

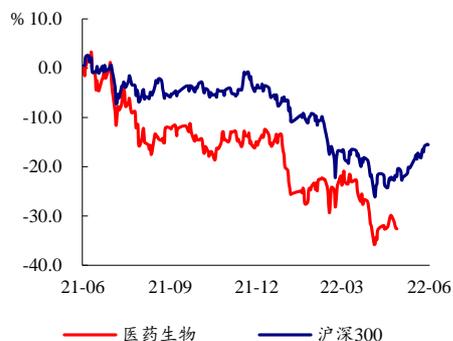


评级 推荐（维持）

报告作者

作者姓名	汪玲
资格证书	S1710521070001
电子邮箱	wangl665@easec.com.cn

股价走势



相关研究

《【医药】2022年国家医保目录调整工作方案出台，医药产业创新升级仍是主旋律_20220620》2022.06.20

《【医药】科创板医疗器械企业新指引出台，国内创新器械迎来发展的春天_20220613》2022.06.13

《【医药】从《2021年度药品审评报告》看我国医药行业发展概况_20220606》2022.06.06

《传奇生物 CAR-T 欧盟获批，关注优质 Biotech》2022.05.30

《“十四五”国民健康规划》给出指引，把握科技创新主逻辑》2022.05.23

创新药专题系列一

——以古为镜，可以知兴替。后 DS-8201 时代，ADC 药物从哪里来？到哪里去？

投资要点

ADC 药物引领国内第二波创新药浪潮。ADC 药物集现代制药工业之大成，开辟了肿瘤治疗的新边疆，宣告了立体肿瘤免疫时代已经来临。ADC 由单克隆抗体、连接子和载药三部分构成，通过单克隆抗体特异性地结合肿瘤细胞表面高表达的靶抗原，形成 ADC-抗原复合物后内化进肿瘤细胞释放具有细胞毒性的载药从而杀死肿瘤细胞。ADC 药物兼具抗体的高特异性和细胞毒素的高抗肿瘤活性，同时因其定向释放的特性，安全性也更加可控。此外，由于 ADC 的本质是小分子药物与生物大分子药物的交叉组合，这样就会造成候选药物分子的数量呈指数级爆炸增长，让这个领域充满了巨大的想象空间。历经百年发展，ADC 现已逐步进入成熟期，全球已获批 14 款 ADC 药物，2021 年全球销售额突破 50 亿美元，市场还在逐步培育中，根据乐普生物招股说明书披露，预计 2030 年全球市场将达 207 亿美元。作为目前肿瘤治疗领域的热点研究方向之一，全球 ADC 相关的交易、融资热度持续上升。由于当下 ADC 的研发面临复杂的药代动力学特征、难以避免的毒副作用、聚集、肿瘤靶向和有效载荷释放、免疫原性以及耐药性等众多尚未解决的挑战，使得目前无论是全球还是中国的 ADC 开发都表现出靶点和适应症扎堆的态势。

后 DS-8201 时代 ADC 药物开发该何去何从？DS-8201 的高载药量、高毒性、高均一性、可裂解的连接子所引发的“旁杀者效应”以及靶向泛癌种的 HER2 靶点，使其在乳腺癌和胃癌的治疗中大获成功，目前在非小细胞肺癌、结直肠癌等其他实体瘤的临床研发中也取得了可喜的进展。因而，自从以广泛、优异临床疗效著称的 DS-8201 上市以来，给全球各大 ADC 开发药企都带来了较大压力。但我们吹毛求疵地去看 DS-8201 会发现它并非完美无缺，首先是安全性风险，在多个适应症中发现 DS-8201 会引发间质性肺炎，具有致死性，被 FDA 列入了黑框警告；其次是价格不友好，据深蓝观披露，在香港购买该药品 7-8 万/月，这让绝大多数国内患者望而却步。DS-8201 的缺陷让其他药企看到了曙光，如何在后 DS-8201 时代抓住泛偶联时代的创新浪潮成为全球药企思考的重大课题。我们认为国内的创新环境无论是政策、资本、技术、人才相比于第一波创新药发端都已经不可同日而语，而且已经出现一些可以与 DS-8201 竞争的苗头，我们应该有信心走出一条差异化之路。在具体策略上我们认为可以在靶点多元化（包括常规竞争格局良好靶点、突变蛋白靶点、双靶点），适应症多元化（包括避免与 DS-8201 “撞车”、前线后线治疗全面开花、精准匹配适应症人群），联合治疗（包括抗血管生成剂、促抗原表达药物、与载药具有互补或合成致死作用药物、促进募集激活的免疫效应细胞的药物如抗 PD-1 单抗），泛偶联探索等角度发力。

投资建议

(1) 关注靶点、适应症差异化布局，研发进度领先的 ADC 药物开发企业，相关标的：荣昌生物、浙江医药、科伦药业；

(2) 关注拥有 ADC 技术平台优势的企业，相关标的：荣昌生物、恒瑞医药、多禧生物、乐普生物；

(3) 关注提供 ADC 研发一体化服务的 CXO 企业，相关标的：药明生物、皓元医药、美迪西。

风险提示

研发失败风险；政策波动风险；资本市场融资环境恶化，企业现金流紧张。

正文目录

1. “生物导弹”开启创新药新时代.....	6
1.1. ADC 作用机理及发展史.....	6
1.2. 靶抗原、抗体、载药、连接子以及偶联方式是构成 ADC 的五大要素.....	7
1.2.1. 靶抗原.....	7
1.2.2. 抗体.....	8
1.2.3. 连接子.....	9
1.2.4. 载药.....	10
1.2.5. 载药-抗体比 (DAR)	11
1.2.6. 偶联方式.....	12
2. ADC 全球研发现状.....	14
2.1. ADC 交易、融资热度持续上升.....	14
2.2. 全球 ADC 药物研发概况.....	21
2.3. 中国 ADC 药物研发概况.....	22
3. 全球主要代表性 ADC 药物.....	24
3.1. 辉瑞: ADC 领域的先驱, 推出全球首个 ADC 药物 Mylotarg	24
3.2. 罗氏: T-DM1 巩固其在乳腺癌领域的霸主地位.....	26
3.2.1. 针对 HER2 阳性早期乳腺癌的辅助治疗.....	27
3.2.2. 针对 HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌二线治疗.....	28
3.3. Seagen: Adcetris 树立了 CD30 阳性淋巴瘤治疗的新标杆.....	29
3.3.1. 针对 CD30 阳性经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 的一线治疗.....	30
3.3.2. 针对 CD30 阳性外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 的一线治疗.....	31
3.4. 阿斯利康/第一三共: DS-8201 力压群雄.....	32
3.4.1. 针对 HER2 阳性乳腺癌后线治疗 (≥三线, DESTINY-Breast01 试验)	32
3.4.2. 针对 HER2 阳性转移性胃或胃食管交界处腺癌后线疗法 (≥三线, DESTINY- Gastric01 试验)	33
3.4.3. 针对 HER2 阳性转移性乳腺癌 2 线疗法 (DESTINY-Breast03 试验)	34
3.4.4. 针对 HER2 突变的非小细胞肺癌后线疗法 (≥三线, DESTINY-Lung01 试验)	35
3.5. 吉利德: Trodelvy 全球首个获批上市的 TROP-2 的 ADC	37
3.5.1. 针对三阴性乳腺癌后线治疗 (≥三线, ASCENT 试验)	37
3.5.2. 针对尿路上皮癌的后线治疗 (≥二线, TROPY-U-01 试验)	38
4. 国内重要代表性 ADC 药物.....	39
4.1. 荣昌生物: RC48 国内 ADC 药物的先行者.....	39
4.1.1. 针对 HER2 过表达胃癌的后线治疗 (≥三线, C008 试验)	40
4.1.2. 针对 HER2 过表达尿路上皮癌后线疗法 (≥三线)	41
4.1.3. 针对不限 HER2 表达状态的尿路上皮癌.....	42
4.1.4. 针对 HER2 阳性乳腺癌.....	43
4.1.5. 针对 HER2 低表达乳腺癌.....	43
4.2. 浙江医药: ARX788 有望挑战 DS-8201.....	44
4.2.1. 针对 HER2 阳性晚期或转移性乳腺癌后线治疗 (ACE-Breast-01 试验)	46
4.2.2. 针对 HER2 阳性晚期胃癌二线疗法 (ACE-Gastric-01 试验)	46
4.2.3. 针对泛癌种.....	46
4.3. 科伦药业: A166 兼顾有效性和安全性的第三代 ADC	47
4.3.1. 针对 HER2 阳性乳腺癌后线治疗.....	47
5. ADC 药物当前面临的挑战.....	47

5.1. 复杂的药代动力学特征.....	47
5.2. 难以避免的毒副作用.....	48
5.3. ADC 的聚集.....	48
5.4. 肿瘤靶向和有效载荷释放.....	48
5.5. ADC 的免疫原性.....	49
5.6. 耐药性.....	49
6. 后 DS-8201 时代 ADC 药物开发该何去何从?.....	50
6.1. 靶点多元化.....	51
6.1.1. 常规竞争格局良好靶点.....	51
6.1.2. 突变蛋白靶点.....	52
6.1.3. 双靶点.....	52
6.2. 适应症的多元化.....	53
6.2.1. 避免与 DS-8201“撞车”.....	53
6.2.2. 前线后线治疗全面开花.....	54
6.2.3. 精准匹配适应症人群.....	54
6.3. 联合治疗前景广阔.....	54
6.4. 泛偶联 (XDC) 极大丰富 ADC 的发展空间.....	55
6.5. 小结.....	56
7. 投资建议.....	56
7.1. 关注靶点、适应症差异化布局, 研发进度领先的 ADC 药物开发企业.....	56
7.2. 关注拥有 ADC 技术平台优势的企业.....	57
7.3. 关注提供 ADC 研发一体化服务的 CXO 企业.....	57
8. 风险提示.....	58

图表目录

图表 1. ADC 化学结构及作用机理.....	6
图表 2. ADC 百年发展历程.....	7
图表 3. 肿瘤细胞和肿瘤微环境中用于 ADC 开发的重要代表性靶抗原.....	8
图表 4. IgG 的 4 种亚型的区别.....	9
图表 5. 可裂解的连接子诱导 ADC 旁杀者效应.....	10
图表 6. ADC 药物中使用的代表性小分子有效载荷.....	11
图表 7. DAR 示意图.....	12
图表 8. ADC 不同偶联方法.....	13
图表 9. 三代 ADC 药物技术演变历程.....	14
图表 10. 全球已获批上市 14 款 ADC 药物.....	15
图表 11. 全球历年 ADC 专利申请数目屡攀新高.....	16
图表 12. 全球代表性 ADC 研发企业管线数目 (截至 2022 年 4 月).....	16
图表 13. 近年全球 ADC 相关的 BD 交易.....	17
图表 14. ADC 药物历年交易量及交易金额屡攀新高.....	18
图表 15. ADC 药物交易量 TOP10 转让方与受让方.....	18
图表 16. 历年参加交易的 ADC 药物大多处于研发早期阶段 (截至 2022 年 4 月).....	19
图表 17. 中国企业是 ADC 交易中最大的受让方.....	19
图表 18. 2018 年-2022 年 4 月交易的 ADC 针对的适应症主要是肿瘤.....	19
图表 19. 2021 年度国内外 ADC 融资事件梳理.....	20
图表 20. 全球 ADC 药物靶点布局扎堆严重, 主要集中在 HER2 靶点.....	21
图表 21. 全球不同研发阶段 ADC 布局的适应症扎堆严重, 主要针对肿瘤.....	21
图表 22. 目前全球在研 ADC 大多处于临床前及临床早期 (截至 2022 年 4 月).....	22
图表 23. 中国 ADC 管线数目 TOP10 企业管线数目 (截至 2022 年 4 月).....	22

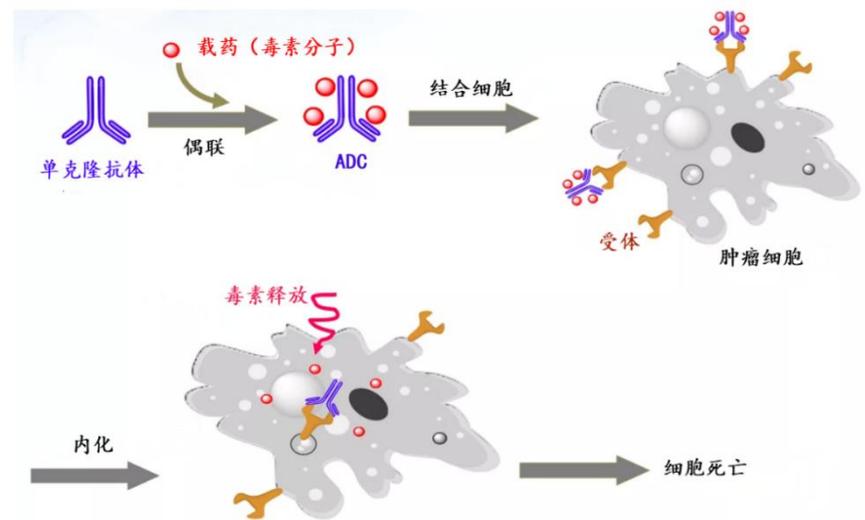
图表 24. 中国 ADC 药物靶点布局扎堆严重，主要针对 HER2 靶点（截至 2022 年 4 月）	23
图表 25. 中国不同研发阶段 ADC 布局的适应症扎堆严重，主要针对肿瘤（截至 2022 年 4 月）	23
图表 26. 目前中国在研 ADC 大多处于临床前及临床早期（截至 2022 年 4 月）	24
图表 27. Mylotarg 的化学结构	24
图表 28. Mylotarg 的发展历程	25
图表 29. Mylotarg 两次上市给药方案对比	25
图表 30. Mylotarg 联合化疗一线治疗 AML 患者相比于化疗组将中位无事件生存期从 9.5 月延长到 17.3 月，事件风险降低 44%	26
图表 31. T-DM1 的化学结构	27
图表 32. T-DM1 发展历程	27
图表 33. 针对 HER2 阳性早期乳腺癌的辅助治疗 T-DM1 优于曲妥珠单抗	28
图表 34. 针对 HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌二线治疗 T-DM1 优于化疗	29
图表 35. Adcetris 的化学结构	30
图表 36. Adcetris 发展历程	30
图表 37. 独立评审委员会评估 Adcetris+AVD 相比 ABVD 组一线治疗 cHL 降低死亡风险 23%	31
图表 38. 研究者评估 Adcetris+AVD 相比 ABVD 组一线治疗 cHL 降低死亡风险 28%	31
图表 39. Adcetris 联合化疗一线治疗 PTCL 患者将 mPFS 从 20.8 月延长到 48.2 月	32
图表 40. Adcetris 联合化疗一线治疗 PTCL 将患者的死亡风险降低 34%	32
图表 41. DS-8201 的化学结构	32
图表 42. DS-8201 后线治疗 HER2 阳性乳腺癌患者 mDOR 达 14.8 个月	33
图表 43. DS-8201 后线治疗 HER2 阳性乳腺癌患者 mPFS 达 16.4 个月	33
图表 44. 对于 HER2 阳性转移性胃癌患者二线治疗 DS-8201 相比化疗死亡风险降低 41%	34
图表 45. 对于 HER2 阳性转移性胃癌患者二线治疗 DS-8201 相比化疗疾病进展风险降低 53%	34
图表 46. DS-8201 组和 T-DM1 组 12 个月无进展生存率分别为 75.8%和 34.1%	34
图表 47. DS-8201 组和 T-DM1 组 12 个月总生存率分别为 94.1%和 85.9%	34
图表 48. 针对 HER2 阳性转移性乳腺癌 2 线治疗 DS8201 优于 T-DM1	35
图表 49. DS-8201 相比 T-DM1 载药量更多，均一性更好	35
图表 50. DS-8201 治疗 HER2 突变的 NSCLC 患者 mPFS 为 8.2 个月	36
图表 51. DS-8201 治疗 HER2 突变的 NSCLC 患者 mOS 为 17.8 个月	36
图表 52. Trodelvy 化学结构	37
图表 53. 针对三阴性乳腺癌后线治疗 Trodelvy 相比于化疗给患者提供了更好的临床获益	38
图表 54. Trodelvy 后线治疗尿路上皮癌的 mPFS 为 5.4 个月	38
图表 55. Trodelvy 后线治疗尿路上皮癌的 mOS 为 10.9 个月	38
图表 56. Trodelvy 后线治疗尿路上皮癌的 mDOR 为 7.2 个月	39
图表 57. RC48 化学结构	40
图表 58. RC48 杀死肿瘤细胞的机理	40
图表 59. RC48 对入组的 GC 或 GEJ 癌症患者的最佳整体缓解效果分布情况	41
图表 60. 入组的 GC 及 GEJ 肿瘤患者接受 RC48 治疗后相比基线的靶病变的最佳变化百分比分布	41
图表 61. RC48 后线治疗 UC 患者的 mPFS 为 5.1 个月	42
图表 62. RC48 后线治疗 UC 患者的 mOS 为 14.2 个月	42
图表 63. RC48 联合特瑞普利单抗对不限 HER2 表达状态的 UC 患者具有临床获益	43
图表 64. RC48 对 HER2 阳性乳腺癌患者具有临床获益	43
图表 65. RC48 对于对 HER2 低表达乳腺癌具有临床获益	44
图表 66. RC48 在多种实体瘤中开展了临床试验	44
图表 67. ARX788 化学结构	45
图表 68. ARX788 DAR 为 2 的成分占 90%以上剩余成分 DAR 为 1	45
图表 69. ARX788 对 HER2 阳性晚期或转移性乳腺癌患者具有快速、深入、持久的治疗潜力	46
图表 70. ADC 的耐药机制	50
图表 71. ZW49 比单靶点特异性抗体 ADC 内化水平高细胞毒性强	53
图表 72. 临床前研究显示 ZW49 比 T-DM1 抗肿瘤活性更强	53
图表 73. ADC 常用联合给药策略	55

1. “生物导弹”开启创新药新时代

1.1. ADC 作用机理及发展史

抗体偶联药物（Antibody-drug conjugates, ADC）由单克隆抗体、连接子和载药三部分构成，ADC 通过单克隆抗体特异性地结合肿瘤细胞表面高表达的靶抗原，形成 ADC-抗原复合物，然后通过网格蛋白（clathrin）介导的内吞作用进入细胞，使载药进入肿瘤细胞发生药力从而杀死肿瘤细胞。ADC 药物兼具抗体的高特异性和细胞毒素的高抗肿瘤活性，同时因其定向释放的特性，安全性更加可控，是目前肿瘤治疗领域的热点研究方向之一。

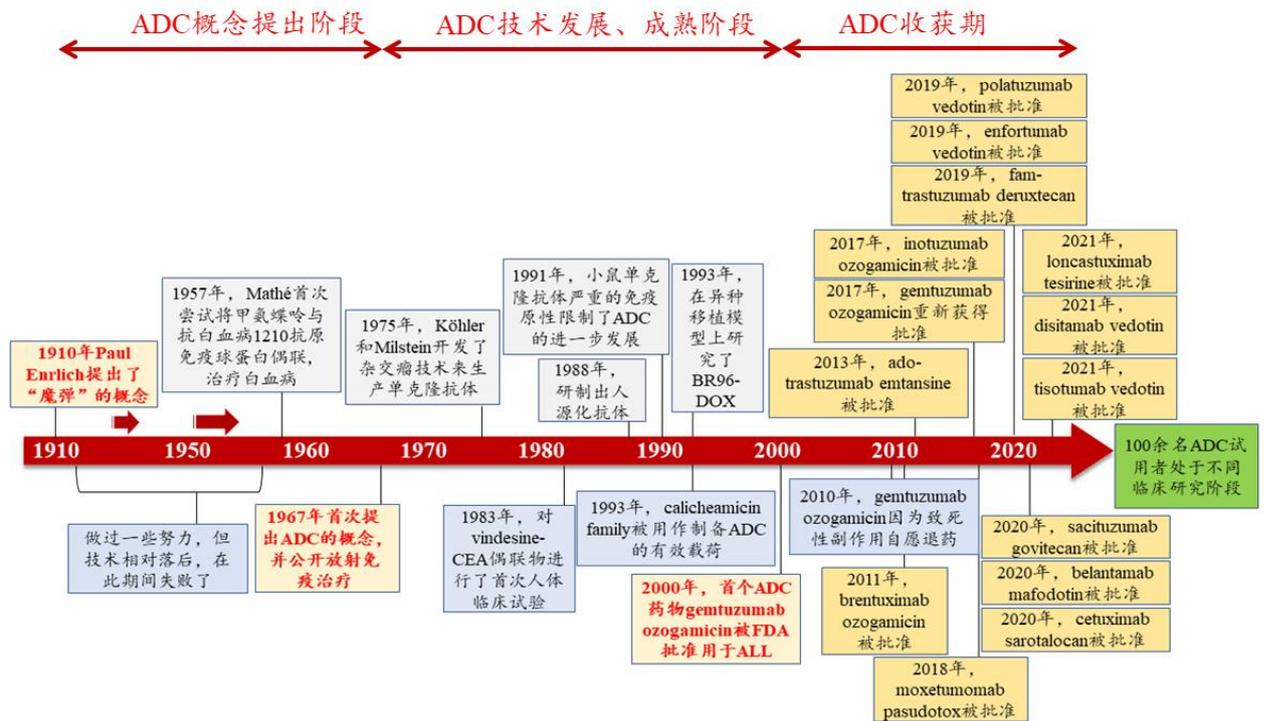
图表1. ADC 化学结构及作用机理



资料来源：药明康德，东亚前海证券研究所

自 1910 年免疫学之父 Paul Ehrlich 提出“魔法子弹”的概念，伴随杂交瘤技术、单克隆抗体技术、重组蛋白质工程技术等的成熟，辉瑞于 2000 年推出全球首款上市的 ADC 药物 Mylotarg，后因严重毒副作用陷入撤市风波后整个 ADC 研发领域不温不火，自 2019 年以来全球已获批 9 款 ADC 药物，整个领域迎来爆发期，至此已历经百年。

图表2. ADC 百年发展历程



资料来源: Signal Transduction and Targeted Therapy, 东亚前海证券研究所

1.2. 靶抗原、抗体、载药、连接子以及偶联方式是构成ADC的五大要素

开发ADC药物具有较高的技术壁垒, 需要综合考虑靶抗原、抗体、载药、连接子以及偶联方式多个因素, 具体来说:

1.2.1. 靶抗原

靶抗原为ADC识别肿瘤细胞提供了导航方向, 是ADC药物开发首先要考虑的因素, 具体来说理想的抗原具有以下几个特征:

***特异性:** 靶抗原应仅在或主要在肿瘤细胞中表达, 而在正常组织中不表达或表达很少, 以降低脱靶毒性, 而且靶抗原应为肿瘤细胞表面抗原而非细胞内抗原, 以便被ADC所识别。

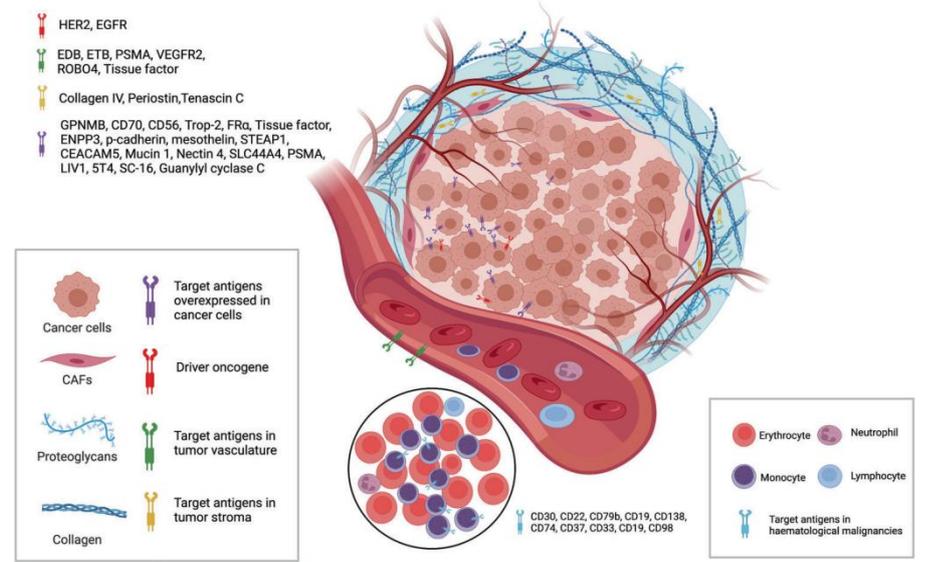
***非分泌性:** 分泌的抗原会结合血液循环中的ADC, 这样会减少与病灶部位肿瘤结合的ADC, 从而导致对肿瘤靶向性降低并增加安全性问题。

***可有效内化:** ADC药物的抗体识别靶抗原后在受体介导下经细胞本身的内吞作用使ADC-抗原复合物进入肿瘤细胞内部。

目前获批的ADC药物的靶抗原通常是癌细胞过表达的特异性蛋白, 如针对实体瘤的靶点HER2、Trop2、Nectin4和EGFR, 针对血液瘤的靶点CD19、CD22、CD33、CD30、BCMA和CD79b。随着肿瘤学和免疫学基础研究

的不断深入，ADC 靶抗原的选择已逐渐从传统的肿瘤细胞抗原扩展到肿瘤微环境中的靶标（例如基质和血管系统）。临床前和临床研究的最新证据显示：新生血管系统、内皮下细胞外基质和肿瘤基质的成分可能是 ADC 药物开发有价值的靶抗原。例如，基质靶向 ADC 药物有可能通过降低基质驻留细胞产生的生长因子浓度而导致癌细胞死亡。ADC 通过靶向癌细胞存活所依赖的血管生成因子和基质因子，可能具有更广泛的功效。而且产生这些因子的细胞的基因组比癌细胞的基因组更为稳定，这可以为降低突变引起的耐药性提供一种有希望的手段。

图表3. 肿瘤细胞和肿瘤微环境中用于 ADC 开发的重要代表性靶抗原



资料来源：Signal Transduction and Targeted Therapy，东亚前海证券研究所

1.2.2. 抗体

抗体承担导航及毒素载体功能，对于 ADC 药物的疗效、药代动力学、药效学特征有重要影响。为了降低免疫原性，抗体来源从早期的鼠源性抗体已经过渡到现在的人源化抗体，从抗体类型来看，由于免疫球蛋白 G (IgG) 天然结合位点多，对靶抗原亲和力高，血液循环中半衰期较长目前广泛应用于 ADC 的研发中。IgG 有四种亚型 (IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4)，各亚型的结构和功能差异如下：

图表4. IgG 的 4 种亚型的区别

抗体	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
键内二硫键个数	4	6	13	4
血清中的含量	60%	32%	4%	4%
血清半衰期	21天	21天	7-21天	21天
C1q结合	是	是	是	否
Fcγ亲和力	高	低	高	中等
通过C1q	++	+	+++	-
通过FcγR	+++	+	++++	++
上市药物代表	Kadcyla [®] , Enhertu [®] , Trodelvy [®] , Blenrep [®] , Adcetris [®] , Polivy [®] , Padcev [®]	-	-	Mylotarg ^{®b} , Besponsa ^{®b}

资料来源：Nature Reviews Clinical Oncology, 东亚前海证券研究所

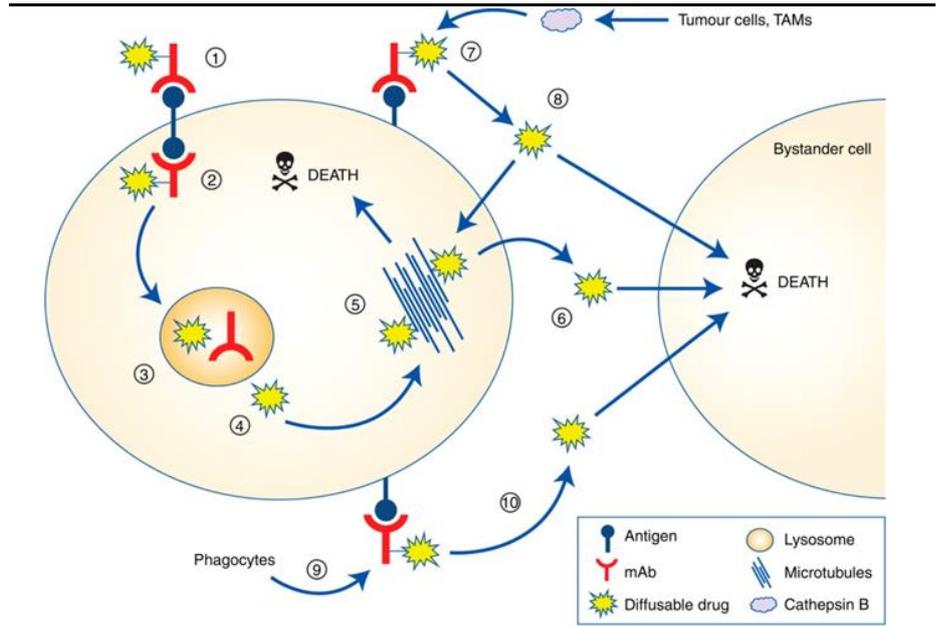
目前已上市的 ADC 药物中，除辉瑞的 Mylotarg 和 Besponsa 采用 IgG4 抗体，其余均选择 IgG1 作为抗体。IgG1 和 IgG3 相比 IgG2 和 IgG4 对 Fc 受体的亲和力更高，表明其可以介导更强的激活抗体依赖的细胞毒性（ADCC）效应及补体依赖的细胞毒性（CDC）效应。IgG3 半衰期短，易被清除，IgG2 则会形成二聚体诱发聚集导致 ADC 失效，因而这两种亚型应用较少。

1.2.3. 连接子

连接子是抗体与载药之间形成共价连接的部分，是靶向药物治疗中的关键元件，连接子的加入不应诱导聚集，并且需要确保可接受的 PK 特性，避免过早裂解导致载药对正常细胞造成杀伤作用，但又要使 ADC 进入肿瘤细胞后有效释放。因而，连接子是决定 ADC 药物临床疗效和毒副作用的关键组分，连接子从性能上可分为可裂解连接子和不可裂解连接子。

可裂解型的连接子利用体循环和肿瘤细胞之间的环境差异（如：酸性环境、丰富的蛋白水解酶等）分解并释放载药，可进一步分为化学依赖性连接子（PH 敏感性的腙键连接子，使用该连接子代表性药物如 Mylotarg、Besponsa 和二硫键连接子）和基于肽键的酶依赖性连接子（溶酶体蛋白酶如组织蛋白酶-B、磷酸酶和焦磷酸酶、β-葡萄糖醛酸酶、β-半乳糖苷酶、硫酸酯酶等）。由于血液中存在蛋白酶抑制剂，酶依赖性连接子在体循环中通常是稳定的，当 ADC 到达病灶后，酶依赖性连接子被肿瘤细胞中过度表达的溶酶体蛋白酶降解，载药被释放并扩散到临近细胞进一步增强对肿瘤的杀伤力，诱发所谓的“旁杀者效应”。因而，这类连接子被广泛使用在已经批准上市的 14 款 ADC 药物中，9 款使用基于肽键的酶依赖性连接子，代表性药物如维布妥昔单抗，polatumumab vedotin，戈沙妥珠单抗，T-DXd 等。

图表5. 可裂解的连接子诱导 ADC 旁杀者效应



资料来源：British Journal of Cancer，东亚前海证券研究所

不可裂解连接子是通过细胞内容酶体切割抗体和连接子的连接，其在血浆中更稳定，因而脱靶毒性更低，但这种切割方式常导致载药上的带电氨基酸保留从而会影响其细胞通透性，阻止载药扩散到周围细胞，因而不会产生“旁杀者效应”。常见的不可裂解连接子如硫醚连接子、酰胺类连接子等，代表性药物如：T-DM1，Belantamab mafodotin。

1.2.4. 载药

载药是 ADC 内化到肿瘤细胞后发挥细胞毒性的化学分子，通常静脉注射给药只有大约 2% 的 ADC 可以到达肿瘤部位，所以一般要求载药的毒性要足够强，IC50 值在 0.01-0.1nM，还要具有足够的水溶性及血清中的稳定性，具有与抗体共价结合的功能基团，作用靶点位于细胞内等。目前，常用的 ADC 载药主要包括强效微管蛋白抑制剂、DNA 损伤剂和免疫调节剂。

图表6. ADC 药物中使用的代表性小分子有效载荷

类别	名称	机制	效价 (IC50或EC50)
微管蛋白抑制剂	奥瑞他汀类衍生物 (Auristatins)	促进微管蛋白聚合, 以微管蛋白二聚体的β亚基为靶点 干扰微管的生长	0.05–0.1 nM
	美登木素类化合物 (maytansinoids) Tubulysins	阻断微管蛋白二聚体的聚合, 抑制成熟微管的形成 抑制微管蛋白聚合	0.05–0.1 nM 0.1–1 nM
DNA损伤剂	刺孢霉素 (calicheamicins)	DNA双链断裂:与DNA在小沟处结合, 引起链断裂	0.1–1 nM
	Duocarmycins	DNA烷基化:与DNA的小槽结合, 在N3位烷基化碱基腺嘌呤	1–10 pM
	Exatecans	拓扑异构酶I抑制剂:与poisomerase I和DNA复合体结合, 阻止DNA再连接, 从而引起DNA损伤, 导致细胞凋亡	1–10 nM
	Pyrrrolobenzodiazepines	DNA交联:在裸DNA和细胞中都能高效地产生DNA链间 交联	0.1–1 pM
免疫调节剂	TLRs激动剂	天然免疫和适应性免疫的有效刺激及其对肿瘤微环境的影响	~1 μM
	STING激动剂	促进I型干扰素和其他炎性细胞因子的激活	~100 nM

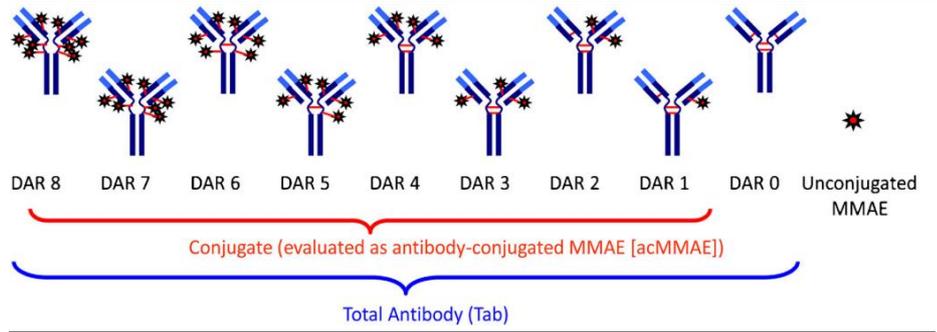
资料来源: Signal Transduction and Targeted Therapy, 东亚前海证券研究所

早期的 ADC 设计中使用传统化疗药物, 例如: 甲氨蝶呤、多柔比星、长春新碱等, 研究显示这种 ADC 并不比它们的传统模式更有效。抗体靶向给药剂量中只有很小一部分能够到达肿瘤组织 (~2%), 提示需要具有更强细胞毒性的载荷才能达到治疗效果。因此, 在后续的 ADC 研究中引入了毒性更强的化疗药物, 例如: Auristatins (包括 MMAE、MMAF 这类微管蛋白抑制剂)、calicheamicins (DNA 损伤剂)、美登素类化合物 (如 DM1, DM4)、喜树碱衍生物 (如 DXd 和 SN-38) 等, 这些药物在亚纳摩尔级浓度下就可显示出细胞毒性。除此之外, 越来越多的新型载药如 Toll 样受体 (TLR) 激动剂和干扰素基因刺激剂 (STING) 激动剂被引入 ADC 的设计中, 使得 ADC 的种类越来越丰富。

1.2.5. 载药-抗体比 (DAR)

载药-抗体比例 (drug-to-antibody ratio, DAR), 是指每个单抗上搭载的载药的平均数量, 这与 ADC 的药理学活性有关, 目前获批 ADC 的 DAR 范围为 2-8。一般来说, 体外试验中, 高 DAR 的 ADC 活性更高, 但可能会更快地通过肝脏从血浆中清除。以 Brentuximab Vedotin 为例, 在小鼠模型中 DAR 为 8 的 ADC 血浆清除速度比 DAR 为 2 的快 5 倍, 毒性虽然增加了但治疗效果反而更差。临床前研究显示: 更高的 DAR 之所以肝脏清除率更快与抗体-连接子复合物的疏水性增加有关, 这可以通过引进亲水性结构来避免。对于药物连接子和 DAR 不影响血浆清除率 (如: Sacituzumab govitecan) 的 ADC 来说, 更高的 DAR 则意味着体内更高的抗肿瘤活性。

图表7. DAR 示意图



资料来源：Pharm Res., 东亚前海证券研究所

1.2.6. 偶联方式

偶联方式决定了 ADC 的 DAR 和均一性，通常分为随机偶联和定点偶联。

***随机偶联**是指不对抗体本身进行改造，直接利用其表面的赖氨酸残基（一个抗体分子中超过 80 个）的烷基化或酰化作用或通过还原二硫键（一个抗体分子中超过 16 个）释放半胱氨酸残基与连接子相连，偶联过程随机进行，偶联位置和载药数目不确定，产生的 ADC 是 DAR 不一的混合物。这些混合物稳定性差，易发生聚集，动力学性质不一，导致非治疗性毒副作用，治疗窗窄。

***定点偶联技术**指的是通过对抗体本身进行改造实现在抗体特定位点连接载药，导致 ADC 的均一性大为提高，从而降低非治疗性毒副作用，拓宽治疗窗口，成为 ADC 开发的重要发展方向。

图表8. ADC不同偶联方法

结合策略	结合的方法	原理图	优势	缺点
随机偶联	赖氨酸位点		<ul style="list-style-type: none"> 快捷方便 	<ul style="list-style-type: none"> 异质性, DAR (0-8); ADC结合亲和力下降; 治疗指数差
	半胱氨酸位点		<ul style="list-style-type: none"> 一个相对均一性的产品 	<ul style="list-style-type: none"> 抗体结构断裂; 脱靶毒性, 如过早释放有效载荷
定点偶联	工程化的活性半胱氨酸残基		<ul style="list-style-type: none"> 高同质性; 可调的反应性和稳定性 	<ul style="list-style-type: none"> 基因工程要求; 通常限于DAR 2
	二硫键桥接		<ul style="list-style-type: none"> 高同质性; 对抗体空间结构无影响; 国家氨基酸序列和糖基化 	<ul style="list-style-type: none"> 链内的misbridging; 通常限于DAR 4
	非天然氨基酸		<ul style="list-style-type: none"> 高同质性; 可调的反应性和稳定性; 接合效率高 	<ul style="list-style-type: none"> 基因工程要求; 低抗体表达量; 非自然氨基酸序列引起的免疫原性; 聚合为非天然氨基酸的疏水
	酶辅助的连接		<ul style="list-style-type: none"> 高同质性; 接合效率高 DAR可更改 	<ul style="list-style-type: none"> 基因工程需要安装识别序列 由外来氨基酸序列引起的免疫原性
	Glycan remodeling and glycoconjugation		<ul style="list-style-type: none"> 高同质性; 氨基酸序列无变化 	<ul style="list-style-type: none"> 糖基化在免疫识别中很重要
	pClick技术		<ul style="list-style-type: none"> 没有抗体工程或化学/酶处理 简单、高效、方便 	<ul style="list-style-type: none"> 更多的抗体结合肽需要探索

资料来源: Signal Transduction and Targeted Therapy, 东亚前海证券研究所

总的来说: ADC 药物发展至今共经历了三代技术变革, 在抗体、载药、连接子等方面均有突破。第一代的 ADC 药物以 Gemtuzumab ozogamicin 为代表, 抗体多采用鼠源或嵌合人源化抗体, 连接子不稳定, 载药的毒性较低且是随机偶联因而有效性不高, 毒副作用较大; 第二代的 ADC 药物以 Brentuximab vedotin 和 ado-trastuzumab emtansine 为代表, 采用人源化抗体、毒性更高的载药、抗体的靶向性也更好, 但随机偶联造成的脱靶毒性仍不可忽视; 第三代的 ADC 药物以 fam-trastuzumab deruxtecan 为代表, 完全人源化的抗体、高毒性载药以及定点偶联技术的使用使得疗效更好, 但高毒性载药所带来的可能毒副作用仍存在。

图表9. 三代 ADC 药物技术演变历程

	第一代ADC	第二代ADC	第三代ADC
抗体	鼠源或嵌合人源化抗体	人源化抗体	完全人源化抗体或Fabs
连接子	不稳定	稳定性提高;可裂解和不可裂解连接子;	体循环稳定;精确控制药物释放到肿瘤部位
载药	效价低,包括钙霉素、多红霉素和阿霉素	奥司他汀类药物和美登素衍生物	高效价,如PBD和微管素,以及新的有效载荷,Tubulysin、免疫调节剂
DAR	不可控的(0-8)	4-8	2-4
连接方式	随机偶联,脱靶毒性高	随机偶联,脱靶毒性高	定点偶联,脱靶毒性低
代表药物	Gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin	Brentuximab vedotin and adotrastuzumab emtansine	Polatuzumab vedotin, enfortumab vedotin, and fam-trastuzumab deruxtecan
优点	<ul style="list-style-type: none"> • 靶向性 • 一定程度上增加治疗窗口 	<ul style="list-style-type: none"> • 靶向性提高 • 更有效的载荷 • 低免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> • 对低表达抗原的癌细胞有更高的疗效; • 提高DAR,提高稳定性和PK/PD; • 更有效的载荷; • 脱靶毒性更小
缺点	<ul style="list-style-type: none"> • 异质性; • 缺乏有效性; • 狭窄的治疗指数; • 脱靶毒性,如载药过早脱落; • 高免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> • 异质性; • 高DAR会被快速清楚; • 脱靶毒性,如药物过早丢失; • 耐药 	<ul style="list-style-type: none"> • 高毒性有效载荷造成可能的毒性; • 不同物种的分解代谢可能不同 • 耐药

资料来源: Signal Transduction and Targeted Therapy, 东亚前海证券研究所

2. ADC 全球研发现状

2.1. ADC 交易、融资热度持续上升

ADC 药物市场空间增长潜力巨大。全球 ADC 药物市场增长强劲,目前已获批 14 款 ADC 药物。根据医药魔方统计,2019 年全球销售额为 28 亿美元,2021 年已突破 50 亿美元。鉴于目前已获批的大多数 ADC 药物是后线疗法加之一些创新性 ADC 药物获批不久,市场还在逐渐培育中,预计全球的 ADC 药物市场将维持高增长率。根据乐普生物招股说明书的披露,预计全球的 ADC 药物市场 2024 年及 2030 年将分别达 104 亿美元及 207 亿美元,2019 年至 2024 年的复合年增长率为 30.6%,2024 年至 2030 年的复合年增长率为 12.0%;中国 ADC 的市场直至 2020 年才出现,由于 ADC 技术的不断突破,研发管线的不断扩容,针对的适应症也不断扩大,中国 ADC 治疗市场高速增长,预计于 2024 年及 2030 年将分别达人民币 74 亿元及人民币 292 亿元的规模,2024 年至 2030 年的复合年增长率为 25.8%。

图表10. 全球已获批上市 14 款 ADC 药物

公司	ADC 药物	靶点	抗体类型	连接子类型	细胞毒素	细胞毒素作用机理	DAR	适应症	FDA 获批时间	NMPA 获批时间
辉瑞/惠氏	Mylotarg	CD33	IgG4	可剪切	卡奇霉素	DNA 裂解	2-3	急性髓系白血病	2017/9/1	/
武田和 Seattle Genetics	Adcetris	CD30	IgG1	可剪切	MMAE	微管蛋白抑制剂	4	霍奇金淋巴瘤、PTCL	2011/8/19	2020/5/12
罗氏	Kadcyla	HER2	IgG1	不可剪切	DM1	微管蛋白抑制剂	3.5	HER2+乳腺癌	2013/2/22	2020/1/21
辉瑞/惠氏	Besponsa	CD22	IgG4	可剪切	卡奇霉素	DNA 裂解	5-7	复发或难治性 B 细胞系急性成淋巴细胞性白血病	2017/8/17	2021/12/22
阿斯利康	Lumoxiti	CD22	IgG1	可剪切	PE38	抑制蛋白质合成	/	包细胞白血病	2018/9/13	/
罗氏	Polivy	CD79b	IgG1	可剪切	MMAE	微管蛋白抑制剂	3.5	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2019/6/10	/
Seattle Genetics/ 安斯泰来	Padcev	Nectin-4	IgG1	可剪切	MMAE	微管蛋白抑制剂	4	尿路上皮癌	2019/12/19	/
第一三共/阿斯利康	Euhertu	HER2	IgG1	可剪切	Dxd	TOPO1 抑制剂	8	HER2+乳腺癌、Her2+胃癌	2019/12/20	/
Immunomedics	Trodelyv	TROP2	IgG1	可剪切	SN38	TOPO2 抑制剂	8	三阴乳腺癌	2020/4/22	/
GSK	Blenrep	BCMA	IgG1	不可剪切	MMAF	微管蛋白抑制剂	4	多发性骨髓瘤	2020/8/6	/
Rakuten Medical	Akalux	EGFR	IgG1	光免疫疗法技术	IRDye700DX	光敏剂	/	头颈癌	2020/9/25 日本 PMDA	/
ADC Therapeutics	Zynlonta	CD19	IgG1	可剪切	PBD 二聚体	DNA 结合剂	2.3	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	2021/4/23	/
荣昌生物	爱地希	HER2	IgG1	可剪切	MMAE	微管蛋白抑制剂	3.5	Her2+胃癌	/	2021/6/9
Genmab/Seagen	Tivdak	TF	IgG1	可剪切	MMAE	微管蛋白抑制剂	4	宫颈癌	2021/9/20	/

资料来源：FDA，CDE，东亚前海证券研究所

相比于传统疗法，ADC 拥有无可比拟的优势，激发了全球的开发热情。传统的肿瘤疗法如抗体药物和化疗，均有其各自的局限性。抗体药物的安全性和疗效特征受到批次差异、背景信号干扰和副作用等问题的影响，而化疗则表现出高脱靶毒性，由于不能有效区分健康细胞和肿瘤细胞而导致感染、脱发和恶心等风险的增加。相比之下，ADC 综合了抗体疗法、化疗和小分子抑制剂疗法的主要优势，具有独特的靶向能力，并显示出了更好的临床试验结果，为肿瘤患者提供了更好的治疗选择，表现出了很大的优势。

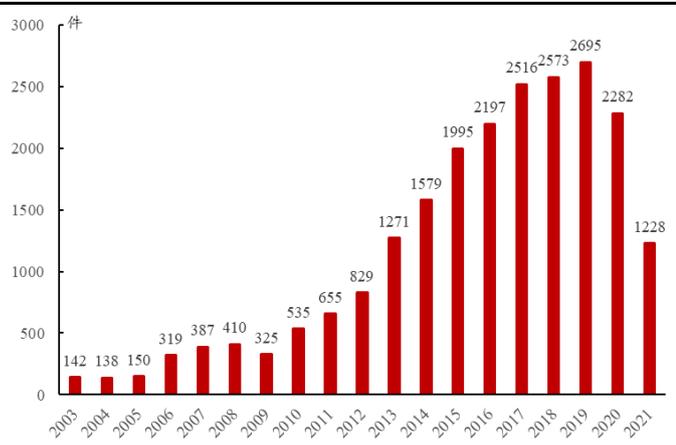
***特异性：**ADC 的抗体部分可以直接准确地靶向癌细胞，与传统化疗相比，准确性、靶向性更好；

***治疗窗口及疗效增强：**由于 ADC 可以精准地靶向肿瘤细胞，因此可以给与患者更高剂量的 ADC 药物，而相同剂量的传统化疗药物患者无法耐受。

***协同效应：**ADC 药物既利用了单克隆抗体的靶向特异性又利用了小分子化学载药的细胞毒性作用。

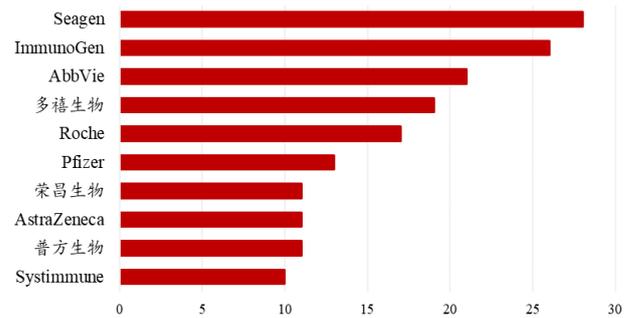
***大量潜在患者群体：**ADC 药物是人类合成的，通过开发新的靶点特异性的抗体和载药的不同组合可以合成出多种适合不同患者的 ADC 药物。鉴于此，全球开发 ADC 药物的热情非常高涨，国内外药企相继布局 ADC 赛道，相关专利申请也屡攀新高。

图表 11. 全球历年 ADC 专利申请数目屡攀新高



资料来源：智慧芽，东亚前海证券研究所

图表 12. 全球代表性 ADC 研发企业管线数目（截至 2022 年 4 月）



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

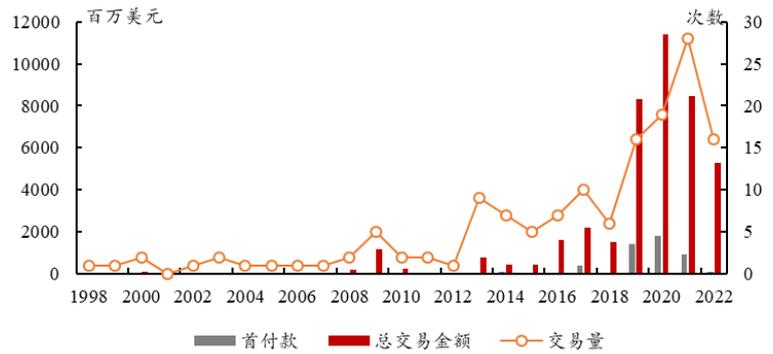
为了进入该领域，ADC 相关的 BD 交易无论是数量还是金额都直线上升。2020 年吉利德以 210 亿美元的高价收购了 ADC 公司 Immunomedics，创下当年最高交易纪录。盘点 2021 年我们可以看到第一三共成为最大的赢家，它的两款产品 DS-8201 和 DS-1062 均达成了金额超 60 亿美元的交易。荣昌生物将维迪西妥单抗的海外权益以 26 亿美元的高价出售给 Seagen 证明了中国企业的研发实力。2022 年 2 月，强生和礼来分别与 ADC 公司 Mersana 和 ImmunoGen 达成了金额超 10 亿美元的合作，巨头的入局让该赛道更加火热。

图表13. 近年全球 ADC 相关的 BD 交易

研发企业	ADC项目	买方	交易额
全球ADC交易			
第一三共	DS-8201 (HER2)	阿斯利康	13.5亿美元预付款+55.5亿美元里程碑
第一三共	DS-1062 (Trop2)	阿斯利康	10亿美元预付款+10亿美元注册里程碑+40亿美元销售额里程碑
第一三共	U3-1402 (HER3)	阿斯利康	奥希替尼联合治疗
Immunomedics	Trodelvy (Trop2)	吉利德	210亿美元收购
Seattle Genetics	Ladiratumzumab Vedotin (LIV-1)	默沙东	6亿美元预付款+10亿美元股权投资+26亿美元里程碑
Velos Bio	VLS101 (ROR1) 等	默沙东	28亿美元收购
NBE-Therapeutics	ROR1 等	勃林格殷格翰	14.3亿美元收购
卫材	MORAb-202 (FR α)	百时美施贵宝	6.5亿美元预付款+24.5亿美元里程碑
荣昌生物	维迪西妥单抗	Seagen	2亿美元预付款+24亿美元里程碑金额
国内ADC交易			
Ambrx	ARX788 (HER2)、ARX305 (CD70)	浙药集团	
Zymeworks	ZW49 (HER2 双表位)	百济神州	4000万美元预付款+3.9亿美元里程碑 (ZW25+ZW49+双抗技术3品种使用权)
Immunomedics	Trodelvy	云顶新耀	6500万美元预付款+7.7亿美元里程碑金额
多禧生物	Trop2	君实生物	3000万预付款+2.7亿元人民币里程碑
Sesen Bio	Vicineum (EpCAM免疫毒素)	齐鲁制药	3500万美元
Immunogen	Mirvetuximab Soravtansine (FR α)	华东医药	4000万美元预付款+2.65亿美元
LCB	LCB71 (ROR1)	基石药业	1000万美元预付款+3.535亿美元里程碑
ADC Therapeutics	CD19、CD22、AXL、KAAG1	瓴路药业	5000万美元组建合资公司，持股51%
诺灵生物		华东医药	1500万元占股4.48%

资料来源：Armstrong，东亚前海证券研究所

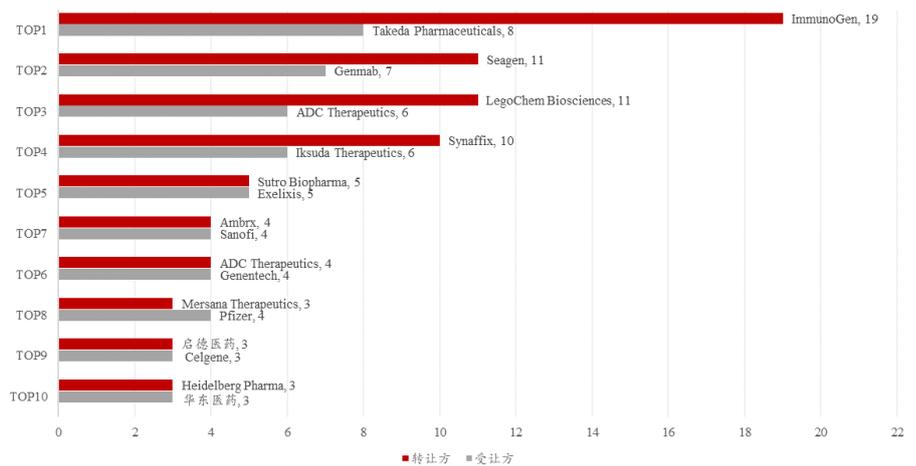
图表14. ADC 药物历年交易量及交易金额屡攀新高



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

截至2022年4月17日,从ADC相关的交易我们可以看到ImmunoGen、Seagen、LegoChem Biosciences、Synaffix 转让的次数最多,证明了它们在ADC领域卓越的研发实力,我国在该领域与国际先进水平尚有较大差距。

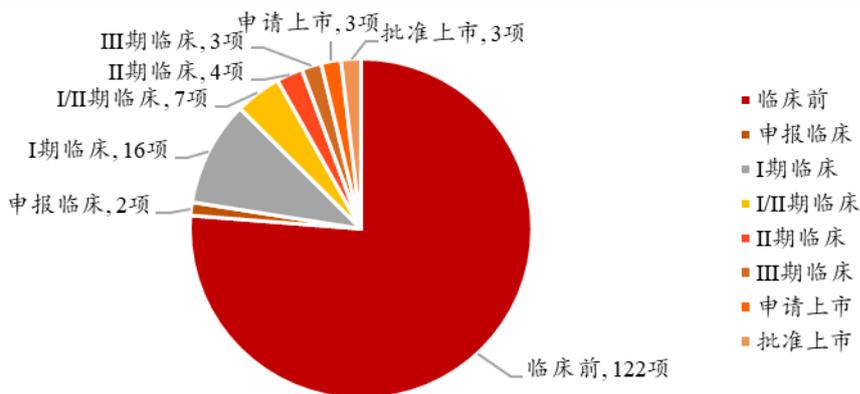
图表15. ADC 药物交易量 TOP10 转让方与受让方



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

分析历年 ADC 产品交易时所处的研发进度我们可以发现:绝大多数产品处于研发早期,临床前占比 76.25%,临床 I 期占比 10%,临床 I/II 期占比 4.4%,临床 II 期占比 2.5%。

图表16. 历年参加交易的 ADC 药物大多处于研发早期阶段（截至 2022 年 4 月）



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

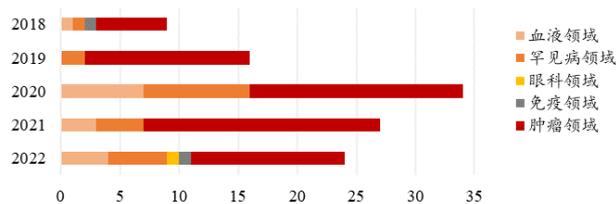
盘点过去五年 ADC 相关的交易我们可以看到：参与 ADC 交易的中国企业热情非常之高，连续 5 年成为最大的交易受让方，2021 年更是达到了 14 项之多，而参与交易的这些 ADC 产品绝大多数针对的适应症均是肿瘤。

图表17. 中国企业是 ADC 交易中最大的受让方

国家	2018	2019	2020	2021	2022
中国	3	5	7	14	6
美国	1	3	6	7	6
英国	0	2	4	1	1
日本	2	2	0	1	1
瑞士	0	3	1	0	0

资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

图表18. 2018 年-2022 年 4 月交易的 ADC 针对的适应症主要是肿瘤



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

从一级市场的融资来看，医药魔方数据显示：2021 年国内外 ADC 药物领域共披露了 40 多起融资事件（含 IPO），六成以上融资发生在国内，多禧生物的 C 轮融资达 10 亿元人民币拔的国内头筹。AOC、ISAC、VDC 等 ADC 药物的衍生物也逐渐进入人们的视野。

图表19. 2021年度国内外ADC融资事件梳理

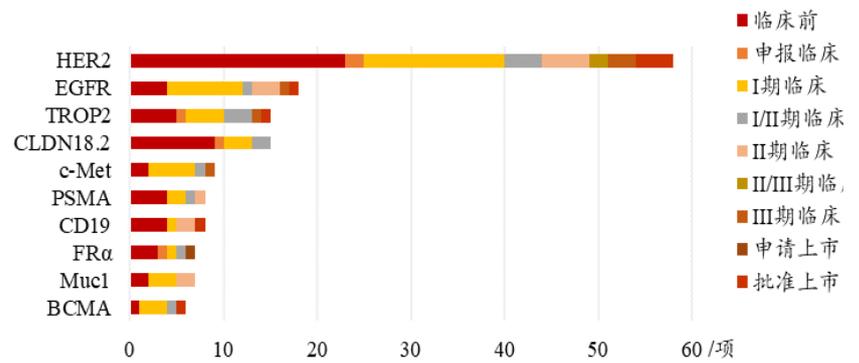
时间	公司	轮次	金额	核心领域
2021-01-12	Elucida Oncology	A1轮	4400万美元	C'Dot-Drug-Conjugates
2021-01-14	Abdera Therapeutics	种子轮	630万美元	抗体偶联高能放射同位素
2021-02-05	Bolt Biotherapeutics	IPO	2.645亿美元	抗体偶联免疫刺激物(ISAC)
2021-02-08	普方生物	Pre-A轮	数千万美元	ADC
2021-03-01	宜联生物	A轮	3.5亿元人民币	ADC
2021-03-04	Elastrin Therapeutics	种子轮	/	抗体偶联纳米颗粒
2021-03-10	Cybrea Therapeutics	B轮	2500万美元	肽偶联药物(PDC)
2021-03-16	Acepodia	B轮	4700万美元	抗体细胞偶联物(ACC); 细胞疗法
2021-03-19	新码生物	A轮	4亿元人民币	ADC
2021-03-22	Aura Biosciences	/	8000万美元	病毒样药物偶联物(VDC)
2021-03-29	Fortis Therapeutics	A轮	4000万美元	ADC
2021-03-30	Pyxis Oncology	B轮	1.52亿美元	ADC; 单抗
2021-04-16	百力司康	B轮	超4亿元人民币	ADC
2021-04-20	乐普生物	C轮	/	ADC
2021-04-27	Mablink Bioscience	种子轮	400万欧元	ADC
2021-04-29	Adcendo	A轮	6200万美元	ADC
2021-04-29	Adcentrx Therapeutics	A轮	5000万美元	ADC
2021-05-08	多禧生物	C轮	10亿元人民币	ADC
2021-05-10	Genna Bio	A轮	4000万美元	抗体寡核苷酸偶联物(AOC)
2021-05-19	启德医药	C轮	数亿元人民币	ADC
2021-05-20	映恩生物	B轮	9000万美元	ADC
2021-06-17	Ambrx	IPO	1.26亿美元	ADC
2021-06-23	Orum Therapeutics	B轮	8400万美元	抗体降解剂偶联物(AnDC)
2021-07-08	康诺亚生物	IPO	35.71亿港元	单抗; 双抗; ADC
2021-07-12	普方生物	A轮	5500万美元	ADC
2021-07-29	Rakuten Medical	D轮	1.66亿美元	ADC
2021-08-02	西岭源药业	A+轮	9000万元人民币	小分子; ADC
2021-08-09	Navrogen	种子轮	300万美元	小分子; 单抗; ADC
2021-08-23	Aarvik Therapeutics	种子轮	/	ADC
2021-10-13	诗健生物	A轮	1.2亿元人民币	ADC
2021-10-20	康源久远	A轮	数千万元人民币	双抗; ADC
2021-10-29	Aura Biosciences	IPO	8690万美元	病毒样药物偶联物(VDC)
2021-11-15	橙帆医药	天使轮	5000万美元	双抗; 多抗; ADC
2021-12-02	Acepodia	C轮	1.09亿美元	抗体细胞偶联物(ACC); 细胞疗法
2021-12-07	Emergence Therapeutics	A轮	8700欧元	ADC
2021-12-09	博奥信生物	Pre-B+轮	2亿元人民币	单抗; 双抗; ADC
2021-12-14	Phosplatin Therapeutics	A轮	3700万美元	pyrophosphate-platinum conjugate
2021-12-15	Mythic Therapeutics	B轮	1.03亿美元	ADC
2021-12-16	Immix Biopharma	IPO	2100万美元	小分子; ADC
2021-12-27	安道药业	B轮	5000万美元	小分子; 蛋白降解剂; ADC; 抗体
2021-12-30	尚健生物	B+轮	超2亿元人民币	单抗; 双抗; 融合蛋白; ADC
2021-12-31	科霸生物	B轮	超3000万美元	ADC; 多抗

资料来源: 医药魔方, 东亚前海证券研究所

2.2. 全球 ADC 药物研发概况

根据医药魔方的数据：全球 ADC 药物在研管线靶点虽呈现出多样化发展的趋势，但目前主要还是集中在 HER2 (38.4%)、EGFR (11.9%)、TROP-2 (9.9%)、Claudin 18.2 (9.9%) 少数几个热门靶点，其他靶点开发的空間还很大。

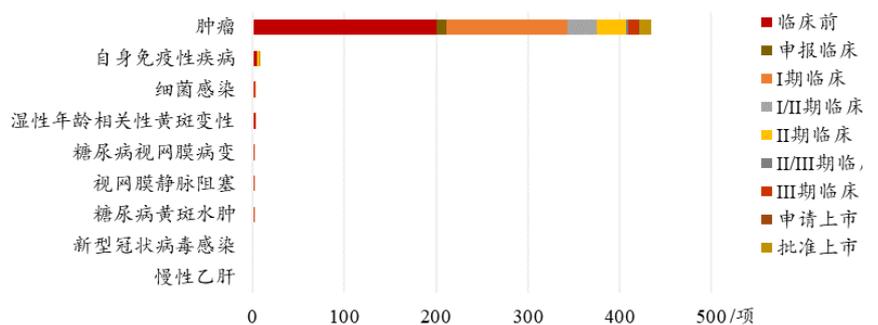
图表20. 全球 ADC 药物靶点布局扎堆严重，主要集中在 HER2 靶点



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

从布局的适应症来看，集中度非常高。95.17%的管线布局的适应症均是肿瘤，其次是自身免疫性疾病 (1.75%)、细菌感染 (0.66%)、湿性年龄相关性黄斑变性 (0.66%) 等。

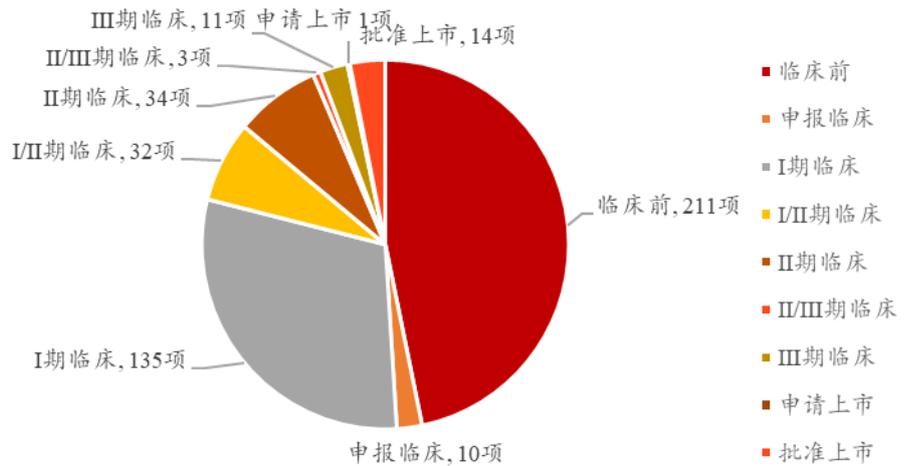
图表21. 全球不同研发阶段 ADC 布局的适应症扎堆严重，主要针对肿瘤



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

从研发进度来看，目前绝大多数的研发项目均处于早期阶段。其中临床前占比 46.78%，临床 I 期占比 29.93%，临床 I/II 期占比 7%，临床 II 期占比 7.54%。

图表22. 目前全球在研 ADC 大多处于临床前及临床早期（截至 2022 年 4 月）

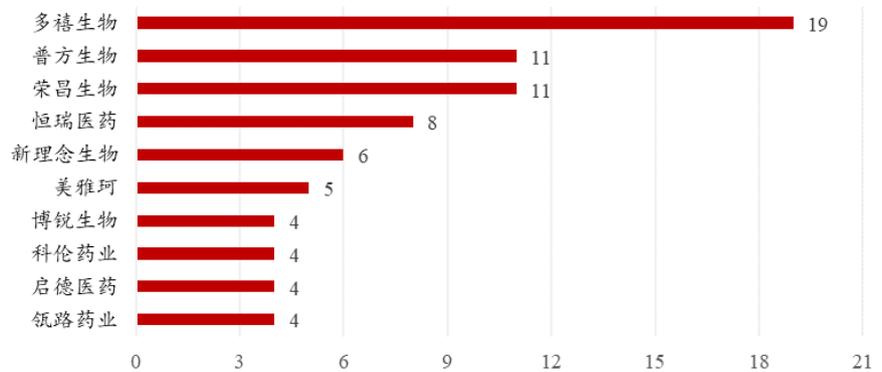


资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

2.3. 中国 ADC 药物研发概况

截至 2022 年 4 月，根据医药魔方数据库的披露：多禧生物（19 个）、普方生物（11 个）、荣昌生物（11 个）、恒瑞医药（8 个）是国内布局 ADC 管线最多的四家企业。

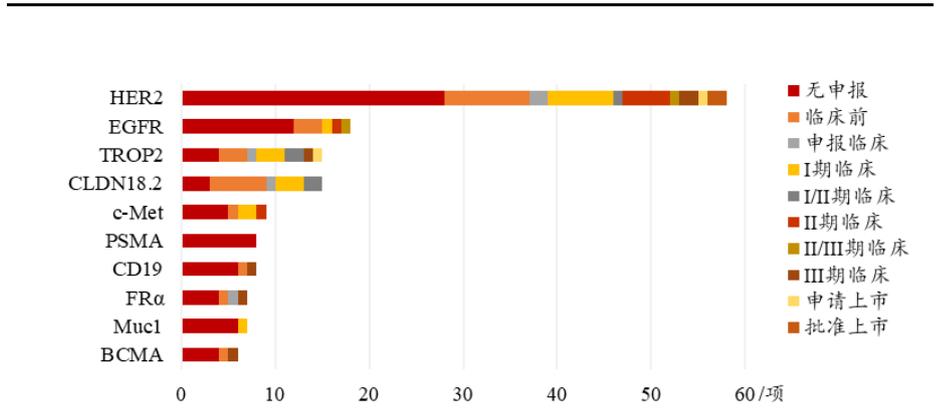
图表23. 中国 ADC 管线数目 TOP10 企业管线数目（截至 2022 年 4 月）



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

与全球的研发趋势类似，国内 ADC 在研药物靶点也是集中在 HER2 (38.4%)、EGFR (11.9%)、TROP-2 (9.9%)、Claudin 18.2 (9.9%)、c-Met (5.96%)、PSMA (5.3%)、CD19 (5.3%) 这些热门靶点。

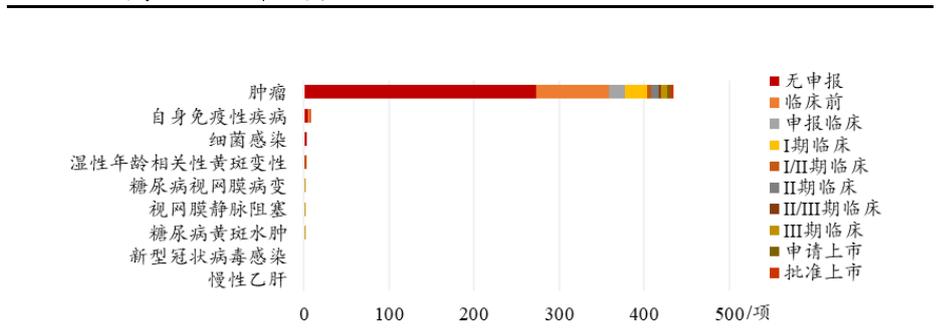
图表24. 中国 ADC 药物靶点布局扎堆严重，主要针对 HER2 靶点（截至 2022 年 4 月）



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

从布局的适应症来看，集中度同样也是非常高。95.2%的管线布局的适应症是肿瘤，其次是自身免疫性疾病（1.75%）、细菌感染（0.66%）、湿性年龄相关性黄斑变性（0.66%）等。而在布局的主要肿瘤类型中，又以乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胃癌、结直肠癌等实体瘤为主。

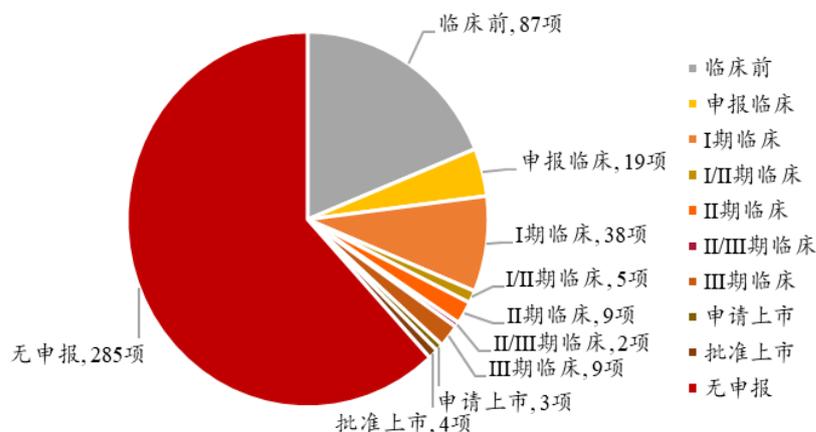
图表25. 中国不同研发阶段 ADC 布局的适应症扎堆严重，主要针对肿瘤（截至 2022 年 4 月）



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

从研发进度来看，同样绝大多数的研发项目均处于早期开发阶段。其中无申报占比 61.82%，临床前占比 18.87%，临床 I 期占比 8.24%，临床 I/II 期占比 1.08%，临床 II 期占比 1.95%。

图表26. 目前中国在研 ADC 大多处于临床前及临床早期（截至 2022 年 4 月）



资料来源：医药魔方，东亚前海证券研究所

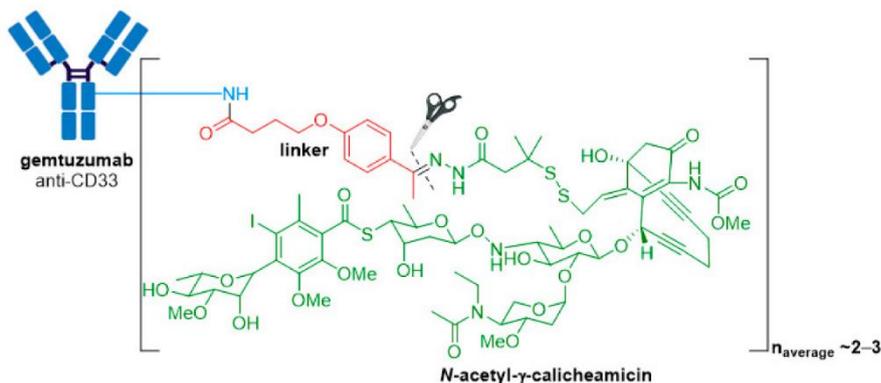
3. 全球主要代表性 ADC 药物

3.1. 辉瑞：ADC 领域的先驱，推出全球首个 ADC 药物 Mylotarg

Mylotarg (Gemtuzumab ozogamicin, 吉妥珠单抗) 原研公司为辉瑞，由靶向 CD33 的单抗与抗肿瘤抗生素卡奇霉素偶联而成，该药是全球第一个上市的 ADC 药物，也是获得 FDA 加速批准的所有新药中第一个退市的药物，同时又是第一个退市后再次上市的 ADC 药物。目前已获 FDA 批准的适应症包括：

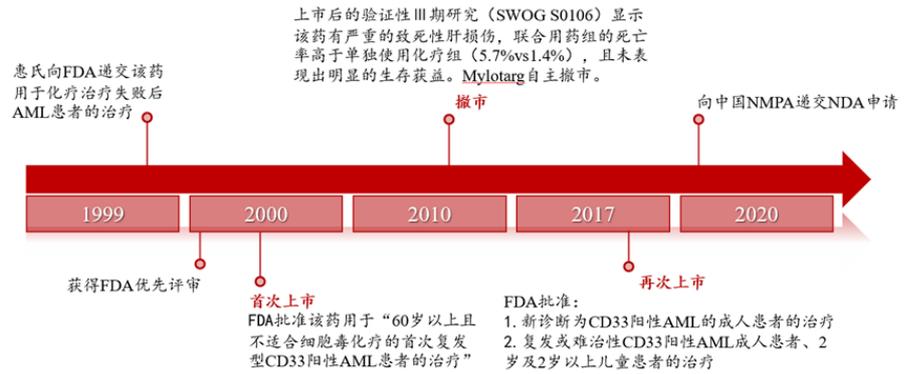
- (1) 初诊 CD33 阳性的成人和大于 1 个月的儿童急性骨髓性白血病 (AML)；
- (2) 复发或难治性的 CD33 阳性成人和大于 2 岁的儿童急性骨髓性白血病 (AML)。

图表27. Mylotarg 的化学结构



资料来源：MDPI，东亚前海证券研究所

图表28. Mylotarg 的发展历程



资料来源: FDA, CDE, 东亚前海证券研究所

FDA 于 2000 年批准 Mylotarg 上市用于“60 岁以上且不适合细胞毒化疗的首次复发型 CD33 阳性 AML 患者的治疗”，但上市后的验证性 III 期研究 (SWOG S0106) 发现该药有严重的致死性肝损伤，联合用药组的死亡率高于单独使用化疗组 (5.7%vs1.4%)，而且未表现出明显的生存获益。辉瑞于 2010 年 6 月主动将 Mylotarg 撤市，对“给药方案”进行了优化：一方面，通过降低单次给药剂量（由 9mg/m²降低至 3mg/m²）从而降低毒副作用，此外还在给药方案中引入“诱导周期”和“巩固周期”以确保疗效。

图表29. Mylotarg 两次上市给药方案对比

上市时间	治疗方案	治疗周期	给药剂量	给药间隔/周期
2000年 (首次上市)	单药治疗	NA	9mg/m ²	每隔14天给药一次
2017年 (重新上市)	联合治疗 (阿糖胞苷、柔红霉素)	1个诱导周期	3mg/m ²	诱导周期 (+ 柔红霉素 + 阿糖胞苷) Day 1 2 3 4 5 6 7 > > > 如无完全应答, 在第二次诱导期间不应使用Mylotarg
		2个巩固周期	3mg/m ²	巩固周期 (+ 柔红霉素 + 阿糖胞苷) Day 1 2 3 4 Day 1 2 3 4 > > Cycle1 Cycle2
	单药治疗	1个诱导周期	6或3mg/m ²	诱导周期 (+ 柔红霉素 + 阿糖胞苷) Day 1 2 3 4 5 6 7 8 > > 6mg/m ² 3mg/m ²
		8个巩固周期	2mg/m ²	2mg/m²延续性治疗8个周期

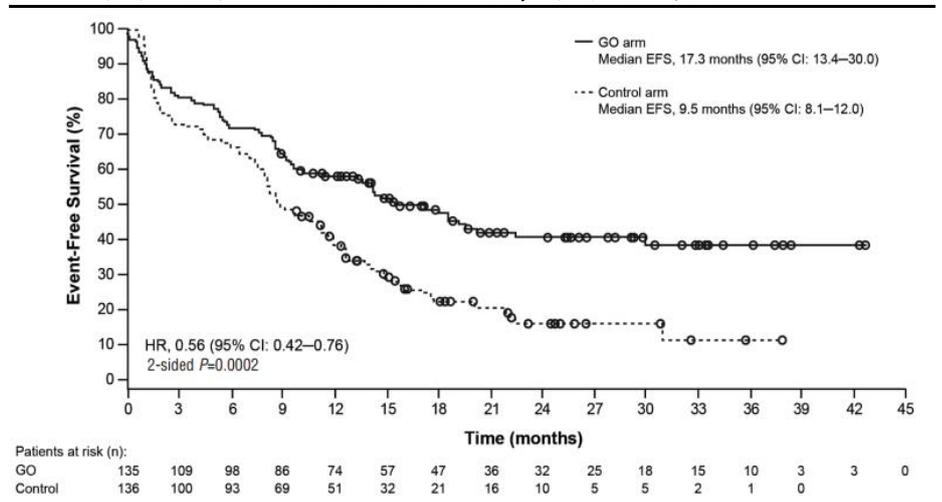
资料来源: FDA, 东亚前海证券研究所

得益于给药方案的调整, Mylotarg 的临床疗效得到了提高:

(1) 对于 AML 一线治疗患者, Mylotarg 联合化疗组 (柔红霉素和阿

糖胞苷)与只接受化疗组(柔红霉素和阿糖胞苷)的头对头 III 期临床试验 (ALFA-0701) 数据显示: Mylotarg 组患者的中位无事件生存期 (mEFS) 从 9.5 个月延长到了 17.3 个月, 事件风险降低了 44%。

图表 30. Mylotarg 联合化疗一线治疗 AML 患者相比于化疗组将中位无事件生存期从 9.5 月延长到 17.3 月, 事件风险降低 44%



资料来源: Haematologica, 东亚前海证券研究所

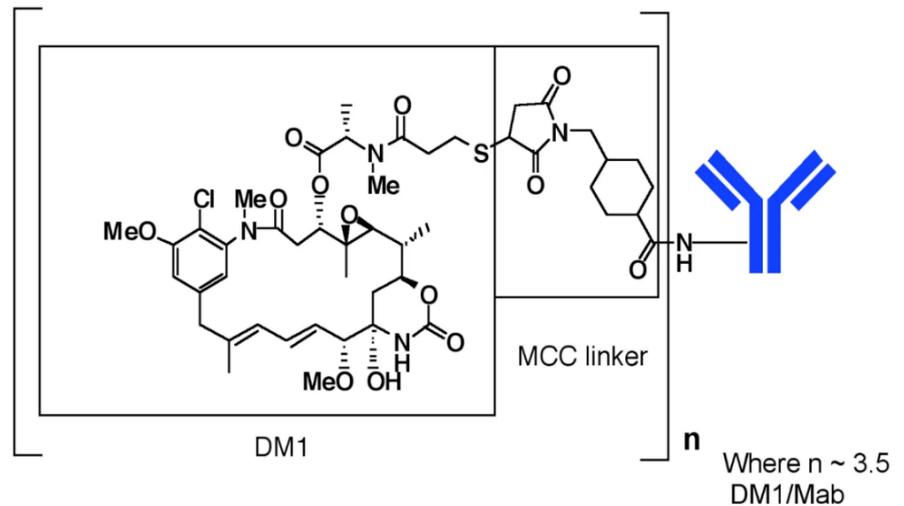
(2) 对于经历过一次复发的 AML 患者, MyloFrance-1 试验的数据显示: Mylotarg 单药治疗可以实现 26% 的患者完全缓解率 (CR), 所有患者的中位缓解时间 (mRFS) 达 11.6 个月。

Mylotarg 的波折遭遇凸显了“给药方案”的重要性, 目前在 ADC 的设计中一个趋势就是载药的设计毒性越来越强, 但高毒性是把双刃剑, 需要吸取 Mylotarg 的教训。总之, Mylotarg 在经历撤市风波后重振雄风, 一鼓作气更是将 AML 适应症由原来的后线用药推到了一线用药, 给后来者积累了宝贵的经验。

3.2. 罗氏: T-DM1 巩固其在乳腺癌领域的霸主地位

Kadcyla (T-DM1, 恩美曲妥珠单抗) 是罗氏研发的一款 HER2 ADC 药物, 由靶向 HER2 的曲妥珠单抗与抑制微管聚集的化疗药物美坦新 (DM1) 通过不可裂解的硫醚连接子 MCC 连接而成, DAR=3.5, 不存在“旁杀者效应”。

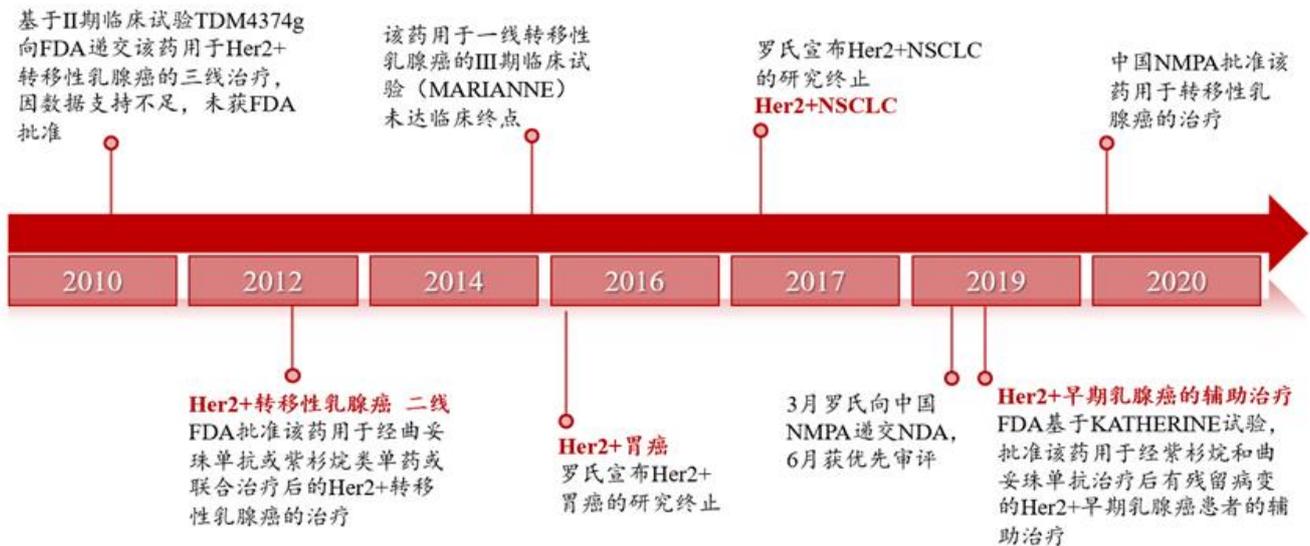
图表31. T-DM1 的化学结构



资料来源: adcreview, 东亚前海证券研究所

T-DM1 是全球第一个获批用于实体瘤（乳腺癌）的 ADC，已获 FDA 批准上市的适应症包括“HER2 阳性早期乳腺癌的辅助治疗”，以及“HER2 阳性转移性乳腺癌的二线治疗”，但它在胃癌和 NSCLC 上并未达到像乳腺癌中的预期效果，T-DM1 于 2020 年 1 月成为中国大陆第一个获批上市的 ADC 药物。

图表32. T-DM1 发展历程



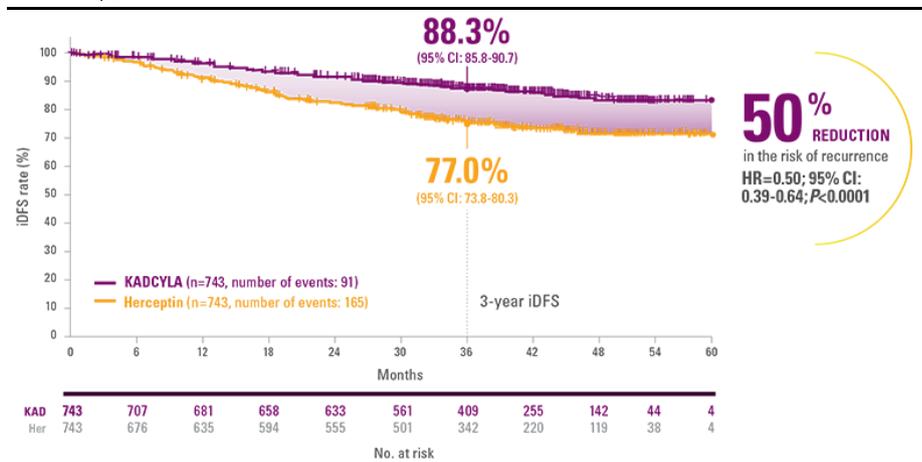
资料来源: FDA, CDE, 东亚前海证券研究所

3.2.1. 针对 HER2 阳性早期乳腺癌的辅助治疗

对于经紫杉烷和曲妥珠单抗治疗后仍有残留浸润性肿瘤细胞的 HER2 阳性乳腺癌患者，T-DM1 与曲妥珠单抗头对头的试验（KATHERINE）结

果显示：T-DM1 组的 3 年无浸润性肿瘤复发生存率（iDFS）显著高于单独使用曲妥珠单抗治疗的对照组（88.3% vs 77%，HR 0.5, 95% CI 0.39~0.64； $P<0.001$ ），将 HER2 阳性早期乳腺癌患者复风险降低了 50%。

图表 33. 针对 HER2 阳性早期乳腺癌的辅助治疗 T-DM1 优于曲妥珠单抗



资料来源：T-DM1 官网，东亚前海证券研究所

3.2.2. 针对 HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌二线治疗

经曲妥珠单抗或紫杉烷类单药或两者联合治疗后仍有进展的局部晚期或转移性 HER2 阳性乳腺癌患者，T-DM1 单药与化疗组合“拉帕替尼+卡培他滨”的头对头 III 期临床试验（EMILIA）结果显示：两者的中位总生存期（mOS）30.9 个月 VS 25.1 个月；中位无进展生存期（mPFS）9.6 个月 VS 6.4 个月；客观缓解率（ORR）43.6% VS 30.8%；中位持续缓解时间（mDOR）12.6 个月 VS 6.5 个月，可以说 T-DM1 完胜化疗组合疗法。基于该试验 FDA 批准了 T-DM1 二线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌，此后 T-DM1 成为该适应症的标准疗法，目前是全球最为畅销的 ADC 药物，2021 年度全球销售额达 21.78 亿美元。T-DM1 连同曲妥珠单抗和帕妥珠单抗完成了 HER2 阳性乳腺癌从“术前的新辅助治疗”、“术后的辅助治疗”到“晚期转移性的一线及二线治疗”全疗程覆盖，奠定了罗氏在乳腺癌领域的霸主地位。

图表34. 针对 HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌二线治疗 T-DM1 优于化疗



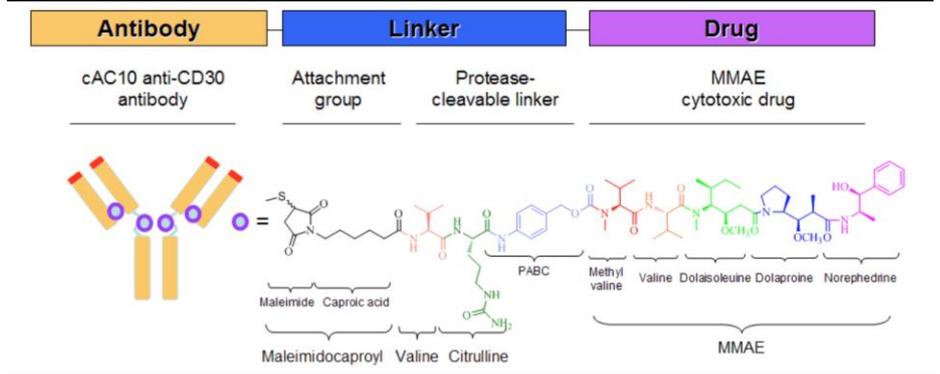
资料来源: T-DM1 官网, 东亚前海证券研究所

T-DM1 目前在中国已经获批 HER2 阳性早期乳腺癌的辅助治疗, HER2 阳性的转移性乳腺癌的二线治疗。

3.3. Seagen: Adcetris 树立了 CD30 阳性淋巴瘤治疗的新标杆

Adcetris (Brentuximab vedotin, 维布妥昔单抗) 由靶向 CD30 的人鼠嵌合单抗 Brentuximab、可裂解的瓜氨酸-缬氨酸二肽连接子和微管抑制剂 MMAE 偶联而成, DAR 为 4, 分子量为 153kDa。

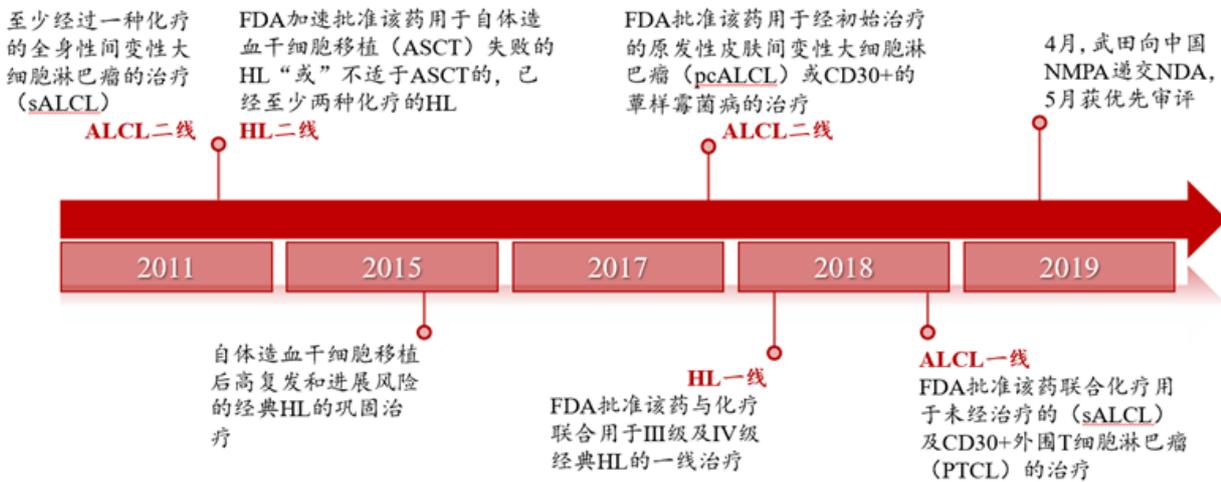
图表35. Adcetris 的化学结构



资料来源: adcreview, 东亚前海证券研究所

作为血液瘤领域商业化最为成功的 ADC 药物（2021 年全球销售额 13.06 亿美元，在全球 ADC 药物领域排名第二）。目前，Adcetris 在全球已获批六项适应症，主要集中在系统性间变性大细胞淋巴瘤（sALCL）、外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）、经典霍奇金淋巴瘤（cHL）三个癌种，围绕这三个癌种不断深耕，成功从后线推移到一线，树立了 CD30 淋巴瘤一线治疗的标杆。

图表36. Adcetris 发展历程



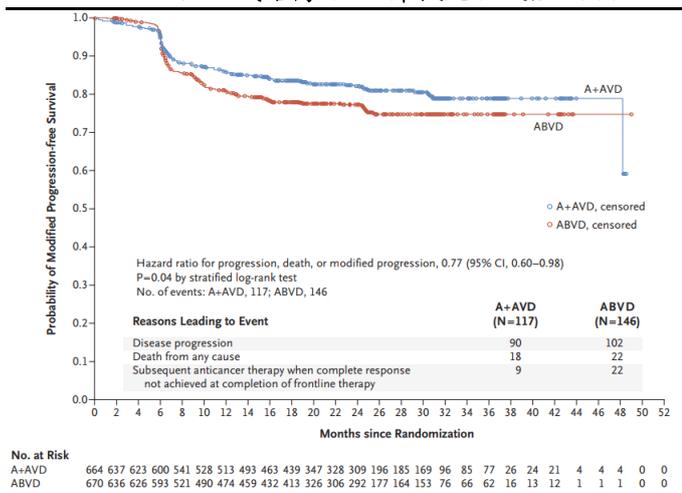
资料来源: FDA, CDE, 东亚前海证券研究所

3.3.1. 针对 CD30 阳性经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 的一线治疗

在 Adcetris 之前, CD30 阳性经典霍奇金淋巴瘤的标准一线治疗是化疗组合 ABVD (阿霉素+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪)。Adcetris 之前联合 AVD (阿霉素+长春碱+达卡巴嗪) 与化疗组合 ABVD 一线治疗晚期经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 的头对头随机、开放、多中心 3 期研究 ECHELON-1 结果显示: 中位随访 24.6 个月, 主要终点分析显示, Adcetris+AVD 组和 ABVD 组

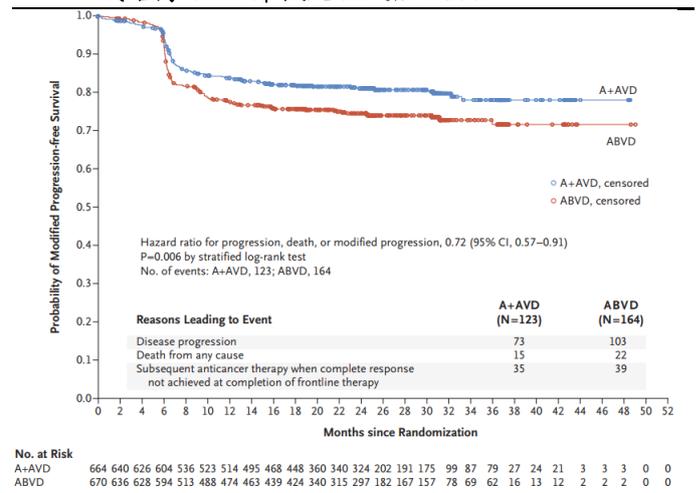
患者独立评审委员会评估的2年修订版PFS率分别为82.1%和77.2%，前者降低死亡或疾病进展风险23%，研究者评估的2年修订版PFS率分别为81.0%和74.4%，前者降低死亡或疾病进展风险28%。次要终点分析显示，Adcetris+AVD组 VS ABVD组，完全缓解率（CR）分别为73% vs 70%，3%（95%CI: 2.3-8.4）客观缓解率（ORR）分别为86% vs 83%，3.2%（95%CI: 2.2-8.6）。安全性分析显示，Adcetris+AVD组的安全性与单药已知的安全性总体上一致。基于该试验FDA批准了Adcetris一线治疗经典霍奇金淋巴瘤，终结了该领域40多年没有新的治疗方案的历史。

图表37. 独立评审委员会评估 Adcetris+AVD 相比 ABVD 组一线治疗 cHL 降低死亡风险 23%



资料来源：NEJM，东亚前海证券研究所

图表38. 研究者评估 Adcetris+AVD 相比 ABVD 组一线治疗 cHL 降低死亡风险 28%

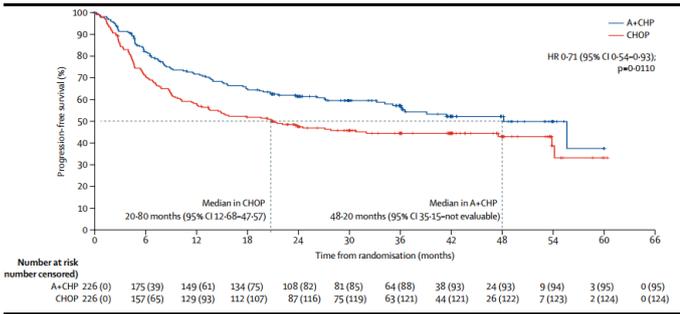


资料来源：NEJM，东亚前海证券研究所

3.3.2. 针对 CD30 阳性外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）的一线治疗

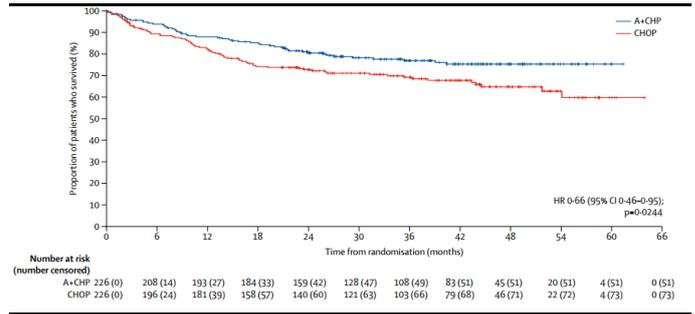
在外周 T 细胞淋巴瘤（Peripheral T-cell lymphomas, PTCL）一线治疗方面，Adcetris 联合化疗方案 CHP（环磷酰胺+阿霉素+强的松）与公认的治疗 PTCL 的一线标准治疗方案 CHOP（环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松）的头对头随机、双盲、国际多中心、III 期研究试验结果显示：中位随访 36.2 个月，与标准一线化疗 CHOP 相比，Adcetris+CHP 治疗组可使患者的中位无进展生存期（mPFS）由 20.8 个月延长到 48.2 个月，疾病进展风险降低 29%，3 年无进展生存期（mPFS）由 44.4% 提高到 57.1%，死亡风险降低 34%，Adcetris 联合化疗方案 CHP 树立了 PTCL 治疗的新标杆。

图表39. Adcetris 联合化疗一线治疗 PTCL 患者将 mPFS 从 20.8 月延长到 48.2 月



资料来源: NEJM, 东亚前海证券研究所

图表40. Adcetris 联合化疗一线治疗 PTCL 将患者的死亡风险降低 34%



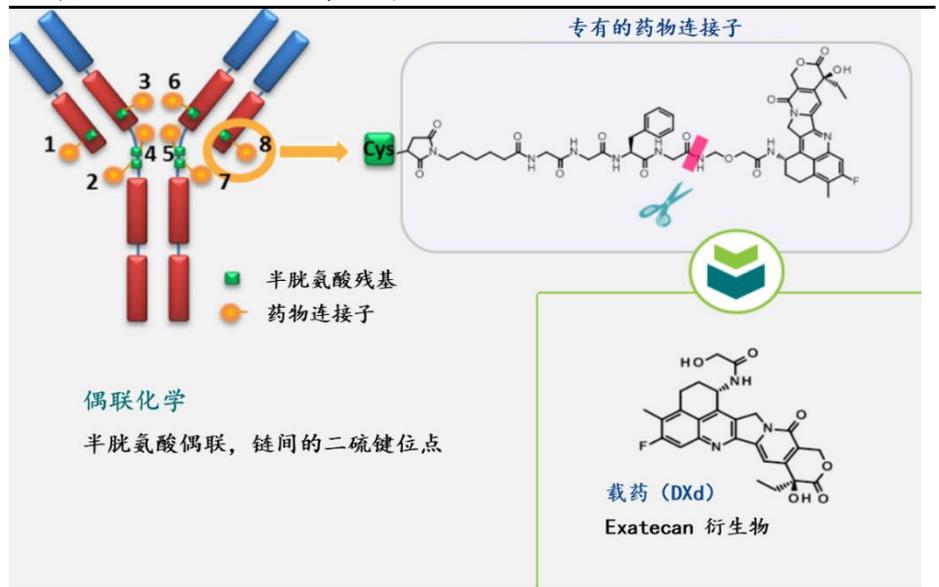
资料来源: NEJM, 东亚前海证券研究所

目前 Adcetris 在中国已经获批的适应症包括 CD30 阳性淋巴瘤成人患者: 复发或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL); 复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL); 既往接受过系统性治疗的原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 (pcALCL) 或蕈样真菌病 (MF)。

3.4. 阿斯利康/第一三共: DS-8201 力压群雄

Euhertu (T-DXd; DS-8201) 由人源化 HER2 单克隆抗体曲妥珠单抗通过可裂解的多肽连接子偶联拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物 (DXd) 构建而成, DAR 为 8。曲妥珠单抗与肿瘤细胞表面的靶点 HER2 结合被其介导的内吞作用进入肿瘤细胞, 进入融媒体后多肽连接子被裂解, 释放出载药 DXd 抑制拓扑异构酶 I 的活性, 进而引发 DNA 损伤和细胞凋亡。

图表41. DS-8201 的化学结构



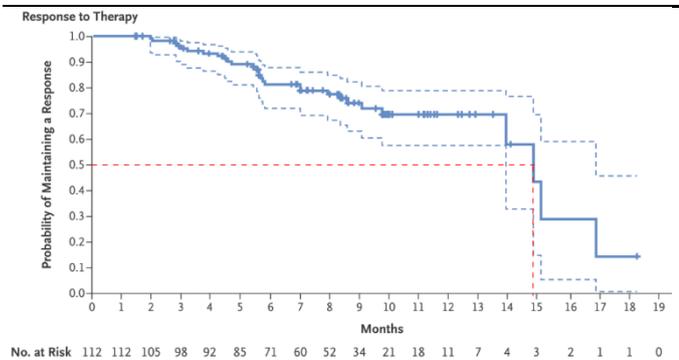
资料来源: 第一三共官网, 东亚前海证券研究所

3.4.1. 针对 HER2 阳性乳腺癌后线治疗 (≥ 三线, DESTINY-Breast01 试验)

开放标签、单臂、多中心的 II 期临床研究 DESTINY-Breast01 研究显

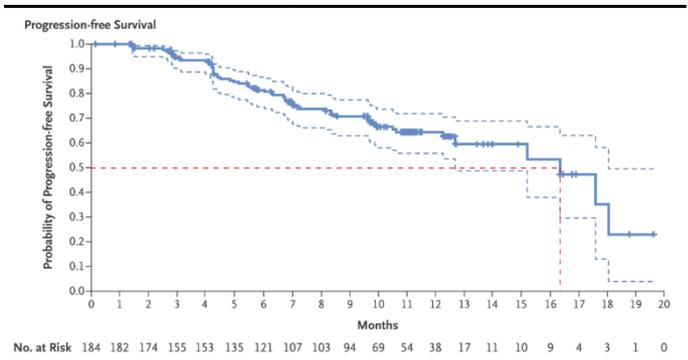
示：184 例 HER2 阳性乳腺癌患者已经使用了两种或两种以上治疗方案（中位治疗线数为 6），接受 DS-8201 5.4mg/kg 的治疗后，中位随访 11.1 个月，客观缓解率（ORR）达 60.9%（n=111）；其中 4.3%（n=8）的患者达到完全缓解率（CR）；56%（n=103）的患者达到局部缓解（PR），中位持续缓解时间（mDOR）为 14.8 个月，中位无进展生存期（mPFS）为 16.4 个月。这些患者先前均接受过 T-DM1 治疗，中位治疗线数为 6，几乎穷尽 HER2 阳性乳腺癌治疗手段但仍取得了亮眼的临床数据，显示了其巨大的临床价值。安全性方面间质性肺病/肺炎（ILD）的发生概率是 9%，其中 2.6%是致命性的，ILD 和胚胎毒性被 FDA 列入黑框警告。基于该实验 2019 年 12 月 FDA 批准了 DS-8201 用于治疗既往已经接受 2 种及以上 HER2 靶向疗法的成人不可手术切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌患者。

图表42. DS-8201 后线治疗 HER2 阳性乳腺癌患者
mDOR 达 14.8 个月



资料来源：NEJM，东亚前海证券研究所

图表43. DS-8201 后线治疗 HER2 阳性乳腺癌患者
mPFS 达 16.4 个月

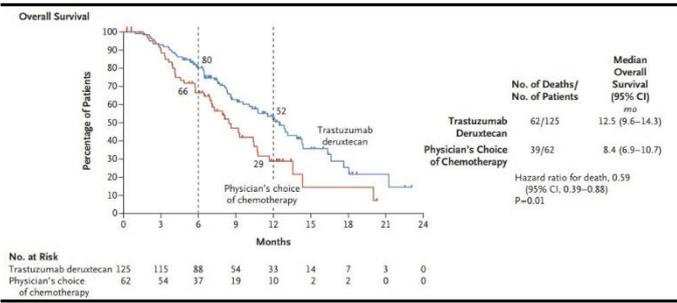


资料来源：NEJM，东亚前海证券研究所

3.4.2. 针对 HER2 阳性转移性胃或胃食管交界处腺癌后线疗法(≥ 三线, DESTINY- Gastric01 试验)

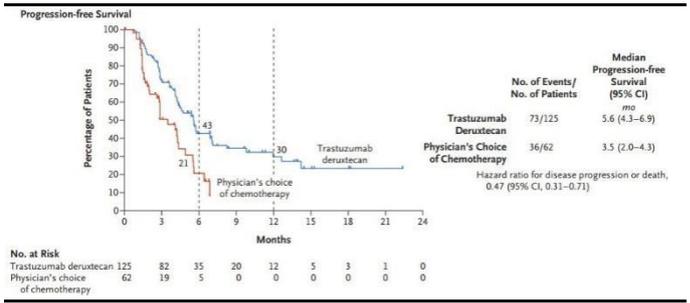
开放标签、多中心、随机 DESTINY-Gastric01 研究显示：对于既往至少接受过二线治疗（包括曲妥珠单抗）的 HER2 阳性胃或胃食管交界处腺癌，DS-8201 组相比于对照化疗组，客观缓解率（ORR）（51.3% vs 14.3%），疾病控制率（DCR）85.7% vs 62.5%；中位总生存期（mOS）12.5 vs 8.9 个月，死亡风险降低 41%，12 个月 OS 率：52.2% vs 29.7%；中位无进展生存期（mPFS）5.6 vs 3.5 个月，疾病进展风险降低 53%。16 例患者（12.8%）发生 T-DXd 相关的间质性肺病（ILD；13 例 1/2 级，2 例 3 级，1 例 4 级，无 5 级），而化疗组未发生。

图表44. 对于 HER2 阳性转移性胃癌患者后线治疗 DS-8201 相比化疗死亡风险降低 41%



资料来源: NEJM, 东亚前海证券研究所

图表45. 对于 HER2 阳性转移性胃癌患者后线治疗 DS-8201 相比化疗疾病进展风险降低 53%

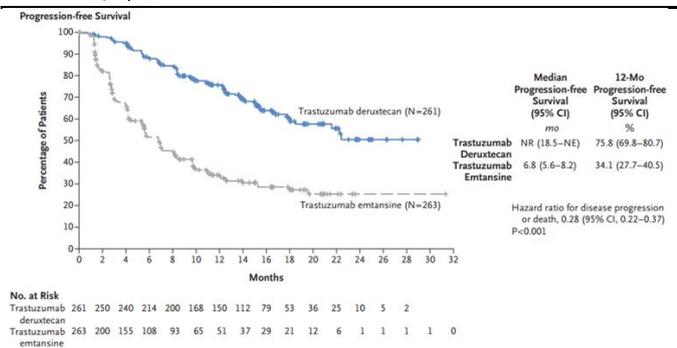


资料来源: NEJM, 东亚前海证券研究所

3.4.3. 针对 HER2 阳性转移性乳腺癌 2 线疗法 (DESTINY-Breast03 试验)

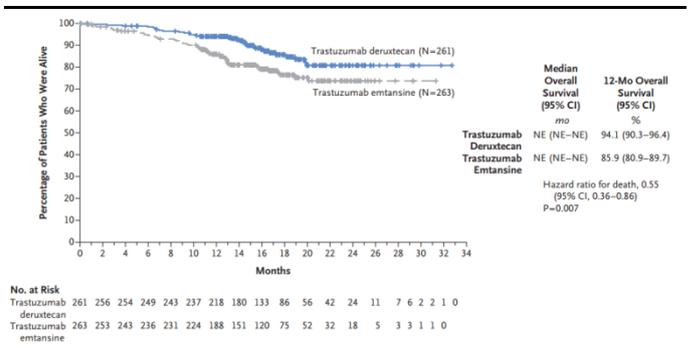
随机、开放标签、DS-8201 和 T-DM1 的头对头 III 期临床试验 DESTINY-Breast03 研究旨在评估二者在既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性。研究结果显示, 在 524 例随机分组的患者中, DS-8201 组和 T-DM1 组 12 个月无进展生存率分别为 75.8% 和 34.1%。12 个月时, DS-8201 组和 T-DM1 组总生存率分别为 94.1% 和 85.9%。DS-8201 组确认的客观缓解率 (ORR) 为 79.7%, 而 T-DM1 为 34.2%。

图表46. DS-8201 组和 T-DM1 组 12 个月无进展生存率分别为 75.8% 和 34.1%



资料来源: NEJM, 东亚前海证券研究所

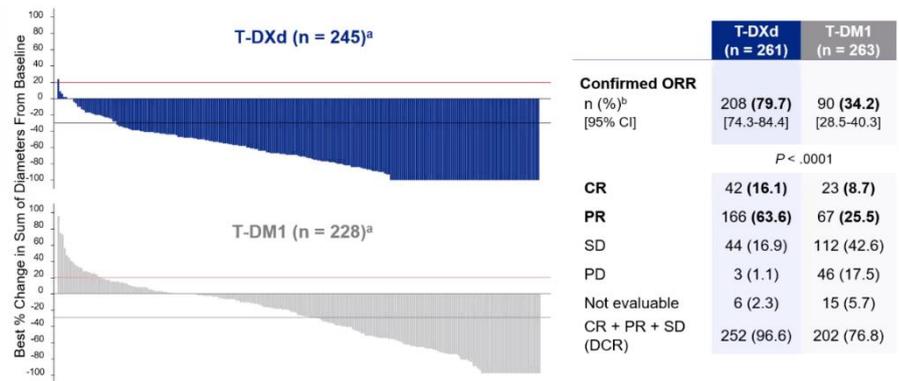
图表47. DS-8201 组和 T-DM1 组 12 个月总生存率分别为 94.1% 和 85.9%



资料来源: NEJM, 东亚前海证券研究所

DS-8201 确认的客观缓解率 (ORR) 为 79.7%, T-DM1 为 34.2%。对 DS-8201 有反应的患者中, 16.1% 达到完全缓解 (CR), 63.6% 达到局部缓解 (PR), 16.9% 疾病稳定 (SD), 1.1% 出现疾病进展 (PD)。调查组和对照组的疾病控制率 (DCR) 分别为 96.6% 和 76.8%。

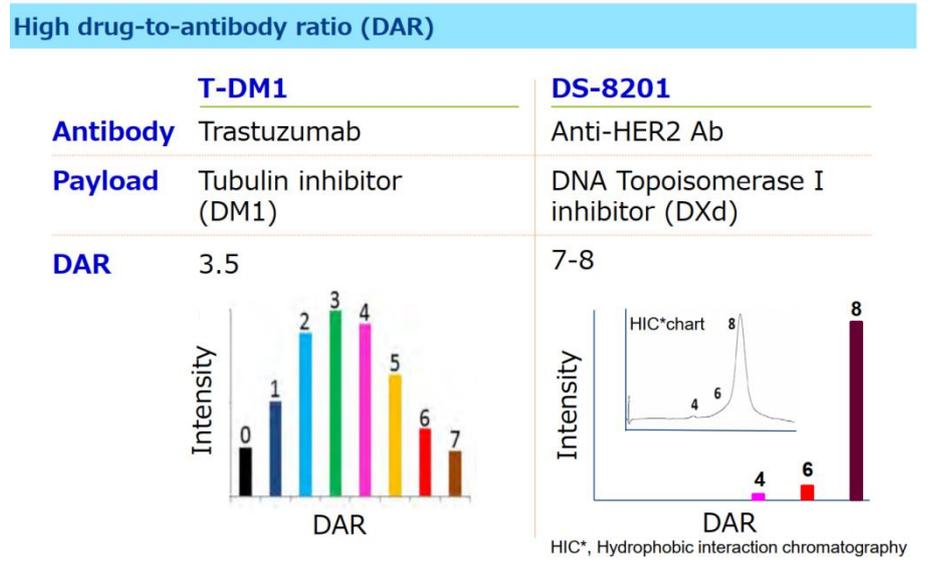
图表48. 针对 HER2 阳性转移性乳腺癌 2 线治疗 DS8201 优于 T-DM1



资料来源：2021 ESMO，东亚前海证券研究所

基于该试验 2022 年 5 月 FDA 批准 DS-8201 用于治疗先前接受过抗 HER2 治疗方案的不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成年患者。可以说 DS-8201 完全瓦解了 T-DM1 作为乳腺癌二线治疗标准疗法的地位，2022 版的 NCCN 指南针对 HER2 阳性、复发性不可切除(局部或区域)或 IV 期(M1) 疾病的全身治疗二线方案的推荐 DS-8201 的级别已经高于 T-DM1。2022 年全国乳腺癌大会暨中国临床肿瘤学会乳腺癌 (CSCO BC) 年会新增 DS-8201 作为曲妥珠单抗治疗乳腺癌失败患者的治疗的 II 级推荐，最高的 1A 证据等级。回溯一下我们可以看到，DS-8201 相比于 T-DM1 的 DAR 更高，载药不仅毒性更强，而且均一性也更好，这成为它胜出的重要原因。

图表49. DS-8201 相比 T-DM1 载药量更多，均一性更好



资料来源：第一三共官网，东亚前海证券研究所

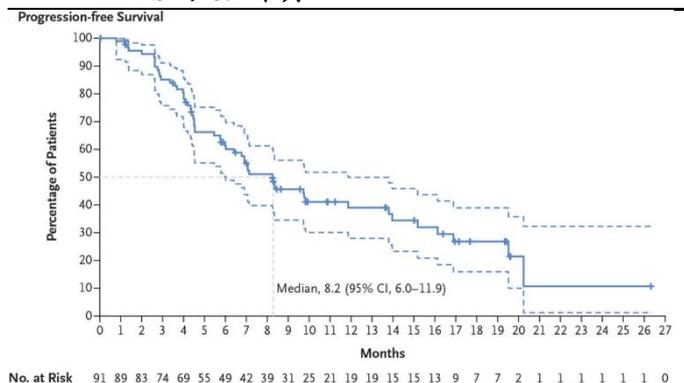
3.4.4. 针对 HER2 突变的非小细胞肺癌后线疗法 (≥三线, DESTINY-Lung01 试验)

开放标签、多中心的 II 期临床试验 (DESTINY-Lung01) 研究显示：对

于标准治疗无效（既往接受治疗的中位数为 2）的转移性 HER2 突变的 NSCLC 患者，截至 2021 年 5 月，中位随访时间为 13.1 个月，接受 Enhertu 治疗的 91 位患者，独立审查委员会确认的客观缓解率（ORR）达到 55%（95% CI, 44-65），疾病控制率（DCR）为 92%（95% CI, 85-97），中位缓解持续时间（mDOR）为 9.3 个月（95% CI, 5.7-14.7），中位无进展生存期（mPFS）为 8.2 个月（95% CI, 6.0-11.9），中位总生存期（mOS）为 17.8 个月（95% CI, 13.8-22.1）。

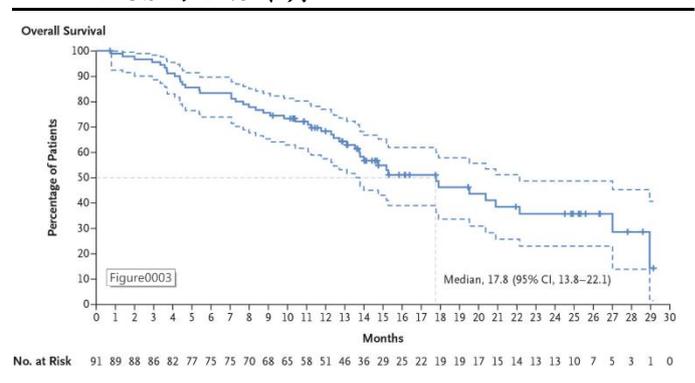
DS-8201 对晚期 HER2 突变的 NSCLC 患者显示出持久的抗肿瘤活性，安全性与先前研究的基本一致。49% 的患者发生 3 级或更高级别的药物相关不良事件，最常见的事件是中性粒细胞减少症（19%）。26% 的患者发生药物相关间质性肺病，并导致 2 名患者死亡。

图表50. DS-8201 治疗 HER2 突变的 NSCLC 患者
mPFS 为 8.2 个月



资料来源：NEJM，东亚前海证券研究所

图表51. DS-8201 治疗 HER2 突变的 NSCLC 患者
mOS 为 17.8 个月



资料来源：NEJM，东亚前海证券研究所

DS-8201 目前已获得 FDA 突破性疗法认定，用于治疗携带 HER2 突变且在铂类药物治疗期间或治疗后发生疾病进展的转移性 NSCLC 患者。

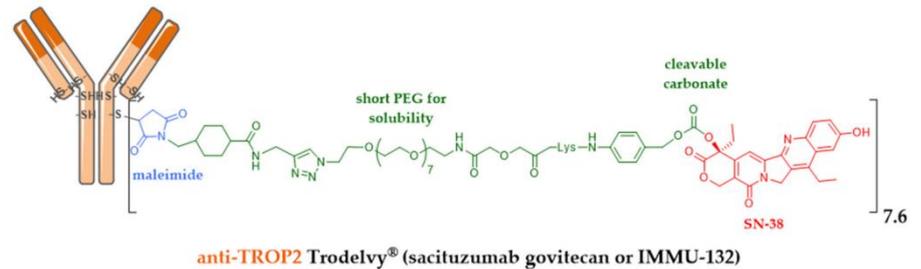
此外，DS-8201 一方面在探索与抗 PD-1 抗体等免疫疗法联用，另一方面还在不断扩大适应症。目前在结直肠癌、三阴性乳腺癌、膀胱癌等癌种中进行临床试验，强悍的临床疗效加上不断扩展的适应症使得 DS-8201 一时间风头无俩，这就是为什么 Nature Reviews Drug Discovery 预测该药将在 2026 年全球销售额达到 62 亿美元，占全球最早上市的 10 款 ADC 药物近 4 成份额的底气所在。

在中国市场，2020 年 12 月 DS-8201 获得 CDE 授予的突破性疗法资格，单药用于既往接受过一种或一种以上治疗方案的 HER2 阳性局部晚期或转移性胃或食管胃结合部(GEJ)腺癌成人患者的治疗。今年 3 月 21 日，DS-8201 在国内的上市申请获得 NMPA 受理。

3.5. 吉利德：Trodelvy 全球首个获批上市的 TROP-2 的 ADC

Trodelvy (Sacituzumab govitecan, 戈沙妥珠单抗) 的原研公司是被吉利德以 210 亿美元收购的 Immunomedics, 该药由靶向 TROP-2 抗原的人源化 IgG1 抗体通过可裂解的连接子与载药拓扑异构酶 I 抑制剂 SN38 偶联而成, 目前是全球唯一一款上市的靶向 TROP-2 的 ADC 药物。

图表52. Trodelvy 化学结构



资料来源：Pharmaceuticals, 东亚前海证券研究所

3.5.1. 针对三阴性乳腺癌后线治疗 (≥三线, ASCENT 试验)

全球性、开放标签、随机 III 期临床试验 ASCENT 比较了 Trodelvy 与化疗单药 (艾日布林、长春瑞滨、卡培他滨或吉西他滨) 治疗复发或难治性转移性三阴性乳腺癌患者的疗效和安全性。Trodelvy 组的中位无进展生存期 (mPFS) 相比于化疗组 4.8 月 VS 1.7 月, 疾病进展风险降低了 57%, 中位总生存期 (mOS) 则是 11.8 月 VS 6.9 月, 死亡进展风险降低了 49%, 客观缓解率 (ORR) 31% VS 4%。

图表53. 针对三阴性乳腺癌后线治疗 Trodelvy 相比于化疗给患者提供了更好的临床获益

Variable	Full Population†	
	Sacituzumab Govitecan (N=267)	Chemotherapy (N=262)
Median progression-free survival (95% CI) — mo	4.8 (4.1–5.8)	1.7 (1.5–2.5)
Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	0.43 (0.35–0.54)	
Median overall survival (95% CI) — mo	11.8 (10.5–13.8)	6.9 (5.9–7.7)
Hazard ratio for death (95% CI)	0.51 (0.41–0.62)	
Objective response — no. of patients (%)§	83 (31)	11 (4)
Complete response	10 (4)	2 (1)
Partial response	73 (27)	9 (3)
Clinical benefit — no. of patients (%)¶	108 (40)	21 (8)
Stable disease — no. of patients (%)	96 (36)	71 (27)
Stable disease for ≥6 mo	25 (9)	10 (4)
Progressive disease — no. of patients (%)	65 (24)	100 (38)
Response could not be evaluated — no. of patients (%)	23 (9)	80 (31)
Median time to response (95% CI) — mo	1.5 (0.7–10.6)	1.5 (1.3–4.2)
Median duration of response (95% CI) — mo	6.3 (5.5–9.0)	3.6 (2.8–NE)
Hazard ratio (95% CI)		

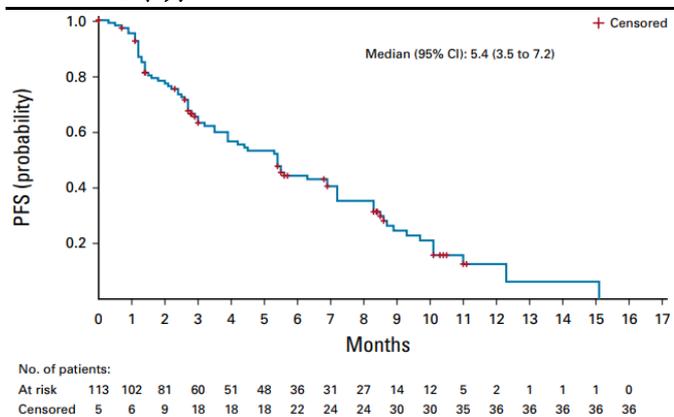
资料来源：NEJM，东亚前海证券研究所

基于 ASCENT 试验的结果 Trodelvy 于 2020 年 4 月被 FDA 批准用于治疗既往已接受至少 2 种疗法的转移性三阴性乳腺癌 (TNBC) 成人患者，它也是首款获得 FDA 批准治疗转移性三阴性乳腺癌患者的靶向 TROP-2 的抗体偶联药物，给 TNBC 患者提供了新的治疗选择。

3.5.2. 针对尿路上皮癌的后线治疗 (≥二线, TROPY-U-01 试验)

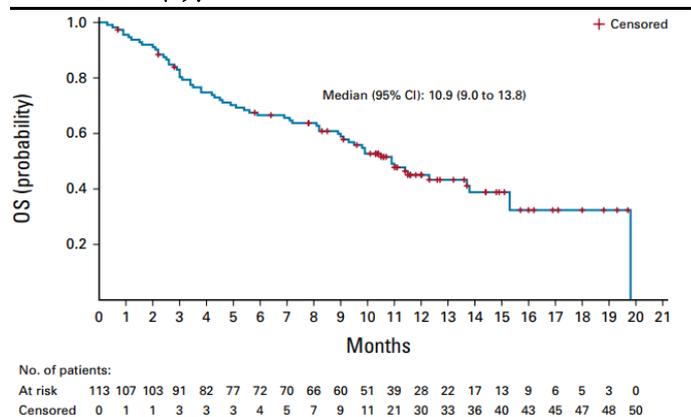
多队列、开放标签、II 期注册研究 IMMU-132-06 结果显示：Trodelvy 针对接受过含铂化疗联合 PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，中位随访 9.1 个月时，客观缓解率 (ORR) 为 27% (95%CI, 19.5 to 36.6)，中位持续缓解时间 (mDOR) 为 7.2 个月 (95% CI, 4.7-8.6 个月)，中位无进展生存期 (mPFS) 为 5.4 个月 (95% CI, 3.5-7.2 个月)，中位总生存期 (mOS) 为 10.9 个月 (95% CI, 9.0-13.8 个月)。

图表54. Trodelvy 后线治疗尿路上皮癌的 mPFS 为 5.4 个月



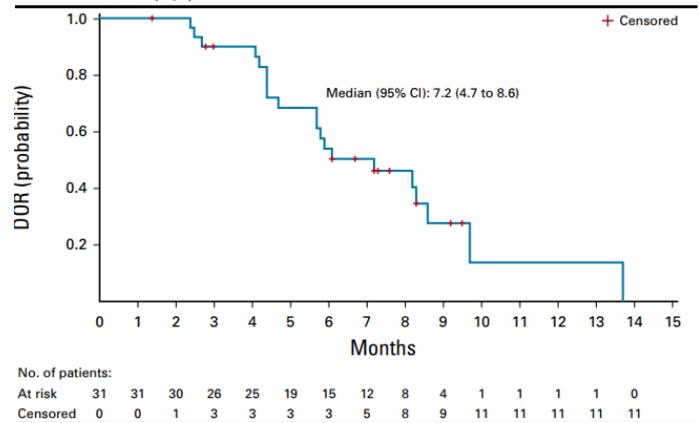
资料来源：J Clin Oncol，东亚前海证券研究所

图表55. Trodelvy 后线治疗尿路上皮癌的 mOS 为 10.9 个月



资料来源：J Clin Oncol，东亚前海证券研究所

图表56. Trodelvy 后线治疗尿路上皮癌的 mDOR 为 7.2 个月



资料来源: J Clin Oncol, 东亚前海证券研究所

基于 TROPY-U-01 试验, 2021 年 4 月, Trodelvy 又被 FDA 加速批准用于治疗含铂化疗联合 PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者。

2022 年 3 月 7 日吉利德公布了 Trodelvy 治疗先前已接受过内分泌治疗、CDK4/6 抑制剂、2 至 4 线化疗方案的 HR+/HER2-转移性乳腺癌患者的临床 3 期 TROPiCS-02 研究 (NCT03901339) 结果: 该研究达到了主要终点, 与化疗组相比, Trodelvy 治疗组无进展生存期 (PFS) 有统计学意义的显著改善。主要终点结果与临床 1/2 期 IMMU-132-01 研究中观察到的结果一致, 安全性结果也与之前的研究一致, 详细的临床数据将在后续的学术会议上公布。

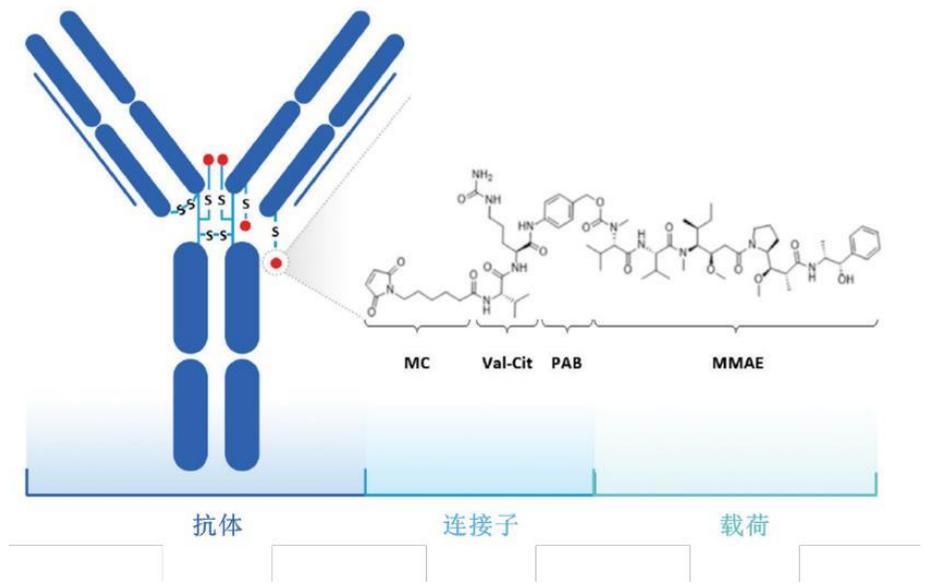
Trodelvy 所靶向的 TROP-2 抗原在多种肿瘤细胞 (如乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌等) 中均大量表达, 理论上该药对这些实体肿瘤均有治疗潜力。目前 Trodelvy 或单药或与抗 PD-1 单抗等药物联用针对转移性非小细胞肺癌等实体瘤开展了多项临床试验探索, 未来具有较大想象空间。

4. 国内重要代表性 ADC 药物

4.1. 荣昌生物: RC48 国内 ADC 药物的先行者

维迪西妥单抗 (RC48) 是一种新型的靶向 HER2 的抗体偶联药物 (ADC), 由重组的人源化 HER2 IgG1 单克隆抗体 Disitamab 通过可裂解的连接子 MC-Val-Cit-PAB 与微管抑制剂单甲基澳瑞他汀 E (MMAE) 偶联而成, DAR=4。

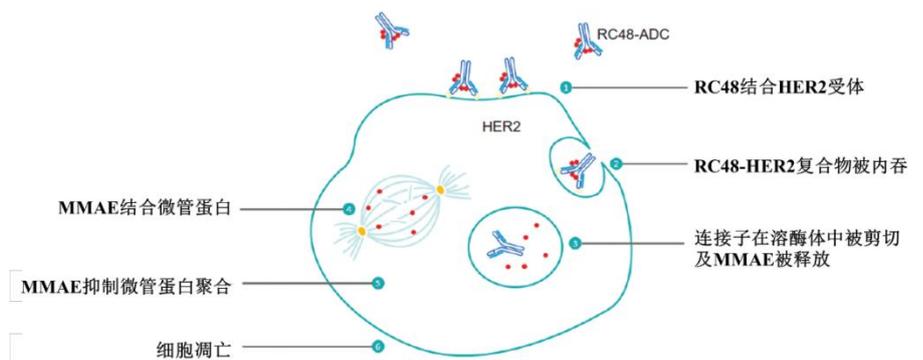
图表57. RC48 化学结构



资料来源：荣昌生物科创板招股说明书，东亚前海证券研究所

RC48 的抗体部分结合至肿瘤细胞表面 HER2 的胞外结构域后，ADC 复合物经细胞内吞并转运到溶酶体，连接子经酶切后释放出微管抑制剂 MMAE，破坏细胞内微管网络，导致有丝分裂细胞周期停止和细胞凋亡。此外，体外研究显示 RC48 可抑制 HER2 受体信号，并具有抗体依赖细胞介导的细胞毒性（ADCC）作用。

图表58. RC48 杀死肿瘤细胞的机理



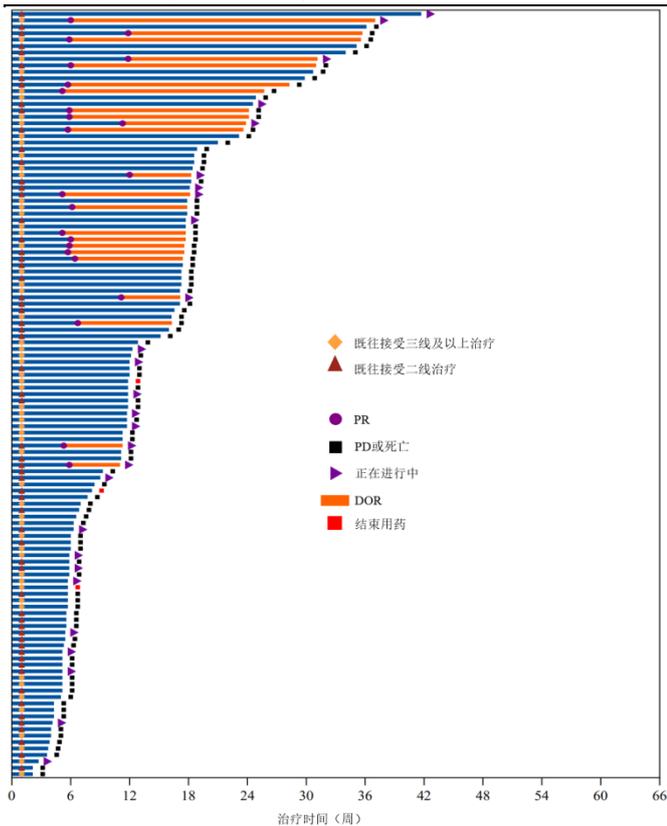
资料来源：荣昌生物科创板招股说明书，东亚前海证券研究所

4.1.1. 针对 HER2 过表达胃癌的后线治疗（≥三线，C008 试验）

开放性、多中心、单臂 II 期的临床试验 C008 研究招募的 127 名至少接受过 2 个系统化疗的 HER2 过表达（定义为 HER2 免疫组织化学检查结果为 2+ 或 3+）局部晚期或转移性胃癌（GC）（包括胃食管结合部腺癌（GEJ））患者，每两周接受一次 2.5mg/kg 的 RC48 治疗，直至发生疾病进展、不可耐受毒性、死亡或患者撤回知情同意书。公司分别于 2019 年 12 月 17 日和

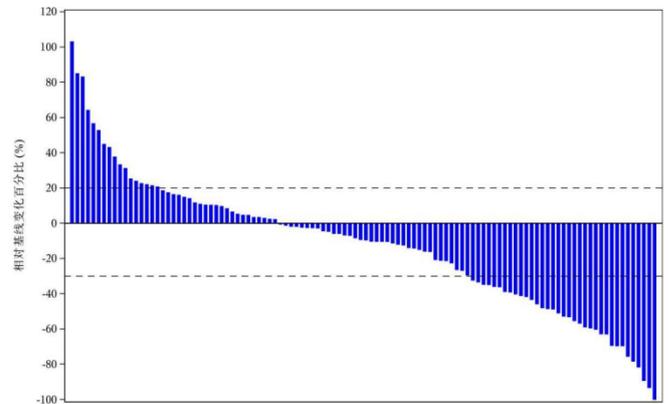
2020年6月22日开展了阶段性临床数据分析,并于2021年1月25日完成了末例受试者入组后12个月的生存随访分析。截至2020年6月22日的阶段性临床数据分析,独立审查委员会评估确认127名患者的客观缓解率(ORR)为24.4%(95%CI: 17.2%、32.8%),中位无进展生存期(mPFS)为4.1个月(95%CI: 3.5、4.8),中位总生存期(mOS)为7.6个月(95%CI: 6.6、9.0)。安全性方面,在127名患者中,最常报告的TRAE为白细胞计数降低(53.5%),脱发(52.8%),中性粒细胞计数降低(49.6%)及乏力(45.7%)。

图59. RC48对入组的GC或GEJ癌症患者的最佳整体缓解效果分布情况



资料来源: 荣昌生物科创板招股说明书, 东亚前海证券研究所

图60. 入组的GC及GEJ肿瘤患者接受RC48治疗后相比基线的靶病变的最佳变化百分比分布



资料来源: 荣昌生物科创板招股说明书, 东亚前海证券研究所

基于该临床试验,RC48于2021年6月获国家药监局附条件批准上市,用于接受过至少两种系统化疗的HER2过表达(IHC2+或IHC3+)局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者的治疗。

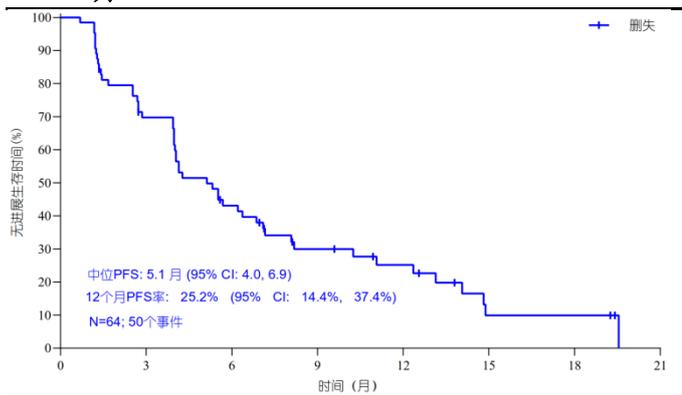
此外,2018年7月FDA授予了RC48用于治疗胃癌的孤儿药资格认定,可在美国享有上市批准后RC48对胃癌的七年市场独占期。公司2020年9月向FDA提交了RC48用于治疗胃癌的II期临床试验的IND,并于2020年11月获得FDA的快速通道资格认定,公司将择机启动该实验。此外,公司未来将择机向欧洲EMA提交RC48治疗胃癌的临床试验申请。

4.1.2. 针对HER2过表达尿路上皮癌后线疗法(≥三线)

RC48单药治疗HER2过表达的尿路上皮癌UC的注册性II期临床试

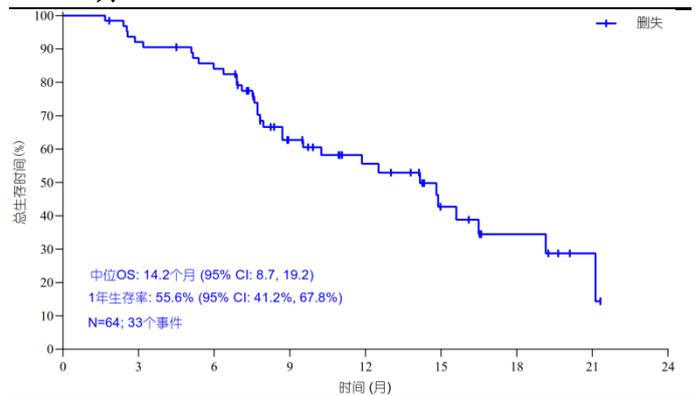
验募集了 64 名 HER2 过表达 (IHC 2+或 3+) 局部晚期转移或不可切除的尿路上皮癌患者的中位年龄为 62.5 岁, 89.1%存在内脏转移, 85.9%曾接受过至少两种化疗 (包括铂类、吉西他滨、紫杉类), 29.7%曾接受过免疫检查点抑制剂治疗。这些患者每两周接受一次 2mg/kg 剂量的 RC48 单药治疗 (静脉滴注), 直至发生疾病进展、不可耐受毒性、主动退出、死亡或申办方终止研究。结果显示: 总客观缓解率 (cORR) 为 50.0% (32/64), 疾病控制率 (DCR) 为 76.6% (49/64)。中位无进展生存期 (mPFS) 为 5.1 个月, 中位总生存期 (mOS) 为 14.2 个月。

图表61. RC48 后线治疗 UC 患者的 mPFS 为 5.1 个月



资料来源: 荣昌生物科创板招股说明书, 东亚前海证券研究所

图表62. RC48 后线治疗 UC 患者的 mOS 为 14.2 个月



资料来源: 荣昌生物科创板招股说明书, 东亚前海证券研究所

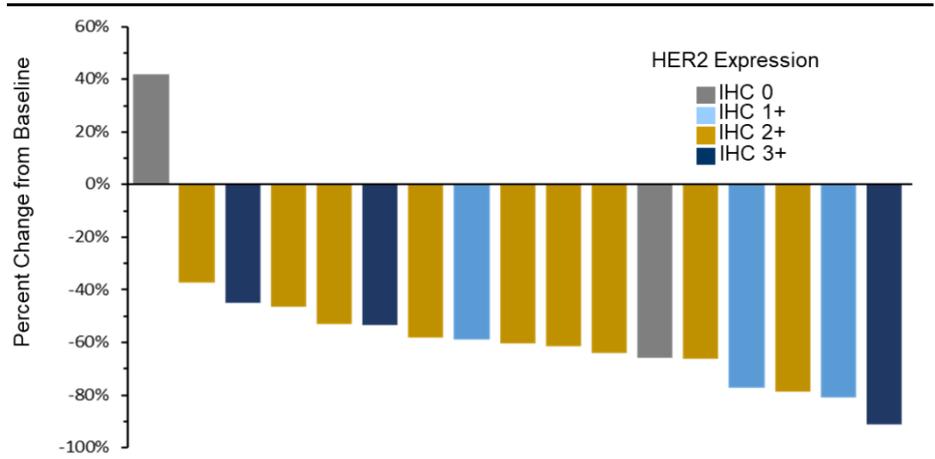
基于该临床试验 RC48 于 2022 年 1 月获得国家药监局附条件批准上市, 用于接受过至少两种系统化疗的 HER2 过表达 (IHC 2+或 IHC 3+) 局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的治疗。

与此同时, RC48 也于 2020 年 4 月获 FDA 批准在美国开展治疗尿路上皮癌的 II 期临床试验, 并在 2020 年 7 月和 2020 年 9 月获得美国 FDA 授予治疗尿路上皮癌的快速通道资格与突破性疗法认定。

4.1.3. 针对不限 HER2 表达状态的尿路上皮癌

公司开展的 RC48 联合特瑞普利单抗治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的 Ib/II 期研究者发起的研究入组了 19 名不限制 HER2 表达状态、无法耐受或拒绝一线含铂化疗的局部晚期转移性或不可切除的尿路上皮癌患者。截至 2021 年 4 月初步结果显示, 在 19 例入组患者中, 共 17 例患者完成了至少 1 次疗效评价, 其中 16 例患者达到缓解, 总客观缓解率 (cORR) 为 94.1% (16/17), 包括 3 例完全缓解 (CR, 其中 2 例为确证的 CR)、13 例局部缓解 (PR, 其中 9 例为确证的 PR)。绝大多数患者 (88.2%) 在第一次疗效评价时 (8±1 周) 出现缓解。对于不同的既往化疗线数、HER2 表达状态, 客观缓解率 (ORR) 较为一致, 其中一线治疗患者 (既往未接受化疗) 的客观缓解率 (ORR) 达到 100% (10/10), HER2 表达患者的客观缓解率 (ORR) 达到 100% (15/15)。

图表63. RC48 联合特瑞普利单抗对不限 HER2 表达状态的 UC 患者具有临床获益

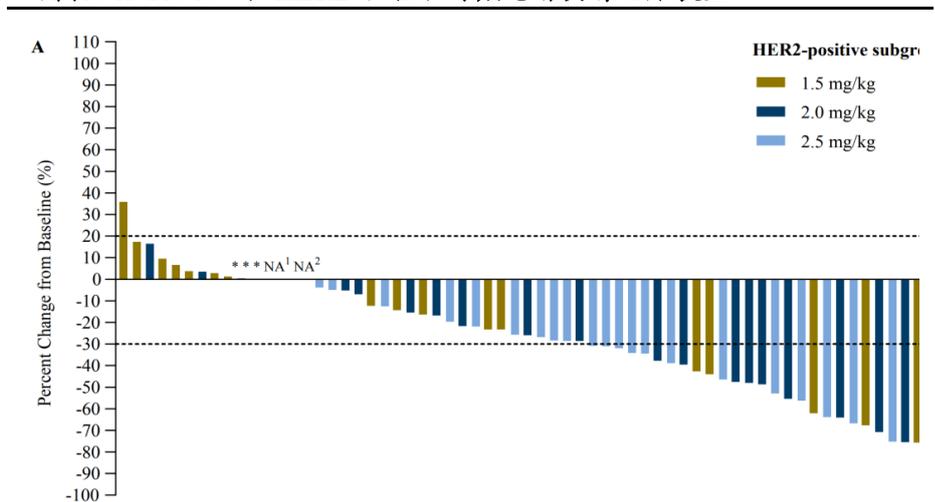


资料来源：荣昌生物科创板招股说明书，东亚前海证券研究所

4.1.4. 针对 HER2 阳性乳腺癌

开放标签、剂量递增的（0.5、1.0、1.5、2.0 及 2.5mg/kg，Q2W）I 期临床试验，共招募及治疗了 70 名 HER2 阳性乳腺癌患者。主要试验终点为评估 RC48 的最大耐受剂量（MTD）、安全性和明确 II 期临床试验的推荐剂量。截至 2020 年 12 月 31 日，结果显示：接受 1.5mg/kg、2.0mg/kg 及 2.5mg/kg 剂量的患者亚组，总客观缓解率（cORR）分别为 22.2%、42.9% 及 40.0%，中位无进展生存期（mPFS）分别为 4.0 个月、5.7 个月及 6.3 个月。

图表64. RC48 对 HER2 阳性乳腺癌患者具有临床获益



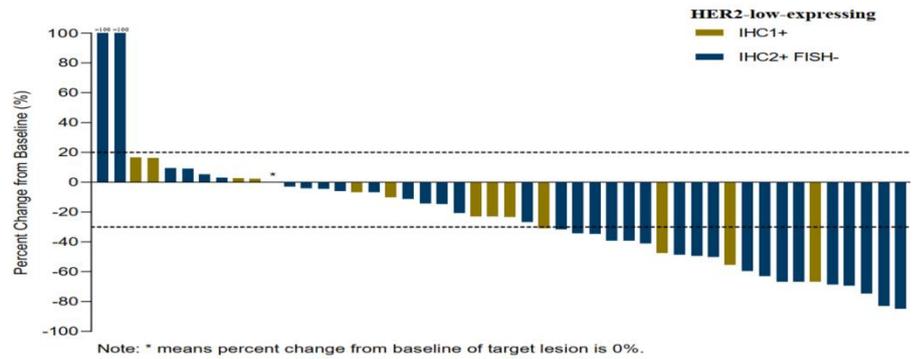
资料来源：荣昌生物科创板招股说明书，东亚前海证券研究所

4.1.5. 针对 HER2 低表达乳腺癌

公司开展的开放标签设计的 Ib 期临床试验，招募了 48 名 HER2 低表达（13 名 IHC 1+队列、35 名 IHC 2+/FISH-队列）乳腺癌患者，均采用一个剂量（2.0mg/kg，Q2W）治疗。结果显示，总客观缓解率（cORR）和

中位无进展生存期 (mPFS) 分别为 39.6%和 5.7 个月，其中 35 名 IHC 2+/FISH-患者的客观缓解率 (ORR) 和中位无进展生存期 (mPFS) 分别为 42.9%和 6.6 个月，13 名 IHC 1+患者的 ORR 和 mPFS 分别为 30.8%和 5.5 个月。RC48 表现出了对 HER2 低表达乳腺癌的良好的治疗潜力，有望填补该巨大的治疗市场的空白。

图表65. RC48 对于对 HER2 低表达乳腺癌具有临床获益



资料来源：荣昌生物科创板招股说明书，东亚前海证券研究所

除 HER2 表达胃癌、尿路上皮癌、乳腺癌之外，荣昌生物还在积极开展 RC48 用于治疗 HER2 表达胆道癌、非小细胞肺癌等多种实体瘤的临床研究。

图表66. RC48 在多种实体瘤中开展了临床试验

候选药物	靶点	方式	适应症	状态 (状态栏显示临床试验地点)							
				临床前	IND	I期	II期	关键III期	NDA/BLA	上市	
维迪西妥单抗 (RC48)	HER2	ADC	HER2表达胃癌	★ 中国						附条件批准上市	2021年6月
			HER2表达尿路上皮癌	▲ 中国						附条件批准上市	2021年12月
			HER2表达尿路上皮癌	● 美国							
			HER2表达胃癌	● 美国							
			HER2低表达乳腺癌	▲ 中国							正在进行注册性临床试验
			HER2阳性存在肝转移乳腺癌	▲ 中国							
			HER2低及不表达尿路上皮癌	中国							
			HER2表达胆道癌	中国							
			HER2表达非小细胞肺癌	中国							
			联合PD-1抗体治疗一线UC/BC	美国							与Seagen合作
多种实体瘤	中国										

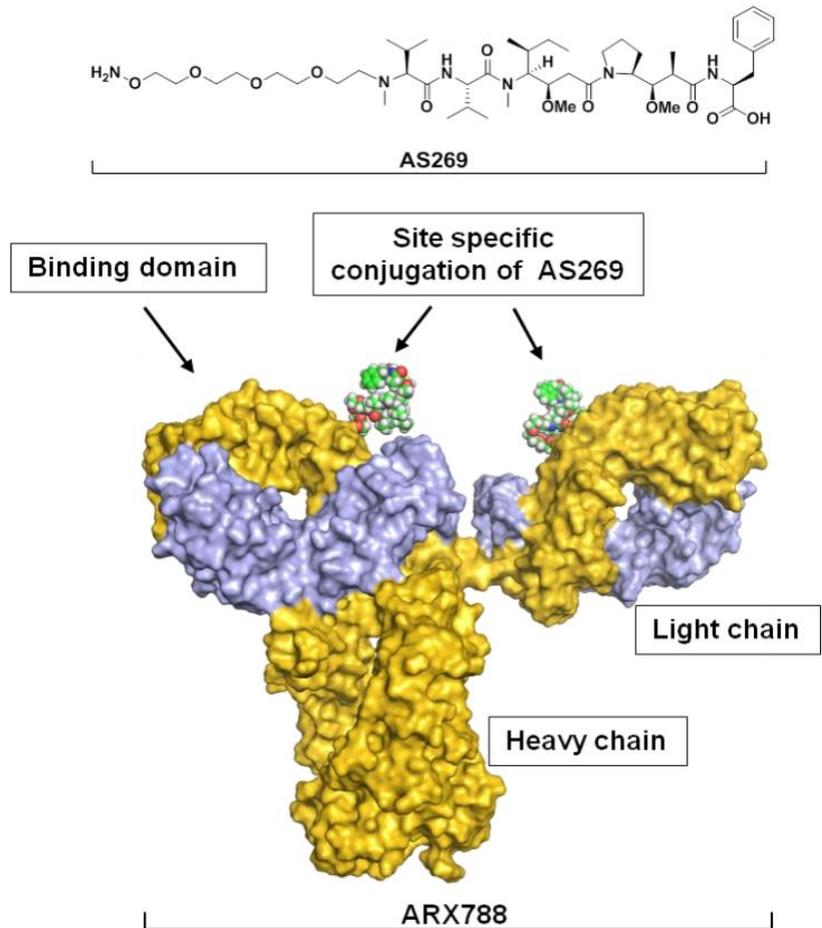
附注：★ = 获得优先审评审批；▲ = 获得突破性疗法认定；● = 获得快速通道资格；■ = 获得孤儿药资格认定

资料来源：荣昌生物官网，东亚前海证券研究所

4.2. 浙江医药：ARX788 有望挑战 DS-8201

浙江医药的 ARX788 是一款 HER2-ADC 药物，于 2013 年 6 月从美国 Ambrx Biopharma 公司引进。ARX788 的抗体部分由安珠单抗的重链有对乙酰苯丙氨酸 (pAF) 121 和对乙酰苯丙氨酸 (pAF) 114 两个插入的非天然氨基酸，pAF 上的酮官能团与载药微管蛋白抑制剂 AS269 的羟胺基团特异性结合形成胍键，从而产生均质的 ADC 药物，pAF-胍键极其稳定，不可切割，体内代谢产物仅有 pAF-AS269，而无游离毒素 AS269，该代谢物可以被 HER2 阳性细胞高效内吞和释放，从而极大提高了有效性与安全性。

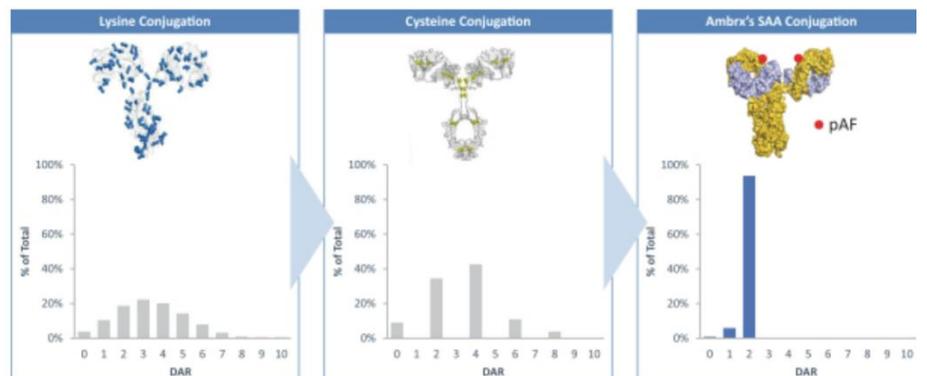
图表67. ARX788 化学结构



资料来源：Ambrx Biopharma 招股说明书，东亚前海证券研究所

Ambrx Biopharma 公司的非天然氨基酸定点偶联技术制备的 ADC 药物 90%以上 DAR 为 2，其余则是 DAR 1，实现了 ADC 药物非常高的均一性水平。临床前研究显示：与传统半胱氨酸偶联产生的 DAR 为 4.5 的 ADC 相比，DAR 为 2 的 ARX788 的抗肿瘤活性更高。

图表68. ARX788 DAR 为 2 的成分占 90%以上剩余成分 DAR 为 1

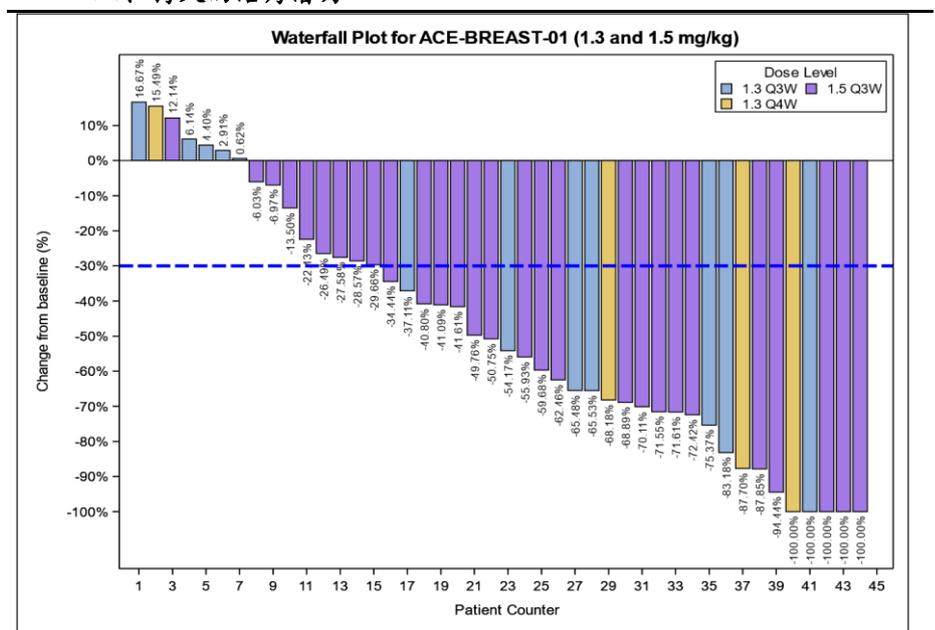


资料来源：Ambrx Biopharma 招股说明书，东亚前海证券研究所

4.2.1. 针对 HER2 阳性晚期或转移性乳腺癌后线治疗 (ACE-Breast-01 试验)

ARX788 在国内进行的针对 HER2 阳性晚期或转移性乳腺癌患者（先前接受的治疗线数中位数为 6）的临床 1 期剂量爬坡研究 ACE-Breast-01 显示，截止到 2021 年 12 月 14 日，ARX788 在 1.5 mg/kg 组中已确认的客观缓解率 (ORR) 为 66% (19/29)，疾病控制率 (DCR) 为 100%，在 1.3 mg/kg 组中已确认的客观缓解率 (ORR) 为 50% (8/16)，疾病控制率 (DCR) 为 88%。瀑布图显示 1.5 mg/kg Q3W 组有 3 名患者，1.3 mg/kg Q3W 组和 1.3 mg/kg Q4W 组各有 1 名患者病变 100% 减少，证明 ARX788 具有快速、深入、持久的治疗肿瘤潜力。目前针对该适应症正在国内开展 II/III 期临床研究。基于良好的临床数据，2021 年 5 月国家药监局 (NMPA) 授予 ARX788 二线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的突破性疗法认定。

图表 69. ARX788 对 HER2 阳性晚期或转移性乳腺癌患者具有快速、深入、持久的治疗潜力



资料来源：Ambrx Biopharma 官网，东亚前海证券研究所

4.2.2. 针对 HER2 阳性晚期胃癌二线疗法 (ACE-Gastric-01 试验)

ARX788 针对先前曲妥珠单抗的治疗失败的 HER2 阳性晚期胃癌（包括胃食管结合部腺癌）患者的 I 期剂量扩增试验 (ACE-Gastric-01) 研究显示，截至 2021 年 4 月 7 日 ARX788 在 1.5 mg/kg 组中已确认的客观缓解率 (ORR) 为 46% (6/13)，疾病控制率 (DCR) 为 46%，在 1.3 mg/kg 组中已确认的客观缓解率 (ORR) 为 43% (3/7)，疾病控制率 (DCR) 为 57%。尚未观察到剂量限制性毒性 (DLT)，也未达到最大耐受剂量 (MTD)，目前针对该适应症正在国内开展 II/III 期临床研究。

4.2.3. 针对泛癌种

在美国和澳大利亚进行的一项 ARX788 针对 HER2 阳性实体瘤（包括乳腺癌、GE/GEJ、NSCLC、卵巢癌、结直肠癌、胆道癌、尿路上皮癌、子宫内膜癌和唾液腺癌）的 I 期剂量递增试验 (ACE-Pan tumor-01) 研究结果

显示，截止到 2021 年 4 月 8 日 ARX788 在 1.5 mg/kg 组中已确认的客观缓解率 (ORR) 为 67% (2/3)，疾病控制率 (DCR) 为 100%，在 1.3 mg/kg 组客观缓解率 (ORR) 未获确认，但疾病控制率 (DCR) 为 100%。而且发现对于既往接受过 T-DM1 和 DS-8201 治疗失败的患者，ARX788 仍能带来临床缓解。

4.3. 科伦药业:A166 兼顾有效性和安全性的第三代 ADC

A166 是第三代靶向 HER2 的 ADC，通过蛋白酶可裂解的连接子将曲妥珠单抗与新型载药微管蛋白的抑制剂 Duo-5 定点偶联。

4.3.1. 针对 HER2 阳性乳腺癌后线治疗

A166 单药治疗经过多线治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者的 I 期剂量扩展研究共募集了 58 例 HER2 阳性乳腺癌患者，这些患者接受抗 HER2 治疗线数为 4，所有患者均接受过曲妥珠单抗士帕妥珠单抗治疗，94.8% 的患者接受过靶向 HER2 的 TKI 治疗，20.7% 的患者接受过 HER2-ADC 治疗。

试验结果显示，截至 2021 年 12 月 10 日，有效性方面：4.8mg/kg 组和 6.0mg/kg 组，客观缓解率 (ORR) 分别 73.91% (17/23; 95% CI, 51.59-89.77) 和 68.57% (24/35; 95% CI, 50.71-83.15)；中位无进展生存期 (mPFS) 分别为 12.30 月 (95%CI, 6.00 -NR) 和 9.40 月 (95% CI, 4.00 -10.40)。4.8 mg/kg 组有 1 例确认完全缓解 (CR) 的患者维持了超过 7 个月。在数据截止时间，仍有 24 例患者 (41.4%) 在继续接受 A166 治疗。

安全性方面：发生 ≥ 3 级治疗相关不良事件为角膜上皮病变 (34.5%)，视力模糊 (22.4%) 和溃疡性角膜炎 (10.3%)。整体不良反应可控，发生眼部不良事件的患者经用药调整和对症治疗后，均可恢复。相比于同靶点已上市的 HER-2 ADC 药物，A166 在安全性方面具有明确的优势。

为更好地平衡疗效和安全性，A166 在 II 期临床研究的推荐剂量为 4.8 mg/kg。截至目前，A166 首发适应症 HER2+乳腺癌关键 II 期多中心注册临床研究已完成入组，正在进行 Pre-NDA 的准备工作。Ib 期拓展试验包括 NSCLC、结直肠癌和胃癌，正快速推进入组。

5. ADC 药物当前面临的挑战

ADC 作为国内继以抗 PD-1 单抗为代表的创新药之后技术成熟度最高的药物发展方向，激发了各大药企的热情，成为兵家必争之地。但药物的研发要实现临床有效性和安全性的统一，不能顾此失彼，Mylotarg 从上市到退市再到重新上市的历程充分说明了安全性在药物研发中的重要性。各大药企分别从 ADC 的各个组成要素切入，以求得到具有高临床价值的 ADC 产品，但 ADC 药物作为一个非常复杂的实体，并非几个要素简单组合一下就对患者具有临床获益，即使现在最新一代 ADC 药物中采用的定点偶联技术也不能保证能研发出疗效良好的产品，代表性的如基因泰克研发的 vadastuximab talirine、AstraZeneca/MedImmune 开发的 MEDI4276 均因安全性问题而折戟沉沙。由此可见，ADC 的开发当前仍面临不少挑战。

5.1. 复杂的药代动力学特征

ADC 给药（主要通过静脉注射）后，主要以结构完整的 ADC、裸抗体和游离的载药三种形式存在于体循环中，随着 ADC 识别靶抗原、内化、

去偶联这三种存在形式处于动态变化中。典型的 ADC 药代动力学特征是结构完整的 ADC 和裸抗体的浓度随着 ADC 的内化和抗体的清除而不断降低。影响抗体清除的因素包括单核吞噬细胞系统和 Fc 受体 (FcRn) 介导的再循环。通过与内吞液泡中的 ADC 结合, FcRn 将 ADC 输出到细胞外区室进行重复利用。因此, 包括结构完整的 ADC 和裸抗体在内的抗体通常比传统小分子药物半衰期更长。至于游离的载药主要在肝脏代谢, 通过尿液或粪便排出体外, 这个过程可能会受到药物相互作用和肝肾功能损害的影响。以上所有因素再加上患者的个体差异性导致难以建立 PK 和 PD 模型来描述 ADC 的临床特征并辅助于新型 ADC 的设计。

5.2. 难以避免的毒副作用

(1) “脱靶、脱肿瘤”相关不利事件似乎主导了大多数现有 ADC 的毒性特征。对现有数据的荟萃分析表明, 不同的载药小分子具有明显的毒性特征, 而且与靶抗原无关。比如 MMAE 与贫血、中性粒细胞减少、周围神经病变相关, DM1 与血小板减少和肝毒性相关, MMAF 和 DM4 与眼部毒性相关。目前已经批准上市的 14 种 ADC 中, 最常见的大于等于 3 级的严重毒副作用是血液毒性, 包括中性粒细胞减少、血小板减少、白细胞减少和贫血。血液毒性、肝毒性和胃肠道反应等脱靶毒性可能与载药过早释放到血液循环、非肿瘤组织或肿瘤微环境中以及载药对健康组织的后续影响有关, 这类毒副作用与常规化疗药物影响快速增殖的健康细胞一致。

(2) ADC 的抗体部分诱导的免疫反应可能会引起继发性损伤, 从而导致肾毒性。

(3) 近来在 HER2 ADC 的研究中发现 ADC 药物会引起潜在的肺毒性作用 (如间质性肺病 ILD), 这个现象应引起注意。在 T-DM1 和 DS-8201 的临床研究中有被报道的与 ILD 相关的几例死亡病例, 但 ILD 的发病机制仍不清楚。肺中的血流量丰富 ADC 停留的时间最长, 这样会造成 ADC 的不良摄取以及血液中的游离载药会诱发肺病如 ILD。

5.3. ADC 的聚集

作为 ADC 的重要组成部分, 抗体在 ADC 的整个全生命周期 (生产、储存、运输) 都有发生聚集的可能性, 抗体一旦聚集不仅会造成产品损失, 还会降低 ADC 与靶抗原的结合能力。外界的物理、化学等多种因素如高温、低 pH 都会导致 ADC 空间结构发生变化, 引起蛋白质聚集。因为暴露在抗体表面的负责抗原特性的氨基酸序列不同, 每种抗体的互补决定区 (CDR) 也不同, 每种抗体的稳定性要求也不同, 给解决蛋白质聚集问题带来了很大挑战。

5.4. 肿瘤靶向和有效载荷释放

相比于传统的化学毒药小分子, ADC 因为偶联了抗体显然分子量要大得多, 这样会造成 ADC 穿透肿瘤微环境达到肿瘤细胞的效率有限。据报道, 静脉注射的 ADC 药物最终能到达肿瘤组织的仅占 2%, 这也就是为什么在设计 ADC 时需要考虑载药的毒性。一方面为了降低其它绝大多数不到达肿瘤组织的剧毒载药带来可能的系统毒性, 抗体与载药之间的连接子要足够稳定, 另一方面为了确保载药进入细胞后能顺利释放, 连接子也不能太稳定, 因此在设计 ADC 的时候需要权衡这一点。ADC 到达肿瘤组织后通过

形成 ADC-抗原复合物内化进细胞内部，酸性可裂解连接子的 ADC 被转运到早期内吞体中，需要蛋白酶裂解的 ADC 会被转运到晚期内吞体和溶酶体中。靶抗原表达的高异质性对于内化到细胞内的 ADC 抗肿瘤活性具有重要意义。在设计 ADC 的时候选用可裂解的非极性载药可以有效穿越细胞膜，更好发挥 ADC 的“旁观者效应”对周围不表达抗原的肿瘤细胞发挥杀伤作用。

5.5. ADC 的免疫原性

ADC 是人工合成的生物大分子药物，对于人体来说同样属于异物，具有诱导免疫原性的潜在风险，若进入人体后的 ADC 诱导产生的抗药物抗体（anti-drug antibody, ADA）与人体内源的蛋白交叉反应会对 ADC 本身的临床疗效产生影响，这在临床研究中必须予以评估。

5.6. 耐药性

（1）抗原相关耐药

一方面是肿瘤细胞表面表达的靶抗原下调使 ADC 缺少识别的靶标无法发挥细胞毒性作用；另一方面靶抗原的高表达使肿瘤细胞表面暴露的 ADC 减少同样会降低 ADC 的有效性比如外周血中表达过高的 CD33 抗原会消耗 Mylotarg，从而限制其在骨髓中的渗透；其次，抗原胞外的结构域被截断或肿瘤微环境中的细胞外基质成分阻挡了肿瘤细胞表面抗原的暴露同样无法使 ADC 无法发挥细胞毒性作用；最后则是抗原配体的存在可以调节肿瘤细胞对 ADC 的敏感性。

（2）肿瘤细胞内吞转运 ADC 功能受损

ADC 需要被肿瘤细胞内吞到细胞内部而发挥疗效，该过程通常通过 clathrin-mediated (CME)、caveolin (CAV1-mediated、clathrin-caveolin 非依赖性内吞等途径完成，倘若肿瘤细胞无法正常内吞 ADC 会产生耐药作用。

（3）溶酶体功能障碍

ADC 进入细胞后到达溶酶体，被其中的酸性化学或者蛋白水解酶裂解释载药发挥细胞杀伤作用。一方面若溶酶体 pH 增加，会抑制蛋白水解酶，从而产生耐药作用，另一方面溶酶体膜对在溶酶体中 ADC 分解代谢产生的底物通透性差，使载药不能进入细胞质从而也会产生耐药作用。

（4）载药转运蛋白

药物转运蛋白 ATP binding cassette (ABC) transporters 或 MDR1 将细胞质的载药从细胞内转运到细胞外使其无法发挥完成细胞杀伤作用。

（5）靶点突变

载药作用的靶标蛋白（如微管蛋白、拓扑异构酶 I 或 RNA 聚合酶 II）结合位点发生突变。

（6）细胞周期

细胞周期动力学可能会影响肿瘤细胞对 ADC 的敏感性。研究发现处于分裂期的白细胞对 Mylotarg 的吸收更敏感，而没有处于分裂期的白细胞不仅吸收 Mylotarg 低效而且对载药刺孢霉素毒性作用不够敏感。

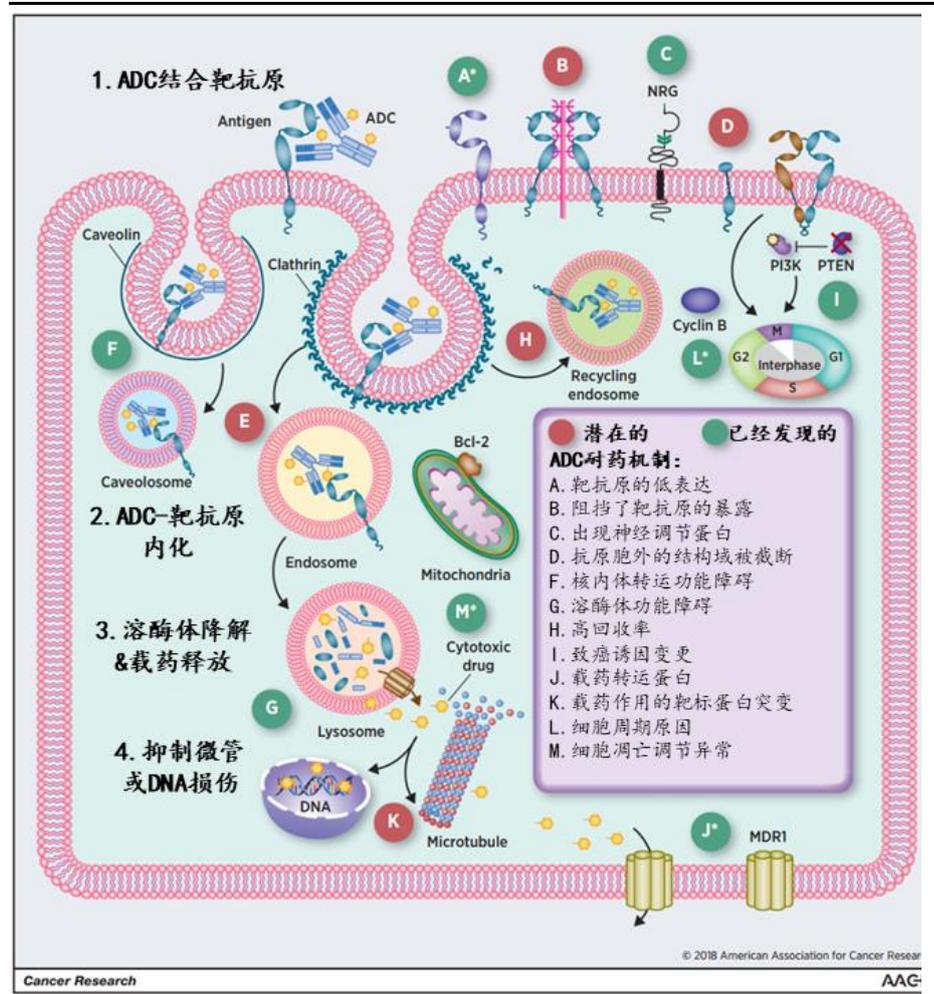
（7）激活信号通路

下游信号通路的激活可能有助于增强肿瘤细胞对 ADC 的耐药性，体外研究发现激活 PI3K/AKT 信号通路使得原代 AML 细胞对 Mylotarg 耐药性增强。

(8) 细胞凋亡调节异常

细胞凋亡调节的变化也会影响 ADC 的敏感性。研究发现无论是促凋亡蛋白 BAX 和 BAK 还是抗凋亡蛋白 BCL-2、BCL-X 都会影响 AML 细胞对 Mylotarg 的敏感性，体内研究显示 BCL-2 蛋白的抑制剂 ABT-263 可以增强 ADC 的活性。

图表70. ADC 的耐药机制



资料来源：Cancer research, 东亚前海证券研究所

6. 后 DS-8201 时代 ADC 药物开发该何去何从？

虽然 DS-8201 在 ADC 时代极具统治力，但回顾历史、分析当下，我们认为 ADC 赛道足够广阔，其他药企还有机会，应坚定信心，迎难而上。ADC 药物集现代制药工业之大成，开辟了肿瘤治疗的新边疆，宣告了立体肿瘤免疫时代已经来临。ADC 技术平台虽然研发壁垒高，但外延价值大，可以组合迭代出丰富的产品组合，极大扩充研发管线，增加企业研发试错的可选项和后续的发展潜力。国内药企在 ADC 研发这一领域可以说开发热情非常之高，从以百奥泰 BAT8001 为代表的第一代简单粗暴模仿罗氏的 T-DM1，到第二代以荣昌生物 RC48 为代表的对抗体、linker、payload 进行有限改良，再到现在大力发展定点偶联技术为代表的第三代 ADC，总体来说保持了持续向好发展的态势。

第一三共的 DS-8201 获批上市以后给全球各大 ADC 开发企业都带来了较大压力，我们看到其竞品无论是 Seagen 的 HER2 TKI 产品 tucatinib 还是罗氏的 HER2 ADC 产品 T-DM1 都受到了 DS-8201 快速成长带来的冲击，或调低销售预期或趁 DS-8201 还未在中国市场上利用时间差降价以快速抢占市场。T-DM1 作为实体瘤治疗领域的标杆性 ADC 药物，是国内众多药企模仿学习的对象，T-DM1 面对 DS-8201 尚且委曲求全，这让众多国内药企情何以堪。但 DS-8201 并非完美无缺，首先从安全性方面来看，在多个适应症中发现 DS-8201 会引发间质性肺炎，具有致死性，被 FDA 列入黑框警告；其次，DS-8201 的价格不友好，在香港购买该药品 7-8 万/月（深蓝观披露），这让绝大多数国内患者望而却步。

回想一下国内第一波以抗 PD-1 单抗研发为代表的创新药浪潮，时间上当时 K 药和 O 药都已经获批上市 1 年多，国内最早的抗 PD-1 单抗产品才进入临床试验申请阶段。除此之外，我们无论是在政策支持、人才储备等各方面相比于现在都相差较多，但最终国产的抗 PD-1 单抗相继开发成功，对于广大肿瘤患者来说拥有了相比于进口药廉价的新的治疗选择，对国内药企来说积累了经验，人才。国产抗 PD-1 单抗价格虽然比进口的 K 药和 O 药便宜，但销售额却占据绝对优势，“薄利多销”策略让国内创新药企在第一波浪潮中站稳了脚跟。国内今天的创新环境相比于当年不可同日而语，无非第一波创新浪潮时国内创新药企的竞争对手是 K 药、O 药，今天则是 DS-8201，因而国内创新药企应该有信心在 ADC 时代同样书写新的辉煌。

创新者生，守旧者亡。面对 DS-8201 的压力，我们看到已经出现了一些苗头有望与之竞争。对于 HER2 阳性乳腺癌的后线治疗新码生物的 ARX788 I 期剂量爬坡研究的结果患者的临床获益率不输于 DS-8201，但安全性却更好；此外，针对 HER2 阳性实体瘤的泛癌种 I 期剂量递增试验中对于既往接受过 T-DM1 和 DS-8201 治疗失败的患者，ARX788 仍能带来临床缓解。同样科伦药业的 A166 针对 HER2 阳性乳腺癌的后线治疗 I 期剂量扩展研究中表现出对患者的临床获益率不输于 DS-8201，而且整体不良反应可控。由此可观，DS-8201 的技术路线并非是 ADC 开发的唯一优化路径，在 ADC 这个领域是可以走出一条差异化发展之路的。

6.1. 靶点多元化

目前无论是全球还是国内 ADC 研发在 HER2 等少数靶点上过度集中，造成严重内卷，靶点布局可以向常规竞争格局良好的靶点、突变蛋白靶点、双靶点方向转移。

6.1.1. 常规竞争格局良好靶点

FR α : FR α 在正常组织中表达较少，但在多种实体瘤中过度表达，目前尚无任何针对 FR α 靶点的药品获批上市。2020 年 10 月，华东医药引进 Immunogen 靶向 FR α 的 ADC 新药 Mirvetuximab Soravtansine 的中国权益，该药也是目前全球开发最快的 FR α ADC 药物，在 FR α 高表达的复发性卵巢癌患者中取得的积极数据有望加速其获批上市，原研公司 Immunogen 正在开展 III 期临床试验。除了华东医药外，针对 FR α ADC 2021 年 12 月天士力引进了 Sutro 公司开发的 STRO-002。STRO-002 是一款第三代定偶联 ADC 药物，DAR 值为 4，产品均一性高，目前 Sutro 公司针对卵巢癌/子宫内膜癌正在开展 I 期临床试验。

Claudin 18.2: 高度组织特异性蛋白，在胃癌中呈现高阳性率，正常生理状态下仅在埋藏于胃粘膜上已分化的上皮细胞中表达，一般药物接触不到，是一种比较理想的靶点。乐普生物与康诺亚合作开发的 CMG901 是全球获 IND 批准的首款 CLDN18.2 靶向 ADC，在中美均取得临床试验资格并且用于治疗复发/难治性胃癌及胃食管结合部腺癌适应症获 FDA 快速通道资格和孤儿药资格，CMG901 目前于实体瘤受试者中处于 I 期剂量递增阶段临床研究。

EGFR: EGFR 在多种肿瘤中过度表达，已成为多种成功上市的治疗药物的活跃靶标，目前尚无靶向 EGFR 的 ADC 产品上市。乐普生物的 MRG003 是目前国内处于临床研究阶段的首创的靶向 EGFR 的 ADC 药物，有望填补 EGFR 靶向药物二线及以上全身性治疗失败的 EGFR 阳性晚期或转移性实体瘤（包括 SCCHN、NPC 及晚期 NSCLC）患者未被满足的医疗需求，在临床上具有广阔应用前景。I 期剂量爬坡和剂量扩展试验的结果显示，MRG003 在 EGFR 阳性头颈部鳞癌（SCCHN）和鼻咽癌（NPC）患者中表现出可管理的安全性特征和有前景的抗肿瘤活性，在结直肠癌中需要进一步探索疗效预测指标，寻找可能的获益人群。研究者目前已在晚期 SCCHN 和 NPC 患者中启动了 II 期临床研究。

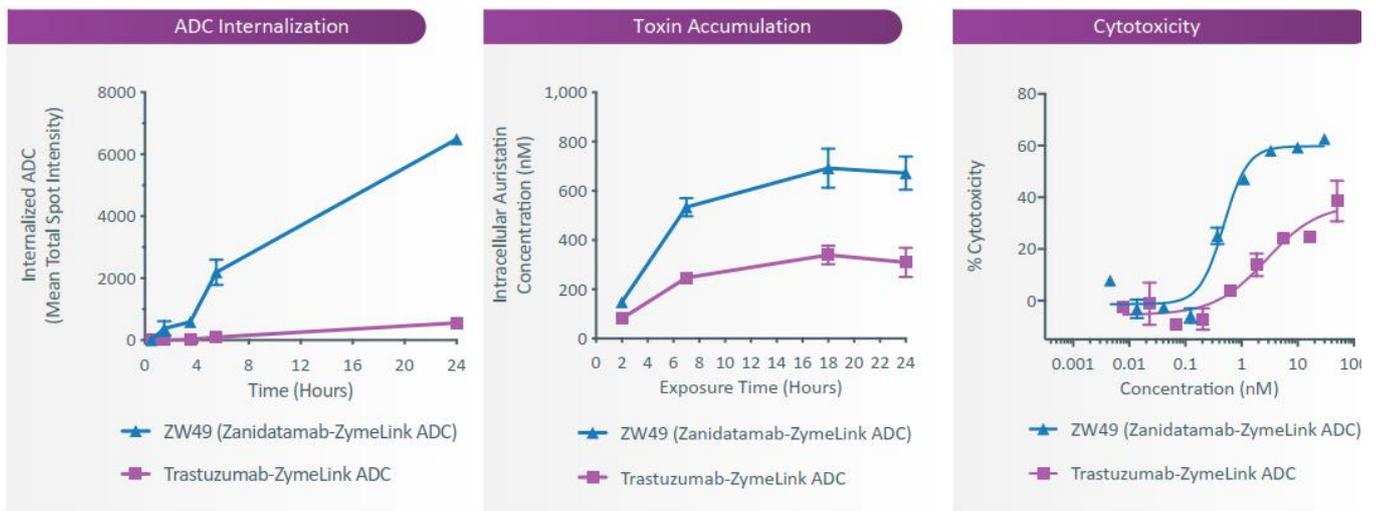
6.1.2. 突变蛋白靶点

突变蛋白比野生型蛋白通常具有更高的泛素化水平意味着更容易被降解，而且它也更容易被细胞内化。如果选用致癌突变蛋白作为靶抗原，不仅可以提高肿瘤治疗的特异性，还可以提高 ADC 的内化水平进而提高临床疗效。

6.1.3. 双靶点

双靶点特异性抗体技术为 ADC 创新带来了新的可能，这种设计可以改善抗体内化并提高肿瘤特异性。Zymeworks 利用其 Azymetric™ 和 ZymeLink™ 技术平台开发的双特异性抗体-药物偶联物(ADC)是在其开发的双靶点特异性抗体 Zanidatamab 基础上偶联了载药 MMAE 而成。ZW49 目前正在进行一项 I 期临床试验，单药治疗局部晚期或转移性 HER2 阳性实体瘤患者。研究发现相比于单靶点特异性抗体 ADC，双靶点特异性抗体 ADC 药物 ZW49 在 HER2 表达的细胞内内化水平更高，募集的载药更多，细胞毒性也更强。

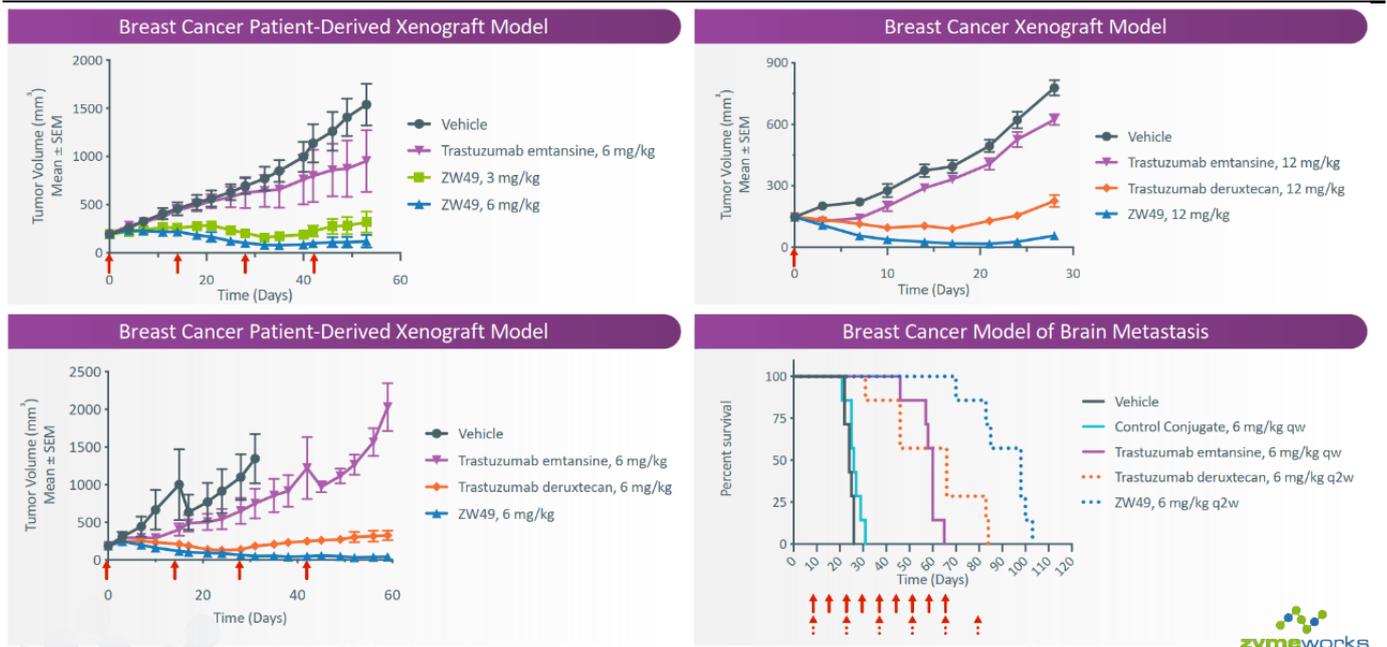
图71. ZW49 比单靶点特异性抗体 ADC 内化水平高细胞毒性强



资料来源: Zymeworks 官网, 东亚前海证券研究所

临床前研究显示, 在乳腺癌中 ZW49 比经典 HER2 单靶点特异性抗体 ADC 药物 T-DM1 抗肿瘤活性更强。

图72. 临床前研究显示 ZW49 比 T-DM1 抗肿瘤活性更强



资料来源: Zymeworks 官网, 东亚前海证券研究所

6.2. 适应症的多元化

目前 DS-8201 在乳腺癌、胃癌、NSCLC 等适应症上表现出了强大的竞争实力, 其他产品在适应症上的布局上, 一方面避免与 DS-8201 “撞车”, 学习 Mylotarg、T-DM1 适应症从后线向前线布局推进, 另一方面要精准匹配适合药物本身的适应症人群。

6.2.1. 避免与 DS-8201 “撞车”

国内 ADC 开发的情况是不少企业不仅在靶点上扎堆, 而且在适应症上也扎堆, 现在 DS-8201 出来后这些“撞车”企业的压力会很大。荣昌生物

之所以能成为第一个国产 ADC 获批的药企，很大程度上归功于适应症的选择。临床急需，竞争格局良好的适应症，不仅在开展临床试验时容易募集患者，节省研发成本，而且会加快研发进度，成功上市后，商业化前景也是可期。像 RC48 针对的胃癌、尿路上皮癌的后线治疗，抑或是 HER2 低表达的乳腺癌都是如此。在适应症的选择上避开 DS-8201 的优势项目，不仅降低将来与 DS-8201 做头对头试验的风险，而且很可能通过单臂或者与化疗做对照就可以申报上市，跑赢竞争对手。

6.2.2. 前线后线治疗全面开花

目前获批的 ADC 大多针对的是适应症的后线治疗，然后逐步尝试前移。通常来说前线比后线的患者人群要多，治疗难度要小，因此药企在考虑适应症布局的时候不仅要盯着后线治疗，还要考虑前线治疗乃至辅助/新辅助治疗。

6.2.3. 精准匹配适应症人群

ADC 药物是通过抗体去识别靶抗原进而杀死肿瘤细胞，但不同肿瘤细胞靶抗原的密度是不同的，对 ADC 的反应也是有差异的，有时候没有观察到临床获益可能只是群体的平均结果掩盖了真相，细分人群中可能存在临床获益。华东医药引进的 ImmunoGen 靶向 FR α 的 ADC 新药 Mirvetuximab Soravtansine，当初作为单药治疗铂耐药卵巢癌的疗效和安全性的临床 III 期研究 FORWARD I，初次分析该临床结果发现不限 FR α 表达状态的全部入组人群中主要临床终点 PFS 与化疗组并无显著性差异，随后却在 FR α 高表达的亚组患者中发现相比于化疗对照组患者具有临床获益。由此可见，在适应症的选择上精准匹配适用人群对于 ADC 的成功开发也至关重要。

6.3. 联合治疗前景广阔

没有一种抗肿瘤药物可以 100% 有效，所以联合不同作用机制的治疗药物以提高临床获益是当下开发肿瘤治疗药物的常用策略。既往研究显示，化疗药物、小分子靶向药物联合抗 PD-1/PD-L1 单抗，疗效通常高于抗 PD1/PD-L1 单药本身。在 ADC 的临床研究中发现了同样的现象，多个临床研究发现 HER2 ADC 联合抗 PD-1 单抗可以显著提高疗效。ADC 类药物也可与小分子或大分子抗血管生成药物联合使用。但值得注意的是，ADC 本身携带细胞毒性分子，如果与其他化疗药物联合使用，反而会增加安全隐患，因此化疗药物通常不作为 ADC 的首选联合治疗策略。ADC 通常的联合给药策略如下：

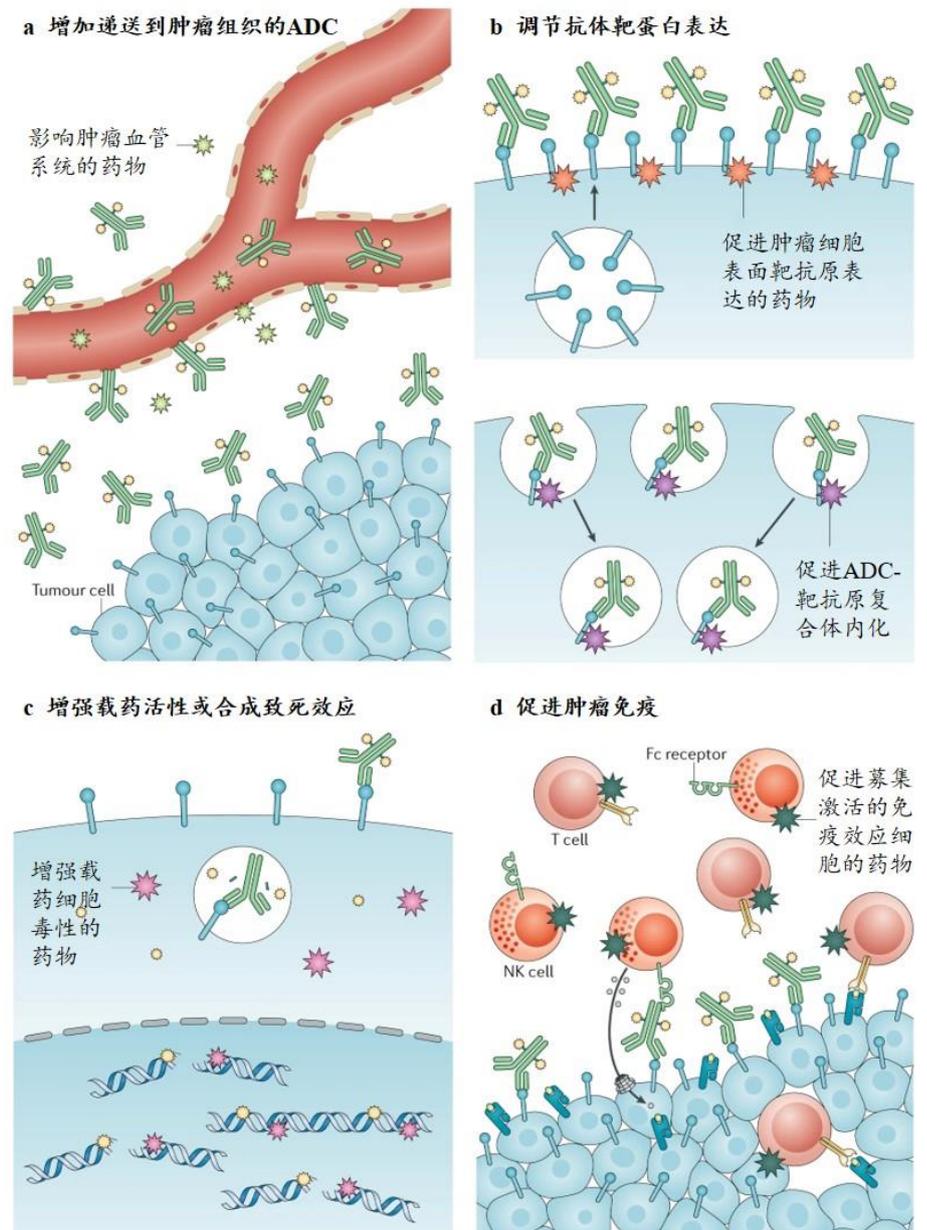
(1) 抗血管生成剂（如靶向 VEGF 信号通路），在一定程度上会改变肿瘤血管系统，从而改善 ADC 向肿瘤组织的递送，增强 ADC 的细胞毒性作用；

(2) 促进肿瘤细胞表面靶抗原表达的药物可能会促进抗体-抗原结合，或者促进 ADC-靶抗原复合体内化的药物会增加肿瘤细胞摄取 ADC 从而增强细胞毒性；

(3) 与 ADC 的载药可以形成互补机制或合成致死作用的其他药物可以进一步增强载药的细胞毒性；

(4) 促进募集激活的免疫效应细胞的药物可以增强抗体依赖性细胞毒性作用或细胞介导的肿瘤识别和免疫效应功能，有助于增强 ADC 诱导的肿瘤杀伤作用。

图表73. ADC 常用联合给药策略



资料来源：Nature reviews Clinical Oncology，东亚前海证券研究所

6.4. 泛偶联（XDC）极大丰富 ADC 的发展空间

时至今日，随着技术的进步 ADC 不仅在结构上早已突破经典的抗体+连接子+载药模式，核素偶联药物（RDC）、小分子偶联药物（SMDC）、多肽偶联药物（PDC）、双环肽偶联药物、免疫刺激偶联药物（ISAC）、抗体偶联 siRNA、细胞偶联抗体（AOC）、多弹头 ADC 等新概念 ADC 药物如雨后春笋般冒出来，而且在应用场景上已不再局限于治疗肿瘤，自身免疫疾病等其他适应症也成为新的开发热土。因而，掌握 ADC 平台型技术的企业可以发挥的空间非常大，将在这个领域大展拳脚。

泛偶联将小分子药物与生物大分子药物交叉组合在一起，使候选药物分子的数量呈指数级爆炸增长，可以想象制药工业将迎来蓬勃发展的新时代。但到目前为止，除了少数几个多肽/核素偶联药物获批上市（诺华的治

疗胃肠胰腺神经内分泌肿瘤 Lutetium Lu 177 dotatate、Oncopeptides 公司的治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的 Pepaxto、诺华的治疗 PSMA 阳性晚期前列腺癌的 Lu 177 vipivotide tetraxetan) 之外，泛偶联药物还处于早期探索阶段，发展并不乐观。Mersana Therapeutics 的靶向 NaPi2b 的用于治疗卵巢癌的多弹头 ADC 药物 Upifitamab Rilsodotin，DAR 高达 10-12，临床 I 期中期数据显示该药引发了严重的毒副作用，而且量效关系相反。Bolt Therapeutics 的 HER2-TLR7/8 ISAC 药物针对 HER2 阳性实体瘤的早期临床试验数据显示患者的临床获益率很低，40 例可评估患者中总缓解率 ORR 仅为 2.5%。同样致力于开发 ISAC 药物的 Silverback Therapeutics 的 SBT6050 与 K 药联用治疗 HER2 阳性实体瘤的临床 I 期数据显示，患者的临床获益率也很低，14 例可评估患者中总响应率 ORR 仅 7%。总而言之，泛偶联是一个新的制药思路，给制药企业带来了更多探索的可能性，可以帮助制药企业走出一条差异化发展之路。

6.5. 小结

组成 ADC 的四大要素的理想特征是：

- (1) 抗体：靶向肿瘤特异抗原二者亲和力高，细胞内化效率高、无免疫原性；
- (2) 连接臂：血液循环中稳定，细胞内可快速裂解；
- (3) 连接方式：定点偶联，产生的 ADC 均一性高；
- (4) 载药：毒性强，IC50 值在 0.01-0.1nM；水溶性强；血清中稳定。

但在实际开发中我们不可能把每种最优的要素全部集合在一起，因为 ADC 本身是一个非常复杂的结构实体，CMC 的可行性和难度对于最终能否开发出来一款成功的 ADC 药物起了决定性作用。

正如每个人都有自己的能力圈，只能赚自己认知范围内的钱一样。对于 ADC 来说也是如此，不存在一款药物可以通吃绝大多数适应症也不仅仅只存在一种研发范式。不同的癌种微环境不同，靶标不同，选用何种抗体、载药、连接子、连接方式都不可能照搬其他癌种的做法，ADC 研发的根本原则就是立足于适应症本身，实现安全性和有效性的有机统一，尽可能提高患者的治疗窗口。所以，泛偶联时代其他药企仍然可以走出一条差异化发展之路。充分发挥自身优势，遵循根本原则，满足未被满足的临床需求，只要在某一点上取得突破可能就会有惊喜。后 DS-8201 时代，面对眼下肉眼可见的压力，反而可以倒逼国内药企思考做真正的创新与优化设计，并最终转化为临床上的高临床价值药物。

7. 投资建议

7.1. 关注靶点、适应症差异化布局，研发进度领先的 ADC 药物开发企业

ADC 药物集现代制药工业之大成，开辟了肿瘤治疗的新边疆，宣告了立体肿瘤免疫时代已经来临。ADC 药物兼具抗体的高特异性和细胞毒素的高抗肿瘤活性，同时因其定向释放的特性，安全性也更加可控。此外，由于 ADC 的本质是小分子药物与生物大分子药物的交叉组合，这样就会造成候选药物分子的数量呈指数级爆炸增长，让这个领域充满了巨大的想象空间。从研发角度来看，无论是全球还是中国的 ADC 开发都表现出靶点和适

应症的扎堆的态势。为了避免 PD-1 时代“百团大战”使得后来者举步维艰的现象重现，特别是在 ADC 时代还需应对 DS-8201 强大统治力的背景下，朝靶点多元化（包括常规竞争格局良好靶点、突变蛋白靶点、双靶点），适应症多元化（包括避免与 DS-8201 “撞车”、前线后线治疗全面开花、精准匹配适应症人群），联合治疗（包括抗血管生成剂、促抗原表达药物、与载药具有互补或合成致死作用药物、促进募集激活的免疫效应细胞的药物如抗 PD-1 单抗）方向发展，且研发进度领先的企业才能在后 DS-8201 时代抓住 ADC 时代的创新浪潮。**靶点、适应症差异化布局，研发进度领先的 ADC 药物开发代表性企业：荣昌生物、浙江医药、科伦药业。**

7.2. 关注拥有 ADC 技术平台优势的企业

随着技术的进步，偶联药物在结构上已突破经典的 ADC 即抗体+连接子+载药模式，核素偶联药物（RDC）、小分子偶联药物（SMDC）、多肽偶联药物（PDC）、双环肽偶联药物、免疫刺激偶联药物（ISAC）、抗体偶联 siRNA、细胞偶联抗体（AOC）、多弹头 ADC 等新概念 ADC 药物如雨后春笋般冒出来，而且在应用场景上已不再局限于治疗肿瘤，自身免疫疾病等其他适应症也成为新的开发热土。因而，拥有 ADC 技术平台的企业无论在药物本身的结构上还是在适应症上可以快速迁移，不断推出新的候选药物，充实研发管线。**拥有 ADC 技术平台优势的代表性企业：荣昌生物、恒瑞医药、多禧生物、乐普生物。**

7.3. 关注提供 ADC 研发一体化服务的 CXO 企业

历经百年发展，ADC 现已进入逐步进入成熟期，全球已获批 14 款 ADC 药物，2021 年全球销售额突破 50 亿美元，市场还在逐步培育中，预计 2030 年全球市场将达 207 亿美元（医药魔方，乐普生物招股说明书）。作为目前肿瘤治疗领域的热点研究方向之一，全球 ADC 相关的交易、融资热度持续上升。国内企业对 ADC 药物的开发热情非常之高，中国连续 5 年排在全球 ADC 交易受让方公司所在地区第一名，目前国内在研的处于不同研发阶段的 ADC 项目高达 456 项（医药魔方），绝大多数则处于临床前和临床早期，而执行这些项目的参与者大多是研发实力较弱的 biotech。ADC 药物本身结构复杂，毒理、药理、药代、耐药等的探究仍是 ADC 开发的重要挑战，高技术壁垒遍布临床前到临床研发的各个环节，对于 biotech 显然无法独立完成这些所有挑战，因而对于能提供一体化 ADC 研发服务的 CXO 企业的需求是非常庞大的。**可以提供 ADC 研发一体化服务的 CXO 代表性企业：药明生物、皓元医药、美迪西。**

8. 风险提示

研发失败风险。医药行业具有高研发投入的属性，公司在决定投入研发产品之前，不能保证百分之百成功，很有可能投入大量人力物力资金最后失败，造成研发不及预期。

政策波动风险。医药板块受政策影响较大，集采、医保等相关政策对药械价格的影响很大，若政策波动较大，超预期，存在药械降价风险，会对公司业绩产生较大影响。

资本市场融资环境恶化，企业现金流紧张。目前医药行业一级市场和二级市场融资环境较为恶劣，ADC 开发需要高研发投入，对企业的融资能力要求较高，而大多数 biotech 几乎没有商业化产品造血，在当前的市场环境之下很有可能现金流枯竭，从而无法继续推进研发管线。

特别声明

《证券期货投资者适当性管理办法》、《证券经营机构投资者适当性管理实施指引（试行）》已于 2017 年 7 月 1 日起正式实施。根据上述规定，东亚前海证券评定此研报的风险等级为 R3（中风险），因此通过公共平台推送的研报其适用的投资者类别仅限定为专业投资者及风险承受能力为 C3、C4、C5 的普通投资者。若您并非专业投资者及风险承受能力为 C3、C4、C5 的普通投资者，请取消阅读，请勿收藏、接收或使用本研报中的任何信息。因此受限于访问权限的设置，若给您造成不便，烦请见谅！感谢您给予的理解与配合。

分析师声明

负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。负责准备本报告的分析师获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户的反馈、竞争性因素以及东亚前海证券股份有限公司的整体收益。所有研究分析师或工作人员保证他们报酬的任何一部分不曾与，不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

分析师介绍

汪玲，东亚前海证券研究所大消费组长兼食品饮料首席。中央财经大学会计系。2021 年加入东亚前海证券，多年消费品研究经验，善于从行业框架、产业发展规律挖掘公司价值。

投资评级说明

东亚前海证券行业评级体系：推荐、中性、回避

推荐： 未来 6—12 个月，预计该行业指数表现强于同期市场基准指数。

中性： 未来 6—12 个月，预计该行业指数表现基本与同期市场基准指数持平。

回避： 未来 6—12 个月，预计该行业指数表现弱于同期市场基准指数。

市场基准指数为沪深 300 指数。

东亚前海证券公司评级体系：强烈推荐、推荐、中性、回避

强烈推荐： 未来 6—12 个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数涨幅在 20% 以上。该评级由分析师给出。

推荐： 未来 6—12 个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数涨幅介于 5%—20%。该评级由分析师给出。

中性： 未来 6—12 个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数变动幅度介于 -5%—5%。该评级由分析师给出。

回避： 未来 6—12 个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数跌幅在 5% 以上。该评级由分析师给出。

市场基准指数为沪深 300 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。

免责声明

东亚前海证券有限责任公司经中国证券监督管理委员会批复，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告由东亚前海证券有限责任公司（以下简称东亚前海证券）向其机构或个人客户（以下简称客户）提供，无意针对或意图违反任何地区、国家、城市或其它法律管辖区域内的法律法规。

东亚前海证券无需因接收人收到本报告而视其为客户。本报告是发送给东亚前海证券客户的，属于机密材料，只有东亚前海证券客户才能参考或使用，如接收人并非东亚前海证券客户，请及时退回并删除。

本报告所载的全部内容只供客户做参考之用，并不构成对客户的投资建议，并非作为买卖、认购证券或其它金融工具的邀请或保证。东亚前海证券根据公开资料或信息客观、公正地撰写本报告，但不保证该公开资料或信息内容的准确性或完整性。客户请勿将本报告视为投资决策的唯一依据而取代个人的独立判断。

东亚前海证券不需要采取任何行动以确保本报告涉及的内容适合于客户。东亚前海证券建议客户如有任何疑问应当咨询证券投资顾问并独自进行投资判断。本报告并不构成投资、法律、会计或税务建议或担保任何内容适合客户，本报告不构成给予客户个人咨询建议。

本报告所载内容反映的是东亚前海证券在发表本报告当日的判断，东亚前海证券可能发出其它与本报告所载内容不一致或有不同结论的报告，但东亚前海证券没有义务和责任去及时更新本报告涉及的内容并通知客户。东亚前海证券不对因客户使用本报告而导致的损失负任何责任。

本报告可能附带其它网站的地址或超级链接，对于可能涉及的东亚前海证券网站以外的地址或超级链接，东亚前海证券不对其内容负责。本报告提供这些地址或超级链接的目的纯粹是为了客户使用方便，链接网站的内容不构成本报告的任何部分，客户需自行承担浏览这些网站的费用或风险。

东亚前海证券在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或进行证券交易，或向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务在内的服务或业务支持。东亚前海证券可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

除非另有说明，所有本报告的版权属于东亚前海证券。未经东亚前海证券事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式更改、复制、传播本报告中的任何材料，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有在本报告中使用的商标、服务标识及标记，除非另有说明，均为东亚前海证券的商标、服务标识及标记。

东亚前海证券版权所有并保留一切权利。

机构销售通讯录

地区	联系人	联系电话	邮箱
北京地区	林泽娜	15622207263	linzn716@easec.com.cn
上海地区	朱虹	15201727233	zhuh731@easec.com.cn
广深地区	刘海华	13710051355	liuhh717@easec.com.cn

联系我们

东亚前海证券有限责任公司 研究所

北京地区：北京市东城区朝阳门北大街8号富华大厦A座二层

邮编：100086

上海地区：上海市浦东新区世纪大道1788号陆家嘴金控广场1号27楼

邮编：200120

广深地区：深圳市福田区中心四路1号嘉里建设广场第一座第23层

邮编：518046

公司网址：<http://www.easec.com.cn/>