

中国平安 PINGAN

专业 · 价值

专业 让生活更简单

证券研究报告

晨曦朝霞扬帆起，积厚流光展华章- -中国创新药出海深度报告

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号：S1060514100001

韩盟盟 投资咨询资格编号：S1060519060002

生物医药行业 强于大市 维持

2024年3月8日

请务必阅读正文后免责条款

平安证券

投资要点

- **出海为国产创新药创造机遇，提升市场空间。**1) 全球医药市场总体规模远大于中国本土市场，创新药的出海可以为中国医药公司带来更高的获利空间。2) 由于专利保护，药品在专利期内的销售额往往更高，出海可以帮助创新药在不同的国家获得专利保护，从而拓展药品在专利期内总体的销售额。3) 中美卫生总费用构成具有差异，美国以私人健康保险为重点的健康保险为主，中国以社会卫生支出为主。中国医药市场以“保基本”为重点，出海后的创新药产品在美国的定价往往远高于中国。4) 中国的创新药政策不断推陈出新，为创新药出海做出政策保障。同时，审评标准逐步同国际接轨。5) 国内医药公司面临融资困难，创新药出海将成为其走出困境的重要方法，带来新的融资渠道。
- **创新药出海成功案例分析：临床价值高、与海外受让方公司管线契合度高、以及研发进度靠前是成功的关键因素。**1) 临床价值高是出海成功的一大关键因素。例如，泽布替尼在临床实验疗效上击败伊布替尼，成为“同类最佳”。2) 此外，以西达基奥仑赛与强生公司的合作为例，国产创新药与海外受让方公司的管线契合度高，也是创新药“借船出海”成功的关键要素之一。强生公司在难治性多发性骨髓瘤适应症已经有三款产品，分别属于单抗和双抗，CAR-T产品可以作为其管线的补充，提高强生公司在该适应症的竞争力。3) 进度靠前的创新药管线可以较竞争者更快速地上市，尽早抢占更多市场空间，从而获得更高的销售利润。进度靠前的管线是出海交易的“宠儿”，中国在双抗、ADC和CAR-T等领域的发展使市场中有逐渐增多的全球研发进度靠前、有更高出海机会的管线。
- **创新药出海重点关注方向：双抗、CAR-T和ADC产品是近年来的出海热门；此外，双抗偶联、小分子偶联和多肽偶联，以及小核酸也是创新药出海未来值得关注的方向。**1) 创新药技术不断推陈出新，不同于美国等发达国家布局早、具有优势的化学药、单抗药等领域，新兴的双抗、CAR-T和ADC等创新药产品是中国创新药出海的好机会。在2020-2023年的出海license out管线中，双抗、CAR-T和ADC在出海总项目和总金额中占据重要地位。其三者总交易数占据2020-2023年总交易数的29%，其披露的总交易金额占据2020-2023年披露的总交易金额的69%。2) 除传统的ADC药物外，双抗、小分子、多肽偶联药物是未来发展的一大方向。全球的相关管线主要集中在临床前，少数进入临床II期、III期或申请上市阶段。在这些领域，中国公司的相关管线在全球的在研管线总数中所占比例较高，可为将来的出海做储备。中国和全球在小核酸方面的管线布局所涉及的适应症整体较为一致，有利于国产相关创新药向海外有相关兴趣的公司出售。2024年1月，船望制药与诺华签订许可和合作协议，将治疗心血管疾病的小核酸管线授权给诺华，涉及交易总金额41.65亿美元，开启了国产小核酸出海的先河。
- **投资建议：**重点关注有创新药产品在海外成功上市的公司，通过“license out”的形式成功“借船出海”的公司，以及未来有创新药出海机会的公司，例如百济神州、金斯瑞、冠昊生物、君实生物、和黄医药、亿帆医药、翰森制药、石药集团、康宁杰瑞、康方生物等。
- **风险提示：**1) 临床实验不成功风险；2) 创新药在海外上市审评不通过风险；3) 创新药在海外销售风险；4) 创新药在海外合作项目被退回风险。



目录CONTENTS

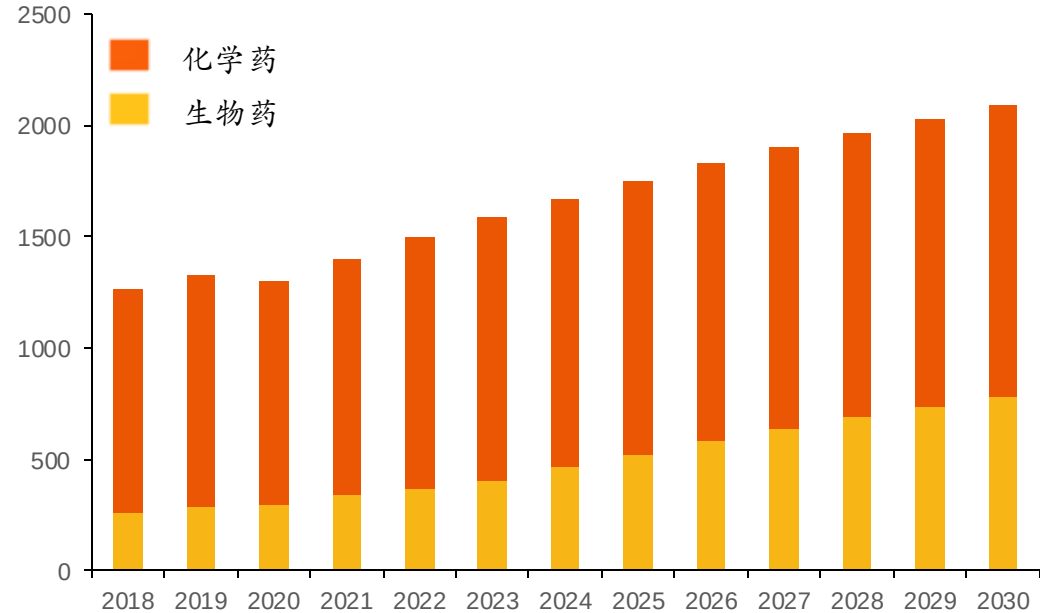
- 创新药出海：为本土公司开拓市场空间
- 成功上市花落谁家：从成功案例看创新药出海产品特点
- 面向未来：从前沿发展看创新药出海未来方向
- 投资建议及风险提示

寻找更广阔的市场：全球市场总体规模大，为国产创新药的增长提供空间

■ 全球医药市场总体规模远大于中国本土市场，创新药的出海可以为中国医药公司带来更大利润空间。全球医药市场2023年整体规模为1.585万亿美元，中国医药市场2023年的规模为2391亿美元（以2023年人民币兑美元年平均汇率约1:7.08换算），2023年全球医药市场总体规模为中国市场规模的六倍以上。预计2030年，全球医药市场规模可达到2.091万亿美元，中国的市场规模可达到3707亿美元，全球医药市场规模仍为中国市场规模的五倍以上。出海可以让国产创新药找到更广阔的市场，提升总销售收入。

图表1 全球医药市场总规模

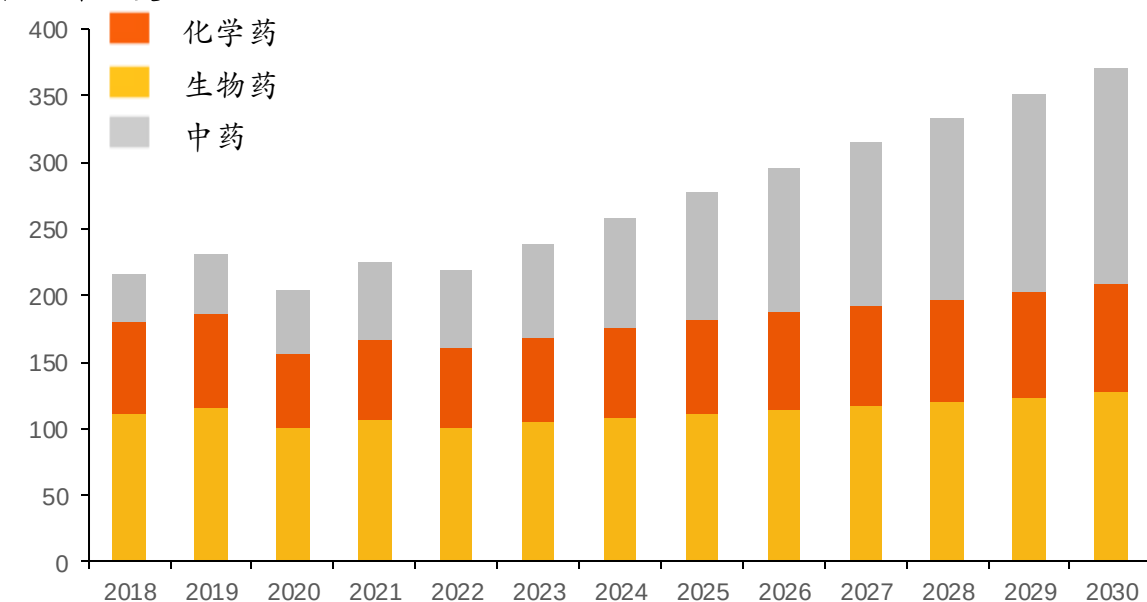
单位：十亿美元



资料来源：弗若斯特沙利文，平安证券研究所

图表2 中国医药市场总规模

单位：十亿美元



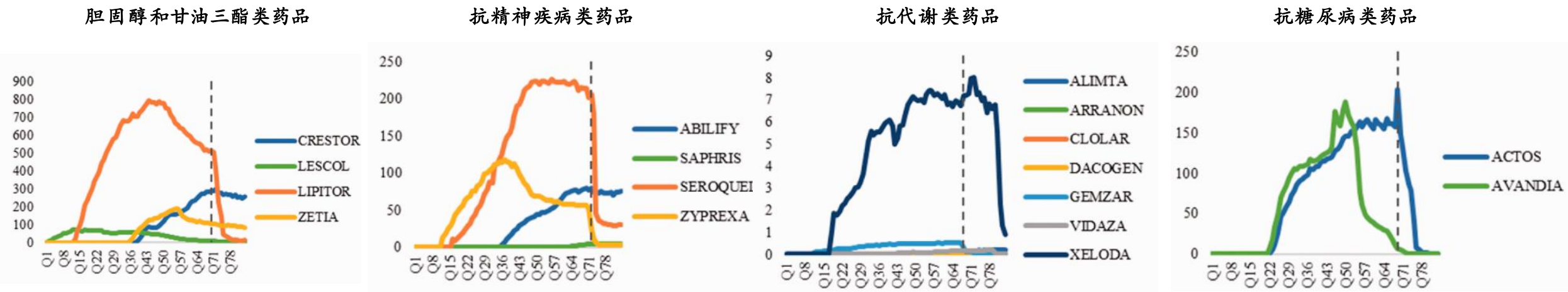
资料来源：弗若斯特沙利文，平安证券研究所

充分利用专利保护期：专利保护期内销售额更高，创新药出海“以空间换时间”

■ 由于专利保护，药品在专利期内的销售额往往更高，出海可以“以空间换时间”，拓展药品在专利期限内总体的销售额。根据 Journal of Generic Medicines 的统计，在各类药品（胆固醇和甘油三酯、抗精神疾病、抗代谢和抗糖尿病）初代产品专利到期后，销售额往往会出现断崖式下降。药品在专利到期后会迎来仿制药的冲击，单价和市占率均将受到影响。创新药的出海可以“以空间换时间”，在不同的国家取得专利保护，实现专利的价值最大化。

图表3 药品在专利过期前后的销售额变化趋势

纵坐标代表销售额（百万美元）
横坐标代表从1994的Q1到2014年的Q4（以累积季度表示）
虚线代表该类药品中初代产品专利到期的时间点

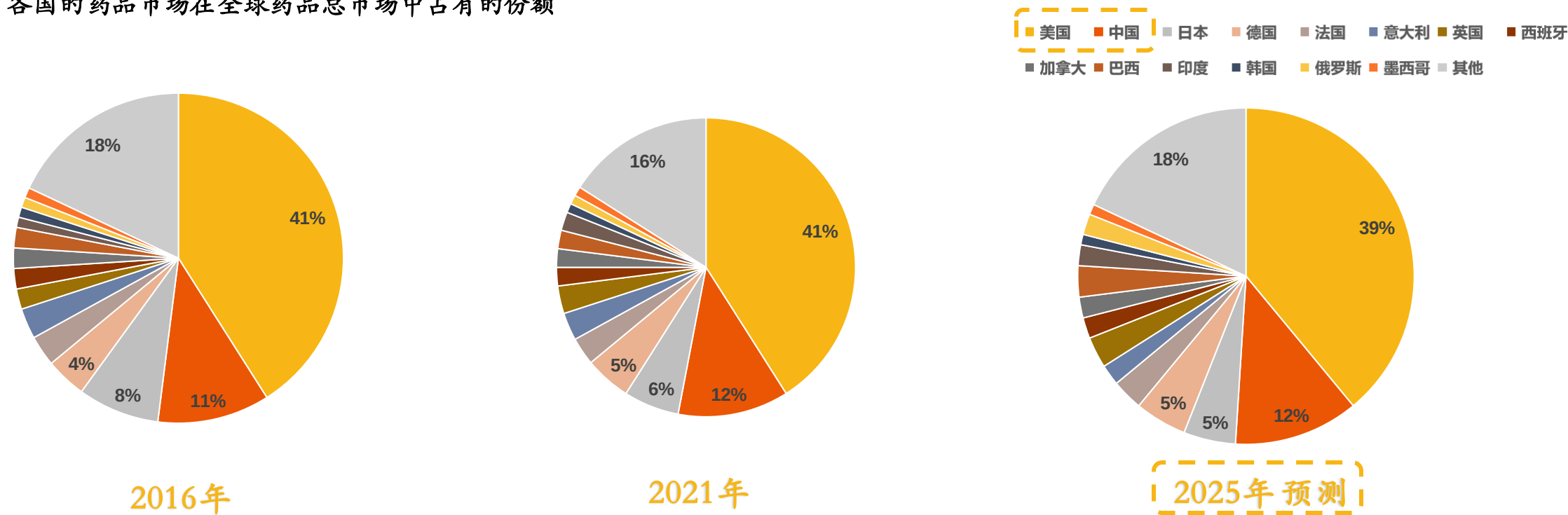


资料来源：Journal of Generic Medicines，平安证券研究所

寻找市场空间最大的出口国：发达地区占据主导，美国市场“一枝独秀”

■ 全球药品市场份额由欧美发达国家占据主导，其中美国市场份额占有率“一枝独秀”。根据IQVIA的统计测算，全球药品的市场份额由美、日、德、法、意、英、西、加、韩等发达国家占据主导地位，其中美国的药品市场空间在全球市场中占有份额比例最高，2016年和2021年均为41%，预计2025年仍将占有39%的份额。中国的市场份额在2016年和2021年稳定在11%-12%，2025年的预计市场份额为12%。中国的创新药出口至美国等发达国家后，可以获得更广阔的市场空间。

图表4 各国的药品市场在全球药品总市场中占有的份额

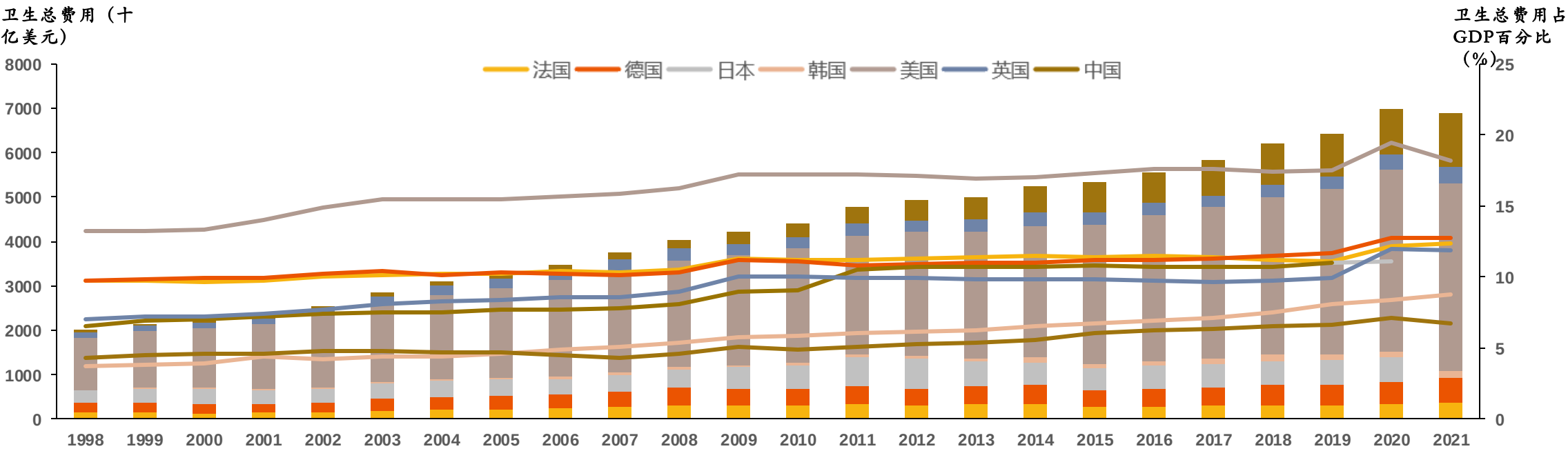


资料来源：IQVIA，平安证券研究所

寻找市场空间最大的出口国：发达地区占据主导，美国市场“一枝独秀”

■ 美国卫生总费用在GDP中占比高，各发达国家该项目的占比在中国之上。卫生总费用在GDP中的占比可以体现医疗健康在该国的受重视程度，同时为创新药在该国的销售带来更大的市场空间。美国的卫生总费用在GDP中占比高，2021年可以达到18.2%，超过中国同年的6.72%。同时，美国的卫生总费用高，2021年可以达到约4.2万亿美元，远远高于中国同年的1.2万亿美元。2021年法国、德国、韩国和英国的卫生总费用在GDP中的占比在8.8%-12.8%之间，均高于中国的占比。

图表5 各国的卫生总费用以及其在GDP中的占比

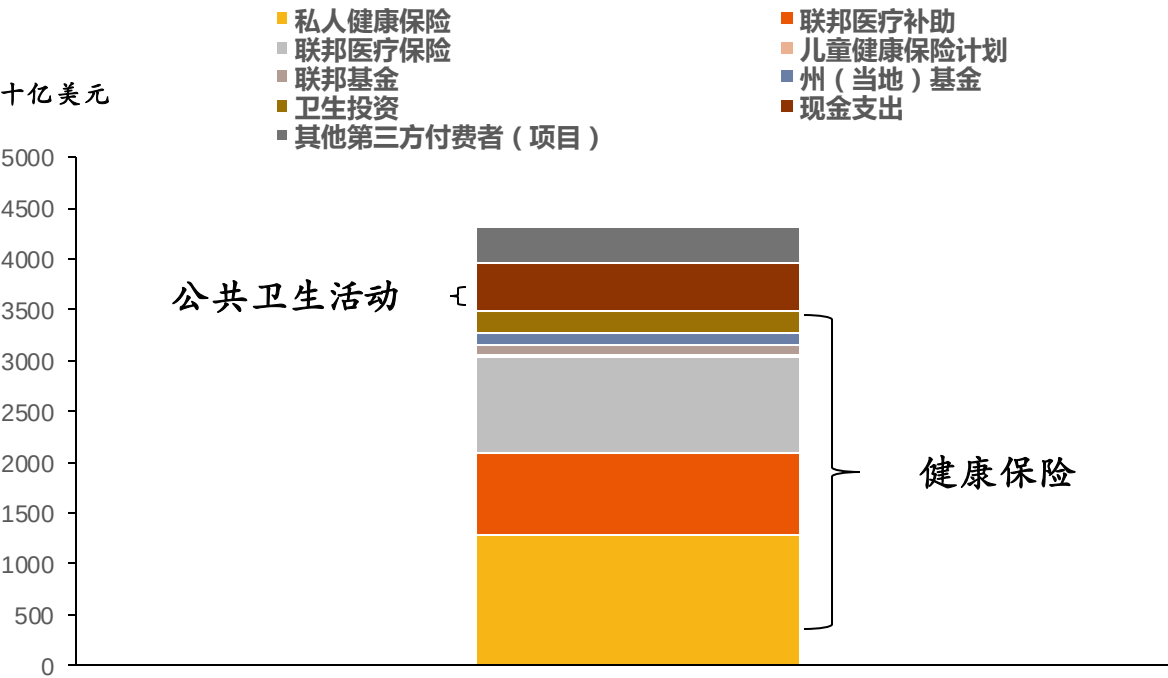


资料来源：OECD Health Statistics 2022，世界银行，美国疾病控制与预防中心，国家卫计委，平安证券研究所

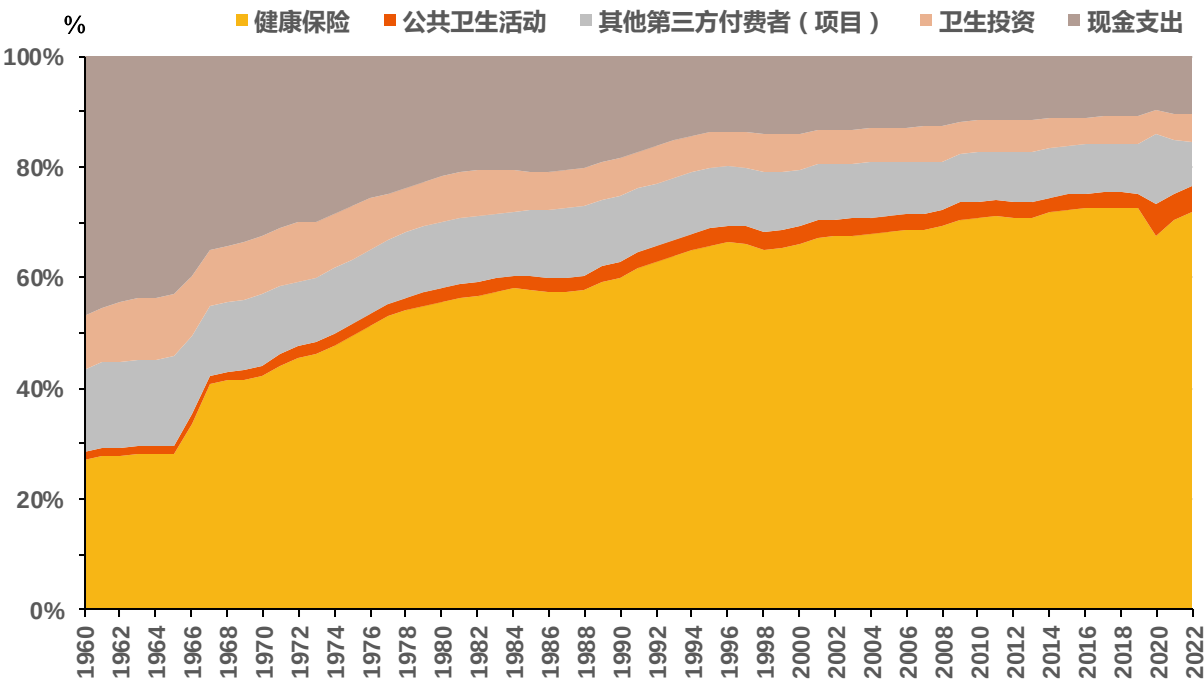
美国医疗支付体系：支付结构清晰，健康保险是体系支柱

■ 美国医疗支付体系主要由健康保险、公共卫生活动、卫生投资、现金支出和其他第三方付费者构成，其中健康保险是支柱。在美国近年的医疗支付体系中，健康保险占据的比例最高，2022年达到74%。其中2022年私人健康保险在健康保险中的占比为40%，在总体医疗支付体系中的占比为30%，是体系中占比最高的板块。以私人健康保险为重点的健康保险是美国医疗支付体系的支柱，支撑了价格相对较高的创新药在美国的销售价格和销售量。

图表6 2022年美国卫生总费用构成拆解



图表7 美国卫生总费用构成随时间的变化



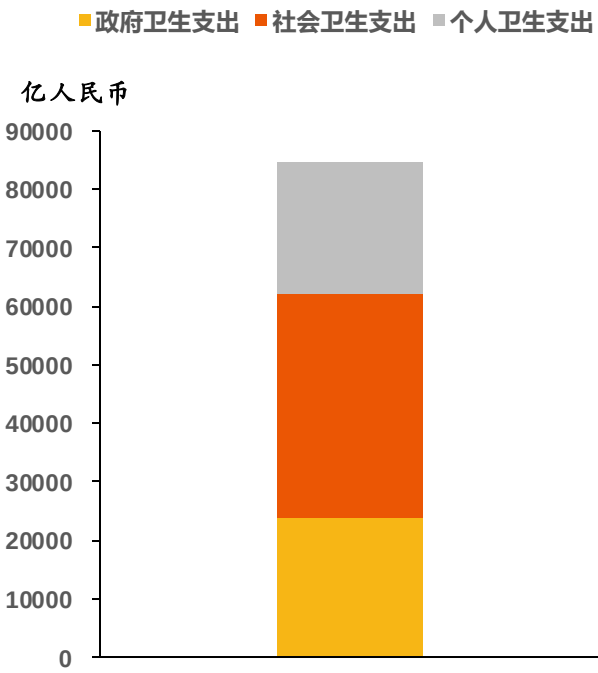
资料来源：美国疾病控制与预防中心，平安证券研究所

资料来源：美国疾病控制与预防中心，平安证券研究所

中国医疗支付体系：社会卫生支出占主导地位，健康险比重较低

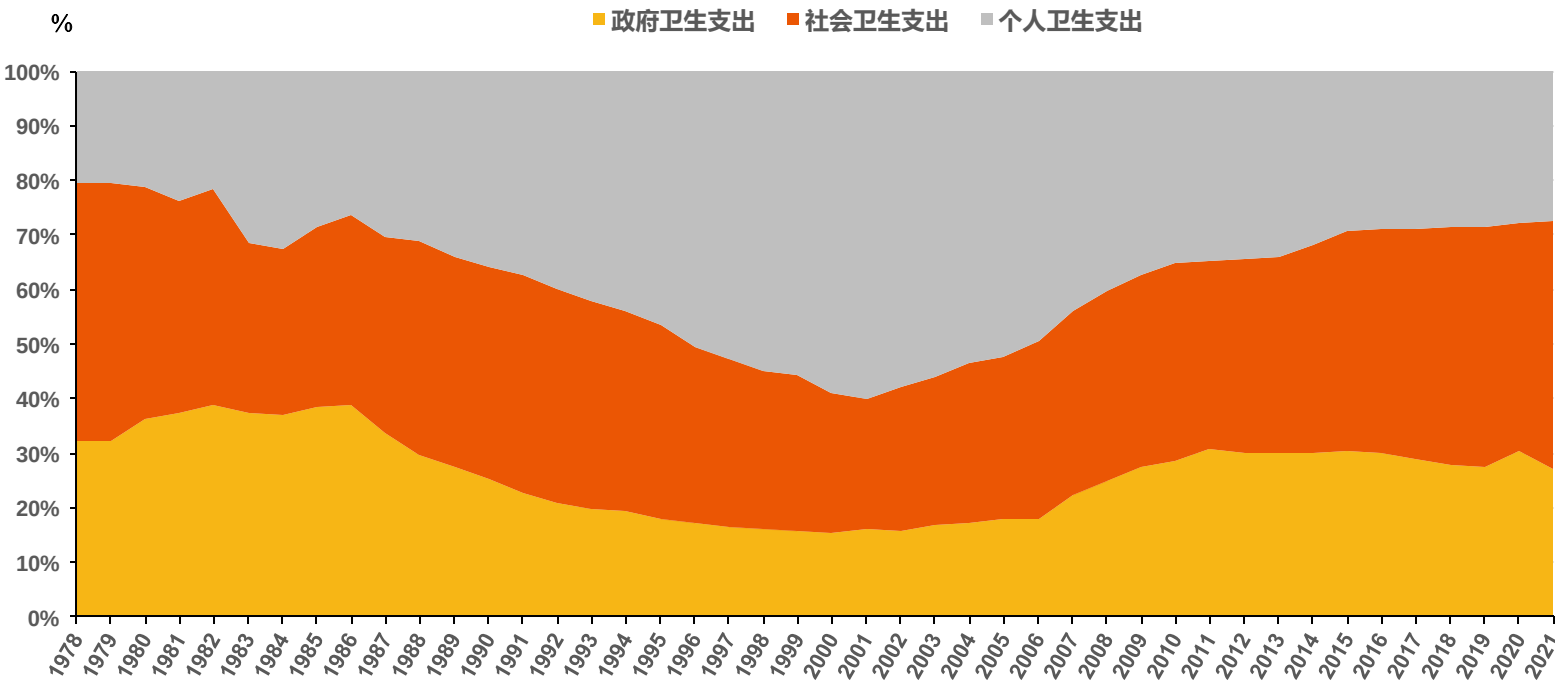
■ 在中国现行的医疗体系中，社会卫生支出占据主导地位，健康险保费收入占比较低。中国现行的卫生费用支付体系由个人卫生支出、社会卫生支出和政府卫生支出构成，其中社会卫生支出占据主导地位，2022年在总体卫生费用支出中占比44.8%。以社会卫生支出和政府卫生支出为主导的中国医疗支付体系促成了以“保基本”为主的医疗消费特色。

图表8 2022年中国卫生总费用构成拆解



资料来源：中国政府网，平安证券研究所

图表9 中国卫生总费用构成随时间的变化

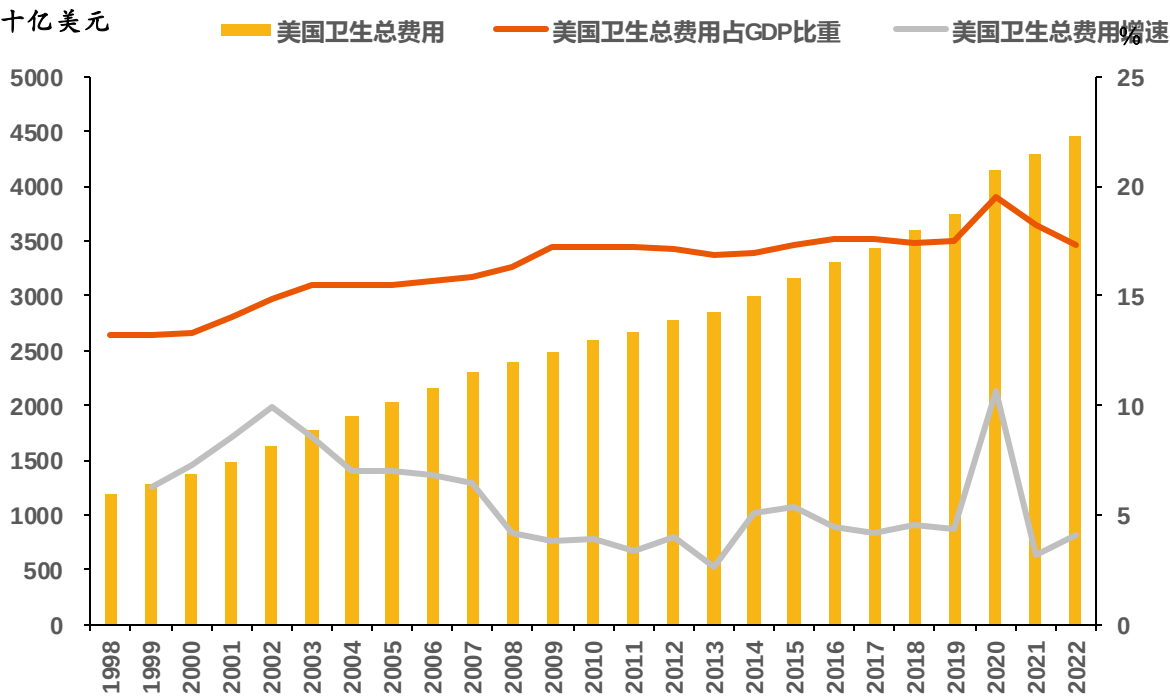


资料来源：国家卫计委，平安证券研究所

中美卫生总费用对比：美国总量高且增速平缓，中国增长迅速但总量仍然较低

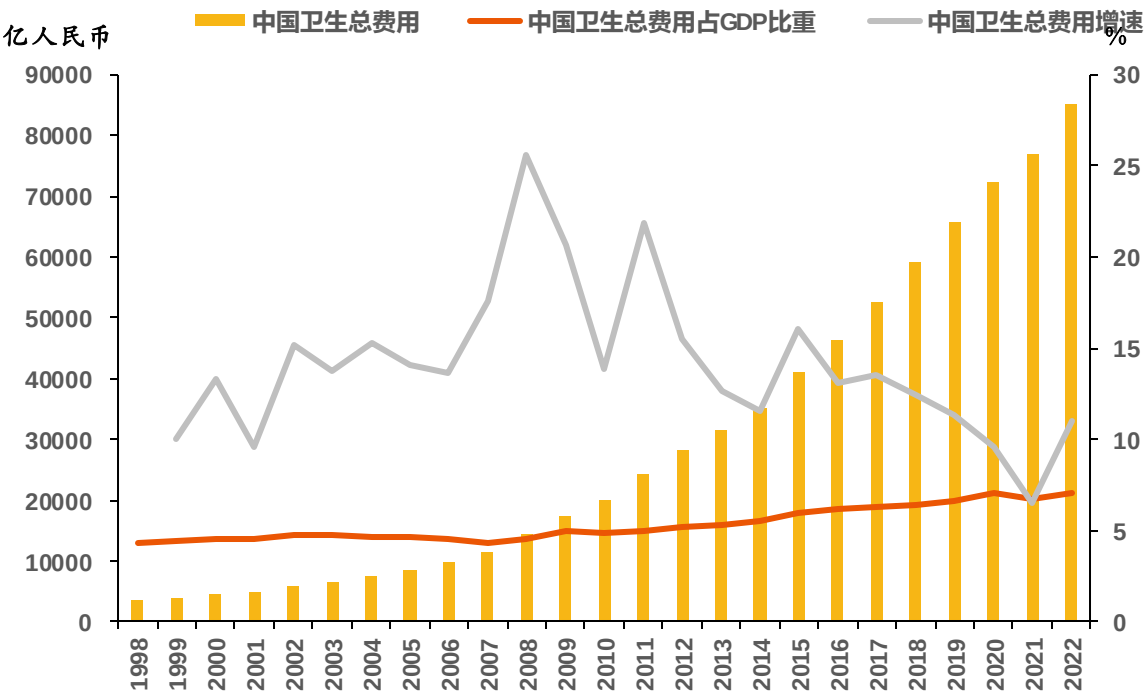
■ 美国卫生总费用高，增速较为平缓；中国卫生总费用保持较快增速，但总量仍然较低。将中美两国的卫生总费用和增速进行对比，美国的增速较为平缓，在5%上下波动；中国的增速较快，2022年的增速为11%，1998-2022年中的大部分年份的增速大于10%，表明中国的医疗卫生行业发展快速。在卫生费用的总量上，中国相比美国仍有不足，美国的高支出可以为创新药的出海提供销售空间。

图表10 美国卫生总费用、总费用增长率和其在GDP中的占比随时间的变化



资料来源：美国疾病控制与预防中心，平安证券研究所

图表11 中国卫生总费用、总费用增长率和其在GDP中的占比随时间的变化



资料来源：国家统计局，国家卫计委，平安证券研究所

出海抬高单价想象空间：美国支付体系抬高价格上限，高品质药品如鱼得水

■ 出海创新药在美国的市场定价远高于中国本土。基于美国以健康保险为支柱的医疗支付体系以及高卫生总费用，创新药在美国的定价往往远高于中国本土。以在海外上市的本土创新药为例，泽布替尼、西达基奥仑赛、本维莫德、特瑞普利单抗和呋喹替尼在美国的定价可以比中国本土定价高数倍到数十倍。国产创新药出海后，相同的产品可以获得更高的单品利润回报。

图表12 国产出海创新药在本土与美国的定价对比

通用名	商品名	中国定价	美国定价	美国溢价
泽布替尼	百悦泽	医保价格： 5440元/盒 (80mg*64粒)	12935美元 (120粒/瓶)	约9倍
西达基奥仑赛	CARVYKTI	-	46.5万美元	-
本维莫德	欣比克	医保价格： 138.00元(10g/ 支)	1405美元 (60g/管)	约12倍
特瑞普利单抗	拓益	医保价格： 1912.96元 (240mg/瓶)	8892.03美元 (240mg/瓶)	约33倍
呋喹替尼	爱优特	医保价格： 2513.70元/盒 (5mg*7粒)	25200美元 (5mg*21粒)	约24倍

图表13 进口重磅创新药在中国与美国的定价对比

通用名	商品名	中国定价	美国定价	美国溢价
阿达木单抗	修美乐	医保价格：1290.0 元/支, (40mg/0.4ml)	6,923美元 (每 4周用量)	约19倍
帕博利珠单抗	可瑞达	17918.0元/支 , (100mg/4ml)	11,115.04美元 (每三周用量)	约4倍
度普利尤单抗	达必妥	医保价格：2780.8 元 (300mg(2.0ml)/ 支)	1,153.85美元 (300 mg/2 mL)	约3倍
恩格列净	欧唐静	医保价格：4.24元 (10mg)	570.48美元 (每月用量)	约31倍

资料来源：易企说公众号，医药魔方，Sage Journals，平安证券研究所

资料来源：可瑞达官网、National Library of Medicine、修美乐官网、勃林格殷格翰官网、医药魔方，平安证券研究所

法律和政策迭代引领行业进步：改革促进药品创新，审评接轨国际标准

■ 中国创新药的相关监管政策不断推陈出新，为创新药出海做出政策保障。中国创新药相关的法律和政策不断迭代，促进了国产药品的创新和进步。同时，在加入 ICH 后，审评标准逐步同国际接轨。

图表14 中国创新药相关的主要政策或事件及其影响和意义

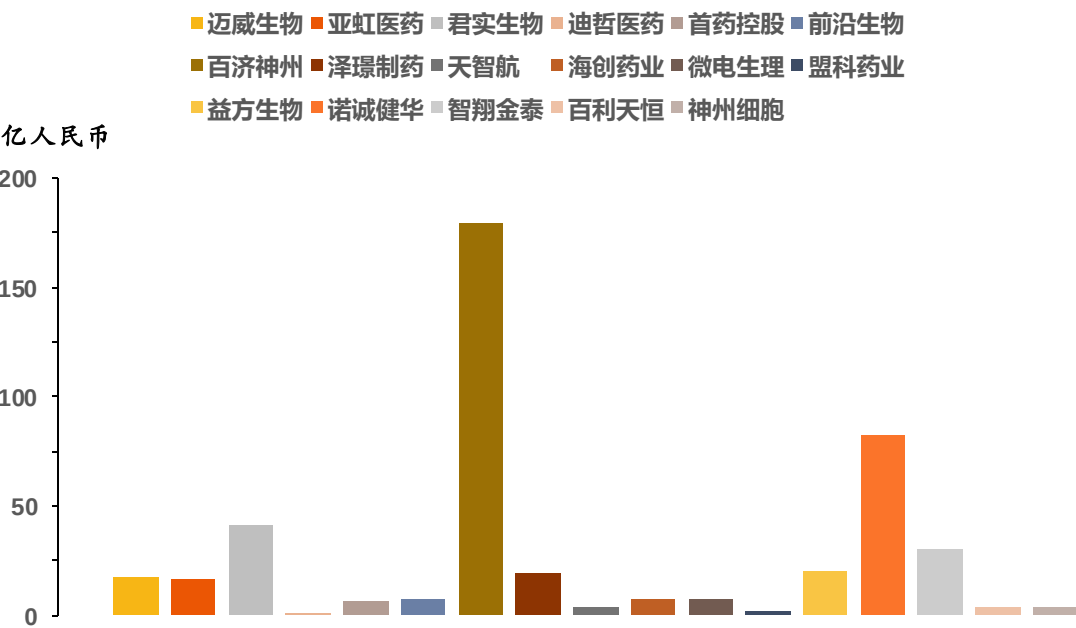
时间	创新药相关的主要政策或事件	政策或事件的影响和意义
2017-06	原CFDA加入ICH	促进药品审评制度与国际接轨，增强中国医药产业的国际竞争力
2017-10	《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》	鼓励开展临床实验，提高实验质量；加快临床急需药品审评审批；鼓励药品创新
2018-07	《关于调整药物临床实验审评审批程序的公告》	注重药品安全性，加强评审中心与开发者的交流，缩短创新药临床实验花费的时间
2019-08	《中华人民共和国药品管理法》	综合运用多种处罚措施，严格监管、严厉处罚；围绕提高药品质量，全面系统地规范对药品管理制度；鼓励药品创新
2020-01	新版《药品注册管理办法》正式施行	明确定义了四个审评加速通道-突破性治疗、优先审评审批、附条件批准、特别审批，鼓励相应药品的开发
2021-11	《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》	对临床实验进行规范指导：当计划选择安慰剂或BSC（最佳支持治疗）作为对照药时，则应确保该适应症在临床中确无标准治疗，当有BSC时，应优选BSC作为对照，而非安慰剂；单臂实验只适合在无标准治疗可选择的末线患者中开展，同时，只有疗效突出的药物才适合采用；研发立题预期与实验终点需要一致
2022-07	《“十四五”医药工业发展规划》	重点布局基因治疗及细胞治疗产品、基于反义寡核苷酸、小干扰RNA、蛋白降解技术(PROTAC)等新型技术平台的药物、罕见病药品和AI制药。推动创新药发展，紧跟国际最前沿科技

资料来源：中国政府网，CFDA官网，国家工业和信息化部，国家药品监督管理局药品审评中心，平安证券研究所

融资环境助推药品出海：医药融资进入困难时期，产品出海带来经费活水

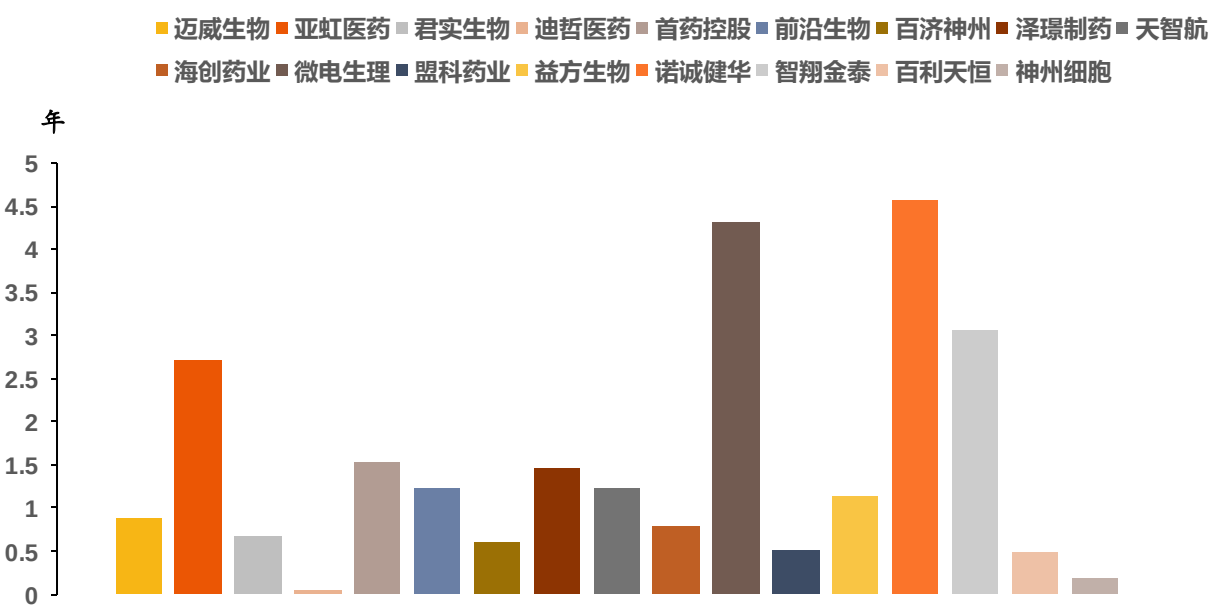
■ 医药公司面临融资困难时期，创新药出海将成为走出困境的重要方法。A股中的尚未盈利的17家医药公司2023年第三季度账上的货币资金在0.69到179亿人民币之间，17家公司中有12家货币资金不足20亿。以该季度的货币资金除以2020-2022年三年的年平均研发费用测算，这类公司可以支撑其研发费用消耗的时长在0.04到4.58年之间，17家公司中，有8家的可支撑时长不到1年，13家不到2年。在融资较为困难的时期，创新药的出海可以为医药公司带来收益，支撑公司的生存。

图表15 中国A股尚未盈利的医药公司2023年第三季度货币资金



资料来源：WIND，平安证券研究所

图表16 中国A股尚未盈利的医药公司2023年第三季度的货币资金可供其研发费用消耗的时长



资料来源：WIND，平安证券研究所



目录CONTENTS

- 创新药出海：为本土公司开拓市场空间
- 成功上市花落谁家：从成功案例看创新药出海产品特点
- 面向未来：从前沿发展看创新药出海未来方向
- 投资建议及风险提示

“借船出海”或“自力更生”：从成功海外上市的产品看国产创新药出海形式

■ 国产创新药出海模式：“借船出海”或“自力更生”。国产创新药的出海模式一般分为“借船出海”，即与海外公司合作，借助合作公司的海外上市和销售经验；和“自力更生”，即不依赖其他合作方，由开发药品的中国公司组建团队在海外上市和销售。在出海上市成功的国产创新药中，“借船出海”是更为常见的形式。对于其余尚未上市的国产创新药，通过license out的形式“借船出海”也是更为主流的选择。

图表17 出海后上市成功的国产创新药

产品名	出品中国公司	靶点	产品种类	海外获批适应症	出海上市年份	上市状态	出海形式
泽布替尼	百济神州	BTk	化学药	淋巴瘤	2019	已上市	自主出海
西达基奥仑赛	金斯瑞	BCMA	CAR-T	多发性骨髓瘤	2022	已上市	与强生公司合作
本维莫德	冠昊生物	AhR	化学药	斑块状银屑病	2022	已上市	与Dermavant Sciences合作
特瑞普利单抗	君实生物	PD-1	生物药	鼻咽癌	2023	已上市	与Coherus BioSciences合作
呋喹替尼	和黄医药	VEGFR	化学药	结直肠癌	2023	已上市	与武田公司合作
艾贝格司亭α	亿帆医药	G-CSF	生物药	化疗引起的中性粒细胞减少症	2023	已上市	自主出海

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

创新药出海成功原因之一：具有独特的临床价值

■ 国产创新药临床价值是能否成功出海的关键因素。对于创新药的成功出海，创新疗法、独特的分子结构或给药方式等带来的临床价值是核心因素。

图表18 成功出海的创新药临床价值分析

产品名	临床价值分析
泽布替尼	从临床实验出发，看疗效和安全的稀缺性：泽布替尼是主要治疗淋巴瘤的BTK抑制剂，目前在美国已经上市的同靶点抑制剂共有4款，其中达沙替尼是第一代BTK抑制剂，伊布替尼是第二代BTK抑制剂。在头对头实验中，泽布替尼在疗效上击败伊布替尼，成为“同类最佳”，而另一款产品阿卡替尼的疗效与伊布替尼相当。
西达基奥仑赛	从技术更新出发，看疗法稀缺性：西达基奥仑赛主要治疗难治性多发性骨髓瘤，该疾病目前的主要疗法为蛋白酶体抑制剂(伊莎佐米等)和免疫调节剂(来那度胺等)。对于传统疗法无法治愈的患者，CAR-T疗法西达基奥仑赛可以作为新选项。西达基奥仑赛是目前为止唯一一款在美国上市的治疗该适应症的CAR-T产品。
本维莫德	从患者用药方便性角度出发，看剂型稀缺性：本维莫德通过靶向AhR，影响IL-17A靶点，从而治疗银屑病。其余上市的靶向IL-17A的单抗药品均为注射剂型，本维莫德为乳膏剂型，在皮肤表面涂抹即可，增加了用药的便捷程度，降低了操作难度。本维莫德兼具创新药的靶向性和用药便捷性，有利于提升患者依从度。
艾贝格司亭α	从分子设计角度出发，看结构稀缺性：艾贝格司亭α是G-CSF靶向的抗体，用于治疗中性粒细胞减少症。G-CSF靶向药初代产品的主要缺点为在血液中半衰期短。第二代产品将PEG分子接在抗体上，以提高分子量从而提升半衰期的长度。然而PEG分子为对人体有毒性的化学分子，艾贝格司亭α采用融合蛋白的方式制备大分子的抗体药物，兼顾了生物相容性和长半衰期二者共同的优势。

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

泽布替尼：同类最佳，头对头实验中击败伊布替尼

- 泽布替尼是新一代的BTK抑制剂，在头对头临床实验中击败前一代BTK抑制剂伊布替尼。泽布替尼在头对头实验中击败伊布替尼，其12个月无进展生存率（94.9% VS 84.0%）和客观缓解率（78.3% VS 62.5%）均高于伊布替尼。更低的心房颤动率（2.5% VS 10.1%）表明泽布替尼的安全性亦优于伊布替尼。而阿斯利康的阿卡替尼的临床实验结果表现出其治疗效果与伊布替尼相当。

图表19 泽布替尼、伊布替尼和阿卡替尼的临床实验结果

泽布替尼和伊布替尼头对头		阿卡替尼和伊布替尼头对头	
泽布替尼（n = 207）	伊布替尼 (n = 208)	阿卡替尼（n = 268）	伊布替尼（n = 265）
主要终点	12个月无进展生存率 94.9%；客 观缓解率 78.3%	12个月无进展生存率 84.0%；客 观缓解率 62.5%	中位无进展生存时间 38.4个月 中位无进展生存时间 38.4个月
安全性	心房颤动率 2.5%	心房颤动率 10.1%	全级别心房颤动/心房扑动发生率 9.4% 全级别心房颤动/心房扑动发生率 16.0%
被试患者疾病	复发/难治性慢性淋巴细胞白血病		慢性淋巴细胞白血病

资料来源：National Library of Medicine，平安证券研究所

西达基奥仑赛：CAR-T创新疗法，对比传统治疗手段具有显著疗效提升

■ 临床实验结果显示西达基奥仑赛对比传统疗法具有更佳的治疗效果。III期临床实验CARTITUDE-4的结果显示，相比于难治性多发性骨髓瘤的标准疗法（standard of care），CAR-T疗法西达基奥仑赛的治疗效果更佳。在客观缓解率ORR和总体微小残留病灶阴性率（MRD negative）两项关键指标上，西达基奥仑赛均带来显著提升。

图表20 西达基奥仑赛与标准疗法在治疗难治性多发性骨髓瘤时的疗效对比

	西达基奥仑赛(n=208)	SOC (n=211 [PVd, n=28; DPd, n=183])	HR	Odds ratio
中位无进展生存期（月）(95% CI)	NE (23-NE)	12 (10-14)	0.26 (0.18-0.38) (P<0.0001)	
12个月无进展生存率（%）(95% CI)	76 (69-81)	49 (42-55)		
客观缓解率, n (%)	176 (85)	142 (67)		3 (P<0.0001)
≥CR	152 (73)	46 (22)		10 (P<0.0001)
10 ⁻⁵ MRD negative, n (%)	126 (61)	33 (16)		9 (P<0.0001)

注：SOC: standard of care; 泊马度胺、硼替佐米和地塞米松[PVd]或达拉单抗、泊马度胺和地塞米松[DPd])

资料来源：Journal of Clinical Oncology，平安证券研究所

创新药出海成功原因之二：与受让方公司的管线和发展需求契合度高

- 对于“借船出海”的药品，能否与受让方公司的管线和发展规划相契合是出海成功的关键因素。以强生公司与金斯瑞就西达基奥仑赛进行合作为例。以医药魔方数据库为基础对强生公司的业务线进行观察，强生公司在多发性骨髓瘤适应症上进行深度布局，从2015年上市的CD38单抗DARZALEX开始，布局了以CD3/BCMA双抗、CD3/GPRC5D双抗为核心的一系列产品，西达基奥仑赛的加入弥补了强生公司管线中CAR-T疗法的缺口。国产创新药管线与海外公司的重点发展适应症和产品梯队缺口相适应，是license out成功的关键。

Johnson & Johnson

深度布局多发性骨髓瘤

目前多发性骨髓瘤的疗法主要为蛋白酶体抑制剂(伊莎佐米等)和免疫调节剂(来那度胺等)。

多发性骨髓瘤是一种发生在骨髓中的癌症，特点是浆细胞异常和繁殖失控，从骨髓中约1%的细胞增加到大多数骨髓细胞。异常细胞在骨内形成肿瘤，导致骨痛和骨折风险增加。

西达基奥仑赛



- 2015年上市
- 根据强生公司年报，2022年销售额约80亿美元
- FDA授予突破性疗法资格
- 2022年上市
- CD3/BCMA双抗，以CD3为锚招募T细胞，以BCMA为靶消灭肿瘤细胞，FDA授予突破性疗法资格
- 2023年上市
- CD3/GPRC5D双抗，以CD3为锚招募T细胞，以GPRC5D为靶消灭肿瘤细胞。BCMA、CD38等靶点会发生γ分泌酶介导的细胞外结构域脱落，靶点脱落引起肿瘤逃逸，进而导致耐药和MM复发。GPRC5D是新的靶点选择。
- FDA授予突破性疗法资格
- 2022年上市
- CAR-T疗法，FDA授予突破性疗法资格

资料来源：医药魔方数据库，强生公司年报，平安证券研究所

创新药出海成功原因之三：研发进度靠前

■ 进度靠前的创新药管线可以较竞争者更快速地上市，尽早抢占更多市场空间，从而获得更高的销售利润。进度靠前的管线是出海交易的“宠儿”，中国在双抗、ADC和CAR-T等领域的发展使市场中有逐渐增多的全球研发进度靠前、有更高出海机会的管线。

图表21 中国license out的交易中研发进度靠前的管线举例

管线	中国公司	收购外国公司	疗法	靶点	管线交易时的进度	全球研发现状对比（2024-02）
依沃西单抗	康方生物	Summit Therapeutics	双抗	VEGF-A;PD-1	III期临床	全球目前仅两款同靶点的在研双抗，康方生物的管线排名第一
HS-20093	翰森制药	GSK	ADC	B7-H3	I期临床	全球共23条同靶点的ADC，尚无产品上市，排名第三
prizloncabtagene autoleucel	西比曼生物科技	Janssen Biotech	CAR-T	CD19;CD20	VI期临床	全球共38条同靶点的CAR-T管线，目前尚无产品上市，仅2款处于临床I期的产品和9款处于临床VI期的产品
PM8002	普米斯	BioNTech	双抗	VEGF-A;PDL-1	II/III期临床	全球目前仅两款同靶点的在研双抗，普米斯的管线排名第一
LM-305	礼新医药	AstraZeneca	ADC	GPRC5D	VI期临床	全球仅一款同靶点的ADC产品

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

“借船出海”：国产创新药license out已初具规模

■ 从2006年发展至今，国产创新药license out已经逐渐形成规模。以医药魔方数据库为基础对国产创新药license out交易进行观察和统计，从2006年发展至今，创新药的出海数量、总交易金额不断提升，已经初步形成规模。

药物类型	小分子药品	小分子为主	小分子、单抗、双抗、CAR-T	小分子、单抗、双抗、ADC、CAR-T
交易金额	有披露的在1亿美元左右	数百万到数亿美元之间	数亿到20亿美元之间，超过10亿的有3例	数千万到数十亿美元之间，最高可接近百亿美元，超过10亿的超过30例
主要涉及靶点	50S subunit、HDAC	mTORC1、p38γ、bacterial Top II、PARP、DPP-4、VEGFR、FGFR、Raf kinase、AhR、c-Met、HER2	免疫检查点类；治疗自免疾病的靶点；淋巴细胞表面蛋白；NET、EGFR T790M、TLR7、Bcl-2、IDO1、BCMA、BTK、IFNα2、BRAF、GSNOR	免疫检查点类；淋巴细胞表面蛋白；SIRPα、Top、S. pneumoniae、GPC3、TGFB2、CSF-1R、DPP-1、KRAS G12D、DLL3、GLP-1R、PARP1、CLDN18.2、Trk、MR、HER3、HER2、ILT7、USP1、OX40
出海交易总数	共<10例 平均每年1~2例	共<20例 平均每年约4例	共近40例 平均每年7~8例	共近200例 平均每年约50例

2006-2010
出海起步

2011-2014
缓步上升

2015-2019
加速发展

2020-2023
形成规模

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

重点观察：双抗、CAR-T和ADC等产品引领出海风尚

■ 2020-2023年，国产双抗、CAR-T和ADC出海频繁，在出海总项目和总金额中占据重要地位。2020年后，双抗、CAR-T和ADC产品的出海在总体交易项目和交易金额中占据重要地位，三者总交易数占据2020-2023年总交易数的29%，其中披露的总交易金额占据2020-2023年披露的总交易金额的69%。

图表22 2020-2023年国产双抗、CAR-T和ADC的出海情况汇总

产品类型	该类型2020-2023年交易总数	在2020-2023年的license out交易总数中占比	该类型2020-2023年所披露的交易总金额	在2020-2023年的license out交易被披露的金额中占比	主要涉及的靶点	主要涉及的转让方中国公司	主要涉及的受让方海外公司
双抗	14	7.5%	221.38亿美元	24%	HER2、4-1BB、HER3、EGFR、PDL-1、VEGF-A、B7-H4、CD3、PD-1、CLDN18.2	科望医药、普米斯、药明生物、和铂医药、康方生物、博奥信、石药集团、复宏汉霖、康宁杰瑞、信达生物	Astellas Pharma、BioNTech、Cullinan Oncology、GSK、阿斯利康、Sanofi、罗氏
CAR-T	11	5.9%	36.86亿美元	4%	CD19、CD20、TGFB2、GPC3、DLL3、BCMA	西比曼生物科技、传奇生物、森朗生物、普瑞金、科济药业、合源生物、信达生物	罗氏、阿斯利康、强生、诺华、Vaxcell Bio、CellPoint、Galapagos、印度瑞迪博士、inno.N
ADC	29	15.6%	385.65亿美元	41%	B7-H3、MSLN、CLDN18.2、B7-H4、HER3、TROP2、GPC5D、HER2、nectin-4、CDH6	礼新医药、科伦博泰、多禧生物、石药集团、云顶新耀、百奥赛图、信诺维、康诺亚、映恩生物、启德医药、百力司康、宜联生物、翰森制药、和铂医药、恒瑞医药、药明生物	Ona Therapeutics、Seagen、德国默克、GSK、BioNTech、Myricx Pharma、Adcendo、阿斯利康、ADC Therapeutics

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

双抗：三大主流方向均有出海

■ 双抗创新药是国产创新药出海的“功臣”之一，三大主流的双抗制备方向均有产品出海。根据医药魔方数据库，2022年以来，双抗创新药在全球密集上市，目前共有12款产品上市，从2020年以来，已经有14个国产双抗创新药项目出海，涉及CD3、PD-1、PD-L1、4-1BB等多个靶点。

图表23 双抗的种类、发展现状和出海情况

双抗种类	发展现状	出海情况
细胞桥接	- 近2年来海外火热赛道 - 靶点关注CD3/CD16/CD47 - 受MNC公司关注度高，临床前即可获得好价格	目前共两项完成出海交易的管线： 1) 药明生物2023年1月CD3与未知靶点双抗临床前管线以合作/许可方式与GSK交易，与其余至多三款产品一起总金额15亿美元 2) 和铂医药2022年4月CD3与CLDN18.2双抗临床前管线以合作/许可方式与阿斯利康交易，总金额3.5亿美元
免疫靶点协同	- 分为免疫检查点抑制剂+免疫检查点抑制剂，免疫检查点抑制剂+免疫检查点激动剂，以及免疫检查点激动剂+免疫检查点激动剂 - 靶点关注PD-1/4-1BB/TIGIT - 全球仅康方生物卡度尼利单抗一款上市产品，仅在中国获批上市	目前共7项出海交易属于该领域，涉及PD-1/PD-L1/4-1BB等免疫相关靶点。价值最高的项目是康方生物以合作/许可的方式于2022年12月与Summit Therapeutics交易的当时处于III期临床的VEGF-A与PD-1双抗（现已在中国申请上市），交易总金额50亿美元
双靶点阻断	- 分为同靶点不同表位阻断和不同靶点阻断 - 靶点关注HER2/TROP2/HER3/EGFR - 全球仅埃万妥单抗/法瑞西单抗两款产品获批，仅埃万妥单抗一款针对癌症	目前共两项完成出海交易的管线： 1) 康宁杰瑞于2020年6月将HER2双抗临床II管线以合作/期权方式与Sanofi交易 2) 百奥赛图2024年01月将临床前管线HER2与TROP2双抗ADC临床前管线以期权方式与Radiance交易

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

CAR-T：特色CAR-T是近年来的出海主流

■ 近年来成功出海的CAR-T产品以双靶CAR-T、纳米抗体CAR-T和新靶点CAR-T产品为主。根据医药魔方数据库，目前全球上市的CAR-T产品共有10款，主要涉及CD19和BCMA两大靶点，涉及的适应症主要为血液类疾病，目前出海的CAR-T交易共11项，2021年以来，出海的国产CAR-T产品主要为靶向DLL3等新靶点的产品、双靶点CAR-T或纳米抗体CAR-T产品，指向未来的细胞治疗发展方向。

图表24 CAR-T的发展现状和出海情况

CAR-T 种类	发展现状	出海情况
双靶CAR-T	- 克服免疫逃避，针对不同的靶点提高疗效 - 全球尚无双靶点CAR-T产品上市 - 靶点主要集中于CD19/PD-1/CD22/BCMA/CD20	2023年05月，西比曼生物科技公司以许可/合作的形式将处于临床I/II期的CD19/CD20双靶CAR-T管线prizloncabtagene autoleucel交易给Janssen Biotech，后者将获得该管线在美国/欧洲/日本以及其他地区的权益。2023年12月，西比曼将该管线在中国大陆地区的权益以合作/期权的形式转移给Janssen Biotech。
新靶点或特色CAR-T	- 目前已经上市的CAR-T产品，均针对CD19或BCMA - 目前尚无已上市的针对实体瘤的CAR-T产品 - 纳米抗体，具备高特异性/易改造/成本低/稳定性高等等诸多优势。结合纳米抗体的CAR-T是未来研发的一大趋势	1) 2023年4月，森朗生物将纳米抗体BCMA-CART产品以合作/许可的形式与Vaxcell Bio达成协议 2) 2021年5月，普瑞金将自主研发的基于纳米抗体的BCMA-CART产品在印度地区的独家权益以合作/许可的形式交易给瑞迪博士公司。2022年4月，普瑞金将同一款产品在欧美的开发权交易给CellPoint公司，同年CellPoint公司被Galapagos公司全资收购，后者获得了该产品在中国和印度以外市场的临床开发和商业化权益。根据协议，普瑞金将获得包括预付款在内超过2.5亿欧元的各项里程碑现金付款，以及两位数的商业化销售提成 3) 传奇生物针对实体瘤广泛期小细胞肺癌和大细胞神经内分泌癌的DLL3靶向的CAR-T产品LB2102的全球权益于2023年11月转移给了诺华。根据协议，传奇生物将获得1亿美元的预付款，并有资格获得高达10.1亿美元的临床、监管和商业里程碑付款以及分级特许权使用费。目前尚无DLL3靶向的任何产品上市

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

ADC：出海管线分布于各类靶点，单抗ADC占比较高

■ 出海的ADC管线分布于各类靶点，许多管线在该靶点处于研发靠前的位置，目前出海的管线主要为单抗ADC。在出海的ADC管线中，多数为单抗，双抗管线仅一条。靶点分布广，包括c-Met、B7-H3、HER3、HER2、TROP2、CLDN18.2等热门ADC相关靶点。

图表25 ADC各靶点出海管线以及其管线进度

ADC形式	靶点	管线数量	管线交易时的进度	全球研发现状对比（2024-02）
双抗	HER2;TROP2	1	临床前	同靶点的产品共两款，均处于临床前阶段
单抗	c-Met	1	临床前	全球共14条该靶点的单抗ADC管线，其中临床III期的1条，I期3条，II期4条
	B7-H3	2	II期临床一项，临床前一项	全球共23条该靶点的单抗ADC管线，其中临床III期1条，II/III期1条，I期2条
	MSLN	1	申报临床	全球共8条该靶点的单抗ADC管线，2条处于临床I期，1条处于II期，1条处于III期
	CLDN18.2	5	II期临床两项，III期临床三项	全球共21条该靶点的单抗ADC管线，3条处于临床I期，4条处于临床II期
	B7-H4	1	I期临床	全球共7条该靶点的单抗ADC管线，仅1条处于临床I期，1条处于II期
	HER3	1	I期临床	全球共17条该靶点的单抗ADC管线，1条处于上市申请，2条处于临床I期，3条处于II期，1条处于III期
	TROP2	4	获批上市一项，II期临床一项，III期临床一项，临床前一项	全球共45条该靶点的单抗ADC管线，1款批准上市，1条上市申请，2条临床III期，9条临床II期
	GPRC5D	1	II期临床	全球该靶点的相关管线仅一条
	HER2	3	批准上市一项，II期临床两项	全球有3款批准上市的HER2 ADC，申请上市的2款
	nectin-4	2	I期临床一项，临床前一项	全球共23条该靶点的单抗ADC管线，其中1款获批上市，1款处于临床III期，1款处于临床II期，5款处于临床I期
	CDH6	1	临床前	全球共4条该靶点的单抗ADC，其中1条处于II/III期临床，2条处于I期临床

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

“借船出海”：license out是创新药成功出海的主要方式，近年来捷报频传

图表26 2022年已披露的交易金额在1000万美元以上的国产创新药license out产品出海交易汇总

中国公司	交易时间	受让方外国公司	产品	药品类型	靶点	交易首付（美元）	交易总金额（美元）	当前状态变更或终止
科伦博泰	2022-12-22	Merck & Co.	6款ADC候选药物、SKB410	ADC	/	1.75 亿	94.75 亿	其中两款ADC终止 2023-10-23
	2022-05-16		sacituzumab tirumotecan	ADC	Trop-2	4700万	14.1亿	/
	2022-07-26		SKB315	ADC	CLDN18.2	3500万	9.36亿	/
康方生物	2022-12-06	Summit Therapeutics	依沃西单抗	双特异性抗体	PD-1/VEGF-A	5 亿	50 亿	/
天演药业	2022-03-02	赛诺菲	安全抗体SAFEbody 技术、两款候选药	技术平台	/	1750万	25亿	/
英矽智能	2022-11-08	Sanofi	不超过6个创新靶点的 候选物;Pharma.AI 技术平台	/	/	2150万	12亿	/
石药集团	2022-07-28	Elevation Oncology	SYSA 1801	ADC	CLDN18.2	2700万	11.95亿	/
礼新医药	2022-05-05	Turning Point	LM-302	ADC	CLDN18.2	2500万	10亿	/
济民可信	2022-08-18	Genentech	JMKX002992	小分子	AR	6000万	6.5亿	/
先声药业	2022-09-29	Almirall	SIM0278	融合蛋白	IL-2	1500万	5.07亿	/
云顶新耀	2022-08-15	Immunomedics	戈沙妥珠单抗	ADC	Trop-2	2.8亿	4.55亿	/

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

“借船出海”：license out是创新药成功出海的主要方式，近年来捷报频传

图表26 2022年已披露的交易金额在1000万美元以上的国产创新药license out产品出海交易汇总

中国公司/	交易时间	受让方外国公司	产品	药品类型	靶点	交易首付（美元）	交易总金额（美元）	当前状态变更或终止
和铂医药	2022-04-06	阿斯利康	AZD5863	双抗	CLDN18.2/CD3	2500万`	3.5亿	/
君实生物	2022-01-10	Coherus	JS006	单抗	TIGIT	3500万	2.9亿	终止 2024-01-10
普瑞金	2022-09-27	Galapagos	PRG-1801	CAR-T	BCMA	/	2.632亿	/
	2022-04-02	CellPoint	PRG-1801	CAR-T	BCMA	2106万	商业里程碑和特许权使用费	/
和誉医药	2022-01-18	Eli Lilly	ABSK151	小分子	/	/	2.58亿	/
博奥信生物	2022-03-29	Pyxis Oncology	BSI060T	单抗	Siglec-15	1000万	2.325亿	/
联拓生物	2022-12-19	Pfizer	sisunatovir	小分子	RSV fusion	2000万	1.55亿	/
劲方医药	2022-04-01	SELLAS Life Sciences	GFH009	小分子	CDK9	1000万	1.5亿	/
亿一生物	2022-11-14	Acrotech	(艾贝格司亭-α) F-627	融合蛋白	G-CSF	/	2.365亿	/
	2022-03-01	APOGEPHA Arzneimittel				40万	3890万	/
济民可信	2022-05-06	Orion	JMKX000623	小分子	Nav1.8	1579万	商业化提成	/

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

“借船出海”：license out是创新药成功出海的主要方式，近年来捷报频传

图表27 2023年已披露的交易金额在1亿美元以上的国产创新药license out产品出海交易汇总

中国公司	交易时间	受让方外国公司	产品	药品类型	靶点	交易首付（美元）	交易总金额（美元）	当前状态变更或终止
百利天恒	2023-12-11	BMS	BL-B01D1	双抗ADC	EGFR/HER3	8亿	84亿	/
诚益生物	2023-11-09	AstraZeneca	ECC5004	小分子	GLP-1R	1.85亿	20.1亿	/
科望医药	2023-12-28	Astellas Pharma	ES019、另外三款产品	双抗	SIRPα;PDL-1	/	17.37亿	/
翰森制药	2023-12-20	GSK	HS-20093	ADC	B7-H3	1.85亿	17.1亿	/
	2023-10-20		HS-20089		B7-H4	8500万	15.7亿	/
映恩生物	2023-04-03	BioNTech	DB-1303、DB-1311	ADC	HER2、B7-H3	1.7亿	16.7亿	/
恒瑞医药	2023-10-30	Merck KGaA	HRS-1167、SHR-A1904	小分子、ADC	PARP1、CLDN18.2	1.7126亿	16.6982亿	/
	2023-08-14	Aiolos Bio	SHR-1905	单抗	TSLP	2150万	10.5亿	/
	2023-02-12	Treeline Biosciences	SHR2554	小分子	EZH2	1100万	7.06亿	/
	2023-10-08	Dr.Reddy's Laboratories	吡咯替尼	小分子	HER2;HER4;EGFR	300万	1.555亿	/
药明生物	2023-01-04	GSK	CD3相关的双抗、至多三款TCE抗体	双抗	CD3	4000万	15亿	/
亨利医药	2023-10-16	Novo Nordisk	ocedurenone	小分子	MR	/	13亿	/

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

“借船出海”：license out是创新药成功出海的主要方式，近年来捷报频传

图表27 2023年已披露的交易金额在1亿美元以上的国产创新药license out产品出海交易汇总

中国公司	交易时间	受让方外国公司	产品	药品类型	靶点	交易首付（美元）	交易总金额（美元）	当前状态变更或终止
康诺亚	2023-02-23	AstraZeneca	CMG901	ADC	CLDN18.2	6300万	11.88亿	/
和黄医药	2023-01-23	Takeda Pharmaceuticals	呋喹替尼	小分子	VEGFR	4亿	11.3亿	/
传奇生物	2023-11-13	Novartis	LB2102和另一款靶向DLL3的CAR-T	CAR-T	DLL3	1亿	11.1亿	/
和铂医药	2023-12-15	Seagen	HBM9033	ADC	MSLN	5300万	11.03亿	/
	2023-02-14	Cullinan Oncology	HBM7008	双抗	4-1BB;B7-H4	2500万	5.88亿	/
普米斯	2023-11-06	BioNTech	PM8002	双抗	VEGF-A;PDL-1	5500万	10.55亿	/
启德医药	2023-04-13	Pyramid Biosciences	GQ1010	ADC	TROP2	2000万	10.2亿	/
宜联生物	2023-10-12	BioNTech	HER3 ADC	ADC	HER3	7000万	10亿	/
高光制药	2023-03-22	Biohaven	BHV-8000	小分子	TYK2;JAK1	1000万	9.7亿	/
信诺维	2023-01-10	AmMax	新一代ADC	ADC	/	/	8.71亿	/
阿诺医药	2023-06-21	Nippon Kayaku	buparlisib	小分子	PI3K	/	8.4亿	/
君实生物	2023-05-05	Dr.Reddy's Laboratories	特瑞普利单抗	单抗	PD-1	1000万	7.283亿	/

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

“借船出海”：license out是创新药成功出海的主要方式，近年来捷报频传

图表27 2023年已披露的交易金额在1亿美元以上的国产创新药license out产品出海交易汇总

中国公司	交易时间	受让方外国公司	产品	药品类型	靶点	交易首付（美元）	交易总金额（美元）	当前状态变更或终止
石药集团	2023-02-13	Corbus Pharmaceuticals	SYS6002	ADC	nectin-4	750万	6.925亿	/
赞荣医药	2023-05-09	Roche	ZN-1041	小分子	HER2	7000万	6.8亿	/
复宏汉霖	2023-09-12	PT Kalbe Farma	斯鲁利单抗	单抗	PD-1	7000万	6.65亿	/
	2023-10-27	Intas Pharmaceuticals	斯鲁利单抗	单抗	PD-1	2783万	1.9802亿	/
劲方医药	2023-08-28	Verastem	两款RAS通路靶向药、GFH375	小分子	Ras、KRAS G12D	1150万	6.365亿	/
和誉医药	2023-12-04	Merck KGaA	pimicotinib	小分子	CSF-1R	7000万	6.055亿	/
礼新医药	2023-05-12	AstraZeneca	LM-305	ADC	GPRC5D	5500万	6亿	/
海思科	2023-11-21	Chiesi Farmaceutici	HSK31858	小分子	DPP-1	1300万	4.62亿	/
祐森健恒	2023-11-20	AstraZeneca	UA022	小分子	KRAS G12D	2400万	4.19亿	/
迈威生物	2023-01-20	Disc Medicine	DISC-3405	单抗	TMPRSS6	1000万	4.125亿	/
安基生技	2023-03-02	Avenue Therapeutics	AJ201	小分子	Nrf2	300万	2.53亿	/

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

被退回的出海项目：原因各有不同，不会打断国产项目出海大格局

■ 国产创新药被退回的原因各有不同，不会对国产项目出海的整体格局有重大影响。 创新药出海失败的原因主要有：1) 相关药品的成药前景有争议；2) 赛道竞争激烈，预计收益不及预期；3) 收购方战略变动；4) 临床实验数据的充分性，以及实验过程中出现的安全性问题被FDA提出质疑；5) FDA对me-too药物审批收紧，导致药品错失预计上市窗口期等。

图表28 中国被退回的出海项目

中国公司	受让方外国公司	产品	靶点	被退回可能性分析
天境生物	艾伯维	来佐利单抗	CD47	CD47 单抗的未来前景有争议
百济神州	诺华	替雷利珠单抗	PD-1	PD-1 竞争激烈，诺华的全球战略调整
信达	礼来	信迪利单抗	PD-1	FDA对临床结果质疑，需要补充临床数据，所需经费扩增
基石药业	EQRx	舒格利单抗/nofazinlimab	PD-L1/PD-1	FDA迅速收紧me-too药物审批，产品上市周期长，EQRx业务调整
诺诚健华	Biogen	奥布替尼	BTK	临床实验暂缓，Biogen 业务调整 (临床实验出现肝损伤，FDA提出质疑)
加科思	艾伯维	JAB-3312	SHP2	艾伯维业务调整
凌科药业	EQRx	LNK01001	JAK1	JAK1 靶点竞争，产品上市周期长，EQRx业务调整

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

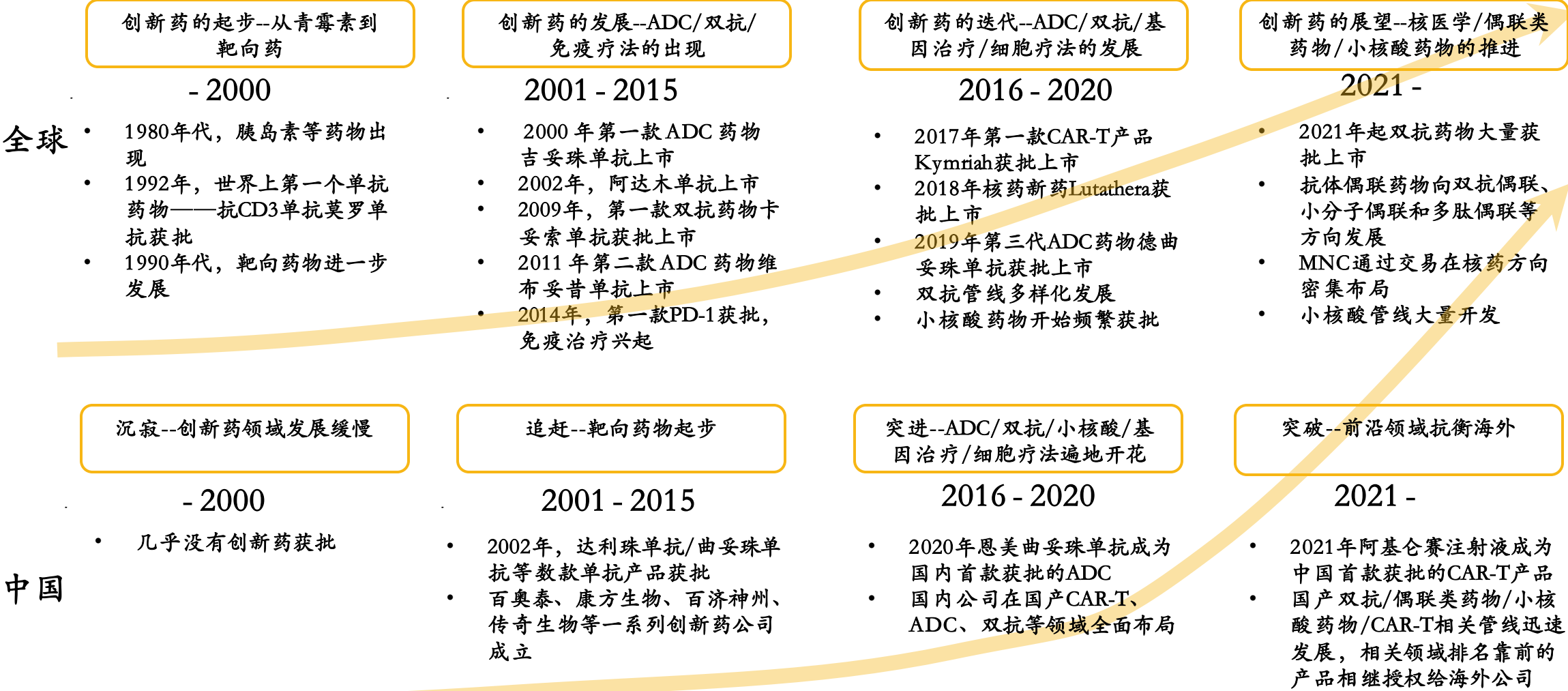


目录CONTENTS

- 创新药出海：为本土公司开拓市场空间
- 成功上市花落谁家：从成功案例看创新药出海产品特点
- 面向未来：从前沿发展看创新药出海未来方向
- 投资建议及风险提示

出海方向前瞻：创新药前沿领域，中国与海外的差距逐渐缩小

■ 以医药魔方数据库和药智数据库为基础，对中国和全球的创新药发展进行观察，中国和海外的差距正在逐渐缩小。

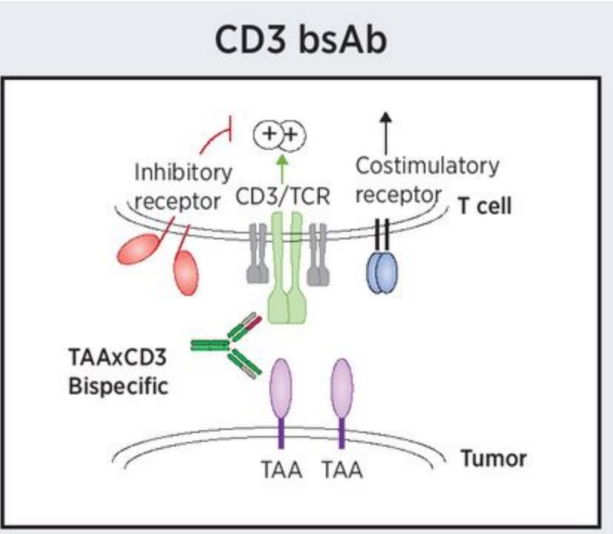


资料来源：医药魔方数据库，药智数据库，平安证券研究所

出海方向前瞻：双抗的发展之细胞桥接

■ 细胞桥接是双抗发展的主流方向之一，目前国产创新药出海管线较少。以细胞桥接为原理的双抗，一端可以与T细胞、NK细胞或巨噬细胞等细胞相连接，另一端可以与肿瘤细胞表面的抗原相连接，引起T细胞等细胞的激活，促使其杀死肿瘤细胞。根据医药魔方数据库，在目前的研究中，CD3引导的与T细胞的结合是该方向最主流的形式，全球共有8款上市产品，而与NK细胞相关的CD16和与巨噬细胞相关的CD47则尚无相关上市产品，目前共2笔细胞桥接方向的国产双抗出海交易，分别为药明生物和GSK，靶点尚未公布，以及和铂医药和阿斯利康，靶点为CD3/CLDN18.2，针对胰腺癌/胃癌等实体瘤。

图表29 细胞桥接双抗的基本原理



资料来源：Molecular Cancer Therapeutics，平安证券研究所

图表30 发展靠前的细胞桥接双抗产品

产品	公司	阶段	初次上市时间	靶点	适应症
elranatamab	辉瑞	美、欧上市	2023-08-14	CD3/BCMA	多发性骨髓瘤
epcoritamab-bysp	Genmab;AbbVie	美、欧、日上市	2023-05-19	CD3/CD20	淋巴瘤
talquetamab	强生；Genmab	美、欧上市	2023-08-09	CD3/GPRC5D	多发性骨髓瘤
卡妥索单抗	Neovii	欧州上市	2009-04-19	CD3/EpCAM	癌性腹水
格菲妥单抗	罗氏	美、欧、中上市	2023-06-15	CD3/CD20	淋巴瘤
特立妥单抗	强生；Genmab	美、欧、中上市	2022-08-23	CD3/BCMA	多发性骨髓瘤
莫妥珠单抗	罗氏；Biogen	美、欧、中上市	2022-06-03	CD3/CD20	淋巴瘤
贝林妥欧单抗	安进	美、欧、中、日上市	2014-12-03	CD3/CD19	淋巴瘤
odronextamab	Regeneron	美国申请上市	/	CD3/CD20	淋巴瘤
tarlatamab	安进	美国申请上市	/	CD3/DLL3	肺癌/前列腺癌
TNB-383B	AbbVie	III期临床	/	CD3/BCMA	多发性骨髓瘤
linvoseltamab	Regeneron	III期临床	/	CD3/BCMA	多发性骨髓瘤/肾移植

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

出海方向前瞻：双抗的发展之双靶点阻断

■ 双靶点阻断是双抗的第二大主流方向，国内目前有诸多管线排名靠前的产品。在单抗药物治疗肿瘤的过程中，肿瘤细胞可以通过补偿信号通路或同靶点不同表位之间的同源或异源二聚体激活细胞内的信号，从而进行逃逸或产生耐药性。双抗通过同时靶向两个靶点，可以减少肿瘤细胞逃逸，克服耐药性，提高治疗效果。该方向目前全球共有2款产品获批，大多数管线在临床前或临床I期阶段。

图表31 双靶点阻断的双抗发展现状

抗体类型	靶点组合	相关管线进展
阻断血管生成	VEGF+ANG2；VEGF+ALK1；	大部分管线在临床前，其中罗氏的法瑞西单抗（VEGF+ANG2）于2022-01-28被批准上市；OncXerna Therapeutics的navicixizumab（DLL4/VEGF）处于临床III期
阻断肿瘤生成	EGFR+c-Met；HER2+EGFR	大部分管线均在临床前，其中强生的埃万妥单抗（EGFR+c-Met）于2021-05-21被批准上市；康宁杰瑞的JSKN-003以及anbenitamab（HER2+HER2）处于II期临床；Systimmune的izalontamab（EGFR+HER3）处于II期临床；Jazz Pharmaceuticals的泽尼达妥单抗（HER2+HER2）处于II期临床
靶向肿瘤生长微环境	TGBβ+PDL-1;	大部分管线均在临床前，其中君实生物的JS201（TGBβ+PD-1）处于临床I期；正大天晴的TQB2858（TGBβ+PDL-1）和TQB2868（TGBβ+PD-1）处于临床I期
靶向炎症/自身免疫疾病通路	TNFα+IL-17A; TNFα+IL-6	大部分管线均在临床前，其中赛诺菲的romilkimab（IL-4+IL-13）和lunsekimig（TSLP+IL-13）处于临床I期；AbbVie的lutikizumab（IL-1β+IL-1α）和remtolumab（TNFα+IL-17A）处于临床I期
阻断血管/肿瘤生成/+靶向免疫检查点抑制剂	VEGR+PD-1; EGFR+PD-1; HER2+PD-1；c-Met+CTLA4	大部分管线均在临床前，其中Summit Therapeutics的依沃西单抗（VEGF+PD-1）处于上市申请阶段；赛诺菲的SAR442970（TNF-α+OX40L）处于临床I期

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

出海方向前瞻：双抗的发展之免疫靶点协同

- 双免疫靶点协同双抗的大多数管线处于临床前，国内有诸多管线排名靠前的产品。靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4等免疫检查点的单抗药品已经成为治疗肿瘤的主流产品之一，但免疫检查点单抗药物的临床效果和患者应答率有限。根据免疫检查点的类型，相关的双抗可以分为：免疫检查点抑制剂+免疫检查点抑制剂、免疫检查点抑制剂+免疫检查点激动剂、免疫检查点激动剂+免疫检查点激动剂。该类产品有独特优势，例如CTLA-4抗体伊匹木单抗由于会与外周T细胞结合，毒性较大，而高PD-1亲和力、低CTLA4亲和力的双抗，能够尽量保证药物在促进PD-1/CTLA4双阳性淋巴细胞激活的情况下，减少CTLA4对外周T细胞的结合，提高临床安全性。目前全球该方向仅康方生物的卡度尼利单抗1款获批产品。
- 在双抗的三大主流细分领域，均有中国公司产品已经上市或处于研究阶段，其中康方生物/康宁杰瑞/正大天晴等中国公司的管线在相应领域排名靠前。根据医药魔方数据库，中国共593条双抗管线（包括上市产品），在全球的1244条管线（包括上市产品）中占比近50%。中国目前在双抗领域的发展接近全球最佳。

图表32 免疫细胞靶点协同的双抗发展现状

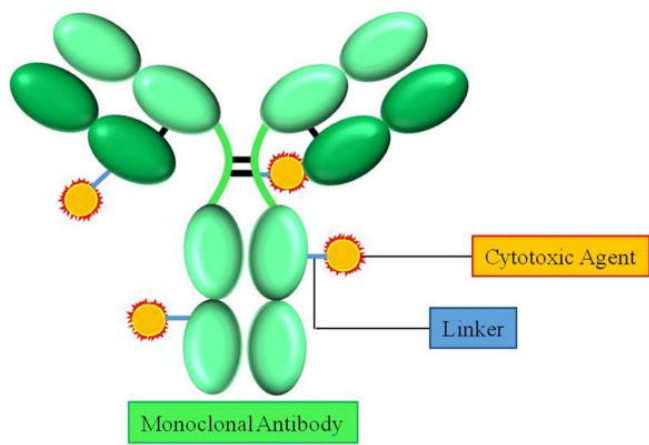
抗体类型	靶点组合	相关管线进展
免疫检查点抑制剂+免疫检查点抑制剂	PD-1+TIGIT；PD-1+CTLA-4	大部分管线在临床前，其中康方生物的卡度尼利单抗（CTLA4+PD-1）于2022-06-28日在中国获批，康宁杰瑞的erfonrilimab（CTLA4+PD-1）处于临床III期；Compugen的rilvegostomig（PD-1+TIGIT）处于临床III期；阿斯利康的volrustomig（CTLA4+PD-1）处于临床III期
免疫检查点抑制剂+免疫检查点激动剂	PD-1+4-1BB；PD-1+OX40	大部分管线处于临床前，齐鲁制药的QLF31907（PD-L1+4-1BB）处于临床II期；BioNTech的acasunlimab（PD-L1+4-1BB）处于临床I期；科望医药的enristomig（PD-L1+4-1BB）处于临床II期
免疫检查点激动剂+免疫检查点激动剂	4-1BB+OX40	管线处于临床前，包括Aptevo Therapeutics的APVO603（4-1BB+OX40）

资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

出海方向前瞻：ADC的基本构成

■ ADC药品由抗体、连接子和毒素构成，其中大部分上市的和在研的管线所使用的连接子和毒素较为一致。ADC的连接子可以分为可裂解连接子和不可裂解连接子两类。常见的ADC毒素为微管蛋白抑制剂和DNA损伤剂。

图表33 ADC的基本构造



图表34 ADC的连接子种类

ADC连接子分类		
可裂解连接子	化学不稳定的连接子	- pH敏感连接子 - 氧化还原敏感连接子
	酶切割连接子	- 肽链型连接子 - 基于β-葡萄糖醛酸苷酶的连接子（包括β-葡萄糖醛酸酶裂解的连接子和β-半乳糖苷酶裂解的连接子） - 磷酸酶切割的连接子
不可裂解连接子	- 硫醚连接子 - 马来酰亚胺基己酰基连接子（maleimido caproyl） - 其他	

图表35 常见ADC的毒素种类

毒素大类	毒素细分种类	作用
微管蛋白抑制剂	海兔毒素类	抑制有丝分裂时期微管蛋白聚集
	美登素类	
	微管溶素	
DNA损伤剂	DNA双链破坏剂	诱导DNA双键断裂
	DNA插入剂	阻挡DNA复制时一条单链的回转，从而阻止DNA的复制
	DNA烷基化剂	在DNA中形成链接或链内交联，阻止其复制和转录

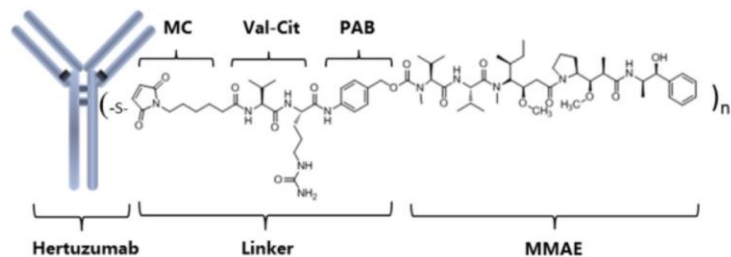
资料来源：Journal of cellular physiology, Shawshank公众号，生物前哨公众号，平安证券研究所

出海方向前瞻：中国与全球的ADC药品技术对比

- 国内外ADC产品主流的设计模式较为一致，并不存在本质差异。以已上市的和在研的HER2 ADC为例，其国内外公司的主流设计模式并无较大差距，接头均为可裂解接头，毒素一般是微管抑制剂MMAE或者DNA拓扑异构酶 I 抑制剂及其衍生物。

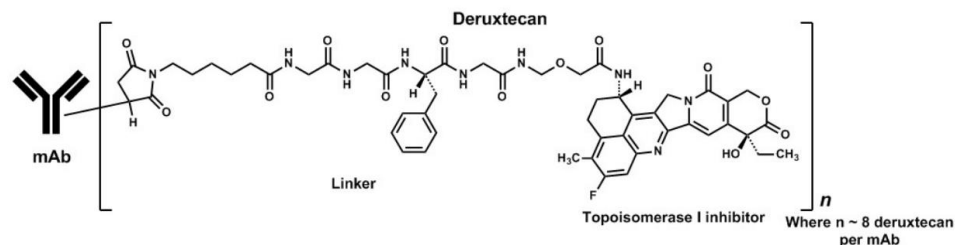
图表36 MC-VC-PAB-MMAE模式的HER2 ADC产品

荣昌生物维迪
西妥单抗单
抗-MC-VC-
PAB-MMAE

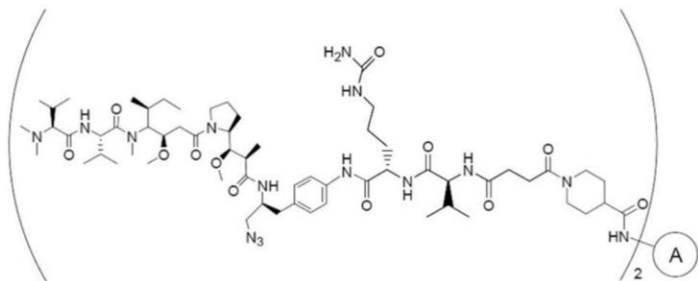


第一三共德
曲妥珠单抗
单抗-MC-
GGFG-Dxd

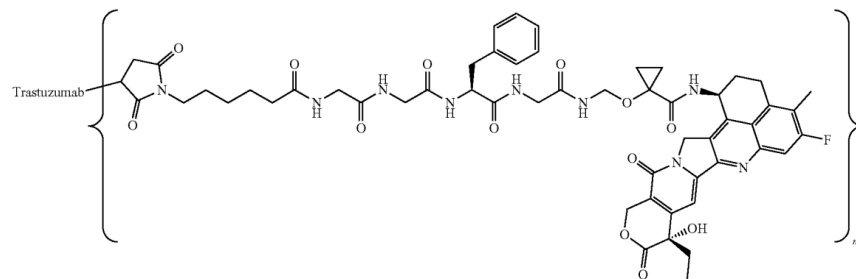
图表37 MC-GGFG-Dxd 模式的HER2 ADC产品



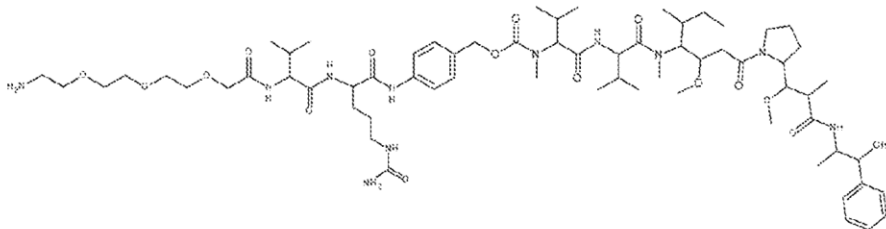
科伦博泰
trastuzumab
botidotin 单抗-
赖氨酸定点偶
联接头-VC-
PABC-Duo-5



恒瑞
trastuzumab
rezetecan 单抗-
MC-GGFG-
Dxd (改良)



石药集团
DP303c 单抗-
mTGase-VC-
PABC-MMAE



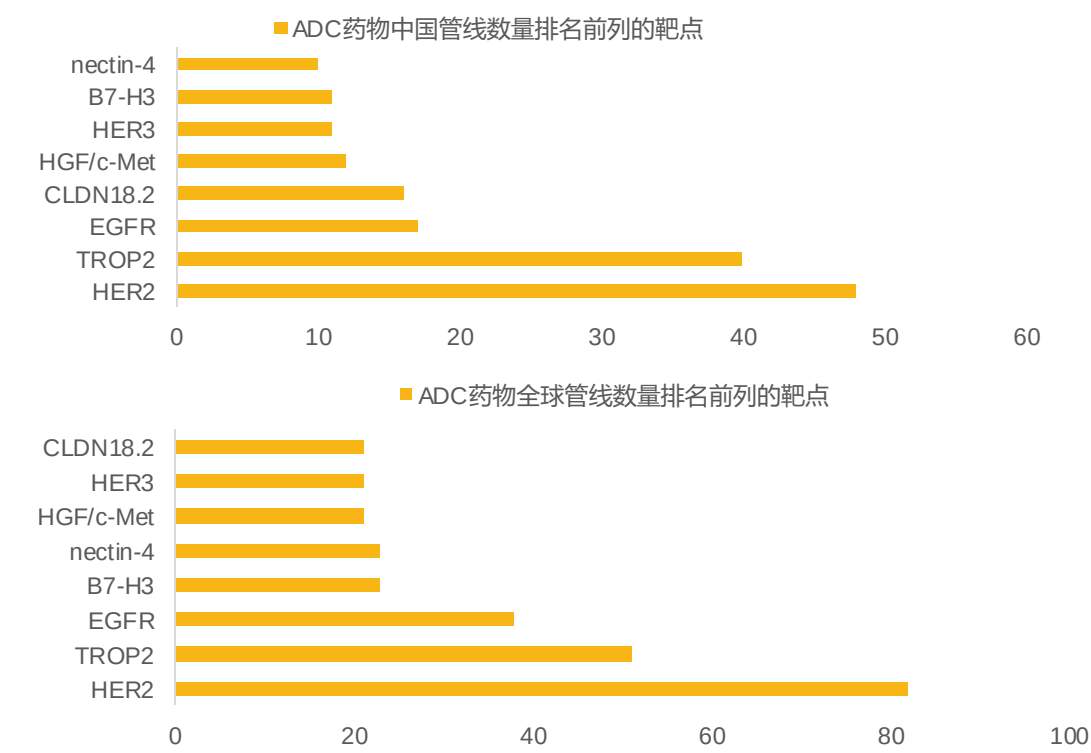
资料来源：医药魔方数据库，各公司专利，平安证券研究所

资料来源：医药魔方数据库，各公司专利，平安证券研究所

出海方向前瞻：中国与全球的ADC产品和管线的发展方向比较

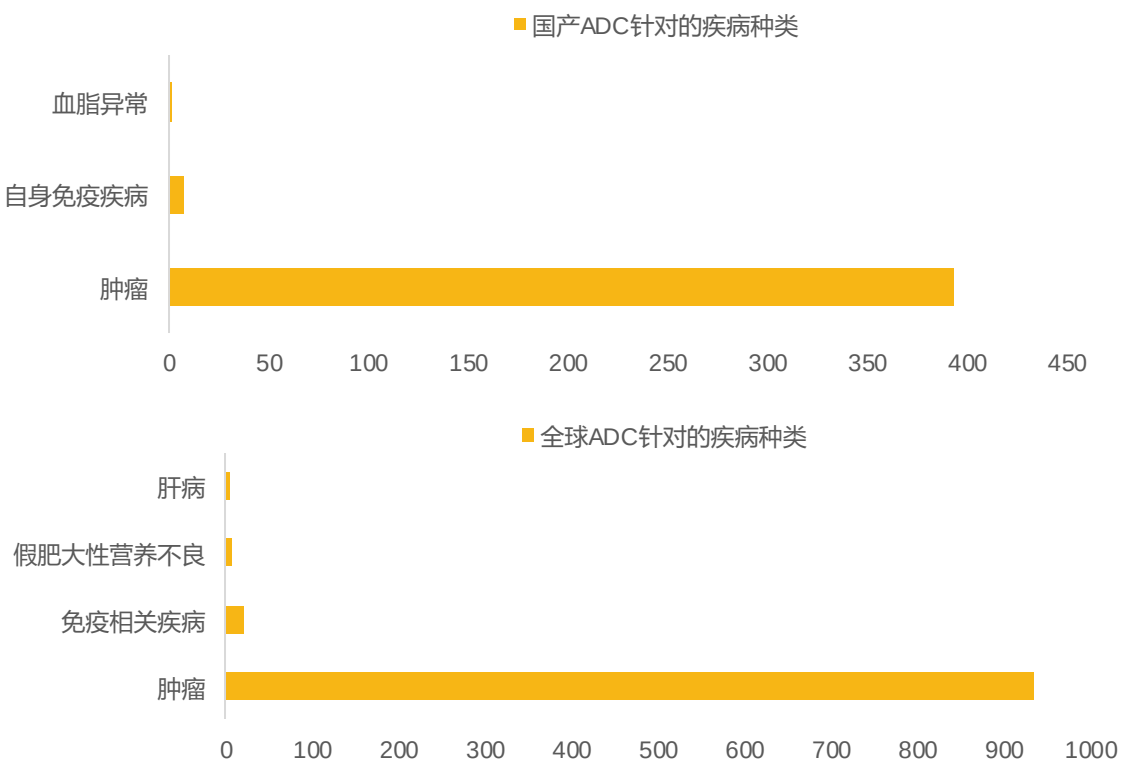
■ 国内外ADC产品设计的主流靶点和适应症方向较为一致。除传统的HER2靶点之外，针对不同适应症的在研管线分布于各类靶点。中国和全球的ADC产品和管线所分布的主流靶点基本一致，国产创新药已经出海的管线中，靶点覆盖较广，包括c-Met、B7-H3、MSLN、CLDN18.2、B7-H4、HER3、TROP2、GPCR5D、HER2、nectin-4、CDH6 等多个靶点。除肿瘤外，免疫相关的疾病是中国和全球主要拓展的适应症方向，涉及到的相关靶点包括TNF-α 和白介素类。

图表38 中国和全球的ADC产品和管线分布的主要靶点（项）



资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

图表39 中国和全球的ADC产品和管线主要针对的疾病（项）

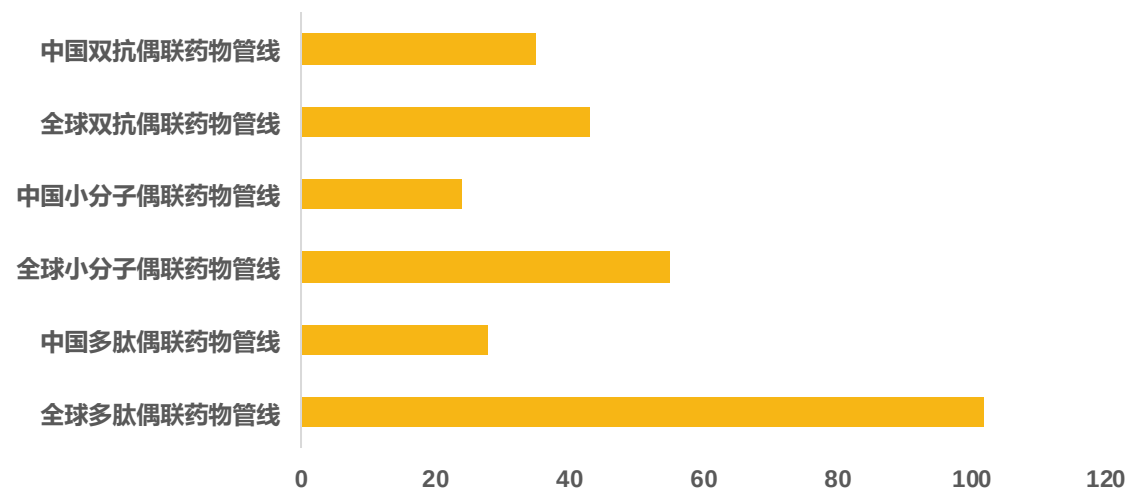


资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

出海方向前瞻：中国与全球在抗体偶联物领域的发展比较

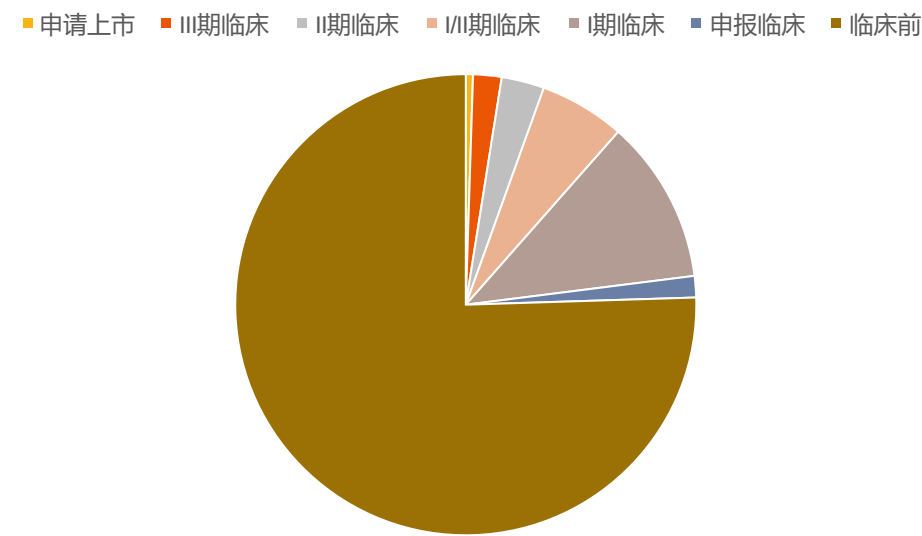
■ 偶联类药物向双抗偶联、小分子偶联和多肽偶联等方向发展，中国公司在此类领域的发展前景可观。除传统的ADC药物外，双抗、小分子、多肽偶联药物是未来发展的一大方向。根据医药魔方数据库，全球的相关管线主要集中在临床前，少数进入临床II期、III期或申请上市阶段，在这些领域，中国公司的相关管线在全球的在研管线总数中所占比例较高，可为将来的出海做储备，其中具有代表性的出海项目是2024年1月百奥赛图与Radiance关于HER2/TROP2双抗ADC的交易，未来将有更多该领域的产品跨洋出海。

图表40 中国和全球双抗、小分子、多肽偶联药物的管线数量



资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

图表41 全球双抗、小分子、多肽偶联药物的研发阶段

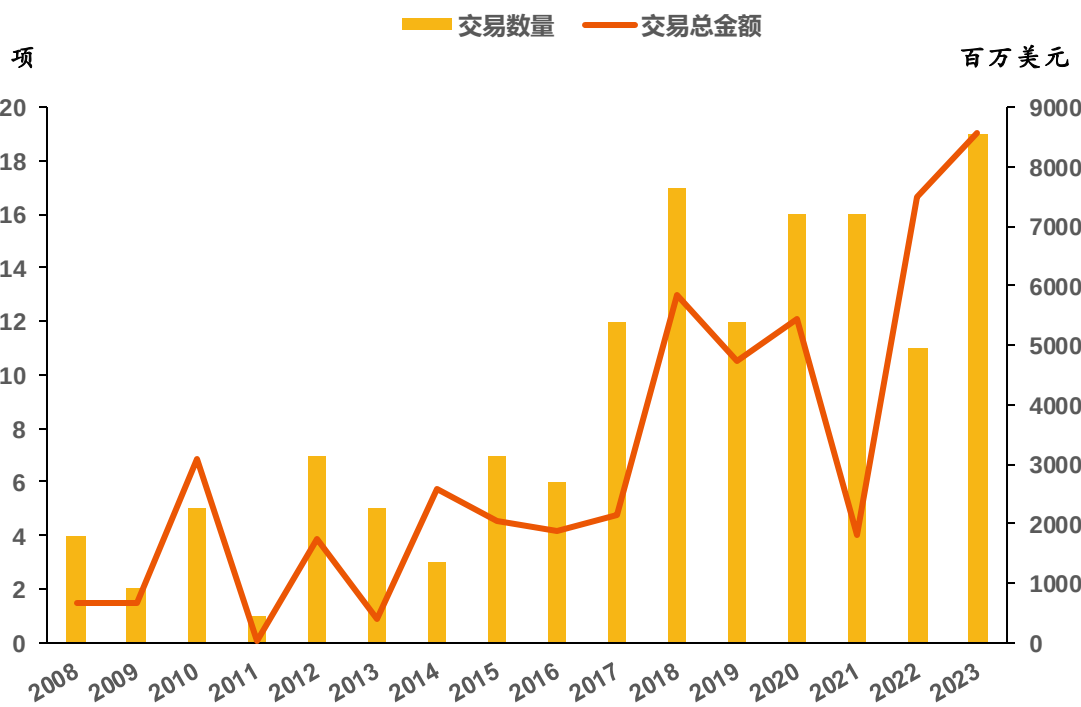


资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

出海方向前瞻：小核酸一面向未来，即将起航

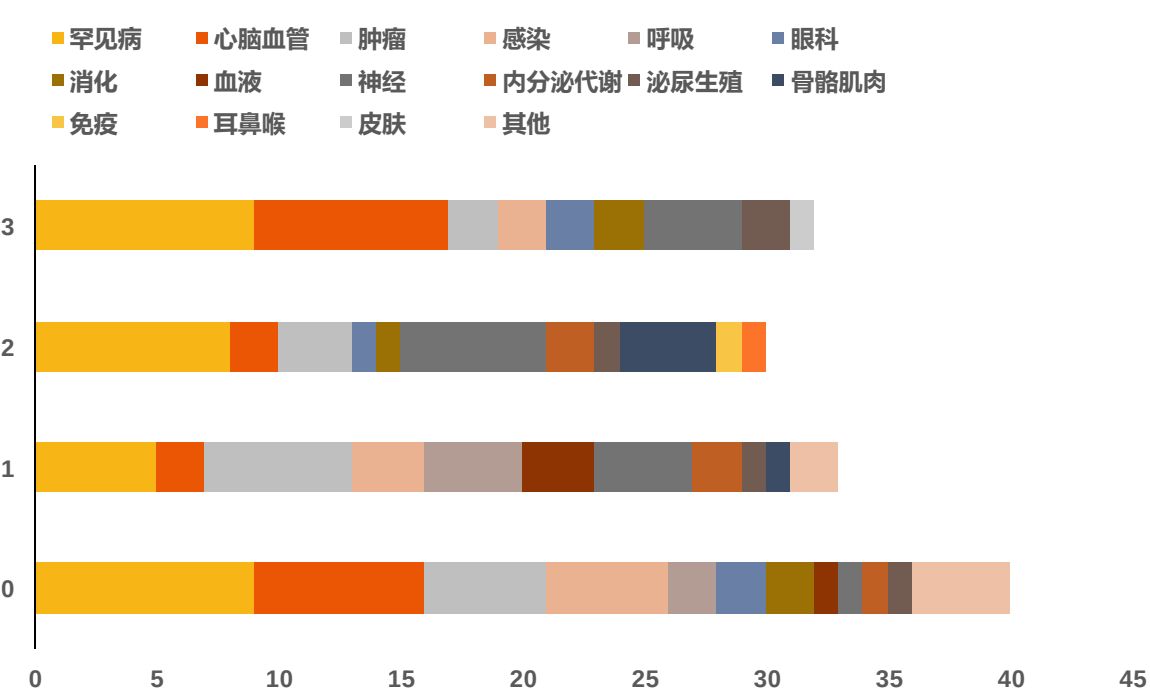
■ 近年来小核酸药物的交易数量和金额增加，主要集中于罕见病/心脑血管疾病和抗肿瘤领域。小核酸药物基本可以分为反义寡核苷酸和 RNAi 两大药物类型。近年来该两类药物的交易总数量成上升趋势，2023年达到了19项，披露的交易金额为85.5亿美元。小核酸的药物交易主要分布于罕见病、心脑血管疾病、抗肿瘤、抗感染等领域，此外呼吸、眼科、消化、血液、神经等相关的疾病领域也有涉及。

图表42 全球小核酸交易量和披露的交易金额



资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

图表43 全球小核酸交易的主要方向和数量（项）

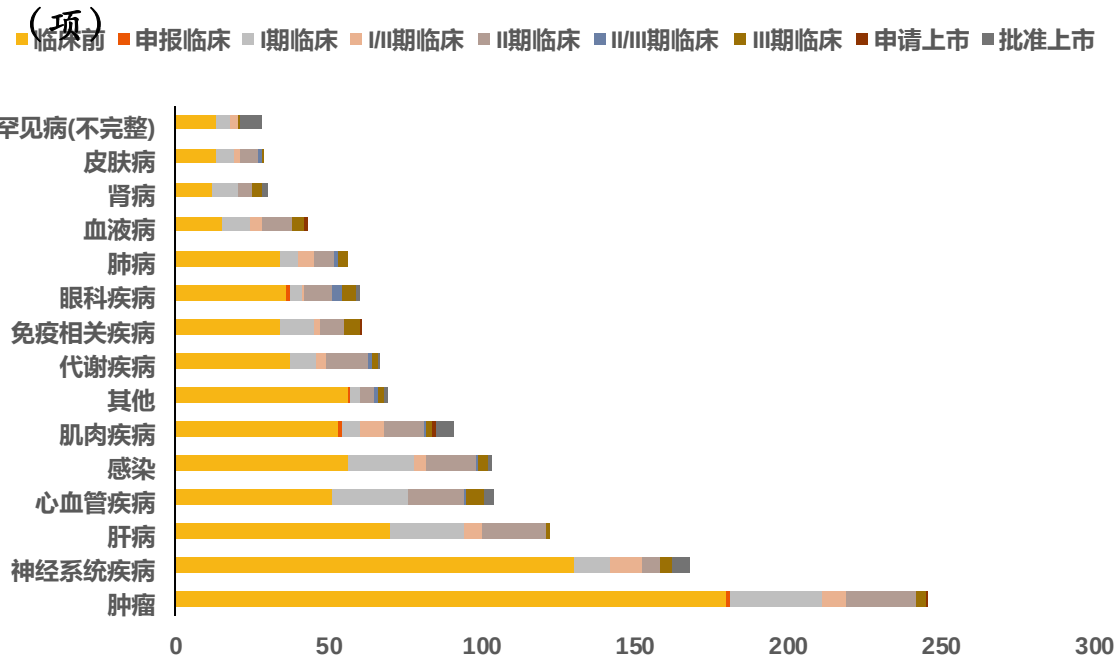


资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

出海方向前瞻：小核酸一面向未来，即将起航

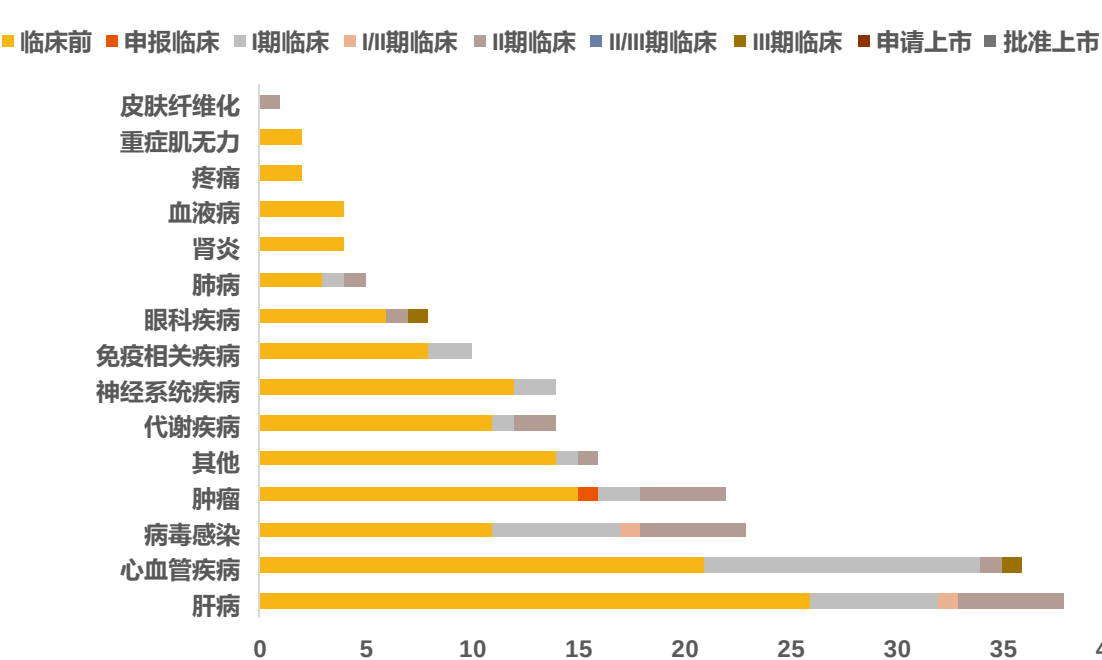
■ 中国在研管线所涉及的适应症与全球整体较为一致，大多数管线处于临床前期。中国的小核酸在研管线数量前五的疾病分别是肝病、心血管疾病、抗病毒感染、抗肿瘤和代谢类疾病，相对应全球前五的分别是抗肿瘤、神经系统疾病、肝病、心血管疾病和抗感染。中国和全球的管线所涉及的适应症整体较为一致，有利于国产相关创新药向海外有兴趣的公司出售。根据医药魔方数据库，2024年1月，船望制药与诺华签订协议，将治疗心血管疾病的小核酸管线授权给诺华，涉及交易总金额41.65亿美元，开启了国产小核酸出海的先河。

图表44 全球已上市和在研小核酸管线主要适应症的阶段分布



资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所

图表45 中国在研小核酸管线主要适应症的阶段分布 (项)



资料来源：医药魔方数据库，平安证券研究所



目录CONTENTS

- ① 创新药出海：为本土公司开拓市场空间
- ② 成功上市花落谁家：从成功案例看创新药出海产品特点
- ③ 面向未来：从前沿发展看创新药出海未来方向
- ④ 投资建议及风险提示

投资建议

- 国产创新药的出海将成为未来国内创新药公司发展的重要方向之一。从营收端看，创新药的出海可以提升产品单价和总销售收入。从资金端看，创新药的出海可以为公司带来融资机会，在融资较为困难的大环境下为创新药公司提供资金来源。在国内政策的不断改革和完善下，中国创新药的审评审批逐渐与国际接轨，为创新药的出海提供了保障和支持。
- 从2006年发展至今，国产创新药的出海从起步发展到形成一定规模。分析国产创新药出海的成功因素，具有独特的临床价值是核心，研发进度靠前可以提升出海成功率，与海外的受让方公司管线契合是出海成功的催化剂。在2020-2023年的出海license out管线中，双抗、CAR-T和ADC在出海总项目和总金额中占据重要地位。其三者总交易数占据2020-2023年总交易数的29%，其披露的总交易金额占据2020-2023年披露的总交易金额的69%。ADC、CAR-T和双抗是创新药发展的前沿方向，获批产品尚且较少，技术迭代较快，国内与海外的差距逐年减少，为国产创新药的出海提供有利因素。
- 展望未来，ADC、CAR-T和双抗产品仍然是国产创新药出海重点关注的方向。此外，小核酸、双抗偶联、小分子偶联和多肽偶联药物等各类产品也可能成为创新药出海的重要方向。
- 值得关注的重点公司包括有创新药产品在海外成功上市的公司，通过“license out”的形式成功“借船出海”的公司，以及未来有创新药出海机会的公司，例如百济神州、金斯瑞、冠昊生物、君实生物、和黄医药、亿帆医药、翰森制药、石药集团、康宁杰瑞、康方生物等。

风险提示

- **临床实验不成功风险：**创新药产品从临床前到上市销售，每个阶段都面临不确定因素。出海的创新药产品面临海外临床实验失败造成的出海失败的风险。
- **创新药在海外上市审评不通过风险：**海外监管机构对于创新药上市的审评标准严格，选择自主出海的创新药公司的产品可能面临审评不通过导致无法上市，从而造成销售利润的损失。将产品通过license out授予海外药企的国内创新药公司也面临产品上市审评不通过带来的退货风险。
- **创新药在海外销售风险：**海外的销售市场与国内不同，创新药上市后在海外的销量可能不及预期，从而带来利润的损失。
- **创新药在海外合作项目被退回风险：**由于海外合作方的经营变动等因素，license out的管线可能被退回，造成收入不及预期的风险。

股票投资评级：

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

行业投资评级：

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

公司声明及风险提示：

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

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

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

免责条款：

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

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

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

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

平安证券股份有限公司2024版权所有。保留一切权利。