



粤开证券
YUEKAI SECURITIES

2021年4月27日

分析师：陈梦洁

执业编号：S0300520100001
电话：010-64814022
邮箱：chenmengjie@yqzq.com

行业表现对比图（近 12 个月）



资料来源：聚源

近期报告

《【粤开医药深度】双抗深度报告（一）：双抗概念、分类及技术平台梳理》
2021-04-06

《【粤开医药行业周报】头孢唑辛药物说明书修订，康希诺疫苗出海智利》
2021-04-12

《【粤开医药深度】双抗深度报告（二）：双抗作用机制梳理》
2021-04-20

医药生物

【粤开医药深度】双抗深度报告(三)：全球上市双抗药物梳理

投资要点

全球上市双特异性抗体

全球共有三款双特异性抗体获批上市，包括 Trion Pharma 靶向 CD3 和 EpCAM 的卡妥索单抗 (Catumaxomab)、安进靶向 CD3 和 CD19 的倍林妥莫单抗 (Blinatumomab)、罗氏靶向 FIX 和 FX 的艾美赛珠单抗 (Eficizumab)。

卡妥索单抗 (Removab)

卡妥索单抗是由靶向两种抗原的抗原结合臂与招募免疫细胞 Fc 区组成的三功能特异性抗体。Removab 一条抗原结合臂特异性结合肿瘤细胞上高表达的跨膜糖蛋白 EpCAM，另一条抗原结合臂特异性结合 T 细胞上的 CD3，Fc 区可与巨噬细胞、NK 细胞等免疫细胞上的 Fc 受体结合并激活其免疫功能。

博纳吐单抗 (Blinicyto)

博纳吐单抗是一款双特异性 CD19 导向的 CD3T 细胞衔接分子。Blinicyto 一端可以与 B 细胞表面表达的 CD19 结合，另一端可以与 T 细胞表面表达的 CD3 结合。通过连接 CD19 恶性 B 淋巴细胞与 CD3+T 淋巴细胞，Blinicyto 可介导 T 细胞对肿瘤细胞的溶解。上市后，Blinicyto 全球销售额一路高歌猛进，2020 年销售额达 3.79 亿美元，同比增长 21.47%。

艾美赛珠单抗 (Hemlibra)

艾美赛珠单抗由罗氏研发，是一种重组人源化的 IgG4 双特异性单克隆抗体，通过重组 DNA 技术在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中制备。Hemlibra 通过桥接 FIXa 和 FX，促进凝血酶的生成，恢复 A 型血友病患者的凝血过程，使 FVIII 功能障碍或完全缺乏 FVIII 的 A 型血友病患者的出血部位达到止血。

国内上市公司深度参与双抗研发

尽管国内布局 CD3×EpCAM 和 CD3×CD19 的双抗企业大多数并未单独上市，但这并不意味着上市公司不看好这一领域。相反，上市公司对双抗药物寄予厚望，倾向于通过投资、兼并收购、License in 等方式切入双抗创新药的研发浪潮，以资本的力量推动产业的发展，深度参与双抗药物的研发。相关企业包括石药集团、亿帆医药、赛升药业、步长制药等。

研究背景及概况

双抗药物是抗体类药物发展的一个重要方向，目前我国领先双抗产品已陆续进入临床 II、III 期，双抗时代即将开启。本篇报告是我们双抗系列深度报告的第三篇，之后我们将陆续推出产品研究、标的研究、投资机会梳理等深度报告。

风险提示

药物研发不及预期，研发同质化风险

目 录

一、CD3×EpCAM 双抗	4
(一) 卡妥索单抗 (Removab)	4
(二) 友芝友生物——M701	6
(三) 健能隆医药——A-337	7
二、CD3×CD19 双抗	8
(一) 博纳吐单抗 (Blincyto)	8
(二) 绿竹生物——K193	10
(三) 健能隆——A319	11
(四) 爱思迈——EX102	11
三、FIX×FX 双抗	11
(一) 艾美赛珠单抗 (Hemlibra)	11
四、国内布局 CD3×EpCAM 和 CD3×CD19 上市企业	14
五、风险提示	15

图表目录

图表 1：已上市双特异性抗体	3
图表 2：国内相同靶点的双抗药物布局	3
图表 3：卡妥索单抗结构	4
图表 4：卡妥索单抗作用机制	4
图表 5：2009-2013 年卡妥索单抗销售额 (万美元)	6
图表 6：Removab 宣布撤市	6
图表 7：卡妥索单抗临床试验登记	6
图表 8：M701 结构	6
图表 9：YBODY 作用机制	7
图表 10：ITab 作用机制	8
图表 11：博纳吐单抗结构	8
图表 12：BiTE 分子示意图	9
图表 13：2014-2020 年 Blincyto 全球销售额 (百万美元)	10
图表 14：ExMab® 结构	11
图表 15：血友病替代治疗的种类	12
图表 16：Hemlibra 结构	12
图表 17：Hemlibra 全球销售额 (百万瑞士法郎)	13
图表 18：HAVEN2 试验结果	13
图表 19：友芝友生物细胞系开发平台	14
图表 20：ITab 平台机制	14



双特异性抗体是当前医药研发最炙手可热的领域之一，在 2021 年 AACR 上，一大批制药企业均公布了旗下双抗产品的临床前及临床进展。截至 2021 年 4 月 20 日，**全球共有三款双特异性抗体获批上市**，包括 Trion Pharma 靶向 CD3 和 EpCAM 的卡妥索单抗 (Catumaxomab)、安进靶向 CD3 和 CD19 的倍林妥莫双抗 (Blinatumomab)、罗氏靶向 FIX 和 FX 的艾美赛珠单抗 (Emicizumab)。

聚焦国内，目前也有一批生物医药企业布局已上市双抗的**相同靶点**，针对 **CD3×EpCAM 靶点**，**凌腾医药**重启了卡妥索单抗的研发，重启的适应症避免了恶性腹水，选择了非肌层浸润性膀胱癌和伴腹膜转移的晚期胃癌适应症申报；**友芝友**的 M701 采用自主创新的 YBODY 平台技术，拟用于 EpCAM 阳性肿瘤的恶性腹水治疗目前处于 II 期注册临床；**健能隆**医药的 A-337 是基于免疫抗体技术平台 (ITab™) 的双抗药物，目前在澳大利亚开展 I 期临床研究，适应症为恶性实体瘤。

针对 CD3×CD19 靶点，**绿竹生物**、**健能隆**、**爱思迈**正加速新药创制。**绿竹生物**的 K193 为首个基于 Fabite 平台研发的双抗药物，2019 年获得临床批件并进入 I 期临床研究，适应症为复发性/难治性 B 细胞淋巴瘤；**健能隆**的 A319 是基于 ITab™ 平台设计产生的靶向肿瘤相关抗原 (TAA) CD19，并通过 CD3 激活人 T 细胞的双特异性抗体分子，目前处于 I 期临床。**爱思迈**的 EX102 是一款基于 ExMab® 的创新性双特异性抗体，目前处于临床前阶段。

图表1：已上市双特异性抗体

通用名	商品名	靶点	公司	FDA	EMA	NMPA	适应症
卡妥索单抗	Removab	CD3×EpCAM	Trion Pharma	-	2009 (2017 年退出市场)	-	恶性腹水
博纳吐单抗	Blincyto	CD3×CD19	安进	2014	2015	2020.12	淋巴细胞白血病
艾美赛珠单抗	Hemlibra	FIX×FX	罗氏	2017	2018	2018.12	A 型血友病

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

图表2：国内相同靶点的双抗药物布局

靶点	企业	药物名称	适应症	试验分期	首次公示时间	试验状态
CD3×EpCAM	凌腾医药	卡妥索单抗	卡介苗治疗失败或不耐受的非肌层浸润性膀胱癌	I/II 期	2021-04-12	进行中 尚未招募
			伴腹膜转移的晚期胃癌	I/III 期	2020-07-17	进行中 招募中
	友芝友生物	M701	恶性腹水	I 期	2018-08-14	进行中 招募中
	健能隆	A-337	恶性实体瘤	I 期	2017-06	-
CD3×CD19	绿竹生物	K193	难治性/复发性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	I 期	2019-11-18	进行中 招募中
	健能隆	A319	B 细胞恶性肿瘤	I 期	2018-11	-
	爱思迈	EX102	B 细胞急性淋巴细胞白血病	临床前	-	-
	衍绎生物	B-193	急性淋巴细胞性白血病	临床前	-	-

资料来源：临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

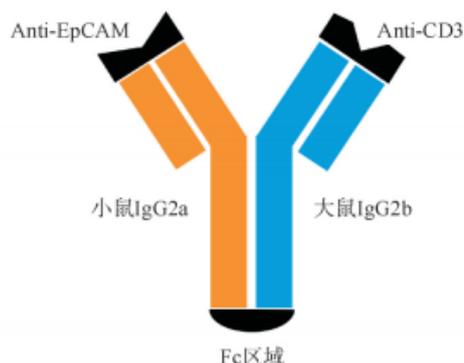


一、CD3×EpCAM 双抗

(一) 卡妥索单抗 (Removab)

卡妥索单抗 (Catumaxomab) 是全球首个商业化的双特异性抗体药物，由 Trion Pharma 公司研发，商品名为 Removab，可同时识别 T 细胞表面抗原受体 CD3 和癌细胞标志物 EpCAM。卡妥索单抗原专利属于德国生物技术公司 Ascension GmbH，1998 年以股权交换和销售提成的形式专利授权给 Trion Pharma。

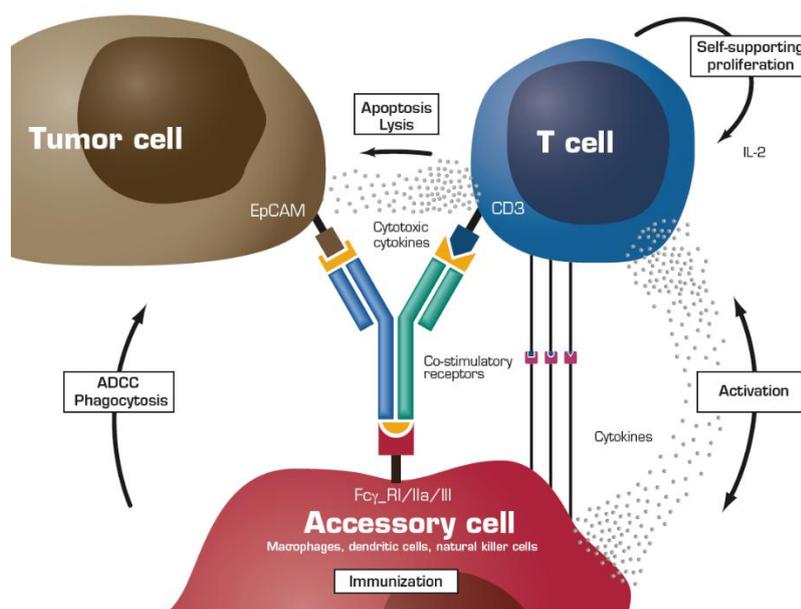
图表3：卡妥索单抗结构



资料来源：双特异性抗体药物在肿瘤治疗领域的研究进展、粤开证券研究院

作用机制：卡妥索单抗是由靶向两种抗原的抗原结合臂与招募免疫细胞 Fc 区组成的三功能特异性抗体 (Trifunctional Antibodies)。一条抗原结合臂特异性结合肿瘤细胞上高表达的跨膜糖蛋白 EpCAM，另一条抗原结合臂特异性结合 T 细胞上的 CD3，Fc 区可与巨噬细胞、NK 细胞等免疫细胞上的 Fc 受体结合并激活其免疫功能。总的来说，卡妥索单抗通过招募 T 细胞裂解靶细胞，并利用抗体依赖性细胞介导的细胞毒性以及细胞因子介导的细胞毒性共同实现抗肿瘤作用。

图表4：卡妥索单抗作用机制



资料来源：凌腾医药、粤开证券研究院

设计平台 :Triomab 平台有效解决链错配问题。作为一个含有 Fc 端 IgG 样的双抗，Removab 存在链错配问题。对此，Trion Pharma 公司设计了 Triomab 平台，通过将 CD3 特异性大鼠源 IgG2b 抗体和肿瘤靶向小鼠源 IgG2a 抗体进行体细胞杂交，解决了 CH/CH、CL/CH 的错配问题。Triomab 也是全球首个具有经典 IgG 结构的非对称双特异性抗体，具有四大技术特点：

- (1) 重链/轻链错配通过种属优先结合解决；
- (2) 重链/重链错配通过下游纯化中与 Protein A 的不同亲和力解决；
- (3) 天然结构和序列；
- (4) 临床用量低（微克级），免疫原性可控（用量低，控制重复给药周期）。

试验数据：研究结果显示，卡妥索单抗的血浆半衰期为 2.13d，给药剂量 150ug 血浆浓度达到峰值。卵巢癌患者的 I/II 期临床试验结果显示，患者腹水中 EpCAM 阳性肿瘤细胞数平均降低 99.9%，23 例患者中有 6 例患者的肿瘤细胞降至检测限以下。给药数天后测定患者血清中 TNF- α 和 IL-6 水平，结果显示 80% 患者的 IL-6 升高，60% 患者的 TNF- α 升高。

安全性数据：I/II 期临床试验表明，卡妥索单抗最常见的突发性不良反应包括：发烧（83%）、恶心（61%）、呕吐（57%）、腹痛（39%）、淋巴细胞减少（26%）、肝功能检查异常，特别是 ALP、AST、GGT 和胆红素升高。II/III 期临床研究报告，15% 患者发生了治疗相关的严重不良事件。

EMA 上市：2009 年 4 月，Removab 获 EMA 批准上市，用于治疗 EpCAM 阳性肿瘤引起的恶性腹水。恶性腹水是指由于全身或腹腔发生恶性肿瘤或癌性病变引起的胸腹内脏壁弥漫性病变，为癌症晚期的并发症之一。多种疾病可引起恶性腹水，如卵巢癌、胃癌、结直肠癌等。

市场表现：自 2009 年上市后，Removab 市场表现并不乐观，2012 年峰值销售额仅 454 万美元，出于商业原因，Removab 于 2014 年停止于市场销售，最终于 2017 年 6 月官宣退市。

Removab 市场表现不佳可能由于以下的原因：

(1) 尽管恶性腹水适应症覆盖面较广，但临床上常采用简单的插管引流，**昂贵的双抗药物针对该适应症易沦为辅助用药**，作为一种新疗法，不易被医生和患者接受。实际上，在申报时，Removab 本应以腹膜转移癌作为适应症申报，但出于预算、风险和时间等考虑，研发团队选择了保守的申报策略。在适应症的选择上，凌腾医药在重启 Removab 研发时已经考虑到。

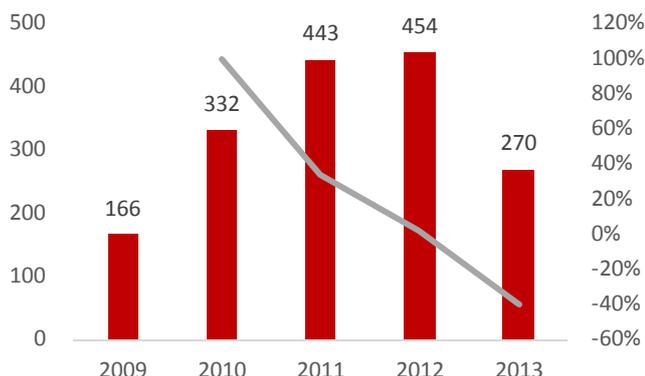
(2) Removab 为大小鼠嵌合双抗，存在人抗鼠抗体反应；**免疫原性较强**，可诱发细胞因子风暴；毒副作用较大，II/III 期临床研究报告 15% 患者发生了治疗相关的严重不良事件（TRSAE）；

(3) **杂交瘤体系制备难以实现稳定生产**，Removab 成本较高；

(4) 由于公司未对 Removab 制定合理的价格和营销方案，更未充分将药物对延长病人生存期的疗效作为主要亮点推广，最终导致商业上的失败。



图表5：2009-2013 年卡妥索单抗销售额（万美元）



资料来源：新浪医药、粤开证券研究院

图表6：Removab 宣布撤市



资料来源：EMA、粤开证券研究院

凌腾医药在华重启卡妥索单抗的研发。凌腾医药是一家临床阶段，研发驱动型生物制药公司，致力于开发创新型的 T 细胞衔接双特异性抗体药物。在亚太地区，凌腾医药重新启动了卡妥索单抗的研发，目前针对非肌层浸润性膀胱癌和伴腹膜转移的晚期胃癌适应症处于 I /II期和 I /III期，预计分别于 2023 年、2024 年在中国获批上市。

图表7：卡妥索单抗临床试验登记

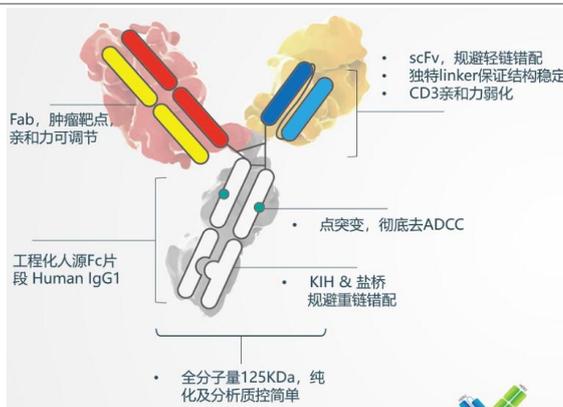
登记号	试验状态	药物名称	适应症	试验通俗题目	首次公示日期
CTR20210616	进行中 尚未招募	Catumaxomab 注射液 (卡妥索单抗注射液)	卡介苗治疗失败或不耐受的非肌层浸润性膀胱癌	卡妥索单抗对卡介苗治疗失败或不耐受的非肌层浸润性膀胱癌的安全性及初步有效性研究	2021-04-12
CTR20201246	进行中 尚未招募	Catumaxomab 注射液 (卡妥索单抗注射液)	伴腹膜转移的晚期胃癌	卡妥索单抗对伴随腹膜转移晚期胃癌有效性安全性研究	2020-07-17

资料来源：临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

（二）友芝友生物——M701

友芝友生物的 M701 是一款注射用重组抗 EpCAM 和 CD3 人鼠嵌合双特异性抗体产品，采用自主创新的 YBODY 平台技术，目前处于 II 期注册临床，拟用于 EpCAM 阳性肿瘤的恶性腹水治疗，分子量为 125KDa。

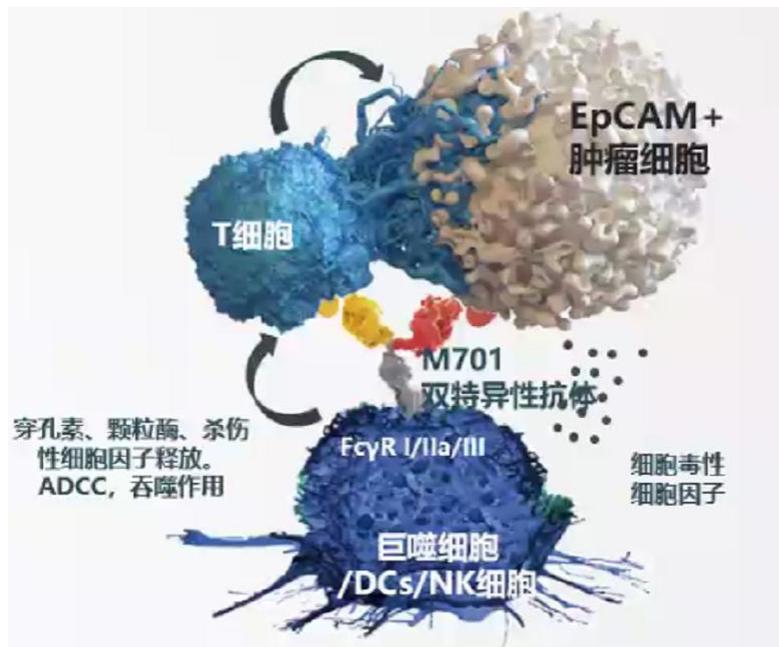
图表8：M701 结构



资料来源：友芝友生物、粤开证券研究院

作用机制：M701 不仅具有免疫激活和肿瘤靶向的作用，更可以利用每个 M701 分子的双靶结合特性，通过 CD3 将患者自身免疫 T 细胞招募至 EpCAM 阳性肿瘤细胞，继而进一步激活和杀伤肿瘤细胞，最终实现对恶性腹水的治疗。

图表9：YBODY 作用机制



资料来源：友芝友生物、粤开证券研究院

技术平台：M701 是基于 YBODY 技术平台研发的双抗药物。YBODY 平台形成的异源二聚体其中一条为正常重链，另一条为 Fc 功能区的 N 端连接的 scFv。采用 YBODY 结构的抗体正常重链端能够结合肿瘤细胞表面蛋白，scFv 端能够结合 T 细胞 CD3 分子，与 CD3 的结合可激活 T 细胞，并将 T 细胞靶向肿瘤细胞，增强杀伤效果。

技术优势：

- (1) M701 为带 Fc 端的全长完整抗体，半衰期长，无须频繁给药。通过点突变彻底去除 Fc 端介导的 ADCC 作用，免疫原性较低；
- (2) 工程化人源 Fc 片段 IgG1，免疫原性较鼠源单抗降低；
- (3) 全球首个申请专利的非对称结构，YBODY 技术平台规避轻/重链错配问题；
- (4) 自主知识产权的 CD3 序列，CD3 亲和力弱化，细胞因子风暴不良事件率下降。

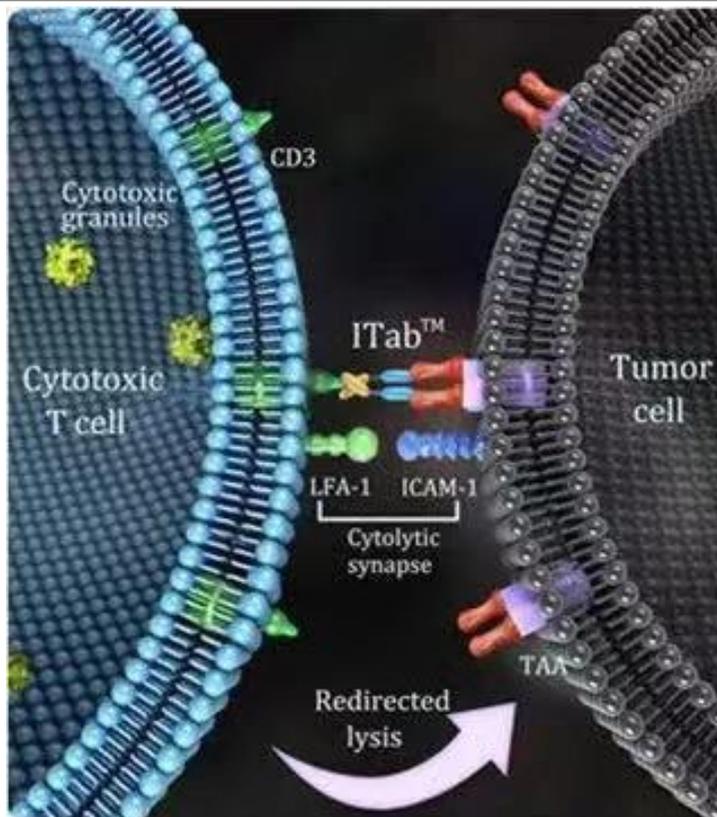
(三) 健能隆医药——A-337

健能隆医药成立于 2004 年，专注于创新生物蛋白药的研发和生产，2016 年被亿帆医药收购。A-337 为人源化 EpCAM×CD3 双特异性抗体，可同时结合 T 细胞（CD3 抗原）和肿瘤细胞（EpCAM 抗原），激活 T 细胞，攻击并杀死肿瘤细胞。2017 年 6 月，A-337 启动澳大利亚 I 期临床研究，适应症为恶性实体瘤。

A-337 是基于健能隆专利的免疫抗体技术平台（ITab™）的双抗药物。利用 ITab 技术平台设计合成的双特异性抗体分子具有特别的结构特征，可在真核细胞中表达，稳定性提高，更易于大规模生产；药物体内半衰期较长，增强患者的用药顺应性。



图表10：ITab 作用机制



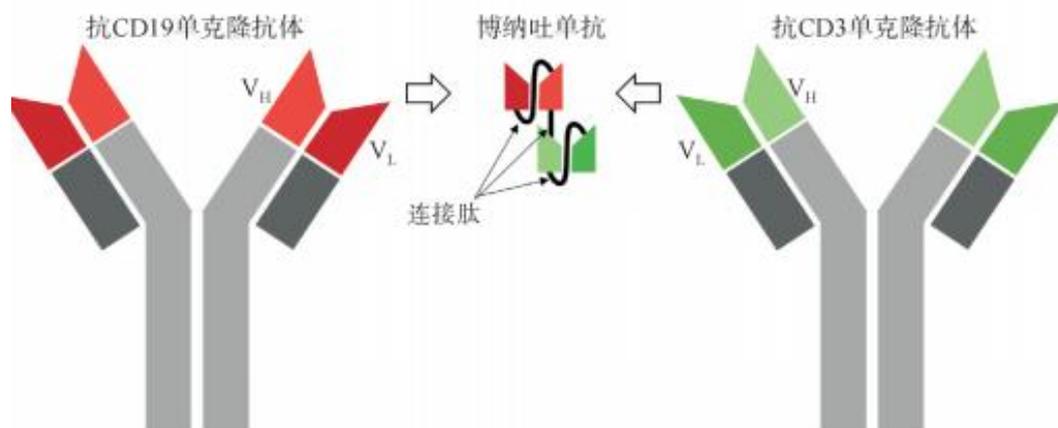
资料来源：健能隆医药、粤开证券研究院

二、CD3×CD19 双抗

(一) 博纳吐单抗 (Blincyto)

博纳吐单抗 (Blincyto , Blinatumomab , 倍利妥) 是一款双特异性 CD19 导向的 CD3 T 细胞衔接分子,原研为安进公司。Blincyto 一端可以与 B 细胞表面表达的 CD19 结合,另一端可以与 T 细胞表面表达的 CD3 结合。通过连接 CD19 恶性 B 淋巴细胞与 CD3+T 淋巴细胞, Blincyto 可介导 T 细胞对肿瘤细胞的溶解。相对分子量为 55KDa。

图表11：博纳吐单抗结构

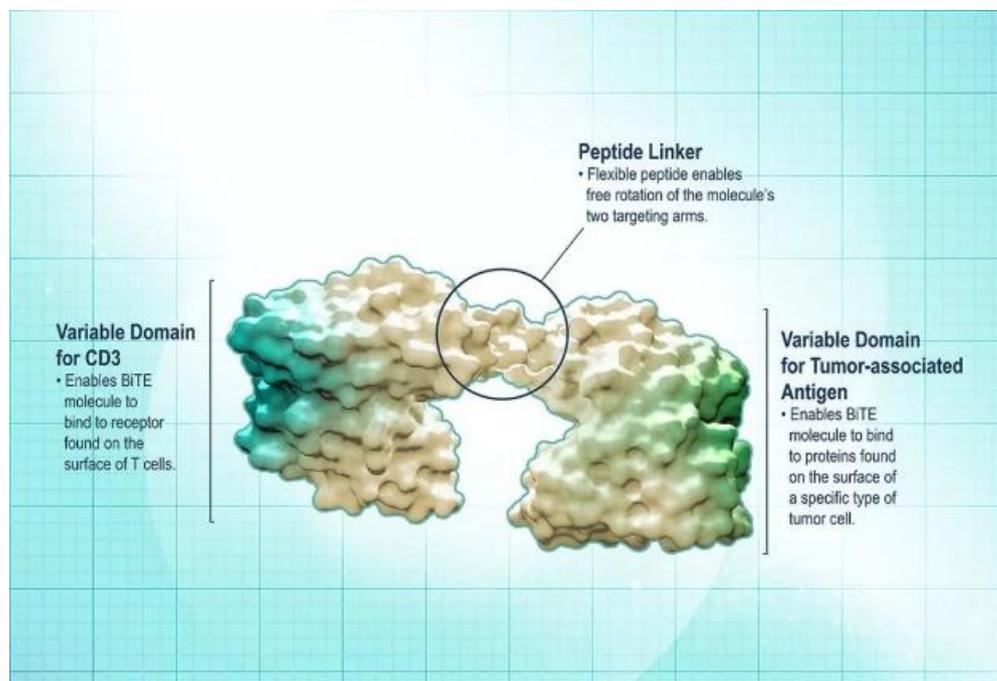


资料来源：双特异性抗体药物在肿瘤治疗领域的研究进展、粤开证券研究院



设计平台 :Blincyto 为基于双特异性 T 细胞衔接系统(BiTE 平台)研发的双抗药物。BiTE 是一种串联型的 scFv, 由于不含 Fc 结构, 分子量较小, 渗透性高, 可以到达大分子抗体难以抵达的部位与抗原发生结合。但是由于不存在 Fc 端介导的 FcRN 再循环机制, 半衰期较短。Blincyto 半衰期约为 2 小时, 需要较为频繁的给药。

图表12 : BiTE 分子示意图



资料来源 : 药明康德、粤开证券研究院

FDA 上市 : 2014 年, 博纳吐单抗被 FDA 批准用于成人和儿童复发或难治性前体 B 细胞 ALL 患者。2018 年, Blincyto 获批微小残留病 (MRD) 阳性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病成人及儿童患者治疗。

EMA 上市 : Blincyto 在欧盟获批三个适应症, 包括费城染色体阴性 CD19 阳性的成人复发或难治性前体 B 细胞 ALL 患者; 成人第一次或第二次完全缓解后, 微小残留病 (MRD) 大于或等于 0.1% 的费城染色体阴性 CD19 阳性前体 B 细胞 ALL 患者; 一岁及以上儿童难治性或接受至少两项疗法后复发或接受异体造血干细胞移植后复发的费城染色体阴性 CD19 阳性前体 B 细胞 ALL 患者

NMPA 上市 : 百济神州拥有 Blincyto 在中国的权益。2020 年 10 月 31 日, 百济神州与安进建立全球肿瘤战略合作关系, 将在中国开发和商业化注射用 Blincyto。2020 年 12 月, NMPA 附条件批准 Blincyto 用于治疗成人复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL)。

市场表现 : 上市后, Blincyto 全球销售额一路高歌猛进, 2020 年销售额达 3.79 亿美元, 同比增长 21.47%。但高昂的售价或降低了 Blincyto 的可及性, Blincyto 目前是市场上价格最高的药物之一, 美国市场每两轮疗程的定价为 17.8 万美元。



图表13：2014-2020年 Blincyto 全球销售额（百万美元）



资料来源：安进财报、粤开证券研究院

临床试验：Blincyto 在国内获批主要基于两项临床研究的结果，一是比较 Blincyto 和标准化疗的 TOWER 国际Ⅲ期研究，二是在中国成人患者中评价 Blincyto 的疗效和安全性的多中心单臂研究。

(1) 疗效数据：国际Ⅲ期临床试验 TOWER 研究显示，Blincyto 相比化疗显著改善复发/难治性 B-ALL 成年患者的 OS (7.7 个月 VS 4 个月)，12 周完全缓解率为 34% VS 16%，持续缓解时间 (DOR) 为 7.3 个月 VS 4.6 个月。

在中国开展的Ⅲ期临床试验表明，中国受试者的有效性和安全性数据与在全球其他国家以及日本费城染色体阴性 R/R B-ALL 受试者数据相符。基于 67 例患者的中期分析结果显示，接受 Blincyto 两个治疗周期后的完全缓解以及血细胞部分恢复的完全缓解 (CR) 率为 47.8%，中位 OS 为 9.6 个月。

(2) 安全性数据：Blincyto 的不良反应率较化疗更低，常见的不良反应包括发热、注射部位反应、头痛、感染等。FDA 批准的 Blincyto 说明书中包括黑框警告，Blincyto 存在细胞因子释放综合征和神经性毒性。

(二) 绿竹生物——K193

绿竹生物是一家以人用疫苗、治疗性抗体药物为主要研究方向的生物制药公司，公司自主研发了 Fabite 双功能性抗体平台技术，K193 为首个基于 Fabite 平台研发的双抗药物，2019 年获得临床批件并进入 I 期临床研究，适应症为复发性/难治性 B 细胞淋巴瘤。

K193 是一种创新性的双特异性抗体，可以和 B 细胞表面 CD19 和 T 细胞表面的 CD3 分子结合。K193 分子结构为 Fab-ScFv 结构形式，避免了单链抗体分子容易形成聚合导致活性下降的情况。这种新型分子结构中的 Fab 保持与天然抗体相同的亲和力，与 B 细胞表面的 CD19 分子的亲和力较高；而分子结构中的单链抗体 ScFv 部分和 T 细胞表面的 CD3e 结合，亲和力较低；之后在 B7：CD28 共刺激因子的协同作用下高效率激活人循环系统中的 T 细胞，激活的 T 细胞直接近距离释放穿孔素和颗粒酶 B，将细胞膜穿孔，导致 B 细胞溶解、死亡。

赛升药业与绿竹生物共同推动 K193 的临床研究。 2019 年 7 月 24 日，赛升药业与亦庄生物医药基金共同投资绿竹生物 2.5 亿人民币，用以推动绿竹生物创新 BiTE 疗法药物 K193 的临床试验。

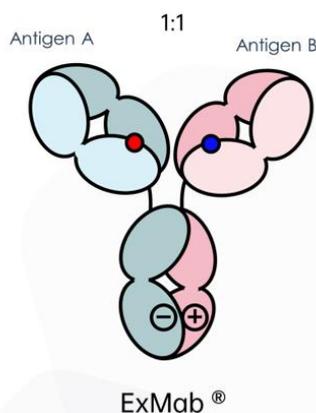
（三）健能隆——A319

A319 是基于 ITab™ 平台设计产生的靶向肿瘤相关抗原（TAA）CD19，并通过 CD3 激活人 T 细胞的双特异性抗体分子。A319 可介导病人体内 T 细胞活化，清除 CD19 阳性的 B 肿瘤细胞。2018 年 11 月，A319 获 NMPA 批准临床试验，适应症为 B 细胞白血病和 B 细胞淋巴瘤，目前处于 I 期临床。

（四）爱思迈——EX102

爱思迈是位于广州开发区，是一家专注于双特异性抗体药物的研发与产业化的生物医药公司。爱思迈拥有四链双特异性抗体平台 ExMab®，该平台利用蛋白质工程技术将两个不同的特异性的抗体分子融合在一起，使其形成稳定的、免疫原性很低的药物实体。ExMab®的技术创新为在两条重链上分别引入负电荷或正电荷的突变位点，使得两条链通过静电吸引。同时，团队于 2018 年新申请的 PCT 专利所描述的方法解决了轻链与重链错配问题，使得正确装配的双特异性抗体纯度接近 95%。

图表14：ExMab®结构



资料来源：爱思迈生物、粤开证券研究院

EX102 是一种创新性的双特异性抗体，可同时靶向 B 细胞表面 CD19 和 T 细胞表面的 CD3，适应症为费城染色体阴性和阳性的复发性或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病，目前处于临床前阶段。

三、FIX×FX 双抗

（一）艾美赛珠单抗（Hemlibra）

凝血因子Ⅷ抑制物造成Ⅷ因子治疗疗效下降。 血友病是一种遗传性凝血障碍疾病，主要分为 A、B 两种类型。其中，A 型血友病最为常见，约占全部血友病的 80%~85%。A 型血友病患者血浆中缺乏凝血因子Ⅷ，导致血管破裂后血液不易凝结，出血时间延长。在临床上，A 型血友病主要采取凝血因子Ⅷ替代治疗，但是约 15%-25%血友病 A 患者经凝血因子Ⅷ替代治疗后，体内出现凝血因子Ⅷ抑制物，常规治疗无效，出血风险增加。



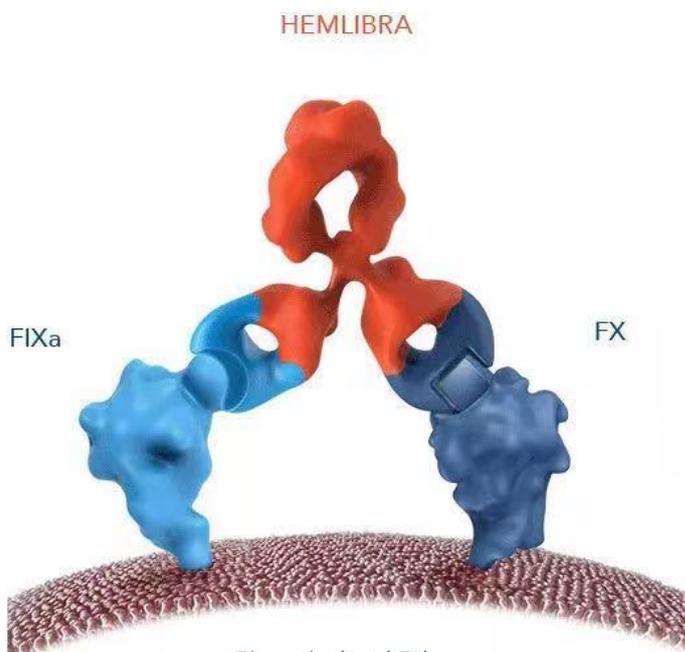
图表15：血友病替代治疗的种类

	血友病甲/A	血友病乙/B
替代治疗法	凝血因子Ⅷ、重组凝血因子Ⅷ、冷沉淀、血浆	凝血因子Ⅸ、重组凝血因子Ⅸ、凝血酶原复合物、血浆

资料来源：拜耳、粤开证券研究院

艾美赛珠单抗（Hemlibra，舒友立乐）由罗氏公司研发，是一种重组人源化的 IgG4 双特异性单克隆抗体，通过重组 DNA 技术在中国仓鼠卵巢（CHO）细胞中制备。Hemlibra 通过桥接 FIXa 和 FX，促进凝血酶的生成，恢复 A 型血友病患者的凝血过程，使 FVIII 功能障碍或完全缺乏 FVIII 的 A 型血友病患者的出血部位达到止血。

图表16：Hemlibra 结构



资料来源：医药魔方、粤开证券研究院

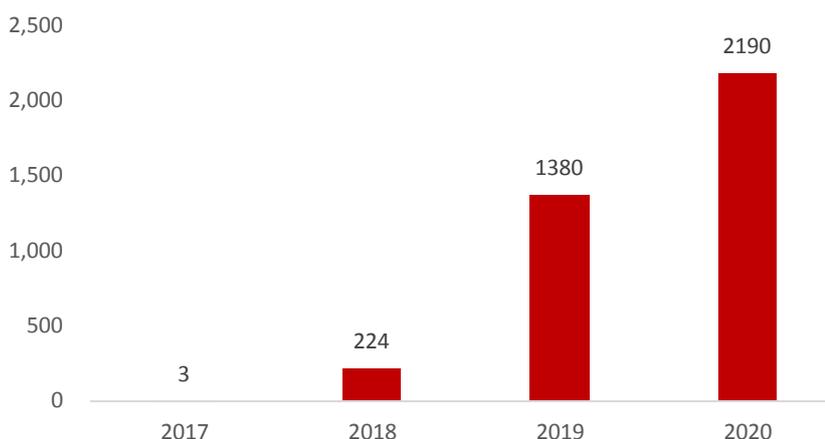
FDA 批准：2017 年 11 月，艾美赛珠单抗通过 FDA 优先审评上市，用于治疗含 VIII 因子抑制物的 A 型血友病的出血预防治疗；2018 年 4 月，艾美赛珠单抗获批第二个适应症——不含 VIII 因子抑制物的 A 型血友病预防治疗。这一适应症的获批标志着 Hemlibra 可用于治疗所有 A 型血友病，用药范围大幅提升。售价方面，艾美赛珠单抗首年费用达 48.4 万美元，后续费用达 44.8 万美元/年，价格十分高昂。

NMPA 上市：2018 年 12 月 4 日，Hemlibra 获得 NMPA 批准，用于存在凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病成人和儿童患者的常规预防性治疗。Hemlibra 成为国内首款获批上市的双抗药物。2021 年 3 月底，Hemlibra 第二个适应症——不存在凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病患者常规预防性治疗上市申请的办理状态变更为“在审批”，预计不日将获批上市。

市场表现：2020 年，Hemlibra 全球销售额达 21.9 亿瑞士法郎，成为首个销售额进入全球 TOP100 的双特异性抗体药物，这一优异的成绩源于“不含 VIII 因子抑制物的 A 型血友病”适应症的获批上市，该适应症大幅拓宽了 Hemlibra 的使用范围。但是，Hemlibra 由于售价过高，或对其国内市场推广造成限制，国内目前售价为 8100 元/30mg。2020 年，艾美赛珠单抗参与医保谈判，但由于价格的因素未纳入 2020 年医保目录。



图表17：Hemlibra 全球销售额（百万瑞士法郎）



资料来源：罗氏财报、粤开证券研究院

临床研究

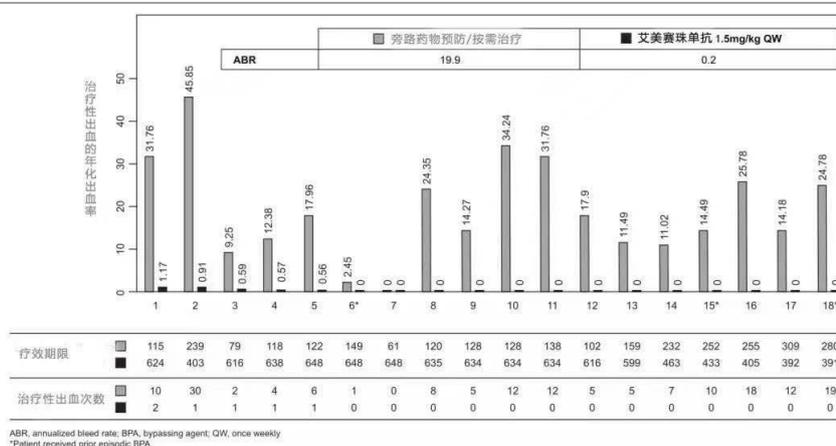
实验设计：HAVEN2 研究是一项多中心、开放标签Ⅲ期研究，共入组了 88 名儿童抑制物患者，接受每周一次艾美赛珠单抗（n=68）、每两周一次（n=10）和每四周一次（n=10）预防治疗，主要目标是评估艾美赛珠单抗预防性治疗的年化出血率（ABR）、安全性及药代动力学。

试验数据：结果显示，接受每周一次 Hemlibra 预防治疗的患者，58 周后年化出血率仅 0.3，零治疗出血率达 77%，没有任何一名患者出现 3 次以上的治疗性出血事件。每两周一次组和每四周一次组中位接受 Hemlibra 预防治疗分别为 21.3 周和 19.9 周，两组的年化出血率分别为 0.2 和 2.2，与每周预防治疗组的疗效基本保持一致，零治疗出血率分别为 90.0%和 60.0%。

Haven2 研究中有 18 名患者既往接受旁路药物预防（n=15）或按需治疗（n=3），其年化出血率达 19.9，且出血控制并不满意。这些患者后续转至 Hemlibra，预防治疗后出血风险下降达 99%，年化出血率仅 0.2，其中 13 名患者未发生任何治疗性出血事件。

安全性数据：Hemlibra 的常见副作用包括注射部位反应，头痛和关节痛。此外，Hemlibra 的说明书中包含突发血栓性事件风险的黑框警告。

图表18：HAVEN2 试验结果



资料来源：美国血液学年会、粤开证券研究院

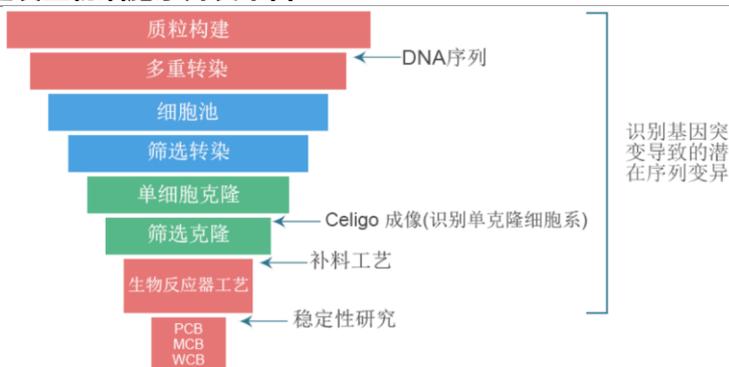


四、国内布局 CD3×EpCAM 和 CD3×CD19 上市企业

尽管国内布局 CD3×EpCAM 和 CD3×CD19 的双抗企业大多数并未单独上市，但这并不意味着上市公司不看好这一领域。相反，上市公司对双抗药物寄予厚望，普遍倾向于通过投资、兼并收购、License in 等方式切入双抗创新药的研发浪潮，以资本的力量推动产业的发展，深度参与双抗药物的研发。

石药集团：2018 年 1 月，石药集团领投友芝友生物（A 轮），总投资金额达 5.14 亿元人民币，包含增资和股权协议转让。本轮投资额度主要用于完成 M802 和 M701 两个项目的临床前研究，并完成两个项目的临床申报，开展临床 I 期试验。友芝友生物是中国进行双特异性抗体药物研制领域的领先企业，M701 是一款靶向 CD3 和 EpCAM 的双抗药物，目前处于临床 I 期，适应症为恶性腹水。

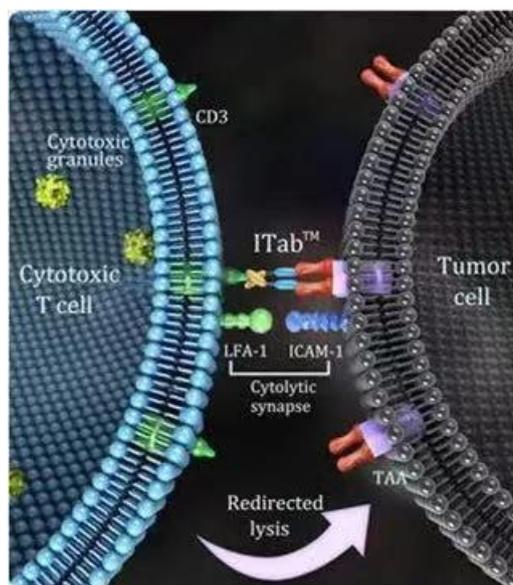
图表19：友芝友生物细胞系开发平台



资料来源：友芝友生物、粤开证券研究院

亿帆医药：2016 年，亿帆医药以 10 亿元的交易价格受让健能隆 53.80% 的股权，2018 年持续增持健能隆达到 63.1%。2020 年，健能隆更名为 Evive Biotech。健能隆手握多款双抗产品并拥有 ITab™ 平台，其中 A-337 为靶向 CD3 和 EpCAM 双抗药物，A319 为靶向 CD3 和 CD19 的双抗药物，两款药物均处于临床 I 期。

图表20：ITab 平台机制



资料来源：健能隆医药、粤开证券研究院

赛升药业：2019年7月24日，赛升药业与亦庄生物医药基金共同投资绿竹生物2.5亿人民币，用以推动绿竹生物创新 BiTE 疗法药物 K193 的临床试验。2021年2月，赛升药业与生物医药一期、北京亦庄二期生物医药产业投资基金、绿竹生物及孔健、张琰平签署了《股权转让协议》。公司以现金出资的方式与生物医药二期受让生物医药一期持有的绿竹生物 15.385%的股权；其中公司以 2000 万元受让生物医药一期持有绿竹生物 3.077%的股权。绿竹生物的 K193 为靶向 CD3 和 CD19 的双抗药物，目前处于临床 I 期。

步长制药：2018年7月，山东步长制药股份有限公司全资子公司山东丹红制药投资上海衍绎生物两期合计人民币总计 7000 万元整，并委托衍绎生物进一步开发 B-193 在医疗领域的临床用途，按合同要求分配技术权益份额。衍绎生物的 B-193 为靶向 CD3 和 CD19 的双抗药物，目前处于临床前阶段。

五、风险提示

药物研发不及预期，研发同质化风险。



分析师简介

陈梦洁，硕士研究生，2016 年加入粤开证券，现任首席策略分析师，证书编号：S0300520100001。

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

与公司有关的信息披露

粤开证券具备证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号：10485001。

本公司在知晓范围内履行披露义务。

股票投资评级说明

投资评级分为股票投资评级和行业投资评级。

股票投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内公司股价的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

买入：相对大盘涨幅大于 10%；

增持：相对大盘涨幅在 5%~10%之间；

持有：相对大盘涨幅在-5%~5%之间；

减持：相对大盘涨幅小于-5%。

行业投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内行业股票指数的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

增持：我们预计未来报告期内，行业整体回报高于基准指数 5%以上；

中性：我们预计未来报告期内，行业整体回报介于基准指数-5%与 5%之间；

减持：我们预计未来报告期内，行业整体回报低于基准指数 5%以下。

免责声明

本报告由粤开证券股份有限公司（以下简称“粤开证券”）提供，旨在派发给本公司客户使用。未经粤开证券事先书面同意，不得以任何方式复印、传送或出版作任何用途。合法取得本报告的途径为本公司网站及本公司授权的渠道，非通过以上渠道获得的报告均为非法，我公司不承担任何法律责任。

本报告基于粤开证券认为可靠的公开信息和资料，但我们对这些信息的准确性和完整性均不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。粤开证券可随时更改报告中的内容、意见和预测，且并不承诺提供任何有关变更的通知。本公司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，不构成所述证券的买卖出价或询价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。在本公司及作者所知情的范围内，本机构、本人以及财产上的利害关系人与所评价或推荐的证券没有利害关系。

本公司利用信息隔离墙控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，在法律许可的情况下，本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或期权交易，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。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告作为作出投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用。如征得本公司同意进行引用、刊发的，须在允许的范围内使用，并注明出处为“粤开证券研究”，且不得对本报告进行任何有悖意愿的引用、删节和修改。

投资者应根据个人投资目标、财务状况和需求来判断是否使用资料所载之内容和信息，独立做出投资决策并自行承担相应风险。我公司及其雇员做出的任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

联系我们

广州经济技术开发区科学大道 60 号开发区控股中心 21-23 层

北京市朝阳区红军营南路绿色家园媒体村天畅园 6 号楼 2 层

上海市浦东新区源深路 1088 号平安财富大厦 20 层

网址：www.ykzq.com