

买入 (首次) **09966.HK 康宁杰瑞制药-B**
港股通 (沪/深)
目标价: 27.15 港元
现价: 16.50 港元
专注双抗研发, 核心产品差异化优势显著
2021年5月12日
预期升幅: 64.54 %
主要财务指标

会计年度	2020	2021E	2022E	2023E
营业收入(百万元)	0.00	58.84	431.63	903.71
增长率 (%)	—	—	633.56%	109.37%
净利润(百万元)	-427.77	-535.07	-458.40	-332.08
每股收益(元)	-0.46	-0.58	-0.49	-0.36
研发支出 (百万元)	-331.24	-529.99	-635.98	-763.18

数据来源: 公司资料、兴业证券经济与金融研究院

市场数据

日期	2021-05-11
收盘价 (港元)	16.50
总股本 (百万股)	935
流通股本 (百万股)	935
总市值 (亿港元)	154
流通市值 (亿港元)	154
净资产 (亿元)	22.73
总资产 (亿元)	26.40
每股净资产 (元)	2.43

数据来源: Wind

投资要点
相关报告

- 《临床进展显著, 强强联合共期产品落地》20200919
- 《核心产品注册性临床稳步推进, 在研创新管线大幅增加》20210324

海外医药研究
分析师:

徐佳熹

兴业证券经济与金融研究院副院长

xujiaxi@xyzq.com.cn

SFC: BPU659

SAC: S0190513080003

蔡莹琛

caiyingchen@xyzq.com.cn

SFC: BLT552

SAC: S0190521020001

李伟

liwei19@xyzq.com.cn

SAC: S0190519110001

请注意: 李伟并非香港证券及期货事务监察委员会的注册持牌人, 不可在香港从事受监管活动。

- **专有技术平台不断升级, 打造强大的内部研发能力:** 公司内部具有完善的专有技术平台, 包括电荷排斥诱导双抗平台 (CRIB), 电荷排斥诱导混合抗体平台 (CRAM) 和单抗抗体 (sdAb) 技术平台; 并且已基于该等平台开发出四大差异化显著的核心产品, 即 KN046 (PD-L1/CTLA-4 双抗)、KN035 (PD-L1 单抗)、KN026 (HER2 双抗) 和 KN019 (CTLA-4 融合蛋白)。此外, 公司能够推陈出新, 逐步建立多个新的多功能技术平台, 包括 BADC、BIMC、TIMC、GIMC 和 CIMC 平台。其中 JSKN003 为基于 BADC 平台开发的 HER2 双抗 ADC, 公司预计今年递交 JSKN003 的 IND 申请。
- **创新作用机制可解决单抗无法解决的临床需求, 双抗赛道发展前景广阔:** 双抗可产生单抗或单抗联用无法产生的多种新作用机制, 从而满足临床上现阶段无法解决的各类需求。其中, 桥接细胞作用为目前双抗开发的主流。国内外企业均纷纷布局双抗平台; 此外, 据不完全统计数据统计, 近 5-6 年相关 BD 合作已超过 30 项。双抗行业发展欣欣向荣, 但 CMC、设计等多重挑战仍在。
- **四大核心产品差异化优势突出, 市场空间广阔:** PD-1+CTLA-4 联合疗法潜力大, 但存在高毒性问题, KN046 有望通过减毒增效, 成为下一代免疫治疗的基石药物。快速上市策略进展顺利, 公司预计于 2022 年上半年就小适应症 (胸腺癌) 和大适应症 (一线鳞状 NSCLC) 递交 BLA。对于 PD-(L)1 耐药和传统无响应的肿瘤, 如 PD-1 难治 NSCLC、一线胰腺癌及一线 HCC, KN046 均展现出不错的治疗潜力。尤其, 在一线鳞状 NSCLC、PD-1 难治 NSCLC 上, KN046 已展现明显的 PFS 和 OS 获益趋势。KN026 对既往接受过多次抗 HER2 治疗的乳腺癌仍体现优异疗效; 联合 KN046 在二线胃癌治疗中已展现出 BIC 潜力。KN035 皮下剂型优势突出, 商业化潜力巨大; MSI-H/dMMR 实体瘤适应症有望于 2021 年底前获批, 成为国内首个以 biomarker 作为适应症的单抗。KN019 在自免及肿瘤支持治疗领域均有广阔治疗前景。我们预计 4 款产品有望于 2029 年达到销售峰值 155.45 亿元, 扣除 CSO 费用后为 142.36 亿元。
- **盈利预测与估值:** 我们预测公司 2021-2023 年的营业收入分别为 58.84、431.63、903.71 百万元; 净利润分别为 -535.07、-458.40、-332.08 百万元。我们仅对 KN046、KN026、KN035 及 KN109 四大核心产品及处于临床后期的适应症进行估值, 加总得到公司合理市值约 252.41 亿港元: 四大核心产品均采用绝对估值, 经风险调整后的 NPV 分别为 141.38 亿元、27.94 亿元、25.05 亿元 (归属公司) 及 17.07 亿元。基于 (1) 四大核心产品差异化优势明显, 所覆盖治疗领域仍有巨大的未满足临床需求, 市场潜力巨大; 尤其 KN046 作为下一代肿瘤免疫治疗基石药物, 已在多个瘤种上展现不错的治疗潜力, 并且将不断拓展其他适应症; (2) 公司内部具有完备的技术平台, 不断推陈出新, 前瞻性布局 FIC/BIC 的新产品, 如双抗 ADC; (3) 以及公司不断补充具有丰富行业经验的管理团队, 我们认为公司有望迎来估值修复, 给予目标价 27.15 港元, 首次评级, 给予买入评级。

风险提示: KN046、KN026、KN035 及 KN019 研发和销售低于预期, 产品所处治疗领域的竞争加剧, 研发投入过大导致资金短缺。

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

Buy

(Initiated)

Alphamab
(09966.HK)

Stock Connect
(SH/SZ)
Healthcare**Bispecific leader with differentiated pipeline****05/12/2021****Key Data**

May. 11, 2021

Closing Price (HKD)	16.50
	935
Shares Outstanding (Mn)	935
Market Cap (Bn/HKD)	15.4
Market Float (Bn/HKD)	15.4
Net Assets (Bn/CNY)	2.27
	2.64
BVPS (CNY)	2.43

Key Financial Indicators

FY	2020	2021E	2022E	2023E
Revenue (Mn/CNY)	0.00	58.84	431.63	903.71
YoY (%)	—	—	633.56%	109.37%
Net Profit (Mn/CNY)	-427.77	-535.07	-458.40	-332.08
EPS (CNY)	-0.46	-0.58	-0.49	-0.36
R&D Exp (CNY)	-331.24	-529.99	-635.98	-763.18

Investment Summary

- **The proprietary technology platform is continuously upgraded to support strong internal R&D capabilities:** The company has a complete proprietary technology platform, including CRIB, CRAM and sdAb; and based on these platforms, four core products with significant differentiation have been developed, namely KN046, KN035, KN026 and KN019. In addition, the company is able to bring forth the new and gradually establish a number of new multi-functional technology platforms, including BADC, BIMC, TIMC, GIMC and CIMC platforms. Among them, JSKN003 is a HER2 bispecific ADC developed based on the BADC and an IND application is expected this year.
- **The bispecific moa is unparalleled, and holds great promise :** Bispecific can produce a variety of new MOAs that cannot be produced by the monoclonal antibody or the combination way to fulfill the great unmet medical need. And bridging cells is the mainstream. Domestic and foreign companies have deployed a great number of bispecific platforms; in addition, there have been more than 30 related BD deals in the past 5-6 years. The development of the bispecific is thriving, but multiple challenges such as CMC and format design remain.
- **The four core products have outstanding differentiated advantages, with a total sales peak of approximately 15.55 billion yuan:** KN046 is expected to solve the high toxicity problem of O+Y combo therapy; speed-to-market strategy is progressing smoothly, with small indications (thymic cancer) and large indications (First-line squamous NSCLC) expected to reach BLA milestone at the end of 2021 or the first half of 2022. KN046 has shown good therapeutic potential to PD-1 refractory NSCLC, first-line pancreatic cancer and first-line HCC. In particular, KN046 has shown obvious trend of benefits for PFS and OS in first-line squamous NSCLC and PD-1 refractory NSCLC. KN026 still shows excellent efficacy for breast cancer pts that has received multiple prior anti-HER2 treatments; combined with KN046 has shown the potential of BIC in the treatment of second-line gastric cancer. KN035 has outstanding advantages, and the subcu form has shown strong commercialization potential; MSI-H/dMMR solid tumor indication is expected to be approved by the end of 2021, being the first domestic monoclonal antibody to use biomarker as an indication. KN019 may enjoy broad therapeutic prospects in the field of autoimmunity and tumor support therapy. We estimate that the four products are expected to reach a sales peak of 15.55 billion yuan in 2029, which is 14.24 billion yuan after deducting CSO expenses.
- **Earnings forecast and valuation:** We forecast that the company's operating income from 2021 to 2023 will be 58.84, 431.63, and 903.71 million yuan; net profit will be -535.07, -458.40, and -332.08 million yuan, respectively. We only valued the four core products and their late-stage indications of KN046, KN026, KN035 and KN019 and summed up the company's reasonable market value of approximately HK\$ 25.241 billion: the four core products are all valued using DCF, and the risk-adjusted NPV is 14.138 billion yuan, 2.794 billion yuan, 2.505 billion yuan (attributable to the company) and 1.707 billion yuan respectively. Based on (1) the four core products have obvious differentiated advantages, there are still huge unmet medical needs in the therapeutic areas and the market potential is huge. In particular, KN046 as next-generation immuno-therapy cornerstone drug has already shown good therapeutic efficacy in multiple tumor types and is being exploring great potential in a series of indications; (2) the company has a complete internal technology platform, constantly be innovating, and prospectively deploying new FIC/BIC products, such as bispecific based ADC; (3) the company is strengthening the management team with great track records, so we give a price target of HK\$ 27.15 and initiate coverage of Alphamab with a buy rating.

Potential risks: The R&D and sales of KN035, KN046, KN026 and KN019 are below expectation, the competition in the therapeutic field of the products is intensified, and the excessive R&D investment leads to cash shortage.

Notice: Wei Li is not a license holder registered at the Securities and Futures Commission (SFC), and is not allowed to engage in regulated activities in Hong Kong.

Analyst**Jiayi Xu**

xujiayi@xyzq.com.cn

SFC: BPU659

SAC: S0190513080003

Isabella Cai

caiyingchen@xyzq.com.cn

SFC: BLT552

SAC: S0190521020001

Wei Li

liwei19@xyzq.com.cn

SAC: S0190519110001

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 2 -

目 录

1、专注双抗研发，逐渐引来产品收获期	6 -
2、下一代抗体药物，双抗赛道发展前景广阔.....	9 -
2.1、全球已有三款双抗产品上市，但产品局限性仍明显.....	9 -
2.2、创新作用机制，有望填补现有疗法的治疗空白.....	12 -
2.3、国内外企业纷纷布局双抗平台，license-in 与技术平台授权等交易频繁.....	18 -
2.4、双抗未来发展，CMC、设计等多重挑战仍在.....	24 -
3、专有的完备技术平台，打造强大的内部管线.....	26 -
3.1、CRIB 平台（Fc 异二聚体平台）	27 -
3.2、CRAM 平台	28 -
3.3、单域抗体平台	29 -
3.4、其他多功能技术平台	30 -
4、KN046：PD-L1/CTLA-4 双抗，较 Opdivo/Yervoy 联合疗法具有潜在更佳的安全性及疗效	31 -
5、KN026：HER2 双抗，联合 KN046 展现同类最佳潜力	47 -
6、KN035：PD-L1 单域抗体，皮下注射等多重优势显著，有望铸就现金牛产品	55 -
7、KN019：T 细胞免疫制剂，有望广泛用于肿瘤免疫治疗的副作用管理.....	64 -
8、盈利预测与估值	66 -
9、风险提示	69 -

图表目录

图 1、公司发展历程	6 -
图 2、公司股权架构（截至 2020 年 12 月 31 日）	7 -
图 3、公司核心管理层	8 -
图 4、双抗发展历史	9 -
图 5、Catumaxomab 结构与作用机制示意图	10 -
图 6、Blinatumomab 结构与作用机制示意图	10 -
图 7、Emicizumab 结构与作用机制示意图	10 -
图 8、双抗的独特作用机制-1	12 -
图 9、双抗的独特作用机制-2	12 -
图 10、Blinatumomab 上市后销售额	13 -
图 11、JNJ-61186372（Amivantamab）的作用机制及结构示意图	14 -
图 12、Emicizumab 上市后销售额	15 -
图 13、TfR x BACE1 双抗作用机制示意图	15 -
图 14、M7824（PD-L1/TGF- β 双抗）结构示意图	17 -
图 15、国外代表性双抗技术平台（formats）示意图	19 -
图 16、国内代表性双抗技术平台（formats）示意图 1	20 -
图 17、国内代表性双抗技术平台（formats）示意图 2	20 -
图 18、双抗生产过程中的链错配/链相关问题示意图	24 -
图 19、Fc 段介导的效应功能示意图	25 -
图 20、公司最新产品管线	26 -
图 21、电荷排斥诱导双抗平台（CRIB）	27 -
图 22、电荷排斥诱导混合抗体平台（CRAM）	28 -
图 23、单域抗体（sdAb）示意图	29 -
图 24、KN046 的晶体结构	29 -
图 25、KN035 的晶体结构	29 -
图 26、公司其他多功能技术平台	30 -
图 27、JSKN003 在 CDX 模型中的抗肿瘤活性	30 -
图 28、O 及 Y 药适应症获批历史	32 -
图 29、KN046 作用机制	34 -
图 30、KN046 及对照组对 IL-2 分泌的诱导作用对比	35 -
图 31、KN046 治疗胸腺肿瘤的疗效（KN046-AUS-01）	36 -
图 32、KN046 治疗 NSCLC 的数据	37 -
图 33、KN046-301 试验设计	38 -
图 34、KN046 的销售情况预测	46 -
图 35、KN026 可增强 HER2 受体结合	47 -
图 36、KN026 单药在多线 HER2 靶向治疗失败后的乳腺癌患者中的疗效瀑布图	48 -
图 37、KN026 单药后线治疗 HER2 低表达及阳性胃癌患者的疗效情况	49 -
图 38、KN026+KN046 治疗 HER2 阳性实体瘤的疗效情况	50 -
图 39、KN026 的销售情况预测	54 -
图 40、KN035 以 300mg Q3W 的给药方案的 PK 模拟试验	59 -
图 41、Herceptin 皮下制剂上市后的转化率	60 -
图 42、错配修复系统工作原理（正常情况）	61 -
图 43、错配修复系统工作原理（异常情况）	61 -
图 44、NCCN 临床指南推荐需做 MSI-H/dMMR 检测的肿瘤类型	62 -
图 45、KN035 的销售情况预测	63 -
图 46、T 细胞激活路径	64 -
图 47、KN019 的销售情况预测	65 -

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 4 -

图 48、KN046 绝对估值.....	67 -
图 49、KN026 绝对估值.....	68 -
图 50、KN035 绝对估值.....	68 -
图 51、KN019 绝对估值.....	68 -
表 1、公司核心高管情况介绍	8 -
表 2、全球上市三款双抗产品基本情况	11 -
表 3、国内外双抗代表性技术平台及全长双抗与片段双抗的对比.....	18 -
表 4、近几年全球双抗领域交易情况（按时间顺序，不完全统计）	22 -
表 5、KN046 的主要临床开发计划.....	31 -
表 6、Opdivo+Ipilimumab 联合疗法与单药头对头对比的疗效及安全性	33 -
表 7、KN046 及 Opdivo/Yervoy 联合疗法的安全性数据对比（非头对头）	34 -
表 8、KN046 治疗 NSCLC 与 Opdivo 的对比（非头对头）	37 -
表 9、KN046 单药治疗 PD-1 耐药 NSCLC 的数据对比	39 -
表 10、K 药联合仑伐替尼对比 A+B 方案一线治疗 HCC.....	40 -
表 11、国内胸腺癌免疫相关疗法开发进展.....	42 -
表 12、国内 NSCLC 免疫相关疗法开发进展.....	43 -
表 13、国内 HCC 免疫相关疗法开发进展	44 -
表 14、KN026 主要临床开发计划.....	47 -
表 15、KN026 单药在多线 HER2 靶向治疗失败后的乳腺癌患者中的疗效数据- 48 -	
表 16、KN026+KN046 与现有产品二线治疗晚期胃癌的疗效情况对比.....	50 -
表 17、国内已上市的 HER2 单抗	51 -
表 18、国内主要 HER2 ADC 竞争格局	52 -
表 19、国内主要 HER2 双抗竞争格局	53 -
表 20、KN035 的主要临床开发计划.....	55 -
表 21、KN035 与其他 PD-(L)1 给药方案及时长对比	56 -
表 22、KN035 与 Pembrolizumab 及 Nivolumab 在 MSI-H/dMMR 肿瘤的有效性对比	57 -
表 23、已上市 PD-(L)1 安全性数据对比	58 -
表 24、全球范围上市的治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤的产品	61 -
表 25、绝对估值重要假设	67 -
附表	70 -

1、专注双抗研发，产品收获期将至

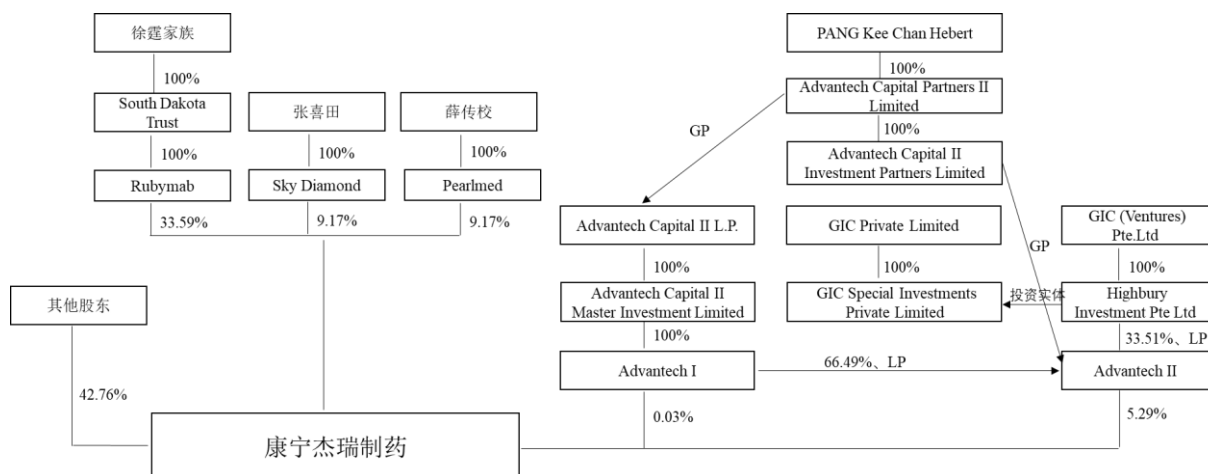
康宁杰瑞是国内双抗领域的领导者，差异化优势明显的 PD-L1 单抗 KN035 预计年底前上市。康宁杰瑞最早于 2008 年由徐霆博士成立，前身为苏州康宁杰瑞，专注于生物制剂疗法的研发。目前公司已成为国内领先的临床阶段生物制药公司，在双抗及单域抗体等领域拥有全面的专有技术平台。公司高度差异化的内部管线主要包括 KN046、KN026、KN035 及 KN019。KN046 是一种双抗，同时靶向两个经过临床验证的免疫检查点 PD-L1 和 CTLA-4。KN026 是一种抗 HER2 双抗，同时结合两种不同的经临床验证的 HER2 表位（即曲妥珠单抗及帕妥珠的结合表位）。KN035 有可能成为全球第一种可皮下注射的 PD-L1 单抗，差异化优势明显。KN019 是一种基于 CTLA-4 的免疫抑制剂融合蛋白，在自身免疫性疾病及肿瘤治疗引起的免疫失调中具有临床验证的作用机制及潜在的广泛应用空间。

图 1、公司发展历程



资料来源：公司官网，兴业证券经济与金融研究院整理

截至 2020 年 12 月 31 日，徐霆博士及其家族通过 South Dakota Trust 及 Rubymab 间接持有公司 33.59% 的股权，为公司的实际控制人。公司早期的出资人薛传校及张喜田分别通过 Sky Diamond、Pearlmed 间接持股 9.17%、9.17%。Pang Kee Chan Hebert 通过 Advantech I 及 Advantech II 间接持股 5.32%。其他公众股东合计持有股份约 42.76%。



公司由科学家徐霆博士领导，并由一支行业经验丰富且互补的高管团队提供支持。徐霆博士拥有超过 20 年的生物创新药研发经验，先后在 Archemix、Serono 和 Biogen 担任首席研究员和课题负责人等职位。其在蛋白质工程和抗体药物筛选、工程化和 CMC，以及动物药理、毒理等领域具有非常丰富的经验。回国后建立了多个具有自主知识产权的蛋白质和抗体工程技术平台，成功开发 20 余个生物创新药与 30 余个生物类似药，并主导公司 9 款生物创新药的研发和临床开发。高管团队在国内外生物科技公司拥有丰富的行业经验，覆盖研究、临床开发及生产等领域。

- 7 -

图 3、公司核心管理层

Johannes Nippgen 博士
CMO徐霆 博士
创始人、董事长、CEO徐伟豪 先生
CFO

资料来源：公司官网，兴业证券经济与金融研究院整理

表 1、公司核心高管情况介绍

职位		背景介绍
徐霆博士	创始人、董事长、首席执行官	<ul style="list-style-type: none"> 徐霆博士拥有超过 20 年的生物创新药研发经验，先后在 Archemix、Serono 和 Biogen 担任首席研究员和课题负责人等职位。 徐博士在蛋白质工程和抗体药物筛选、工程化和 CMC，以及动物药理、毒理等领域具有非常丰富的经验。之前参与开发的多个工程化蛋白质药物已经在欧美上市或处于临床开发阶段。回国后建立了多个具有自主知识产权的蛋白质和抗体工程技术平台，成功开发 20 余个生物创新药与 30 余个生物类似药，建成了符合国际标准的生物大分子产业化基地。主导康宁杰瑞 9 款生物创新药的研发和临床开发，并陆续推动上市。 徐博士是南京大学生物化学学士、中科院生物物理所理学博士、哈佛大学博士后，现任中国科学院上海药物研究所兼职研究员、东南大学教授。
Johannes Nippgen 博士	首席医学官 (2021 年 3 月加入)	<ul style="list-style-type: none"> Johannes Nippgen 博士拥有 25 年临床肿瘤、临床开发和项目管理经验。在多家国际生物制药公司和生物技术公司担任重要职位。加入康宁杰瑞前，他在默克生物制药担任中国研发中心负责人。 Johannes Nippgen 博士拥有德国维尔茨堡大学博士学位、德国美国茨林临床医学博士学位，在《新英格兰医学周刊》等多个国际学术期刊上发表过研究。
徐伟豪先生	首席财务官 (2021 年 3 月加入)	<ul style="list-style-type: none"> 徐伟豪先生在全球资本市场，股权投资和财务管理领域拥有 10 多年的经验。徐先生在多家上市公司和国际投资机构担任重要职位。他曾担任 CASI Pharmaceuticals 和 111 Inc. (1 药网) 首席财务官；在投资领域，曾在 Matthews International 等多家国际投资机构担任基金经理，负责全球股权投资。 徐伟豪先生拥有哥伦比亚大学商学院金融会计硕士学位，并在哈佛大学医学院完成了癌症研究深造文凭。

资料来源：公司公告，兴业证券经济与金融研究院整理

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

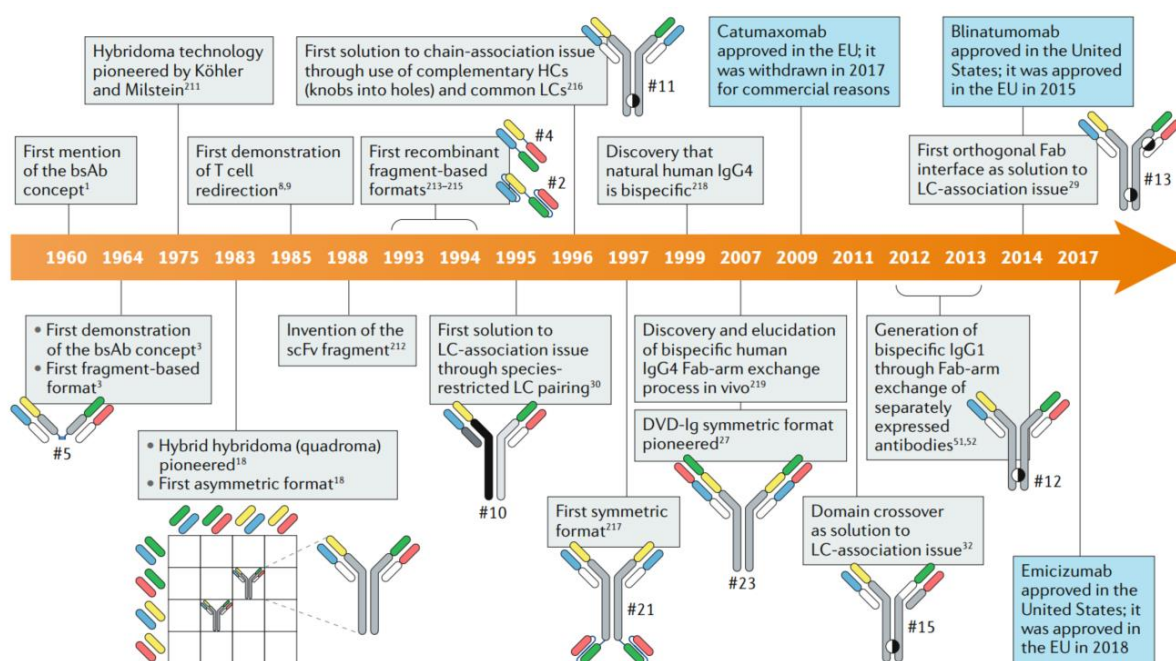
- 8 -

2、下一代抗体药物，双抗赛道发展前景广阔

2.1、全球已有三款双抗产品上市，但产品局限性仍明显

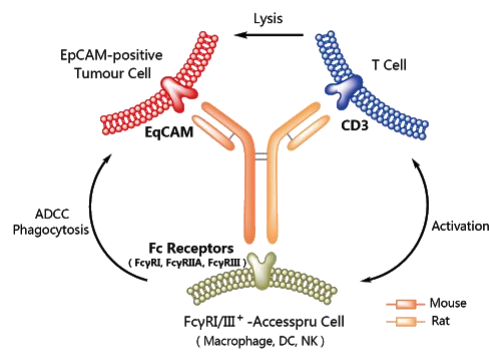
双特异性抗体，简称双抗，是一种可以结合两个不同抗原或一个抗原不同表位的特殊的单克隆抗体。双抗概念最早于 1961 年由 Nisonoff 等人提出，其利用温和的再氧化方法偶联具有不同特异性的兔抗体结合片段（Fab），发现产物可引起两种不同细胞的凝集反应。在 20 世纪 80 年代，随着杂交瘤技术的发展，双抗的研究也呈现爆发式增长，90 年代已有双抗进入临床试验阶段。但由于临床效果不佳，未有批准的双抗产品上市。21 世纪以来，基因工程的飞速发展推动了双抗的研发进展。2009 年，欧洲 Trion Pharma 公司开发的双抗 Catumaxomab 获 EMA 批准上市，用于治疗恶性腹水，成为全球首个获批上市的双抗产品。由于商业化原因，Catumaxomab 已于 2017 年主动退市。

图 4、双抗发展历史



资料来源：Nature review drug discovery，兴业证券经济与金融研究院整理，注：#表示各类不同格式的双抗

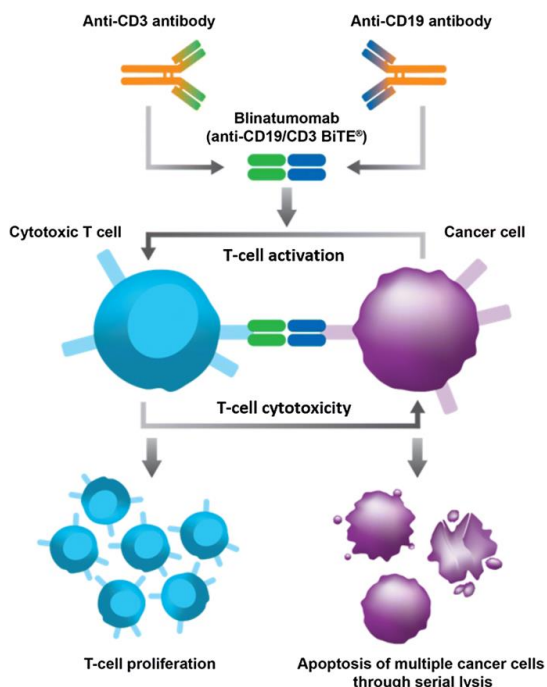
图 5、Catumaxomab 结构与作用机制示意图



资料来源：Pharmacodia，兴业证券经济与金融研究院整理，注：lysis 溶解，EpCAM 上皮细胞粘附分子

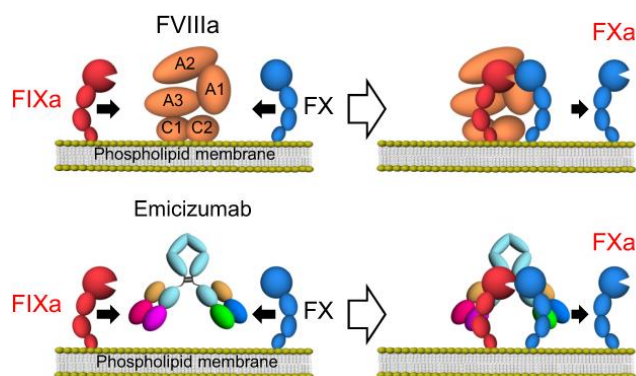
2014 年，Amgen 公司的 Blinatumomab 双抗获美国 FDA 批准用于治疗急性淋巴细胞白血病 (ALL)。2017 年 11 月，罗氏公司的 Emicizumab 获美国 FDA 批准上市，用于治疗 A 型血友病。

图 6、Blinatumomab 结构与作用机制示意图



资料来源：Springer，兴业证券经济与金融研究院整理，注：T-cell proliferation T 细胞增殖，lysis 细胞溶解

图 7、Emicizumab 结构与作用机制示意图



资料来源：Dovepress，兴业证券经济与金融研究院整理，注：FVIIIa 活化态 8 因子，FIXa 活化态 9 因子，FX10 因子，FXa 活化态 10 因子

表 2、全球上市三款双抗产品基本情况

	Removab (Catumaxomab)	Blinicyto (Blinatumomab)	Hemlibra (Emicizumab)
靶点	CD3 x EpCAM	CD3 x CD19	凝血因子 IXa x 凝血因子 X
公司	Trion Pharma	Amgen	Roche
上市时间	2009 年 (EMA) 2017 年退市	2014 年 (FDA) 2015 年 (EMA)	2017 年 (FDA) 2018 年 (EMA)
适应症	恶性腹水	急性淋巴细胞白血病	A 型血友病
销售额	270 万美元 (2013)	3.79 亿美元 (2020)	22 亿瑞士法郎 (2020)

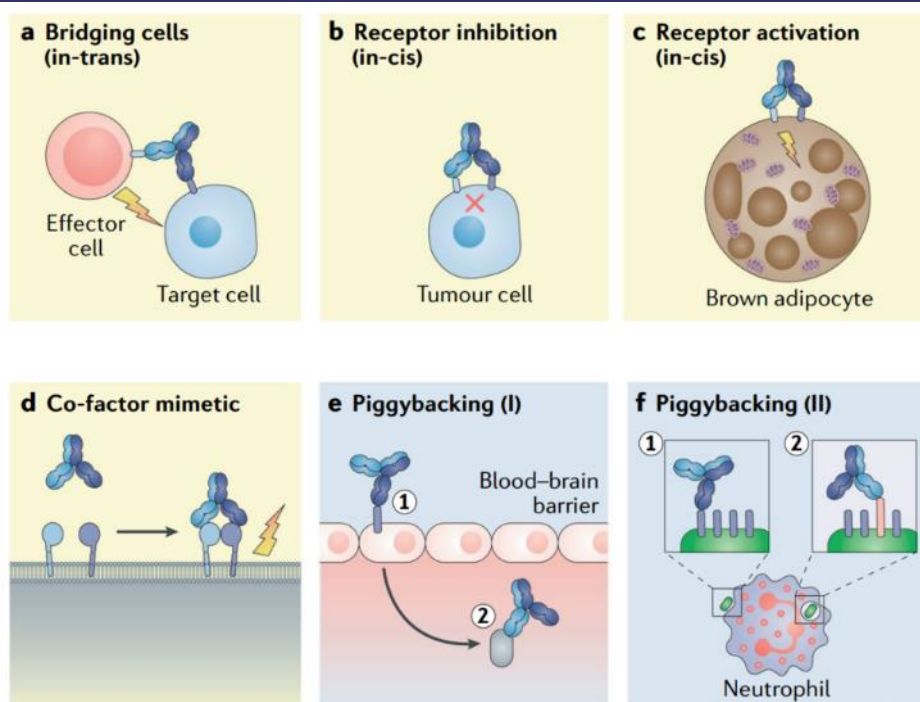
资料来源：各公司年报等，兴业证券经济与金融研究院整理

就已上市的三款双抗产品来说，仍然明显存在几个方面的问题。第一点，中枢神经系统毒性。例如 Blinatumomab 在使用过程中，可能会产生很强的细胞因子风暴和 CNS 毒性，这可能与抗 CD3 或抗 Fc 接合臂的同源二聚体有关。就此，FDA 已就 Blinatumomab 给予细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经毒性的黑框警告。该黑框警告可能限制其在临床中的广泛使用。第二点，同源二聚体问题。例如 Emicizumab 尽管使用了 Knobs-in-hole 及共同轻链技术以应对链相关问题，但仍有一定的同源二聚体成分，这些特定成分存在潜在的安全性问题。第三点，免疫原性。如 Catumaxomab，其氨基酸序列全部来自未人源化的动物抗体序列；其他双抗产品也有可能因为产生额外结构域的新表位而导致强烈的免疫原性。

2.2、创新作用机制，有望填补现有疗法的治疗空白

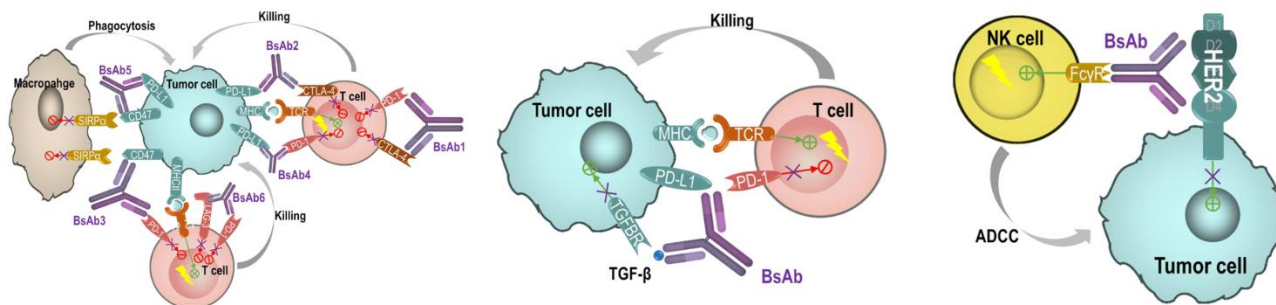
与传统的单克隆抗体相比，双抗具有同时结合 2 个不同抗原表位的能力，因此可产生单抗或单抗联用无法产生的新作用机制，从而有希望填补现有疗法的治疗空白。例如，细胞桥接作用（bridging cells）、桥接受体（bridging receptors）、模拟辅助因子（co-factor mimetics）、背负作用（piggyback）、双重免疫检查点抑制（dual checkpoints blockade）、共定位阻断（co-localized blocking）、双表位阻断（biparatopic）等等。

图 8、双抗的独特作用机制-1



资料来源：Nature review drug discovery，兴业证券经济与金融研究院整理

图 9、双抗的独特作用机制-2



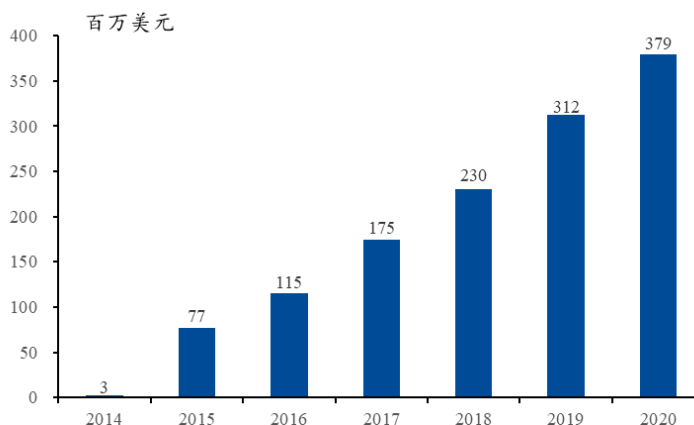
资料来源：Antibody therapeutics，兴业证券经济与金融研究院整理，注：从左到右分别是双重免疫检查点抑制、共定位阻断、双表位阻断

● 桥接细胞 (bridging cells)

细胞桥接作用 (bridging cells) 是目前双抗开发的主流方向。其中采用最多的是桥接效应 T 细胞和肿瘤细胞，即 T 细胞参与双抗 (bsTCE) 占据大多数。据统计，截至 2019 年 3 月，过半数在研双抗为 bsTCE (44/86)。BsTCE 主要通过结合 TCR (T 细胞受体) 复合物中的 CD3 蛋白，使得 T 细胞和肿瘤细胞之间形成免疫突触，无需抗原递呈细胞 (APC) 即可活化 TCR，激活 T 细胞，释放颗粒酶和穿孔素，最后杀死肿瘤细胞。而单抗或联用疗法，无法实现该机制。例如，Catumaxomab 和 Blinatumomab 即为典型的 bsTCE。

Blinatumomab 相较传统化疗显著提升 ALL 患者的总生存期。ALL 的传统治疗以化疗为主，治疗效果较差，患者复发率较高。而注册性临床试验 TOWER 研究显示相较于化疗，Blinatumomab 对复发难治的 ALL 患者的总生存期的提升接近传统化疗的两倍，达到 7.7 个月，而传统化疗只有 4 个月。2020 年，Blinatumomab 的销售额为 3.79 亿美元。

图 10、Blinatumomab 上市后销售额



资料来源：Amgen 年报，兴业证券经济与金融研究院整理

● 桥接受体 (bridging receptors)

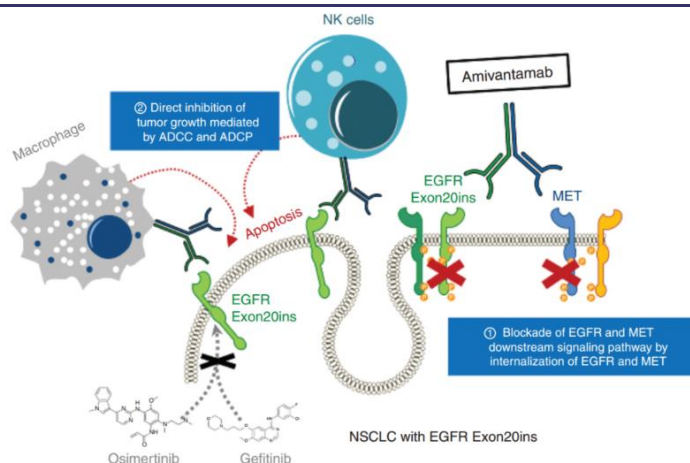
桥接受体 (bridging receptors) 是另一种双抗开发的方向，具体可分为桥接受体激活 (receptor activation) 和桥接受体抑制 (receptor inhibition)。对 EGFR 和 HER2 等致癌受体酪氨酸激酶 (RTK) 的靶向抑制是一种成功的抗癌疗法，但耐药性的发展是此类疗法的主要局限性。耐药性主要涉及到其他 RTK 的上调，这些 RTK 绕过特异性受体抑制作用以激活平行的信号通路。例如酪氨酸激酶 MET 通路上调使得 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 的治疗产生抗性或耐药。

靶向多种 RTK 的双抗有望通过同时抑制多条平行的信号通路，解决现有疗法的耐药性问题。JNJ-61186372 是一种同时靶向 EGFR 和 c-MET 的双抗，能够同时阻断配体与 EGFR 和 MET 的结合，促进受体降解。另外，JNJ-61186372 具有完整的 Fc 段，可以启动抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC)。2020 年 3 月，

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

美国 FDA 授予 JNJ-61186372 突破性疗法资格, 适应症为铂类化疗后进展的 EGFR 外显子 20 插入突变的转移性非小细胞肺癌患者。该研究评估了 JNJ-61186372 单药和联合 lazertinib (三代 EGFR TKI) 治疗 NSCLC 的安全性、药代动力学和初步疗效。ASCO 2019 大会公布的结果显示, 截至 2019 年 1 月 17 日, 在 88 位可评估反应的患者中, 有 28% 达到了 PR。47 例经三代 EGFR 抑制剂治疗后耐药的患者 (1 例 C797S 突变, 1 例 cMet 扩增和 5 例没有可识别的 EGFR/cMet 依赖性耐药) 中有 10 位达到 PR。20 例存在外显子 20 插入的患者中 6 例达到 PR。ASCO 2020 大会进一步公布外显子 20 插入突变患者的疗效数据, 截止 2019 年 10 月 30 日, 共 50 例外显子 20 插入突变的患者入组, 接受 RP2D 剂量的治疗, 其中 39 例可评估, 可评估患者中的 ORR 达到 36%。2020 年 12 月, 基于 CHARYSALIS 研究 (1 期) 单药治疗组的数据, 强生已就该适应症向美国 FDA 递交 BLA。另外, CDE 亦于 2020 年 9 月将该款双抗拟纳入突破性疗法。

图 11、JNJ-61186372 (Amivantamab) 的作用机制及结构示意图



资料来源: AACR, 兴业证券经济与金融研究院整理, 注: Exon20ins 外显子 20 插入

● 模拟辅助因子 (co-factor mimetics)

模拟辅助因子 (co-factor mimetics), 即双抗通过双亲和特性发挥酶催化反应中的辅助因子作用, 从而取代某些功能不正常的辅助因子而作为一种治疗疾病的疗法。例如 Emicizumab 可同时结合凝血因子 IXa 和凝血因子 X, 并将两者带到适当的位置以模拟凝血因子 VIII 的作用。Emicizumab 在 2017 年 11 月获美国 FDA 的批准, 用于预防体内具有 FVIII 抑制剂的 A 型血友病患者的出血状况。2018 年 10 月, FDA 进一步批准 Emicizumab 以扩大适应症范围为无论体内是否有 FVIII 抑制剂。2018 年 3 月, Emicizumab 在欧洲首次获批。上市仅 3 年左右时间, 2020 年 Emicizumab 的销售额已达到 21.9 亿瑞士法郎。

图 12、Emicizumab 上市后销售额

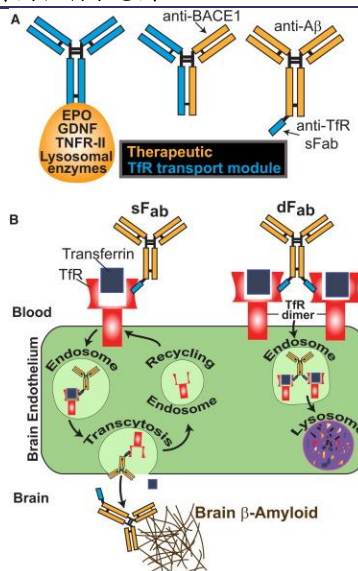


资料来源：Roche 年报，兴业证券经济与金融研究院整理

● 背负作用 (piggyback)

背负作用 (piggyback) 又称劫持作用 (hijacking)，是双抗的第一个接合臂与受体结合后，帮助第二个接合臂（主导疗效）进入到受限制的细胞内。例如，通过劫持转铁蛋白的胞吞途径来穿过血脑屏障以进入免疫豁免区域。在阿尔兹海默症的小鼠和猴模型中，通过双抗的一个接合臂靶向转铁蛋白受体 (TfR)，特异性结合 BACE1 (β -分泌酶) 的第二个接合臂在大脑递质中得到增强，从而降低脑组织和脑脊髓液中的 BACE1 的酶促产物 β 淀粉样蛋白肽水平。 β 淀粉样蛋白肽在脑部的过度表达、聚集和沉淀被认为是阿尔兹海默症发病的重要原因之一。

图 13、TfR x BACE1 双抗作用机制示意图



资料来源：Neuron，兴业证券经济与金融研究院整理，注：单一的 TfR Fab 臂 (sFab) 可以促进双抗进入脑侧，避免溶酶体途径的降解作用。transcytosis 转胞吞作用，lysosome 溶酶体

● 双重免疫检查点抑制 (dual checkpoints blockade)

双重免疫检查点抑制 (dual checkpoints blockade) 双抗有望解决两个免疫检查点

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

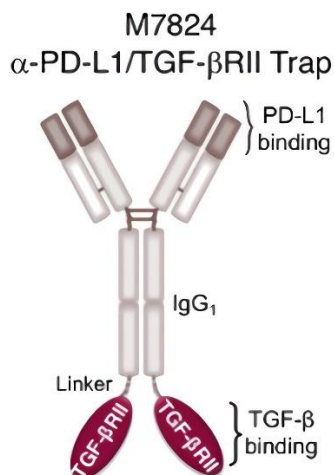
抑制剂联用疗法 (combo) 所产生的更高毒性的问题。目前有大量就两个免疫检查点抑制剂联用疗法的临床试验在开展, 包括 PD-1+CTLA-4, PD-L1+CTLA-4, PD-L1+PD-1, PD-1+LAG3 等。这些联合疗法通过两个免疫检查点抑制剂的协调机制有望提升疗效, 但同时也提升了副反应发生的频率。例如, Opdivo (PD-1)+Yervoy (CTLA-4) 为目前唯一获批的免疫检查点联用疗法, 但是鉴于 CTLA-4 的靶外毒性问题, 该联合疗法在给药方案存在明显限制, 如剂量水平的限制、仅用 Opdivo 单药进行维持治疗等。

KN046 作为 PD-L1/CTLA-4 的双抗有望解决联合疗法的毒性问题, 从而进一步拓宽治疗指数。由于 PD-L1 的高表达通常与肿瘤微环境 (TME) 密切相关。因此通过设计使得 PD-L1 单域抗体的结合亲和力远远超过 CTLA-4 单域抗体 (至少 20 倍), 从而使其主导药物分布, 最终丰富肿瘤微环境中的 KN046, 减少与健康组织的相互作用。另一方面, KN046 的 CTLA-4 单域抗体通过结合界面外部并通过阻断互补决定区 (CDR) 的空间位阻阻断 CTLA-4/B7 通路, 而不是像 Ipilimumab 直接竞争结合位点。这种结合表位的差异可能会提升安全性。

● 肿瘤微环境共定位阻断 (co-localized blockage)

肿瘤可通过多种机制逃离免疫系统的监控, 即免疫逃逸。低响应率是 PD-(L)1 单抗目前存在的一大难题, PD-(L)1 单抗对大多数肿瘤的有效率仅有 20-30%。究其原因, 主要是由于肿瘤细胞不仅只有通过上调 PD-L1 表达这一种“伪装”自己的方式, 还可以通过 TGF- β 、TIM-3 等多种“假身份”介导免疫逃逸。

其中分泌 TGF- β 以及上调 PD-L1 的表达是两种重要的免疫逃逸方式。大多数肿瘤细胞在晚期均可分泌 TGF- β , TGF- β 水平的升高可以阻断未成熟的 T 细胞向 Th1 细胞分化, 促进其向 Treg 亚群的转化, 并抑制树突状细胞的抗原递呈功能, 从而导致肿瘤细胞的免疫逃逸。此外, TGF- β 还具有促进肿瘤血管形成和促进肿瘤上皮-间质转化等作用, 因此通过设计同时靶向 TGF- β 和 PD-L1 的双抗, 能够双管齐下, 从两个不同信号通路上同时阻断肿瘤细胞免疫逃逸, 促进免疫细胞对肿瘤的杀伤作用。默克的双抗 M7824 是全球进展最快的 PD-L1/TGF- β 双抗。M7824 由靶向 PD-L1 的 IgG1 单抗和 TGF- β 受体融合而成。M7824 一端识别 PD-L1, 另一端识别和“捕捉”TGF- β , 同时阻断相互独立又彼此互补的 PD-L1 通路和 TGF- β 通路。

图 14、M7824 (PD-L1/TGF- β 双抗) 结构示意图

资料来源：Merck，兴业证券经济与金融研究院整理，注：TGF- β 转化生长因子 β

2019 年 2 月，默克和 GSK 达成合作，联合开发和商业化 M7824。根据协议，默克将收到高达 3 亿美元的首付款、潜在里程碑付款 34 亿美元以及与 GSK 平分销售收入。

● 双表位阻断 (biparatopic)

双抗可以同时结合同一抗原的两个不同表位，从而进一步增强抗原抗体相互作用。在乳腺癌患者中，大概 20-25% 的患者为 HER2 过表达。目前已有曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1 等 HER2 单抗或 HER2 单抗 ADC 产品获批治疗该类患者。但是并不是所有用药患者均有反应，主要原因可能是 HER2 表达的高度异质性以及现有抗 HER2 疗法对 HER2 低表达肿瘤细胞的杀伤作用有限。HER2 双抗有望解决该窘境，即通过同时靶向 HER2 两个不同表位，诱导 HER2 受体聚集，进一步促进 HER2 受体内化、降解、以及干扰 HER2 介导的下游信号传导，从而增强疗效以及在 HER2 低表达的患者中展示出效果。

2.3、国内外企业纷纷布局双抗平台，license-in 与技术平台授权等交易频繁

● 百花齐放：国内外企业纷纷布局双抗平台

目前国外大型药企和国内领先 biotech 公司纷纷布局双抗技术平台。国外主要有 KIH、CrossMab、Two-in-one、DVD-Ig、BiTE、DART、TandAbs、Bi-Nanobody 等技术平台。国内主要有 CRIB、YBODY、ITab、FIT-Ig、WuXiBody、SMAB、Tetrabody 等技术平台。

根据双抗是否含有 Fc 段，双抗（或技术平台）可以分为两类：含 Fc 段的双抗（全长双抗）和不含 Fc 段的双抗（片段双抗）。全长双抗在临床和生产上有多重优势，

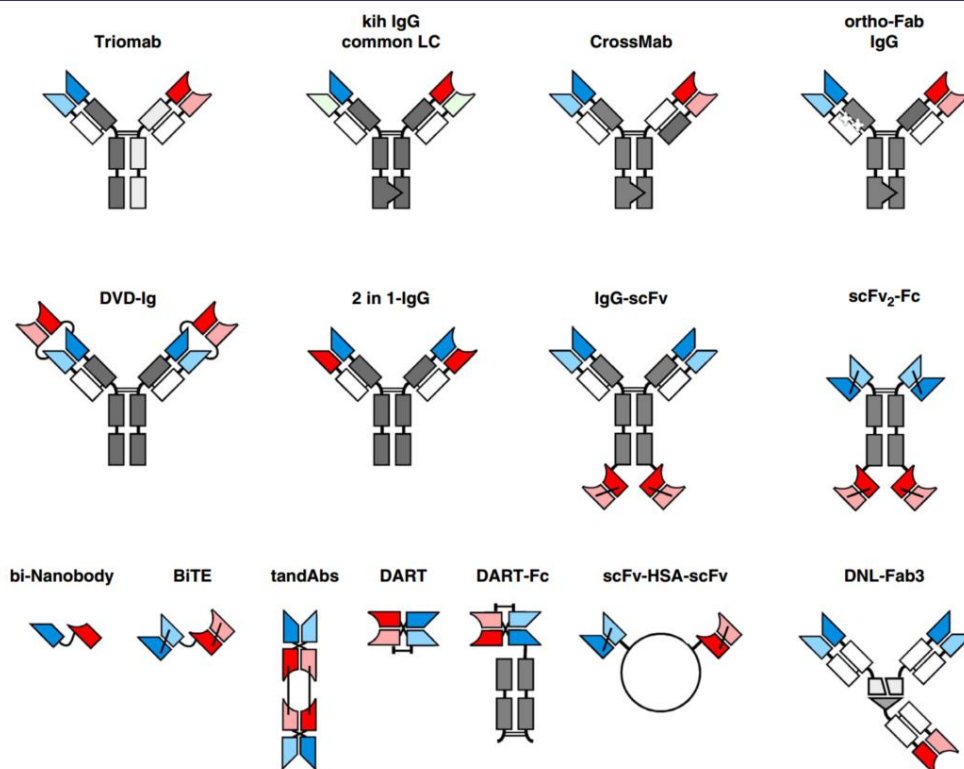
（1）保留 Fc 段介导的效应功能，如 ADCC、CDC 等，（2）抗体 Fc 通过与 FcRn 结合而进入胞饮再循环而避免溶酶体途径降解，导致在血液中有更长的半衰期，降低用药频率，（3）Fc 段具有蛋白 A/G 的识别区，亲和层析可以进行更高效的分离纯化。而片段双抗由于分子体积小，有利于肿瘤组织渗透。

表 3、国内外双抗代表性技术平台及全长双抗与片段双抗的对比

	含 Fc 段	不含 Fc 段
国外代表性技术平台	KIH IgG（基因泰克） CrossMab（罗氏） Two-in-one（基因泰克） DVD-Ig（雅培）	BiTE（Micromet/安进） DART（MacroGenics） TandAbs（Affimed） Bi-Nanobody（Ablynx/Sanofi）
国内代表性技术平台	YBODY（友芝友） CRIB（康宁杰瑞） WuXiBody（药明生物） FIT-Ig（岸迈生物） SMAB（金斯瑞） Tetrabody（康方生物）	ITab（健能隆）
优势	保留了 Fc 段介导的效应，如 ADCC、CDC 等； 可利用 protein A 分离纯化； 更长的血液半衰期	体积小，利于组织渗透； 无链交联问题（chain-association issues）
劣势	分子量大，不能有效到达肿瘤部位； 链交联问题（chain-association issues）	无 Fc 介导的效应功能； 半衰期较短

资料来源：Nature, Antibody therapeutics，兴业证券经济与金融研究院整理

图 15、国外代表性双抗技术平台（formats）示意图



资料来源：drugdiscoverytoday，兴业证券经济与金融研究院整理

KIH 技术由 Genetech 于 1997 年开发而成。KIH (Knob into hole) 技术常作为基础技术平台与其他新技术结合形成新的双抗平台。该技术将双抗一条重链上 CH3 区域的一个体积较小的苏氨酸突变为体积较大的酪氨酸,形成突出的 Knob 结构;同时在另一条重链上做相反动作,形成凹陷的 hole 结构,从而利用空间位阻效应实现两条不同重链之间的正确装配。

CrossMab 由罗氏开发而成。CrossMab 是在 KIH 结构基础上,将双抗的一个 Fab 段中的 CL 与 CH1 互换,而保持另一个 Fab 结构域不变,经过改造的 Fab 结构域的轻链不易与另一个正常的重链发生错配,由此产生轻重链的正确配对。

DVD-Ig (Dual variable domain Ig) 技术由 Abbott 开发而成。该技术在正常 IgG 抗体可变区的氨基酸分别连接另一个抗体的 VL 和 VH 结构域以形成双抗,产生一个对每个抗原有两个结合位点的四价分子。

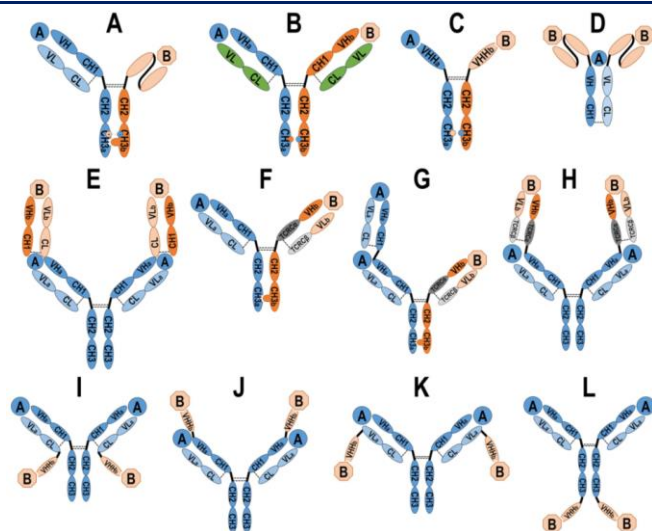
Two-in-one 抗体最早由 Genetech 公司开发而成。该技术通过对可变区进行工程化改造并通过噬菌体展示技术获得识别两个不同靶点的双抗,又称为 DAF 抗体 (Dual action Fab)。DAF 双抗的每一个结合臂都有两种抗原的结合位点。该技术的难点在于前期的工程化改造过程。

BiTE (Bispecific T-cell engager) 由德国 Micromet 公司 (2012 年被 Amgen 收购) 开发而成。BiTE 抗体是一种串联型的 scFv, 将一个结合 T 细胞抗原 (比如 CD3) 的 scFv 和结合肿瘤抗原的 scFv 串联而成。BiTE 可同时结合 T 细胞和肿瘤细胞, 并诱导 T 细胞靶向杀伤肿瘤细胞。BiTE 抗体的分子量一般为 55-60kDa, 渗透性好。Blinatumomab 为基于该技术平台开发的双抗。

DART (Dual affinity re-targeting) 由 MacroGenics 开发而成。DART 双抗是一种由两条多肽链结合形成的异源二聚体抗体, 首先使用 linker 将一个抗体可变区的 VH 和 VL 分别与另一个抗体可变区的 VL 和 VH 序列连接成 scFv, 之后共表达两个 scFv; 并在两条多肽链的羧基端引入链间二硫键, 从而提高产品的稳定性。

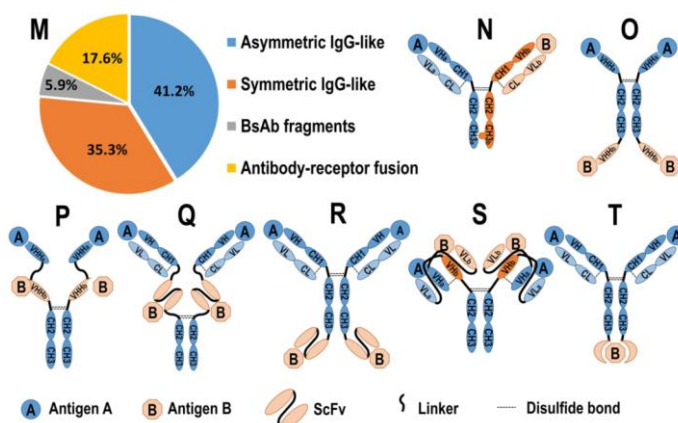
Bi-Nanobody 由 Ablynx 公司 (2018 年被 Sanofi 收购) 开发, 由两个 VH 区域 (又称纳米抗体) 连接而成。该类产品的优点是分子小、稳定性高、易于人源化、易于连接, 并可通过多种途径进行给药。

图 16、国内代表性双抗技术平台 (formats) 示意图 1



资料来源: antibody therapeutics, 兴业证券经济与金融研究院整理

图 17、国内代表性双抗技术平台 (formats) 示意图 2



资料来源: antibody therapeutics, 兴业证券经济与金融研究院整理

YBODY 技术平台 (图 A) 由友芝友公司开发。YBODY 双抗为靶向抗原 A (通常为肿瘤相关抗原) 的单价单元 Fab-Fc 和靶向抗原 B (通常为 CD3) 的单链单元 scFv 组成。两者在 Fc-CH3 区域通过盐桥和 KIH 等工程改造形成异源二聚体, 并在铰链区形成稳定的链间二硫键。Fab-Fc 单元具有接近其母抗体的高亲和力, 此单元设计为靶向肿瘤相关抗原, 而单链 scFv-Fc 单元的亲和力相比其母单抗有明显的弱化, 可设计为靶向免疫细胞抗原, 如 CD3。通过弱化 CD3 亲和力, 在同时靶向肿瘤细胞和 T 细胞过程中, 降低了对 T 细胞的激活水平, 从而减少 CRS 的产生, 降低毒性反应。

CRIB (Charge repulsion induced bispecific, 电荷排斥诱导双抗) 技术平台 (图 B、图 C) 由康宁杰瑞开发。CRIB 技术平台利用 Fc 段对称变异以修改残基侧链

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

间的电荷及疏水作用及空间位阻，将两条不同的重链组合在一起；同时不利于相同重链之间的同源二聚化。经过改造，产品纯度由传统 KIH 技术的 73.5% 提升到 94%。

ITab 技术平台（图 D）由健能隆开发。ITab 双抗结构为两个 scFv 融合到抗 CD3 Fab 的两条链上，可设计为双抗或三抗。

FIT-Ig（Fabs-in-tandem）技术平台（图 E）由岸迈生物开发。FIT-Ig 将两个 Fab 分别连接在抗体的两个重链的 N 端；但将新的 Fab 抗体臂的功能区进行互换，即 CL 和 CH1 互换，形成 250kDa 的四价蛋白。

Tetrabody 技术平台（图 R）由康方生物开发。Tetrabody 双抗为在 IgG 单抗的 Fc 羧基端融合 scFv，以形成对称型四价双抗。

● 合作共赢：license-in 与技术平台授权等交易频繁

在双抗领域的合作方面，国内外均出现了大量甚至重磅的 license-in 交易或技术平台授权交易。

在国内，如多家 biotech 公司已与海外大药企或 biotech 公司达成合作，引进双抗品种。例如 2020 年 4 月，再鼎医药引进再生元 CD3xCD20 双抗 REGN1979，代价为 3000 万美元的首付款、至多 1.6 亿美元的里程碑付款以及销售分成。REGN1979 是通过再生元双抗平台 VelociBi 开发的 CD3xCD20 双抗，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。REGN1979 已被美国 FDA 授予孤儿药资格认定，用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）和滤泡性淋巴瘤（FL），彼时并正处于这两个适应症的 2 期临床阶段。

在国外，如以 Xencor 为代表的双抗平台公司，已先后与多家大型药企形成合作如诺和诺德、安进、诺华、基因泰克、阿斯泰来、强生等。例如，Amgen 与 Xencor 达成合作，以 4500 万美元首付款、最高 17 亿美元的里程碑付款及销售分成等代价引进其 6 款双抗，包括一款 CD38xCD3 双抗。该 6 款双抗彼时均处于临床前阶段。而 Amgen 此前于 2012 年耗资 12 亿美元收购了 Micromet 公司并获得了 BiTE 技术。Amgen 在已有双抗平台的情况下，又与 Xencor 达成合作，原因可能是与其原有 BiTE 技术平台的固有缺陷有关，即双抗分子由两个 scFv 结合而成，血液半衰期短。而 Xencor 的双抗平台 XmAb 可开发具有稳定 Fc 段的 T cell engager 双抗，延长双抗体内半衰期。

表 4、近几年全球双抗领域交易情况（按时间顺序，不完全统计）

交易时间	被授权方	授权方	交易金额	交易主要产品或技术平台	产品主要信息
2014 年 12 月	Novo Nordisk	Xencor	1.75 亿美元首付款+里程碑+销售分成	XmAb 双抗技术平台等	
2015 年 9 月	Amgen	Xencor	4500 万美元首付款+最高 17 亿美元的里程碑付款+销售分成	6 款双抗，包括一款 CD38xCD3 双抗	
2016 年 6 月	Novartis	Xencor	1.5 亿美元首付款+24.1 亿美元里程碑金	共同开发 2 种双抗 XmAb14045 和 XmAb13676 等	
2016 年 12 月	Incyte	Merus	1.2 亿美元的首付款+8000 万美元股权投资+至多 28 亿美元的里程碑付款+6%-10%销售分成	包括 MCLA-145 在内的 11 个双抗	MCLA-145 是 PD-L1xCD137 双抗
2018 年 1 月	先声药业	Merus	首付款+里程碑付款+中国区域的销售提成	3 款双抗	
2018 年 3 月	Ono Pharmaceuticals	Merus	首付款+里程碑付款+销售分成	利用 Biclomics 双抗技术平台开发双抗	
2018 年 7 月	步长制药	上海衍绎	7000 万元的技术开发合同	B-193	B-193 是 CD19xCD3 Fc 双抗
2018 年 8 月	和铂医药	Glenmark	首付款+里程碑金总价值可能超过 1.2 亿美元	GBR1302	GBR1302 是 HER2xCD3 双抗
2018 年 11 月	百济神州	Zymeworks	4000 万美元首付款+至多 3.9 亿美元里程碑付款+销售分成	ZW25、ZW49	ZW25 是 HER2 双抗；ZW49 是 HER2 双抗 ADC
2018 年 11 月	再鼎医药	MacroGenics	2500 万美元的首付款+至多 1.4 亿美元的里程碑付款+特许权使用费	Margetuximab、MGD013 和 TRIDENT	Margetuximab 是 HER2 单抗 MGD013 是 PD-1xLAG3 双抗 TRIDENT 是临床前的多抗
2019 年 1 月	贝达药业	Merus	首付款+里程碑付款+销售分成	MCLA-129	MCLA-129 是 EGFRxMet 双抗
2019 年 2 月	Genentech	Xencor	1.2 亿美元首付款+最多 1.6 亿美元里程碑金 (XmAb24306) +1.8 亿美元的里程碑金 (每个其它 IL-15 候选药物) +销售分成	包括 XmAb24306 在内的 IL-15 候选药物	XmAb24306 是 IL-15xIL-15Ra 细胞因子复合物
2019 年 2 月	GSK	Merck	3 亿欧元首付款+高达 5 亿欧元的里程碑付款+最高可达 29 亿欧元的销售里程碑金	M7824	M7824 是 PD-L1xTGF-β 双抗
2019 年 2 月	AbbVie	Tencobio	9000 万美元首付款+保留收购 Tencobio 附属公司 TeneoOne 的独家权利	TNB-383B	TNB-383B 是 BCMAxCD3 双抗
2019 年 3 月	正大天晴	Abpro	最高可达 40 亿美元 (6000 万美元的近期研发资金+潜在里程碑款项及特许权使用费)	利用 Abpro 公司 DiversImmune 开发多种双抗	
2019 年 4 月	Astellas	Xencor	首付款+里程碑付款+近 10%的销售分成	多个双抗	
2019 年 5 月	默克	F-star	1.15 亿欧元的首付款+研发资金+里程碑式付款+行使选择权后付款	包括 FS118 在内的五种双抗	FS118 是 PD-L1xLAG-3 双抗
2019 年 10 月	Astellas	Pandion	4500 万美元的首付款+7.5 亿美元的里程碑付款	具有治疗 1 型糖尿病潜能的双抗	

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 22 -

2019 年 11 月	艾伯维	Harpoon	针对每个分子，高达 3.1 亿美元的首付款+里程碑付款+销售分成	包括 HPN217 在内两种新型 TriTAC 分子+四个靶标+TriTAC 平台的使用权	HPN217 是基于 TriTAC 技术平台生成的靶向 BCMA 阳性肿瘤细胞的 T 细胞结合器（三特异性）
2020 年 4 月	再鼎医药	再生元	3000 万美元首付款+至多 1.6 亿美元的里程碑付款+分担开发费用+销售分成	REGN1979	REGN1979 是 CD3xCD20 双抗
2020 年 6 月	信达	罗氏	首付款+里程碑付款+销售分成	通用 CAR-T 疗法、TCB 双抗	
2020 年 6 月	艾伯维	Genmab	7.5 亿美元的首付款+高达 31.5 亿美元的里程碑付款+epcoritamab 在美国和日本以外地区 22%至 26%的销售分成	epcoritamab、DuoHexaBody-CD37、DuoBody-CD3x5T4	epcoritamab 是 CD3xCD20 双抗 DuoHexaBody-CD37 是 CD37 双表位双抗 DuoBody-CD3x5T4 是 CD3x5T4 双抗
2020 年 7 月	君实	Revitope Oncology	研发和商业化里程碑款+销售分成+股权投资（1,000 万美元获得 Revitope Oncology 9.99% 的总股本）	利用 Revitop 的 TEAC 技术开发双抗	
2020 年 12 月	强生	Xencor	5000 万美元的首付款+里程碑付款+近 10%的销售分成	使用 XmAb 双特异性 Fc 技术平台合作开发 CD28 的双抗	
2021 年 1 月	Lilly	Merus	4000 万美元首付款+2000 万美元股权投资+至多 16 亿美元里程碑付款+近 10%的产品特许权使用费	三款 T-cell engager 双抗	
2021 年 2 月	华东医药	Provention Bio	600 万美元首付款+1150 万美元的研发和生产支持经费+不超过 1.72 亿美元的里程碑付款+净销售额提成	PRV-3279	PRV-3279 是 CD32BxCD79B 双抗
2018 年 9 月-2020 年 4 月	天境生物、ABL Bio、腾盛博药、安科生物、Oxford BioTherapeutics、正大天晴等	药明生物	略	WuXiBody 双抗平台	

资料来源：各公司官网，兴业证券经济与金融研究院整理

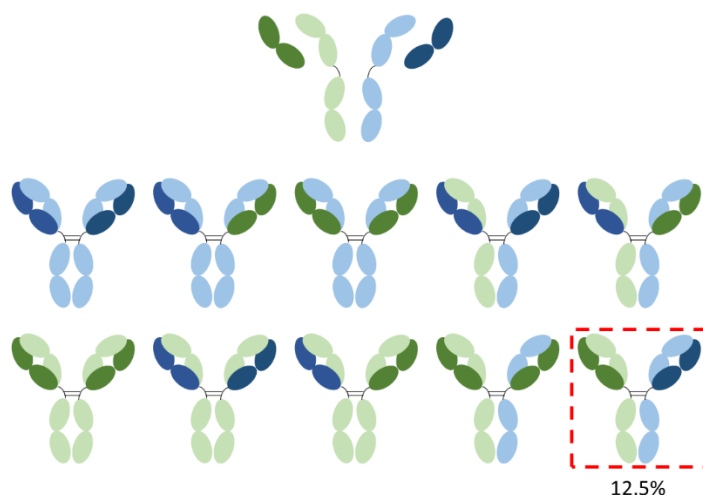
2.4、双抗未来发展，CMC、设计等多重挑战仍在

● 链错配问题/链相关问题

链错配问题/链相关问题（chain-association issues）是双抗开发的重要技术难点，也是双抗开发最初遇到的技术挑战。假设在细胞系的表达过程中，双抗片段随机组装，则会出现 16 种可能的结果：即 6 种四聚体（tetramers）包括目标双抗，出现两次；4 种四聚体出现一次，故目标双抗占有所有产物的 12.5%，副产物占 87.5%。

KiH 技术是解决重链错配的最早出现的技术之一，也是许多新的双抗技术平台形成的基础。除了重链之间的错配，还存在重链与轻链之间的错配。Crossmab 技术可以解决重链轻链错配，其将双抗的一个 Fab 段中的 CL 与 CH1 互换，而保持另一个 Fab 结构域不变，经过改造的 Fab 结构域的轻链不易与另一个正常的重链发生错配，由此产生轻重链的正确配对。另外，共同轻链技术（common light chain）也是解决重链轻链错配的一个有效方式。

图 18、双抗生产过程中的链错配/链相关问题示意图

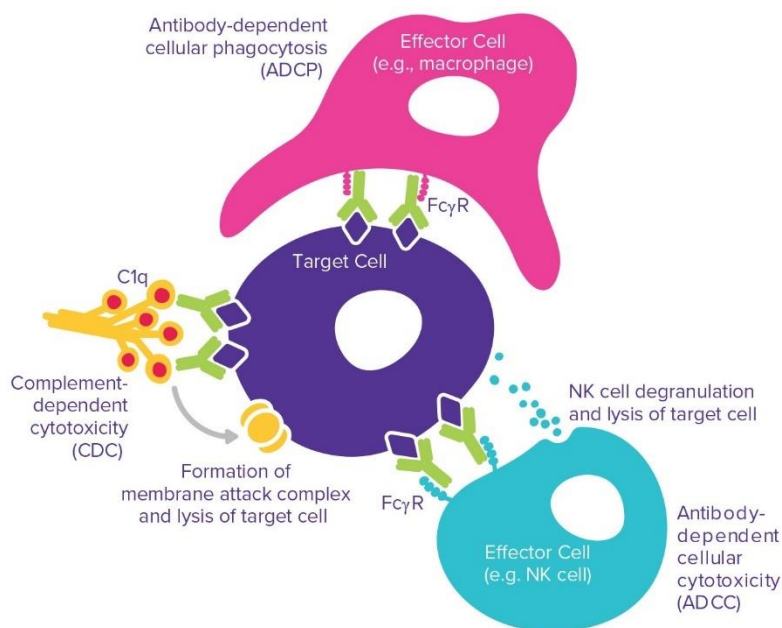


资料来源：Absoluteantibody，兴业证券经济与金融研究院整理

● 是否保留 Fc 段

双抗药物研发过程中，是否保留 Fc 段或对其进行工程化改造是一个需要重点考虑的问题。因为抗体 Fc 区存在与否直接影响药物的肿瘤组织渗透性、免疫原性、半衰期、稳定性、生产成本等等。尽管 Fc 段可以与 FcRn 结合，减少抗体的降解，延长半衰期，另一方面发挥 ADCC、CDC、ADCP 等效应功能，但是在某些情况下应该被避免，尤其在 T cell engager 双抗中要避免非肿瘤依赖的 T 细胞激活，因为有些 TAA 亦表达在一些非肿瘤细胞上，这类双抗的 Fc 段需要工程化改造以降低甚至消除 Fc 与 Fc 受体结合。

图 19、Fc 段介导的效应功能示意图



资料来源：bioprocessintl，兴业证券经济与金融研究院整理

● 亲和力和效价

在双抗的研发过程中，亲和力并不是越高越好。例如，在靶向 T 细胞的 CD3 双抗中，CD3 亲和力太强可能会过度激活 T 细胞导致细胞因子释放综合征（CRS），亲和力太低可能无法在肿瘤细胞部位募集足够的 T 细胞导致疗效不佳。

效价设计也是影响双抗分子活性的关键因素之一。再以 CD3 双抗为例，通常使用单价的 CD3 结合臂，因为二价的 CD3 结合臂对 T 细胞的激活能力显著高于单价，可能会导致严重的副反应。又例如，在对称型双抗中一般采用 2+2 的四价设计。但由于两个抗原结合位置距离较近，可能会影响双抗分子同时靠近两个靶点，导致效价降低。

● 生物学效应和安全性的不确定性

双抗最引人注目的应用在于其可以实现独特的、无可比拟的新的生物学功能。但是新颖的作用机制可能会带来潜在未知的安全性问题。另外，在选择两个靶点配对时，研发人员需要考虑两个靶点在时间和或空间上的关系。这对于进一步理解双抗的生物学效应至关重要。

3、专有的完备技术平台，打造强大的内部管线

公司内部具有完善的技术平台，包括电荷排斥诱导双抗平台（CRIB），电荷排斥诱导混合抗体平台（CRAM）和单域抗体（sdAb）技术平台。KN026 为基于 CRIB 技术平台开发，KN046 及 KN035 为基于 sdAb 技术开发。

图 20、公司最新产品管线

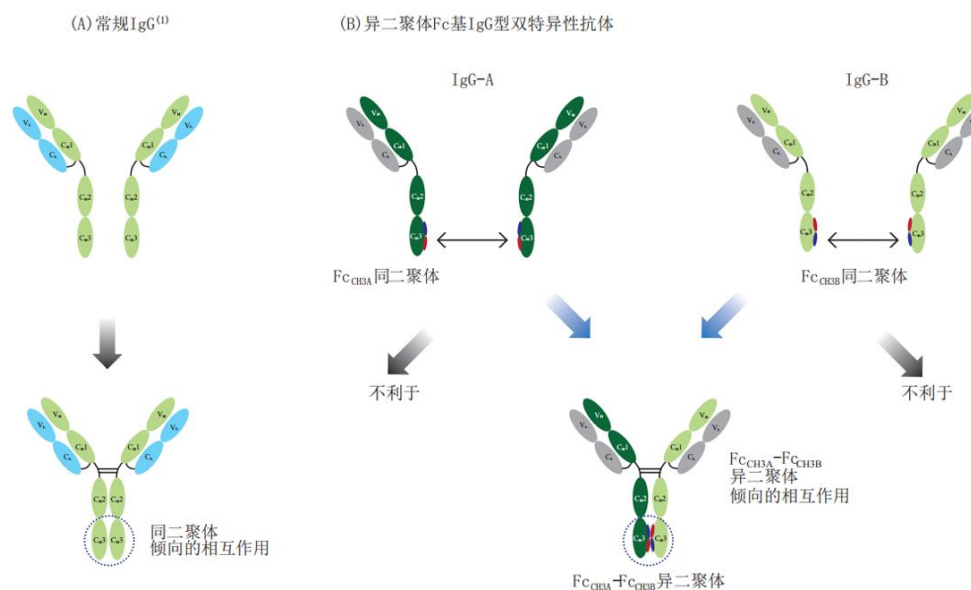
阶段	候选药物	靶点	平台技术	商业化权利	主要适应症	临床前	剂量递增	概念验证	关键临床	NDA 申请
临床后期	KN046	PD-L1/CTLA-4 双特异性抗体	单域抗体	全球性	非小细胞肺癌，乳腺癌，肝癌，胰腺癌，食管鳞癌，三阴性乳腺癌					
	KN026	抗HER2 双特异性抗体	Fc 异二聚体平台	全球性	HER2 阳性乳腺癌，胃癌/胃食管结合部癌					
	KN026 + KN046	靶向疗法 + IO 组合	生物标志物驱动	全球性	HER2 阳性实体瘤					
	KN035	皮下注射 PD-L1	单域抗体	全球合作开发	高度微卫星不稳定肿瘤，胆道癌，肉瘤，高度肿瘤突变负荷癌种，微卫星稳定子宫内腺癌					2020 年 Q4 报 NDA
临床试验 / IND 申请	KN019	B7	融合蛋白	全球性	类风湿关节炎，狼疮，肾移植，移植排斥宿主疾病				II 期进行中	
	KN052	PD-L1/OX40 双特异性抗体	Fc 异二聚体平台	全球性	实体肿瘤					
	KN062	非 RBD 构象双特异性抗体	Fc 异二聚体平台	全球性	2019 冠状病毒					
	JSKN-003	HER2 ADC	BADC	全球性	HER2 阳性/低表达实体瘤					
临床前	JSKN-001	尚未披露	Fc 异二聚体平台	全球性	实体肿瘤					
	JSKN-002	尚未披露	GIMC	全球性	实体肿瘤					
	JSKN-004	尚未披露	TIMC	全球性	实体肿瘤					
	JSKN-005	尚未披露	CIMC	全球性	实体肿瘤					
	JSKN-006	尚未披露	BIMC	全球性	实体肿瘤					
	KN053	尚未披露的双特异性抗体	单域抗体	全球性	实体肿瘤					
	KN055	尚未披露的双特异性抗体	单域抗体，融合蛋白	全球性	实体肿瘤					
	KN058	尚未披露的双特异性抗体	单域抗体，融合蛋白	全球性	实体肿瘤					
	KN138	非阻断性 CTLA-4	单域抗体	全球性	实体肿瘤					

资料来源：公司官网，兴业证券经济与金融研究院整理

3.1、CRIB 平台（Fc 异二聚体平台）

CRIB 平台是基于 Fc 段的异二聚体双抗技术平台，CRIB 平台可将双抗的纯度由传统的 73.5% 提升至 94% 左右。单抗是具有两个相同功能结合表位的单特异性分子。但是，肿瘤的发生发展是多因素或多靶点影响的，仅有靶向单一靶点的单抗可能无法阻断导致肿瘤细胞生长的其他分子路径。CRIB 平台通过修改残基侧链间的电荷将两条不同的重链组合在一起，同时阻止相同重链之间的同源二聚化。另外轻链防止错配采用的是共同轻链技术。经过以上改造，双抗的纯度可由传统 KiH 的 73.5% 提升到 94%。此外，Fc 段的存在对于抗体药物而言至关重要。具有 Fc 段的双抗通常具有更长的体内半衰期，并且介导多种效应功能（Effector functions），包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（ADCC）和补体依赖细胞毒作用（CDC）。在 ADCC 中，抗体与效应细胞如 NK 细胞和巨噬细胞表面的 Fc 受体结合，激发对靶细胞的吞噬和溶解作用。在 CDC 中，抗体通过激发补体系统杀伤靶细胞。KN026 为公司使用 CRIB 平台开发的抗 HER2 双抗。

图 21、电荷排斥诱导双抗平台（CRIB）

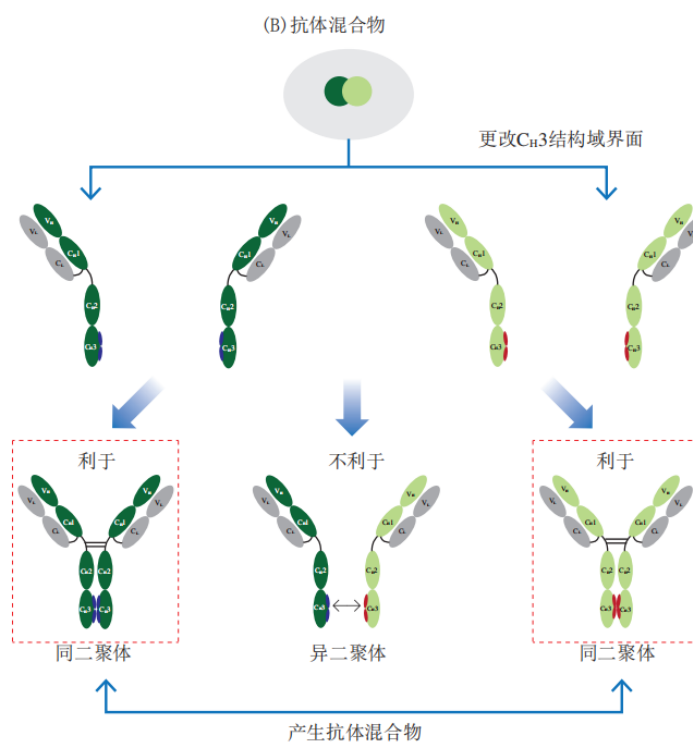


资料来源：公司官网，兴业证券经济与金融研究院整理

3.2、CRAM 平台

CRAM 平台是公司的混合抗体生产平台，可提升同二聚体的得率。目前，多种抗体药物联用已经逐渐成为抗体治疗领域的发展趋势。但多种抗体联用在提升疗效的同时，也提高了研发成本及生产成本，并由此增加了病人的医疗负担。与 CRIB 平台类似，CRAM 技术平台在完整的抗体框架结构上调整不同 Fc 链之间的电荷网络分布，但是效果恰恰相反：最终产物中同二聚体产生的几率大大增加，而异二聚体的形成受到阻碍。CRAM 技术平台使得多种不同的抗体分子能通过一个单一的细胞克隆生产获得，使得后续的 CMC 开发过程在复杂性与可控性上与生产单一抗体无明显差异。CRAM 技术平台允许使用单一流线型工艺生产多种单抗，并可在各种单抗组分之间实现可调节的预定比率。

图 22、电荷排斥诱导混合抗体平台（CRAM）



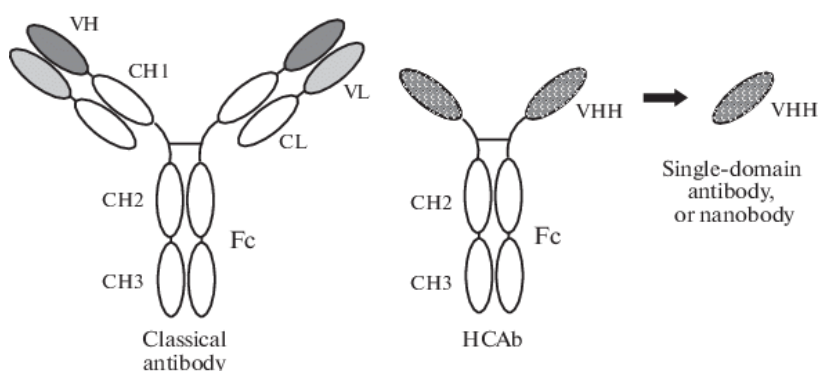
资料来源：公司官网，兴业证券经济与金融研究院整理

3.3、单域抗体平台

sdAb 可以成为多特异性抗体的理想构建单位。传统 IgG 抗体分子一般由轻链和重链组成，轻链包含 1 个可变区（VL）和 1 个恒定区（CL），重链包含 1 个可变区（VH）和 3 个恒定区（CH1-3）。其中 CH 区的 CH2 和 CH3 对于抗体招募免疫细胞发挥 ADCC 和 CDC 功能具有重要作用。单域抗体（Single domain antibody, sdAb）是指缺失抗体轻链而只有重链可变区的一类抗体，因其分子量小，也被成为纳米抗体（Nanobody）。单域抗体通常只有 110-130 个氨基酸组成，分子量仅有 12-15kDa，远远小于传统完整抗体（150-160kDa）及其 Fab 片段（约 50kDa），但却能具备与传统抗体相似或更高的特异性抗原结合能力。

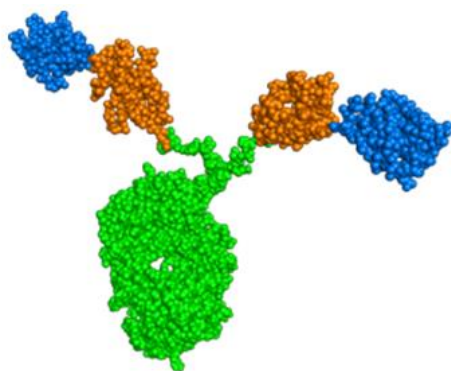
KN046 及 KN035 均是基于 sdAb 开发而来。KN046 由两个融合在一起的不同靶向的 sdAb 组成。KN035 是一种单域抗体 Fc 融合蛋白。得益于 sdAb 的结构，KN035 是完整抗体分子量的一半，使得该药物可被开发出适合皮下注射的制剂形式。

图 23、单域抗体（sdAb）示意图



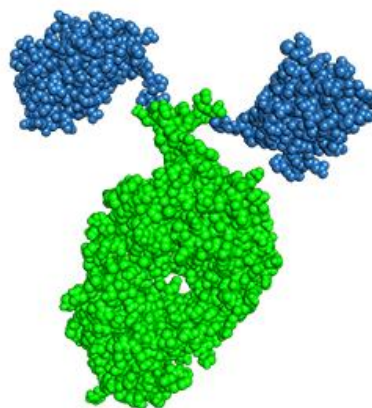
资料来源：Springer，兴业证券经济与金融研究院整理

图 24、KN046 的晶体结构



资料来源：公司官网，兴业证券经济与金融研究院整理

图 25、KN035 的晶体结构

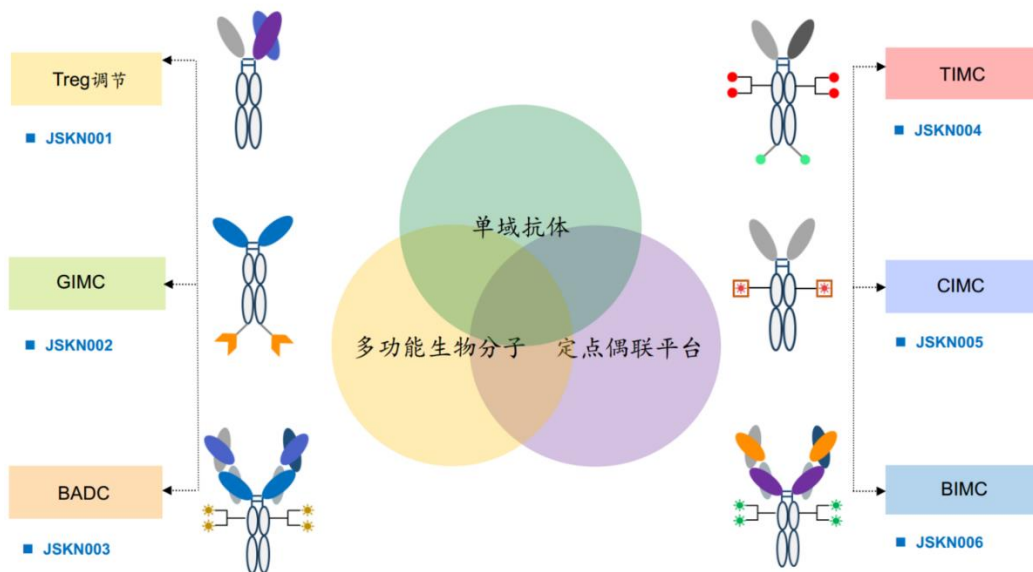


资料来源：公司官网，兴业证券经济与金融研究院整理

3.4、其他多功能技术平台

除了上述三种由公司完全自主开发的领先技术平台之外，公司也逐步建立了多个新的多功能技术平台，包括 BADC（bispecific antibody conjugation）、BIMC（bispecific immune modulator conjugation）、TIMC（ICI-based synthetic biology）、GIMC（glyco-immuno modulation）和 CIMC 平台（ICI chemokine conjugation）。

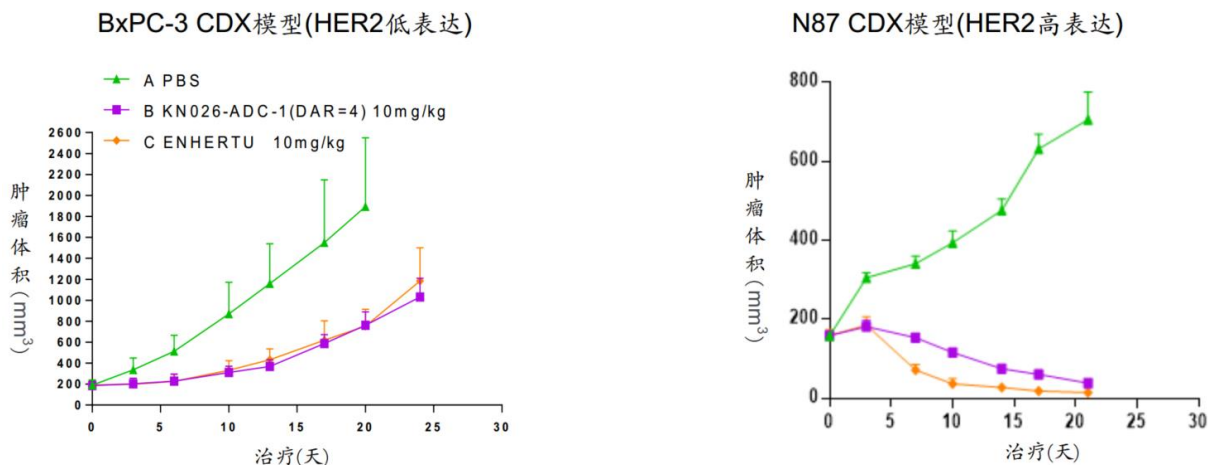
图 26、公司其他多功能技术平台



资料来源：公司公告，兴业证券经济与金融研究院整理

其中，JSKN003 是基于 BADC 技术开发的 HER2 双抗 ADC 药物。JSKN003 有几个重要特点，（1）靶向 HER2 的两个表位，同 KN026，（2）特定位点的偶联，DAR 值稳定在 3-4，（3）更好的血清稳定性，具有潜在更优的安全性，（4）在 HER2 高表达和低表达细胞（CDX 模型）中均有强活性。

图 27、JSKN003 在 CDX 模型中的抗肿瘤活性



资料来源：公司公告，兴业证券经济与金融研究院整理

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

4、KN046: PD-L1/CTLA-4 双抗，较 Opdivo/Yervoy 联合疗法具有潜在更佳的安全性及疗效

根据 Clinicaltrials 网站和公司公开资料，公司针对 KN046 正在积极开展 10 余项临床试验，其中胸腺癌和一线鳞状 NSCLC 处于注册临床试验阶段。公司预计就这两项适应症于 2022 年上半年递交上市申请。其中针对胸腺癌的注册性临床试验在中美同时开展。此外，基于前期的临床试验数据情况，公司预计今年开展 PD-1 难治 NSCLC、一线胰腺癌和一线肝细胞癌 3 项注册性临床试验。

表 5、KN046 的主要临床开发计划

适应症	单药或联合	所处阶段	事件及预期时间
一线鳞状 NSCLC	联合化疗	注册 3 期	BLA 2022 年 H1
胸腺癌	单药	注册 2 期（中、美）	BLA 2022 年 H1
PD-1 难治 NSCLC	联合仑伐替尼	准备启动注册 3 期	BLA 2023 年 H2
一线胰腺癌	联合化疗	准备启动注册 3 期	FPI 2021 年 H2
一线 HCC	联合仑伐替尼	准备启动注册 3 期	BLA 2023H2
驱动基因突变阳性 NSCLC	联合化疗	2 期临床	进行中
一线胰腺癌	联合化疗	2 期临床	进行中
一线 NSCLC	联合放疗	2 期临床	进行中
一线 TNBC	联合白紫	2 期临床	进行中
一线 ESCC	联合化疗	2 期临床	进行中
一线 NSCLC	联合阿昔替尼	准备启动 2 期临床	FPI 2021H2
NSCLC 新辅助	联合仑伐替尼	准备启动 2 期临床	FPI 2021H2
RCC 辅助	联合阿昔替尼	准备启动 2 期临床	FPI 2022H1

资料来源：Clinicaltrials，CDE，公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理，注：FPI 首例患者入组

● Opdivo/Yervoy 联合疗法已获 8 项适应症，但安全性仍是掣肘

目前，所有已上市的针对 CTLA-4 及 PD-(L)1 的免疫检查点抑制剂均为单抗。但许多肿瘤患者对 PD-(L)1 或 CTLA-4 单抗的反应有限。免疫双抗疗法应运而生。自 2015 年 10 月，Opdivo+Yervoy 联合疗法获批用于治疗 BRAF V600 野生型黑色素瘤以来，该 PD-(L)1/CTLA-4 的联合疗法已获批准用于多项适应症。但其存在安全问题且治疗范围较窄。

PD-1+CTLA-4 联合疗法潜力大，多个适应症连续获批。截至 2020 年 12 月，美国 FDA 已批准 Opdivo+Yervoy 联合疗法用于 8 个适应症，具体涉及 6 个癌种，包括黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌、肝细胞癌、肺癌及恶性胸膜间皮瘤。其中，仅 2020 年度内，Opdivo+Yervoy 联合疗法接连获批用于索拉非尼经治后的 HCC、一线治疗 PD-L1 \geq 1% 的晚期 NSCLC、叠加化疗一线治疗晚期 NSCLC 及一线治疗恶性胸膜间皮瘤等 4 项适应症。此外，值得注意的是，Ipilimumab 除了首次获批用于治疗黑色素瘤时为单一疗法(包括儿童)，之后所获批的适应症均为联合 Opdivo 使用。

图 28、O 及 Y 药适应症获批历史



资料来源：美国 FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

Nivolumab+Ipilimumab 联合疗法较单药疗效更显著，但安全性仍是掣肘。在联合疗法获批的多项适应症中，有 3 项与 Nivolumab 或 Ipilimumab 做了头多头的对比。试验数据显示，联合疗法能显著提升有效性。例如，CHECKMATE-067 试验显示 Opdivo 联合 Ipilimumab 一线治疗黑色素瘤的 mPFS 达到 11.5 个月，显著高于 Opdivo 组的 6.9 个月及 Ipilimumab 组的 2.9 个月。但是同时，联合疗法也带来了更严重的副作用，严重不良反应 (SAR) 及 3/4 级不良反应的发生率分别高达 74% 及 72%，显著高于 Opdivo 组和 Ipilimumab 组。考虑到安全问题，目前获批的联合疗法的给药剂量多为 Opdivo 3mg/kg+Ipilimumab 1mg/kg，每 3 周给药一次，最多给药 4 个周期，之后使用 Opdivo 维持治疗，直至疾病进展或不能耐受。

表 6、Opdivo+Ipilimumab 联合疗法与单药头对头对比的疗效及安全性

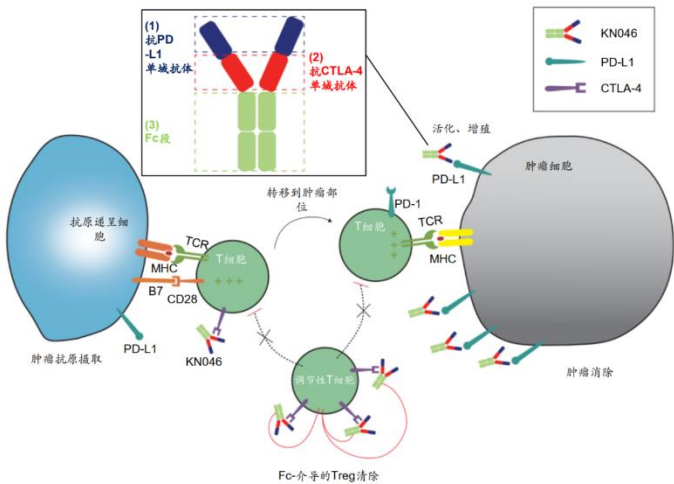
适应症	试验名称 (注册性)	用药方案	样本量	疗效	安全性
≥2L MSI-H/dMMR CRC	CHECKMATE-142 (NCT02060188)	Opdivo 3mg/kg +Ipilimumab 1mg/kg 每 3 周给药 1 次, 共 4 个周期 之后, Opdivo 3mg/kg 每 2 周给药 1 次	119	ORR=60% 6 个月 DoR=89%	SAR: 47%
		Opdivo 3mg/kg 每 2 周给药 1 次	74	ORR=38% 6 个月 DoR=86%	—
1L 黑色素瘤	CHECKMATE-067 (NCT01844505)	Opdivo 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg 每 3 周给药 1 次, 共 4 个周期 之后, Opdivo 3mg/kg 每 2 周给药 1 次	314	28 个月 OS=55% mPFS=11.5 个月 ORR=50% 6 个月 DOR=76%	SAR: 74% 3/4 级 AR: 72%
		Opdivo 3mg/kg 每 2 周给药 1 次	316	28 个月 OS=63% mPFS=6.9 个月 ORR=40% 6 个月 DOR=74%	SAR: 44% 3/4 级 AR: 51%
		Ipilimumab 3mg/kg 每 3 周给药 1 次, 共 4 个周期	315	28 个月 OS:无 mPFS=2.9 个月 ORR=14% 6 个月 DOR=63%	3/4 级 AR: 28%
		Opdivo 1 mg/kg and ipilimumab 3 mg/kg 每 3 周给药 1 次, 共 4 个周期 之后, Opdivo 3mg/kg 每 2 周给药 1 次	49	ORR=35% 6 个月 DOR=88% 12 个月 DOR=56%	SAR=59%
2L HCC	CHECKMATE-040 (NCT01658878)	Opdivo 3mg/kg 每 2 周给药 1 次	154	ORR=18% 6 个月 DOR=91% 12 个月 DOR=59%	SAR=49%

资料来源: 美国 FDA, 兴业证券经济与金融研究院整理

● KN046 有望解决联合疗法的高毒性问题，成为下一代免疫治疗基石药物

KN046 是一种可同时靶向两个不同的免疫检查点的双抗，即 PD-L1 和 CTLA-4。作为一种双重阻断疗法，相较于 Opdivo/Yervoy 联合疗法，具有多种潜在优势，包括低毒性及广泛的治疗范围。而广泛的治疗范围有望转化为潜在更好的疗效。

图 29、KN046 作用机制



资料来源：公司推介材料，兴业证券经济与金融研究院整理

KN046 有望解决联合疗法的毒性问题。由于 PD-L1 的高表达通常与肿瘤微环境（TME）密切相关。因此通过设计使得 PD-L1 单域抗体的结合亲和力远远超过 CTLA-4 单域抗体（至少 20 倍），从而使其主导药物分布，最终丰富肿瘤微环境中的 KN046，减少与健康组织的相互作用。另一方面，KN046 的 CTLA-4 单域抗体通过结合界面外部并通过阻断互补决定区（CDR）的空间位阻阻断 CTLA-4/B7 通路，而不是像 Ipilimumab 直接竞争结合位点。这种结合表位的差异可能会提升安全性。例如，KN046 在澳大利亚及中国的两个 1 期临床试验数据显示，在 5mg/kg（RP2D）的剂量水平下，3 级及以上 TRAE 比例分别为 21%、4.5%，明显低于多项 Opdivo/Ipilimumab 联合疗法（非头对头）。

表 7、KN046 及 Opdivo/Yervoy 联合疗法的安全性数据对比（非头对头）

治疗方案	临床试验	适应症	样本量	任何级别的 TRAE	3 级及以上 TRAE
KN046	KN046-AUS-001（1 期）	实体瘤	N=29	62%	21%
	KN046-CHN-001（1 期）	实体瘤/淋巴瘤	N=22	77%	4.5%
	KN046-201（2 期）	NSCLC	N=64	—	38%
Opdivo+Ipilimumab	CHECKMATE-214（注册性）	RCC	N=1082	—	59%
	CHECKMATE-142（注册性）	MSI-H/dMMR CRC	N=119	—	47%
	CHECKMATE-040（注册性）	HCC	N=49	—	59%
	CHECKMATE-227（注册性）	一线 NSCLC	N=576	—	58%

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

CHECKMATE-743 (注册性)

恶性胸膜间皮瘤

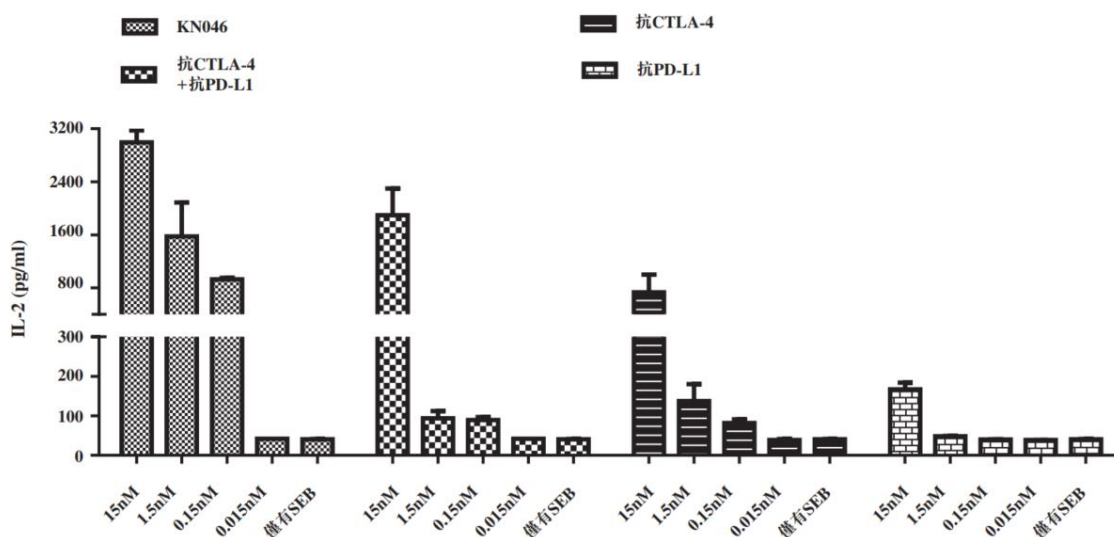
N=300

54%

资料来源：招股书，WCLC，FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

临床前研究（体外实验）显示 KN046 较 PD-L1+CTLA-4 联合疗法有更好的 T 细胞活化作用。葡萄球菌肠毒素 B (SEB) 是一种超级抗原，可激活外周血单个核细胞 (PBMC) 并触发促炎性细胞因子（如 IL-2）的全身性释放。IL-2 的分泌水平用于评估 T 细胞的活化水平。在该研究中，PBMC 及 SEB 与 0.015nM 至 15nM 浓度的 KN046 共同培养 5 天，对照组分别为 CTLA-4 单域抗体+PD-L1 单域抗体、CTLA-4 单域抗体及 PD-L1 单域抗体。结果显示，KN046 能够以剂量依赖性方式诱导 SEB 介导的 IL-2 分泌；与对照组相比，可诱导更高的 IL-2 分泌水平，从而转化为潜在的更好的疗效。

图 30、KN046 及对照组对 IL-2 分泌的诱导作用对比



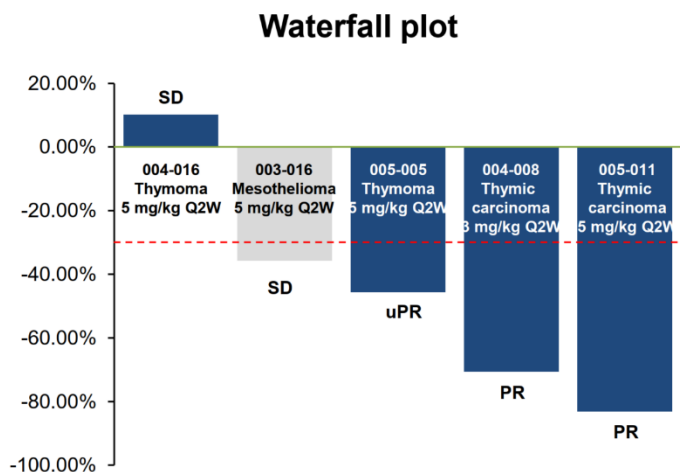
资料来源：公司招股书，兴业证券经济与金融研究院整理

● 快速上市策略进展顺利，胸腺癌及一线 NSCLC 有望率先实现突破

快速上市策略进展顺利，胸腺癌初步数据喜人。在澳大利亚开展的 1 期临床试验中（KN046-AUS-001），入组 5 名罕见胸部肿瘤患者，包括 4 例胸腺上皮肿瘤（2 例胸腺癌(IV 期)、2 例胸腺瘤(IV 期)）和 1 例胸膜间皮瘤(肉瘤样变，III B 期)。治疗的中位持续时间为 22.7 周。KN046 在胸腺上皮肿瘤的确证 ORR 为 50%，确证和未确证 ORR 为 75%（2 例确证 PR、1 例未确证 PR），DCR 为 100%。5 例患者中 3 名患者发生了 14 例次免疫相关不良事件，大多属于 1-2 级；仅 1 名受试者发生了 2 例次 3 级治疗相关不良事件（自身免疫性肝炎和 ALT 升高）。KN046 治疗胸腺癌的适应症已获得美国 FDA 的孤儿药认证（ODD）。

目前 KNN046 治疗胸腺癌的注册性 2 期临床试验已在中国及美国启动，国内首位患者已于 2021 年 1 月给药，公司计划就该适应症于 2022 年上半年提交上市申请。

图 31、KN046 治疗胸腺肿瘤的疗效（KN046-AUS-01）



资料来源：公司推介材料，兴业证券经济与金融研究院整理

KN046 二线治疗 NSCLC 的疗效优于 PD-1 疗法，鳞癌尤佳，mPFS 获益明显。 KN046-201 为一项 2 期、开放、多中心临床试验，共招募了 64 例既往接受过一线化疗的 NSCLC 患者。中位随访期为 13 个月，中位无进展生存期为 3.68 个月：鳞状 NSCLC 和非鳞 NSCLC 分别为 7.29 个月和 3.58 个月，均优于中国患者采用 PD-1 疗法的历史数据。尤其在鳞癌中，mPFS 高达 7.29 个月，而 opdivo 在二线鳞癌中仅约 3.48 个月。6 个月生存率为 85.6%，12 个月生存率为 69.7%。安全性方面，64 例患者中有 24 例(37.5%)经历了≥3 级的 TRAE，主要是输液反应(10.9%)，贫血(4.7%)，药物性肝损伤(3.1%)，肝功能异常(3.1%)，肺部感染(3.1%)。irAE 主要是嗜中性粒细胞计数减少(3.1%)，白细胞计数下降（3.1%）。

表 8、KN046 治疗 NSCLC 与 Opdivo 的对比（非头对头）

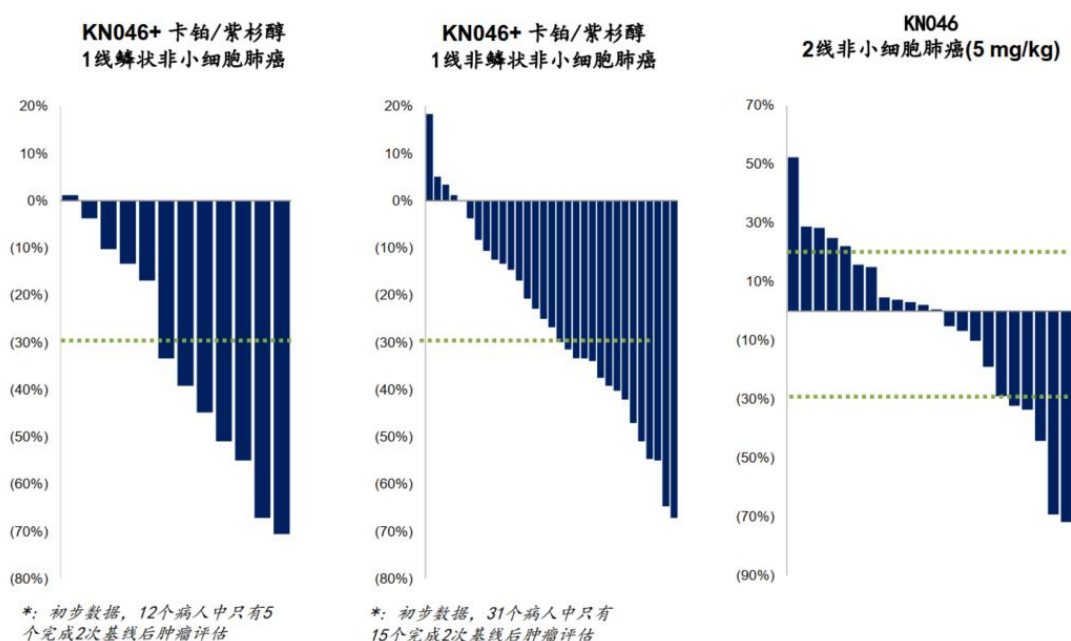
	Checkmate 078 二线 NSCLC	Checkmate 017 二线鳞状 NSCLC	Checkmate 057 二线非鳞状 NSCLC	KN046-201
PD-L1 \geq 1% 患者比例	55%	47%	53%	40%
中位 PFS (月)	2.76	3.48 PD-L1 \geq 1%: 3.3 PD-L1<1%: 3.1	2.33 PD-L1 \geq 1%: 4.2 PD-L1<1%: 2.1	3.68 (鳞 7.29; 非鳞 3.58) PD-L1 \geq 1%: 3.68 PD-L1<1%: 5.06
中位 OS (月)	12.3 (鳞) 11.9 (非鳞)	9.2	12.2	13.6 (鳞) 未达到 (非鳞)
	PD-L1 \geq 1%: 12.3 PD-L1<1%: 11.4	PD-L1 \geq 1%: 9.3 PD-L1<1%: 8.7	PD-L1 \geq 1%: 17.7 PD-L1<1%: 10.5	PD-L1 \geq 1%: 鳞 NE; 非鳞 17.1 PD-L1<1%: 鳞 11.9; 非鳞 NE
ORR	16.6%	19%	20%	11.7%
DCR	52.4%	44%	49%	70%

资料来源：公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

优异的一线及二线 NSCLC 数据促进注册性临床 KN046-301 的开展。KN046-202 为 KN046 联合卡铂及紫杉醇一线治疗非鳞 NSCLC 的 2 期临床试验，初步数据（31 个病人中 15 个完成 2 次基线后肿瘤评估）显示疗效出色。

基于 KN046-201 在鳞癌上优异的 mPFS 数据以及 KN046-202 优异的一线数据，公司已启动 KN046 联合卡铂及紫杉醇一线治疗鳞状 NSCLC 的注册性临床试验（KN046-301）。公司预计于 2022 年上半年就该适应症递交 BLA。

图 32、KN046 治疗 NSCLC 的数据

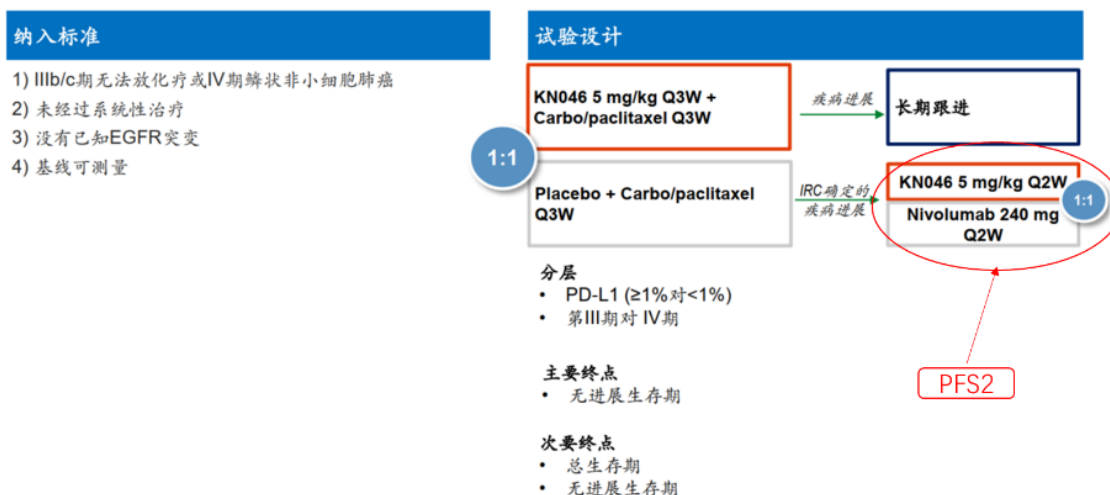
资料来源：公司推介材料，兴业证券经济与金融研究院整理，注：从左至右分别为 **KN046-301、KN046-202、KN046-201**

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 37 -

一线非鳞 NSCLC 注册性试验获批概率大，PFS2 设计有望建立优于 O 药的头对头数据。KN046-301 是一项 KN046 联合含铂化疗对比安慰剂联合含铂化疗一线治疗晚期鳞状 NSCLC 的疗效与安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 3 期临床试验。此外，在安慰剂联合含铂化疗组中，若病人出现疾病进展，按 1:1 随机分配到 KN046 或 Nivolumab 组。通过该 PFS2 设计，有望在不影响产品上市注册的同时获得 KN046 与 Opdivo 的头对头的数据，进一步奠定 KN046 作为下一代肿瘤免疫治疗的基石药物。

图 33、KN046-301 试验设计



资料来源：公司推介材料，兴业证券经济与金融研究院整理

- OS 获益趋势显著，KN046 联合仑伐替尼有望解决广阔的 PD-(L)1 耐药 NSCLC 患者的未满足临床需求

KN046 单药治疗 PD-1 经治 NSCLC 的初步疗效优异，12 个月的 OS 率高达 54%。 KN046-CHN-001 和 KN046-201 试验共纳入了 24 例 PD-1 经治的 NSCLC 患者，结果显示，ORR 为 8.3%，DCR 为 50%，mPFS 为 2.8 个月，12 个月的 OS 率为 54%。横向对比来看，KN046 单药的疗效潜在更佳，尤其是 OS 获益趋势明显。一项日本研究回顾性分析了 18 例 NSCLC 患者在使用 PD-1 单抗耐药后，再换用 PD-L1 单抗进行治疗。结果显示，ORR 为 0，DCR 为 38.9%，mPFS 为 2.9 个月。另有一项 Katayama 的研究显示，PD-(L)1 耐药后再使用 PD-(L)1 治疗的 ORR 仅为 2.9%，mOS 仅为 7.4 个月。

表 9、KN046 单药治疗 PD-1 耐药 NSCLC 的数据对比

	KN046-CHN-001+ KN046-201	Katayama 2019	Fujita 2019	ENCORE-601	ASCO 2019
再治疗的 ICI 方案	KN046 单药	PD-1 (O 药或 K 药)、 PD-L1 (阿特殊单抗)	PD-L1 (阿特殊单抗)	K 药+entinostat (HDAC 抑制剂)	K 药+仑伐替尼
样本量	24	35	18	72	21
ORR	8.30%	2.90%	0	9.20%	33%
DCR	50%	42.90%	38.90%	-	-
mPFS	2.8 个月	2.7 个月	2.9 个月	2.8 个月	5.9 个月
mOS	未达到； 12 个月 OS 率为 54%	7.4 个月	-	11.7 个月	-

资料来源：公司推介资料，ASCO，兴业证券经济与金融研究院整理

K 药联合仑伐替尼治疗 PD-(L)1 难治 NSCLC 初步疗效出色，显著提升 ORR 及 mPFS。一项 K 药联合仑伐替尼二线治疗 NSCLC 的 1b/2 期试验纳入 21 名 PD-(L)1 经治患者，结果显示，ORR 高达 33%，mPFS 高达 5.9 个月。基于该优异的 1b/2 期临床，默克已启动 LEAP-008 试验。LEAP-008 试验为一项 K 药联合仑伐替尼治疗既往含铂化疗和免疫治疗耐药患者的 3 期临床试验。

基于 KN046 单药在 PD-1 耐药 NSCLC 的初步优异数据，尤其是明显的 OS 获益趋势，及 K 药联合仑伐替尼的初步数据，公司预计于今年启动 KN046 联合仑伐替尼治疗 PD-1 难治的 NSCLC 的注册性临床试验。

● **KN046 联合疗法有望为 HCC、胰腺癌等对 PD-1 不响应的肿瘤提供一线解决方案**

PD-1 单药治疗 HCC 疗效有限，联合 CTLA-4 能够显著提升响应率。目前 K 药单药治疗二线 HCC 的适应症已获批，但其 ORR 仅 17%，未达 20%。Checkmate-040 试验入组 154 名二线 HCC 患者，O 药单药治疗的 ORR 也仅 18%。但 Checkmate-040 Cohort 4 入组了 49 名二线 HCC 患者，联合 Y 药治疗将 ORR 提升至 35%。基于此优异的响应率，2020 年 3 月，美国 FDA 已批准 O 药联合 Y 药二线治疗 HCC。

免疫治疗联合仑伐替尼为肝细胞癌等对 PD-1 传统不响应的癌种提供一线治疗解决方案。2020 年中，K 药联合仑伐替尼的 1b 期试验取得优异结果，并尝试以 1b 期的数据进行注册上市。该治疗方案相较于对照组索拉非尼显著提升了患者的 mOS 至 22 个月。而目前一线治疗用药索拉非尼及仑伐替尼仅能延长 mOS 至 10-13 个月左右。但鉴于阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 (A+B) 已获批准且有对照组 (索拉非尼)，FDA 最终未通过该项基于 1b 期试验数据的上市申请。尽管如此，免疫治疗联合仑伐替尼已在一线 HCC 上展现出优异的疗效。目前，默克已开展 K 药联合仑伐替尼一线治疗 HCC 的 3 期临床试验 (LEAP-002 试验) 并已完成患者入组。

基于 O 药联合 Y 药二线治疗 HCC 的优异响应率、K 药联合仑伐替尼一线治疗 HCC 的初步优异疗效数据以及正在进行中的 KN046-IST-05 试验，KN046 联合仑伐替尼一线治疗 HCC 的 3 期临床试验预计于 2021 年启动。KN046-IST-05 是一项由研究者发起的 KN046 联合仑伐替尼一线治疗 HCC 的单臂 2 期临床试验，预计将于 2021 年 9 月在 ESMO 公布数据。

表 10、K 药联合仑伐替尼对比 A+B 方案一线治疗 HCC

药物名称	临床阶段	样本量	OS	ORR (CR+PR)	mPFS (月)	DCR	mDOR (月)
k 药+仑伐替尼	1b 期	100	6 个月: 81% 12 个月: 67.5% mOS: 22 个月	46% (11%+35%)	9.3	88%	8.6
Atezolizumab+Bevacizumab	III 期	336	6 个月: 84.8% 12 个月: 67.2%	33% (11%+22%)	6.8	NE	NE
O 药+仑伐替尼	1b 期	24	-	79%	-	96%	-

资料来源: ASCO, 美国 FDA, 兴业证券经济与金融研究院整理

另外，公司预计在 6 月 ASCO 大会上发布 KN046-IST-04 试验数据，即 KN046 联合化疗一线治疗胰腺癌的 2 期临床数据。基于该项试验的初步数据，公司预计今年开展 KN046 联合化疗一线治疗胰腺癌的注册性临床，首例患者入组有望于今年下半年完成。

- 一线 TNBC 患者 PFS 获益明显，联合白紫具同类最佳潜力

KN046 联合白紫一线治疗 TNBC 的疗效优异，尤其 PD-L1 阳性患者 PFS 获益趋势显著。KN046-203 是一项 KN046 联合白紫一线治疗晚期 TNBC 的 1b/2 期试验。患者接受 KN046(3mg/kg Q2W 或 5mg/kg Q2W)联合白紫治疗。主要终点是 ORR，次要终点是 PFS 及 OS。截至 2021 年 3 月，在 27 例入组的 TNBC 患者中，中位随访时间为 13.7 个月。中位 PFS 为 7.3 个月。中位 OS 尚未达到，15 个月的 OS 率为 73.4%。在 25 例可评估患者中，ORR 为 40%，DCR 为 96%；在 PD-L1 阳性患者中，中位 PFS 为 13.8 个月，15 个月 OS 率为 77.1%。另一项 Impassion130 研究显示，阿特殊单抗联合白紫一线治疗晚期 TNBC，相较于对照组(安慰剂+白紫)显著提升了 PD-L1 阳性患者的中位 OS (25.4 个月 vs 17.9 个月)和中位 PFS (7.4 个月 vs 4.8 个月)。基于该研究，美国 FDA 已于 2019 年 3 月批准阿特殊单抗联合白紫一线治疗 PD-L1 阳性的晚期 TNBC 患者。相较而言，KN046 联合白紫在一线晚期 TNBC 患者中，已展现出更明显的 PFS 获益趋势。

总结，KN046 在一线鳞状 NSCLC 中有望凭借显著的 PFS 和 OS 获益在较拥挤的一线 NSCLC 中取得一定市场份额。针对二线 PD-1 耐药的 NSCLC，KN046 有望凭借显著的 OS 获益取得不错的市场份额。而针对一线 PD-1 不响应的肿瘤，如胰腺癌和 HCC 等，KN046 凭借双抗产品特有的治疗效果占有一席之地。

- 竞争格局与销售预测：PD-1 难治 NSCLC 适应症收入贡献明显，KN046 销售峰值有望超百亿元

KN046 作为 PD-L1/CTLA-4 双抗，主要面临来自 3 类疗法的竞争，包括 PD-(L)1 单抗、PD-(L)1/CTLA-4 联合疗法及 PD-(L)1/CTLA-4 双抗。目前国内尚无 PD-(L)1/CTLA-4 联合疗法和 PD-(L)1/CTLA-4 双抗获批上市，KN046 先发优势显著。

胸腺癌领域，国内免疫相关疗法临床试验少。国内仅有 BMS 的纳武利尤单抗和罗氏的阿替利珠单抗处于临床试验阶段。纳武利尤单抗联合 Ipilimumab 的 PD-(L)1/CTLA-4 联合疗法一线治疗胸膜间皮瘤现处于临床 3 期阶段，首例患者于 2018 年 3 月入组。阿替利珠单抗单药后线治疗胸腺癌处于临床 2 期阶段，首例患者于 2020 年 8 月入组。

表 11、国内胸腺癌免疫相关疗法开发进展

产品名	靶点	公司	适应症	具体适应症	单药或联合	线数	研发进度	更新日期
KN046	PD-(L)1/CTLA-4	康宁杰瑞	胸腺癌	胸腺癌	单药	2 线及以后	注册 2 期（首例患者入组）	2021 年 1 月
纳武利尤单抗	PD-1	BMS	胸腺癌	胸膜间皮瘤	联合 Ipi	1 线	临床 3 期（首例患者入组）	2018 年 03 月
阿替利珠单抗	PD-L1	罗氏	胸腺癌	胸腺癌	单药	2 线及以后	临床 2 期（首例患者入组）	2020 年 08 月

资料来源：CDE，兴业证券经济与金融研究院整理

一线鳞状 NSCLC 领域，国内仅替雷利珠单抗获批上市，包括 KN046 在内约 4 款免疫相关疗法处于 BLA 或 3 期临床阶段。替雷利珠单抗于 2021 年 1 月获批联合化疗治疗鳞状 NSCLC。卡瑞利珠单抗联合化疗已于 2020 年 12 月达到临床试验终点。AK105 于 2020 年 12 月完成患者招募。此外，约 6 款 PD-(L)1 不区分鳞癌或非鳞癌，包括帕博利珠单抗、Cemiplimab、Avelumab、阿替利珠单抗、特瑞普利单抗和舒格利单抗，为已上市、BLA 或临床 3 期状态。

PD-(L)1 经治失败的 NSCLC 患者数量将不断增加。考虑到更多的免疫疗法获批或即将获批一线治疗无驱动基因阳性的 NSCLC，免疫治疗耐药或失败的 NSCLC 人群将随之增多。但另一方面，目前国内仅有纳武利尤单抗获批后线治疗化疗失败后的 NSCLC，替雷利珠单抗 BLA 已获受理（同样是针对化疗失败后），尚无针对 PD-(L)1 经治患者的免疫相关疗法处于临床试验阶段。

表 12、国内 NSCLC 免疫相关疗法开发进展

产品名	靶点	公司	适应症	具体适应症	单药或联合	线数	研发进度	更新日期
帕博利珠单抗	PD-1	默沙东	NSCLC	PD-L1+NSCLC	单药	1 线	已上市	2019 年 11 月
Cemiplimab	PD-1	赛诺菲	NSCLC	PD-L1+NSCLC	单药	1 线	临床 3 期 (招募中)	2019 年 07 月
avelumab	PD-L1	辉瑞	NSCLC	PD-L1+NSCLC	联合化疗	1 线	临床 3 期 (首例患者入组)	2018 年 05 月
阿替利珠单抗	PD-L1	罗氏	NSCLC	PD-L1+NSCLC	单药	1 线	BLA	2020 年 09 月
信迪利单抗	PD-1	信达生物	NSCLC	非鳞 NSCLC	联合化疗	1 线	已上市	2021 年 02 月
卡瑞利珠单抗	PD-1	恒瑞医药	NSCLC	非鳞 NSCLC	联合化疗	1 线	已上市	2020 年 06 月
HLX10	PD-1	复宏汉霖	NSCLC	非鳞 NSCLC	联合化疗 ± 贝伐珠单抗	1 线	临床 3 期 (招募中)	2020 年 11 月
特瑞普利单抗	PD-1	君实生物	NSCLC	鳞状+非鳞 NSCLC	联合化疗	1 线	临床 3 期 (达到终点)	2020 年 12 月
舒格利单抗	PD-L1	基石药业	NSCLC	鳞状+非鳞 NSCLC	联合化疗	1 线	BLA	2020 年 11 月
替雷利珠单抗	PD-1	百济神州	NSCLC	鳞状 NSCLC	联合化疗	1 线	已上市	2021 年 01 月
AK105	PD-1	康方生物	NSCLC	鳞状 NSCLC	联合化疗	1 线	临床 3 期 (完成入组)	2020 年 10 月
卡瑞利珠单抗	PD-1	恒瑞医药	NSCLC	鳞状 NSCLC	联合化疗	1 线	临床 3 期 (达到终点)	2020 年 12 月
KN046	PD-(L)1/CTLA-4	康宁杰瑞	NSCLC	鳞状 NSCLC	联合化疗	1 线	临床 3 期 (首例患者给药)	2020 年 9 月
SCT-H10A	PD-1	神州细胞	NSCLC	鳞状 NSCLC	联合化疗	≥2 线 (化疗经治)	临床 3 期 (招募中)	2020 年 05 月
阿替利珠单抗	PD-L1	罗氏	NSCLC	EGFR 治疗失败非鳞 NSCLC	联合贝伐珠单抗	≥2 线	临床 2 期 (招募中)	2020 年 06 月
TQB2450	PD-L1	正大天晴	NSCLC	驱动基因阳性 NSCLC	联合安罗替尼	≥2 线	临床 1b 期 (首例患者入组)	2019 年 06 月
纳武利尤单抗	PD-1	BMS	NSCLC	NSCLC	单药	≥2 线 (化疗经治)	已上市	2018 年 06 月
替雷利珠单抗	PD-1	百济神州	NSCLC	非鳞 NSCLC	单药	≥2 线 (化疗经治)	BLA	2021 年 3 月
度伐利尤单抗	PD-L1	阿斯利康	NSCLC	3 期 NSCLC	单药	NA	已上市	2019 年 12 月

资料来源：CDE，兴业证券经济与金融研究院整理

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 43 -

一线胰腺癌领域，目前国内仅有恒瑞的 PD-L1/TGFβ 双抗（SHR-1701）联合化疗处于 1b/2 期临床阶段。目前针对晚期胰腺癌的一线标准疗法仍然是化疗：吉西他滨加白紫或 FOLFIRINOX 方案（5-FU、亚叶酸钙、伊立替康联合奥沙利铂）。目前尚无免疫相关疗法获批一线治疗胰腺癌，这可能与胰腺癌免疫逃逸的特性和复杂的肿瘤微环境等密切相关。

一线肝癌领域，国内仅有阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗于 2020 年 10 月上市。此外，信迪利单抗进度较快，联合贝伐珠单抗的治疗方案已于 2021 年 1 月 BLA。另有约 5 款 PD-1 单抗联合贝伐珠/安罗替尼/仑伐替尼的治疗方案处于 3 期临床阶段。PD-(L)1/CTLA-4 联合疗法方面，纳武利尤单抗+Ipilimumab+索拉非尼/仑伐替尼和度伐利尤单抗+Tremelimumab 均处于 3 期临床阶段。双抗方面，康方生物的 AK104 一线治疗 HCC 的临床试验处于 1b/2 期临床阶段。公司的 KN046 的 2 期临床试验（KN046-IST-05）已完成，预计于今年 ESMO 会议公开试验数据。

表 13、国内 HCC 免疫相关疗法开发进展

产品名	靶点	公司	适应症	单药或联合	线数	研发进度	更新日期
阿替利珠单抗	PD-L1	罗氏	HCC	联合贝伐珠	1 线	已上市	2020 年 10 月
纳武利尤单抗	PD-1	BMS	HCC	联合 Ipi+索拉/仑伐	1 线	临床 3 期（招募中）	2020 年 01 月
特瑞普利单抗	PD-1	君实生物	HCC	联合贝伐珠	1 线	临床 3 期（招募中）	2020 年 03 月
AK105	PD-1	康方生物	HCC	联合安罗替尼	1 线	临床 3 期（招募中）	2020 年 05 月
帕博利珠单抗	PD-1	默沙东	HCC	联合仑伐替尼	1 线	临床 3 期（首例患者入组）	2020 年 11 月
特瑞普利单抗	PD-1	君实生物	HCC	联合仑伐替尼	1 线	临床 3 期（首例患者入组）	2020 年 06 月
CS1003	PD-1	基石药业	HCC	联合仑伐替尼	1 线	临床 3 期（首例患者入组）	2019 年 12 月
度伐利尤单抗	PD-L1	阿斯利康	HCC	联合 Tremelimumab	1 线	临床 3 期（首例患者入组）	2020 年 11 月
信迪利单抗	PD-1	信达生物	HCC	联合贝伐珠	1 线	BLA	2021 年 01 月
卡瑞利珠单抗	PD-1	恒瑞医药	HCC	单药	2 线	已上市	2020 年 03 月
帕博利珠单抗	PD-1	默沙东	HCC	单药	2 线	临床 3 期（首例患者入组）	2017 年 04 月
HLX10	PD-1	复宏汉霖	HCC	联合贝伐珠	2 线	临床 2 期	2020 年 03 月
TQB2450	PD-L1	正大天晴	HCC	联合安罗替尼	2 线及以上	临床 1b 期（招募中）	2019 年 06 月
替雷利珠单抗	PD-1	百济神州	HCC	单药	2 线及以上	BLA	2020 年 07 月
舒格利单抗	PD-L1	基石药业	HCC	联合 BLU-554	NA	临床 1/2 期（首例患者入组）	2019 年 12 月
KN046	PD-L1/CTLA-4	康宁杰瑞	HCC	联合仑伐替尼	1 线	临床 2 期（已完成）	2020 年

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

AK104	PD-1/CTLA-4	康方生物	HCC	联合仑伐替尼	1 线	临床 1b/2 期 (首例患者入组)	2020 年 7 月
-------	-------------	------	-----	--------	-----	-----------------------	------------

资料来源：CDE，兴业证券经济与金融研究院整理

我们分适应症对 KN046 的销售情况进行预测。(1) 上市时间：假设 KN046 针对胸腺癌、一线鳞状 NSCLC 的适应症于 2022 年上半年 BLA，2023 年上半年获批；针对 PD-1 经治 NSCLC、一线胰腺癌、一线 HCC、一线 TNBC 和一线 ESCC 的适应症均于 2023 年下半年 BLA，2024 年下半年获批；(2) 目标人群：上述 5 个适应症；(3) 假设产品生命周期及渗透率：销售爬坡期为 5 年；基于上述竞争格局，假设胸腺癌、一线鳞状 NSCLC、PD-1 经治 NSCLC、一线胰腺癌、一线 HCC、一线 TNBC 和一线 ESCC 的峰值渗透率分别为 18%、5%、20%、20%、10%、15%、10%；峰值渗透率维持 3 年；再销售 2 年之后，进入 10 年的衰退期。(4) 定价：假设上市时定价为 25 万/年，适应症获批后的第二年进入医保并降价 40%，之后每年降价 5%。基于以上假设，我们预计 KN046 有望于 2029 年达到销售峰值 105.43 亿元（包括与 KN026 联用部分，风险调整后）。

图 34、KN046 的销售情况预测

胸腺癌		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
	发病率（每10万人）	0.39												
	患者人数（万人）	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57
	渗透率（%）				3%	4%	10%	12%	15%	18%	18%	18%	15%	10%
	用药人数（万人）				0.02	0.02	0.06	0.07	0.08	0.10	0.10	0.10	0.08	0.06
	年治疗费用（万元）				25.00	25.00	15.00	14.25	13.54	12.86	12.22	11.61	11.03	10.48
	降价幅度				100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
	销售额（亿元）				0.42	0.56	0.85	0.97	1.15	1.31	1.25	1.18	0.94	0.59
	获批概率	90%												
	风险调整后销售额（亿元）				0.38	0.51	0.76	0.87	1.04	1.18	1.12	1.06	0.84	0.53
一线鳞状NSCLC		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
	肺癌发病率（每10万人）	52.49												
	肺癌患者人数（万人）	74.77	74.98	75.16	75.31	75.43	75.52	75.60	75.64	75.67	75.67	75.65	75.61	75.54
	鳞癌占比	30%												
	晚期占比	70%												
	鳞癌患者人数（万人）	15.70	15.75	15.78	15.81	15.84	15.86	15.88	15.89	15.89	15.89	15.89	15.88	15.86
	渗透率（%）				0.5%	1.0%	3.0%	4.0%	4.5%	5.0%	5.0%	5.0%	4.5%	4.0%
	用药人数（万人）				0.08	0.16	0.48	0.64	0.71	0.79	0.79	0.79	0.71	0.63
	年治疗费用（万元）				25.00	25.00	15.00	14.25	13.54	12.86	12.22	11.61	11.03	10.48
	降价幅度				100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
	销售额（亿元）				1.98	3.96	7.14	9.05	9.68	10.22	9.71	9.22	7.88	6.65
	获批概率	90%												
	风险调整后销售额（亿元）				1.78	3.56	6.42	8.14	8.71	9.20	8.74	8.30	7.09	5.98
PD-1经治NSCLC		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
	肺癌发病率（每10万人）	52.49												
	肺癌患者人数（万人）	74.77	74.98	75.16	75.31	75.43	75.52	75.60	75.64	75.67	75.67	75.65	75.61	75.54
	NSCLC占比	85%												
	NSCLC患者人数（万人）	63.56	63.73	63.88	64.01	64.11	64.20	64.26	64.30	64.32	64.32	64.30	64.27	64.21
	驱动基因阴性	50%												
	PD-1可治疗患者人数（万人）	31.78	31.87	31.94	32.01	32.06	32.10	32.13	32.15	32.16	32.16	32.15	32.13	32.11
	一线PD-1治疗的比例	3%	7%	11%	15%	20%	30%	40%	50%	60%	55%	50%	45%	40%
	PD-1经治NSCLC患者人数（万人）	0.95	2.23	3.51	4.80	6.41	9.63	12.85	16.07	19.30	17.69	16.08	14.46	12.84
	渗透率				1.0%	6.0%	10.0%	15.0%	18.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	18.0%
	用药人数（万人）				0.06	0.58	1.29	2.41	3.47	3.54	3.22	2.89	2.31	
	年治疗费用（万元）				25.00	25.00	15.00	14.25	13.54	12.86	12.22	11.61	11.03	
	降价幅度				100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
	销售额（亿元）				1.60	14.44	19.28	34.36	47.02	45.49	39.28	33.57	25.49	
	获批概率	60%												
	风险调整后销售额（亿元）				0.96	8.67	11.57	20.62	28.21	27.30	23.57	20.14	15.29	
一线胰腺癌		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
	胰腺癌发病率（每10万人）	6.45												
	胰腺癌患者人数（万人）	9.19	9.21	9.23	9.25	9.27	9.28	9.29	9.29	9.30	9.30	9.29	9.29	9.28
	晚期比例	80%												
	晚期胰腺癌（万人）	7.35	7.37	7.39	7.40	7.41	7.42	7.43	7.44	7.44	7.44	7.44	7.43	7.43
	渗透率				1.0%	6.0%	10.0%	15.0%	18.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	18.0%
	用药人数（万人）				0.07	0.45	0.74	1.12	1.34	1.49	1.49	1.49	1.49	1.34
	年治疗费用（万元）				25.00	25.00	15.00	14.25	13.54	12.86	12.22	11.61	11.03	
	降价幅度（%）				100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
	销售额（亿元）				1.85	11.14	11.15	15.89	18.12	19.13	18.17	17.25	14.74	
	获批概率	50%												
	风险调整后销售额（亿元）				0.93	5.57	5.57	7.95	9.06	9.57	9.08	8.63	7.37	
一线HCC		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
	HCC发病率（每10万人）	33.36												
	HCC患者人数（万人）	47.52	47.65	47.77	47.86	47.94	48.00	48.05	48.08	48.09	48.09	48.08	48.05	48.01
	晚期比例	58%												
	晚期HCC（万人）	27.56	27.64	27.70	27.76	27.80	27.84	27.87	27.88	27.89	27.89	27.89	27.87	27.85
	渗透率				0.5%	1.0%	4.0%	6.0%	8.0%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%	8.0%
	用药人数（万人）				0.14	0.28	1.11	1.67	2.23	2.79	2.79	2.79	2.79	2.23
	年治疗费用（万元）				25.0	25.0	15.0	14.3	13.5	12.9	12.2	11.6	11.0	
	降价幅度（%）				100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
	销售额（亿元）				3.48	6.96	16.72	23.84	30.21	35.87	34.07	32.35	24.56	
	获批概率	50%												
	风险调整后销售额（亿元）				1.74	3.48	8.36	11.92	15.10	17.94	17.03	16.17	12.28	
一线TNBC		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
	乳腺癌发病率（每10万人）	19.49												
	乳腺癌患者人数（万人）	27.76	27.84	27.91	27.96	28.01	28.04	28.07	28.09	28.10	28.10	28.09	28.07	28.05
	三阴性占比	15%												
	三阴性乳腺癌（万人）	4.16	4.18	4.19	4.19	4.20	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21
	渗透率				0.5%	2.0%	6.0%	8.0%	10.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	12.0%
	用药人数（万人）				0.02	0.08	0.25	0.34	0.42	0.63	0.63	0.63	0.63	0.50
	年治疗费用（万元）				25.0	25.0	15.0	14.3	13.5	12.9	12.2	11.6	11.0	
	降价幅度（%）				100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
	销售额（亿元）				0.53	2.10	3.79	4.80	5.71	8.13	7.72	7.33	5.57	
	获批概率	60%												
	风险调整后销售额（亿元）				0.32	1.26	2.27	2.88	3.42	4.88	4.63	4.40	3.34	
一线ESCC		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
	食管癌发病率（每10万人）	34.21												
	食管癌患者人数（万人）	48.73	48.87	48.98	49.08	49.16	49.22	49.27	49.30	49.31	49.31	49.30	49.27	49.23
	鳞癌占比	90%												
	晚期占比	50%												
	晚期食管鳞癌（万人）	21.93	21.99	22.04	22.09	22.12	22.15	22.17	22.18	22.19	22.19	22.19	22.17	22.15
	渗透率				0.5%	1.0%	4.0%	6.0%	8.0%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%	8.0%
	用药人数（万人）				0.11	0.22	0.89	1.33	1.78	2.22	2.22	2.22	2.22	1.77
	年治疗费用（万元）				25.0	25.0	15.0	14.3	13.5	12.9	12.2	11.6	11.0	
	降价幅度（%）				100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
	销售额（亿元）				2.77	5.54	13.30	18.97	24.03	28.54	27.10	25.74	19.54	
	获批概率	50%												
	风险调整后销售额（亿元）				1.38	2.77	6.65	9.48	12.02	14.27	13.55	12.87	9.77	
KN046合计（亿元，风险调整后）					2.16	10.79	34.52	53.51	75.36	93.37	105.43	97.78	89.65	69.40

资料来源：兴业证券经济与金融研究院

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

5、KN026：HER2 双抗，联合 KN046 展现同类最佳潜力

目前公司就 KN026 开展多项临床试验，其中包括 2 项注册性临床，一项为联合拉帕替尼和卡培他滨二线治疗 HER2 阳性乳腺癌，另一项为联合 KN046 二线治疗 HER2 阳性胃癌。

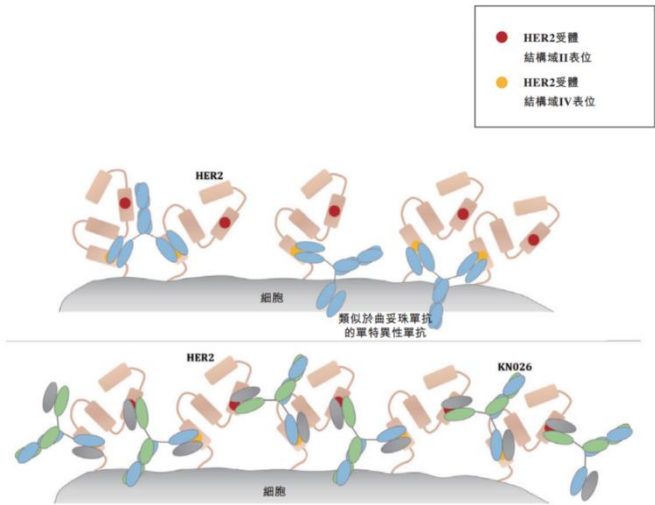
表 14、KN026 主要临床开发计划

肿瘤类型	试验	联合用药/单药	预计时间表
HER2 阳性乳腺癌	KN026-304（注册性）	≥ 2L: 基于 KN026 的组合	BLA 2023H1
	KN026-203, 探索阶段	≥ 2L: KN026 + KN046	进行中
	KN026-201	1L: KN026 + 多西他赛	进行中
		≥ 2L: KN026 + 吡咯替尼/卡培他滨	FPI 2021Q2
	KN026-205	≥ 2L: KN026 + 哌柏西利(+/-氟维司群)	FPI 2021Q2
HER2 阳性胃癌	KN026-203, 主要疗效阶段（注册性）	≥ 2L: KN026 + KN046	BLA 2023H2
	KN046-IST-02	1L: KN026 + KN046	进行中
		1L: KN026 + KN046 + 减少剂量的化疗	FPI 2021Q2
	KN026-202	≥ 2L 单药	进行中
HER2 阳性实体瘤	KN026-US-01	后线: 单药	进行中
	KN046-IST-02, 探索阶段	≥ 2L: KN026 + KN046	进行中
	KN026-203, 探索阶段	≥ 2L: KN026 + KN046	进行中

资料来源：公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

KN026 是由 CRIB 平台开发的同時靶向 HER2 受体结构域 II 和结构域 IV 的双抗，可以通过多重机制抑制或阻断 HER2 的表达。(1) 双重阻断 HER2 相关的信号通路，即结合两个不同的由赫赛汀及帕捷特联合疗法证实有效的 HER2 受体表位。(2) 增强多个 HER2 受体结合，即在 HER2 受体的相同密度中，更多的 KN026 与细胞表面结合。这种高效率在 HER2 中低表达的肿瘤上表现更为明显。(3) Fc 段的介导效应功能。

图 35、KN026 可增强 HER2 受体结合



资料来源：招股说明书，兴业证券经济与金融研究院整理

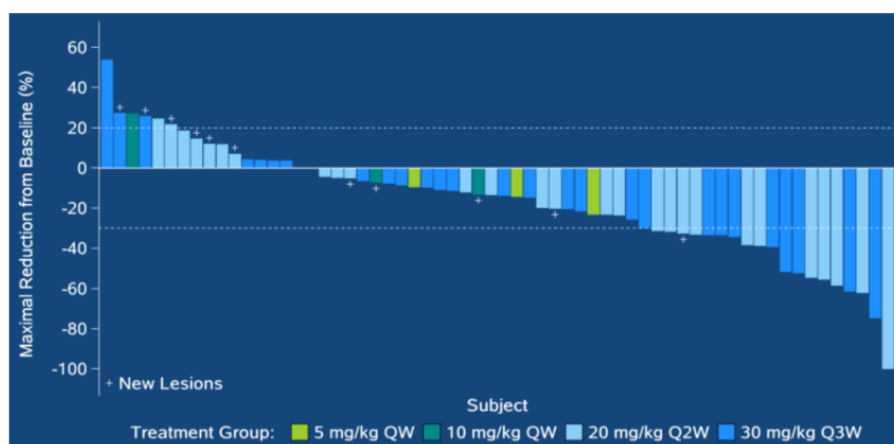
请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 对既往抗 HER2 治疗失败的乳腺癌展现初步优异疗效，有望成为下一代一二线标准治疗药物

在多线 HER2 靶向治疗失败后仍显示优异疗效，KN026 联合疗法有望为一二线乳腺癌患者提供新选择。KN026-CHN-01 是一项 KN026 单药针对 HER2 阳性转移性乳腺癌的 1 期临床试验，旨在评估 KN026 的疗效、安全性及 PK。截至 2020 年 1 月 22 日，试验共入组 63 名患者，其中 62 名进入疗效分析。中位的此前抗 HER2 治疗次数为 2（范围为 1-12）。试验结果显示，KN026 耐受性良好，对多次抗 HER2 治疗失败的 HER2 阳性乳腺癌显示优异的疗效。在 2 期推荐剂量（20mg/kg Q2W 及 30mg/Q3W）下的 ORR 为 32.1%，DCR 为 76.8%。基于该优异结果，公司已开展 KN026-201 试验，其中包括 KN026 联合多西他赛一线治疗 HER2 阳性乳腺癌和 KN026 单药治疗 HER2 低表达乳腺癌。

另外，公司计划开展 KN026-304 试验，即 KN026 联合拉帕替尼和卡培他滨二线治疗乳腺癌。

图 36、KN026 单药在多线 HER2 靶向治疗失败后的乳腺癌患者中的疗效瀑布图



资料来源：公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

表 15、KN026 单药在多线 HER2 靶向治疗失败后的乳腺癌患者中的疗效数据

截至 2020 年 1 月 22 日	5 mg/kg QW (n=3)	10 mg/kg QW (n=3)	20 mg/kg Q2W (n=28)	30 mg/kg Q3W (n=28)	全部 (n=62)	20 mg/kg Q2W 加 30 mg/kg Q3W (n=56)
完全缓解 (例)	0	0	0	0	0	0
部分缓解 (例, %)	0	0	10 (35.7%)	8 (28.6%)	18 (29.0%)	18 (32.14%)
疾病稳定 (例, %)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	8 (28.6%)	17 (60.7%)	28 (45.2%)	25 (44.64%)
疾病进展 (例, %)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	9 (32.1%)	3 (10.7%)	15 (24.2%)	12 (21.43%)
无法评估 (例, %)	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.6%)	1 (1.79%)

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 48 -

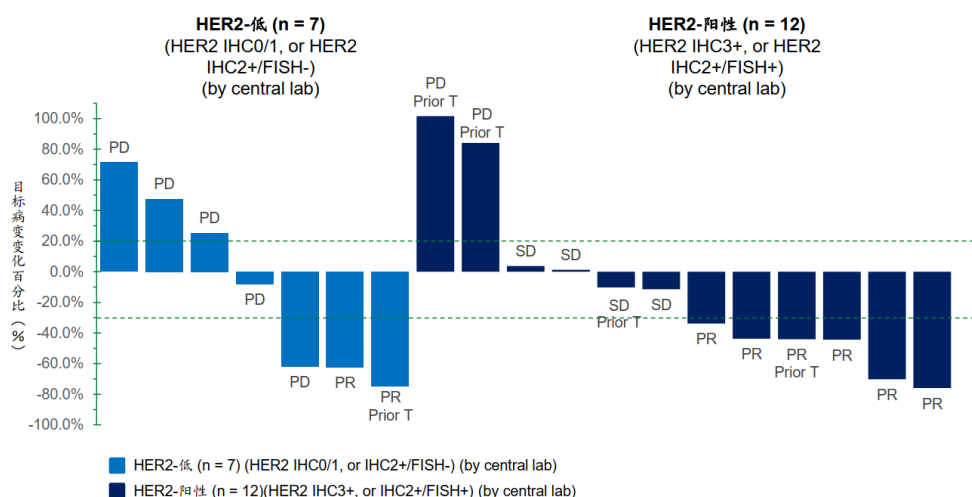
ORR (例, %)	0	0	10 (35.7%)	8 (28.6%)	18 (29.0%)	18 (32.14%)
DCR (例, %)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	18 (64.3%)	25 (89.3%)	46 (74.2%)	43 (76.79%)

资料来源：公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

● 联合 KN046 后线治疗 HER2 阳性胃癌 ORR 超过 60%，具有 BIC 潜力

KN026 单药后线治疗 HER2 低表达及 HER2 阳性胃癌初步疗效喜人，期待 ASCO 2021 公布进一步数据。KN026-202 是一项开放标签的评估 KN026 单药治疗 HER2 低表达及阳性胃癌患者的疗效和安全性。截至 2020 年 8 月 21 日，试验纳入 19 例患者，均至少接受过一次标准治疗。初步疗效数据显示，7 例 HER2 低表达的胃癌患者中 2 例取得响应；12 例 HER2 阳性胃癌患者中 6 例取得响应。

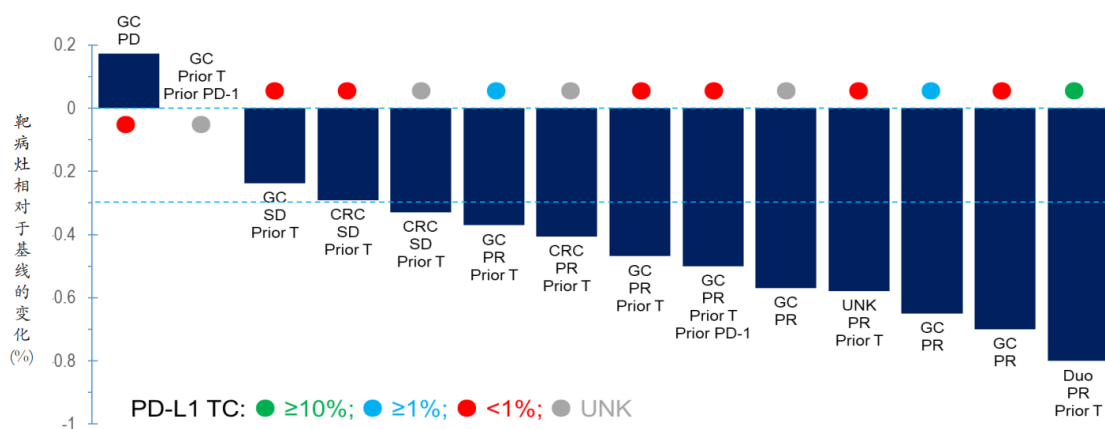
图 37、KN026 单药后线治疗 HER2 低表达及阳性胃癌患者的疗效情况



资料来源：Clinicaltrials，公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

KN026 与 KN046 协同效应显著，在标准治疗失败后的胃癌患者中看到初步优异疗效及安全性数据。KN046-IST-02 为一项剂量递增和剂量扩展的临床研究，目的为评估 KN026+KN046 联合疗法在标准治疗失败的 HER2 阳性实体瘤中安全性和疗效。截至 2020 年 9 月 8 日，共入组 25 例消化道肿瘤患者并接受三个剂量组 KN026+KN046 治疗。结果显示，安全耐受性良好，未观察到剂量限制性毒性，3 级及以上治疗相关不良事件发生率仅为 23~24%。14 名 HER2 阳性患者疗效可评价。初步试验结果显示，**ORR 高达 64.3%，DCR 高达 92.9%**，且在先前 HER2 和或 PD-1 经治的患者中观察到反应。单看胃癌，9 名胃癌患者中 6 名取得响应，后线治疗胃癌初步疗效数据优异。

图 38、KN026+KN046 治疗 HER2 阳性实体瘤的疗效情况



资料来源：公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

晚期胃癌二线现有治疗方案疗效有限,SEARCH-01 试验有望建立 KN026+KN046 晚期胃癌二线治疗的地位。根据 CSCO 临床指南，晚期胃癌常用二线治疗为单药化疗，包括紫杉醇、伊立替康等，但 ORR 仅为 15% 左右，疗效十分有限。雷莫芦单抗单药或联合紫杉醇已被 FDA 批准用于晚期胃癌的二线治疗，单药治疗疗效有限，仍需联合化疗（即紫杉醇）提升 ORR 至 28%，不到 30%。ZW25 是一种 HER2 双抗，可类比 KN026。ZW25 的 1 期临床试验数据显示，单药二线治疗晚期胃癌 ORR 为 33%，联合化疗（紫杉醇或卡培他滨）可以显著提升 ORR 至 54%。总体来看，现有治疗方案（包括在研品种）疗效有限且仍需要加入化疗药物提升效用。

基于 KN046-IST-02 的初步优异疗效，公司已启动注册性 2 期临床 SEARCH-01，并已于 2020 年 12 月实现首例患者。SEARCH-01 计划在 20-30 家中国和 10-20 家美国临床研究中心开展，评估联合疗法治疗 HER2 阳性实体瘤，包括 HER2 阳性胃癌/胃食管交接肿瘤/食管腺癌的有效性、安全性和耐受性。KN026+KN046 有望在无化疗的情况下，在二线晚期胃癌治疗中显示 best-in-class 的潜力。

表 16、KN026+KN046 与现有产品二线治疗晚期胃癌的疗效情况对比

	线数	样本量	ORR	mPFS	OS
雷莫芦单抗+紫杉醇	二线	330	28%	4.4	9.6
雷莫芦单抗	二线	238	-	2.1	5.2
紫杉醇	二线	335	16%	2.9	7.4
ZW25	二线	33	33%	3.6	-
ZW25+紫杉醇或卡培他滨	二线	24	54%	5.6	-
KN026	二线	12	50%	-	-
KN026+KN046	二线	9	67%	-	-

资料来源：美国 FDA，Zymeworks，公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 50 -

- 竞争格局与销售预测：二线治疗乳腺癌及胃癌均有独特优势，KN026 销售峰值有望过 20 亿元

KN026 作为 HER2 双抗，我们认为其主要面临来自 4 类疗法的竞争，包括 HER2 单抗（含 HER2+HER2 联合疗法）、HER2 ADC、HER2 双抗及抗 HER2 小分子（吡咯替尼、拉帕替尼）。

目前国内仅上市三款 HER2 单抗，包括原研的曲妥珠单抗和帕妥珠单抗以及一款曲妥珠生物类似药。一线乳腺癌治疗领域，曲妥珠单抗联合化疗及 HER2 双靶向联合化疗获批。二线治疗乳腺癌方面，仅有曲妥珠单抗单抗获批。无 HER2 单抗布局后线 HER2 阳性胃癌。

表 17、国内已上市的 HER2 单抗

产品名	靶点	公司	适应症	具体适应症	单药或联合	线数	研发进度
曲妥珠单抗	HER2	罗氏	乳腺癌	HER2 阳性转移性乳腺癌	单药	≥2 线	已获批上市
曲妥珠单抗	HER2	罗氏	乳腺癌	HER2 阳性转移性乳腺癌	联合化疗	1 线	已获批上市
曲妥珠单抗	HER2	罗氏	乳腺癌	HER2 阳性早期乳腺癌	单药或联合	辅助或新辅助	已获批上市
帕妥珠单抗	HER2	罗氏	乳腺癌	HER2 阳性转移性乳腺癌	联合曲妥珠+化疗	1 线	已获批上市
帕妥珠单抗	HER2	罗氏	乳腺癌	HER2 阳性早期乳腺癌	联合曲妥珠+化疗	辅助或新辅助	已获批上市
曲妥珠单抗	HER2	罗氏	胃癌	HER2 阳性转移性胃癌或胃食管交界腺癌	联合化疗	1 线	已获批上市
曲妥珠单抗	HER2	复宏汉霖	同原研	同原研	同原研	同原研	已获批上市

资料来源：CDE，复宏汉霖官网，兴业证券经济与金融研究院整理

HER2 ADC 产品三家布局乳腺癌二线治疗，胃癌仅两家布局。根据 CDE 公开数据，目前国内约 6 家企业布局了 HER2 ADC。但无产品布局乳腺癌一线治疗，可见靶向治疗联合化疗在 HER2 阳性乳腺癌的一线治疗地位难以撼动。其中三家公司布局二线 HER2 阳性乳腺癌，其中百奥泰已宣告失败。胃癌方面，仅两家布局，荣昌生物的 RC48 进度较快，已于 2020 年 8 月递交上市申请。但其治疗线数为 3 线及以后。KN026+KN046 定位为 2 线疗法，因此不与其形成直接竞争关系。

表 18、国内主要 HER2 ADC 竞争格局

产品名	靶点	公司	适应症	具体适应症	单药或联合	线数	研发进度	更新日期
T-DM1	HER2 (ADC)	罗氏	乳腺癌	HER2 阳性早期乳腺癌	单药	辅助	已获批上市	-
BAT8001	HER2 (ADC)	百奥泰	乳腺癌	HER2 阳性乳腺癌	单药	≥2 线	宣告失败	2021 年 02 月
ARX788	HER2 (ADC)	浙江医药	乳腺癌	HER2 阳性乳腺癌	单药	≥2 线	临床 2/3 期 (首例患者入组)	2020 年 08 月
DS-8201	HER2 (ADC)	第一三共	乳腺癌	HER2 阳性乳腺癌	单药	≥2 线	临床 3 期 (首例患者给药)	2019 年 11 月
DS-8201	HER2 (ADC)	第一三共	乳腺癌	HER2 低表达 HR 阳性乳腺癌	单药	≥2 线	临床 3 期 (首例患者给药)	2019 年 12 月
RC48	HER2 (ADC)	荣昌生物	乳腺癌	HER2 低表达乳腺癌 (无论 HR 状态)	单药	≥2 线	临床 3 期 (首例患者给药)	2020 年 09 月
A166	HER2 (ADC)	科伦药业	实体瘤	HER2 表达实体瘤	单药	NA	临床 1 期 (首例患者给药)	2018 年 08 月
RC48	HER2 (ADC)	荣昌生物	胃癌	HER2 阳性胃癌	单药	≥3 线	BLA	2020 年 08 月
ARX788	HER2 (ADC)	浙江医药	胃癌	HER2 阳性胃癌	单药	≥2 线	临床 1 期 (首例患者给药)	2019 年 07 月

资料来源：CDE，兴业证券经济与金融研究院整理

目前全球尚无 HER2 双抗获批上市。国内有天广实、友芝友、信达生物、百济神州(从 Zymeworks 引进)和公司的 HER2 双抗进入临床试验阶段,其中仅天广实、百济神州和公司的为 HER2xHER2 双抗。百济神州和公司的双抗研发进度领先,均有适应症进入临床 2 期阶段,但 ZW25 的适应症为胆道癌,KN026 的适应症为胃癌和乳腺癌,患者人群更广泛。

表 19、国内主要 HER2 双抗竞争格局

产品名	靶点	公司	适应症	具体适应症	单药 or 联合	线数	研发进度	更新日期
MBS301	HER2xHER2	天广实	实体瘤	HER2 阳性实体瘤	单药	NA	临床 1 期(招募中)	2021 年 02 月
M802	HER2xC D3	友芝友	实体瘤	HER2 阳性实体瘤	单药	NA	临床 1 期(招募中)	2021 年 02 月
IBI-315	HER2xPD-1	信达生物	实体瘤	HER2 表达实体瘤	单药	NA	临床 1 期(招募中)	2021 年 02 月
KN026	HER2xHER2	康宁杰瑞	胃癌	HER2 阳性 GC/GEJ	联合 KN046	≥2 线	注册性临床 2 期(首例患者给药)	2020 年 12 月
KN026	HER2xHER2	康宁杰瑞	乳腺癌	HER2 阳性转移性乳腺癌	联合化疗	1 线	临床 2 期(首例患者给药)	2021 年 01 月
KN026	HER2xHER2	康宁杰瑞	乳腺癌	HER2 低表达转移性乳腺癌	单药	≥2 线	临床 2 期(首例患者给药)	2021 年 01 月
ZW25	HER2xHER2	百济神州/Zymeworks	乳腺癌/胃癌	HER2 阳性晚期乳腺癌/胃癌	联合化疗 ± 替雷利珠单抗	1 线	临床 1b 期	2020 年 11 月
ZW25	HER2xHER2	百济神州/Zymeworks	胆道癌	HER2 阳性胆道癌	单药	≥2 线	临床 2 期	2020 年 01 月

资料来源: CDE, 兴业证券经济与金融研究院整理

我们分适应症对 KN026 的销售情况进行预测。(1) 假设上市时间：假设 KN026 针对一线 HER2 阳性乳腺癌、二线 HER2 阳性乳腺癌、二线 HER2 阳性胃癌的适应症分别于 2024 年下半年、2024 年上半年、2024 年下半年获批；(2) 目标人群：联合多西他赛一线治疗乳腺癌、联合拉帕替尼及卡培他滨二线治疗乳腺癌、联合 KN046 二线治疗胃癌；(3) 假设产品生命周期及渗透率：销售爬坡期为 5 年；考虑到 KN026 在既往抗 HER2 治疗失败的乳腺癌中的出色疗效、及联合 KN046 在二线治疗 HER2 阳性胃癌中的 BIC 的潜力，假设一线 HER2 阳性乳腺癌、二线 HER2 阳性乳腺癌、二线 HER2 阳性胃癌的峰值渗透率分别为 10%、15%、15%，并可维持 3 年；再销售 2 年之后，进入 10 年的衰退期。(4) 定价：参考曲妥珠单抗单价约 7200 元/瓶 (440mg/瓶)，以“6mg/kg Q3W，体重 60kg”做剂量换算，年费用约 10.3 万元。假设 KN026 溢价 50%，上市时定价为 15 万元/年。适应症获批后的第二年进入医保并降价 40%，之后每年降价 5%。基于以上假设，我们预计 KN026 有望于 2029 年达到销售峰值 20.78 亿元（风险调整后）。

图 39、KN026 的销售情况预测

一线HER2阳性乳腺癌	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
乳腺癌发病率（每10万人）	19.49													
乳腺癌患者人数（万人）	27.76	27.84	27.91	27.96	28.01	28.04	28.07	28.09	28.10	28.10	28.09	28.07	28.05	28.02
HER2阳性占比	20%													
HER2阳性乳腺癌渗透率	5.55	5.57	5.58	5.59	5.60	5.61	5.61	5.62	5.62	5.62	5.62	5.61	5.61	5.60
用药人数（万人）					0.03	0.11	0.22	0.34	0.45	0.56	0.56	0.56	0.45	0.45
年治疗费用（万元）					15.0	15.0	9.0	8.6	8.1	7.7	7.3	7.0	6.6	6.3
降价幅度（%）					100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
销售额（亿元）					0.42	1.68	2.02	2.88	3.65	4.34	4.12	3.91	2.97	2.82
获批概率	60%													
风险调整后销售额（亿元）					0.25	1.01	1.21	1.73	2.19	2.60	2.47	2.35	1.78	1.69
二线HER2阳性乳腺癌	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
乳腺癌发病率（每10万人）	19.49													
乳腺癌患者人数（万人）	27.76	27.84	27.91	27.96	28.01	28.04	28.07	28.09	28.10	28.10	28.09	28.07	28.05	28.02
HER2阳性占比	20%													
HER2阳性乳腺癌渗透率	5.55	5.57	5.58	5.59	5.60	5.61	5.61	5.62	5.62	5.62	5.62	5.61	5.61	5.60
用药人数（万人）					0.03	0.11	0.34	0.45	0.56	0.84	0.84	0.84	0.67	0.56
年治疗费用（万元）					15.0	15.0	9.0	8.6	8.1	7.7	7.3	7.0	6.6	6.3
降价幅度（%）					100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
销售额（亿元）					0.42	1.68	3.03	3.84	4.56	6.50	6.18	5.87	4.45	3.52
获批概率	80%													
风险调整后销售额（亿元）					0.34	1.35	2.43	3.07	3.65	5.20	4.94	4.69	3.56	2.82
二线HER2阳性GC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
GC发病率（每10万人）	48.61													
GC患者人数（万人）	69.25	69.44	69.60	69.74	69.85	69.94	70.01	70.05	70.07	70.07	70.06	70.02	69.96	69.88
HER2阳性GC占比	20%													
HER2阳性GC患者人数（万人）	13.85	13.89	13.92	13.95	13.97	13.99	14.00	14.01	14.01	14.01	14.01	14.00	13.99	13.98
渗透率（%）					0.5%	2.0%	6.0%	8.0%	10.0%	15.0%	15.0%	15.0%	12.0%	10.0%
用药人数（万人）					0.07	0.28	0.84	1.12	1.40	2.10	2.10	2.10	1.68	1.40
年治疗费用（万元）					40.0	40.0	24.0	22.8	21.7	20.6	19.5	18.6	17.6	16.8
降价幅度					100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
销售额（亿元）					2.8	11.2	20.1	25.5	30.3	43.3	41.1	39.0	29.6	23.5
获批概率	80%													
风险调整后销售额（亿元）					2.23	8.94	16.11	20.43	24.28	34.61	32.88	31.22	23.72	18.76
KN046部分（亿元，风险调整后）					1.39	5.59	10.07	12.77	15.17	21.63	20.55	19.51	14.82	11.73
KN026部分（亿元，风险调整后）					0.84	3.35	6.04	7.66	9.10	12.98	12.33	11.71	8.89	7.04
KN026合计（亿元，风险调整后）					1.43	5.71	9.68	12.46	14.95	20.78	19.74	18.75	14.24	11.54

资料来源：兴业证券经济与金融研究院

6、KN035: PD-L1 单域抗体，皮下注射等多重优势显著，有望铸就现金牛产品

KN035 是一种由 sdAb 和 Fc 段组成的单抗。由于 sdAb 的微小结构，KN035 的分子量约为完整抗体分子量的一半。这使得其具有更强的穿透性，同时具备完整的抗原结合能力。公司及合作伙伴已于 2020 年末就 MSI-H/dMMR 实体瘤适应症提交上市申请。此外，公司及合作伙伴也有望于今年内就 BTC 适应症提交上市申请。

表 20、KN035 的主要临床开发计划

产品	靶点	地区	适应症	研发进度	BLA 时间	NCT 编号
KN035	PD-L1	中国	MSI-H/dMMR 实体肿瘤	临床 2 期完成	2020 年末	NCT03667170
		中国	BTC (+吉西他滨+奥沙利铂)	临床 3 期		NCT03478488
		美国	肉瘤及其他	临床 2 期		NCT04480502

资料来源：Clinicaltrials, CDE, 公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

● **KN035 多重优势显著，有望成为患者自我管理的给药方式**

KN035 较 PD-(L)1 静脉制剂拥有多重显著的优势。现有 PD-(L)1 单抗均需静脉给药，不能满足患者的便携性需求、影响患者用药的依从性。另外，部分肿瘤患者由于长期多次给药导致血管通路受限而无法使用静脉制剂。相比之下，KN035 具备多种优势：（1）给药速度快，约需 10 秒左右，方便门诊给药；且经过一定培训后，患者可自行注射。（2）患者覆盖面更广：可用于无法使用静脉注射的患者，如更易发生静脉液体过量导致并发症的老年患者、接受高强度化疗导致静脉收缩的患者及接受放射疗法后短时间内不适合静脉给药的患者。（3）由于皮下给药的性质，血浆药物浓度相对稳定。

KN035 用药剂量显著低于其他 PD-L1 单抗，具成本优势。根据临床试验的用药方案，KN035 的给药剂量为 150mg QW，是其他 PD-L1 单抗用量的 1/3-1/2。另外 PK 模拟试验有望支持 300mg Q3W 的给药方案。若此给药方案最终获得监管部门许可，KN035 的用量可达到仅为其他 PD-L1 单抗的 1/4 左右。

表 21、KN035 与其他 PD-(L)1 给药方案及时长对比

PD-(L)1	给药方案	剂型	时长
KN035	150mg QW 300mg Q3W	200mg/1ml	10 秒左右
舒格利单抗	1200mg Q3W	-*	-*
TQB2450	1200mg Q3W	-*	-*
Atezolizumab	840mg Q2W 1200mg Q3W 1680 mg Q4W	840mg/14ml 1200mg/20ml	60 分钟以上
Bavencio	800mg Q2W	200mg/10ml	60 分钟以上
Durvalumab	1500mg Q4W	500mg/10ml 120mg/2.4ml	60 分钟以上
Nivolumab	240mg Q2W 360mg Q3W 480mg Q4W	40mg/4 ml 100mg/10ml 240mg/24ml	30 分钟以上
Pembrolizumab	200mg Q3W 400mg Q6W	100mg/4ml	30 分钟以上

资料来源：美国 FDA，公司推介资料，CDE，Clinicaltrials，兴业证券经济与金融研究院整理，注：*因未上市，未能获取给药剂型和时长信息

● KN035 已显示出与其他 PD-(L)1 可比的疗效

KN035 已显示出与其他 PD-(L)1 可比的疗效，mPFS 潜在更佳。KN035 在治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤的试验中，在所有 CRC 患者中 ORR 为 43.1%，在经治 2 次及以上的 CRC 患者中 ORR 为 31.7%；mPFS 分别达到 4.9 个月和 7.2 个月。KN035 已在 MSI-H/dMMR 显示出与 Pembrolizumab 及 Nivolumab 可比的疗效，mPFS 潜在更佳。

表 22、KN035 与 Pembrolizumab 及 Nivolumab 在 MSI-H/dMMR 肿瘤的有效性对比

	Pembrolizumab		Nivolumab		KN035	
	KEYNOTE-164	KEYNOTE-158	CHECKMATE-142		KN035-CN-006	
	CRC	CRC	非 CRC*	≥2 prior therapies CRC	≥2 prior therapies CRC	Overall population (prior ≥1 line)
	≥3 线	≥2 线	≥2 线			
样本量	61	63	233	53	41	65
ORR	33%	33%	34.3%	28%	31.7%	43.1%
mPFS (月)	2.3	4.1	4.1	-	4.9	7.2
6 个月 PFS 率	43%	49%	-	-	48.8%	53.8%
mOS (月)	31.4	未达到	23.5	-	未达到	未达到
6 个月 OS 率	87%	84%	-	-	80.5%	84.5%
12 个月 OS 率	72%	76%	60.7%	73%	64.7%	72.9%

资料来源：Pubmed，ASCO，公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理，注：*包括子宫内膜癌、胃癌等实体瘤。

● **KN035 安全性突出，所有等级的免疫相关性肺炎发生率低至 0.5%**

KN035 在近 400 患者的临床应用中展示出优异的安全性，免疫相关肺炎发生率低至 0.5%。免疫检查点抑制剂的使用彻底改变了肿瘤治疗，但是随着应用范围的增加，免疫相关性副作用（irAEs）的发生也随之增加，其中免疫相关性肺炎是致命性 irAEs 中最为常见的。

表 23、已上市 PD-(L)1 安全性数据对比

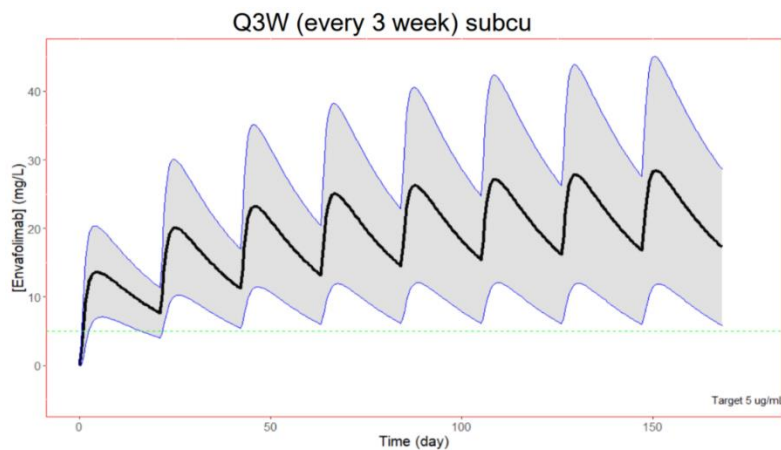
	Nivolumab (n=1994)	Pembrolizumab (n=2799)	Sintilimab (n=540)	Toripalimab (n=598)	Camrelizumab (n=986)	Avelumab (n=1629)	Durvalumab (n=1889)	Atezolizumab (n=2616)	KN035 (n=390)
	Nivolumab (n=1994)	Pembrolizumab (n=2799)	Sintilimab (n=540)	Toripalimab (n=598)	Camrelizumab (n=986)	Avelumab (n=1629)	Durvalumab (n=1889)	Atezolizumab (n=2616)	KN035 (n=390)
免疫相关性肺炎	3.1%	3.4%	6.9%	1.8%	2.7%	1.2%	5%	2.5%	0.5%
免疫相关性结肠炎	2.9%	1.7%	0%	0%	0.2%	1.5%	-	1.0%	0%
输注反应	6.4%	3.0%	-	-	-	25%	2.2%	1.3%	NA
免疫相关性内分泌疾病									
甲减	9%	8.5%	8.5%	12.9%	20.5%	5%	11%	4.6%	11.8%
甲亢	2.7%	3.4%	4.3%	4.8%	6.7%	0.4%	7%	1.6%	7.2%
免疫相关性心肌炎	< 1%	< 1%	0.6%	-	0.3%	< 1%	< 1%	< 1%	0.3%
免疫相关性肝炎	1.8%	0.7%	3.5%	3.5%	9.1%	0.9%	12%	9%	2.8%

资料来源：公司推介资料，兴业证券经济与金融研究院整理

- Q3W 给药方案有望进一步提升患者 QoL

PK 模拟试验数据支持 Q3W 给药方案，有望进一步提升患者生存质量（QoL）。采用 300mg 每三周皮下注射一次，始终能使血浆药物浓度维持在目标值 5ug/ml 以上。该用量为同类 PD-L1 的 1/4，在提升患者生 QoL 的同时，可降低生产成本及患者用药负担。

图 40、KN035 以 300mg Q3W 的给药方案的 PK 模拟试验

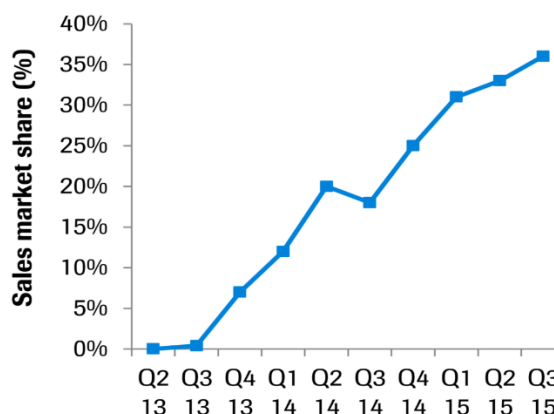


资料来源：公司推介材料，兴业证券经济与金融研究院整理

● 赫赛汀皮下注射剂型的成功商业化，展示该剂型的广阔市场空间

赫赛汀皮下注射剂型上市2年后，转化率(从静脉注射转至皮下注射)即超过35%。Herceptin 皮下制剂与静脉制剂在有效性和安全性的可比性由 HannaH 研究证实。HannaH 研究是一项随机、多中心、开放的非劣效临床试验，共纳入 596 名 HER2 阳性可手术或局部晚期乳腺癌。在新辅助及辅助阶段分别应用 Herceptin 静脉制剂。试验结果显示，在主要临床终点 pCR 上，皮下制剂和静脉制剂分别为 45.4% (95%CI: 39.2, 51.7)、40.7% (95%CI: 34.7, 46.9)。在长达 90 个月的中位随访时间后，最终分析显示两组的 EFS 和 OS 无显著差异。

图 41、Herceptin 皮下制剂上市后的转化率



资料来源：Roche 推介材料，兴业证券经济与金融研究院整理

皮下制剂在存量替代的同时，有望拓展增量市场。皮下给药剂型对于长期用药意义重大，避免了长期静脉注射带来的各种不良反应及随之而来的管理成本。这种新的给药方式可使患者在家中使用，有利于肿瘤的慢病化管理。另外，晚期肿瘤患者静脉通路情况较差，不适合静脉给药，皮下注射给该部分患者拓展了用药空间。

- 竞争格局与销售预测：引领国内 MSI-H/dMMR 实体瘤精准治疗，销售峰值有望超过 30 亿元

结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌和宫颈癌等多个肿瘤中 MSI-H/dMMR 发生率较高。错配修复（MMR）是指在 DNA 复制过程中偶尔出现碱基错配，MMR 蛋白可识别后剪切而进行修复，MMR 系统主要包括 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 等蛋白。微卫星（MS）是指基因组中存在的短串联重复序列区域，复制过程中容易滑动而出现错误，因此非常依赖 MMR 系统。当 MMR 蛋白出现异常时，即 MMR 缺陷（dMMR），不能发现和修复 MS 复制错误而造成弥漫的微卫星不稳定（MSI）。尽管大部分 MS 位于非编码区，但错置的突变会导致移码突变，造成肿瘤相关基因异常，从而诱导肿瘤产生。多种肿瘤存在较高的 MSI-H/dMMR 发生率，根据美国 AACR 协会发表的一篇 meta 分析结果，结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌及卵巢癌中 MSI-H/dMMR 的发生率分别达到 14.1%、18.5%、26% 及 12.9%。

图 42、错配修复系统工作原理（正常情况）

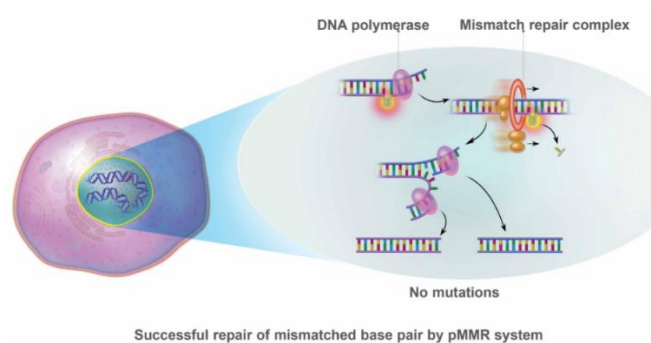
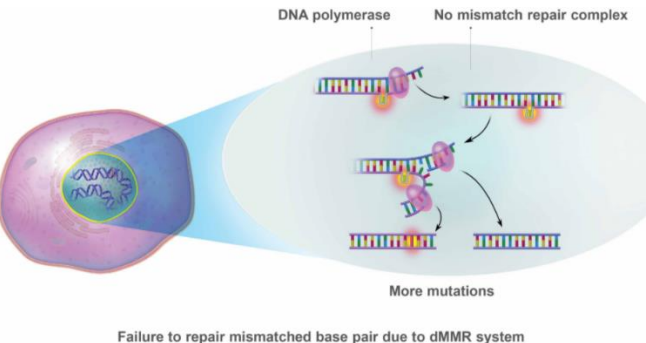


图 43、错配修复系统工作原理（异常情况）



资料来源：keytruda 官网，兴业证券经济与金融研究院整理

资料来源：keytruda 官网，兴业证券经济与金融研究院整理

美国 FDA 已批准 K 药和 O 药用于 MSI-H/dMMR 实体瘤，KN035 有望填补国内空白。2017 年 5 月，美国 FDA 批准 K 药用于治疗标准化疗后进展的 MSI-H/dMMR 的 CRC 等实体瘤，开启了“不看部位看 biomarker”的肿瘤精准治疗时代。同年 8 月，O 药也凭借 32.7% 的 ORR 被 FDA 加速获批用于治疗氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康化疗后进展的 CRC。2020 年 6 月，美国 FDA 进一步批准 K 药用于一线治疗 MSI-H/dMMR 的 CRC 患者，免疫治疗首次进入 MSI-H/dMMR 实体瘤的一线治疗方案。尽管国外进展连连，但国内 MSI-H/dMMR 实体瘤的治疗方案仍为空白。KN035 有望填补国内 MSI-H/dMMR 实体瘤治疗领域的巨大未满足临床需求。

表 24、全球范围上市的治疗 MSI-H/dMMR 实体瘤的产品

	适应症	线数	单药 or 联合	FDA 批准日期	注册性临床
Keytruda	MSI-H/dMMR CRC	一线	单药	2020 年 6 月	KEYNOTE-177
	MSI-H/dMMR CRC 等实体瘤	≥二线	单药	2017 年 05 月	KEYNOTE-164 等
Opdivo	MSI-H/dMMR CRC	≥二线	单药	2017 年 08 月	CheckMate -142
	MSI-H/dMMR CRC	≥二线	联合 Yervoy	2018 年 07 月	CheckMate -142

资料来源：美国 FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 61 -

随着 K 药和 O 药连续获批用于 MSI-H/dMMR 实体瘤并且进入一线治疗，循证医学证据不断积累。目前，NCCN 临床指南已推荐约 18 种肿瘤做 MSI-H/dMMR 检测。

图 44、NCCN 临床指南推荐需做 MSI-H/dMMR 检测的肿瘤类型

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) recommends MSI or MMR testing or consideration of testing for certain patients with these advanced cancers^a

✓ Colon ^{1,b}	✓ Endometrial ^{7,b}	✓ Intrahepatic cholangiocarcinoma ^{6,j}
✓ Rectal ^{2,b}	✓ Ovarian ^{8,f}	✓ Extrahepatic cholangiocarcinoma ^{6,j}
✓ Esophageal and esophagogastric junction ^{3,c}	✓ Fallopian tube ^{8,f}	✓ Adrenocortical ^{11,k}
✓ Gastric ^{4,c}	✓ Primary peritoneal ^{8,f}	✓ Occult primary ^{12,j}
✓ Pancreatic ^{5,d}	✓ Prostate ^{9,g,h}	✓ Cervical ¹³
✓ Gallbladder ^{6,e}	✓ Testicular ^{10,i}	✓ Vulvar ¹⁴

资料来源：keytruda 官网，兴业证券经济与金融研究院整理

我们分适应症对 KN035 的销售情况进行预测。(1) 上市时间：假设 KN035 针对 MSI-H/dMMR 实体瘤的适应症将于 2021 年底前获批；针对 BTC 的适应症于 2022 年下半年获批；(2) 目标人群：尽管 NCCN 已推荐约 18 种肿瘤做 MSI-H/dMMR 检测，但考虑到市场导入期，我们假设 MSI-H/dMMR 实体瘤适应症主要包括结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌和卵巢癌等 4 个 MSI-H/dMMR 流行程度较高(>10%)的细分癌种；(3) 产品生命周期及渗透率：假设销售爬坡期为 5 年；考虑到 KN035 的先发优势明显且具有剂型、安全性等多重优势，假设峰值渗透率为 35%，并可维持 3 年；再销售 2 年之后，进入 10 年的衰退期。(4) 定价：假设上市时定价为 8 万/年，适应症获批后的第二年进入医保并降价 40%，之后每年降价 5%。基于以上假设，我们预计 KN035 有望于 2026 年达到销售峰值 31.30 亿元。

图 45、KN035 的销售情况预测

MSI-H/dMMR 晚期CRC、GC等	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
1、CRC发病率（每10万人）	26.94										
CRC患者人数（万人）	38.38	38.48	38.57	38.65	38.71	38.76	38.80	38.82	38.84	38.84	38.83
MSI-H/dMMR占比	14.1%										
患者人数（万人）	5.41	5.43	5.44	5.45	5.46	5.47	5.47	5.47	5.48	5.48	5.47
渗透率（%）		1%	6%	15%	25%	30%	35%	35%	35%	30%	25%
用药人数（万人）		0.05	0.33	0.82	1.36	1.64	1.91	1.92	1.92	1.64	1.37
年治疗费用（万元）		8	8.00	4.80	4.56	4.33	4.12	3.91	3.71	3.53	3.35
降价幅度		100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
销售额（亿元）		0.43	2.61	3.92	6.22	7.10	7.88	7.49	7.12	5.80	4.59
2、GC发病率（每10万人）	48.61										
GC患者人数（万人）	69.25	69.44	69.60	69.74	69.85	69.94	70.01	70.05	70.07	70.07	70.06
MSI-H/dMMR占比	18.5%										
患者人数（万人）	12.81	12.85	12.88	12.90	12.92	12.94	12.95	12.96	12.96	12.96	12.96
渗透率（%）		1%	6%	15%	25%	30%	35%	35%	35%	30%	25%
用药人数（万人）		0.13	0.77	1.94	3.23	3.88	4.53	4.54	4.54	3.89	3.24
年治疗费用（万元）		8	8.00	4.80	4.56	4.33	4.12	3.91	3.71	3.53	3.35
降价幅度		100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
销售额（亿元）		1.03	6.18	9.29	14.73	16.82	18.66	17.73	16.85	13.72	10.86
3、EC发病率（每10万人）	4.54										
EC患者人数（万人）	6.47	6.49	6.50	6.51	6.52	6.53	6.54	6.54	6.54	6.54	6.54
MSI-H/dMMR占比	26%										
患者人数（万人）	1.68	1.69	1.69	1.69	1.70	1.70	1.70	1.70	1.70	1.70	1.70
渗透率（%）		1%	6%	15%	25%	30%	35%	35%	35%	30%	25%
用药人数（万人）		0.02	0.10	0.25	0.42	0.51	0.60	0.60	0.60	0.51	0.43
年治疗费用（万元）		8	8.00	4.80	4.56	4.33	4.12	3.91	3.71	3.53	3.35
降价幅度		100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
销售额（亿元）		0.13	0.81	1.22	1.93	2.21	2.45	2.33	2.21	1.80	1.43
4、OC发病率	3.73										
OC患者人数（万人）	5.31	5.33	5.34	5.35	5.36	5.37	5.37	5.38	5.38	5.38	5.38
MSI-H/dMMR占比	12.9%										
患者人数（万人）	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69
渗透率（%）		1%	6%	15%	25%	30%	35%	35%	35%	30%	25%
用药人数（万人）		0.01	0.04	0.10	0.17	0.21	0.24	0.24	0.24	0.21	0.17
年治疗费用（万元）		8	8.00	4.80	4.56	4.33	4.12	3.91	3.71	3.53	3.35
降价幅度		100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
销售额（亿元）		0.05	0.33	0.50	0.79	0.90	1.00	0.95	0.90	0.73	0.58
MSI-H/dMMR总计（亿元）		1.65	9.93	14.93	23.68	27.03	29.98	28.50	27.08	22.05	17.46
归属公司部分（亿元）		0.62	3.73	5.60	8.88	10.13	11.24	10.69	10.16	8.27	6.55
获批概率	95%										
MSI-H/dMMR总计（亿元，风险调整后）		1.57	9.44	14.18	22.49	25.67	28.48	27.08	25.73	20.95	16.58
归属公司部分（亿元，风险调整后）		0.59	3.54	5.32	8.43	9.63	10.68	10.15	9.65	7.86	6.22
胆管癌	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
胆管癌发病率（每10万人）	3.78										
胆管癌患者人数（万人）	5.38	5.40	5.41	5.42	5.43	5.44	5.44	5.45	5.45	5.45	5.45
渗透率（%）			2%	4%	8%	10%	12%	15%	15%	15%	12%
用药人数（万人）			0.11	0.22	0.43	0.54	0.65	0.82	0.82	0.82	0.65
年治疗费用（万元）			8	8.00	4.80	4.80	4.80	4.80	4.80	4.56	4.33
降价幅度			100%	60%	100%	100%	100%	100%	95%	95%	95%
销售额（亿元）			0.86	1.73	2.08	2.61	3.13	3.92	3.92	3.73	2.83
获批概率	90%										
销售额（亿元，风险调整后）			0.78	1.56	1.87	2.35	2.82	3.53	3.53	3.35	2.55
KN035合计（亿元，风险调整后）		1.57	10.21	15.74	24.37	28.02	31.30	30.60	29.26	24.31	19.13
KN035合计（亿元，风险调整后，归属公司部分）		0.59	4.32	6.88	10.31	11.97	13.50	13.68	13.18	11.21	8.77

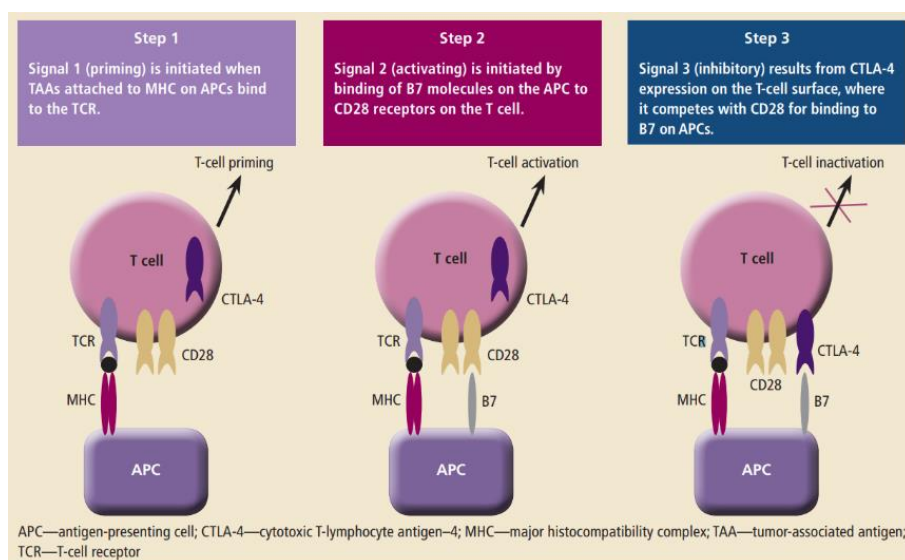
资料来源：兴业证券经济与金融研究院

7、KN019：T 细胞免疫制剂，自免和肿瘤免疫支持治疗双管齐下

KN019 是一种基于 CTLA-4 的 Fc 融合蛋白。在免疫反应的早期阶段，若 T 细胞受体（TCR）与抗原递呈细胞（APC）上的 MHC 上的抗原结合（priming 阶段），并且 T 细胞上的 CD28 协同刺激分子受体与 APC 的 B7 配体结合（activating 阶段），T 细胞将变得活跃。CTLA-4 在结合 B7 配体可与 CD28 抗衡。CTLA-4 与 B7 的结合可产生对 T 细胞的抑制信号。因此 KN019 可以作为一种免疫抑制药物。

目前，公司就 KN019 开展治疗 TNF- α 抑制剂难治的类风湿关节炎患者的 2 期临床试验，预计今年第三季度公布试验数据。同时，公司计划今年启动生物利用度临床研究，以支持剂型由静脉输液转换为皮下给药。

图 46、T 细胞激活路径



资料来源：Clinical Journal of Oncology Nursing，兴业证券经济与金融研究院整理

KN019 开发策略完备，自免和肿瘤免疫治疗副作用管理双管齐下。BMS 的阿巴西普和贝拉西普是目前全球唯二获批的作为 T 细胞免疫抑制药物的基于 CTLA-4 的 Fc 融合蛋白。目前，贝拉西普获美国 FDA 批准用于预防接受肾移植的成人器官排斥；阿巴西普获美国 FDA 批准用于类风湿、特发性关节炎及银屑病关节炎等 3 个自身免疫性疾病。阿巴西普 2019 年销售额高达 29.8 亿美元。公司针对 KN019 有两方面的开发策略，一方面是 RA 等自身免疫性疾病，另一方面是将其开发为一种肿瘤支持性治疗药物，以治疗肿瘤免疫治疗诱发的免疫失调，如严重的免疫相关副作用（irAE）。

我们对 KN019 治疗 RA 的销售情况进行预测。（1）上市时间：假设 KN019 针对 RA 的适应症将于 2025 年获批；（2）目标人群：TNF- α 抑制剂难治 RA 患者；（3）产品生命周期及渗透率：假设销售爬坡期为 10 年；假设峰值渗透率为

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 64 -

15%，并可维持 5 年；之后，进入 15 年的衰退期。（4）定价：假设上市时定价为 15 万/年，适应症获批后的第二年进入医保并降价 40%，之后每年降价 5%。基于以上假设，我们预计 KN019 有望于 2039 年达到销售峰值 12.47 亿元。

图 47、KN019 的销售情况预测

TNF-α 抑制剂 RA	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039
RA 患者人数 (万人)	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500
TNF-α 渗透率						5.00%	6.00%	7.00%	8.00%	9.00%	10.00%	11.00%	12.00%	13.00%	14.00%	15.00%	16.00%	17.00%	18.00%	19.00%
TNF-α 抑制剂	30%																			
TNF-α 抑制剂 RA 渗透率 (%)						7.50	9.00	10.50	12.00	13.50	15.00	16.50	18.00	19.50	21.00	22.50	24.00	25.50	27.00	28.50
用药人数 (万人)						0.15	0.27	0.735	0.96	1.215	1.5	1.815	2.16	2.535	2.94	3.375	3.6	3.825	4.05	4.275
年治疗费用 (万元)						15.00	15.00	9.00	8.55	8.12	7.72	7.33	6.96	6.62	6.29	5.97	5.67	5.39	5.12	4.86
降价幅度						100%	60%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
销售额 (亿元)						2.25	4.05	6.62	8.21	9.87	11.57	13.30	15.04	16.77	18.48	20.15	20.42	20.61	20.73	20.79
获批概率	60%																			
销售额 (亿元, 风险调整后)						1.35	2.43	3.97	4.92	5.92	6.94	7.98	9.03	10.06	11.09	12.09	12.25	12.37	12.44	12.47
KN019 合计 (亿元, 风险调整后)						1.35	2.43	3.97	4.92	5.92	6.94	7.98	9.03	10.06	11.09	12.09	12.25	12.37	12.44	12.47

资料来源：兴业证券经济与金融研究院

8、盈利预测与估值

我们根据前文的销售预测结果进行绝对估值。我们考虑研发失败的风险，对于 BLA 阶段、注册性临床试验阶段及临床 2 期阶段的项目分别赋予 95%、90%、50-80% 的研发成功概率。上述四个产品的销售额已经风险调整。基于以上，经计算 KN046、KN026、KN035 及 KN019 的估值分别为 141.38 亿元、27.94 亿元、25.05 亿元（归属公司部分）及 17.07 亿元。加总及汇率转换后，公司 2021 年的合理市值为 252.41 亿港元。

综上所述，根据 DCF 模型，公司 2021 年合理市值约为 252.41 亿港元，以加权平均股数 9.297 亿股计算，对应股价为 27.15 港元，首次评级，给予买入评级。考虑到（1）公司四大核心产品 KN046、KN026、KN035 及 KN019 的差异化优势明显。尤其 KN046 作为公司的骨干产品，能够解决具有广阔治疗潜力的 PD-1+CTLA-4 联合疗法的高毒性问题，成为下一代肿瘤免疫治疗的基石药物。KN046 已在一线鳞状 NSCLC 及 PD-1 难治 NSCLC 中展示出明显的 PFS 和 OS 获益趋势。另外，KN046 对多种 PD-1 不响应的肿瘤，如一线胰腺癌和肝癌，也有不错的治疗潜力。（2）另一方面，公司内部具有完备的技术平台，不断推陈出新，前瞻性布局 FIC/BIC 的新产品，如双抗 ADC。（3）加之公司不断补充具有丰富行业经验的管理层团队，尤其是新 CMO 的加入，对公司全球临床开发、BD 等意义重大。我们认为公司有望迎来估值修复，首次覆盖，给予买入评级。

表 25、绝对估值重要假设

参数	数值	来源
无风险收益率	3.72%	10 年期国债收益率 (2020.4.19)
β 系数	0.9188	上市至今公司股票收益率与恒生指数收益率拟合
市场风险溢价	6.96%	恒生指数市场风险溢价
股权成本	10.11 %	
债务成本	5.00%	
债务比率	30%	
WACC	8.21%	
衰退期 FCF 增长率	-10%	

资料来源：Wind，兴业证券经济与金融研究院

图 48、KN046 绝对估值

胸腺癌	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	衰退期
销售收入 (亿元)				0.38	0.51	0.76	0.87	1.04	1.18	1.12	1.06	0.84	0.53		
FCF比率				20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%		
FCF (亿元)				0.08	0.13	0.23	0.26	0.31	0.35	0.34	0.32	0.25	0.16		
FCF折现值 (亿元)				0.07	0.10	0.17	0.18	0.19	0.20	0.18	0.16	0.11	0.07		0.39
修正现值合计 (亿元)	1.82														
一线鳞状NSCLC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	衰退期
销售收入 (亿元)				1.78	3.56	6.42	8.14	8.71	9.20	8.74	8.30	7.09	5.98		
FCF比率				20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%		
FCF (亿元)				0.36	0.89	1.93	2.44	2.61	2.76	2.62	2.49	2.13	1.79		
FCF折现值 (亿元)				0.30	0.70	1.41	1.65	1.63	1.59	1.39	1.22	0.97	0.75		4.42
修正现值合计 (亿元)	16.03														
PD-1经治NSCLC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	衰退期
销售收入 (亿元)					0.96	8.67	11.57	20.62	28.21	27.30	23.57	20.14	15.29	8.47	
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.19	2.17	3.47	6.18	8.46	8.19	7.07	6.04	4.59	2.54	
FCF折现值 (亿元)					0.15	1.58	2.34	3.85	4.87	4.36	3.48	2.75	1.93	0.99	5.78
修正现值合计 (亿元)	32.07														
一线胰腺癌	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	衰退期
销售收入 (亿元)					0.93	5.57	5.57	7.95	9.06	9.57	9.08	8.63	7.37	4.66	
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.19	1.39	1.67	2.38	2.72	2.87	2.73	2.59	2.21	1.40	
FCF折现值 (亿元)					0.15	1.02	1.13	1.49	1.57	1.53	1.34	1.18	0.93	0.54	3.18
修正现值合计 (亿元)	14.04														
一线HCC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	衰退期
销售收入 (亿元)					1.74	3.48	8.36	11.92	15.10	17.94	17.03	16.17	12.28	8.74	
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.35	0.87	2.51	3.58	4.53	5.38	5.11	4.85	3.68	2.62	
FCF折现值 (亿元)					0.27	0.63	1.69	2.23	2.61	2.86	2.51	2.21	1.55	1.02	5.97
修正现值合计 (亿元)	23.55														
一线TNBC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	衰退期
销售收入 (亿元)					0.32	1.26	2.27	2.88	3.42	4.88	4.63	4.40	3.34	2.64	
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.06	0.32	0.68	0.86	1.03	1.46	1.39	1.32	1.00	0.79	
FCF折现值 (亿元)					0.05	0.23	0.46	0.54	0.59	0.78	0.68	0.60	0.42	0.31	1.80
修正现值合计 (亿元)	6.46														
一线ESCC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	衰退期
销售收入 (亿元)					1.38	2.77	6.65	9.48	12.02	14.27	13.55	12.87	9.77	6.95	
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.28	0.69	2.00	2.85	3.60	4.28	4.07	3.86	2.93	2.09	
FCF折现值 (亿元)					0.22	0.50	1.35	1.77	2.08	2.28	2.00	1.75	1.23	0.81	4.75
修正现值合计 (亿元)	18.74														
rNPV (亿元)	141.38														

资料来源：兴业证券经济与金融研究院

图 49、KN026 绝对估值

一线HER2阳性BC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	表退期
销售收入 (亿元)					0.25	1.01	1.21	1.73	2.19	2.60	2.47	2.35	1.78	1.69	
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.05	0.25	0.36	0.52	0.66	0.78	0.74	0.70	0.53	0.51	
FCF折现值 (亿元)					0.04	0.18	0.25	0.32	0.38	0.42	0.36	0.32	0.22	0.20	1.15
修正现值合计 (亿元)	3.85														
二线HER2阳性BC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	表退期
销售收入 (亿元)					0.34	1.35	2.43	3.07	3.65	5.20	4.94	4.69	3.56	2.82	
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.07	0.34	0.73	0.92	1.10	1.56	1.48	1.41	1.07	0.85	
FCF折现值 (亿元)					0.05	0.25	0.49	0.57	0.63	0.83	0.73	0.64	0.45	0.33	1.92
修正现值合计 (亿元)	6.89														
二线HER2阳性GC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	表退期
销售收入 (亿元)					2.23	8.94	16.11	20.43	24.28	34.61	32.88	31.22	23.72	18.76	
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.45	2.24	4.83	6.13	7.28	10.38	9.86	9.37	7.12	5.63	
FCF折现值 (亿元)					0.35	1.63	3.26	3.82	4.19	5.52	4.85	4.26	2.99	2.18	12.81
修正现值合计 (亿元)	45.87														
KN046部分 (亿元)	28.67														
KN026部分 (亿元)	17.20														
rNPV (亿元)	27.94														

资料来源：兴业证券经济与金融研究院

图 50、KN035 绝对估值

MSI-H/dMMR	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	表退期
销售收入 (亿元)		0.59	3.54	5.32	8.43	9.63	10.68	10.15	9.65	7.86	6.22				
FCF比率		20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%				
FCF (亿元)		0.12	0.88	1.60	2.53	2.89	3.20	3.05	2.89	2.36	1.87				
FCF折现值 (亿元)		0.12	0.82	1.36	2.00	2.11	2.16	1.90	1.67	1.25	0.92				5.38
修正现值合计 (亿元, 公司部分)	18.74														
BTC	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	表退期
销售收入 (亿元)			0.78	1.56	1.87	2.35	2.82	3.53	3.53	3.35	2.55	2.42			
FCF比率			20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%			
FCF (亿元)			0.16	0.39	0.56	0.70	0.85	1.06	1.06	1.01	0.76	0.73			
FCF折现值 (亿元)			0.14	0.33	0.44	0.51	0.57	0.66	0.61	0.54	0.38	0.33			1.94
修正现值合计 (亿元)	6.31														
rNPV (亿元, 公司部分)	25.05														

资料来源：兴业证券经济与金融研究院

图 51、KN019 绝对估值

TNF-α难治RA	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	表退期
销售收入 (亿元)					1.13	2.03	3.31	4.10	4.93	5.79	6.65	7.52	8.39	9.24	10.08	10.21	10.31	10.37	10.40		
FCF比率					20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	
FCF (亿元)					0.23	0.51	0.99	1.23	1.48	1.74	2.00	2.26	2.52	2.77	3.02	3.06	3.09	3.11	3.12		
FCF折现值 (亿元)					0.16	0.34	0.62	0.71	0.79	0.85	0.91	0.95	0.98	0.99	1.00	0.94	0.88	0.81	0.75		5.39
修正现值合计 (亿元)	17.07																				
rNPV (亿元)	17.07																				

资料来源：兴业证券经济与金融研究院

9、风险提示

● KN046、KN026、KN035 及 KN019 研发和销售低于预期

以上三款产品的进度最快为 KN035 针对 MSI-H/dMMR 实体瘤的适应症，处于 BLA 阶段。而其余适应症均处于临床试验阶段，仍存在研发失败风险。产品上市后，若由于定价等原因不能进入医保目录，销售可能低于预期。此外，公司短期仍需委托 CSO 进行产品销售，存在第三方带来的风险。

● 产品所处治疗领域的竞争加剧

国内目前处于创新药开发的蓬勃期，创新产品层出不穷。例如，国内企业通过 license in 国外的先进且研发进度靠后的产品进入国内。竞争激烈程度将超预期，导致产品的价格和渗透率低于预期。

● 研发投入过大导致资金短缺

公司目前尚无产品上市为公司带来收入，且多个临床试验处于关键研发阶段，近两年仍需较大的资金投入，可能给公司带来较大的现金流压力。

附表

损益表				
单位：百万元				
会计年度	2020 年 实际	2021 年 预测	2022 年 预测	2023 年 预测
营业收入	0	59	432	904
营业成本	0	-7	-52	-108
毛利润	0	52	380	795
销售费用	0	-21	-129	-271
行政开支	-78	-102	-122	-134
研发开支	-331	-530	-636	-763
其他收入及收益	-6	25	-319	-742
经营盈利	-416	-523	-447	-320
财务费用	-12	-12	-12	-12
税前盈利	-428	-535	-458	-332
所得税	0	0	0	0
少数股东损益	0	0	0	0
净利润	-428	-535	-458	-332
折旧及摊销	30	29	26	25
EBITDA	-386	-494	-420	-295
每股盈利(元)	-0.46	-0.58	-0.49	-0.36
成长性				
营业收入增长率	—	—	633.56%	109.37%
EBITDA 增长率	—	—	—	—
EPS 增长率	—	—	—	—

资产负债表				
单位：百万元				
会计年度	2020 年 实际	2021 年 预测	2022 年 预测	2023 年 预测
现金	185	545	540	432
应收账款	119	119	119	119
存货	44	80	112	156
其他流动资产	1,850	932	473	243
总流动资产	2,199	1,676	1,244	951
非流动资产				
固定资产	361	364	354	338
无形资产	32	25	23	23
其他非流动资产	47	34	34	34
总资产	2,640	2,100	1,656	1,346
流动负债				
短期借款	188	188	188	188
应付账款	126	126	126	126
其他短期负债	16	13	12	11
总流动负债	330	327	326	325
长期借款	21	32	48	72
其他固定负债	16	3	3	3
总负债	366	362	377	400
股东权益	2,273	1,738	1,279	946
负债权益合计	2,640	2,100	1,656	1,346

财务分析				
会计年度	2020 年 实际	2021 年 预测	2022 年 预测	2023 年 预测
盈利能力				
经营利润率	—	-889%	-103%	-35%
EBITDA/营业收入	—	-840%	-97%	-33%
净利率	—	-909%	-106%	-37%
营运表现				
SG&A/收入	—	208%	58%	45%
研发开支/收入	—	901%	147%	84%
所得税率	0%	0%	0%	0%
股息支付率	0%	0%	0%	0%
应收账款周转天数	—	519	71	34
应付账款周转天数	—	-6,409	-874	-417
财务状况				
资产负债率	14%	17%	23%	30%
负债权益比	16%	21%	29%	42%
流动比率	667%	513%	382%	293%
利息保障倍数	-35	-44	-38	-27
净资产收益率	—	—	—	—

现金流量表				
单位：百万元				
会计年度	2020 年 实际	2021 年 预测	2022 年 预测	2023 年 预测
除税前溢利	-428	-535	-458	-332
营运资金变化	4	-38	-33	-45
融资成本	12	12	12	12
支付所得税	0	0	0	0
其他调整项	65	-4	9	16
经营活动现金流	-347	-565	-471	-350
资本开支	-91	-25	-14	-9
其他投资活动	-1,433	963	475	238
投资活动现金流	-1,524	938	461	229
已付股息	0	0	0	0
其他融资活动	187	-13	4	12
融资活动现金流	187	-13	4	12
净现金流	-1,684	360	-5	-108
期初持有现金	1,868	185	545	540
汇率存款变动影响	2	0	0	0
期末持有现金	185	545	540	432

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明

- 70 -

分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

投资评级说明

投资建议的评级标准	类别	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的12个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅。其中：A股市场以上证综指或深圳成指为基准，香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅大于15%
		审慎增持	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在5%~15%之间
		中性	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-5%~5%之间
		减持	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅小于-5%
		无评级	由于我们无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使我们无法给出明确的投资评级
	行业评级	推荐	相对表现优于同期相关证券市场代表性指数
		中性	相对表现与同期相关证券市场代表性指数持平
		回避	相对表现弱于同期相关证券市场代表性指数

信息披露

本公司在知晓的范围内履行信息披露义务。客户可登录 www.xyzq.com.cn 内幕交易防控栏内查询静默期安排和关联公司持股情况。

有关财务权益及商务关系的披露

兴证国际证券有限公司及/或其有关联公司在过去十二个月内与兴证国际金融集团有限公司、浦江中国控股有限公司、游莱互动集团有限公司、华立大学集团有限公司、信源企业集团有限公司、日照港裕廊股份有限公司、旷世控股有限公司、尚晋(国际)控股有限公司、宝龙商业管理控股有限公司、赤子城科技有限公司、汇景控股有限公司、生兴控股(国际)有限公司、正荣服务集团有限公司、正荣地产集团有限公司、嘉兴市燃气集团股份有限公司、福建省蓝深环保技术股份有限公司、China Gas Industry Investment Holdings Co. Ltd.、河钢股份有限公司第一服务控股有限公司、第一服务控股有限公司、深圳晨北科技有限公司、達豐設備服務有限公司、建发物业发展集团有限公司、星盛商业管理股份有限公司和中国恒大集团有投资银行业务关系。

使用本研究报告的风险提示及法律声明

兴业证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。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，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

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，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。本公司并不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此相关的其他任何损失承担任何责任。

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，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据；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；本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

除非另行说明，本报告中所引用的关于业绩的数据代表过往表现。过往的业绩表现亦不应作为日后回报的预示。我们不承诺也不保证，任何所预示的回报会得以实现。分析中所做的回报预测可能是基于相应的假设。任何假设的变化可能会显著地影响所预测的回报。

本公司的销售人员、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。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理部门、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。

本报告并非针对或意图发送予或为任何就发送、发布、可得到或使用此报告而使兴业证券股份有限公司及其关联子公司等违反当地的法律或法规或可致使兴业证券股份有限公司受制于相关法律或法规的任何地区、国家或其他管辖区域的公民或居民，包括但不限于美国及美国公民（1934年美国《证券交易所》第15a-6条例定义为本「主要美国机构投资者」除外）。

本报告由受香港证监会监察的兴证国际证券有限公司(香港证监会中央编号：AYE823)于香港提供。香港的投资者若有任何关于本报告的问题请直接联系兴证国际证券有限公司的销售交易代表。本报告作者所持香港证监会牌照的牌照编号已披露在报告首页的作者姓名旁。

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

特别声明

在法律许可的情况下，兴业证券股份有限公司可能会持有本报告中提及公司所发行的证券头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。因此，投资者应当考虑到兴业证券股份有限公司及/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信赖依据。

请务必阅读正文之后的信息披露和重要声明