

ADC药物：创新前行、出海扬帆

行业深度报告

分析师：赵宁达 S0910523060001

2023年11月08日



华金证券客户中的专业投资者参考

更多免费行业报告

并购家

www.ipoipo.cn

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

- ◆ **ADC创新发展加速，行业进入高速发展期。**ADC作为新兴大分子靶向药物，具有相较于单药抗体、化疗等疗法的临床优势；尤其DS-8201在乳腺癌领域实现突破后更是激发全球ADC研发热情，且ADC联合疗法前景广阔。目前全球已有15款ADC药物获批上市，在研管线高达900余项，全球ADC市场有望以30.0%的高复合增速由2022年79亿美元增至2030年647亿美元；国内ADC处于刚起步阶段，相信未来3-5年会有一批优异的差异化产品上市，中国ADC市场有望由2022年8亿元增至2030年662亿元，CAGR高达72.8%。
- ◆ **非内吞ADC及XDC打开研究新领域。**ADC由抗体、连接子及有效载荷三部分组成，其复杂且多样化的设计是一把双刃剑，一方面可以提供更好的治疗机会，但同时也增加了治疗失败的混杂因素。因此ADC技术不断迭代，旨在提供疗效更好、治疗窗口更宽、更安全的ADC药物。目前技术优化除了沿用传统的ADC内吞作用机制外，非内吞作用机制以及更广泛的XDC药物提供了更多研究方向，适应症也将从肿瘤拓展到心血管、糖尿病、自免等领域，未来有望提供更多样化的治疗选择，进入“万物偶联”时代。
- ◆ **国内ADC药物靶点差异化布局，竞争优势明显。**目前ADC药物靶点布局多集中于肿瘤领域，其中HER2、TROP2、Nectin-4等均为经临床验证的成熟靶点，在多种癌症中均出现高表达。Claudin18.2因在多种癌症类型中表达而在正常组织中表达高度受限，逐渐成为热门靶点。从国内各ADC药物靶点竞争格局看，HER2、TROP2靶点临床后期管线布局丰富，临床疗效优异，逐步进入收获期，其余靶点布局多处于临床早期阶段；从国内各药企靶点布局看，除了跟随热门靶点外，已有全球进度第二的Nectin-4 ADC、全球首款独家靶向EGFR/HER3双抗ADC进入临床II期，差异化优势明显。
- ◆ **投资建议：**由于ADC结构设计复杂，技术平台是创新药企的首要竞争壁垒；同时管线布局是否差异化且形成梯队、在研进度是否靠前决定企业竞争壁垒能否持续；此外新上市产品能否迅速打开市场关乎企业回血速度。建议关注布局新一代ADC技术平台、ADC在研进度/商业化靠前的创新药企，如荣昌生物、科伦博泰、迈威生物等；以及ADC CDMO创新药企，如东曜药业等。
- ◆ **风险提示：**行业政策风险、行业竞争加剧风险、新药研发风险、在研产品上市不确定性风险、销售不及预期风险等。

01

ADC创新发展加速，研发热情高涨

02

ADC设计不断优化，非内吞ADC及XDC打开研究新领域

03

国内ADC药物靶点竞争格局

04

如何优选ADC创新药企

05

国内ADC及其CDMO代表药企梳理

06

盈利预测与投资建议

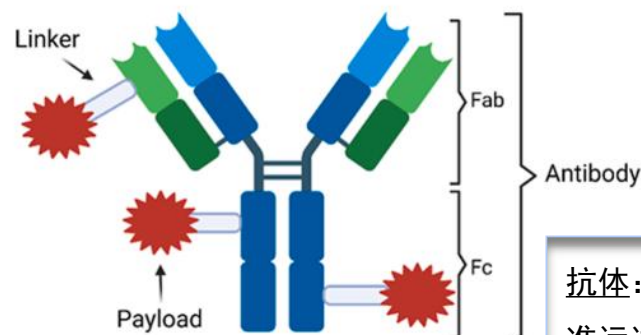
07

风险提示

ADC—新兴大分子靶向药物

- ◆ **ADC（抗体偶联药物）**：由抗体（Antibody）、细胞毒素（Payload）、连接子（Linker）三部分组成。结合抗体的靶向能力及小分子药物的细胞毒性，将抗体通过连接子与细胞毒素偶联提供靶向药物传递。
- ◆ **传统作用机制-内吞**：ADC通常通过内吞机制发挥作用，即ADC药物中的抗体与表达肿瘤抗原的靶细胞结合后，整个ADC药物被肿瘤细胞内吞，然后在溶酶体中降解，小分子细胞毒性有效载荷将以高效活性形式被足量释放，从而完成对肿瘤细胞的杀伤。如果有效载荷具有适当的膜渗透性，则可扩散至周围肿瘤细胞，引起“旁观者效应”。目前已上市的ADC药物均采用这一机制。

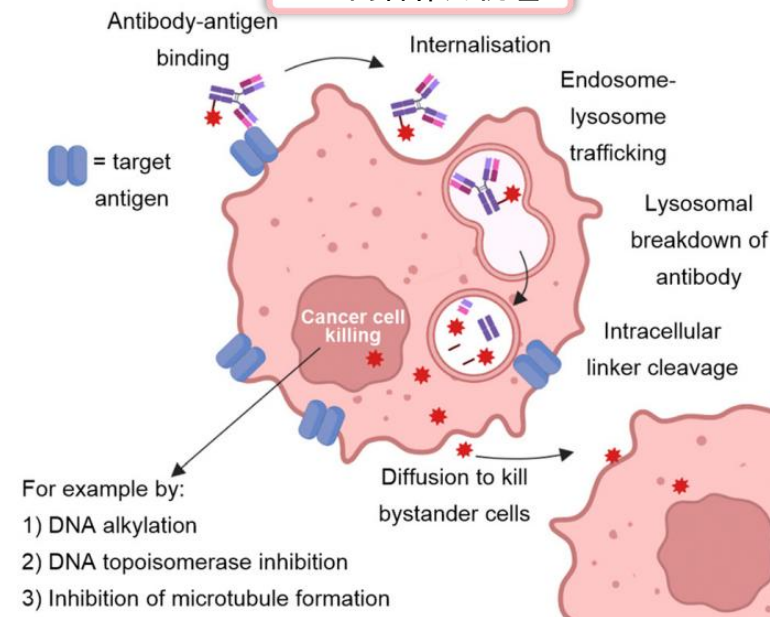
连接子：负责在靶细胞内或表面释放毒素小分子



抗体：负责将ADC药物分子精准运送到靶细胞表面

细胞毒素小分子：高效杀伤肿瘤细胞

ADC内吞作用机理



- ◆ 在肿瘤治疗中，传统疗法如化疗及抗体药物均有各自局限性。一方面化疗具有高脱靶毒性，并可能导致感染、脱发及恶心风险增加；另一方面抗体药物安全性及疗效特征受到批次差异、背景信号干扰及副作用等问题的影响。ADC的诞生综合抗体疗法、化疗及小分子抑制剂疗法的主要优势，具有独特的靶向能力，可增强治疗窗口及疗效，减少甚至可能解决靶向药物耐药性或其自身耐药性问题。

特异性

与化疗相比，ADC的抗体部分可以直接精准靶向癌细胞，且更具选择性，可以提供更高疗效。

治疗窗口及疗效增强

与化疗相比，ADC可以将细胞毒性更高的有效载荷靶向递送至肿瘤部位，同时降低对健康细胞的毒性。

耐药性降低

ADC主要通过其携带的细胞毒性有效载荷来发挥抗肿瘤作用，差异化机制使得ADC可以更好地克服肿瘤低表达或异质性抗原表达。

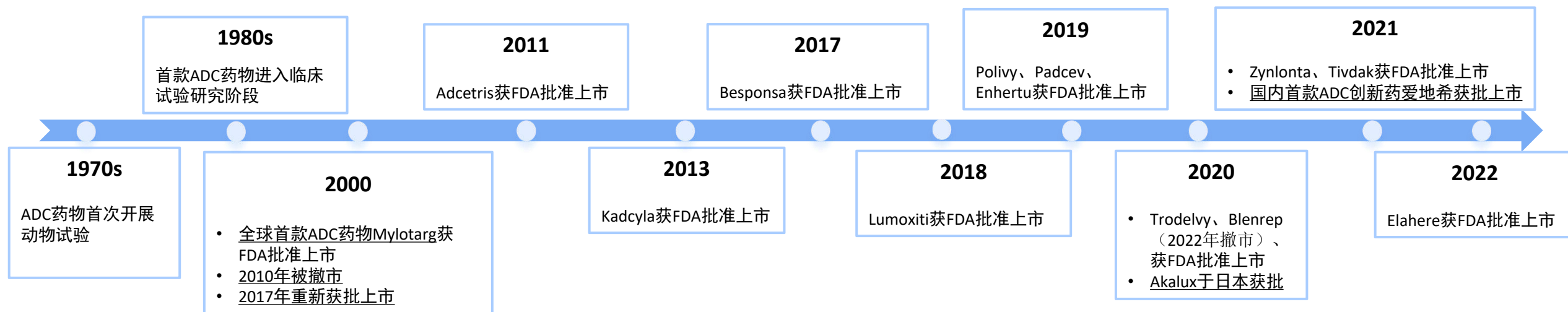
协同效应

ADC得益于小分子药物强大的细胞毒性及单克隆抗体的高靶向能力的协同作用。

ADC

ADC创新发展加速，行业进入快速成长期

- ◆ 早在20世纪初就首次提出“魔法子弹”靶向治疗概念，随着杂交瘤技术的诞生及人源化单克隆抗体技术的开创，ADC药物研发得以取得突破。
- ◆ 全球首款ADC药物Mylotarg（CD33 ADC）于2000年获批上市，用于治疗急性髓系白血病；后因严重安全问题于2010年退市，直至2017年降低剂量后重新获批上市。
- ◆ 2011及2013年获批的Adcetris（CD30 ADC）及Kadcyla（HER2 ADC）两款药物在晚期肿瘤患者中展示出显著疗效及良好安全性，使得ADC药物正式作为一类新型的治疗手段得到业界广泛认可，迅速成为研究的热点领域之一。
- ◆ 目前全球共15款ADC原研药物获批上市。ADC药物密集获批集中于2019年后，2019年至今FDA获批药物达8款。
- ◆ 近年来国内ADC创新进程也迎来里程碑，首款国产ADC创新药爱地希于2021年获批上市。
- ◆ 随着ADC设计及偶联技术的不断进步，ADC创新发展加速，行业进入快速成长期。



资料来源：Cindy H Chau, Patricia S Steeg, William D Figg. Antibody - drug conjugates for cancer. The Lancet. 2019, 394: 793 - 804.，刘文超.等:抗体偶联药物的技术现状和展望.生物化学与生物物理进展. 2023;50(5)，米内网，新药情报库，美迪西生物医药官网，华金证券研究所

全球已上市ADC药物达15款

全球上市产品	上市时间	公司	靶点	适应症	抗体	连接子	有效载荷	平均DAR
Mylotarg	2000 FDA 2010 撤市 2017 重新获批	惠氏（辉瑞）	CD33	CD33阳性急性髓系白血病	吉妥珠单抗（人源化IgG4）	脰	卡奇霉素	3
Adcetris	2011 FDA 2020 CDE	Seattle Genetics	CD30	经典霍奇金淋巴瘤、系统性间变性大细胞淋巴瘤	人鼠嵌合IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	4
Kadcyla/赫赛莱	2013 FDA 2020 CDE	基因泰克（罗氏）	HER2	HER2阳性、转移性乳腺癌	曲妥珠单抗（人源化IgG1）	硫醚，不可裂解	DM1	3.5
Besponsa	2017 FDA 2021 CDE	惠氏（辉瑞）	CD22	B细胞体前急性淋巴细胞白血病	人源化IgG4	脰	卡奇霉素	2-3
Lumoxiti	2018 FDA	阿斯利康	CD22	毛细胞白血病	鼠源免疫球蛋白可变区	缬氨酸-瓜氨酸	假单胞菌外毒素A	-
Polivy	2019 FDA 2023 CDE	基因泰克（罗氏）	CD79b	弥漫性大B细胞淋巴瘤	人源化IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	4
Padcev	2019 FDA	安斯泰来	Nectin-4	尿路上皮癌	人源化IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	4
Enhertu/DS-8201	2019 FDA 2023 CDE	阿斯利康/第一三共	HER2	HER2阳性乳腺癌	曲妥珠单抗（人源化IgG1）	四肽	Dxd	8

全球已上市ADC药物达15款

全球上市产品	上市时间	公司	靶点	适应症	抗体	连接子	有效载荷	平均DAR
Trodelvy	2020 FDA 2022 CDE	Immuno-medics	Trop2	转移性三阴性乳腺癌	赛妥珠单抗（人源化IgG1）	碳酸酯	SN-38	7.6
Blenrep	2020 FDA 2022 撤市	葛兰素史克、Seattle Genetics	BCMA	多发性骨髓瘤	人源化IgG1	马来酰亚氨基己酰，不可裂解	MMAF	4
Akalux	2020 PMDA	Rakuten Medical Inc.	EGFR	不能切除的局部复发性头颈癌	人源化IgG1	-	IRDye700DX	1.3-3.8
Zynlonta	2021 FDA	ADC Therapeutics	CD19	大B细胞淋巴瘤	人源化IgG1	缬氨酸-丙氨酸	PBD二聚体	2.3
Tivdak	2021 FDA	Seagen Inc. / Genmab	TF	宫颈癌	人源化IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	4
爱地希	2021 CDE	荣昌生物	HER2	胃癌、尿路上皮癌	维迪西妥单抗（人源化IgG1）	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	4
Elahere	2022 FDA	ImmunoGen	FR α	铂治疗失败的卵巢癌	人源化IgG1	sulfo-SPDB	DM4	3.5

资料来源：乐普生物招股书，Stephen J. Walsh et al.Site-selective modification strategies in antibody-drug conjugates.Chem.Soc.Rev.,2021,50,1305, Zhijia Wang et al. Antibody-drug conjugates: Recent advances in payloads. Acta Pharmaceutica Sinica B. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.06.015>, Zhiwen Fu et al., 华金证券

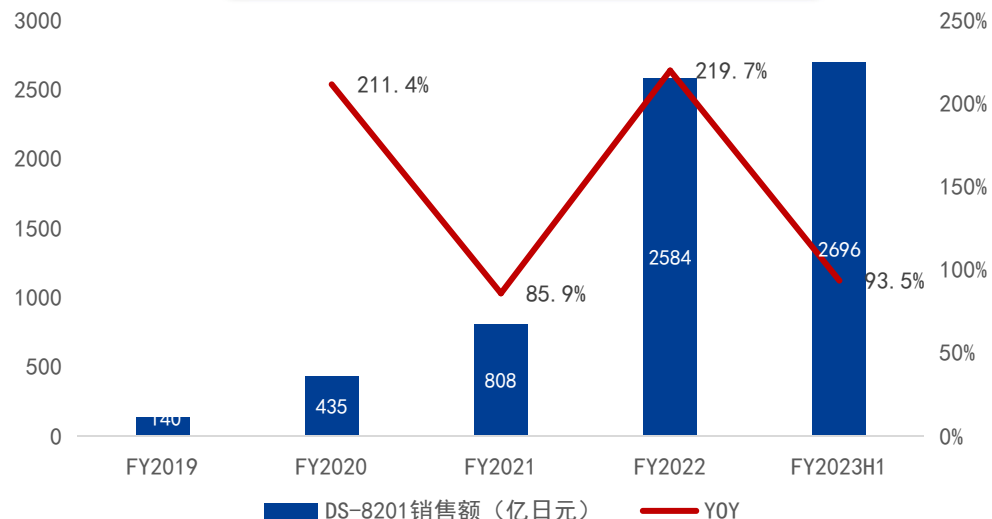
DS-8201有望成为ADC市场超级重磅炸弹

- ◆ DS-8201开辟了乳腺癌HER2低表达亚型适应症，已在乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、结直肠癌等治疗领域展现出优异的疗效，重新定义了多种HER2靶向治疗方法。
- ◆ 目前市场方面在日本、美国、欧盟、亚太等地销售强劲。FY2022全球销售额达到2584亿日元（+219.7%，约合19.46亿美元），FY2023H1全球销售额达到2696亿日元（+93.5%，约合18.05亿美元）。
- ◆ 2021年发表在Nature上一篇文章曾对全球ADC市场进行预测，文章提到DS-8201将于2026年达到62亿美元，成为销量最高的ADC药物。

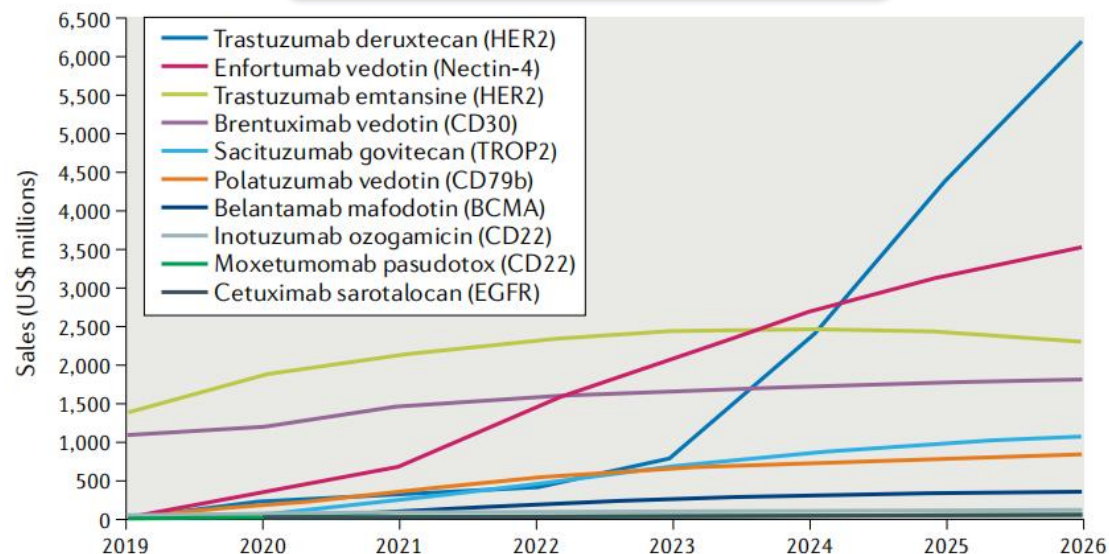
DS-8201各地区首次获批时间轴



DS-8201全球销售额



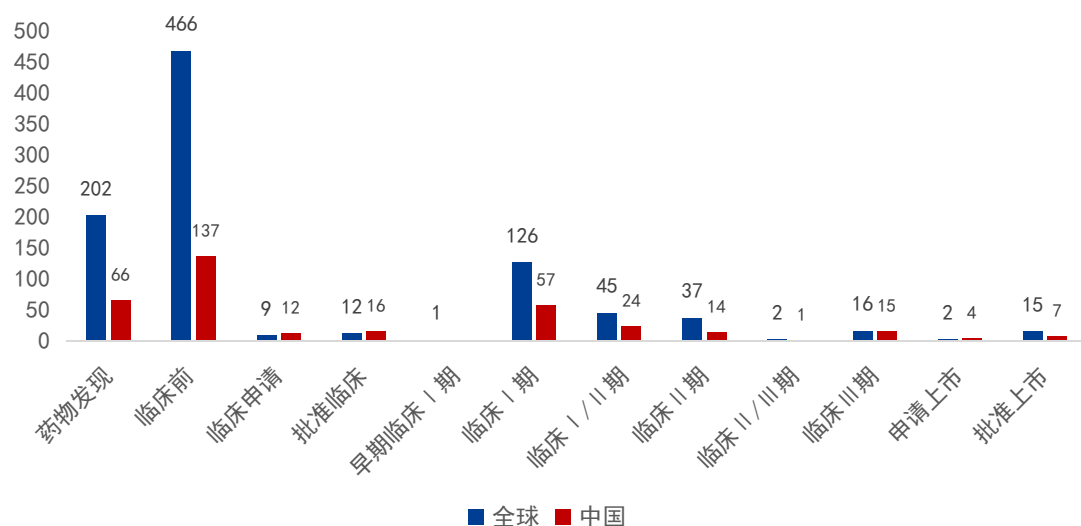
全球部分已上市ADC药物销售情况预测



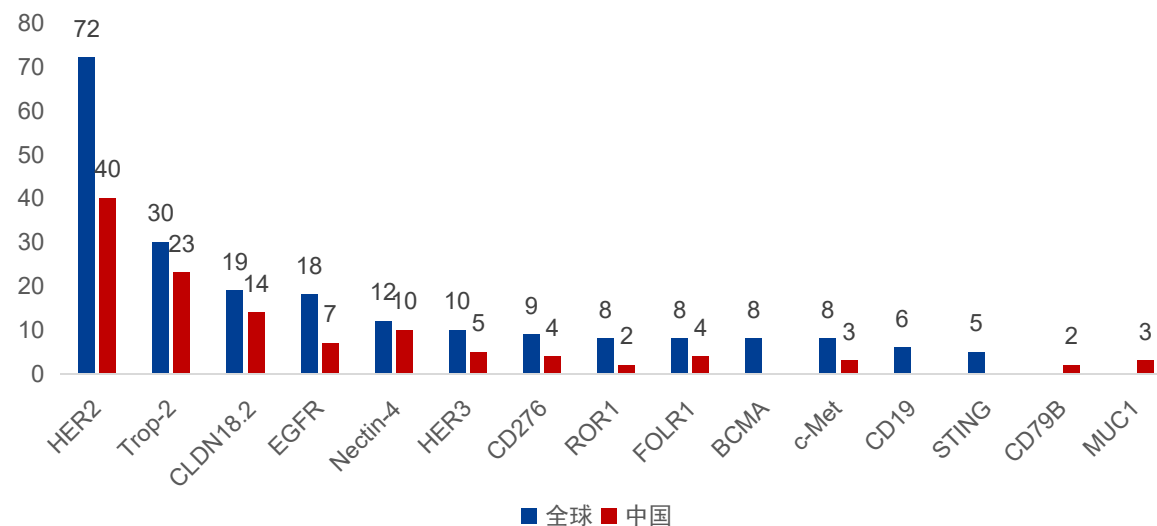
ADC研发热情高涨，药物靶点布局丰富

- ◆ **ADC研发热情高涨，在研管线强大。** ADC药物开发在技术进步方面不断取得突破，尤其Enhertu、Padcev及Trodelvy取得出色临床效果，吸引全球及国内药企纷纷布局ADC。目前全球共有244款ADC药物进入临床试验阶段，其中15款已批准上市，2款正申请上市，16款处于临床Ⅲ期，其余多数处于临床早期阶段。国内共有122款ADC药物进入临床试验阶段，其中7款已批准上市，4款正申请上市，15款处于临床Ⅲ期。
- ◆ **ADC药物靶点布局丰富，HER2及Trop2竞争激烈。** 目前全球及国内ADC药物布局较拥挤的靶点为HER2及Trop2，二者均为经临床验证的成熟靶点。CLDN18.2因其具有肿瘤选择性特征及其在部分最具侵袭性癌症中有分布，成为开发靶向疗法极具吸引力的新兴靶点，引起国内外ADC药物广泛布局；此外，EGFR、Nectin-4、HER3等靶点也已吸引国内外深度布局。

全球及国内ADC药物研发数量（个）



全球及国内ADC药物主要靶点布局（个）



ADC联合疗法前景广阔

◆ **ADC联合疗法前景广阔。**ADC作用机制有潜力与其他治疗形式协同，增强肿瘤细胞杀伤力。近年来，临床前及临床试验积极推进ADC与其他抗癌药物（包括抗癌、分子靶向药物、免疫疗法等）的研究。其中根据弗若斯特沙利文数据，目前近一半采用免疫疗法及化疗联用的疗法可以被ADC与免疫疗法的结合取代，故ADC及免疫疗法的结合有望成为主要免疫疗法。2023年4月FDA加速批准了Padcev联合K药用于UC患者的一线治疗，成为首个获批的PD-1+ADC疗法。

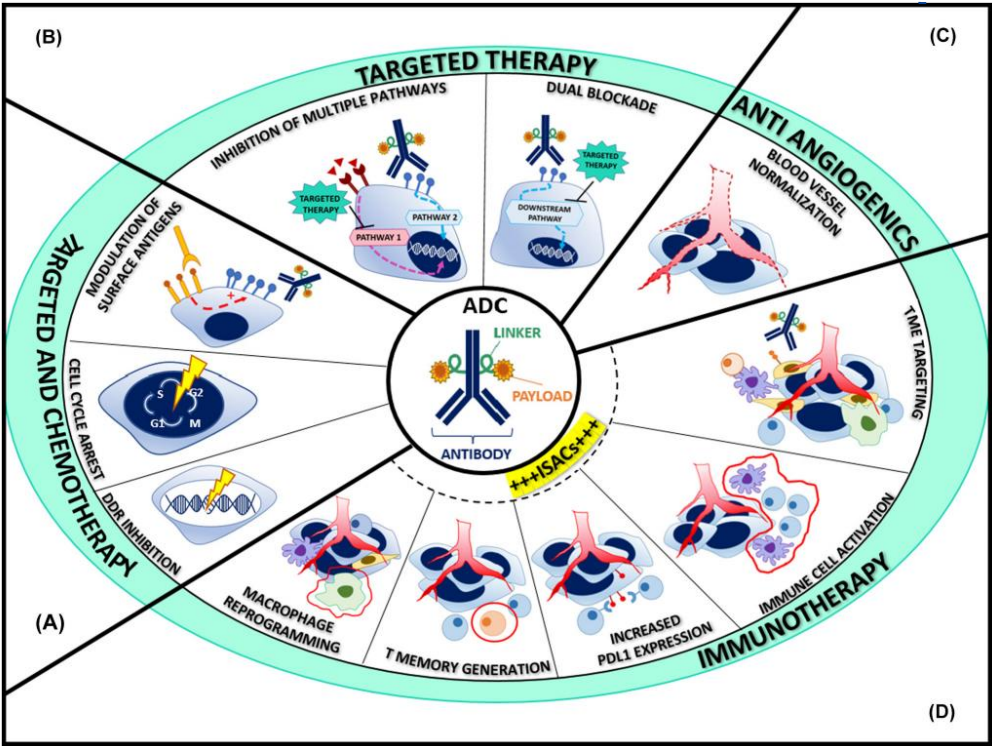
靶向药物

◆ ADC与靶向药物联用可同时抑制多种致癌途径，或导致一种特定途径的双重阻断，从而更有效地抑制下游信号传导。

化疗及靶向治疗

◆ 化疗及靶向治疗可能与ADC药物表现出协同作用；

◆ 化疗及靶向治疗也可能导致ADC靶向的表面抗原上调。



抗血管生成药物

◆ 抗血管生成药物可使得肿瘤血管系统正常化，ADC与其联用可促进ADC肿瘤内传递。

免疫治疗

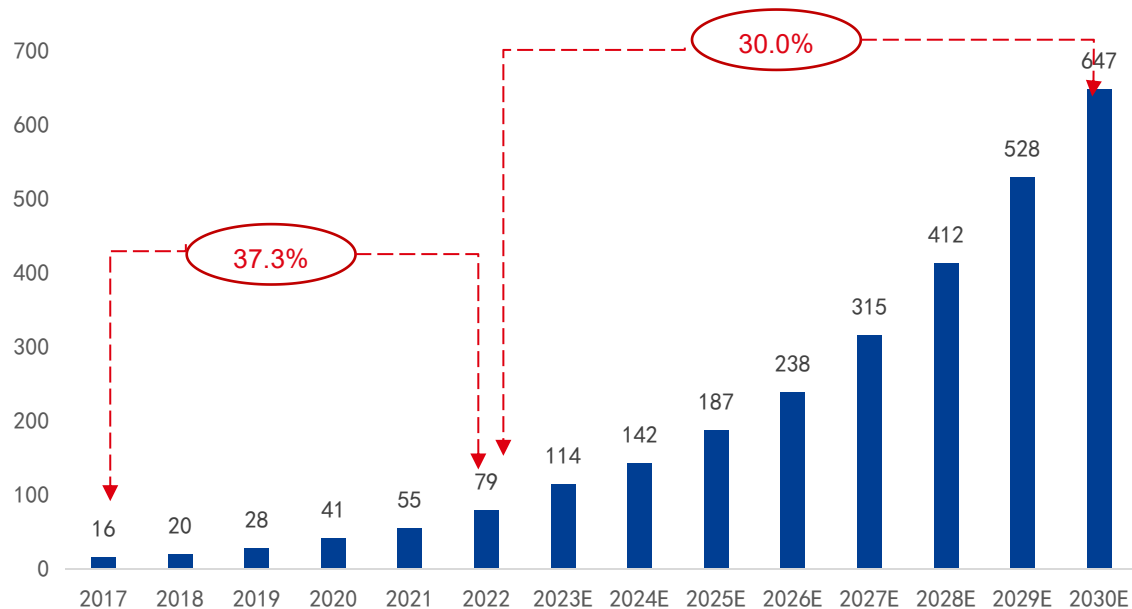
◆ ADC可以通过不同机制，促进免疫监测而非免疫耐受，故ADC与免疫治疗联用（如PD-1）可能会提高免疫动力学疗效。

资料来源：药明合联招股说明书（申请版本），迈威生物公告

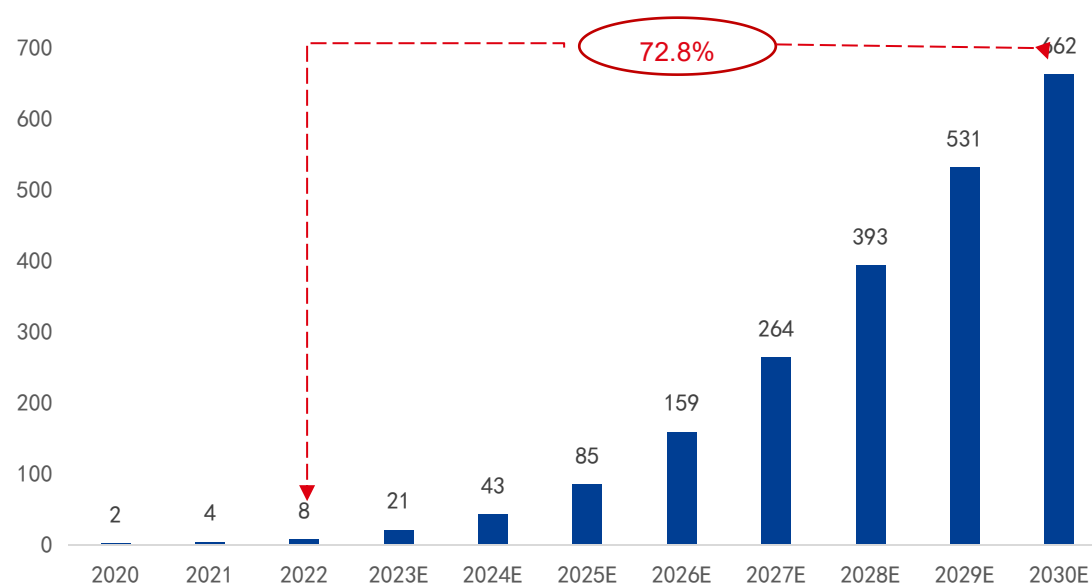
全球ADC市场有望延续高增长，国内ADC市场有望快速放量

- ◆ **全球ADC市场有望延续高增长。**2017-2022年全球共有12款ADC药物获批上市，推动全球ADC市场规模由2017年的16亿美元增至2022年的79亿美元，CAGR达37.3%。目前全球ADC在研管线高达900余项，适应症及靶点布局不断丰富，全球ADC市场有望继续以30.0%的高复合增速增至2030年的647亿美元。
- ◆ **国内ADC市场有望快速放量。**自2020年赫赛莱（进口原研药）于国内获批后，中国ADC市场开始增长。目前国内共有7款ADC药物上市，其中1款自研创新药，6款进口原研药；在研管线300余项。随着ADC技术不断进步、治疗领域逐渐拓展，叠加患者负担能力及公众健康意识逐步提高，中国ADC市场有望由2022年的8亿元增至2030年的662亿元，CAGR高达72.8%。

全球ADC市场规模（亿美元）



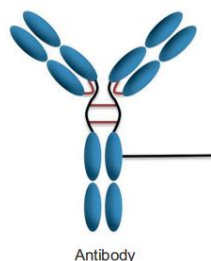
中国ADC市场规模（亿元）



- 01 ADC创新发展加速，研发热情高涨
- 02 ADC设计不断优化，非内吞ADC及XDC打开研究新领域
- 03 国内ADC药物靶点竞争格局
- 04 如何优选ADC创新药企
- 05 国内ADC及其CDMO代表药企梳理
- 06 盈利预测与投资建议
- 07 风险提示

ADC基于五大关键要素不断改进及优化

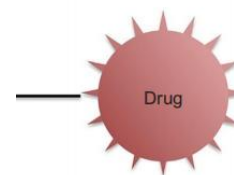
◆ ADC药物设计需考虑的五大关键要素分别为：靶抗原、抗体、连接子、有效载荷、偶联技术。



Antibody



Linker



Drug

靶抗原

- 仅在肿瘤细胞表达
- 细胞表面抗原
- 非分泌型抗原
- 介导内吞作用

抗体

- 低免疫原性
- 特异性靶点结合
- 高亲和力
- 较长半衰期
- 良好血液系统稳定性
- 高效内吞作用

连接子

- 高亲水性
- 血液循环中高度稳定
- 肿瘤组织及细胞中特异性释放有效载荷

有效载荷

- 高活性、高细胞毒性
- 高稳定性
- 分子质量足够小，免疫原性低
- 具备方便与连接子进行化学反应的位点

偶联技术

- 抗体与小分子结合的化学键活基团足够稳定
- 偶联位点不会干扰抗体功能
- 偶联过程有足够高的选择性和反应效率，易于控制载药量及载药分布

ADC的三代技术更迭

- ◆ 从药物组成及技术特点看，ADC药物发展可分为三代。
- ◆ 随着ADC的技术更迭，药物的稳定性、亲水性及效力逐渐加强。
- ◆ 新一代ADC采用定点偶联技术，DAR值及载药分布方式更均一，具有更强的瞄准能力、更好疗效及安全性。

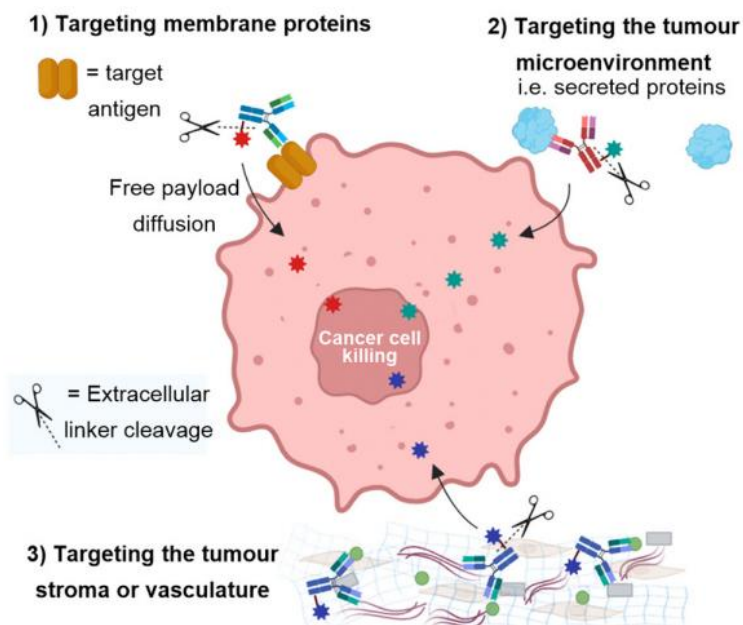
	第一代	第二代	第三代
抗体	鼠源抗体或嵌合人源抗体	人源化抗体	全人源化抗体或FAB
连接子	不稳定	改进稳定性：可裂解和不可裂解连接	血液循环内稳定；精确控制药物在肿瘤部位的释放
有效载荷	低效力。如：卡奇霉素、阿霉素	中等效力。如：奥瑞他汀类衍生物	高效力。如：PBDs、Tubulysin及免疫调节剂等新型有效载荷
偶联方法	随机偶联	随机偶联	定点偶联
DAR	无法控制（0-8）	4-8	2-4
代表药物	Mylotarg	Adcetris、Kadcyla	Policy、Padcev、Enhertu
优点	- 特定靶向 - 在一定程度上增加治疗窗口	- 更强的瞄准能力 - 更强的有效载荷 - 免疫原性更低	- 对低抗原癌细胞的疗效更高； - 改进DAR，同时提高稳定性和PK/PD； - 有效载荷更强； - 脱靶毒性更低
缺点	- 异质性； - 缺乏疗效； - 治疗指数狭窄； - 脱靶毒性，即药物过早流失； - 免疫原性高	- 异质性； - 高DARs的快速清除； - 脱靶毒性，即药物过早流失； - 耐药性	- 高效力有效载荷可能产生毒性； - 不同物种的分解代谢可能不同 - 耐药性

资料来源：Zhiwen Fu et al. Antibody drug conjugate: the “magic bullet” for cancer treatment. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2013) 38, 7: 93, 华金证券研究所

非内吞ADC及XDC打开研究新领域

非内吞ADC

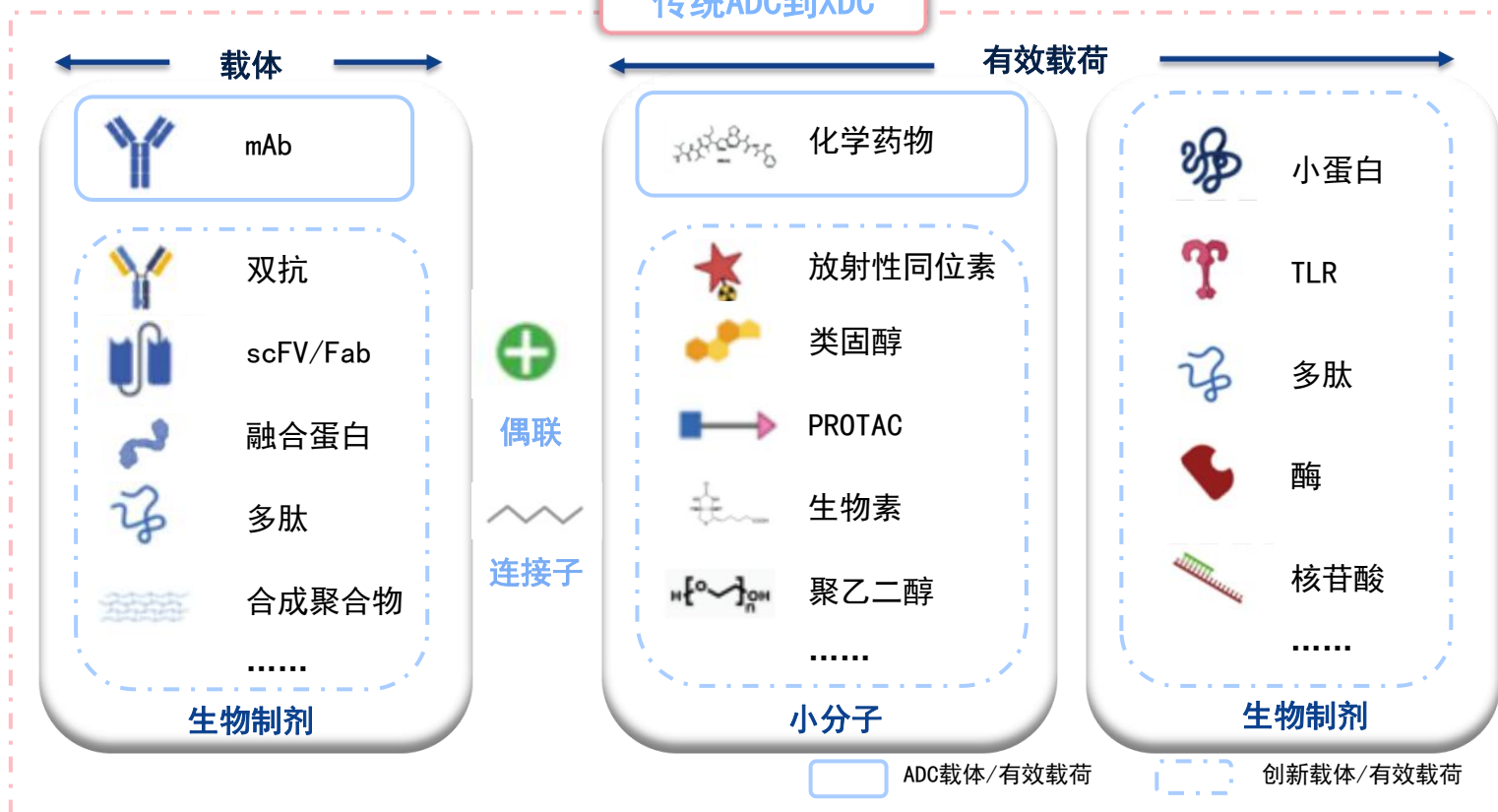
ADC新型作用机制-非内吞：选择非内化抗原作为靶点，不需要ADC内吞，连接子的裂解及有效载荷的释放发生在细胞外肿瘤微环境中。可以更广泛地选择可能的靶标抗原，避免潜在低效的细胞内运输过程，减少对细胞表面抗原高表达的依赖，更大限度地发挥潜在的旁观者效应。



XDC

生物偶联药物正在扩展至ADC形式以外，首先将化学药物以外的各种有效载荷与抗体偶联，然后进一步将抗体以外的各种载体与各种有效载荷偶联，从而形成更广泛的XDC药物；适应症也将从肿瘤拓展至心血管、糖尿病、自身免疫等领域，有望提供多样化的治疗选择。

传统ADC到XDC



ADC靶点：目前集中于血液瘤及实体瘤表面

- ◆ 理想的靶点在肿瘤细胞中均匀表达，且能介导ADC内吞作用；另外需考虑靶抗原的生理功能以降低ADC的脱靶毒性，以及考虑抗原的脱落效率以更好发挥ADC疗效。
- ◆ **血液瘤**：免疫谱系特异性生物标志物如CD19、CD22、CD30、CD33、BCMA、CD79等在恶性血液细胞上广泛、均匀地高水平表达，但在造血干细胞上不表达，且具有内在化特性，因此已被广泛探索作为ADC研发的候选靶点。
 - 注：CD20靶点在与抗体结合时并不内化，故已被探索用于开发放射免疫偶联物，没有用于ADC。
- ◆ **实体瘤**：治疗药物需要外渗、穿透组织及导航肿瘤微环境，才能发挥抗肿瘤作用。因此，ADC靶点选择主要针对一系列抗原，通常包括肿瘤相关的膜糖蛋白或受体，如HER2、TROP2、Nectin-4等。其中HER2是全球ADC研发火热靶点，已有3款产品获批上市。

血液瘤

- **CD33**：急性髓系白血病（AML）
- **CD22**：B细胞急性淋巴母细胞白血病（B-ALL）、B细胞非霍奇金氏淋巴瘤（B-NHL）
- **CD19**：B-NHL
- **CD79b**：B-NHL
- **BCMA**：多发性骨髓瘤（MM）、霍奇金淋巴瘤（HL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）、B-ALL、B-NHL
- **CD30**：皮肤T细胞淋巴瘤（CTCL）、外周T细胞淋巴瘤（PTCL-NOS）、HL

实体瘤

- **HER2**：胆道癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌
- **TROP2**：乳腺癌、尿路上皮癌、胰腺癌、卵巢鳞状细胞癌
- **Nectin-4**：膀胱癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、头颈部癌、食管癌
- **TF**：胶质母细胞瘤、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌
- **FRα**：卵巢癌、乳腺癌、肺癌
- **HER3**：头颈部癌、结直肠癌、膀胱癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌
- **LIV-1、CEACAM5、B7-H3、B7-H4、cMet、ROR1、ROR2...**

资料来源：Benamina Esapa et al. Target Antigen Attributes and Their Contributions to Clinically Approved Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Haematopoietic and Solid Cancers. Cancers. 2023, 15, 1845. <https://doi.org/10.3390/cancers15111845>

- ◆ 除肿瘤细胞表面靶点外，肿瘤微环境的靶点是研究新热点之一。通常包括肿瘤微环境（TME）中的表皮细胞及成纤维细胞抗原。
- ◆ 此类靶点更易从血液循环接触到ADC分子，耐药性可能性降低，可能产生抗血管生成等协同抑制肿瘤增殖作用，最重要的是TME抗原很少或几乎不在正常组织表达。
 - 如：艾伯维基于LRRC15靶点开发的新型ADC，在含有LRRC15阳性基质的肿瘤中展现出了良好的活性及安全性。
 - 如：基于靶向肿瘤组织中的不溶性纤维蛋白（IF）开发的ADC，采用非内吞作用机制，动物实验研究结果显示其仅在与IF结合后释放MMAE，且释放的MMAE除了杀伤肿瘤细胞外还能破坏肿瘤中的血管，起到协同杀伤作用。

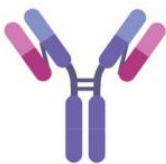
XDC药物	研究靶点	适应症
靶向型核素药物 (RDC)	CAIX (碳酸酐酶IX)、PSMA (前列腺特异性膜抗原)、SSTR (生长抑素受体) 等	神经内分泌肿瘤、前列腺癌及肾细胞癌等
多肽-药物偶联物 (PDC)	整合素 (α5b1、α8b1和α11bb3)、GnRHR (促性腺素释放激素受体)、SSTR、LRP-1等	肿瘤等
抗体-寡核苷酸偶联物 (AOC)	TfR1 (转铁蛋白受体1)、SIRPα (信号调节蛋白α) 等	遗传性肌肉疾病 (DM1、DMD、FSHD等)、癌症等
.....		

更多免费行业报告

www.ipoiipo.cn

仔细阅读在本报告尾部的重要法律声明

ADC抗体：目前IgG1在ADC开发中应用最多

抗体类型	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
结构				
相对天然丰度	60%	32%	4%	4%
链间二硫键的数量	4	6	13	4
血清半衰期	~ 21天	~ 21天	~ 7天	~ 21天
通过C1q结合免疫激活	++	+	+++	-
通过 FcγR 结合免疫激活	+++	+	++++	++
临床批准的ADC	Kadcyla、Enhertu、Trodelvy、Polivy、Padcev等	-	-	Mylotarg、Besponsa

- ◆ 目前，ADC设计常用的抗体为免疫球蛋白G（IgG）同型抗体，可以分为IgG1、IgG2、IgG3及IgG4四个亚类。这四个亚类具有约90%序列同源性，但在血清稳定性、链间二硫键的数量及其通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）或补体途径激活免疫系统的能力等方面存在差异。
- ◆ 通常IgG1在ADC开发中应用最多，因其具有良好的血清半衰期（大约21天）及中到强的免疫激活能力。
- ◆ 此外IgG4也被用于需要免疫激活较少的情况。
- ◆ IgG1及IgG4抗体中均共包含16个二硫键，其中12个链内键，4个链间键。
- ◆ 与IgG1相比，天然的IgG4因可以进行动态的Fab臂交换，可能会降低体内疗效，并导致脱靶效应；但可以采用重链铰链区的S228P突变来预防，已上市的ADC药物Mylotarg及Besponsa抗体设计采用了IgG4。

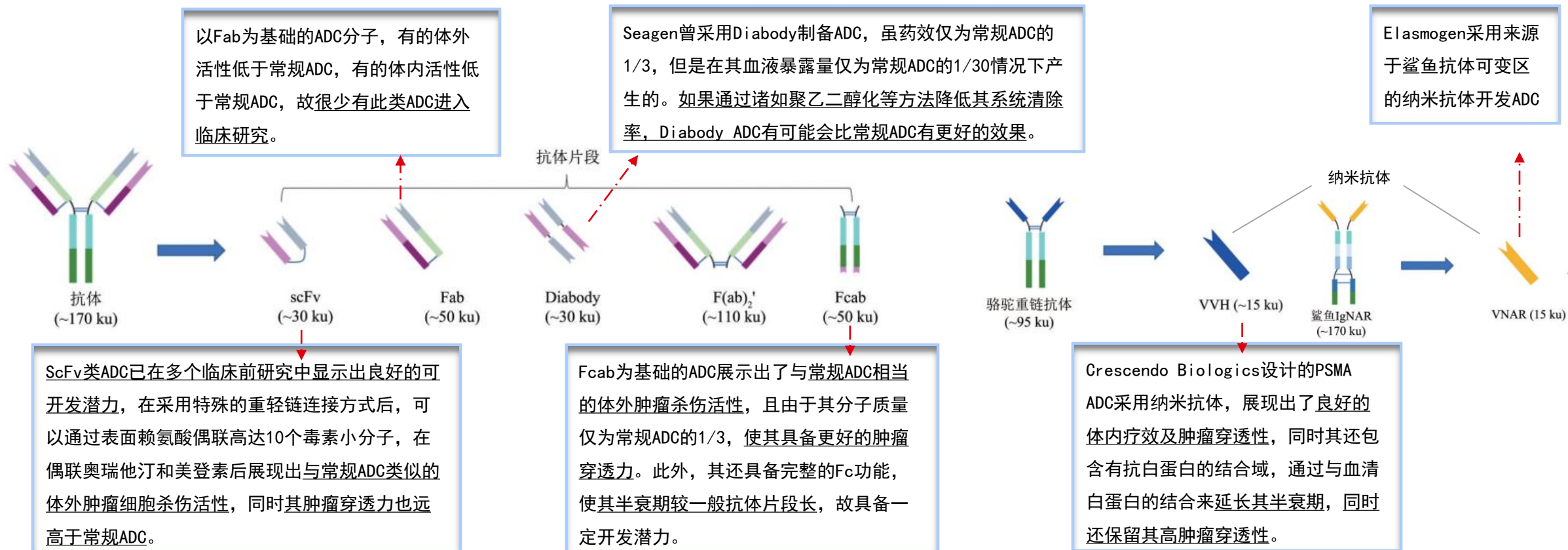
资料来源：Stephen J. Walsh et al. Site-selective modification of antibodies with a non-reducing disulfide cross-linker. J Biol Chem. 2004; 279(12):11711-11718. 华金证券研究所

ADC抗体优化：XDC—采用双抗、抗体片段、纳米抗体等

双抗ADC

- 如百利天恒在研双抗ADC药物BL-B01D1（EGFR/HER3）可实现针对EGFR依赖肿瘤的靶向杀伤并防止HER3引起的耐药，临床前研究显示BL-B01D1在人非小细胞肺癌、人胰腺癌模型中，抑瘤活性优于第一三共HER3 ADC药物U3-1402。

抗体片段、纳米抗体

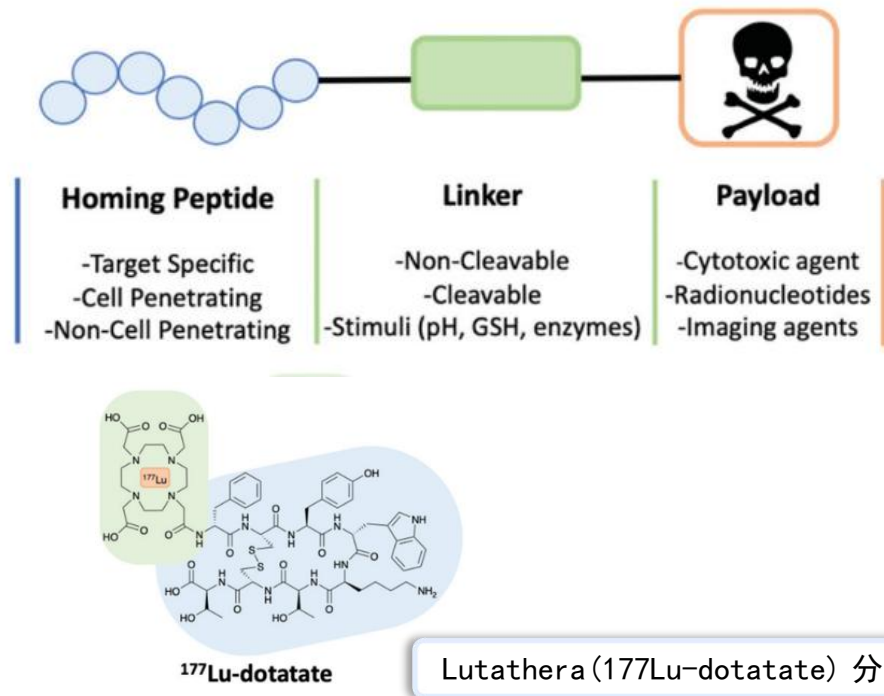


ADC载体优化：XDC—采用多肽、融合蛋白、合成聚合物等

PDC—成为继ADC之后的下一靶向疗法

- ◆ 除抗体外，多肽、融合蛋白、合成聚合物等替代分子正被研究作为潜在的载体。
 - 其中多肽-药物偶联物（PDC）已成为继ADC之后的下一代靶向疗法，可增强细胞渗透性，提高疗效及降低脱靶毒性。如：诺华开发的放射性同位素偶联多肽Lutathera于2018年获得FDA批准，于2022年实现4.71亿美元销售额。

PDC由归巢肽、连接子、细胞毒性有效载荷三部分组成



PDC中的归巢肽类型	相应靶点
RGD（三肽-精氨酸、甘氨酸、天冬氨酸）	整合素（α5β1、α8β1和α11β3）
GnRH（促性腺素释放激素）	GnRH-R（相应激素受体）
SST（生长激素抑制素）	SSTR1-5（相应激素受体）
EFG（表皮生长因子）	EGFR: HER1、HER2、HER3、HER4
Angiopep-2	LRP-1（低密度脂蛋白受体相关蛋白-1）

资料来源: Bethany M. Cooper et al. Peptides as a platform

ADC连接子：分为可裂解、不可裂解连接子

- ◆ **连接子（linker）**：一般包括四个分子片段：抗体连接片段、调节片段、酶降解片段及自裂解片段。连接子连接抗体及细胞毒素，大致分为可裂解和不可裂解两大类。
- ◆ **可裂解连接子**：结构中包含化学触发器，可以被裂解并释放有效载荷，灵活性较高。部分有效载荷可以穿透细胞膜发挥旁观者效应，但容易使得有效载荷在非肿瘤细胞中的非特异性释放，从而带来脱靶毒性，失去最佳治疗窗口。大致分为化学可裂解（酸不稳定、可还原二硫化物、外源性刺激等）及酶可裂解（组织蛋白酶、糖苷酶、硫酸酯酶等）两大类。
- ◆ **不可裂解连接子**：结构中不含化学触发器，无法被裂解，与ADC非内吞作用机制不兼容。其增加了等离子的稳定性，可以防止连接子有效载荷部分穿过细胞膜，从而限制旁观者效应，脱靶毒性较小，但可能导致耐药性。含有不可裂解连接子的ADC需要有效的细胞运输，因此对于治疗具有高和同质抗原表达的癌症最为有效。包含硫醚键连接子、马来酰亚胺键连接子等。

调节连接子-药物稳定性、水溶性，增加毒素小分子连接数量。

如：正己酰基、环己酰基、聚乙二醇、磺酰胺、支链结构等。

连接酶裂解片段和毒素小分子，在酶裂解片段被特异性剪切后，通过分子内电子转移或亲核反应，释放毒素小分子。

如：对氨基苄醇、间氨基苄醇、N,N'-二甲基乙二胺等。

抗体连接片段

将毒素小分子连接到抗体上。

如：活性羧酸酯基团、马来酰亚胺基团、环辛炔基团等。

调节片段

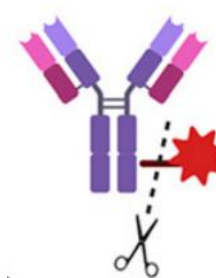
氨基酸片段

被特异性酶识别并裂解，促使毒素小分子从ADC中释放。

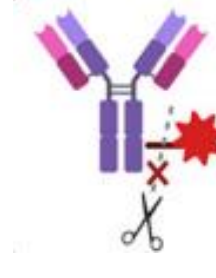
如：缬氨酸-瓜氨酸、缬氨酸-丙氨酸、赖氨酸、甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸等。

自裂解片段

连接子分类



可裂解



不可裂解

ADC连接子：分为可裂解、不可裂解连接子

是否可裂解	连接子类型	代表名称	作用机理	化学结构
化学可裂解	酸不稳定	MHH	被肿瘤酸性微环境或溶酶体的低pH值裂解	
	可还原二硫化物	DSDM	被细胞质中高水平的GSH裂解	
	外源性刺激	Photo-responsive cleavable	被近红外（NIR）光（12365纳米）照射或与附近的胺发生分子内加成反应裂解	
酶可裂解	组织蛋白酶	MC-VC-PABC	被溶酶体中的凝血酶裂解	
	糖苷酶	Glycosidase cleavable	被溶酶体中的β-半乳糖苷酶裂解	
	硫酸酯酶	Sulfatase cleavable	被溶酶体中硫酸酯酶裂解	
不可裂解	硫醚	SMCC	不可被降解，需要抗体降解至氨基酸才能释放有效载荷	
	马来酰亚胺	MD		

资料来源: Zheng Su et al. Antibody-drug conjugates: Recent advances in linker chemistry. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021. 11(12): 3880-3907. 华全证券研究所

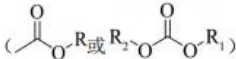
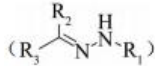
ADC连接子优化：修改连接子结构、非内化连接子等

修改连接子结构

- ◆ 调节片段及氨基酸片段的结构的选择尤其是氨基酸片段的氨基酸种类和序列，对连接子的稳定性有重要影响。
 - 如：不同连接子与MMAE构建的ADC药物中，1) 氨基酸片段选择缬氨酸-瓜氨酸，调节片段为环己基组成的连接子比正己基或苯基组成的连接子更稳定；2) 调节片段选择环己基，氨基酸片段为甘氨酸-苯丙氨酸-亮氨酸-甘氨酸组成的连接子稳定性要远低于其他氨基酸片段组成的连接子。
- ◆ 调节片段中引入磺酸或聚乙二醇等极性基团，既能够增强连接子-药物的水溶性，降低制备ADC分子时产生聚集体的几率；又能够增强毒素分子克服P糖蛋白外排效应的能力。
- ◆ 调节片段中调整有效载荷的数量，改善疗效及稳定性。若单个连接子有效载荷过少可能导致疗效不足；过多则令ADC不稳定而改变PK特征，引起血浆清除及增加全身毒性。
- ◆ 设计含不同载荷连接位点的连接子，构建双载荷ADC药物，以应对肿瘤组织中癌细胞的高度异质性及耐药性。

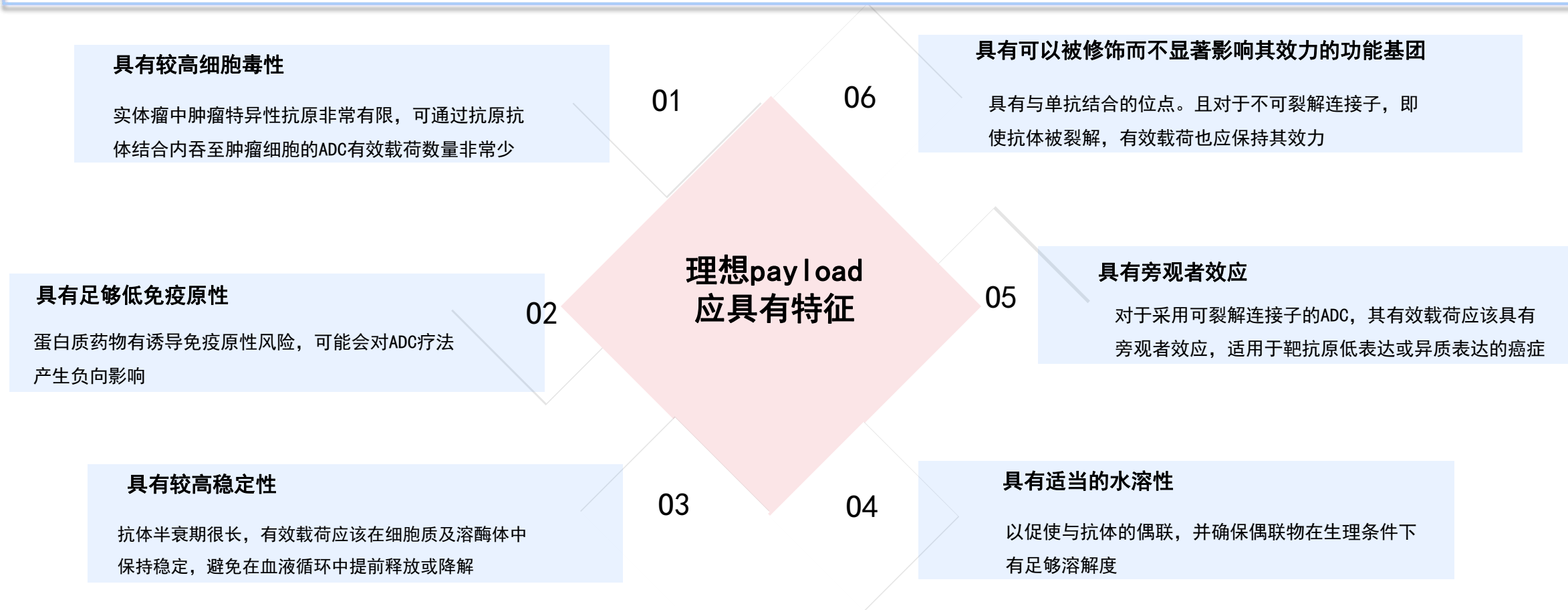
非内化连接子

- ◆ 与常规ADC相比，非内吞ADC对连接子要求其需要能够在肿瘤微环境中通过不同的方式释放有效载荷，而不是在细胞内的溶酶体中。需为可裂解连接子。

非内化连接子结构	释放机制
二硫键 (R1-S-S-R2)	利用肿瘤细胞死亡时释放出的大量高浓度还原剂
酯键或碳酸酯 	肿瘤微环境中酸性条件下水解
脎 	肿瘤微环境中酸性条件下水解
氨基酸片段 (Val-Leu-Lys)	肿瘤微环境血纤维蛋白溶酶水解

ADC有效载荷：在决定ADC疗效方面具有关键作用

- ◆ 有效载荷（payload）在决定ADC疗效方面具有关键作用。理想的有效载荷需要具有高细胞毒性、高稳定性、低免疫原性等特征。目前主流的ADC 药物其毒素小分子的细胞抑制的 IC_{50} 基本在 $10^{-9} \sim 10^{-12}$ mol/L 范围之内。



ADC有效载荷：目前微管蛋白及DNA抑制剂应用较多

- ◆ 传统化疗药物如甲氨蝶呤、长春花碱、卡奇霉素等存在细胞毒性不足、缺乏肿瘤选择性等缺陷。
- ◆ 常见的高效细胞毒性药物主要包括微管蛋白抑制剂（奥瑞他汀类衍生物 MMAE/MMAF、美登素类化合物 DM1/DM4等）及DNA抑制剂（烯二炔、拓扑异构酶 I 抑制剂 Dxd、吡咯并苯二氮杂卓PBD等）。其中微管蛋白抑制剂占临床开发ADC药物的一半以上，但其对静态癌细胞效果较差。
- ◆ 新型有效载荷包括RNA抑制剂、Bcl-xL抑制剂、NAMPT抑制剂、卡马霉素、PROTAC等细胞毒性相对较低的小分子。

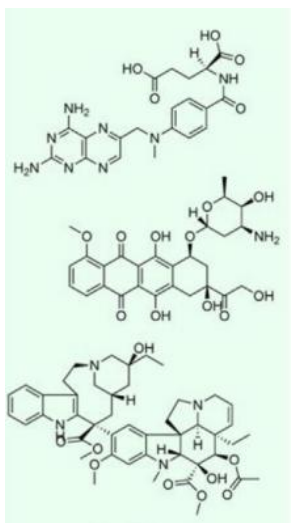
有效载荷分子结构及作用机理

传统化疗药物

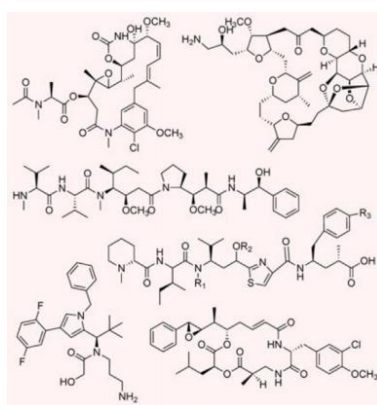
微管蛋白抑制剂

DNA抑制剂

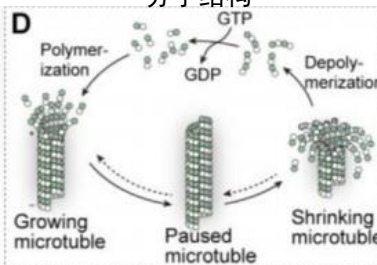
新型有效载荷



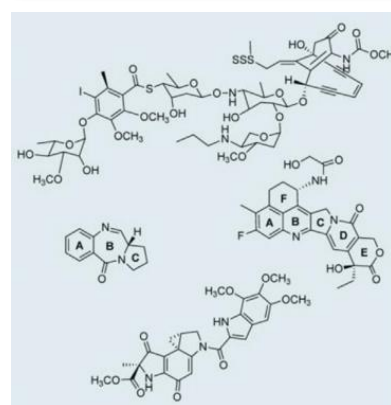
分子结构



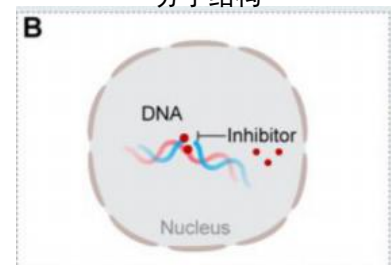
分子结构



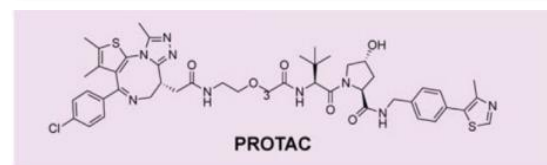
作用机理



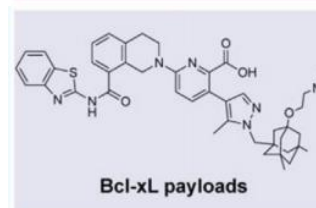
分子结构



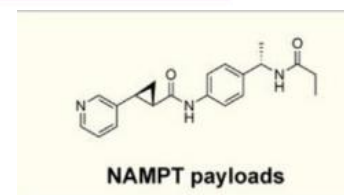
作用机理



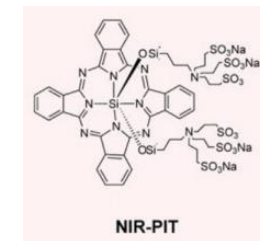
PROTAC



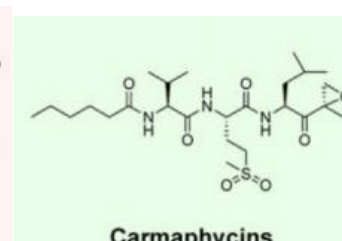
Bcl-xL payloads



NAMPT payloads

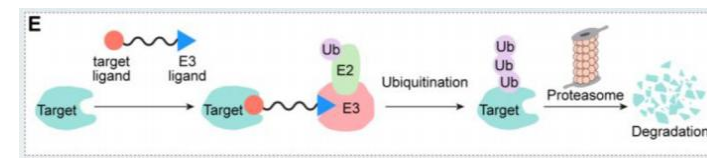


NIR-PIT

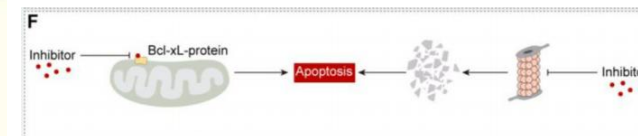


Carmaphycins

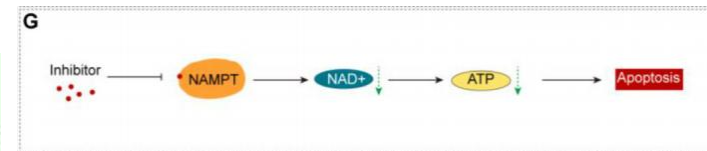
分子结构



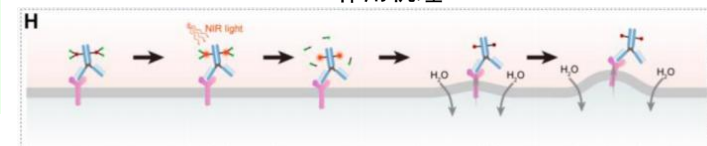
PROTAC作用机理



Bcl-xL作用机理



NAMPT作用机理



NIR-PIT作用机理

ADC有效载荷优化：非内化载荷、双载荷ADC、XDC等

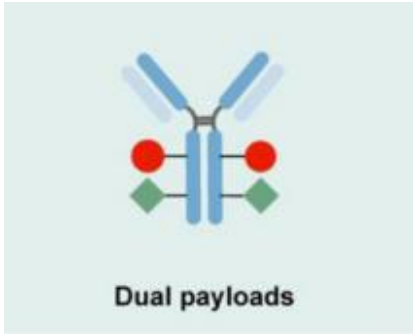
非内化有效载荷

- ◆ 与常规ADC相比，非内吞ADC对有效载荷要求其作用于细胞膜表面靶标或者肿瘤组织基质靶标。如钠钾离子泵ATP酶（NKA）抑制剂、基质金属依赖性蛋白酶（MMP）抑制剂及免疫激动剂等。

非内化有效载荷	作用机制	研发机构
NKA抑制剂	抑制细胞膜表面钠钾离子泵功能	Centrose, LLC
MMP抑制剂	抑制肿瘤基质中金属依赖性蛋白酶	Lifearc
免疫激动剂	激活肿瘤组织浸润免疫细胞以杀伤肿瘤细胞	Silverback Therapeutics

双载荷ADC

- ◆ 通过在抗体上偶联两种不同的细胞毒素小分子，以及调整两种不同细胞毒素小分子的比例得到不同的抗肿瘤活性，为将来克服肿瘤的异质性及耐药性提供新的思路。
 - 如：构建AAME+MMAF分别为2+2、4+2、2+4等组合的HER2靶向ADC分子，动物试验显示双载荷ADC比单载荷ADC或者联合使用两种单载荷ADC，针对HER2阳性的杂合型加复发性乳腺癌肿瘤组织有更好的疗效。

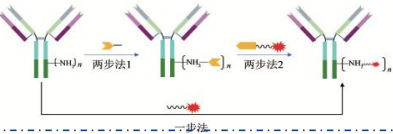
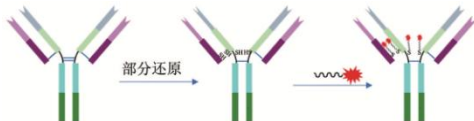
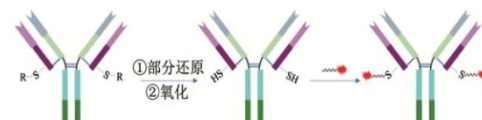
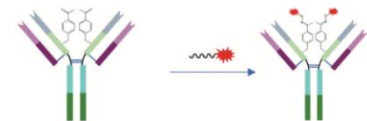
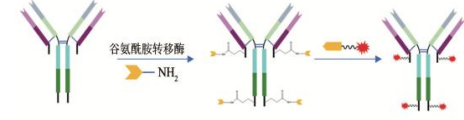
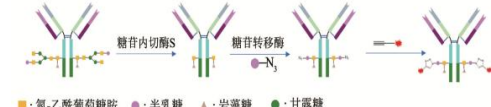


XDC

- ◆ 除传统的细胞毒素外，目前有超七种新型机制的不同类型有效载荷被纳入ADC设计中，形成新型XDC药物，包括放射性核素药物偶联物（RDC）、抗体-螯合物偶联物（ACC）、抗体-寡核苷酸偶联物（AOC）等。
 - 其中RDC是放射性药物领域的一种新型疗法，已在各种适应症的靶向特异性方面显示出明显的优势，且许多RDC已实现强大的商业化表现。如：诺华RDC药物Pluvict于2022年获批后，上市首年实现2.71亿美元销售额。

资料来源：刘文超，等. 抗体偶联药物的技术现状和展望. 生物化学与生物物理进展. 2022, 50(5). 苏盟合联招股说明书（申报稿）. 华金证券研究所

ADC偶联技术：定点偶联改善DAR均一性及PK特性

偶联方式	技术名称	特点	示意图
随机偶联	赖氨酸残基	平均 DAR 值受控；难于控制偶联位点；载药量分布不均一	
	半胱氨酸残基	亲核性强，异质性低；平均 DAR 值受控；载药量分布为非均一的；反应条件温和且反应速度快	
定点偶联	二硫键桥接	稳定性较好；存在异构体问题；有望提高安全性和有效性	
	工程化半胱氨酸—THIOMAB™技术	安全性更好；血清清除率低；优化后平均 DAR 为 2；毒副作用低，半衰期较长	
	非天然氨基酸	高均一性的载药量和载药分布；优秀的活性和稳定性，安全性好；抗体表达量偏低，成本较高；引入可能会产生免疫原性增高的风险	
	酶介导	良好的疗效和安全性；肿瘤抑制活性更好且持续时间更长	
	糖链介导	优秀的药效和循环系统稳定性	

- ◆ 偶联技术决定了载药量（DAR）和载药分布方式等关键质量属性。
- ◆ 目前ADC偶联技术分为两类：一类是利用抗体序列中天然具备反应活性的氨基酸残基 (赖氨酸残基和半胱氨酸残基)来介导的非定点偶联技术，另一类技术则是通过多种修饰手段在抗体特定位点引入可供反应的基团，再偶联上毒素小分子，实现特定位点偶联（工程化半胱氨酸、非天然氨基酸、酶介导以及 N-糖链介导）。其中定点偶联技术DAR及载药方式更均一，稳定性更好，有望获得安全性及疗效更优的ADC药物，从而拓宽治疗窗口。
 - 药物-抗体比率（DAR）：抗体上连接子-有效载荷的化学计量单位，衡量抗体载药量。

- 01 ADC创新发展加速，研发热情高涨
- 02 ADC设计不断优化，非内吞ADC及XDC打开研究新领域
- 03 国内ADC药物靶点竞争格局
- 04 如何优选ADC创新药企
- 05 国内ADC及其CDMO代表药企梳理
- 06 盈利预测与投资建议
- 07 风险提示

ADC药物靶点阳性表达情况

目前ADC靶点布局多集中于实体瘤领域，HER2、Trop2靶点竞争尤为激烈。Trop2、HER2及Nectin-4等皆为经临床验证的靶点，在多种癌症中均出现高表达。Claudin18.2因在多种癌症类型中表达，而在正常组织中表达高度受限，逐渐成为热门靶点。

HER2

◆ 主要适应症包括乳腺癌、胃癌及尿路上皮癌等。

适应症	HER2阳性表达率	中国二线进展率
乳腺癌（BC）	25.4%	94.3%
胃癌（GC）	23.7%	94.6%
尿路上皮癌（UC）	36.0%	81.5%

EGFR

◆ 主要适应症包括头颈癌、鼻咽癌、NSCLC等。

适应症	EGFR阳性表达率	中国二线进展率
头颈鳞状上皮细胞癌	86.5%	95.9%
鼻咽癌（NPC）	82.7%	88.8%
NSCLC	60.0%	91.2%

Claudin18.2

◆ 主要适应症包括胃癌及胰腺癌等。

适应症	Claudin18.2阳性表达率
胃癌（GC）	60.0%
胰腺癌（PC）	55.0%

Nectin-4

◆ 主要适应症包括UC、BC、肺癌等。

适应症	Nectin-4阳性表达率
尿路上皮癌（UC）	83.0%
乳腺癌（BC）	78.0%
肺癌	55.0%

TROP2

◆ 主要适应症包括乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌等。

- 乳腺癌TROP2过度表达率80%。其中三阴性乳腺癌TROP2过度表达率88%，HR+/HER2-乳腺癌中TROP2表达显著高于其他HER2+亚型。

适应症	TROP过度表达
乳腺癌（BC）	80%
非小细胞肺癌（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%
胰腺癌（PC）	55%
子宫颈癌（CC）	88.7%
趋势抗性前列腺癌（CRPC）	89%
头颈鳞状上皮细胞癌（HNSCC）	42.9%
子宫内膜癌（EC）	84%

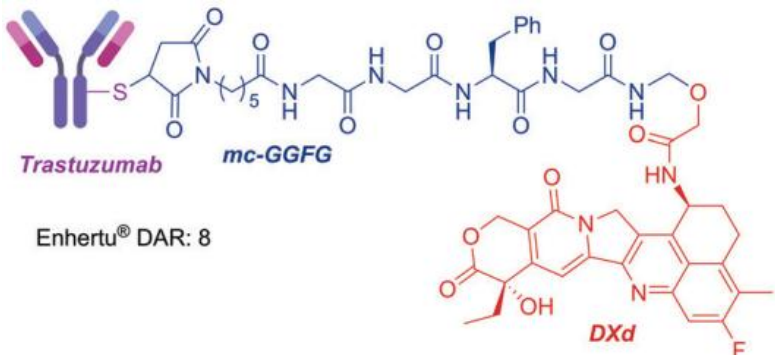
资料来源：Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, et al. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. Cancer Res. 2016 May 15;76(10):3003-13., 乐普生物招股说明书, 弗若斯特沙利文, 科伦博泰招股说明书, 华金证券

HER2靶点国内竞争格局

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
Kadcyla/T-DM1	基因泰克	上市	乳腺癌	上市	乳腺癌
Enhertu/DS-8201	第一三共/阿斯利康	上市	非小细胞肺癌; 乳腺癌; 胃癌; 食道癌	上市	乳腺癌
RC48/爱地希	荣昌生物	上市	尿路上皮癌; 胃癌	上市	尿路上皮癌; 胃癌
A166	科伦博泰	申请上市	乳腺癌	申请上市	乳腺癌
SHR-A1811	恒瑞医药	III期	乳腺癌; 转移性乳腺癌; HR阳性乳腺癌	III期	乳腺癌; 转移性乳腺癌; HR阳性乳腺癌
FS-1502	Legochembio/复星医药	III期	乳腺癌; 转移性乳腺癌	III期	乳腺癌; 转移性乳腺癌
JSKN-003	康宁杰瑞	III期	乳腺癌	III期	乳腺癌
MRG-002	乐普生物	III期	尿路上皮癌; 转移性乳腺癌; 乳腺癌	III期	尿路上皮癌; 转移性乳腺癌; 乳腺癌
ARX-788	Ambrex Inc/浙江医药	III期	食道癌; 胃癌; 乳腺癌	III期	食道癌; 胃癌; 乳腺癌
DB-1303	映恩生物	III期	乳腺癌	II期	转移癌; 实体瘤
DP-303c	石药集团	III期	乳腺癌	II期	乳腺癌; 转移性乳腺癌; 卵巢癌
IBI-354	信达生物	II期	实体瘤	II期	实体瘤
PF-06804103	辉瑞	II期	乳腺癌; 三阴性乳腺癌	II期	乳腺癌; 三阴性乳腺癌
BLM07D1	百利天恒	II期	实体瘤; 泌尿生殖道肿瘤; 胃肠道癌症	II期	实体瘤; 泌尿生殖道肿瘤; 胃肠道癌症
DAC-001	多禧生物	II期	尿路上皮癌; 非小细胞肺癌; 胃癌; 乳腺癌; 转移性乳腺癌	II期	尿路上皮癌; 非小细胞肺癌; 胃癌; 乳腺癌; 转移性乳腺癌
GQ-1001	启德医药	II期	转移性乳腺癌	II期	转移性乳腺癌
BB-1701	百力司康	II期	非小细胞肺癌; 尿路上皮癌	II期	非小细胞肺癌; 尿路上皮癌

DS-8201：明星ADC—重新定义多种HER2靶向治疗方法

◆ 专有Dxd-ADC技术，高DAR值减少耐药性。DS-8201（T-DXd）由第一三共与阿斯利康联合研发，由HER2单克隆抗体通过稳定的可裂解四肽连接子，与拓扑异构酶Ⅰ抑制剂有效载荷（Dxd）连接组成。与T-DM1（DAR为3.5）相比，DS-8201采用第一三共独有的Dxd-ADC技术，具有更高的DAR值（DAR为8），通过增加靶细胞中有效载荷的浓度，可避免在T-DM1微管蛋白抑制剂中观察到的耐药性。



◆ 临床优势显著。DS-8201不仅针对HER2高表达的肿瘤具有显著疗效，而且是首个在HER2低表达晚期乳腺癌患者中显示出生存获益的HER2靶向疗法，同时是全球首个批准用于治疗HER2突变转移性NSCLC患者的HER2靶向药物，也是首个在目前尚未获批HER2靶向治疗的多种HER2表达实体瘤中展示活性的疗法。其获批具有划时代的意义。

HER2+ BC

◆ DESTINY-Breast03研究显示：T-DXd总生存期具有统计学显著意义的获益优势。相较于T-DM1，T-DXd显著延长患者中位PFS达22个月，使近21.1%的患者疾病完全缓解，降低HER2阳性转移性乳腺癌患者死亡风险36%。

疗效指标	T-DXd (n=261)	T-DM1 (n=263)
BICR评估的中位PFS（月）	28.8	6.8
确认ORR	78.5%	35.0%
完全缓解（CR）	21.1%	9.5%
中位缓解持续时间（DoR）（月）	36.6	23.8

HER2低表达 BC

◆ DESTINY-Breast04研究显示：无论HR状态如何，T-DXd均显示出具有临床意义且优于现标准治疗化疗的PFS和OS。与化疗相比，T-DXd延长所有患者中位OS为6个月，可将HR阳性HER2低表达转移性乳腺癌患者的疾病进展或死亡风险降低49%。

疗效指标	HR+患者		所有患者		HR-患者	
	T-DXd	化疗	T-DXd	化疗	T-DXd	化疗
中位PFS（月）	10.1	5.4	9.9	5.1	8.5	2.9
中位OS（月）	23.9	17.5	23.4	16.8	18.2	8.3
确认ORR	52.6%	16.3%	52.3%	16.3%	50.0%	16.7%
中位DoR（月）	10.7	6.8	10.7	6.8	8.6	4.9

资料来源：Stephen J. Walsh et al. Site-selective modification strategies in antibody–drug conjugates. Chem. Soc. Rev., 2021, 50, 1305, Xu Z, Guo D et al. Novel HER2-targeting antibody–drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan (DS-8201). J. Clin. Oncol., 2020, 38, 12, 1299–1309, 中国) 官网, 华金证券研究所

DS-8201：明星ADC—重新定义多种HER2靶向治疗方法

HER2突变 NSCLC

- DESTINY-Lung02临床 II 期研究显示：T-DXd治疗既往经治HER2突变非小细胞肺癌患者持续显示出具有临床意义的、持久的肿瘤缓解，90%以上接受治疗后疾病得到控制，并确认5.4mg/kg是治疗该瘤种的理想剂量。

疗效指标	T-DXd（5.4mg/kg）	T-DXd（6.4mg/kg）
中位PFS（月）	9.9	15.4
中位OS（月）	19.5	NE（不可估计）
确认ORR	49.0%	56.0%
中位DoR（月）	16.8	NE（不可估计）

HER2表达晚期实体瘤

- DESTINY-PanTumor02临床 II 期研究显示：T-DXd在既往接受过治疗的多种类型HER2表达晚期实体瘤患者中表现出具有临床意义的持久肿瘤缓解，在总体研究人群中，ORR为37.1%，DCR为68.2%，DoR为11.8个月，近一半的患者（49.6%）在一年后仍获得持续缓解。

疗效指标	所有患者	宫颈癌	子宫内膜癌	卵巢癌	胆道癌	胰腺癌	膀胱癌	其他癌症
确认ORR	37.1%	50.0%	57.5%	45.0%	22.0%	4.0%	39.0%	30.0%
DCR（月）	68.2%	67.5%	80.0%	70.0%	65.9%	36.0%	70.7%	75.0%
中位DoR（月）	11.8	9.8	NR	11.3	8.6	NR	8.7	NR

HER2+ CRC

- DESTINY-CRC02临床 II 期研究显示：T-DXd治疗经治的HER2阳性转移性结直肠癌患者中显示出极具前景的抗肿瘤活性和良好的安全性，5.4mg/kg的剂量是治疗该瘤种的理想剂量。

疗效指标	T-DXd（5.4mg/kg）	T-DXd（6.4mg/kg）
中位PFS（月）	5.8	5.5
中位OS（月）	13.4	NE（不可估计）
确认ORR	37.8%	27.5%
中位DoR（月）	5.5	5.5

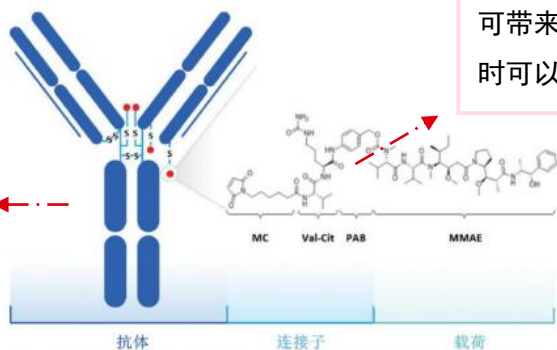
RC48：国内首款原创ADC，海外已授权Seagen

维迪西妥单抗（RC48）——国内首个原创ADC药物，目前唯一一款获FDA突破疗法认定的中国ADC产品

- **已获批适应症：**由**荣昌生物**研发，国内2021年6月获批用于治疗HER2表达胃癌，同年12月纳入医保；2021年12月获批用于治疗HER2表达尿路上皮癌，2023年1月纳入医保。
- **适应症拓展：**国内联合PD-1治疗一线尿路上皮癌、HER2低表达乳腺癌、HER2阳性乳腺癌伴肝转移均已进入关键/III期阶段，另有8项适应症处于临床II期。
- **海外权益：**2021年8月已授权给Seagen，首付款及里程碑付款最高可达26亿美元，梯度销售提成从高个位数到百分之十五以上，交易额一度刷新中国制药企业单品种海外授权的最高纪录。目前HER2表达尿路上皮癌、联合PD-1治疗一线尿路上皮癌正于全球开展关键/III期试验，HER2表达胃癌在美国开展临床II期试验。

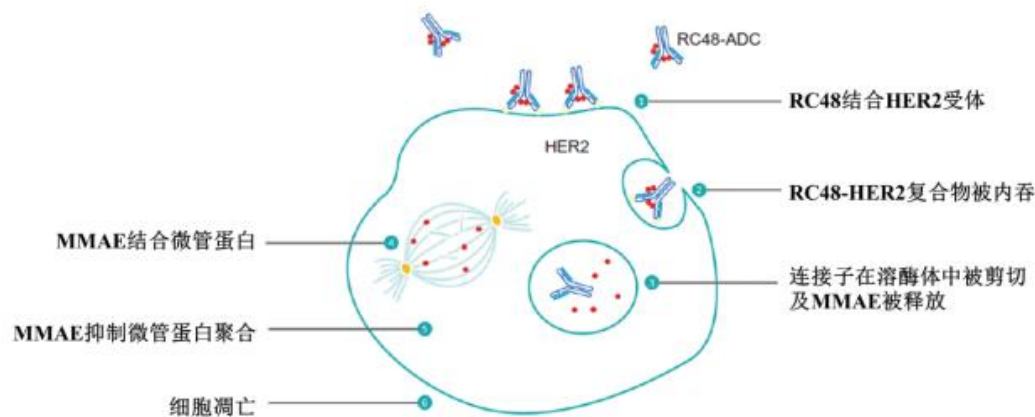
RC48结构优势

自研新型HER2单抗，
显示出对HER2靶点的
更高亲和力。



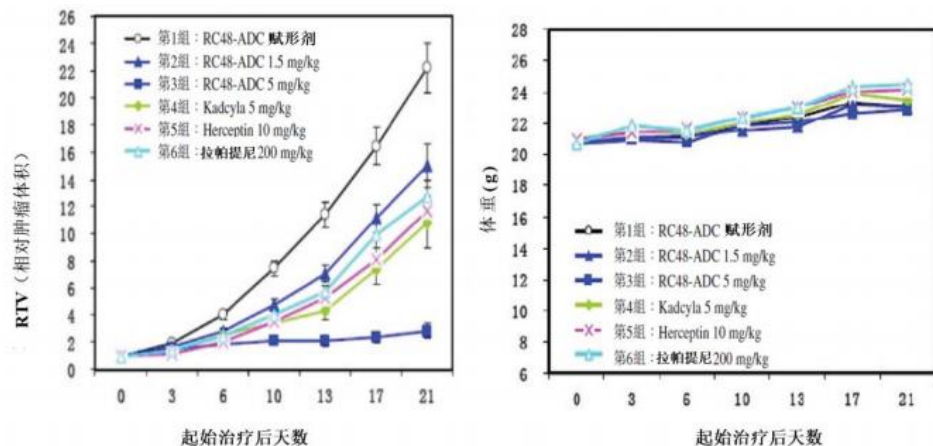
采用优化后可酶切的连接子，
可带来更好旁观者效应；同
时可以克服T-DM1耐药性。

RC48作用机理



RC48：临床数据优异，联用彰显潜力

- ◆ 体内试验显示，RC48相比已上市的HER2靶向疗法（曲妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1）具有更强的抗肿瘤活性。



与PD-1联用治疗la/mUC—III期临床

- ◆ RC48与PD-1联合治疗尿路上皮癌（la/mUC）Ib/II期研究数据显示，截至2022年11月18日，cORR为73.2%，完全缓解（CR）为9.8%，初治患者ORR为76.0%，DOR为8.2个月；在HER2 IHC 3+/2+、IHC 1+亚组中，ORR分别为83.3%、64.3%。结果显示疾病控制率（DCR）为90.2%，PFS为9.2个月，OS为63.2%，展现出良好的疗效和安全性。

单药治疗GC/GEJ—附条件上市

- ◆ RC48治疗胃癌（GC/GEJ）的II期注册临床试验显示，对于127名曾接受过二线化疗治疗的HER2中高表达的晚期或转移性胃癌患者，其客观缓解率(ORR)达到24.4%，中位总生存时间（OS）达到7.9个月。

单药治疗UC—已上市

- ◆ RC48治疗HER2阳性（IHC2+/3+）尿路上皮癌（UC）的II期临床试验显示，确证客观缓解率（cORR）为51.2%，总体中位无进展生存期（PFS）为6.9个月。OS为13.9个月。
- ◆ RC48治疗HER2过表达（IHC2+/3+）UC的II期临床试验显示，cORR为46.9%，中位疗效持续时间（DOR）为8.3个月，PFS为4.3个月，OS为14.8个月。
- ◆ RC48治疗HER2阴性（IHC 0 or 1+）UC的II期临床试验显示，在入组的19例患者中，整体ORR高达26.3%；而在进行亚组分析时显示，HER2（IHC）1+ UC患者中，ORR可达38%。全球首个在HER2（IHC）1+ UC患者中探索抗HER2 ADC治疗的研究

联用治疗晚期实体瘤—II期临床

- ◆ RC48治疗HER2表达晚期实体瘤的II期临床试验显示，入选32名患者（妇科癌症6例，癌症5例，其他癌症21例），其中26人完成了至少1次肿瘤评估。ORR为38.5%，DCR为69.2%，妇科癌症ORR为66.7%，癌症ORR为25.0%，其他癌症ORR为31.3%。HER2 IHC1+患者的反应与IHC2+~3+患者相似，ORR分别为43.8%和30.0%。PFS为7.2个月。

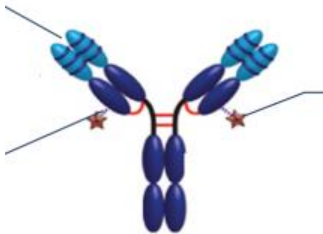
A166：差异化优势，有望成为国内首款HER2+ BC国产ADC

❑ **结构设计：**A166（HER2 ADC）由科伦博泰研发，采用高有效载荷低毒性DAR设计，通过稳定酶可裂解连接子将新型高细胞毒性微管蛋白抑制剂duostatin-5在低DAR的条件下与具有与曲妥珠单抗相同的氨基酸序列的HER2单抗偶联，确保HER2靶点的有效识别及结合。该设计有潜力通过提高ADC稳定性及降低血液循环中过早释放有效载荷，确保A166安全性，同时保持强大抗肿瘤效力。

A166结构优势

抗体：具有与T-DM1相同的氨基酸序列，以确保HER2靶点的有效识别及结合。

Val-Cit连接子：可裂解的组织蛋白酶b。在循环系统中稳定，引入对位点特异性偶联具有特异性识别的生物活性连接子，血浆稳定性得到改善。



有效载荷：Duo-5，MMAE衍生物，微管蛋白抑制剂，生物活性高于体外DM1，DAR=2。与Duo-5相关的ILD毒性风险极小。

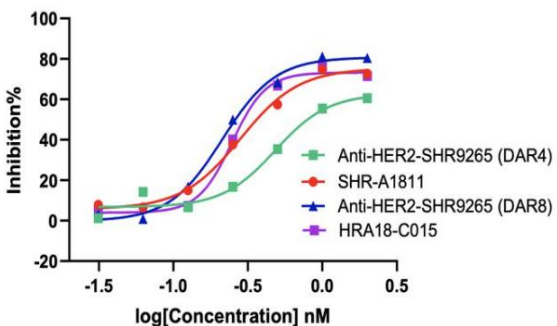
- ❑ **临床进展：**针对3L+晚期HER2+ BC关键II期临床已达主要终点，并已于2023年5月提交NDA；针对2L+晚期HER2+ BC确证性III期试验及针对HER2+其他实体瘤（包括GC及CRC）的Ib临床试验正在推进中。
- ❑ **临床疗效：**A166在既往接受过多重治疗的晚期HER2+ BC患者（RP2D的ORR为73.9%）及晚期HER2+ GC患者（ORR为31.3%）中展现出良好的疗效。
- ❑ **差异化安全性：**与已获批的T-DM1、DS-8201及RC48在非头对头交叉试验比较中，A166血液、胃肠道及肺毒性发生率较低。表明A166有可能扩大对药物不良反应具有不同易感性的晚期HER2+实体瘤患者的治疗选择。

与T-DM1、DS-8201及RC48非头对头比较体现A166差异化优势

肿瘤类型	A166 ORR	T-DM1 ORR	DS-8201 ORR	RC48 ORR
晚期HER2+ BC	73.9%	43.6%	60.9%	34.4%
晚期HER2+ GC	31.3%	-	40.5%	24.4%

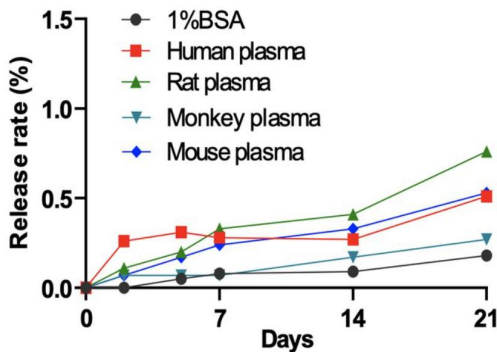
◆ **分子设计稳定，DAR优化。** SHR-A1811由恒瑞医药研发，由曲妥珠单抗、可裂解连接子以及DNA拓扑异构酶I抑制剂有效载荷组成。通过改进分子设计和优化毒素选择，降低毒性并增加血清稳定性，提高旁观者杀伤效应，降低游离毒素的释放，通过优化药物抗体比（DAR值）获得更好的疗效和安全性参数。

MDA-MB-468旁观杀伤效应抑制杀伤曲线



DAR值为6的药物相较于DAR值为8的药物，在降低25%的毒素用量、提升安全性获益的同时，也展现了相同或相似的疗效

SHR-A1811与各种属血浆21天孵育实验



SHR-A1811与人血浆21天的孵育实验只能检测到微量的毒素释放

□ 在研适应症布局丰富，多次纳入突破性治疗品种。SHR-A1811目前已开展多项I-III期临床研究，涵盖HER2表达或突变的晚期实体瘤、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。其已四次被CDE拟纳入突破性治疗品种名单，适应症分别为HER2低表达的复发或转移性乳腺癌、HER2阳性的复发或转移性乳腺癌、既往含铂化疗失败的HER2突变的晚期非小细胞肺癌及HER2阳性晚期结直肠癌。

◆ **临床数据极具竞争力。** 2023美国癌症研究协会（AACR）年会上，公司首次披露SHR-A1811晚期实体瘤全球多中心I期临床研究数据。在有效性方面，多数患者经过SHR-A1811治疗后出现肿瘤缩小。同时，SHR-A1811在所有患者中表现出良好的安全性和耐受性。

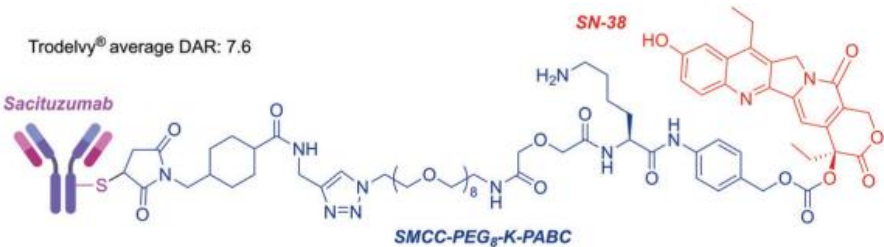
肿瘤类型	经确认ORR	6个月PFS
HER2阳性BC	76.9%	88.6%
HER2低表达BC	49.4%	63.8%
其他HER2表达或突变实体瘤	53.6%	73.4%

Trop2靶点国内竞争格局

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
Trodelvy	Immunomedics/云顶新耀	上市	乳腺癌; 三阴性乳腺癌; 尿路上皮癌	上市	三阴性乳腺癌
SKB264	科伦博泰	III期	乳腺癌; 非小细胞肺癌; 三阴性乳腺癌	III期	乳腺癌; 非小细胞肺癌; 三阴性乳腺癌
DS-1062	第一三共	III期	非小细胞肺癌; 三阴性乳腺癌; 乳腺癌	III期	非小细胞肺癌; 三阴性乳腺癌; 乳腺癌
FDA018	复旦张江	II期	乳腺癌; 三阴性乳腺癌	II期	乳腺癌; 三阴性乳腺癌
ESG-401	诗健生物/东曜药业	II期	膀胱癌; 肺癌; 结直肠癌; 卵巢癌; 乳腺癌; 胃癌; 实体瘤	II期	膀胱癌; 肺癌; 结直肠癌; 卵巢癌; 乳腺癌; 胃癌; 实体瘤
SHR-A1921	恒瑞医药	II期	唾液腺癌; 实体瘤	II期	唾液腺癌; 实体瘤
BL-M02D1	百利天恒	II期	非小细胞肺癌; 实体瘤	II期	非小细胞肺癌; 实体瘤
MHB-036C	Minghui Pharmaceutical/ 明慧医药	II期	实体瘤	I期	实体瘤
9MW2921	迈威生物	II期	实体瘤	II期	实体瘤
TROP2 ADC	复旦大学	II期	三阴性乳腺癌	II期	三阴性乳腺癌
BAT8008	百奥泰	I期	实体瘤	I期	实体瘤
DAC-002	多禧生物	I期	小细胞肺癌	I期	小细胞肺癌

Trodelvy：全球首款Trop2 ADC，具备先发优势

- ◆ 结构设计：Trodelvy由Immunomedics（吉利德科学全资子公司）研发。Trodelvy通过可水解的连接子将靶向Trop-2 的单克隆抗体与有效载荷拓扑异构酶 I 抑制剂SN-38相连，独特的设计保证了其在Trop2 表达细胞和邻近微环境中的有效活性。



- ◆ Trodelvy于2020年首次获FDA加速批准用于治疗转移性三阴性乳腺癌（mTNBC），目前已在超过40个国家和地区获批上市。并于2023年在美国获批用于HR+/HER2-转移性乳腺癌的治疗，并加速获批用于部分转移性尿路上皮癌（UC）患者的二线治疗。其它潜在应用治疗（NSCLC、膀胱癌等）也在推进中。

Trop2过表达mTNBC

- ◆ ASCENT临床III期研究（因效果显著提前终止）显示：与化疗相比，无论BRCA1/2突变状态如何，Trodelvy显著改善Trop2过表达（高/中度）mTNBC患者的无进展生存期及总生存期。

疗效指标	Trop2高表达		Trop2中表达		Trop2低表达（患者数量较少）	
	Trodelvy	化疗	Trodelvy	化疗	Trodelvy	化疗
中位PFS（月）	6.9	2.5	5.6	2.2	2.7	1.6
中位OS（月）	14.2	6.9	14.9	6.9	9.3	7.6
ORR	44%	1%	38%	11%	22%	6%

HR+/HER2-转移性乳腺癌

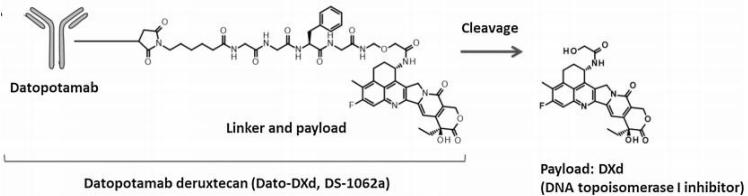
- ◆ TROPiCS-02研究显示：与化疗相比，Trodelvy组患者的总生存期展示出具有统计学意义和临床意义的显著改善（3.2个月），在疾病进展或死亡风险上呈现34%的下降，并未发现新的安全性问题。
- ◆ Trodelvy是首个能为既往接受过内分泌治疗、并至少接受过两种化疗的HR+/HER2-转移性乳腺癌患者带来总生存期获益的靶向Trop2 ADC，并被美国国家综合癌症网络发布的《肿瘤学临床实践指南》推荐为转移性HR+/HER2-乳腺癌患者的1类首选治疗方法。

疗效指标	Trodelvy	化疗
中位PFS（月）	5.5	4.0
中位OS（月）	14.4	11.2

资料来源：Stephen J. Walsh et al. Site-selective modification strategies in antibody - drug conjugates. Chem. Soc. Rev., 2021, 50, 1305, A. Bardia et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2021;39(12):1311-1321.

DS-1062：多项临床同步推进，联用疗效凸显

- ◆ 采用专有Dxd-ADC技术，DAR为4。DS-1062（Dato-DXd）由**第一三共与阿斯利康**联合研发，目前处于临床III期阶段。Dato-DXd采用**第一三共独有的Dxd-ADC技术**，由与札幌医科大学合作开发的人源化抗Trop2 IgG1单克隆抗体，通过可裂解四肽连接子与拓扑异构酶I抑制剂有效载荷（Dxd）连接组成，DAR为4。



单药治疗NSCLC

- ◆ **首个III期研究TROPION-Lung01显示：T-DXd用于治疗NSCLC患者达到无进展生存期主要研究终点。**与标准治疗化疗相比，其在既往接受过治疗的局部晚期或转移性肿瘤患者中显示出显著的无进展生存期获益。

联用治疗NSCLC

- ◆ TROPION-Lung04临床Ib期研究显示：Dato-DXd联合度伐利尤单抗±化疗在既往未接受过治疗且无驱动基因突变的晚期或转移性NSCLC患者中显示出积极的疗效。ORR分别为77%和50%，DCR分别为92%和93%；无论PD-L1表达水平，均观察到缓解；且未发现新的安全性信号。

疗效指标	双联疗法	三联疗法
ORR	50.0%	76.9%
部分缓解（PR）	50.0%	76.9%
DCR	92.9%	92.3%

单药治疗TNBC

- ◆ I期临床研究TROPION-PanTumor01结果显示：Dato-DXd在标准治疗后发生疾病进展的转移性三阴性乳腺癌（TNBC）患者中，继续展现出积极的缓解和疾病控制。ORR为32%，PFS为4.4个月，OS为13.5个月，安全性可控。

疗效指标	所有TNBC患者	未接受过拓扑异构酶I抑制剂-ADC治疗的患者
确认ORR	32%	44%
中位PFS（月）	4.4	7.3
中位OS（月）	13.5	14.3
DCR	80%	81%

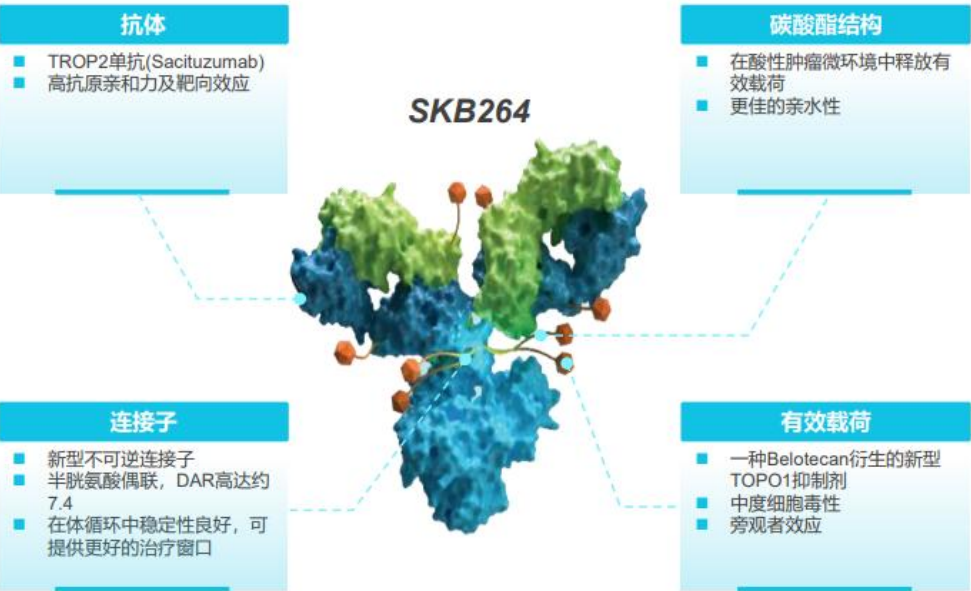
联用治疗TNBC

- ◆ Ib/II期临床研究BEGONIA临床结果显示：Dato-DXd联合度伐利尤单抗在治疗转移性TNBC一线治疗中显示出高达73.6%的客观缓解率。无论患者PD-L1表达如何，82%的患者显示出缓解。

资料来源：Daisuke Okajima et al. Datopotamab Deruxtecan, a Novel TROP2-directed Antibody-drug Conjugate, Demonstrates Potent Antitumor Activity by Efficient Drug Delivery to Tumor Cells. Mol Cancer Ther (2021) 20 (12): 2329 - 2340.，第一三共（中国）官网，华金证券研究

SKB264：定位国内首款国产TROP2 ADC，具备差异化优势

◆ **结构设计：**SKB264由科伦博泰研发具备中等有效载荷毒性—高DAR设计；通过新型碳酸盐键连接，利用酸性肿瘤微环境选择性地向肿瘤组织释放细胞毒性有效载荷；专有药物连接子策略Kthiol用来改善ADC稳定性并保持ADC生物活性，减少脱靶及在靶脱瘤毒性，有望扩大治疗窗口。



□ **临床进展：**关于晚期2L TNBC临床Ⅲ期已达无进展生存期主要终点，计划提交NDA；HR+/HER2- BC临床Ⅲ期试验计划2023下半年推进；EGFR突变型NSCLC关键Ⅲ期试验已于2023年7月完成首例患者入组。

◆ **差异化优势：**根据公开的非头对头数据，与Trodelvy及DS-1062相比，SKB264展示出优异的ORR，具备潜在良好的抗肿瘤活性及安全性。基于其良好的概念验证结果，SKB264于2022年7月获国家药监局突破性疗法认定用于治疗晚期TNBC，并于2023年1月获认定用于治疗EGFR-TKI无效EGFR突变型晚期NSCLC。

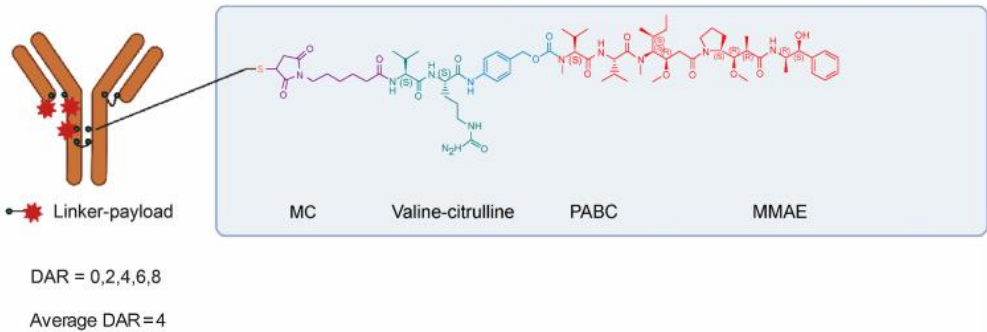
肿瘤类型	SKB264 ORR	Trodelvy ORR	DS-1062 ORR
TNBC	43.6%	35%	32%
HR+/HER2- BC	42.9%	21%	27%
EGFR突变型NSCLC	60.0%	-	35%
EGFR野生型NSCLC	26.3%	17%	28%

Nectin-4靶点国内竞争格局

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
Padcev/EV	安斯泰来/Seagen	上市	尿路上皮癌; 膀胱癌; 泌尿系肿瘤	上市	尿路上皮癌
9MW2821	迈威生物	II 期	尿路上皮癌; 实体瘤	II 期	尿路上皮癌; 实体瘤
SHR-A2102	恒瑞医药	I 期	实体瘤	I 期	实体瘤
BAT-8007	百奥泰	I 期	实体瘤	I 期	实体瘤
SYS-6002	石药集团	I 期	实体瘤	I 期	实体瘤
SKB410	科伦博泰	I 期	实体瘤	I 期	实体瘤

Padcev：全球首款Nectin-4 ADC，首个PD-1+ADC疗法已获批

- 结构设计：**Padcev由安斯泰来与Seagen联合研发，采用Seagen的vcMMAE技术平台，通过随机还原-偶联的方式进行DAR的控制，DAR值不均一，通常以不同DAR的药物混合物形式存在。



- Padcev于2019年获FDA加速批准，用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌（la/m UC），并于2021年7月获FDA常规批准。Padcev于常规获批当年实现销售额3.4亿美元；2022年销售额为4.51亿美元，同比增长32%。
- 2023年4月，FDA加速批准了Padcev联合K药用于UC患者的一线治疗，成为首个获批的PD-1+ADC疗法。2023H1实现销售额2.80亿美元，同比增长25%。

单药治疗la/m UC

- EV-301（获常规批准）临床Ⅲ期结果显示：与化疗相比，Padcev在既往治疗过的晚期尿路上皮癌患者中中位OS（延长3.9个月）和中位PFS（延长1.9个月）有显著改善。

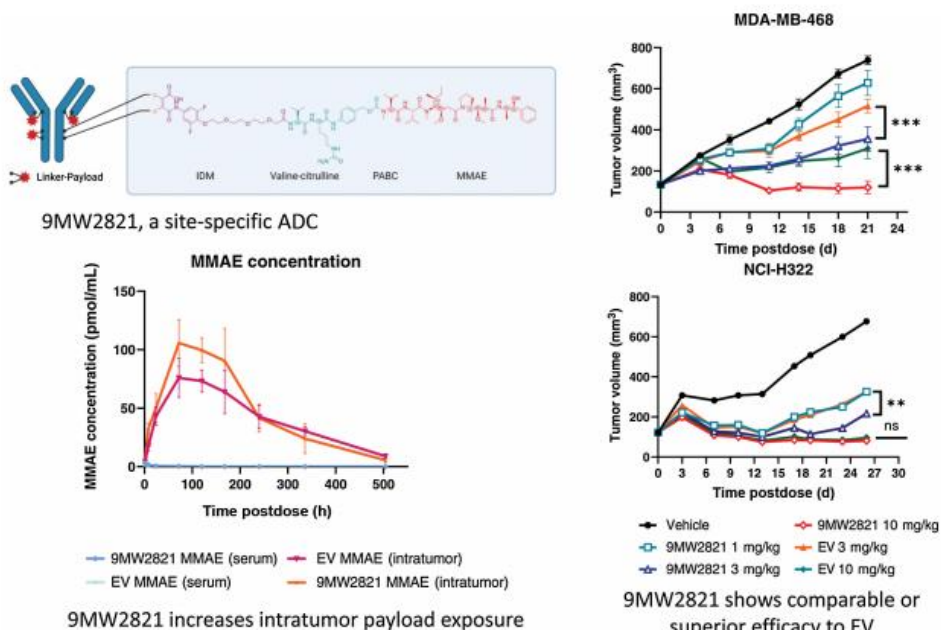
疗效指标	Padcev	化疗
ORR	40.6%	17.9%
中位PFS（月）	5.6	3.7
中位OS（月）	12.9	9.0
DCR	71.9%	53.4%

联用治疗la/m UC

- EV-103（获加速批准联合疗法）临床Ⅰb/Ⅱ期结果显示：Padcev联合K药对超过2/3的晚期膀胱癌患者产生了证实和持久的肿瘤反应，确认ORR为68%，12%的患者出现完全缓解，55%的患者出现部分缓解。
- EV-302（作为加速批准联用疗法的验证性试验）关键Ⅲ期结果显示：与化疗相比，Padcev联合K药显著提高了既往未治疗的晚期膀胱癌患者的中位OS和中位PFS，且OS超越了预先设定的疗效边界。

9MW2821：新一代Nectin-4 ADC，前景可期

- ◆ 新一代Nectin-4 ADC，差异化优势明显。9MW2821由迈威生物研发，是一款基于链间定点偶联技术的新型Nectin-4 ADC，由特殊设计的连接子、新颖的抗体分子以及细胞毒性药物MMAE共同组成，不仅具有良好的肿瘤结合能力及靶向特异性，并且与Padcev/EV产品相比，具有更加均一的组分，更加稳定的结构，以及更加优异的肿瘤递送能力。



- 临床进展：9MW2821临床 I / II 期数据将于2023年ESMO大会读出，与PD-1联用 I b / II 期临床已完成首例患者给药。
- 临床策略：推进尿路上皮癌（UC）及宫颈癌（CC）进入关键注册临床阶段。
 - UC适应症：致力于覆盖所有治疗基线：1）二三线治疗，推进III期关键注册临床的准入；2）一线治疗，与PD-1抑制剂联合疗法的I/II期临床已获批准，并积极推进入组。
 - CC适应症：致力于覆盖所有治疗基线：1）二三线治疗，推进关键注册临床的准入；2）一线联合疗法目前正在科学评估和筛选。
- 临床疗效：国内首个、全球第二个获批进入临床试验的靶向Nectin-4 ADC，目前开展的多项临床研究覆盖10余种肿瘤。2023 ESMO大会上公司公布了9MW2821用于晚期实体瘤患者的I/II期研究的初步结果，39例实体瘤可肿评受试者ORR及DCR分别为38.5%及84.6%，18例尿路上皮癌可肿评受试者ORR及DCR分别为55.6%及94.4%，在乳腺癌和宫颈癌患者中也观察到了客观缓解。

CLDN18.2靶点国内竞争格局

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
RC118	荣昌生物	II 期	实体瘤	II 期	实体瘤
SHR-A1904	恒瑞医药	II 期	实体瘤	I 期	胰腺癌; 实体瘤
LM-302	礼来	II 期	胃癌; 胃肠道癌症; 胰腺癌; 实体瘤	II 期	胃癌; 胃肠道癌症; 胰腺癌; 实体瘤
XNW-27011	信诺维医药	II 期	实体瘤	I 期	实体瘤
IBI-343	信达生物	I 期	实体瘤	I 期	实体瘤
CMG901	康诺亚	I 期	实体瘤; 食道癌; 胃癌; 腺癌; 胰腺癌	I 期	实体瘤; 食道癌; 胃癌; 腺癌; 胰腺癌
SYSA-1801	石药集团	I 期	胃癌; 胃肠道癌症; 消化系统肿瘤; 胰腺癌; 实体瘤; 食道癌	I 期	实体瘤; 食道癌; 胃癌; 胰腺癌
ATG-022	德琪医药	I 期	实体瘤; 转移癌	I 期	实体瘤; 转移癌
SKB-315	科伦博泰	I 期	实体瘤	I 期	实体瘤
JS-107	君实生物	I 期	胰腺癌; 实体瘤	I 期	胰腺癌; 实体瘤
BA1301	博安生物	I 期	实体瘤	I 期	实体瘤
TQB2103	正大天晴	I 期	肿瘤	I 期	肿瘤

RC118: CLDN18.2 ADC国内在研进度领先，获FDA孤儿药认定

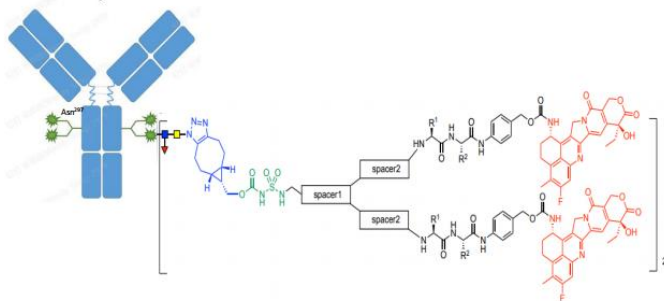
- ❑ 专有桥接技术，产品均一性较好。RC118由荣昌生物研发，由重组人源化抗Claudin18.2单克隆抗体、小分子微管抑制剂MMAE、通过可被组织蛋白酶可剪切的连接子彼此偶联而成，并具有优化的DAR。
- ❑ 获FDA两项孤儿药认定。RC118于2022年12月8日获得FDA颁发的两项孤儿药资格认定，分别针对胃癌（包括胃食管交界癌）和胰腺癌适应症。
- ❑ CLDN18.2 ADC国内在研进度领先。RC118单药I期临床临床在澳洲及中国同步开展，联合PD-1针对实体瘤的I/IIa期临床已获批。
- ❑ 安全性及耐受性良好。RC118在澳洲及中国开展的I期临床研究进展顺利，整个爬坡过程中，均未观察到剂量限制性毒性（DLT）事件，显示出良好安全性与耐受性。



IBI343: 潜在同类最佳CLDN18.2 ADC

IBI343—由信达生物研发，正于澳大利亚及中国同步开展 I 期临床试验

差异化分子设计带来潜在同类最佳特征

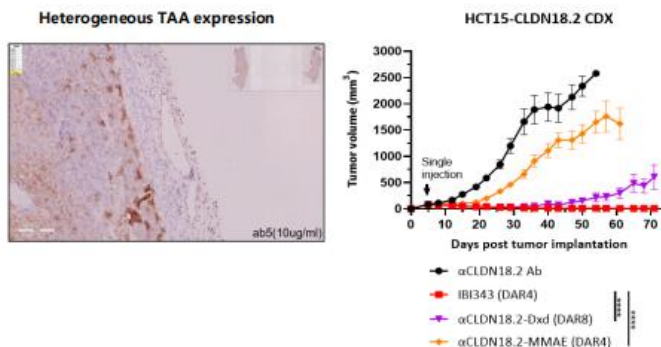


- 世界领先的ADC技术，与Synaffix合作
- 全人源化抗体，高效内吞性的 α CLDN18.2 单抗
- Fc silent避免非特异性摄取
- 定点偶联技术，稳定均一DAR4

高剂量下观察到较同类更优的安全性

- 剂量探索爬坡至10mg/kg；多个剂量组中观察到耐受性良好；
- 初步安全性信号提示优于同类，消化道相关、低白蛋白血症等
- 不良发生率较低，因AE导致治疗中止比例较低。

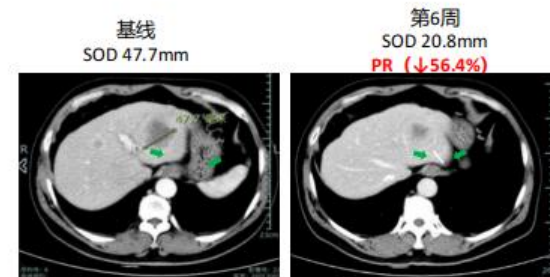
比MMAE和Dxd更强的抑瘤活性 (In-vivo)



- 潜在比Dxd (DAR8) 更强效的抗肿瘤活性
- 亲水性带来更好PK
- 显著的旁观者效应
- 临床前观察到更宽的安全性边际

早期观察到积极的缓解率和疾病控制率

- 目前超过60例CLDN18.2表达的胃癌/胰腺癌患者完成首次给药；
- 较短随访时间内已观察到持续提升的ORR；
- 在先前已接受过多种方案治疗的患者中观察到高DCR。



*以上数字代表肿瘤直径总和缩小比例 (SOD)

- 独特的差异化分子设计带来更宽的治疗窗口
- 整体优于同类的风险获益比
- 整体可控的安全性潜在带来更多联合治疗探索机会

HER3、EGFR靶点国内竞争格局

HER3

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
U3-1402	第一三共	III期	非小细胞肺癌	III期	非小细胞肺癌
DB-1310	映恩生物	I期	实体瘤; 转移癌	I期	实体瘤; 转移癌
SIBP-A13	上海生物制品	I期	非小细胞肺癌; 头颈癌; 转移性乳腺癌	I期	非小细胞肺癌; 头颈癌; 转移性乳腺癌

EGFR

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
ABT-414	艾伯维	III期	胶质母细胞瘤; 神经胶质肉瘤	III期	胶质母细胞瘤; 神经胶质肉瘤
MRG-003	乐普生物	III期	头颈部鳞状细胞癌	III期	头颈部鳞状细胞癌
BB-1705	百力司康	II期	实体瘤	II期	实体瘤

HER3+EGFR

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
BL-B01D1	百利天恒	II期	转移性乳腺癌; 结直肠癌; 食道癌; 胃癌; 消化系统肿瘤; 头颈部鳞状细胞癌; 宫颈癌; 尿路上皮癌; 鼻咽癌; 非小细胞肺癌; 实体瘤; 小细胞肺癌; 泌尿系肿瘤	II期	转移性乳腺癌; 结直肠癌; 食道癌; 胃癌; 消化系统肿瘤; 头颈部鳞状细胞癌; 宫颈癌; 尿路上皮癌; 鼻咽癌; 非小细胞肺癌; 实体瘤; 小细胞肺癌; 泌尿系肿瘤

FRα、c-Met靶点国内竞争格局

FR α

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
Elahere	Immunogen	上市	腹膜癌; 卵巢上皮癌; 输卵管癌	III期	腹膜癌; 卵巢上皮癌; 输卵管癌
AZD5335	阿斯利康	II期	肺腺癌; 卵巢癌	II期	肺腺癌; 卵巢癌
STRO-002	Sutro Biopharma/天士力	II期	腹膜癌; 卵巢癌; 卵巢上皮癌; 输卵管癌	I期	实体瘤
BAT8006	百奥泰	I期	实体瘤	I期	实体瘤
AMT-151	Multitude Therapeutics/ 普众发现	I期	实体瘤; 肺腺癌; 间皮组织肿瘤; 卵巢癌; 卵巢上皮癌; 三阴性乳腺癌; 透明细胞腺 癌; 腺癌; 胰腺导管癌; 子宫内膜癌; 子宫 内膜样癌	I期	实体瘤

c-Met

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
ABT-399	艾伯维	III期	非小细胞肺癌	III期	非小细胞肺癌
RC-108	荣昌生物	II期	非小细胞肺癌; 消化系统肿瘤; 胃肠道癌 症; 实体瘤	II期	非小细胞肺癌; 消化系统肿瘤; 胃肠道 癌症; 实体瘤
SHR-A1403	恒瑞医药	I期	实体瘤	I期	实体瘤

c-Met+EGFR

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
AZD9592	阿斯利康	I期	实体瘤; 非小细胞肺癌; 头颈癌	I期	实体瘤; 非小细胞肺癌; 头颈癌

TF、CD276、CD79B靶点国内竞争格局

TF

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
TIVDAK	Genmab A/S/再鼎医药	上市	宫颈癌	III期	宫颈癌
MRG004A	乐普生物	II期	实体瘤	II期	实体癌
XNW-28012	信诺维生物	II期	实体瘤	II期	实体癌

CD276

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
MHB088C	Minghui Pharmaceutical/ 明慧医药	II期	实体瘤	I期	实体癌
7MW3711	迈威生物	II期	实体瘤	II期	实体癌
DS-7300	第一三共	II期	小细胞肺癌; 实体瘤	II期	小细胞肺癌
BAT-8009	Multitude Therapeutics/ 普众发现	I期	实体瘤	I期	实体瘤

CD79B

药物	公司	全球最高研发状态	全球最高状态适应症	中国最高研发状态	中国最高状态适应症
Polivy	基因泰克/罗氏	上市	弥漫性大B-细胞淋巴瘤	上市	弥漫性大B-细胞淋巴瘤
NBT-508	新理念生物/东曜药业	I期	非霍奇金淋巴瘤; B-细胞淋巴瘤	I期	非霍奇金淋巴瘤; B-细胞淋巴瘤
SHR-A1912	恒瑞医药	I期	B-细胞淋巴瘤	I期	B-细胞淋巴瘤

- 01 ADC创新发展加速，研发热情高涨
- 02 ADC设计不断优化，非内吞ADC及XDC打开研究新领域
- 03 国内ADC药物靶点竞争格局
- 04 如何优选ADC创新药企
- 05 国内ADC及其CDMO代表药企梳理
- 06 盈利预测与投资建议
- 07 风险提示

从研发实力、管线布局、商业化能力等方面优选ADC创新药企

□ 研发实力

- 是否布局新一代ADC技术平台，研发疗效更优、结构更稳定、安全性更好、具备差异化优势的ADC药物
 - 如：迈威生物（IDDC™平台）、科伦博泰（OptiDC平台）等
- 是否自研ADC药物达成海外授权，创新研发能力得到海外药企充分认可
 - 如：荣昌生物（开创国产ADC出海先例）、科伦博泰（三次联手默沙东）等

□ 管线布局

- 靶点布局是否全面，形成梯队
 - 如：恒瑞医药（8个临床阶段ADC）、乐普生物（5个临床阶段ADC）、百奥泰（5个临床阶段ADC）等
- 同靶点在研进度是否靠前，临床疗效是否更优
 - 如：荣昌生物（RC48国内首款上市原创ADC）、科伦博泰（TROP2 ADC国内在研进度领先）、迈威生物（Nectin-4 ADC全球第二进入临床）等
- 是否差异化、前瞻性布局
 - 如：百利天恒（双抗ADC）、信达生物（CLDN18.2 ADC潜在同类最佳）等
- 是否开展ADC联用疗法探索
 - 如：荣昌生物（与PD-1联用）、科伦博泰（与PD-1联用）、百利天恒（与双抗联用）等

□ 商业化能力

- 销售团队资源积累、销售体系运营效率（人员数量、专业性及人均产出比）、是否针对不同药物定制化推广、是否有已上市药物成功推广经验、是否考虑出海授权助力创新研发……
 - 如：恒瑞医药（已上市创新药达16款）、科伦博泰（科伦药业产业生态体系完备的大型药企）等。

① 布局新一代ADC技术平台

公司	技术平台	自研/引进	平台特色	主要靶点布局
荣昌生物	全面集成ADC平台	自研	ADC连接子及载荷优化的筛选平台；专有桥接(Thiel-bridge)偶联技术；连接子、载荷及偶联工艺开发；连接子、载荷及连接载荷的GMP合成；ADC的DS和DP的GMP生产。	HER2、间皮素、c-MET、Claudin18.2
科伦博泰	全集成ADC平台OptiDC	自研	已开发生物信息学辅助的抗体发现工作流程；已建立广泛的细胞毒性小分子库；能够创建合理稳定的亲水性连接子，在肿瘤中进行选择性切割；能够定制ADC的DAR；采用碳酸酯结构，在 酸性肿瘤微环境 中释放有效载荷	Trop2、HER2、Claudin18.2
迈威生物	新一代ADC定点偶联技术平台IDDC™	自研	新一代定点偶联工艺DARfinity™、定点偶联接头IDconnect™、新型拓扑异构酶载荷Mtoxin™、新型释放结构—LysOnly™	Nectin-4、Trop2、B7-H3
恒瑞医药	替康类毒素ADC平台	自研	新一代定点偶联技术、新型细胞毒载荷及新linker、新型 双抗体ADC 项目、新偶联技术运用于 抗体-光敏剂偶联物（APC）及抗体-放射性核素偶联物（ARC） 领域	HER2、Trop2、Claudin18.2、CD79b、HER3、Nectin-4、c-MET
百利天恒	全链条一体化ADC药物研发核心技术平台	自研	Payload技术（Ac接头技术、毒素技术、释放技术）、定点偶联技术、ADC药物评价、筛选、生产技术、 双抗ADC	EGFR/HER3 、Trop2、HER2、CD33
百奥泰	ADC技术新平台	自研	采用可裂解连接子将毒性小分子拓扑异构酶I抑制剂与抗体偶联	FRα、B7H3、HER2、Trop2、Nectin-4
乐普生物	引进GlycoConnect™及HydraSpace™ 自研新型连接子-有效载荷平台	引进+自研	先进的偶联技术、实现对DAR进行精确控制的优化技术、新型连接子-有效载荷平台	EGFR、HER2、CD20、TF、CLDN18.2
信达生物	与Synaffix合作搭建集成式ADC平台	自研+引进	世界领先的ADC技术、自研αTAA平台、差异化Linker-Payload技术、独特药物设计	Claudin18.2、HER2、B7H3、Trop2
复宏汉霖	Hanjugator汉联™	自研	新型毒素-连接子以及稳定的偶联方法、研发 肿瘤微环境 激活/释放的毒素-连接子、探索 多弹头ADC 、研发条件激活性抗体、推出新型的毒素类或者非毒素payload	EGFR、PD-L1
宜联生物	TMALIN技术	自研	独特的酶消化特性及肿瘤富集特性，具有在 肿瘤微环境 中细胞外溶解的能力，具有极高的全身循环稳定性	HER3、DLL3
礼新医药	LX-ADC™（下一代ADC技术平台）	自研	采用ADC针对 肿瘤及微环境 释放细胞毒性，新颖的靶点选择策略，高度差异化的抗体，以及精确设计的连接子+毒素载荷组合	Claudin18.2、GPC5D

② 国产ADC海外交易火热，自研能力获国外药企广泛认可

主体方	合作方	交易日期	交易内容	ADC药物靶点	首付款 (亿美元)	里程碑付款 (亿美元)	潜在总金额 (亿美元)
瀚森制药	葛兰素史克	2023/10/20	HS-20089 (B7-H4 ADC) 除大中华区外权益	B7-H4	0.85	14.85	15.7
宜联生物	BioNTech	2023/10/12	全球开发HER3靶点新一代ADC	HER3	0.7	-	10
映恩生物	BioNTech	2023/8/7	DB-1305 (Trop2 ADC) 除大中华区外全球权益	Trop2	-	-	-
礼新医药	阿斯利康	2023/5/12	全球开发GPC5D靶点ADC (针对多发性骨髓瘤)	GPC5D	0.55	5.45	6
百力司康	卫材	2023/5/8	BB-1701 (HER2 ADC) 除大中华区外全球权益	HER2	-	-	20
启德医药	Pyramid Biosciences	2023/4/13	GQ1010 (Trop2 ADC) 除大中华区外全球权益	Trop2	0.2	10	10.2
映恩生物	BioNTech	2023/4/3	临床II期DB-1303 (HER2 ADC)、临床前DB-1311 (ADC)	HER2	1.7	15	16.7
康诺亚、乐普生物	阿斯利康	2023/2/23	全球开发CMG901 (Claudin18.2 ADC)	Claudin18.2	0.63	11.25	11.88
石药集团	Corbus Pharmaceuticals	2023/2/13	SYS-6002 (Nectin-4 ADC) 国外部分权益	Nectin-4	0.075	6.85	6.925
信诺维医药	AmMax	2023/1/10	一款用于实体瘤治疗的创新性ADC	-	-	-	8.71
科伦博泰	默沙东	2023/12/22	七项临床前ADC资产除大中华区外全球权益 (注：目前一项已终止合作，且不行使独家选择权以额外获得另一项)	-	1.75	93	94.75
石药集团	Elevation Oncology	2022/7/28	SYSA1801 (Claudin18.2 ADC) 除大中华区外全球权益	Claudin18.2	0.27	11.68	11.95
科伦博泰	默沙东	2022/6	SKB315 (CLDN18.2 ADC) 全球权益	Claudin18.2	0.35	9.01	9.36
科伦博泰	默沙东	2022/5	SKB264 (TROP2 ADC) 除大中华区外全球权益	Trop2	1.02	11.60	12.62
礼新医药	Turning Point	2022/5/5	LM-302 (Claudin 18.2) 除大中华区与韩国以外全球权益	Claudin18.2	0.25	1.95	10
荣昌生物	Seagen	2021/8/9	维迪西妥单抗 (HER2 ADC) 除亚洲区 (除日本、新加坡除外) 以外权益	HER2	2	24	26

③ 管线布局逐步形成梯队，具备差异化优势

- 管线布局应具备差异化优势，且逐步形成梯队，方能为企业带来持续的竞争壁垒。
- 如针对HER2、Trop2布局拥挤的靶点，国内创新药企研发进展能否跻身第一梯队、临床疗效是否更优是关键；针对早期管线，所布局靶点是否具有创新性及前瞻性是关键。

公司	ADC代表药物	ADC药物靶点	药物状态	评价
荣昌生物	维迪西妥单抗/RC48	HER2	已上市	国内首个原创ADC药物，目前唯一一款获FDA突破疗法认定的中国ADC产品
科伦博泰	SKB264	TROP2	计划提交NDA	定位国内首款国产TROP2 ADC
科伦博泰	A166	HER2	NDA	有望成为国内首款HER2+ BC国产ADC
恒瑞医药	SHR-A1811	HER2	III期	多次纳入突破性治疗品种，临床数据极具竞争力
迈威生物	9MW2821	Nectin-4	II期	新一代Nectin-4 ADC，全球进展第二
百利天恒	BL-B01D1	HER3/EGFR	II期	全球独家靶向EGFR/HER3双抗ADC
信达生物	IBI343	CLDN18.2	I期	潜在同类最佳CLDN18.2 ADC
复宏汉霖	HLX43	PD-L1	获批临床	国内PD-L1靶向ADC首个获批临床
信达生物	IBI126（与赛诺菲合作）	CEACAM5	III期	潜在同类首创CEACAM5 ADC

④ 销售资源铸就商业护城河，BD助力创新药企快速回血

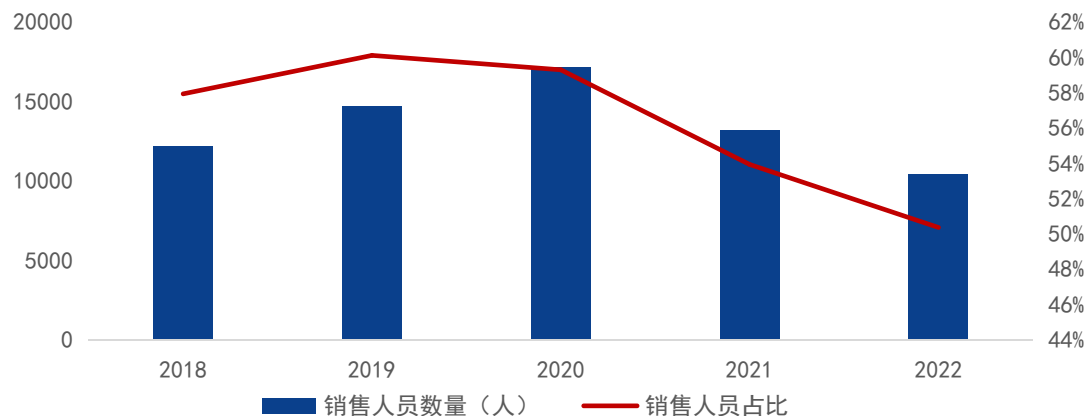
一般大型药企销售资源积累深厚，商业化优势突出。

- 以恒瑞医药为例，公司销售网络遍布全国30多个省（自治区、直辖市），与各类医院、零售药房、商业公司建立了稳固、长期、互信的合作关系。截至2022年末公司销售团队共有10392人，2022年人均创收达204.73万元。公司持续加强资源整合，全面落实学术合规推广，打造公司创新药品牌。从已上市创新药销售情况看，2022年创新药收入86.13亿元（含税），2023H1创新药收入达49.62亿元（含税），目前公司已上市创新药物达16款。

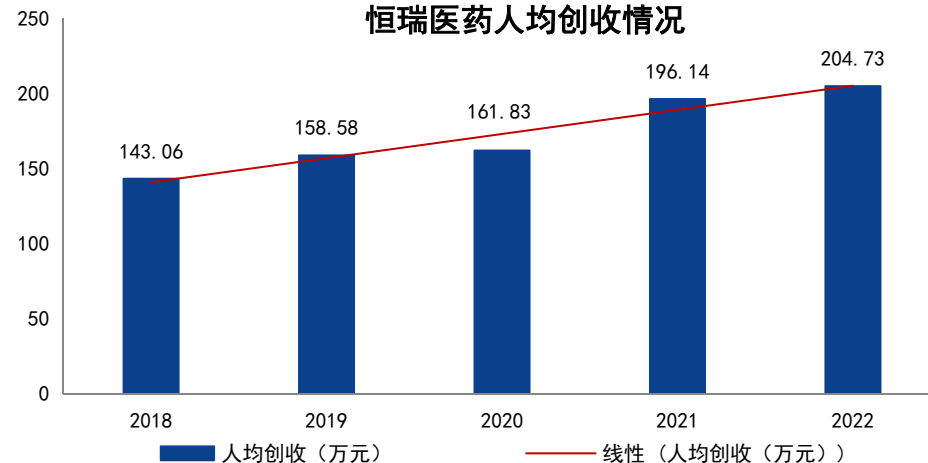
对于刚进入商业化阶段的创新药企，在快速提升商业化能力的同时，BD助其快速回血。

- 以荣昌生物为例，公司2021年开启商业化。商业化团队建设方面，截至2023Q3泰它西普商业化团队约700人，完成超750家医院准入；维迪西妥单抗商业化团队约600人，完成超630家医院准入。2023年前三季度公司实现营收7.69亿元，同比增长35.08%。BD方面，维迪西妥单抗于2021年8月海外授权给Seagen，公司将获得2亿美元首付款及最多24亿美元的里程碑付款。

恒瑞医药销售人员情况



恒瑞医药人均创收情况



01

ADC创新发展加速，研发热情高涨

02

ADC设计不断优化，非内吞ADC及XDC打开研究新领域

03

国内ADC药物靶点竞争格局

04

如何优选ADC创新药企

05

国内ADC及其CDMO代表药企梳理

06

盈利预测与投资建议

07

风险提示

荣昌生物：全集成ADC平台，开创国产ADC出海先例

- 拥有全集成ADC平台。公司的ADC平台内部能力涵盖ADC开发及生产的全过程，包括1）ADC连接子及载荷优化的筛选平台；2）专有桥接偶联技术；3）连接子、载荷及偶联工艺开发；4）连接子、载荷及连接载荷的GMP合成；5）ADC的DS和DP的GMP生产。
- 已开发国内首款原创ADC，开创国产ADC出海先例。基于公司全集成平台，已开发出RC18（HER2 ADC）、RC88（间皮素ADC）、RC108（c-MET ADC）、RC118（Claudin 18.2 ADC）等多款ADC药物。其中RC48为国内首款原创ADC，并成功出海；RC118在国内CLDN18.2 ADC中研发进度领先。

ADC主要在研管线

产品	靶点	适应症	IND	I 期	II 期	关键/III期	已上市
RC48	HER2 ADC	HER2表达胃癌、尿路上皮癌					
		联合PD-1治疗围手术期HER2表达浸润性膀胱癌、联合吉西他滨膀胱灌注非肌层浸润性膀胱癌					
		联合PD-1治疗一线尿路上皮癌					
		HER2表达尿路上皮癌（G001）				全球，与Seagen合作	
		联合PD-1治疗一线尿路上皮癌（DV001）				全球，与Seagen合作	
		HER2低表达乳腺癌、阳性乳腺癌伴肝转移					
		HER2低及不表达尿路上皮癌、HER2表达妇科恶性肿瘤、HER2表达黑色素瘤、联合治疗围手术期HER2表达乳腺癌、联合治疗一线HER2表达胃癌、联合PD-1治疗宫颈癌					
RC88	间皮素 ADC	联合放疗治疗HER2表达实体瘤					
		晚期实体瘤、联合PD-1治疗晚期恶性实体瘤					
RC108	c-MET ADC	多种恶性实体瘤、晚期消化系统恶性肿瘤、联合TKI治疗NSCLC、联合PD-1治疗除NSCLC外的实体瘤		美国			
RC118	CLDN18.2 ADC	多种实体瘤					
		多种恶性实体瘤					
		联合PD-1治疗多种恶性实体瘤					

科伦博泰：全集成ADC平台，携手默沙东挖掘全球市场潜力

- **拥有ADC平台OptiDC。**（1）抗体发现及优化：已开发生物信息学辅助的抗体发现工作流程。（2）有效载荷选择：已建立广泛的细胞毒性小分子库。（3）连接子修改：能够创建合理稳定的亲水性连接子，在肿瘤中进行选择性切割。（4）专有的偶联技术：能够定制ADC的DAR。
- **已布局多款ADC产品，核心品种差异化优势明显。**公司主要在研ADC包括SKB264（TROP2 ADC）、A166（HER2 ADC）、SKB315（CLDN18.2 ADC）及SKB410（新型ADC），另有多达六项临床前ADC。其中SKB264定位国内首款国产TROP2 ADC，具备差异化优势；A166有望成为国内首款HER2+ BC国产ADC。
- **与默沙东深度合作。**公司是首家将内部发现及开发的ADC候选药物授予前十大生物制药跨国公司的中国公司。其中曾与默沙东达成的开发多达七项临床前ADC资产的合作，最高里程碑付款达93亿美元，曾是2022年全球最大的生物制药合作。（注：目前其中一项已终止合作，且不行使独家选择权以额外获得另一项）



2022年5月

将公司TROP2 ADC（包括SKB264）大中华区以外的权益授权默沙东。
公司将获得总额1.02亿美元一次性付款、11.60亿美元的开发及销售里程碑付款、相应研发费用及销售提成。

2022年6月

将公司SKB315全球权益授权默沙东。
公司已获得0.35亿美元预付款，未来将获得最高9.01亿美元的开发及销售里程碑付款，相应销售提成。

2022年12月

与默沙东订立独家许可与合作协议，以开发多达七项临床前ADC资产。
公司已获得1.75亿美元预付款，将获得最高93亿美元里程碑付款。

（注：目前其中一项已终止合作，且不行使独家选择权以额外获得另一项）

科伦博泰：ADC在研单药/联用管线高效推进

ADC主要在研管线

产品	靶点	适应症	IND	I a期	I b/II期	关键 II期/III期	NDA	商业化权利/合作方
SKB264 ★	Trop2 ADC	TNBC (3L+)						大中华区/MSD (大中华区除外)
		TNBC (1L)	与A167联用/不联用					
		HR+/HER2- BC (2L+)				2023下半年		
		EGFR突变型NSCLC (TKI无效)						
		EGFR野生型 (1L) 及EGFR突变型 (TKI无效) NSCLC	与Keytruda和/或化疗联用					
		EGFR突变型NSCLC (1L)	与Osimertinib联用					
		EGFR野生型NSCLC (1L)	与A167联用 (联合或不联合铂类化疗)					
		GC (2L)、OC (铂耐药)						
		实体瘤 (SCLC、UC、HNSCC及EC)						
		NPC (PD-(L)1复发性难治性)						
A166 ★	HER2 ADC	CC (2/3L)、UC (1L)、OC (2L维持)、CRPC (2L+)	与Keytruda联用					全球
		HER2+ BC (3L+)					已提交NDA申请 (有条件批准)	
		HER2+ BC (2L+)						
SKB315 ☆	CLDN18.2 ADC	HER2+ GC (2L+)、HER2+ CRC (3L+)						MSD (全球)
SKB410 ☆	/	实体瘤						MSD (全球/大中华区、中国香港、中国澳门除外)
多达六项临床前资产	/	实体瘤						

资料来源：科伦博泰2023半年报演示材料，华金证券

迈威生物：自研新一代ADC平台，差异化优势明显

自研新一代ADC定点偶联技术平台IDDC™，能够赋予ADC药物更好的结构均一性、质量稳定性、药效及耐受性。

- DARfinity™**：一种基于链间二硫键的新一代定点偶联工艺，适用于多种不同载荷分子，包括MMAE、Dxd以及Mtoxin™，研究表明经过DARfinity™定点偶联的分子，DAR值为4的主成分高达90%以上，并且具有较低的聚体峰及碎片峰。



- IDconnect™**：定点偶联接头，是实现定点偶联技术的重要基础。此外，IDconnect™设计自水解结构，能够有效抑制药物代谢过程中的硫醚交换作用，从而增强连接子的血浆稳定性。

- 新型拓扑异构酶载荷—Mtoxin™**：相对已知喜树碱分子Dxd、SN38具有更强的肿瘤抑制作用及更好的旁观者杀伤作用。具有显著的差异化设计。
- 新型释放结构—LysOnly™**：进一步改善了传统PABC、GGFG及碳酸酯非特异性释放的问题。体外血浆稳定性及体内药代动力学研究显示，LysOnly™能够进一步提高连接子的血浆稳定性。

- 新一代Nectin-4 ADC前景可期**。基于新一代ADC定点偶联技术平台IDDC™，公司主要在研ADC靶点涵盖Nectin-4、Trop2及B7-H3。其中9MW2821（Nectin-4 ADC，全球进度第二）作为新一代Nectin-4 ADC，I/II期临床数据将于2023年ESMO大会读出，与PD-1联用Ib/II期临床已完成首例患者给药；9MW2921（Trop2 ADC）及7MW3711（B7-H3 ADC）已推进至临床I期启动阶段。公司预计2023-2024年将有多款ADC品种处于临床研究阶段。

ADC主要在研管线				
产品	靶点	IND	I 期	II 期
9MW2821	Nectin-4 ADC			
9MW2921	Trop2 ADC			
7MW3711	B7-H3 ADC			

恒瑞医药：自研ADC平台，在研ADC管线储备丰富

自研ADC平台

- 基于替康类毒素ADC平台：1) 开发具有知识产权的新一代定点偶联技术，以提高DAR的均一性。2) 开发具有不同作用机制的新型细胞毒载荷及新linker，拓展新的治疗领域及适应症，实现更多样的ADC产品布局。3) 开展新型双抗体ADC项目。4) 新偶联技术运用于抗体-光敏剂偶联物（APC）及抗体-放射性核素偶联物（ARC）领域。
- 目前已有8个新型、具有差异化的ADC分子成功获批临床。其中SHR-A1811（HER2 ADC）快速推进至临床III期阶段，疗效优异。

主要ADC在研管线

药品名称	靶点	单药/联合	适应症	临床进展
SHR-A1811	HER2 ADC	单药	HER2阳性转移性乳腺癌、HER2低表达复发/转移性乳腺癌	III期
		联合	乳腺癌、非小细胞癌、腺癌、实体瘤等	II期
SHR-A1921	TROP2 ADC	联合	晚期实体瘤	II期
		单药	晚期实体瘤	I期
SHR-A1904	Claudin 18.2 ADC	单药	晚期实体瘤、晚期胰腺癌	I期
SHR-A1912	CD79b ADC	单药	B细胞淋巴瘤	I期
SHR-A2009	HER3 ADC	单药	晚期或转移性实体瘤	I期
		联合	晚期实体瘤	II期
SHR-A2102	Nectin-4 ADC	单药	晚期实体瘤	I期
SHR-A1403	c-Met ADC	-	实体瘤	I期

信达生物：搭建集成式ADC平台，有望带来更宽治疗窗口

行业领先的抗体工程平台

- 依托信达自研 α TAA平台
- 高效内吞性的抗体
- 靶向组织特异性强的肿瘤相关抗原（TAA）

Antibody
抗体

Payload
有效载荷

Linker
连接子

差异化毒素分子提高杀伤力，改良安全性

- 临床管线及临床前项目采用3套差异化的Linker-Payload技术
- 具备旁观者效应

独特药物设计具备更宽治疗窗口

- 定点偶联技术
- 血液循环中保持稳定
- 可裂解及不可裂解连接子
- DAR值均一旦灵活可控

CLDN18.2、HER2、B7H3、Trop2 ADC已进入临床，以及10多个临床前项目。其中**IBI343**潜在同类最佳**CLDN18.2 ADC**。

IBI126：与赛诺菲合作在中国开发及商业化的**潜在同类首创CEACAM5 ADC**，目前正于全球范围内开展2L NSCLC的III期研究，以及1L NSCLC、GC及其他实体瘤的全球II期研究。

乐普生物：已开发新型连接子-有效载荷技术平台

- ❑ 公司专注于ADC药物的研发及深耕，已有5款ADC产品进入临床阶段。
- ❑ 公司于2018年7月收购美雅珂控股权获得MRG003（EGFR ADC）、MRG002（HER2 ADC）、MRG001（CD20 ADC）的全球权利，建立了自主研发与引进并举的ADC偶联技术平台、生物分析方法及系统的ADC药物评价及开发体系。
- ❑ 公司已自主开发MRG004A（TF ADC），其在PC、TNBC及CC中实现了抗肿瘤活性信号，显示出解决未被满足的临床需求的巨大潜力。
- ❑ 2023年2月，KYM（公司与康诺亚合营企业）与AstraZeneca订立全球独家许可协议，以开发及商业化CMG901（CLDN18.2 ADC）。KYM将获取0.63亿美元预付款及最多11.25亿美元的额外潜在付款及相应销售分成。
- ❑ 公司已建立新型连接子-有效载荷平台，基于该平台，已开发MRG006A，其为全球一流的潜在ADC候选药物，目前已进入IND申报研究阶段。

ADC平台主要功能

- 抗体、连接子及有效载荷的工艺开发
- 先进的偶联技术
- 实现对DAR进行精确控制的优化技术
- 抗体、连接子及有效载荷的优质分析及评估
- 符合cGMP标准的ADC DS及DP制造及质量控制

新型连接子-有效载荷平台特征

- 连接子：在血液循环中高度稳定，在肿瘤细胞中高效释放有效载荷
- 有效载荷：具有优于竞争对手的增强的效力。其不是Pgp的底物，因此具有克服耐药性的巨大潜力
- 使用新型连接子有效载荷的ADC，在多种肿瘤类型的PDX中显示出很强的抗肿瘤活性，并显示出良好的安全性，且猴子对其表现出良好的耐受性
- 改善治疗窗口

乐普生物：在研ADC管线高效推进

- 公司已有多个ADC适应症启动注册性临床，包括MRG003在NPC中的II b期注册临床、MRG003在HNSCC的III期临床及MRG002在UC的III期临床。
- 公司相关ADC候选药物的创新性和疗效已获监管机构认可。MRG003、MRG002及CMG901分别获FDA授予孤儿药（ODD）用于治疗NPC、GC/GEJ及GC/GEJ，MRG003进一步获CDE授予BTD用于治疗R/M NPC。

ADC主要在研管线

产品	靶点	适应症	临床前	I a期	I b期	II期	关键/III期
MRG003	EGFR ADC	二线或以上NPC					
		二线或以上HNSCC					
MRG002	HER2 ADC	BC HER2高表达					
		UC					
MRG004A	TF ADC	TF阳性晚期或转移性实体瘤			中国 美国		
MRG001	CD20 ADC	NHL					
CMG901	CLDN18.2 ADC	实体瘤					
		晚期G/GEJ癌		美国			

百利天恒：拥有全链条一体化ADC药物研发核心技术平台

公司已建立全链条一体化ADC药物研发核心技术平台及ADC药物生产技术平台，可独立自主完成ADC全环节研发

Payload技术

- 接头技术：Ac接头技术可保证毒素分子在体内循环过程中的稳定性，增强分子整体的亲水性效果，保证安全性和更好的体内抗肿瘤效果
- 毒素技术：具有不同结构类型和机制的小分子毒素库。同时配有多手性中心、复杂化学结构小分子毒素分子全链条合成及工艺放大技术和体系
- 释放技术：掌握有酶切型、pH敏感型、快速释放型等不同机制的释放单元构建技术，可搭配不同类型的毒素分子实现最佳配置



ADC药物评价及筛选技术

- 公司的ADC药物评价及筛选平台，能够独立、系统、高效、完整的对小分子毒素、Payload、抗体、完整的ADC药物分子进行评价及筛选

ADC药物生产技术

- 公司拥有符合GMP标准的ADC药物生产平台，具备小分子毒素/Payload规模化合成生产、ADC药物偶联、及冻干制剂规模化生产能力

偶联位点技术

- 通过生物信息学和抗体工程手段获得，偶联效率高，溶剂可及性好。抗体聚集程度低，稳定性好，安全性和体内疗效更优

定点偶联技术：

- 能实现Payload的定点偶联，提高ADC药物的质量均一性和稳定性；能改善药物分子的药代动力学性质；可降低分子毒性，提高安全性

百利天恒：BL-B01D1全球独家靶向EGFR/HER3双抗ADC

- 布局双抗ADC，国内首个进入临床。公司已有4款ADC药物在中国获批临床并进入临床研究阶段，涵盖EGFR/HER3、HER2、TROP2及CD33靶点。其中BL-B01D1是全球独家靶向EGFR/HER3双抗ADC药物，单药已进入II期临床，正与CDE沟通III期注册临床申请情况；与SI-B003联用、与化疗联用、与奥希替尼联用的II期临床正积极推进。另有多种ADC在研药物处于临床前研究阶段，将陆续推进至IND阶段。
- BL-B01D1采用全新Payload片段，具有更佳的亲水性，同时不易聚集，在体内具有更高的安全性及抗肿瘤活性。在临床前试验中体现出优于目前全球明星ADC药物DS-8201的疗效。

ADC主要在研管线

产品	靶点	类型	适应症	临床I a期	临床I b期	临床II期	临床III期
BL-B01D1	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、乳腺癌、胃癌等				
BL-B01D1+SI-B003	EGFR/HER3+CTLA-4/PD-1	双抗ADC联合双抗	非小细胞肺癌、鼻咽癌、结直肠癌、乳腺癌等				
BL-M02D1	Trop2	单抗ADC	三阴乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌等实体瘤				
BL-M07D1	HER2	单抗ADC	乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、尿路上皮癌、妇科肿瘤等实体瘤				
BL-M11D1	CD33	单抗ADC	急性髓系白血病				

百奥泰：已搭建新一代ADC技术平台，在研ADC提速推进

- ❑ 公司自主研发和拥有ADC技术新平台，采用可裂解连接子，将毒性小分子拓扑异构酶I抑制剂与抗体偶联。
- ❑ 该毒素小分子有很强的细胞膜渗透能力，在ADC杀伤癌细胞后能释放并杀死附近的癌细胞，产生旁观者效应，有效克服肿瘤细胞的异质性。
- ❑ 新平台ADC具有很好的稳定性和安全性，血浆中释放的毒素小分子极低，降低了脱靶毒性的风险。
- ❑ 利用新平台开发的多个ADC候选产品在体内外药理研究中都表现出高效的抗肿瘤活性，能够开发出潜在的靶向治疗“best-in-class”抗体偶联药物。
- ❑ 目前已有5款ADC产品进入临床研究。其中BAT8006（FR α ADC）已进入临床 II 期阶段。

ADC主要在研管线

产品	靶点	类型	适应症	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床III期
BAT8006	FR α	单抗ADC	癌症				
BAT8009	B7H3	单抗ADC	癌症				
BAT8010	HER2	单抗ADC	癌症				
BAT8008	Trop2	单抗ADC	癌症				
BAT8007	Nectin-4	单抗ADC	癌症				

“一地化、端到端”的ADC产业化平台

- 公司已搭建稀缺的ADC一体化产业平台，集抗体、ADC原液及制剂为一体，能满足ADC药物从开发到商业化生产全流程需求，并确保稳定供应
- 通过完善的质量管理体系、经验丰富的技术团队为客户提供专业、高效的一站式ADC CDMO服务
- 完全避免国内同业者因分段式生产所带来的合规监管风险



国内最大规模ADC原液、制剂生产线

- 抗体：配备2个独立的原液生产车间，2条生产线，规模达20000L
- ADC原液：配备3个独立的原液生产车间，年产能600kg；同时配备无毒偶联车间，支持无毒偶联项目
- ADC制剂：拥有2条灌装线（含2条冻干线），提供不同阶段的针剂和冻干的灌装和包装服务，年产能530万瓶

● ADC原液

5kg 批 偶联规模	3个 独立原液车间
150批 年设计产能	600 kg 年设计产量

● ADC制剂

530万 瓶/年 制剂线产能	150 批 年产量
-------------------	--------------

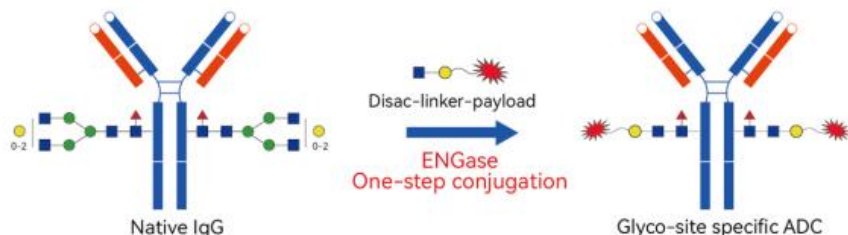
东曜药业：打造最具应用价值的定点偶联技术平台

打造最具应用价值的定点偶联技术平台—DisacLink™

- 与糖岭生物达成合作，共同开发DisacLink™ ADC糖定点偶联技术平台，打造全球最具应用价值定点偶联技术，赋能ADC创新药加速发展

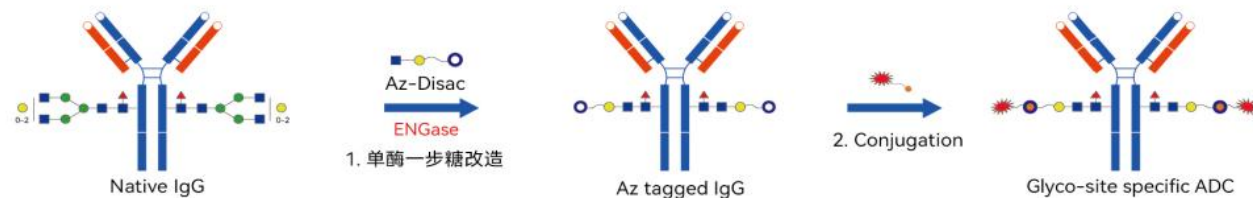
新一代“单酶一步法”

- 无需改造抗体，不破坏抗体结构；
- 单酶，一步，高效（1-4h）；
- 兼容多样化的连接子、药物；
- 酶：大肠杆菌表达、量高、稳定、价廉；
- 定点、均一，更好的亲水性、稳定性，更好的体内活性、药代及安全性



新一代“单酶两步法”

- 只用一种酶，反应时间短，偶联率高且稳定；
- 反应条件温和，无需高温或使用有机溶剂；
- 纯化步骤简单；
- 高均一性，更广泛的DAR值



东曜药业：已达成多项ADC CDMO项目合作

- 达成数项ADC CDMO长期战略合作，CDMO品牌力持续提升，客户粘性增强
- 2023H1 ADC总项目数28个，包含订单32个，已交付7个项目；新增3个pre-BLA（上市前临床申报项目），并锁定未来商业化生产
- 开发新型偶联药物（XDC、AXC…）



双方就ADC药物pre-BLA临床后期到商业化阶段的研发及生产达成深度战略合作



公司将以一站式、端到端的CDMO服务平台为博锐生物ADC药物提供多个研发项目的全方位支持



公司与乐普生物建立了ADC项目长期合作关系，为其ADC药物从研发到临床及商业化提供全方位服务



双方将快速推进基于偶联技术的放射性创新药物（RDC）的开发。此次合作标志着东曜在新兴偶联药物领域强劲的增长潜力



- 01 ADC创新发展加速，研发热情高涨
- 02 ADC设计不断优化，非内吞ADC及XDC打开研究新领域
- 03 国内ADC药物靶点竞争格局
- 04 如何优选ADC创新药企
- 05 国内ADC及其CDMO代表药企梳理
- 06 盈利预测与投资建议
- 07 风险提示

建议关注布局新一代ADC技术平台、ADC在研进度/商业化靠前的创新药企，如荣昌生物、科伦博泰、迈威生物等；以及ADC CDMO创新药企，如东曜药业等。

建议关注标的盈利预测（一致预期）

证券代码	证券简称	收盘价（元）	总市值（亿元）	营业收入（亿元）			PS		
				2023E	2024E	2025E	2023E	2024E	2025E
688331. SH	荣昌生物	64.08	348.76	12.22	19.29	28.44	28.54	18.08	12.26
6990. HK	科伦博泰生物-B	81.30	163.50	14.45	12.70	18.03	11.31	12.87	9.07
688062. SH	迈威生物-U	26.18	104.62	2.99	8.37	17.41	34.97	12.50	6.01
600276. SH	恒瑞医药	47.51	3,030.66	238.53	275.11	319.51	12.71	11.02	9.49
1801. HK	信达生物	46.20	682.88	58.13	73.96	100.85	11.75	9.23	6.77
2157. HK	乐普生物-B	3.92	59.68	-	-	-	-	-	-
688506. SH	百利天恒-U	88.80	356.09	6.63	6.26	15.39	53.71	56.88	23.14
688177. SH	百奥泰	36.72	152.05	6.81	12.16	17.25	22.31	12.50	8.81
1875. HK	东曜药业-B	1.95	13.83	6.06	7.45	9.76	2.28	1.86	1.42

- 01 ADC创新发展加速，研发热情高涨
- 02 ADC设计不断优化，非内吞ADC及XDC打开研究新领域
- 03 国内ADC药物靶点竞争格局
- 04 如何优选ADC创新药企
- 05 国内ADC及其CDMO代表药企梳理
- 06 盈利预测与投资建议
- 07 风险提示

● 行业政策风险

- ◆ 随着国家医疗改革工作不断深入，医保控费、药品集中采购带来的药品降价、药审新政、两票制等一系列政策和法规相继出台，为整个医药行业的未来发展带来重大影响，从而面临行业政策变化的风险。

● 行业竞争加剧风险

- ◆ 目前以HER2为代表的热门靶点布局逐渐拥挤，随着更多企业的加入，可能面临行业竞争加剧的风险。

● 新药研发风险

- ◆ 在研产品存在临床试验结果不达预期、研究结果不符合要求等情况，进而导致产品不能获得药监部门批准的风险。

● 在研产品上市不确定性风险

- ◆ 由于在新药研发、上市申请等各阶段是否符合审评、审批要求（无论审评、审批要求是否发生变化）存在不确定性，存在在研产品所获得的研究数据无法满足审评、审批要求，从而所研发的新药无法及时取得监管机构的批准而上市销售的风险。

● 销售不及预期风险

- ◆ 产品销售受产品竞争格局、营销推广、产品安全问题等多方面的影响，可能会出现销售不及预期风险。

公司评级体系

收益评级：

- 买入 — 未来6个月的投资收益率领先沪深300指数15%以上；
- 增持 — 未来6个月的投资收益率领先沪深300指数5%至15%；
- 中性 — 未来6个月的投资收益率与沪深300指数的变动幅度相差-5%至5%；
- 减持 — 未来6个月的投资收益率落后沪深300指数5%至15%；
- 卖出 — 未来6个月的投资收益率落后沪深300指数15%以上。

风险评级：

- A — 正常风险，未来6个月投资收益率的波动小于等于沪深300指数波动；
- B — 较高风险，未来6个月投资收益率的波动大于沪深300指数波动。

行业评级体系

收益评级：

领先大市 — 未来6个月的投资收益率领先沪深300指数10%以上；

同步大市 — 未来6个月的投资收益率与沪深300指数的变动幅度相差-10%至10%；

落后大市 — 未来6个月的投资收益率落后沪深300指数10%以上；

风险评级：

A — 正常风险，未来6个月投资收益率的波动小于等于沪深300指数波动；

B — 较高风险，未来6个月投资收益率的波动大于沪深300指数波动。

分析师声明

赵宁达声明，本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，勤勉尽责、诚实守信。本人对本报告的内容和观点负责，保证信息来源合法合规、研究方法专业审慎、研究观点独立公正、分析结论具有合理依据，特此声明。

本公司具备证券投资咨询业务资格的说明

华金证券股份有限公司（以下简称“本公司”）经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可。本公司及其投资咨询人员可以为证券投资人或客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或间接的有偿咨询服务。发布证券研究报告，是证券投资咨询业务的一种基本形式，本公司可以对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向本公司的客户发布。

免责声明：

华金证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因为任何机构或个人接收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但本公司不保证该等信息及资料的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映本公司于本报告发布当日的判断，本报告中的证券或投资标的价格、价值及投资带来的收入可能会波动。在不同时期，本公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，本公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。同时，本公司有权对本报告所含信息在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以本公司向客户发布的本报告完整版本为准。

在法律许可的情况下，本公司及所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务，提请客户充分注意。客户不应将本报告为作出其投资决策的惟一参考因素，亦不应认为本报告可以取代客户自身的投资判断与决策。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，无论是否已经明示或暗示，本报告不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证。

在任何情况下，本公司亦不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告版权仅为本公司所有，未经事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表、转发、篡改或引用本报告的任何部分。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华金证券股份有限公司研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

华金证券股份有限公司对本声明条款具有惟一修改权和最终解释权。

风险提示:

报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。投资者对其投资行为负完全责任，我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。

华金证券股份有限公司

办公地址:

上海市浦东新区杨高南路759号陆家嘴世纪金融广场30层

北京市朝阳区建国路108号横琴人寿大厦17层

深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦10楼05单元

电话: 021-20655588

网址: www.huajinsec.cn