



医药生物

【粤开医药深度】ADC 药物蓄势待发，积跬致远，琢玉成器

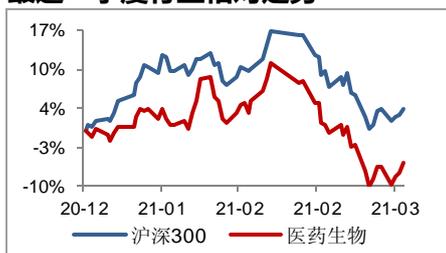
2021年3月25日

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

最近一季度行业相对走势



资料来源：聚源

近期报告

《【粤开医药深度】HER2 ADC 渐入收获期，星辰大海，砥砺前行》2021-03-13

《【粤开医药行业周报】胰岛素、精麻药品专项带量采购启动在即》2021-03-15

《【粤开医药行业周报】带量采购步入深水区，头孢氨苄联盟地区集采预热》

2021-03-22

摘要

优选靶点，避免扎堆。随着 DS-8201 革命性的成功，自 2020 年起，ADC 药物呈现出资本竞逐的局面。截至 2021 年 3 月，全球已有十款 ADC 药物获批上市，其中 Kadcyca 和 Adcetris 均于 2020 年在我国获批上市。从研发的角度，HER2 ADC 的研发管线已日渐拥挤，而 T-DM1 的先发优势和 DS-8201 的优异数据则进一步加剧了药物上市后的风险。从研发的角度，扎堆适应症“跟跑”的价值十分有限，走差异化的创新之路是企业弯道超车的捷径。布局 ADC 药物的企业应另辟蹊径，遴选“人迹罕至”的靶点和适应症加速创新，抢滩登陆，发挥先发优势。

ADC 产品涉及的技术呈现出高度的多样性和复杂性，差异化的设计会带来全新的产品。通过梳理已上市 ADC 产品的特点，我们抽丝剥茧，总结成功 ADC 产品的共性与发展趋势：

抗体：抗体经历了从鼠源抗体、人鼠嵌合单抗到人源化抗体的转变，逐步克服了人抗鼠抗体反应；IgG1 抗体的广泛使用，增强了 ADCC 和 CDC 作用；抗体亲和力不断提升，不良反应发生有望下降。

Linker：从不可剪切 Linker 到可剪切 Linker，再到 DolaLock Payload，旁观者效应 (Bystander effect) 从无到有，从有到优，更好地发挥旁杀伤作用；从随机偶联到定点偶联，ADC 药物的均一性逐步提升，但考虑到至今尚无定点偶联 ADC 药物获批上市，后续仍需持续关注；使用聚乙二醇 (PEG) 连接物调整水油分布系数，改善 ADC 药物亲水性，可能有助于对抗 ADC 耐药。

Payload：尽管微管蛋白抑制剂使用较广，但与 DNA 抑制剂相比，存在半衰期较长、抗癌谱较窄，靶点数量较多等弊端，正逐步被 DNA 抑制剂取代。新一代 ADC 药物凭借中等毒性的 Payload 搭配高 DAR 的设计，不仅可以更好地发挥抗肿瘤作用，而且脱靶毒性有望降低。Mersana 公司的 Fleximer 平台目前已经实现 DAR 高达 10-12 的 ADC 药物，可进一步改善效应分子的运输效率。

受全球创新浪潮的冲击和 ADC 药物的更新迭代，国内 ADC 药物的研发热情高涨，一批生物医药企业相继奔赴 ADC 药物创新的战场。除了荣昌生物、浙江医药等重点布局 HER2 ADC 产品，云顶新耀、科伦药业、君实生物布局了 Trop2 ADC 产品，康诺亚/美雅珂布局了 Claudin 18.2 ADC 产品，恒瑞医药、荣昌生物深耕于 cMET ADC 产品。未来，我国 ADC 药物市场将呈现出百花齐放、百舸争流的繁荣景象。

风险提示

药物研发不及预期，药品降价风险，研发同质化风险



目 录

一、ADC 药物发展趋势	4
(一) 抗体的发展趋势	5
(二) Linker 的发展趋势	6
(三) Payload 的发展趋势	8
二、CD30-ADC	9
(一) Adcetris：血液肿瘤领域最成功的 ADC 药物	9
(二) 国内 CD30 ADC：复旦张江/交联药物独家布局	13
三、CD22-ADC	13
(一) Besponsa：FDA 批准的首款靶向 CD22 的 ADC 药物	13
(二) Lumoxiti：开启毛细胞白血病治疗新纪元	14
四、Trop2 ADC	16
(一) Trodelvy：首个治疗 mTNBC 的 ADC 药物	17
(二) Datopotamab Deruxtecan(DS-1062)：晚期 NSCLC 的潜在用药，已启动III期临床	19
(三) 国内 Trop2 ADC 布局	22
五、其他热门 ADC 靶点	23
(一) EpCAM ADC：齐鲁 License in Vicineum	23
(二) Nectin-4 ADC：Padcev 尿路上皮癌后线新疗法	25
(三) Claudin 18.2：康诺亚独家布局	28
六、国内主要 ADC 药物研发企业	28
七、风险提示	30

图表目录

图表 1：全球获批上市的 ADC 药物一览	4
图表 2：鼠源单抗、人鼠嵌合单抗、人源化单抗和全人源化单抗区别	5
图表 3：IgG1 与 IgG4 区别	5
图表 4：曲妥珠单抗与 Disitamab 的亲合力对比	6
图表 5：DolaLock Payload 机制	6
图表 6：全球在研随机偶联、定点偶联 ADC 药物数量	7
图表 7：Trodelvy 化学结构	7
图表 8：SN38 与 DXd 化学结构	8
图表 9：CD30 在淋巴瘤中的表达水平	9
图表 10：Adcetris 化学结构	9
图表 11：Adcetris 适应症	10
图表 12：Adcetris 作用机制	10
图表 13：Adcetris 全球销售额	10
图表 14：SG035-0004 研究患者肿瘤最大缩小程度	11
图表 15：Adcetris 治疗 sALCL 的 OS、PFS 数据	11
图表 16：SG035-0003 研究患者肿瘤最大缩小程度	12



图表 17：总体和 CR 患者的 OS 和 PFS 数据.....	12
图表 18：Besponsa 化学结构.....	13
图表 19：Besponsa 作用机制.....	14
图表 20：Lumoxiti 作用机制.....	15
图表 21：Trop2 通路示意图.....	16
图表 22：中国三阴乳腺癌药物市场规模（亿元）.....	16
图表 23：Trodelvy 化学结构.....	17
图表 24：Trodelvy 的 ORR 与 PFS 数据.....	18
图表 25：ASCENT II 期实验数据.....	18
图表 26：Trodelvy 与 TPC 方案 mTNBC 临床结果对比.....	19
图表 27：DS-1062 化学结构.....	19
图表 28：DS-1062 双方合作条款.....	20
图表 29：NCT03401385 实验设计.....	21
图表 30：DS-1062 爬坡实验肿瘤大小变化.....	21
图表 31：DS-1062 肿瘤缓解率.....	21
图表 32：DS-1062 与治疗相关不良反应.....	21
图表 33：Dose expansion 实验设计.....	22
图表 34：三个剂量组 ORR、DCR、PFS 数据.....	22
图表 35：Trop-2 ADC 药物国内在研企业一览.....	22
图表 36：Vicineum 作用机制.....	24
图表 37：Vicineum 临床适应症一览.....	24
图表 38：Vicineum 疗效与安全性数据.....	25
图表 39：Padcev 作用机制.....	26
图表 40：EV-201 试验设计.....	27
图表 41：EV-201 队列 1 试验数据.....	27
图表 42：Claudin 蛋白示意图.....	28
图表 43：Claudin-19.2 ADC 药物国内在研企业一览.....	28
图表 44：国内 ADC 研发概况.....	29



一、ADC 药物发展趋势

随着 DS-8201 革命性的成功,自 2020 年起,ADC 药物呈现出资本竞逐的局面。截至 2021 年 3 月,全球已有十款 ADC 药物获批上市,包括武田/Seattle Genetics 的 Adcetris、罗氏的 Kadcylla、辉瑞/惠氏的 Besponsa、辉瑞/惠氏的 Mylotarg、阿斯利康的 Lumoxiti、罗氏的 Polivy、第一三共/阿斯利康的 Enhertu、Immunomedics 的 Trodelvy、GSK 的 Blenrep。其中, Kadcylla 和 Adcetris 均于 2020 年在国内上市。

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。布局 ADC 药物的企业或应另辟蹊径,遴选“人迹罕至”的适应症加速创新,抢滩登陆,发挥先发优势。

图表1：全球获批上市的 ADC 药物一览

公司	商品名	通用名	单抗	连接子	靶点	Payload	DAR	主要适应症	FDA 批准	NMPA 批准
辉瑞/惠氏	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	IgG4	Acetyl Butyrate	CD33	卡奇霉素	4	急性髓性白血病	2000/5/17 2017/9/1	-
武田和 Seattle Genetics	Adcetris	Brentuximab vedotin	IgG1	Mc-Val-Cit-PABC	CD30	MMAE	4	霍奇金淋巴瘤	2011/8/19	2020/5/13
罗氏	Kadcyla	Trastuzumab emtansine	IgG1	SMCC	HER2	DM1	3.5	HER2 阳性乳腺癌	2013/2/22	2020/1/22
辉瑞/惠氏	Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	IgG4	Acetyl Butyrate	CD22	卡奇霉素	6	急性淋巴细胞白血病	2017/8/17	-
阿斯利康	Lumoxiti	Moxetumomab Pasudotox	IgG1	Mc-Val-Cit-PABC	CD22	PE38	-	毛细胞白血病	2018/9/13	-
罗氏	Polivy	Polatuzumab vedotin	IgG1	Mc-Val-Cit-PABC	CD79b	MMAE	3.5	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2019/6	-
Seattle Genetics/ 阿斯泰来	Padcev	Enfortumab Vedotin	IgG1	Mc-Val-Cit-PABC	Nectin-4	MMAE	4	尿路上皮癌	2019/12	-
第一三共/ 阿斯利康	Enhertu	Fam-trastuzumab deruxtecan	IgG1	Maleimide GGFG peptide	HER2	DXd	8	HER2 阳性乳腺癌、HER2 阳性胃癌	2019/12/20	-
Immunomedics	Trodelvy	Sacituzumab govitecan	IgG1	CL2A-SN38	Trop-2	SN38	7.6	三阴乳腺癌	2020/04/22	-
GSK	Blenrep	Belantamab mafodotin	IgG1	Mc-MMAF	BCMA	MMAF	4	多发性骨髓瘤	2020/08/06	-

资料来源：药事纵横、粤开证券研究院

ADC 药品涉及的技术表现出高度的多样性、复杂性和演变性,差异化的设计带来全新的产品。在 ADC 药品的设计中,抗体、连接技术和细胞毒药物是三大关键考量因素。对于相关概念及 HER2 ADC 产品的介绍,可参考《HER 2 ADC 渐入收获期,星辰大海,砥砺前行》一文,本文将重点介绍 ADC 药物中抗体、连接技术和细胞毒药物的发展趋势。

（一）抗体的发展趋势

（1）鼠源抗体、人鼠嵌合单抗——人源化抗体

从第一代 ADC 到第二、三代 ADC 药物，抗体经历了鼠源单抗、人鼠嵌合单抗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。在已上市的 ADC 药物中，靶向 CD22 的 Lumoxiti 采用鼠源 IgG1 抗体，靶向 CD30 的 Adcetris 采用人鼠嵌合单抗，其余 ADC 产品均使用人源单抗。大批使用鼠源单抗/人鼠嵌合单抗的 ADC 药物倒在临床试验，根源在于这类抗体可被人体免疫系统识别，当作异源抗体被快速清除。

图表2：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

（2）IgG4——IgG1

辉瑞的 ADC 产品普遍采用 IgG4 抗体，例如 Mylotarg 和 Besponsa 均使用 IgG4 抗体。但其他公司则更青睐 IgG1 抗体，这是由于 IgG4 不具备 ADCC、CDC、ADCP 作用且在低 PH 条件下容易聚集，而 IgG1 抗体不但 ADCC 和 CDC 活性较强，且拥有较高的稳定性。

但是，ADCC 和 CDC 作用对于 ADC 药物发挥药效的帮助究竟几何，仍难下定论，毕竟，ADC 药物主要依靠细胞毒药物发挥杀伤作用且须快速内吞。与这一机制类似的为免疫检查点抑制剂，由于免疫检查点抑制剂不依赖 ADCC 和 CDC 作用，且为了规避 IgG1 亚型在特殊情况下诱发细胞因子风暴的潜在风险，因此普遍采用 IgG4 亚型，如 O 药、K 药、卡瑞利珠单抗。此外，尽管 T 药采用了 IgG1 亚型，但去除了糖基化，不发挥 ADCC 的作用。

图表3：IgG1 与 IgG4 区别

抗体亚型	IgG1	IgG4
血浆中含量	60%-70%	1-4%
血浆半衰期	21 天	21 天
FcγR 亲和力	强	弱
ADCC 活性	强	弱
CDC 活性	强	无

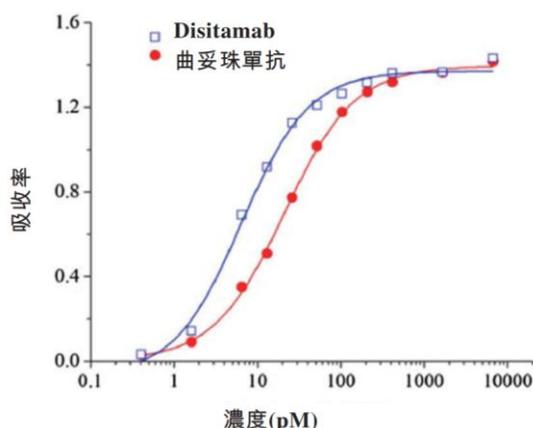
资料来源：丁香园、粤开证券研究院

（3）抗体亲和力提升

新一代 ADC 药物往往采用亲和力更强的单抗。随着抗体亲和力的提升，抗体与低表达靶点的结合能力更强，所需的药物剂量相对更低，产生的不良反应越少。抗体亲和力通常可用 EC50 或 IC50 表示，EC50 和 IC50 的值越小，代表抗体亲和力越高。

对于 HER2 ADC 药物，绝大多数 ADC 药物均使用曲妥珠单抗，荣昌生物另辟蹊径，在 RC48 中采用 Disitamab 新型抗体。Disitamab 的亲和力显著高于曲妥珠单抗，与曲妥珠单抗 20.1pM 的 EC50 相比，Disitamab 的 EC50 仅 6.4pM。凭借更强的亲和力，RC48 在 HER2 低表达的乳腺癌和胃癌上表现同样优异。

图表4：曲妥珠单抗与 Disitamab 的亲合力对比



资料来源：荣昌生物招股说明书、粤开证券研究院

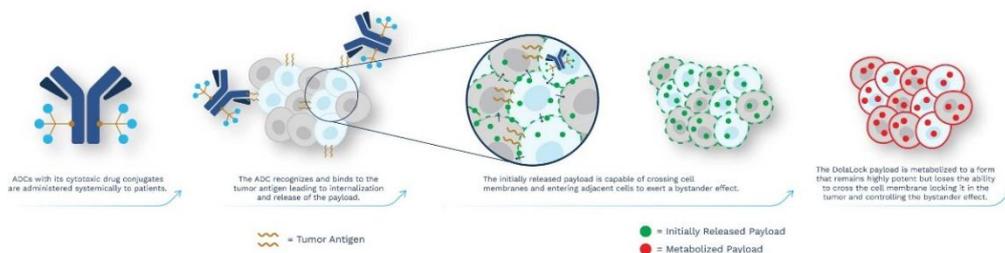
(二) Linker 的发展趋势

(1) 不可剪切——可剪切

可剪切的 ADC 药物正在成为主流。在酸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，小分子毒素可穿透细胞膜进入相邻肿瘤细胞，发挥旁观者效应 (Bystander effect)。

但旁观者效应是一把“双刃剑”。当相邻细胞为癌细胞时，Bystander effect 可发挥积极的作用，即实现旁杀伤；但是当相邻细胞为正常细胞时，Bystander effect 则会“误杀”。针对这一问题，Mersana 公司研发了 DolaLock Payload，该 payload 为 Auristatin 类衍生物。携带 DolaLock Payload 的 ADC 药物进入靶细胞后 ADC 在特定条件下裂解，Payload 发挥旁观者效应。但 DolaLock Payload 的旁观者效应仅可持续一段时间，随后 Payload 代谢为一种依旧高效、但无法跨膜的形式，将 Payload “锁”在原靶细胞中，进而有效控制旁观者效应。

图表5：DolaLock Payload 机制



资料来源：Mersana、粤开证券研究院

(2) 随机偶联 (赖氨酸——半胱氨酸) ——定点偶联

随机偶联主要包括赖氨酸随机偶联与半胱氨酸随机偶联，就二者比较，半胱氨酸 (-SH) 的偶联方式较赖氨酸 (-NH₂) 的偶联方式异质性更小，附着部位更容易预测。原因在于 IgG 仅含有 4 个链间二硫键，仅可产生 8 个有效负荷供偶联，远低于抗体上存在的 80-100 个赖氨酸偶联位点。而赖氨酸偶联还会产生大量的裸抗，Mylotarg 裸抗的概率高达 50%，导致其一度沦为昂贵且高副作用的“单抗”药物。



新一代的 ADC 药物普遍采用定点偶联的连接方式，如新码生物的 ARX788 使用非天然氨基酸定点偶联技术，科伦药业的 A166 采用赖氨酸定点定量偶联技术等。但定点偶联是否真的优于随机偶联，目前仍难下定论，毕竟目前尚无定点偶联的 ADC 产品获批上市，而 Seattle Genetics 的定点偶联产品已全部宣告失败。此外，定点偶联往往产生 DAR 在 2-4 区间的 ADC 药物，低 DAR+高毒性 Payload 一度被认为是最优 ADC 药物的设计模式，但这一概念随着 DS-8201 (Enhertu) 和 Trodelvy 的上市而备受质疑。

图表6：全球在研随机偶联、定点偶联 ADC 药物数量

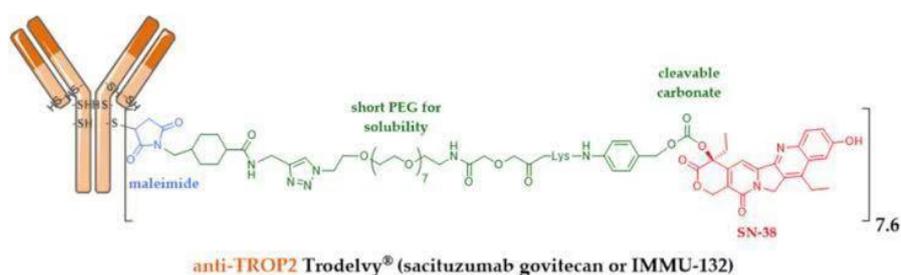


资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

(3) 疏水性——亲水性

ADC 药物的疏水性问题可能导致癌细胞上调 MDR1 的表达，产生过量 P-糖蛋白，将 ADC 药物泵出细胞外，减低了细胞内的药物浓度并使细胞产生多重耐药性 (MDR)。由于 P-糖蛋白作用的常为疏水性分子，因此可通过改善药物在水中的溶解度削弱 MDR 效果。在药物的设计中，可使用聚乙二醇 (PEG) 连接物调整药物水油分布系数。Immunomedics 研发的 Trodelvy 便运用了较短的聚乙二醇化单元连接体结构，改善了药物在水中的溶解度，可能有助于对抗 ADC 耐药。

图表7：Trodelvy 化学结构



资料来源：Immunomedics、粤开证券研究院

(4) 偶联组合

偶联组合基于各公司的技术平台。如辉瑞采用 Acetyl Butyrate+卡奇霉素的组合、基因泰克采用 SMCC+DM1 的组合、Seattle Genetics 采用 Mc-Val-Cit-PABC+MMAE 的组合、第一三共采用马来酰亚胺-GGFG+Dxd 的组合。不同公司的偶联组合各有千秋，并不存在完美的组合，如 Mc-Val-Cit-PABC 中的马来酰亚胺可在血浆中发生逆向 Michael 加成反应，导致去共轭，或诱发脱靶毒性。

(三) Payload 的发展趋势

(1) 微管蛋白抑制剂——DNA 抑制剂

ADC 药物的 Payload 主要包括微管蛋白抑制剂和 DNA 抑制剂。在微管蛋白抑制剂中，美登素类和 Auristatin 类使用最广泛。在二者的选择上，由于 Auristatin 类的毒性较美登素类更强，越来越多的 ADC 药物倾向于使用 MMAE 或 MMAF。通过梳理已上市的 ADC 产品，仅 Kadcylla 使用 DM1 作为 Payload，Adcetris、Polivy 和 Padcev 均使用 MMAE，Blenrep 使用 MMAF。

就 MMAE 和 MMAF 比较，由于 MMAF 可产生具有带负电荷的羧基末端苯丙氨酸残基的代谢物，因此无法像 MMAE 跨膜发挥旁观者效应。MMAF 的优势在于药物的最大耐受量较高，不需要可裂解 Linker 也可高效地发挥抗肿瘤作用。

除了广泛运用的微管蛋白抑制剂，DNA 抑制剂正在崭露头角，Enhertu 和 Trodelvy 分别使用 DXd 和 SN-38 作为 payload。DXd 和 SN-38 均是 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂，前者的活性是伊立替康的 10 倍，干扰 DNA 复制、重组和基因表达；SN-38 是伊立替康的活性代谢物。与微管蛋白抑制剂相比，DNA 抑制剂具有诸多优势：

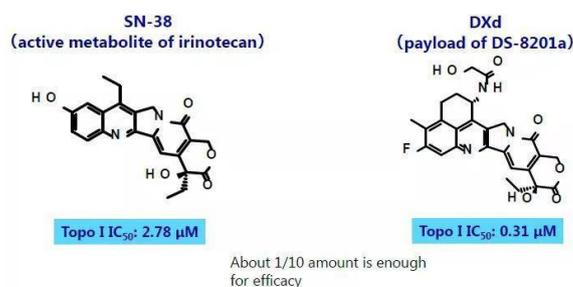
第一，细胞内微管蛋白抑制剂的靶标数量远超 DNA 抑制剂的靶标数量，在 ADC 携带相同数量弹头进入细胞的情况下，DNA 抑制剂能发挥更好的杀伤作用；

第二，微管蛋白抑制剂半衰期较长，DNA 抑制剂半衰期短，不易在体内发生蓄积；

第三，微管蛋白抑制剂抗癌谱较窄，对于结直肠及大部分胃肠道肿瘤活性较低，可能不适用于不敏感肿瘤的治疗，Kadcyla 对晚期胃癌已宣布无效。

从这些特性分析，我们认为，DNA 抑制剂未来有望替代微管蛋白抑制剂。

图表8：SN38 与 DXd 化学结构



资料来源：Immunomedics、第一三共、粤开证券研究院

(2) 低 DAR——高 DAR

在传统 ADC 药物的设计中，由于化学接头的局限性，不得使用高毒性的 Payload 并采用 DAR 为 3~4 的设计。但随着 DS-8201 和 Trodelvy 的巨大成功，科学家将目光投向高 DAR 的设计中，前者采用了 DAR 为 8 的设计，后者的 DAR 高达 7.4。通过高 DAR+中等毒性 Payload 的组合，不但可以更好地发挥抗肿瘤作用，而且脱靶毒性有望降低。

目前，科学家们正将目光投向更高 DAR 的药物。Mersana 公司的 Fleximer 平台可设计出 DAR 达 10-12 的 ADC 药物。Fleximer 是一种可生物降解的、高度生物相容的、水溶性的聚合物，一端通过可剪切连接子连接细胞毒药物，一端通过不可剪切连接子连接单抗，提升 ADC 药物的 DAR 值，改善效应分子的运输效率。



但是，值得注意的是，高 DAR 的设计或牺牲了 ADC 药物的稳定性和均一性，可能引起抗体的集聚，影响 ADC 药物的药效。

二、CD30-ADC

CD30 是肿瘤坏死因子 (TNF) 受体超家族成员之一。健康个体中，CD30 低表达于正常激活的 T 细胞和 B 细胞表面，在正常细胞中不表达。在霍奇金淋巴瘤和间变大细胞淋巴瘤表面，CD30 常处于高表达。此外，研究发现 CD30 与细胞的增殖和死亡密切相关，特别是其胞内结构部分可与 TNFR 相关因子家族的多个成员相互作用，不仅能够通过 JNK 和 p38 途径诱导细胞凋亡，还可以依赖 NF-κB 途径介导细胞活化。

CD30 的以上特征符合理想靶抗原的特点：在靶细胞表面高度一致性表达，在正常组织低表达，差异化的表达模式可减少脱靶（肿瘤外）毒性；此外，靶抗原脱落概率极低，防止游离抗原与循环中的 mAb 结合造成的失效。

图表9：CD30 在淋巴瘤中的表达水平

Lymphoma	CD30 Expression (%)
DLBCL*	25%
**DLBCL (Epstein Barr virus positive)	90%
T cell lymphomas*	59%*
Peripheral T cell Lymphoma, NOS (PTCL-NOS)	64%*
Angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL)	43%*
Extranodal NK/T cell lymphoma	80%*
**Mycosis fungoides (MF)	59%*
**Mycosis fungoides-transformed (MF-T)	100%*
**Enteropathy-associated T cell lymphoma-I (EATL-I)	100%*
**Enteropathy-associated T cell lymphoma-II (EATL-II)	0%*

*Expression of CD30 based on IHC ≥1+ (<25% cell positive by IHC-BerH2 antibody clone),**Low sample size

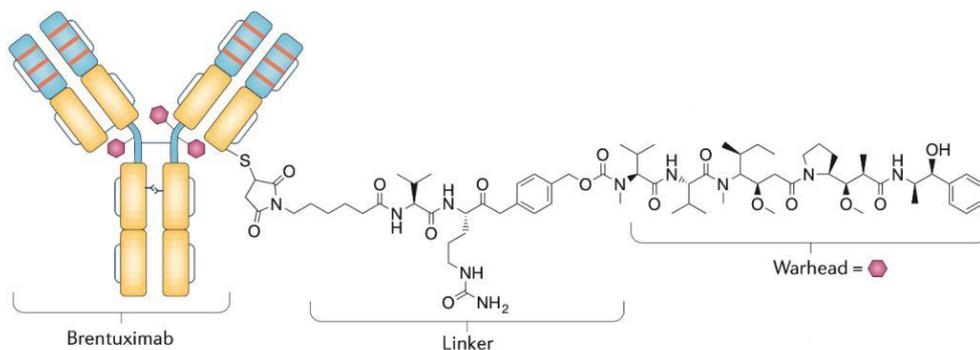
CD30 expression is 100% in classical HL, systemic and cutaneous ALCL, and lymphomatoid papulomatosis.

资料来源：Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma、粤开证券研究院

(一) Adcetris：血液肿瘤领域最成功的 ADC 药物

Brentuximab Vedotin (维布妥昔单抗) 商品名为 Adcetris，是一种靶向 CD30 的抗体偶联药物 (ADC)。Adcetris 由 3 个组分构成：(1) 靶向 CD30 的人鼠嵌合单抗 Brentuximab；(2) 瓜氨酸-缬氨酸随机偶联的二肽连接子；(3) 小分子药物 MMAE (Auristatin E)，DAR=4。

图表10：Adcetris 化学结构



资料来源：Seattle Genetics、粤开证券研究院



FDA 批准：Adcetris 由西雅图遗传公司 (Seattle Genetics) 研制，2009 年，西雅图遗传与武田制药达成协议，后者获得 Adcetris 除美国和加拿大以外国家的商业化权力。2011 年，Adcetris 获 FDA 批准上市，目前已获批六个适应症。

NMPA 批准：2020 年 5 月，Adcetris (安适利) 获 NMPA 批准上市，用于治疗复发或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤或 CD30 阳性霍奇金淋巴瘤成人患者。

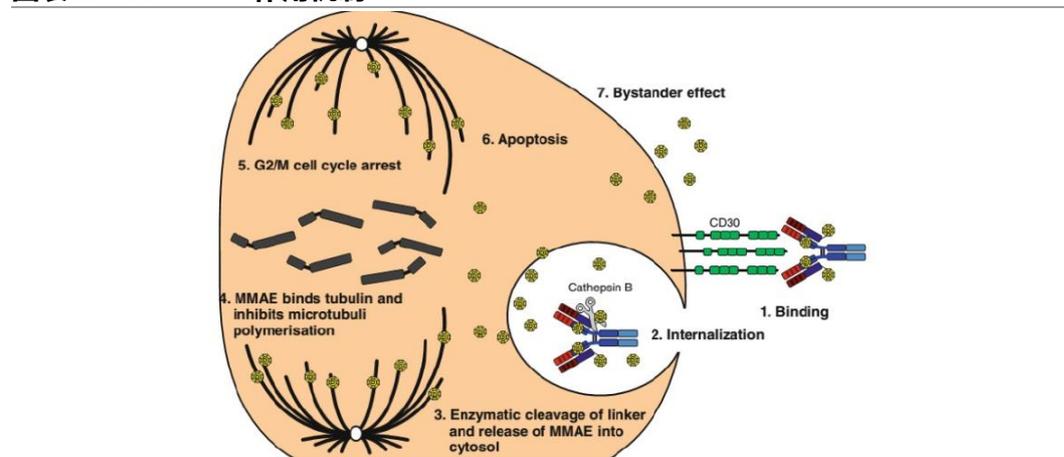
图表11：Adcetris 适应症

适应症	
与化疗 AVD 方案联用治疗经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL)	一线
治疗高复发风险或自体干细胞骨髓移植 (Auto-HSCT) 后进展的经典型霍奇金淋巴瘤	二线
用于至少 2 次前序化疗失败后的经典型霍奇金淋巴瘤	三线
与环磷酰胺、多柔比星和强的松联合一线治疗系统性间变大细胞淋巴瘤或其他 CD30 阳性的外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)	一线
用于治疗至少一次化疗方案失败后的系统性间变大细胞淋巴瘤	二线
用于治疗前序治疗后的原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤或 CD-30 阳性蕈样真菌病	二线

资料来源：FDA、粤开证券研究院

作用机制：当 Adcetris 与肿瘤细胞膜 CD30 受体结合后，Adcetris 主要通过网格蛋白介导的内吞作用内化进入溶酶体，随后二肽被蛋白酶水解断裂，最终 MMAE 与细胞质的微管蛋白结合从而阻滞细胞周期的 G2/M 期，使细胞死亡。由于采用了可裂解的 Linker，MMAE 可透过细胞膜作用于周围细胞，对 CD30 非阳性肿瘤细胞产生细胞毒效应。

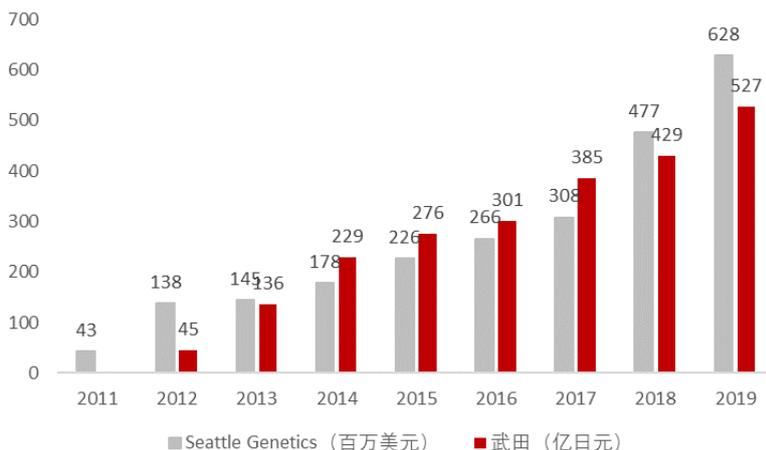
图表12：Adcetris 作用机制



资料来源：Seattle Genetics、粤开证券研究院

销售数据：自 2011 年上市以来，Adcetris 市场一路高歌猛进。2019 年，Adcetris 美国和加拿大市场销售额达 6.28 亿美元，其他市场销售额达 527 亿日元。据 Clarivate 预测，Adcetris2020 年全球市场将达 11.7 亿美元，2024 年将突破 20 亿美元。

图表13：Adcetris 全球销售额



资料来源：Seattle Genetics 财报、武田财报、粤开证券研究院

系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL)

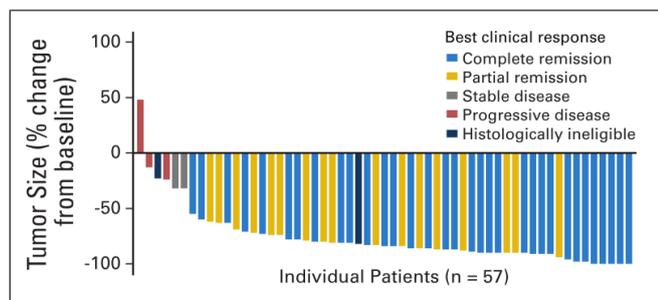
实验设计：Adcetris 系统性间变性大细胞淋巴瘤的获批基于 SG035-0004 试验。SG035-0004 研究是一项关键性、II期、单臂、开放标签的多中心临床试验，旨在评估 Adcetris 单药治疗复发或难治性 sALCL 的疗效和安全性。研究纳入 58 例年龄≥12 岁，可测量病灶≥1.5 cm 和氟脱氧葡萄糖摄取、ECOG 体能状态评分为 0 或 1、既往接受≥1 种治疗方案、CD30 阳性复发或难治性 sALCL 患者，给予维布妥昔单抗治疗最多 16 个疗程。主要终点是由 IRF 评估的 ORR。

实验结果

疗效数据：58 例患者中 97%的复发或难治性 sALCL 患者实现肿瘤缩小，客观缓解率 (ORR) 达 86%，完全缓解 (CR) 率达 57%，部分缓解 (PR) 率达 29%。5 年长期随访数据显示，总人群 5 年生存率 (OS) 达 60%，5 年无进展生存率 (PFS) 达 39%，中位 PFS 为 20 个月。5 年 38 例 (66%) 获得完全缓解 (CR)，完全缓解率达 79%，5 年 PFS 率达 57%。

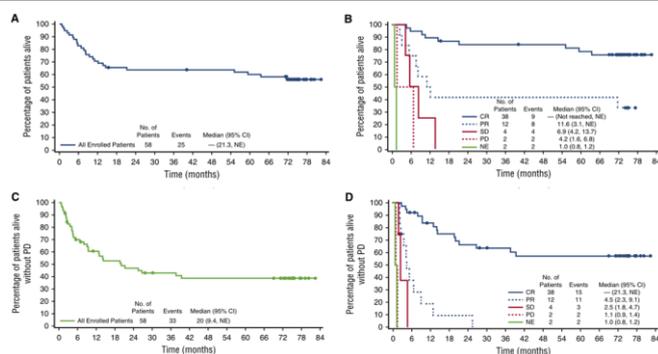
安全性数据：周围神经病变 (PN) 发生率为 57% (33/58 例)。PN 可控且可逆，在末次随访时，91%PN 患者的症状完全消退 (67%) 或改善 (24%)。Adcetris 于 2012 年收到 FDA 的进行性多灶性白质脑病的黑框警告。

图表14：SG035-0004 研究患者肿瘤最大缩小程度



资料来源：2020EHA、粤开证券研究院

图表15：Adcetris 治疗 sALCL 的 OS、PFS 数据



资料来源：2020EHA、粤开证券研究院

CD30 阳性霍奇金淋巴瘤



实验设计：CD30 阳性霍奇金淋巴瘤适应症的获批基于 SG035-0003。

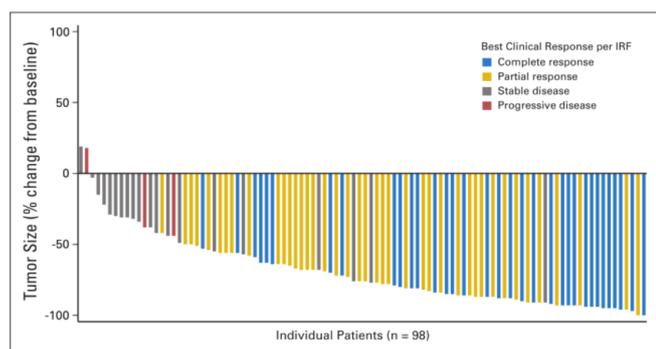
SG035-0003 是一项关键性、II期、单臂、开放标签、多中心临床试验，旨在评估 Adcetris 单药用于自体造血干细胞移植后复发或难治性 CD30 阳性 HL 患者的疗效和安全性。研究共纳入 102 例患者，为年龄≥12 岁、可测量病灶≥1.5 cm、ECOG 体力状态评分为 0 或 1、既往接受大剂量化疗和自体造血干细胞移植（ASCT）CD30 阳性的复发或难治性 HL 患者，给予维布妥昔单抗治疗最多 16 个疗程。主要终点是由独立审查机构（IRF）评估的客观缓解率（ORR）。

实验结果

疗效数据 在 SG035-0003 研究中，94%的复发或难治性 cHL 的患者实现肿瘤缩小，整体人群 ORR 为 75%，CR 率为 34%，疾病控制率（DCR）为 96%。获得 ORR 患者的中位 DOR 为 6.7 个月，获得 CR 患者的中位 DOR 接近 2 年。5 年长期随访数据显示，中位总生存期（OS）和 PFS 分别为 40.5 个月和 9.3 个月，估计的 5 年 OS 率和 PFS 率分别为 41%和 22%，获得 CR 患者 5 年 OS 率的 PFS 率分别为 64%和 52%。

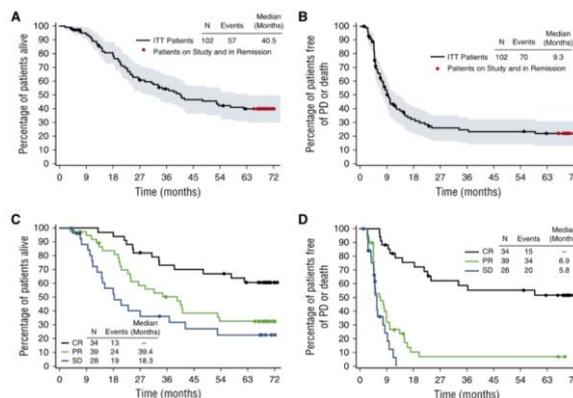
安全性数据：不良反应总体可控，56 例（55%）患者出现 PN，但症状恢复比例较高，73%的患者可以完全消退（41/56 例），14%改善（8/56 例）。

图16：SG035-0003 研究患者肿瘤最大缩小程度



资料来源：2020EHA、粤开证券研究院

图17：总体和 CR 患者的 OS 和 PFS 数据



资料来源：2020EHA、粤开证券研究院

非干细胞移植候选复发或难治性 cHL 患者

实验设计：C2507 研究为一项 4 期单臂临床试验，研究共纳入 60 例既往至少接受一次化疗方案且开始维布妥昔单抗治疗时不适合进行干细胞移植（SCT）或多药治疗的复发或难治性 cHL 患者。中位治疗 7 个周期，在后续治疗中，28 例（47%）的患者在接受中位数为 7 个周期的维布妥昔单抗治疗后继续接受 SCT，而 32 例（53%）患者在接受中位 7 周期维布妥昔单抗治疗后未接受后续 SCT。

实验结果

疗效数据：根据 IFR 评估，意向性治疗人群（ITT）的 ORR 为 50%。在 30 例 CR（7 例）或 PR（23 例）患者中，至缓解的中位时间为 6 周，至最佳总体缓解的中位时间为 11 周。

接受 > 1 次既往癌症相关治疗的患者，ORR 为 51%，6 例（12%）患者报告的 CR 的最佳总体缓解，19 例（39%）患者报告 PR 的最佳总体缓解。接受一次既往癌症相关治疗的患者的 ORR 为 45%，1 例（9%）报告 CR，4 例（36%）报告 PR。



(二) 国内 CD30 ADC : 复旦张江/交联药物独家布局

国内针对 CD30 进行 ADC 布局的企业数量较少,目前处于临床阶段的仅有复旦张江/交联药物的 F0002-ADC。F0002 由三个部分组成:人鼠嵌合抗 CD30 单克隆抗体、硫醚连接子 (MCC) 和 DM1。F002 于 2016 年启动立项,适应症为复发/难治性 CD30 阳性血液肿瘤,2018 年 1 月完成临床前研究,2019 年 3 月 14 日启动 I 期临床,目前处于招募中状态。

三、CD22-ADC

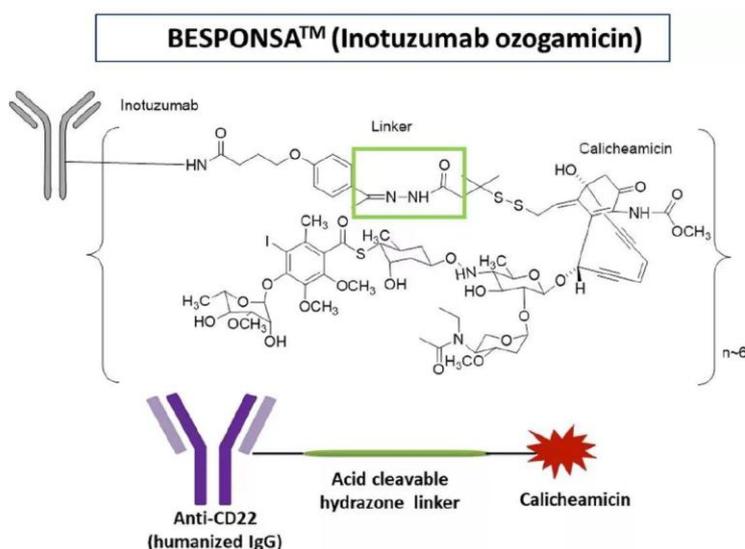
CD22 属于免疫球蛋白超家族和 SIGLEC (唾液酸结合 Ig 样凝集素) 家族,属于 B 细胞表面抑制性辅助受体之一,与 B 细胞的发展、分化和功能密切相关。研究发现,CD22 在大多数 B 细胞恶性肿瘤细胞表面均有表达,包括急性淋巴细胞白血病 (ALL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 和慢性淋巴细胞白血病 (CLL)。Immunomedics 是最早研究 CD22 的企业之一,早期以研发 CD22 单抗为主,但由于 CD22 容易内吞导致杀伤癌细胞作用较弱,因此对 CD22 研发的重点由单抗逐步转向 ADC 药物。目前,Besponsa 和 Lumoxiti 均获得 FDA 批准上市。针对 CD22 ADC 药物,国内尚无企业进入临床阶段。

(一) Besponsa : FDA 批准的首款靶向 CD22 的 ADC 药物

Inotuzumab ozogamicin (伊珠单抗奥唑米星) 商品名为 Besponsa,是辉瑞公司与合作伙伴联合开发的一款 ADC 药物。Adcetris 由 3 个组分构成:(1) 靶向 CD22 的人源 IgG4 单抗 Inotuzumab;(2) 可剪切的脞键;(3) DNA 抑制剂卡奇霉素, DAR=6。

技术: Besponsa 使用的 ADC 技术较为古老,Linker 技术为第一代的可剪切的脞键连接,脞键依靠酸水解,因此在血液中存在的时间有限。鉴于此,脞键局限于血液肿瘤,无法运用于实体瘤,因为 ADC 药物可在 30 分钟内到达血液肿瘤组织。首个上市的、靶向 CD33 的 ADC 药物 Mylotary 同样采用脞键和卡奇霉素,适应症为急性髓性白血病 (AML),但因安全性太差撤市,之后降低了药物剂量再次上市。

图表18 : Besponsa 化学结构



资料来源 : Pfizer 官网、粤开证券研究院

FDA 批准: 2017 年 8 月,美国 FDA 加速批准 Besponsa 上市,适应症为成人复发

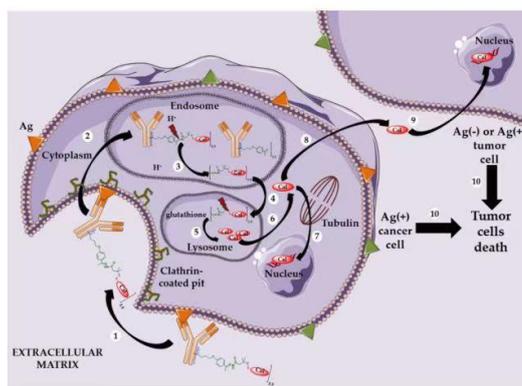


或难治性 B 细胞前体急性淋巴性白血病 (ALL) ,Besponsa 为 FDA 批准的首款靶向 CD22 的 ADC 药物。

NMPA 递交上市申请 :2020 年 1 月 ,辉瑞向 NMPA 递交了 Besponsa 的上市申请 ,适应症为复发性或难治性 CD22 阳性的急性淋巴细胞白血病。2020 年 3 月 9 日 ,Besponsa 纳入优先审评范围 ,这将进一步加速 Besponsa 在中国的上市进程。

作用机制 :CD22 抗原在 B 细胞表面普遍存在 ,Besponsa 可通过靶向癌细胞 ,与其表面的 CD22 抗原结合 ,内吞后进入癌细胞溶酶体 ,ADC 药物裂解后 ,卡奇霉素从偶联物上水解游离 ,进入细胞核 ,与 DNA 小沟结合。在卡奇霉素的作用下 ,DNA 双螺旋链断裂 ,癌细胞死亡。

图表19 : Besponsa 作用机制



资料来源 : 生物制药小编、粤开证券研究院

销售数据 :辉瑞并未公布 Besponsa 的销售数据 ,销售收入可能不足 1 亿美元。这源于 ALL 为相对罕见的疾病 ,美国成人 ALL 年发病人数约 3000 人 ,死亡人数约 1000 人。此外 ,Besponsa 尽管 CR 和 PFS 明显优于化疗 ,但 OS 并未明显改善。

急性淋巴瘤白血病 (ALL)

实验设计 : Besponsa 的 ALL 适应症的获批基于 III 期 INO-VATE ALL 试验结果 ,试验为一项随机、开放标签、国际、多中心研究 ,纳入 326 例成人复发或难治性 B 细胞 ALL 患者 ,患者被随机分为两组 ,分别接受 Besponsa 或标准化疗。主要终点是完全缓解率 (CR)。

实验结果

疗效数据 :试验结果显示 ,Besponsa 组中患者的完全缓解率 (CR) 为 81% (95% CI : 72%-88%) ,化疗组的 CR 仅为 29% (95% CI : 21%-39%)。在所有 CR 患者中 ,接受 Besponsa 治疗的患者其最小病灶残留 (MRD) 的阴性率为 78% (95% CI : 68%-87%) ,化疗组的这一数字为 28% (95% CI : 14%-47%)。此外 ,Besponsa 组患者的中位数总生存期 (OS) 为 7.7 个月 ,化疗组数据为 6.2 个月 ,OS 并未有明显改善。

安全性数据 Besponsa 携有严重肝损伤的黑框警告。常见的不良反应为血小板降低、白细胞减少、中性粒细胞减少、感染、贫血、疲乏、肝损伤 (ALT 和 AST 升高)。FDA 建议 ,孕妇和哺乳期女性慎用 Besponsa ,该药可能对胎儿和新生儿发育存在不良影响。

(二) Lumoxiti : 开启毛细胞白血病治疗新纪元

Moxetumomab Pasudotox 商品名为 Lumoxiti ,是阿斯利康研发的一款 ADC 药物。



Adcetris 由靶向 CD22 的鼠源 IgG1 单抗 Moxetumomab 和截短的真菌毒素 PE38 组成。

Lumoxiti 适应症为毛细胞白血病。毛细胞白血病 (HCL) 是一种罕见的、无法治愈的、进展缓慢的淋巴增殖性慢性白血病，以贫血、出血、脾脏肿大以及外周血及骨髓出现大量边缘不整齐呈伪足状或纤毛样突出的白细胞为特征。毛细胞白血病可导致骨髓生成过多的异常 B 细胞，从而阻止健康血细胞的产生。

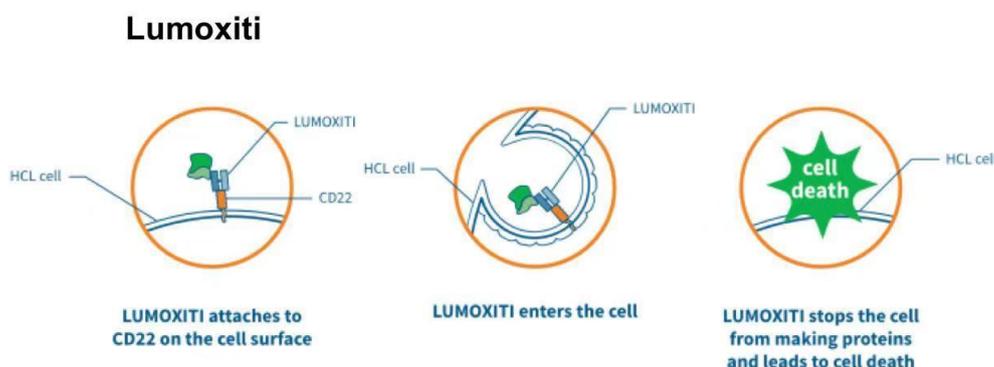
技术：Lumoxiti 是目前唯一获批的免疫毒素 ADC 药物。免疫毒素是用于选择性破坏具有某一特异性标记细胞的一类融合蛋白，通常是由具有高度特异性的单克隆抗体与具有强大杀伤作用的毒素分子通过化学交联构建而形成。免疫毒素具有高效、低毒、高特异性等特点，但免疫毒素也存在不少问题，如对靶组织的特异性杀伤作用弱，诱发不同程度的血管渗透综合征 (VLS) 等。

FDA 批准：2018 年 9 月，Lumoxiti 获 FDA 批准用于既往已接受过至少两种系统疗法 (包括嘌呤核苷类似物) 治疗失败的复发性或难治性毛细胞白血病 (HCL) 成人患者的治疗。Lumoxiti 是 20 年来首个被批准的用于复发以及难治性毛细胞白血病的新疗法。

EMA 批准：2021 年 2 月 13 日，Lumoxiti 获欧盟委员会批准上市，适应症与 FDA 相同。

作用机制：Lumoxiti 与 B 细胞 CD22 靶点结合后，药物内吞，细胞毒素 PE38 可抑制蛋白质的合成，诱导靶细胞凋亡。

图表20：Lumoxiti 作用机制



资料来源：药研网、粤开证券研究院

毛细胞白血病 (HCL)

实验设计：Lumoxiti 在美国和欧盟的获批基于关键性 III 期 (Study 1053) 临床研究的数据，该研究为一项单臂、多中心研究，在 80 例既往接受了至少 2 种方案的复发性或难治性 HCL 成人患者种开展，评估了 Lumoxiti 单药治疗的疗效和安全性。

实验结果

疗效数据：试验结果显示，Lumoxiti 单药治疗的总缓解率 (ORR) 为 75%，持久的完全缓解率 (CR) 为 36% (29/80)，定义为血液学缓解至少维持 180 天的完全缓解 (CR)。有 81% 的 CR 患者经理了微小残留病灶的根除，即 MRD 阴性状态。此外，病情获得 CR 的患者在 5 年后维持 CR 的概率为 61%。

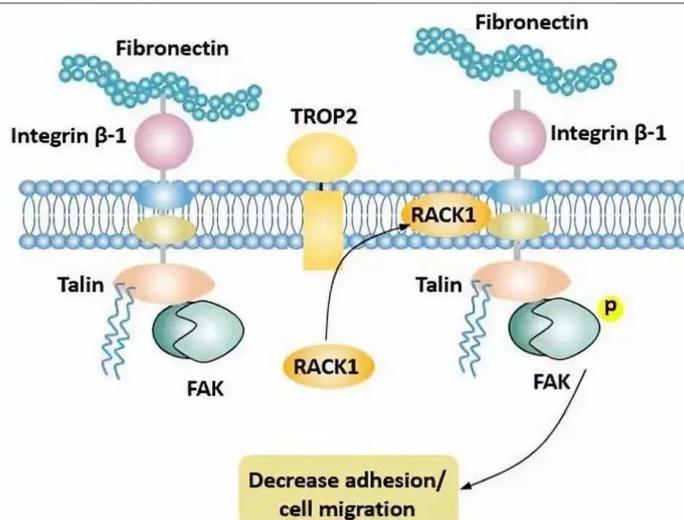
安全性数据：Lumoxiti 的常见 3 级或 4 级不良反应 (至少 ≥5%) 包括高血压、发热性中性粒细胞减少症、毛细血管渗透综合征 (CLS)、溶血性尿毒综合征 (HUS) 等，一

般副作用包括头晕、呼吸困难、呕吐、发烧、疲惫等。Lumoxiti 不推荐用于存在严重肾功能损害的患者。

四、Trop2 ADC

Trop2 是由 TACSTD 2 基因编码表达的细胞表面糖蛋白，又名肿瘤相关钙离子信号转导子 2 (TACSTD2)。研究表明，TROP2 在人体健康组织中有不同水平的表达，表达水平最高的是乳腺、肾脏以及胰脏的上皮组织。在肿瘤中，TROP2 的表达水平会出现显著升高，包括乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、宫颈癌等，科学家认为 TROP2 的高表达在肿瘤细胞的生长过程中起到关键作用，还与更侵袭性的疾病和预后不良相关。

图表21：Trop2 通路示意图

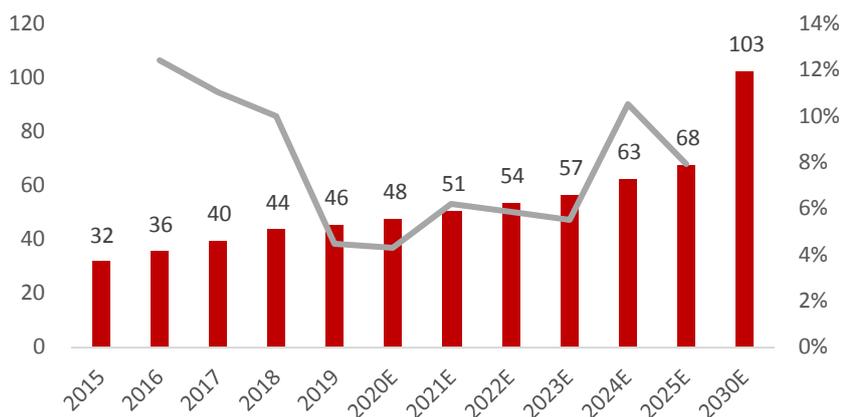


资料来源：Cusabio、粤开证券研究院

三阴乳腺癌 (Triple Negative Breast Cancer, TNBC) 为一种预后较差的侵袭性癌症，在乳腺癌中占比约 15%~20%。由于雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体-2 (HER2) 三个重要基因表达均为阴性，导致内分泌治疗及抗 HER2 靶向治疗对其疗效甚微，除了传统化疗以外，其他治疗方案十分有限。在三阴乳腺癌细胞中，由于 90% 以上的细胞表面糖蛋白均会出现 TROP2 的高表达，因此，科学家将目光投入 Trop2 药物的研发，以期治疗 TNBC。

2024 年我国 Trop2 ADC 药物市场规模有望达 7.56-9.45 亿元。我国 TNBC 发病人数自 2015 年至 2019 年以 1.8% 的年复合增长率由 4.6 万人增加至 4.9 万人。预计到 2024 年新发人数将达到 5.3 万人，到 2030 年新发人数达 5.6 万人。从中国 TNBC 药物市场规模，2015 年我国 TNBC 市场规模达 32 亿元人民币，2019 年增长至 45 亿元人民币，2024 年我国 TNBC 市场规模有望达 63 亿元，2030 年达到 103 亿元。我们预计，Trop2 ADC 药物上市后，由于价格远高于 PD-1/L1 等免疫疗法，市场渗透率预计达 12%-15%，2024 年市场规模有望达 7.56-9.45 亿元。

图表22：中国三阴乳腺癌药物市场规模（亿元）

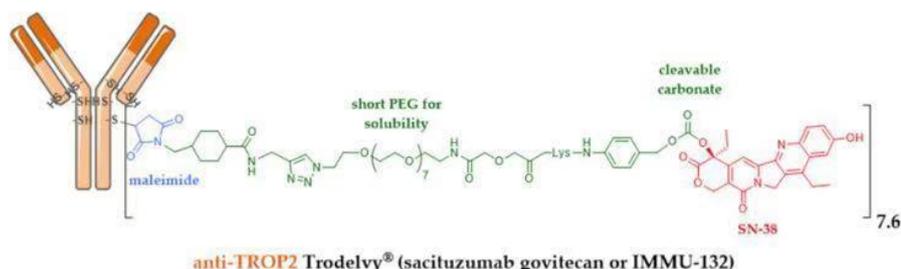


资料来源：弗若斯特沙利文、粤开证券研究院

(一) Trodelvy：首个治疗 mTNBC 的 ADC 药物

Sacituzumab Govitecan 商品名为 Trodelvy，由 Immunomedics（已于 2020 年 9 月被吉利德以 210 亿美元收购）研发，是目前全球唯一一款获批上市的靶向 Trop2 的 ADC 药物，适应症为三阴乳腺癌（TNBC）。Trodelvy 由 3 个组分构成：（1）靶向 Trop2 的人源单抗 Sacituzumab；（2）马来酰亚胺连接体；（3）拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38（伊立替康的活性代谢物），DAR=7.4。

图表23：Trodelvy 化学结构



资料来源：OncoLive、粤开证券研究院

技术：1) Trodelvy 采用中等毒性的拓扑异构酶抑制剂 SN-38，有效规避了微管抑制剂抗肿瘤谱狭窄等问题，进一步将适应症拓宽至三阴乳腺癌。通过中等毒素和高 DAR 的设计，药物的抗肿瘤效力进一步提升；2) 较短的聚乙二醇化单元连接体结构克服了药物的疏水性问题，改善了药物在水中的溶解度，可能有助于对抗 ADC 耐药；3) 可裂解 Linker，SN-38 进入旁细胞发挥 Bystander Effect。

FDA 批准：2020 年 4 月，Trodelvy 获得美国 FDA 加速批准上市，用于先前已接受过至少两种疗法治疗转移性疾病的转移性三阴性乳腺癌成人患者。Trodelvy 是 FDA 批准的首个专门治疗复发或难治性 mTNBC 的 ADC 药物。

NMPA 递交临床申请：2019 年 4 月，云顶新耀获得 Trodelvy 在大中华区、韩国及部分东南亚国家的独家权益，涉及金额高达 8.35 亿美元。2020 年 5 月，Trodelvy 获 NMPA 批准开展针对 mTNBC 的 I 期临床。2020 年 12 月 9 日，云顶新耀公告 Trodelvy 已完成用于转移性乳腺癌（mBC）亚洲 3 期临床试验首例患者给药。

新加坡递交上市申请：2021 年 1 月 6 日，云顶新耀已向新加坡卫生科学局递交

Trodelvy 用于治疗接受过至少两线既往治疗的转移性三阴乳腺癌患者 (mTNBC) 的新药上市申请。

(1) 转移性三阴乳腺癌 (mTNBC) ASCENT II期

实验设计：Trodelvy 的 mTNBC 适应症的获批上市基于 ASCENT 研究，研究纳入 108 名既往至少接受过 2 种标准化疗进展复发的转移性三阴性乳腺癌患者，以 1:1 比例随机分配到 Trodelvy 或 TPC 化疗组。Trodelvy 治疗组患者在重复的 21 天周期的第 1、8 天接受 10mg/kg 的剂量作为既定剂量方案展开研究。患者每 8 周进行一次肿瘤成像，主要终点为客观缓解率 (ORR) 与缓解持续时间 (DOR)。

实验结果

疗效结果 在 108 名曾接受至少二线治疗转移性 TNBC 患者中，客观缓解率 (ORR) 达 33.3%，其中完全缓解率 (CR) 达 2.8%，PR 达 30.6%，远高于化疗组的疗效。在对治疗有反应的 39 例患者中，中位缓解持续时间 (mDOR) 为 7.7 个月，中位无进展生存期 (mPFS) 为 5.5 个月。

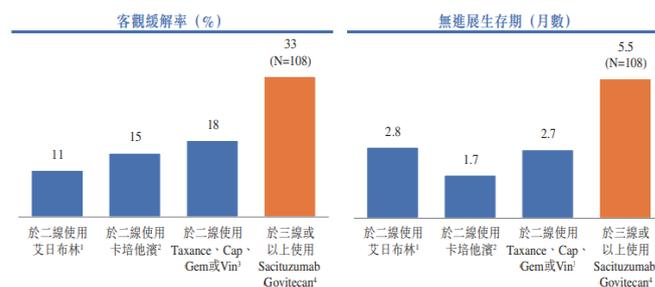
安全性数据：治疗常见的副作用为恶心，中性粒细胞减少，腹泻，疲劳，贫血，呕吐，脱发，便秘，食欲下降，皮疹和腹痛。

图表24：Trodelvy 的 ORR 与 PFS 数据

癌症类型	客观缓解率 (%)		无进展生存期 (月数)	
	其他药物	TRODELVY	其他药物	TRODELVY
mTNBC	11-15 (单化疗)	33	~2-3 (erib、gem、cap或vin)	5.5
mUC	9-14 (单化疗)	31*	~2.8-3 (单化疗)	7.3
HR+/HER2- mBC	11-13 (单化疗)	31	~2.5-3.1 (cap、gem或erib)	6.8

资料来源：云顶新耀招股说明书、粤开证券研究院

图表25：ASCENT II期实验数据



资料来源：云顶新耀招股说明书、粤开证券研究院

(2) 转移性三阴乳腺癌 (mTNBC) ASCENT III期

实验设计：ASCENT 研究是一项国际多中心、开放标签、随机、平行组的III期试验，入组了 529 例既往接受过至少两种化疗 (包括紫杉醇) 的复发难治 mTNBC，分别给予 Trodelvy 和 TPC (艾日布林、卡培他滨、吉西他滨或长春瑞滨)，研究的主要终点的未发生脑转移患者的 PFS，次要终点包括全部患者的 PFS、OS、ORR、DoR 和安全性。

实验结果

疗效数据：在主要终点方面，Trodelvy 组的中位 PFS 为 5.6 个月 (4.3~6.3)，TPC 组为 1.7 个月。在次要终点方面，Trodelvy 相比 TPC 组显著改善了患者 OS (12.1VS6.7 个月)，ORR (35%VS 5%)

安全性数据：Trodelvy 的药品标签中带有黑框警告，提示有严重中性粒细胞减少和腹泻的风险。Trodelvy 治疗组不良反应发生率低于 TPC 对照组 (4.7%VS 5.4%)，Trodelvy 组发生率高于 TPC 对照组的 3 级以上 TRAE 主要包括中性粒细胞缺乏症 (51%VS 33%)、腹泻 (10%VS 1%)、白细胞减少症 (10%VS 5%)、贫血 (8%VS 5%) 和粒细胞减少性发热 (6% VS 2%)。


图表26：Trodelvy 与 TPC 方案 mTNBC 临床结果对比

	Trodelvy	TPC
入组人群	N=267	N=262
试验方案	10mg/kg，第 1、8 天给药，21 天为一个周期	TPC (艾日布林、卡培他滨、吉西他滨/长春瑞滨)
实验结果	PFS	5.6 个月
	OS	12.1 个月
	ORR	35%
不良反应	Trodelvy 治疗组中位治疗周期 7 个，中位治疗时间 4.4 个月，未见严重心血管毒性事件，未见 2 级以上神经毒性事件和 3 级以上间质性肺病事件，未见治疗导致的死亡病例，不良事件导致治疗终止的发生率低于 TPC 对照组 (4.7% vs 5.4%)。SG 组发生率高于 TPC 对照组的 3 级以上治疗相关不良事件主要包括中性粒细胞缺乏症 (51% vs 33%)、腹泻 (10% vs 1%)、白细胞减少症 (10% vs 5%)、贫血 (8% vs 5%) 和粒细胞减少性发热 (6% vs 2%)	

资料来源：ESMO2020、粤开证券研究院

(3) 尿路上皮癌

实验设计：2020 年 9 月，在 ESMO 2020 虚拟大会上，Immunomedics 公布 Trodelvy 在治疗转移性尿路上皮癌 (mUC) 的关键性 II 期临床试验的结果。

实验结果

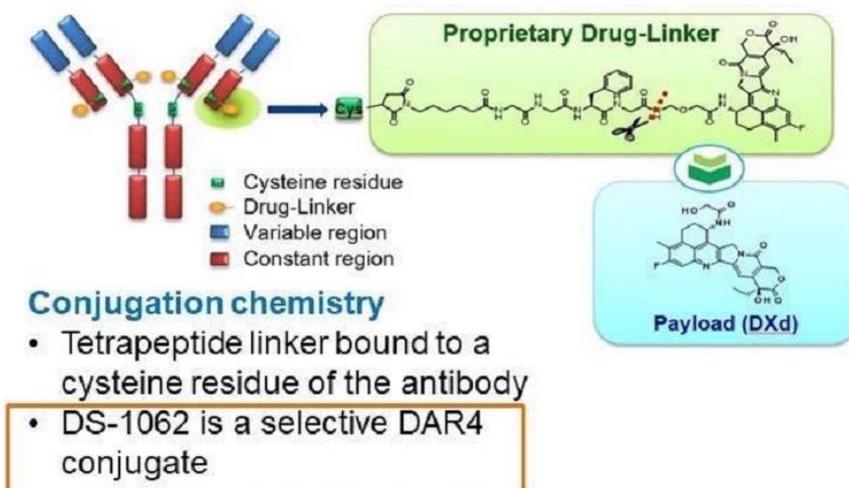
疗效数据：Trodelvy 达到 31% 的 ORR，CR 达 5%，mPFS 达 5.4 个月，mOS 达 10.5 个月。对比使用含铂治疗和免疫检查点抑制剂的患者 PFS 仅为 2-3 个月，优势较为明显。

结论：尿路上皮癌适应症有望于 2021 年获批上市。尽管与含铂与免疫检查点抑制剂相比，Trodelvy 优势明显，但与 Padcev 数据相比，数据难言亮眼。我们认为 Padcev 有望在尿路上皮癌领域树立新的标准。目前 Gilead 也在探索 Trodelvy 与 Keytruda 联用的试验。

(二) Datopotamab Deruxtecan(DS-1062)：晚期 NSCLC 的潜在用药，已启动 III 期临床

DS-1062 是由第一三共和阿斯利康联合开发靶向 Trop2 的 ADC 药物，目前 DS-1062 对比多西他赛治疗经治的晚期或转移性 NSCLC III 期临床已经开始招募患者。DS-1062 由 3 个组分构成：(1) 靶向 Trop2 的人源 IgG1 单抗 Datopotamab；(2) 可裂解半胱氨酸 Linker；(3) 拓扑异构酶 I 抑制剂 DXd，DAR=4。

图表27：DS-1062 化学结构



资料来源：2019 WCLC、粤开证券研究院

技术：1) DXd 为一种创新 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂，活性为伊立替康 (SN-38) 的十倍，可干扰 DNA 复制、重组和基因表达。与微管蛋白抑制剂相比，DXd 为更有效和更有潜力的化疗药物；2) 半胱氨酸的偶联方式较赖氨酸异质性更小，附着部位更容易预测；3) 可剪切 linker，发挥旁观者效应。

里程碑费用：阿斯利康和第一三共将平摊全球范围内 (除日本) 与 DS-1062 相关的开发和商业化费用以及利润，第一三共将承担在日本的费用并向阿斯利康支付个位数的版税。根据协议，阿斯利康将分期向第一三共支付 10 亿美元的预付款，即协议完成时支付 3.5 亿美元，从协议生效之日算起，12 个月后支付 3.25 亿美元，24 个月后支付 3.25 亿美元。在该药物成功获批上市时，阿斯利康将额外支付高达 10 亿美元监管里程碑款项，另外还有高达 40 亿美元的销售相关里程碑款项，总交易额高达 60 亿美元。

图表28：DS-1062 双方合作条款

Financial Terms for DS-1062 Collaboration		
Up to US\$6.0 Bn (JPY660.0 Bn) in total <small>(US\$1=JPY110)</small>		
Upfront payment	Regulatory milestones (maximum)	Sales-related milestones (maximum)
US\$1.0 Bn (JPY110.0 Bn)	US\$1.0 Bn (JPY110.0 Bn)	US\$4.0 Bn (JPY440.0 Bn)
<ul style="list-style-type: none"> Received through three separate payments; 1) upon contract execution; 2) 12 months after execution; 3) 24 months after execution Deferred and will be booked as revenue considering the exclusivity period 	<ul style="list-style-type: none"> Regulatory milestones will be received at approval of relevant cancer type and indication Deferred and will be booked as revenue considering the exclusivity period 	<ul style="list-style-type: none"> Will be booked as revenue in the year of achievement

资料来源：第一三共、粤开证券研究院

非小细胞肺癌 (NSCLC)

在 2019 年世界肺癌大会上 (WCLC19) 上，研究者公布了 DS-1062 用于治疗晚期



NSCLC 的首次人体实验数据。

实验设计：NCT03401385 为首次人体实验，实验入组了 40 名晚期 NSCLC 患者，其中男性占 57.5%。所有患者均接受过包括 EGFR、ALK 抑制剂和免疫检查点抑制剂在内的反复治疗，平均经过 3.5 种方案的治疗，其中免疫检查点抑制剂失败的占比达 86.5%。爬坡药物剂量范围达 0.27~10mg/kg，Q3W。本次研究目的是为了探索 DS-1062 的安全性和耐受性并确定最大耐受剂量（MTD）和扩展剂量（RDE）。

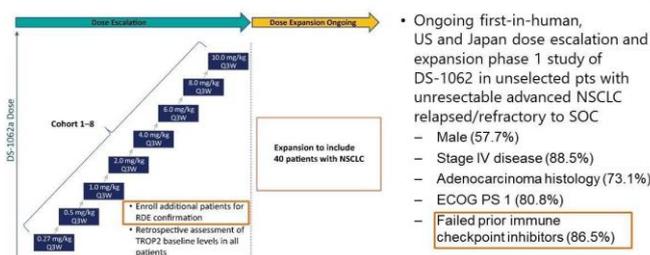
实验结果

疗效结果：实验结果显示，12 人获得部分缓解（PR），其中 10 人已得到确认，2 例有待进一步疗效确认。对于非小细胞肺癌，其中 64% 的非小细胞腺癌和 75% 非小细胞鳞癌中存在 Trop2 高表达，对于 Trop2 高表达的患者有更高的部分缓解率（PR）。

从剂量的角度，DS-1062 对于多线治疗后的耐药的 非小细胞肺癌有不错的疗效，至少 40% 的患者肿瘤缩小 30% 甚至更多，而且仅有 80% 的患者肿瘤控制良好。专家认为，DS-1062 的 MTD 和 RDE 为 8mg/kg。

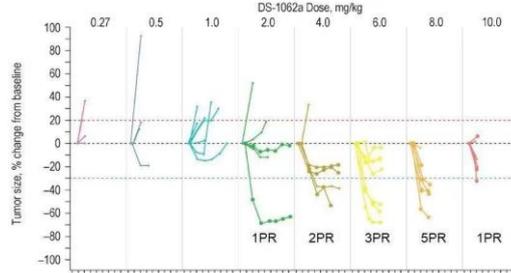
安全性结果：可评估安全性的 52 名患者的初步数据显示，DS-1062 在中位治疗暴露时间为 10.6 周，最常见的不良反应包括疲劳（36.5%）和恶心（36.5%），三级以上的不良反应主要为疲劳（2%）、口腔黏膜炎（2%）、呼吸困难（1%）和疼痛（1%）。

图表29：NCT03401385 实验设计



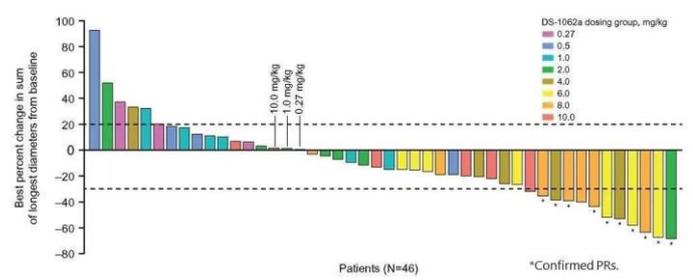
资料来源：2019 WCLC、粤开证券研究院

图表30：DS-1062 爬坡实验肿瘤大小变化



资料来源：2019 WCLC、粤开证券研究院

图表31：DS-1062 肿瘤缓解率



资料来源：2019 WCLC、粤开证券研究院

图表32：DS-1062 与治疗相关不良反应

	TEAEs, regardless of causality, (n ≥10% of pts), n (%) (N=52)			
	All Grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any TEAE	48 (92.3)	22 (42.3)	Constipation	7 (13.5)
Fatigue	19 (36.5)	2 (3.8)	Cough	7 (13.5)
Nausea	19 (36.5)	0	Diarrhea	7 (13.5)
Alopecia	15 (28.8)	0	ALT increased	6 (11.5)
Decreased appetite	14 (26.9)	0	Weight decreased	6 (11.5)
Anemia	12 (23.1)	0	Dehydration	5 (9.6)
Stomatitis/mucosal inflammation	12 (23.1)	2 (3.8)	Dyspnea	5 (9.6)
Vomiting	12 (23.1)	0	Headache	5 (9.6)
Infusion related reaction	11 (21.2)	0	Pain	5 (9.6)
Rash	8 (15.4)	0		1 (1.9)

资料来源：2019 WCLC、粤开证券研究院

2020 年世界肺癌大会上（WCLC20）披露了 DS-1062 治疗晚期 NSCLC 患者的 I 期临床研究结果。

实验设计：研究纳入 175 名既往其他标准治疗失败（包括其他靶向药、PD-1/L1、传统化疗等）的晚期非小细胞肺癌患者，分为三个剂量组（4 mg/kg、6mg/kg 和 8mg/kg）。



每三周一次接受 DS-1062 治疗。本次研究的主要终点是探索 DS-1062 的 MTD、安全性和耐受性，次要终点是疗效和 PK。

实验结果

疗效结果 :175 例晚期 NSCLC 患者接受了 DS-1062 单药三种剂量水平(4mg/kg 50 例, 6mg/kg 45 例, 8mg/kg 80 例) 的治疗, 截至 2020 年 9 月 4 日, DS-1062 的临床疗效为 :

4mg/kg 剂量组 : ORR 23%, DCR 73%, PFS 4.3 个月 ;

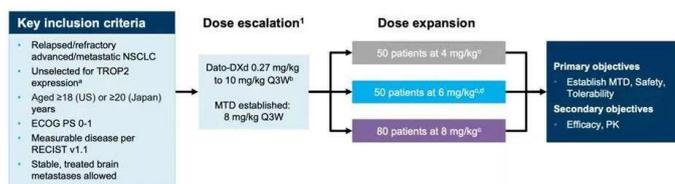
6mg/kg 剂量组 : ORR 21%, DCR 67%, PFS 8.2 个月 ;

8mg/kg 剂量组 : ORR 25%, DCR 80%, PFS 5.4 个月。

安全性结果 : DS-1062 的主要不良反应包括恶心、口腔黏膜炎、脱发、乏力等。其中 14 例 (8%) 患者发生间质性肺炎, 其中 4mg/kg 组 1 例 (3 级)、6mg/kg 组 1 例 (2 级)、8mg/kg 组 12 例 (8 例 1-2 级, 1 例 3 级, 3 例 5 级)。

结论 : 从安全性的角度考虑, 4mg/kg 和 6mg/kg 较 8mg/kg 安全性和耐受性更好, 6mg/kg 的剂量被确定为 DS-1062 的 MTD。目前, DS-1062 对比多西他赛治疗经治的晚期或转移性 NSCLC 的三期临床已经处于患者招募。

图表33 : Dose expansion 实验设计



资料来源 : 2020 WCLC、粤开证券研究院

图表34 : 三个剂量组 ORR、DCR、PFS 数据

Dato-DXd dose	Response-evaluable patients,* n	Confirmed CR/PR,* n	CR/PR (too early to be confirmed),* n	ORR, ^b % (n)	DCR, % (n)	PD, % (n)
4 mg/kg	40	7	2	23 (9)	73 (29)	15 (6)
6 mg/kg	39	6	2	21 (8)	67 (26)	21 (8)
8 mg/kg	80	19	1	25 (20)	80 (64)	9 (7)

Preliminary Progression-free Survival (BICR)^c

Median PFS (95% CI)

- 4 mg/kg: 4.3 months (2.0-NE), 6 mg/kg: 8.2 months (1.5-11.8), 8 mg/kg: 5.4 months (4.1-7.1)

资料来源 : 2020 WCLC、粤开证券研究院

(三) 国内 Trop2 ADC 布局

国内共三家企业着手 Trop2 ADC 的研发, 分别是云顶新耀的 IMMU-132、科伦药业的 SKB264 和君实生物/多禧生物的 JS108。截至 2021 年 3 月 16 日, 云顶新耀的 IMMU-132 研发居前, 已处于临床 II 期; 科伦药业的 SKB264 处于 I / II 期; 君实生物的 JS108 处于临床 I 期。

图表35 : Trop-2 ADC 药物国内在研企业一览

药物名称	企业	适应症	试验阶段	启动时间	目前状态
IMMU-132 (Trodelvy)	云顶新耀	三阴乳腺癌	II	2020.05.21	进行中, 招募完成
SKB264	科伦药业	实体瘤	I / II 期	2020.06.09	招募中
JS108	君实生物/多禧生物	晚期实体瘤	I	2020.09.15	尚未招募

资料来源 : 药物临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

云顶新耀 : 2019 年 4 月, 云顶新耀获得 Trodelvy 在大中华区、韩国及部分东南亚国家的独家权益, 涉及金额高达 8.35 亿美元。2020 年 5 月, Trodelvy 获 NMPA 批准开展针对 mTNBC 的 I 期临床。2020 年 12 月 9 日, 云顶新耀公告 Trodelvy 已完成用于转移性乳腺癌 (mBC) 亚洲 3 期临床试验首例患者给药。



科伦药业：SKB264 是科伦博泰自主研发的 TROP-2 ADC 药物，含有三个主要组成部分：1) 重组抗 Trop2 人源化单克隆抗体；2) 含 2-(甲基磺酰基) 嘧啶接头的连接子；3) 拓扑异构酶抑制剂 KL610023。2020 年 4 月 9 日，科伦博泰的 SKB264 获得国家药监局临床试验通知书。

目前，SKB264 处于 I/II 期临床，其中 I 期的主要目的是确定最大耐受剂量 (MTD) 和 II 期推荐剂量 (RP2D)；II 期的主要目的是评估 SKB264 单药治疗的客观缓解率 (ORR)，由于中美已完成三个剂量组爬坡，II 期拟先行在 4mg/kg 剂量下启动针对三阴乳腺癌、尿路上皮癌和卵巢上皮癌的试验。

君实生物/多禧生物：JS108 为注射用重组人源化抗 Trop2 单抗-Tub196 偶联剂，用于治疗三阴乳腺癌、肺癌和胰腺癌。2019 年 12 月，君实生物通过独占许可授权方式从多禧生物获得 JS108 的许可使用权，双方约定 3000 万元的首付款、不超过 2.7 亿的研发和上市里程碑费用，以及年销售收入 6%-10% 的收益分成。2020 年 7 月 21 日，JS108 获 NMPA 核准签发的《药物临床试验批准通知书》，用于晚期实体恶性肿瘤的临床试验。2020 年 11 月 25 日，上海君实生物的 JS108 的 1 期临床研究已完成首例患者给药。

五、其他热门 ADC 靶点

(一) EpCAM ADC：齐鲁 License in Vicineum

上皮细胞黏附分子 (EpCAM, Epithelial Cellular adhesion molecule) 基因在上皮组织中广泛表达，在人胚胎期除了胸腺，几乎所有上皮组织均表达 EpCAM 基因。出生后，除了鳞状上皮和干细胞外，其他上皮仍维持 EpCAM 基因的表达。EpCAM 蛋白参与加快细胞周期、促进细胞增殖、分化、迁移以及免疫逃逸等多种生物学功能，在肿瘤学中，“干细胞”学说认为肿瘤干细胞是肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞群的细胞，其与肿瘤的增殖、转移、复发和对放疗不敏感关系密切。EpCAM 作为肿瘤干细胞标志物，在消化系统肿瘤中较为常见，尤其是与肝癌、结直肠癌、胃癌等关系十分密切。

尽管 EpCAM 是目前表达最强和最广泛的肿瘤表面抗原之一，前景令人瞩目，但是 EpCAM 涉及多基因变化的一系列复杂过程，其表现形式和调节方式也复杂多样，尚有待深入研究。此外，EpCAM 抗体具有特异性较差和结合力较低等弊端，临床试验结果不甚理想，目前研究还处于初级阶段。

(1) Oportuzumab manatox

Sesen-Bio 是一家位于美国马萨诸塞州的生物制药公司，其研发的 Vicineum (oportuzumab monatox) 是由重组人源化抗 EpCAM 抗体 oportuzumab 与假单胞菌外毒素 A 偶联而成的 ADC 药物。在临床前研究证实，EpCAM 在非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 细胞中过度表达，但在正常膀胱细胞中几乎无表达。

Linker：Vicineum 由一个稳定的基因工程肽链构成，确保免疫毒素保持附着状态直至被癌细胞内化，从而降低对健康组织的毒性风险。

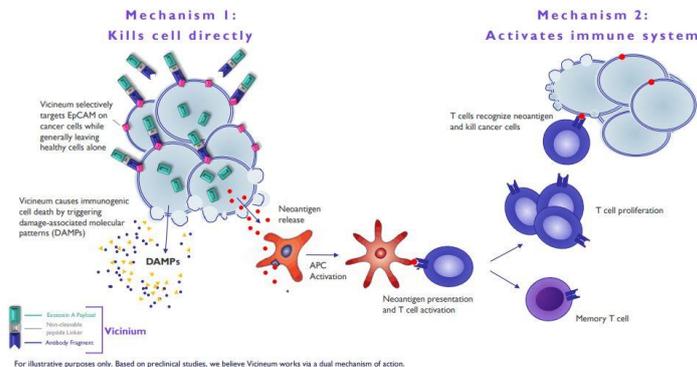
Payload：Vicineum 为一款使用免疫毒素 ADC 药物。免疫毒素是用于选择性破坏具有某一特异性标记细胞的一类融合蛋白，通常是由具有高度特异性的单克隆抗体与具有强大杀伤作用的毒素分子通过化学交联构建而形成。免疫毒素具有高效、低毒、高特异性等特点，但免疫毒素也存在不少问题，如对靶组织的特异性杀伤作用弱，诱发不同程度的血管渗透综合征 (VLS) 等。



作用机制：Vicineum 具有双重作用机制，一方面，Vicineum 内化入 EpCAM 高表达的肿瘤细胞后，释放免疫毒素杀死靶细胞；另一方面，Vicineum 可激活免疫系统，T 细胞识别肿瘤新生抗原，杀灭靶细胞。

图表36：Vicineum 作用机制

Vicineum has a Highly Differentiated Mechanism of Action



资料来源：bioSeedin 柏思荟、粤开证券研究院

FDA 上市申请：2021 年 2 月，Sesen Bio 宣布 FDA 已经受理其创新 ADC 药物 Vicineum 治疗对卡介苗（BCG）无应答的高风险 NMIBC 的上市申请，并授予优先审评资格，PDUFA 预定审批期限是 2021 年 8 月 18 日。

图表37：Vicineum 临床适应症一览

PRODUCT CANDIDATE	PAYLOAD	INDICATION	PRECLINICAL	Ph I	Ph II	Ph III	BLA
Locally administered TPTs							
Vicineum	ETA	BCG-unresponsive high-risk NMIBC	Submission Initiated				
Vicineum	ETA	SCCHN	Complete				
Locally administered TPT + Systemic Checkpoint Inhibitor							
Vicineum + Durvalumab	ETA & IO	BCG-unresponsive high-risk NMIBC	Ongoing				
Vicineum (Combination with checkpoint inhibitor)	ETA & IO	SCCHN	Deferred				

资料来源：Sesen-Bio、粤开证券研究院

非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）

试验设计：Vicineum 非肌层浸润性膀胱癌的上市申请基于一项为期 24 个月的多中心、单臂、开放标签 VISTA 研究。试验入组 133 例高级别 NMIBC 原位癌（CIS）或乳头状癌患者，这些患者曾接受过卡介苗（BCG）治疗，包括 3 个队列。队列 1：BCG 治疗 6 个月内难治或复发 CIS；队列 2：BCG 治疗 6-11 个月内复发 CIS；队列 3：BCG 治疗 6 个月内难治或复发乳头状癌。研究中，患者接受局部给药 Vicineum 每周 2 次治疗 6 周，随后每周一次治疗 6 周，之后每隔一周治疗一次，持续 2 年。试验的主要终点是原位癌或不伴乳头状病变患者的完全缓解率和缓解时间。

试验结果

疗效结果：截至 2019 年 5 月 29 日，主要和次要终点数据如下：**(1) CR:**队列 1 在第 3、6、9、12 个月的完全缓解率（CR）为 39%、26%、20%和 17%，队列 2 的 CR 率为 57%、57%、43%和 14%。**(2) mDOR：**队列 1 的 mDOR 为 273 天，队列 1 和队



列 2 所有 CIS 患者在 3 个月时间点实现完全缓解的患者中,有 52%患者在启动治疗后的完全缓解持续时间 ≥ 12 个月。(3) **疾病复发时间**: 高危乳头瘤 NMIBC 疾病复发时间为关键次要终点,队列 3 的中位疾病复发时间为 402 天;(4) **肿瘤切除术时间**: BCG 无应答 NMIBC 治疗目标是避免膀胱切除,结果显示 $> 75\%$ 患者 2.5 年保持膀胱无切除,88% 应答者在 3 年保持膀胱无切除;(5) **PFS**: 90% 患者的 PFS ≥ 2 年;(6) **OS**: 96% 患者 OS ≥ 2 年。

安全性结果: Vicineum 表现出良好的耐受性,95%的 TRAE 为 1 级或 2 级,最常见的治疗相关不良事件为排尿困难 (14%)、血尿 (13%) 和尿路感染 (12%)

结论: Vicineum 对非肌层浸润性膀胱癌疗效显著,可有效促进抗肿瘤免疫反应。除了单药治疗 NMIBC 外, Vicineum 正在进行与阿斯利康的度伐利尤单抗联用的临床试验,探索治疗高危、BCG 无反应 NMIBC 的疗效,目前处于 I 期临床 (NCT03258593)。

图表38 : Vicineum 疗效与安全性数据

Efficacy Data	Safety Data
<p>3-month response data</p> <ul style="list-style-type: none"> CIS: 40% complete response rate Papillary: 71% recurrence-free rate <p>Durability of response</p> <ul style="list-style-type: none"> CIS: 52% duration of 9 months (12 months of therapy) Papillary: Median time to recurrence of 402 days <p>Positive time to cystectomy data</p> <ul style="list-style-type: none"> 76% of patients are cystectomy-free for 3 years Meaningful data for patients and payers <p>Encouraging survival data</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival (OS) is 98% at 12 months 2-year OS is 96% vs. 94% for the general population at 2 years (matched for age/gender) 	<p>Intravesical administration</p> <ul style="list-style-type: none"> Bladder wall serves protective function Preference of FDA* and most Urologists <p>Clinical experience</p> <ul style="list-style-type: none"> 243 patients exposed to Vicineum for periods up to 782 days across all clinical trials Average patient received 15 instillations of BCG <p>Differentiated safety profile</p> <ul style="list-style-type: none"> 95% of all AEs were Grade 1 or 2 Only 4% of patients experienced a treatment-related Grade 3-5 AE <p>Favorable tolerability</p> <ul style="list-style-type: none"> Low discontinuation rate due to AEs (3%) No age-related increase in AEs

资料来源: Sesen-Bio、粤开证券研究院

(2) 齐鲁制药

2020 年 7 月 31 日,齐鲁制药与 Sesen Bio 公司达成独家授权协议,获得 Vicineum 在大中华区的独家开发和商业化权益,首付款为 1200 万美元,后续里程碑费用合计 2300 万美元。Vicineum 在大中华商业化后, Sesen Bio 有权获得基于大中华净销售额的特许权使用费。2021 年 3 月 19 日, Vicineum (莫奥珠单抗, VB4-845) 已默认获批临床,拟用于非肌层浸润性膀胱癌。

(二) Nectin-4 ADC : Padcev 尿路上皮癌后线新疗法

Nectin-4 是一种 I 型膜蛋白,在正常的胚胎和胎儿组织中含量很高,成年后下降,在建康组织中的分布有限。Nectin-4 在多种肿瘤细胞中过度表达,如尿路上皮癌、乳腺癌、胰腺癌、三阴乳腺癌和膀胱癌等,可通过激活 PI3K/Akt 途径促进肿瘤细胞增殖、分化、迁移、侵袭等。尽管靶向 Nectin-4 的 ADC 药物 Padcev 已于 2019 年在美国加速获批上市,但与 HER2、CD22 等热门靶点相比,目前针对 Nectin-4 靶点布局的 ADC 产品较少, Nectin-4 靶点未来开发潜力较大。

Enfortumab Vedotin 商品名为 Padcev,是由 Seattle Genetics 和安斯泰来联合开



发。Padcev 是由靶向 Nectin-4 的人 IgG1 单抗 Enfortumab 与微管蛋白抑制剂 MMAE 偶联而成的抗体偶联药物 (ADC)。Padcev 适应症为尿路上皮癌。尿路上皮癌占有膀胱癌的 90%，在接受含铂初始化疗失败后，80%的晚期患者对 PD-1/L1 抑制剂治疗难以产生应答，目前，这部分患者有了新的治疗药物。

技术：

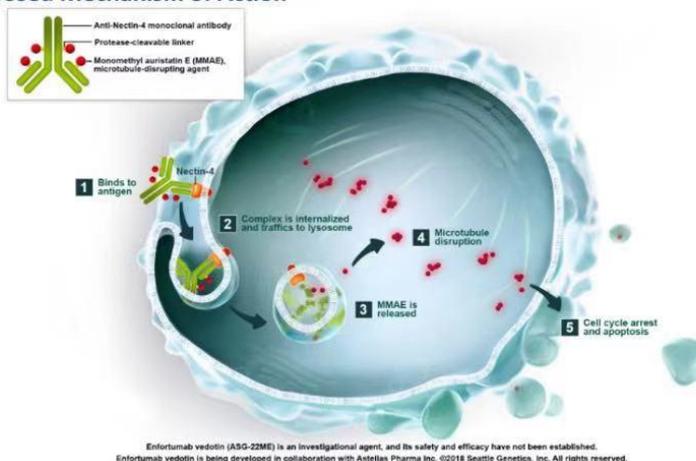
FDA 批准：2019 年，Padcev 获 FDA 批准上市，用于治疗之前接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂或含铂类化疗的成人局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。

NMPA 递交临床申请：2020 年 12 月 14 日，安斯泰来在中国提交的 Padcev 临床试验申请获得审批，用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌。

作用机制：Padcev 与表达 Nectin-4 的癌细胞结合后，内化入靶细胞，在溶酶体中降解，释放细胞毒素 MMAE，MMAE 与微管蛋白结合，导致细胞周期停滞，使细胞凋亡。

图表39：Padcev 作用机制

**Enfortumab Vedotin: Nectin-4 Targeted Therapy
Proposed Mechanism of Action**



资料来源：药研网、粤开证券研究院

(1) 尿路上皮癌 (UC)

队列 1 实验设计：Padcev 获得 FDA 的加速获批上市基于单臂、双队列、关键性 II 期临床研究 EV-201 队列 1 的结果。队列 1 入组之前曾接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗和含铂化疗的患者，队列 2 入组之前接受过 PD-1/L1 抑制剂治疗、未接受铂类化疗且不符合顺铂治疗条件的患者。队列 1 试验纳入 125 名既往接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂和含铂化疗方案治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，所有患者在每个 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天静脉注射 1.25mg/kg Padcev。试验的主要终点为客观缓解率 (ORR)，次要终点包括反应持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)、总体生存期 (OS) 和安全性/耐受性。

实验结果

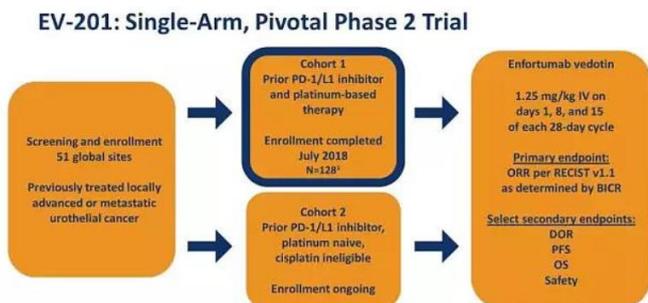
疗效数据：试验结果显示，Padcev 治疗迅速缩小了大多数患者的肿瘤，客观缓解率 (ORR) 为 44% (55/125, 95%CI: 35.1、53.2)，完全 (CR) 和部分缓解率 (PR) 分别为 12%和 32%，28%的患者 SD，中位 PFS 为 5.8 个月，中位 OS 为 11.7 个月，中位 DOR 为 7.6 个月。

安全性数据：常见治疗相关不良事件 (TRAEs) 包括疲劳 (50%)、脱发 (49%) 和



食欲下降 (44%)。12%的患者因 TRAE 而停止治疗，最常见的原因是周围神经病变。

图表40：EV-201 试验设计



资料来源：2019ASCO、粤开证券研究院

图表41：EV-201 队列 1 试验数据

EV-201: Cohort 1 Objective Response Rate with Enfortumab Vedotin

ORR per RECIST v 1.1 assessed by BICR	Patients (N=125) n (%)
Confirmed objective response rate	55 (44)
95% confidence interval ¹	(35.1, 53.2)
Best overall response per RECIST v. 1.1, n (%)	
Complete response	15 (12)
Partial response	40 (32)
Stable disease	35 (28)
Progressive disease	23 (18)
Not evaluable ²	12 (10)

资料来源：2019ASCO、粤开证券研究院

队列 2 实验设计：队列 2 试验为一项开放标签、多中心、全球试验，入组 89 名未接受铂类化疗且不符合顺铂治疗条件的患者。所有患者在每个 28 天周期的第 1、8 和 15 天接受 1.25mg/kg 的 Padcev 治疗。试验的主要终点为客观缓解率 (ORR)，次要终点为 DOR、PFS、OS 与安全性数据。

实验结果

疗效数据：试验结果显示，客观缓解率 (ORR) 为 52% (95%CI : 40.8、62.4)，完全缓解率 (CR) 达 20%，中位 DOR 达 10.9 个月，中位 PFS 为 5.8 个月，中位 OS 为 14.7 个月。我们认为，针对之前接受过 PD-1/L1 抑制剂治疗、未接受铂类化疗且不符合顺铂治疗条件的晚期或转移性尿路上皮癌患者，Padcev 高达 20% 的 CR 率和良好的 PFS、OS 结果令人鼓舞。

安全性数据 常见治疗相关不良事件 (TRAEs) 包括脱发 (51%)、周围神经病变 (47%) 和疲劳 (34%)。特别关注的治疗相关 AE 包括皮疹 (所有等级 61%，≥3 级 17%)、周围神经病变 (所有等级 54%，≥3 级 8%) 和高血糖 (所有等级 10%，≥3 级 6%)。研究者报告了 4 例与治疗相关的死亡，均发生在 ≥75 岁且有多种合并症的患者中：3 例死亡事件 (急性肾损伤、代谢性酸中毒和多器官功能障碍综合征) 发生在首次 EV 给药的 30 天内 BMI ≥ 30 的患者中，1 例死亡事件 (肺炎) 发生在最后一次给药的 30 天后。

(2) 与 Keytruda 联合治疗尿路上皮癌：获批突破性药物资格

2020 年 2 月，FDA 批准 Padcev 与 Keytruda 联合用药方案突破性药物资格 (BTD)，用于治疗在一线治疗中无法接受顺铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌 (UC) 患者。此次突破性药物资格基于 EV-103 试验剂量递增队列和扩大队列 A 的结果，Padcev 与 Keytruda 联合用药方案在尿路上皮癌患者治疗时显示出良好的效果。

实验设计：EV-103 是一项多队列、开放标签、多中心 I b/II 期临床试验，旨在评估 Padcev+Keytruda 方案治疗肌肉浸润性、局部晚期、一线和二线转移性尿路上皮癌的安全性、耐受性和疗效。

实验结果

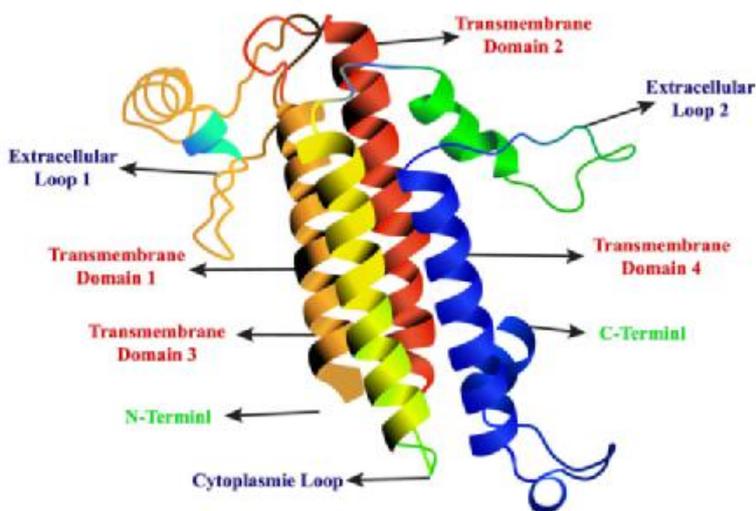
疗效数据：结果显示，Padcev+Keytruda 确认的客观缓解率 (ORR) 为 73.3% (n=33/45, 95%CI : 58, 85.4)；其中，完全缓解率 (CR) 为 15.6% (n=7/45)，部分缓解率 (PR) 为 57.8% (n=26/45)；中位缓解持续时间 (DOR) 尚未达到；中位无进展生存期 (PFS) 为 12.3 个月；12 个月总生存率 (OS) 为 81.6%，中位 OS 尚未达到。



(三) Claudin 18.2：康诺亚独家布局

Claudin 是人体正常组织中紧密连接最重要的一种蛋白质，具有 4 个跨膜结构域，是细胞紧密连接的重要分子，参与集体生理过程如细胞旁通透性和电导的调节，其构成了细胞旁屏障。该家族拥有至少 24 个成员，不同的 Claudin 蛋白表达于不同的组织，与各自组织肿瘤发生具有相关性，其中 Claudin-1 与结直肠癌高度相关，Claudin-10 与肝细胞癌发生密切，Claudin-18 在胃癌上高表达。

图表42：Claudin 蛋白示意图



资料来源：bioSeedin 柏思荟、粤开证券研究院

Claudin-18 包含 Claudin-18.1 和 Claudin-18.2 两种异构体。在正常组织中，Claudin-18.2 仅在分化的胃粘膜上皮细胞中表达，但是在原发性胃癌、转移性胃癌、胰腺癌、食管癌、卵巢癌、肺癌等多种实体瘤中常常观察到 Claudin-18.2 被激活表达，例如 50%-80% 的胃癌患者中存在 Claudin-18.2 的表达。这种在正常细胞无/低表达、在癌细胞高表达的特性使 Claudin 18.2 近年来成为实体瘤免疫疗法的理想靶点，受到研究人员的高度关注。

目前康诺亚/美雅珂布局 Claudin-18.2 的 ADC 药物 CMG901，目前处于计量探索和计量扩展 I 期临床研究阶段，适应症为无标准治疗的晚期实体瘤。石药集团的 Claudin 18.2 ADC 药物 SYSA1801 于 2020 年 11 月获得 FDA 的孤儿药资格认定，计划于 2021 年递交中国、美国临床试验申请。科伦药业的 Claudin 18.2 ADC 药物预计 2021 年进入临床。

图表43：Claudin-19.2 ADC 药物国内在研企业一览

药物名称	企业	适应症	试验阶段	启动时间	目前状态
CMG901	康诺亚/美雅珂	晚期实体瘤	I	2020.12.09	进行中，招募中
SYSA1801	石药集团		临床前		
	科伦药业		临床前		

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

六、国内主要 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 ADC 药物的研发热情高涨，



一批生物医药企业相继奔赴 ADC 药物创新的战场。除了荣昌生物、浙江医药等重点布局 HER2 ADC 产品，云顶新耀、科伦药业、君实生物布局了 Trop2 ADC 产品，康诺亚/美雅珂布局了 Claudin 18.2 ADC 产品，恒瑞医药、荣昌生物深耕于 cMET ADC 产品。

图表44：国内 ADC 研发概况

靶点	公司名称	药物名称	临床进展
HER2	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
Trop2	海正药业	HS630	I
	云顶新耀	IMMU-132	II
	科伦药业	SKB264	I/II
CD30	君实生物/多禧生物	JS108	I
	复旦张江/交联药物	F0002	I
EpCAM	齐鲁制药	Vicineum	I
CD20	美雅珂	MRG001	I
EGFR	昭华生物	ZV05	-
	美雅珂	MRG003	II
cMET	恒瑞医药	SHR-A1403	I
	荣昌生物	RC108	IND
Claudin 18.2	康诺亚/美雅珂	CMG901	I
	科伦药业	-	IND
FR α	华东医药	IMGN853	I
ROR1	基石药业	LCB71	-

资料来源：医药笔记、粤开证券研究院

云顶新耀：2019年4月，云顶新耀获得 Trodelvy 在大中华区、韩国及部分东南亚国家的独家权益，涉及金额高达 8.35 亿美元。2020年5月，Trodelvy 获 NMPA 批准开展针对 mTNBC 的 I 期临床。2020年12月9日，云顶新耀公告 Trodelvy 已完成用于转移性乳腺癌（mBC）亚洲 3 期临床试验首例患者给药。

科伦药业：SKB264 是科伦博泰自主研发的 TROP-2 ADC 药物，含有三个主要组成部分：1) 重组抗 Trop2 人源化单克隆抗体；2) 含 2-(甲基磺酰基) 嘧啶接头的连接子；3) 拓扑异构酶抑制剂 KL610023。2020年4月9日，科伦博泰的 SKB264 获得国家药监局临床试验通知书。目前，SKB264 处于 I/II 期临床。

君实生物/多禧生物：JS108 为注射用重组人源化抗 Trop2 单抗-Tub196 偶联剂，用于治疗三阴乳腺癌、肺癌和胰腺癌。2019 年 12 月，君实生物通过独占许可授权方式从多禧生物获得 JS108 的许可使用权，双方约定 3000 万元的首付款、不超过 2.7 亿的研发和上市里程碑费用，以及年销售收入 6%-10%的收益分成。2020 年 7 月 21 日，JS108 获 NMPA 核准签发的《药物临床试验批准通知书》，用于晚期实体恶性肿瘤的临床试验。2020 年 11 月 25 日，上海君实生物的 JS108 的 1 期临床研究已完成首例患者给药。

恒瑞医药：恒瑞医药布局了多款 ADC 药物，其中靶向 HER2 的 ADC 药物 SHR-A1811 处于 I 期临床，靶向 cMet 的 ADC 药物 SHR-A1403 目前处于临床 I 期。

康诺亚/美雅珂：康诺亚/美雅珂布局 Claudin-18.2 的 ADC 药物 CMG901，目前处于计量探索和计量扩展 I 期临床研究阶段，适应症为无标准治疗的晚期实体瘤。

齐鲁药业：齐鲁制药与 Sesen Bio 公司达成独家授权协议，获得 Vicineum (EpCAM ADC) 在大中华区的独家开发和商业化权益，首付款为 1200 万美元，后续里程碑费用合计 2300 万美元。Vicineum 在大中华商业化后，Sesen Bio 有权获得基于大中华净销售额的特许权使用费。

荣昌生物-B：荣昌生物深耕于 ADC 领域，靶向 HER2 的 ADC 药物 RC48 已于 2020 年 8 月向 NMPA 递交晚期胃癌适应症的上市申请。RC88 为针对间皮素的 ADC 药物，目前处于临床 I 期；RC108 为靶向 cMet 的 ADC 药物，目前处于 IND 阶段。

华东医药：2020 年 10 月 20 日，华东医药与美国 ImmunoGen, Inc. 达成独家临床开发及商业化协议。ImmunoGen 授予华东医药其卵巢癌三期临床在研 ADC 产品 Mirvetuximab Soravtansine 在中国大陆、香港、澳门和台湾地区临床开发和商业化权益。交易总金额超过 3 亿美金，其中包括 4000 万美元的首付款和 2.65 亿美元的潜在里程碑付款。

七、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

广州经济技术开发区科学大道 60 号开发区控股中心 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