以 同源重组的方式利用 BAC 载体导入大片 段外源基因)	第二代小鼠平台, 生成的是嵌合抗体, 恒定区为鼠源 C, 高变区 为人源 V。 1) 基础品系包含~1.0 megabases 的人 VH DH-JH 基因库、~0.5 megabases 的人 V-J 基因库; 2) 增强品系在基础品系基础上还包含人 V $\lambda$ 基因; 3) “修改版”品系 “common light chain mouse” 将 V $\kappa$ 基因限制 为单一的、经过重排后的 V $\kappa$ , 适用于双抗开发, 但该品系的问题 在于生成的抗体亲和力低于拥有更全 V $\kappa$ 基因的品系;	——

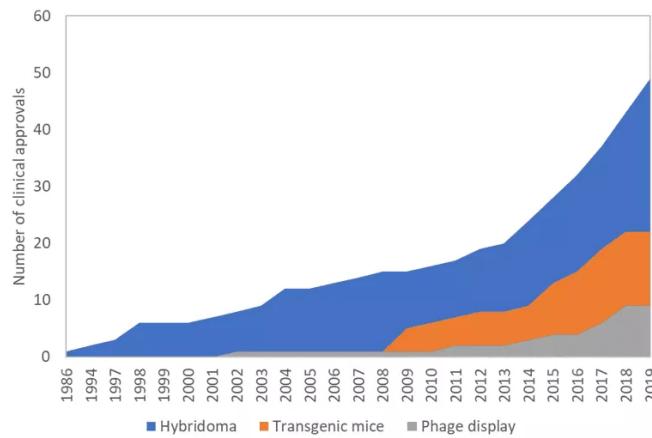
标志性技术	技术特征	产生抗体类型
MeMo® common light chain mouse 【4】	—— 第二代小鼠平台，与 VelocImmune common light chain mouse 设计理念相近。	——
Kymouse 【22】	sequential recombinase-mediated cassette exchange (S-RMCE) 第二代小鼠平台。 导入了完整的人 Ig 高变区基因 (2.7 Mb)，敲除了小鼠相应的高变区基因，但保留了小鼠恒定区基因； S-RMCE 涉及了 BAC、大片段染色体倒置等技术； RMCE)	——
Trianni mouse 【23】	—— 第二代小鼠平台。 引入人抗体高变区基因且在结构上对其进行优化，但相关调节原件依然为鼠源，以确保小鼠生成抗体的功能被尽可能完整地保留	——

资料来源：申港证券研究所整理

\*小鼠平台的未来改进方向包括：1) 在已有小鼠品系中继续导入人 Ig $\lambda$  基因簇以让小鼠携带的人抗体基因组更完备（正常情况下，人 Ig $\lambda$  基因簇参与生成人全部抗体的 40%）；2) 将已有的转基因小鼠品系与自身免疫缺陷背景小鼠（如 Ipr 或 Fc $\gamma$  RIIb 基因失活小鼠）杂交，以改进小鼠的抗原呈递功能，削弱小鼠对那些和小鼠自身基因高度同源的抗原存在免疫耐受（PS：在没有这种小鼠的情况下，常规方法是在免疫小鼠的层面做改进，例如使用佐剂或改造抗原等）；3) 继续优化回收亲和力满足要求的目标抗体的技术，以实现更高效的筛选；

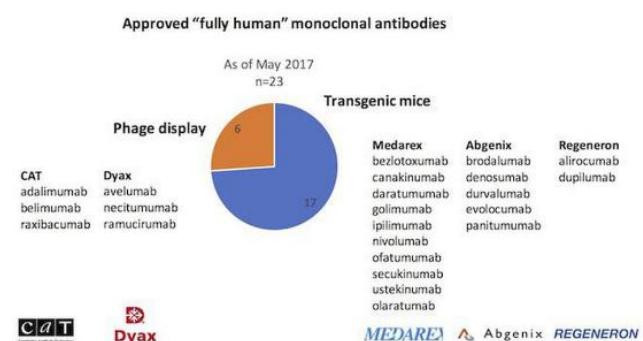
- 小鼠平台作为抗体开发技术中的后起之秀，价值也已得到充分验证。这不仅体现在小鼠平台开发的全人源抗体成为全人源抗体的主流，也表现在安进和百时美施贵宝在 2006-2007 年间陆续收购的转基因小鼠平台已取得巨大成功。

图9：FDA 批准的 3 类技术路线抗体的情况 – 转基因小鼠平台是后起之秀



资料来源：FDA & <https://www.proteogenix.science/scientific-corner/antibody-production/fully-human-monoclonal-antibody-discovery-technologies-and-trends/>

图10：转基因小鼠平台已成为开发全人源抗体最主流的技术



资料来源：<https://www.forbes.com/sites/brucebooth/2017/05/11/human-antibody-discovery-of-mice-and-phage/?sh=4de1cdc67f26>

Medarex 的 HuMAb 技术平台为例，该平台累计获批了 10 个抗体药物，Abgenix 的 Xenomouse 小鼠平台累计获批了 6 个抗体药物。这两个平台也分别被重金被收购：2006 年，安进以 22 亿美元收购 Abgenix；2009 年，百时美施贵宝以 24 亿美元收购 Medarex。虽当时从主流的 NPV 角度出发看起来是天价收购，但这

些平台当前开发的药物年销售额已超过 200 亿美元，显示即便当时看起来的天价其实也远远低估。

### 3. 稀缺技术平台让和铂医药在国内单抗 Biotech 中独树一帜

#### 3.1 和铂医药基本情况

和铂医药运营及研发基地位于上海，是一家由海归学者创立、由知名 VCPE 参与投资、并和包括辉瑞在内的巨头药企有广泛研发合作的抗体类生物技术企业，业务包括抗体创新药的研发与商业化、相关药物联合发现与技术授权。公司当前主要后期管线为从韩国 Hanall 引进的巴托利单抗（靶向 FcRn, II 期，免疫性血小板减少症、重症肌无力等）和特那西普（靶向 TNF $\alpha$ , III 期，干眼症）。

与信达生物、君实生物、嘉和生物、天广实等国内知名抗体类 Biotech 相比，和铂医药最大的特色在于拥有在单抗开发方面即便在全球范围也相对稀缺的、关键的主流抗体开发平台——全人源转基因小鼠平台。虽和铂引进的该平台目前未形成后期管线，但转基因小鼠平台的先验性、重要性、稀缺性（特别在国内）和高壁垒让和铂医药不论与包括恒瑞医药/翰森制药/齐鲁这样的国内仿创头部公司相比，还是和君实/信达/复宏汉霖/天广实/嘉和生物等知名抗体 Biotech 相比，也能具备不可替代的、独树一帜的差异化优势。

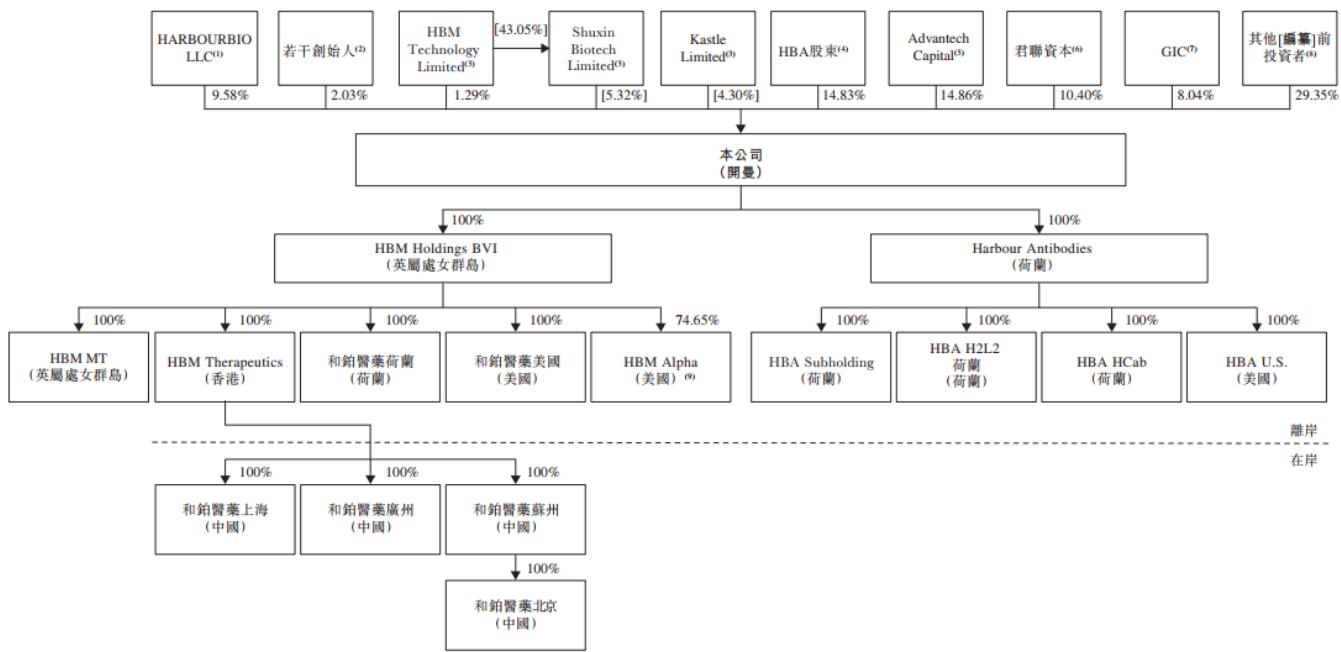
对该公司，资本市场最大的争议在于，很多投资人认为这个公司不论关键的小鼠平台还是当前的后期管线都是买进来的，缺少真正自己做的东西，是个资本撮局做的公司，因而没有意思。这一层面确实是非常有道理的，毕竟拼凑二级市场最喜欢的项目再推动其上市，是一级市场高效率的割韭菜模式。但这种想法落地到和铂医药，存在的问题至少有：

- 其一，如开发的品种是别人都已经有的（即做仿创甚至纯仿制），那么自行进行无特色的追随式研发和快速引进别人的管线其实在最终商业运作的结果上将没有本质区别，最终都是进度上落后于原创的“仿”。那么到底快速引进好还是自行研发好，甚至即便在产业界内部当前也存在争议。

对和铂医药，问题不在引进管线，反而在引进的管线后，如后续想做好商业化运作，相关投入（生产、销售）会存在和基础研究争抢本就稀缺的资源的风险。而公司后续到底是想将自己定位成具有特色平台的硬研发企业，充分发挥平台的差异化优势以做出一些别人没有的硬品种，还是希望加强后端运作能力、让自己变得更像仿创企业当前尚不确定，并且也只能后知后觉，等待公司后续用自己的实际行动给自己的真正经营理念给出最客观的定义。

- 其二，也是更关键的，如想自行摸索技术路线，但已有底子和别人比已经落后太多的话，就算完全自己硬是摸索出整个技术体系，最后的结果基本也只能是落后于人，甚至可能因为缺少真正的基础科学精英，怎么摸索也摸索不出来，让这种独立摸索不见得有意义，毕竟在自己模仿、追赶别人的过程中，别人还在继续不断创新。于是，直接并购/引进能引进得到的、尽可能先进的技术平台，并在此基础上消化和改进，反而会是比完全闷头研发效率高得多的追赶方式，正如先前华大重资并购 CG 获取相关测序仪技术一样。从这种层面出发，和铂医药创业时并购技术平台的做法，与国内同行相比已是非常难得的难能可贵和高屋建瓴了。

图11：公司的股权结构显示核心团队持股相对分散



资料来源：公司招股书，未包括部分已经明确的后续变动

注：公司本土团队和包括小鼠平台发明人（原 Harbour antibodies B.V.的股东）在内的原 Harbour antibodies B.V.核心成员当前共同持股，这是后续公司确保小鼠平台技术完备性及可持续改进能力的关键（绝非“买回来就不管了”）。

1) HARBOURBIO LLC 由王劲松博士全资拥有和实际控制；

2) “若干创始人”指廖迈清博士和 Xiaoxi Liu 博士，他们各自将分别持有本公司 1.32% 及 0.71% 的股权；

3) HBM Technology Limited 和 Shuxin Biotech Limited 为陈小翔博士全资拥有；

4) 经后续实施的一系列股权变更后（本图未显示），陈小翔博士将实际拥有的公司股份包括 Shuxin Biotech Limited 持有的公司 A2 轮优先股（占总股本的 0.3%）和 HBM Technology Limited 持有的公司普通股（占总股本 1.33%），这两个公司将持有的其余 9.28% 的股份的权益将由公司 163 名现任雇员、7 名前雇员、6 名科学顾问委员会成员、6 名荷兰外部研究人员以及 1 位外部顾问（朱迅博士）组成的 183 名承授人共同拥有；

5) HBA 股东包括 **Roger Kingdon Craig (H2L2 小鼠联合发明人)**、**Claude Geoffrey Davis**、**Albert Reginald Collinson**、**Robert Irwin Kamen**、**Franklin Gerardus Grosveld (H2L2 小鼠联合发明人)**、**Richard Wilhelm Janssens (H2L2 小鼠联合发明人)**、**Dubravka Drabek**、**Nessian Anthony Bermingham**、**Barbara-Jean Bormann-Kennedy**、**Heather Marie Schwoebel**、**Maria Adriana Johanna van Zeijl**、**Ernie de Boer**、**Marinus Johannes van Haperen (H2L2 小鼠联合发明人)**、**Erasmus MC Holding B.V.**、**Atlas Venture Fund IX Cooperatief U.A**

表2：公司早期投资人和基石投资人不乏君联资本、奥博资本、高瓴资本、Black Rock Funds 等顶级 VCPE

时间	投融资	投资人
2016 年	在君联资本的支持下收购 Harbour Antibodies（对价：3000 万美元现金，同时向公司原股东发行 2,335,000 股普通股），获取全人源转基因小鼠抗体平台；	——
2017 年	完成 A1 轮融资；	君联资本、尚城资本
2018 年	先后完成 A3 轮融资和 B 轮融资；	鼎晖投资、尚城资本、君联资本等
2020 年	1) 完成 B2 轮和 C 轮融资； 2) 在香港提交上市申请； 3) 引入基石投资者共认购约 <b>9200 万美元</b> 等值股份，禁售期 6 个月；	高特佳、奥博资本、碧桂园创投、大湾区共同家园发展基金等 <b>Black Rock Funds、高瓴资本 (Hillhouse)、HBM Health、Hudson Bay Capita、Octagon Investments、安澜资本、3W、奥博资本、君联资本</b>

资料来源：公司招股书 & 公开信息

表3：公司核心团队拥有当前 Biotech 典型的精英海归学者背景，科学顾问委员会更不乏超级学术大佬

姓名	职位	个人基本情况
王劲松	主要创始人 执行董事、董事 会主席、首席执行官	M.D., Ph.D., 王博士亦为 HBM Holdings BVI 及 HBM Therapeutics 的董事以及和铂医药上海、和铂医药苏州及和铂医药广州的法定代表人及首席执行官。 王博士为中国吉林大学医学（免疫学）硕士、中国药科大学分子药理学博士，2002 年取得马萨诸塞州医学注册委员会授予的医师资格，2003 年及 2004 年分别取得美国内科医学委员会授予的内科医学文凭及风湿病学文凭，于 2005 年取得宾夕法尼亚州医学委员会授予的无限制医学执照，自 2001 年 6 月至 2005 年 6 月担任布莱根妇女医院及哈佛医学院的风湿病研究/临床医师。 王博士自 2005 年 7 月至 2007 年 5 月担任惠氏转化医学副总监。之后，其自 2007 年 6 月至 2011 年 11 月担任 Bristol-Myers Squibb 免疫学临床发现总监。自 2011 年 11 月至 2015 年 12 月，王博士担任赛诺菲中国研发中心负责人。自 2018 年 4 月起，王博士担任方达控股（1521.hk）独立非执行董事，亦自 2016 年 8 月起担任 Silicon Therapeutics 独立非执行董事。
廖迈菁	联合创始人 执行董事、首席 商务官	Ph.D., MBA, 廖博士亦为和铂医药美国、和铂医药上海、和铂医药苏州及 HBM Therapeutics 的首席商务官。廖博士为北卡罗来纳大学医学院生物化学及生物物理博士，美国康奈尔大学 Johnson 管理学院 MBA，2013 年 3 月至 2016 年 6 月担任 Janssen 策略营销副总监。
陈小翔	联合创始人，首 席产品开发官	医学博士，加入和铂医药前曾担任勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim)医学副总裁。
刘礼乐	高级副总裁，技 术平台负责人， 苏州公司运营负 责人	刘礼乐先生加入和铂医药前，刘医师曾担任尚华医药生物制品（睿智化学）发现部门的副总裁。在此之前，刘医师曾担任 GenScript（金斯瑞）抗体部门运营副总裁。
戎平	药物发现负责人	加入和铂医药前，戎博士曾担任赛诺菲亚太研发中心癌症研究副总监、强生发现中心转化研究小组负责人及罗氏研发中心生物制剂发现项目负责人。
Atul Deshpande	执行董事、首席 战略官、美国运 营负责人	Ph.D., MBA, 公司执行董事、首席战略官兼美国运营负责人。 印度孟买大学微生物学及生物科技学士、神经科学硕士、美国加州大学欧文分校神经科学博士、英国克兰菲尔德大学工商管理硕士。 Deshpande 博士曾担任 Deallus 顾问、赛诺菲亚太地区治疗战略部副总监及部门战略官及免疫部门管理人员、Dupixent 部门全球运营负责人。
Robert Irwin Kamen	独立非执行董 事，科学顾问委 员会成员	Ph.D., 公司的独立非执行董事，科学顾问委员会成员。和铂医药收购 Harbour Antibodies 前 Kamen 曾担任 Harbour Antibodies 的董事，自 2016 年 12 月起，Kamen 博士担任董事会独立董事及科学顾问委员会成员，向和铂医药提供独立咨询顾问服务，不参与公司日常管理。美国阿默斯特学院生物物理学学士、美国哈佛大学文理研究生院生物化学及分子生物学博士、欧洲分子生物学组织 (the European Molecular Biology Organization) 成员。 Kamen 博士曾担任转录实验室负责人及 Imperial Cancer Research Fund 首席研究员、Genetics Institute, Inc. 科学事务高级副总裁和整体研发负责人、BASF Research Corporation 总裁、雅培生物研究中心总裁&单位负责人&雅培实验室执行委员会成员、风投公司 Oxford Bioscience Partners 入驻高管。 其自 2010 年起于 Third Rock Ventures 担任投资合伙人。
叶小平	独立非执行董事	叶博士为剑桥大学免疫学博士，现为泰格医药总经理、执行董事、战略发展委员会主席。 叶博士当前亦为迪安诊断董事、康联控股有限公司（台湾交易所：4144）董事、上海立迪生物技术股份有限公司的董事。
Frank Grosveld	Harbour Antibodies 的联 合创始人兼首席 科学官，科学顾	Frank Grosveld 博士自 2016 年 12 月起加入科学顾问委员会。 Frank Grosveld 博士是 Harbour Antibodies BV 的联合创始人兼首席科学官（Harbour Antibodies BV 成立于 2006 年）、鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心细胞生物学及临床遗传学教授及前主任，英国皇家学院院士及荷兰皇家艺术和科学学院院士。

姓名	职位	个人基本情况
问委员会成员， 公司小鼠平台联合发明人	Grosveld	Grosveld 博士于球蛋白基因表达控制领域的研究获英国高等教育及研究机会网评选为 20 世纪英国医学研究理事会(MRC)十大成就之一，并曾于 1991 年荣获 Louis-Jeantet 医学奖及于 1995 年荣获斯宾诺莎奖。
Kenneth Murphy	科学顾问委员会成员	Kenneth Murphy 博士自 2019 年 6 月起加入科学顾问委员会。 Kenneth Murphy 为美国莱斯大学化学学士、霍普金斯大学医学院药理学博士及医学博士、圣路易斯华盛顿大学的首位 Eugene Opie 荣誉教授以及美国科学院学士，于 2012 年荣获美国癌症研究所颁发威廉·科利奖（杰出基础免疫学研究）及于 2016 年荣获赛默飞世尔科技颁发美国免疫学协会一赛默飞世尔卓越功勋奖(AAI-Thermo Fisher Meritorious Career Award)。
Robert Kramer	科学顾问委员会成员	Robert Kramer 博士，自 2016 年 12 月起加入和铂医药科学顾问委员会。 Kramer 博士为 Portage Biotech Inc. 首席科学官，曾任强生公司医药分部副总裁兼肿瘤治疗研发主管，负责领导全球研发部，专注于肿瘤细胞异常信号级联以及使用小分子及蛋白质大分子方法研究基因重排与肿瘤免疫。加入强生前，Kramer 博士曾担任百时美施贵宝(BMS)药物研发副总裁，负责为多个临床前肿瘤及免疫计划及开发中项目提供科学引导及策略监督，以及曾担任哈佛医学院助理教授。
Peter Moesta	首席 CMC 顾问，科学顾问委员会成员	Peter Moesta 博士，自 2016 年 12 月起加入科学顾问委员会， <b>曾监督修美乐、Yervoy 及 Opdivo 等重要药物的开发、生产及全球上市</b> 。Moesta 博士还曾担任百时美施贵宝管理职位。
Jon Marc Wigginton	科学顾问委员会成员	Jon Marc Wigginton，医学博士，自 2020 年 5 月起加入科学顾问委员会。Wigginton 博士目前担任 Cullinan Oncology 首席医学官及 MPM Capital 顾问，曾担任 MacroGenics, Inc.（一家专注于癌症及自身免疫性疾病免疫疗法的马里兰州生物科技公司）首席医学官兼临床开发高级副总裁、百时美施贵宝肿瘤免疫早期临床研究的治疗领域负责人。在 BMS 期间曾领导其肿瘤免疫组合（包括 PD-1 抗体、PD-L1 抗体）及多项免疫疗法组合（包括 CTLA-4 抗体/ PD-1 抗体组合等）的早期临床开发。 在学术生涯中，Wigginton 博士于美国国家癌症研究所癌症研究中心(NCI-CCR)担任多个职位，包括儿科肿瘤分部生物药剂临床研究主管，期间领导了以联合免疫疗法为重点的基础、转化及早期临床研究。Wigginton 博士亦曾担任全球癌症免疫治疗学会主席。

资料来源：根据招股书、公司官网等公开信息整理

**表4：公司研发相关历史回顾 – 以买入平台为创业最初切入点的做法高屋建瓴，在国内 Biotech 中特色非常显著**

时间	新药研发
2016 年	在君联资本的支持下收购 Harbour Antibodies，获取了全球范围都属于稀缺研发资源的全人源转基因小鼠抗体平台；
2017 年	与韩国 HanAll 就巴托利单抗、特那西普单抗签订授权协议（对外授权）；
2018 年	1) 与 Ichnos 就 HBM9302 签订授权协议（对外授权）；与科伦药业就药物共同发现进行合作； 2) 特那西普（重度干眼症）、巴托利单抗（视神经脊髓炎谱系疾病及重症肌无力）取得 IND；
2019 年	1) 完成特那西普 II 期临床（重度干眼症）；巴托利单抗于中国就治疗免疫性血小板减少症取得 IND；针对 HBM4003 在澳洲开展 I 期临床； 2) 与正大天晴就药物共同发现开展合作；
2020 年	1) 在美国就治疗实体瘤的 HBM4003 取得 IND 批准；批准 HBM4003 作为联合疗法，与 PD-1 一并使用治疗各类型的晚期实体瘤；巴托利单抗在我国就治疗甲状腺相关性眼病取得 IND 批准，同时巴托利单抗开展如下临床——治疗视神经脊髓炎谱系疾病的 1b/2 期、治疗重症肌无力的 II 期临床、免疫性血小板减少症的 II/III 期；开展特那西普治疗干眼病的 III 期临床； 2) 与乌特勒支大学、伊拉斯姆斯医学中心、AbbVie 合作改良全人源中和抗体 47D11；

资料来源：申港证券研究所

**表5：公司主要管线一览 - 后期管线数量有限并不是很符合二级市场与后期 VCPE 对项目的偏好**

项目	靶点	适应症	商业权利	发现	临床前	IND	1期	2期	3期
巴托利单抗 HBM 9161 (Hanall)	FcRn	免疫性血小板减少症	大中华区				✓		
		甲状腺相关性眼病	大中华区				✓		
		重症肌无力	大中华区				✓		
		视神经脊髓炎谱系疾病	大中华区				✓		
		温型自体免疫溶血性贫血	大中华区				✓		
		慢性脱髓鞘多发性神经炎	大中华区				✓		
特那西普 HBM 9036 (Hanall)	TNF α	干眼病	大中华区				✓		
HBM 9001 (科伦)	——	哮喘	全球				✓		
HBM 9022 (艾伯维、鸟特勒支大学、伊拉斯姆斯医学中心)	SARS-COV-2	COVID-19	全球				✓		
HBM 4003	CTLA-4	晚期实体瘤-澳洲	全球				✓		
		晚期实体瘤-中国内地	全球				✓		
		晚期实体瘤-美国	全球				✓		
		晚期实体瘤-中国内地	全球				✓		
HBM 9302 (Ichnos)	Her2 × CD3	乳腺癌与胃癌	大中华区				✓		
HBM 1007	CD73	实体瘤	全球				✓		
HBM 1029	Claudin 18.2	实体瘤	全球				✓		
HBM 7020	BCMA × CD3	多发性骨髓瘤	全球				✓		
HBM 7015	PDL-1	实体瘤	全球				✓		
	TGF-β								
HBM 7008	TAA1 × 4-IBB	实体瘤	全球				✓		

资料来源：公司招股书

\*这里指的后期管线排布不符合二级市场和后期 VCPE 对创新药企业的偏好至少体现在：1) 进度最快的巴托利单抗和特那西普是从韩国公司引进的，但韩国公司抗体管线行业内的口碑有让人诟病之嫌；2) 除以上两款品种外没有进入 II 期的管线，且其余管线唯一处于临床阶段的 CTLA-4 进度上与同行竞争对手相比也明显落后；

**图12：公司的营收、净利润、研发费用率一览**


资料来源：根据wind 数据整理

### 3.2 和铂医药的小鼠平台简介

#### 3.2.1 技术平台基本情况

和铂医药通过收购 Harbour Antibodies, 获得了 2 个重要的转基因小鼠平台的权益；针对转基因小鼠平台，公司也同包括辉瑞在内的大量药企建立了合作关系。

图13：和铂医药的小鼠平台已得到大量药企认可 – 公司的专利对外授权、对外合作情况一览



资料来源：和铂医药

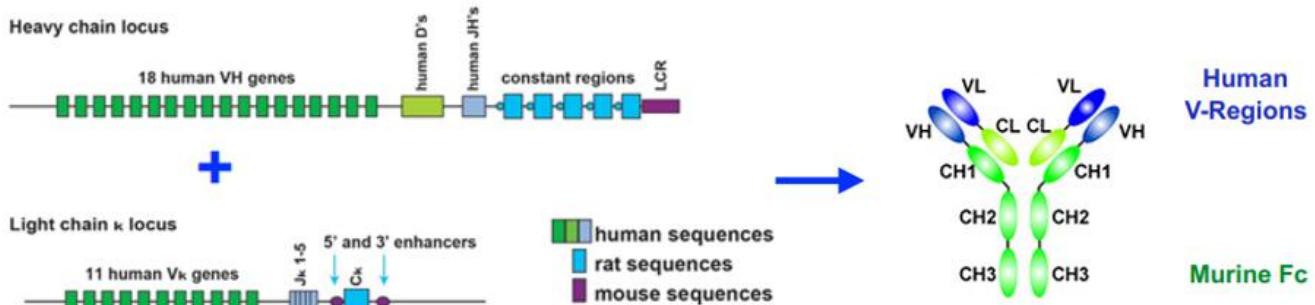
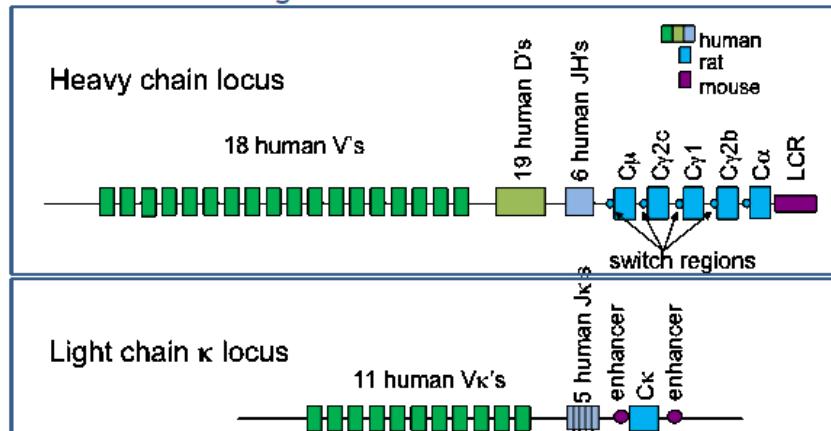
- ◆ **Harbour H2L2 Transgenic Mice** 在技术路线看属于前文介绍的**第二代**转基因小鼠平台，该平台生成的抗体是人-鼠嵌合抗体，抗体的高变区为全人源序列，恒定区为鼠源序列，借助非常成熟的 CDR 移植技术，该平台适用于常规 H2L2 型抗体的开发。

\*注：H2L2 抗体指结构上为 2 条轻链和两条重链（2 Heavy chains and 2 Light chains）组成的四聚体型抗体，当前已商业化的单抗药物均为此类型抗体。

虽 H2L2 Mice 并不像我们后文会提的 XenoMouse、HuMab、VelocImmune 等主流转基因小鼠平台一样得到大量验证和大量后续优化，因而如参与 First-in-class 型抗体的全球研发大战时，相对这些平台不见得具备相对优势。但在国内政府大力扶持仿创药开发、且国内外差距导致仿创空间确实大量存在的条件下，**因转基因小鼠平台研发效率原则**上可碾压 CDR 路线甚至噬菌体库路线，一旦和铂医药完全吃透整个技术体系，国内依然主要依赖 CDR 路线的信达生物、君实生物、恒瑞医药等知名仿创单抗企业如不能升级技术平台，抗体发现的效率大概率将不是和铂医药的对手。

图14：Harbour H2L2 Transgenic Mice

## Harbour H2L2 Transgenic Mice



资料来源: Harbour Antibodies B.V. 对应专利 WO 2010/070263 (24.06.2010 Gazette 2010/25)

H2L2 Mice 高研发效率的一个典型案例就是今年新冠疫情爆发后，和铂医药短时间即利用该平台快速筛选出了有开发潜力的新冠中和抗体，该抗体相关内容 5 月即发表于 ***Nature Communication***，**当前该抗体的开发权限更已被艾伯维买断**。

PS: 国内企业君实生物筛选的新冠抗体则是通过直接从痊愈患者体内筛选 B 细胞，并做了简单优化境地 ADCC 反应后得到，也并非基于 CDR 路线，这事实上也进一步侧面印证 CDR 路线效率不如转基因动物/人体天然生成抗体的效率。

图15: 和铂医药针对新冠疫情使用 H2L2 Mice 快速完成了抗体早期筛选



ARTICLE

Check for updates

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>

OPEN

## A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection

Chunyan Wang<sup>1,6</sup>, Wentao Li<sup>1,6</sup>, Dubravka Drabek<sup>1,6</sup>, Nisreen M. A. Okba<sup>1,6</sup>, Rien van Haperen<sup>2,3</sup>, Albert D. M. E. Osterhaus<sup>5</sup>, Frank J. M. van Kuppeveld<sup>1</sup>, Bart L. Haagmans<sup>1,6</sup>, Frank Grosveld<sup>2,3,7</sup> & Berend-Jan Bosch<sup>1,7</sup>✉

资料来源: *A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection*

◆ HCAb Transgenic Mice, 该平台专门用于制备 **heavy-chain-only antibody** (或

homodimeric VH binding complexes, 缩写为 **HCAb**), 在全球处于领先地位。

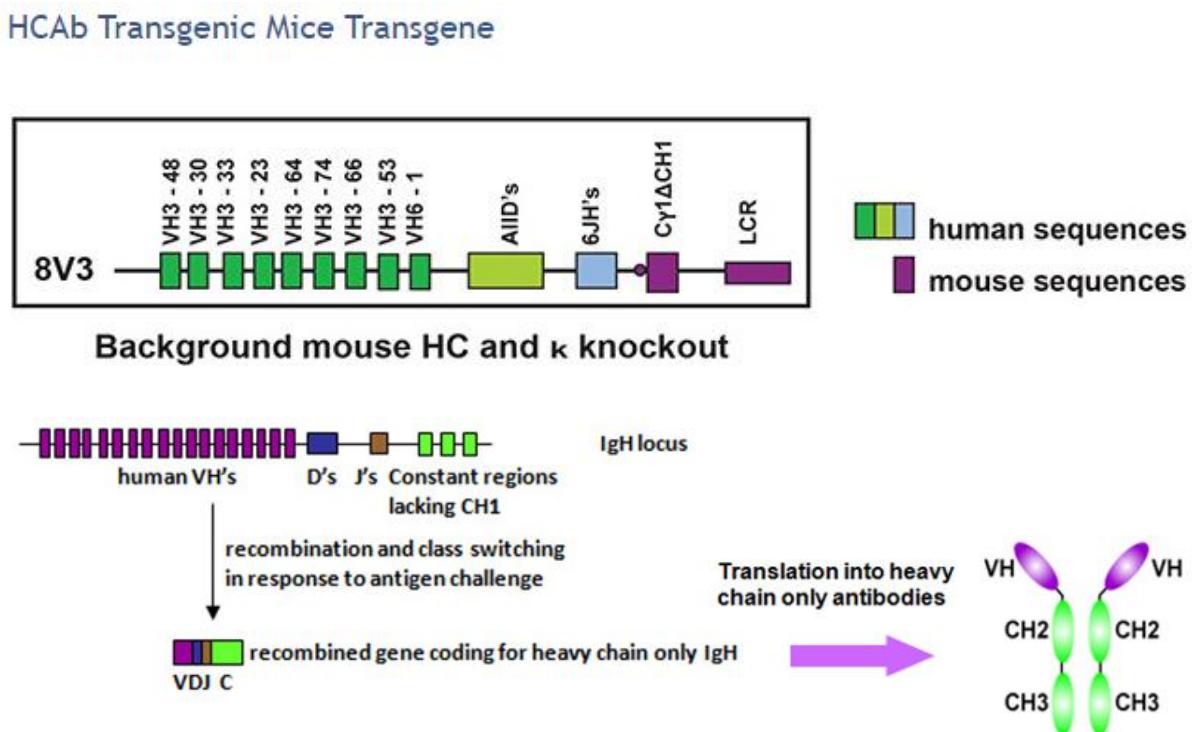
但相比在二级市场投资, HCAb Transgenic Mice 平台更适合早期 VC 布局。于已大规模商业化的 H2L2 型抗体不同, **HCAb** 在产学界当前更多仍在基础研究阶段、远未大规模产业化。且除了对 HCAb 本身的研究以外, HCAb 在产学界也常被用于同样更多处于基础研究阶段、远未大规模产业化的**双抗**或**纳米抗体**的开发。

关于双抗和纳米抗体我们在先前发布的创新药深度 2 “Biotech 的确定性分析” 中已做过介绍, 这里不再重述。

值得注意的是, 单抗开发中 CMC 的复杂度通常本就在化药之上, 如在单抗的基础上再将其改造为双抗, 因每增加一个额外“构件”都会导致 CMC 难度呈指数化上升, 在这种情况下, 前文所述的 **CDR 改造**或**噬菌体库技术**内在的 **developability liabilities** 在双抗开发中将会被进一步被放大, 影响双抗成药性, 这让转基因动物平台对双抗研发的价值变得相当重要。

单重链抗体开发也存在类似的情形。

图16: HCAb Transgenic Mice



资料来源: *Harbour Antibodies B.V.*

图17: 全球重链抗体转基因小鼠平台相对稀缺

平台	公司名稱	特點	抗體類型	抗體來源	代表性藥物	合作方
HCAb	和銘醫藥	<ul style="list-style-type: none"> <li>毋須進行額外工程或人源化改造</li> <li>盡量減低輕鏈錯配和異源二聚化的問題</li> </ul>	HCAb及多特異性抗體	轉基因小鼠	HBM4003	因履行相關授權協議項下的保密責任而未披露
UniRat/ UniAb/ UniDAbs	Teneobio	<ul style="list-style-type: none"> <li>結合次世代定序(NGS)及生物資訊學</li> </ul>	HCAb及多特異性抗體	轉基因大鼠	TNB-383B	AbbVie、葛蘭素史克、Janssen、Poseida、Kite/Gilead及Intellia等
HumaBody <sup>1</sup>	Crescendo Biologics	<ul style="list-style-type: none"> <li>全部三種內生抗體基因座功能已被抑制的三重基因剔除(TKO)小鼠</li> </ul>	HCAb及全人源VH域	轉基因小鼠	CB307	武田、再鼎醫藥、安斯泰來及帝國癌症研究基金會等

资料来源：公司招股书

◆ 此外，公司还在 HCAb 平台的基础上进一步开发出双抗平台 **HBICE**。公司的 HBM4003 (CTLA-4 抗体)、HBM7008 (TAAx4-1BB 双抗)、HBM7020 (BCMAxCD3 双抗) 等。

公司核心小鼠平台发明人背后的专利储备显示的更是他们作为基础科研精英深厚且系统性的科研底蕴。这种科研底蕴也正是支撑高壁垒的转基因小鼠平台的开发和持续改善的必要条件。

表6：公司小鼠平台核心发明人 Roger Kingdon Craig 与 Harbour Antibodies B.V.的核心专利一览

Inventor	Publication Number	Title
Roger	WO 2002/040093 A3	Ablation Of Cells Using Combined Electric Field And Ultrasound Therapy
Kingdon	TW I404727 B	Allelic Exclusion
Craig	US 2013/0330771 A1	Antibody Production
	WO 2000/050630 A3	Assay For Measuring Different Enzyme Activities Simultaneously
	JP 2012024087 A	Binding Molecule
	WO 1983/000327 A1	Biologically Active Peptides
	US 2003/0100496 A1	Compositions And Methods For Highly Efficient Transfection
	US 2004/0071664 A1	Delivery Of An Agent
	WO 1994/021806 A1	Delivery System Controlled Through Factors Associated With Hiv And Cell
	US 7902423 B2	Expression Cassettes For Seed-preferential Expression That Utilize The Promoter From A Flax Tonoplast Intrinsic Protein Gene
	WO 1995/008635 A1	Expression Of Viral Decoy Proteins Under The Control Of A Locus Control Region And Uses Thereof
	US 7595382 B2	Gamma Tocopherol Methyltransferase Coding Sequence From Brassica And Uses Thereof
	US 2020/0267951 A1	Generation Of Heavy-chain Only Antibodies In Transgenic Animals
	GB 2416768 A	Heavy Chain Immunoglobulin Complexes
	WO 2000/050902 A3	High Throughput Assay Based On The Use Of A Polypeptide Binding Pair
	WO 1983/000346 A1	Human Calcitonin Precursor Polyprotein Structural Gene
	CA 2224146 A1	Improved Pharmaceutical Compositions For Gene Therapy
	US 9834782 B2	Isolated Polynucleotides And Polypeptides, And Methods Of Using Same For Increasing Plant Yield And/or Agricultural Characteristics
	US 8921658 B2	Isolated Polynucleotides Encoding A Map65 Polypeptide And Methods Of Using Same

Inventor	Publication Number	Title
		For Increasing Plant Yield
	EP 3272770 A1	Method For The Production Of A Vh Heavy Chain-only Antibody In A Transgenic Mammal And Binding Polypeptide Complex Consisting Of A Dimer Of A First Chain And A Second Chain Wherein Each Chain Consists Of Two Antigen-specific Vh Binding Domains Linked By A Dimerisation Domain
	EP 2379727 B1	Non-human Transgenic Animals Expressing Humanised Antibodies And Use Thereof
	EP 0880360 B1	Novel Methods Of Vaccination And Vaccines Therefore Comprising A Nucleic Acid Encoding A First Epitope And A Peptide Containing A Second Epitope
	GB 2141430 B	Peptides, Pharmaceutical Compositions, Genes, Vectors, Host Organisms, Processes For Their Production And Diagnostic Reagents
	WO 2002/057436 A2	Polypeptide Delivery
	US 9328352 B2	Potato Cultivar E12
	US 9918441 B2	Potato Cultivar V11
	US 9924647 B2	Potato Cultivar X17
	US 9968043 B2	Potato Cultivar Y9
	US 9873885 B2	Potato Transformation Vector Psim1278
	US 9909141 B2	Potato Transformation Vector Psim1678
	US 7816510 B2	Promoter From Zea Mays
	US 7491813 B2	Promoter Polynucleotides Identified From Zea Mays For Use In Plants
	EP 1155326 A1	Protein Assay
	WO 2002/057436 A3	Red Blood Cell From A Transgenic Animal As Vehicle For Polypeptide Delivery
	AU 2010/227291 A8	Soluble "heavy-chain Only " Antibodies
	AU 1994/074651 A	Transfection Process
	EP 2967012 B1	Transgenic Non-human Mammal For Antibody Production
	WO 2002/040093 A2	Ultrasound Therapy
	AU 1997/025720 A	Use Of A Modified Rev-responsive Element (rre) In Methods And Compositions For Combatting Hiv Infection
	US 8772466 B2	Zea Mays Nfb2 Promoter
Frank	WO 2008/084405 A2	4c (Circular Chromosome Conformation Capture)
Grosveld	CA 3085861 A1	Antibodies Binding Ctl4 And Uses Thereof
	US 8153373 B2	Capture And Characterized Co-localized Chromatin (4c) Technology
	CN 1612931 A	Genetic Manipulation Method
	WO 2008/122886 A2	Germ-line Manipulation 1
	WO 2009/013620 A2	Homologous Recombination
	EP 2147974 A2	Inducible Transposition In Transgenic Organism Using Transposon Vector
	WO 2002/062991 A1	Insertional Mutagenesis Technique
	AU 1987/077935 A	Mammalian Cell Mutagenicity Screening Test
	KR 20160079120 A	Method For Analysing The Interaction Of Nucleotide Sequences In A Three-dementional Dna Structure
	US 8502014 B2	Method For The Production Of A Single Heavy Chain Antibody
	EP 1268837 A1	Method Of Generating Transgenic Mammals Using Transposons
	US 2003/0150007 A1	Method Of Generating Transgenic Organisms Using Transposons
	CA 2445248 A1	Nucleic Acid Analysis By Mass Differentiable Oligomers
	WO 2002/085944 A3	Single Chain Camelid Vhh Antibodies, Method For Their Production In A Mammal And

Inventor	Publication Number	Title
Their Uses		
US 7709696 B2		Transgenic Mice Generated By Transposition And Uses Thereof
WO 2008/122886 A3		Transgenic Non-human Mammal With Homodimeric Vh Binding Complex

资料来源：深港证券研究所整理

### 3.2.2 技术平台相关的授权获取情况

Harbour Antibodies BV 于 2006 年成立时，与伊拉斯姆斯医学中心细胞生物学部、Erasmus MC Holding B.V.（伊拉斯姆斯医学中心）、Roger Kingdon Craig 博士订立多项协议。根据协议，伊拉斯姆斯医学中心及 Craig 向 Harbour Antibodies BV 授出持有的有关转基因小鼠的若干知识产权授权，**伊拉斯姆斯医学中心及 Craig 则同意对转基因小鼠进行额外研究。**

2009 年，Harbour Antibodies BV 与伊拉斯姆斯医学中心细胞生物学部、伊拉斯姆斯医学中心及 Craig 订立授权协议。根据该协议——

- ◆ 伊拉斯姆斯医学中心及 Craig 向 Harbour Antibodies BV 授出若干知识产权的全球性、独家及可转授授权，**以使用、生产、营销、要约出售、出售、供应、保存、繁殖、杂交及进口 H2L2 及 HCAb 转基因小鼠以及从该转基因小鼠取得或产生的任何抗体**（包括该等抗体的修饰、衍生物、片段及复合物）、**融合蛋白与前述者的偶联物及任何前述者的核酸序列编码。**
- ◆ Harbour Antibodies BV 向伊拉斯姆斯医学中心细胞生物学部及 Craig 授出 Harbour Antibodies BV 授权的知识产权项下的非独家、永久性及免特许使用权费的授权，以进行有关转基因小鼠的非商业研究及使用转基因小鼠作教学用途，以及向伊拉斯姆斯医学中心及 Craig 支付年度使用费总计 100,000 欧元，和与授权专利申请、维护、起诉、捍卫及行使相关的所有成本。
- ◆ **伊拉斯姆斯医学中心及 Craig 将不会自 H2L2 平台及 HCAb 平台产生的抗体产品收取任何未来特许使用权费付款。**只要存在 H2L2 及 HCAb 转基因小鼠并有可能通过公司的转授活动产生收入，协议年期便会延续。
- ◆ 尽管规定未经其他方事先书面同意（不得遭无理撤回），概无任何一方可转让该协议，公司仍可就向第三方出售全部或绝大部分资产而向第三方转让相关权利及义务。但若公司控制权产生变动，则伊拉斯姆斯医学中心及 Craig 可基于严谨的学术研究与其他学术第三方开展有关 HCAb 转基因小鼠的合作。

2016 年，和铂医药在君实资本的支持下，并购了 Harbour Antibodies B.V.。2017 年，公司与伊拉斯姆斯医学中心细胞生物学部订立研究合作协议，据此——

- ◆ **伊拉斯姆斯医学中心同意按每年更新的研究计划就 H2L2 及 HCAb 转基因小鼠及其开发的抗体进行若干研究活动。**公司拥有根据该协议进行的研究活动中创造的所有发明、数据、数据、材料及专有技术。

伊拉斯姆斯医学中心进行的研究活动主要专注于：**1) 改良现行 H2L2 及 HCAb 的小鼠，旨在提高免疫后产生抗体的效率；2) 减低产生抗体的时间及成本；3) 改善不同蛋白质的免疫，该等蛋白质与小鼠天然存在的蛋白质或在细胞表面存在的蛋白质类似；4) 精简及扩大免疫计划。**

- ◆ 伊拉斯姆斯医学中心细胞生物学部有权为学术目的进行非商业研究，而就该独立研究开发的任何知识产权均归伊拉斯姆斯医学中心所有。伊拉斯姆斯医学中心须向公司披露有关知识产权，而公司具有获得该知识产权的可转授授权的优先购买权。作为代价，公司支付与计划研究计划相关的所有预算成本。
- ◆ 本研究合作协议的初始期限于 2022 年 1 月 1 日截止。倘订约双方不同意延长或续约，或协议到期，其将自动延期两年。为方便起见，本研究合作协议可在任何一方发出六个月书面通知后予以终止。此外，倘对方出现未经纠正的重大违约行为、破产或订约双方于 2009 年订立的授权协议（上文所述）被终止，则任何一方可立即终止本协议。

董事认为，终止合作（倘发生）将不会对与公司 H2L2 平台及 HCAb 平台相关的维护、升级及其他研发活动造成重大负面影响。

- ◆ 首先，公司并不依赖伊拉斯姆斯医学中心进行的研究活动以维护及升级技术基础结构以及进行与公司 H2L2 平台及 HCAb 平台相关的研发活动。该协议项下的费用分别仅占公司于 2018 年、2019 年及截至 2020 年 6 月 30 日止六个月的研发开支总额的 3.6%、2.3% 及 4.1%。
- ◆ 其次，公司的研发团队能够在 H2L2 平台及 HCAb 平台上独立进行所有相关的维护、升级及其他研发活动。于过去四年，公司已建立一支由约 150 名科学家组成的研究团队，该等科学家具备出色的科学才干及在跨国医药公司的丰富经验。此外，自相关技术（包括内部开发的所有候选药物及授权许可或与合作伙伴合作开发的分子）获得引进授权起，公司已自主发现及开发在该两个平台上产生的所有抗体，研发团队已拥有所有相关技术及专有技术以维护及升级该两个平台以及在该两个平台上进行所有必须的研发活动。
- ◆ 第三，该协议并无禁止公司在该协议期限内或协议终止后独立进行有关公司 H2L2 平台及 HCAb 平台的研发活动。

### 3.3 和铂医药的 NPV 估值参考

对那些探索性质较强的项目，以及整体看不确定性较高的双抗类品种，我们从二级市场追求确定性的角度出发暂时不给 NPV（但不等同于它们没有价值或不值得去做），这些项目包括招股书重点披露的 HBM4003 (CTLA-4 “仅重链抗体”)、双抗 HBM7020 (BCMAxCD3)、双抗 HBM7008 (TAAx4-1BB)。这里仅重点讨论巴托利单抗和特那西普，这两个品种当前的 NPV 加总保守在 16.8-28.5 亿元。

关于双抗的不确定性我们在附录 2) 中进行补充说明。

#### 3.3.1 巴托利单抗 HBM 9161 (RVT-1401, HL161)

HBM 9161 在 ITP、MG、NMOSD、TAO 这 4 个适应症的 NPV 加总约为 6.35 亿元，扣除后续 17,000,000-19,500,000 美元的里程碑付款后（假定 2024 年年底支付），净 NPV 约在 5.6 亿元，定价/市场运作策略和研发成功率是影响 NPV 最大的变量。

此外，如现有适应症成功成药，也将意味着 FcRn 单抗后续全面拓展至其他自身免疫疾病治疗的可能性将及一步提升，将为该品种带来大得多的潜在弹性。相关疾病

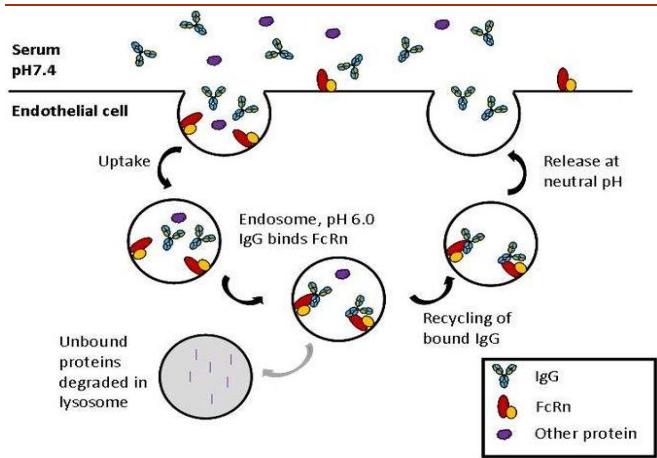
至少包括类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力(MG)、格雷夫斯病、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、格林-巴利综合征、自身免疫性心肌炎、膜性肾小球肾炎、多发性硬化症、雷诺氏综合征、自身免疫性甲状腺炎/胃炎/肝炎、白塞病、原发性胆汁性肝硬化、炎症性肠病、脊椎关节病、实验性自身免疫性脑脊髓炎、免疫性嗜中性粒细胞减少症、结节病和多肌炎、多动脉炎、皮肤血管炎、天疱疮、类天疱疮、肺出血肾炎综合征、川崎氏病、系统性硬化症、抗磷脂综合征和干燥综合征等。

### 3.3.1.1 抗 FcRn 单抗简介

FcRn (neonatal Fc receptor) 是一种细胞膜表面的、参与介导 IgG、血清蛋白再循环的受体。当 IgG 或血清白蛋白通过巨噬饮 (macropinocytosis) 过程被细胞摄取时，这两种蛋白可通过一种 PH 依赖的过程，在初级内体 (early endosome) 的酸性环境中，与 FcRn 结合，这种结合可将它们再次导向细胞膜，让它们在中性 PH 的血浆环境中被重新被释放到细胞外，避免其被细胞中的溶酶体降解 (相反，不能被 FcRn 标记的蛋白则后续会被细胞降解)。这也是 IgG、人血白蛋白这些血浆蛋白在血浆中能有非常长的血浆半衰期的关键 (通常 2-3 周甚至 1 个月)。

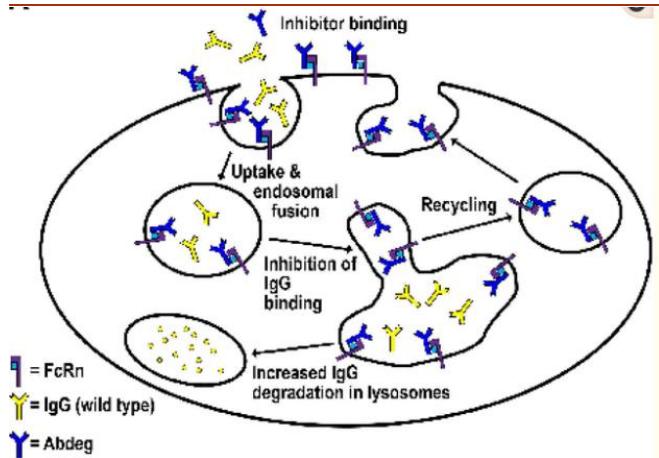
但对那些能导致自身免疫疾病产生的 IgG，缩短相关抗体半衰期就成为控制病情的一种潜在方法。因 FcRn 介导的再循环是 IgG 再循环的共同通路，让 FcRn 拮抗剂有望成为一种 广谱的 用于自身免疫类疾病治疗的药物。

图18: FcRn 介导的 IgG 再循环



资料来源：互联网

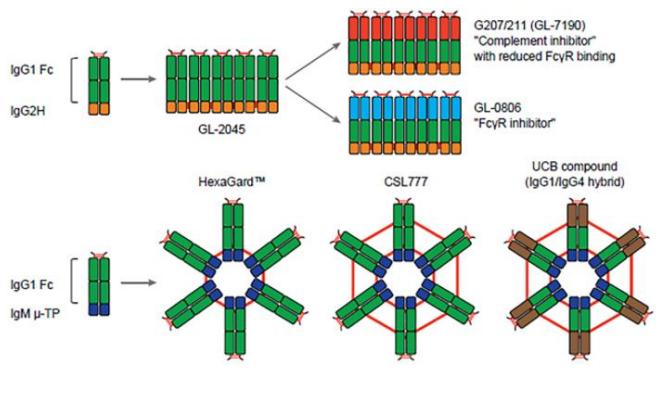
图19: 抗 FcRn 抗体可抑制 IgG 再循环



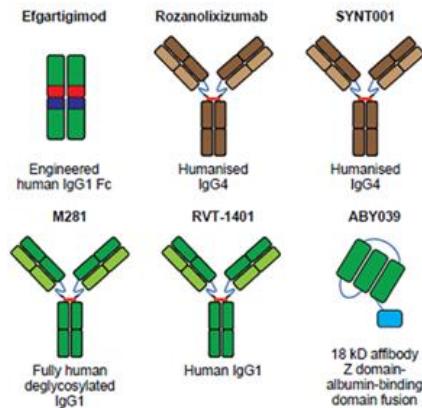
资料来源：doi 10.1016/j.tips.2018.07.007

图20: FcRn 拮抗剂 – FcRn 蛋白多聚体

图21: FcRn 拮抗剂 – 抗 FcRn 抗体



资料来源: doi 10.1016/j.autrev.2019.102366



资料来源: doi 10.1016/j.autrev.2019.102366

目前, 全球在研 FcRn 拮抗剂的情况如下 (目前暂无一款获批, 首先获批者即同领域 **First-in-Class**) ——

表7: 全球在研 FcRn 拮抗剂主要情况一览

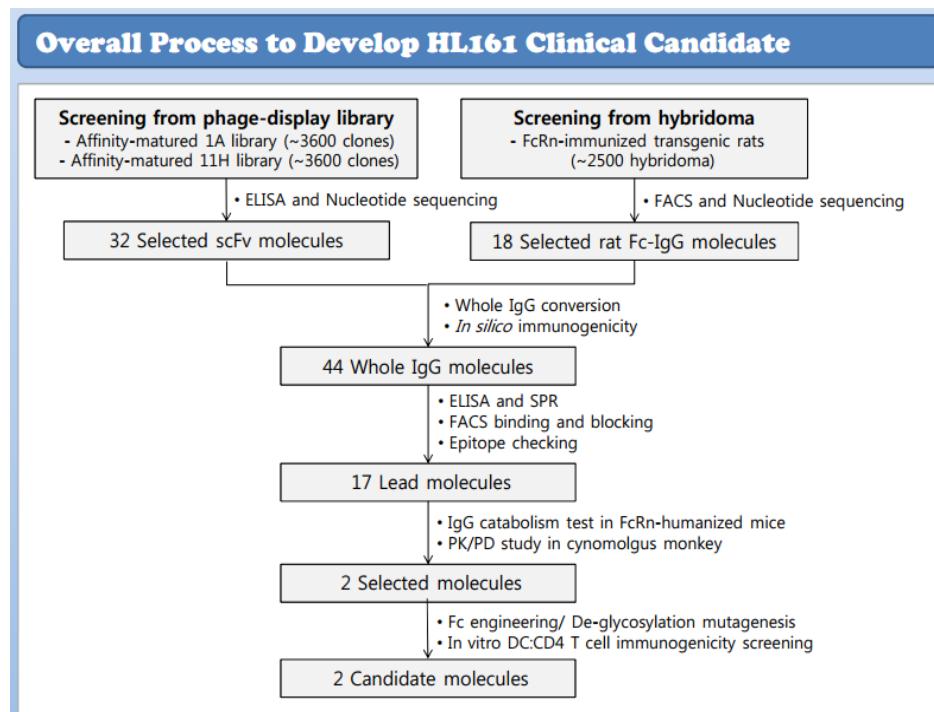
Compound	Manufacturer	Clinical Development Stage	Target Indication(s)	
<b>Recombinant Fc Multimers</b>				
PF-06755347 (GL-2045)	Pfizer/Gliknik	Phase 1 (ongoing)	ITP(Primary Thrombocytopenia), Inflammatory	Immune CIDP(Chronic Demyelinating Polyneuropathy)
CSL730 (M230)	CSL/Momenta	Phase 1 (ongoing)	Immune	Complex-mediated Autoimmune Diseases
PRIM	AB Bioscience/Shire (now Takeda)	Preclinical	Unknown	
Hexavalent Fc multimer	UCB	Preclinical	Unknown	
CSL777	CSL	Preclinical	Unknown	
HexaGard™	Liverpool School of Tropical Medicine	Unknown	Unknown	
<b>FcRn-targeting therapeutics</b>				
Efgartigimod (ARGX-113)	Argenx	Phase 3 (ongoing)	ITP, Myasthenia Gravis), PV(Pemphigus Vulgaris)	CIDP, gMG(Generalized
Rozanolixizumab (UCB7665)	UCB	Phase 3 (ongoing)	gMG, ITP, CIDP	
M281	Momenta	Phase 2 (ongoing)	gMG, HDFN(Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn)	
RVT-1401 (HL161; HBM 9161)	Immunovant/Roivan t/HanAll Biopharma	Phase 2 (ongoing)	MG(Myasthenia Gravis), GO(Graves' Ophthalmopathy), WAIHA(Warm Autoimmune Hemolytic Anemia)	
SYNT001	Syntimmune/Alexion	Phase 1b/2a (Terminated or Withdrawn)	WAIHA, PV(Pemphigus Vulgaris), PF(Pemphigus Foliaceus)	PV(Pemphigus Vulgaris),
ABY-039	Affibody	Phase 1 (Terminated)	Unknown	

资料来源: 申港证券研究所整理

敬请参阅最后一页免责声明

公司的巴托利单抗 HBM 9161 (RVT-1401, HL161) 为从韩国 HanAll 引进的抗 FcRn 单抗，拥有该管线在中国的独家许可，也为中国目前唯一一款针对 IgG 介导的自身免疫性疾病的开发中 FcRn 抑制剂。HL161 的开发结合了**转基因动物平台 OmniRat®**和**噬菌体库技术**，HanAll 的 OmniRat®、OmniMouse®、OmniFlic 均来自 Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) 的授权。

图22: HBM 9161 (HL161) 的开发过程



资料来源: *HL161, a Novel Anti-FcRn Antibody as a New Therapeutic Option for Pathogenic IgG-Mediated Autoimmune Diseases*

HBM 9161 当前针对的适应症如下。按招股书披露，公司选定免疫性血小板减少症和重症肌无力作为适应症是因为国内有关治疗方案存在不足；选择视神经脊髓炎谱系疾病和甲状腺相关眼病为适应症是因为国内目前没有写明适应症包括这两种疾病的药物，让相关药物可走突破性认证，从而缩短耗时。

图23: 和铂医药 HBM 9161 适应症布局情况一览



资料来源: 公司招股书

值得注意的是，这些疾病相关药物放量通常对价格高度敏感。

### 3.3.1.2 NPV - 免疫性血小板减少症 (ITP)

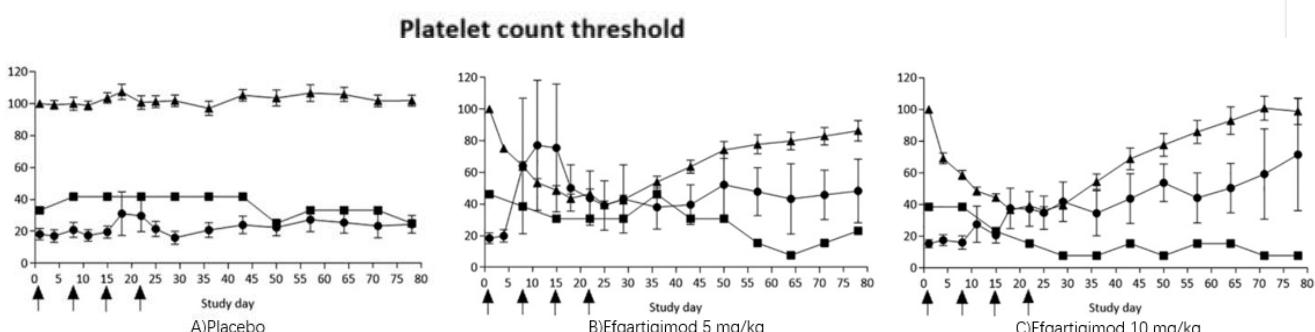
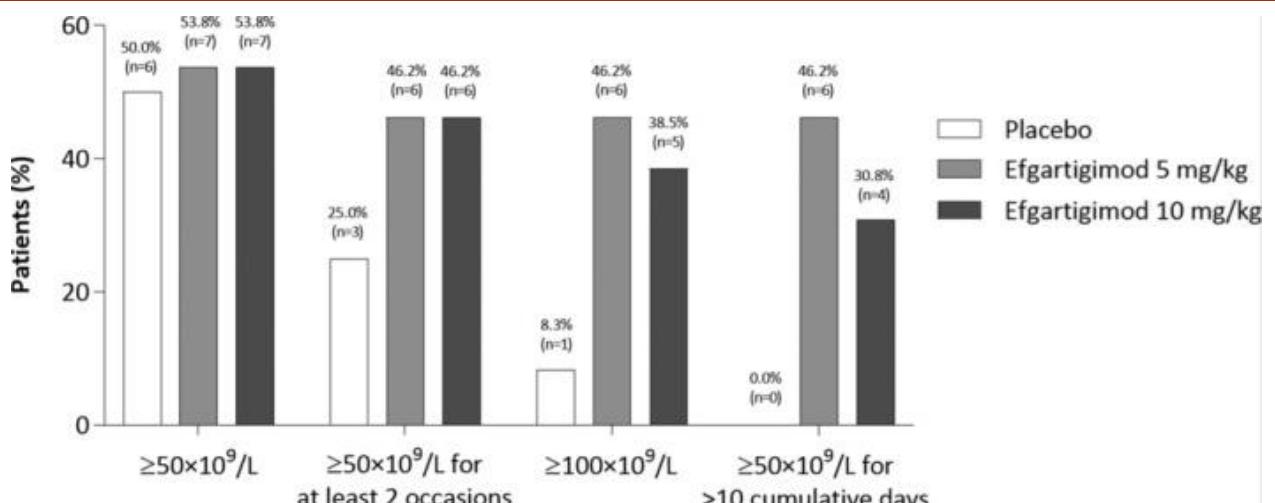
免疫性血小板减少症 (Primary immune thrombocytopenia, ITP) 是一种自身免疫相关的凝血功能异常疾病, 发病原因不明, **发病率约为 9.5/10 万人**。患者以血小板数低、但未见常规血小板减少症 (thrombocytopenia) 病因为主要特征。患者体内血小板生成受到抑制, 血小板清除被加速, 血小板正常功能被影响, 有可能导致重大出血风险, 随年龄变大这种风险也会变得越发明显。大多数病人血浆中可检测到抗血小板表面受体的 IgGs。

针对 ITP 的一线疗法为糖皮质激素治疗 (地塞米松、泼尼松) 或 **IVIg**, 问题在于 **15%-50%** 的患者会出现激素治疗无效 (激素无效型免疫性血小板减少, 原因不明) 或激素依赖, 且糖皮质激素如用于长期维持治疗的持久反应率仅 **10-30%**, 副作用明显; IVIG 则价格昂贵且有一定副作用, 一般只用于危及生命的情况; 二线疗法则包括脾脏切除 (已越来越不常用)、促血小板药物 (rhTPO、罗米司亭、艾曲波帕)、抗 CD20 抗体等。

FcRn 拮抗剂则为一种通过抑制自身免疫相关的 IgGs 再回收过程, 降低 IgGs 血浆浓度, 实现对血小板保护的策略。虽暂无已成药先例且 HBM 9161 缺乏公开有效性数据, 但从进度更靠前的同类管线 (Efgartigimod 和 Rozanolixizumab) 数据看, 抗 **FcRn** 抗体用于免疫性血小板减少症这个**思路 (思路≠特定药品)** 后续成功有一定保障。

1) 同机理竞品抗 FcRn 抗体 Efgartigimod 在使用后不仅能有效提升血小板减小症患者血浆中的血小板数量, 还能降低血小板减小症患者血浆中 IgGs 的含量;

图24: 竞品 Efgartigimod 在免疫性血小板减少症中的早期数据

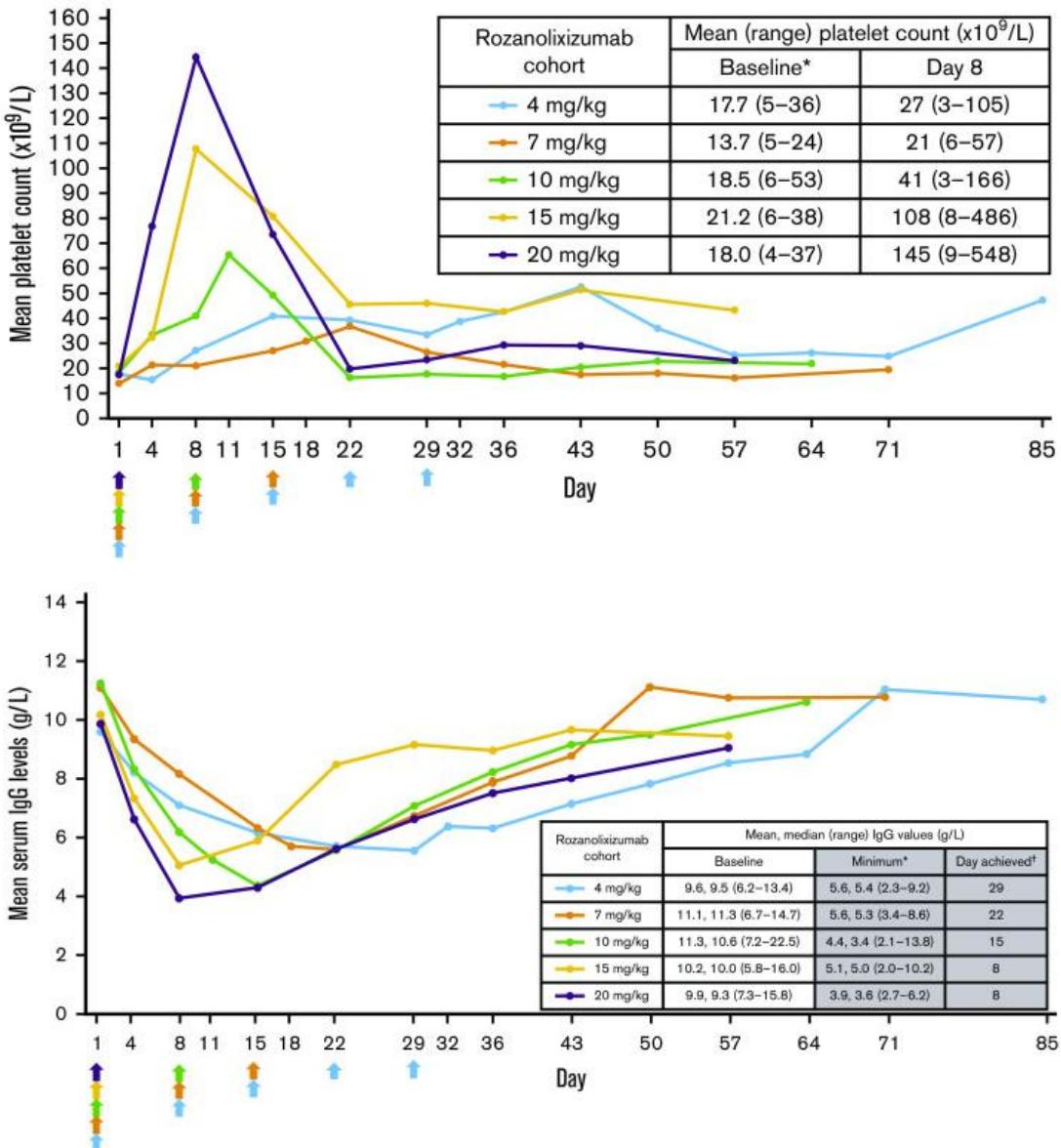


Mean platelet count  $\pm$  SEM ( $\times 10^9/L$ , circles),  
 mean percentage change from baseline of total IgGs  $\pm$  SEM (triangles),  
 and percentage of patients with total WHO score  $>0$  (squares)

资料来源: DOI 10.1002/ajh.25680

2) 同机理竞品抗 FcRn 抗体 Rozanolixizumab 在使用后同样在有效提升血小板减小症患者血浆中的血小板数量和降低血小板减小症患者血浆中 IgGs 的含量两方面均得到验证;

图25: 竞品 Rozanolixizumab 在免疫性血小板减少症中的早期数据



资料来源: DOI 10.1182/bloodadvances.2020002003

巴托利单抗针对免疫性血小板减少症已在 2020 年 3 月进入 2/3 期, 公司计划 2023 年向药监局提交生物制品许可申请, 我们假定在 2023 年 1 月提交 (临床耗时约 2-3 年, 取均值 2.5 年, 再预留 3 个月数据和申报资料整理的耗时), 优先评审流程平均 6 个月, 最长约 1 年, 则该适应症有望在 **2023 年 6 月 -2024 年 6 月间获批, 平均算 2024 年 1 月。**

图26: Rozanolixizumab (上) 和 Efgartigimod (下) ITP Phase 3 的患者招募数和耗时参考

Study Design		Go to
Study Type:	<b>Interventional</b>	
Estimated Enrollment:	210 participants	
Allocation:	Randomized	
Intervention Model:	Single Group Assignment	
Masking:	None (Open Label)	
Primary Purpose:	Treatment	
Official Title:	An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of <b>Rozanolixizumab</b> in Study Participants With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)	
Estimated Study Start Date:	December 2020	
Estimated Primary Completion Date:	January 2023	
Estimated Study Completion Date:	September 2023	
Study Design		Go to
Study Type:	Interventional (Clinical Trial)	
Estimated Enrollment:	156 participants	
Allocation:	Randomized	
Intervention Model:	Parallel Assignment	
Masking:	Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)	
Primary Purpose:	Treatment	
Official Title:	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of <b>Efgartigimod</b> (ARGX 113) 10 mg/kg Intravenous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)	
Actual Study Start Date:	December 16, 2019	
Estimated Primary Completion Date:	June 6, 2021	
Estimated Study Completion Date:	October 31, 2021	

 资料来源: [clinicaltrials](#)

从竞争格局看,适应症明确有写免疫性血小板减少症的竞品,已上市品种和在研品种主要如下——

\*注: 1) 一线用药糖皮质激素作为公认的免疫调节剂,未明确把免疫性血小板减少症作为适应症写入说明书,且应用和FcRn单抗存在差异化,并非直接竞争关系,因而这里未统计; 2) TPO-R激动剂机理是促血小板生成,与免疫抑制机理的FcRn单抗不同,与FcRn单抗的关系既可以竞争亦可以连用;

图27: HBM 9161 在我国的部分典型竞品一览

中國已上市的免疫性血小板減少症藥物							
藥物	品牌名稱	公司名稱	治療的優先次序	靶點	國家醫保藥品目錄狀態	價格／人民幣元	批准日期
重组人血小板生成素注射液	特比澳	三生製藥	二線	TPO	2019年國家醫保藥品目錄	1,008/1毫升	2015年8月
艾曲泊帕乙醇胺	返利凝	諾華	二線	TPO-R激動劑	2019年國家醫保藥品目錄	5,968/28片	2017年12月

中國免疫性血小板減少症產品管線				
藥物	公司	階段	靶點	首次披露日期
羅米司亭	協和發酵	新藥上市申請	TPO-R激動劑	2020年4月
海曲泊帕乙醇胺	江蘇恒瑞	新藥上市申請	TPO-R激動劑	2020年6月
艾曲波帕乙醇胺	奧賽康	新藥上市申請	TPO-R激動劑	2020年6月
艾曲波帕乙醇胺	正大天晴	新藥上市申請	TPO-R激動劑	2020年7月
QL0911	齊魯	III期	TPO-R激動劑	2019年8月
HBM9161	和鉑醫藥	II/III期	FcRn	2020年6月
HMPL-523	和黃醫藥	Ib期	Syk	2019年4月

资料来源：公司招股书

进一步补充如下条件，我们对 FcRn 单抗 ITP 管线的 NPV 测算如下——

1) 药费上，假定届时产品主要针对一线用药糖皮质激素治疗无效或后续无反应的患者（约 70% 的人群），年药费对标同为免疫抑制机理的抗 CD20 单抗利妥昔单抗更经济的低剂量方案（利妥昔单抗用量为每周 1 次，每次 100mg，一个疗程连用 4 次；中位有效时间为 8 个月，则平均一年需 1.5 个疗程；每 100mg 约 2800 元，**则平均每年药费 16800 元；总有效率约 80%**）；

值得注意的是定价和后续产品市场运作策略有可能对销售额带来重大影响，因而该定价仅适合作为情景假设的一种来参考；

2) 该适应症届时顺利获批的概率按 70% 设定；  
 3) 销售分成暂计销售净利润的 10%（招股书披露，届时视销售收入和抵扣情况，提成范围在个位数百分比或 10-20% 的区间）；  
 4) 协议约定的产品剩余 17,000,000-19,500,000 美元里程碑付款在产品总 NPV 中计算，这里暂不考虑；

表8：ITP 适应症 NPV 估算

免疫性血小板減少症	2020 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年
中国人口	14 亿								
患病率	0.00009								
适用患者比率	70% × 80% = 56%								
诊断率	34%	37%	38%	40%	41%	42%	43%	44%	45%
治疗率	58%	60%	61%	62%	62%	63%	64%	64%	65%
渗透率	0%	0%	3%	8%	12%	16%	18%	20%	20%
年费用(元)		16800	16800	16800	16800	16800	16800	15120	13608
年销售额(万元)	0	0	830	2304	3592	4975	5808	6023	5617
净利润率	35%								

免疫性血小板减少症	2020 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年
折现率	8%								
折现系数	93%	74%	68%	63%	58%	54%	50%	46%	43%
研发成功率	70%								
分成支付	10%								
历年 NPV (万元)	0	0	125	320	462	593	641	615	531
NPV 加总 (万元)	9029								

资料来源：申港证券研究所

### 3.3.1.3 NPV - 重症肌无力(MG)

**重症肌无力(MG, Myasthenia Gravis)**是一种由乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体介导 (极少患者则由 MuSK 抗体、抗 LRP4 抗体介导)、细胞免疫依赖、补体参与、累及神经肌肉接头突出后膜，引起神经-肌肉接头传递障碍，导致肌肉收缩无力的自身免疫性疾病。该病发病初期可表现为眼睛或者肢体酸胀、看东西模糊、部分或全身骨骼肌无力和易疲劳且在活动后症状加重、休息后症状减轻；如不治疗，病情恶化后，可能进一步导致吞咽困难、讲话无力甚至呼吸困难，最终危及生命，因而该病在治疗上有一定刚需特征。该病患病率约 8-20/10 万，年发病率约为 0.4-1.1/10 万（招股书数据是我国 2.94 万/年的新发病）。

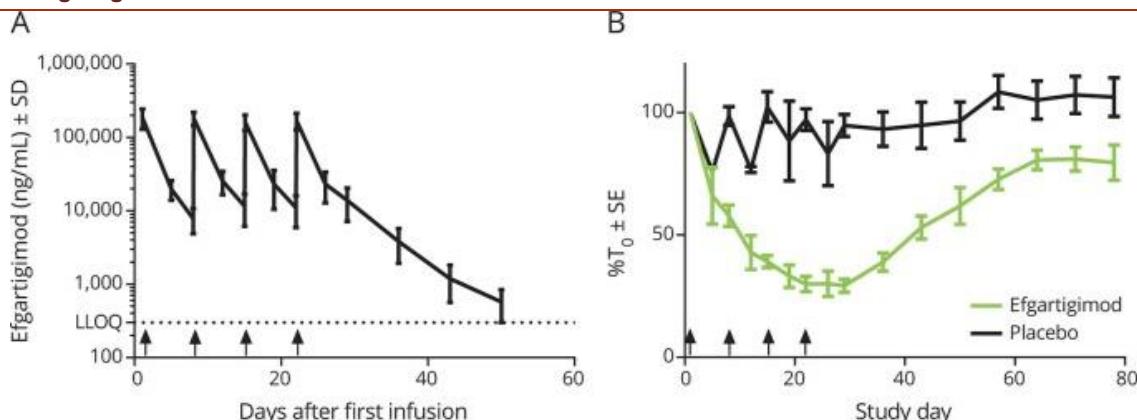
MG 常规治疗方法包括药物治疗、手术治疗和一些特殊疗法。

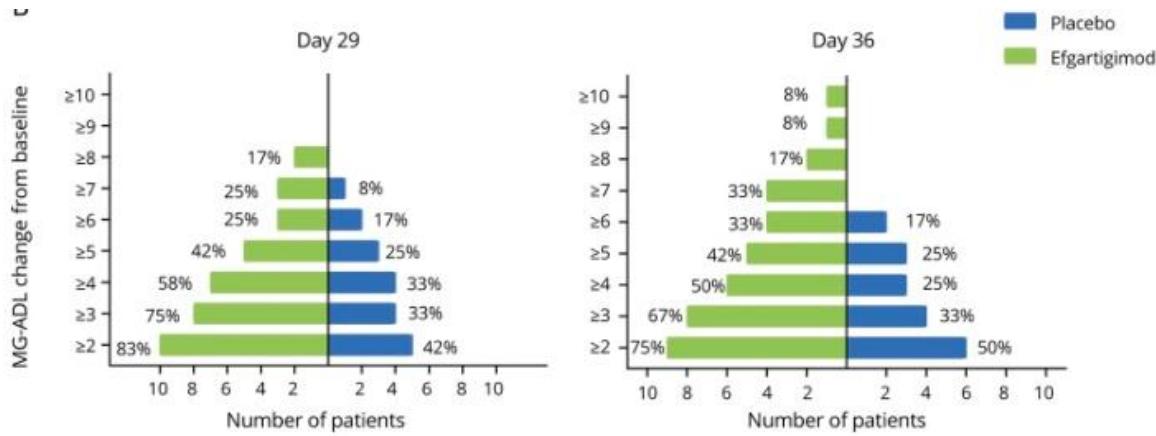
1) 常规服药费用为每年数百元至数千元，包括使用胆碱酯酶抑制剂[一线]、免疫抑制药物（首选糖皮质激素[二线]、硫唑嘌呤[二线]，能让 70-90% 的患者症状得到明显改善；如患者对糖皮质激素不耐受或硫唑嘌呤有不良反应，且一线药物无效，可选用环孢菌素 A、他克莫司、环磷酰胺、抗 CD20 抗体等）。

2) 手术治疗适用于胸腺瘤的 MG 患者；胸腺放疗则是近年来发展的其他疗法。如有肌无力危象则会额外增加抢救费用和重症监护费用。血浆置换和静丙适用于危象患者和术前。

虽 FcRn 单抗竞品 Efgartigimod 在 MG 领域有积极的早期数据，但常规疗法廉价且效果尚可可能会影响抗 FcRn 单抗在 MG 治疗领域的放量。

图28：竞品 Efgartigimod 在 MG 方向有积极的早期数据





资料来源: DOI 10.1212/WNL.0000000000007600

公司计划 2021 年上半年针对该适应症申请“突破性认证”以加速产品报批。按《突破性治疗药物审评工作程序》，针对该适应症，**不考虑临床耗时，前后纯评审约需要 7-13 个月**，临床用时按 2 年计算（同类竞品 Efgartigimod 从临床起效时间看不需要太长观察时间），**则该药物获批可能会在 2023 年 7 月-2024 年 1 月**。

\*注：纯评审耗时包括 1) 申请人提交申请后，评审机构需在 45 日内反馈审核结果并公示 5 日（如申请人提出异议，评审机构需在 15 日内另行组织论证）；2) 纳入突破性治疗药物程序后，6 个月内申请人需提出 I 类会议交流申请并讨论相关问题（包括确认研发方案、临床期间与评审机构的沟通计划等）；3) 如后续研发以及持续沟通中未出现让在研管线不再符合突破性认证的情形，则后续走突破性认证，新药上市审评需在 130 日内完成，临床急需的境外已上市境内未上市罕见病药品审评时限为 70 日内。

在研竞品方面，国内针对重症肌无力在研生物药仅荣昌生物的 RC-18 一个竞品（靶向 BLyS、APRIL，当前 II 期）。

进一步补充如下条件，我们对 FcRn 单抗 MG 管线的 NPV 测算如下——

1) 药费上，假定届时产品主要针对一线治疗无效、且二线糖皮质激素和硫唑嘌呤效果不佳或不耐受的患者（占总数的 10-30%），年药费对标同为免疫抑制机理的抗 CD20 单抗利妥昔单抗更经济的低剂量方案（平均每 6 个月 500mg，每 100mg 约 2800 元，则平均每年药费 28000 元）；

值得注意的是定价和后续产品市场运作策略有可能对销售额带来重大影响，因而该定价仅适合作为情景假设的一种来参考；

- 2) 该适应症届时顺利获批的概率按 70% 设定；
- 3) 销售分成暂计销售净利润的 10%（招股书披露，届时视销售收入和抵扣情况，提成范围在个位数百分比或 10-20% 的区间）；
- 4) 协议约定的产品剩余 17,000,000-19,500,000 美元里程碑付款在产品总 NPV 中计算，这里暂不考虑；

表9：MG 适应症 NPV 估算

重症肌无力	2020 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年
中国人口	14 亿								

重症肌无力	2020年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	2028年	2029年	2030年
患病率	0.00014								
适用患者比率	20%								
渗透率	0%	1%	3%	8%	12%	16%	18%	20%	20%
年费用(元)		28000	28000	28000	28000	28000	28000	25200	22680
年销售额(万元)		1098	3293	8781	13171	17562	19757	19757	17781
净利润率	35%								
折现率	8%								
折现系数	93%	74%	68%	63%	58%	54%	50%	46%	43%
研发成功率	70%								
分成支付	10%								
历年NPV(万元)		178	494	1220	1695	2092	2179	2018	1682
NPV加总(万元)	28101								

资料来源：申港证券研究所

### 3.3.1.4 NPV - 视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD)

**视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders)** 病因主要与水通道蛋白 4 抗体 (AQP4-IgG) 有关，病因以体液免疫为主、细胞免疫为辅，引发视神经&脊髓同时或相继受累的急性或亚急性炎性脱髓鞘病变，属于罕见病，**患病率约为 1-5/10 万人**，临幊上多以严重的视神经炎和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎为特征。该病复发率和致残率高，**无彻底治愈方案，约 60% 的患者在 1 年内复发，90% 的患者在 3 年内复发，且复发次数越多，治疗效果越差**。多数患者留有严重的视力障碍和/或肢体功能障碍、尿便障碍。

该病主要药物治疗包括——

- 1) **急性期治疗**，以减轻急性期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症为主要目标，**糖皮质激素大剂量冲击治疗为 A 级推荐**(如大剂量甲泼尼龙冲击治疗)，**血浆置换 (PE)**、**静脉注射大剂量免疫球蛋白 (IVIg)** 为 B 级推荐，糖皮质激素冲击治疗效果不佳且因经济原因不能行 IVIg 或 PE 治疗则推荐糖皮质激素联合免疫抑制剂；
- 2) **序贯治疗则首选免疫抑制剂**，以预防复发，减少神经功能障碍累积为主要目标，对 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 及 AQP4-IgG 阴性的复发型 NMOSD 应早期预防治疗；**然而没有一种药物能彻底杜绝复发，只能减少复发次数**。

一线药物包括硫唑嘌呤 (按体重 2-3mg/ (kg · d) 单用，药费约 5 元/天，**1825 元/年**)、吗替麦考酚酯 (0.25g × 40s 规格约 600 元，约 8 天用量，**75 元/天，约 27000/年**)、抗 CD20 单抗 (**平均 15000 元/年**)、甲氨蝶呤等；二线药物包括环磷酰胺、他克莫司、米托蒽醌；定期 IVIg 也可用于 NMOSD 预防治疗，特别适用于不宜应用免疫抑制剂者。

考虑到硫唑嘌呤年费用与利妥昔单抗相差甚远，廉价竞品的存在将是届时影响 HBM 9161 放量的关键，且 HBM 9161 在该适应症放量将非常依赖公司的销售能力。

针对 NMOSD，目前查询不到 HBM 9161 与其同类竞品的早期数据；同时针对该

病种，国内除 HBM9161 以外，还有其他 4 款在研药物，均用于维持治疗。

图29：境内 NMOSD 药物研发竞争格局

视神经脊髓炎谱系疾病产品管线 <sup>1</sup>				
药物名称	公司名称	阶段	靶点	首次披露日期
Satralizumab	Roche	BLA	IL-6	2020年5月
泰它西普	荣昌生物	III期	BLyS及APRIL	2017年10月
ACT001	尚德药业	I/IIa期	PAI-1	2019年8月
BAT4406F	百奥泰	I期	CD20	2019年10月
巴托利单抗(HBM9161)	和铂医药	I期	FcRn	2019年11月

资料来源：公司招股书

公司计划 2021 年上半年针对该适应症申请“突破性认证”以加速产品的审批流程。按《突破性治疗药物审评工作程序》，针对该适应症，**不考虑临床耗时，纯评审约需要 7-13 个月**，临床用时按 2 年估算，则该药物获批可能在 **2023 年 7 月-2024 年 1 月**。

进一步补充如下条件，我们对 FcRn 单抗 NMOSD 管线的 NPV 测算如下——

1) 该药物主要用于后续序贯治疗防复发，药费上，对标利妥昔单抗中等或小剂量应用的费用，即 100mg 静脉点滴，1 次/周，连用 4 周，6-12 个月后重复应用（另一方式是单次 500mg 静脉点滴，6-12 个月后重复应用）。利妥昔单抗 **100mg 约 2800 元**，于是**平均 16800 元/年**。

值得注意的是定价和后续产品市场运作策略有可能对销售额带来重大影响，因而该定价仅适合作为情景假设的一种来参考；

- 2) 该适应症届时顺利获批的概率按 50% 设定（因缺乏前期参考数据，我们在 70% 成功率的基础上予以调低）；
- 3) 销售分成暂计销售净利润的 10%（招股书披露，届时视销售收入和抵扣情况，提成范围在个位数百分比或 10-20% 的区间）；
- 4) 协议约定的产品剩余 17,000,000-19,500,000 美元里程碑付款在产品总 NPV 中计算，这里暂不考虑；

表10：NMOSD 适应症 NPV 估算

视神经脊髓炎谱系疾病	2020 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年
中国人口	14 亿							
患病率	0.00003							
适用患者比率	——							
渗透率	0%	1%	1%	3%	5%	7%	8%	9%
年费用(元)		16800	16800	16800	16800	16800	16800	15120
年销售额(万元)		353	706	2117	3528	4939	5645	5715
净利润率	35%							
折现率	8%							
折现系数	93%	74%	68%	63%	58%	54%	50%	46%

视神经脊髓炎谱系疾病	2020 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年
研发成功率	50%							
分成支付	10%							
历年 NPV (万元)		41	76	210	324	420	445	417
NPV 加总 (万元)	6117							

资料来源：申港证券研究所

### 3.3.1.5 NPV - 甲状腺相关性眼病 (TAO 或 GO)

甲状腺相关性眼病 (TAO；也有称之为 GO, Graves' Ophthalmopathy) 是一种由多种甲状腺疾病导致的器官特异性自身免疫性疾病, 发病率约为 **19/10 万人每年**, 主要病理改变是眼眶软组织和眼外肌的免疫炎性反应, 为致盲性眼眶疾病之首。轻度 (约 40%) 对日常生活影响很小, 可不进行干预; **中度 (约 33%) 至重度 (约 28%)** 未威胁视力、对日常生活有影响、需要免疫抑制剂或手术干预; 非常严重/威胁视力的程度患者则会发生甲状腺功能障碍性视神经病变和/或角膜破裂, 需要立即干预。

虽确切发病原因仍不清楚, 但**共同抗原假说**当前已被普遍接受, 研究发现, 不仅 97% 的 TAO 与 Graves 病 (GD 型甲亢) 有关, **GD 患者不论是否存在 TAO, 均可表达甲状腺与眼眶交叉抗原的抗体, 且抗体滴度和 TAO 的严重程度紧密正相关**, 细胞免疫和体液免疫均参与了致病过程。

TAO 治疗中, 药物治疗主要使用免疫抑制剂 (糖皮质激素、环孢素 A 等)、生长抑素 (价格高, 应用不普遍)、抗 CD20 抗体等, 过程中需配合甲亢治疗药物使甲状腺恢复正常。其中, 糖皮质激素疗效快、疗效确切、价格便宜, 是治疗中重度活动期 TAO 的首选药物, **有效率可达 63%-77%**; 高剂量糖皮质激素效果不理想时, 则考虑环孢素 A 与糖皮质激素联用, 可进一步提升有效率 (**联合用药有效率有案例甚至可达近 90%**), 再无效才考虑其他药物。因而我们也能由此预判, **效果整体尚可、廉价竞品的存在将成为 HBM 9161 在 TAO 治疗中放量的重要阻力, 且 HBM 9161 在该适应症放量将非常依赖公司的销售能力**。

针对 TAO, 目前查询不到 HBM 9161 与其竞品的早期数据, 因而我们相应将其成功率由 70% 下调到 50%。

巴托利单抗针对 TAO 的临床进度与针对免疫性血小板减少症的临床进度相若, 我们这里暂时假定该适应症获批耗时等同于免疫性血小板减少症, 约在 2024 年 1 月。

竞品方面, 已有品种没有专门针对 TAO 设立适应症; 同时当前亦无经审批且处于临床阶段的在研 TAO 生物药或生物疗法。

进一步补充如下条件, 我们对 FcRn 单抗 TAO 管线的 NPV 测算如下——

- 1) 该药物主要用于糖皮质激素&糖皮质激素联用环孢素 A 无效的中&重度 TAO 患者的治疗, 即适用于 10% 的中/重度 TAO 患者;
- 2) 药费上, 对标同为免疫抑制的利妥昔单抗的费用, 即 1000mg/周, 连用两周, **利妥昔单抗 100mg 约 2800 元, 于是平均 56000 元** (PS: 因复发率低, 假定不复发);

值得注意的是定价和后续产品市场运作策略有可能对销售额带来重大影响，因而该定价仅适合作为情景假设的一种来参考：

- 3) 该适应症届时顺利获批的概率按 50% 设定（因缺乏前期参考数据，我们在 70% 成功率的基础上予以调低）；
- 4) 销售分成暂计销售净利润的 10%（招股书披露，届时视销售收入和抵扣情况，提成范围在个位数百分比或 10-20% 的区间）；
- 5) 协议约定的产品剩余 17,000,000-19,500,000 美元里程碑付款在产品总 NPV 中计算，这里暂不考虑；

表11：TAO 适应症 NPV 估算

TAO	2020 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029
中国人口	14 亿							
患病率	0.00019							
适用患者比率	6%							
渗透率	0%	0%	1%	3%	5%	7%	8%	9%
年费用(元)			56000	56000	56000	56000	56000	50400
年销售额(万元)			2352	7056	11760	16464	18816	19051
净利润率	35%							
折现率	8%							
折现系数	93%	74%	68%	63%	58%	54%	50%	46%
研发成功率	50%							
分成支付	10%							
历年 NPV(万元)	0	252	700	1081	1401	1482	1390	
NPV 加总(万元)	20254							

资料来源：申港证券研究所

### 3.3.2 特那西普 HBM 9036 (Tanfanercept, HL036)

特那西普的 NPV 大约在 11.2-22.9 亿元左右，且对后续市场运作高度敏感。

特那西普是由 HanAll 开发的一种针对中重度干眼症患者的 TNF 受体 1 片段，为一种 TNF- $\alpha$  抑制剂，与完整的抗 TNF- $\alpha$  单抗相比，TNF 受体片段分子更小，更容易在靶组织中扩散。和铂医药拥有特那西普在中国大陆、台湾、香港和澳门地区的独家开发和商业化权利。

干眼症 (kcs) 指由多因素引起的泪液质和量异常或动力学异常，导致泪膜稳定性下降，并伴有眼部不适（眼部异物感和视力模糊），引起眼表病变为特征的多种病症的总称。作为一种常见眼表疾病，**我国 2019 年患病率达 16.8%，其中中重度患者近 8000 万**，智能手机使用时间变长、环境污染增加进一步提升该病的发病率。

眼表炎症被发现是导致干眼症的一种关键因素，源自外部因素（风沙、过度用眼、干燥环境等）刺激引发一系列由 T 细胞和相关细胞因子介导的免疫反应，患者泪液和结膜上皮可检测出较高含量的促炎因子 TNF- $\alpha$ 。

目前已有多款药物可用于干眼症治疗，但大多数有效性不足，仅能缓解干眼症状而不能根除其病因（如眼部润滑剂）；**同时，干眼症治疗已被证明是高度价格敏感**。常

用的药物有人工泪液【一线用药】、眼部润滑剂【适用于夜间使用或重度干眼症患者】、抗炎药【糖皮质激素、环孢霉素、他克莫司、非甾体抗炎药等，中度、重度患者是在使用人工泪液/润滑剂基础上增加抗炎药】、其他（黏液素分泌促进剂、抗氧化剂等，应用不普遍）。人工泪液和眼部润滑剂特别适用于轻度人群，中重度人群则以抗炎药和免疫调节剂为主要药物治疗方法。

\*注：1) 代表性的糖皮质激素滴眼液有氟米龙滴眼液【5ml, 5mg, ￥26.6】、氯替泼诺滴眼液【5ml, 25mg, ￥90】、妥布霉素地塞米松滴眼液【5ml, 15mg, ￥30】；2) 国产环孢素滴眼液 3ml, 30mg 包装约 ￥75-￥700，浓度高刺激较大，海外的环孢素滴眼液 Restasis 环孢素浓度仅 0.05%，但国内合规渠道买不到，台湾版价格换算为人民币 350 左右，香港版 1000 港元左右；3) 他克莫司滴眼液 5ml, 5mg 约 ￥830；4) 眼药水每滴约 0.04ml，干眼症暂按每天 2 次、每次 1 滴的量使用抗炎药计算用量，则 1ml 抗炎药滴眼液可用 12.5 天。

表12：全球代表性干眼症药物/器械情况

药品名	成分	原研/受让方	首次上市	国产	进口
<b>眼部润滑剂/人工泪液</b>					
Hyalein, 爱丽	玻璃酸钠	Santen	1995, 日本	✓	✓
Lacrypos, 硫酸软骨素滴眼液	硫酸软骨素钠	Alcon	NA, 法国	✓	✓
Systane	盐酸四氢唑啉	Alcon	2008 年, 美国		
<b>黏液素分泌促进剂</b>					
Diquas	地夸磷索钠	Santen	2010 年, 日本		
Mucosta	瑞巴帕特	Otsuka	2012 年, 日本		
<b>抗炎药</b>					
Restasis	环孢素	Allergan/Merck	2003 年, 美国	✓	
Xiidra	Lifitegrast (LFA-1 拮抗剂)	Shire	2016 年, 美国		
EYSUVIS	新型盐酸柏非特诺纳米颗粒	Kala Pharmaceuticals	2020 年, 美国		
<b>抗氧化剂</b>					
Ilube	乙酰半胱氨酸	Moorfield Eye Hospital NHS	NA, 英国	✓	
SkQ1	Visomitin	Mitotech	2012 年, 俄罗斯		
<b>其他</b>					
SmartPlug	(泪点塞栓, III 类器械)	Medennium	2001, 德国		✓

资料来源：申港证券研究所整理

从竞争格局看，国内干眼症药物大战恐即将打响，主要参与者如下——

表13：国内主要干眼症药物参与者的基本情况

药品名	企业	进度
环孢素滴眼液 II	兴齐眼药	上市审批中
瑞巴派特滴眼液	恒瑞医药	中国 III 期
CyclASol(0.1%环孢素 A 制剂)	恒瑞医药/Novaliq	美国 III 期
NOV03(全氟己基辛烷)	恒瑞医药/Novaliq	美国 III 期
SkQ1 滴眼液	亿胜生物/Mitotech	美国 III 期
RGN-259	李氏大药厂/RegeneRx	美国 III 期
HL036	和铂医药/HanAll	美国 III 期
BRM421	远大医药/全福生物科技	美国 II 期

药品名	企业	进度
第二代 LFA-1 抗剂	维眸生物	中国 I 期
Cequa(0.09% 纳米胶束水溶液)	康哲药业/太阳药业	临床前

资料来源：申港证券研究所整理

进一步补充如下条件，我们对特那西普干眼症的 NPV 测算如下——

- 1) 进度上，按招股书披露，公司计划在 2022 年向药监局提交生物制品申请，假定届时走优先评审，则平均耗时 6 个月，最长约 1 年，则届时有望在 **2023 年 1-6 月获批**。
- 2) 该药物在价格上对标同样通过免疫抑制发挥作用的环孢霉素滴眼液，该药物按 3ml ¥400、12.5 天用量/ml 计算，一年需要约 10 支，费用为 4000 元。但环孢霉素滴眼液后续竞争会快速变激烈，存在导致价格大幅下降的可能，我们假定届时该药物年费用将降低至 **500 元/年**，达到当前糖皮质激素滴眼液的量级；

值得注意的是定价和后续产品市场运作策略有可能对销售额带来重大影响，因而该定价仅适合作为情景假设的一种来参考。特别，针对特那西普，因受众人群众人数极多，竞品也多，导致该品种届时渗透率在个位百分数的概率极高，于是，定价/市场运作策略/市场运作能力的差异**即便导致渗透率出现仅 1% 的变动，也能导致 NPV 出现明显波动**。

- 3) 该适应症届时顺利获批的概率按 60% 设定。

- ✓ 在症状评估方面，与安慰剂对照，0.25% 特那西普滴眼液于第 2 周 ( $p=0.0624$ ) 至第 4 周 ( $p=0.0570$ ) 在眼部不适评分(ODS)中显示出改善趋势，但由于干眼研究中常有的安慰剂效应增加导致第 8 周并未达到统计学意义 ( $p<0.05$ )。然而，对筛查前 1 个月内使用人工泪液的患者而言，该项研究于改善第 8 周 ( $p=0.0334$ ) 的眼部乾涩评分(EDS)统计数据方面见显著改善，而已获批竞品 Xiidra 的临床研究以此作为症状终点；
- ✓ 尽管 HanAll 进行的首次 III 期试验未达到 ICSS 及 ODS 的主要终点，但在自然环境下于 CCSS、TCSS 及 EDS 统计数据方面取得的重大改善为更重要的临床发现，更具临床及商业意义。特别，EDS 计量「眼部干涩」程度为最具代表性的干眼病相关症状，亦为 Xiidra 的主要终点之一；

- 4) 销售分成暂计销售净利润的 10% (招股书披露，届时视销售收入和抵扣情况，提成范围在个位数百分比或 10-20% 的区间)。
- 5) 协议约定的产品还有剩余 17,000,000-19,500,000 美元里程碑付款需要支付，如按预期在相关适应症开发成功。我们暂时取均值，并按人民币：美元=7:1 估算汇率。

表14：特那西普的 NPV 量级测算 – 2%的渗透率波动也能导致 10 亿级别的 NPV 突变

干眼症	2020年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	2028年	2029年	2030年	2031年
适用人群	8000 万									
渗透率	<b>0.1%</b>	<b>0.5%</b>	<b>0.9%</b>	<b>1.2%</b>	<b>1.5%</b>	<b>1.7%</b>	<b>1.8%</b>	<b>1.9%</b>	<b>2.0%</b>	
年费用	1000	750	500	500	500	500	500	500	500	500
年销售额(万元)	8000	30000	36000	48000	60000	68000	72000	76000	80000	
净利润率	35%									

干眼症	2020年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	2028年	2029年	2030年	2031年
折现率	8%									
折现系数	93%	74%	68%	63%	58%	54%	50%	46%	43%	40%
研发成功率	60%									
分成支付	10%									
历年 NPV (万元)	1111	3859	4288	5293	6127	6429	6303	6160	6004	
里程碑付款 (万元)	8050									
NPV 加总 (万元)	111751									
渗透率②	0.2%	1.0%	1.8%	2.4%	3.0%	3.4%	3.6%	3.8%	4.0%	
NPV 加总② (万元)	229418									

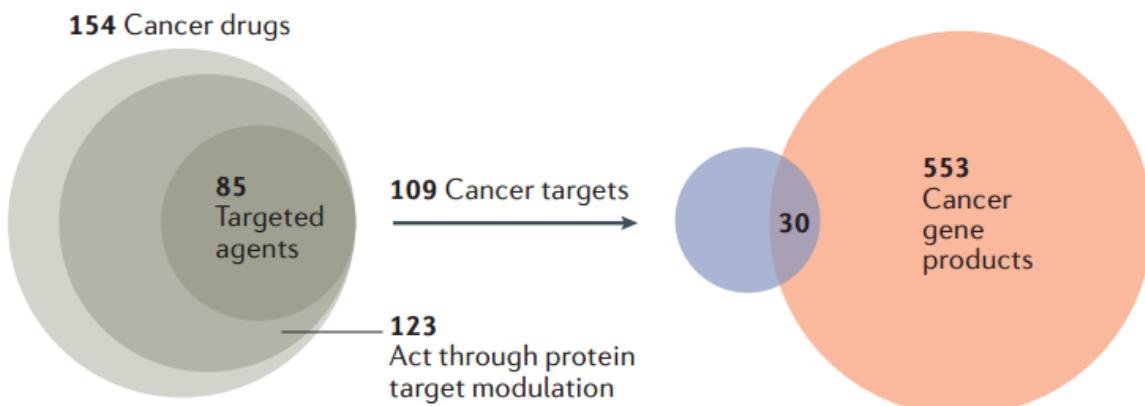
资料来源：申港证券研究所

### 3.4 和铂医药平台价值的定性探讨

我们前文已讨论过，对优秀的技术平台，企业的远期价值偏偏体现在那些企业后续一定会作、当前还没有做或阶段尚早、但只要做不仅自己大概率能做成、还能比竞争对手更容易做成的那些管线之上。

- **First-in-Class** 型抗体研发层面，基础研究发现的大量靶点当前仍未成药，为后续创新药研发提供了大量素材。因小鼠平台效率更高，在针对成药性更高、因而研发更激烈的靶点开发单抗时，小鼠平台开发的抗体更有可能拿到获批的前3名。于是，众多未成药单抗靶点未来一旦成药，相应市场大概率至少半数以上份额将被小鼠平台开发的抗体垄断——而这些份额是没有办法在当前用 **NPV** 估算的，正如安进和百时美施贵宝分别在 2006-2007 年间以当时的“天价”收购的小鼠平台不可能用 **NPV** 计算出后续它们开发的品种的巨大价值一样。

图30：当前仍有大量未成药潜在靶点有待开发 – 仅以癌症靶点为例



资料来源：A comprehensive map of molecular drug targets, *Nature Reviews Drug Discovery*, DOI: 10.1038/nrd.2016.230。这里以抗癌药研发为例对未成药靶点数量众多进行了说明。

\*注：仅以癌症靶点为例，有研究人员统计过被 FDA 批准的 154 个癌症药物，其中有 85 个为靶向药，这 85 个靶向药总共可作用于 109 个癌症相关靶点；但同时期，已被确认为和癌症发生有直接联系的癌症驱动基因数目却多达 553 个，且这 85 个靶向药涉及的 109 个靶点与 553 个“癌症驱动基因”间的交集仅有 30 个。

- **Fast-follow** 型仿创抗体开发层面，在国内，fast-follow 依然能够提供大量仿创空间。一旦国内企业想针对尚未成药、但成药确定性较高、海外企业已经在积极开发相应抗体的新靶点进行跟随，和铂医药全人源转基因小鼠快速筛选抗体的能力

即便不能让公司能相对安进、再生源、百时美施贵宝等跨国巨头形成相对优势，但却足以让公司相对国内当前知名单抗企业（恒瑞医药、信达生物、君实生物、天广实、嘉和生物等）形成相对优势，从而更好地把握我国巨大仿创空间客观存在的时代机遇。

表15：不考虑其他未开发的靶点，仅部分转基因小鼠平台在研/已上市单抗将对应可观的仿创空间

Target	Drug	Indication	Company(developer)	Company (technology)	Highest Development Stage	
IL-12/IL-23 p40	CNTO 1275 , Ustekinumab	Psoriasis and multiple sclerosis	Johnson & Johnson	Medarex	Launched	
RANKL	denosomab	Osteoporosis and treatment-induced bone loss	Amgen	Abgenix	Launched	
CD4	zanolimumab	Lymphoma	Genmab	Medarex	Phase 3	
CD30	MDX-060	Lymphoma	Medarex	Medarex	Phase 2	
Clostridium difficile toxins A and B	MDX-066/MDX-1388a	Hospital acquired C. difficile associated diarrhea	C. MBL/Medarex	Medarex	Phase 2	
IGF-1R	CP-751,871	Cancer	Pfizer	Abgenix	Phase 2	
IL-15	AMG 714	Rheumatoid arthritis	Amgen/Genmab	Medarex	Phase 2	
IGF-1R	CP-751,871	Cancer	Pfizer	Abgenix	Phase 2	
IL-15	AMG 714	Rheumatoid arthritis	Amgen/Genmab	Medarex	Phase 2	
PSMA	MDX-070	Prostate cancer	Medarex	Medarex	Phase 2	
α v Integrins	CNTO 95	Solid tumors	Johnson & Johnson	Medarex	Phase 2	
CTGF	FG-3019	Diabetic nephropathy and pulmonary fibrosis	Fibrogen	Medarex	—	
PDGF-D	CR002	Inflammatory kidney disease	Curagen	Abgenix	—	
CD89	MDX-214b	Solid tumors	Medarex	Medarex	—	
Alpha Interferons	MDX-1103/MEDI-545	Lupus	Medimmune/Medarex	Medarex	—	
Anthrax protective antigen	MDX-1303	B. Anthracis infection	Pharmathene/Medarex	Medarex	—	
CCR5	CCR5 mAb	HIV Infection	Human Sciences	Genome	Abgenix	—
CD30	MDX-1401c	Lymphoma	Medarex	Medarex	—	
CD3 ε	NI-0401	Autoimmune disease	NovImmune	Medarex	—	
CD40	CP-870,893	Cancer	Pfizer	Abgenix	—	
CD40	CHIR-12.12	Chronic lymphocytic leukemia	Novartis/Xoma	Abgenix	—	
CDw137	BMS-66513	Cancer	Bristol-Myers Squibb	Medarex	—	
CXCL10	MDX-1100	Ulcerative colitis	Medarex	Medarex	—	
Dendritic cell mannose	MDX-1307d	Human gonadotropin – positive cancers	Celldex	Medarex	—	

Target	Drug	Indication	Company(developer)	Company (technology)	Highest Development Stage
receptor					
HGF/SF	AMG 102	Solid Tumors	Amgen	Abgenix	—
IL-8	ABX-IL8	Psoriasis	Abgenix	Abgenix	—
Melanoma antigenglyco protein NMB	CR011-vcMMAE	Melanoma	Curagen	Abgenix	—
Muc18	ABX-MA1	Melanoma	Abgenix	Abgenix	—
Parathyroid hormone	ABX-PTH	Hyperpara thyroidism	Amgen	Abgenix	—
PDGFR $\alpha$	IMC-3G3	Cancer	ImClone	Medarex	—
PSCA	AGS-PSCA/MK- 4721	Prostate cancer	Agensys/Merck	Abgenix	—
TRAIL-R2	HGS-TR2J	Solid tumors	Human Genome Sciences	Kirin	—

资料来源：申港证券研究所整理

## 4. 投资建议

在对几乎任何真科技的早期投资中，技术更迭风险无疑属于和团队是否靠谱并列的、最需要重视的重大风险，这事实上已经要求，如我们去投资以科技&创新为看点的标的，技术足够先进一定是必要条件。**创就是创，仿就是仿，千万不能指仿为创。**

单抗开发中，**转基因小鼠平台**是用于全人源抗体开发时已得到充分验证、已被实际应用的抗体开发路线中效率最高的路线，领先 CDR 路线两个代差。考虑到国内主流单抗企业当前依然停留在 CDR 路线的阶段，一旦国内有企业有了成熟的转基因小鼠平台并理顺其中的 **know how** 环节，在做创新/仿创单抗时，采用 CDR 路线的主流企业想和拥有小鼠平台的企业在研发上竞争，**将处于非常明显的劣势地位**，甚至唯一的机会只在冒险研发一些不确定性更高、绝大部分人不愿意做、因而竞争远谈不上激烈的冷门靶点，并且意外赌赢。

和铂医药则是我们目前知道的、国内唯一拥有得到某种程度验证的全人源单抗转基因小鼠平台的单抗企业。和铂医药全人源转基因小鼠快速筛选抗体的能力即便不能让公司相对安进、再生源、百时美施贵宝等跨国巨头形成相对优势甚至仅是平起平坐，但却足以让公司相对国内当前知名单抗企业形成相对优势，从而更好地把握我国巨大仿创空间客观存在的时代机遇。

不考虑 II 期之前的项目，和铂医药当前后期管线保守的 NPV 估值仅 16.8-28.5 亿元（测算见正文）。但 NPV 估值无法真实反映特别是有优秀技术平台的公司的长期价值，这是由于，NPV 估值不可能将优秀且高壁垒的技术平台后续一定会做、别人想做大概率也做不过的潜在管线的价值考虑在内，但偏偏这才是企业的长期价值所在，而和铂医药的技术平台正属于这种不适合用 NPV 模型定价的类型。正如安进和百时美施贵宝分别 2006 年、2007 年，各自以 22 亿美元和 24 亿美元收购一代转基因小鼠平台 **Xenomouse** 和 **HuMAb** 一样，虽当时从主流的 NPV 角度出发是天

价收购，但当前回头看依然是远远低估。

公司后续将如何平衡早期研发（充分发挥自己平台的相对优势做抗体发现）和后端运作的关系，和进一步证实自己平台的威力有待公司后续用自己的实际行动验证。

## 5. 风险提示

- 1) 所有早期 Biotech 的共同问题是远没有跑出二级市场最重要的强确定性，完整的业务体系通常远未成形（至少有完善的研发+生产+销售+经过充分检验的管理），存在较高的彻底失败的可能性；而长期稳定的战略投资人给公司资源对接的能力往往也对公司进一步发展有着关键作用，让这些公司即便登陆二级市场，公司性质上也仍然属于真正的 VC 项目。
- 2) 公司在发展依赖融资的阶段不得不考虑二级市场对项目的偏好，而迎合这种偏好可能对公司长远发展背道而驰。

实体企业经营者和资本玩家最大的差别在于，踏踏实实做实业的企业家完全可以从未来 5-10 年的长远视角出发，做一些在资本市场不讨喜、但对企业长期发展更有价值的工作；但纯粹的资本玩家绝大多数急功近利，会格外关注公司 1 年、半年甚至季度的经营情况，又或者至少在自己没套现前，更公司的所作所为是否迎合了资本市场对项目的偏好，从而能维系更高股价，即便迎合资本市场的做法有损公司长期价值，至于完成套现后公司经营好不好甚至公司的死活则不在纯资本玩家的关心范围内。

因而，只要公司发展依然极度依赖二级市场融资，就不得不考虑二级市场最喜欢什么样的项目，从而存在被投资人短期诉求裹挟，不得不作一些短期看似有利股价、但不利于公司长远发展的举措。

- 3) 创新药企业经营时都不得不面对的研发失败风险、市场运作风险、竞争风险。

首先，研发失败风险方面，特别是 **heavy chain only antibody**，以及由此进一步开发的双抗和纳米抗体这些真创新面临的高研发失败风险不容忽视。

其次，和铂医药最大的竞争风险在于，如和铂医药在推出属于自己的重要管线前，国内其他抗体企业如也引进转基因小鼠平台（尤其是恒瑞医药、信达生物、天境生物等头部仿创企业/Biotech），可能大幅削弱和铂医药平台的相对优势。

- 4) 产业投资逻辑和二级市场炒作逻辑的差异可能导致极具产业投资价值的公司的价值在二级市场长期得不到认可。

我们前文已提及，从产业投资角度，技术平台的先进性、壁垒以及和自身技术的互补能力至关重要；从资本市场给估值的角度，后期管线至关重要。如公司平台很强，但迟迟没有后期管线，按资本市场当前的逻辑，公司就有可能长期得不到资本市场的充分关注。

## 附录 1) 参考文献

- 【1】 Hwang WY *et al.*. Use of human germline genes in a CDR homology-based approach to antibody humanization. *Methods* 2005; 36: 35-42.
- 【2】 Torres M *et al.*. Exchanging murine and human immunoglobulin constant chains affects the kinetics and thermodynamics of antigen binding and chimeric antibody autoreactivity. *PLoS ONE* 2007; 2: e1310
- 【3】 Garber E *et al.*. A broad range of Fab stabilities within a host of therapeutic IgGs. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 751-7.
- 【4】 Larry L. Green. Transgenic Mouse Strains as Platforms for the Successful Discovery and Development of Human Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Current Drug Discovery Technologies*, 2014, 11, 74-84
- 【5】 Nils Lonberg. Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Current Opinion in Immunology* 2008, 20:450–459.
- 【6】 Igawa T *et al.*. Engineering the variable region of therapeutic IgG antibodies. *mAbs* 2011; 3: 1-10.
- 【7】 Frenzel *et al.*. Phage display-derived human antibodies in clinical development and therapy. *MAbs* (2016) 8(7):1177–94. doi:10.1080/19420862.2016.1212149
- 【8】 Loset GA *et al.*. Differential segmental flexibility and reach dictate the antigen binding mode of chimeric IgD and IgM: implications for the function of the B cell receptor. *J Immunol* 2004; 172: 2925-34.
- 【9】 Geisberger R *et al.*. The riddle of the dual expression of IgM and IgD. *Immunology* 2006; 118: 429-37.
- 【10】 Lefranc M-P *et al.*. The Immunoglobulin Facts Book. *Academic Press: London* 2001.
- 【11】 N. Lonberg. Human Monoclonal Antibodies from Transgenic Mice. *Handbook of experimental pharmacology* 2008/02/01
- 【12】 Mendez MJ *et al.*. Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. *Nat Genet* 1997, 15:146-156
- 【13】 Green LL. Antibody engineering via genetic engineering of the mouse: XenoMouse strains are a vehicle for the facile generation of therapeutic human monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1999, 231:11-23
- 【14】 Fishwild DM *et al.*. High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol* 1996, 14:845-851.
- 【15】 Tomizuka K *et al.*. Functional expression and germline transmission of a human chromosome fragment in chimaeric mice. *Nat Genet* 1997, 16:133-143.
- 【16】 Tomizuka K *et al.*. Double trans-chromosomal mice: maintenance of two individual human chromosome fragments containing Ig heavy and kappa loci and expression of fully human antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:722-727.
- 【17】 Tomizuka K *et al.*. Transgenic transchromosomal rodents for making human antibodies. US Patent 7,041,870, May 9, 2006

- 【18】 Nicholson IC *et al.*. Antibody repertoires of four- and five-feature translocus mice carrying human immunoglobulin heavy chain and kappa and lambda light chain yeast artificial chromosomes. *J Immunol* 1999, 163:6898-6906
- 【19】 N. Lonberg. Human Monoclonal Antibodies from Transgenic Mice. *Handbook of experimental pharmacology* 2008/02/01
- 【20】 Murphy A. Little M, Ed. Recombinant antibodies for immunotherapy. *Cambridge, Cambridge University Press*. 2009; 100-8.
- 【21】 Larry L. Green. Transgenic Mouse Strains as Platforms for the Successful Discovery and Development of Human Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Current Drug Discovery Technologies*, 2014, 11, 74-84
- 【22】 Tomizuka K *et al.*. Transgenic transchro mosomal rodents for making human antibodies. US Patent 7,041,870, May 9, 2006.
- 【23】 Murphy AJ *et al.*. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA* (2014)
- 【24】 GROSVELD FRANK *et al.*. Transgenic Non-human Mammal With Homodimeric Vh Binding Complex. WO 2008/122886 A2

## 附录 2) 关于双抗不确定性的总结

双抗本身的存在价值和发展前景都是不需要怀疑的，并且已成为当前国内外药企研发的热点方向，业界当前已有百余种双抗模式(formats)，其中约 1/4 已发展为技术平台，被生物技术公司和制药公司商业化，用于新型抗体研发。因双抗已是非常主流的新药开发方向和资本市场非常熟悉的领域，关于双抗的基础知识我们这里不再详述。

然而在实践中，有别于技术已相当成熟的创新单抗的研发、或近年来成药面临的关键问题已得到解决的 ADC 的开发，双抗研发依然存在尚未彻底解决的关键科学问题，让双抗开发绝对不仅仅是工程学问题，存在相当大的不确定性，且这种不确定性引发的问题可能发生在双抗开发的各个环节，至少可体现在 **创新双抗、仿创双抗以及双抗技术平台** 三个维度，这让双抗虽为非常重要的研发方向，但更适合一级市场投资人，而不一定适合以追求确定性和风控为核心的二级市场投资人布局——

◆ **首先是创新双抗研发面临的不确定性**，这主要受制于产学界对双抗本身的认知有限，让双抗开发绝对不仅仅是单纯的工程学问题。

1) 在研判新药研发成功率时，我们本应先回归一个最基本的问题，即某款新药的开发到底是科学问题还是纯技术问题。

所谓科学问题很大程度是由开发所需的必要基础知识不齐备导致的，正如 HIV 疫苗，研发这种品种，大概率会在研发中遇到事前难以预料的问题，之后需要企业重新回归基础科研，去分析为何会出现这种问题，之后再从找到的线索出发重新对在研药物进行改进，再次向后推进，看能否解决问题。但任何一次的改进是否能真正解决问题，以及后续是否会遇到其他的新的问题，都具备很强的不可预知性（科学探索出结果本就不是确定性事件，和追求高确定性的投资理念是相悖的）。

相比之下所谓的纯工程学问题，指的是技术/产品开发所需的必要基础知识已经齐备，只要技术过硬，整个开发的过程都是具备确定性的。就好比造桥、修路、盖楼，基本不用怀疑会成功不了。

2) **创新双抗的开发则绝对不是单纯的工程学问题**。创新双抗研发的不确定性至少在于——

①应该把哪两个靶点组合在一起需要严密的论证，**特别不能为了双抗而双抗（即不是简单组合两个靶点就行的）**。**双抗能成为好药的前提是构建双抗使用的两个单抗在设计成双抗后，双抗的效果要优于两个单抗的联合用药**。那么为何能认为单抗 A 和单抗 B 组合成为双抗 AB 后，AB 的效果能优于联合用药，则涉及到基础知识层面的认知，需要基础研究证据的支持；

②就算有理由认为靶点 A 和靶点 B 组合起来开发的双抗 AB 效果能强于 A+B，开发者也需要在临床前收集到足够的支持数据，才有理由决定双抗 AB 是否有价值推向后期更烧钱的临床研究。然而，**至于应该用怎样的临床前验证体系以收集相关数据（涉及到各种理化手段、细胞实验、动物实验等）能验证双抗 AB 优于 A+B 则很大程度需要自行摸索和开发**，且不同的双抗，这种验证方法一般不一样，需要针对双抗的类型另行开发，暂时没有通用的系统。这就导致开发创新双抗的企业会再次在自行开发必要的开发工具方面涉及到纯粹的科学问题。

- ◆ **创新双抗其余的不确定性也是仿创双抗将面临的不确定性。**做仿创式双抗的好处是究竟组合哪两个靶点已经明确了，甚至具体的验证方法也有了直接的参考对象，于是很大程度降低了前期遇到科学问题的风险。

然而，双抗终究不是因双抗本身不是生物体内天然存在的，因而大概率会遇到表达效率的问题，常见的是不表达或者表达效率很低；此外，与单抗相比，因双抗在一个单抗的高变区的基础上，额外引入了另一个单抗的高变区、必要的铰链、重链、化学修饰等成分，而每引入一个额外的组件，CMC 的难度将呈指数化上升，这也让双抗在后续的生产中，将遇到大量和双抗特点紧密相关的技术黑箱。这种对技术黑箱的摸索和搭建的过程，又绝对不是看见某个双抗可成药、但没有先期经历该双抗开发遇到的各种问题的纯仿创企业能充分经历的，导致即便做仿创，仿创企业大概率也会遇到各种问题。

- ◆ **最后是技术平台本身具备的不确定性。**目前，已有的双抗 formats 中没有任何一个能做到完美地满足各种需求，往往某个单克隆抗体在一种 format 上表现很好而在另一种 format 上完全无效，这让继续寻找完美的双抗 format 并不现实。相比之下，同时使用多种已有 formats 进行双特异性抗体的构建表达和筛选并从中选出最好的分子，已成为业内开发双抗的最佳策略，这也让拥有的 formats 与相应双抗工程改造工具包（tool box）的全面程度、双抗筛选策略的全面程度成为双抗领域企业取得竞争优势的关键——但这也意味着，没有任何一个双抗平台可以说相对其他双抗平台有非常明显的相对优势，进而影响双抗平台本身的确定性。

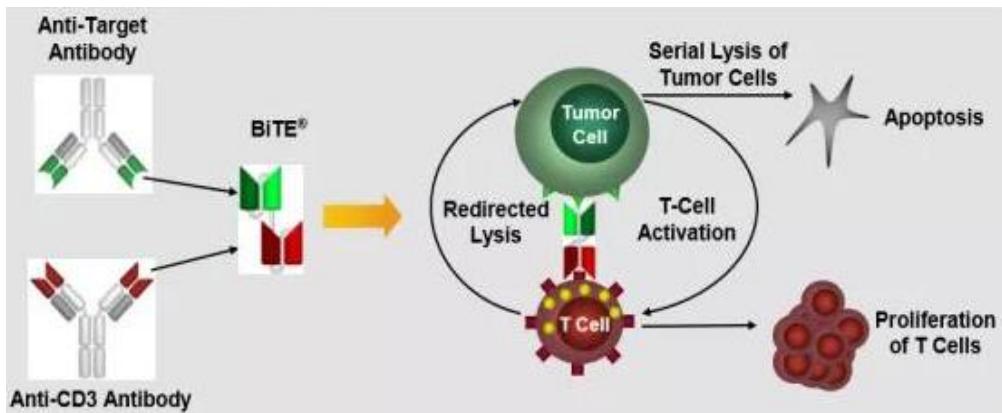
表16：部分代表性双抗平台一览

代表性技术及所属公司	备注
BiTE（安进）	第一代双抗平台。该技术平台为安进通过 11.6 亿美元并购 Micromet (MITI) 获取，目前已授权拜耳、博生吉。BiTE 开发的 Blincyto (Blinatumomab) 是全球首个被 FDA 批准的双抗。 BiTE 属于没有 Fc 的类别，由两种灵活连接的单链抗体设计而成，一种靶向特定的肿瘤抗原（含实体瘤与血液瘤），另一种靶向 T 细胞上的 CD3，以期通过让患者自身的 T 细胞直接瞄准癌细胞以克服免疫逃逸的问题（ <a href="#">具体可见后续图表</a> ）。这类双抗分子量较小，更容易渗透组织和肿瘤，但也存在半衰期短、给药方式复杂、稳定性差、溶解性差等缺点。虽 Blincyto 临床上给药量低（不到普通抗体的 1/10，让表达量低不至于成为大规模应用的瓶颈，但其半衰期短（仅 2 个小时）的缺点非常明显，以至于临床中不得不使用一个泵持续给药。
CrossMab（罗氏）	CrossMab 由罗氏基因泰克自主研发，有近似天然 IgG 的结构及稳定性。添加 Fc 结构域有诸多优势，包括更方便以现有的抗体纯化工艺纯化、更好的溶解性与稳定性、拥有 Fc 介导的功能（如 ADCC、CDC）、更好的 PK 等。 CrossMab 的技术基础是公司的 <b>knob-into-hole</b> 平台，knob 通过用一个较大的氨基酸取代位于其中一条链与 CH3 交界处的氨基酸来实现，hole 则用一个含有小侧链的氨基酸来替换另一条 HC 相对位置的氨基酸来实现，knob 和 hole 的存在使同源二聚体间由于存在较大的空间位阻而难以形成，从而促进了 HC 型异源二聚体的形成（ <a href="#">具体可见后续图表</a> ）。Roche/Chugai 使用 knob-into-hole 技术的 Emicizumab（factor IX and factor X bsAb）是第 2 个在美国上市的双特异性抗体。 CrossMab 则在 knob-into-hole 的基础上，通过对抗体 LC 区域进行调整（ <a href="#">具体可见后续图表</a> ），进一步显著降低抗体重链轻链可能错配并生成无效抗体的情形，从而再次大幅提升抗体的制备效率。2014 年，罗氏还通过收购 Dutalys 获取了双抗平台 Dutamab，并将其补充至 CrossMab，可进一步完善平台开发出的双抗的结合性与稳定性。 此外，罗氏还拥有 2-in-1 (two-in-one) 等双抗平台。2-in-1 通过找到特有的 VH 和 VL，能同时识别两种抗原，这是解决 IgG-like (with Fc region) 双特异性抗体都有不同程度的重链和轻链错配问题的一种方案。
DART (MacroGenics)	即双亲和重靶向技术，属于没有 Fc 的双抗。DART 通过两个 FAB 的重链可变区 VH 和轻链可变区

代表性技术及所属公司	备注
MGNX)	的 VL 相互连接，并通过二硫键增强分子的稳定性，但依然存在半衰期短的问题。MGNX 的 DART 平台已被强生、辉瑞、施维雅、武田等多家制药巨头采用。
common light chain humantransgenic mice (再生元 & Merus)	该平台为小鼠平台，单克隆抗体的研发经验已显示，从体内得到的抗体往往有更好的亲和力和成药性，因而该平台开发双特异性抗体有成功率更高、研发周期更短的潜力，特别值得期待。Incyte 已以 1.2 亿美元从 Merus 引入该技术。
IgG 酵母展示技术 (Adimab)	该技术的最大突破在于使双特异性抗体建库及细胞筛选成为可能，特别值得期待。公司开发的人类全长抗体研发和搜索技术平台能以前所未有的速度合成、纯化人类全长抗体。Adimab 公司的主要业务是为各个生物医药公司提供相应的抗体筛选服务，其合作伙伴包括了默沙东、罗氏、礼来、赛诺菲、GSK 在内的 20 多家生物医药公司，Eli Lilly、Merck 等多家跨国药企均出巨资购买了这项技术用于双特异性抗体的研发。
XmAb (Xencor)	为一套专有的 <b>Fc</b> 结构域、 <b>Fv</b> 结构域抗体工程化工具，能够创造出功效、半衰期、亲和性显著增强、同时易用生产、或可提供全新模式免疫调节作用机制的人源化治疗性候选抗体。 <b>Fc</b> 结构域是 Xencor 公司开发的一套模块化及可重复利用的抗体组件，该组件通过针对所选择的氨基酸变化，鉴别出并工程化抗体 <b>Fc</b> 区域而获得。 Xencor 公司正努力利用 XmAb 技术精心设计 <b>Fc-Fv</b> 结构域套件 (suite) 来增强抗体的免疫功能、效价、亲和力及产品的易用性，且该公司已大大扩展了其抗体的半衰期，为降低整体成本提供了可能。 <b>Fc</b> 结构域能够结合免疫效应细胞上不同的激活性或抑制性受体。前者帮助建立针对目标疾病的免疫反应，后者帮助避免免疫反应过度活跃。 Xencor 已与安进、Morphosys、Novo Nordisk、Janssen、Merck、Boehringer Ingelheim、CSL Ltd.、Alexion 等公司建立了合作。
部分其他技术平台	<p>1) <b>Azymetric</b> 平台为 Zymeworks 所有，可用于快速筛选双抗，已授权 GSK，与礼来、辉瑞等巨头药企达成合作。Zymeworks 拥有的另两个平台 ZymeLink (用于增强治疗反应) 和 EFECT (自定义和优化免疫反应) 可有效与 Azymetric 形成联动；</p> <p>2) <b>DVD-IgG</b> 平台为雅培所有，已授权艾伯维。DVD-IgG 技术一方面可用于通过在原有 IgG-like 双抗的基础上融合新的 binding moiety，降低 IgG 类似形态双抗重链轻链错配的发生；另一方面，对 <b>Fc</b> 区域的修饰还可能具有二次效应器功能，比如 ADCC，<b>Fc</b> 受体 (<b>Fc</b>γR) 结合，以及与补体蛋白间的相互作用；</p>

资料来源：申港证券研究所整理

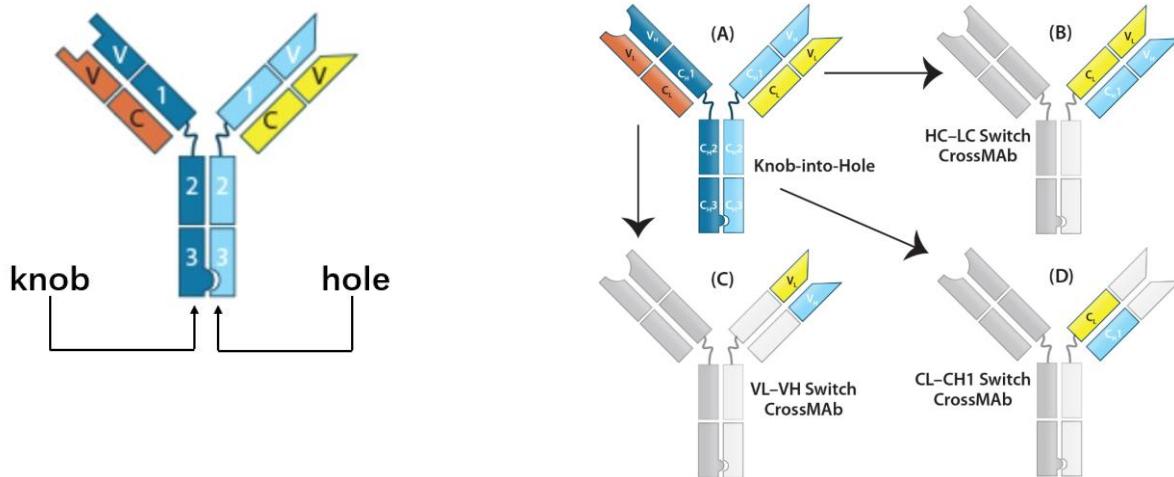
图31：安进 BiTE 双抗的结构和设计思路（第一代技术）



资料来源：互联网

图32：Knob-into-hole 平台的双抗结构示意

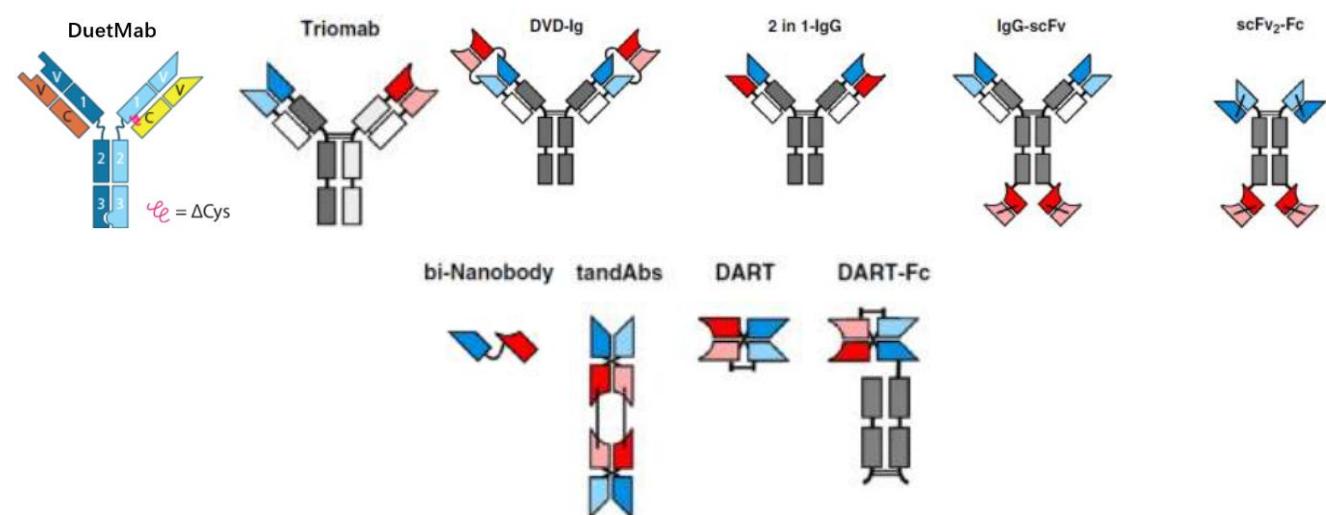
图33：CrossMab 平台的双抗结构示意



资料来源：申港证券研究所整理

资料来源：Therapeutic IgG-Like Bispecific Antibodies: Modular Versatility and Manufacturing Challenges, Part 1

图34：部分其他双抗技术路线



资料来源：申港证券研究所整理

## 分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告的观点、逻辑和论据均为分析师本人研究成果，引用的相关信息和文字均已注明出处。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与，未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

## 风险提示

本证券研究报告所载的信息、观点、结论等内容仅供投资者决策参考。在任何情况下，本公司证券研究报告均不构成对任何机构和个人的投资建议，市场有风险，投资者在决定投资前，务必要审慎。投资者应自主作出投资决策，自行承担投资风险。

## 免责声明

本研究报告由申港证券股份有限公司研究所撰写，申港证券股份有限公司是具有合法证券投资咨询业务资格的机构。本研究报告中所引用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，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，报告中的信息或意见并不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。

我公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。本报告版权仅为我公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发，需注明出处为申港证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

本研究报告仅供申港证券股份有限公司客户和经本公司授权刊载机构的客户使用，未经授权私自刊载研究报告的机构以及其阅读和使用者应慎重使用报告、防止被误导，本公司不承担由于非授权机构私自刊发和非授权客户使用该报告所产生的相关风险和责任。

## 行业评级体系

### 申港证券行业评级体系：增持、中性、减持

---

增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5%以上
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5%以上

---

市场基准指数为沪深 300 指数

### 申港证券公司评级体系：买入、增持、中性、减持

---

买入	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 15%以上
增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5%~15% 之间
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5%以上

---