



2021年05月28日

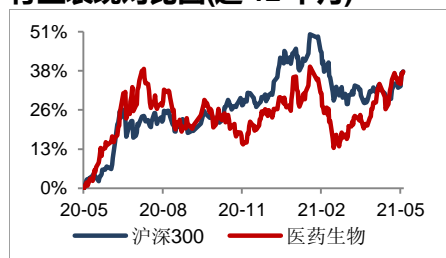
分析师：陈梦洁

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

《【粤开医药行业周报】中医药服务出口基地政策落地，关注中药投资机会》
2021-05-17

《【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)》
2021-05-20

《【粤开医药行业周报】福建省药品集中带量采购中选结果出炉，关注ASCO大会潜在受益标的》
2021-05-24

医药生物

【粤开医药深度】双抗深度报告(六)：国内双抗企业及管线梳理(百济神州)

投资要点

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，其中百济神州拥有1款已上市的双抗药物和5款处于临床阶段的双抗药物，数量位居榜首。

百济神州

百济神州是一家全球性、商业阶段的生物科技公司，专注于研究、开发、生产以及商业化创新型药物。公司目前拥有6款处于临床阶段或已上市的双抗产品，包括Blinctyto (CD3×CD19)、AMG701 (CD3×BCMA)、AMG160 (CD3×PSMA)、AMG199 (CD3×MUC17)、ZW25 (HER2×HER2)、ZW49 (HER2×HER2 ADC)。其中，前四款产品为公司与安进共同研发的双特异性T细胞结合抗体 (BiTE) 免疫疗法，ZW25、ZW49为公司与Zymeworks共同研发的双特异性候选药物。

AMG701 是一种同时靶向骨髓瘤细胞上BCMA和T细胞上CD3的双特异性抗体，旨在引导免疫细胞靶向并杀死表达BCMA抗原的肿瘤细胞。AMG701属于第二代长效BCMA×CD3的双抗药物，半衰期约7天，远超安进第一代BCMA×CD3双抗AMG420。

AMG160 是一种新的HLE-BiTE免疫疗法，通过与肿瘤细胞上的PSMA和T细胞上的CD3结合，招募T细胞定向杀伤肿瘤细胞。2020年6月11日，AMG160在国内获批临床，治疗成人转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)。

ZW25 (Zanidatamab) 是一款基于Azymetric平台的HER2×HER2双特异性抗体，可同时靶向HER2的ECD4 (曲妥珠) 和ECD2 (帕妥珠) 两个胞外结构域，靶向ECD4为ScFv结构，靶向ECD2为IgG结构，具有双重阻断HER2信号、增强结合并去除细胞表面的HER2蛋白、强有力的抗体效应子功能。

ZW49 是一款利用Zymeworks的专利Azymetric™和ZymeLink™平台开发的新型双特异性HER2 ADC药物。ZW49采用了ZW25独特设计、专有的细胞毒素和可剪切的Linker，有望增强药物内化和肿瘤细胞杀伤。

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六篇。

风险提示

药物研发不及预期，研发同质化风险

目 录

一、百济神州.....	3
(一) AMG701 : CD3×BCMA.....	3
(二) AMG160 : CD3×PSMA.....	6
(三) AMG199 : CD3×MUC17.....	8
(四) ZW25 : HER2×HER2.....	8
(五) ZW49 : HER2×HER2 ADC.....	11
二、风险提示.....	12

图表目录

图表 1：百济神州双抗药物研发管线一览.....	3
图表 2：BCMA 配体及其相关功能.....	4
图表 3：BiTE 与 HLE BiTE 结构示意图.....	4
图表 4：BCMA×CD3 双抗对比.....	5
图表 5：2015 年中国恶性肿瘤死亡情况统计.....	6
图表 6：前列腺癌不同危险组别的治疗方案.....	7
图表 7：AMG160 安全性数据.....	7
图表 8：ZW25 结构.....	8
图表 9：ZW25 临床进展.....	8
图表 10：Azymetric 平台.....	9
图表 11：ZW25 临床进展.....	9
图表 12：ZW25 治疗胃食管腺癌疗效与安全性数据.....	10
图表 13：ZW49 结构.....	11
图表 14：ZymeLink 平台.....	12

一、百济神州

百济神州是一家全球性、商业阶段的生物科技公司，专注于研究、开发、生产以及商业化创新型药物。公司在中国建立的强大临床能力和以科学为基础的商业化能力使其成为国际领先的制药及生物科技公司在中国的首选合作伙伴之一，公司已与安进、百时美施贵宝、诺华、Zymeworks、SpringWorks、百奥泰、丹序生物等公司开展了广泛而深入的合作。

公司目前拥有 6 款处于临床阶段或已获批上市的双抗产品，包括 Blincyto (CD3×CD19)、AMG701(CD3×BCMA)、AMG160(CD3×PSMA)、AMG199(CD3×MUC17)、ZW25 (HER2×HER2)、ZW49 (HER2×HER2 ADC)。其中，前四款产品为公司与安进共同研发的双特异性 T 细胞结合抗体 (BiTE) 免疫疗法，ZW25、ZW49 为公司与 Zymeworks 共同研发的双特异性候选药物。

图表1：百济神州双抗药物研发管线一览

适应症	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
ALL	Blincyto	CD3×CD19	—————→					
多发性骨髓瘤	AMG701	CD3×BCMA	—————→					
前列腺癌	AMG160	CD3×PSMA	—————→					
胃癌	AMG199	CD3×MUC17	—————→					
乳腺癌、胆管癌	ZW25	HER2×HER2	—————→					
HER2 表达癌症	ZW49	HER2×HER2	—————→					

资料来源：百济神州公司官网、粤开证券研究院

(一) AMG701 : CD3×BCMA

BCMA (B-cell Maturation Antigen) 属于肿瘤坏死因子受体家族成员，被称为肿瘤坏死因子受体超家族成员 17 (TNFRSF17)，又名 B 细胞成熟抗原。BCMA 主要表达于晚期 B 细胞、短寿命增殖浆母细胞和长寿命浆细胞表面，而在初始 B 细胞、CD34 阳性造血干细胞和其他正常组织细胞中不表达。凭借其在晚期 B 细胞表面的特异性表达，BCMA 成为了多发性骨髓瘤良好的诊断标志物和治疗靶点。

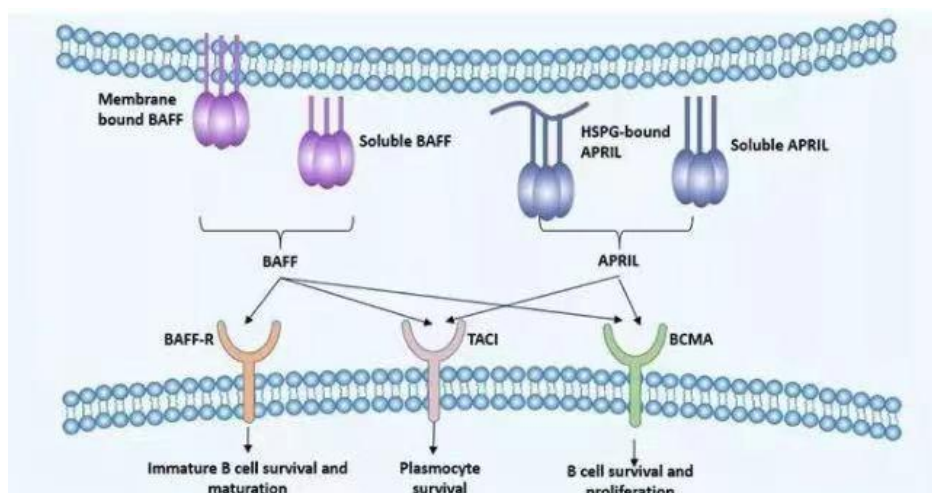
BCMA 的配体包括 APRIL 和 BAFF，但 BCMA 并非 APRIL、BAFF 唯一的受体，除了 BCMA，BAFF 还能同 BAFF-R、TACI 结合，APRIL 也能与 TACI 结合。

当 BCMA 与 APRIL 结合后，骨髓血细胞和浆母细胞的存活能力提升，免疫检查点表达水平上调，从而创造一个免疫抑制的骨髓微环境。BCMA 与 APRIL 的结合还可以诱导经典的与非经典的 NF-κB 途径，进一步促进血管生成和转移迁移以及肿瘤细胞的生长和增殖。

BAFF 主要在固有免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞等表面表达。当其与 BCMA、TACI 或 BAFF-R 结合后，可活化经典及非经典 NF-κB 通路和 JNK 信号通路等，上述信号通路的活化可上调抗凋亡蛋白的表达，下调促凋亡蛋白的表达，进而促进多发性骨髓瘤细胞的存活与增殖。



图表2：BCMA 配体及其相关功能



资料来源：BCMA in multiple myeloma: current therapeutic approaches、粤开证券研究院

AMG701 是一种同时靶向骨髓瘤细胞上 BCMA 和 T 细胞上 CD3 的双特异性抗体，旨在引导自身免疫系统靶向和杀死表达 BCMA 抗原的肿瘤细胞。AMG701 属于第二代长效 BCMA×CD3 的双抗药物，半衰期约 7 天，远超第一代 BCMA×CD3 双抗 AMG420。AMG420 因半衰期过短，需持续给药而试验中止。

技术平台：Half-Life Extended (HLE) BiTE 是安进公司基于 BiTE 分子以提升分子半衰期的设计。与 BiTE 不同，HLE BiTE 将 Fc 结构融入了 BiTE 中，本质是将无 Fc 端的非 IgG 样双抗分子转变为有 Fc 端的双抗分子，提升双抗分子量并借助 FcRn 在循环作用，延长了药物的半衰期。

图表3：BiTE 与 HLE BiTE 结构示意图

First-Generation BiTE®	Half-Life Extended BiTE®
<p>Anti-CD3 VH2 VL2 VH1 VL1 Anti-Tumor</p>	<p>VH2 VL2 VH1 VL1 HLE domain</p>
<p>Molecule incorporates CD3 and Target Antigen Binding Regions</p> <p>Actual or Modeled <i>in vivo</i> Half-Life: 1-4 hours</p>	<p>Molecule incorporates CD3 and Target Antigen Binding Regions; addition of HLE domain prolongs <i>in vivo</i> half-life</p> <p>Modeled <i>in vivo</i> Half-Life: Approximately 7 days</p>

资料来源：Amgen、粤开证券研究院

临床进展：

2020 年 8 月 17 日，AMG701 在国内获批临床，治疗复发性/难治性多发性骨髓瘤。

2021 年初，安进宣布 AMG701 由于安全性问题，临时暂停患者入组，已入组的获益人群可继续用药，预计 2021 年上半年恢复入组。安全性问题可能是由于 CRS（细胞因子释放综合征）。


试验数据：
(1) 多发性骨髓瘤 (MM)

2020年12月,ASH年会上Amgen公司呈报了AMG701用于治疗晚期肿瘤患者的Ia期研究初步结果。Ia期临床研究旨在评估AMG701的安全性、耐受性和剂量。Ia期剂量爬坡阶段共入组85例受试者,所有患者先前均接受过至少三次治疗,先前接受过治疗的中位数为6次。

疗效数据：在剂量为3-12mg时,AMG701有效率达36%(16/45);当剂量 \leq 1.6mg时,低基线可溶性BCMA患者在0.8mg剂量下有一例缓解(1/27);9mg剂量队列的缓解率为83%(5/6,3PR,2VGPR),发生了一例3级CRS。

安全性数据：最常见的血液学不良事件是贫血(43%),中性粒细胞减少症(23%)和血小板减少症(20%)。最常见的非血液学不良事件是CRS(61%),腹泻(31%),疲劳(25%)和发烧(25%)。严重的不良事件(29例,39%)包括感染(13例)、CRS(7例)和无症状的胰腺酶升高(2例,无影像学改变,1例与治疗有关)。此外,6例与治疗相关的可逆神经毒性中,有4例与CRS相关。

图表4：BCMA \times CD3 双抗对比

药物	RENGN5458	TNB-383B	JNJ-64007957 Teclistamab	PF-06863135 (暂停) Elranatamab	AMG701 (暂停)	AMG420 (暂停)
公司	Regeneron	Abbvie	杨森	Pfizer	Amgen	Amgen
给药方式	静脉	静脉	静脉/皮下	皮下	静脉	静脉
临床阶段	I/II	I	I	II	I	I
患者数量	45	58	84名静脉注射 44名皮下注射	18	85	42
历史治疗	5	6	6	8	6	4
疗效数据	所有剂量水平组的ORR为35.6%(最高剂量水平为60%),VGPR达81.3%(2020ASH)	\geq 5.4mg剂量下ORR为52%(12/23)每三周一次给药(2020ASH)	ORR=63.9%,VGPR=51%CR=7%(n=9)研究确定1500ug/kg为RP2D(2020ASH)	ORR达33%,在两个高剂量组(215ug/kg和360ug/kg)中ORR达75%。(2020ASH)	3-12mgORR为36%(16/45); \leq 1.6mg剂量队列中,缓解率为1/27,9mg剂量队列ORR为83%(2020ASH)	剂量为400 μ g/d时,ORR达70%,其中CR达50%,VGPR达10%,PR达10%
安全性数据	2例DLT(4级肾损伤,3级ALT/AST升高);3级以上血液毒性54%没有3级以上CRS和NT;3及以上感染发生率18%。	2例DLT(3级精神错乱,4级血小板减少);3级以上TEAE为57%,SAE为33%,无3级以上CRS	3级以上AE包括中性粒细胞减少(38%)、贫血(36%)和血小板减少症(24%),无3级以上CRS	I期:3级以上AE包括淋巴细胞减少(53.3%)、中性粒细胞减少(26.7%)、血小板减少(16.7%)、贫血(16.7%),无3级以上CRS II期:3例PN暂停(3%,3/100)	4例受试者因AE死亡,3级CRS为9%,SAE为39%,包括感染(n=13)、CRS(n=7)和胰腺酶升高(n=2)	2例因AE死亡,共21例患者发生SAE(50%),最常见的SAE包括感染(n=12)和PN(n=2),CRS(n=3)

资料来源:ASH、ASCO、粤开证券研究院



(二) AMG160 : CD3×PSMA

前列腺癌是欧美国家最常见的恶性肿瘤之一，位居欧美男性肿瘤发病率的第二位。在美国，前列腺癌的发病率占所有恶性肿瘤的第一位，死亡率仅次于肺癌。中国属于前列腺癌发病率较低的国家，根据 2020 年底赫捷院士发布的癌症数据，我国男性前列腺癌发病率达 6.47/10 万。

图表5：2015 年中国恶性肿瘤死亡情况统计

部位	合计			男性			女性		
	发病数 (万)	粗率 (/10 万)	ASIRW (/10 万)*	发病数 (万)	粗率 (/10 万)	ASIRW (/10 万)*	发病数 (万)	粗率 (/10 万)	ASIRW (/10 万)*
口腔	5.2	3.77	2.49	3.5	4.92	3.35	1.7	2.55	1.63
鼻咽	5.1	3.71	2.53	3.6	5.14	3.56	1.5	2.22	1.48
食管	24.6	17.87	11.28	17.7	25.13	16.75	6.9	10.25	5.94
胃	40.3	29.31	18.57	28.1	39.95	26.56	12.2	18.15	10.83
结直肠	38.8	28.20	17.81	22.5	31.96	21.21	16.3	24.25	14.54
肝	37.0	26.92	17.35	27.4	38.98	26.15	9.6	14.26	8.54
胆囊	5.4	3.95	2.41	2.6	3.70	2.42	2.8	4.21	2.41
胰腺	9.5	6.92	4.29	5.4	7.67	5.06	4.1	6.14	3.54
喉	2.5	1.84	1.19	2.3	3.20	2.14	0.3	0.42	0.25
肺	78.7	57.26	35.92	52.0	73.90	48.87	26.7	39.78	23.52
其他胸腔器 官	1.3	0.93	0.64	0.8	1.10	0.79	0.5	0.74	0.49
骨	2.4	1.77	1.32	1.4	1.99	1.52	1.0	1.53	1.11
皮肤黑色素 瘤	0.7	0.53	0.35	0.4	0.53	0.37	0.3	0.52	0.34
乳腺	30.4	45.29	29.56	—	—	—	30.4	45.29	29.56
子宫颈	11.1	16.56	10.86	—	—	—	11.1	16.56	10.86
子宫体	6.9	10.28	6.66	—	—	—	6.9	10.28	6.66
卵巢	5.3	7.88	5.29	—	—	—	5.3	7.88	5.29
前列腺	7.2	10.23	6.47	7.2	10.23	6.47	—	—	—
睾丸	0.3	0.49	0.42	0.3	0.49	0.42	—	—	—
肾	7.4	5.40	3.56	4.7	6.66	4.54	2.7	4.08	2.58
膀胱	8.0	5.80	3.57	6.2	8.83	5.76	1.8	2.61	1.50
脑	10.6	7.72	5.56	5.0	7.04	5.34	5.7	8.43	5.77
甲状腺	20.1	14.60	10.44	4.9	7.03	5.12	15.1	22.56	15.94
淋巴瘤	9.0	6.52	4.48	5.2	7.43	5.29	3.7	5.56	3.69
白血病	8.7	6.30	5.32	4.9	7.02	6.03	3.7	5.54	4.60
其他	16.4	11.76	7.89	9.0	12.10	8.46	7.5	11.41	7.36
合计	392.9	285.83	186.39	215.1	305.47	206.49	177.8	265.21	168.45

* age-standardized incidence rate by world standard population (Segi's population), Segi's 世界人口标准化发病率

资料来源：Cancer incidence and mortality in China、粤开证券研究院

PSMA 是前列腺癌诊断的特异性标志物。PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) 是前列腺特异性膜抗原，含有 750 个氨基酸，其中胞外段 707 个，跨膜段 24 个，胞内段 19 个，分子量约为 100KDa。研究发现，PSMA 在正常前列腺中低表达，在大多数前列腺癌组织中高表达，并随肿瘤进展而表达增高，特别是在激素非依赖性转移性前列腺癌中表达量呈明显的增高趋势。

PSMA 对早期前列腺癌的诊断具有优于 PSA 的潜力。前列腺特异性抗原 (PSA) 检查是公认的诊断早期疑似前列腺癌的最佳方法。中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 (2014 版) 指出，50 岁以上的男性每年应接受例行直肠指检和前列腺特异性抗原检查，对于有前列腺癌家族史的男性人群，应该从 45 岁开始进行每年一次的检查。与 PSA (Prostate Specific Antigen) 相比，有研究发现，随着 Gleason 评分的升高，PSMA 蛋白的相对表达量逐渐升高，差异均有统计学意义，而 PSA 蛋白的相对表达量无明显变化，差异无统计学意义。


图表6：前列腺癌不同危险组别的治疗方案

危险因素分组	Gleason	临床分期	PSA	治疗选择
低危组	2-6	T1 或 T2a	< 10	主动监测；前列腺切除术；近距离治疗（粒子植入）；外照射放疗
中度危险组	7	T1 或 T2a, b	10-20	前列腺切除术；近距离治疗或外照射放疗并辅助性抗雄激素治疗
高危组	8-10	T1 或 T2a, b, c	> 20	外照射放疗并辅助性抗雄激素治疗，或前列腺切除术

资料来源：前列腺癌的诊断、粤开证券研究院

AMG160 是一种新的 HLE-BiTE 免疫疗法，通过与肿瘤细胞上的 PSMA 和 T 细胞上的 CD3 结合，招募 T 细胞定向杀伤肿瘤细胞。

临床进展：

2020 年 6 月 11 日，AMG160 在国内获批临床，治疗成人转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）。

试验数据：

（1）去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）

2020 年 9 月，ESMO 年会上公布了 AMG160 用于 mCRPC 治疗的 I 期研究，AMG160 每两周一次，剂量从 0.003-0.8mg 递增，旨在评估该药的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性。此外，AMG160 与帕博利珠单抗的联用方案也纳入研究。

疗效数据：截至 2020 年 5 月 11 日，有 32 例患者接受了 ≥1 剂 AMG160 单药治疗，中位年龄为 65.5 岁，20 名（63%）的患者已先前接受过 3 线治疗。在 18 例可评估的患者中，包括一例 PR，5 例 SD 和 5 例 PD。63%（15/24）的患者出现 PSA 下降，在 DL5 和 DL6 组中 60% 的患者 PSA 下降超过 50%（6/10）。

安全性数据：最常见的血液学不良事件是细胞因子释放综合征（CRS），发生率 84.4%（27/32），其中 3 级及以上 CRS 发生率为 31.3%（10/32）。其他 3 级不良事件包括血压过低（12.5%，4/32）、疲劳（9.4%，3/32）、呕吐（3.1%，1/32）、腹泻（6.3%，2/32）、关节痛（3.1%，1/32）等。有一名患者出现与治疗相关的试验中止，试验出现 2 例 DLT，分别是皮疹和消化道出血，MTD 未达到。

图表7：AMG160 安全性数据

Treatment-emergent adverse events (AEs) in > 20% of pts N	All Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
CRS (Lee criteria)	27 (84.4)	10 (31.3)	0
Hypotension	8 (25.0)	4 (12.5)	0
Fatigue	3 (9.4)	0	0
Vomiting	1 (3.1)	0	0
Headache	1 (3.1)	0	0
Nausea	1 (3.1)	0	0
Pyrexia	1 (3.1)	0	0
Decreased appetite	1 (3.1)	0	0
Diarrhea	2 (6.3)	0	0
Arthralgia	1 (3.1)	0	0
Chills	1 (3.1)	0	0
Hypophosphatemia	3 (9.4)	1 (3.1)	0
Back pain	1 (3.1)	0	0
Dry mouth	1 (3.1)	0	0
Anemia	5 (15.6)	0	0
Constipation	0	0	0
Platelet count decreased	1 (3.1)	0	0
Rash	1 (3.1)	0	0

资料来源：ESMO、粤开证券研究院



(三) AMG199 : CD3×MUC17

粘蛋白 (Mucin, MUC) 是一类高分子量的糖蛋白, 广泛分布于机体正常各粘膜表面, 至今已发现十余种, 可分为分泌型和膜结合型两大类。在正常组织中, 粘蛋白对上皮发挥润滑和保护的作用, 同时介导信号转导和细胞黏附; 而在肿瘤组织中, MUC 多出现表达异常, 变现为量和质的改变并与肿瘤的浸润、转移及预后相关。MUC17 作为一种跨膜粘蛋白, 在胃癌及胃食管交界处癌细胞上过表达, 属于肿瘤相关抗原。

AMG199 是一款基于 HLE BiTE 技术平台的双特异性抗体, 靶向 MUC-17/CD3, 通过同时与 T 细胞上的 CD3 和肿瘤细胞上的 MUC17 结合, 招募 T 细胞杀伤肿瘤细胞。

临床进展:

2020 年 9 月 15 日, AMG199 在国内获批临床, 拟用于治疗 MUC17 阳性的胃癌或胃食管交界部 (GEJ) 癌。

试验数据:

(1) 胃癌/胃食管交界部癌 (GC/GEJ)

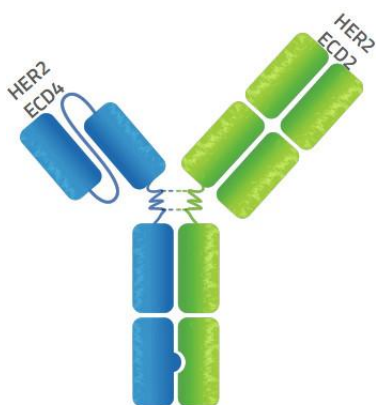
2020 年 6 月, ASCO 年会上公布了 AMG199 用于 GC/GEJ 的 I 期开放标签剂量递增研究(NCT04117958), 主要终点是 AMG199 的 DLT、TRAE/TEAE, 次要终点为 AMG199 的 PK、ORR、DoS、PFS、OS 等。该研究于 2020 年 1 月开始招募患者, 目前正在进行中。

(四) ZW25 : HER2×HER2

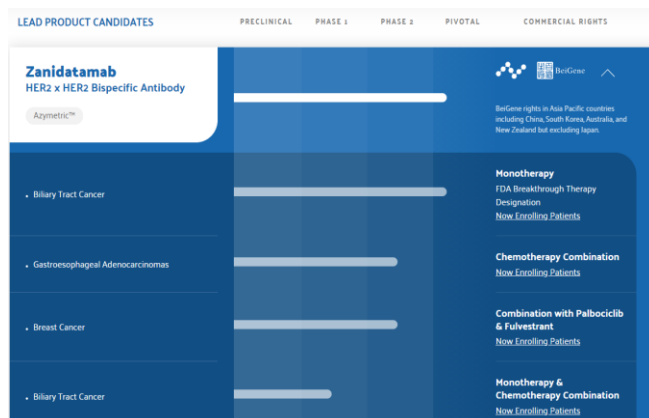
Zymeworks 成立于 2003 年, 是一家致力于研发新一代多功能抗体的临床阶段生物医药公司, 总部位于加拿大温哥华。

ZW25 (Zanidatamab) 是一款基于 Azymetric 平台的 HER2×HER2 双特异性抗体, 可同时靶向 HER2 的 ECD4 (曲妥珠) 和 ECD2 (帕妥珠) 两个胞外结构域, 靶向 ECD4 为 ScFv 结构, 靶向 ECD2 为 IgG 结构, 具有双重阻断 HER2 信号、增强结合并去除细胞表面的 HER2 蛋白、强有力的抗体效应子功能, 可显著增强药物的抗肿瘤活性。在全球, ZW25 正处于多项临床试验, 包括胆道癌、乳腺癌、胃癌以及 HER2 阳性肿瘤等, 其中胆管癌已处于关键试验。

图表8 : ZW25 结构



图表9 : ZW25 临床进展



资料来源 : Zymeworks、粤开证券研究院

资料来源 : Zymeworks、粤开证券研究院



技术平台：Azymetric™ 是双特异性抗体设计筛选平台，生产出的双特异性抗体能够自发组成一个单一的分子，在两臂末端具有两个不同的抗原结合片段（Fab），它们的结构域也是由特殊的重多肽链和轻多肽链配对组合而成的，可以迅速筛选靶点，显著缩短药物的开发时间。Azymetric 平台与糖基化技术或其他 Fc 段的修饰技术高度兼容，可进一步提升药物疗效，生产的抗体具有半衰期长、稳定性高、免疫原性低等特点。与其他双抗平台相比，Azymetric 可产生全 IgG 样的抗体，并可以与 Fabs、scFvs、VHHs 和细胞毒偶联物等多种形式的抗原结合域结合。

图表10：Azymetric 平台



资料来源：Zymeworks、粤开证券研究院

国内临床进展：

2018 年，百济神州与 Zymeworks 就 ZW25 和 ZW49 的临床开发和商业化达成战略合作。根据协议，百济神州获得 ZW25 和 ZW49 在亚洲（除日本）、澳大利亚和新西兰的开发和商业化的独家授权。Zymeworks 将获得 4000 万美元的首付款，最高达 3.9 亿美元的里程碑付款和基于未来销售额的分级特许权使用费。

2020 年 11 月 16 日，ZW25 在国内获批临床，用于治疗既往接受系统化疗失败的 HER2 阳性的局部晚期不可切除或转移性胆道癌（BTC）。

图表11：ZW25 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
ZW25	晚期 HER2 阳性乳腺癌或胃/食管连接处腺癌	ZW25 联合化疗加/不加替雷利珠单抗	II 期	进行中 尚未招募	2021-02-24
	晚期或转移性 HER2 扩增性胆道癌	ZW25 单药	II 期	进行中 招募中	2021-01-12

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）胃食管腺癌

2020 年 ASCO 披露了 ZW25 治疗胃食管腺癌的 I 临床研究数据。试验分为 ZW25



单药组和 ZW25 联合化疗组。ZW25 单药组共纳入 36 名患者，其中 5 名患者接受 QW 治疗，31 名患者接受 Q2W 治疗；ZW25 联合化疗组共纳入 26 名患者，其中 11 名患者接受 ZW25 联用紫杉醇 (Q2W)，6 名患者接受 ZW25 联用卡培他滨 (Q2W)，9 名患者接受 ZW25 联用卡培他滨 (Q3W)。

疗效数据：ZW25 单药治疗 HER2 阳性的胃癌患者，ORR 达 38% (13/36)，DCR 达 62% (21/36)，mDOR 为 6 个月；在 ZW25 联用化疗组，ORR 达 60% (12/26)，DCR 达 85% (17/26)，mDOR 为 8.9 个月。

安全性数据：ZW25 单药组 1/2 级 AE 发生率为 61% (22/36)，3 级及以上 AE 发生率为 11% (4/36)；ZW25 联用化疗组 1/2 级 AE 发生率为 65% (17/36)，3 级及以上 AE 发生率为 15% (4/26)。

图表12：ZW25 治疗胃食管腺癌疗效与安全性数据

	Zanidatamab Single-Agent (Parts 1 & 2) (N = 36)	Zanidatamab + Chemo combination (Part 3) (N = 26)
Median prior systemic therapies, n (range)	3 (1-7)*	2 (1-7)
Patients with prior HER2 therapies, n (%)	34 (94)	24 (92)
Patients with zanidatamab-related adverse events (AEs) (Any), n (%)	26 (72)	21 (81)
Grade 1/2	22 (61)	17 (65)
Grade 3+**	4 (11)	4 (15)
Response evaluable, n	34	20
Objective response, n (%)	13 (38)	12# (60)
Disease control rate, n (%)	21 (62)	17 (85)
Median duration of response, months (95% CI)‡	6.0 (1.9, 9.2)	8.9 (3.5, Not estimable)

资料来源：2020ASCO、粤开证券研究院

(2) 胆道癌

2020 年 ASCO 披露了 ZW25 治疗胆管癌的 I 期临床研究数据。I 期临床研究 (NCT02892123) 主要终点是评估 ZW25 的安全性、耐受性，次要终点是评估 ZW25 疗效。ZW25 的剂量为 20mg/kg，Q2W，肿瘤每八周评估一次。

疗效数据：截至 2020 年 7 月 28 日，20 名 HER2 阳性胆管癌患者接受 ZW25 治疗，在 17 名可评估的患者中，ORR 达 47% (8/17)，DCR 达 65% (11/17)，mDoR 为 6.6 个月。

安全性数据：70%患者 (14/20) 发生 1/2 级 AE，无 3 级及以上 AE，最常见的 AE 包括腹泻 (45%，9/20) 和注射相关反应 (30%，6/20)。

(3) 乳腺癌、胃食管腺癌 (与替雷利珠单抗联用)

2020 ASCO 披露了 ZW25 的 1B/2 期研究，该双臂试验旨在评估 Zymeworks 的 HER2 靶向双特异性抗体 ZW25 联合化疗用于治疗一线转移性 HER2 阳性乳腺癌患者的



组合 以及 ZW25 联合化疗以及百济神州的抗 PD-1 抗体百泽安® (替雷利珠单抗注射液) 用于治疗一线转移性 HER2 阳性胃食管腺癌 (GEA) 患者的组合, 试验将入组 50 名患者。

队列一中的转移性乳腺癌患者将接受 ZW25 (静脉注射、30mg/kg) 和多西他赛的联合疗法, 每三周一次; 队列二中的胃癌/胃食管交界处肿瘤患者将接受 ZW25(30mg/kg) 和替雷利珠单抗 (200mg) 和化疗 (CAPOX 方案) 的联合疗法, 每三周一次。

(五) ZW49 : HER2×HER2 ADC

ZW49 是一种利用 Zymeworks 的专利 Azymetric™和 ZymeLink™ 平台开发的新型双特异性 HER2 靶向 ADC。ZW49 结合了 zanidatamab (ZW25) 的独特设计和专有的细胞毒素 (Auristatin 类) 和可切割的连接体, 从而增强了内化和肿瘤细胞杀伤。ZW49 目前正在进行 1I 期临床试验, 并正在开发几种以 HER2 表达为特征的适应症, 特别是对于肿瘤进展或对 HER2 靶向药物不耐受的患者以及 HER2 表达水平较低且不符合现有 HER2 靶向治疗条件的患者。

图表13 : ZW49 结构

ZW49: Bispecific ADC for HER2-Expressing Cancers



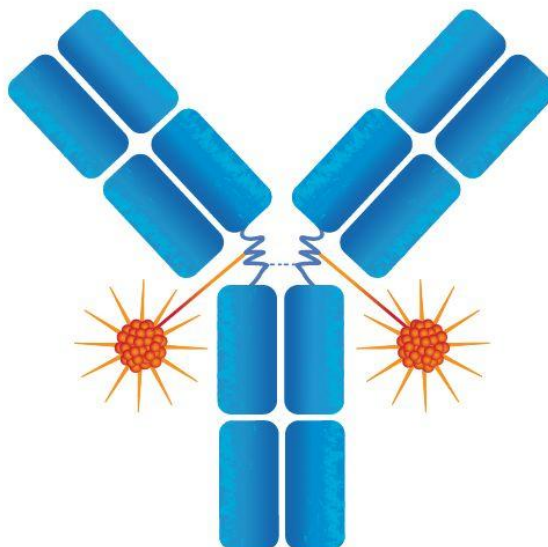
资料来源 : Zymeworks、粤开证券研究院

技术平台 :ZymeLink™ 是 Zymeworks 下一代的 ADC 药物平台, 是细胞毒性药物、连接子和偶联技术的组合平台。ZymeLink 与传统抗体、蛋白和 Azymetric 双抗平台兼容性良好, 旨在通过创造多功能的治疗方法克服 ADC 药物存在的局限性。ZymeLink 生产的 ADC 药物具有以下特点 :

- (1) 固定的药物抗体比例 ;
- (2) 保留抗体 Fc 段效应因子功能, 实现免疫细胞的招募和激活 ;
- (3) 通过 FcRn 的结合保证抗体的药代动力学。



图表14 : ZymeLink 平台



资料来源 : Zymeworks、粤开证券研究院

(1) HER2 阳性肿瘤

2021 年 1 月, Zymeworks 宣布, ZW49 正在进行的 1 期临床试验的扩展队列将正式入组患者, 并公布了 ZW49 的 I 期剂量递增的研究数据。剂量递增部分采用标准 3+3 设计, 以评估不同给药方案下的剂量递增情况, 包括每两周一次 (Q2W) 和每三周一次 (Q3W) 计划。

疗效数据: 从初始剂量 Q3W 2.0mg/kg 开始, 一些患者进入稳定期, 包括一些疾病控制超过 4 个月的患者。在 Q3W 中测试的最高剂量为 2.5 或 3.0mg/kg 时, 有 6 名可评价疗效的患者确诊的 HER2+ 疾病, 并跨越几种不同的肿瘤类型。这 6 名患者的抗肿瘤活性, 2 名患者已确认部分应答 (PR) 和 2 名患者病情稳定 (SD), 其中 3 名仍在研究中。

安全性数据: 在所有给药方案中接受 ZW49 治疗的 35 名患者中, 无剂量限制性毒性 (DLT); 无治疗相关的血液毒性, 包括中性粒细胞减少或血小板减少; 无治疗相关的肺毒性, 包括间质性肺炎或肺病; 无治疗相关的肝毒性; 以及无治疗相关的死亡。超过 90% 的治疗相关不良事件的严重程度为 1 级或 2 级, 其中最常见的是角膜炎、疲劳和腹泻, 是可逆和可控的。无因治疗相关的不良事件而停药, 最大耐受剂量尚未确定。

二、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