

和铂医药(02142.HK): HBM4003 荣登 ASCO, Treg 清除机制获验证

近日恰逢美国临床肿瘤学会 (ASCO) 召开, 生物医药板块在低谷中再度受到关注。在这一全球最具影响力的肿瘤专业学术会议召开期间, 一些与会的生物医药公司常常由于研究成果的发布受到市场的密切关注。

参会公司向市场披露了最新的研究成果, 而这些临床数据往往是最有含金量的信息。如果一家创新药企呈递出亮眼的成绩, 那么市场也将重新审视这家公司的真实价值。

在今年的 ASCO 年会上, 笔者发现中国创新药企和铂医药(02142.HK)公布了其具备 Treg 清除机制的新一代抗 CTLA-4 抗体 HBM4003 与抗 PD-1 抗体联合治疗及单药治疗的最新临床研究进展。

HBM4003 成绩亮眼, 临床应用潜力较大

此次 2022 ASCO 年会上, 和铂医药展示的产品 HBM4003 拥有十分显著的有效性和安全性优势。对比现有的抗体疗法, 第一代的 CTLA-4 抗体仍然存在着较为普遍的安全性问题, 用药过程中往往伴随强烈的副作用, 因此临床应用受到了限制。而和铂医药的 HBM4003 是新一代全人源单克隆重链抗 CTLA-4 抗体, 兼具 CTLA-4 阻断与调节性 T 细胞清除的双机制, 在保证有效性的基础上, 还突破了安全性的顾虑。

HBM4003 无论是单药治疗还是联合用药均展示了优异的安全性, 发生副反应的程度较轻、频率较低, 可谓是为癌症患者带来了一个更加安全有效的治疗方案。HBM4003 给药后观察到肿瘤微环境中的调节 T 细胞 (Treg) 持续耗竭, 展现出第一代 CTLA-4 抑制剂所不具备的这一特性, 更是验证了和铂医药的 HBM4003 拥有较大的临床应用潜力。这正是 HBM4003 相较于其他竞品的优势, 能够在提升疗效的同时极大提升安全性, 为打开治疗窗口和削弱联合用药毒性叠加带来新的可能, 从而突破上一代同类产品的用药瓶颈。

T 细胞是存在于人体免疫系统当中的重要免疫细胞, 通过 T 细胞在肿瘤微环境内的特异性激活能够形成强大的肿瘤杀伤效果。以 PD-1 为代表的免疫检查点抑制剂正是在这一生物学机理上进行开发。但同时, 人体内还存在另一种调节性 T 细胞-Treg, 这类细胞在平时起到抑制 T 细胞过度活跃造成的免疫失衡, 从而维护人体免疫系统平衡。现有研究表明, 很多患者体内存在肿瘤微环境内 Treg 比例过高现象, 而正是这一现象成为了抑制 T 细胞杀伤肿瘤的重要原因。因此, 最近十年不论是学术界还是工业界, 都尝试通过剔除 Treg 细胞提升肿瘤免疫治疗效果取得临床上的获益。创新性设计的 HBM4003 通过临床试验证明了其在肿瘤微环境内实现特异性的 Treg 清除, 为肿瘤免疫领域开辟全新的治疗策略提供可能性。根据市场公开信息, 目前包括 HBM4003 在内的所有 CTLA-4 靶点产品中, 仅有两款药物证明了其 Treg 耗竭在临床阶段取得获益, 具有里程碑意义。

HBM4003 在联合用药的临床 I 期研究当中, 展现出优异的安全性和有效性。0.3mg/kg Q3W 剂量组的 6 名可评估患者, 2 名患者确认为病情部分缓解(PR)。1 名已接受包括抗 PD-1 单抗在内的二线既往治疗的黏膜黑色素瘤患者发生 PR 为最佳响应, 第 12 周患者的肿瘤缩小 32.6%, 在第 18 周肿瘤缩小 37.2%。在另一名已接受包括 PD-1 在内的三线既往治疗的尿路上皮癌患者身上, 该联合疗法更是呈现了强大的疗效。该名患者的病情得到部分缓解, 并且治疗后第 12 周患者的肿瘤缩小达 57.4%。最终, 0.3mg/kg Q3W 的 HBM4003 与 PD-1 联用的联合疗法

由于显示出较强的抗肿瘤活性以及良好的安全性和耐受性，被选定为 II 期推荐剂量。

可以看到，HBM4003 在和其他 CTLA-4 靶点产品与 PD-1 联用，或 PD-1xCTLA-4 双抗相比，突破治疗窗口，在基线水平差、肿瘤情况复杂的 Ia 期实验中能在极少数的病人群体中就观察到 2 例 PR，另外有 2 例病人肿瘤明显缩小，证明其疗效不俗。正如公司先前所宣传，HBM4003 的突破将使得该产品在联用疗法中打开治疗窗口和安全性的瓶颈，实现疗效的提升。因此，公司致力于将这一产品打造为联用疗法中的中坚产品，扩大病人的适用范围，打开更加广阔的市场前景。

HBM4003 单药治疗在安全性方面的表现更是令人欣喜，所有级别最常见的治疗相关不良事件 (TRAE) 为皮疹，相关案例仅发生 16 例，占比仅 26.7%。另外在 0.45mg/kg Q3W 剂量组，仅 4 名 (9.3%) 患者出现 3 级或 3 级以上 TRAE，其中 1 名患者报告 4 级 TRAE 且并无报告 5 级 TRAE。这也意味着接受治疗期间并无任何导致死亡的严重治疗相关不良反应发生，可见 HBM4003 单药治疗具有良好的安全性。I 期临床试验通过清晰的证据证明了 HBM4003 给药之后，患者的调节性 T 细胞仅在肿瘤微环境中实现持久的剔除。这也充分验证了 HBM4003 增强抗体依赖细胞毒性 (ADCC)，清除瘤内调节性 T 细胞 (Treg) 的作用机制的安全性，突破了第一代抗 CTLA-4 抗体在安全性上的难点。HBM4003 单药临床 1b 期试验显示，在已接受过既往 PD-1/PD-L1 治疗的 12 名可评估疗效的肝细胞癌 (HCC) 患者中，接受 HBM4003 单药治疗后 3 名患者肿瘤明显缩小，2 名患者确认为部分缓解 (PR)。

技术平台优势凸显，商业价值逐步释放

和铂医药的 HBM4003 在 2022 ASCO 年会上精彩亮相，而这款药物是公司基于其专有的 HCAb 技术而开发出来的重组、全人源、单克隆、仅重链抗 CTLA-4 抗体。作为产品出色机制的技术保障，HCAb 展示了强大的药物发现能力与广泛的应用前景。

由于 HBM4003 选用了和铂医药特有的 HCAb 平台开发，其独特的重链抗体结构，使得产品获得了更强的肿瘤穿透能力，避免了药物进入人体后长时间的血清暴露。同时配合增强 ADCC 机能，调整药物半衰期，在增强 Treg 清除能力的同时提供良好安全性。可以说，HCAb 是 HBM4003 在产品设计上难以被复制的根本原因。

除了 HCAb 这个全人源重链抗体平台，和铂医药还搭建了业界领先的全人源抗体发现平台 H2L2，以及全人源双免疫细胞衔接器平台 HBICE®。这三个技术平台构筑了和铂医药的核心技术壁垒与强大的市场竞争力。

不仅如此，和铂医药的三大技术平台具有十分可观的潜在商业价值。透过公司 2021 年年报可以发现，和铂医药不只通过技术授权的方式获利，还进一步地利用自身平台优势与全球领先企业和学术机构共同开发新一代创新药，且技术平台合作呈现多元化的模式。2021 年，和铂医药与哈佛医学院附属医院丹娜——法伯癌症研究所合作，共同开发双抗及 CAR-T 创新性肿瘤免疫疗法。与百图生科建立起密切的合作，以双方 AI 和抗体技术平台的叠加优势开发创新抗体产品。与西奈山伊坎医学院合作开发抗体产品，且产品成功对外授权并取得了 25% 合作权益的价值回报。

一般来说，合作开发的模式是多方共赢的好选择，能够充分利用各方优势资源禀赋，加快创新药物的研发效率。对于和铂医药而言，其在合作中提供先进的技术平台，助力临床研发的

顺利进展，公司将从中收取预付款、里程碑付款及基于销售的特许使用权费等，以较低的成本获得共同开发成果的部分权益。

在 2022 年 4 月，和铂医药宣布以最高达 3.5 亿美元的价格将 HBICE®平台下的双特异性抗体 HBM7022 授权给阿斯利康，单一个临床前产品就能斩获如此金额的 License-out 交易在业界实属罕见，也再次验证了公司技术平台乐观的应用前景与巨大的商业潜力。

在此之后和铂医药更是乘胜追击，宣布了与 LegoChem、映恩生物等多家机构的合作开发新一代 ADC 药物，并在合作中通过药物授权取到了预付款、里程碑付款及基于销售的特许使用权费，进一步提升品牌和市场影响力。

产品布局高度前瞻，全球创新底气十足

和铂医药在此次 ASCO 年会上公布令人欣喜的临床数据，不仅仅是由于其技术平台提供了强力支持，更是因为公司自始至终追求源头创新的产品布局，不断探索最前沿医药科学和技术的商业化应用，才得以突破一个个世界性的难题。

HBM4003 积极的临床数据也是向全世界证明了新一代 Treg 清除作用机理的可行性，而且，和铂医药仅花费三年就将这款抗体从候选药物筛选阶段推进至临床阶段，使其成为历史上全球首个进入临床阶段的全人源单克隆重链抗体。

笔者还发现，不同于一些仅在国内进行创新研发的企业，和铂医药在自主技术平台开发的创新产品方面，申报的权益均是放眼于全球。而且，公司布局的创新产品还包括同样在 Treg 清除机制重大突破的 HBM1022，以及 First-in-Class 的双抗 HBM7008 和单抗 HBM1020。HBM7008 这款 B7H4x4-1BB 双特异性抗体在澳大利亚的 I 期临床试验，近期也完成了首例患者给药。

在全球这个更大的市场空间里，和铂医药拥有数十款差异化创新药物的商业权利，随着临床研究试验的陆续推进，公司的发展潜力将在未来得到充分的体现。

从另一个角度来看，和铂医药如此前瞻的产品布局也是基于公司强劲的全球创新实力。目前，公司已经组建起世界一流的研发团队和优秀的管理队伍，今年 4 月更是吸引了 Dr.Humphrey Gardner 的加盟。

Dr.Gardner 经验履历十分丰富，他曾任 Silicon Therapeutics 首席医学官、Evelo Biosciences 肿瘤业务主管，并且曾在诺华、阿斯利康、渤健等国际知名药企担任重要的领导职务。此次和铂医药的智囊团中再添一员大将，将有助于公司拓宽国际化视野，对公司进行全球创新研发大有裨益。

而在学术研究领域，和铂医药也占据举足轻重的地位。前不久，公司技术平台开发出的产品还登上了免疫学顶级期刊《Science Immunology》。此外，公司屡次在美国癌症研究学会、欧洲肿瘤学会等国际性学术会议上汇报最新研究成果，获得了世界顶尖学者的认可。

如此种种，不难发现和铂医药的全球创新实力强劲、储备力量雄厚。公司瞄准的是全世界最难攻克的前沿技术领域，开发的更是造福广大患者的重磅创新药物，将推动医学进步并为世

界带来福祉。

小结

整体来看，和铂医药在此次 ASCO 年会上公布的 HBM4003 临床数据令人惊艳，从这背后也可以看出公司的创新实力强劲，产品布局相当前沿。而且，公司的技术平台具有显著的优势，其市场前景十分可观。

笔者注意到，5 月中旬中信建投、光大证券这两家知名券商对和铂医药进行了深入的研究，并撰写了首次覆盖的分析报告，将会消除外界对公司的认知偏差，也是向市场释放了乐观的信号。

而从资本市场的角度来看，截至 2022 年 6 月 6 日收盘，和铂医药的股价为 3.62 港元，相较于中信建投、光大证券给予的目标价约有一倍的上行空间，投资性价比凸显，值得重点关注。