

基金经理手记 | IO+ADC 联合疗法：下一代肿瘤治疗的基石与千亿市场变革

1、肿瘤免疫治疗的瓶颈与突破

肿瘤免疫疗法（Immuno-Oncology, IO）自 2014 年抗 PD-1 药物 Keytruda 和 Opdivo 获批以来，已成为肿瘤治疗的革命性力量。目前 IO 药物已覆盖 20 多种癌症类型，全球年销售额超过 650 亿美元，成为多种肿瘤治疗的基石方案。然而，临床上面临的核心挑战在于：PD-1/L1 单抗仅在少数瘤种（如经典型霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤）中表现出高应答率，在大多数实体瘤中，客观缓解率(ORR)仅为 10-30%，这意味着超过 70% 的患者无法从中获益。面对这一瓶颈，全球科学家在过去十年开展了“穷举式”联合用药探索——从化疗、抗血管生成药物到新型免疫检查点抑制剂，寻求提升 IO 疗效的黄金搭档。

在众多方案中，IO 联合化疗成为现阶段最有效的选择，已在非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、胃癌等多种肿瘤的一线治疗中确立地位。然而化疗的“地毯式轰炸”带来显著毒性，限制了其应用前景。直到抗体偶联药物(ADC)技术平台成熟，一种被称为“生物导弹”的新型治疗模式开始崭露头角。ADC 通过精巧的“靶向递送系统”，将高效细胞毒药物精准投送至肿瘤细胞。当 IO 与 ADC 联用，不仅产生协同增效作用，还能显著降低传统化疗的毒性负担，这一创新组合正在重塑肿瘤治疗格局。

过去五年，多项关键临床研究验证了这一联合策略的突破性价值。这些成果共同指向一个崭新时代——IO+ADC 将引领未来十年肿瘤免疫治疗新方向。

2、IO+ADC：机制融合与临床优势

IO 与 ADC 的联合绝非简单的药物叠加，而是基于肿瘤生物学特性的精心设计。要理解其革命性价值，需剖析其三重协同机制：

精准靶向，高效递送：ADC 由抗体、连接子和细胞毒素三部分组成，犹如精准制导的生物导弹。抗体部分识别肿瘤表面特异性抗原（如 HER2、TROP2、Claudin18.2 等），通过内化作用将强效细胞毒素定向递送至肿瘤细胞内部。与传统化疗相比，ADC 显著降低对正常组织的杀伤

免疫原性死亡，激活肿瘤微环境：ADC 的核心机制突破在于诱导“免疫原性细胞死亡”（ICD）。当 ADC 携带的细胞毒素（如 MMAE、拓扑异构酶 I 抑制剂等）在肿瘤细胞内释放，不仅能直接杀伤肿瘤细胞，更重要的是促使肿瘤细胞释放新抗原、损伤相关分子模式（DAMPs）和炎症因子。这些信号显著增强树突状细胞的抗原呈递能力，激活细胞毒性 T 细胞，将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”。这一过程与 PD-1/L1 抑制剂解除 T 细胞抑制的作用形成完美接力——ADC 启动抗肿瘤免疫应答，而 IO 药物维持并放大这一应答。

增效减毒，优化治疗窗口：临床数据显示，IO+ADC 方案在多个癌种中展现出超越传统联合方案的疗效优势。同时，因 ADC 避免了传统化疗的广泛毒性，其与 IO 联用的耐受性显著优于 IO+化疗方案。

3、千亿市场的治疗革命

随着临床证据不断积累，IO+ADC 正从科学概念转化为商业现实，其市场规模将呈现爆发式增长。这种指数级扩张源于两重驱动因素：

治疗场景拓展：目前 ADC 药物主要应用于末线治疗，但联用方案正推动其向更前线治疗推进。以 Keytruda 为例，其与 Padcev 联用已从二线尿路上皮癌推进至一线，并开始探索膀胱癌新辅助/辅助治疗。据华创证券分析，现有 IO 疗法中近 50%可能从“IO+化疗”升级为“IO+ADC”，带来相关市场 100-200%的扩容。

靶点与适应症扩张：全球研发管线覆盖超过 15 个高潜力靶点，从成熟的 HER2、TROP2 到新兴的 Claudin18.2、B7H3、TF 等。这些多靶点覆盖将满足不同肿瘤的精准治疗需求。

4、中国崛起：从跟随到引领的跨越

在全球 IO+ADC 浪潮中，中国创新药企正从“跟跑者”向“领跑者”转变，展现令人瞩目的国际竞争力。这种角色变迁源于中国在工程化抗体领域的系统性优势：

研发产能全球领先：中国已成为双抗、ADC 研发的全球第一梯队。Insight 数据显示，中国 ADC 项目在全球占比高达 38.1%，双抗/多抗项目占比 37.9%。这种研发密度得益于中国完整产业链支撑——从抗体工程、连接子技术到毒素优化，覆盖 ADC 全研发环节。同时，中国丰富的患者资源与高效的临床试验执行能力加速管线推进。

技术平台创新突破：中国企业已建立多个具有国际竞争力的技术平台，比如科伦博泰建立了专有的连接子与载荷技术，其 ADC 产品 SKB264（TROP2 ADC）与默沙东 Keytruda 的全球 III 期联合研究成为中国首个与国际制药巨头深度合作的 IO+ADC 项目。

国际化进程加速：2025 年初，中国 ADC 出海迎来爆发式增长。这种“早期研发即出海”的模式验证了中国创新质量——2025 年前三笔超 10 亿美元 BD 交易均来自中国。

5、未来挑战与发展方向

尽管 IO+ADC 前景广阔，其发展仍面临多重挑战。在科学层面，耐药机制、最佳给药策略及生物标志物选择需进一步探索。

商业转化层面，创新支付模式成为迫切需求。IO+ADC 疗法定价高昂，对各国医保体系构成压力。同时，中国企业在国际化进程中需构建全球临床开发和商业化能力，从“授权出海”迈向“自主出海”。

未来五年，IO+ADC 领域将迎来关键转折：

前线治疗替代：更多 IO+ADC 方案向一线、新辅助甚至辅助治疗推进

双抗 ADC 崛起：百利天恒 BL-B01D1 等双抗 ADC 有望解决更复杂靶点组合需求

“去化疗”趋势：在部分适应症中，IO+ADC 可能完全替代传统化疗方案

中国引领下一代肿瘤治疗标准的建立：随着康方生物、科伦博泰等企业多个产品进入全球 III 期，中国将在全球肿瘤治疗领域建立新的标准并分享全球市场。

6、结语

IO+ADC 联合疗法代表了肿瘤治疗范式的重要转变——通过精准递送与免疫激活的双重机制，克服了传统 IO 疗法响应率低的瓶颈。这一领域即将迎来爆发式增长，未来十年相关市场有望实现指数级扩容。中国企业在工程化抗体领域的创新能力、研发速度和国际化布局已展现出全球竞争力。中国不仅将分享千亿市场红利，更将引领下一代肿瘤治疗标准的建立。随着 AK112、SKB264 等创新产品陆续上市，中国在肿瘤治疗领域的话语权将实现从“跟跑”到“领跑”的历史性跨越。

（作者陆玲玲为太平基金权益投资部基金经理）