

## 行业研究

## 国产 ADC 崭露头角，先锋企业再创佳绩

## ——2021 年 ASCO 数据系列点评之二

## 医药生物

## 增持（维持）

## 作者

分析师：林小伟

执业证书编号：S0930517110003

021-52523871

linxiaowei@ebcn.com

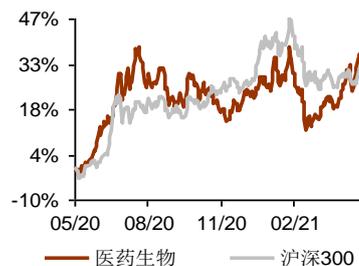
分析师：王明瑞

执业证书编号：S0930520080004

010-57378027

wangmingrui@ebcn.com

## 行业与沪深 300 指数对比图



资料来源：Wind

## 相关研报

国产新药将亮相 ASCO，创新国际化能力更进一步——医药生物行业跨市场周报  
(20210523) (2021-05-24)

## 要点

## 事件：

2021年5月，多个国产 HER2-ADC 药物在 ASCO 官网上披露最新临床数据，涉及药物包括荣昌生物的 RC48、Ambrx/新码生物的 ARX788、科伦药业的 A166、乐普生物/美雅柯生物的 MRG003。

## 点评：

**荣昌生物的 RC48：有望填补≥3 线 HER2 阳性乳腺癌和 HER2 低表达的临床空白**

目前国内临床上没有推荐用于 HER2 阳性 (IHC 3+，或 IHC 2+/FISH+) 的晚期或转移性乳腺癌≥3 线方案，也没有推荐用于 HER2 低表达 (IHC 2+/FISH-，或 IHC 1+) 群体的药物。荣昌生物的 RC48 是一种创新性 HER2-ADC，具有可切割的 linker，并具有旁观者杀伤 (bystander killing) 效应。

## 试验设计：

此次披露的结果是既往研究的汇总分析，包括以下研究：

- C001 CANCER (NCT02881138)：剂量递增 I 期研究 (0.5、1.0、1.5、2.0 和 2.5mg/kg)，HER2 阳性患者采用 3+3 设计；
- C003 CANCER (NCT03052634)：Ib 期研究，HER2 阳性亚组剂量为 1.5、2.0 和 2.5mg/kg，IHC 2+/FISH- 和 IHC 1+ 的 HER2 低表达亚组的剂量为 2.0 mg/kg。目前正在针对 IHC 1+ 的患者推进研究；

截至 2020.12.31，有 118 名女性乳腺癌患者入组，其中 70 人 (59.3%) 为 HER2 阳性，48 人为 (40.7%) 为 HER2 低表达。在基线时，77 人 (65.3%) 有肝转移，50 人 (42.4%) 为 ECOG PS1，47 人 (39.8%) 接受过≥3 种既往化疗方案。

## 试验结果：

HER2 阳性亚组：

- 1.5mg/kg 队列：ORR=22.2% (95%CI: 6.4%~47.6%)，中位 PFS=4.0 个月 (95%CI: 2.6~7.6)
- 2.0mg/kg 队列：ORR=42.9% (95%CI: 21.8%~66.0%)，中位 PFS=5.7 个月 (95%CI: 5.3~8.4)
- 2.5mg/kg 队列：ORR=40.0% (95%CI: 21.1%~61.3%)，中位 PFS=6.3 个月 (95%CI: 4.3~8.8)

HER2 低表达亚组：ORR=39.6% (95%CI: 25.8%~54.7%)，中位 PFS=5.7 个月 (95%CI: 4.1~8.3)；IHC2+/FISH- 的 ORR=42.9% (15/35)，中位 PFS=6.6 个月 (95%CI: 4.1~8.5)。

在安全性方面，常见的治疗相关不良事件 (TRAEs) 为 AST 升高 (64.4%)、ALT 升高 (59.3%)、感觉减退 (58.5%)、白细胞计数降低 (48.3%)、中性粒细胞计数降低 (47.5%)；大多数严重程度为 1-2 级。发生率较高的 3 级以上的不良反应包括中性粒细胞计数减少 (16.9%)、GGT 增加 (12.7%) 和疲劳 (11.9%)。

## 临床价值：

RC48 在 HER2 阳性和 HER2 低表达两个亚组中显示出整体疗效较为接近，2.0mg/kg 剂量具有最佳的获益风险比，并且没有观察到新的安全信号，荣昌生物正在开展该产品的后续临床研究。随着后续临床试验进一步验证 RC48 在 HER2 阳性和低表达人群中的抗肿瘤活性和安全性，该产品有望填补国内的临床空白。

### Ambrx/新码生物的 ARX788：安全性特征优秀的新型 HER2-ADC

ARX788 是一种定点偶联、均一旦高度稳定的 HER2-ADC 药物。在临床前的试验中，该药物对于 HER2 阳性、HER2 低表达和 T-DM1 耐药的肿瘤均表现出抗肿瘤活性。此次 ASCO 上，公司披露了在 HER2 阳性晚期实体瘤中安全性、抗肿瘤活性和药代动力学的 I 期临床数据，以及针对 HER2 阳性晚期胃和胃食管交界处癌的 I 期临床数据。

#### 试验设计：

- 乳腺癌与实体瘤 I 期试验 (ACE-Breast-01、ACE-Pan tumor-01)：用于确认针对 HER2 阳性实体瘤的最大耐受剂量 (MTD) 和 II 期临床试验推荐剂量 (RP2D)，包括两项试验：ACE-Breast-01 (中国)、ACE-Pan tumor-01 (美国和澳大利亚)。有效性终点是客观缓解率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR)。两项试验的入组患者均接受过多种治疗，其中 ACE-Breast-01 入组 69 例，平均接受过 6 线治疗；ACE-Pan tumor-01 入组 34 例，包含了乳腺癌、胃和胃食管结合部癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、尿路上皮癌、胆管癌、子宫内腺癌。
- 胃癌 I 期试验 (ACE-Gstric-01)：经过多种治疗的 HER2+胃和胃食管交界处癌患者以 1.3、1.5 和 1.7mg/kg Q3W 的剂量给药，已确定 MTD 和 RP2D。试验终点包括 ORR 和 DCR。截至 2021.1.29，共有 23 名受试者接受了至少 1 剂 ARX788，其中 9 名 1.3mg/kg 和 14 名 1.5mg/kg；

#### 试验结果：

ACE-Breast-01 和 ACE-Pan tumor-01 的剂量爬坡已经完成，未达到 MTD。大多数不良反应 (AE) 为 1~2 级，最常见的 3 级 AE 包括 ACE-Breast-01 试验中的眼部 AE (5.7%) 和肺炎 (4.3%)、ACE-Pan tumor-01 试验中的肺炎 (2.9%) 和疲劳 (2.9%)，全身毒性较低，无治疗相关死亡。在 1.5mg/kg 队列中，两个试验的 ORR 分别达到 74% (14/19) 和 67% (2/3)，DCR 均为 100%，中位 DOR 和 PFS 尚未达到。

ACE-Gstric-01 在 1.3 和 1.5mg/kg 的剂量下，ORR 分别为 42.9% 和 46.2%。截至截止日期，6 名受试者仍在接受治疗，其中 2 人治疗时间超过 12 个月。安全性方面，大多数 AE 为 1~2 级且可控，有 2 例 3 级 AE，无 4~5 级 AE，未达到 MTD。1.7mg/kg Q3W 队列的剂量扩展仍在进行。

#### 临床价值：

ARX788 具有较高的稳定性，其小分子毒素的血清暴露较低，因而拥有较低的全身毒性，安全性特征优秀。从有效性特征来看，该药物针对 HER2 阳性的乳腺癌和胃癌均展现出优秀的抗肿瘤活性，有望成为有效性与安全性兼具的新一代 HER2-ADC 药物，在国内 HER2-ADC 竞争日趋白热化的趋势下，ARX788 优秀的安全性特征有望成为极具特色的差异化竞争优势。目前该药物已经在国内推进至 II/III 期临床，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，于 2020-08-27 公示临床试验方案。

表 1：ARX788 的全身毒性较低

试验	ACE-Breast-01		ACE-Pan tumor-01	
	69		34	
人数				
不良反应级别	全部	3~4 级	全部	3~4 级
恶心	4.3%	0.0%	14.7%	0.0%
呕吐	5.8%	0.0%	5.9%	0.0%
便秘	8.7%	0.0%	14.7%	0.0%
腹泻	4.3%	0.0%	17.6%	0.0%
中性粒细胞减少	20.3%	0.0%	2.9%	0.0%
白细胞减少	17.4%	0.0%	2.9%	0.0%

血小板减少	14.3%	1.4%	8.8%	0.0%
贫血	8.7%	0.0%	11.8%	0.0%
疲劳	29.0%	0.0%	35.3%	0.0%
神经病	0.0%	0.0%	5.9%	0.0%

资料来源：ASCO 官网、光大证券研究所

### 科伦博泰的 A166：HER2 末线显示强大潜力

A166 是由一种新型细胞毒性药物（微管抑制剂 Duo-5）通过稳定的蛋白酶可裂解缬氨酸瓜氨酸 linker 与抗 HER2 的曲妥珠单抗位点特异性偶联而成的 ADC。该产品用于复发或难治性晚期实体瘤的美国患者的 I 期试验结果在 2020 年 ASCO 上进行了披露，具有可接受的毒性特征和 36% 的 ORR。此次 ASCO，科伦博泰披露了 A166 在中国局部晚期或转移性实体瘤患者中的 I 期研究。

#### 试验设计：

KL166-I-01-CTP 是一项单臂、开放标签、剂量递增和剂量扩展的 I 期研究，受试者以 0.1、0.3、0.6、1.2、2.4、3.6、4.8、6.0mg/kg IV Q3W 的剂量给药，试验目的是确认 A166 的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性。在 2018.8.1~2020.11.30 期间招募了 57 名受试者，其中 51 人 HER2 阳性（3+或 2+），6 人 HER2 低表达（1+或 2+/ISH-）。61.4%(35/57)接受了 ≥5 线治疗。

#### 试验结果：

安全性方面，所有剂量组未观察到剂量限制性毒性（DLT），全部级别的治疗相关不良反应（TRAE）为 96.5%(55/57)，其中 3 级以上为 31.6%(18/57)。常见的 TRAE 为角膜上皮病变(73.7%)、视力模糊(59.6%)、周围感觉神经病变(26.3%)、干眼(21.1%)、贫血(19.3%)、低钠血症(19.3%)，最常见的 3 级以上 TRAE 为角膜上皮病（17.5%），低磷血症（5.3%）和干眼症（5.3%）。4 名患者出现严重 AE，其中 2 名可能与研究药物有关。TRAE 导致 5.3%（3/57）的剂量减少和 5.3%（3/57）的治疗中断。

有效性方面，4.8 和 6.0mg/kg 队列中，最佳 ORR 分别为 59.1%(13/22)和 71.4%(10/14)。中位 PFS 未达到。4.8mg/kg 队列中的一名患者已接受治疗超过 19 个月。

#### 临床价值：

A166 在血液循环中具有可控的安全性和较高的稳定性，血液学和胃肠道毒性相对较低，在经历多线治疗的 HER2 末线患者中初步显示出较高的抗肿瘤活性，有望为 HER2 末线的治疗提供新的治疗思路，延长患者的生存期。2021.3.16，科伦博泰公示了一项 Ib 期临床试验，评估注射用 A166 在非小细胞肺癌 her2 过表达或 her2 突变患者中的疗效及安全性。

### 乐普生物/美雅柯生物的 MRG003：首次披露 EGFR-ADC 剂量递增数据

MRG003 是一种 MMAE 偶联全人源抗 EGFR 单抗的 ADC。此次披露的 I 期研究评估了该药物的安全性、药代动力学和在实体瘤中的初步抗肿瘤活性。

#### 试验设计：

在 3+3 设计的 I 期剂量爬坡研究中，肿瘤患者每 3 周接受一次 MRG003 给药，起始剂量为 0.1mg/kg，随后按照 0.3、0.6、1.0、1.5、2.0、2.5 和 3.0mg/kg 递增。观察结果包括 AE、DLT、抗肿瘤活性。共有 22 例实体瘤患者入组，其中 9 例 EGFR 阳性。

#### 试验结果：

试验确定 MTD 为 2.5mg/kg。安全性方面，常见不良反应包括贫血(50%)、AST 升高(41%)、食欲下降(41%)、皮疹(36%)、瘙痒(36%)、虚弱(36%)和蛋白尿(32%)，大多数严重程度为轻度至中度。

有效性方面，在 9 例 EGFR 阳性患者中，1 例（鼻咽癌）在 2.5mg/kg 中有部分缓解，4 例病情稳定（1.5mg/kg 头颈癌 1 例+2mg/kg 鼻咽癌 1 例+2mg/kg 头

颈癌 1 例+2.5mg/kg 食管癌 1 例)。对于 EGFR 阳性患者，剂量 $\geq 1.5\text{mg/kg}$  时的 DCR 为 100%。

#### 临床价值：

MRG003 的剂量递增研究表明，该药物在 EGFR 阳性实体瘤患者中具有相对可控的安全性特征，并初步显示了抗肿瘤活性。目前该产品正在推进 I 期剂量扩展研究，以进一步评估其有效性和安全性。若后续的临床试验中能够进一步验证抗肿瘤活性，则有望成为 EGFR 阳性肿瘤患者的新治疗选择。

表 2：部分国内外 HER2-ADC 临床数据对比

公司	荣昌生物				Ambrx/新码生物				科伦博泰		第一三共/阿斯利康		罗氏
药物	RC48				ARX788				A166		Enhertu		Kadcyla
临床试验	C001 CANCER (NCT02881138)、C003 CANCER (NCT03052634)				ACE-Breast-01	ACE-Pan-tumor-01	ACE-Gstric-01		KL166-I-01-CTP		DESTINY-Breast01	DESTINY-Gastric01	EMILIA
适应症	乳腺癌				乳腺癌	多个癌种	胃和胃食管交界处癌		实体瘤		不可切除和/或转移性乳腺癌	局部晚期或转移性胃或胃食管结合部腺癌	不可切除局部晚期或转移性乳腺癌
基线	77 人 (65.3%) 有肝转移, 50 人 (42.4%) 为 ECOG PS1, 47 人 (39.8%) 接受过 $\geq 3$ 种既往化疗方案				平均接受过 6 线治疗	接受过多种治疗	接受过多种治疗		61.4% (35/57) 接受了 $\geq 5$ 线治疗。		入组前已接受 2 线或以上抗 HER2 治疗	入组前已接受过至少 2 线治疗	入组前需接受过紫杉醇和曲妥珠单抗为基础的治疗
突变状态	HER2 阳性		HER2 低表达		HER2 阳性	HER2 阳性	HER2 阳性		51 人 HER2 阳性 (3+ 或 2+), 6 人 HER2 低表达 (1+ 或 2+ /ISH-)		HER2 阳性	HER2 阳性	HER2 阳性
人数	70		48		69	34	23		57		184	126	495
剂量 (mg/kg)	1.5	2.0	2.5	2.0	1.5	1.5	1.3	1.5	4.8	6.0	5.4	6.4	3.6
ORR	22%	43%	40%	40%	74%	67%	43%	46%	59%	71%	61%	40%	44%
中位 PFS (月)	4.0	5.7	6.3	5.7	-	-	-	-	-	-	19.4	5.6	9.6
发生率较高的 3 级以上不良反应	中性粒细胞计数减少(16.9%)、GGT 增加(12.7%)和疲劳(11.9%)				眼部 AE(5.7%)和肺炎(4.3%)	肺炎(2.9%)和疲劳(2.9%)	2 例		角膜上皮病 (17.5%)，低磷血症 (5.3%) 和干眼症 (5.3%)		严重不良反应发生率约 20%	严重不良反应发生率约 44%	3 级以上不良反应发生率约 43%

资料来源：ASCO 官网、阿斯利康官网、Drugs@FDA、光大证券研究所

**总结：**ADC 类药物将抗体药物的高特异性与小分子细胞毒药物的高杀伤力相结合，形成治疗肿瘤的强大“生物导弹”，已经成为肿瘤治疗的明星领域。随着国内企业在 ADC 领域研发的持续推进，部分优秀产品已经开始在国际舞台上崭露头角，如荣昌生物的 RC48、Ambrx/新码生物的 ARX788、科伦博泰的 A166，在适应症选择、安全性、有效性等多个方面有亮眼表现，均有望成为独具特色、具有高临床价值的新一代 HER2-ADC；乐普生物美雅珂的 MRG003 则开始探索靶向 EGFR-ADC 的潜力，在 ADC 靶点选择上具有差异化特色。随着后续大规模临床试验的推进，上述国内先锋 ADC 药物的临床价值将得到进一步验证，建议投资者予以密切关注。

**风险提示：**临床试验失败的风险；研发进度低于预期的风险。

## 行业及公司评级体系

	评级	说明
行业及公司评级	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。

## 分析、估值方法的局限性说明

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

## 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与、不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

## 法律主体声明

本报告由光大证券股份有限公司制作，光大证券股份有限公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格，负责本报告在中华人民共和国境内（仅为本报告目的，不包括港澳台）的分销。本报告署名分析师所持中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格编号已披露在报告首页。

光大新鸿基有限公司和 Everbright Sun Hung Kai (UK) Company Limited 是光大证券股份有限公司的关联机构。

## 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。

## 光大证券研究所

### 上海

静安区南京西路 1266 号  
恒隆广场 1 期办公楼 48 层

### 北京

西城区武定侯街 2 号  
泰康国际大厦 7 层

### 深圳

福田区深南大道 6011 号  
NEO 绿景纪元大厦 A 座 17 楼

## 光大证券股份有限公司关联机构

### 香港

光大新鸿基有限公司  
香港铜锣湾希慎道 33 号利园一期 28 楼

### 英国

Everbright Sun Hung Kai (UK) Company Limited  
64 Cannon Street, London, United Kingdom EC4N 6AE