

证券研究报告 | 行业深度报告

生物医药 | 创新药

ADC行业深度报告：

ADC分子比较框架、未来趋势与代表企业观点

许菲菲

xufeifei@cmschina.com.cn

SAC: S1090520040003

焦玉鹏

jiaoyupeng@cmschina.com.cn

研究助理

CMS  招商证券

2023.5.26

前言

ADC（抗体偶联药物）平台内优质项目不断涌现与领域内大额交易的完成都从侧面反应出此项技术的未来巨大的潜力，同时国内企业临床数据的持续读出也为板块不断注入活力。聚焦ADC领域研究三大问题，本篇报告将进行以下讨论：

1) 我们如何比较判断ADC的分子结构，如何对比ADC的临床数据？

在此我们举具体案例（T-Dxd vs T-DM1），从抗体、Payload、DAR值、旁观者效应、体内循环稳定性5个方向提出ADC分子的判断框架，并具体说明临床数据应该关注哪些具体的点。

2) 海外代表性ADC企业的技术发展方向与用药方案探索？

Payload不断尝试新型毒素，Linker亲水性设计，定点偶联是海外企业探索方向，但若有成熟平台，在成熟平台上拓展靶点与适应症是更稳健的方式。

用药方案已经从单药逐渐走向联用，与免疫疗法联用（替代基础化疗）是未来方向。

3) 国内代表性企业观点：

国内ADC代表企业我们认为可以分为两类：一类是已经构建起技术平台，已经在技术平台上做靶点拓展，此类企业重点关注项目的临床进度。第二类是有自己相对独特的设计，有成为FIC或BIC潜力的项目。

前者重点关注：恒瑞医药、翰森制药、科伦博泰。

后者重点关注：康宁杰瑞制药-B、百利天恒。

风险提示：研发不及预期风险、商业化不及预期风险、海外环境变化风险、支付政策变化风险等。

目录

- ADC分子比较框架：从结构分析到临床数据
- 海外代表性ADC企业的发展方向
- 国内代表性企业观点—ADC技术布局角度

ADC判断框架

ADC是由抗体+Payload+Linker组合而成的整体，体系平衡比单一性质突出更为重要，判断ADC价值比较好的方式是同靶点适应症下的相互比较。比较维度可以参考以下列示的几个结构指标+综合评估体外循环稳定性，最终落实到临床数据有效性与安全性的对比。

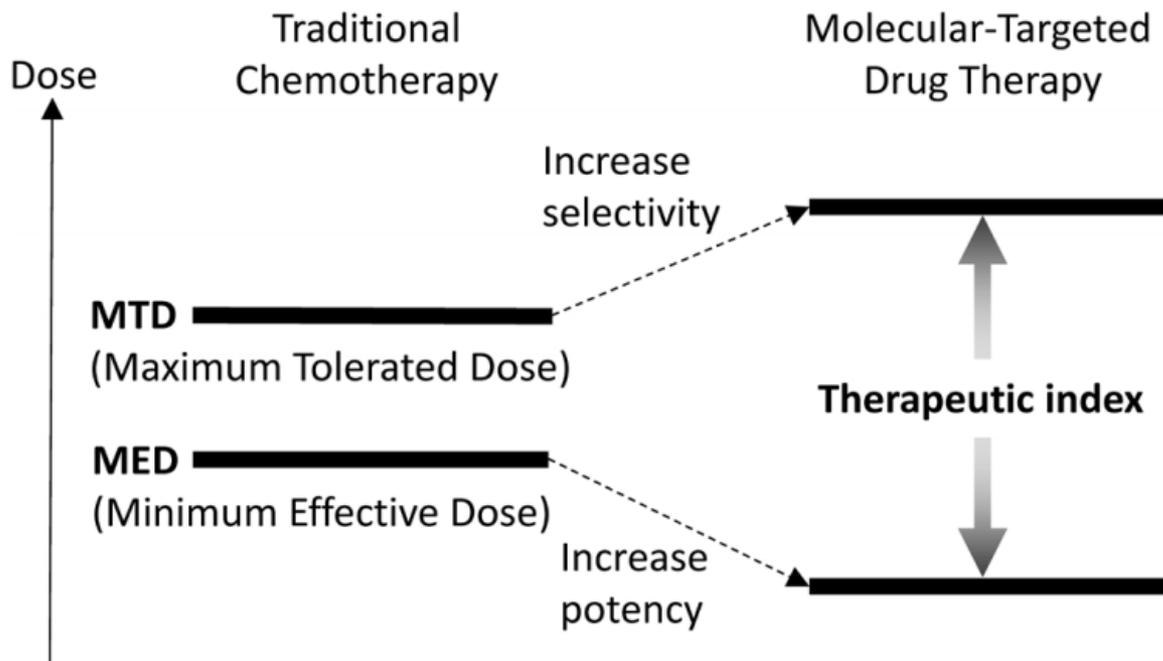
	T-DM1	T-DXd
Antibody	Herceptin	Herceptin
Payload传递和释放效率	1x	1x
内化效率	1x	1x
溶酶体运输效率	1x	1x
DAR	3.5	7-8
DAR值范围	0-8	0-8
肿瘤细胞内释放Payload量	3.5x	7-8x
Payload种类	美登素衍生物	Exatecan衍生物
Payload毒性	标准	稍弱
旁观者效应	无	强
linker可裂解性	否	是
Payload释放后是否带电	\	否

+ 体内循环稳定性

ADC基本原理

ADC（抗体偶联药物，Antibody-drug Conjugate），将化疗药物八点过递送到病灶部位，选择性杀伤肿瘤细胞，以扩大治疗窗口。将ADC以化疗本质理解，未来预期有替代现有化疗手段的潜力，在当前适应症基础上进一步打开联用的市场空间。

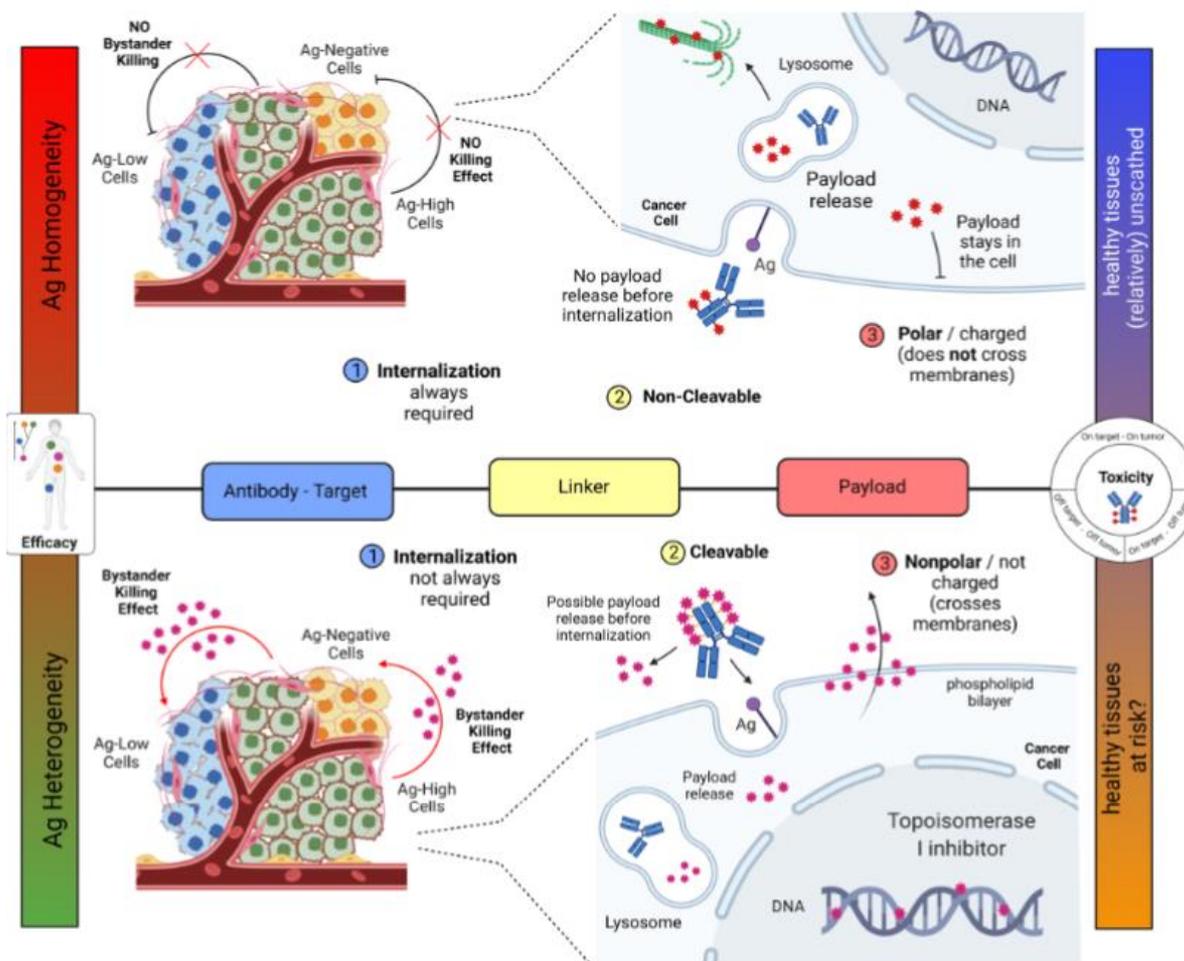
ADC药物扩大治疗窗口



ADC起效发挥作用的两种形式

ADC杀伤肿瘤细胞依靠内化毒素后的直接杀伤作用与“旁观者效应”。旁观者效应指的是ADC可以杀死肿瘤周围细胞，无论是抗原阳性抑或是阴性。

ADC药物发挥作用的两种形式



ADC发展历史回顾：历经三代终大放异彩

1993 BR96-Dox (BMS)

Payload: 阿霉素, IC 50 10e-7

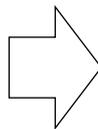
Linker: 脞连接子, pH响应

抗体: 嵌合人/小鼠单克隆抗体

靶点: Lewis Y

第一个步入临床的ADC药物, II期临床后终止

正常组织中存在靶点表达, 显著的胃肠道毒性; 同时由于抗体、连接子以及偶联工艺不成熟, 有效性相较于阿霉素不显著。



2000 Mylotarg (Pfizer)

Payload: 卡奇霉素 IC 50 10e-10

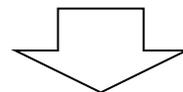
Linker: 脞连接子, pH响应; 二硫键, 还原响应

抗体: IgG4

靶点: CD33

2000年获批上市, 2010年撤市, 2017年再次上市

设计思路大体延续BR96-Dox, 适应症从实体瘤变为血液肿瘤AML; Linker不稳定问题没有解决, 偶联工艺不成熟 (DAR 1-8 50%未结合单抗)。



2019 T-DXd (AZ/第一三共)

Payload: Exatecan衍生物, IC 50 10e-10

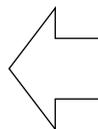
Linker: 引入亲水性基团的四肽连接子

抗体: 经典曲妥珠单抗 IgG1

靶点: HER 2

已获批HER 2+的乳腺癌、胃癌等7个适应症

体内循环稳定性良好; 亲水性好; 较强的旁观者效应; DAR8, 修饰工艺稳定; 有效性良好, 但存在间质性肺炎的副作用问题。



2013 TDM-1 (Roche)

Payload: 美登素衍生物, IC 50 10e-10

Linker: 不可裂解连接子

抗体: 经典曲妥珠单抗 IgG1

靶点: HER 2

2013获批HER2+乳腺癌二线治疗

不可降解linker解决ADC体内循环不稳定的问题, 但疏水性较高; 赖氨酸残基修饰, DAR3.5, 追求药动稳定, 有效性有提升空间。

从T-DXd的成功总结出的ADC的研判框架

T-DXd的成功维度：1) 在乳腺癌适应症中头对头击败T-DM1；2) 拓展应用范围至HER2低表达；3) 将适应症拓展至胃癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等。

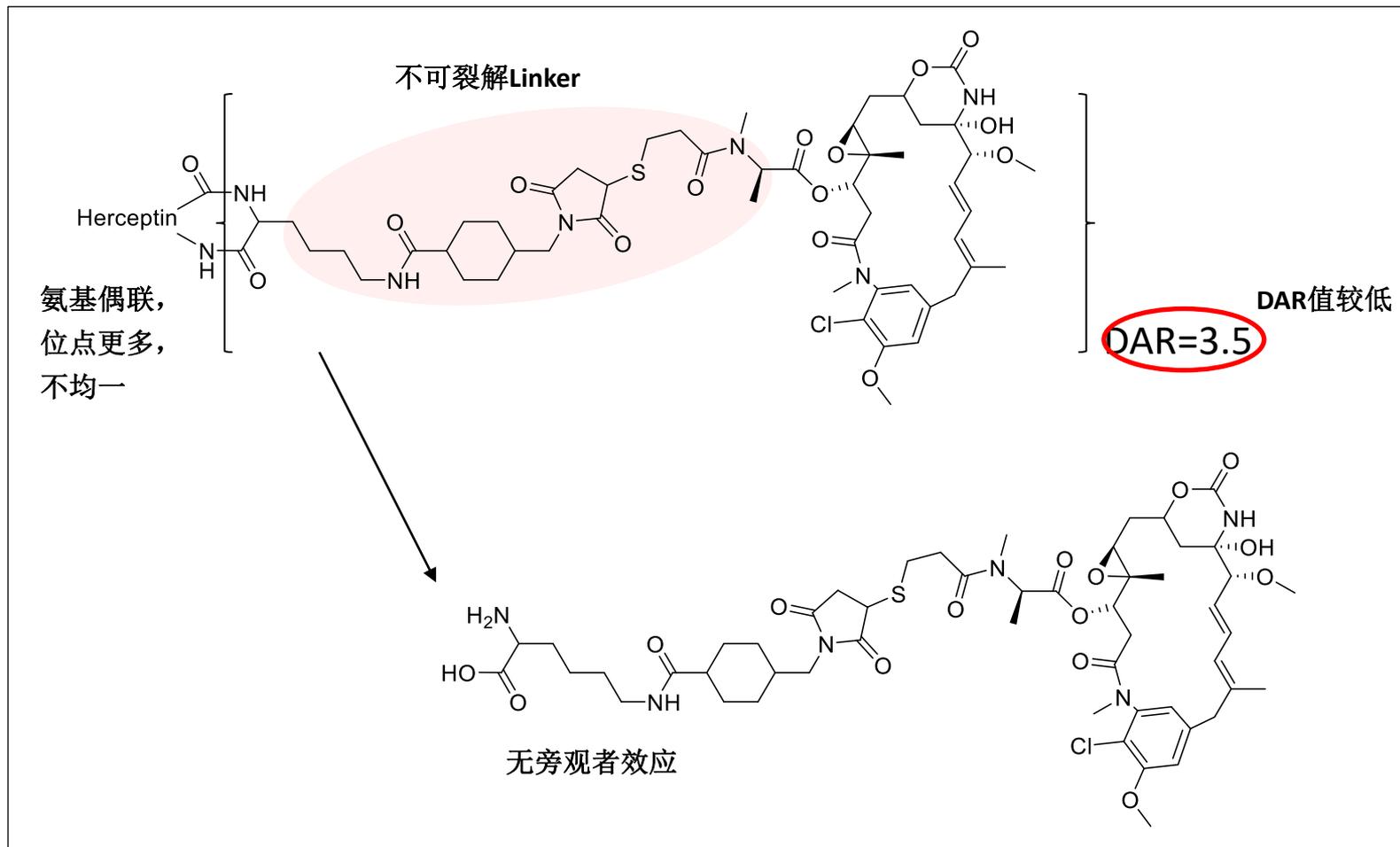
前置判断指标：1) 抗体选择，决定了Payload传递释放效率、内化效率、溶酶体运输效率；2) DAR值，决定单个ADC装载Payload数量。1) 2) 两点共同决定肿瘤细胞内释放Payload量。3) Payload种类、毒性；4) linker结构与裂解性质；5) 释放后Payload是否带电。4) 5) 两点决定旁观者效应。

	T-DM1	T-DXd
Antibody	Herceptin	Herceptin
Payload传递和释放效率	1x	1x
内化效率	1x	1x
溶酶体运输效率	1x	1x
DAR	3.5	7-8
DAR值范围	0-8	0-8
肿瘤细胞内释放Payload量	3.5x	7-8x
Payload种类	美登素衍生物	Exatecan衍生物
Payload毒性	标准	稍弱
旁观者效应	无	强
linker可裂解性	否	是
Payload释放后是否带电	\	否

T-DM1：通过结构对比可预测临床疗效弱于T-DXd

与之对比，T-DM1无旁观者效应，DAR值更低，肿瘤细胞内释放的Payload量更低。体内循环稳定性更低。

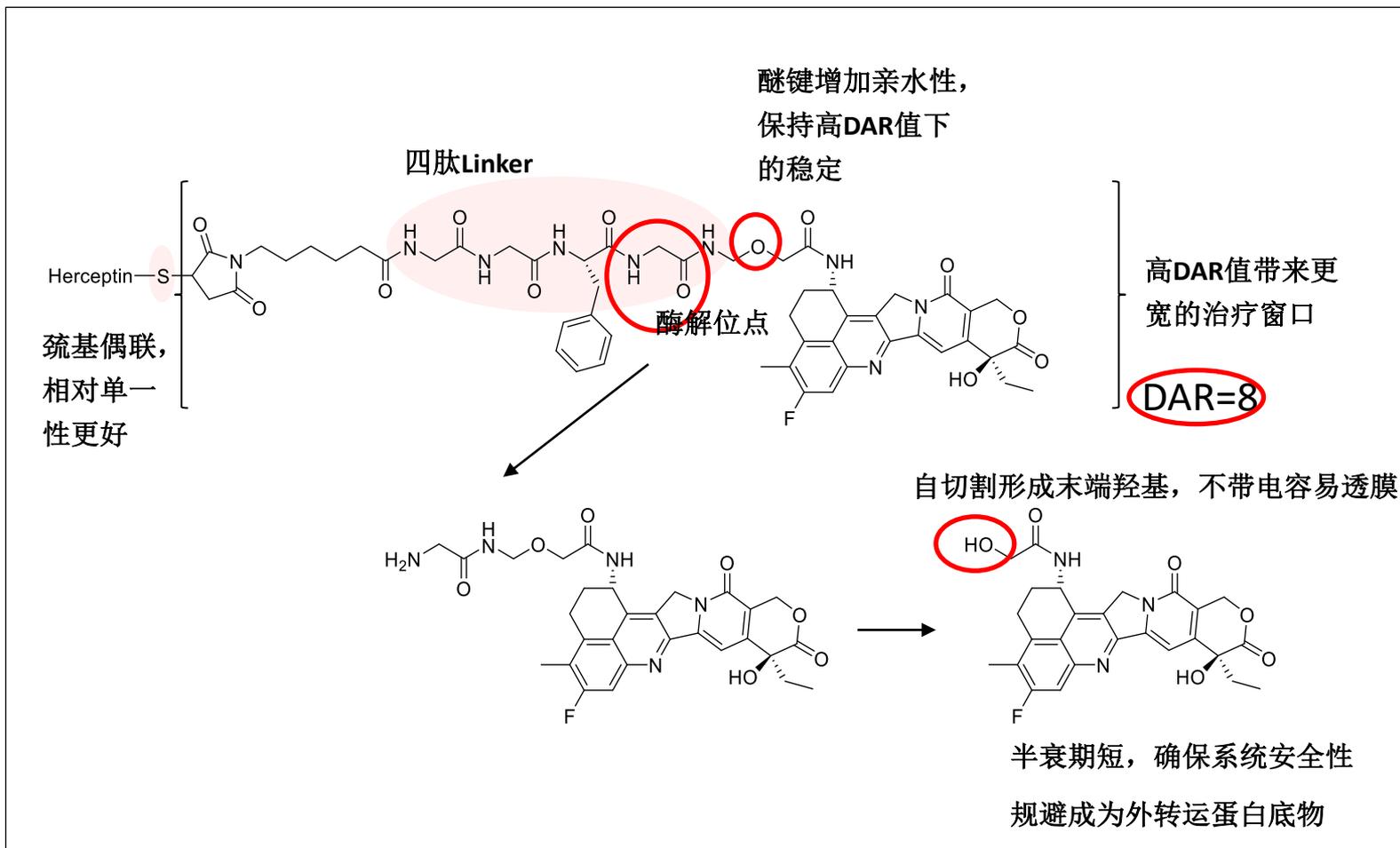
T-DM1的结构设计



T-DXd: 结构设计精巧

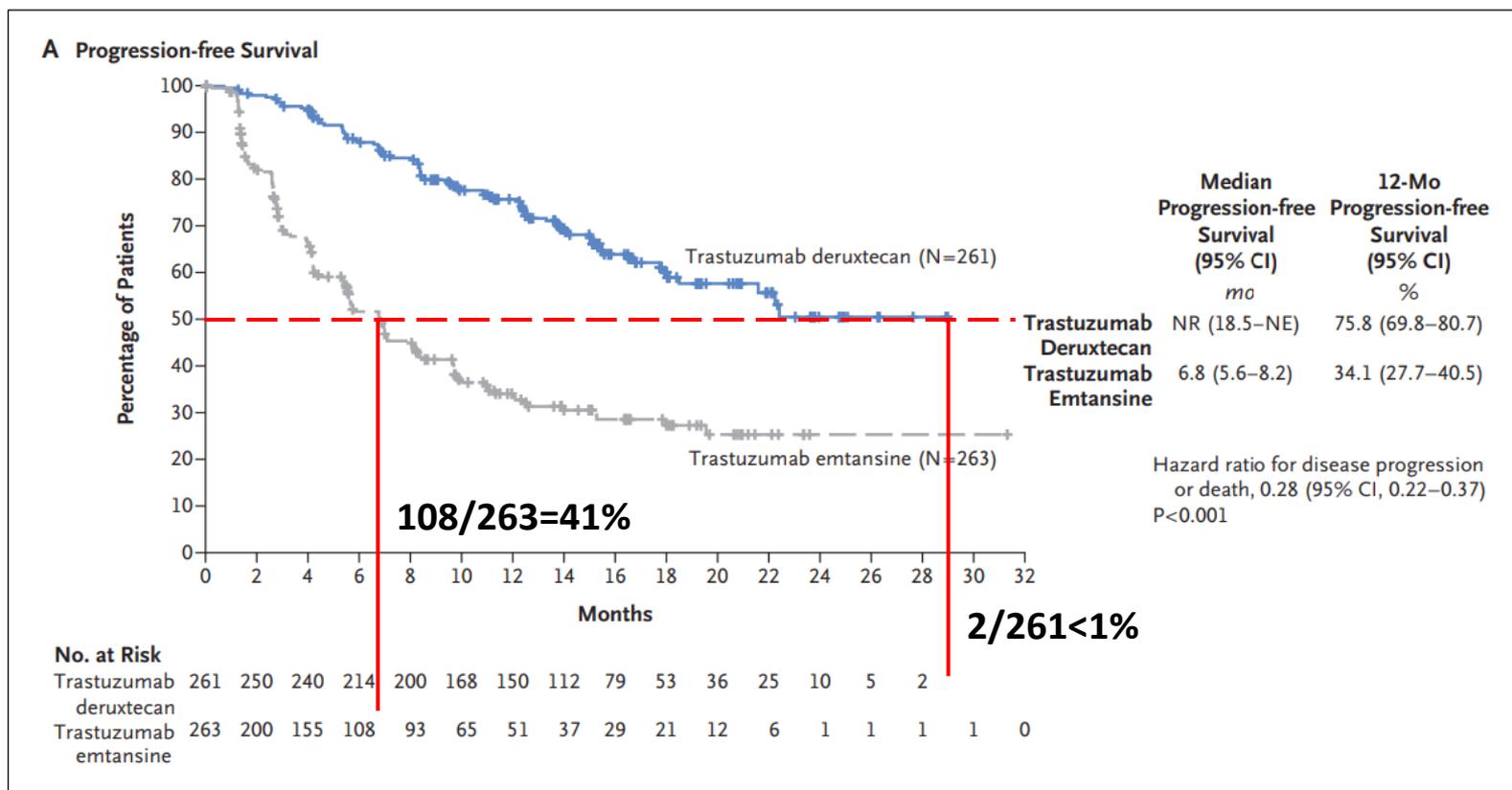
T-DXd在结构设计上显示出非常精巧的平衡：更宽的治疗窗口以及优秀的旁观者效应。

T-DM1的结构设计



T-DXd: 临床试验中有效性展现出绝对的竞争力

T-DXd在二线HER2+乳腺癌适应症上有非常显著的FPS获益：与T-DM1的头对头临床试验DESTINY-Breast03中，T-DXd组和T-DM1组12个月无进展生存率分别为75.8%和34.1%（HR=0.28；95%CI，0.22-0.37；P < 0.001），中位生存期未达到。在FPS曲线中同样观察到中位生存期时，患者基数T-DXd剩余比例不到1%，T-DM1剩余比例约40%，提示可能是T-DXd不良反应更大导致更多的患者脱落。



T-DXd: 安全性仍有进步空间

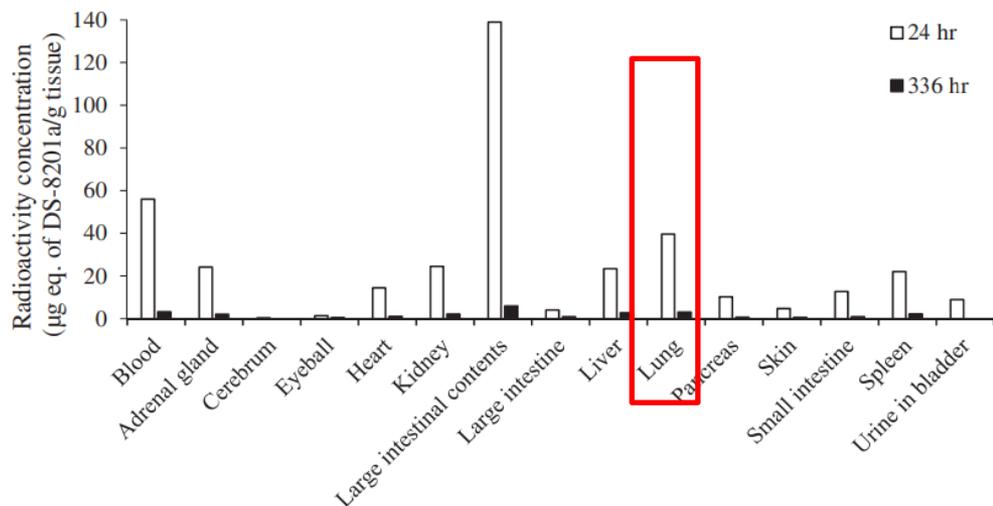
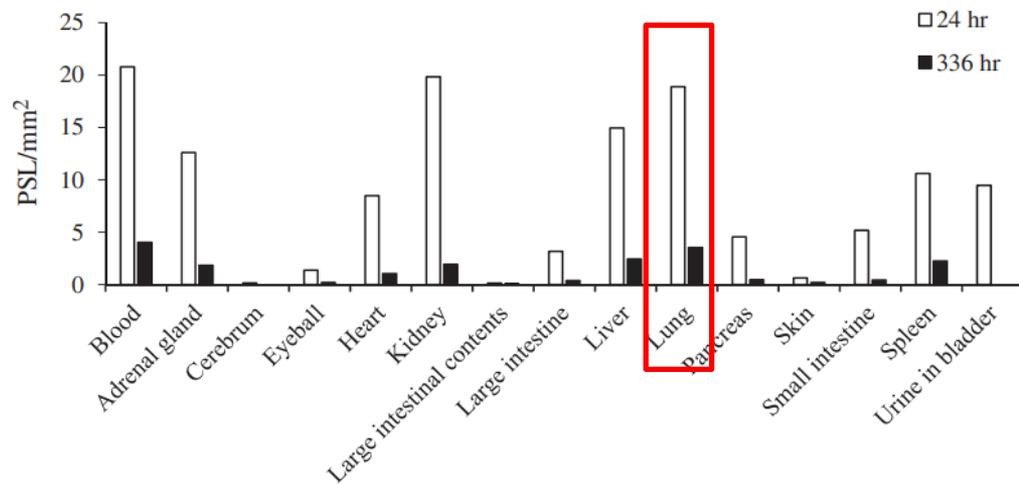
T-DXd整体不良反应发生高于T-DM1，尤其注意间质性肺炎相关不良反应。动物（猴子）试验显示间质性肺炎可能与肺泡巨噬细胞对T-DXd的非靶向依赖的摄取有关（聚集会增加非靶向依赖的摄取）。

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N=257)		Trastuzumab Emtansine (N=261)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>				
Most common drug-related adverse events				
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia*	110 (42.8)	49 (19.1)	29 (11.1)	8 (3.1)
Anemia†	78 (30.4)	15 (5.8)	37 (14.2)	11 (4.2)
Leukopenia‡	77 (30.0)	17 (6.6)	20 (7.7)	1 (0.4)
Thrombocytopenia§	64 (24.9)	18 (7.0)	135 (51.7)	65 (24.9)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	187 (72.8)	17 (6.6)	72 (27.6)	1 (0.4)
Vomiting	113 (44.0)	4 (1.6)	15 (5.7)	1 (0.4)
Diarrhea	61 (23.7)	1 (0.4)	10 (3.8)	1 (0.4)
Constipation	58 (22.6)	0	25 (9.6)	0
General disorders				
Fatigue¶	115 (44.7)	13 (5.1)	77 (29.5)	2 (0.8)
Investigations				
Aspartate aminotransferase increased	60 (23.3)	2 (0.8)	97 (37.2)	13 (5.0)
Alanine aminotransferase increased	50 (19.5)	4 (1.6)	71 (27.2)	12 (4.6)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	67 (26.1)	3 (1.2)	33 (12.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	93 (36.2)	1 (0.4)	6 (2.3)	0
Adjudicated drug-related interstitial lung disease or pneumonitis**	27 (10.5)	2 (0.8)	5 (1.9)	0

间质性肺炎可能与T-DXd的肺部非靶向聚集有关

T-DXd在动物模型中显示出肺部聚集。动物（猴子）试验显示肺部的T-DXd非靶向依赖的摄取。

T-DXd在动物模型中的器官分部



目录

- ADC分子比较框架：从结构分析到临床数据
- 海外代表性ADC企业的发展方向
- 国内代表性企业观点—ADC技术布局角度

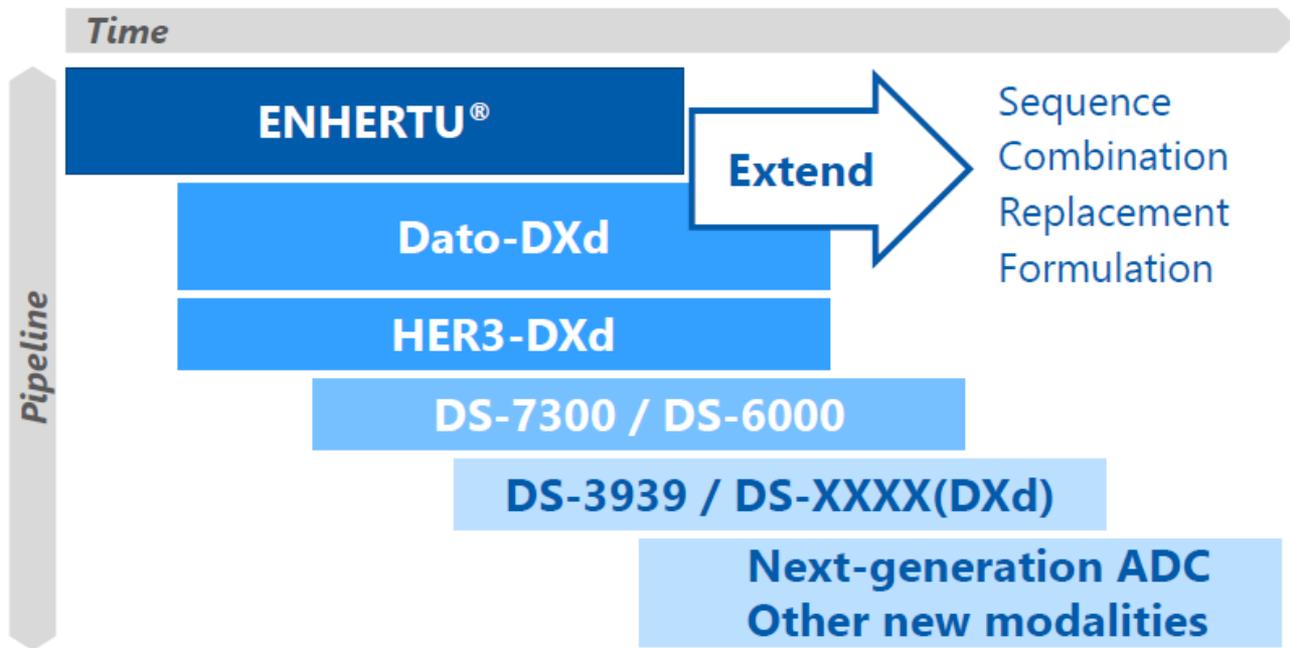
海外代表性ADC企业的技术发展方向

代表企业	技术简介	Payload	Linker	偶联方式
	临床项目基于DXd平台，新一代ADC2022年5月进入I期临床	强毒素PBD Dimer		糖基修饰定点偶联
	临床项目基于Adcetris，曾进行强毒素设计后基于安全性问题中止	强毒素PBD Dimer	PEG侧链亲水性Linker	
	以强毒素PBD为基础的技术平台	强毒素PBD Dimer		定点偶联 (Synaffix合作)
	定点偶联技术，对外技术授权模式		亲水性Linker	聚糖位点修饰定点偶联
	高DAR值设计、可控旁观者效应、定点偶联	可控旁观者效应设计、激动剂Payload	Polymer、合成骨架的高DAR值设计	定点偶联
技术方向		↓	↓	↓
		强毒素or新型毒素设计	亲水性设计	定点偶联
			DAR值可调控	

第一三共的ADC平台布局

第一三共在DXd技术平台基础上抗体变换抗体，并设计不同DAR值。Trop2-ADC针对NSCLC和TNBC步入临床（DAR值为4）、HER3-ADC针对非小细胞肺癌进入临床（DAR值为8）。更进一步，DS-7300（B7-H3靶点，DAR值为4），DS-6000（CDH6靶点，DAR值为8）。Linker与Payload并未做更改。在此基础上，第一三共设计第二代ADC。

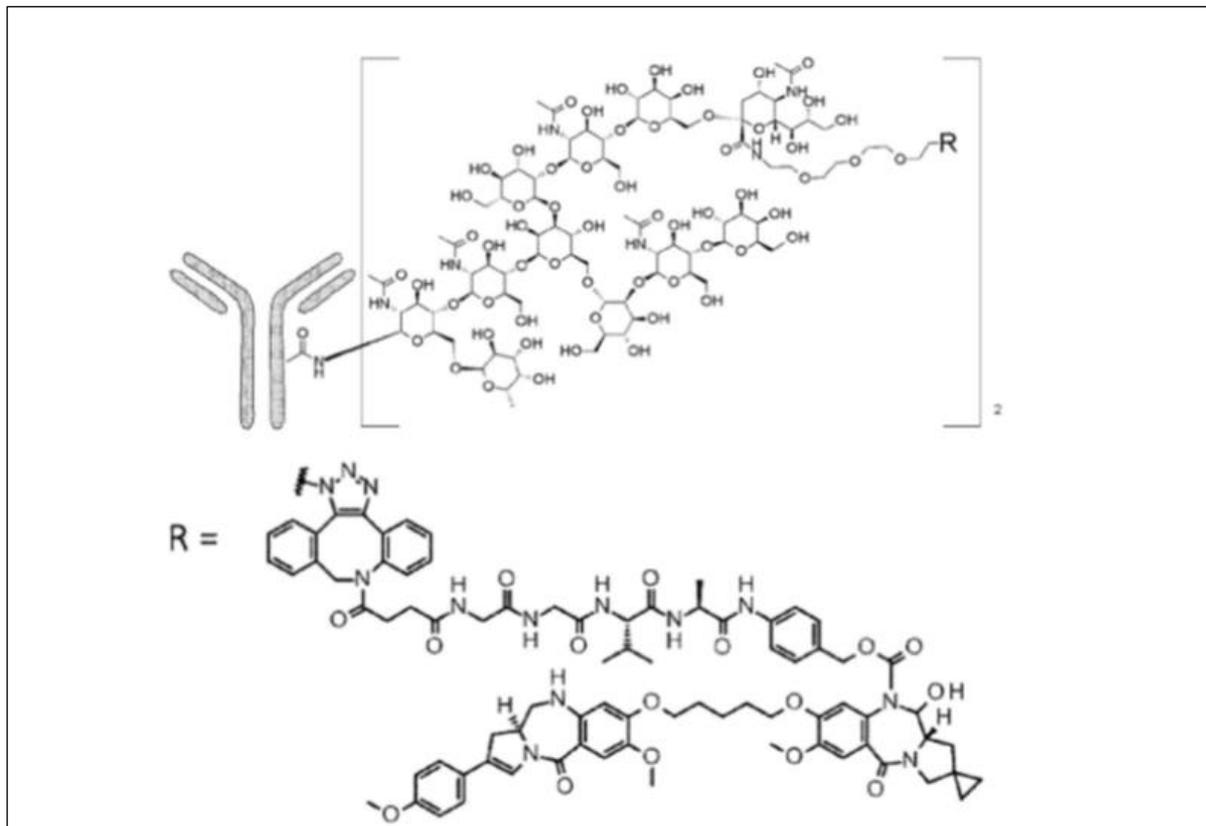
第一三共的ADC项目布局



第一三共的第二代ADC设计关注强毒素与定点偶联

第一三共第二代ADC技术项目DS-9606a于2022年5月步入I期临床，靶点为Claudin6，具体结构尚未公布。通过专利CN111164208A“抗体-吡咯并苯并二氮杂卓衍生物偶联物”，推测第二代ADC技术设计包括，1) Payload采用强毒素PBD二聚体；2) 抗体连接点位糖基修饰后通过“点击反应”偶联Linker；3) Linker采用四肽序列GGVA；4) DAR值为2。

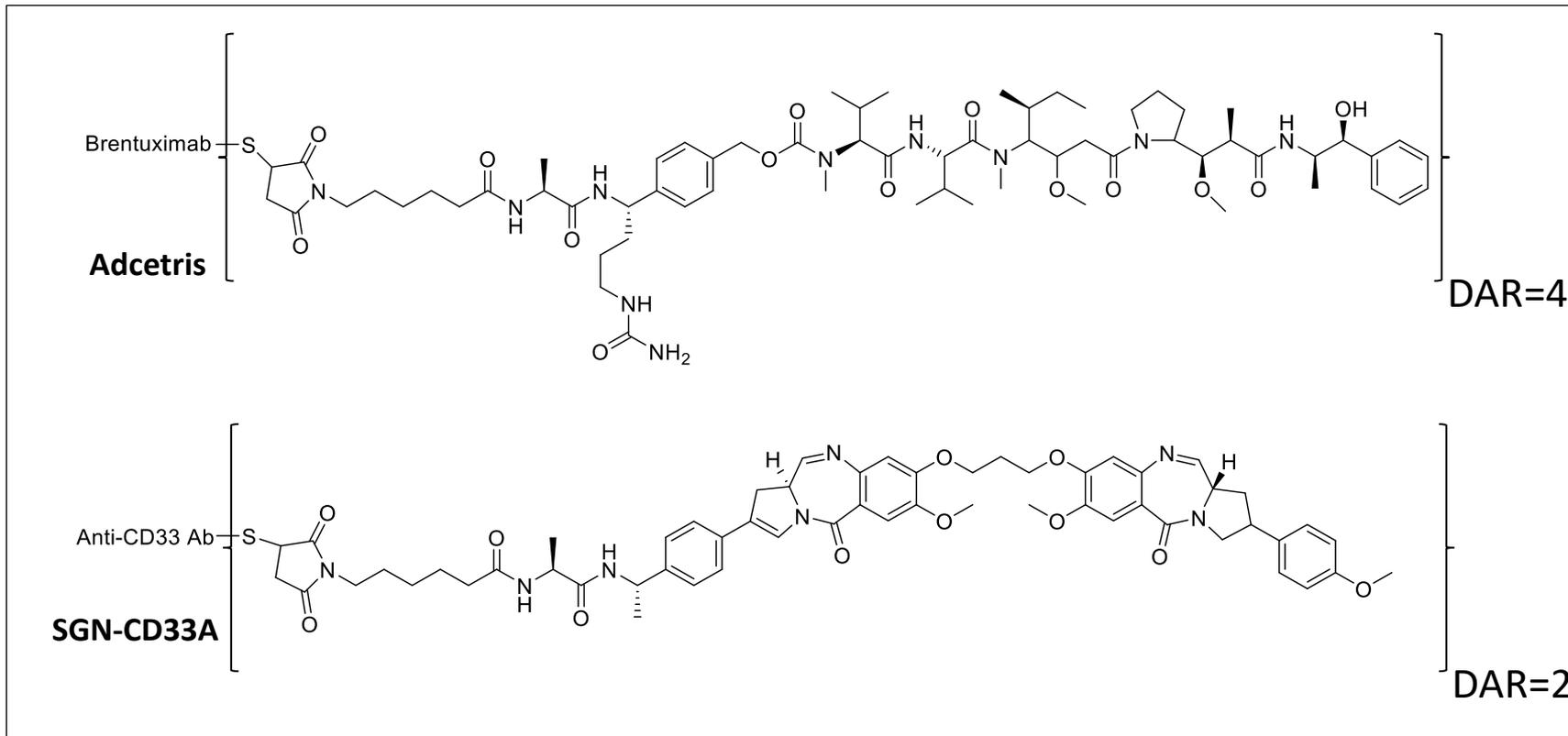
第一三共ADC专利示意结构



Seagen尝试强毒性Payload设计

Seagen早期临床项目设计相对保守，在Adcetris基础上更换靶点，曾进行强毒性Payload-PBD二聚体ADC开发，由于安全性原因终止临床试验，同时有文章发表布局新型Payload-NAMPT抑制剂，Seagen的CD33靶点ADC SGN-CD33A与CD70靶点ADC SGN-CD70A均为PBD设计，但前者由于肝毒性造成患者死亡而被停止针对AML的III期临床试验，后者由于严重的血小板减少停止试验。

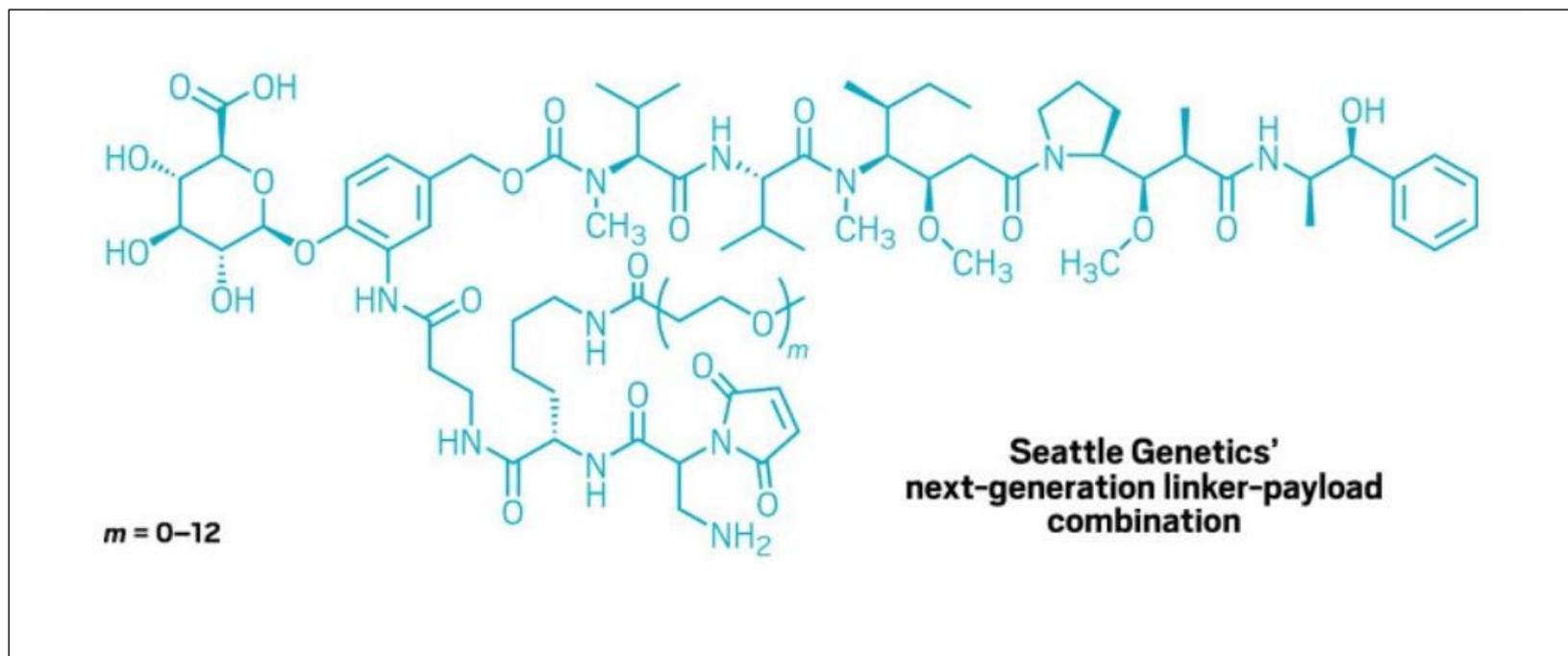
Seagen代表性ADC结构



Seagen专利中涉及亲水性Linker

在Seagen发表的专利中，有布局PEG侧链的亲水性Linker。PEG设计可以提高体系亲水性，0-12不同链长度可以调节药代动力学和非特异性摄取毒性。

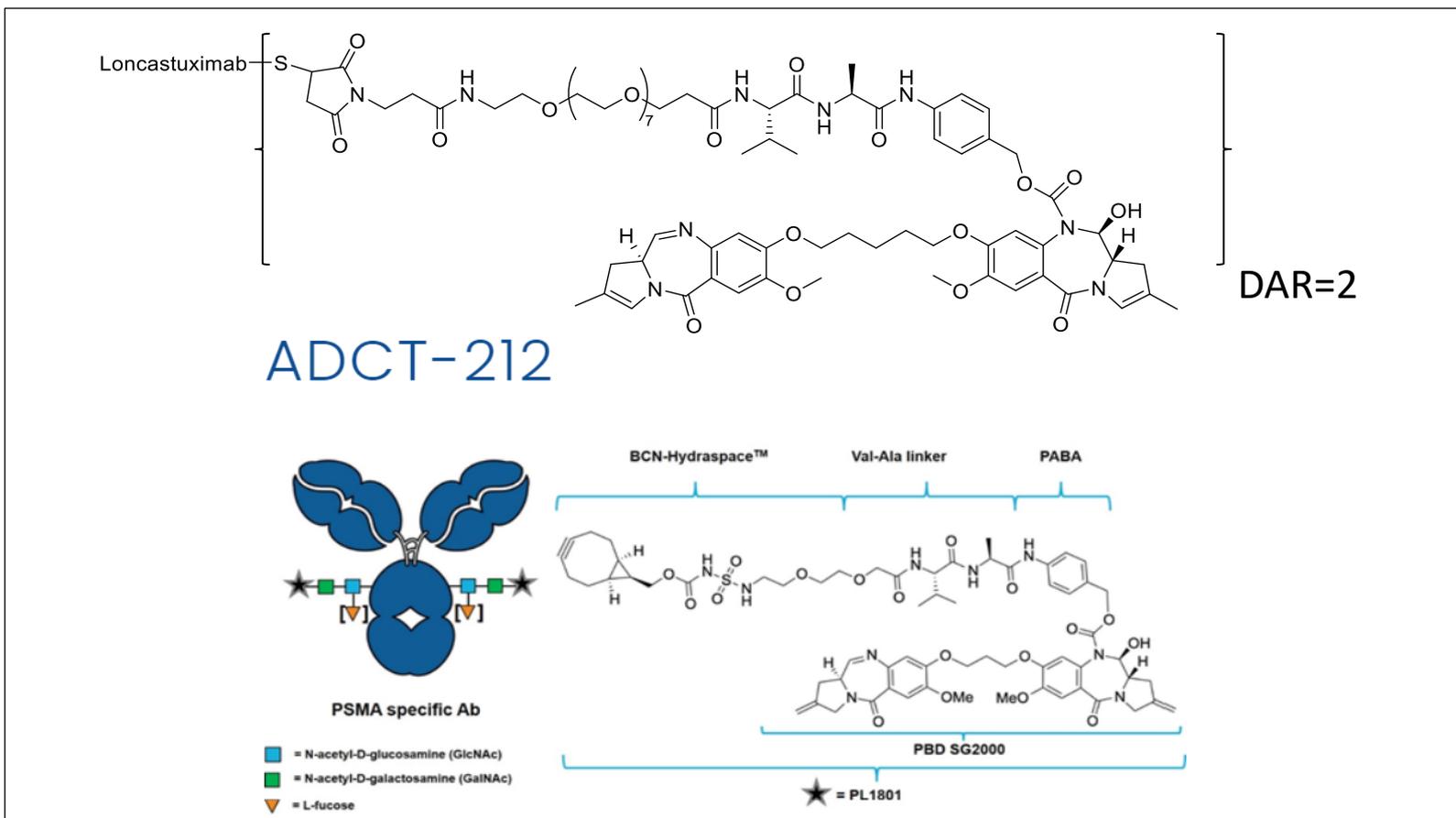
Seagen专利中Linker设计



ADC Therapeutics技术平台基于PBD毒素

ADCT的技术平台以PBD为基础，在早期项目中加入定点偶联技术（技术来源Synaffix）。ADCT以PBD为Payload构建了系列ADC，其中Zynlonta已上市，靶点为CD19，适应症为R/R DLBCL 三线治疗。在ADCT研发管线中，定点偶联技术得到应用，例如早期项目ADCT-212，采用PBD SG2000 Payload，定点偶联技术。

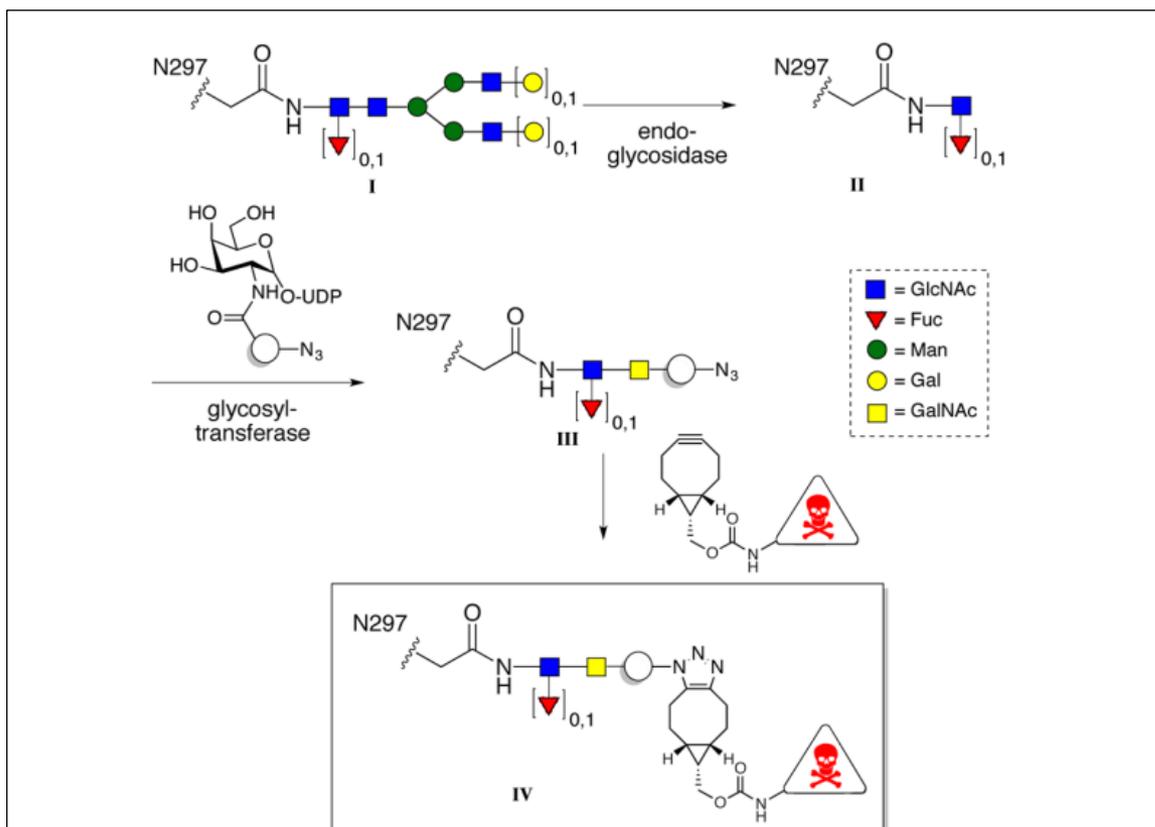
ADCT的技术平台—PBD毒素



Synaffix核心技术为通过天然聚糖位点实现定点偶联

Synaffix核心技术为通过天然聚糖位点实现定点偶联。Synaffix通过内切糖苷酶切割抗体N-297位的糖，进一步通过糖基转移酶引入叠氮基，进一步利用叠氮与环辛炔反应完成定点偶联。Synaffix将此技术称为GlycoConnect™，通过GlycoConnect™技术，Synaffix可以完成DAR值为1、2、4、8的修饰。Synaffix商业模式为技术对外授权，当前已经对外授权14个项目。

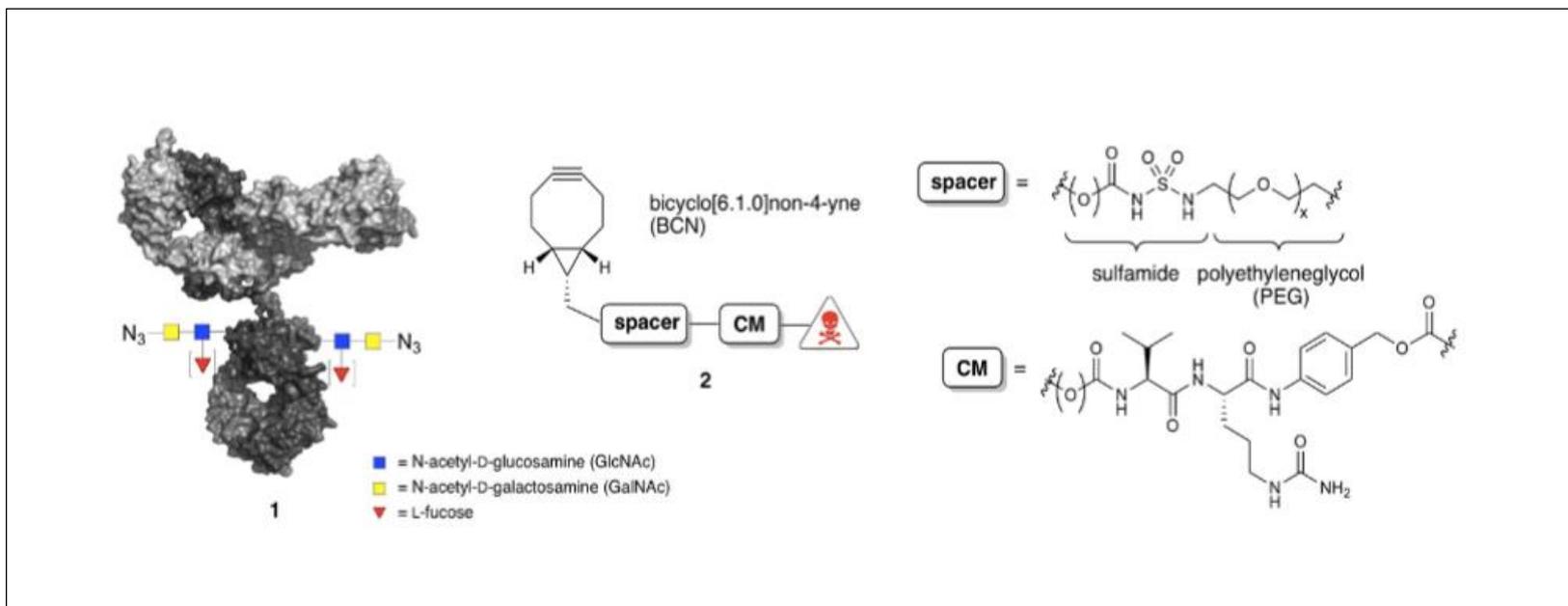
Synaffix定点偶联技术



Synaffix的Linker设计方向同样更为亲水

Synaffix在Linker上采用更为亲水的设计，提高ADC整体稳定性，增加Payload溶解度。Synaffix通过更高极性的Linker增加溶解度，将此技术称为HydraSpace™。

Synaffix的亲水Linker设计



Mersana在Linker与Payload上均有创新

Mersana拥有四个技术平台，Linker设计上，通过Dolaflexin和Dolasynten平台完成高DAR值设计，Payload上通过DolaLock实现可控的旁观者效应，同时有针对激动剂ADC的Immunosynthen平台。Dolaflexin通过polymer骨架Linker可以实现DAR值为10的设计，Dolasynten通过合成骨架Linker可以完成精确的DAR值2-24的设计。

Mersana独特的Linker设计

技术平台		Payload	实现路径
Dolaflexin 高DAR值（10） Polymer骨架		DolaLock (可控的旁观者效应)	DolaLock仅对快速分裂的细胞具备选择性毒性，且会被代谢成带电荷形式，无法穿过细胞膜，实现可控的旁观者效应
Dolasynten 精确DAR值（2-24） 合成骨架			
Immunosynthen 精确DAR值（8）		ImmunoLock (非细胞渗透性Sting激动剂)	

ADC企业临床方案未来方向：联用免疫疗法

药品名称	研发企业	靶点	适应症	临床试验阶段	试验方案
Padcev	Seagen	Nectin-4	高风险上尿路尿路上皮癌	II期	EV+K药+根治性肾切除术
			变异组织学膀胱癌	II期	EV+K药
			上尿路尿路上皮癌（不做根治性肾切除术）	II期	EV+K药
Tivdak	Seagen	TF	子宫颈癌	1/II期	Tivdak+贝伐珠单抗/K药
			实体瘤	II期	Tivdak+K药
Ladiratumab vedotin	Seagen	LIV-1	晚期实体瘤	II期	LV+K药
Dato-DXd	第一三共&阿斯利康	TROP2	NSCLC	III期	Dato-DXd+度伐利尤单抗+卡铂
			1L NSCLC	III期	Dato-DXd+K药
			晚期或转移性NSCLC	I期	Dato-DXd+K药±含铂化疗
			非驱动基因突变的晚期或转移性NSCLC	III期	Dato-DXd+K药
T-DXd	第一三共&阿斯利康	HER2	TNBC	III期	T-DXd+度伐利尤单抗
			1L 转移性TNBC	I/II期	T-DXd/Dato-DXd+度伐利尤单抗
			HER2阳性晚期乳腺癌	I/II期	T-DXd+Durvalumab/帕妥珠单抗
			低表达晚期乳腺癌	Ib	T-DXd+durvalumab+paclitaxel
			HER2阳性食道癌	II期	T-DXd+纳武利尤单抗
Trodelvy	吉利德	TROP2	转移性尿路上皮癌	II期	Trodelvy+Keytruda
			尿路上皮癌	I/II期	Trodelvy+O药+Y药
			TNBC术后辅助	III期	Trodelvy+K药
			一线晚期TNBC	III期	Trodelvy+K药
			转移性NSCLC	III期	Trodelvy+K药
Tusamitamab ravtansine	赛诺菲	CEACAM5	NSQ NSCLC	II期	TUSA+K药
			CEACAM5阳性晚期/转移性NSQ NSCLC	II期	TUSA+信迪利单抗
			NSQ NSCLC	III期	TUSA+K药+SAR408701
SKB264	科伦博泰	TROP2	1L TNBC	II期	SKB264±A167
			1L 晚期或转移性NSCLC	II期	SKB264+A167±含铂化疗
			1L 晚期或转移性NSCLC	II期	SKB264+K药/奥希替尼/含铂化疗
			晚期实体瘤	II期	SKB264+K药

目录

- ADC分子比较框架：从结构分析到临床数据
- 海外代表性ADC企业的发展方向
- 国内代表性企业观点—ADC技术布局角度

恒瑞医药：布局ADC平台多年，能力已得到验证

恒瑞医药目前共有7款ADC新药处于临床试验阶段，是国内企业中ADC的临床项目数量最多的企业。其中进展最快的为SHR-A1811，针对HER2阳性乳腺癌与HER2低表达乳腺癌的临床试验均处于III期。7个临床项目涉及到的靶点分别为HER2、Trop2、Claudin 18.2、CD79b、HER3、Nectin 4、c-Met。

恒瑞医药ADC产品研发管线

产品名称	靶点	适应症	临床进度	最新进展	时间节点
SHR-A1811	HER2	HER2低表达复发/转移性乳腺癌	临床III期	通过伦理	2023.3.22
		HER2阳性乳腺癌二线	临床III期	首例入组	2022.8.4
		HER2 阳性晚期胃或胃食管结合部腺癌	临床Ib/II期	首例入组	2022.12.9
SHR-A1921	TROP2	晚期非小细胞肺癌	临床I/II期	首例入组	2022.1.26
		晚期或转移性实体瘤	临床I期	首例入组	2023.2.15
SHR-A1904	Claudin18.2	晚期实体肿瘤	临床Ib/II期	通过伦理	2022.12.30
		晚期胰腺癌	临床I期	首例入组	2022.8.15
SHR-A1912	CD79b	晚期实体瘤	临床I期	首例入组	2021.3.29
		B 细胞淋巴瘤	临床I期	首例入组	2022.6.23
SHR-A2009	Her-3	晚期实体瘤	临床I期	首例入组	2022.2.24
		晚期实体瘤	临床I期	首例入组	2022.7.28
SHR-A2102	Nectin4	晚期实体瘤	临床I期	首例入组	2023.2.7
		晚期实体瘤	临床I期	通过伦理	2022.12.21
SHR-A1403	c-Met	晚期实体瘤	临床I期	首例入组	2018.12.5

SHR-A1811临床数据验证恒瑞ADC技术平台能力

在AACR 2023大会上恒瑞医药公布SHR-A1811 I期临床数据，验证了其ADC技术平台的能力。【有效性方面】，纳入统计的250名患者中，总ORR为61.6%；在HER2阳性的乳腺癌中，ORR为81.5%（88/108 95% CI 72.9-88.3）；HER2低表达的乳腺癌中，ORR为55.8%（43/77 95% CI 44.1-67.2）。与之对比DS-8201在DESTINY-Breast01临床试验中，针对HER2阳性的乳腺癌患者ORR为60.9%；在DESTINY-Breast04临床试验中，针对HER2低表达的乳腺癌患者ORR为52.3%。SHR-A1811数据均优于DS-8201相对可比数据。【安全性方面】，治疗相关不良反应发生率97.2%，Grade≥3不良反应发生率52.4%，严重不良反应12.4%，治疗相关死亡发生率1.2%。重点关注不良反应的间质性肺炎发生率3.2%，小于DS 8201临床DESTINY-Breast01中的13.6%，小于DESTINY-Breast03中的10.5%，安全性显示出相对可比数据的优效。

SHR-A1811 ORR数据分析

Table 1. Subgroup analyses of ORR

No. of prior treatment lines in metastatic setting in all pts (N=250)			
	HER2 positive BC (N=108)	HER2-low BC (N=77)	Other tumor types (N=65)
≤3	81.8% (45/55)	58.7% (27/46)	36.7% (18/49)
>3	81.1% (43/53)	51.6% (16/31)	31.3% (5/16)
Prior anti-HER2 therapies in pts with BC (N=185)*			
	HER2 positive BC (N=108)	HER2-low BC (N=77)	All BC (N=185)
Any	82.2% (88/107, 73.7-89.0)	68.8% (11/16, 41.3-89.0)	80.5% (99/123, 72.4-87.1)
Trastuzumab	81.9% (86/105, 73.2-88.7)	75.0% (9/12, 42.8-94.5)	81.2% (95/117, 72.9-87.8)
Pertuzumab	83.0% (39/47, 69.2-92.4)	100% (5/5, 47.8-100)	84.6% (44/52, 71.9-93.1)
Pyrotinib	86.9% (53/61, 75.8-94.1)	71.4% (5/7, 29.0-96.3)	85.3% (58/68, 74.6-92.7)
Lapatinib	80.0% (28/35, 63.1-91.6)	100% (1/1, 2.5-100)	80.6% (29/36, 64.0-91.8)
T-DM1	82.4% (14/17, 56.6-96.2)	100% (3/3, 29.2-100)	85.0% (17/20, 62.1-96.8)
Other HER2-ADC (except T-DM1)**	60.0% (9/15, 32.3-83.7)	50.0% (2/4, 6.8-93.2)	57.9% (11/19, 33.5-79.8)
ORR in pts with tumor types other than BC (N=65)			
	HER2 IHC3+ or IHC2+/ISH+ (N=36)	HER2 IHC2+/ISH- or IHC1+ or unknown (N=29)	All other tumor types (N=65)
% (n/N)	38.9% (14/36)	31.0% (9/29)	35.4% (23/65)
ORR was shown as % (n/N, 95% CI) or % (n/N). *ORR is calculated using the number of subjects previously treated with anti-HER2 cancer therapy in advanced/metastatic setting as denominator; 2-sided 95% CIs are estimated using Clopper-Pearson method. **Includes RC48-ADC, A166, DP303c, MRG002, ARX788, TAA013, DX126-262, PF-06804103, and BAT8001.			

翰森制药：同靶点项目进度全球领先

翰森制药的ADC布局靶点为B7-H4与B7-H3，研发进度均为全球前列。HS-20093为B7-H3 ADC，目前在复发或难治性骨与软组织肉瘤适应症上已经推进至II期临床阶段，HS-20089为B7-H4 ADC，目前已经推进至I期临床阶段，研发进度均处于全球前列。从组织分布看，B7-H4在正常组织分布较少，安全性更高，B7-H3则在肿瘤组织表达更广泛，可适用癌肿范围更宽。

B7-H4 ADC全球研发进展

药物名称	研发企业	靶点	适应症	临床阶段	最新进展	更新时间
AZD8205	阿斯利康	B7-H4	实体瘤	Ⅶ期临床	首例入组	2021.10.18
SGN-B7H4V	Seagen	B7-H4	实体瘤	I期临床	首例入组	2022.1.12
HS-20089	翰森制药	B7-H4	实体瘤	I期临床	首例入组	2022.1.14
XMT-1660	Mersana	B7-H4	实体瘤	I期临床	首例入组	2022.8.15

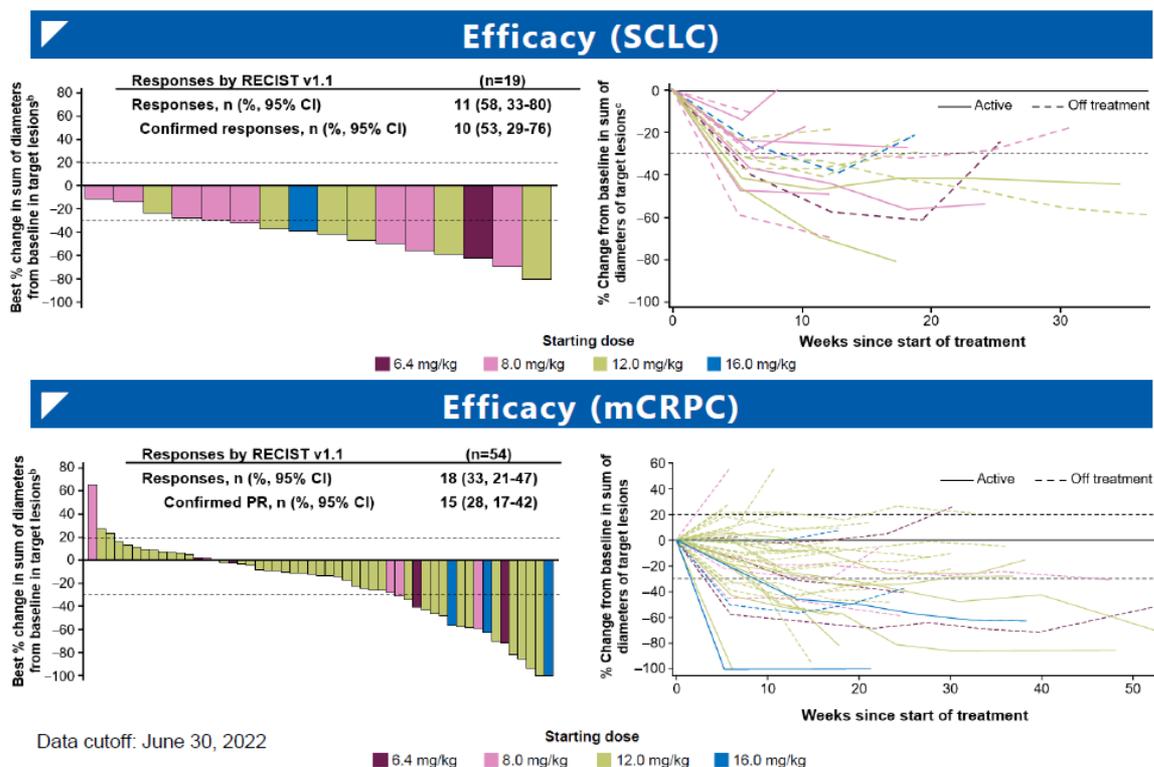
B7-H3 ADC全球研发进展

药物名称	研发企业	靶点	适应症	临床阶段	最新进展	更新时间
MGC-018	Macrogenics	B7-H3	mCRPC	Ⅱ/Ⅲ期临床	首例入组	2023.3
DS-7300	第一三共	B7-H3	实体瘤	Ⅶ期临床	首例入组	2019.11.3
HS-20093	翰森制药	B7-H3	骨与软组织肉瘤	Ⅱ期临床	通过伦理审查	2023.3.10
ABBV-155	艾伯维	B7-H3	实体瘤	I期临床	首例入组	2018.7.13
BAT8009	百奥泰	B7-H3	实体瘤	I期临床	首例入组	2022.8.2

B7-H3靶点成药性已经得到一定程度的验证

根据B7-H3 ADC代表分子DS-7300已经公布的I期临床数据，成药性值得期待，多癌种均显示潜力。根据第一三共在ESMO 2022上公布的DS-7300针对多癌种的临床数据，针对此前平均接受过5线治疗的127位患者，中位年龄67岁，在91位患者完成疗效评估后，其中30人获得了缓解，缓解率33%。在纳入的9位小细胞肺癌的患者中，有6人已被确认为部分缓解，还有1人部分缓解待确认，疾病控制率达到了77.8%。

B7-H3 ADC DS-7300临床数据



科伦博泰：技术出海先锋，平台价值得到认可

科伦博泰的Trop 2 ADC研发进度领先，总额超过100亿美元授权多个ADC项目予MSD。科伦博泰进展较快的项目为Trop 2 ADC与HER 2 ADC，针对TNBC（3L+）适应症已经进入III期临床，针对HER2+ BC（3L+）适应症已经提交pre-NDA咨询。科伦博泰与MSD合作紧密，于2022年与其进行了三个项目的合作，分别为Trop 2 ADC SKB264，合作总额不超过13.63亿美元，未披露具体产品项目B，合作总额不超过9.36亿美元，七种不同在临床前的ADC候选药物，最高里程碑款不超过93亿美元。

科伦博泰ADC项目全球研发进展

产品名称	联用	靶点	适应症	临床进度	最新进展	时间节点
注射用SKB264	KL-A167	TROP2	三阴性乳腺癌	III期临床	首例入组	2022.5.19
			三阴性乳腺癌	II期临床	首例入组	2023.2.10
	实体瘤		I期和II期临床	首例入组	2023.4.14	
	晚期实体瘤		II期临床	首例入组	2022.10.14	
	局部晚期或转移性非小细胞肺癌		II期临床	首例入组	2023.1.16	
	实体瘤		I期和II期临床	首例入组	2023.4.14	
	晚期实体瘤		II期临床	首例入组	2022.10.14	
帕博利珠单抗		实体瘤	II期临床	通过伦理	2022.12.12	
注射用A166		HER2	乳腺癌	II期临床	入组完成	2021.8.10
			胃癌或胃食管结合部腺癌	I期临床	首例入组	2021.9.23
			HER2阳性晚期恶性实体瘤	I期临床	首例入组	2021.11.4
注射用SKB315		CLDN18.2	Claudin18.2表达的晚期实体瘤	I期临床	首例入组	2022.11.25

Trop-2 ADC对比，科伦博泰显示出Better潜力

科伦博泰的Trop 2 ADC结构上对标吉利德IMMU-132，与IMMU-132、DS-1062a为主要竞争对手。在抗体结构上，IMMU-132与SKB264抗体均为hRS7，相较于DS-1062a的抗体hTINA1亲和力更高。Payload选择上，三者均选择喜树碱衍生物，毒性类似，但DS-1062a的Payload亲水性更佳。Linker选择上，IMMU-132与SKB264为pH敏感Linker，同时设计聚乙二醇结构增强亲水性，DS-1062a为酶切割四肽Linker。IMMU-132与SKB264的DAR值相对较高，分别平均为7.6与7.4，DS-1062a平均为4。在临床数据验证上，针对TNBC，SKB264 ORR为43.6%，IMMU-132为35%，DS-1062a为32%，SKB264显示出Better潜力。

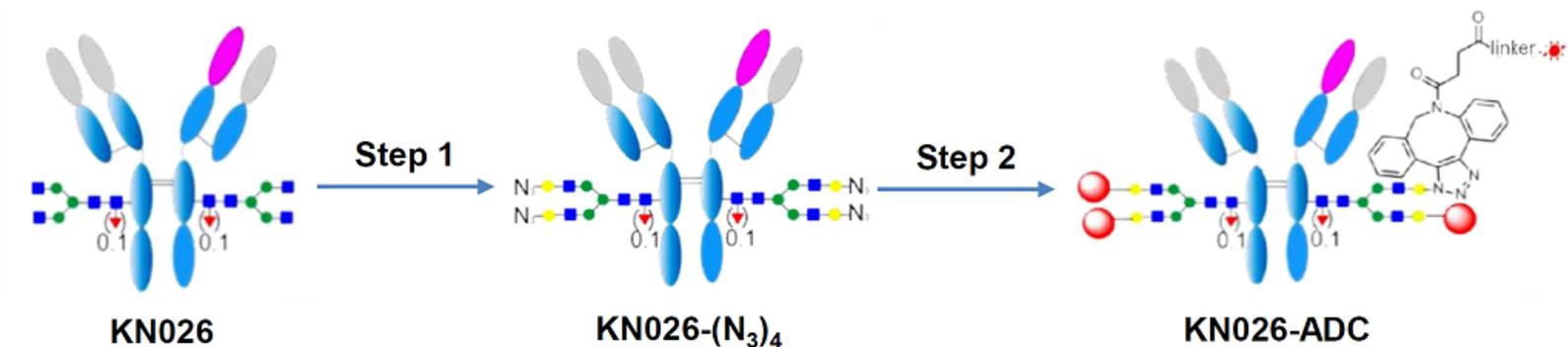
Trop 2 ADC结构设计对比

	SHK264	IMMU-132	DS-1062a
Antibody	hRS7	hRS7	hTINA1
亲和力	强	强	稍弱
Payload	SN38	T-030	DXd
毒性	相当	相当	稍强
DAR值	7.4	7.6	4
旁观者效应	有	有	有
Linker类型	pH响应	pH响应	酶解四肽

康宁杰瑞：布局HER2双表位ADC

康宁杰瑞采用糖基化定点偶联技术，HER2双表位ADC I期临床已经完成首例患者给药。康宁杰瑞拥有自有技术平台的糖基化定点偶联技术，采用一酶两步法，相较于Synaffix工艺更加高效，产物更稳定。双表位HER2抗体预计可以增强ADC的内吞效果，DAR值稳定在3-4。Ia期临床将根据结果确认推荐剂量，Ib期将开展针对HER2+的乳腺癌、低表达乳腺癌、胃癌、结直肠癌、实体瘤的拓展试验。

康宁杰瑞 一酶两步法 JSKN003



百利天恒：独特设计思路构建First in Class ADC

百利天恒EGFR/HER3 双抗ADC为First in Class设计，设计思路独特，已读出的临床数据优异。百利天恒的BL-B01D1是全球首创的EGFR/HER3 ADC，Payload采用喜树碱类似物毒素Ed-04，DAR值为8。Ib期临床数据显示，针对非小细胞肺癌3线患者，31例可评估患者中，ORR为61.29%，DCR为90.32%，其中16例EGFR突变患者中ORR为87.5%，DCR为93.7%。优于相似人群中第一三共的U3-1042（HER3-ADC）和DS-1062，其ORR分别为39%和35%，DCR为72%和76%。显示出较大潜力。

百利天恒BL-B01D1临床试验横向对比

	BL-B01D1	BL-B01D1	U3-1402	DS-1062	DS-1062
靶点	EGFR x HER 3	EGFR x HER 3	HER 3	Trop 2	Trop 2
患者群体	全部	EGFR突变	EGFR突变	全部	EGFR突变
中线治疗数	3	3	5	3	82%>3
人数	31	16	57	69	34
ORR	61.29%	87.50%	39%	26%	35%
DCR	90.32%	93.75%	72%	70%	76%
mFPS	N.A.	N.A.	8.2	6.9	

ASCO 2023将亮相的ADC项目

项目名称	靶点	研发企业	适应症	临床试验阶段
ESG401	Trop2	诗健生物、联宁生物	局部晚期/转移性实体瘤	I/II期
RC48	HER2	荣昌生物、Seagen	局部晚期或转移性尿路上皮癌	Ib/II期
	HER2		HER2表达阳性的晚实体瘤	II期
SKB264	TROP2	科伦博泰、Merck	晚期NSCLC	II期
loncastuximab tesirine	CD19	ADC Therapeutic	复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	II期
BL-B01D1	EGFR x HER3	百利天恒	局部晚期、转移性实体瘤	I期
HS-20093	B7-H3	翰森制药	晚期实体瘤	I期
BB-1701	HER2	百力司康	尿路上皮癌、阳性实体瘤	I期
SYSA1801	CLDN 18.2	石药集团、Elevation Oncology	实体瘤	I期
AZD9592	EGFR-Cmet	阿斯利康	实体瘤	I期
TORL-1-23	CLDN6	TORL BioTherapeutics	晚期实体瘤	I期
STRO-002	FR α	Sutro、天士力生物	复发性上皮性卵巢癌	I期
Enfortumab Vedotin	Nectin-4	Seagen、安斯泰来	非肌肉浸润性膀胱癌	I期
SGN-B6A	ITGB6	Seagen	晚期实体肿瘤	I期
MYTX-011	Cmet	Mythic Therapeutics	非小细胞肺癌	I期
XMT-1660	B-H4		乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌	Ib期
XMT-1536	NaPi26	Mersana	铂敏感的复发性卵巢癌	I期
	NaPi26		浆液性卵巢癌	I期
MORAb-202	FR α	Eisai、BMS	罕见妇科肿瘤	I期
RGX-019	MerTK	Inspirna	实体瘤、血液瘤	I期

风险提示

研发不及预期风险。ADC领域为创新研发驱动，存在研发不及预期风险。

商业化不及预期风险。ADC项目商业化存在不及预期风险。

海外环境变化风险。ADC进行海外授权的项目存在海外环境不确定性风险。

支付政策变化风险。药品存在支付政策变化风险。

分析师承诺

负责本研究报告的每一位证券分析师，在此申明，本报告清晰、准确地反映了分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与，未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

团队介绍：

许菲菲 生物医药行业联席首席分析师

Email: xufeifei@cmschina.com.cn

执业证书编号: S1090520040003

复旦大学学士、哥伦比亚大学硕士，6年卖方研究经验，2020年4月加入招商证券，此前就职于国金证券。

焦玉鹏 生物医药行业研究助理（医药科技、合成生物学、疫苗）

Email: jiaoyupeng@cmschina.com.cn

复旦大学理学学士、有机化学硕士，2021年7月加入招商证券。

评级说明

报告中所涉及的投资评级采用相对评级体系，基于报告发布日后6-12个月内公司股价（或行业指数）相对同期当地市场基准指数的市场表现预期。其中，A股市场以沪深300指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500指数为基准。具体标准如下：

股票评级

强烈推荐：预期公司股价涨幅超越基准指数20%以上

增持：预期公司股价涨幅超越基准指数5-20%之间

中性：预期公司股价变动幅度相对基准指数介于±5%之间

减持：预期公司股价表现弱于基准指数5%以上

行业评级

推荐：行业基本面向好，预期行业指数超越基准指数

中性：行业基本面稳定，预期行业指数跟随基准指数

回避：行业基本面转弱，预期行业指数弱于基准指数

重要声明

本报告由招商证券股份有限公司（以下简称“本公司”）编制。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告基于合法取得的信息，但本公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。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。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价，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。除法律或规则规定必须承担的责任外，本公司及其雇员不对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失负任何责任。本公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突。

本报告版权归本公司所有。本公司保留所有权利。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人均不得以任何形式翻版、复制、引用或转载，否则，本公司将保留随时追究其法律责任的权利。





感谢您宝贵的时间

Thank You