



医药生物

【粤开医药深度】HER2 ADC 渐入收获期，星辰大海，砥砺前行

2021年3月13日

投资要点

分析师：陈梦洁

执业编号：S0300520100001
电话：010-64814022
邮箱：chenmengjie@y kzq.com

行业表现对比图（近 12 个月）



资料来源：聚源

近期报告

《【粤开医药深度】我国风湿免疫研发管线梳理及政策建议》2021-02-10

《【粤开医药行业周报】生物类似药相似性评价正式启动》2021-02-23

《【粤开医药行业点评】2021 年政府工作报告，三医联动，深化改革》2021-03-05

摘要

针对实体瘤的 ADC 药物近年来发展迅猛。在全球 ADC 药物发展初期，绝大多数 ADC 药物均以血液肿瘤作为适应症，仅 Kadcyla 布局实体瘤适应症。这一现象的根源在于早期使用脲键作为 Linker。脲键易在低 PH 值环境中水解，在血液循环中会出现缓慢水解的现象，导致采用脲键技术难以设计出靶向实体瘤的 ADC 药物。近年来，随着多肽键等新一代 Cleavable linker 的运用，靶向实体瘤的 ADC 药物迎来了发展的黄金时代。

受全球创新浪潮的冲击和 ADC 药物的更新迭代，HER2 ADC 药物的研发热情高涨，一大批生物医药企业相继奔赴 HER2 ADC 药物创新的战场。罗氏、第一三共、阿斯利康、荣昌生物、浙江医药、科伦制药等均在此领域深耕细作，技术不断成熟、适应症持续拓宽。

放眼全球，第一三共/阿斯利康的 Enhertu 正凭借独特的设计和优异的临床数据开创属于自己时代。通过 DAR 高达 8 的设计，Enhertu 正在打破传统的观念——最优 DAR 值应控制在 2-4 间。而 DNA 拓扑异构酶抑制剂 (DXd) 的使用，突破了微管抑制剂抗癌谱狭窄的瓶颈，使晚期胃癌、尿路上皮癌等顽疾的治疗进入 ADC 时代。

聚焦国内，荣昌生物的 RC48 采用创新型抗体 Disitamab，较曲妥珠单抗更低的 EC50 有望进一步降低 ADC 药物常见的不良反应等问题，试验数据亦表明 RC48 的肝毒性低于同类 HER2 ADC 产品。而晚期胃癌适应症的上市申报已于 2020 年 8 月递交 NMPA，有望在国内率先掀开 ADC 治疗晚期胃癌的序幕。

浙江医药的 ARX788 凭借非天然氨基酸定点偶联技术，设计出高均一性的 ADC 产品，体内代谢产物仅有 pAF-AS269，无游离毒素 AS269。即使 ADC 药物被胞吞发生降解，AS269 仍然与非天然氨基酸链接，展示出非天然氨基酸技术的超强稳定性。

国内 HER2 ADC 大战一触即发，强强对决，细节取胜。ADC 药物的成功绝非单因素的优化，而是多种因素下的最优结果，细胞毒药物的优化、DAR 的优化、偶联方式的优化等，小小的技术突破或产生巨大的药物差异性。此外，Bystander effect 可能诱发的健康细胞的“误杀”问题、因 MDR 引发的 payload 耐药等问题值得关注。

除了创新性的技术，做时间的朋友，与时间赛跑是医药创新老生常谈的话题。加速、加速、再加速，提早纳入医保，实现以量换价，或许能拥抱更广阔的天空。此外，遴选“人迹罕至”的适应症则是创新的另一思路，不拘泥于乳腺癌适应症，HER2 ADC 药物未来大有可为。

风险提示

药物研发风险、药品降价风险、上市后销售不及预期

目 录

一、抗体偶联药物概述	4
二、抗体、细胞毒药物、连接技术三位一体	6
(一) 抗体 (Antibody) : 靶点选择、抗体选择、抗体修饰、抗体内吞	6
(二) 细胞毒药物 (Payload) : 高毒性, 中毒性药物轮番上阵	9
(三) 连接子 (Linker) : 可/不可剪切、随机/定点偶联	10
三、HER2 ADC 药物“江山代有才人出”	15
(一) Kadcyla : 首个获批的 HER2 ADC 药物	16
(二) Enhertu : HER2 ADC 药物中的佼佼者	18
(三) RC48 : 有望国内首个获批胃癌适应症的 HER2 ADC 药物	21
(四) ARX788 : 非天然氨基酸定点偶联技术提升产品均一性	26
四、HER2 ADC 药物研发建议	30
五、国内主要 HER2 ADC 药物研发企业	32
六、风险提示	33

图表目录

图表 1 : ADC 药物结构示意图	4
图表 2 : ADC 药物作用机理	4
图表 3 : 全球获批上市的 ADC 药物一览	5
图表 4 : Mylotarg 结构式	5
图表 5 : 第一代、第二代、第三代 ADC 对比	6
图表 6 : 靶点特异性	7
图表 7 : 鼠源单抗、人鼠嵌合单抗、人源化单抗和全人源化单抗区别	7
图表 8 : Thiomab 技术示意图	7
图表 9 : N 糖基化的组装过程	8
图表 10 : 抗体内吞作用	8
图表 11 : ADC 药物中常见的小分子毒素	9
图表 12 : ADC 药物体内代谢步骤	10
图表 13 : 可剪切 Linker 断键条件一览	11
图表 14 : 旁观者效应示意图	11
图表 15 : 基于赖氨酸的随机偶联	12
图表 16 : 单抗中二硫键的排列	12
图表 17 : 基于半胱氨酸的随机偶联	13
图表 18 : Thiomab 技术示意图	13
图表 19 : 非天然氨基酸技术示意图	14
图表 20 : GlycoConnect 技术路线	14
图表 21 : 国内 HER2 ADC 研发概况	15
图表 22 : 国内 HER2 ADC 药物峰值市场规模预测 (亿元)	15



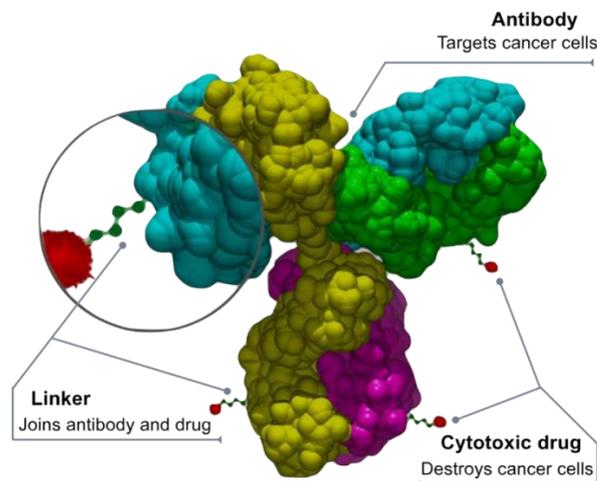
图表 23 : T-DM1 化学结构式	16
图表 24 : Kadcyla 与卡培他滨/拉帕替尼治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌临床结果对比	17
图表 25 : Kadcyla 与曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性早期乳腺癌临床结果对比	17
图表 26 : 2013-2020 年 Kadcyla 全球市场销售额 (亿瑞士法郎)	18
图表 27 : DXd 与 SN-38 化学结构	18
图表 28 : Enhertu 细胞毒药物和 Linker 特点	19
图表 29 : 患者乳腺肿瘤大小变化	20
图表 30 : 入组患者 DOR 的 KM 曲线情况	20
图表 31 : Enhertu 与伊立替康/紫杉醇治疗胃癌临床结果对比	20
图表 32 : DS-8201 和 RC48 治疗胃癌临床结果对比	21
图表 33 : RC48 临床进展	21
图表 34 : Disitamab 与曲妥珠单抗的 HER2 结合亲和力	22
图表 35 : MMAE 与 DM1 的旁观者效应	22
图表 36 : RC48 对晚期或转移性胃癌的基准靶病变最佳变化	23
图表 37 : RC48 治疗阳性转移性乳腺癌安全性数据	24
图表 38 : RC48 尿路上皮癌 PFS 数据	25
图表 39 : RC48 尿路上皮癌 OS 数据	25
图表 40 : RC48 尿路上皮癌肝移植患者治疗前后影像学对比	25
图表 41 : ARX788 结构	26
图表 42 : ARX788 大事记	26
图表 43 : Ambrx 非天然氨基酸技术	27
图表 44 : ARX788 代谢产物 pAF-AS269	27
图表 45 : 中国、美国及全球乳腺癌发病率 (2015-2030E) (单位 : 千例)	28
图表 46 : ARX788 I 期临床研究患者治疗时间	28
图表 47 : ARX788、T-DM1、DS-8201、RC48 治疗乳腺癌临床结果对比	29
图表 48 : 中国、美国及全球胃癌发病率 (2015-2030E) (单位 : 千例)	30
图表 49 : DolaLock Payload	31



一、抗体偶联药物概述

抗体偶联药物 (ADC, Antibody-drug conjugate) 是将单克隆抗体药物的高特异性和小分子细胞毒药物的高活性相结合,用以提高肿瘤药物的靶向性、减少毒副作用。与传统的完全或部分人源化抗体或抗体片段相比,ADC 因为能在肿瘤组织内释放高活性的细胞毒素因而理论上疗效更高。

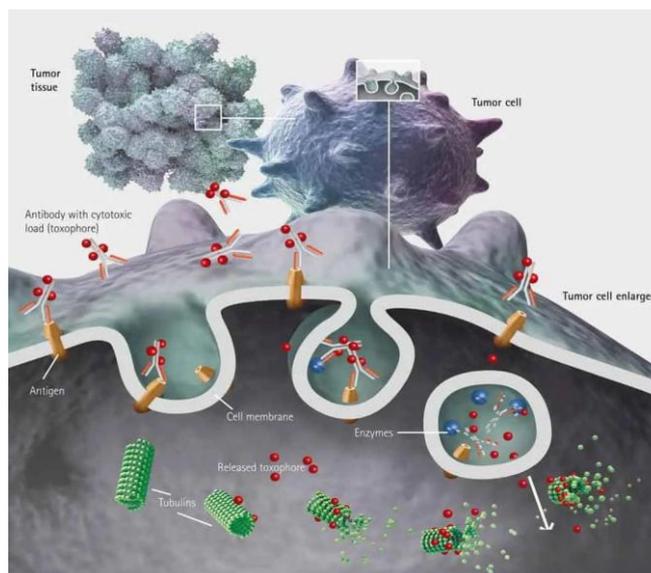
图表1：ADC 药物结构示意图



资料来源：维基百科、粤开证券研究院

ADC 药物进入肿瘤细胞内部后,破坏肿瘤细胞 DNA,抑制肿瘤细胞分裂。ADC 药物通常由一个完全人源化的单克隆抗体、一个细胞毒药物、一个合适的连接体组成。当 ADC 药物进入体内后,抗体部分与肿瘤细胞表面的靶向抗原结合,肿瘤细胞会将 ADC 药物内吞。ADC 药物进入肿瘤细胞内在溶酶体内分解,释放出活性的化学毒物,通过与 DNA 小沟或微管蛋白结合阻止肿瘤细胞分裂,发挥杀死肿瘤细胞的作用。

图表2：ADC 药物作用机理



资料来源：Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy, Adam 等、粤开证券研究院

全球共有十款 ADC 药物上市。全球目前共有十款 ADC 药物获批上市,分别是武田/Seattle Genetics 的 Adcetris、罗氏的 Kadcyca、辉瑞/惠氏的 Besponsa、辉瑞/惠氏的

Mylotarg、阿斯利康的 Lumoxiti、罗氏的 Piliy、第一三共/阿斯利康的 Enhertu、Immunomedics 的 Trodelvy、GSK 的 Blenrep。

图表3：全球获批上市的 ADC 药物一览

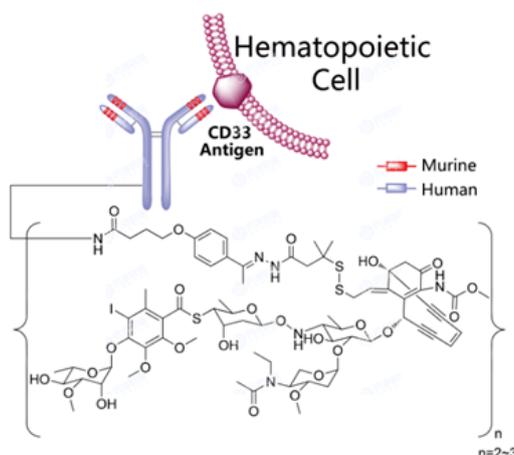
代数	公司	商品名	通用名	靶点	Payload	主要适应症	FDA 批准时间
第一代	辉瑞/惠氏	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	CD33	卡奇霉素	急性髓性白血病	2000/5/17 2017/9/1
第二代	武田和 Seattle Genetics	Adcetris	Brentuximab vedotin	CD30	MMAE	霍奇金淋巴瘤	2011/8/19
	罗氏	Kadcyla	Trastuzumab emtansine	HER2	DM1	HER2 阳性乳腺癌	2013/2/22
第三代	辉瑞/惠氏	Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	CD22	卡奇霉素	急性淋巴细胞白血病	2017/8/17
	阿斯利康	Lumoxiti	Moxetumomab Pasudotox	CD22	PE38	毛细胞白血病	2018/9/13
	罗氏	Poliy	Polatuzumab vedotin-piiq	CD79b	MMAE	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2019/6
	Seattle Genetics/ 阿斯泰来	Padcev	Enfortumab Vedotin-ejfv	Nectin-4	MMAE	尿路上皮癌	2019/12
	第一三共/ 阿斯利康	Enhertu	Fam-trastuzumab deruxtecan	HER2	DXd	HER2 阳性乳腺癌、 HER2 阳性胃癌	2019/12/20
	Immunomedics	Trodelvy	Sacituzumab govitecan-hziy	Trop-2	SN38	三阴乳腺癌	2020/04/22
GSK	Blenrep	Belantamab mafodotin	BCMA	MMAF	多发性骨髓瘤	2020/08/06	

资料来源：药事纵横、粤开证券研究院

抗体偶联药物可分为第一、二、三代 ADC。

第一代 ADC 药物：脱靶毒性高，药物效力低。2000 年，全球首个 ADC 药物 Mylotarg 经 FDA 批准上市，用于治疗首次复发、60 岁以上、CD33+的急性髓系白血病。2004 年，Mylotarg 验证性 III 期研究启动，但试验发现 Mylotarg 治疗组有致命的肝损伤，联合用药组的死亡率明显高于单独化疗组（5.7%vs1.4%），且未表现出明显的生存收益。鉴于此，辉瑞于 2010 年将 Mylotarg 自主撤市。

图表4：Mylotarg 结构式



资料来源：药渡、粤开证券研究院

第一代 ADC 药物有诸多失败的设计，在 payload 方面，药物效力不足，不足以杀死癌细胞；在靶点方面，靶点抗原的低表达导致药物递送量少；在 Linker 方面，二硫键较

不稳定,脱靶毒性较高。在抗体方面,第一代 ADC 药物使用的是鼠源单抗而非人源单抗,导致免疫反应和人抗鼠抗体的产生。

第二代 ADC 药物：临床疗效和安全性良好，但治疗窗口窄。二代 ADC 药物使用了以曲妥珠单抗为代表的人源化 mAb,肿瘤细胞的靶向性得以提升。在 Payload 方面,更有效的小分子细胞毒药物,如 vedotin、emtansine、ozogamicin 等被用于临床,提高了 ADC 药物的临床疗效。但是,第二代 ADC 药物仍存在较强的脱靶毒性以及产品不均一引起的 ADC 聚集或快速被清除等问题,治疗窗口较窄。

第三代 ADC 药物：第三代 ADC 药物结合了一代和二代失败的因素,利用定点偶联技术产生 DAR 为 2 或 4 的 ADC,利用可剪切 Linker 发挥旁观者效应,大幅提升了 ADC 药物的稳定性和有效性,偶联脱落速度更低,药物活性高。

图表5：第一代、第二代、第三代 ADC 对比

	第一代 ADC	第二代 ADC	第三代 ADC
抗体	鼠源单抗	人源单抗	人源单抗
Payload	药效弱	药效较强	药效强
靶点	靶点抗原表达较低	靶点抗原表达高	靶点抗原表达高
连接方式	随机偶联,脱靶毒性高	随机偶联,脱靶毒性高	部分定点偶联,脱靶毒性低
连接技术	不可剪切	不可剪切	部分可剪切

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

二、抗体、细胞毒药物、连接技术三位一体

ADC 药物涉及的技术和工艺表现出高度的多样性、复杂性和演变性,差异化的设计会带来全新的产品。在 ADC 药物的设计中,抗体(靶点)、细胞毒药物(Payload)、连接技术(Linker)是三大关键考量因素。

(一) 抗体 (Antibody)：靶点选择、抗体选择、抗体修饰、抗体内吞

(1) 靶点选择

目前获批上市的 ADC 药物共涉及 8 个靶点,其中 CD22、CD30、CD33、CD79b、BCMA 5 个靶点的适应症为血液肿瘤;HER2、Nectin-4、Trop-2 的适应症为实体瘤。此外,LIV-1、TF、c-Met、Claudin 等靶点正逐步从幕后走向台前。从研发的角度思考,尽管 HER2、CD22、CD30 等靶点较为成熟,研发风险较低,但竞争相对激烈,存在研发扎堆的风险。

ADC 药物的靶点选择应注意**特异性、内化作用、表达水平、抗原异质性**等关键问题。就特异性而言,理想的靶点应当是在病变组织表达,在正常组织不表达。退而求其次,可选用在病变组织高表达,在正常组织低表达的靶点。内化作用是指抗原能够介导细胞快速内化 ADC,ADC 药物进入肿瘤细胞后,可进入溶酶体分泌化学毒物裂解靶细胞。表达水平是指抗原表达量应达到允许一定数量的 ADC 药物进入细胞的浓度。抗原异质性是指抗原在同一时期或不同时期表达的差异。



图表6：靶点特异性

	病变组织	正常组织	说明
1	表达	不表达	-
2	高表达	低表达	-
3	表达	表达	ADC 药物难以接触正常组织靶点
4	表达	表达	正常组织再生能力强或生理作用不重要

资料来源：安德生制药、粤开证券研究院

(2) 抗体选择

从第一代 ADC 到第二、三代 ADC 药物，抗体经历了鼠源抗体、人鼠契合抗体到人源化抗体的转变。在第二、三代 ADC 药物中，**人源化抗体已被广泛使用**。

早期鼠源抗体和人鼠契合抗体能够被人体免疫系统识别，引起人抗鼠抗体反应，导致抗体药物被免疫系统当作异源蛋白而被快速清除。人源化和全人源化抗体可以克服人抗鼠抗体反应，提高抗体亲和力。

图表7：鼠源单抗、人鼠嵌合单抗、人源化单抗和全人源化单抗区别

	鼠源单抗	人鼠嵌合单抗	人源化单抗	全人源化单抗
人源成分 (%)	0	60-70	90-95	100
副作用	高	中	低	低
不良反应比例 (%)	50-80	1-57	0.1-8	0

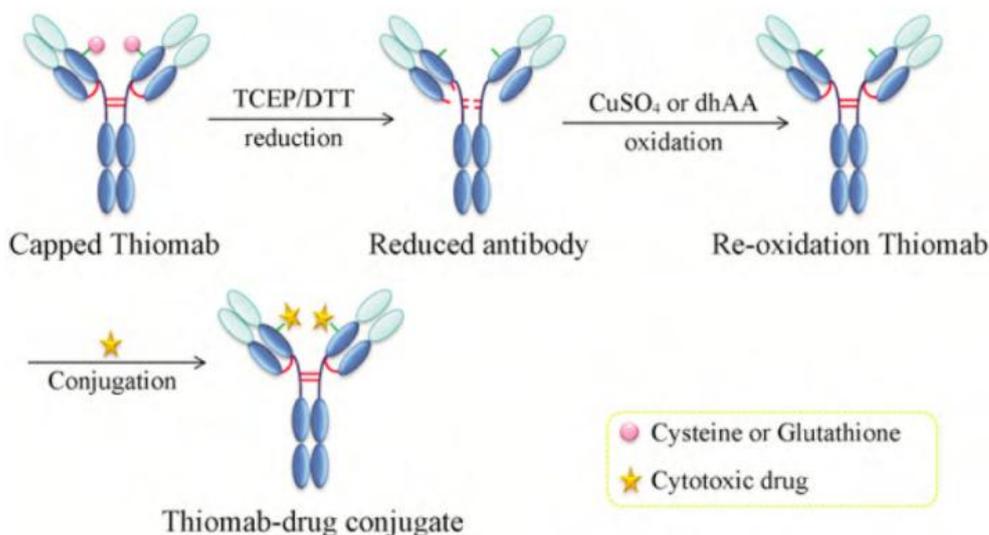
资料来源：凯泰资本、粤开证券研究院

(3) 抗体修饰

抗体修饰主要包括**修饰可连接位点与糖基化修饰**。

修饰可连接位点：第一代和第二代 ADC 药物均为随机偶联，由于抗体上存在大量的连接位点，导致 ADC 药物均一性较低。修饰可连接位点可提升 ADC 药物的均一性，以基因泰克的 Thiomab 技术为例，通过基因工程技术在抗体特定位置插入半胱氨酸残基，将半胱氨酸上的巯基与小分子毒物偶联，形成 DAR 为 2 的具有高均一性的 ADC 药物。

图表8：Thiomab 技术示意图



资料来源：药学速览、粤开证券研究院



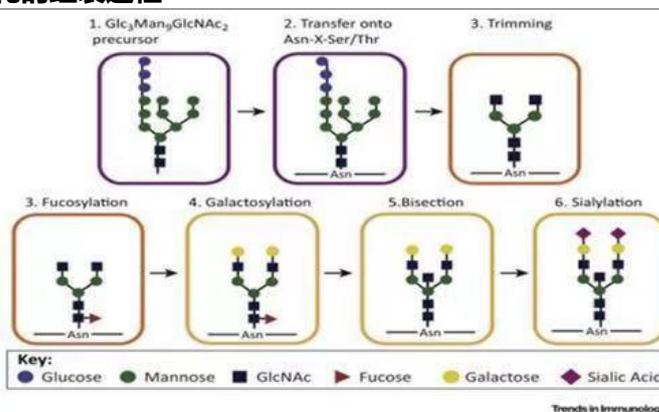
糖基化修饰：蛋白质的糖基化主要发生在内质网和高尔基体，是一种常见的蛋白翻译后修饰，是在糖基转移酶作用下将糖类转移至蛋白质和蛋白质上特殊的氨基酸残基形成糖苷键的过程。根据氨基酸和寡糖链糖苷键链接的不同，糖基化主要可分为 O-糖基化和 N-糖基化。

O-糖基化：O-糖基化是以丝氨酸(ser) 苏氨酸(Thr)和羟赖氨酸的羟基为连接点，形成的糖苷型。O-糖基化位点不具有保守性的蛋白质特征序列，且存在多种核心结构。

N-糖基化：N-糖基化是以天冬酰胺(Asn) 的酰胺基、N 末端氨基酸的 α -氨基或精氨酸的 ω -氨基等为连接点，形成 N-连接糖基。N-糖基化位点修饰具有保守的氨基酸序列 NX-S/T，其中 X 为除脯氨酸以外的其他氨基酸。

去盐藻糖基化是十分有效的新技术，可增强单抗的 ADCC 作用，目前被 Seattle Genetics 和许多纯单抗研发商广泛使用。

图表9：N 糖基化的组装过程

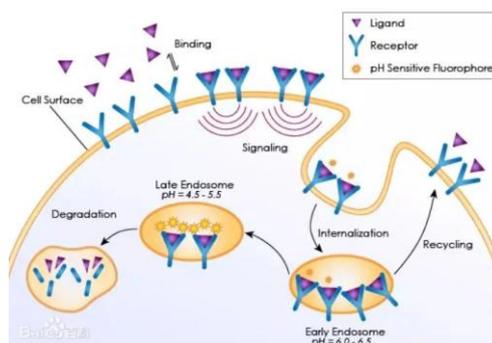


资料来源：The Immunoregulatory Roles of Antibody Glycosylation、粤开证券研究院

(4) 抗体内吞

通常抗体进入细胞的途径有网格蛋白介导的细胞内吞，细胞膜穴样凹陷（小窝）介导的内吞、胞饮作用。其中，网格蛋白介导的细胞内吞是绝大多数 ADC 发挥药效作用的最重要转运途径，网格蛋白与一系列配体蛋白在细胞膜的胞质侧形成包被小窝，进而形成包被囊泡通过核内体-溶酶体途径进行细胞内运输。网格蛋白介导的细胞内吞属于吞噬作用（Phagocytosis），与胞饮（Pinocytosis）总称为内吞作用（Endocytosis）。内吞作用使一些不能穿过细胞膜的物质、蛋白质单分子等进入细胞，形成含有液体和固体的小泡，小泡和溶酶体融合，进一步被降解。

图表10：抗体内吞作用



资料来源：百度百科，The Immunoregulatory Roles of Antibody Glycosylation、粤开证券研究院



与使用 ADCC 效应的裸抗药物内吞越少越好不同, ADC 药物要求内吞越高越好。值得注意的是, 第一, 并非所有的抗体均可以被内吞, 内吞主要取决于抗体的靶点, 如 PD-(L)1 难以被内吞。第二, 内吞存在回吐的现象 (early sorting), 内吞的效率常以 ADC 药物的 IC50 (半数抑制浓度) 体现。第三, 内吞存在相互影响的作用, 如 CD19 ADC 只能在没有 CD21 表达的 B 淋巴瘤细胞中内吞并发挥活性, 当细胞表面同时存在 CD19 和 CD21 时, CD21 会抑制 CD19 的内吞作用。第四, 抗体亲和力越高, 内吞速度越快, EC50 和 IC50 越低时, 内吞速度相对更快。

(二) 细胞毒药物 (Payload) : 高毒性, 中毒性药物轮番上阵

(1) 细胞毒药物

常见的细胞毒药物包括**微管抑制剂**, 如奥瑞他汀类 auristatins 和美登素类 maytansinoids、**DNA 合成抑制剂** (如 calicheamicin、duocarmycins、anthracyclines 等) 和 **DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂** (Amatoxin 和 SN-38 等)。实际上, 由于竞争激烈, 许多早期 ADC 药物并未披露 Payload 的选择, 以规避竞争风险。

图表11 : ADC 药物中常见的小分子毒素

作用机制	药物名称	类别	备注
靶向微管蛋白 (Tubulin Inhibitor)	美登素类(DM1)	Maytansinoids	Kadcyla 的毒素
	美登素类(DM4)	Maytansinoids	又称 ravtansin 或 soravtansine
	Auristatins (MMAE 和 MMAF)	Dolastatin	Adcetris、Polivy、Padcev、Blenrep 的毒素
靶向 DNA	PBD	安曲霉素类衍生物	全名 Pyrrolobenzodiazepines
	卡其霉素 Calicheamicin	Calicheamicins	Mylotarg 和 Besponsa 的毒素
	Doxorubicin		本身为上市抗癌药物, 商品名 Adriamycin
	SN-38	喜树碱类似物	伊立替康的活性物, Trdelvy 的毒素

资料来源 : Antibody drug conjugates: Development, characterization, and regulatory considerations , Kommineni N 等、粤开证券研究院

美登素类衍生物 (maytansinoids) 是从非洲灌木美登木中自然产生的分离物, 作为抗肿瘤药物的前体分子, 美登素与长春花碱的作用位点相同, 均通过与微管蛋白结合抑制微管蛋白集聚而引起细胞周期阻滞并诱发肿瘤细胞凋亡。在体外试验中, 美登素对 KB 细胞的 IC50 为 0.034nmol/L, 效果达长春花碱的 100~1000 倍。目前, 以美登素作为细胞毒药物的 ADC 药物约占在研 ADC 药物的 20%。

奥瑞他汀类衍生物 (auristatins) 是一种从印度洋截尾海兔中分离出来的缩肽衍生物, 通过作用于微管蛋白抑制肿瘤生长, 活性较传统化疗药物高 1000 倍以上。在 Auristatin 衍生物 MMAE 被成功运用于 Adcetris 中后, 全球掀起了 Auristatin 类 ADC 研发的热潮, 目前已有超过 20 种 Auristatin ADC 药物处于临床试验阶段, 占在研 ADC 药物总量的 50% 以上。

卡奇霉素 是一类高效能的烯二炔抗肿瘤药, 也是有效的细胞毒药物, 从放射菌类分离而来, 靶向 DNA 小沟, 引起 DNA 双链断裂, 抑制 DNA 合成。卡奇霉素疏水性强, 导致每个抗体仅携带少量卡奇霉素。

SN-38 为抗肿瘤前药伊立替康的活性代谢物, 抑制 DNA 拓扑异构酶 I, SN-38 由于毒性过大以及较差的水溶性, 不能单独用于治疗肿瘤。

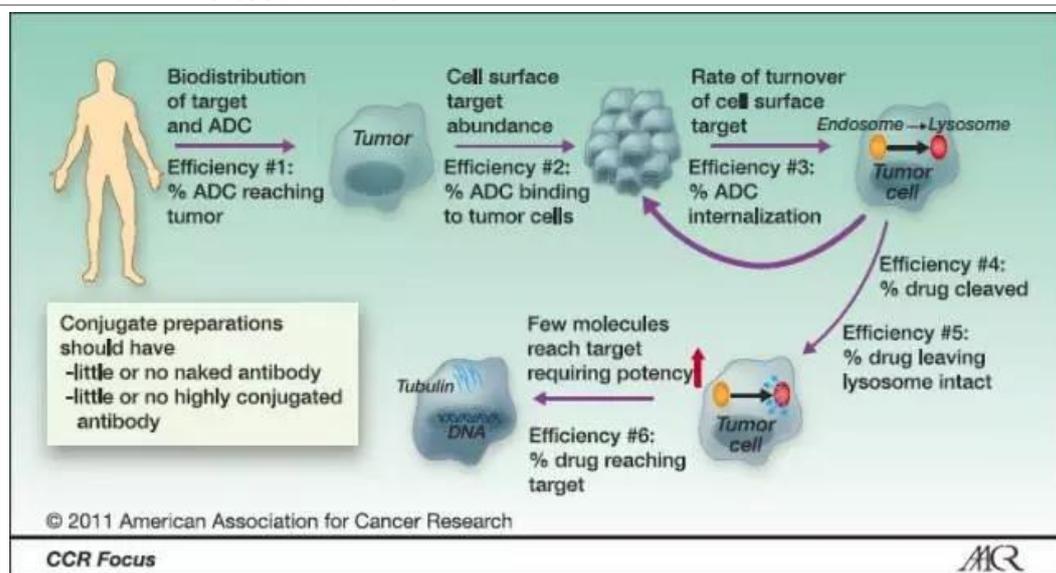


(2) 细胞毒药物的特点

高毒性：临床研究显示，输入患者体内的 ADC 药物中仅有一小部分能够到达肿瘤细胞，这意味着在 ADC 药物的设计中应考虑细胞毒性药物的强度。因此，ADC 药物常使用化疗中不能使用或剂量难以提高的高毒性药物，IC50 通常可达到 pM 级别。以微管蛋白抑制剂为例，ADC 药物选择美登素类衍生物或奥瑞他汀类衍生物，而放弃使用紫杉烷类，原因在于紫杉烷类毒性过低。此外，由于技术存在局限性，ADC 药物在肿瘤细胞中内化效率不乐观、Linker 不稳定造成药物的提前释放，有研究统计，进入体内的 ADC 药物最终仅有 1.56% 的药物可发挥作用。

除了高毒性药物，**中等毒性小分子药物正在崭露头角**，如 DS-8201 的 DXd，通过中等毒素+高 DAR 的设计，每一个抗体分子上偶联 8 个 DXd，牺牲了产品的均一性，提升了抗肿瘤作用。

图表12：ADC 药物体内代谢步骤



资料来源：2011 American Association for Cancer Research、粤开证券研究院

除了高毒性，细胞毒药物还应遵循以下原则：

第一，细胞毒药物的作用部位应该在细胞内部，如 DNA/RNA、微管结构等，避免 ADC 药物在接触靶细胞前，伤害正常细胞；

第二，细胞毒药物须具有足够的水溶性及血清中的稳定性，疏水性的细胞毒药物容易导致抗体凝集，减少药物储存时间和在体内循环的存留时间；

第三，必须对溶酶体的降解反应不敏感。

(三) 连接子 (Linker)：可/不可剪切、随机/定点偶联

(1) 可剪切 Linker 和不可剪切 Linker

Linker 通过共价结合作用将单抗和小分子药物连接，虽然 Linker 仅发挥连接作用，但 linker 的偶联方式会对 ADC 的治疗指数、PK/PD 值等产生影响。理想的 Linker 应满足两点关键设计：**一是**血液循环中保持稳定，减少由于 Linker 的不稳定造成药物的提前释放，从而导致细胞毒药物脱靶引发的毒性反应；**二是**ADC 药物内吞入靶细胞后，Linker 应在细胞内快速释放细胞毒药物。



根据药物释放机制的不同，Linker 通常分为**可剪切 Linker (Cleavable Linker)**和**不可剪切 Linker (Non-Cleavable Linker)**。可剪切 Linker 是指在酸性 PH 或溶酶体蛋白酶的作用下，Linker 在靶细胞中被切割释放出小分子毒素，发挥细胞杀伤作用。同时小分子毒素可穿透细胞膜进入附近肿瘤细胞，发挥 bystander effect (旁观者效应)。

可剪切 Linker 是目前的研究热点，连接物主要包括二硫化物 disulfides (含二硫键，在还原性胞内环境中被谷胱甘肽 glutathione 选择性降解，并且其空间位阻 steric hindrance 作用可限制 ADCs 在进入细胞之前的不成熟裂解)、脞键 (含 R1R2C=NNH，在溶酶体中的低 PH 值环境中降解) 和多肽键 (在溶酶体蛋白酶中降解)。

对于脞键和多肽键，由于脞键依靠酸水解，在血液循环中会被缓慢水解，导致脞键在血液循环中存在的时间有限。鉴于此，脞键局限于血液肿瘤，无法用于实体瘤。多肽键依靠溶酶体中组织蛋白酶水解，在血液循环中更为稳定，也能更好地运用于实体瘤的适应症中。

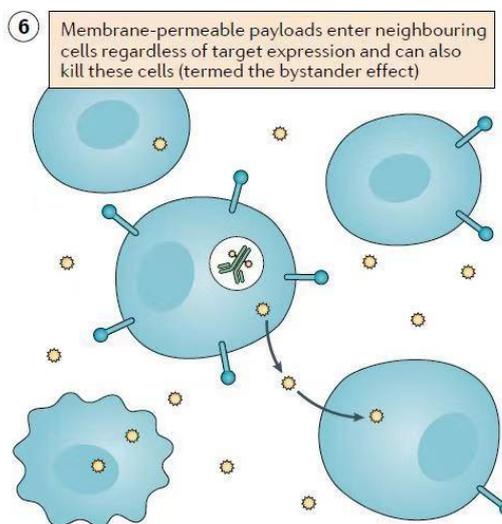
不可剪切 Linker 是指 ADC 药物被内吞入溶酶体后，Linker 不会被降解，连接的抗体则会被降解为氨基酸，形成氨基酸-连接子-小分子毒物复合物。不可剪切 Linker 常为硫醚键 (含 S-R-S)，在血液中更为稳定，但无法发挥旁观者效应。

图表13：可剪切 Linker 断键条件一览

断键条件	具体情况
PH 条件	在血液循环中 (PH=7.4) 中稳定，不易断键，在溶酶体中 (PH=4.5-5.0) 易发生断键
酶条件	细胞内特定酶裂解 Linker，如 Cathepsin B 和 β -Glucuronidase
化学反应	与谷胱甘肽反应被降解断键，主要适用于美登素偶联情况

资料来源：安德生制药、粤开证券研究院

图表14：旁观者效应示意图



资料来源：药明康德、粤开证券研究院

(2) 随机偶联和定点偶联

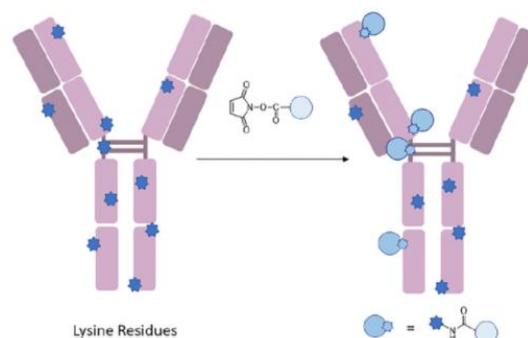
抗体连接毒素的个数 (Drug-antibody ratio, DAR) 决定了 ADC 药物的均一性。大部分临床试验的 ADC 药物的 DAR 在 2-4 之间。通常，DAR 越高，ADC 药物耐受性越低，半衰期越短，药物代谢速度和全身毒性越高，血浆清除率更高，在体内试验的效果也越差。



随机偶联：随机偶联可分为依靠赖氨酸的偶联和依靠半胱氨酸的偶联。在传统 ADC 药物的设计中，连接位点常选择赖氨酸或半胱氨酸。但由于每个抗体上均拥有数个至数十个氨基酸位点，导致在传统方法下，毒素药物的连接难以准确控制，产出的 ADC 药物均一性较差，为包含有效产物、无效产物和高度副作用产物的混合物。

(1) 依靠赖氨酸的偶联选择性差，产品均一性不足。在 payload 与单抗的结合中，最早的方法是利用亲电基团，如马来酰亚胺或者 N-羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 和暴露赖氨酸的氨基反应。但是由于单个抗体上存在 80-100 个赖氨酸的氨基，其中约 30 个可供连接，因此反应呈现随机性，导致每个抗体上的毒素并不相同，产品不均一十分明显，这对于 ADC 药物的 PD/PK 等参数会产生较大的影响。在已上市的产品中，T-DM1、Mylotarg、Besponsa 均使用此法偶联。

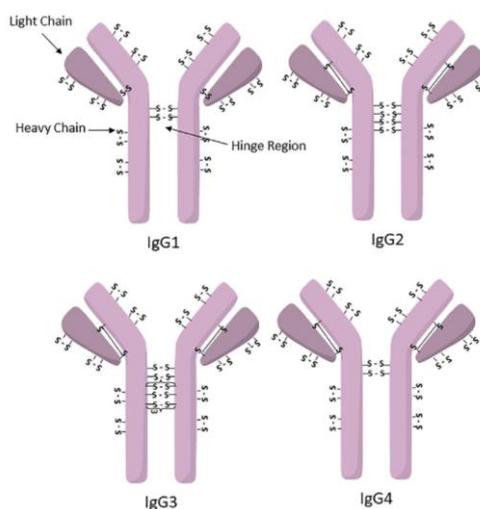
图表15：基于赖氨酸的随机偶联



资料来源：药学速览、粤开证券研究院

(2) 依靠二硫键还原半胱氨酸的偶联仍会产生不均一的 ADC 产品。依靠二硫键还原半胱氨酸偶联是目前使用最多的偶联方式，Enhertu、Trodelvy、Adcetris 均使用此法。单克隆抗体 IgG 含有 12 个链内二硫键和 4 个链间二硫键。链内二硫键由于处于抗体两层反向平行的β折叠结构之间，没有溶剂暴露，导致较低的反应性。链间二硫键高度暴露在溶剂区，在还原剂的作用下，可还原出 8 个具有亲核性能的巯基，进一步与连接着反应基团的毒素分子偶联，形成较为均匀、牢固的结构。但是，由于采用二硫键产生的 ADC 药物每个抗体最多含有 8 个有效负载，仍可能生产出不均一的 ADC 药物产品。

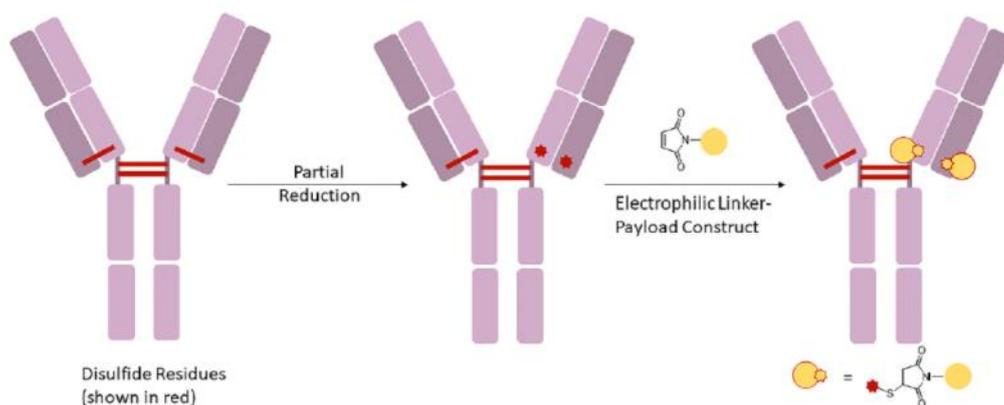
图表16：单抗中二硫键的排列



资料来源：药学速览、粤开证券研究院



图表17：基于半胱氨酸的随机偶联

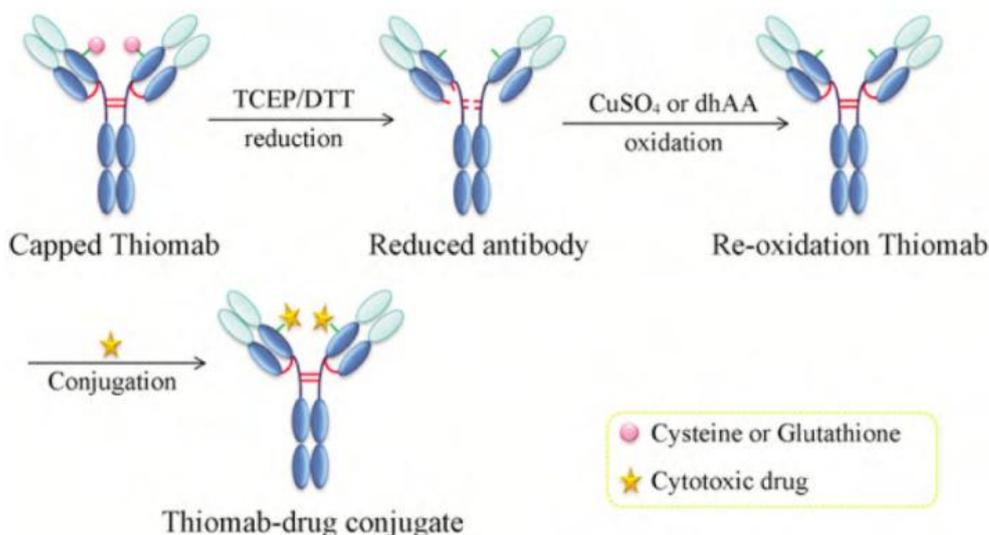


资料来源：药学速览、粤开证券研究院

定点偶联：定点偶联技术有望获得均一性更好的 ADC 产品，提升 ADC 产品的稳定性，降低脱靶毒性。定点偶联技术主要包括 Thiomab 技术、非天然氨基酸技术和 GlycoConnect 技术。

(1) Thiomab 抗体均一性高，系统毒性低。Thiomab 技术由基因泰克首创，利用基因工程技术在抗体特定位置插入半胱氨酸残基，然后将半胱氨酸上的巯基与 payload 偶联，形成位点专一的抗体偶联药物。值得一提的是，利用 Thiomab 技术得到的 DAR 为 2 的药物高达 92.1%，具有较高的均一性。与传统随机偶联得到的 ADC 药物相比，使用 Thiomab 抗体的 ADC 药物既能保留体内肿瘤活性，又提高了耐受性，降低了系统毒性。

图表18：Thiomab 技术示意图



资料来源：药学速览、粤开证券研究院

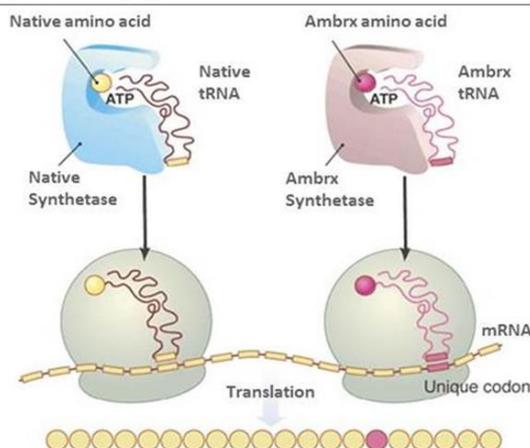
(2) 非天然氨基酸技术 (Unnatural amino acid engineering)。非天然氨基酸技术由 Peter G Schultz 首创，其技术路线大致分为三步：首先，通过药物化学的方法，体外合成符合成药需求的天然氨基酸；其次，天然氨基酸在 tRNA 合成酶的作用下，与特殊的 tRNA 紧密连接，运送到合成蛋白质的核糖体；在核糖体中，tRNA 会识别指定位置的特殊密码子，精准地将非天然氨基酸插入到多肽链的特定部位。这些定点插入的非天



然氨基酸可给精准蛋白工程修饰提供巨大的化学空间。

安博生物/浙江医药联合研发的 ARX788 引入了非天然氨基酸 p-acetylphenylalanine (pAF, 含有酮反应官能团), 通过脲键偶联毒素 AS269, DAR 为 2。且 pAF-AS269 的脲键十分稳定, 体内代谢产物仅有 pAF-AS269, 无游离毒素 AS-269。实验数据显示, 即使 ADC 药物已经被吞入细胞发生降解, ADC 上的毒性药物分子仍然牢固与非天然氨基酸连接, 展现出非天然氨基酸技术带来的超强稳定性。

图表19：非天然氨基酸技术示意图



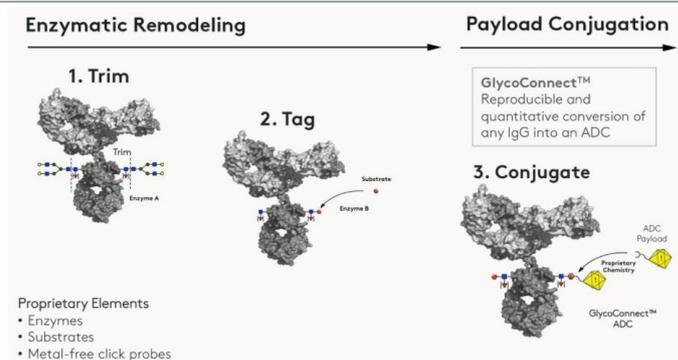
资料来源：Ambrx、粤开证券研究院

(3) GlycoConnect 技术。2019 年 4 月, 上海美雅珂生物与荷兰 Synaffix 公司签署协议, 获得后者 GlycoConnect 技术的非排他性权益。GlycoConnect 是一种偶联技术, 可利用天然抗体聚糖实现定点偶联和稳定毒素附着, 并可针对 DAR1、DAR2 或 DAR4 格式进行量身定制。

其技术原理为 N297 位点是抗体恒定区的 N-糖基化经典位点。聚糖是很好的偶联位点, 因其远离抗原结合位点, 不影响抗体 PK 值。

GlycoConnect 的技术路线主要有三步, 首先, 抗体通过糖苷内切酶 (Endoglycosidase Endo S) 切除 N 端聚糖, 只剩下糖胺 (GlcNAc); 第二步, Y289L 突变的 bovine β (1-4)-galactosyltransferase 用来转运含叠氮 (Azido) 的糖到抗体; 第三步, 通过点击化学 (Click Chemistry) 反应 drug-linker (药物-联接区) 被偶联到抗体, 最终产生 DAR=2 的 ADC。点击化学的基本思想是利用碳-杂原子成键反应快速实现分子多样性, 一般由叠氮化物和炔烃作用形成共价键, 具有高效稳定、高特异性等优点。

图表20：GlycoConnect 技术路线



资料来源：Synaffix、粤开证券研究院

三、HER2 ADC 药物“江山代有才人出”

HER2 为人表皮生长因子受体 2 其表达过量或高水平突变与癌症的恶化程度相关。HER2 高表达的肿瘤表现出较强的转移能力和浸润能力，对化疗的敏感性较差，且易复发。目前在乳腺癌、胃肠道癌、尿路上皮癌和肺癌等实体瘤中均发现了 HER2 基因高表达的现象。目前，在全球范围内，已有两款 HER2 ADC 药物获批上市，分别是 Kadcyla 和 Enhertu；在国内，Kadcyla 于 2020 年初获批上市，临床阶段的 HER2 ADC 药物近二十种，荣昌生物、浙江医药、东曜制药、多禧生物等研发居前。

图表21：国内 HER2 ADC 研发概况

公司名称	药物名称	临床进展
荣昌生物	RC-48	III/上市
浙江医药	ARX788	II/III
东曜制药	TAA013	III
多禧生物	DX126-262	II
百力司康	BB-1701	I
复星医药	LCB14-0110	I
启德医药	GQ1001	I
科伦药业	A166	I
恒瑞医药	SHR-A1811	I
石药集团	HER2 单抗-MMAE	I
复宏汉霖	FS1502	I
乐普生物/美雅珂	MRG002	I
特瑞思	TRS005	I
嘉和生物	GB251	I
齐鲁制药	HER2 抗体-DM1	I
海正药业	HS630	I

资料来源：医药笔记、粤开证券研究院

2024 年我国 HER2 ADC 市场规模有望达 32.81 亿元。企业竞逐 HER2 ADC 反映出这一赛道巨大的市场前景。从适应症的角度，HER2 ADC 药物已开展乳腺癌、胃癌和尿路上皮癌的试验，试验数据亮眼。以乳腺癌、胃癌和尿路上皮癌三种适应症进行测算，我国 HER2 ADC 药物的市场前景 2024 年有望达到 32.81 亿元，2030 年有望达到 38.28 亿元。

图表22：国内 HER2 ADC 药物峰值市场规模预测（亿元）

	2024 年	2030 年		2024 年	2030 年
乳腺癌患者人数（万人）	35.15	37.32	胃癌患者人数（万人）	52.58	61.38
HER2 阳性比例	15%	15%	HER2 阳性比例	12%	12%
渗透率	30%	30%	晚期占比	80%	80%
治疗时长	12 个月	12 个月	渗透率	40%	45%
单价（元）	2166/元 100mg（价格参考 TDM1，考虑降价因素）		治疗时长	10 个月	10 个月
年治疗费用（万元）	7.8		市场空间（亿元）	12.23	16.06
市场空间（亿元）	12.33	13.09	尿路上皮癌人数（万人）	8.9	10.66
HER2 低表达比例	50%	50%	HER2 阳性比例	13%	13%
晚期比例	40%	40%	渗透率	35%	35%
渗透率	12%	12%	治疗时长	7 个月	7 个月



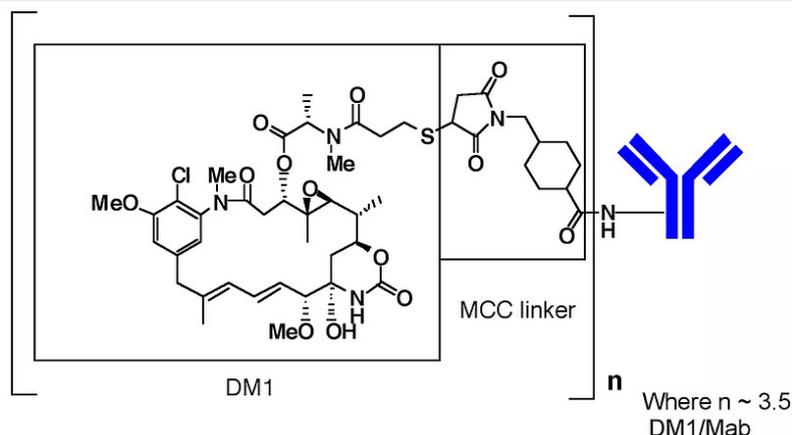
市场空间 (亿元)	6.5	6.98	市场空间 (亿元)	1.75	2.10
合计	18.83	20.07		13.98	18.21

资料来源：Frost&Sullivan、粤开证券研究院

(一) Kadcylla：首个获批的 HER2 ADC 药物

恩美曲妥珠单抗商品名为赫塞莱 (Kadcyla)，英文简称 T-DM1。T-DM1 是 ADC 药物，抗体为曲妥珠单抗，细胞毒药物为 DM1。DM1 是一种微管抑制剂，可结合到 HER2 受体的第IV亚区，经历受体介导的内化和溶酶体降解后，在细胞内释放含有 DM1 的细胞毒性分解代谢产物，进而破坏细胞内的微管网络，导致细胞周期阻滞和细胞凋亡。

图表23：T-DM1 化学结构式



资料来源：Roche、粤开证券研究院

HER2 阳性转移性乳腺癌

2013年2月22日，美国FDA批准T-DM1用于接受过曲妥珠单抗和紫杉烷单独或联合治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者的治疗。

试验设计：TDM1的HER2阳性转移性乳腺癌的获批是基于一项随机、多中心、开放标签III期试验EMILIA，该研究共纳入991例HER2阳性、局部晚期或转移性乳腺癌患者并随机分为两组：Kadcyla组和拉帕替尼联合卡培他滨组。所有患者之前均接受过紫杉烷和曲妥珠单抗治疗，且在治疗期间或治疗后六个月复发。患者持续治疗直到疾病进展或者药物副作用难以承受。

实验结果：

疗效结果：试验结果表明，Kadcyla治疗组的无进展生存期(PFS)的中位数为9.6个月，和对照组的6.4个月相比显著延长。总生存期(OS)也由卡培他滨/拉帕替尼组的25.1个月延长至30.9个月。Kadcyla组的客观应答率(ORR)为43.6%，显著高于卡培他滨/拉帕替尼组的30.8%($P < 0.001$)。Kadcyla组的缓解持续时间(DOR)为12.6个月，与对照组6.5个月显著延长。除此之外，Kadcyla组的所有二级试验终点均优于对照组。

安全性结果：Kadcyla的3-4级不良事件(TRAЕ)的发生率由卡培他滨/拉帕替尼组的57%下降至41%。但对于Kadcyla，FDA给出“黑框警告”。Kadcyla可能导致心脏毒性、肝脏毒性以及死亡。它还可能引起严重的甚至危及生命的胚胎发育缺陷。妊娠期女性患者慎用。Kadcyla临床报道的副作用包括关节疼痛、肌肉痛、血小板减少症、肝酶水平升高、便秘、头痛、疲劳和恶心等。


图表24：Kadcyla 与卡培他滨/拉帕替尼治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌临床结果对比

	Kadcyla	卡培他滨/拉帕替尼
入组人群	495 名 HER2 阳性、局部晚期或转移性乳腺癌患者	495 名 HER2 阳性、局部晚期或转移性乳腺癌患者
试验方案	每三周一次，剂量为 3.6mg/kg	拉帕替尼：每日一次，剂量为 1250mg 卡培他滨：2000mg/d
实验结果	ORR：43.6%	ORR：30.8%
	PFS：9.6 个月	PFS：6.4 个月
	OS：30.9 个月	OS：25.1 个月
	DoR：12.6 个月	DoR：6.5 个月

资料来源：ASCO2020、粤开证券研究院

HER2 阳性早期乳腺癌

FDA 批准：2019 年 5 月 3 日，美国 FDA 批准 TDM1 用于接受紫杉烷和曲妥珠单抗新辅助治疗后有残留的侵袭性疾病的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。

NMPA 批准：2020 年 1 月 22 日，恩美曲妥珠单抗获 NMPA 批准上市，适应症为接受了紫杉烷类联合曲托珠单抗为基础的新辅助治疗后，仍残存侵袭性病灶的、HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。

实验设计：Kadcyla 的 HER2 阳性早期乳腺癌适应症的获批基于一项随机、开放标签、多中心三期 Katherine 的临床试验。Katherine 研究共招募 1486 例 HER2 阳性的早期乳腺癌患者，患者入组前均接受过多种新辅助疗法，但是这些患者在经过新辅助疗法治疗后，在乳腺或腋窝淋巴结中仍有病理性侵袭性病灶残留。Katherine 研究的主要目的是评估这些患者在手术后接受 Kadcyla 与曲妥珠单抗辅助治疗后的有效性和安全性，患者按 1：1 分组，分别接受 Kadcyla 或曲妥珠单抗。试验的主要终点是无浸润性疾病生存时间（Invasive Disease-Free Survival, iDFS），次要重点包括无病生存期（DFS）和总生存期（OS）。

实验结果：

疗效结果：在中位随访时间 40 个月时，Kadcyla 组患者的 iDFS 相比曲妥珠单抗组有统计学意义上的改善，死亡或侵袭性疾病复发风险降低 50%（HR=0.5，95% CI 0.39-0.64，p<0.0001）。T-DM1 有 91 例无浸润性疾病生存事件，曲妥珠单抗组有 165 例无浸润性疾病生存事件。3 年后，Kadcyla 组 88.3% 的患者没有复发，而曲妥珠单抗组为 77%。

安全性结果：安全性数据上，Kadcyla 的 3-4 级不良事件（TRAE）的发生率由曲妥珠单抗组的 25.7% 下降至 15.4%。Kadcyla 组的导致治疗中止的不良事件发生率为 2.1%，曲托珠组高达 18%。Kadcyla 组没有发生致命不良反应，曲托珠组有一例患者因严重不良事件死亡。

图表25：Kadcyla 与曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性早期乳腺癌临床结果对比

	Kadcyla	曲妥珠单抗
入组人群	743 名阳性的早期乳腺癌患者	743 名阳性的早期乳腺癌患者
试验方案	每三周一次，剂量为 3.6mg/kg	每三周一次，剂量为 6mg/kg
	iDFS：88.3%	iDFS：77.0%

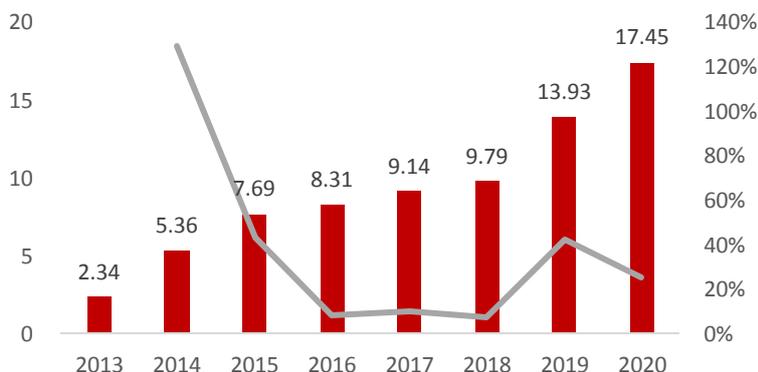
资料来源：Kadcyla 说明书、粤开证券研究院

Kadcyla 全球市场表现：Kadcyla2020 年全球销售额达 17.45 亿瑞士法郎。凭借显著的疗效和独特的机制，Kadcyla 迅速在全球市场崭露头角，2019 年已跻身“重磅炸弹”。



2020 年全球市场销售额达 17.45 亿瑞士法郎，同比增长 25%。

图表26：2013-2020 年 Kadcylla 全球市场销售额（亿瑞士法郎）



资料来源：罗氏财报、粤开证券研究院

Kadcyla 国内市场表现：首年销售数据亮眼，但目前价格较高。根据 Wind 医药库，恩美曲妥珠单抗 2020 年样本医院销售额达 1665.56 万元。从给药方案上分析，T-DM1 推荐用量 3.6mg/kg，每三周一次，100mg 的售价为 19282 元/支，160mg 的售价为 27633 元/支，以 50kg 患者为例，年治疗费用为 44.21 万元。考虑到买七送七的赠药计划，T-DM1 的年治疗费用约为 26 万元，费用十分高昂。

恩美曲妥珠单抗冲击 2020 年医保未果，有望纳入 2021 年医保。我们认为，考虑到恩美曲妥珠单抗 2020 年参与医保谈判，虽然由于价格因素最终未成功纳入医保，但参与医保谈判凸显了罗氏冲击医保的态度。随着 Enhertu 等 HER2 ADC 上市的逼近，恩美曲妥珠单抗纳入医保的态度将更加强烈。

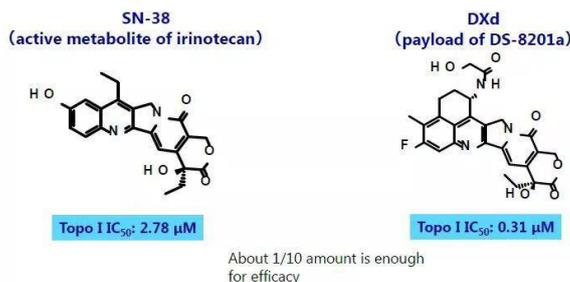
（二）Enhertu：HER2 ADC 药物中的佼佼者

Enhertu 由阿斯利康和第一三共联合研发，将人源 HER2 抗体曲妥珠单抗通过四肽接头与一种新型拓扑异构酶 I 抑制剂链接，靶向癌细胞，并将药物递送至细胞内部。2019 年 12 月 20 日获 FDA 批准上市，适应症为治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌。2021 年 1 月 15 日，Enhertu 晚期或转移性 HER2 阳性胃或胃食管交界（GEJ）腺癌适应症获 FDA 批准，成为首个被批准治疗 HER2 阳性胃癌的抗体偶联药物。

Enhertu 竞争优势：

Payload：Enhertu 使用的细胞毒药物为一种创新 DNA 拓扑异构酶（Topo）I 抑制剂（DXd），活性是伊立替康（SN-38）的 10 倍，可干扰 DNA 复制、重组和基因表达。相较于第一代 ADC 采用抗微管类药物（紫杉类药物），更不容易在乳腺癌患者中出现耐药的可能，是更有效及更有潜力的化疗药物。

图表27：DXd 与 SN-38 化学结构



资料来源：医药笔记、粤开证券研究院

DAR：Enhertu 的 DAR 为 8，每一个抗体分子上能够偶联 8 个化疗药物，可以发挥更有效的抗肿瘤作用。DAR 应控制在 2-4 间的传统观点正不断被质疑，目前这一说法仅适用于采用 DM1 或 MMAE 的第二代接头的 ADC 药物。

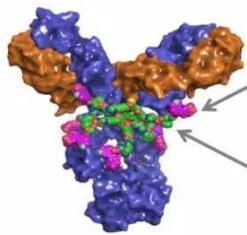
LINKER：可剪切 Linker，产生“旁观者效应”。Enhertu 的连接子在血液中表现出良好的稳定性，在肿瘤细胞内可被组织蛋白酶特异性切割。可剪切 Linker (Cleavable Linker) 一方面可在靶细胞中被切割，释放出小分子毒素，对靶细胞发挥杀伤作用；另一方面小分子毒素可透过细胞膜，进入附近低表达的肿瘤细胞中，发挥旁观者效应 (bystander effect)。

图表28：Enhertu 细胞毒药物和 Linker 特点

DXd ADC 'Smart Chemo' Technology Platform

Seven major innovations

Daiichi Sankyo has created seven major technologies on two critical components of the ADC: payload and linker



PAYLOAD

- A novel MOA of cytotoxic Topoisomerase 1 inhibitor
- 10 times more potent than SN38
- A high cell membrane cross-penetration that creates a "bystander effect" to kill neighboring tumor cells
- Short systemic half-life of released payload

LINKER

- High stability, sparing non-cancerous normal tissue from exposure to toxicity
- Selectively cleaved by lysosomal enzymes that tend to be upregulated in tumors
- High number of payload molecules per antibody (Drug-Antibody Ratio; DAR)

26

资料来源：第一三共、粤开证券研究院

HER2 阳性晚期转移性乳腺癌

实验设计：Enhertu 的 HER2 阳性转移性乳腺癌的获批源于一项名为 DESTINY-BREAST01 的 II 期临床试验。DESTINY-Breast 01 是一项开放标签、单组、多中心的 II 期临床研究，旨在评价 Trastuzumab deruxtecan 在经 T-DM1 治疗后经病理学确认的 HER2 阳性转移性乳腺癌成人患者中的疗效和安全性。该试验共纳入 184 例 T-DM1 耐药/难治性的 HER2 阳性转移性乳腺癌女性患者，所有患者接受 Enhertu (每 3 周一次，每次 5.4mg/kg) 治疗，直到疾病进展或出现不可耐受的毒性反应，以此观察客观缓解率 (ORR) 和持续反应时间 (DOR)。在 184 例患者中，有 97 例 (52.7%) 患者为激素受体阳性，接受之前治疗的中位线数为 6，包括 T-DM1 (100%)、曲妥珠单抗



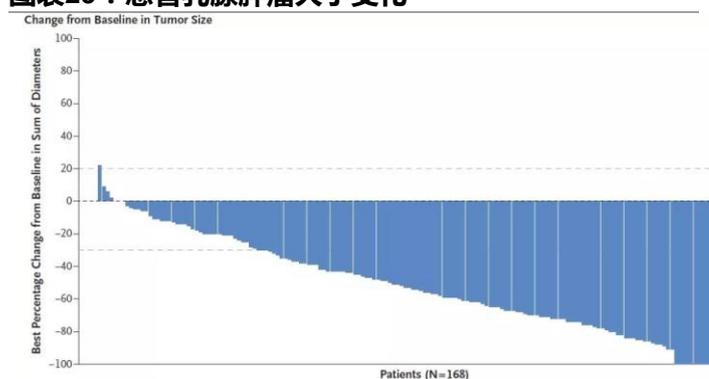
(100%) 帕妥珠单抗 (65.8%) 其他 HER2 治疗 (54.3%)。

实验结果

疗效数据：在 184 例接受推荐剂量 (5.4mg/kg) 的患者中，独立评审委员会评估的 ORR 为 60.9%，其中，6% 患者完全缓解 (CR)，54.9% 患者达到部分缓解 (PR)，疾病控制率 (DC) 为 97.3%，中位缓解持续时间 (DOR) 为 14.8 个月，所有患者和无症状脑转移 (24 例) 患者的中位 PFS 分别为 16.4 个月和 18.1 个月，6 个月和 12 个月的预计生存率为 93.9% 和 86.2%。

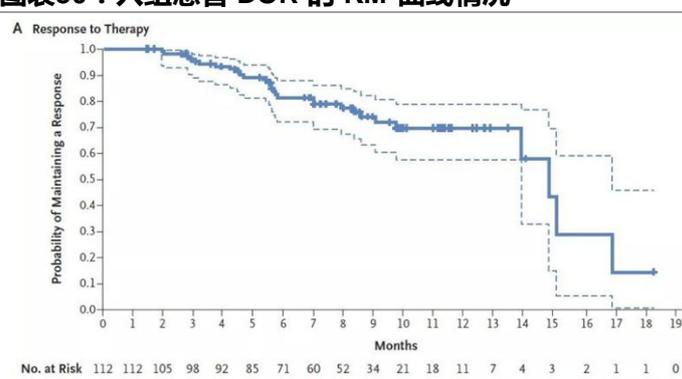
安全性数据：最常见的 3 级或以上不良事件为中性粒细胞计数下降 (20.7%)、贫血 (8.7%) 和恶心 (7.6%)，研究期间，可能有 13.6% 的患者与间质性肺病有关 (1 级或 2 级，10.9%；3 级或 4 级，0.5%；5 级，2.2%)。

图表29：患者乳腺肿瘤大小变化



资料来源：第一三共、粤开证券研究院

图表30：入组患者 DOR 的 KM 曲线情况



资料来源：第一三共、粤开证券研究院

HER2 阳性晚期胃癌或胃食管连接部腺癌

实验设计：Enhertu 的 HER2 阳性晚期胃癌或胃食管连接部腺癌的获批基于一项随机、关键二期的 DESTINY-Gastric01 试验的积极数据。试验入组了 187 例 HER2 阳性晚期胃癌或胃食管连接部腺癌患者，这些患者先前接受过 2 种或多种方案 (包括氟嘧啶 5-FU、含铂化疗、曲妥珠单抗) 但病情进展。患者随机 2 : 1 接受 Enhertu (N=126) 6.4mg/kg 静脉注射，每三周一次；或伊立替康 (N=55) 单药治疗，剂量为 150mg/m²，静脉注射，每两周一次；或紫杉醇单药治疗 (N=7)，剂量 80mg/m²，每周静脉滴注一次。

实验结果：

疗效数据：ENHERTU 治疗组 VS 化疗组的中位总生存期 (OS) 为 12.5 个月 VS 8.4 个月；中位无进展生存期 (PFS) 为 5.6 个月 VS 3.5 个月；客观缓解率 (ORR) 为 40.5% VS 11.3%，完全缓解 (CR) 为 7.9% VS 0%，部分缓解 (PR) 为 32.5% VS 11.3%；中位持续反应时间 (DOR) 为 11.3 个月 VS 3.9 个月。

图表31：Enhertu 与伊立替康/紫杉醇治疗胃癌临床结果对比

	DS-8201	伊立替康或紫杉醇
入组人群	126 名接受过 2 种或多种方案但病情进展的患者	伊立替康：55 名，单药治疗 紫杉醇：7 名，单药治疗
试验方案	每三周一次，剂量为 6.4mg/kg	伊立替康：150mg/m ² 每两周一次 紫杉醇：80mg/m ² ，每周一次
实验结果	ORR：51% PFS：5.6 个月	ORR：11.3% PFS：3.5 个月



OS : 12.5 个月	OS : 8.4 个月
DoR : 11.3 个月	DoR : 3.9 个月

资料来源：ASCO2020、粤开证券研究院

安全性数据： ENHERTU 治疗组常见的 3 或 4 级不良反应包括：贫血（38%）、食欲变差（17%）、疲劳（9%）、恶心（4.8%）、发热性中性粒细胞减少（4.8%）、肝功能异常（3.2%）、腹泻（2.4%）、脱水（2.4%）、间质性肺病（2.4%）、口腔炎（1.6%）、腹痛（0.8%）。

ENHERTU 治疗组常见的所 3 或 4 级实验室异常数据包括：嗜中性粒细胞计数减少（51%）、血红蛋白减少（38%）、白细胞计数下降（29%）、淋巴细胞计数减少（28%）、血小板减少（12%）、天冬氨酸转氨酶升高（9%）、丙氨酸转氨酶升高（9%）、血液碱性磷酸酶升高（8%）、血胆红素升高（7%）、低钾血症（4.8%）。

图表32：DS-8201 和 RC48 治疗胃癌临床结果对比

	DS-8201	RC48
入组人群	188 名至少接受过两次治疗（化疗或 Her2 靶向治疗），17%接受过 4 次治疗。	127 名曾接受过至少两次全身化疗治疗，其中 59 名(46.5%)患者曾接受过至少三种治疗方法。
试验方案	每三周一次，剂量为 6.4mg/kg	每两周一次，剂量为 2.5mg/kg
实验结果	ORR : 51%	ORR : 24.4%
	PFS : 5.6 个月	PFS : 4.1 个月
	OS : 12.5 个月	OS : 7.6 个月
不良反应	最常见的 3 级或以上不良反应为中性粒细胞降低（51%），贫血（38%），食欲变差（17%）、白细胞降低（21%）。	最常见的 3 级或以上不良反应为中性粒细胞降低（14.2%）、白细胞减少症(14.2%)、贫血（5.5%）。

资料来源：CSCO、ASCO、粤开证券研究院

市场表现：根据阿斯利康 2020 年财报，Enhertu (DS-8201) 2020 年上市首年销售额达 2 亿美元，成绩骄人，其中，阿斯利康从第一三共获得 9400 万美元的净利润分成。

（三）RC48：有望国内首个获批胃癌适应症的 HER2 ADC 药物

RC48 为荣昌生物自主研发的抗体偶联药物，通用名为纬迪西妥单抗，商品名爱地希。RC48 是由重组人源化 HER2 单抗 Disitamab 与 MMAE 通过半胱氨酸和可裂解的连接子组成，RC48 选择了 HER2 低表达乳腺癌、HER2 表达胃癌、HER2 表达尿路上皮癌等适应症进行申报。

图表33：RC48 临床进展



资料来源：荣昌生物、粤开证券研究院

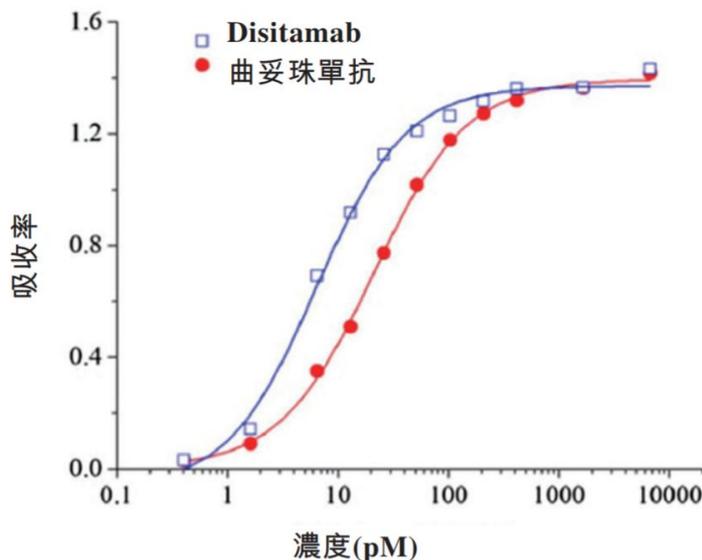
RC48 竞争优势：

单抗：创新抗体亲和力高。 RC48 使用一种与曲妥单抗不同的 HER2 表位并对



HER2 具有高度选择性的新型抗体。与曲妥珠单抗相比，Disitamab 对 HER2 亲和力更高，Disitamab 的 EC50 值为 6.4pM，而曲妥珠单抗的 EC50 值为 20.1。抗体的亲和力越强，临床达标的剂量越低，副作用可能越小。此外，由于创新抗体的高亲和力，RC48 可能满足对 HER2 低表达的癌症患者或使用现有 HER2 靶向疗法无效的患者的医疗需求。

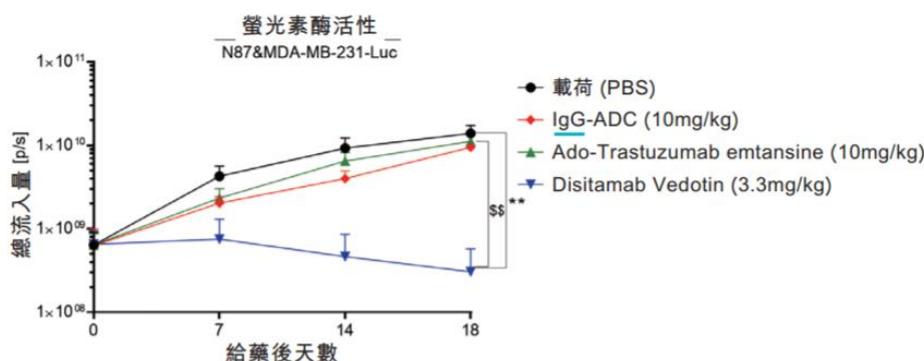
图表34：Disitamab 与曲妥珠单抗的 HER2 结合亲和力



资料来源：荣昌生物、粤开证券研究院

PAYLOAD：MMAE 膜通透性高，旁观者效应更明显。 RC48 使用的 PAYLOAD 为 MMAE，是一种高毒性药物，可阻断微管蛋白聚合，最终导致细胞死亡。MMAE 通过可剪切连接子连接至抗体，研究表明，MMAE 比 DM1 具有更高膜通透性，MMAE 可更好地穿透相邻细胞发挥旁观者效应。

图表35：MMAE 与 DM1 的旁观者效应



资料来源：荣昌生物、粤开证券研究院

Linker：可剪切 Linker，发挥旁观者效应。 RC48 的抗体及细胞毒药物通过酶可剪切的连接子结合，Linker 肽键的断裂依赖在血液中活性极低的溶酶体蛋白水解酶。与不可剪切的 Linker 相比，可剪切 linker 有利于 ADC 药物的旁观者效应。

HER2 阳性晚期或转移性胃癌：2020 年 8 月上市申请获 NMPA 受理

2020 年 8 月，NMPA 正式受理了 RC48 用于治疗 HER2 阳性局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）的新药上市申请，并纳入优先审评审批程序。

实验设计：RC48 局部晚期或转移性胃癌的上市申请是基于一项单臂、开放、多中



心的II期关键性临床试验。研究共入组 127 例既往接受过 2 线或 2 线以上系统化疗的 HER2 过表达(包括 IHC3+、IHC2+/FISH+及 IHC2+/FISH-病人)晚期胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者。

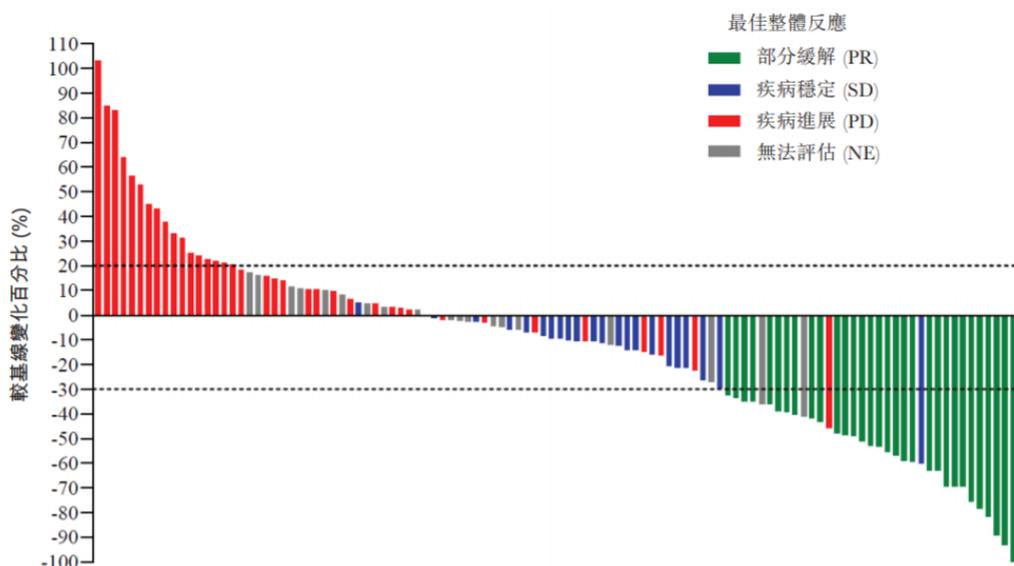
实验结果：

疗效数据：研究数据表明，RC48 客观缓解率 (ORR) 为 24.4%，中位无进展生存期 (PFS) 4.1 个月，中位总生存期 (OS) 为 7.6 个月。

安全性数据：RC48 常见不良反应事件为白细胞计数降低、脱发、中性粒细胞计数降低等。

这一研究表明在既往接受过 2 线及以上化疗的局部晚期或转移性胃癌患者中具有突出的疗效，填补了 HER2 过表达局部晚期或转移性胃癌三线及三线后治疗巨大且击破的医学需求，这一研究也包括了 HER2 低表达(IHC2+/FISH-)肿瘤病人，拓宽了传统 HER2 阳性病人的范围。

图表36：RC48 对晚期或转移性胃癌的基准靶病变最佳变化



资料来源：荣昌生物、粤开证券研究院

HER2 阳性转移性乳腺癌：NMPAIII期

2019 年 12 月，在第 42 届圣安东尼奥乳腺癌研讨会 (SABCS) 上，中国医学科学院肿瘤医院徐兵河教授团队公布了 RC48 在阳性转移性乳腺癌的 1 期研究 (C001CANCER, NCT02881138) 和 1b 研究 (C003CANCER, NCT03052634)。

实验设计：在 C001 CANCER 研究中，每剂量组纳入 3 例 (0.5mg/kg)、3 例 (1.0mg/kg)、3 例 (1.5mg/kg)、6 例 (2.0mg/kg) 和 9 例 (2.5mg/kg) 患者。C003 CANCER 共纳入 46 例患者【1.5mg/kg (15 例)、2.0mg/kg (15 例) 和 2.5mg/kg(16 例)】。此次汇总分析包括了所有 70 例患者。基线时，87.1%的患者发生内脏转移，78.6%的患者接受了至少两线化疗，47 例 (67.1%) 患者先前曾接受过曲妥单抗用于新辅助或辅助治疗。近一半患者 (42.9%) 曾接受过 HER2 酪氨酸激酶抑制剂治疗，24 例患者 (34.3%) 接受过 2 种以上 HER2 靶向治疗。

试验结果：



疗效数据：研究结果表明，总缓解率(ORR)为 31.4%(22/70)，临床获益率(CBR)为 38.6%，中位无进展生存期(PFS)为 5.8 个月。在接受 $\geq 1.5\text{mg/kg}$ 剂量的 64 例患者中，ORR 为 34.4%(22/64)，中位 PFS 为 6.2 个月。具体来说，接受 1.5mg/kg、2.0mg/kg 和 2.5mg/kg 剂量患者的 ORR 分别为 22.2%、42.9%和 36%，中位 PFS 分别为 6.2 个月、6.0 个月和 6.3 个月。

安全性数据：RC48-ADC 的不良反应主要为肝功能毒性、骨髓毒性及外周神经毒性，但多数为轻到中度。

图表37：RC48 治疗阳性转移性乳腺癌安全性数据

不良反应 (TRAE)	所有受试者 (N=70)	
	所有等级	3 级以上
AST 升高	62.9%	2.9%
ALT 升高	61.4%	2.9%
白细胞计数降低	51.4%	10%
感觉减退	51.4%	4.3%
中性粒细胞计数降低	51.4%	21.4%
乏力	45.7%	15.7%
恶心	35.7%	0
食欲下降	22.9%	0
皮疹	21.4%	1.4%
疼痛	21.4%	11.4%
贫血	20%	1.4%
脱发	15.7%	1.4%

资料来源：CSCO 2019、粤开证券研究院

HER2 阳性局部晚期或转移性尿路上皮癌：NMPAⅢ期，FDAⅡ期

尿路上皮癌是仅次于乳腺癌、胃癌的第三大 HER2 高表达的肿瘤，约 48%的尿路上皮癌患者有一定水平的 HER2 表达，其中约 20%尿路上皮癌患者存在低 HER2 表达水平。近年来，免疫检查点抑制剂常用于 UC 的二线治疗并取得了突破，但整体缓解率仅 20%至 30%，中位 PFS 为 2-3 个月，大部分患者的病情未得以明显缓解。

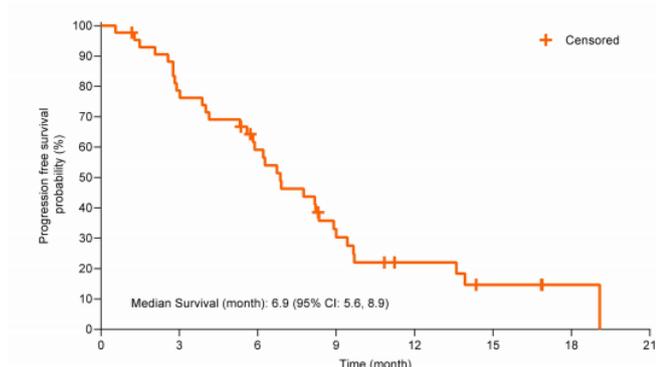
实验设计：RC48 在 HER2 阳性局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的Ⅱ期临床是由北京大学肿瘤医院郭军教授和中国医学科学院肿瘤医院周爱萍教授共同牵头，北京大学肿瘤医院盛锡楠教授作为第一作者开展的一项开放标签、多中心、单臂研究。该研究纳入了 43 例经组织学确认的不能手术切除的局部晚期或转移性 UC 患者，中位年龄为 64 岁，HER2 阳性 (IHC2+或 3+)，ECOG PS 0-1，此前已接受过至少 1 次全身治疗。基线时，大多数患者 (37/43) 有内脏转移，14 例 (32.6%) 患者已接受二线及以上的治疗，8 例患者在二线治疗中接受过免疫检查点抑制剂 (CPI) 治疗。患者入组后仅接受 RC48-ADC 治疗 (2mg/kg 静脉输液，q2W)，直至发生疾病进展、不可接受的毒性反应、退出研究或研究终止。

试验结果：

疗效结果：截至 2020 年 4 月 14 日，中位随访时间为 20.3 个月，整体人群 (N=43) 确认的 ORR 为 51.2% (95%CI : 35.5% , 66.7%)。在这些患者中，88.4% (38/43) 目标病灶较基线缩小。疾病控制率为 90.7% (95%CI : 77.9% , 97.4%)。中位缓解持续时间 (DOR) 为 6.9 个月 (95%CI : 4.7 , 10.8)。生存结果显示，中位 PFS 为 6.9 个月 (95%CI : 5.6 , 8.9)，中位 OS 为 13.9 个月 (95%CI : 9.1 , NE)。

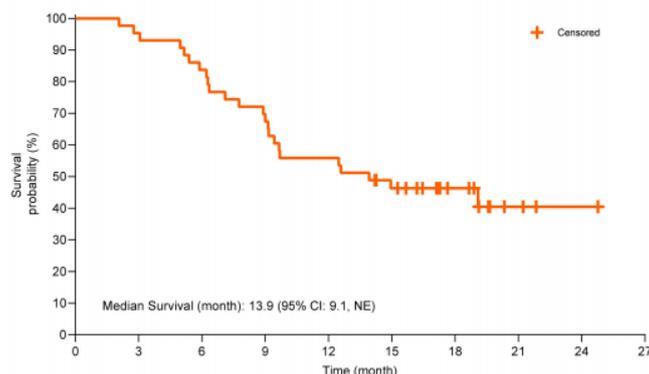


图表38：RC48 尿路上皮癌 PFS 数据



资料来源：Clinical Cancer Research、粤开证券研究院

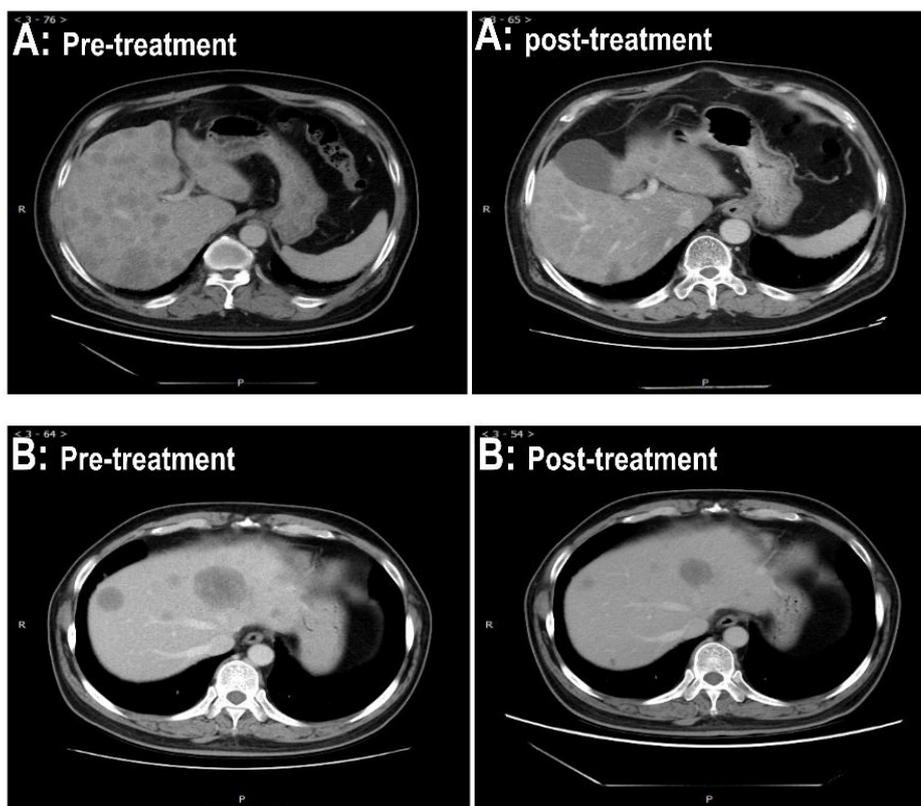
图表39：RC48 尿路上皮癌 OS 数据



资料来源：Clinical Cancer Research、粤开证券研究院

安全性结果：安全性结果显示，最常见的与治疗相关的不良事件 (TRAE) 是感觉减退、脱发和白细胞计数减少；最常见的 3/4 级 TRAE 为感觉减退和中性粒细胞减少，没有发生 4 级或 5 级 TRAE。

图表40：RC48 尿路上皮癌肝移植患者治疗前后影像学对比



资料来源：Clinical Cancer Research、粤开证券研究院

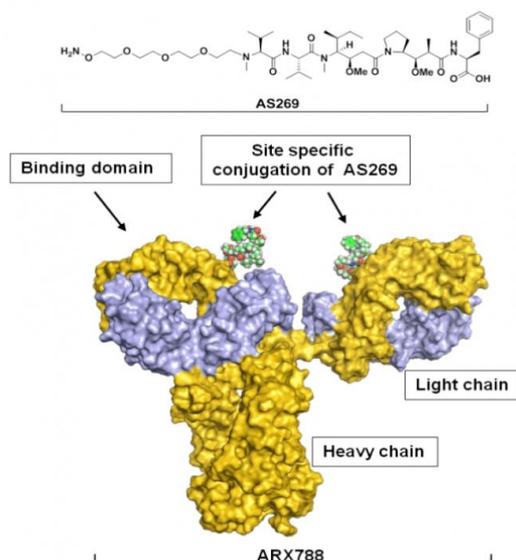
2020 年 4 月，RC48 获 FDA 批准在美国直接进行 II 期临床试验。9 月，RC48 获 FDA 的突破性疗法认定。RC48 获得 FDA 突破性疗法认定，意味着该药临床数据较现有治疗手段显示出显著疗效，将加速推进临床开发进程。



(四) ARX788：非天然氨基酸定点偶联技术提升产品均一性

2013年，浙江医药子公司新码生物与美国 AMBRX Inc. 签署了《合作开发和许可协议》，双方合作研发并商业化 ARX788。ARX788 为一款 HER2-ADC 药物，由曲妥珠单抗与 AS269 偶联而成。通过精确设计，ARX788 将两个细胞毒素 AS269 特异性连接到以曲妥珠单抗为基本骨架的抗体上。

图表41：ARX788 结构



资料来源：Ambrx、粤开证券研究院

图表42：ARX788 大事记

- 2013年6月，新码生物与美国AMBRX Inc.签署了《合作开发和许可协议》，双方合作研发并商业化 ARX788
- 2017年3月，新码生物收到CDE关于ARX788的临床批件
- 2017年8月，“一项单中心、开放、剂量递增的 I a 期临床研究评价ARX788单药治疗HER2阳性晚期乳腺癌的安全性、耐受性和药代动力学特征”临床研究项目在复旦大学附属肿瘤医院启动，10月25日首名受试者即入组
- 2018年10月15日，新码生物与联宁生物签署战略合作协议，联宁生物将为新码生物提供用于其治疗乳腺癌和抗HER2-ADC产品小分子部分的工艺开发，质量研究及GMP生产，并协助完成注册申报
- 2019年6月14日，新码生物与苏桥生物就ARX788d的单克隆抗体部分的后期临床产品开发与商业化生产达成全面战略合作协议，苏桥生物为ARX788提供单克隆抗体部分III期临床样品生产、工艺验证以及产品上市后大规模商业化生产等技术服务
- 2019年10月16日，新码生物与药明生物达成商业化生产战略合作，药明生物为ARX788提供偶联原液和制剂成品III期临床样品研制，工艺表征及验证研究，以及大规模商业化生产等技术服务
- 2019年12月20日，CDE正式批准ARX788治疗HER2阳性晚期乳腺癌II/III期临床方案
- 2021年1月4日，ARX788获得由FDA授予的针对HER2阳性乳腺癌的快速通道认定
- 2021年2月24日，ARX788收到《药物临床试验批准通知书》，同意开展用于胃癌和胃食管连接部腺癌治疗的II/III期临床试验

资料来源：新码生物、粤开证券研究院

ARX788 竞争优势：

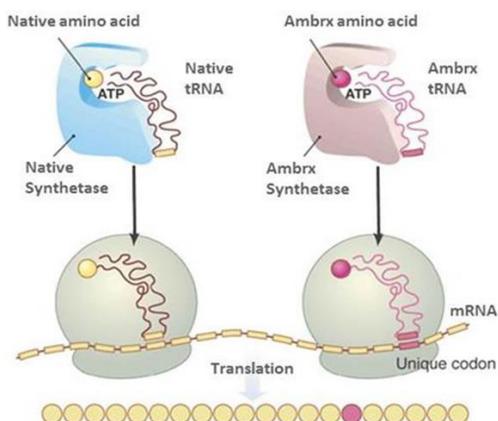
Payload：Ambrx 专利细胞毒药物。AS269 全称 Amberstatin269，为 Ambrx 专有的、强效的微管蛋白抑制剂，用于与抗体里的合成氨基酸形成高度稳定的共价键。



Linker：非天然氨基酸定点偶联技术，大幅提升产品的稳定性和均一性。非天然氨基酸技术由 Peter G Schultz 首创，其技术路线大致分为三步：首先，通过药物化学的方法，体外合成符合成药需求的天然氨基酸；其次，天然氨基酸在合成酶的作用下，与特殊的 tRNA 紧密连接，运送到合成蛋白质的核糖体；在核糖体中，tRNA 会识别指定位置的特殊密码子，精准地将非天然氨基酸插入到多肽链的特定部位。这些定点插入的非天然氨基酸可给精准蛋白工程修饰提供巨大的化学空间。

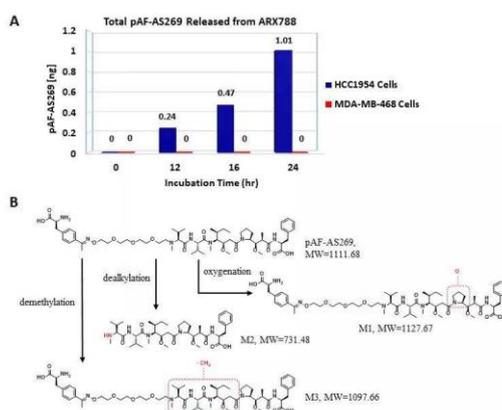
ARX788 引入了非天然氨基酸 pAF (含有酮反应官能团) 通过脲键偶联毒素 AS269, DAR为2. 由于 pAF-AS269 为定点偶联, 脲键十分稳定, 体内代谢产物仅有 pAF-AS269, 无游离毒素 AS269。实验数据显示, 即使 ADC 药物已经被胞吞发生降解, AS269 仍然与非天然氨基酸链接, 展示出非天然氨基酸技术的超强稳定性。

图表43：Ambrx 非天然氨基酸技术



资料来源：Ambrx Technology、粤开证券研究院

图表44：ARX788 代谢产物 pAF-AS269



资料来源：医药笔记、粤开证券研究院

ARX788 在研适应症包括 HER2 阳性乳腺癌和 HER2 阳性晚期胃癌，其中，HER2 阳性乳腺癌适应症处于 II/III 期，HER2 阳性晚期胃癌适应症处于 II/III 期。

HER2 阳性乳腺癌：

乳腺癌是中国女性中最常见的癌症类型，为中国第五大癌症。2019 年中国乳腺癌病例达 32.62 万例，全球乳腺癌病例达 210 万例，预计到 2024 年全球乳腺癌病例达 232 万例。其中，20%-30% 的乳腺癌属于 HER2 阳性/高表达亚型，到 2024 年 HER2 阳性/高表达病例约 46.4-69.6 万例。



图表45：中国、美国及全球乳腺癌发病率（2015-2030E）（单位：千例）



资料来源：弗若斯特沙利文、粤开证券研究院

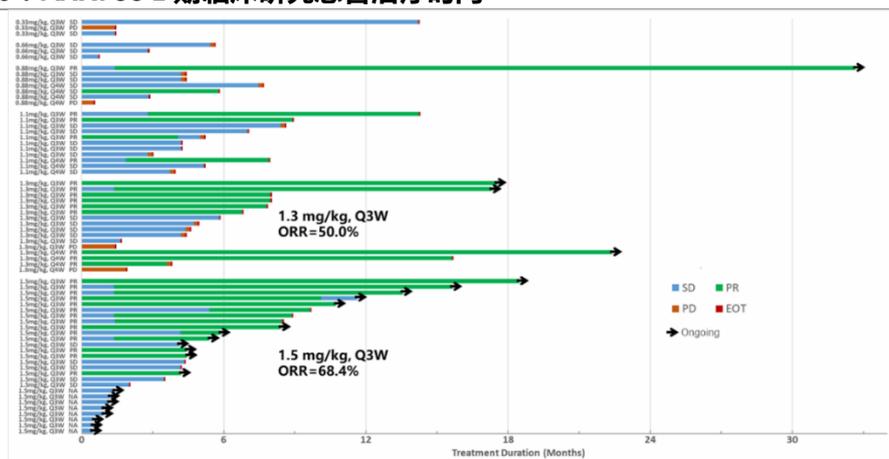
HER2 阳性乳腺癌 I 期临床试验

试验设计 2020年9月26日胡夕春教授在2020年CSCO年会上公布了ARX788的I期重要临床数据。ARX788治疗HER2阳性乳腺癌的I期临床试验为一项单中心、开放、剂量递增的研究，研究设置了0.33-1.5mg/kg共9个剂量组，同时对于肺部毒性特别设置了84天的剂量限制性毒性。截止2020年8月，共入组59例HER2阳性晚期乳腺癌患者，其中100%的患者既往接受过曲妥珠单抗，34.2%患者接受过拉帕替尼，22%的患者既往接受过吡咯替尼治疗，中位治疗线数为5线。

实验结果：

疗效数据：在疗效可评估的59例患者中，27例（27/59，45.8%）受试者疗效为部分缓解（PR），28例（28/59，47.5%）为疾病稳定（SD），4例为（4/59，6.8%）疾病进展（PD），总的客观缓解率（ORR）为45.8%，疾病控制率（DCR）为93.2%。其中1.5mg/kg Q3W剂量组的ORR达到68.4%（13/19），既往使用过TKI药物受试者的ORR为44.7%（17/38）。

图表46：ARX788 I 期临床研究患者治疗时间



资料来源：新码生物、粤开证券研究院

安全性数据：所有剂量水平均未观察到剂量限制性毒性，且未达到较大耐受剂量。绝大多数不良反应为1-2级，仅7例（7/59，11.9%）患者发生与研究药物相关的3级及以上不良事件，1例（1/59，1.7%）患者发生了与研究药物相关的严重不良事件。几乎没有观察到ADC药物常见的3级及以上血液毒性（例如血小板减少、白细胞减少等），

常见的值得关注的不良事件为 AST、ALT 升高（均为 2 级及以下）、肺间质病变和角膜上皮病变（1 级）。

结论：在 ARX788 的单中心、开放、剂量递增的 I 期临床研究中，研究显示 ARX788 在既往多次治疗的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者中有良好的耐受性。剂量爬升至 1.5 mg/kg Q3W 时，毒性在可接受范围内。药物缓解率随剂量水平的增加而增加，在 1.5mg/kg 剂量下，药效超过 T-DM1 的 40%，几乎与 DS-8201 相同。考虑到获益/风险比，II/III 期临床研究采用 1.5mg/kg Q3W 为推荐剂量。

图表47：ARX788、T-DM1、DS-8201、RC48 治疗乳腺癌临床结果对比

	ARX788	T-DM1	DS-8201	RC48
入组人群	共入组 59 例 HER2 阳性晚期乳腺癌患者，其中 100% 的患者既往接受过曲妥珠单抗，34.2% 患者接受过拉帕替尼，22% 的患者既往接受过吡咯替尼治疗，中位治疗线数为 5 线。（I 期）	602 名 Her2 阳性晚期乳腺癌患者。均在晚期使用曲妥珠单抗、拉帕替尼和紫杉烷治疗并接受过两种及以上的靶向 Her2 的治疗方案。患者按照 2:1 的比例随机分为 T-DM1 组（n=404）和医生自选治疗方案组（对照组，n=198）。	中位数接受过 6 线治疗，trastuzumab emtansine (100%) 曲妥珠单抗 (100%)，帕妥珠单抗(65.8%)，其他 Her2 疗法(54.3%)。	70 名 Her2 高表达乳腺癌患者。对于转移性乳腺癌，大多数患者发生内脏转移 (87.1%) 及至少进行两次化疗(78.6%)。47 名患者(67.1%) 先前曾接受曲妥珠单抗用于（新）辅助或转移性乳腺癌治疗。近半数患者(42.9%) 以前曾接受过抗 Her2 酪氨酸激酶抑制剂治疗，及 24 名患者 (34.3%) 曾接受过至少两次抗 Her2 治疗。
试验方案	每三周给药一次，剂量为 1.5mg/kg	每三周静脉注射给药一次，剂量为 3.6mg/kg	每三周给药一次，剂量为 5.4mg/kg	每两周给药一次，剂量分别为 2.0mg/kg
实验结果	ORR：68.4%	ORR：43.6%	ORR：60.9%	ORR：42.9%
	DCR：93.2%	DCR：	DCR：97.3%	DCR：
	PFS：	PFS：6.2 个月	PFS：16.4 个月	PFS：6.3 个月
不良反应	所有剂量水平均未观察到剂量限制性毒性，且未达到较大耐受剂量。绝大多数不良反应为 1-2 级，仅 7 例（7/59，11.9%）患者发生与研究药物相关的 3 级及以上不良事件，1 例（1/59，1.7%）患者发生了与研究药物相关的严重不良事件。几乎没有观察到 ADC 药物常见的 3 级及以上血液毒性（例如血小板减少、白细胞减少等），常见的值得关注的不良事件为 AST、ALT 升高（均为 2 级及以下）、肺间质病变和角膜上皮病变（1 级）。	T-DM1 组：乏力（30.8%）、血小板减少症（20.6%）、虚弱（19.1%）、腹泻（12.7%）以及 AST 升高（12.4%）；对照组：乏力（26.1%）、腹泻（22.3%）、嗜中性粒细胞减少症（21.7%）、虚弱（17.9%）以及呼吸困难（13.0%） 3 级或以上不良反应发生率：T-DM1 组 vs 对照组 40% vs 47%。	最常见的 3 级或以上不良事件是中粒细胞计数下降 (20.7%)、贫血(8.7%)和恶心(7.6%)，研究期间，可能有 13.6% 的患者与间质性肺病相关(1 级或 2 级，10.9%; 3 级或 4 级，0.5%; 5 级，2.2%)	AST 上升(62.9%)、ALT 上升(61.4%)、白细胞减少(51.4%)、感觉迟钝(51.4%)及中性粒细胞减少(51.4%)。最常报告的 3/4 级 TRAE 为中性粒细胞减少(21.4%)及虚弱(15.7%)。4 名患者(5.7%) 出现治疗相关严重不良事件，消化道梗阻为最常报告的治疗相关不良事件。

资料来源：CSCO、ASCO、粤开证券研究院

HER2 阳性胃癌

胃癌在全球范围内属于高发生率肿瘤，我国尤为高发，仅次于肺癌。2015 年至 2019 年，全球新诊断胃癌病例由 100 万增至 110 万例，其中我国 2019 年胃癌约 45.58 万例。

预计到 2024 年，全球胃癌患者总数将达到 120 万例，我国胃癌患者约 52.58 万例。总体上，晚期或转移性胃癌 5 年生存率在 5%-20%左右，中位无进展生存时间（PFS）为 4-6 个月，中位总生存时间（OS）不足 1 年。对于 HER2 阳性的胃癌患者，国内两项大型多中心研究数据表明，中国胃癌患者 HER2 阳性率约为 12%~13%。

图表48：中国、美国及全球胃癌发病率（2015-2030E）（单位：千例）



资料来源：弗若斯特沙利文、粤开证券研究院

2021 年 2 月 24 日，新码生物收到国家药品监督管理局核准签发的注射用重组人源化抗 HER2 单抗-AS269 偶联物（ARX788）的《药物临床试验批准通知书》，同意开展其用于胃癌和胃食管连接部腺癌治疗的 II/III 期临床试验。

四、HER2 ADC 药物研发建议

受全球创新浪潮的冲击和 ADC 药物的更新迭代，HER2 ADC 药物的研发热情高涨，一大批生物医药企业相继奔赴 HER2 ADC 药物创新的战场。阿斯利康、荣昌生物、浙江医药、科伦制药等均在此领域深耕细作，不断拓宽适应症。但 HER2 ADC 药物的研发绝非坦途，风险与机遇并存，如 ADC 药物极少诱导肿瘤完全缓解和引起剂量限制性靶外毒性反应。残酷的现实是，若 ADC 药物难以实现将细胞毒药物精准传递至肿瘤靶细胞，则会沦为一种价格昂贵的全身化疗药物。此外，HER2 ADC 药物研发的井喷式爆发或引发药物的高度同质化，与时间赛跑或许是每一个布局 HER2 ADC 企业需要认真考虑的因素。

我们认为，对于 ADC 药物的研发，国内企业一是应不断优化技术，从细胞毒药物的优化、偶联方式的优化等角度着手提升产品的品种；二是与时间赛跑，提升研发速度，享受先发优势；三是采取差异化的创新路径，避免适应症扎堆。

优化技术，创新为王。ADC 药物的成功并非单因素的优化，而是多种因素下的最优结果，因此，在设计时须考虑到每个组成成分，唯有如此，方能设计出功效高副作用小的 ADC 药物，具体的因素包括细胞毒药物的优化、DAR 的优化、偶联方式的优化等。

细胞毒药物的优化：

（1）微管蛋白抑制剂到 DNA 抑制剂的优化。ADC 药物受化学接头的限制，DAR ≤ 4，导致不得不使用强效微管蛋白抑制剂作为细胞毒药物，以保证在输送的化学毒药物分子数量有限的情况下杀灭细胞。但是，大量试验证明，美登素类和 Auristatin 类单用的临床抗肿瘤谱非常窄，例如对结肠和其他大多数胃肠道肿瘤活性较低。因此，继续探索以美登素类和 Auristatin 作为细胞毒药物的 ADC 用于不敏感肿瘤的研究受到了质疑。而

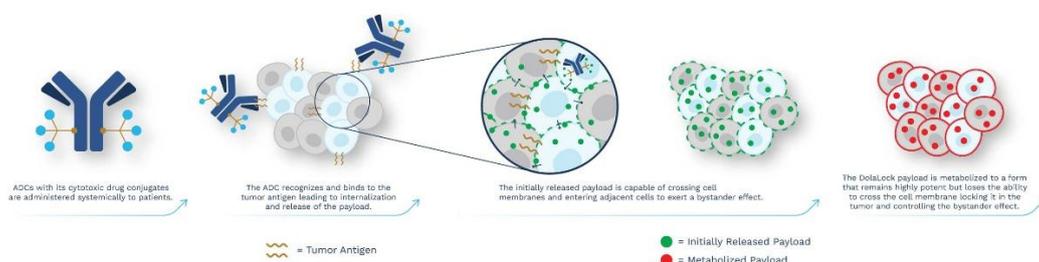


DS-8201 优异的临床数据也从侧面证实了拓扑异构酶抑制剂对于肿瘤的高效性，通过与高 DAR 的搭配设计，实现对肿瘤的高效治疗。

(2) DolaLock Payload 优化 Bystander effect，规避多重耐药性。可剪切 Linker 是目前的研究热点。与不可剪切 Linker 相比，可剪切 Linker Linker 在靶细胞中可被切割释放出小分子毒素，发挥细胞杀伤作用。同时小分子毒素可穿透细胞膜进入附近肿瘤细胞，发挥 bystander effect (旁观者效应)。尽管 Bystander effect 对相邻癌细胞可发挥积极作用，但是，当相邻细胞为健康细胞时，Bystander effect 则扮演了“宁杀错、莫放过”的角色，释放细胞毒药物消灭健康细胞。

在这一背景下，DolaLock payload 应运而生。DolaLock payload 为 Mersana 公司 ADC 药物开发平台下的专利产品，是一种 Auristatin 类衍生物，抑制微管蛋白集聚，诱导肿瘤细胞凋亡。该细胞毒药物仅在一定时间内跨膜发挥旁观者效应，之后便会代谢为一种依旧高效、但无法跨膜的形式。通过将细胞毒药物“锁”在原靶细胞内，DolaLock 有效控制旁观者效应，提升肿瘤治疗的有效性和安全性。

图表49：DolaLock Payload



资料来源：Mersana、粤开证券研究院

除了对 Bystander effect 的作用外，DolaLock Payload 不容易发生因多重耐药性 (MDR) 被排出靶细胞外导致的治疗失败。MDR (Multiple drug resistance) 是一种独特的广谱耐药现象，许多天然来源的抗肿瘤药物如长春新碱、紫杉醇以及蒽环类抗癌抗生素如多柔比星、柔红霉素都容易发生 MDR。MDR 主要的耐药机理为多药耐药基因 *mdr1* 扩增及其蛋白产物 P-糖蛋白 (Permeability Glycoprotein, PgP) 过表达。作为一个 ATP 依赖性的药物转运泵，PgP 能主动将疏水性肿瘤药物泵出胞外，从而减少细胞内药物的蓄积。DolaLock Payload 无法被 PgP 泵出，可有效规避癌细胞的 MDR 作用。

偶联方式的优化。

(1) DAR 的优化，位点特异性结合技术。在传统 ADC 药物的设计中，由于化学接头的局限性，不得不使用高毒性的 payload 并采用 DAR 为 3-4 的设计。Mersana 公司的 Fleximer 平台技术可有效提升效应分子的个数，设计 DAR 在 10-12 区间的 ADC 药物，在不影响 PK 的情况下，提高药物抗肿瘤效力。Fleximer 平台技术运用 Mersana 公司独家的 Fleximer 聚合物，该聚合物是一种可生物降解的、高度生物相容的、水溶性的聚合物，一头通过优化的、可剪切的 Linker 连接细胞毒药物，一头通过不可剪切的 Linker 连接单抗。

Fleximer 的设计主要有三大优势，第一，改善效应分子的运输效率，提高抗肿瘤活性；第二，由于 DAR 升高，可采用效力较弱的药物，规避治疗窗口较窄的微管蛋白抑制剂；第三，从理论上，通过位点特异性结合技术，可在同一 ADC 药物上加用多种药物。

但是，DAR 的升高或是一把“双刃剑”，增加抗体上的效应分子往往牺牲了 ADC 药物的稳定性，容易出现抗体聚集，产生脱靶毒性，可能降低了药物的抗肿瘤活性。



(2) 定点偶联替代随机偶联。第一代和第二代 ADC 药物主要采用依靠赖氨酸和依靠半胱氨酸的随机偶联技术，但由于每个抗体上均拥有数个至数十个氨基酸位点，导致在传统方法下，毒素药物的连接难以准确控制，产出的 ADC 药物均一性较差，为包含有效产物、无效产物和高度副作用产物的混合物。随着包括 Thiomab、非天然氨基酸和 GlycoConnect 等定点偶联技术的广泛使用，ADC 产品的稳定性和均一性得以大幅提高，有利于提升 ADC 药物的治疗窗口。

在完善了从细胞毒药物到偶联方式的优化后，对于 ADC 药物的评价最终应遵循三个标准，以兼顾安全性和疗效性。具体标准包括：

- (1) 根据肿瘤抗原表达水平筛选患者，对于高表达患者中必须可观察到完全缓解；
- (2) 脱靶毒性必须大幅低于细胞毒药物本身的毒性，即更高的靶细胞毒性和更低的脱靶毒性；
- (3) 提高细胞毒药物与适应症的匹配性，实现对肿瘤的高效治疗。

与时间赛跑，享受先发优势。在药物的研发中，研发速度决定未来市场。一方面，研发居前的药品可充分享有先发优势，通过药事会进入医院，占据院内名额；另一方面，研发居前的药品凭借疗效的优势，有望通过 II 期数据附条件批准上市，提早开启药品商业化阶段；第三，研发速度滞后的药品不但面临着已上市药品的挤压，更可能面临生物类似药的冲击。一旦低成本、低价格的生物类似药上市后，若创新药不具备显著性优势，则市场地位更加岌岌可危。

差异化战略，优选赛道。以靶向 HER2 的 ADC 药物为例，近二十款在研的药物均布局了乳腺癌这一适应症。而随着东曜制药、齐鲁制药等的 T-DM1 生物类似药的相继获批上市，这一赛道预计面临着激烈的战争，HER2 ADC 领域的价格战或于 3-4 年后开启。创新绝非低水平的重复，“跟跑”的价值十分有限。在这一思路下，ADC 企业应采取“人无我有”的策略，布局开发风险较低适应症的同时，走差异化的创新之路。在差异化创新的道路上，荣昌生物正在示范，RC48 除了乳腺癌适应症，早早布局了胃癌、尿路上皮癌、胆道癌等适应症。随着 2020 年 8 月，RC48 的 HER2 阳性晚期或转移性胃癌适应症的上市申请获 NMPA 受理，RC48 有望成为国内首个上市的国产 ADC 产品。

五、国内主要 HER2 ADC 药物研发企业

受全球创新浪潮的冲击和 ADC 药物的更新迭代，国内 HER2 ADC 药物的研发热情高涨，一批生物医药企业相继奔赴 HER2 ADC 药物创新的战场。荣昌生物、浙江医药、科伦药业、恒瑞医药等均在此领域深耕细作，不断拓宽适应症。其中，荣昌生物的 RC48 已经向 NMPA 提交了胃癌适应症上市申请，处于研发的第一梯队，有望成为首个获批上市的国产 ADC 药物；浙江医药的 ARX788 凭借非天然氨基酸定点偶联技术，临床数据优异，有望实现后发先至。

荣昌生物-H：2020 年 8 月，NMPA 正式受理了 RC48 用于治疗 HER2 阳性局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）的新药上市申请，并纳入优先审评审批程序。RC48 有望作为首个国产 ADC 药物获批上市。除了乳腺癌和胃癌适应症，RC48 还布局了尿路上皮癌、胆道癌、非小细胞肺癌等适应症，未来有望多点开花，切入诸多治疗领域。

浙江医药：定点偶联技术大幅提升 ADC 药物的均一性，I 期临床研究显示 ARX788 在 1.5mg/kg 剂量下，对乳腺癌的疗效超过 T-DM1 的 40%，几乎与 DS-8201 相同。2021 年 2 月，ARX788 治疗胃癌和胃食管连接部腺癌进入 II/III 期临床，标志着 ARX788 继

DS-8201、RC48 后切入胃癌领域。

科伦药业：A166 采用赖氨酸定点定量偶联技术，血液稳定性良好，安全性良好。2020 年 5 月，A166 美国临床的初步结果于 ASCO 公布，A166 对乳腺癌、结直肠癌、胃癌、肺癌等适应症均显示出疗效。中国临床剂量已爬升至 6mg/kg，尚未出现 DLT。A166 目前处于 I 期临床。

恒瑞医药：恒瑞医药布局多款 ADC 药物，其中靶向 HER2 的 ADC 药物包括 SHR-A1811 和 SHR-A1201。鉴于 SHR-A1201 的 I 期临床数据不及 TDM-1，公司放弃了 SHR-A1201，将资源集中于二代 ADC 药物 SHR-A1811 的研发。SHR-A1811 目前处于 I 期临床。

乐普生物/美雅珂：MRG002 运用 GlycoConnect 技术，可利用天然抗体聚糖实现定点偶联和稳定毒素附着，并可针对 DAR1、DAR2 或 DAR4 格式进行量身定制。其技术原理为 N297 位点是抗体恒定区的 N-糖基化经典位点。聚糖是很好的偶联位点，因其远离抗原结合位点，不影响抗体 PK 值。

药明生物：药明生物作为国内领先的大分子 CDMO 公司，在无锡建成全球领先的 ADC 药物一体化研发生产中心已于 2019 年正式投入 GMP 商业化生产，是全球范围内为数不多能提供从抗体、活性小分子、抗体偶联药物原液到制剂一站式服务的企业。2019 年 10 月，药明生物已与新码生物达成深度合作，为 ARX788 提供偶联原液和制剂成品 III 期临床样品研制、工艺表征及验证研究以及大规模商业化生产等技术服务。

六、风险提示

药物研发风险、药品降价风险、上市后销售不及预期。



分析师简介

陈梦洁，硕士研究生，2016 年加入粤开证券，现任首席策略分析师，证书编号：S0300520100001。

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

与公司有关的信息披露

粤开证券具备证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号：10485001。

本公司在知晓范围内履行披露义务。

股票投资评级说明

投资评级分为股票投资评级和行业投资评级。

股票投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内公司股价的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

买入：相对大盘涨幅大于 10%；

增持：相对大盘涨幅在 5%~10%之间；

持有：相对大盘涨幅在-5%~5%之间；

减持：相对大盘涨幅小于-5%。

行业投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内行业股票指数的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

增持：我们预计未来报告期内，行业整体回报高于基准指数 5%以上；

中性：我们预计未来报告期内，行业整体回报介于基准指数-5%与 5%之间；

减持：我们预计未来报告期内，行业整体回报低于基准指数 5%以下。

免责声明

本报告由粤开证券股份有限公司（以下简称“粤开证券”）提供，旨在派发给本公司客户使用。未经粤开证券事先书面同意，不得以任何方式复印、传送或出版作任何用途。合法取得本报告的途径为本公司网站及本公司授权的渠道，非通过以上渠道获得的报告均为非法，我公司不承担任何法律责任。

本报告基于粤开证券认为可靠的公开信息和资料，但我们对这些信息的准确性和完整性均不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。粤开证券可随时更改报告中的内容、意见和预测，且并不承诺提供任何有关变更的通知。本公司力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，不构成所述证券的买卖出价或询价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。在本公司及作者所知情的范围内，本机构、本人以及财产上的利害关系人与所评价或推荐的证券没有利害关系。

本公司利用信息隔离墙控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其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。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告作为作出投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用。如征得本公司同意进行引用、刊发的，须在允许的范围内使用，并注明出处为“粤开证券研究”，且不得对本报告进行任何有悖意愿的引用、删节和修改。

投资者应根据个人投资目标、财务状况和需求来判断是否使用资料所载之内容和信息，独立做出投资决策并自行承担相应风险。我公司及其雇员做出的任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

联系我们

广州市黄埔区科学大道60号开发区金控中心21-23层

北京市朝阳区红军营南路绿色家园媒体村天畅园6号楼2层

上海市浦东新区源深路1088号平安财富大厦20层

网址：www.ykzq.com