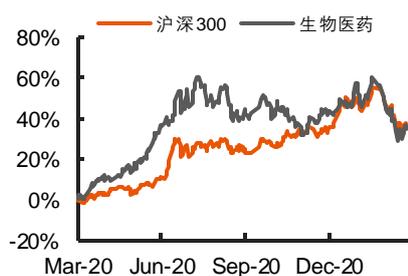


行业深度报告

创新药研发专题系列——双抗：下一代抗体药物

强于大市（维持）

行情走势图



相关研究报告

《行业周报*生物医药*新冠疫苗相继获批上市，密切关注一季度业绩》
2021-03-21

《行业周报*生物医药*医药估值溢价率低于历史均值，短期建议关注业绩确定性强的标的》 2021-03-15

《行业深度报告*生物医药*2020年血液制品批签发数据梳理》 2021-03-08

《行业周报*生物医药*《政府工作报告》发布，将进一步深化医药卫生体制改革》
2021-03-07

《行业周报*生物医药*板块调整，短期关注业绩确定性》 2021-02-28

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号
S1060514100001
021-22662299
yeyin757@pingan.com.cn

黄施齐 投资咨询资格编号
S1060521020002
huangshiqi308@pingan.com.cn



- **双抗已有 24 亿美元重磅品种，近年将迎来上市爆发期。**双抗是通过化学偶联、重组 DNA 或细胞融合的方式，将不同的重链和轻链组合，从而产生能够同时特异性结合两个不同抗原的人工抗体。目前上市的 3 款双抗中，Roche 研发的 Hemlibra 在 2020 年实现了 24 亿美元收入，成为重磅品种。218 款在研药物中，大部分双抗产品仍然处于 I 期临床试验，伴随研发逐步推进，未来 3-5 年将有望迎来双抗药物上市井喷。从适应症布局来看，超过 80% 的管线集中在肿瘤领域，其中实体瘤赛道最为热门。由于我国起步较晚，国产自研产品主要集中在临床前，在目前进入 III 期临床的 8 款药物中，仅一款国产药物，为康宁杰瑞自主研发的 KN046。
- **历经 60 年发展，双抗技术已逐步成熟。**双抗作为人工抗体，主要通过将 2 个不同的 H 链和 2 个不同的 L 链组合而成，这种随机组合方式可以产生 16 种不同的组合，难以从中分离目标双抗，该现象被称为“链交换问题”。历经多年发展，目前双抗轻重链错配问题逐步得到解决，形成了包括 K1H、Crossmab、DuoBody、BiTE、TandAb 在内的 40 余个特色技术平台。各个平台之间的结构设计有所差异，通过不同的方式解决双抗的技术难点。
- **双抗作为第二代抗体药物有望填补治疗空白。**从作用机制来看，双抗大致可以被分为四个类型，分别为细胞桥接、双靶点阻断、免疫细胞激活、促蛋白复合体生成机制。根据目前公布的临床数据，双抗已展现出相比单抗联用疗法、CAR-T 和小分子药更好的疗效，甚至在这些现有疗法治疗失败或产生耐药的患者中也出现显著有效应答。我们认为，伴随技术的持续进步以及临床的不断推进，双抗有望填补甚至取代现有疗法在部分适应症中的应用，成为未来重要的临床治疗选择之一。
- **投资建议：**双抗有望能够解决部分单抗及小分子难以解决的问题，因此未来伴随药物陆续上市，市场有较大的发展空间。目前拥有最多双抗研发管线的企业是 Roche，Amgen 和 Janssen 紧随其后。国内企业方面，康宁杰瑞、康方生物和信达生物管线较丰富。由于双抗的靶点选择、组合方式以及适应症较多，目前研发布局仍然较为分散，尚未形成明显的竞争格局。建议关注靠前研发梯队中具备较方便给药周期、较高安全性、较好疗效的产品及相关企业，例如康宁杰瑞、康方生物、百济神州、信达生物等。此外，由于双抗研发对于技术平台和开发能力要求较高，因此伴随热度持续加大，许多企业为了快速对相关管线进行布局，选择与具备较强研发能力的 CRO 公司合作，利好相关公司的业绩，包括药明生物等。
- **风险提示：**1) 研发风险：新药研发受到资金、政策、技术等多因素影响，存在不及预期甚至失败的可能；2) 销售风险：部分企业现在尚无产品商业化经验，未来药物上市后可能存在推广不及预期的风险；3) 竞争加剧风险：未来可能会有更多企业布局双抗领域，导致竞争局面恶化；4) 政策风险：作为新兴技术，行业监管政策存在发生变动的风险。

正文目录

一、 大多双抗药物仍处于早期临床，近年有望迎来收获期	5
1.1 历经 60 年发展，双抗技术已逐步成熟	5
1.2 双抗药物已出现超 20 亿美元收入的重磅品种	5
1.3 肿瘤领域热度最高，未来 3-5 年有望迎来上市爆发期	6
1.4 双抗近年成为管线合作的热门投资方向	9
二、 双抗作为第二代抗体药物有望填补治疗空白	10
2.1 双抗结构分为全长型和片段型，技术平台各有千秋	10
2.2 双抗作用机制主要分为四类，有望填补现有疗法的治疗空白	16
三、 全球主要技术平台及管线布局情况	29
3.1 康宁杰瑞	29
3.2 康方生物	32
3.3 友芝友生物	35
3.4 百济神州和再鼎医药	36
3.5 Roche	38
3.6 Abbvie	40
3.7 药明生物	41
四、 投资建议	41
五、 风险提示	42

图表目录

图表 1	双抗已有 60 年发展历史	5
图表 2	已上市双抗的具体情况	5
图表 3	Blincyto 销售额稳步增长	6
图表 4	Hemlibra 上市后销售额迅速放量	6
图表 5	双抗优势主要体现在成本、副作用、成药性和疗效等方面	7
图表 6	双抗研发聚焦肿瘤领域，实体瘤最为热门	7
图表 7	全球双抗研发管线目前大多仍处于临床早期阶段	8
图表 8	已进入 III 期临床阶段的双抗药物情况	8
图表 9	国外企业双抗管线的布局较为丰富	9
图表 10	近年双抗领域的合作事件	9
图表 11	双抗作为人工抗体在生产时会出现链错配问题	10
图表 12	全长型双抗具有更长的半衰期	11
图表 13	片段型双抗的肿瘤渗透性相对较好	11
图表 14	IgG-like 双抗根据结构可以进一步分为对称型和不对称型	12
图表 15	各技术平台逐步解决 IgG-like 双抗重链、轻链之间的错配问题	13
图表 16	Duobody 平台可高效生产双抗，受到广泛关注	13
图表 17	多家企业与 Genmab 就 Duobody 平台达成合作	13
图表 18	IgG-like 双抗的主要技术平台	14
图表 19	HLE BiTE 结构	15
图表 20	TandAb 和 Bi-nanobody 结构	15
图表 21	片段型双抗主要技术平台	15
图表 22	影响双抗治疗效果的五个结构因素	16
图表 23	细胞桥接机制主要是引导免疫细胞识别杀伤肿瘤细胞	17
图表 24	CD3 细胞桥接双抗的设计重点在于提高安全性并拓宽治疗窗口	17
图表 25	Removab 会引起 T 细胞过度活化	18
图表 26	Blincyto 和 Glofitamab 在设计上更具安全性	18
图表 27	双抗展现出相比单抗和 CAR-T 更好的疗效	18
图表 28	双靶点信号通路阻断降低肿瘤逃逸可能性以及克服耐药性	19
图表 29	双抗有望成为奥西替尼耐药的 治疗选择	19
图表 30	双抗解决目前尚未被解决的耐药等临床问题	20
图表 31	Amivantamab、MCLA-129 和 EMB-01 结构设计各有特色	20
图表 32	双表位阻断可以实现 HER2 信号通路更完整的阻断	21
图表 33	即使靶点相同，不同双抗结构也可能会导致不同临床效果	21

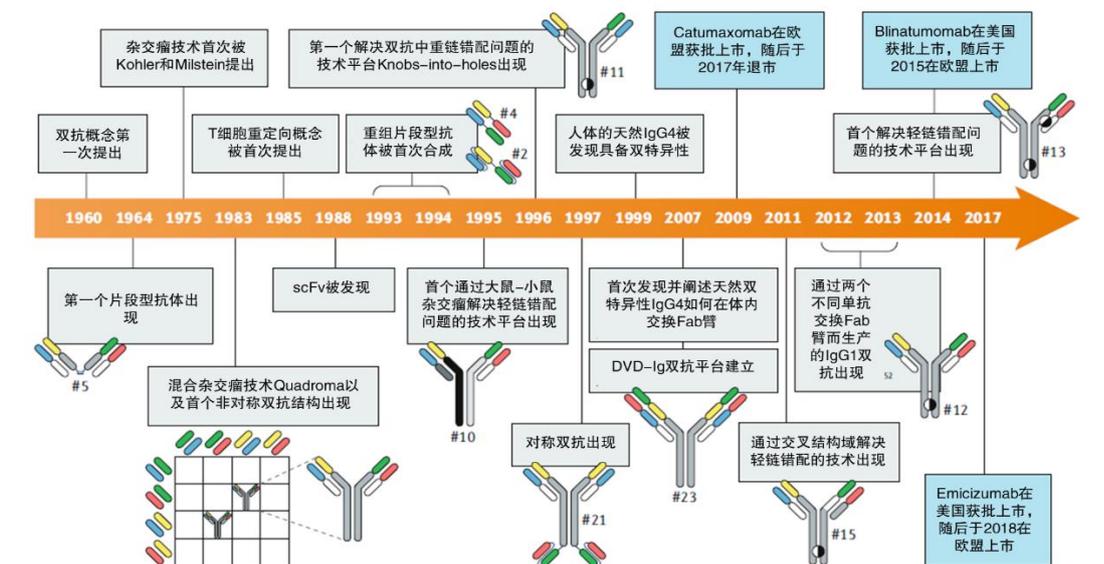
图表 34	3 款 HER2 双抗显示较好的治疗效果.....	22
图表 35	VEGF x DLL4 三种双抗结构差异较大	22
图表 36	VEGF x DLL4 双抗在后线治疗中展现一定疗效.....	22
图表 37	双免疫细胞靶点强化协同作用.....	23
图表 38	KN-046 和 AK104 的双抗构造	23
图表 39	针对免疫检查点的双抗比单抗联合疗法效果更好.....	24
图表 40	科望生物引进的 ES101 通过双抗设计提高肿瘤特异性从而降低 4-1BB 毒性.....	24
图表 41	双抗通过同时结合两个靶点形成复合体从而激活下游信号通路.....	25
图表 42	四种机制中细胞桥接方式的在研药物最多，国内在免疫靶点机制的布局较积极 .	25
图表 43	目前双抗在研管线的靶点具体情况.....	26
图表 44	康宁杰瑞的管线情况.....	29
图表 45	KN046 在全球开展多项临床试验	30
图表 46	KN046 治疗非小细胞肺癌效果优于进口 PD-1 单抗单药疗效.....	31
图表 47	KN046 治疗鼻咽癌效果优于进口 PD-1 单抗	31
图表 48	KN026 多项临床已进入 II 期阶段.....	32
图表 49	康方生物已有 2 款双抗处于临床阶段，分布在肿瘤领域和自免疫领域.....	33
图表 50	AK104 多项适应症已进入临床 II 期阶段.....	33
图表 51	AK104 在宫颈癌中显示出相比 PD-1 单药和 PD-1+CTLA4 联合疗法更好的疗效	34
图表 52	AK104 显示出相比 PD-1 单药和 PD-1+CTLA4 联合疗法更好的疗效	34
图表 53	AK112 目前有 9 个适应症已进入临床阶段	35
图表 54	友芝友目前已有 2 个双抗进入临床阶段.....	35
图表 55	YBODY 用于开发 1+1 不对称全长型双抗.....	36
图表 56	CHECKBODY 用于开发 2+2 对称全长型双抗.....	36
图表 57	ZW25 预计 2022 年申报 BLA	37
图表 58	ZW25 初步数据显示较好疗效.....	37
图表 59	MGD013 在 CAR-T 治疗失败患者中展现出一定疗效.....	37
图表 60	REGN1979 在 R/R FL 中 ORR 达到 90%.....	38
图表 61	Roche 通过收购控股或自研布局了多个双抗技术平台.....	38
图表 62	Roche 双抗管线布局丰富.....	39
图表 63	DVD-Ig 平台设计的是四价双抗.....	40
图表 64	Abbvie 通过自研和引进的方式持续丰富双抗管线.....	40
图表 65	全球多家企业与药明生物达成使用 WuXiBody 开发双抗研发合作	41

一、 大多双抗药物仍处于早期临床， 近年有望迎来收获期

1.1 历经 60 年发展， 双抗技术已逐步成熟

天然抗体是由两条重链（H 链）和两条轻链（L 链）的氨基酸组成的四聚体，含两个相同的结合抗原位点的 Fab 结构域以及一个 Fc 结构域，靶向单一抗原表位。而双特异性抗体（BsAb）则是通过化学偶联、重组 DNA 或细胞融合的方式，将 2 个不同的 H 链和 2 个不同的 L 链组合，从而可以同时特异性结合两个不同抗原表位的人工抗体。自概念首次被提出，双抗技术至今已发展了 60 年。随着基因工程和抗体工程等分子生物学技术不断突破，双抗的研发和生产日益成熟。截至目前，已有超过 100 种双抗结构被报道，其中约 20 种结构成为商业化平台，有 3 款双抗药物已经完成上市。

图表1 双抗已有 60 年发展历史



资料来源：《Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline》，平安证券研究所

1.2 双抗药物已出现超 20 亿美元收入的重磅品种

目前已获批上市的三款产品分别为 Removab、Blinicyto 和 Hemlibra。其中，Removab 作为全球首个商业化的双抗药物，因销售不佳及副作用等原因于 2017 年退市。

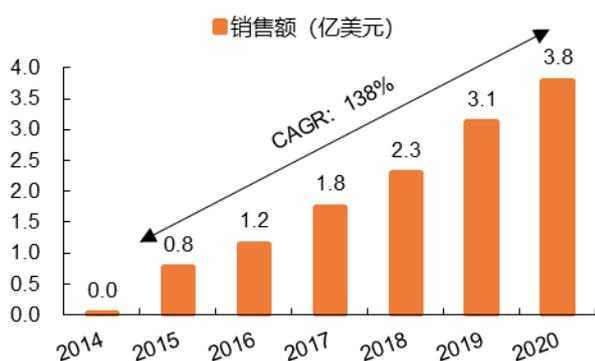
图表2 已上市双抗的具体情况

通用名	商品名	原研企业	靶点	获批时间	获批适应症	中国区权益
Catumaxomab	Removab	Trion Pharma	EpCAM x CD3	2009.04 (EMA)	治疗因 EpCAM 阳性肿瘤所致的恶性腹水	凌腾医药 (获批临床试验)
Blinatumomab	Blinicyto	Amgen	CD19 x CD3	2014.12 (FDA)	复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	百济神州 (2019.10 提交上市申请)
				2015.11 (EMA)		
Emicizumab	Hemlibra	Roche	FIXa x FX	2017.11 (FDA)	预防或减少产生了 VIII 因子抑制物 A 型血友病患者的出血频率	Roche (2018.12 获得 NMPA 批准上市)
				2018.04 (FDA)		

资料来源：各公司官网，平安证券研究所

而 Blincyto 和 Hemlibra 两款双抗药物技术相对更成熟，在临床上也展现了较好的疗效，因此自上市后一直保持放量，2020 年分别实现 3.79 亿美元和 21.90 亿瑞郎（约 24.44 亿美元）收入。

图表3 Blincyto 销售额稳步增长



资料来源: Amgen 官网, 平安证券研究所

图表4 Hemlibra 上市后销售额迅速放量



资料来源: Roche 官网, 平安证券研究所

从放量速度来看，Blincyto 的放量速度相对较慢，上市后的年复合增速约为 138%，可能是由于 Blincyto 半衰期仅 2 小时，患者需要频繁给药，因此虽然疗效显著但与其他现有疗法相比依从性更差所致。而 Hemlibra 上市后的年复合增速超过 300%，并于上市第三年成功突破 20 亿美元销售额大关，成为重磅品种，主要是由于 Hemlibra 相比血友病传统疗法在给药便利性和疗效上均有所提升所致：与现有血友病每周注射三次的治疗方式相比，Hemlibra 仅需每周甚至每两周注射一次，显著提高患者依从性；同时，Hemlibra 疗效提升较为显著，还可以避免耐药性出现，因此部分取代了传统疗法，实现快速放量。伴随双抗研发技术的不断进步，在研的双抗药物也进一步改善了用药周期和副作用的问题，未来有望产生更多重磅品种。

1.3 肿瘤领域热度最高，未来 3-5 年有望迎来上市爆发期

由于双抗相比单抗在成本、副作用和疗效等方面具备一定优势，因此被视为第二代抗体疗法，近年发展迅速，成为了癌症、炎症、病毒感染及自身免疫病等许多疾病治疗的开发热点。此外，双抗还具有能够靶向过去“不可成药”靶点的潜力。近日，约翰霍普金斯大学的研究团队在《Science》杂志上发布最新研究，成功开发出靶向 RAS 和 p53 突变体的双抗，这两个靶点在传统小分子药物领域很难被有效靶向，而双抗取得了突破性进展，其治疗潜力得到进一步验证。

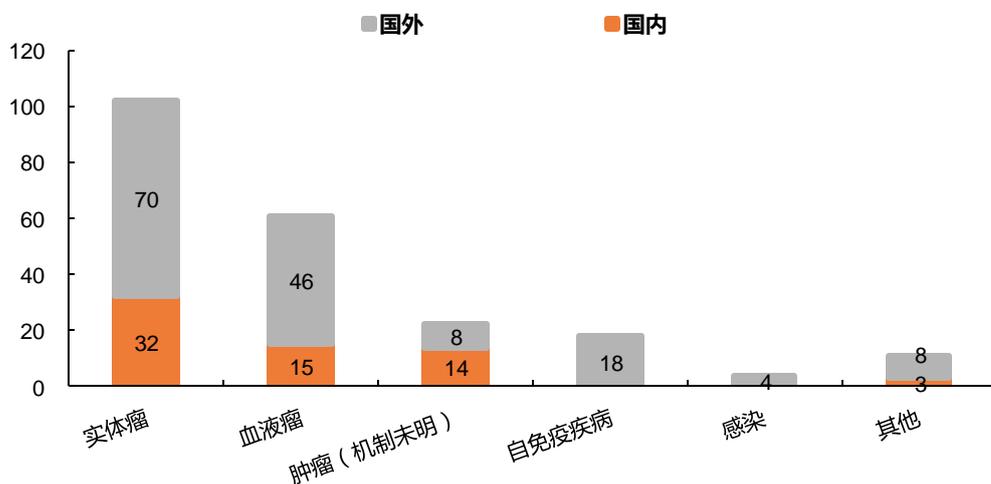
图表5 双抗优势主要体现在成本、副作用、成药性和疗效等方面



资料来源：平安证券研究所

根据药渡数据库显示(不完全统计),全球目前有 218 款双抗药物处于临床及临床前阶段。从适应症来看,超过 80%的管线集中在肿瘤领域,其中实体瘤赛道较为热门。

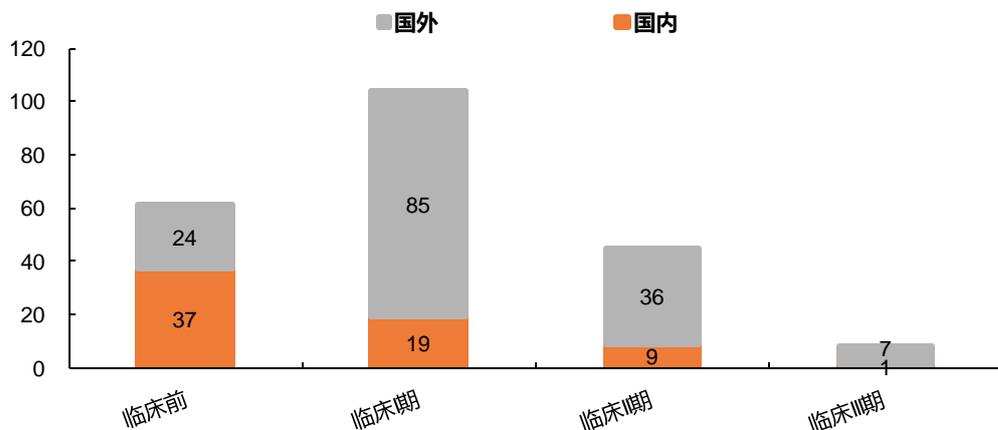
图表6 双抗研发聚焦肿瘤领域,实体瘤最为热门



资料来源：药渡，平安证券研究所

从研发阶段来看,在研管线中,有 157 个已经进入临床阶段,其中大多数处于临床 I 期阶段。伴随研发逐步推进,未来 3-5 年将有望迎来双抗药物上市井喷。从国内外进展情况来看,我国的双抗研发相比国外起步较晚,因此目前我国大部分管线主要集中在临床前阶段。

图表7 全球双抗研发管线目前大多仍处于临床早期阶段



资料来源: 药渡, 平安证券研究所

现在进入临床 III 期的双抗药物一共有 8 款, 其中 1 款由国内企业自主开发, 是康宁杰瑞的 KN-046。而进入 III 期双抗药物数量最多的公司是 Roche, 共有 3 款药物。

图表8 已进入 III 期临床阶段的双抗药物情况

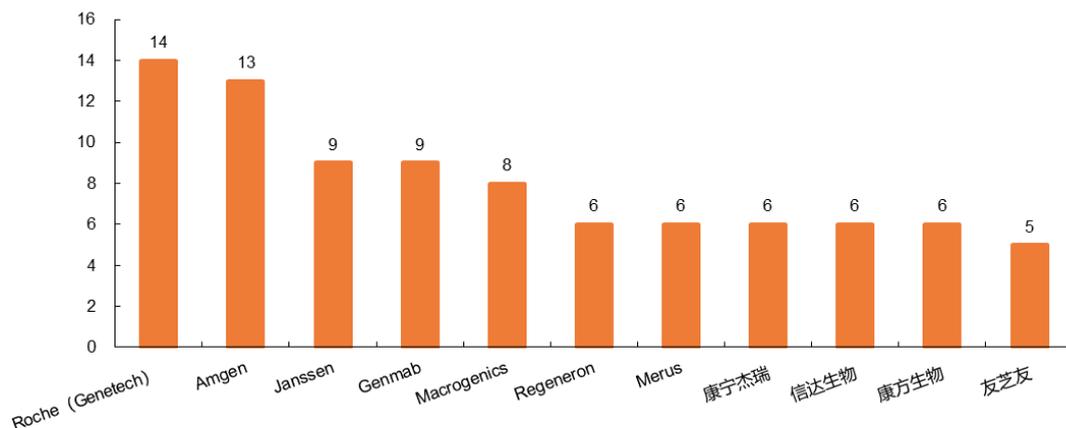
药物名称	原研企业	靶点	临床时间	适应症	中国区权益	临床数据		
Faricimab	Roche	ANG2 x VEGF	启动: 2019/02/19 结束: 2022/08/21	新生血管或湿性老年性黄斑变性 (nAMD)	N/A	III 期临床数据收集工作已完成; 每 2 个月-4 个月打 2 剂 Faricimab 和每 2 个月打阿帕西普具有非劣性		
			启动: 2018/09/05 结束: 2021/09/30	糖尿病性黄斑水肿 (DME)				
Glofitamab	Roche	CD20 x CD3	启动: 2021/02/26 结束: 2022/03/01	联合吉西他滨和奥沙利铂治疗难治或复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤			I 期单药临床结果: 治疗侵袭性 NHL 患者的 ORR: 49.4%, CR: 34.1%	
Mosunetuzumab	Roche	CD20 x CD3	启动: 2021/05/01 结束: 2029/05/01	联合 Lenalidomide 治疗至少接受过一种治疗的滤泡性淋巴瘤			I 期单药临床结果: 侵袭性 NHL 患者中 ORR: 43.3%, CR: 19.4%	
Amivantamab	Janssen/Genmab	c-Met x VEGF	启动: 2020/10/13 结束: 2024/11/08	联合卡铂-培美曲塞治疗 EGFR 第 20 号外显子插入突变的晚期或转移性非小细胞肺癌患者			I 期单药临床结果: ORR: 40%; CR: 4%; PR: 36% (已于 2020 年提交 BLA)	
Epcoritamab	Abbvie/Genmab	CD3 x CD20	启动: 2021/01/13 结束: 2024/03	难治或复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤			I/II 期单药临床结果: 非霍奇金淋巴瘤患者 ORR: 73.3%; CR: 26.7%	
Ozoralizumab	Abylnx/Sanofi	TNF α x albumin	启动: 2019/10/01 结束: 2022/12/31	类风湿性关节炎			亿腾医药	II 期临床结果: ACR20: 84%; ACR50: 63%; ACR70: 32%
KN-046	康宁杰瑞	CTLA4 x PD-L1	启动: 2020/09/14 结束: 2023/08/30	联合含铂化疗一线治疗晚期鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC)			N/A	II 期单药临床结果: 中位无进展生存期(mPFS): 3.68 个月; 12 个月总生存 (OS) 率为 69.7%
Bintrafusp alfa	Merck	TGF- β x PD-L1	启动: 2019/09/20 结束: 2023/07/24 启动: 2018/10/19 已宣布终止	联合吉西他滨-顺铂或单药一线治疗胆道癌 一线治疗晚期 NSCLC (与 Keytruda 头对头)	I 期单药临床结果: ORR: 21.3%			

资料来源: 各公司官网, clinical trial, 平安证券研究所

1.4 双抗近年成为管线合作的热门投资方向

从目前企业的布局情况来看，国外企业由于起步较早，因此双抗研发管线较为丰富。拥有最多双抗研发管线的企业是 Roche, Amgen 和 Janssen 紧随其后。国内企业方面，拥有较多双抗药物布局的企业主要有康宁杰瑞、康方生物、信达生物和友芝友等。

图表9 国外企业双抗管线的布局较为丰富



资料来源：药渡，平安证券研究所

除了自主研发外，为快速抢占赛道，国内外各大企业也通过合作研发以及授权引入等方式对双抗管线进行布局。

图表10 近年双抗领域的合作事件

时间	出让方	引进方	项目
2013/8/20	Adimab	信达生物	利用 Adimab 的双抗平台合作开发双抗药物
2015/10/14	信达生物	Lilly	合作开发三款针对 PD-1 的双抗药物
2018/1/08	Merus	先声药业	使用 Biclomics 技术平台合作开发 3 款双抗
2018/7/13	上海衍绎	步长制药	合作开发 CD19 x CD3 Fc 双抗
2018/8/07	Glenmark	和铂医药	TJD5 及数个双抗
2018/9/26	药明生物	天境生物	使用 Wuxibody 技术平台合作开发双抗
2018/11/27	Zymeworks	百济神州	2 款 HER2 双抗及数个双抗
2018/11/28	药明生物	ABL Bio	8 个抗体药物
2018/11/30	天境生物	TRACON	CD73 抗体 TJD5 及数个双抗
2018/11/30	MacroGenics	再鼎医药	合作开发 HER2 双抗 MGD013 和多特异性分子 TRIDENT
2018/12/10	药明生物	腾盛博药	使用 Wuxibody 技术平台合作开发双抗
2018/12/10	药明生物	安科生物	合作开发抗肿瘤双抗药物
2018/12/11	药明生物	Oxford BioTherapeutics	使用 Wuxibody 技术平台合作开发 5 款双抗
2019/1/02	药明生物	正大天晴	合作开发双抗药物
2019/1/10	Merus	贝达药业	合作开发 EGFR x cMet 双抗
2019/3/04	Abpro	正大天晴	使用 DiversImmune 技术平台合作开发双抗
2019/10/31	Amgen	百济神州	合作开发多款双抗、引进 Bioncyto 的中国商业化授权
2020/1/09	友芝友	科伦博泰	使用 Ybody 技术平台合作开发双抗
2020/4/10	Regeneron	再鼎医药	合作开发 CD20 x CD3 双抗 REGN1979
2020/5/06	药明生物	Aravive	使用 Wuxibody 技术平台合作开发治疗癌症及纤维化疾病的双抗
2020/6/09	Roche	信达生物	合作开发多个抗肿瘤双抗药物

请通过合法途径获取本公司研究报告，如经由未经许可的渠道获得研究报告，请慎重使用并注意阅读研究报告尾页的声明内容。

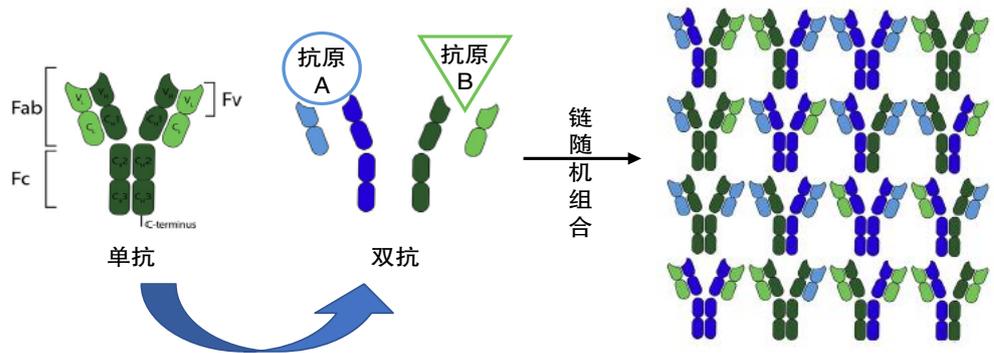
2020/6/09	康宁杰瑞	Sanofi	共同推进 KN026 双抗和多西他赛联合疗法
2020/9/14	友芝友	莱美药业	合作开发眼科类用药 Y400 双抗药物
2020/11/20	三优生物	华东医药	合作开发针对优质靶点的抗肿瘤双抗药物
2020/12/07	Xencor	Johnson & Johnson	使用 XmAb 平台合作开发 CD28 的双抗
2021/2/18	Provention Bio	华东医药	获得 PRV-3279 在大中华区的独家开发和商业化权益

资料来源：健康界，公司官网，平安证券研究所

二、双抗作为第二代抗体药物有望填补治疗空白

由于双抗是人工构建的功能性抗体，虽然相比单抗有更多优势，但其设计和生产相比天然抗体存在更多难点。双抗主要通过将 2 个不同的 H 链和 2 个不同的 L 链组合而成，这种随机组合方式可以产生 16 种不同的组合，而其中仅有 12.5% 的产品具有所需的双重特异性，很难从中分离出目标组，这一问题被称为“链错配问题”。双抗的研发主要是围绕如何在有效组合 2 个不同抗原识别位点的同时提高目标抗体均一性和产量开展合理的结构设计。

图表11 双抗作为人工抗体在生产时会出现链错配问题

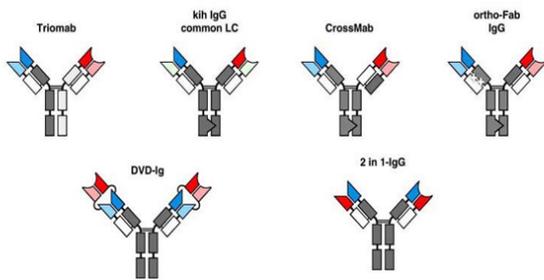


资料来源：Pharmacology & Therapeutics，平安证券研究所

2.1 双抗结构分为全长型和片段型，技术平台各有千秋

根据结构特征，双特异性抗体可以大致被分为 2 类，分别为不含 Fc 片段的双特异性抗体(非 IgG 样双抗，片段型双抗) 和含有 Fc 片段的双特异性抗体(IgG 样双抗，全长型双抗)。

图表12 全长型双抗具有更长的半衰期

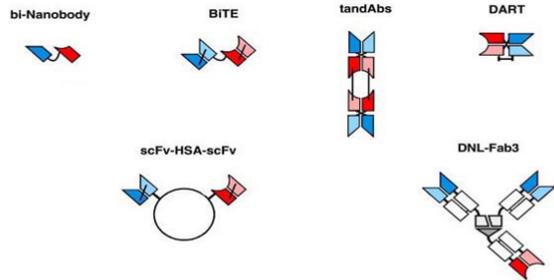


优点：半衰期较长、Fc结构域可以介导ADCC和CDC效应加强肿瘤杀伤力、Fc片段提高稳定性

缺点：分子量较大导致肿瘤渗透性差、结构复杂导致错配问题较严重

资料来源：detaibio, cnki, 平安证券研究所

图表13 片段型双抗的肿瘤渗透性相对较好



优点：分子量小因此肿瘤渗透性更好、肿瘤特异性更强副作用较小、临床给药量相对较低

缺点：半衰期短导致患者给药频繁、存在聚合问题、免疫原性较弱

资料来源：detaibio, cnki, 平安证券研究所

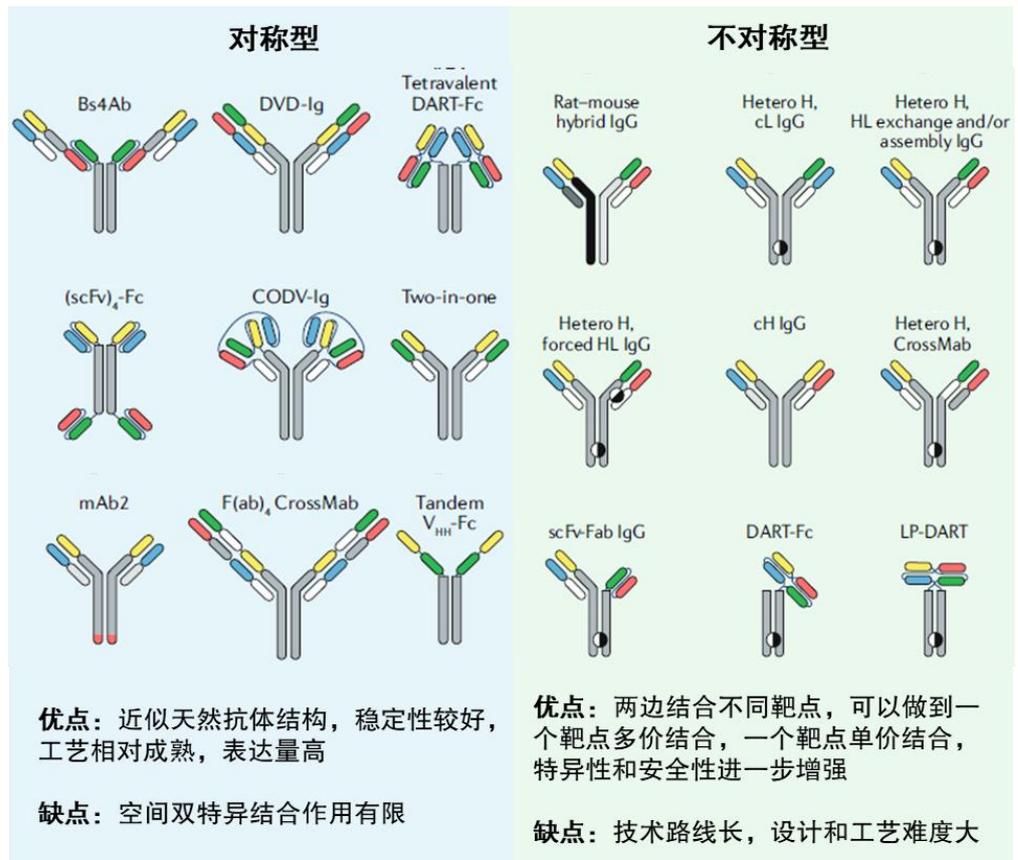
IgG 样双抗和非 IgG 样双抗的主要区别为是否有与天然的 IgG 相似的结构和分子量，其中，是否含有 Fc 区域是导致这两个类型双抗产生生物活性差异的主要原因之一：

- IgG 样双抗（有 Fc 部分）：具有 Fc 介导的效应功能，如抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC)、补体依赖性细胞毒性作用(CDC) 和抗体依赖细胞介导的细胞吞噬作用(ADCP)，可以进一步加强双抗的肿瘤杀伤能力，具有较高免疫原性。IgG 样双抗由于具有较大分子量以及能够通过结合 Fc γ n 参与循环利用，因此具有较长的血清半衰期。此外，IgG 样抗体的工艺较为成熟，并且 Fc 部分有助于提高抗体纯化的溶解度和稳定性，生产相对便利。
- 非 IgG 样双抗（缺乏 Fc 部分）：仅通过抗原结合力发挥治疗作用，免疫原性较低，安全性相对较高。由于其相对分子质量较小可渗透到肿瘤组织，因此具有更强的治疗效果。然而，非 IgG 样双抗的血清半衰期非常短，已上市的 Blincyto 半衰期仅为 2 小时，而单抗药物的半衰期通常超过 100 小时。此外，非 IgG 样双抗 CMC 工艺较为复杂。

2.1.1 IgG 样（全长型）双抗技术开发旨在解决错配问题

IgG 样双抗分子设计时利用整个 IgG 结构作为骨架，构建一个具有双特异性或者多特异性的二价或多价抗体，由于具有跟天然抗体一样的结构，CMC 工艺更成熟，且体内分布行为更好预测。从结构来看，IgG-like 双抗又可以进一步被分为对称模式和不对称模式。对称 IgG 样双抗具备和天然 IgG 相似的结构和较高的稳定性，不存在错配问题，因此 CMC 相对简单且易于生产；而不对称 IgG 样双抗具有桥接功能，并且可以通过调节两个抗体的效价进一步调节双抗对两个靶点的亲和力，有望提高双抗的安全性和特异性，但其生产相对复杂，需要解决重链和轻重链的错配问题。

图表 14 IgG-like 双抗根据结构可以进一步分为对称型和不对称型



资料来源: Nature, 平安证券研究所

由于 IgG-like 双抗面临的主要问题是生产中的错配问题，各技术平台的设计也主要是围绕如何解决不同重链之间的错配、重链和轻链之间错配开展，逐步形成各自的特色：

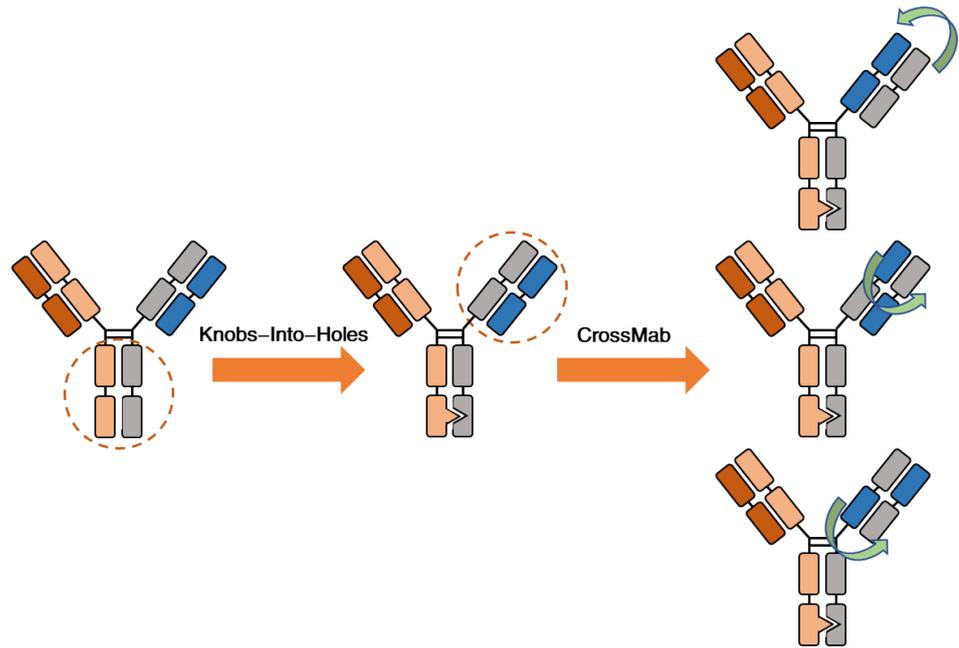
➤ 针对重链之间错配问题

杵臼结构(knobs-into-holes, KIH)是最早被提出来用于解决重链错配问题的技术,由 Genentech 公司开发。具体方法是利用基因技术将重链 CH3 区的体积较小的氨基酸突变为较大氨基酸,形成突出的“Knobs”型结构;同时将另一个抗体重链 CH3 区较大的氨基酸突变为较小的氨基酸,形成凹陷的“holes”型结构,从而使两个重链结构可以咬合形成异源二聚体,减少约 90%的重链错配。目前 KIH 专利保护期已过,多家企业在其基础上进行改良衍生出新的技术平台。

➤ 针对重链和轻链之间错配问题

虽然 KIH 解决了重链错配问题,在生产中仍然面临轻链错配问题,即两种不同的轻链会与重链的异源二聚体错配,目标双抗的占比仅从 12.5%提升至 25%。为进一步解决这个问题, Roche 在 KIH 的基础上发展了 CrossMab 技术:首先在 Fc 部分设计了 KIH 异源二聚体连结,同时将其中一个抗体轻重链 Fab 部分进行完整或部分交换。从而实现轻链的正确联合,避免在同一宿主细胞共表达的过程中两种抗体因发生轻链错配而出现一些无功能的 BsAb,产出率提升至 90%。该技术的代表产品为 Roche 研发的 RG7221 和 RG7716,两者均为抗 Ang2/VEGF 双抗。

图表15 各技术平台逐步解决 IgG-like 双抗重链、轻链之间的错配问题



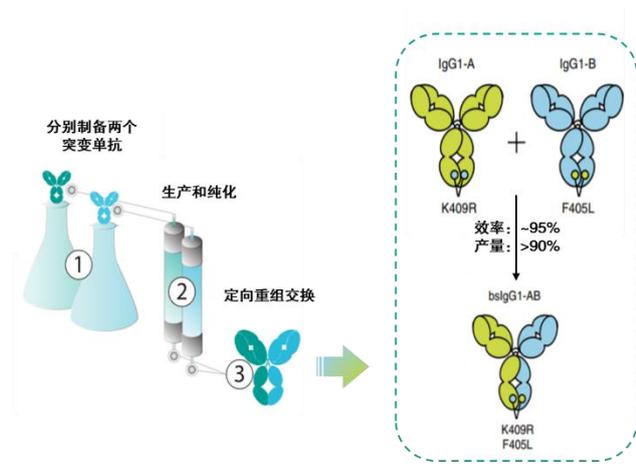
资料来源：《双特异性抗体的结构及应用研究进展》，平安证券研究所

➤ 从天然抗体形成中得到启发

Fab 臂交换是体内的 IgG4 抗体也会天然发生的一个过程，然而该过程是随机的，可以在两个相同抗体之间发生。Genmab 对交换机制深入研究后发现，在抗体的 CH3 区引入不对称突变，可迫使 Fab 臂互换反应变为定向的，从而得到高度稳定的异二聚体蛋白，并基于此开发了可以产生稳定双抗的 DuoBody 技术平台。该技术已实现 1500L 规模的产业化应用，受到广泛关注。Genmab 已与多个制药公司，包括艾伯维、强生和吉利德等达成合作，利用 DuoBody 共同开发双抗药物。

图表16 Duobody平台可高效生产双抗，受到广泛关注

图表17 多家企业与 Genmab 就 DuoBody 平台达成合作



<p>Gilead</p> <ul style="list-style-type: none"> 共同开发治疗HIV的双抗药物 500万美元预付款以及2.77亿美元里程碑付款 	<p>Abbvie</p> <ul style="list-style-type: none"> 共同开发和商业化3款双抗药物等 7.5亿美元首付款，以及31.5亿美元的里程碑金 	<p>Janssen</p> <ul style="list-style-type: none"> 共同开发20个 DuoBody 项目 200万美元预付款以及每项目1.7亿-2.2亿美元里程碑金
<p>BioNTech</p> <ul style="list-style-type: none"> 共同开发用于肿瘤治疗的双抗药物，包括PD-L1x4-1BB 和 CD40x4-1BB 	<p>Tavotek</p> <ul style="list-style-type: none"> 针对自身免疫和炎症相关疾病的新型免疫调节双抗 	<p>BliNK</p> <ul style="list-style-type: none"> 共同开发CD47双抗

资料来源：Nature，公司官网，平安证券研究所

资料来源：公司官网，平安证券研究所

随着双抗研发热度持续提升，目前全球范围内已出现了超过 30 个 IgG-like 双抗技术平台，部分产品已进入临床试验。

图表 18 IgG-like 双抗的主要技术平台

国外		国内	
技术平台	公司	技术平台	公司
Triomab	Trion	ITAB	健能龙
Knob-into-hole	Genentech (Roche)	Ybody	友芝友
Crossmab	Dutalys (Roche)	FIT-Ig	岸迈生物
DAF-IgG	Genentech (Roche)	CRIB	康宁杰瑞
ART-IgG	Chugai (Roche)	DPL	天演药业
OthoFab-IgG	Eli Lilly	WuxiBody	药明生物
DVD-IgG	Abbvie	MabPair	齐鲁制药
XmAb	Xencor	PACbody	凡恩世
Azymetric	Zymeworks	Grabody	天镜生物
EFFECT	Zymeworks	Exmab	爱思迈
mAb-Trap	Immunocore	TEAC	君实生物
VelociBi	Regeneron	HBiBody	时迈药业
Tribody	Biotecnol	proBibody	时迈药业
FynomAb	Covagen	Rennano	百奥赛图
Duobody	Genmab	SMAB	金斯瑞
BEAT	Gleamark	MultiBody	道尔生物
DIG-KT	Pharmabcine	Tetrabody	康方生物
PIG-KT	Pharmabcine	Bibody	鸿运华宇
ScFv-Fc	Zymogenetics	Trigen	泽璟制药
Zybody	Zyngenia	CheckGen	泽璟制药
DiversImmune	Abpro		

资料来源：公司官网，BCG，平安证券研究所

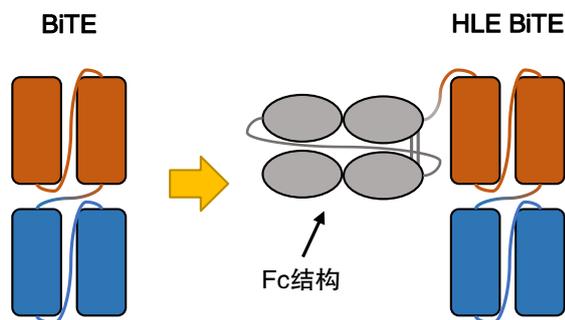
2.1.2 non-IgG-like 双抗技术开发旨在解决半衰期问题

非 IgG 样双抗主要是以可变域或 scFvs 为构建骨架，一般没有 Fc 区域，分子量相对 IgG 样双抗更小，而这也是导致非 IgG 样双抗半衰期短的主要原因：完整的 IgG 抗体分子量约为 150kDa，通过肝脏被清除；没有 Fc 片段的抗体分子量小于 60kDa，通过肾脏被清除，肾脏清除的速度快于肝脏。此外，由于没有 Fc 结构，片段型双抗无法参与受体 Fc γ n 结合介导的循环利用，导致半衰期较短。因此，各技术平台持续改良提升双抗的半衰期，主要通过融合 Fc 区域以及增加分子量。

➤ 融合 Fc 结构区

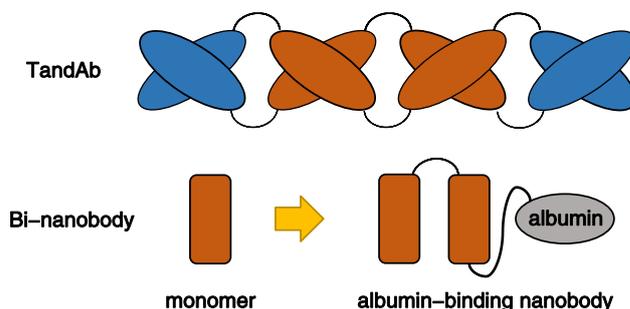
Amgen 公司开发的 BiTE 是非 IgG 样双抗中最早拥有上市品种的技术平台，主要是将一个抗体的 scFv 与另一个抗体的 scFv 通过合理的 linker 串联成双抗。基于该平台开发的 Blincyto 于 2014 年获 FDA 批准上市，其使患者的中位总生存期相比标准化疗延长了一倍，效果显著。然而，Blincyto 的半衰期仅有 2 个小时，患者需要频繁给药，依从性较差，因此上市后的销售表现也受到影响，2020 年仅实现 3.79 亿美元收入。为改善半衰期问题，Amgen 在 BiTE 平台基础上发明了 Half-Life Extended (HLE) -BiTE 技术，通过将 Fc 结构融合入 BiTE 结构，大幅改良其半衰期，从 2 小时延长至 44-167 小时。

图表19 HLE BiTE 结构



资料来源: Amgen官网, 平安证券研究所

图表20 TandAb 和 Bi-nanobody 结构



资料来源: Clinical cancer research, 平安证券研究所

➤ 增加分子量，形成多聚体

增加分子量使其通过肝脏清除也可以延长半衰期，主要通过串联多个抗体识别区域的方式，构建“1+2”或者“2+2”结构。这种方式在增加相对分子质量的同时，还可增强抗体的效应机制，例如 TandAb。TandAb 是由 Affimed 公司利用 ROCK 平台开发的一类四价双抗，该类双抗包含 4 个 Scfv 结构，可以同时结合两种抗原并且每种抗原有两个结合位点，具有更高效力，在研药物包括 AFM24、AFM11、AFM13 等。TandAb 分子量介于全分子抗体和 BiTE 之间，约为 106kDa，具有比 IgG 更短但比 BiTE 更长的半衰期。Affimed 与 Genentech 达成了 50 亿美元合作，将利用该平台共同开发更多新型免疫疗法。

➤ 融合人血白蛋白结构区，与其他分子偶联

Nanobody 首先由 Ablynx 公司开发而成，是一种单域抗体，来自于骆驼及羊驼体内的一种缺失轻链的重链抗体的可变区片段。Nanobody 可以通过接头连接从而实现多特异性结合，其优点主要是分子小、稳定性高、易于连接，小尺寸使其易于穿过较深的组织并靶向一些正常 IgG 抗体难以靶向的表位。但缺点是半衰期较短。为解决半衰期问题，Ablynx 将 Nanobody 与人血清白蛋白或白蛋白结合蛋白融合，半衰期可由几个小时延长至 2-3 周。目前 Ablynx 已经与诺华、诺和诺德、默克、艾伯维、勃林格殷格翰等多家药企达成了合作。

目前全球范围内已出现了超过 10 个 non-IgG-like 双抗技术平台，部分产品也已进入临床试验。

图表21 片段型双抗主要技术平台

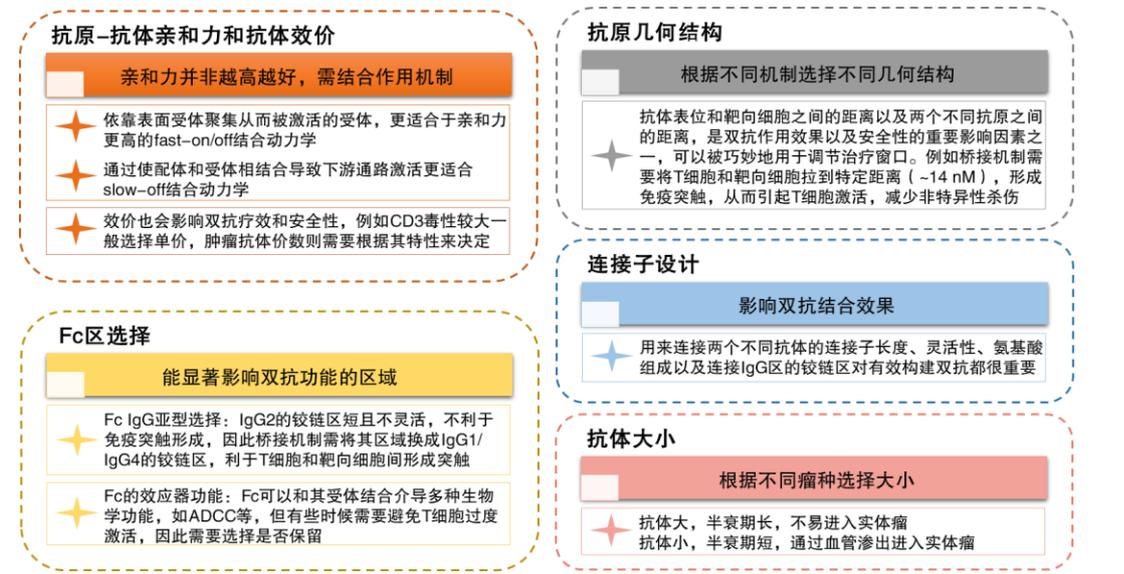
技术平台	公司	技术平台	公司
BiTE	Micromet	immTAC	Immunocore
DART	MacroGenics	DNL-Fab3	Immunocs
TanAbs	Affimed	scFv2-HAS	Merrimack
Bi-nanobody	Ablynx	Multi-DARPin	Molecular Partners
Probody	CytomX	KI-boday	Novimmune
UniEM	Gemoab	HcAb	和铂医药
TriTAC	Harpoon	GNC	百利制药

资料来源: 公司官网, BCG, 平安证券研究所

2.1.3 双抗具体结构的设计还要取决于其靶点作用机制

整体来看，双抗的结构形式决定分子的生物学活性。不同靶点双抗或者相同靶点双抗之间的差异性以及其效果和安全性，主要会被五个结构因素影响，分别为抗体亲和力和效价、Fc 区、几何结构、连接子和分子量。而这五个结构的选择通常取决于双抗作用机制以及适应症的类型，根据使用靶点机制的不同，双抗的设计和结构也会有不同考量。

图表22 影响双抗治疗效果的五个结构因素



资料来源: Antibody Therapeutics, 平安证券研究所

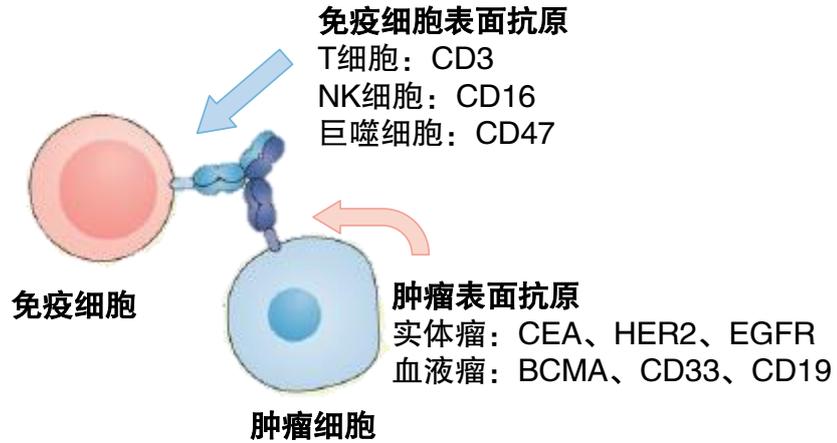
2.2 双抗作用机制主要分为四类，有望填补现有疗法的治疗空白

按照双抗不同的作用机制来看，双抗的靶点机制主要分为 4 类，分别为细胞桥接、双靶点阻断、免疫细胞激活、促蛋白复合体生成。双抗的出现有望填补部分目前小分子药物和单抗难以解决的适应症空白。

2.2.1 细胞桥接机制展现出相较 CAR-T 更好的疗效

双抗的一个重要作用机制是介导免疫细胞杀伤肿瘤。机体免疫系统本身就具备免疫监视功能，可以识别和清除癌变细胞。然而，肿瘤细胞可以通过下调 MHC 分子表达等方式逃逸免疫监视，从而在体内迅速增殖，形成病灶。双抗具有两条抗原结合臂，可以设计成其中一条与肿瘤靶抗原结合，另一条与效应细胞上的抗原结合，从而使效应细胞激活，并重新识别、清除肿瘤细胞，与 CAR-T 作用机制有点相似。T 细胞和 NK 细胞是较常用效应细胞类型，其中热门的表面靶点是 CD3 和 CD16。但该机制主要是激活肿瘤浸润 T 细胞，因此对“热肿瘤”以及血液肿瘤的效果相对较好。

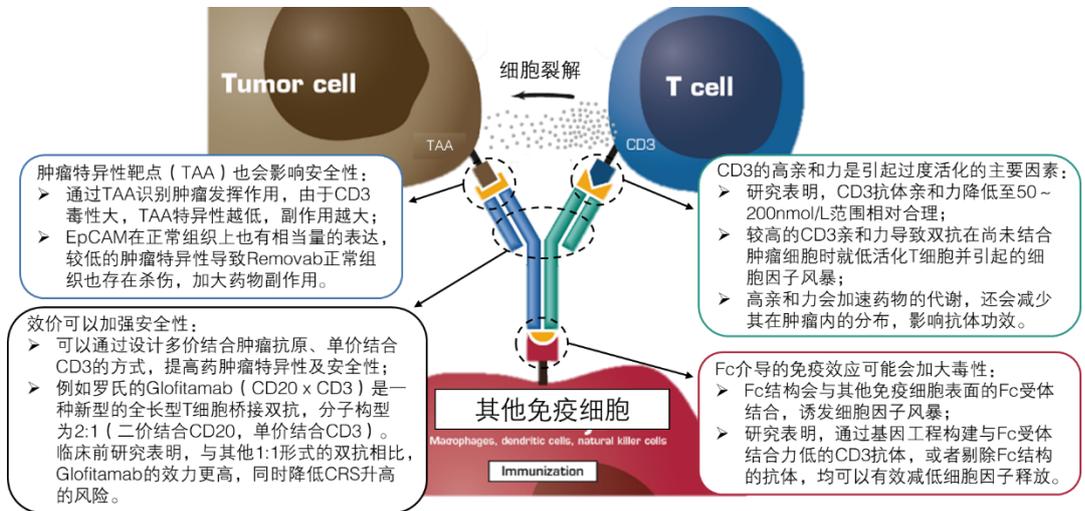
图表23 细胞桥接机制主要是引导免疫细胞识别杀伤肿瘤细胞



资料来源: Nature, 平安证券研究所

除 CD3 外, 部分公司选择 PD-1、4-1BB 等免疫靶点, 相比之下, CD3 对 T 细胞的激活和招募能力更强, 但对双抗平台的研发设计能力要求也较高。已上市的三款药物中, Removab(CD3 x EpCAM) 和 Blincyto(CD3 x CD19) 都是使用靶向 CD3 的桥接机制。其中 Removab 虽然展现出较好的疗效, 但会产生较严重的副作用, 其主要原因是该药即使低剂量给药也会引起 T 细胞过度活化, 从而诱发细胞因子快速且剧烈的释放, 引发较严重的细胞因子风暴。研究发现, T 细胞的过度活化主要和该抗体的 CD3 抗体 Fc 介导的免疫效应以及亲和力等因素相关。

图表24 CD3 细胞桥接双抗的设计重点在于提高安全性并拓宽治疗窗口

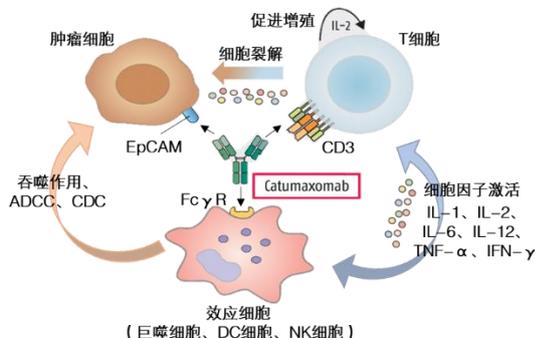


资料来源: 平安证券研究所

因此, 为避免出现 Removab 类似的毒副作用, 细胞桥接双特异性抗体的设计重点在于选择合理的 CD3 抗体亲和力范围, 具有特异性的肿瘤靶点、同时尽可能抑制 Fc 介导的效应功能。Blincyto 采用的是 BiTE 技术, 与 Removab 相比去除了 Fc 结构, 因此不会引发其他效应细胞活化并进一步激活细胞因子, 降低了 T 细胞过度活化风险。此外, Blincyto 的 2 个抗体均采用 ScFv 结构, 相比 Removab 的完整 IgG 结构, 一定程度上降低了 CD3 亲和力。同时, CD19 靶点的特异性较高, 而 EpCAM 也普遍表达于正常细胞, 因此 Blincyto 的肿瘤特异性更强, 安全性相对较好。为进一步提升安全性,

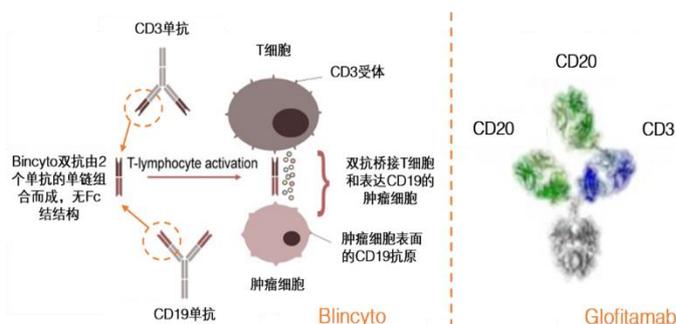
Roche 开发了 2:1 TCB 结构的双抗 Glofitamab, 通过设计成 2 价结合 CD20, 单价结合 CD3 的结构, 增强双抗的特异性靶向能力, 并降低 CD3 亲和力。

图表25 Removab 会引起 T 细胞过度活化



资料来源: DrugDes Devel Ther, 平安证券研究所

图表26 Blincyto 和 Glofitamab 在设计上更具安全性



资料来源: DrugDes Devel Ther, 公司官网, 平安证券研究所

从临床数据来看, 双抗已体现出与单抗相比差不多甚至更好的疗效, CR (完全缓解率) 普遍较高。与目前较为热门的 CAR-T 疗法相比, 双抗也展现出亮眼的治疗效果, 甚至在 CAR-T 治疗失败患者中也体现出完全缓解的疗效, 同时还具备给药方便以及费用低的优势。

图表27 双抗展现出相比单抗和 CAR-T 更好的疗效

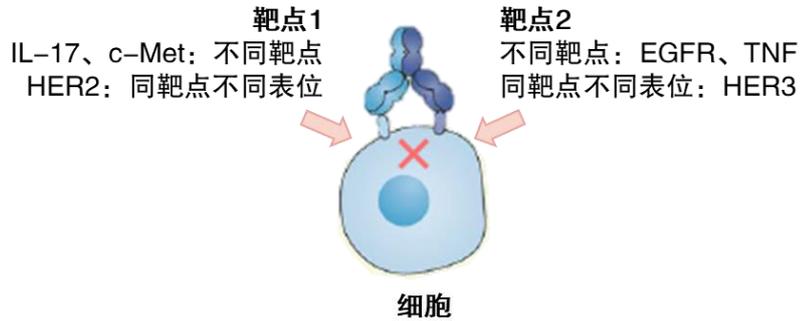
类别	商品名/代号	公司	适应症	数据
CD20 单抗	Rituxan	Roche	复发/难治性非霍奇金淋巴瘤 (III 期)	ORR: 53%; CR: 18%; 中位缓解持续时间 (DOR) 为 22 个月
CD19 CAR-T	Kymriah	诺华	复发/难治性非霍奇金淋巴瘤 (II 期)	ORR: 52%; CR: 40%
CD20 x CD3 双抗	Epcoritamab	Abbvie/Genmab	复发/难治性非霍奇金淋巴瘤 (I/II 期) 有 4 名经 CAR-T 治疗失败的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者	ORR: 73.3%; CR: 26.7% ORR: 100%; CR: 50%
	REGN1979	Regeneron/再鼎	复发/难治性非霍奇金淋巴瘤 (I/II 期) 经 CAR-T 治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (I 期)	ORR: 57.9%; CR: 42.1% ORR: 33%; CR: 21%
	Glofitamab	Roche	复发/难治性非霍奇金淋巴瘤 (I/Ib 期)	ORR: 51.4%; CR: 36.2%

资料来源: 公司官网, ASH, 平安证券研究所

2.2.2 双靶点信号通路机制有望阻断解决耐药问题

同时阻断双信号通路也是双特异性抗体重要靶向机制, 常用于肿瘤治疗和自免疫治疗领域。受体酪氨酸激酶 (RTKs) 是最大的一类酶联受体, 在细胞增殖过程中发挥重要调节作用, 其在肿瘤细胞表面的异常表达会导致肿瘤细胞恶性增生, 因此 RTK 抑制剂是肿瘤药的热点开发方向, 目前已在治疗中得到广泛应用。但是, 肿瘤细胞可以通过补偿信号通路或同靶点不同表位之间的同源或异源二聚体激活细胞内信号进行逃逸或产生耐药性。因此双抗通过同时靶向两个或多个 RTKs 或其配体, 可以减少肿瘤细胞逃逸, 克服耐药性, 提高治疗效果。在自免疫疾病治疗中该作用机制也较为常见。

图表28 双靶点信号通路阻断降低肿瘤逃逸可能性以及克服耐药性



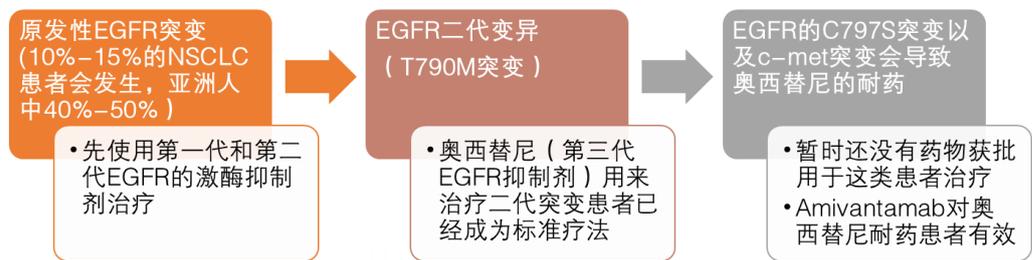
资料来源: Nature, 平安证券研究所

在肿瘤治疗中, 由于部分抗原不止表达于肿瘤细胞, 因此该机制可能会杀伤表达相应抗原的正常细胞, 造成与治疗相关的不良反应, 存在脱靶毒性。为减少副作用, 需要寻找具备较强特异性的肿瘤靶点, 例如 CD19、CD20、HER2 等。此外, 为提高效果, 这类双抗需要寻找选择具有协同作用两个靶点, 其设计重点和难点在于调节两个靶点之间的亲和力以及空间距离, 使双抗结构能够同时阻断两个信号通路, 达到杀伤效果。该机制下, 根据不同靶点选择主要可以被分为三类: 补偿通路阻断、不同表位阻断以及靶向肿瘤生长环境。

➤ 补偿通路阻断

此前强生在 EMSO 大会上公布的数据亮眼的 Amivantamab (c-Met x EGFR) 属于这个作用机制。该款双抗被设计为 1+1 不对称结构, 可以同时阻断 MET 和 EGFR 两条信号通路, 用于治疗非小细胞肺癌。EGFR 突变的 NSCLC 患者会先使用 EGFR 激酶抑制剂 (TKI) 治疗, 然而在用药后多数会出现耐药性, 目前还没有治疗三代 EGFR 抑制剂耐药的药物上市。此外, EGFR 第 20 号外显子插入突变是肺腺癌的一个独特亚群, 占有 EGFR 突变的 9%, 该类患者对目前的 TKI 治疗不敏感, 无标准治疗。Amivantamab 在临床试验中体现出对于奥西替尼耐药患者和第 20 号外显子插入突变患者的疗效, 填补目前仍然空白的适应症, 有望成为三代 EGFR 抑制剂耐药后的治疗选择。

图表29 双抗有望成为奥西替尼耐药的治疗选择



资料来源: 平安证券研究所

从临床结果来看, Amivantamab 联合拉泽替尼的治疗组合能够对奥西替尼耐药的的患者产生疗效, 总体反应率 (ORR) 达到了 36%, 临床收益率 (DCR) 达到 60%, 有望为部分耐药以及目前治疗手段空白的适应症带来更多选择。

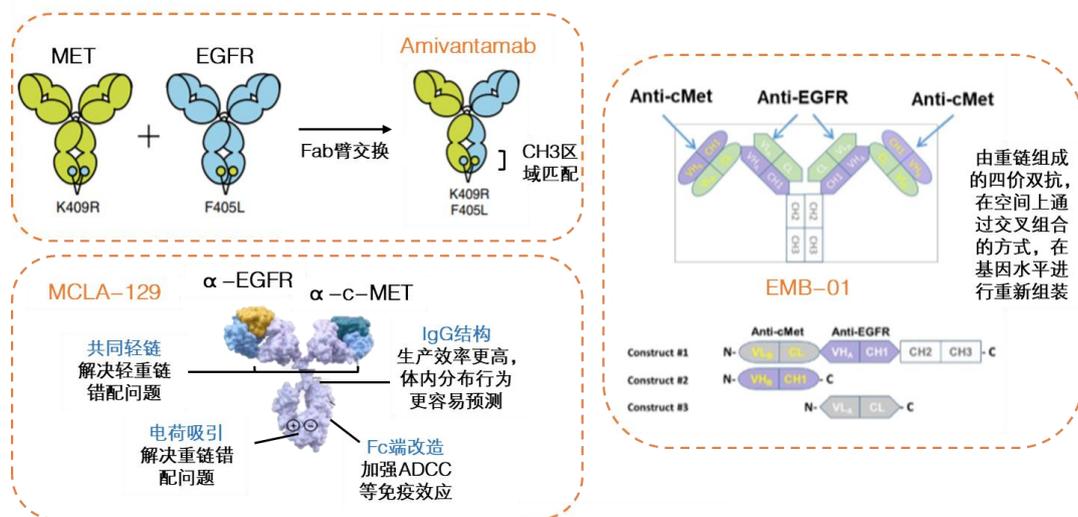
图表30 双抗解决目前尚未被解决的耐药等临床问题

药物名称	公司	适应症	数据
JNJ-61186372 (Amivantamab) (c-Met x EGFR)	强生	EGFR 第 20 号外显子插入突变的小细胞肺癌患者 (未经治疗)	ORR: 36%; DCR: 67%; 中位缓解持续时间 (DOR) 为 10 个月
		EGFR 第 20 号外显子插入突变的小细胞肺癌 (含铂化疗后)	ORR: 41%、DCR (疾病控制率): 72%; 中位 DOR: 7 个月
		联用拉泽替尼治疗 EGFR 第 19 号外显子缺失或 L858R 突变的非小细胞肺癌 (未经治疗)	ORR: 100%; DCR: 100%
		联用拉泽替尼治疗 EGFR 第 19 号外显子缺失或 L858R 突变的非小细胞肺癌 (奥西替尼治疗后)	ORR: 36%; DCR: 60%

资料来源: 公司官网, ESMO, 平安证券研究所

由于这两个靶点之间的协同作用比较清晰, 因此研发热度相对较高, 国内外至少 6 家企业同时在推进, 其中进度最快的是 Amivantamab, 正在开展临床 II 期。虽然靶点相同, 但各个企业在双抗设计上有所区别。例如, Amivantamab (强生) 通过引入突变减少轻重链错配, 而 MCLA-129 (Merus/贝达) 通过使用共同轻链减少错配。相比这两款双抗都是单价结合抗原, 岸迈生物的 EMB-01 采取了 4 价 (2+2) 结构, 理论上能够加强抗原和抗体的结合能力。

图表31 Amivantamab、MCLA-129 和 EMB-01 结构设计各有特色



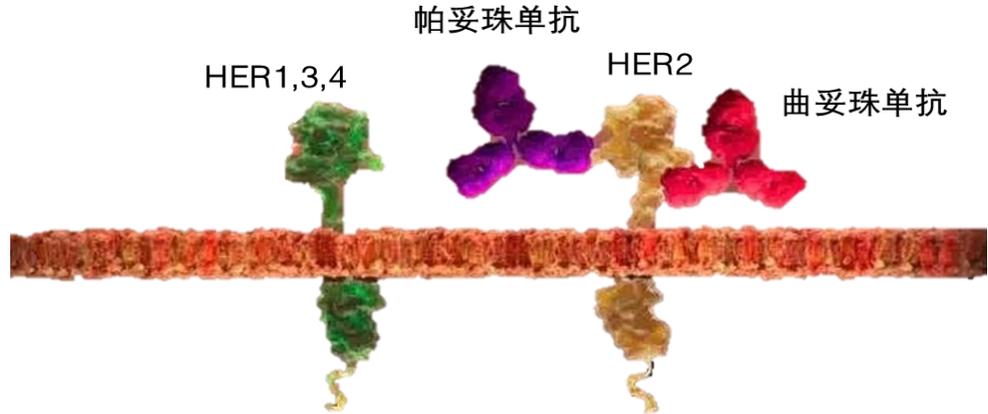
资料来源: 各公司演示资料, 平安证券研究所

➤ 不同表位阻断

人表皮生长因子受体 2 (Her2) 的表达对细胞增殖、分化、迁移和凋亡起到重要调节作用, 该基因的过表达与许多上皮细胞癌症的发生和恶化关系密切, 目前在乳腺癌、卵巢癌、胃肠道癌症和肺癌里都发现了 Her2 过表达的情况。此外, Her2 高表达的肿瘤表现出强的转移能力和浸润能力, 对化疗的敏感性也较差。赫赛汀 (曲妥珠单抗) 是一种靶向 HER2 的单抗, 能竞争性结合 HER2 受体, 阻断下游通路激活。但大部分初始接受赫赛汀治疗有效的病人常在短期内出现耐药, 主要原因是尽管阻断了 HER2 通路, 但 HER2 可以和其他家族成员 (HER1,3,4) 形成二聚体激活下游通路。帕捷特 (帕妥珠单抗) 是另一款 HER2 单抗, 与赫赛汀的结合位点不

同，其主要是跟 Her2 蛋白的 CR1 区域结合，阻止 Her2 与其他家族受体形成二聚体，进一步阻断下游通路。帕妥珠单抗+曲妥珠单抗具备协同效应，其联合疗法在临床上也体现较好疗效。

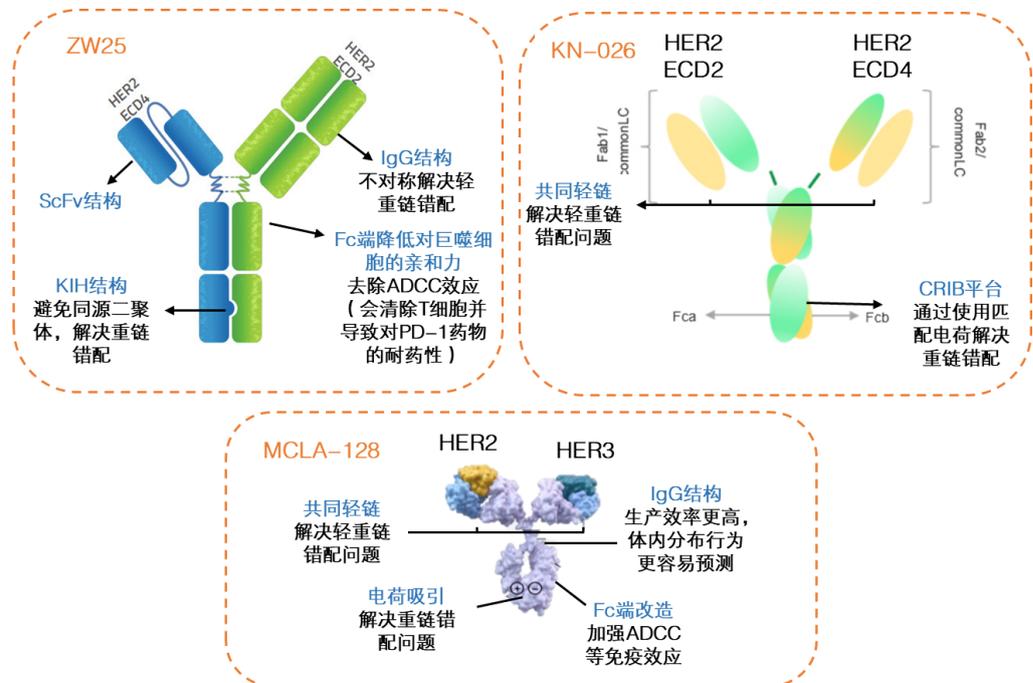
图表32 双表位阻断可以实现 HER2 信号通路更完整的阻断



资料来源：医药魔方，平安证券研究所

HER2-HER2 双抗的理论基础主要是曲妥珠+帕妥珠联合疗法的成功。该类双抗通过同时结合两个非重叠的 HER2 表位，实现对于 HER2 信号通路的更完整的阻断。这种独特的设计可形成多种作用机制，包括双重阻断 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，提高肿瘤细胞杀伤作用等。目前国内在研的主要有康宁杰瑞的 KN026，以及百济神州与 Zymeworks 合作的 ZW25，类似机制的还有 Merus 的 MCLA-128(HER2x HER3)。

图表33 即使靶点相同，不同双抗结构也可能会导致不同临床效果



资料来源：各公司演示材料，平安证券研究所

图表34 3款 HER2 双抗显示较好的治疗效果

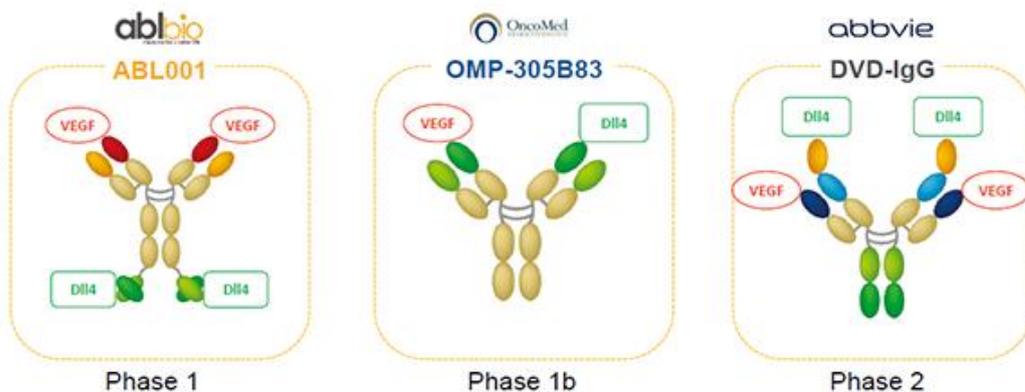
药物名称	公司	适应症	数据
MCLA-128 (Zenocutuzumab) (HER2 x HER3)	Merus	NRG1+癌症	胰腺导管腺癌患者: 肿瘤直径缩小 54%; 非小细胞肺癌患者: 肿瘤直径缩小 41%
ZW25 (Zanidatamab) (HER2 x HER2)	Zymeworks/百济	二线治疗 HER2 阳性实体瘤	ORR: 44%; DCR70%; PFS: 5.5 个月
KN026 (HER2 x HER2)	康宁杰瑞	二线治疗 HER2 阳性实体瘤	ORR: 32%; DCR: 77%

资料来源: 公司官网, ESMO, 平安证券研究所

➤ 靶向肿瘤生长环境

肿瘤的生长需要血管供给营养以及微环境抑制免疫细胞, 靶向肿瘤生长必需品也是杀伤肿瘤的重要机制之一。抗血管生成主要是通过同时阻断两个或多个血管生成的通路, 例如 VEGF、VEGFR2、DLL4 等, 来增强抗血管生成的效果, 从而使癌细胞缺乏氧气和营养而死亡。目前比较热门的抗血管生成靶点组合有 VEGF x DLL4, 已有三家推进临床, 结构各不相同。此外, 肿瘤会通过表达免疫抑制因子 (如 TGFβ、CD73) 和招募免疫抑制细胞等方式, 实现免疫逃逸。为加强免疫治疗效果, 部分双抗被设计用来抑制肿瘤微环境, 增强免疫细胞杀伤。

图表35 VEGF x DLL4 三种双抗结构差异较大



资料来源: 各公司演示材料, 平安证券研究所

图表36 VEGF x DLL4 双抗在后线治疗中展现一定疗效

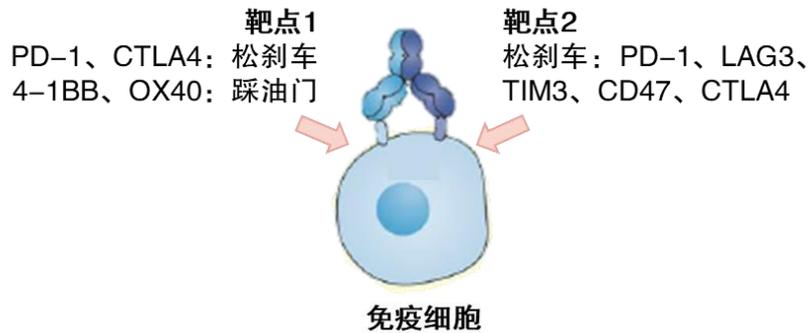
药物名称	公司	适应症	数据
ABL001/TR009	AbiBio/TRIGR/科望生物	实体瘤	ORR: 10%; DCR: 73.3%
		单药治疗所有可用的化疗和生物药(包括 VEGF, EGFR, PD1/L1, 化疗等)治疗失败的结直肠癌和胃癌患者	DCR: 67%
Navicixizumab ((OMP305B83)	Oncomed	经过预处理的卵巢癌患者	ORR: 25%
		联合紫杉醇治疗已接受至少 3 种治疗和/或贝伐单抗的铂类耐药性卵巢癌患者	ORR: 42%; DCR: 85% (贝伐单抗耐药患者中 ORR 达到 33%)

资料来源: 公司官网, SGO, 平安证券研究所

2.2.3 免疫细胞激活机制改善单药毒性较大及无响应的问题

伴随免疫疗法的研发推进，近年以 PD-1 单抗为代表的药物取得突破性进展，已成为肿瘤治疗的重要手段。然而，免疫检查点单抗药物的临床效果较为有限，患者中的应答率仍然较低。因此，以联合用药产生的协同效应为理论基础，靶向 2 个免疫细胞表面抗原的双抗药物成为研究热点，旨在加强免疫细胞肿瘤识别杀伤作用。按照靶点机制，该类双抗可以分为松刹车+松刹车（作用于两个免疫检查点）、松刹车+踩油门（作用于一个免疫检查点和一个免疫活靶点）。由于目前多数企业具备相应的免疫检查点抗体药物研发管线，因此在此基础上设计构建该类双抗速度相对较快。

图表37 双免疫细胞靶点强化协同作用

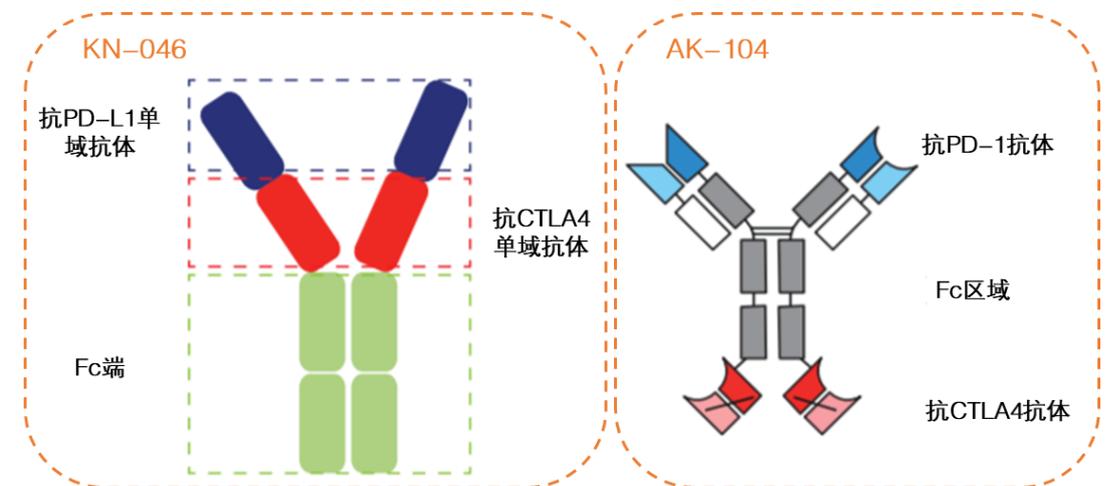


资料来源：Nature, BCG, 平安证券研究所

➤ 松刹车+松刹车

免疫检查点单抗的联合疗法在多个临床实验中已经展现出其强于单药的治疗效果，由于具备理论基础，该机制成为较为热门的双抗研发方向。与单药的联合疗法相比，双抗的形式有望进一步提升安全性。例如，此前 CTLA-4 抗体伊匹木单抗由于其较大毒性，在临床中应用较为受限，而通过设计高 PD-1 亲和力、低 CTLA4 亲和力的双抗，能够尽量保障药物在促进浸润 PD-1/CTLA4 双阳性淋巴细胞激活的情况下，同时减少 CTLA4 对外周 T 细胞的结合，提高临床安全性。目前国内进度较快的品种主要是 KN-046（康宁杰瑞）和 AK-104（康方生物）。

图表38 KN-046 和 AK104 的双抗构造



资料来源：公司招股书，平安证券研究所

临床数据显示，与联合治疗相比，双抗展现出相似甚至更好的治疗效果，且改善了部分靶点药物单药毒性较大的问题。此外，相比生产两个单药，部分双抗的成本相对更低，患者用药费用也有望进一步下降。而对于单抗治疗失败的患者，双抗也呈现出一定效果，有望成为免疫检查点单抗药物治疗失败或复发患者的选择。

图表39 针对免疫检查点的双抗比单抗联合疗法效果更好

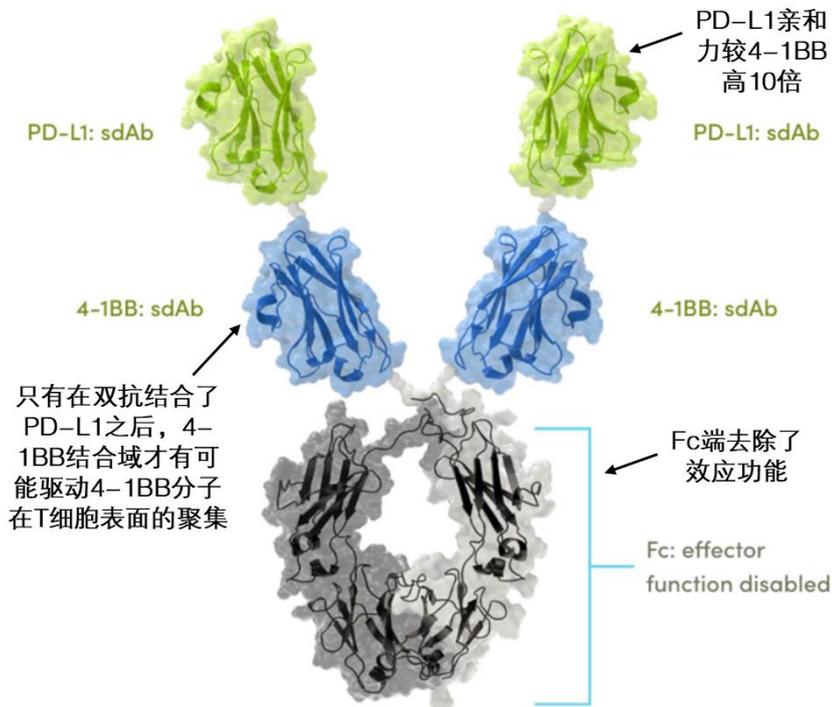
药物名称	公司	适应症	数据
KN046 (PD-L1 x CTLA4)	康宁杰瑞	免疫检查点抑制剂治疗失败的实体瘤	ORR: 12%; DCR: 52%
KN046 (PD-L1 x CTLA4)	康宁杰瑞	二线治疗非小细胞肺癌	ORR: 22.7%; DCR: 45.5%
AK104 (PD-1 x CTLA4)	康方生物	联合化疗治疗胃癌	ORR: 60%; DCR: 93.3%
Imfinzi (PD-1) +Tremelimumab (CTLA4)	阿斯利康	二线治疗晚期非小细胞肺癌	ORR: 18.8%; DCR: 54.9%

资料来源：公司官网，ESMO，BCG，平安证券研究所

➤ 松刹车+踩油门

免疫活靶点由于其毒性较大，此前单抗研发较为受阻，而双抗可以使得其激活效应局限于肿瘤环境，特异性更强，从而在提高病人抗肿瘤免疫反应的同时降低这类治疗中伴随的副作用。例如科望生物从 Inhibrx 引进的 ES101 (PD-L1 x 4-1BB)。4-1BB 作为免疫激活剂单药使用时会出现较严重肝毒性，该款双抗通过设计成上面是 PD-L1 下面是 4-1BB 的 4 价抗体，使得双抗要先与 PD-L1 结合产生触合效果，才能激活 4-1BB，保障其肿瘤环境中发挥作用，大幅提高安全性。I 期临床中，该款双抗也表现出相比使用 4-1BB 单药显著降低的肝毒性。

图表40 科望生物引进的 ES101 通过双抗设计提高肿瘤特异性从而降低 4-1BB 毒性

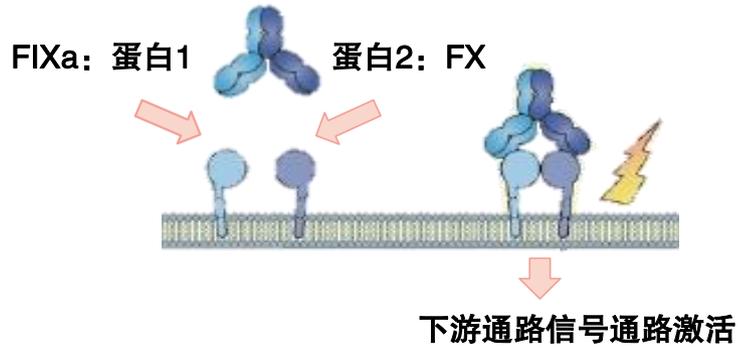


资料来源：公司官网，平安证券研究所

2.2.4 促进蛋白形成功能性复合体

利用双特异性抗体两个抗原结合臂可以结合不同抗原的特点，两个抗原结合臂分别结合两种特定蛋白分子，形成功能性复合体，从而促进完整的级联反应，激活下游通路。利用该种复合体给药，可以减少机体内排斥反应，提高临床治疗效果。

图表41 双抗通过同时结合两个靶点形成复合体从而激活下游信号通路



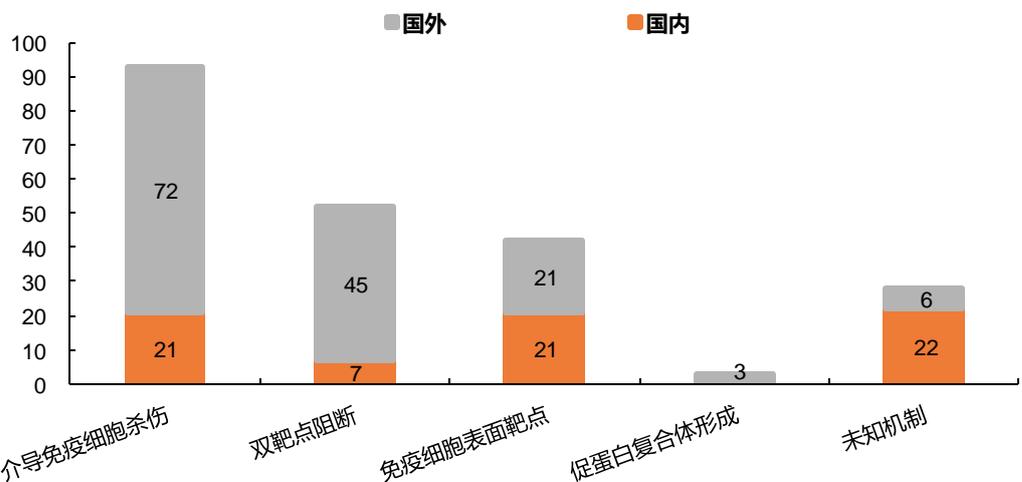
资料来源: Nature, 平安证券研究所

目前已上市的 Emicizumab (凝血因子 IXa x 凝血因子 X) 就属于这个机制，用于治疗血友病。血友病是凝血因子 VIII 缺陷性疾病。FVIII 的作用是活化后把 FX 和 FIXa 连在一起，促进 FIXa 对 FX 的激活。Emicizumab 被设计为可以同时靶向桥联 FIXa 和 FX，通过模拟替代 FVIII，促进凝血酶的产生，降低血友病患者的出血率。

2.2.5 细胞桥接机制最为热门，国内更多布局免疫

目前在研的 218 款双抗药物中，大部分属于细胞桥接作用机制，约占 43%。从国内外管线布局情况来看，我国企业在免疫细胞靶点领域中的布局热度较高，管线数量是全球的一半。

图表42 四种机制中细胞桥接方式的在研药物最多，国内在免疫靶点机制的布局较积极



资料来源: 药渡, 平安证券研究所

从研发格局来看，由于双抗的靶点选择较多，因此研发布局整体呈现分散的态势，尚未形成明显的竞争格局。其中，几个单抗研发被证实有效的靶点在双抗中也较为热门，包括 CD19、CD20、CD33、BCMA 等血液瘤靶点，以及 EGFR、HER2、VEGF 等实体瘤靶点。

图表43 目前双抗在研管线的靶点具体情况

靶点 1	靶点 2	药物名称	研发企业	所处阶段	靶点 1	靶点 2	药物名称	研发企业	所处阶段
细胞桥接									
CD3	CD20	Glofitamab	Roche	III 期	CD3	STEAP1	AMG-509	Amgen	I 期
		Mosunetuzumab	Roche	III 期		HLA-A2-WT1	RG6007	Roche	I 期
		Epcoritamab	Genmab/Abbvie	III 期		GPA33	MGD-007	Macrogenics	I 期
		Odronextamab	Regeneron	II 期		MUC17	AMG-199	Amgen	I 期
		Plamotamab	Xencor	I 期		FLT3	AMG-427	Amgen	I 期
		IGM-2323	Igm Biosciences	I 期		DLL3	AMG-757	Amgen	I 期
		GB261	嘉和生物	IND		HIV	MGD-014	Macrogenics	I 期
		EX103	爱思迈	临床前		CDH3	PF-6671008	Macrogenics	I 期
	GD2	Hu3F8 bispecific antibody	Memorial Sloan Kettering Center	II 期		ROR1	APVO-425	Emergent	临床前
	MUC1	Anti-CD3/MUC1	本康生物	II 期		未知	MGD-015	Genmab/Janssen	临床前
	CD19	GNR-084	Generium	II 期		CLEC12A	Tepoditamab	Merus	临床前
		Duvortuxizumab	Macrogenics	I 期		FCRL5	BFCR-4350A	Genetech	I 期
		K193	绿竹生物	I 期		CD33	AMG-330	Amgen	I 期
		AFM-11	Affimed	I 期			JNJ-67571244	Genmab/Janssen	I 期
		A-319	健能隆	I 期			GEM-333	Gemoab	I 期
		CD19/CD3	友芝友	临床前	AMV-564		Amphivena	I 期	
		B-193	衍绎生物	临床前	AMG-673	Amgen	I 期		
		EX102	爱思迈	临床前	EGFRvIII	AMG-596	Amgen	I 期	
	GPRC5D	Talquetamab	Genmab/Janssen	II 期	EpCAM	A-337	健能隆	I 期	
	MUC16	REGN4018	Regeneron	II 期		M-701	友芝友	I 期	
	EGFR	AntiCD3/antiEGFR	弗吉尼亚大学	II 期	CD38	AMG-424	Amgen	I 期	
		EGFR-BATs	Memorial Sloan Kettering Center	I 期		GBR-1342	Glenmark	I 期	
		GBR-1372	Glenmark	临床前		y150	友芝友	I 期	
	CEACAM5	Cibisatamab	Roche	II 期	APRIL	REGN5458	Regeneron	II 期	
	SSTR2	Tidutamab	Xencor	II 期	TPBG	GEN-1044	Genmab	II 期	
	BCMA	REGN5459	Regeneron	II 期	CD28	EGFR	REGN-7075	Regeneron	II 期
		Teclistamab	Genmab/Janssen	II 期		PSMA	REGN-5678	Regeneron	II 期
		AMG-701	Amgen	I 期		CD40	TAA	ABBV-428	Abbvie
		CC-93269	Celgene	I 期	4-1BB	HER2	PRS-343	Pieris	临床前
		TNB-383B	Teneobio	I 期			ABL105	AblBio	IND
HPN-217		Abbvie	I 期	TAA		HBM-7008	和铂医药	临床前	
HBM-7020		和铂医药	临床前	BCMA		TRIA001	TRIGR	IND	
CD3 x BMCA		鲁南制药	IND	Claudin18.2		ABL111	AblBio	IND	
PSMA	CCW702	Calibr	I 期	5T4	ALG.APV-527	Aptevo	临床前		
	JNJ-63898081	Genmab/Janssen	I 期	EGFR	HLX-35	复宏汉霖	临床前		
	Flotetuzumab	Macrogenics	II 期	CD16	CD33	OXS-3550	Oxis Biotech	II 期	
APVO436	Aptevo	I 期	BCMA		RG6296	Roche	I 期		
JNJ-63709178	Genmab/Janssen	I 期							
IL3RA	Vibecotamab	Xencor	I 期						

请通过合法途径获取本公司研究报告，如经由未经许可的渠道获得研究报告，请慎重使用并注意阅读研究报告尾页的声明内容。

	HER2	GBR-1302	Glenmark	II 期	CD47	CD19	TG-1801	Novimmune	I 期	
		RG6194	Roche	I 期		CD20	IMM-0306	宜明昂科	I 期	
		M-802	友芝友	I 期	PD-1	VEGF	AK-112	康方生物	II 期	
		EX101	爱思迈	临床前		HAVCR2	RO-7121661	Roche	I 期	
	GPC3	ERY-974	Chugai	I 期	PD-L1	NT5E	AK-123	康方生物	临床前	
		AMG-160	Amgen	I 期		VEGF	IMM-2510	宜明昂科	IND	
		CC-1	German Cancer Research Center	I 期		HB0025	华奥泰	I 期		
		MOR-209/ES414	Emergent	I 期	CLDN18	Q-1802	启愈生物	IND		
		Pasotuxizumab	Amgen	临床前	ICOS	BAFF	AMG-570	Amgen	II 期	
	TYRP1	RG6232	Roche	I 期	CTLA4	GITR	ATOR-1144	Alligator	临床前	
双靶点阻断										
c-Met	EGFR	Amivantamab	Genmab/Janssen	III 期	VEGF	ANGPT2	Faricimab	Roche	III 期	
		EMB-01	岸迈生物	II 期			Vanucizumab	Roche	II 期	
		EM1-mAb	Genmab/Janssen	临床前		C3	IBI302	信达生物	I 期	
		MCLA-129	Merus	临床前		DLL4	Navicixizumab	Oncomed	I 期	
		LY-3164530	Lilly	临床前			ABL001/TR009	AbiBio/TRIGR	I 期	
		CKD-702	Chong Kun Dang	I 期			ABT-165	Abbvie	II 期	
TNF α	TNF α	Ozoralizumab	Ablynx	III 期	HER2	HER2	HER3	Zenocutuzumab	Merus	II 期
	IL-17	ABT-122	Abbvie	II 期			KN-026	康宁杰瑞	II 期	
		COVA-322	Covagen	II 期			Zanidatamab	Zymeworks	II 期	
		UCB-0159	比利时联合化工	I 期			MBS-301	天广实	I 期	
		JNJ-63823539	Janssen	I 期		BCD-147	Biocad	I 期		
		LY-3114062	Lilly	I 期		未知	706	三生制药	临床前	
IL-4	IL-3	Romilkimab	Sanofi	II 期	EGFR	FCGR3A	AFM-24	Affimed	II 期	
IL-23	CGRP	IL-23/CGRP	Lilly	I 期		HER3	SI-B001	百利药业	I 期	
CEA	未知	Pentacea	Immunomedics	临床前		Duligotuzumab	Genetech	II 期		
FGFR1	KLB	RG-7992	Genetech	II 期		LGR5	MCLA-158	Merus	I 期	
FCGR2B	CD79B	PRV-3279	Macrogenics	II 期		未知	707	三生制药	临床前	
FCGR3A	CD30	AFM-13	Affimed	II 期		CEACAM	HSG	TF 2-targeted cancer therapy	Immunomedics	II 期
IL-1A	IL-1B	Iutikizumab	Abbvie	II 期	T3SS	PsIG	MEDI-3902	Medimmun	II 期	
CD33	Fc γ R	AntiCD33/antiFcRI	UCSD	I 期	TRAILR2	CDH17	BI-905711	Boehringer	I 期	
TGF β	CD73	GS-1423	Gilead	I 期	CD19	CD19	AMG-562	Amgen	I 期	
SNCA	IGF1R	ABL301	AbiBio	IND	HBEGF	未知	Fsn-1006	Fusion	临床前	
免疫细胞激活										
PD-1	LAG3	Tebotelimab	Macrogenics	II 期	PD-L1	CTLA4	KN-046	康宁杰瑞	III 期	
		RG6139	Roche	I 期		4-1BB	GEN-1046	Genmab	II 期	
		EMB-02	岸迈生物	II 期			INBRX-105	Inhibrx	I 期	
	PD-L1	IBI318	信达生物	II 期			ES101	科望生物	I 期	
	HER2	IBI315	信达生物	I 期			ABL503	AbiBio	IND	
	CTLA4	AK-104	康方生物	II 期			MCLA-145	Merus	I 期	
		MEDI-5752	Medimmune	I 期			FS 118	Merck	I 期	
		MGD-019	Macrogenics	I 期		LAG3	IBI323	信达生物	IND	
		QL1706	齐鲁制药	I 期		ABL501	AbiBio	IND		
		XmAb20717	Xencor	I 期		CD47	IBI322	信达生物	I 期	

							SG12473	尚健生物	IND	
		SI-B003	百利药业	I 期			CD27	LOR-S03	Celldex	I 期
	4-1BB	IBI319	信达生物	IND			CD3	Y-111	友芝友	临床前
	CD3	ONO-4685	Merus	I 期			TGF-β	PM-8001	普米斯	II 期
	TGF β	JS201	君实生物	IND				Bintrafusp alfa	Merck	III 期
	TIM3	RG7769	Roche	I 期				HBM-7015	和铂医药	临床前
	CD47	HX-009	翰雄生物	I 期				SHR-1701	恒瑞医药	II 期
	ICOS	XmAb-23104	Xencor	I 期		4-1BB	CD40	GEN1042	Genmab	I 期
	未知	704	三生制药	临床前			未知	TRIA002	TRIGR	IND
		705	三生制药	临床前				CTLA4	ATOR-1015	Alligator
TIGHT	未知	HLX-301	复宏汉霖	临床前		OX40	4-1BB	FS-120	F-Star	I 期
CTLA4	LAG3	XmAb-22841	Xencor	I 期			未知	HLX-304	复宏汉霖	临床前
蛋白复合体										
F9	F10	Mim8	诺和诺德	II 期	F9	F10	KY-1049	Kymab	临床前	
F9	F10	NXT007	Roche	I 期						
机制未公布										
未知		MEDI-7352	Medimmune	II 期	未知		10E8.4/iMab	Aaron Diamond Aids	I 期	
		GEM3-PSCA	Gemoab	I 期			BJ-005	博际生物	临床前	
		AGEN-1223	Agenus	I 期			BJ-008	博际生物	临床前	
		JNJ-70218902	Genmab/Janssen	I 期			JY-039	百泰生物	临床前	
		KN-052	康宁杰瑞	临床前			PM-1009	普米斯	临床前	
		KN-053	康宁杰瑞	临床前			PM-1010	普米斯	临床前	
		KN-055	康宁杰瑞	临床前			PM-1011	普米斯	临床前	
		KN-058	康宁杰瑞	临床前			PM-1012	普米斯	临床前	
		ONC-781-BiAb	广州昂科	临床前			PM-1013	普米斯	临床前	
		SCT-B03	神州细胞	临床前			BA-002	金赛药业	临床前	
		SCT-B07	神州细胞	临床前			SI-B036	SystImmune	临床前	
		SCT-B72	神州细胞	临床前			SI-B032	SystImmune	临床前	
		SCT-B54	神州细胞	临床前			Influenza A virus H5N1	Antigen Express	临床前	
		PRS-342	Pieris	临床前			OCTR lymphocytes	Janssen	临床前	

资料来源：药渡，平安证券研究所

在这些管线中，大部分项目仍处于持续推进的状态，但由于新药研发风险较高，部分项目也出现终止或失败的情况。2021年1月20日，Merck宣布终止PD-L1/TGF β双抗Bintrafusp alfa (M7824)的肺癌III期临床试验，原因是其疗效难以击败Keytruda单药达到临床终点。而此前的单臂临床数据显示，M7824在治疗PD-L1阳性NSCLC患者中，ORR达到37%，而在PD-L1高表达的患者群体(肿瘤细胞PD-L1表达≥80%)中，ORR高达85.7%。随后，公司又于2021年3月16日宣布M7824治疗胆管癌的II期临床未达到主要终点，患者ORR仅为10.1%。PD-L1/TGF β作为双抗热门靶点之一，全球有多个企业在推进研究，其中国内恒瑞医药和普米斯的同靶点双抗已进入临床阶段。

三、全球主要技术平台及管线布局情况

3.1 康宁杰瑞

康宁杰瑞成立于 2015 年，专注于研发、生产和商业化创新肿瘤药物。创始人徐霆博士在药物研发方面拥有 16 年的行业经验，共有超过 100 项专利及专利申请。依靠经验丰富的研发团队，公司建立了电荷排斥诱导双特异性平台 (CRIB) 和电荷排斥诱导抗体混合平台 (CRAM)，用于开发单抗、双抗、三抗、融合蛋白等。其中，公司的 CRIB 双抗平台通过使用不同电荷，效解决双抗研发 CMC 中可能出现的重链错配问题，能够在保持全长抗体特性的同时提高生产效率，实现规模化商业生产。利用该双抗平台，公司开发了 KN026 (HER2 x HER2)。此外，公司开发出了可皮下给药的 PD-L1 单域抗体 KN035，并在此基础上开发了双抗 KN046，是目前同领域中位于第一梯队的产品。

图表 44 康宁杰瑞的管线情况

产品	领域	靶点	技术	临床前	I期	II期	III期	BLA
KN035	肿瘤	PD-L1	单抗	[Progress bar]				
KN046	肿瘤	PDL1/CTLA4	双抗	[Progress bar]				
KN026	肿瘤	HER2/HER2	双抗	[Progress bar]				
KN019	自身免疫	CD80	融合蛋白	[Progress bar]				
KN052	肿瘤	未公开	双抗	[Progress bar]				
KN053	肿瘤	未公开	双抗	[Progress bar]				
KN055	肿瘤	未公开	双抗	[Progress bar]				
KN058	肿瘤	未公开	双抗	[Progress bar]				
COVID 19 Ab	抗病毒	COVID 19	多功能抗体	[Progress bar]				

资料来源：公司官网，平安证券研究所

3.1.1 KN046

KN046 是公司自主研发的 PD-L1/CTLA-4 对称全长型 4 价双抗，由两种不同的单域抗体 (SdAb) 及 Fc 区域组成。SdAb 具有分子量小、稳定性高的特性，KN046 分子量大约为普通抗体的 2/3。此外，由于是对称结构，不存在错配问题，因此 CMC 和生产较为简单。其创新设计包括：

- 采用机制不同的 CTLA-4 与 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，减少脱靶毒性，提高安全性和拓展治疗窗口；
- Fc 结构的保留能够激活其他效应细胞，并清除抑制肿瘤免疫的 Treg，进一步提高免疫细胞的肿瘤杀伤效果；
- KN046 使用的 CTLA-4 单域抗体是通过空间位阻阻断 CTLA-4/B7 通路，而不是像伊匹木单抗直接竞争结合位点，使其具有潜在更好的安全性。

该双抗在临床中也体现较好的安全性。I 期试验中，出现三级以上的治疗相关不良反应的只有 2 个患者，占比 6.9%。目前，KN046 在澳大利亚和中国已开展 10 余种肿瘤不同阶段临床试验。FDA 基于其在澳大利亚和中国取得的临床试验结果，批准 KN046 在美国直接进入 II 期临床试验，并于 2020 年 9 月授予其治疗胸腺上皮肿瘤的孤儿药资格。目前 KN046 的两项注册临床试验预计将在 2021、2022 年申报 BLA。

图表 45 KN046 在全球开展多项临床试验

产品	适应症	临床前	I期	II期	III期	BLA
KN046	胸腺癌					预计2021H2
	联合化疗一线治疗鳞状NSCLC					预计2022H1
	联合TKI一线治疗NSCLC					
	联合TKI一线治疗NSCLC					
	联合TKI治疗PD1治疗失败的NSCLC					
	联合放疗治疗III期不可切除的NSCLC					
	辅助治疗III期不可切除的NSCLC					
	联合紫杉醇一线治疗TNBC					
	联合TKI一线治疗HCC					
	联合化疗一线治疗ESCC					
	联合化疗一线治疗胰腺癌					

资料来源：公司官网，平安证券研究所

伴随临床持续推进，公司目前也已陆续公布部分临床试验数据，KN046在非小细胞肺癌、食管鳞癌、免疫疗法失败患者和鼻咽癌等适应症方面展现出了较为良好的安全性，以及相较于免疫检查点抑制剂单抗更好的疗效。

➤ 治疗先前接受免疫检查点抑制剂治疗失败的实体瘤

该临床研究共入组 29 例患者，客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别达到 12.0%和 52.0%，中位无进展生存期 (PFS) 为 2.7 个月。对于先前使用免疫检查点抑制剂治疗失败的晚期实体瘤病人有更好的临床获益。安全性方面，出现三级以上的治疗相关不良反应的只有 2 个患者，占比 6.9%，展现出较为良好的安全性。

➤ 治疗肺癌

非小细胞肺癌方面，公司目前已经展示了三个临床试验初步数据：1) KN046 联合卡铂/紫杉醇 1 线治疗鳞状非小细胞肺癌中，ORR 和 DCR 分别达到 58.3%和 91.7%；2) KN046 联合卡铂/紫杉醇 1 线治疗非鳞状非小细胞肺癌中，ORR 和 DCR 分别达到 46.7%和 86.7%；3) 2 线治疗非小细胞肺癌 (5mg/kg) 中，ORR 和 DCR 分别达到 22.7%和 45.5% (总 ORR 为 11.7%，DCR 为 70.0%)。与 Opdivo 和 Keytruda 单药治疗相比，KN046 的患者总生存期和生存比率显示出一定优势。小细胞肺癌方面，公司公布了联合放疗治疗转移或复发鳞状小细胞肺癌的初步数据，ORR 和 DCR 分别达到 44.4%和 94.4%，其中 3mg/kg 剂量组中，ORR 和 DCR 达到 54.5%和 100%。

图表46 KN046 治疗非小细胞肺癌效果优于进口 PD-1 单抗单药疗效

适应症	药物	患者	中位无进展生存期	中位生存期	Clinical trial
NSCLC 2L	KN046	64	7.3(sq), 3.6(non-sq)	13.6(sq), Not reached (non-sq)	KN046-201
NSCLC 2L	Keytruda	394	3	9.3	Keynote001
NSCLC(non-sq) 2L	Opdivo	292	2.3	12.2	CheckMate057
NSCLC(sq) 2L	Opdivo	135	3.5	9.2	CheckMate017
NSCLC 2L	Opdivo	37	2.3*(all doses)	14.9	CA209-003
NSCLC 2L	Keytruda	344	3.9	10.4	Keynote010

资料来源：公司演示材料，平安证券研究所

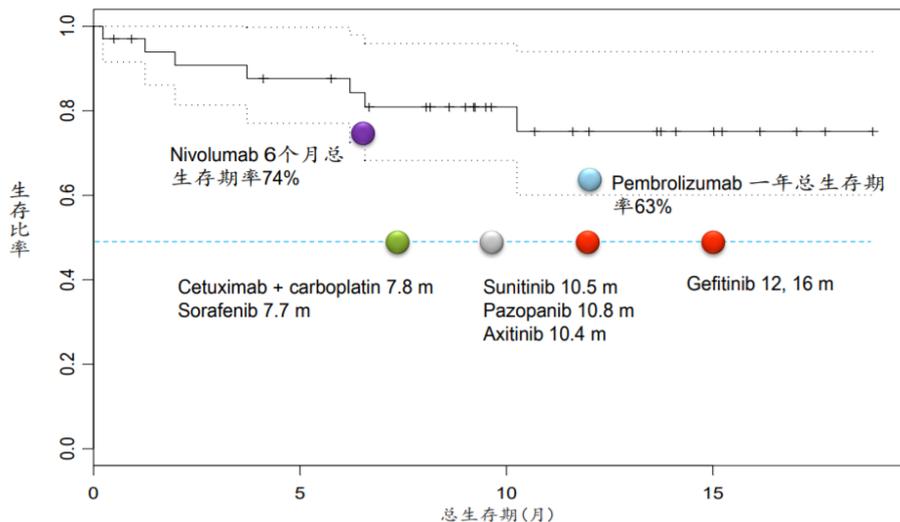
➤ 联合放化疗治疗复发和转移性食管癌

食管癌是全球常见的恶性肿瘤之一，其中我国每年的新发食管癌病例占全球新发病例的一半，且预后较差，总体 5 年生存率仅为 20% 左右。2021 年 1 月公司在美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会 (ASCO GI) 上公布了 KN046 联合放化疗治疗复发和转移性食管鳞癌患者的 I 期临床研究数据。该临床研究共入组 18 例患者，客观缓解率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR) 分别达到 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。其中高剂量组 (3mg/kg) 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%。

➤ 治疗鼻咽癌

治疗鼻咽癌的临床数据显示，与 Opdivo 和 Keytruda 单药治疗以及放化疗联用相比，KN046 的患者总生存期和生存比率显示出一定优势。

图表47 KN046 治疗鼻咽癌效果优于进口 PD-1 单抗



资料来源：公司演示材料，平安证券研究所

3.1.2 KN026

KN026 是公司通过 CRIB 平台研发的 2 价 HER2-HER2 不对称全长型双抗，可同时结合 HER2 的两个非重叠表位，导致双 HER2 信号阻断，达到曲妥珠单抗和帕妥珠单抗单用及联用的效果，并展示出更高的亲和力。同时，KN026 对 HER2 中低表达肿瘤和曲妥珠单抗抗性细胞株也有抑制作用。相比单抗联合疗法，KN026 可以连接表面多个 HER2 受体，促使 HER2 受体聚集，从而达到以下几个效果：

- 增强 HER2 受体的结合（尤其是 HER2 中低表达），强化抑制能力；
- 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，加强内吞效果，相比两个单抗疗法优势更大。

I 期临床试验结果表明，KN026 具有良好的耐受性和安全性，在多线抗 HER2 治疗后进展的 HER2 阳性乳腺癌患者中表现出了显著的抗肿瘤活性。

图表48 KN026 多项临床已进入 II 期阶段

产品	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期	BLA
KN026	后线治疗HER2阳性/低表达晚期胃癌/食管结合部癌					
	联合多西他赛一线治疗HER2阳性/HER2低表达的晚期乳腺癌					
	后线治疗HER2阳性乳腺癌，胃癌/食管结合部癌					
KN046 + KN026	HER2低表达晚期乳腺癌					
	HER2阳性低表达实体瘤					

资料来源：公司官网，平安证券研究所

- 治疗先前接受抗 HER2 标准疗法失败的 HER2+乳腺癌

该临床研究共入组 62 例患者，客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别达到 29.0%和 74.2%。其中，高剂量组（20mg/kg 和 30mg/kg）的患者 ORR 和 DCR 分别达到 32.1%和 76.8%。安全性及耐受很好并且对之前使用过标准 Her2 疗法后进展的病人展示了优异的抗肿瘤药效。

- KN026 联合 KN046 治疗 HER2 阳性实体瘤

KN026 和 KN046 在机制上具备一定协同作用：HER2 通路的激活会干扰人体重要原生免疫参与者 STING 通路，KN026 对于 HER2 通路的阻断去除了其对原生免疫的抑制，KN046 再进一步对免疫细胞进行激活，增强肿瘤治疗效果。联合疗法的 I 期试验共入组 14 名患者，ORR 和 DCR 分别达到 64.3%和 92.9%，并且在先前 HER2 和/或肿瘤免疫抑制剂治疗失败的患者中也观察到反应。安全性方面，3 级或以上与治疗相关的不良事件发生率为 23.1%，相对较好。

3.2 康方生物

公司是一家临床阶段的生物制药公司，专注于肿瘤、免疫及其他治疗领域的疗法开发。公司建立了 Tetrabody 技术平台，用于设计及生产创新四价双抗。该专有技术克服了双抗高分子量导致的低表达水平、双抗结构异质引起的工艺开发障碍、以及双抗缺乏稳定性而导致的药物不可成药性等 CMC

难题。利用专有技术平台，公司目前建立了丰富的研发管线，其中包括 6 个双抗项目，有 2 个已进入临床阶段，分别为 AK104 (PD-1 x CTLA4) 和 AK112 (PD-1 x VEGF)。

图表 49 康方生物已有 2 款双抗处于临床阶段，分布在肿瘤领域和自免疫领域

产品	领域	靶点	技术	临床前	I期	II期	III期	BLA
AK104	肿瘤	PD1/CTLA4	双抗	█	█	█		
AK105		PD1	单抗	█	█	█		
AK112		PD1/VEGF	双抗	█	█			
AK109		VEGFR2	单抗	█	█			
AK117		CD47	单抗	█	█			
AK119		CD73	单抗	█	█			
AK123		PD-1/CD73	双抗	█	█			
AK101	自免疫	IL12/IL23	单抗	█	█	█		
AK111		IL17	单抗	█	█			
AK120		IL4R	单抗	█	█			
AK114		IL1β	单抗	█	█			
AK102	高胆固醇血症	PCSK9	单抗	█	█			

资料来源：公司官网，平安证券研究所

3.2.1 AK104

AK104 是公司自主研发的 4 价全长型 PD-1/CTLA-4 双抗，旨在实现与 PD-1/CTLA4 共表达的肿瘤浸润淋巴细胞，而不是正常外周组织淋巴细胞的优先结合，提高肿瘤免疫治疗的安全性。AK104 同时靶向两个免疫检查点分子，目前已显示出 PD-1 及 CTLA-4 单抗联合疗法的临床疗效以及相对更好的安全性。目前 AK104 同时在开展超过 10 项临床试验，并在 dMMR 癌症、宫颈癌和胃癌领域中体现出一定疗效。

图表 50 AK104 多项适应症已进入临床 II 期阶段

产品	适应症	临床前	I期	II期	III期	BLA
AK104	二线/三线治疗宫颈癌	█	█	█		
	三线治疗鼻咽癌	█	█	█		
	联合化疗一线治疗胃癌及胃食管交界性腺癌	█	█	█		
	联合乐伐替尼一线治疗肝癌	█	█			
	联合化疗一线治疗 NSCLC	█	█	█		
	联合安罗替尼一线治疗 NSCLC/二三线治疗 PD1 药物治疗失败的 NSCLC	█	█	█		
	二线治疗肝癌	█	█	█		
	二线治疗 ESCC	█	█	█		
	二三线治疗 PD1 药物治疗失败的 NSCLC	█	█	█		
	联合 AK119 治疗胰腺癌或肠癌	█	█			
	联合 AK109 治疗实体瘤	█	█			

资料来源：公司官网，平安证券研究所

➤ 治疗复发或难治性宫颈癌

该临床试验共入组 31 名患者，结果显示，ORR 和 DCR 分别达到 47.6%和 66.7%，与目前公布的 PD-1+CTLA-4 抗体联合治疗相比，疗效有显著提升。而副作用方面，三级及以上副作用发生率为 12.9%，与 PD-1 抗体或 PD-L1 抗体相当。

图表 51 AK104 在宫颈癌中显示出相比 PD-1 单药和 PD-1+CTLA4 联合疗法更好的疗效

Sponsor	Treatment	适应症	患者数量	ORR	DCR
康方生物	AK104	Recurrent/Metastatic Squamous Cervical Cancer(failure after SOC)	31 ⁽¹⁾	47.6%	66.7%
Agenus	PD-1+CTLA4联合治疗	Recurrent/Metastatic Cervical Cancer	143	21.6%	NA
Agenus	PD-1单药治疗	Advanced Cervical Cancer (failure after SOC)	160	14%	NA
Merck	PD-1单药治疗	Advanced Cervical Cancer (failure after SOC)	77 (PD-L1+) 15 (PD-L1-)	14.3% 0.0%	31.2% 20.0%
BMS	PD-1+CTLA4联合治疗	Recurrent/Metastatic SCC Cervical Cancer	26 (PST*)	23.1%	53.8%
BMS	PD-1+CTLA4联合治疗	Recurrent/Metastatic SCC Cervical Cancer	22 (PST*)	36.4%	72.7%

资料来源：公司演示材料，平安证券研究所

➤ 三线治疗 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤

该 I 期临床共入组 7 例患者，全部达到缓解，其中 3 例达到完全缓解，ORR 和 CR 分别为 100%和 28.6%，基本是联合疗法患者 ORR 和 CR 的 2 倍。从安全性来看，AK104 的治疗中共 16.1%的患者出现三级以上不良反应，相比联合疗法接近 50%的三级不良反应其安全性较高。

图表 52 AK104 显示出相比 PD-1 单药和 PD-1+CTLA4 联合疗法更好的疗效

Sponsor	Treatment	Lines of therapy	患者数量	MSI-H Tumor type	ORR	CR rate
康方生物	AK104	≥3L	7	CRC (6) BTC (1)	100%	28.6%
BMS	PD-1+CTLA4联合治疗	≥2L	82	CRC (82)	56%	13%
BMS	PD-1单药治疗	≥2L	53	CRC(53)	32%	9%
Merck	PD-1单药治疗	≥3L	61	CRC(61)	33%	3.3%
Merck	PD-1单药治疗	≥2L	63	CRC(63)	33%	7.9%
康宁杰瑞	PD-L1单药治疗	≥1L	103	CRC (65) GC(18) Other (20)	34.0%	4.9%

资料来源：公司演示材料，平安证券研究所

➤ 联合化疗一线治疗晚期胃癌

该 I 期临床共入组 64 名患者，截至 2020 年 11 月，ORR 和 DCR 分别达到 64.1%和 87.2%，6 个月无进展生存率为 78.9%，展现出相比 PD-1 联合化疗更好疗效。此前，Keytruda 联合化疗一线治疗晚期胃癌失败告终，Opdivo 联合化疗一线治疗晚期胃癌的 ORR 为 60%(化疗对照组 ORR 为 45%)。

3.2.2 AK112

AK112 是公司自主研发，全球首个进入临床的 PD-1/VEGF 双抗。AK112 是基于公司独特的 TETRABODY 技术设计，可阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合，并同时阻断 VEGF 与 VEGF 受体的结合。PD-1 抗体与 VEGF 阻断剂的联合疗法已在多种瘤种中显示出疗效。鉴于 VEGF 和 PD-1 在肿瘤微环境中的共表达，与联合疗法相比，双抗作为单一药物同时阻断这两个靶点，可能会更有效地阻断这两个通路从而增强抗肿瘤活性。

图表53 AK112 目前有 9 个适应症已进入临床阶段

产品	适应症	临床前	I期	II期	III期	BLA
AK112	治疗恶性间皮瘤	█	█	█		
	联合化疗一线治疗广泛期SCLC	█	█	█		
	联合化疗治疗EGFR靶向药治疗失败的NSCLC	█	█	█		
	联合化疗一线治疗NSCLC	█	█	█		
	一线治疗PD-L1阳性的NSCLC	█	█	█		
	联合PARP抑制剂治疗铂敏感复发性卵巢癌	█	█	█		
	妇科肿瘤	█	█	█		
	实体瘤	█	█	█		
	实体瘤	█	█	█		

资料来源：公司演示材料，平安证券研究所

从目前的临床试验结果来看，AK112 在 PD-1 难治或无应答的肿瘤类型中展现出一定疗效，ORR 和 DCR 分别达到 23.5%和 64.7%。

3.3 友芝友生物

公司是一家专注于双特异性抗体药物研发的生物制药公司，成立于 2010 年。基于自主创新的抗体工程技术，成功建立了 YBODY 及 CHECKBODY 两个的双抗技术平台。利用这两个双抗平台，公司开发了多款双抗药物，涵盖肿瘤、眼科、感染等重大疾病领域，其中有 2 款已进入临床阶段。

图表54 友芝友目前已有 2 个双抗进入临床阶段

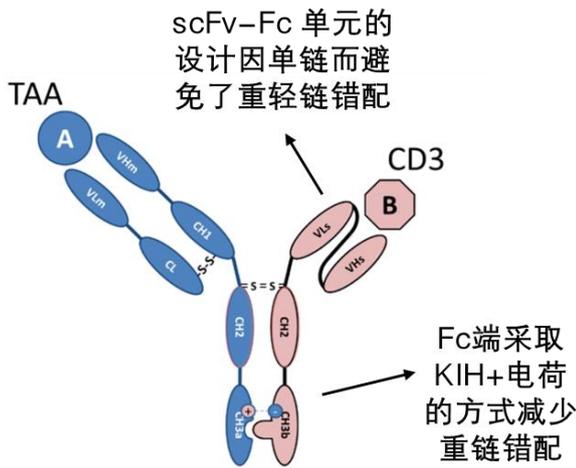
产品	领域	靶点	技术	临床前	I期	II期	III期	BLA
M802	HER2阳性肿瘤	CD3/HER2	双抗	█	█			
M701	EpCAM阳性腹水	CD3/EpCAM	双抗	█	█			
Y150	多发性骨髓瘤	CD3/CD38	双抗	█	█			
Y101	实体瘤	PD-L1/TGFβ	双抗	█	█			
Y160	实体瘤	Claudin18.2/CD3	双抗	█	█			

资料来源：公司演示材料，平安证券研究所

YBODY 是公司开发的第一代双抗平台，主要用于设计二价非对称全长型双抗。YBODY 设计的双抗由靶向抗原 A 的 Fab-Fc 单元以及靶向抗原 B 的 ScFv-Fc 单元组成，两个单元之间通过添加盐桥和

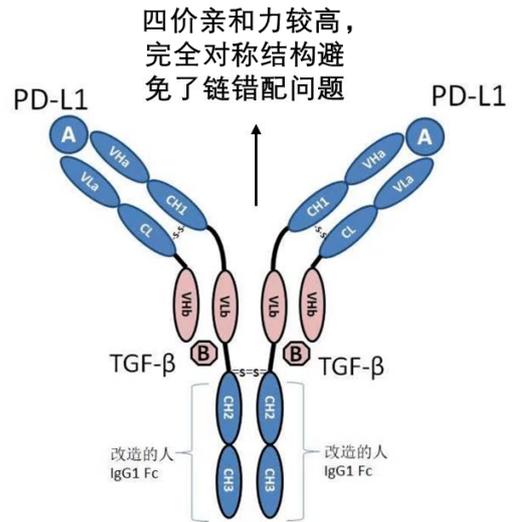
KIH 的方式形成有效异聚体，大幅降低错配率。Fab-Fc 单元和单抗的亲合力基本一致，而 ScFv-Fc 单元的亲和力相比母抗体有明显弱化，因此可以用于靶向 CD3，提高双抗安全性。目前，公司进度较快的双抗中，M701、M802 和 Y150 均是使用 YBODY 平台设计。CHECKBODY 是公司开发的新一代双抗平台，用于设计四价对称全长型双抗，抗体的 N 端为靶向抗原 A 的 Fab，中部为靶向抗原 B 的 Fv，双抗对抗原 A 和 B 均具有与母抗体一致的高亲和力，Y101 是使用该平台构建。

图表55 YBODY 用于开发 1+1 不对称全长型双抗



资料来源：公司演示材料，平安证券研究所

图表56 CHECKBODY 用于开发 2+2 对称全长型双抗



资料来源：公司演示材料，平安证券研究所

目前，公司进度最快的双抗是 M701，该款双抗的靶点与之前退市的 Removab 相同，但在结构上做了一些改进：1) 使用了较低亲和力的 CD3 序列和 ScFv 结构提高安全性；2) Fc 端敲除了 ADCC 功能，降低免疫活化程度；3) 全人源化双抗的设计降低了免疫原性。因此，从目前的临床数据来看，公司 M701 的安全性相对较好，有望成为国内首款治疗恶性腹水的双抗产品。

3.4 百济神州和再鼎医药

为快速布局优质双抗管线，部分公司选择和研发能力较强且进度相对较快的企业合作，例如百济神州和信达生物等，引进国外具有较大发展潜力的药物管线。

3.4.1 百济神州

公司与 Zymeworks 公司就在研 HER2 靶向双抗药物 ZW25 和 ZW49 的开发和商业化达成了战略合作，公司将获得两款药物在亚洲（日本除外）、澳大利亚和新西兰的独家开发和商业化权利。此外，百济神州还获得授权可以利用 Zymeworks 的 Azymetic 和 EFECT 平台针对至多三种其他双特异性抗体在全球范围内进行研发及商业化。其中，ZW25 是 Zymeworks 公司开发的一款双特异性抗体，可以同时结合两个非重叠的 HER2 表位，在乳腺癌和胃癌的临床前模型中展现显著的抗肿瘤活性。全球范围内该款双抗已进入 II 期临床，国内 CDE 也于 2020 年 11 月 16 日批准胆道癌临床试验。

图表57 ZW25 预计 2022 年申报 BLA

产品	适应症	临床前	I期	II期	III期	BLA
ZW25	治疗HER2阳性的胆管癌					预计2022
	治疗HER2阳性的胃食管癌					
	治疗HER2阳性的乳腺癌					
	治疗HER2阳性的实体瘤					

资料来源: Zymeworks 公司演示材料, 平安证券研究所

ZW25 (Zanidatamab) 已获得 FDA 授予的胆道癌突破性治疗称号, 以及两个快速通道称号, 一个用于先前已治疗或复发的 HER2 阳性胆道癌, 另一个用于一线胃食管腺癌与标准护理化疗的结合。从目前公布的初步临床数据来看, ZW25 在胆管癌和胃食管癌中已体现较好的疗效。其中治疗 HER2 阳性胆管癌的适应症获得 FDA 的突破性疗法认定, 该类患者占有胆管癌患者比例约 5%-19%。

图表58 ZW25 初步数据显示较好疗效

适应症	入组患者	ORR	DCR
二线治疗胆管癌	20	40.0%	65.0%
胃食管癌	33	33.3%	60.0%
联合化疗治疗胃食管癌	24	54.2%; CR: 4.2%	79.2%

资料来源: Zymeworks 公司演示材料, 平安证券研究所

3.4.2 再鼎医药

公司与美国 MacroGenics 公司达成三个产品合作, 分别为 TRIDENT(多特异性分子)、Margetuximab (HER2 单抗) 以及 MGD013 (PD-1 x LAG3 双抗), 公司获得上述产品在大中华区的开发及商业化独家授权。其中, MGD013 (Tebotelimab) 是 MacroGenics 公司利用 DART 平台开发的同时阻断 PD-1 和 LAG3 两个免疫检查点的双抗药物, 用于激活 T 细胞对于肿瘤的杀伤效应。从已公布的数据来看, MGD013 在血液瘤中展现出较好治疗效果, 并且对于 CAR-T 治疗失败的患者有一定疗效。同时, MGD013 也展现出较好安全性, 仅 5.4% 的患者出现与治疗相关的三级以上不良反应。全球范围内该款双抗已进入 II 期临床, 国内 CDE 也于 2020 年 5 月批准 I 期临床试验。

图表59 MGD013 在 CAR-T 治疗失败患者中展现出一定疗效

适应症	入组患者	ORR	DCR
三阴乳腺癌	23	4.3%	39.1%
卵巢上皮癌	23	8.7%	52.2%
未经治疗非小细胞肺癌	14	14.3%	64.3%
经 PD-1 治疗非小细胞肺癌	15	0%	53.3%
未经治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	7	71.4%	N/A
经 CAR-T 治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	6	33.3%	N/A
与 Margetuximab 联合治疗难治/复发性 HER2 阳性实体瘤	28	21.4%	50.0%

资料来源: MacroGenics 公司演示材料, 平安证券研究所

除 MacroGenics 外，公司还宣布与 Regeneron (再生元) 就双抗 REGN1979 (CD20 x CD3) 在大中华地区的开发和商业化达成战略合作。REGN1979 (Odronextamab) 是通过再生元双抗平台创造的目前临床进展最领先的双抗药物，旨在通过与 B 细胞肿瘤蛋白 (CD20) 和免疫系统 T 细胞受体 (CD3) 结合来杀伤癌细胞。全球范围内该款药物已进入 II 期临床试验，国内也已于 2020 年 9 月获得临床默示许可，用于治疗复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。

图表60 REGN1979 在 R/R FL 中 ORR 达到 90%

适应症	入组患者	ORR	CR
复发或难治性滤泡型淋巴瘤 (FL)	30	90%	70%
未经治疗的复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	11	55%	55%
经 CAR-T 治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	24	33%	21%

资料来源: Regeneron 公司演示材料, 平安证券研究所

3.5 Roche

公司是一家全球领先的制药企业，一直走在癌症研究与治疗领域前沿，业务遍布超过 100 个国家及地区。公司拥有较强的研发能力和销售渠道，拥有多款全球明星产品，包括 Avastin、Herceptin、Rituxan 和 Tecentriq 等。为保持竞争力，公司持续布局前沿技术，包括双抗、ADC 和基因疗法等。双抗方面，公司的 Hemlibra 是目前唯一一款销售收入突破 20 亿美元的上市双抗产品，强化了公司在血液病方面的地位。此外，公司通过收购或自研等方式持续完善双抗技术布局，目前共拥有至少 5 个双抗技术平台，解决不同研发问题。

图表61 Roche 通过收购控股或自研布局了多个双抗技术平台

技术平台	所属公司	抗体类型	技术特点	优缺点
Knobs-into-Holes (KIH)	Genentech	IgG 样双抗	解决重链之间的错配问题，提高产生目标双抗的效率	优点：解决重链之间的错配问题 缺点：仍然存在轻重链之间错配问题
Two-in-One (DAF)	Genentech	IgG 样双抗	在天然单抗的基础上进行优化，使其能同时与另一个靶点特异性结合，并保留原先的结合能力。抗体的一个可变区域结合了两种不同的抗原，从而实现同一个抗体同时靶向两个靶点	优点：结合了双抗与天然抗体的优势，稳定性好，可用常规抗体表达技术进行产业化生产 缺点：不可随机组合，取决于预定抗体和两种抗原之间的复合物的结构特性，单靶点都是双价结合
CrossMab	Roche	IgG 样双抗	在 KIH 的基础上进一步解决轻链和重链之间的错配问题	优点：解决轻重链之间的错配问题，稳定性高，生产技术成熟
DutaMabs	Dutalys	IgG 样双抗	通过基因合成的方式将两个人源化单抗 Fab 序列整合成为双抗序列，在抗体单臂上实现双特异性靶点识别	优点：可以任意组合两个靶点，稳定性好，可用常规抗体表达技术进行产业化生产
ART-Ig	Chugai	IgG 样双抗	通过静电转向突变的技术解决轻重链之间的错配问题，即在两条重链的 CH3 结构域分别引入带正电和带负电的氨基酸残基，通过静电增加异源二聚体的形成效率	优点：重链异源二聚体比例达到 90% 以上，生产简单

资料来源: 公司官网, 平安证券研究所

在这些平台的基础上，公司开发了多款双抗药物，其中有 3 款已经进入 III 期临床，也将于近两年完成上市申报，将进一步巩固公司在双抗研发方面的领先地位。

图表62 Roche 双抗管线布局丰富

药物	靶点	技术平台	适应症	临床进度
Faricimab (RG7716)	Ang-2 x VEGF	CrossMab	糖尿病黄斑水肿	III 期 (达到终点)
			年龄相关的新生血管性黄斑病变	III 期 (达到终点)
Glofitamab (RG6026)	CD20 x CD3	CrossMab	联合吉西他滨和奥沙利铂治疗难治或复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	III 期
			难治或复发性非霍奇金淋巴瘤	I 期
Mosunetuzumab (RG7828)	CD20 x CD3	Genentech	联合 Lenalidomide 治疗至少接受过一种治疗的滤泡性淋巴瘤	III 期
			血液肿瘤	I 期
RG7992	FGFR1 x KLB	Genentech	非酒精性肝炎 (NASH)	II 期
			代谢性疾病	I 期
Duligotuzumab (MEHD7945A)	EGFR x HER3	Two-in-One	复发或难治性头颈癌	II 期
ERY974	GPC3 x CD3	ART-Ig	实体瘤	I 期
RG6007	HLA-A2-WT1 x CD3	Roche	急性髓细胞白血病	I 期
RG6139	PD-1 x LAG3	Roche	实体瘤	I 期
RG6194	HER2 x CD3	Genentech	转移性 HER2 阳性肿瘤	I 期
RG6232	TYRP1 x CD3	Roche	转移性黑色素瘤	I 期
RG7769	PD1 x TIM3	Roche	实体瘤	I 期
Cibisatamab (RG7802)	CEA x CD3	CrossMab	实体瘤	I 期
RG6120	VEGF x Ang2	DutaMabs	年龄相关的新生血管性黄斑病变	I 期
NXT007	FIXa x FX	ART-Ig	A 型血友病	I 期

资料来源：公司官网，Curr Pharmacol Rep，平安证券研究所

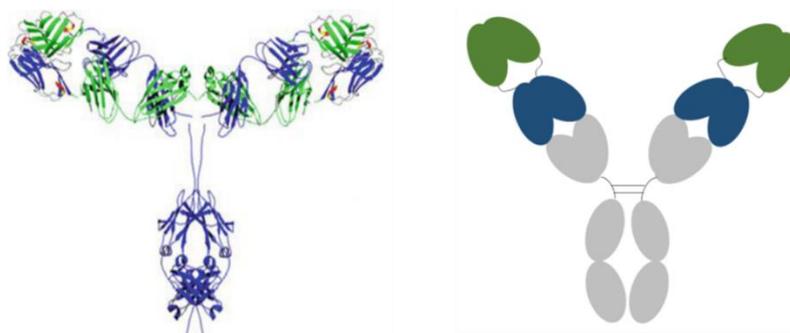
从数据来看，三款进入临床 III 期的双抗药物均展现出较好的治疗效果：

- Faricimab 的四项临床数据表明，超过 70% 的患者每隔三个月注射 Faricimab 和每隔两个月注射 Aflibercept 的疗效基本一致，超过 50% 的患者甚至可以每隔四个月注射 Faricimab，有望进一步减少患者的注射频率，提升患者的依从性。
- Glofitamab 和 Mosunetuzumab 是两款靶点一样但设计不同的 CD3 x CD20 双抗药物。
 - 1) Mosunetuzumab: 对称结构。临床结果显示，该款双抗在惰性 NHL 患者中 ORR 达到 62.7%，CR 达到 43.3%；在侵袭性 NHL 患者中 ORR 中达到 43.3%，CR 达到 19.4%。同时，对于 CAR-T 治疗失败患者也展现出疗效，ORR 为 38.9%，CR 为 22.2%。此外，该款药物对复发难治性滤泡性淋巴瘤 (FL) 展现较好疗效，CR 达到 51.6%，目前已获得 FDA 批准突破性药物资格，用于治疗先前至少接受过 2 种系统疗法的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 (FL) 成人患者。
 - 2) Glofitamab: “2:1” 的新颖结构模式，2 价结合 CD20 单价结合 CD3。临床结果显示，在 ≥ 10mg 的高剂量组中，该款双抗治疗侵袭性 NHL 患者的 ORR 达到 49.4%，CR 达到 34.1%；治疗惰性 NHL 患者的 ORR 达到 66.7%，CR 达到 50.0%。

3.6 Abbvie

公司是一家研究型生物制药企业，公司在全球各地共有超过 3 万名员工。公司凭借较强的研发实力开发了修美乐(阿达木单抗)，该款单抗自 2002 年上市，连续 8 年位居全球最畅销药物榜单首位。公司建立了 DVD-Ig (Dual Variable Domain-Ig) 双抗技术平台，通过在正常 IgG 抗体的轻链和重链的 N 末端或 C 末端连接另外的 VH 或 VL 结构域以形成双特异性抗体，因此 DVD-Ig 双抗每个轻链和重链包含两个可变域，从而形成四价双抗，具有更高的特异性结合能力。DVD-Ig 双抗保留了来自其两种亲本抗体的抗原结合特异性、亲和力和生物学活性，具有较高稳定性。利用该平台，公司目前已经成功研发了 ABT-122、ABT-981 和 ABT-165 三款双抗药物，目前均已完成 II 期临床。

图表63 DVD-Ig 平台设计的是四价双抗



资料来源：Zymeworks 公司演示材料，平安证券研究所

除自研外，为进一步丰富双抗产品布局，公司通过合作的方式从 Genmab 等公司引进了多款双抗药物，其中进度最快的是 Epcoritamab (GEN-3013)，目前已进入临床 II 期。

图表64 Abbvie 通过自研和引进的方式持续丰富双抗管线

药物	靶点	技术平台	适应症	临床进度
ABT-122	TNF x IL-17	DVD-Ig	类风湿性关节炎	II 期 (完成)
ABT-981	IL-1 α x IL-1 β	DVD-Ig	Osteoarthritis	II 期 (完成)
ABT-165	DLL4 x VEGF	DVD-Ig	实体瘤	II 期 (完成)
GEN-3013 (Epcoritamab)	CD3 x CD20	DuoBody (Genmab)	多种 B 细胞恶性肿瘤	II 期
HPN-217	CD3 x BCMA	TriTAC (Harpoon Therapeutics)	复发或难治性多发性骨髓瘤	I/II 期
TNB-383B	CD3 x BCMA	TeneoOne	复发或难治性多发性骨髓瘤	I 期
GEN-1044	CD3 x 5T4	DuoBody (Genmab)	实体瘤	I 期
GEN-3009	CD37 x CD37	DuoHexaBody (Genmab)	血液瘤	I 期
CCW702	CD3 x PSMA	Calibr	前列腺癌	I 期
ABBV-184	Survivin x CD3	N/A	急性髓细胞白血病	I 期
			非小细胞肺癌	I 期

资料来源：公司官网，平安证券研究所

从临床数据来看，公司的双抗药物也展现出了相比安慰剂或对照组相对更好的疗效：

- ABT-122: 临床数据显示, 60mg/周、120mg/2周、120mg/周的3组患者的ACR20分别为62%、75%、78%, 阿达木单抗组患者ACR20为68%。ABT-122剂量组和阿达木单抗组对ACR50和ACR70改善的相应缓解率分别为35%, 46%, 47%和48%, 分别为22%, 18%, 36%和21%。因此, 与阿达木相比, ABT-122高剂量组展现出较显著的疗效提升。
- ABT-981: ABT-981的100mg剂量组达到了WOMAC(骨关节炎指数)的主要终点, 与安慰剂相比, 从第16周到第52周, 所有ABT-981组的WOMAC疼痛减轻持续。

3.7 药明生物

公司是全球领先的开放式、一体化生物制药能力和技术赋能平台, 为全球生物制药公司和生物技术公司提供研发服务。公司开发了双抗研发技术平台 WuXiBody, 基于最新的工程设计, 该平台可以加快6-18个月的研发进程, 大幅度降低产品的成本。WuXiBody平台将几乎所有单抗序列对组装成双抗结构, 其特有的结构灵活性使得该平台便于建立具有不同价位的多种双抗形式。使用WuXiBody生产的双特异性抗体具备生产成本低、稳定性强、半衰期长、免疫原性低、纯化简单等优势。因此, 全球多家企业选择与药明生物合作开发双抗产品, 未来伴随研发生产逐步推进, 利好公司业绩成长。

图表65 全球多家企业与药明生物达成使用WuXiBody开发双抗研发合作



资料来源: 公司官网, 平安证券研究所

四、 投资建议

由于双抗有望能够解决部分单抗以及小分子难以解决的问题, 因此未来伴随药物陆续上市, 市场仍然有较大的发展空间。从目前全球整体情况来看, 由于双抗的靶点选择、组合方式以及适应症较多, 因此研发布局仍然较为分散, 尚未形成明显的竞争格局。拥有较强双抗研发平台的企业能够更高效的开发并同时推进多条双抗管线, 进一步对相关适应症进行提前布局, 有望占据先发优势, 例如Amgen、Roche、Genmab、康宁杰瑞、康方生物和信达生物等。

从细分机制来看, 双靶点阻断、细胞桥接等机制体现出显著疗效, 有望替代部分现有疗法, 虽然研发难度较大但具备发展潜力, 建议关注相关布局企业。免疫细胞激活机制由于靶点选择相对较少, 主要集中在于免疫检查点/免疫活靶点的互相组合, 因此竞争相对较为激烈, 建议关注靠前研发梯队中具备较方便给药周期、较高安全性、较好疗效的产品及相关企业, 例如康宁杰瑞、康方生物、百济神州、信达生物等。此外, 由于双抗研发对于技术平台和开发能力要求较高, 因此伴随热度持

续加大，全球许多企业为了快速对相关管线进行布局，选择与具备较强研发能力的 CRO 公司合作，利好相关公司的业绩，包括药明生物等。

五、 风险提示

5.1 研发风险

双抗产品目前基本仍然研发阶段，新药研发受到资金、政策、技术等多因素影响，存在进度不及预期甚至失败的可能。

5.2 销售风险

部分双抗研发企业现在尚无产品商业化经验，销售团队能力还没有得到验证，未来药物上市后可能存在推广不及预期的风险。

5.3 竞争加剧风险

未来可能会有更多企业布局双抗领域，导致竞争局面恶化。

5.4 政策风险

作为新兴技术，行业监管政策存在发生变动的风险。

平安证券研究所投资评级：

股票投资评级：

- 强烈推荐（预计 6 个月内，股价表现强于沪深 300 指数 20% 以上）
- 推 荐（预计 6 个月内，股价表现强于沪深 300 指数 10% 至 20% 之间）
- 中 性（预计 6 个月内，股价表现相对沪深 300 指数在 $\pm 10\%$ 之间）
- 回 避（预计 6 个月内，股价表现弱于沪深 300 指数 10% 以上）

行业投资评级：

- 强于大市（预计 6 个月内，行业指数表现强于沪深 300 指数 5% 以上）
- 中 性（预计 6 个月内，行业指数表现相对沪深 300 指数在 $\pm 5\%$ 之间）
- 弱于大市（预计 6 个月内，行业指数表现弱于沪深 300 指数 5% 以上）

公司声明及风险提示：

负责撰写此报告的分析师（一人或多人）就本研究报告确认：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本公司研究报告是针对与公司签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本公司研究报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的，本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。

市场有风险，投资需谨慎。

免责条款：

此报告旨在发给平安证券股份有限公司（以下简称“平安证券”）的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准，不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠，但平安证券不能担保其准确性或完整性，报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价，报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任，除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断，可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问，此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司 2021 版权所有。保留一切权利。

平安证券

平安证券研究所

电话：4008866338

深圳

深圳市福田区福田街道益田路 5023 号平安金融中心 B 座 25 层
邮编：518033

上海

上海市陆家嘴环路 1333 号平安金融大厦 26 楼
邮编：200120
传真：(021) 33830395

北京

北京市西城区金融大街甲 9 号金融街中心北楼 15 层
邮编：100033