



ADC药物风起云涌，差异化竞争是关键

——抗体偶联药物（ADC）投资研究框架

林小伟 （执业证书编号：S0930517110003）

王明瑞 （执业证书编号：S0930520080004）

2020年9月29日

证券研究报告

核心观点

ADC已成抗体药研发新热门，靶向递送毒性小分子实现临床优效

- 抗体偶联药物（ADCs）已经成为国内外抗体药物研发的新热门方向，截至2020.09共有9款ADC药物获批上市，2019年Adcetris销售额6.28亿美元（同比+32%），Kadcyla销售额13.93亿美元（同比+42%）。ADC是将毒素小分子偶联到抗体上，从而实现抗体的高靶向性与细胞毒药物的高毒性相结合，以实现更高效、精准地杀伤肿瘤。ADC在特定适应症上已显示出更加优秀的临床疗效，如Kadcyla用于HER2+乳腺癌二线治疗优于拉帕替尼联用卡培他滨、辅助治疗优于曲妥珠单抗；Adcetris用于cHL等多种血液瘤优于化疗；且不良反应可控，安全性可接受。

技术进步解除桎梏，ADC应用潜力大

- 传统ADC药物治疗窗窄、适应症范围小，多用于血液瘤和小部分实体瘤，限制了该类药物的放量。新一代ADC技术演化方向是通过寻找新靶点、新毒性小分子，优化linker设计、均一化DAR等思路实现应用范围的扩大和治疗窗的拓宽。技术逐步成熟之后，ADC有望成为适用瘤种丰富、高效、低毒的新型抗体药，应用潜力巨大。

部分国内ADC先锋介绍

- 国内ADC药物研发火热，数十家企业布局，进度快者已推进至临床后期，其中不乏潜力先锋。恒瑞医药的SHR-A1403为抗c-Met的新靶点ADC，具有肺癌、肝癌、胃食管癌等多个癌种的开发前景，且有克服EGFR-TKI耐药的潜力，目前正在开展国内I期临床试验，且已获批美国临床；浙江医药早于2013年就与美国Ambrx公司达成合作，借助其蛋白质药物平台开发具有me-better潜力的HER2-ADC——ARX788和新颖靶点的抗CD70-ADC——ARX305，其抗HER2-ADC已进入II/III期临床；荣昌生物提交了国内首个HER2-ADC的上市申请，并且在适应症差异化布局方面颇有建树。

投资建议：人无我有，人有我优

- ADC类药物已经成为当前国内外抗体药研发的热门方向，部分热门靶点赛道拥挤，若要胜出则需要具有差异化的竞争优势，包括：
 - 人无我有：即开发新靶点，或对已有靶点开发差异化的临床适应症；
 - 人有我优：拥有先进的技术平台，可以通过技术升级实现已有靶点的Me-better或Me-best，研发出同靶点、同适应症中具最佳有效性或安全性的药物。

风险分析

- 研发、审批进度不达预期；药品降价超预期。

1、靶向递送毒性小分子的“生物导弹”成为热门新方向

- 1.1、案例1：首个实体瘤ADC——Kadcyla
- 1.2、案例2：血液瘤ADC代表——Adcetris
- 1.3、近期获批上市ADC药物巡礼

2、多种技术改进方案持续优化ADC

3、国内部分ADC先锋

4、投资建议

5、风险分析

靶向递送毒性小分子的“生物导弹”成为热门新方向

✓ 抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugates, ADCs) 已经成为当前全球抗体药物研发的热门方向。截至2020.09, FDA共批准了9款ADC药物上市, 包括Seattle的Adcetris、Genentech的Kadcyla和Polivy、Wyeth的Besponsa和Mylotarg, 阿斯利康的Lumoxiti和Enhertu, Immunomedics的Trodelvy。其中的代表产品——抗CD30的Adcetris在2019年实现销售收入6.28亿美元 (同比+32%), 抗HER2的Kadcyla则实现销售收入13.93亿瑞士法郎 (同比+42%)。

✓ 该类药物的优点是能够将**抗体的高特异性与细胞毒药物的高杀伤力相结合**, 对部分肿瘤展现出优秀的疗效, 具有独特的临床价值。

表: FDA批准上市的ADC类药物 (截至2020.09.21)

| 公司 | 商品名 | 通用名 | FDA批准日期 | 批准文号 | 适应症 | 靶点 | 小分子 | 2019年销售额 |
|----------------|----------|---------------------------------|------------|--------|--|----------|------------------------------|-------------------|
| Seattle | Adcetris | Brentuximab Vedotin | 2011/8/19 | 125388 | 经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL); 系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL) 或CD30阳性外周T细胞淋巴瘤 (PTCL); 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 (pcALCL) 或CD20阳性的蕈状真菌病 (MF) | CD30 | MMAE | 6.28亿美元 (同比+32%) |
| 罗氏 (Genentech) | Kadcyla | ado-Trastuzumab Emtansine | 2013/2/22 | 125427 | HER2阳性乳腺癌 | HER2 | DM1 | 13.93亿瑞郎 (同比+42%) |
| 辉瑞 (Wyeth) | Besponsa | Inotuzumab Ozogamicin | 2017/8/17 | 761040 | B细胞前体急性淋巴细胞白血病 (ALL) | CD22 | N-acetyl-gamma-calicheamicin | NA |
| 辉瑞 (Wyeth) | Mylotarg | Gemtuzumab Ozogamicin | 2017/9/1 | 761060 | CD33阳性的急性髓性白血病 (AML) | CD33 | N-acetyl gamma calicheamicin | NA |
| 阿斯利康 | Lumoxiti | Moxetumomab Pasudotox-tdfk | 2018/9/13 | 761104 | 毛细胞白血病 (HCL) | CD22 | PE38 | NA |
| 罗氏 (Genentech) | Polivy | Polatuzumab Vedotin-piiq | 2019/6/10 | 761121 | 弥漫性大B细胞淋巴瘤 | CD79b | MMAE | 0.51亿瑞郎 |
| 阿斯泰来/Seattle | Padcev | Enfortumab Vedotin-ejfv | 2019/12/18 | 761137 | 局部晚期或转移性尿路上皮癌 (mUC) | Nectin-4 | MMAE | NA |
| 第一三共/阿斯利康 | Enhertu | fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki | 2019/12/20 | 761139 | 不可切除或转移性HER2阳性乳腺癌 | HER2 | DXd | NA |
| Immunomedics | Trodelvy | Sacituzumab govitecan | 2020/4/22 | 761115 | 难治性/复发性三阴性乳腺癌 (TNBC) | TROP2 | SN-38 | NA |

资料来源: Drugs@FDA、光大证券研究所

ADC行业授权、合作、并购成为国际创新药热门方向

近期著名ADC国际合作或并购案例：

✓ 2019年3月，阿斯利康与第一三共签订抗HER2抗体偶联药物DS-8201的全球开发和商业化协议，其中第一三共保留日本的权益，阿斯利康获得全球其他地区的权益，第一三共全权负责制造和供应；在日本以外的地区，阿斯利康和第一三共平均分担开发和商业化的成本及利润。阿斯利康将向第一三共支付：①预付款：**13.5亿美元**；②监管和其他里程碑付款：**38亿美元**；③销售里程碑付款：**17.5亿美元**。

✓ 2020年7月，阿斯利康与第一三共签订抗TROP2抗体偶联药物DS-1062的全球开发和商业化协议，其中第一三共保留日本的权益，阿斯利康获得全球其他地区的权益，两家公司将在全球范围内平均分摊与DS-1062相关的开发和商业化费用以及利润。第一三共将制造和供应DS-1062。阿斯利康将向第一三共支付：①**预付10亿美元**的分期付款：3.5亿美元将在协议完成后到期，其中从协议生效之日起12个月后为3.25亿美元，在24个月后为3.25亿美元；②监管里程碑付款最高为**10亿美元**；③销售里程碑付款最高**40亿美元**。

✓ 2020年9月，吉利德宣布将以**约210亿美元**的价格收购Immunomedics，通过手头上约150亿美元现金和60亿美元新发行债务提供资金，后者主要产品是Trodelvy——全球首个上市的靶向TROP2的抗体偶联物。

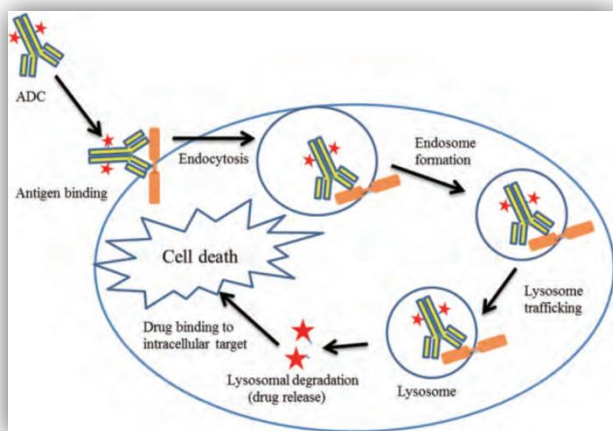
✓ 2020年9月，MSD与Seattle Genetics签订抗LIV-1抗体偶联药物Ladiratuzumab Vedotin的合作开发与商业化协议，该药物目前正在开发乳腺癌和其他实体瘤的2期临床试验，合作协议包括评估该药物单药或联合Keytruda用于三阴性乳腺癌，激素受体阳性乳腺癌和其他表达LIV-1的实体瘤。Seattle将获得：①**6亿美元**的预付款；②MSD以每股200美元的价格对500万股普通股进行**10亿美元**的股权投资；③**26亿美元**的与进度相关的里程碑付款；④两家公司在全球范围内以50:50的比例共同开发和共享Ladiratuzumab Vedotin的未来成本和利润，Seattle负责美国和加拿大，MSD负责世界其他地区。

ADC的设计思路是将抗体的特异性与小分子的高毒性相结合

✓ 抗体偶联药物的设计思路是将抗体与细胞毒药物进行偶联，从而同时发挥抗体高特异性与细胞毒小分子的高毒性，利用抗体-抗原的高度靶向结合将药物输送至肿瘤部位，将细胞毒药物强大的细胞杀伤能力集中于肿瘤细胞，降低正常组织的毒副作用。

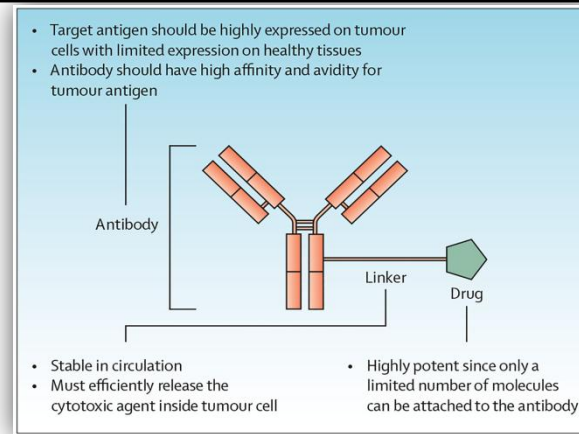
✓ 随着技术进步，ADC类药物毒性逐渐可控、安全性逐步提升。2011年获批的Adcetris和2013年获批的Kadcyla催化ADC研发热度升温，全球数十个药物陆续投入研发。随着ADC的技术进步，该类药物趋向于均一性和稳定性提升，药效增强。

图：ADC药物作用机制



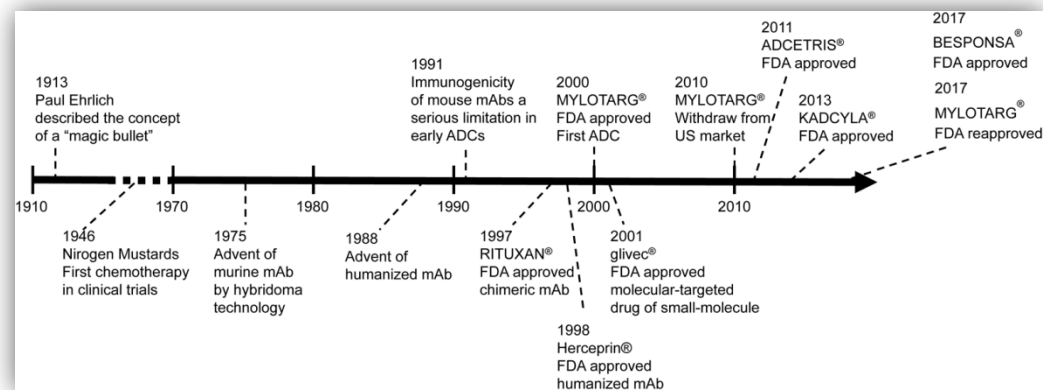
资料来源：宋洪彬等《抗体偶联药物发展与进展》、光大证券研究所

图：ADC类药物结构示意图



资料来源：Anish Thomas等《Antibody–drug conjugates for cancer therapy》、光大证券研究所

图：ADC药物的发展历程



资料来源：Takashi Nakada等《The Latest Research and Development into the Antibody–Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy》、光大证券研究所

拓宽治疗窗是ADC技术前进的目标

ADC类药物的技术关键点：

- ✓ **毒性小分子选择**：由于ADC的小分子要求高毒性、亲和性，同时要对多药耐药蛋白（MDR1）介导的外排的低敏感性，导致适用的分子较少，目前多为auristatins和maytansinoids家族的衍生物，其他小分子的研发多以失败告终。
- ✓ **Linker设计**：连接抗体和毒素的linker必须在血液循环中保持稳定，以免毒性小分子释放到血液中产生严重不良反应，而进入癌细胞后又必须有效释放毒性小分子进行杀伤。第二代ADC所采用的马来酰亚胺类linker有在血清中早期解离的风险，因而第三代ADC对该风险进行改良。
- ✓ **抗体改造**：对IgG分子进行改造以使其适合连接药物，并获得尽可能高的均一性。传统ADC所采用的TDC技术（THIOMAB drug conjugates）有在血液中解离的风险，因而该问题成为新一代ADC需要重点解决的技术关键。

图：ADC的发展逐步拓宽治疗窗



资料来源：Alain Beck 等《Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates》、光大证券研究所（注：用药剂量过低无法产生治疗效果，剂量过高则会产生难以耐受的不良反应，二者间的合理范围即为“治疗窗”）

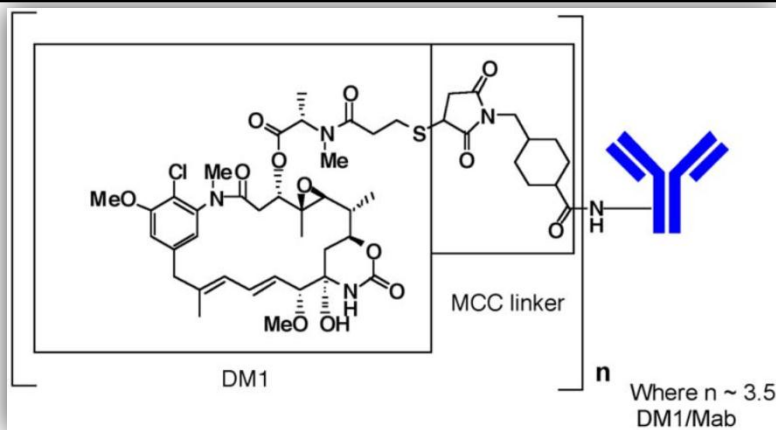
案例1：首个实体瘤ADC——Kadcyla

Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)是由靶向HER2的曲妥珠单抗，与微管抑制剂DM1（一种美登素衍生物）通过MCC linker连接而成的ADC药物。平均每个抗体上连接3.5个DM1。该药物于2013年获FDA批准上市，原研企业为罗氏旗下的Genentech。截至2020年9月，Kadcyla获FDA批准的适应症为单药治疗：

- 接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物分别或联合治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者，患者需满足以下条件之一：
 - 接受过转移性乳腺癌的前线治疗，或
 - 在辅助治疗期间或完成后六个月内复发；
- 在紫杉类和曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后有剩余侵袭性病灶的HER2阳性早期乳腺癌的辅助治疗。

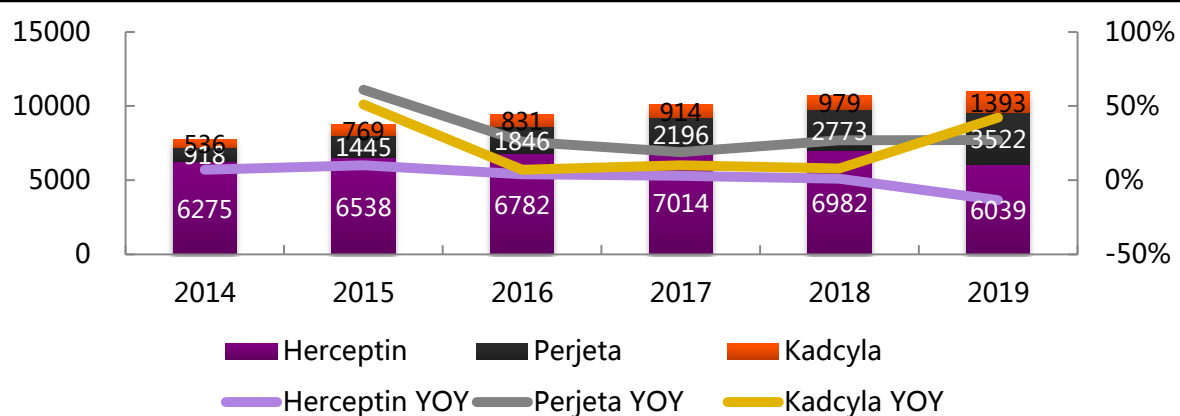
2019年，Kadcyla实现销售收入13.93亿瑞士法郎，同比+42%，在罗氏抗HER2抗体组合中占比13%。

图：Kadcyla化学结构



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

图：罗氏抗HER2抗体组合历年销售额（百万瑞郎）

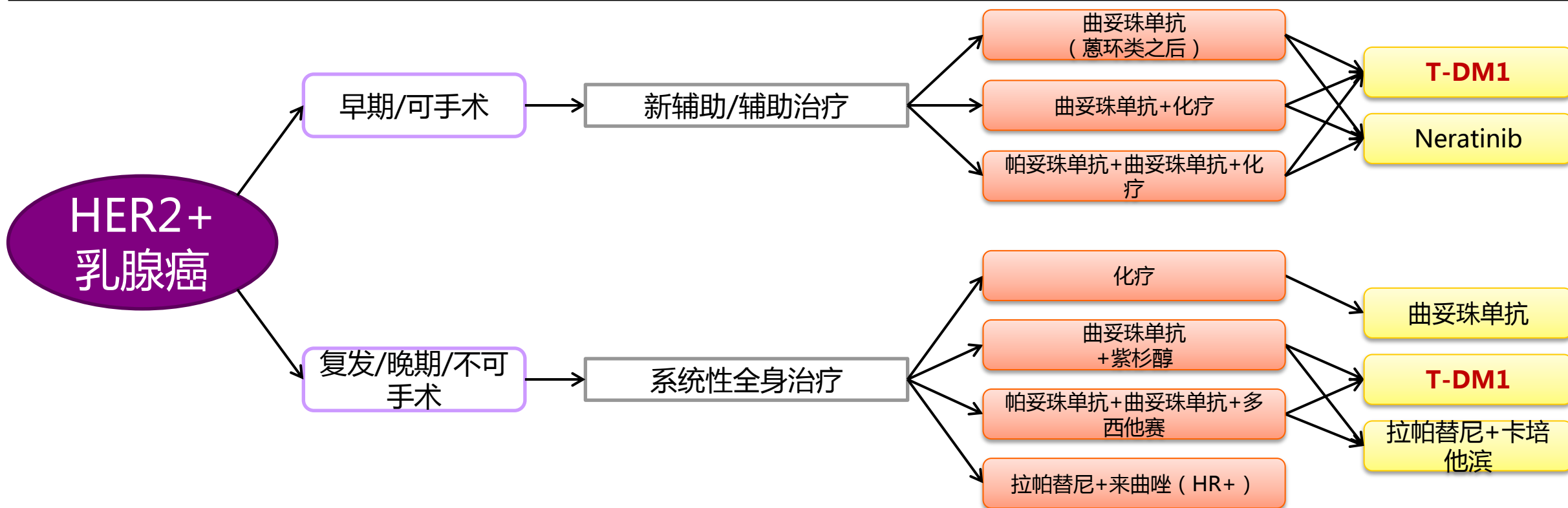


资料来源：罗氏年报、光大证券研究所

案例1：首个实体瘤ADC——Kadcyla

目前，罗氏已经凭借曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+Kadcyla完备构建了包含新辅助/辅助/一线/二线全流程的抗HER2靶向治疗，其中Kadcyla即定位于早期剩余侵袭性病灶的辅助治疗和转移性患者的二线治疗，竞争格局良好，临床刚需强劲。

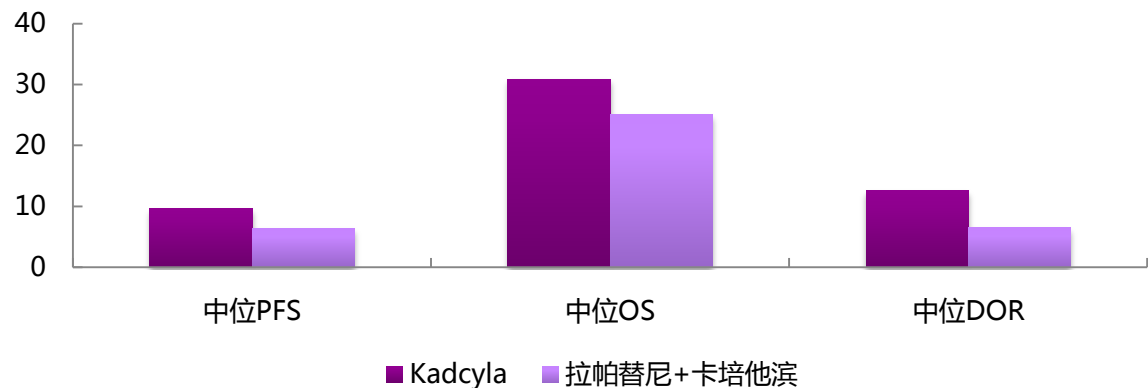
图：HER2阳性乳腺癌靶向治疗路径



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所总结（注：T-DM1即为Kadcyla的缩写）

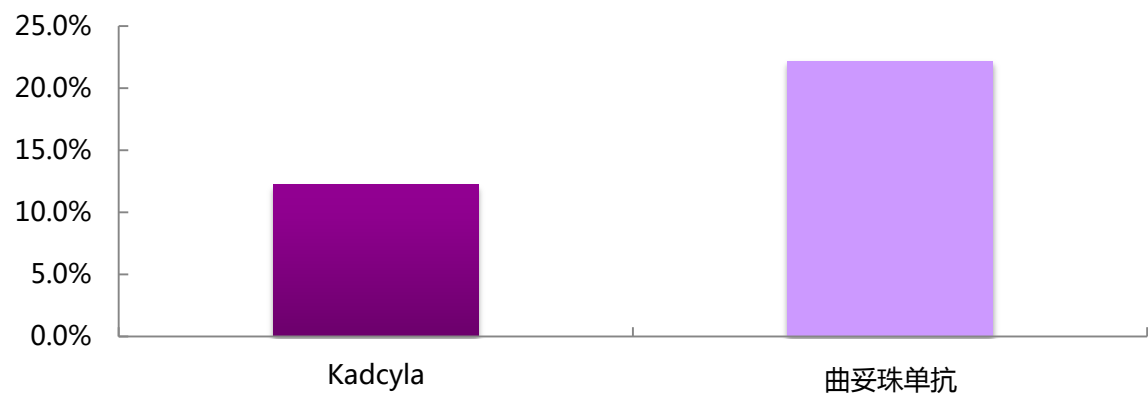
案例1：首个实体瘤ADC——Kadcyla

图：Kadcyla的生存期指标优于拉帕替尼联用卡培他滨（月）



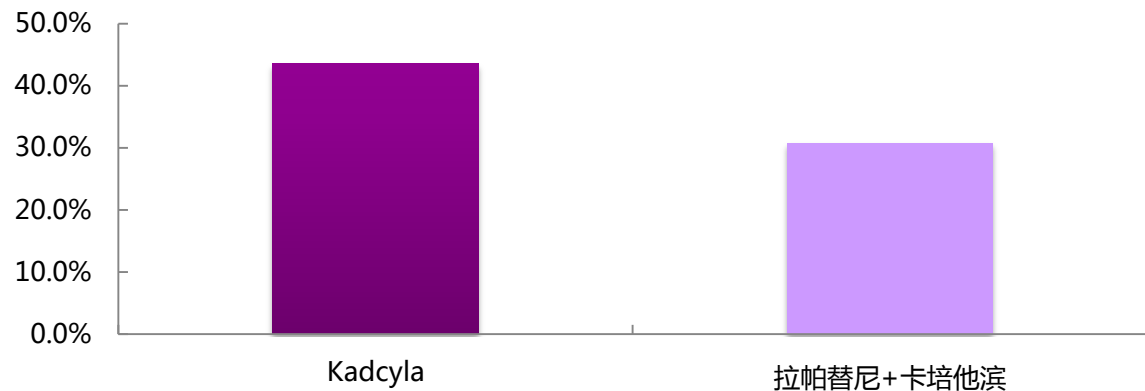
资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所（注：PFS=Progression-Free Survival，无进展生存期；OS=Overall Survival，总生存期；DOR=Duration of Objective Response，客观缓解时间）

图：Kadcyla发生侵袭性疾病患者比例低于曲妥珠单抗



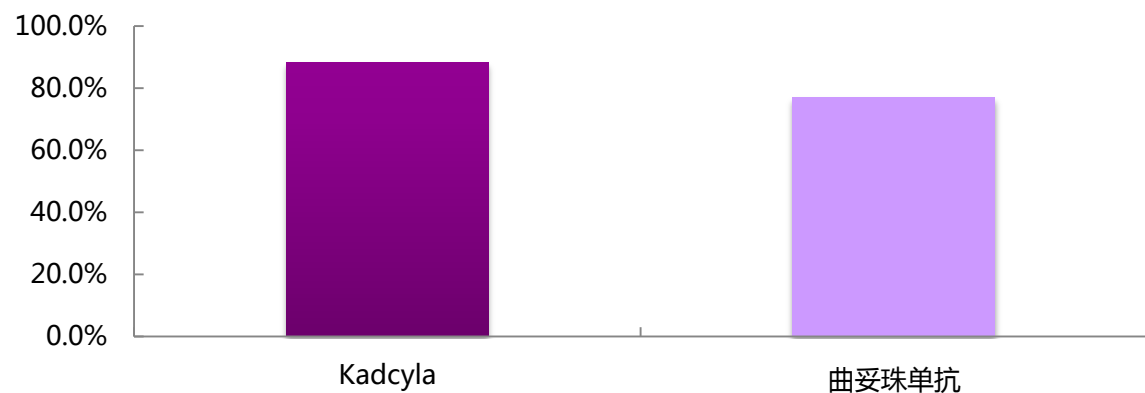
资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

图：Kadcyla的缓解率指标优于拉帕替尼联用卡培他滨（%）



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所（注：ORR=Objective Response Rate，客观缓解率）

图：Kadcyla的3年无侵袭性疾病率高于曲妥珠单抗



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

案例1：首个实体瘤ADC——Kadcyla

表：EMILIA试验中发生率≥10%的不良反应情况

| 不良反应 | | KADCYLA(3.6 mg/kg)n=490 | | 拉帕替尼 (1250 mg) +卡培他滨 (2000mg/m2)n=488 | |
|--------------|--------|-------------------------|---------|---------------------------------------|---------|
| | | 所有级别(%) | 3-4级(%) | 所有级别(%) | 3-4级(%) |
| 血液和淋巴系统 | 血小板减少 | 31 | 15 | 3 | 0.4 |
| | 贫血 | 14 | 4.1 | 11 | 2.5 |
| 胃肠功能紊乱 | 恶心 | 40 | 0.8 | 45 | 2.5 |
| | 便秘 | 27 | 0.4 | 11 | 0 |
| | 腹泻 | 24 | 1.6 | 80 | 21 |
| | 呕吐 | 19 | 0.8 | 30 | 4.5 |
| | 腹痛 | 19 | 0.8 | 18 | 1.6 |
| | 口干 | 17 | 0 | 5 | 0.2 |
| | 口腔炎 | 14 | 0.2 | 33 | 2.5 |
| 一般疾病 | 疲劳 | 36 | 2.5 | 28 | 3.5 |
| | 发热 | 19 | 0.2 | 8 | 0.4 |
| | 虚弱 | 18 | 0.4 | 18 | 1.6 |
| 化验 | 转氨酶增加 | 29 | 8 | 14 | 2.5 |
| 代谢与营养失调 | 低钾血症 | 10 | 2.7 | 9 | 4.7 |
| 肌肉骨骼和结缔组织疾病 | 肌肉骨骼疼痛 | 36 | 1.8 | 31 | 1.4 |
| | 关节痛 | 19 | 0.6 | 8 | 0 |
| | 肌痛 | 14 | 0.6 | 4 | 0 |
| 神经系统疾病 | 头痛 | 28 | 0.8 | 15 | 0.8 |
| | 周围神经病变 | 21 | 2.2 | 14 | 0.2 |
| | 头晕 | 10 | 0.4 | 11 | 0.2 |
| 精神病 | 失眠 | 12 | 0.4 | 9 | 0.2 |
| 呼吸系统，胸腔和纵隔疾病 | 鼻出血 | 23 | 0.2 | 8 | 0 |
| | 咳嗽 | 18 | 0.2 | 13 | 0.2 |
| | 呼吸困难 | 12 | 0.8 | 8 | 0.4 |
| 皮肤和皮下组织疾病 | 皮疹 | 12 | 0 | 28 | 1.8 |
| 血管疾病 | 出血 | 32 | 1.8 | 16 | 0.8 |

资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

请务必参阅正文之后的重要声明

案例1：首个实体瘤ADC——Kadcyla

我们对国内HER2-ADC类药物的市场空间进行测算，关键假设：

- ① 根据《2015年中国恶性肿瘤流行情况分析》，我国乳腺癌发病人数为30.4万人/年；
- ② 乳腺癌中HER2阳性的比例约为25%；
- ③ 乳腺癌早期发现比例相对较高，假设可手术/不可手术的比例为60%/40%；
- ④ 未来随着国产抗HER2药物陆续上市和医保覆盖，抗HER2治疗的渗透率将逐步提升，假设达到90%；
- ⑤ 参考曲妥珠单抗一线治疗HER2阳性乳腺癌的ORR为45%，因此假设55%的患者需推进至二线；参考曲妥珠单抗辅助治疗早期乳腺癌患者的3年无侵袭性疾病率为77%，因此假设有残余病灶的比例是30%；
- ⑥ 在辅助治疗中的潜在竞争对手是来那替尼，竞争相对缓和，假设渗透率为70%；在二线治疗的竞争对手是吡咯替尼、拉帕替尼，竞争相对激烈，假设渗透率达到50%；
- ⑦ 用药价格参考曲妥珠单抗，假设二线治疗持续用药为12万元/年；辅助治疗的用药方案为21天/周期，共14周期，对应用药费用约为10万元；

综合以上假设，我们测算国内HER2-ADC用于新发乳腺癌的辅助治疗市场空间约为8亿元，二线治疗市场空间约为9亿元，合计空间约为17亿元。（考虑到乳腺癌存量患者较多，实际市场空间应更大）

表：国内HER2-ADC市场空间测算

| | | |
|---------------------|---------|----------|
| 乳腺癌发病人数（万人） | 30.4 | |
| HER2阳性比例 | 25% | |
| HER2阳性乳腺癌新发病人数（万人） | 7.6 | |
| 患者状态 | 可手术（早期） | 不可手术（晚期） |
| 路径比例 | 60% | 40% |
| 患者人数（万人） | 4.6 | 3.0 |
| 抗HER2治疗率 | 90% | |
| 进入二线治疗或有新辅助后的残余病灶比例 | 30% | 55% |
| HER2-ADC渗透率 | 70% | 50% |
| HER2-ADC使用患者数（万人） | 0.9 | 0.8 |
| 用药费用（万元/年） | 10 | 12 |
| 市场规模（亿元） | 8 | 9 |

资料来源：郑荣寿等《2015年中国恶性肿瘤流行情况分析》、光大证券研究所测算（注：此处仅测算每年新发病的增量空间，考虑存量患者的实际空间应更大）

案例2：血液瘤ADC代表——Adcetris

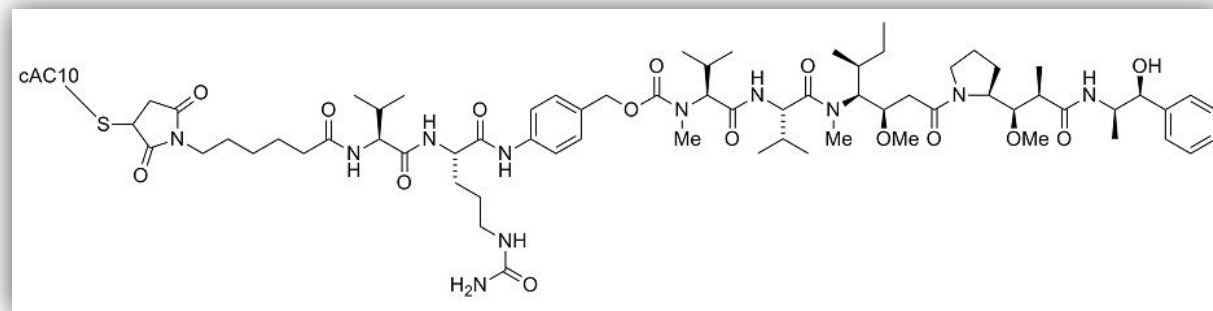
Adcetris (Brentuximab Vedotin)结构包括：1) 靶向CD30的嵌合IgG1抗体cAC10；2) 微管抑制剂MMAE；3) 共价连接前两者的、可由蛋白酶剪切的linker。截至2019.10，Adcetris得FDA批准适应症包括：

- 联用多柔比星、长春碱和达卡巴嗪一线治疗III~IV期经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）；
- 自体造血干细胞移植后高复发或进展风险的经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）；
- 自体造血干细胞移植失败，或不适用自体造血干细胞移植而经历至少两线多药化疗的经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）；
- 联用环磷酰胺、多柔比星和强的松一线治疗系统性间变性大细胞淋巴瘤（sALCL），或其他CD30阳性的外周T细胞淋巴瘤（PTCL），包括血管免疫母细胞性T细胞和其他未另说明的PTCL；
- 至少一线多药化疗失败后的系统性间变性大细胞淋巴瘤（sALCL）；
- 已经接受过前线系统性治疗的原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤（pcALCL）或CD30阳性的蕈样肉芽肿（MF）；

在2011年获批上市后，Adcetris销售额持续增长，其中原研企业Seattle负责美国、加拿大的销售，2019年实现销售收入6.28亿美元；授权武田进行全球其他地区的销售，2019年实现销售收入527亿日元。

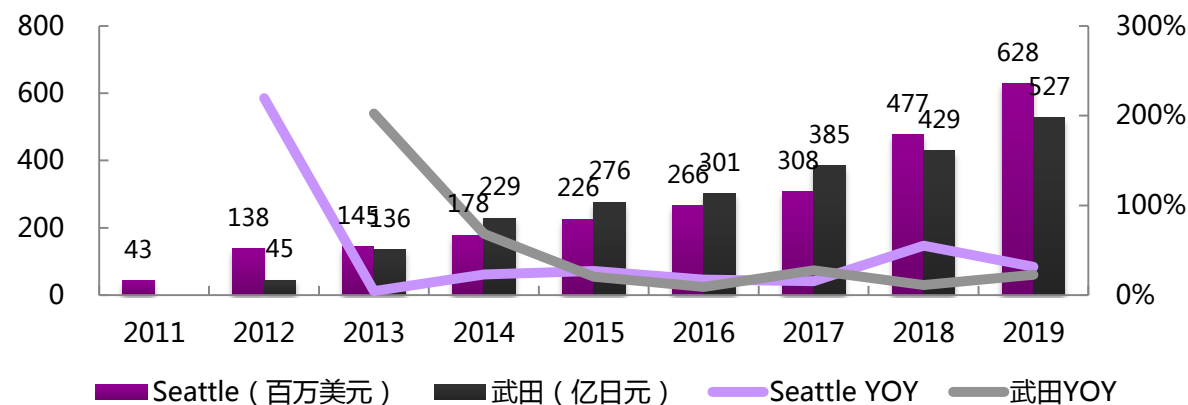
请务必参阅正文之后的重要声明

图：Adcetris分子结构



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

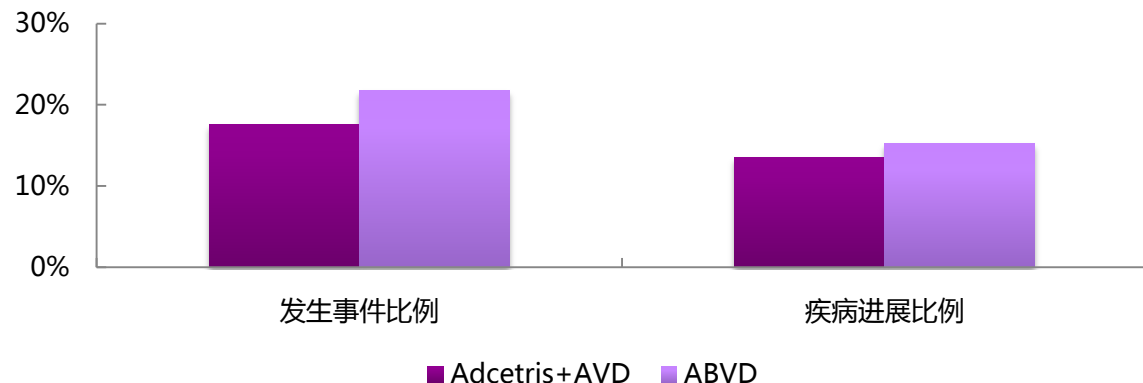
图：Adcetris上市后收入情况



资料来源：Seattle Genetics年报、武田年报、光大证券研究所

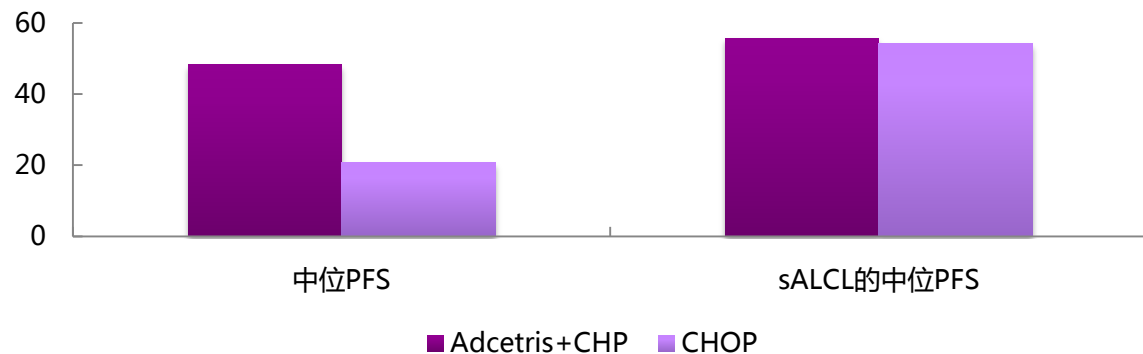
案例2：血液瘤ADC代表——Adcetris

图：Adcetris一线治疗III~IV期经典霍奇金淋巴瘤的发生事件、疾病进展情况优于化疗



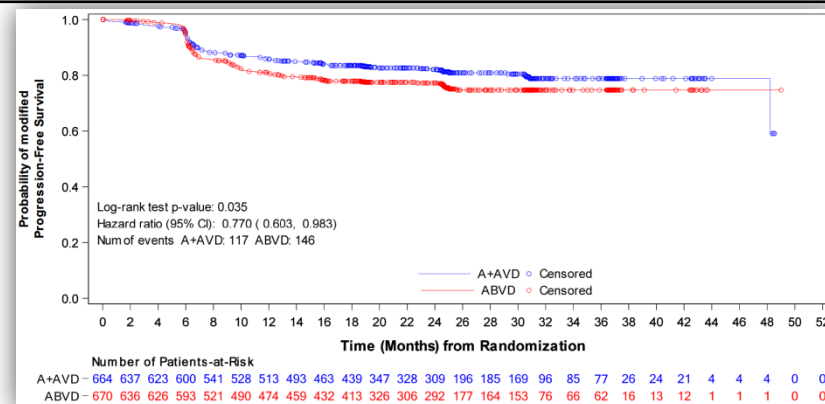
资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所（注：AVD=多柔比星+长春碱+达卡巴嗪；ABVD=多柔比星+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪）

图：Adcetris可延长CD30+PTCL患者的无进展生存期（月）



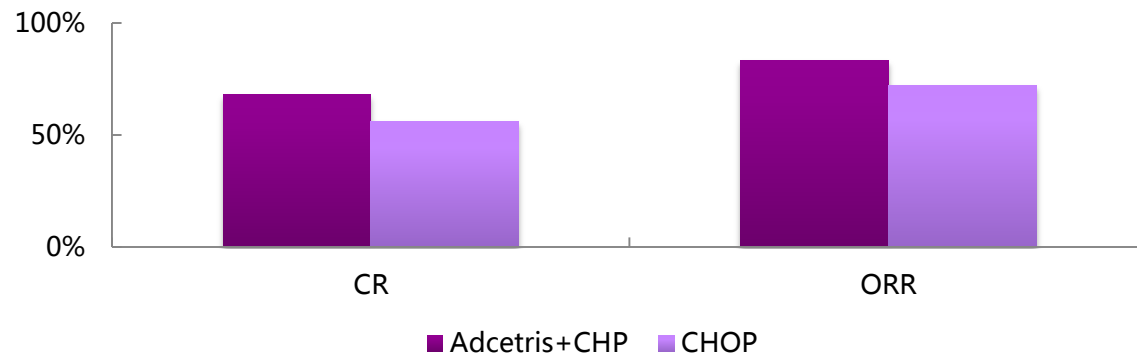
资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所（注：sALCL=Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma，系统性间变性大细胞淋巴瘤；PFS=Progression-Free-Survival，无进展生存期；CHP=环磷酰胺+多柔比星+强的松；CHOP=环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+强的松）

图：Adcetris一线治疗III~IV期经典霍奇金淋巴瘤的无进展生存情况优于化疗



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所（注：AVD=多柔比星+长春碱+达卡巴嗪；ABVD=多柔比星+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪）

图：Adcetris可提高CD30+PTCL患者的缓解率（%）



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所（注：CR=Complete Response，完全缓解；ORR=Objective Response Rate，客观缓解率；CHP=环磷酰胺+多柔比星+强的松；CHOP=环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+强的松）

案例2：血液瘤ADC代表——Adcetris

表：Adcetris一线治疗III~IV期CHL不良反应可控（%）

| 身体不良反应 | | Adcetris + AVD | | | ABVD | | |
|-------------|------------|----------------|----|----|------|----|----|
| | | 所有级别 | 3级 | 4级 | 所有级别 | 3级 | 4级 |
| 血液和淋巴系统紊乱 | 贫血 | 98 | 11 | <1 | 92 | 6 | <1 |
| | 中性粒细胞减少 | 91 | 20 | 62 | 89 | 31 | 42 |
| | 发热性中性粒细胞减少 | 19 | 13 | 6 | 8 | 6 | 2 |
| 肠胃疾病 | 便秘 | 42 | 2 | - | 37 | <1 | <1 |
| | 呕吐 | 33 | 3 | - | 28 | 1 | - |
| | 腹泻 | 27 | 3 | <1 | 18 | <1 | - |
| | 口腔炎 | 21 | 2 | - | 16 | <1 | - |
| | 腹痛 | 21 | 3 | - | 10 | <1 | - |
| 神经系统紊乱 | 周围感觉神经病变 | 65 | 10 | <1 | 41 | 2 | - |
| | 周围运动神经病变 | 11 | 2 | - | 4 | <1 | - |
| 一般疾病和注射部位反应 | 发热 | 27 | 3 | <1 | 22 | 2 | - |
| 肌肉骨骼和结缔组织疾病 | 骨痛 | 19 | <1 | - | 10 | <1 | - |
| | 背痛 | 13 | <1 | - | 7 | - | - |
| 皮肤和皮下组织疾病 | 皮疹 | 13 | <1 | <1 | 8 | <1 | - |
| 呼吸、胸、纵隔疾病 | 呼吸困难 | 12 | 1 | - | 19 | 2 | - |
| | 体重减轻 | 22 | <1 | - | 6 | <1 | - |
| 化验 | ALT上升 | 10 | 3 | - | 4 | <1 | - |
| | 食欲下降 | 18 | <1 | - | 12 | <1 | - |
| 精神疾病 | 失眠 | 19 | <1 | - | 12 | <1 | - |

资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

案例2：血液瘤ADC代表——Adcetris

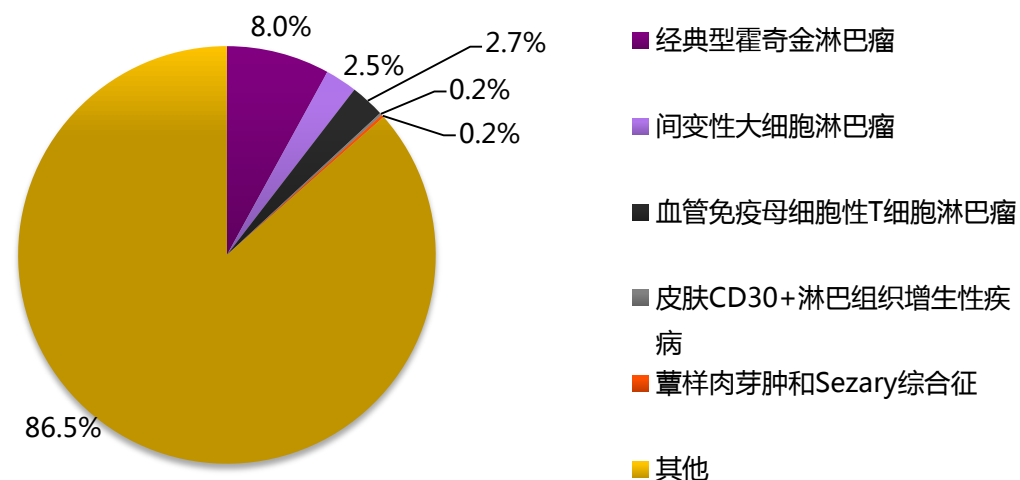
Adcetris已经获批的适应症包括经典霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或CD30阳性的蕈样肉芽肿。以上适应症在中国淋巴瘤患者中的占比合计约为14%。

关键假设：

- ① 参考《淋巴瘤诊疗规范（2018年版）》，我国淋巴瘤2015年预计发病率为6.89/10万人；根据国家统计局，2018年末我国总人口13.95亿人，可测算我国淋巴瘤每年新发病约10万人；
- ② 参考右图，假设CD30-ADC的适用患者占淋巴瘤的比例约为14%；
- ③ Adcetris临床疗效优秀，但是经典型霍奇金淋巴瘤等适应症有跟抗PD-1类单抗、化疗等竞争的压力，其市场渗透率分别按照40%、50%、60%三种情形进行测算；
- ④ 参考适应症为经典型霍奇金淋巴瘤的两个国产PD-1单抗定价，假设年用药费用为12万元；

综合以上假设，取测算范围的中位数，我们预计抗CD30-ADC在国内的市场空间约为8亿元。

图：Adcetris适应症亚型占比



资料来源：李小秋等《中国淋巴瘤亚型分布：国内多中心性病例10002例分析》、光大证券研究所（注：病例样本为2010年内诊断为恶性淋巴瘤）

表：抗CD30-ADC市场空间测算

| 淋巴瘤总发病人数（万人） | 10 | | |
|--------------|-----|-----|-----|
| 适用患者比例 | 14% | | |
| 适用人群（万人） | 1.3 | | |
| 渗透率 | 40% | 50% | 60% |
| 用药费用（万元/年） | 12 | | |
| 市场规模（亿元） | 6.5 | 8.1 | 9.7 |

资料来源：国家统计局、《淋巴瘤诊疗规范（2018年版）》、光大证券研究所测算

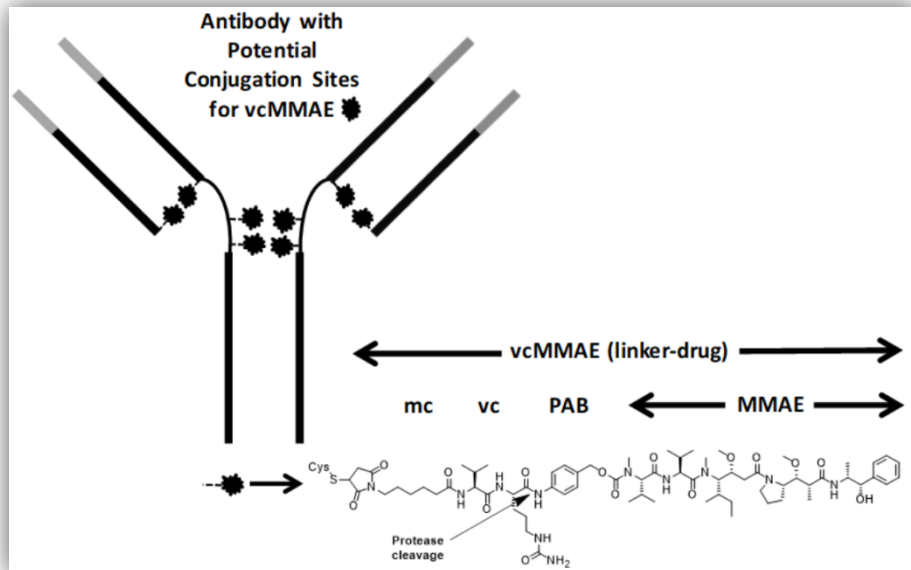
ADC前沿寻踪：POLIVY (polatuzumab vedotin-piiq)

Polivy由Genetech研发，于2019.6.10获FDA批准上市；于2018年1月在国内提交临床申请，国际多中心III期临床试验于2019.01入组国内首例受试者。适应症：联合苯达莫司汀和利妥昔单抗，用于至少在经过两次以上的治疗后复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤的成年患者。

Polivy是靶向CD79b的抗体-药物偶联物，具有抗分裂B细胞的活性。小分子MMAE是通过可裂解的linker共价附于抗体的抗有丝分裂剂。单抗与B细胞特异性表面蛋白CD79b结合后，将Polivy内化，并通过溶酶体蛋白酶切割linker，以实现MMAE的细胞内递送。MMAE结合微管并通过抑制细胞分裂并诱导凋亡来杀死分裂中的细胞。DAR=3.5。

在临床试验GO29365 (NCT02257567)中，**Polivy组将ORR提升到了45%，CR提升到了40%**。通过不同通路的联合治疗，Polivy有力的赋能了利妥昔单抗，将患者的应答水平大幅度提升，将有力的巩固罗氏在血液瘤领域的龙头地位。

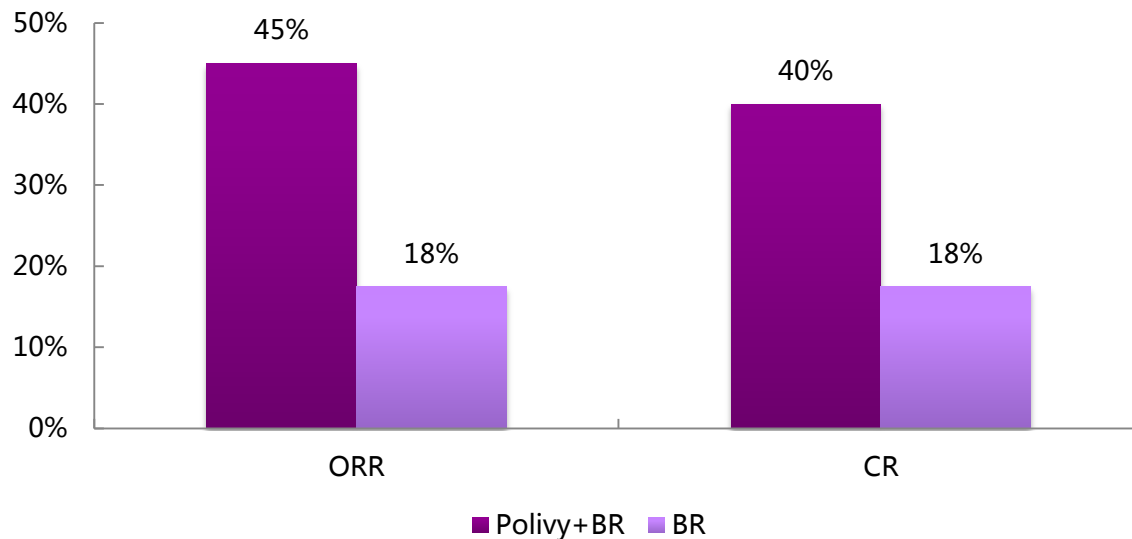
图：Polivy分子结构



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

请务必参阅正文之后的重要声明

图：Polivy联合BR显著提升了患者的缓解率



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所（注：BR=苯达莫司汀+利妥昔单抗）

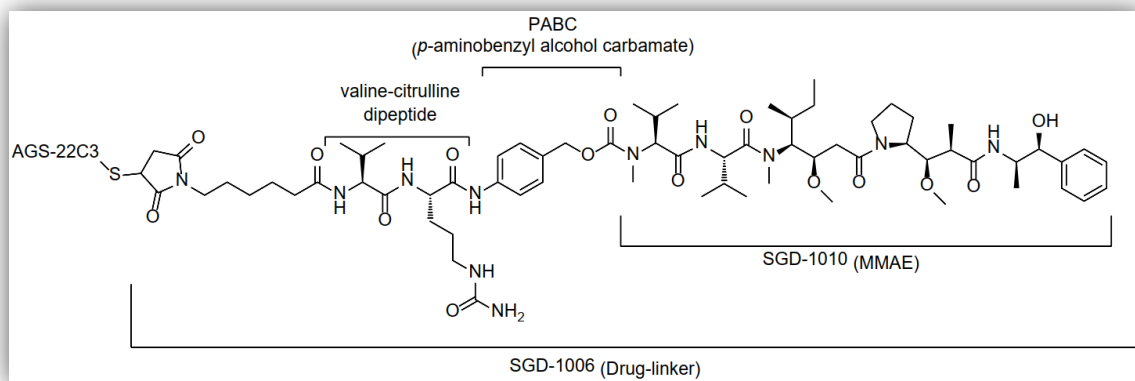
ADC前沿寻踪：PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv)

Padcev由安斯泰来/Seattle联合开发，于2019.12.18获FDA批准上市，用于治疗先前已在新辅助/辅助治疗、局部晚期或转移性的治疗中接受过PD-1/L1和含铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成年患者。

Padcev抗体是针对细胞表面的粘附蛋白Nectin-4的人IgG1。小分子MMAE是一种微管破坏剂，通过蛋白酶可裂解的linker与抗体连接。临床前数据表明，Padcev的抗癌活性是由于ADC与表达Nectin-4的细胞结合，随后ADC-Nectin-4复合物内化，通过蛋白水解切割释放MMAE，释放破坏了细胞内的微管网络，随后诱导细胞周期停滞和细胞凋亡。DAR=4。

在临床试验EV-201 (NCT03219333)中，招募患者中有**46%接受过PD-1**，**42%接受过PD-L1**，全部125名患者的**ORR达到44%**，其中**CR有12%**，**PR为32%**。Padcev对于PD-1/L1耐药患者展现出优秀的疗效，在肿瘤免疫大时代中有望发挥举足轻重的作用。

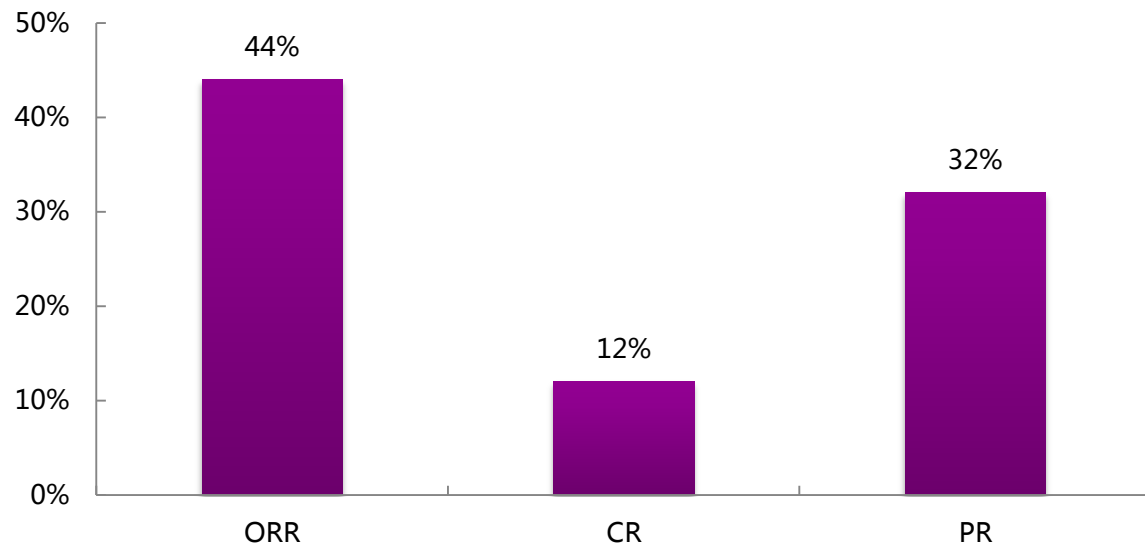
图：Padcev分子结构



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

请务必参阅正文之后的重要声明

图：Padcev在PD-1/L1耐药患者中实现良好的缓解



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

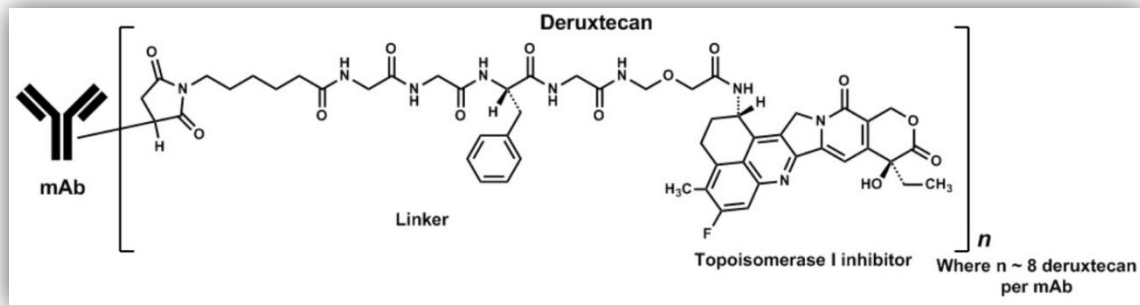
ADC前沿寻踪：ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)

Enhertu由第一三共/阿斯利康联合开发，于2019.12.20获FDA批准上市；于2018.11提交国内临床申请，国际多中心III期临床试验于2019.10入组首例国内受试者。适应症：用于治疗接受了两种或多种先前的基于抗HER2的治疗方案的不可切除或转移性HER2阳性乳腺癌的成年患者。

Enhertu是靶向HER2的抗体-药物偶联物。该抗体是人源化抗HER2 IgG1。小分子DXd是拓扑异构酶I抑制剂，通过可裂解的linker与抗体连接。与肿瘤细胞上的HER2结合后，Enhertu内化后被溶酶体酶裂解linker释放DXd后，可透膜的DXd会造成DNA损伤和细胞凋亡。DAR=8。

在临床试验DESTINY-Breast01 (NCT03248492)中，对于至少接受过2线抗HER2治疗的184名患者，**Enhertu将其ORR提升到了60%，其中4%是CR**，取得非常优秀的临床获益，为HER2患者的末线治疗提供了新的希望。目前该药物正在开发针对其他HER2阳性肿瘤的适应症，并与Kadcyla进行头对头III期临床试验。

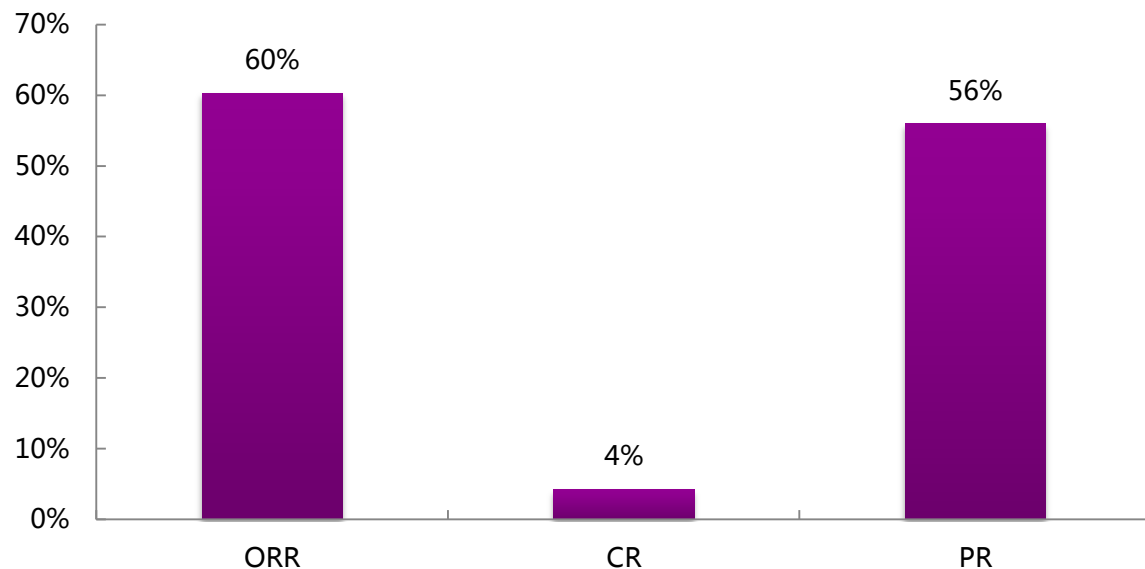
图：Enhertu分子结构



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

请务必参阅正文之后的重要声明

图：Enhertu在三线以上HER2阳性乳腺癌患者中实现良好的缓解



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

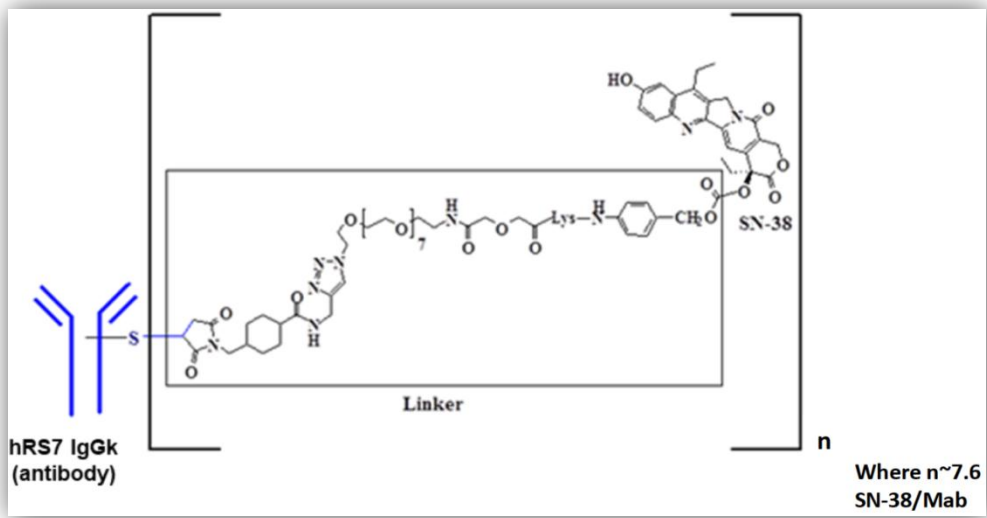
ADC前沿寻踪：TRODELVY (sacituzumab govitecan-hziy)

Trodelvy由Immunomedics开发，于2020.4.22获FDA批准上市；于2020.01提交国内临床申请，并在2020.05公示国内IIb期临床试验方案。适应症：用于治疗已接受至少两种先前的转移性疾病疗法的三阴性乳腺癌（mTNBC）的成年患者。

Trodelvy是靶向Trop-2的抗体-药物偶联物。Sacituzumab是可识别Trop-2的人源化抗体。小分子SN-38是拓扑异构酶I抑制剂，通过linker共价附于抗体。药理学数据表明，Trodelvy与表达Trop-2的癌细胞结合内化，并在随后通过linker水解释放SN-38。SN-38与拓扑异构酶I相互作用并阻止拓扑异构酶I诱导的单链断裂的重新连接，产生的DNA损伤导致细胞凋亡。该药物降低了三阴性乳腺癌小鼠异种移植模型中的肿瘤生长。DAR=7~8。

在临床试验IMMU-132-01 (NCT01631552)中，Trodelvy在三阴乳腺癌三线以上治疗的108名患者中实现了33%的ORR，其中3%是CR。Trodelvy的获批上市为这批患者提供了新的临床获益，具有很高的临床价值。

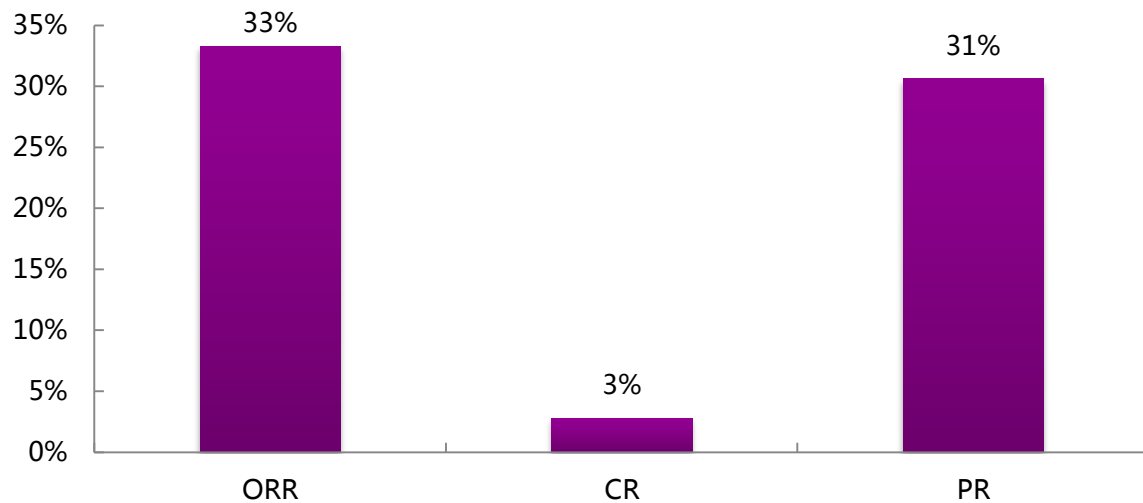
图：Trodelvy分子结构



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

请务必参阅正文之后的重要声明

图：Trodelvy在三线以上三阴性乳腺癌患者中实现良好的缓解



资料来源：Drugs@FDA、光大证券研究所

1、靶向递送毒性小分子的“生物导弹”成为热门新方向

2、多种技术改进方案持续优化ADC

- 2.1、寻找新靶点，扩大适应症范围
- 2.2、寻找新毒性小分子，更加高效、安全
- 2.3、优化linker设计，循环稳定瘤内杀伤
- 2.4、均一化DAR等其他改进思路

3、国内部分ADC先锋

4、投资建议

5、风险分析

寻找新靶点，扩大适应症范围

适合ADC药物的抗原靶点需具备以下特点：

- 在肿瘤细胞高表达，在正常组织低表达或不表达；
- 在细胞表面表达，可接触到循环系统中的抗体；
- 应当是内化抗原，从而在结合后可使ADC药物进入细胞。

由于靶点是将药物导向癌细胞的关键，因此新靶点的发现成为ADC拓展新适应症、获取更大市场空间的关键。

表：部分新靶点ADC药物研发进展（截至2020.9.21）

| 靶点 | 瘤种 | 药物名 | 公司 | 阶段 |
|----------|-----------------|---------------------------|--------------|-----------------|
| TROP2 | 三阴性乳腺癌 | Trodelvy | Immunomedics | 2020.04获批上市 |
| Nectin-4 | PD-1/L1耐药的尿路上皮癌 | Padcev | Seattle | 2019.12获批上市 |
| CD79b | 弥漫性大B细胞淋巴瘤 | Polivy | Genetech | 2019.06获批上市 |
| FOLR1 | 上皮性卵巢癌、腹膜癌、输卵管癌 | Mirvetuximab Soravtansine | ImmunoGen | 2016.03开始III期临床 |
| BCMA | 多发性骨髓瘤 | Belantamab mafodotin | GSK | 2019.11开始III期临床 |
| CEACAM5 | 非小细胞肺癌 | SAR408701 | 赛诺菲 | 2020.03开始III期临床 |
| HER3 | 结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌 | U3-1402 | 第一三共 | 2020.07开始II期临床 |

资料来源：FDA、ClinicalTrials.gov、光大证券研究所

寻找新毒性小分子，更加高效、安全

由于肿瘤细胞表面抗原数量有限，抗体连接的小分子药物数量也有限，同时大分子穿过细胞膜的效率较低，因此能够进入肿瘤细胞内部的毒性小分子数量有限，这就对小分子杀伤肿瘤细胞的效率要求较高。由于高毒性的要求，目前传统的细胞毒类抗肿瘤药组合ADC的试验多以失败告终，主流技术路线是采用auristatins和maytansinoids家族的衍生物，进入肿瘤细胞后破坏DNA或者微管从而抑制其增殖。

表：部分ADC药物的毒性小分子

| 毒性小分子 | 公司 | 药物名称 | 进展 |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------------|
| Auristatin | Seattle Genetics/武田 | Brentuximab vedotin | 2011年上市 |
| | 艾伯维 | Depatuzumab mafodotin | 2015年开始II/III期临床 |
| | Genentech/罗氏 | Polatuzumab vedotin | 2017年开始III期临床 |
| Maytansinoid | Genentech/罗氏 | Trastuzumab emtansine | 2013年上市 |
| | 拜耳 | Anetumab Ravnansine | 2017年完成II期临床 |
| | 赛诺菲 | SAR408701 | 2020.03开始III期临床 |
| PBDs | 艾伯维 | Rovalpituzumab tesirine | 2017年开始III期临床 |
| Indolinobenzodiazepines | ImmunoGen | IMGN779 | 2019年完成I期临床 |
| Calicheamicin (ozogamicin) | Wyeth/辉瑞 | Gemtuzumab ozogamicin | 2017年上市 |
| | | Inotuzumab ozogamicin | 2017年上市 |
| SN38 (irinotecan prodrug) | Immunomedics | Sacituzumab Govitecan | 2020年上市 |
| DXd (exatecan derivative) | 第一三共 | Trastuzumab Deruxtecan | 2019年上市 |

资料来源：Alain Beck 等《Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates》、ClinicalTrials.gov、光大证券研究所

优化linker设计，循环稳定瘤内杀伤

理想的ADC药物应当在循环系统中保持稳定，尽可能减少毒性小分子的脱落以免造成过高不良反应，同时在进入肿瘤之后，又应当有效的释放毒性小分子以完成杀伤癌细胞的功能，两种目标的平衡则对linker的设计有很高的要求。目前linker的设计思路有以下几种考虑：

■可剪切或不可剪切的设计：

□可剪切：对细胞内的某些环境和酶敏感，如溶酶体蛋白酶或酸性pH等，ADC在进入细胞后linker断裂释放毒性小分子杀伤肿瘤；

□不可剪切：在ADC发生蛋白质降解后释放linker-药物；

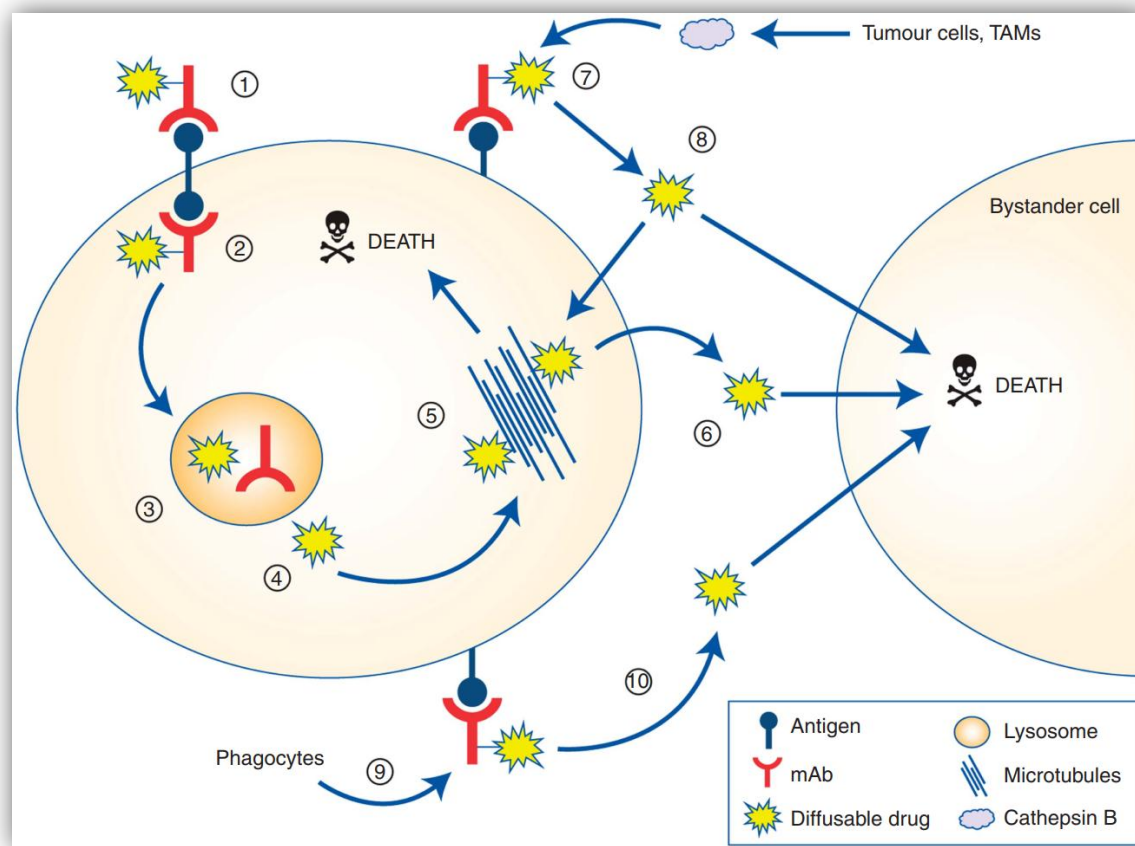
■旁观者效应（bystander effect）的增强和减弱：

□强化旁观者杀伤：由于肿瘤的异质性，若增强旁观者杀伤能力，则可对周围抗原表达不同的肿瘤细胞也发挥抗癌效果。

□弱化旁观者杀伤：对于抗原高表达、均一性较强的肿瘤，则不必采用旁观者效应即可有效杀伤肿瘤细胞。

■增强极性：肿瘤细胞可以通过上调MDR1基因的表达而产生多药耐药性(multidrug resistance, MDR)，带电荷的或亲水的linker可以增强ADC对MDR1+细胞的杀伤能力。

图：ADC实现旁观者杀伤原理示意图



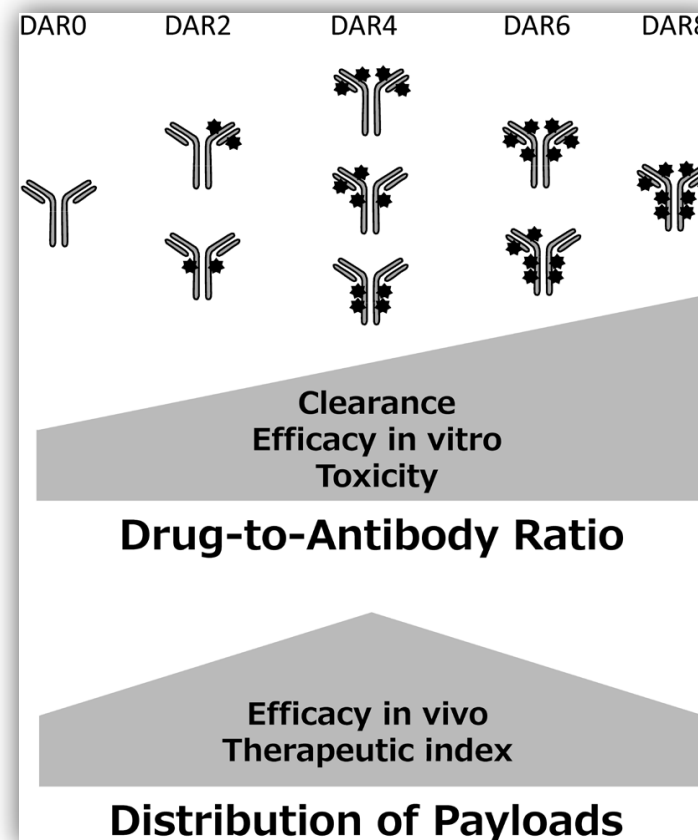
资料来源：Alexander H Staudacher等《Antibody drug conjugates and bystander killing: is antigen-dependent internalization required?》、光大证券研究所

均一化DAR等其他改进思路

除寻找新的靶点、新的毒性小分子和优化linker设计之外，ADC类药物开发的也有其他的改进思路，如提升药物/抗体比率（Drug-to-Antibody Ratio, DAR）的均一性。若每个抗体上结合的小分子药物数量波动范围较大，则裸抗体会与ADC竞争结合位点，从而削弱治疗效果；优化抗体分子与毒性小分子的结合，提升DAR的均一性有利于强化抗肿瘤效果。

综合来看，ADC技术演化的方向是持续扩大治疗窗，通过更多的新靶点、新的高效毒性小分子、优化linker设计、均一化DAR等思路来进一步加强ADC杀伤肿瘤细胞的特异性和效率，降低不良反应。

图：DAR过低或过高均会导致ADC的有效性降低



资料来源：Takashi Nakada等《The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy》、光大证券研究所

1、靶向递送毒性小分子的“生物导弹”成为热门新方向

2、多种技术改进方案持续优化ADC

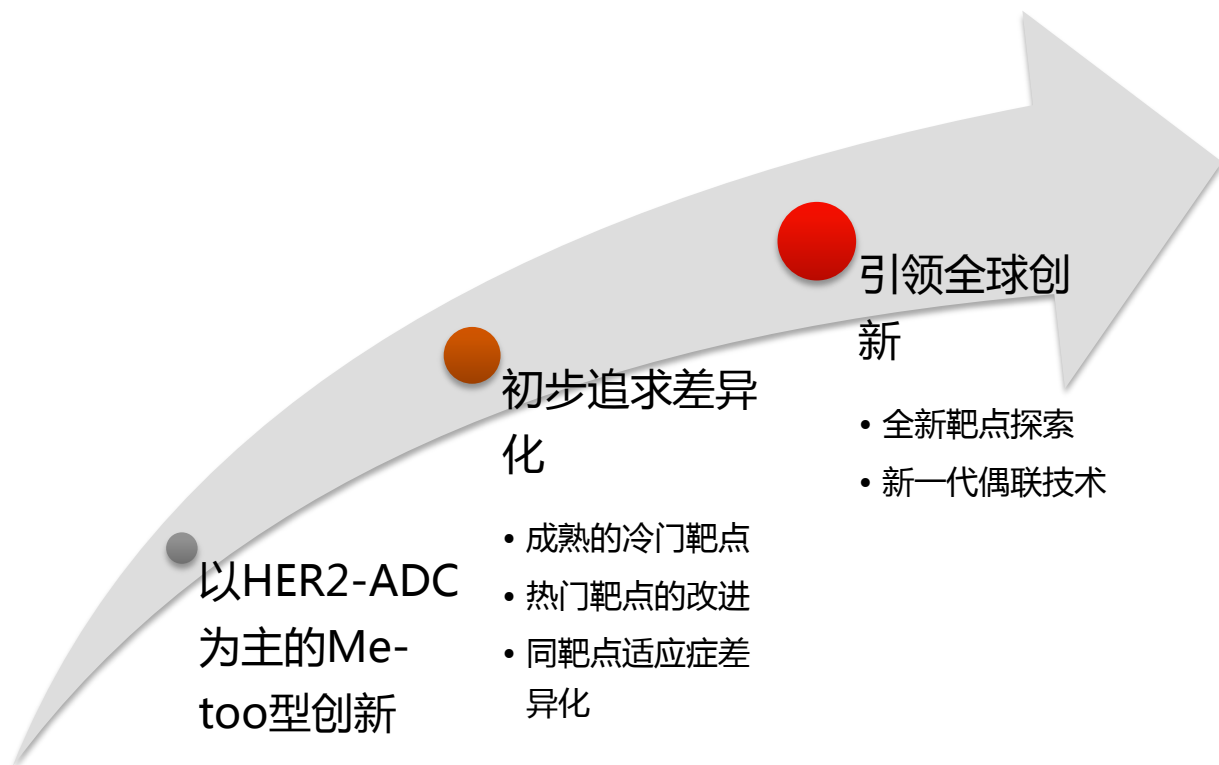
3、国内部分ADC先锋

- 3.1、恒瑞医药：广谱抗癌和克服EGFR-TKI耐药潜力的SHR-A1403
- 3.2、浙江医药：与Ambrx合作开发me-better潜力的ADC
- 3.3、荣昌生物：国内首个提交上市申请的HER2-ADC
- 3.4、其他ADC概览

4、投资建议

5、风险分析

国内ADC产业发展趋势



国内的ADC产业发展趋势分为三个阶段：

I. 起步阶段（2010-2020）：

- 随着Adcetris、Kadcyla等第一批成熟的ADC药物在国外上市，国内产业界部分先驱开始涉足ADC领域。但这一阶段的ADC研发多以HER2-ADC为主要方向，有一定同质化倾向；

II. 初步追求差异化阶段（2020-）：

- 随着HER2竞争的白热化，部分企业开始布局其他相对成熟、但竞争格局更理想的靶点，如Trop-2等；
- 在HER2等热门靶点的研发梯队中涌现出具有Me-better潜力的分子；
- 针对HER2等热门靶点进行适应症差异化；

III. 引领全球创新阶段（未来）：

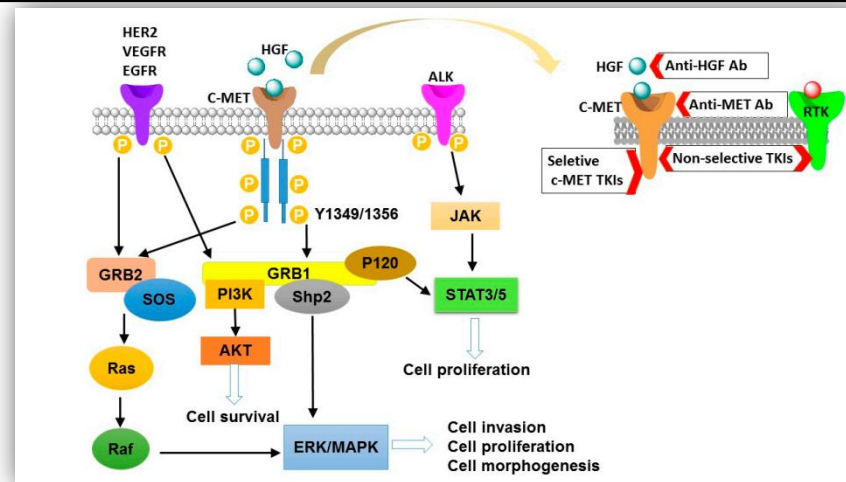
- 国内企业将自主探索全新靶点；
- 国内企业自主开发新一代偶联技术，实现更理想的高效、低毒。

恒瑞医药：广谱抗癌和克服EGFR-TKI耐药潜力的SHR-A1403

c-MET/HGF通路调控异常会促进肿瘤增殖、血管生成、转移和耐药。因而该通路有较高的抗肿瘤成药潜力，已上市的药物包括克唑替尼、Cabozantinib等小分子抑制剂；但是普通结构的抗体会导致c-Met二聚化，刺激下游信号从而影响抗肿瘤活性，目前尚无成功抗体药上市。ADC类药物理论上可解决普通抗体在c-Met靶点的成药性问题。同时c-Met高表达的情况在30-50%的肿瘤类型中普遍存在，如肺癌、肝癌、胃食管癌等，且正常组织表达量很低。抗c-Met的ADC有望成为治疗窗大、安全性好的广谱抗癌药。

恒瑞医药的抗c-Met-ADC药物SHR-A1403于2019年2月入组国内I期临床首例患者；且该药物于2017年1月获批在美国开展临床试验。

图：c-Met信号通路原理



资料来源：Hongli Zhang等《HGF/c-MET: A Promising Therapeutic Target in the Digestive System Cancers》、光大证券研究所

表：国内部分开展或获批临床的抗c-Met抗体药物研发进展（截至2020.9.21）

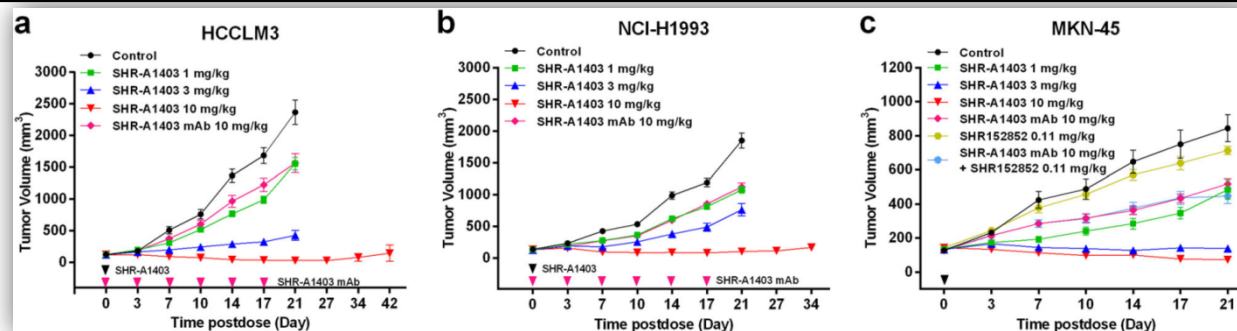
| 阶段 | 公司 | 类型 | 靶点 | 通用名 | 适应症 | 治疗地位 | 地区 | 进展 |
|-------|------|-----|------------|-----------------------|----------------|------|--------|-------------|
| III期 | 强生 | 双抗 | EGFR&c-Met | Amivantamab | 晚期非小细胞肺癌 | 1线 | 国际多中心 | 2020/08首次公示 |
| II期 | 艾伯维 | ADC | C-Met | Telisotuzumab vedotin | c-Met + 非小细胞肺癌 | 2线 | 国际多中心 | 2018/10首例入组 |
| I/II期 | 岸迈生物 | 双抗 | EGFR&c-Met | EMB-01 | 晚期/转移性实体瘤 | 2线 | 国际多中心 | 2018/12首例入组 |
| I期 | 恒瑞医药 | ADC | c-Met | SHR-A1403 | 晚期实体瘤 | NA | 中国 | 2019/02首例入组 |
| | 复宏汉霖 | 单抗 | c-Met | HLX55 | c-Met阳性晚期实体瘤 | NA | 中国（台湾） | 2020/03首例入组 |
| IND | 恒瑞医药 | ADC | c-Met | SHR-A1403 | 晚期实体瘤 | NA | 美国 | 2017/01获批临床 |
| | 复宏汉霖 | 单抗 | c-Met | HLX55 | 复发或转移性实体瘤 | NA | 中国 | 2019/10获批临床 |

资料来源：CDE、各公司公告、光大证券研究所（注：未标注“台湾”的“中国”是指中国大陆）

恒瑞医药：广谱抗癌和克服EGFR-TKI耐药潜力的SHR-A1403

在临床前动物试验中，SHR-A1403在肝癌、肺腺癌、胃癌等多种肿瘤细胞系中显示出抗肿瘤活性，ADC相比对照组和裸抗体组显示出更加强大的抑制肿瘤生长的能力，未来有望在多癌种的临床试验中实现抗肿瘤效果的潜力。

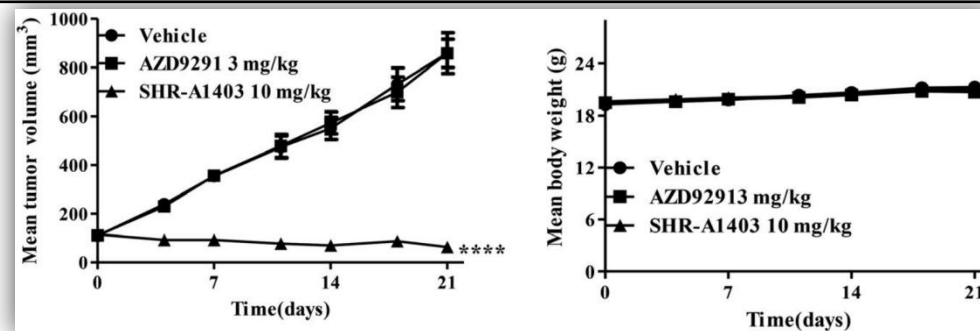
图：SHR-A1403在肝癌、肺腺癌、胃癌异种移植模型小鼠中显示出抗肿瘤活性³



资料来源：Chang-yong Yang等《SHR-A1403, a novel c-Met antibody-drug conjugate, exerts encouraging anti-tumor activity in c-Met-overexpressing models》、光大证券研究所（注：HCCLM3=人高转移肝癌细胞系；NCI-H1993=人肺腺癌细胞系；MKN-45=人胃癌细胞系）

图：SHR-A1403显著抑制了EGFR-TKI耐药肺癌肿瘤细胞的生长且安全性良好

对于EGFR阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）患者，EGFR-TKI治疗普遍存在耐药问题，而大多数耐药肿瘤细胞中都会过表达c-Met，SHR-A1403则在临床前动物试验中克服了该耐药问题。未来SHR-1403有望成为EGFR-TKI耐药后c-Met阳性患者的新治疗选择。



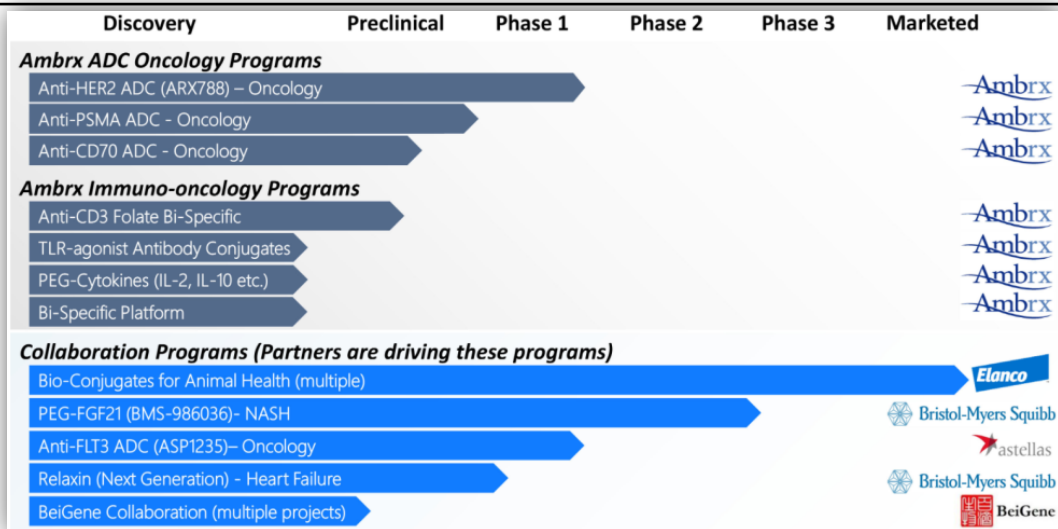
资料来源：Mengya Tong等《SHR-A1403, a novel c-mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) antibody-drug conjugate, overcomes AZD9291 resistance in non-small cell lung cancer cells overexpressing c-Met》、光大证券研究所（注：AZD9291：即Osimertinib，中文名“奥希替尼”，第三代EGFR抑制剂，用于EGFR-TKI治疗时或治疗后出现疾病进展的T790M阳性非小细胞肺癌；试验所用细胞系为HCC827（人非小细胞肺癌细胞）细胞系通过阿法替尼进行筛选后的耐药细胞系HA1）

浙江医药：与Ambrx合作开发me-better潜力的ADC

自2013年开始，浙江医药通过与美国Ambrx公司进行合作进军ADC领域。Ambrx的核心能力是在蛋白质药物研发上突破技术难关并持续创新，如蛋白质定点共轭技术。该公司开发成功了非天然氨基酸定点插入蛋白质序列的革命性技术，并先后在大肠杆菌表达系统和CHO（中国仓鼠卵巢细胞）表达系统中取得了成功，使蛋白质定点共轭小分子药物十分容易，从而在安全的前提下使靶向治疗效果更加明显。理论上可以使用该项技术对已知蛋白质药物重新修饰，生产出具有专利的、优化的新蛋白质药物。跨国制药巨头默克、礼来、施贵宝和Astellas等纷纷与该公司进行相关产品的技术合作。

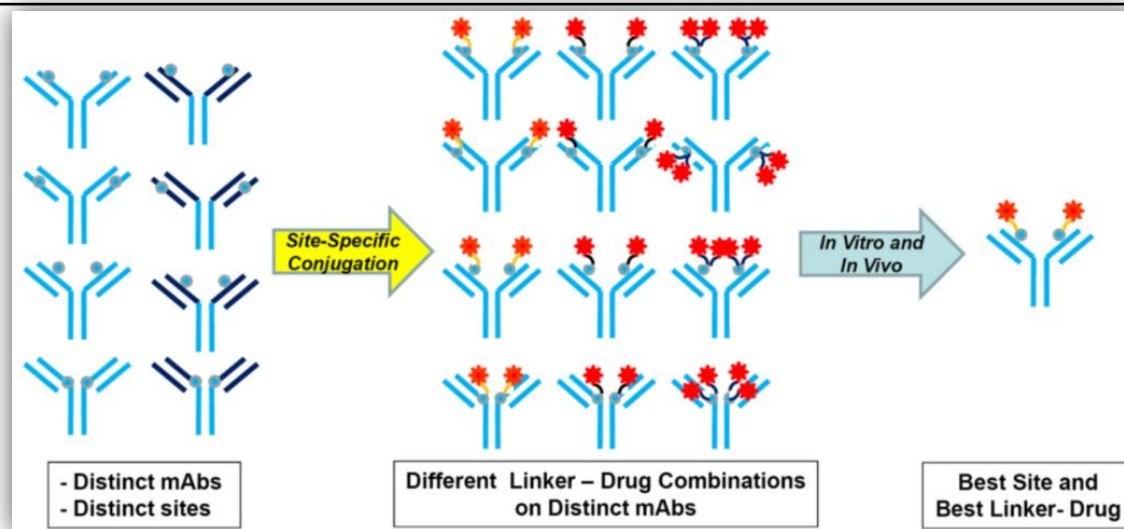
传统ADC是由疗效和毒性不等的偶联混合物组成。目前，通过定点偶联来获得单一ADC纯品已成为ADC领域新的研发方向。**Ambrx的ADC是通过定点嵌入非天然氨基酸来实现在单克隆抗体上定点、定量接入抗肿瘤的小分子药物，以获得单一的ADC纯品。**这相当于在“生物导弹”上精确地装上了“核弹头”，使得治疗更加安全、有效、定向。

图：AMBRX研发管线（截至2020.09）



资料来源：AMBRX官网、光大证券研究所

图：Ambrx的蛋白质药物化学技术获得最佳的位点和linker-药物



资料来源：Ambrx官网、光大证券研究所

浙江医药：me-better潜力的抗HER2-ADC——ARX788

2013年6月14日浙江医药与美国 Ambrx 公司签署合作协议，具体协议条款如下：

浙江医药获得 Ambrx 开发的 HER2-ADC 药物 (ARX788) 在中国区域内的现有专利独占许可，委托药明康德负责临床前、临床研究和生产工艺开发。浙江医药支付包括在国内获得批准文号前的所有费用和澳大利亚境内至一期临床完成所需的费用，并承诺建设一个完全符合国际 GMP 标准的生产工厂负责该许可产品全球供应。双方各指派 3 名成员组成联合指导委员会。

ARX788 在中国上市后，Ambrx 将按照净销售额不超过20%的比例提取权益金，截至期限为以下二者较晚的时间点：

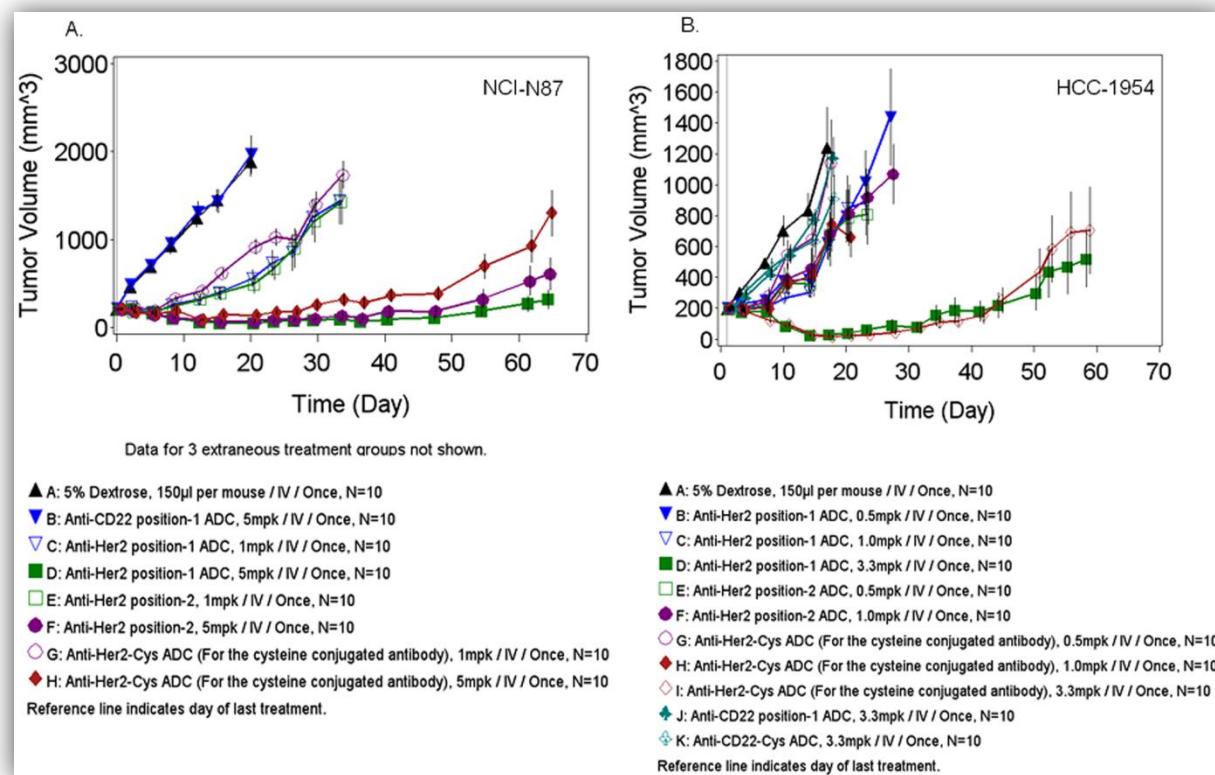
➢ ARX788 现有专利到期之时；

➢ 中国首次商业销售后的 20 年。

如果 Ambrx 公司依据 I 期临床数据在中国以外直接进行转让或许可；或者 Ambrx 公司依据 I 期临床数据在中国以外继续独立开发许可产品并承担一切费用，则根据产品所处的不同阶段，Ambrx 公司将按转让收入或产品净销售额不超过 20%的比例向公司支付许可费。

2018年6月7日，浙江医药将全部合同权利义务转让给控股子公司浙江新码生物医药有限公司。

图：Ambrx的非天然氨基酸结合的ADC表现出更强的抗肿瘤效果



资料来源：Dowdy Jackson等《In Vitro and In Vivo Evaluation of Cysteine and Site Specific Conjugated Herceptin Antibody-Drug Conjugates》、光大证券研究所（注：NCI-N87(人胃癌细胞)；HCC1954(人乳腺导管癌细胞)；）

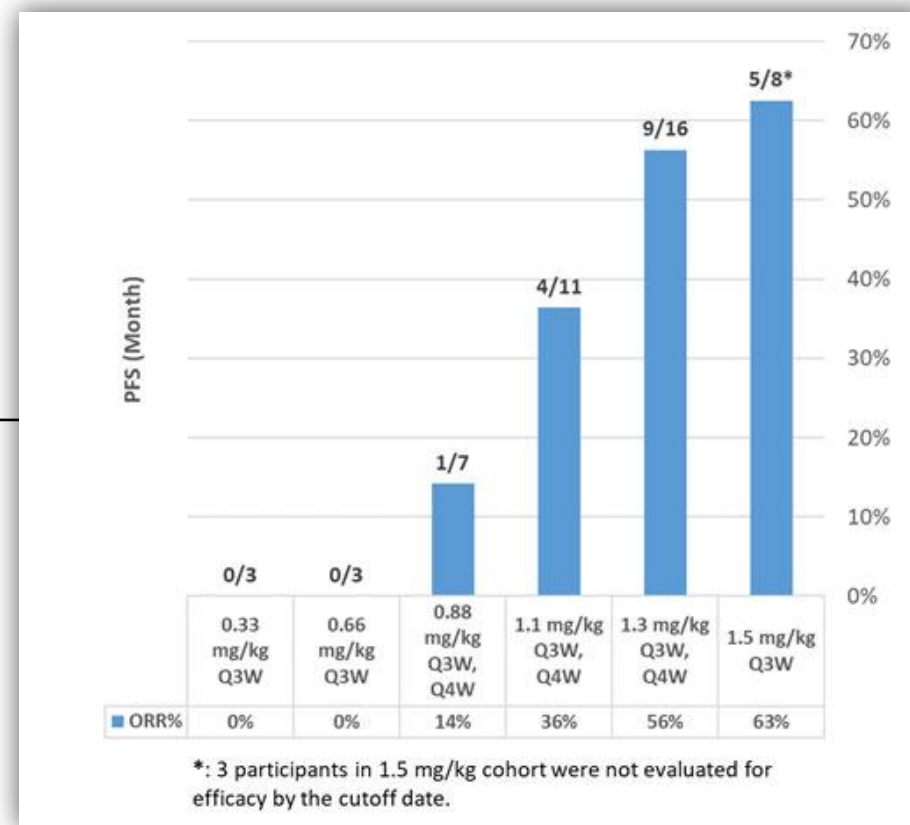
浙江医药：ARX788在I期临床最佳客观缓解率达到63%

2019年12月14日，浙江医药公告披露了其重组人源化抗HER2单抗-AS269偶联注射液（代号：ARX788）的I期试验结果，早期临床数据显示出优秀的有效性与安全性。

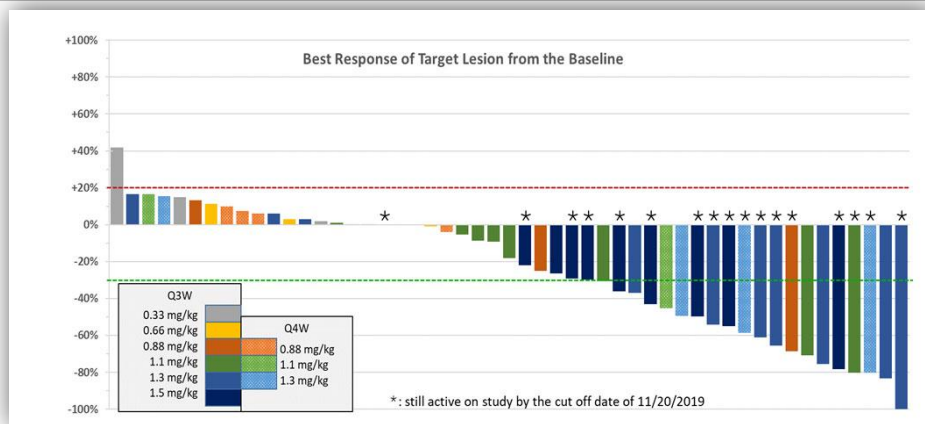
截至发布数据，既往接受过多种治疗的51名受试者中，有48名可评估患者（仍有3名受试者尚未达到评估时间），ARX788表现出优秀的抗肿瘤潜力：

- 疾病控制：有19名患者达到部分缓解（PR），25名患者实现疾病稳定（SD），DCR高达91.7%（44/48）；
- 缓解与生存期延长：ORR与PFS随着剂量爬坡而上升，其中ORR在1.5mg/kg组达到了63%（5/8）。

图：ARX788的ORR随着剂量爬坡明显提升



图：ARX788在I期试验中显示良好的抗肿瘤活性



资料来源：Ambrx官网、光大证券研究所

资料来源：Ambrx官网、光大证券研究所

浙江医药：ARX788安全性特征优秀

ARX788的受试者最常见的不良反应是AST和ALT升高、疲劳、脱发和干眼症，大部分是轻度不良反应。在51名受试者中，仅出现了3例与药物相关的≥3级毒性（5.9%）。

药物相关的肺毒性共出现8例（15.7%），其中7例（13.7%）是1~2级的轻中度不良反应，1例（2.0%）是3级不良反应，其处理结果为：

6例患者在使用抗生素（单用或联合激素）后得到改善，ARX788减量后继续治疗；

2例患者停药，其中1例自愿退出，1例疾病进展。

综合来看，ARX788在受试者中的耐受性良好，肺毒性相对可控，3级以上的不良反应率明显低于现有的HER2-ADC类药物，安全性特征优秀。

表：ARX788最常见不良反应（所有级别，发生率 > 20%）

| 最常见不良反应 | 比例 |
|----------|-----|
| AST水平升高 | 59% |
| ALT水平升高 | 44% |
| 疲劳 | 29% |
| 脱发症 | 29% |
| 干眼症 | 29% |
| 低钾血症 | 28% |
| ACTH水平异常 | 24% |
| 口干 | 22% |
| 咳嗽 | 22% |

资料来源：Ambrx官网、光大证券研究所（注：AST= Aspartate aminotransferase，谷草转氨酶；ALT= Alanine aminotransferase，谷丙转氨酶；ACTH= adreno-cortico-tropic-hormone，促肾上腺皮质激素）

浙江医药：ARX788已开展国内II/III期临床

首例受试者签署同意书：2020.08.19；实验目的：评估ARX788相较于拉帕替尼联合卡培他滨治疗HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌的有效性。
入组条件：既往（新）辅助治疗、局部晚期或转移性疾病曾接受过至少一次曲妥珠单抗（含已上市的曲妥珠单抗生物类似物）治疗，≤2线化疗（不包括激素治疗）

图：ARX788的II/III期临床试验登记信息

| 一、题目和背景信息 | | | |
|-----------|---|-----------|-----|
| 登记号 | CTR20201708 | | |
| 相关登记号 | | | |
| 药物名称 | 注射用重组人源化抗HER2单抗-AS269偶联物 | | |
| 药物类型 | 生物制品 | | |
| 临床申请受理号 | 企业选择不公示 | | |
| 适应症 | HER2阳性乳腺癌 | | |
| 试验专业题目 | 重组人源化抗HER2 单抗-AS269 偶联药物（ARX788）治疗HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌的随机、开放、阳性对照、II/III 期临床试验 | | |
| 试验通俗题目 | 评价ARX788治疗HER2阳性的晚期乳腺癌的临床研究 | | |
| 试验方案编号 | ZMC-ARX788-211 | 方案最新版本号 | 2.0 |
| 版本日期: | 2020-06-07 | 方案是否为联合用药 | 否 |

资料来源：CDE、光大证券研究所

请务必参阅正文之后的重要声明

浙江医药：新颖靶点的抗CD70-ADC——ARX305

2019年10月22日，浙江医药下属新码生物与Ambrx签订协议，将合作研发并商业化许可ARX305产品，具体条款如下：

- ▶新码生物将获得中国区域内现有专利的独占许可，可以研发、生产、销售该许可产品用于预防和治疗人类疾病；
- ▶新码生物将负责中国区域内的开发和商业化ARX305，包括为I期临床试验结束之前的全球开发活动提供资金；
- ▶双方将成立联合指导委员会，联合指导委员会由六名成员组成，双方均可指派三名成员；

许可产品在中国上市销售后，**Ambrx公司将按净销售额的10%-15%提取权益金**，作为许可费的支付。支付许可费的截止期限为以下二者较晚的期限届满时：①涉及许可产品的现有专利到期之时；②在中国首次商业销售后的20年；

如果Ambrx公司依据 I 期临床数据在中国以外直接进行转让或许可，则根据产品所处的不同阶段，**Ambrx公司将按转让收入或产品净销售额的一定比例向新码生物支付许可费**，具体如下：

- ✓对许可产品进行商业化并销售且其上市批准，为净销售额的2.5%；
- ✓开始III期临床试验后进行转让或许可，为净销售额的4%；
- ✓开始II期临床试验后进行转让或许可，为净销售额的8%；
- ✓除上述（1）-（3）条阶段以外即将临床数据进行转让或许可，为净销售额的15%。

根据公司公告，此次许可的ARX305是抗CD70-ADC，CD70为一种跨膜蛋白，病理状态下在多种肿瘤（如：肾细胞腺癌、肾透明细胞癌、急性髓细胞样白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生异常综合症等）表面特异性高表达，是近年来广受关注的肿瘤治疗靶点。目前国外有多款针对CD70的单克隆抗体或ADC药物处于临床研究状态，尚未有相关药物上市；国内尚未有针对CD70的单克隆抗体或ADC的临床注册记录。目前ARX305在美国处于临床前研究阶段，新码生物将逐步开展国内研发工作。

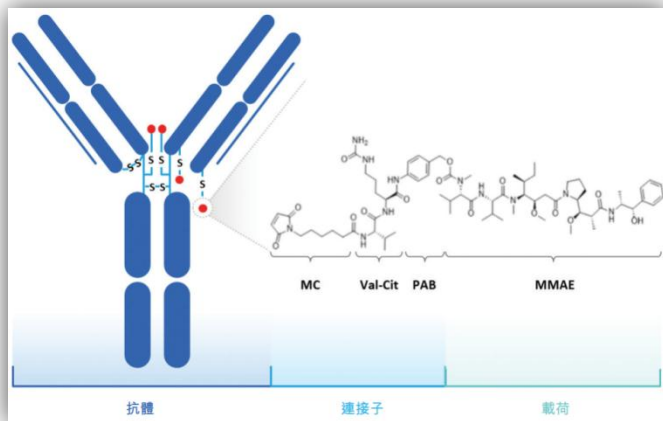
荣昌生物：国内首个提交上市申请的HER2-ADC

荣昌生物已经建立业界相对领先的端到端ADC平台，涵盖了新型ADC药物的发现、优化、加工、分析、开发及生产。目前正在开发4个候选药物，其中1个已经提交上市申请（纬迪西妥单抗/disitamab vedotin），1个处于临床开发阶段（RC88），2个处于IND准备阶段（RC108及RC118）。

纬迪西妥单抗是中国首个获批临床的ADC药物，用于治疗HER2表达（包括低表达）的实体瘤。该药物目前正在中国针对多种实体瘤开展临床试验，在HER2阳性胃癌（GC）和尿路上皮癌（UC）中展现出令人期待的疗效，并在Ib期临床中证实HER2表达（包括低表达）乳腺癌中展现出治疗潜力。

美国FDA于2020.4批准纬迪西妥单抗针对UC的II期临床试验，于2018.7授予针对GC的孤儿药资格，2020.9授予针对UC的突破性疗法认定。

图：纬迪西妥单抗结构



资料来源：荣昌生物招股说明书、光大证券研究所

请务必参阅正文之后的重要声明

图：纬迪西妥单抗临床开发规划

| 適應症 | HER2狀態 ³ | 單一/ 聯合療法 | 狀態 ⁴ | | | | |
|--------------------------|--------------------------|-------------|-----------------|----|--|------------------------|---------------|
| | | | IND (已受理) | I期 | | II期 | 關鍵/ III期 |
| | | | Ia | Ib | | | |
| 中國 | | | | | | | |
| HER2表達GC： | | | | | | | |
| HER2過表達局部晚期或轉移性GC | IHC 2+或IHC 3+ | 單一 | ● | | | ● (關鍵II期) | ○ (二零二零年第三季度) |
| HER2表達晚期實體瘤 ⁵ | IHC 1+、IHC 2+或IHC 3+ | 聯合 (PD-1) | ● | ● | | | |
| HER2表達UC： | | | | | | | |
| HER2過表達晚期或轉移性UC | IHC 2+或IHC 3+ | 單一 | ● | | | ● (初步II期) ● (關鍵II期) | ○ (二零二一年上半年) |
| HER2低至不表達局部晚期UC | IHC 1+或IHC 0 | 單一 | ● | | | ● | |
| 局部晚期或轉移性UC | 全部 | 聯合 (PD-1) | ● | | | ● (Ib/II) | |
| HER2低表達晚期BC | IHC 2+ 及 FISH- | 單一 | ● | | | | ● |
| HER2過表達或HER2突變晚期NSCLC | IHC 2+ 或 IHC 3+ 或HER2 突變 | 單一 | ● | ● | | | |
| HER2過表達轉移性BTC | IHC 2+或IHC 3+ | 單一 | ● | | | ● | |
| 美國 | | | | | | | |
| HER2表達局部晚期或轉移性UC | IHC 2+或IHC 3+ | 單一 | ● | | | ● | |
| HER2表達局部晚期或轉移性GC | IHC 2+或IHC 3+ | 單一 | ● | | | ● | |

附註：

- 縮略語：1L = 一線；BC = 乳腺癌；BTC = 膽道癌；FISH = 熒光原位雜交；GC = 胃癌；IHC = 免疫組化；UC = 尿路上皮癌；NSCLC = 非小細胞肺癌。
- 符號：● = 完成；● = 進行中（我們提交試驗設計及方案，申請倫理批准時，即視作已啟動臨床試驗）；○ = 待啟動

资料来源：荣昌生物招股说明书、光大证券研究所

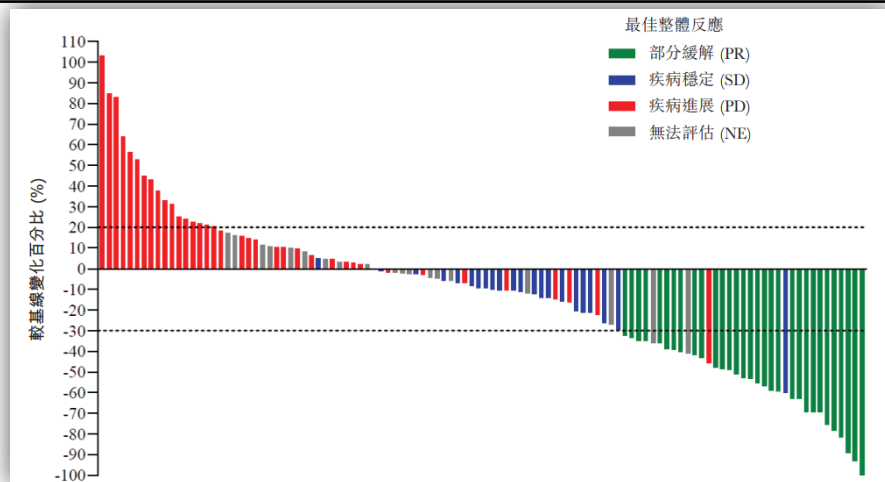
荣昌生物：纬迪西妥单抗已提交HER2胃癌NDA

纬迪西妥单抗在国内的II期临床试验招募了127名至少经历了2线化疗的HER2阳性胃癌（GC）或胃食管结合部腺癌（GEJ）患者。

截至2020.6.22，在全部127名患者中，**ORR为24.4%，中位PFS为4.1个月，中位OS为7.6个月。**在127名患者中，最常报告的治疗相关不良事件(TRAЕ)为白细胞减少症(52.0%)、脱发(51.2%)、嗜中性白血球低下症(48.0%)及疲劳(42.5%)。整体来看，纬迪西妥单抗在HER2阳性GC/GEJ患者中表现出相对可控的安全性和良好的有效性，为胃癌三线HER2患者提供了新的治疗选择。

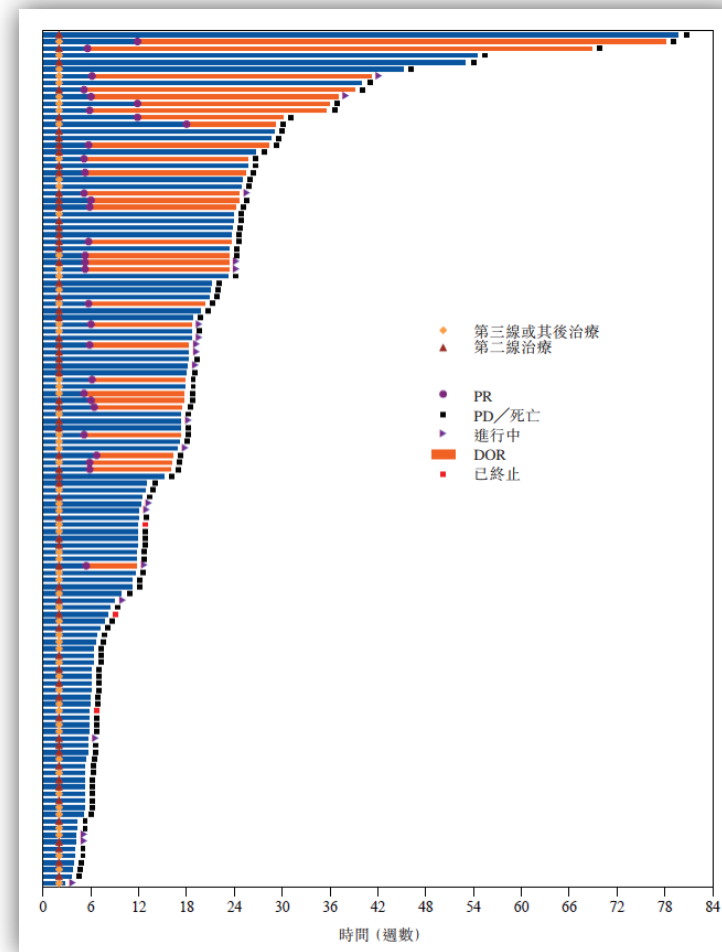
2020年8月，纬迪西妥单抗用于治疗局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）患者的新药上市申请被正式受理，并被纳入优先审评审批程序，受理号：CXSS2000044国。

图：GC及GEJ患者对纬迪西妥单抗较基线的靶病变最佳变化



资料来源：荣昌生物招股说明书、光大证券研究所

图：纬迪西妥单抗对GC或GEJ的最佳整体缓解效果



资料来源：荣昌生物招股说明书、光大证券研究所

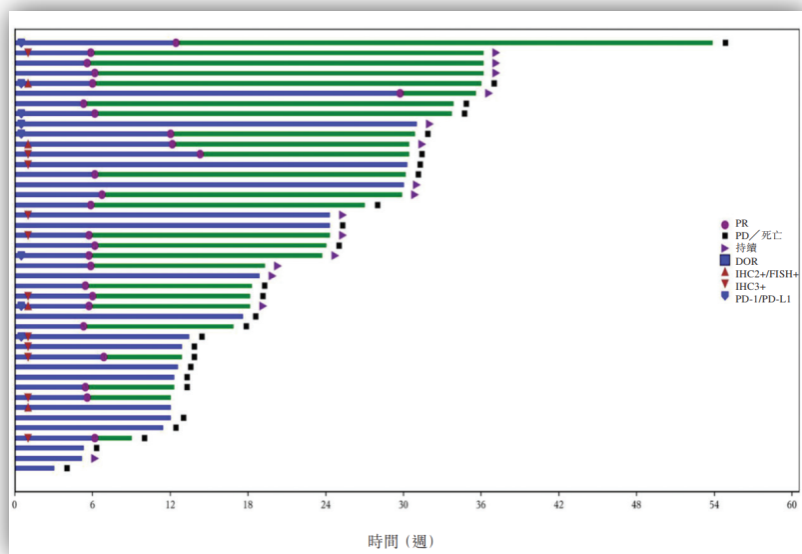
荣昌生物：纬迪西妥单抗在HER2阳性尿路上皮癌取得初步疗效

在一项非注册性单臂II期临床试验中，招募了43名接受过全身化疗的HER2过表达转移性或不可切除尿路上皮癌（UC）患者。

截至2019.4.30，研究结果表明，**ORR=51.2%(22/43)**，**DCR=90.7%(39/43)**。对于有肝转移的患者，ORR=60%(12/20)。**中位PFS=6.9个月**。若干患者出现超30天的持续缓解。最常见的治疗相关不良事件(TRAЕ)为感觉迟钝(55.8%)、脱发(55.8%)、白细胞计数下降(55.8%)及中性粒细胞计数减少(41.9%)。最常报告的3/4级TRAЕ为7名患者(16.3%)感觉迟钝及6名患者(14.0%)中性粒细胞计数减少。有14名患者(32.6%)出现严重不良事件。最常报告的严重不良事件为肠梗阻(4.7%)及不完全性肠梗阻(4.7%)。不良事件为可控。

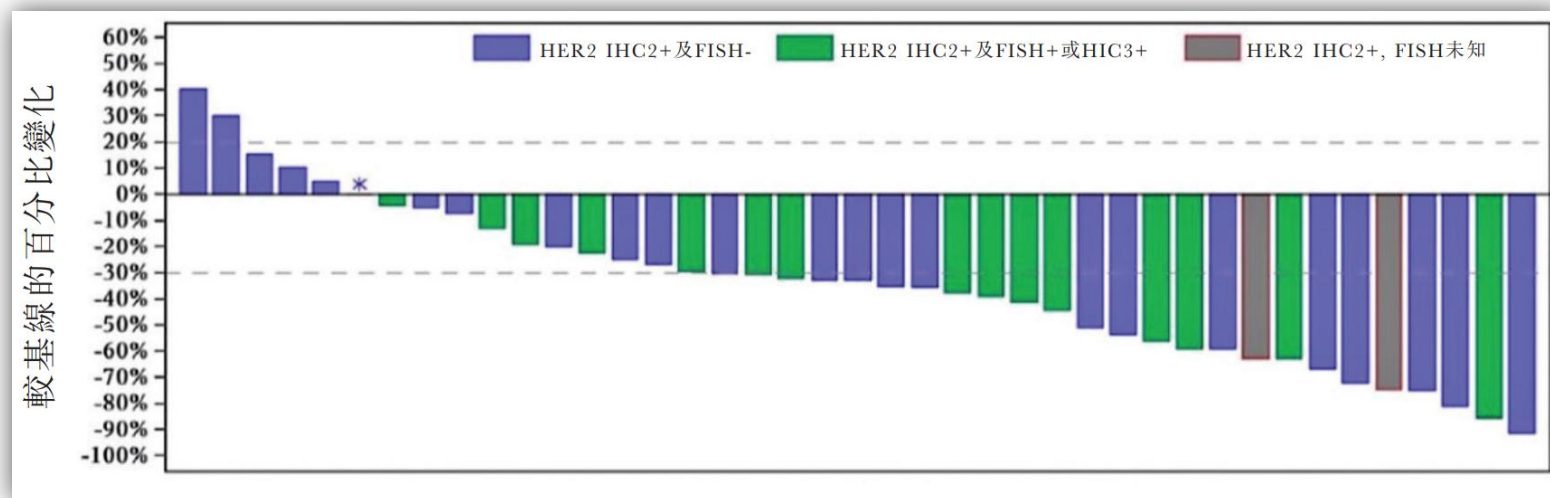
综合来看，纬迪西妥单抗使HER2阳性UC患者的2线治疗得到获益，不良反应相对可控。

图：纬迪西妥单抗对UC患者产生的最佳总缓解



资料来源：荣昌生物招股说明书、光大证券研究所

图：纬迪西妥单抗对UC患者靶病变较基线的最佳变化



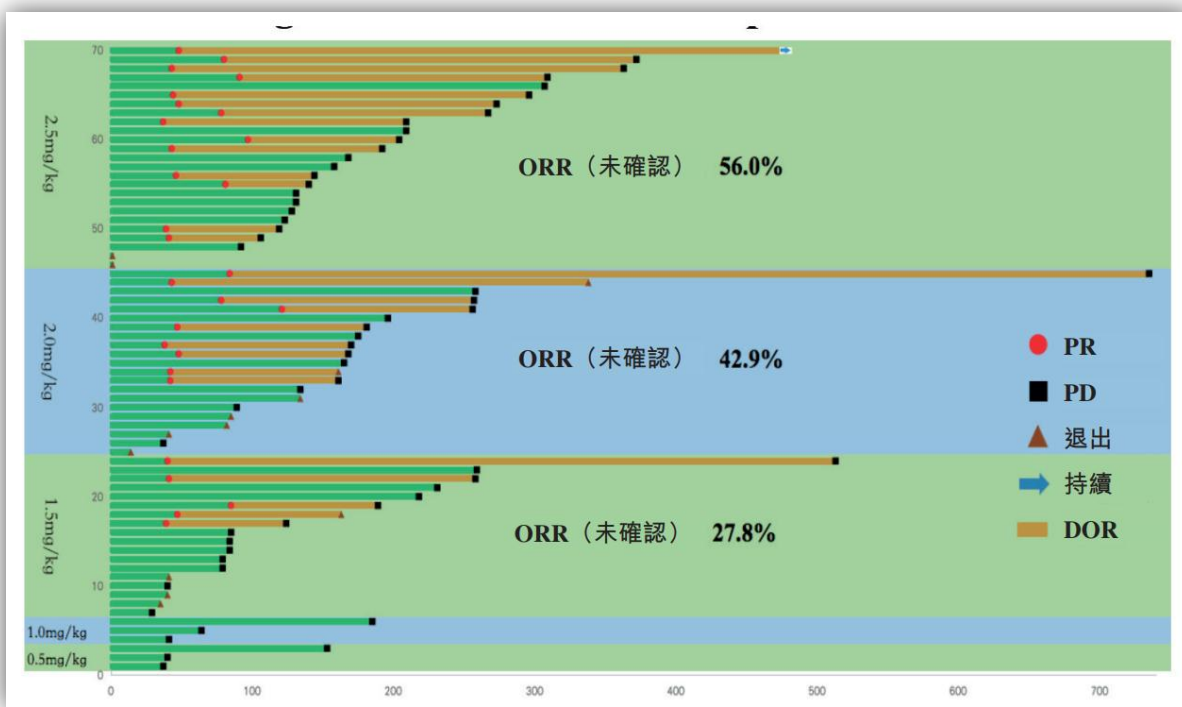
资料来源：荣昌生物招股说明书、光大证券研究所

荣昌生物：纬迪西妥单抗的后续开发计划

目前，公司战略重点是纬迪西妥单抗作为GC、UC和BC 2线或3线疗法的临床研究，此领域有特别重大的医疗需求缺口。

公司也在探索纬迪西妥单抗对其他HER2表达的常见的癌症类型的疗效，如非小细胞肺癌（NSCLC）和胆管癌（BTC）。

图：纬迪西妥单抗对BC患者的最佳总缓解率



资料来源：荣昌生物招股说明书、光大证券研究所

图：纬迪西妥单抗适应症临床开发进展

| 适应症 | 临床 试验阶段 | HER2状态 | 疗法类别 | (预期) 首名 患者加入日期 | 预期NDA 提交日期 | 地点及 主管部门 |
|--------------------------------------|------------|---------------------------|----------|-------------------|---------------|--------------|
| HER2过表达局部 晚期或转移性GC | II (关键) | IHC 2+ 或IHC 3+ | 单一 | 二零一八年五月 | 二零二零年第三 季度 | 中国/中国 药监局 |
| HER2过表达局部 晚期或转移性GC | II | IHC 2+ 或IHC 3+ | 单一 | 二零二一年 上半年 | - | 美国/FDA |
| HER2过表达局部晚期 或转移性GC ⁽¹⁾ | I | IHC 2+或IHC 3+ | 联合(PD-1) | 二零二零年 第三季度 | - | 中国/中国 药监局 |
| HER2过表达晚期或 转移性UC | II (关键) | IHC 2+ 或IHC 3+ | 单一 | 二零一八年 十二月 | 二零二一年上半 年 | 中国/中国 药监局 |
| HER2过表达晚期或 转移性UC | II | IHC 2+或IHC 3+ | 单一 | 二零二一年 第一季度 | - | 美国/FDA |
| HER2低至不表达局部 晚期UC | II | IHC 1+ 或IHC 0 | 单一 | 二零一九年 八月 | - | 中国/中国 药监局 |
| 局部晚期或转移性UC | Ib/II | 全部 | 联合(PD-1) | 二零二零年 第三季度 | - | 中国/中国 药监局 |
| HER2低表达晚期BC | III | IHC 2+/FISH- | 单一 | 二零二零年 第三季度 | - | 中国/中国 药监局 |
| HER2过表达或HER2 突变晚期NSCLC | Ib | IHC 2+ 或IHC 3+ 或HER2突变 | 单一 | 二零一八年 九月 | - | 中国/中国 药监局 |
| HER2过表达转移性BTC | II | IHC 2+ 或IHC 3+ | 单一 | 二零二零年 第三季度 | - | 中国/中国 药监局 |

资料来源：荣昌生物招股说明书、光大证券研究所

国内HER2-ADC赛道拥挤，适应症差异化或Me-better是突围的关键

表：国内部分HER2-ADC临床开发进展（截至2020.9.21）

| 阶段 | 公司 | 通用名 | 适应症 | 治疗地位 | 地区 | 进展 |
|------|-----------|-----------|--------------------------------|-------|-------|----------------|
| NDA | 荣昌生物 | 纬迪西妥单抗 | HER2阳性局部晚期或转移性胃癌 | 3线 | 中国 | 2020/08承办，优先审评 |
| III期 | 百奥泰 | BAT8001 | HER2阳性晚期乳腺癌 | 2线 | 中国 | 2018/02首次公示 |
| | 荣昌生物 | 纬迪西妥单抗 | HER2低表达局部晚期或转移性乳腺癌 | 2~3线 | 中国 | 2020/05首次公示 |
| | 东曜药业 | TAA013 | 复发型HER2阳性乳腺癌 | 2线 | 中国 | 2020/07首例入组 |
| | 浙江医药 | ARX788 | HER2阳性晚期乳腺癌 | 2线 | 中国 | 2020/08首次公示 |
| II期 | 荣昌生物 | 纬迪西妥单抗 | HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌 | 2线 | 中国 | 2018/04首例入组 |
| | 荣昌生物 | 纬迪西妥单抗 | HER2过表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌 | 2线 | 中国 | 2018/12首例入组 |
| | 荣昌生物 | 纬迪西妥单抗 | HER2阴性局部晚期或转移性尿路上皮癌 | 2线及以上 | 中国 | 2019/08首例入组 |
| | 荣昌生物 | 纬迪西妥单抗 | HER2过表达型局部晚期或转移性胆道癌（BTC） | 2线 | 中国 | 2019/10首次公示 |
| I期 | 科伦博泰 | A166 | HER2表达局部晚期或转移性实体瘤 | 2线及以上 | 中国 | 2018/08首例入组 |
| | 荣昌生物 | 纬迪西妥单抗 | HER2过表达或HER2突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC) | 2线 | 中国 | 2018/09首例入组 |
| | 美雅珂 | MRG002 | HER2阳性的晚期实体瘤 | 2线 | 中国 | 2018/11首例入组 |
| | 交联药物/上药集团 | B003 | HER2阳性肿瘤 | NA | 中国 | 2019/04首例入组 |
| | 恒瑞医药 | SHR-A1201 | HER-2阳性晚期转移性乳腺癌 | NA | 中国 | 2019/05首例入组 |
| | 浙江医药 | ARX788 | HER2阳性晚期转移性胃癌及胃食管连接部腺癌 | 2~3线 | 中国 | 2019/07首例入组 |
| | 多禧生物 | DX126-262 | Her2阳性晚期乳腺癌和/或胃癌 | NA | 中国 | 2019/09首例入组 |
| | 海正生物 | HS630 | HER2过度表达的转移性乳腺癌 | NA | 中国 | 2019/09首例入组 |
| | 复星医药产业 | FS-1502 | HER2阳性的晚期乳腺癌和/或晚期恶性实体瘤 | NA | 中国 | 2019/11首例入组 |
| | 石药中奇 | DP303c | HER2阳性晚期实体瘤 | NA | 中国 | 2019/12首例入组 |
| | 恒瑞医药 | SHR-A1811 | HER2表达或突变的晚期恶性实体瘤 | 2线 | 国际多中心 | 2020/08首次公示 |
| | 恒瑞医药 | SHR-A1811 | 晚期胃癌或胃食管结合部腺癌 | 2线 | 中国 | 2020/08首次公示 |

资料来源：CDE、光大证券研究所

国内其他靶点较冷门，或提供差异化竞争优势

国内针对其他靶点进行ADC布局的企业数量相对较少，主要最热门的是在已经有相对成熟药物的Trop2，包括科伦博泰、Everest (Lincese-in)、百奥泰等；恒瑞布局的c-Met和荣昌生物布局的间皮素均有较好的竞争格局；美雅珂则在已有成熟的单抗靶点进行布局，包括EGFR、CD20；交联药物则布局了已有成熟ADC的CD30。

整体来看，除HER2外的其他靶点国内企业布局相对较少，竞争格局好于HER2-ADC，提供了一定的靶点差异化竞争优势。但已有进入临床的布局者仍有一定的同质化倾向，例如TROP2未来同样面临3家以上企业的竞争，该类ADC的竞争则需有适应症的差异化优势或更优秀的有效性、安全性数据。

表：国内部分其他靶点ADC临床开发进展（截至2020.9.21）

| 阶段 | 公司 | 通用名 | 适应症 | 治疗地位 | 靶点 | 地区 | 进展 |
|-----|----------------------|-----------------------|---|------|-------|-------|---------------|
| II期 | 科伦博泰 | SKB264 | 实体瘤 | NA | TROP2 | 国际多中心 | 2020/03国际首例入组 |
| | Immunomedics/Everest | Sacituzumab govitecan | 转移性三阴性乳腺癌 | 3线 | TROP2 | 中国 | 2020/05首次公示 |
| I期 | 美雅珂 | MRG003 | 晚期实体肿瘤 | 2线 | EGFR | 中国 | 2018/04首例入组 |
| | 恒瑞医药 | SHR-A1403 | 晚期实体瘤 | NA | c-Met | 中国 | 2019/02首例入组 |
| | 百奥泰 | BAT8003 | Trop2阳性晚期上皮癌 | 2线 | TROP2 | 中国 | 2019/04首次公示 |
| | 复旦张江/交联药物 | F0002-ADC | 间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）、霍奇金淋巴瘤（HL）和皮肤T细胞淋巴瘤（CTCL） | NA | CD30 | 中国 | 2019/04首例入组 |
| | 美雅珂 | MRG001 | 复发或难治的B细胞非霍奇金淋巴瘤 | 2线 | CD20 | 中国 | 2019/06首例入组 |
| | 荣昌生物 | RC88 | 晚期恶性实体肿瘤 | NA | 间皮素 | 中国 | 2020/04首例入组 |

资料来源：CDE、光大证券研究所

1、靶向递送毒性小分子的“生物导弹”成为热门新方向

2、多种技术改进方案持续优化ADC

3、国内部分ADC先锋

4、投资建议

5、风险分析

投资建议：人无我有，人有我优

ADC类药物将抗体药的高度靶向特异性和小分子毒素的高毒性相结合，实现对肿瘤细胞的精准高效杀伤，有望实现临床优效，已成为抗体药研发的热门方向。但该类药物的研发有同质化倾向，未来实现差异化的竞争优势，需要开发出更多新靶点，实现扩大适应症的范围或提升已有适应症的疗效；针对已有的成熟靶点，则通过寻找新的高效毒性小分子、优化linker设计、均一化DAR等技术路径来实现已有靶点的me-better或me-best；同时针对成熟靶点也可考虑开发差异化的适应症，拓宽药物分子的临床应用范围。

我们建议关注两类ADC投资机会：

- ① **人无我有**：即开发新靶点，或对已有靶点开发差异化的临床适应症；
- ② **人有我优**：拥有先进的技术平台，可以通过技术升级实现已有靶点的Me-better或Me-best，研发出同靶点、同适应症中具最佳有效性或安全性的药物。

1、靶向递送毒性小分子的“生物导弹”成为热门新方向

2、多种技术改进方案持续优化ADC

3、国内部分ADC先锋

4、投资建议

5、风险分析

风险分析

研发、审批失败或进度不达预期的风险

- ADC类药物创新性较强，特别是新靶点、新毒素小分子、新linker设计等改进思路有失败的风险；而进行临床试验、注册审批的过程也有可能进度低于预期。

降价超预期的风险

- ADC类药物在研企业众多，赛道日益拥挤，未来上市后有可能出现激烈价格战、降价超预期，影响企业的盈利能力。

谢谢观看！

THANK YOU!

光大证券研究所医药研究团队

林小伟
首席分析师
(执业证书编号：S0930517110003)
021-52523871
linxiaowei@ebscn.com

吴佳青
医药分析师
(执业证书编号：S0930519120001)
021-52523697
wujiaqing@ebscn.com

宋硕
医药分析师
(执业证书编号：S0930518060001)
021-52523872
songshuo@ebscn.com

王明瑞
医药分析师
(执业证书编号：S0930520080004)
wangmingrui@ebscn.com

黄卓
医药分析师
(执业证书编号：S0930520030002)
021-52523676
huangz@ebscn.com

刘锡源
联系人
021-52523861
liuxiyuan@ebscn.com

经煜甚
医药分析师
(执业证书编号：S0930517050002)
021-52523870
jingys@ebscn.com

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，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，并对本报告的内容和观点负责。负责准备以及撰写本报告的所有研究人员在此保证，本研究报告中任何关于发行商或证券所发表的观点均如实反映研究人员的个人观点。研究人员获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户反馈、竞争性因素以及光大证券股份有限公司的整体收益。所有研究人员保证他们报酬的任何一部分不曾与、不与、也将不会与本报告中的具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

行业及公司评级体系

买入—未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数15%以上；

增持—未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数5%至15%；

中性—未来6-12个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至5%；

减持—未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数5%至15%；

卖出—未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数15%以上；

无评级—因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。

基准指数说明：A股主板基准为沪深300指数；中小盘基准为中小板指；创业板基准为创业板指；新三板基准为新三板指数；港股基准指数为恒生指数。

特别声明

光大证券股份有限公司（以下简称“本公司”）创建于1996年，系由中国光大（集团）总公司投资控股的全国性综合类股份制证券公司，是中国证监会批准的首批三家创新试点公司之一。根据中国证监会核发的经营证券期货业务许可，本公司的经营范围包括证券投资咨询业务。

本公司经营范围：证券经纪；证券投资咨询；与证券交易、证券投资活动有关的财务顾问；证券承销与保荐；证券自营；为期货公司提供中间介绍业务；证券投资基金代销；融资融券业务；中国证监会批准的其他业务。此外，本公司还通过全资或控股子公司开展资产管理、直接投资、期货、基金管理以及香港证券业务。

本报告由光大证券股份有限公司研究所（以下简称“光大证券研究所”）编写，以合法获得的我们相信为可靠、准确、完整的信息为基础，但不保证我们所获得的原始信息以及报告所载信息之准确性和完整性。光大证券研究所可能将不时补充、修订或更新有关信息，但不保证及时发布该等更新。

本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次发布时光大证券研究所的判断，可能需随时进行调整且不予通知。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本报告中的信息或所表述的意见并未考虑到个别投资者的具体投资目的、财务状况以及特定需求。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及作者均不承担任何法律责任。

不同时期，本公司可能会撰写并发布与本报告所载信息、建议及预测不一致的报告。本公司的销售人员、交易人员和其他专业人员可能会向客户提供与本报告中观点不同的口头或书面评论或交易策略。本公司的资产管理子公司、自营部门以及其他投资业务板块可能会独立做出与本报告的意见或建议不相一致的投资决策。本公司提醒投资者注意并理解投资证券及投资产品存在的风险，在做出投资决策前，建议投资者务必向专业人士咨询并谨慎抉择。

在法律允许的情况下，本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。投资者应当充分考虑本公司及本公司附属机构就报告内容可能存在的利益冲突，勿将本报告作为投资决策的唯一信赖依据。

本报告根据中华人民共和国法律在中华人民共和国境内分发，仅向特定客户传送。本报告的版权仅归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、复制、转载、刊登、发表、篡改或引用。如因侵权行为给本公司造成任何直接或间接的损失，本公司保留追究一切法律责任的权利。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

光大证券股份有限公司版权所有。保留一切权利。