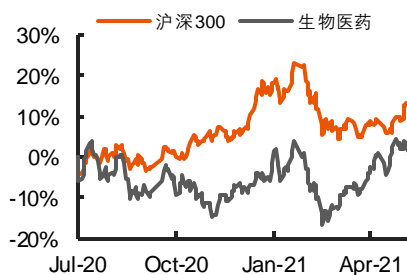


行业深度报告

创新药研发专题系列——ADC：从模仿转型创新之路

强于大市（维持）

行情走势图



相关研究报告

《行业周报*生物医药*即将进入中报季，推荐关注业绩确定性强的标的》
2021-07-21

《行业周报*生物医药*新政策推动药物创新，关注真正具有临床价值和壁垒的创新企业》
2021-07-12

《行业点评*生物医药*临床价值成为关注核心，医药创新门槛提高助推产业升级》
2021-07-08

《行业周报*生物医药*“十四五”医疗卫生服务实施方案出台，利好医疗器械与医疗服务》
2021-07-04

《行业深度报告*生物医药*辅助生殖行业全景图——受益人口新政的消费升级黄金赛道》
2021-06-28

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号
S1060514100001
021-22662299
yeyin757@pingan.com.cn

黄施齐 投资咨询资格编号
S1060521020002
huangshiqi308@pingan.com.cn

- **ADC 药物展现临床治疗潜力。**ADC 是由抗体、毒素和连接子组成的创新药物，可以精准将毒素递送至肿瘤细胞，从而发挥杀伤作用，被称为生物导弹。作为集合体，ADC 药物结合了化疗和精准疗法的优点：相比化疗具有更强的特异性、更小的副作用；相比抗体具备更强的肿瘤杀伤效果和旁观者效应。全球目前已有 12 款上市的 ADC 药物，治疗领域主要集中在肿瘤方面，并且主要是用于患者的后线治疗，包括复发/难治性和转移性肿瘤。从疗效数据来看，有多款 ADC 药物的 ORR 或 mPFS 相比化疗增长了约一倍，为后线患者带更多的治疗选择和延长生存期的希望，进一步验证了 ADC 药物填补空白适应症以及取代传统疗法的治疗潜力。
- **行业逐步迎来收获期，市场潜力巨大。**目前已上市的 3 款第三代 ADC 药物 Polivy、Enhertu 和 Padcev 在 2020 年均实现快速放量，分别实现收入 1.69、3.91 和 2.22 亿美元，同比增长 231%、211%和 111100%，有望成为全球重磅产品，体现了 ADC 药物的市场潜力。根据 Nature 预测，2020 年以前上市的 10 款 ADC 药物到 2026 年其销售总额将超过 164 亿美元，未来几年仍有较大发展空间。目前多数 ADC 药物还处在临床阶段，伴随药物研发推进，未来几年 ADC 行业即将迎来收获期，步入全面商业化时代，市场容量将持续扩大，赛道有望保持较高景气度。
- **创新 2.0 时代关注 ADC 这类高壁垒赛道。**从我国创新药研发阶段来看，过去为了快速跟进国外成熟药物的 me-too 类赛道同质性问题显著，导致新药上市可能就将面临集采，陷入价格、销售能力的比拼。伴随研发能力提升，目前我国部分企业的研发正在逐步从创新 1.0 转型到 2.0 阶段，演变成差异化竞争，逐渐与国际接轨。在创新 2.0 时代我们需要关注 ADC 这类有临床价值和差异化的高壁垒赛道。ADC 研发的核心主要包括三要素和组合技术，每个部分都具有设计难点，赛道护城河较宽，竞争格局良好。
- **投资建议：**ADC 药物已在临床上展现显著治疗潜力，市场具有较大发展空间，在赛道中我们建议关注以下几类企业：**1) 具备自主 ADC 技术平台的企业。**ADC 作为组合药物，每一个组成部分都可以变化替换，具备自主技术平台的企业能够组合迭代不同产品，赋能产品管线研发，具有一定稀缺属性，例如荣昌生物、乐普生物、多禧生物等；**2) 关注成熟靶点中进度靠前的企业，以及同靶点中分子设计升级的产品。**由于我国 ADC 行业正在逐步从 fast-follow 转型，因此目前处于临床后期的部分产品存在同质性问题，进度靠前的企业有望在上市后迅速布局市场，先发优势显著，而差异性的分子设计有望提高药物效果，抢占市场，例如荣昌生物、东曜药业、科伦药业、浙江医药等。**3) 具备 ADC 药物研发能力的 CXO 企业。**ADC 药物开发门槛较高，部分企业为了转型附加值更高的 ADC 领域，将和具备研发能力的 CRO 企业合作，利好其业绩表现，例如药明生物等。
- **风险提示：**1) 研发风险；2) 销售风险；3) 竞争加剧风险；4) 政策风险。

正文目录

一、	不断迭代升级的生物导弹药物	5
1.1	ADC 结合了化疗和精准疗法的优点	5
1.2	ADC 药物已历经三代技术变革	6
1.3	上市 ADC 药物销售持续放量	8
二、	ADC 研发火热，市场具有较大潜力	9
2.1	ADC 市场具有较大发展空间	9
2.2	ADC 药物集中在实体瘤领域，并多为成熟靶点	11
2.3	企业通过自研或合作等方式布局 ADC 赛道	15
三、	ADC 影响因素较多，具有较高研发壁垒	17
3.1	ADC 由三要素组成，研发壁垒较高	17
3.2	靶点的选择影响 ADC 药物治疗窗口	18
3.3	抗体的选择影响 ADC 药物内吞效率	20
3.4	连接子的选择影响 ADC 稳定性和效率	22
3.5	毒素的选择影响 ADC 药物效力	24
3.6	偶联方式的选择影响 ADC 药物均一性	26
四、	全球主要技术平台及管线布局情况	28
4.1	国内 ADC 研发正在向创新迈进	28
4.2	第一三共	30
4.3	Seagen	36
4.4	荣昌生物	40
4.5	乐普生物	44
五、	投资建议	46
5.1	关注有临床价值和差异化的高壁垒创新赛道	46
5.2	ADC 赛道中关注有自主平台以及进度较快的企业	46
六、	风险提示	47
6.1	研发风险	47
6.2	销售风险	47
6.3	竞争加剧风险	47
6.4	政策风险	47

图表目录

图表 1	ADC 药物的结构及其作用机制	5
图表 2	肿瘤治疗正在逐渐进行演变升级	5
图表 3	ADC 结合了小分子和抗体药物特性	6
图表 4	ADC 自概念提出至今已有超过 100 年时间	7
图表 5	目前已有 12 款上市的 ADC 药物	7
图表 6	ADC 药物目前已经经历了三代技术变革	8
图表 7	第三代 ADC 药物上市后快速放量	9
图表 8	全球 ADC 药物市场将保持快速增长（亿美元）	9
图表 9	已上市 ADC 药物销售总额有望超过 160 亿美元	10
图表 10	我国 HER2-ADC 药物市场规模有望达到 57 亿	10
图表 11	目前 ADC 药物研发主要集中在临床 I 期阶段	11
图表 12	适应症目前主要集中在肿瘤治疗领域	12
图表 13	目前 ADC 药物靶点主要集中在 HER2 和 EGFR 靶点	12
图表 14	国内 ADC 药物研发主要集中在 HER2 靶点	13
图表 15	目前 ADC 在研管线的靶点具体情况	13
图表 16	国内企业 ADC 研发管线布局情况	16
图表 17	许多企业通过合作引进的方式布局 ADC	16
图表 18	ADC 药物发挥作用的条件	17
图表 19	每个组成部分都将影响 ADC 药物效果	18
图表 20	ADC 药物的靶点选择与其他疗法有所区别	19
图表 21	ADC 药物正在积极探索未上市靶点及独有靶点	19
图表 22	ADC 靶点主要集中在肿瘤细胞本身和肿瘤微环境	20
图表 23	治疗性抗体按照来源主要分为 4 类	20
图表 24	IgG 各亚型的结构和功能差异	21
图表 25	连接子主要分为可裂解型和不可裂解型	22
图表 26	可裂解连接子可以产生旁观者效应	23
图表 27	毒素根据作用机制主要分别微管蛋白抑制剂和 DNA 破坏剂	25
图表 28	微管蛋白抑制剂分为两种机制	25
图表 29	DNA 损伤剂分为四种机制	25
图表 30	常用毒素的毒性强度分布情况	26
图表 31	偶联方式主要分为随机偶联和定点偶联	26
图表 32	ADC 药物的结构及其作用机制	27
图表 33	我国 ADC 药物研发正在逐步向差异化阶段发展	28

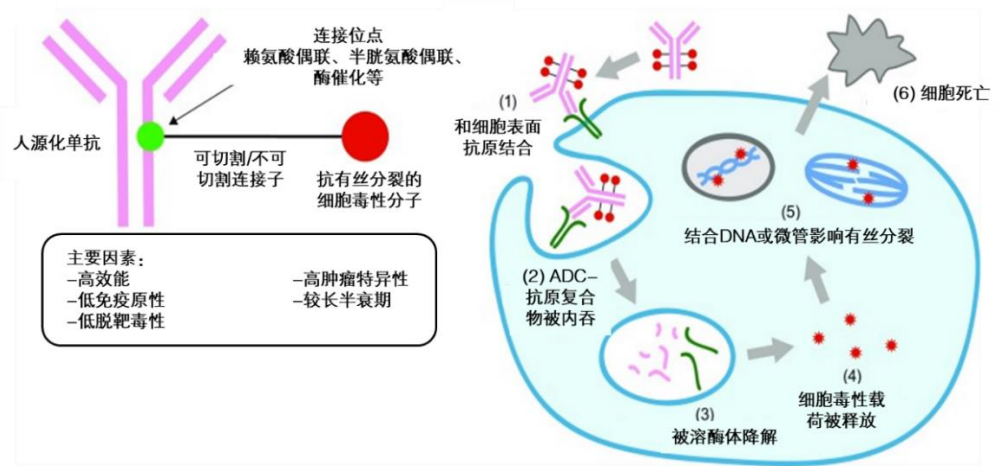
图表 34	HER2-ADC 药物研发验证了发展趋势	29
图表 35	目前 HER2-ADC 药物效果对比	29
图表 36	第一三共的 ADC 管线研发情况	30
图表 37	Enhertu 的主要结构情况	31
图表 38	Enhertu 的 DAR 达到 8	31
图表 39	Enhertu 仍然在开拓更多适应症	32
图表 40	Enhertu 在二线胃癌治疗中相比化疗的疗效更为显著	32
图表 41	Enhertu 在 Kadcylla 无响应群体中展现治疗潜力	33
图表 42	Enhertu 在后线治疗转移性肠癌中展现显著疗效	33
图表 43	Enhertu 在 HER 阳性肺癌中展现较好疗效	34
图表 44	Enhertu 联合 PD-1 的临床试验方案设计	34
图表 45	Enhertu 和 PD-1 联合疗法展现较好疗效	34
图表 46	Enhertu 在所有 III 期中导致的间质性肺炎情况	35
图表 47	DS-1062 的主要结构	35
图表 48	DS-1062 治疗 NSCLC 数据情况	36
图表 49	DS-1062 目前仍在开展多项临床试验	36
图表 50	U3-1402 结构示意图	36
图表 51	U3-1402 治疗晚期 NSCLC 患者数据情况	36
图表 52	Seagen 共有多款 ADC 药物处于研发阶段	37
图表 53	Adcetris 的主要结构	38
图表 54	Padcev 的主要结构	38
图表 55	Padcev 在治疗晚期尿路上皮癌患者中展现较好疗效	39
图表 56	Padcev 在联合 PD-1 单抗一线治疗尿路上皮癌患者中展现较好疗效	39
图表 57	MMAE-base 的 ADC 和 PD-1 药物具有协同作用	40
图表 58	荣昌生物拥有丰富研发管线	40
图表 59	维迪西妥结构示意图	41
图表 60	维迪西妥目前还在开展多项临床适应	41
图表 61	维迪西妥在尿路上皮癌患者中展现较好疗效	42
图表 62	维迪西妥治疗尿路上皮癌的 II 期注册性试验数据	43
图表 63	维迪西妥和 PD-1 单抗的联合疗法在尿路上皮癌患者中展现疗效	43
图表 64	维迪西妥在 HER2 阳性乳腺癌患者中的疗效	44
图表 65	维迪西妥在 HER2 低表达乳腺癌患者中的疗效	44
图表 66	乐普生物目前拥有 8 款产品已经进入临床	44
图表 67	MRG003 结构示意图	45

一、不断迭代升级的生物导弹药物

1.1 ADC 结合了化疗和精准疗法的优点

肿瘤治疗领域的生物导弹。抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugates, ADC) 是通过连接子将具有细胞毒活性的药物 (有效载荷) 偶联至抗体药物组合而成的“生物导弹”。ADC 药物在进入血液后,其抗体部分将识别并结合靶细胞的表面抗原。在通过内吞作用将 ADC-抗原复合物内化进细胞后,该复合物将被溶酶体降解,有效载荷被释放出来,从而破坏 DNA 或微管,或发挥拓扑异构酶/RNA 聚合酶抑制作用,最终导致细胞死亡,具有精准、杀伤力大的特性,是新一代治疗药物。

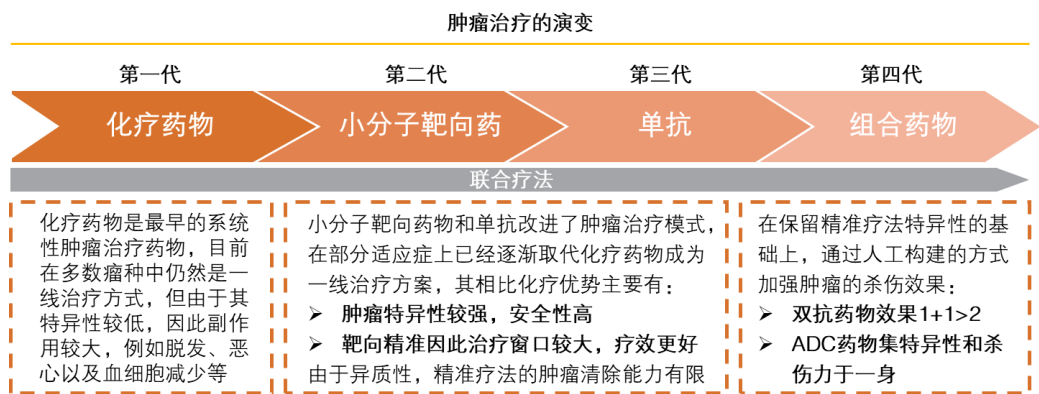
图表1 ADC 药物的结构及其作用机制



资料来源: Protein cell, 平安证券研究所

现有疗法各有优缺点。过去肿瘤治疗主要是以化疗药物为主。化疗是使用细胞毒药物的首种系统性癌症治疗方式,主要通过干扰细胞周期,延缓或彻底阻止肿瘤细胞繁殖。但由于化疗药物也会对正常细胞进行无差别杀伤,因此会带来严重的副作用。自 2000 年以来,以小分子靶向药和抗体为代表的精准疗法的研发取得巨大进步,成为肿瘤主要的治疗方式。然而,由于小分子和抗体药物主要是特异性靶向肿瘤信号通路或者肿瘤表面抗原,而肿瘤细胞间的异质性较强,并且可以通过调低抗原或使用补偿通路实现逃逸,因此精准疗法对于肿瘤清除效率相比化疗较为有限。

图表2 肿瘤治疗正在逐渐进行演变升级



资料来源: 搜术网, 平安证券研究所

ADC 结合了化疗和精准治疗的优势。目前疗法升级的主要趋势是增强肿瘤杀伤的效力以降低最小有效剂量 (MED)，同时增加肿瘤选择性以升高最大限制剂量 (MTD)，从而提高抗肿瘤药物的治疗指数。ADC 作为化疗和抗体疗法的结合体，有望能够实现这个目标，增大化疗药物治疗窗口，同时加强精准疗法的杀伤力：ADC 药物的抗体部分实现了对于肿瘤的精准靶向，而细胞毒部分则进一步加强了肿瘤的杀伤能力，集化疗药物的杀伤力和精准疗法的特异性于一身，并结合了小分子药物和抗体药物的特性，有望革新现有疗法。

图表3 ADC 结合了小分子和抗体药物特性

项目	小分子药物	单抗	ADC
分子量 (Da)	通常 <1 K	~150 K	~150 K
给药途径	通常口服	皮下或静脉给药	静脉给药
分布	表现分布容积相对较大,更易进入组织;可能会是转运蛋白的底物	分布容积一般较小,接近血浆容量,有限的组织分布	ADC 与单抗类似,游离小分子毒素与小分子药物类似
代谢	I 相和 II 相代谢	蛋白降解	两种方式均有
排泄	主要是胆汁和肾排泄	主要在体内循环	两种方式均有
半衰期	通常较短(小时)	较长(天)	ADC 和游离小分子毒素均可表现出较长半衰期
药代动力学线性	通常在低剂量下呈线性,高剂量可能会呈现非线性	通常高剂量下线性,低剂量下可表现出非线性	与单抗类似
目标分析物	原药、代谢物	抗体	ADC、总抗体、游离小分子毒素等多种分析物
生物分析方法	通常采用 LC-MS/MS	通常配体结合实验	两种方法均有
免疫原性	无	有	有
API 异质性	单一分子实体	单一抗体	混合物

资料来源：搜术网，平安证券研究所

旁观者效应助力解决肿瘤异质性问题。此外，ADC 药物可利用连接子的物理和化学特性，在被内化后可释放出不带电荷、可穿透细胞膜的有效载荷，从而杀伤临近的抗原表达阴性的癌细胞。旁观者杀伤效应对抗原表达不均一的肿瘤细胞具有重要意义，进一步加强肿瘤清除效率。

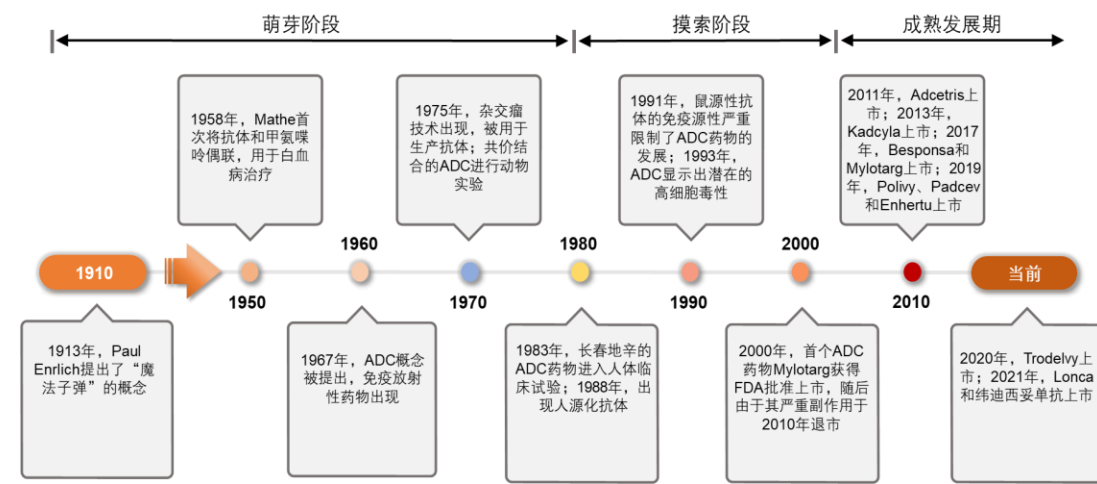
1.2 ADC 药物已历经三代技术变革

ADC 概念的提出最早可以追溯到 100 年以前，伴随抗体技术和蛋白质重组工程的进步，越来越多的 ADC 药物进入临床试验甚至上市，从历史来看，ADC 药物的发展主要分为三个阶段：

- **萌芽阶段(1910-1980)：**免疫学之父 Paul Ehrlich 于 1913 年首次提出的“魔术子弹”的概念。基于这个概念，首款抗体-细胞毒偶联药物在 1958 年问世，但当时技术比较落后，并没有成功。而伴随 1970 年代杂交瘤技术的出现，基于单克隆抗体的全身治疗问世，蛋白重组工程技术逐步成熟，ADC 研发步入正式发展阶段，出现首个进入动物试验的 ADC 药物。
- **摸索阶段(1980-2000)：**虽然杂交瘤技术的出现推动抗体行业发展，但早期抗体主要以鼠源性为主，存在较严重的免疫原性问题，使得早期 ADC 药物的治疗效果有限，临床成功率较低，存在显著的副作用。直到 1980 年代，Greg Winter 开创了人源化单克隆抗体的技术，ADC 药物的开发才取得了重大突破。然而，该技术仍然不成熟，首款 ADC 上市药物 Mylotarg 于 2000 年获批，但由于其在使用过程中出现致死性的肝毒性，因此于 2010 年退市。
- **成熟发展期(2000-至今)：**伴随基础研究和生物技术的持续发展，抗体的筛选壁垒大幅下降，同时，抗体发现、蛋白质工程、配方和递送设备方面在这个时期都取得了巨大进步，这些进步

继续推动 ADC 药物的发展：抗体靶标特异性和半衰期的提升，以及更高效小分子药物的出现，共同驱动 ADC 技术的升级迭代。在这个阶段大批 ADC 药物获批上市，行业进入收获期。

图表4 ADC 自概念提出至今已有超过 100 年时间



资料来源：The Royal Society of Chemistry，平安证券研究所

已上市 ADC 药物展现相比现有疗法更好的疗效。历经多年发展，全球目前已有 12 款上市的 ADC 药物，治疗领域主要集中在血液瘤和实体瘤方面，并且主要是用于患者的后线治疗，包括晚期、复发/难治性以及转移性的肿瘤适应症。从疗效数据来看，ADC 药物给后线患者带更多的治疗选择和延长生存期的希望，有多款药物的 ORR 或 mPFS 相比化疗增长了约一倍，进一步验证了 ADC 药物取代传统疗法的治疗潜力。

图表5 目前已有 12 款上市的 ADC 药物

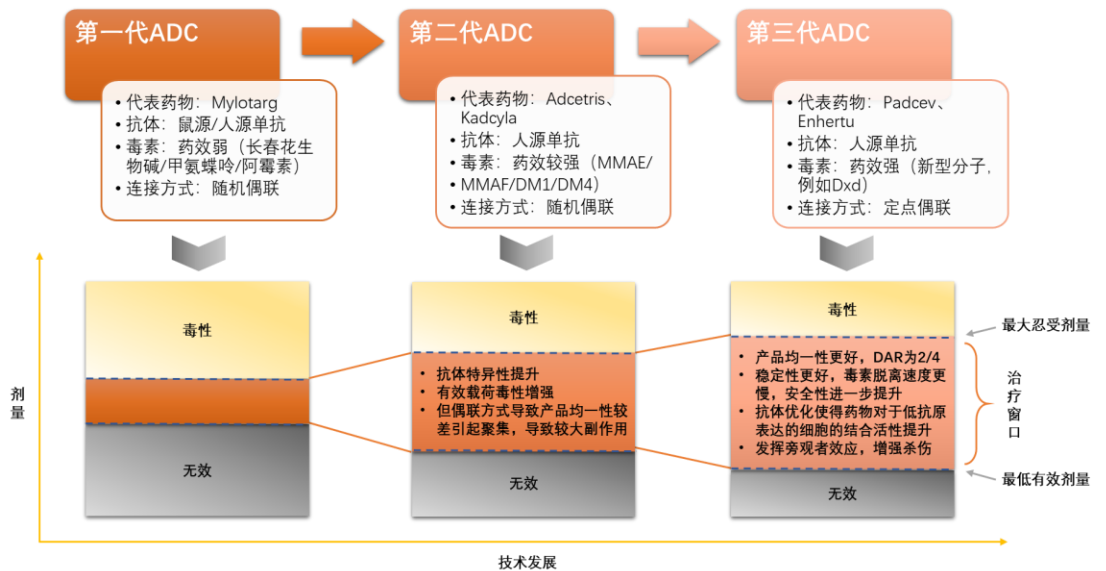
药物名	公司	靶点	细胞毒药物	连接子	适应症	获批日期	疗效
Mylotarg	Pfizer	CD33	卡奇霉素	胺键	新诊断 CD33 阳性急性髓性白血病	2017.09	联合化疗治疗患者的 mPFS 为 17.3 个月，化疗组为 9.5 个月
Adcetris	Seattle	CD30	MMAE	二肽	霍奇金淋巴瘤	2011.08	2 年 PFS 率为 82.1%，对照组为 77.2%，进展风险降低 34%
Kadcyla	Roche	HER2	DM1	硫醚	HER2 阳性乳腺癌	2013.02	mPFS 为 6.2 个月，对照组 3.3 个月；ORR 为 31.3% vs 8.6%
Besponsa	Pfizer	CD22	卡奇霉素	胺键	r/r B 细胞急性淋巴细胞白血病	2017.08	CR 为 80.7%，化疗组为 29.4%；mOS 为 7.7 vs 6.7 月
Lumoxiti	AstraZeneca	CD22	假单胞菌外毒素 A	mc-VC-PABC	r/r 毛细胞白血病	2018.09	ORR 为 75%，CR 为 36%
Polivy	Roche	CD79β	MMAE	二肽	r/r 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2019.06	CR 为 40%，对照组为 18%；mOS 为 12.4 vs 4.7 个月
Padcev	Seattle	Nectin-4	MMAE	mc-VC-PABC	晚期尿路上皮癌	2019.12	mPFS 为 12.9 个月，化疗组为 9.0 个月
Enhertu	第一三共	HER2	Dxd	GGFG 四肽	转移性 HER2 阳性乳腺癌	2019.12	mOS 为 12.5 个月，化疗组为 8.4 个月，ORR 为 41% vs 11%
Trodelvy	Immunomedics	TROP-2	SN38	CL2A	三线三阴乳腺癌	2020.04	mPFS 为 4.8 个月，化疗组为 1.7 个月；mOS 为 11.8 vs 6.9 个月
Blenrep	GSK	BCMA	MMAF	不可切割类	r/r 多发性骨髓瘤	2020.08	ORR 为 32%，mPFS 为 11 个月，mOS 为 14.9 个月
Akalux	Rakuten Medical	EGFR	IRDye700DX	N/A	r/r 头颈癌	2020.09	ORR 为 43.3%，CR 为 13.3%
Lonca	ADC	CD19	PBD	二肽	r/r 弥漫大 B 细胞	2021.04	ORR 为 48.3%，CR 为 24.8%

	Therapeutics				淋巴瘤		(有 CAR-T 治疗失败患者)
维迪西妥单抗	荣昌生物	HER2	MMAE	mc-VC-PABC	三线 HER2 阳性胃癌	2021.06	ORR 为 40%，mPFS 为 6.3 个月

资料来源: 药渡, ClinicalTrials, 平安证券研究所

ADC 药物经过技术迭代持续拓展治疗窗口。从药物的构成和开发技术来看, 已上市 ADC 药物可以分为三代。第一代 ADC 有效载荷毒性不够强, 且结构不够稳定毒素较易脱落, 导致治疗窗口较小, 大多以失败告终。而伴随抗体的发展, 第二代 ADC 基本采用人源化单抗, 并且使用更有效的细胞毒药物, 免疫原性的降低和药效的提升使得药物的治疗窗口和效果相比第一代改善。而第三代 ADC 药物主要的技术突破是定点偶联技术的发展, 提升了抗体偶联比 (DAR) 均一性, 进一步降低毒副作用并增强疗效, 治疗窗口持续提升。同时, 抗体优化和新型小分子也加强了药物的特异性和治疗效果, 并对抗原水平表达较低的细胞具有结合活性。

图表6 ADC 药物目前已经历了三代技术变革

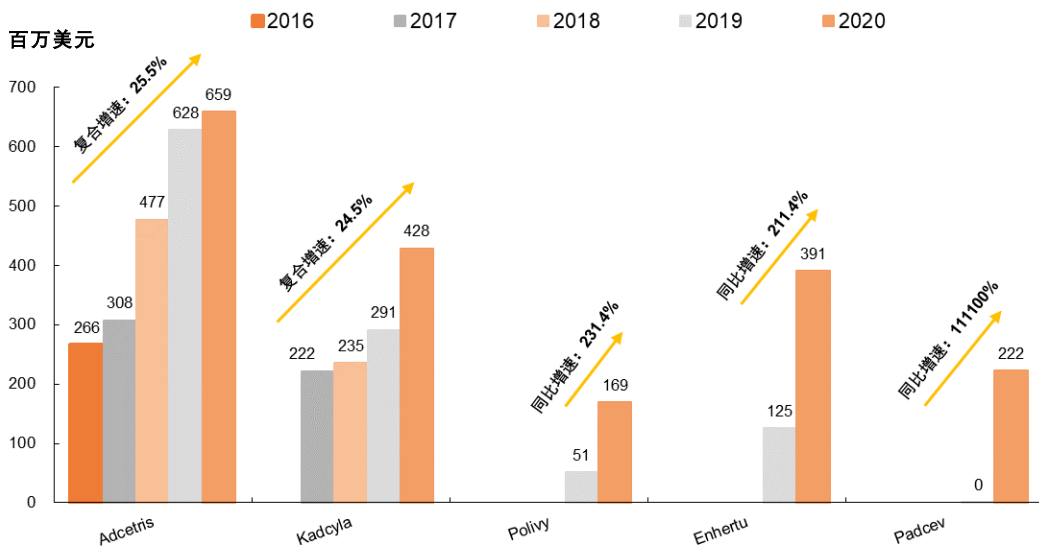


资料来源: Nature, 平安证券研究所

1.3 上市 ADC 药物销售持续放量

第三代 ADC 药物上市后实现快速放量。目前已上市的 12 款 ADC 药物中, 3 款第三代 ADC 药物 Polivy、Enhertu 和 Padcev 在 2020 年均实现快速放量, 分别实现收入 1.69、3.91 和 2.22 亿美元, 同比增长 231%、211%和 111100%, 主要是由于其疗效相比现有治疗手段提升显著, 同时填补了部分空白适应症, 为患者带来新的治疗选择。而上市较早的第二代 ADC 药物 Adcetris 和 Kadcyla 增速呈现放缓的趋势, 此外, 这两款药物未来还要面对生物类似药和技术迭代的竞争, 增速可能会进一步放缓。伴随 ADC 技术的持续发展, 我们认为 ADC 行业有望出现更多的重磅药物品种, 革新部分疾病领域的现有治疗方法。

图表7 第三代 ADC 药物上市后快速放量



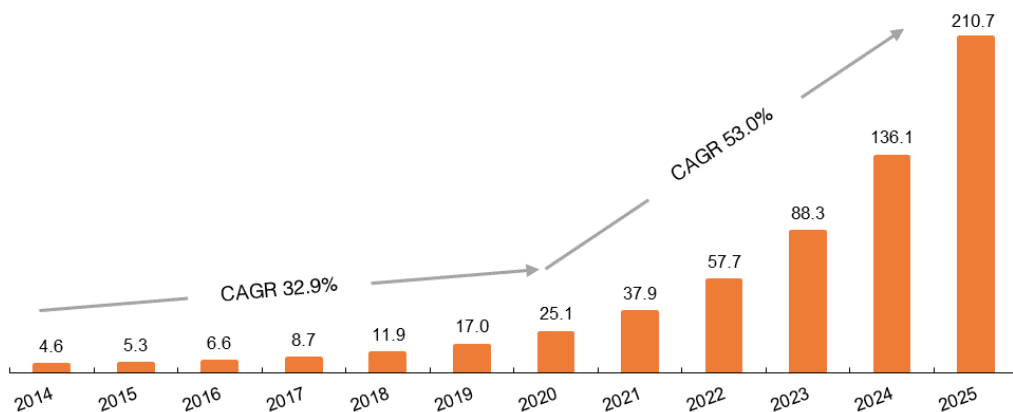
资料来源：各公司官网，平安证券研究所

二、ADC 研发火热，市场具有较大潜力

2.1 ADC 市场具有较大发展空间

全球 ADC 药物市场保持快速增长。根据 Grandview 数据，2014 年全球 ADC 药物市场规模为 4.6 亿美元，随着上市药物增加，到 2020 年全球 ADC 药物市场已增长至 25.1 亿美元，复合增速约为 32.9%。而随着效果更好并且安全性更高的 ADC 药物陆续上市，同时适应症拓展到更多疾病领域，ADC 药物的行业规模未来仍将保持快速增长，预计 2020-2025 年复合增速将超过 50%。

图表8 全球 ADC 药物市场将保持快速增长（亿美元）

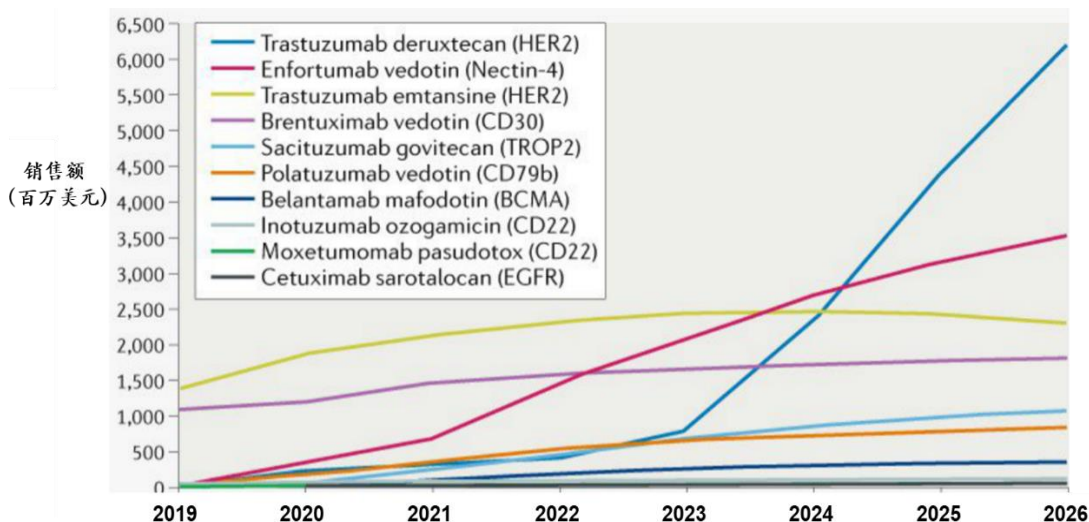


资料来源：Grandview，平安证券研究所

已上市 ADC 药物仍有较大市场潜力。根据 Nature 文章测算，2020 年以前上市的 10 款 ADC 药物到 2026 年其销售总额将超过 164 亿美元。其中，由于疗效突破显著和适应症丰富，第一三共的 Enhertu 预计将以 62 亿美元的销售额位居第一位，占据约 40% 的市场份额。而 Roche 的 Kadcyta

由于仅限于治疗 HER2+乳腺癌并且将面临生物类似药的冲击,其 2026 年销售额预计为 23 亿美元。伴随 ADC 开发技术的进步,未来将涌现更多相比现有疗法效果更显著的重磅药物,赛道具有较大发展潜力。

图表9 已上市 ADC 药物销售总额有望超过 160 亿美元



资料来源: Nature, 平安证券研究所

我国 HER2-ADC 药物市场规模有望超过 50 亿元。目前我国进度较快的 ADC 药物主要是针对 HER2 靶点,适应症主要集中在乳腺癌、胃癌和肠癌,以这 3 个适应症进行测算,我们预计,我国 HER2-ADC 药物的市场空间在 2025 年有望达到 26.7 亿元,到 2030 和 2035 年有望达到 43.5 和 57.3 亿元。考虑到 ADC 药物目前已经在后线治疗中展现显著疗效,填补部分后线适应症的治疗空白,为患者带来更多治疗选择,同时有望取代部分现有疗法,市场具有较大市场前景。

图表10 我国 HER2-ADC 药物市场规模有望达到 57 亿

假设	2025	2030	2035
胃癌			
发病率/万人	3.2	3.3	3.3
HER2 阳性患者占比	15%	15%	15%
ADC 药物渗透率	20%	30%	40%
接受 ADC 治疗的患者人数 (万人)	1.4	2.2	2.8
接受治疗时间 (年)	1.0	1.0	1.0
治疗费用 (万元/年)	8.0	8.0	8.0
市场规模 (亿)	10.9	16.6	22.3
乳腺癌			
发病率/万女性	4.9	5.0	5.0
HER2 阳性患者占比	30%	30%	30%
晚期患者占比	40%	40%	40%
ADC 药物渗透率	20%	35%	45%
接受 ADC 治疗的患者人数 (万人)	0.8	1.5	1.9
接受治疗时间 (年)	1.5	1.5	1.5
治疗费用 (万元/年)	10.0	10.0	10.0

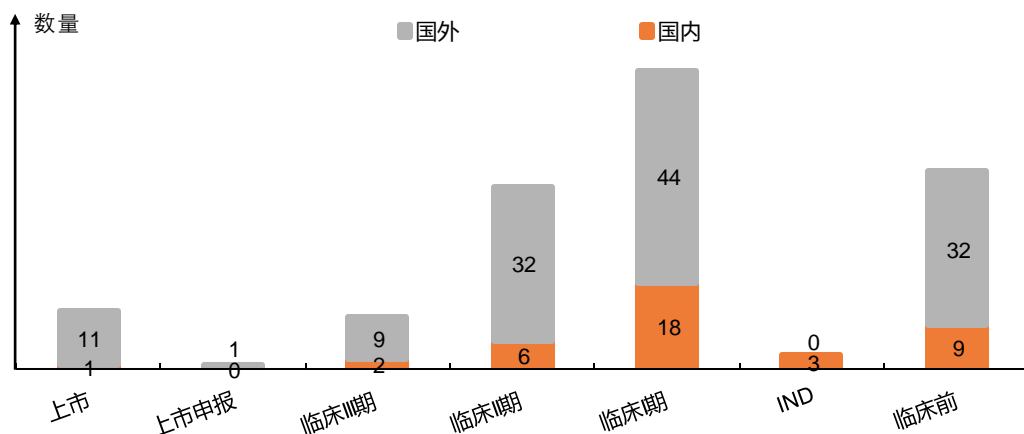
市场规模(亿)	12.3	21.7	28.0
肠癌			
发病率/万人	4.9	5.0	5.0
HER2 阳性患者占比	5%	5%	5%
ADC 药物渗透率	20%	20%	20%
接受 ADC 治疗的患者人数(万人)	0.7	1.1	1.4
接受治疗时间(年)	0.5	0.5	0.5
治疗费用(万元/年)	10.0	10.0	10.0
市场规模(亿)	3.5	5.2	7.0
总市场规模(亿)	26.7	43.5	57.3

资料来源: 疾控中心, 平安证券研究所

2.2 ADC 药物集中在实体瘤领域, 并多为成熟靶点

国产 ADC 药物有望在 3-5 年迎来收获期。由于 ADC 治疗效果较好, 市场具有较大发展潜力, 因此全球范围内研发热度较高。根据药渡不完全统计, 目前全球共有 156 款 ADC 药物处于临床研发阶段, 其中, 11 款处于临床 III 期阶段, 多数处于临床 I 期阶段。由于我国 ADC 药物研发起步相对较晚, 目前共有 38 款 ADC 药物, 多数仍然处于临床 I 期和临床前阶段, 与国外相比进度较为落后, 有望在未来 3-5 年迎来上市收获期。

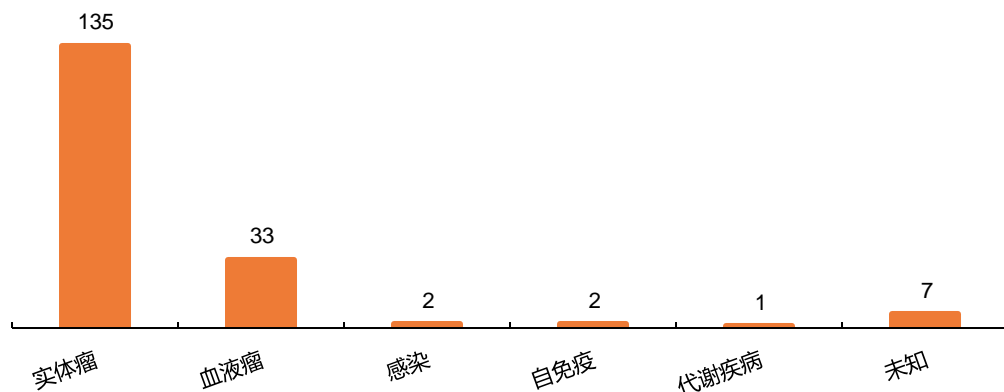
图表 11 目前 ADC 药物研发主要集中在临床 I 期阶段



资料来源: 药渡, 平安证券研究所

目前 ADC 适应症主要集中在实体瘤领域。从在研 ADC 药物的适应症布局来看, 全球 ADC 药物研发主要集中在肿瘤领域, 其中实体瘤最为热门, 共有 135 款 ADC 产品在研, 占全部管线约 87%。伴随抗体筛选技术和基因工程技术的进步, ADC 药物的特异性和稳定性增强, 安全系数提升, 适应症也逐渐从肿瘤治疗往其他疾病方向发展, 目前已拓展至感染、自免疫以及代谢疾病等。

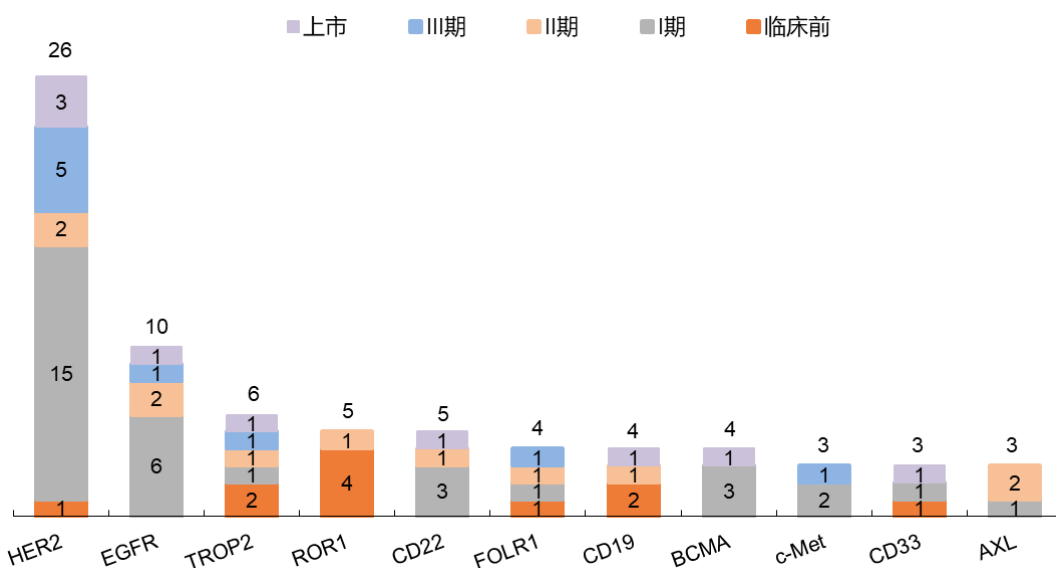
图表12 适应症目前主要集中在肿瘤治疗领域



资料来源：药渡，平安证券研究所

ADC 靶点选择主要集中在成熟的已验证靶点。从靶点布局来看，目前 ADC 药物研发集中在成熟靶点，主要是已有上市 ADC 药物或者已在其他疗法中得到验证的靶点。其中，上市药物数量最多同时在研药物数量最多的是 HER2 靶点，一共有 26 款。排名第二的热门靶点是 EGFR，目前已有 1 款药物上市，同时还有 6 款药物处于临床 I 期。这两个靶点赛道相对较为拥挤。

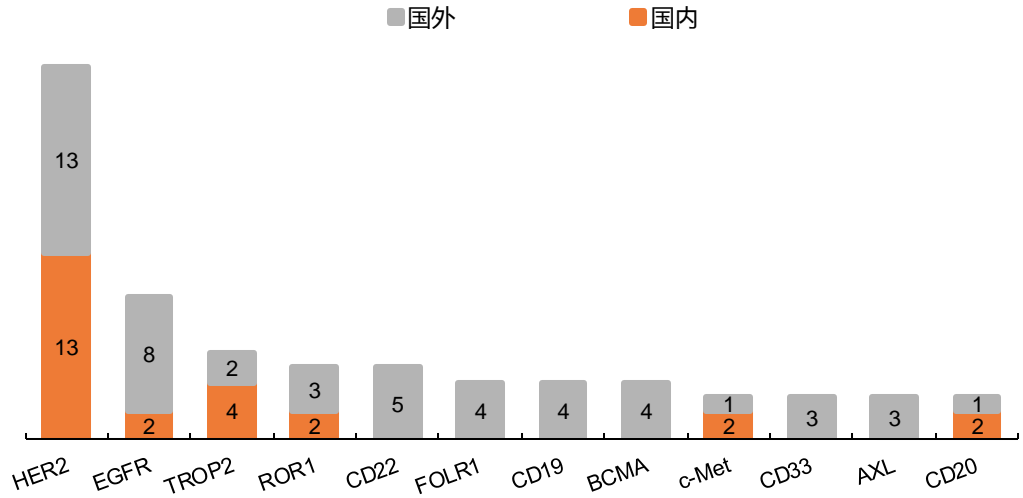
图表13 目前 ADC 药物靶点主要集中在 HER2 和 EGFR 靶点



资料来源：药渡，平安证券研究所

国内 HER2-ADC 赛道较为拥挤。国内的 ADC 药物研发主要集中在 HER2 和 TROP2 靶点，其中，HER2 赛道最为拥挤，目前共有 13 款产品，占国内 ADC 管线约 34%。但是国内企业也开始布局尚未有产品上市的靶点，例如 c-Met、ROR1、MUC1 等，但是与国外相比，靶点选择仍然较为单一，研发同质性相对较高。

图表14 国内 ADC 药物研发主要集中在 HER2 靶点



资料来源：药渡，平安证券研究所

整体来看，目前 ADC 药物部分靶点赛道已经较为拥挤，产品上市就将面临较为残酷的竞争格局。但伴随技术进步，部分 ADC 研发企业也开始逐步探索创新靶点，该类靶点赛道尚未形成明显竞争格局，仍然有较大的发展潜力，有望出现重磅品种。

图表15 目前 ADC 在研管线的靶点具体情况

靶点	药物	毒素	公司	阶段	靶点	药物	毒素	公司	阶段	
HER2	纬迪西妥	Tubulin	荣昌生物	已上市	HER2	ALT-P7	Tubulin	Alteogen	I 期	
	Enhertu	TOP1	第一三共	已上市		GB-251	Tubulin	嘉和生物	I 期	
	Kadcyla	Tubulin	Roche	已上市		LCB14-0110	Tubulin	Legochembio	I 期	
	TAA-013	Tubulin	东曜药业	III 期		SHR-A1201	Tubulin	恒瑞医药	I 期	
	SYD-985	DNA 交联剂	Synthon	III 期		DAC-001	Tubulin	多禧生物	I 期	
	BAT-8001	Tubulin	百奥泰	III 期		NJH-395	TLR7、8	Novartis	I 期	
	ARX-788	DNA 交联剂	Ambrx	III 期		B-003	Tubulin	上海医药	I 期	
	ZRC-3256	Tubulin	Zyodus Cadila	III 期		RG-6148	DNA 交联剂	Roche	I 期	
	MRG-002	Tubulin	乐普生物	II 期		KM254-ADC	NA	四环医药	临床前	
	A-166	Tubulin	科伦药业	II 期		DP303c	Tubulin	石药集团	I 期	
	BI-CON-02	NA	Biointegrator	I 期		ZW-49	Tubulin	Zymeworks	I 期	
	PF-06804103	Tubulin	Pfizer	I 期		HER2-DM1	Tubulin	齐鲁制药	I 期	
	GQ-1001	NA	启德医药	I 期		HER3	U3-1402	TOP1	第一三共	II 期
	BB-1701	Tubulin	司康生物	I 期		CD37	AGS-67E	Tubulin	Agensys	I 期
TROP-2	Trodelyv	TOP1	Immunomedics	已上市	EGFR	Akalux	NA	Rakuten	已上市	
	DS-1062	TOP1	第一三共	III 期		ABT-414	Tubulin	Abbvie	III 期	
	SKB-264	NA	科伦药业	II 期		AVID-100	NA	Formation Biologics	II 期	
	BAT-8003	NA	百奥泰	I 期		MRG-003	TOP1	乐普生物	II 期	
	FDA018	NA	复旦张江	IND		ABBV-221	NA	Abbvie	I 期	
	Trop2-SN38	TOP1	诗健生物	IND		DUO5	NA	海正药业	I 期	
CD19	Lonca	DNA 交联剂	ADC Therapeutics	已上市	EDV-RRM1	NA	Engeneic	I 期		

	huB4-DM4	Tubulin	Immunogen	II期		EGFRvIII/MMAE	Tubulin	Abgenix	I期
	LCB-73	NA	Legochem	临床前		AMG-595	Tubulin	Amgen	I期
	IKS-03	NA	Iksuda	临床期		ABBV-321	DNA 交联剂	Abbvie	I期
NECTIN4	Padcev	Tubulin	Seagen	已上市		Blenrep	Tubulin	GSK	已上市
CD79b	Polivy	Tubulin	Roche	已上市	BCMA	MEDI-2228	NA	Medimmune	I期
	RO-7032005	Tubulin	Roche	I期		CC-99712	NA	Celgene	I期
5T4	SYD-1875	NA	Synthon Bv	I期		AMG-224	Tubulin	Amgen	I期
	CME-548	NA	Oxford						
CD30	Adcetris	Tubulin	Seattle	已上市	CD22	Besponsa	DNA 交联剂	Pfizer	已上市
	CD30-MCC-DM1	Tubulin	复旦张江	I期		ADCT-602	DNA 交联剂	ADC	II期
CD33	Mylotarg	DNA 交联剂	Pfizer	已上市		BAY-1862864	NA	Bayer	I期
	IMGN-779	DNA 交联剂	Immunogen	I期		TRPH-222	NA	Catalent	I期
	AVE-9633	Tubulin	Immunogen	临床前		RFB4-SMPT-dgA	NA	美国国立癌症研究所	
VEGF	KSI-301	NA	Kodiak Sciences	III期		CD22-4AP	NA	Catalent	I期
CEACAM	SAR-408701	Tubulin	Immunogen	III期	TF	TF-011-MMAE	Tubulin	Genmab	NDA
	IMMU-130	TOP1	Immunomedics	II期	DLL3	SC-002	DNA 交联剂	Abbvie	III期
c-Met	ABT-399	NA	Abbvie	III期	FOLR1	IMGN-853	NA	Immunogen	III期
	RC-108	NA	荣昌生物	I期		MORAb-202	Tubulin	Eisai	II期
	SHR-A1403	Tubulin	恒瑞医药	I期		STRO-002	NA	Sutro Biopharma	I期
金黄色葡萄球菌	RG-7861	Antibiotic Agent	Roche	I期		IKS-012	NA	Iksuda	临床前
TDGF1	BIIB-015	Tubulin	Biogen	I期	ROR1	NBE-002	NA	Nbe-Therapeutics	II期
IGF1R	W-0101	NA	Pierre Fabre	II期		CS-5001	DNA 交联剂	基石药业	临床前
CD20	MRG001	NA	乐普生物	II期		TRS-006	NA	特瑞思	临床前
	CON-4619	NA	Biointegrator	I期		huXBR1-402-FNU	NA	Nbe-Therapeutics	临床前
	TRS-005	NA	特瑞思	I期		ELN-11	NA	Elasmogen	临床前
Mesothelin	BMS-986148	NA	BMS	II期		ROR2	CAB-ROR2	NA	Bioatla
	BAY-94-9343	Tubulin	Bayer	II期	VLS-101		NA	Velosbio	II期
TIM1	CDX-014	Tubulin	Amgen	II期	CD276	DS-7300	NA	第一三共	II期
NCAM1	BB-10901	Tubulin	Immunogen	II期		MGC-018	NA	Macrogenics	II期
ZIP6	SGN-LIV1A	Tubulin	Seattle	II期	CD37	IMGN-529	Tubulin	Immunogen	II期
CD166	CX-2009	NA	Cytomx	II期		AGS-67E	Tubulin	Agensys	I期
GPNMB	CR-011-ADC	Tubulin	Celldex	II期	AXL	AXL-107	Tubulin	Seattle	II期
SDC1	BT-062	Tubulin	Biotest	II期		BA-3011	NA	Bioatla	II期
Glycosphingolipid	OBI-999	Tubulin	Obi	II期		ADCT-601	DNA 交联剂	ADC	I期
TfR	CX-2029	NA	Cytomx	II期	IL2RA	ADCT-301	DNA 交联剂	ADC	II期
	AOC-1001	寡核苷酸	Avidity	临床前	IL3RA	IMGN-632	DNA 交联剂	Immunogen	II期
Ganglioside	PF-06688992	NA	Pfizer	I期		BAY-943	Tubulin	Bayer	临床前
CD74	STRO-001	NA	Sutro Biopharma	I期	ENPP3	AGS-16F	Tubulin	Agensys	II期
CLDN18	SYSA-1801	NA	石药集团	I期	TNF	ABBV-3373	NA	Abbvie	II期
	SOT-102	NA	Sotio	临床前	SGLT2	XMT-1536	NA	Mersana	II期
DPEP3	SC-003	DNA 交联剂	Abbvie	I期	LY6E	RG-7841	Tubulin	Roche	II期

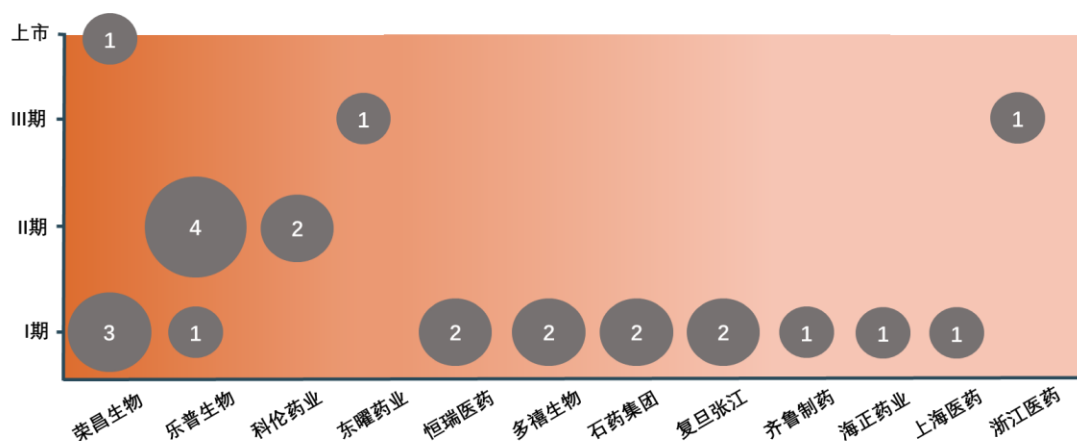
SLITRK6	ASG-15ME	Tubulin	Agensys	I 期	TLR8	SBT-6050	NA	Silverback Therapeutics	I 期
PRL-R	ABBV-176	DNA 交联剂	Abbvie	I 期	FGFR2	BAY-1187982	NA	Bayer	I 期
LY75	MEN-1309	Tubulin	Oxford Biotherapeutics	I 期	FGFR3	LY-3076226	Tubulin	Lilly	
CD48	SGN-CD48A	Tubulin	Seattle	I 期	PSMA	MEDI-3726	DNA 交联剂	Medimmune	I 期
MUC1	Tub201	NA	多禧生物	I 期	CD228a	SGN-CD228A	Tubulin	Seattle	I 期
	PAb-001	NA	Peptron	临床前	CCL2/MCP1	FOR-46	NA	UCSD	I 期
CDKs	IKS-02	NA	Iksuda	临床前	CA9	IRDye800CW	NA	Radboud University	I 期
	IKS-04	NA		临床前	PTK7	PF-06523435	Tubulin	Pfizer	I 期
B7-H4	XMT-1660	Tubulin	Mersana	临床前	LYPD3	BAY-1129980	Tubulin	Bayer	I 期
STING	XMT-2056	NA	Mersana	临床前	RNA polymerase II	MGTA-117	NA	Heidelberg	临床前
KAAG1	ADCT-901	DNA 交联剂	ADC	临床前	DLK-1	ADCT-701	NA	ADC	临床前
CD70	AMG-172	Tubulin	Amgen	I 期	CD133	OXS-1650	NA	Minnesota	临床前
CDH3	PCA-062	NA	Novartis	I 期	EphA2	MM-310	NA	Merrimack	I 期
LRRC15	ABBV-085	Tubulin	Abbvie	I 期	LAMP1	SAR-428926	Tubulin	Sanofi	I 期
未知	SG-3227	未知	AZ	II 期	未知	MRG005	未知	乐普生物	临床前
	MRG004A		乐普生物	II 期		MRG006		乐普生物	临床前
	RC-118		荣昌生物	I 期		MRG007		乐普生物	临床前
	RC-88		荣昌生物	I 期		MRG008		乐普生物	临床前
	MT-8633		Tanabe Research	I 期		MRG009		乐普生物	临床前
	AbGn-107		Abgenomics	I 期		JY-023		百泰生物	临床前
	YBL-001		Y-Biologics	临床前		BL-B002A2		SystImmune	临床前
	LCB-69		Legochem	临床前		BL-B005A2		SystImmune	临床前
	LCB-67		Legochem	临床前		BL-B029A1		SystImmune	临床前
	LCB-91		Legochem	临床前		PYX-201		Pfizer	临床前
	CS-5002		基石药业	临床前		PYX-203		Pfizer	临床前
	VIS-705		Visterra	临床前		NI-2201		Novimmune	临床前

资料来源：药渡，平安证券研究所

2.3 企业通过自研或合作等方式布局 ADC 赛道

荣昌生物拥有首款国产上市 ADC 药物。从目前企业的布局情况来看，国外企业由于起步较早，因此 ADC 研发管线较为丰富，Roche、Seagen、第一三共等企业均有产品上市，并且仍有较为丰富的在研产品布局。国内企业方面，拥有较多 ADC 药物布局且已进入临床后期的企业主要有荣昌生物、乐普生物和东耀药业等，其中，荣昌生物的维迪西妥单抗已于 2021 年 6 月获批上市，成为国内首款上市的国产 ADC 药物。国内其他企业的 ADC 管线仍然处于早期临床阶段。

图表16 国内企业 ADC 研发管线布局情况



资料来源：药渡，平安证券研究所

除了自主研发外，为快速抢占赛道，国内外各大企业也通过合作研发以及授权引入等方式对 ADC 药物管线进行布局。

图表17 许多企业通过合作引进的方式布局 ADC

时间	出让方	引进方	项目
2019.04	Immunomedics	云顶新耀	获得了 SG 在大中华区、韩国及一些东南亚国家和地区的开发、注册和商业权益
2019.04	第一三共	AstraZeneca	双方已经就第一三共的靶向 HER2 的 ADC 药物 Enhertu 达成合作协议，双方将在全球范围内共同开发和商业化 Enhertu
2020.07	第一三共	AstraZeneca	双方已经就第一三共的靶向 TROP-2 的 ADC 药物 DS-1062 达成合作协议，双方将在全球范围内共同开发和商业化 DS-1062
2020.08	第一三共	AstraZeneca	双方将共同开发 U3-1402 与 Tagrisso (泰瑞沙, 奥希替尼) 联合治疗 EGFR 突变的晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者
2020.08	Sesen Bio	齐鲁制药	齐鲁制药获得 ADC 药物 Vicineum 在大中华地区独家生产、开发和商业化权利
2020.09	Immunomedics	Gilead	Gilead 以 210 亿美元收购 Immunomedics，获得了一款靶向 Trop-2 的商业化 ADC 产品 Trodelvy
2020.09	Seagen	MSD	双方将在全球范围内共同开发 ADC 药物 ladiratuzumab vedotin
2020.11	VelosBio	MSD	MSD 以 27.5 亿美金收购 VelosBio，获得其一款针对恶性血液肿瘤和实体瘤的 ROR1 ADC 药物 VLS-101
2020.11	药明康德	乐普生物	乐普生物在药明生物一体化技术赋能平台及充足产能的支持下，加快推进公司 ADC 产品从 IND 上市的进程。双方将充分利用各自优势和资源，实现 ADC 药物领域的合作共赢
2020.12	药明生物、合全药业	Tubulis	三方建立战略合作伙伴关系，共同加速 Tubulis 新一代抗体偶联药物 ADC 药物的开发，直至新药临床实验申请
2021.06	Synaffix	信达生物	信达生物将利用 Synaffix 提供的专有 ADC 技术，包括 toxSYN、GlycoConnect 和 HydraSpace 平台，开发具有同类最优潜力的 ADC 候选分子，信达生物将负责产品后续研究和商业化
2021.06	药明合联	LegoChem Biosciences	LCB 公司将通过药明合联的一体化服务推进其创新 ADC 药物研发

资料来源：各公司官网，平安证券研究所

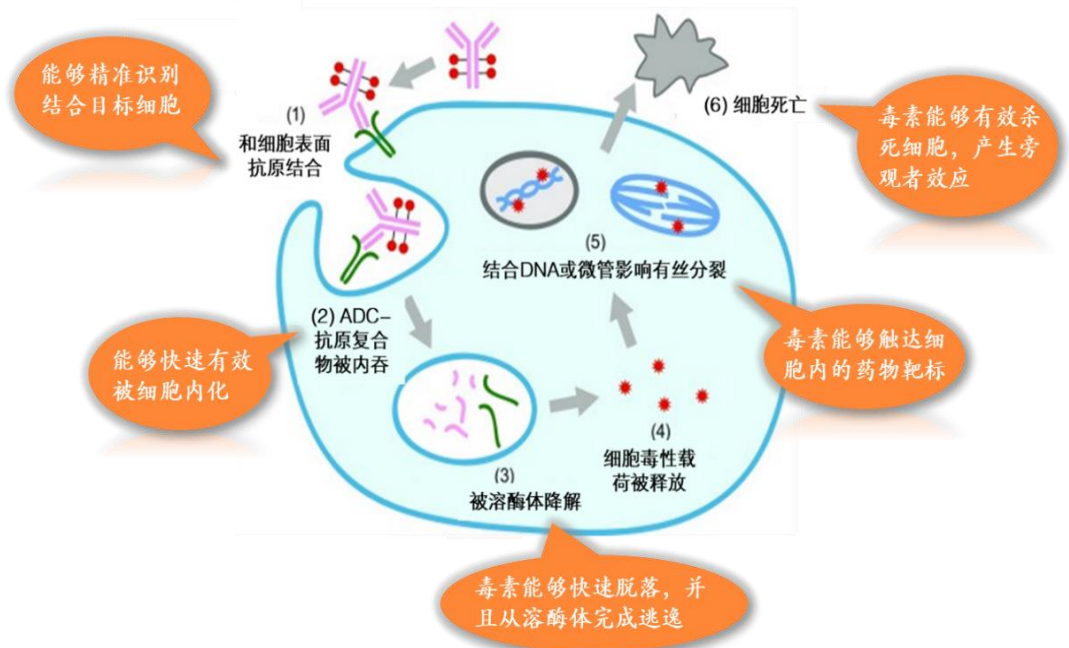
三、ADC 影响因素较多，具有较高研发壁垒

3.1 ADC 由三要素组成，研发壁垒较高

ADC 药物在体内需要经历复杂生物过程才能发挥作用。ADC 自概念提出至今已超过 100 年，但是上市品种仍然较少且在研品种多数仍处于早期的主要原因是 ADC 药物开发难度较大，技术壁垒较高。ADC 药物在进入体内后需要经过多个步骤才能生效，每个步骤都有需要克服的技术难点：

- 1) 药物到达细胞表面识别结合抗原，这一步对细胞表面抗原的密度和肿瘤特异性有较高要求；
- 2) ADC-抗原复合物被细胞内化，要求 ADC 药物具有较高的内化效率；
- 3) ADC 药物被溶酶体降解并释放毒素，这一步需要有效载荷能够快速脱落并且从溶酶体逃逸；
- 4) 毒素触达细胞内药物靶标从而杀死细胞，这一步需要毒素具有较强毒性能够杀死细胞；
- 5) 细胞死亡并释放毒素杀伤邻近细胞，这一步需要毒素能够穿过细胞膜从而发挥旁观者效应。

图表18 ADC 药物发挥作用的条件



资料来源: nature, 平安证券研究所

ADC 药物的构建核心主要包括三要素和组合技术。ADC 由三个部分组成，每个部分都能影响 ADC 最后的疗效和安全性。为了使 ADC 药物能够高效通过细胞内的生物过程从而发挥作用，在构建 ADC 时需要综合考虑抗体、毒素分子、连接子及偶联方式：

- 抗体：是 ADC 的精确制导部件，将毒素分子带到肿瘤细胞，其选择取决于疾病的靶标，可以分为特异性抗原和相关性抗原
- 毒素：是影响 ADC 活性的关键因素，也是主要用于杀伤肿瘤细胞的有效分子，需要具备高毒性、高亲和力和低免疫原性

- 连接子：起到连接作用，需要在血液循环中足够稳定，而在到达靶细胞表面或进入细胞后能够将小分子毒素有效释放
- 连接方式：控制偶联小分子的位置和数量，保障均一的药物/抗体比率 (DAR)，稳定 ADC 药物在体内的分布代谢

图表19 每个组成部分都将影响 ADC 药物效果



资料来源：BCG，平安证券研究所

连接物-毒素化合物及偶联方式是核心要素。在整个 ADC 构建中，容易产生差异性和专利的核心部分是连接子和毒素的组合部分，及其与抗体的偶联方式。ADC 药物的抗体选择是无限的，而目前连接物、连接方式及毒素的种类是有限的。作为核心要素，连接物-毒素化合物已经被药企申请了专利，各家拥有自主平台的企业均有较为独特的设计，并且可以应用到多种 ADC 产品中。

3.2 靶点的选择影响 ADC 药物治疗窗口

ADC 对靶点的选择具有较高要求。在确定了目标适应症后，首先需考虑的是哪些抗原在该类肿瘤细胞表面具有特异性且高水平的表达。靶点是 ADC 药物主要识别肿瘤细胞和被内吞的主要媒介，其适用性是 ADC 药物治疗窗口和效果的关键决定因素之一，并且将影响药物的成药性和竞争格局。由于 ADC 药物发挥作用的机制和现有疗效均有差异，因此对于靶点特性的要求较为特殊：

- **具有肿瘤特异性。**为了减少脱靶毒性，靶点应该在肿瘤细胞上具有排他性或优先性表达，而在正常组织上不表达或者低表达。例如，HER2 受体在肿瘤上的表达量约为正常细胞的 100 倍。
- **在肿瘤细胞表面大量表达。**ADC 药物通过血流到达肿瘤细胞并识别表面抗原从而发挥作用，因此靶点需要在肿瘤细胞表面稳定且大量表达以便循环 ADC 结合使用，抗原密度应以高拷贝数 (>10⁵/细胞) 存在。
- **抗原应是不分泌型的。**分泌型抗原可与体内循环系统中的 ADC 药物或裸抗结合，从而导致与肿瘤细胞结合的 ADC 药物减少，影响药物的疗效和安全性。

- 可以被有效内化。ADC 药物在结合靶点后需要通过受体介导的内吞作用进入细胞，并且应进行适当的细胞内运输和降解，从而释放细胞毒性弹头。细胞表面的靶抗原可能具有不同的基础和抗体诱导内化率，这会影响 ADC 功效，不充分或低效的内化可能会增加脱靶毒性。

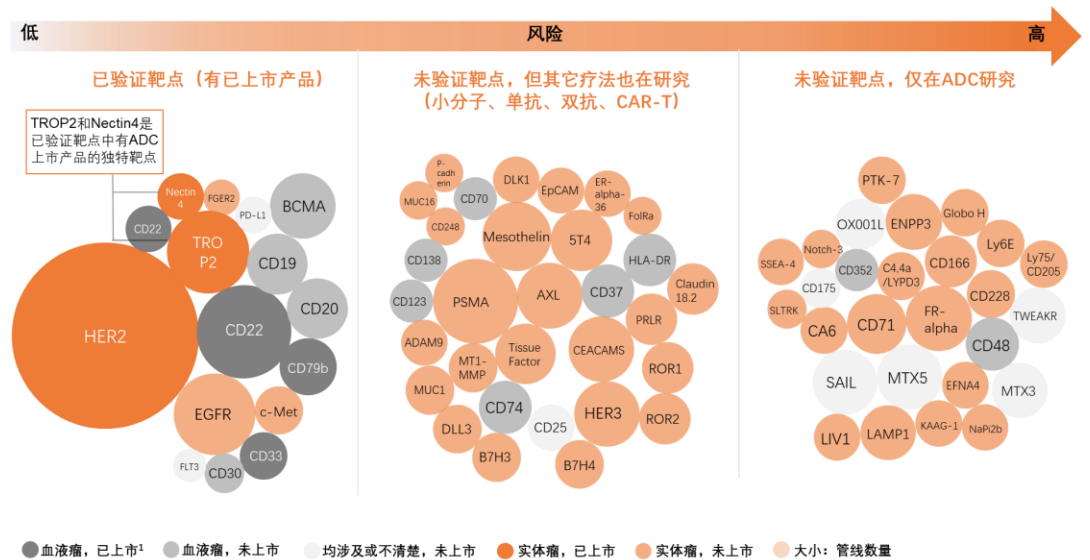
图表20 ADC 药物的靶点选择与其他疗法有所区别

结构类型	ADC	小分子	抗体	细胞治疗
对靶点特异性的要求	毒性较大，但可通过微调多因素区分肿瘤，例如亲和力	需要尽量避免脱靶毒性，但毒性中等	需要尽量避免脱靶毒性，但毒性中等	毒性较大，需要尽可能避免对于正常组织细胞的杀伤
对肿瘤同质性的要求	存在旁观者效应，可以杀伤临近不表达相应抗原的肿瘤	无旁观者效应，肿瘤存在逃逸情况	无旁观者效应，肿瘤存在逃逸情况	旁观者效应有限，不表达或低表达的细胞可能逃逸
对靶点内吞的需求	对内吞要求较高，需要有较高内吞效率才能递送药物	可以渗透进细胞，不要求内吞	不需要内吞，低内吞效率才能结合	不需要内吞，低内吞效率才能结合
对生物学功能的需求	靶点仅需作为肿瘤标志物，无需生物学功能	靶点需要在细胞增殖中发挥关键作用	作为标志物或在细胞增殖中发挥作用	靶点仅需作为肿瘤标志物，无需生物学功能
靶点位置（细胞内/表面）	仅限膜蛋白，需要能被抗体识别和结合	可以是细胞内靶点也可以是膜蛋白，能够渗透	仅限膜蛋白，需要能被抗体识别和结合	仅限膜蛋白，需要能被抗体识别和结合

资料来源：BCG，平安证券研究所

ADC 药物研发正在持续拓展靶点选择。根据全球在研管线趋势，目前处于研发阶段的 ADC 药物中，研发热度最高的主要是肿瘤特异性较高并且已有上市产品的成熟靶点，例如实体瘤中的 HER2、TROP2、Nectin4、EGFR，以及血液瘤中的 CD22、BCMA、CD19 和 CD20 等，这类得到验证的靶点赛道已较为拥挤。伴随基础研究的推进，目前 ADC 靶点的选择逐渐开始向创新靶点延伸，并基于药物作用机制的特殊性，开始探索 ADC 特有靶点。

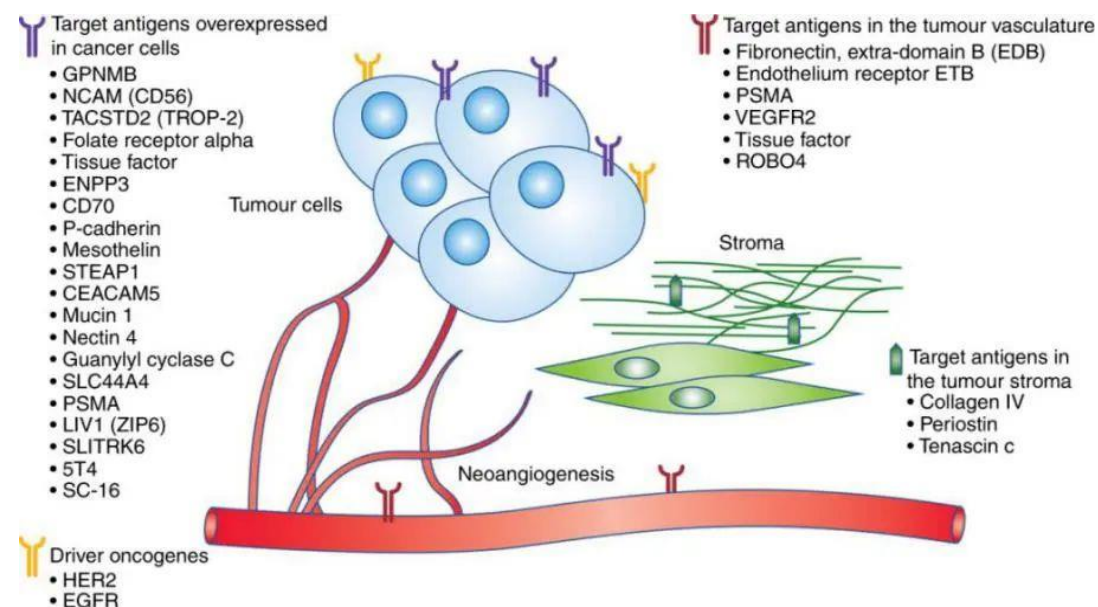
图表21 ADC 药物正在积极探索未上市靶点及独有靶点



资料来源：EvaluatePharma，BCG，平安证券研究所

肿瘤微环境相关靶点的耐药性突变更少。从靶点类型来看，除了在肿瘤细胞上特异性表达的靶点，肿瘤微环境相关的靶点也成为了研发热点，包括新血管系统、内皮下细胞外基质和肿瘤基质中的抗原。靶向基质的 ADC 通过降低基质产生的生长因子的浓度导致肿瘤细胞死亡。由于所有肿瘤细胞的存活都依赖于血管生成和基质因子，因此靶向此类组织的 ADC 可能具有更广泛的功效。此外，这些细胞与肿瘤细胞不同，其基因组相对较为稳定，产生耐药性突变的可能性相对较小。

图表22 ADC 靶点主要集中在肿瘤细胞本身和肿瘤微环境



资料来源: Nature, 平安证券研究所


3.3 抗体的选择影响 ADC 药物内吞效率

在选定了靶点后，为 ADC 选择合适的抗体也很重要，会对疗效、药代动力学/药效学特征和治疗指数产生重大影响。用于 ADC 的理想抗体应该具有很强的目标结合亲和力和。此外，它还应具有高稳定性、低免疫原性、高效内化和长血浆半衰期。

免疫原性主要和抗体来源相关。在 ADC 药物刚开始研发时，主要使用的仍然是鼠源性抗体，较强的免疫原性导致副作用较大，研发失败率较高。伴随抗蛋白工程和基因工程的技术进步，抗体也逐渐向人源化方向发展，免疫原性持续降低，目前已经能做到全人源化，提升了 ADC 药物的研发效率。在已上市 ADC 药物中，仅 Adcetris 使用嵌合抗体，其他上市药物以及目前正在开发的大多数 ADC 使用人源化或人单克隆抗体。

图表23 治疗性抗体按照来源主要分为 4 类

类型	后缀	来源	特点	代表产品	结构
鼠类	-onab	100%源自小鼠基因（轻链和重链）	免疫原性、半衰期短和肿瘤部位渗透受限的问题	Muromonab	
嵌合体	-ximab	35%小鼠+65%人（可变区来自，恒定区来自于人）	与鼠单克隆抗体相比，免疫原性降低，半衰期延长	Rituximab（利妥昔单抗）	
人源化	-zumab	5%鼠+95%人（部分可变域是合成的或动物来源的）	与嵌合单克隆抗体相比，免疫原性降低	Alemtuzumab（阿仑单抗）	

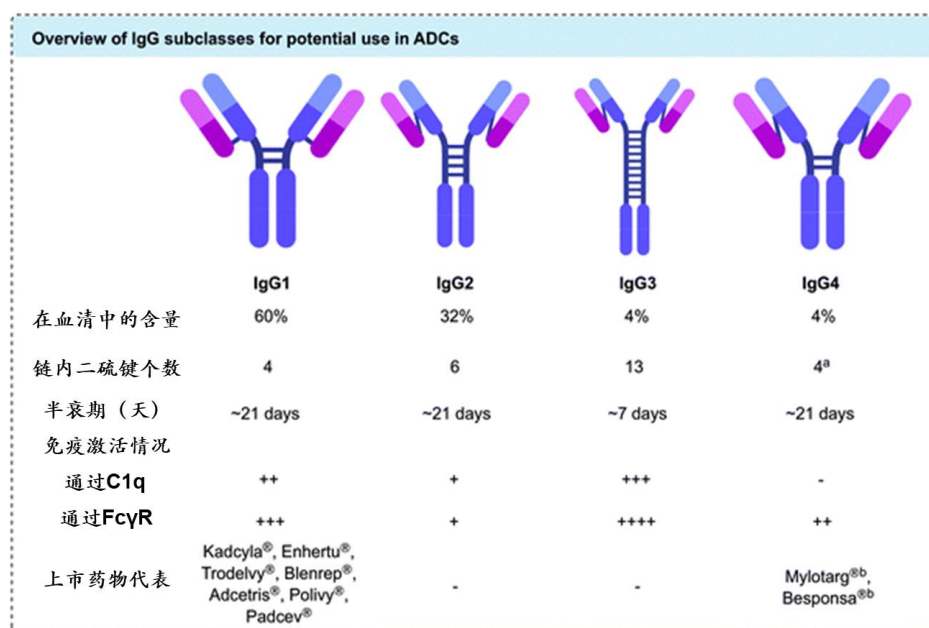
全人源化	-mumab	100%人类	与人源化单克隆抗体相比，免疫原性大大降低	Adalimumab (阿达木单抗)	
------	--------	--------	----------------------	--------------------	---

资料来源: *Molecules*, 平安证券研究所

抗体的半衰期和效应子功能与抗体亚型相关。目前 IgG 是主要用于开发治疗药物的抗体类型，而在 IgG 的 4 种亚型中，IgG1 是目前最常用的类型，这主要是 IgG1 相比其他亚型具有一定优势：

- IgG1 和 IgG3 与 Fc 受体的亲和力高于 IgG2 和 IgG4，具有更强的激活抗体依赖的细胞毒性 (ADCC) 及补体依赖的细胞毒性 (CDC) 效应，而 IgG2 和 IgG4 有阻碍或抑制的效应功能；
- 而 IgG3 由于与 Fc γ n 的受体结合率较低，导致其清除速度较快，半衰期约为 7 天，因此较少被应用，而其他亚型在血清中的稳定性相似，半衰期约为 21 天；
- IgG2 虽然也可以有效触发补体效应，但会形成二聚体，可能导致聚集并导致 ADC 无效；
- IgG4 抗体可以形成新的双特异性抗体，稳定性较低。当不需要募集宿主效应器功能时，IgG4 是 ADC 开发的首选。目前上市的 ADC 中，Mylotarg 和 Besponsa 使用的是 IgG4 抗体。

图表24 IgG 各亚型的结构和功能差异



资料来源: *Nature*, 平安证券研究所

抗体内化效率主要和抗体对抗原的亲和力相关。ADC 使用抗体的亲和力越高，内化效率越快，但具有极高抗原亲和力的抗体会导致实体瘤穿透效率降低，会影响 ADC 药物到达肿瘤内部的效率。因此，抗原必须以合理的亲和力 ($K_d \leq 10$ nM) 被抗体识别和结合，以确保在靶细胞中快速吸收。同时，还需要考虑选择的抗体分子量大小，当抗体分子量太大时，难以透过毛细血管内皮层和细胞外间隙，抗体的分子量太小可能会影响其在体内的半衰期。

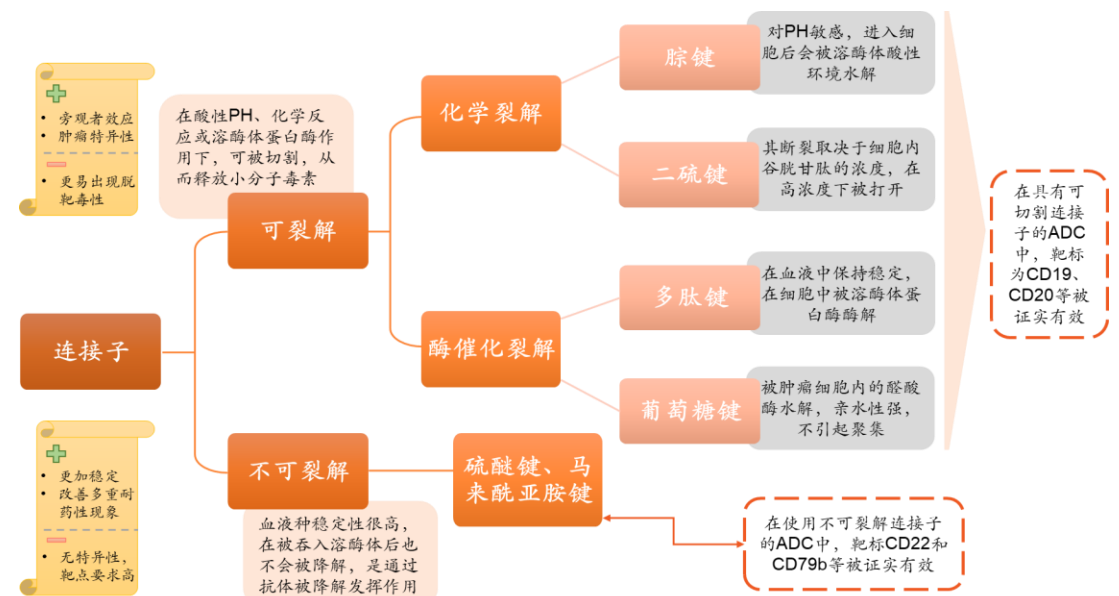
ADC 抗体的优化方向主要是提高内吞和渗透效率。当前，缺乏疗效和脱靶毒性是 ADC 药物面临的主要挑战，其中一个重要原因便是到达肿瘤的 ADC 药物较少和内化速率有限。目前研究人员正在开发解决提高递送效率和内化速度的方法，如提高渗透率和使用双特异性抗体的 ADC 药物：

- **使用双抗增强亲和力和特异性。**双抗可以同时与同一靶细胞上的两种抗原相互作用，这种特性可能会增加治疗窗口，同时减少对非靶细胞的非特异性作用。此外，使用靶向两个非重叠表位抗原的双抗可以增强抗体对抗原的亲和力，从而提高 ADC 药物的内吞效率。
- **去掉 Fc 端提高渗透性。**由于 ADC 药物的尺寸较大，基质屏障和肿瘤组织渗透是 ADC 治疗实体瘤需要克服的障碍。由于抗体在整个结构中结构占比较大，因此目前方法主要是针对减小抗体分子量。例如使用 scFv（可变区）或 sdAb（纳米抗体）作为砌块构建抗体，由于这两个模块分子量较小，构建出来的抗体相比 IgG 较小，能够更快渗透进肿瘤。
- **旁观者效应解决结合位点屏障。**另一个可能导致肿瘤渗透性差的因素是结合位点屏障效应。这是一种现象，对血管附近的靶抗原具有高靶标亲和力的抗体可能由于抗原的快速和紧密结合而在远离血管的分布较少，导致 ADC 药物清除肿瘤效率下降。能够改善渗透性和分布的小尺寸 ADC 可使用“旁观者效应”，对邻近肿瘤细胞进行杀伤，解决位点屏障。

3.4 连接子的选择影响 ADC 稳定性和效率

连接子会影响治疗窗口。连接子是关系到药物稳定性和治疗窗口的关键之一。首先，连接子需要具备一定的稳定性，从而在未到达肿瘤细胞之前，能确保 ADC 在血液循环过程中的完整性，避免提前释放毒素导致脱靶毒性，影响 ADC 药物的治疗窗口。而在进入靶细胞后，连接子要确保毒素的有效释放，发挥杀伤作用。连接子从性能上可分为不可裂解连接子和可裂解连接子：裂解型的连接子可利用肿瘤微环境特异性释放小分子毒素；非裂解型是通过细胞内溶酶体断开抗体和连接子的连接。

图表 25 连接子主要分为可裂解型和不可裂解型



资料来源：Nature，平安证券研究所

- **可裂解连接子根据裂解机理不同分为：化学裂解连接子和酶裂解连接子，其中化学裂解连接子包括腙键和二硫键，酶裂解连接子主要包括葡萄糖键和多肽键。**

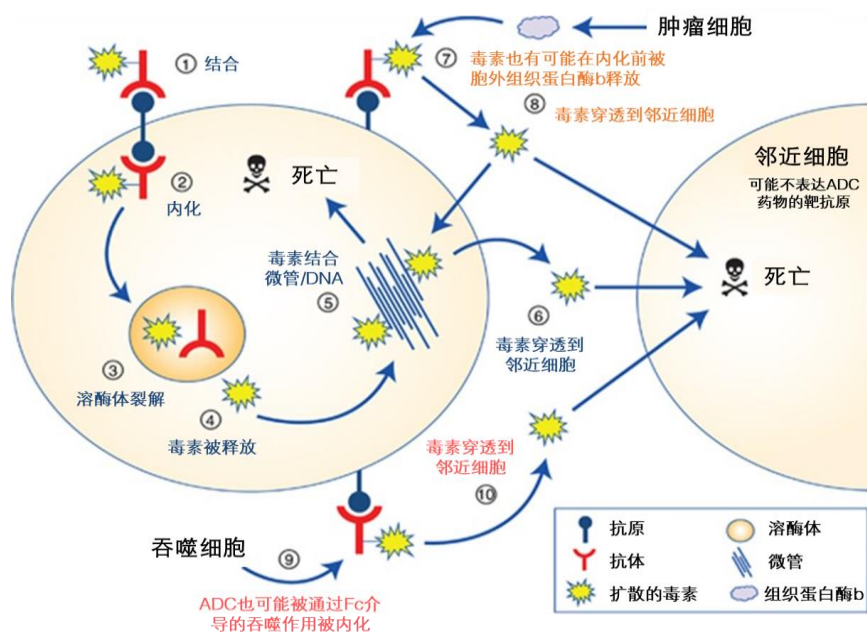
- 1) 胺键:对 pH 值敏感。在血流中性 pH 下结构稳定,而在酸性细胞区室,例如溶酶体(pH 4.8)或晚期内体 (pH 5.5-6.2) 中会被水解释放有效载荷。然而,该接头在循环过程中并不稳定,在血液中会缓慢水解,存在毒素脱落,目前其应用主要局限于血液瘤。
- 2) 二硫键:对谷胱甘肽敏感。血液中谷胱甘肽 (GSH) 的浓度为 5 $\mu\text{mol/L}$,远低于细胞中谷胱甘肽的浓度 (1-10 mmol/L),而肿瘤细胞会引起氧化应激,从而产生高 GSH 水平,促进有效载荷的释放。因此,二硫键连接子在血液中非常稳定,并具有一定肿瘤特异性。
- 3) 葡萄糖键:对糖苷酶敏感,例如 β -葡萄糖醛酸酶。含有 β -葡萄糖醛酸的 ADC 可以达到 DAR=8,而不会引起聚集,也不会降低 ADC 的疏水性。事实上,这种类型的接头大大降低了 ADC 的血浆清除率,从而提高了它们在体内的功效
- 4) 多肽键:会被组织蛋白酶 B 酶解,这是一种溶酶体蛋白酶,在肿瘤细胞中过度表达,而在血液中存在蛋白酶抑制剂。因此,这种连接子在循环中高度稳定,而进入肿瘤细胞后会被溶酶体蛋白酶 B 酶解,以活性结构释放细胞毒素,较好的保持了其理化特性。

➤ 不可裂解连接子由稳定的键组成,在血循环和肿瘤细胞内均可保持稳定。

- 1) 比如硫醚连接子、酰胺类连接子。不可裂解连接子依赖于蛋白酶对 ADC 的抗体成分的酶解,最终释放出与来自降解抗体的氨基酸残基相连的有效载荷分子。因此,当与不可切割的接头结合时,需要仔细选择和设计有效载荷结构,以便有效载荷能够以这种修饰形式发挥抗肿瘤效力。Roche 的 Kadcyla 是通过稳定的硫醚连接子将 DM1 连接到抗体上。

旁观者效应是两种连接子的主要区别之一。不可裂解连接子必须在 ADC 的抗体被降解后释放毒素,这种形式的 ADC 不会产生旁观者杀伤,因为通常连接子-毒素复合物的正电荷阻止其穿透细胞膜从而无法进入周围细胞。而可切割连接子在细胞内或细胞外被降解后,释放产生的游离药物将直接杀死靶细胞,并可以扩散出靶细胞以引起邻近不表达靶抗原的细胞死亡,进一步增强肿瘤杀伤能力。

图表26 可裂解连接子可以产生旁观者效应



资料来源: Br J Cancer, 平安证券研究所

目前 ADC 药物的药物抗体比（DAR）限制较为严格，有效载荷超过 4 就较易在血浆中聚集并被清除，而 DAR 的增加会直接影响 ADC 对于肿瘤的杀伤力，为进一步提高药物治疗窗口，降低最低有效剂量，目前连接子的主要研究方向包括提高连接子的亲水性和增加连接子上有效载荷的承载数量：

- **提高连接子的亲水性。**目前已证明 ADC 疏水性的增加与 ADC 清除率的增加有关，而 ADC 的清除率可以通过接头-药物设计进行修改，使用基于肽键的亲水性接头的 Enhertu 和聚乙二醇化 ADC 证实了这一点。因此，有望通过增加连接子亲水性降低由于 DAR 增加导致的清除。
- **增加连接子上有效载荷的承载数量。**迄今为止开发的大多数 ADC 的连接子仅加载单个有效载荷。然而，最近的研究表明抗体可以与两个以上的有效载荷相关联。Anami 及其同事最近报告了他们在分支连接子上的研究进展，该连接子可以加载多个有效载荷分子，提高药物效力。

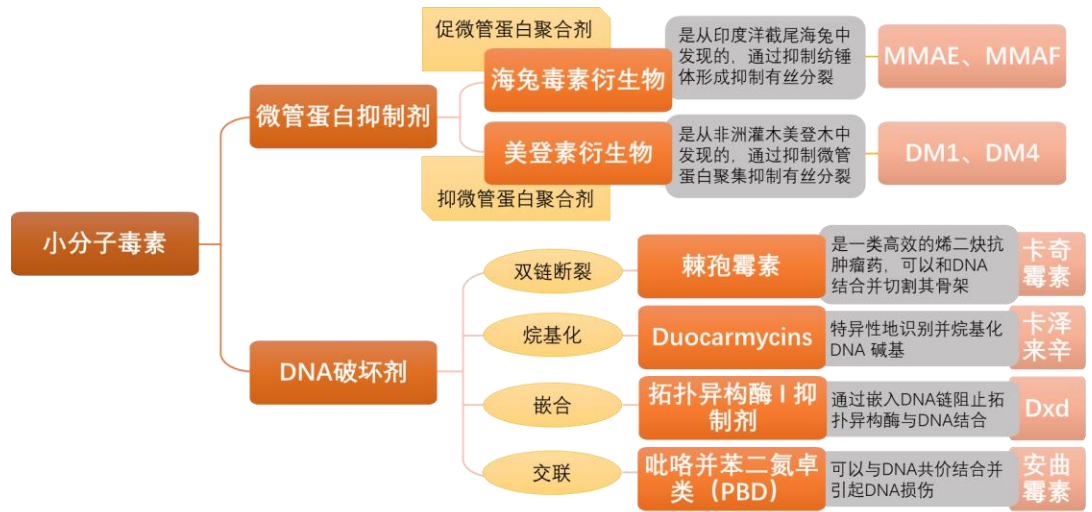
3.5 毒素的选择影响 ADC 药物效力

毒素是发挥肿瘤杀伤作用的组成部分。在 ADC 药物进入细胞后，毒素是最终造成靶细胞死亡的主力军，因此，毒素的毒性和理化特性会直接影响药物对于肿瘤的杀伤能力，从而影响疗效。用于偶联的细胞毒素必须具有较为清晰的作用机制、较小的分子量、较高的细胞毒性，并且采用化学方法偶联到抗体上后仍能保留抗肿瘤活性。

- **具有较高细胞毒性。**考虑到抗体较差的渗透能力和内吞效率，以及细胞表面较低的抗原表达量，最终能被递送到靶细胞中的有效载荷数量有限。假设 ADC 作用机制中的每个步骤的效率为 50%，那么只有 1.56% 的毒素能够进入细胞并发挥作用，而人体中的实际数据更低。因此，为了保障药物作用，ADC 选择的毒素需要具有足够高的毒性效力以有效杀伤肿瘤。
- **具有较小的分子量。**ADC 整体分子量增加可能会导致 ADC 药物的聚集，使其被较快清除，因此，毒素的分子量应控制在合理范围。此外，较小的分子量使得毒素可以透过细胞膜扩散到邻近细胞，发挥旁观者效应，进一步增加肿瘤清除效果。
- **作用机制较为清楚。**由于 ADC 药物是通过被靶细胞内化发挥效果，因此毒素主要是在细胞内被释放，需要靶向细胞内靶点，并通过凋亡机制诱导癌细胞死亡，因此作用机制需要明确。
- **采用化学方法偶联到抗体上后仍能保留抗肿瘤活性。**某些细胞毒素如长春花碱和甲氨蝶呤偶联到抗体上后几乎失去抗癌能力，这类毒素就无法作为有效载荷。

根据作用机制不同，目前用于 ADC 的细胞毒素主要分为 DNA 损伤剂和微管蛋白抑制剂。

图表27 毒素根据作用机制主要分别微管蛋白抑制剂和 DNA 破坏剂



资料来源: Nature, 平安证券研究所

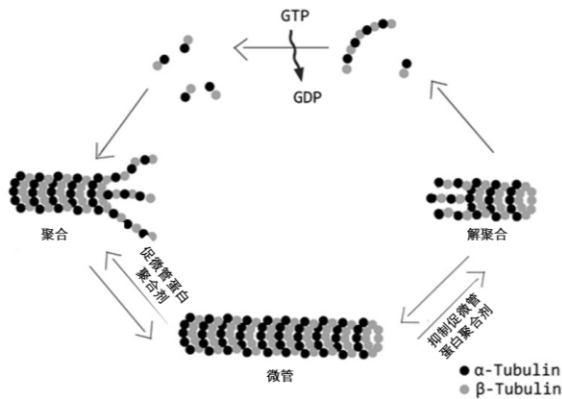
➤ 微管蛋白抑制剂

微管是细胞骨架的主要组成部分, 在细胞分裂过程中的起到重要作用。由于肿瘤细胞会保持快速增殖, 因此, 干扰肿瘤细胞有丝分裂的微管蛋白抑制剂成为肿瘤药物研发方向之一。该类抑制剂主要是抑制微管蛋白的聚合或者促进微管蛋白的聚合。其中, 促进微管蛋白聚合剂作用于 α - β 微管蛋白二聚体的 β -亚基, 使微管生长不受调控, 如 MMAE、MMAF。而抑制微管蛋白聚合剂是通过抑制成熟微管的形成来阻断微管蛋白二聚体的聚合, 如 DM1、DM4。

➤ DNA 损伤剂

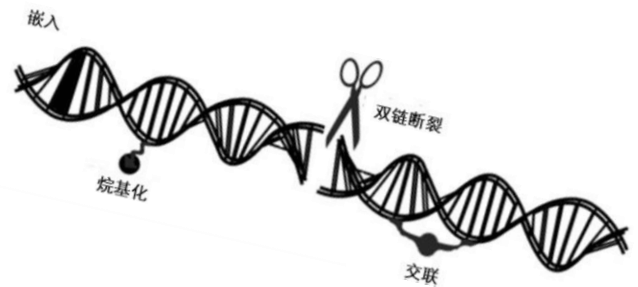
与微管抑制剂的纳摩尔范围相比, DNA 损伤剂的 IC₅₀ 值仅为皮摩尔, 因此使用 DNA 损伤剂作为有效载荷构建的 ADC 更有效, 可以靶向在肿瘤上低水平表达的抗原, 并且能够杀伤处于任何细胞周期的靶细胞。DNA 损伤剂分为四种作用机制: (a) DNA 双链断裂, 例如卡奇霉素; (b) DNA 烷基化, 例如卡泽来辛; (c) DNA 嵌入, 例如 Dxd; (d) DNA 交联, 例如安曲霉素。

图表28 微管蛋白抑制剂分为两种机制



资料来源: Int J Mol Sci, 平安证券研究所

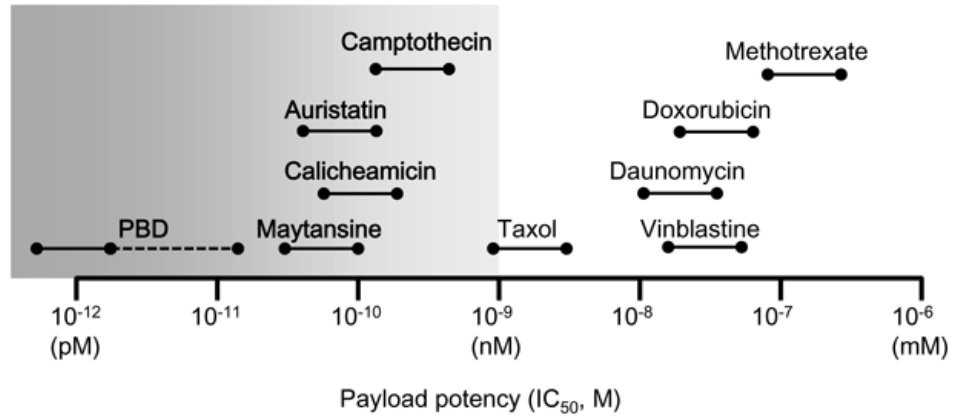
图表29 DNA 损伤剂分为四种机制



资料来源: Int J Mol Sci, 平安证券研究所

从毒素的 IC₅₀ 分布情况来看，ADC 毒素至少要到 nM 级别。目前较为常用的这几种细胞毒素中，美登素相比海兔毒素毒性较大，而毒性最大的目前是 DNA 破坏剂中的 PBD，是相对较为有效的有效载荷之一。PBD 杀死癌细胞的作用方式是与其 DNA 的特定靶标结合并交联。因此，这可以防止肿瘤细胞增殖而不使其 DNA 螺旋变形，从而有可能避免出现耐药现象。

图表30 常用毒素的毒性强度分布情况

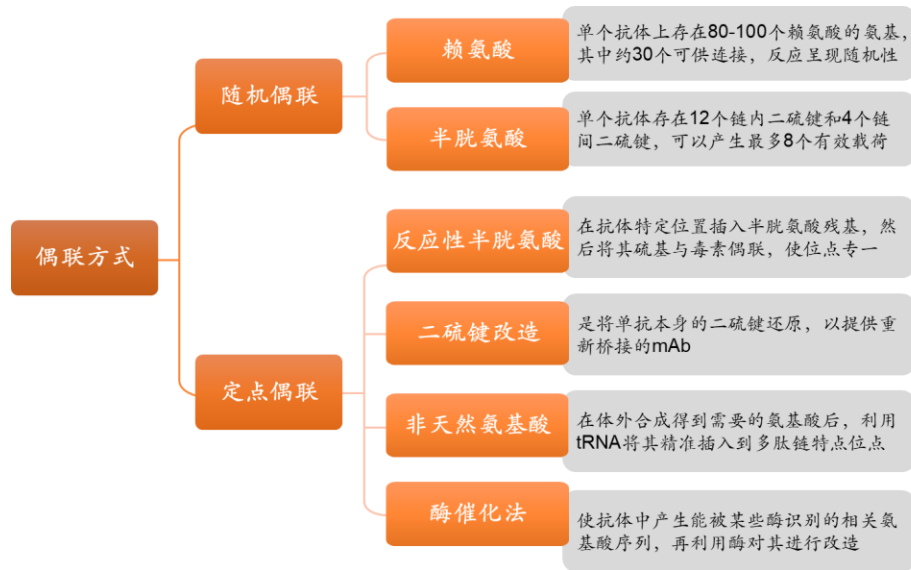


资料来源: Chem Pharm Bull, 平安证券研究所

3.6 偶联方式的选择影响 ADC 药物均一性

偶联方式是最后的关键环节。在决定了抗体、连接子和细胞毒素之后，三者的偶联方式会影响药物抗体偶联比 (Drug Antibody Ratio, DAR) 及 ADC 药物的均一性，从而影响 ADC 的生物学活性、耐受性及药物稳定性。如果偶联的细胞毒素过少，则会降低其生物活性和疗效；过多则增加 ADC 在血液中的清除率及安全性风险，同时影响抗原和抗体的有效结合。通常而言，理想的 DAR 为 2-4。目前已进入临床的 ADC 药物所使用的偶联方式主要分为随机偶联和定点偶联。

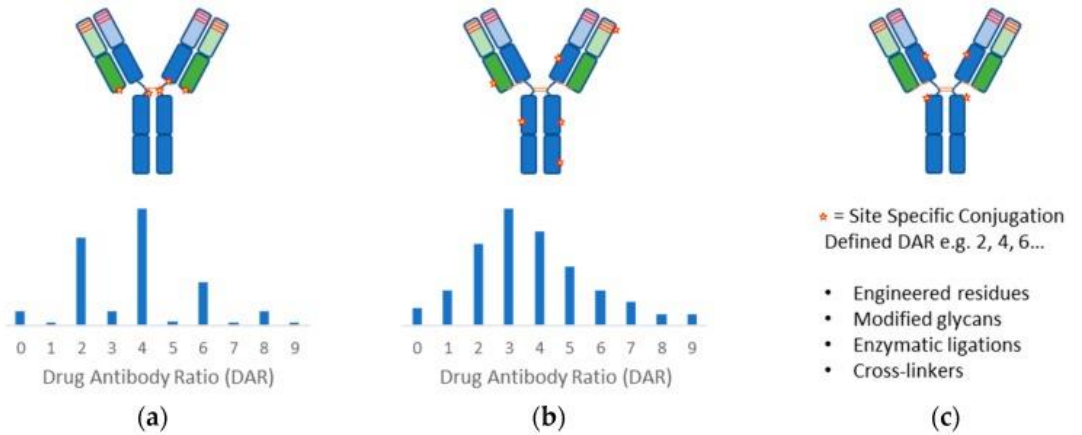
图表31 偶联方式主要分为随机偶联和定点偶联



资料来源: Nature, 平安证券研究所

随机偶联和定点偶联的主要区别是抗体 DAR 分布情况。DAR 可能在 0-8 之间变化，因此，使用随机偶联会产生具有不同 DAR 的 ADC 的异质混合物，导致最终成品中 ADC 药物的有效性不一，影响药物整体疗效和剂量。而定点偶联的 DAR 较为明确，最终成品的一致性较高，提高治疗窗口。

图表32 ADC 药物的结构及其作用机制



资料来源: Protein cell, 平安证券研究所

(a) 半胱氨酸反应性和 (b) 赖氨酸反应性化学物质，它们产生药物抗体比 (DAR) 的异质混合物，而 (c) 位点特异性偶联方法使用工程化的 DAR 提供更均匀的产品残基、修饰的聚糖、酶促连接和化学交联剂

➢ 随机偶联: 目前已上市的药物基本都是使用随机偶联，会产生具有不同 DAR 的 ADC 的异质混合物，其药代动力学、活性和安全性各不相同，导致疗效下降。抗体上的半胱氨酸(8个)和赖氨酸残基(80个)较易发生化学反应而被修饰，因此常作为与效应分子结合的位点。

a) 赖氨酸酰胺偶联

在早期 ADC 的开发研究中，通常选择抗体上的赖氨酸作为结合位点，其合成效率较高。但由于每个抗体上的赖氨酸残基可达 80 个，导致了很大的异质性，平均 DAR 为 3.5-4，分布在 0-7 之间，影响 ADC 药物的体内分布和细胞毒性，Kadcyla 就是使用这种方式。

b) 半胱氨酸偶联

每个抗体上只有 8 个游离的半胱氨酸可通过二硫键与连接子连接，由于结合位点的数量有限和硫醇基团的独特反应性，用半胱氨酸作为连接位点有助于降低 ADC 的异质性。产生的 DAR 为 2、4、6、8，相对优于赖氨酸，代表药物有 Adcetris。

➢ 定点偶联: 随着基因技术的发展，通过基因工程在抗体分子中引入具有活性基团的氨基酸，从而通过氨基或巯基的化学定点偶联毒素，实现对于 DAR 及产品均一性的有效控制。

a) 反应性半胱氨酸偶联 (Thiomab 技术)

最早由 Genentech 开发，在抗体两个重链上引入新的半胱氨酸残基，用于选择性抗体附着。这种经过改造的半胱氨酸技术能够稳定生成 DAR 为 2 的高度同质(占比高达 92.1%) ADC。而在此基础上，新的方法不断提升 DAR，包括通过将半胱氨酸残基进行硫醇芳基化和使用二溴重新桥接二硫键，这两种方法将得到 DAR 分别为 4.4 和 4 的 ADC。

b) 糖基化连接

由于 IgG 是一种糖蛋白，它在 Fc 片段每个重链的 CH2 结构域 N297 位置包含一个 N-聚糖，这种糖基化可以作为连接有效载荷的附着点。多糖与 Fab 区域间远距离定位降低了在偶联后损害抗体的抗原结合能力的风险，此外，与抗体的肽链相比，它们的化学组成不同，允许位点特异性修饰，使它们成为合适的偶联位点。

c) 非天然氨基酸

通过在抗体中引入 β-乙酰苯丙氨酸作为非天然氨基酸残基，其含有天然氨基酸中不含有的酮官能团。酮官能团与烷氧基胺间可形成肟键，该键在生理条件下非常稳定。

d) 酶催化

有效载荷的附着可以通过在抗体序列中插入特定的氨基酸标签以非常有选择性的方式实现。这些标签被特定的酶所识别，例如甲酰甘氨酸生成酶（FGE）、微生物谷氨酰胺转氨酶（MTG）、转氨酶或酪氨酸酶，从而能够执行位点特异性偶联。

四、全球主要技术平台及管线布局情况

4.1 国内 ADC 研发正在向创新迈进

随着 Kadcyla 等第二代 ADC 药物在全球上市，展现出较好的临床疗效和市场销售，国内部分企业也开始启动 ADC 药物开发，但主要以 me-too 为主，布局国外已有上市药物的成熟靶点，例如 HER2。参考 PD-1 竞争格局，未来部分国产 ADC 药物有可能也要面临较为残酷的竞争，速度较为靠前的企业具有先发优势，有望快速抢占市场份额。伴随加入赛道的企业数量增加，以及国内开发技术的进步，部分企业开始探索具有差异化的 ADC 药物，主要体现在靶点和 ADC 组合要素及技术的选择。未来我们认为我国 ADC 药物研发有望进入创新阶段，引领全球创新。

图表33 我国 ADC 药物研发正在逐步向差异化阶段发展



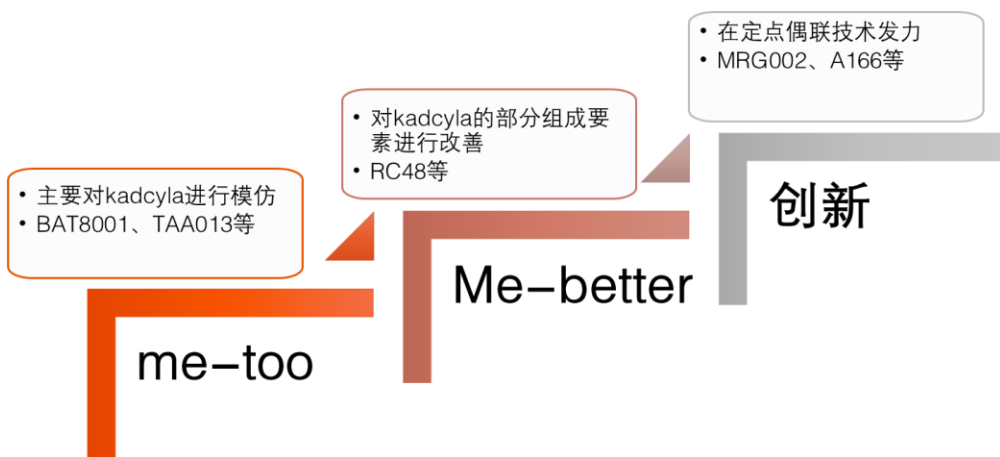
资料来源: Nature, 平安证券研究所

HER2-ADC 药物研发验证了发展趋势:

- **模仿:** 我国药企最开始主要是对 Kadcyla 进行 me-too 模仿，例如 BAT8001 (百奥泰)、TAA013 (东曜药业) 等，从靶点到技术路径几乎一致，均是使用曲妥珠单抗、不可裂解的 MCC 连接子、美登素类似物的毒素和赖氨酸随机偶联方式。

- **超越：**随后，我国部分企业开始在 Kadcylla 基础上对部分组成要素进行改善，例如维迪西妥单抗（RC48，荣昌生物）。在抗体端，维迪西妥采用了筛选优化后的新型 HER2 单抗，相比曲妥珠单抗具有更高亲和力。在连接子端，采用了酶裂解连接子，基于“旁杀效应”提高对肿瘤组织的整体杀灭效果，并具有更好的稳定性。在偶联方式上采用了胱氨酸随机偶联，相比赖氨酸具有更好均一性，毒素也从美登素类似物改为 MMAE。
- **创新：**伴随我国技术进步，现在国内部分企业在新型毒素和定点偶联方式上发力，进一步改善药物的均一性和安全性。例如 MRG002（乐普生物）和 A166（科伦药业）等，使用了定点偶联技术，提高整体均一性和有效性，有望能够对 Kadcylla 耐药或无效的人群产生疗效。

图表34 HER2-ADC 药物研发验证了发展趋势



资料来源：Nature，平安证券研究所

临床数据验证 ADC 分子创新的重要性。从目前 HER2-ADC 效果来看，第三代创新型 ADC 药物，例如第一三共研发的 Enhertu、浙江医药的 ARX788 和科伦药业的 A166，凭借其较强的分子创新设计，目前已在临床中取得了较为显著的疗效结果，验证了第三代 ADC 药物的相对优势。同样，相比 Kadcylla 分子进行改良的 ADC 药物，例如维迪西妥，也在后线治疗中取得了较为不错的临床结果。

图表35 目前 HER2-ADC 药物效果对比

适应症	药物	公司	患者数量	临床数据
胃癌				
HER2 阳性胃癌	Enhertu	第一三共	125	ORR: 51.3%, mOS: 8.4 个月
HER2 阳性胃癌	维迪西妥	荣昌生物	127	ORR: 24.4%, mOS: 7.6 个月
HER2 阳性晚期转移性胃癌	ARX788	浙江医药	3	ORR: 67%
乳腺癌				
r/r HER2 阳性乳腺癌 (此前接受过 T-DM1)	Enhertu	第一三共	253	ORR: 61.4%, mPFS: 16.4 个月
既往接受曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌	Kadcyla	Roche	490	ORR: 43.6%, mPFS: 9.4 个月
既往接受 HER2 治疗 (50%接受 ≥3 线治疗的 HER2 阳性乳腺癌)	RC48	荣昌生物	70	ORR: 42.9%, mPFS: 5.7 个月
61.4%接受 ≥5 线治疗的 HER2 阳性乳腺癌	A166	科伦药业	36	ORR: 63.9%
多线抗 HER2 靶向治疗失败的 HER2 阳性乳腺癌患者	TAA013	东曜药业	7	ORR: 10%, mPFS 大于 5 个月

资料来源：公司官网，ClinicalTrials，平安证券研究所

ADC 平台是企业管线扩张的关键。ADC 作为一种组合型药物，任何一个组成部分都可以进行替换更改，不仅是抗体+毒素的模式，还可以是抗体+抗生素、抗体+趋化因子、抗体+TLR 激动剂等模式。因此，ADC 组合技术平台具有较大的外延价值，可以组合迭代出丰富的产品，有望赋能企业产品管线开发，拥有自主研发平台的企业有较大的发展潜力。参考国际领先 ADC 企业的发展历程，例如第一三共和 Seattle，均是先有优势平台立身，通过拓展多种盈利模式壮大。

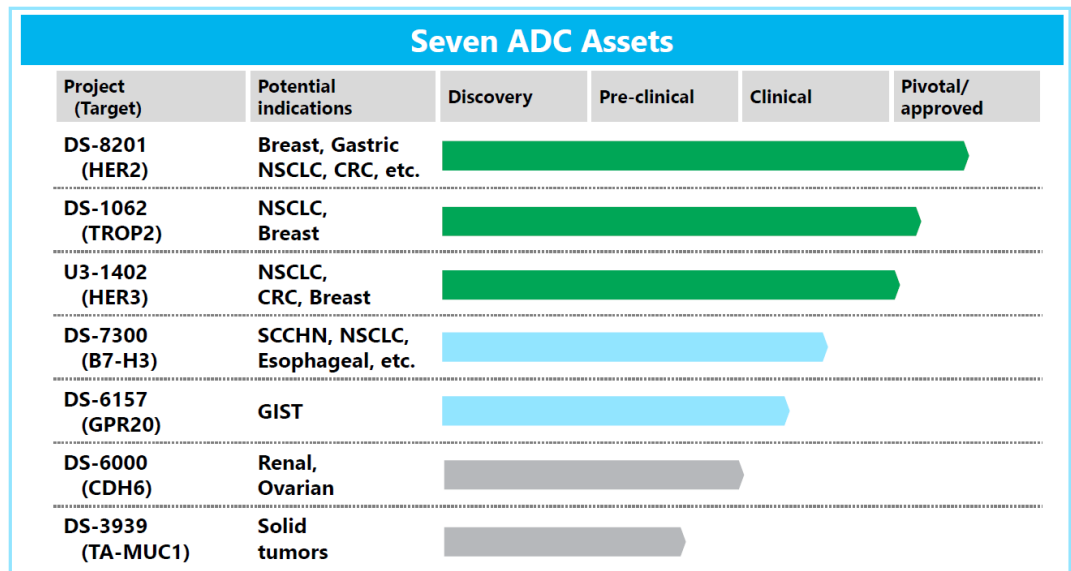
4.2 第一三共

第一三共集团是一家具有百余年历史的跨国制药企业，总部位于日本东京，全球约有 1.5 万名员工。是在全球范围内专业从事各类医药产品的研究、开发、生产和经营的多元化制药集团。公司的 ADC 技术平台称为 DXdADC，在 ADC 的有效载荷和连接子上作出了多项技术创新，包括：

- 使用的创新 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂 (DXd) 具有独特作用机制，与常用的化疗药物伊立替康 (SN-38) 相比，活性提高 10 倍，具有更强的杀伤作用，并且相比 Kadcyla 耐药性更少。此外，DXd 具有很强的渗透细胞膜的能力，能够产生旁观者效应；
- 在连接子方面，公司使用的连接子有着非常高的稳定性，能够特异性被肿瘤中高度表达的溶酶体蛋白酶 (cathepsins) 切割，让非肿瘤组织不会受到毒性药物的影响；
- 公司使用的偶联技术可以在一个抗体上稳定偶联多个有效载荷，开发了能够在将 DAR 控制为 4 的富集技术，帮助获得疗效和安全性之间的平衡。

利用专有的技术平台，公司目前已经开发了 7 款 ADC 药物，其中 Enhertu (DS8201) 已经完成上市，其他几款仍然处于研发阶段。

图表 36 第一三共的 ADC 管线研发情况

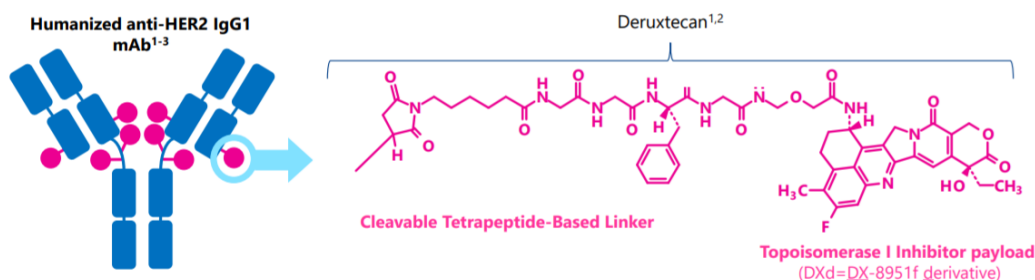


资料来源：公司网站，平安证券研究所

■ Enhertu (DS8201)

Enhertu (DS-8201) 是公司开发的 HER2-ADC 药物，由人源化曲妥珠 IgG1 单抗、拓扑异构酶 I 抑制剂和酶促裂解四肽连接子 (GGFG) 组成，采用的偶联方式是半胱氨酸残基的定点偶联。

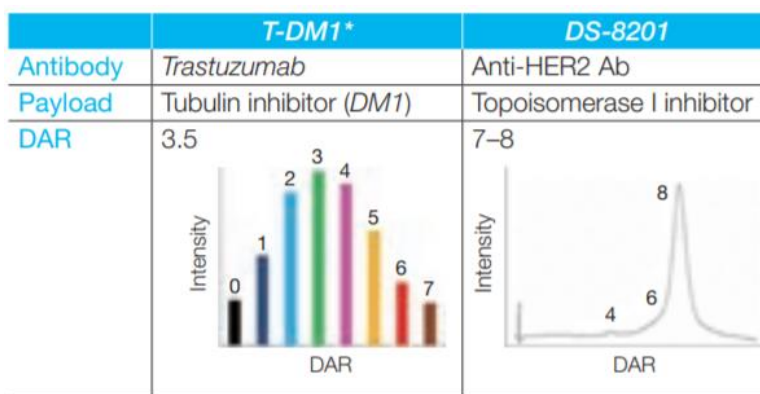
图表37 Enhertu 的主要结构情况



资料来源：公司网站，平安证券研究所

Enhertu 和相比目前已批准的 ADC 具有更高的 DAR，达到 8，这是常规链间半胱氨酸偶联的最大载药量。较大的 DAR 使得 Enhertu 能够对低 HER2 表达水平的肿瘤产生抗肿瘤作用，适应症相比 Kadcyla 得到进一步拓展。然而，DAR 为 8 的 ADC 药物具有较高构建难度，主要是由于 DAR 大于 4 会使得 ADC 药物出现聚合，第一三共通过降低连接子疏水性从而使得药物在 DAR 为 8 的情况下保持稳定，从而降低血浆清除率。

图表38 Enhertu 的 DAR 达到 8



资料来源：公司网站，平安证券研究所

目前 Enhertu 已经在美国和欧洲获批上市，适应症分别为 3 线治疗 HER2 阳性胃癌和 3 线治疗 HER2 阳性乳腺癌。此外，还在开展多项临床试验，拓展适应症，包括 HER2 低表达的肿瘤和 HER2 阳性非小细胞肺癌等。Enhertu 已经在临床上展现显著的疗效，成为 HER2 阳性肿瘤的重磅新药。

图表39 Enhertu 仍然在开拓更多适应症

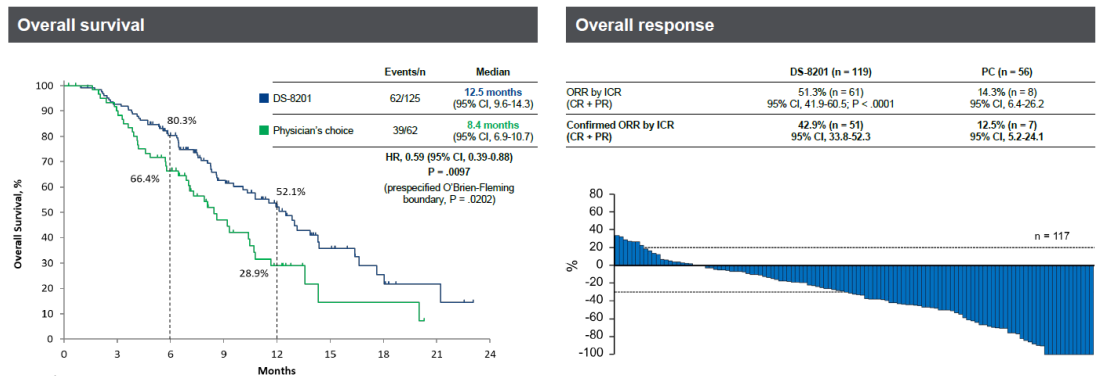
Phase 1	Phase 2	Phase 3	Submitted
(TBD) HER2+ BC 2L~/1L DESTINY-Breast07	(US/EU/Asia) TNBC (durvalumab combo) BEGONIA	(JP/US/EU/Asia)HER2+ BC 3L DESTINY-Breast02	(EU)HER2+BC 3L DESTINY-Breast01
(TBD) HER2 low BC chemo naive/ post chemo DESTINY-Breast08	(US/EU) HER2+ GC 2L DESTINY-Gastric02	(JP/US/EU/Asia) HER2+ BC 2L DESTINY-Breast03	(US)HER2+GC 3L DESTINY-Gastric01
(US/EU/Asia) HER2+ GC combo, 2L ~/1L DESTINY-Gastric03	(JP/US/EU)HER2+/mutated NSCLC DESTINY-Lung01	(JP/US/EU/Asia) HER2 low BC 3L~ DESTINY-Breast04	
(EU/Asia)HER2+ NSCLC (durvalumab combo) DESTINY-Lung03	(JP/US/EU)HER2+/mutated NSCLC DESTINY-Lung02	(JP/US/EU/Asia) HER2+ BC post neoadjuvant DESTINY-Breast05	
(US/EU) BC, bladder (nivolumab combo)	(US/EU/Asia) NSCLC(durvalumab combo) HUDSON	(JP/US/EU/Asia) HER2 low BC chemo naive DESTINY-Breast06	
(US/EU) BC, NSCLC (pembrolizumab combo)	(JP/US/EU) HER2+ CRC DESTINY-CRC01		
	(US/EU/Asia) HER2 mutated tumor DESTINY-PanTumor01 (US/EU/Asia) HER2 expressing tumor DESTINY-PanTumor02		

资料来源：公司网站，平安证券研究所

➤ 二线 HER2 阳性胃癌 (DESTINY- Gastric01)

这是一项 II 期、开放的临床试验，共招募 187 名此前接受过治疗的 HER2 高表达胃癌患者。患者被分为两组，分别接受 Enhertu 和化疗治疗。Enhertu 入组 125 名患者，治疗方案为 6.4mg/kg Q3W，化疗组入组 62 名患者，接受伊利替康/紫杉醇治疗。从临床结果来看，化疗组患者的 ORR 和 mOS 分别为 14.3%和 8.4 个月，而 Enhertu 组患者的 ORR 和 mOS 分别为 51.3%和 12.5 个月，疗效提升显著。

图表40 Enhertu 在二线胃癌治疗中相比化疗的疗效更为显著



资料来源：公司网站，平安证券研究所

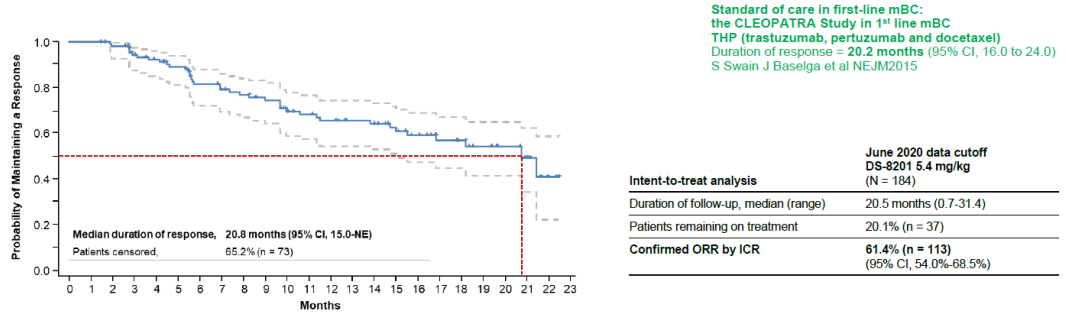
➤ HER2 阳性乳腺癌 (DESTINY-Breast01)

这是一项 II 期、开放的临床试验，共招募 253 名此前接受过 Kadcyla 治疗的复发/难治性 HER2 阳性乳腺癌患者。患者被分为 3 组，分别接受 5.4mg/kg Q3W (184 名)、6.4mg/kg Q3W (48 名) 和 7.4mg/kg Q3W (21 名) 的治疗方案。治疗结果显示，184 名接受了 5.4mg/kg Q3W 治疗方案的患者中，ORR 达到 61.4%，DCR 达到 97.3%，mPFS 为 16.4 个月，响应时间的中位

数为 20.8 个月，目前一线治疗（曲妥珠+帕妥珠+化疗）的整体响应时间为 20.2 个月。该临床结果展现出 Enhertu 在对 Kadcylla 无响应群体中的治疗潜力。

图表 41 Enhertu 在 Kadcylla 无响应群体中展现治疗潜力

Monotherapy Duration of Response: 20.8 months (median)



资料来源：公司网站，平安证券研究所

➤ HER2 阳性转移性肠癌 (CRC01)

这是一项 II 期、开放的临床试验，共招募 86 名既往接受过两线及以上标准治疗的 HER2 阳性、不可切除和/或转移性结直肠癌患者，其中包括 53 名 HER 高表达患者，15 名 HER2 中表达患者和 18 名 HER2 低表达患者，接受 6.4mg/kg Q3W 的治疗方案。在 53 名 HER 高表达的患者群体中，ORR 达到 45.3%，DCR 为 83.0%，mPFS 为 6.9 个月，OS 为 15.5 个月，疗效显著。而在其他两个患者群组中，ORR 为 0。

图表 42 Enhertu 在后线治疗转移性肠癌中展现显著疗效

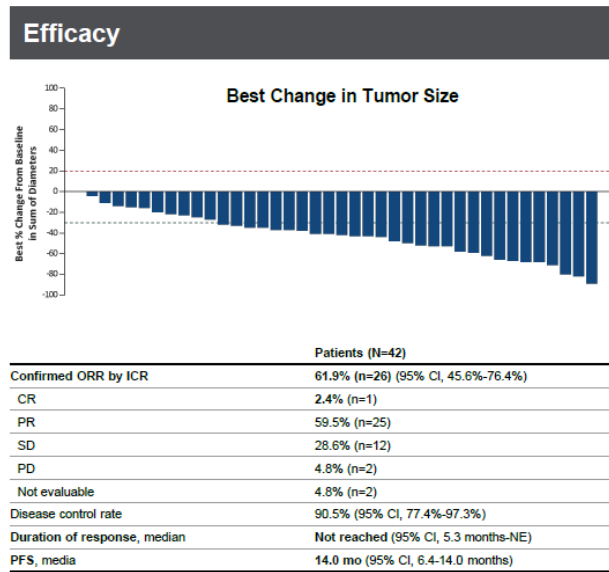
	HER2 IHC3+ or IHC2+/ISH+ Cohort A (n = 53)	HER2 IHC2+/ISH- Cohort B (n = 15)	HER2 IHC1+ Cohort C (n = 18)
Confirmed ORR by ICR, n (%) [95% CI]	24 (45.3) [31.6-59.6]	0 [0.0-21.8]	0 [0.0-18.5]
CR	0	0	0
PR	24 (45.3)	0	0
SD	20 (37.7)	9 (60.0)	4 (22.2)
PD	5 (9.4)	5 (33.3)	10 (55.6)
Not evaluable ^a	4 (7.5)	1 (6.7)	4 (22.2)
Disease control rate, % (95% CI)	83.0 (70.2-91.9)	60.0 (32.3-83.7)	22.2 (6.4-47.6)
Median duration of response, (95% CI) months	7.0 (5.8-9.5)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
Median treatment duration, (95% CI) months	5.1 (3.9-7.6)	2.1 (1.4-2.6)	1.4 (1.3-1.5)

资料来源：公司网站，平安证券研究所

➤ HER2 突变肺癌 (DESTINY- Lung01)

这是一项 II 期、开放的临床试验，共招募 42 名 HER2 突变型转移性非小细胞肺癌患者，接受 6.4mg/kg Q3W 的治疗方案。根据临床数据显示，患者 ORR 达到 61.9%，DCR 为 90.5%，mPFS 达到 14.0 个月。由于疗效较为显著，Enhertu 基于该结果被美国 FDA 授予用于治疗 HER2 突变转移性非小细胞肺癌的突破性疗法认定。

图表43 Enhertu 在 HER 阳性肺癌中展现较好疗效



资料来源：公司网站，平安证券研究所

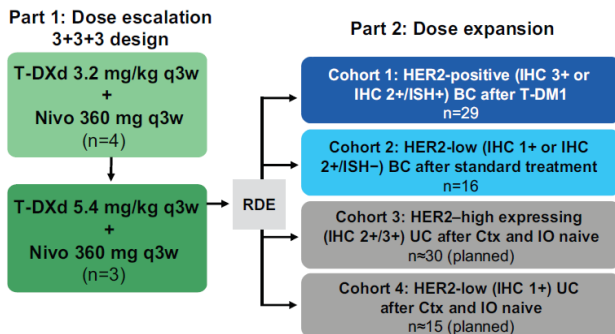
➤ 三阴乳腺癌 (BEGONIA)

这是一项 Ib/II 期、开放的临床试验，预计招募 200 名转移性三阴乳腺癌患者，接受 Enhertu (5.4mg/kg Q3W) 和 Durvalumab (1120 mg Q3W) 的联合治疗方案。根据临床数据显示，患者的 ORR 达到 66.7%，反应具有持续性。

➤ 和 Opdivo 联合治疗 HER2 高表达乳腺癌

这是一项 Ib 期临床试验，共入组 48 名 HER2 乳腺癌患者，其中包括 32 名接受过 Kadcyla 治疗的 HER 高表达患者和 16 名接受过标准治疗的低表达患者，接受 Enhertu(5.4mg/kg Q3W) +Nivolumab (360mg Q3W) 的联合治疗。临床数据显示，高表达患者和低表达患者的 ORR 分别为 59%和 38%，DCR 分别为 91%和 75%。

图表44 Enhertu 联合 PD-1 的临床试验方案设计



资料来源：Int J Mol Sci，平安证券研究所

图表45 Enhertu 和 PD-1 联合疗法展现较好疗效

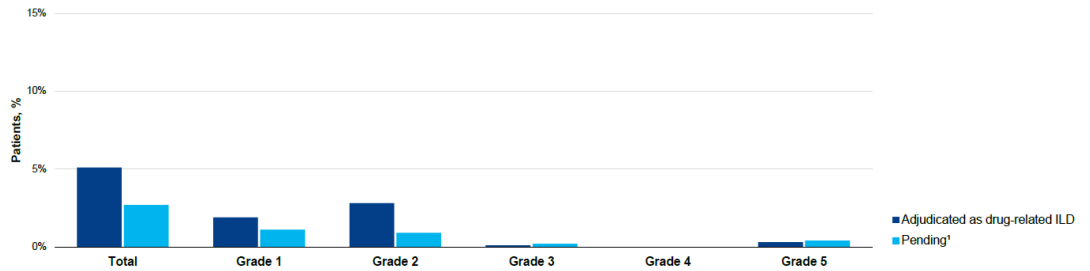
	HER2 positive (n=32)	HER2 low (n=16)
Confirmed ORR by ICR [95% CI]	59% [41-76] (n=19)	38% [15-65] (n=6)
CR	3% (n=1)	0
PR	56% (n=18)	38% (n=6)
SD	31% (n=10)	38% (n=6)
PD	6% (n=2)	13% (n=2)
NE	3% (n=1)	13% (n=2)
DCR, median [95% CI]	91% [75-98] (n=29)	75% [48-93] (n=12)
DOR, median [95% CI], months	NE [4.1-NE]	NE [2.8-NE]

资料来源：Int J Mol Sci，平安证券研究所

➤ 安全性研究

虽然 Enhertu 疗效较好，但在临床中出现较严重副作用，主要是会造成间质性肺炎，并且在 CRC01 临床实验中导致了 3 例和治疗相关的死亡案例，这是其他 HER2-ADC 中所没有观测到的。公司整理了自临床试验开展至 2020 年 11 月，所有 III 期单药临床试验发生的间质性肺炎情况。数据显示，与治疗相关间质性肺炎的发生率约为总入组患者人数的 5%，主要集中在一级和二级，但也有部分患者达到五级程度，安全性相对可控。

图表 46 Enhertu 在所有 III 期中导致的间质性肺炎情况

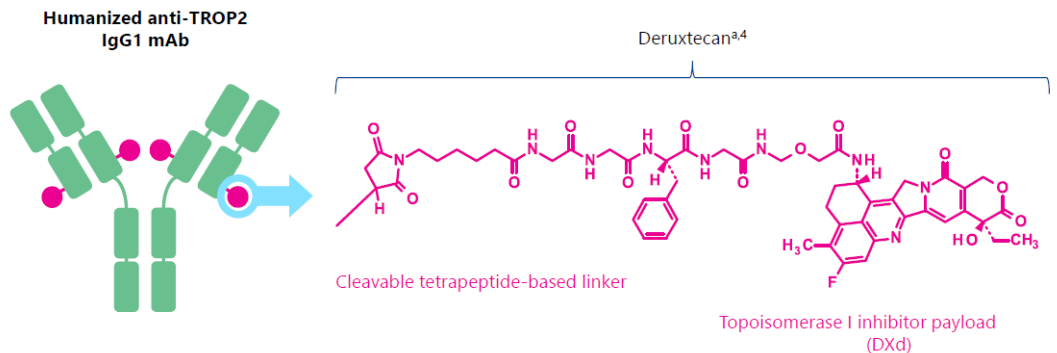


资料来源：公司网站，平安证券研究所

■ DS-1062

DS-1062 是公司自主开发的 TROP2 ADC 药物，由人源化抗 TROP2 的 IgG1 单抗、拓扑异构酶 I 抑制剂和酶促裂解四肽连接子 (GGFG) 组成，采用的偶联方式是半胱氨酸残基的定点偶联，DAR 为 4。

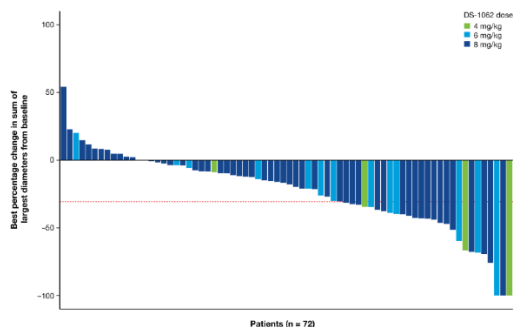
图表 47 DS-1062 的主要结构



资料来源：公司网站，平安证券研究所

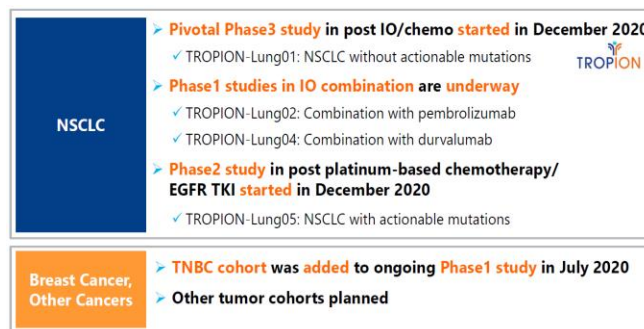
DS-1062 目前正在进行临床 III 期关键性注册临床，适应症为经 I/O 和化疗治疗后难治或复发性的转移性晚期非小细胞肺癌。公司此前在 WCLC19 上公布了 DS-1062 的临床数据。在这项临床试验中，共入组 40 个晚期 NSCLC 患者都经过包括 EGFR、ALK 抑制剂和免疫检查点抑制剂在内的反复治疗，所有患者平均经过 3.5 种方案的治疗。临床数据显示，已有 12 名患者出现部分缓解 (PR 为 30%，给患者带来了更多治疗选择。此外，DS-1062 还在开展三阴乳腺癌适应症。

图表48 DS-1062 治疗 NSCLC 数据情况



资料来源：公司官网，平安证券研究所

图表49 DS-1062 目前仍在开展多项临床试验

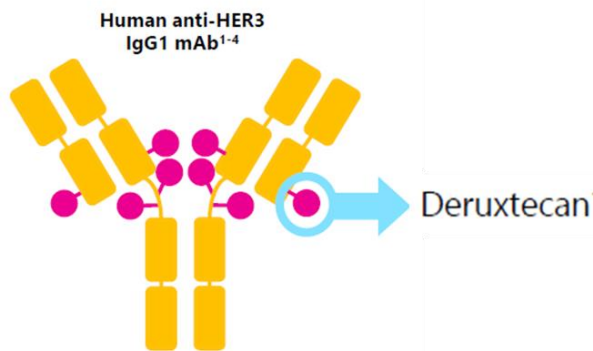


资料来源：公司官网，平安证券研究所

■ U3-1402

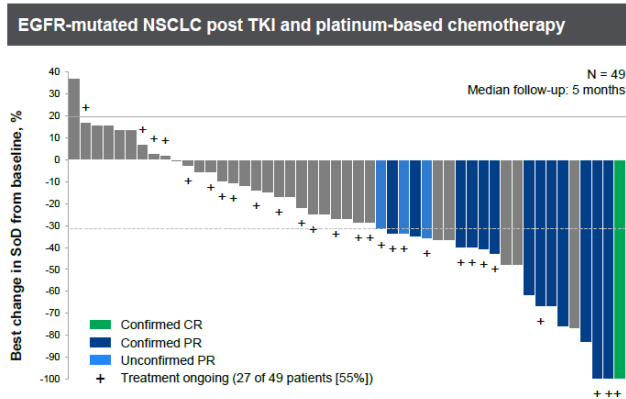
U3-1402 是公司自主开发的 HER3 ADC 药物，由人源化帕妥珠单抗的 IgG1 单抗、拓扑异构酶 I 抑制剂和酶促裂解四肽连接子 (GGFG) 组成，采用的偶联方式是半胱氨酸残基的定点偶联，DAR 为 8。适应症主要是 EGFR 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌和乳腺癌。公司在 2020 ESMO 会议上报道，根据 I 期临床试验数据表明，U3-1402 在 49 例经 EGFR TKI 和铂类化疗后进展的非小细胞肺癌患者中表现出抗肿瘤活性和安全性，整体 ORR 为 25%，为耐药患者提供新的治疗选择。

图表50 U3-1402 结构示意图



资料来源：公司官网，平安证券研究所

图表51 U3-1402 治疗晚期 NSCLC 患者数据情况



资料来源：公司官网，平安证券研究所

4.3 Seagen

Seagen 成立于 1998 年，总部位于西雅图，于 2001 年在纳斯达克上市。公司是专家门诊就 ADC 药物开发的领先企业之一，开发出全球首个上市的二代 ADC 药物 Adcetris。随后在 2019 年，公司开发的首个三代 ADC 药物之一的 Padcev 也获得 FDA 批准上市，进一步增厚公司业绩表现。目前公司管线中共有 7 个 ADC 药物，并与 GeneTech、Abbvie、Astellas、Bayer、GSK 与 Genmab 合作，或授权或合作开发了 14 款 ADC 药物。

图表52 Seagen 共有多款 ADC 药物处于研发阶段

Program	Tumor Type	Setting	Trial Name/Description	Phase 1	Phase 2	Phase 3
ADCETRIS® (Brentuximab vedotin)	Diffuse large B-cell lymphoma	R/R	+ lenalidomide, rituximab			*
	Hodgkin lymphoma (HL)	1L	+ nivolumab, doxorubicin and dacarbazine			
	HL or PTCL (unfit for combination chemotherapy)	1L	Monotherapy		*	
	HL and PTCL	R/R	Retreatment		*	
	HL (pediatrics)	R/R	CheckMate 744: + nivolumab			
	PTCL (< 10% CD30 expression)	1L	+ cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone			
PADCEV® (Enfortumab vedotin-efjv)	Locally advanced or metastatic urothelial cancer	R/R	+ pembrolizumab post PD-1			
		1L	EV-302: + pembrolizumab vs chemotherapy alone			*
		1L	EV-301: Post PD(L)-1 and post platinum chemotherapy			UNDER REVIEW BY FDA *
	Muscle invasive bladder cancer	1L	EV-201: Cohort 2 post PD(L)-1, platinum naive and cisplatin ineligible			UNDER REVIEW BY FDA *
		1L/2L	EV-103: +/- pembrolizumab		*	
		1L	EV-303/KEYNOTE-905: + pembrolizumab, cisplatin ineligible			*
		1L	EV-304/KEYNOTE-B15: + pembrolizumab, cisplatin eligible			*
Locally advanced or metastatic solid tumors	1L	EV-103: +/- pembrolizumab				
Tisotumab vedotin	Metastatic/recurrent cervical cancer	2L/3L	innovaTV 301: Monotherapy			*
		2L/3L	innovaTV 204: Monotherapy		BLA SUBMITTED 1021	*
		1L/2L	innovaTV 205: + other anti-cancer agents			
	Locally advanced solid tumors		innovaTV 206 (Japan only)			
Metastatic solid tumors	R/R	innovaTV 207: Monotherapy				
Platinum-resistant ovarian cancer	2L	innovaTV 208: Monotherapy				
Ladiratumumab vedotin	Metastatic triple-negative breast cancer	1L	+ pembrolizumab			
	Metastatic solid tumors	R/R	Monotherapy			
	Metastatic breast cancer	R/R	Monotherapy			
SGN-CD228A	Solid tumors	R/R	Monotherapy			
SGN-B6A	Solid tumors	R/R	Monotherapy			
SGN-STNV	Solid tumors	R/R	Monotherapy			

资料来源：公司官网，平安证券研究所

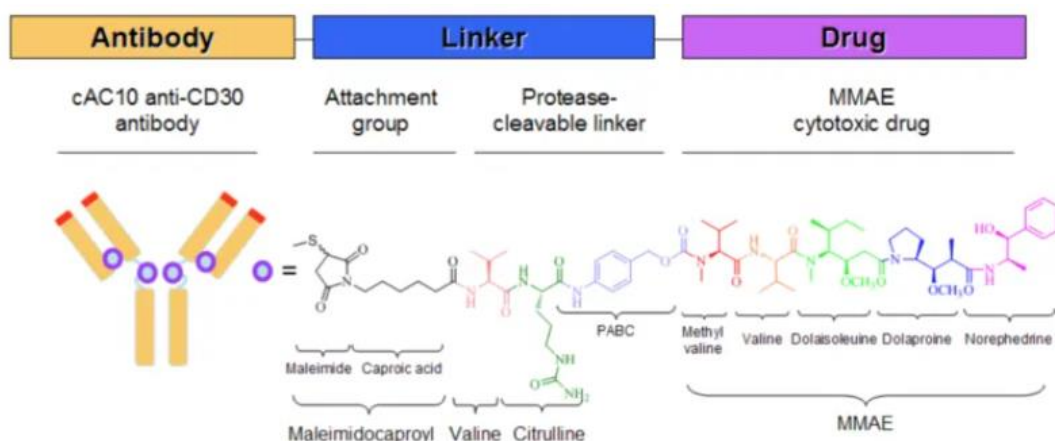
公司拥有 ADC 技术和糖工程技术平台，其中糖工程技术能够进一步增强抗体的 ADCC 效应，提高肿瘤杀伤效果，而 ADC 平台中，公司在毒素、连接物、抗体、抗体改造技术研发及新靶点上均开展了创新尝试：

- 在毒素上，公司尝试多种新 auristatin 及其他类别的药物；
- 在连接物上，公司的方向为开发在血中更稳定在细胞中释放毒素更有效的系统；
- 在抗体开发及新靶点尝试上，公司开发针对新靶点的药物并从学术团体及生物医药公司引进技术目前正与 Agensys 及 OxfordBiotherapeutics 合作；
- 在抗体修饰技术研究方面，公司进行抗体人源化、抗体去岩藻糖基化（增强 ADCC）及改变抗体连接 linker 的位点的类型及数目（THIOMAB），能够改善偶联 ADC 时的效率及繁琐程度。

■ Adcetris

Adcetris 是一款靶向 CD30 的 ADC 药物，由靶向 CD30 的嵌合 IgG1 抗体本妥昔单抗、微管抑制剂 MMAE 和可由蛋白酶剪切的二肽连接子组成，采用的偶联方式是随机偶联，平均 DAR 为 4，分子量为 153kDa。

图表53 Adcetris 的主要结构



资料来源: adcreview, 平安证券研究所

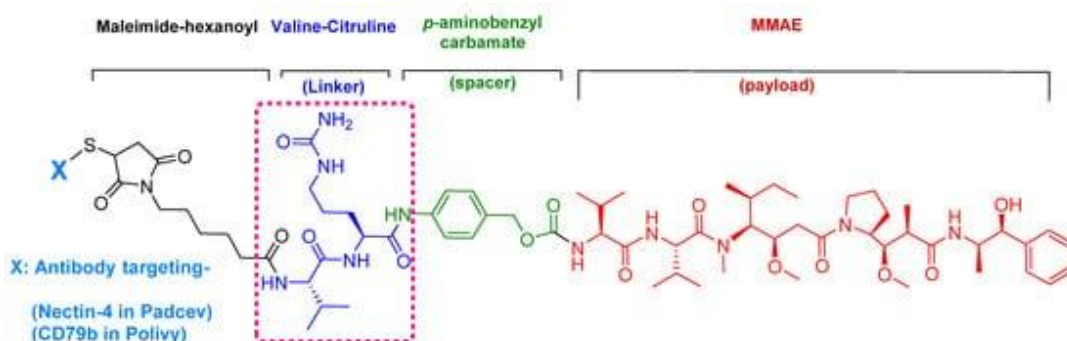
目前临床数据展现出 Adcetris 较好的治疗潜力:

- 在一项涉及 102 例霍奇金淋巴瘤患者的临床试验中, 临床试验结果表明, 73%患者达到或完全或部分缓解, 这些患者平均时间达到 6.7 个月;
- 在一项涉及 58 例全身间变性大细胞淋巴瘤患者的临床试验中, 临床试验结果表明, 86%患者达到或完全或部分缓解, 这些患者平均缓解时间达到 12.6 个月;
- 在一项 III 期临床试验中, 共招募 131 名已经接受过治疗的 CD30 阳性皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL 患者), 试验结果表明, 接受 Adcetris 治疗的患者中客观缓解持续超过 4 个月的比率为 56.3%, 显著超过对照组的 12.5%。

■ Padcev

Padcev 是一款靶向 Nectin-4 的 ADC 药物, 由 Nectin-4 抗体 AGS-22C3、微管抑制剂 MMAE 和可由蛋白酶剪切的二肽连接子组成, 采用的偶联方式是半胱氨酸残基定点偶联, 平均 DAR 为 3.8, 分子量为 152kDa。

图表54 Padcev 的主要结构

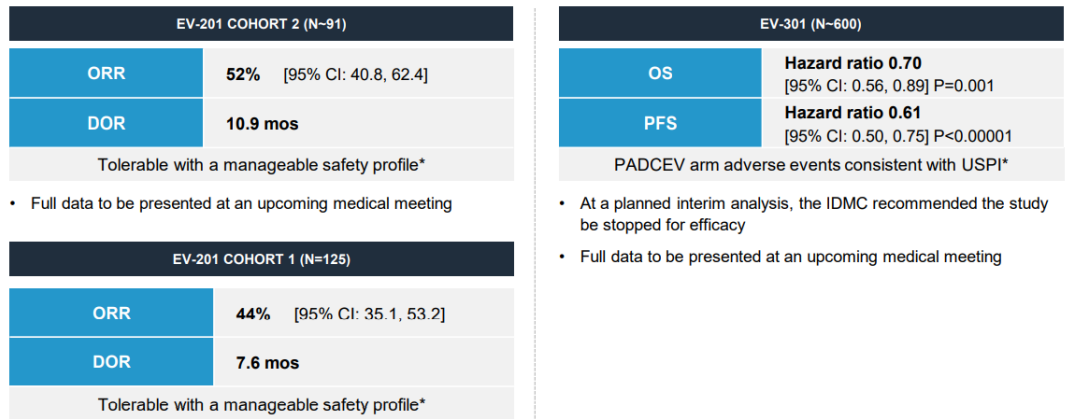


资料来源: Pharmaceuticals, 平安证券研究所

➤ 局部晚期或转移性尿路上皮癌 (EV-201)

这是一项 II 期、关键性临床试验，队列 1 入组曾接受 PD-1/L1 抑制剂治疗和含铂化疗的患者共 125 名，队列 2 入组未接受铂类化疗且不符合顺铂治疗条件的患者共 91 名，所有患者接受 1.25mg/kg 的 Padcev 治疗。临床结果显示，队列 1 和队列 2 患者的 ORR 分别达到 52% 和 44%，平均缓解时间分别达到 10.9 和 7.6 个月，展现出作为后 PD-1 时代治疗药物的潜力。

图表 55 Padcev 在治疗晚期尿路上皮癌患者中展现较好疗效

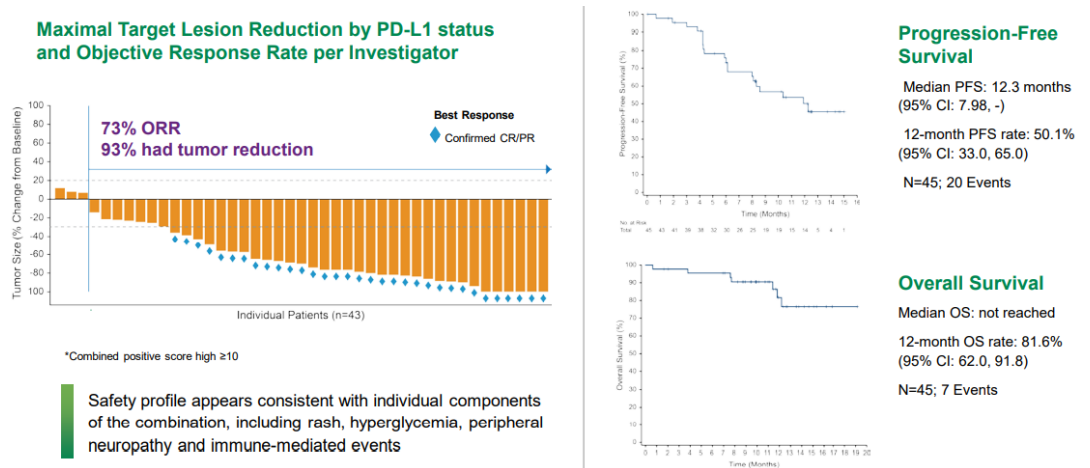


资料来源：公司网站，平安证券研究所

➤ 联合 PD-1 (Keytruda) 一线治疗转移性 UC (EV-103)

这是一项 Ib/II 期、开发临床试验，共入组 45 名局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，接受 Keytruda 和 Padcev 的联合治疗。结果显示，患者 ORR 达到 73.3%，CR 达到 15.6%，mPFS 为 12.3 个月。此外，组合疗法组中 83.9% 的患者缓解持续时间超过半年，有 53.7% 的缓解的持续时间超过了 1 年。为尿路上皮癌患者带来无需化疗的新治疗选择。

图表 56 Padcev 在联合 PD-1 单抗一线治疗尿路上皮癌患者中展现较好疗效

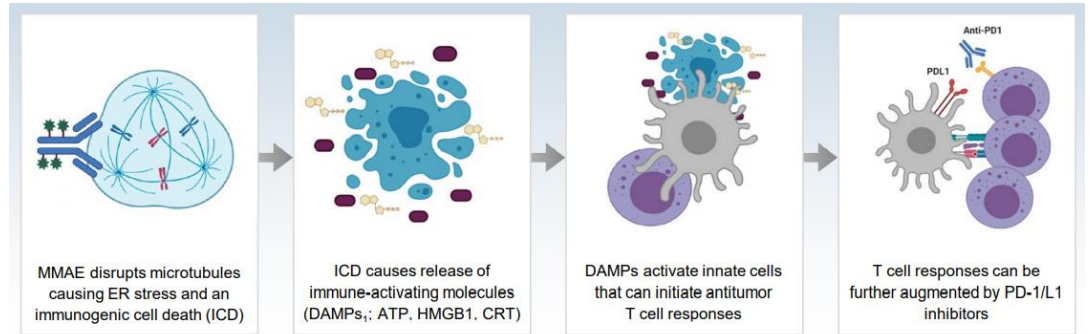


资料来源：公司网站，平安证券研究所

毒素为 MMAE 的 ADC 和 PD-1 药物具有协同效应。MMAE 主要干扰微管蛋白，会导致内质网应激和免疫原性细胞死亡。而免疫原性细胞死亡会进一步导致免疫激活分子的释放，例如 DAMP、

HMDB1 等，从而激活天然免疫细胞杀伤肿瘤。而免疫抑制剂可以使免疫细胞能够更好的识别并清除肿瘤细胞，产生协同效应。

图表57 MMAE-base 的 ADC 和 PD-1 药物具有协同作用



资料来源：公司网站，平安证券研究所

4.4 荣昌生物

荣昌生物是一家创新生物制药企业，成立于 2008 年，公司专注于 ADC、抗体融合蛋白、单抗及双抗等治疗性抗体药物领域。公司目前已开发了 10 余款候选生物药产品处于商业化、临床研究或 IND 准备阶段，其中 4 款产品处于临床试验阶段，2 产品进入商业化阶段，分别为泰他西普和维迪西妥。维迪西妥单抗（RC48）是我国自主研发并且首个获得 FDA 授予突破性疗法认定的国产 ADC 产品，于 2021 年 6 月在中国获附条件批准上市。

图表58 荣昌生物拥有丰富研发管线

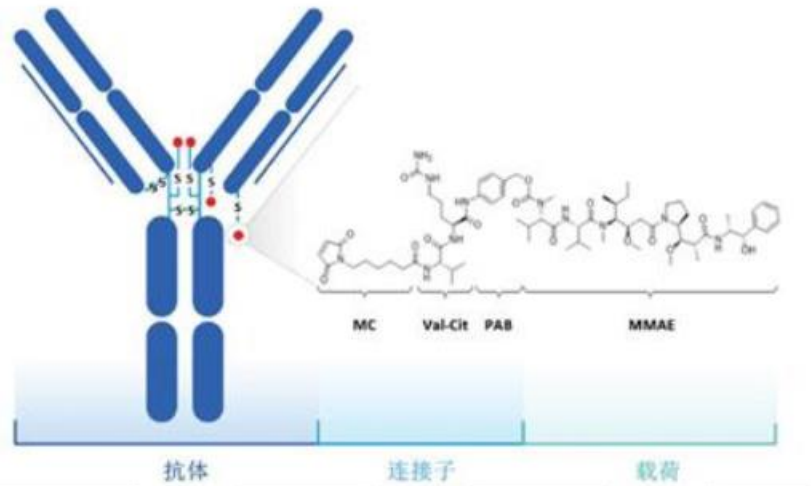
候选药物	靶点	方式	适应症	状态 (状态栏显示临床试验地点)					NDA/BLA提交日期	
				临床前	IND	I期	II期	关键III期		
自身免疫性疾病	泰它西普 (RC18)	融合蛋白	系统性红斑狼疮	中国					2021年3月	
			系统性红斑狼疮	全球						
			视神经脊髓炎谱系疾病	中国						正在进行注册性临床试验
			类风湿性关节炎	中国						
			IgA 肾炎	中国						
			干燥综合征	中国						
			多发性硬化症	中国						
肿瘤	Disitamab Vedotin (RC48)	ADC	HER2 表达胃癌	中国				已上市	2021年6月	
			HER2 表达乳腺癌	中国					2021年上半年	正在进行注册性临床试验
			HER2 表达肺癌	全球						
			HER2 表达胃癌	中国						正在进行注册性临床试验
			HER2 低及不表达乳腺癌	中国						
			HER2 表达食管癌	中国						
			HER2 表达非小细胞肺癌	中国						
			HER2 表达肝癌	中国						
			HER2 表达胰腺癌	中国						
			HER2 表达结直肠癌	中国						
肿瘤	RC88	间皮素	ADC	中国						
	RC98	PD-L1	mAb	中国						
	RC108	c-MET	ADC	中国						
	RC118	保密	ADC	中国						
	RC138	保密	HiBody	中国						
	RC148	保密	HiBody	中国						
眼科	RC28	VEGF/FGF 融合蛋白	糖尿病性黄斑水肿	中国						
			糖尿病视网膜病变	中国						

资料来源：公司官网，平安证券研究所

■ 维迪西妥单抗 (RC48)

维迪西妥单抗 (RC48) 是公司自主研发的 HER2-ADC 产品, 由靶向 HER2 的人源化 IgG1 单克隆抗体、可裂解多肽 Mc-VC-PAB 连接子和微管抑制剂 MMAE 组合而成, 偶联方式为半胱氨酸随机偶联, 平均 DAR 为 4。维迪西妥单抗虽然与 Kadcyla 均靶向 HER2 靶点, 但具体靶向的 HER2 受体上的表位存在不同, 具有更强的亲和力和内吞性。

图表59 维迪西妥结构示意图



资料来源: 公司官网, 平安证券研究所

目前维迪西妥用于治疗包括胃癌、尿路上皮癌、乳腺癌等多种实体瘤处于商业化或临床试验阶段, 并已经初步展现出较好的疗效, 进一步验证公司的 ADC 技术平台能力。凭借较好的临床疗效, 维迪西妥目前已经获得药监局两项突破性疗法认定和优先审评资格, 以及 FDA 批准的快速通道资格和突破性疗法认定, 具有较大潜力。

图表60 维迪西妥目前还在开展多项临床适应

适应症	临床前	IND	I期	II期	III期
HER2表达胃癌	中国				已上市 2021年6月
HER2表达尿路上皮癌	中国				2021年上半年 正在进行注册性临床试验
HER2表达尿路上皮癌	全球				
HER2表达胃癌	全球				
HER2低表达乳腺癌	中国				正在进行注册性临床试验
HER2低及不表达尿路上皮癌	中国				
HER2表达胆道癌	中国				
HER2表达非小细胞肺癌	中国				

资料来源: 公司官网, 平安证券研究所

➤ 多种 HER2 过表达实体瘤 (I期)

这是一项 I 期、开放标签、剂量递增的临床试验, 数据显示, 在接受过该项试验治疗且数据可供分析的患者累计 57 名(包括 47 名胃癌患者及 4 名尿路上皮癌患者)中, 患者的 ORR 为 17.5%, DCR 为 49.1%。在胃癌患者的亚组分析中, 2.0mg/kg 和 2.5mg/kg 治疗组的 ORR 分别为 20.7% 和 18.2%。在尿路上皮癌患者的亚组分析中, ORR 为 50%, 展现出较好的抗肿瘤活性。在此基础上, 公司进一步开展了维迪西妥单抗在胃癌及尿路上皮癌的 II 期临床研究。

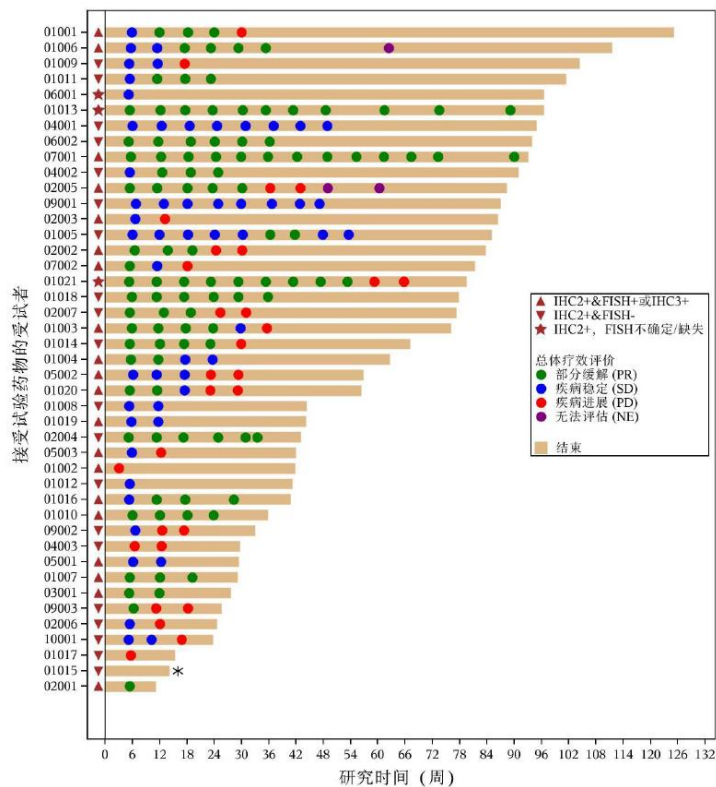
➤ HER2 过表达胃癌 (II 期)

这是一项开放、单臂 II 期注册性临床试验,共招募了 127 名曾接受过至少两次化疗治疗的 HER2 过表达胃癌或胃食管结合部腺癌患者,接受 2.5mg/kg Q2W 维迪西妥单抗治疗。临床数据显示,患者 ORR 为 24.4%, mPFS 为 4.1 个月, mOS 为 7.6 个, 延长患者生存期。凭借该临床试验数据,维迪西妥单抗于 2021 年 6 月获得国家药监局附条件批准上市,用于接受过至少两种系统化疗的 HER2 过表达 (IHC2+或 IHC3+) 局部晚期或转移性胃癌 (包括胃食管结合部腺癌) 患者的治疗。

➤ 尿路上皮癌 (II 期)

这是一项开放、单臂的 II 期临床试验,共招募 43 名曾经接受过全身化疗的 HER2 过表达转移性或不可切除尿路上皮癌患者,其中,32.6%的患者曾接受过至少两种化疗,20.9%曾接受过免疫治疗。患者每 2 周接受 1 次 2mg/kg 剂量的维迪西妥单抗治疗。临床数据显示,患者 ORR 为 51.2%, DCR 为 90.7%, mPFS 为 6.9 个月, mOS 为 13.9 个月。其中,有肝转移的患者的 ORR 达到 65%。

图表 61 维迪西妥在尿路上皮癌患者中展现较好疗效

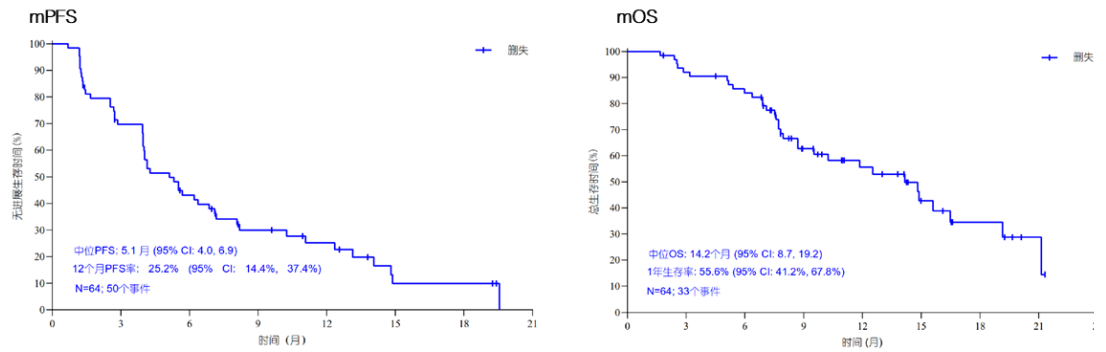


资料来源:公司招股书,平安证券研究所

根据此项临床数据,公司开展了第二线单臂 II 期注册性临床试验,此临床试验共招募 64 名曾经接受过全身化疗 (包括铂类、吉西他滨、紫杉类) 的 HER2 过表达局部晚期转移性或不可切除的尿路上皮癌患者,接受维迪西妥 2mg/kg Q2W 的单药治疗。临床数据显示,患者 ORR 为

50.0%，DCR 为 76.6%，其中，对于 IHC3+或 IHC2+/FISH+的 25 例患者，ORR 为 64%；对于既往仅接受过一线化疗的 9 例患者，ORR 为 55.6%；对于既往接受过 2 线化疗的 42 例患者，ORR 为 54.8%。所有患者的 mPFS 为 5.1 个月，mOS 为 14.2 个月

图表62 维迪西妥治疗尿路上皮癌的 II 期注册性试验数据

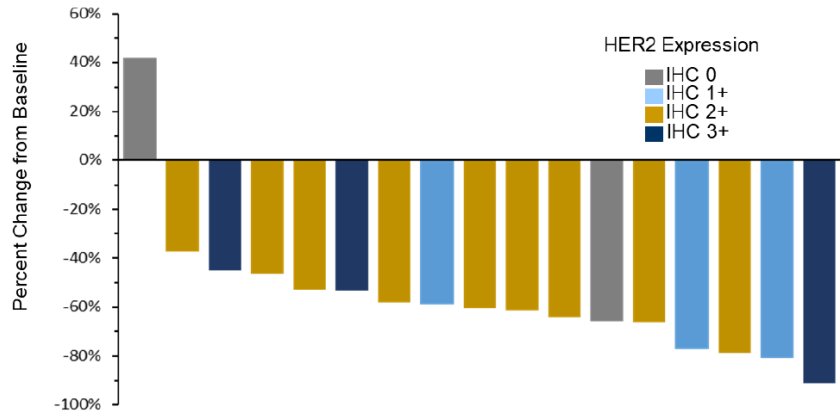


资料来源：公司招股书，平安证券研究所

➤ 联合特瑞普利单抗治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌（Ib/II）

试验共入组 19 例不限制 HER2 表达状态、无法耐受或拒绝一线含铂化疗的局部晚期转移性或不可切除的尿路上皮癌患者，接受维迪西妥 1.5mg/kg+特瑞普利 3mg/kg、维迪西妥 2.0mg/kg+特瑞普利 3mg/kg 治疗方案。临床数据显示，患者 ORR 达到 94.1%，其中 CR 达到 17.6%。

图表63 维迪西妥和 PD-1 单抗的联合疗法在尿路上皮癌患者中展现疗效

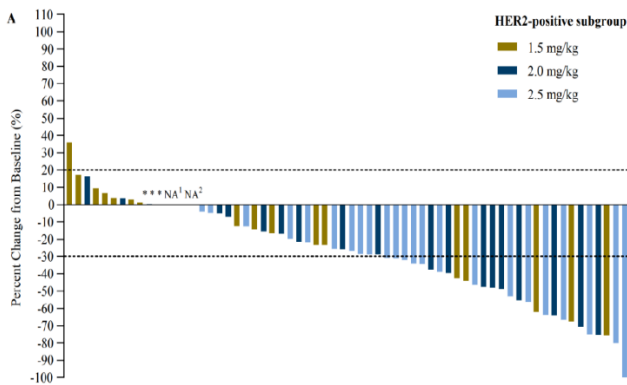


资料来源：公司网站，平安证券研究所

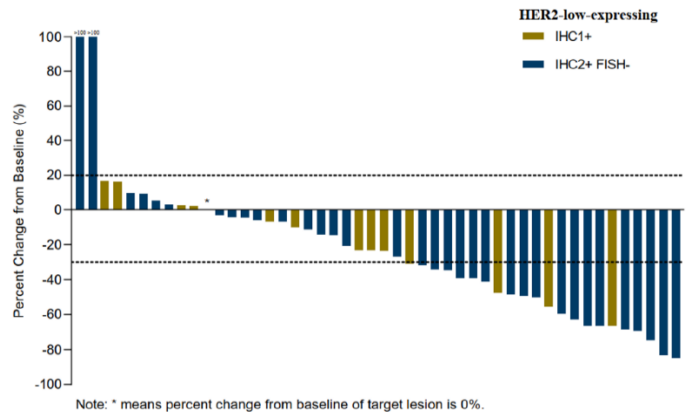
➤ 乳腺癌（I、Ib 期）

I、Ib 期临床试验分别招募了 70 名 HER2 阳性乳腺癌患者和 48 名 HER2 低表达乳腺癌患者，其中，大部分（90.7%）患者发生过内脏转移，70 名 HER2 阳性患者中，70.0%曾接受过曲妥珠单抗等抗 HER2 治疗，48 名 HER2 低表达患者中，80.4%曾接受过内分泌治疗。在 70 例 HER2 阳性患者中，接受 1.5mg/kg、2.0mg/kg 及 2.5mg/kg 剂量的患者亚组，ORR 分别达到 22.2%、42.9%和 40%，mPFS 分别为 4.0 个月、5.7 个月及 6.3 个月。在 HER2 低表达患者中也看到了较好的应答。

图表64 维迪西妥在 HER2 阳性乳腺癌患者中的疗效



图表65 维迪西妥在 HER2 低表达乳腺癌患者中的疗效



资料来源：公司招股书，平安证券研究所

资料来源：公司招股书，平安证券研究所

4.5 乐普生物

乐普生物是一家聚焦于肿瘤治疗领域的创新型生物制药企业，成立于 2018 年。公司的生物药研发能力包括三个针对不同生物疗法的专门平台，包括 ADC 技术平台、抗体发现平台、具备先进工艺的分析开发平台。公司的 ADC 平台使用的偶联技术是从 Synaffix 引进的 GlycoConnect™（酶重塑定点偶联），主要是利用天然糖基化位点实现定点偶联，用于构建新一代 ADC 药物。凭借丰富的技术平台，公司目前共拥有 8 款进入临床阶段的候选药物，其中包括 5 款 ADC 疗法、2 款免疫节点药物和 1 款溶瘤病毒，是目前国内拥有较丰富 ADC 管线的领军企业之一。

图表66 乐普生物目前拥有 8 款产品已经进入临床

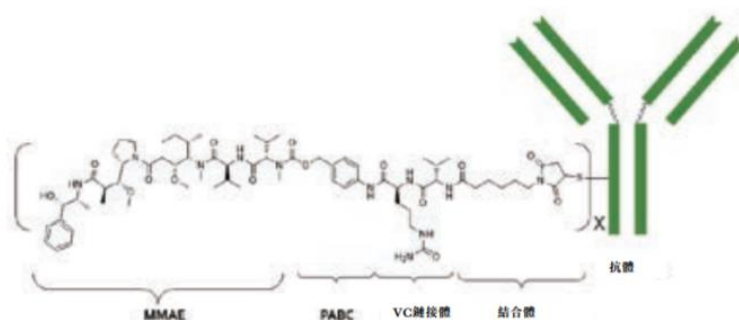
药物	适应症	阶段*			
		临床前	I期	II期	III期
肿瘤免疫疗法	HX008 抗PD-1单抗	二程或以上黑色素瘤*	注册性试验		
		二程或以上 MSI-H/MMR 實體瘤*	注册性试验		
	LP002 抗PD-L1单抗	二程晚期G/GEJ癌*		注册性试验	
		一程 TNBC			
ADC	MRG003 EGFR靶向ADC	一程晚期G/GEJ癌			
		一程 ES-SCLC			
	MRG002 HER2靶向ADC	實體瘤			
		晚期消化系统肿瘤			
		二程或以上 HNSCC	美国		
		二程或以上 INPC			
	MRG001 CD20靶向ADC	晚期 NSCLC			
		BPC			
		BC HER2 低度表达			
		二程或以上 G/GEJ癌		中国及美国	
CMG901 CLDN 18.2 靶向ADC	實體瘤				
MRG001 TF 靶向ADC	实体瘤				
O V	CG007 溶瘤病毒	BCG 无糖苷 NMIBC			
		實體瘤			美国
联合疗法	HX008+LP002	晚期 PD-1/PD-L1 抑制剂失败的黑色素瘤			
	HX008+OH2	晚期肝癌			
	LP002+OH2	晚期实体瘤			

资料来源：公司招股说明书，平安证券研究所

■ MRG003

MRG003是公司自主研发的EGFR-ADC产品,由抗EGFR的IgG1单克隆抗体、可裂解肽键vc-PABC连接子和微管抑制剂 MMAE 组合而成。公司使用的 EGFR 单抗相比西妥昔单抗的结合亲和力提高约 6-7 倍,具有更好的内吞性。

图表67 MRG003 结构示意图



资料来源:公司招股说明书,平安证券研究所

➤ HNSCC、NPC 及 CRC

这是一项开放标签的 I 期临床试验, Ia 期共招募 22 名晚期 HNSCC、NPC 及 CRC 患者, Ib 期共招募 39 名 EGFR 表达阳性的 HNSCC、NPC 及 CRC 患者。从临床结果来看, Ia 期未检测 EGFR 表达情况的患者中,整体 ORR 仅为 5.6%, DCR 为 33.3%。而在 Ib 期 EGFR 表达阳性的患者中,整体 ORR 达到 30.3%, DCR 为 63.0%,其中, HNSCC、NPC 和 CRC 患者的 ORR 分别为 40.0%、44.0%和 25.0%。

■ MRG002

MRG002 是公司自主研发的 HER2-ADC 产品,由嵌合利妥昔单抗、可裂解肽键 vc-PABC 连接子和微管抑制剂 MMAE 组合而成。公司使用的改良版曲妥珠单抗相比曲妥珠单抗在 Fc 区域具有选择性的较高岩藻糖基化水平,进一步降低了抗体对于 CD16a 免疫细胞的潜在杀伤性,减少患者不良反应。

➤ HER2 阳性实体瘤

这是一项开放标签的 I 期临床试验, Ia 期共招募 25 名晚期 HER2 阳性实体瘤患者。临床结果显示,在 21 名可评估疗效的患者中,整体 ORR 达到 42.9%, DCR 为 81.0%。其中, 16 名 HER2 阳性乳腺癌患者亚组中, ORR 达到 50.0%, DCR 达到 81.3%。

■ MRG001

MRG001 是公司自主研发的 CD20-ADC 产品,由利妥昔单克隆生物类似药、可裂解肽键 vc-PABC 连接子和微管抑制剂 MMAE 组合而成。

➤ HER2 阳性实体瘤

这是一项开放性 I 期临床试验，共招募 18 名 CD20 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者。目前，一名 FL 患者在 0.15mg/kg 剂量下达到 PR，一名 DLBCL 患者在 1.8mg/kg 剂量下达到 CR，一名 FL 患者在 2.5mg/kg 剂量下达到 PR。

五、投资建议

5.1 关注有临床价值和差异化的高壁垒创新赛道

同质化创新药陷入价格和速度比拼。从我国创新药研发阶段来看，过去为了快速跟进国外成熟药物的 me-too 类创新赛道已经较为拥挤，药物研发的同质性问题显著，导致新药上市可能就将面临集采，例如 PD-1 单抗药物，最终仍然落入价格、销售能力和推进速度的比拼。

我国创新步入 2.0 时代。伴随研发能力提升，目前我国部分企业的研发正在逐步从创新 1.0 转型到 2.0 阶段，演变成 me-better/faster 的差异化竞争，逐渐与国际接轨，填补尚未满足的适应症空白。在这个阶段，获得国际认可的创新药企有望走出国门，产品实现全球化销售，海外市场相比医保市场具有更高议价能力，提升企业盈利能力。因此，在创新 2.0 时代我们需要关注具有较高壁垒的研发赛道，这个研发壁垒主要体现在技术和靶点方面：

- **高壁垒创新技术平台。**布局技术壁垒相对较高的前沿领域的企业。这类赛道护城河较宽，前期平台研发需要较多积累，领军企业先发优势显著，此外，自主技术平台能够赋能管线研发，企业具有持续造血能力。
- **尚未验证的创新靶点。**布局开发难度较大的创新靶点的企业。这类靶点有望革新治疗方式，有望创造较高临床价值，市场潜力较大且尚未形成明显竞争格局，例如 CD47、CD73、SHP2 等。

ADC 就是高壁垒创新赛道之一，拥有较深护城河以及较大发展潜力。随着 ADC 技术的不断迭代和成熟，ADC 药物治疗效果和作用力持续提升，目前已在临床试验中取得优异的疗效，展现出其在后线治疗中的优势，填补仍然空白的适应症，同时有望推进前线，取代部分现有疗法，具有较大市场潜力。此外，目前仍有较多 ADC 药物处在临床阶段，伴随药物研发推进，未来几年 ADC 行业即将迎来收获期，步入全面商业化时代，市场容量将持续扩大。

5.2 ADC 赛道中关注有自主平台以及进度较快的企业

平台是企业持续造血的关键。ADC 作为人为组合药物，每一个组成部分都可以变化替换，具有丰富的可能性。但在构建过程中也存在较多需要解决的问题，包括均质性、稳定性以及安全性等，技术平台价值凸显。具备自主技术平台的企业有望能够组合迭代不同产品，赋能产品管线研发，同时有望通过转让项目增厚业绩，具有一定稀缺属性，建议关注这类具有高壁垒技术平台的研发型企业，包括荣昌生物、乐普生物、多禧生物等。

进度靠前的企业具备先发优势。由于我国 ADC 行业正在逐步从 fast-follow 转型，因此目前处于临床后期阶段的产品存在同质性。参考 PD-1 单抗竞争情况，研发进度较为靠前或者适应症差异化布局的企业有望能够在上市后迅速布局市场，具备显著先发优势，建议关注成熟靶点中处于第一梯队的企业和产品，例如荣昌生物、东曜药业等。

差异化产品有望开拓全球市场。我国 ADC 行业正在初步追求差异化转型，企业开始自行探索竞争格局尚未明确、全球还没有成熟产品的靶点和方向，或者构建在同靶点中功能更优的 ADC 分子，有望进一步提高 ADC 药物疗效以及扩大使用范围，走向全球市场，建议关注靶点或分子具备差异化的产品和企业，例如乐普生物、科伦药业、浙江医药等。

CRO 企业有望能够受益于研发热潮。ADC 药物开发门槛较高，而我国多数药企过去只具备做仿制药的能力，在自主创新方面能力仍然有待提高。部分传统企业为了转型附加值更高的创新药赛道，布局 ADC 领域，将和具备研发能力的 CRO 企业合作，利好其业绩表现，例如药明生物等。

六、 风险提示

6.1 研发风险

ADC 产品目前基本仍然研发阶段，新药研发受到资金、政策、技术等多因素影响，存在进度不及预期甚至失败的可能。

6.2 销售风险

部分 ADC 研发企业现在尚无产品商业化经验，销售团队能力还没有得到验证，未来药物上市后可能存在推广不及预期的风险。

6.3 竞争加剧风险

未来可能会有更多企业布局 ADC 领域，导致竞争局面恶化。

6.4 政策风险

作为新兴技术，行业监管政策存在发生变动的风险。

平安证券研究所投资评级：

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 $\pm 10\%$ 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 $\pm 5\%$ 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。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。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：

此报告旨在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 2021 版权所有。保留一切权利。

平安证券

平安证券研究所

电话：4008866338

深圳

深圳市福田区福田街道益田路 5023 号平安金融中心 B 座 25 层
邮编：518033

上海

上海市陆家嘴环路 1333 号平安金融大厦 26 楼
邮编：200120
传真：(021) 33830395

北京

北京市西城区金融大街甲 9 号金融街中心北楼 15 层
邮编：100033