



德邦证券
Topsperity Securities

2024年4月24日
证券研究报告 | 行业深度

大交易频频，叶酸受体（FR α ）ADC 有什么魅力？

---靶点图鉴系列报告

证券分析师

姓名：李霁阳

资格编号：S0120523080003

邮箱：lijy7@tebon.com.cn



FR α ADC获FDA完全批准，并购大交易引关注

- **101亿美金，艾伯维收购ImmunoGen。** 2023年11月30日，艾伯维（AbbVie）与ImmunoGen宣布达成最终协议，艾伯维将以总额达约101亿美元收购ImmunoGen，获得其可治疗卵巢癌的、全球首款FR α 抗体偶联药物（ADC）Elahere，并将ImmunoGen的新一代ADC管线补充艾伯维现有ADC平台与管线。除了Elahere外，ImmunoGen的后续研发管线还有CD123 ADC、ADAM9 ADC等。**2022年11月，美国FDA加速批准Elahere上市**，作为单药疗法，治疗FR α 高表达、对含铂疗法耐药的经治晚期卵巢癌患者。**自上市后放量迅速**：根据immunogen公司财报，2023年一季度的销售额为2950万美元，二季度为7740万美元，第三季度美国净销售额为1.052亿美元，前九个月销售额达到2.12亿美元。**3月22日艾伯维宣布，FDA已完全批准ELAHERE®**用于治疗叶酸受体 α （FR α ）阳性、铂耐药的卵巢、输卵管或原发性腹膜上皮癌成人患者，这些患者既往最多接受过三种治疗方案。
- **18亿美金，普方生物被全现金收购。** 2024年4月3日，Genmab和ProfoundBio（普方生物）共同宣布签署了一项确定性协议，Genmab将以18亿美元现金交易收购ProfoundBio。此次收购将使Genmab在全球范围内拥有三个临床开发候选药物的权利，包括rinatabart sesutecan（Rina-S），以及ProfoundBio的新型抗体-药物偶联物（ADC）技术平台。**Rina-S是一种新型的、下一代的、潜在的同类最佳Topo1 ADC，靶向叶酸受体 α （FR α ），正在开发中，用于治疗卵巢癌和其他实体瘤。**
- Elahere的大卖，艾伯维收购ImmunoGen的金额更是突破百亿美金，普方生物被全现金收购，FR α 相关交易多次进入投资人视野；FR α 赛道拥入更多玩家，**FR α ADC药物目前竞争格局良好，仅有Elahere在FDA获批，四代ADC中（TPO1，低毒高DAR值），仅有阿斯利康、百奥泰、普方产品处于临床开发阶段，预计相较于Elahere 将有更优异的疗效和更广泛的患者应用群体。**
- **投资建议**：建议关注FR α ADC进展领先的药企 **百奥泰、华东医药、天士力**等
- **风险提示**：临床开发失败风险，竞争格局加剧风险，销售不及预期风险、行业政策风险等

目录 CONTENTS

- 01 FR α 靶点及适应症介绍
- 02 ELAHERE FDA获批，华东医药引进
- 03 ADC研发火热，格局如何？
- 04 风险提示

01

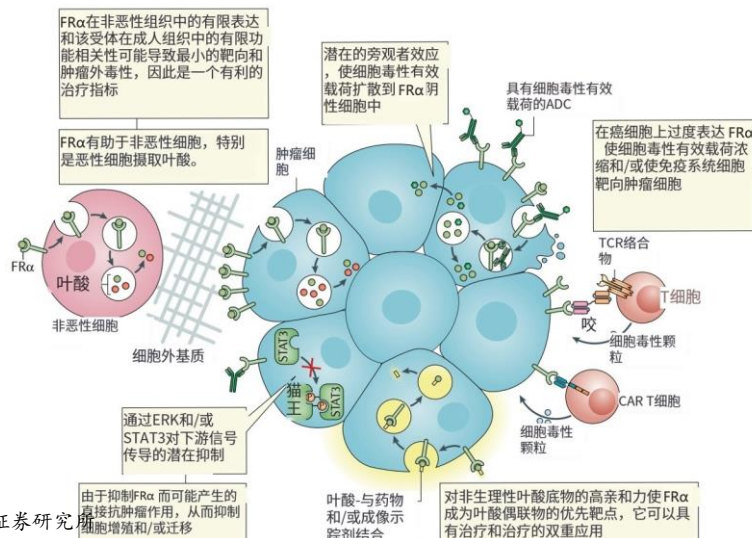
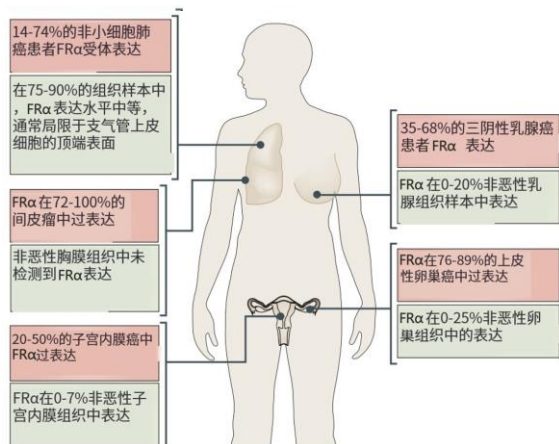
FR α 靶点及适应症介绍

FR 靶点：实体瘤中广泛表达，有吸引力的癌症靶点

- 叶酸受体家族是一组与叶酸代谢相关的膜蛋白，包括叶酸受体 α 、叶酸受体 β 、叶酸受体 γ 和叶酸受体 δ 等成员，其成员对叶酸及/或其衍生物（例如5-甲基四氢叶酸）具有高结合亲和力。叶酸受体 α （FR α ）由FOLR1编码，是分子量38-40KD的细胞表面糖蛋白，发现其除了运送叶酸外还参与调控肿瘤细胞的增殖和转移。叶酸是维持细胞生长和代谢所必需的重要营养物质，它在DNA和RNA的合成中起着关键作用。在某些快速增殖的癌细胞中，其对叶酸的需求更高（如乳腺癌、卵巢癌、肺癌等），叶酸受体 α 表达水平明显增加。这种过度表达是因为癌细胞需要更多的叶酸来维持其异常高的增殖速率和代谢活性。
- **FR α 在实体瘤中有广泛高表达**，比如间皮瘤（72-100%），三阴性乳腺癌（35-68%），卵巢癌（76-89%），非小细胞肺癌（14-74%）；而在正常组织中表达率很低或仅在特定局限区域表达。

图：FR α 作为治疗肿瘤靶点的机理

图：FR α 在人体各部位的恶性肿瘤表达水平



卵巢癌治疗有较大空白，急需创新疗法

- 根据卵巢癌诊疗指南（2022年版），在我国，卵巢癌年发病率居女性生殖系统肿瘤第3位，位于子宫颈癌和子宫体恶性肿瘤之后，呈逐年上升的趋势，而病死率位于女性生殖道恶性肿瘤之首，是严重威胁女性健康的恶性肿瘤。卵巢深处盆腔，卵巢病变处于早期时常无特异临床症状，因出现症状就诊时，70%的患者已处于晚期。BRCA1和BRCA2胚系突变携带者在一生之中发生卵巢癌的累积风险分别达54%和23%，是卵巢癌的高危人群。
- 卵巢癌是美国妇科肿瘤的主要致死原因。**每年约有2万名患者被诊断为卵巢癌**。大多数患者表现为已处于疾病晚期，通常在手术治疗后接受铂类化疗。不幸的是，大多数患者最终会发展成铂类耐药性、难治性癌症。在这种情况下，标准单药化疗的缓解率低、缓解持续时间短，且毒性明显。**传统治疗手段疗效有限，在卵巢癌的治疗中，手术切除肿瘤和化疗是主要的治疗方法。**

图：NCCN指南：铂敏感复发的卵巢癌全身治疗

首选方案	其他推荐方案	某些情况有效
化疗药物	化疗药物	黏液癌
卡铂/吉西他滨±贝伐珠单抗	卡铂/多柔比星、卡铂/紫杉醇（周疗）、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多柔比星、异环磷酰胺、伊立替康、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨	氟尿嘧啶/甲氧四氢叶酸/奥沙利铂±贝伐珠单抗（贝伐珠单抗2B类）
卡铂/脂质体多柔比星±贝伐珠单抗	顺铂、伊立替康、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨	卡培他滨/奥沙利铂±贝伐珠单抗（贝伐珠单抗2B类）
卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗	靶向治疗	卡铂/紫杉醇（年龄>70岁）
顺铂/吉西他滨	尼拉帕利/贝伐珠单抗（2B类）	伊立替康/顺铂（用于透明细胞癌）
靶向治疗（单药）	尼拉帕利（3类）（HRD、≥3线化疗后）	靶向治疗
贝伐珠单抗	奥拉帕利（3类）（BRCAm, 2-3线化疗后）	达拉非尼+曲美替尼（BRCAm, 2-3线化疗后）
	帕唑帕尼（2B类）	恩曲替尼或拉罗替尼（NTRK基因融合阳性肿瘤）
	卢卡帕尼（3类）（BRCAm, 2-3线化疗后）	塞尔帕替尼（RET基因融合阳性肿瘤）
	激素疗法	比美替尼（低级别浆液性癌）
	芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、依西美坦、来曲唑）	曲美替尼（低级别浆液性癌）
	醋酸亮丙瑞林	激素疗法
	醋酸甲地孕酮	氟维司群（低级别浆液性癌）
	他莫昔芬	免疫疗法
		多塔利单抗（dMMR/MSH-H的复发或者晚期肿瘤）
		帕姆单抗（MSI-H或dMMR或TMB≥10突变/百万碱基）

图：NCCN指南：铂耐药复发的卵巢癌全身治疗

首选方案	其他推荐方案	某些情况有效
化疗药物	化疗药物	卡铂/紫杉醇（年龄>70岁）
环磷酰胺（口服）/贝伐珠单抗、多柔比星、依托泊苷（口服）、吉西他滨、脂质体多柔比星、脂质体多柔比星/贝伐珠单抗、紫杉醇（周疗）、紫杉醇（每周）/贝伐珠单抗、拓扑替康、拓扑替康/贝伐珠单抗	卡培他滨、环磷酰胺、多柔比星、异环磷酰胺、伊立替康、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、培美曲塞、索拉非尼/拓扑替康、长春瑞滨	卡铂/紫杉醇、白蛋白紫杉醇（紫杉醇过敏者）
靶向治疗（单药）	卡铂、卡铂/多柔比星、卡铂/紫杉醇（周疗）、卡铂/吉西他滨±贝伐珠单抗、卡铂/脂质体多柔比星±贝伐珠单抗、卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗、吉西他滨/顺铂、伊沙匹隆/贝伐珠单抗（2B类）	免疫治疗
贝伐珠单抗	靶向治疗（单药）	多塔利单抗（dMMR/MSH-H的复发或者晚期肿瘤）
Mirvetuximab Soravansine（FR-a阳性肿瘤）	尼拉帕利（3类）（HRD、≥3线化疗后，无铂间歇>6m）	帕姆单抗（MSI-H或dMMR或TMB≥10突变/百万碱基）
	奥拉帕利（3类）（BRCAm, 2-3线化疗后）	激素疗法
	帕唑帕尼（2B类）	氟维司群（低级别浆液性癌）
	卢卡帕尼（3类）（BRCAm, 2-3线化疗后）	靶向治疗
	激素疗法	达拉非尼+曲美替尼（BRCAm, 2-3线化疗后）
	芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、依西美坦、来曲唑）、醋酸亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬	恩曲替尼或拉罗替尼（NTRK基因融合阳性肿瘤）
		帕姆单抗（MSI-H或dMMR或TMB≥10突变/百万碱基）
		Mirvetuximab Soravansine/贝伐珠单抗（FR-a阳性肿瘤）
		塞尔帕替尼（RET基因融合阳性肿瘤）
		比美替尼（低级别浆液性癌）
		曲美替尼（低级别浆液性癌）

子宫内膜癌：传统化疗治疗为主，二三线效果不佳

■ 子宫内膜癌是发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤，又称子宫体癌，是女性生殖道三大常见恶性肿瘤之一，多发生于围绝经期及绝经后妇女。随着人口平均寿命的增加以及生活习惯的改变，子宫内膜癌的发病率近 20 年呈持续上升和年轻化趋势。在西方国家，**子宫内膜癌已位居女性生殖系统恶性肿瘤发病率首位**。在我国，根据国家癌症中心 2019 年公布的《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》，子宫内膜癌 2015 年发病人数约为 69,000 例，死亡 16,000 例，发病率 10.28/10 万人，占女性恶性肿瘤发病人数的 3.88%。作为继宫颈癌之后第二常见的妇科恶性肿瘤，约占妇科恶性肿瘤的 20%~30%。部分发达城市的子宫内膜癌发病率已达妇科恶性肿瘤第一位。

■ 根据 NCCN 2024 年第二版指南，子宫内膜癌全身系统治疗包括化疗、激素和免疫靶向治疗，强烈鼓励患者参加临床试验。在初治/复发子宫内膜癌全身系统治疗中推荐免疫检查点抑制剂与传统化疗方案的联合应用，对于初治 FIGO III~IV 期子宫内膜癌患者，新增卡铂/紫杉醇/帕博利珠单抗（癌肉瘤除外）及卡铂/紫杉醇/多塔利单抗的全身治疗方案（均为 1 级证据）。**在复发子宫内膜癌 HER2 免疫组化检测为 ++ 或 +++ 的患者的系统治疗中推荐了靶向 HER2 的抗体偶联药物 T-DXd**。DESTINY-PanTumor02 是 T-DXd 进行泛瘤种探索的一项关键 II 期临床研究，T-DXd 在 HER2 表达阳性的子宫内膜癌、子宫颈癌和卵巢癌中均显示出了良好的抗肿瘤活性，ORR 分别为 57.5%、50.0% 和 45.0%，并且展现出持续缓解的能力，而在 IHC +++ 表达亚组中，临床疗效更为突出，ORR 分别达到 84.6%、75.0% 和 63.6%，同时亦显示出更长的持续缓解能力。

图：NCCN 指南：子宫内膜癌全身治疗

NCCN National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 2.2024 Endometrial Carcinoma**

NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion

SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA RECURRENT DISEASE ^{1,1}	
First-Line Therapy for Recurrent Disease ¹	Second-Line or Subsequent Therapy
Preferred • Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma) ⁷ • Carboplatin/paclitaxel/pembrolizumab (except for carcinosarcoma) (category 1) ^{5,c,d,8} • Carboplatin/paclitaxel/dostarlimab-gxly (category 1) ^{5,d,e,9} • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab ^{6,9} (for HER2-positive uterine serous carcinoma) ^{4,10} • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab ^{6,9} (for HER2-positive carcinosarcoma) ^{4,10}	Other Recommended Regimens • Cisplatin/doxorubicin ¹¹ • Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel ^{10,17} • Cisplatin/gemcitabine ¹⁸ 新增：顺铂/吉西他滨 • Cisplatin • Carboplatin • Doxorubicin • Liposomal doxorubicin • Paclitaxel ¹⁹ • Albumin-bound paclitaxel ⁴ • Topotecan • Bevacizumab ^{m,r,20} • Temozolomide ²¹ • Cabozantinib • Docetaxel (category 2B) • Ifosfamide (for carcinosarcoma) • Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma) ²² • Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)
Other Recommended Regimens • Carboplatin/docetaxel ¹ • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab ^{d,m,11,12}	Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy; after prior platinum-based therapy including neoadjuvant and adjuvant) • MMR-proficient (pMMR) tumors • Lenvatinib/pembrolizumab (category 1) ^{c,13} • TMB-H tumors ⁹ • Pembrolizumab ^{c,14} • MSI-H/dMMR tumors ⁹ • Pembrolizumab ^{c,15} • Dostarlimab-gxly ^{c,16}
Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy) • pMMR tumors • Lenvatinib/pembrolizumab (category 1) ^{c,13} • TMB-H tumors ^{9,12} • Pembrolizumab ⁵ • MSI-H/dMMR tumors ⁹ • Pembrolizumab ^{c,15} • Dostarlimab-gxly ^{c,16} • Avelumab ⁵ • Nivolumab ^{c,23} • HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxii ²⁴ • NTRK gene fusion-positive tumors • Larotrectinib • Entrectinib	

Footnotes on ENDO-D.2A of 4

FR α 靶点，ADC是主流机制，多个产品进入临床

- 在FR α 靶点开发上，有单抗、ADC、小分子偶联药物，CART等多种机制，然而除ADC外，其他机制药物成药性尚不清晰；ADC是当前研发的热点；目前索米妥昔单抗已在美国获批，并在中国欧洲递交上市申请，阿斯利康、百奥泰、BMS、Sutro等药企处于临床二期阶段

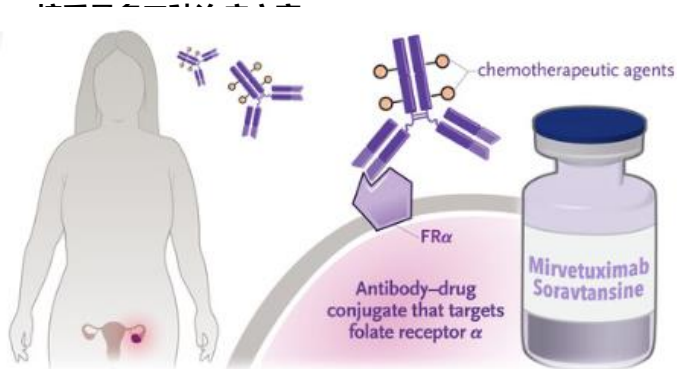
药品名称	药品类别	药品类别	靶点	研发机构	中国阶段	美国阶段	欧洲阶段	全球研发状态
索米妥昔单抗	生物	ADC	microtubule;FR α	ImmunoGen(AbbVie);华东医药;Takeda Pharmaceuticals	申请上市	批准上市	申请上市	Active
AZD5335	生物	ADC	Top I;FR α	AstraZeneca	II期临床	I/II期临床	I/II期临床	Active
BAT8006	生物	ADC	Top I;FR α	百奥泰	II期临床	II期IND获批	临床前	Active
farletuzumab ecteribulin	生物	ADC	microtubule;FR α	Morphotek(Eisai);Bristol-Myers Squibb	临床前	II期临床	II期临床	Active
luveltamab tazevibulin	生物	ADC	microtubule;FR α	天士力;Sutro Biopharma	I/II期临床	II期临床	I期临床	Active
rinabart sesutecan	生物	ADC	Top I;FR α	普方生物(Genmab)	I/II期临床	I/II期临床	临床前	Active
AMT-151	生物	ADC	FR α	普众发现	I期临床	临床前	临床前	Active

02

索米妥昔单抗 (MIRV, ELAHERE) FDA获批, 华东医药引进

索米妥昔单抗 (Elahere) : 全球唯一获批的FR α ADC

- ImmunoGen开发的Elahere是一款**叶酸受体 α (FR α)** 靶向的ADC，包括叶酸受体 α 结合抗体、可裂解连接子和美登素类有效载荷DM4。DM4是一种强效微管蛋白抑制剂，用于杀死靶向的癌细胞。
- **2022年11月，美国FDA加速批准Elahere上市**，作为单药疗法，治疗FR α 高表达、对含铂疗法耐药的经治晚期卵巢癌患者。**自上市后放量迅速**：根据immunogen公司财报，2023年一季度的销售额为2950万美元，二季度为7740万美元，第三季度美国净销售额为1.052亿美元，前九个月销售额达到2.12亿美元。2023年11月30日，艾伯维 (AbbVie) 与ImmunoGen宣布达成最终协议，艾伯维将以总额达约101亿美元收购ImmunoGen
- 3月22日艾伯维宣布，**FDA已完全批准ELAHERE®用于治疗叶酸受体 α (FR α) 阳性、铂耐药的卵巢、输卵管或原发性腹膜上皮癌成人患者**，这些患者既往最多接受过三种治疗方案。这些肿瘤患者通常表现为已处于疾病晚期，接受手术治疗后又接受铂类化疗。他们可能对该治疗产生耐药性，需要如ELAHERE的其他治疗方法。ELAHERE最初于2022年11月获得FDA的加速批准，基于确证性3期MIRASOL试验的数据转换为完全批准。该试验在铂耐药的卵巢癌 (PROC) 患者中将ELAHERE治疗与研究者**选择 ELAHERE 的化疗进行**了比较。参与试验的患者肿瘤表达水平高FR α ，且已



ELAHERE is indicated for the treatment of adult patients with folate receptor-alpha (FR α) positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer, who have received one to three prior systemic treatment regimens.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

First and only ADC approved in ovarian cancer

First new therapeutic option approved specifically for platinum-resistant ovarian cancer since 2014

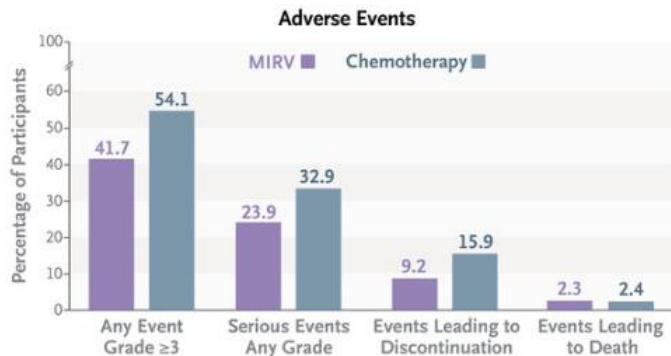
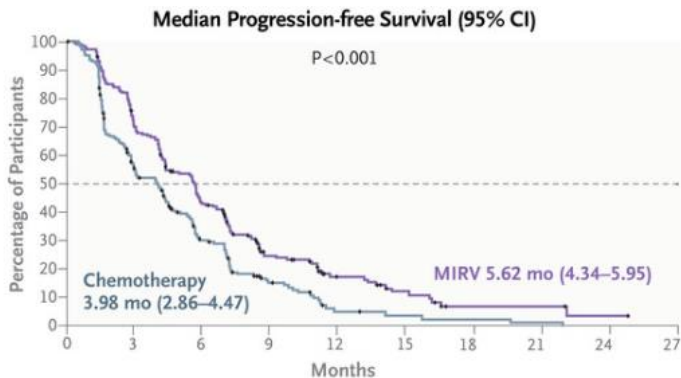
First product independently developed and commercialized by ImmunoGen; marked transition to a fully-integrated oncology company

Broader mirvetuximab development program to support potential label expansion into platinum-sensitive disease

MIRASOL三期临床结果分析

- MIRASOL的主要终点是研究者评估的无进展生存期（PFS），关键次要终点包括客观缓解率（ORR）和总生存期（OS）。
- MIRASOL是一项比较ELAHERE与研究者选择的（IC）单药化疗（每周紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星、或托泊替康）的随机、3期试验。符合试验标准的患者包括**使用Ventana FOLR1 试验检测出肿瘤表达水平高FR α ，且已接受最多三种治疗方案的PROC患者**。该试验招募了453例患者。患者按既往治疗线数（14%既往接受过一线治疗，39%既往接受过二线治疗，47%既往接受过三线治疗）和IC化疗分层。62%的患者既往接受过贝伐珠单抗治疗；55%的患者既往接受过PARP抑制剂治疗。**结果显示：**
- **总生存期风险比（HR）为0.67（95%置信区间[CI]：0.50，0.88； $p=0.0046$ ），与IC化疗组相比，ELAHERE组的死亡风险降低了33%。**
- **无进展生存期风险比为0.65（95% CI：0.52，0.81； $p<0.0001$ ），与IC化疗组相比，ELAHERE组肿瘤或癌症进展的风险降低了35%。**
- 与IC化疗对照组相比，ELAHERE组3级以上不良事件更少，不良事件导致的停药率更低。

图：MIRASOL三期临床结果



索米妥昔单抗：多项临床开展中，卵巢癌治疗潜力大

- 卵巢癌开发前景：卵巢癌是美国妇科癌症死亡的主要原因。每年有2万名患者被诊断出患有卵巢癌，仅在美国就有1.3万人死于卵巢癌。在美国，有34000例复发性卵巢癌患者可通过药物治疗，其约-12K铂敏感和22K铂抵抗患者
- 开发目标：扩展到铂敏感性的肿瘤，成为卵巢癌的首选联合药物
- 索米妥昔单抗目前正在开发PSOC（铂敏感卵巢癌）单药二期单臂试验；并开展联用贝伐作为维持治疗 FR α 高表达卵巢癌的3期研究（GLORIOSA, NCT05445778）
- 华东医药引进：2020年华东医药与ImmunoGen达成合作协议，华东医药向ImmunoGen支付4000万美元首付款和最高可达2.65亿美元的里程碑付款，以及约定比例的销售额提成费，获得ELAHERE在大中华区的独家临床开发及商业化权益。2023年10月，华东医药宣布索米妥昔单抗注射液上市申请获得NMPA受理

图：索米妥昔开发计划

PHASE 3 RANDOMIZED CONFIRMATORY STUDY

- MIRASOL
- Phase 3 randomized trial for mirvetuximab in FR α -high patients with PROC
 - Enrollment completed mid-2022
 - Reported positive top-line data in early May 2023
 - Designed to support full approval in the US and EU

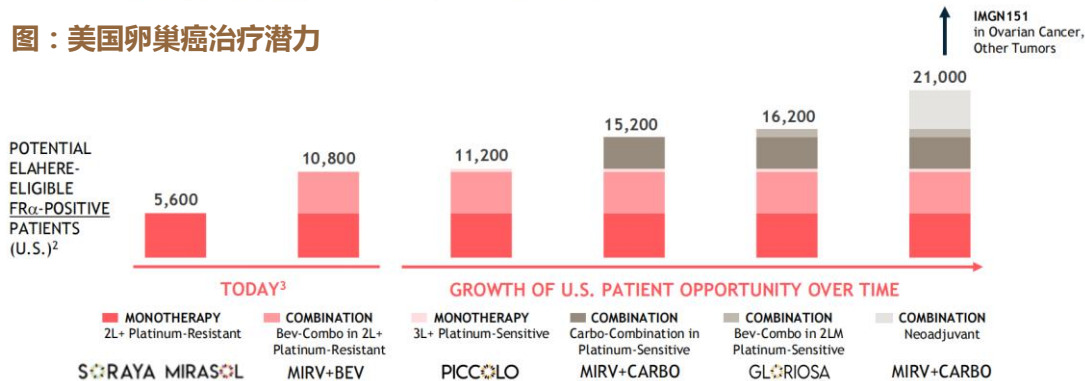
MIRVETUXIMAB IN DEVELOPMENT FOR PSOC MONOTHERAPY

- PICCOLO
- Single-arm Phase 2 trial for mirvetuximab in FR α -high patients with PSOC
 - Enrollment completed Q1 2023
 - Reported primary endpoint was met based on an interim assessment of efficacy; ORR of at least 48% is expected when full data are reported in mid-2024

MIRVETUXIMAB IN DEVELOPMENT FOR COMBINATION REGIMENS

- GLORIOSA MIRVETUXIMAB + BEVACIZUMAB
- Randomized Phase 3 trial for mirvetuximab + bevacizumab maintenance in FR α -high PSOC
 - Open for enrollment
- TRIAL 420 MIRVETUXIMAB + CARBOPLATIN
- Single-arm Phase 2 trial for mirvetuximab + carboplatin followed by mirvetuximab continuation in FR α -low, medium, and high patients with PSOC
 - Open for enrollment
 - Designed to inform a potential path to registration in recurrent PSOC

图：美国卵巢癌治疗潜力



索米妥昔单抗已发表临床数据，疗效优异

- 2024年AACR会议披露的数据中，索米妥昔单抗联用PD-1单抗帕博利珠在治疗子宫内膜癌上展现出初步疗效

试验药品	索米妥昔单抗	索米妥昔单抗	帕博利珠单抗;索米妥昔单抗
疾病	卵巢癌	卵巢癌	子宫内膜癌
试验方案	*索米妥昔单抗 *化疗	*索米妥昔单抗	*索米妥昔单抗;帕博利珠单抗
适应症详情	FR α 阳性铂类耐药卵巢癌患者	叶酸受体 α (FR α) 高表达铂耐药卵巢癌患者	晚期或复发性 MSS/pMMR、FR α 阳性浆液性 EC 患者
入组数	453	106	16
试验阶段	III期	III期	II期
临床登记号	NCT04209855	NCT04296890	NCT03835819
总体评价	积极	积极	积极
相对风险	0.65		
生物标记物	FR α high	FR α high	MSS/pMMR FR α -positive
最优剂量有效性	mPFS: 5.62 vs 3.98 months (p<0.001)	ORR: 32.4%	ORR: 37.5%
发表时间	2023-12-07	2023-05-01	2024-04-05



03

ADC研发火热， 格局如何？

FR α ADC产品结构对比

- AZ、百奥泰、普方均采用低毒，高DAR值，可裂解的ADC设计结构

药品名称	靶点	毒素类型	DAR值	偶联方式	研发机构	中国阶段	美国阶段
索米妥昔单抗	microtubule;FR α	微管蛋白抑制剂 (美登毒素)	3.4	抗 FOLR1 抗体 M9346A 和具有细胞毒性的美登素DM4 通过含二硫连接体SPDB连接而成	ImmunoGen(AbbVie);华东医药;Takeda Pharmaceuticals	申请上市	批准上市
AZD5335	Top I;FR α	拓扑异构酶I抑制剂 (AZ14170132)	8	叶酸受体 α (FR α) 靶向抗体与拓扑异构酶I抑制剂 (TOP1i) 有效载荷连接而成	AstraZeneca	II期临床	I/II期临床
AMT-151	FR α	微管蛋白抑制剂 (DUO-5)	/	重组人源化抗体和新型毒素分子 (DUO-5) 为有效载荷, 采用联宁K-lock定点偶联技术	普众发现	I期临床	临床前
farletuzumab ecteribulin	microtubule;FR α	微管蛋白抑制剂 (软海绵素类)	4	人源化抗人叶酸受体 a(FRA) 抗体 Farletuzumab 通过还原的链间二硫键与 Ma-PEG2-Val-Cit-PAB-eribulin 偶联而成	Morphotek(Eisai);Bristol-Myers Squibb	临床前	II期临床
BAT8006	Top I;FR α	拓扑异构酶I抑制剂 (Exatecan)	8	重组人源化抗FR α 抗体与毒性小分子拓扑异构酶I抑制剂, 通过可剪切连接器连接而成	百奥泰	II期临床	临床前
luveltamab tazevibulin	microtubule;FR α	微管蛋白抑制剂 (DBCO- 3-aminophenyl-hemiasterlin)	4	含有抗 FolR α 人类 IgG1 抗体 (SP8166) 与可裂解的DBCO- 3-aminophenyl-hemiasterlin 药物连接剂, 采用定点共轭技术生产	天士力;Sutro Biopharma	I/II期临床	II期临床
rinatabart sesutecan	Top I;FR α	拓扑异构酶 I 抑制剂 (Exatecan)	8	由人FR α 的单克隆抗体、一种新型可裂解亲水接头、拓扑异构酶I抑制剂有效载荷Exatecan组成	普方生物(Genmab)	I/II期临床	I/II期临床

百奥泰：BAT8006初步临床结果优异，FDA已批准临床

- **BAT8006**是公司处于II期临床阶段的FR α ADC，由重组人源化抗 FR α 抗体与毒性小分子拓扑异构酶 I 抑制剂通过自主研发的可剪切连接器连接而成，DAR为8，为**高DAR搭配中等毒性的毒素的第四代ADC药物**。临床前研究表明，BAT8006具有高效的抗肿瘤活性，毒素小分子有很强的细胞膜渗透能力，在ADC杀伤癌细胞后能进一步释放并杀死附近的癌细胞，产生旁观者效应，可望有效克服肿瘤细胞的异质性。同时，BAT8006表现出很好的稳定性，血浆中释放的毒素小分子极低，降低了脱靶毒性的风险。
- **BAT8006 I 期临床研究数据发布**。截至2023年7月6日，29名晚期实体瘤患者被纳入到了1.2mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg剂量组进行剂量爬坡研究。**纳入的受试者无FR α 表达水平的要求**，囊括了卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌和宫颈癌等多个瘤种，其中卵巢癌受试者占比约60%。研究中纳入的29名受试者（不限瘤种）均至少产生了一次疗效评价，其**总体客观缓解率（ORR）为31%，疾病控制率（DCR）为86.2%**。对于卵巢癌：在2.1 mg/kg和2.4mg/kg剂量水平下，共纳入了15例受试者，在**TPS>25%**的12例受试者中，**ORR达到58.3%，DCR为91.7%**。安全性方面，无观察到间质性肺疾病、眼毒性以及显著的肝毒性等不良事件。广东省生物医药新技术协会表示**初步临床数据显示BAT8006具有best-in-class的潜力，更新的临床数据将在未来相关的医学大会上报告**。
- 2024年3月，BAT8006（ADC- FR α ）II期临床试验申请获美国FDA许可，拟在铂耐药上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者中评估其疗效及安全性。

图：BAT8006临床一期数据

药物	BAT8006	
公司	百奥泰	
数据来源	2023白求恩妇产科学高峰论坛	
临床试验	I期	
适应症	多种实体瘤	
亚组	囊括了卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌和宫颈癌等多个瘤种，卵巢癌受试者占比约60%	卵巢癌（大多数曾接受过包含了贝伐珠单抗、PARPi等药物的3线以上抗肿瘤治疗）
人数	29	15
用药方案	1.2mg/kg、1.8mg/kg、2.1mg/kg、2.4mg/kg剂量爬坡	2.1 mg/kg和2.4mg/kg
ORR	31%	58%
DCR	86.20%	91.70%

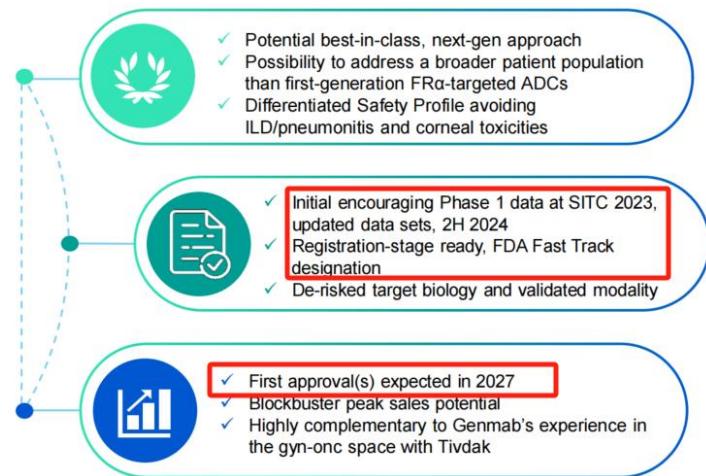
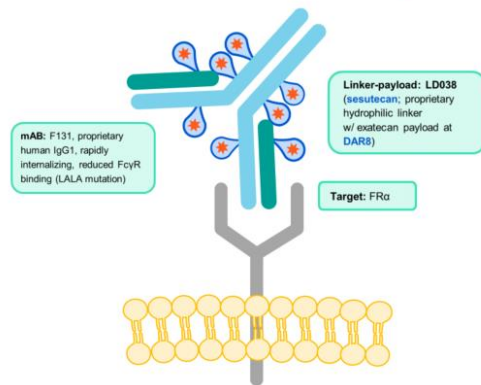
普方生物：18亿美金被收购，核心资产为FR α ADC

- **ProfoundBio (普方生物)** 是一家处于临床阶段的生物治疗公司，致力于开发新型抗体疗法，为癌症患者提供潜在治疗。ProfoundBio 以**新型抗体-药物偶联物 (ADC) 技术平台**为基础，开发出一条由**多种候选药物组成的产品管线**，这些药物目前正处于临床前和不同临床阶段，主要针对多种肿瘤，包括卵巢癌和其他表达FR α 的实体瘤。2024年4月3日，Genmab和ProfoundBio (普方生物) 共同宣布签署了一项确定性协议，Genmab将以**18亿美元现金交易收购ProfoundBio**。
- **Rina-S**是一款以叶酸受体 α (FR α) 为靶点、以拓扑异构酶1抑制剂依喜替康作为有效载荷，采用自主研发的新型亲水性连接子的在研ADC药物，可用于更广泛的患者群体，预计将于**2027年**首次获批。

图：普方生物管线

药品名称	靶点	适应症	研发阶段
rinatabart sesutecan (Rina-S; PRO1184)	FR α	实体瘤	II期临床
PRO1160	CD70	肾细胞癌 (RCC)、鼻咽癌 (NPC) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL)	I期临床
PRO1107	PTK7	实体瘤	I期临床
PRO1286	EGFR和cMET	实体瘤	临床前

图：Rina-S结构、特点及开发计划

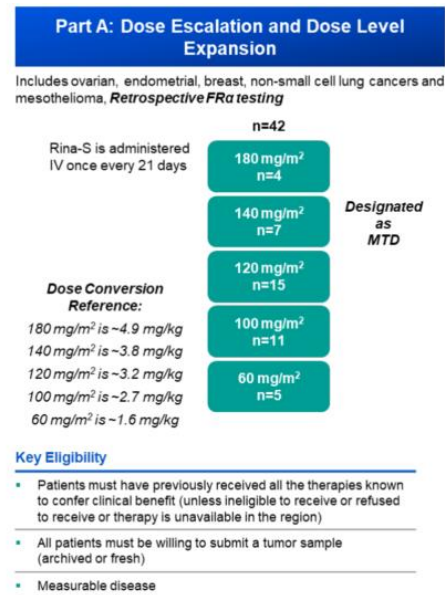


Rina-S : 早期疗效优异 , 多项临床计划开展

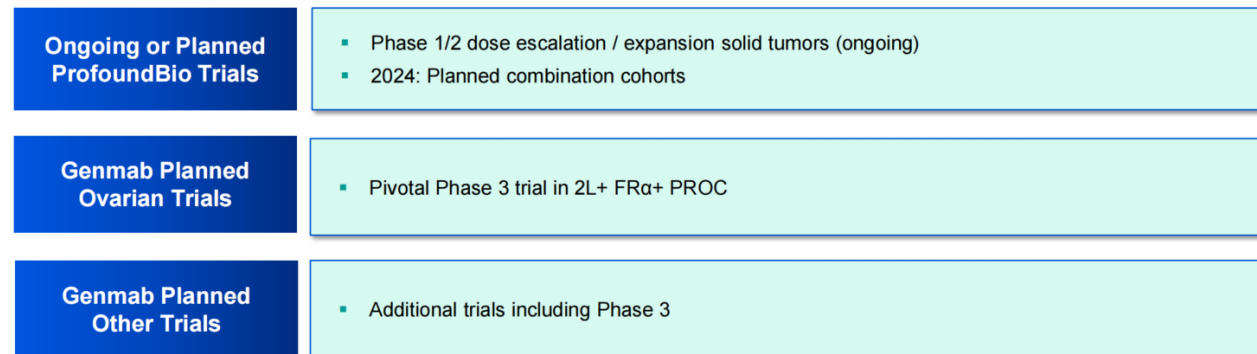
- Rina-S在1/2期试验中表现出了非常鼓舞人心的疗效和安全性 (NCT05579366) 。根据SITC 2023公布的数据, 试验共纳入42例可评估患者, 包括上皮性卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌、非小细胞肺癌和间皮瘤, 分为5个剂量组, 21天一次给药, 患者中位治疗线数4.5线; 1) 各剂量的卵巢/子宫内膜癌的 ORR 为 38% (21 例) ; 2) 在 FR α 表达>1%的卵巢癌和子宫内膜癌患者中, ORR 67%。3) 安全性良好, 大多数 TRAE 为 1 级或 2 级。

图 : Rina-S临床设计

图 : Rina-S临床计划



Additional Clinical Trials to Start by 2025

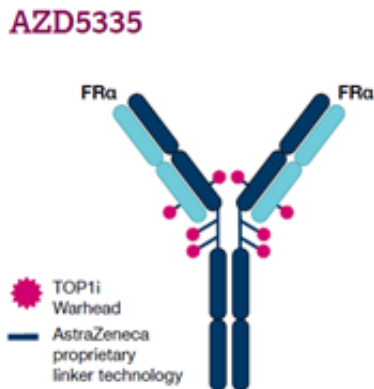


PROC = platinum-resistant ovarian cancer

AZD5335：阿斯利康开发，处于临床1/2a期阶段

- **AZD5335结构。**由阿斯利康研发的基于其专有的**拓扑异构酶1抑制剂（TOP1i）有效载荷AZ14170132偶联FR α 靶向抗体**而得，DAR为8。
- **在中国获批临床。**2023年11月6日，中国国家药监局药品审评中心(CDE)官网公示，阿斯利康(AZN.US)申报的1类新药AZD5335**获得临床试验默示许可**，拟开发治疗**晚期实体瘤**。根据ClinicalTrials官网，AZD5335正在海外开展**单一疗法和联合抗癌药物治疗实体瘤患者的1/2a期研究**。目前AZD5335临床开发适应症有肺腺癌、卵巢癌等。
- **临床前活性数据在2024年AACR会议被报道。**1) AZD5335 (2.5 mg/kg, IV, SD) 在卵巢癌细胞系异种移植 (CDX) 中肿瘤生长抑制 (TGI) 为**75%-94%**；2) 在评估的14/17 (82%) 卵巢癌患者的异种移植模型 (PDX) 中，中位最佳肿瘤皱缩**>30%**；3) 相同或更高剂量下，在FR α 低-中表达的两种PDX模型中，AZD5335**比基于微管抑制剂 (MTI) 有效载荷的靶向FR α ADC具有更优秀的临床前活性**。

图：AZD5335结构与活性



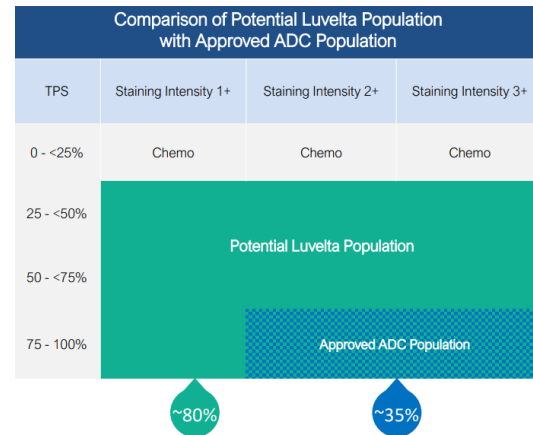
表：AZD5335临床开发情况

疾病	国家/地区	研发阶段	全球研发状态
肺腺癌	全球	I/II期临床	Active
卵巢癌	全球	I/II期临床	Active
实体瘤	全球	I/II期临床	Active

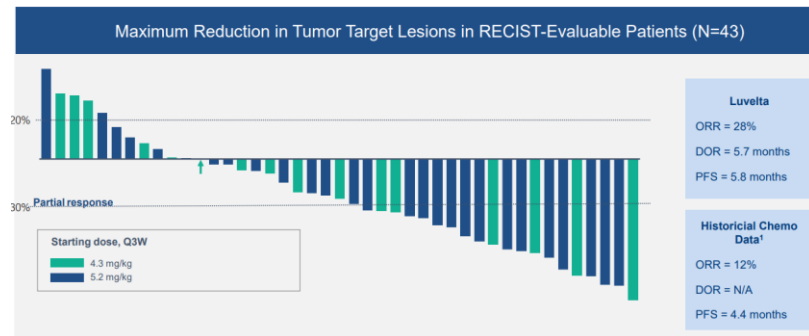
STRO-002 (Luvelta) : 天士力生物超3.8亿美元引进

- **天士力超3.8亿美金引入**，STRO-002 为 Sutro 开发并拥有全球知识产权的第三代靶向叶酸受体 α (FR α) 抗体偶联药物 (ADC)。定点偶联，DAR值为4。抗体部分合成过程采用行业领先的无细胞蛋白质合成技术 (XpressCF)，该技术可在蛋白质特定位点嵌入非天然氨基酸 (XpressCF+)，所得抗体的非天然氨基酸侧链可以通过点击化学反应定点引入可裂解连接子-小分子荷载，实现 ADC 定点偶联。**目前产品正在开发卵巢癌，子宫内膜癌，AML，肺癌等多个适应症。** 2021年，天士力生物将向Sutro支付4,000万美元首付款和潜在最高3.45亿美元的开发及商业化里程碑付款，以及约定比例的销售提成，获得了产品在大中华区的权益。**根据公司官网信息，在43例可评估的TPS \geq 25% 的PROC患者中，ORR为28%，PFS为5.8个月。相比传统化疗有明显疗效优势，同时和已获批ADC相比能够覆盖更多患者。**

图：STRO-002临床开发计划



图：Luvelta 治疗TPS \geq 25% 的PROC患者数据



风险提示

■ 临床研发失败风险

- 创新药研发II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，III期由于受试者的数量增多，以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败

■ 竞争格局恶化风险

- 创新药研发格局可能发生变化，同质化竞争可能导致产品商业化价值的萎缩

■ 销售不及预期风险

- 产品销售受到本身特性，竞争格局，销售队伍，行业发展等多方面因素影响，存在销售不及预期风险

■ 行业政策风险

- 随着进入医保的创新药品种增多加之近几年疫情的支出影响，医保基金的压力逐年增加，可能导致药物的谈判价格不及预期，存在受到行业政策或监管政策影响的风险

信息披露

分析师与研究助理简介

李霁阳 德邦证券研究所 医药行业分析师。研究方向：创新药。生物技术学士，会计与金融学硕士，拥有三年医药生物投资研究经验，曾任职于中泰证券等。所在团队获得2023年卖方分析师医药生物领域 水晶球第二名，2023年新浪财经金麒麟创新药行业菁英分析师第二名。执业证书编号：S0120523080003；

分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度，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，本人不保证该等信息的准确性或完整性。分析逻辑基于作者的职业理解，清晰准确地反映了作者的研究观点，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

投资评级说明

	类别	评级	说明
1. 投资评级的比较和评级标准： 以报告发布后的6个月内的市场表现为比较标准， 报告发布日后6个月内的公司股价（或行业指数） 的涨跌幅相对同期市场基准指数的涨跌幅；	股票投资评级	买入	相对强于市场表现20%以上；
		增持	相对强于市场表现5%~20%；
		中性	相对市场表现在-5%~+5%之间波动；
		减持	相对弱于市场表现5%以下。
2. 市场基准指数的比较标准： A股市场以上证综指或深证成指为基准；香港市场 以恒生指数为基准；美国市场以标普500或纳 斯达克综合指数为基准。	行业投资评级	优于大市	预期行业整体回报高于基准指数整体水平10%以上；
		中性	预期行业整体回报介于基准指数整体水平-10%与10%之间；
		弱于大市	预期行业整体回报低于基准指数整体水平10%以下。

法律声明

本报告仅供德邦证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

市场有风险，投资需谨慎。本报告所载的信息、材料及结论只提供特定客户作参考，不构成投资建议，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。在法律许可的情况下，德邦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，未经德邦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。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。如欲引用或转载本文内容，务必联络德邦证券研究所并获得许可，并需注明出处为德邦证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。

根据中国证监会核发的经营证券业务许可，德邦证券股份有限公司的经营经营范围包括证券投资咨询业务



德邦证券
Topsperry Securities

德邦证券股份有限公司

地 址：上海市中山东二路600号外滩金融中心N1幢9层

电 话：+86 21 68761616 传 真：+86 21 68767880

400-8888-128