

# 创新药周报2021-05-23： KN026胃癌数据优异，HER2双抗潜力巨大

本报告由华创证券有限责任公司编制

报告仅供华创证券有限责任公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。华创证券对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成本公司对所述证券买卖的出价或询价。本报告所载信息均为个人观点，并不构成对所涉及证券的个人投资建议。

请仔细阅读PPT后部分的分析师声明及免责声明。

[www.hczq.com](http://www.hczq.com)

SECTION 1

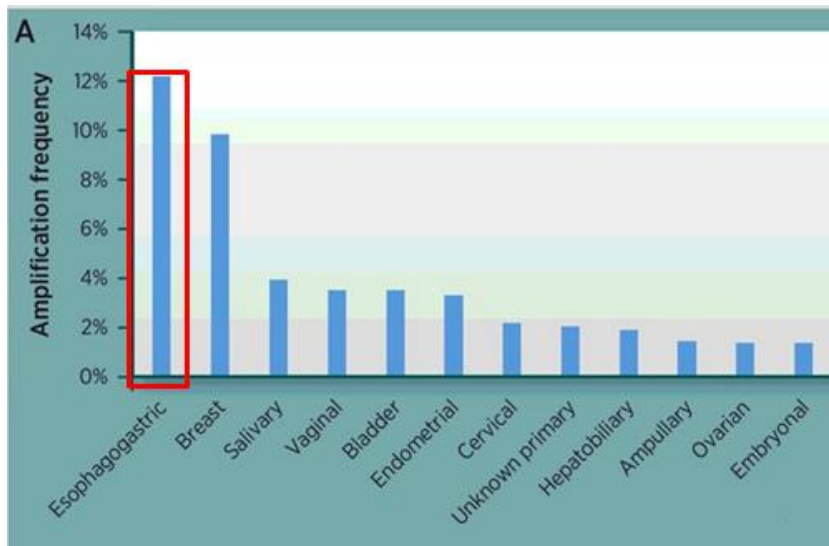
---

## 本周创新药重点关注

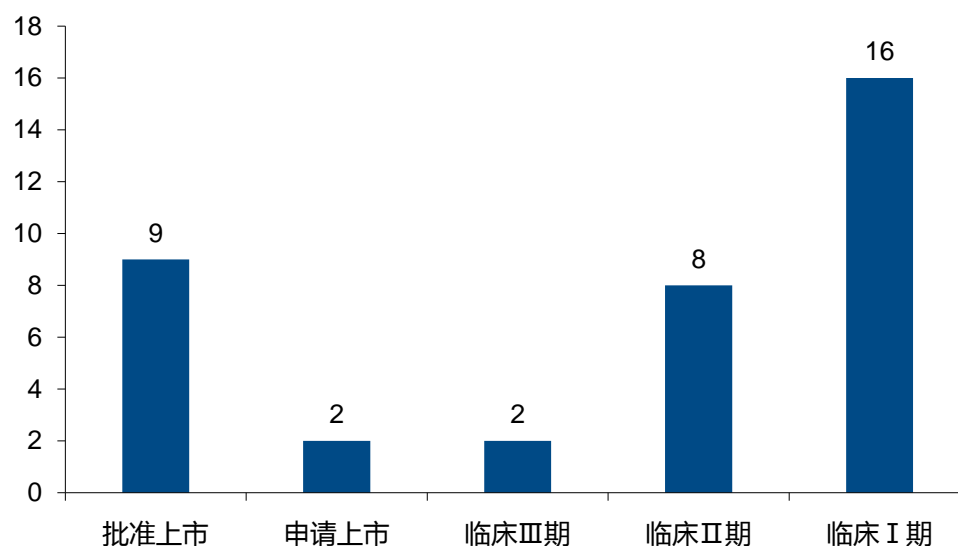
# KN026胃癌数据优异，HER2双抗潜力巨大

- 人表皮生长因子受体-2 (HER2) 已成为多种肿瘤治疗的有效靶点。HER2基因扩增是最常见基因组突变类型，HER2过表达通过与其他ERBB家族成员自发形成同源二聚体或异源二聚体而驱动肿瘤发生，激活致癌下游信号通路，如PI3K/Akt/mTOR和MAPK，促进细胞增殖、存活和血管生成。
- 胃或胃食管结合部癌是HER2基因扩增发生率最高的癌种，因此HER2靶向药物已成为治疗HER2阳性胃或胃食管结合部癌的新策略。目前已有9款HER2药物（包含生物类似药）获批上市用于治疗胃癌，并有多款药物处于临床研发阶段。

图：各癌种HER2基因扩增发生率



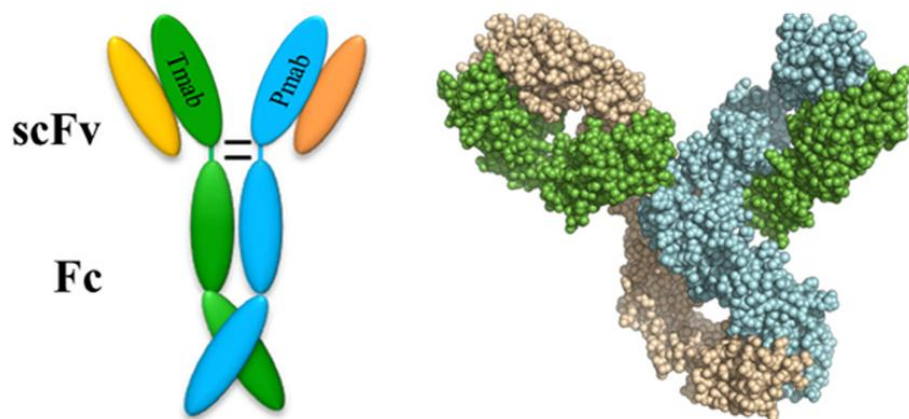
图：治疗胃癌HER2药物统计



# KN026胃癌数据优异，HER2双抗潜力巨大

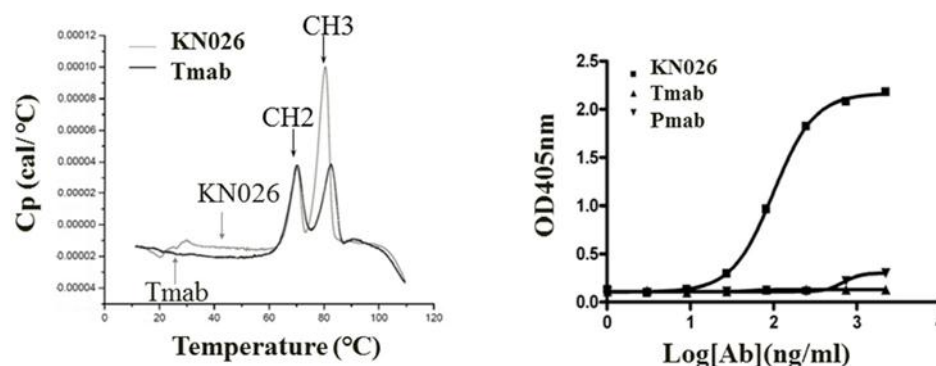
- KN026是康宁杰瑞采用具有自主知识产权Fc异二聚体平台技术（CRIB）开发的抗HER2双特异性抗体，可同时结合HER2的两个非重叠表位（分别为曲妥珠单抗和帕妥珠单抗结合表位），导致双HER2信号阻断，达到曲妥珠单抗和帕妥珠单抗单药及联用效果。
- KN026展现出更高的HER2亲和力，并且KN026对于突变型HER2（曲妥珠单抗和帕妥珠单抗耐药）仍具有较强的亲和力，而曲妥珠单抗和帕妥珠单抗不能结合此突变型HER2。
- KN026在HER2阳性肿瘤细胞株中具备优效的肿瘤抑制作用。同时，KN026对HER2中低表达肿瘤和曲妥珠单抗抗性细胞株也有抑制作用。

图：KN026晶体结构示意图



注：Tmab为曲妥珠单抗，Pmab为帕妥珠单抗

图：KN026与HER2及突变型HER2结合的亲和力



注：Tmab为曲妥珠单抗，Pmab为帕妥珠单抗

# KN026胃癌数据优异，HER2双抗潜力巨大

- 5月20日，ASCO2021发布康宁杰瑞HER2双抗KN026治疗进展或复发的胃及胃食管结合部癌（GC/GEJ）患者的II期临床最新数据。
- KN026-202是一项单臂、开放、多中心的II期临床研究，入组既往至少接受过一线治疗的晚期胃及胃结合部腺癌患者，根据实验室检测结果分为HER2高表达（Cohort1: IHC3+/2+ ISH+）和低表达（Cohort2: IHC1+/2+ ISH- or IHC0/1+ISH+）两个队列，旨在评估KN026在这两个队列中的疗效。
- 结果显示，KN026在HER2阳性患者中疗效良好，无论患者既往是否接受过曲妥珠治疗。至数据截至日期，队列1共入组20例HER2高表达患者，中位治疗时间约20周，客观缓解率（ORR）为55.6%，疾病控制率（DCR）为72.2%，9个月的无进展生存率（PFSR 9m）为60.4%，疗效持续时间（DOR）、中位无进展生存期（mPFS）和中位总生存期（mOS）尚未达到。对于9例既往接受过曲妥珠治疗疾病进展的患者，ORR为44.4%，DCR为66.7%，mPFS为5.6个月，mOS为11个月。队列2患者ORR和DCR均为22.2%，mPFS为1.4个月，mOS为9.6个月。安全性方面，治疗相关3级以上发生率为9.7%，安全性优异。
- ZW25是Zymeworks公司开发的一款HER2双表位双特异性抗体，百济神州拥有其国内开发权益。KN026与ZW25临床数据对比表明：在经曲妥珠单抗治疗进展后的胃癌患者中，KN026的ORR、DCR和安全性指标相较于ZW25略有优势。二者数据均可支持HER2双表位双特异性抗体在治疗HER2阳性胃癌患者中具有很大的治疗潜力。

# KN026胃癌数据优异，HER2双抗潜力巨大

表：Her2双表位双特异性抗体治疗胃癌临床数据对比

试验药物信息	试验药物	KN026	ZW25
	药物类别	Her2双表位双特异性抗体	Her2双表位双特异性抗体
	研发公司	康宁杰瑞	Zymeworks/百济神州
试验方案	试验编号	NCT03925974	NCT02892123
	试验阶段	II期	I期
	适应症	至少接受过一线治疗的晚期胃及胃结合部腺癌患者	胃食管腺癌患者
	入组人群	Her2高表达：20 pts；Her2低表达：11 pts	36 pts（Her2高表达，34名患者经Her2疗法治疗）
	主要终点	ORR，DOR	DLTs
有效性	中位OS（月）	Her2高表达：nor reached（经曲妥珠单抗治疗进展的9名患者为11.0个月），Her2低表达：9.6个月	-
	中位PFS（月）	Her2高表达：nor reached（经曲妥珠单抗治疗进展的9名患者为5.6个月），Her2低表达：1.4个月	-
	客观缓解率（ORR）	Her2高表达：55.6%（经曲妥珠单抗治疗进展的9名患者为44.4%）；Her2低表达：22.2%	38%
	疾病控制率（DCR）	Her2高表达：72.2%（经曲妥珠单抗治疗进展的9名患者为66.7%）；Her2低表达：22.2%	62%
	缓解持续时间（DOR，月）	Her2高表达：nor reached（经曲妥珠单抗治疗进展的9名患者为4.1个月），Her2低表达：NA	6.0
安全性	≥Grade 3 AE	9.7%	11%

资料来源：Jianming Xu MD et al. The preliminary efficacy of KN026 (Anti-HER2 BsAb) in advanced gastric and gastroesophageal junction cancer patients with HER2 expression, Funda Meric-Bernstam MD et al. Zanidatamab (ZW25) in HER2-expressing gastroesophageal adenocarcinoma (GEA): Results from a phase I study, 华创证券

# KN026胃癌数据优异，HER2双抗潜力巨大

- DS8201是一款HER2抗体偶联药物，被认为是目前对胃癌疗效最佳的HER2靶向药物，荣昌生物的HER2-ADC药物RC48胃癌适应症已处于NDA阶段。
- KN026在OS、PFS等指标中尚未达到终点，ORR数据与DS8201相当，并且具有优势安全性。KN026有望成为又一治疗胃癌的HER2重磅药物，建议持续重点关注。

表：Her2-ADC药物治疗胃癌临床数据

试验药物信息	试验药物	DS8201		RC48
	药物类别	Her2抗体偶联药物		Her2抗体偶联药物
	研发公司	第一三共株式会社/阿斯利康		荣昌生物
试验方案	试验编号	NCT03329690		NCT03556345
	试验阶段	II期		II期
	适应症	至少接受过二线治疗的晚期胃及胃结合部腺癌患者		至少接受过二线治疗的晚期胃及胃结合部癌患者
	入组人群	DS8201 125 pts	伊立替康或紫杉醇 62 pts	127 pts ( Her2高表达，59名患者经三线及以上治疗 )
	主要终点	ORR	ORR	ORR，PFS，OS
有效性	中位OS ( 月 )	12.5	8.4	7.6
	中位PFS ( 月 )	5.6	3.5	3.8
	客观缓解率 ( ORR )	51.3%	14.3%	18.1%
	缓解持续时间 ( DOR，月 )	11.3	3.9	-
安全性	≥Grade 3 AE	85.6%	56.5%	中性粒细胞降低 ( 14.2% )，白细胞减少 ( 11.8% )，贫血 ( 6.3% )

资料来源：K. Yamaguchi et al. O-11 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: -label study (DESTINY-Gastric01)，Zhi Peng et al. A phase II study of efficacy and safety of RC48-ADC in patients with locally advanced or metastatic HER2-overexpressing gastric or gastroesophageal junction cancers，华创证券

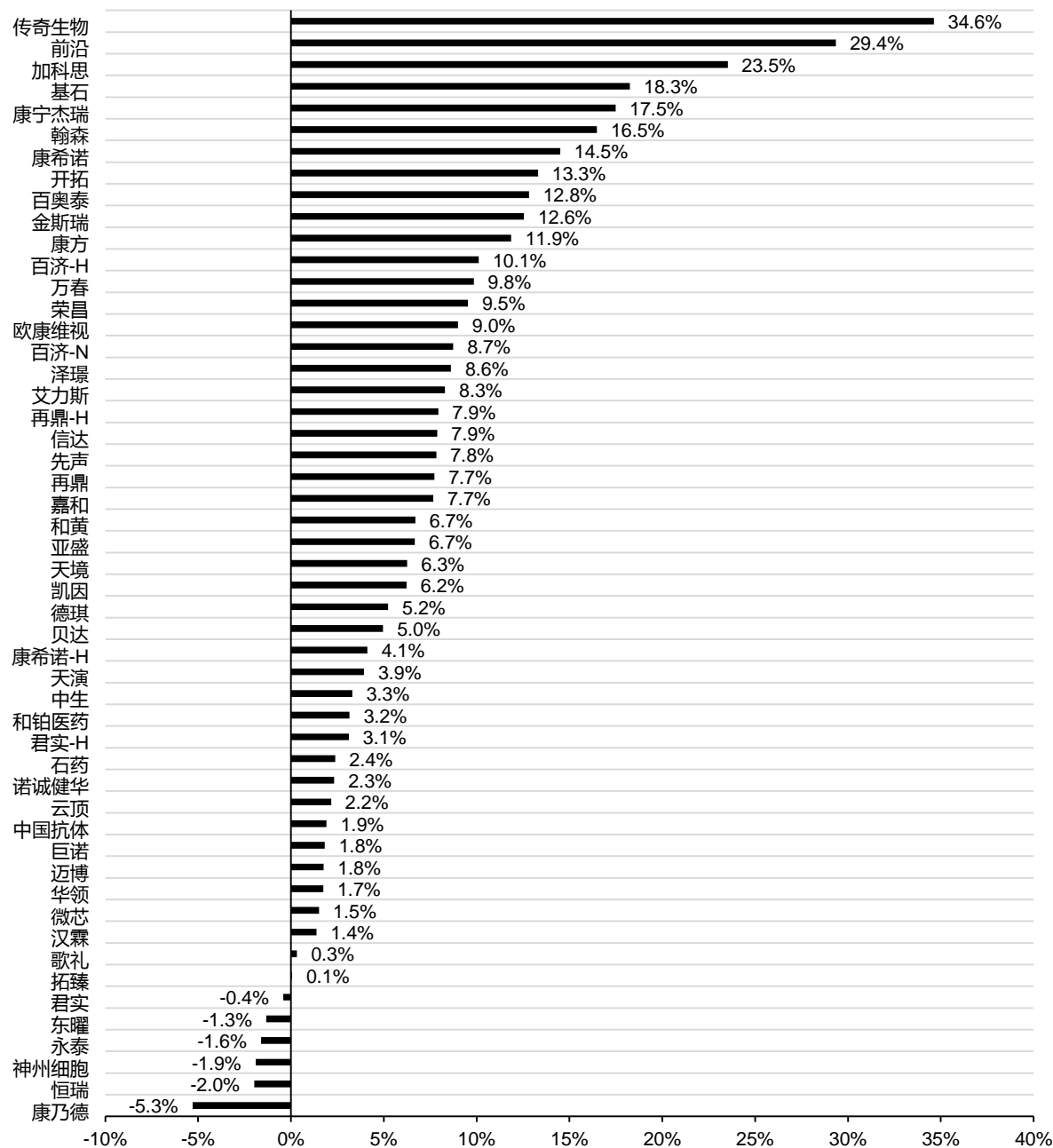
SECTION 2

---

## 国内创新药回顾



# 本周创新药企涨跌幅



## 创新药企本周

涨幅前5分别为：

传奇生物 (+34.6%)

前沿生物 (+29.4%)

加科思 (+23.5%)

基石药业 (+18.3%)

康宁杰瑞 (+17.5%)

跌幅前5分别为：

康乃德 (-5.3%)

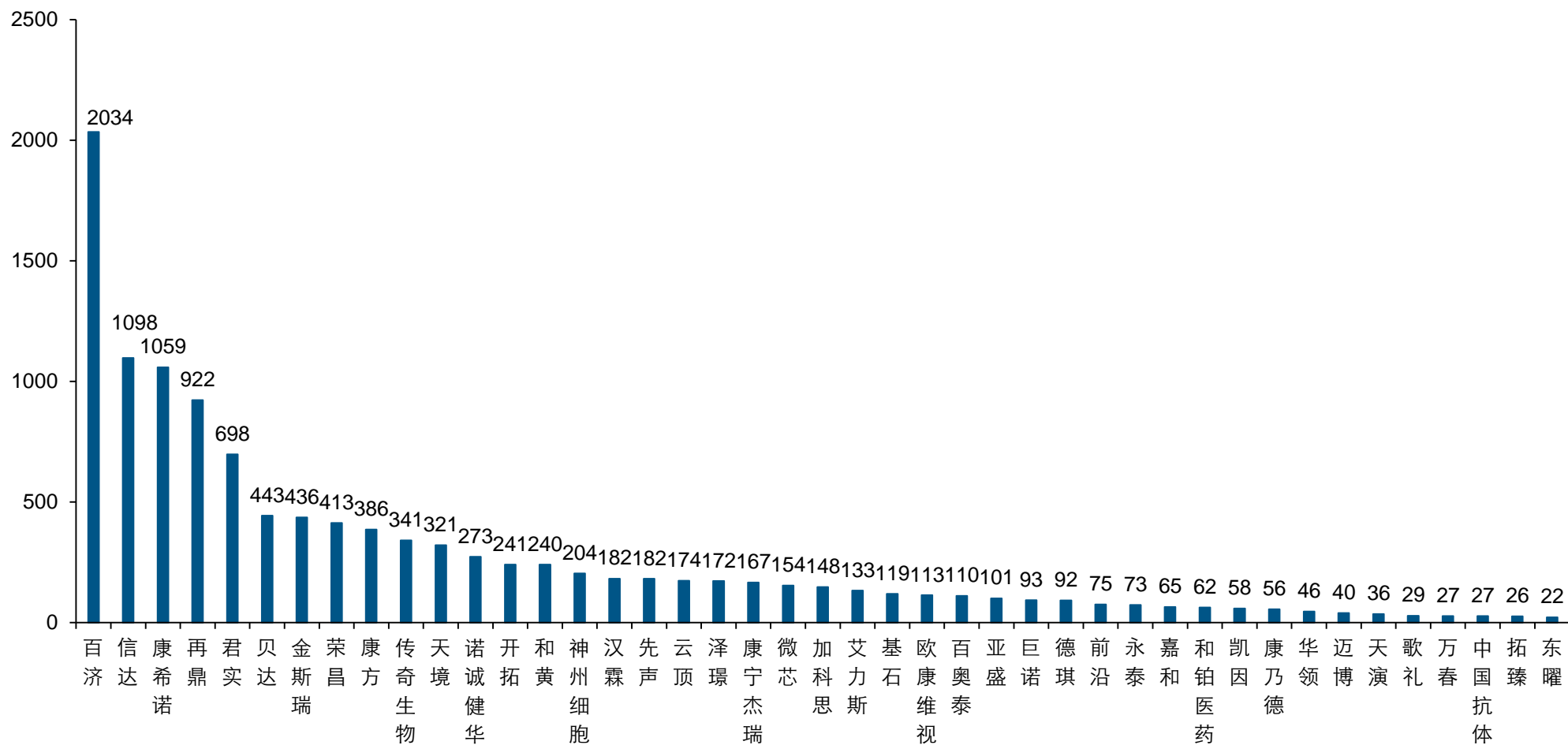
恒瑞医药 (-2.0%)

神州细胞 (-1.9%)

永泰生物 (-1.6%)

东曜药业 (-1.3%)

# Biotech公司最新市值（亿元）



- 恒瑞医药：1、子公司上海恒瑞医药产品SHR-1905注射液临床试验申请获NMPA批准，该药物用于治疗炎症性疾病。2、SHR0302片（JAK1激酶选择性抑制剂）临床试验申请获NMPA批准，该药物拟用于治疗银屑病关节炎。
- 信达生物：信迪利单抗注射液联合培美曲塞和铂类一线治疗非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）的新药上市申请获美国FDA受理。
- 百济神州：1、百悦泽®（泽布替尼）用于治疗先前接受过至少一项CD20导向疗法的成年边缘区淋巴瘤（MZL）患者的新适应症上市申请获美国FDA受理，并授予其优先审评资格。2、就PARP抑制剂百汇泽®（帕米帕利胶囊）进行商业发布，用于治疗既往接受过至少两线化疗、伴有胚系BRCA突变的晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。百汇泽的建议售价为7,000元/盒（60粒，规格20毫克），按照推荐剂量单次口服60毫克且每日两次的30日售价为21,000元。
- 贝达药业：泽弗利单抗注射液（CTLA-4）联合巴替利单抗注射液（PD-1）治疗晚期宫颈癌的临床试验申请获NMPA受理。
- 开拓药业：1、美国FDA同意开展普克鲁胺用于治疗住院新冠患者的Ⅲ期临床试验以及普克鲁胺用于治疗轻中症新冠患者Ⅲ期临床试验中拓展纳入女性患者。2、委任陆群担任公司首席技术官，委任韩家文担任公司商务拓展副总裁。
- 康方生物：1、AK117（CD47单抗）治疗中高危骨髓增生异常综合征（MDS）的Ⅰ/Ⅱ期临床研究获NMPA批准。2、AK104（PD-1/CTLA-4双抗）、AK112（PD-1/VEGF双抗）、AK117（CD47单抗）和AK105（PD-1单抗）的最新研究进展在ASCO2021上发布。
- 金斯瑞：子公司传奇生物达基奥仑赛（cilta-cel）用于治疗复发和或难治性多发性骨髓瘤成人患者的上市许可申请获EMA受理，传奇有权就第六个里程碑获得由杨森向其支付的1,500万美元的里程碑付款。
- 康宁杰瑞：KN046（PD-L1/CTLA-4双抗）和KN026（HER2双抗）的最新研究进展在ASCO2021上发布。
- 翰森制药：阿美替尼一线治疗EGFR突变阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌的Ⅲ期研究结果在ASCO2021上发布。
- 亚盛医药：ASCO2021发布APG-2575（Bcl-2抑制剂）治疗复发/难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）患者的客观缓解率达85.7%，并显示良好的耐受性与安全性。APG-115（MDM2抑制剂）联合帕博利珠单抗治疗对PD-1/PD-L1抑制剂耐药黑色素瘤患者的疾病控制率达60.9%，其中客观缓解率达17.4%。
- 云顶新耀：戈沙妥单抗（Sacituzumab govitecan-hziy，Trop-2-ADC药物）用于治疗至少接受过两线或以上既往治疗的局部不可切除晚期或者转移性三阴性乳腺癌成年患者的生物制品上市许可申请获NMPA受理，并纳入优先审评品种。
- 石药集团：子公司上海润石医药SYHA1811片（BTK抑制剂）治疗B细胞恶性肿瘤的临床试验申请获NMPA批准。
- 中国生物制药：阿瑞匹坦胶囊（80mg、125mg，化药4类）获得药品注册证书，该药物与其他止吐药物联合给药用于预防高度致吐性抗肿瘤化疗的初次和重复治疗过程中出现的急性和迟发性恶心和呕吐。
- 复宏汉霖：HLX01（利妥昔单抗注射液）用于类风湿关节炎治疗的Ⅲ期临床试验数据在全国风湿病学学术会议发布。
- 德琪医药：子公司就Calithera Biosciences的CD73小分子抑制剂CB-708（ATG-037）开发与商业化与Calithera订立全球独家授权协议。
- 嘉和生物：GB492（STING激动剂）单药以及与PD-(L)1单克隆抗体联合治疗晚期/难治性恶性肿瘤患者的Ⅰ/Ⅱa期临床试验获NMPA批准。
- 欧康维视：OT-101在英国提交临床试验许可可以启动Ⅲ期临床试验获英国药品及保健品管理局受理。

本周，国产新药IND数量为14个；国产新药NDA数量为2个。

图表：本周国产新药CDE受理统计

受理号	药品名称	企业名称	承办日期
CXHL2101140	注射用DN015089	迪诺医药	2021-5-21
CXHL2101141	IMP5471-CA胶囊	瑛派药业	2021-5-20
CXSL2101090	HR17031注射液	恒瑞医药	2021-5-20
CXSL2101088	全人源抗CD19和CD22自体T细胞注射液	驯鹿医疗	2021-5-20
CXHS2101016	复方ACC007片	艾迪药业	2021-5-20
CXHL2101143	LDS片	璃道医药	2021-5-20
CXSL2101085	SI-B001双特异性抗体注射液	百利药业	2021-5-20
CXHL2101135	XG005片	昌郁医药	2021-5-19
CXHL2101137	ASC40片	歌礼生物	2021-5-19
CXHL2101136	注射用聚乙二醇伊立替康	键凯科技	2021-5-19
CXHL2101133	盐酸伊非尼酮片	东阳光药业	2021-5-19
CXSL2101082	BBM-H901注射液	信致医药	2021-5-17
CXHL2101131	HRS2398片	恒瑞医药	2021-5-17
CXHL2101130	WXWH0240片	辰欣药业	2021-5-17
CXHS2101013	林普利司片	瓊黎药业	2021-5-17
CXSL2101080	SHR-1906注射液	恒瑞医药	2021-5-17

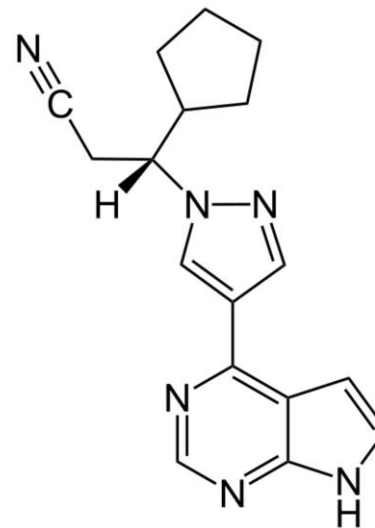
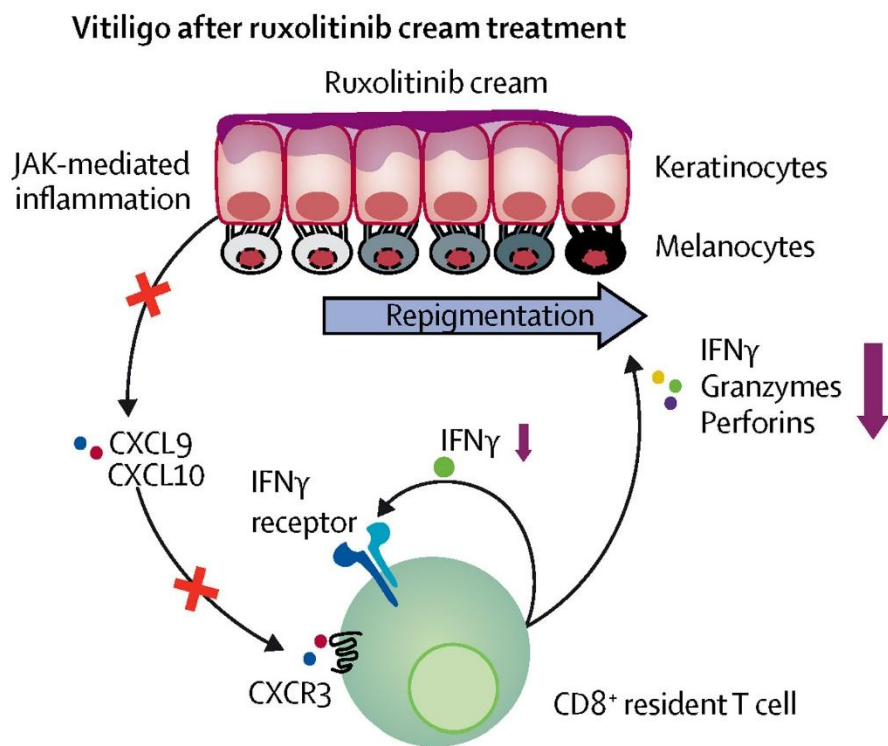
SECTION 3

---

## 全球新药速递

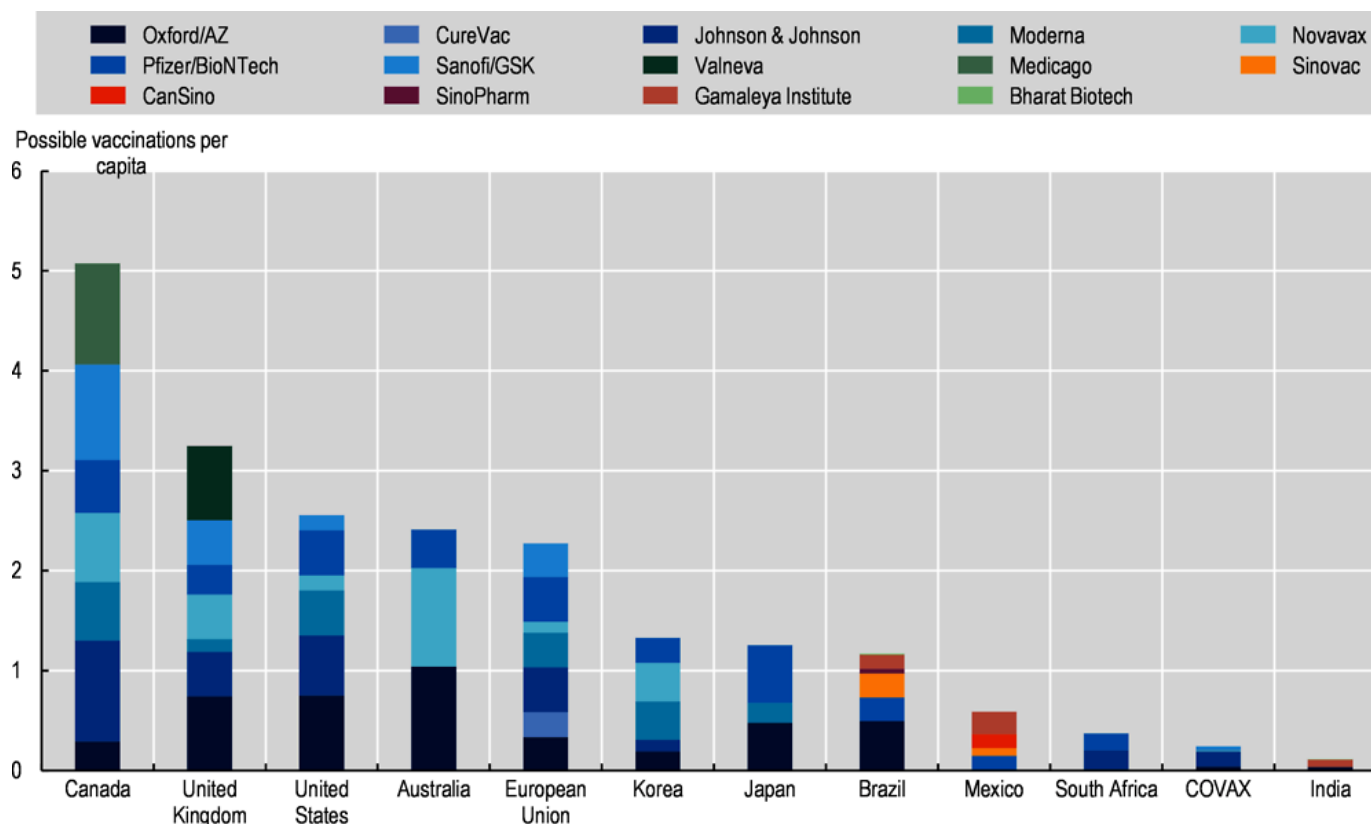
# Incyte外用JAK抑制剂治疗白癜风III期临床成功

- 5月17日，Incyte宣布其外用JAK抑制剂芦可替尼（Ruxolitinib）乳膏在两项关键性III期临床试验中均达到了主要终点与关键次要终点，显著改善了白癜风患者面部与全身的皮肤症状。Incyte计划在今年下半年向美国FDA和欧盟EMA递交监管申请。
- JAK信号通路过度激活可促进炎症反应发生，从而介导白癜风疾病进展过程。



# 赛诺菲/GSK重组蛋白新冠疫苗即将进入III期临床

- 5月17日，赛诺菲和葛兰素史克联合宣布，其联合研发的基于重组蛋白的新冠候选疫苗（含佐剂），在共入组722名志愿者的II期临床试验中获得积极结果。在所有成人年龄组中均获得了较强的中和抗体应答，中和抗体水平与COVID-19康复患者水平相当。
- 赛诺菲和葛兰素史克计划启动一项全球性III期随机、双盲临床试验。将招募来自不同国家的3,5000名成人受试者，并将评估两种不同疫苗配方对新冠病毒感染的预防作用（包括基于野生型和B.1.351突变病毒株的重组蛋白疫苗）。

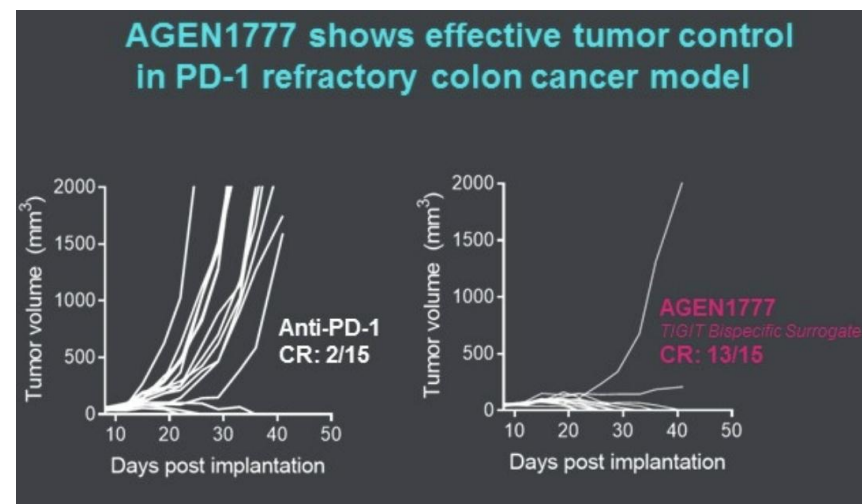
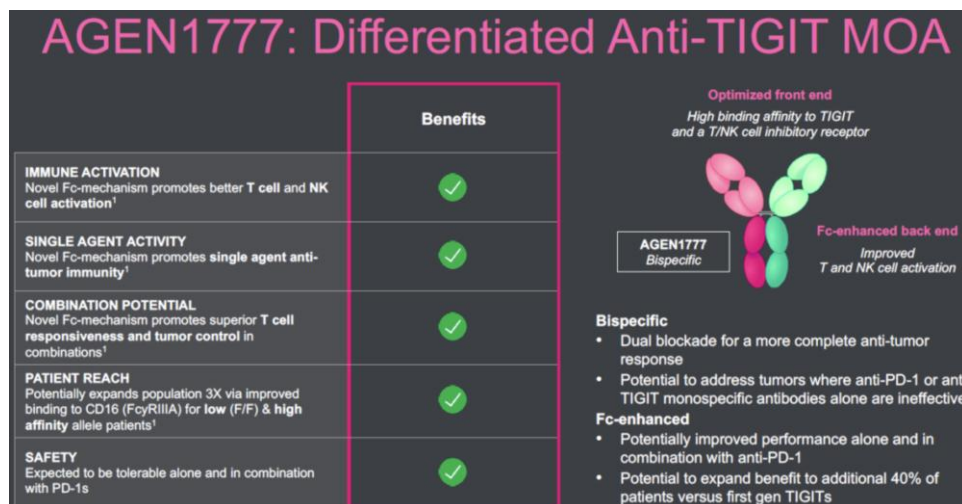


资料来源：<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-covid-19-vaccine-candidate-demonstrates-strong-immune-responses-across-all-adult-age-groups-in-phase-2-trial/>，华创证券



# BMS引进Agenus抗TIGIT双特异性抗体

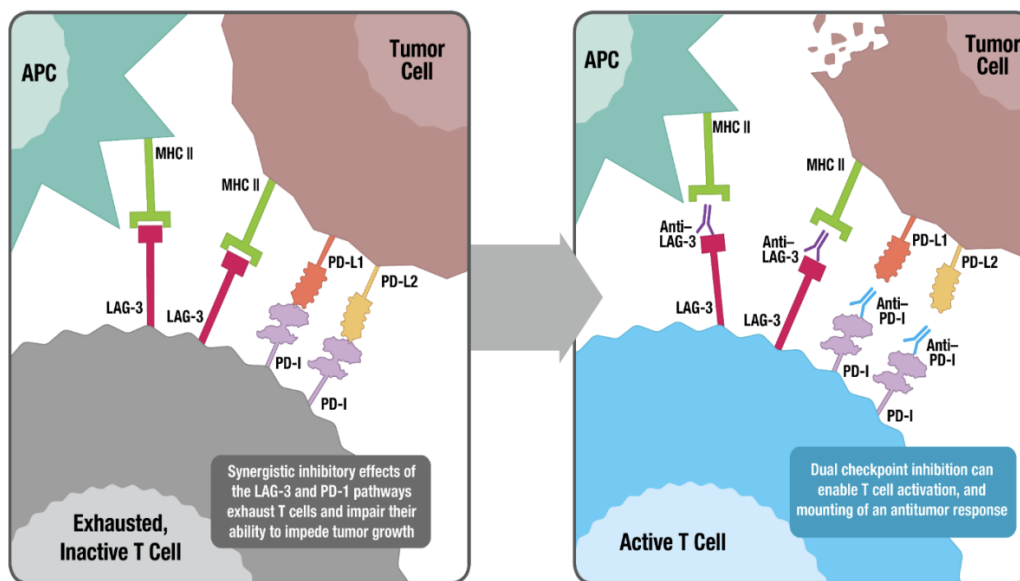
- 5月18日，BMS和Agenus宣布就双特异性抗体项目AGEN1777达成协议，BMS将拥有AGEN1777的全球独家授权。
- AGEN1777是一种潜在的“first-in-class”抗TIGIT抗体，靶向T细胞和NK细胞上表达的主要抑制性受体，以提高免疫细胞抗肿瘤活性。在临床前研究中，该药物单独使用在PD-1或TIGIT单抗无效的肿瘤模型中显示出治疗潜力。
- 根据协议，BMS将全权负责AGEN1777及其相关产品在全球范围内的开发和后续商业化。Agenus将获得2亿美元的预付款和最高达13.6亿美元的开发、监管和商业里程碑付款，此外还将获得净产品销售的两位数特许权使用费。
- Agenus预计将于2021年第二季度向美国FDA提交AGEN1777的IND申请。BMS计划推进AGEN1777用于治疗非小细胞肺癌等肿瘤患者。





# LAG-3单抗联合O药治疗黑色素瘤III期临床结果积极

- 5月19日，BMS公布了其II/III期RELATIVITY-047临床试验的结果。该试验表明，抗LAG-3抗体Relatlimab和Opdivo联用与Opdivo单药相比，在既往未经治疗的转移性或不可切除的黑色素瘤患者中表现出具有统计学意义和临床意义的无进展生存期（PFS）获益。
- 联合治疗组患者PFS为10.12个月（95% CI: 6.37-15.74），O药单药治疗组PFS为4.63个月（95% CI: 3.38-5.62）。
- 淋巴细胞激活基因-3（LAG-3）是一种表达在效应T细胞和调节性T细胞（Tregs）表面的免疫检查点蛋白。它可调节免疫抑制性信号通路，导致T细胞的杀伤肿瘤功能降低。LAG-3与PD-1激活均能导致T细胞耗竭，二者具有协同作用，因此联合用药策略可能会提高PD-1抑制剂的抗肿瘤作用。



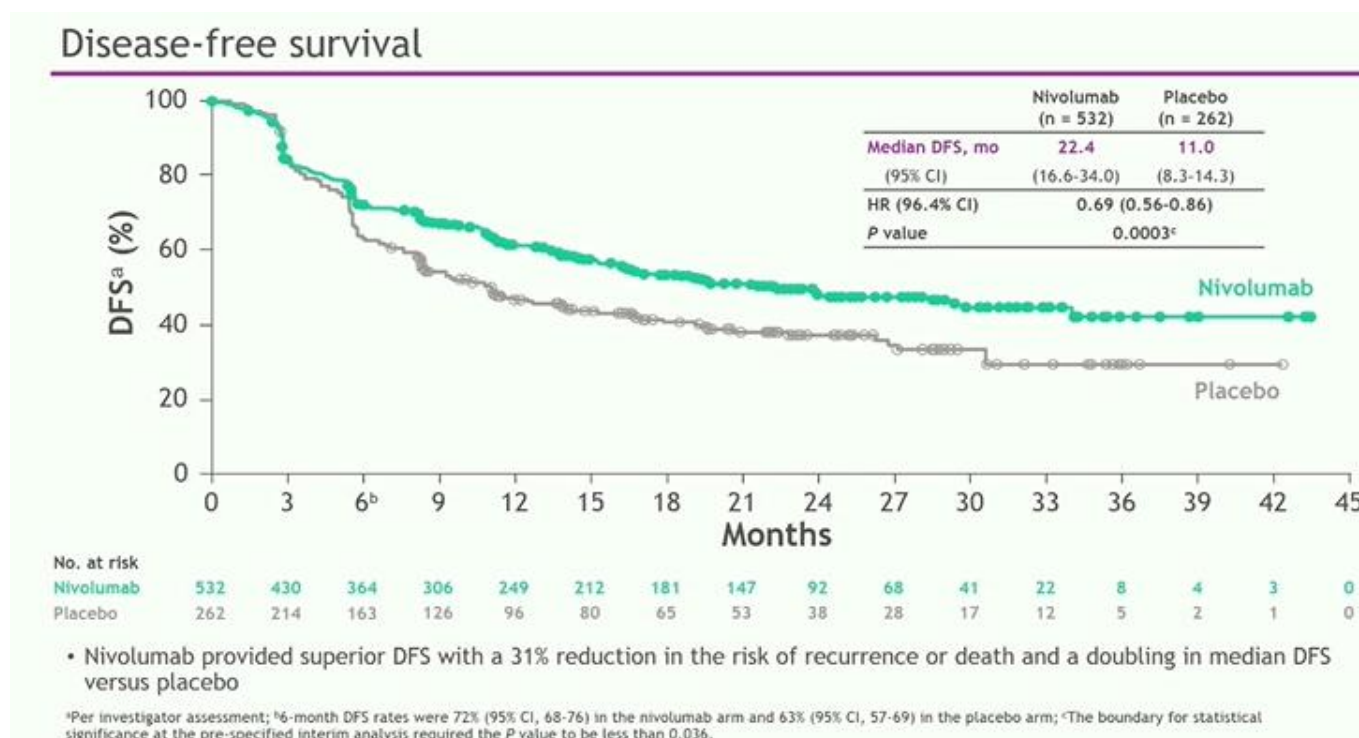
# T药辅助治疗NSCLC III期临床结果积极

- 5月20日，罗氏宣布PD-L1抑制剂Tecentriq作为辅助疗法，在治疗早期NSCLC患者的关键性III期临床试验中获得积极结果。
- 试验结果表明，与最佳支持疗法相比，Tecentriq在肿瘤PD-L1表达>1%的II-III期NSCLC患者中，作为辅助疗法将患者的疾病复发或死亡风险降低34%（HR=0.66，95% CI：0.50-0.88）。Tecentriq辅助治疗组患者的中位无病生存期（DFS）尚未达到，而最佳支持治疗组的中位DFS为35.3个月。

	PD-L1 ≥1% Stage II-IIIa		Randomised Stage II-IIIa		ITT	
	Tecentriq (n=248)	BSC (n=228)	Tecentriq (n=442)	BSC (n=440)	Tecentriq (n=507)	BSC (n=498)
Median DFS (months)	NR	35.3	42.3	35.3	NR	37.2
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)		0.79 (0.64, 0.96)		0.81 (0.67, 0.99)*	
Stratified log-rank p-value (2-sided)	0.004		0.02		0.04	

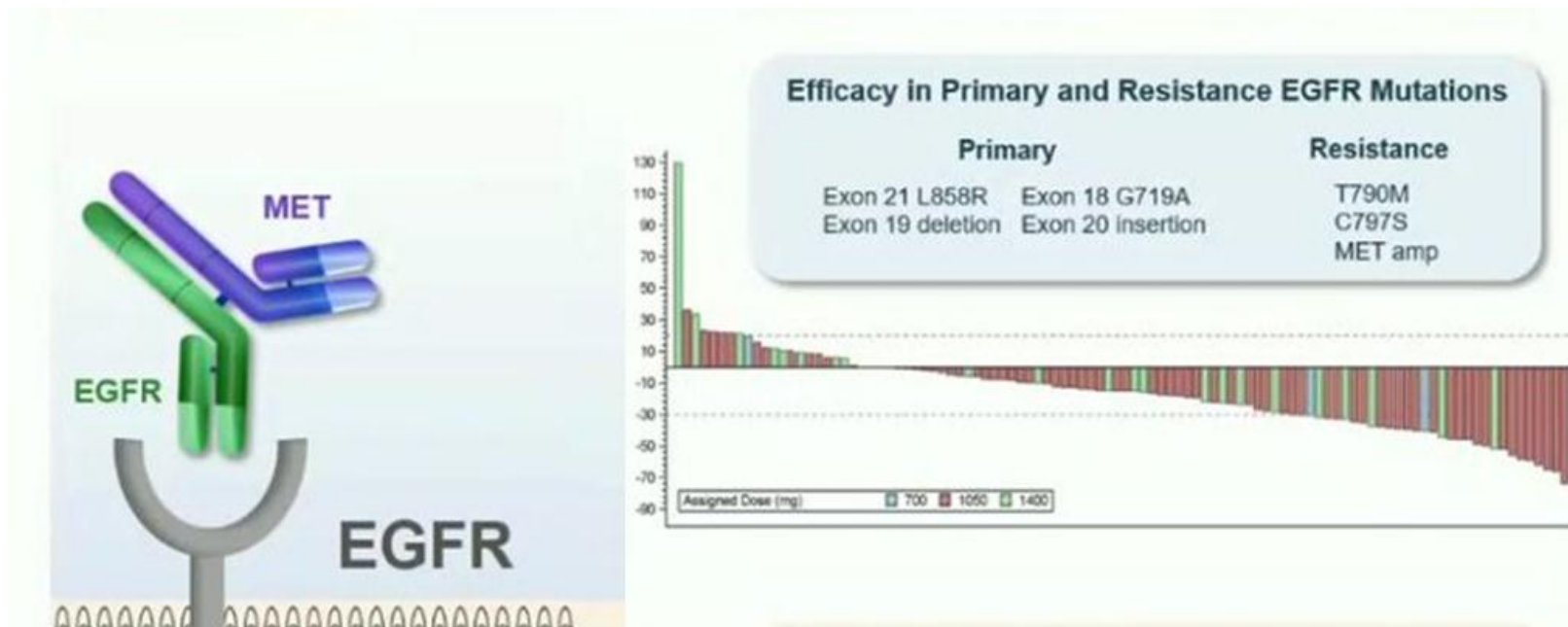
# O药辅助治疗GEJ获FDA批准

- 5月20日，BMS宣布美国FDA已批准Opdivo作为辅助疗法，用于治疗接受完全切除手术的食管癌或胃食管连接部（GEJ）癌患者。
- 该项批准基于Ⅲ期临床试验CHECKMATE-577的积极结果：该试验共入组794例接受完全切除手术的食管癌或GEJ癌患者，与安慰剂组相比，接受Opdivo治疗的患者的无病生存期（DFS）出现统计学显著改善。Opdivo组中位DFS为22.4个月（95% CI：16.6，34.0），对照组DFS为11个月（95% CI：8.3，14.3）。无论肿瘤PD-L1表达水平如何，均可观察到DFS获益。



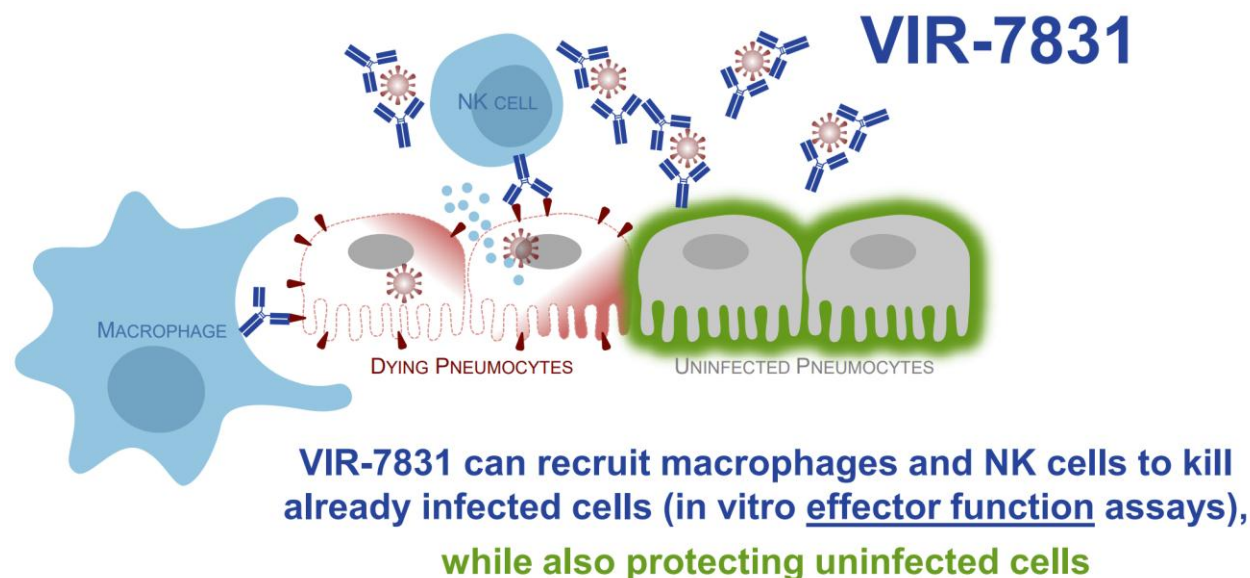
# 杨森EGFR/MET双抗治疗NSCLC获FDA批准

- 5月21日，美国FDA宣布批准强生旗下杨森公司开发的EGFR/MET双特异性抗体疗法Rybrevant ( Amivantamab-vmjw ) 上市，用于治疗携带EGFR外显子20插入突变的非小细胞肺癌患者。
- Rybrevant是一款人源化EGFR/MET双特异性抗体。它具有多重抗癌机制，可通过阻断EGFR和MET介导的信号传导，调控肿瘤细胞的增殖和凋亡；也可通过ADCC与ADCP作用直接杀伤肿瘤细胞。
- 该项批准基于一项临床试验的积极数据：该试验入组了81名携带EGFR外显子20插入突变的NSCLC患者（接受含铂化疗后疾病进展），结果表明Rybrevant治疗总缓解率达40%，中位缓解持续时间为11.1个月，63%患者的缓解持续时间超过6个月。



# GSK/Vir新冠中和抗体获欧盟CHMP支持批准

- 5月21日，GSK与Vir Biotechnology宣布欧洲药品管理局（EMA）人用药品委员会（CHMP）支持批准COVID-19中和抗体Sotrovimab（VIR-7831）用于治疗不需要补充氧气，但有发展为严重COVID-19潜在风险的成人和青少年患者。
- Sotrovimab是一种针对新冠病毒的中和抗体，靶向刺突蛋白（S蛋白）的保守表位。临床前数据表明它不但可以阻断病毒进入健康细胞，还可通过激活免疫细胞清除受到病毒感染的细胞。
- 该项积极意见基于Ⅲ期临床试验COMET-ICE的结果：该试验评估了Sotrovimab在住院高风险成人中作为早期COVID-19单药治疗的有效性和安全性（入组583例患者）。中期数据结果表明，Sotrovimab达到了试验的主要终点，与对照组相比，Sotrovimab组患者因COVID-19进展导致住院或死亡的风险降低85%（ $p=0.002$ ）。



- 临床进度不达预期
- 新药销售不达预期

## 华创证券研究所

刘浩

医药研究员

S0360520120002

Email: [liuhao@hcyjs.com](mailto:liuhao@hcyjs.com)



## 分析师声明

每位负责撰写本研究报告全部或部分内容的分析师在此作以下声明：

分析师在本报告中对所提及的证券或发行人发表的任何建议和观点均准确地反映了其个人对该证券或发行人的看法和判断；分析师对任何其他券商发布的所有可能存在雷同的研究报告不负有任何直接或者间接的可能责任。

## 免责声明

本报告仅供华创证券有限责任公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但本公司不保证其准确性或完整性。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司在知晓范围内履行披露义务。

报告中的内容和意见仅供参考，并不构成本公司对具体证券买卖的出价或询价。本报告所载信息不构成对所涉及证券的个人投资建议，也未考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。本报告中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的预期收入可能会波动。

本报告版权仅为本公司所有，本公司对本报告保留一切权利。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用本报告的任何部分。如征得本公司许可进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华创证券研究”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

证券市场是一个风险无时不在的市场，请您务必对盈亏风险有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。市场有风险，投资需谨慎。