



医药生物

【粤开医药深度】双抗深度报告(四):国内双抗企业及管线梳理(康方生物、康宁杰瑞)

2021年5月12日

投资要点

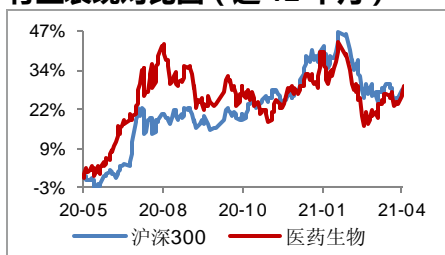
分析师：陈梦洁

执业编号：S0300520100001

电话：010-64814022

邮箱：chenmengjie@y kzq.com

行业表现对比图(近12个月)



资料来源：聚源

近期报告

《【粤开医药行业周报】网售处方药全面放开，第五批带量采购箭在弦上》
2021-04-19

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

《【粤开医药深度】双抗深度报告(三):全球上市双抗药物梳理》2021-04-27

我国双特异性抗体总览

近年来，一批国内企业相继涉足双特异性抗体的研究开发，其中部分产品已经进入临床或临床申报阶段。从研发数量看，目前处于临床阶段的双抗药物已接近50个，其中康方生物的AK104和康宁杰瑞的KN046均处于临床III期；从研发趋势看，我国双特异性抗体的研发逐渐步入深水区，产业化进程持续加速，投融资事件与合作开发愈发活跃。

康方生物

康方生物拥有2款已进入临床阶段的双抗品种，分别是AK104(PD-1×CTLA4)和AK112(PD-1×VEGF)。

AK104是新一代潜在首创人源四聚体双特异性抗体药物，基于Tetrabody技术，可同时靶向PD-1和CTLA-4。旨在实现与肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)而不是正常外周组织淋巴细胞的优先结合。

AK115是一款PD-1/VEGF双特异性抗体，可同时识别结合免疫抑制分子PD-1和血管内皮生长因子VEGF。鉴于VEGF和PD-1在肿瘤微环境中的共表达，AK112能够富集于肿瘤微环境，更有效地阻断相互独立又彼此互补的PD-1通路和VEGF通路，进而促进免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤。

康宁杰瑞

康宁杰瑞拥有2款处于临床阶段的双抗品种，分别是KN046(PD-1×CTLA-4)和KN026(HER2×HER2)。

KN046是一种BsAb免疫检查点抑制剂，由两种不同的sdAb(单域抗体)及一个Fc段组成，两种sdAb可分别与PD-L1和CTLA-4结合，有望达到双重阻断效果。

KN026是一种重组人源化抗HER2双特异性抗体，两条重链的基础序列分别来自曲妥珠单抗和帕妥珠单抗，可同时结合HER2的D2和D4两个非重叠表位，相当于同时具备曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的功能。

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四篇，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、康方生物	5
(一) AK104	6
(二) AK112	9
二、康宁杰瑞	10
(一) KN046	12
(二) KN026	17
三、风险提示	21

图表目录

图表 1：国内企业双抗药物布局	4
图表 2：康方生物临床阶段管线	5
图表 3：AK104 结构	6
图表 4：PD-1 和 CTLA-4 联合疗法批准适应症 (FDA)	6
图表 5：AK104 作用机制	7
图表 6：AK104 适应症	7
图表 7：AK104 与其他治疗方案宫颈癌适应症疗效对比	8
图表 8：AK104 与其他治疗方案 G/GEJ 适应症疗效对比	9
图表 9：AK112 临床开发计划	9
图表 10：AK112 与阿特珠单抗+贝伐珠单抗安全性对比	10
图表 11：康宁杰瑞研发管线	10
图表 12：CRIB 技术平台原理	11
图表 13：KN046 临床进展	12
图表 14：KN046 作用机制	13
图表 15：KN046-201 疗效数据	14
图表 16：KN046-201 不良事件率	14
图表 17：KN046-201 PFS 数据	14
图表 18：KN046-201 OS 数据	14
图表 19：KN046 与 PD-1 对比	14
图表 20：KN046-201 疗效数据	15
图表 21：KN046-203 不良事件率	15
图表 22：KN046 治疗胸部肿瘤疗效数据	16
图表 23：KN046 与 AK104 临床数据	17
图表 1：KN026 临床进展	17
图表 2：KN026 结构	18
图表 3：KN026 作用机制	18
图表 4：KN026-201 不良事件率	19
图表 5：KN026-201 不良事件分类	19

图表 6： KN026-201 患者画像.....	20
图表 7： KN026-201 疗效数据.....	20
图表 8： KN026+KN046 临床进展.....	20
图表 9： KN046-IST-02 疗效数据.....	20
图表 10： KN046-IST-02 安全性数据.....	20

双特异性抗体在肿瘤治疗领域的应用研究已经取得了一定的进展，许多跨国药企和众多生物技术公司均在开发双特异性抗体相关药物，三款双抗药物已经成功上市。近年来，国内也有不少企业涉足双特异性抗体的研究开发领域，其中部分产品已经进入临床或临床申报阶段。从研发数量看，目前处于临床阶段的双抗药物已接近 50 个；从研发的趋势看，我国双特异性抗体的研发逐渐步入深水区，产业化进程持续加速，投融资事件与合作开发愈发活跃。

从企业类型上看，国内布局双抗的制药企业大体可分为三类：

一是**综合型大型制药企业依靠自身多年发展，以资金、技术和人才资源等方式切入双抗领域**，包括恒瑞医药、亿帆医药、石药集团等。

二是**企业基于自身对抗体技术或其他生物技术的掌握，切入双抗领域**，包括康方生物、康宁杰瑞、信达生物等。

三是**企业拥有独特的双抗平台技术，专注于双抗药物研发**，如岸迈生物、友芝友生物等。

图表1：国内企业双抗药物布局

企业名称	双抗数量（临床阶段）	药物名称	靶点	临床阶段
百济神州	5	Blincyto	CD3×CD19	上市
		ZW25	HER2×HER2	I 期
		AMG701	CD3×BCMA	I 期
		AMG160	CD3×PSMA	I 期
		AMG199	CD3×MUC17	I 期
信达生物	6	IBI-302	C3×VEGF	II 期
		IBI-318	PD-1×PD-L1	II 期
		IBI-315	PD-1×HER2	I 期
		IBI-319	PD-1×4-1BB	I 期
		IBI-322	PD-L1×CD47	I 期
		IBI-323	PD-L1×LAG-3	I 期
康方生物	2	AK104	PD-1×CTLA4	III 期
		AK112	PD-1×VEGF	II 期
康宁杰瑞	2	KN046	PD-L1×CTLA4	III 期
		KN026	HER2×HER2	II 期
百利药业	3	SI-B001	EGFR×HER3	I 期
		GNC-039	PD-L1×4-1BB×CD3×EGFR	I 期
		SI-B003	PD-(L)1×CTLA-4	I 期
岸迈生物	2	EMB-01	EGFR×cMET	II 期
		EMB-02	PD-1×LAG-3	I 期
健能隆（亿帆）	2	A-337	CD3×EPCAM	I 期
		A-319	CD3×CD19	I 期
友芝友	2	M802	CD3×HER2	I 期
		M701	CD3×EPCAM	I 期
科望生物	2	ES101	PD-L1×4-1BB	I 期
		ES104	VEGF×DLL4	I 期
宜明昂科	2	IMM0306	CD47×CD20	I 期
		IMM2510	PD-L1×VEGF	I 期
普米斯生物	2	PM8001	PD-1×PD-L1	I 期



		PM8002	PD-L1×TGFβ	I 期
再鼎医药	2	REGN1979	CD3×CD20	I 期
		MGD013	PD-1×LAG-3	I 期
恒瑞医药	1	SHR-1701	PD-L1×TGF-β	II 期
本康生物	1	CD3-MUC1	CD3×MUC1	II 期
嘉和生物	1	GB261	CD3×CD20	I 期
绿竹生物	1	K193	CD3×CD19	I 期
凌腾医药	1	卡妥索单抗	CD3×EPCAM	I 期
华奥泰 (华海药业)	1	HB0025	PD-L1×VEGF	I 期
天广实	1	MBS301	HER2×HER2	I 期
齐鲁制药	1	QL1706	PD-1×CTLA-4	I 期
正大天晴	1	TQB2858	PD-L1×TGFβ	I 期
君实生物	1	JS201	PD-1×TGFβ	I 期
启愈生物	1	Q-1802	PD-L1×Claudin 18.2	I 期
贝达药业	1	MCLA-129	EGFR×cMET	I 期
翰思生物 (贝达)	1	HX009	PD-1×CD47	I 期
尚健生物	1	SG12473	PD-L1×CD47	I 期

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、康方生物

康方生物是一家临床阶段生物制药公司，致力于自主发现、开发及商业化首创及同类最佳疗法。公司专注于满足肿瘤，免疫及其他治疗领域在全球的未决医疗需求。在肿瘤领域，公司拥有 2 款已进入临床阶段的双抗品种，分别是 AK104 (PD-1×CTLA4) 和 AK112 (PD-1×VEGF)。

图表2：康方生物临床阶段管线

在研药物	靶点	生物药物分类	商业化潜力	联/联合	适应症	状态 (状态图所示临床地点)					NCT / CTR 编号	
						临床前	新申请	已批准	Ia 期	Ib 期		II 期
AK104*	PD-1 / CTLA-4	类别1	全球 ⁽¹⁾	单—	2L/3L 宫颈癌 ^{(2)**}	中国 (NMPA)	美国 (FDA)					NCT03852251; CTR20182027
					2L/3L 宫颈癌	美国 (FDA)						不适用
					+ 非铂化疗联合免疫检查点抑制剂	中国 (NMPA)						NCT03852251; CTR20182027
					2L/3L 非小细胞肺癌 (PD-L1/RR)	中国 (NMPA)						NCT04172454; CTR20191326
					≥2L 黑色素瘤 (PD-L1/R/R)	中国 (NMPA)						NCT04172454; CTR20191326
					2L 肝癌	中国 (NMPA)						不适用
					2L 食管鳞状细胞癌	中国 (NMPA)						NCT03852251; CTR20182027
					晚期實體瘤	中国 (NMPA)						NCT03852251; CTR20182027
					≥2L 外周 T 细胞淋巴瘤	中国 (NMPA)						CTR20191779
					晚期實體瘤	美国 (FDA)						NCT03261011
					晚期實體瘤	美国 (FDA)						不适用
					Penpulimab (AK105)*	PD-1	类别1	全球 ⁽¹⁾	单—	+ 化疗	中国 (NMPA)	
+ 化疗	中国 (NMPA)										NCT03866980; CTR20182009	
+ 安罗替尼	中国 (NMPA)										NCT03866980; CTR20182009	
+ 安罗替尼	中国 (NMPA)										不适用	
3L 复发或难治性鼻咽癌联合免疫检查点抑制剂 ^{(3)**}	中国 (NMPA)										NCT03722147; CTR20181311	
≥3L 鼻咽癌 ⁽⁴⁾	中国 (NMPA)										NCT03866967; CTR20182470	
AK112	PD-1 / VEGF	类别1	全球	单—	晚期實體瘤	中国 (NMPA)	澳洲 (TGA)				NCT03352531; CTR20191370	
					晚期實體瘤	美国 (FDA)					不适用	
AK101*	IL-12 / IL-23	类别1	全球	单—	中重度免疫性肝病	中国 (NMPA)					NCT04173637; CTR20190534	
					中重度病毒性肝炎	中国 (NMPA)					不适用	
					系统性红斑狼疮	中国 (NMPA)					不适用	
					中重度病毒性肝炎	美国 (FDA)					不适用	
					中重度病毒性肝炎	中国 (NMPA)					不适用	
AK111	IL-17	类别1	全球	单—	健康志愿者	美国 (FDA)					NCT03622021	
					中重度免疫性肝病	中国 (NMPA)					不适用	
					强直性脊柱炎	中国 (NMPA)					不适用	
Ebronicimab (AK102)*	PCSK9	类别1	全球 ⁽¹⁾	+ 他汀类 / 依折麦布	纯合子家族性高胆固醇血症	中国 (NMPA)					NCT03933293; CTR20190533	
					杂合子家族性高胆固醇血症	中国 (NMPA)					NCT04173793; CTR20191935	
					高胆固醇血症	中国 (NMPA)					CTR20200119	

资料来源：康方生物、粤开证券研究院

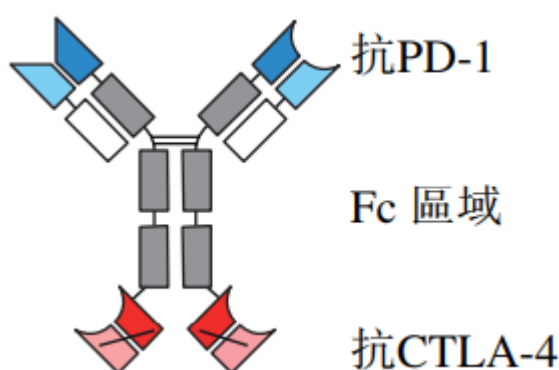


技术平台：公司拥有 Tetrabody 技术，Tetrabody 技术是公司自主开发用于设计及生产创新四价双特异性抗体的专有技术，该专有技术克服了由于双特异性抗体的高分子量导致的低效表达水平、双特异性抗体的结构异质引起的工艺开发障碍、以及由于双特异性抗体缺乏稳定性而导致的药物不可成药性等 CMC 难题。正在临床研究阶段的 PD-1/CTLA-4 双特异抗体（AK104）和 PD-1/VEGF 双特异抗体（AK112）均是康方生物利用 Tetrabody 技术及 ACE 平台构建的新型肿瘤免疫治疗新药。

（一）AK104

AK104 是新一代潜在首创人源四聚体双特异性抗体药物，基于 Tetrabody 技术，可同时靶向 PD-1 和 CTLA-4。旨在实现与肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）而不是正常外周组织淋巴细胞的优先结合。

图表3：AK104 结构



资料来源：康方生物招股说明书、粤开证券研究院

作用机制：PD-1 和 CTLA-4 均为活化 T 细胞表面表达的免疫检查点分子。正常情况下，这两个检查点分子的作用是抑制 T 细胞介导的免疫应答以阻止免疫系统攻击体内的健康细胞。但是，在肿瘤微环境中，癌细胞对 PD-1 及 CTLA-4 途径的激活可以帮助肿瘤细胞免疫逃逸。针对 PD-1 和 CTLA-4，市场上已有多款单克隆抗体药物，但是，PD-1 和 CTLA-4 药物的疗效存在瓶颈。

PD-1 和 CTLA-4 联合疗法显著提升临床疗效。针对 PD-1 和 CTLA-4 抑制剂疗效的不足，科学家将目光投向了 PD-1 与 CTLA-4 的联合疗法。试验证明，相比纳武利尤单抗单一疗法，在多种癌症类型中，伊匹单抗（CTLA-4）和纳武单抗（PD-1）的联合疗法可促使受试者 ORR 大幅改善。在美国，FDA 已批准同时使用纳武单抗和伊匹单抗治疗用于肾细胞癌（RCC）的一线治疗（2018 年 4 月），及高微卫星不稳定（MSI-H）或 dMMR（有错配修复缺陷）结直肠癌（CRC）的二线治疗（2018 年 7 月）。

图表4：PD-1 和 CTLA-4 联合疗法批准适应症（FDA）

时间	方案	适应症
2015 年 10 月	O 药+Y 药	黑色素瘤
2018 年 4 月	O 药+Y 药	中、高危晚期肾细胞癌（RCC）
2018 年 7 月	O 药+Y 药	12 岁及以上儿童和成人患者的微卫星不稳定性高（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）转移性结直肠癌（CRC）
2020 年 3 月	O 药+Y 药	既往接受过索拉菲尼治疗的肝细胞癌（HCC）患者
2020 年 5 月	O 药+Y 药	PD-L1 阳性，且 EGFR 或 ALK 阴性的成人转移性非小细胞肺癌

资料来源：临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

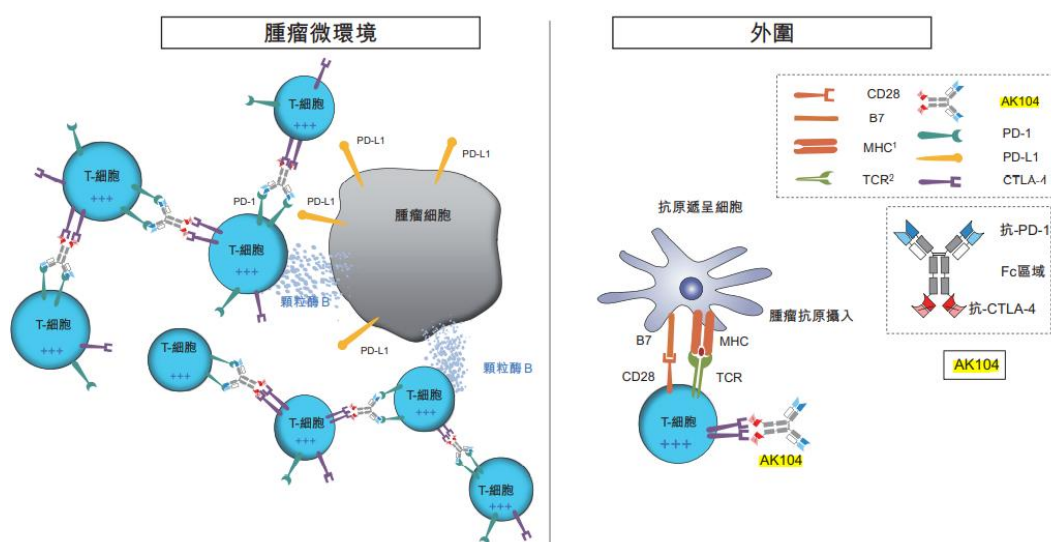


PD-1 和 CTLA-4 联合疗法副作用显著提升。尽管联合疗法在黑色素瘤、肾癌、肺癌等瘤种中已显示出良好的协同功效，但是，联合疗法在增加抗肿瘤活性的同时始终伴有大幅增加的剂量限制性治疗相关毒性（TRAE），导致联合疗法的安全性不甚理想，一定程度上限制了其临床潜力。在名为 CheckMate 067 的三期临床研究中，PD-1 单药治疗组的 3-4 级不良反应比例为 22%，CTLA-4 单药治疗组的 3-4 级不良反应比例为 28%，而联合用药组 3-4 级不良反应比率升高至 59%。

AK104 有望保留联合疗法的疗效，同时建立优于联合疗法的安全性。PD-1 和 CTLA-4 联合疗法在具有显著的抗肿瘤活性同时具有独特的毒性，可能是由于抗体对 TIL（Tumor Infiltrating Lymphocyte）及外周位点淋巴细胞无差别的结合亲和力所致。AK104 或只能与共表达 PD-1 和 CTLA-4 的 TIL 四价结合，区别于常缺乏检查点共表达且仅允许二价结合的外周位点淋巴细胞，可能因此更好地黏附在 TIL 的细胞表面，并对与在肿瘤微环境中的淋巴细胞表现出更高的功能亲和力。

双抗双重阻断机制提升潜在治疗效果。此外，在肿瘤微环境中，研究发现单独的 PD-1 阻断可导致 CTLA-4 的表达增加，而单独的 CTLA-4 阻断可导致 PD-1 表达增加。因此，共表达两个检查点分子的 TIL 可能对 PD-1 或 CTLA-4 单克隆抗体的单克隆检查点阻断有抵抗力，但可以被 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体双重阻断。

图表5：AK104 作用机制



资料来源：康方生物招股说明书、粤开证券研究院

临床进展：AK104 目前正同时开展超过 10 项临床试验，适应症覆盖宫颈癌、鼻咽癌、胃癌、肝癌、非小细胞肺癌等，其中，临床进展居前的为宫颈癌、鼻咽癌适应症，均处于临床 III 期。

AK104 获批一线宫颈癌双免疫疗法的三期临床研究。2021 年 4 月 28 日，AK104 获 CDE 批准，开展一项随机、双盲、安慰剂对照的全球性 3 期临床试验，评估 AK104 加含铂化疗联合/不联合贝伐珠单抗用于一线治疗持续、复发或转移性宫颈癌的效果。这是中国首个一线宫颈癌双免疫疗法的 3 期临床研究。

图表6：AK104 适应症



在研药物	靶点	商业化权利	单一/联合疗法	适应症	Ia期	Ib/II期	关键/III期	已递交NDA
AK104	PD-1/ CTLA-4	全球	单一	2L/3L 宫颈癌				
			单一	3L 鼻咽癌				
			+ 卡培他滨联合 奥沙利铂	1L 胃癌或胃食管 交界区食管癌	▲			
			+ 仑伐替尼	1L 肝癌	▲			
			+ 安罗替尼	1L 非小细胞肺癌及 2L/3L 非小细胞肺癌 (PD-L1 R/R)	▲			
			+ 化疗	1L 非小细胞肺癌	▲			
			+ AK119 (CD73)	晚期实体瘤				
			+ AK117 (CD47)	晚期实体瘤				
			+ AK109 (VEGFR2)	2L 胃癌	▲			

资料来源：康方生物年度报告、粤开证券研究院

试验数据：

(1) 复发或转移性宫颈癌

2020年11月，AK104 治疗复发或转移性宫颈癌的阶段数据在 2020 中国肿瘤免疫治疗会议上发布，实验入组 31 名患者。公司计划 2020 年下半年提交 AK104 宫颈癌适应症的 NDA。

试验设计：

疗效数据：AK104 用于经标准治疗后的复发或转移性宫颈鳞癌的 ORR 和 DCR 分别为 47.6% 和 66.7%，与已经公布研究数据的 PD-1 单药或 PD-1 和 CTLA-4 联合用药相比，在疗效上有显著提升。

安全性数据：AK104 非常有效地降低了联合用药中出现的毒副作用，三级或以上治疗相关不良事件 (TRAE) 发生率为 12.9%，安全性与 PD-1 或 PD-L1 单药疗法相当。

图表7：AK104 与其他治疗方案宫颈癌适应症疗效对比

企业	药物名称	患者数量 N	ORR	DCR
康方生物	AK104	31	47.6%	66.7%
Agenus	Balstilimab+Zalifrelimab (PD-1+CTLA-4)	143	21.6%	-
		160	14.0%	-
MSD	帕博利珠单抗	77	14.3%	31.2%
		15	-	20%
BMS	O 药+Y 药(1mg/kg)	26	23.1%	53.8%
	O 药+Y 药(3mg/kg)	22	36.4%	72.7%

资料来源：康方生物 2020 Annual Results Presentation、粤开证券研究院

(2) 复发或转移性胃癌

在 AACR 2020 上，季加孚教授汇报 PD-1/CTLA-4 双抗 AK104 联合化疗一线治疗晚期胃或胃食管结合部癌 (G/GEJ) 的 Ib/II 期研究结果。

试验设计：入组患者均为未经治疗、不可切除的晚期 G/GEJ 腺癌患者，所有入组患者每 3~6 例一组，AK104 治疗剂量分别为 4、6、10mg/kg，两周一次，联合 mXELOX 方案化疗 (奥沙利铂 85mg/m²，卡培他滨 1000mg/m²)。

疗效数据：截至 2020 年 1 月 17 日，20 例患者接受了 AK104 联合 mXELOX 方案治疗，其中 AK104 治疗剂量为 4mg/kg 和 6mg/kg 患者分别有 17 和 3 例。在可评估抗肿瘤活性的 15 例患者中，ORR 为 60% (9/15)，DCR 为 93.3%。7 例患者显示出持久

反应，反应时间为 1+至 168+天。1 例患者由于新病灶出现导致疾病进展，而靶病灶缩小 40%。无论 PD-L1 表达水平如何，AK104 均显示出临床反应。

安全性数据：AK104 相关不良反应 (TRAE) 发生率为 45%，3 级 TRAE 发生率为 20% (4/20)，没有 4 级 TRAE 发生，也没有因 TRAE 发生而导致治疗中断。最常见的 TRAEs 有血小板计数减少 (15%)，白细胞减少 (15%) 和皮疹 (15%)。

图表8：AK104 与其他治疗方案 G/GEJ 适应症疗效对比

企业	药物名称	中位随访时间 (月)	ORR	DCR	中位 PFS	6 个月 PFS 率
康方生物	AK104+mXELOX(所有剂量组)	4.9	66.2%	94.4%	-	67.1%
	AK104+mXELOX (4mg/kg)	11.4	68.8%	93.8%	9.6	76.5%
百济神州	替雷利珠单抗	15.4	46.7%	80%	6.1	-
MSD	帕博利珠单抗+化疗	22.6	48.6%	-	6.9	53%
	化疗 (KEYNOTE-062)	-	37.2%	-	6.4	

资料来源：康方生物 2020 Annual Results Presentation、粤开证券研究院

(二) AK112

AK115 是一款 PD-1/VEGF 双特异性抗体，采用 Tetrabody 技术设计，可同时识别结合免疫抑制分子 PD-1 和血管内皮生长因子 VEGF。鉴于 VEGF 和 PD-1 在肿瘤微环境中的共表达，AK112 能够富集于肿瘤微环境，更有效地阻断相互独立又彼此互补的 PD-1 通路和 VEGF 通路，进而促进免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤。

双抗疗法较联合疗法具有潜在安全性优势。目前，PD-(L)1 和 VEGF 阻断剂的联合疗法已在多种肿瘤适应症中显示出强大的功效，表现出增强免疫系统对抗肿瘤更大的潜力。在美国，FDA 已经批准 Tecentriq (PD-L1 抗体) 和贝伐珠单抗联合疗法用于一线治疗肝细胞癌和肾细胞癌患者，以及 Tecentriq 和贝伐珠单抗和化疗三药组合一线治疗非鳞状非小细胞肺癌患者。与联合疗法相比，双抗药物作为单一药物可同时 PD-1 和 VEGF 双靶点，具有潜在的安全性优势。

作用机制：与 PD-1/PD-L1 抗体药物和 VEGF 阻断剂药物联合疗法相比，双抗新药 AK112 作为单一药物可同时结合 PD-1 和 VEGF 两个靶点，具有潜在的安全性优势。AK112 同时高亲和力地结合 PD-1 及 VEGF，具备免疫检查点和抗血管生成抑制的双重机制，在阻断 PD-1/PD-L1 结合、解除肿瘤细胞介导的免疫抑制、杀伤肿瘤的同时，亦可有效地阻断 VEGF-A 介导的肿瘤血管生成及免疫抑制，促进 T 细胞肿瘤浸润以及启动 T 细胞对肿瘤抗原的反应，进一步增强恢复机体抗癌免疫的能力，因此更有效地增强抗肿瘤活性。

临床进展：2019 年，AK112 已于澳洲启动实体瘤 I 期临床试验。

2019 年 6 月，AK112 向 FDA 取得新药临床试验批准。

2020 年 8 月，AK112 获得 NMPA 批准，在中国开展针对晚期实体瘤的 I b 期临床试验。

图表9：AK112 临床开发计划

适应症	临床试验阶段	疗法类型	(预计) 首名患者入组时间	预计新药申请提交时间	地点
一线非小细胞肺癌/EGFR-TKI 耐药性非小细胞肺癌	II 期	联合疗法 (与化疗)	2021 年上半年	-	中国



一线广泛期小细胞肺癌	I b 期	联合疗法 (与化疗)	2021 年上半年	-	中国
一期非小细胞肺癌	II 期	单一疗法	2021 年上半年	-	中国
妇科肿瘤	II 期	单一疗法	2021 年上半年	-	中国
晚期实体瘤	I a/I b 期	单一疗法	2019 年 10 月	-	澳洲/中国
晚期实体瘤	I a 期	联合疗法 (与 AK117)	计划中	-	中国

资料来源：康方生物 2020 年报、粤开证券研究院

试验数据：

(1) 晚期实体瘤

在澳洲进行的多中心、开放标签的研究以评估 AK112 对晚期实体瘤单药治疗的安全性、耐受性、PK、PD、免疫原性和抗肿瘤活性。该试验包括一个剂量递增阶段 (I a 期)，以确定 AK112 作为单一药剂的 MTD 或推荐的 II 期剂量 (RP2D)，以及针对一个患有特定肿瘤类型的受试者的剂量扩展阶段 (I b 期)，目的是确定 AK112 作为单一给药的 MTD 或 RP2D。这项研究的主要终点是发生不良反应事件 (AE) 的患者人数和剂量限制毒性 (DLT) 的患者人数。其中 I a 期临床研究阶段性数据已在 2020 中国肿瘤免疫治疗会议上发布。

试验设计：

疗效数据：AK112 在澳洲和中国开展 I a 期临床研究结果显示，在有至少经历过一次肿瘤评估并对 PD-1 抑制剂不敏感或接受过 PD-1 抑制剂治疗的 11 例晚期实体瘤患者中，共有 4 例达到了缓解 (ORR：36%)，共 7 例肿瘤缩小且疾病稳定 (DCR：64%)。

安全性数据：截至 2021 年 3 月 19 日，41 名入组患者被分为 6 组，包括 0.3mg/kg (n=1)、1mg/kg (n=3)、3mg/kg (n=3)、10mg/kg (n=13)、20mg/kg Q2W (n=18)、30mg/kg Q2W (n=3)，在 41 名患者中，TRAE 达 63.4%，3 级以上 TRAE 达 19.5%。与阿特珠单抗+贝伐珠单抗联用方案相比，AK112 的安全性显著提升。

图表10：AK112 与阿特珠单抗+贝伐珠单抗安全性对比

分类	AK112 (N=29)	Immotion151, 肾细胞癌 阿特珠单抗 1200mg+贝伐珠单抗 15mg/kg Q3W
TRAE	16(55.2%)	91%
≥Grade 3 TRAE	3(10.3%)	40%
Drug-related SAE	1(3.4%)	Not reported
TRAEs leading to discontinuation	2(6.9%)	5%

资料来源：康方生物 2020 年报、粤开证券研究院

二、康宁杰瑞

康宁杰瑞专注于研发、生产和商业化创新肿瘤药物，公司创建了具有自主知识产权的生物大分子药物发现、研发、生产技术平台，包括蛋白质/抗体工程平台、抗体筛选平台和多功能抗体开发平台。公司自主研发的高度差异化管线产品已达到 16 个，包括 15 种肿瘤单克隆抗体及双特异性抗体，和 1 种新型冠状病毒多功能抗体。2021 年，公司将有 2-3 个创新临床前产品申报 IND，KN035 即将获批上市。

图表11：康宁杰瑞研发管线



阶段	候选药物	靶点	平台技术	商业权利	主要适应症	临床前	剂量递增	概念验证	关键临床	NDA
临床后期	KN046	PD-L1/CTLA-4 双特异性抗体	单域抗体	全球性	非小细胞肺癌，胸腺癌，肝癌，胰腺癌，食管鳞癌，三阴性乳腺癌					
	KN026	抗HER2 双特异性抗体	Fc异二聚体平台技术	全球性	HER2阳性乳腺癌，胃癌/胃食管结合部癌					
	KN026 +KN046	靶向疗法 +IO组合	生物指标驱动	全球性	HER2阳性乳腺癌					
	KN035	皮下注射PD-L1	单域抗体	全球合作开发	高度免疫原性不稳定，胆道癌，肉瘤，高度恶性肿瘤突变，微卫星不稳定子宫内腺癌					2020年Q4已申报NDA
临床试验/IND申请	KN019	B7	融合蛋白	全球性	类风湿关节炎，狼疮，肾移植，移植后宿主疾病			II期进行中		
	KN052	PD-L1/OX40 双特异性抗体	Fc异二聚体平台	全球性	實體腫瘤					
	KN062	非RBD构象 双特异性抗体	Fc异二聚体平台	全球性	2019冠状病毒病					
临床前	JSKN-003	HER2 ADC	BADC	全球性	HER2阳性/低表达實體瘤					
	JSKN-001	尚未披露	Fc异二聚体平台	全球性	實體腫瘤					
	JSKN-002	尚未披露	GIMC	全球性	實體腫瘤					
	JSKN-004	尚未披露	TIMC	全球性	實體腫瘤					
	JSKN-005	尚未披露	CIMC	全球性	實體腫瘤					
	JSKN-006	尚未披露	BIMC	全球性	實體腫瘤					
	KN053	尚未披露的 双特异性抗体	单域抗体	全球性	實體腫瘤					
	KN055	尚未披露的 双特异性抗体	单域抗体，融合蛋白	全球性	實體腫瘤					
	KN058	尚未披露的 双特异性抗体	单域抗体，融合蛋白	全球性	實體腫瘤					
	KN138	非阻断性 CTLA-4	单域抗体	全球性	實體腫瘤					

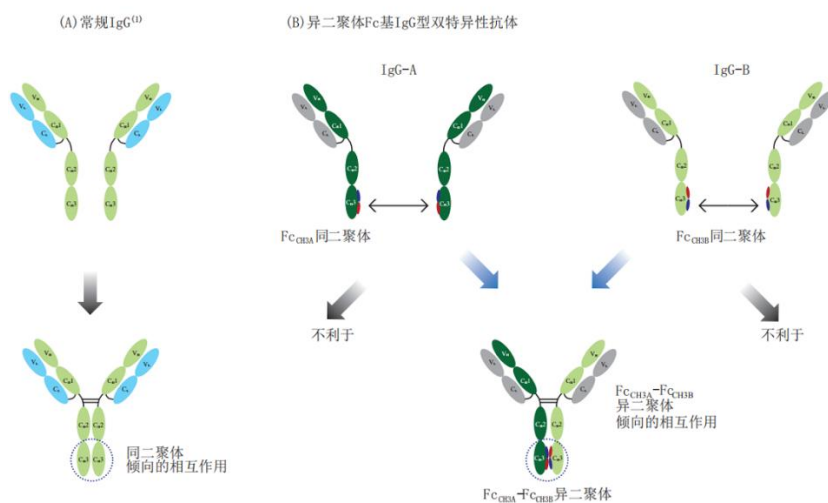
资料来源：康宁杰瑞 2020 年报、粤开证券研究院

技术平台：

(1) 单域抗体平台 (sdAb)。康宁杰瑞与东南大学生命科学院合作，建立了免疫来源的骆驼纳米抗体噬菌体展示筛选平台。该平台包括可溶抗原的快速制备能力和成熟稳定的免疫文库构建技术。KN046 (PD-L1×CTLA-4) 便是基于 sdAb 研发的双抗药物。

(2) CRIB 技术平台，CRIB 即电荷排斥诱导双特异性平台，是基于 Fc 的异二聚体双特异性抗体研发平台，可有效解决双特异性抗体研发的化学、生产和控制 (CMC) 问题。与大多数基于 Fc 的异二聚体 BsAb 平台专注于增加异二聚体不同，CRIB 平台不但能增加异二聚体，又能阻止同二聚体的形成。利用 CRIB 平台研发的抗体与天然抗体形状和分子大小相同，结构相近。

图表12：CRIB 技术平台原理



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院



(一) KN046

KN046 是一种 BsAb 免疫检查点抑制剂，由两种不同的 sdAb（单域抗体）及一个 Fc 段组成，两种 sdAb 可分别与 PD-L1 和 CTLA-4 结合，有望达到双重阻断效果。KN046 在澳大利亚和中国已开展覆盖非小细胞肺癌、三阴乳腺癌、食管鳞癌、肝癌、胰腺癌等 10 余种肿瘤的近 20 项不同阶段临床试验，其中，非小细胞肺癌、胸腺癌、PD-1 经治非小细胞肺癌和胰腺癌等适应症已处于关键临床，KN046 有望 2022 年上市。

图表13：KN046 临床进展

阶段	适应症	单药/联合疗法	临床前	剂量递增	概念验证	关键临床	新药上市许可申请 (NDA)	预计时间表
4个关键临床试验	1L 非小细胞肺癌, 鳞状	+化疗					★	BLA 2022H1
	胸腺癌	单药					★	BLA 2022H1
	PD-1 经治非小细胞肺癌	+仑伐替尼					★	BLA 2023H2
	1L 胰腺癌	+化疗					★	FPI 2021H2
正在进行的主要 2 期试验	1L 胰腺癌	+化疗						进行中
	驱动突变阳性非小细胞肺癌	+化疗						进行中
	Stage III 非小细胞肺癌	+放疗						进行中
	1L 三阴乳腺癌	+白蛋白紫杉醇						进行中
	1L 食管鳞癌	+化疗						进行中

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

创新设计：

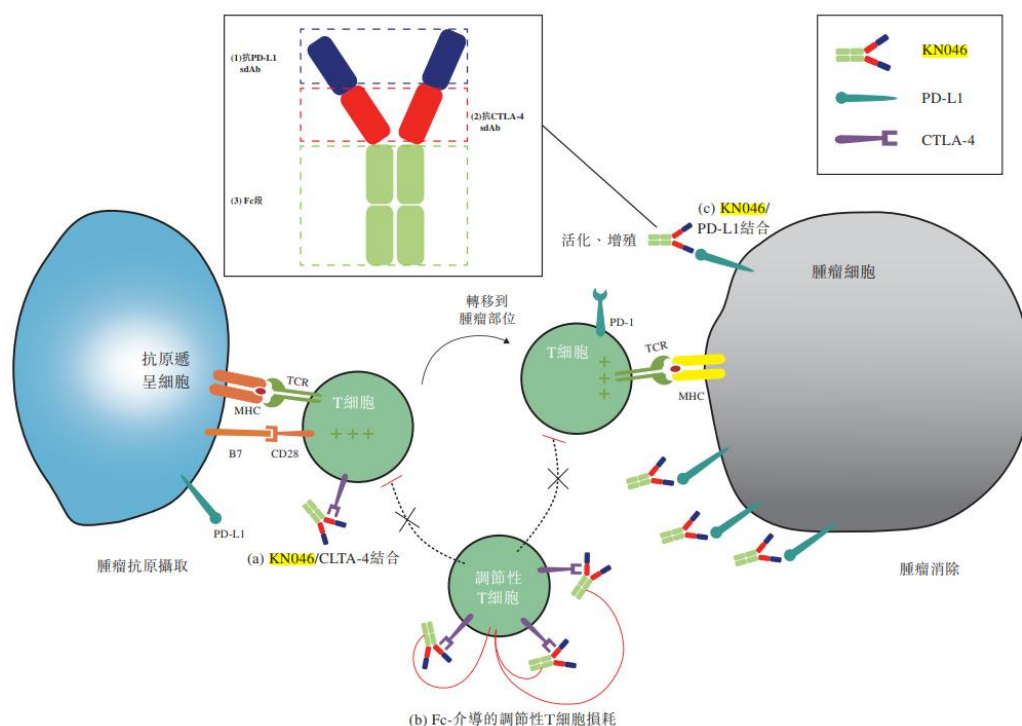
(1) 单域抗体提升药物的组织穿透力。KN046 采用机制不同的 CTLA-4 和 PD-L1 单域抗体融合组成，可靶向富集于 PD-L1 高表达的肿瘤微环境及清除抑制肿瘤免疫的 Treg。从分子设计的角度，Nanobody 分子量较小，是目前已知的可结合目标抗原的最小单位，组织穿透力强，且不易沾粘和聚集，几乎完美克服了传统抗体的开发周期长、稳定性较低、保存条件苛刻等缺陷，逐渐成为了新一代治疗性生物医药与临床诊断试剂中的新兴力量。

(2) 保留 Fc 介导的效应功能。抗体的 Fc 段通过 Fc 介导的效应功能募集免疫细胞并诱导免疫反应，该功能能破坏抗原靶细胞。KN046 保留的 Fc 功能可在肿瘤相关微环境中调节 T 细胞并进一步提升 KN046 的功效。

(3) 不同的 CTLA-4 结合表位，安全性更高。与其他可直接结合 CTLA-4 和 B7 配体的界面以抑制其相互作用的 CTLA-4 抑制剂不同，KN046 的抗 CTLA-4 的 sdAb 主要结合界面外部并阻断通过互补决定区 (CDR) 的空间位阻来阻断 CTLA-4/B7 配体之间的相结合。



图表14：KN046 作用机制



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

创新策略：

在 KN046 的研发中，有三个关键点：

第一，公司首选了胸腺癌和非小细胞肺癌（鳞癌）这两个把握较大的适应症，以确保产品快速上市；

其次，探索 KN046 与化疗/靶向药在难治肿瘤中的联合疗效；

第三，看中免疫检查点耐药患者的市场，探索 KN046 在免疫检查点抑制剂中耐药病人的治疗效果。

试验数据：

（1）局部晚期不可切除或转移性但无 EGFR 或 ALK 突变非小细胞肺癌

试验设计：KN046-201 是一项持续多中心、开放标签、单臂 II 期临床试验，作为一种二线或后期单一疗法或 TKI 联合疗法的一部分运用于患有局部晚期不可切除或转移性 NSCLC 但无 EGFR 或 ALK 突变的患者。23 名受试者参与了此项实验，其中 22 名受试者于每个疗程接受至少一剂 KN046。

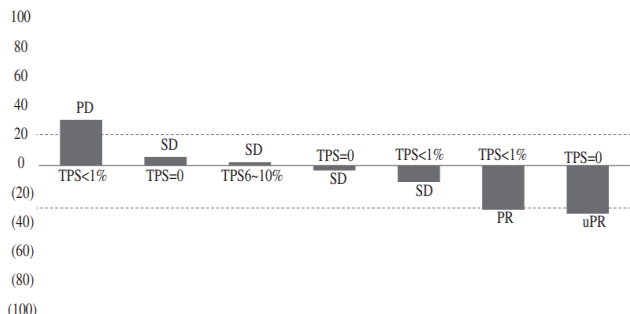
疗效数据：所有受试者均纳入 3.0mg/kg Q2W 试验组，截至数据截止日期，有 7 名可评价受试者。初步疗效结果显示，在七名可评价受试者中，一名出现已确认 PR，一名出现未确认 PR，四名出现 SD，DCR 为 85.7%，ORR 为 28.6%。安全性及初步疗效表现良好。

安全性数据：参与 KN046-201 试验的全部 22 名受试者均参与安全性数据分析，其中 20 名受试者仍在接受研究治疗，两名受试者因患者依从性及病情进展不佳而终止治疗。所有受试者被纳入 3.0mg/kg Q2W 试验组。结果显示，22 名受试者中 16 名（72.7%）出现各级治疗相关 TEAE，两名（9.1%）受试者出现 3 级以上 TEAE。四名（18.2%）



受试者出现治疗相关 SAE，七名（31.8%）受试者出现 irAE。其具有良好的安全性及耐受性且与 I 期临床实验中观察到的安全性一致。

图表15：KN046-201 疗效数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表16：KN046-201 不良事件率

TEAE类别 ⁽¹⁾	合计(N=22) n (%)
所有TEAE	19 (86.4%)
3级或以上TEAE	2 (9.1%)
治疗相关的TEAE ⁽²⁾	16 (72.7%)
3级或以上治疗相关TEAE ⁽³⁾	2 (9.1%)
SAE	5 (22.7%)
治疗相关SAE ⁽⁴⁾	4 (18.2%)
irAE ⁽⁵⁾	7 (31.8%)
3级或以上irAE	0
导致永久性终止治疗的TEAE	1(4.5%)
导致永久性终止治疗的治疗相关TEAE	0
导致死亡的治疗相关TEAE	0

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

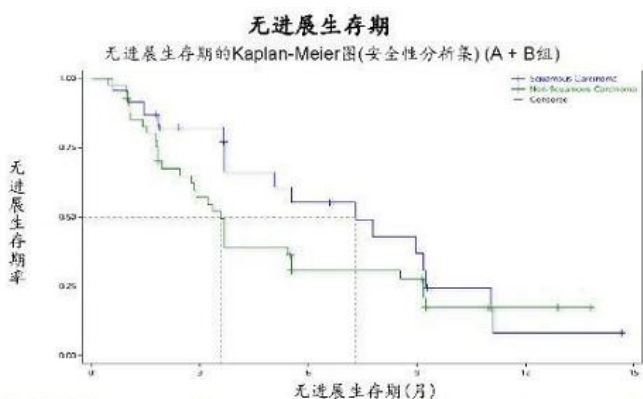
在 2021WCLC 上，KN046 用于 NSCLC 的 II 期临床研究入选壁报展示环节。

试验设计：KN046-201 共入组 64 例既往接受过一线系统性治疗的 NSCLC 患者，中位随访期为 13 个月。

疗效数据：中位无进展生存期 (PFS) 为 3.68 个月 (95%CI3.35, 7.29)：鳞状非小细胞肺癌(sqNSCLC)和非鳞状非小细胞肺癌(non-sqNSCLC)亚组中位 PFS 分别为 7.29 个月(3.68,9.23)和 3.58 个月(2.46,5.52)。中位总生存期 (OS) 未达到，6 个月 OS 率为 85.6%，12 个月 OS 率为 69.7%。与 PD-1/PD-L1 抑制剂的历史数据相比，体现出优势。

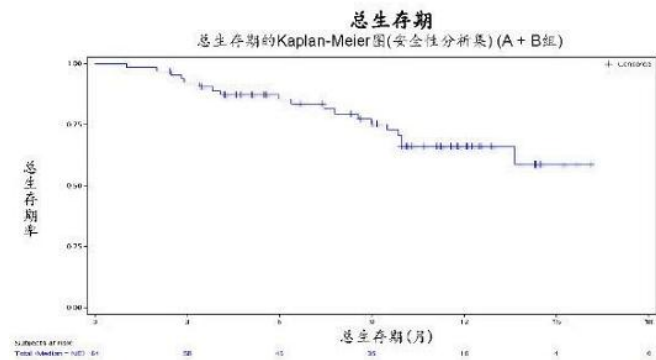
安全性数据：64 例患者中有 24 例(37.5%)出现了≥3 级的 TRAEs，主要是输液反应 (10.9%)、贫血(4.7%)、药物性肝损伤(3.1%)、肝功能异常(3.1%)和肺部感染(3.1%)。irAEs 主要是嗜中性粒细胞计数减少(3.1%)，白细胞计数下降 (3.1%)。

图表17：KN046-201 PFS 数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表18：KN046-201 OS 数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表19：KN046 与 PD-1 对比

企业	药物名称	适应症	患者数量 N	PFS	OS
康宁杰瑞	KN046	NSCLC (2L)	64	7.3 (鳞癌) 3.6(非鳞癌)	13.6 (鳞癌) 未达到 (非鳞癌)
MSD	帕博利珠单抗	NSCLC (2L)	394	3	9.3



BMS	纳武利尤单抗	NSCLC (非鳞状)	292	2.3	12.2
BMS	纳武利尤单抗	NSCLC (鳞状)	135	3.5	9.2

资料来源：康方生物 2020 Annual Results Presentation、粤开证券研究院

(2) 联合化疗治疗三阴乳腺癌

试验设计：KN046-203 是一项持续多中心、开放标签、单臂 Ib/II 期临床试验，作为一线疗法联合化疗或二线单一疗法运用于患有局部晚期或转移性 TNBC 的患者。截至数据截止日期，18 名受试者参与此项试验，并已于每个疗程接受至少一剂 KN046。KN046-203 试验包含两个部分：

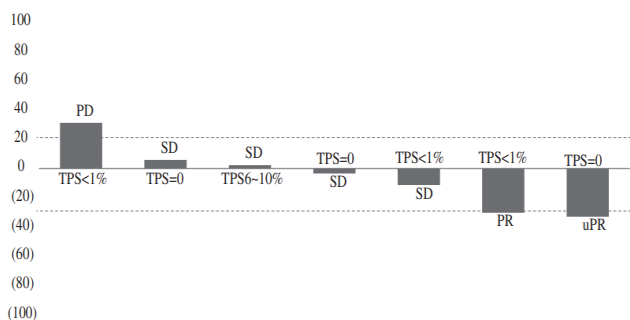
(1) 二线单一疗法评估。就二线单一疗法评估而言，系统性化疗前线治疗至少失败一次的受试者将列入 3mg/kg Q2W 及 5mg/kg Q2W 两个组别。14 名受试者(3mg/kg Q2W 试验组九名及 5mg/kg Q2W 试验组五名) 参与二线单一疗法评估。

(2) 一线联合疗法评估。就联合疗法评估的 KN046 而言，从未接受过系统性治疗的受试者将列入 3mg/kg Q2W 及 5mg/kg Q2W 两个组别。四名受试者参与联合疗法评估 3mg/kg Q2W 试验组。

疗效数据：截至数据截止日期，单一疗法治疗组有五名可评价受试者，其中两名出现 SD，DCR 为 40%。联合疗法治疗组中三名可评价受试者均实现疾病控制，ORR 达 66.7%。

安全性数据：18 名受试者中的九名(50%)出现各级治疗相关 TEAE，三名(16.7%)受试者出现 3 级或以上 TEAE。两名(11.1%)受试者已出现治疗相关 SAE，1 名(5.6%)出现二级 irAE。

图表20：KN046-201 疗效数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表21：KN046-203 不良事件率

TEAE类别 ⁽¹⁾	合计(N=18) n (%)
所有TEAE	10 (55.6%)
3级或以上TEAE	5 (27.8%)
治疗相关TEAE ⁽²⁾	9 (50%)
3级或以上治疗相关TEAE ⁽³⁾	3 (16.7%)
SAE	3 (16.7%)
治疗相关SAE ⁽⁴⁾	2 (11.1%)
3级或以上SAE	2 (11.1%)
3级或以上治疗相关SAE	1 (5.6%)
irAE ⁽⁵⁾	1 (5.6%)
3级或以上irAE	0
导致永久性终止治疗的TEAE	2 (11.1%)
导致永久性终止治疗的治疗相关TEAE	0
导致死亡的治疗相关TEAE	0

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

试验设计：在 2021 年 4 月的 AACR 上，康宁杰瑞以壁报形式公布了 KN046 联合白蛋白紫杉醇治疗晚期三阴乳腺癌的 Ib/II 期临床研究数据(KN046-203)。研究共入组 27 例初治局部晚期不可切除或转移性三阴乳腺癌女性患者。

疗效数据：截至 2021 年 3 月 8 日，25 例可评估的三阴乳腺癌患者的客观缓解率(ORR) 为 40.0%，疾病控制率(DCR)为 96.0%。中位随访时间 13.7 个月。意向性人群的中位无进展生存期(PFS)为 7.3 个月(95%CI：3.7~NE)。中位总生存期(mOS)未达到，意向性人群的 15 个月 OS 率为 73.4% (95% CI :46.1~88.4%)。在 PD-L1 阳性 (IC PD-L1≥1%) 患者中，中位 PFS 为 13.8 个月 (95% CI :1.6~NE)，15 个月的 OS 率为 77.1% (95% CI :



34.5~93.9%)。

安全性数据：截至 2021 年 3 月 8 日，无 KN046 治疗相关的死亡案例发生；13 例患者(48.1%)发生 3~4 级 KN046 治疗相关的不良事件(AE)；4 例患者(14.8%)发生 KN046 治疗相关的严重不良事件(SAE)；11 例患者(40.7%)发生免疫相关不良事件(irAEs)；大部分 irAEs 为 1~2 级，仅有 3 例患者发生 3 级 irAEs，分别为 2 例 3 级免疫介导性肝病和 1 例 3 级皮疹。

(3) 罕见胸部肿瘤

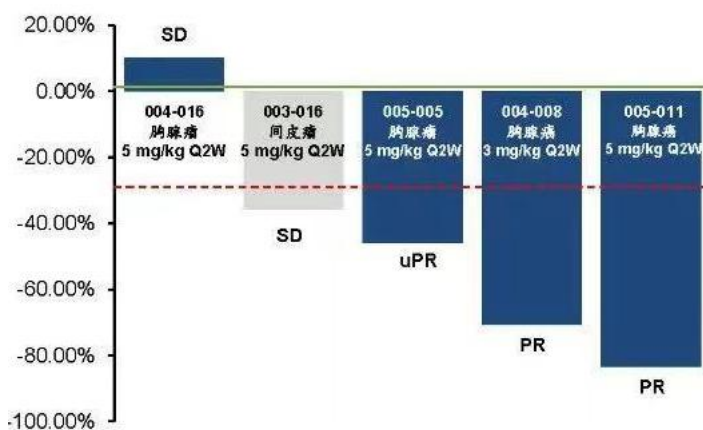
试验设计：2021 WCLC 公布了 KN046 在罕见胸部肿瘤患者中的安全性和初步疗效数据(I 期)，这项首次人体研究评估了 KN046 在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、PK 和初步疗效。这项传统的“3+3”剂量递增和剂量扩展研究招募了难治性或不耐受标准疗法的晚期不可切除或转移性实体瘤患者。计划的剂量水平(DL)为 0.3、1、3、5 和 10mg/kg。研究包括 5 例患有罕见胸腔肿瘤的受试者，其中 4 例为胸腺上皮肿瘤，1 例为间皮瘤患者。1 例患者接受 3mg/kg 剂量的 KN046，4 例患者剂量为 5mg/kg，Q2W。

疗效数据：在 4 例受试者中观察到客观缓解(ORR:75%)，其中一例完全缓解(CR:20%)，3 例部分缓解(PR:60%)，1 例胸腺瘤患者观察到疾病稳定(SD=20%)，DCR 为 100%。

安全性数据：5 例受试者中有 2 例(40%)由于重症肌无力和不可耐受的不良反应(1 例受试者出现了 3 级自身免疫性肝炎和 2 级自身免疫性肌炎)而中止了试验，未观察到 DLT，中位治疗持续时间为 22.7 周。

大部分治疗相关不良事件(TRAEs)为 1 级或 2 级，其中 1 例受试者发生 2 种 3 级 TRAEs(自身免疫性肝炎，丙氨酸转氨酶升高)。在 3 例受试者中报告了 14 种免疫相关不良事件(irAE)，包括皮疹瘙痒，肌痛，腹泻，自身免疫性肌炎，自身免疫性肝炎，自身免疫性关节炎等。未发生导致死亡的 TRAEs。

图表22：KN046 治疗胸部肿瘤疗效数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

(4) 联合放化疗治疗复发和转移性食管鳞癌

试验设计：2021 年 1 月，KN046 联合放化疗治疗复发和转移性食管鳞癌患者的安全性和有效性临床研究数据在 ASCO GI 上以口头壁报形式公布。该试验是一项针对复发和转移性食管癌患者同步放化疗后序贯接受 KN046 治疗的临床研究，KN046 采用剂量递增方式，患者将在放疗结束后接受 KN046 1ma/ka 或 3 ma/ka 或 5ma/ka Q3W 治疗；化疗采用紫杉联合顺铂的标准治疗方案，放疗剂量由研究者根据患者情况决定。研究主



要评估放化疗序贯 KN046 的耐受性和有效性。

疗效数据：客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为 44.4%和 94.4%。有 15 例患者基线有可测量病灶，接受治疗后所有患者的靶病灶呈现缩小趋势。在 3mg/kg 组的有可测量病灶的 9 例患者中，2 例患者达到完全缓解(CR)，5 例患者呈现部分缓解(PR)，客观缓解率(ORR)达到 55.6%；9 例患者全部呈现肿瘤缩小，疾病控制率(DCR)达到 100%。

安全性数据：截至 2020 年 6 月 30 日，研究共入组 18 例患者，结果显示 KN046 耐受性良好、无剂量限制性毒性发生。

图表23：KN046 与 AK104 临床数据

企业	药物名称	适应症	临床阶段	患者数量	ORR	PFS	OS
康宁杰瑞	KN046	非小细胞肺癌 (1L)	II/III期	64	-	7.3 (鳞癌) 3.6(非鳞癌)	13.6 (鳞癌) - (非鳞癌)
	KN046	NSCLC (PD-1 抑制剂经治患者)	II/III期	24	8.3%	2.8	-
	KN046+白蛋白紫杉醇	三阴乳腺癌 (1L)	II期	27	40%	7.3	-
	KN046+放化疗	食管鳞癌 (1L)	II期	15	55.6%	-	-
	KN046	胸腺癌 (1L)	II/III期	4	75%	-	-
康方生物	AK104+化疗	胃癌 (1L)	II期	71	66.2%	-	-
	AK104+仑伐替尼	肝细胞癌 (1L)	II期	16	56.3%	-	-
	AK104	鼻咽癌 (3L)	III期	17	37.3%	-	-
	AK104	宫颈癌 (2L)	III期	31	47.6%	-	-

资料来源：康宁杰瑞、康方生物、粤开证券研究院

(二) KN026

KN026 是一种重组人源化抗 HER2 双特异性抗体，两条重链的基础序列分别来自曲妥珠单抗和帕妥珠单抗，可同时结合 HER2 的 D2 和 D4 两个非重叠表位，相当于同时具备了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的功能。KN026 于 2018 年分别获得 NMPA 和 FDA 的批准，目前正在中国开展多项 I/II 期临床试验，同时在美国推进 I 期临床试验。

图表1：KN026 临床进展



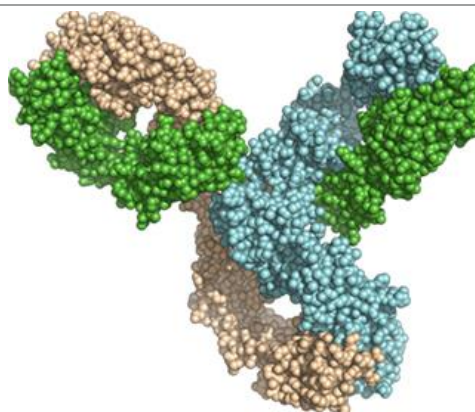
资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

目前，全球尚无抗 HER2 BsAb 上市，唯一获批的双重阻断 HER2 信号疗法是曲妥



珠单抗联合帕妥珠单抗及化疗。尽管联合疗法对 HER2 高表达癌症呈现出较好的疗效，但适应症有限且对 HER2 低表达的癌症疗效不佳。

图表2：KN026 结构



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

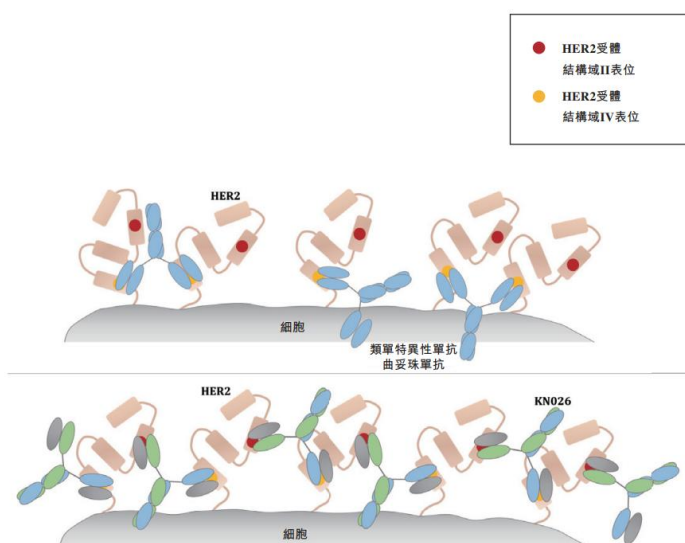
作用机制：KN026 的作用机制主要包括双重阻断 HER2 相关信号通路、增强多个 HER2 受体结合、具有完整效应功能的基于 Fc 的 BsAb 增强对肿瘤的杀伤力：

(1) 双重阻断 HER2 相关信号通路。KN026 可与两种不同的 HER2 受体表位结合，双重阻断 HER2 相关信号通路，诱导对 HER2 过表达的协同抑制活性，并降低抗药性及复发的可能性。

(2) 增强多个 HER2 受体结合。结合双特异性抗体可以连接细胞表面的多个 HER2 受体，促使 HER2 受体聚集，从而增强 HER2 受体的结合，强化抑制作用；诱导 HER2 受体内化以减少细胞表面的 HER2 蛋白，从而削弱 HER2 信号；增强抗体对肿瘤细胞表面的黏着量。

(3) 具有完整效应功能的基于 Fc 的 BsAb 增强对肿瘤的杀伤力 (ADCC 作用)。KN026 保留完整的 Fc 介导的效应功能，对于募集免疫细胞破坏 HER2 过度表达靶细胞至关重要。此外，附着于肿瘤细胞的 KN026 增加使得效应功能对肿瘤的杀伤力提升。

图表3：KN026 作用机制



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院



设计优势 KN026 是基于电荷排斥诱导双特异性(CRIB)平台研发的双特异性抗体，可有效解决双特异性抗体研发的化学、生产和控制(CMC)问题。利用该平台研发的抗体与天然抗体形状和分子大小相同，结构相近。此外，KN026 采用常规抗体生产工艺，生产过程简单，产品得率和质量均达到领先水平。

试验数据：

(1) HER2 阳性转移性乳腺癌

试验设计： KN026-CHN-201 是以 KN026 为单药、首次用于人体的开放标签 I 期临床试验，该试验包括剂量递增 I a 期研究及剂量扩增 I b 期研究。I 期研究于 2018 年 9 月启动并在对接受至少一次既往 HER2 靶向治疗后初治或进展治疗的 HER2 高表达、局部晚期或转移性及乳腺癌或 GC/GEJ 的成人受试者中进行。截至 2019 年 9 月 20 日，32 名受试者参与 KN026-CHN-001 试验并就每次治疗至少接受一剂 KN026。试验的主要目的是评估安全性、耐受性并确定最大耐受剂量(MTD)及 II 期推荐剂量(RP2D)。

疗效数据： 所有 32 名受试者均为已接受过曲妥珠的乳腺癌患者，截至 2019 年 9 月 20 日，21 名受试者为可评价受试者，且初步功效分析显示一名可评价受试者出现已确认 PR，五名出现未确认 PR，九名出现 SD。

安全性数据： 截至 2019 年 9 月 20 日，32 名受试者中的 26 名(81.3%)已出现治疗相关 TEAE，三名(9.4%)受试者出现 3 级或更高级别的 TEAE。三名(9.4%)受试者出现了 SAE，一名(3.1%)受试者出现一起导致终止治疗的 TEAE。3 级以上的 TEAE 包括室性心律失常和转氨酶升高。

图表4：KN026-201 不良事件率

TEAE类别 ^①	5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	20.0 mg/kg	30.0 mg/kg	合计(N=32)
	QW (N=3)	QW (N=3)	Q2W (N=23)	Q3W (N=3)	
	n (%)				
所有TEAE	3 (100%)	2 (66.7%)	20 (87.0%)	2 (66.7%)	27 (84.4%)
3级或以上TEAE	0	0	3 (13.0%)	0	3 (9.4%)
治疗相关TEAE	3 (100%)	2 (66.7%)	19 (82.6%)	2 (66.7%)	26 (81.3%)
3级或以上治疗相关TEAE	0	0	2 (8.7%)	0	2 (6.3%)
SAE	0	0	3 (13.0%)	0	3 (9.4%)
治疗相关SAE ^②	0	0	3 (13.0%)	0	3 (9.4%)
导致永久性终止治疗的TEAE	0	0	1 (4.3%)	0	1 (3.1%)
导致永久性终止治疗的 ^③ 治疗相关TEAE	0	0	1 (4.3%)	0	1 (3.1%)
导致死亡的 ^④ 治疗相关TEAE	0	0	0	0	0

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表5：KN026-201 不良事件分类

按首选语制分的 治疗相关TEAE ^①	5.0 mg/kg		10.0 mg/kg		20.0 mg/kg		30.0 mg/kg		合计	
	QW(N=3)		QW(N=3)		Q2W(N=23)		Q3W(N=2)		(N=32)	
	所有 级别	3级或 以上	所有 级别	3级或 以上	所有 级别	3级或 以上	所有 级别	3级或 以上	所有 级别	3级或 以上
	n (%)									
發燒	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	7 (30.4%)	0	1 (33.3%)	0	10 (31.3%)	0
腹痛	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	2 (8.7%)	0	1 (33.3%)	0	5 (15.6%)	0
天冬氨酸轉氨酶升高	0	0	0	0	4 (17.4%)	0	1 (33.3%)	0	5 (15.6%)	0
丙氨酸轉氨酶升高	0	0	0	0	4 (17.4%)	0	0	0	4 (12.5%)	0
低钾血症	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	0	4 (12.5%)	0
血肌酐升高	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	0	4 (12.5%)	0
室性心律失常	0	0	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)
轉氨酶升高	0	0	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

在 2020 年 5 月 ASCO 年会上，康宁杰瑞以海报的形式进一步披露了 KN026 I 期临床试验的疗效、安全性和 PK 的初步结果。

试验设计： 62 名受试者参与 KN026-CHN-001 试验并就每次治疗至少接受一剂 KN026。试验的主要目的是评估安全性、耐受性并确定最大耐受剂量(MTD)及 II 期推荐剂量(RP2D)。

疗效数据： 截至 2020 年 1 月 22 日，客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为 29%和 74.2%。在推荐的 II 期临床剂量下，客观缓解率达 32.1% ,DCR 达 76.8%。20mg/kg Q2W 与 30mg/kg Q3W 将作为 KN026 II 期推荐剂量。

安全性数据： KN026 安全性数据良好，没有出现 DLT，主要的 AE 为 1 级或 2 级，4 名(6.45%)受试者出现 3 级或更高级别的 TEAE，主要的 3 级及以上 TEAE 包括高

血压、转氨酶升高和室性心律失常。

图6：KN026-201 患者画像

	5 mg/kg QW (n=3)	10 mg/kg QW (n=3)	20 mg/kg Q2W (n=28)	30 mg/kg Q3W (n=29)	Total (n=63)
Gender, n (%)					
Male	0	0	0	0	0
Female	3 (100%)	3 (100%)	28 (100%)	29 (100%)	63 (100%)
Age (years)					
Median (Min, Max)	56 (45, 57)	57 (43, 57)	50.5 (31, 68)	54.0 (33, 69)	54.0 (31, 69)
ECOG, n (%)					
0	0	0	6 (21.4%)	11 (37.9%)	17 (27.0%)
1	3 (100%)	3 (100%)	22 (78.6%)	18 (62.1%)	46 (73.0%)
Duration of Treatment (weeks)					
Median (Min, Max)	18.57 (12.0, 61.9)	6.00 (6.0, 18.0)	16.00 (4.1, 37.3)	11.71 (5.9, 30.0)	12.00 (4.1, 61.9)
Discontinuation treatment, n (%)					
Progressive Disease	2 (66.7%)	3 (100%)	13 (46.4%)	3 (10.3%)	21 (33.3%)
Adverse Events	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图7：KN026-201 疗效数据

	5 mg/kg QW (n=3)	10 mg/kg QW (n=3)	20 mg/kg Q2W (n=28)	30 mg/kg Q3W (n=28)	Total (n=62)	Pooling 20 mg/kg Q2W & 30 mg/kg Q3W (n=56)
CR	0	0	0	0	0	0
PR	0	0	10 (35.7%)	8 (28.6%)	18 (29.0%)	18 (32.14%)
SD	2 (66.7%)	1 (33.3%)	8 (28.6%)	17 (60.7%)	28 (45.2%)	25 (44.64%)
PD	1 (33.3%)	2 (66.7%)	9 (32.1%)	3 (10.7%)	15 (24.2%)	12 (21.43%)
NE	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (1.79%)
ORR (%)	0	0	10 (35.7%)	8 (28.6%)	18 (29.0%)	18 (32.14%)
DCR (%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	18 (64.3%)	25 (89.3%)	46 (74.2%)	43 (76.79%)

Note: CR: complete response, including confirmed and unconfirmed. PR: partial response, including confirmed and unconfirmed. CBR: clinical benefit response. SD: stable disease; PD: progressive disease; NE: not evaluable; ORR = CR+PR; DCR=CR+PR+SD≥37 days

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

(2) KN026 联合 KN046 治疗 HER2 阳性实体瘤

在 2020 年 11 月 SITC 年会上，康宁杰瑞公布了 KN046+KN026 联合疗法治疗 HER2 阳性实体瘤患者的初步良好安全性及疗效数据 (KN046-IST-02)。公司已于 2020 年下半年开始 KN026 联合 KN046 治疗 HER2 阳性实体瘤的 II 期临床试验。

试验设计： Ib 期临床试验为一项剂量递增和剂量扩展、开放式标签、多中心临床研究，目前是评估 KN046+KN026 联合疗法用于治疗标准治疗失败的 HER2 阳性实体瘤的初步安全性、耐受性及有效性结果。截至 2020 年 9 月 8 日，26 名受试者参与 KN026+KN046 联合疗法 I b 期试验，其中 18 名患者为 HER2 阳性。

疗效数据：在可评价的 14 例 HER2 阳性受试者中，联合疗法 ORR 达 64.3%，DCR 达 92.9%，中位 PFS 和中位 OS 未达到。

安全性数据：未观察到 DLT。绝大多数 AE 为 1-2 级，3 级或以上 TRAE 发生率介乎 23%-24%。3 级或以上治疗相关不良事件包括粒细胞减少、血小板减少、贫血、肺炎、注射相关反应等。

图8：KN026+KN046 临床进展

适应症	单药/联合疗法	临床前	I 期	II 期	关键临床 (II/III 期)	BLA 递交	商业化权利
≥ 2L HER2+乳腺癌	KN026 + KN046						全球
1L HER2+胃癌	KN026 + KN046						
≥ 2L HER2+实体瘤	KN026 + KN046						

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图9：KN046-IST-02 疗效数据

图10：KN046-IST-02 安全性数据



	20 mg/kg Q2W + 3 mg/kg Q2W (N=12)	20 mg/kg Q2W + 5 mg/kg Q3W (N=1)	30 mg/kg Q3W + 5 mg/kg Q3W (N=0)	Total (N=14)
Best Overall Response				
Complete Response (CR)	0	0	0	0
Partial Response (PR)	8 (61.5%)	1 (100%)	0	9 (64.3%)
Stable Disease (SD)	8 (61.5%)	0	0	8 (32.0%)
Progressive Disease (PD)	2 (15.4%)	0	0	2 (14.3%)
Not Evaluable (NE)	0	0	0	0
Objective Response Rate (ORR)	8 (61.5%)	1 (100%)	NA	9 (64.3%)
95% CI	31.6%, 86.1%	2.5%, 100.0%	NA	35.1%, 87.2%
Disease Control Rate (DCR)	12 (92.3%)	1 (100.0%)	NA	13 (92.9%)
95% CI	64.0%, 99.8%	2.5%, 100.0%	NA	66.1%, 99.8%

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

	20 mg/kg Q2W + 3 mg/kg Q2W (N=19)	20 mg/kg Q2W + 5 mg/kg Q3W (N=3)	30 mg/kg Q3W + 5 mg/kg Q3W (N=4)	Total (N=26)
Gender, n%				
Male	11 (57.9%)	3 (100%)	3 (75.0%)	17 (65.4%)
Female	8 (42.1%)	0	1 (25.0%)	9 (34.6%)
Race, n%				
Asian	19 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	26 (100%)
Age (years)				
n	19	3	4	26
Median	56.0	56.0	52.5	55.5
Treatment ongoing	11 (57.9%)	1 (33.3%)	4 (100%)	16 (61.5%)
Treatment termination	8 (42.1%)	2 (66.7%)	0	10 (38.5%)
Adverse Event	1 (5.3%)	0	0	1 (3.8%)
Death	0	2 (66.7%)	0	2 (7.7%)
Objective Disease Progression	5 (26.3%)	0	0	5 (19.2%)
other	2 (10.5%)	0	0	2 (7.7%)

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

三、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