

# 康方生物(09926)

## 双抗国产化先锋，非肿瘤布局丰富

行业：医药生物/生物制品  
 投资评级：买入（维持）  
 当前价格：38.90 港元

### 投资要点：

康方生物为国内首个国产双抗商业化落地的企业，布局肿瘤类双抗、自免和降脂。公司2012年成立，现有过亿品种包括卡度尼利、派安普利2款抗体药，其中宫颈癌药物卡度尼利首个完整年度销售额过10亿元；在研肺癌药物依沃西对外授权首付款达到5亿美元，2024年在国内上市并有望后续在海外上市；非肿瘤领域2024年有望迎来2款自免和降脂药的上市批准。

#### ► 双抗药物市场商业化前景好

截至2023年底，FDA一共批准11个双抗，其中2022-2023年批准8个双抗，而2010-2021年仅批准3个双抗，双抗类药物商业化进程加速。2022/23年FDA批准的双抗销售规模合计分别为56.68/85.08亿美元，其中肿瘤类双抗规模约7/12亿美元，根据百济神州的预计到2028年肿瘤类双抗的市场规模将达到150亿美元，2023-28年CAGR达到65%，双抗商业化价值高。

#### ► 国内外产品研发进展共振，卡度尼利和依沃西具备临床优势

卡度尼利双抗已获批后线宫颈癌，并在多个瘤种中体现出对PD-L1低表达患者的获益，预计后续将获批1线胃癌、1线宫颈癌、肝癌术后辅助等适应症，海外诸如阿斯利康这样的大药企布局同靶点的双抗并于2024年有数据读出，印证双抗价值。依沃西EGFR-TKI治疗进展的非小细胞肺癌适应症2024年5月批准；早期数据显示其在1L PD-L1表达水平较低的非小细胞肺癌患者中获益，Q2迎来和K药头对头期中分析，有望部分替代K药市场。

#### ► 自免和降脂药物2024年迎来商业化

公司布局了自免和降脂赛道，用于银屑病的IL-12/23靶点的药物AK101于2023年8月提交上市申请；IL-17的AK111的银屑病三期临床完成入组，强直性脊柱炎3期临床启动；降脂类产品PCSK9单抗AK102于2023年6月提交上市申请，公司的自免和降脂产品有望从2024年开始陆续商业化。

#### ► 盈利预测、估值与评级

我们预计公司2024-2026年收入分别为28.22/44.00/64.12亿元，同比分别增长-37.66%/55.96%/45.72%；实现归母净利润-3.45/2.40/6.10亿元，逐步扭亏，EPS分别为-0.40/0.28/0.70元/股。鉴于公司双抗产品上市进度领先，自免品种丰富，看好公司长期发展，维持“买入”评级。

**风险提示：**AK104的1线适应症申报不及预期；AK104价格降幅超预期；AK112海外进展不及预期；先进疗法快速迭代的风险。

	2022	2023	2024E	2025E	2026E
营业收入(百万元)	838	4526	2822	4400	6412
增长率	271.26%	440.35%	-37.66%	55.96%	45.72%
EBITDA(百万元)	-1273	2172	-65	581	998
归母净利润(百万元)	-1168	2028	-345	240	610
增长率(%)	-8.69%	273.60%	-116.99%	169.58%	154.58%
EPS(元/股)	-1.35	2.34	-0.40	0.28	0.70
市盈率(P/E)	-	15.2	-	128.3	50.4
市净率(P/B)	11.7	6.6	7.1	6.7	5.9
EV/EBITDA	0.3	-0.8	45.1	-6.6	-5.9

数据来源：公司公告、iFind，国联证券研究所预测；股价为2024年07月05日收盘价

### 基本数据

总股本/流通股(百万股)	865.86/865.86
流通市值(百万港元)	33,681.84
每股净资产(元)	6.67
资产负债率(%)	43.95
一年内最高/最低(港元)	60.00/26.45

### 股价相对走势



### 作者

分析师：夏禹  
 执业证书编号：S0590518070004  
 邮箱：yuxia@glsc.com.cn  
 分析师：郑薇  
 执业证书编号：S0590521070002  
 邮箱：zhengwei@glsc.com.cn

### 相关报告

1、《康方生物(09926)：开坦尼拟扩适应症，双抗平台价值显现》2024.01.08

## 投资聚焦

第四代药物开发的浪潮为多功能药物，包括双抗、ADC、PROTAC、经修饰的 siRNA 等。肿瘤治疗中，免疫疗法已经成为多个瘤种的治疗方案，现有的免疫疗法以 PD-1、PD-L1 抑制剂为核心，作为第四代药物开发浪潮的代表产品之一，免疫检查点双抗在肿瘤微环境富集上相比现有单抗产品更好，或将体现疗效或安全性的提升。

## 创新之处

由于 FDA 批准的双抗多是 CD3xTAA 的模式，其尚未批准任何一款免疫检查点的双抗组合，我们分析了康方生物产品以及其他海外企业在双抗结构上的设计，通过结构设计思路来展现免疫检查点的双抗的设计思路和潜在优势。

我们报告中总结了海外企业免疫检查点双抗 2024 年的部分数据读出时间，包括 MGD019 在 2024H2 进展更新、以及阿斯利康的双抗进展。若数据相对积极，对免疫检查点的双抗起到促进作用。

## 核心假设

公司收入主要基于卡度尼利、依沃西、IL12/23、IL-4R $\alpha$  这几个品种。

1、卡度尼利已获批后线宫颈癌，预计其在 1 线胃癌、1 线宫颈癌等适应症陆续批准，2024-2026 年收入同比增速分别为 28%、54%、47%。

2、依沃西于 2024 年开始商业化，参考卡度尼利的初始商业化成绩，2024-2026 年收入预计分别为 6.55、10.67、14.43 亿元。

3、依若奇 2023 年申报上市申请，预计于 2024 年商业化，2024-2026 年分别实现收入 1.29、2.60、5.21 亿元。

## 盈利预测、估值与评级

我们预计公司 2024-2026 年收入分别为 28.22/44.00/64.12 亿元，同比分别增长-37.66%/55.96%/45.72%；实现归母净利润-3.45/2.40/6.10 亿元，逐步扭亏，EPS 分别为-0.40/0.28/0.70 元/股。鉴于公司双抗产品上市进度领先，自免品种丰富，看好公司长期发展，维持“买入”评级。

## 正文目录

1. 康方生物：国内领先的双抗商业化企业	5
1.1 专注双抗开发的创新药企	5
1.2 卡度尼利首个完整年度销售过 10 亿元	7
2. 双抗具备多样功能的开发潜力	8
2.1 双抗商业化进程加快	9
2.2 双抗实现多样化的功能	10
2.3 海外免疫检查点类双抗临床推进	12
3. 以肿瘤类双抗为核心的多元化布局	14
3.1 卡度尼利具备多癌种拓展潜力	14
3.2 依沃西国内外市场均具备拓展潜力	21
3.3 自免和降脂产品 2024 年将迎来商业化	27
4. 盈利预测与投资建议	31
4.1 盈利预测	31
4.2 投资建议	32
5. 风险提示	32

## 图表目录

图表 1: 康方生物发展历程	5
图表 2: 公司管理团队	6
图表 3: 股权结构	7
图表 4: 康方生物收入 (单位: 百万元)	7
图表 5: 康方生物归母净利润 (单位: 百万元)	7
图表 6: 康方生物研发费用 (百万元)	8
图表 7: 药物开发朝多功能药物推进	8
图表 8: 2010 年以来 FDA 批准上市双抗情况	9
图表 9: FDA 批准双抗销售额 (百万美元)	10
图表 10: 2028 年各种类型药物的潜在肿瘤市场	10
图表 11: 双抗功能开发情况	11
图表 12: 海外双抗开发以 TCE 为主	12
图表 13: PD-1xCTLA-4 外企开发进展	12
图表 14: 转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗方案	13
图表 15: MGD019 在转移性去势抵抗性前列腺癌中疗效好	13
图表 16: MEDI5752 在 1 线未经治疗 NSCLC 对比 K 药联合化疗的 1b/II 期数据	14
图表 17: 卡度尼利的结构	15
图表 18: 多种设计路径实现重链-重链匹配和轻链重链匹配	15
图表 19: 肿瘤浸润的 T 淋巴细胞中 PD-1、CTLA-4 共表达比例高	16
图表 20: 抗体杀伤靶细胞的途径包括 ADCC/ADCP/CDC 途径	16
图表 21: 各家 PD-1xCTLA-4 设计对比	17
图表 22: PD-1xCTLA-4 双抗设计差别	18
图表 23: 卡度尼利适应症开发情况	18
图表 24: 复发或转移性宫颈癌的系统治疗选择	19
图表 25: 卡度尼利宫颈癌 1 线治疗的 II 期临床数据	19
图表 26: 康方生物 1 线治疗胃癌表现出高潜力	20
图表 27: 没有靶向基因突变的非小细胞肺癌 1 线治疗中三个双抗的人群选择	20
图表 28: Checkmate-227 试验中 0 药+伊匹木相比化疗有获益	21
图表 29: 依沃西结构设计	21

图表 30:	VEGF 二聚体使得卡度尼利形成分子间结构.....	21
图表 31:	依沃西的设计潜在优点.....	22
图表 32:	依沃西开展的注册性临床试验.....	22
图表 33:	卡度尼利和依沃西在非小细胞肺癌中进展快的临床方案情况.....	23
图表 34:	依沃西在 EGFR 治疗进展后的 EGFR 突变的非小细胞肺癌中的疗效对比	24
图表 35:	依沃西对比 K 药在 1L 驱动基因阴性、PD-L1 阳性的非小细胞肺癌中的疗效.....	25
图表 36:	指南中现有的 1L 驱动基因阴性的晚期鳞状非小细胞肺癌治疗方案...	26
图表 37:	AK112 和 K 药的化疗联合方案比较.....	27
图表 38:	康方生物非肿瘤赛道布局.....	27
图表 39:	进展较快的国内企业申报的银屑病相关产品进展.....	28
图表 40:	康方生物依若奇和强生乌司奴单抗疗效对比.....	29
图表 41:	特应性皮炎相关生物药的进展.....	29
图表 42:	降脂达标策略.....	30
图表 43:	PCSK9 抑制剂费用和给药频次对比.....	30
图表 44:	PCSK9 单抗国内销售额（百万元）.....	31
图表 45:	国内 PCSK9 抑制剂申报情况.....	31
图表 46:	公司营收测算汇总（百万元）.....	32

## 1. 康方生物：国内领先的双抗商业化企业

康方生物为国内领先的双抗企业，拥有国际领先的创新体系-ACE 平台，以及 Tetrabody 技术解决双抗链匹配的问题。

### 1.1 专注双抗开发的创新药企

康方生物 2012 年成立，2020 年 4 月于香港联合交易所上市，早期开发以抗体药物为主，2017 年 AK104 (PD-1xCTLA-4) 启动澳洲 I 期临床，2019 年 10 月开始 AK112 (PD-1xVEGF) 的澳洲 I 期临床入组。

图表1：康方生物发展历程

时间	事件
2012 年	3 月公司成立
2015 年	5 月 CTLA-4 以 2 亿美元对价授权给默克 11 月完成 1.3 亿人民币 A 轮融资
2016 年	与东瑞制药成立合资公司开发 AK102 和 AK109 与 GE 医疗联合成立“南方抗体药物工艺开发联合实验室” 8 月完成 3 亿人民币 B 轮融资
2017 年	9 月 AK104 在澳洲启动 I 期临床 派安普利在澳洲启动 I 期临床 12 月 AK101 (IL-12/23) 于中国启动 I 期临床
2018 年	3 月获得 FDA 对派安普利治疗宫颈癌和实体瘤的 IND 批准 6 月同 GE 进行合作，建立华南地区第一家采用通用电气医疗灵活工厂技术的生物制剂生产车间 10 月完成 2 亿人民币 C 轮融资 11 月 AK104 (PD-1xCTLA-4) 入选 2017 年中国医药生物技术十大进展
2019 年	4 月 AK104 获得 FDA 的 IND 批准在美开展 Ib/II 期临床 6 月与中国生物制药合作，共同开发 AK105 的商业化 11 月完成近 1.5 亿美元 D 轮融资
2020 年	4 月于香港交易所挂牌上市
2021 年	8 月派安普利单抗获得药监局批准上市
2022 年	6 月卡度尼利 (AK104) 获批上市 12 月康方生物 AK112 对外授权，交易总金额高达 50 亿美元
2023 年	1 月派安普利单抗扩适应症

资料来源：康方生物官网，国联证券研究所

高管团队海外药企经验丰富。公司创始团队包括夏瑜、李百勇、王忠民博士，夏瑜博士曾任职拜耳，李百勇博士曾任职辉瑞，负责药物发现工作，王忠民博士任职包括 New Century Pharmaceuticals、Trimeris 和 Ardea Biosciences (现阿斯利康) 公司。管理团队绝大多数成员具备 20 年以上制药和研发经验。

**图表2：公司管理团队**
**夏瑜 创始人、董事长、总裁兼首席执行官**

- 分子生物学和微生物学博士
- 近30年制药业和学术研究经验。
- 2008-2012年中美冠科生物技术有限公司多个领导职位
- 2006-2008年PDL Biopharma 资深科学家和小组负责人
- 2006年1-6月美国拜耳高级工艺开发科学家
- 2000-2005年Axys Pharmaceuticals 负责药物发现等
- 1996-2000年在美国路易维尔大学医学院进行癌症免疫治疗研究。

**王忠民 联合创始人、高级副总裁**

- 结构及计算生物学及分子生物物理学博士
- 主要负责公司临床运营和外联事务。拥有逾20年学术界和生物制药工业界的从业经历，是蛋白质表达、纯化及蛋白质结构生物学专家。曾任职于多家美国生物制药公司，包括New Century Pharmaceuticals、Trimeris和Ardea Biosciences（现阿斯利康）等，期间担任资深科学家或执行顾问等要职，负责结构基础上的药物设计，抗体工程以及蛋白药物的大规模生产

**张鹏 高级副总裁**

- 生物化学博士
- 主要负责企业运营。治疗生物制剂行业拥有近20年经验，是抗体蛋白生物化学和分析鉴定专家。曾任美国PDL（现雅培制药）生物制药的科学家，负责抗体多个分析方法的开发、技术转化及抗体的分析鉴定，以及FDA报批材料及数据的准备。2008年回国加入中美冠科生物技术有限公司担任蛋白科学部高级总监。

**胡明秀 高级副总裁**

- 统计学博士
- 主要负责公司数据科学，临床药政事务，及临床开发策略。拥有逾20年全球生物药物研发经验，历任美国Nektar Therapeutic高级副总裁，日本武田制药公司副总裁，和美国辉瑞制药公司总监。目前还是耶鲁大学生物统计学兼职教授、美国统计学会院士，曾任美国统计学会董事会董事和执委会委员，及国际华人统计协会董事会董事。

**闵静 高级副总裁**

- 生物化学和分子生物学博士
- 主要负责药物发现工作。拥有逾20年全球顶级制药公司生物药物发现和开发经验。在加入康方之前，闵静博士曾任职辉瑞（Pfizer）、雅培（Abbott）和艾伯维（Abbvie），专注免疫肿瘤学、免疫学、病毒学和神经科学等治疗领域，领导靶标验证、抗体药物发现和候选药物的选择和推进

**马磊 副总裁**

- 计算机科学硕士
- 主要负责临床药理学团队。在加入康方生物之前马磊先生曾先后在先灵宝雅，默克，赛诺菲和第一三共的药物代谢&药代动力学和临床药理等部门就职

**李百勇 联合创始人、执行副总裁、首席科学官**

- 分子与细胞生物学博士。拥有逾20年学术界和生物制药工业界的从业经历，是免疫学和抗体新药研发专家。
- 曾任职于美国辉瑞制药公司，负责领导一系列癌症免疫疗法新药项目的药物发现工作，负责或参与了多个新药的药物发现、临床前研究和临床研究。在2010年参与组建辉瑞-冠科亚洲癌症研发中心，并作为辉瑞负责人领导了多项新药研发项目在中国的开展。

**夏羽 高级副总裁**

- 化学博士。
- 负责公司药政事务、生产和质量。
- 拥有逾20年国内外大型药企制药管理经验，精通制药行业产品开发，cGMP的法规和质量管理体系，以及国内外的药政申报。曾担任加拿大最大制药公司Apotex产品开发副总监及Albany Molecular Research Inc.的全球质量总监，领导参与的30多个药物在美国获批上市，其中包括第一个在多个国家批准上市的Lipitor的非专利药。

**石文俊 高级副总裁**

- 主要负责公司商业运营事务。石文俊先生拥有27年的医药商业运营从业经历，在营销、医学、市场、政府事务、商务拓展等方面有着丰富的经验。曾担任正大天晴药业集团副总裁兼第三事业部负责人、综合产品线北区事业部负责人等核心职位。石文俊先生成功主导过很多产品的商业化运营，。

**张新峰 高级副总裁**

- 化学博士
- 主要负责负责药物工艺开发，生产科学与技术。
- 拥有20年国内、外药企的管理经验，曾参与超过60个抗体和融合蛋白的工艺开发，生产和药政注册。在加入康方之前，张博士曾在赋成生物担任CEO，天境生物担任CMC营运和药政注册高级副总裁。2012-2019年间，他曾在健能隆医药担任全球CMC营运主管和北京公司创始总经理，

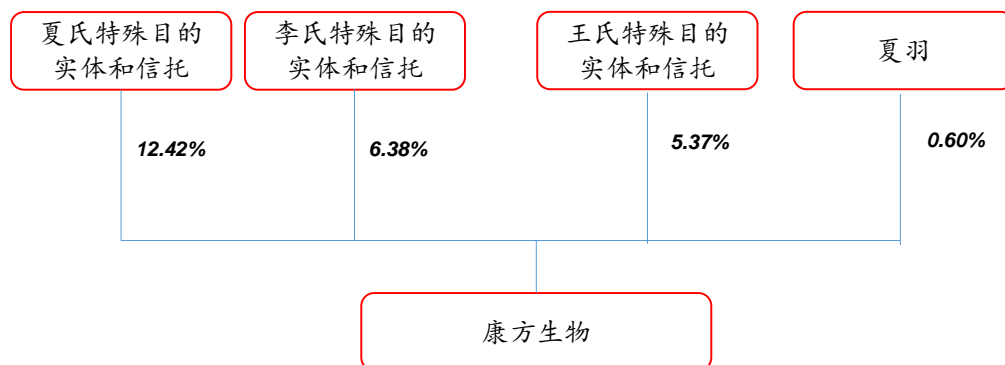
**刘巍 副总裁**

- 医学博士
- 主要负责肿瘤临床医学。在生物制药领域从业25年，在临床开发、临床运营和药物警戒等药物开发环节拥有丰富的经验和深厚的专业知识。在加入Akeso之前，刘博士在各种规模的制药公司及CRO任职，包括安万特（Aventis）、阿斯利康（AstraZeneca）等世界领先的国际制药公司以及中国本土创新药的头部生物技术公司。

资料来源：康方生物官网整理，国联证券研究所

公司股权结构相对分散，夏瑜、李百勇、王忠民博士三个创始人通过特殊目的实体和信托分别持有公司 12.42%、6.38%、5.37%的股权。

图表3：股权结构

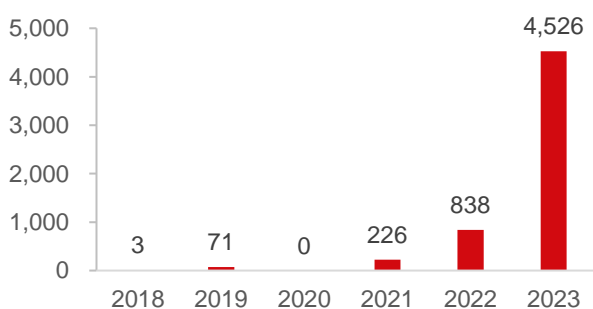


资料来源：康方生物 2023 年年报，国联证券研究所（注：夏瑜博士透过其他人士委托的投票权持有 15.70% 权益）

## 1.2 卡度尼利首个完整年度销售过 10 亿元

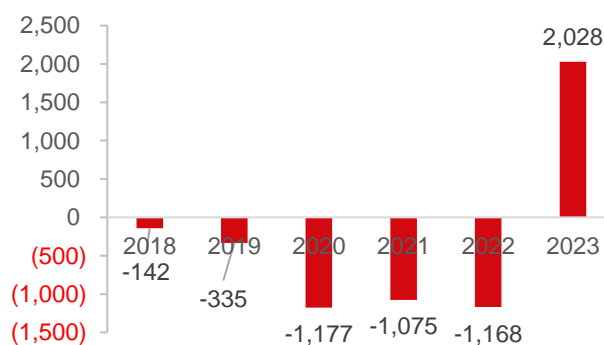
康方生物为研发型企业，2021 年 8 月派安普利获批上市（PD-1），2022 年 6 月双抗产品卡度尼利获批上市。主要产品卡度尼利自 2022 年 6 月商业化以来，2022-2023H1 商业化收入达到 11.52 亿元，上市 12 个月销售额突破 10 亿元，2023 年卡度尼利实现收入 13.58 亿元。由于公司卡度尼利的胃癌适应症已申报上市申请、依沃西的非小细胞肺癌后线治疗已批准上市，我们预计公司 2024 年收入进一步提升。

图表4：康方生物收入（单位：百万元）



资料来源：Wind，国联证券研究所

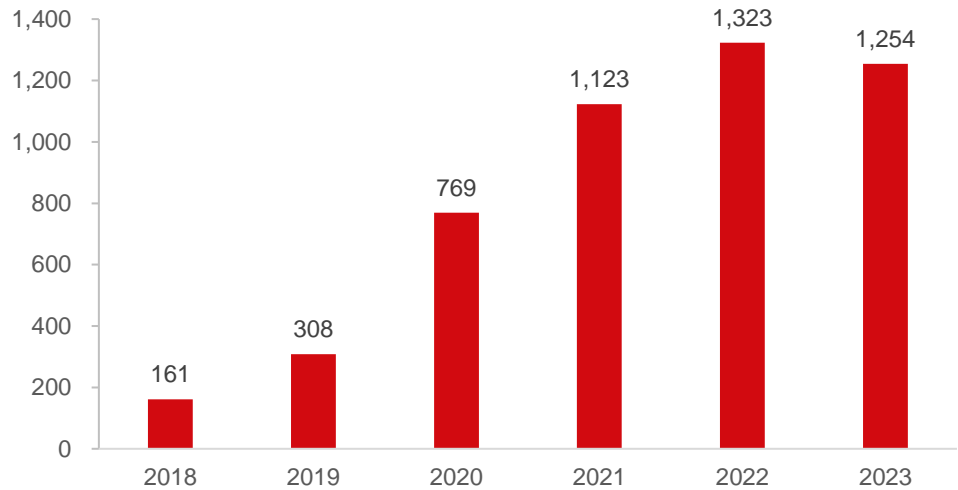
图表5：康方生物归母净利润（单位：百万元）



资料来源：Wind，国联证券研究所

利润表现上，康方生物 2022 年研发费用 13.23 亿元，2022 年之前处于亏损的状态。2023 年公司归母净利润回正，主要是当期确认了 29.23 亿元许可费收入。

图表6: 康方生物研发费用 (百万元)

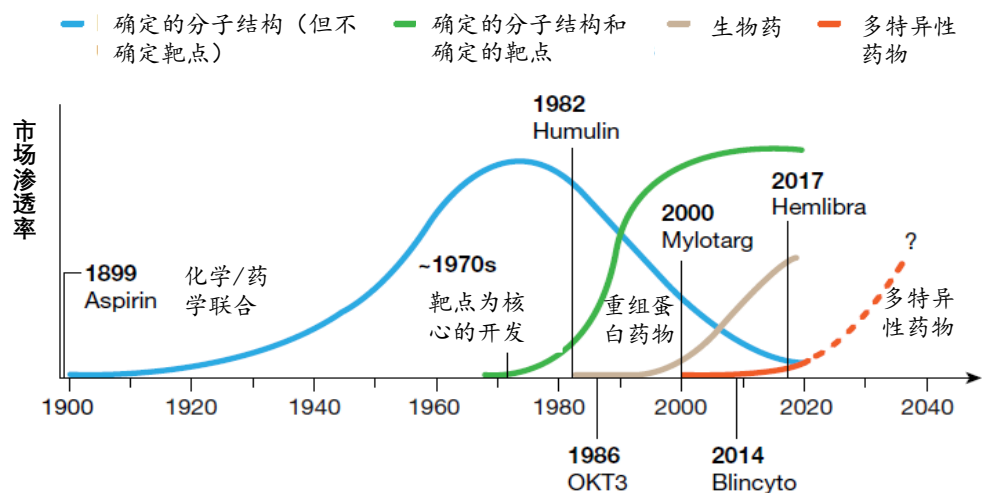


资料来源: Wind, 国联证券研究所

## 2. 双抗具备多样功能的开发潜力

双抗符合现有药物开发的方向。药物开发,从最初的对细胞或者组织有疗效的药物成分的寻找,再到1970年开始的“一个靶点一个药”的开发,推进到伴随重组蛋白技术的第三代药物(抗体药)开发潮,目前已有超过100种单抗药物上市。第四波药物开发浪潮是多功能/多特异性药物的开发,包括顺序结合的多特异性药物(短干扰RNA、抗体偶联药物)、同时结合的多特异性药物、同时结合/匹配作用拉近距离的多特异性药物(比如双抗、PROTAC)。双抗是第四波药物开发浪潮的结构类型之一。

图表7: 药物开发朝多功能药物推进



资料来源: Raymond J. Deshaies 《Multispecific drugs herald a new era of biopharmaceutical innovation》, 国联证券研究所



## 2.1 双抗商业化进程加快

截至 2023 年底，FDA 共批准 11 款双抗产品，其中 2022-2023 年批准上市了 8 款双抗上市，2010-2021 年仅批准 3 款双抗产品，绝大部分品种均为近 2 年上市，双抗商业化进程加速。

图表8：2010 年以来 FDA 批准上市双抗情况

药物名	有效成分	研发机构	识别表位 1	识别表位 2	实际效果	美国 FDA 批准时间	适应症
Blincyto	blinatumomab	安进	CD19 (B 细胞)	CD3 (T 细胞)	桥接细胞	2014.12	费城染色体阴性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病
Hemlibra	Emicizumab	基因泰克(罗氏)	凝血因子 X	凝血因子 IXa	共因子模拟	2017.11	凝血因子 VIII 缺乏
Rybrevant	amivantamab-vmjw	强生	EGFR(肿瘤细胞)	Met 受体 (肿瘤细胞)	受体抑制 (顺式)	2021.5	EGFR 20 外显子插入突变的非小细胞肺癌
Kimtrak	tebentafusp-tebn	immunococore	gp100 (肿瘤细胞)	CD3 (T 细胞)	桥接细胞	2022.1	葡萄膜黑色素瘤
Vabysmo	faricimab-svoa	基因泰克	血管生成素-2 (Ang-2)	血管内皮生长因子-A (VEGF-A)	靶向冗余配体	2022.1	湿性年龄相关性黄斑变性
Lunsumio	mosunetuzumab-axgb	罗氏	CD20	CD3	桥接细胞	2022.12	复发性难治性滤泡性淋巴瘤
Tecvayli	teclistamab-cqyv	杨森	BCMA	CD3	桥接细胞	2022.10	复发性或难治性多发性骨髓瘤
Epkinly	epcoritamab-bysp	艾伯维	CD20	CD3	桥接细胞	2023.5	复发性难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤
Columvi	glofitamab-gxbm	罗氏	CD20	CD3	桥接细胞	2023.6	弥漫大 B 细胞淋巴瘤
TALVEY	talquetamab-tgvs	杨森	GPRC5D	CD3	桥接细胞	2023.8	复发性难治性多发性骨髓瘤
Elrexio	elranatamab-bcmm	辉瑞	BCMA	CD3	桥接细胞	2023.8	复发性难治性多发性骨髓瘤

资料来源：FDA，国联证券研究所

商业化层面，FDA 批准的双抗 2022 年销售额合计达到 56.68 亿美元，2023 年达到 85.08 亿美元，其中 Hemlibra 2023 年同比增长 8%，Vabysmo 同比增长 299%，Blincyto 同比增长 48%。双抗药物按销售额计主要用途为血友病 (Hemlibra) 和眼科 (Vabysmo)，双抗于其他血液瘤、实体瘤的销售金额未公布，我们认为一是由于上市时间短，二是获批的治疗线数靠后，三是部分实体瘤适应症已获批人群窄。

图表9: FDA 批准双抗销售额 (百万美元)

FDA 批准时间	产品	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
2017.11	Hemlibra	3	251	1,545	2,451	3,383	4,279	4,642
2022.1	Vabysmo						662	2,638
2014.12	Blincyto	175	230	312	379	472	583	861
2022.1	Kimmtrak						141	239
2022.12	Lunsumio						3	65
2023.6	Columvi							31
2023.5	Epkinly							31

资料来源: 各企业年报、中报整理, 国联证券研究所 (注: 一共 4 款双抗未单独公布销售数据。强生的 Rybrevant、Tecvyli、Talvey 三款药物未公布销售额, 计入 Other Oncology 中。辉瑞的 Elrexfio 未公布销售额数据。罗氏产品, 瑞士法郎: 美元按照 1: 1.1194 计算)

肿瘤用途为双抗相对集中的应用场景之一。肿瘤药物除 Blincyto 外其余体量均较小, 根据百济神州的预计, 2028 年双特异性抗体于肿瘤市场的规模有望达到 150 亿美元, 2023 年 FDA 批准的肿瘤类双抗销售额合计 12 亿美元, 增长潜力大。

图表10: 2028 年各种类型药物的潜在肿瘤市场

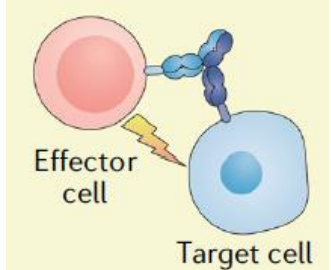
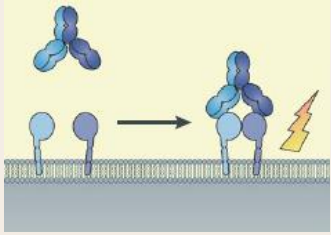

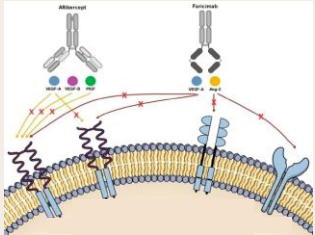
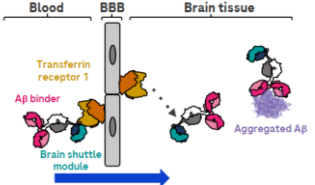
Illustrative brands	Potential oncology market
<b>Immuno-Oncology Agent</b> 	\$120 bn+
<b>Covalent Inhibitor</b> 	\$20 bn+
<b>ADC</b> 	\$25 bn+
<b>mRNA</b> 	\$5 bn+
<b>Bi-Specific Agent</b> 	\$15 bn+
<b>Cell Therapy</b> 	\$20 bn+
<b>Protein Degradar</b> BGB-16673	\$5 bn+

资料来源: 2024 年百济神州摩根大通医疗健康大会材料, 国联证券研究所

## 2.2 双抗实现多样化的功能

已上市的双抗印证了“T 细胞招募”、“共因子模拟”、“双信号通路抑制”、“靶向冗余配体”的基础功能。除上市产品外, 罗氏阿尔茨海默病药物 Trontinemab 有辅助穿越血脑屏障的设计, 该类设计对阿尔茨海默病治疗、药物大分子入脑均有指导意义。

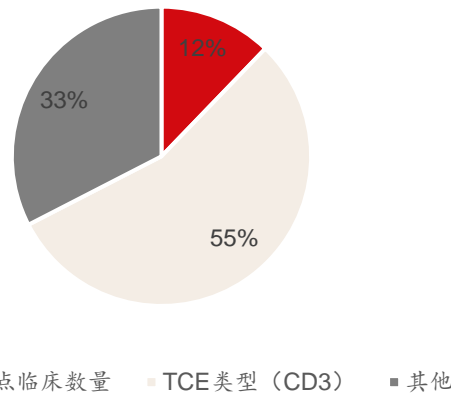
图表11: 双抗功能开发情况

功能	代表品种	示意图
桥接不同细胞	Blincyto(安进) 以及其他的 TCE	
共因子模拟	Hemlibra (罗氏)	
双重信号阻断	Rybrevant (强生)	
靶向冗余配体	Faricimab (罗氏)	
穿越血脑屏障	Trontinemab(罗氏, 在研)	

资料来源: 以上各企业公告整理、2024 年罗氏 JPM 大会报道材料、Sławomir Liberski 《Aflibercept versus Faricimab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Review》International Journal, 国联证券研究所

截至 2023 年 9 月 FDA 批准的双抗 11 款, 结构类型主流为 CD3xTAA 这种 T 细胞招募的类型(TCE, T cell engager), 暂无双免疫检查点组合、免疫检查点和抗血管生成的双抗组合获得 FDA 的批准。集中在 TCE 模式的主要原因我们预计是由于 Amgen 的 Blincyto (CD19xCD3) 2014 年获批, 上市已有近 10 年时间, 其 T 细胞招募的生物学功能已被验证, 后续开发仅需更换识别 T 细胞、识别肿瘤细胞表面上的标志物, 开发风险相对小。

图表12：海外双抗开发以 TCE 为主



资料来源：彭博，国联证券研究所（注：截至 2023 年 12 月）

### 2.3 海外免疫检查点类双抗临床推进

开发路径方面，外企在免疫治疗后续的布局思路不完全一致。默沙东具备全球畅销的 PD-1 抗体药物帕博利珠单抗(K 药)，开发的思路包括，其他免疫检查点抑制剂、K 药的皮下注射剂型、K 药和 ADC 药物联用，延长 K 药的生命周期。而对于没有 PD-1 抗体的阿斯利康，除了 PD-L1 抗体外，广泛布局免疫检查点类双抗。

尽管免疫检查点类双抗的开发相比 TCE 类双抗少，从布局上看，海外 PD-1xCTLA-4 类双抗开发增加。以与康方生物同靶点的 PD-1xCTLA-4 组合为例，目前海外开发的企业有 Macrogenics、Xencor、阿斯利康，阿斯利康的 MEDI5752 的 3 个适应症进入到 3 期临床，适应症主要涉及前列腺癌、非小细胞肺癌，两个适应症均是目前免疫疗法没有很好满足的临床需求。

图表13：PD-1xCTLA-4 外企开发进展

企业	产品	适应症	研发进展				用药方案
			1 期	2 期	3 期	NDA	
Macrogenics	MGD019	转移性去势抵抗性前列腺癌（未经化疗，经过 NHT 治疗）	█	█	█	█	联合多西他赛
Xencor	Xmab717	1L 非小细胞肺癌（PD-L1 TPS<50%）	█	█	█	█	联合化疗
		转移性去势抵抗性前列腺癌	█	█	█	█	单药或者联合化疗
阿斯利康	MEDI5752	1LmNSCLC PD-L1<50%（eVOLVE-lung02）	█	█	█	█	+化疗 VS K 药+化疗
		宫颈癌高风险人群 CCRT 后治疗（eVOLVE-Cervical）	█	█	█	█	单药治疗
		不可切除的恶性胸膜间皮瘤（eVOLVE-Meso）	█	█	█	█	联合化疗后单药治疗

资料来源：阿斯利康 2023 年 3 季度投资者交流材料、Xencor 2024 年 1 月投资者交流材料、Macrogenics 2024 年 1 月投资者交流材料，国联证券研究所

免疫治疗在前列腺癌中有未满足需求。转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗中，免疫治疗的地位低，2022 年前列腺癌诊疗指南中仅将 K 药列为新型内分泌治疗、化疗失败方案的后线治疗选择，推荐级别低，前列腺癌中免疫治疗有提升空间。

**图表14：转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗方案**

	既往未经新型内分泌治疗和化疗	既往新型内分泌治疗失败且未经化疗	既往新型内分泌治疗和多西他赛化疗失败
转移性去势抵抗性前列腺癌	阿比特龙/波尼松 (1A)	多西他赛 (1A)	奥拉帕利(1B)
	恩扎卢胺 (1A)	奥拉帕利 (1A)	卡巴他赛
	多西他赛 (1A)	镭-223(1A)	镭-223 (1B, II级推荐)
	镭-223		多西他赛再尝试 (2A,II级推荐)
	奥拉帕利+阿比特龙(II级推荐)	既往多西他赛化疗失败且未经新型内分泌治疗	177Lu-PSMA-617+SOC (2B, II级推荐)
	瑞维鲁胺 (II级推荐)	阿比特龙/波尼松(1A)	临床研究 (III级推荐)
	Sipuleucel-T (II级推荐)	恩扎卢胺(1A)	帕博利珠 (III级推荐)
		奥拉帕利(1B)	含铂化疗 (III级推荐)
		镭-223(1A)	依托泊苷 (III级推荐)

资料来源：前列腺癌诊疗指南 2022 年版、CSCO 前列腺癌诊疗指南 2021，国联证券研究所

MGD019 (PD-1xCTLA-4) 的疗效相比其他免疫治疗有提升。在 MGD019 的中期数据分析中，在至少经过 2 线治疗的 mCRPC 患者里，其 PSA50 和 ORR 数据，高于 Checkmate650 试验中报道的多西他赛治疗后 O 药+伊匹木单抗的数据，同时也高于 KEYNOTE-199 中经过化疗和新型内分泌治疗后，K 药的数据。截至 2024 年 1 月，lorigerlimab 的经过 NHT 治疗但未经化疗治疗的前列腺癌患者的 II 期临床处在患者招募阶段，公司预计在 2024 年 H2 有研究进展的更新。

**图表15：MGD019 在转移性去势抵抗性前列腺癌中疗效好**

	MGD019 mCRPC 组中期 数据	CheckMate650 2 期 O 药+伊匹木 第二部分	KEYNOTE-199 2 期 K 药
以前的治疗手段	平均治疗线数 2 线	多西他赛治疗后	多西他赛和 NHT 治疗后
数量	42	73	74
			133 (PD-L1+)
			66 (PD-L1-)
			59 (骨转移)
剂量	6mg/kg Q3W	O 药 (3mg/kg)+ 伊匹木 (1mg/kg) Q3W 4 次	O 药 (3mg/kg) Q3W 8 次+ 伊匹木 (1mg/kg) Q6W 4 次
			200mg Q3W
中位数 rPFS	NA	3.9 个月	4.2 个月
中位数总生存	NA	15.9 个月	13.5 个月
PSA50	28.6% (12/42)	13.8%(9/65)	18.2%(12/66)
ORR (%)	25.7% (9/35)	9.3%(4/43)	19.5%(8/41)
治疗相关的 3 级以上不良反应率	35.40%	29%	30%
不良反应导致的治疗中断	25.20%	15%	26.00%
			15%
			5%

资料来源：MacroGenics 官网整理，国联证券研究所

免疫治疗在肺癌中有未满足需求。从非小细胞肺癌的布局上看，eVOLVE-Lung02 研究中，阿斯利康产品选择 PD-L1 低表达的患者作为目标人群。PD-1/PD-L1 已成为驱动基因阴性的非小细胞肺癌的 1 线治疗选择，但比如 K 药在 PD-L1 高表达（TPS  $\geq 50\%$ ）的患者中疗效更好，低表达的患者中疗效不佳。根据阿斯利康 2023 年 3 季度投资者交流材料，基于阿斯利康自身 Imfinzi（PD-L1）+ Imjudo（CTLA-4）联合用药的 2 期临床数据，证实在该低表达患者中获益更多，阿斯利康进一步推进双抗在该人群中的 III 期临床。

**图表16: MEDI5752 在 1 线未经治疗 NSCLC 对比 K 药联合化疗的 1b/II 期数据**

	MEDI5752+化疗	K 药+化疗
人群	n=20, 其中 PD-L1 < 1% 9 人	n=21, 其中 PD-L1 < 1% 10 人
客观缓解率	50%	47.60%
客观缓解率 (PD-L1 小于 1%)	55.60%	30%
持续缓解时间 (月)	20.5	9.9
持续缓解时间 (PD-L1 小于 1%, 月)	13.8	NR
PFS (月)	15.1	8.9
PFS (PD-L1 小于 1%, 月)	13.4	9

资料来源：2022ESMO 会议，国联证券研究所

Xencor 的 Xmab717 的 PD-L1 低表达（PD-L1 TPS 小于 50%）的非小细胞肺癌患者 1 期临床显示，在 Cohort C（20 人样本）中，平均已经过 3 线治疗的患者，使用 Xmab717 仍然可以获得 14% 的客观缓解率和 50% 的疾病控制率，显示 PD-1xCTLA-4 双抗在肺癌后线的拓展潜力。

### 3. 以肿瘤类双抗为核心的多元化布局

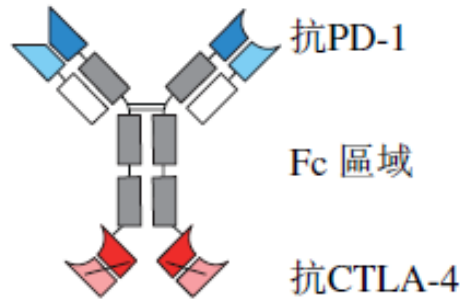
康方生物目前已经商业化的双抗品种有卡度尼利，依沃西在 2024 年 5 月获得批准。除双抗产品外，公司的自免和降脂药物预计于 2024 年陆续商业化。

#### 3.1 卡度尼利具备多癌种拓展潜力

##### 3.1.1 卡度尼利设计多重亮点

卡度尼利为靶向 PD-1 和 CTLA-4 的双特异性单克隆抗体。

图表17: 卡度尼利的结构



资料来源: 康方生物招股书, 国联证券研究所

➤ 卡度尼利设计亮点

卡度尼利的结构设计包括 2+2 的四价结构、PD-1xCTLA-4 的靶点组合、Fc 段修饰。

1) 2+2 的对称设计 (tetrabody): 双抗的制备过程中需要考虑重链和重链的正确匹配, 以及轻链和重链的正确匹配。对称设计规避了不同抗体轻链和重链之间错配的问题, 以及重链和重链错配的问题。当然每一家双抗企业都用自己的方法实现了匹配, 达到了效果。

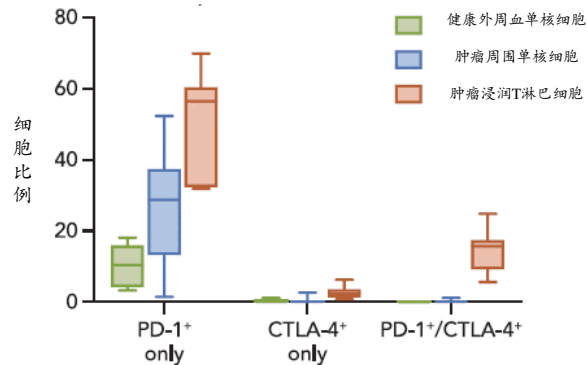
图表18: 多种设计路径实现重链-重链匹配和轻链重链匹配

解决方案/代表企业	基因泰克 (KIH)	罗氏 (ART-Ig)	康方 (tetrabody)	艾伯维(DVD-Ig)
提升重链-重链匹配 或用同一重链				
提升轻链-重链 正确匹配	罗氏 (CrossMab)	Xensor (XmAb)	药明生物 (Wuxibody)	百奥赛图 (共同轻链)
串联结构 (结构域) 回避匹配问题	Microgenics (DART)	Ablynx (Nanobody)		

资料来源: Heliang Li《Challenges and strategies for next-generation bispecific antibody-based antitumor therapeutics》Cell Mol Immunol、Jiabing Ma《Bispecific antibodies: from research to clinical application》Front Immunol、百奥赛图官网, 国联证券研究所

2) PD-1xCTLA-4 的组合: 药物设计的毒性之一为“on target off tumor”的毒性, 意为肿瘤以外其他细胞上的靶点结合。双抗的安全性体现在, 对于 PD-1、CTLA-4 都表达的细胞结合能力强; 而肿瘤浸润 T 淋巴细胞中 CTLA-4、PD-1 共表达的比例高, 外周 T 细胞两者共表达的能力低。卡度尼利的四价结构使得其在 PD-1、CTLA-4 共表达比例高的肿瘤微环境中富集, 在正常外周组织中有低的浓度。

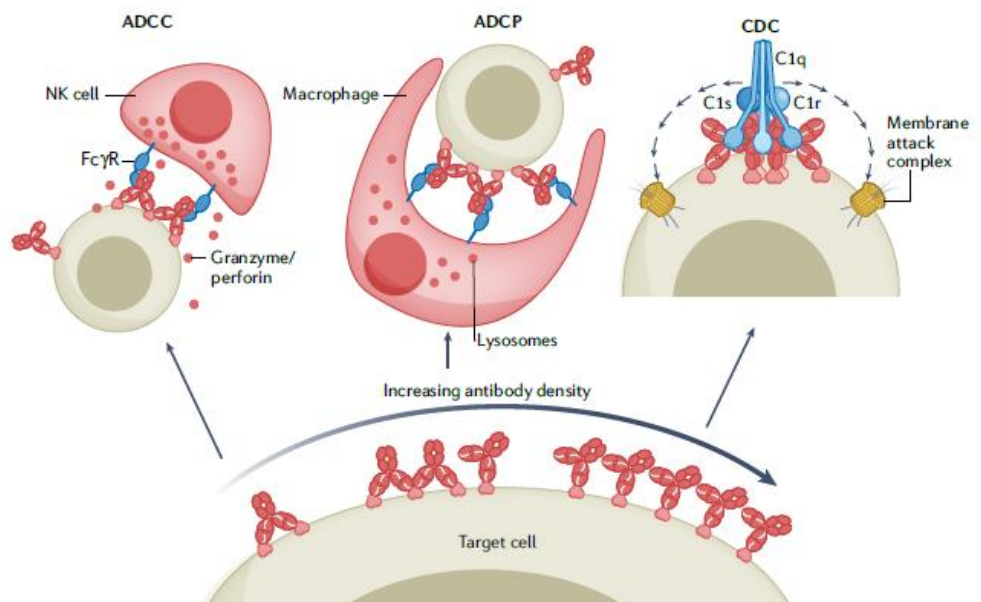
图表19: 肿瘤浸润的 T 淋巴细胞中 PD-1、CTLA-4 共表达比例高



资料来源: Alexey Berezhnoy 《Development and Preliminary Clinical Activity of PD-1-Guided CTLA-4 Blocking Bispecific DART Molecule》 Cell Reports Medicine, 国联证券研究所

3) Fc 段设计: 抗体依靠 Fc 段, 通过 ADCC、ADCP、CDC 三种路径, 实现靶细胞的杀伤。在免疫检查点的单抗中, 靶细胞为 T 细胞, 目标是 T 细胞的激活, 而不是 T 细胞的杀伤; 没有 Fc 段的抗体, 结构和天然抗体差异大, 半衰期短。康方生物采用 Fc 段突变的设计, 减弱或者消除了结合 Fc γ Rs 和 C1q 的能力, 消除了 Fc 介导的效应功能。

图表20: 抗体杀伤靶细胞的途径包括 ADCC/ADCP/CDC 途径



资料来源: Simone C. Oostindie 《Avidity in antibody effector functions and biotherapeutic drug design》, nature reviews, 国联证券研究所

巨噬细胞分泌的促炎症因子 IL-6、IL-8 会抑制免疫效果; 相比 PD-1 单抗和 CTLA-4 单抗的组合, 卡度尼利减少了促炎症因子 IL-6、IL-8 的释放, 提升疗效, 开发者认为促炎症因子释放是该双抗和联合使用 PD-1、CTLA-4 双抗的差异点之一。

➤ 双抗设计思路对比



我们比较了康方生物和其他海外企业 PD-1xCTLA-4 双抗设计的思路。

**安全性提升相同点:** (1) 可以看到普遍的设计为 Fc 段修饰, 设计的靶细胞非肿瘤细胞而是 T 细胞, 不需要靶细胞的清除功能, 减弱或者消除 Fc 段介导的效应功能, 消除效应功能直接作用是降低了副作用提升安全性; 以及避免 T 细胞耗竭。(2) 由于 CTLA-4 和 PD-1 在肿瘤微环境中共表达比外周血中多, 设计思路双靶点的药物均有在肿瘤微环境中的富集作用, 在外周结合 T 细胞的能力弱, 提升药物的安全性和疗效。

图表21: 各家 PD-1xCTLA-4 设计对比

企业	产品	结构类型图	主要技术	IgG类型	Fc修饰	是否在肿瘤微环境中富集	效价	PD-1亲和力/CTLA-4亲和力	重链匹配	轻重链匹配	MOA	MOA图示
Macrogenics	MGD019		DART	4	有		2+2	强/弱	DART结构下无匹配问题	无该问题	同时或者独立的阻断2个免疫检查点	
康方生物	卡度尼利		tetrabody	1	有	是	2+2	强/强	Tetrabody结构下, 对称结构, 无匹配问题	Tetrabody结构下, 对称结构, 无匹配问题	同时阻断2个免疫检查点(2个细胞中, 即一个细胞的PD-1和另一个细胞的CTLA-4, 是否能阻断同一个细胞表面的2个分子尚未见报道)	
Xencor	Xmab717		Xtend	1	有	是	1+1		Xtend (主要是桦白结构)	通过scFv规避该问题	同时靶向毒性T细胞的2个免疫检查点	
阿斯利康	MEDI575		DuetMab	1	有		1+1	强/弱	桦白结构	orthogonal Fab		

资料来源: Macrogenics、康方生物、Xencor、阿斯利康公告, 《Bispecific antibodies in cancer therapy: Target selection and regulatory requirements》Acta Pharm Sin B, 国联证券研究所

**设计方面的不同点:** (1) 双臂是否需要协同以及协同方式 ; (2) 关于臂的结合力设计: PD-1 和 CTLA-4 双臂结合能力不同; (3) 效价不同: 有选择 2 价和 4 价两种; (4) IgG 亚型选用不同。卡度尼利、Xmab717、MEDI5752 选用的 IgG1, MGD019 选用的 IgG4。

**图表22: PD-1xCTLA-4 双抗设计差别**

区别项目	备注
双臂是否需要协同和协同方式	MGD019 是同时或者独立的阻断 2 个免疫检查点；卡度尼利能同时阻断不同细胞上的 PD-1 和 CTLA-4，能不能阻断单个细胞上的 PD-1 和 CTLA-4 暂未见报道；Xmab717 为同时阻断一个细胞上的 PD-1 和 CTLA-4。
臂的结合力设计	MGD019、MEDI5752 的 CTLA-4 的臂结合能力相对弱，主要考虑到 CTLA-4 抗体的毒性大，通过强的 PD-1 和弱的 CTLA-4 的结合力设计，提升 CTLA-4 抗体的安全性。康方生物的 AK104 设计使得表达 PD-1 的细胞和表达 CTLA-4 的细胞连接
效价选择	有选择 2 价和 4 价两种。《Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity》一文中认为对于仅表达一种抗原（PD-1 或 CTLA-4）的细胞，2 价双抗结合能力偏弱
IgG 亚型	卡度尼利、Xmab717、MEDI5752 选用的 IgG1，MGD019 选用的 IgG4

资料来源：以上企业官网整理、Xinghua Pang《Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity》MAbs, 国联证券研究所

### 3.1.2 卡度尼利适应症拓展前景广

产品 2022 年 6 月上市，获批适应症为往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌适应症。目前处在关键/III 期阶段的适应症包括 1L 宫颈癌、1L 胃癌、肝癌术后辅助治疗、1L PD-L1 表达阴性的非小细胞肺癌。预计后续 1 线适应症和术后辅助适应症上市后将会大幅拓展其使用场景。

**图表23: 卡度尼利适应症开发情况**

领域	用药方式	适应症	进度
宫颈癌	单药	2L/3L 宫颈癌	2022 年 06 月获批
宫颈癌	+化疗±贝伐珠	1L 宫颈癌	III 期临床，2023 年 11 月 PFS 达到主要终点
胃癌	+XELOX 化疗方案	1L 胃/胃食管结合部腺癌	2023 年 11 月，III 期临床期中分析达到 OS 主要研究终点；2024 年 1 月 5 日 NDA 受理
肝癌	单药	肝癌术后辅助治疗	关键/III 期（入组中）
肺癌	+化疗	1L PD-L1 阴性的非小细胞肺癌	2023 年 7 月 III 期临床试验申请获得 CDE 批准

资料来源：康方生物 2023 年中报、康方生物公告整理，国联证券研究所

#### ➤ 宫颈癌的治疗

复发或转移性宫颈癌的一线治疗一般是铂类药物+紫杉醇联合或不联合贝伐珠，对于 PD-L1 阳性的患者，K 药的联合疗法获得批准。二线治疗批准的产品包括 ADC 药物和免疫治疗药物。

**图表24：复发或转移性宫颈癌的系统治疗选择**

系统治疗	一线	二线	其他
I 级推荐	顺铂+紫杉醇+贝伐珠或 卡铂+紫杉醇+贝伐珠或 顺铂+紫杉醇或 卡铂+紫杉醇（之前使用过顺铂）	Tisotumab vedotin-tftv（抗体偶联 药物）	
	帕博利珠+顺铂+紫杉醇±贝伐珠（PD- L1 阳性患者） 帕博利珠+卡铂+紫杉醇±贝伐珠（PD- L1 阳性患者）		
II 级推荐	拓扑替康+紫杉醇+贝伐珠 拓扑替康+紫杉醇 顺铂+拓扑替康	多种化疗药物单药 卡度尼利单抗 斯鲁利单抗（MSI-H 实体瘤） 替雷利珠（MSI-H 或的 MMR） 恩沃利（MSI-H 或 dMMR） 临床研究	
		异环磷酰胺等多个化疗药物 赛帕利单抗（PD-L1 阳性或 MSI- H 或的 MMR） O 药	K 药（TMB-H 患者） Larotrectinib 或 Entrectinib （NTRK 基因融合的患者）
III 级推荐	顺铂 卡铂 紫杉醇		

资料来源：2023CSCO 宫颈癌诊疗指南，国联证券研究所

康方生物的卡度尼利已于 2022 年获批含铂化疗失败后的转移或复发的宫颈癌。1 线宫颈癌的治疗中，相比 K 药（仅批准 PD-L1 CPS $\geq$ 1 的人群），卡度尼利对于 PD-L1 阴性的患者（PD-L1 CPS $\leq$ 1）也展现出了良好的 ORR，三级以上不良反应较低。2023 年 11 月 23 日，卡度尼利的联合疗法在 1 线复发或转移性宫颈癌的 III 期临床 PFS 达到主要研究终点，OS 尚未达到事件数。

**图表25：卡度尼利宫颈癌 1 线治疗的 II 期临床数据**

	康方生物	默沙东
适应症	宫颈癌 1 线治疗	宫颈癌 1 线治疗
临床	NCT04868708	KEYNOTE826
设计	II 期 单臂	III 期 对照
用药方案	卡度尼利+化疗±贝伐珠	K 药+化疗±贝伐珠 VS 安慰剂+化疗±贝伐珠
总 ORR	79.3%	66.2%VS51.5%
ORR (CPS $\geq$ 1)	82.4%	(CPS $\geq$ 1) 68.5%VS50.9%
ORR (CPS $\leq$ 1)	75.0%	(CPS $\geq$ 10) 69.6%VS50.3%
PFS	11.10 个月（15mg/kg 组）	(CPS $\geq$ 1) 10.4VS8.2 个月 (CPS $\geq$ 10) 10.4VS8.1 个月
OS	不成熟	26.4VS16.8 个月
三级以上不良反应	60%	82.4%VS75.4%

资料来源：康方生物公告、宫颈癌 CSCO 诊疗指南 2022, 康方生物公众号，国联证券研究所（注：数据对比非头对头）

### ➤ 胃癌的治疗

在 1L 胃癌治疗中，现有主流疗法为免疫疗法联合化疗。

康方生物的卡度尼利在 2023ASCO 会议中披露其联合化疗 1 线治疗胃/胃食管结合部腺癌 Ib/II 期的 2 年随访更新数据，O 药联合化疗主要体现在 PD-L1 CPS $\geq$ 5 的患者中有较好的 OS 获益，而康方的卡度尼利在 PD-L1 低表达的患者中同样有生存获益。2023 年 AK104-302（卡度尼利的 1L 胃癌 III 期临床）期中分析达到总生存的主要研究终点，结果显示产品显著降低全人群死亡风险，且对 PD-L1 CPS $<$ 5 的人群的 OS 数据同样优异（未公布数据）。卡度尼利联合化疗用于 1 线治疗胃癌的新适应症申请已于 2024 年 1 月 5 日受理，1 线胃癌的 III 期临床期中数据于 2024 年 AACR 会议公布，延续了阳性结果。

**图表26：康方生物 1 线治疗胃癌表现出高潜力**

	康方生物	百时美施贵宝	信达生物
产品	卡度尼利	O 药	信迪利单抗
临床研究		CheckMate-649	Orient-16
临床分期	Ib/II 期	III 期	III 期
适应症	晚期 1 线胃癌	晚期 1 线胃癌	晚期 1 线胃癌
用药方案	AK104+mXELOX/XELOX	FOLFOX/XELOX+O 药 VS 化疗	XELOX+信迪利 VS 化疗
OS	17.41 个月（全人群） 20.24 个月（PD-L1 CPS $\geq$ 5） 17.28 个月（PD-L1CPS $<$ 5）	14.4 个月 VS 11.1 个月（PD-L1 CPS $\geq$ 5）	15.2VS12.3 个月（总人群 OS） 18.4 个月 VS 12.9 个月（PD-L1 CPS $\geq$ 5）
PFS	9.2 个月（全人群） 未达到（PD-L1 CPS $\geq$ 5） 7.23 个月（PD-L1 CPS $<$ 5）	7.7 个月 VS 6.0 个月（PD-L1 CPS $\geq$ 5）	7.1 个月 VS 5.7 个月（总人群） 7.7 个月 VS 5.8 个月（PD-L1 CPS $\geq$ 5）

资料来源：康方生物官网、2022/2023CSCO 胃癌诊疗指南、国家医保局信迪利单抗医保申报材料，国联证券研究所

### ➤ 肺癌的治疗

康方生物的双抗在肺癌中的人群选取的是 1L PD-L1 表达阴性的非小细胞肺癌患者。尽管几个产品都有的 1L 非小细胞肺癌的布局，针对的人群有差别：卡度尼利选择的是 PD-L1 TPS $<$ 1% 的人群，MEDI5752 和 Xmab717 选取的是 PD-L1 TPS $<$ 50% 的人群。从人群范围上看，康方选择的人群基数相对小。对照方案上看两家企业选择均为免疫+化疗的方案，免疫治疗选取的 PD-1 对照产品不同。

**图表27：没有靶向基因突变的非小细胞肺癌 1 线治疗中三个双抗的人群选择**

企业	产品	人群	注册号	临床分期	方案设计
康方	卡度尼利	PD-L1 TPS $\leq$ 1%	CTR20232128	III 期	卡度尼利+化疗 VS 替雷利珠+化疗
Xencor	Xmab717	PD-L1 TPS $<$ 49%	NCT06173505	1/2 期	
阿斯利康	MEDI5752	PD-L1 TPS $<$ 50%	NCT05984277	III 期	MEDI5752+化疗 VS K 药+化疗

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、clinicaltrials，国联证券研究所（注：以上方案均不区分鳞癌、非鳞癌）

选择人群的 PD-L1 表达水平设置不同，或有的解释：1) CTLA-4+PD-1 的两个单抗联合用药，不论在 PD-L1 TPS 小于等于 1%，还是在大于 1% 的人群中都看到了获益，在 PD-L1 TPS 小于等于 1% 的人群中 HR 为 0.65，PD-L1 大于等于 1% 的人群中 HR 为 0.78，PD-L1 阴性人群同样获益；2) 康方生物还有 AK112 布局了非小细胞肺癌 PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  的人群，和卡度尼利的人群区分开。

图表28: Checkmate-227 试验中 O 药+伊匹木相比化疗有获益

		O 药+ipi	O 药	化疗
PD-L1 $\geq 1\%$	OS (月)	17.1	15.7	14.9
	HR (VS 化疗)	0.78	0.91	
PD-L1 $< 1\%$	OS (月)	17.4	15.2	12.2
	HR (VS 化疗)	0.65	0.79	

资料来源：2023 年非小细胞肺癌诊疗指南、2023 世界肺癌大会，国联证券研究所

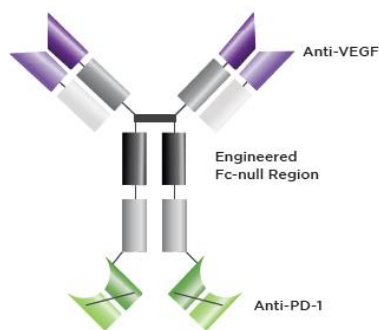
2023 年 7 月卡度尼利的 1 线 NSCLC 适应症的 III 期临床试验申请获得 CDE 批准，未来有望拓展肺癌适应症。

## 3.2 依沃西国内外市场均具备拓展潜力

### 3.2.1 依沃西的结构设计和亮点

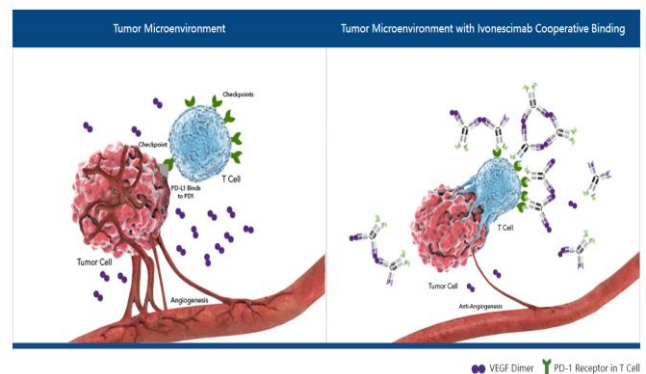
依沃西为 PD-1xVEGF 的双特异性单克隆抗体。依沃西的结构设计和卡度尼利类似，沿用了 tetrabody 的 2+2 结构类型（大多数企业使用同一种基础结构来解决链匹配的问题），VEGF 抗体使用的是 Fab 结构，PD-1 抗体采用的是 ScFv 结构，Fc 段采用的是 Fc-null 的设计。通过 VEGF 二聚体的连接，依沃西抗体和抗体形成了链条状结构，提升了 T 细胞的结合能力。

图表29: 依沃西结构设计



资料来源：康方生物 2023ASCO 会议，国联证券研究所

图表30: VEGF 二聚体使得卡度尼利形成分子间结构



资料来源：summit 官网，国联证券研究所

**图表31：依沃西的设计潜在优点**

靶点的协同	
增强的结合强度	PD-1 的结合使得 VEGF 结合提升 4 倍 VEGF 的结合使得 PD-1 的结合提升 18 倍
增加的 T 细胞结合能力	VEGF 二聚体使得 VEGFxPD-1 的双抗有实现抗体-抗体间的高级结构，有机会增加 T 细胞结合能力
潜在安全性优势	
Fc 修饰	减弱 FcγR 结合，减少体外 ADCC、ADCP、CDC 效应，以及减少无意义的细胞因子释放
肿瘤微环境中富集	PD-1 和 VEGF 在肿瘤组织和肿瘤周边高表达，使得依沃西在肿瘤微环境中同时靶向 2 个靶标
合适的半衰期	6-7 天的半衰期提供足够的靶点的阻断；相对短的半衰期提供适宜的安全性

资料来源：Summit 官网、康方生物 ASCO 会议 2023 poster #9087 整理，国联证券研究所

### 3.2.2 依沃西肺癌适应症布局广泛

依沃西靶向 PD-1 和 VEGF。现有的注册性临床主要在肺癌里，而临床研究计划涵盖肺癌、胰腺癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌等适应症。

**图表32：依沃西开展的注册性临床试验**

领域	用药方式	适应症	进度
肺癌	+化疗	EGFR-TKI 治疗进展后的 EGFR 突变的非小细胞肺癌	2023 年 8 月 NDA 已受理，2024 年 5 月批准
肺癌	单药	1L PD-L1 阳性的非小细胞肺癌	关键/III 期临床入组完成
肺癌	+化疗	1L 驱动基因阴性晚期鳞状非小细胞肺癌	关键/III 期临床

资料来源：康方生物 2023 年中报，国联证券研究所

由于康方生物的 2 个双抗在肺癌领域有多个适应症布局，我们把其在非小细胞肺癌的适应症布局做了整理。在没有驱动基因突变的患者中，可以看到其中 PD-L1 阴性的患者，以及鳞癌患者，康方设计的都是免疫联合化疗的方案，仅在 PD-L1 阳性的患者中设计的是 AK112 的单药方案。

**图表33: 卡度尼利和依沃西在非小细胞肺癌中进展快的临床方案情况**

	1 线	2 线
EGFR 突变	未布局	依沃西+化疗 (VS 安慰剂+化疗, 非鳞, AK112-301, CTR20213079/NCT05184712)
非 AGA 人群	PD-L1 TPS $\geq$ 1%: AK112 单药 (VS K 药, AK112-303, CTR20222137/NCT05499390, 不区分鳞癌非鳞癌)  PD-L1 TPS $\leq$ 1%: 卡度尼利+化疗 (不区分鳞癌非鳞癌)	
	入组不要求 PD-L1 表达水平: AK112+化疗 (VS K 药+化疗, CTR20232457, HARMONI-3/AK112-3003, 鳞癌) AK112+化疗 (VS 替雷利珠+化疗, CTR20231272, AK112-306, 鳞癌)	

资料来源: clinicaltrials、药物临床试验信息登记与公示平台、康方生物官网, 国联证券研究所 (注: 红色标注为已开启三期临床或者以上进展)

### ➤ EGFR-TKI 肺癌后线治疗

2022 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南中, 在 EGFR 治疗进展后的 EGFR 突变的非小细胞肺癌, 对于已经使用三代药物且广泛进展的患者, 推荐含铂双药化疗±贝伐珠单抗。免疫联合化疗的联合疗法在 EGFR-TKI 后线治疗中, 并不是每个 PD-1 产品都能取得阳性结果, O 药联合化疗 VS 化疗的 PFS 为 5.6VS5.4 个月 (Checkmate722 研究), K 药联合化疗同样未表现出 PFS 获益 (Keynote789 研究)。

EGFR 三代药物后线治疗市场远期格局尚不明晰。EGFR-TKI 使用后有多种耐药机制, 是“一招鲜”使用一种方案更好, 还是不同耐药机制“分而治之”尚不明晰, 其他在研有布局的包括奥希替尼+赛沃替尼、EGFRxcMET 双抗 ADC、埃万妥 (EGFRxcMet 双抗)、trop-2 ADC (SKB264、Dato-Dxd)、4 代 EGFR-TKI、HER3 ADC 等。

免疫+化疗+抗血管生成疗法有潜力。信达生物的信迪利+贝伐珠+培美曲塞+顺铂方案, 展现出 PFS 获益。依沃西的 II 期临床数据, 对比化疗, 产品展现出 PFS 上的优势, PFS 数据和强生埃万妥+拉泽替尼+化疗的结果接近, 均有 8 个月以上的 PFS。康方生物 AK112-301 试验, 2022 年 1 月完成三期临床首例患者入组, 2022 年 11 月完成患者入组, 2023 年 8 月该适应症申报上市申请受理并纳入优先审评。该适应症的批准将会丰富患者耐药后的后线治疗选择。

**图表34：依沃西在 EGFR 治疗进展后的 EGFR 突变的非小细胞肺癌中的疗效对比**

企业	方案	PFS	OS	备注
康方生物	依沃西+化疗	8.5 个月 (II 期随访) 7.06VS4.80 月 (III 期, VS 化疗)		康方 ASCO2022 (II 期) 康方 2024ASCO (III 期)
信达生物	信迪利+贝伐珠+培美曲塞+顺铂 VS 化疗	7.2VS4.3 个月 4.3 个月	21.1VS19.2 个月	Orient-31 (III 期临床) 康方官网
强生	埃万妥+拉泽替尼+化疗 VS 埃万妥+化疗 VS 化疗	8.3VS6.3VS4.2 个月		Mariposa-2 研究 (III 期临床)
科伦	SKB264	11.1 个月		NCT04152499, I/II 期临床, 2023ASCO 更新
阿斯利康	Dato-Dxd (入组为含多种突变, 至少经过 1 线靶向治疗, 其中 56.9% 患者有 EGFR 突变, 右侧数据为 EGFR 亚组)	5.8 个月		TROPION-Lung05 (II 期)

资料来源：康方生物公众号、国家医疗保障局信迪利单抗医保申请文件、强生官网、2023ASCO、阿斯利康官网、康方生物 2024ASCO，国联证券研究所

对于驱动基因阴性的非小细胞肺癌，依沃西目前开展了 2 个临床：1) PD-L1 阳性的患者中单药治疗；2) 鳞癌中联合化疗（不要求 PD-L1 水平）。依沃西计划对照 K 药开展 III 期临床，并已完成入组，并同时开展联合化疗的 III 期临床。

#### ➤ 驱动基因阴性、PD-L1 阳性的非小细胞肺癌

PD-1/PD-L1 抑制剂单药或者联合疗法已经成为驱动基因阴性的非小细胞肺癌的 1 线治疗选择之一，依沃西有望在该适应症中获得较多的份额。参考 K 药的数据，其主要获益人群为 PD-L1 TPS $\geq$ 50% 的人群，在 PD-L1 TPS1%~49% 的人群中获益不多；在 PD-L1 TPS $\geq$ 1% 的人群中，有 OS 获益，无 PFS 获益。从康方生物披露的 AK112 的 II 期临床数据看，在 PD-L1 TPS $\geq$ 1% 人群中，其 PFS 达到 10.1 个月，比 KEYNOTE-042 中化疗对照组 6.5 个月的 PFS 长，24 个月 OS 率达到 61.2%，其中位数 OS 超过了 KEYNOTE-042 中的 20.2 个月的中位数 OS。康方生物预计与 2024 年 Q2 进行该适应症的 III 期临床期中数据分析。



**图表35：依沃西对比K药在1L驱动基因阴性、PD-L1阳性的非小细胞肺癌中的疗效**

康方生物		默沙东		默沙东		
产品	依沃西	K药		K药		
临床试验		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042		
临床分期	1b/II期	III期		III期（开放标签）		
方案	单药	K药 VS 化疗		K药 VS 化疗		
入组标准或部分亚组标准	没有靶向基因突变	未经治； PD-L1 TPS $\geq$ 50% 没有靶向基因突变（EGFR或ALK）		未经过前线系统的化疗； PD-L1 阳性（PD-L1 TPS $\geq$ 1%） 无 EGFR、ALK、EML4 敏感突变		
给药剂量	多种剂量	200mgIV Q3W		200mgIV Q3W		
样本量	66	305	1374	599（亚组分析）	818（亚组分析）	675（亚组）
PD-L1 水平	PD-L1 $\geq$ 1%	PD-L1 TPS $\geq$ 50%	PD-L1 TPS $\geq$ 1%	PD-L1 TPS $\geq$ 50%	PD-L1 TPS $\geq$ 20%	PD-L1 TPS（1%~49%）
mOS	未达到，24个月 OS 率 61.2%	26.3个月 VS13.4个月	16.7个月 VS12.1个月	20.2个月 VS12.2个月	17.7个月 VS13.0个月	13.4个月 VS12.1个月
HR (OS)		0.63	0.81	0.69	0.77	0.92
mPFS	10.1个月	7.7个月 VS5.5个月	5.4VS6.5个月	7.1个月 VS6.4个月	6.2个月 VS6.6个月	
ORR	68.30%		27%	39%	33%	

资料来源：康方生物官网、丁香园 KEYNOTE-024 报道、Tony S K Mok 《Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial》lancet, 国联证券研究所

### ➤ 1L 驱动基因阴性晚期鳞状非小细胞肺癌

根据 2023CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南，现有 1 线驱动基因阴性晚期鳞状非小细胞肺癌治疗方案包括化疗方案、免疫检查点抑制剂单药或联合化疗、双免疫检查点抑制剂方案。依沃西的设计方案为依沃西联合化疗，在一个三期临床方案 HARMONI-3/AK112-3003 中，对照为 K 药+化疗；在另外一个三期临床方案中，对照为替雷利珠+化疗。两个方案都是联合疗法。

**图表36：指南中现有的1L驱动基因阴性的晚期鳞状非小细胞肺癌治疗方案**

推荐级别	方案	疗效数据	备注
I级	含铂双药方案		
I级	含奈达铂双药方案	奈达铂+多西他赛 (PFS4.63VS4.23个月, ORR51.5%VS38.1%)	
I级	阿替利珠 (PD-L1 TC $\geq$ 50% 或 IC $\geq$ 10%)		IMpower110
I级	K药 PD-L1 TPS 大于等于 50% PD-L1 TPS 1%~49%	包含鳞癌非鳞癌的数据, PD-L1 TPS $\geq$ 50% OS 20.2个月 VS12.2个月 PD-L1 TPS 1%~49% OS 13.4VS12.1个月	KEYNOTE-042
I级	紫杉醇/白紫+铂类+PD-1 (K药或替雷利珠)	K药+化疗: PFS6.4个月 VS4.8个月, OS 15.9个月 VS11.3个月	KEYNOTE-407, RATIONAL307
I级	紫杉醇+卡铂+PD-1 (卡瑞利珠/舒格利/派安普利)	卡瑞利珠+化疗: PFS8.5个月 VS4.9个月, OS 27.4个月 VS15.5个月 舒格利+化疗: PFS9.0个月 VS4.9个月 派安普利+化疗: PFS7.0个月 VS4.2个月	Camel-sq GEMSTONE-302 AK105-302
I级	吉西他滨+铂类+信迪利	信迪利+化疗: PFS5.5个月 VS4.9个月	ORIENT-12
I级	白紫+铂类+斯鲁利单抗	斯鲁利+化疗: PFS 8.28个月 VS 5.72个月	ASTRUM-004
III级	O药+伊匹木+铂类+紫杉醇	PFS6.7个月 VS5.0个月, OS15.6个月 VS10.9个月 (不区分鳞癌或非鳞癌) 后续试验证实无需区分 PD-L1 的水平, 均有获益	CheckMate-9LA CheckMate227

资料来源：2023CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南，国联证券研究所

康方生物的一项 II 期临床试验结果于 2023 年 ASCO 会议公布 (Abstract#9087), 其中组 1 为针对 1 线无靶向基因突变的 NSCLC 患者, 治疗方案为 AK112+卡铂+培美曲赛 (非鳞) 或紫杉醇 (鳞癌)。后续康方生物公布了截至 2023 年 6 月 30 日的数据, 在 63 例鳞癌患者中, AK112 的客观缓解率达到 67%, 中位数 PFS 达到 11.1 个月, 中位数 OS 尚未达到。

**图表37：AK112 和 K 药的化疗联合方案比较**

	康方生物	默沙东
临床试验	NCT04736823	KEYNOTE-407 (NCT02775435)
分期	II	III
治疗方案/组	Cohort1 肺鳞癌 AK112+卡铂+紫杉醇 每3周1次 AK112: 10mg 或 20mg/kg 紫杉醇: 175mg/m <sup>2</sup> 卡铂: AUC 5mg/min/ml	K 药+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇, 4 周期后 K 药单药 对照组略 每3周1次 K 药 200mg 紫杉醇 200mg/m <sup>2</sup> 卡铂 AUC6mg/min/ml
样本量	63	559
患者	肺鳞癌 1L	肺鳞癌 1L
mPFS	11.1 个月	8.0VS5.1 个月
ORR	67%	62.2%VS38.8%
mOS	未达到	17.2 个月 VS11.6 个月

资料来源：康方生物官网、Silvia Novello 《Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study》Journal of Clinical Oncology, 国联证券研究所

康方生物已启动 2 个 III 期临床方案。对标替雷利珠+化疗的临床 AK112-306 目前在三期临床入组中, 对标 K 药+化疗的临床 HARMONI-3/AK112-3003 全球入组开始。

### 3.3 自免和降脂产品 2024 年将迎来商业化

除肿瘤外, 康方生物在慢病领域布局自免、降脂, 我们预计公司的慢病产品与 2024 年开始陆续商业化。

**图表38：康方生物非肿瘤赛道布局**

产品	单药 or 联合疗法	适应症	进展
伊努西 AK102(PCSK9)	+他汀类/依折麦布	原发型高胆固醇血症和混合型高脂血症	2023 年 6 月申报 NDA 受理
依若奇 AK101(IL-12/23)	单药	中重度斑块状银屑病	2023 年 8 月申报 NDA 受理
AK111 (IL-17)	单药	中重度溃疡性结肠炎	已完成 Ib/II 期临床
AK120 (IL-4R $\alpha$ )	单药	中重度银屑病	2023 年 8 月 III 期临床完成患者入组
	单药	强直性脊柱炎	注册性 III 期临床启动
	单药	成人中重度特应性皮炎	Ib/II 期 (预计 2024-2025 年初启动 III 期)

资料来源：康方生物官网、康方生物 2023 年中报、康方生物 2024JPM 大会材料, 国联证券研究所

#### 3.3.1 自免赛道

我们认为银屑病和特应性皮炎为相对大人群基数的适应症。2024 年将迎来自免靶点药物药物的集中国产化, 包括 IL-17、JAK、IL-12/23、IL-4R $\alpha$ 、IL-23 靶点药

物。自免赛道，康方生物布局 IL12/23、IL-17、IL-4R $\alpha$  靶点。

银屑病相关的靶点有 IL-17、IL-12/23、IL-23，康方生物的 IL-12/23 药物 AK101（依若奇）有望于 2024 年上市，IL-17 药物 AK111 在 2023 年 8 月已完成 III 期临床入组。

**图表 39：进展较快的国内企业申报的银屑病相关产品进展**

靶点	企业/产品	适应症	II	III	NDA	上市	备注
IL-17	恒瑞医药	强直性脊柱炎					2024 年 2 月 NDA 申请受理
	(SHR1314, 夫那奇珠)	中重度斑块状银屑病					2023 年 4 月 NDA 申请受理
		智翔金泰 (赛立奇)	中重度斑块状银屑病 中轴性脊柱性关节炎				
	三生国健 (SSGJ-608)	中重度斑块状银屑病					2023 年 12 月 3 期临床达到全部疗效终点
	康方生物 (AK111)	中重度斑块状银屑病					2023 年 12 月 3 期临床达到全部疗效终点
	丽珠集团	中重度斑块状银屑病					
	百奥泰 (BAT2306, 司库奇尤类似药)	多适应症					
IL-23	康哲药业 (替瑞奇珠, 从 Sun Pharmaceuticals 引进)	中重度斑块状银屑病					2023 年 5 月批准上市
	信达生物 (IBI112, 匹康奇拜)	中重度斑块状银屑病					2023 年 2 月启动 III 期临床并完成入组
IL-12/23	康方生物 (AK101)	中重度斑块状银屑病					2023 年 8 月 NDA 申请受理
	华东医药 (HDM3001)	斑块状银屑病					2023 年 8 月 NDA 申请受理
	百奥泰 (BAT2206)	多适应症					

资料来源：以上企业公告整理，国联证券研究所

AK101 和乌司奴单抗一样靶向 IL12/23 的 p40 亚基，从康方生物的 III 期临床结果看，其 16 周 PASI75 的数据达到 79.4%，乌司奴单抗三期临床的 12 周 PASI75 数据为 67%。由于海外多个包含银屑病适应症的药物年销售额均在 10 亿美元以上，乌司奴单抗 2022 年全球销售额更是达到 97 亿美元，在自免疾病上有效的药物，我们认为上市顺序和推广强度对销售影响大。康方生物 IL-12/23 靶点药物、IL-17 靶点药物将会先后上市，且依若奇上市进度领先，我们认为产品有望给公司带来 10 亿元左右的峰值销售。

图表40：康方生物依若奇和强生乌司奴单抗疗效对比

	康方生物 依若奇 135mg	强生 乌司奴单抗 45mg	强生 乌司奴单抗 45mg
PASI75 (12周)		67%VS3%	67%VS4%
PASI75 (16周)	79.4%VS16.5%		
sPGA(0/1)	64%VS11.7%	59%VS4%	68%VS4%
数据来源	依若奇三期临床 2023EADV 年会	Ps Study1 (III期) 乌司奴单抗说明书	Ps Study2 (III期) 乌司奴单抗说明书

资料来源：康方生物公众号、乌司奴单抗说明书，国联证券研究所（注：非头对头数据）

特应性皮炎靶点方面，现有主要靶点有 IL-4R $\alpha$ 、JAK、Tyk2 靶点。康方生物 AK120 治疗成人中重度特应性皮炎适应症，公司预计其于 2024-2025 年初启动 III 期临床（2024 年 JPM 大会披露）。JAK 抑制剂和 IL-4R $\alpha$  抗体在使用上互有胜负。从 IL-4R $\alpha$  抗体的申报进展看，尚无国产产品上市，除康诺亚 CM310 进入新药上市申请阶段外，其他产品进度最快的也是刚启动 3 期临床，康诺亚的 IL-4R $\alpha$  抗体仍然具有竞争力。

图表41：特应性皮炎相关生物药的进展

靶点	企业/产品	适应症	II	III	NDA	备注
JAK	泽璟制药 (杰克替尼)	特应性皮炎				
	恒瑞医药 (SHR0302)	特应性皮炎				
IL-4R $\alpha$	康诺亚 (司普奇拜)	特应性皮炎				2023 年 12 月上市申请受理
	康乃德 (CBP-201)	特应性皮炎				
	三生国健 (SSGJ-611)	特应性皮炎				2024 年 1 月完成 III 期临床首例患者入组
	恒瑞医药 (SHR-1819)	特应性皮炎				
	上海麦济生物 (MG-K10)	特应性皮炎				III 期临床患者招募中
	江苏荃信生物 (QX005N)	特应性皮炎				
	正大天晴 (TQH2722)	特应性皮炎				
	智翔金泰 (GR1802)	特应性皮炎				2023 年 11 月启动三期临床
	康方生物 (AK120)	特应性皮炎				预计 2024-2025 年初启动 III 期临床
	山东博安 (BA2101)	特应性皮炎				I 期临床
Tyk2	诺诚健华 (ICP-332)	特应性皮炎				II 期临床达到主要终点

资料来源：以上各企业公告整理、药物临床试验登记与信息公示平台，国联证券研究所

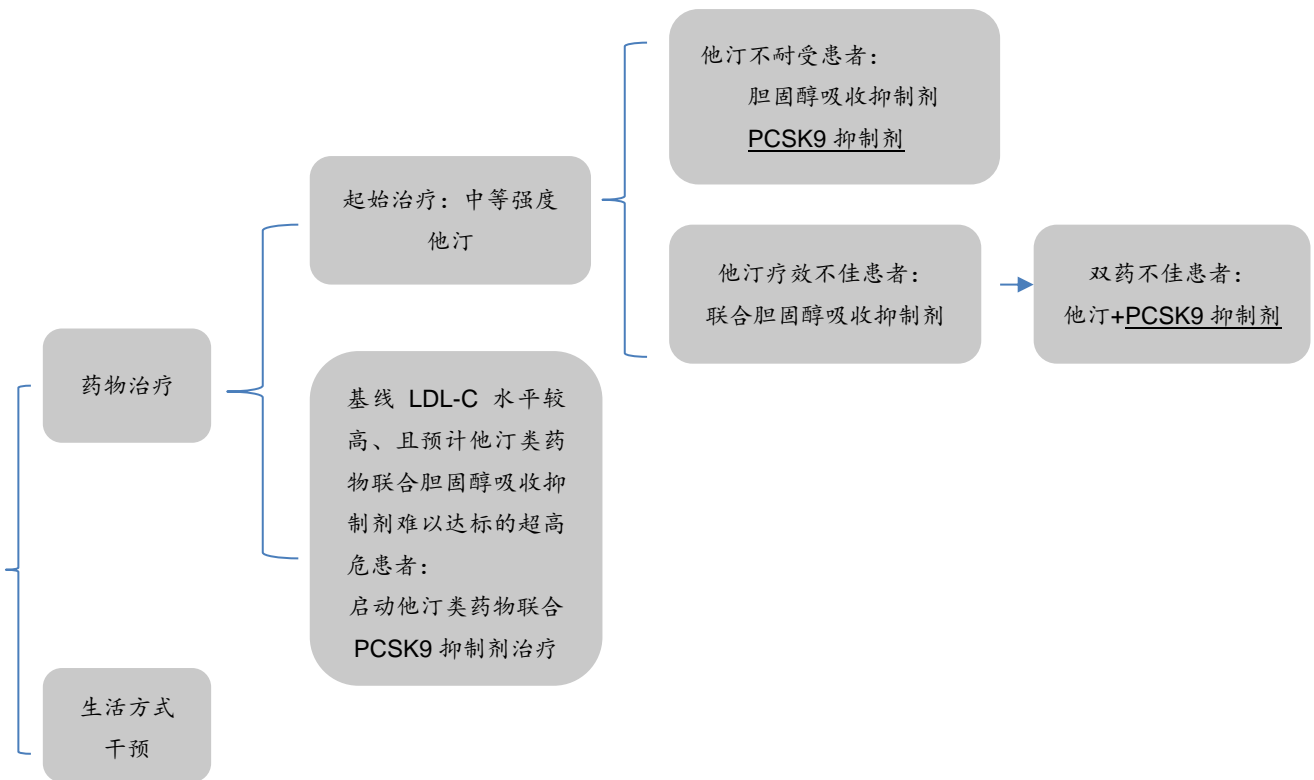
### 3.3.2 降脂产品

康方生物的伊努西单抗 AK102 已经于 2023 年 6 月申报 NDA 申请受理，包括 2 项适应症，原发型高胆固醇血症和混合型高脂血症，以及杂合子家族性高胆固醇血症。

根据中国血脂管理指南(2023 年版)，降脂的方式包括药物治疗和生物方式干预；药物治疗首选为中等强度他汀，在他汀疗效不佳、预计疗效不佳、以及不耐受的场景

可以使用 PCSK9 抑制剂作为联合用药或者单药的选择。

图表42：降脂达标策略



资料来源：中国血脂管理指南（2023 年），国联证券研究所

PCSK9 抑制剂有 PCSK9 抗体和 PCSK9 siRNA，两类产品互有胜负。PCSK9siRNA 药物 Inclisiran 半年给药 1 次，PCSK9 抗体数 2-4 周给药 1 次，siRNA 药物具备给药频次方面的优势；PCSK9 抗体具备费用方面的优势，年化费用在 1 万元附近，siRNA 药物年费用 2 万。两个 PCSK9 单抗均可降低平均 LDL-C 水平达 50%-70%。

图表43：PCSK9 抑制剂费用和给药频次对比

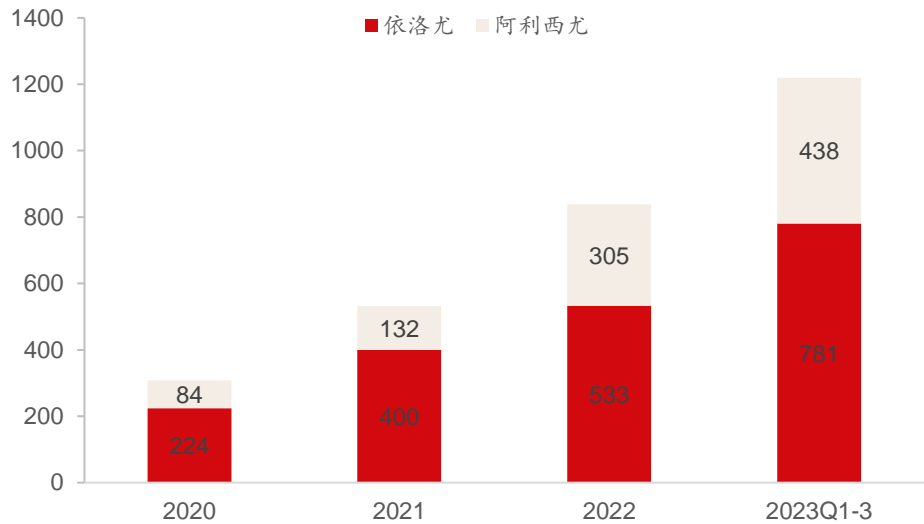
产品类别	产品	公司	年费用	给药频次	单价	是否在医保
PCSK9 单抗	依洛尤单抗 (evolocumab)	安进	1.02 万元 (420mg)	不同适应症给药频次不一样 140mg 每 2 周 1 次 或 420mg 每月 1 次	283.8 元 /140mg	是
	阿利西尤单抗 (alirocumab)	赛诺菲	0.7-1.4 万元	根据需求可以选用 75mg 或 150mg，间隔 每 2 周 1 次	290.7 元 /75mg	是
PCSK9siRNA	英克司兰钠 (Inclisiran)	诺华	2 万元	首次注射后，间隔 3 个月注射，此后每间隔半年注射 1 次	9988 元/ 支	否

资料来源：药智数据，国联证券研究所

从 PCSK9 单抗上市销售情况看，2023 年 1-3 季度两个进口 PCSK9 单抗国内市场

销售已经达到 12.19 亿元。2022 年两个海外 PCSK9 单抗全球销售额合计 18.75 亿美元，属于中等规模品种。

图表44：PCSK9 单抗国内销售额（百万元）



资料来源：PDB 数据库，国联证券研究所

国内信达生物的 PCSK9 单抗于 2023 年 8 月批准上市，给药间隔为每 2 周/次、4 周/次、6 周/次，最长给药间隔比已上市其他 PCSK9 单抗长，便利性提升。其他已经提交新药上市申请的企业包括君实生物、康方生物、恒瑞医药，康方生物进展相对领先，期待更长给药间隔的 PCSK9 单抗上市。

图表45：国内 PCSK9 抑制剂申报情况

企业	产品	类型	给药频次	进展
信达生物	托莱西单抗	单抗	根据给药剂量，可选择 2 周 1 次，4 周 1 次，或 6 周 1 次	2023 年 8 月批准上市
君实生物	昂戈瑞西单抗	单抗	从 III 期临床方案设计上看，有每 2 周 1 次，和每 4 周 1 次的间隔	新药上市申请
康方	AK102	单抗	从 III 期临床方案设计上看，有每 4 周 1 次，和每 6 周 1 次的间隔，以及未公布给药间隔的方案	新药上市申请
恒瑞	SHR-1209	单抗	较长给药间隔给药	新药上市申请
信立泰	SAL003	单抗	未知	II 期临床

资料来源：以上企业公告整理、药物试验临床信息登记与公示平台，国联证券研究所（未上市产品的给药频次方案来自药物临床试验信息登记与公示平台中的 III 期临床试验方案）

## 4. 盈利预测与投资建议

### 4.1 盈利预测

公司收入主要基于卡度尼利、依沃西、IL12/23、IL-4R $\alpha$  这几个品种。

- 1、卡度尼利已获批后线宫颈癌，预计其在 1 线胃癌、1 线宫颈癌等适应症陆续批准，2024-2026 年收入同比增速分别为 28%、54%、47%。
- 2、依沃西我们预计于 2024 年开始商业化，参考卡度尼利的初始商业化成绩，2024-2026 年收入预计分别为 6.55、10.67、14.43 亿元。
- 3、依若奇 2023 年申报上市申请，预计于 2024 年末商业化，2024-2026 年分别实现收入 1.29、2.60、5.21 亿元。

图表46：公司营收测算汇总（百万元）

	2022	2023	2024E	2025E	2026E
收入合计	838	4,526	2,822	4,400	6,412
收入增长率 (%)		440%	-38%	56%	46%
AK104	535	1,358	1,737	2,668	3,927
增长率 (%)		154%	28%	54%	47%
AK112			655	1,067	1,443
增长率 (%)				63%	35%
依若奇			129	260	521
增长率 (%)				101%	101%
AK105 等其他产品	303	246	300	406	521
增长率 (%)		-19%	22%	35%	28%
其他收入 (对外授权)		2,923	0	0	0

资料来源：iFind，国联证券研究所测算

我们预计公司 2024-2026 年收入分别为 28.22/44.00/64.12 亿元，同比分别增长-37.66%/55.96%/45.72%；实现归母净利润-3.45/2.40/6.10 亿元。

## 4.2 投资建议

康方生物为国内双抗领先企业，卡度尼利和依沃西均已在国内上市，维持“买入”评级。

## 5. 风险提示

**AK104 的 1 线适应症申报不及预期。**AK104 目前尚未进入医保，我们预计在多个适应症获批后一次将多个适应症谈判纳入，若各 1 线适应症申报不及预期，会影响到后续医保适应症的覆盖范围，齐鲁制药的 PD-1xCTLA-4 双抗同样进行宫颈癌适应症申报。若康方生物的进展不及预期，存在竞争加剧的风险。

**AK104 价格降幅超预期。**我们按照进医保后 50%的年费用下降进行绝对估值，若价格降幅超预期，公司的估值下降。



**AK112 海外进展不及预期。**AK112 海外临床为 Summit 主导，若临床推进不及预期，会影响到康方生物海外市场的估值。

**先进疗法快速迭代的风险。**非小细胞肺癌患者中，EGFR-TKI 耐药的后线治疗，以及 EGFR 野生型人群中适用免疫疗法的部分，有诸如双抗、免疫疗法+ADC 或 ADC 单药、双抗 ADC 多个先进疗法进行竞争，目前缺乏临床数据证实哪个方案相对优秀，以及先进疗法之间会不会联合使用尚无定论。肺癌适应症中存在先进疗法快速迭代的风险。

**财务预测摘要**

资产负债表						利润表					
单位:百万元	2022	2023	2024E	2025E	2026E	单位:百万元	2022	2023	2024E	2025E	2026E
货币资金	2092	4042	4740	5805	8108	营业收入	838	4526	2822	4400	6412
应收账款+票据	271	296	790	1233	1796	营业成本	94	133	317	495	898
预付账款	38	43	344	536	781	营业税金及附加	206	281	169	264	513
存货	342	392	348	542	984	营业费用	553	890	846	1320	2052
其他	315	905	1589	2001	2527	管理费用	1522	1454	1751	1951	2176
<b>流动资产合计</b>	<b>3058</b>	<b>5677</b>	<b>7811</b>	<b>10117</b>	<b>14195</b>	财务费用	43	87	118	107	101
长期股权投资	0	0	0	0	0	资产减值损失	0	0	0	0	0
固定资产	2000	2824	2826	2962	3098	公允价值变动收益	0	0	0	0	0
在建工程	0	0	141	148	155	投资净收益	0	0	0	0	0
无形资产	179	344	287	230	172	其他	0	0	0	0	0
其他非流动资产	259	336	336	336	336	<b>营业利润</b>	<b>-1581</b>	<b>1680</b>	<b>-380</b>	<b>264</b>	<b>673</b>
<b>非流动资产合计</b>	<b>2437</b>	<b>3504</b>	<b>3590</b>	<b>3675</b>	<b>3762</b>	营业外净收益	159	262	0	0	0
<b>资产总计</b>	<b>5496</b>	<b>9181</b>	<b>11400</b>	<b>13792</b>	<b>17956</b>	<b>利润总额</b>	<b>-1422</b>	<b>1943</b>	<b>-380</b>	<b>264</b>	<b>673</b>
短期借款	446	391	0	0	0	所得税	0	0	0	0	0
应付账款+票据	309	355	1326	2068	3754	<b>净利润</b>	<b>-1422</b>	<b>1942</b>	<b>-380</b>	<b>264</b>	<b>673</b>
其他	606	459	2478	3863	5668	少数股东损益	-254	-86	-35	25	63
<b>流动负债合计</b>	<b>1361</b>	<b>1205</b>	<b>3804</b>	<b>5931</b>	<b>9422</b>	<b>归属于母公司净利润</b>	<b>-1168</b>	<b>2028</b>	<b>-345</b>	<b>240</b>	<b>610</b>
长期带息负债	1421	2577	2577	2577	2577						
长期应付款	0	1	2	3	4						
其他	166	880	880	880	880	<b>财务比率</b>					
<b>非流动负债合计</b>	<b>1587</b>	<b>3458</b>	<b>3458</b>	<b>3458</b>	<b>3458</b>		<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024E</b>	<b>2025E</b>	<b>2026E</b>
<b>负债合计</b>	<b>2948</b>	<b>4662</b>	<b>7262</b>	<b>9389</b>	<b>12880</b>	<b>成长能力</b>					
少数股东权益	(88)	(174)	(209)	(184)	(122)	营业收入	271.26%	440.35%	-37.66%	55.96%	45.72%
股本	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	EBIT	-10.51%	247.18%	-112.91%	241.64%	108.59%
资本公积	2636	4692	4692	4692	4692	EBITDA	-7.03%	270.62%	-103.00%	992.27%	71.75%
留存收益	0	0	(345)	(105)	506	归母净利润	-13.04%	236.57%	-119.57%	169.58%	154.58%
<b>股东权益合计</b>	<b>2548</b>	<b>4519</b>	<b>4139</b>	<b>4403</b>	<b>5076</b>	<b>获利能力</b>					
<b>负债和股东权益总计</b>	<b>5496</b>	<b>9181</b>	<b>11400</b>	<b>13792</b>	<b>17956</b>	毛利率	88.76%	97.06%	88.76%	88.76%	86.00%
						净利率	-169.79%	42.91%	-13.47%	6.01%	10.50%
						ROE	-44.33%	43.23%	-7.93%	5.23%	11.74%
						ROIC	-101.79%	79.93%	-8.60%	26.39%	101.43%
						<b>偿债能力</b>					
<b>现金流量表</b>						资产负债	53.64%	50.78%	63.70%	68.08%	71.73%
单位:百万元	2022	2023	2024E	2025E	2026E	流动比率	2.2	4.7	2.1	1.7	1.5
净利润	-1581	1680	-380	264	673	速动比率	1.9	4.3	1.8	1.4	1.2
折旧摊销	106	143	197	210	225	<b>营运能力</b>					
财务费用	43	87	118	107	101	应收账款周转率	3.1	15.3	3.6	3.6	3.6
存货减少(增加为“-”)	-145	-50	44	-194	-442	存货周转率	0.3	0.3	0.9	0.9	0.9
营运资金变动	145	50	-44	194	442	总资产周转率	0.2	0.5	0.2	0.3	0.4
其它	191	558	1554	886	1716	<b>每股指标(元)</b>					
<b>经营活动现金流</b>	<b>-1240</b>	<b>2468</b>	<b>1489</b>	<b>1468</b>	<b>2714</b>	每股收益	(1.3)	2.3	(0.4)	0.3	0.7
资本支出	-703	-165	-282	-296	-311	每股经营现金流	(1.4)	2.9	1.7	1.7	3.1
长期投资	0	0	0	0	0	每股净资产	3.0	5.4	5.0	5.3	6.0
其他	-187	-3833	0	0	0	<b>估值比率</b>					
<b>投资活动现金流</b>	<b>-890</b>	<b>-3997</b>	<b>-282</b>	<b>-296</b>	<b>-311</b>	市盈率	-	15.2	-	128.3	50.4
债权融资	1018	1101	-391	0	0	市净率	11.7	6.6	7.1	6.7	5.9
股权融资	0	0	0	0	0	EV/EBITDA	0.3	(0.8)	45.1	(6.6)	(5.9)
其他	468	-140	-118	-107	-101	EV/EBIT	0.3	(0.8)	11.2	(10.3)	(7.6)
<b>筹资活动现金流</b>	<b>1486</b>	<b>961</b>	<b>-509</b>	<b>-107</b>	<b>-101</b>						
<b>现金净增加额</b>	<b>-644</b>	<b>-569</b>	<b>698</b>	<b>1065</b>	<b>2302</b>						

数据来源:公司公告、iFind, 国联证券研究所预测; 股价为2024年07月05日收盘价

### 分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们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，本报告所表述的所有观点均准确地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法。我们所得报酬的任何部分不曾与，不与，也将不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

### 评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
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6到12个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的6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；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准；韩国市场以柯斯达克指数或韩国综合股价指数为基准。	股票评级	买入	相对同期相关证券市场代表指数涨幅20%以上
		增持	相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于5%~20%之间
		持有	相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于-10%~5%之间
		卖出	相对同期相关证券市场代表指数跌幅10%以上
	行业评级	强于大市	相对同期相关证券市场代表指数涨幅10%以上
		中性	相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于-10%~10%之间
		弱于大市	相对同期相关证券市场代表指数跌幅10%以上

### 一般声明

除非另有规定，本报告中的所有材料版权均属国联证券股份有限公司（已获中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）及其附属机构（以下统称“国联证券”）。未经国联证券事先书面授权，不得以任何方式修改、发送或者复制本报告及其所包含的材料、内容。所有本报告中使用的商标、服务标识及标记均为国联证券的商标、服务标识及标记。

本报告是机密的，仅供我们的客户使用，国联证券不因收件人收到本报告而视其为国联证券的客户。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但国联证券对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，不构成所述证券买卖的出价或征价邀请或要约。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，国联证券及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告出具日的观点和判断。该等意见、评估及预测无需通知即可随时更改。过往的表现亦不应作为日后表现的预示和担保。在不同时期，国联证券可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。

国联证券的销售人员、交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。国联证券没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。国联证券的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

### 特别声明

在法律许可的情况下，国联证券可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。因此，投资者应当考虑到国联证券及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突，投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

### 版权声明

未经国联证券事先书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复制、转载、刊登和引用。否则由此造成的一切不良后果及法律责任有私自翻版、复制、转载、刊登和引用者承担。

### 联系我们

**北京：**北京市东城区安定门外大街208号中粮置地广场A塔4楼  
**无锡：**江苏省无锡市金融一街8号国联金融大厦12楼  
 电话：0510-85187583

**上海：**上海浦东新区世纪大道1198号世纪汇一座37楼  
**深圳：**广东省深圳市福田区益田路4068号卓越时代广场1期13楼