



医药生物

【粤开医药深度】双抗深度报告(五):国内双抗企业及管线梳理(信达生物、恒瑞医药)

2021年05月20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

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

《【粤开医药行业周报】国药新冠疫苗纳入WHO 紧急使用清单, 第五批国采药品信息收集工作即将开始》2021-05-10

《【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)》2021-05-12

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,其中领先双抗产品已陆续进入临床II、III期。从研发数量看,目前处于临床阶段的双抗药物已接近60个,其中信达生物拥有6款处于临床阶段的双抗药物,数量位居榜首。

信达生物

信达生物拥有六款处于临床阶段的双抗药物,包括 IBI-318 (PD-1×PD-L1)、IBI-302 (C3×VEGF)、IBI-315 (PD-1×HER2)、IBI-319 (PD-1×4-1BB)、IBI-322 (PD-L1×CD47) 和 IBI-323 (PD-L1×LAG-3),其中 IBI-318 和 IBI-302 处于临床II期,其余产品处于临床I期。

IBI-318 是全球首款针对 PD-1 及 PD-L1 的重组全人源免疫球蛋白 (IgG1) 双特异性抗体,通过桥接表达 PD-1 的 T 细胞和表达 PD-L1 的肿瘤细胞,同时阻断 PD-1 和 PD-L1 信号通路,增强免疫突触的形成,从而提高抗肿瘤活性及疗效。

IBI-302 可同时抑制 VEGF 介导的新生血管生成和补体活化通路。N 端为 VEGF 结合域,能够与 VEGF 家族结合阻断 VEGF 介导的信号通路,从而抑制血管新生,改善血管渗透性;C 端为补体结合域,能够特异性结合 C3b 和 C4b,以抑制补体经典途径和旁路途径的激活,减轻补体活化介导的炎症反应。

恒瑞医药

恒瑞医药的 SHR-1701 为一款靶向 PD-L1/TGF-βII 型受体的双功能融合蛋白,可促进效应性 T 细胞的活化,同时有效改善肿瘤微环境中的免疫调节作用,最终强化免疫系统对于肿瘤细胞的杀伤。PD-L1 和 TGF-β 信号的共同抑制可带来比单途径抑制更加有效的抗肿瘤免疫应答,从而达到增加抗肿瘤疗效的目的。

但 PD-L1/TGF-β 通路的研究并非坦途,默克公司的 M7824 已于年初相继折戟于非小细胞肺癌和胆管癌,临床的失败可能与 TGF-β 靶点相关。除了恒瑞医药,国内布局 PD-(L)1/TGF-β 的企业包括普米斯生物和君实生物。

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第五篇。

风险提示

药物研发不及预期,研发同质化风险

目 录

一、信达生物	3
(一) IBI-318 : PD-1×PD-L1	3
(二) IBI-302 : VEGF×C3	4
(三) IBI-315 : PD-1×HER2	6
(四) IBI-319 : PD-1×4-1BB	7
(五) IBI-322 : PD-L1×CD-47	8
(六) IBI-323 : PD-L1×LAG-3	9
二、恒瑞医药:PD-L1×TGF-β	10
三、其余 PD-(L)1×TGF-β 靶点布局	12
(一) M7824——高开低走的双抗药物	12
(二) 普米斯生物——PM8001	14
(三) JS201——PD-1×TGF-β	15
四、风险提示	16

图表目录

图表 1 : 信达生物双抗药物研发管线一览	3
图表 2 : PD-1/PD-L1 抑制剂机制示意图	3
图表 3 : IBI-318 临床进展	4
图表 4 : AMD 发病机制	5
图表 5 : IBI-302 临床进展	5
图表 6 : PENTAMBODY 平台	6
图表 7 : 4-1BB 和 PD-(L)1 作用机制示意图	7
图表 8 : CD47-SIRPα 信号通路	8
图表 9 : CD47 作用机制示意图	9
图表 10 : FGL1-LAG3 通路	10
图表 11 : TGF-β 与癌症的进展	11
图表 12 : IBI-302 临床进展	12
图表 13 : M7824 结构与作用机制	12
图表 14 : M7824 疗效数据 (2018 ASCO)	13
图表 15 : M7824 疗效数据 (2020 CSCO)	14
图表 16 : PM8001 结构	15
图表 17 : JS201 结构	16



一、信达生物

信达生物成立于 2011 年，致力于开发、生产和销售用于治疗肿瘤等重大疾病的创新药物。公司拥有六款处于临床阶段的双抗药物，包括 IBI-318 (PD-1×PD-L1)、IBI-302 (C3×VEGF)、IBI-315(PD-1×HER2)、IBI-319(PD-1×4-1BB)、IBI-322(PD-L1×CD47) 和 IBI-323 (PD-L1×LAG-3)，其中 IBI-318 和 IBI-302 处于临床 II 期，其余产品处于临床 I 期。

图表1：信达生物双抗药物研发管线一览

疾病领域	在研产品	靶点	临床前研究	I 期临床	II 期临床	III 期临床	NDA	批准上市
肿瘤	IBI-318	PD-1×PD-L1	—————▶					
眼底病	IBI-302	C3×VEGF	—————▶					
肿瘤	IBI-315	PD-1×HER2	—————▶					
肿瘤	IBI-319	PD-1×4-1BB	—————▶					
肿瘤	IBI-322	PD-L1×CD-47	—————▶					
肿瘤	IBI-323	PD-L1×LAG-3	—————▶					

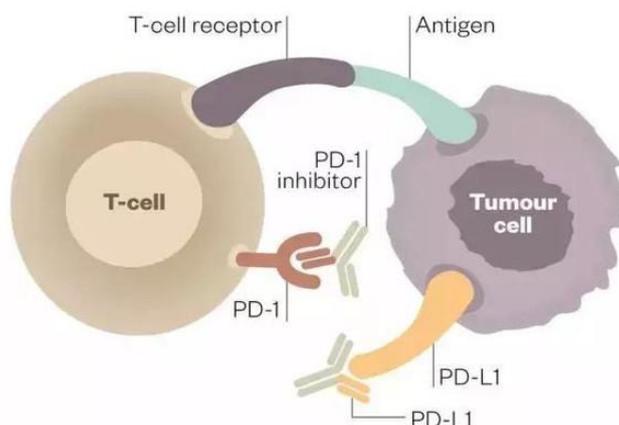
资料来源：信达生物、粤开证券研究院

(一) IBI-318 : PD-1×PD-L1

尽管 PD-1 抗体在多种癌症中均显示出广谱的抗癌活性，但是，在绝大多数晚期实体瘤中，若患者未事先检测相关的疗效指标 (PD-L1 表达、MSI 状态、TMB 高低)，盲试 PD-1 抗体的有效率并不乐观，整体疗效仅 20%-30%。PD-1 单药疗效的局限性令科研人员将目光投向联合疗法，尽管联合疗法提升了药效，但与之对应的则是毒副作用的大幅提升。对此，科研人员开始着手研发“二代 PD-1”，“二代 PD-1”是指除了主体 PD-1/PD-L1 靶点外，额外增加一个靶点提升药物疗效并控制不良反应，形成一药双靶的双特异性抗体。

IBI-318 是由信达生物和礼来制药共同开发，并由信达生物负责在中国进行开发的一款双特异性抗体。IBI-318 是全球首款针对 PD-1 及 PD-L1 的重组全人源免疫球蛋白 (IgG1) 双特异性抗体，通过桥接表达 PD-1 的 T 细胞和表达 PD-L1 的肿瘤细胞，同时阻断 PD-1 和 PD-L1 信号通路，增强免疫突触的形成，从而提高抗肿瘤活性及疗效，为患者提供全新的临床解决方案。

图表2：PD-1/PD-L1 抑制剂机制示意图



资料来源：《中国保健营养》、粤开证券研究院



临床进展：

2019年2月，IBI-318 获得 NMPA 颁发的临床试验批件。

2020年，公司完成 IBI-318 的 1a 期剂量探索，并于 2020 年下半年进入多项 1b/II 期试验以探索 IBI-318 在不同癌症适应症的潜力，包括 NK/T 细胞淋巴瘤、鳞状细胞癌、原发性肝细胞癌、小细胞肺癌。

图表3：IBI-318 临床进展

药物名称	适应症	治疗方案	试验分期	试验状态	首次公示信息日期
IBI-318	既往经标准一线及以上化疗失败的小细胞肺癌患者	IBI318+紫杉醇	Ib 期	进行中 招募中	2020-11-26
	肝细胞癌	IBI318+cTACE	Ib 期	进行中 招募中	2020-11-17
	晚期皮肤鳞状细胞癌	IBI318 单药	Ib/II 期	进行中 招募中	2020-10-30
	复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型)	IBI318 单药	II 期	进行中 招募中	2020-10-15
	晚期恶性肿瘤	IBI318 单药	I 期	进行中 招募中	2019-03-01

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

试验数据：

(1) 晚期恶性肿瘤

2020年6月，ASCO年会上以壁报的形式呈报了 IBI-318 用于治疗晚期肿瘤患者的 I a 期研究初步结果。I a 期临床研究旨在评估 IBI-318 在晚期肿瘤受试者中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性。截至 2020 年 1 月 10 日，I a 期剂量爬坡阶段共入组 15 例受试者，其中，0.3mg、1mg、3mg 和 10mg 组各一名患者，30mg、100mg、300mg 组各 3 名患者，600mg 组 2 名患者。

疗效数据：12 例受试者至少接受 1 次肿瘤评估，9 例受试者接受了 10mg 及以上剂量组的 IBI-318 治疗，其中 3 例受试者出现客观缓解。

安全性数据：有 11 例受试者出现 TRAE，最常见的 TRAE 包括发热(20%，G1/2)、输液反应(20%，G1/2)，未出现 3 级及以上 TRAE。300mg 剂量组有 1 例受试者出现免疫相关性关节炎。

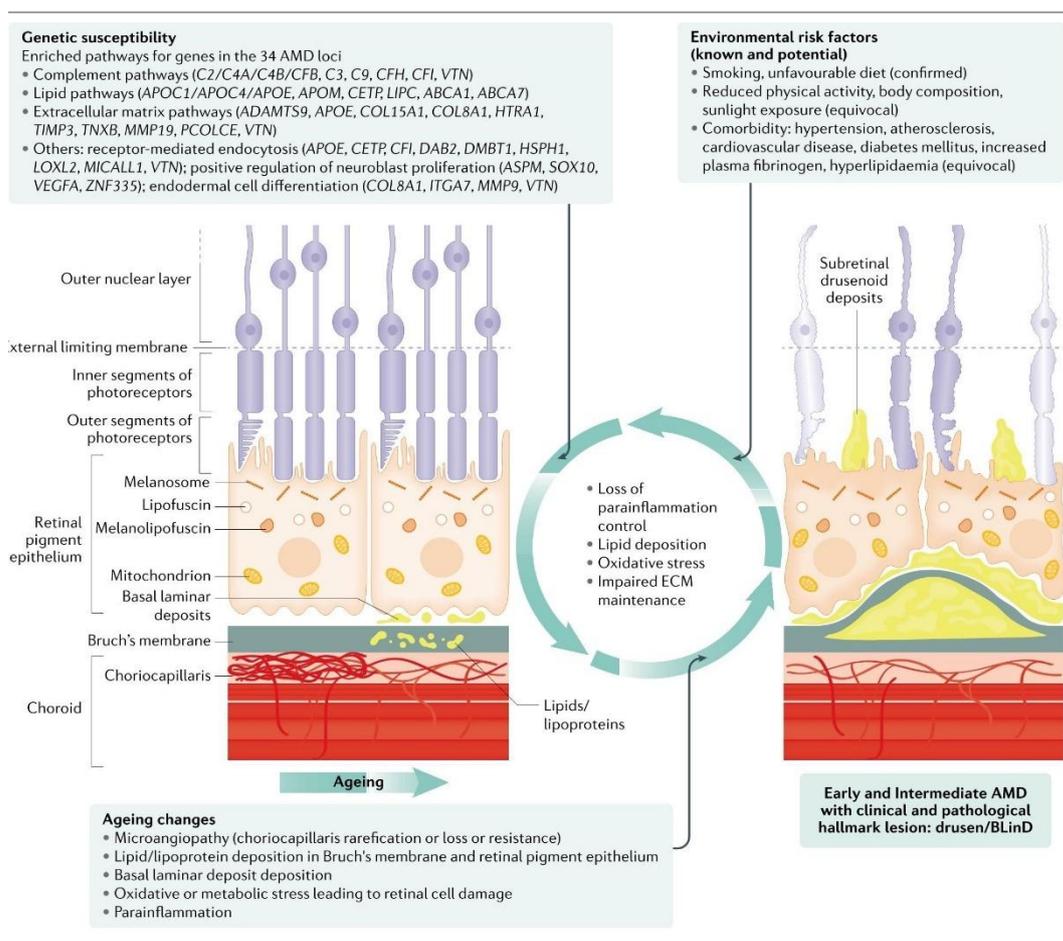
(二) IBI-302：VEGF×C3

年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是累及黄斑区视网膜，导致中央视力损害的慢性进展性疾病，是当前导致老年人致盲的重要疾病。**新生血管性年龄相关性黄斑变性 (nAMD) 是 AMD 的主要类型之一，占有 AMD 患者的 15%-20%，但是却是造成 65 岁以上的 AMD 患者不可逆的丧失中心视力的最主要原因。**

AMD 的病理机制并没有完全阐明，**目前普遍认 VEGF 表达增加诱导的血管新生穿透玻璃膜侵袭眼底是湿性 AMD 发病的主要原因。**此外，**补体异常活化介导的炎症反应是干性 AMD 和湿性 AMD 发病的重要因素。**尽管抗 VEGF 药物带来了视力获益并改变了 nAMD 的病程，但目前频繁的给药方式 (每 4 周或 8 周一次) 增加了患者的用药负担。此外，抗 VEGF 药物治疗的视力获益会随着治疗时间延长逐年丢失。在约 2/3 的随访 7 年以上的患者中，抗 VEGF 治疗带来的视力获益会大大丧失。部分长期接受抗 VEGF 治疗的患者会进展出现黄斑萎缩或纤维化。



图表4：AMD 发病机制



资料来源：Nature Reviews、粤开证券研究院

IBI-302 是一种创新性双靶向特异性重组全人源融合蛋白，可同时抑制 VEGF 介导的新生血管生成和补体活化通路。 N 端为 VEGF 结合域，能够与 VEGF 家族结合阻断 VEGF 介导的信号通路，从而抑制血管新生，改善血管渗透性，减少血管渗漏；C 端为补体结合域，能够特异性结合 C3b 和 C4b，以抑制补体经典途径和旁路途径的激活，减轻补体活化介导的炎症反应。

值得一提的是，信达生物的俞德超博士早年服务于康弘药业并研发出国家一类新药康柏西普（VEGF 抑制剂），2011 年离开康弘药业创立信达生物。早年康柏西普的成功或许可以复制，VEGF 和 C3 的靶点设计（IBI-302）或对 AMD 市场带来新的冲击。

临床进展：

2021 年 4 月 29 日，IBI302 的 wAMD II 期临床研究完成首例患者给药。

图表5：IBI-302 临床进展

药物名称	适应症	治疗方案	试验分期	试验状态	首次公示信息日期
IBI-302	新生血管性年龄相关性黄斑变性	IBI-302 单药	II 期	进行中 尚未招募	2021-04-12
	新生血管性年龄相关性黄斑变性	IBI-302 单药	Ib 期	进行中 招募完成	2020-04-26
	湿性年龄相关黄斑变性	IBI-302 单药	I 期	进行中 招募完成	2019-01-23

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院



试验数据：

(1) nAMD

2020 年 11 月，IBI302 的 I 期单剂量爬坡的临床研究结果在美国眼科年会上公示。I 期临床研究共纳入 31 例受试者，所有受试者均接受单次玻璃体腔注射 IBI302。

疗效数据：IBI302 给药一周后即可观察到视力提高和视网膜水肿的减轻。给药后 28 天，31 例受试者的平均最佳矫正视力较基线提高 6 个字母；平均中央区视网膜厚度较基线减少 141.2 微米，且部分患者的疗效持续到了给药后 6 周。

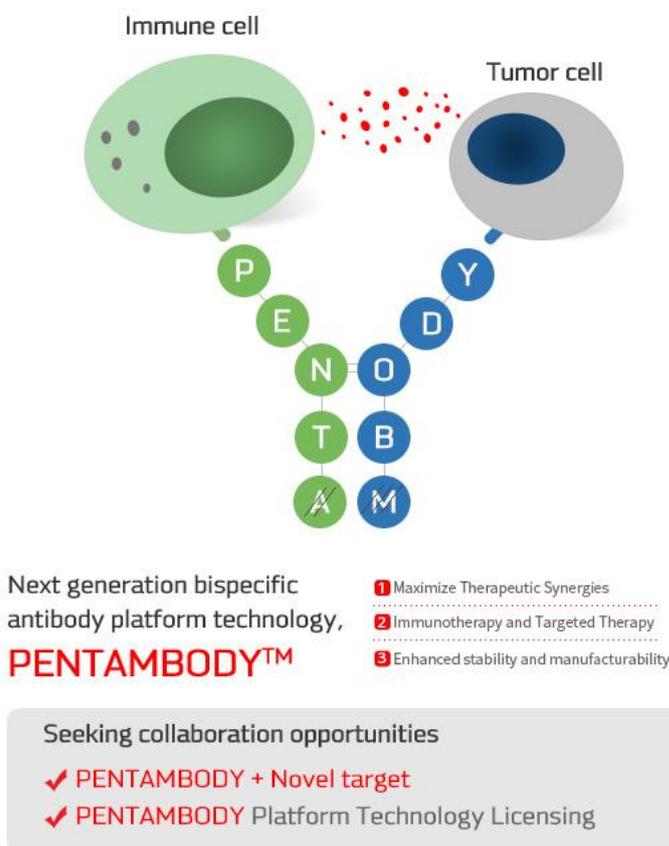
安全性数据：未报告严重不良事件和剂量限制性毒性。

(三) IBI-315：PD-1×HER2

2017 年，信达生物与韩美签订合作协议，共同开发及商业化 PD-1/HER2 双特异性抗体 IBI-315。IBI-315 是全球首个进入临床阶段的 PD-1/HER2 重组全人源 IgG1 型双特异性抗体，通过同时阻断 HER2 信号通路及 PD-1/PD-L1 信号通路、桥接表达 PD-1 的 T 淋巴细胞和表达 HER2 的肿瘤细胞，将靶向治疗和免疫治疗结合从而有望提高抗肿瘤活性及疗效。

技术平台：PENTAMBODY 平台为韩美的双抗技术平台。该技术平台使抗体可同时结合两种不同的靶点，兼顾免疫治疗和靶向治疗双重机制。PENTAMBODY 分子拥有天然 IgG 样的抗体结构，分子稳定性较高。

图表6：PENTAMBODY 平台



资料来源：Hanmi、粤开证券研究院



临床进展：

2019年11月，IBI315的I期临床研究完成中国首例患者给药。IBI315的I期临床研究（CIBI315A101）旨在评估IBI315单药及联合化疗在HER2表达的晚期实体恶性肿瘤受试者中的安全性、耐受性、抗肿瘤活性和II期研究推荐剂量（RP2D）。

信达生物计划于2021年底前后在学术会议上发表IBI-315用于治疗晚期恶性肿瘤的初步1a期研究结果。同时，计划于2021年进入IBI-315的1b期试验，并获得初步的概念验证数据。

（四）IBI-319：PD-1×4-1BB

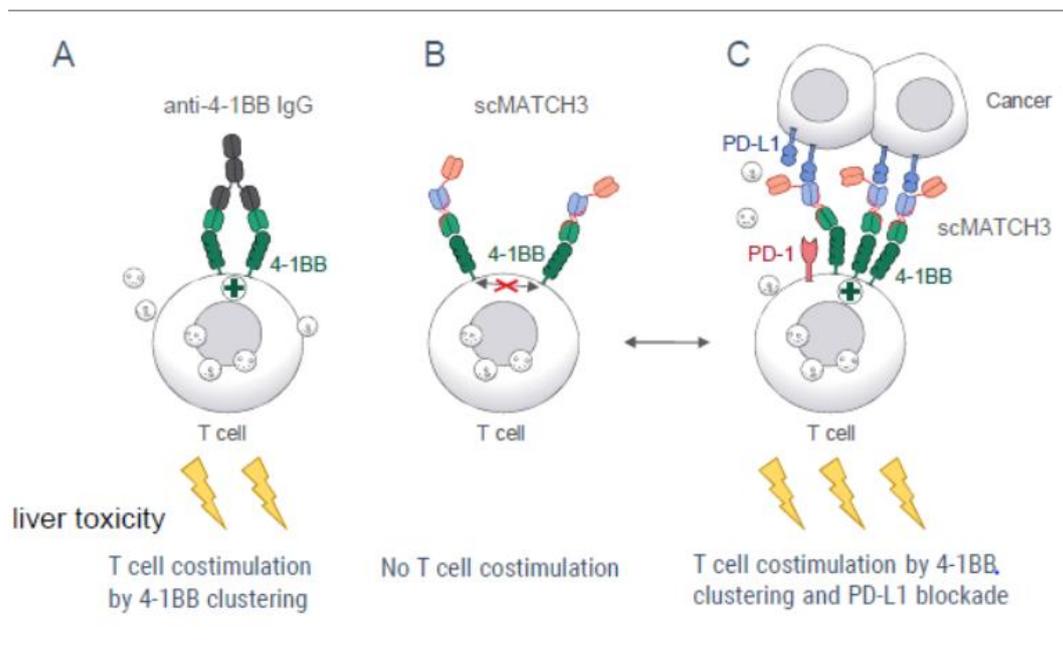
IBI-319是信达生物和礼来联合开发的一款双抗产品，是全球首款PD-1/4-1BB双抗。4-1BB是一种T细胞共刺激受体，也是一种重要的激活型免疫检查点分子。研究表明，4-1BB受体的激活刺激细胞毒性T细胞（CTL）和NK细胞的作用并引起持续的免疫记忆反应，如细胞因子的产生和分泌。目前全球多个公司正在开发靶向4-1BB的抗体，但临床试验中出现的剂量依赖性**肝毒性**限制了4-1BB抗体的临床剂量递增。BMS的Urelumab（BMS-663513）是全球首个进入临床试验的靶向4-1BB治疗药物，但由于I期和II期临床数据显示出较高的肝脏毒性，导致研发一度停滞不前。

IBI-319通过同时靶向T细胞表面的PD-1和4-1BB，一方面解除PD-1/PD-L1介导的免疫检查点抑制效应，另一方面通过4-1BB抗体激活4-1BB介导的免疫细胞，有望通过“去阀加油”的复合机制提升肿瘤杀伤的作用。

临床进展：

2020年11月12日，IBI-319获临床默示许可；2021年1月8日，IBI-319在国内启动I期临床。

图表7：4-1BB和PD-(L)1作用机制示意图



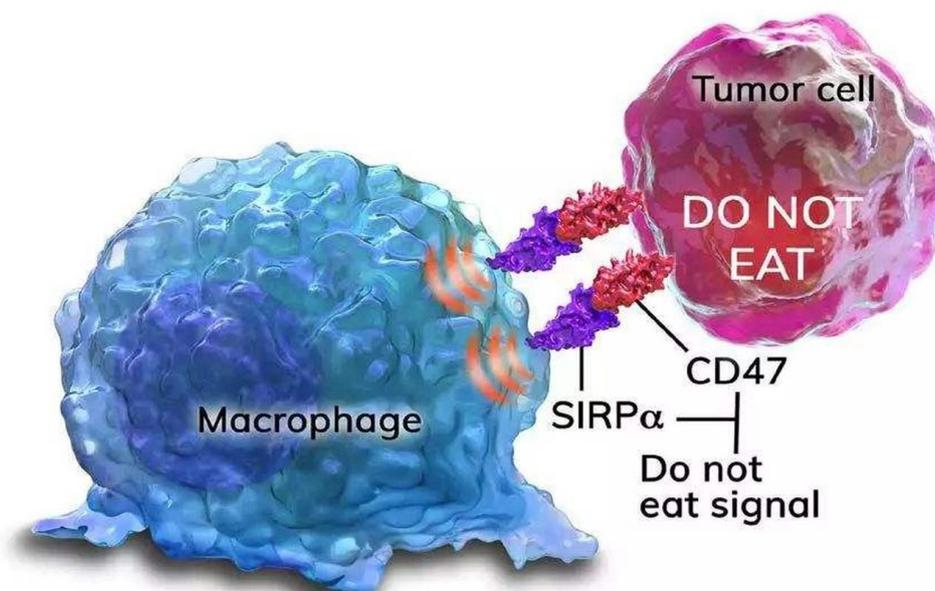
资料来源：Numab、粤开证券研究院



(五) IBI-322 : PD-L1×CD-47

CD47 是一种广泛表达的跨膜糖蛋白，高表达于多种肿瘤细胞，可与巨噬细胞表面信号调节蛋白 α (SIRP α) 的 N 末端结合，并发出“别吃我” (Don't eat me) 信号，抑制巨噬细胞的吞噬作用，进而逃避免疫监视。由于 CD47 在许多肿瘤细胞表面均高表达，利用单克隆抗体、融合蛋白或双特异性抗体来阻断 CD47-SIRP α 间的信号通路，恢复巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用是肿瘤免疫治疗的发展方向。

图表8 : CD47-SIRP α 信号通路



资料来源 : SIRP α -CD47 Immune Checkpoint Blockade in Anticancer Therapy、粤开证券研究院

CD47 作为新一代肿瘤免疫靶点，具有安全性高和有效性好的特点。

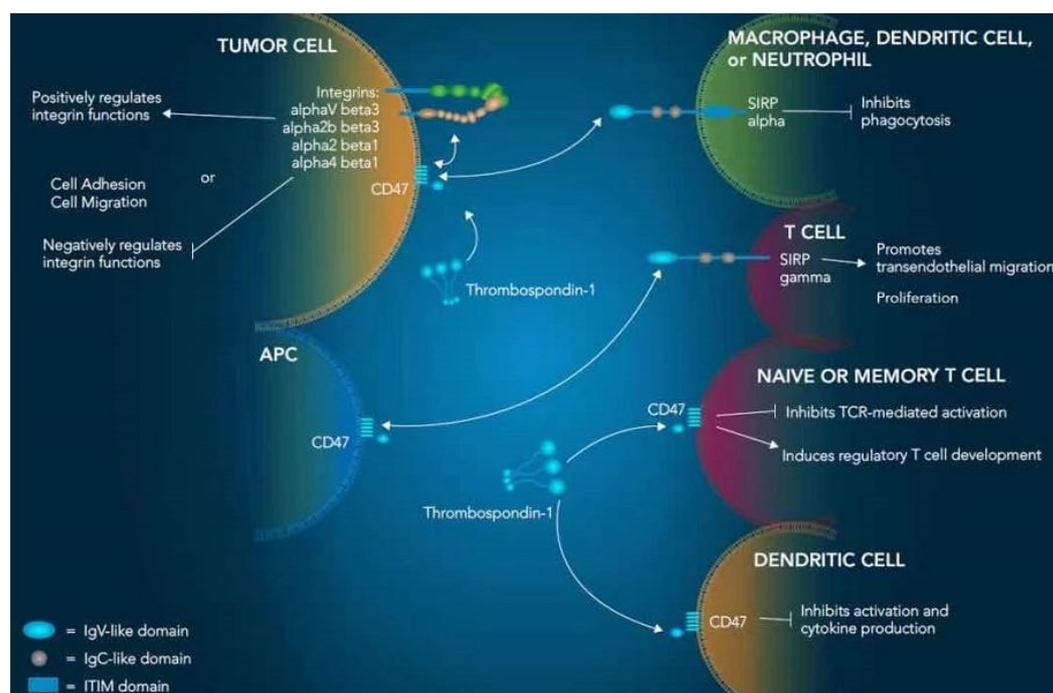
(1) 安全性高：巨噬细胞的吞噬作用不仅依赖于细胞表面的 CD47 靶点，而且需要靶向细胞表面钙网织蛋白 (CRT) 的“吃我”信号的协同作用。钙网织蛋白是一种多功能的内质网 Ca²⁺结合蛋白，是未折叠蛋白反应的关键分子，参与调节钙平衡、抗原提呈、细胞分化与凋亡等多种生物学功能。

近年的研究表明，CRT 在多种肿瘤中特异性表达，与肿瘤的发生、发展、诊断、预后密切相关。由于 CRT 高表达于肿瘤细胞，而低表达于正常细胞，因此阻断 CD47 不能引发巨噬细胞对正常细胞的吞噬功能，因此有望大幅降低 CD47 的脱靶毒性。但由于红细胞表面也高表达 CD47，贫血的 AE 值得进一步关注。

(2) 有效性好：CD47 广泛表达于各类肿瘤细胞表面，具有更广谱的效果，潜在适应症更广，涵盖血液肿瘤和实体瘤多种肿瘤疾病。此外，研究还发现 CD47 除了促进巨噬细胞吞噬肿瘤细胞外，还可以介导 CD8⁺T 对肿瘤的特异性杀伤作用，以及通过 NK 细胞介导的 ADCC 和 CDC 作用杀伤肿瘤细胞，不但激活机体的固有免疫，还能激活适应性免疫。



图表9：CD47 作用机制示意图



资料来源：Trillium Therapeutics、粤开证券研究院

IBI-322 是抗 CD47/PD-L1 双特异性抗体，可同时抑制 CD47 和 SIRP α 的结合以及 PD-L1 与 PD-1 的结合。临床前研究显示，IBI-322 可有效阻断 SIRP α 与 CD47 结合，诱导巨噬细胞对 CD47 高表达的肿瘤细胞发挥吞噬作用，能力与 CD47 单抗相当；同时 IBI322 也可有效阻断 PD-1 和 PD-L1 结合，激活 CD4+T 淋巴细胞，能力与抗 PD-L1 单抗相当。通过靶向 CD47 和 PD-L1 两个通路，IBI-322 有望增强机体对肿瘤细胞的杀伤能力。

临床进展：

2020 年 1 月，IBI-322 分别取得 NMPA 及 FDA 的 IND 批准。

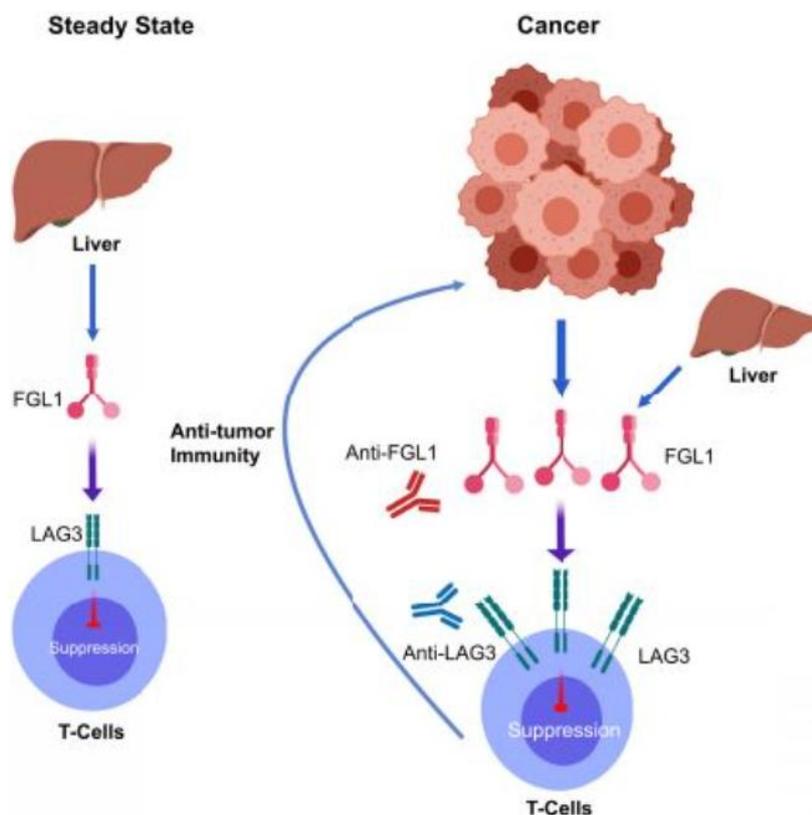
2020 年 8 月，IBI-322 在中国启动 I a/ I b 期临床研究患者招募，以评估 IBI-322 用于治疗晚期恶性肿瘤患者的疗效。

(六) IBI-323：PD-L1 \times LAG-3

LAG-3 是一种免疫检查点受体蛋白，可下调免疫细胞活性。LAG-3 全称淋巴细胞活化基因-3 (Lymphocyte Activation Gene-3)，属于免疫球蛋白家族成员，与 CD4 密切相关，能够选择性地表达在活化的 T 细胞、NK 细胞、B 细胞等免疫细胞上，抑制免疫细胞的增殖、活化和效应功能，维持体内的免疫稳态。研究发现，LAG3 可通过与 MHC II 分子的结合，下调 T 细胞的活性；此外，2018 年，陈列平教授发现 FGL1 蛋白 (纤维介素蛋白) 也是 LAG-3 一个重要的功能性配体，肿瘤细胞可通过上调 FGL1 的表达，调控 LAG-3 的抑制功能，影响 T 细胞的免疫活性。



图表10：FGL1-LAG3 通路



资料来源：Fibrinogen-like Protein 1 is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3、粤开证券研究院

IBI-323 是一款可以同时靶向 LAG-3 和 PD-L1 的双特异性抗体。在肿瘤微环境中，癌细胞会通过将 PD-L1 表达水平上调，逃逸免疫系统的识别和攻击。LAG-3 是效应 T 细胞和调节性 T 细胞表面的一种免疫检查点受体。研究表明，抑制 LAG-3 能够让 T 细胞重新获得细胞毒性活性，降低调节 T 细胞抑制免疫反应的功能，从而增强对肿瘤的杀伤效果。

临床进展：

2020 年 10 月，IBI-323 获得临床试验默示许可，拟用于治疗晚期恶性肿瘤。

二、恒瑞医药:PD-L1×TGF-β

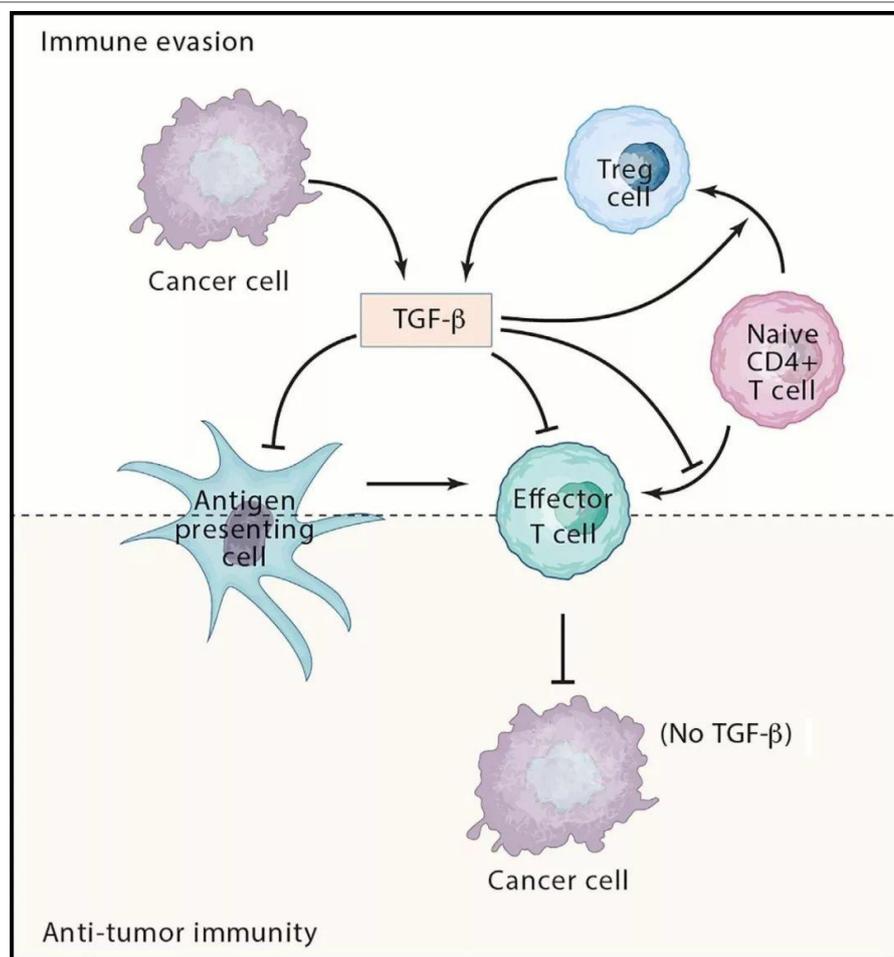
转化生长因子-β (Transforming Growth Factor-β, TGF-β) 在调节癌细胞功能，包括细胞周期进程、凋亡、黏附和分化等方面发挥着重要作用。在不同的细胞类型中，TGF-β 可发挥不同的作用，**在正常细胞和癌前细胞中**，TGF-β 主要通过抑制细胞增殖、促进凋亡和维持基因组稳定而**发挥肿瘤抑制作用**；但由于肿瘤细胞可以逐步适应 TGF-β 的抑制功能，利用 TGF-β 的促进作用获得生长优势，并经历上皮向间充质转化等过程，使其发生迁移和侵袭，因此，**TGF-β 在癌症发展中逐步转变为肿瘤促进因子**。

具体而言，大部分肿瘤细胞均可分泌 TGF-β，一旦 TGF-β 升高便可阻断未成熟 T 细胞向 Th1 细胞分化，促进其向 Treg 亚群的转化，并抑制树突状细胞的抗原呈递功能，从而导致肿瘤细胞的免疫逃逸。此外，随着肿瘤的发展，肿瘤细胞内的 TGF-β 受体或其下游的 Smad 基因突变积累，其抑制作用减弱。并且 TGF-β 信号促进上皮细胞间质转型，



使具有极性的上皮细胞转化为具有活动能力的间质细胞，从而获得侵袭和迁移的能力，这个转化过程在肿瘤的发生、恶化及转移中扮演着重要的角色。

图表11：TGF-β与癌症的进展



资料来源：Transforming Growth Factor-β Signaling in Immunity and Cancer、粤开证券研究院

SHR-1701 为恒瑞医药的一款靶向 PD-L1/TGF-β 二型受体的双功能融合蛋白，可以促进效应性 T 细胞的活化，同时还可有效改善肿瘤微环境中的免疫调节作用，最终有效促进免疫系统对于肿瘤细胞的杀伤。PD-1 和 TGF-β 负信号的共同抑制可带来比单独途径抑制更加有效的抗肿瘤免疫应答，从而达到增加抗肿瘤疗效的目的。

临床进展：

2020 年 9 月，SHR-1701 联合吉西他滨和白蛋白紫杉醇一线治疗晚期/转移性胰腺癌的 I b/II 期临床研究和 SHR-1701 单药或联合化疗治疗不可切除的 III 期非小细胞肺癌的开放性、多中心 II 期临床研究获 NMPA 核准签发的《药物临床试验批准通知书》。

2020 年 11 月，恒瑞医药与韩国 DONG-A ST CO.,LTD. 公司达成协议，将 SHR-1701 项目有偿许可给后者。



图表12：IBI-302 临床进展

药物名称	适应症	治疗方案	试验分期	试验状态	首次公示信息日期
SHR-1701	小细胞肺癌	SHR-1701+法米替尼	II 期	进行中 尚未招募	2021-05-11
	晚期结直肠癌	SHR-1701+贝伐珠单抗+XELOX	II/III 期	进行中 尚未招募	2021-04-22
	晚期恶性实体肿瘤	SHR-1701+贝伐珠单抗	I 期/II 期	进行中 尚未招募	2021-04-21
	非小细胞肺癌	SHR-1701+法米替尼	II 期	进行中 尚未招募	2021-01-13
	头颈部鳞状细胞癌	SHR-1701 单药	II 期	进行中 尚未招募	2020-12-08
	晚期恶性实体肿瘤	SHR-1701+法米替尼	I/II 期	进行中 招募中	2020-11-25
	胰腺癌	SHR-1701+吉西他滨+白蛋白紫杉醇	Ib/II 期	进行中 招募中	2020-11-09
	非小细胞肺癌	SHR-1701 联合化疗	II 期	进行中 招募中	2020-10-10
	鼻咽癌	SHR-1701 单药	I 期	进行中 招募中	2020-02-20
	晚期恶性实体肿瘤	SHR-1701	I 期	进行中 招募中	2018-12-18
	晚期恶性实体瘤	SHR-1701	I 期	进行中 招募中	2018-10-09

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

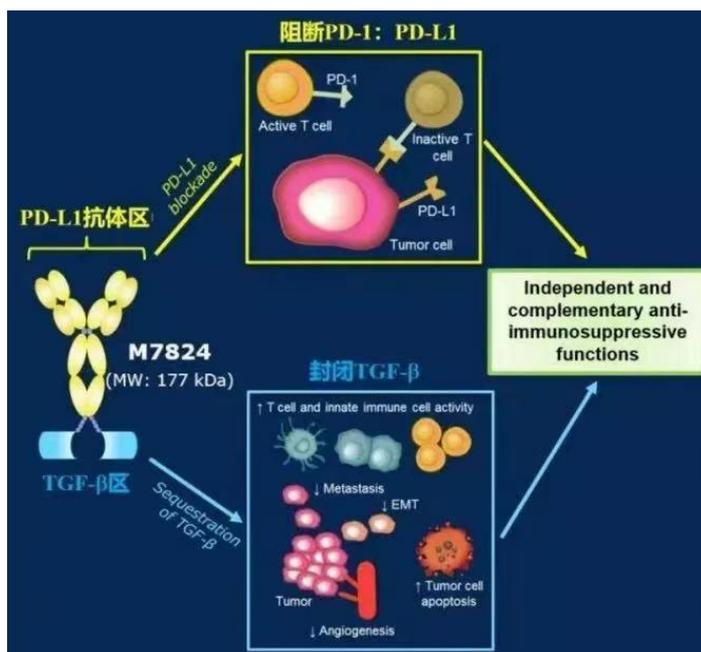
三、其余 PD-(L)1×TGF-β靶点布局

(一) M7824——高开低走的双抗药物

M7824 (Bintrafusp alfa) 是由默克公司研发的一款全人源化 IgG1 型双功能融合蛋白, 分子量为 177kDa。N 端可识别结合 PD-L1 的抗体结构, C 端可结合 TGF-β 的 TGF-β 受体 II 型融合蛋白, 能够同时阻断 PD-L1 和 TGF-β 两条信号通路, 解除免疫系统的抑制状态, 提高免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用。

结构特征：M7824 的抗 PD-L1 部分为已获 FDA 批准上市的免疫检查点抑制剂 Avelumab。通过将 TGFβ 受体 II (TGF-β II) 融合至 IgG1 单克隆抗体, 充当 TGF-β “陷阱”, 减少肿瘤组织及周围促癌的 TGF-β。

图表13：M7824 结构与作用机制



资料来源：医药魔方、粤开证券研究院

在 2018 年 ASCO 上，M7824 的 NSCLC 数据堪称亮眼，凭借高达 71.4% 的 ORR 数据（PD-L1 高表达组），科学家对 M7824 寄予厚望。也正是凭借 M7824 的亮眼数据，促成了 GSK 与默克的合作。2019 年 2 月，GSK 与默克签署一项总金额高达 42 亿美元的全球合作开发协议，共同推进 M7824 在难治性癌症中的开发。

试验数据：

（1）NSCLC：I 期试验的扩展队列研究

在 2018 年 ASCO 年会上，默克披露了 M7824 的 I 期试验的扩展队列数据。研究入组了 80 名未曾使用过 PD-1 抑制剂的晚期 NSCLC 患者，其中 40 例使用 500mg 剂量，另外 40 例使用 1200mg 剂量，两周一次给药。

疗效数据：在 1200mg 剂量组的 40 例患者中，M7824 二线治疗晚期 NSCLC，总人群 ORR 达 27.5%，PD-L1 阳性（≥1%）患者的 ORR 达到 40.7%（11/27），PD-L1 高表达（≥80%）患者的 ORR 高达 71.4%（5/7），比一般 PD-1 疗效数据翻倍。

安全性数据：20% 的患者出现瘙痒，19% 患者出现皮疹，12.5% 患者出现食欲减退的情况。此外，治疗中出现皮肤损害的副作用，4 例患者出现角化棘皮瘤，还有 3 例患者出现了皮肤鳞状细胞癌。这可能是由于 TGF-β 通路受到抑制后产生的某种副作用。

图表14：M7824 疗效数据（2018 ASCO）

ORR	500毫克	1200毫克	总
所有	9/40, 22.5	11/40, 27.5	20/80, 25.0
PD-L1+ (≥1%) pts, n, %	7/31, 22.6	11/27, 40.7 ↗ 40.7%	18/58, 31.0
PD-L1高 (≥80%), n, %	2/6, 33.3	5/7, 71.4 ↗ 71.4%	7/13, 53.8

资料来源：2018 ASCO、粤开证券研究院

（2）NSCLC：两年随访结果

在 2020 年 CSCO 上，研究者对 M7824 的全球 I 期开放标签的研究进行了口头汇报，研究纳入 80 名经过一线治疗的晚期 NSCLC 患者，其中 72.5% 患者为 PD-L1 阳性，所有患者以 1：1 随机分组，分别接受 500mg 或 1200mg 组（两周一次）。

疗效数据：在 1200mg 剂量组者中，ITT 人群的中位 OS 为 17.1 个月，PD-L1 阴性（<1%）患者中位 OS 为 12.2 个月，PD-L1 阳性患者中位 OS 为 21.7 个月，PD-1 高表达患者中位 OS 未达到。

ITT 总人群 ORR 为 23.8%，中位 DOR 为 15.3 个月；1200mg 组 ORR 为 27.5%，中位 DOR 为 18 个月。

安全性数据：M7824 安全性良好，主要不良反应是瘙痒（21.3%）、斑丘疹（18%）、食欲下降（12.5%）等，3 级及以上不良反应发生率为 28.8%。

图表15：M7824 疗效数据（2020 CSCO）

	500mg组n=40	1200mg组n=40	总体
ORR(Confirmed CR+PR)	8 (20)	11 (27.5)	19 (23.8)
mDOR (95% CI) 月	15.3 (8.1-18.9)	18.0 (4.2-23.5)	15.3 (8.1-18.9)
≥6m应答 n (%)	8 (100)	8 (72.7)	16 (84.2)
≥12m 应答 n (%)	6 (75.0)	6 (63.6)	12 (67.7)
mOS(95% CI) 月			
All	10.9 (4.5-16.0)	17.1 (12.0-26.7)	13.6 (10.9-19.3)
PD-L1阳性 (≥1%)	10.3 (4.2-16.5)	21.7 (12.2-NR)	16.0 (10.3-23.0)
高表达 (≥80%)	14.5 (1.0-NR)	NR (9.6-NR)	NR (9.6-NR)
低表达 (≥1-<80%)	8.8 (4.2-16.5)	19.0 (11.0-NR)	13.2 (8.8-19.3)
PD-L1 阴性 (<1%)	11.9 (0.3-NR)	12.2 (2.4-24.7)	12.2 (7.2-25.7)

资料来源：2020 CSCO、粤开证券研究院

进入 2021 年，M7824 屡次遭遇滑铁卢，已先后失利于非小细胞肺癌和胆管癌。

2021 年 1 月，默克宣布终止 M7824 在非小细胞肺癌的 III 期临床研究，M7824 挑战 K 药失败。默克表示，在回顾 NINTR@PID Lung 037 研究的全部数据后，独立数据监测委员会建议停止这项临床试验，认为该研发无法达到预设的 PFS 终点。

2021 年 3 月 16 日，默克宣布 M7824 二线治疗胆管癌的 II 期临床 INTR@PID BTC 047 未达到主要终点，宣告失败。INTR@PID BTC 047 共计纳入 159 名铂类药物耐受或不耐受的晚期胆管癌患者，在超过 9 个月的随访中，独立评审委员会裁定 M7824 单药治疗客观缓解率（ORR）为 10.1%，未达到预设的主要终点。

可能的失败原因：M7824 从初出江湖的大红大紫到临床失败的黯然离场，其临床试验的失败或许与 TGF-β 这一靶点相关。

（1）TGF-β 在肿瘤发展初期发挥抑制肿瘤的作用，在肿瘤发展晚期逐步转化为肿瘤促进因子。这种截然不同的作用可能影响药物对于肿瘤治疗的差异。因此，只有判断出是发挥促进肿瘤生长还是抑制肿瘤生长的作用后，才能准确判断用药的策略。换言之，在肿瘤发展的初期，TGF-β 抑制剂的作用或沦为促进肿瘤发展的推手。

（2）TGF-β 的一个重要作用是抑制癌细胞从上皮细胞向间充质细胞的转化。但许多癌症一旦确诊，已经处于晚期阶段，即癌细胞已经发生了迁移和侵袭，CTC 已经可以在血液或淋巴中被检测。因此，在这一阶段使用 TGF-β 抑制剂的作用十分有限。

（二）普米斯生物——PM8001

普米斯生物成立于 2018 年 7 月，专注于创新生物药研发，核心领域包括肿瘤免疫治疗、代谢性疾病治疗、颠覆性平台技术开发聚焦多发病症及无药可治的疾病领域，研发重点在下一代的双靶点创新生物药。公司拥有两款已处于临床阶段的双特异性抗体产品，分别是 PM8001（PD-L1×TGF-β）及 PM8002（PD-L1×VEGF）。

PM8001 的结构与 M7824 类似，N 端可识别结合 PD-L1 的抗体结构，C 端可结合



TGF- β 的 TGF- β 受体II型融合蛋白，能够同时阻断 PD-L1 和 TGF- β 两条信号通路，解除免疫系统的抑制状态，提高免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用。

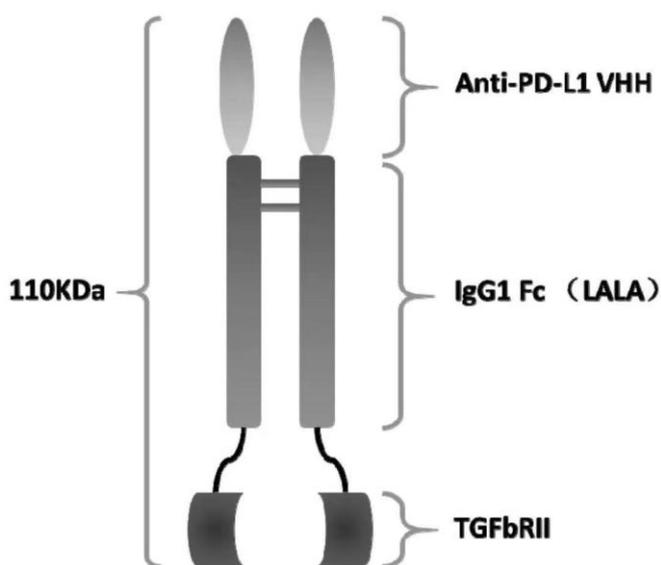
结构特点：从其结构来看，PM8001 不含轻链结构，不存在轻重链错配问题；分子量较小，约 110Kda，组织穿透性更强，对实体瘤的靶向作用有望提升；与 TGF- β 1 和 TGF- β 3 结合力较强，与 TGF- β 2 结合较弱。

临床进展：

2020 年 3 月，普米斯与迈威生物达成合作协议，共同推进 PM8001 的研发。

2020 年 8 月 14 日，PM8001 登记 1/2a 期临床试验，该试验为单臂研究，1 期部分计划入组 37 例晚期实体瘤患者，2a 期计划入组 210 例晚期实体瘤患者。1 期部分研究耐受性、安全性、药代动力学特征，2a 期探索 PM8001 的初步实体瘤疗效。

图表16：PM8001 结构



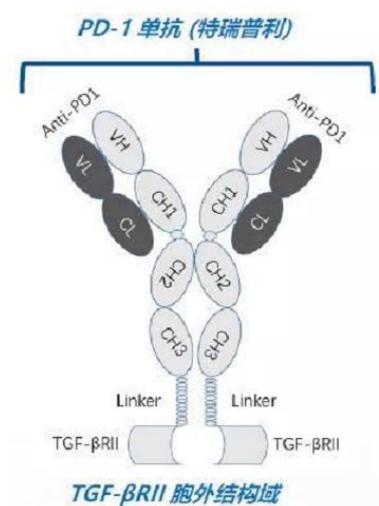
资料来源：医药笔记、粤开证券研究院

(三) JS201——PD-1 \times TGF- β

JS201 是君实生物的一款 PD-1 \times TGF- β 双功能融合蛋白。2021 年 5 月 6 日，JS201 的临床试验申请获 NMPA 批准。JS201 可有效阻断 PD-1/PD-L1 和 TGF- β 免疫抑制通路，改善肿瘤微环境中的免疫调节，从而促进人体免疫系统对于肿瘤细胞的杀伤作用，有效增强免疫应答，减少免疫逃逸及耐药性的发生。**临床前实验表明**，在食蟹猴重复给药 NOAEL 为 100mg/kg 的试验中体内疗效与药代/药效数据显示，与单药相比，JS201 疗效与安全性更佳。

结构特征：JS201 的抗 PD-1 部分为已批准上市的免疫检查点抑制剂特瑞普利单抗。通过将 TGF β 受体II (TGF- β II) 融合至 IgG1 单克隆抗体，充当 TGF- β “陷阱”，减少肿瘤组织及周围促癌的 TGF- β 。

图表17：JS201 结构



资料来源：君实生物、粤开证券研究院

四、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