

医药生物行业专题研究

创新药之双抗：靶点组合精彩纷呈，商业化浪潮来袭

2022 年 12 月 01 日

【投资要点】

- ◆ 双抗在结构和生产工艺方面较单抗药物都更为复杂，理想的双抗较单抗、以及单抗联用具有更大的临床优势，达到 1+1>2 的效果。
- ◆ 首款国产双抗获批上市，商业化征途开启。我国已有 3 款双抗药物获批上市，康方生物、康宁杰瑞、百济神州、信达生物、恒瑞医药等超 50 家国内企业布局。
- ◆ 国内主要的双抗研发模式包括 Fast-follow、临床联用已验证的靶点组合、新靶点组合。靶点组合中，已上市双抗的 Fastfollow 较少，以已验证的靶点为主，主要包括四种组合类型，TAA/CD3，TAA/TAA，TAA/Checkpoint/TGF β ，Checkpoint1/Checkpoint2。在相同靶点组合下，双抗差异化体现在产品所使用的平台技术及结构设计，通过合理的结构设计更好地实现生物学机制。
- ◆ 双抗头对头研究成功将有望成为新的 SOC，且凭借双抗本身的优势，有望保持较高的市场竞争力。双抗的临床优效性主要体现在单抗或联合疗法未能实现的功能，如解决联合疗法的高毒性、免疫激动剂单药使用的高毒性等限制。
- ◆ 随着近年来国内药企建立相对成熟的双抗技术平台，在研双抗药物或双抗技术平台逐步授权给其他药企，国内交易合作的数量持续增长，向海外跨过药企授权数量也在不断提升。

【配置建议】

- ◆ 国内超 50 家药企布局双抗赛道，包括康方生物、康宁杰瑞、百济神州、恒瑞医药、信达生物、贝达药业、泽璟制药等。建议关注：1) 双抗研发进展较快，有产品进入临床 III 期且数据较为优秀的公司，如康方生物-B、康宁杰瑞制药-B 等；2) 技术平台成熟，产品获得海外 bigpharma 认可，成功对外授权的公司，如和铂医药-B 等；3) 在研管线丰富，技术平台能力强的公司，如信达生物等。

【风险提示】

- ◆ 药物研发及临床进展存在较大风险；
- ◆ 新药审批和商业化不及预期；
- ◆ 竞争超出预期；

东方财富证券
Eastmoney Securities
挖掘价值 投资成长

强于大市 (维持)

东方财富证券研究所

证券分析师：何玮

证书编号：S1160517110001

证券分析师：侯伟青

证书编号：S1160522110001

联系人：侯伟青

电话：021-23586362

相对指数表现



相关研究

- 《关注中医药、医美消费潜力》
2022. 05. 19
- 《看好医美机构集中度提升之路》
2022. 01. 25
- 《疫情稳定医药整体较高增长，从医保内外寻求投资机会》
2021. 12. 23
- 《连锁专科医院发展趋势不变》
2021. 08. 10
- 《长期的力量，医药正青春》
2020. 12. 29

正文目录

1. 行业概况：被誉为第二代抗体药物，双抗进入高速发展阶段	4
1.1. 药物机制：双抗生物学机制复杂，较单抗有显著优势	4
1.2. 研发进展：全球进入高速发展阶段，商业化大潮在即	5
1.3. 市场空间：受益于多种因素，双抗市场空间持续扩张	7
2. 靶点选择：仍以已验证的靶点为主，部分创新靶点亦展现出临床优效 ...	9
2.1 靶点组合：四类经典组合为主，已有三抗/四抗的研发探索	9
2.2. 研发模式：Fast-follow 布局较少，以已验证的靶点为主	13
2.2.1 采用 Fast-follow 策略，对已上市双抗靶点进行创新仿制	13
2.2.2 临床后期及上市产品以已验证的靶点为主，开发风险相对较小	15
2.2.3 部分未经验证的创新靶点，创新性强伴随高风险	15
3. 临床考量：实现双靶点的协同效应，同时提升安全性	15
3.1. 与联用相比：双抗有望达到单抗联用的临床优效性，同时提高安全性	17
3.2. 与单药相比：双抗有望实现免疫检查点激动剂临床优效的同时，提高安全性	19
3.2.1 Checkpoint/ Checkpoint 的双抗设计，以 4-1BBxPD-(L)1 为例	20
3.2.2 Checkpoint/TAA 的双抗设计，以 4-1BBxHER2 为例	21
4. 商业化：海内外产品交易持续升温，国产商业化路径不断探索	22
4.1. 双抗交易持续升温，国产双抗开启海外授权	22
4.2. 商业化需要考虑适应症人群及药品可及性，国产双抗卡度尼利商业化值得期待	23
5. 投资建议	25
6. 风险提示	26

图表目录

图表 1：双抗生物机制示意图	4
图表 2：双抗经典结构示意图	4
图表 3：双抗全球上市情况	5
图表 4：2004-2020 年全球双抗临床研究数量逐年增长（个）	6
图表 5：2004-2020 年我国双抗临床研究数量逐年增长（个）	6
图表 6：全球双抗研发格局分析（截止至 2021 年 7 月 24 日）	6
图表 7：全球双抗适应症分布主要集中于肿瘤治疗	6
图表 8：国产药企双抗申报数量情况（个）	7
图表 9：申报临床的管线数量在 3 家以上的企业	7
图表 10：全球在临床双抗药物靶点分布	7
图表 11：中国在临床双抗药物靶点分布	7
图表 12：全球不同类型抗体药物市场规模（十亿美元，%）	8
图表 13：中国不同类型抗体药物市场规模（十亿元，%）	9
图表 14：常见的靶点组合作用机制	10
图表 15：国内企业 Checkpoint1/Checkpoint2 靶点组合布局	10
图表 16：国内企业 Checkpoint/TAA；Checkpoint/TGF β 靶点组合布局	10
图表 17：国内企业 CD3/TAA 靶点组合布局	11
图表 18：国内企业抗原双表位/双信号通路靶点组合布局	12
图表 19：国内企业多抗靶点组合布局	12

图表 20: 代表性多特异性抗体(临床)	13
图表 21: 双抗全球上市及 Fast-follow 布局情况	14
图表 22: 双抗临床 II/III 期的产品及公司其他双抗产品	16
图表 23: 联合疗法较单药具有更强的临床缓解率及 SAE	17
图表 24: PD-1/CTLA-4 卡度尼利单抗作用机理	18
图表 25: 卡度尼利单抗二、三线治疗含铂化疗治疗失败的复发/转移性宫颈癌 临床数据	19
图表 26: GEN1046 的结构示意图	20
图表 27: GEN1046 临床 I/IIa 期试验治疗相关不良事件	20
图表 28: GEN1046 临床 I/IIa 期试验治疗有效性	21
图表 29: 2022 年以来双抗授权许可情况	22
图表 30: 近年双抗首付款及交易数量 (百万美元, 个)	23
图表 31: 近年双抗交易总额 (百万美元, %)	23
图表 32: 全球已上市双抗商业化情况	24
图表 33: Hmelibra 全球销售额 (百万瑞士法郎, %)	25
图表 34: Blincyto 全球销售额 (百万美元, %)	25
图表 34: 行业重点关注公司 (截至 2022 年 11 月 28 日)	26

1. 行业概况：被誉为第二代抗体药物，双抗进入高速发展阶段

1.1. 药物机制：双抗生物学机制复杂，较单抗有显著优势

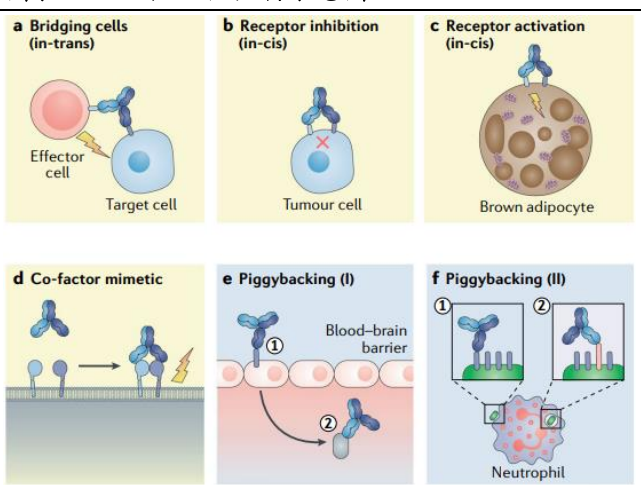
双特异性抗体(bispecific antibody, 双抗) 是通过细胞融合或重组 DNA 技术制备的人工抗体，具有两个不同抗原结合位点的抗体，因此**能够发挥比单抗更复杂的生物学机制**。通过对靶点更深入的理解，以及对 DNA 重组技术、高通量筛选的使用，双抗能够通过不同的生物学作用机制，实现组织特异性杀伤，与单抗单药及联合用药相比，双抗在维持联合用药的高疗效同时，降低了药品毒性，从而提升临床的使用范围。

双抗生物学机制包括通过拉近两个靶点，进行空间重排产生新的药效；利用 BsAb 一种靶点特异性转运另一特异性靶点背负式运输 (Piggybacking) 方式，如实现通过组织屏障，或被内吞入细胞后，通过另一结合臂结合第二个靶点，触发下游反应，通过时间维度实现搭载运输功能。

具体来说，生物学机制包括连接癌细胞和免疫细胞等效应细胞或细胞因子，进而增强对靶细胞的杀伤作用 (ADCC、ADCP、CDC)，或靶向 T 细胞的免疫检查点提高肿瘤微环境中的 T 细胞免疫力；可以结合同一肿瘤细胞上的不同抗原表位，提高肿瘤的选择性，降低非靶向毒性副作用；或者结合同一免疫细胞上不同的免疫检查点，同时阻断/激活下游免疫信号通路，激活或抑制免疫细胞等。

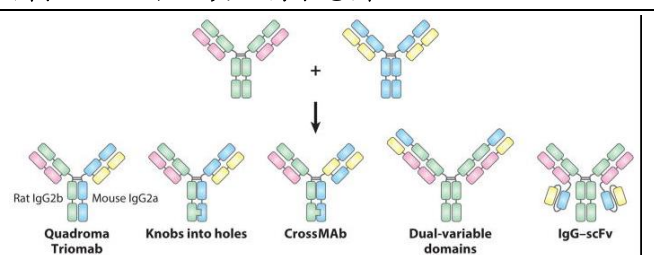
双抗在结构和生产工艺方面较单抗药物都更为复杂，**理想的双抗较单抗、以及单抗联用具有更大的临床优势，达到 1+1>2 的效果**。

图表 1：双抗生物机制示意图



资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

图表 2：双抗经典结构示意图



资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

1.2. 研发进展：全球进入高速发展阶段，商业化大潮在即

全球共八款双抗获批，其中三款为罗氏研发。截至2022年9月，全球共有八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Removab（2017年退市）、安进靶向CD3和CD19的贝林妥欧单抗Blincyto、罗氏靶向FIX和FX的艾美赛珠单抗Hemlibra、强生靶向EGFR和cMet的Amivantamab Rybrevant、罗氏靶向VEGF-A和Ang-2的Vabysmo、罗氏靶向CD3和CD20的Lunsumio、康方生物的PD-1/CTLA-4卡度尼利、强生靶向BCMA/CD3的Teclistamab。

首款国产双抗获批上市，商业化征途开启。2022年6月29日，康方生物PD-1/CTLA-4双抗卡度尼利单抗（开坦尼）获批上市，用于治疗既往接受含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者。通过阻断PD-1和CTLA-4信号通路的免疫抑制反应，促进T细胞免疫活化，发挥抗肿瘤作用。艾美赛珠单抗（舒友立乐）和贝林妥欧单抗（倍利妥）分别在2018年和2020年在国内获得上市批准，我国已有3款双抗药物获批上市，康方生物、康宁杰瑞、百济神州、信达生物、恒瑞医药等超50家国内企业布局。

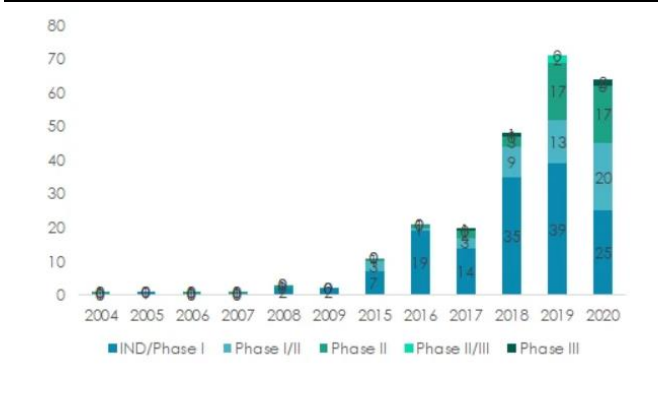
图表 3：双抗全球上市情况

靶点	产品名	公司	适应症	FDA/EMA 获批	NMPA 获批
CD3/EpCAM	Removab	Trion Pharma	用于治疗EpCAM阳性肿瘤引起的恶性腹水	EMA2009年 (已退市)	
CD3/CD19	Blincyto	安进	用于治疗复发或难治性前体B细胞急性淋巴白血病	FDA 2014年	2021年获批，百济神州引入权益
FIX/FX	Hemlibra	罗氏	2017及2018年分别获批用于治疗含VIII因子、不含VIII因子抑制物的A型血友病的出血预防治疗	FDA 2017年	2018.11 获批
EGFR/cMet	Rybrevant	强生	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	FDA 2021年5月	
VEGF-A/Ang-2	Vabysmo	罗氏	用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)和糖尿病性黄斑水肿(DME)	FDA 2022年1月	
CD20/CD3	Lunsumio	罗氏	用于治疗先前至少接受过两次系统治疗的复发性或难治性(R/R)滤泡性淋巴瘤(FL)成年患者	EMA 2022年6月	
PD-1/CTLA-4	卡度尼利	康方生物	用于治疗既往接受含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者		2022年6月29日
BCMA/CD3	Teclistamab	强生	单一疗法用于治疗复发和难治性多发性骨髓瘤(RRMM)成年患者	FDA 2022年10月25日 EMA 2022年8月24日	

资料来源：中国医药创新促进会，各公司官网，东方财富证券研究所

全球双抗研发风起云涌，我国临床数量仅次于美国。近年来多款双抗产品获批上市，进一步推动全球双抗药物进入高速发展阶段。截至 2021-07-24，全球有效研发阶段的双抗药物共有 712 个，其中处于临床阶段的项目数仅占 24%，绝大多数产品处于研发与临床阶段，双抗药物的研发主要集中在肿瘤治疗领域。根据研究，截止至 2020 年，我国双抗临床试验数量占全球 29%，仅次于美国。此外，双抗药物的临床试验主要集中在早期，III 期临床试验数量仍然很少。

图表 4: 2004-2020 年全球双抗临床研究数量逐年增长 (个)



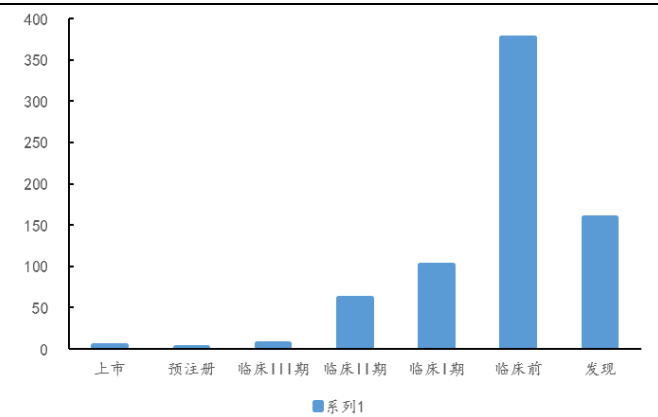
资料来源: PHT 制药业, 东方财富证券研究所

图表 5: 2004-2020 年我国双抗临床研究数量逐年增长 (个)



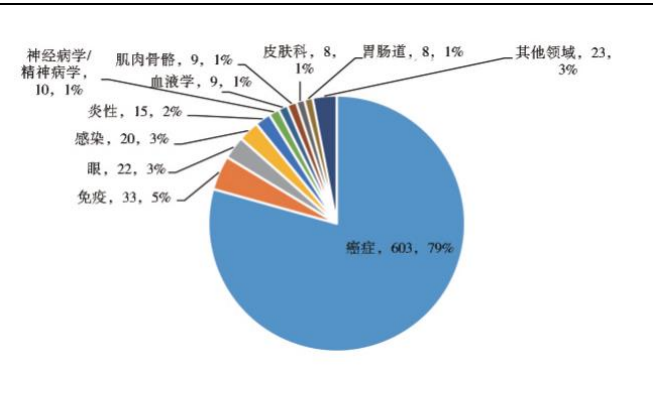
资料来源: PHT 制药业, 东方财富证券研究所

图表 6: 全球双抗研发格局分析 (截止至 2021 年 7 月 24 日)



资料来源: 中国生物工程杂志, 东方财富证券研究所

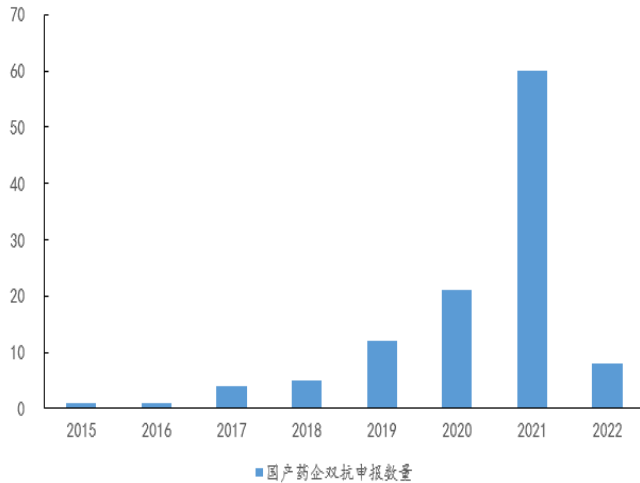
图表 7: 全球双抗适应症分布主要集中于肿瘤治疗



资料来源: 中国生物工程杂志, 东方财富证券研究所

国内药企双抗的研发热情高涨，已申报临床试验的双抗数量达 112 款。据不完全统计，目前有 112 款双抗药物申报临床，临床管线最多的企业为信达生物，达 7 款双抗药物。此外，申报临床的管线数量在 3 家以上的包括普米斯生物、百利药业、齐鲁制药、友芝友、百济神州、康方生物等。

图表 8：国产药企双抗申报数量情况（个）



资料来源：CDE，东方财富证券研究所

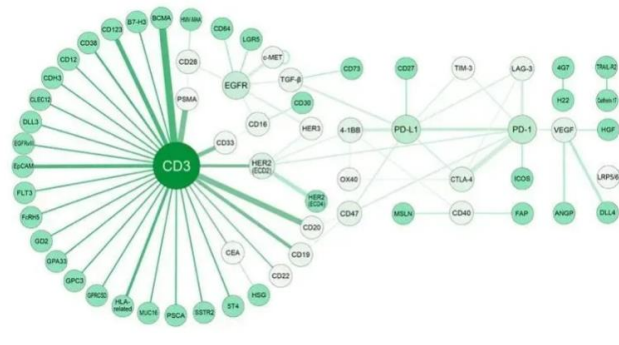
图表 9：申报临床的管线数量在 3 家以上的企业

公司	管线数量
信达生物	7
普米斯生物	6
百利药业	5
齐鲁制药	5
康方生物	4
百济神州	4
友芝友	4
宜明昂科	3
正大天晴	3
岸迈生物	3
圣和药业	3
康宁杰瑞	3

资料来源：CDE，东方财富证券研究所

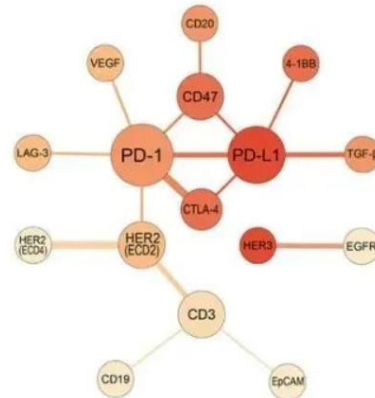
国内外靶点选择偏向不同，我国更多靶向免疫检查点分子进行差异化布局。从单靶点来看，全球主要集中在靶向 CD3 的双抗，可实现 T 细胞重定向；而国内研究更多集中在 PD-1/PD-L1 靶点，可实现双免疫检查点阻断。随着肿瘤免疫机制相关研究的不断深入，在 PD-(L)1 单抗研发的激烈竞争下，我国双抗领域的研发更多靶向 PD1 与 PD-L1，进行 PD-(L)1 靶点的差异化布局。不完全统计，在 78 款双抗药物中，超过处于临床阶段双抗药物总数量的一半，尤其以 PD-L1/TGFB 双抗为主。

图表 10：全球在临床双抗药物靶点分布



资料来源：PHT 制药业，东方财富证券研究所

图表 11：中国在临床双抗药物靶点分布



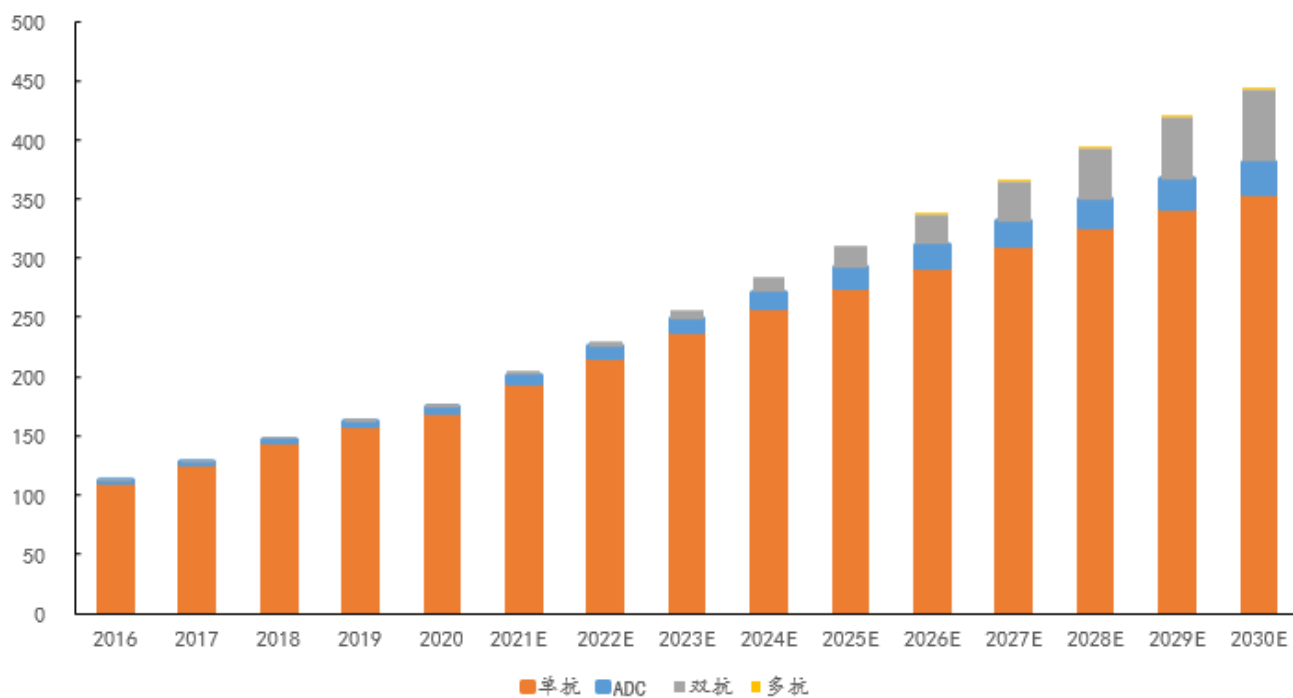
资料来源：PHT 制药业，东方财富证券研究所

1.3. 市场空间：受益于多种因素，双抗市场空间持续扩张

在生物创新药浪潮中，涌现了多种更加灵活创新的抗体衍生设计，包括抗体偶联药物 ADC、双（多）特异性抗体、纳米抗体等多种形式。与其他抗体相比，双抗研发生产有较大突破。随着不同企业双抗研发平台逐渐成熟，多款药物进入临床阶段，国产双抗有望持续商业化。

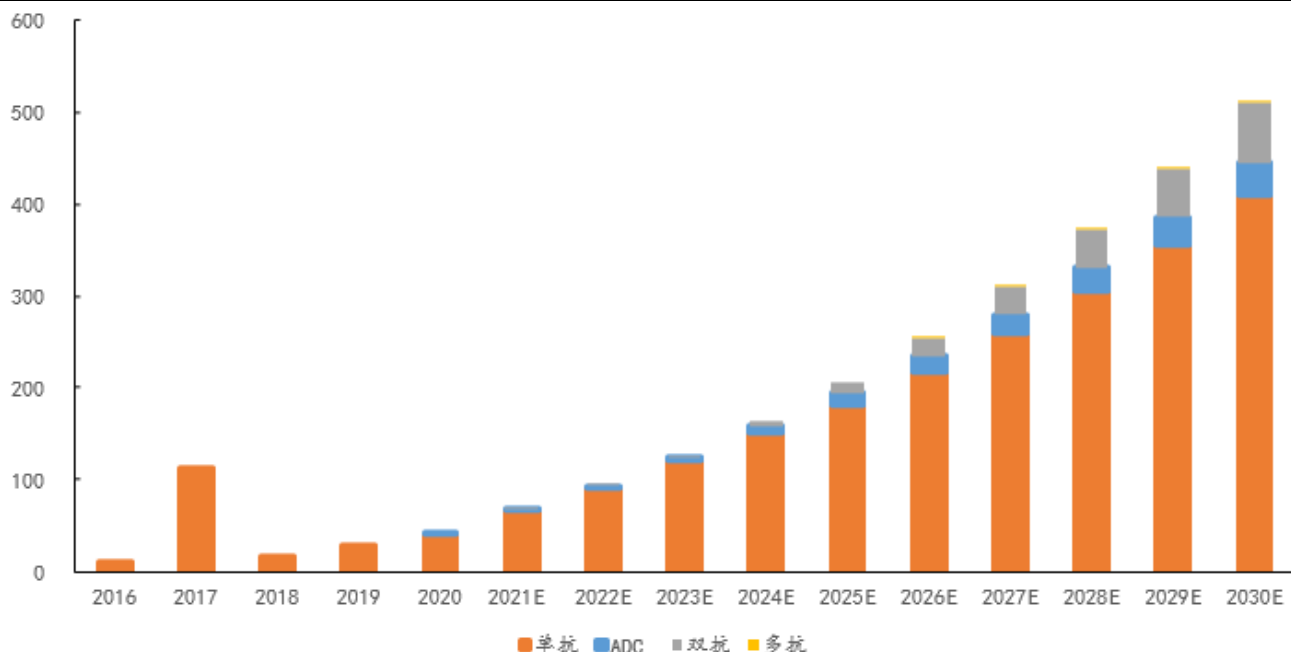
根据沙利文统计，全球双抗在 2016-2020 年快速发展，年复合增速约为 120.4%，2020-2025 年复合增速将达 46.6%，而多抗将在 2025-2030 年迎来增长高峰期。相比于全球发达国家，中国新型抗体药物发展起步较晚，ADC、单抗、双抗、多抗药物 2025-2030 年为高速发展期，沙利文预计分别以 21.4%、17.7%、39.9% 以及 164.9% 的复合年增长率呈上升趋势。受益于药品临床价值、产品获批数量及适应症扩大，据沙利文统计，我国双抗市场规模在 2030 年将达 647 亿元，约为 ADC 药物市场空间的 2 倍。

图表 12：全球不同类型抗体药物市场规模（十亿美元，%）



资料来源：沙利文，东方财富证券研究所

图表 13：中国不同类型抗体药物市场规模（十亿元，%）



资料来源：沙利文，东方财富证券研究所

2. 靶点选择：仍以已验证的靶点为主，部分创新靶点亦展现出临床优效

科学设计的双抗结构，通过机制创新有望实现更大的临床获益。双抗药物的开发需要深刻地了解未满足临床需求相关的生物学机制，选择合适的靶点组合并优化结构设计，在大规模生产稳定的情况下，有望实现更大的临床获益。

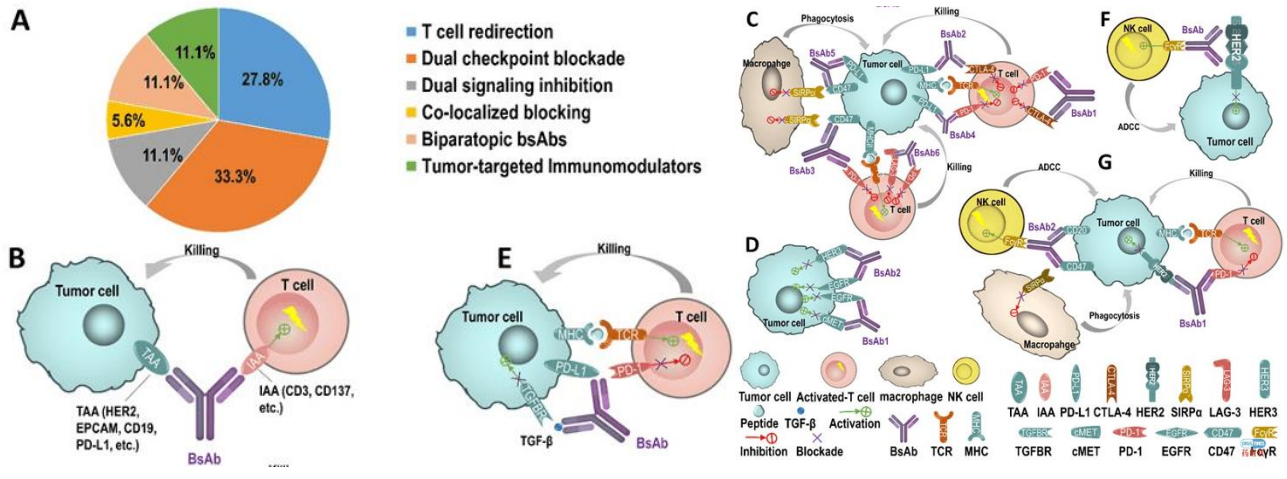
国内主要的双抗研发模式包括Fast-follow、临床联用已验证的靶点组合、新靶点组合。靶点组合中，以 TAA/CD3，TAA/TAA，TAA/Checkpoint/TGF β ，Checkpoint1/Checkpoint2 为主。

此外，在相同靶点组合下，双抗差异化体现在产品所使用的平台技术及结构设计，通过合理的结构设计促进生物学机制更好的实现。

2.1 靶点组合：四类经典组合为主，已有三抗/四抗的研发探索

双抗典型的分子作用机理主要包括六类，分别是(1)T 细胞招募类双抗，TAA/CD3，图 B；(2) 双免疫检查点阻断类双抗，Check1/Check2，图 C；(3) 双信号通路抑制类双抗，图 D；(4) 共定位阻断双抗，TAA/ TGF β 图 E；(5) 同抗原双表位双抗，TAA/TAA，图 F；(6) 肿瘤靶向性免疫调节性双抗，TAA/Checkpoint，图 G。总的来说，国内药企的靶点组合以 TAA/CD3，TAA/TAA，TAA/Checkpoint/TGF β ，Checkpoint1/Checkpoint2 为主。

图表 14: 常见的靶点组合作用机制



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

随着肿瘤免疫的发展及单抗的联合用药, 国内的靶点组合由 TAA/CD3 逐步转变为以免疫检查点组合布局为主, 其中重要的免疫检查点有 PD-L1、PD-1、CD47 等, 重要的 TAA 包括 HER2、EGFR、CD20、Claudin18.2、BCMA 等。

图表 15: 国内企业 Checkpoint1/Checkpoint2 靶点组合布局

Chec/Check	CD47	4-1BB	CTLA-4	LAG-3	OX40	TIM-3	PD-L1	TIGIT
			百利药业					
			SI-B003	岸迈生物				
			康方生物	EMB-02				信达生物
PD-1	翰思生物	信达生物	AK104	康方生物		健信生物	信达生物	IBI321
	HX009	IBI319	齐鲁制药	AK129		PD1/TIM3	IBI318	泽璟制药
			QL1706	再鼎医药				ZG005
			圣和药业	MGD013				
			SH010					
	百奥泰	德琪医药						
	BAT7104	ATG-101						
	迈威生物	基石药业						
	6MW3211	NM21-1480						复宏汉霖
	尚健生物	科望生物						HLX301
PD-L1	SG12473	ES101	康宁杰瑞					普米斯生物
	圣和药业	普米斯生物	KN046	信达生物	康宁杰瑞			PM1022
	SH009	PM1003		IBI323	KN052			圣和药业
	盛禾生物	齐鲁制药						SH006
	IMM2505	QLF31907						
	信达生物	维立志博						
	IBI322	LBL-024						
PVRIG								恒瑞医药
								SHR-2002

资料来源: CDE, 东方财富证券研究所

图表 16: 国内企业 Checkpoint/TAA; Checkpoint/TGFβ 靶点组合布局

Checkpoint/TAA; Checkpoint/TGF β	HER2	VEGF	Claudin 18.2	CD20	TGF β	B7-H4
PD-1	三生国健 SSGJ-705 信达生物 IBI315	康方生物 AK112			君实生物 JS201 维立志博 LBL-015 正大天晴 TQB2868	
PD-L1		华海药业 HB0025 普米斯生物 PM8002 宜明昂科 IMM2510	启愈生物 Q-1802		博安生物 LY01019 博际生物 BJ-005 博锐生物 BR102 创胜集团 TST005 华海药业/华博生物 HB0028 开拓药业 GT90008 乐普生物 LP008 齐鲁制药 ALS31901 友芝友 Y101D 正大天晴 TQB2858 恒瑞医药 SHR-1701 普米斯生物 PM8001	
4-1BB			普米斯生物 PM1032 天境生物 TJ033721			和铂医药 HBM7008
CTLA4	赛金药业/ 康岱生物 KD6001					
CD47	宜明昂科 IMM2902			石药集 团 JMT601		
TIGIT					康方生物 AK130	

资料来源：CDE，东方财富证券研究所

图表 17：国内企业 CD3/TAA 靶点组合布局

CD3/TA A	HER2	EGFR	CD20	Claudin 18.2	BCMA	PSMA	CD19	CD3 8	MUC1 7	EpCA M	GPC3	DLL3
CD3	爱思 迈	步长 制药	爱思迈 EX103	安进/百 济神州	安进/百 济神州		北京绿竹	友 芝				齐鲁制 药 QLS3190
	EX10 1	BC004	康诺亚/ 诺诚健 华	AMG 910	AMG 701		K193 健能隆	友 芝	百济 神州	友芝 友	康诺 亚	4
	友芝 友	SMET1	CM355	QLS3190	EMB-06	AMG16	CD19m-CD 3	CD3 8 和	AMG	EpCA M 和	CM35	
	HER2 和 CD3	2 智康 弘义	再生元/ 再鼎医 药	5 信达生 物	康诺亚 CM336	0	同润生物 CN201	CD3 双 抗	199	CD3		0
	BC344	REGN197	IBI389	药								

8	9	BCMA/CD
	正大天	3
	晴	智翔医
	TQB2825	药
	嘉和生	GR1803
	物 GB261	

资料来源：CDE，东方财富证券研究所

图表 18：国内企业抗原双表位/双信号通路靶点组合布局

	HER2	HER3	IL-10	HER3	cMET	DLL4	Ang2	BLyS	GLP-1R
HER2	百济神州 ZW25 康宁杰瑞 KN026 天广实 MBS301 轩竹生物 KM257								
HER3		信立泰 NRG1-HER3							
EGFR			丁孚靶点 EGFR 抗体/ IL-10	百利药 业 SI-B001	贝达药业 MCLA-129 岸迈生物 EMB-01				
VEGF						科望生物 ES104	奥赛康 ASKG712		
ICOS								安进 AMG 570	
GIPR									鸿运华宁 GMA106

资料来源：CDE，东方财富证券研究所

图表 19：国内企业多抗靶点组合布局

多抗	公司
PD-L1/4-1BB/CD3/CD19	百利药业 GNC-038
PD-L1/TGF-β/VEGF	普米斯生物 PM8003
CD3/CD19/CD20	恩沐生物 1A46
PD-L1/CD3/4-1BB/R0R1	百利药业 GNC-035

PD-L1/4-1BB/CD3/EGFRv111

百利药业 GNC-039

资料来源：CDE，东方财富证券研究所

此外，基于双抗类似的设计原理及生产平台，全球药企业开始了关于多抗三特异性/四特异性抗体的研发探索，但目前尚无三特异性/四特异性抗体获批上市。已经进入临床阶段的、靶向三个肿瘤治疗性靶点的三特异性抗体有 2 个：GT Biopharma 的 GTB-3550 (CD16×IL-15×CD33) 和 Sanofi 的 SAR44225 (CD3×CD28×CD38) 分别于 2017 年 7 月和 2020 年 5 月进入临床 I 期研究阶段。进入临床研究的四特异性抗体，仅百利药业的 GNC-038、GNC-039 和 GNC-035。

图表 20：代表性多特异性抗体(临床)

药物名称	公司名称	类型	靶点	临床状态	适应症	临床首次公示时间
GNC-035	四川百利	四抗	CD3X4-1BBXPD-L1XROR1	临床 I 期	局部晚期或转移性实体瘤	2021.08
GNC-038	四川百利	四抗	CD19. CD3. PD. L1. TNERSF9	临床 I 期	非霍奇金淋巴瘤,急性淋巴细胞白血病	2020.1
GNC-039	四川百利	四抗	EGFRV11. CD3. PD-L1. TNFRS F9	临床 I 期	实体瘤, 脑胶质瘤	2021.04
SAR442257	赛诺菲	三抗	CD3XCD28xCD38	临床 I 期	非霍奇金淋巴瘤, 多发性骨髓瘤	2020.07
GTB3550	GTBiopharma	三抗	CD33: IL5:FCGR3A	临床 II 期	肥大细胞白血病:骨髓增生异常综合征	2020.01

资料来源：沙利文，东方财富证券研究所

2.2. 研发模式：Fast-follow 布局较少，以已验证的靶点为主

2.2.1 采用 Fast-follow 策略，对已上市双抗靶点进行创新仿制

全球八款上市的双抗产品中,仅 6 月份以来获批的 Lunsumio (CD20/CD3)、卡度尼利 (PD-1/CTLA-4)、Teclistamab (BCMA/CD3), 其靶点组合均有 2-5 个项目进行布局。此外产品均只有 1-3 个项目进行跟随布局。

卡妥索双抗 CD3/EpCAM 的研发项目只有友芝友生物的 M701, 用于治疗结肠癌、卵巢癌、肝癌等引起的恶性腹水。考虑到卡妥索双抗适应症为治疗恶性腹水, 与常规插管引流相比, 双抗药物性价比不高, 竞争力较弱, 并于卡妥索双抗于 2017 年退市。

Blinatumomab 用于治疗费城染色体阴性的复发性或难治性 (R/R) 前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL)、惰性 B 细胞淋巴瘤。目前国内跟随研发的项目北京绿竹 K193、健能隆 CD19m-CD3、同润生物 CN201。

强生的 Rybrevant (EGFR/cMet) 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患者。目前国内只有岸迈生物的 EMB-01 和贝达药业的 MCLA-129 两个项目跟随。

罗氏的 Vabysmo (VEGF-A/Ang-2) 用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (AMD) 和糖尿病性黄斑水肿 (DME)，目前仅奥赛康 ASKG712 跟随。

图表 21：双抗全球上市及 Fast-follow 布局情况

靶点	产品名	公司	适应症	FDA/EMA 获批	NMPA 获批	Fast-follow 布局
CD3/EpCAM	Removab	Trion Pharma	用于治疗 EpCAM 阳性肿瘤引起的恶性腹水	EMA2009 年		友芝友 M701
CD3/CD19	Blincyto	安进	用于治疗复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴白血病	FDA 2014 年	2021 年获批，百济神州引入权益	北京绿竹 K193 健能隆 CD19m-CD3 同润生物 CN201
FIX/FX	Hemlibra	罗氏	2017 及 2018 年分别获批用于治疗含 VIII 因子、不含 VIII 因子抑制物的 A 型血友病的出血预防治疗	FDA 2017 年	2018.11 获批	
EGFR/cMet	Rybrevant	强生	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	FDA 2021 年 5 月		贝达药业 MCLA-129 岸迈生物 EMB-01
VEGF-A/Ang-2	Vabysmo	罗氏	用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (AMD) 和糖尿病性黄斑水肿 (DME)	FDA 2022 年 1 月		奥赛康 ASKG712
CD20/CD3	Lunsumio	罗氏	用于治疗先前至少接受过两次系统治疗的复发性或难治性 (R/R) 滤泡性淋巴瘤 (FL) 成年患者	EMA 2022 年 6 月		爱思迈 EX103 康诺亚/诺诚健华 CM355 再鼎医药 REGN1979 正大天晴 TQB2825 嘉和生物 GB261
PD-1/CTLA-4	卡度尼利	康方生物	用于治疗既往接受含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者		2022 年 6 月 29 日	百利药业 SI-B003 齐鲁制药 QL1706 圣和药业 SH010
BCMA/CD3	Teclistamab	强生	单一疗法用于治疗复发和难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 成年患者		2022 年 8 月 24 日	百济神州 AMG 701 岸迈生物 EMB-06 康诺亚 CM336 鲁南制药 BCMA/CD3 智翔医药 GR1803

资料来源：梅斯医学，各公司官网，CDE，东方财富证券研究所

2.2.2 临床后期及上市产品以已验证的靶点为主，开发风险相对较小

CD3 作为全球最热门的组合靶点，在国内也有较多的企业布局，有单药获批上市的已验证的 CD3 搭档靶点包括 BCMA、CD19、CD38、HER2、PSMA 等。PD-1/PD-L1 作为国内最热门的组合靶点，在研的 PD-1/PD-L1 双抗项目主要的搭档靶点以 TGF- β 、CTLA-4、CD47、HER2、VEGF 等为主，其中已验证的搭档靶点包括 CTLA-4、HER2、VEGF 等。

单抗联合用药的开展为双抗靶点组合提供了临床概念验证。罗氏 PD-L1 抗体 Tecentriq 与 VEGF 抗体 Avastin 用于一线联合治疗肝癌于 2020 年 5 月获 FDA 批准上市。PD-L1 与 VEGF 靶点的双抗迎来国内多家企业布局，包括华海药业 HB0025、普米斯生物 PM8002、宜明昂科 IMM2510 等。不同靶点的单抗联合疗法较单药具有临床优效性，但较高的毒性限制了临床使用。双抗通过生物学机制有望在实现双靶点协同作用同时，提升安全性。

2.2.3 部分未经验证的创新靶点，创新性强伴随高风险

创新靶点因作用机制较为复杂，暂未有单抗或小分子等靶点相关药物上市，直接开发包含未验证靶点的双抗创新性强但伴随较大风险。PD-1/PD-L1 双抗中未经验证的/未有单药成功上市的搭档靶点包括 TGF- β 、TIGIT、TIM3、CD47 等，与 CD3 组合的未经验证的搭档靶点包括 Claudin 18.2、4-1BB 以及 MUC1 等。

默克 PD-L1/TGF- β 双功能融合蛋白 Bintrafusp alfa 研发失利，TGF- β 为临床未验证的靶点。PD-1 抗体在多瘤种中响应率不足，双抗成为 PD-1 靶点下一代抗体。Bintrafusp alfa (M7824) 为 PD-L1/TGF- β 双功能融合蛋白，可以结合 TGF- β 受体 II 型融合蛋白 (Trap)，能够同时阻断 PD-L1 和 TGF- β 这两条信号通路，解除免疫系统的抑制状态，提高免疫系统对癌症细胞的杀伤作用，然而近年来 M7824 宣布四项临床试验终止或失败，包括 MSI-H 转移性癌症、非小细胞肺癌三期、单药及联合治疗局部晚期或转移性胆道癌 BTC。TGF- β 在肿瘤发生发展的不同阶段作用机制复杂，在肿瘤初期可以抑制肿瘤发展，在肿瘤发展晚期则转化为促进肿瘤发展，具有两种截然不同生物学效果。TGF- β 为临床未验证的靶点，仍未有 TGF- β 靶点相关药物成功上市。

PD-L1/TGF- β 布局的国内企业风险机遇并存，有望弯道超车。国内跟随该靶点布局的企业众多，恒瑞医药、正大天晴、齐鲁制药、创胜集团、博锐生物、博际生物、泽璟制药等 12 个药企 PD-L1/TGF- β 已进入临床，维立志博、君实生物、正大天晴差异化布局 PD-1/TGF- β 。

3. 临床考量：实现双靶点的协同效应，同时提升安全性

《双特异性抗体类抗肿瘤药物临床研发技术指导原则(征求意见稿)》提出双抗在采用对照研究设计时，原则上应选择最优 SOC 为对照。如在相同适应症下最优 SOC 中已经包含双抗中的任一相同靶点单抗单药或者联合用药，则需开展与该 SOC 方案头对头研究。此外，如果拟开发的适应症，是对某一

相同靶点的单抗治疗耐药/难治人群，可与后一线的标准治疗进行头对头研究。

双抗头对头研究成功将有望成为新的 SOC，且凭借双抗本身的优势，有望持续具备较高的市场竞争力。双抗的临床优效性主要体现在单抗或联合疗法未能实现的功能，如联合疗法的高毒性、免疫激动剂单药使用的高毒性等。

鉴于双抗药物潜在的疗效和安全性优势，国内双抗药物的研发方兴未艾。康方生物、康宁杰瑞、百济神州、恒瑞医药、信达生物、贝达药业、泽璟制药等深耕于双抗赛道。目前处于三期临床的药物共 6 款。

图表 22：双抗临床 II/III 期的产品及公司其他双抗产品

公司	双抗	药物	适应症及临床阶段
康方生物	2	AK104 (PD-1/CTLA4)	2L/3L 宫颈癌 (上市)、1L 宫颈癌 (III)、1L 胃癌 (III) 等
		AK112 (PD-1/VEGF)	EGFR TKI 治疗失败的 NSCLC (III)、1 线 PD-L1 阳性 NSCLC (III) 等
康宁杰瑞	2	KN046 (PD-1/CTLA4)	1L 鳞状非小细胞肺癌 (II/III)、PD-L1 经治非小细胞肺癌 (II/III) 等
		KN026 (HER2/HER2)	2 线 HER2 阳性胃癌 (III)、2 线 HER2 阳性乳腺癌 (II) 等
百济神州	2	贝林妥欧单抗 (CD3/CD19)	急性淋巴细胞白血病 (已上市)
		ZW25 (HER2/HER2)	实体瘤 (III)
信达生物	4	IBI-302 (C3/VEGF)	年龄相关黄斑变性 (II)
		IBI-322 (PD-L1/CD47)	实体瘤 (I)
		IBI-323 (PD-L1/LAG-3)	实体瘤 (I)
		IBI389 (CD3/Claudin18.2)	实体瘤 (I)
恒瑞医药	2	SHR-1706 (PD-L1/TGF-β)	实体瘤 (III)
		SHR-2002 (TIGIT/CD112R)	实体瘤 (I)
再鼎医药	1	Odronextamab (CD3/CD20)	非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、DLBCL (II)
岸迈生物	4	EMB-01 (EGFR/cMET)	非小细胞肺癌 (II)
		EMB-02 (PD-1/LAG-3)	实体瘤 (I)
		EMB-06 (CD3/BCMA)	多发性骨髓瘤 (I)
		EMB-09 (PD-L1/OX40)	实体瘤 (I)
科望医药	3	ES104 (VEGF/DLL4)	实体瘤 (II)
		ES101 (PD-L1/4-1BB)	实体瘤 (I)
		ES014 (CD39/TGF-β)	实体瘤 (I)
百利药业	5	SI-B001 (EGFR/HER3)	上皮肿瘤 (IIa)

		SI-B003 (PD-1/CTLA4)	实体瘤 (II)
		GNC-038 (CD19/PD-L1/4-1BB/CD3)	血液肿瘤、淋巴瘤 (I)
		GNC-039 (EGFRvIII/PD-L1/4-1BB/CD3)	脑胶质瘤 (I)
		GNC-035 (ROR1/PD-L1/4-1BB/CD3)	实体瘤 (I)
普米斯生物	5	PM8001 (PD-L1/TGF β)	实体瘤 (II)
		PM8002 (PD-L1/VEGF)	实体瘤 (II)
		PM1022 (PD-L1/TIGIT)	实体瘤 (I)
		PM1003 (4-1BB/PD-L1)	实体瘤 (I)
		PM1032 (4-1BB/CLDN18.2)	实体瘤 (I)

资料来源：各公司官网，CDE，东方财富证券研究所

3.1. 与联用相比：双抗有望达到单抗联用的临床优效性，同时提高安全性

PD-1/PD-L1 抗体单药对实体瘤的总缓解率仅为 21.9%。由于肿瘤微环境中，单独的 PD-1 或 CTLA-4 阻断都可导致 CTLA-4 或 PD-1 表达增加，通过与不同作用机理的药物联用，如 PD-1 和 CTLA-4 单抗联合治疗，能够实现协同性的抗肿瘤疗效，提升缓解率和无进展生存期，但严重不良事件 (SAE) 出现的比率也更高。

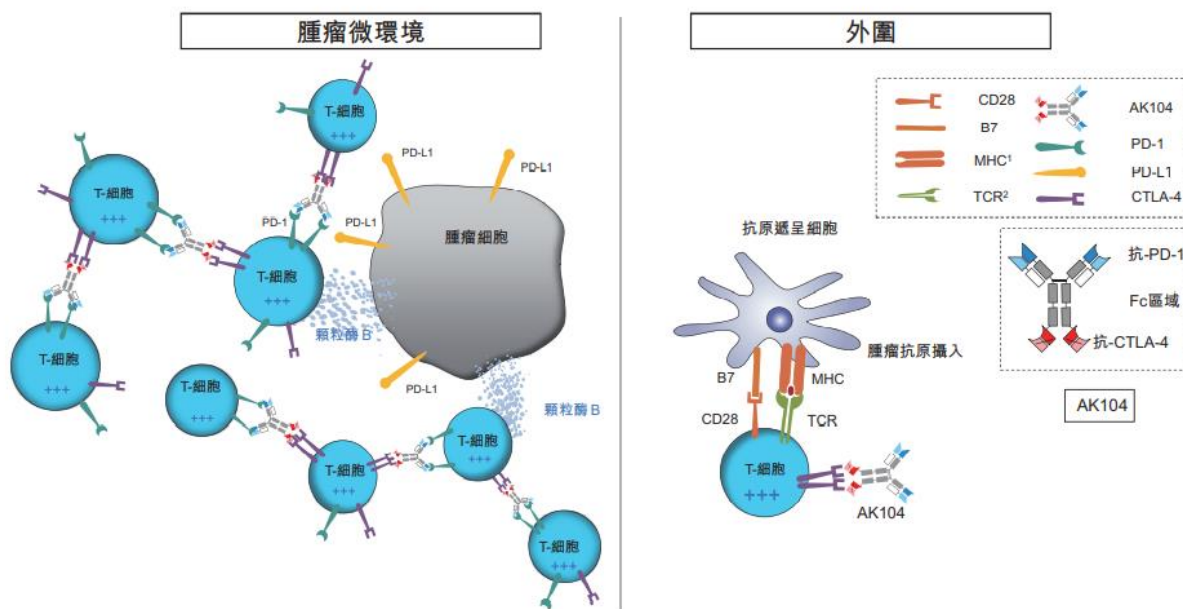
图表 23：联合疗法较单药具有更强的临床缓解率及 SAE

		招募人数		总缓解率		SAEs	
		PD-1 单抗	PD-1 单抗+CTLA-4 单抗	PD-1 单抗	PD-1 单抗+CTLA-4 单抗	PD-1 单抗	PD-1 单抗+CTLA-4 单抗
联合疗法已获批	不可切除或转移性黑色素瘤	316	314	0.4	0.5	0.42	0.71
	RCC	410	550	0.22	0.42	0.48	0.56
	MSH-I/MMR 转移性结直肠癌	74	119	0.32	0.49	0.2	0.32
	GC	59	49	0.12	0.24	0.17	0.47
	SCLC	98	115	0.1	0.21	0.13	0.24
临床实验	转移性肉瘤	38	38	0.05	0.16	0.19	0.26
	HNC	6	6	0.13	0.5	0.13	0.33
	晚期非小细胞肺癌	52	77	0.23	0.43	0.19	0.35

资料来源：FDA, Clinicaltrial.gov、沙利文咨询，东方财富证券研究所

康方生物 PD-1/CTLA-4 卡度尼利单抗 AK104，是基于 TETRABODY 平台设计，能够实现与肿瘤微环境中对淋巴细胞进行四价结合，亲和力高于外周淋巴细胞，有望降低活化 T 细胞攻击外周位点健康组织的倾向，提高安全性。

图表 24：PD-1/CTLA-4 卡度尼利单抗作用机理

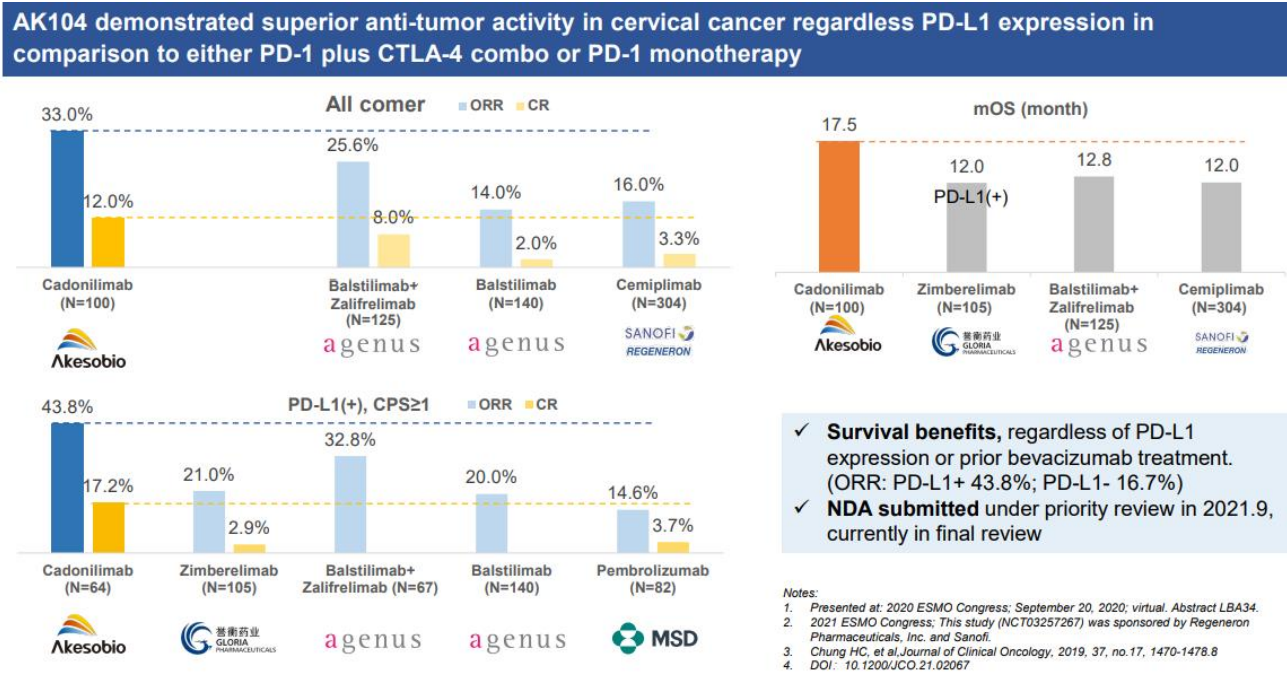


资料来源：康方生物招股说明书，东方财富证券研究所

在国内已获批的疗法中，宫颈癌患者二线治疗的中位总生存约 5~9 个月，卡度尼利单抗在全人群复发或转移性宫颈癌患者中的中位总生存期达 17.51 个月，比已获批疗法延长 8~13 个月的总生存期。卡度尼利单抗二、三线治疗含铂化疗治疗失败的复发/转移性宫颈癌，无论患者 PD-L1 状态，在 100

例可评估疗效的全人群患者中，ORR 达到 33.0%，CR 达到 12%；在 PD-L1+患者中 (CPS≥1)，卡度尼利单抗治疗的 ORR 高达 43.8%。同时，111 例患者中，治疗相关不良事件 (TRAEs) 发生率为 91.9%。≥3 级 TRAEs 发生率为 27.0%；最常见的≥3 级不良事件为贫血 (5.4%) 和食欲下降 (2.7%)。

图表 25：卡度尼利单抗二、三线治疗含铂化疗治疗失败的复发/转移性宫颈癌临床数据



资料来源：康方生物官网，东方财富证券研究所

3.2. 与单药相比：双抗有望实现免疫检查点激动剂临床优效的同时，提高安全性

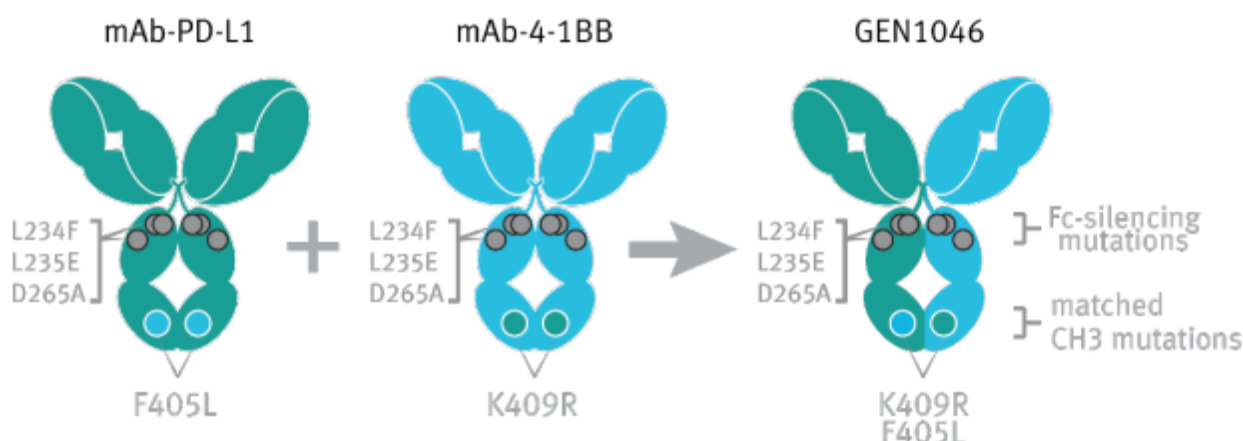
靶向 OX40、CD28、4-1BB、CTLA-4 免疫检查点激动剂抗体等经常伴有严重的器官毒性，治疗窗有限，单药临床使用受限。4-1BB (CD137) 是肿瘤坏死因子受体 TNFR 超家族成员，为激活型免疫检查点分子，与配体结合后，共刺激信号通过适配分子 TRAF-1/TRAF-2，经 NF-κB 和 MAPK 途径激活，诱导细胞增殖和细胞因子表达并抑制活化诱导的细胞凋亡，进而增强 T 细胞的免疫杀伤功能。

开发该靶点在内的双抗可通过双靶点亲和力优化策略在保证免疫激活作用的同时，降低毒性。该靶点 Checkpoint/Checkpoint 的双抗设计，如 4-1BBxPD-(L)1 双抗，有望在双抗结合 PD-L1 的时候再去激活 4-1BB，避免 4-1BB 在肝脏部位的激活导致的肝毒性，有望克服免疫检查点药物耐药性。Checkpoint/TAA 双抗有望提升药物在肿瘤组织中特异性表达，进而提高安全性。

3.2. 1Checkpoint/ Checkpoint 的双抗设计, 以 4-1BBxPD-(L)1 为例

BioNTech 与 Genmab 联合研发的 PD-L1×4-1BB IgG1 亚型的双抗药物 GEN1046 已完成临床 I/IIa 期, 且入组了 PD-(L)1 耐药的患者。GEN1046 利用 Duobody 平台, 全人源 PD-L1 和人源化 4-1BB 抗体的 Fab 臂交换产生。并通过 Fc 沉默突变去除 ADCC、ADCP 和 CDC 效应, 且对 CH3 结构域进行突变, 促使 Fab 臂的异源二聚化。

图表 26: GEN1046 的结构示意图



资料来源: NCBI, 东方财富证券研究所

GEN1046 对于 PD-L1 耐药的实体瘤治疗效果良好, 安全性高。 GEN1046 单药用于恶性实体瘤治疗的临床 I/IIa 期试验中, 表现出良好的临床活性, 尤其在既往接受 PD-(L)1 治疗患者中疗效令人鼓舞。

在安全性方面, 共有 6 名患者出现剂量限制性毒性 (DLT), 大多数与治疗相关的不良事件为 1-2 级。在 61 例患者中, 治疗相关不良事件 (AE) 发生率为 70.5%, 最常见的治疗相关不良事件是转氨酶升高、甲状腺功能减退和疲劳。6 例 (9.8%) 患者出现治疗相关的 3 级转氨酶升高; 未发生 4-5 级转氨酶升高。除 1 例 4 级 AE 外, 所有治疗相关甲状腺功能减退症的发生率均为 1-2 级。

图表 27: GEN1046 临床 I/IIa 期试验治疗相关不良事件

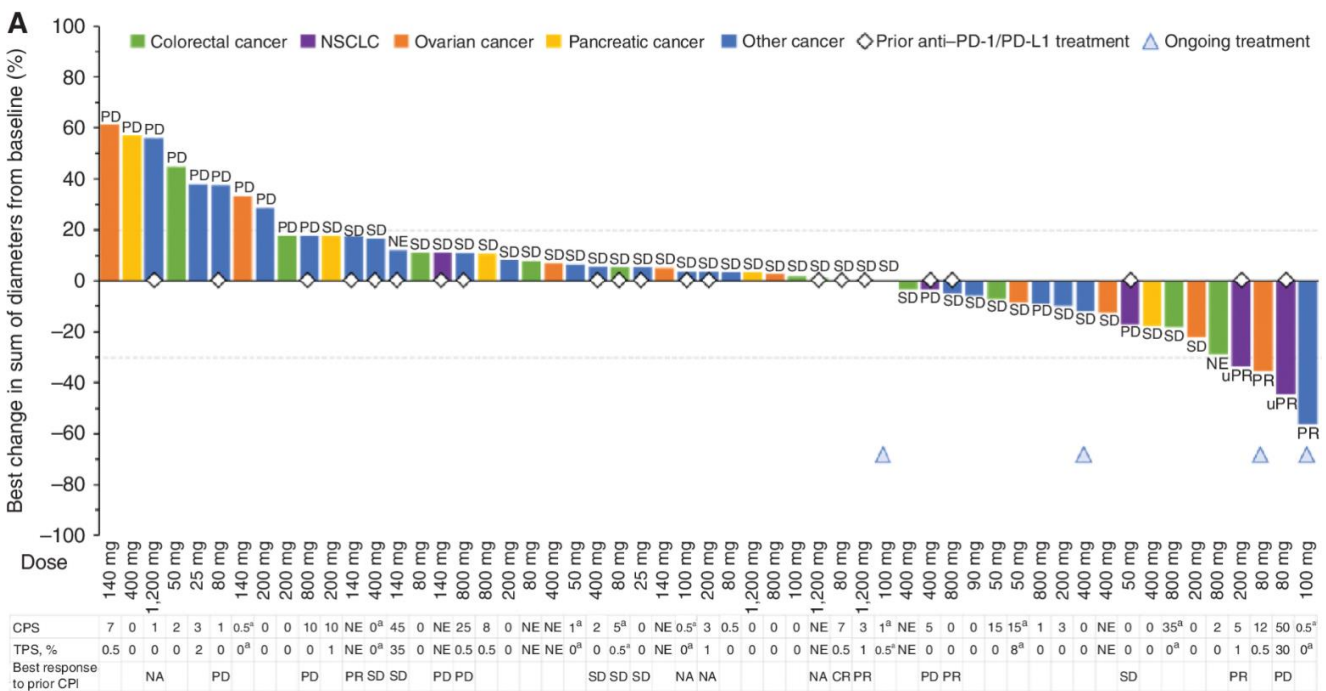
治疗相关不良事件	共计	1 级	2 级	3 级	四级
转氨酶升高	16 (26.2)	5 (8.2)	5 (8.2)	6 (9.8)	0
甲状腺功能减退症	12 (19.7)	2 (3.3)	9 (14.8)	0	1 (1.6)
疲劳	8 (13.1)	5 (8.2)	2 (3.3)	1 (1.6)	0
甲亢	5 (8.2)	4 (6.6)	1 (1.6)	0	
恶心	5 (8.2)	5 (8.2)	0	0	0
腹泻	4 (6.6)	3 (4.9)	1 (1.6)	0	0
淀粉酶升高	3 (4.9)	0	3 (4.9)	0	0

虚弱	3 (4.9)	2 (3.3)	1 (1.6)	0	0
血碱性磷酸酶升高	3 (4.9)	3 (4.9)	0	0	0
γ-谷氨酰转氨酶增加	3 (4.9)	0	1 (1.6)	2 (3.3)	0
脂肪酶增加	3 (4.9)	1 (1.6)	2 (3.3)	0	0
中性粒细胞减少	3 (4.9)	0	0	3 (4.9)	0
皮疹	3 (4.9)	3 (4.9)	0	0	0

资料来源：NCBI, 东方财富证券研究所

GEN1046 在临床中展现出了良好的抑癌效果。截至 2021 年 2 月 12 日，4 例 (6.6%) 患者仍在接受 GEN1046 治疗，患者中位随访时间为 9.4 个月，疾病控制率 DCR 为 65.6% (40/61)。4 例患者达到部分缓解，包括 1 例三阴性乳腺癌患者 (100mg 剂量下)、1 例卵巢癌患者 (80mg 剂量下) 和 2 例 NSCLC 患者 (80 和 200mg 剂量下)；36 例患者病情稳定。高疾病控制率表明，GEN1046 在接受过多次治疗的患者中具有较高的临床意义，尤其在既往接受 PD-(L)1 治疗患者中疗效令人鼓舞。

图表 28：GEN1046 临床 I/IIa 期试验治疗有效性



资料来源：NCBI, 东方财富证券研究所

3.2. 2Checkpoint/TAA 的双抗设计，以 4-1BBxHER2 为例

Pieris Pharmaceuticals 自主研发的 4-1BBxHER2 四价双抗 Cinrebafusp alfa (PRS-343), Cinrebafusp alfa 结合了靶向 4-1BB 的 Anticalin 蛋白和靶向 HER2 的抗体，可将 4-1BB 免疫细胞与表达 HER2 的肿瘤细胞桥接，使免疫细胞聚集在癌细胞周围，与单独的 4-1BB 靶向抗体相比，提高了免疫反应的效率并降低了全身毒性。

目前已完成了概念验证，进入临床 II 期试验。I 期临床研究中，

Cinrebafusp alfa (PRS-343) 单药治疗耐受性良好，并且在 8mg/kg Q2W 和 18mg/kg Q2W 剂量下对 HER2 阳性胃肠道恶性肿瘤患者展示出良好的临床活性。II 期临床正在进行中，公司进一步探索联合雷莫西鲁单抗和紫杉醇治疗 HER2 阳性胃癌或 GEJ 腺癌患者，并与妥卡替尼用于 HER2 低表达胃癌或 GEJ 腺癌患者。

4. 商业化：海内外产品交易持续升温，国产商业化路径不断探索

4.1. 双抗交易持续升温，国产双抗开启海外授权

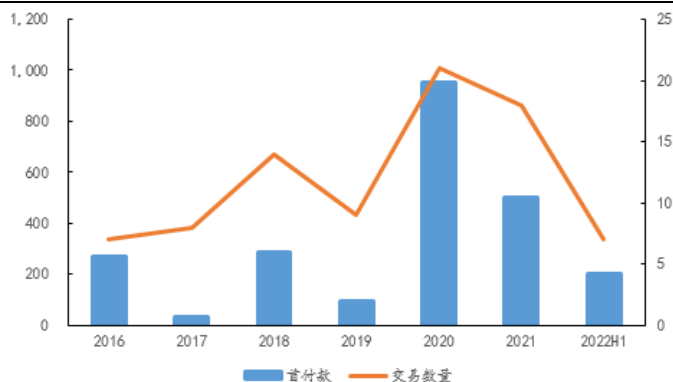
全球双抗药物交易逐步升温，包括国内药企交易及 License out 出海授权。截止今年 8 月，双抗药物授权许可交易共计 13 起，交易总额达 24.76 亿美元。近年来国内药企双抗技术平台逐步成熟，已获批临床的在研双抗药物已达百余种，双抗赛道商业化浪潮来袭，国内交易合作的数量持续增长。

图表 29：2022 年以来双抗授权许可情况

时间	转让方	受让方	药品汇总	交易类型
2022/8/2	Caris Life Sciences	Xencor		期权/许可/合作
2022/7/26	友芝友生物	康哲药业	Y400	收购
2022/7/20	F-star Therapeutics	Takeda Pharmaceuticals		许可
2022/6/16	BioInvent International	Exelixis		期权/许可/合作
2022/5/30	泰谨生物	维眸生物		合作
2022/4/19	Lonza	绿竹生物		许可
2022/4/6	和铂医药	AstraZeneca	HBM7022	合作/许可
2022/2/15	奥赛康	蔼睦医疗	ASKG712	合作/许可
2022/2/1	Roche	Biogen	mosunetuzumab	许可/合作
2022/1/11	Dren Bio	Pfizer		合作/许可
2022/1/11	ABL Bio	Sanofi	ABL301	合作/许可
2022/1/5	F-star Therapeutics	Merck KGaA		合作/许可
2022/1/1	博奥信生物	正大天晴	BSL045B; BSI-038; BSI-045A; BSI-500	合作/许可

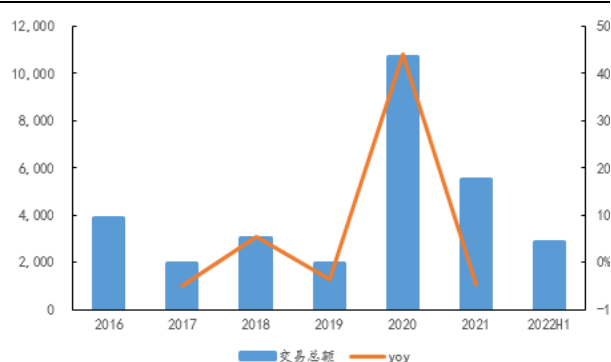
资料来源：凯莱英药闻，东方财富证券研究所

图表 30: 近年双抗首付款及交易数量 (百万美元, 个)



资料来源: 凯莱茵药闻, 东方财富证券研究所

图表 31: 近年双抗交易总额 (百万美元, %)



资料来源: 凯莱茵药闻, 东方财富证券研究所

国产双抗开启海外授权。多样化的靶点组合、结构设计及临床探索使得双抗药物更有望实现差异化。近年来国产双抗开启了对跨国药企的合作授权,同时也表明国产双抗开始被国际认可。2020年9月,天境生物以30亿美元将CD47单抗Lemzoparlimab及双抗授权给艾伯维,艾伯维将获得Lemzoparlimab的海外权益及CD47抗体基础上的两款双抗的优先权。2022年04月,和铂医药处于临床前阶段的Claudin18.2/CD3双抗(HBM7022)以3.5亿美元授权给阿斯利康,包括0.25亿美元的预付款,及开发、监管及商业最高3.25亿美元里程碑付款。阿斯利康将获得HBM7022研究、开发、注册、制造和商业化的全球独家许可,并将全权负责与其进一步开发及商业化相关的所有成本及活动。

4.2. 商业化需要考虑适应症人群及药品可及性, 国产双抗卡度尼利商业化值得期待

在生物药优效的临床价值基础上, 适应症人群、药品定价及竞争格局仍为生物创新药商业化的重要考量。

首款上市的双抗卡妥索单抗因商业化不及预期退市。2009年,卡妥索Removab(CD3XEPCAM)单抗注射液获EMA批准上市,适应症为EpCAM阳性肿瘤引起的恶性腹水。相比常规穿刺治疗的方式,卡妥索单抗腹腔注射联合穿刺效果显著,患者6个月生存率为28.9%,显著高于仅使用穿刺6.7%。然而由于与穿刺治疗价格悬殊等市场定价及销售策略原因,Removab 2012年峰值销售额仅454万美元,并于2017年6月宣布退市。

部分已上市的双抗药物因适应症人群较少销售不容乐观。安进的Blinicyto年治疗费用为71.27万美元,适应症对应的急性淋巴细胞白血病患者人数有限,导致其销售天花板较低,2021年销售额为4.72亿美元,同比增长24%。罗氏的Hemlibra年治疗费用为48.4万美元,2017及2018年分别获批用于治疗含VIII因子、不含VIII因子抑制物的A型血友病的出血预防治疗,适应症涵盖所有A型血友病,2019年Hemlibra的销售额同比大幅增长516%,于2021年全球销售额达30.88亿瑞士法郎,同比增长41%。由此可见,适

应症人群的扩展将带来销售额大幅提升。

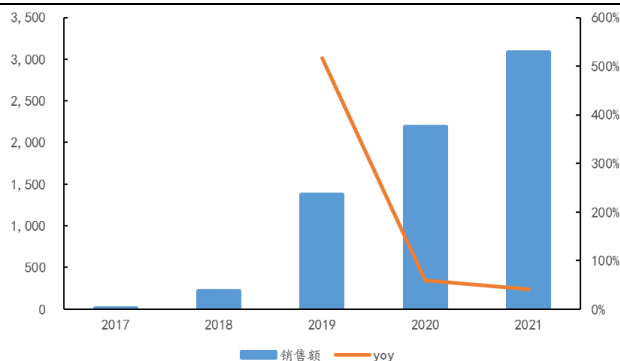
图表 32：全球已上市双抗商业化情况

产品名	适应症人群	临床优效性	市场情况	商业化情况
Removab	用于治疗 EpCAM 阳性肿瘤引起的恶性腹水	显著延长生存期。6 个月生存率:卡妥索单抗腹腔注射联合穿刺 28.9%, 仅使用穿刺 6.7%; 在 RLC>13% 的患者中, 卡妥索单抗腹腔注射联合穿刺 37.0%, 仅使用穿刺 5.2%	标准疗法为穿刺治疗, 价格悬殊	2012 年峰值销售额为 454 万美元, 2014 年停止销售, 2017 年 6 月宣布退市
Blincyto	用于治疗复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病, 患者人群有限	贝林妥欧单抗相比于传统化疗显著延长 R/R ALL 患者的 OS, 80% 的患者接受贝林妥欧单抗治疗后可达到微小残留病 (MRD) 阴性	年治疗费用 71.27 万美元	2021 年销售额为 4.72 亿美元, 同比增长 24%
Hemlibra	2017 及 2018 年分别获批用于治疗含 VIII 因子、不含 VIII 因子抑制物的 A 型血友病的出血预防治疗, 可用于治疗所有 A 型血友病	超过 87% 患者无关节出血(自发性或因受伤/创伤)、超过 92% 患者从第 25 周开始每个时间间隔内没有自发性出血。	年治疗费用 48.8 万美元	2021 年, 全球销售额达 30.88 亿瑞士法郎, 同比增长 41%
Rybrevent	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, 患者人群广泛	39 例可评估疗效的患者 ORR 为 36%, 临床获益率 (CBR) 为 67%, 中位持续缓解时间 (DoR) 为 10 个月, PFS 为 8.3 个月。	首款获批上市用于治疗 EGFR 外显子 20 插入突变 NSCLC 的药物	2021 年 5 月 FDA 获批上市, 未披露销售数据
Vabysmo	用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (AMD) 和糖尿病性黄斑水肿 (DME)	患者依从性: 每四个月接受一次, 较阿柏西普等标准疗法给药频率更低。	双眼用药, 年治疗费用约为 25.9 万美元	2022 年 1 月 FDA 获批上市, 前三季度销售额为 2.82 亿瑞士法郎
Lunsumio	用于治疗先前至少接受过两次系统治疗的复发性或难治性 (R/R) 滤泡性淋巴瘤 (FL) 成年患者。2020 年全球 NHL 发病病例数达到 54.4 万。FL 是美国和西欧第二常见淋巴瘤, 约占所有 NHL 的 35%,	完全缓解率 (CR) 达 60% (n=54/90), 客观缓解率 (ORR) 达 80% (n=72/90)。中位随访 18.3 个月, 病情缓解的患者中, 中位缓解持续时间 (DOR) 为 22.8 个月	首款 CD3/CD20 双抗	2022 年 6 月在欧洲获批上市
卡度尼利	用于治疗既往接受含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者	ORR 达到 33.0%, CR 达到 12%; 在 PD-L1+ 患者中 (CPS≥1), 卡度尼利单抗治疗的 ORR 高达 43.8%	首款国产双抗药物, 填补了免疫治疗宫颈癌的空白; 13320 元/瓶, 在“3+2”的救助方案下, 年费约 19.8 万元	2022 年 6 月 29 日获批, 7 月初收到近亿元预收款
Teclistamab	单一疗法用于治疗复发和难治性多发性骨髓瘤	ORR 达到 61.8% (95%CI: 52.1%, 70.9%);	每月费用约 3.95 万美元, 9 至 10 个月总花费约	2022 年 10 月获批, 预计 11 月初开始销

(RRMM) 成年患者	28.2%的患者达到完全缓解 (CR)	35.5-39.5 万美元	售
-------------	---------------------	---------------	---

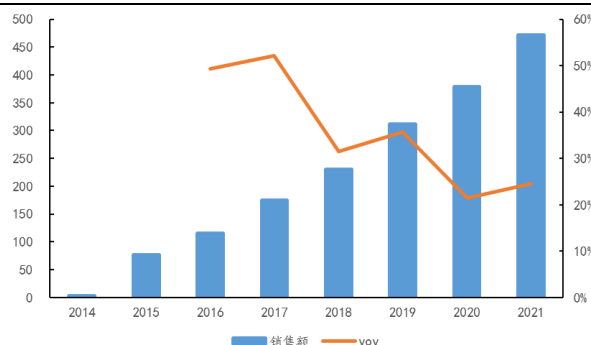
资料来源：各公司财报，Goodrx，生物谷，东方财富证券研究所

图表 33: Hmelibra 全球销售额 (百万瑞士法郎, %)



资料来源：梅斯医学，东方财富证券研究所

图表 34: Blincyto 全球销售额 (百万美元, %)



资料来源：梅斯医学，东方财富证券研究所

首个国产双抗卡度尼利适应症人群广泛，销售队伍准备充分，商业化值得期待。康方生物的卡度尼利 (PD-1XCTLA-4) 为国产首个用于晚期宫颈癌治疗的肿瘤免疫药物，于 2022 年 6 月底获批，并于 10 月份被 CSCO 写入宫颈癌指南首选推荐，学术推广有效开展。公司商业化销售团队超 650 人，卡度尼利目前价格 13320 元/瓶，在“3+2”的救助方案下，年费约 19.8 万元。

国内宫颈癌人群广阔，卡度尼利多个适应症的临床管线快速推进。中国为世界第二大宫颈癌疾病负担国，2020 年中国宫颈癌新发病例为 11.0 万。卡度尼利联合含铂化疗 +/- 贝伐珠单抗一线治疗复发或转移性宫颈癌的 III 期临床研究已完成病人入组。卡度尼利联合同步放化疗治疗局晚期宫颈癌的注册性 III 期临床研究正在进展当中。此外，胃癌适应症 III 期临床入组中，肝癌术后辅助治疗适应症潜力较大。据 GLOBOCAN 2020 统计数据，2020 年中国肝癌新发病例约 42.3 万例，占全球肝癌新发病例 46.7%。目前我国肝癌 5 年生存率仅为 12.1%。目前 NCCN 指南(2022 v1)、CSCO 指南(2022) 等国内外指南均无肝癌术后辅助标准治疗方案推荐。卡度尼利已获批开展肝细胞癌辅助治疗的 III 期临床研究，有望降低早期肝细胞癌术后复发率，适应症潜力较大。

5. 投资建议

国内超 50 家药企布局双抗赛道，包括康方生物、康宁杰瑞、百济神州、恒瑞医药、信达生物、贝达药业、泽璟制药等。建议关注：1) 双抗研发进展较快，有产品进入临床 III 期且数据较为优秀的公司，如康方生物-B、康宁杰瑞制药-B 等；2) 技术平台成熟，产品获得海外 bigpharma 认可，成功对外授权的公司，如和铂医药-B 等；3) 在研管线丰富，技术平台能力强的公

司，如信达生物等。

图表 35：行业重点关注公司（截至 2022 年 11 月 28 日）

代码	简称	总市值 (亿港元)	PE(倍)			股价 (港元)	评级
			2021	2022E	2023E		
09926.hk	康方生物-B	272.50	-21.13	-34.73	-32.43	32.4	增持
01801.hk	信达生物	442.10	-18.38	-22.65	-36.98	28.85	增持
09966.hk	康宁杰瑞制药-B	76.30	-25.26	-13.74	-11.97	8.12	未评级
02142.hk	和铂医药-B	12.21	-5.54	-5.18	-6.02	1.59	未评级

资料来源：Choice，东方财富证券研究所，注：未评级数据来自 Choice 一致预期

6. 风险提示

药物研发及临床进展存在较大风险；

新药审批和商业化不及预期；

竞争超出预期；

东方财富证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会核准的证券投资咨询业务资格

分析师申明：

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。

投资建议的评级标准：

报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后3到12个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的3到12个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500指数为基准。

股票评级

买入：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅15%以上；
增持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于5%~15%之间；
中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-5%~5%之间；
减持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-15%~-5%之间；
卖出：相对同期相关证券市场代表性指数跌幅15%以上。

行业评级

强于大市：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅10%以上；
中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%~10%之间；
弱于大市：相对同期相关证券市场代表性指数跌幅10%以上。

免责声明：

本研究报告由东方财富证券股份有限公司制作及在中华人民共和国（香港和澳门特别行政区、台湾省除外）发布。

本研究报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本研究报告是基于本公司认为可靠的且目前已公开的信息撰写，本公司力求但不保证该信息的准确性和完整性，客户也不应该认为该信息是准确和完整的。同时，本公司不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司会适时更新我们的研究，但可能会因某些规定而无法做到。除了一些定期出版的报告之外，绝大多数研究报告是在分析师认为适当的时候不定期地发布。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

本报告中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的收入可能会波动。过去的表现并不代表未来的表现，未来的回报也无法保证，投资者可能会损失本金。外汇汇率波动有可能对某些投资的价值或价格或来自这一投资的收入产生不良影响。

那些涉及期货、期权及其它衍生工具的交易，因其包括重大的市场风险，因此并不适合所有投资者。

在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者需自行承担风险。

本报告主要以电子版形式分发，间或也会辅以印刷品形式分发，所有报告版权均归本公司所有。未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、转发或公开传播本报告的全部或部分内容，不得将报告内容作为诉讼、仲裁、传媒所引用之证明或依据，不得用于营利或用于未经允许的其它用途。

如需引用、刊发或转载本报告，需注明出处为东方财富证券研究所，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。