



华安证券
HUAAN SECURITIES

风起产业新蓝海，ADC药物步入黄金时代

分析师：谭国超 (S0010521120002)

2022年6月

华安证券研究所

核心观点:

► **创新药政策:** 从“十四五”发展规划到行业规范、知识产权、药物指导原则等,发展生物经济,推动生物医药创新的主旋律始终未变,2022年06月20日发布《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》征求意见稿也表明了国家对创新药的支持态度。

► **偶联药物:** 偶联药物包含多种类型,ADC、SMDC、PDC、ISAC等,其中ADC发展较为成熟。ADC兼具高靶向特异性和强效杀伤力,经历三代的演变和迭代。截至报告日,全球ADC临床开发项目共471个,全球在研ADC药物的靶点前四分别为HER2、EGFR、TROP2和CLDN18.2。

► **实体瘤ADC梳理:** 实体瘤ADC中,较为常见的靶点包括HER2、EGFR、TROP2、CLDN18.2、Nectin-4, c-MET等,HER2现有疗法以ADC和单抗为主,双抗/三抗等多数处于临床阶段。EGFR现有疗法中TKI相对成熟,ADC空间广阔。Trop2现有疗法为ADC,其他疗法较少。CLDN18.2暂无成熟疗法上市,单抗、双抗、ADC、CAR-T等均处于研发阶段。Nectin-4全球范围内已上市一款ADC,相比PDC、CART、单抗等疗法领先。C-MET现有疗法中met抑制剂较为常见,ADC全球最高研发阶段为III期。

► **血液瘤ADC梳理:** 血液瘤靶点中,较为常见的靶点包括CD19、CD20、CD22、CD33、CD30、BCMA、CD79b。在研项目中,CD20数量最多,其次为CD19。

► **ADC设计5大要素:** 主要包括靶点、抗体、连接子、细胞毒素、偶联方式,其中抗体较为主流的是IgG1,目前最受关注的linker是酶切连接子,payload以微管蛋白抑制剂和DNA损伤剂为主,定点偶联技术的发展更好地控制了DAR。

► **观点小结:** 医药行业研发火热、稳步向前,当下国内医药诊疗的革新与进步亟需新一代药物的落地。国内ADC领域从少数企业HER2药物上市到今年陆续将有/已有外资+内资HER2、Trop2 ADC相继上市,我们认为对于肿瘤治疗的用药变更将掀起一片现象级的巨浪。

► **建议关注:** 恒瑞医药、荣昌生物、云顶新耀、科伦药业、石药集团、华东医药、乐普生物和东曜药业等。



华安证券

HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

目录 CONTENTS

01 创新药相关政策

- 政策背景

02 偶联药物发展概览

- ADC发展历史
- ADC机理机制
- 123代ADC迭代
- 全球上市&在研ADC靶点及适应症分布概览
- 全球已获批上市实体瘤/血液瘤ADC药物概览
- 其他偶联药物(SMDC、PDC等)

03 实体瘤ADC药物梳理

- 实体瘤ADC药物靶点——HER2靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——EGFR靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——TROP2靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——Claudin18.2靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——Nectin-4靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——c-Met靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——其他靶点

04 血液瘤ADC药物梳理

- 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述
- 血液系统恶性肿瘤靶点介绍
- 治疗血液系统恶性肿瘤的已上市ADC药物
- 血液系统恶性肿瘤的ADC药物在研现状(CD19、CD20、CD22、CD33、CD30、BCMA、CD79b)

05 ADC设计五大要素

- ADC药物设计要素一：靶点
- ADC药物设计要素二：抗体
- ADC药物设计要素三：连接子
- ADC药物设计要素四：细胞毒素
- ADC药物设计要素五：偶联方式
- ADC药物的CDMO公司(部分)

06 ADC相关重点公司梳理

- 恒瑞医药
- 荣昌生物
- 云顶新耀
- 科伦药业
- 石药集团
- 华东医药
- 乐普生物
- 东曜药业
- 主要ADC在研公司综合市场表现

07 风险提示



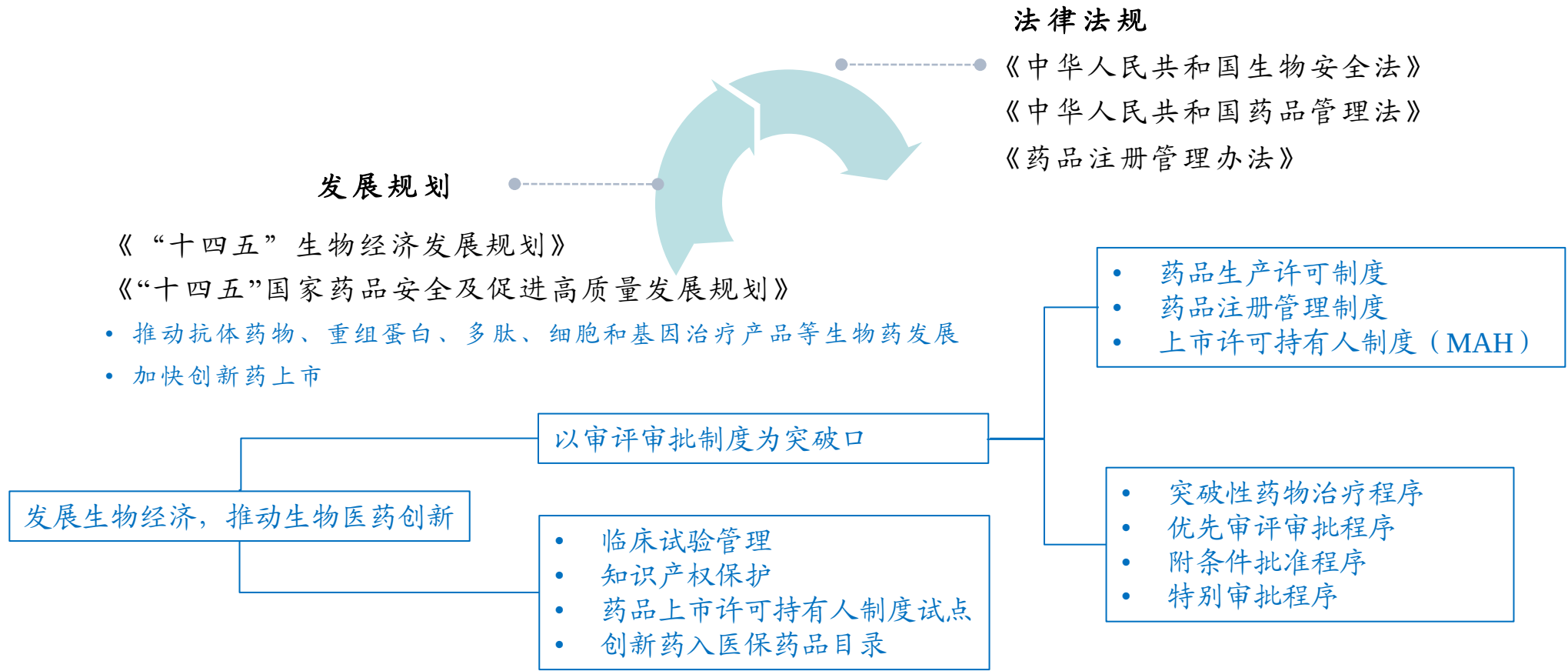
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

C 目录 CONTENTS

0 1 创新药相关政策

1.1.1 政策背景——创新药研发进入历史机遇期



资料来源：药监局，卫健委，华安证券研究所
敬请参阅末页重要声明及评级说明



1.1.2 政策背景——创新药研发进入历史机遇期

行业政策

知识产权

中国上市药品专利信息登记平台（2021）

- 鼓励新药创新
- 允许仿制药、鼓励专利挑战

指导原则

《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则》
《药品附条件批准上市技术指导原则》
《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》
《生物类似药相似性评价和适应症外推指导原则》
《阿达木单抗注射液生物类似药临床试验设计考虑要点》
《关于贝伐珠单抗注射液生物类似药临床研究设计及审评的考虑》

- 抗肿瘤药物指导原则：覆盖多种实体肿瘤及血液疾病、联合治疗
- 创新药&生物类似药：一般研发、适应症外推、综合评价
- 创新药临床管理&指导：安全性&临床质量、参与方责任&受试者保护
- 真实世界证据助力研发
- 《抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识》

《关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》
《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》
《关于加强和促进食品药品科技创新工作的指导意见》

管理规范

《药物临床试验质量管理规范》
《药物临床期间安全信息评估管理规范》
《研发期间安全性更新报告管理规范》

1.1.3 CDE 公开征求关于单臂临床试验适用性指导原则意见

采用 SAT 支持药物上市的关键临床试验，一般适用于以下情况：

1. 研究人群无有效的治疗选择；
2. 试验药物作用机制明确；
3. 适应症外部对照疗效数据清晰；
4. 试验药物有效性突出；
5. 安全性风险可控；
6. 罕见肿瘤。

上述单臂临床试验的适用条件，不是关键临床试验采用单臂研究设计的充分条件，即不是满足了上述条件就一定可接受 SAT 作为支持上市的关键性临床试验。最终是否可接受以 SAT 作为支持上市申请的关键研究，需综合试验药物在目标人群中潜在的获益风险比，以及疾病和药物的机制研究与 SAT 结果是否可以形成证据链，使 SAT 的结果足以预测/证实药物有效性等，共同判定采用 SAT 作为关键研究的合理性。

鼓励申请人与监管机构进行沟通交流，基于所开发的疾病、药物作用机制、拟开发药物的前期探索临床试验的数据等，共同讨论以 SAT 作为关键研究的合理性。

资料来源：CDE、华安证券研究所
敬请参阅末页重要声明及评级说明



国家药品监督管理局药品审评中心
CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA

[网站地图](#) [联系我们](#) [CDE邮箱](#)

请输入关键词

搜索

当前位置：新闻中心 >> 工作动态 >> 通知公告 >> 新闻正文

关于公开征求《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》意见的通知

发布日期：20220620

单臂临床试验的研发策略显著地缩短了新药的上市时间；特别是近年来，许多新药在临床研究早期阶段就显现出非常突出的有效性数据，因此，越来越多的研发企业希望采用单臂临床试验支持抗肿瘤药物的上市申请。但与公认的金标准随机对照研究结果相比，单臂临床试验的结果用于新药的获益与风险评估具有一定的不确定性。

为了阐明当前对单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请适用性的科学认识，以期指导企业在完成早期研究后，更好地评估是否适合开展单臂临床试验作为关键临床研究用以支持后续的上市申请，药审中心组织撰写了《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》，形成征求意见稿。

我们诚挚地欢迎社会各界对征求意见稿提出宝贵意见和建议，并及时反馈给我们，以便后续完善。征求意见时限为自发布之日起1个月。

您的反馈意见请发到以下联系人的邮箱：

联系人：唐凌，宋媛媛

联系方式：tangl@cde.org.cn, songyy@cde.org.cn

感谢您的参与和大力支持。

国家药品监督管理局药品审评中心
2022年6月20日

相关附件

序号	附件名称
1	单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则（征求意见稿）.pdf
2	《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则（征求意见稿）》起草说明.docx
3	《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则（征求意见稿）》意见反馈表.docx



C 目录 CONTENTS

0

2

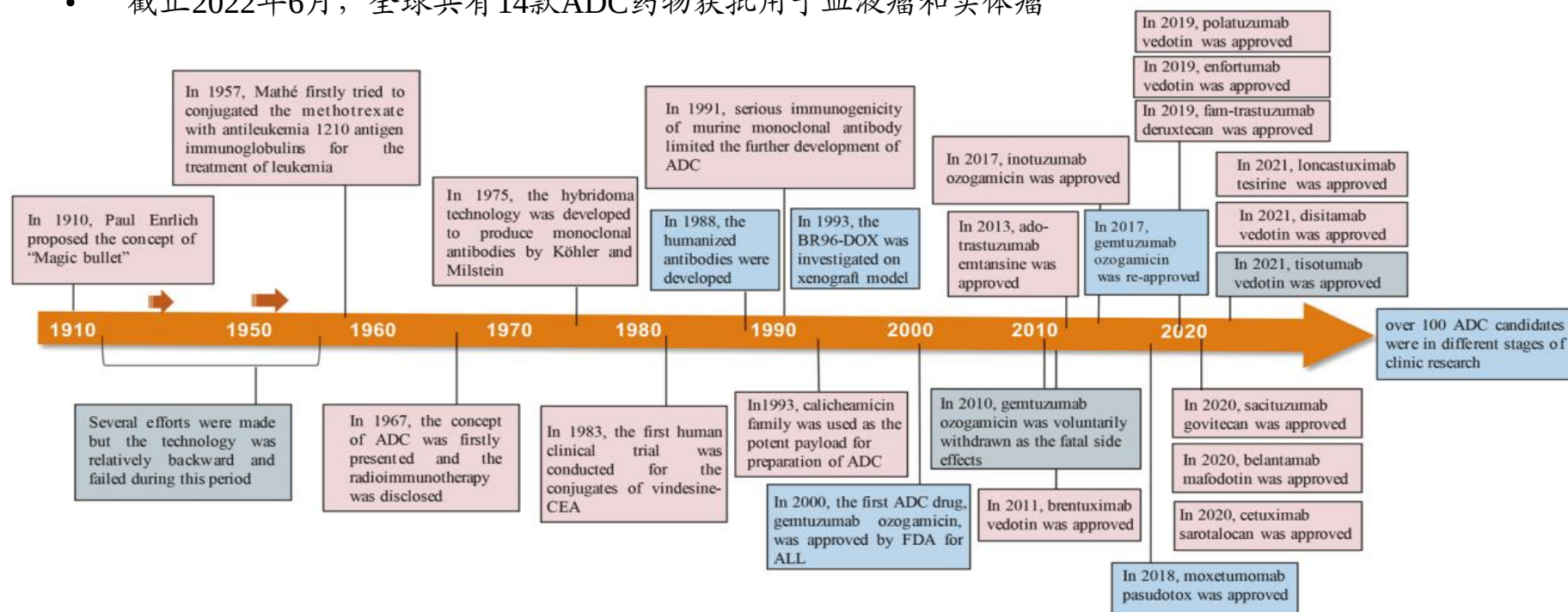
偶联药物

- ADC发展历史
- ADC机理机制
- 123代ADC迭代
- 全球上市&在研ADC靶点及适应症分布概览
- 全球已获批上市实体瘤/血液瘤ADC药物概览
- 其他偶联药物(SMDC、PDC等)



2.1 ADC药物发展历史

- Paul Ehrlich首次提出“Magic Bullet”靶向治疗概念
- 1967年，ADC概念首次被提出
- 2000年，Mylotarg成为FDA首款获批ADC药物，10年撤市后又于17年重新上市
- 截止2022年6月，全球共有14款ADC药物获批用于血液瘤和实体瘤

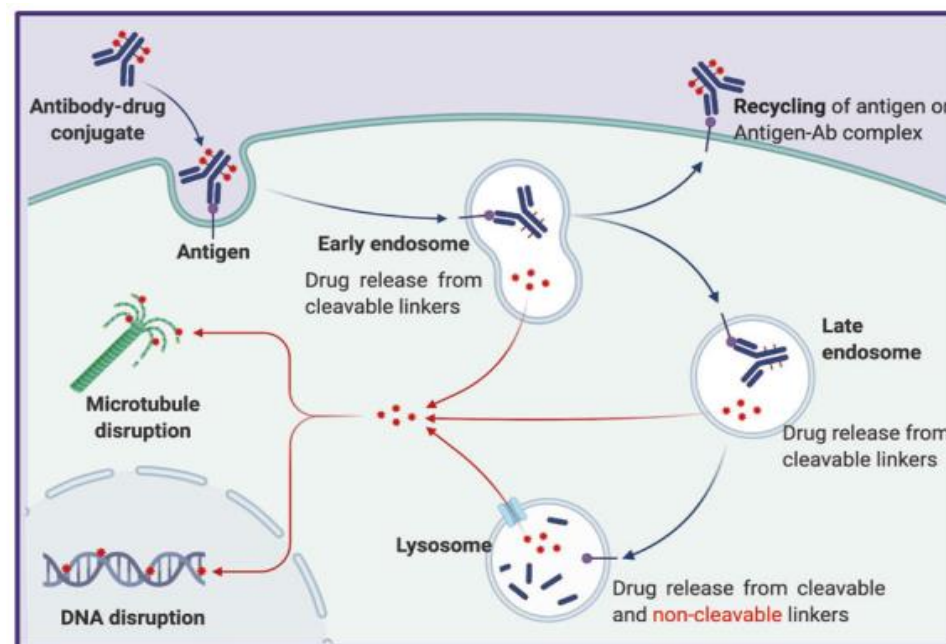
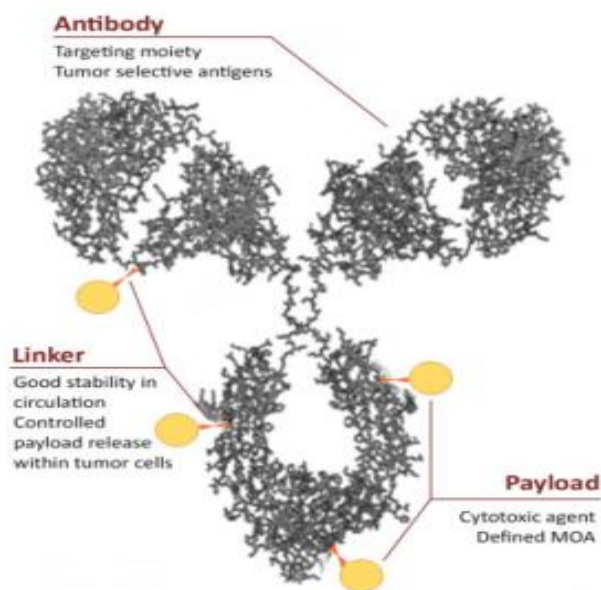




2.2.1 ADC兼具高靶向特异性和强效杀伤力

抗体偶联药物（Antibody-drug conjugates, ADC）由单克隆抗体（Antibody）、小分子毒素（Payload）和连接子（Linker）组成。

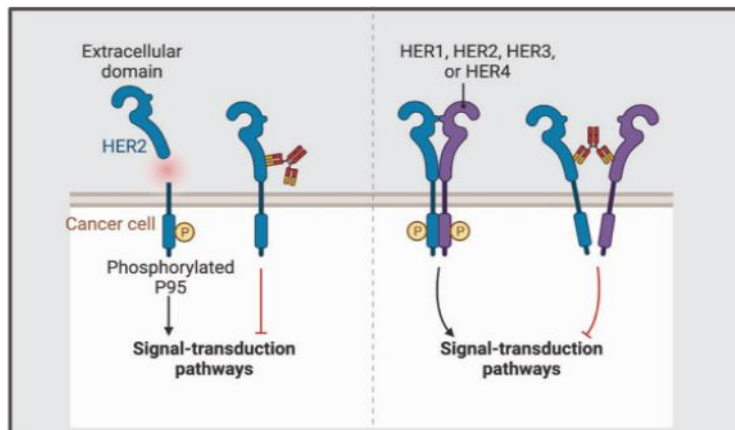
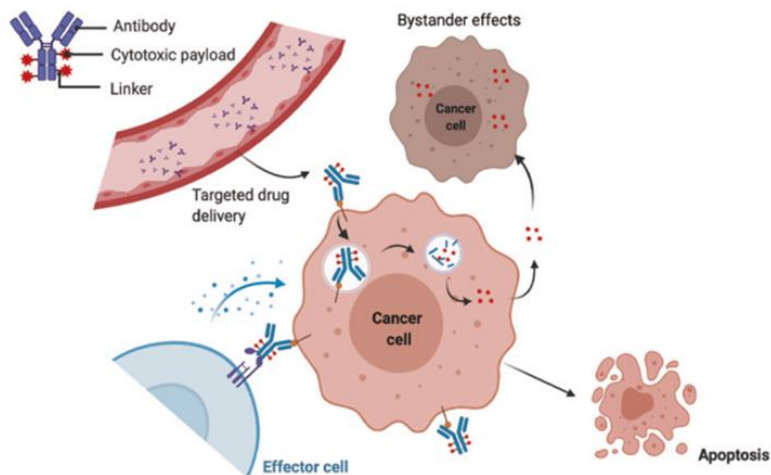
理想的ADC药物在血液循环中保持稳定，准确到达治疗靶点，并最终在靶点(如癌细胞)附近释放细胞毒素。



ADC药物进入血液循环后，与肿瘤细胞表面靶抗原受体结合，形成ADC-抗原复合物，被肿瘤细胞内吞，进而经过溶酶体降解，细胞毒素在胞内释放，通过靶向DNA或微管蛋白导致细胞凋亡或死亡。

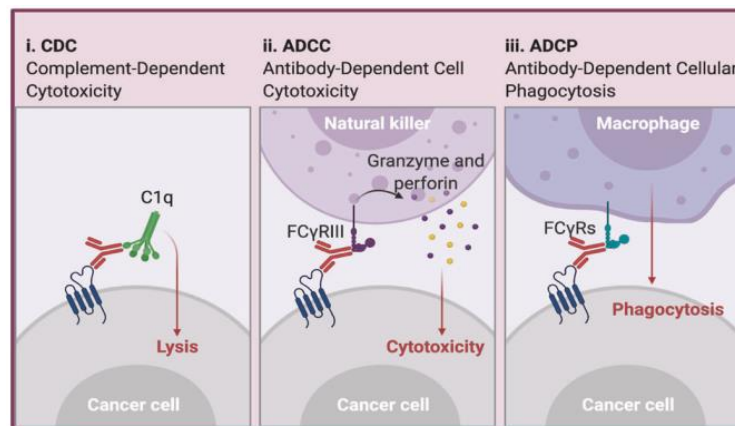


2.2.2 ADC兼具高靶向特异性和强效杀伤力



Fc介导的免疫效应

一些 ADC 的抗体 Fab 片段可以结合病毒感染细胞或肿瘤细胞的抗原表位，而 FC 片段结合杀伤细胞（NK 细胞、巨噬细胞等）表面的 FCR，从而介导直接杀伤效果。



信号转导通路阻滞

一些ADC的抗体成分可以特异性结合癌细胞的表位抗原，抑制抗原受体的下游信号转导。

膜透性小分子毒素还可以通过细胞膜扩散，对邻近肿瘤细胞产生杀伤活性，称为“旁杀效应”。



2.3 ADC药物经历三代迭代

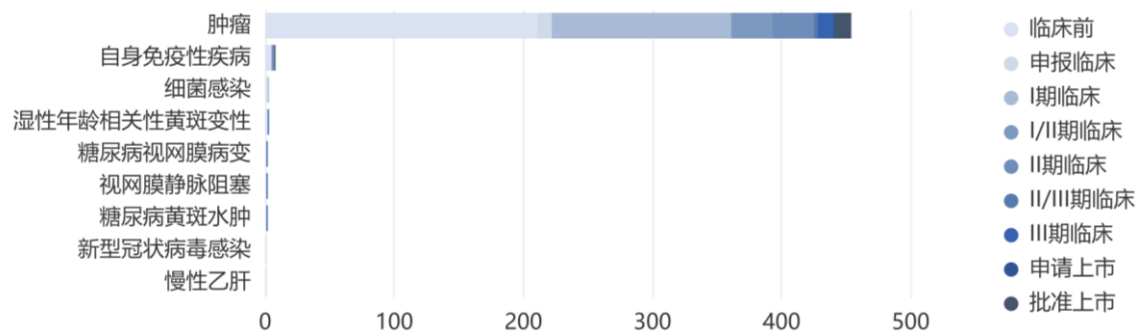
早期ADC主要又常规化疗药物通过不可切割的linker和鼠源抗体偶联而成，细胞毒素的毒性不够强，并且具有很大的免疫原性。

	代表性药物	已优化点	现有挑战
第一代ADC	Mylotarg Besponsa	①人源化单克隆抗体IgG4亚型； ②更有效的细胞毒素； ③酸依赖性linker。	①linker的不稳定性：身体其他部位可能出现酸性条件，linker发生水解导致严重的毒副作用； ②payload是疏水性的，容易引起抗体聚集，导致半衰期短清除速率快和免疫原性； ③随机偶联方式产生DAR不同的高度异质混合物，影响药物药代动力学和药效学参数。
第二代ADC	Adcetris Kadcyla	①使用IgG1亚型单克隆抗体，更适合小分子毒素和高癌细胞靶向能力的偶联； ②毒性更高的payload，提高了水溶性和偶联效率，不容易引起抗体聚集； ③linker的改进，更好的血浆稳定性和更均匀DAR分布。	①由于脱靶毒性导致的治疗窗窄； ②DAR高的ADC容易聚集、被快速清除。
第三代ADC	Polivy Padcev Enhertu RC48	①受益于定点偶联技术，有着均一DAR（2或4），脱靶毒性和药代动力学得以改善； ②完全人源化抗体降低免疫原性； ③开发抗原结合片段Fab替代完整的mAb，因为Fab在体内循环更稳定、更易被癌细胞内化； ④新payload，如PBD和具有新机制的免疫调节剂； ⑤linker进行亲水性修饰，如PEG化。	①不可避免的毒副作用，如ILD； ②药物穿透肿瘤细胞的效率有限，只有一小部分ADC可以到达肿瘤细胞； ③耐药性机制未得到充分标征； ④复杂的药代动力学特征增加了建立PK/PD模型来描述ADC的临床特征和辅助新设计ADC的难度。

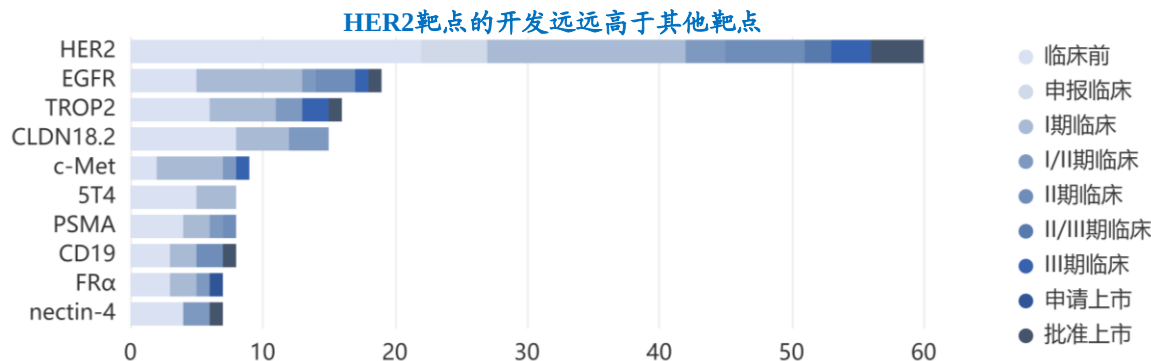
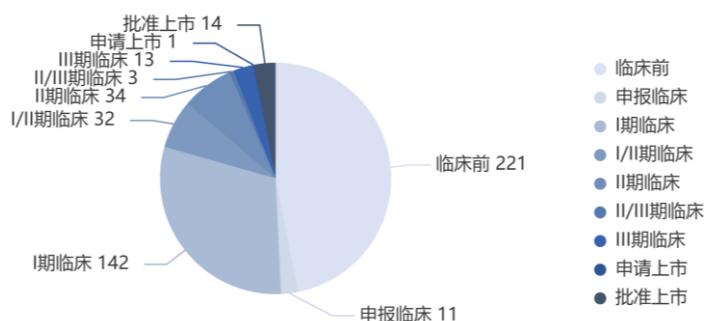


2.4 全球上市&在研ADC靶点及适应症分布概览

- 截至2022年6月14日，根据医药魔方NextPharma数据，全球ADC临床开发项目共471个。
- ADC药物主要集中在肿瘤领域。
- 全球在研ADC药物的靶点前四分别为HER2、EGFR、TROP2和CLDN18.2



数据来源：医药魔方NextPharma



HER2靶点的开发远远高于其他靶点



2.5.1 全球已获批上市血液瘤ADC药物概览

	通用名	商品名	公司	靶点	获批适应症	获批时间和地区
1	Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	Pfizer	CD33	急性髓系白血病	2000.05.17美国首次获批，2010年因毒性撤市，2017.09.01FDA重新批准，2018.04.19欧洲获批
2	维布妥昔单抗	Adcetris	Millennium Pharmaceuticals (Takeda Pharmaceuticals)/ Seagen	CD30	外周T细胞淋巴瘤 霍奇金淋巴瘤 系统性间变性大细胞淋巴瘤 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 蕈样肉芽肿	2018.11.16美国 2011.08.09美国，2012.10.25欧洲，2018.09.21日本，2020.05.14中国 2011.08.09美国，2012.10.25欧洲，2020.05.14中国 2017.11.09美国，2018.01.22欧洲，2021.04.13中国 2021.04.13中国
3	Inotuzumab ozogamicin	Besponsa	Pfizer/Celltech (UCB)	CD22	急性淋巴细胞白血病	2017.06.28欧洲，2017.08.17美国，2018.01.19日本，2021.12.22中国
4	Moxetumomab pasudotox	Lumoxiti	Genencor/AstraZeneca	CD22	毛细胞白血病	2018.09.13美国
5	Polatuzumab vedotin	Polivy	Genentech(Roche)/Seagen	CD79b	弥漫性大B细胞淋巴瘤	2019.06.10美国，2020.01.16欧洲，2021.03.23日本
6	Belantamab mafodotin	Blenrep	GSK/Seagen	BCMA	多发性骨髓瘤	2020.08.05美国，2020.08.25欧洲
7	loncastuximab tesirine	Zynlonta	ADC Therapeutics/Spirogen/ 瓴路药业/Mitsubishi Tanabe Pharma	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤	2021.04.23美国



2.5.2 全球已获批上市实体瘤ADC药物概览

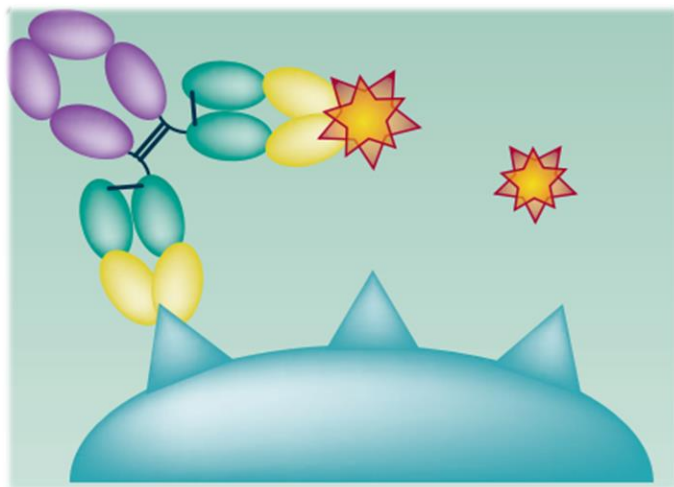
	通用名	商品名	公司	靶点	获批适应症	获批时间和地区
1	Trastuzumab emtansine (T-DM1) 恩美曲妥珠单抗	Kadcyla	ImmunoGen/Roche	HER2	HER2+乳腺癌	2013.02.22美国, 2013.11.15欧洲, 2020.01.22中国
2	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201)	Enhertu	AstraZeneca/ Daiichi Sankyo	HER2	HER2+乳腺癌 胃癌、胃食管交界处癌	2019.12.20美国, 2020.03.25日本, 2021.01.20欧洲 2020.09.25日本, 2021.01.15美国
3	Enfortumab vedotin	Padcev	Seagen/Astellas Pharma	Nectin-4	尿路上皮癌	2019.12.18美国, 2021.09.27日本, 2022.4.13欧洲
4	Sacituzumab govitecan	Trodelvy	Immunomedics(Gilead Sciences)/ 云顶新耀	TROP2	三阴性乳腺癌 尿路上皮癌	2020.04.22美国, 2021.11.23欧洲, 2022.06.07中国 2021.04.13美国
5	Cetuximab sarotalocan	Akalux	Rakuten Medical	EGFR	头颈部鳞状细胞癌	2020.09.25日本
6	Disitamab vedotin (RC48) 维迪西妥单抗	爱地希	荣昌生物/Seagen	HER2	尿路上皮癌 胃癌、胃食道交界处癌	2021.12.31中国 2021.06.08中国
7	Tisotumab vedotin	Tivdak	Seagen/Genmab	Tissue factor	宫颈癌	2021.09.20美国



2.6 ADC设计概念拓展：其他偶联药物

抗体和其他治疗介质偶联，如抗体-放射性核素偶联物（ARC）、抗体免疫刺激偶联药物（ISAC）、抗体细胞偶联药物（ACC）和抗体-降解子偶联物（ADeC）等等。

以
A
R
C
为
例

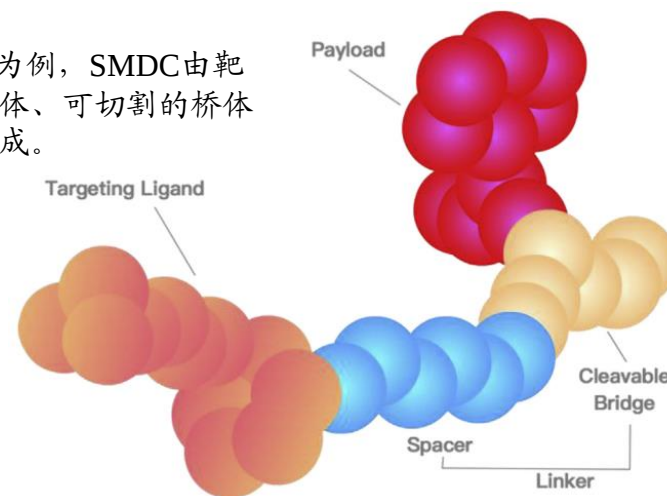


肿瘤细胞对辐射敏感，所以可以使用放射性免疫治疗，ARC有一个极为吸引人的特点是交叉火力效应，能通过放射性核素释放的放射线杀死抗体附近的肿瘤细胞。

放射性免疫治疗需要面临技术和管理上的挑战，如放射性防护问题，放射性处理，物流等。

药物和靶向配体偶联，如小分子-药物偶联物（SMDC）、肽-药物偶联物（PDC）、核酸适配体-药物偶联物（ApDC）、病毒样颗粒-药物偶联物（VDCs）。

以SMDC为例，SMDC由靶向配体、间隔体、可切割的桥体和有效载荷组成。



SMDC与ADC药物相比的几个区别

- 更精准地控制小分子靶向配体和负载的比；
- 易合成、具有非免疫原性特征；
- 分子量可能要低得多，导致在实体肿瘤中有更好的细胞通透性，以及更好的体外和体内稳定性。

但是目前经过系统评估、可以使用的靶向配体数量有限。



C 目录 CONTENTS

0

3

实体瘤ADC药物梳理

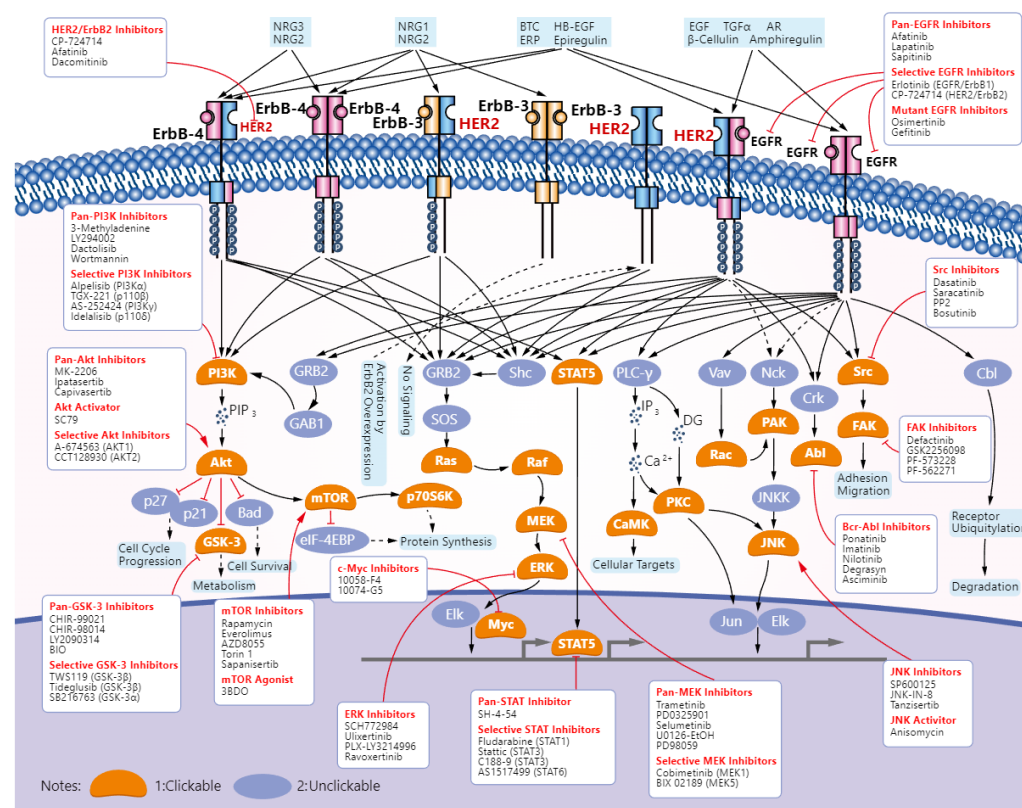
- 实体瘤ADC药物靶点——HER2靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——EGFR靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——TROP2靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——Claudin18.2靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——Nectin-4靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——c-Met靶点
- 实体瘤ADC药物靶点——其他靶点



3.1.1 实体瘤ADC药物靶点——HER2靶点简介

- HER2属于表皮生长因子受体EGFR家族(HER家族)
- HER2 通过激活下游的PI3K/Akt和Ras/Raf /Mek信号通路参与细胞的生长、活化和增殖；例如HER2与缺乏内在激酶活性的HER3二聚化；HER2过表达形成组成性激活的HER2同源二聚体。
- HER2 过度表达在乳腺癌、CA、胆囊癌、卵巢癌、CRC等恶性肿瘤。

HER2信号通路示意图

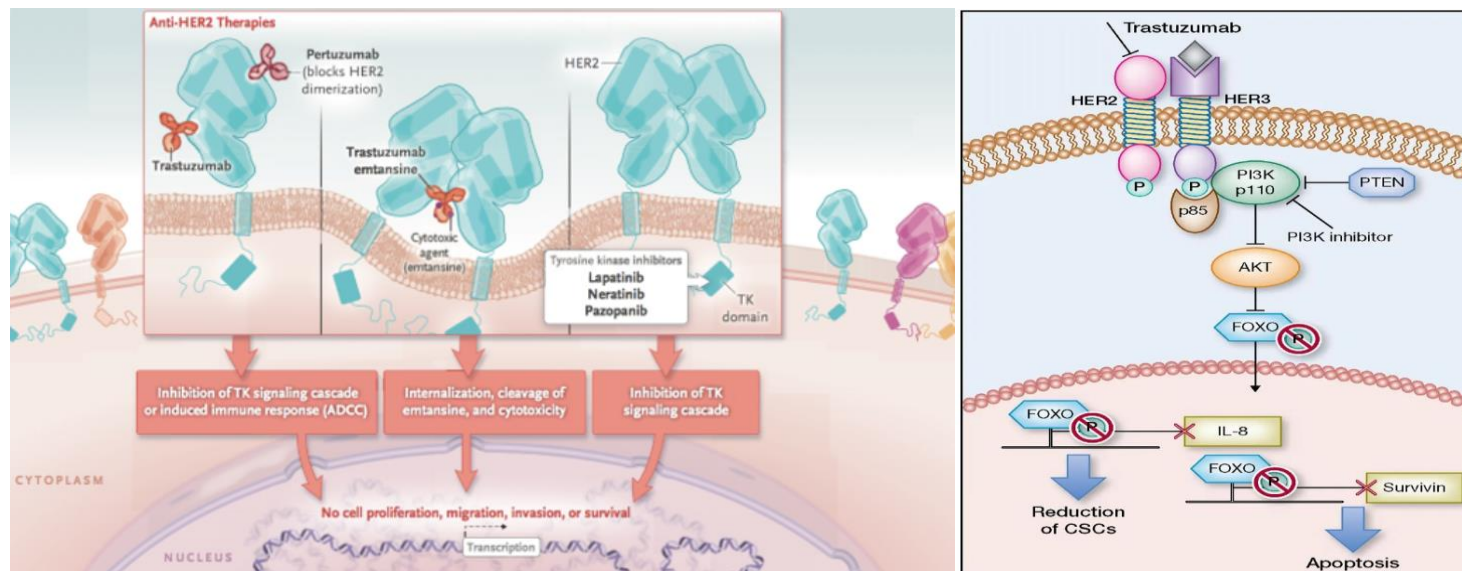


3.1.2 实体瘤ADC药物靶点——靶向HER2现有多款重磅药物

靶向HER2的两款重磅抗肿瘤抗体药物是Trastuzumab (曲妥珠单抗)和Pertuzumab (帕妥珠单抗)

- Trastuzumab与HER2的胞外结构域近膜部位结合阻断相关信号通路，用于乳腺癌、胃癌治疗；
- Pertuzumab靶向HER2胞外结构域II，阻断异二聚体的形成从而阻断相关信号转导通路，用于乳腺癌治疗；
- 两株联合用药表现出较好的协同性；

Trastuzumab 和Pertuzumab作用机制概览



3.1.3 实体瘤ADC药物靶点——HER2靶点涉及多种疗法（一）

HER2靶点涉及单抗、双抗、三抗、CAR-T、放射性疗法等多种疗法，多种HER2单抗已上市

	药品名称	研发机构	靶点	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
单抗	伊尼妥单抗	三生国健	HER2	批准上市	批准上市
	帕妥珠单抗	Roche	HER2	批准上市	批准上市
	曲妥珠单抗	Roche	HER2	批准上市	批准上市
	维迪西妥单抗	荣昌生物, seagen	HER2	批准上市	批准上市
	马吉妥昔单抗	再鼎医药,GC Pharma,MacroGenics	HER2	申请上市	批准上市
双抗	zanidatamab	Zymeworks,百济神州	HER2	III期临床	III期临床
	MDX 210	Medarex(Bristol-Myers Squibb),Novartis	HER2	-	II期临床
	anbenitamab	康宁杰瑞,石药集团	4-1BB,HER2	II期临床	II期临床
	zenocutuzumab	Merus	HER3,HER2	申报临床	II期临床
	HBM9302	Glenmark Pharmaceuticals,和铂医药	CD3,HER2	-	I/II期临床
	EX101	爱思迈	HER2,CD3	I期临床	I期临床
	IMM2902	宜明昂科	CD47,HER2	I期临床	I期临床

3.1.3 实体瘤ADC药物靶点——HER2靶点涉及多种疗法（二）

HER2靶点涉及单抗、双抗、三抗、CAR-T、放射性疗法等多种疗法，多种HER2单抗已上市

	药品名称	研发机构	靶点	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
三抗	SAR443216	Sanofi	CD3,CD28,HER2	-	I期临床
	AU101	Baylor	HER2	-	I/II期临床
CAR-T	BPX-603	Bellicum Pharmaceuticals	HER2	-	I/II期临床
	CART-HER2	解放军总医院	HER2	-	I/II期临床
PET	68GaNOTA-Anti-HER2 VHH1	Universitair Ziekenhuis Brussel	HER2	-	II期临床
放射性疗法	188Re-NM-02	纳洛迈生物	HER2	-	I期临床
	BAY 2701439	Bayer	HER2	-	I期临床

3.1.4 实体瘤ADC药物靶点——靶向HER2 上市ADC药物概览

全球已上市三款靶向HER2的ADC药物

通用名	商品名	公司	靶点	适应症	研发阶段（中国）	研发阶段（全球）
Trastuzumab emtansine (T-DM1) 恩美曲妥珠单抗	Kadcyla	Roche	HER2	HER2阳性乳腺癌	获批上市	获批上市
				胃癌	II期	II期
Trastuzumab deruxtecan (DS-8201)	Enhertu	Daiichi Sankyo/ AstraZeneca	HER2	非小细胞肺癌	III期	申请上市
				HER2阳性乳腺癌	III期	获批上市
				胃癌	III期	获批上市
				胃食管交界处癌	III期	获批上市
				HR阳性乳腺癌	III期	III期
Disitamab vedotin (RC48) 维迪西妥单抗	爱地希	荣昌生物	HER2	尿路上皮癌	获批上市	获批上市
				胃癌、胃食道交界处癌	获批上市	获批上市
				乳腺癌	III期	III期
				肌层浸润性膀胱癌	II期	II期
				黑素瘤	II期	II期
				胆道癌	II期	II期
				非小细胞肺癌	I期	-



3.1.5 实体瘤ADC药物靶点——HER2靶点ADC研发竞争激烈

国内部分HER2为靶点的在研ADC药物概览

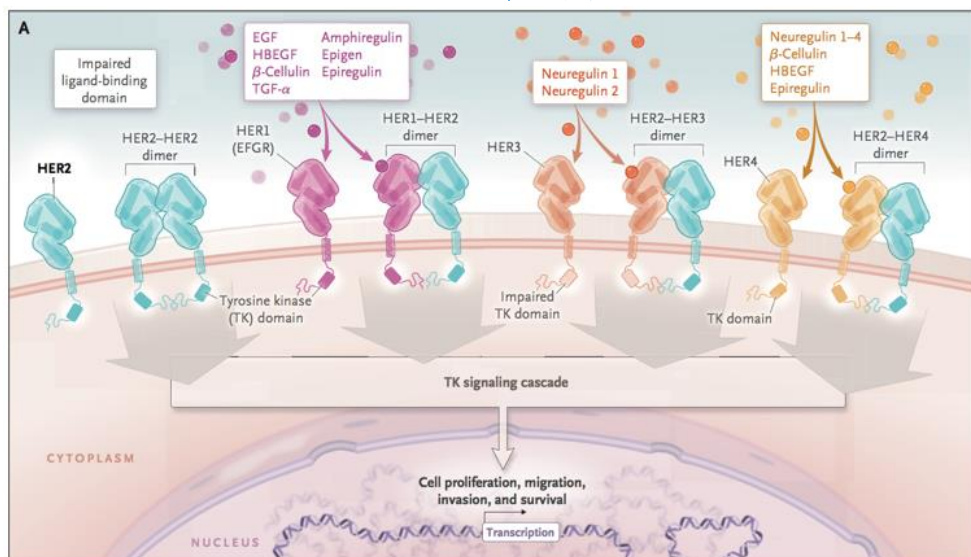
药物	研发机构	靶点	适应症	研发阶段（中国）	研发阶段（全球）
TAA013	东曜药业	HER2	HER2阳性乳腺癌	III期	III期
ARX788	Ambrx/新码生物	HER2	胃癌	II期	II期
			HER2阳性乳腺癌	II期	II期
			胃食管交界处癌	申报临床	II期
A166	科伦博泰/联宁生物	HER2	HER2阳性乳腺癌	II期	II期
			胃癌、胃食管交界处癌	II期	-
			尿路上皮癌	II期	-
			非小细胞肺癌	I期	-
DAC-001	多禧生物	HER2	HER2阳性乳腺癌	II期	II期
			胃癌	II期	-
DP303c	石药集团	HER2	卵巢癌	II期	II期
			HER2阳性乳腺癌	申报临床	II期
LCB14-0110	LegoChem Biosciences/ 复星医药/Iksuda Therapeutics	HER2	结直肠癌	II期	II期
			非小细胞肺癌	II期	II期
			HER2阳性乳腺癌	I期	-
			胃癌、胃食管交界处癌	II期	II期
MRG002	美雅珂	HER2	非小细胞肺癌	II期	II期
			胆道癌	II期	II期
			乳腺癌	II期	II期
			尿路上皮癌	II期	II期
SHR-A1811	恒瑞医药	HER2	实体瘤	I/II期临床	-



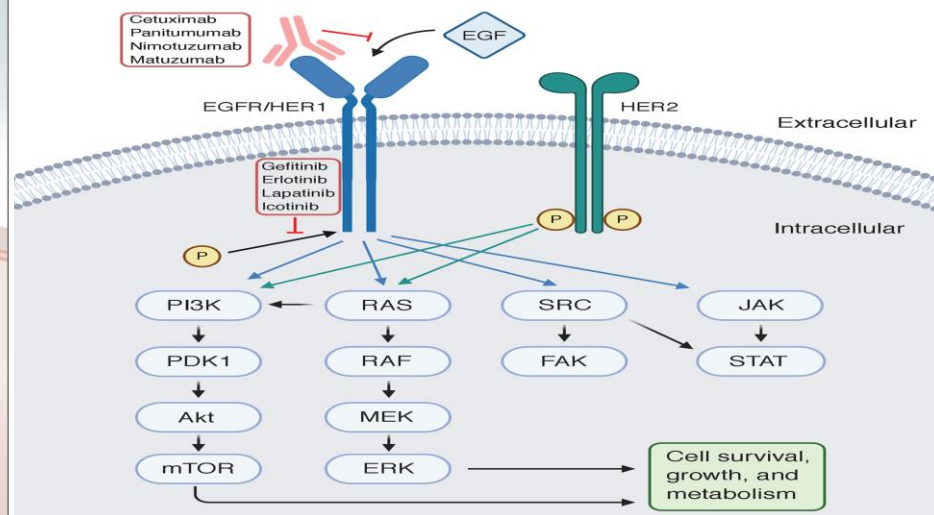
3.2.1 实体瘤ADC药物靶点——EGFR靶点简介

- EGFR家族属跨膜酪氨酸激酶受体，是导致肿瘤发生发展过程中内皮细胞增殖、血管生成和转移的多层交叉连接的信号分子，包括HER1(EGFR, Ebb1)、HER2(neu或Ebb2)、HER3 (erbB3) 及HER4 (erbB4)，其中HER1、HER2与肿瘤关系更密切。
- EGFR过度表达或异常激活常引起细胞恶性转化，加速肿瘤细胞的增殖、转移，阻碍肿瘤细胞的凋亡；如非小细胞肺癌、乳腺癌、头颈癌、宫颈癌、膀胱癌、胃癌等恶性肿瘤。

EGFR家族分子



EGFR通路机制

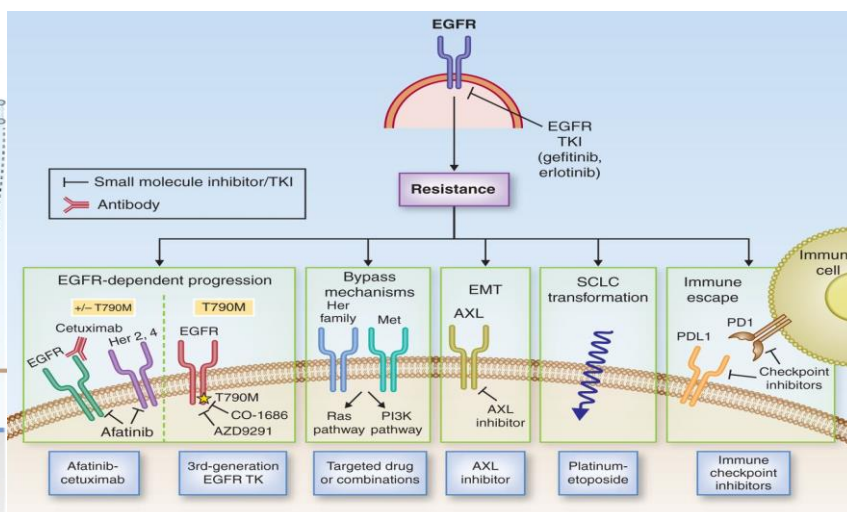
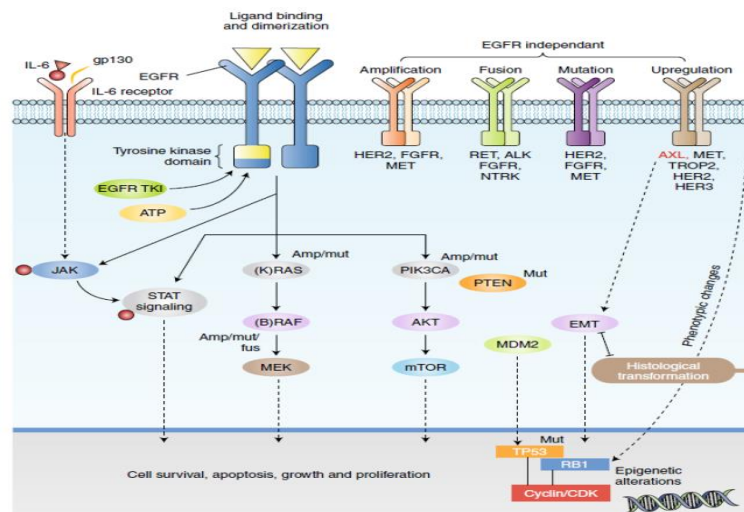




3.2.2 实体瘤ADC药物靶点——靶向EGFR药物广泛研究

- 以EGFR为靶点的单抗药物有Cetuximab（西妥昔单抗）和Panitumumab（帕尼单抗）等，用于结直肠癌、三阴性乳腺癌、胃癌等多种疾病，通过阻断EGFR信号通路发挥作用。
- EGFR-TKI广泛用于NSCLC、结直肠癌、胃癌、食管癌等疾病治疗，包括EGFR T790M抑制剂、VEGFR2/EGFR抑制剂、EGFR/HER2抑制剂、EGFR exon 20抑制剂等。三代EGFR-TKI改善了一二代EGFR-TKI耐药问题，代表药物有奥希替尼、阿美替尼、艾维替尼等。

EGFR-TKI 作用机制与耐药性原理如图所示





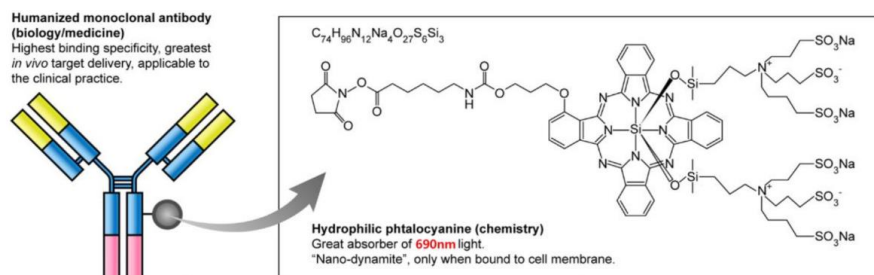
3.2.3 实体瘤ADC药物靶点——EGFR 现有疗法及在研药物

EGFR现有疗法涉及EGFR-TKI、单抗、双抗等疗法，以EGFR TKI居多

	药品名称	研发机构	靶点	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
EGFR TKI	伏美替尼	艾力斯,ArriVent Biopharma	EGFR T790M	批准上市	批准上市
	凡德他尼	AstraZeneca,Genzyme(Sanofi)	VEGFR2,EGFR,RET	III期临床	批准上市
	厄洛替尼	Roche,Pfizer,OSI Pharmaceuticals(Astellas Pharma)	EGFR	批准上市	批准上市
	吉非替尼	AstraZeneca	EGFR	批准上市	批准上市
	吡咯替尼	恒瑞医药,HLB-LS	EGFR,HER2	批准上市	批准上市
	埃克替尼	贝达药业,Beta Pharma (US)	EGFR	批准上市	批准上市
	奥希替尼	AstraZeneca	EGFR T790M	批准上市	批准上市
	奥莫替尼	Hanmi Pharmaceuticals,再鼎医药,Boehringer Ingelheim	EGFR T790M	申报临床	批准上市
	拉帕替尼	GSK,Novartis	EGFR,HER2	批准上市	批准上市
	达可替尼	Pfizer	EGFR,HER2,HER4	批准上市	批准上市
	阿法替尼	Boehringer Ingelheim	EGFR,HER2	批准上市	批准上市
	阿美替尼	豪森药业,EQRx	EGFR T790M	批准上市	批准上市
单抗	奈妥珠单抗	ImClone(Eli Lilly)	EGFR	申报临床	批准上市
	尼妥珠单抗	Biocon,CIMYM BioSciences,Daiichi Sankyo,Oncoscience,Center of Molecular Immunology, Cuba, 百泰生物,Kuhnle Pharmaceutical,Eurofarma Laboratórios,Innogene	EGFR	批准上市	批准上市
	帕尼单抗	Abgenix(Amgen),Takeda Pharmaceuticals,贝达药业	EGFR	III期临床	批准上市
	西妥昔单抗	Bristol-Myers Squibb,ImClone(Eli Lilly),Merck KGaA	EGFR	批准上市	批准上市
双抗	amivantamab	Johnson & Johnson,Genmab	EGFR,c-Met	III期临床	批准上市

3.2.4 实体瘤ADC药物靶点——已有EGFR ADC药物上市

- Cetuximab（西妥昔单抗）是全球唯一已上市的靶向EGFR的ADC药物，但并未在中国申报临床。



通用名	商品名	研发机构	靶点	适应症	研发阶段（全球）	研发阶段（中国）
Cetuximab sarotalocan	Akalux	Rakuten Medical	EGFR	头颈部鳞状细胞癌	获批上市	未申报
				皮肤鳞状细胞癌、食管癌、胃癌	I/II期	未申报



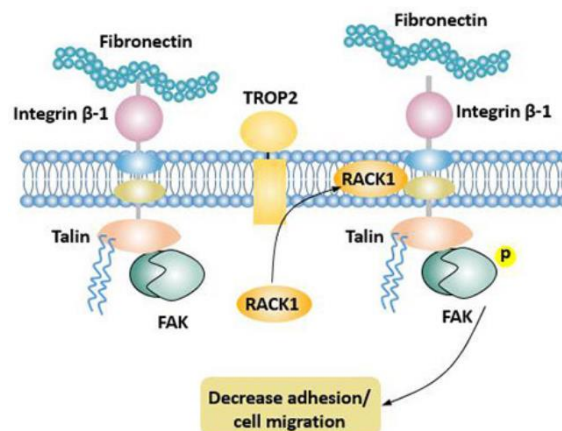
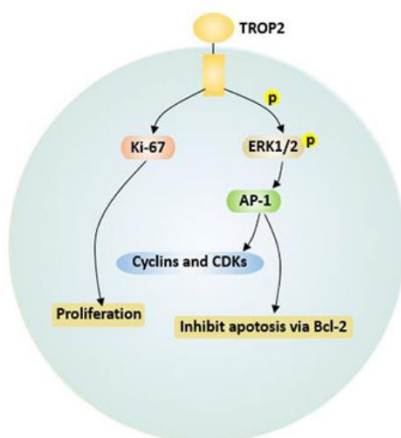
3.2.5 实体瘤ADC药物靶点——靶向EGFR在研ADC药物概览

药品名称	研发机构	适应症	最高研发阶段（中国）	最高研发阶段(全球)
Cetuximab sarotalocan	Rakuten Medical	皮肤鳞状细胞癌,头颈部鳞状细胞癌,食管癌,胃癌	-	批准上市
Depatuxizumab mafodotin	Life Science Pharmaceuticals,AbbVie	胶质母细胞瘤	II/III期临床	III期临床
AVID100	Forbius	三阴性乳腺癌,头颈部鳞状细胞癌,非小细胞肺癌	-	II期临床
C225-ILs-dox	University Hospital of Basel	三阴性乳腺癌,胶质母细胞瘤	-	II期临床
MRG003	美雅珂	头颈部鳞状细胞癌,结直肠癌,胃癌,胆道癌,鼻咽癌,非小细胞肺癌	II期临床	II期临床
E-EDV-D682	EnGeneIC	胰腺癌	-	I/II期临床
AMG 595	ImmunoGen,Amgen	胶质母细胞瘤	-	I期临床
BL-B01D1	Systimmune	实体瘤	I期临床	I期临床
EGFR(V)-EDV-Dox	EnGeneIC	胶质母细胞瘤	-	I期临床
EGFR-ErbituxEDVsMIT	EnGeneIC	实体瘤	-	I期临床
M1231	Merck KGaA,Sutro Biopharma	实体瘤	-	I期临床
laprituximab emtansine	ImmunoGen	实体瘤	-	I期临床
losatuxizumab vedotin	AbbVie	实体瘤	-	I期临床
serclutamab talirine	Life Science Pharmaceuticals,AbbVie	宫颈癌,头颈部鳞状细胞癌,食管癌,结直肠癌,胶质母细胞瘤,肉瘤,非小细胞肺癌,膀胱癌,肾癌	-	I期临床
LR-DM1	中国医学科学院医药生物技术研究所	胰腺癌	临床前	临床前
RC68-MC-VC-PAB-MMAE	荣昌生物	胰腺癌	临床前	临床前
RC68-PY-VC-PAB-MMAE	荣昌生物	胰腺癌	临床前	临床前
SHR-A1307	恒瑞医药	实体瘤	临床前	临床前
cetuximab-triptolide	City of Hope	非小细胞肺癌	-	临床前

3.3.1 实体瘤ADC药物靶点——TROP2靶点简介

- TROP2又称T肿瘤相关钙信号转导因子2(Tumor Associated Calcium Signal Transducer 2, TACSTD2)或胃肠肿瘤相关抗原(Gastrointestinal Tumorassociated Antigen, GA733-1), 是TACSTD蛋白家族成员之一。
- 组成包括疏水性前导肽、细胞外结构域、跨膜结构域、胞质尾部, 胞质尾部有高度保守的PIP2结合序列、酪氨酸和丝氨酸磷酸化位点。
- 通过介导E-cadherin的表达下调, 导致上皮-间充质转变(EMT), 从而阻止细胞凋亡和衰老, 并促进肿瘤细胞的侵袭和转移
- 在多种恶性肿瘤如胃癌、胰腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌等中高表达

TROP2介导的细胞凋亡和增殖信号机制如图所示

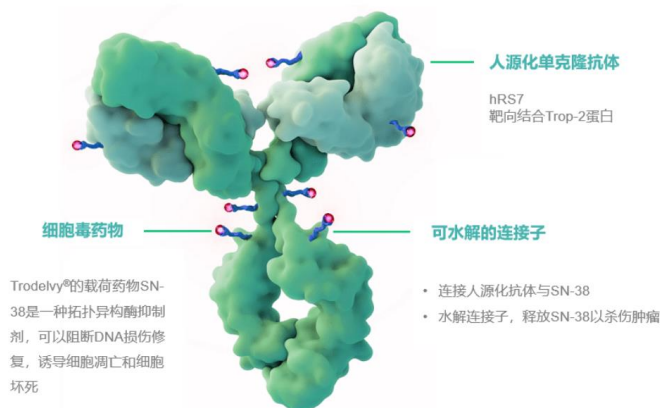




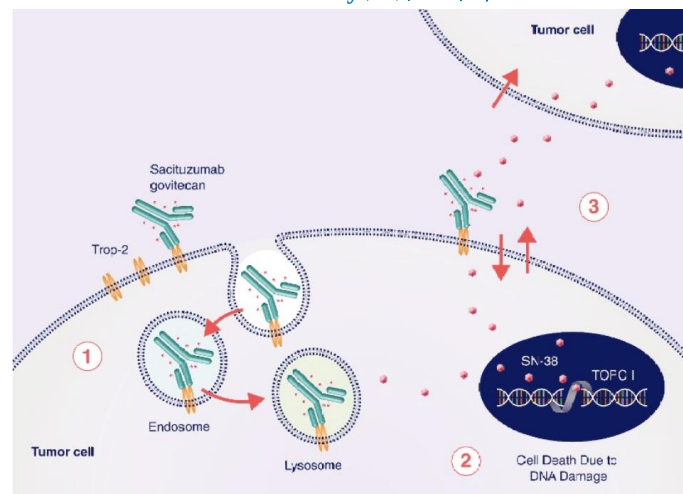
3.3.2 实体瘤ADC药物靶点——TROP2靶点已有上市ADC药物

- 全球首个且唯一获批上市的TROP2靶向ADC药物是ImmunoMedics/吉利德/云顶新耀的戈沙妥珠单抗（Sacituzumab Govitecan，Trodelvy）
- 戈沙妥珠单抗是靶向Trop-2的ADC药物，由靶向TROP-2抗原的人源化IgG1抗体与化疗药物伊立替康的代谢活性产物SN-38偶联而成
- 该药于2020年4月22日获FDA批准，用于治疗既往已经接受2种以上疗法的成人转移性三阴乳腺癌患者，2021年4月扩展适应症用于治疗局部晚期或转移性TNBC。

Trodelvy结构如图所示

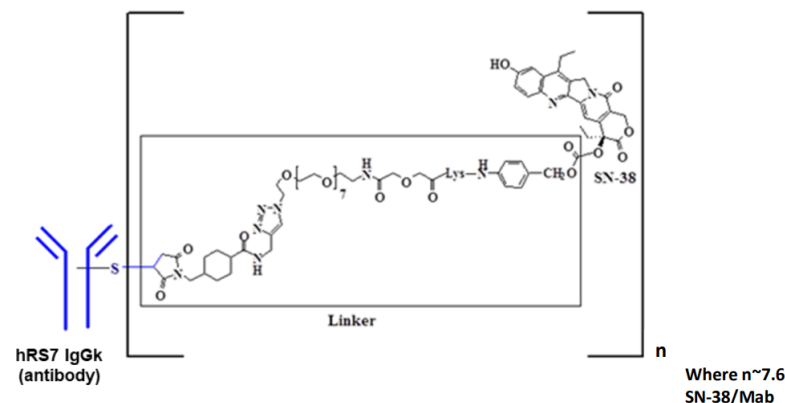


Trodelvy机制如图所示



3.3.3 实体瘤ADC药物靶点——TROP2靶点已有上市ADC药物

- 2022年6月10日，**云顶新耀ADC药物拓达维**（英文商品名 Trodelvy，戈沙妥珠单抗）在国内获批用于既往至少接受过2种系统治疗（其中至少一种治疗针对转移性疾病）的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者。



通用名	商品名	研发机构	靶点	适应症	研发阶段（中国）	研发阶段（全球）
Sacituzumab govitecan	Trodelvy	Immunomedics(Gilead Sciences)/ 云顶新耀	TROP2	三阴性乳腺癌	获批上市	获批上市
				尿路上皮癌	III期	III期
				HR阳性乳腺癌	III期	II期

3.3.4 实体瘤ADC药物靶点——TROP2现有疗法以ADC为主

国内部分以TROP2为靶点的在研ADC药物概览

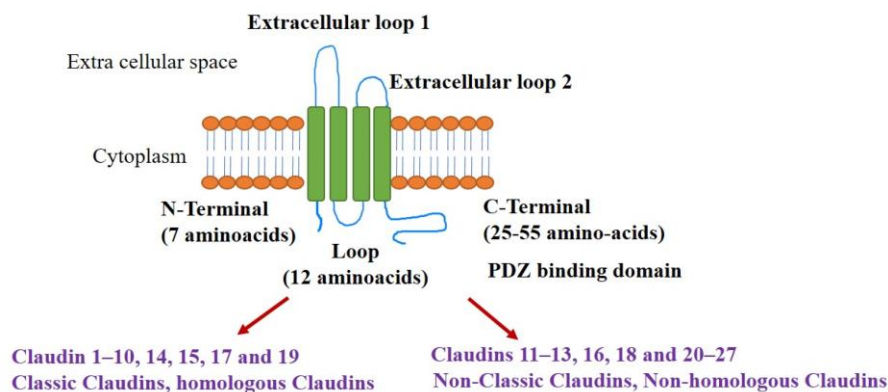
药物	研发机构	靶点	适应症	研发阶段（中国）	研发阶段（全球）
SKB264	科伦博泰	TROP2	三阴性乳腺癌	III期	III期
			非小细胞肺癌	II期	II期
Datopotamab deruxtecan	Daiichi Sankyo/ AstraZeneca	TROP2	非小细胞肺癌	III期	III期
			HR阳性乳腺癌	III期	III期
			三阴性乳腺癌	申报临床	III期
ESG-401	诗健生物/联宁生物	TROP2	实体瘤	申报临床	I/II期临床
DAC-002	多禧生物/君实生物	TROP2	实体瘤	I期	I期
FDA018	复旦张江	TROP2	实体瘤	申报临床	-

- 除ADC疗法外，Janux Therapeutics的双抗药物TROP2-TRACTr目前处于临床前阶段，靶点为TROP2和CD3。

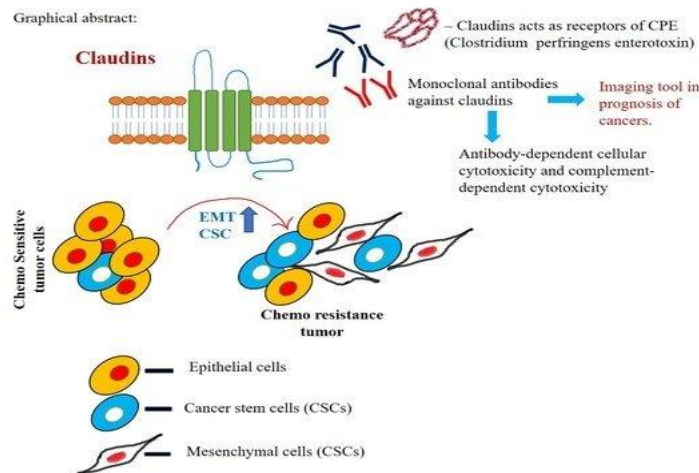
3.4.1 实体瘤ADC药物靶点——Claudin 18.2靶点简介

- **Claudin**蛋白是四次跨膜蛋白，是人内皮和上皮细胞紧密连接的主要跨膜蛋白成分，属于紧密连接（TJs）蛋白家族充当通透性屏障，赋予上皮细胞极性，控制细胞层之间的分子流动——“阀门功能”
 - **Claudin 18.2**（CLDN18.2）主要在分化的胃壁细胞中表达
- 恶性肿瘤的发生会破坏其紧密连接，使肿瘤细胞表面的CLDN18.2表位暴露出来，成为特定的靶点；病理状态下，Claudin18.2在多种肿瘤中表达显著上调，如胃癌（60%~80%）、食管癌（30%~50%）、肺癌（40%~60%）

Claudin四次跨膜蛋白结构图



Claudin蛋白作用机制



3.4.2 实体瘤ADC药物靶点——Claudin 18.2靶点涉及诸多疗法

• Claudin18.2靶向药物涉及单抗、双抗、ADC、CAR-T、mRNA疫苗等

- Astellas的Zolbetuximab是最早针对Claudin18.2靶点的开发药物，通过引发抗体依赖性细胞毒性（ADCC）、补体依赖性细胞毒性（CDC）抑制肿瘤细胞。
- 科济药业的AB011是我国自主研发的首个针对Claudin18.2的单抗，也是国际上首个针对该靶点的人源化单抗。

疗法	药品名称	研发机构	靶点	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
单抗	AB011	科济药业	CLDN18.2	I期临床	I期临床
	claudiximab	Ganymed Pharmaceuticals	CLDN18.2	III期临床	III期临床
	TST001	创胜集团	CLDN18.2	I期临床	II期临床
	ASKB589	奥赛康	CLDN18.2	I/II期临床	I/II期临床
	LM-102	礼新医药	CLDN18.2	I/II期临床	I/II期临床
双抗	NBL-015	NovaRock Biotherapeutics, Flame Biosciences	CLDN18.2	I期临床	I/II期临床
	ZL-1211	再鼎医药	CLDN18.2	I/II期临床	I/II期临床
	AMG 910	Amgen, 百济神州	CD3, CLDN18.2	申报临床	I期临床
	ASP2138	Astellas Pharma, Xencor	CLDN18.2, CD3	无申报	I期临床
	IBI389	信达生物	CLDN18.2, CD3	I期临床	I期临床
三抗	Q-1802	启愈生物	CLDN18.2, PDL1	I期临床	I期临床
	QLS31905	齐鲁制药	CLDN18.2, CD3	I期临床	I期临床
	DR30310	道尔生物	CLDN18.2, albumin, CD3e	临床前	临床前
CAR-T	CT041	科济药业, 仁济医院	CLDN18.2	I/II期临床	II期临床
	CLDN6 CAR-T	BioNTech	CLDN6	无申报	I/II期临床
	Claudin6 targeting CAR-NK cells	广州医科大学附属第二医院	CLDN6	无申报	I/II期临床
	CLDN18.2 UCAR-T	茂行生物	CLDN18.2	无申报	I期临床
mRNA疫苗	CT048	科济药业	CLDN18.2	无申报	I期临床
	BNT211	BioNTech	CLDN6, CLDN6	无申报	I/II期临床
	CLDN6 RNA-LPX	BioNTech	CLDN6	无申报	I/II期临床

3.4.3 实体瘤ADC药物靶点——Claudin18.2尚无ADC药物上市

国内部分以Claudin18.2为靶点的在研ADC药物概览

药物	公司	靶点	适应症	最高研发阶段（中国）	最高研发阶段（全球）
LM-302	礼新医药/ Turning Point Therapeutics (Bristol-Myers Squibb)	Claudin18.2	实体瘤	I期	I期
RC118	荣昌生物	Claudin18.2	实体瘤	I期	I期
CMG901	康诺亚;美雅珂	Claudin18.2	实体瘤	I期	I期
JS107	君实生物	Claudin18.2	胃癌、胰腺癌	申报临床	I期
SKB315	科伦博泰	Claudin18.2	实体瘤	I期	I期
SYSA1801	石药集团	Claudin18.2	实体瘤	I期	I期

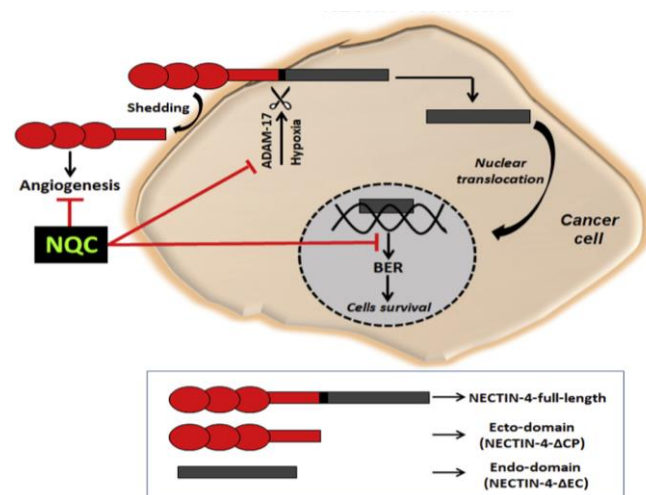
- 截止2022年6月18日，其他靶向Claudin18.2的在研ADC药物均为临床前阶段



3.5.1 实体瘤ADC药物靶点——Nectin-4靶点简介

- Nectin-4 (Nectin cell adhesion molecule 4) 是脊髓灰质炎病毒受体相关 4 (pvr1-4) 编码蛋白，主要参与细胞间粘附；Nectin蛋白家族可与包括TIGIT在等免疫检查点受体相互作用。
- Nectin-4主要表达于胎盘和胚胎组织，通过激活PI3K/AKT途径促进肿瘤细胞增殖、分化、迁移、侵袭，如通过调节CXCR4-LYVE1通路促进乳腺癌的淋巴管生成和淋巴转移。
- Nectin-4在乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、食管癌、肝癌、胃癌、肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌等多种肿瘤细胞中过度表达；如膀胱癌（60%）和尿路尿路上皮癌（34%）。

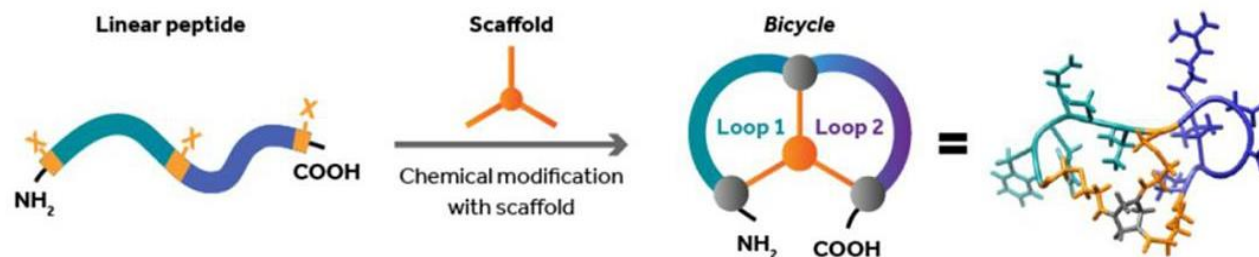
Nectin-4信号通路



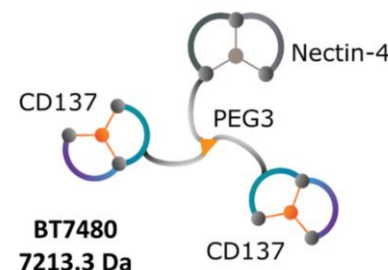
3.5.2 实体瘤ADC药物靶点——Nectin-4疗法多处于研发早期

- 目前针对Nectin-4靶点的研发主要包括**ADC药物**、**双环肽偶联毒素（BTC）**、**双特异性双环肽**、**CAR-T细胞治疗**产品，以及相关联合疗法等。除了ADC药物已有Enfortumab Vedotin上市外，其他研究均处于较早期的开发阶段；相比于HER2等热门靶点，Nectin-4尚处于起步阶段，研发管线较少。
- Bicycle Therapeutics公司的BT8009（靶向Nectin-4的BTC药物），BT7480（靶向Nectin-4和CD137的双特异性双环肽）均进入I/II期临床。
- 发明专利CN201811303109.7提供了靶向Nectin-4的CAR-T细胞构建方法。
- Nectin-4 ADC与免疫检查点抑制剂的联用，小分子毒素定向杀伤Nectin-4高表达的肿瘤细胞+激活T细胞来消灭肿瘤细胞；已有EV与PD-1抑制剂pembrolizumab联用，BT8009联合PD-1抑制剂nivolumab等研究。

Bicycles双环肽结构示意图

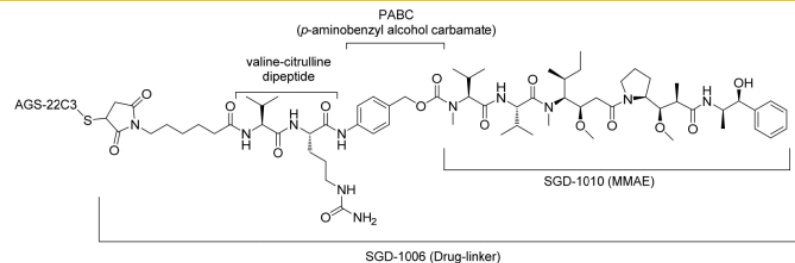


BT7480



3.5.3 实体瘤ADC药物靶点——Nectin-4在研药物以ADC居多

- 截止2022年6月18日，全球已上市以Nectin4为靶点的ADC药物**只有**
Enfortumab vedotin，目前在中国最高最高临床阶段为III期。



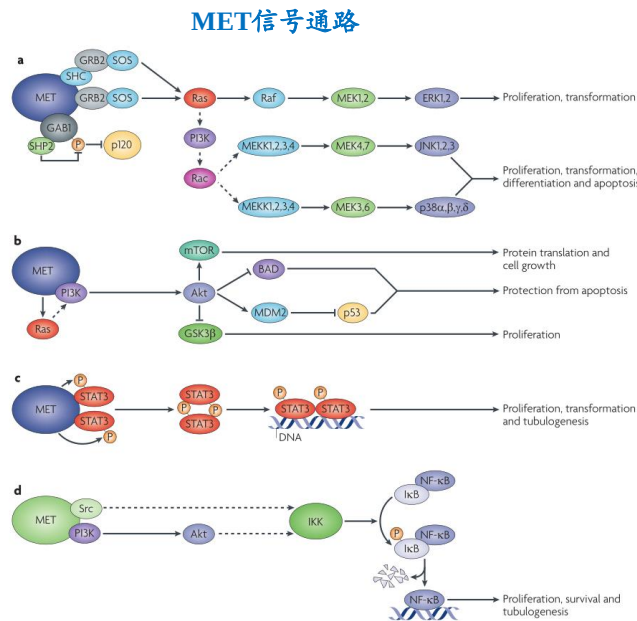
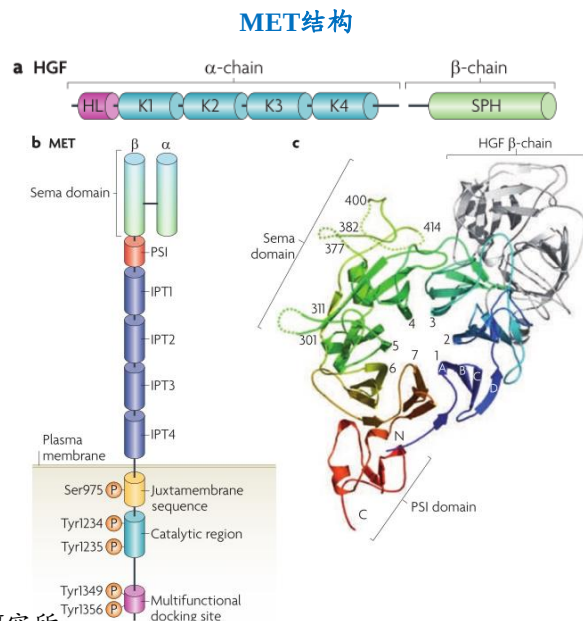
通用名	商品名	研发机构	靶点	适应症	研发阶段（中国）	研发阶段（全球）
Enfortumab vedotin	Padcev	Seagen/Astellas Pharma	Nectin-4	尿路上皮癌 肌层浸润性膀胱癌	III期 申报临床	批准上市 III期

- 其他以Nectin4为靶点的在研药物概览

疗法	药品名称	研发机构	靶点	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
ADC	A410	科伦药业	nectin-4	III期临床	临床前
	9MW2821	上海药物研究所,迈威生物	nectin-4	临床前	I/II期临床
	ETx-22	Mablink Bioscience,Heidelberg Pharma,Emergence Therapeutics	nectin-4	申报临床	临床前
	JS114	君实生物	nectin-4	-	临床前
	N41mab-vcMMAE	Aix-Marseille Université	nectin-4	临床前	临床前
激动剂, ADC	SBT6290	Silverback Therapeutics	nectin-4,TLR8	-	I/II期临床
激动剂	BT7480	Bicycle Therapeutics	4-1BB,nectin-4	-	I/II期临床
CAR T	Nectin4/FAP-targeted CAR-T cells	温州医科大学附属第六医院	nectin-4,FAP	-	I期临床
PDC	BT8009	Bicycle Therapeutics	nectin-4	-	I/II期临床
单抗	YN03T	英诺迈博	nectin-4	-	临床前

3.6.1 实体瘤ADC药物靶点——c-Met靶点简介

- c-Met (cellular-mesenchymal epithelial transition factor, 细胞间质上皮转换因子), 也称HGF受体, 为受体酪氨酸激酶家族成员。
- MET的胞外区包括三个结构域, SEMA结构域是配体结合的关键区域; PSI结构域; IPT结构域包含Ser和Tyr磷酸化位点以调节激酶活性, 羧基末端有多功能对接位点。通过受体二聚化和两个Tyr残基的反式磷酸化激活MET活性, 进而激活MAPK, PI3K, STAT3, IKK四条主要下游通路, 影响胚胎发育、器官再生、组织修复等生理过程。
- MET通路的异常激活可引起肿瘤的发生发展, 如MET外显子突变、MET扩增、MET过表达。
- c-Met在多种类型的实体瘤中如肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、皮肤癌、大肠癌等均存在异常表达或突变。



3.6.2 实体瘤ADC药物靶点——c-Met现有疗法及上市产品多样

- 针对c-Met的靶点药物开发涉及小分子、单抗、双抗、ADC等多种疗法
- 小分子抑制剂包括c-Met抑制剂，ALK抑制剂、c-Met/VEGFR抑制剂、c-Met/MST1R抑制剂等，主要适应症为非小细胞肺癌，肝癌、头颈癌等疾病。

	药品名称	研发机构	靶点	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
单抗	onartuzumab	Roche	c-Met	III期临床	III期临床
	emibetuzumab	Eli Lilly	c-Met	-	II期临床
	Sym015	Symphogen(Servier)	c-Met	-	I/II期临床
双抗	amivantamab	Johnson & Johnson,Genmab	c-Met,EGFR	III期临床	批准上市
	EMB-01	岸迈生物	EGFR,c-Met	I/II期临床	I/II期临床
	amivantamab SC	Johnson & Johnson,Halozyne Therapeutics	c-Met,EGFR,HAase	-	III期临床
	MCLA-129	Merus,贝达药业	EGFR,c-Met	I/II期临床	I/II期临床
	REGN5093	Regeneron Pharmaceuticals	c-Met	-	I/II期临床
三抗	GB263T	嘉和生物	EGFR,c-Met	申报临床	I/II期临床
CAR-T	c-Met/PD-L1 CAR-T cell	南京医科大学第二附属医院	c-Met,PDL1	-	I期临床
	cMet RNA CAR	University of Pennsylvania,Novartis	c-Met	-	I期临床
c-Met抑制剂	克唑替尼	Sugen(Pfizer)	ALK,c-Met,ROS1	批准上市	批准上市
	卡博替尼	Bristol-Myers Squibb,Takeda Pharmaceuticals,Exelixis,Ipsen	VEGFR,c-Met,c-Kit,Axl,RET	III期临床	批准上市
	卡马替尼	Incyte,Novartis	c-Met	III期临床	批准上市
	恩莎替尼	贝达药业,Xcovery	ALK,c-Met,ROS1	批准上市	批准上市
	特泊替尼	Merck KGaA	c-Met	申请上市	批准上市
	赛沃替尼	和黄医药,AstraZeneca	c-Met	批准上市	批准上市

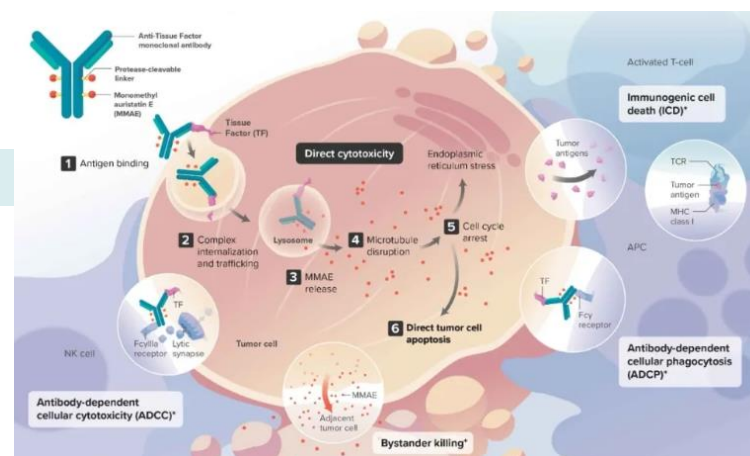
3.6.3 实体瘤ADC药物靶点——c-Met靶点在研ADC药物概览

- 在研的c-Met的ADC药物包括Abbvie的Telisotuzumab Vedotin（III期）、荣昌生物的RC108（I期）、恒瑞医药的SHR-A1403（I期）等。
- Telisotuzumab Vedotin（ABBV-399）由抗c-Met人源化单克隆抗体ABT-700通过缬氨酸-瓜氨酸连接子(ABT-700 vcMMAE)偶联于MMAE，用于治疗c-Met 过表达或扩增的非小细胞肺癌。

国内已申报以c-MET为靶点的在研ADC药物概览

药物	公司	靶点	适应症	研发阶段（中国）	研发阶段（全球）
Telisotuzumab vedotin	AbbVie	c-Met	非小细胞肺癌	II期	III期
RC108	荣昌生物	c-Met	实体瘤	I期	I期
SHR-A1403	恒瑞医药	c-Met	实体瘤	I期	I期

Telisotuzumab Vedotin作用机制示意图



3.7.1 实体瘤ADC药物靶点——其他靶点

除上述靶点，实体瘤ADC药物靶点还有PSMA, Mesothelin, FR α , MUC1, ROR1, LIV1, EpCAM, PD-L1等。

- PSMA（前列腺特异性膜抗原）在治疗前列腺癌以及开发各种创新疗法中具有较大潜力，是近年来新晋的实体瘤细胞疗法热门靶点；安博生物Ambrx开发的靶向PSMA的ADC药物ARX517已进入临床I期。
- Mesothelin（间皮素，又称MSLN）是通过糖基磷脂酰肌醇锚定在细胞表面的蛋白，在间皮瘤、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌等肿瘤中均有高表达；在研MSLN ADC药物如BMS的MDX1204，拜耳的BAY94-9343, 罗氏的DMOT5039A等均处于临床II期。
- FR α 在小分子药物、单抗、双抗、CAR-T、ADC等不同形式的药物都有开发，FR α ADC药物包括Immunogen公司的IMGN853（III期）；BMS的MORAb-202（I期）、Sutro的STRO002（I期）。
- 2022年5月24日，FDA已受理Mirvetuximab的BLA申请，用于单药治疗叶酸受体 α （FR α ）高表达的铂耐药卵巢癌，并被授予优先审评资格。

3.7.2 实体瘤ADC药物靶点——其他靶点

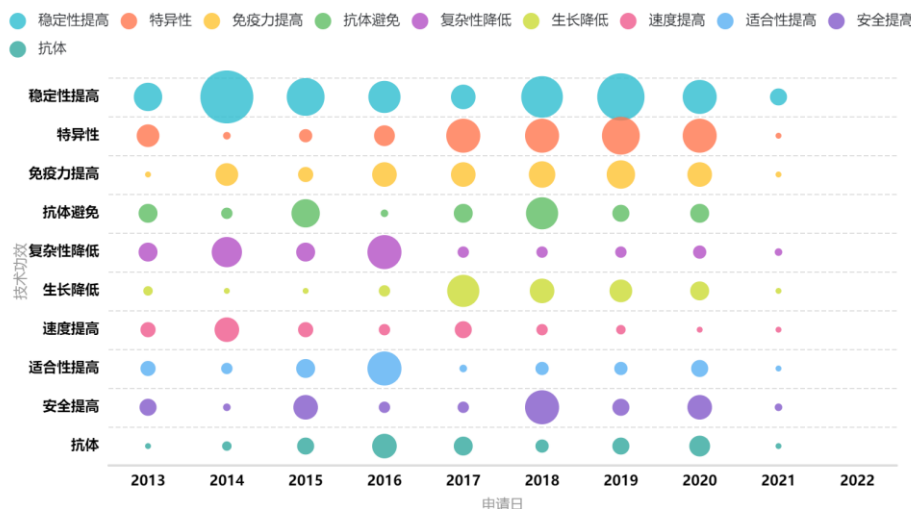
• 部分靶向其他靶点的在研ADC药物

药物	公司	靶点	适应症	研发阶段（中国）	研发阶段（全球）
Mirvetuximab soravtansine	ImmunoGen/华东医药	FR α	卵巢癌	III期	申请上市
			腹膜癌	III期	III期
			输卵管癌	III期	III期
			子宫内膜癌	I期	II期
Tusamitamab ravtansine	Sanofi	CEACAM5	非小细胞肺癌	III期	III期
			乳腺癌	-	II期
			胰腺癌	-	II期
			胃癌、胃食管交界处癌	-	II期
Patritumab deruxtecan	Daiichi Sankyo	HER3	结直肠癌	-	I期
			非小细胞肺癌	申报临床	III期
			乳腺癌	-	II期
			结直肠癌	-	II期

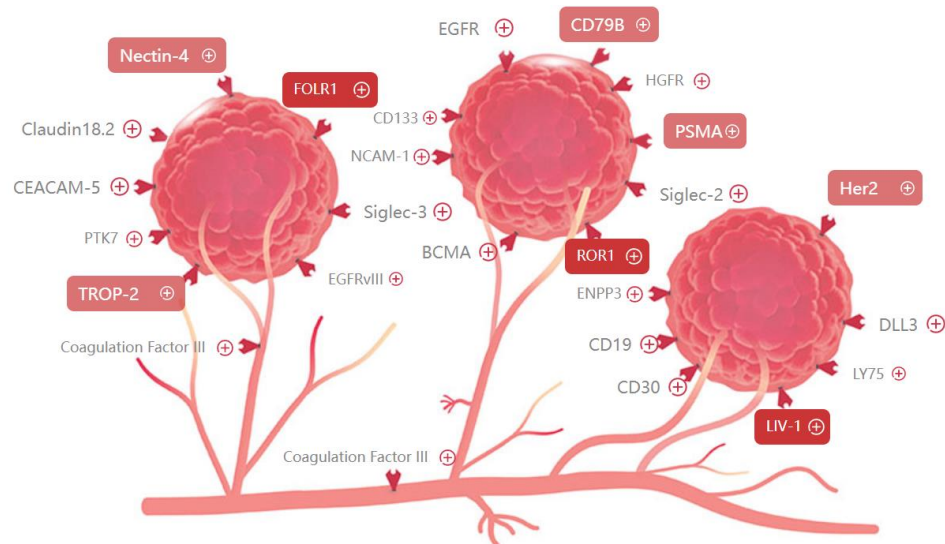
3.8 实体瘤ADC药物靶点趋势——特异性、稳定性、高效性

- 当前ADC药物靶点研发朝着**特异性、稳定性、高效性**方向发展；
- HER2、EGFR、TROP2等靶点研究较多，竞争激烈；
- 创新靶点不断涌现，PSMA、FR α 、ROR1等新型靶点潜力巨大；

ADC药物技术功效改进趋势



ADC药物靶点概览





C 目录 CONTENTS

0

4

血液瘤ADC药物概览

- 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述
- 血液系统恶性肿瘤靶点介绍
- 治疗血液系统恶性肿瘤的已上市ADC药物
- 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状
(CD19、CD20、CD22、CD33、CD30、
BCMA、CD79b)

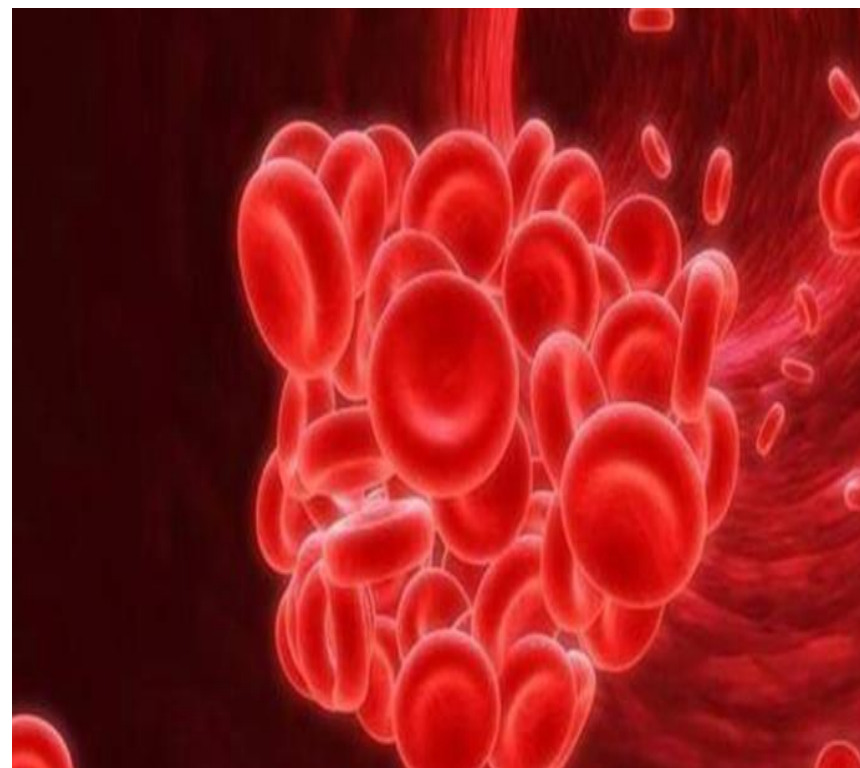


4.1.1 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

1.1 恶性淋巴瘤：恶性淋巴瘤是异质性克隆性淋巴肿瘤，由前体或外周淋巴细胞在其不同分化状态下的恶性转化发展而来。恶性淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤 (HL)、罕见的 B 细胞起源侵袭性淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。NHL 是最常见的血液系统恶性肿瘤类型，发病率约为西半球每 10 万居民中有 13 人。

侵袭性 B-NHL 包括最常见的 NHL 类型即弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 和许多其他淋巴瘤亚型，其中包括套细胞淋巴瘤 (MCL) 或伯基特淋巴瘤。惰性淋巴瘤包括滤泡性淋巴瘤 (FL)、第二流行的淋巴瘤亚型、边缘区淋巴瘤 (MZL) 和许多其他淋巴瘤亚型。T-NHL 由一组异质的恶性肿瘤组成，通常具有侵袭性的生物学行为。T-NHL 可大致分为全身（淋巴瘤结）、白血病和皮肤亚型。

1.2 恶性淋巴瘤当今治疗方案概览：恶性淋巴瘤的一线治疗仍以化疗为基础，即标准的基因毒性细胞抑制药物，例如烷化剂（环磷酰胺、顺铂）、蒽环类（阿霉素）、核苷类似物（阿糖胞苷、氟达拉滨）、长春花生物碱（长春新碱）、拓扑异构酶抑制剂（依托泊苷）和其他 DNA 损伤剂（博来霉素）。对于 CD20 阳性 B-NHL，则是通过化疗联合抗 CD20 单克隆抗体、利妥昔单抗或 obinutuzumab 进行治疗，CD30 阳性 T 细胞淋巴瘤联合常规化疗和抗 CD30 抗体-药物偶联物治疗。



4.1.2 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

1.2.1 侵袭性 NHL 的抢救治疗：侵袭性 NHL 的抢救治疗很大程度上依赖于标准抢救性综合化疗方案，随后采用大剂量治疗和自体干细胞移植进行巩固。

近年来，针对侵袭性 NHL 晚期复发患者出现了几种新的治疗选择。即新的抗 CD19 抗体 tafasitamab 和新的抗体-药物偶联物，包括抗 CD79B polatuzumab vedotin 和抗 CD19 loncastuximab tesirine 等被批准用于复发或难治性 (R/R) DLBCL 患者。

Bruton 酪氨酸激酶抑制剂依鲁替尼显著延长了 R/R MCL 患者的生存参数。免疫调节剂来那度胺已被批准用于 FL 或 MCL 患者。抗 CD30 抗体-药物偶联物 Brentuximab vedotin 和免疫检查点抑制剂 (nivolumab、pembrolizumab) 已被批准用于 R/R HL 的抢救治疗。最值得注意的是，可以为患有 R/R DLBCL 或 MCL 的患者提供基于体外扩增的自体 T 细胞的过继免疫治疗，这些 T 细胞具有针对 CD19 抗原 (CAR19 T 细胞) 的基因工程嵌合抗原受体 (CARs)。基于 CAR19 T 细胞的治疗可以在经过大量预处理的具有不良形态学或分子细胞遗传学异常的患者中诱导长期缓解。



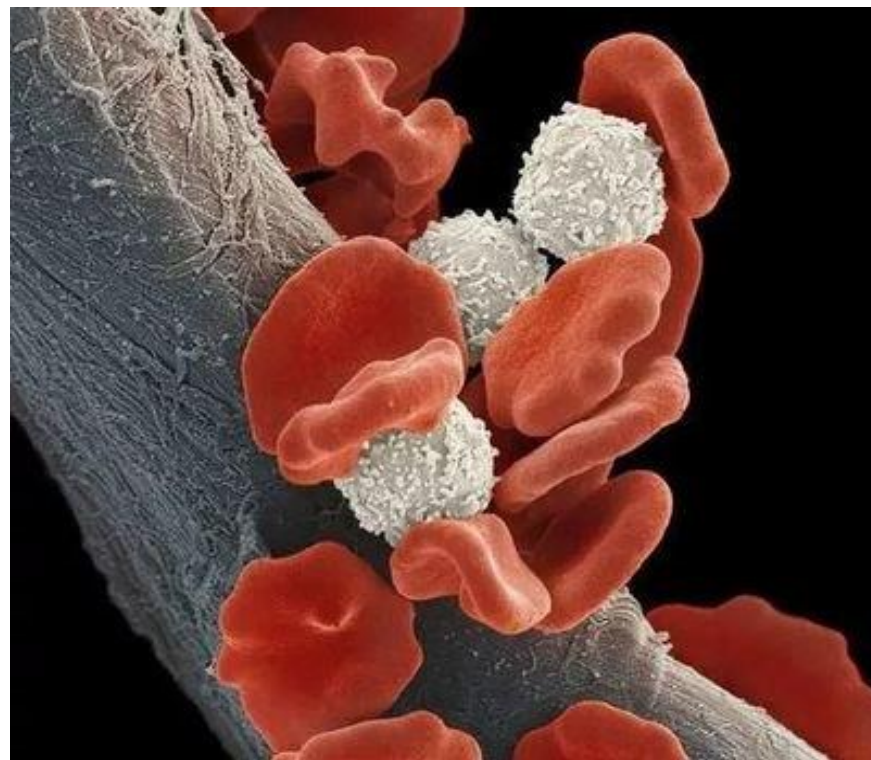


4.1.3 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

1.2.2急性淋巴细胞白血病 (ALL): 是一种由淋巴谱系前体引起的血液系统恶性肿瘤。传统的细胞毒化学疗法在儿童 ALL 中的治愈率高达 90%，但成人患者的结果仍然欠佳，5 年生存率仅为 30%-40%。

当前的免疫疗法通过几种不同的机制利用抗体的性能发挥作用，包括裸抗体、与细胞毒剂相关的抗体和 T 细胞重定向抗体。与化疗相比，在复发性或难治性 (R/R) CD22 ALL 的完全缓解 (CR) 率为 81%，总体中位生存期为 7.7 个月，毒性显著降低。同样，第一个 FDA 批准的双特异性抗体 (BsAb) blinatumomab 在广泛治疗的 ALL 人群中产生了 44% 的完全缓解率和 7.7 个月的总体中位生存期。此外，约 80% 获得完全缓解且有微小残留病 (MRD) 证据的患者在使用 blinatumomab 后实现了完全 MRD 缓解。

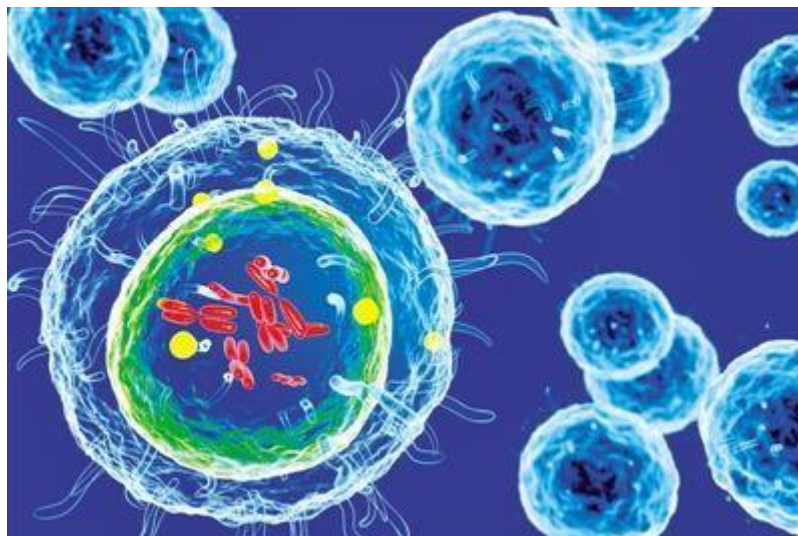
这些结果突出了基于抗体的 ALL 疗法的巨大前景。如何合理确定抗体药物在 ALL 治疗中的位置仍然是当前和未来研究需要解决的主要问题。同时，将基于抗体的疗法与传统的护理标准 (SOC) 化疗相结合，嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法和 HSCT 也是一个挑战。





4.1.4 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

1.2.3 霍奇金淋巴瘤 (HL): 是异常B淋巴细胞的增殖疾病, 在一些西方国家占有所有淋巴瘤的15-20%, 其中90%构成经典亚型。HL的标准治疗是化疗, 与放疗相结合可以治愈高达80%的患者。然而, 大约10-30%的接受治疗的患者对一线治疗没有反应。难治性HL定义为在一线放化疗期间任何时间进展或治疗完成三个月后出现复发的淋巴瘤。关于治疗的另一个重要问题是HL的复发, 其定义为在完全缓解一年后, 初始负正电子发射断层扫描(PET)扫描的大小或阳性增加超过50%。这些患者接受抢救方案治疗后, 例如大剂量化疗(HDCT)和自体干细胞移植(ASCT), 可治愈大约50%的患者。复发患者的长期缓解率为40-50%, 原发性难治性疾病为25-30%尽管它们有效, 但这些治疗具有令人不快的长期副作用, 例如心脏和肺毒性, 这对少数患者和提供者来说都是令人担忧的。相反, 这些治疗后问题使这些选择不利于已经体弱和患有多种合并症的老年患者。



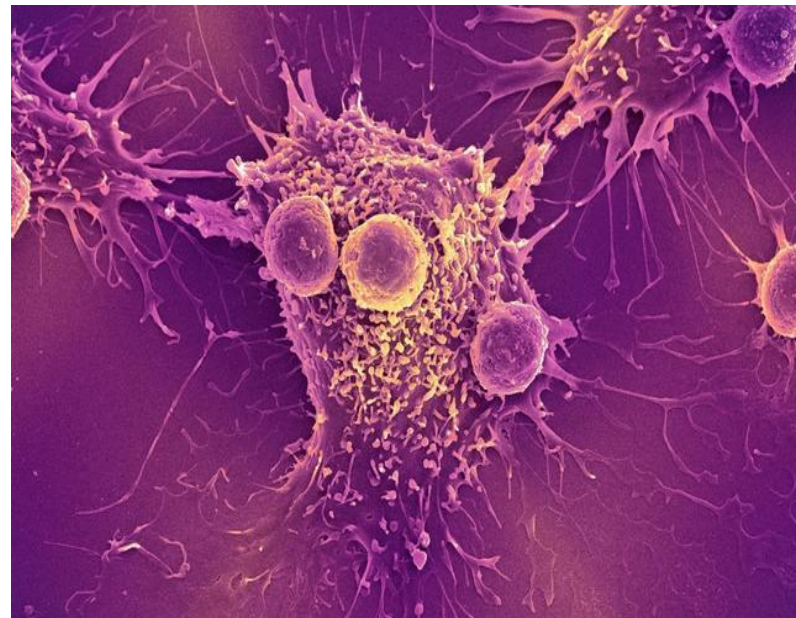
1.2.4 难治性和复发性霍奇金淋巴瘤 (RRHL): 该疾病患者包括多药化疗和放疗在内的多种治疗均失败的患者, 这是一种治疗困境。二线治疗的治疗目标是长期疾病控制和可控的不良反应。抗体-药物偶联物brentuximab vedotin (BV) 和免疫检查点抑制剂 (ICI) 如nivolumab (NV) 已被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准为RRHL的新兴治疗方法。BV已被批准用于ASCT失败的患者以及高危患者ASCT后巩固的患者。NV和pembrolizumab在ASCT和BV失败后被批准用于RRHL。免疫疗法的高效性和低毒性以及长期缓解或疾病稳定使其成为RRHL有希望的新治疗选择。然而, 由于它可能是一种相对较新的治疗选择, 因此很难证明其作为一线单一疗法的益处, 特别是因为大多数HL的标准疗法的反应率超过90%。



4.1.5 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

1.2.5 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL): 是 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 最常见的亚型, 在美国每年约有 25,000 例新病例。除环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松 (R-CHOP) 外, 使用利妥昔单抗进行标准治疗可治愈约 60-65% 的病例。然而, 几乎 10-15% 接受 R-CHOP 治疗的患者患有原发性难治性疾病, 其定义为治疗后 6 个月内反应不完全或复发。此外, 20-25% 的复发, 定义为在完全缓解 (CR) 后出现任何新病变, 通常发生在头 2 年内。

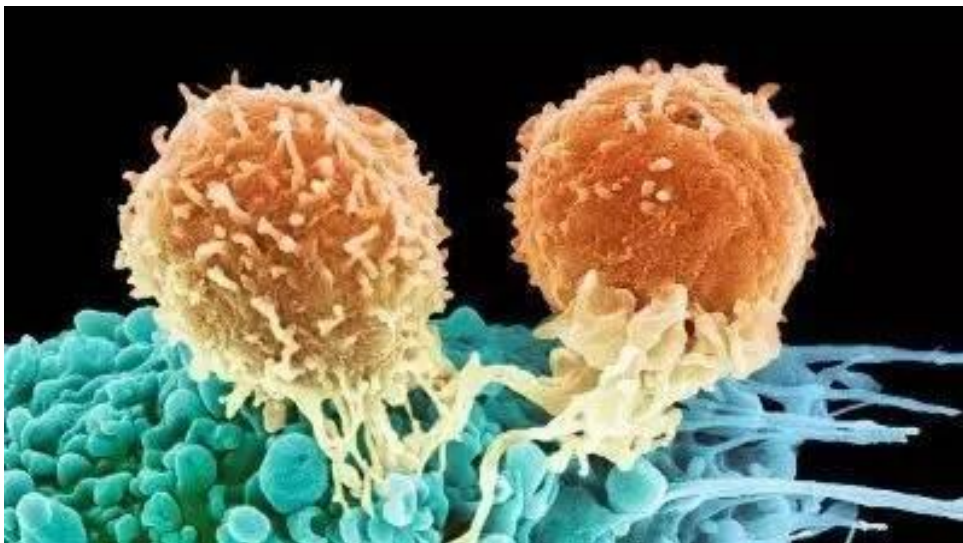
1.2.6 复发/难治性 DLBCL (r/r DLBCL): 尽管 DLBCL 的前期治疗取得了进展, 但复发/难治性 DLBCL (r/r DLBCL) 患者的治疗选择有限。特别是难治性疾病患者的结果仍然很差, 这些患者的总生存期 (OS) 约为 6 个月。对于符合移植条件的患者, 治疗方案包括大剂量化疗后接受自体造血细胞移植 (auto-HCT)。然而, 这些患者中只有大约一半对初始抢救治疗有反应, 而 auto-HCT 后的总体治愈率约为 35-45%。对不适合移植的患者、对挽救治疗无反应的患者以及自体 HCT 后复发的患者的治疗具有挑战性。这些选择包括具有姑息意图的单药或多药低剂量化疗。虽然一线难治性疾病或化学免疫治疗后早期复发的患者在前 9 个月内治疗失败和死亡的风险较高, 但 auto-HCT 在难治性或复发性疾病患者中显示出总体良好且持久的反应。最近获得批准的嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法已显示出持久的反应, 并彻底改变了 r/r DLBCL 的治疗。然而, 它与危及生命的毒性有关, 并且只能在大型学术中心使用, 因此对于所有患者来说, 它并不是理想的选择。此外, 与 CAR T 细胞疗法相比, auto-HCT 在一线或挽救治疗后仅达到部分缓解 (PR) 的 DLBCL 患者中提供了持久的疾病控制、更好的 OS 和更低的复发风险。最近, r/r DLBCL 的治疗取得了巨大进展, 导致多种新疗法获得批准。一类备受关注的药物是抗体-药物偶联物 (ADC)。这些药物靶向特定抗原而不会引起显著的靶向脱瘤毒性。通常, 它们由针对特定细胞标志物的抗体和小分子细胞毒性有效载荷组成。最早的 ADC 之一是 BR-96 多柔比星, 它在实验鼠模型中表现出对人乳腺癌细胞系的显著抗肿瘤活性。



4.1.6 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

1.2.7急性骨髓性白血病(AML):是骨髓中异常骨髓细胞的恶性增殖,干扰正常的造血功能。虽然治疗改善了患者的预后,但60岁以下患者的5年总生存率约为35%至40%。在老年患者中,5年的发生率进一步降至约5%至15%,中位生存期仅为5至10个月,特别是由于脆弱和合并症限制了强化化疗方案的适用性。

此外,化疗药物治疗可能导致耐药性进一步限制可用的治疗选择。事实上,最近批准的小分子抑制剂,例如fms样酪氨酸激酶3(flt-3)抑制剂midostaurin和gilteritinib或idh2抑制剂enasidenib,6种新的治疗方法可用于急性髓细胞白血病患者。尽管如此,在缺乏这些特定靶点突变的所有患者中,治疗选择仍然有限。除了小分子抑制剂的发展之外,免疫治疗已经成为血液恶性肿瘤的有希望的治疗方法,特别是随着嵌合抗原受体(CAR)修饰的T细胞和抗体-药物偶联物(ADCs)的发展和改善。



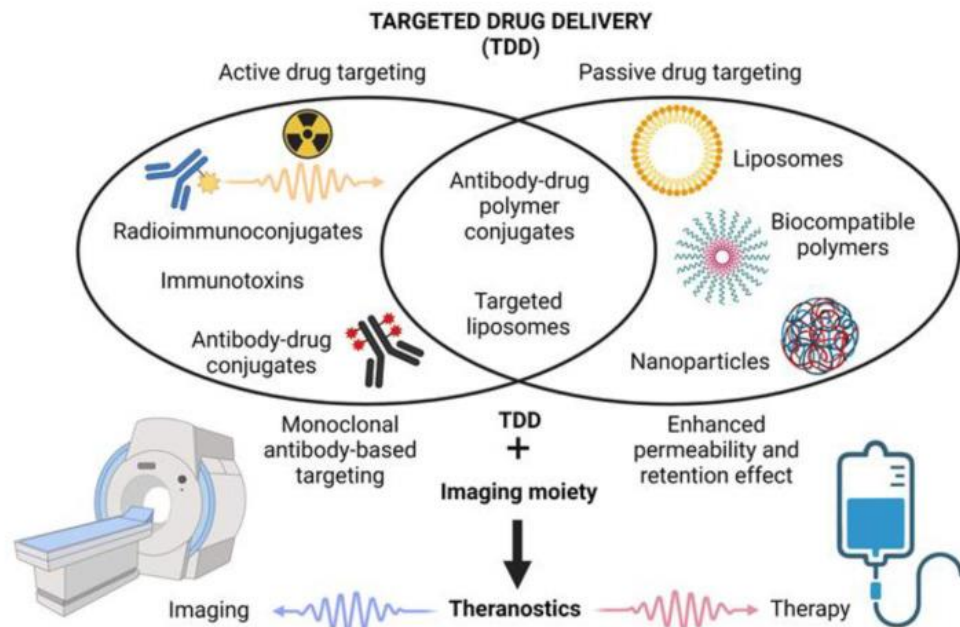


4.1.7 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

靶向给药和控制药物释放的概念

1906年，德国病理学家、免疫学家和诺贝尔奖获得者保罗·埃利希制定了一种新型理想药物的要求，称为“灵丹妙药”，它将抗癌药物直接输送到肿瘤。目前，三个已建立的大组抗癌剂实现了Paul Ehrlich提出的灵丹妙药的最初想法：

1. 基于单克隆抗体介导的有毒弹头（ADC，RIT）递送的主动靶向生物制剂；
2. 基于增强渗透性和保留（EPR）效应的被动靶向DDS（脂质体、聚合物纳米载体和其他类型的纳米药物）
3. 重叠剂（各种类型的主动靶向纳米药物）。除了有毒弹头外，添加成像部分可以将这些试剂转化为治疗诊断剂。





4.1.8 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

除ADC外的其他靶向给药治疗方法

治疗方法	概念	研究阶段
放射免疫疗法 (RIT)	与外照射放疗相比，RIT实现了将与单克隆抗体结合的放射性核素直接靶向递送至远处（和不同）解剖部位的淋巴瘤细胞。由发射的电子和伽马射线介导的所谓交火效应也导致淋巴瘤细胞被根除，而靶抗原不表达/表达低。	两种抗CD20放射性药物被批准用于治疗B细胞淋巴瘤：一种联合的 β 和 γ 发射体碘131托西莫单抗（Bexxar®）半衰期约为8天；纯 β -发射体yttrium-90 ibritumomab tiuxetan(Zevalin®)半衰期为2.7天。
预靶向RIT	与单步RIT相比，预靶向RIT(PRIT)是一个两步过程，旨在解决RIT的局限性，即防止放射性RIT在血液中长期循环。在PRIT的第一步中，将裸（靶向、冷）抗体施用于患者，其主要目标是结合所有相关部位肿瘤细胞上存在的所有靶向抗原。在第二步中（在未结合的靶向抗体从循环中清除后），患者被注射一种对靶向抗体具有高亲和力的低分子量放射性试剂。放射性试剂的小尺寸既负责试剂快速渗透到相关器官和组织（在此与靶向抗体结合），又负责从循环中快速清除游离（未结合）试剂。	临床前阶段
免疫PET	基于标准 ^{18}F -FDG的PET的主要限制是它无法检测代谢不活跃的淋巴瘤细胞。相比之下，基于MAb的PET成像（免疫PET）方法允许检测所有淋巴瘤细胞，无论其代谢活动如何。免疫PET成像探针由与放射性金属结合的靶向载体（通常是单克隆抗体或其片段）组成。小尺寸载体（抗体片段、纳米抗体）是优选的，因为它们具有更好的肿瘤穿透性和加速从血流中的清除。使用随机或特定位点的共轭将放射性金属加载到向量中。半衰期长的同位素，如cuprum-64（ ^{64}Cu ，半衰期12 h）或zirconium-89（ ^{89}Zr ，半衰期78 h），属于为此目的最常用的放射性核素。在NHL的背景下，使用靶向CD20（如利妥昔单抗、obinutuzumab）、CD38（达雷妥尤单抗）、CD30（SGN-30）等的抗体研究了免疫PET。反复证明，用放射性示踪剂标记的抗CD20抗体或抗体片段能够动态显示淋巴瘤细胞并测量NHL患者的治疗效果。	临床前阶段
CXCR4 靶向治疗	CXC趋化因子受体4（CXCR4，CD184）似乎是血液系统恶性肿瘤和一些实体瘤中最有希望的靶点之一。CXCR4 靶向肽受体放射性核素疗法采用小的环状五肽 ^{68}Ga -Pentixafor 进行敏感和高对比度成像，而 ^{90}Y -或 Lutetium-177（ ^{177}Lu ）-pentixafor（3-iodo-D-Tyr1-Pentixafor）具有更长的循环时间和延迟的全身清除用于 CXCR4 靶向治疗。临床活性在急性白血病、晚期 DLBCL 和 MM 患者的小组中得到证实。	临床前阶段

资料来源：PubMed、华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

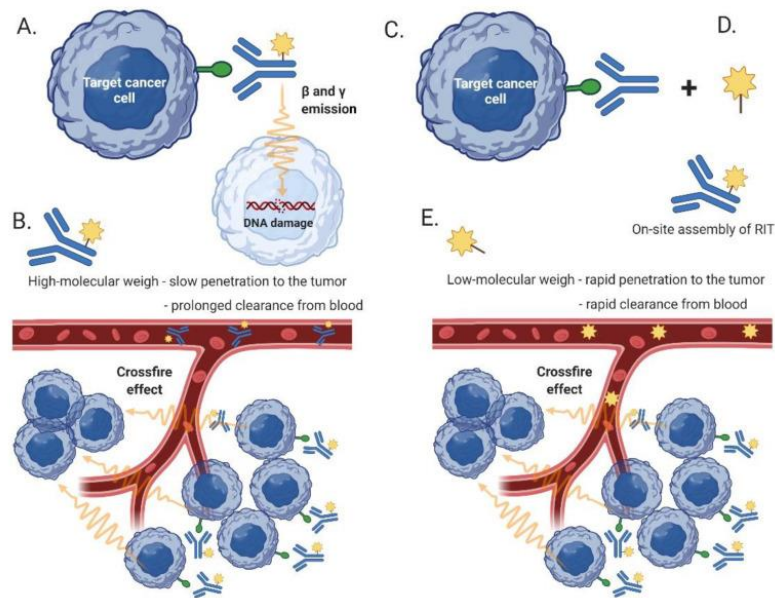
华安证券研究所



4.1.9 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

预靶向RIT

常规和预靶向放射免疫疗法的作用方式。(A) 在常规 RIT 中，放射免疫偶联物直接与肿瘤细胞结合，但由于其高分子量 (B)，它会从血流中缓慢清除，从而导致毒性增强。(C) 与 RIT 相比，PRIT 采用靶向 MAb 作为第一步，然后施用 (D) 小分子放射性偶联物，(E) 快速渗透到肿瘤并从血流中快速清除，从而减少脱靶副作用。



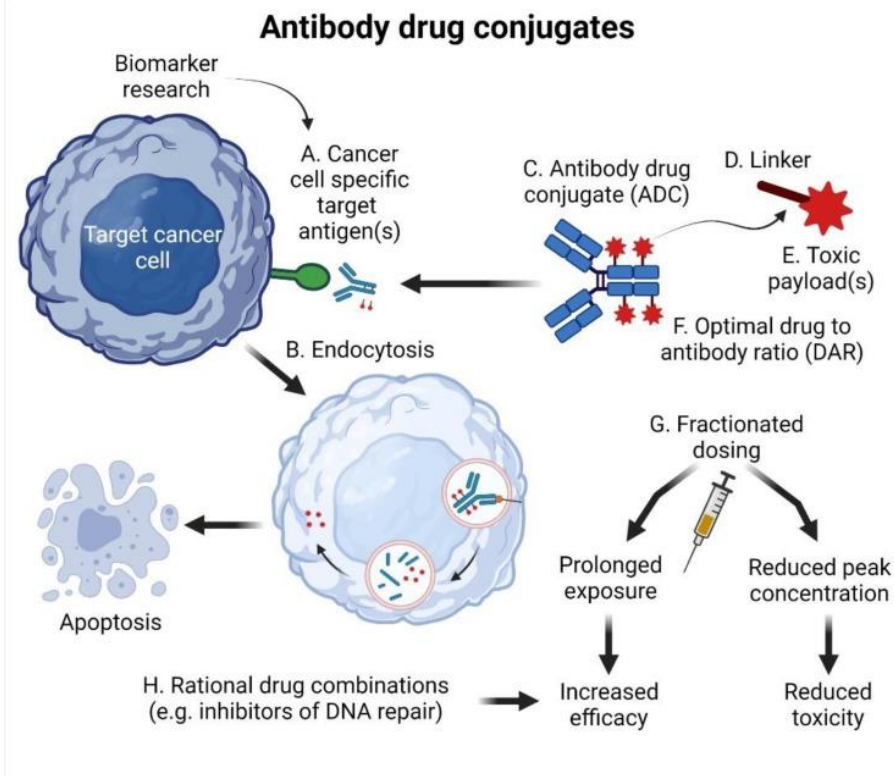
以上治疗方案中除了 RIT，血液肿瘤学领域的其他治疗诊断概念大多局限于实验（临床前）阶段。



4.1.10 血液系统恶性肿瘤治疗方案综述

抗体-药物偶联物 (ADC) 和免疫毒素： MAb 介导的 TDD

单克隆抗体 (MAb) 是第一个获准用于血液肿瘤临床实践的靶向生物制品。抗 CD20 利妥昔单抗的空前成功为下一代和糖工程单克隆抗体的开发铺平了道路。裸单抗主要通过激活宿主免疫，即补体（补体依赖性细胞毒性，CDC）和免疫细胞，包括巨噬细胞和自然杀伤（NK）细胞（抗体依赖性细胞介导的细胞毒性，ADCC及依赖细胞介导的吞噬作用，ADCP）发挥其抗肿瘤活性。然而，除此之外，MAb 代表了 TDD 的理想生物学部分，包括 RIT 和 ADC。





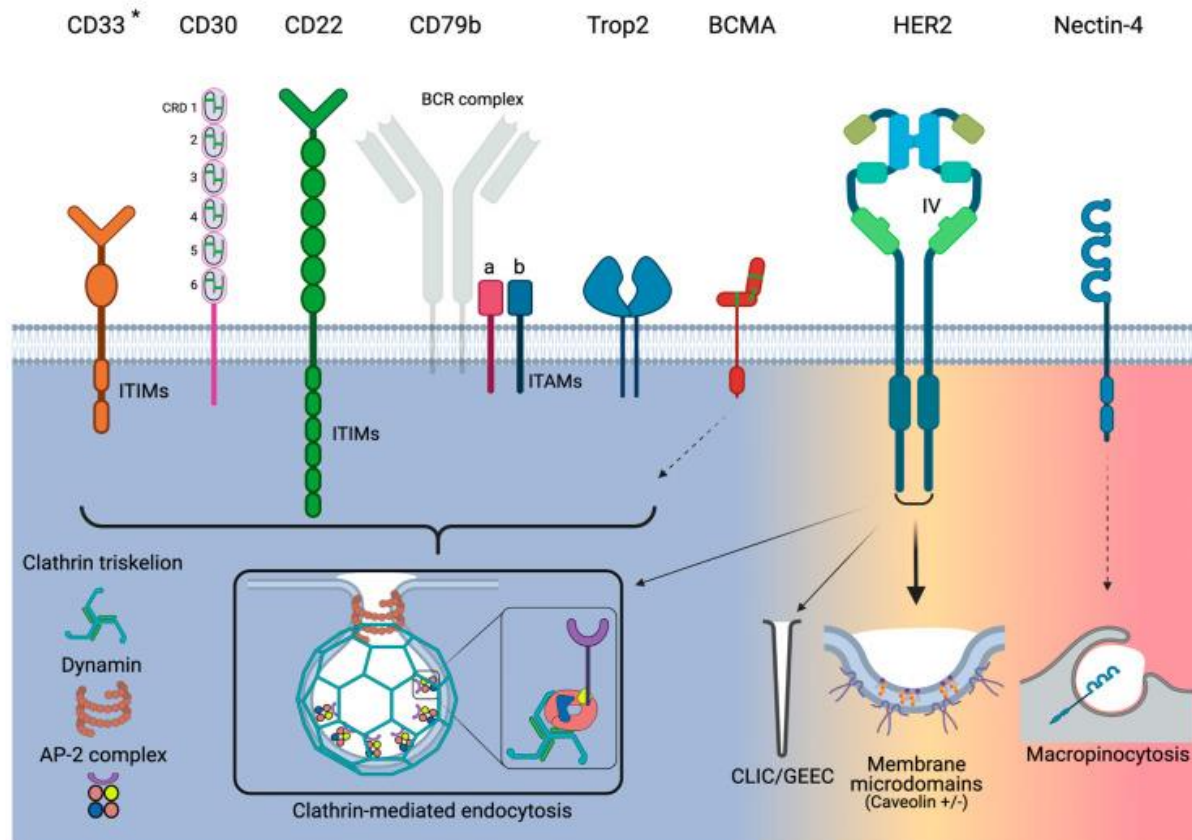
4.2.1 血液系统恶性肿瘤靶点介绍

血液系统肿瘤相关部分靶点概览

靶点	概念及特征	适应症
CD33	CD33 是一种 67-kDa 跨膜糖蛋白受体，通常在正常骨髓细胞上表达，并且由于其在 AML 细胞上的优先过表达而成为 GO 的靶标。CD33 是唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 (Siglec) 家族的成员，也称为 Siglec-3。Siglec 细胞的特征性结构特征是其细胞外 N 端 V 组免疫球蛋白结构域，它识别并结合聚糖。随后是一个 C2 型免疫球蛋白结构域，这是一个跨膜螺旋序列，连接到一个包含两个基于免疫受体酪氨酸的抑制剂基序 (ITIM) 的细胞质结构域。ITIM 基序的主要作用是调节信号传导以下调白细胞活化。简而言之，在聚糖与 CD33 结合后，磷酸化酪氨酸 (340 和 358 位) 通过结合和激活含有 Src 同源 2 (SH2) 结构域的酪氨酸磷酸酶 (SHP-1 和 SHP-2) 传递抑制信号，使细胞内底物去磷酸化在细胞活化中起作用。	AML
CD30	CD30 是一种 120 kDa 跨膜糖蛋白，属于肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族。它的细胞外部分由六个富含半胱氨酸的结构域 (CRD) 组成，具有扩展的构象。已知膜近端 CRD 通过其前配体组装结构域介导 CD30 寡聚体的配体非依赖性组装，配体结合诱导高级受体簇的形成。这些复合物是有效信号传导所必需的。聚集在胞吞作用的背景下的作用是未知的。CD30 在活化的 T 细胞和 B 细胞以及各种淋巴肿瘤上表达，包括霍奇金淋巴瘤和 ALCL。CD30 配体 (CD30L) 在各种淋巴样细胞上表达。CD30-CD30L 结合诱导对 CD30 阳性细胞的各种生物学效应，包括淋巴瘤细胞系中的活化、增殖、分化和细胞死亡。	R/R HL, ALL, CD30+ T-NHL, MF
CD22	CD22 是一种 140-kDa 跨膜糖蛋白，与 CD33 一样，它也是 Siglec 家族的成员，并与该家族共享多个结构特征，特别是由 V-set Ig 配体结合结构域覆盖的细胞外 Ig 结构域，以及包含 ITIM 图案。主要区别在于 CD22 比 CD33 大得多，因为它具有多个 Ig 结构域和 ITIM/ITIM 样基序。CD22 表达仅限于 B 细胞。ITIM 募集磷酸酶，例如 SHP-1，它抑制 B 细胞受体 (BCR) 诱导的信号传导以调节 B 细胞稳态。CD22 在包括 ALL 在内的各种 B 细胞淋巴瘤。	R/R B-ALL
CD79b	BCR 内吞作用是将 BCR 结合抗原靶向溶酶体的途径，作为 B 细胞抗原加工和呈递途径的一部分，以募集 T 细胞帮助。DLBCL 是非霍奇金淋巴瘤最常见的亚型，占全球病例的 40%。CD79b 仅在未成熟和成熟的 B 细胞中表达，并且在 ≥80% 的肿瘤中过度表达。	R/R DLBCL
CD19	CD19 在 B 细胞活化以及信号传导中起协同受体作用，调节 B 细胞活化及增殖，参与 B 细胞的信号传导功能，并介导 T 细胞对靶细胞杀伤。CD19 通过调节 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 依赖性和非依赖方式调节 B 细胞发育、增值与分化。CD19 与 CD21、四跨膜蛋白 CD81 (TAPA-1) 以及 CD225 共同形成信号转导复合物。CD19 复合物通过调节内源性和受体诱导的信号来降低 BCR 介导的 B 细胞激活阈值。	ALL/CLL
BCMA	在正常免疫系统每天产生的数十亿个 B 细胞中，只有少数这些细胞存活并进一步成熟以提供体液免疫，而其余的则经历细胞死亡。BCMA 或 CD269，也称为 TNFR 超家族成员 17，可转导诱导 B 细胞存活和增殖的信号。BCMA 的分子量仅为 20.2 kDa，其与配体结合的细胞外区域具有“扶手椅”构象，由单个 CRD 组成。除多发性骨髓瘤外，BCMA 在多种血液系统恶性肿瘤中表达，例如霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。在多发性骨髓瘤中，BCMA 几乎只在浆母细胞和浆细胞上表达，并且在一些致力于浆细胞分化的记忆 B 细胞和浆细胞样树突状细胞上可检测到微弱。BCMA 在幼稚 B 细胞、造血干细胞和正常的非血液组织中也检测不到，除了一些器官，如睾丸、气管和由于存在浆细胞而导致的胃肠道的某些部分。BCMA 在 80-100% 的多发性骨髓瘤细胞系中表达，并且相对于正常浆细胞在恶性浆细胞中升高。BCMA 在多发性骨髓瘤细胞中被组成型激活并诱导生长和存活。	MM



4.2.2 血液系统恶性肿瘤靶点介绍

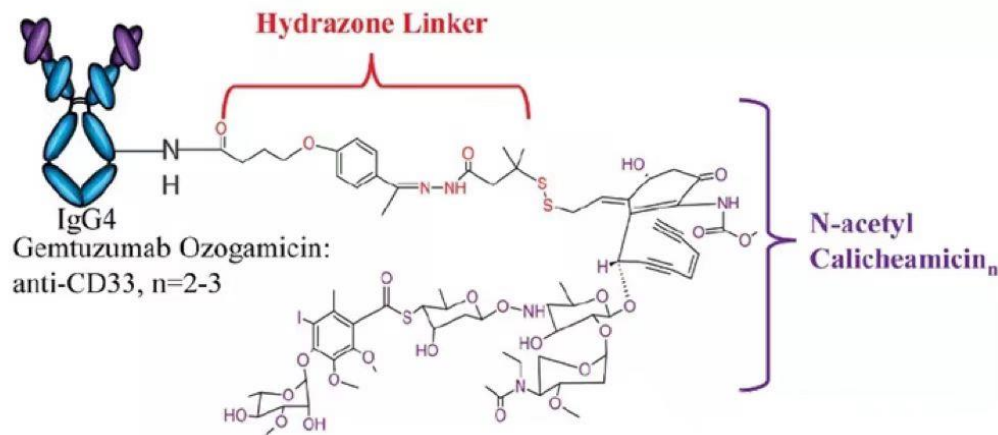


血液肿瘤相关靶点及内吞机制示意图

4.3.1 治疗血液系统恶性肿瘤的ADC药物

Gemtuzumab Ozogamicin (GO): 第一个全球批准的ADC药物

第一个在临床实践中获得批准的ADC是gemtuzumab ozogamicin (GO), ozogamicin是一种与 CD33受体具有高亲和力的重组人源化免疫球蛋白单抗。该抗体通过可水解的、双功能的和酸不稳定的接头连接到加利霉素的细胞毒性衍生物。GO 于 2000 年获得加速批准, 用于治疗 R/R 急性髓性白血病 (AML), 第1天和第15天剂量为 9mg/m², 但在 2010 年, 由于报告的高全身毒性, 接受该药物联合强化化疗的新诊断急性髓细胞性白血病患者的早期死亡增加而自愿撤回上市批准。2017 年, GO 再次获得批准, 在第1、4 和 7 天以 3mg/m² 天的较低剂量“分次”计划修改剂量。GO 目前正在许多临床试验中与化疗或靶向药物联合用于新诊断和难治性 AML 患者的评估, 包括 CPX-351 (NCT03904251)、venetoclax (NCT04070768)、三氧化二砷加所有反式维甲酸 (NCT01409161) 等等。

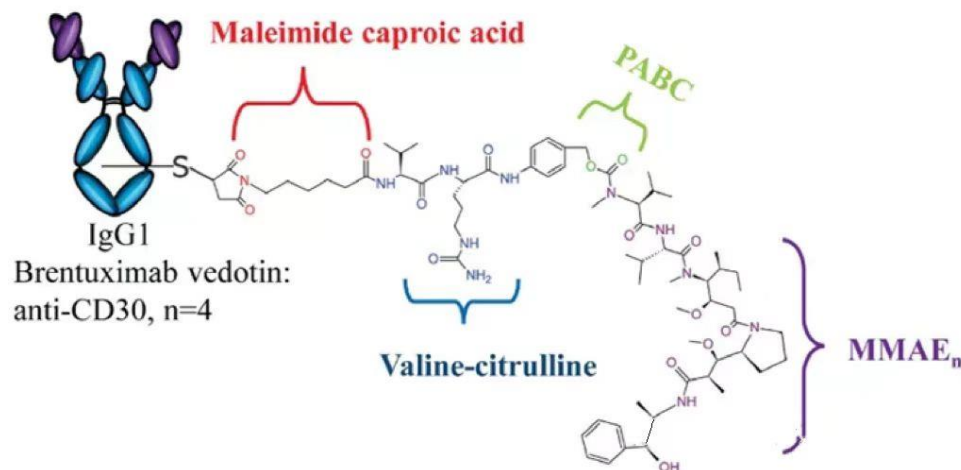




4.3.2 治疗血液系统恶性肿瘤的ADC药物

Brentuximab Vedotin (BV): 第一个临床批准用于治疗淋巴瘤的ADC药物

包含通过蛋白酶可切割接头马来酰亚胺-丙戊酸-瓜氨酸-对氨基酶氧羰基(VC)缀合到单甲基奥利司他汀(MMAE)的抗 CD30 嵌合单抗。2011 年, BV 被批准用于治疗复发/难治性 (R/R) 霍奇金淋巴瘤和 R/R 间变性大 T 细胞淋巴瘤 (ALCL), 两者均以 CD30 异常 (过度) 表达为特征。2017 年, 根据 ALCANZA III 期临床试验的结果, BV 被批准用于治疗 R/R 皮肤 T 细胞淋巴瘤, 该试验表明, 与医生选择甲氨蝶呤或甲氨蝶呤相比, 接受 BV 治疗的患者的客观缓解率显著提高。2018 年, 根据 ECHELON-1 研究的结果, BV 联合化疗被批准用于治疗迄今未治疗的霍奇金淋巴瘤患者。目前在美国适用于以前未经治疗的 III 期或 IV 期经典霍奇金淋巴瘤, 未经治疗的系统性间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 或其他表达 CD30 的外周 T 细胞淋巴瘤, 以及复发的全身和原发性皮肤 ALCL 或表达 CD30 的蕁样霉菌病。基于 ECHELON-2 III 期临床试验, BV 联合环磷酰胺、多柔比星和强的松被批准用于 CD30+ 外周 T 细胞淋巴瘤的一线治疗。BV 的成功清楚地表明, 即使在裸抗体 (抗 CD30 SGN-30) 几乎没有临床活性的情况下, ADC 的概念也是有效的。SGN-35 (即 SGN-30 与 MMAE 缀合) 的免疫介导活性的丧失并不妨碍 BV 的抗肿瘤活性, 因为与裸 SGN-30 MAb 相比, BV 的 MoA 根本不同。值得注意的是, CD30 是 ADC 介导的有丝分裂毒物递送的理想靶抗原, 原因有以下两点。首先, CD30 异常表达几乎只在淋巴瘤细胞上而不是在健康组织上。其次, CD30 在与 BV 结合后很容易内化, 从而在淋巴瘤细胞内特异性递送毒性有效载荷。





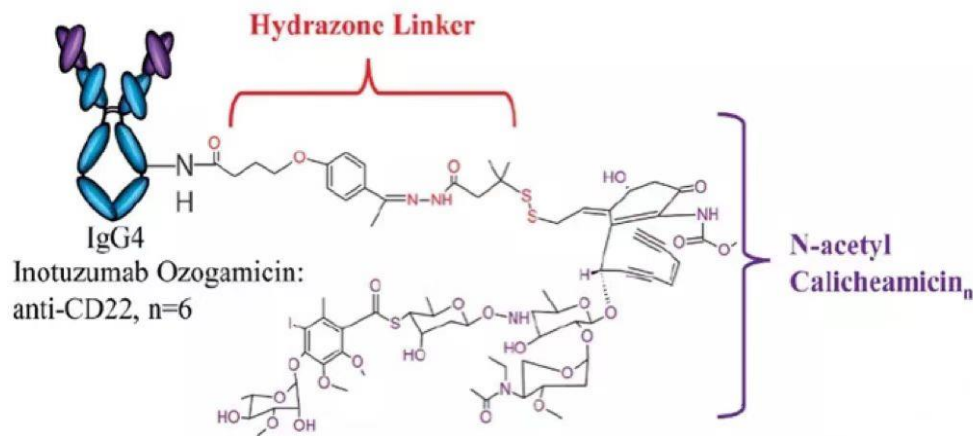
4.3.3 治疗血液系统恶性肿瘤的ADC药物

Inotuzumab Ozogamicin(InO): 靶向 B 细胞急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤

CD22 是一种在 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 母细胞上表达的糖蛋白。Inotuzumab ozogamicin (InO) 是一种与加利车霉素偶联的人源化抗 CD22 单克隆抗体。2017 年 6 月, InO 获批用于治疗至少一种酪氨酸激酶抑制剂治疗失败的 R/R CD22 阳性 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病(B-ALL) 患者。值得注意的是, InO 对具有高基线疾病负担的患者群体也有效, 包括髓外疾病或淋巴瘤母细胞淋巴瘤。

Moxetumomab pasudotox:

Moxetumomab pasudotox 是一种含有重组鼠单抗(对 cd22 的亲合力高于母体化合物)的片段变量的抗 CD22 ADC, 与绿脓杆菌外毒素(pe38)基因融合。Moxetumomab pasudotox 于2018年被批准用于 r/r 毛细胞白血病(HCL)患者, 这些患者此前至少接受过两次全身治疗, 包括嘌呤核苷类似物治疗。

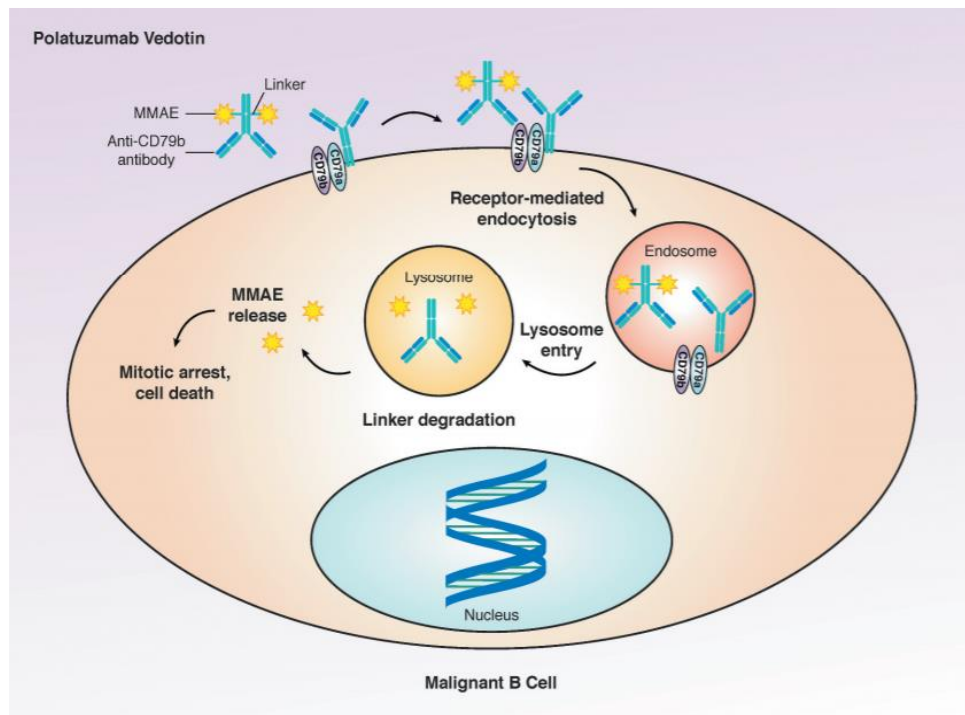


4.3.4 治疗血液系统恶性肿瘤的ADC药物

Polatuzumab Vedotin (PV): DLBCL 的游戏规则改变者

CD79B 作为 B 细胞受体的一部分在 B 细胞上表达。而PV包含通过蛋白酶切割连接蛋白 vc 与 mmae 缀合的人源化 ig1 anti79b 单抗。Polatuzumab vedotin (PV) 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗 (PV-BR)，根据 II 期临床试验 (NCT02257567) 的结果，于 2019 年获批用于治疗 R/R DLBCL。PV-BR 和 BR 组的 ORR 分别为 63% 和 25%。Polatuzumab vedotin 在 2019 年被批准用于治疗 R/R DLBCL，即在至少两次先前的治疗(美国标准)或至少一次先前的治疗(欧洲标准)后，并且不符合自体干细胞移植 (ASCT) 的患者，联合苯达莫司汀和利妥昔单抗(pola-br)，在侵袭性淋巴瘤的治疗方面有显著进展。

Polatuzumab vedotin 已经证明了临床疗效和可耐受的安全性，未来的研究计划是在DLBCL和其他 b 细胞 NHL 亚型中进一步研究这种 ADC。PV 已经改善了各种血液恶性肿瘤患者的临床结果，包括急性髓系白血病，霍奇金淋巴瘤，t 细胞淋巴瘤，毛细胞白血病和DLBCL。ADCs 已经在现代治疗仪器中已经确立了作用，并且代表了一种现成的、有效的疗法类别，具有可接受的安全性。随后的一些研究调查了 ADCs 联合化疗治疗新诊断的恶性血液病患者，例如联合多柔比星和阿糖胞苷治疗急性髓细胞白血病患者，一项正在进行的临床试验正在研究 Polatuzumab Vedotin 是否能改善化学免疫疗法作为 DLBCL 初始治疗时的临床结果。Polatuzumab Vedotin 未来潜在发展的另一个领域是滤泡性淋巴瘤患者，早期研究表明治疗有效且毒性可控。ADCs 领域无疑将在未来继续发展。

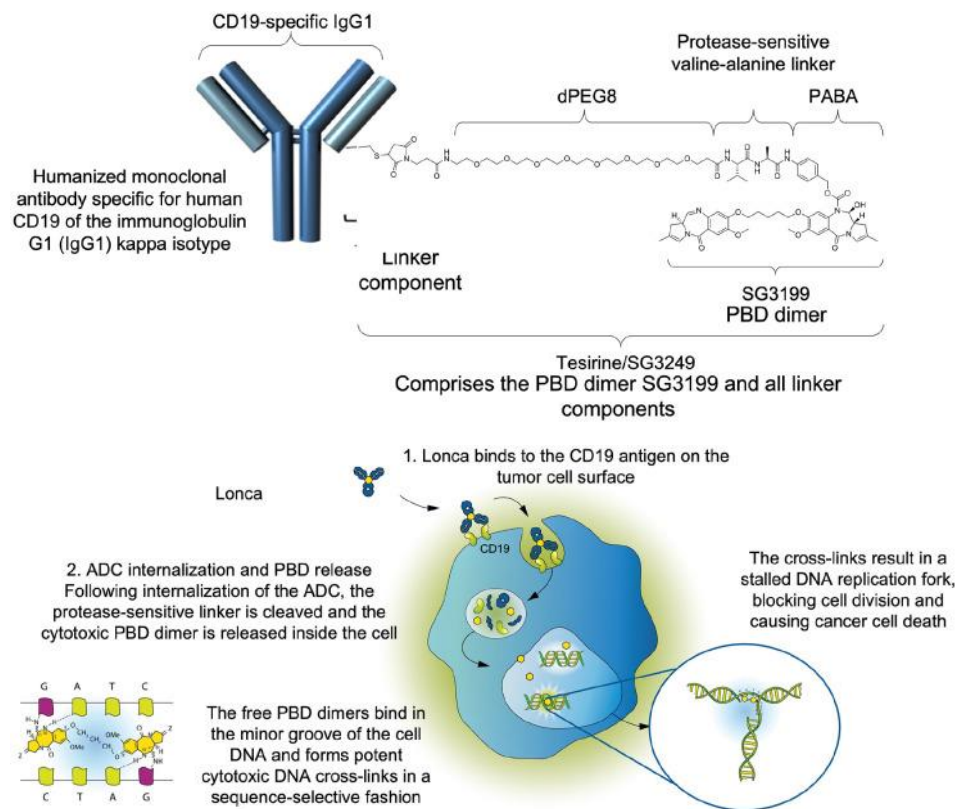




4.3.5 治疗血液系统恶性肿瘤的ADC药物

Loncastuximab tesirine

一种抗 CD19 抗体-药物偶联物，由针对 CD19 的人源化抗体和 tesirine 组成。tesirine 部分由组织蛋白酶可裂解的缬氨酸-丙氨酸接头和弹头组成，即称为 SG3199 21 的吡咯并苯二氮卓 (PBD) 二聚体。PBD 二聚体充当 DNA 小沟流间交联剂。这类弹头已显示出优于其他弹头的优势，因为它能够靶向低数量拷贝抗原和肿瘤起始细胞，并利用低药物抗体比 (DAR) 发挥作用，因此显示出对抗耐多药癌症的活性。来自临床前体外的数据和动物研究证明了它的选择性和有效性。针对复发性难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 I 期 LOTIS-1 研究证明了疗效和可耐受的安全性，主要不良反应为中性粒细胞减少症、血小板减少症、肝酶升高和体液积聚。根据本研究中的药代动力学分析，第 II 期 LOTIS-2 研究选择每 3 周 150 $\mu\text{g/kg}$ 的剂量用于第 1 和第 2 周期，然后每 3 周 75 $\mu\text{g/kg}$ 直至疾病进展或不耐受。这项研究招募了复发性、难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者，并证实了类似的安全性。总反应率为 48.6% (24.1% 完全反应)，总生存期为 9.9 个月。由于上述试验报告的安全性和有效性，loncastuximab tesirine 被美国食品和药物管理局批准用于治疗复发性、难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。Lonca 已被证明是一种有前途的 R/R DLBCL 治疗方法，在该患者群体中既有效又安全。它在一线环境中的作用以及与其他化学免疫疗法相结合的作用尚待评估。此外，一些正在进行和未来的试验将研究它在其他 NHL 中的作用。进一步的试验和后续研究将有助于更好地评估其在一线和复发难治环境中的作用。





4.3.5 治疗血液系统恶性肿瘤的ADC药物

Belantamab mafodotin

Belantamab mafodotin是由GSK开发的靶向BCMA的ADC药物，其Fc经过改造以增强相关效应并与载荷MMAF通过一种非裂解链接子偶联。Belantamab mafodotin通过抗BCMA单抗靶向结合MM细胞表面的BCMA，之后迅速被MM细胞内化，在溶酶体中降解并在MM细胞内释放出非渗透性的MMAF发挥作用。MMAF是一种有丝分裂抑制剂，为抗微管蛋白化合物，能通过阻断微管聚合抑制细胞分裂，可使肿瘤细胞停止于G/M期并诱导caspase-3依赖的细胞凋亡。此外，Blenrep还能诱导NK细胞介导的ADCC（抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用），同时诱导巨噬细胞介导ADCP（抗体依赖性细胞介导的吞噬作用）。



4.4.1 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状

CD19在研情况分析

药品名称	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
loncastuximab tesirine	Mitsubishi Tanabe Pharma, ADC Therapeutics, Spirogen (AstraZeneca), 瓴路药业	II期临床	批准上市	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤
		申报临床	II期临床	CD19	套细胞淋巴瘤
		申报临床	II期临床	CD19	滤泡性淋巴瘤
		--	II期临床	CD19	华氏巨球蛋白血症
		--	II期临床	CD19	边缘区淋巴瘤
		--	I期临床	CD19	急性淋巴细胞白血病
coltuximab ravtansine	ImmunoGen, Sanofi	--	II期临床	CD19	非霍奇金淋巴瘤
		--	II期临床	CD19	急性淋巴细胞白血病
denintuzumab mafodotin	Seagen	--	II期临床	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤
		--	II期临床	CD19	滤泡性淋巴瘤
		--	I期临床	CD19	急性淋巴细胞白血病
LCB73	LegoChem Biosciences, Light Chain Bioscience (Novimmune), Iksuda Therapeutics	--	I期临床	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤
		--	I期临床	CD19	滤泡性淋巴瘤
		--	I期临床	CD19	套细胞淋巴瘤
SGN-CD19B	Seagen	无申报	I期临床	CD19	非霍奇金淋巴瘤
ADC-1	荣昌生物	临床前	临床前	CD19	B细胞血症
CD19-ATAC	Heidelberg Pharma	无申报	临床前	CD19	血症
NV102	NanoValent Pharmaceuticals	--	临床前	CD19	急性淋巴细胞白血病
		--	临床前	CD19	急性髓系白血病

资料来源：Insight、华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所

4.4.1 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状

CD20在研情况分析

药品名称	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
<u>eramkafusp alfa</u>	Valor Biotherapeutics	无申报	II期临床	CD20,IFN α	非霍奇金淋巴瘤
<u>Aurixim</u>	Biointegrator	无申报	I期临床	CD20	非霍奇金淋巴瘤
<u>MRG001</u>	美雅珂(乐普生物)	I期临床	I期临床	CD20	非霍奇金淋巴瘤
<u>TRS005</u>	特瑞思	I期临床	I期临床	CD20	非霍奇金淋巴瘤
<u>B1452</u>	天士力,浙江大学	临床前	临床前	CD20	非霍奇金淋巴瘤

资料来源：Insight、华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所

4.4.1 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状

CD22在研情况分析

药品名称	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
奥加伊妥珠单抗	Pfizer, Celltech(UCB)	批准上市	批准上市	CD22	急性淋巴细胞白血病
奥加伊妥珠单抗	Pfizer, Celltech(UCB)	--	III期临床	CD22	滤泡性淋巴瘤
奥加伊妥珠单抗	Pfizer, Celltech(UCB)	--	III期临床	CD22	弥漫性大B细胞淋巴瘤
pinatuzumab vedotin	Genentech(Roche), Seagen	无申报	II期临床	CD22	非霍奇金淋巴瘤
TAC-001	Tallac Therapeutics	无申报	I/II期临床	TLR9, CD22	实体瘤
epratuzumab-cys-tesirine	ADC Therapeutics, 瓴路药业	无申报	I/II期临床	CD22	急性淋巴细胞白血病
TRPH-222	Triphase Accelerator	无申报	I期临床	CD22	B细胞淋巴瘤

资料来源：Insight、华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



4.4.1 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状

CD33在研情况分析

药品名称	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
<u>吉妥珠单抗奥唑米星</u>	Pfizer	无申报	批准上市	CD33	急性髓系白血病
<u>vadastuximab talirine</u>	Seagen	无申报	III期临床	CD33	急性髓系白血病
<u>AVE9633</u>	ImmunoGen, Sanofi	无申报	I期临床	CD33	急性髓系白血病
<u>DXC007</u>	多禧生物	I期临床	I期临床	CD33	急性髓系白血病
<u>IMGN779</u>	ImmunoGen	无申报	I期临床	CD33	急性髓系白血病
<u>BVX130-mcMMAF</u>	BiVictriX Therapeutics	无申报	临床前	CD7, CD33, CD7, CD33	急性髓系白血病
<u>CD123/CD33-LP-DNR</u>	四川大学	临床前	临床前	CD33, CD123	急性髓系白血病

资料来源：Insight、华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



4.4.1 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状

CD30在研情况分析

药品名称	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
维布妥昔单抗	Millennium Pharmaceuticals(Takeda Pharmaceuticals),Seagen	批准上市	批准上市	CD30	霍奇金淋巴瘤
		批准上市	批准上市	CD30	原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤
		批准上市	批准上市	CD30	系统性间变性大细胞淋巴瘤
		批准上市	批准上市	CD30	蕈样肉芽肿
		申报临床	批准上市	CD30	血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤
		--	批准上市	CD30	外周T细胞淋巴瘤
		--	III期临床	CD30	弥漫性大B细胞淋巴瘤
		--	II期临床	CD30	系统性红斑狼疮
		--	II期临床	CD30	原发纵隔B细胞淋巴瘤
		--	II期临床	CD30	系统性肥大细胞增生症
		--	II期临床	CD30	滤泡性淋巴瘤
F0002-ADC	复旦张江,上海医药	--	II期临床	CD30	黑素瘤
		--	II期临床	CD30	系统性硬化症
		I期临床	I期临床	CD30	间变性大细胞淋巴瘤
SGN-CD30C	Seagen	I期临床	I期临床	CD30	霍奇金淋巴瘤
		I期临床	I期临床	CD30	外周T细胞淋巴瘤
		无申报	临床前	CD30	肿瘤

资料来源: Insight、华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



4.4.1 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状

BCMA在研情况分析

药品名称	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
<u>belantamab mafodotin</u>	GSK,Seagen	III期临床	批准上市	BCMA	多发性骨髓瘤
<u>belantamab mafodotin</u>	GSK,Seagen	--	II期临床	BCMA	AL淀粉样变性
<u>belantamab mafodotin</u>	GSK,Seagen	--	II期临床	BCMA	B细胞淋巴瘤
<u>HDP-101</u>	Heidelberg Pharma,华东医药	无申报	I/II期临床	BCMA	多发性骨髓瘤
<u>AMG 224</u>	Amgen	无申报	I期临床	BCMA	多发性骨髓瘤
<u>CC-99712</u>	Celgene(Bristol-Myers Squibb),Sutro Biopharma	无申报	I期临床	BCMA	多发性骨髓瘤
<u>MEDI2228</u>	AstraZeneca	无申报	I期临床	BCMA	多发性骨髓瘤
<u>JS115</u>	君实生物	临床前	临床前	BCMA	多发性骨髓瘤

资料来源：Insight、华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



4.4.1 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状

CD79b在研情况分析

药品名称	研发机构	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
<u>维泊妥珠单抗</u>	Genentech(Roche),Seagen	申请上市	批准上市	CD79b	弥漫性大B细胞淋巴瘤
<u>维泊妥珠单抗</u>	Genentech(Roche),Seagen	--	II期临床	CD79b	慢性淋巴细胞白血病
<u>维泊妥珠单抗</u>	Genentech(Roche),Seagen	--	II期临床	CD79b	Richter综合征
<u>维泊妥珠单抗</u>	Genentech(Roche),Seagen	--	II期临床	CD79b	滤泡性淋巴瘤
<u>NBT508</u>	新理念生物,东曜药业	I期临床	I期临床	CD79b	非霍奇金淋巴瘤
<u>iladatuzumab vedotin</u>	Roche	无申报	I期临床	CD79b	非霍奇金淋巴瘤
<u>ARC-01</u>	Araris Biotech	无申报	临床前	CD79b	肿瘤

资料来源：Insight、华安证券研究所

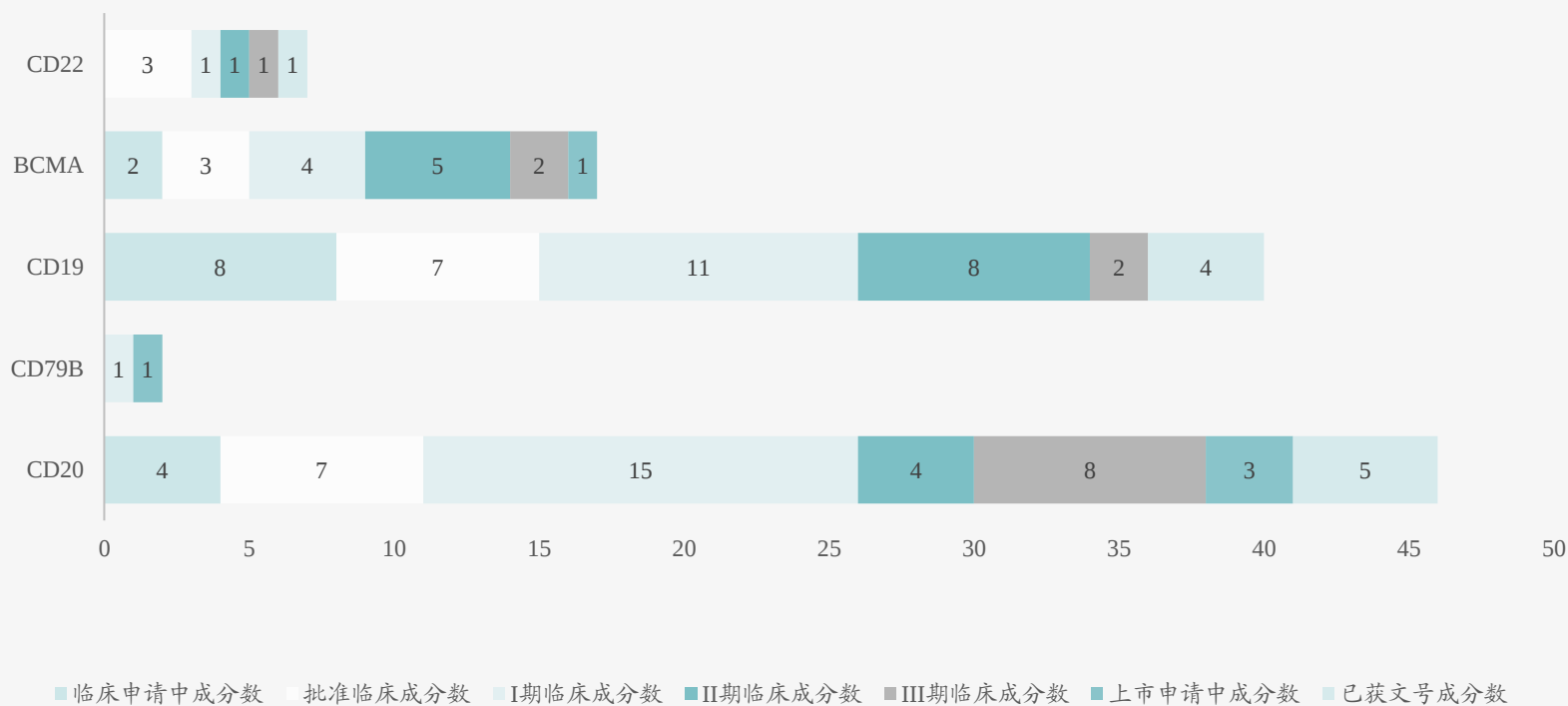
敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



4.4.2 血液系统恶性肿瘤的ADC药物研究现状

国内血液瘤ADC药物研发分布状态



资料来源：Insight、华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



C 目录 CONTENTS

0

5

ADC设计五大要素

- ADC药物设计要素一：靶点
- ADC药物设计要素二：抗体
- ADC药物设计要素三：连接子
- ADC药物设计要素四：细胞毒素
- ADC药物设计要素五：偶联方式
- ADC药物的CDMO公司（部分）

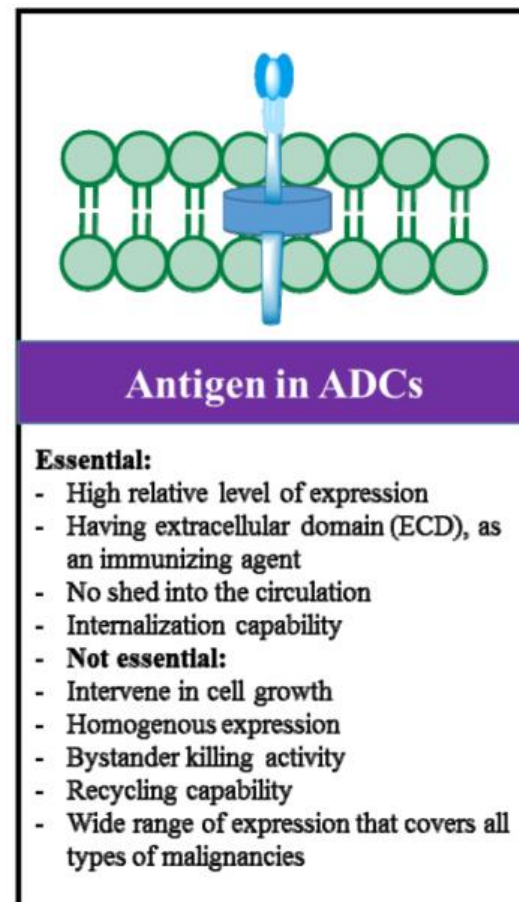


5.1 ADC药物设计要素一：靶点

ADC药物靶点选择的考虑因素：

- 靶点需要高特异性，靶抗原应仅表达或主要表达在肿瘤细胞中
- 受体具有胞外结构域，作为和抗体交互的平台
- 靶抗原是非分泌的，因为抗原进入循环会导致ADC结合到肿瘤部位之外
- 具有内吞作用，这样ADC-抗原复合物才可以进入肿瘤细胞

类型	靶点
实体瘤	HER2、EGFR、Trop-2、Claudin18.2、Nectin-4、c-Met、Mesothelin、FR α 、PSMA
血液瘤	CD19、CD20、CD22、CD33、CD30、BCMA、CD79b





5.2 ADC药物设计要素二：抗体

ADC药物抗体选择的考虑因素：

- 抗体应具有高特异性，和目标抗原进行特异性结合，并促进有效内化。
- 高亲和力会导致更快的内化，但是在实体瘤中存在结合位点屏障（BSB），过高亲和力会使ADC-抗原复合物被困在血管附近，较少渗透到远离血管的肿瘤细胞，应优化抗原和抗体之间的合理亲和力，以平衡靶细胞的快速吸收和抗癌效力。
- 抗体的大小会影响肿瘤穿透，抗体的大分子量对穿透毛细血管和肿瘤组织中的基质存在较大的障碍。
- 目前ADC药物中使用的抗体多为免疫球蛋白G（IgG）抗体，包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4四种亚型，IgG1是ADC常用的亚型。



Antibody in ADCs

Essential:

- High specificity
- High affinity
- Capability to induce receptor mediated internalization

Not essential:

- Therapeutic activity



华安证券

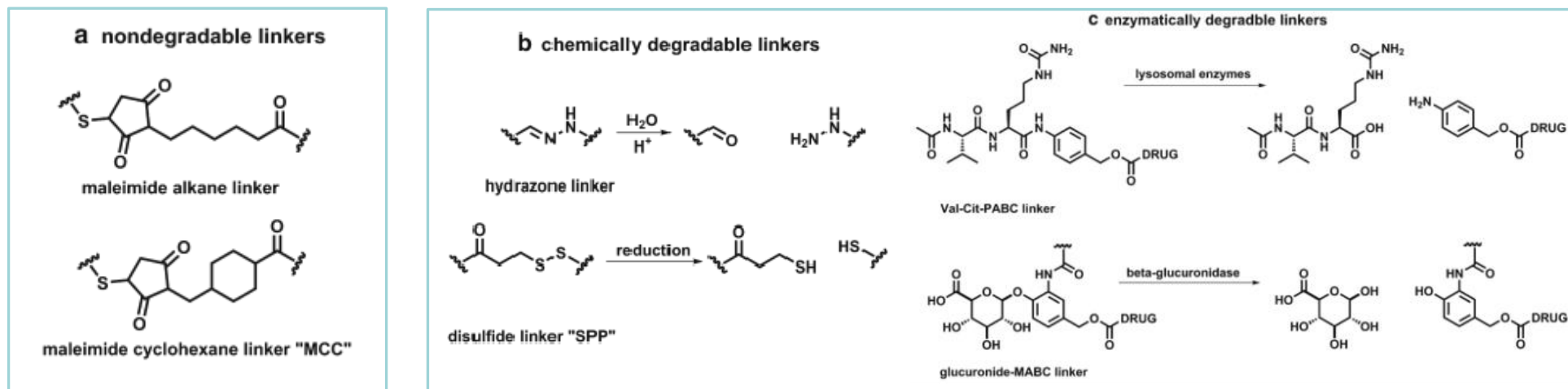
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

5.3 ADC药物设计要素三：连接子

linker的作用：1.防止payload过早在血液循环中释放；2.ADC进入肿瘤细胞后，确保payload有效释放。
连接子可大致分为两类：可切割连接子（cleavable linker）和不可切割连接子（non-cleavable linker）。

不可切割连接子只能依赖溶酶体对抗体部分的完全降解以释放细胞毒药物，**无旁杀效应**。
没有旁杀效应的机制可能是带有带电氨基酸的药物的膜通透性下降，限制了它们杀死附近细胞的能力。



可切割连接子可分为两类：

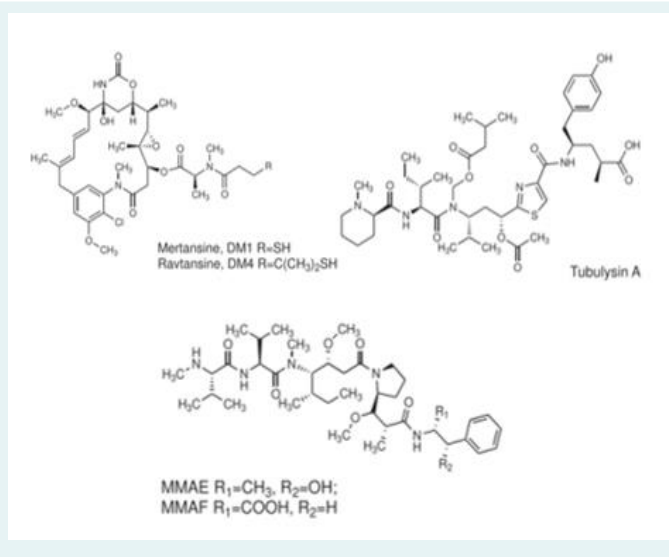
- （1）化学降解的连接子，如酸依赖性腙键和氧化还原依赖的二硫键；
- （2）酶切连接子，由于其优异的血浆稳定性和释放机制，在ADC发展中受到了广泛关注。



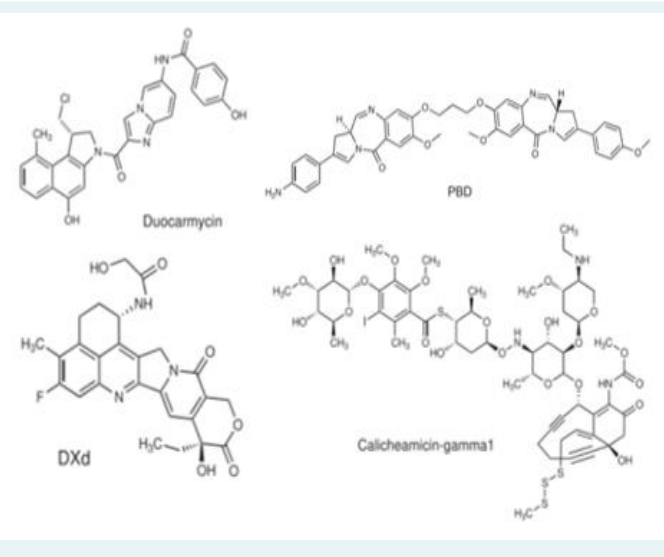
5.4 ADC药物设计要素四：细胞毒素

只有大约2%的ADC可以在静脉内给药后到达目标肿瘤部位，所以payload需要高毒性（IC₅₀在nM和pM范围内），按作用方式大致可分为三类：

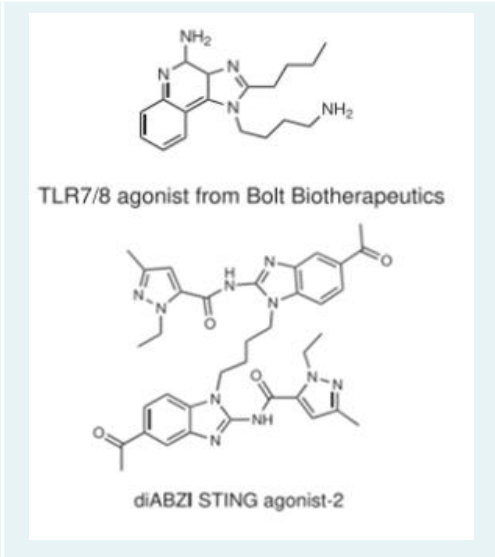
微管蛋白抑制剂：Auristatins (MMAE/MMAF)、Maytansinoids (DM1/DM4)、Tubulysins等



DNA损伤剂：Duocarmycins、PBDs、Calicheamicins、Camptothecins (DXd、SN-38)



免疫调节剂：TLR agonist、STING agonist

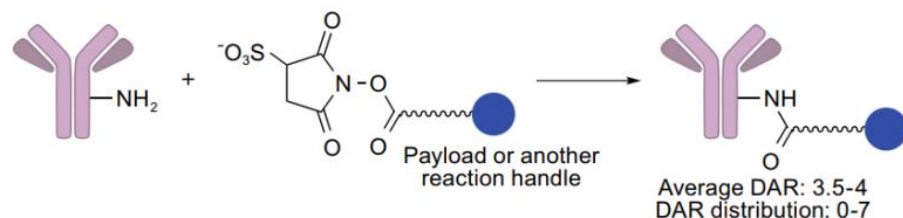




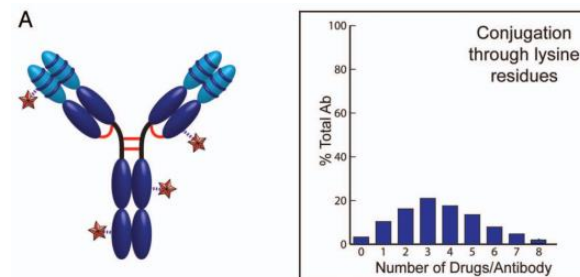
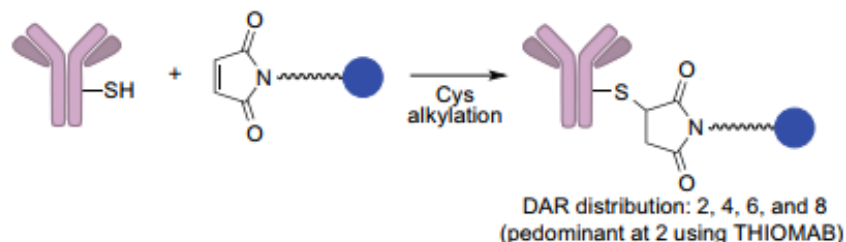
5.5.1 ADC药物设计要素五：偶联方式

随机偶联方式：

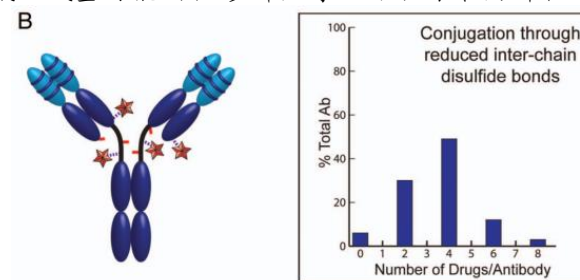
① 基于赖氨酸残基的偶联方式



② 基于半胱氨酸残基的偶联方式



一个抗体通常大约含80个赖氨酸残基，其中10个左右是可以发生化学反应的，这种随机偶联使DAR分布较宽（0-7），平均DAR3.5-4，会严重影响ADC的PK/PD和细胞毒性。此外，一些在抗体-抗原相互作用中至关重要的赖氨酸残基可能会被修饰，导致结合亲和力降低。



目前最常用的IgG1中，有4个链间二硫键和12个链内二硫键。4个链间二硫化物通常对IgG1的结构稳定性不是至关重要的，在温和的条件下可以选择性地还原为2、4、6或8个游离硫醇，而保持12个链内二硫化物的完整。由于偶联位点的数量有限和巯基的独特反应性，半胱氨酸偶联在DAR可控和异质性方面优于赖氨酸偶联。



华安证券

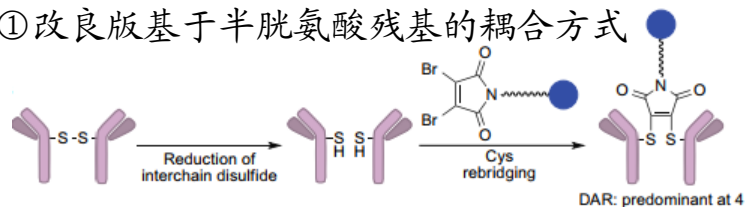
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

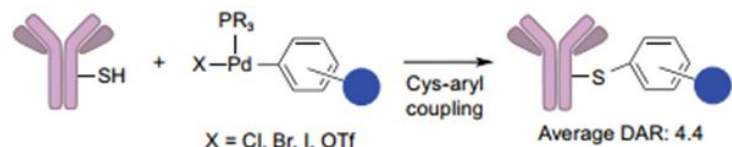
5.5.2 ADC药物设计要素五：偶联方式

定点偶联方式：

①改良版基于半胱氨酸残基的耦合方式

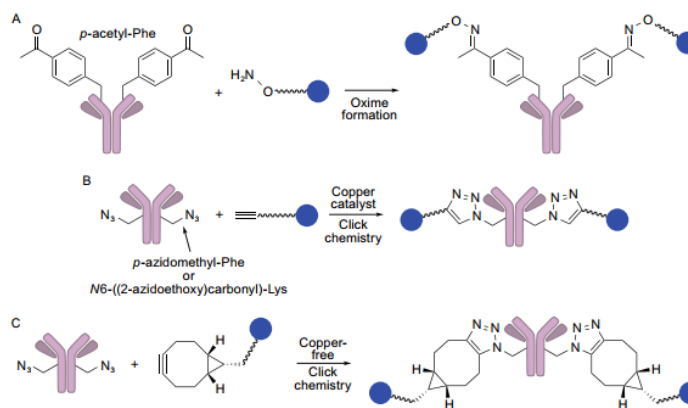


向抗体引入新的半胱氨酸残基，并利用其巯基作为偶联位点。



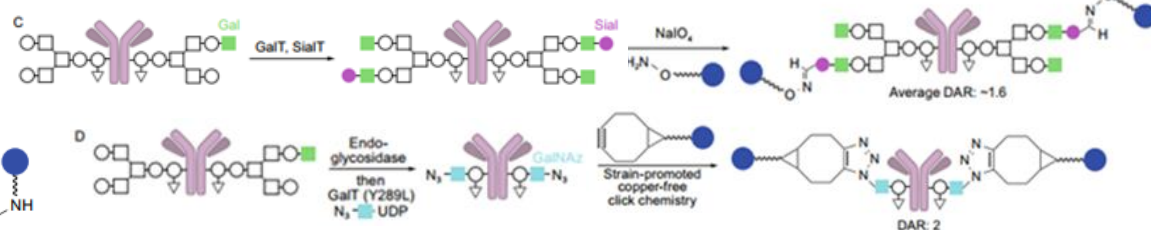
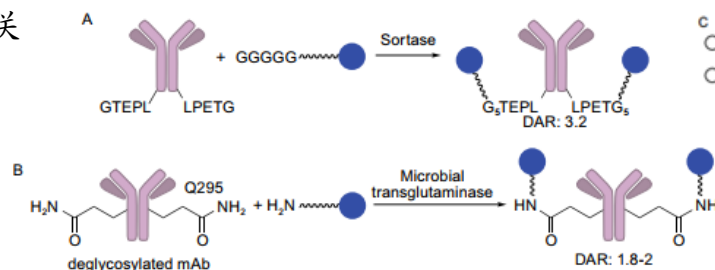
减少抗体本身的半胱氨酸残基，并进行硫醇芳基化。

②引入非天然氨基酸



将非天然氨基酸插入到抗体上作为偶联位点，允许位点特异性的化学偶联，严格控制DAR。

③酶促偶联



酶以特定位点或氨基酸序列的方式修饰抗体（或安装独特的反应柄进行化学偶联），通常允许位点特异性结合，严格控制DAR。



华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

5.6.1 ADC药物的CDMO企业

- 药明生物和合全药业成立药明合联，聚焦偶联药物的CDMO服务

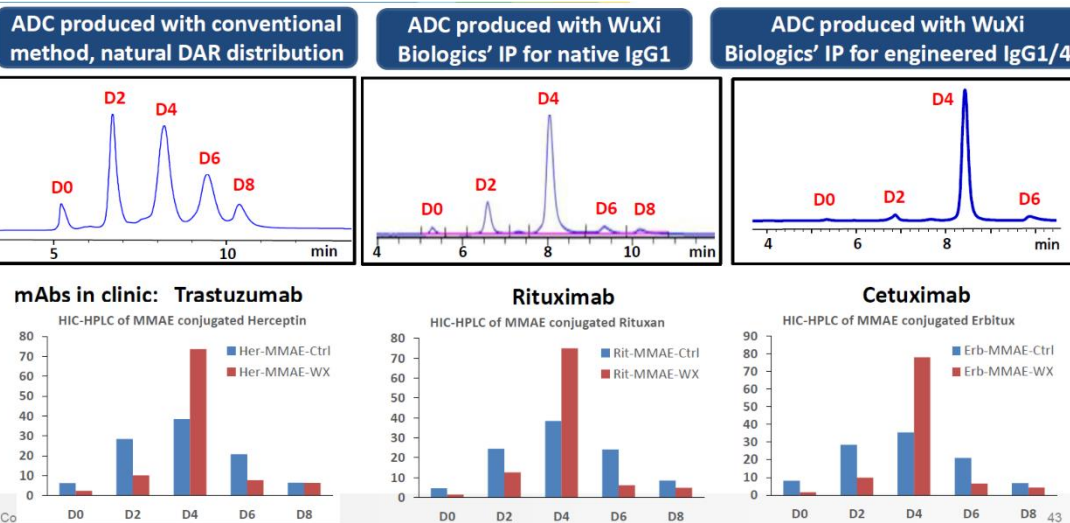
生物偶联研发部的部分偶联产品和linker-payload储备

Payload Examples

Carrier Examples

Category	Payload	Example	Category	Example	Category	Example
DNA/RNA inhibitors	Calicheamicin		Monoclonal Antibody		Peptide	
DNA/RNA inhibitors	Pyrolobenzodiazepine		Bi-specific Antibody		Synthetic Polymer / Nanoparticle	
DNA/RNA inhibitors	Duocarmycin		FC-fusion Protein		Micelle	
DNA/RNA inhibitors	Anthracycline/ Nemonubicin		Recombinant Protein			
DNA/RNA inhibitors	Irinotecan					
DNA/RNA inhibitors	Amatoxin					
Microtubule inhibitors	Auristatin		Dipeptide		Bi-functional	
Microtubule inhibitors	Maytansine		Disulfide		Direct	
Microtubule inhibitors	Tubulysin		Unique release mechanisms	WuXi Biologics IP Contact us for more information		

Linker Examples

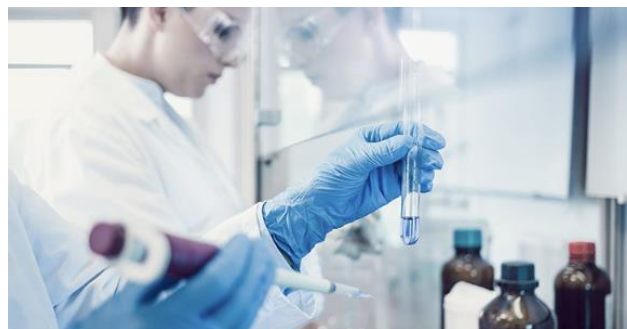


5.6.2 ADC药物的CDMO企业

- 2021年7月，博瑞医药（688166.SH）与东曜药业（1875.HK）共同宣布，双方将开展抗体偶联药物（ADC）CDMO服务战略合作，助力创新药物的研发和商业化。

根据协议，两家企业共同为客户提供ADC产品前期工艺开发、中间体规模放大和GMP生产服务。基于双方优势，博瑞医药可根据客户需求，开发提供连接体(linker)以及有效载荷(payload)等中间体；东曜药业将专注于单抗生产与ADC药物CMC工艺开发、偶联、制剂灌装，并以GMP标准提供用于临床前研究、临床研究及商业化规模的生产服务。

东曜药业拥有治疗性单抗及ADC药物技术平台、以基因工程为基础的治疗技术平台、创新给药技术平台等三大技术平台。



治疗性单抗及ADC药物技术平台

该平台具有广泛的功能，涵盖细胞克隆筛选及细胞库构建筛选、工艺开发、中试研究及商业化生产。我们通过该平台开发了一系列抗体及抗体偶联药物，如单抗药物TAB008、TAB011、TAB014和ADC药物TAA013，这些药物目前均在临床研究。

- 2020年年底，迈百瑞生物也将CDMO服务产业链从研发阶段扩展至商业化生产。

迈百瑞成熟的CHO细胞大规模培养ADC技术平台，可为客户提供单抗、双抗、ADC等生物医药从细胞株构建、工艺开发到临床样品生产乃至商业化生产的一站式服务，是可提供ADC药物从研发至商业化生产全流程服务的CDMO企业之一。



C 目录 CONTENTS

0

6

ADC相关重点公司梳理

- 荣昌生物
- 科伦药业
- 东曜药业
- 恒瑞医药
- 云顶新耀
- 石药集团
- 华东医药
- 乐普生物
- 主要ADC在研公司综合市场表现



华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.1.1 荣昌生物：国产首个ADC产品RC48，广泛布局ADC领域

荣昌生物产品管线

- 荣昌生物专注于抗体药物偶联物（ADC）、抗体融合蛋白、单抗及双抗等治疗性抗体药物的发现、开发与商业化，覆盖自身免疫、肿瘤、眼科等重大疾病领域，公司管线布局20余款候选生物药产品，其中7款已进入临床阶段，正开展治疗20余种适应症的临床试验。
- ADC平台开发产品涵盖维迪西妥单抗（RC48）、RC88、RC108和RC118等ADC产品，维迪西妥单抗已于2021年获批上市用于治疗药物的胃癌（GC）和尿路上皮癌（UC），RC88、RC108和RC118正处于I/IIa期或I期临床研究阶段。

疾病领域	产品代码	靶点	分子类型	适应症	地区	IND	I期	II期	关键/III期	NDA	上市	上市时间(预计)
自身免疫性疾病	RC18 (泰它西普)	BLyS/APRIL	融合蛋白	治疗对标准治疗反应不佳的中重度SLE	中国					确证性临床III期		2021年3月
				单药治疗复发性NMOSD	中国				注册性临床			2025年
				治疗MTX疗效不佳的中重度RA	中国				注册性临床			2024年
				单药治疗原发性SS	中国			已完成	III期计划中			2027年
				单药治疗IgA肾病	中国			已完成	III期计划中			2027年
				单药治疗复发性缓解型MS	中国							-
				单药治疗全身型MG	中国			已完成				-
				SLE	美国				注册性临床			2026年
				单药治疗IgA肾病	美国							-
				单药治疗HER2过表达局部晚期或转移性GC	中国				确证性临床III期			2021年6月
肿瘤	RC48 (维迪西妥单抗)	HER2	ADC	单药治疗HER2过表达局部晚期或转移性UC	中国				确证性临床III期			2021年12月
				联合治疗围手术期HER2表达(IHC 2+/3+)浸润性膀胱癌	中国							-
				单药治疗HER2低表达(IHC 2+/FISH-)局部晚期或转移性BC	中国							2025年
				单药治疗HER2阳性存在肝转移的晚期BC	中国							2025年
				HER2低及不表达乳腺癌上度癌	中国							-
				单药治疗HER2过表达或HER2突变的晚期NSCLC	中国							-
				单药治疗一线化疗失败的HER2过表达晚期BTC	中国							-
				单药治疗HER2表达(HER2阳性和HER2低表达)妇科恶性肿瘤	中国				IIa期			-
				单药治疗HER2表达的黑色素瘤	中国							-
				联合PD-1抗体治疗一线UC (Seagen合作)	中国				注册性临床			2027年
	RC88	间皮素	ADC	单药治疗HER2表达局部晚期或转移性UC (Seagen合作)	美国							-
				单药治疗HER2表达局部晚期或转移性GC (Seagen合作)	美国							-
				联合PD-1抗体治疗一线UC (Seagen合作)	美国				计划中			-
				联合PD-1抗体治疗一线BC (Seagen合作)	美国				计划中			-
				单药治疗晚期恶性实体肿瘤(间皮瘤、胆道癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌及其他实体瘤)	中国							-
				单药治疗晚期恶性实体肿瘤	中国							-
				单药治疗c-Met阳性晚期恶性实体肿瘤	中国							-
				Claudin 18.2表达阳性的局部晚期不可切除或转移性恶性实体肿瘤	中国							-
眼科	RC118	Claudin 18.2	ADC	标准治疗无效或无法耐受标准治疗的局部晚期不可切除或转移性恶性实体肿瘤	澳大利亚							-
				RC138 保密 双特异性抗	中国		IND准备					-
				RC148 保密 双特异性抗	中国		IND准备					-
				RC158 保密 双特异性抗	中国		IND准备					-
				RC168 保密 ADC	中国		IND准备					-
				RC178 保密 ADC	中国		IND准备					-
				RC188 保密 ADC	中国		IND准备					-
				RC198 保密 融合蛋白	中国		IND准备					-
	RC28	VEGF/FGF	融合蛋白	单药治疗wAMD	中国				IIb/IIa期			-
				单药治疗DME	中国							-
				单药治疗DR	中国							-
				单药治疗	中国							-
眼科	RC208	保密	纳米抗体	眼科疾病	中国		IND准备					-
	RC218	保密	双特异性抗	眼科疾病	中国		IND准备					-
	RC228	保密	双特异性抗	眼科疾病	中国		IND准备					-

资料来源：公司官网、公司招股书、华安证券研究所



6.1.2 RC48: 已实现海外License-out, 海外研发管线顺利

- 公司于2021年8月同美国西雅图基因公司达成一项全球独家许可协议, 授权西雅图基因获得维迪西妥单抗在荣昌生物区域(除日本、新加坡以外的其他亚洲地区)以外地区的全球开发与商业化权益。公司已于2021年10月收到西雅图基因的**2亿美元**首付款, 未来将会收到最高可达**24亿美金**的里程碑付款。同时公司将获得RC48在西雅图基因区域**销售净额从高位数至百分之十几的梯度销售提成**。
- 目前**HER2过表达GC适应症**在美开展II期临床试验, **HER2表达二线UC**在美开展II期注册性临床试验, **联合PD-1抗体治疗一线UC或一线BC**的III期临床试验正在计划当中。

维迪西妥单抗的海外研发管线

药物	适应症	临床前	IND	I期	II期	关键/III期	NDA	上市
RC48	HER2表达UC	快速通道资格, 孤儿药资格认定						
	联合PD-1治疗一线UC	计划中						
	HER2表达GC	快速通道资格, 孤儿药资格认定						
	联合PD-1治疗一线BC	计划中						

资料来源: 公司招股书、ClinicalTrials、华安证券研究所



华安证券

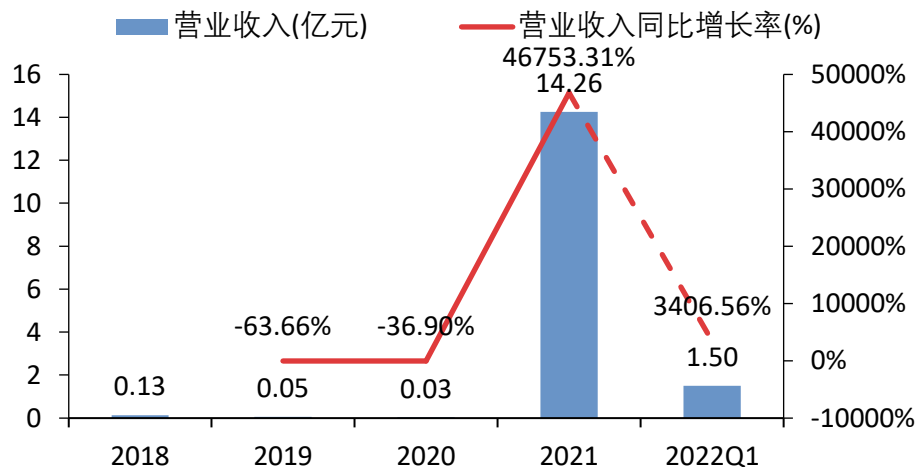
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.1.3 财务情况：2022年Q1营业收入超去年全年产品销售收入

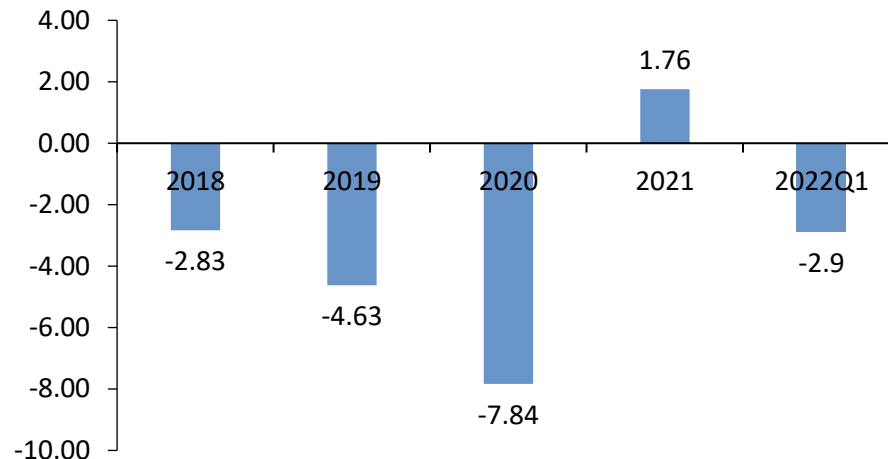
- 2021年公司首次实现扭亏为盈，2022年Q1营业收入超过去年全年销售收入。2021年公司营业收入增长至14.26亿元，同比增长高达46753.31%；2021年扣非净利润为1.76亿元，为2018年以后首次实现盈利。这主要是由于公司核心产品RC18、RC48实现商业化后的1.31亿元销售收入，以及同西雅图基因确认的关于维迪西妥单抗的开发协议的2亿美金首付款。
- 2022年Q1公司实现营收**1.50亿元**（同比增长3406.56%），超过去年全年的产品销售收入**1.31亿元**；扣非净利润为负，主要系核心产品的商业化等费用所致。

荣昌生物营业收入及增长率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

荣昌生物扣非净利润



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所



华安证券

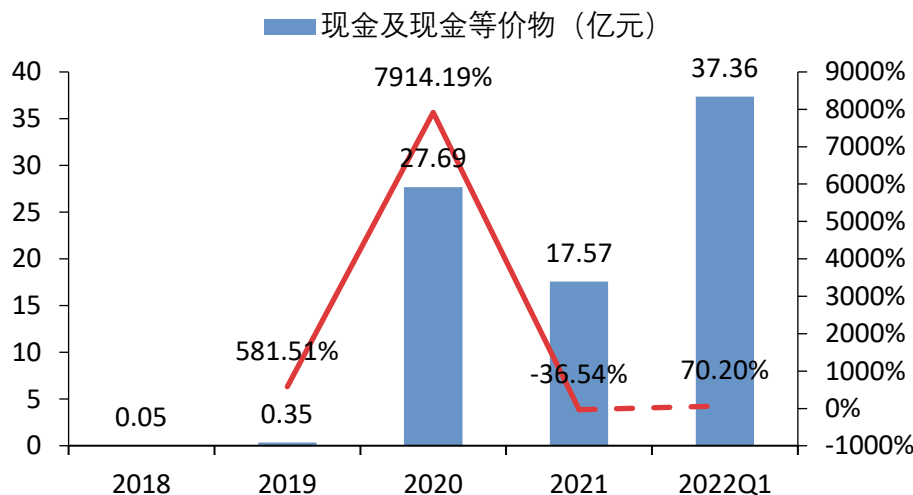
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.1.4 财务情况：现金流充足，支持研发投入和国内外商业化

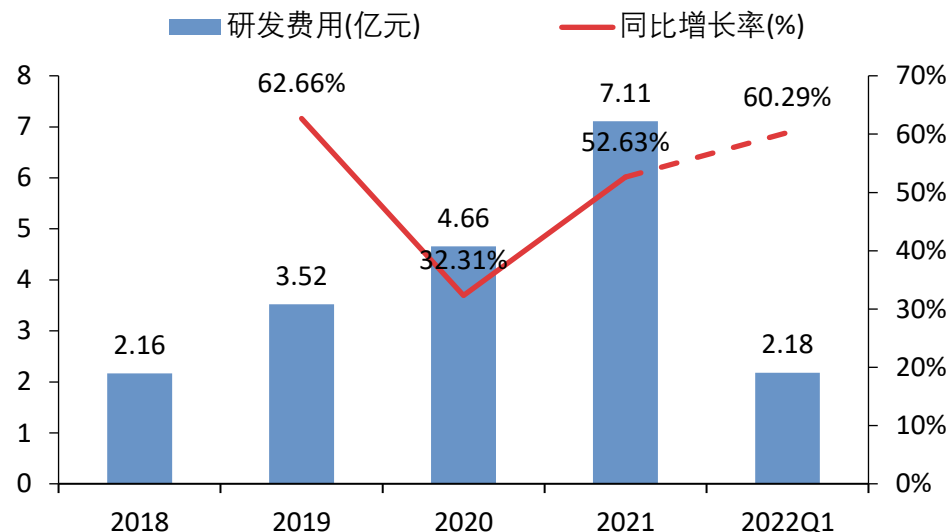
- 公司现金及现金等价物较为充足。2022年Q1公司现金及现金等价物余额上升至**37.36亿元**，同比增长70.20%。

荣昌生物现金及现金等价物及增长率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

- 公司持续加大研发投入。自2018年，公司研发费用不断增长，2021年研发费用达7.11亿元，同比增长52.63%。2022年Q1公司投入研发费用2.18亿元，同比增长60.29%。**荣昌生物研发费用情况**



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

注：运营开支=销售+管理+财务+研发费用，现金剩余年度(季度)=(现金及现金等价物+收入)/运营开支，后同。

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



6.2.1 恒瑞医药：至少7款ADC在研，布局瘤种广泛

- 公司专注于医药创新和高品质药品研发、生产和商业化，致力于在抗肿瘤药、手术用药、内分泌治疗药、心血管药及抗感染药等领域的创新发展，是国内知名的抗肿瘤药、手术用药和造影剂的供应商。已有10款创新药获批上市，50余款处于临床开发阶段。
- 公司积极布局ADC领域，至少拥有7款ADC产品处于临床开发阶段。其中SHR-A1811靶向HER2，涵盖HER2阳性乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌和结直肠癌等重大疾病领域，其中用于治疗HER2阳性转移性乳腺癌的对比吡咯替尼联合卡培他滨的试验处于III期。

恒瑞医药ADC产品管线

药品	靶点	适应症	研发进展	试验状态	首次公示日期
SHR-A1811	HER2	HER2阳性转移性乳腺癌（对比吡咯替尼联合卡培他滨）	III期	进行中 尚未招募	2022/6/16
		晚期实体肿瘤（联合氟唑帕利）	Ib/II期	进行中 尚未招募	2022/4/21
		HER2阳性不可切除或转移性乳腺癌	Ib/II期	进行中 尚未招募	2022/4/26
		晚期非小细胞肺癌	I/II期	进行中 招募中	2021/4/14
		HER2表达或突变的晚期或转移性实体瘤患者	I期	进行中 招募中	2020/8/13
		晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者和结直肠癌患者	I期	进行中 招募中	2020/8/14
SHR-A1904		晚期胰腺癌	I期	进行中 招募中	2021/6/8
		晚期实体瘤	I期	进行中 招募中	2021/5/17
SHR-A1201	HER2	乳腺癌	I期	进行中 招募中	2019/8/13
SHR-A1403	c-Met	晚期实体瘤	I期	已完成	2019/1/31
SHR-A1912		B细胞淋巴瘤	I期	进行中 招募中	2021/11/23
SHR-A1921		晚期或转移性实体瘤	I期	进行中 尚未招募	2021/11/17
SHR-A2009		晚期实体瘤	I期	进行中 尚未招募	2022/5/16
		晚期实体瘤	I期	进行中 尚未招募	2021/10/21



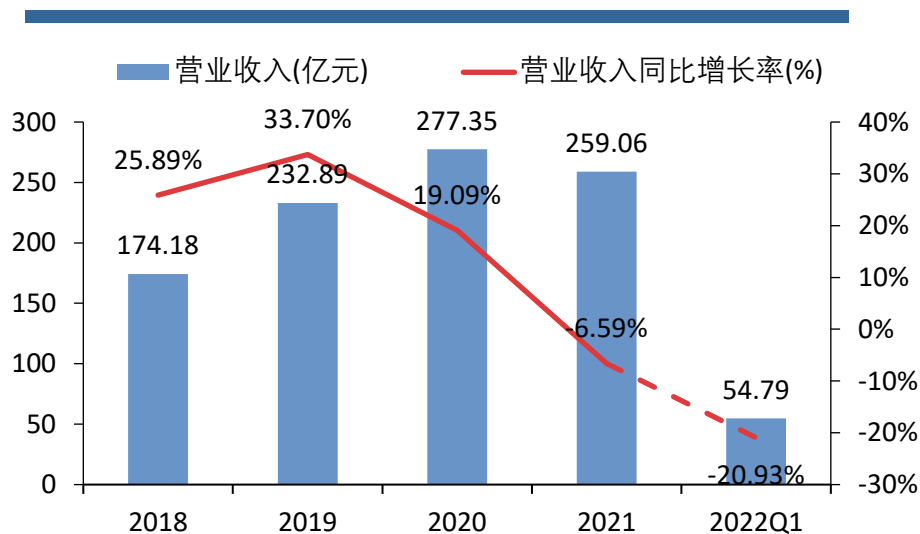
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.2.2 财务情况：集采短期导致业绩承压

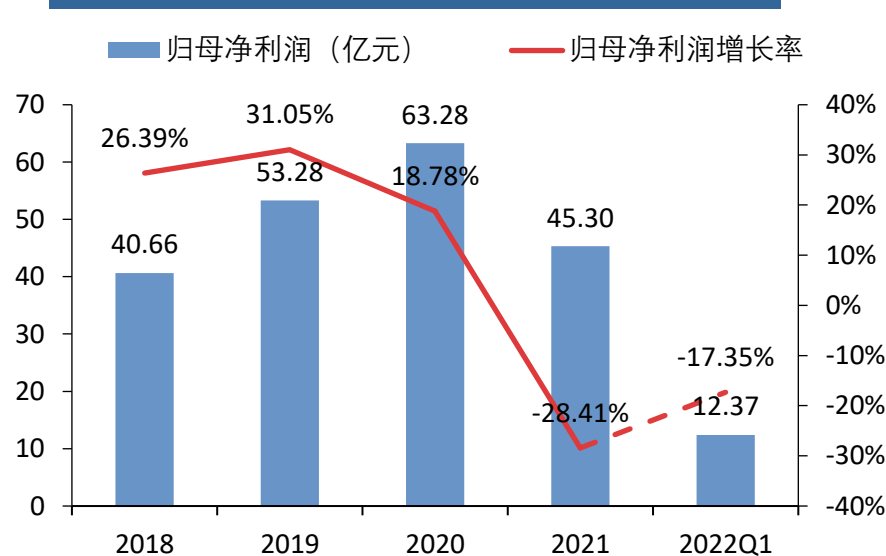
- 集采短期导致业绩承压。2021年公司营业收入降至259.06亿元，同比下降6.59%；归母净利润降至45.30亿元，同比下降28.41%，主要系研发投入、医保谈判、仿制药受第三、五批集采影响较大。

恒瑞医药营业收入及增长率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

恒瑞医药归母净利润



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所



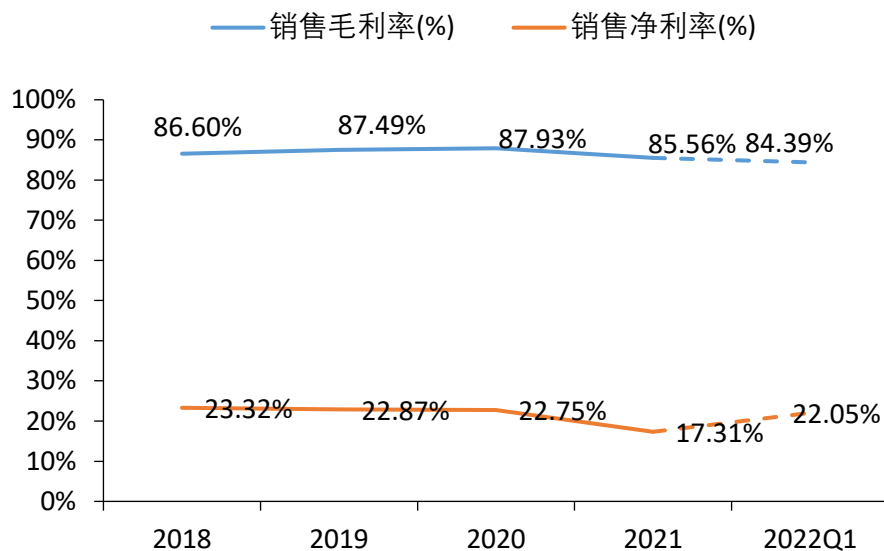
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.2.3 财务情况：销售费率及管理费率呈下降趋势

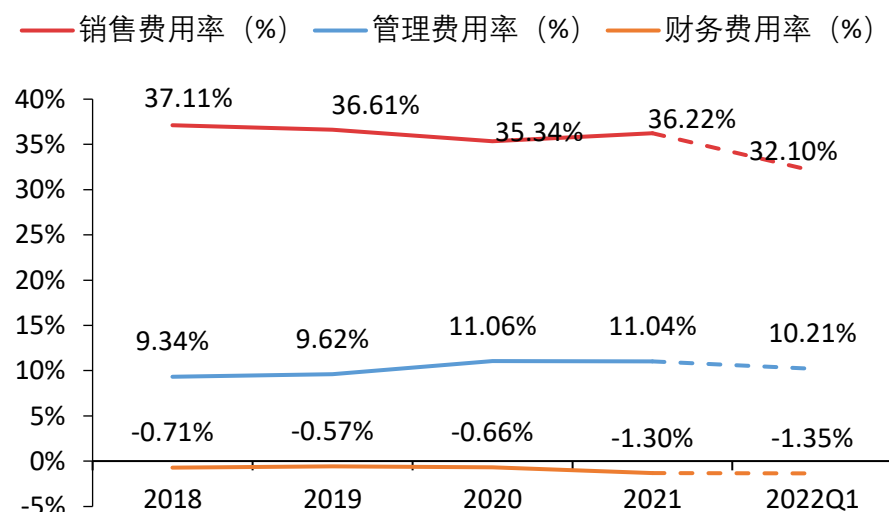
- 销售毛利率较为稳定，2021年有所下降，主要系集采和医保谈判压缩了利润空间。
- 2022Q1销售费用率和管理费用率均呈现下降趋势，公司成本支出管控较为得当。
- 恒瑞药业的财务费用为负值，主要源自银行存款的利息收入。

恒瑞医药销售毛利率/净利率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

恒瑞医药期间费用率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所



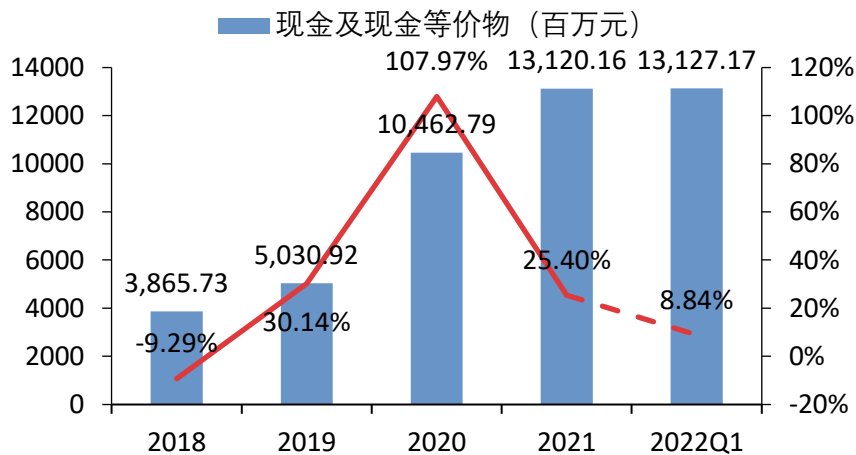
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.2.4 财务情况：现金流保持高位稳定，研发投入持续加码

- 公司现金及现金等价物快速增长后保持高位稳定。2020年公司现金及现金等价物余额增长至104.63亿元，同比增速高达107.97%。截至2022Q1增长至131.27亿元，稳定在高位水平。

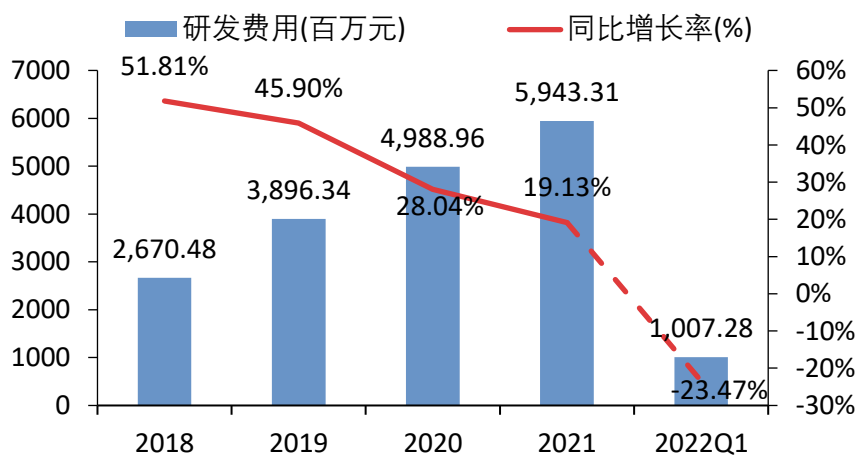
恒瑞医药现金及现金等价物及增长率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

- 研发投入持续加码，为长远发展奠定基础。自2018年开始研发费用逐年递增。2021年创新高59.43亿元，同比增速19.13%，占营收比例约为23%。公司目前处于仿创转型阶段，研发费用有望进一步提升。

恒瑞医药研发费用情况



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所



6.3.1 科伦药业：自研+合作打造三大ADC在研产品

- 科伦药业控股子公司科伦博泰专注于创新药的研发，积极布局ADC等研发领域。公司拥有三个ADC在研产品：靶向TROP2的SKB264，靶向HER2的A166，靶向Claudin 18.2的SKB315。
- SKB264治疗三阴性乳腺癌的进展最快，处于三期临床阶段；A166为公司与Sorrento Therapeutics合作开发的ADC产品，A166治疗乳腺癌的临床试验正处于二期临床阶段。
- 科伦博泰于2022年5月与默沙东签署许可协议修正案，将其具有自主知识产权的生物大分子肿瘤项目A在中国以外区域范围内的商业化开发权利有偿独家许可给默沙东。科伦博泰于许可协议生效时收到1700万美元一次性、不可退还的付款，于本协议修正案签署后收到3000万美元一次性、不可退还的付款，里程碑付款累计不超过13.63亿美元，并按双方约定的净销售额比例提成。科伦博泰的生物大分子肿瘤项目除了三款ADC还有一款治疗鼻咽癌的PD-L1。

科伦药业ADC产品管线

药品	靶点	适应症	研发进展	试验状态	首次公示日期
SKB264	TROP2	三阴性乳腺癌	III期	进行中 尚未招募	2022/4/25
		局部晚期或转移性非小细胞肺癌	II期	进行中 招募中	2022/5/5
		局部晚期或转移性实体瘤	I-II期	进行中 招募中	2020/6/9
A166	HER2	HER2阳性乳腺癌	II期	进行中 招募中	2021/8/20
		非小细胞肺癌	Ib期	进行中 招募中	2021/3/16
		尿路上皮癌	Ib期	进行中 招募中	2021/6/29
		HER2阳性晚期恶性实体瘤（结直肠癌）	Ib期	进行中 招募中	2021/12/6
		胃癌或胃食管结合部腺癌	Ib期	进行中 招募中	2021/12/24
SKB315	CLDN18.2	HER2表达局部晚期或转移性实体瘤	I期	进行中 招募中	2018/8/9
		Claudin18.2表达的晚期实体瘤	I期	进行中 招募中	2022/2/14



华安证券

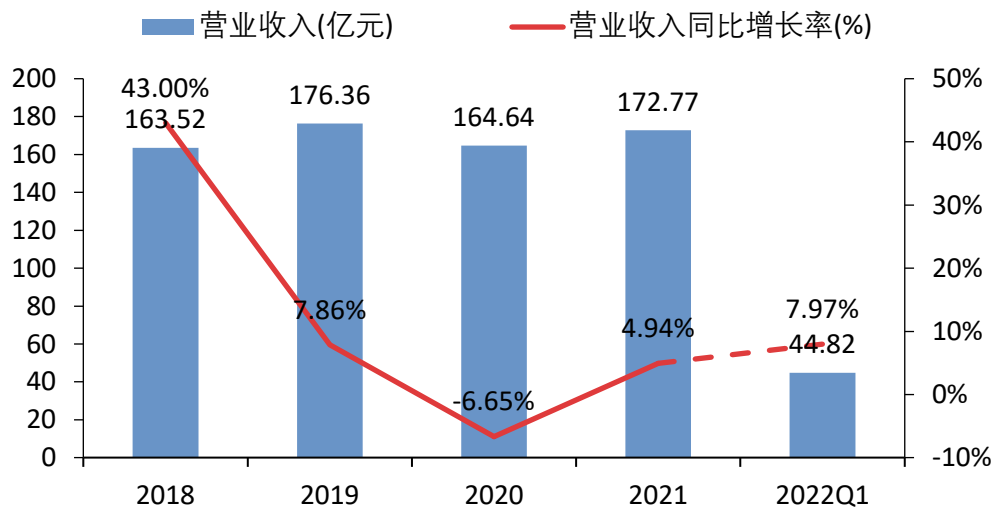
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.3.2 财务情况：大输液板块修复+新药放量增长驱动业绩改善

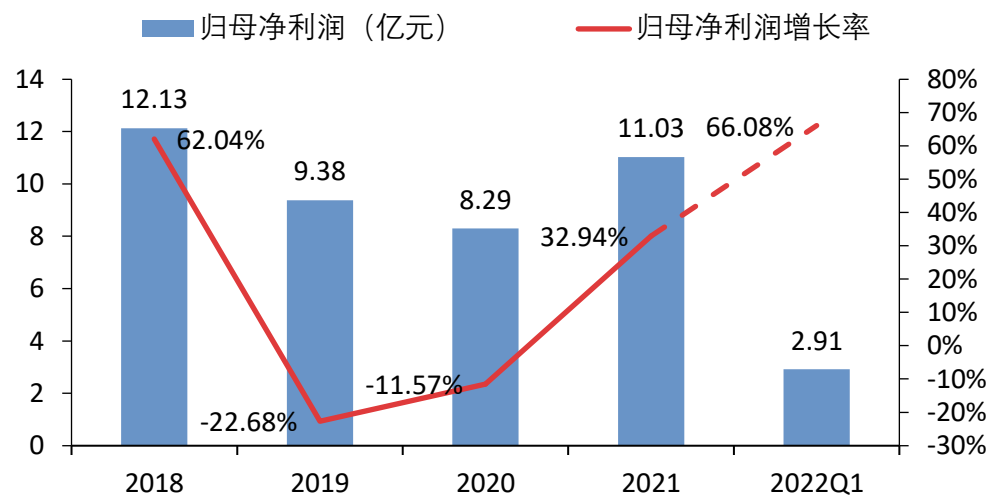
- 大输液板块修复+新药放量增长双轮驱动业绩改善。2020年受疫情影响，医院门诊量下降，对公司核心业务大输液板块带来冲击，营业收入增速同比为-6.65%。2021年新药板块放量增长，输液板块业绩修复，带动营业收入稳健回升至172.77亿元，同比增速4.94%；2022Q1营业收入达44.82亿元，同比增速上升至7.97%。2021年归母净利润增长至11.03亿元，同比增速32.94%；2022Q1同比增长率亮眼，为66.08%。

科伦药业营业收入及增长率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

科伦药业归母净利润



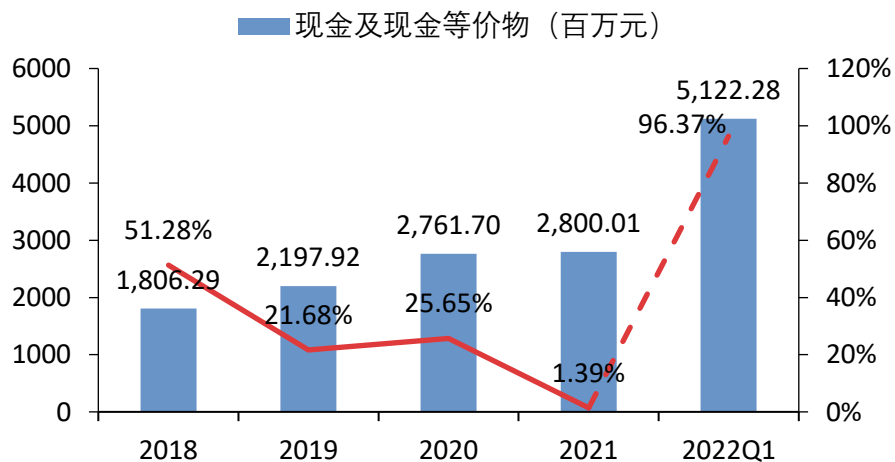
资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所



6.3.3 财务情况：现金储备迅速抬升，研发投入稳步增长

- 公司重视现金及现金等价物储备。2022年Q1公司现金及现金等价物余额大幅增长，突破50亿元，同比增速高达96.37%。主要系收到可转换公司债券募集资金。

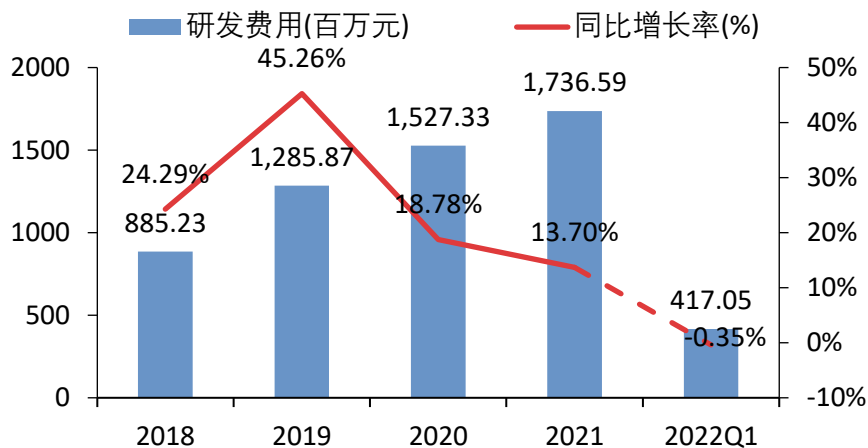
科伦药业现金及现金等价物及增长率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

- 研发投入稳步增长。自2018年以来，研发费用逐年提升，2021年为17.37亿元，同比增速13.70%。公司对研发的重视度较高，即使在2020年公司营收下降的情况下也没有减少研发投入。

科伦药业研发费用情况



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所



6.4.1 华东医药：海外引入IMGN853以涉足ADC领域

- 公司业务覆盖医药全产业链，以医药工业为中心，同时拓展医药商业和医美产业，已发展成为一家研产销一体化的大型综合药企。医药工业深耕于专科、慢病用药及特殊用药领域的研产销，拥有多个在国内具有市场优势的一线临床用药，在抗肿瘤、内分泌和自身免疫三大核心治疗领域均已有全球首创新药布局，同时涉及肾科创新医疗器械领域。
- 公司通过从Immunogen引进靶向FR α 的IMGN853涉足ADC领域，获得其在大中华区的独家临床开发和商业化权益。首付款为4000万美元，里程碑付款为2.65亿美元。IMGN853用于治疗高级别上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的临床研究已达到临床三期阶段。

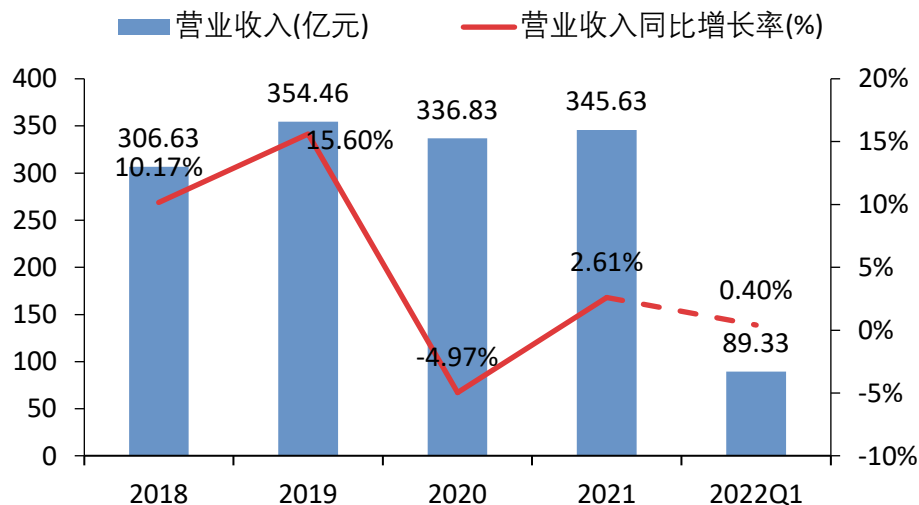
华东医药ADC产品管线

药品	靶点	适应症	研发进展	试验状态	首次公示日期
IMGN853	FR α	叶酸受体 α 高表达的铂类耐药性晚期高级别上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌（与化疗相比）	III期	进行中 招募中	2021/7/9
		叶酸受体 α 高表达的铂类耐药性晚期高级别上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌	III期	进行中 尚未招募	2022/1/28
		叶酸受体1（FOLR1）阳性的上皮性卵巢癌、子宫内膜癌和其他晚期恶性实体瘤	I期	进行中 招募中	2021/8/9

6.4.2 财务情况：2022Q1经营端业绩初步回暖

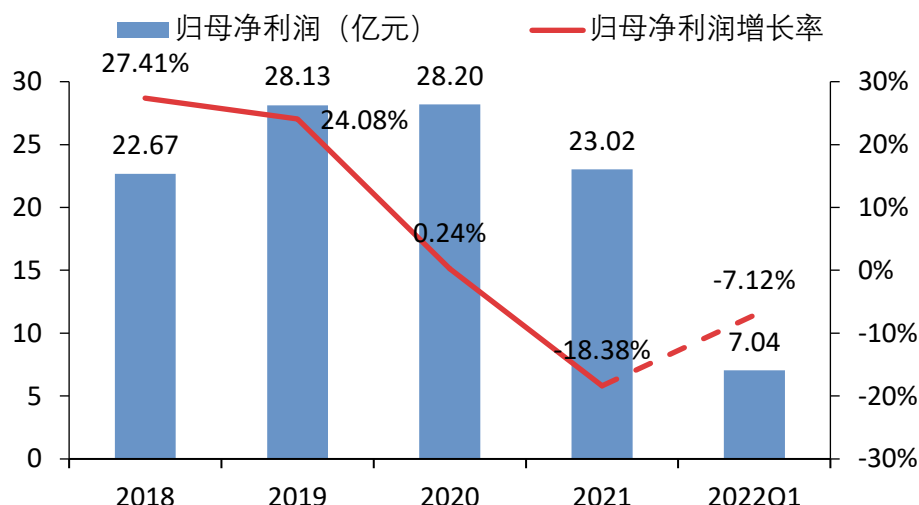
- 制药板块政策压力消化+多领域共同发力驱动公司业绩初步回暖。自2020年开始，公司营业收入增速放缓。2020年营业收入为336.83亿元，同比增速-4.97%，归母净利润增速为0.24%，主要是因为核心产品受集采、医保控费等政策影响较大。随着制药板块政策压力的不断消化及医美领域的发展，2022年Q1归母净利润降幅收窄，业绩初步回暖。

华东医药营业收入及增长率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

华东医药归母净利润



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所



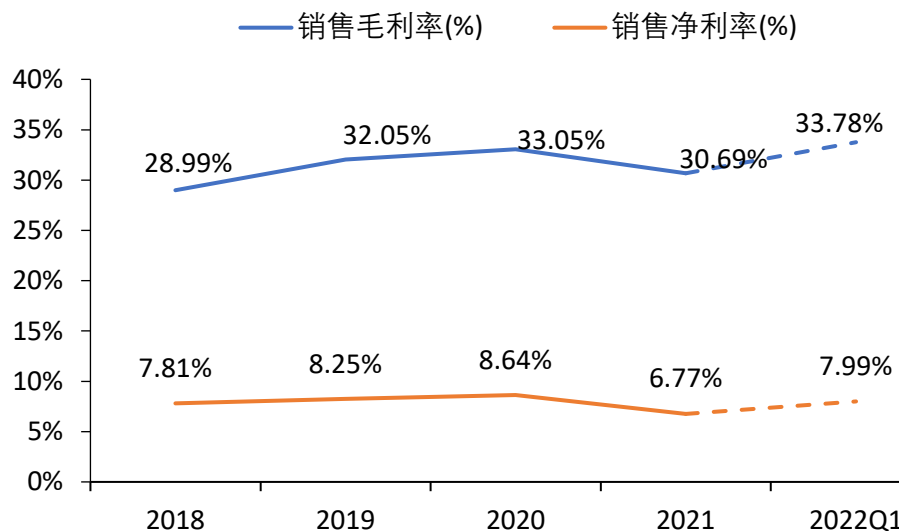
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.4.3 财务情况:医药商业板块收入占比提升,销售费用率下降

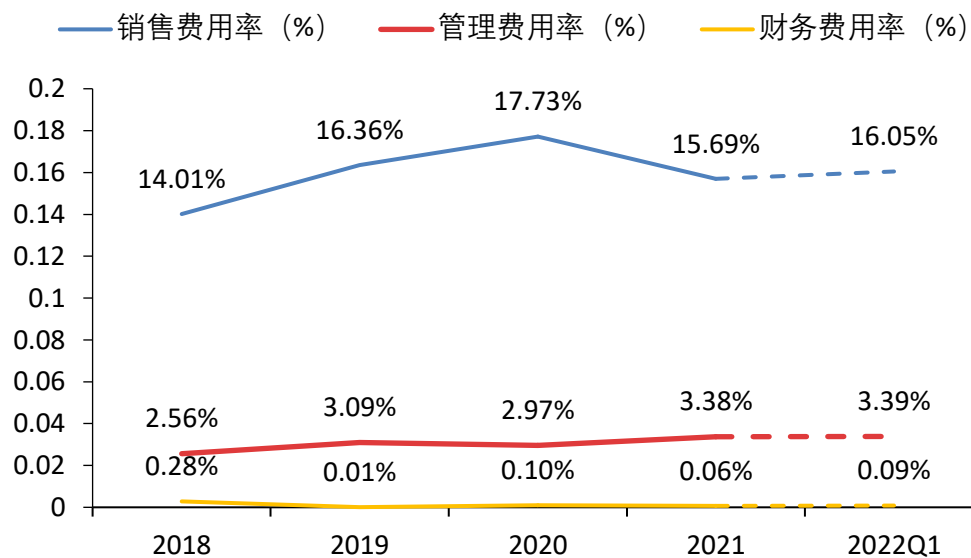
- 2021年销售净利率和销售毛利率均有所下滑,2022年Q1有所提升。预期随着公司经营端业绩的改善,销售毛利率和净利率将会有所回升。
- 2021年销售费用率下降,与公司医药商业板块收入占比提升有关。

华东医药销售毛利率/净利率



资料来源:公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

华东医药期间费用率



资料来源:公司年报、2022年一季报、华安证券研究所



华安证券

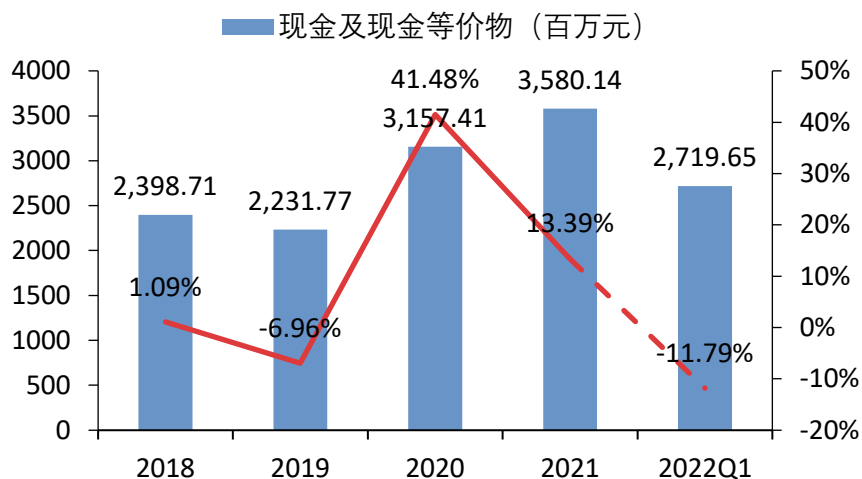
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.4.4 财务情况：现金流充足，研发投入有望提升

- 公司现金及现金等价物较为充足。2022年Q1公司现金及现金等价物余额下降为27.20亿元，但在业绩承压的背景下，仍高于2018年23.99亿元的水平。

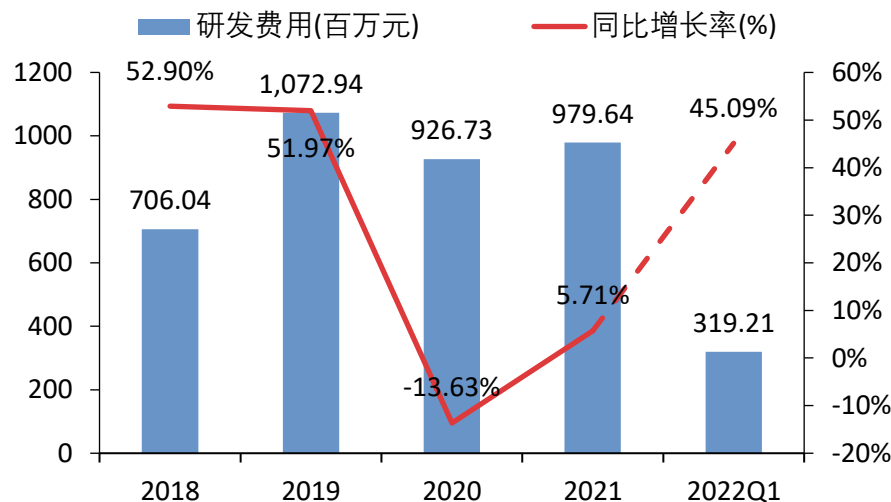
华东医药现金及现金等价物及增长率



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

- 研发投入有望提升。2021年公司研发费用为9.80亿元，同比增长5.71%。随着公司仿创转型的不断推进，研发费用有望进一步提升。

华东医药研发费用情况



资料来源：公司年报、2022年一季报、华安证券研究所

6.5.1 云顶新耀：TROP-2 ADC已在中国获批上市

- 云顶新耀通过在全球范围内与生物制药公司签订许可协议获得临床药物的特许使用权，引进专利许可，开发和商业化具有创新性的疗法及自主研发。自成立以来战略性地建立一个由11款极具前景的临床阶段候选药物组成的产品组合，逐渐拥有了产品管线的厚度和层次。
- 公司通过戈沙妥珠单抗布局ADC领域，该ADC产品从Immunomedics引进，拥有其在大中华区、韩国、蒙古和东南亚国家的商业化权利，布局ADC领域。戈沙妥珠单抗为同类首创TROP-2靶向的ADC，针对2L+mTNBC适应症已于2022年6月在中国成功获批上市。

云顶新耀ADC产品管线

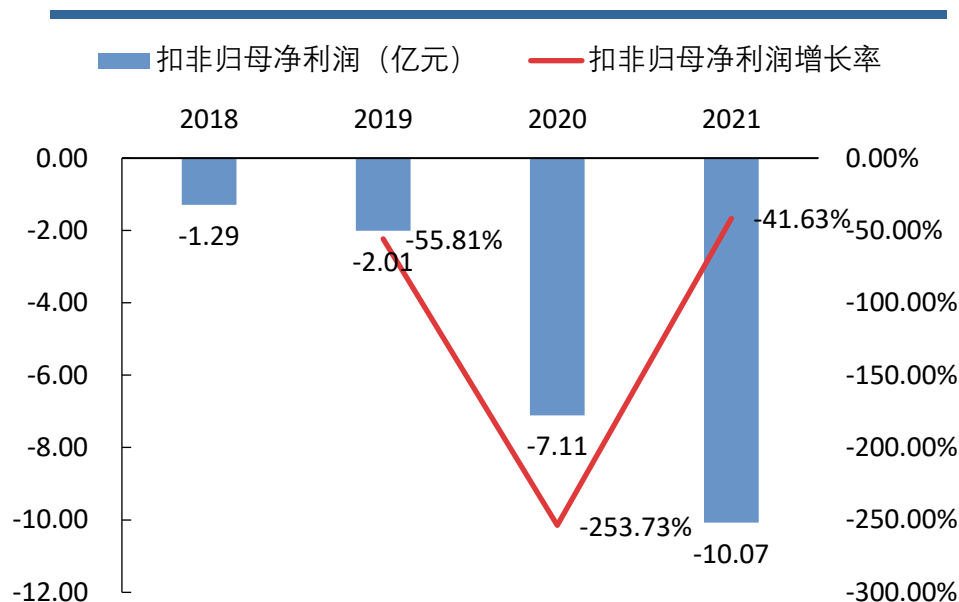
药品	靶点	适应症	云顶新耀 研发进展	全球
戈沙妥珠单抗	TROP-2	转移性三阴性乳腺癌（2线）	获批上市	BLA在美国已批准
		既往至少两种化疗方案治疗失败的HR+且HER2-的转移性乳腺癌（3线）	III期	III期
		转移性或者局部晚期不可切除尿路上皮癌（2/3线）	III期	BLA在美国已获批
		非小细胞肺癌（1线）*	III期	III期 计划中
		亚洲篮式试验	II期	II期
		转移性三阴性乳腺癌（1线）	—	III期

注：*为公司正在准备或计划的临床研究。

6.5.2 财务情况：2021年研发持续投入，重点产品市场前景广阔

- 研发持续投入，重点产品市场前景广阔。云顶新耀2021年营业收入为5.4万元，扣非归母净利润为-10.07亿元。2022年6月10日，拓达维（Trodelvy）获批转移性三阴性乳腺癌2L+治疗。拓达维是全球首个且唯一获批的靶向Trop-2的ADC药物，成为云顶新耀首款在中国获得上市许可的产品。公司将迅速扩大学术推广团队，计划于今年第四季度商业化上市这款新产品，市场前景广阔。

云顶新耀扣非归母净利润



资料来源：公司年报、华安证券研究所

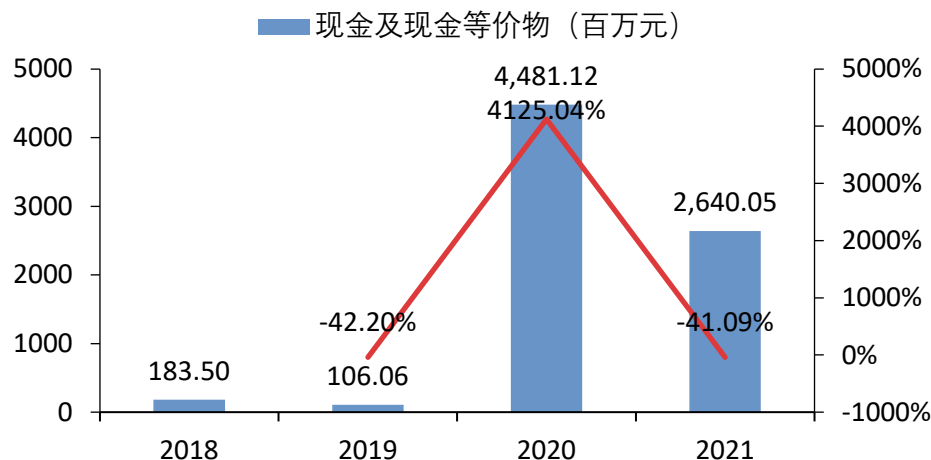


华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

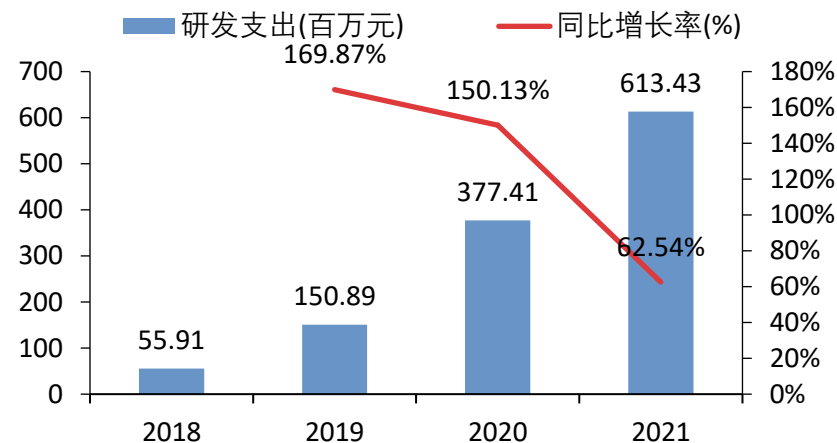
6.5.3 财务情况：现金流充裕，研发投入持续发力

- 现金流充裕，有力支撑创新研发与商业化落地。2020年公司现金及等价物余额高速增长至44.81亿元，同比增长高达4125.04%，主要源自融资所得款项。2021年下降至26.40亿元，但仍可以满足后续研发投入与重点产品的商业化。 **云顶新耀现金及等价物及增长率**



资料来源：公司年报、华安证券研究所

- 公司重视创新，研发投入持续发力。2021年，随着候选药物的临床试验数量增加且候选药物的技术转让过程产生的相关成本增加，加上内部新药发现团队的扩大，研发支出进一步增加至6.13亿元，同比增速62.54%。 **云顶新耀研发支出情况**



资料来源：公司年报、华安证券研究所



6.6.1 石药集团：2款ADC在研，DP303c进展较快

- 公司专注于创新药、普药和原料药三大板块药品的研发、生产和销售。创新药已成为公司业绩增长的主要驱动力，主要聚焦在抗肿瘤、自身免疫、精神神经、消化代谢、心脑血管系统及抗感染六大治疗领域。
- 公司的全资子公司中奇制药负责ADC药物的研发，目前有两款ADC产品，分别为靶向HER2的DP303c和靶向Claudin 18.2的SYSA1801。
- DP303c用于治疗HER2阳性乳腺癌、胃癌、HER2阳性卵巢癌的临床阶段均达到II期。

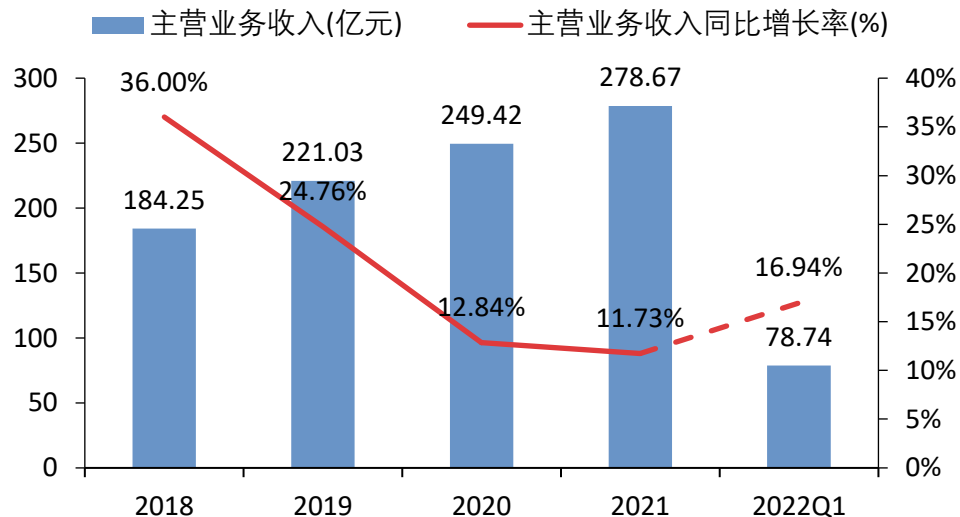
石药集团ADC产品管线

药品	靶点	适应症	研发进展	试验状态	首次公示日期
DP303c	HER2	HER2阳性晚期卵巢癌	II期	进行中 招募中	2021/3/29
		不可切除的局部晚期、复发或转移性胃癌	II期	进行中 招募中	2021/4/30
		HER2阳性的无法切除局部晚期、复发或转移性乳腺癌	II期	进行中 尚未招募	2022/4/1
		HER2 阳性晚期实体瘤	I期	进行中 招募中	2019/10/29
SYSA1801	CLDN18.2	CLDN18.2阳性晚期恶性实体瘤	I期	进行中 招募中	2021/8/16

6.6.2 财务情况：肿瘤线放量对冲政策压力，业绩增长稳健

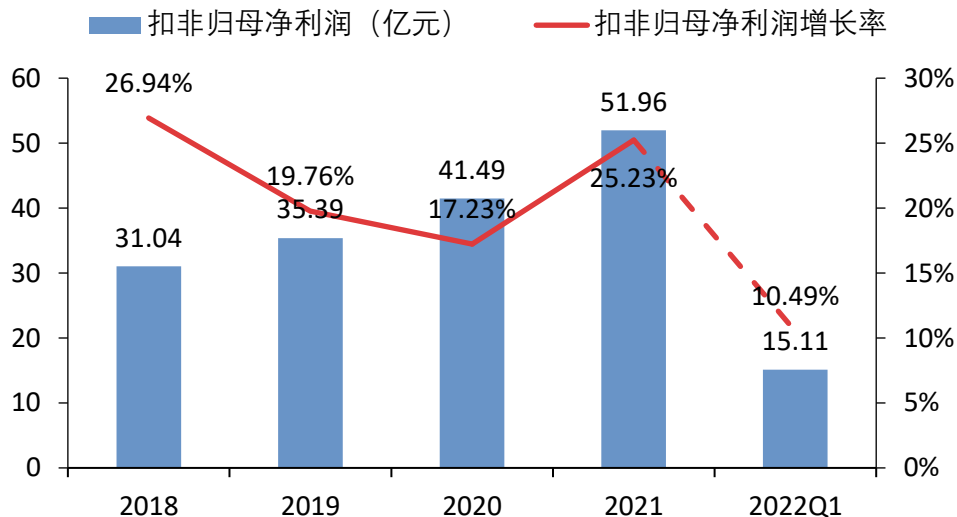
- 营业收入稳健增长。**2021年公司主营业务收入增长至278.67亿元，同比增长11.73%；2021年扣非归母净利润为51.96亿元，同比增长25.23%。营收增速有一定下降主要是因为2020年1月1日欧来宁退出医保目录，2021年3月1日恩必普医保谈判降价拖累神经系统疾病产品线收入。恩必普“以价换量”弥补短期降价影响，再加上公司肿瘤与心脑血管产品收入快速增长，业绩整体保持稳健增长。2022Q1公司主营业务收入达到78.74亿元，同比增长16.94%。

石药集团主营业务收入及增长率



资料来源：公司年报、华安证券研究所

石药集团扣非归母净利润



资料来源：公司年报、华安证券研究所



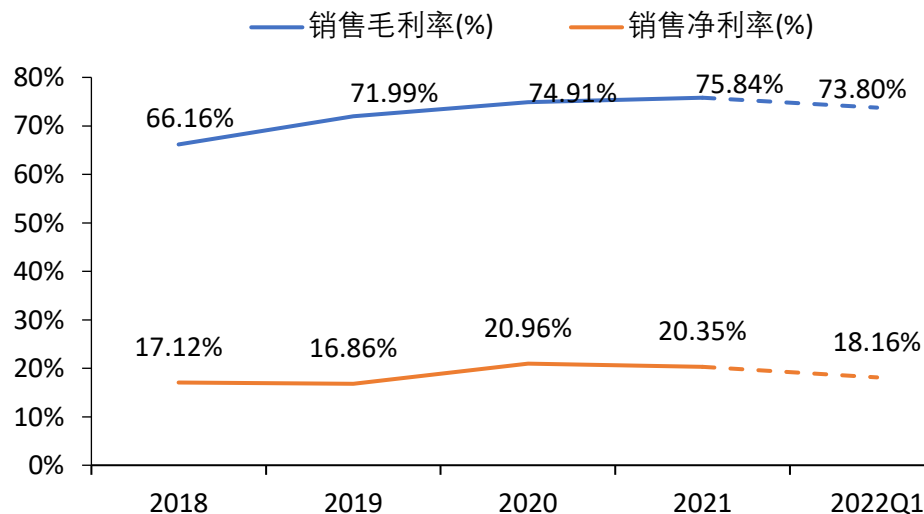
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.6.3 财务情况：产品结构小幅调整，销售毛利率持续提升

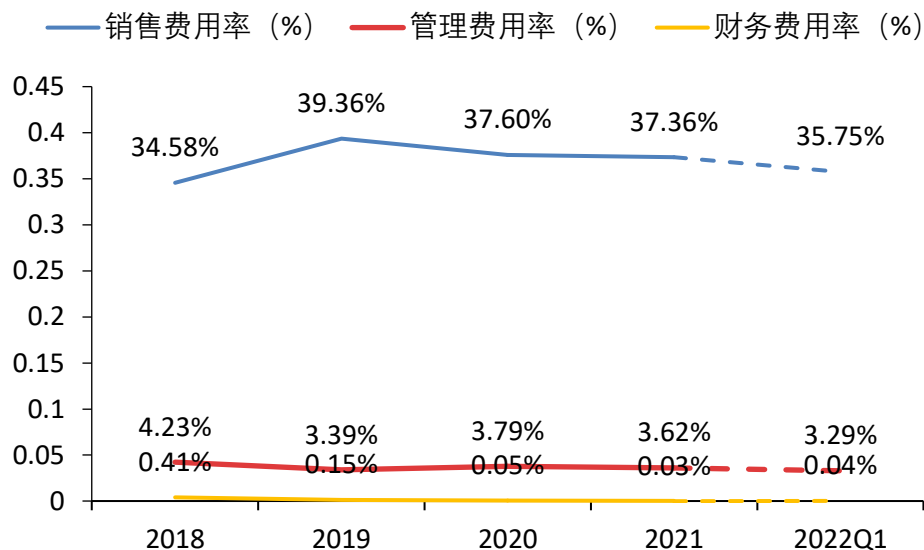
- 产品结构小幅调整，销售毛利率保持增长趋势。2021年销售毛利率和净利率分别为75.84%和20.35%。
- 销售费用占营业收入比重较高，2021年为37.36%，2022Q1下降至35.75%；财务费用率呈下降趋势，2021年仅为0.03%。

石药集团销售毛利率/净利率



资料来源：公司年报、华安证券研究所

石药集团期间费用率



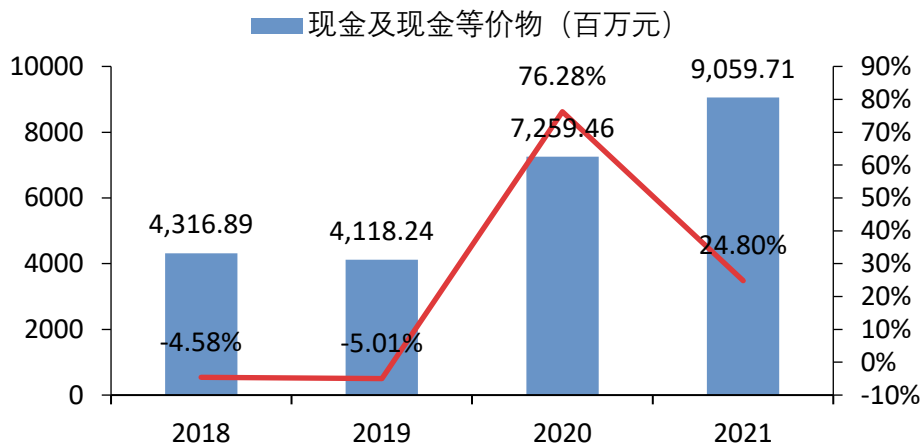
资料来源：公司年报、华安证券研究所



6.6.4 财务情况：现金流充裕，2021年研发费用首超30亿

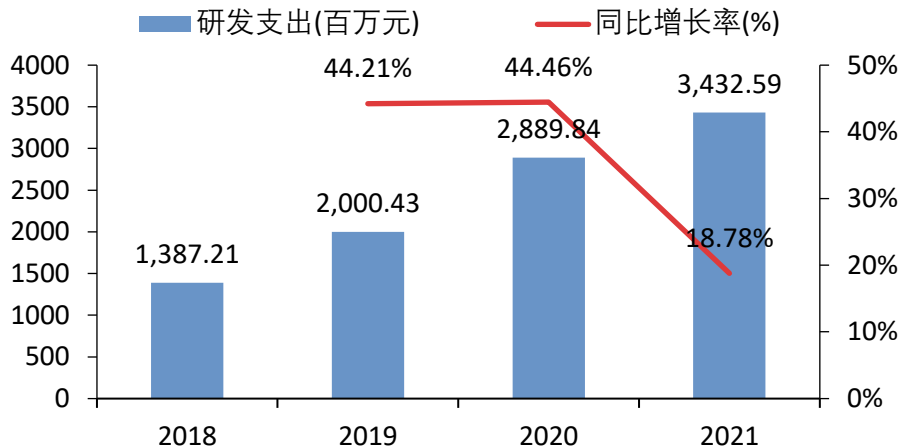
- 公司现金及现金等价物充足。2022年公司现金及现金等价物余额上升至**90.60亿元**，同比增长24.80%。
- 公司研发力度持续增加。2019年和2020年公司研发支出同比增长保持在40%以上，及至2021年研发支出首超30亿元，约占成药业务收入的15.1%。截至2021年底，共300+在研项目。

石药集团现金及现金等价物及增长率



资料来源：公司年报、华安证券研究所

石药集团研发支出情况



资料来源：公司年报、华安证券研究所



6.7.1 乐普生物：ADC产品管线涉足多个适应症、靶点布局广

乐普生物ADC产品管线

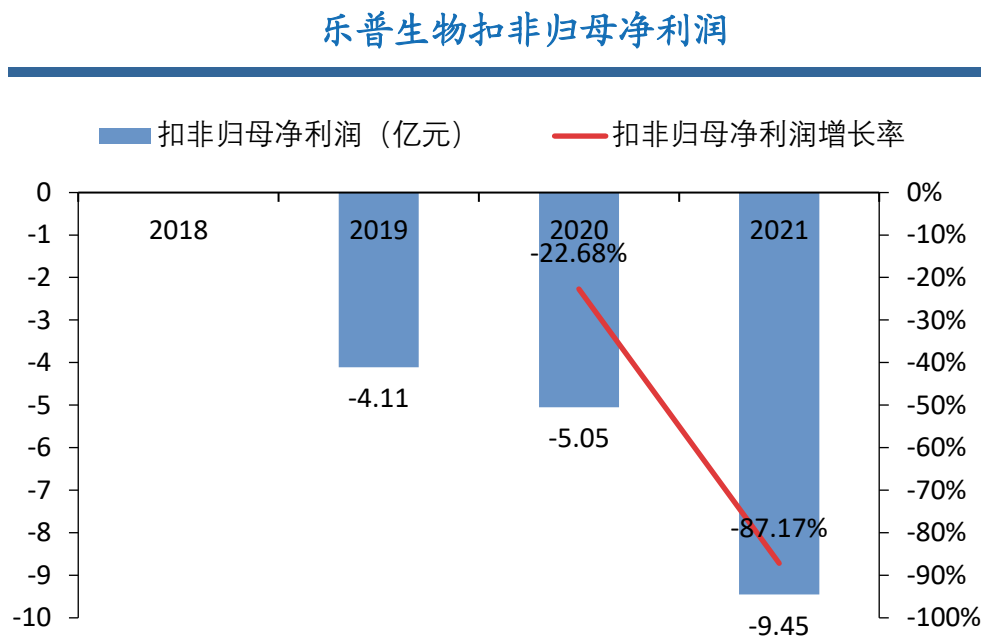
药品	靶点	适应症	研发进展	试验状态	首次公示日期
MRG002	HER2	局部晚期或转移性尿路上皮癌	II期	进行中 招募中	2021/2/7
		HER2低表达局部晚期或转移性乳腺癌	II期	进行中 招募中	2021/2/22
		局部晚期或转移性胆道腺癌	II期	进行中 招募中	2021/2/23
		HER2阳性、不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌	II期	进行中 招募中	2021/5/31
		不可切除/转移性非小细胞肺癌	II期	进行中 尚未招募	2021/10/26
		局部晚期或转移性胃癌/胃食管交界处癌	II期	进行中 招募中	2021/11/1
		存在肝转移的HER2阳性乳腺癌	II期	进行中 招募中	2022/1/24
		HER2表达的晚期恶性实体瘤（联合HX008）	I/II期	进行中 尚未招募	2022/3/11
MRG003	EGFR	HER2阳性的晚期实体瘤	I期	进行中 招募中	2018/10/11
		晚期非小细胞肺癌	II期	进行中 招募中	2020/9/28
		晚期胆道腺癌	II期	进行中 招募中	2020/11/3
		复发或转移性头颈部鳞状细胞癌	II期	进行中 招募中	2021/3/8
		复发转移性鼻咽癌	II期	进行中 招募中	2021/5/12
		局部晚期或转移性胃癌	II期	进行中 招募中	2021/8/16
MRG001	CD20	实体瘤（联合HX008）	I/II期	进行中 尚未招募	2022/5/16
MRG004 A	Tissue Factor	非霍奇金淋巴瘤	I期	进行中 招募中	2019/5/5
CMG901	CLDN18.2	组织因子阳性的晚期实体瘤	I期（美国） 临床前（中国）	进行中 招募中	2021/8/6
		无标准治疗的晚期实体瘤	I期	进行中 招募中	2020/12/9

- 乐普生物是一家聚焦于肿瘤治疗领域的、具有全球化视野的生物制药公司，通过自主开发、收购股权、合作开发等方式完善肿瘤候选药物的产品管线，包括处于临床及临床前阶段的ADC、溶瘤病毒药物及免疫疗法。
- 公司至少拥有**五款ADC在研**，且布局靶点广泛，涉及HER2、EGFR、Claudin 18.2和CD20多个重要靶点。其中，MRG001、MRG002、MRG003、MRG004A为公司收购上海美雅珂后获得的ADC产品，CMG901为公司同康诺亚共同开发的ADC产品。
- MRG002**靶向HER2，HER2阳性（伴肝转移）/HER2低表达乳腺癌、尿路上皮癌、胆道腺癌等等临床试验已达到二期临床阶段；
- MRG003**靶向EGFR，非小细胞癌、胆道腺癌、头颈部鳞状细胞癌、鼻咽癌等临床试验已达到二期临床阶段。



6.7.2 财务情况：研发持续投入

- 公司暂且没有产品能够产生收入，商业化仍然需要时间。2021年扣非归母净利润为-9.45亿元，主要因为暂无产品产生销售收入，且研发投入水平较高。



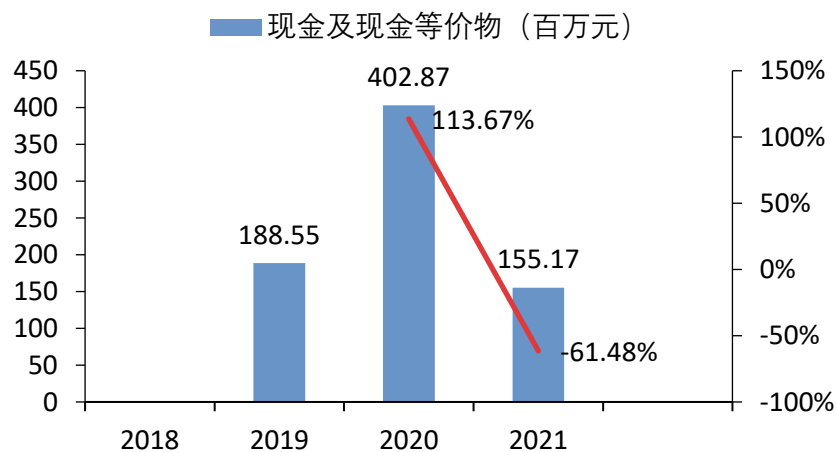
资料来源：公司年报、华安证券研究所



6.7.3 财务情况：研发投入推动管线进步

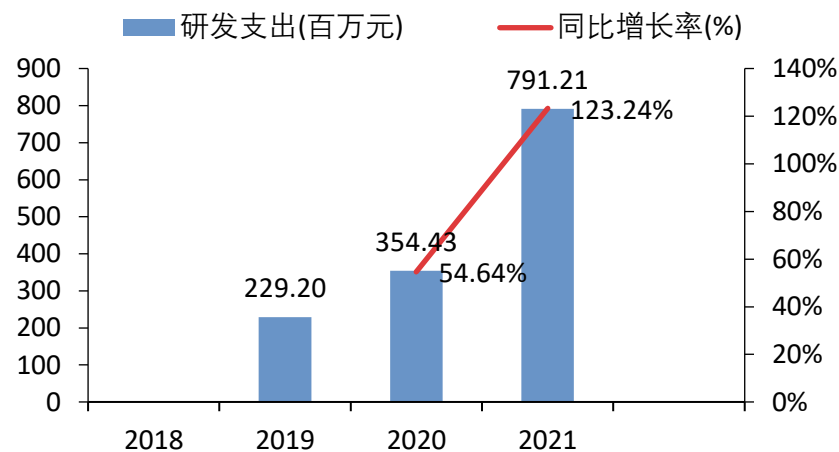
- 现金及现金等价物水平有待补充。2020年公司现金及现金等价物余额大幅增加，主要源于融资活动所筹资金增加。2021年降至1.55亿元，主要系研发开支较多。
- 研发投入持续高涨。2021年研发投入增长至7.91亿元，增速高达123.24%。

乐普生物现金及现金等价物及增长率



资料来源：公司年报、华安证券研究所

乐普生物研发费用情况



资料来源：公司年报、华安证券研究所



6.8.1 东曜药业：以生产、研发优势开展CDMO业务

- 公司专注于创新型抗肿瘤药物及疗法的开发及商业化，已经建成具有国际竞争力的创新药商业化生产基地，其中包含单抗原液和制剂车间，以及集ADC原液和冻干制剂生产于一体的ADC商业化生产车间。公司凭借其生产、研发优势，开展一站式CDMO业务，为合作伙伴赋能
- 公司拥有两款ADC产品，分别为靶向HER2的TAA013和靶向CD79 β 的NBT508，其中，CD79 β 产品为新港生物自主研发，东曜药业提供CDMO服务。
- TAA013用于治疗HER2阳性乳腺癌，目前正处于三期临床试验，而CD79 β 用于治疗复发或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤，处于Ib期临床阶段。

东曜药业ADC产品管线

药品	靶点	适应症	研发进展	试验状态	首次公示日期
TAA013	HER2	HER2阳性乳腺癌	III期	进行中 招募中	2020/06/03
NBT508	CD79 β	复发或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	Ib期	进行中 招募中	2021/7/9



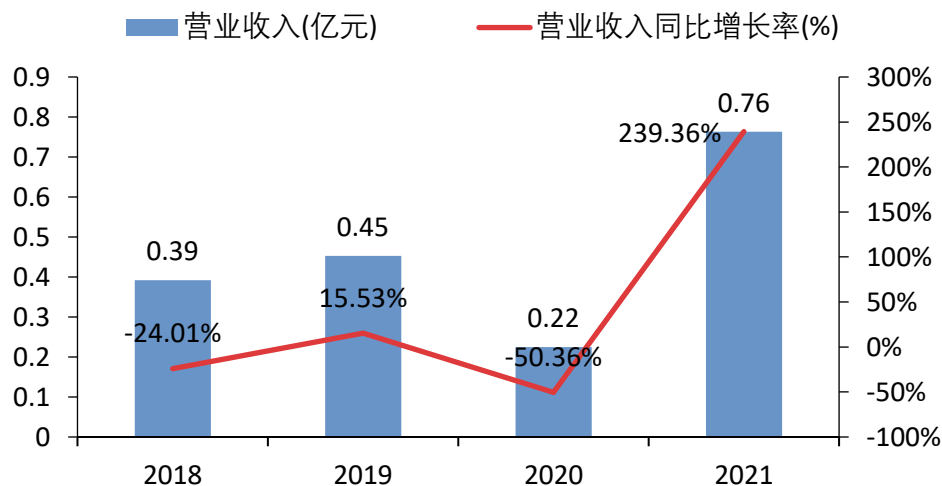
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.8.2 财务情况：CDMO业务持续发力，首批新药实现商业化

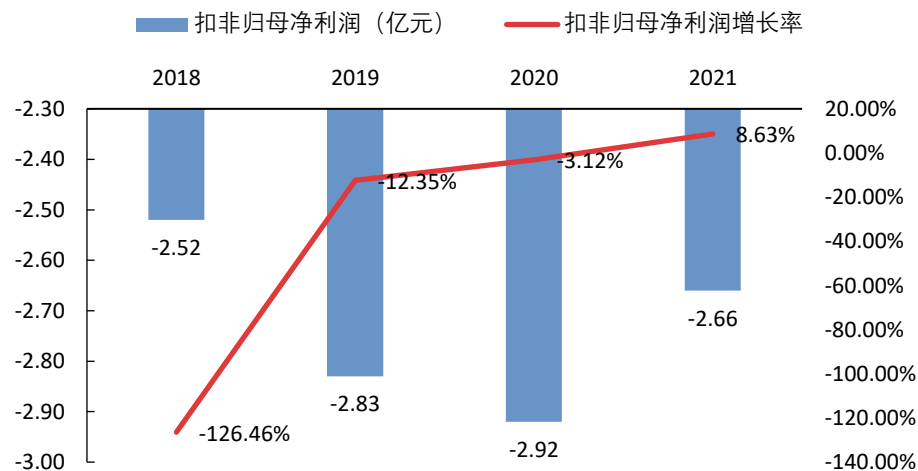
- CDMO业务持续发力，首批新药实现商业化。2021年公司营业收入高速增长至0.76亿元，同比增长高达239.36%，主要系CDMO业务高速增长。2021年公司有3个产品获批上市，预计2022年的业绩改善。

东曜药业营业收入及增长率



资料来源：公司年报、华安证券研究所

东曜药业扣非归母净利润



资料来源：公司年报、华安证券研究所



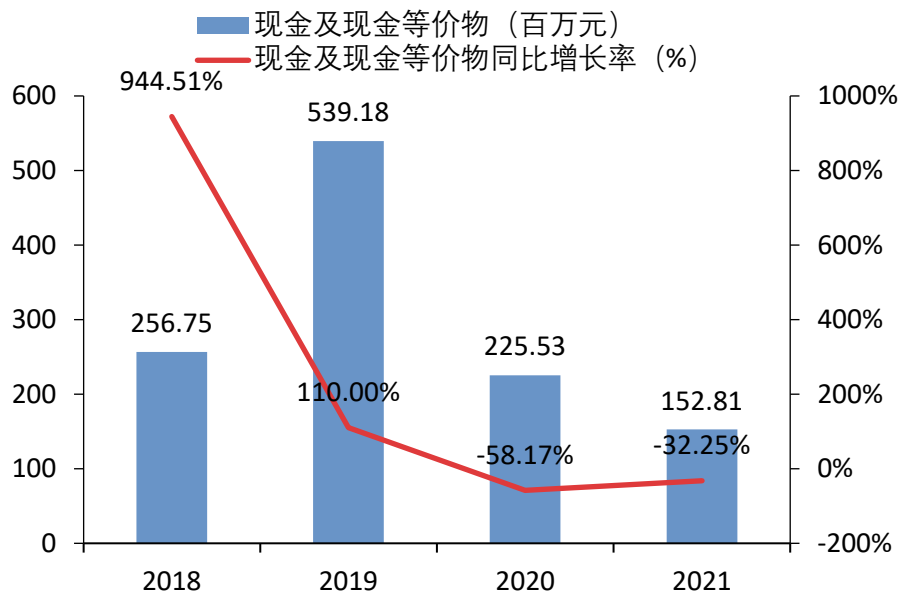
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

6.8.3 财务情况：研发投入保持稳定

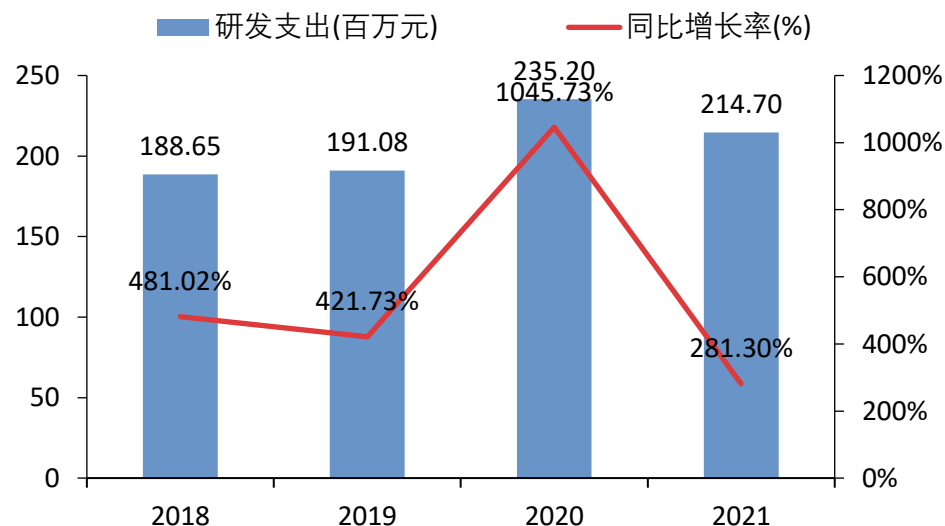
- 公司现金及现金等价物有待补充。2021年公司现金及现金等价物余额为**1.53亿元**，同比增长-32.25%。
- 研发投入整体保持稳定，2021年小幅下降，主要系核心产品TAB008三期临床试验完成。

东曜药业现金及现金等价物及增长率



资料来源：公司年报、华安证券研究所

东曜药业研发支出情况



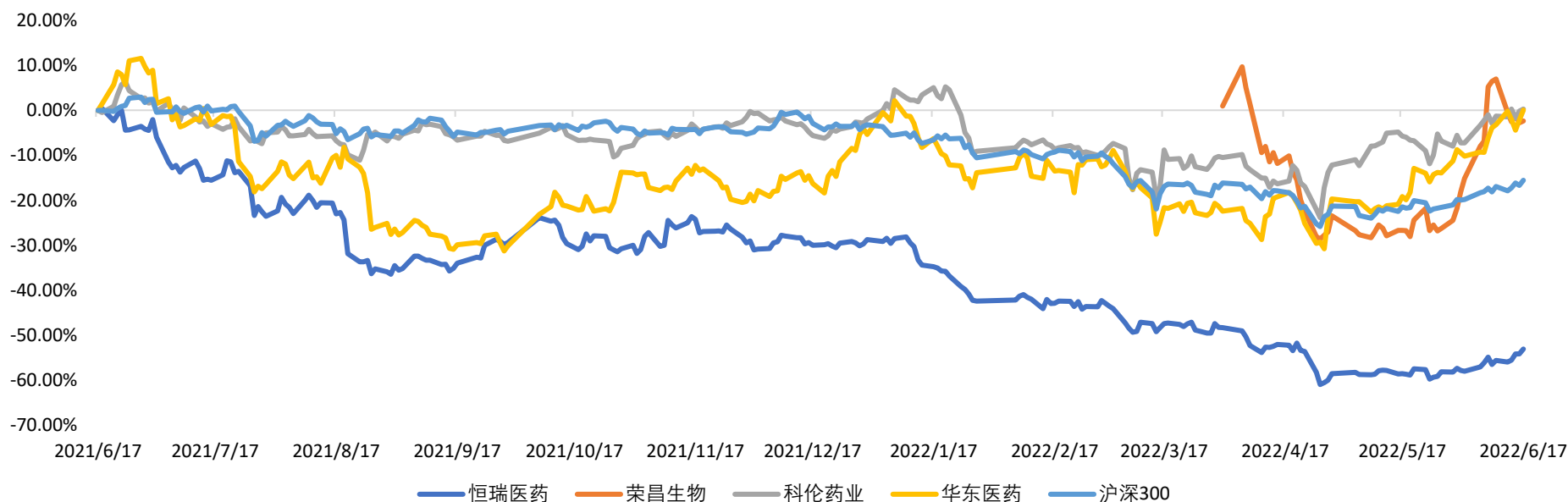
资料来源：公司年报、华安证券研究所



6.9.1 主要ADC在研国产公司A股近一年的股价表现

- 4家A股公司恒瑞医药、华东医药、科伦药业和荣昌生物近一年的股价表现如图所示，荣昌生物、科伦药业、华东医药于近期跑赢沪深300指数，恒瑞医药处于底部，期待回弹。

4家ADC在研国产公司的A股表现情况

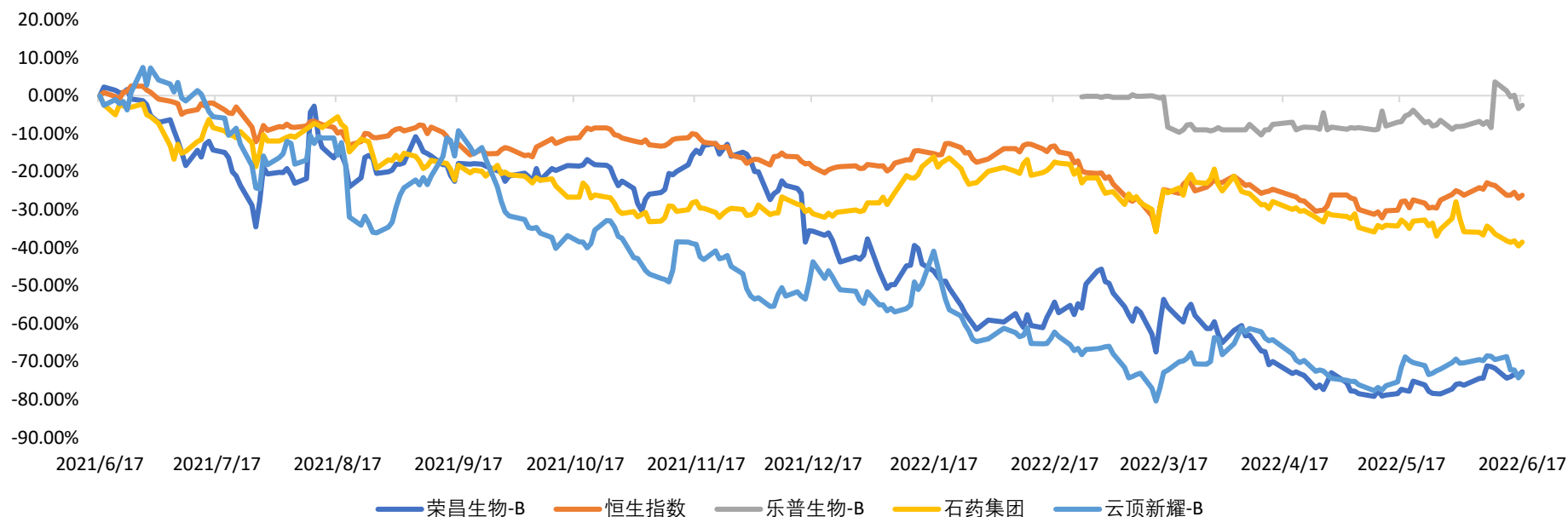




6.9.2 主要ADC在研国产公司港股近一年的股价表现

- 4家ADC在研国产公司荣昌生物、石药集团、乐普生物、云顶新耀已在香港上市，近一年的股价表现如图所示。

4家ADC在研国产公司的港股表现情况





6.9.4 国内ADC企业的盈利预测

8家国内ADC企业的Wind盈利预测

编号	证券代码	证券简称	市值 (亿元)	归母净利润 (亿元)			PE			PEG		
				2022E	2023E	2024E	2022E	2023E	2024E	2022E	2023E	2024E
1	600276.SH	恒瑞医药	2,134.4	47.3	56.0	63.7	45.2	38.1	33.5	10.45	2.07	2.42
2	688331.SH	荣昌生物	203.0	-8.0	-4.7	-2.8	-28.0	-47.4	-81.1	0.07	(1.16)	(1.95)
3	1952.HK	云顶新耀-B	59.6	-11.7	-4.6	-1.1	-4.3	-11.1	-47.4	0.27	(0.18)	(0.62)
4	002422.SZ	科伦药业	274.5	12.8	15.0	17.3	21.4	18.3	15.8	1.33	1.05	1.03
5	1093.HK	石药集团	849.6	61.4	69.4	77.1	11.8	10.5	9.4	1.24	0.80	0.85
6	000963.SZ	华东医药	773.4	29.8	35.8	43.0	26.0	21.6	18.0	0.89	1.06	0.89
7	2157.HK	乐普生物-B	116.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00
8	1875.HK	东曜药业-B	19.6	-0.8	0.6	1.0	-21.6	28.2	16.5	(0.31)	0.16	0.23

资料来源：wind一致预测，截至2022年6月20日，华安证券研究所
敬请参阅末页重要声明及评级说明



7 风险提示

- 研发不及预期风险。药物研发周期长、不确定因素多，临床试验过程中可能因临床数据未达主要终点而失败。
- 销售不及预期风险。ADC药物研发靶点过于集中，可能难以形成差异化竞争优势，产品销售和商业化价值可能受到影响。
- 新冠疫情波动风险。目前国内外疫情形势依然严峻，患者入组时间不完全受企业控制，可能存在研发速度不及预期风险。
- 政策变化风险。医药市场受政策影响较大，近年来医保基金压力因疫情支出加大，药物谈判价格可能不及预期。新药获批也会受到相关政策影响。因此存在政策变化风险。



重要声明

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，以勤勉的执业态度、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，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证，据此投资，责任自负。本报告不构成个人投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。华安证券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并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经华安证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起6个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

增持：未来6个月的投资收益率领先沪深300指数5%以上；

中性：未来6个月的投资收益率与沪深300指数的变动幅度相差-5%至5%；

减持：未来6个月的投资收益率落后沪深300指数5%以上；

公司评级体系

买入：未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数15%以上；

增持：未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数5%至15%；

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

减持：未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数5%至15%；

卖出：未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数15%以上

无评级：因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。市场基准指数为沪深300指数。



谢谢!