



中信建投证券
CHINA SECURITIES

证券研究报告 · 医药行业深度研究

再看ADC：布局全面、创新不辍

贺菊颖

hejuying@csc.com.cn

SAC执证编号：S1440517050001

SFC中央编号：ASZ591

袁清慧

yuanqinghui@csc.com.cn

SAC执证编号：S1440520030001

SFC中央编号：BPW879

阳明春

yangmingchun@csc.com.cn

SAC执证编号：S1440521070004

研究助理：

王云鹏

wangyunpeng@csc.com.cn

2023年10月16日

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

核心观点

- 欧洲肿瘤内科学会（ESMO）大会是全球最具影响力的肿瘤学会议之一。2023年ESMO大会将于10月20日至24日在西班牙马德里召开。将有众多国内ADC候选药物将在ESMO大会上发布重要数据，有望掀起ADC药物研发新一轮热潮。
- Enhertu的成功以及上市后展现出的有望成为HER2靶点重磅产品的潜力，带动了近年来国内ADC研发热度的高涨，同时凭借全球领先的研发速度和数量，国内企业迎来一波以科伦博泰与默沙东合作为代表的出海热潮。ADC产品靶点选择越发多样，双抗ADC也在逐渐展开探索；细胞毒素选择趋于多样，连接子技术也在不断推陈出新。继HER2之后，TROP-2、Claudin18.2以及HER3领域先后迎来突破，各个产品不断迎来新进展。

- **时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布。** ADC结合了大分子的靶向性和小分子药物的杀伤效果，目前从血液瘤拓展到实体瘤领域，在后线治疗上具有突出优势，并逐渐往前线推进。近年来国内ADC研发热度高涨，同时凭借全球领先的研发速度和数量，迎来一波以科伦博泰与默沙东合作为代表的出海热潮。近期，预计将有多个国内外ADC候选药物在欧洲肿瘤学ESMO大会上发布重要数据。
- **挖掘具有潜力的ADC大品种：人无我有，人有我优。** Enhertu的成功将研发策略由以往的“更高的毒性，更小的DAR”转变为“更高的DAR值，更稳定的Linker”，并展现出旁观者效应的重要性，成为HER2靶点的重磅产品。通过Enhertu的启发，Trop2靶点Trodelvy率先上市，而后来第一三共的DS-1062和科伦博泰的SKB264有望成为BIC。CDIN18.2靶点中，ADC凭借良好的临床疗效在后线治疗中相比其他靶向疗法脱颖而出。HER3靶点由于自身缺陷未有相关靶向药物上市，而ADC不必完全依赖HER3来诱导细胞死亡，有望率先实现突破，其中百利天恒的EGFR×HER3双抗ADC I期临床表现出对野生型/突变型NSCLC的优秀治疗效果。
- **靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索。** 靶点在满足靶抗原在肿瘤细胞上的绝对表达量以及肿瘤细胞和正常细胞之间的差异是否足够大后，还需要考虑其生理功能、内吞、脱落、循环等因素。而抗体主要做好内化率和渗透率的平衡，目前主要通过双特异性抗体/双表位抗体提高内化率，通过小型化抗体等ADC偶联形式提高渗透率。
- **毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新。** 对现有毒素进行改构而实现更好的疗效难度较大，可遇不可求，目前主要还是通过毒素的多样化实现ADC治疗方案与适应症的拓展，Enhertu的上市促使有效荷载毒素多样化，其中基于拓扑异构酶2抑制剂的蒽环类毒素以及基于RNApol II抑制剂的阿马毒素（ α -Amanitin）具有较好的临床前结果。连接子优化的主要目的是一是增加在血浆中的稳定性以及适配旁观者效应；二是适配不同作用机制的毒素。而以Glyco Connect为代表的定点偶联技术则通过固定DAR值与偶联位点进一步降低一致性，提高ADC稳定性。
- **相关公司：**我国制药行业ADC快速追赶全球创新浪潮，并实现可观的对外授权数量及金额。近期，预计将有多个国内外ADC候选药物在ESMO大会上发布重要数据，有望掀起ADC药物研发新一轮热潮。我们看好ADC布局领先或差异化的行业头部公司：恒瑞医药、科伦药业、荣昌生物、信达生物、康诺亚。相关公司还有：百利天恒、迈威生物、新诺威、百奥泰等。
- **风险提示：**新药研发不及预期风险；行业政策风险；销售不及预期风险；市场竞争加剧风险

1 时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

2 ADC 药物具有较高临床价值，热门靶点布局集中

3 靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

4 毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

5 投资建议

6 风险提示

1

时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布



时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

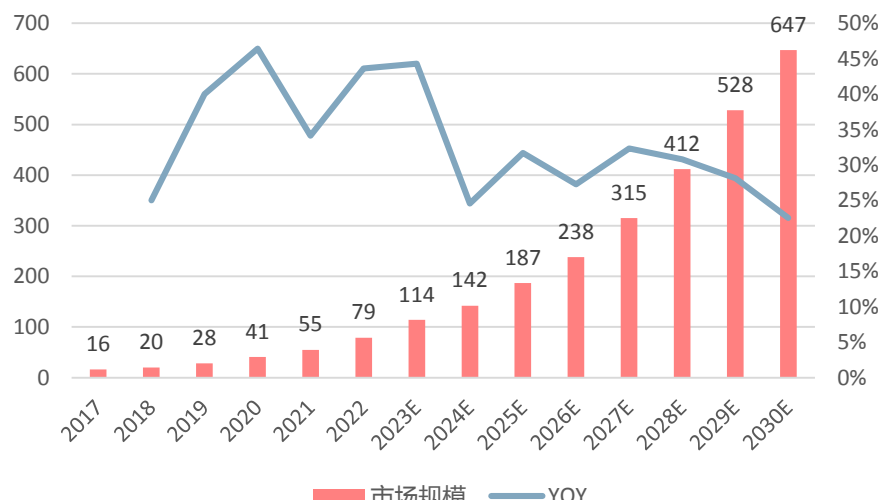
技术突破带领ADC行业快速发展

- **ADC在技术上实现突破**：DS-8201的出现预示着下一代ADC的到来，从“更高的毒性，更小的DAR值”到“更高的DAR值，更稳定的Linker”，将ADC的临床效果推向另一个量级。
- **ADC市场规模快速增长**：ADC全球市场规模以50%的CAGR自2017年的16亿美元增长至2022年的79亿美元，并预计于2022年至2030年仍将以30%的CAGR持续快速增长。

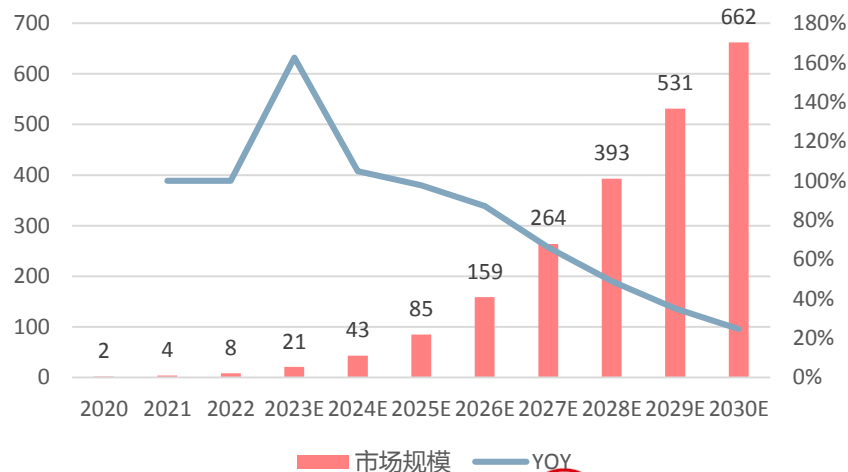
图：DS-8201与T-DM1的头对头临床试验



图：全球ADC市场规模（亿美元）



图：中国ADC市场规模（亿人民币）

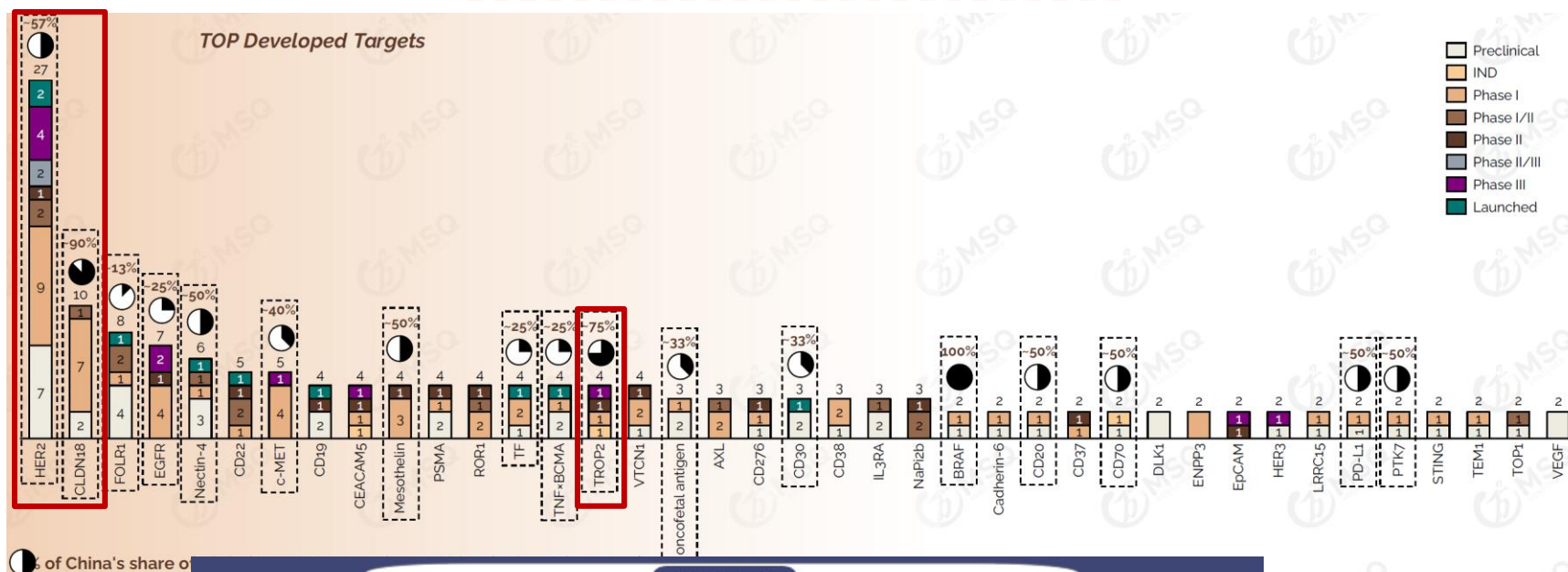


时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

中国企业在ADC领域优势突出

- **快速跟进，速度全球领先**：ADC因其要素较多，其药物开发更多是一种偏技术的研发，而不是靶点或机制的创新。ADC领域有较大空间进行组合创新，而组合创新更讲求效率和化药能力；中国因其产业链完整，工程师人数众多，在DS-8201出现后，之前follow TDM-1所积累的经验和建立的平台可以帮助中国Biotech迅速跟进相关管线。
- **不止步于Fast-follow，争取First-in-class/Best-in-class**：荣昌生物针对HER2靶点的RC48作为国内首个上市的ADC，被纳入2022年CSCO指南的II类推荐，用于HER2表达晚期转移性胃癌的三线治疗；科伦博泰的Trop2靶点SKB264在改进连接子与抗体偶联技术后，取得了不错的疗效及安全性数据；恒瑞医药的SHR-A1811通过引入手性环丙基，实现疗效不输DS-8201的同时安全性更优；百利天恒的EGFR×HER3双抗ADC临床进度全球领先，并展示出良好的疗效和安全性。

图：全球ADC在研项目靶点分布



时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

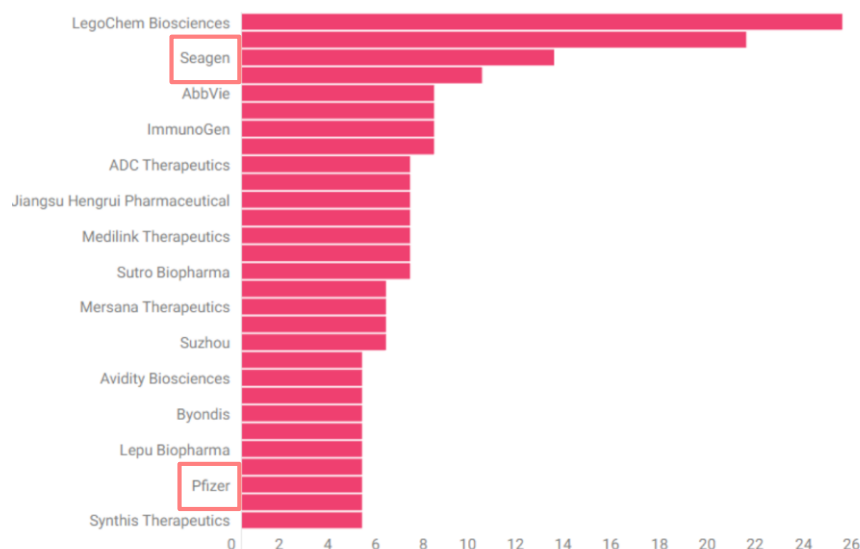
全球MNC积极通过收并购布局ADC领域

- 过去因为ADC技术发展缓慢，毒副作用大，跨国药企较少布局ADC管线，而随着下一代ADC的到来，MNC希望快速跟进布局ADC赛道，更希望通过收购临床前期具有BIC和FIC潜力的产品，降低时间成本和研发风险。
- 面对专利悬崖，希望通过联用ADC延续业绩增长：默沙东K药的一些关键专利将在2028年到期，辉瑞面临新冠药物收入腰斩，其他非新冠产品专利到期；MNC后续产品管线压力较大，而ADC联合PD-1、化疗等疗效总体优于ADC单独治疗，能够将ADC往一线用药方向发展，手中有PD-1的MNC都在寻找合适的ADC产品，以弥补后续管线。
- 国内研发管线多、靶点丰富；有空间以较好的价格买到临床前期、表现又好的ADC产品，MNC希望从中找到下一个“DS-8201”，不愿放过每一个小成本试错的机会。

图：MNC专利即将到期的创新药



图：全球医药公司ADC项目数量情况

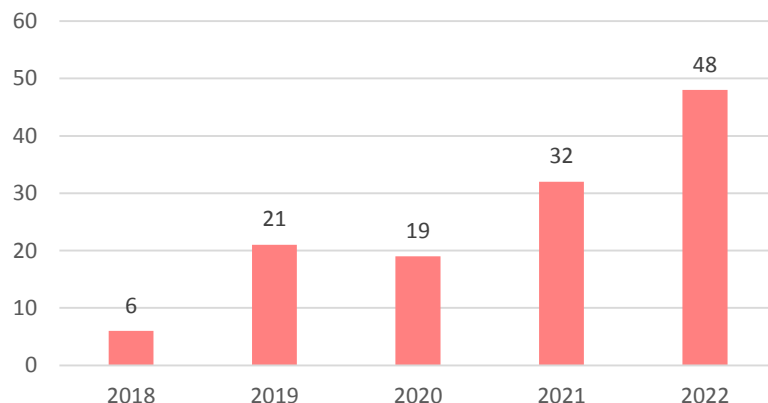


时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

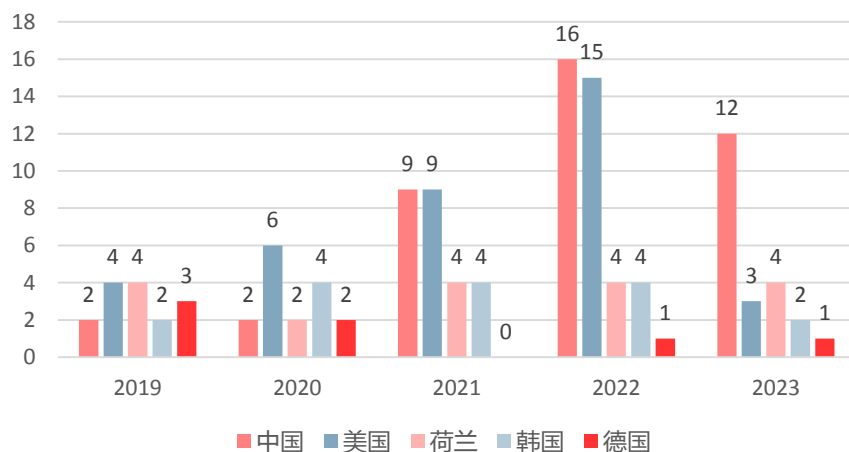
全球ADC交易火热，中国转让数独占鳌头

- **全球ADC交易热情高涨**：ADC领域交易数量近五年来呈现快速增长趋势，2022年交易数量相比2021增加50%；交易金额方面，2022年全球ADC交易金额创下历史新高251.97亿美元。
- **中国ADC转让数独占鳌头**：在转让方上，2022年中国与美国数量最多。而截至2023年5月，2023年中国ADC项目转让数目独占鳌头，成为ADC出海项目的主要来源；在受让方上，美国与中国为ADC交易项目受让方的前两名，但国内自2022年来呈一定下降趋势。

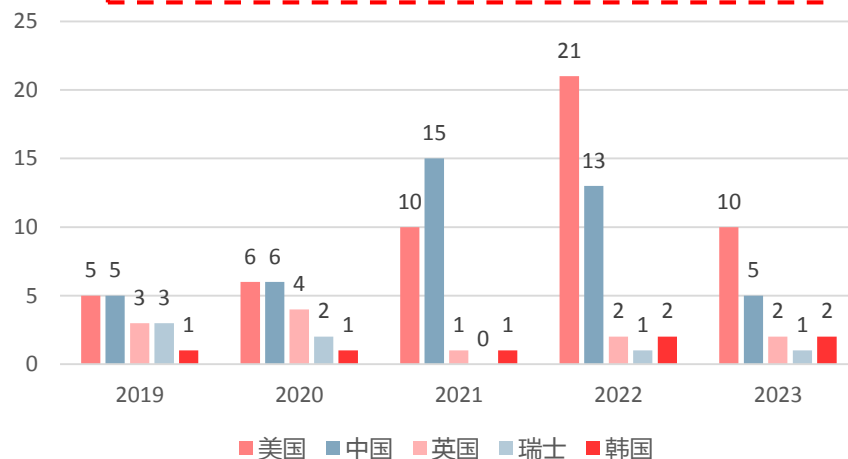
图：全球ADC交易事件数



图：全球ADC交易项目转让方统计



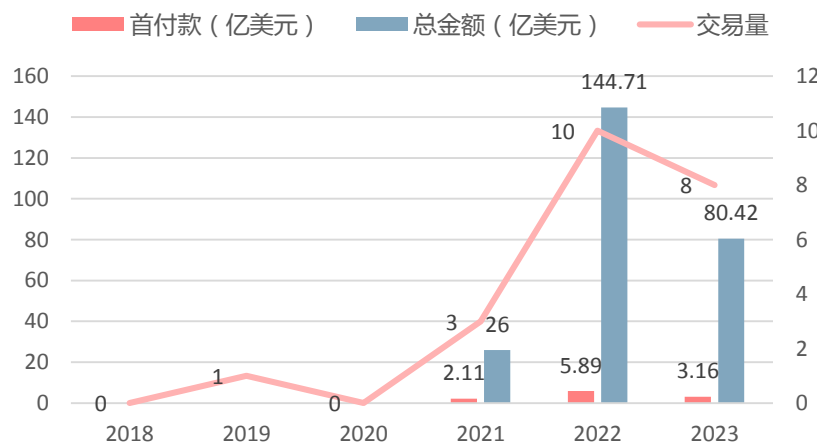
图：全球ADC交易项目受让方统计



时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

国内ADC药物迎来出海热潮

- **ADC项目出海已成主流**：在数量上，2023年已有8个ADC出海交易，和2022年一整年交易数量持平。在金额上，2021年~2023年5月，国产ADC出海交易金额超200亿美元，其中科伦博泰3次授权默沙东9款ADC产品，交易金额超118亿美元，刷新中国创新药出海记录。2022年我国创新药License out交易TOP10中，ADC项目占据6席。在靶点上，出海ADC的靶点主要集中在Claudin 18.2（4个）、HER2（3个）和TROP2（3个）



图：国内license-out ADC项目TOP10

转让方	受让方	管线	临床阶段	靶点	时间	交易额
科伦药业	默沙东	7个ADC项目	临床前	-	2022年12月	1.75亿美元首付款+93亿美元里程碑
荣昌生物	Seagen	维迪西妥单抗	上市	HER2	2021年8月	2亿美元预付款+24亿美元里程碑
百力司康	卫材	BB-1701	II期	HER2	2023年5月	细节未披露，总合作金额超过20亿美元
映恩生物	BioNTech	DB-1303、DB1311	I/II期、临床前	HER2	2023年1月	1.7亿美元预付款+超15亿美元里程碑
科伦药业	默沙东	SKB-264	II/III期	Trop2	2022年5月	4700万美元预付款+13.63亿美元里程碑
石药集团	Elevation Oncology	SYSA1801	I期	Claudin18.2	2022年7月	2700万美元预付款+11.68亿美元里程碑
乐普生物/康诺亚	阿斯利康	CMG901	I期	Claudin18.2	2023年2月	6300万美元预付款+11亿美元里程碑
启德医药	Pyramid Biosciences	GQ1010	临床前	Trop2	2023年4月	2000万美元预付款+10亿美元里程碑
礼新医药	Turning Point	LM-302	I/II期	Claudin18.2	2022年5月	总金额超10亿美元
科伦药业	默沙东	SKB315	I期	Claudin18.2	2022年7月	3500万美元预付款+9.01亿美元里程碑

时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

近年来中国ADC Licence out交易统计（截至10/10）

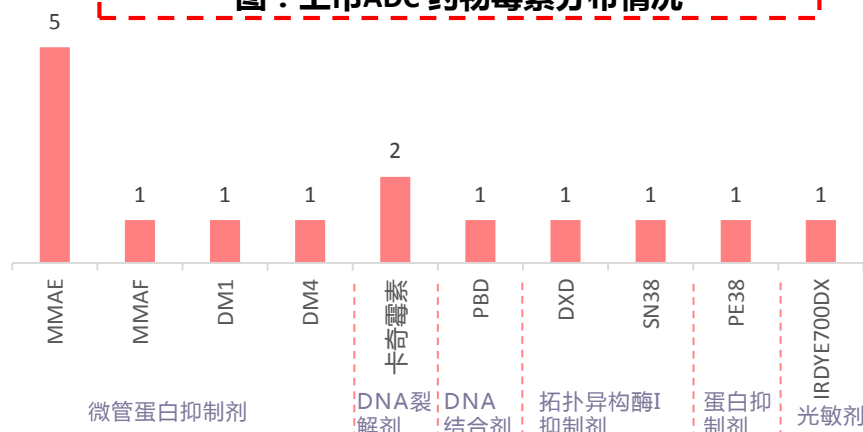
转让方	受让方	交易时间	项目名称	靶点	临床阶段	交易金额
创胜医药	Ambrx	2017-01-05	免疫耐受性破坏技术，基于EuCode的位点特异性偶联技术			
天演药业	ADC Therapeutics	2019-04-24	SAFEbody™，一种ADC新药		临床前	已于2023/8/31终止交易
天演药业	Tanabe Research Laboratories	2020-06-10	SAFEbody™ technology platform，ADC technologies			
荣昌生物	Seagen	2021-08-09	维迪西妥单抗	HER2	批准上市	里程碑付款：24亿美元，首付款：2亿美元，特许权使用费：10%
博奥信	台湾浩鼎	2021-12-13	BSI04702	TROP2	临床前	
启德医药	AIMEDBIO	2022-04-19	GR1017	FGFR3	临床前	
礼新医药	Turning Point	2022-05-05	TPX-4589	CLDN-18.2	临床II期	交易总额：10亿美元，里程碑付款：1.95亿美元，首付款：0.25亿美元
科伦博泰	默沙东	2022-05-16	SKB264	TROP2	临床III期	里程碑付款：13.63亿美元，首付款：0.47亿美元
和铂医药	LegoChem	2022-05-30	抗体药物偶联物			
多禧生物	比利时杨森	2022-06-01	ADC创新平台			
瓴路爱迪思	友华生技	2022-07-12	泰朗妥昔单抗(Loncastuximab tesirine)	CD19	批准上市	
科伦博泰	默沙东	2022-07-26	SKB315	CLDN-18.2	临床I期	里程碑付款：9.01亿美元，首付款：0.35亿美元
石药集团	Elevation Oncology	2022-07-28	SYSA1801	CLDN-18.2	临床I期	里程碑付款：11.68亿美元，首付款：0.27亿美元
云顶新耀	吉利德	2022-08-16	Trodelyv	TROP2	批准上市	里程碑付款：1.75亿美元，首付款：2.80亿美元
博奥信	ImmunoGen	2022-12-14	抗体偶联药物（ADC）		临床前	
科伦博泰	默沙东	2022-12-22	七种ADC候选药物项目		临床前	里程碑付款：93亿美元，首付款：1.75亿美元
映恩生物	Adcendo	2023-01-05	DITAC平台(ADCE-003，ADCE-010，ADCE-011)	uPARAP	临床前	
诺纳生物	Mythic	2023-02-10	HCAb转基因小鼠平台			
石药集团	Corbus Pharmaceuticals	2023-02-13	SYS6002	Nectin-4	临床I期	里程碑付款：6.85亿美元，首付款：750万美元
康诺亚	阿斯利康	2023-02-23	CMG901	CLDN-18.2	临床I期	里程碑付款：11亿美元，首付款：0.63亿美元
映恩生物	BioNTech	2023-04-03	DB-1303，DB-1311	HER2，B7-H3	临床III期，临床I/II期	里程碑付款：15亿美元，首付款：1.7亿美元
启德医药	Pyramid	2023-04-13	GQ1010	TROP2	临床前	里程碑付款：10亿美元，首付款：0.2亿美元 特许权使用费：中个位数到低两位数
礼新医药	LegoChem	2023-04-26	抗体偶联药物			
百力司康	卫材	2023-05-08	BB-1701	HER2	临床II期	里程碑付款：20亿美元
礼新医药	阿斯利康	2023-05-12	LM-305	GPRC5D	临床I/II期	里程碑付款：5.45亿美元，首付款：0.55亿美元
启德医药	AIMEDBIO	2023-07-06	5种ADC新药		临床前	
映恩生物	Adcendo	2023-07-26	DITAC平台			
映恩生物	BioNTech	2023-08-07	DB-1305	TROP2	临床I/II期	
宜联生物	BioNTech	2023-10-10	YL202	HER3	临床I期	7000万美元首付款，里程碑潜在总金额超10亿美元

时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

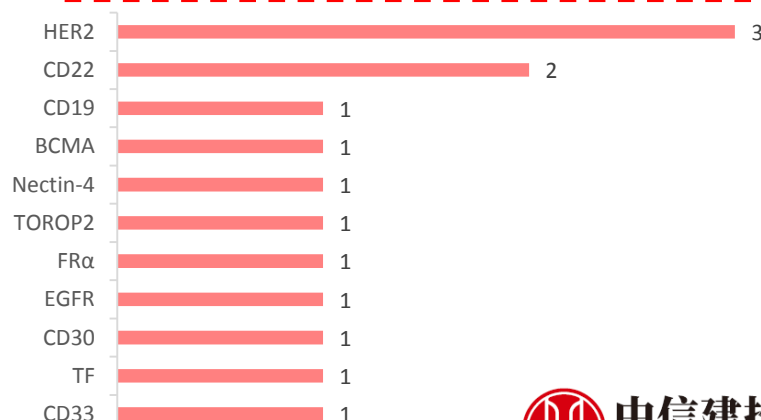
目前ADC领域呈现百花齐放格局

企业	上市 ADC 数	品种	企业	上市 ADC 数	品种
 Seagen®	3	 ADCETRIS® brentuximab vedotin for injection 2011 (与武田合作)  PADCEV® enfortumab vedotin-efv Injection for 19 infusion (20mg & 30mg vials) 2019 (与安斯泰来合作)	 tivdak® trastuzumab vedotin-tivr for injection 40 mg 2021 (与 Genmab 合作)	 Genmab	 tivdak® trastuzumab vedotin-tivr for injection 40 mg 2021 (与 Seagen 合作)
 Roche	2	 Kadcyla® trastuzumab emtansine 2013  POLIVY™ polatuzumab vedotin-piq for injection 100 mg 2019	 GILEAD	 TRODELVY™ sacituzumab govitecan-hzyl 100 mg for injection 2020	
 Pfizer	2	 MYLOTARG® gemtuzumab ozogamicin for injection 4.2 mg vial 2010  BESPONSA® bortezomib for injection 1 mg vial 2017	 gsk	 BLLENREP belantamab mafodotin-bimf for injection 100 mg 2020	
 AstraZeneca	2	 LUMOXITI® lometuxumab for injection 100 mg vial 2018  ENHERTU® fam-trastuzumab deruxtecan-nxii 20 mg/mL INJECTION FOR INTRAVENOUS USE 2019 (与第一三共合作)	 Rakuten	 akalux® Sargolox em-burimigle leif 2020	
 Daiichi-Sankyo	1	 ENHERTU® fam-trastuzumab deruxtecan-nxii 20 mg/mL INJECTION FOR INTRAVENOUS USE 2019 (与阿斯利康合作)	 ADC THERAPEUTICS	 Zynlonta® loncastuzumab hesitine-lpyl for injection, for intravenous use • 100mg 2021	
 Takeda	1	 ADCETRIS® brentuximab vedotin for injection 2011 (与 Seagen 合作)	 RemeGen 荣昌生物	 爱地希® 2021	
 astellas	1	 PADCEV® enfortumab vedotin-efv Injection for 19 infusion (20 mg & 30 mg vials) 2019 (与 Seagen 合作)	 immunogen	 ELAHERE® enfortumab vedotin-efv injection 100 mg 2022 (与华东医药合作)	

图：上市ADC 药物毒素分布情况



图：上市ADC 药物靶点分布情况

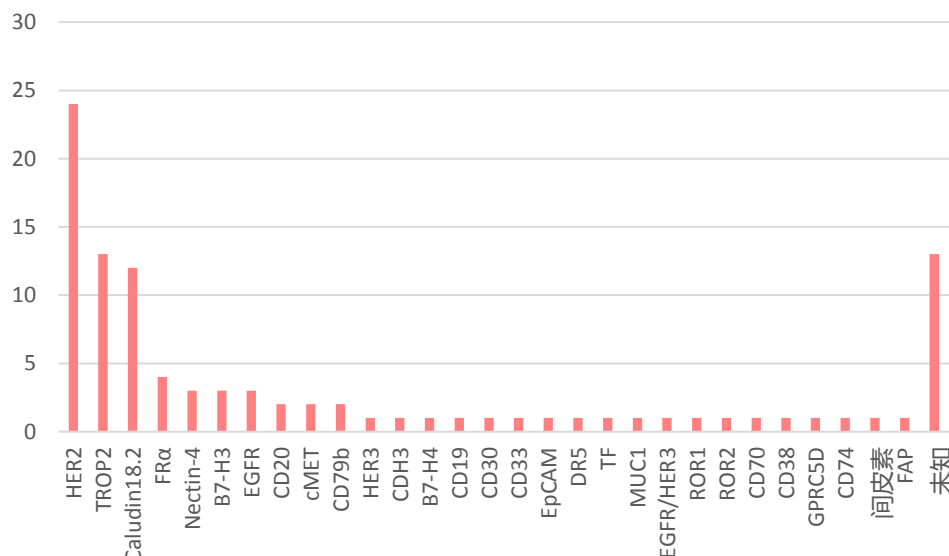


时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

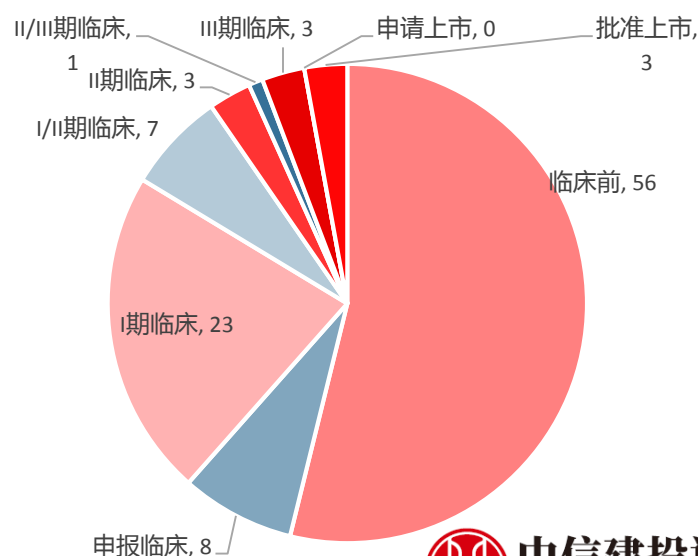
中国ADC领域快速发展，主要集中在热门靶点

- **从企业角度看**，恒瑞医药、百奥泰申报了7款ADC新药，石药集团、多禧生物、乐普生物申报了5款ADC新药，荣昌生物、科伦博泰、映恩生物、百利药业、复旦张江各申报了4款ADC新药，百力司康、明慧医药申报了2款ADC新药。
- **从靶点来看**，HER2经历T-DM1的Me too，到DS-8201的Me too，都是fast Follow加差异化研发的重点，包括HER2双抗ADC，数量最多达到24款。Trop2、Claudin18.2紧随其后，分别达到13款和12款。其他较热门的ADC靶点还有FR α 、Nectin-4、B7-H3、EGFR、CD20、cMET、CD79b等。
- **从临床阶段来看**，53.8%的项目仍处于临床前阶段，其次22.1%的项目处于I期临床，仅7%的项目处于II/III期临床阶段及以后；管线数量多，但大部分研发仍处于起步阶段，后续仍有发掘大单品的可能。

图：国内ADC在研产品靶点分布



图：国内ADC在研产品临床阶段分布

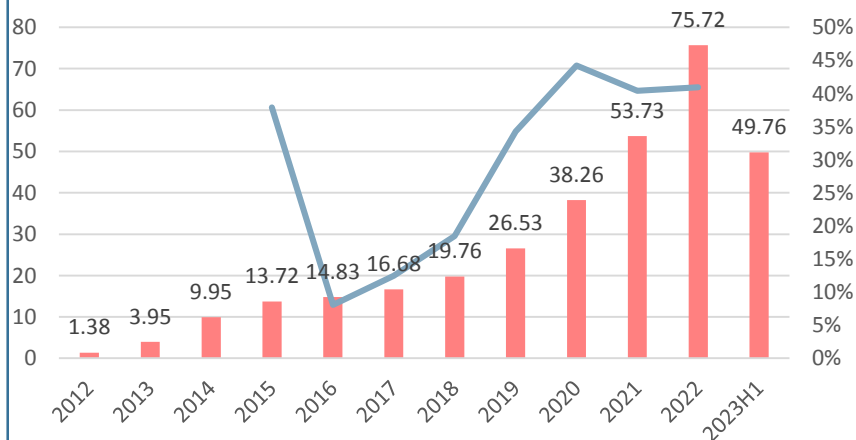


时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

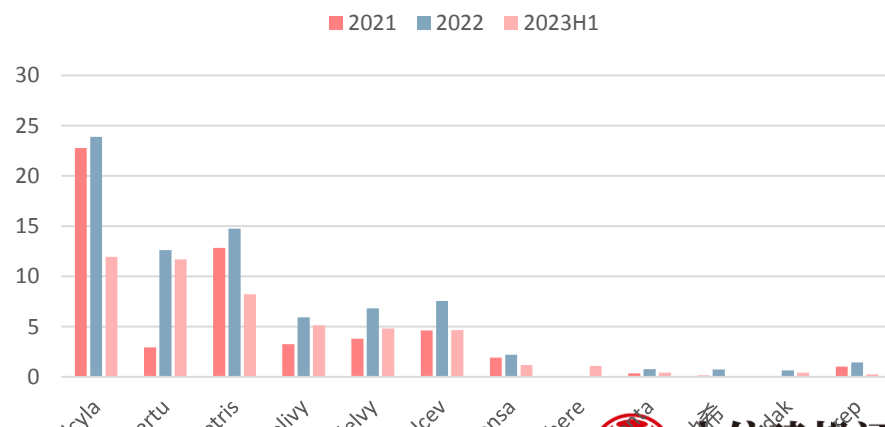
全球ADC年销售额有望突破百亿美元

- **2023年上半年全球ADC药物销售额接近50亿美元**：2022年全球ADC销售额75.72亿美元，2020年-2022年平均每年增速40%左右，2023上半年延续高增速，销售额达到49.76亿美元，接近2021年全年水平，2023年有望突破百亿美元。
- **Enhertu即将超越Kadcyla成为销售额Top1的ADC药物**：2023上半年Enhertu和Polivy增速最快，其次是Adcetris、Trodelvy、Tivdak和Padcev，Kadcyla、Besponsa和Zynlonta增速放缓，Blenrep因为验证性临床失败而导致销售额下降，整体上用于实体瘤治疗的ADC药物表现好于血液瘤治疗的ADC药物。其中Enhertu销售额与Kadcyla差距仅为0.3亿美元，得益于其优秀的临床效果以及覆盖更多的适应症，推测其全年销售额有望超越Kadcyla。

图：全球ADC药物市场规模(亿美元)



图：全球ADC药物销售数据(亿美元)



时隔两年再看ADC，迎接ESMO数据发布

ESMO 2023召开在即，众多数据即将发布

- 欧洲肿瘤内科学会（ESMO）大会是全球最具影响力的肿瘤学会议之一。2023年ESMO大会将于10月20日至24日在西班牙马德里召开。多家国内药企宣布将在本届ESMO年会上展示其抗肿瘤新药的最新研究结果，其中多项研究还入选了口头报告，ADC领域也有诸多新进展即将发布。
- 国内企业如**恒瑞医药**即将公布包括HER3-ADC SHR-A2009在晚期实体瘤中的1期研究以及HER2-ADC SHR-A1811在HER2表达/突变晚期非乳腺实体瘤中的应用；**迈威生物**定点偶联技术的Nectin-4 ADC 9MW2821即将公布治疗晚期实体瘤的1/2期临床研究数据；**科伦博泰**将以口头报告的方式公布TROP2-ADC（SKB264，MK-2870）用于经治的HR+和HER2-的乳腺癌患者的1/2期临床研究数据；**翰森**的B7-H3 ADC HS-20089 是目前进展最快的国产B7-H3 ADC，也将于本届ESMO公布治疗晚期实体瘤患者的首项人体I期试验数据；**石药集团**将公布HER2-ADC DP303c在HER2阳性预处理晚期实体瘤患者中的多中心、开放标签、剂量递增和扩展研究；**乐普生物**靶向EGFR的ADC药物MRG003将公布用于复发性/转移性鼻咽癌的相关研究；**百利天恒**EGFRxHER3 双特异性抗体-药物偶联物 BL-B01D1将公布用于非小细胞肺癌患者的首次人体I期研究结果。
- 除了国内企业外，国际药企诸多ADC数据同样备受关注。**第一三共/阿斯利康**将更新针对HER2低表达人群进行的III期临床试验DESTINY-Breast04的最新生存结果，同时也会公布DESTINY-Breast（DB）01、02和03研究：T-DXd治疗HER2阳性（HER2+）mBC伴脑转移（BMs）患者疗效的汇总分析。此外还会发布T-DXd治疗HER2m实体瘤的有效性和安全性：DESTINY-PanTumor01（DPT-01）的II期的主要结果；T-DXd治疗经治HER2表达实体瘤：DESTINY-PanTumor02（DP-02）研究的初步分析结果；以及Dato-DXd + 度伐利尤单抗用于不可切除的局部晚期/转移性TNBC的一线治疗结果更新；**Seagen**的B7-H4 ADC SGN-B7H4V将公布在晚期实体瘤患者中的首次人体I期研究的初步结果。

2

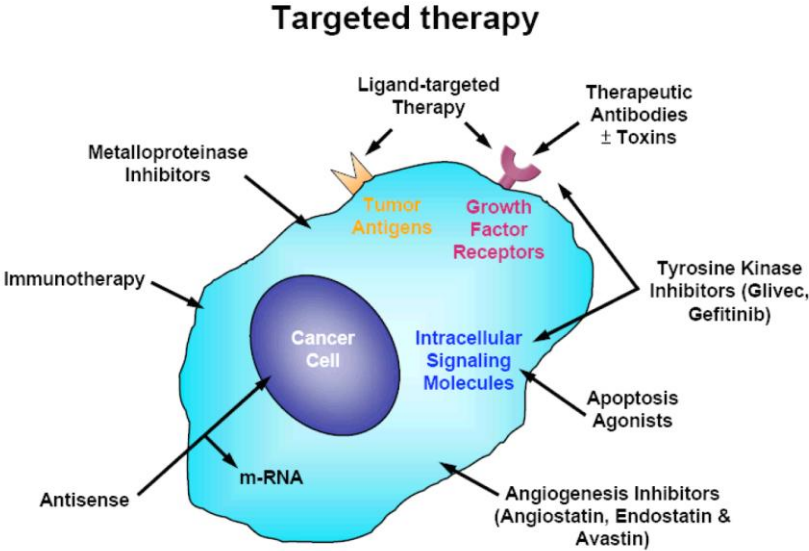
ADC 药物具有较高临床价值，热门靶点布局集中

兼具单抗及细胞毒素优点，ADC 药物具有较高临床价值

癌症治疗从化疗走向靶向疗法

- **化疗药物有效但副作用强**：大部分化疗药物杀死肿瘤细胞的机制本质，是对细胞周期进行抑制，G1、S、G2、M期都有对应的化疗药物去阻碍细胞进行完整的增殖周期，从而控制细胞的繁殖速度。由于肿瘤细胞相比正常细胞通常增殖更加旺盛，所以化疗药物能够治疗肿瘤；但同时会普杀同样活跃的正常细胞，出现呕吐、脱发、骨髓抑制等副作用。
- **靶向疗法能够实现“精准化疗”**：靶向药物或免疫疗法，如单抗、双抗、ADC、免疫抑制剂以及CAR-T等能够定向对肿瘤区域的肿瘤细胞进行“精准”杀伤，从而减轻对身体中其他正常活跃细胞的影响，降低副作用。随着靶点的拓展和技术的不断进步，靶向疗法已经成为肿瘤治疗的主要发展方向。

图：靶向疗法



表：不同肿瘤治疗方法对比

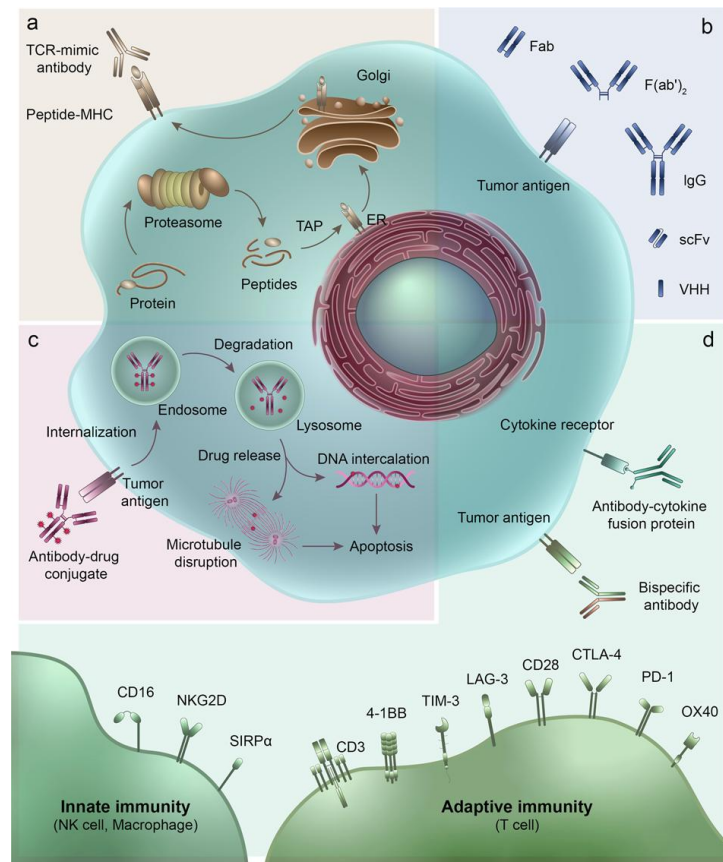
	化疗	靶向药物	免疫疗法
原理	靶向快速分裂的细胞（主要是癌细胞）	靶向癌症生长所需的蛋白质	利用自身免疫系统对抗癌症
副作用	呕吐、脱发、骨髓抑制	肝脏问题，腹泻，皮疹	自身免疫作用
局限性	耐药性（非特异性）	耐药性	起效时间较长、可能过度免疫

兼具单抗及细胞毒素优点，ADC 药物具有较高临床价值

ADC凭借差异化优势在实体瘤领域应用更为广泛

- **相比其他靶向药物和免疫疗法，ADC具有结合抗体和小分子药物的差异化优势：**ADC药物结合抗体和毒性小分子药物，作为细胞毒性化疗药物的衍生，既能有生物药免疫作用（介导ADCC/CDC），也有小分子化学药的细胞毒性，而双抗、CAR-T等只能通过介导细胞免疫作用/信号传导来杀伤肿瘤细胞。
- **上市产品中，实体瘤领域ADC获批数量最多：**目前全球共15款ADC药物获批上市，其中针对实体瘤8款，血液瘤7款；双抗共获批12款（2022年获批6款），其中实体瘤3款，血液瘤6款；CAR-T产品共获批8款，6款为CD19 CAR-T产品，2款为BCMA CAR-T产品，适应症主要集中于血液瘤领域，实体瘤CAR-T尚待突破。
- **在研管线中，ADC和双抗以实体瘤为主，CAR-T仍以血液瘤为主：**全球处于临床阶段的项目中，截至2023年5月，ADC药物约有94%的管线针对肿瘤，而其中82%集中在实体瘤领域，15%为血液瘤；截至2023Q1，CAR-T项目97%集中在抗肿瘤领域，其中64%为血液瘤，33%为实体瘤；截至2022Q3，在双抗项目中针对实体瘤的项目约占86.7%，血液瘤约占20.89%。

图：用于癌症治疗的抗体衍生物



兼具单抗及细胞毒素优点，ADC 药物具有较高临床价值

ADC凭借较强的适用性率先拓展实体瘤领域

- **目前双抗和CAR-T主要应用于血液瘤领域：**血液瘤相比实体瘤具有更多的特异性或特征性抗原，如CD19、BCMA等在肿瘤细胞上高表达而在正常细胞上低表达或者不表达；双抗和CAR-T主要通过免疫细胞杀伤肿瘤细胞，血液瘤细胞相对于实体瘤细胞更容易被T细胞识别和杀伤，而实体瘤的微环境具有强烈的免疫抑制作用；血液瘤细胞相对于实体瘤细胞更容易被免疫系统识别和清除，因为它们通常不具有免疫逃逸的机制，而实体瘤具有高度的异质性和可塑性。
- **ADC药物适用性强，率先在实体瘤应用广泛：**ADC最早虽然也是从血液瘤开始，但相比双抗、CAR-T等疗法，除了一定的免疫作用，还能通过毒素的化学作用杀伤肿瘤细胞。随着靶点的进一步拓展、毒素和连接子技术的不断进步，率先拓展至实体瘤领域，临床应用上通过联合治疗将ADC疗法不断往前线治疗拓展，未来有望能够取代传统化疗成为新的标准疗法。

表：ADC、双抗、CAR-T对比

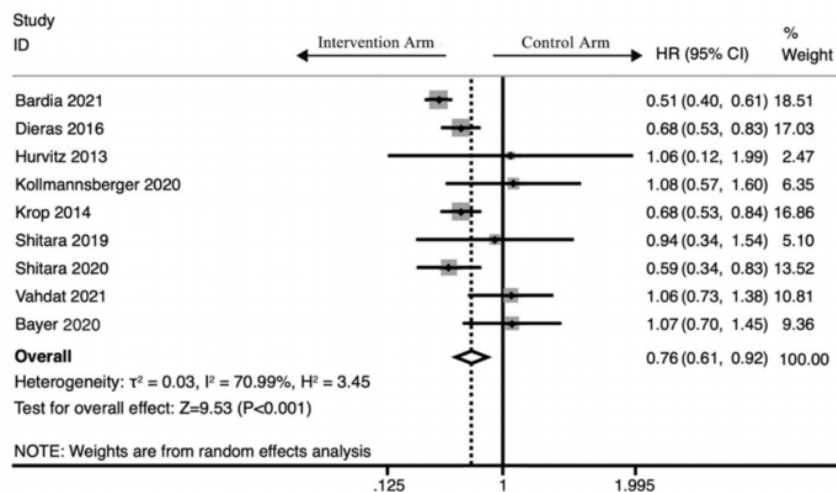
	ADC	双抗	CAR-T
作用机理	通过小分子毒素以及旁观者效应杀伤肿瘤细胞；抗体介导ADCC/CDC	增强T细胞或NK细胞；同时阻断两个独立或者重叠的致病通路	体外培养嵌合抗原受体T细胞异性杀伤肿瘤细胞
有效性	增加特异性和细胞毒性，扩大治疗窗口	特异性更强、脱靶毒性更低、避免或延缓耐药性	高缓解率，快速消除肿瘤，长期持续效应，不依赖于MHC或抗原处理和呈递机制
实体瘤应用挑战	脱靶毒性、耐药性、肿瘤渗透率	抑制性肿瘤微环境（TME）	缺乏特异性抗原、脱靶效应和复杂的肿瘤微环境
安全性	血液毒性、肝脏毒性、间质性肺炎	细胞因子风暴（CRS）、神经毒性	细胞因子风暴、神经毒性、脱靶毒性
适用范围	多种实体瘤均有潜在靶点	需要同时具备两个有效靶点	需要特异性高且广泛表达，并针对个体进行设计

兼具单抗及细胞毒素优点，ADC 药物具有较高临床价值

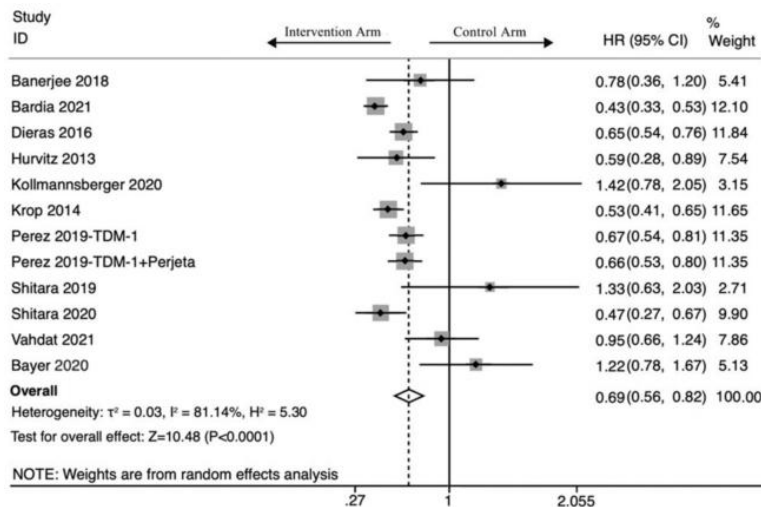
ADC在治疗实体瘤上具有巨大潜力

- **ADC在实体瘤上通过多种机制发挥作用**：已批准的部分ADC（主要用于血液瘤）主要通过靶向给药机制发挥作用，但其毒素一般基于DNA损伤剂或者微管抑制剂，剂量小，治疗窗口较窄，限制其在实体瘤上的应用；而其他大多数ADC（特别是应用于实体瘤的），通过多种作用机制发挥疗效，如靶点抑制/ADCC等，其中以可渗透的MMAE和TOP1i为毒素的ADC可通过有效载荷缓慢释放达到同等小分子化疗药物的相同稳态浓度实现对应疗效，并扩大治疗窗口。
- **目前在实体瘤治疗上，ADC在PFS和OS上具有优势**：在针对11项ADC治疗实体瘤（6项针对BC,2项针对GC）的随机对照实验（5项为TDM-1，1项为T-DXd）的荟萃分析中，ADC具有更好的PFS（HR：0.69，95% CI：0.56–0.82）和 OS（HR：0.76，95% CI：0.61–0.92），特别是对于HER2 IHC 3+突变的胃癌患者和65岁及以上的患者，但在ORR上没有显著优势（RR：1.36，95% CI：0.71-2.60）。

图：Meta分析OS结果森林图



图：Meta分析PFS结果森林图



兼具单抗及细胞毒素优点，ADC 药物具有较高临床价值

HER2 +乳腺癌/胃癌主要靶向疗法临床数据对比

试验药物	研发公司	临床阶段	适应症	入组患者	药物种类	样本量	主要结果	安全性数据
ZW25 (zanidatamab) + docetaxel	Zymeworks	Ib/II期	乳腺癌（晚期/转移）	一线	bsAb	33	ORR 90.9% ; DCR 97%	TRAES≥3 67.60%
ZW25 (zanidatamab) + docetaxel	Zymeworks	Ib期	胃食管交界处癌（晚期/转移），胃癌（晚期/转移）	一线	bsAb	33	ORR 72.7% ; DCR 100%	TEAES≥3 72.7%
MCLA-128+曲妥珠单抗/长春瑞滨	Merus	II期	HER2阳性乳腺癌（晚期/转移）	抗 HER2 治疗（包括 T-DM1）中位3线（2-5）	bsAb	39	CBR 49% ; ORR 27% ; PR 21.6% ; mPFS 5.5月	TRAES≥3 51%
DS-8201 (T-DXd vs TPC)	第一三共/阿斯利康	III期	乳腺癌（不可切除，晚期/转移）	T-DM1 经治，中位3线	ADC	608	PFS: 17.8 vs 6.9 month , P < 0.000001 OS : 39.2 vs 26.5 month , P=0.0021 ORR : 69.7% vs 29.2%	TEAES≥3 52.7% vs 44.1%
DS-8201	第一三共/阿斯利康	II期	胃癌（晚期/转移）；胃食管交界处癌（晚期/转移）	T-DM1经治，≥1线	ADC	79	ORR 42% mPFS 5.6月；mOS 12.1月	TEAES≥3 55.7%
TAC01-HER2	Triumvira	I期	实体瘤（复发，难治）	≥2线	CAR-T	18	DCR(Cohorts 2-4 ; 4-week)64%; PR 2; SD 12	/

兼具单抗及细胞毒素优点，ADC 药物具有较高临床价值

CLDN18.2 阳性胃癌主要靶向疗法临床数据对比

试验药物	研发公司	临床阶段	适应症	CLDN18.2阳性标准	药物种类	样本量	主要结果	安全性数据
IMAB362	安斯泰来	IIa期	晚期GAC, GEJC and EAC	≥2+ SI and ≥50% TCs	mAb	54	ORR 9%	TEAE 81.5%
IMAB362+mFOLFOX6 vs Placebo+mFOLFOX6	安斯泰来	III期	CLDN18.2阳性/HER2阴性的局晚期mG/GEJ，一线	≥2+ SI and ≥75% TCs	mAb	565	PFS：10.61 vs 8.67 月；P=0.0066 OS：18.23 vs 15.54月；P=0.0053 ORR：60.7% vs 62.1%	大约有13%的病人由于无法耐受该靶向药的副作用而提前停药
Q-1802	启愈生物	I期	晚期实体瘤，治疗线数≥3	/	bsAb	9	PR：2；SD：4	TRAE3 24.1%
CMG901	康诺亚/阿斯利康	I期	晚期难治性胃癌和胰腺癌患者，既往治疗线数为2	≥2+ SI and ≥5% TCs	ADC	8	ORR 75%	AE≥3 11.1%
SYSA1801	石药集团	I期	晚期GC、GEJ、PCPG，33.3%≥3线	≥2+ SI and ≥40% TCs	ADC	33	ORR 38.1%，DCR 57.1% (GC患者ORR 47.1%；DCR 64.7%) mOS 7.6 个月； ORR 48.6%；DCR 73.0% (GC患者：ORR 57.1% DCR 75.0%)	TRAE≥3 24.2%
CT041	科济药业	I期	消化系统癌症，89.3%≥2线	≥2+ SI and ≥40% TCs	CAR-T	37		AE≥3 100% CRS1/2 94.6%
CAR-CLDN18.2 T cells	科济药业	I期	晚期 GAC, PC，二线	/	CAR-T	12	mPFS 130day; ORR 33.3%	/

兼具单抗及细胞毒素优点，ADC 药物具有较高临床价值

TROP2靶点ADC率先实现突破

药物	研发公司	药物种类	适应症	研发阶段
Trodelvy	吉利德/云顶新耀	ADC	TNBC，UC，HR+/HER2- BC	上市
			NSCLC，HER2- BC	III期
			CRPC，HNSC，EC，GBM，HER2阴性乳腺癌脑转移	II期
DS-1062	第一三共	ADC	NSCLC，TNBC，HR+/HER2- BC	III期
			EC，GC，CRPC，OV，CRC	II期
SKB264	科伦博泰	ADC	TNBC，NSCLC	III期
			UC，OV，PCA，宫颈癌，鼻咽癌	II期
ESG-401	诗健生物	ADC	实体瘤	II期
JS-108	多禧生物	ADC	实体瘤	II期
OXG-64、OXS-55	Oncoxx Srl	mAb	实体瘤	临床前
TROP2-TRACTr	Janux Therapeutics	mAb	实体瘤	临床前
(E1)-3s	吉利德	bsAb	trop2阳性的胰腺癌和胃癌	临床前
E1.BB.3z-92MI	吉利德	CAR-NK	Trop2阳性乳腺癌	临床前

ADC联合治疗较单药可能具有更优的疗效

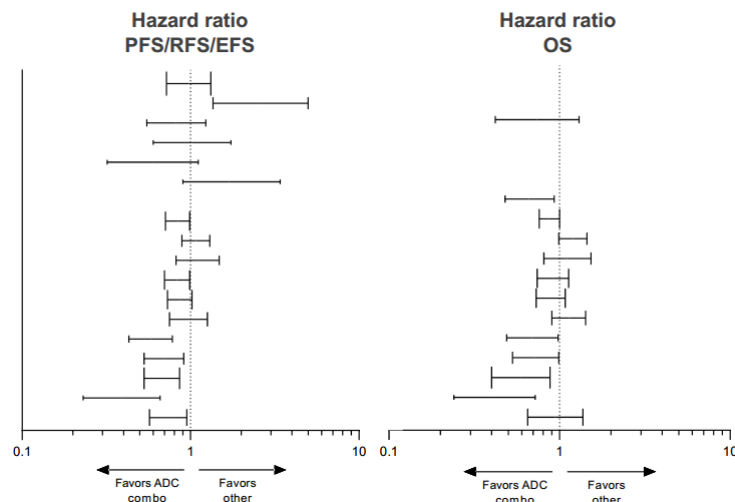
- 图：ADC药物组合疗法分布**

Legend

- Published data on combination available
- Trial in progress

●	TDM-1
●	Trastuzumab deruxtecan
●	Disitamab vedotin
●	Sacituzumab govitecan
●	Datopotamab deruxtecan
●	Ladiratumab vedotin
●	Tisotumab vedotin
●	Telisotuzumab vedotin
●	Enfortumab vedotin
●	Mivrisumab soravintene
●	RMS-986-148
●	Dovilapritumab Teseine
●	Anetumab ravtansine
●	Depixtuzumab mafodotin
●	SGN-15
●	Brentuximab vedotin
●	Polatuzumab vedotin
●	Pinatuzumab vedotin
●	Belantamab mafodotin
●	Gemtuzumab ozogamicin

图：基于ADC组合的随机临床试验结果森林图



兼具单抗及细胞毒素优点，ADC 药物具有较高临床价值

ADC联合治疗较单药可能具有更优的疗效

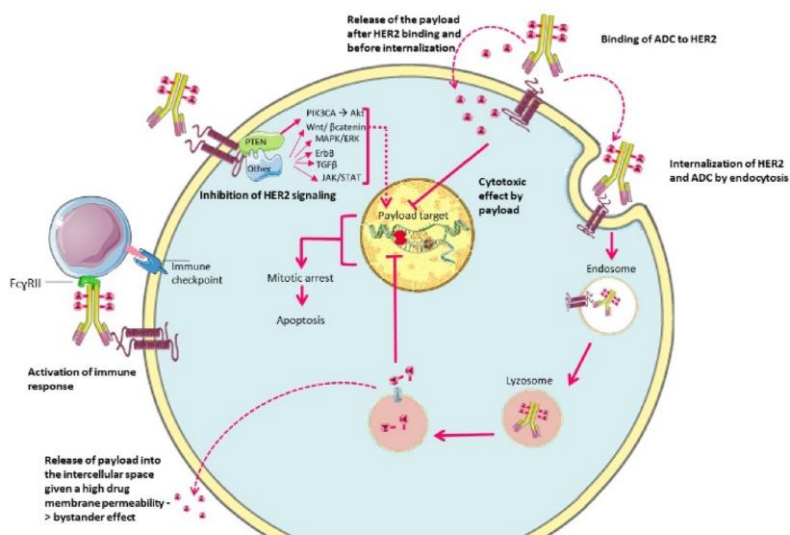
靶点	ADC (毒素)	适应症	联合药物	临床阶段	样本量	联合治疗结果	ADC单药治疗结果	非ADC单药治疗结果
HER2	T-DM1 (DM1)	HER2+BC；接受过除T-DM1外的治疗	Anti-PD-L1	II	202	ORR 45% (A) vs 43% (P) ; PFS 8.2 月(A) vs 6.8 月 (P) (P= 0.33)	ORR 43% ; PFS 9.6 月	-
HER2	T-Dxd (Dxd)	BC，接受过PD至T-DM1的治疗	Anti-PD-L1	Ib	52	ORR: 59.4%(HER2+) and 37.5%(HER2-low); DCR 90.6% (HER2+) and 75% (HER2-low); mPFS 8.6月(HER2+) and 6.3月(HER2-low).	HER2+:ORR 60.9% ; PFS 16.4 月	-
HER2	RC48 (MMAE)	UC，61%未接受过治疗	Anti-PD-L1	Ib/II	41	总体: ORR 76.7% ; HER2+/PD-L1+: ORR 100% ; HER2+/PD-L1 -: ORR 92.3% ; HER2-/PD-L1+: ORR 50% ; HER2-/PD-L1: ORR 50%	HER2-: ORR 26% HER2+: ORR 50%	ORR 24% ; mPFS 2月
TROP2	Trodelvy (SN38)	UC，线数≥1	Anti-PD-L1	Ib	34	ORR 36.7%, mDOR 13.1月; mPFS 6.9月， mOS 11.0月	ORR 27% ; mDOR 7.2月 ; mPFS 5.4月 ; mOS 10.9月	ORR 15-25% ; mPFS 1-3 月
TROP2	DS-1062 (Dxd)	TNBC，一线	Anti-PD-L1	Ib/II	29	ORR 74%	ORR 39%	ORR 20-24%
C-MET	Teliso-V (MMAE)	NSCLC	Anti-PD-L1	Ib	27	ORR 7.4% ; mPFS 7.2月	非鳞状 EGFR wt NSCLC ORR 36.5%	ORR 18-20% ; mPFS 2.3-3.9月
Nectin-4	Padcev (MMAE)	UC,一线	Anti-PD-L1	Ib	45	ORR 73.3%, mPFS 12.3月, 24 月OS 56.3%	线数≥1， ORR 40.6% , mPFS 5.5 月	ORR 24% , mPFS 2.1月
FRα	Elahere (DM4)	铂耐药性卵巢癌	Anti-PD-L1	Ib	37	14 pts ORR 43%	ORR 24% ; mPFS 4.8月	ORR 8% ; mPFS 2.1月

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

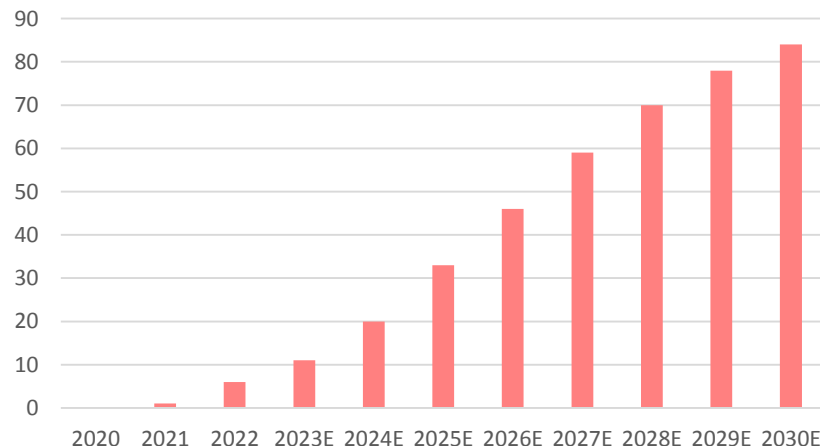
HER2率先切入实体瘤，Enhertu成为大品种

- **HER2全称为人类表皮生长因子受体2，属于细胞膜表面的受体酪氨酸激酶，能调控细胞增殖与分化。**HER2是EGFR家族里唯一一个细胞外结构域不能结合其他配体，需要通过与其他处于激活状态的成员二聚化，从而调节细胞信号通路的成员。目前在乳腺癌、卵巢癌、胃肠道癌、肺癌和非小细胞肺癌里都发现了HER2的异常表达，HER2高表达的肿瘤表现出较强的转移和浸润能力，对化疗的敏感性也较差，且易复发。
- **针对HER2的ADC药物通过多种机制发挥作用：**ADC可以通过阻断肿瘤细胞增殖的信号传导，Fc介导的免疫应答以及有效荷载的细胞毒性对肿瘤细胞产生杀伤作用，T-DXd相比T-DM1显著提升了乳腺癌的临床治疗效果，同时通过旁观者效应在HER2低表达的患者中也具有一定疗效。2022年中国HER2 ADC市场规模6亿元，2022-2030年整个市场预计以38.2%复合增速增长至84亿元。

图：HER2 ADC作用机制



图：中国HER2 ADC市场规模（亿元）



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Enhertu：转变ADC研发策略，实现ADC疗效的里程碑式跃进

- **具有旁观者效应：**Enhertu通过改进偶联方式、Linker和Payload，将ADC的研发策略从过往的“更高的毒性，更小的DAR”转变到“更高的DAR值，更稳定的Linker”，使ADC更加稳定和均一的同时，提升载药量并发挥旁观者效应，为HER2低表达乳腺癌患者的有效治疗奠定了确切的机制基础
- **临床结果差异化优势明显：**DESTINY-Breast03通过头对头对比DS-8201和T-DM1，重新定义了HER2阳性乳腺癌二线治疗的新标准；Enhertu的ORR是T-DM1的两倍，mPFS是T-DM1的3.5倍，成为目前ADC药物的重磅产品。

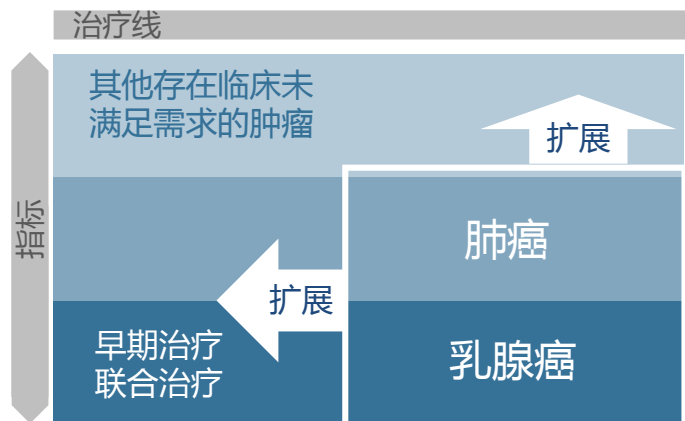
T-DXd		T-DM1
与曲妥珠单抗氨基酸序列相同	抗体	曲妥珠单抗
四(GGFG)连接子， 可裂解	连接子	硫醚键连接子， 不可裂解
拓扑异构酶II抑制剂DXd	小分子化合物	微管抑制剂 DM1
~8	DAR	~3.5
有旁观者效应	旁观者效应	无旁观者效应
HNSTD=30 mg/kg，Q3Wx3	非临床安全性	HNSTD=10 mg/kg，Q3Wx4
0.8~8.0 mg/kg	一期临床爬坡剂量	0.3 to 4.8 mg/kg
无DLT,MTD>8 mg/kg	MTD	MTD = 3.6 mg/kg
5.4 mg/kg for BC	上市剂量	3.6 mg/kg

DS-8201 (DESTINY-Breast03)		T-DM1 (DESTINY-Breast03)
既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类治疗的不可切除或转移性HER2阳性晚期乳腺癌患者 261例患者	纳入患者	既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类治疗的不可切除或转移性HER2阳性晚期乳腺癌患者 257例患者
25.1	mPFS/月	7.2
79.1%	ORR	34.2%
16.1%	CR	8.7%
96.6%	DCR	76.8%
38例	因治疗相关不良反应停止治疗	19例
10.9%的患者，以1~2级为主，大多已缓解		1.9%的患者

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Enhertu：不断推进治疗线数和拓宽适应症边界

- **覆盖2L/3L治疗，不断向1L/辅助拓展**：Enhertu已获批2/3L HER2高表达mBC/GC，2L HER2低表达mBC和2L HER2 mutant NSCLC，而T-DXd±帕妥珠单抗治疗1L HER2高表达mBC（DB-09），HER2高表达eBC的单药辅助治疗（DB-05）以及新辅助治疗（DB-11），单药治疗HER2 low/HR+ mBC（DB-06，内分泌治疗后、化疗前）的适应症均处于3期临床阶段。
- **从HER2+乳腺癌向低表达和其他瘤种拓展**：从最先获批HER2阳性乳腺癌到后续陆续获批HER2低表达乳腺癌、GC、NSCLC，往HER2低表达和其他HER2表达的瘤种适应症拓展，覆盖更多的患者群体。



图：Enhertu在乳腺癌中的临床布局



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

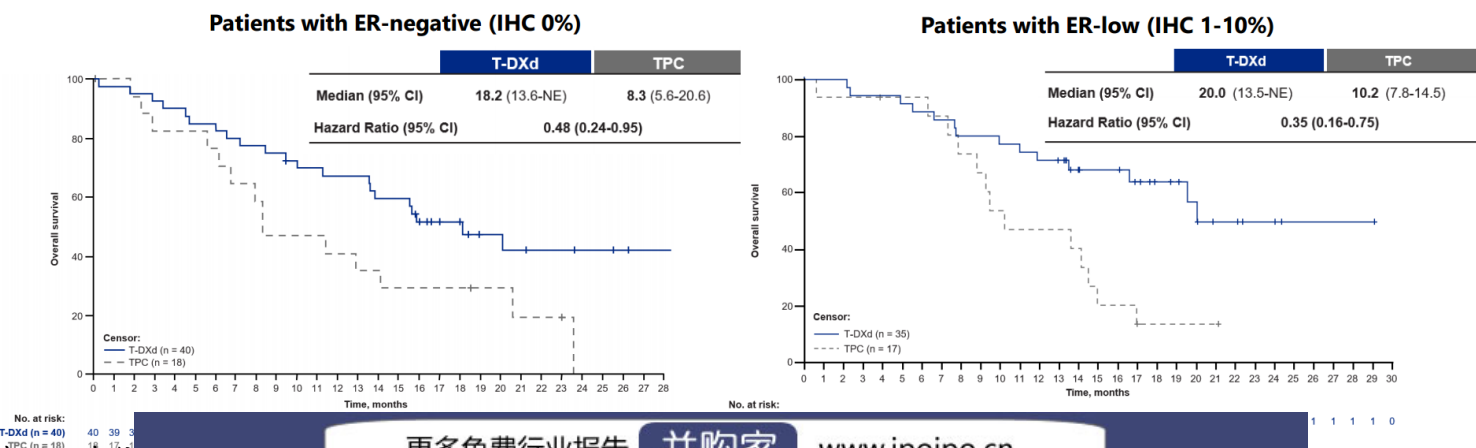
Enhertu：在HER2低表达的mBC中展现出优异的疗效

- 在各种基因型亚组中，Enhertu均表现出优于TPC的临床疗效：Enhertu在HER2低表达/ER阴性(IHC0%)和HER2低表达/ER低表达(IHC1-10%)转移性乳腺癌患者中显示出更好的OS；在不同的分子亚型、ESR1或PIK3CA突变状态以及CDK4/6i 耐药标记中，Enhertu均观察到优于TPC的ORR和mPFS。
- Enhertu表现出可控的安全性：与TPC相比，Enhertu中贫血、中性粒细胞减少、脱发和疲劳的暴露调整发生率较低，而恶心、呕吐、血小板减少和ILD则较高。大多数与Enhertu相关的ILD/肺炎事件级别较低，并会随时间缓解。

图：发生在≥10% 患者中TEAE的EAIR

n(%)	T-DXd n=371		TPC n=172	
	任何等级	等级≥3	任何等级	等级≥3
患者总暴露年数	283.5		63.6	
恶心	287 (76.0)	17 (4.6)	52 (30.2)	0
EAIR per patient-year	0.99	0.06	0.82	0
呕吐	150 (40.4)	6 (1.6)	23 (13.4)	0
EAIR per patient-year	0.53	0.02	0.36	0
贫血	143 (38.5)	0.5 38 (10.2) 0.13	42 (27.3)	9 (5.2)
EAIR per patient-year			0.74	0.14
中性粒细胞减少	126 (34.0)	52 (14.0)	90 (52.3)	71 (41.3)
EAIR per patient-year	0.44	0.18	1.42	1.12
血小板减少	95 (25.6)	22 (5.9)	16 (9.3)	1 (0.6)
EAIR per patient-year	0.34	0.08	0.25	0.02
脱发	147 (39.6)	0	57 (33.1)	0
EAIR per patient-year	0.52	0	0.90	0
疲劳	199 (53.6)	32 (8.6)	83 (48.3)	8 (4.7)
EAIR per patient-year	0.70	0.11	1.31	0.13
ILD	45 (12.1)	8 (2.2)	1 (0.6)	0
EAIR per patient-year	0.16	0.03	0.02	0

图：不同ER表达率的HER2低表达患者总体生存率



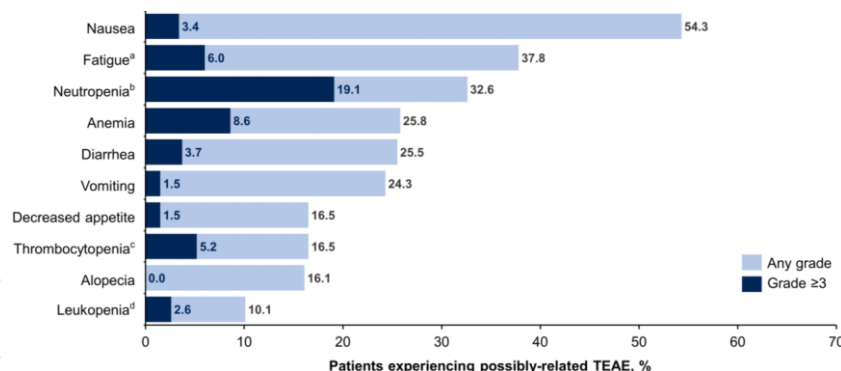
资料来源：公司官网，中信

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

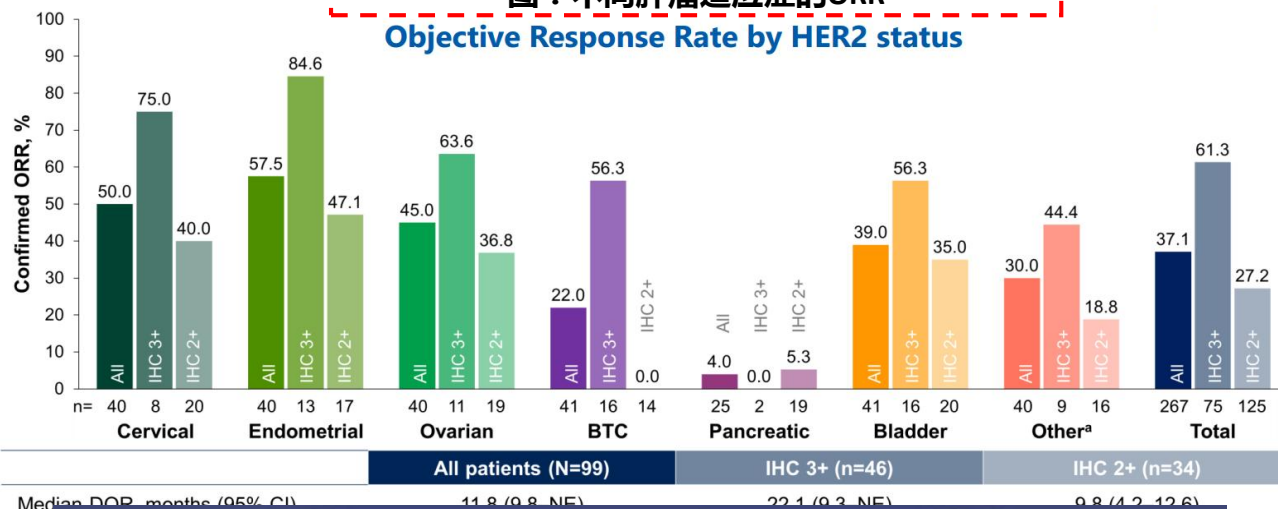
Enhertu：积极拓展其他瘤种

- **Enhertu在多种表达HER2的实体瘤中展现出治疗潜力**：在一项开放标签、多中心研究，针对不适合根治性治疗的表达HER2的晚期实体瘤临床试验中，HER2针对多种实体瘤表现出临床治疗潜力，所有患者的ORR为37.1%，IHC3+患者的ORR为61.3%，其中针对宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等女性肿瘤具有较高的ORR。
- **在安全性表现和其他适应症一致**：267位患者中TEAEs≥3发生率为38.6%，其中中性粒细胞减少、贫血、白细胞减少等不良反应发生率较高。有20名患者（7.5%）出现了与Enhertu治疗有关的间质性肺病（ILD）或肺炎，其中1例死于ILD。

图：发生在≥10%的患者上与药物相关 TEAE



图：不同肿瘤适应症的ORR
Objective Response Rate by HER2 status

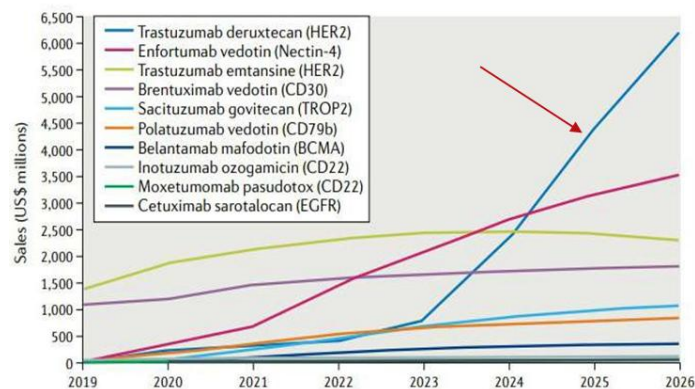


ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Enerhtu：成为多种适应症的新二线标准疗法，销售额快速增长

- **以压倒性优势成为新的二线标准疗法**：Enhertu在美国已经成为HER2+mBC/GC/NSCLC的新二线标准疗法，截至2022Q3，Enhertu在新患者使用占比分别为49%，46%，69%；同时，Enhertu在HR+/HER2低表达乳腺癌患者化疗后线使用占比43%。
- **拓展HER2低表达适应症，销售额快速增长**：HER2低表达的乳腺癌在美国Enhertu销售额中占比仅次于HER2高表达的乳腺癌，Enhertu的环比增长主要由HER2低表达推动，在第一三共2022财年的前三季度销售约1.5亿美元。在现已获批的ADC中，Enhertu将是销售增速最快的，2023H1销售11.65亿美元，距离第一Kadcyla仅差0.3亿美元，2026年预计销售62亿美元。

图：最早上市的10款ADC药物全球销售额预测

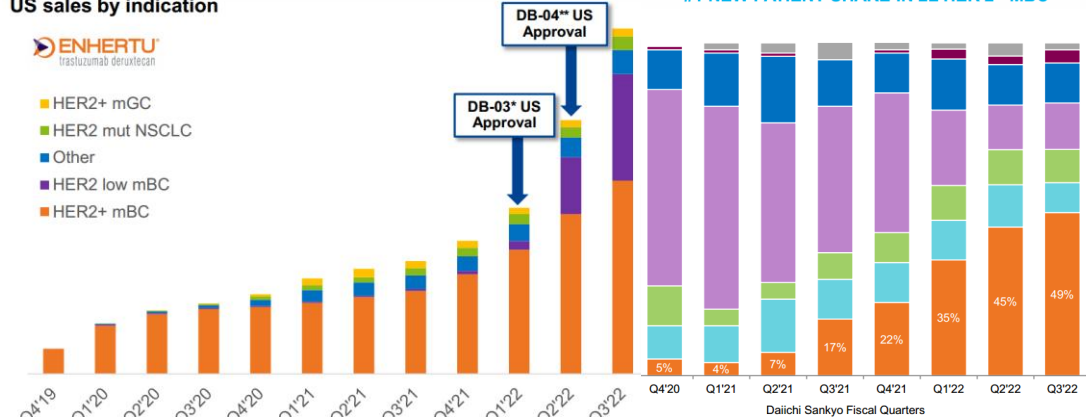


图：Enhertu在美国的销售以及不同适应症使用情况

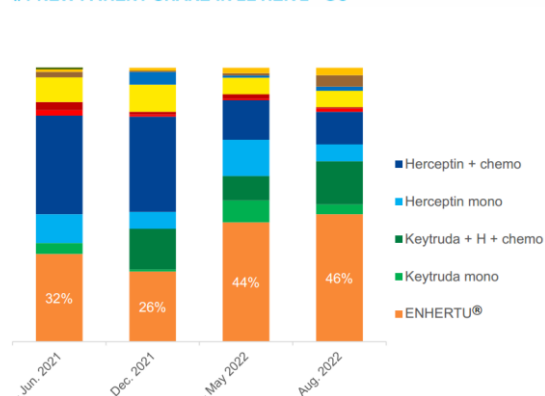
US sales by indication



#1 NEW PATIENT SHARE IN 2L HER 2+ MBC



#1 NEW PATIENT SHARE IN 2L HER 2+ GC



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SHR-A1811：疗效媲美DS-8201，安全性更优

- **在DS-8201的基础上进行优化，提高安全性**：毒素部分在依喜替康类似物酰胺 α 位引入一个环丙基，作为拓扑异构酶 I 抑制剂相较于拓扑异构酶 II 抑制剂（蒽环类药物）在乳腺癌中使用较少，避免了既往反复使用微管抑制剂产生的交叉耐药，同时容易穿过细胞膜间质，具有旁观者效应。将DAR优化为5.7左右，优化的DAR值与毒素选择有望在保障药物安全性的同时提高药物的血清稳定性及有效性。SHR-A1811的间质性肺炎发生率显著低于DS-8201。

表：HER2 ADC药物设计对比

药物名称	SHR-A1811	DS-8201	T-DM1
公司	恒瑞医药	第一三共/阿斯利康	罗氏
抗体	SHR-1805（基于曲妥珠单抗）	曲妥珠单抗	曲妥珠单抗
连接器	GGFG/可裂解	GGFG/可裂解	MCC/不可裂解
毒素/机理	9106-IM-2/拓扑异构酶I抑制剂	Dxd/拓扑异构酶I抑制剂	DM1/微管蛋白抑制剂
DAR	~5.5	7~8	~3.5
偶联位点	Cys	Cys	Lys
RP2D	剂量试验进行中	6.4/5.4mg/kg, q3w	3.6mg/kg, q3w
HNSTD			
Monkey tox	40mg/kg, q3w*3	30mg/kg, q3w*3	10mg/kg, q3w*3

潜在优势

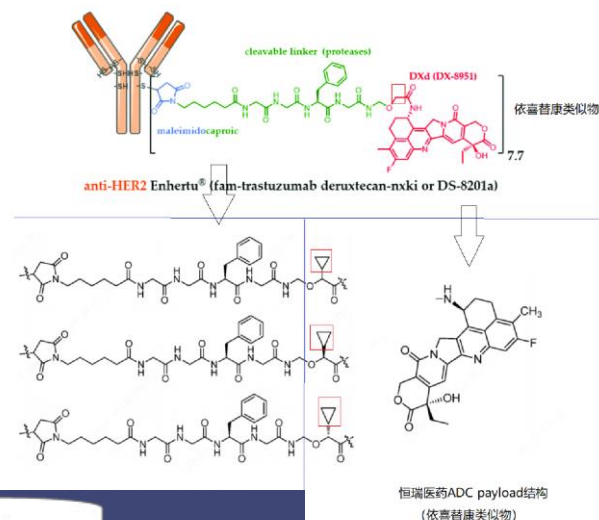
改进的分子设计和更优的毒素选择

- 降低毒性
- 提高血清稳定性
- 增强疗效（旁观者杀伤效应）

优化的药物抗体比（DAR）

- 更优的疗效/安全参数

图：SHR-A1811与DS-8201结构对比



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SHR-A1811：疗效媲美DS-8201，安全性更优

- **临床布局快速且覆盖多种适应症，有望成为公司抗肿瘤领域的核心产品**：SHR-A1811于2022年10月进入临床I期，目前单药治疗HER2 阳性乳腺癌、HER2 低表达乳腺癌的适应症均已推进至III期临床；同时公司积极探索SHR-A1811的联用方案，2022年10月SHR-A1811联合SHR-1701用于治疗HER2阳性晚期胃或胃食管结合部腺癌的Ib/II期临床研究获批。SHR-A1811布局的适应症有9项，涵盖HER2阳性/低表达乳腺癌、晚期胃癌或胃食管结合部腺癌、结直肠癌、晚期非小细胞肺癌、转移性乳腺癌等。

图：SHR-A1811 临床研发管线（截至2023 Q1）

单药/联合	IND	I期	II期	III期	NDA
单药	HER2 阳性转移性乳腺癌				
单药	HER2 低表达复发/转移性乳腺癌				
联合(吡咯替尼/帕妥珠单抗/阿得贝利单抗/白蛋白紫杉醇)	HER2 阳性不可切除或转移性乳腺癌				
联合(氟帕利)	HER2 表达的晚期实体瘤				
联合(吡咯替尼/阿得贝利单抗)	HER2 突变、扩增或者过表达的晚期非小细胞肺癌				
联合(SHR-1701)	HER2 阳性晚期胃或胃食管结合部腺癌				
联合用药	HER2 低表达不可切除或转移性乳腺癌				
单药	晚期实体瘤				
单药	胃癌或胃食管结合部腺癌和结直肠癌				
单药	晚期非小细胞肺癌				

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SHR-A1811：疗效媲美DS-8201，安全性更优

- **SHR-A1811 多项适应症获评突破性治疗品种，具有较大竞争潜力**：针对HER2+mBC，SHR-A1811的ORR可达81.5%，DS-8201的ORR为60.9%（两者病人基线不同）；针对HER2低表达乳腺癌，SHR-A1811的ORR为55.8%，而DS-8201的ORR为52.3%（SHR-A1811入组患者数量低于DS-8201），此两项适应症获评突破性治疗品种；针对HER2突变的NSCLC患者，SHR-A1811的中位PFS为10.8个月，DS-8201的中位PFS为8.2个月。
- **安全性优于DS-8201，有望成为Me-Better产品**：根据前期临床数据，在疗效不逊色于DS-8201的同时，SHR-A1811的间质性肺炎发生率为3.2%，明显小于DS-8201的10%，在肺部安全性上的表现优异。

表：SHR-A1811于DS-8201临床数据对比

治疗领域	乳腺癌				非小细胞肺癌		
产品	SHR-A1811		DS-8201		SHR-A1811	DS-8201	
适应症	HER2阳性乳腺癌	HER2低表达乳腺癌	HER2阳性乳腺癌	HER2低表达乳腺癌	HER2突变NSCLC		
样本量	108	77	184	373	50	91	52
患者基线	平均接受过3线治疗		平均接受过6线治疗	平均接受过3线治疗	平均接受过3线治疗,所有患者均为IV期	平均接受过2线治疗	患者接受过至少一线含铂化疗
剂量	1-8mg/kg		5.4mg/kg	5.4mg/kg	3.2-8mg/kg	6.4mg/kg	5.4mg/kg
ORR	总ORR率61.6%(含部分其他实体瘤)		60.90%	52.30%	40%	54.9%	57.7%
	81.50%	55.80%					
mPES	总6个月PFS率73.9%(含部分其他实体瘤)		16.4个月	9.9个月	10.8个月	8.2个月	-
mDoR	-	-	-	-	8.3个月	9.3个月	8.7个月
三级以上不良反应率	52.40%		52.20%	52.60%	42%	46%	31.70%
间质性肺炎发生率	3.20%		13.60%	12.10%	2%	26%	5.90%

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

HER2靶点其他药物主要临床数据

公司	药物	适应症	样本量	临床阶段	治疗线数	ORR	mOS	mPFS	3级以上TRAEs/TEAEs
荣昌生物	RC48	HER2阳性mUC	107	II期	64.5%≥2线	50.50%	14.2m	5.9m	≥3级TRAEs (≥5%) 包括感觉减退 (15.0%)，中性粒细胞减少 (12.1%) 和r-GT增加 (5.6%)
荣昌生物	RC48	HER2阳性乳腺癌， HER2低表达乳腺癌	118	I/II期	39.8%≥3线	HER2阳性： 1.5mg/kg:22.2% 2.0mg/kg:42.9% 2.5mg/kg:40% HER2低表达：39.6% IHC2+/FISH-：42.9% IHC1+：30.8%	-	HER2阳性： 1.5mg/kg:4m 2.0mg/kg:5.7m 2.5mg/kg:6.3m HER2低表达：5.7m IHC2+/FISH-：6.6m IHC1+：5.5m	42% (TEAE) ≥3级TRAEs (≥10%) 包括中性粒细胞计数下降 (16.9%)，GGT增加 (12.7%) 和疲劳 (11.9%)
荣昌生物	RC48	胃食管交界处癌， 胃癌	127	II期	46.5%≥3线	18.10%	7.6m	3.8m	-
科伦博泰	A166	HER2阳性乳腺癌	58	I期	中位线数4	4.8mg/kg：73.91% 6.0mg/kg：68.57%	-	4.8mg/kg：12.3m 6.0mg/kg：9.4m	≥3级TRAE是角膜上皮病 (34.5%)， 视力模糊 (22.4%) 和溃疡性角膜炎 (10.3%)
浙江医药	ARX788	HER2阳性乳腺癌	69	I期	-	65.50%	-	17.02m	-
乐普生物	MRG002	HER2阳性UC	58	II期	80%≥2线	55%	-	5.8m	≥3级TRAE (≥10%) 是中性粒细胞计数下降 (14.3%)
乐普生物	MRG002	HER2低表达乳腺癌	56	II期	50%≥2线	34.70%	-	-	-
百利司康	BB-1701	实体瘤	29	I期	中位线数3 (1-6)	50% (BOR)	-	-	最常见≥3级TEAE是恶心 (3.5%)， 呕吐 (1.2%)，血小板计数下降 (3.5%) 和贫血 (5.9%)
映恩生物	BNT323	实体瘤	85	I/II	中位线数7 (1-27)	44.2% (BOR)	-	-	21.2% (TEAE)
启德医药	GQ1001	实体瘤	32	I期	中位线数3 (0-11)	340% (15例≥7.2mg/kg中， 6例PR)	-	4.8m	28.1% (TEAE)
复星医药	FS-1502	HER2阳性乳腺癌	70	I期	中位线数3 (1-6)	52.90%	12.9m	15.5m	38.6% (TEAE)

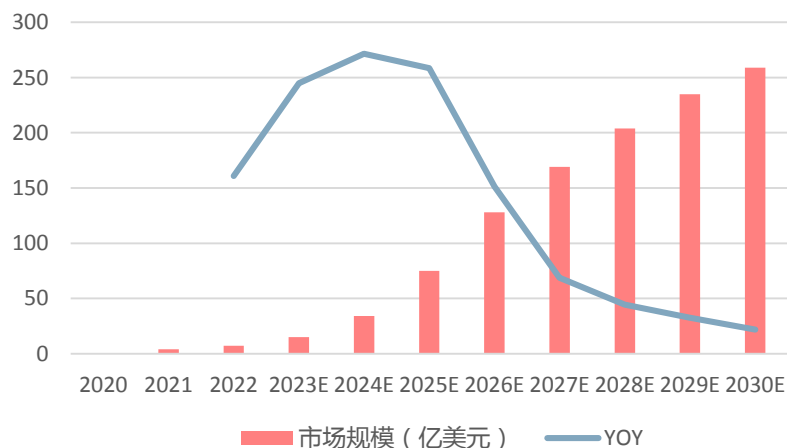
ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

TROP-2覆盖多个大癌种，Trodelvy优势领跑

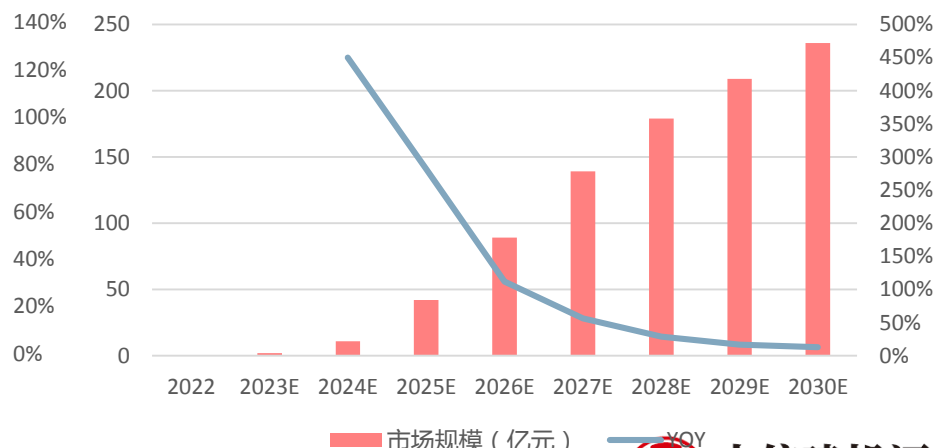
- **TROP-2全称为人滋养细胞表面糖蛋白抗原2，主要通过调节钙离子信号通路、细胞周期蛋白表达及降低纤黏蛋白黏附作用促进肿瘤细胞生长、增殖和转移。**TROP-2高表达于多种肿瘤，其高表达与肿瘤患者生存期缩短及不良预后密切相关。
- **多适应症靶点，市场前景广阔：**Trop2在多个实体瘤上过度表达，全球TROP2 ADC市场预计将从2021年的4亿美元以CAGR59.8%增长到2030年的259亿美元；而国内市场预计将于2030年达到236亿元。

适应症	过表达比例
乳腺癌（BC）	80%
非小细胞癌（NSCLC）	64%~75%
胃癌（GC）	56%
卵巢癌（OC）	59%
结直肠癌（CRC）	68%
尿路上皮癌（UC）	83%
前列腺癌（PC）	55%
胆管细胞癌（CC）	88.70%
去势抵抗性前列腺癌（CRPC）	89%
头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）	42.9%
子宫内膜癌（EC）	84%

图：全球TROP2 ADC市场规模



图：中国TROP2 ADC市场规模

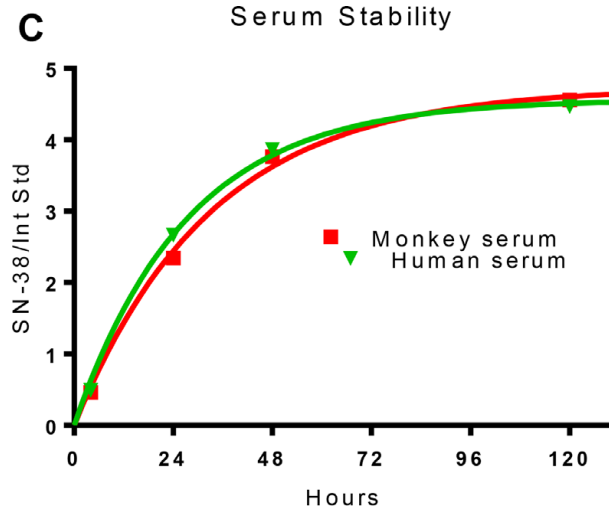


ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

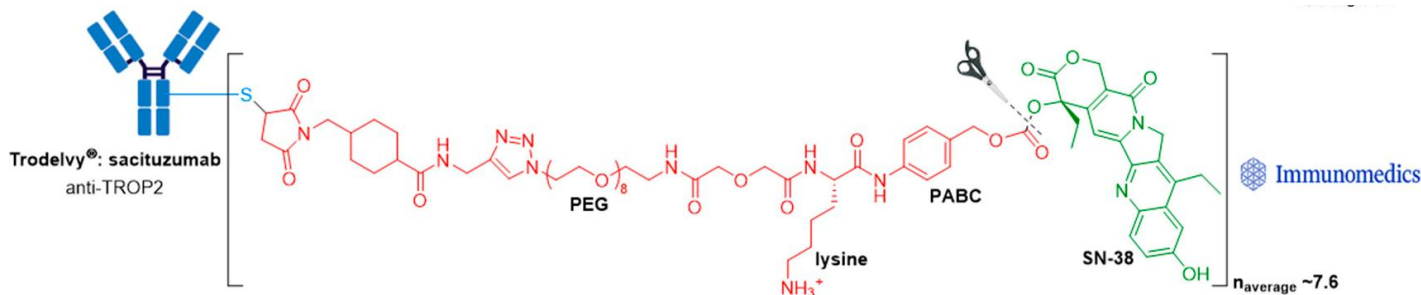
Trodelvy：First in Class的TROP2 ADC 药物

- Trodelvy是由Immunomedics公司开发一款靶向Trop-2的ADC药物。2020年9月，吉利德（Gilead）通过210亿美元收购Immunomedics，获得了Trodelvy的所有权。
- **Trodelvy采用了SN-38作为毒性小分子**：SN-38是一种基于伊立替康拓扑异构酶抑制剂，但比化疗药物伊立替康毒性强1000倍，连接子采用了pH敏感的可剪切设计，能够在肿瘤微环境释放毒素，DAR值约为7-8，具备旁杀效应。
- **Trodelvy采用的CL2A连接子稳定性较弱**：临床前研究表明其在人体的半衰期为18.82h。但由于游离SN-38在体内稳定较差，存在时间较短，脱靶毒性较小。

图：Trodelvy 血浆半衰期



图：Trodelvy结构



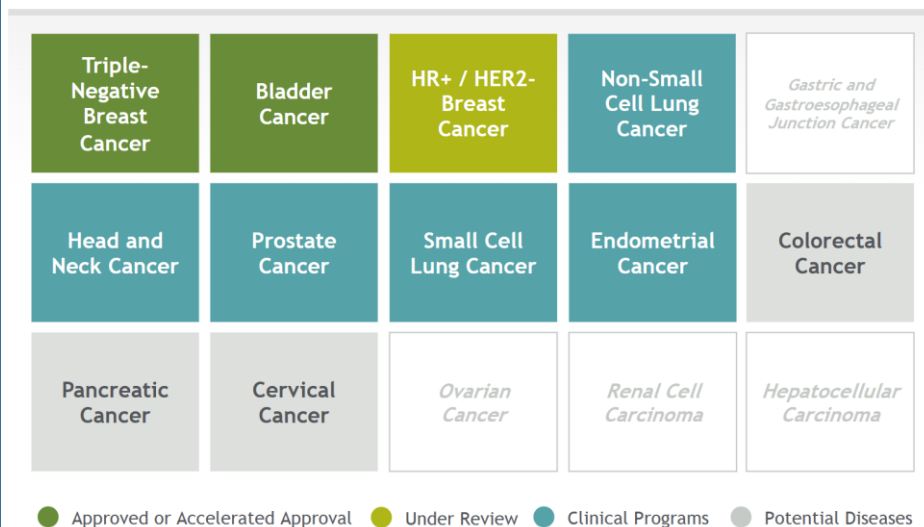
	Monkey serum	Human serum
Ymax	4.730	4.564
K	0.03027	0.03684
HalfLife	22.90	18.82

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

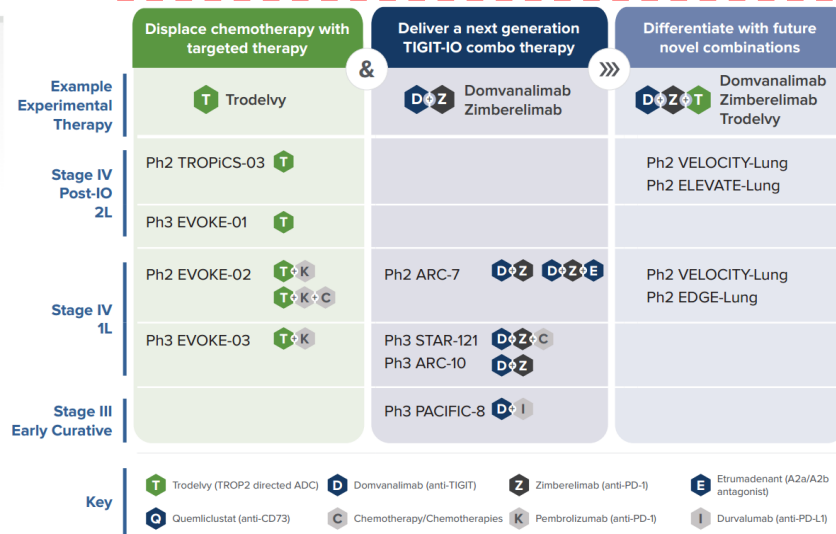
Trodelvy：布局多种实体瘤并探索在NSCLC上的联合治疗方案

- **布局多种实体瘤**：Trodelvy作为吉利德目前肿瘤管线的核心产品，公司在实体瘤领域布局多种适应症，其中2L+mTNBC和2L+HR+/HER2- mBC已经获得FDA正式批准，2L+mUC获得FDA加速批准。其他实体瘤适应症包括NSCLC、SCLC、PC、EC等。针对Trodelvy总计有10个正在进行的临床试验，其中6个处于临床三期，5个为联合治疗。预计到2030年在美国和欧洲有望涉及130万病人。
- **在NSCLC适应症领域积极探索联合治疗**：公司布局多项处于临床3期的联合治疗试验，包括一线、后IO以及临床前期的ADC (Trodelvy) 和免疫疗法 (domvanalimab、zimberelimab)联合治疗NSCLC，旨在实现三个关键目标：用靶向ADC取代化疗，在短期内提供更为有效的免疫疗法以及通过新型联合治疗延长治疗时间。

图：Trodelvy在实体瘤领域的布局



图：NSCLC联合治疗策略



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Trodelvy：在BC/UC/NSCLC上均表现出良好的临床治疗效果

- **针对2L治疗mTNBC**，相比TPC（单药化疗），Trodelvy mOS达到1年，mPFS（4.8个月）是TPC（1.7个月）的三倍，患者的死亡风险降低57%。
- **针对HR+/HER2- mBC**，相比TPC，超过3倍数量的患者在12个月时保持疾病无进展且存活，总生存期增加3.3个月。
- **针对mUC**，在经过铂类化疗和检查点抑制剂（CPI）治疗后仍进展的病人中展现出较好的ORR、mPFS和mOS。

表：Trodelvy单药治疗临床结果

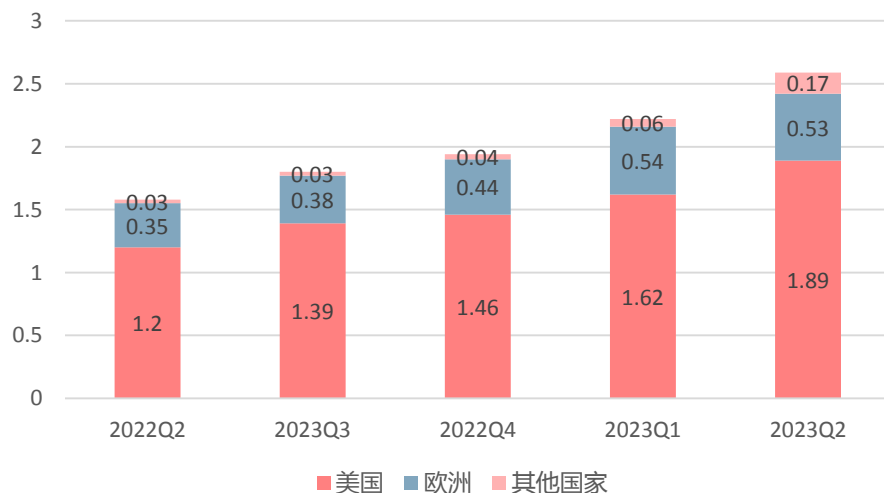
临床阶段	适应症	样本量	对照组	剂量	患者基数	ORR	mPFS	mOS	安全性
III期	mTNBC	529	单药化疗 (n=262)	10mg/kg D1D8 Q3W	≥2线	35% vs 5%	4.8m vs 1.7m	11.8m vs 6.9m	SAR 27% ; SARtoTD（停药）5% ; SARtoTI（中断）63% ; SARtoDR（减量）22%
III期	HR+/HER2- mBC	543	单药化疗 (n=271)	10mg/kg D1D8 Q3W	中位7线（3-17）	21% vs 14%	5.5 vs 4.0	14.4m vs 11.2m	SAR 28% ; SARtoTD 6% vs 4% ; SARtoTI 66% ; SARtoDR 33%
II期	mUC	112	-	10mg/kg D1D8 Q3W	中位3线（1-8）	27.70%	5.4m（Cohort 1）	10.9m（Cohort1）	SAR 44% ; SARtoTD 10% ; SARtoTI 55% ; SARtoDR 42%
II期	EC	21	-	10mg/kg D1D8 Q3W	中位3线（1-6）	35%	5.7m	-	-
I/II期	NSCLC	54	-	10mg/kg D1D8 Q3W	中位3线（2-7）	19%	5.2m（ITT）	9.5m(ITT)	-

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

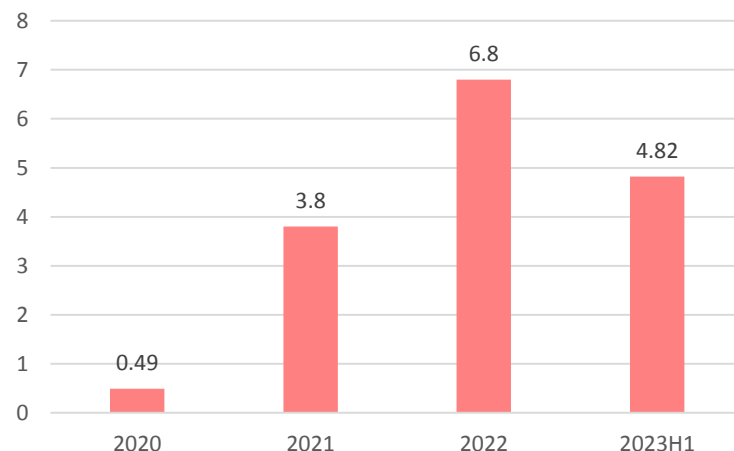
Trodelvy：HR+/HER2- mBC适应症获批驱动销售进一步增长

- **Trodelvy上市后快速放量**：随着适应症的不断扩张，Trodelvy自2020年上市后销售规模快速增长，其中2022年全球销售额为6.8 亿美元，而2023年上半年已达到4.82亿美元，2023Q2为2.6亿美元，同比增长63%，环比增长17%。
- **HR+/HER2- mBC适应症获批为销售增长进一步提供动力**：美国地区销售额占全球销售额70%左右，2023Q2在美国地区的销售环比增长16%，而这主要是HR+/HER2- mBC适应症获批所驱动的，随着7月同适应症在欧洲获得批准，预计未来销售额将进一步增长。

图：Trodelvy全球季度销售情况（亿美元）



图：Trodelvy全球年度销售情况（亿美元）

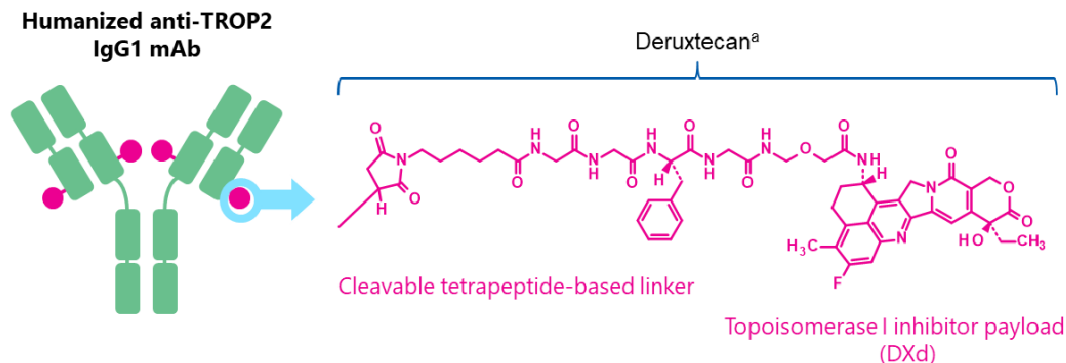


ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Dato-Dxd：基于DS-8201设计的TROP2 ADC

- **相比DS-8201下调DAR值，平衡疗效与安全性：**Dato-Dxd (DS-1062) 是第一三共自主开发的TROP2 ADC药物，其采取和DS-8201相同的设计，具有旁观者效应，但由于TROP2在正常细胞中也有较高的表达量，因此将DAR值调整为4，以平衡疗效与安全性。
- **主要针对NSCLC，通过联用不断往前线治疗推进：**在适应症上主要覆盖NSCLC以及部分TNBC和HER2阴性乳腺癌，同时两项联用PD-L1的针对NSCLC 1L的3期临床研究正在进行中。

图：Dato-Dxd结构



图：Dato-Dxd在NSCLC的临床布局

Clinical Studies of Dato-DXd for NSCLC (not exclusive)	Advanced/Metastatic		
	1L	2L	3L
NSCLC without AGA	TROPION-Lung07 (PD-L1 <50%)	TROPION-Lung01 (includes AGA)	TROPION-Lung05 (Ph2)
	TROPION-Lung08 (PD-L1 ≥ 50%)		
NSCLC with AGA			

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Dato-Dxd：具有较大单药治疗临床潜力

- **Dato-Dxd在NSCLC上的疗效需要进一步临床数据证明**：2023年7月3日，第一三共与阿斯利康宣布了针对接受过至少一种既往治疗的NSCLC的III期临床中期分析数据，相比多西他塞化疗，达到无进展生存期（PFS）主要终点，Dato-Dxd显示出了统计学上的显著改善，而总生存期（OS）则尚未成熟；安全性与之前的临床试验一致，没有发现新的安全信号，但也出现了一些5级事件。
- **第2项III期研究达到PFS主要终点**。2023年9月22日，第一三共和阿斯利康共同宣布Dato-DXd的第二项用于既往接受过内分泌治疗和至少一种系统治疗且无法手术或转移性HR-、HER2低表达或阴性乳腺癌患者的III期研究（TROPION-Breast01），在临床中期分析中达到PFS主要终点，患者PFS延长具有统计学意义和临床意义。另一主要终点OS数据尚不成熟。基于这些积极数据，第一三共和阿斯利康计划向全球监管机构提交Dato-DXd的上市申请。

表：Dato-Dxd单药治疗临床结果

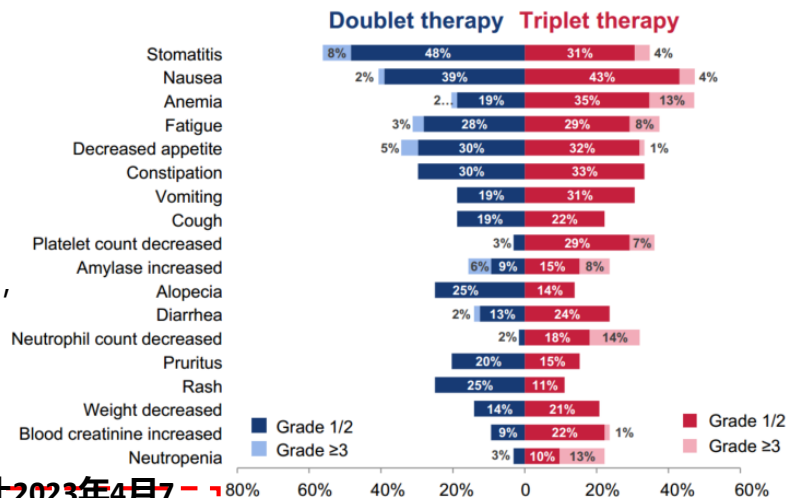
临床阶段	适应症	样本量	对照组	剂量	患者基数	ORR	nPFS (月)	mOS (月)	≥3TEAE	ILD
III期	NSCLC	600	多西他赛	6mg/kg	≥1线	-	达到终点	未达到	-	有五级出现
I期	HR+/HER2-mBC	41	-	6 mg/kg IV Q3W	中位5线 (3-10)	29%	-	-	41%	-
I期	TNBC	44	-	6 mg/kg IV Q3W	中位3线 (1-10)	32%	-	-	50%	-
I期	NSCLC	34	-	4 mg/kg (n=8), 6 mg/kg (n=10), 8 mg/kg (n=16)	82%≥3线	35%	-	-	-	1例5级
I期	NSCLC	180	-	4.0mg/kg(n=50); 6.0mg/kg(n=50); 8.0mg/kg(n=80)	中位3线 (1-9)	22% 26% 23.8%	4.3 6.9 5.2	12.9 11.4 10.5	49.4%	10.56%
I期	TNBC	24	-	6 mg/kg(n=22); 8 mg/kg(n=2); Q3W	71%≥3线	43%	-	-	33%	-

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

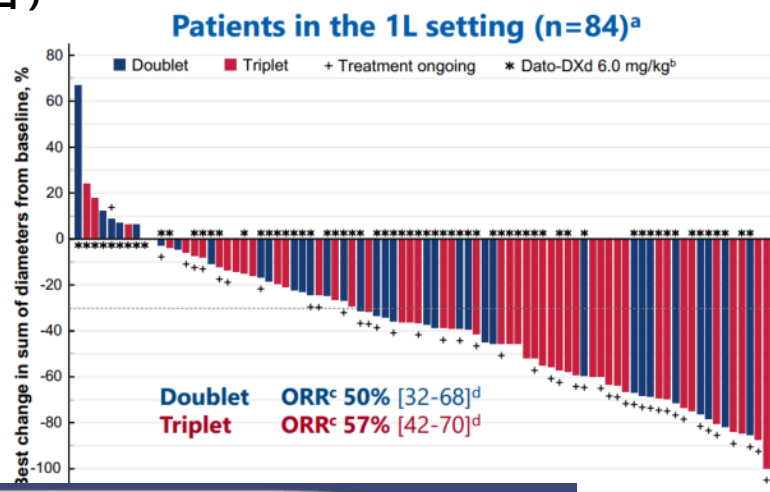
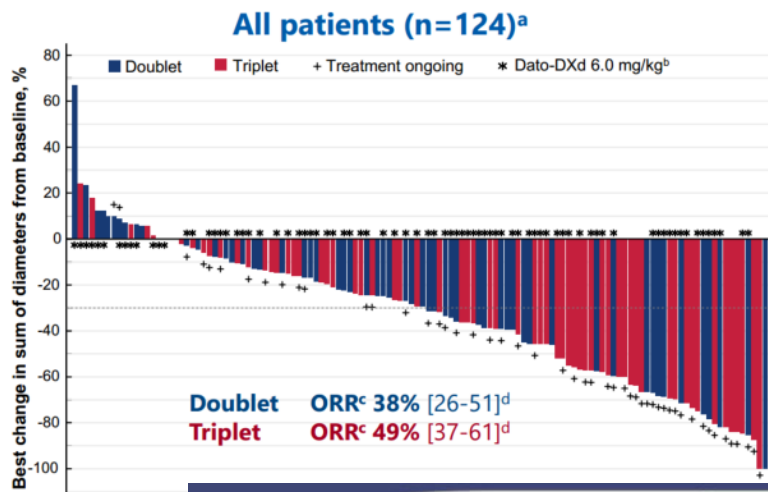
Dato-DXd：联合治疗NSCLC效果优异

- **联合治疗有效性突出**：Dato-DXd+帕博利珠单抗±铂类化疗（TROPION-Lung02）在1L和2L+的NSCLC患者中显示出优秀的抗肿瘤活性，其中一线的ORR要大于后线。
- **联合治疗安全性可耐受**：最常见的TEAE是口腔炎、恶心、贫血和疲劳，大部分是1/2级；三联疗法比双联疗法更容易观察到血液学TEAE；≥3级间质性肺炎发生率3.2%，所有等级21.8%，安全性可控。

TEAEs Occurring in ≥20% of Patients



图：Dato-DXd联合治疗ORR（截止2023年4月7日）

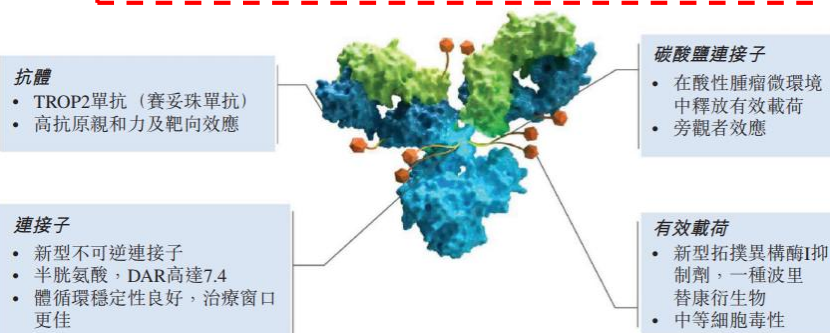


ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SKB264：受到默沙东青睐的科伦博泰核心产品

- **通过改进连接子的差异化设计有望实现 me-better：**
SKB264采用中等荷载高毒性的设计，以经临床验证的TROP2抗体赛妥珠单抗为骨架，以喜树碱衍生物的拓扑异构酶I抑制剂（TOP1）KL610023为毒素。采用公司特有的药物连接子策略Kthiol，通过pH敏感机制在肿瘤酸性微环境中释放毒素后通过DNA损伤和旁观者杀伤作用杀伤肿瘤细胞。SKB264通过改进连接子，减少脱靶及在靶脱瘤毒性，具有更高的稳定性、安全性和临床疗效。

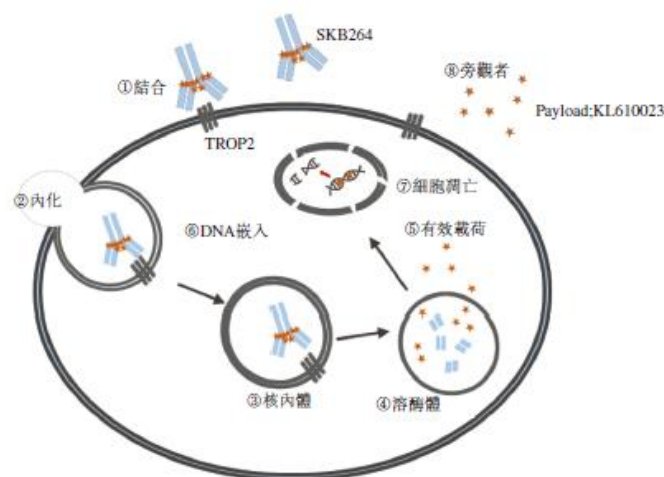
图：SKB264核心组成要素



表：主要TROP2 ADC设计对比

	SKB264	Trodelvy	DS-1062
抗体（亲和力/K_D nM）	赛妥珠单抗（0.3）	赛妥珠单抗（0.3）	Datopotamab（27）
连接子	含2-甲磺酰基嘧啶的CL2A连接子	含马来酰亚胺的CL2A连接子	GGFG连接子
毒素	T-030，喜树碱衍生物	SN-38，一种伊立替康的水溶性代谢物	Dxd，喜树碱衍生物
偶联	不可逆的位点特异性甲磺酰基嘧啶-硫醇偶联	可逆的位点特异性马来酰亚胺-硫醇偶联	可逆的位点选择性马来酰亚胺-硫醇偶联
DAR	7.4	7.6	4
血浆稳定性	21天人、猴、大鼠、小鼠血浆Payload释放率14-55%	144h食蟹猴、人血浆Payload释放率70%	48h食蟹猴、人血浆Payload释放率70%

图：SKB264作用机制



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SKB264：积极推进国内外临床

- **国内研发进度最快的国产TROP2 ADC药物**：SKB264作为科伦博泰的核心管线，公司通过单药疗法，针对目前治疗方案有限的主要目标适应症快速进入市场，其中TNBC（3L+）和TKI耐药的EGFR mut NSCLC适应症已经进展到临床III期；同时，SKB264还开展了和化疗、自研PD-L1单抗（A167）或PD-1单抗（K药）等联用疗法的临床试验，探索在一线的应用。
- **与默沙东合作推进多策略临床开发计划**：SKB264是科伦博泰授权给默沙东的第一款产品（默沙东研发代号MK-2870），在默沙东的中报电话会上公司表示未来开展K药+TROP2 ADC的临床设计预计将会通过生物标记物对患者群体进行分层，高表达的患者群体做出优效有更强的信心。
- 2023年10月10日，默沙东登记启动SKB264针对既往经治EGFR等突变的晚期或转移性非鳞状NSCLC患者III期实验。

表：SKB264 临床研发管线

產品	靶點	分子類型	適應症（治療線數）	臨床前/IND籌備	Ia期	1b/2期	註冊關鍵 II期/III期	NDA申請	NCT/CTR編號	商業權利/合作方
SKB264 ★	TROP2	大分子	 TNBC (3L+)						NCT05347134; CTR20220878	大中華 /  MSD (大中華 除外)
			TNBC (1L)	聯合/不聯合 A167					NCT05445908; CTR20221755	
			HR+/HER2-BC (2L+)						NCT04152499; CTR20201069	
			 EGFR-突變型NSCLC (TKI無效)					(2023年下半年) ³	NCT05631262; CTR20222948	
			EGFR-野生型(1L)及EGFR-突變型 (TKI無效) NSCLC	與可瑞達及/或化療聯用						
			EGFR突變型NSCLC (1L)	與奧聯用					CTR20230825	
			EGFR-野生型NSCLC (1L)及EGFR-突變型 (TKI無效) NSCLC	聯合A167（聯合或不聯合鉑類化療）					NCT05351788; CTR20220980	
			GC (2L+)							
			OC（鉑耐）						NCT04152499; CTR20201069	
			實體瘤（SCLC、UC、HNSCC及EC）							
			NPC (PD-(L)1復發性或難治性)						NCT05631262; CTR20222948	
			CC (2/3L)	與可瑞達聯用						
			UC (1L)	與可瑞達聯用						
			OC (2L維持)	與可瑞達聯用					NCT05642780; CTR20223165	
			CRPC (2L+)	與可瑞達聯用						

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SKB264：在NSCLC上治疗数据优秀

- **在疗效上具有Best-in-class的潜力**：在39例可评估疗效的患者中，ORR为43.6%(17/39)，PFS为6.2个月。其中EGFR mut NSCLC患者ORR达到60%，PFS达到11.1个月；EGFR野生型NSCLC患者ORR也达到26%，中位无进展生存期PFS达到5.3个月，均优于DS-1062与Trodelyv，获得CDE突破性疗法认定。
- **安全性可控**：3级以上TRAE发生率为67.4%，主要为血液相关不良事件，包括白细胞减少、中性粒细胞计数降低、贫血和血小板计数降低，没有发生因治疗相关不良事件导致的停药或死亡；同时未观察到间质性肺炎 (ILD)发生。

表：TROP2 ADC治疗NSCLC数据比较

公司	药物	临床阶段	治疗线数	计划入组	本次分析人数	剂量	适应症	ORR	DCR	PFS	3级以上TRAEs
科伦药业	SKB264	I/II期	二线/三线	430	有效性评估:39人 (EGFR野生型:19人 TKI耐药的EGFRm: 20人) 安全性评估:43人	5 mg/kg，Q2W	非小细胞肺癌 (晚期/转移)	44% WT: 26% M:60%	94.9% WT:89% M: 100%	6.2m WT: 5.3m M: 11.1m	67.4%(TRAE)
恒瑞医药	SHR-A1921	II期	-	156	38	MTD预计为4.0mg/kg	实体瘤 (71.1%(27/38)为原发性基因阴性NSCLC)	33.30%	80%	-	31.60%(TRAE)
第一三共/阿斯利康	DS-1062	Ib期	一线/二线以后	140	双药全人群:38人; 双药一线:13人，双药二线及以后:25人; 三药全人群:37人; 三药一线:20人，三药二线及以后:17人	4.0 mg/kg to 6.0mg/kg	非小细胞肺癌 (晚期/转移)	37%/41%	84%/84%	-	40%/60%(TEAE)
第一三共/阿斯利康	DS-1062	II期	中位数：3 (范围为1-9)	180	4.0mg/kg剂量组:50人 6.0mg/kg剂量组:50人 8.0mg/kg剂量组:80人	4.0 mg/kg to 8.0mg/kg	实体瘤(晚期/转移) 非小细胞肺癌 (晚期/转移)	22% 26% 23.8%	76% 70% 78.8%	4.3m 6.9m 5.2m	47%(TEAE)
吉利德	戈沙妥珠单抗	I/II期	中位数：3 (范围为2-7)	515	8.0mg/kg剂量组:8人; 10.0mg/kg剂量组: 46人	8.0 mg/kg to 10.0mg/kg	非小细胞肺癌	19%	-	5.2m	-

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SKB264：在TNBC上治疗效果突出

- **临床疗效突出，获得CDE突破性疗法认定**：对于TNBC适应症，SKB264的ORR为40.0%，中位无进展生存期（PFS）为5.7个月，效果优于同以三线患者为主DS-1062 I期临床试验结果以及Trodelvy二线患者II期临床试验结果，具有me-better的潜力。
- **安全性具有差异化优势**：与Trodelvy相比，SKB264中性粒细胞数量减少和腹泻的发病率较低，相比DS-1062则无发生与治疗相关的间质性肺病。

表：TROP2 ADC治疗TNBC数据比较

	Trodelvy/戈沙妥珠单抗		ESG-401	Dato-DXd/DS-1062		SKB264
企业	吉利德		诗健生物	阿斯利康/第一三共		科伦药业
试验方案	戈沙妥珠单抗	戈沙妥珠单抗	ESG-401	Dato-DXd+度伐利尤单抗	Dato-DXd	SKB264
试验阶段	II	III	I/II期	I/II	I	II
治疗线数	四线	二线	四线	一线	三线	88%三线及以上
对照组	-	艾立布林或卡培他滨或吉西他滨或长春瑞滨	-	-	-	-
入组人数	80	468	33 (TNBC 11;HR+/HER2- BC 13)	53	44	59
ORR	38.8%	35% vs 5%	36.4% (TNBC 36.3% , HR+/HER2- BC 61.5%)	73.60%	32%	40%(其中TROP2高表达 55.2%)
mPFS	5.55m	5.6m vs 1.7m	-	-	4.4m	5.7m
mOS	-	12.1m vs 6.7m	-	-	13.5m	14.6m
间质性肺炎发生率	-	1例	-	2例 (3.3%)	0	0
≥3 TRAEs	71.3% (TEAE)	45% vs 32%	34.3%	-	50%(TEAE)	57.60%
因TRAE导致的死亡	-	3例 (治疗无关) vs 3例	-	2		0

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SKB264：对于HER2低表达乳腺癌具有一定优势

- **SKB264针对HER2低表达乳腺癌治疗展现一定潜力**：SKB264在28名可进行反应评估的患者中，ORR为42.9%（12/28，2名有待确认），DCR为8.7%(24/28)；在TROP2 ADC中优于DS-1062与Trodelvy，在HER2 ADC中稍逊于SHR-A1811和DS-8201，但仍旧展现出不错的临床治疗潜力，因此针对既往接受过至少二线系统化疗的局部晚期或转移性HR+/HER2-乳腺癌适应症也被CDE授予突破性疗法认定。

表：针对HR+/HER2-乳腺癌ADC临床数据比较

靶点	公司	药物	临床阶段	治疗线数	剂量	ORR	3级以上TRAEs	3级以上TEAEs	间质性肺病或肺炎
HER2	恒瑞医药	SHR-A1811	I期	转移后平均经过3线	1.0-8.0mg/kg，Q3W	55.8% (43/77,95% CI 44.1-67.2)	52.4%(包括高表达和低表达)	-	3.2%(包括高表达和低表达)
	第一三共/阿斯利康	DS-8201	III期	经过1-2线	5-4mg/kg，Q3W	经过 CDK4/6:50.6%; 未经过 CDK4/6:58.3%; Low disease burden: 54%; High disease burden: 1.1%; Rapid progression: 50.0%; no Rapid progression:52.4%	-	52.60%	12.10%
	乐普生物	MRG002	II期	中位经过3线治疗	2.6mg/kg，Q3W	34.70%	neutrophil count decrease (14.3%)	-	-
	映恩生物	DB-1303	I期	中位经过7线	2.2mg/kg到10.0mg/kg，Q3w	38.5% (5/13)	-	21.2% (所有85例患者)	2.4% (所有85例患者)
TROP2	科伦药业	SKB264	Ib/II期	接受过至少两线且不超过四线	-	42.9% (12/28，2名待确认)	-	-	-
	第一三共	DS-1062	I期	中位经过5线治疗 (3-10)	6mg/kg，Q3W	29%	-	41%	1例
	吉利德	Trodelvy	III期	三线	10mg/kg, D1D8,Q3W	21%	-	-	-

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Trop2 ADC主要临床数据汇总

领域	适应症	药物名称	公司	临床阶段	样本量	试验方案	ORR	mPFS/月	mOS/月
乳腺癌	TNBC, 3L+	IMMU-132, SG	Immunomedics	III	108	单药, 单臂	33.30%	5.5	13
	TNBC, 5L+	DS-1062	第一三共/阿斯利康	I	44	单药, 单臂	32%	4.4	13.5
	TNBC, 4L+	SKB264	科伦博泰	II	55 (拟)	单药, 单臂	43.60%	5.7	14.6
	TNBC, 4L+, TROP2高表达	SKB264	科伦博泰	II	29	单药, 单臂	55.20%		
	TNBC, 1L	DS-1062	第一三共/阿斯利康	Ib/II	61	与Imfinzi联合使用	74%		
	TNBC, 1L	SKB264	科伦博泰		7	联合A167	86%		
	HR+/HER2- BC, 3L+	IMMU-132, SG	Immunomedics			单药, 单臂	21%		
	HR+/HER2- BC	DS-1062	第一三共/阿斯利康			单药, 单臂	27%		
	HR+/HER2- BC	SKB264	科伦博泰		28	单药, 单臂	43%		
肺癌	晚期NSCLC	IMMU-132, SG	Immunomedics	II	47	单药, 单臂	19%	5.2	9.5
	晚期无AGA NSCLC, 1L				13	双联(+K药)	62%		
					20	三联(+K药+化疗)	50%		
	NSCLC经TKI治疗失败后线治疗	DS-1062	第一三共/阿斯利康	Ib	34	单药, 单臂	35%		
	晚期无AGA NSCLC, 2L+				25	双联(+K药)	24%		
					17	三联(+K药+化疗)	29%		
	EGFR野生型NSCLC, 3L+	SKB264	科伦博泰	I/II	20	单药, 单臂	26%	5.3	
	TKI耐药EGFRm NSCLC, 3L+				19	单药, 单臂	60%	11.1	
尿路上皮癌	既往含铂方案及免疫治疗失败后的晚期UC	IMMU-132SG	Immunomedics	II		单药, 单臂	27%		10.9
	既往铂类治疗失败后的晚期UC				41	联合K药, 单臂	34%		

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Claudin18.2国内布局领先，具有全球性FIC潜力

- **Claudin18.2属于一类存在于上皮和内皮紧密连接中的Claudin整合素膜蛋白家族**，Claudin18.2通常埋藏在胃粘膜中，在正常组织中无法被抗体接触结合，而恶性肿瘤的发生会导致紧密连接的破坏，使肿瘤细胞表面的Claudin18.2表位暴露出来，成为特异性靶点。Claudin18.2在胃癌中高表达（70%-80%），在胰腺癌（60%）、食管癌和肺癌中也有表达，同时后期转移到其他部位的肿瘤细胞仍会表达Claudin18.2蛋白。
- **目前Claudin18.2 ADC药物临床进展领先的国内企业居多**，已披露初步临床数据的包括康诺亚CMG901和石药集团的SYSA1801，信达生物IBI343进展较为靠前，目前还没有靶向Claudin18.2的药物上市。

表：临床阶段的Claudin18.2 ADC

药品名称	公司	连接子	毒素	临床阶段	适应症
TPX-4589	礼新医药/Turning Point		MMAE	临床II期	消化道癌
SHR-A1904	恒瑞医药			临床I/II期	实体瘤
SOT102	Sotio /NBE	不可裂解	新霉素代谢物： PNU-159682	临床I/II期	胃癌,胰腺癌,胃食管交界处癌
RC118	荣昌生物	多肽连接子/可裂解	MMAE	临床I/II期	实体瘤
XNW27011	信诺维医药			临床I期	实体瘤
TQB2103	中国生物			临床I期	肿瘤
BA1301	绿叶制药/博安生物			临床I期	实体瘤
ATG-022	德琪医药	缬氨酸-瓜氨酸VC/可裂解	MMAE	临床I期	实体瘤
IBI343	信达生物			临床I期	胰腺癌,胆道癌,胃癌,胃食管交界处癌
JS107	君实生物	缬氨酸-瓜氨酸VC/可裂解	MMAE	临床I期	实体瘤,胰腺癌
SKB315	科伦药业/默沙东	可裂解	MMAE	临床I期	实体瘤
TORL-2-307	TORL Biotherapeutics			临床I期	实体瘤
CPO102	Conjupro /石药集团	可裂解	MMAE	临床I期	胰腺癌,胃癌
SYSA1801	石药集团/Elevation	可裂解	MMAE	临床I期	胃癌,胃食管交界处癌,胰腺癌
CMG901	康诺亚/乐普生物/阿斯利康	可裂解	MMAE	临床I期	胃癌,胰腺癌,胃食管交界处癌

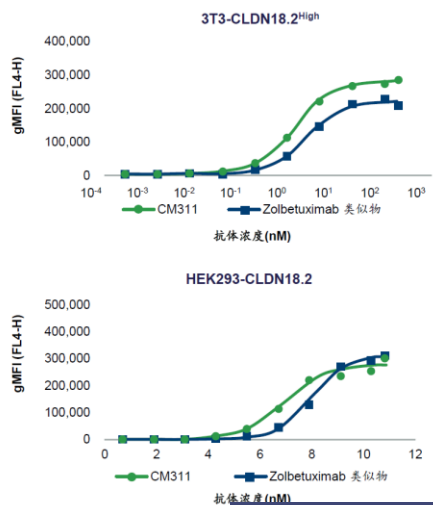
ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

CMG901：对 Claudin 18.2 具有高亲和力及特异性

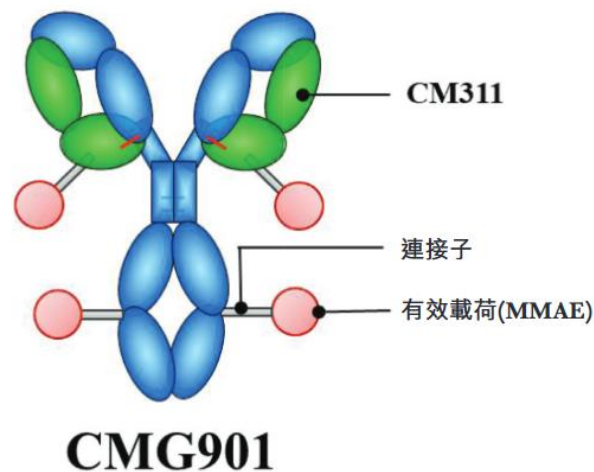
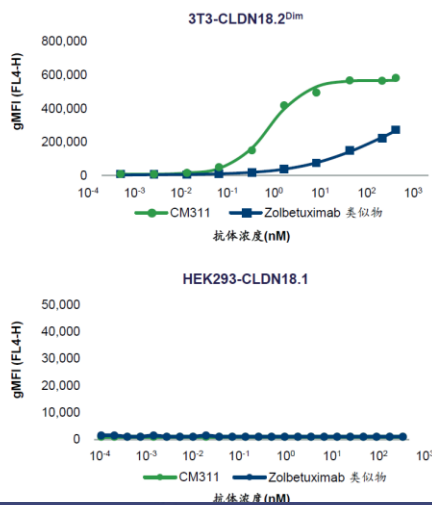
- **获得阿斯利康青睐**：CMG901是康诺亚与乐普生物合作研发的靶向Claudin 18.2的ADC，用于治疗晚期胃癌、胰腺癌及其他实体瘤。2023年2月，与阿斯利康达成授权交易，包括6300万美元预付款和11.25亿美元里程碑。
- **强大的抗肿瘤活性**：CMG901的设计与SYSA1801相似，但采用康诺亚自研抗体CM311，具有更高的亲和力与特异性，通过介导ADCC/CDC作用以及MMAE杀伤肿瘤细胞。特别是在Claudin 18.2低表达细胞（3T3-CLDN18.2^{Dim}）中，CM311表现出较Zolbetuximab类似物高得多的结合活性。

图：CMG901具有高亲和力及特异性

与Zolbetuximab类似物在体外对Claudin 18.2蛋白的结合亲和力及特异性



图：CMG901结构

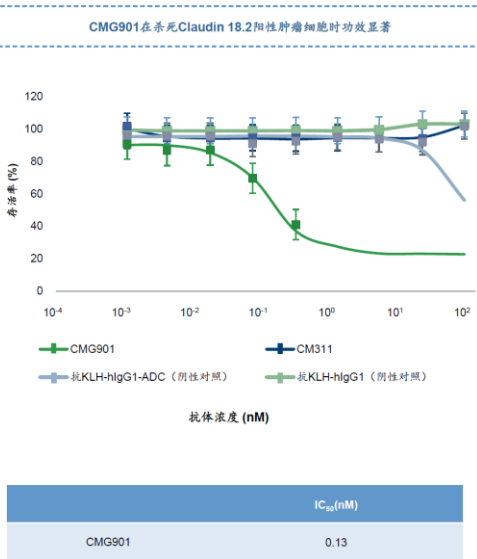
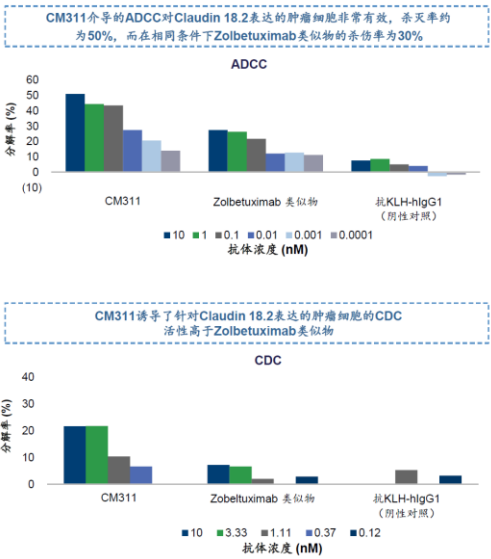


ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

CMG901：早期临床数据表现出惊人的疗效与安全性

- **令人鼓舞的早期疗效数据**：凭借高效ADCC/CDC以及旁观者效应，截至2022年8月4日，CMG901 1a期临床研究共入组27例患者。其中8例接受CMG901治疗的Claudin 18.2阳性胃癌/胃食管结合部腺癌患者中，ORR为75%，DCR为100%，其中2.6~3.4mg/kg 剂量组的 ORR 为 100%；中位无进展生存时间（mPFS）和中位总生存时间（mOS）均尚未达到。
- **安全性和耐受性良好**：3/27例（11.1%）患者发生3级药物相关不良事件（TRAE），没有发生4级及以上药物相关不良事件。仅2.2mg/kg组1例患者发生剂量限制性毒性，剂量递增成功至3.4mg/kg且尚未达到最大耐受剂量（MTD）。CMG901获得FDA孤儿药资格及快速通道资格认定，CDE的突破性治疗药物认定。

图：CMG901高效ADCC/CDC以及旁观者效应



图：CMG901a期安全性数据

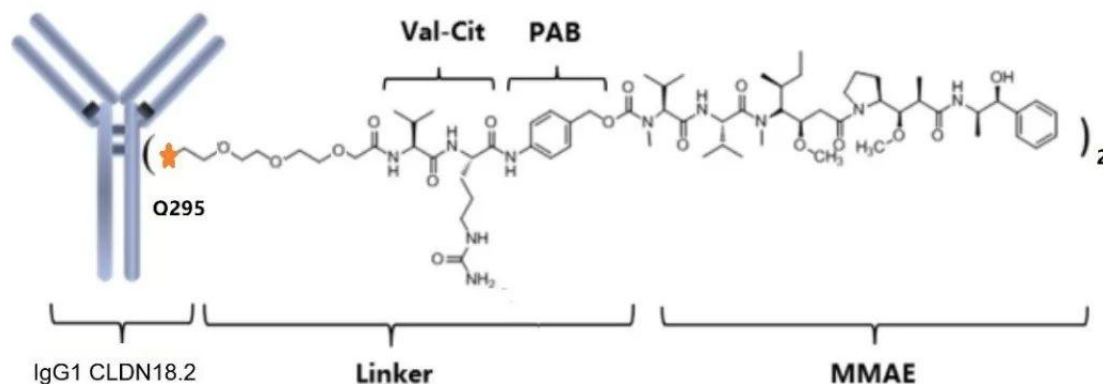
CMG901 (0.3-3.4 mg/kg)	≤1.8 mg/kg (N=9)	≥2.2 mg/kg (N=18)	Overall (N=27)
所有AE(无论药物相关性)	9(100%)	18(100%)	27(100%)
药物相关AEs (所有级别)	8(88.9%)	18(100%)	26(96.3%)
所有≥3级AE	4 (44.4%)	5(27.8%)	9(33.3%)
药物相关≥3级AE	0	3(16.7%)	3(11.1%)
所有SAE	2(22.2%)	4(22.2%)	6(22.2%)
药物相关SAE	0	2(11.1%)	2(7.4%)
导致给药剂量降低的AE	0	0	0
导致给药剂量降低的药物相关AE	0	0	0
导致治疗终止的AE	1(11.1%)	2(11.1%)	3(11.1%)
导致治疗终止的药物相关AE	0	0	0
导致死亡的AE	0	1(5.6%)	1(3.7%)
		0	0

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SYSA1801：实现license-out并表现出初步治疗潜力

- **与Elevation Oncology达成授权交易**：SYSA1801是石药集团巨石生物制药研发的Claudin 18.2ADC，已进入临床I期。SYSA1801以高毒性的MMAE为载荷，但DAR值较低（为2），更多基于上一代ADC技术。2022年7月，巨石生物与Elevation Oncology达成有关SYSA1801的授权交易，包括2700万美元的首付款，最多1.48亿美元的潜在开发及监管里程碑付款以及10.2亿美元的潜在销售里程碑付款。
- **早期临床数据表现出较好的有效性与安全性**：共入组33名患者（26名GC患者，7名PC患者），11名治疗线数 ≥ 3 。在疗效上，在最终21例可评估患者中，ORR 38.1%（95%CI:18.1-61.6%，8例PR），DCR为57.1%（34.0-78.2%，4例SD）。在17例可评估的胃癌患者中，ORR和DCR分别为47.1%（23.0-72.2%，8例PR）和64.7%（38.3-85.8%，3例SD）。在安全性上，75.8%的患者发生任何级别TRAE，其中3级及以上为24.2%，未发生治疗相关死亡。最常见的TRAE（ $>20\%$ ）是恶心(42.4%)、呕吐(36.4%)、干眼症(21.2%)和贫血(21.2%)。

图：SYSA1801结构

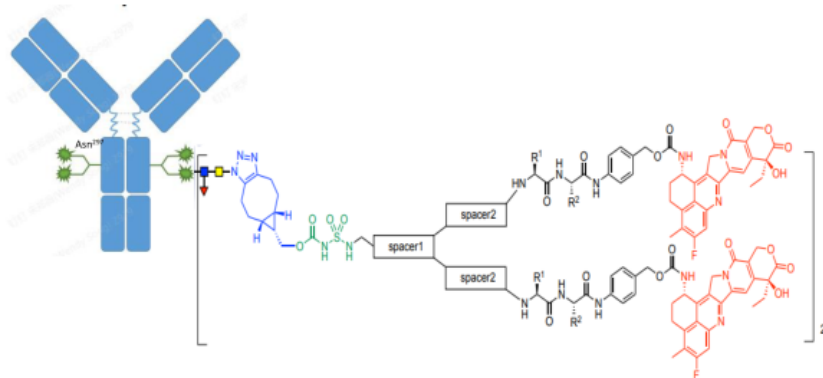


ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

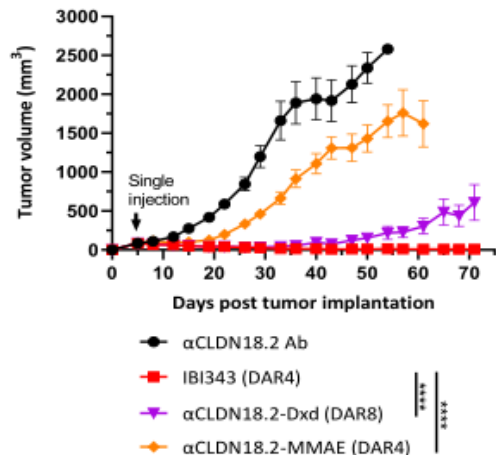
IBI343：定点偶联打造下一代ADC

- **IBI-343 (CLDN 18.2 ADC)**：产品集成下一代ADC技术，具有更好疗效与更宽治疗窗口期。IBI-343的抗体部分来自于信达自研的 α TAA抗体平台，可高效内吞并具有敏感的组织特异性，在体内可避免非特异性清除。公司与Synaffix进一步合作并采用新一代的酶重塑定点偶联技术，可保持均一稳定的DAR值与优异的PK数据。目前产品已在临床前试验中展现优异的旁观者杀伤效应与良好的安全性，有望成为新一代ADC的代表产品。
- **IBI-343 I期临床持续推进中，剂量已爬坡至10mg/kg**。IBI-343作为信达生物最新一代ADC产品，在临床前试验中展现出优于MMAE和Dxd的效果。并已于2022年起在中国和澳洲开展I期临床试验，且2022年10月已在澳洲完成首例患者给药，目前入组超过60例GC/PDAC患者，短期内即观察到令人鼓舞的ORR和较高的DCR。

图：CLDN 18.2 ADC分子结构



图：CLDN 18.2 ADC在裸鼠中抑制肿瘤的疗效



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Claudin18.2 ADC主要临床数据汇总

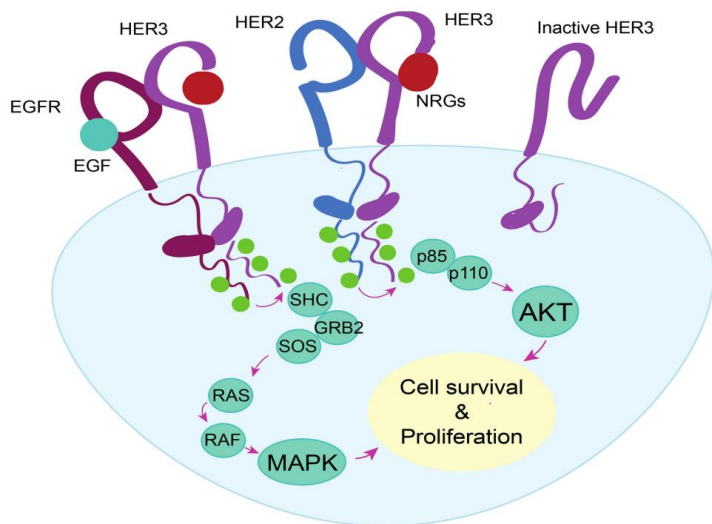
公司	药物	适应症	样本量	剂量	临床阶段	治疗线数	ORR	安全性
石药集团	SYSA1801	胰腺癌，胃癌	21	0.5-3mg/kg Q3W	I期	33.3%≥3线	38.1% (GC 47.1%)	TRAE≥3 24.2% 最常见的TRAE为恶心(42.4%)、呕吐(36.4%)、干眼综合征(21.2%)、贫血(21.2%)。 3mg/kg出现了两例 DLT (3 级恶心和呕吐)
康诺亚	CMG901	实体瘤	8	0.3-3.4mg/kg Q3W	Ia期	-	75%	TRAE≥3 11% 2.2 mg/kg组1例患者发生DLT，剂量递增成功至 3.4 mg/kg

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

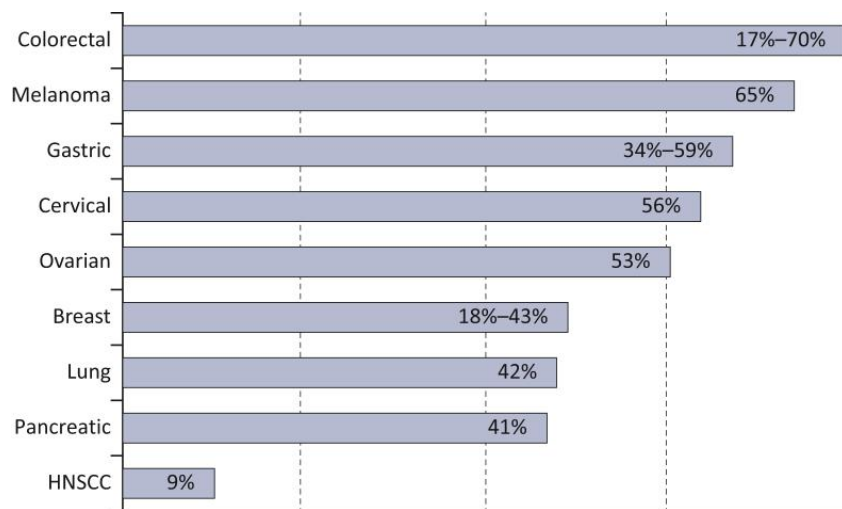
HER3：旧靶点的新视野

- **EGFR家族中另类的新发现**：HER3是一个独特的EGFR家族成员，以HER2、EGFR为靶点的都已有药物上市，但HER3从发现三十多年以来，由于结合力低、激酶活性较EGFR弱约1000倍，长期以来作为治疗靶点的研究并不充分，尚未有靶向药物获批上市。但近年来研究发现HER3过表达与多种肿瘤的发生、进展和转移相关，同时HER3过表达导致了对肿瘤多种治疗药物的耐药性。
- **在多种肿瘤中过表达并与耐药机制相关**：与其他家族成员相比，HER3单独过表达时不具有致癌作用，但是当HER3与神经调节蛋白（NRG）配体结合后，便优先与EGFR或HER2二聚，导致PI3K/AKT和MEK/MAPK信号通路会被激活，促进细胞的分裂、增殖与分化，促进癌细胞的存活和发展。HER3的过表达在膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌和肺癌等中发现，同时HER3已经被证明与EGFR、HER2疗法的耐药机制有关。

图：HER3二聚和信号通路



图：不同肿瘤类型的HER3过表达率



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

HER3：旧靶点凭借ADC焕发新生机

- **HER3单抗和双抗多个项目因疗效不佳纷纷折戟**：既往的HER3单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂（TKI）的研发均以失败告终。其中临床中大多数单抗虽然安全性可控，但疗效不佳；而联合治疗方案的毒性和疗效都存在一定限制；一些双抗也因疗效无法达到现有疗法水平而终止。
- **HER3 ADC表现出更加优异的治疗潜力**：相比单抗和双抗，ADC不完全依赖于HER3来发挥作用，还能够通过有效荷载毒素杀伤肿瘤细胞，同时HER3相比HER2和EGFR具有更快的内化速度，更加有利于ADC药物研发。第一三共的HER3-Dxd和百利天恒EGFR×HER3双抗ADC在早期临床数据上都表现出突出的疗效和可控的安全性，有望克服单抗的缺点，但仍需后续进一步临床数据的验证。

表：HER3靶点部分临床开发终止的药物

药物名称	公司	药物类型	研发阶段	初步数据
Patritumab	U3/第一三共	单抗	Phase3终止	一线头颈鳞癌:对照西妥昔单抗联合化疗mPFS 5.6 vs 5.5个月; 二线NSCLC:联合厄洛替尼对照单药mPFS 1.9 vs 2.7个月
KTN3379	Kolltan/MedImmune	单抗	Phase 2终止	头颈鳞癌:CR7%；SD 50%
Elgemtumab	MorphoSys/诺华	单抗	Phase 1/2终止	头颈鳞癌，HER2过表达BC或GC：ORR2%~8%
Lumretuzumab	罗氏	单抗	Phase1/2终止	一线NSCLC:联合化疗PR：25%
GSK2849330	GSK	单抗	Phase1终止	29例HER3阳性，1例PR
REGN1400	再生元	单抗	Phase1终止	/
Duligotuzumab	Genentech	EGFR和HER3双抗	Phase 2终止	在转移性结直肠癌中，duligotuzumab联合FOLFIRI与西妥昔单抗联合FOLFIRI相比，并不能改善RAS exon 2/3野生型转移性结直肠癌患者的预后
MM-111	Merrimack Pharmaceuticals	HER2和HER3双抗	Phase2终止	/
Seribantumab (MM-121)	Merrimack Pharmaceuticals	单抗	Phase2终止	II期临床研究中，seribantumab与紫杉醇或依西美坦(芳香化酶抑制剂)联合治疗卵巢癌和乳腺癌没有达到PFS的临床终点

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

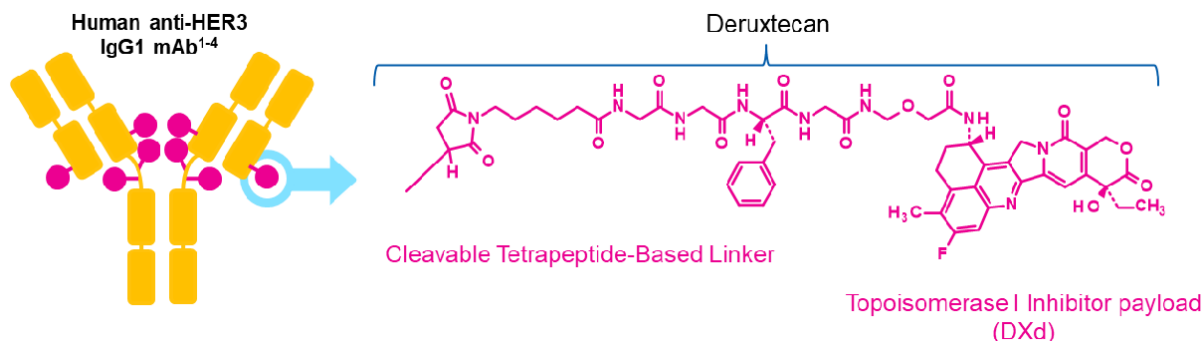
HER3-DXd：潜在的FIC HER3 ADC

- 虽然公司自研HER3单抗Patritumab已终止在临床III期，但基于此研发的HER3 ADC则从2016年开展临床已顺利推进至临床III期，而在其他要素的设计上依旧沿用第一三共的Dxd平台技术，DAR=8，具有旁观者效应。
- **适应症上主要布局NSCLC/BC**：针对EGFR mut NSCLC的2L单药治疗已进入临床III期，以此为核心适应症，后续将通过联合治疗推往一线；同时公司也在布局HER3表达的乳腺癌，目前单药疗法的临床I/II期研究正在进行，包括早期以及Enhertu耐药后。

图：HER3-DXd主要临床布局

Clinical studies of HER3-DXd in EGFR mutated NSCLC		
Advanced/Metastatic		
1L	2L	3L
	HERTHENA-Lung02 Ph3 (HER3-DXd mono vs chemo)	HERTHENA-Lung01 registrational Ph2
Osimertinib combination Ph1b		

图：HER3-DXd结构



ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

HER3-Dxd：EGFR-TKI耐药NSCLC患者临床数据积极

- **临床疗效令人印象深刻**：102位患者中位治疗线数4（1-14），中位治疗持续时间为5.5个月（0.7-27.5），ORR为40.2%，mPFS 6.4个月，mOS 15.8个月；其中在有中枢神经系统（CNS）转移病史的患者中，确认的ORR为36.4%(95% CI: 23.8-50.4)，而没有的则为44.7% (95% CI: 30.2-59.9)。
- **HER3-Dxd安全性可耐受**：58名患者（56.9%）报告了3级及以上治疗引起的不良事件(TEAE)，包括血小板计数减少（26%）、中性粒细胞计数减少（21%）、疲劳（10%）、贫血（9%）等，8名患者(7.8%)确诊与治疗相关的间质性肺疾病 (ILD)，其中2例为5级。

表：EGFR突变NSCLC 1期试验结果汇总

	HER3-Dxd；5.6 mg/kg n=102	既往接受过第三代 EGFR TKI 和铂类化疗的亚组 n=78
ORR, %(95%CI)	40.2% (30.6-50.4)	41.0% (30.0-52.7)
CR, %(n)	1.0% (1)	1.3% (1)
PR, %(n)	39.2%(40)	39.7%(31)
SD, %(n)	38.2%(39)	34.6%(27)
PD, %(n)	12.7%(13)	14.1%(11)
NE, %(n)	8.8%(9)	10.3%(8)
DCR % (n) (95% CI)	78.4% (80) (69.2-86.0)	75.6% (59) (64.6-84.7)
mDOR(95%CI)	7.6 m (6.9-14.7)	11.2 m (7.0-NE)
mPFS(95%CI)	6.4 m (5.3-8.3)	6.4 m (5.3-8.3)
mOS(95%CI)	15.8 m (10.8-21.5)	16.2 m (11.2-21.9)

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

HER3-Dxd：在mBC治疗上表现较大潜力

- **不同类型乳腺癌患者均有治疗效果**：在治疗HER3表达的mBC患者的I/II期研究中，HER3-Dxd针对不同类型的乳腺癌均表现出一定的治疗潜力，所有患者(N=182)的ORR为28.6%(95%CI，22.1%-35.7%)；中位DOR 7.0个月（95%CI，5.5-8.5个月）。
- **具有可控的安全性**：在全部患者中，≥3级TEAE发生率71.4%，与治疗停止相关的TEAE发生率较低（9.9%）；6%的患者发生与治疗相关的ILD事件，大多数是1级和2级（4.4%），1例5级（0.5%）。

表：HER3-Dxd针对不同类型BC临床疗效

Outcomes (BICR per RECIST 1.1)	HR+/HER2- (n=113) HER3-High and -Low	TNBC (n=53) HER3-High	HER2+ (n=14) HER3-High
Confirmed ORR, % (95% CI) ^a	30.1 (21.8-39.4)	22.6 (12.3-36.2)	42.9 (17.7-71.1)
Best overall response, % ^b			
PR	30.1	22.6	42.9
SD	50.4	56.6	50.0
PD	11.5	17.0	7.1
NE	8.0	3.8	0.0
DOR, median (95% CI), mo	7.2 (5.3-NE)	5.9 (3.0-8.4)	8.3 (2.8-26.4)
PFS, median (95% CI), mo	7.4 (4.7-8.4)	5.5 (3.9-6.8)	11.0 (4.4-16.4)
6-month PFS rate, % (95% CI)	53.5 (43.4-62.6)	38.2 (24.2-52.0)	51.6 (22.1-74.8)
OS, median (95% CI), mo	14.6	14.6	19.5

表：HER3-Dxd安全性数据

Patients, n (%) Median treatment duration: 5.9 mo (range 0.7-30.6 mo)	4.8 mg/kg n=48	6.4 mg/kg n=98	All Doses N=182
Any TEAE	47 (97.9)	98 (100)	181 (99.5)
Associated with discontinuation	5 (10.4)	8 (8.2)	18 (9.9)
Associated with dose reduction	6 (12.5)	22 (22.4)	35 (19.2)
Associated with drug interruption	23 (47.9)	57 (58.2)	100 (54.9)
Associated with death	1 (2.1) ^b	6 (6.1) ^b	7 (3.8) ^b
Grade ≥3 TEAE	31 (64.6)	80 (81.6)	130 (71.4)
Treatment-related TEAE	47 (97.9)	97 (99.0)	180 (98.9)
Associated with death	0	1 (1.0) ^c	1 (0.5) ^c
Grade ≥3	27 (56.3)	76 (77.6)	120 (65.9)
Serious TEAE	7 (14.6)	23 (23.5)	38 (20.9)
Adjudicated treatment-related ILD ^d			
Grade 1	0	2 (2.0)	3 (1.6)
Grade 2	1 (2.1)	2 (2.0)	5 (2.7)
Grade 3	0	2 (2.0)	3 (1.6)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Total	1 (2.1)	7 (7.1)	12 (6.6)

资料来源：公司公告，中信

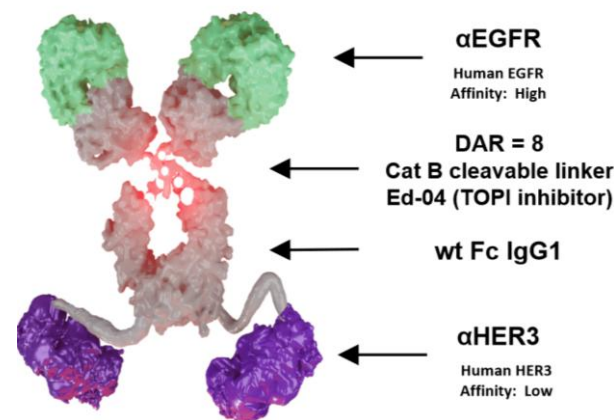
ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

BL-B01D1：全球首创EGFR×HER3双抗ADC

- **预防耐药性并靶向杀伤肿瘤**：BL-B01D1是百利天恒自主研发的全球首创的EGFR/HER3双抗ADC药物，也是唯一一款进入临床阶段的EGFR/HER3双抗ADC，其中抗体部分是公司自主研发的GFR/HER3双抗SI-B001，SI-B001对HER3亲和力低于EGFR，仅在靶向结合EGFR以后，才能有效结合HER3；采用AC linker将喜树碱衍生物Ed-04连接到抗体的半胱氨酸位点，DAR=8，具有旁观者效应，在预防HER3引起的耐药性的同时可以针对EGFR依赖肿瘤靶向杀伤。
- **临床布局目前主要针对NSCLC和鼻咽癌**：争对非小细胞癌与鼻咽癌已经进展到临床II期，同时还布局联合TKI、双特异性抗体治疗其他适应症。

图：BL-B01D1结构

BL-B01D1 (EGFRxHER3-ADC)



图：BL-B01D1临床适应症布局

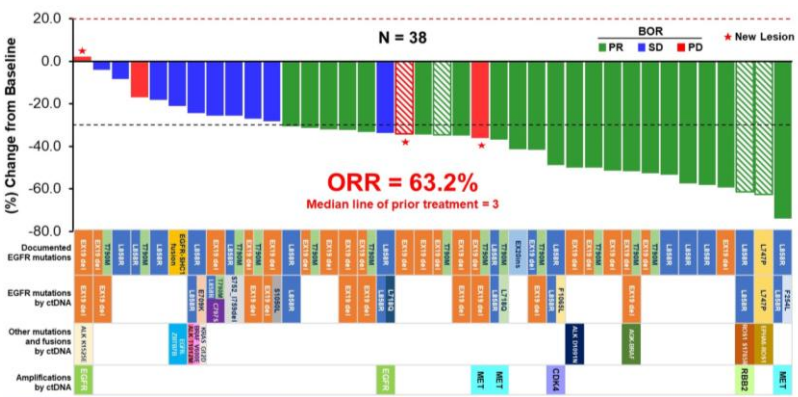
药品	技术来源	作用靶点	类型	适应症	研发阶段					
					临床前研究	IND申请	临床Ia期	临床Ib期	临床II期	临床III期
BL-B01D1	自主研发	EGFR×HER3	双抗ADC	非小细胞肺癌						
				鼻咽癌						
				非小细胞肺癌(联合TKI)						
				结直肠癌、小细胞肺癌、头颈鳞癌、乳腺癌、胃癌、食管癌、肝胆胰癌、尿路上皮癌、妇科肿瘤等						
BL-B01D1 + SI-B003	自主研发	EGFR×HER3+CTLA-4×PD-1	双抗ADC联合双特异性抗体	非小细胞肺癌、鼻咽癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈鳞癌、乳腺癌、胃癌、食管癌、肝胆胰癌、尿路上皮癌、妇科肿瘤等						

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

BL-B01D1：在EGFR突变NSCLC中表现出惊艳的突破性疗效

- **EGFR mut NSCLC早期临床数据惊艳：**所有实体瘤患者的整体ORR为45.3%，中位随访4.1个月，中位PFS尚未达到，NSCLC和NPC患者的ORR较高，达45%~63%，而SCLC、NHSCC和其他肿瘤患者的ORR较低。
- **安全性整体良好：**≥3级治疗相关不良事件（TRAE）发生率为57%，因TRAE导致的停药率（3%）和药物减量（25%）率较低。目前未观察到间质性肺疾病（ILD）。常见的TRAE包括白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少等。基于安全性和疗效，研究者选择BL-B01D1的RP2D为2.5mg/kg D1D8 Q3W。

图：EGFRmut NSCLC ORR结果



图：不同肿瘤种类的ORR数据

	EGFR mut NSCLC (n=38)	EGFR wt NSCLC (n=49)	NPC (n=28)	SCLC (n=7)	HN5CC (n=15)	Other (n=2)
中位治疗线数	3 (1-7)	2 (1-8)	3(1-9)	2(1-2)	3(1-7)	3(2-4)
PR	24	22	15	1	1	0
SD	10	23	13	5	11	2
PD	4	2	0	1	3	0
NE	0	2	0	0	0	0
ORR,%	63.2%	44.9%	53.6%	14.3%	6.7%	0
(95% CI)	(46.0-78.2)	(30.7-59.8)	(33.9-72.5)	(0.36-57.9)	(0.19-36.03)	
DCR,%	89.5%	91.8%	100%	85.7%	80%	100%
(95% CI)	(75.2-97.1)	(80.4-97.7)		(42.1-99.6)	(46,19-94.96)	

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

BL-B01D1：针对EGFR野生型/突变型NSCLC具有领先优势

SKB264 (TROP2-ADC)				BL-B01D1(EGFR X HER3 ADC)		U3-1402 (HER3 ADC)		
基本信息	研发公司	科伦博泰		百利天恒		第一三共		
	适应症	NSCLC(突变型+野生型)	亚组:EGFR野生型NSCLC	亚组:TKI耐药的EGFR突变型NSCLC	EGFR 突变型NSCLC	EGFR 野生型NSCLC	EGFR 激活突变NSCLC	EGFR 野生型NSCLC
	临床进展	临床II期		临床I期		临床I期		
	患者基线	-	3	-	4(1-7)	2(1-8)	4(1-14)	3(0-8)
	入组患者	-	平均接受过2线治疗，包括PD-1/PD-L1	50%至少经历过一次化疗失败	既往接受过EGFR TKI治疗，88%患者接受过三代EGFR TKI，68%患者接受过化疗	既往接受过铂类化疗，88%既往接受过PD-1/L1和铂类化疗	既往接受过三代EGFR-TKI和铂类化疗	既往接受过局部晚期或转移性治疗的抗PD-1或抗PD-L1抗体治疗方案治疗
	有效入组人数	39	19	20	34	42	78	47
	治疗方案	5 mg/kg Q2W		Q3W		5.6mg/kg Q3W		5.6mg/kg Q3W
	中位治疗时间(月)	11.5		-		-	23 (11.8-36.0)	4.1(0.7-13.6)
有效性	PR	-	-	-	61.8%(21/34)	40.5%(17/42)	39.7%(31/78)	28%(13/47)
	PD	-	-	-	8.8%(3/34)	4.8%(2/42)	14.1%(11/78)	-
	ORR	44%(17/39)	26%(5/19)	60.0%(12/20)	61.80%	40.50%	41.00%	28%
	DCR	94.9%	89%(17/19)	100.0%(20/20)	91.20%	95.20%	75.6%(59/78)	-
	mPFS	6.2m	5.3m	11.1m	-	-	6.4m(4.4-10.8)	5.4 m(3.9-12.7)
	mOS	-	80.40%	66.70%	-	-	16.2m(11.2-21.9)	5.7 m(3.7-10.7)

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

HER3 ADC主要临床数据汇总

领域	适应症	药物	公司	样本量	临床阶段	ORR	mPFS/月	mOS/月
乳腺癌	HER3高表达/低表达HR+/HER2-乳腺癌	HER3-Dxd	第一三共/阿斯利康	113	I/II	30.10%	7.4	14.6
	HER3高表达TNBC			53	I	22.60%	5.5	14.6
	HER2+乳腺癌			14	I	42.90%	11	19.5
肺癌	无常见 EGFR 突变(EX19del、L858R、L861Q或G719X) 的 NSCLC			21	I	28.60%	10.8	
	无确定驱动基因改变的局部晚期或转移性NSCLC			26	I	26.90%		
	耐药性EGFR突变的NSCLC			57	I	39%	8.2	
	EGFR突变NSCLC患者			102	I	40.2%	6.4	15.8
	既往接受过第三代EGFR TKI和铂类化疗治疗			78	I	41.0%	6.4	16.2
	既往接受过EGFR TKI和含铂化疗			225	II	29.8%	5.5	11.9
	既往接受过第三代EGFR TKI和铂类化疗治疗			209	II	29.2%	5.5	11.9
	NSCLC，4L+，EGFR突变型			38	I	63.20%		
	NSCLC，2L+，EGFR野生型	BL-B01D1	百利天恒	49	I	44.90%		

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

SHR-2009: ESMO I期数据即将公布

- **HER3 ADC SHR-A2009是恒瑞医药自主研发的靶向HER3 ADC新药。**于2021年8月首次申请临床试验，2021年10月启动，此前还未有临床数据披露，本届ESMO上将公布针对实体瘤的I期临床结果。2023年8月，公司公布“阿得贝利单抗联合阿美替尼或SHR-A2009加或不加化疗用于晚期实体瘤患者”的临床试验获批。
- 公司于2022年4月公开SHR-A2009专利，SHR-A2009由全人源HER3 IgG1单克隆抗体（HER3-29）和依喜替康类似物偶联而成，连接子是由可酶切的含马来酰亚胺四肽（GGFG）结构组成。公开专利中公司HER3-29抗体对游离HER3蛋白、表达HER3的细胞以及抗体内吞活性等均优于对照抗体U3。
- ADC分子细胞活性试验中，专利披露的ADC样品ADC-1、ADC-2、ADC-3对细胞体外杀伤活性优于阳性对照ADC-4和ADC-5（U3抗体-依喜替康类似物偶联物）

图：HER3-ADC不同DAR值体外杀伤试验

ADC 样品	DAR 值	测试细胞					
		MCF7		SW620		WiDr	
		IC ₅₀ (nM)	Imax %	IC ₅₀ (nM)	Imax %	IC ₅₀ (nM)	Imax %
ADC-5	6.97	95.52	85.53	110.5	99.04	420.6	97.98
ADC-4	6.76	68.2	83.66	90.2	100.06	327.5	100.89
ADC-3	7.27	22.35	86.72	47.27	100.06	143.5	100.54
ADC-1	4.19	71.51	91.41	90.47	100.35	673.4	94.1
ADC-2	2.91	119.6	88.91	130.4	99.85	2278	87.9

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

c-Met：历久弥新的抗癌靶点

- **c-Met全称是细胞间质上皮转换因子，为受体酪氨酸激酶家族成员。**1984年发现c-Met能够和配体HGF（肝细胞生长因子）结合激活下游信号通路促进肿瘤的生成和转移。目前在多种癌症中都发现了c-Met信号通路异常的现象，包括非小细胞肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌等。目前已有7款小分子抑制剂获批，但c-Met单抗研发并不顺利，而c-Met双抗和ADC后来居上。
- **进入临床的c-Met ADC药物目前大多处于临床I/II期，艾伯维的ABBV-399 (Telisotuzumab vedotin)进展最快已经达到III期临床。**目前全球已有18款靶向c-MET ADC药物在研，9款已进入临床阶段，ABBV-399其由抗c-Met人源化单抗ABT-700和毒素MMAE通过可裂解的二肽VC偶联而成，DAR值为3.1，其II期临床结果显示EGFR野生型非鳞癌组ORR为36.5%，其中，高度 c-Met 过表达人群的ORR 为52.2%，中度c-Met过表达人群的ORR为 24.1%；EGFR 突变型非鳞癌组和鳞癌组的ORR则相对较低，分别为 11.6%，11.1%。

图：全球 c-Met ADC 药物研发进展

药品成分	研发机构	连接子	毒素	最高临床阶段	适应症
REGN5093-M114	再生元	多肽/可裂解	美登素：M24	临床I/II期	非小细胞肺癌
Telisotuzumab Vedotin	艾伯维	vc/可裂解	MMAE	临床III期	非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌
RC108	荣昌生物			临床II期	消化道癌、非小细胞肺癌
MYTX-011	Mythic Therapeutics	vc/可裂解	MMAE	临床I期	非小细胞肺癌
ABBV-400	艾伯维	va/可裂解	TOPI	临床I期	非小细胞肺癌、结直肠癌
BYON3521	Byondis	vc/可裂解	DUBA：SYD980	临床I期	实体瘤
AZD9592	阿斯利康	可裂解	AZ14170132	临床I期	实体瘤、肺癌
MT-8633	田边三菱	va/可裂解	PBD二聚体：Tesirine	临床I期	实体瘤、胰腺癌
SHR-A1403	恒瑞医药	硫醚键/不可裂解	Auristatin：SHR152852	临床I期	实体瘤、肿瘤

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

Nectin-4：中国me better机会

- **Nectin-4也称为脊髓灰质炎病毒样受体4（PVRL4），属于I型膜蛋白。**是一种不依赖Ca²⁺的类免疫球蛋白，与其他Nectin（Nectin-1，-2和-3）一起主要参与细胞间的粘附，对于实现细胞间通讯、迁移和其他重要细胞过程至关重要。Nectin-4在多种肿瘤细胞中过度表达，比如尿路上皮癌、乳腺癌、胰腺癌、三阴性乳腺癌和膀胱癌等，其可激活PI3K/Akt通路促进肿瘤细胞增殖和侵袭等。
- **目前Nectin-4 ADC药物只有Padcev正式上市，9MW2821有望实现me-better：**Padcev的III期临床结果显示对尿路上皮癌患者，相比于化疗组，其能显著延长患者的mOS（12.88m vs 8.97m）和mPFS（5.55m vs 3.71m），并降低30%的死亡风险；其ORR（40.6% vs 17.9%）和DCR（71.9% vs 53.4%）均显著高于化疗组。Padcev改变了晚期尿路上皮癌近30年无药可医的治疗现状，但在其他实体瘤中尚无突破进展，存在眼毒性，肺毒性及血液毒性等问题。迈威生物9MW2821基于定点偶联技术使得均一性显著提升，在II期临床研究推荐剂量（RP2D）下，12例尿路上皮癌受试者的ORR达50%，DCR达100%；此外，6例宫颈癌患者的ORR达50%，DCR达100%，有望超越Padcev，成为Nectin-4 ADC领域潜在me better新药。

图：全球 Nectin-4 ADC 药物研发进展

药品成分	研发机构	连接子	毒素	最高临床阶段	适应症
Enfortumab vedotin	阿斯泰来/Seagen/辉瑞	vc/可裂解	MMAE	批准上市	UC、NMIBC、CRPC、BC、NSCLC、GC等
9MW2821	迈威生物		MMAE	临床I/II期	UC、BC、实体瘤
SHR-A2102	恒瑞医药			临床I期	实体瘤
BAT8007	百奥泰	可裂解	Exatecan	临床I期	实体瘤
SYS6002	石药集团/Corbus	可裂解	MMAE	临床I期	实体瘤
SKB410	科伦博泰			临床I期	实体瘤



中信建投证券
CHINA SECURITIES

更多免费行业报告

并购家

www.ipoipo.cn

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

B7-H3：ADC发展方兴未艾

- **B7-H3 (CD276)** 是一种I型跨膜蛋白，属于B7免疫共刺激和共抑制家族成员，其配体和确切机制尚不明确。研究表明，B7-H3在黑色素瘤、肺癌、前列腺癌等多种肿瘤表面过表达，与肿瘤的生长、转移、复发和预后不良密切相关。全球尚无靶向B7H3药品获批上市，B7H3单抗Omburtamab与GD2单抗相比并无优势，于2022年底上市遭FDA拒绝；另一款单抗enoblituzumab则因可能与出血事件相关的死亡事件而终止。
- **DS-7300和HS-20093在末线小细胞肺癌上取得了亮眼成绩，ADC有望率先突破**：第一三共的DS-7300治疗小细胞肺癌I期数据显示，9名先前接受过5线治疗的患者ORR达66.7%，DCR达77.8%；翰森制药的HS-20093 I期研究显示50例可评估疗效的患者中，在接受HS-20093 4.0mg/kg至12.0mg/kg剂量治疗的患者中ORR为30.0%，DCR为86.0%。在先前接受过三线治疗的11例SCLC患者中，ORR达63.6%，DCR达81.8%，中位PFS为4.7个月。

图：全球 B7-H3 ADC 药物研发进展

药品成分	研发机构	连接子	毒素	最高临床阶段	适应症
vobramitamab duocarmazine	MacroGenics	vc/可裂解	DUBA	临床II/III期	CRPC、NSCLC、TNBC、HNSC等
HS-20093	翰森制药	可裂解	HS-9265	临床II期	骨肉瘤、软组织肉瘤
Ifinatamab deruxtecan	第一三共	GGFG/可裂解	Dxd	临床II期	SCLC、实体瘤
DB-1311	映恩生物/BioNTech	可裂解	P1021	临床I/II期	实体瘤
MHB088C	明慧医药			临床I/II期	实体瘤
BAT8009	百奥泰	可裂解	Exatecan	临床I期	实体瘤
Mirzotamab Clezutoclax	艾伯维	va/可裂解	Clezutoclax	临床I期	实体瘤
YL201	宜联生物	可裂解	YL0010014	临床I期	实体瘤

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

FR α ：Elahere 2022年率先获批上市

- **叶酸受体 α (FR α) 由FOLR1基因编码，是一种介导叶酸及其衍生物内吞的糖基磷脂酰肌醇连接膜糖蛋白。**FR α 在正常组织中表达较少，但在多种实体瘤中过度表达，如非小细胞肺癌（14%-74%）、间皮瘤（72%-100%）、子宫内膜癌（20%-50%）、上皮性卵巢癌（76%-89%）。ADC药物在潜在的针对FR α 的靶向疗法中走在前列，ImmunoGen的Elahere于2022年获批上市，之前卫材的靶向FR α 的单抗Farletuzumab以及靶向FR α 的小分子偶联药物Vintafolide都因未达到临床试验主要终点而被终止开发。
- **Elahere疗效与安全性突出，但患者群体较窄：**针对铂耐药卵巢癌患者III期临床数据显示，Elahere治疗组相比于化疗组，mOS为16.46m vs 12.75m，mPFS为5.62m vs 3.98m，ORR为42.3% vs 15.9%；安全性则优于化疗（ ≥ 3 TRAEs 42% vs 54%），但Elahere只对高度表达FR α 的患者（35%-40%）有效，患者群体较窄；同时存在眼毒性安全性问题。Sutro的STRO-0021期剂量扩张结果显示ORR为37.5%，mDOR为5.5个月，mPFS为6.1个月，安全性上与70%的严重中性粒细胞减少症相关，没有表现比Elahere更好的疗效和安全性。

图：全球FR α ADC 药物研发进展

药品成分	研发机构	连接子	毒素	最高临床阶段	适应症
Elahere	ImmunoGen/华东医药	SPDB/可裂解	DM4	批准上市	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌等
Luveltamab Tazevibulin	Sutro/天力士	vc/可裂解	SC209	临床II期	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌等
Farletuzumab Ecteribulin	卫材/百时美施贵宝 /Morphotek	vc/可裂解	Eribulin	临床II期	NSCLC、卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌等
AZD5335	阿斯利康		AZ14170132	临床I/II期	实体瘤
PRO1184	普方生物	可裂解	Exatecan	临床I/II期	NSCLC、间皮瘤、卵巢癌、子宫内膜癌
IMGN151	ImmunoGen	多肽/可裂解	DM21	临床I期	子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌等
AMT-151	普众发现		T moiety	临床I期	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌等
BAT8006	百奥泰	可裂解	TOP1	临床I期	实体瘤

ADC药物方兴未艾，热门靶点布局集中

ROR1：多家公司重金入局，未来具有较大潜力

- **ROR1是一种I型跨膜蛋白，属于受体酪氨酸激酶（RTKs）家族成员之一**，通过与配体Wnt5a结合，介导非经典Wnt信号通路的信号传递，在促进肿瘤的生长和转移、诱导肿瘤细胞耐药和抑制细胞凋亡等方面发挥着重要的作用。ROR1在血液瘤与实体瘤中高度表达，但在组织中表达量很低；ROR1在乳腺癌中高表达，其与上皮间质转化（EMT）、肿瘤转移和侵袭性疾病有关，同时可作为肺腺癌患者的预后生物标志物。
- **ROR1 ADC授权交易火热，应用前景广阔**：在2020年第四季度同时发生有关ROR1 ADC的三起交易，CStone Pharmaceuticals和LegoChem Biosciences签订了ROR1 ADC（CS5001）的全球许可协议。默沙东收购了VelosBio及其ROR1 ADC（VLS-101）；勃林格殷格翰则分别以27.5亿美元和14.5亿美元（合并预付款和里程碑付款）收购了NBE Therapeutics及其ROR1 iADC（NBE-002）。其中Zilovetamab vedotin（MK-2140、VLS-101）临床进展最快，在一项血液肿瘤的I期临床研究中表现出良好的耐受性，并对晚期套细胞淋巴瘤（MCL）和弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）有疗效。一项针对实体瘤（包括乳腺癌和肺癌）患者的二期临床研究正在进行中，有望成为FIC ROR1 ADC。

图：全球 ROR1 ADC 药物研发进展

药品成分	研发机构	连接子	毒素	最高临床阶段	适应症
Zilovetamab Vedotin	MSD/VelosBio	vc/可裂解	MMAE	临床II/III期	弥漫性大B细胞淋巴瘤、尿路上皮癌
NBE-002	NBE/勃林格殷格翰	不可裂解	新霉素代谢物：PNU-159682	临床I/II期	TNBC、实体瘤、血液瘤
CS5001	基石药业/LegoChem / ABLBio	β-glucuronide/可裂解	PBD二聚体	临床I期	实体瘤、淋巴瘤

3

靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索



靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

ADC不同靶点细胞表面抗原数量对比

- **Her2差异化表达水平最高**：阿斯利康2022 ASCO上对Her2表达的划分为：
 - **Her2高表达**：IHC 3+： $2 \times 10^6/\text{cell}$
 - **Her2低表达**：IHC 2+： $2-5 \times 10^5/\text{cell}$ ；IHC 1+： $1-2 \times 10^5/\text{cell}$
 - **Her2阴性**：IHC 0： $2 \times 10^4/\text{cell}$
- **Trop2表达水平适中**：高表达的在 $3-4 \times 10^5/\text{cell}$ ，为Her2中表达水平；但在组织特异性上，Trop2在正常组织上表达远高于Her2，这也是第一三共Trop2的DAR为4的原因。临床上相同剂量下，DAR4的Trop2安全性好于DAR8的Her2。
- **Her3表达水平较低**：Her3表达水平为 $1-3 \times 10^4/\text{cell}$ ，比Her2普遍低1-2个数量级。
- 对ADC而言，细胞表面该抗原表达一般大于 10^5 时具有不错的杀伤活性，较低则体外效应和动物药效欠佳，需要使用高特异性抗体或者高毒素+定点偶联。

表：不同靶点表达水平

细胞系	靶点	表达水平 ($10^5/\text{cell}$)	癌种
SK-BR-3	Her2	11.9	乳腺癌
T47D/HER2	Her2	2.07	乳腺癌
MDA-MB-361	Her2	1.52	乳腺癌
BT-483	Her2	0.69	乳腺癌
Capan-1	Trop2	1.15	胰腺癌
NCI-N87	Trop2	3.83	胃癌
SK-BR-3	Trop2	3.28	Her2+乳腺癌
HCC38	Trop2	1.81	三阴性乳腺癌
MIA PaCa	Claudin 18.2	5	胰腺癌
BxPC-3	Claudin 18.2	12.5	胰腺癌
Patu 8988S	Claudin 18.2	1	胰腺癌
ADRr	Her3	0.33	卵巢
MCF7	Her3	0.29	乳腺

靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

ADC靶抗原选择的相关因素多且复杂

- 在ADC靶抗原的选择上，目前**首先需要确定的是靶抗原在肿瘤细胞上的绝对表达量以及肿瘤细胞和正常细胞之间的差异是否足够大**，能够满足ADC成药（提高治疗窗口）；其次需要考虑：
- 抗原在正常细胞和肿瘤细胞中的生理功能；
 - 抗原的内吞性质和内吞机制；
 - 抗原是否、在哪里以及如何脱落，以及脱落对ADC有效性的潜在影响；
 - 抗原循环及其对ADC作用机制的影响
- **目前针对靶点各种因素对于ADC最后的疗效的影响并没有一个统一的结论或者范式**，不同因素之间互相影响，相关临床试验数量还比较少，需要针对不同的靶点的功能和机制深入研究，并进行针对性的设计。

表：可能影响 ADC 有效性的抗原相关特征

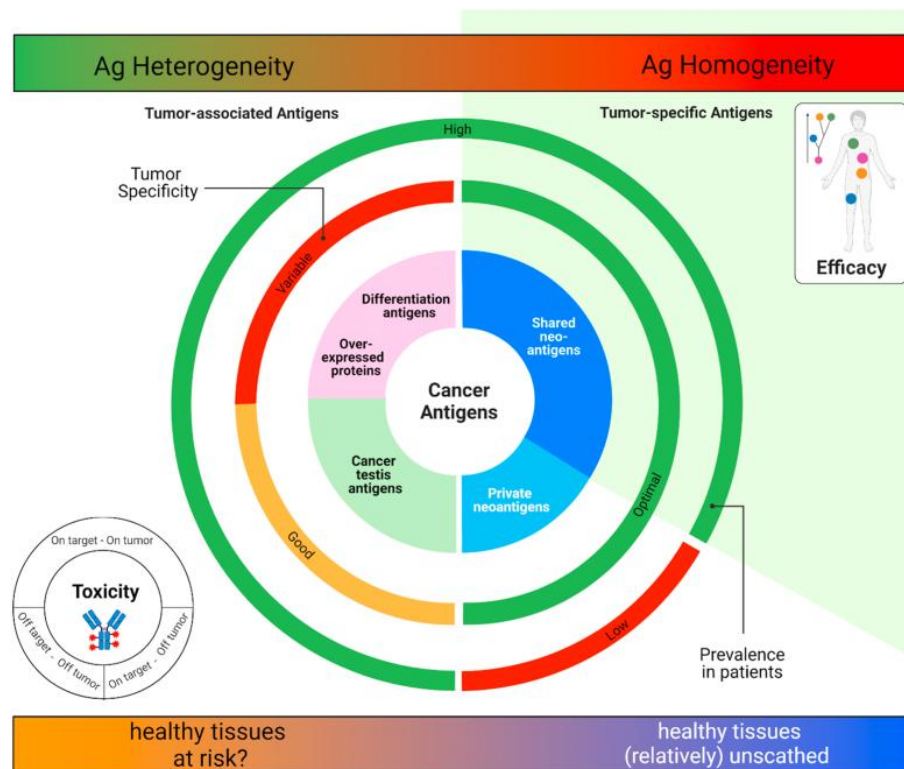
抗原相关特征因素	提高ADC有效性因素	降低ADC有效性因素	相关抗原示例
靶抗原的生理功能	如果靶抗原促进促肿瘤信号通路，ADC靶向作用通过抑制致癌信号通路发挥抗肿瘤作用	如果靶抗原介导的细胞正常信号传导，则抑制该信号传导并杀死表达抗原的非恶性细胞可能会导致毒性。	促进肿瘤信号通路的抗原：BCMA、CD30、HER2、TROP2、FRα 靶点介导毒性抗原：HER2
抗原脱落	高抗原脱落率能够减少“结合位点屏障”，提高ADC的渗透率	如果ADC来不及内化，高抗原脱落率会导致抗原下沉效应	高脱落率抗原：HER2、Nectin-4、CD25、MUC16、TROP2、FRα 低脱落率抗原：CD19、CD22
抗原回收至质膜	ADC 高循环回收率可以抵消高抗原脱落率引起的抗原下沉效应	本应内化的ADC更多定向于细胞膜，降低ADC的有效性	可循环到质膜的抗原：CD22、HER2、TROP2
恶性肿瘤细胞高表达，正常细胞低表达或不表达	靶向肿瘤细胞而减少对正常细胞的伤害，提高治疗窗口	-	此特征可能不完全适用的抗原：TROP2、SLC34A2、HER2、CD70
快速从头合成抗原并恢复细胞表面表达	ADC 更快速地重复靶向同一细胞	-	抗原快速从头合成：CD33

靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

寻找适合成药的靶点

- **靶点抗原需要特异性高表达，但数量少，覆盖人群小：**适合成药的靶点需要在肿瘤组织中特异性高表达，而在正常组织中不表达或者很少表达，从而实现在安全性和疗效上的平衡。但实际中满足要求的抗原靶点数量较少，且只占癌症病人的小部分，比如HER2阳性乳腺癌只占全部乳腺癌患者的25%。
- **广泛表达的肿瘤抗原作为靶点：**一些肿瘤抗原在许多肿瘤类型的细胞表面表达，包括c-KIT，Nectin-4，c-Met等，靶向这些抗原的ADC可以作为广谱抗肿瘤药物来治疗多种肿瘤类型。
- **具有生物学功能的肿瘤抗原作为靶点：**一些肿瘤抗原在癌细胞中与耐药性、免疫抑制或肿瘤转移相关。针对这些靶点开发ADC可以抑制肿瘤生长，达到协同效果。
- **细胞基质中的非内化抗原作为靶点：**实体瘤患者中只有一部分能够高表达特异性内化抗原，而肿瘤微环境中90%的细胞与支持肿瘤生产、抑制药物结合和免疫作用相关，且其细胞相关抗原在多种肿瘤类型中表达，如TEM8、tenascin-C、纤连糖蛋白等。

图：肿瘤抗原的主要特征

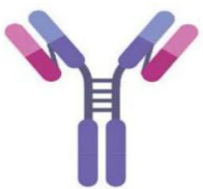
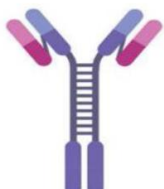
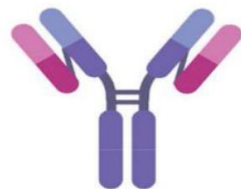


靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

人源化IgG1单抗是目前最常用的ADC抗体

- **ADC大部分特征取决于抗体**：在ADC中，mAb（150KDa）远大于其有效载荷细胞毒素，占ADC质量的90%以上；mAb靶标特异性（控制细胞毒性药物向靶细胞/靶组织的递送）、靶标结合亲和力（影响实体瘤中ADC的分布）、免疫原性（影响治疗潜力）、大小（决定PD和PK特性）以及DAR（影响治疗窗）均是影响ADC的重要因素。
- **目前主要采用人源化的IgG1单克隆抗体**：mAb的选择上应满足低免疫原性，低交叉反应活性，高靶点结合能力和在血浆中适宜的半衰期。人源化抗体相比非人源化抗体具有更高的亲和力和特异性、更长的血清半衰期和最小的免疫原性；IgG1相比其他IgG抗体在血清中最为丰富，稳定性强，与Fc受体具有很高的亲和力，可诱导ADCC/ADCP/CDC等免疫作用杀伤肿瘤细胞。

图：IgG抗体不同亚型的选择

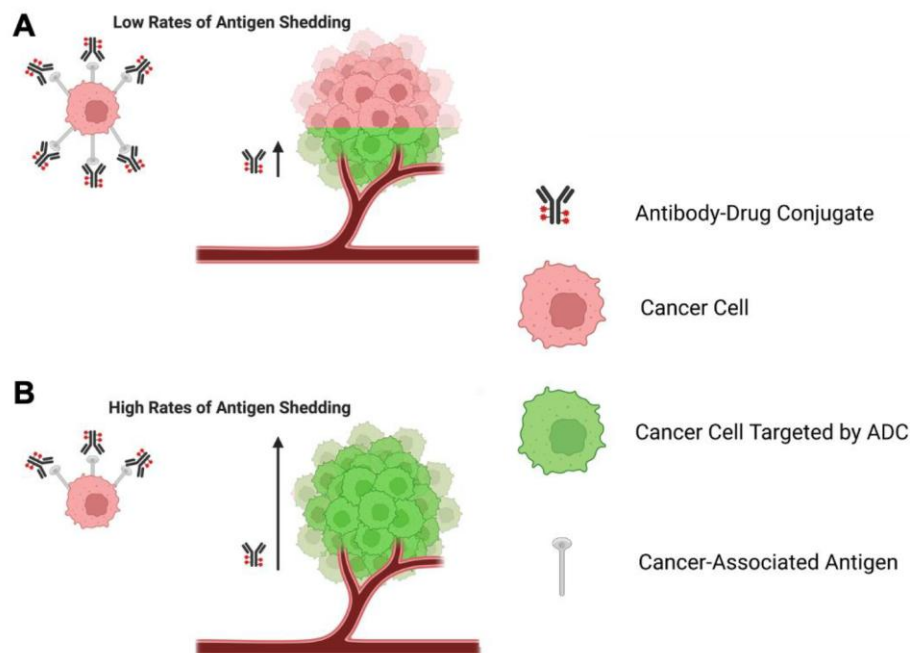
				
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
天然充足程度	60%	32%	4%	4%
链间二硫键数量	4	6	13	4 ^a
血清中半衰期	~21 days	~21 days	~7 days	~21 days
免疫激活情况				
通过C1q结合	++	+	+++	-
通过FcγR结合	+++	+	++++	++
上市药物代表	Kadcyla [®] , Enhertu [®] , Trodelvy [®] , Blenrep [®] , Adcetris [®] , Polivy [®] ,	-	-	Mylotarg ^{®b} , Besponsa ^{®b}

靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

抗体内化率与渗透率的改进是提升ADC疗效的主要方式

- **内化率与渗透率之间的复杂关系**：实体瘤中存在“结合位点屏障（BSB）”，抗体和抗原之间较高的亲和力和较快的内化率导致ADC在外渗后在血管附近被捕获，但从血管到肿瘤细胞的渗透较少；而更小的尺寸和较慢的内化时间能够提高组织渗透率和更多的体内细胞杀伤力。但另一方面注射的ADC中只有1-2%能到达肿瘤，目前ADC主要通过内化发挥作用，内化率太低则会降低ADC的疗效。寻找ADC在内化率和渗透率之间的平衡将是最大发挥ADC作用的关键因素。
- **在抗体上主要通过提升内化率或者渗透率来增强ADC的疗效**：在提高内化率上，主要通过双特异性抗体/双表位抗体来，同时通过旁观者效应提升对周围肿瘤细胞的杀伤；在提高渗透率上，主要通过采用小型化抗体、多肽偶联等XDC偶联形式、与未缀合抗体（单抗）联合治疗以及靶向肿瘤微环境（TME）或基质细胞中表达的抗原或靶蛋白等。

图：结合位点屏障示意图

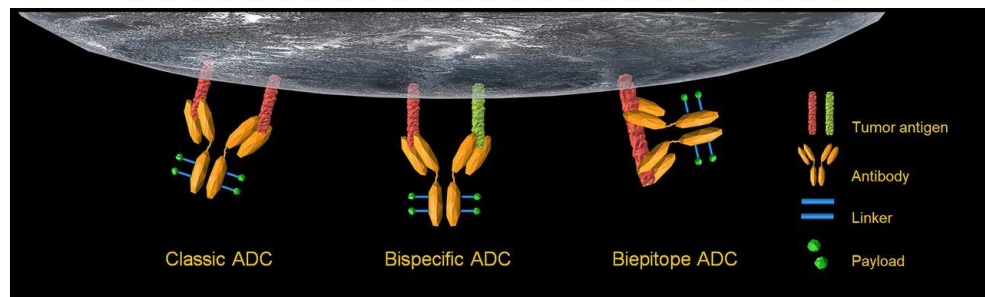


靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

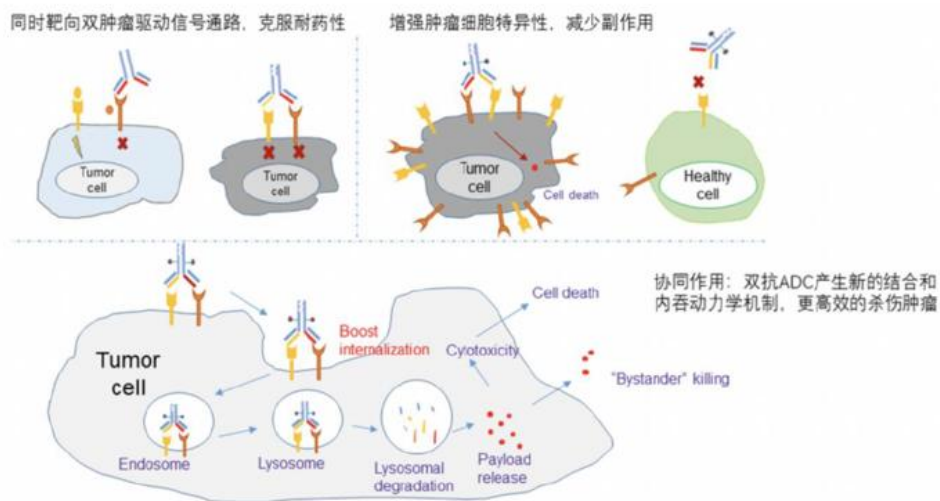
双抗ADC能够提高内吞效率

- **双特异性抗体（结合两个靶标的抗体）和双表位抗体（在一个靶标上结合两个位点的抗体）是提高ADC内吞效率的两种开发策略：**双特异性抗体具有两个不同的抗原识别位点，将内化率较低的抗原与内化率较高的抗原相结合，从而提高内化率较低抗原的内化程度。双表位抗体通过抗体的两个Fab片段靶向一个靶标的不同表位，能够促进受体聚集，具有更强的内吞介导能力。
- **双抗ADC相比单抗ADC具有多种优势：**除了提高内化率，增强杀伤效果；双抗ADC能够增加结合特异性，降低脱靶等引起的副作用；同时双靶点能够阻断两种不同的信号通路从而增强细胞杀伤毒性，克服耐药性；另外两个抗原结合位点可以结合肿瘤细胞和免疫细胞，重新定向免疫细胞，将免疫细胞募集至肿瘤细胞周围，增强对肿瘤的杀伤力。

图：双抗ADC示意图



图：双抗ADC的优势



靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

全球双抗ADC目前主要处于临床前期

- **双抗ADC主要是为了增加药效与提高安全性：**增加药效更多是通过双表位ADC，如HER2/FRα/c-Met双表位，主要通过促进抗原聚集和与抗原形成更大复合物以及增加内吞来实现，但同时可能存在毒性叠加的问题；增加安全性主要通过双靶点来提高特异性和降低脱靶毒性，比如阿斯利康的EGFR/c-Met ADC和Merck的EGFR/MUC1 ADC，同时因为靶点通路交叉，药效不会差，但药效与安全性两者之间往往不能兼顾。
- **国内双抗ADC具有较大潜力：**临床阶段的双抗ADC项目国内国外各占50%，其中百利天恒的EGFR和HER3临床进展领先（II期），并展现出较大的临床治疗潜力，国内其他双抗ADC相关的技术平台包括康宁杰瑞的糖定点偶联平台、百奥赛图的RenLite全人抗体小鼠平台、康源久远聚乙二醇双抗ADC技术（P-BsADC）等。

表：双抗ADC全球临床在研项目

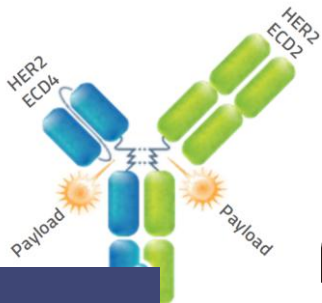
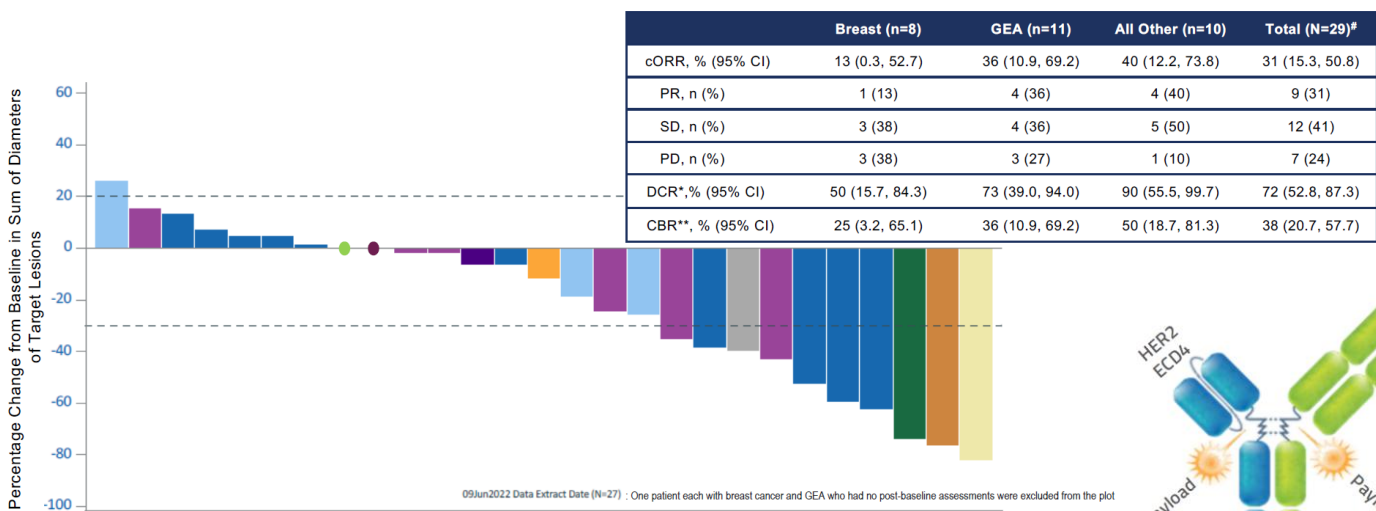
药品名称	公司	靶点	适应症	研发阶段
BL-B01D1	百利天恒	EGFR/HER3	乳腺癌，泌尿系统癌症，消化道癌症，妇科肿瘤，非小细胞肺癌,小细胞肺癌	II期
CBP-1008	同宜医药	FRα/TRPV6	乳腺癌，卵巢癌，卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌	II期
REGN5093-M114	再生元	c-Met双表位	非小细胞癌	I/II期
AZD9592	阿斯利康	EGFR/c-Met	非小细胞肺癌，头颈部鳞状细胞癌	I期
ZW49	Zymeworks/百济神州	HER2双表位	癌症	I期
JSKN-003	康宁杰瑞	HER2双表位	实体瘤	I期
KM501	轩竹生物	HER2双表位	实体瘤	I期
TQB2102	正大天晴	HER2双表位	癌症	I期
KSI-501	Kodiak	IL-6/VEGF	糖尿病黄斑水肿，湿性年龄相关性黄斑变性，糖尿病视网膜病变	I期
IMGN151	ImmunoGen	FRα双表位	宫内膜癌，卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌	I期
M1231	Merck/Sutro	MUC1/EGFR	实体瘤	I期（已停）
MEDI4276	阿斯利康	HER2双表位	HER2阳性乳腺癌，胃癌	I期（终止）

靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

ZW49：双抗ADC领头羊的困境

- **ZW49是一种HER2靶向双表位ADC**，采用Zymeworks专有的Azymetric™和ZymeLink™ Auristatin平台技术，在双抗Zanidatamab的基础上（ZW25）开发。ZW-49的母体单抗是trastuzumab（曲妥珠）和pertuzumab（帕妥珠）两款已上市的抗体，两个母单抗分别识别HER2受体的两个非重叠表位ECD4和ECD2，通过二硫键偶联一种新颖的微管抑制剂。
- **临床前数据优效**：在临床前PDX模型中，ZW49表现出对HER2低表达和高表达有效的杀伤效果，在非人灵长类的动物中的耐受剂量为18mg/kg。在小鼠肿瘤模型中，ZW49表现出比T-DM1和DS-8201更强的抗肿瘤活性，更长的生存期。
- **I期临床数据不达预期，安全性良好**：2021年1月，Zymeworks公布了ZW49的I期临床的部分数据。结果显示，ZW-49在所有治疗方案和剂量水平上客观缓解率ORR为31%，临床获益率为38%。在安全性上则不错，三级及三级以上不良事件10%~20%左右，目前Zymeworks正在积极对ZW49进行改进，希望再次上临床。

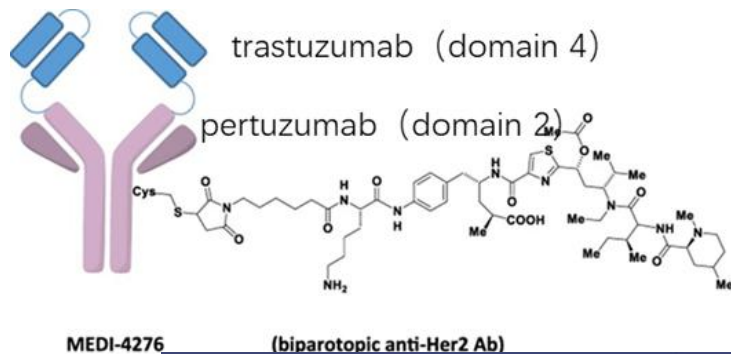
图：ZW49I期临床结果



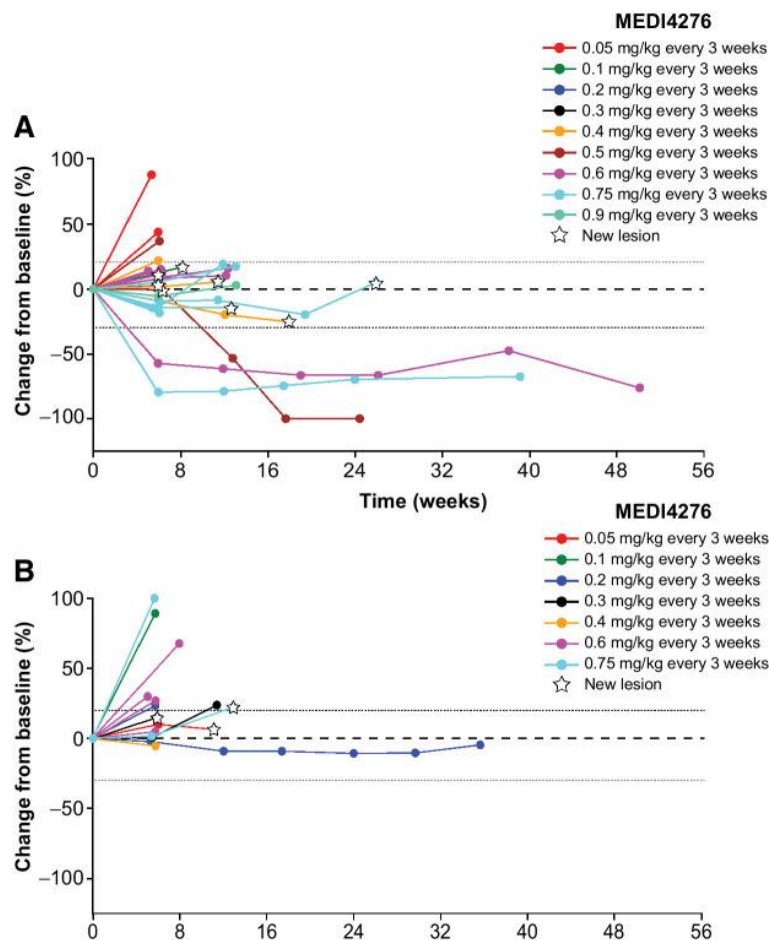
靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

MEDI4276：I期临床因毒性终止开发

- MEDI4276为阿斯利康双表位四价HER2 ADC药物（母单抗与ZW49相同）。DAR为4，linker为MC-VC，毒素为微管抑制剂。
- **MEDI4276疗效有限，毒性较为严重**：32名乳腺癌患者ORR仅为9.4%；胃癌患者中，中位PFS范围为1.3至6.0个月，没有明确的剂量反应关系，中位OS为6.5个月。总体安全性上，36.2%（17例）患者发生≥3级AE，10.6%（5例）因治疗相关不良事件而中断，4例出现DLTs，22例患者死于正在接受治疗的潜在恶性疾病。最终I期临床因毒性终止开发。MEDI4276出现了一定程度的靶向毒性，引起DLT。双表位ADC在解决抗原低表的同时可能存在毒性叠加而导致高毒性的问题。



图：MEDI4276 I期临床结果



证券



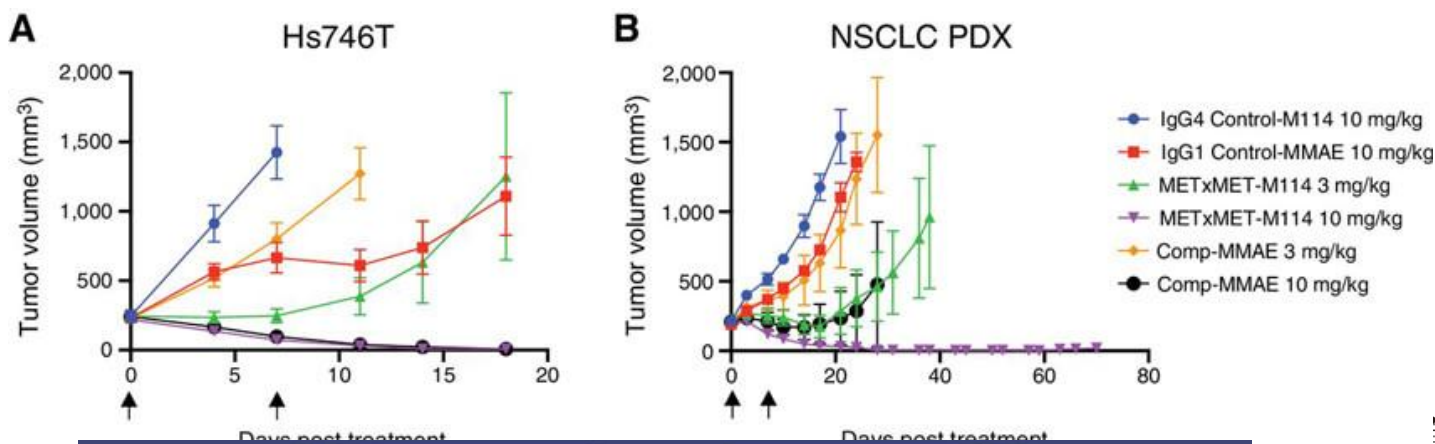
CHINA SECURITIES

靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

REGN5093-M114：临床前疗效优于单抗ADC

- **REGN5093- M114**是由再生元（Regenron）开发的靶向MET两个不同表位的非对称型双抗ADC，抗体与毒素M24（美登素衍生物）连接，DAR值为3.2左右。
- **临床前数据表明疗效优于其他ADC**：与其它抗体不同，REGN5093-M114裸抗本身同样具有一定的抑制肿瘤的效果，在各种动物肿瘤模型中，10mg/kg剂量的REGN5093-M114可以完全抑制肿瘤细胞，甚至清除肿瘤细胞；而没有毒素偶联的METxMET双特异性抗体在25mg/kg剂量时只能抑制肿瘤生长，无法清除肿瘤细胞。与临床上已有的MET ADC药物相比，REGN5093-M114在相同剂量下不仅能抑制肿瘤生长，甚至还能清除肿瘤细胞，其疗效可能显著优于临床上的ADC。
- REGN5093-M114已于2021年7月在美国启动I/II期临床试验（NCT04982224），预计完成日期为2026年12月。目前裸双抗REGN5093和双抗ADC REGN5093- M114均处于临床 I 期。

图：REGN5093-M114临床前数据



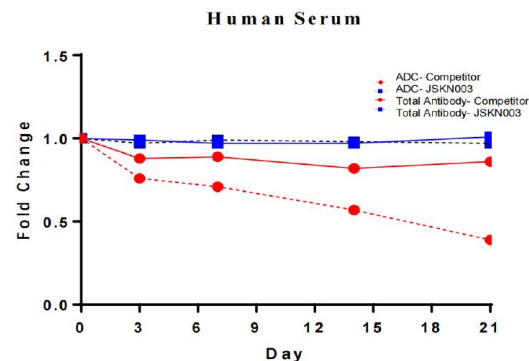
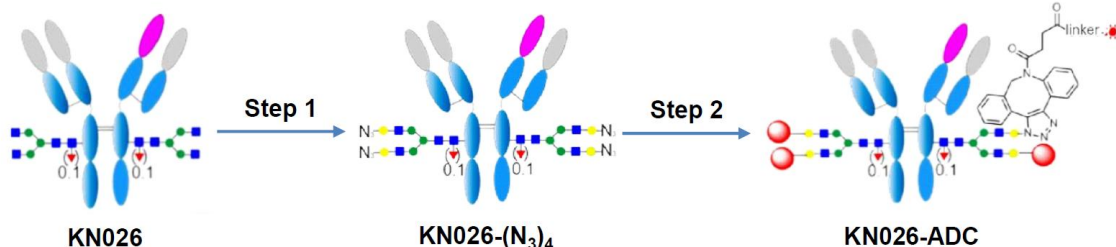
靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

JSKN003：临床前疗效和DS-8201相当

- **JSKN003**是康宁杰瑞采用糖基定点偶联平台开发的新型靶向HER2双表位的抗体偶联药物ADC。JSKN003是在KN026基础上的改造和设计，其和ZW-49类似，均靶向HER2的两个不同表位（ECD4/trastuzumab和ECD2/pertuzumab）。JSKN003将抗体分子KN026重链糖基经过点击化学反应获得，DAR值约为4。
- **临床前疗效和DS-8201相当**：研究表明，一酶两步糖基定点偶联工艺，较Synaffix的工艺更高效、产物更稳定。JSKN003较同类药物具有更好的血清稳定性、更强的旁观者杀伤效应和同等的肿瘤杀伤活性，有效扩大了治疗窗。PDX模型表明，无论在HER2低表达的BxPC-3动物模型中还是在HER2高表达的N87 CDX模型中，其疗效和DS-8201相当。

图：JSKN003偶联工艺更高效、产物更稳定

康宁杰瑞 一酶两步法 JSKN003

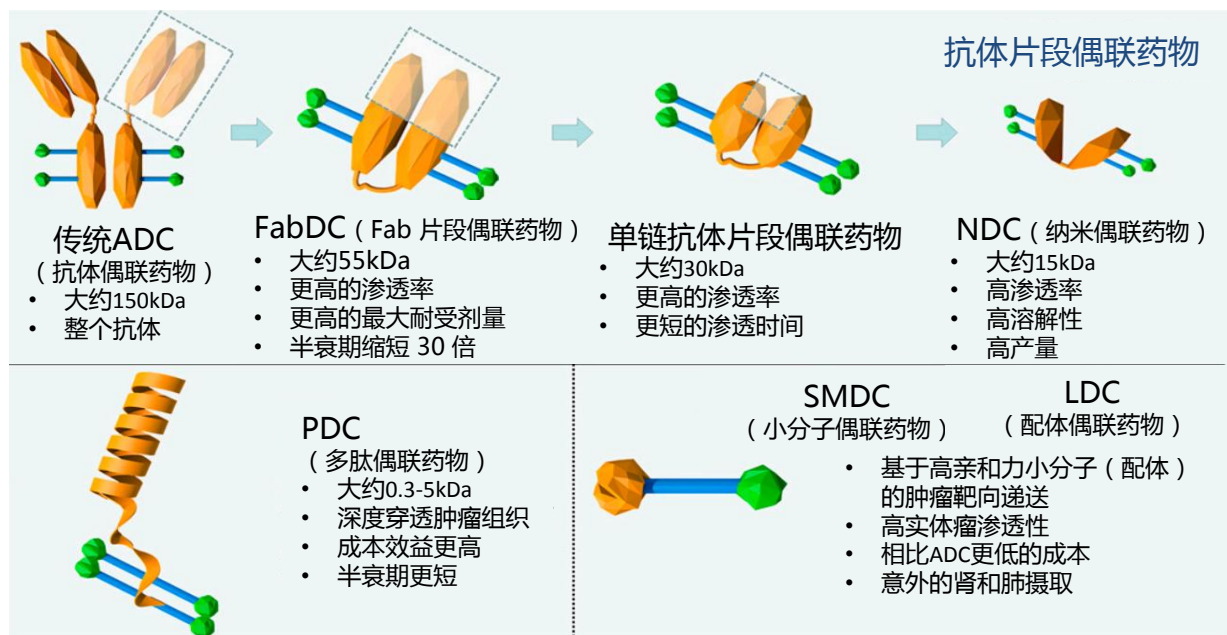


靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

通过XDC渗透率的提升

- **小型化抗体XDC提升肿瘤渗透率**：完整的抗体作为大分子，限制了ADC向肿瘤组织的递送和渗透能力。小型化抗体是一类天然抗体衍生的抗原结合片段，这些抗体片段不仅保留了抗体的抗原结合能力，还能凭借更小的体积来增加肿瘤穿透性。纳米抗体就是一种理想的“小型化抗体”代表。因纳米抗体体积仅为正常抗体的1/10，组织穿透性有着显著优势，对脑肿瘤和中枢神经系统病变表现出独特的优势。同时纳米抗体开发简便、理化性质优越，目前在ADC的开发中已得到了越来越多的关注，同时基于纳米抗体的恩沃利单抗已获FDA批准，为提高ADC药效、改善实体瘤治疗效果带来了新希望。

图：小型化抗体XDC

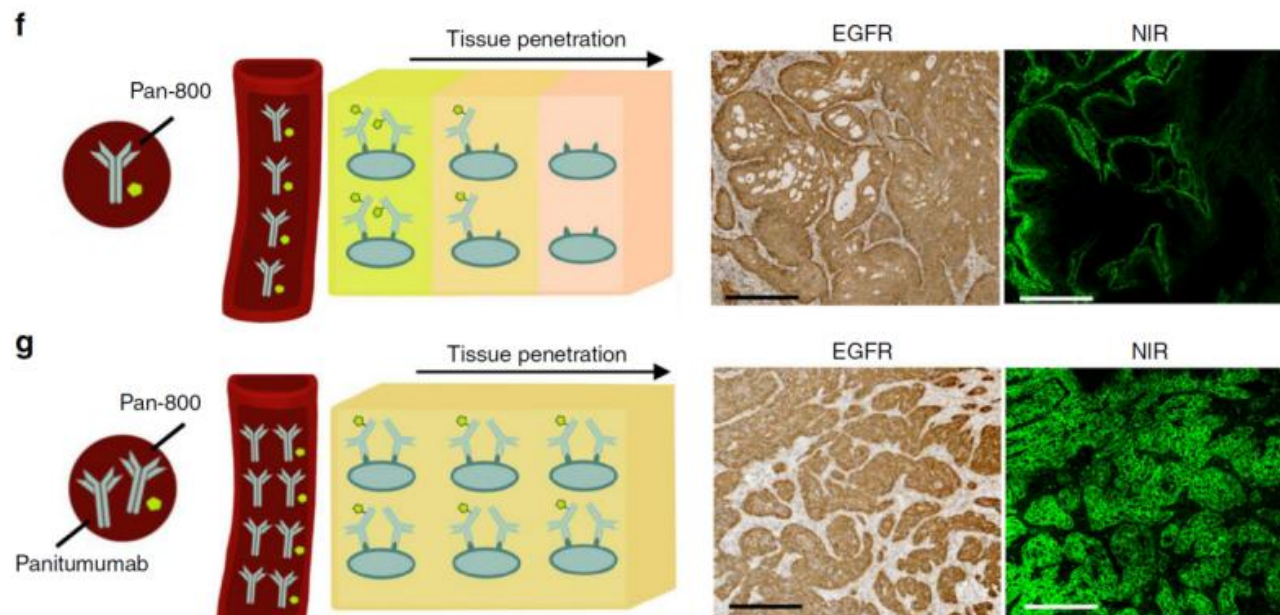


靶点选择多样，双抗ADC逐渐展开探索

通过ADC与单抗联用提升渗透率

- 母本或未标记抗体与ADC共同给药，可以克服抗体的结合位点屏障，增强ADC药物实体瘤穿透性，改善肿瘤内的分布。使用母本抗体和ADC药物共同用药，母本抗体更易被第一接触靶点捕获，ADC则无需大量用药即可向瘤内渗透。但是母本抗体和ADC药物需要有一个平衡的剂量配比，通常在临床前模型中，按照0:1, 1:1, 3:1, 8:1等不同比例进行摸索。
- 一项早期临床试验(NCT02415881)通过临床影像数据来检测母本抗体和ADC药物共同使用的组织穿透性，使用抗体（Panitumumab，anti-EGFR）偶联染料IRDye800模拟ADC药物，结果显示Panitumumab和Panitumumab IRDye800共同用药，可以显著增强Panitumumab IRDye800的组织穿透性，肿瘤内部被充分染色，而对照组仅在肿瘤边缘有染色。

图：母本抗体和ADC共用，增加组织穿透性



4

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

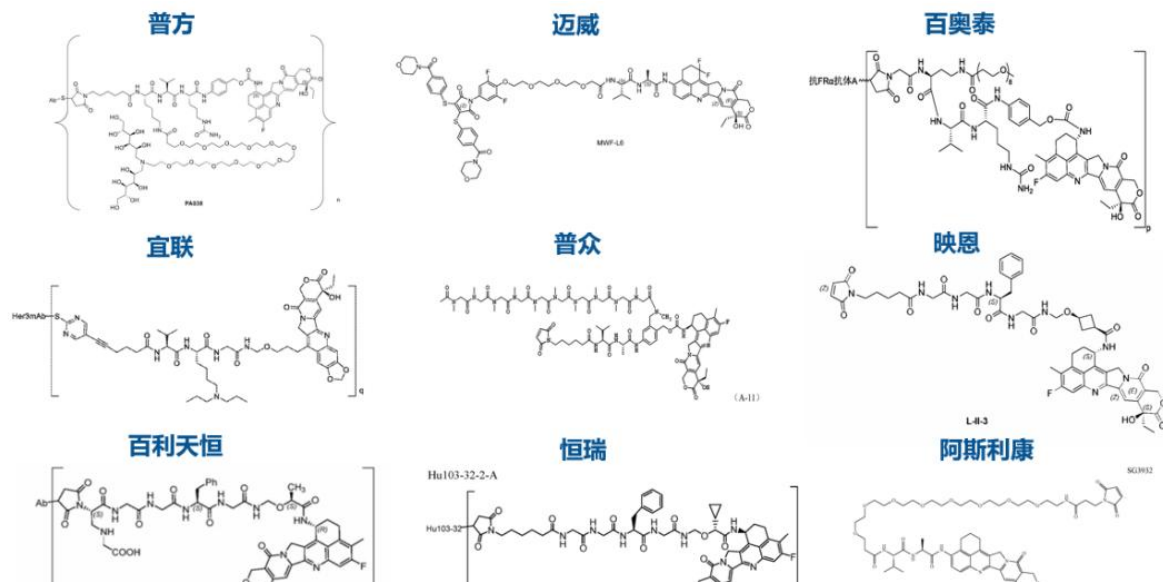


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

国内Dxd的改构成为Fast-follow的主要方向

- 在DS-8201的推动下，世界范围内对喜树碱的改构热情高涨。国内多家公司在第一三共的技术平台基础上进行差异化布局，主要对其毒素Dxd和接头进行改造创新，包括恒瑞医药、百利天恒、百奥泰、正大天晴、百济神州等，其ADC结构基本都为“抗体- (Mc-GGFG-Dxd) n”。
- 在毒素改造上，恒瑞在酰胺α位置并联环丙基，百利天恒在酰胺α位处并联甲基，正大天晴为氘代，映恩在酰胺α位置串入环丁基，百济神州则在酰胺α位并联亚甲基羟基或四元环，石药集团在酰胺α位引入其他基团或者在linker上加一个乙氧基。
- 在Linker改造上，主要通过增加linker的亲水性进行改进，百奥泰在linker前端并联PEG，普众发现在自裂结构spacer处加了聚肌氨酸，普方引入了糖链，均用的是传统的VA/VC linker。

图：各公司改构后的Linker+payload结构



毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

对于Dxd/喜树碱的改造，成功者可能终究是少数

- Dxd的细胞杀伤活性，在KPL-4, NCI-N87, SK-BR-3和MDA-MB-468细胞系中IC50值为1.43nM-4.07nM。整体而言，EXD的细胞活性约为Dxd的10倍，Dxd大约为SN38的3倍左右。
- **改构方式多样但殊途同归**：大部分公司对于Dxd的改构简单明了，改变一个基团或者添加一个基团，希望在绕过专利的同时最大程度保留有效性，而临床前的体外实验数据也表明大部分改构都体现出了优于Dxd的肿瘤细胞杀伤力，其中宜联生物改动略大一点，同时活性相比Dxd的差异也要更为显著。但因细胞实验跟铺细胞密度、检测试剂以及细胞株各不相同，不同改构之间可比性不强，相关数据只能作为参考。
- **后续临床结果可能与临床前活性有所不同**：映恩生物的DB-1303临床前数据显示强于DS-8201，但其爬坡数据最终确定剂量为8mg/kg Q3W，说明活性弱于DS-8201；而在临床疗效上，早期临床数据显示对于HER2低表达乳腺癌的ORR为38.5%（5/13），HER2阳性乳腺癌的ORR为50%（13/26），均不及DS-8201。

表：各公司针对喜树碱毒素的改构

毒素	公司	毒素改造	Linker改造	IC50/nM
DXD	第一三共	-	-	1.43-4.07
	恒瑞医药	并联环丙基		0.33-0.86
	百利天恒	并联甲基	增加亲水性	0.62 vs 2.99（DXD，下同）
	正大天晴	氘代		4.01 vs 4.45
	映恩生物	串联环丁基		5.0-9.56
	百济神州	并联亚甲基羟基或串联四元环		0.31-2.1
	石药集团	引入基团未知	引入乙氧基	5.2 vs 7.2（ng/ml）
	宜联生物	改动较大	改动较大	分子活性比Dxd整体高出一个数量级
EXD	百奥泰		并联PEG	0.35
	普众发现 普方生物		引入聚肌氨酸 引入糖链	91.85 vs 519.26 高于Eustacan单毒素

资料来源：各公司相关专利

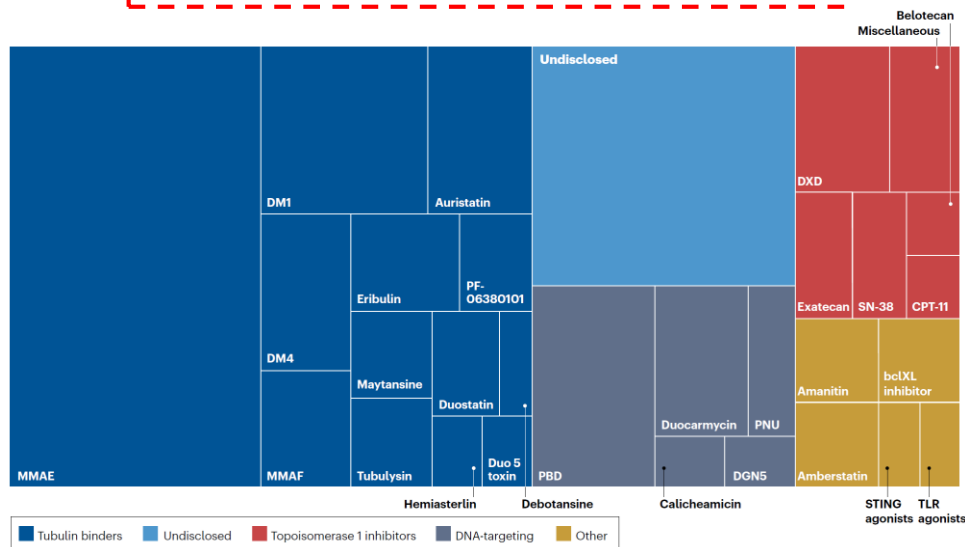


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

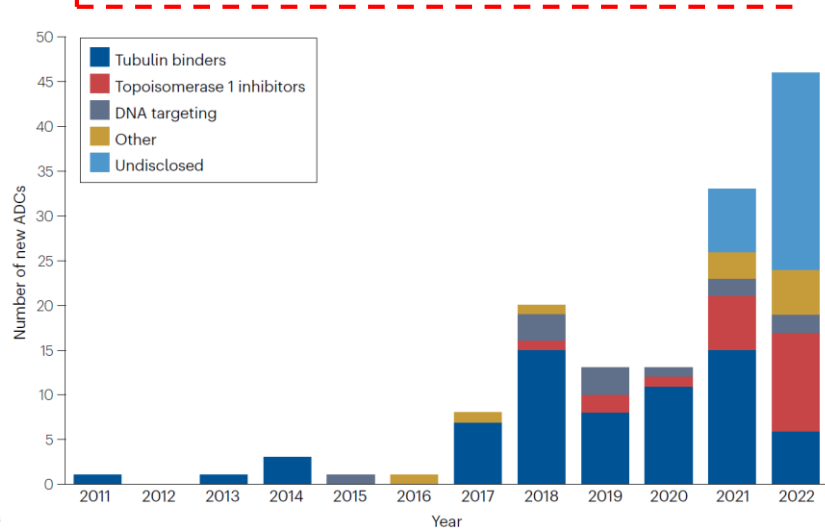
Enhertu的上市促使有效荷载毒素多样化

- 在2019年Enhertu获批上市之前，上市ADC的有效荷载主要分为微管蛋白结合剂和DNA靶向剂两大类：目前大多数正在研发的ADC项目仍旧采用MMAE等毒性较强的微管蛋白结合剂，但高DAR值往往会造成更易聚集和更高的清除率等不太有利的药代动力学特征，因此DAR值一般控制在2-4。
- Enhertu的上市使有效荷载毒素多样化提升：DAR=8的Enhertu和Trodelvy的批准上市表明在不影响溶解度、聚集倾向或药代动力学特性的情况下，有可能将更大量的细胞毒性分子与抗体连接起来。这导致了ADC范式的转变，从而开始研究具有不同作用机制的较低效力毒素作为ADC的有效荷载。现在有更多ADC药物将拓扑异构酶I抑制剂作为毒素进行研发，同时许多其他药物毒素分子被评估为潜在的有效荷载。

图：ADC管线中有效荷载的多样化



图：进入临床试验ADC有效荷载类型的变化



有效载荷多样化是ADC开发的关键一步

- 图：临床研究中相关新型毒素作用机制**



www.ipoiipo.cn

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

新型毒素ADC临床情况

毒素类型 肿瘤	毒素	ADC特征		靶点	最新临床进展（开始-结束日期）				适应症	研发公司
		ADC	抗体（载体）		I期	I/II期	II期	III期		
拓扑异构酶II抑制剂	阿霉素	SGN-15（BMS-182248）	BR-96	Lewis-Y			1999-2005(终止)		Le-Y表达上皮肿瘤，激素难治性前列腺癌，mBC，NSCLC	Seattle Genetics
	PNU-159682	IMMU-110（hLL1-DOX）	米拉珠单抗	CD74		2010年7月-2013年7月			多发性骨髓瘤	Immunomedics(Gilead Science)
		NBE-002		ROR1		2020年6月			TNBC、晚期实体瘤	NBE therapeutics(Boehringer Ingelheim)
		SOT102		CLDN18.2		2022年4月			胃癌和胰腺癌	SOTIO
RNApol II抑制剂	α-amanitin	HDP-101	J22.9-1SY	BCMA (CD-269)		2021年5月			多发性骨髓瘤	Heidelberg Pharma
Bcl-xL抑制剂	Clezutoclax	ABBV-155(mirzotamab clezutoclax)	米佐他单抗	B7-H3 (CD276)	2018年7月				晚期实体瘤	AbbVie
DHFR 抑制剂	甲氨蝶呤	-	KS1/4		1990				NSCLC	
TK抑制剂	木黄酮	B43 genistein	B43	CD19	2000年3月（终止）				ALL and NHL	Parker Hughes Cancer Center
免疫刺激剂	TLR7/8激动剂	NJH395		HER2 (ErbB2)	2018年12月-2021年（已完成）				非乳腺癌HER2+晚期恶性肿瘤	Novartis Pharmaceuticals
		BDC-1001	曲妥珠单抗（生物类似药）	HER2 (ErbB2)		2020年2月			晚期HER2表达实体瘤	Bolt Biotherapeutics
	TLR8 激动剂 (zuvotolimod)	SBT6050	帕妥珠单抗	HER2 (ErbB2)		2021年10月（终止）			HER2阳性实体瘤	Silverback Therapeutics
非肿瘤		TAK-500	CCR2抗体	CCR2	2021年10月				晚期或转移性实体瘤	Takeda
糖皮质激素	糖皮质激素受体调节剂	ABBV-3373	阿达木单抗（修美乐®）	TNF-a			2019年3月-2020年8月（已完成）		类风湿性关节炎	AbbVie
		ABBV-154		TNF-a			2021年5月		类风湿性关节炎，严重活动性克罗恩病和风湿性多肌痛	AbbVie
RNApol II抑制剂	dmDNA31	DSTA46375（抗金黄色葡萄球菌 TAC，RG-7861）	人 THIOMAB™ 抗金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	2017年5月-2020年1月（已完成）				菌血症	Genentech, Inc

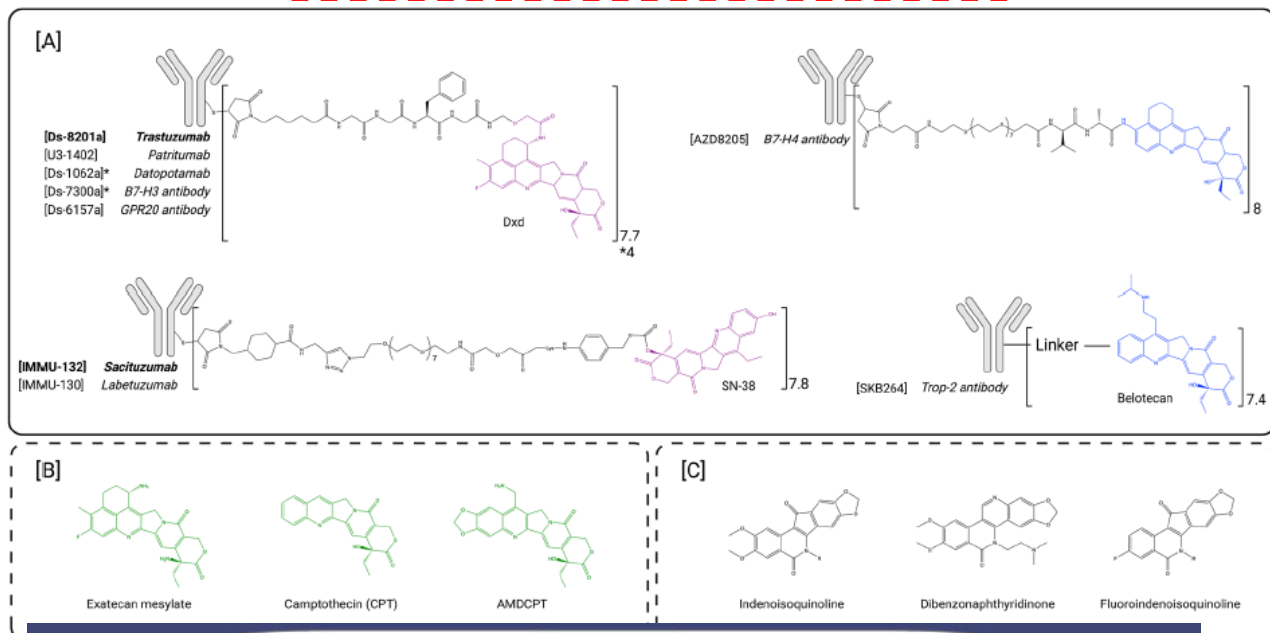


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

临床获得成功的新型毒素：拓扑异构酶 1 抑制剂

- **拓扑异构酶 (TOPs) 是一种核酶，它们的作用是使超螺旋DNA松弛，以进行转录和复制。**拓扑异构酶I作用于单链DNA，而拓扑异构酶II作用于双链DNA。拓扑异构酶抑制剂通过抑制拓扑异构酶修复机制，导致DNA损伤，从而导致细胞凋亡。最初拓扑异构酶抑制剂的效力比美登碱类或卡利霉素低100-1000倍，限制其在ADC中的应用。
- **随着Enhertu与Trodelvy获批上市，越来越多的ADC开始研究使用喜树碱类衍生物作为毒素。**作为一种典型的TOP1抑制剂，喜树碱 (CPT) 是从中国植物喜树中分离出来的植物生物碱，水溶性差；而其某些衍生物通过改善水溶性与生物利用度已获得监管机构的批准，即拓扑替康、伊立替康和贝洛替康衍生物。这些药物已被批准用于多种适应症，包括卵巢癌、肺癌、宫颈癌和结肠癌。

图：基于拓扑异构酶I抑制剂的ADC的结构

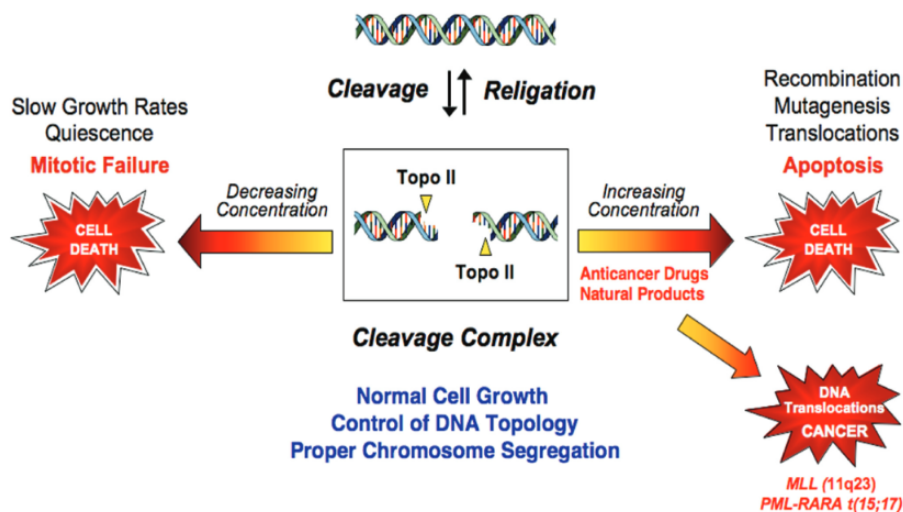


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

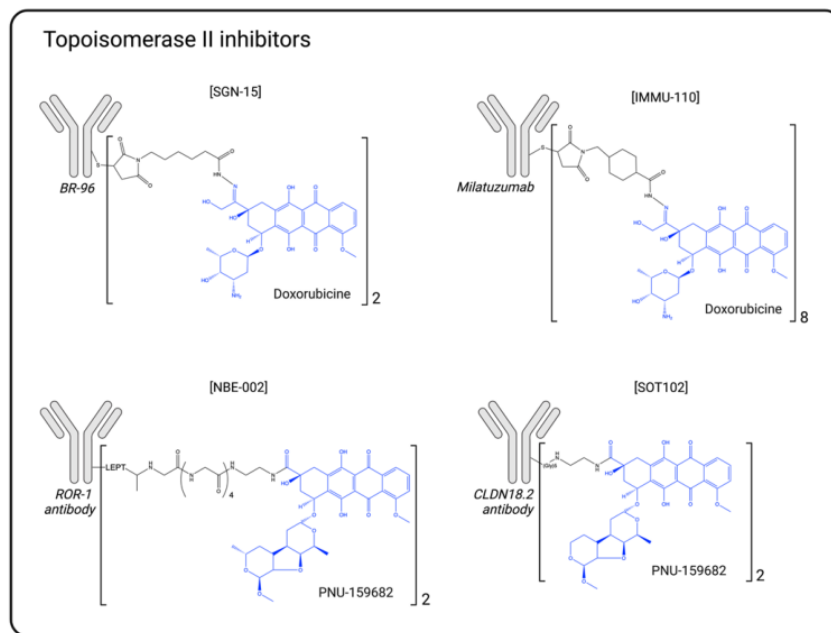
TOPO II抑制剂：艰难的探索

- 拓扑异构酶2抑制剂广泛用于血液恶性肿瘤和实体瘤的抗癌治疗，通过抑制拓扑异构酶2活性，DNA嵌入，ROS诱导和线粒体破坏发挥作用。相关的不良反应包括骨髓抑制、胃肠道毒性和特地情况下的严重心脏毒性。
- **以阿霉素 (Doxorubicine) 作为ADC有效荷载具有较大局限性**：第一代ADC药物SGN-15将阿霉素偶联到小鼠BR-96抗体上，靶向Le-Y抗原；由于连接子的不稳定和Le-Y靶标在正常组织中的表达导致毒性而于2005年终止II期临床。而靶向CD74，用于治疗多发性骨髓瘤的IMMU-11则由于疗效不及预期，于2013年终止。

图：TOPO II作用机制



图：基于TOPO II的ADC

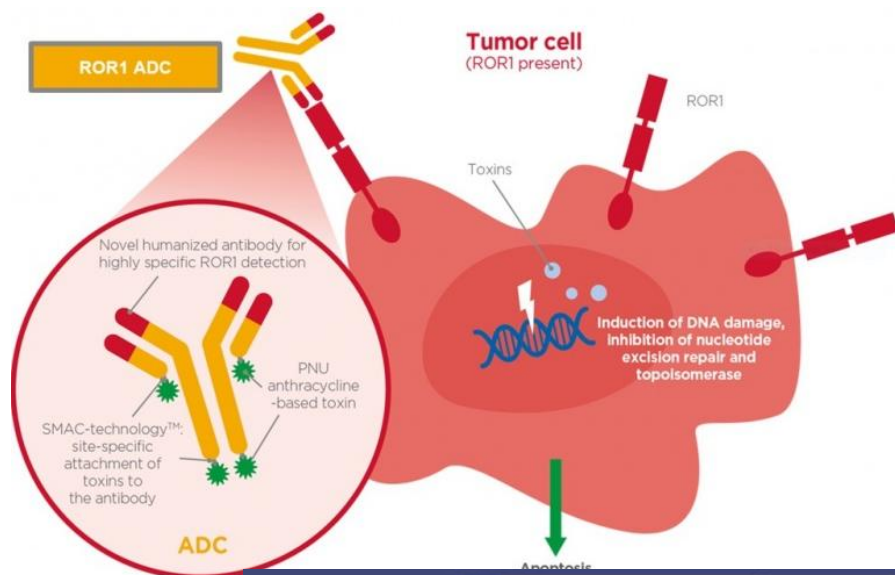


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

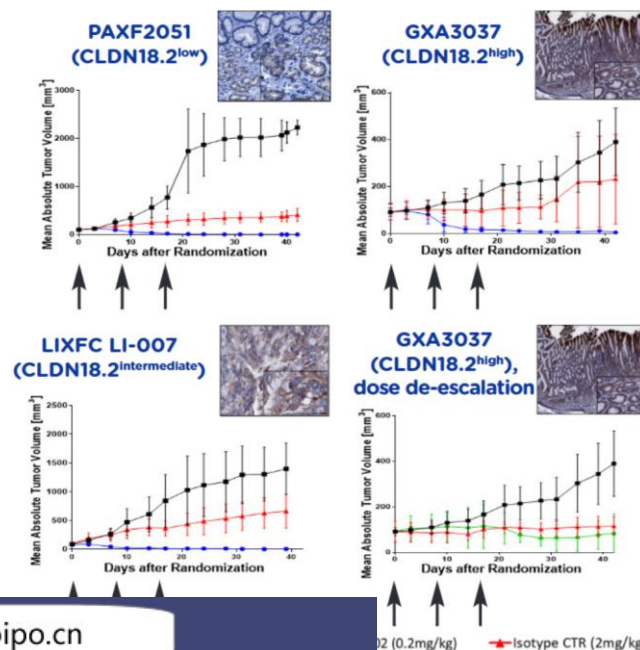
TOPO II抑制剂：蒽环类毒素ADC具有较大成药潜力

- **蒽环类毒素作为ADC荷载展现较大潜力**：NBE开发的蒽环类药物PNU-159682细胞毒性比阿霉素高100倍，基于此的靶向ROR1新型ADC药物NBE-002于2020年进入了I/II期临床试验。相关临床试验研究显示NBE-002对于多数肿瘤都显示出显著的抗肿瘤活性，其中TNBC抗肿瘤作用最为突出，作用剂量低至0.033 mg/kg。而NBE-002除了直接抗肿瘤活性外，还能够增加T细胞对肿瘤的浸润，展示出与免疫检查点抑制剂组合治疗的潜力。
- SOT102是另一款基于PNU-159682并靶向CLDN18.2的ADC药物，在低表达肿瘤中显示出很大的治疗窗口；临床前试验显示在多种肿瘤中均观察到完全缓解且与CLDN18.2表达水平无关，同时具有良好的耐受性与药代动力学特征，SOT102已于2022年4月进入I期临床试验。

图：NBE-002作用机制



图：SOT102抗肿瘤效果

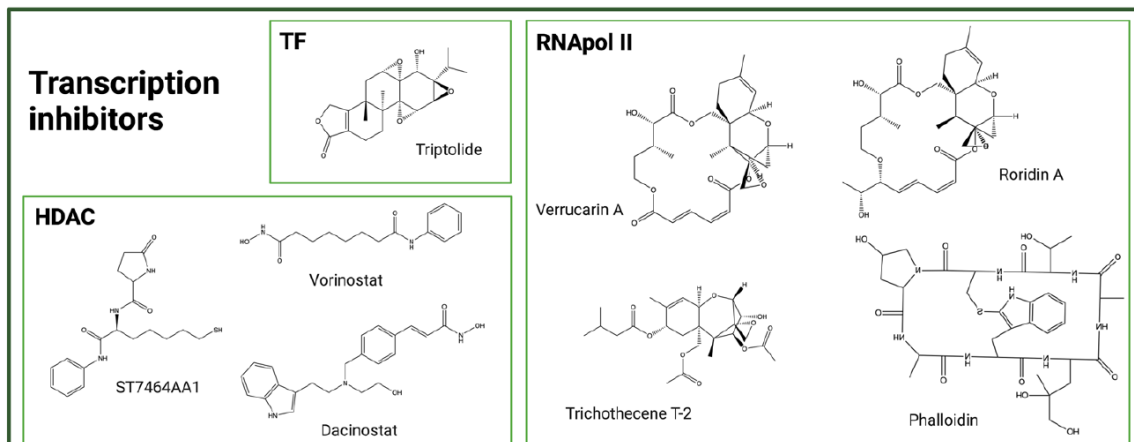


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

RNApol II抑制剂：率先进入临床的转录抑制剂毒素

- **细胞DNA转录由与DNA结合的RNA聚合酶II (RNApol II) 调节**，同时涉及转录因子(TFs)和影响转录因子的组蛋白脱乙酰酶 (HDAC)。其中在小分子药物上，已有HDAC抑制剂获批上市，而RNApol II抑制剂因耐受性较差而未有批准；但在ADC药物上，以RNApol II抑制剂为毒素的HDP-101率先进入临床，而TFs和HDACs抑制剂还处于临床前。
- **阿马毒素类化合物是一种天然的、高效的RNApol II抑制剂**，共有九种结构相似的毒素，其中 α -amanitin和 β -amanitin是两种主要毒素。Amanitin通过与RNA聚合酶II结合，导致转录和蛋白合成快速下降超1000倍，在杀死分裂肿瘤细胞的同时，还能够根除休眠肿瘤细胞，防止肿瘤的转移和复发。Amanitin具有低分子量与高亲水性，能够以较低的浓度发挥高毒性，脱靶毒性较低且不易耐药。
- 许多针对其他靶点(EpCAM、HER2、PSMA、CD19)的 α -Amanitin ADC在体外和体内也都已显示出强大的抗肿瘤活性。其他高效的RNApol II抑制剂在20世纪90年代也已被作为毒素偶联应用，如鬼臼毒素，霉菌毒素毛霉烯、疣草素A和大蒜素A。这些化合物在各种细胞系中具有纳摩尔细胞毒性，有望成为未来几年进一步研究的对象。

图：转录抑制剂毒素



中信建投证券
CHINA SECURITIES

更多免费行业报告

并购买

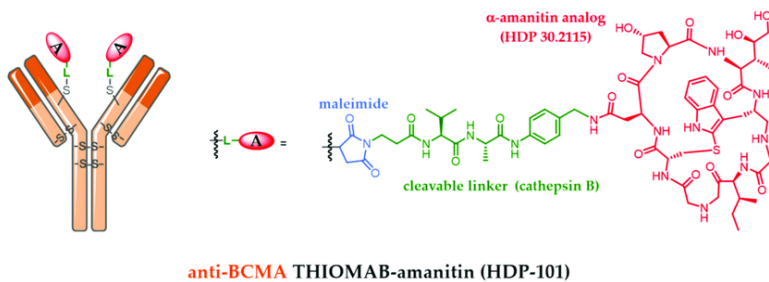
www.ipoipo.cn

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

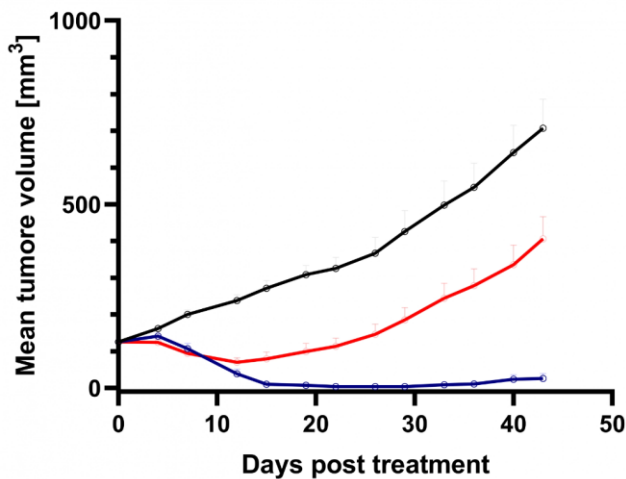
HDP-101：基于ATAC技术的RNApolII ADC

- **HDP-101是Heidelberg基于ATAC技术的核心管线，靶向BCMA，用于治疗多发性骨髓瘤：**临床前研究数据表现出优秀的抗肿瘤效果与安全性，在4.4mg/kg的剂量下，7只小鼠（n=8）达到了完全缓解，并持续超100天。目前处于I/II期临床中，预计今年将公布临床第一阶段的安全性数据，2024年有望进入临床II期研究阶段。
- **基于ATAC技术的ADC具有BIC潜力：**ATAC技术采用基因泰克开创的THIOMAB技术，以amanitin为毒素，通过定点偶联产生DAR=2的均一偶联物。在动物模型中，相较于Enhertu，HER2-ATAC实现了肿瘤的完全缓解，效果优于Enhertu。ATAC能够诱导免疫原性细胞死亡，与ICI联用具有协同效应。

图：HDP-101结构



图：HER-ATAC在乳腺癌动物模型中的疗效比较



— PBS (Control) (10mL/kg) i.v.
— Enhertu, 20 mg/kg, i.v.
— Tuzumab-ATAC, 2.5mg/kg, i.v.

ATACs独特的临床前特征	潜在的临床获益
对休眠肿瘤细胞有效	➤ 更长的PFS
对抗原低表达水平肿瘤细胞有效	➤ 更有效的治疗和更高的ORR
创新性的毒素作用机制	➤ 克服耐药性
提高对高风险 del(17p) 肿瘤的疗效	➤ 突破性认定和加速审批
Amanitin或 ATACs 未见眼毒性	➤ 优越的安全性

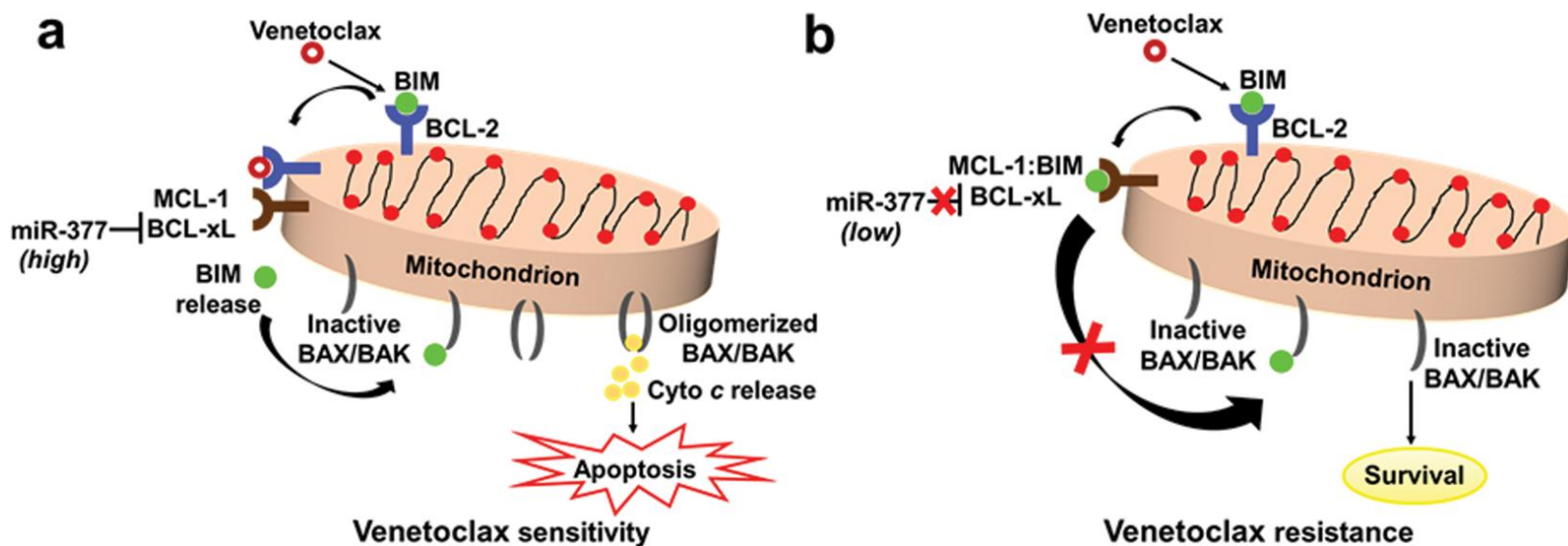
ATACs具有best-in-class的潜力

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

Bcl-xL抑制剂：通过促进细胞凋亡治疗肿瘤

- **Bcl-xL是Bcl-2家族中一个重要的凋亡抑制基因**：它在多种恶性肿瘤中高表达，与肿瘤的发生、发展及耐药性与预后不良密切相关；它的高表达与某些恶性肿瘤如鳞状细胞癌、肝癌、大肠癌和乳腺癌细胞的侵袭、转移具有重要的关系。
- **Bcl-xL和Bcl-2抑制剂根据其化学功能支架分为4大类型**：N-酰基磺酰胺类（navitoclax, venetoclax）、吲哚（obatoclax）、棉酚乙酸（AT-101, sabutoclax）和苯并噻唑啉（例如WEHI-539）。目前，Bcl-2抑制剂维奈托克（venetoclax）已被批准用于慢性淋巴细胞白血病和急性髓系白血病患者。

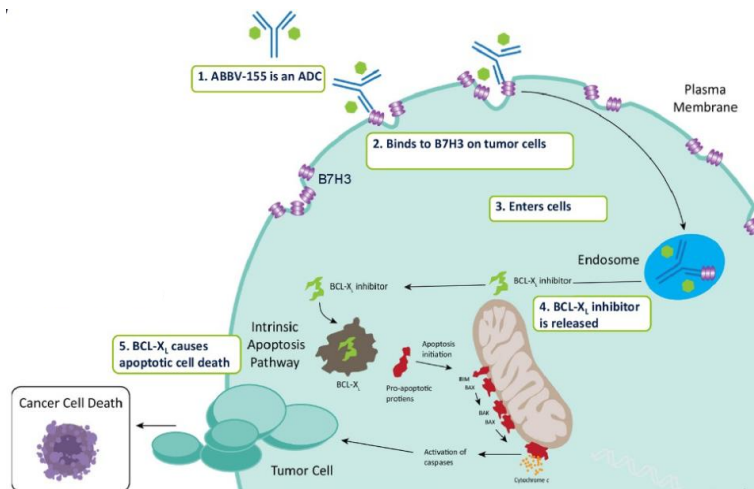
图：通过抑制Bcl-xL等促进细胞凋亡



毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

ABBV-155：针对晚期NSCLC/BC的Bcl-xL抑制剂 ADC

- ABBV-155 (mirzotamab clezutoclax) 是由靶向B7-H3的抗体与 Bcl-xL抑制剂clezutoclax相偶联而成的创新ADC药物，其在2018年进入了I/II期临床试验，用于治疗晚期非小细胞肺癌和乳腺癌患者。
- **疗效与安全性具有较大提升空间**：在31名接受ABBV-155单药治疗 (monoTx) 与28名接受紫杉醇联合治疗 (comboTx) 的患者中临床收益率分别为52%和68%；在安全性上，单药中一名患者出现致命的心脏骤停，而组合疗法中出现2例DLT (4级中性粒细胞计数减少和3级淋巴细胞计数减少)。而单药/组合针对复发/难治性实体瘤临床结果显示，针对SCLC (单药) 中确认的ORR为0%，NSCLC (单药+多西他赛) 为11%，BrCa (单药+紫杉醇) 为18%。



表：ABBV-155临床疗效数据

n(%)	单药 N=31	联合治疗 N=28
PR	0	6 (21)
SD	16 (52)	13 (46)
PD	12 (39)	3(11)
缺少基线后评估	3(10)	6 (21)
中断	3	2
数据截止时仍在进行	0	4
临床获益率 (CR+PR+SD)	16(52)	19(68)
[95%CI]	[33,70]	[48,84]

表：ABBV-155安全性数据

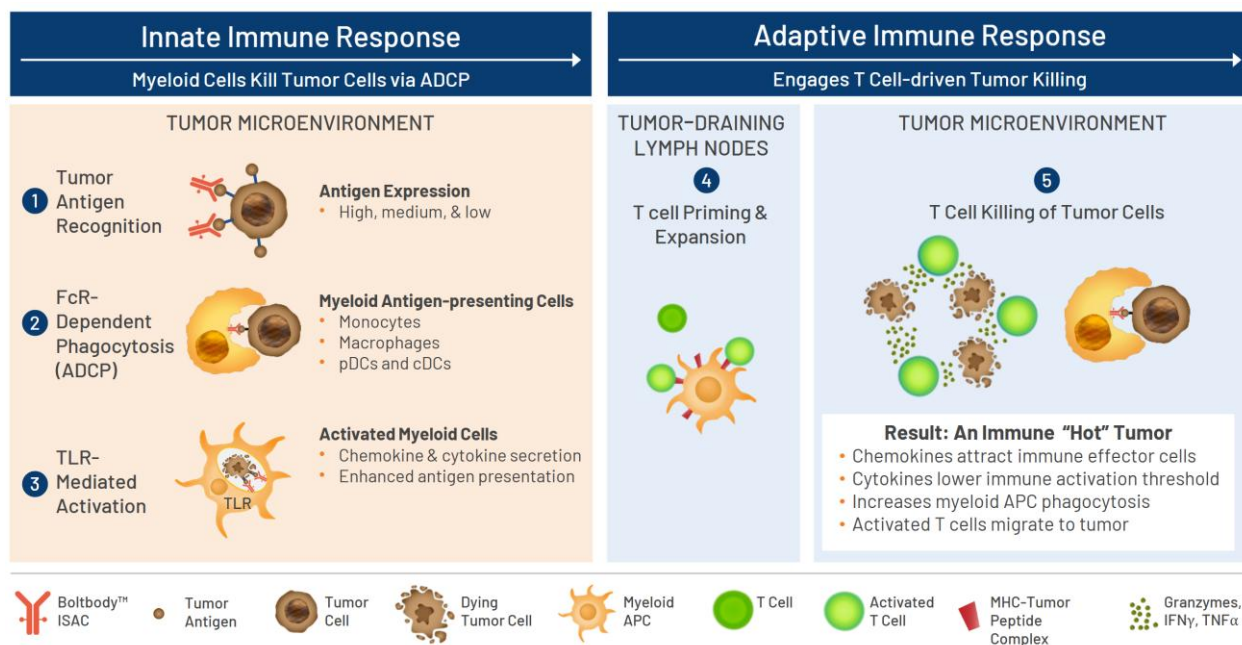
n(%)	单药 N=31	联合治疗 N=28
任何等级AE	30 (97)	27 (97)
与ABV-155相关的AE	19 (61)	25(89)
3/4级AE	14(45)	19 (68)
与ABV-155相关的3/4级AE	4(13)	10 (36)
严重AE	11 (36)	11 (39)
与ABV-155相关的严重AE	3(10)	3(11)
剂量限制性毒性	0	2(7)
4级中性粒细胞计数减少	0	1(4)
3级淋巴细胞计数减少	0	1(4)
致命AE	1(3)	0
心脏骤停	1(3)	0

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

免疫刺激抗体偶联物：长效抑瘤和具有抗肿瘤免疫记忆的ADC

- 免疫刺激剂如Toll样受体(TLR)激动剂具有良好的抗肿瘤效果，但STING和TLR激动剂等药物的全身给药会造成细胞因子释放综合征等不良反应，因此只能限制在肿瘤内注射。而将免疫刺激激动剂与抗体结合可能在改善耐受性的同时具有强大的抗肿瘤潜力，通过触发促炎细胞因子和趋化因子的产生而增强免疫应答。
- **抗体免疫刺激偶联药物 (Immune-stimulating Antibody Conjugate , ISAC)** 的技术要求与ADC非常类似，不同的是，ISAC载荷为先天免疫激动剂或调节剂，能够实现将冷肿瘤转化为免疫热肿瘤的能力；ISAC具有长效抑瘤，抗肿瘤免疫记忆，联用PD-1的协同作用等特点。目前NJH395与BDC1001 ISAC已进行临床试验，而SBT6050则因战略原因而终止。

图：ISAC作用机制



毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

ISAC距离成药仍有一定距离

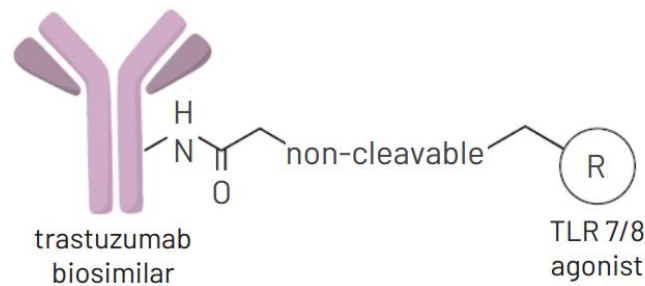
- 目前，ISAC处于临床阶段的药物主要包括Toll样受体激动剂（TLR）类ISAC药物TAC-001、BDC-1001和NJH395；STING激动剂ISAC药物有XMT-2056，TAK-500等。
- **因毒性问题导致药效较难提升，多数项目难以通过剂量爬坡阶段**：BDC-1001 I/II期临床初期数据在临床上安全性良好，但治疗40例患者，ORR仅2.5%，DCR为32.5%，需要提高给药频率来达到一定的药效。NJH395 I期临床结果表现出一定的治疗潜力，但诺华最新管线中已无NJH395。XMT-2056的I/II期数据显示治疗14例可评估患者ORR仅7%，副作用强，已于2022年终止。TAK-500血浆细胞炎症因子释放严重，肿瘤靶向递送能力较弱，具有潜在的安全性风险。
- ISAC在保证安全性前提下提高药效具有较大难度，另外ISAC可能会促进抗药抗体的产生，同样影响药物疗效。

表：进入临床阶段的ISAC

药品名称	公司	靶点	适应症	临床阶段
trastuzumab imbotolimod (BDC-10011)	Bolt Biotherapeutics	HER2；TLR8；TLR7	实体瘤	I/II期
TAC-001	Tallac Therapeutics	TLR9；CD22	实体瘤	I/II期
NJH395	Novartis	HER2；TLR7	实体瘤	I期
TAK-500	Takeda pharmaceuticals	CCR2；STING	实体瘤	I期
XMT-2056	Mersana Therapeutics	HER2；STING	HER2阳性乳，乳腺癌， 胃癌，非小细胞肺癌，结 直肠癌	I期（已停止）
SBT-6050	Silverback Therapeutics	HER2；TLR8	实体瘤	II期（已终止）

BDC-1001 : First-in-Class HER2 靶向 Boltbody™ ISAC

- 图：BDC-1001结构**



表：20mg/kg q2w BDC-1001单药与联合治疗临床疗效

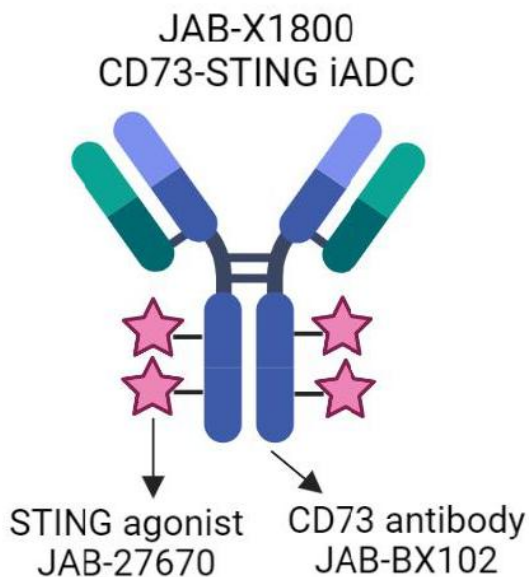
	BDC-1001 20mg/kg (n=7) 4肿瘤类型	BDC-1001 20mg/kg+纳武单抗 (n=8) 5肿瘤类型	整体 (n=15) 7肿瘤类型
治疗评估, n (%)			
PR	2 (29%)	2 (25%)	4 (27%)
SD	3 (43%)	4 (50%)	7 (47%)
PD	2 (29%)	1 (13%)	3 (20%)
未评估	0	1 (13%)	1 (7%)
客观缓解率, n (%)	2 (29%)	2 (25%)	4 (27%)
疾病控制率≥6周, n (%)	5 (71%)	6 (75%)	11 (73%)
疾病控制率≥24周, n (%)	3 (43%)	4 (50%)	7 (47%)
肿瘤缩小, n (%)	4 (57%)	5 (63%)	9 (60%)

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

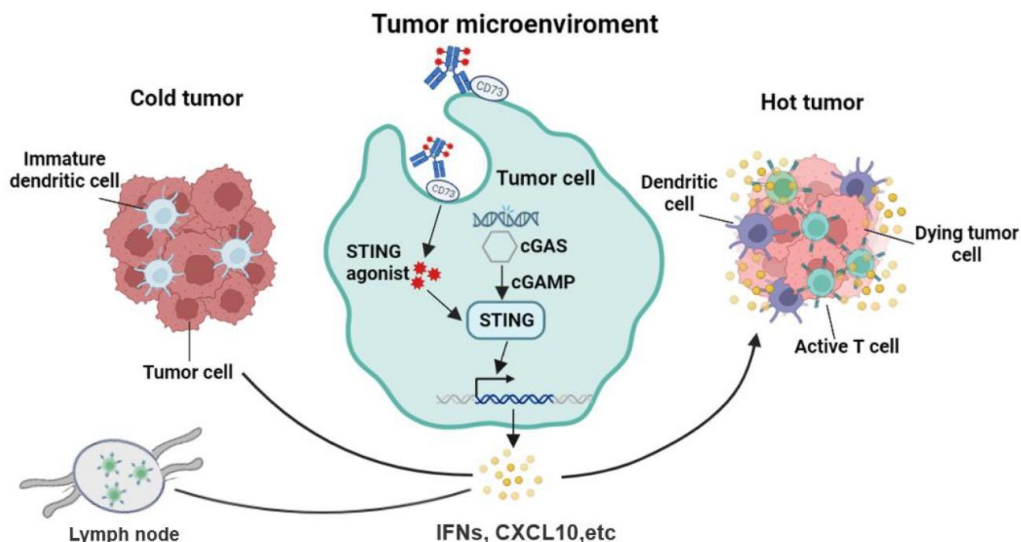
国内公司加速布局ISAC，JAB-X1800崭露头角

- **国内相关公司开始布局ISAC**：2021年8月信达生物以500万美元首付款，不超过1000万美元的里程碑付款从Bolt Bio引进BDC-1001，加思科在2023年AACR上公布其ISAC临床前研究数据，启德医药ISAC正在申请临床。
- **JAB-X1800临床前数据展现强大的治疗潜力**：JAB-X1800是加思科将强效STING激动剂与CD73单抗结合而成的iADC(CD73-STING iADC)。临床前研究结果显示JAB-X1800具有良好的等离子体稳定性，亲水性好，均一性高，血浆稳定性优良，在人血浆中7天释放约5%，在不牺牲药效的情况下最大程度提高了稳定性。同时与PD-1联合使用具有协同作用，整体上具有强大的有效性和安全性。

图：JAB-X1800结构



图：JAB-X1800作用机制

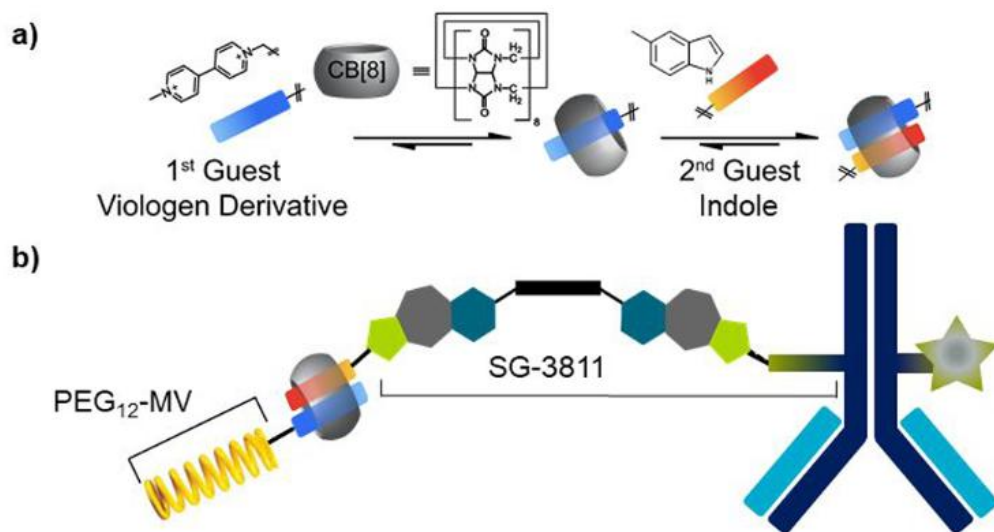


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

平衡毒素的疏水性与亲水性

- **寻找疏水性与亲水性之间的平衡**：有效荷载的疏水性过高，尤其是叠加DAR值高的因素后，易诱发抗体聚集，引起药物清除率和免疫原性增加，从而降低药效；而亲水性过高，虽然降低ADC聚集，但也会降低ADC膜渗透性和旁观者效应
- 一项研究引入了一种主-客化学方法，通过使用一种名为CB[8]的胶囊，将12聚乙二醇（PEG）与在C2'位置含有吲哚分子的吡咯并二氮杂卓二聚体（SG3811）封装在一起，形成一种ADC，从而改善了SG3811有效载荷的理化性质。亲水性PEG平衡了疏水性有效载荷，提高了ADC的整体稳定性，但又不会因化学修饰而丧失药效。

图：PEG增加亲水性



Supramolecular formulation to improve ADCs physical stability

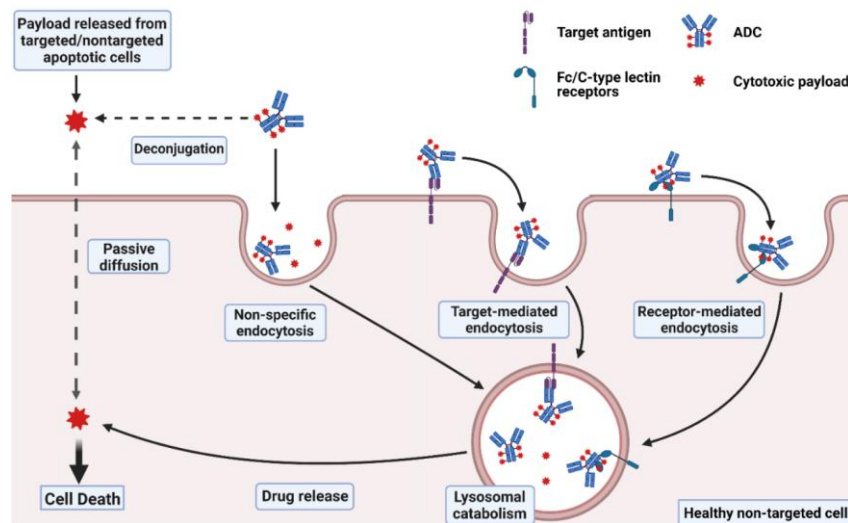
毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

ADC的不良反应主要由荷载毒素所决定

- **毒素分子进入正常细胞导致ADC的不良反应**：完整的ADC分子可以通过与靶抗原或Fc/C型凝集素受体结合时而内化，也可以通过非特异性内吞作用进入正常细胞；游离的毒素分子则可以通过被动扩散（膜渗透性）和接头-毒素化合物的非特异性内吞（不具有膜渗透性）进入正常细胞。
- **不良反应的类型主要取决于毒素分子**：ADC的不良反应大致可以分为与抗体靶向抗原无关的脱靶脱瘤毒性，通常类似于相同毒素化疗产生的不良反应，是可预期的主要不良反应；另外由靶向正常细胞同抗原的靶向脱瘤毒性，是不同于化疗药物的ADC意外毒性。

毒素	已上市/临床后期	连接子类型	主要毒性
微管蛋白抑制剂			
MMAE	Adcetris, Polivy, Padcev, Tivdak, RC48	可裂解	中性粒细胞减少、周围神经病变、贫血、皮肤毒性
MMAF	Blenrep	不可裂解	血小板减少症、眼毒性、肝毒性
DM1	Kadcyla	不可裂解	血小板减少症、肝毒性
DM4	Elahere	可裂解	中性粒细胞减少、贫血、周围神经病变、眼毒性
DNA交联剂/烷化剂			
卡奇霉素	Mylotarg, Besponsa	可裂解	中性粒细胞减少、血小板减少、肝毒性
PBD	Zynlonta	可裂解	中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、浆膜积液、肾单位中毒、皮肤毒性
多卡霉素	SYD985	可裂解	中性粒细胞减少、血小板减少、浆膜积液
拓扑异构酶抑制剂			
SN-38	Trodelyv	可裂解	中性粒细胞减少、胃肠道毒性
Dxd	Enhertu	可裂解	中性粒细胞减少、胃肠道毒性

图：ADC毒性的机制



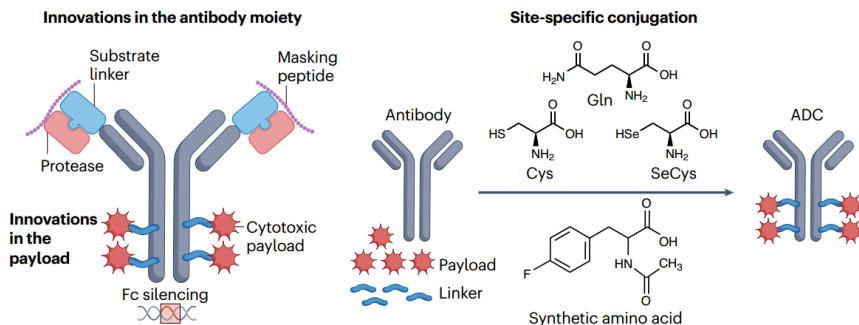
毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

优化ADC安全性的新兴策略

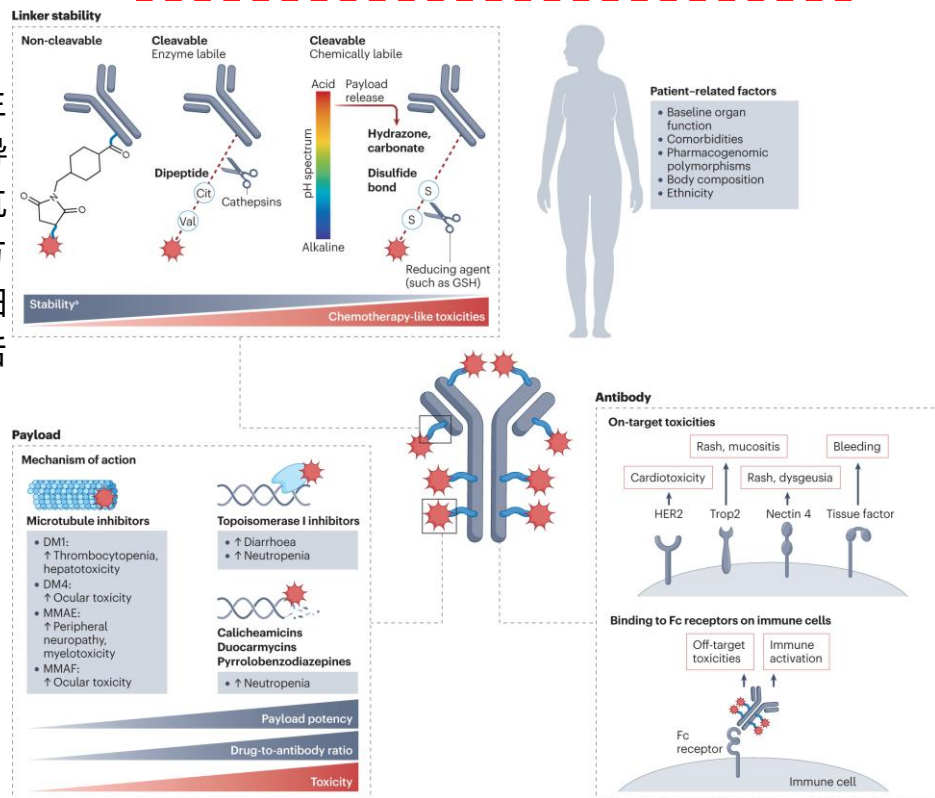
- **多种因素影响ADC毒性**：虽然ADC的毒性往往取决于有效荷载的选择，同时也取决于抗体和连接子的稳定性，并在不同患者之间存在差异。
- **通过多种药物设计优化ADC安全性**：包括但不限于产生前体-药物偶联物，沉默ADC的Fc部分以避免Fc受体介导的毒性和位点特异性偶联技术。另外与以负载毒素为抗原的抗体片段的共同给药是另一项提高ADC耐受性的方法。通过结合循环中游离的毒素分子，减少到达正常细胞的分子数，从而减少脱靶毒性而不影响ADC抗肿瘤活性。

图：通过药物设计优化ADC安全性

b Drug engineering



图：ADC毒性的决定因素



毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

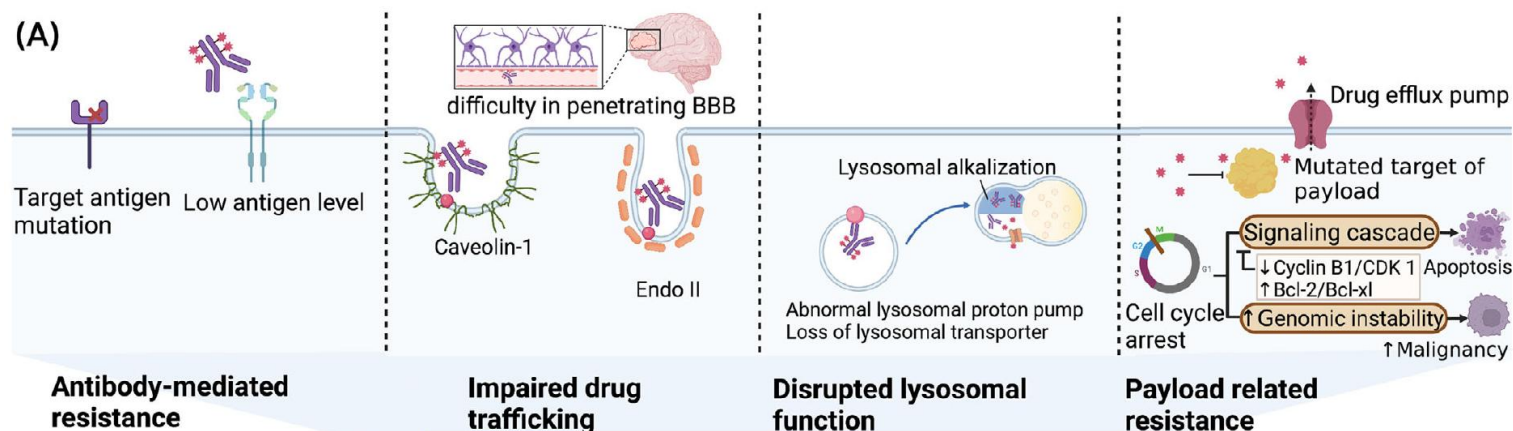
毒素潜在耐药性机制复杂

➤ ADC耐药性的潜在机制可分为：

1. 抗体介导的耐药：靶点抗原突变、表达减少等导致抗原抗体结合不足
2. 药物运输受损：内吞相关蛋白受损导致内吞减少
3. 溶酶体功能破坏：溶酶体酶活性下降以及溶酶体膜运输蛋白的受损影响毒素从溶酶体中的释放
4. 有效负载相关的耐药：过表达药物外排转运蛋白、毒素作用位点的突变等

➤ 利用多种方式解决ADC药物的耐药性：1) 优化药物设计，同一个抗体上连接两个不同的负载毒素，通过互补特性使ADC能够在保持有效的同时克服耐药性，如MMAE和MMAF偶联的HER2靶向抗体和与MMAE及 α -鹅膏蕈素偶联的FGF2靶向抗体；2) 将ADC与其他具有不同作用机制和最小重叠毒性作用的靶向疗法联合；3) 使用预测性生物标志物追踪耐药性的变化。

图：ADC耐药机制



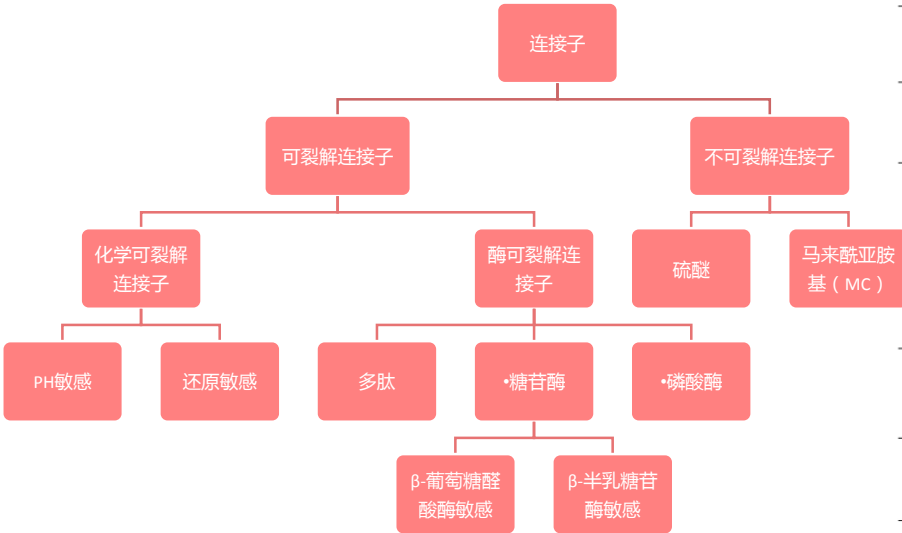
Resistance mechanisms in breast cancer

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

连接子是影响ADC疗效的重要因素

- 连接子是建立抗体与载荷毒素共价连接的部分，不仅关系到药物的稳定性，还影响其药代动力学、药效学和治疗窗。连接子应具有适当的稳定性，避免到达靶点前裂解而产生脱靶毒性；同时在作用位点快速裂解或酶解，高效释放载荷毒素；还需保持适当的亲水性，疏水性过高会使ADC更易聚集，增加了MDRI的外排和药物清除，使药效降低。
- 连接子从载荷毒素的释放机制上可分为可裂解连接子和不可裂解连接子：而可裂解连接子可进一步细分为化学可裂解和酶可裂解，虽然可裂解连接子在适用范围上通常优于不可裂解连接子，但在血液循环中存在更大的不稳定性。因此，可裂解连接子的成功取决于有效区分血液循环条件和靶细胞条件的能力。而随着对旁观者作用的重视，可裂解连接子已经成为在研ADC项目中的主要连接子类型，超过80%的临床批准的ADC采用可裂解连接子。

图：ADC连接子分类



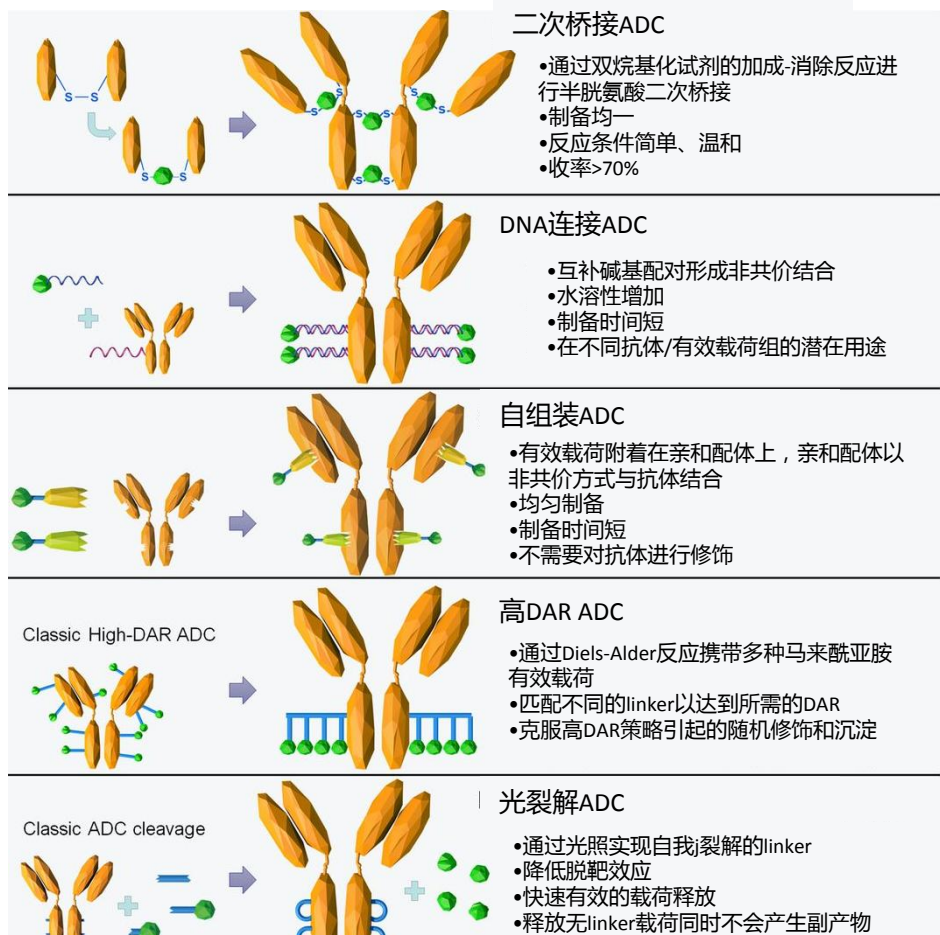
图：ADC常用连接子

Abbreviation	Chemical Structure	Linker Type
MHH		Chemical labile (acid labile) linker
DSDM		Disulfide-containing reducible linker
Sulfo-SPDB		Disulfide-containing reducible linker
MC-VC-PABC		Enzymatically cleavable linker
SMCC		Non-cleavable bifunctional linker
Mal-PEG-NHS		Non-cleavable spacer linker
GBC		Enzyme-labile β-Glucuronide linker

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

通过整体新型连接子技术实现均相制备

- **目前的ADC连接子研究重点：**使用创新连接子技术实现均相的ADC制备，开发能够更加方便和高效地将抗体连接到其有效载荷的接头技术，在保持均一性的同时增加DAR值。

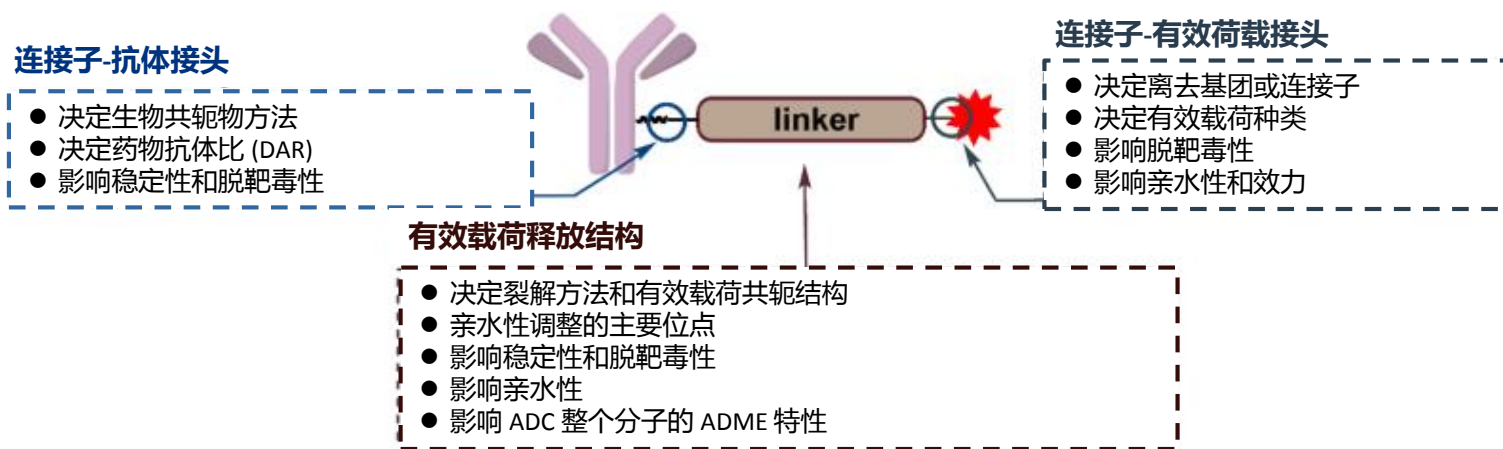


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

ADC连接子主要通过三大组成部分进行优化

- **ADC药物连接子主要由三大部分组成：**（1）抗体-连接子接头（2）有效载荷释放结构（可裂解连接子）（3）连接子-有效载荷接头。近年来，连接子的化学结构得到了优化，而优化主要集中在改善连接速度、血浆稳定性、亲水性和有效载荷释放率上。
- **连接子优化的主要方式包括四个方面：**（1）优化现有的化学触发释放有效荷载结构剂并开发新型有效载荷释放结构，以产生高选择性连接子；（2）开发新型连接子-抗体接头，以产生稳定、均质的ADC；（3）开发新型的连接子-有效载荷接头，以扩展有效载荷；（4）优化连接子，以改善ADC的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）。

图：ADC连接子三大部分的重要作用



 = Monoclonal antibody  = Payloads

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

有效载荷释放结构的化学触发因素

化学触发器	结构	机制	有效荷载
酸裂解	脘触发器	肿瘤酸性微环境或溶酶体的低 pH 值裂解	Calicheamicin
	碳酸盐触发器		SN-38
	甲硅醚触发器		MMAE
谷胱甘肽 (GSH) 裂解	二硫触发器	细胞质中高水平的 GSH 可使连接子裂解	DM1, DM3, MMAE ; PBD
Fe(II) 裂解	1, 2, 4-三氧杂环戊烷触发器	通过提高亚铁的含量来裂解	MMAE
组织蛋白酶裂解	二肽触发器	溶酶体中的酶蛋白酶裂解	MMAE, DM1
	三甘氨酸 (CX) 触发器		DM1
	cBu-Cit 触发器		MMAE, PBD
糖苷酶裂解	β -葡萄糖苷酸触发器	溶酶体中 β -葡萄糖醛酸酶裂解	MMAE
	β -半乳糖苷触发器	溶酶体中 β -半乳糖苷酶裂解	MMAE
磷酸酶裂解	焦磷酸盐触发器	溶酶体中磷酸酶和焦磷酸盐裂解	Budesonide
硫酸酯酶裂解	芳基硫酸盐触发器	溶酶体中硫酸酯酶裂解	MMAE
光响应裂解	七甲胺花青荧光基团触发器	通过近红外光照射 ($\lambda = 650-900 \text{ nm}$) 裂解	CA-4
	邻硝基苄基触发器	通过紫外线照射 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) 裂解	MMAE
	PC4AP 触发器	接头通过近红外 (NIR) 光照射 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) 和与附近胺的分子内加成反应进行裂解	DOX
生物正交裂解	dsProc 触发器	生物正交裂解: Cu (I) -BTAA/dsProc	DOX
不可裂解	MD 连接器	不可裂解, ADC 进入溶酶体后代谢为氨基酸衍生物、连接子和细胞毒性分子复合物	TRMRA
	PEG接头与炔烃、三唑和哌嗪中间体		PBD Dimer
	Mal-PAB 接头		MMAE

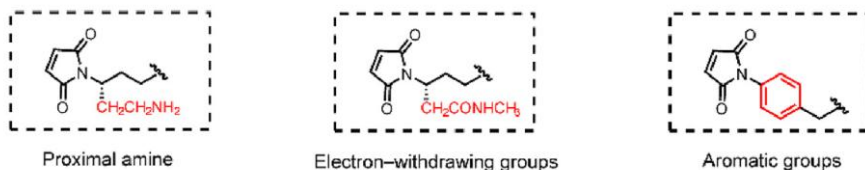
毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

连接子接头的优化

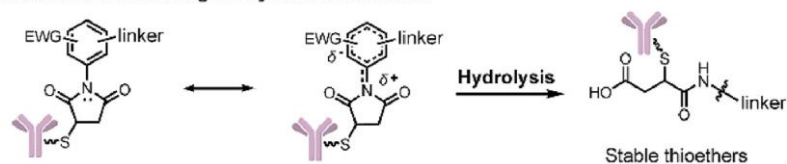
- **在抗体-连接子接头方面：**抗体-连接子接头的修饰主要是解决传统马来酰亚胺接头的逆向迈克尔消除反应导致的脱靶毒性以及开发均一-DAR值的ADC，包括使用硫代琥珀酰亚胺的N-苯基马来酰亚胺、双（乙烯基磺酰基）哌嗪、N-甲基-N-苯基乙烯基磺酰胺以及基于铂（II）的接头，都在体外或体内的研究中体现出相比传统ADC（Kadcyla）更高的稳定性和更好的治疗效果。
- **在连接子-有效载荷接头方面：**传统ADC仅使用有限的接头，例如氨基甲酸酯接头和碳酸盐接头，但随着有效载荷种类的快速扩张，现有的连接子-有效载荷附件已不能满足要求，因此需要优化接头以适应新的有效载荷，例如季铵接头可以高效地连接有效载荷与叔胺；一种邻羟基保护的芳基硫酸盐（OHPAS）接头，应用于高度稳定的二芳基硫酸盐结构。

图：优化马来酰亚胺接头的结构和作用机理

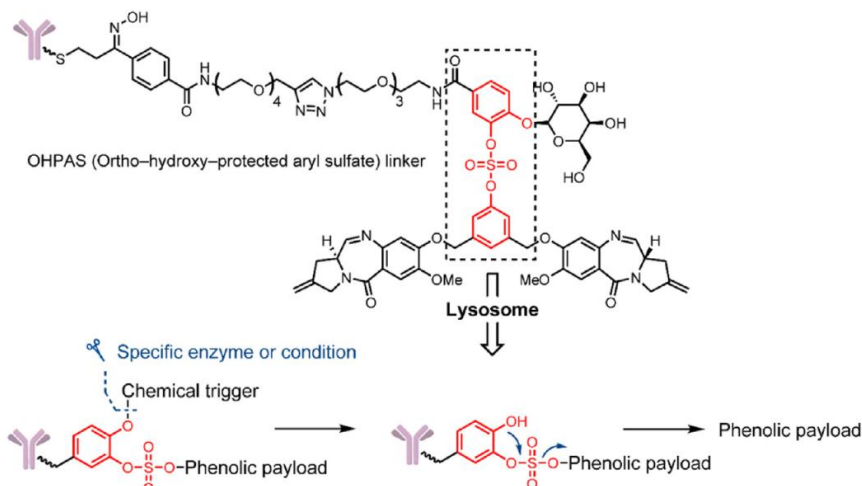
A Functional groups against retro-Michael addition



Mechanism of stabilizing the cysteine attachment



图：OHPAS接头结构



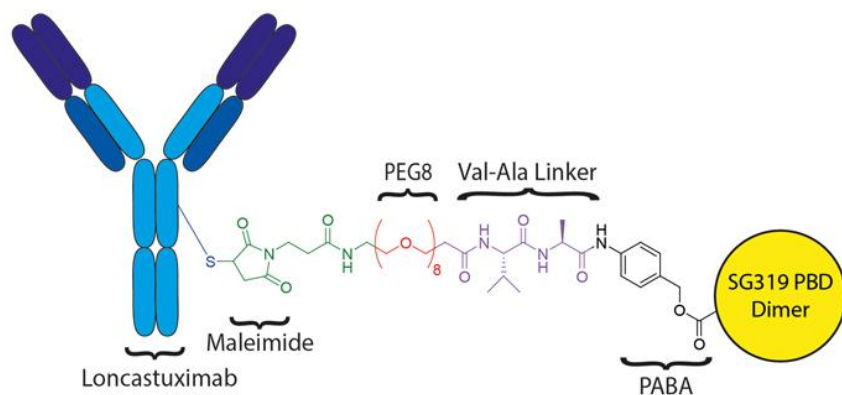
毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

连接子的ADME优化

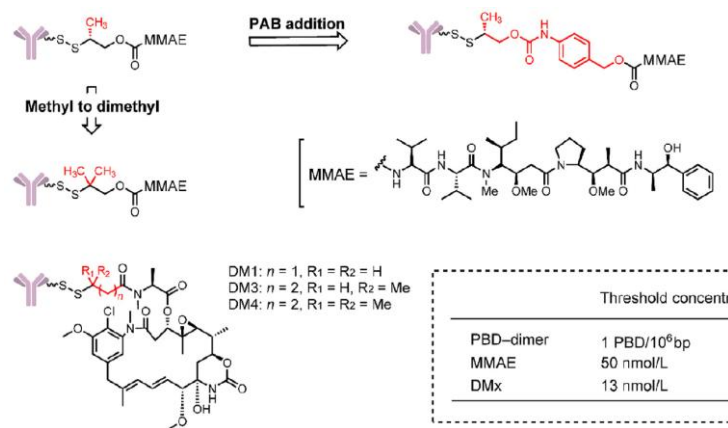
- **连接子亲水性优化**：ADC的低亲水性会降低偶联效率与DAR值，同时在血浆中容易聚集而被清除，被正常细胞非特异性摄取而导致脱靶毒性。提高ADC连接子亲水性的主要策略可以分为两类（1）将PEG或磺酸盐部分掺入ADC接头（2）开发高亲水性接头，如磷酸盐基接头或带电接头，国内康源久远具有PEG 双抗ADC技术 (P-BsADC)的储备。
- **肿瘤中的有效载荷动力学优化**：除了连接子接头的亲水性会影响ADCs的等离子体动力学和脱靶毒性外，接头也会影响肿瘤中的有效载荷动力学，从而决定ADC的体内疗效。例如甲基和环丁基取代二硫键的抗CD22二硫醚-PBD-ADC相比环丙基接头的ADC具有更高的抗肿瘤活性，双甲基二硫醚（DiMe-SS）-MMAE-ADC显示出比甲基二硫醚（Me-SS）-MMAE-ADC更高的肿瘤递送效率和肿瘤生长抑制作用。

图：采用含PEG连接子的ADC（Zynlonta）

Zynlonta, average DAR: 2.3



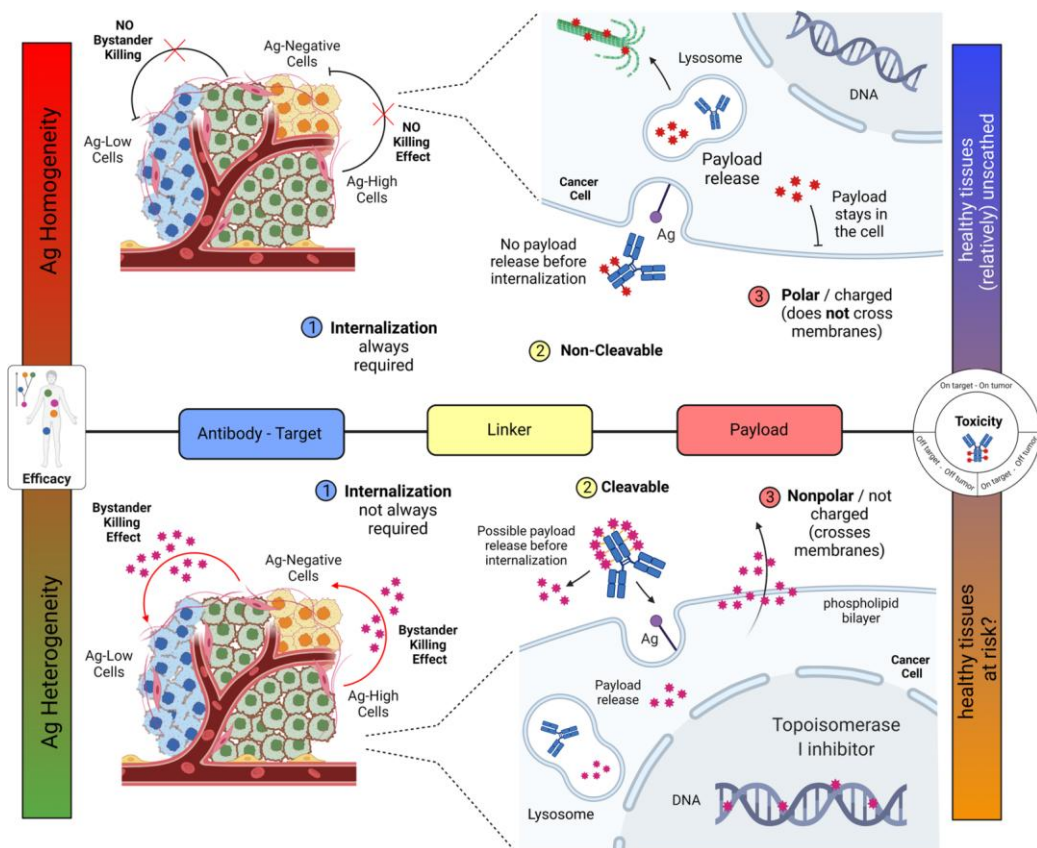
图：含 MMAE 的 ADC 和含 DMx 的 ADC 的结构优化



毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

旁观者效应毒性需做好平衡

- **旁观者效应的药理学决定因素**：通常ADC通过内化发挥作用，具有旁观者效应在靶点上并不一定要求高内化率，但基本上要求可裂解连接子和非极性/不带电的有效荷载。
- **旁观者效应对增强ADC疗效具有一定贡献**：相关临床前和临床证据都证明了旁观者效应在ADC作用机制中的重要作用，并且可能是导致其适应症扩大的原因之一。已知HER2表达具有相关异质性的肿瘤（例如GC、CRC）并未从T-DM1治疗中获得显著益处，而T-DXd则显示出稳定的缓解率。同时T-DXd在HER2低表达的乳腺肿瘤中显示出30-40%的缓解率，而T-DM1没有表现出活性。
- **旁观者效应仍需要做好权衡**：虽然旁观者效应理论上可以增强对非靶细胞的杀伤力，但同时也降低了对靶细胞的杀伤力（通过降低细胞内有效载荷的浓度），同时可能会引起非肿瘤组织的毒性，如何分配对内化细胞的杀伤和旁观者效应仍需更进一步的临床研究。

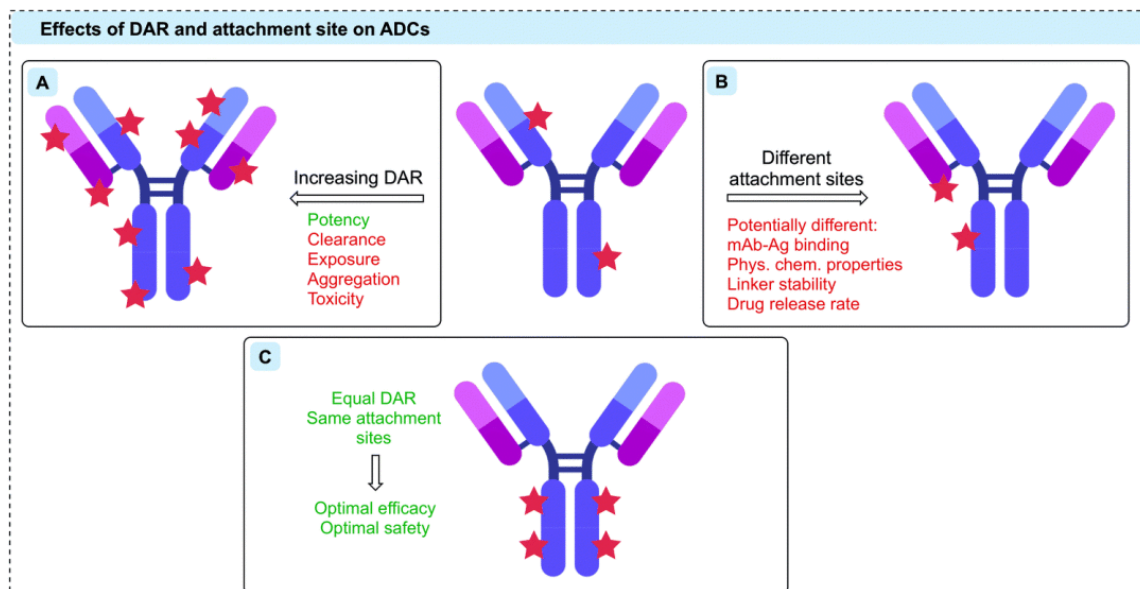


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

通过位点特异性偶联固定结合位点和DAR值

- **每个靶细胞可以内化的 ADC数量有限，因此需要最大化和固定DAR以提高效力：**一般来说DAR过高容易聚集而被清除，DAR过低会降低疗效。DAR值与连接子与有效荷载高度相关，对于常用的linker-payload组合，最佳DAR为2-4，但在少数情况下，通过使用高亲水性连接子可使DAR达到8（Enhertu和Trodelvy）。DAR分布宽的ADC混合物因药代动力学、活性、安全性各不相同，导致稳定性、疗效、生产的可重复性下降。位点特异性偶联使DAR值分布集中，降低异质性水平，提高ADC药物的稳定性，改善了药动学特性，使之更易预测。
- **连接子与抗体的结合位点是影响ADC的重要因素：**结合位点应位于抗原结合区域的远端，从而使抗体结合和内化不受影响。此外，结合位点还可以对接头稳定性产生巨大影响，这决定了药物在循环中和肿瘤部位的释放速率。

图：位点特异性偶联的主要作用

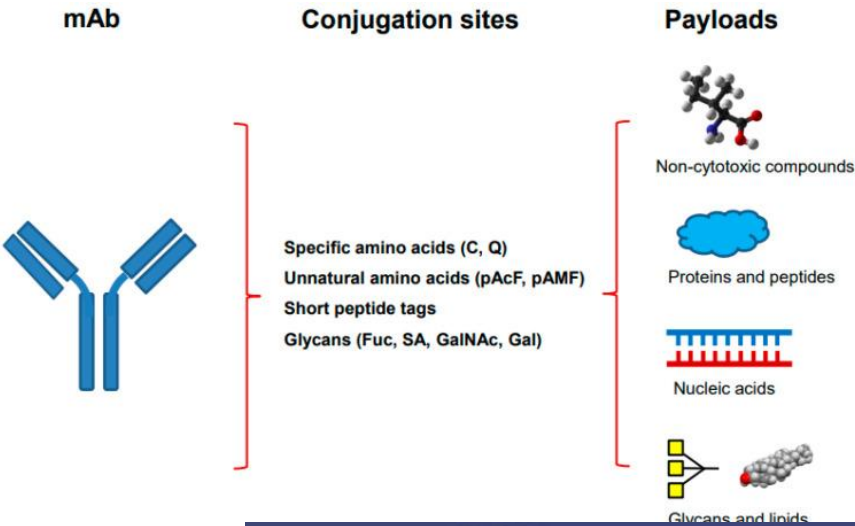


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

根据抗体修饰不同，位点特异性偶联主要分为4类

- **位点特异性抗体偶联始于单克隆抗体的工程或修饰**：对IgG抗体的Fab或Fc区域进行工程改造，通过使用基因工程，代谢标记或化学酶修饰引入不同的偶联位点，与不同的有效载荷偶联，包括非细胞毒性化合物、蛋白质和肽、核酸以及聚糖和脂质。
- **位点特异性偶联方法主要可以分成4类**：特定氨基酸、非天然氨基酸、短肽标签或修饰的聚糖。通过Cys特定氨基酸偶联相对简单，不需要特殊的试剂或酶，但体内存在潜在的不稳定性；非天然氨基酸则通常需要特殊试剂和基因工程；通过抗体聚糖偶联不需要基因工程，但需要特殊的试剂和酶；短肽标签偶联具有高选择性和稳定性，但可能存在潜在的免疫原性。通过工程化Cys、非天然氨基酸和酶促聚糖重塑-无金属点击化学（GlycoConnect）进行的位点特异性偶联已经大规模应用于临床阶段的ADC药物中。

图：位点特异性偶联中抗体与荷载



图：4类位点特异性偶联

技术	共轭位点	基因工程	代谢标记	化学酶修饰
特定氨基酸	C (Cys) , Q (Gln)	+	-	±
非天然氨基酸	pAcF、pAMF、Sec等	+	+	±
聚糖	唾液酸、GalNAc、GlcNAc、Gal、Fuc 等	-	±	+
短肽标签	LLQG , LCTPSR , 等	+	-	+

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

主要位点特异性偶联方法的优点与局限性

- 从主要通过随机赖氨酸或半胱氨酸偶联合成的第一代ADC开始，位点特异性偶联不断发展并取得突破，使得均质ADC逐渐成为未来ADC的主流。

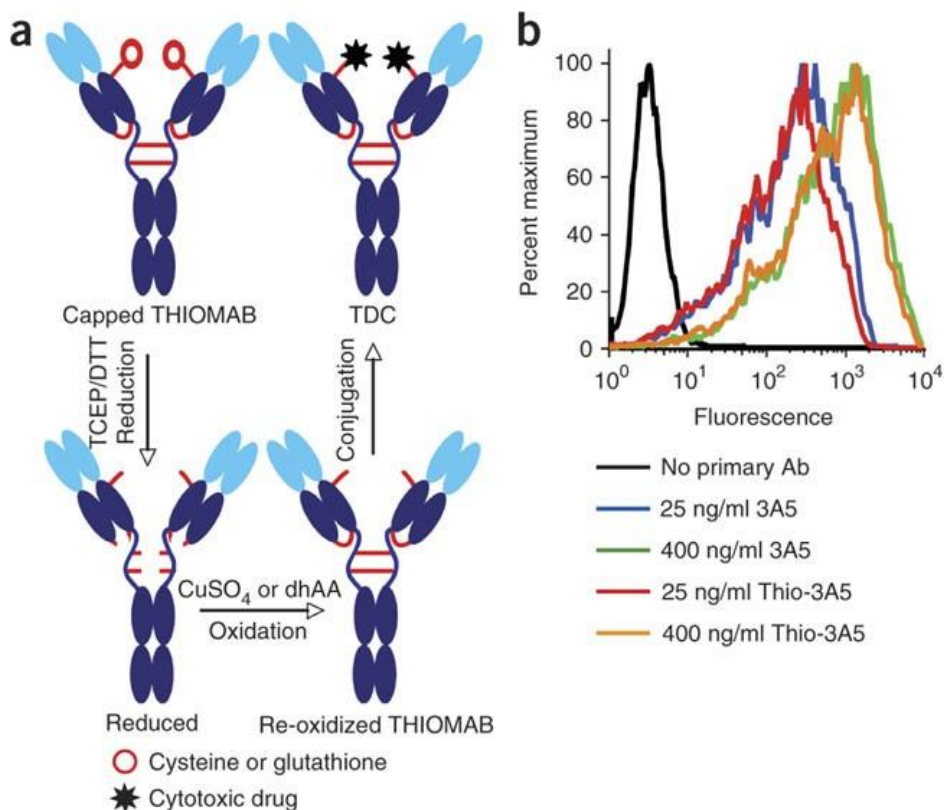
针对不同位点的偶联方法	技术类别	优势	局限性
Cys介导的偶联	特定氨基酸	● 技术较为成熟 ● 无需特殊试剂或酶 ● DAR范围广泛（2-6） ● 流程可拓展	● 具有体内潜在的不稳定性，取决于偶联Cys的部位
二硫键重桥	特定氨基酸	● 保持天然氨基酸序列和糖基化	● 可能存在链内错误桥接 ● 通常仅限于 DAR 4
使用 mTG 在去糖基化 Ab 中通过 Gln295 偶联	特定氨基酸	● 高稳定性 ● 高选择性	● 需要特殊酶 ● DAR限制为2
通过引入的非天然氨基酸（pAcF）进行偶联	非天然氨基酸	● 高选择性 ● 流程可拓展 ● 技术较为成熟	● 需要特殊试剂 ● 需要基因工程
使用转糖苷酶进行修饰（GlcNAc）	聚糖	● 高稳定性 ● 高选择性 ● 适用于高 DAR（>2） ● 无需基因工程	● 需要特殊试剂和酶
使用共表达的FGE（LCTPSR中的Cys）进行修饰	短肽标签	● 高稳定性 ● 高选择性	● 具有未知免疫原性
使用SrtA介导的转流肽进行偶联	短肽标签	● 高稳定性 ● 高选择性	● 需要特殊酶 ● 具有未知免疫原性

毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

THIOMAB：第一个特定氨基酸位点特异性偶联方法

- **THIOMAB技术**：该技术由基因泰克开发，采用基因工程技术在抗体特定位置处插入半胱氨酸残基，将半胱氨酸的巯基（-SH）和毒素偶联，形成位点专一的抗体偶联药物，其中DAR为2的产物占比超过90%。这种定点偶联的方式既不会干扰免疫球蛋白折叠和组装，也不会改变抗体和抗原的结合模式；且改善治疗指数。抗MUC16 TDC（THIOMAB-drug conjugate）在小鼠卵巢癌移植瘤模型中的体内效果比用传统半胱氨酸法制备的ADC在同等药物的剂量下药效提高了一倍。大鼠和食蟹猴对TDC的耐受剂量也高于常规ADC。
- **有待临床后期数据进一步验证**：后面陆续开发了包括Abzena的ThioBridge、Seagen的MAIA技术、Concortis的C-Lock和K-Lock等特定氨基酸定点偶联技术并应用于临床上，但也有部分项目最后终止，例如百奥泰的BAT8003以及Seagen的SGN-CD19B、CD123A和CD352A等。

图：THIOMAB技术

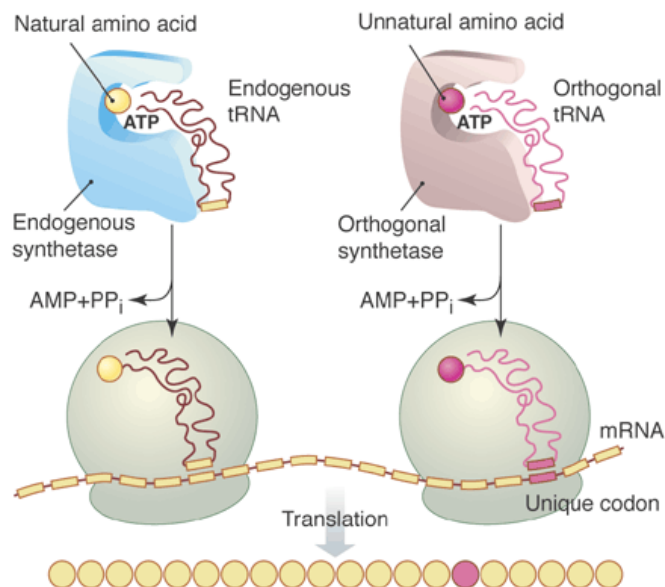


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

Ambrx: nnAA偶联技术实践者

- 目前引入的非天然氨基酸（nnAA）通常为乙酰苯丙氨酸（pAF）、叠氮基甲基-L-苯基丙氨酸(pAMF)和叠氮赖氨酸，引入非天然氨基酸进行定点偶联可提高ADC药物的稳定性与安全性，但也存在抗体表达困难，易产生免疫原性的弊端。
- Ambrx公司的ARX788是首个利用非天然氨基酸开发的抗体偶联药物，目前处于临床研究阶段。利用专有的细菌平台（ReCODE 平台™）或酵母和哺乳动物细胞平台（EuCODE 平台™），将非天然氨基酸乙酰苯丙氨酸（pAF）引入抗体，pAF上的酮基可与Linker（AS269上）的羟胺基团形成肟键，发生特异性位点的偶联，产生DAR为2的均质的ADC。
- ARX788海外临床暂停：虽然II期临床结果显示针对T-DM1治疗后进展的mBC患者具有不错的疗效，但Ambrx已停止其海外临床。然而其国内合作方浙江医药2023年3月1日宣布ARX788 II/III期临床成功并拟提交上市申请。

图：Ambrx非天然氨基酸技术示意图

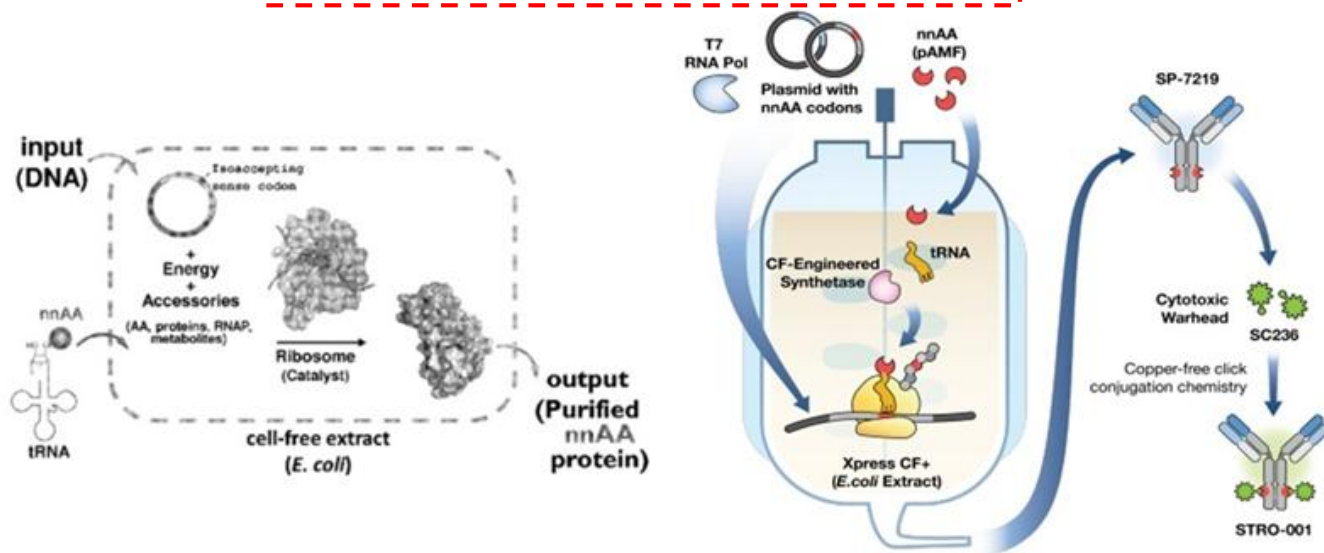


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

Sutro：nnAA偶联技术持续突破

- **XpressCF+®是Sutro Biopharma开发的无细胞蛋白表达非天然氨基酸偶联技术平台**：通过特定位置掺入p-叠氮甲基-L-苯丙氨酸(pAMF)，适合于随后通过药物连接子点击化学制备ADC。Sutro基于细胞（大肠杆菌）来源提取物的体外蛋白合成系统，不需要完整的功能细胞，有望摆脱固定的生化和生物物理参数限制，目前已被用于各种ADC项目。例如，STRO-001（DAR2 ADC，HC-F404的偶联）、STRO-002（DAR4 ADC，HC-Y180和HC-F404中的偶联）。
- **M1231是Sutro和默克（EMD Serono）合作开发的一款MUC1/EGFR特异性双抗ADC**：已经在2021年1月开始实体瘤适应症的临床研究。M1231采用非天然氨基酸定点偶联技术，基于Sutro不对称重链专有SEED结构（链交换工程域）和无细胞生产技术平台（XpressCF）开发。在临床前的PDX动物模型中，8mg/kg单剂量治疗小鼠可以在一定程度上抑制肿瘤的生长甚至清除肿瘤。

图：Sutro非天然氨基酸技术示意图

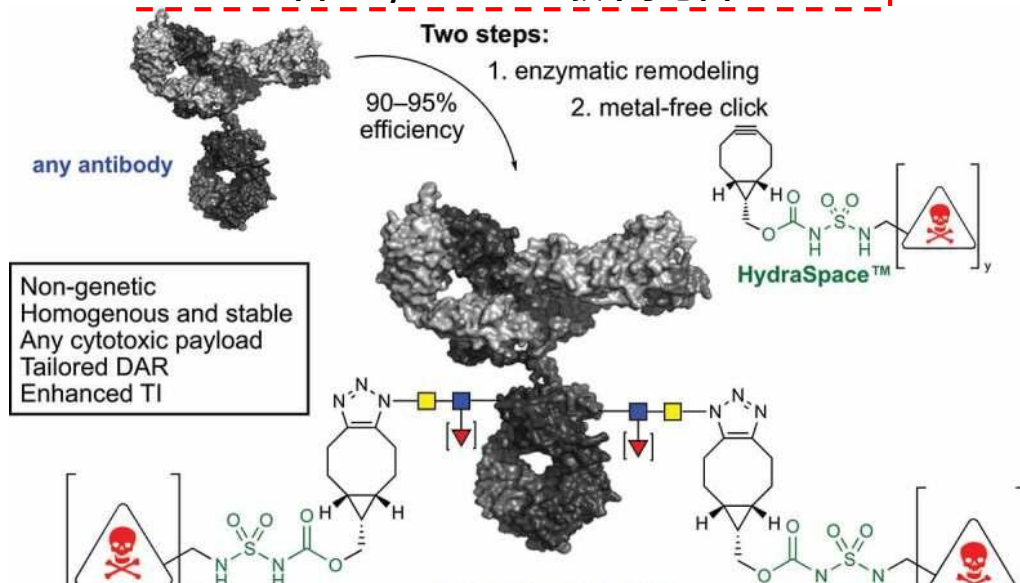


毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

GlycoConnect™：Synaffix核心糖工程定点偶联技术

- **GlycoConnect™ 技术**是一种稳健的、普遍适用的非遗传技术，对天然（非工程化）mAb中高度保守的N-糖基化位点（Asn-297）进行改造。利用工程化的内切糖苷酶和天然糖基转移酶实现高效的一锅式聚糖重塑，并结合新型糖底物6-叠氮基-GalNAc；通过无金属催化的点击化学生成稳定且位点特异性的ADC。基于曲妥珠单抗和美登素有效载荷的GlycoConnect™ ADC与Kadcyla相比，表现出显著增强的治疗效果（3-5倍），具有增强的疗效和耐受性。该技术适用于不同糖基化的IgG亚型，产生DAR值为1/2/4/6的ADC且无需修改抗体序列。
- **技术平台价值有待进一步临床数据验证**：Synaffix凭借GlycoConnect™、HydraSpace™和ToxSYN™技术已经对外授权了14个项目，采用GlycoConnect™三个项目ADCT-601、XMT-1592和MRG004a已进入临床试验阶段（I/II期）。2023年6月1日Lonza将支付1亿欧元现金，以及基于表现的额外6000万欧元付款，收购Synaffix。

图：GlycoConnect™技术示意图



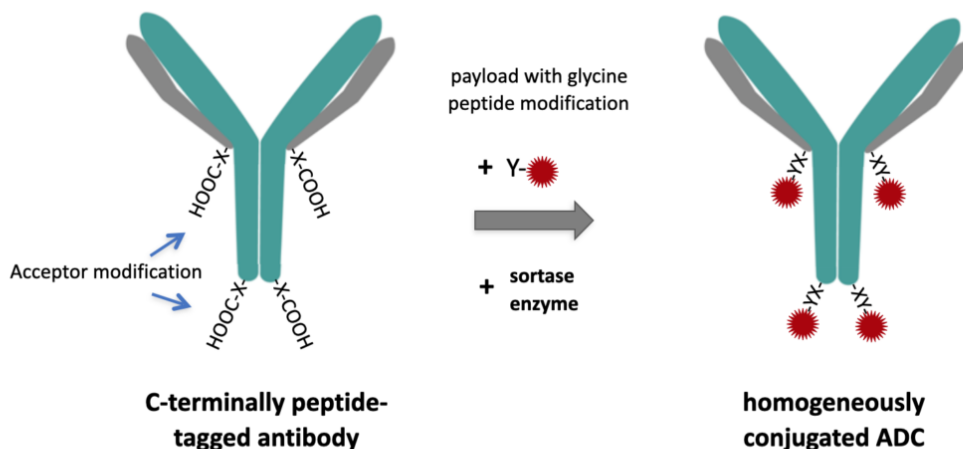
毒素选择趋于多样，连接子技术推陈出新

SMAC™：分选酶介导的短肽标签位点特异性偶联

- **SMAC™是NBE therapeutics公司研发的分选酶介导的位点特异性抗体偶联方法**：分选酶的主要功能是帮助蛋白质附着到细菌细胞壁上，并组装菌毛。分选酶作用于含有C端细胞壁分选信号的分泌蛋白，该信号含有一个五残基识别基序，例如LPXTG，可以与特定的寡甘氨酸受体底物发生酰胺化反应，从而用受体的寡甘氨酸片段取代LPXTG的末端甘氨酸。NBE利用这一方法，通过将LPETG标签融合到重链C-末端，然后与五甘氨酸修饰的细胞毒有效载荷PNU-159,682连接，开发了已经进入临床的ADCs 药物NBE-002。

图：SMAC™技术示意图

Principle of NBE-Therapeutics SMAC™-technology



X = Sortase recognition motif

☀ = cellular toxin

5

相关公司



ADC行业出海火热，研发领域不断更新

- 我国制药行业ADC快速追赶全球创新浪潮，并实现可观的对外授权数量及金额。近期，预计将有多个国内外ADC候选药物将在欧洲肿瘤学ESMO大会上发布重要数据，有望掀起ADC药物研发新一轮热潮。我们看好ADC布局领先或差异化的行业头部公司：恒瑞医药、科伦药业、荣昌生物、信达生物、康诺亚。相关公司还有：百利天恒、迈威生物、新诺威、百奥泰等。

6

风险提示



风险提示

- **新药研发不及预期风险**：ADC在研发过程中，从药物发现、临床前研究、临床试验到商业化上市，既存在因企业技术、流程等不达标可能面临的问题，也存在与监管方沟通不及时，不合规等风险。
- **行业政策风险**：因行业政策调整带来的研究设计要求变化、临床实验设计变化、上市要求变化、规模化生产标准变化等带来的风险。
- **销售不及预期风险**：药物上市后在销售过程中会受到不同地区政策、物流运力不足、生产产能不足、销售能力不足等风险。
- **市场竞争加剧风险**：目前创新药物研发热度增加，入局企业增多，研发投入增加，可能面临同靶点竞争拥挤，市场竞争加剧等风险。

分析师介绍

贺菊颖：医药行业首席分析师，毕业于复旦大学，管理学硕士。10年医药行业研究经验，2017年加入中信建投。

袁清慧：制药及生物科技组首席分析师，2018年加入中信建投。

阳明春： yangmingchun@csc.com.cn

研究助理

王云鹏 wangyunpeng@csc.com.cn

评级说明

投资评级标准		评级	说明
报告中投资建议涉及的评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，也即报告发布日后的6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数作为基准；新三板市场以三板成指为基准；香港市场以恒生指数作为基准；美国市场以标普500指数为基准。	股票评级	买入	相对涨幅15%以上
		增持	相对涨幅5%—15%
		中性	相对涨幅-5%—5%之间
		减持	相对跌幅5%—15%
		卖出	相对跌幅15%以上
	行业评级	强于大市	相对涨幅10%以上
		中性	相对涨幅-10-10%之间
		弱于大市	相对跌幅10%以上

分析师声明

本报告署名分析师在此声明：(i) 以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，结论不受任何第三方的授意或影响。(ii) 本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

法律主体说明

本报告由中信建投证券股份有限公司及/或其附属机构（以下合称“中信建投”）制作，由中信建投证券股份有限公司在中华人民共和国（仅为本报告目的，不包括香港、澳门、台湾）提供。中信建投证券股份有限公司具有中国证监会许可的投资咨询业务资格，本报告署名分析师所持中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格证书编号已披露在报告首页。

在遵守适用的法律法规情况下，本报告亦可能由中信建投（国际）证券有限公司在香港提供。本报告作者所持香港证监会牌照的中央编号已披露在报告首页。

一般性声明

本报告由中信建投制作。发送本报告不构成任何合同或承诺的基础，不因接收者收到本报告而视其为中信建投客户。

本报告的信息均来源于中信建投认为可靠的公开资料，但中信建投对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告所载观点、评估和预测仅反映本报告出具日该分析师的判断，该等观点、评估和预测可能在不发出通知的情况下有所变更，亦有可能因使用不同假设和标准或者采用不同分析方法而与中信建投其他部门、人员口头或书面表达的意见不同或相反。本报告所引证券或其他金融工具的过往业绩不代表其未来表现。报告中所含任何具有预测性质的内容皆基于相应的假设条件，而任何假设条件都可能随时发生变化并影响实际投资收益。中信建投不承诺、不保证本报告所含具有预测性质的内容必然得以实现。

本报告内容的全部或部分均不构成投资建议。本报告所包含的观点、建议并未考虑报告接收人在财务状况、投资目的、风险偏好等方面的具体情况，报告接收者应当独立评估本报告所含信息，基于自身投资目标、需求、市场机会、风险及其他因素自主做出决策并自行承担投资风险。中信建投建议所有投资者应就任何潜在投资向其税务、会计或法律顾问咨询。不论报告接收者是否根据本报告做出投资决策，中信建投都不对该等投资决策提供任何形式的担保，亦不以任何形式分享投资收益或者分担投资损失。中信建投不对使用本报告所产生的任何直接或间接损失承担责任。

在法律法规及监管规定允许的范围内，中信建投可能持有并交易本报告中所提公司的股份或其他财产权益，也可能在过去12个月、目前或者将来为本报中所提公司提供或者争取为其提供投资银行、做市交易、财务顾问或其他金融服务。本报告内容真实、准确、完整地反映了署名分析师的观点，分析师的薪酬无论过去、现在或未来都不会直接或间接与其所撰写报告中的具体观点相联系，分析师亦不会因撰写本报告而获取不当利益。

本报告为中信建投所有。未经中信建投事先书面许可，任何机构和/或个人不得以任何形式转发、翻版、复制、发布或引用本报告全部或部分内容，亦不得从未经中信建投书面授权的任何机构、个人或其运营的媒体平台接收、翻版、复制或引用本报告全部或部分内容。版权所有，违者必究。

中信建投证券研究发展部

北京
东城区朝内大街2号凯恒中心B
座12层
电话：(8610) 8513-0588
联系人：李祉瑶
邮箱：lizhiyao@csc.com.cn

上海
浦东新区浦东南路528号南塔2103室
电话：(8621) 6882-1612
联系人：翁起帆
邮箱：wengqifan@csc.com.cn

深圳
福田区福中三路与鹏程一路交汇处
广电金融中心35楼
电话：(86755) 8252-1369
联系人：曹莹
邮箱：caoying@csc.com.cn

中信建投（国际）

香港
中环交易广场2期18楼
电话：(852) 3465-5600
联系人：刘泓麟
邮箱：charleneliu@csci.hk

