



2021年6月6日

医药生物

【粤开医药百页深度】双抗潮涌，波澜壮阔

投资要点

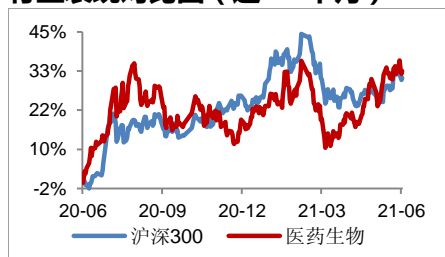
分析师：陈梦洁

执业编号：S0300520100001

电话：010-64814022

邮箱：chenmengjie@yqzk.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】福建省药品集中采购中选结果出炉，关注 ASCO 大会潜在受益标的》2021-05-24

《【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）》2021-05-28

《【粤开医药行业周报】12 省骨科创伤耗材带量采购启动，国药集团新冠疫苗 III 期临床数据出炉》2021-05-31

双特异性抗体概念

双特异性抗体（bsAb, Bispecific Antibody）拥有两种特异性抗原结合位点，可以同时与靶细胞与功能细胞相互作用，进而增强对靶细胞的杀伤。双特异性抗体在自然界并不存在，需要通过重组 DNA 技术或细胞融合技术人工制备。

与单克隆抗体相比，**双抗增加了一个特异性抗原结合位点**，因而特异性更强、可较准确靶向肿瘤细胞并降低脱靶毒性，但双抗药物开发复杂性和技术壁垒更高，对于技术平台和靶点选择的适配性要求也有所提高。

双特异性抗体分类

双特异性抗体通常可分为**有 Fc 区的 IgG 样双抗**和**无 Fc 区的非 IgG 样双抗**。Fc 片段的存留与双抗药物的渗透性、半衰期、稳定性、免疫原性等密切相关。

具有 Fc 区域的 IgG 样双抗为通过将两种特异性结合单元结合在单个多肽中或使用单个 HL 对，得到基于片段的 Fc 融合蛋白格式抗体片段和常规抗体分子融合的形式。其优点主要包括 FcRn 的再循环机制提升药物半衰期和 ADCC、CDC、ADCP 作用，缺点在于存在轻重链错配问题等。

无 Fc 区域的非 IgG 样双抗是将多个抗体片段结合在一个没有 Fc 区域的分子上的双抗。其优点主要包括组织穿透能力强，结构简单，缺乏 Fc 片段，仅通过抗原结合力发挥治疗作用，免疫原性较低等，但存在半衰期较短的不足。

双特异性抗体平台

单抗看靶点，双抗看平台。针对 IgG 样双抗的**轻重链错配问题**，全球制药巨头纷纷设计出双抗技术平台，以应对重链、轻链错配的问题。针对有 Fc 片段的 IgG 样双抗，国外技术平台主要包括罗氏的 KiH 平台、CrossMab 平台等，国内技术平台主要包括友芝友的 YBODY 平台、岸迈生物的 FIT-ig 平台等。

针对非 IgG 样双抗**半衰期较短**的问题，制药巨头纷纷推出了不同的技术平台，如安进的 BiTE 平台通过 Fc 融合蛋白提升药物半衰期、Affimed 公司的 TandAbs 平台通过提升双抗分子量延长半衰期、赛诺菲的 Nanobody 平台通过白蛋白融合延长药物半衰期。

双特异性抗体作用机制

从作用机制的角度，由于双抗具有两条不同的抗原结合臂，可结合不同抗原结合区域，因此可设计出相对灵活的靶向策略。目前，双抗主要存在三种作用机制，包括**聚集/定位免疫细胞、免疫细胞激活、阻断信号通路**。

（1）聚集/定位免疫细胞：双特异性抗体通过重新定位免疫细胞，“带领”免疫细胞攻击癌细胞。双特异性抗体可同时与靶细胞和功能细胞（通常是 T 细胞）相互作用，一条结合臂与肿瘤靶抗原结合，另一条结合臂与功能细胞上 TCR 结合形成受体复合物激活 T 细胞，使 T 细胞定向杀伤肿瘤细胞。**CD3 靶点**是双

抗开发中较早切入的靶点方向，目前组合 CD3 和其他靶点的双抗是研发的主流。

(2) 免疫细胞激活：双抗的免疫细胞激活机制包括“双去刹车”机制和“去阀加油”机制。“双去刹车”机制不但可保留双免疫检查点抑制剂联合疗法的高疗效，而且建立优于联合疗法的安全性。“去阀加油”机制可通过免疫检查点抑制剂解除对免疫细胞特定通路的抑制，并通过免疫检查点激动剂激活免疫细胞。

(3) 信号通路阻断：双抗通过结合两个靶点，可阻断肿瘤中两条不同的信号通路，有望更好地实现抑制肿瘤的作用。根据抗体结合的配体不同，可分为靶向肿瘤表面受体、靶向血管生成相关因子、靶向炎症相关因子等类型。

全球上市双特异性抗体

全球共有四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) 和强生公司靶向 EGFR×c-Met 的 Rybrevant。

国内双特异性抗体布局

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。

从临床进展看，康方生物和康宁杰瑞临床速度较快，**其中康方生物的 AK104 和康宁杰瑞的 KN046 均处于临床 III 期；**从研发数量看，信达生物和百济神州研发管线均有 6 款双抗产品，数量居前。

此外，恒瑞医药、君实生物、贝达药业、友芝友生物、岸迈生物等均涉足双特异性抗体的研究开发。**随着我国双抗药物研发逐渐步入深水区，产业化进程有望持续加速，投融资事件与合作开发将愈发活跃。**

风险提示

疗效不及预期风险、不良事件不及预期风险、商业化不及预期风险。

目 录

一、双特异性抗体的概念.....	8
二、双特异性抗体的分类.....	9
(一) 具有 Fc 区域的 IgG 样双抗.....	10
(二) 缺少 Fc 区域的 IgG 样双抗.....	11
三、双特异性抗体平台.....	12
(一) 有 Fc 片段的 IgG 样双抗平台：链错配问题.....	12
(二) 无 Fc 片段的 IgG 样双抗平台：半衰期问题.....	19
四、双特异性抗体的作用机制.....	23
(一) 聚集/定位免疫细胞.....	24
(二) 免疫细胞激活.....	28
(三) 信号通路阻断.....	32
五、全球上市双特异性抗体一览.....	34
(一) 卡妥索单抗 (Removab).....	35
(二) 倍林妥莫双抗 (Blinicyto).....	38
(三) 艾美赛珠单抗 (Hemlibra).....	40
(四) Rybrevant：首款治疗 EGFR Exon20Ins NSCLC 的药物.....	42
六、国内双特异性抗体研发进展.....	44
(一) 康方生物.....	46
(二) 康宁杰瑞.....	51
(三) 信达生物.....	62
(四) 恒瑞医药.....	70
(五) 百济神州.....	72
(六) 君实生物.....	82
(七) 友芝友生物.....	82
(八) 健能隆医药.....	84
(九) 绿竹生物.....	85
(十) 爱思迈.....	85
(十一) 普密斯生物.....	86
(十二) 岸迈生物.....	87
(十三) 贝达药业.....	87
七、风险提示.....	88

图表目录

图表 1：双抗的作用机理	8
图表 2：单抗与双抗区别	9
图表 3：有 Fc 区的 IgG 样双抗和无 Fc 区的非 IgG 样双抗对比	9
图表 4：FcRn 再循环机制	10
图表 5：具有 Fc 区域的 IgG 样双抗	11
图表 6：无 Fc 区域的非 IgG 样双抗	11
图表 7：双特异性抗体结构	12
图表 8：重链、轻链存在错配现象	13
图表 9：有 Fc 片段的 IgG 样双抗技术平台	13
图表 10：KiH 示意图	14
图表 11：KiH 与 CrossMab 技术	15
图表 12：YBODY 作用机制	15
图表 13：DVD-ig 双抗分子示意图	16
图表 14：FIT-ig 双抗分子示意图	17
图表 15：HBICE 分子结构	17
图表 16：CRIB 技术平台原理	18
图表 17：AK104 结构	18
图表 18：无 Fc 片段的非 IgG 样双抗技术平台	19
图表 19：Blincyto 作用机制	19
图表 20：BiTE 双抗分子示意图	20
图表 21：BiTE 与 HLE BiTE 结构示意图	20
图表 22：DART 双抗分子示意图	21
图表 23：TandAbs 双抗分子	21
图表 24：TandAbs 双抗作用机理示意图	22
图表 25：Nanobody 分子示意图	22
图表 26：Nanobody 与白蛋白结合示意图	23
图表 27：T 细胞的活化通路	23
图表 28：“热”肿瘤与“冷”肿瘤	24
图表 29：MHC- I 与 TCR 路径	25
图表 30：双抗聚集/定位 T 细胞作用机理	25
图表 31：Blincyto 作用机制	26
图表 32：NK 细胞 ADCC 作用	26
图表 33：AFM13 临床进展	27
图表 34：AFM13 作用机制	27
图表 35：免疫检查点和免疫检查点抑制剂作用机理	28
图表 36：免疫检查点药物	28
图表 37：纳武利尤单抗/伊匹单抗联合用药不良反应事件	29



图表 38 : AK104 不良反应事件	29
图表 39 : AK104 针对 PD-1 和 CTLA-4 的作用机制	30
图表 40 : GEN-1046 作用机理	31
图表 41 : ES101 双抗结构	31
图表 42 : 受体酪氨酸激酶 (RTK) 亚族	32
图表 43 : KN026 结构	33
图表 44 : VEGF 在血管生成不同阶段持续表达	34
图表 45 : 已上市双特异性抗体	35
图表 46 : 国内相同靶点的双抗药物布局	35
图表 47 : 卡妥索单抗结构	35
图表 48 : 卡妥索单抗作用机制	36
图表 49 : 2009-2013 年卡妥索单抗销售额 (万美元)	37
图表 50 : Removab 宣布撤市	37
图表 51 : 卡妥索单抗临床试验登记	38
图表 52 : 博纳吐单抗结构	38
图表 53 : BiTE 分子示意图	38
图表 54 : 2014-2020 年 Blincyto 全球销售额 (百万美元)	39
图表 55 : 血友病替代治疗的种类	40
图表 56 : Hemlibra 结构	40
图表 57 : Hemlibra 全球销售额 (百万瑞士法郎)	41
图表 58 : HAVEN2 试验结果	42
图表 59 : EGFR 突变类型	42
图表 60 : HGF/ Met 通路	43
图表 61 : Rybrevant 结构	43
图表 62 : 国内企业双抗药物布局	45
图表 63 : 康方生物临床阶段管线	46
图表 64 : AK104 结构	47
图表 65 : PD-1 和 CTLA-4 联合疗法批准适应症 (FDA)	47
图表 66 : AK104 作用机制	48
图表 67 : AK104 适应症	48
图表 68 : AK104 与其他治疗方案宫颈癌适应症疗效对比	49
图表 69 : AK104 与其他治疗方案 G/GEJ 适应症疗效对比	50
图表 70 : AK112 临床开发计划	50
图表 71 : AK112 与阿特珠单抗+贝伐珠单抗安全性对比	51
图表 72 : 康宁杰瑞研发管线	51
图表 73 : CRIB 技术平台原理	52
图表 74 : KN046 临床进展	53
图表 75 : KN046 作用机制	53
图表 76 : KN046-201 疗效数据	55



图表 77 : KN046-201 不良事件率	55
图表 78 : KN046-201 PFS 数据	55
图表 79 : KN046-201 OS 数据	55
图表 80 : KN046 与 PD-1 对比	55
图表 81 : KN046-201 疗效数据	56
图表 82 : KN046-203 不良事件率	56
图表 83 : KN046 治疗胸部肿瘤疗效数据	57
图表 84 : KN046 与 AK104 临床数据对比	58
图表 85 : KN026 临床进展	58
图表 86 : KN026 结构	59
图表 87 : KN026 作用机制	59
图表 88 : KN026-201 不良事件率	60
图表 89 : KN026-201 不良事件分类	60
图表 90 : KN026-201 患者画像	61
图表 91 : KN026-201 疗效数据	61
图表 92 : KN026+KN046 临床进展	62
图表 93 : KN046-IST-02 疗效数据	62
图表 94 : KN046-IST-02 安全性数据	62
图表 95 : 信达生物双抗药物研发管线一览	62
图表 96 : PD-1/PD-L1 抑制剂机制示意图	63
图表 97 : IBI-318 临床进展	63
图表 98 : AMD 发病机制	64
图表 99 : IBI-302 临床进展	66
图表 100 : PENTAMBODY 平台	66
图表 101 : 4-1BB 和 PD-(L)1 作用机制示意图	67
图表 102 : CD47-SIRP α 信号通路	68
图表 103 : CD47 作用机制示意图	69
图表 104 : FGL1-LAG3 通路	70
图表 105 : TGF- β 与癌症的进展	71
图表 106 : IBI-302 临床进展	72
图表 107 : 百济神州双抗药物研发管线一览	72
图表 108 : BCMA 配体及其相关功能	73
图表 109 : BiTE 与 HLE BiTE 结构示意图	73
图表 110 : BCMA \times CD3 双抗对比	74
图表 111 : 2015 年中国恶性肿瘤死亡情况统计	75
图表 112 : 前列腺癌不同危险组别的治疗方案	76
图表 113 : AMG160 安全性数据	76
图表 114 : ZW25 结构	78
图表 115 : ZW25 临床进展	78

图表 116 : Azymetric 平台.....	78
图表 117 : ZW25 临床进展.....	79
图表 118 : ZW25 治疗胃食管腺癌疗效与安全性数据.....	79
图表 119 : ZW49 结构.....	80
图表 120 : ZymeLink 平台.....	81
图表 121 : JS201 结构.....	82
图表 122 : M701 结构.....	82
图表 123 : YBODY 作用机制.....	83
图表 124 : ITab 作用机制.....	84
图表 125 : ExMab®结构.....	85
图表 126 : PM8001 结构.....	86
图表 127 : EMB-01 作用机制.....	87
图表 128 : Multiclomics®平台.....	87
图表 129 : MCLA-129 介导的 ADCC 和 ADCP 作用.....	88

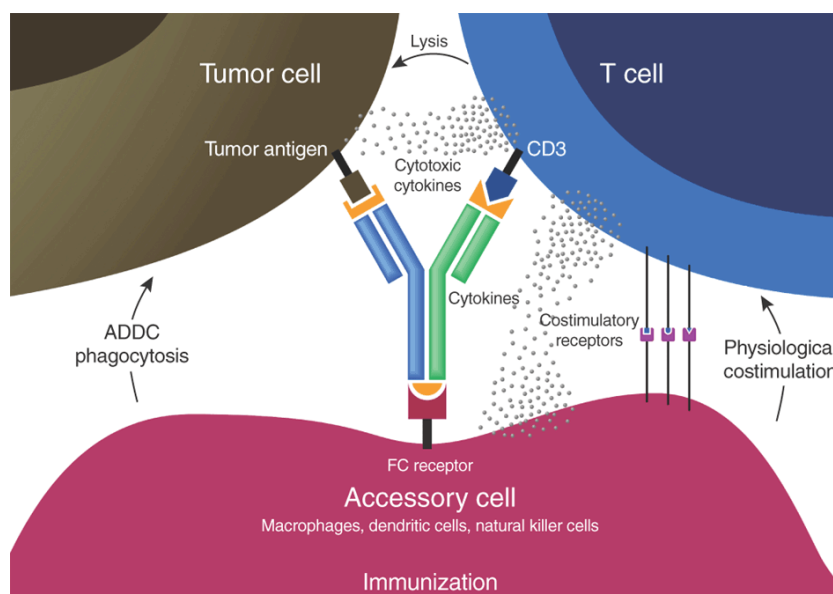


一、双特异性抗体的概念

单克隆抗体因其特异性靶向分子的能力，在癌症治疗中已发展成为一种关键和有效的治疗方式。但是，由于肿瘤复杂的疾病发病机制，针对单一靶点的单克隆抗体难以表现出足够的治疗效果。在这一背景下，双抗应运而生。

双特异性抗体 (bsAb, Bispecific Antibody) 是新型的第二代抗体，拥有两种特异性抗原结合位点，可以同时与靶细胞与功能细胞（一般为 T 细胞）相互作用，进而增强对靶细胞的杀伤。CD3 靶点是双抗开发中较早切入的靶点方向，可与 T 细胞上 TCR 结合形成受体复合物激活 T 细胞，实现 T 细胞重定向。根据 Nature Review Drug Discovery 统计，截至 2019 年 3 月，超过一半的在研双抗均选择 CD3 作为靶点之一。

图表1：双抗的作用机理



资料来源：lookfordiagnosis、粤开证券研究院

与**单克隆抗体**相比，双抗增加了一个特异性抗原结合位点，因而特异性更强、更能准确靶向肿瘤细胞并降低脱靶毒性，但双抗药物的开发复杂性更高，技术壁垒更高，对于技术平台和靶点选择的适配性要求更高。具体而言，双抗主要存在三大优势，包括：

- (1) 两个抗原结合位点可以结合肿瘤细胞和免疫细胞，重新定向免疫细胞，将免疫细胞募集至肿瘤细胞周围，增强对肿瘤的杀伤力；
- (2) 可以同时阻断两种不同的信号通路从而增强细胞杀伤毒性；
- (3) 与两种不同的细胞表面抗原结合后，相对而言可能潜在增加结合特异性，降低脱靶等引起的副作用。

与传统抗体相比在组织渗透率、杀伤肿瘤细胞效率、脱靶率和临床适应症等指标方面具有较强的竞争力，临床应用优势显著。特别在使用剂量方面，由于其治疗效果可以达到普通抗体的 100-1000 倍，使用剂量最低可降为原来的 1/2000，显著降低药物治疗成本，提高了市场空间。


图表2：单抗与双抗区别

	普通抗体	双特异性抗体 (BiTE)
抗原结合域	1	2
分子量	IgG 大小, 80KD	scFv, 55-60KD
组织渗透性	一般	极高
免疫原性	中等	低
是否需要协同分子参与	是	否
杀伤肿瘤效率	-	普通抗体的 100-1000 倍
脱靶性	中等	严格的
糖基化	部分抗体糖基化严重	无, 稳定性和均一性良好
作用机理	ADCC 效应, 部分 CDC 效应	ADCC 和 CDC 效应, 以及非特异性免疫杀伤作用、细胞因子作用

资料来源：启领生物、粤开证券研究院

与单抗联合疗法相比，双抗在提升疗效的同时，有望进一步降低不良事件发生。单克隆抗体的联合疗法，如同时使用 PD-1 单抗纳武利尤单抗和 CTLA-4 单抗伊匹单抗，能获得较单一单抗疗法更佳的疗效，但是严重不良事件的发生概率更高。而在双抗的临床研究中，数据显示双抗不但可保持单抗联合疗法的更佳疗效，且不良事件发生下降。

双抗不良事件发生较单抗联合疗法降低的原因或在于**机制的不同**，双抗是新的分子形态，可能改善单抗药物联用部分肿瘤仍然不应答现象。而协同效应是双抗药物最关键的依据，协同意味着双抗药物可能产生单抗联用不具备的生物学功能，这一作用须在早期的分子和细胞水平上得以验证。如岸迈生物的 EGFR/cMET 双抗靶向 EGFR 突变的非小细胞肺癌，这类癌症的耐药机制主要为 EGFR 产生新的突变及 cMET 的扩增激活。因此，靶向 EGFR/cMET 的双抗或有助于进一步解决耐药问题。

二、双特异性抗体的分类

Fc 片段是天然抗体分子存在的基本结构单元，但由于双抗是通过重组 DNA 或细胞融合技术制备，结构较单抗更加多样化。根据双抗是否含有 Fc 区域，通常可分为两类：（1）有 Fc 区的 IgG 样双抗和（2）无 Fc 区的非 IgG 样双抗。实际上，在双抗药物的研发中，Fc 片段的存留值得重点关注，因为其与双抗药物的渗透性、半衰期、稳定性、免疫原性等密切相关。

图表3：有 Fc 区的 IgG 样双抗和无 Fc 区的非 IgG 样双抗对比

	有 Fc 区的 IgG 样双抗	无 Fc 区的非 IgG 样双抗
代表平台	KiH、CrossMAB、DVD-ig、Orthogonal Fab IgG	BiTE、Nanobody、DART
代表药物	Catumaxomab	Blinicyto
优势	CMC： 溶解度较好；稳定性较高 疗效： 半衰期较长； Fc 介导的 ADCC、CDC 和 ADCP 作用，临床治疗潜力更大	CMC： 分子量小；成本较低；产量较高 疗效： 缺乏 Fc 片段，仅通过抗原结合力发挥治疗作用，免疫原性较低； 渗透率高，实体瘤潜在治疗
不足	渗透性差；生产复杂；纯化复杂	半衰期短，须频繁用药，患者依从性差

资料来源：佰傲谷 BioValley、粤开证券研究院



(一) 具有 Fc 区域的 IgG 样双抗

具有 Fc 区域的 IgG 样双抗为通过将两种特异性结合单元结合在单个多肽中或使用单个 HL 对，得到基于片段的 Fc 融合蛋白格式抗体片段和常规抗体分子融合的形式。典型的具有 Fc 区域的 IgG 样双抗平台如罗氏的 KiH 平台、CrossMab 平台、艾伯维的 DVD-ig 平台、礼来的 Orthogonal Fab IgG 平台等。

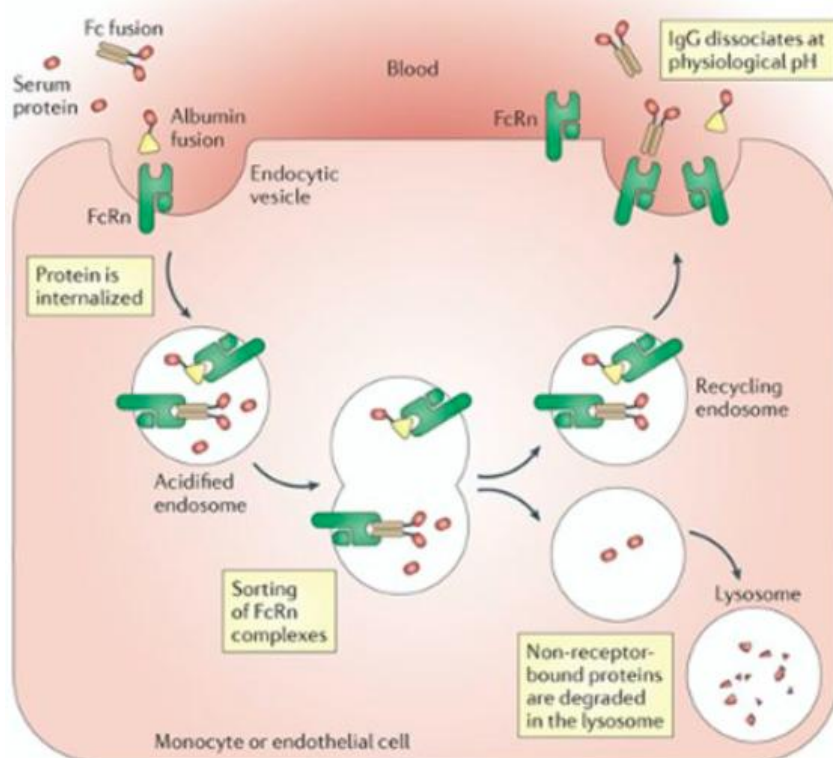
具有 Fc 区域的 IgG 样双抗的**优点**包括：

1) 新生儿 Fc 受体 (FcRn) 主要表达于造血细胞以及血管内皮细胞、上皮细胞等表面，抗体的 Fc 通过与新生儿 Fc 受体结合进入胞饮再循环过程而避免被溶酶体降解，导致双抗在血液中半衰期更长；

2) Fc 区含有蛋白 A/G 的识别区，工业化规模可采用高特异性亲和层析的方法，对目标蛋白进行高效的模式化分离纯化；

3) 具有 Fc 区域的 IgG 样 bsAb 保留了 Fc 介导的 ADCC、CDC 和 ADCP 作用，临床治疗潜力更大。

图表4：FcRn 再循环机制



资料来源：Nature Reviews Drug Discovery、粤开证券研究院

缺点在于：

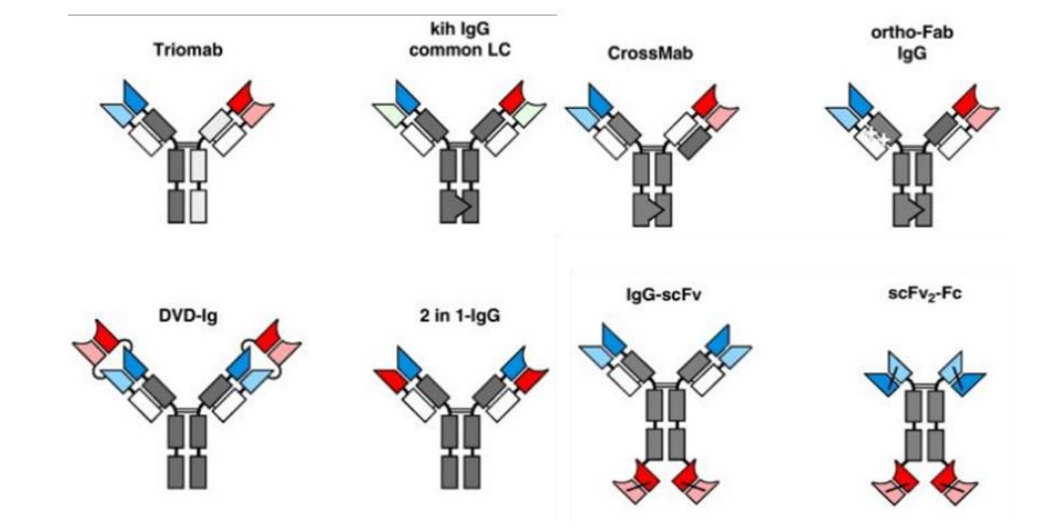
1) 由于含 Fc 片段的双抗分子量较大，对肿瘤组织的渗透性较差；

2) 生产工艺复杂，生产成本较高；

3) Fc 片段具有免疫原性，可能引起非肿瘤依赖的 T 细胞激活，极端情况下产生“细胞因子风暴风险”，通常须对 Fc 区进行工程化改造。



图表5：具有 Fc 区域的 IgG 样双抗



资料来源：ThermoFisher、粤开证券研究院

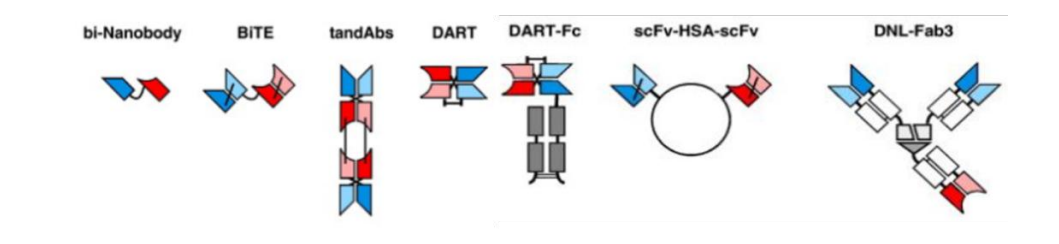
(二) 缺少 Fc 区域的 IgG 样双抗

无 Fc 区域的非 IgG 样双抗为通过将多个抗体片段结合在一个没有 Fc 区域的分子上的双抗。典型的非 IgG 样 bsAb 技术平台如安进的 BiTE 平台、赛诺菲的 Nanobody 平台等。

无 Fc 区域的非 IgG 样双抗**优点**包括：

- 1) 结构简单，可利用低真核细胞和原核表达，成本较低；
- 2) 组织穿透能力较强，临床给药量低，实体瘤潜在治疗效果；
- 3) 由于缺乏 Fc 片段，仅通过抗原结合力发挥治疗作用，免疫原性较低。

图表6：无 Fc 区域的非 IgG 样双抗



资料来源：ThermoFisher、粤开证券研究院

其**缺点**在于循环动力学较低、半衰期较短且无 Fc 介导的效应功能。针对半衰期较短的问题，可利用蛋白类药物的长效平台技术，主要包括两种策略：

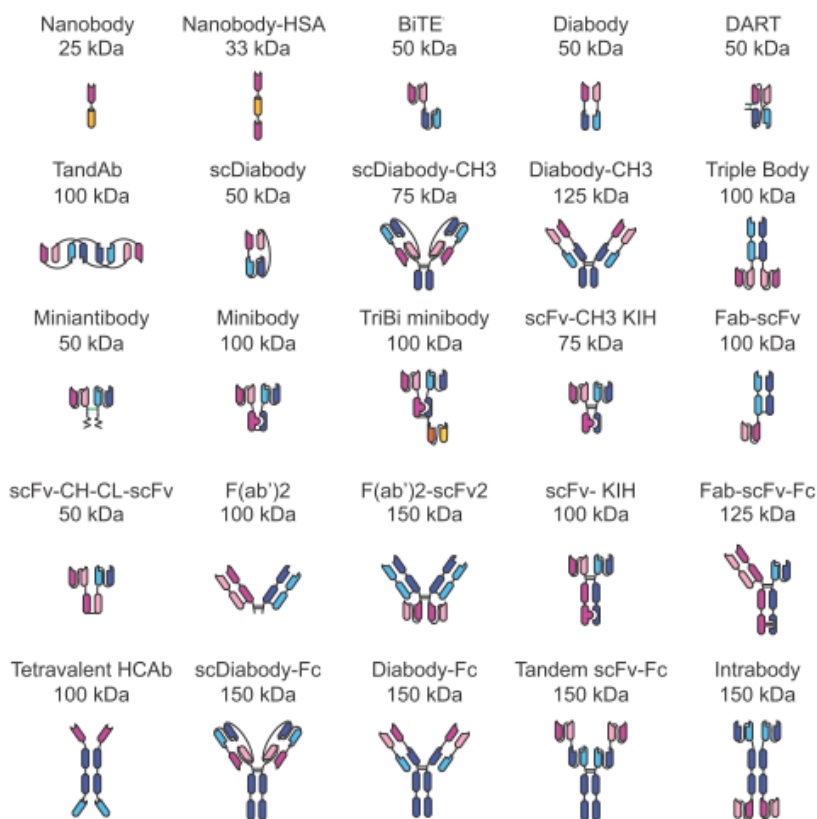
- 1) 增加蛋白药物的水力学半径，减少肾小球滤除速率；
- 2) 利用畅销药物与血浆蛋白结合和释放的平衡，缓慢释放药物，延长 half life。

基于以上两种策略，目前较为成熟的技术包括聚乙二醇 (PEG) 修饰、白蛋白融合、Fc 融合等。PEG 修饰是通过引入亲水性 PEG 链状分子，增加水力学半径，延长药物半衰期；白蛋白融合或 Fc 片段融合是借助 pH 依赖的 FcRn 再循环途径 延长药物半衰期。除了以上较为成熟的技术外，一些新兴技术正逐渐从幕后走向台前，如融合与白蛋白结



合的多肽段——ABD 融合等；融合惰性蛋白增大分子量——XTEN 融合；引入糖基化修饰位点——CTP 融合等。

图表7：双特异性抗体结构



资料来源：抗体密码、粤开证券研究院

三、双特异性抗体平台

(一) 有 Fc 片段的 IgG 样双抗平台：链错配问题

尽管双抗较单抗存在诸多优势，但是由于其存在重链、轻链错配现象，对制备工艺提出了较大的挑战。在单抗结构中，由于两条重链和两条轻链的氨基酸组成完全相同，四条链组合后仅有一种结构。但双抗的四条多肽链包括两条重链和两条轻链结构不同，组合时可随机产生 16 种可能的结构组合。由于仅有一种为目标产物，因此其余的产物均为无效产物甚至副产物。且目标产物的分离难度较大，最终导致双抗产业化效率低、杂质蛋白多。

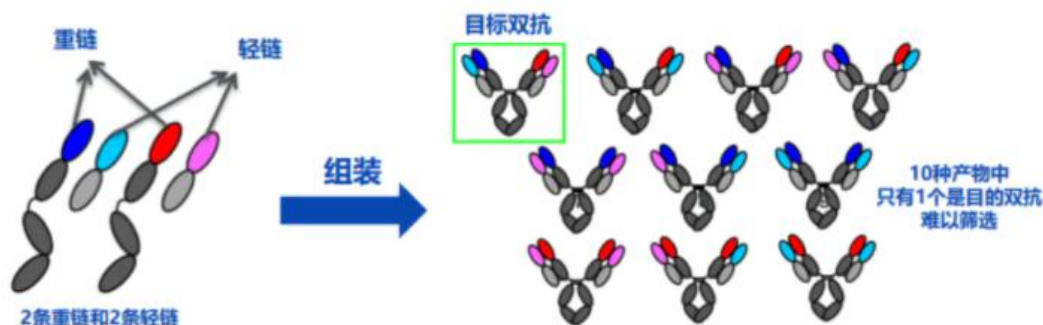
错配是指 DNA 一条链上的碱基与另一条链上相应的碱基呈现非互补性。在 DNA 双螺旋结构中，总是存在腺嘌呤 (A) 与胸腺嘧啶 (T) 配对，鸟嘌呤 (G) 与胞嘧啶 (C) 配对的原则。若出现 A 与 C 或 G 配对，或者 T 与 G 或 C 配对，则出现碱基错配。

从轻重链错配上分析，重链-轻链错配主要包括两个方面：

- (1) 两个不同重链的错误配对；
- (2) 轻链与重链的错误配对。



图表8：重链、轻链存在错配现象



资料来源：药链圈、粤开证券研究院

针对这一问题，全球制药巨头纷纷设计出双抗技术平台，以应对重链、轻链错配的问题。针对有 Fc 片段的 IgG 样双抗，技术平台主要包括罗氏的 KiH 平台、CrossMab 平台、艾伯维的 DVD-ig 平台、礼来的 Orthogonal Fab IgG 平台等。随着双抗药物发展的持续升温，一批国内制药企业也相继研发出相关双抗技术平台，如友芝友的 YBODY 平台，岸迈生物的平台，康宁杰瑞的 CRIB 平台等。

图表9：有 Fc 片段的 IgG 样双抗技术平台

	技术平台	公司
国际	Triomab	Trion
	Knob-in-Hole	Roche (Genentech)
	CrossMab	Roche (Datalys)
	ART-IgG	Roche (Chugai)
	DVD-Ig	Abbvie
	Azymetric	Zymeworks
	EFECT	Zymeworks
国内	YBODY	友芝友
	FIT-Ig	岸迈生物
	CRIB	康宁杰瑞
	Tetrabody	康方生物
	WuxiBody	药明生物
	DPL	天演药业
	MabPair	齐鲁药业
	TEAC	君实生物
	GNC	百利制药
	HCAb、HBICE	和铂医药

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

(1) Knob-in-Hole (KiH) 平台——解决重链错配问题

KiH 是由基因泰克团队发明的防止重链错配技术，利用基因工程技术对重链进行工程化改造以获得异源二聚体。该技术对抗体的 CH3 进行了点突变：将一个抗体重链的 CH3 第 366 位丝氨酸 T 突变为色氨酸 W，形成一个突起的类似“杵”的结构 (Knob)；在另外一条重链的第 366 位丝氨酸 T 突变为丝氨酸 S，第 368 位亮氨酸 L 突变为丙氨酸 A，第 407 位氨基酸由酪氨酸 Y 突变为缬氨酸 V，突变后形成一个凹陷的类似“臼”的结构 (Hole)。简而言之，**即在一条重链使用一个小氨基酸替换大的氨基酸形成“Hole”，在另一条重链使用大氨基酸替换小氨基酸形成“Knob”，最终根据静电导向理论引导形**

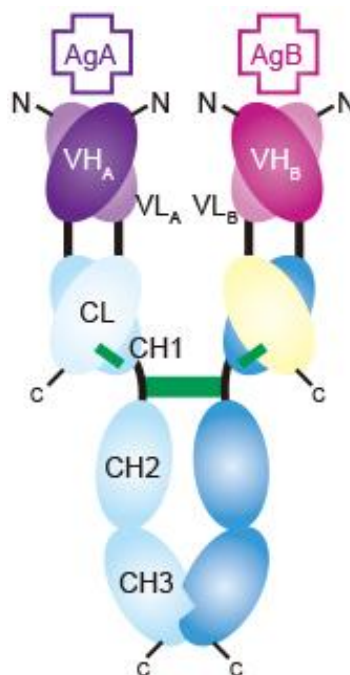


成异源二聚体而不是同源二聚体。

在 KiH 平台后续的发展中,研究人员通过在 CH3 结构域添加链间二硫键减少同源二聚体杂质,并提升纯化的可能性。此外,该技术还可以通过将肽、蛋白质配体等融合到 Fc 链的两端以产生各种类型的异二聚体蛋白质。

通过两条重链的咬合形成异源二聚体,KiH 技术可以有效防止 Knob 重链配对,产品正确装配率可提高至 90%以上,能够满足规模化生产的要求。但是 KiH 存在轻链错配问题,即不同的轻链与重链异源二聚体会发生随机配对,这一问题可通过采用一个能够同时结合两个抗原的共同轻链解决。因此,基于 KiH 技术,衍生出许多不同的解决轻链问题的双特异抗体结构。

图表10 : KiH 示意图



资料来源 : GenScript、粤开证券研究院

(2) CrossMab 平台 : 解决重/轻链间的错配问题

CrossMab 是一种经典的防止轻链与重链错配的方法,由罗氏开发。该技术是在 KiH 技术的基础上,通过对其中一个抗体的重链和轻链进行区域互换达到防止错配的目的。CrossMab 的原理是通过在一个 Abs 的 Fab 区内交换重链和轻链结构,从而导致 VH-VL 和 CH1-CL 之间界面的分子结构发生变化。抗体重链和轻链区的互换主要包括三种方法 :

一是 CrossMab CH1-CL,即交换一条重链的 CH1 结构和对应轻链的 CL 结构域,而另一条重链及轻链保持不变 ;

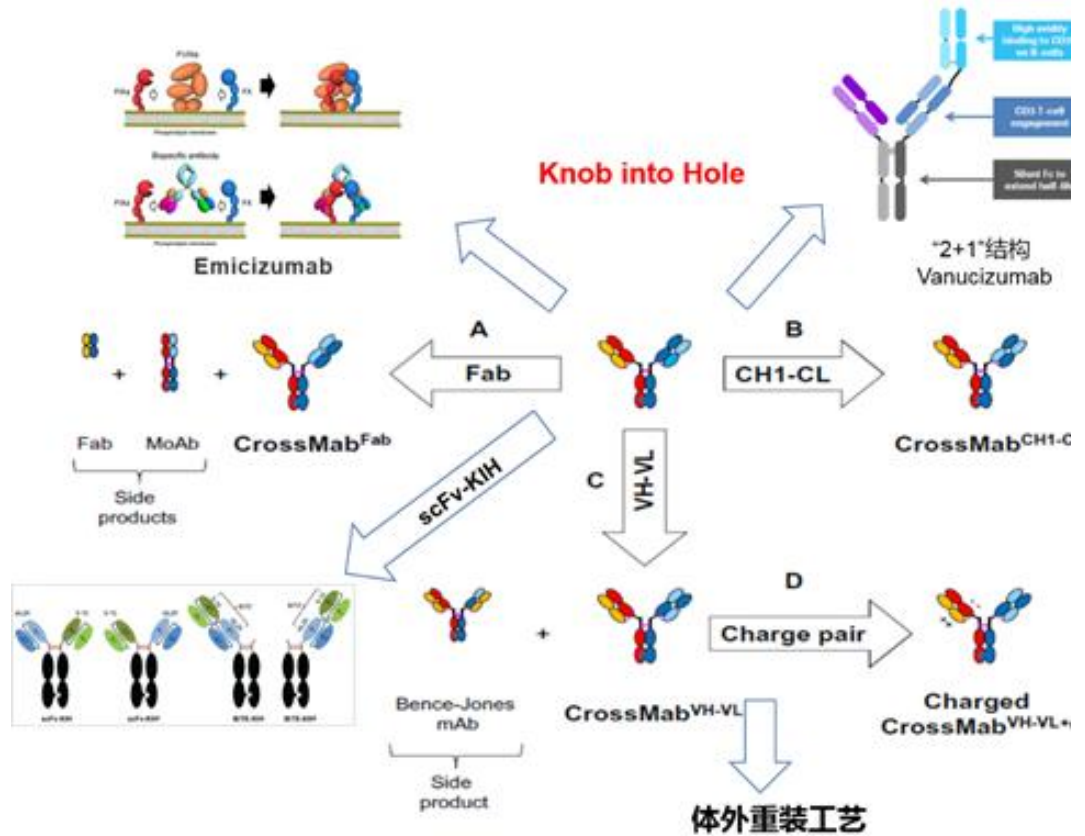
二是 CrossMab VH-VL,即交换一条重链的 VH 结构和对应轻链的 VL 结构域,而另一条重链及轻链保持不变 ;

三是 CrossMab Fab,即交换一条重链的 CH1-VH 结构和对应轻链的 CL-VL 结构域,而另一条重链及轻链保持不变。

经过交换的抗体轻链由于相互排斥的原理,即 VH 与 VH 相互排斥、CL 与 CL 相互排斥,不易与未改造抗体的重链发生错配,从而产生轻重链的正确配对。



图表11：KiH 与 CrossMab 技术

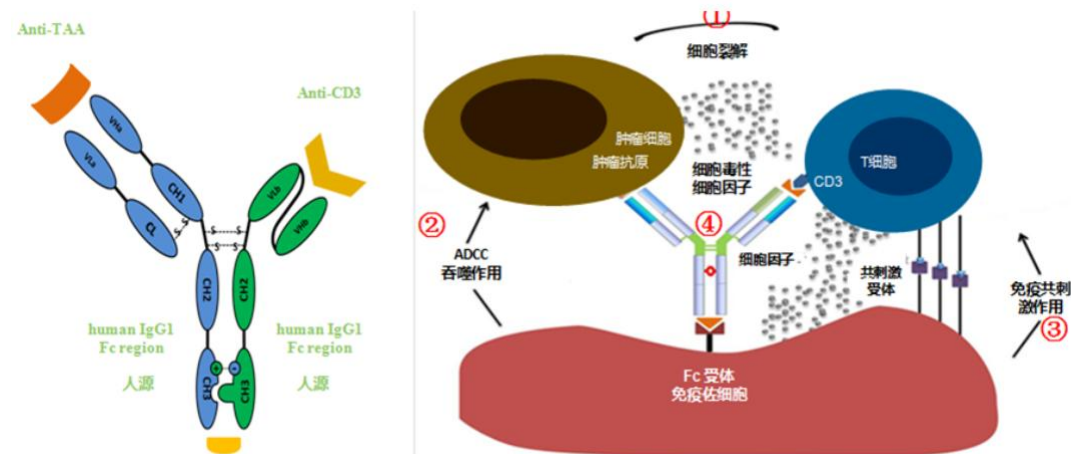


资料来源：药渡、粤开证券研究院

(3) YBODY 平台：引入 scFv 形成异源二聚体

YBODY 是由武汉友芝友公司研发的双特异性平台，该技术是在“Knob-in-hole”技术的基础上，进一步解决轻/重链的错配问题。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 scFv，形成不对称的双特异性抗体。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。

图表12：YBODY 作用机制



资料来源：友芝友生物制药有限公司、粤开证券研究院

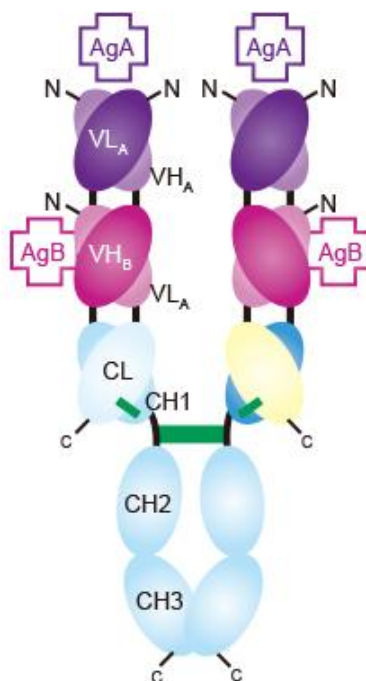


(4) DVD-Ig 平台：N 端连接 VL、VH 结构域

DVD-Ig (Dual Variable Domain-Ig) 技术由雅培开发，通过在正常 IgG 抗体的轻链和重链的 N 末端分别连接另一个抗体的 VL 和 VH 结构域以形成双特异抗体，即第 2 个抗体 VH 与第一个抗体 VH 融合在一起，第 2 个抗体 VL 与第一个抗体 VL 融合在一起，产生一个对每个抗原有 2 个结合位点的四价分子。这类分子与正常单抗具有相同的 Fc 区，可用通用抗体技术进行纯化生产。

但 DVD-ig 主要针对分子量小的靶点，若分子量较大，受体靶点则会出现空间位阻的问题，限制了对靶点的适应性。

图表13：DVD-ig 双抗分子示意图



资料来源：GenScript、粤开证券研究院

(5) FIT-Ig 平台：靶点适应性大幅提升

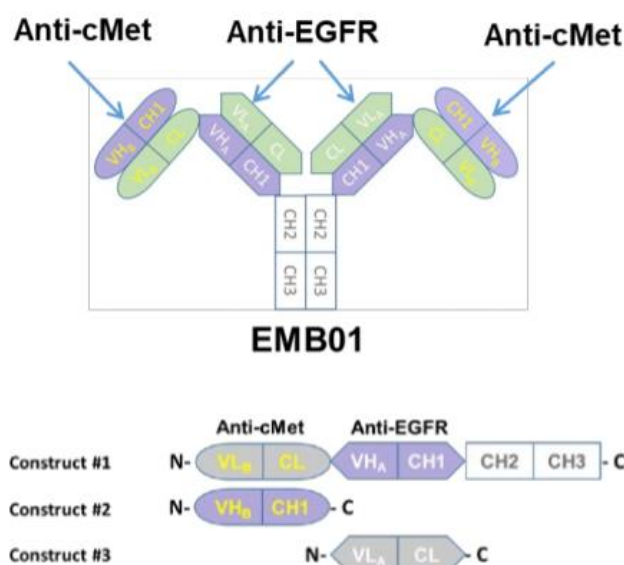
FIT-Ig (Fabs-In-Tandem) 由上海岸迈生物研发，岸迈生物 CEO 吴辰冰博士曾就职于雅培公司并开发了 DVD-Ig 平台。FIT-ig 是将两个 Fab 分别连接在抗体两个重链的 N 端，但是将 Fab 抗体臂的功能区进行互换，即 Fab 的轻链和重链互换，形成 250kDa 的四价蛋白，构建时是用 3 个片段共同转染到一个细胞里。

与 DVD-Ig 平台不同，FIT-Ig 不需要氨基酸突变、肽链和非抗体序列，这种特性大幅提升了 FIT-Ig 产品的通用性，主要表现为：

- 1.FIT-Ig 没有空间位阻，可针对分子量大和分子量小的任何靶点；
- 2.FIT-Ig 可以把任何两个单抗融合为一个双抗分子，无需改变原来单抗的序列。



图表14：FIT-ig 双抗分子示意图



资料来源：岸迈生物、粤开证券研究院

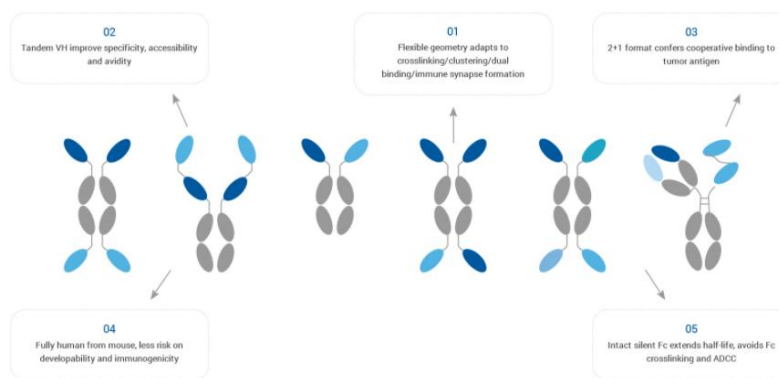
(6) HCAb 和 HBICE 平台：不含轻链的设计

HCAb 为和铂医药的抗体平台，可生产出高度多样化和稳定的全人源重链抗体及其衍生的全人源单域抗体(nanobody)。全人源重链抗体的大小仅为传统 IgG 抗体的一半，具有和 IgG 抗体类似的药代动力学特征和 Fc 介导的效应功能，不需要人源化或其他额外的抗体工程改造。由于不含轻链，HCAb 生产的重链抗体几乎解决了轻链错配和异源二聚化的问题，使该平台能够开发出传统抗体平台难以实现的产品。

在 HCAb 平台的基础上，和铂医药建立了具有自主知识产权的 HBICE (基于 HCAb 的免疫细胞衔接器平台)，开发出令免疫细胞重定向到肿瘤微环境的多特异性抗体分子。

HBICE 分子可以同时特异性地识别肿瘤细胞上的肿瘤相关抗原和免疫细胞上的 CD3 分子或者其他共刺激因子，将免疫细胞和肿瘤细胞拉近在一起，从而高效地有选择性地激活肿瘤微环境中的免疫细胞，并防止外周免疫细胞地非特异性活化。另外，HBICE 平台拥有非常好的灵活性，可以设计出具有不同结构和结合方式的分子，以实现那些依靠组合疗法无法实现的分子作用机制。

图表15：HBICE 分子结构



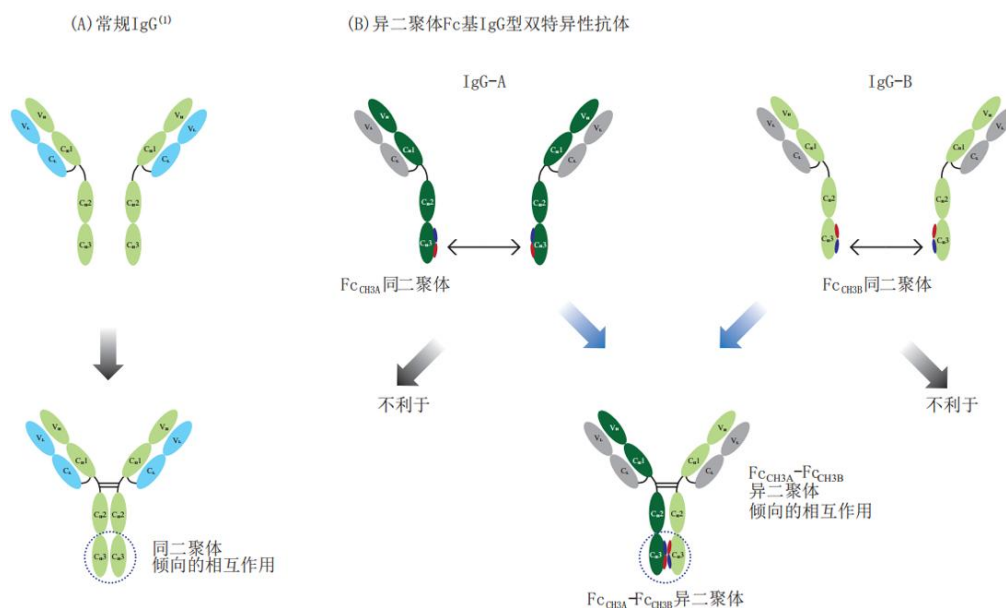
资料来源：和铂医药、粤开证券研究院



(7) CRIB 平台

CRIB 平台为康宁杰瑞的双特异性抗体平台。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16：CRIB 技术平台原理

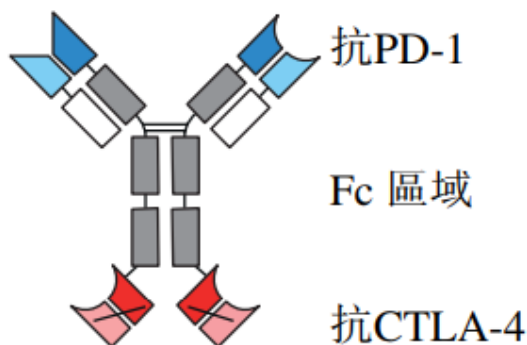


资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

(8) Tetrabody 平台

Tetrabody 平台为康方生物的双特异性抗体平台。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。

图表17：AK104 结构



资料来源：康方生物招股说明书、粤开证券研究院



(二) 无 Fc 片段的 IgG 样双抗平台：半衰期问题

无 Fc 片段的非 IgG 样双抗半衰期较短。无 Fc 片段的非 IgG 样双抗不含 Fc 区域，仅由两个抗体的 VH 区及 VL 区组成或者由 Fab 片段组成。与含有 Fc 片段的 IgG 样双抗（150kDa）相比，非 IgG 样双抗分子量较小（60kDa），易被肾小球滤过并通过肾脏排泄；此外，非 IgG 样双抗无 FcRn 的再循环作用，易被靶细胞溶酶体降解，这些特征导致无 Fc 片段的非 IgG 样双抗半衰期较短（通常仅 2 小时）。针对这一弊端，许多生物医药公司通过设计不同的技术平台以提升双抗的半衰期。无 Fc 片段的非 IgG 样双抗技术平台主要包括安进的 BiTE 平台、赛诺菲的 Nanobody 平台、MacroGenics 的 DART 平台等。

图表18：无 Fc 片段的非 IgG 样双抗技术平台

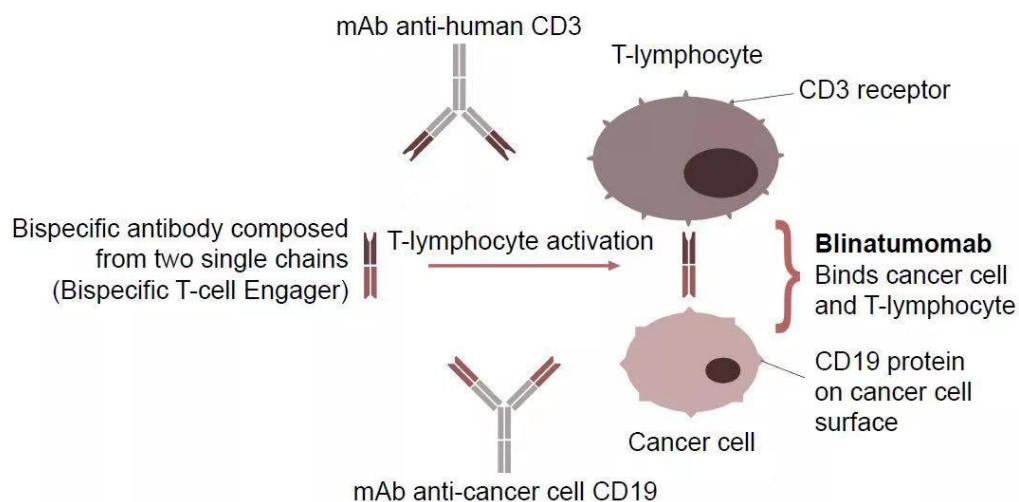
	技术平台	公司
国际	BiTE	Micromet/安进
	DART	MacroGenics
	Bi-nanobody	Abylynx/赛诺菲
	TandAbs	Affimed
	Probody	CytomX

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

(1) HLE BiTE 平台：通过 Fc 融合提升半衰期

BiTE (Bispecific T-cell Engager, 双特异性 T 细胞衔接器) 由德国 Micromet 公司开发。2012 年, Micromet 被安进收购, 后者获得了 BiTE 技术。Blincyto(Blinatumomab) 为基于 BiTE 平台研发的双抗药物, 2020 年 12 月在国内上市, 百济神州拥有中国权益。

图表19：Blincyto 作用机制



资料来源：Bispecific Antibodies : Design , Therapy、Perspectives、粤开证券研究院

优点：

1) BiTE 是一种串联型的 scFv, 是将一个结合 T 细胞抗原 CD3 的 scFv 和结合肿瘤抗原的 scFv 串联而成, 可同时结合 T 细胞和肿瘤细胞并诱导 T 细胞靶向杀伤肿瘤细胞；

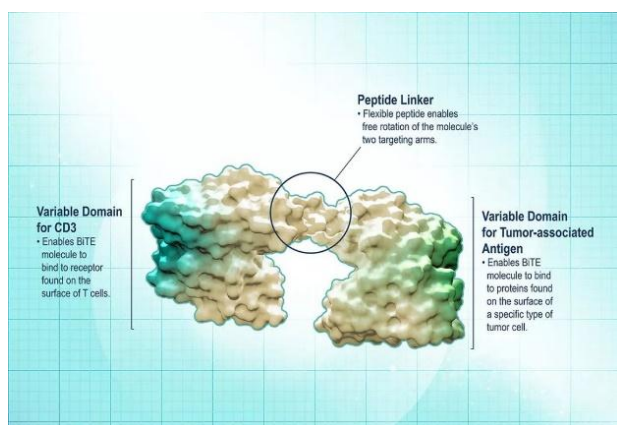


2) 分子量约为 55-60kDa，分子量较小，渗透性好，可以到达大分子抗体难以到达的部位与抗原发生结合。

缺点：分子量约 55kD，半衰期较短，亲和力较低。

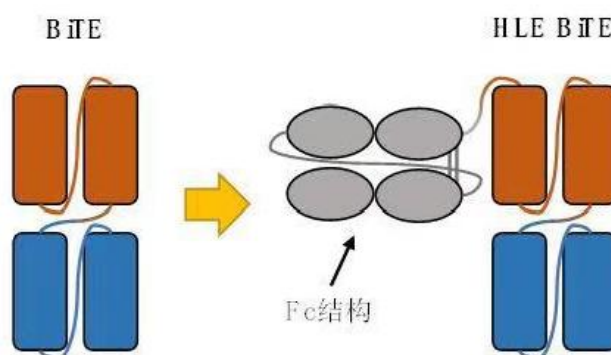
针对半衰期短的问题 安进进一步设计了 half-life extended(HLE) BiTE 分子。与 BiTE 不同，HLE BiTE 将 Fc 结构融入了 BiTE 中，本质是将无 Fc 端的非 IgG 样双抗分子转变为有 Fc 端的双抗分子 提升双抗分子量并借助 FcRn 在循环作用 延长了药物的半衰期。目前使用 HLE BiTE 分子的药物如 AMG160、AMG757 等正处于临床阶段，以验证频次较低的给药方案。

图表20：BiTE 双抗分子示意图



资料来源：药明康德、粤开证券研究院

图表21：BiTE 与 HLE BiTE 结构示意图



资料来源：安进、粤开证券研究院

(2) DART 平台：通过增加 Fc 结构提升半衰期

DART (Dual affinity re-targeting) 平台为 MacroGenics 公司的专利技术，是一种由两条多肽链结合形成的异源二聚体抗体，首先使用 Linker 分别将一个抗体可变区的 VL、VH 和另一个抗体可变区的 VL、VH 序列连接形成 scFv，之后共表达两个 scFv 片段，利用抗体 VH 和 VL 结构域链间相互作用形成双特异片段。

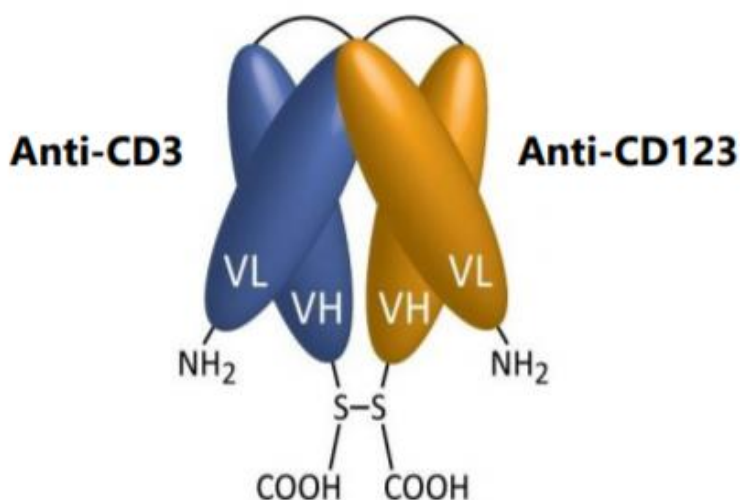
优点：

- 1) 重新定位 T 细胞，实现靶细胞高效杀伤；
- 2) 与单靶标相比，DART 可同时靶向多种共抑制受体或检查点，具有协同治疗的潜力，并有望简化治疗路径。
- 3) 与 BiTE 平台相比，DART 平台拥有更好的结构和生物学特性，包括更好的稳定性和 T 细胞对恶性细胞的细胞毒性作用的更佳重定向。

缺点：分子量约 56KD，半衰期较短，通常为数小时，制备工艺较复杂。

针对半衰期短的问题，与 BiTE 相同，MacroGenics 也是在基础 DART 分子上增加 Fc 结构，提升双抗的半衰期至数天，甚至数周，以满足临床需求。

图表22：DART 双抗分子示意图

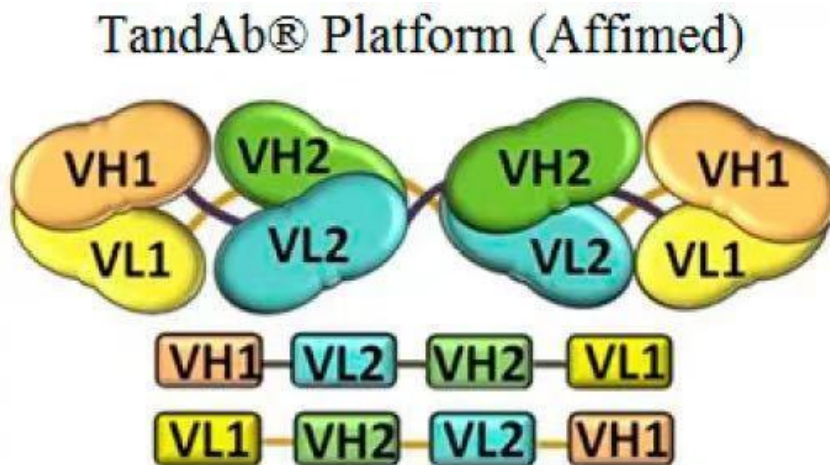


资料来源：MacroGenics、粤开证券研究院

(3) TandAbs 平台：通过提升双抗分子量延长半衰期

TandAbs 是由 Affimed 公司研发的一类四价双特异性抗体，包含四个 scFv 结构域。TandAbs 由两条肽链组成，其中每条肽链的 N 端到 C 端按 VL1-VH2-VL2-VH1 的顺序排列，两条肽链反向配对形成同源二聚体分子。

图表23：TandAbs 双抗分子



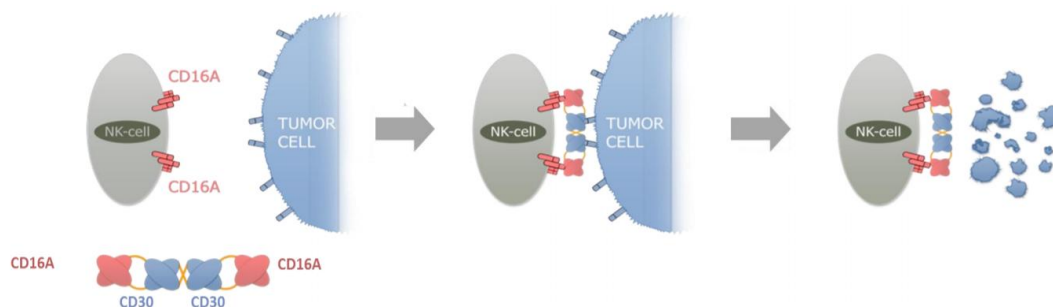
资料来源：Affimed Therapeutics、粤开证券研究院

优点：

- 1) TandAbs 分子量约为 110kDa，比一般非 IgG 样双抗分子量大，因而半衰期较长，通常可达 23 小时；
- 2) TandAbs 可以与两种抗原结合，并且每种抗原均有两个结合位点；
- 3) TandAbs 可以招募效应细胞（T 细胞/NK 细胞），攻击并消灭肿瘤细胞。



图表24：TandAbs 双抗作用机理示意图

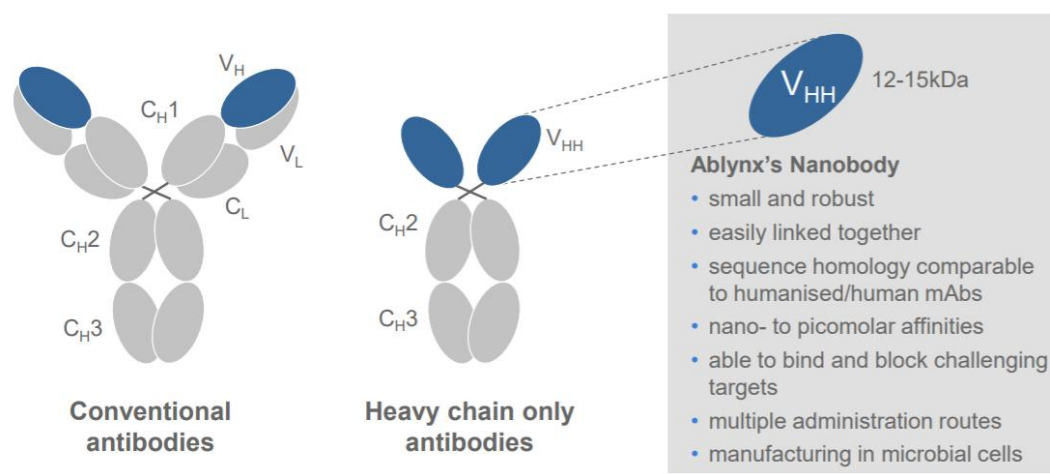


资料来源：Affimed Therapeutics、粤开证券研究院

(4) Bi-Nanobody 平台：通过白蛋白融合延长半衰期

纳米抗体 (Nanobody) 技术源自羊驼外周血液中发现的一类天然缺失轻链的抗体，该羊驼抗体仅包含一个重链可变区 (V_{HH}) 和两个常规的 C_{H2} 和 C_{H3} 区。基于该羊驼抗体，Ablynx 公司 (2018 年被赛诺菲收购) 成功研发出仅含有 V_{HH} 的 Nanobody。Nanobody 拥有完整的抗原结合片段，稳定性较高，兼具了传统抗体与小分子药物的优势，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。

图表25：Nanobody 分子示意图



资料来源：Ablynx、粤开证券研究院

与传统抗体相比，Nanobody 优点包括：

- 1) Nanobody 分子量仅 12-15kDa，是目前已知的可结合目标抗原的最小单位，结构简单，组织穿透力强，可穿透血脑屏障；
- 2) 与 scFv 不同，Nanobody 不易沾粘和聚集；
- 3) Nanobody 单独克隆并表达的 V_H 结构具有与原重链抗体相当的结构稳定性和抗原的结合活性。

Nanobody 的缺点在于分子量小，半衰期较短。针对半衰期较短的问题，Ablynx 独家的半衰期延长技术将 Nanobody 与血清白蛋白结合，提升双抗分子量并借助 FcRn 的再循环作用，将半衰期由数小时延长至 3 周以上。



图表26：Nanobody 与白蛋白结合示意图



资料来源：Ablynx、粤开证券研究院

四、双特异性抗体的作用机制

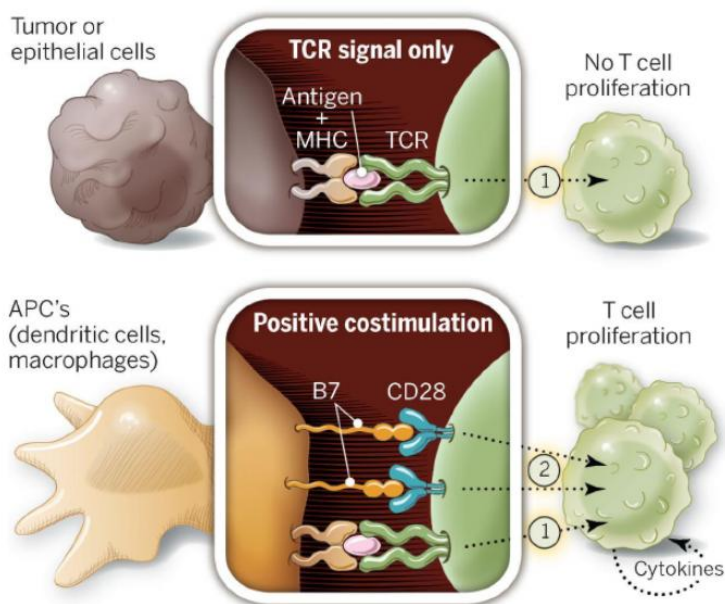
从作用机制的角度，由于双抗具有两条不同的抗原结合臂，可结合不同抗原结合区域，因此可设计出相对灵活的靶向策略。目前，双抗主要存在三种作用机制，包括**聚集/定位免疫细胞**、**免疫细胞激活**、**阻断信号通路**。前两种机制与人体免疫系统息息相关。

T 细胞的活化依赖两个信号，包括第一信号和第二信号。在双抗的作用机制中，**聚集/定位免疫细胞**主要针对 T 细胞活化的第一信号通路，**免疫细胞激活**主要针对 T 细胞活化的第二信号通路：

第一信号：抗原呈递细胞上的抗原肽-MHC 分子复合物与 T 细胞受体 TCR 特异性识别结合，即 T 细胞对抗原识别；

第二信号：T 细胞与抗原呈递细胞（APC）表面存在的许多配对协同刺激分子之间相互作用产生协同刺激信号，即共刺激分子（Costimulation）。在共刺激分子的作用下，仅须极少量 TCR 的参与便可激活 T 细胞。

图表27：T 细胞的活化通路

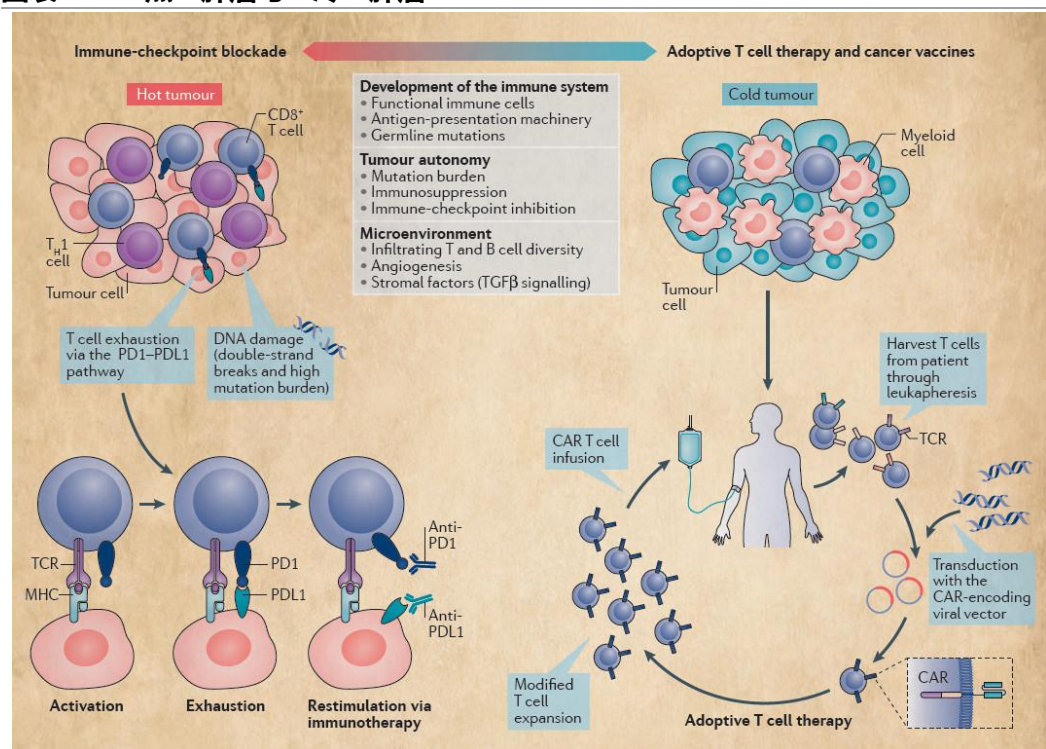


资料来源：Cancer Discovery、粤开证券研究院



双抗的聚集/定位免疫细胞和免疫细胞激活功能对于“冷”肿瘤存在局限性。“热”肿瘤和“冷”肿瘤是指存在大量肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）的肿瘤和缺少 TIL 的肿瘤，这两个概念与免疫评分为 4 和 0 的肿瘤有较好的对应关系。对于冷肿瘤而言，由于缺少 TIL，与免疫检查点抑制剂相似，双抗亦难以发挥聚集/定位免疫细胞和免疫细胞激活的功能。除了“热”肿瘤和“冷”肿瘤，还有 Altered-excluded 和 altered-Immunosuppressed 两种类型的肿瘤，前者是指边缘存在大量 CD3+和 CD8+淋巴细胞，但淋巴细胞无法浸润到肿瘤中心的肿瘤，后者是指尽管肿瘤的中心和边缘区均存在淋巴细胞，但淋巴细胞密度较低。

图表28：“热”肿瘤与“冷”肿瘤



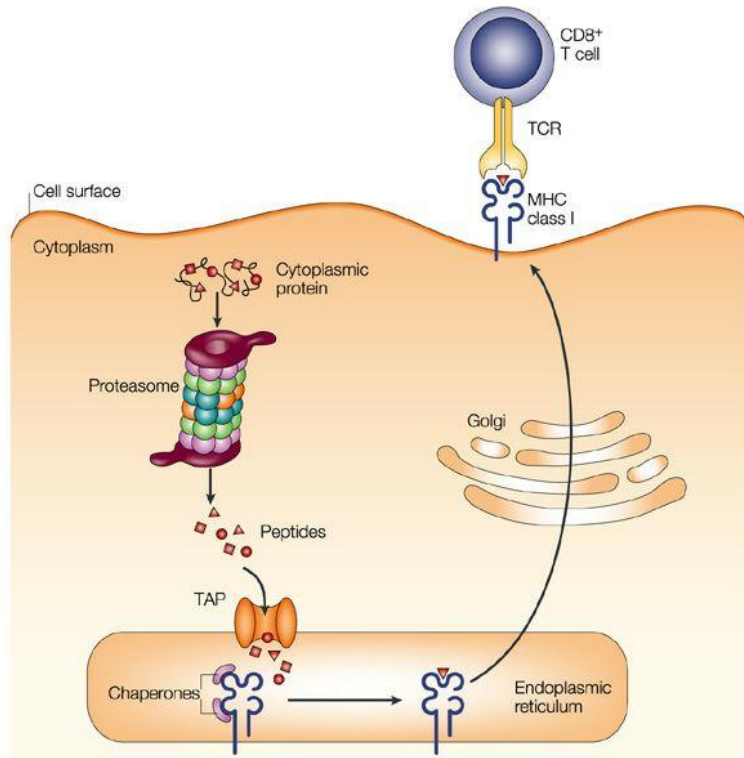
资料来源：Nature、粤开证券研究院

（一）聚集/定位免疫细胞

尽管机体免疫系统十分强大，但肿瘤细胞可通过免疫逃逸避免被免疫系统特异性杀伤。肿瘤免疫逃逸（Tumor Immune Escape）是指肿瘤细胞逃脱机体免疫系统的监视，并在体内迅速分裂增殖，加速肿瘤的恶化程度。正常情况下，机体的免疫系统不断扫描机体内的组织和细胞，发挥免疫监视作用，并对突变细胞进行特异性清除。但是，肿瘤细胞可以通过下调肿瘤特异性抗原或相关抗原的表达，逃避 T 细胞的特异性识别。例如肿瘤特异性 CD8+T 细胞识别肿瘤抗原从而被激活，对肿瘤细胞进行特异性杀伤均依赖于 TCR 对 MHC-I-肽复合物的特异性识别与结合，而为了有效逃逸免疫识别，肿瘤细胞可改变 MHC 分子和抗原肽之间的相互作用而影响 TCR 对 MHC 分子抗原肽复合物的识别。



图表29：MHC- I 与 TCR 路径

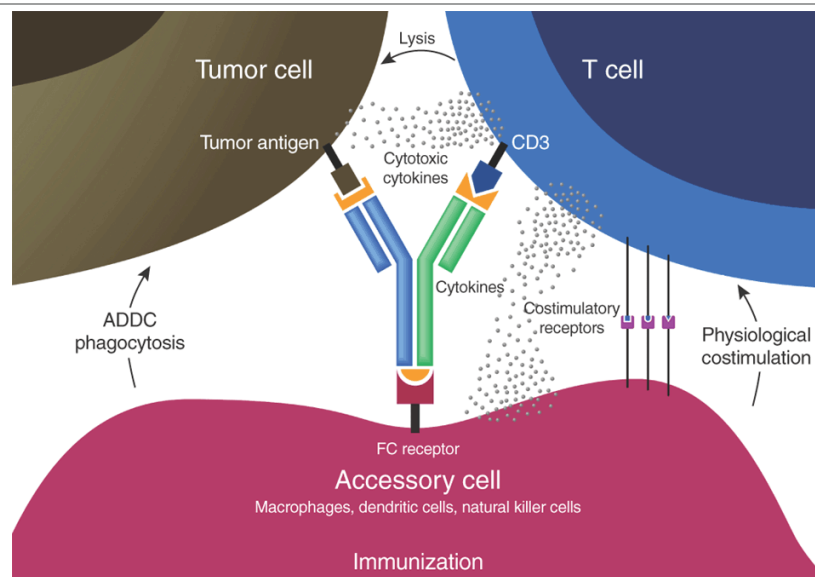


Nature Reviews | Immunology

资料来源：Nature Reviews、粤开证券研究院

双特异性抗体通过重新定位免疫细胞，“带领”免疫细胞攻击癌细胞。双特异性抗体可同时与靶细胞和功能细胞（通常是 T 细胞）相互作用，一条结合臂与肿瘤靶抗原结合，另一条结合臂与功能细胞上 TCR 结合形成受体复合物激活 T 细胞 实现 T 细胞重定向。如同一块“磁石”，将 T 细胞引导到癌细胞附近，使其定向杀伤肿瘤细胞。

图表30：双抗聚集/定位 T 细胞作用机理



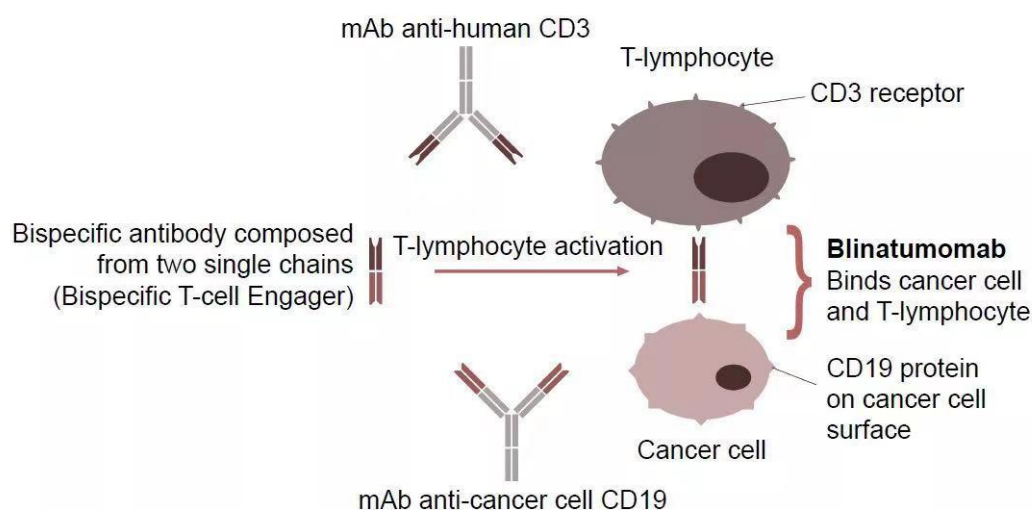
资料来源：lookfordiagnosis、粤开证券研究院



最常见的 T 细胞的表面靶点为 CD3。 CD3 靶点是双抗开发中较早切入的靶点方向，目前组合 CD3 和其他靶点的双抗是研发的主流。CD3 分子是广泛分布于成熟 T 细胞表面的膜抗原，与 T 细胞表面膜受体形成复合物，在识别抗原和细胞内信号传递具有非常重要的作用。根据 Nature Review Drug Discovery 统计，截至 2019 年 3 月，超过一半的在研双抗均选择 CD3 作为靶点之一。

Blinicyto 是全球首个获批的靶向 CD19 和 CD3 的双特异性免疫药物，是经安进授权并由百济神州在国内实现获批的血液肿瘤产品。Blinicyto 通过连接 T 细胞受体 (TCR) 复合物上的 CD3 和 B 细胞来源的细胞上表达的 CD19，激活内源性 T 细胞，导致 CD19 阳性的 ALL 肿瘤细胞定向裂解，实现治疗 ALL 的目的。

图表31：Blinicyto 作用机制

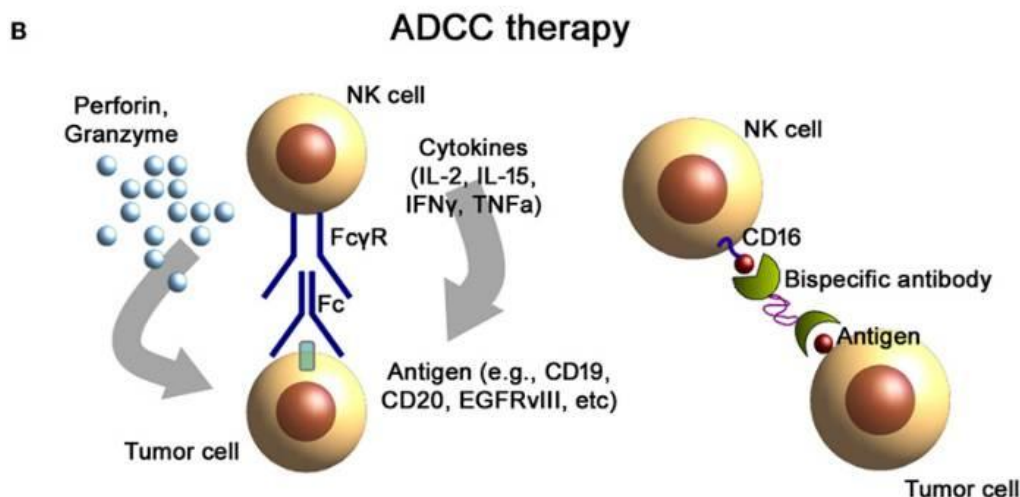


资料来源：Bispecific Antibodies：Design，Therapy，Perspectives、粤开证券研究院

CD3 可能诱发细胞因子风暴风险。Removab 是首款获批上市的双抗药物，靶向 CD3 和 EpCAM，2010-2012 年销售额分别达 332、443 和 454 万美元，之后便陷入沉寂，2017 年悄然退市。Removab 的设计存在诸多缺陷，第一，Removab 是由小鼠和大鼠来源的两个母抗体杂交而成，尽管实现了双靶向的目标，但鼠源性抗体的免疫原性过强，导致更高的副作用；第二，Removab 即使低剂量给药，易引起 T 细胞的过度活化，诱发细胞因子风暴。研究发现，T 细胞的过度活化与 Fc 区的免疫原性息息相关，因此在 Blinicyto 的设计中，安进的 BiTE 平台采用无 FC 区域非 IgG 样的 scFv，降低了细胞因子风暴风险。

除了介导 T 细胞靶向杀伤肿瘤细胞，其他免疫细胞如巨噬细胞，NK 细胞等也可以发挥杀死肿瘤细胞的作用。这一作用机理通过双抗 Fc 段与 NK 细胞或巨噬细胞表面的 FcR 结合，使其靶向与 Fab 段结合的肿瘤细胞，发挥 ADCC 效应。

图表32：NK 细胞 ADCC 作用



资料来源：Immunol、粤开证券研究院

AFM13 为一款四价串联的 CD16A×CD30 双抗，分子量为 100KD，目前霍奇金淋巴瘤和 T 细胞淋巴瘤等适应症均处于临床 II 期。CD16A 为 NK 细胞上 Fc 的受体，可以介导 IgG1 抗体通过 ADCC 作用杀伤肿瘤细胞，通常 CD16A 具有两个亚型，包括 158V 和 158F 其中 158F 和天然 IgG1-Fc 的结合能力较弱，可以通过去岩藻糖基化增强 ADCC 作用。

图表33：AFM13 临床进展

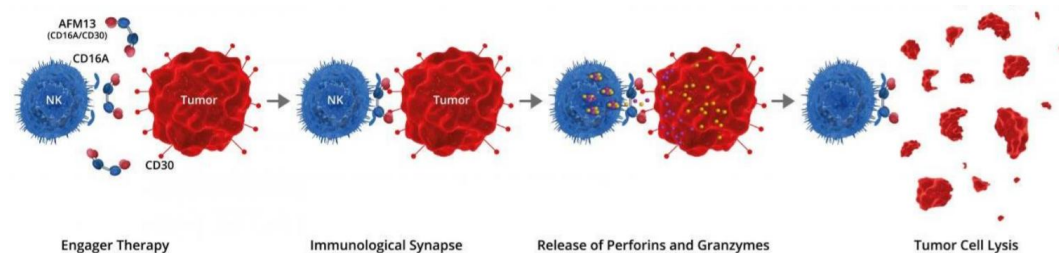
AFM13 Disease Target CD30

Peripheral T cell lymphoma (AFM13-202)	Phase 2		Registration Directed, Enrolling
Transformed mycosis fungoides (AFM13-202)	Phase 2		POC
CD30-positive T cell lymphoma (AFM13-102)	Phase 2		POC, Completed
HL (post BV and post anti-PD-1) (AFM13-201)	Phase 2		POC, Enrollment Completed

资料来源：Affimed、粤开证券研究院

AFM13 可以介导巨噬细胞和 NK 细胞对 CD30 阳性细胞的特异性和选择性杀伤，即通过 ADCC 和 ADCP 作用杀伤肿瘤。在 2021AACR 年会上，I 期试验表明 AFM13 用于治疗复发性/难治性 CD30 阳性霍奇金淋巴瘤的客观缓解率 (ORR) 达 100%。实验中 4 例患者肿瘤均达到缓解，其中 CR 和 PR 各两例。安全性方面，未观察到细胞因子释放综合征、神经毒性综合征或移植物抗宿主病。

图表34：AFM13 作用机制



资料来源：Affimed、粤开证券研究院

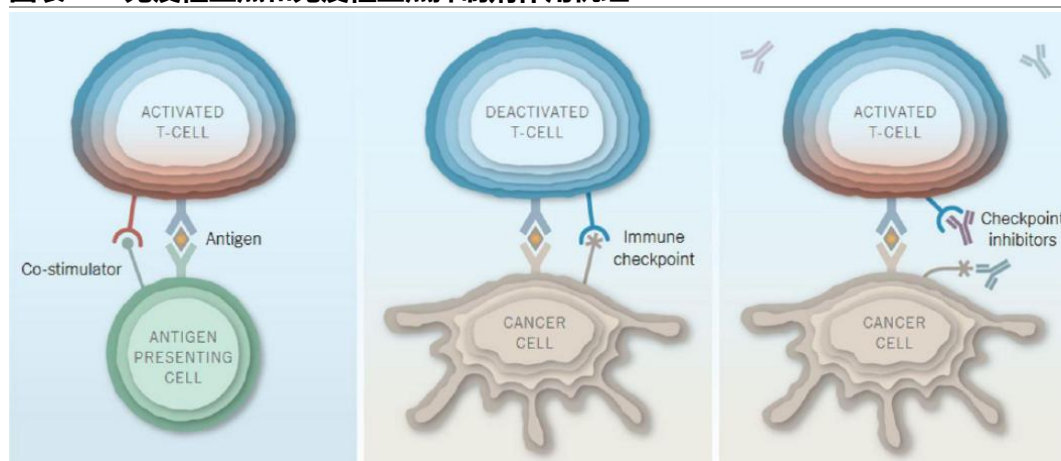


(二) 免疫细胞激活

在免疫疗法的研究中，肿瘤免疫检查点的研究最为成熟和充分，**免疫检查点**是一类免疫抑制性分子，可以调节免疫反应的强度和广度，从而避免正常组织的损伤和破坏。但也正是因为免疫检查点的“踩刹车”作用，传统的强化抗肿瘤免疫治疗难以产生持久的效果。

免疫检查点抑制剂通过阻断免疫检查点，间接强化抗肿瘤反应。当参与抗肿瘤免疫反应的 T 细胞接收 APC（抗原呈递细胞，Antigen Presenting Cell）呈递的抗原后，自身激活并消灭存在相同抗原的癌细胞。但是，肿瘤细胞并不会“束手就擒”，肿瘤细胞可激活 T 细胞表面的免疫检查点，使抗原无法提呈至 T 细胞，阻断肿瘤免疫中的提呈抗原过程，从而抑制 T 细胞的免疫功能。而免疫检查点抑制剂通过抑制免疫检查点分子，打开“刹车”，“解放”免疫细胞，激活机体防御系统，强化抗肿瘤反应，提高免疫治疗效果。

图表35：免疫检查点和免疫检查点抑制剂作用机理

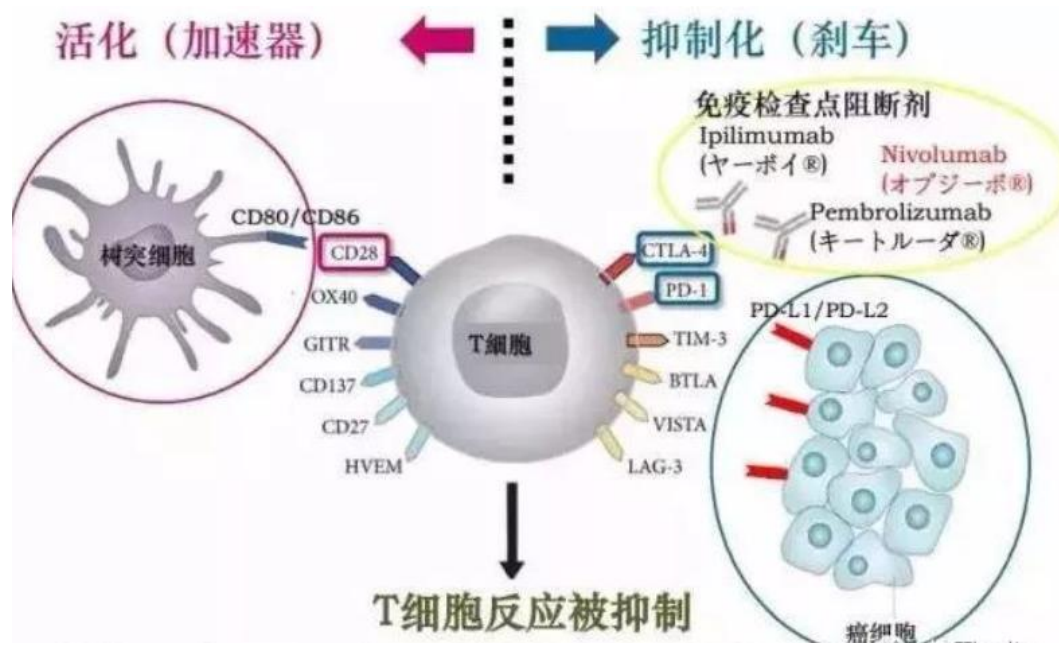


资料来源：Cancer Discovery、粤开证券研究院

免疫检查点药物主要分为两大类，一类是以 PD-1 和 CTLA-4 为代表的免疫检查点抑制剂，另一类是免疫检查点激活剂。

目前上市的免疫检查点抑制剂主要包括 CTLA-4 抑制剂和 PD-（L）1 抑制剂，在研的免疫检查点靶点包括 LAG-3、TIM-3、TIGIT、VISTA 等。免疫检查点激活剂靶点包括 OX40、CD28、CD27、GITR、ICOS 等，通常为免疫球蛋白或肿瘤坏死因子受体超家族。

图表36：免疫检查点药物



资料来源：基因 Talks、粤开证券研究院

(1) 双免疫检查点抑制剂“双去刹车”机制

PD-1 和 CTLA-4 联合疗法副作用显著提升。以免疫检查点抑制剂为例，尽管 PD-1 和 CTLA-4 抗体在内的免疫检查点抑制剂已经彻底改变的癌症治疗方法，且联合疗法的使用已经在黑色素瘤、肾癌和肺癌中显示出显著的协同功效。但是，由于联合疗法在增加抗肿瘤活性的同时会大幅增加 TRAE，导致联合疗法的安全性并不理想。在一项名为 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%。

双抗药物免疫细胞激活的机制目标在于保留联合疗法的疗效，同时建立优于联合疗法的安全性。研究发现，PD-1 与 CTLA-4 联合疗法的高毒性可能是由于抗体对肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL, Tumor Infiltrating lymphocyte) 及外周位点淋巴细胞无差别的结合亲和力所致。双抗不激活外周位点淋巴细胞，仅激活 TIL，有效降低了药物的 TRAE。如 AK104 只能够与共表达 PD-1 及 CTLA-4 的 TIL 四价结合，而与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不结合，因此可以更好地黏附在 TIL 细胞表面，并对于在肿瘤微环境中的淋巴细胞表现出更高的功能亲和力。

图表37：纳武利尤单抗/伊匹单抗联合用药不良反应事件

类别	Checkmate-214 RCC ⁽¹⁾ (Nivo 3毫克/千克 +Ipi 1毫克/千克)	Checkmate-067 黑色素瘤 ⁽²⁾ (Nivo 1 毫克/千克+Ipi 3 毫克/千克)	Checkmate-227 ⁽³⁾ (每六週Nivo 3 毫克/千克+Ipi 1 毫克/千克)
TRAE	93%	96%	77%
≥3级TRAE	46%	59%	33%
irAE	90%	未报告	未报告
≥3级irAE	27%	未报告	未报告
治疗相关SAE	未报告	48.6%	未报告
TRAE导致停药	22%	39%	18%

缩写：irAE=免疫相关不良事件；SAE=严重不良事件；TRAE=治疗相关不良事件；RCC=肾细胞癌；Nivo=纳武单抗；Ipi=伊匹单抗

资料来源：康方生物、粤开证券研究院

图表38：AK104 不良反应事件

类别	所有剂量水平 (N=184)	每两週一次 6毫克/ 千克(n=101)	每两週一次450 毫克(N=50)
任何TRAE	124 (67.4%)	75 (74.3%)	29 (58.0%)
≥3级TRAE	24 (13.0%)	10 (9.9%)	9 (18.0%)
任何irAE	68 (37.0%)	44 (43.6%)	15 (30.0%)
≥3级irAE	13 (7.1%)	6 (5.9%)	5 (10.0%)
治疗相关SAE	22 (12.0%)	9 (8.9%)	7 (14.0%)
TRAE导致停药	12 (6.5%)	6 (5.9%)	6 (12.0%)
TRAE导致死亡	0	0	0

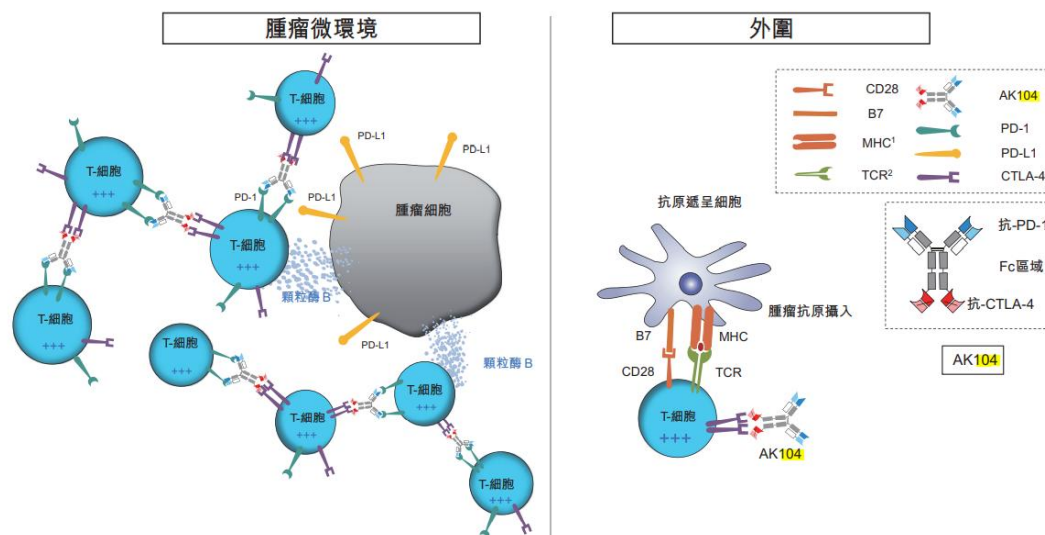
缩写：irAE=免疫相关不良事件；SAE=严重不良事件；TRAE=治疗相关不良事件；TRSAE=治疗相关严重不良事件

资料来源：康方生物、粤开证券研究院



双抗双重阻断机制提升潜在治疗效果。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39：AK104 针对 PD-1 和 CTLA-4 的作用机制



资料来源：康方生物招股说明书、粤开证券研究院

（2）免疫检查点抑制+免疫检查点激动剂双抗“去闸加油”机制

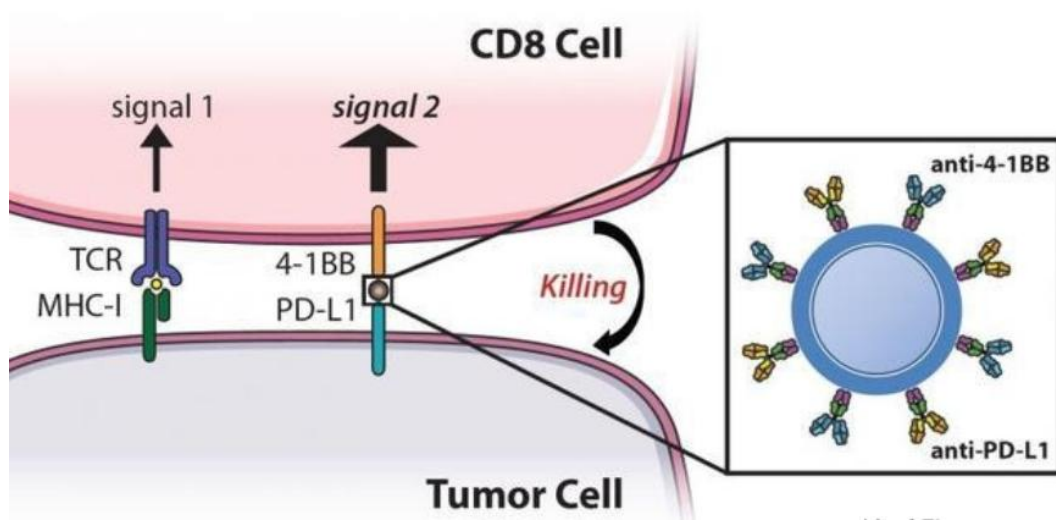
随着免疫检查点抑制剂分子研究的逐步深入，免疫检查点激动剂研究的大幕也正在徐徐拉开。目前，越来越多的免疫检查点激动剂分子进入临床试验阶段，包括 CD27、CD40、OX40、GITR、4-1BB 等。

4-1BB 类抗体药物存在较强的肝脏毒性。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。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。

GEN-1046 是全球首个 PD-L1/4-1BB 双抗，实验数据良好。2019 年 6 月，BioNTech 宣布其基于 DuoBody 平台的 PD-L1/4-1BB 双抗 GEN-1046 进行首次人体 I /IIa 期研究，实现了对免疫细胞激活“去闸加油”的概念。去闸是通过 PD-L1 抗体解除对 PD-1/PD-L1 通路的抑制，加油则是通过 4-1BB 抗体激活 4-1BB 介导的免疫细胞。根据 2020 SITC 年会上的 I /IIa 期数据，GEN-1046 在不同剂量水平上均具有临床益处，在一例三阴性乳腺癌、一例卵巢癌和两例非小细胞肺癌患者中观察到部分缓解，这些患者均接受过免疫检查点抑制剂治疗。



图表40 : GEN-1046 作用机理

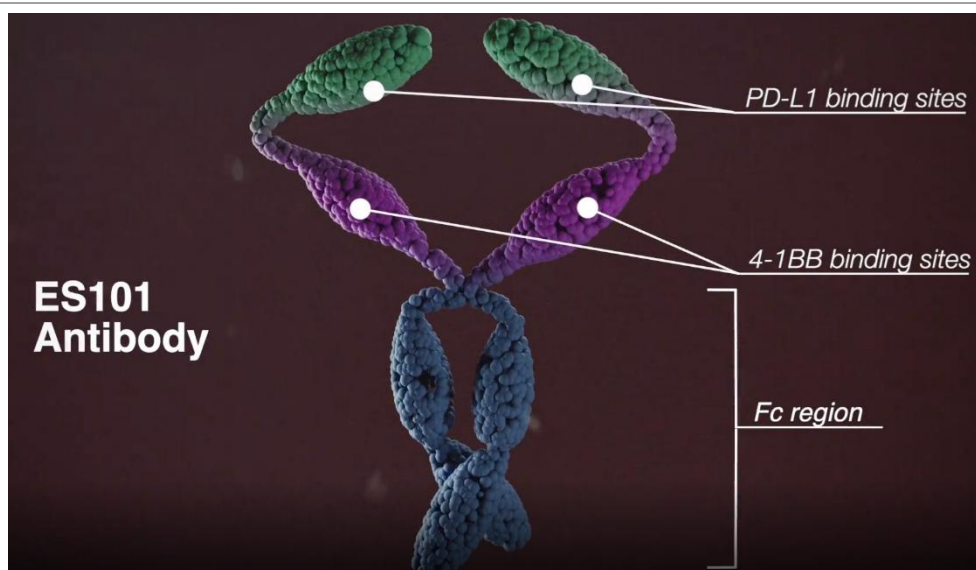


资料来源 : 2020 SITC、粤开证券研究院

ES101 “去刹车”和“加油门”的作用机理，降低潜在脱靶毒性。科望医药的ES101为一款同时靶向PD-L1和4-1BB的四价双特异性抗体。ES101含有两条相同重链，单臂可同时靶向两种抗原，即抗体的每一个臂都可同时结合肿瘤细胞表面的PD-L1和T细胞表面的4-1BB。ES101与肿瘤细胞表面的PD-L1结合，可以解除PD-1/PD-L1介导的免疫检查点抑制效应；另一方面ES101也可以结合T细胞表面的4-1BB，但是只有当ES101结合了PD-L1之后，4-1BB结合域才有可能驱动4-1BB分子在T细胞表面的聚集，这就使得4-1BB介导的免疫激活效应集中于肿瘤附近的T细胞，有效降低了潜在的脱靶毒性。

总的来说，ES101通过巧妙地设计实现了三个目的：第一，通过PD-L1，优先靶向结合肿瘤细胞；第二，通过阻断PD-L1实现“去刹车”；第三，通过4-1BB以PD-L1结合依赖性的方式激活T细胞以“加油门”。

图表41 : ES101 双抗结构



资料来源 : 科望医药、粤开证券研究院

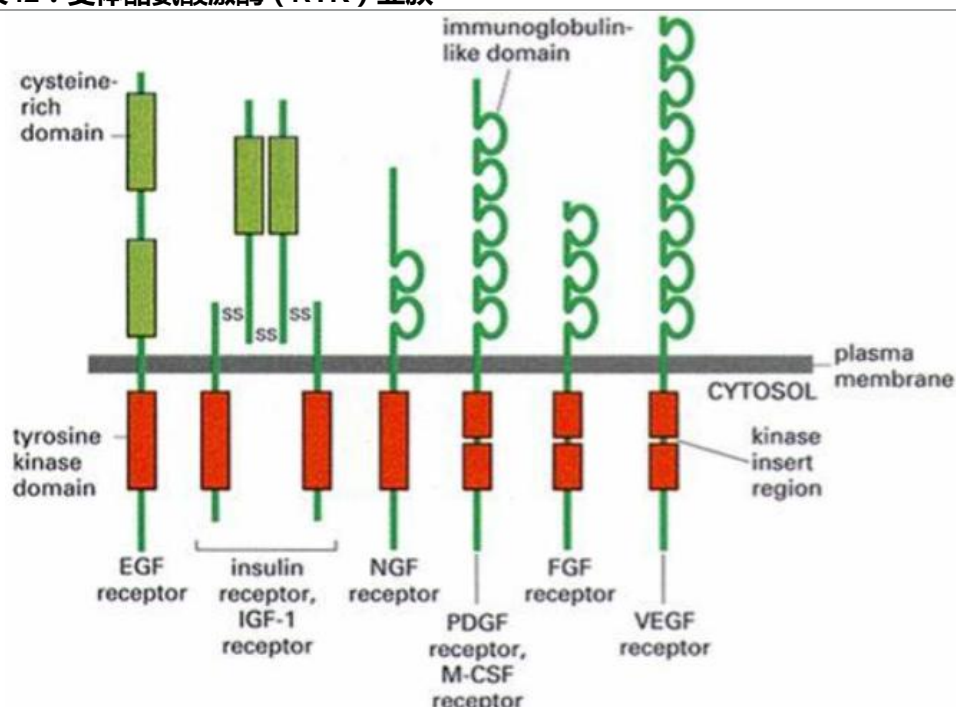


(三) 信号通路阻断

双特异性抗体可拮抗两种或多种信号传导配体，阻断双信号通路。 肿瘤的发生与发展过程中往往涉及到许多的信号通路，因此阻断肿瘤的信号通路是肿瘤治疗最为有效的方式之一。双抗的一个重要机制在于可同时结合两个靶点，阻断肿瘤中两条不同的信号通路，更好地抑制肿瘤的发展。

受体酪氨酸激酶 (Receptor Tyrosine Kinase , RTKs) 是人体内最大的一类酶联受体，它由一个胞外配体结合区域、一个跨膜区和一个胞内激酶区域组成。根据 RTKs 细胞外配体结合区域结构的不同,可分为 EGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR 家族等。RTKs 能够刺激或调节肿瘤细胞的生长，在很多肿瘤细胞表面异常表达，因此它们成为肿瘤治疗的优先靶点。

图表42：受体酪氨酸激酶 (RTK) 亚族



资料来源：药渡、粤开证券研究院

TKI 靶向药物治疗癌症易发生复发耐药。 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 是癌症个性化治疗中常用的分子靶向药物，美国《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》指出，EGFR 突变患者，可从 EGFR-TKI 中获益。但是，在临床实践中发现，大多数患者在接受 TKI 治疗 6~12 个月后，可能产生 TKI 耐药，肿瘤进一步恶化并耐药。常见的耐药机制包括编码基因的继发耐药突变 (如 T790M 突变)、促癌信号转换 (如抑制了 EGFR，但 c-Met 或 FGFR 引起下游信号通路 PI3K 和 AKT 持续活化) 及癌细胞转型分化等。

与单抗相比，双抗通过结合两个靶点，可阻断肿瘤中两条不同的信号通路，有望更好地实现抑制肿瘤的作用。 根据抗体结合的配体不同，可分为靶向肿瘤表面受体、靶向血管生成相关因子、靶向炎症相关因子等类型。

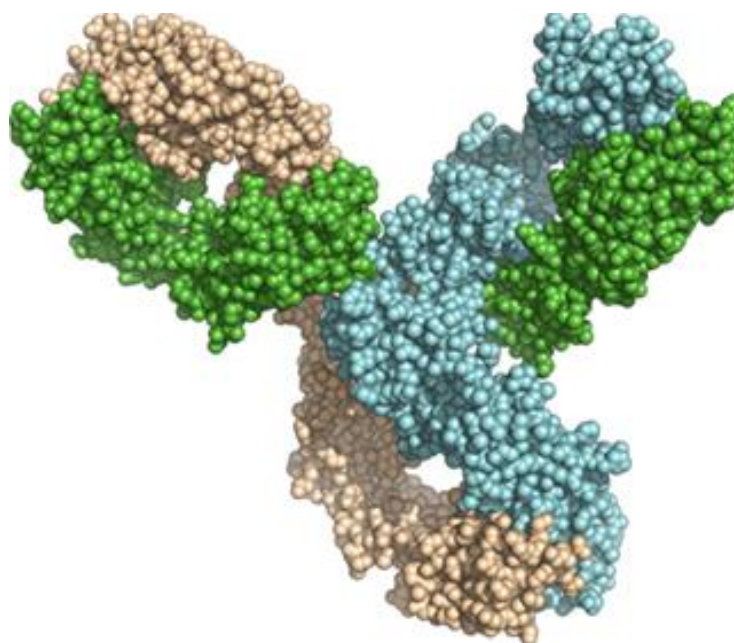
(1) 靶向肿瘤表面受体



人表皮生长因子受体（HER）是细胞内负责接受生长因子的受体，具有与胞外配体结合和传导信号进入胞内，并激活细胞内信号通路的功能。肿瘤表面的 HER 家族受体往往呈高表达，因此靶向 HER 是实体瘤治疗的有效方法。

康宁杰瑞的 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。临床试验表明，KN026 可较好地双重阻断 HER2 相关信号通路，增强抗体与 HER2 受体的结合，减少细胞表面的 HER2 蛋白，增强对肿瘤的杀伤效果。天广实的 MBS301 同样能够结合 HER2 抗原的 D2 和 D4 结构域，此外，作为全球首个岩藻糖全敲除的双功能抗体，其 ADCC 活性得到了进一步增强。

图表43：KN026 结构



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

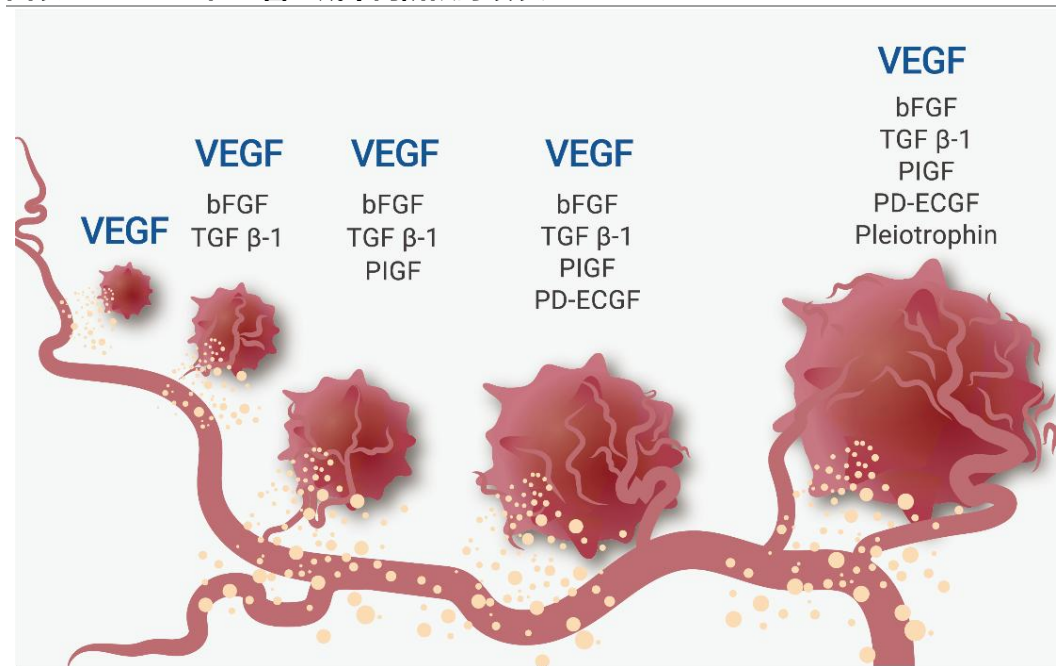
（2）靶向血管生成相关因子

肿瘤血管是肿瘤细胞的营养通道和转移途径，当肿瘤体积大于 2mm 时，开始分泌 VEGF 等因子促使血管生成，使其迅速生长，并提供转移途径。通过阻断肿瘤血管的生成，是抑制肿瘤生长，阻止转移最有效的方法。

信达生物的 IBI302 为一款抗 VEGF 以及抗补体双靶点特异性重组全人源融合蛋白：N 端能够与 VEGF 家族结合，阻断 VEGF 介导的信号通路，抑制血管内皮细胞的生存、增殖，从而抑制血管新生，降低血管渗透性；补体激活相关的慢性炎症反应是年龄相关性黄斑变性（AMD）发病早期的关键机制，IBI302 的 C 端能够通过特异性结合 C3b 和 C4b，抑制补体经典途径和旁路途径的激活，减轻补体介导的炎症反应，从而达到治疗和控制 AMD 的目的。



图表44：VEGF 在血管生成不同阶段持续表达



资料来源：信达生物、粤开证券研究院

(3) 靶向炎症相关因子

炎症相关因子是指参与炎症反应的各种细胞因子，包括 TNF- α 、IL-6、TGF- β 、IL-10 等。在自身免疫性疾病中，多种细胞炎症因子及其在免疫细胞上的受体共同组成一个高度复杂的网络，共同驱动体内的炎症反应。双特异性抗体可通过结合两个不同的炎症相关因子，阻断其相关通路，用于治疗自身免疫病。例如靶向 IL-13 和 IL-4 的 KIH 结构 SAR156597 双功能抗体、靶向 TNF- α 和 IL-17A 的 DVD-IG 抗体 ABT-122 等均处于 II 期临床研究。

五、全球上市双特异性抗体一览

截至 2021 年 6 月，全球共有四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）、强生靶向 EGFR \times cMet 的 Rybrevant。

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 \times 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（ITabTM）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 \times 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 ITabTM 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45：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年退市)	-	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
-	Rybrevant	EGFR×c-Met	强生	2021	-	-	非小细胞肺癌

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

图表46：国内相同靶点的双抗药物布局

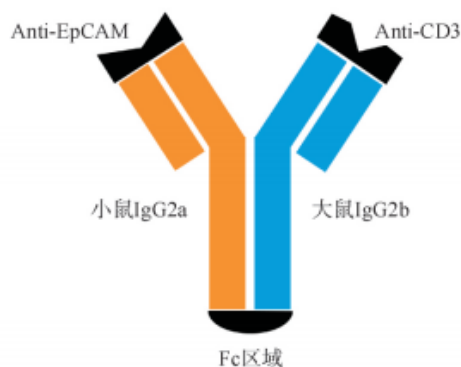
靶点	企业	药物名称	适应症	试验分期	首次公示时间	试验状态
CD3×EpCAM	凌腾医药	卡妥索单抗	卡介苗治疗失败或不耐受的非肌层浸润性膀胱癌	I/II期	2021-04-12	进行中 尚未招募
			伴腹膜转移的晚期胃癌	I/III期	2020-07-17	进行中 招募中
	友芝友生物	M701	恶性腹水	I期	2018-08-14	进行中 招募中
	健能隆	A-337	恶性实体瘤	I期	2017-06	-
CD3×CD19	绿竹生物	K193	难治性/复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤	I期	2019-11-18	进行中 招募中
	健能隆	A319	B细胞恶性肿瘤	I期	2018-11	-
	爱思迈	EX102	B细胞急性淋巴细胞白血病	临床前	-	-
	行绎生物	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) 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47：卡妥索单抗结构

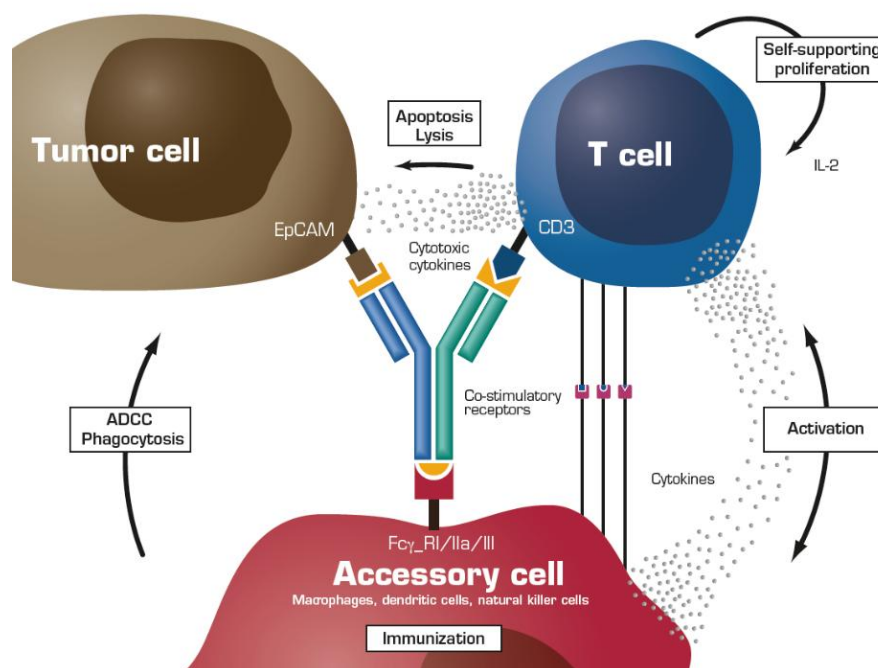


资料来源：双特异性抗体药物在肿瘤治疗领域的研究进展、粤开证券研究院



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48：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：

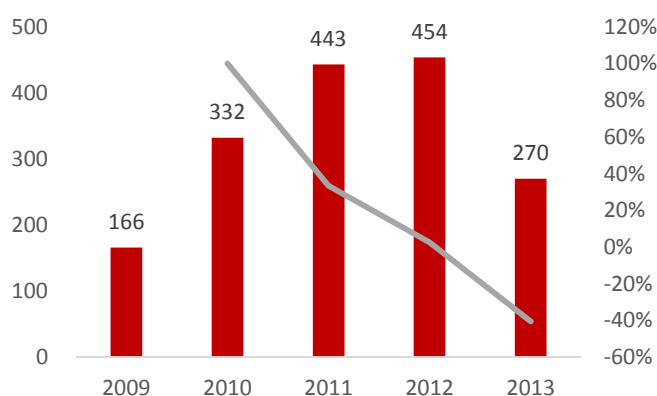
(1) 尽管恶性腹水适应症覆盖面较广，但临床上常采用简单的插管引流，**昂贵的双抗药物针对该适应症易沦为辅助用药**，作为一种新疗法，不易被医生和患者接受。实际上，在申报时，Removab 本应以腹膜转移癌作为适应症申报，但出于预算、风险和时间等考虑，研发团队选择了保守的申报策略。在适应症的选择上，凌腾医药在重启 Removab 研发时已经考虑到。

(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49：2009-2013 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50：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51：卡妥索单抗临床试验登记

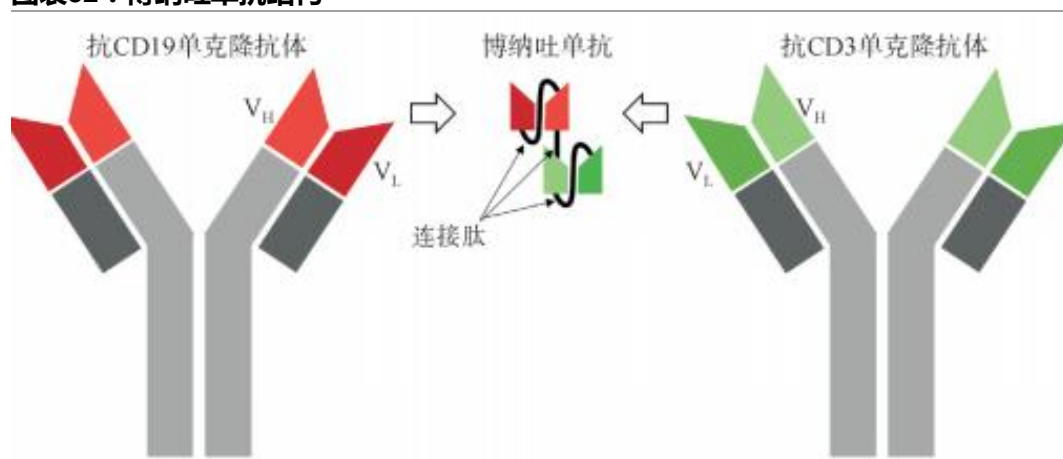
登记号	试验状态	药物名称	适应症	试验通俗题目	首次公示日期
CTR20210616	进行中 尚未招募	Catumaxomab 注射液 (卡妥索单抗注射液)	卡介苗治疗失败或不耐受 的非肌层浸润性膀胱癌	卡妥索单抗对卡介苗治疗失败或不 耐受的非肌层浸润性膀胱癌的安全 性与初步有效性研究	2021-04-12
CTR20201246	进行中 尚未招募	Catumaxomab 注射液 (卡妥索单抗注射液)	伴腹膜转移的晚期胃癌	卡妥索单抗对伴随腹膜转移晚期胃 癌有效性安全性研究	2020-07-17

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）倍林妥莫双抗（Blincyto）

倍林妥莫双抗（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。

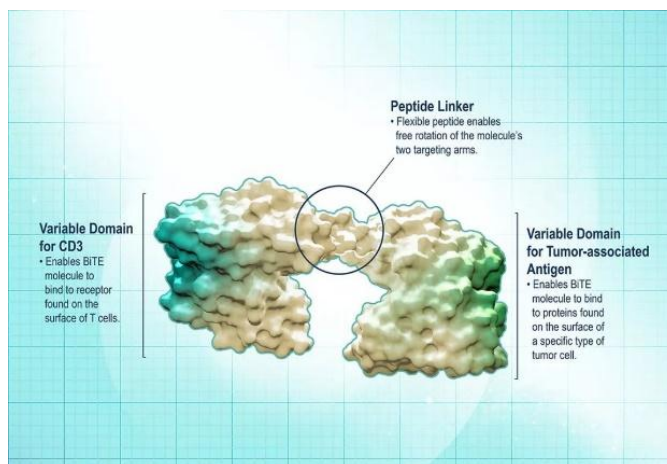
图表52：博纳吐单抗结构



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53：BiTE 分子示意图



资料来源：药明康德、粤开证券研究院

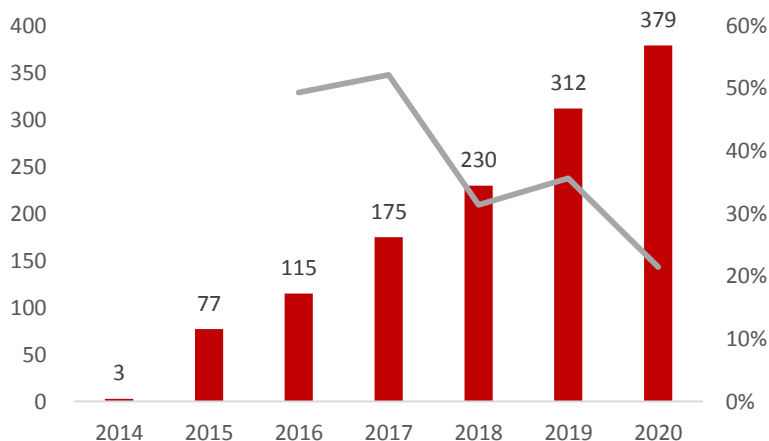
FDA 上市：2014 年，倍林妥莫双抗被 FDA 批准用于成人和儿童复发或难治性前体 B 细胞 ALL 患者。2018 年，Blincyto 获批微小残留病（MRD）阳性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病成人及儿童患者治疗。

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54：2014-2020 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。

(三) 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。

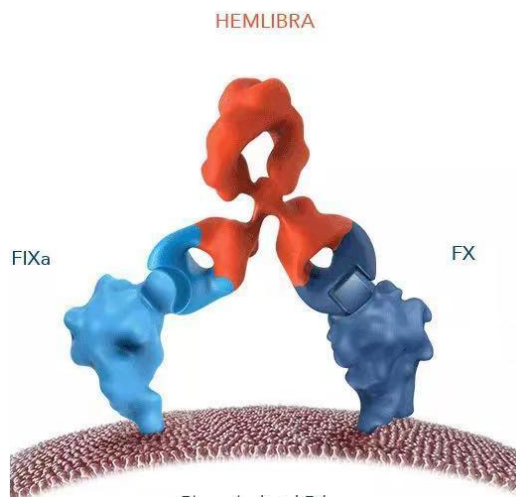
图表55：血友病替代治疗的种类

	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56：Hemlibra 结构



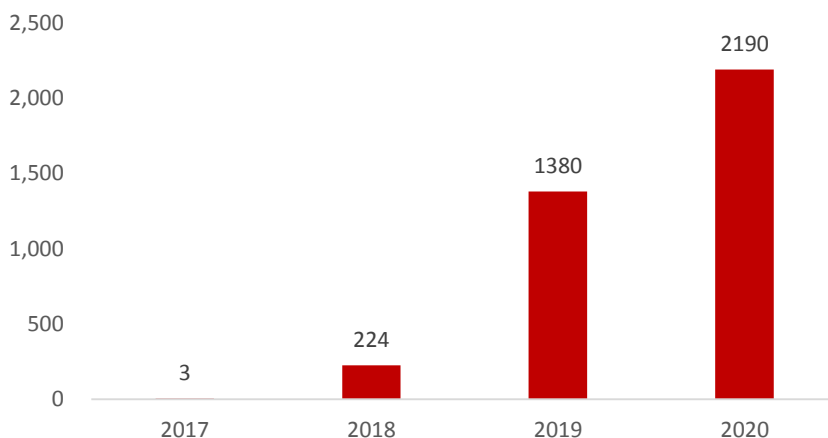
资料来源：医药魔方、粤开证券研究院

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57：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%。

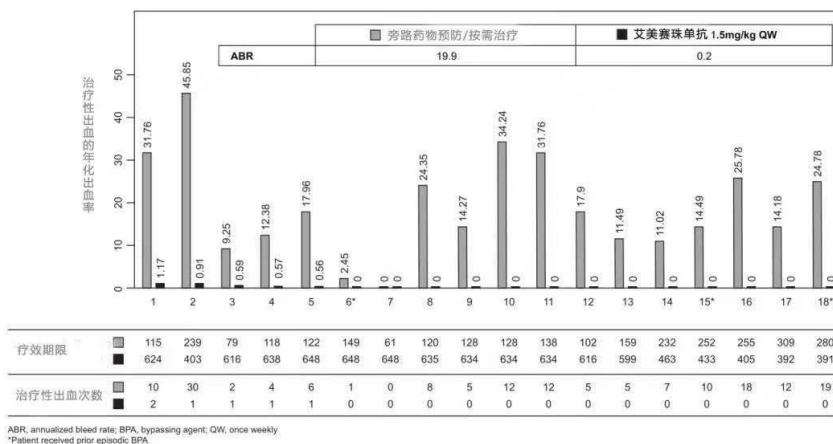
Haven2 研究中有 18 名患者既往接受旁路药物预防（n=15）或按需治疗（n=3），其年化出血率达 19.9，且出血控制并不满意。这些患者后续转至 Hemlibra，预防治疗后



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58：HAVEN2 试验结果



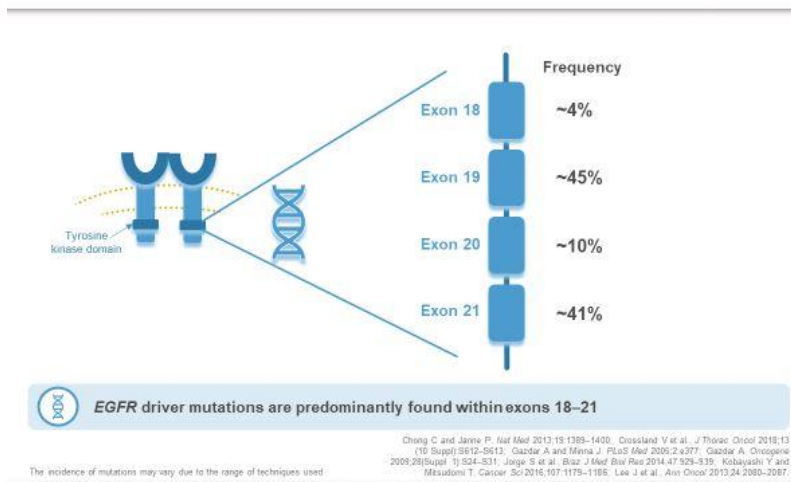
资料来源：美国血液学年会、粤开证券研究院

(四) Rybrent : 首款治疗 EGFR Exon20Ins NSCLC 的药物

2021 年 5 月 21 日, FDA 加速批准了强生公司 EGFR/c-Met 双抗 Rybrent(JNJ-372) 上市, 用于治疗铂类化疗后进展的 EGFR 外显子 20 插入突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。Rybrent 是首款获批上市用于治疗 EGFR 外显子 20 插入突变 NSCLC 的药物。

cMet (间质表皮转化因子, c-Mesenchymal-epithelial transition factor) 配体为肝细胞生长因子 (HGF, Hepatocyte Growth Factor)。正常情况下, HGF/c-Met 可介导胚胎发育、细胞增殖、受伤组织修复和神经肌肉形成, 并受抑癌基因 p53 的调控。但**突变后的 c-Met 在肿瘤由上皮细胞向间充质细胞转化中发挥重要作用, 是肿瘤细胞侵袭、转移和扩散的重要靶点之一**, 此外, c-Met 基因也是肿瘤干细胞自我更新和克隆聚集重要的调节位点。

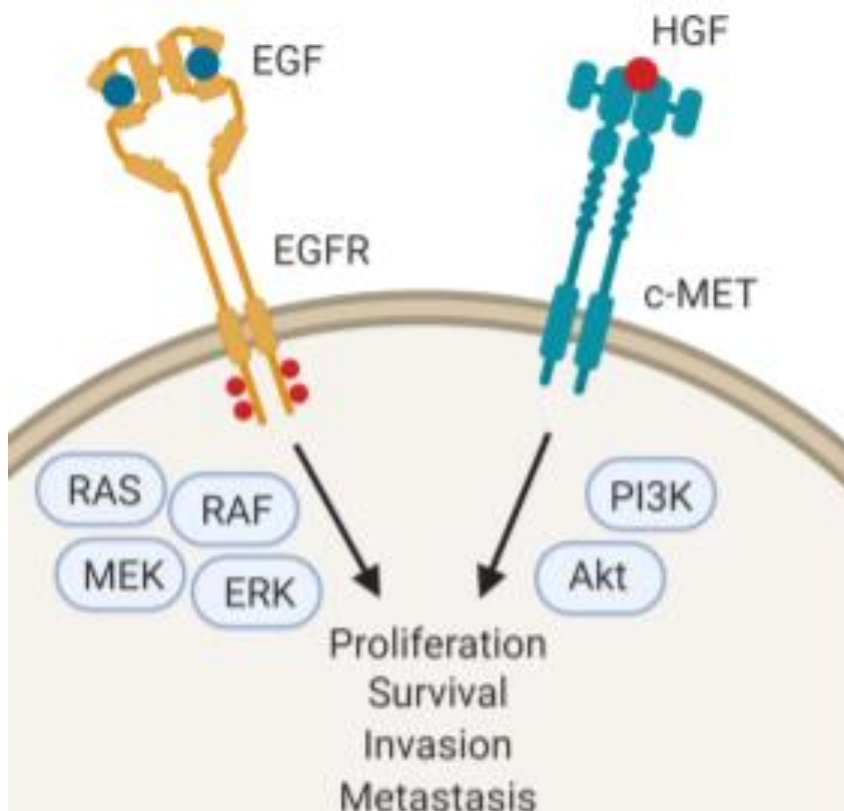
图表59：EGFR 突变类型



资料来源：ASCO、粤开证券研究院

cMet 突变是三代 EGFR TKI 耐药的重要原因。c-Met 基因的异常表达与乳腺癌、肝肺癌、结直肠癌等多种癌症相关，其中，c-Met 基因突变与肺癌的进展密切相关，是引起 EGFR TKI 耐药的重要原因。有研究表明，三代 EGFR TKI 奥希替尼除了 C797S 突变导致的耐药外，c-Met 突变扩增是耐药的另一个重要因素。在 2018 年 ESMO 上，吴一龙教授分享了 c-Met 抑制剂联合吉非替尼对于既往 EGFR-TKI 耐药的 c-Met 突变 EGFR 阳性非小细胞肺癌患者能够取得较好的治疗效果。

图表60：HGF/ Met 通路



资料来源：Merus、粤开证券研究院

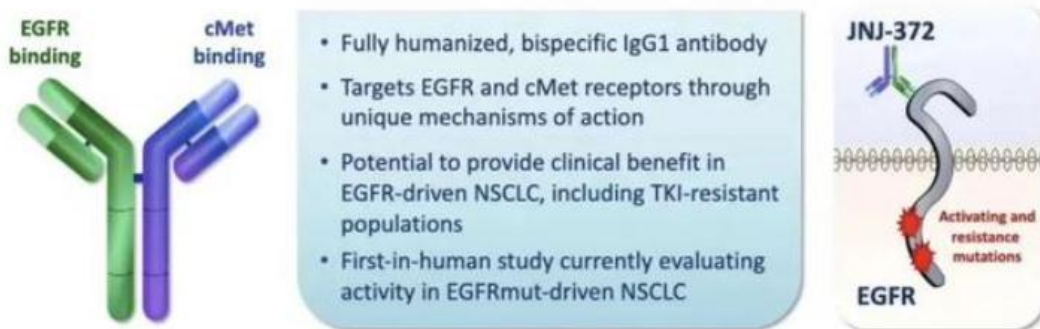
Rybrevent (Amivantamab , JNJ-372) 是一款全人源的 IgG1 双抗，FAB 端分别靶向 EGFR 和 cMet。Rybrevent 具有三大作用机制：

第一，Rybrevent 与肿瘤细胞表面的 EGFR 和 c-Met 受体结合，抑制 EGFR 和 c-Met 信号通路；

第二，Rybrevent 可以降解 EGFR 和 c-Met 受体，直接从源头上阻断信号通路；

第三，Fc 端介导的 ADCC 作用，招募免疫细胞杀灭肿瘤细胞。

图表61：Rybrevent 结构



资料来源：2019ASCO、粤开证券研究院

临床研究：

(1) Amivantamab 治疗 EGFR Exon20ins NSCLC

实验设计：在 2020 的 ASCO 上，JNJ-372 公布了其治疗 EGFR 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌的早期临床研究结果，入组患者按照固定剂量给药，如果患者体重 <80kg，接受的临床研究推荐剂量为 1050 mg，如果体重 ≥80kg，剂量为 1400 mg。

试验数据：

疗效数据：39 例可评估疗效的患者的客观缓解率 (ORR) 为 36%，临床获益率 (CBR) 67%，中位持续缓解时间 10 个月，中位无进展生存期 (PFS) 8.3 个月。29 例先前接受过含铂化疗的患者，ORR 41%，CBR 72%，中位 PFS 8.6 个月。

安全性数据：最常见的不良反应是皮疹，输液相关反应和甲沟炎，不良反应安全可控。3 级以上的 AE 包括呼吸困难 (6%) 和肺炎 (3%)。

(2) Amivantamab 联用 Lazertinib 治疗奥希替尼耐药 NSCLC

实验设计：2021 年 ASCO 公布了 Amivantamab 联合拉泽替尼治疗未经化疗、奥希替尼耐药的外显子 19 插入突变的 NSCLC 患者。

试验数据：

疗效数据：45 例可评估疗效的患者的客观缓解率 (ORR) 为 36% (16/45)，CR 为 2% (1/45)，PR 为 33% (15/45)，中位随访时间 8.2 个月，mPFS 为 4.9 个月。

六、国内双特异性抗体研发进展

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 60 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62：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	6	Blincyto	CD3×CD19	上市
		ZW25	HER2×HER2	II期
		AMG701	CD3×BCMA	I期
		AMG160	CD3×PSMA	I期
		AMG199	CD3×MUC17	I期
		ZW49	HER2×HER2 ADC	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	5	SI-B001	EGFR×HER3	I期
		GNC-039	PD-L1×CD3×4-1BB×EGFR	I期
		GNC-035	PD-L1×CD3×4-1BB×ROR1	I期
		GNC-038	PD-L1×CD3×4-1BB×CD19	I期
		SI-B003	PD-(L)1×CTLA-4	I期
岸迈生物	3	EMB-01	EGFR×cMET	I期
		EMB-02	PD-1×LAG-3	I期
		EMB-06	CD3×BCMA	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-L1×TGF-β	I期
		PM8002	PD-L1×VEGF	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
迈威生物	1	6MW3211	PD-L1×CD47	I 期
博际生物	1	BJ-005	PD-L1×TGF-β	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63：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	单一/联合	适应症	状态 (状态图所示临床地点)					NCT / CTR 编号				
						临床前	申请中	已批准	Ia 期	Ib 期		II 期	III 期		
肿瘤学	AK104*	PD-1 / CTLA-4	类别1	全球 ^(*)	单一	2L/3L 宫颈癌 ^(**)	中国 (NMPA)							NCT03852251; CTR20182027	
					单一	2L/3L 宫颈癌	美国 (FDA)								不适用
					单一	+ 卡铂也康联合化疗	中国 (NMPA)								NCT03852251; CTR20182027
					单一	2L/3L 非小细胞肺癌 (PD-L1 R/R)	中国 (NMPA)								NCT04172454; CTR20191326
					单一	≥ 2L 黑色素瘤 (PD-L1 R/R)	中国 (NMPA)								NCT04172454; CTR20191326
					单一	2L 肝癌	中国 (NMPA)								不适用
					单一	2L 食管鳞状细胞癌	中国 (NMPA)								NCT03852251; CTR20182027
					单一	晚期實體瘤	中国 (NMPA)								NCT03852251; CTR20182027
					单一	≥ 2L 外周 T 细胞淋巴瘤	中国 (NMPA)								NCT20191779
					单一	晚期實體瘤	澳洲 (TGA)								NCT03261011
					单一	晚期實體瘤	美国 (FDA)								不适用
					免疫学	Pempilimab (AK105)*	PD-1	类别1	全球 ^(*)	+ 北索	一 腹膜状非小细胞肺癌 ^(*)	中国 (NMPA)			
+ 北索	一 腹膜状非小细胞肺癌 ^(*)	中国 (NMPA)													NCT03866980; CTR20182009
+ 安羅替尼	一 腹膜状非小细胞肺癌 ^(*)	中国 (NMPA)													NCT03866980; CTR20182009
+ 安羅替尼	一 腹膜状非小细胞肺癌 ^(*)	中国 (NMPA)													不适用
单一	3L 复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤 ^(**)	中国 (NMPA)													NCT03722147; CTR20181311
单一	≥ 3L 鼻咽癌 ^(*)	中国 (NMPA)													NCT03866967; CTR20182470
单一	晚期實體瘤	中国 (NMPA) / 澳洲 (TGA)													NCT03352531; CTR20191370
单一	晚期實體瘤	美国 (FDA)													不适用
单一	晚期實體瘤	澳洲 (TGA)													NCT04047290
单一	晚期實體瘤	美国 (FDA)													不适用
单一	中重度玫瑰性银屑病	中国 (NMPA)													NCT04173637; CTR20190534
其他	Ehromacimab (AK102)*	PCSK9	类别1	全球 ^(**)						+ 他汀类 / 依折麦布	纯合子家族性高胆固醇血症	中国 (NMPA)			
					+ 他汀类 / 依折麦布	杂合子家族性高胆固醇血症	中国 (NMPA)							NCT04173793; CTR20191935	
					+ 他汀类 / 依折麦布	高胆固醇血症	中国 (NMPA)								CTR20200119
					单一	中重度玫瑰性银屑病	中国 (NMPA)								不适用
					单一	强直性脊柱炎	中国 (NMPA)								不适用
					单一	健康志愿者	新西葡 (MOH)								NCT03622021

资料来源：康方生物、粤开证券研究院

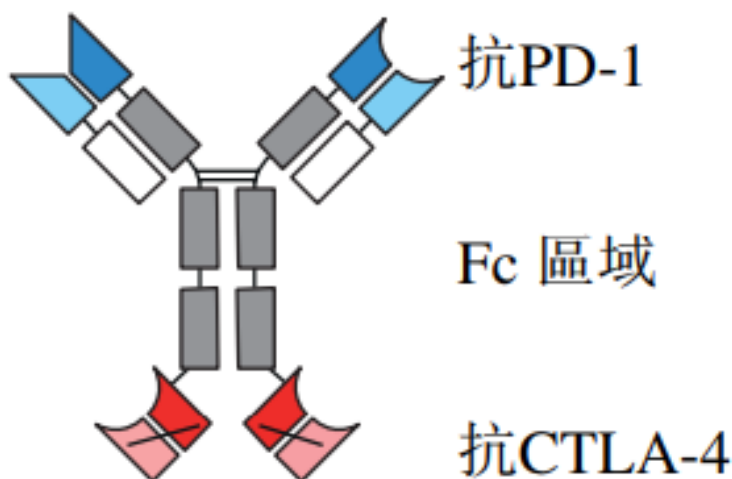
技术平台：公司拥有 Tetrabody 技术，Tetrabody 技术是公司自主开发用于设计及生产创新四价双特异性抗体的专有技术，该专有技术克服了由于双特异性抗体的高分子量导致的低效表达水平、双特异性抗体的结构异质引起的工艺开发障碍、以及由于双特异性抗体缺乏稳定性而导致的药物不可成药性等 CMC 难题。正在临床研究阶段的 PD-1/CTLA-4 双特异抗体 (AK104) 和 PD-1/VEGF 双特异抗体 (AK112) 均是康方生物利用 Tetrabody 技术及 ACE 平台构建的新型肿瘤免疫治疗新药。



(1) 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64：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65：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	0 药+Y 药	黑色素瘤
2018 年 4 月	0 药+Y 药	中、高危晚期肾细胞癌（RCC）
2018 年 7 月	0 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	0 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	0 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。在一项名为 CheckMate 067 的三期临床研究中，PD-1 单药

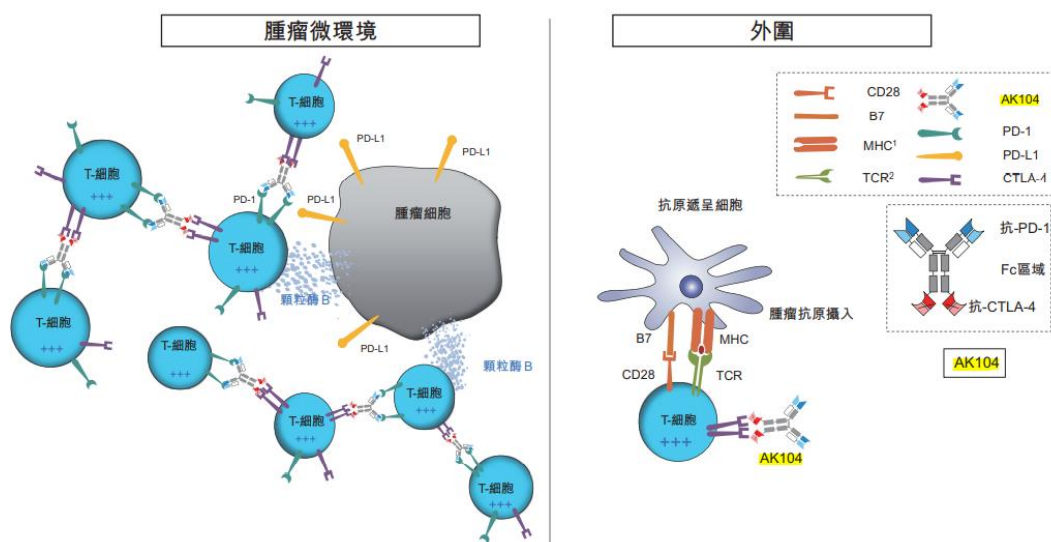


治疗组的3-4级不良反应比例为22% ,CTLA-4单药治疗组的3-4级不良反应比例为28% ,而联合用药组3-4级不良反应比率升高至59%。

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66 : 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67 : AK104 适应症



在研藥物	靶點	商業化權利	單一/聯合療法	適應症	Ia期	Ib/II期	關鍵/III期	已遞交NDA
AK104	PD-1/ CTLA-4	全球	單一	2L/3L宮頸癌				
			單一	3L鼻咽癌				
			+卡培他濱聯合 奧沙利鉑	1L胃癌或胃食管 交界處食道癌	▲			
			+俞伐替尼	1L肝癌癌	▲			
			+安羅替尼	1L非小細胞肺癌及 2L/3L非小細胞肺癌 (PD-L1 R/R)	▲			
			+化療	1L非小細胞肺癌	▲			
			+AK119 (CD73)	晚期實體瘤				
			+AK117 (CD47)	晚期實體瘤				
			+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68：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69：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

(2) AK112

AK112 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70：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71：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72：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，高度恶性突变黑色素瘤，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 構象 雙特异性抗体	Fc 异二聚体平台	全球性	2019 冠狀病毒病					
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 雙特异性抗体	單域抗体	全球性	實體腫瘤					
	KN055	尚未披露的 雙特异性抗体	單域抗体，融合蛋白	全球性	實體腫瘤					
	KN058	尚未披露的 雙特异性抗体	單域抗体，融合蛋白	全球性	實體腫瘤					
	KN138	非阻斷性 CTLA-4	單域抗体	全球性	實體腫瘤					

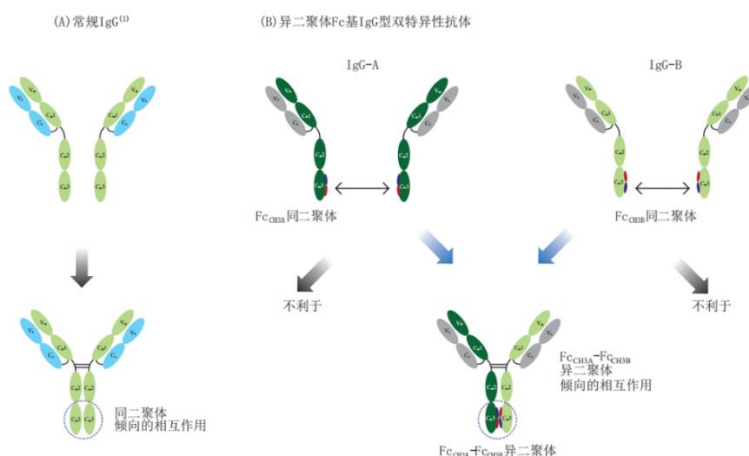
资料来源：康宁杰瑞 2020 年报、粤开证券研究院

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73：CRIB 技术平台原理



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院



(1) 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74：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	+免疫检查点抑制剂	█	█	█	█	★	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	+化疗	█	█	█	█		进行中
	1L 三阴乳腺癌	+蛋白酪氨酸激酶抑制剂	█	█	█	█		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

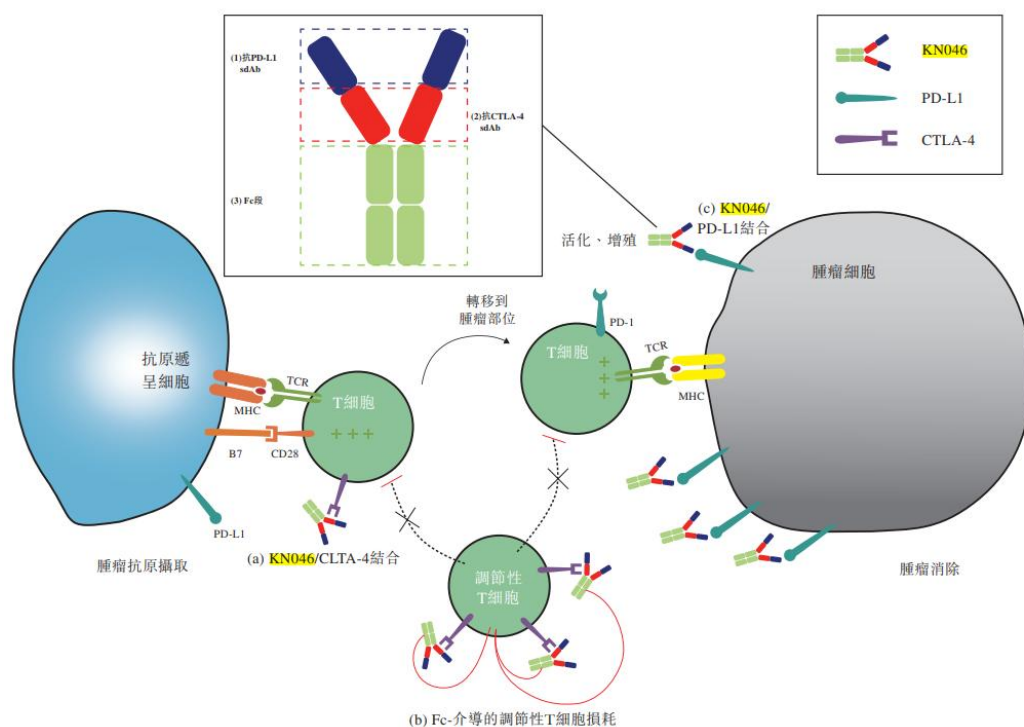
创新设计：

(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75：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。

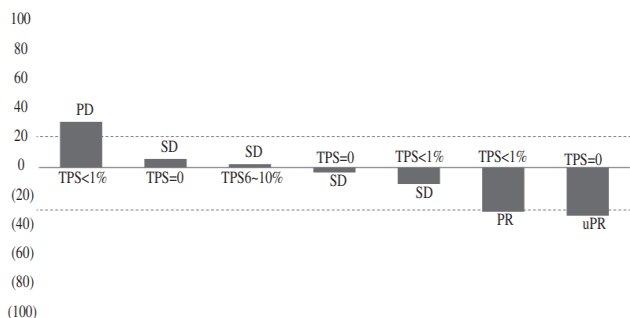
疗效数据：所有受试者均纳入 3.0mg/kg Q2W 试验组，截至数据截止日期，有 7 名可评价受试者。初步疗效结果显示，在七名可评价受试者中，一名出现已确认 PR，一名出现未确认 PR，四名出现 SD，DCR 为 85.7%，ORR 为 28.6%。安全性及初步疗效表现良好。

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76：KN046-201 疗效数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表77：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

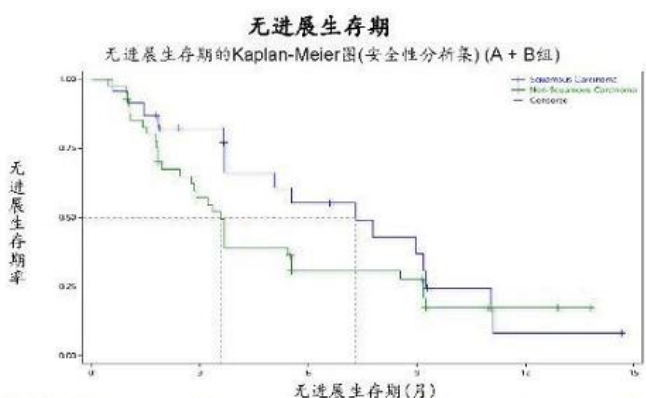
在 2021WCLC 上，KN046 用于 NSCLC 的 II 期临床研究入选壁报展示环节。

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。

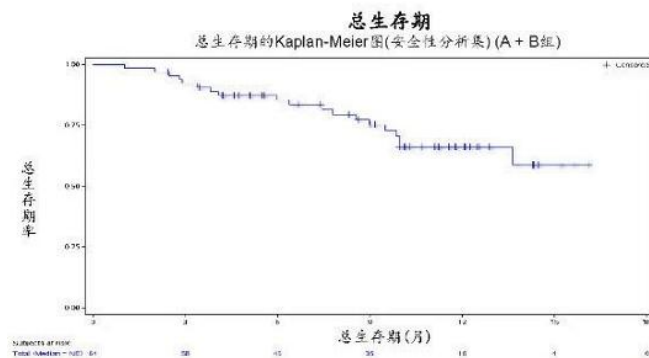
安全性数据：64 例患者中有 24 例(37.5%)出现了≥3 级的 TRAEs，主要是输液反应 (10.9%)、贫血(4.7%)、药物性肝损伤(3.1%)、肝功能异常(3.1%)和肺部感染(3.1%)。irAEs 主要是嗜中性粒细胞计数减少(3.1%)，白细胞计数下降 (3.1%)。

图表78：KN046-201 PFS 数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表79：KN046-201 OS 数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表80：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：

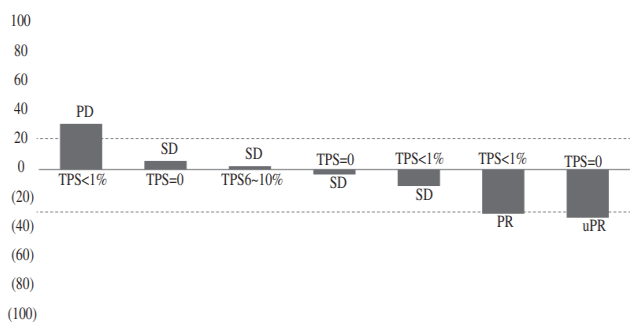
(1) 二线单一疗法评估。就二线单一疗法评估而言，系统性化疗前线治疗至少失败一次的受试者将列入 3mg/kg Q2W 及 5mg/kg Q2W 两个组别。14 名受试者(3mg/kg Q2W 试验组九名及 5mg/kg Q2W 试验组五名) 参与二线单一疗法评估。

(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81：KN046-201 疗效数据



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

图表82：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

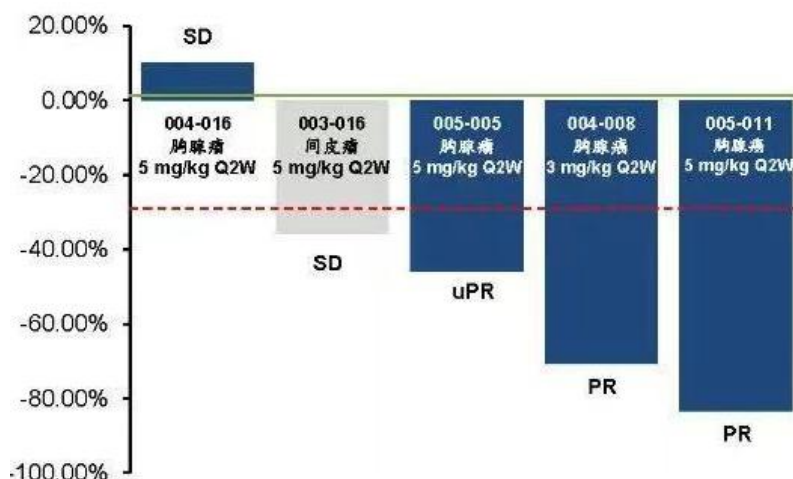
试验设计 :2021 WCLC 公布了 KN046 在罕见胸部肿瘤患者中的安全性和初步疗效数据(I 期),这项首次人体研究评估了 KN046 在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、PK 和初步疗效。这项传统的“3+3” 剂量递增和剂量扩展研究招募了难治性或不耐受标准疗法的晚期不可切除或转移性实体瘤患者。计划的剂量水平 (DL) 为 0.3、1、3、5 和 10mg/kg。研究包括 5 例患有罕见胸腔肿瘤的受试者,其中 4 例为胸腺上皮肿瘤,1 例为间皮瘤患者。1 例患者接受 3mg/kg 剂量的 KN046 ,4 例患者剂量为 5mg/kg ,Q2W。

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83 : 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 1mg/kg 或 3 mg/kg 或 5mg/kg 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84：KN046 与 AK104 临床数据对比

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

(2) 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85：KN026 临床进展

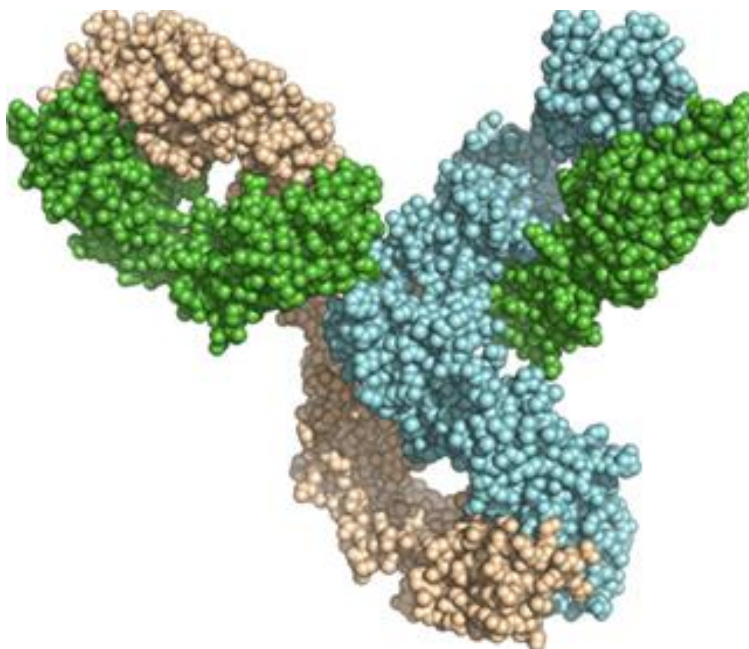




资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

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86：KN026 结构



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

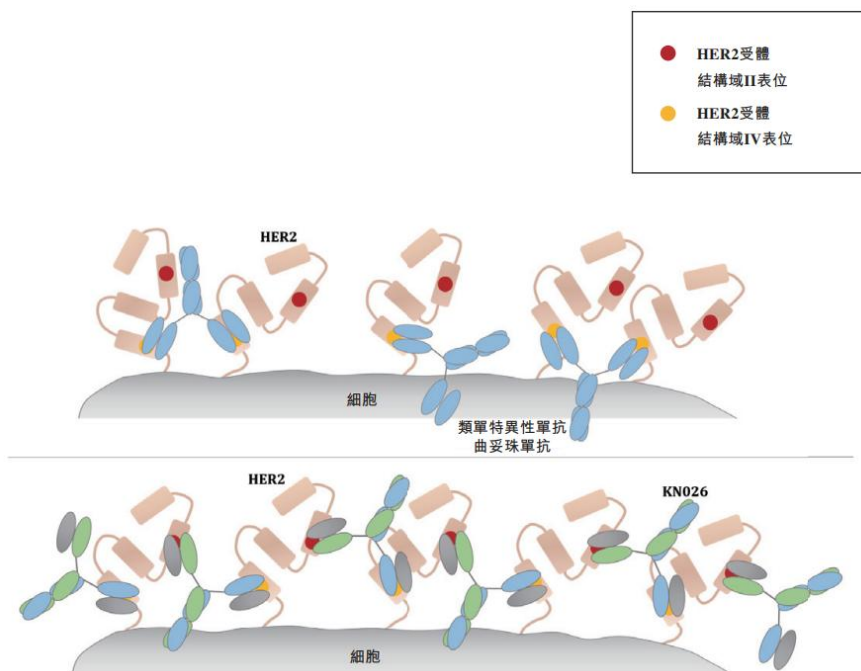
作用机制：KN026 的作用机制主要包括双重阻断 HER2 相关信号通路、增强多个 HER2 受体结合、具有完整效应功能的基于 Fc 的 BsAb 增强对肿瘤的杀伤力：

(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87：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88：KN026-201 不良事件率

图表89：KN026-201 不良事件分类



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治疗相关TEAE	0	0	1 (4.3%)	0	1 (3.1%)
导致死亡的TEAE	0	0	0	0	0

资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

按首選語劃分的 治療相關TEAE ^①	5.0 mg/kg QW(N=3)		10.0 mg/kg QW(N=3)		20.0 mg/kg Q2W(N=23)		30.0 mg/kg Q3W(N=2)		合計 (N=32)	
	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 以上	所有 級別	3級或 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
低鈣血症	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90：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91：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 evaluate; 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。

图表92：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

图表93：KN046-IST-02 疗效数据

	20 mg/kg Q2W + 3 mg/kg Q2W (N=13)	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

图表94：KN046-IST-02 安全性数据

	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) 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95：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						



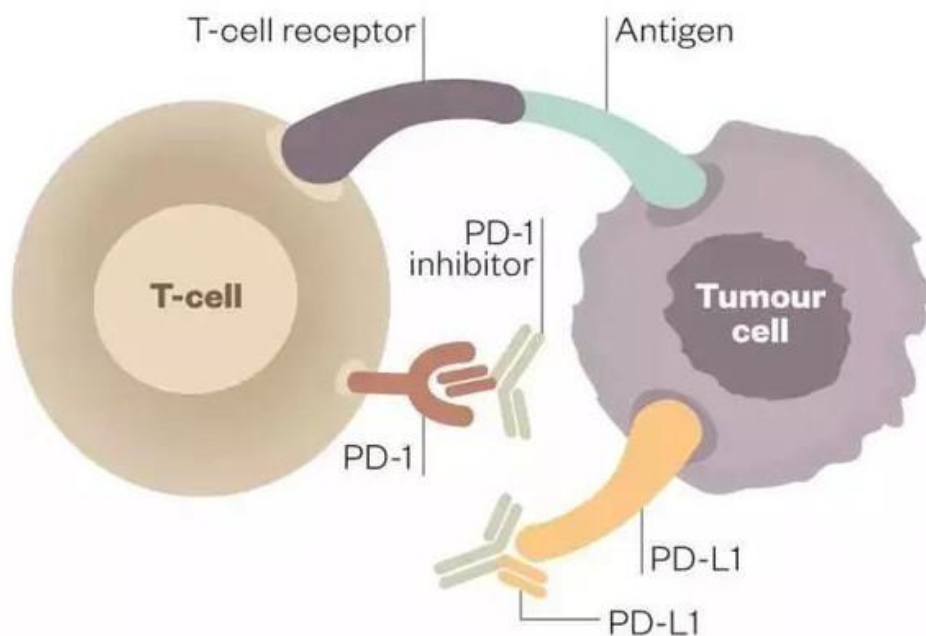
资料来源：信达生物、粤开证券研究院

(1) 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96：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97：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。

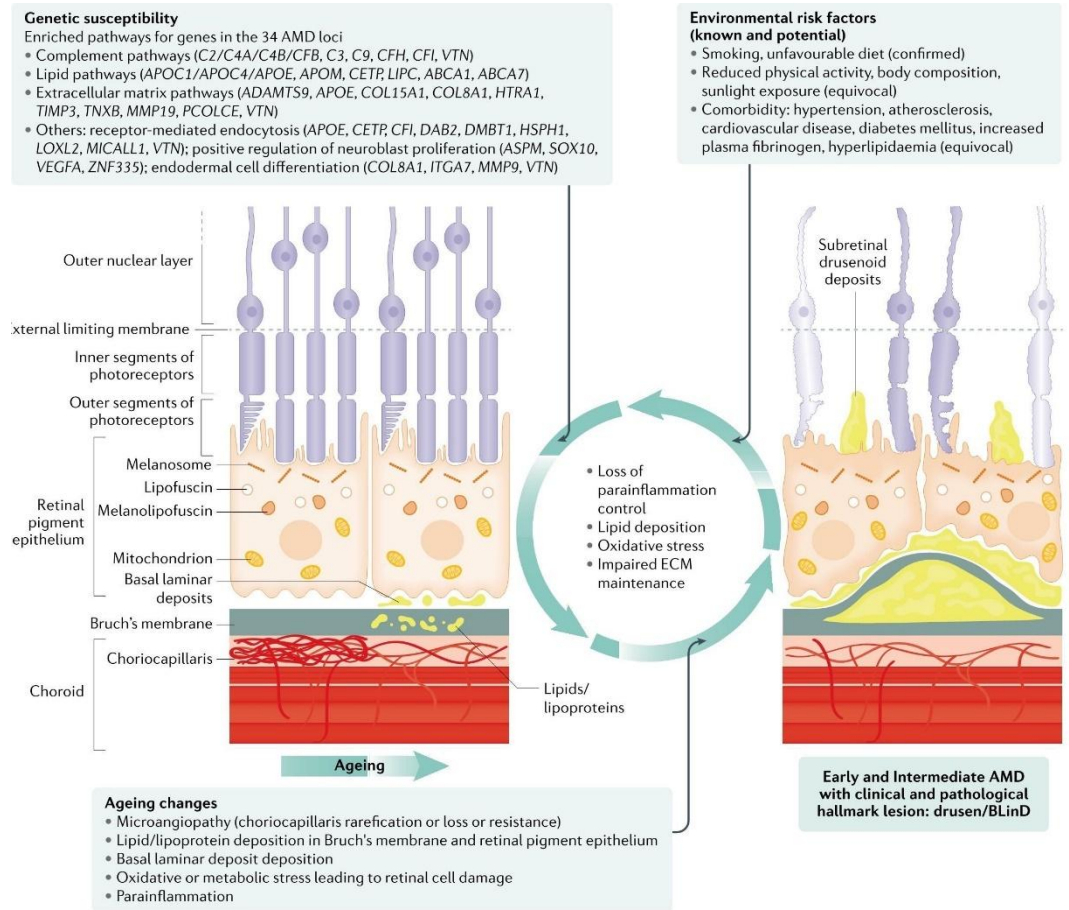
安全性数据：有 11 例受试者出现 TRAE，最常见的 TRAE 包括发热(20%，G1/2)、输液反应(20%，G1/2)，未出现 3 级及以上 TRAE。300mg 剂量组有 1 例受试者出现免疫相关性关节炎。

(2) 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98：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。

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。

图表99：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

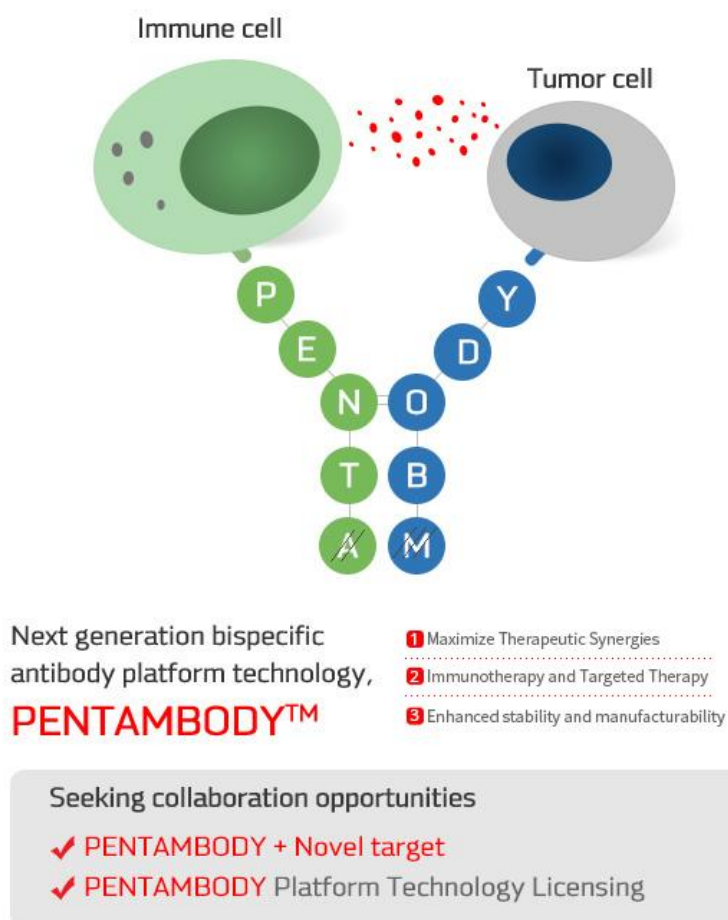
资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

(3) 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100：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。

（4）IBI-319：PD-1×4-1BB

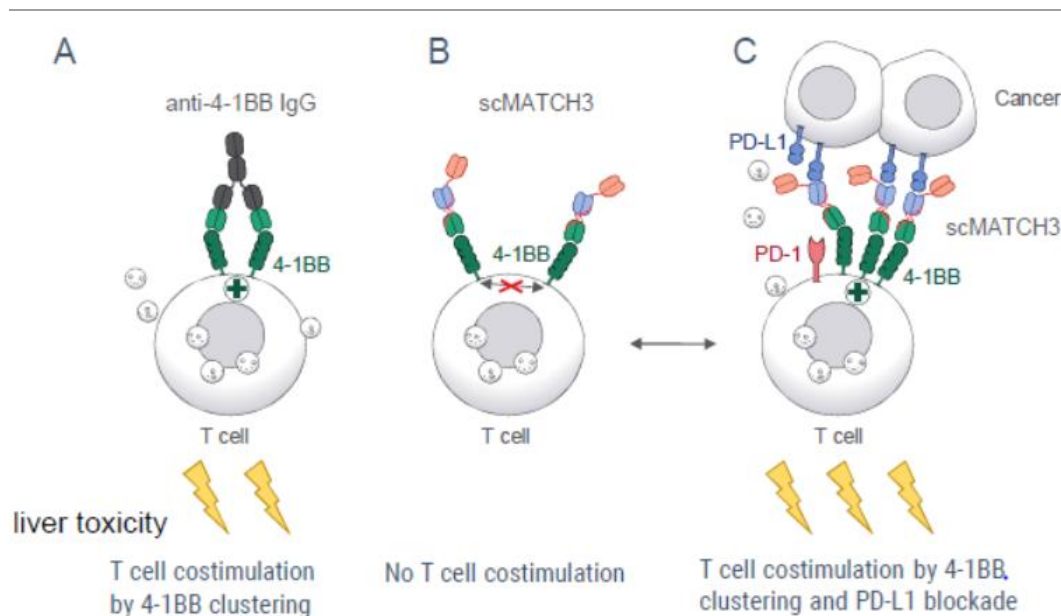
IBI-319是信达生物和礼来联合开发的一款双抗产品，是全球首款PD-1/4-1BB双抗。4-1BB是一种T细胞共刺激受体，也是一种重要的激活型免疫检查点分子。研究表明，4-1BB受体的激活刺激细胞毒性T细胞（CTL）和NK细胞的作用并引起持续的免疫记忆反应，如细胞因子的产生和分泌。目前全球多个公司正在开发靶向4-1BB的抗体，但临床试验中出现的剂量依赖性肝毒性限制了4-1BB抗体的临床剂量递增。BMS的Urelumab（BMS-663513）是全球首个进入临床试验的靶向4-1BB治疗药物，但由于I期和II期临床数据显示出较高的肝脏毒性，导致研发一度停滞不前。

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101：4-1BB和PD-(L)1作用机制示意图



资料来源：Numab、粤开证券研究院

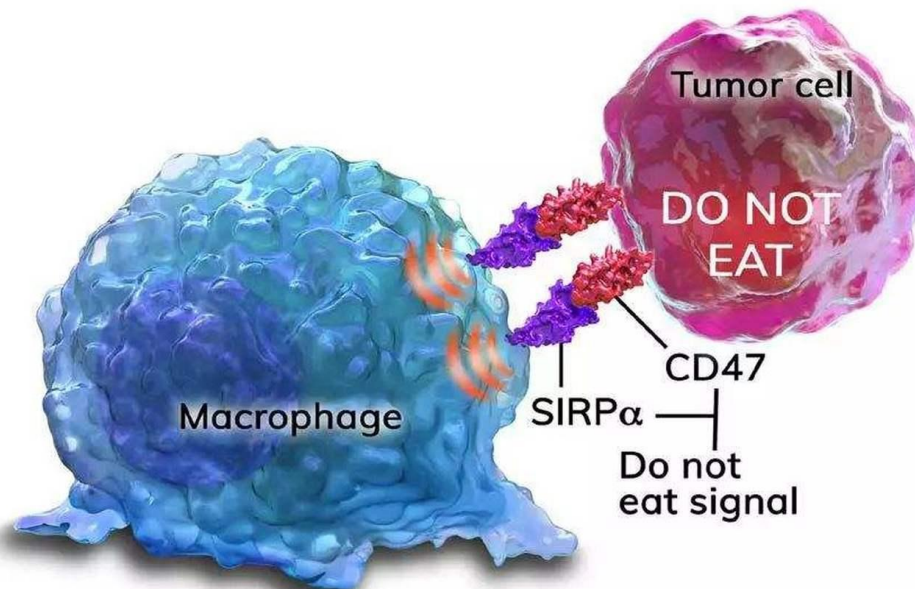
（5）IBI-322：PD-L1×CD-47

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102 : 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。

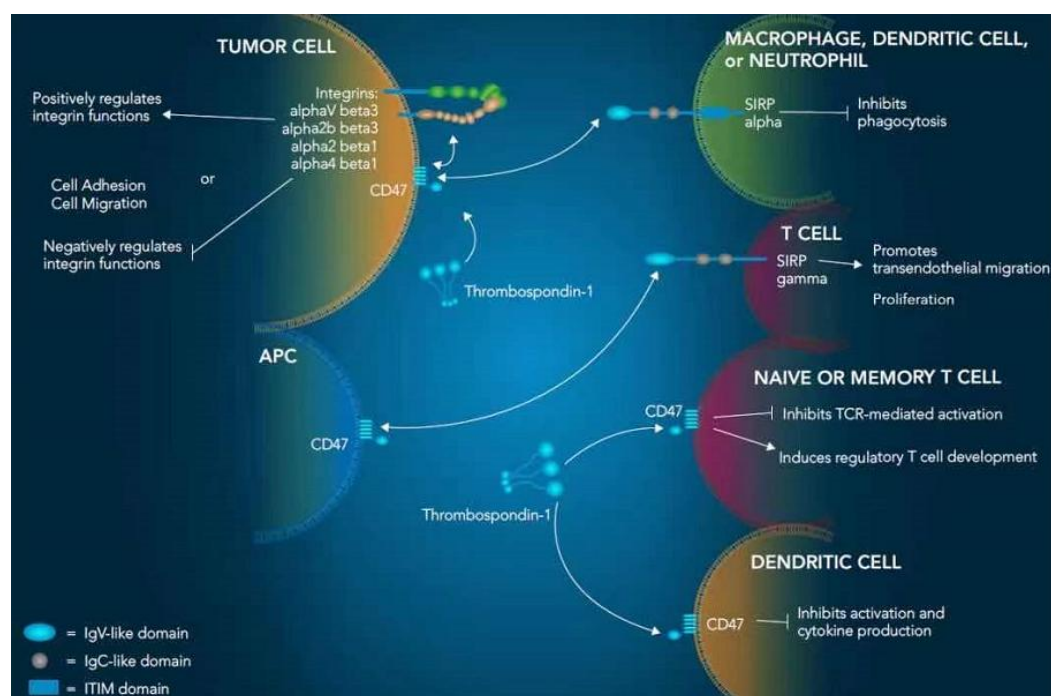
(1) 安全性高 : 巨噬细胞的吞噬作用不仅依赖于细胞表面的 CD47 靶点, 而且需要靶向细胞表面钙网织蛋白 (CRT) 的“吃我”信号的协同作用。钙网织蛋白是一种多功能的内质网 Ca²⁺结合蛋白, 是未折叠蛋白反应的关键分子, 参与调节钙平衡、抗原提呈、细胞分化与凋亡等多种生物学功能。

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103 : 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。

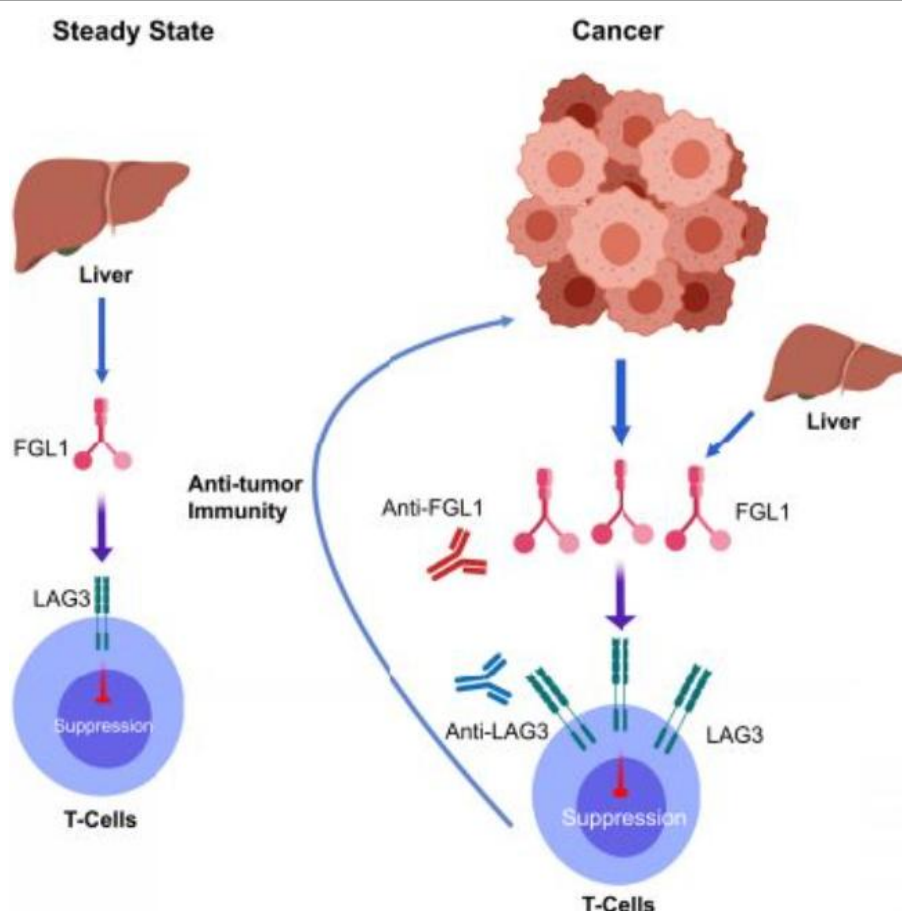
2020 年 8 月，IBI-322 在中国启动 I a/ I b 期临床研究患者招募，以评估 IBI-322 用于治疗晚期恶性肿瘤患者的疗效。

(6) 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104 : 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。

（四）恒瑞医药

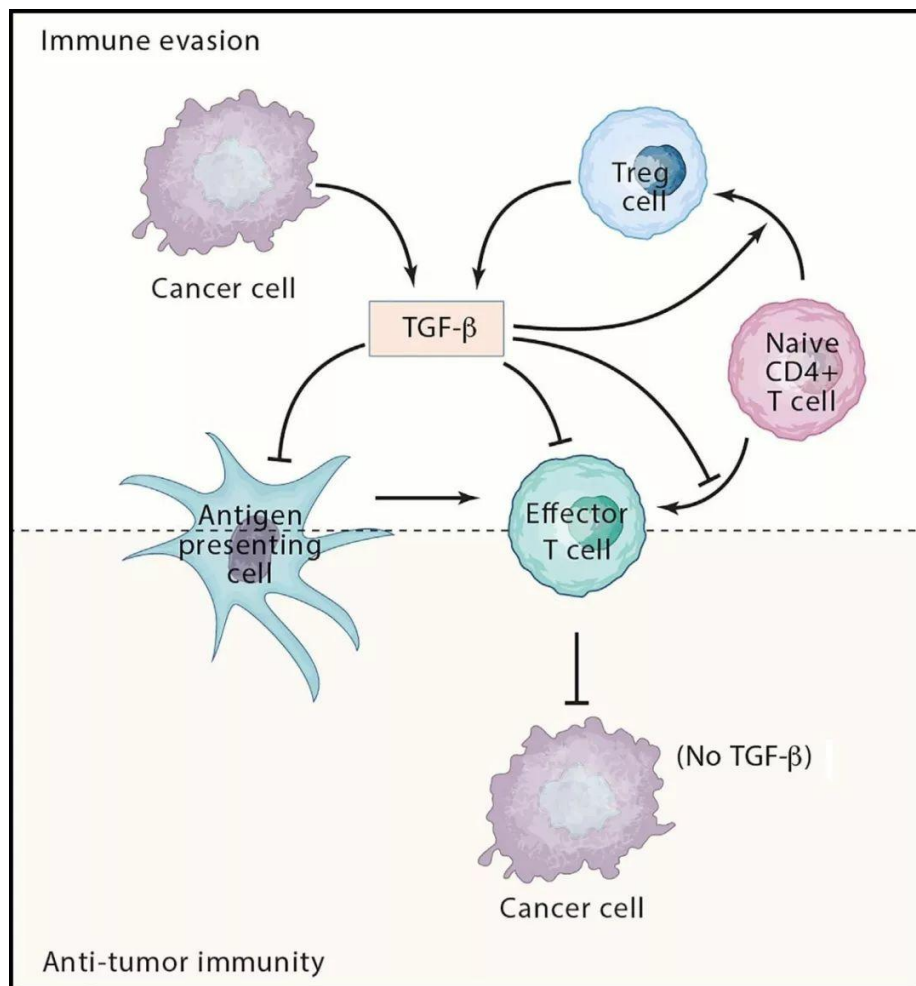
转化生长因子-β (Transforming Growth Factor-β , TGF-β) 在调节癌细胞功能，包括细胞周期进程、凋亡、黏附和分化等方面发挥着重要作用。在不同的细胞类型中，TGF-β 可发挥不同的作用，**在正常细胞和癌前细胞中**，TGF-β 主要通过抑制细胞增殖、促进凋亡和维持基因组稳定而**发挥肿瘤抑制作用**；但由于肿瘤细胞可以逐步适应 TGF-β 的抑制功能，利用 TGF-β 的促进作用获得生长优势，并经历上皮向间充质转化等过程，使其发生迁移和侵袭，因此，**TGF-β 在癌症发展中逐步转变为肿瘤促进因子**。

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105：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。

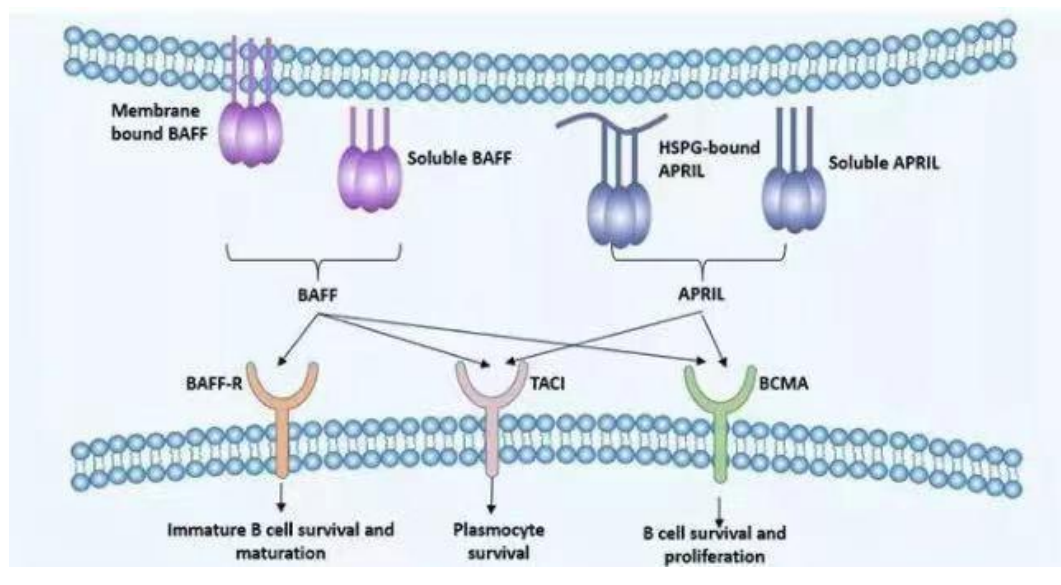


除了 BCMA , BAFF 还能同 BAFF-R、 TACI 结合 , APRIL 也能与 TACI 结合。

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108 : BCMA 配体及其相关功能

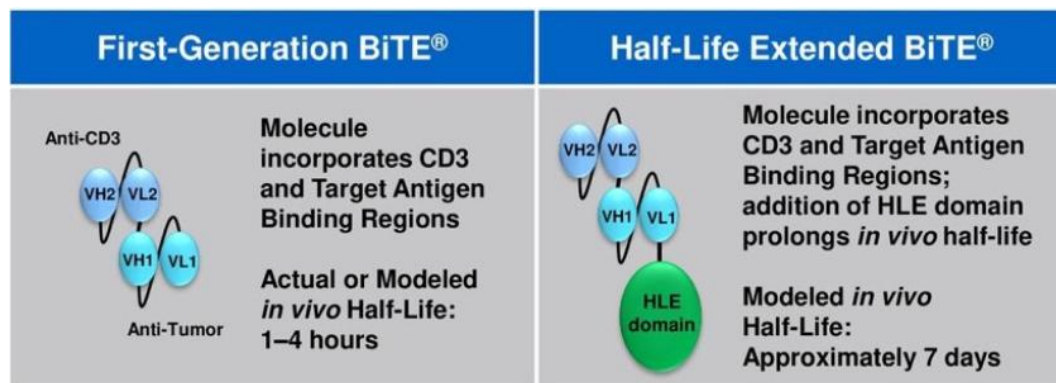


资料来源 : BCMA in multiple myeloma: current therapeutic approaches、粤开证券研究院

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109 : BiTE 与 HLE BiTE 结构示意图



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≤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110：BCMA×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)	≥5.4mg 剂量下 ORR 为 52% (12/23) 每三周一给药 (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)	3-12mg ORR 为 36% (16/45) ; ≤ 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 μg/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

(2) AMG160

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111：2015 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112：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113：AMG160 安全性数据



Treatment-emergent adverse events (AEs) in > 20% of pts N = 32	All Grade	Grade 3	Grade 4
n (%)	n (%)	n (%)	
CRS (Lee criteria)	27 (84.4)	10 (31.3)	0
Hypotension	8 (25.0)	4 (12.5)	0
Fatigue	18 (56.3)	3 (9.4)	0
Vomiting	17 (53.1)	1 (3.1)	0
Headache	15 (46.9)	0	0
Nausea	14 (43.8)	0	0
Pyrexia	14 (43.8)	0	0
Decreased appetite	11 (34.4)	1 (3.1)	0
Diarrhea	11 (34.4)	2 (6.3)	0
Arthralgia	10 (31.3)	1 (3.1)	0
Chills	10 (31.3)	0	0
Hypophosphatemia	10 (31.3)	3 (9.4)	1 (3.1)
Back pain	9 (28.1)	1 (3.1)	0
Dry mouth	9 (28.1)	0	0
Anemia	8 (25.0)	5 (15.6)	0
Constipation	8 (25.0)	0	0
Platelet count decreased	8 (25.0)	1 (3.1)	2 (6.3)
Rash	7 (21.9)	1 (3.1)	0

资料来源：ESMO、粤开证券研究院

(3) AMG199

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。

(4) ZW25

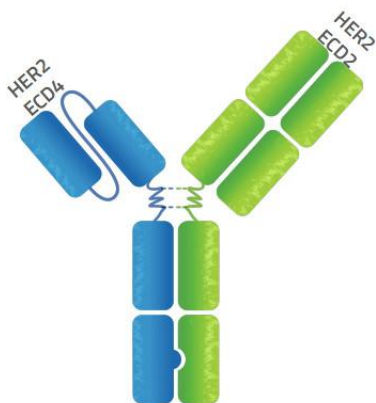
Zymeworks 成立于 2003 年，是一家致力于研发新一代多功能抗体的临床阶段生物医药公司，总部位于加拿大温哥华。

ZW25 (Zanidatamab) 是一款基于 Azymetric 平台的 HER2×HER2 双特异性抗体，



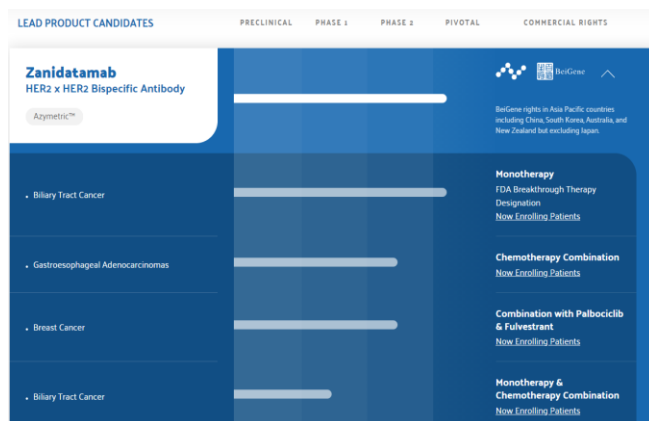
可同时靶向 HER2 的 ECD4 (曲妥珠) 和 ECD2 (帕妥珠) 两个胞外结构域，靶向 ECD4 为 ScFv 结构，靶向 ECD2 为 IgG 结构，具有双重阻断 HER2 信号、增强结合并去除细胞表面的 HER2 蛋白、强有力的抗体效应子功能，可显著增强药物的抗肿瘤活性。在全球，ZW25 正处于多项临床试验，包括胆道癌、乳腺癌、胃癌以及 HER2 阳性肿瘤等，其中胆管癌已处于关键试验。

图表114 : ZW25 结构



资料来源 : Zymeworks、粤开证券研究院

图表115 : ZW25 临床进展



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116 : 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117：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/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118：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。

(5) ZW49

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119：ZW49 结构

ZW49: Bispecific ADC for HER2-Expressing Cancers



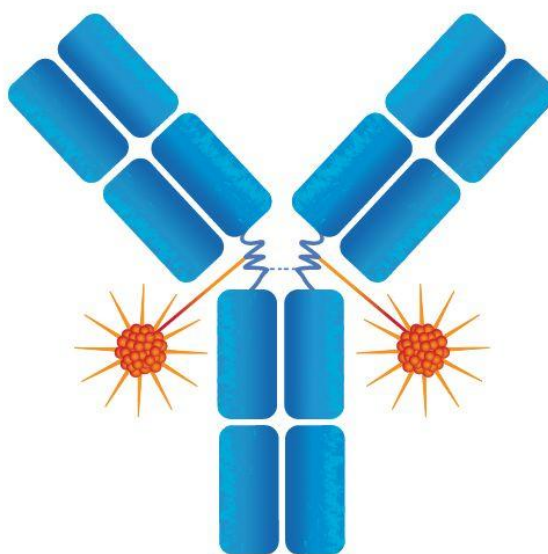


资料来源：Zymeworks、粤开证券研究院

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120 : 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。

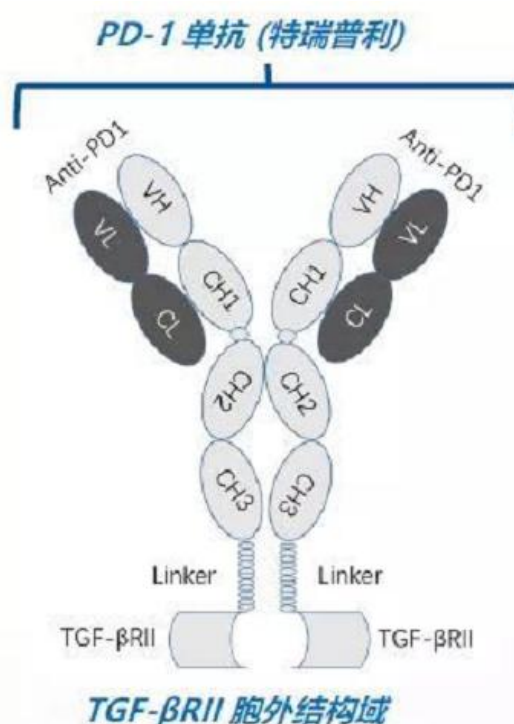


(六) 君实生物

JS201 是君实生物的一款 PD-1×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 TGFβ受体 II (TGF-βII) 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121 : JS201 结构

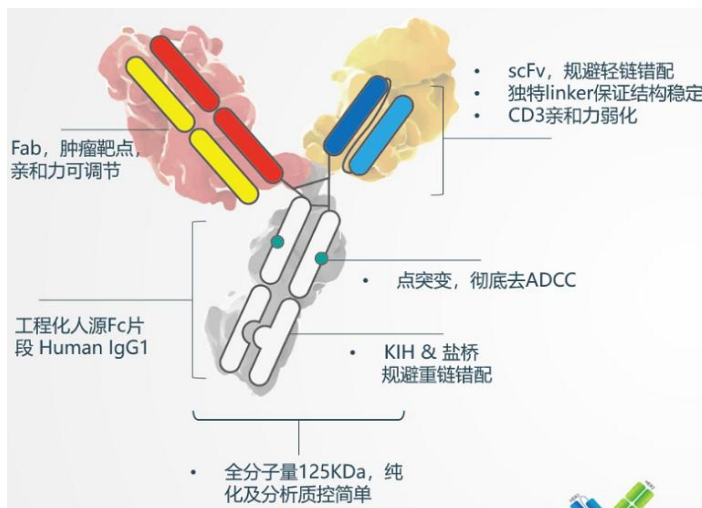


资料来源 : 君实生物、粤开证券研究院

(七) 友芝友生物

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。

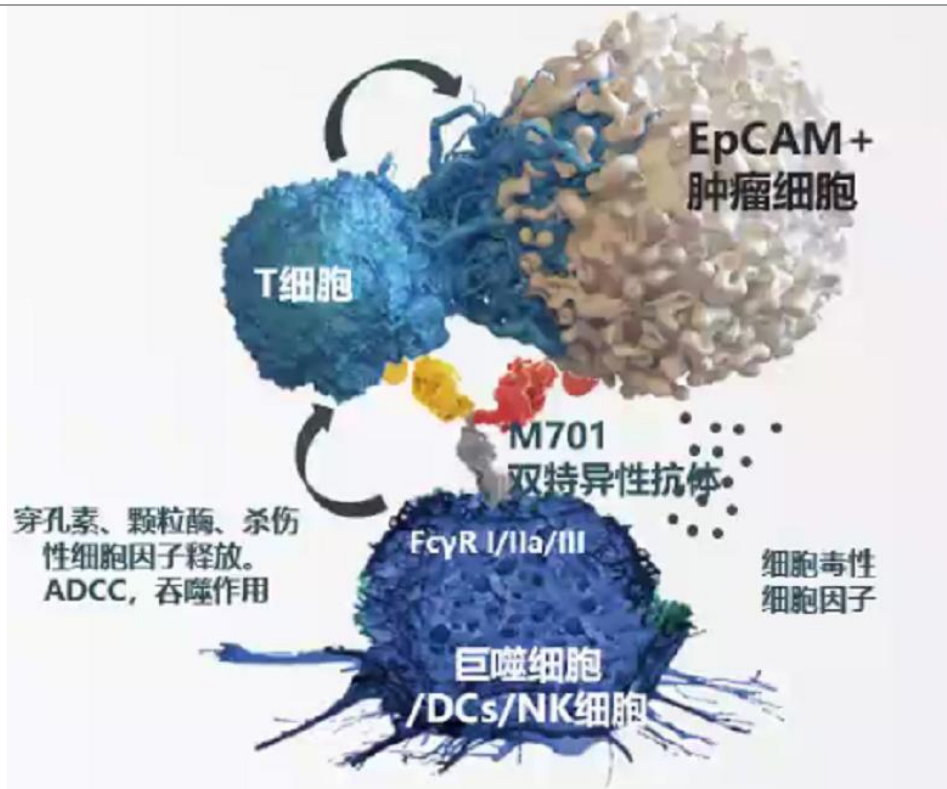
图表122 : M701 结构



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123：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 平台形成的同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。

(八) 健能隆医药

(1) A-337

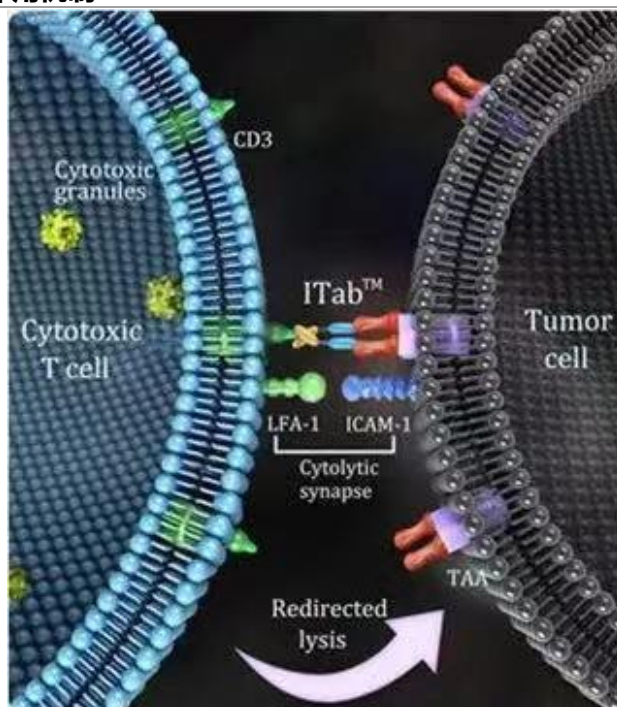
健能隆医药成立于 2004 年，专注于创新生物蛋白药的研发和生产，2016 年被亿帆医药收购。A-337 为人源化 EpCAM×CD3 双特异性抗体，可同时结合 T 细胞（CD3 抗原）和肿瘤细胞（EpCAM 抗原），激活 T 细胞，攻击并杀死肿瘤细胞。2017 年 6 月，A-337 启动澳大利亚 I 期临床研究，适应症为恶性实体瘤。

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。

(2) 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。

图表124：ITab 作用机制



资料来源：健能隆医药、粤开证券研究院



(九) 绿竹生物

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。

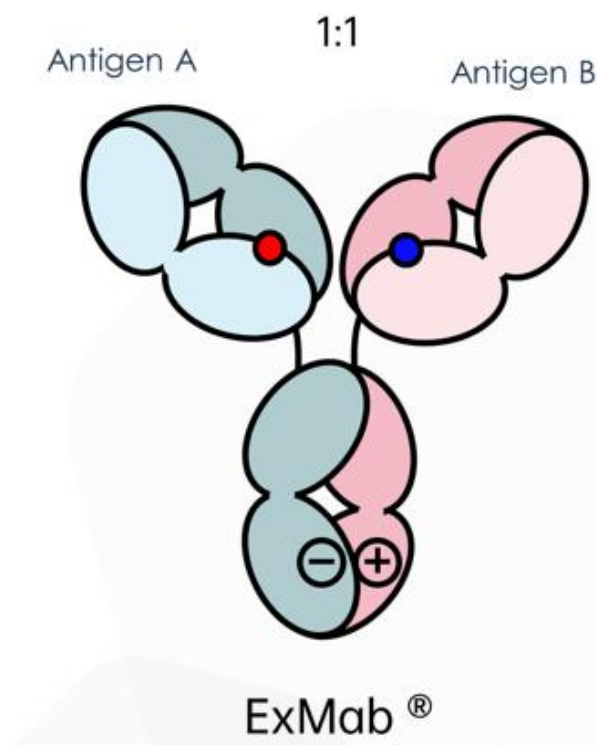
K193 是一种创新性的双特异性抗体，可以和 B 细胞表面 CD19 和 T 细胞表面的 CD3 分子结合。K193 分子结构为 Fab-ScFv 结构形式，避免了单链抗体分子容易形成聚合导致活性下降的情况。这种新型分子结构中的 Fab 保持与天然抗体相同的亲和力，与 B 细胞表面的 CD19 分子的亲和力较高；而分子结构中的单链抗体 ScFv 部分和 T 细胞表面的 CD3e 结合，亲和力较低；之后在 B7 : CD28 共刺激因子的协同作用下高效率激活人循环系统中的 T 细胞，激活的 T 细胞直接近距离释放穿孔素和颗粒酶 B 将细胞膜穿孔，导致 B 细胞溶解、死亡。

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。

(十) 爱思迈

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125 : 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。

(十一) 普米斯生物

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。

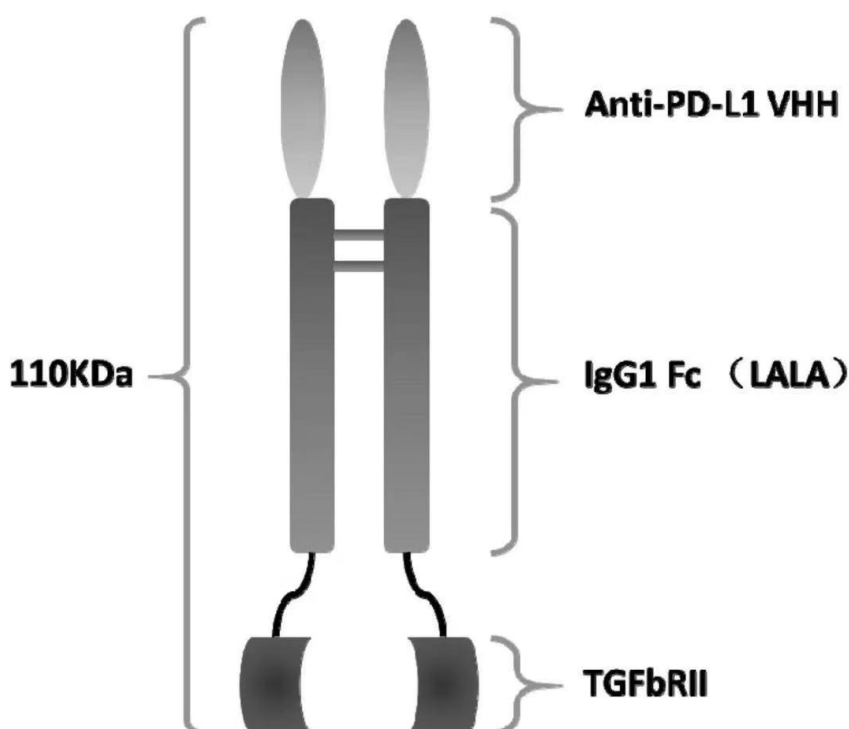
结构特点：从其结构来看，PM8001 不含轻链结构，不存在轻重链错配问题；分子量较小，约 110Kda，组织穿透性更强，对实体瘤的靶向作用有望提升；与 TGF-β1 和 TGF-β3 结合力较强，与 TGF-β2 结合较弱。

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126：PM8001 结构



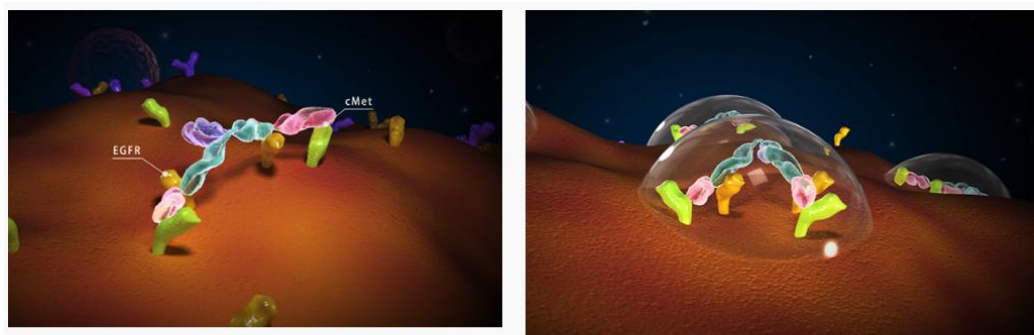


资料来源：医药笔记、粤开证券研究院

(十二) 岸迈生物

岸迈生物的 EMB-01 是基于岸迈生物专有的 FIT-Ig 平台开发的新型双特异性抗体，由 EGFR 和 cMet 单抗的两个 Fab 结构域以独特的交叉串联方式糅合，没有任何氨基酸突变或肽链连接而形成的四价的单一双抗分子。凭借 FIT-Ig 平台，EMB-01 可同时与两个 EGFR 和两个 c-Met 受体结合，在细胞表面形成复合体结构，从而诱发不可逆的细胞内吞作用，从根本上消除肿瘤细胞表面的 EGFR 和 c-Met 受体。EMB-01 目前正在晚期转移性实体瘤患者中开展 I/II 期人体临床试验。

图表127：EMB-01 作用机制



双通路抑制

通过双通路抑制，将克服由EGFR突变或cMET扩增引起的耐药性

受体内吞 & 共降解

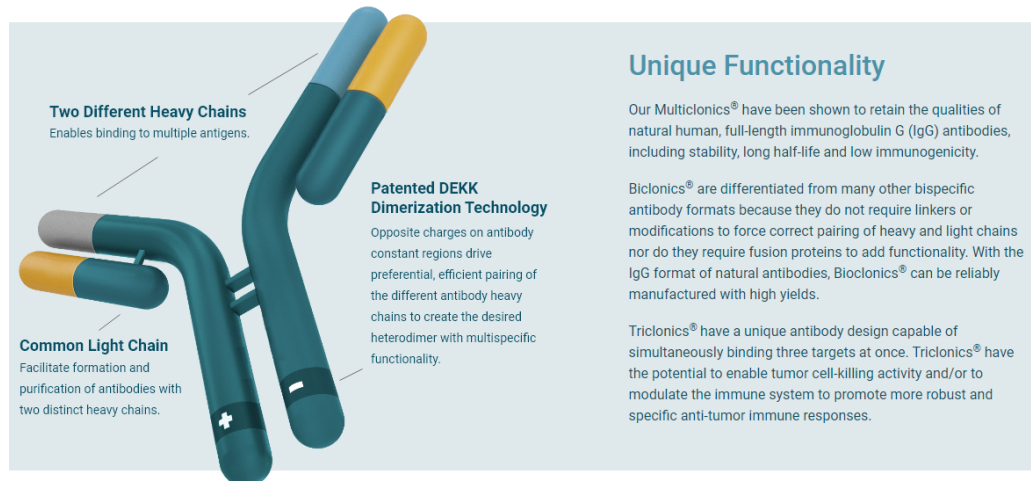
四价抗体设计，能够同时靶向结合细胞表面的EGFR和cMET两种受体，并诱导其内吞和降解。

资料来源：岸迈生物、粤开证券研究院

(十三) 贝达药业

贝达药业的 MCLA-129 是公司由 Merus 公司引入的针对 EGFR 和 c-Met 双靶点的双特异性抗体。MCLA-129 的设计基于 Merus Multiclronics[®]平台，Multiclronics[®]平台可以生产针对不同靶点、全人源化的抗体，生产的抗体具有高度稳定、长半衰期和低免疫原性的优点。其中，Biclronics[®]无需肽链连接和融合蛋白修饰，不存在轻/重链错配的问题，产率较高；Triclronics[®]可同时靶向 3 个靶点，潜在肿瘤杀伤力更强。

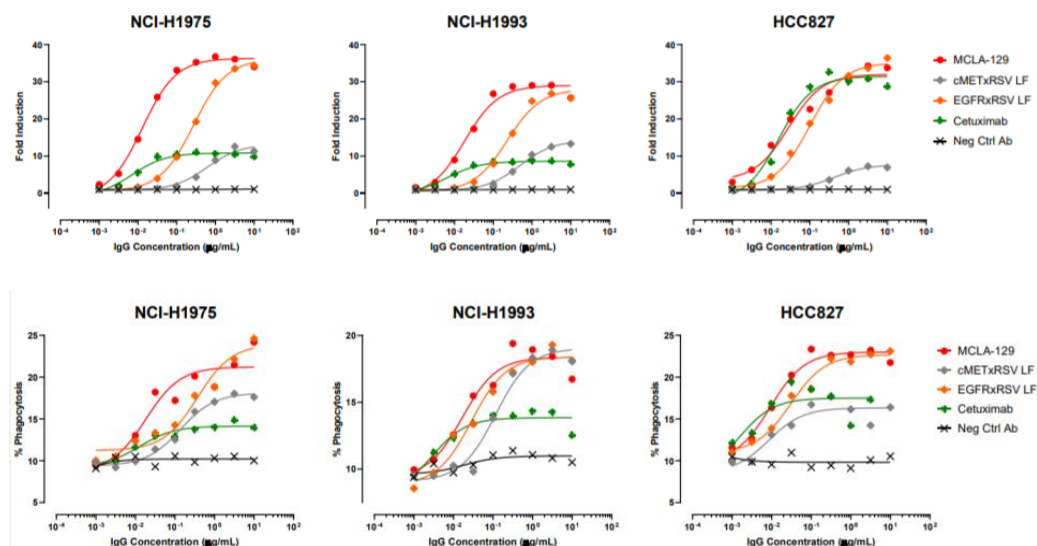
图表128：Multiclronics[®]平台



资料来源：Merus、粤开证券研究院

MCLA-129 是一款靶向 EGFR 和 c-Met 的全人源化 IgG1 双抗，可以介导 ADCC 和 ADCP 作用。2021AACR 上，Merus 披露了 MCLA-129 在裸鼠试验中疗效良好，有效克服了 HGF 介导的 EGFR-TKI 耐药的现象，肿瘤出现明显缩小。此外，MCLA-129 与厄洛替尼的联用方案有望进一步提升治疗效果。MCLA-129 治疗 NSCLC 的 I/II 期试验有望于 2021 年启动。

图表129：MCLA-129 介导的 ADCC 和 ADCP 作用



资料来源：2021AACR、粤开证券研究院

七、风险提示

疗效不及预期风险、不良事件不及预期风险、商业化不及预期风险。



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