生物医药行业之创新药篇——

肿瘤创新药：技术升级换代，竞争日趋激烈

■ **政策驱动创新药发展，肿瘤药物市场空间明显**。随着一系列政策出台，促使医药行业向规范化与集中化发展，传统高毛利率的低端仿制药模式空间被逐步压缩，鼓励创新。随着肿瘤发病率和死亡率逐年攀升，市场对于创新型抗肿瘤药物需求不断上涨。相比于全球市场，我国抗肿瘤生物创新药较少，发展空间巨大。2019 年，创新药 IND 申请中，抗肿瘤药物占比超过 50%。

■ **多技术平台助力肿瘤创新药研发**。肿瘤创新药根据技术成熟度可分为技术成熟期、技术发展期和技术起步期。本文针对技术成熟期和技术发展期的四个热点技术平台，从原理、国际市场、国内研发情况等方向进行分析。

■ **1）单抗:**肿瘤免疫疗法兴起后，单抗已经成为过去 10 年间发展最快的药物领域。国内药物研发紧跟国际研发热潮，部分靶点竞争已经出现过热的情况。

■ **2）ADC 药物:**作为精准化疗方案升级版，全球已经有 9 个抗肿瘤 ADC 药物获批。国内市场暂无药物上市，国内竞争主要集中于 HER2-ADC 药物研发。

■ **3）双特异性抗体:**技术平台发展迅速，从机理方面来说，双抗药物治疗潜力巨大，国内外公司纷纷扎堆研发。前期上市抗肿瘤双抗药物疗效和市场表现堪忧，总体还需进一步临床数据和成熟产品兑现潜力。基于前期数据，PD-1/CTLA4 双抗研发成功可能高，市场表现预估需参考价格和安全性数据。

■ **4）细胞治疗——CAR-T:**得益于对血液瘤极高的缓解率，市场研发热度高。国内 CAR-T 疗法临床研究占全球 40%左右。然而受制于副作用及成药性问题，成熟化批量生产难度较大。头部创新企业可依靠技术优势建立护城河，短期内抢占市场份额。

■ **布局建议。**生物药在国内发展空间巨大，不同技术平台、产品和企业也需要进行差异化选择和布局。招商银行各部如需报告原文请以文末联系方式联系招商银行研究院。

■ **风险提示**。创新药研发本身是高风险、高回报项目。主要风险为 1）研发进度受阻，进展不及预期 2）外资成熟产品直接市场竞争 3）政策风险

吴凡

行业分析师

行业及区域研究所

☎：0755-89272511

✉：wf0215@cmbchina.com

相关研究报告

《医药生物行业之创新药篇—创新引领医药工业，银行业务空间广阔》

2019.5.28

《医药生物行业之仿制药篇——降速换挡，结构调整》

2019.5.6

《生物医药行业之心血管耗材篇——大市场、高增速，看好行业龙头扩张及创新企业增长》

2020.6.23

《生物医药之研发生产外包服务篇——行业高增长期，产业链延伸及信息化仍是重要发展方向》

2020.9.24

目录

1. 创新药政策驱动及热点领域 1
1.1 政策助力创新药研究 1
1.2 抗肿瘤创新药发展空间明显 2
2. 多技术平台助力肿瘤创新药研究 3
2.1 抗肿瘤药物分类概览 4
2.2 技术不断革新，肿瘤创新药研究出现新局面 4
2.3 单抗——药企扎推研发，部分单抗（PD-1/PD-L1）竞争已呈白热化趋势 5
2.4 ADC 药物（抗体偶联药物）——潜在的竞争机遇 8
2.5 双特异性抗体——未来发展趋势 11
2.6 细胞治疗——中国 CAR-T 疗法研发走在世界前列 13
3. 投资和布局建议 15
3.1 技术平台选择：优先考虑处于技术成熟度处于中位，发展潜力大的技术平台 16
3.2 各平台产品选择：整体关注主流技术中热门或新兴靶点中进展较快的 3-5 个产品 16
3.3 企业选择：传统仿创企业渠道优势大，研发强劲企业优先选择；综合实力较强 biotech 也可关注 16
4. 风险提示 16
4.1 创新药研发进度不及预期 16
4.2 国内企业面临外资厂商的直接竞争 16
4.3 政策风险 16

图目录

图 1：2014-2019 国产创新药申请/排队待审批数 2
图 2：2019 NMPA 创新药 IND 申请领域 2
图 3：中国恶性肿瘤新发病例数和年发病率 2
图 4：中国恶性肿瘤死亡例数和年死亡率 2
图 5：2019 年全球十大畅销抗肿瘤药/亿美元 3
图 6：2019 中国十大畅销肿瘤药/亿美元 3
图 7：抗肿瘤创新药分类概览 4
图 8：抗肿瘤生物药不同技术发展 5
图 9：国内肿瘤免疫疗法主要靶点单抗药物临床进展（2010-2019） 6
图 10：PD-1/PD-L1 作用机理 6
图 11：PD-1/PD-L1 药物临床试验分类 7
图 12：PD-1/PD-L1 药物适应症领域 7
图 13：ADC 药物结构与技术迭代 9
图 14：全球处于不同研发阶段的 ADC 药物数量 11
图 15：代表性 ADC 药物历年全球销售额/亿美元 11
图 16：国内企业 ADC 药物临床研究情况 11
图 17：不同适应症中双特异性抗体机理 12
图 18：全球双抗临床研究单靶点分布 13
图 19：国内双抗研发主要参与公司进展 13
图 20：CAR-T 治疗机理 14
图 21：全球 CAR-T 活跃研究 15
图 22：中国每年申报 CAR-T 临床实验情况 15

表目录

表 1：国产已上市 PD-1 药物对比 8
表 2：全球已上市 ADC 药物 10

附录

附录 1 名词释义 17

生物医药作为与人民健康相关行业一直受到广泛关注。近年来，医药体制改革进一步加速行业变革，创新药被认为是未来发展的风口。恶性肿瘤是严重威胁人类健康的主要公共问题之一，一直都处于药物研发的核心，各类新兴的技术也最先应用在此领域。本篇报告将围绕肿瘤创新药研发，从需求、技术平台发展、各技术平台中的产品研发情况和市场空间做进一步论述。旨在以点带面，通过主流的技术平台更清晰的呈现目前全球，尤其是国内创新药发展的情况。

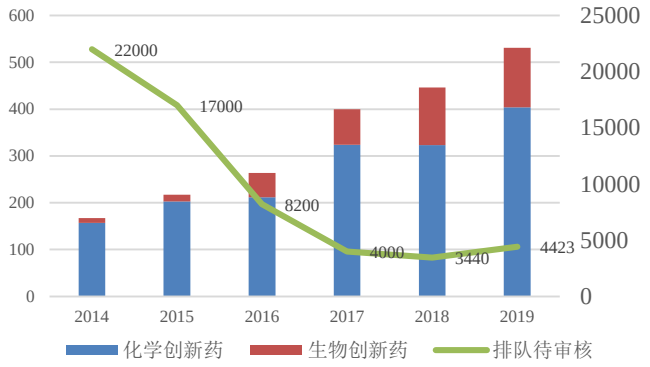
1. 创新药政策驱动及热点领域

1.1 政策助力创新药研究

医药行业进入结构调整期，倒逼企业抛弃低端仿制路线。近年来，国内医药行业正在进行自上而下的结构调整期，医药行业进入以保促医新阶段。随着医保集采、4+7 带量采购、仿制药一致性评价等一系列法规制定，低端仿制药价格大幅下滑、市场集中度逐步提高，倒逼企业抛弃传统低端仿制路线，走上高端仿制药、创新药研发的道路。

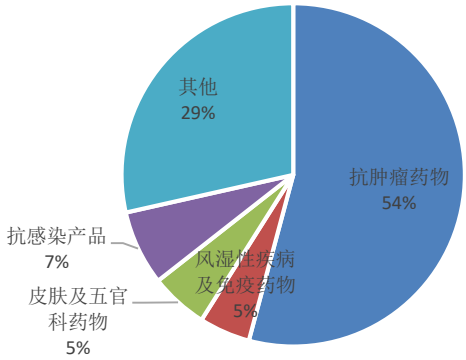
政策支持推进，促使医药行业未来更加规范化和集中化，鼓励创新。另一方面，随着药包材药用辅料与药品关联审评审批、药物研发与技术审评沟通交流会、优先审评、MAH、加入国际 ICH 以及加快建立 eCTD 系统等一系列政策支持推进，促使医药行业未来更加规范化和集中化，鼓励创新并与国际接轨。CDE 近年审评报告显示，药物审评堆积情况大大缓解，从巅峰的 22000 件堆积降至 4000 件左右。创新药的申请也在逐年增加。一方面，国产创新药研发依旧呈现化学小分子药为主，生物大分子药为辅的局面。另一方面，对比 2014 年和 2019 年数据，生物创新药在总体创新药申请中占比已经由 6%跃升至 24%，生物创新药的重要性日益突出。从治疗领域区分，2019 年 NMPA 新药临床申请适应症占比中，抗肿瘤药物占据申请的一半以上，该赛道已经成为创新药研发中最受重视，竞争最激烈的赛道。

图 1：2014-2019 国产创新药申请/排队待审批数



资料来源：CDE，招商银行研究院

图 2：2019 NMPA 创新药 IND 申请领域

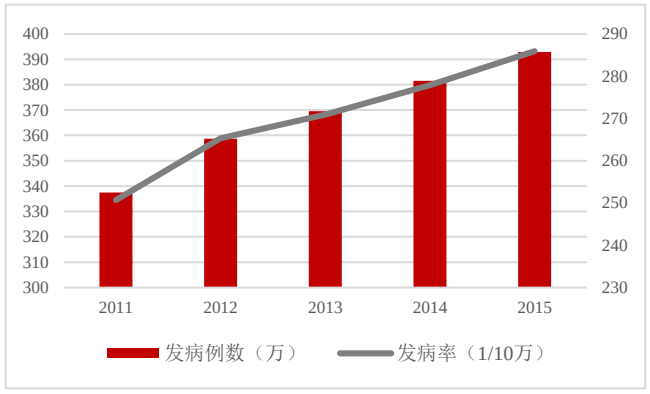


资料来源：CDE，招商银行研究院

1.2 抗肿瘤创新药发展空间明显

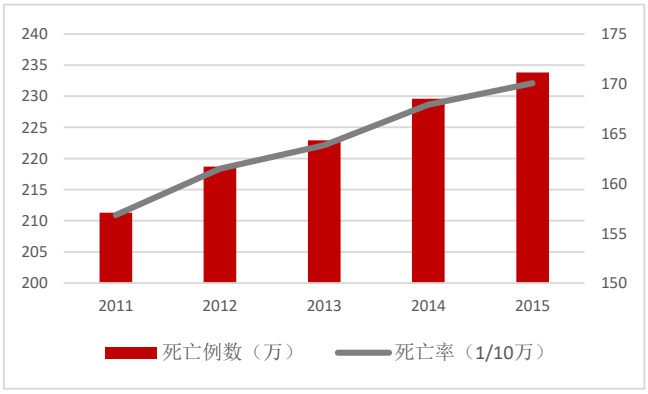
恶性肿瘤发病率死亡率逐年攀升，创新药物需求增加。我国目前是世界上恶性肿瘤年发病率最高的国家，且发病率和死亡率均逐年上升。2015 年发病中标率为 190.64/10 万，高于世标率 186.39/10 万。随着我国经济的进一步发展，内陆城市 PM 2.5 不断增长，短期内，我国的肿瘤发病率还将持续高位增长。在疾病发病率和死亡率不断攀升的双重压力下，寻求积极有效的创新疗法需求不断增加。

图 3：中国恶性肿瘤新发病例数和年发病率



资料来源：中国癌症中心，招商银行研究院

图 4：中国恶性肿瘤死亡例数和年死亡率

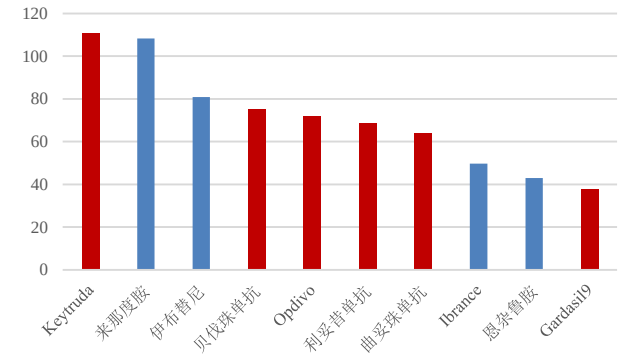


资料来源：中国癌症中心，招商银行研究院

对比发达国家，预后较好的肿瘤 5 年生存期存在差距，驱动抗肿瘤创新药进口与研发。2015 年，我国恶性肿瘤的 5 年相对生存率约为 40.5%，相比 10 年前提高了 10%左右，但与发达国家相比仍有很大差距。即使在预后较好的肿瘤如乳腺癌、甲状腺癌和前列腺癌等疾病中，患者 5 年生存率为 82.0%、84.3%和 66.4%，也与美国相去甚远（90.9%、98%和 99.5%）。一方面是由于我国高发癌种与欧美发达国家有差异，国人体检意识较差，疾病发现已到晚期。另一方面也是由于治疗药物种类比较稀缺，疾病后期选择范围较少，晚期病例临床诊治不规范。

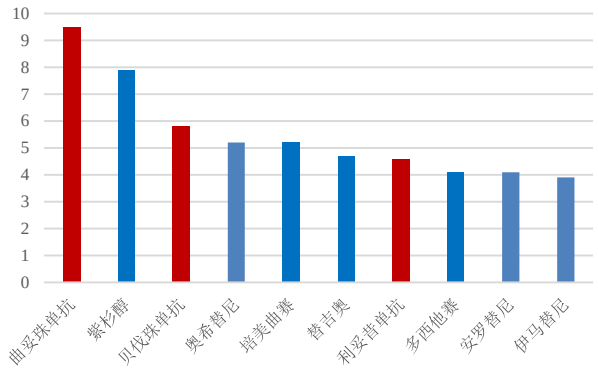
国内肿瘤药市场以传统化疗药物为主，生物创新药市场潜力大：对比 2019 年全球和中国十大畅销肿瘤药物榜单，可以发现，一方面全球十大畅销抗肿瘤药物中已经没有传统化疗药物的身影。而中国的榜单中，该类药物占到 40%。传统化疗药物主要通过抑制细胞的增殖从而杀死肿瘤细胞。该类疗法杀伤性强、但对正常细胞组织也有杀伤作用，因此毒副作用较大。近年来，全球抗肿瘤药物已经更多转向只针对肿瘤细胞起作用的，毒副作用更低的创新药物。这表明，国内抗肿瘤创新药市场可替代空间巨大。另一方面，全球 2019 年十大畅销抗肿瘤药物，生物创新药占比高达 60%，而国内 2019 畅销肿瘤药物中只有曲妥珠单抗、贝伐珠单抗和利妥昔单抗是生物药，还是以化学药为主。生物创新药在中国市场中发展空间明显。

图 5：2019 年全球十大畅销抗肿瘤药/亿美元



资料来源：药渡网，招商银行研究院
注：生物药，化学药

图 6：2019 中国十大畅销肿瘤药/亿美元



资料来源：前瞻产业研究院，招商银行研究院
注：生物药，化学药

2. 多技术平台助力肿瘤创新药研究

一般认为，肿瘤是机体在各种致癌因素作用下，局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控，导致细胞异常生长增殖而产生的。最初对抗肿瘤主要是依靠化疗放疗杀伤细胞，但这两种疗法都无法避免会对正常细胞产生伤害，副作用大。靶向小分子/抗肿瘤单抗主要通过与肿瘤细胞生长增殖转移和凋亡关键路径中的关键蛋白结合而起到治疗作用，副作用相对较小，但杀伤性较化疗药物差。为了提升杀伤性，ADC 药物的概念逐渐产生。而当免疫学进一步发展后，通过激活机体免疫系统以抗击肿瘤的方法进展迅速，这也催生了单抗的爆发和双抗、溶瘤病毒、细胞疗法等一系列新兴疗法的产生。

在抗肿瘤治疗的研究中，技术的发展方向有三个较为明显的发展趋势。1、提高治疗精准性，减少副作用。通过针对肿瘤细胞特定蛋白起作用的靶向小分子和单克隆抗体（单抗）药物可以减少传统化疗药物对肿瘤细胞以外的正常细胞的杀伤，减少副作用；2、从单一治疗转向联合治疗，增加药物的有效性。一方面将两种现有药物联合使用，一方面将两种有效成分组合形成新的单一药

物。譬如将单抗类药物中起效的两种抗原结合在一起组成新的双抗类药物及将单抗和化疗药物结合使化疗药物在癌细胞周围精准起效的 ADC 药物；3、加强免疫疗法的应用。从早期单纯针对肿瘤细胞到通过各类手段激活体内免疫细胞，达到肿瘤清除目的。

2.1 抗肿瘤药物分类概览

靶向治疗主要是指在细胞分子水平上，针对已经明确的致癌位点（即“靶点”）的精准治疗。药物是否具备靶向性直接影响药物毒副作用的情况，非靶向治疗药物会使患者在治疗中承受较为严重的伤害。

在抗肿瘤药中，按药物形式可以分为小分子药物、蛋白药物、细胞药物、核酸药物及微生物药物等。具体技术主要包括单抗、ADC（抗体偶联）、双特异性抗体、细胞治疗、基因治疗和溶瘤病毒等。这些药物由于技术特点及存在形式的差异，各有不同优势及抗肿瘤作用机制。靶点作为药物在体内的具体作用位置，对药物的研发和最终疗效起到重要作用，是最重要的环节。一般来说，同一技术平台中，相同靶点的药物，适应症和疗效比较相近。

图 7：抗肿瘤创新药分类概览

<table>
<tr><td>药物分类</td><td colspan="2">化学药（化学合成所得）</td><td colspan="6">生物药（利用生物体、组织、细胞、体液等制造的一系列用于预防、治疗和诊断的制品）</td></tr>
<tr><td>形式</td><td colspan="2">小分子（分子量小于1000）</td><td colspan="2">蛋白</td><td>蛋白+小分子</td><td>细胞</td><td>核酸</td><td>微生物</td></tr>
<tr><td rowspan="2">技术平台</td><td rowspan="2">化疗药物</td><td rowspan="2">靶向小分子</td><td>单抗
靶点
单抗</td><td>双特异性抗体
（同时针对两个不同靶点）</td><td>ADC药物
（单抗+化疗药物）</td><td>细胞治疗</td><td>基因治疗</td><td>溶瘤病毒
（一种肿瘤杀伤病毒）</td></tr>
<tr><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>靶向治疗</td><td>否</td><td>是</td><td colspan="5">是</td></tr>
<tr><td>抗肿瘤作用机制</td><td>抑制细胞增殖过程</td><td>针对肿瘤细胞生长、增殖、转移和凋亡的关键路径</td><td colspan="2">既可以针对肿瘤细胞生长、增殖、转移和凋亡的关键路径，又可以利用激活免疫系统杀伤肿瘤细胞</td><td>单抗特异性识别肿瘤细胞，化疗药物定向杀伤肿瘤细胞</td><td>人工改造激活免疫细胞，并增加定位导航装置以定向高效杀伤肿瘤</td><td>直接从基因层面进行改造，从根本改变肿瘤形成机制</td><td>特异性识别并感染肿瘤细胞，通过复制产生大量病毒最终导致肿瘤细胞破裂</td></tr>
<tr><td>常见靶点</td><td>无</td><td>EGFR、ALK、CDK4/6等</td><td colspan="2">VEGF，HER2，PD-1，PD-L1，CTLA4，CD20等</td><td>HER2、Trop2、CD30等</td><td>CD19，BCMA</td><td>p53基因等</td><td>ICAM-1,整合素等</td></tr>
<tr><td>应用</td><td colspan="8">恶性肿瘤</td></tr>
</table>

资料来源：招商银行研究院

2.2 技术不断革新，肿瘤创新药研究出现新局面

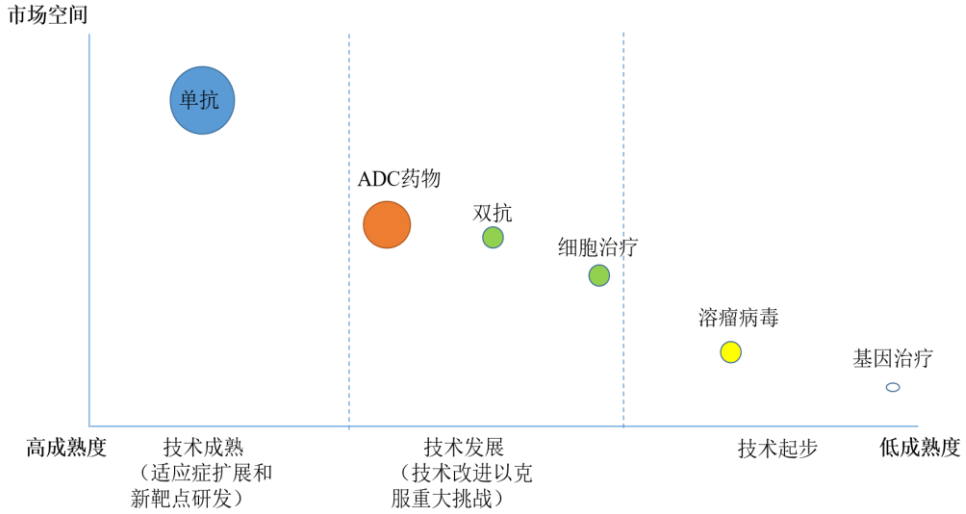
抗肿瘤类药物从最初的化疗为主，随着技术的不断革新，各种生物创新药占据市场热点。最初的肿瘤治疗主要是通过化疗药物，特异性低、毒副作用大，使得患者治疗期忍受巨大痛苦。而且，长期使用后或产生耐药或者效果不佳。随着科学研究的不断深入，单纯化疗治疗发展到靶向治疗时代，提升治疗的准

确性，较少毒副作用的发生。但这些药物依然不能覆盖所有恶性肿瘤，在与恶性肿瘤的对抗中势必需要更加先进的技术和药物来推动该治疗领域的发展。肿瘤免疫疗法的出现提供了更多的选择，将单抗或者说生物药推向了新的高度。同一时间，细胞治疗、基因治疗、溶瘤病毒等技术层出不穷，使得肿瘤治疗领域呈现多种技术发展的热潮。

不同类型的技术发展进程和阶段存在差异，在抗肿瘤生物药中，单抗经过长期发展，已经进入技术成熟阶段。该技术平台中竞争趋势已经向适应症扩展和新靶点研发转换。而抗体偶联药物（ADC）和双特异性抗体作为化疗药物及单抗药物的升级版，近年来随着技术的发展中开始有产品上市。细胞治疗中，CAR-T 作为创新型细胞疗法随着技术进步也有产品落地。未来这三类药物还需不断进行技术改进以克服目前存在的各类挑战。而溶瘤病毒、基因治疗还处于技术起步阶段，需要更多科学研究和技术优化才能真正使患者收益。

后文主要对目前技术成熟和处于发展期的四类抗肿瘤生物药热点技术（单抗、ADC、双抗、细胞治疗)展开分析说明。

图 8：抗肿瘤生物药不同技术发展



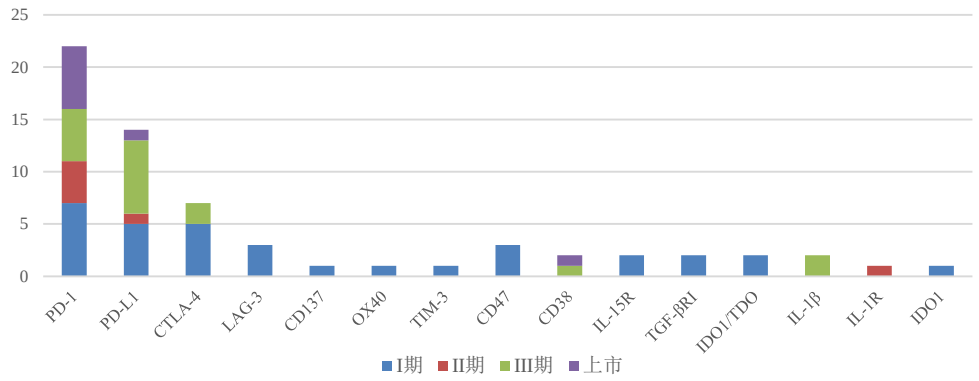
资料来源：招商银行研究院
注 1：圆圈大小表示已上市药物数量，越大表明上市药物越多
注 2：颜色表示上市药物市场销售情况。蓝色：大于 500 亿美元；橙色：10-100 亿美元；绿色：1-10 亿美元；黄色：小于 1 亿美元；白色：0

2.3 单抗——药企扎推研发，部分单抗（PD-1/PD-L1）竞争已呈白热化趋势

国内传统靶点单抗研发以生物类似药为主。靶向治疗的发展带动单抗药物的产生。相比于传统化疗药物，单抗的靶向性使得它的疗效只针对肿瘤细胞，

毒副作用大大降低。传统的单抗主要与肿瘤细胞表面过度表达蛋白结合，避免肿瘤细胞的增殖和扩散，代表性的有针对 HER2、VEGF、CD20 等靶点的单抗，国内的研发以生物类似药为主，目标在未来实现进口替代。

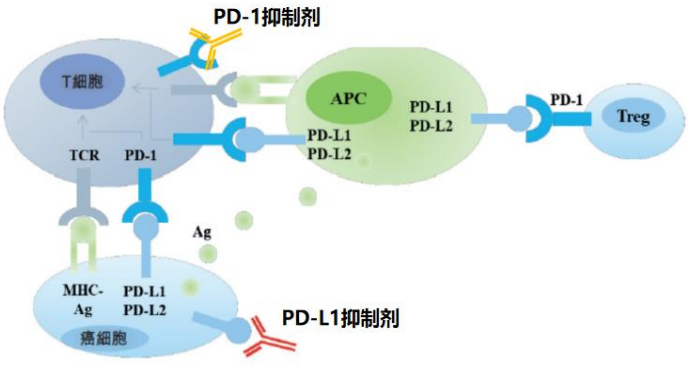
图 9：国内肿瘤免疫疗法主要靶点单抗药物临床进展（2010-2019）



资料来源：The Lancet，招商银行研究院

肿瘤免疫疗法热潮推动单抗研究，PD-1/PD-L1 竞争已成红海。后来随着研究不断深入，研究人员发现可以通过激活自身的免疫细胞，来达到杀死癌细胞的目的，这就是肿瘤免疫疗法。肿瘤免疫疗法近年来不断涌现新的研究成果，以 Opdivo 和 Keydruda 为首的 PD-1 抗体药一经推出，迅速取得市场热烈反响，使得免疫治疗成为整个癌症领域的重点关注对象。在肿瘤免疫相关靶点中，各制药公司纷纷采取快跟模式，研发创新型生物药。目前，进展最快，竞争最激烈的靶点是 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4。其中，PD-1/PD-L1 竞争已成红海，国内共有 36 个药物进入临床。

图 10：PD-1/PD-L1 作用机理



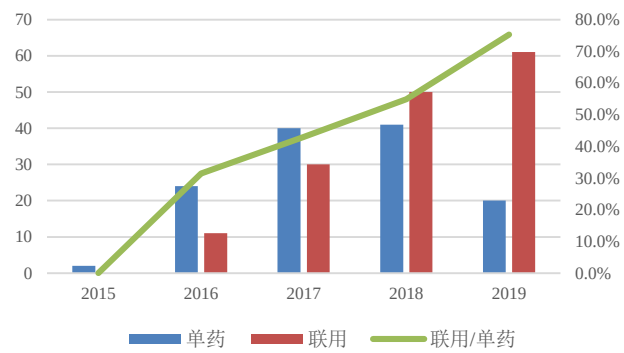
资料来源：康方生物招股说明书，招商银行研究院

PD-1 靶点——药物研发扎堆，研发速度较慢产品市场份额抢占艰难。T 细胞是免疫细胞的一员，可以通过识别不同于正常细胞的肿瘤细胞，向其释放有毒蛋白从而杀死肿瘤细胞。然而肿瘤细胞可以通过表达 PD-L1 蛋白与 T 细胞表面的 PD-1 靶点，发送“别吃我”的信号抑制 T 细胞活性，避免被 T 细胞杀伤从而实现不断增殖。那么理论上，我们将这条释放“别吃我”信号的路径阻断后，就可以解除 T 细胞的抑制，重新恢复杀伤肿瘤细胞功能。PD-1/PD-L1 抗体就是通过自身与 PD-1/PD-L1 蛋白更加紧密的关系，从而破坏这条通路。自 18 年引入国内市场，至今已有 6 种 PD-1 药物上市，其中 4 个为国产药物，还有 4 个国产药物已经处于 NDA 审批中。在适应症差异不大的前提下，PD-1/PD-L1 药物可能将陷入同质化竞争格局，存在价格比拼的压力。对于还处于临床阶段的药物，除非已有销售渠道优势明显，或具有差异化临床价值，否则市场份额抢占艰难。

PD-L1 与 PD-1 虽然作用机理类似，在某些特定适应症和部分副作用避免上有独特优势，国内还未有国产创新药上市。PD-L1 药物与 PD-1 药物虽然为阻断同一通路的免疫检查点抑制剂，理论上还是有部分差异。1） T 细胞表面的 PD-1 不仅可以与癌细胞表面的 PD-L1 结合，还可以与其他免疫细胞表面的 PD-L2 结合。PD-L1 药物可以保留 PD-1/PD-L2 的结合路径，有效避免间质性肺炎等副作用。两个针对免疫单药在肺癌临床试验的回顾性临床研究都显示 PD-L1 药物间质性肺炎发生率少于 PD-1 药物的一半。2）对于不适用 PD-1 的适应症有疗效，例如 EGFR/ALK 突变。PD-L1 靶点国内还未上市国产创新药，研发进度快的企业有望抢占市场。

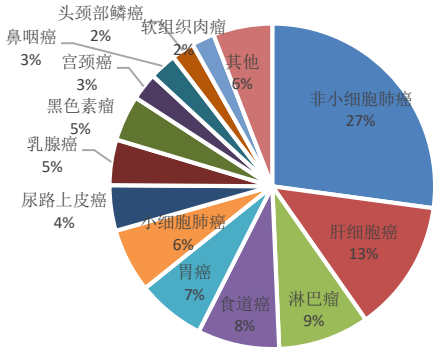
但 PD-L1 药物用量远比 PD-1 药物高，生产成本更高，在未来与 PD-1 药物通过价格在争抢市场时，会有一定劣势。因此，整体的市场空间，PD-1 药物更优。

图 11：PD-1/PD-L1 药物临床试验分类



资料来源：The Lancet，招商银行研究院

图 12：PD-1/PD-L1 药物适应症领域



资料来源：The Lancet，招商银行研究院

PD-1/PD-L1 研发已呈现单药向联用扩展，小癌种向大癌种扩展局面。PD-1/PD-L1 药物虽然存在广谱性、低毒性及持久性的优势，但单药治疗时，只有10%-30%的患者有效。为了解决部分患者无效的问题，一方面，国内 PD-1/PD-L1 药物研发近年来已经出现单药治疗到联合用药的转变。2019 年，联合用药临床研究占比已经达到 75.3%。另一方面，国产 PD-1 药物为了迅速上市，早期均选择了发病率低、疗效明确的、已有国外成功研发经验的小癌种。后续，为了提升药品本身市场空间，各大药企的适应症不断扩大，向国内发病率高、致死率高、临床需求大的肺癌、肝细胞癌扩展。对于已上市药物，适应症扩大推进速度是关键，上市的适应症越多，药物销售空间就越大。国产四强（君实、信达、恒瑞、百济神州）中，恒瑞已上市适应症最多，百济神州 III 期适应症储备最多。

综合全球 2019 年抗肿瘤药销售榜单 TOP20 药物中单抗药物对应的靶点和目前市场研究热门靶点，除 PD-1/PD-L1 外，还可以关注的靶点也可以分为两类。1）抗肿瘤靶点：VEGF、HER2、CD20、HER2+、FGFR、claudin18.2；2）肿瘤免疫疗法靶点：CTLA4、CD38、CD47、OX40 和 TIGIT。具体参见附录二

表 1：国产已上市 PD-1 药物对比

药物	公司	上市时间	价格（含赠药）/年	2020 上半年销售额/亿元	已批适应症	已报适应症	III 期适应症数量
达伯舒	信达生物	2018	9.67 万	9	霍奇金淋巴瘤	非鳞非小细胞肺癌（1 线）	9
拓益	君实生物	2018	9.36 万	4.26	黑色素瘤	鼻咽癌（2 线）；尿路上皮癌（2 线）	11
艾立妥	恒瑞医药	2019	11.88 万	20	霍奇金淋巴瘤；肝癌（2 线）；食管鳞癌（2 线）；非鳞非小细胞肺癌（1 线）		7
百泽安	百济神州	2019	10.69 万	3.48	霍奇金淋巴瘤；尿路上皮癌（2 线）	非鳞非小细胞肺癌（1 线）；鳞状非小细胞肺癌（1 线）肝细胞癌（2 线）	13

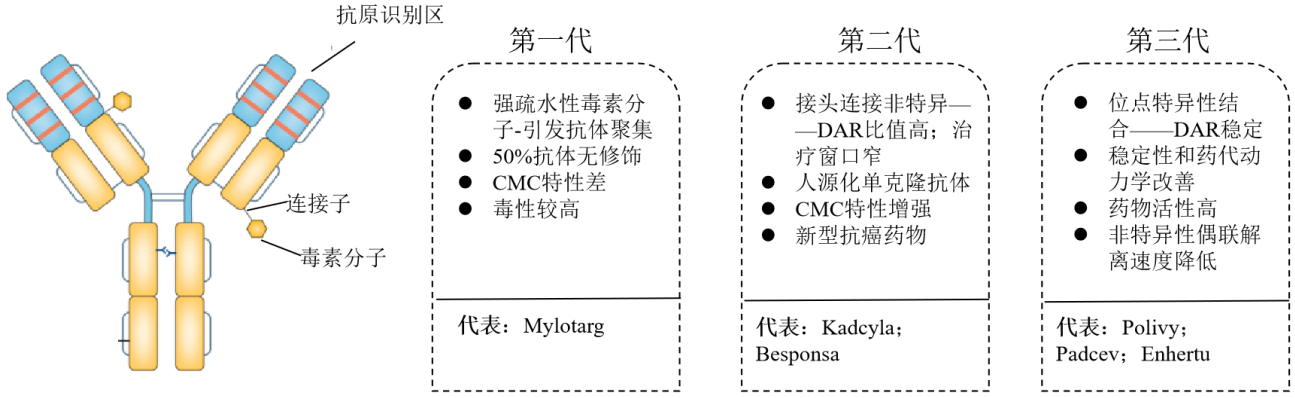
资料来源：公开资料搜集，招商银行研究院

2.4 ADC 药物（抗体偶联药物）——潜在的竞争机遇

ADC 药物——精准放大版化疗，经过技术的不断改进，成药性和治疗效果有了很大提升。但整体技术复杂，生产技术要求高。如前所述，ADC 药物治疗是将单抗药物和化疗药物治疗优点结合在一起的治疗方法。理论上来说，ADC 药物是精准靶向版的化疗。一方面，相对于化疗药物，ADC 药物的抗体端提供靶向性，毒副作用更小；另一方面，相比于单抗和靶向小分子药物，ADC 药物的靶点选择性更多，药物杀伤肿瘤细胞能力更强，疗效更优。

ADC 药物主要是由抗体、连接子（linker）和毒素分子组成的精准靶向释放药物，只有进入肿瘤细胞后，毒素分子才能起效，兼具抗体药物对于肿瘤细胞的识别能力与化学抗癌药物的毒性。其研发主要关键在于选择合适的抗体、毒素分子（即化疗药物）以及如何将这两者稳定的连接在一起，直至在肿瘤细胞附近再释放化疗药物。ADC 药物随着技术的不断革新，已经由第一代发展至第三代。第一代 ADC 药物实用性不强，Mylotarg 上市 10 年后撤回。随着单克隆抗体技术不断改进和新型有效毒素分子的发现，ADC 药物又迎来了新的进展。第二代 ADC 药物相对于第一代产品 CMC（化学工艺控制）特性更强，接头更加稳定。但是 DAR（药物抗体比）分布差异大，导致我们得到的药物本身是一个混合物。各批次之间药物差异大，存在治疗窗口狭窄的问题。第三代 ADC 药物通过位点特异性结合，可保证 DAR 稳定，另外在抗体优化、连接子和毒素分子方面的不断改善，显著提高了 ADC 药物的治疗作用。目前市场上的主流 ADC 药物都是通过第二代和第三代技术研发的，但是未来 ADC 类创新药主要都由第三代技术产生。但由于 ADC 各组分间组装的生产工艺复杂，质量控制要求严格，整体来说，制备难度还是偏大。

图 13：ADC 药物结构与技术迭代



资料来源：Nature reviews drug discovery，招商银行研究院

随着 ADC 技术的不断改进成熟，ADC 药物已经成为生物创新药的热点领域，辉瑞、罗氏等国际巨头纷纷推出 ADC 药物上市。2000 年全球第一个 ADC 药物 Mylotarg 上市，此后十年间再无 ADC 药物上市。而随着近年来技术不断进步，随后 8 年间 FDA 批准了三个 ADC 药物，19 年甚至连续批准 3 个 ADC 药物的上市。至此，ADC 药物逐步成为市场热点，进入上市密集期。截至 2020 年 Q1，全球处于临床阶段的 ADC 药物共 239 个，而处于临床 II 期、III 期的药物共 33 个。近期，默克与 Seattle Genetics 的战略合作，吉利德收购 Immunomedics 也表明国际医药巨头基本全部进入该技术领域，目前只有勃林

格殷格翰暂时并未涉足。国际医药巨头纷纷涌入该技术，也为此技术未来发展提供了坚实的信心。

表 2：全球已上市 ADC 药物

药物	靶点	公司	上市时间	适应症
Mylotarg	CD33	辉瑞	2000 年上市，2010 年退市，2017 年再上市	急性粒细胞白血病
Adcetris	CD30	Seattle Geneics/武田	2011 年	经典霍奇金淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤
Kadcyla	HER2	罗氏	2013 年	HER2 阳性转移性乳腺癌
Besponsa	CD22	辉瑞	2017 年	B 细胞前体急性淋巴细胞白血病
Polivy	CD79b	罗氏	2019 年	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
Padcev	Nectin-4	Astellas/Seattle Geneics	2019 年	局部晚期或转移性尿路上皮癌
Enhertu	HER2	阿斯利康/第一三共	2019 年	HER2 阳性乳腺癌/转移性胃癌
Trodelvy	Trop2	Immunomedics	2020 年	转移性三阴性乳腺癌
Blenrep	BCMA	葛兰素史克	2020 年	成人复发或难治性多发性骨髓瘤

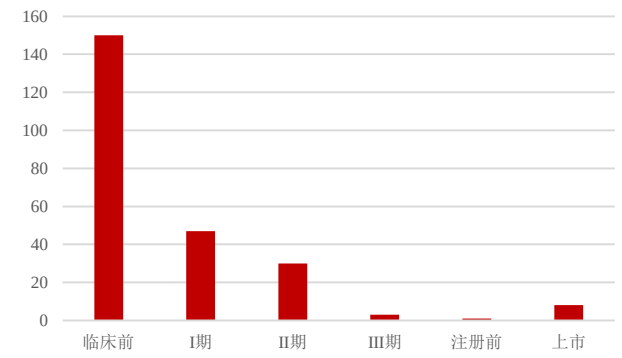
资料来源：公开资料搜集，招商银行研究院

ADC 药物临床疗效展现很大优势，已上市药物销售额逐年增长。ADC 药物深受各大药厂追捧，关键在于显著临床效果和部分上市药物近年来的优异销售数据。在技术不断增强，第三代 ADC 药物逐渐涌现的情况下，可以期待后续市场反应。

●疗效方面：以罗氏的 Kadcyla 为例，其抗体端为 Herceptin，在早期乳腺癌辅助治疗中，与 Herceptin 的头对头试验表明无浸润性肿瘤复发生存率为 88.3% vs 77%，死亡风险降低 34%。而在已接受过 Herceptin 和紫杉醇治疗后进展的转移性乳腺癌中，Kadcyla 的中位生存时间为 30.9 月 vs 25.1 月，中位肿瘤无进展期为 9.6 月 vs 6.4 月。临床实验表明，相比于单一抗体药，ADC 药物的早期治疗效果更好，抵抗耐药性能力更强，临床潜力更大。

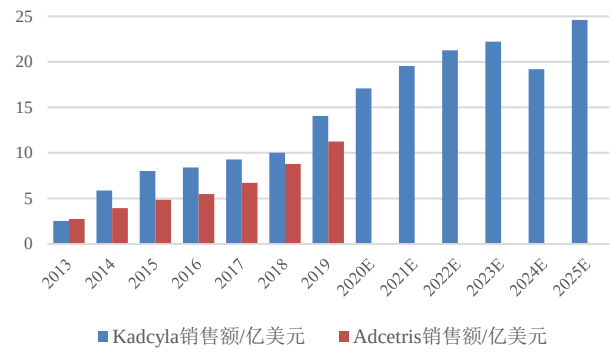
●市场销售方面：第二代 ADC 药物 Kadcyla 和 Adcetris 自推出后销量不断走强，2019 年销售额均突破 10 亿美元。据 Corellis 预测，Kadcyla 2025 年将迎来销售峰值，约 24.59 亿美元。

图 14：全球处于不同研发阶段的 ADC 药物数量



资料来源：财通证券，招商银行研究院

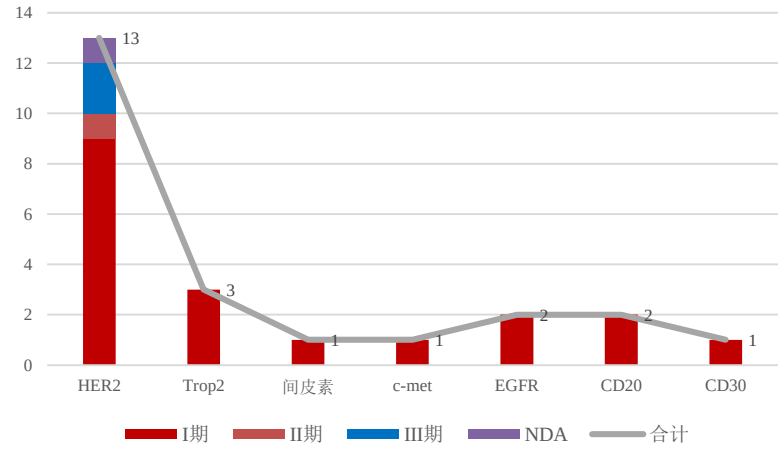
图 15：代表性 ADC 药物历年全球销售额/亿美元



资料来源：Cortellis，Seattle Genetics 和武田年报，招商银行研究院

国内厂商集中于成熟靶点快跟，扎推研发 HER2 靶点的 ADC 药物。不同于全球上市 ADC 药物的靶点多样化，国内药企 ADC 药物研发采取快跟模式，靶点集中于 HER2 和 Trop2，适应症也更加集中在乳腺癌、胃癌等国内高发癌种。快跟模式下，靶点选择、连接子构建和毒素分子挑选可参考模式更多，研发成功率较高。目前进展到 III 期临床的有百奥泰、荣昌生物和东曜药业，荣昌生物 ADC 药物在胃癌上应用已率先申请 NDA。在大型仿创药企研发进展还处于 I 期的情况下，尽早上市可以先占市场份额。

图 16：国内企业 ADC 药物临床研究情况



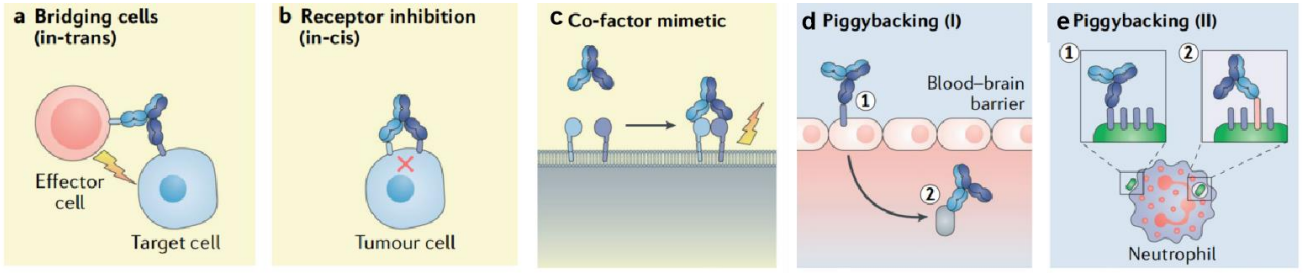
资料来源：药渡网，招商银行研究院

2.5 双特异性抗体——未来发展趋势

双特异性抗体潜力巨大，理论上可以解决目前抗肿瘤药物存在的问题。双特异性抗体可以同时结合两种抗原，从而同时阻断两种抗原介导的生物学功能。一个双抗药物可以发挥两个单抗药物的作用，并且应用更加方便。经过半个世

纪的发展，技术层面已经得到不断的进步。该领域从 2009 年起共上市 3 个产品，其中两个产品为抗肿瘤药物，一个为自身免疫疾病药物。虽然由于定价或者临床效果的差强人意，已上市的抗肿瘤双特异性抗体的销售数据并不出彩，但是基于双特异性抗体的机理，其可提供的潜在作用还是让研究人员对于双特异性抗体药物充满期待。

图 17：不同适应症中双特异性抗体机理



资料来源：Nature reviews drug discovery

根据抗体的差异，双特异性抗体药物可以解决目前单抗类药物所无法解决的各类问题。

a. 双特异性抗体可以同时与肿瘤细胞和 T 细胞（免疫细胞）结合，招募特定 T 细胞，增强肿瘤细胞周围 T 细胞数量及杀伤效应。

b 同时结合肿瘤细胞表面两个不同靶点，以激活或失活目标细胞。譬如，可同时阻断肿瘤细胞不同通路上的双靶点，减少肿瘤细胞逃逸。

c. 模拟代替辅因子精准定位促进酶促反应。

d, e. 构建同时靶点细胞表面蛋白和胞内蛋白的双特异性抗体，有助于穿透血脑屏障，可选目标作用靶点种类增多。

药物联用已成为主流用法，鉴于 CTLA4+PD-1 单抗联用的优异表现，全球药企布局双抗市场。在肿瘤免疫研发不断进展的今天，药物联用已经是对抗肿瘤的趋势。2015 年 FDA 首次批准两个单抗药物 Opivido 和 Yervoy 联用治疗黑色素瘤。其有效率达到 60%，患者 5 年生存率高达 52%。相比于单抗联用，双特异性抗体基于潜在的药物联用的便捷性、更高的潜在安全性及更好的潜在疗效得到了市场的一致认可，全球制药公司纷纷在双抗领域布局。从靶点上而言，PD-1/PD-L1、HER2、CD19、CTLA4 热度最大，尤其是靶向 PD-1/PD-L1 的双特异性抗体最多。

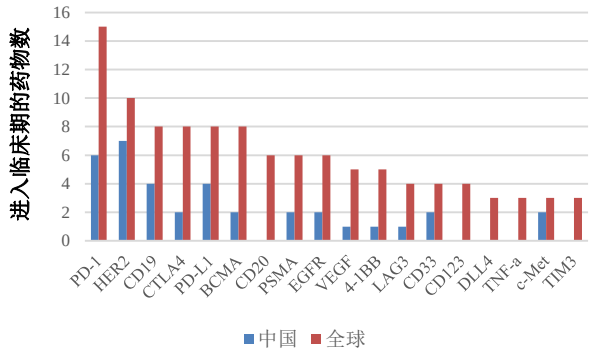
以往抗肿瘤双抗市场表现较弱，后续需要更优异的抗肿瘤双抗临床数据和成熟产品兑现潜力。但从以往抗肿瘤双抗上市情况来说，市场表现并不良好。Catumaxomab 09 年在欧盟上市，但由于销售业绩惨淡于 17 年撤回。安进的 Blincyto 14 年上市，但由于定价过高且适应症遇到 CAR-T 疗法的竞争，上市 5 年销售额才突破 2 亿美元。基于近两年肿瘤免疫疗法及药物联用的火热程度，

国内外各大药企纷纷布局。这说明该赛道潜力和市场认可度较大，后续存在想象空间。整体前景还需要更优异的临床数据加以验证。

国内药企偏向选择已经过临床验证的靶点降低组合风险，研发速度紧跟国际。国内双特异性抗体研发比肩国际市场，处于临床研究中期。在现有阶段，国内药企仍然偏向选择已经过临床验证的靶点以此降低组合风险。国内双抗市场主要玩家为康宁杰瑞、信达生物、百济神州、岸迈生物、康方生物、友芝友、健能隆和再鼎医药等。其中康宁杰瑞全面布局双特异性抗体，从官网公开管线来看，除 PD-L1 和 CD80 融合蛋白外其余 6 个药物均为双特异性抗体。百济神州通过与 Zymeworks 和安进的合作，一举获得了 12 个处于临床研究中的双特异性抗体。再鼎制药通过 license-in 引进再生元的 REGN1979，获得了全球进展至 III 期临床，成功可能性较大的双抗产品。

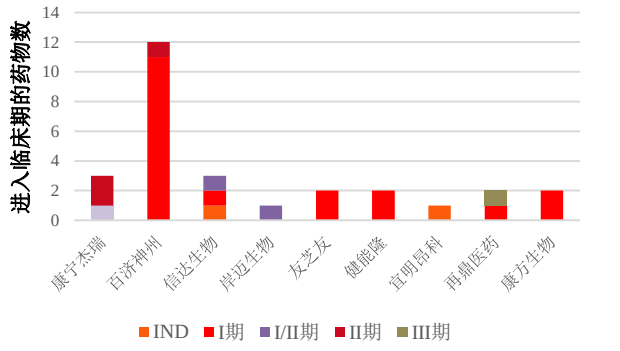
基于 PD-1/CTLA4 单抗联合用药的优异结果，该类双抗研发成功问题不大，后续市场表现还是需要倚靠市场定价和安全性数据。。

图 18：全球双抗临床研究单靶点分布



资料来源：医药魔方；招商银行研究院
注：以临床进行至 I 期及以上药物计算，数据截止 2020.02.28

图 19：国内双抗研发主要参与公司进展



资料来源：医药魔方；招商银行研究院
注：包含从海外药企引进的产品，数据截止 2020.02.28

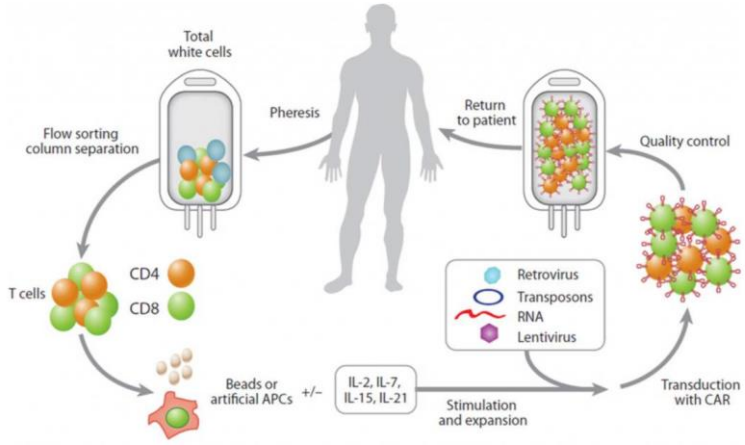
2.6 细胞治疗——中国 CAR-T 疗法研发走在世界前列

细胞治疗是指利用患者自体（或异体）的体细胞（或干细胞）对组织、器官进行修复的治疗方法。在抗肿瘤治疗中，细胞治疗目前主要是通过对自体的免疫细胞进行人工改造激活，从而治疗肿瘤。相对于其他治疗方式，细胞治疗可以极大的增加激活的免疫细胞数量，疗效迅速。某些情况下甚至可以完全治愈癌症。在细胞治疗中，CAR-T 的进展最为迅速。因此，下文以 CAR-T 疗法为例分析细胞治疗在抗肿瘤中的应用情况。

CAR-T 疗法对于血液瘤的疗效明确，国际市场已有两个产品上市。CAR-T 疗法即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法，主要通过提取病人自身 T 细胞，经体外

培养改造，修饰特定抗体后放大培养，质量检测合格后再次注射回患者体内，使其能够达到精准识别癌细胞从而利用 T 细胞的免疫反应抗击肿瘤。根据现有研究，CAR-T 疗法对于血液瘤有极好的疗效，尤其对于复发性/难治性 B 细胞癌（包括非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、成人和儿童急性淋巴细胞白血病），缓解率甚至可以达到 80%以上。而且，患者的免疫应答比较持久。目前，市场上已经获批 CAR-T 药物为 Kymriah 和 Yescarta，定价分别为 47.5 万美元和 37.3 万美元。

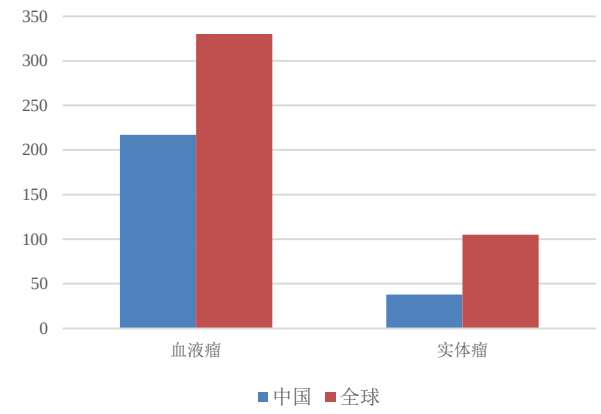
图 20：CAR-T 治疗机理



资料来源：Annu Rev Med.，招商银行研究院

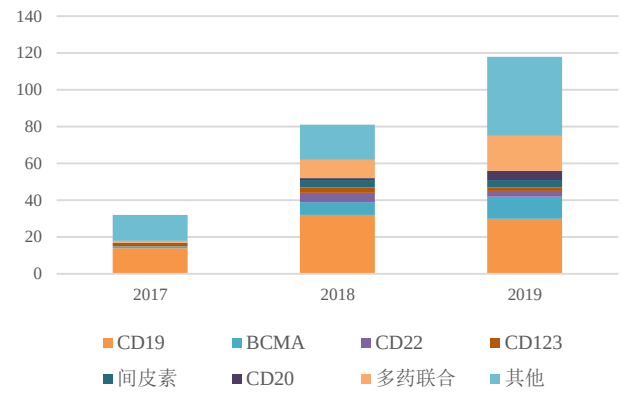
国内 CAR-T 疗法进行的如火如荼，占全球研究的 40%左右，是国际 CAR-T 研究的主力。国内 CAR-T 研发处于世界前列主要得益于“双轨制”体系，即让顶尖医院开展研究者独立发起的临床试验，并以技术形式出售 CAR-T 治疗。除了对成熟靶点的快跟研究，国内近年已开始对于多样性靶点和联合用药出现探索。CAR-T 领域研究进展比较迅速的公司有南京传奇和药明巨诺。此外，复星药业与 Kite 公司成立合资公司，将已上市引入 Yescarta 国内，及早抢占国内市场。领域内竞争明确，临床进展后期企业可能会在领域内找到发展模式。

图 21：全球 CAR-T 活跃研究



资料来源：BCG 咨询，招商银行研究院

图 222：中国每年申报 CAR-T 临床实验情况



资料来源：BCG 咨询，招商银行研究院

CAR-T 疗法虽然进展的如火如荼，但总体技术尚未成熟，需要解决 CRS 副作用、实体瘤疗效和量产的问题。**副作用明显，实体瘤治疗响应不高。**CAR-T 通过人工改造并激活的大量 T 细胞直接攻击肿瘤，灵敏度高，因此抗体选择成为关键。目前上市产品和研发热点主要集中于 CD19，不仅由于 CD19 在 B 细胞白血病和淋巴瘤中广泛存在高表达，同时，CD19 在正常组织中的表达局限于 B 细胞谱系，肿瘤外的活性导致的副作用仅局限于 B 细胞再生障碍。但由于实体瘤缺乏合适的可供 CAR-T 选择的特异性抗原以及肿瘤微环境阻碍 CAR-T 细胞进入等原因，目前实体瘤治疗响应不高，还处于起步阶段。其次，CAR-T 的使用容易产生细胞因子释放综合征（CRS)，对于医生的处理能力要求高。**个性化生产，量产难以实现，从而价格高企。**CAR-T 现今生产模式是通过提取患者体内 T 细胞改造进行，无法进行量产。同时，生产过程中对技术要求较高，可能会有批次之间差异的影响，产品质量和产能会成为竞争关键。价格过高，产品推广使用压力大。后期或者依靠异体 CAR-T 细胞技术不断成熟压低价格实现大规模应用，或者导致消费人群较小。

短时间内整体市场不大，但技术壁垒高，行业竞争小，临床进展较快的头部创新企业可以获得稳定回报。虽然 CAR-T 疗法的研发、生产还存在很多问题，但其对于血液瘤效果明确，尤其在难治性/复发性 B 细胞淋巴瘤中，缓解率达到 80%以上，远超同类产品。目前来看，在技术难以突破的前提下，销售规模虽然难以不断增大，但受益于技术壁垒高，行业竞争较小，临床进展较快头部企业可以取得稳定收益。

3. 投资和布局建议

3.1 技术平台选择：优先考虑处于技术成熟度处于中位，发展潜力大的技术平台

3.2 各平台产品选择

3.3 企业选择

（本段有删节，招商银行各部如需各技术平台产品优选清单，请以文末联系方式联系招商银行研究院）

4. 风险提示

4.1 创新药研发进度不及预期

创新药研发本身为高风险项目，临床项目从临床 I 期到 NDA 申请通过，概率仅有 10%左右。而且整体研发周期时间长，研发过程中可能会受各类情况影响。如果是公司层面选择，重点关注研发能力强，既往研发成功率高，产品线丰富的公司。若为产品层面的选择，站在银行业务层面，尽量选择临床已进入 II 期到 III 期，国外有成熟产品上市或推进速度相当的研发项目以保障成功率。

4.2 国内企业面临外资厂商的直接竞争

2018 年以来国家对进口抗癌药实施零关税，并加快进口创新药审评审批速度，短期存在国内创新药与进口产品竞争加剧风险。国内创新药物技术上还和世界龙头企业存在一定差异，短期内需要通过价格优势抢占市场。未来在医保控费和跨国药企抢占中国市场决心不减双重压力下，在项目筛选过程中也应关注产品国际市场竞争情况。

4.3 政策风险

近年来，国家政策一直鼓励创新药研究，但政策面也在紧抓药物滥用情况。部分政策公布可能对抗肿瘤药物使用存在影响。譬如，7 月底，国家卫健委发布《抗肿瘤药物临床应用管理办法》（征求意见稿）。抗肿瘤药物临床应用实行分级管理，将分为限制使用级和普通使用级。限制使用级包括毒副作用大、适应症严格、上市时间短、价格昂贵的抗肿瘤药物。管制增强可能导致部分新上市抗肿瘤药物销售状况受到影响。

附录 1 名词释义

创新药	企业或研究机构独创，具备新型化学结构以及新的治疗用途，并具备自主知识产权专利的药物。
化学药	通过化学合成的方式生产的药物，分子量一般在 1000Da 以下
生物药	利用生物体、组织、细胞、体液等制造的一系列治疗制品，分子量一般在 1000Da 以上
生物类似药	生物“仿制药”，一般需要在原研药专利到期后上市，技术壁垒比化学仿制药高，属于高端仿制药。
CMC	药品开发、许可、制造及持续经营过程中的化学、制造和控制过程
血液瘤	原发与造血系统或主要影响造血系统的肿瘤，包括各类白血病、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤
实体瘤	可以通过临床检查手段看到的有形肿瘤

资料来源：公开资料、招商银行研究院

（招商银行各部如需各技术平台产品优选清单，请以文末联系方式联系招商银行研究院）

免责声明

本报告仅供招商银行股份有限公司（以下简称“本公司”）及其关联机构的特定客户和其他专业人士使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司对该等信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。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。本公司可能采取与报告中建议及/或观点不一致的立场或投资决定。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告作为投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有，未经招商银行书面授权，本研究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。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“招商银行研究院”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

未经招商银行事先书面授权，任何人不得以任何目的复制、发送或销售本报告。

招商银行版权所有，保留一切权利。

招商银行研究院

地址 深圳市福田区深南大道 7088 号招商银行大厦 16F（518040）

电话 0755-83195702

邮箱 zsyhyjy@cmbchina.com

传真 0755-83195085

更多资讯请关注招商银行研究微信公众号
或一事通信息总汇