

医药生物行业

行业研究报告：临床潜力初显，开启精准治疗新篇章

核心观点：

- **AOC 具有将小核酸药物的高特异性与抗体的靶向递送性二者优势相结合的潜力。** 抗体寡核苷酸偶联物(AOC)结构与 ADC 相似，主要由三部分构成：具有组织靶向作用的抗体、连接子以及作为有效载荷的小核酸。AOC 的开发得益于近年来 ADC 和小核酸领域的快速发展。(1) ADC 结合了抗体的高特异性、长半衰期、低免疫原性，以及细胞毒性药物的高活性，在肿瘤治疗中展现出更好的临床疗效和安全性；尽管如此，仍然存在一定非特异性毒性。(2) 小核酸药物以其特异性强、作用持久、安全性良好等特点而备受瞩目，随着在稳定化学修饰、递送技术等方面取得的突破，全球已有十余款小核酸药物获批上市；然而，受递送系统的局限，目前小核酸药物主要为肝靶向。作为一种新型药物，AOC 有望将小核酸药物的高特异性与抗体的靶向递送性相结合。
- **AOC 开发处于相对早期阶段，研发企业以美国生物制药公司为主，涉及肌肉疾病、肿瘤、中枢神经系统疾病等多个治疗领域。** Avidity 是全球 AOC 研发先驱，搭建了主要靶向治疗肌肉疾病的 AOC™平台；根据 Avidity 官网，公司治疗 DM1 药物 AOC 1001 是首个进入临床阶段的 AOC 药物，且目前已进入临床 III 期阶段。Dyne 同样专注于肌肉疾病的治疗，其 FORCE™平台在抗体、偶联方式以及小核酸药物的选择上与 Avidity 存在一定差异。Tallac 搭建的 TRAAC™平台通过递送 CpG 寡核苷酸激活 TLR9 进行靶向免疫激活，用于治疗多种恶性肿瘤。Denali 利用其 OTV™技术搭载 ASO 穿过血脑屏障治疗帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病。
- **AOC 在临床研究中逐渐展现出其治疗潜力。** 根据各公司官网披露信息，我们统计了处于临床阶段 AOC 管线情况：目前有 7 个 AOC 管线处于临床研究阶段，大都处于临床早期阶段，仅 Avidity 研发的 AOC 1001 处于临床 3 期。自 2023 年以来，Avidity 和 Dyne 两家公司相继公布了其在 DM1、DMD 和 FSHD 等肌肉疾病领域的积极数据。这些数据表明，AOC 在这些尚无标准疗法获批的罕见病中展现出了良好的安全性、有效的肌肉递送能力，以及改善患者功能的显著临床疗效，从而凸显了其临床价值和商业价值。此外，Tallac 公司所公布的数据也初步展示了 AOC 在肿瘤治疗领域的潜在活性。
- **盈利预测与投资建议。** AOC 有望结合小核酸药物的高特异性与抗体的靶向递送性，并已在一些肌肉疾病中表现出显著治疗优势。目前全球 AOC 开发处于相对早期阶段，主要由 Avidity、Dyne、Tallac、Denali 等中小型生物科技公司主导早期研发。随着未来几年在肌肉疾病、肿瘤和中枢神经系统等领域更多临床数据披露，AOC 的临床和商业化价值将不断凸显。建议关注平台技术成熟、临床开发能力强、具备差异化竞争优势的公司。
- **风险提示。** 药物研发失败风险、药物开发进度不及预期、商业化不及预期风险、知识产权风险。

相关研究：

医药生物行业:头孢、青霉素及激素上游价格小幅提升	2024-07-24
医药生物行业:RNAi 疗法快速发展，从罕见病拓展到慢性病未来价值可期	2024-07-09
医药生物行业:政策利好，看好高质量创新药资产价值	2024-07-08

识别风险，发现价值

重点公司估值和财务分析表

股票简称	股票代码	货币	最新	最近	评级	合理价值	EPS(元)		PE(x)		EV/EBITDA(x)		ROE(%)	
			收盘价	报告日期			2024E	2025E	2024E	2025E	2024E	2025E	2024E	2025E
恒瑞医药	600276.SH	CNY	41.40	2024/07/04	买入	50.48	0.84	0.96	49.29	43.12	41.93	36.56	11.90	12.00
翰森制药	03692.HK	HKD	16.62	2024/03/28	买入	22.85	0.68	0.59	24.44	28.17	21.24	24.84	13.60	10.50
石药集团	01093.HK	HKD	5.89	2024/03/22	买入	10.18	0.55	0.61	10.71	9.66	7.71	7.13	16.90	16.40
信立泰	002294.SZ	CNY	28.25	2024/03/27	买入	36.74	0.57	0.63	49.56	44.84	31.59	26.64	7.20	7.40
信达生物	01801.HK	HKD	40.25	2024/03/21	买入	58.45	-0.38	0.22	-	182.95	-	89.91	-	3.00
君实生物-U	688180.SH	CNY	29.72	2024/04/06	买入	52.09	-1.50	-0.84	-	-	-	-	-	-

数据来源：Wind、广发证券发展研究中心

备注：表中估值指标按照最新收盘价计算

目录索引

一、AOC 具备独特治疗优势，BIOTECH 主导早期研发 5

 （一）AVIDITY BIOSCIENCES 5

 （二）DYNE THERAPEUTICS 6

 （三）TALLAC THERAPEUTICS 7

 （四）DENALI THERAPEUTICS 7

二、肌肉罕见病治疗显成效，潜在应用领域前景广阔 9

 （一）DM1 9

 （二）FSHD 12

 （三）DMD 13

 （四）肿瘤 16

三、投资建议 17

四、风险提示 17

图表索引

图 1: Avidity 的 AOC 技术平台	6
图 2: Avidity 公司在研管线布局	6
图 3: FORCE™技术平台	6
图 4: Dyne 公司在研管线布局	6
图 5: TRAAC 技术平台	7
图 6: Tallac 公司在研管线布局	7
图 7: Denali 公司 OTV 技术	8
图 8: DM1 发病机制和临床表现	9
图 9: AOC 1001 治疗 DM1 的 MARINA 和 MARINA-OLE 研究方案	10
图 10: MARINA-OLE 研究安全性数据	10
图 11: MARINA-OLE 研究疗效	10
图 12: AOC 1001 治疗 DM1 的 III 期临床研究 HARBOR 方案	11
图 13: AVEACHIVE 研究方案	11
图 14: AVEACHIVE 研究安全性数据	12
图 15: DYNE-101 改善 DM1 患者 vHOT 临床终点	12
图 16: FSHD 致病机制	12
图 17: FORTITUDE 临床研究方案	13
图 18: FORTITUDE 研究安全性数据	13
图 19: AOC 1020 降低 50%以上 DUX4 相关基因表达	13
图 20: AOC 1020 调低生物标志物表达	13
图 21: AOC 1044 结构图	14
图 22: AOC 1044 作用机制	14
图 23: EXPLORE44 临床研究方案	14
图 24: EXPLORE44 研究安全性数据	15
图 25: AOC 1044 显著增加所有受试者的外显子跳跃	15
图 26: DYNE-251 改善抗肌萎缩蛋白（未调整）表达	15
图 27: DYNE-251 改善抗肌萎缩蛋白（肌肉含量调整）表达	15
图 28: DYNE-251 显著改善多个功能性终点	16
图 29: TAC-001 结构图	16
图 30: TAC-001 临床研究安全性结果	16
表 1: 全球临床阶段在研 AOC 药物	9

一、AOC 具备独特治疗优势，Biotech 主导早期研发

AOC (Antibody-oligonucleotide conjugates)，即抗体寡核苷酸偶联物，其结构与ADC相似，主要由三部分构成：具有组织靶向作用的抗体、连接子以及作为有效载荷的小核酸。近年来，得益于ADC和小核酸领域的快速发展，AOC的开发取得了显著进展。(1) ADC的结构设计巧妙地融合了抗体的高特异性、长半衰期、低免疫原性，以及细胞毒性药物的高活性，从而在肿瘤治疗中展现出了更好的临床疗效和安全性；尽管如此，我们仍然能够观察到一些非特异性毒性的存在。(2) 小核酸药物以其特异性强、作用持久、安全性良好等特点而备受瞩目，随着在稳定化学修饰、递送技术等方面取得的突破，全球已有十余款小核酸药物成功获批上市；然而，受递送系统的局限，目前上市的小核酸药物主要仍为肝靶向。作为一种新型药物，AOC有望将小核酸药物的高特异性与抗体的靶向递送性相结合，克服目前小核酸药物递送的局限性，进而拓展其应用于更广泛的治疗领域。

目前AOC药物开发处于相对早期阶段，以美国生物制药公司为主，Avidity、Dyne、Tallac、Denali等公司均有所布局，涉及肌肉疾病、肿瘤、中枢神经系统疾病等多个领域。Avidity是全球AOC研发的先驱，搭建了主要靶向治疗肌肉疾病的AOC™平台；根据Avidity官网，公司治疗DM1药物AOC 1001是首个进入临床阶段的AOC药物，目前已进入临床III期阶段。Dyne同样专注于肌肉疾病的治疗，其FORCE™平台在抗体、偶联方式以及小核酸药物的选择上与Avidity存在差异。Tallac搭建的TRAAC™平台通过递送CpG寡核苷酸激活TLR9进行靶向免疫激活，用于治疗多种恶性肿瘤。Denali利用其OTV™技术搭载ASO穿过血脑屏障治疗帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病。

(一) Avidity Biosciences

根据Avidity官网，Avidity Biosciences成立于2013年，2020年6月在美国纳斯达克上市，是全球AOC药物研发先驱。Avidity通过其专有的AOC™平台能够用于现有RNA疗法无法治疗的疾病：(1) 抗体部分，公司使用工程设计无效应功能的单克隆抗体，具有完善的安全性、高特异性和亲和力和长半衰期等特点；(2) linker部分，使用不可切割链接子以增强安全性和耐用性，优化寡核苷酸与抗体的比例；(3) 有效载荷部分，公司平台能够递送包括siRNA和PMO在内的多种核苷酸，具有良好安全性，且能通过特定的寡核苷酸来调节特定的疾病过程。

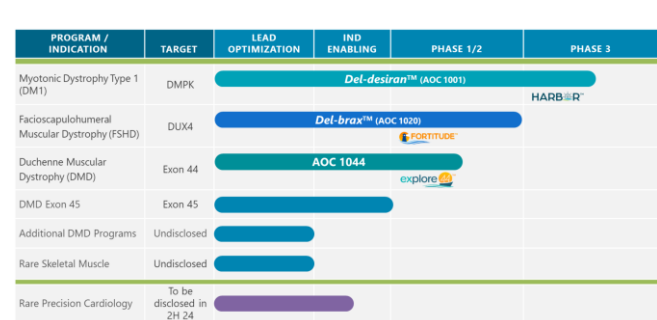
根据Avidity官网，公司治疗DM1药物AOC 1001于2021年8月获得FDA的IND批准，是首个进入临床阶段的AOC药物；2022年12月，Avidity公司公布了AOC 1001的1/2期临床研究MARINA数据呈阳性，首次实现将siRNA药物有效靶向递送到肌肉中，是RNAi领域的重大突破。目前，AOC 1001已经处于临床III期阶段，此外公司还有AOC1044和AOC1020两个管线处于临床研究阶段，公司持续依托期AOC平台继续扩展在心脏、免疫学等领域的治疗潜力。

图 1: Avidity的AOC技术平台



数据来源: Avidity 官网, 广发证券发展研究中心

图 2: Avidity公司在研管线布局



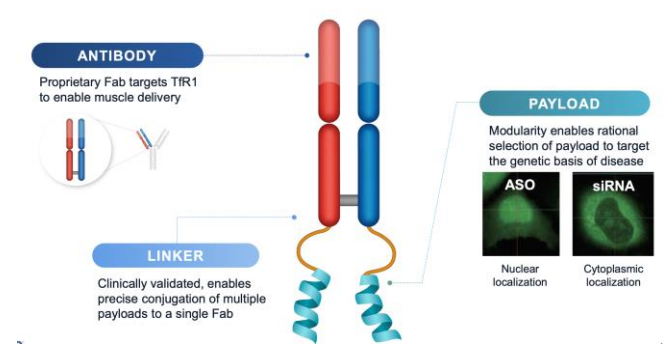
数据来源: Avidity 官网, 广发证券发展研究中心

(二) Dyne Therapeutics

根据Dyne公司演示材料, Dyne Therapeutics成立于2018年, 是一家专注于治疗肌肉疾病的生物制药公司, 旨在为患有严重肌肉疾病的人提供改变生命的疗法。公司开发了专有的FORCE™平台来克服肌肉组织输送的局限性: (1) 抗体部分, 公司选择经过设计的TfR1抗原结合片段(Fab), 相较单克隆抗体具有增强组织渗透性、提高耐受性和降低免疫系统激活风险等肌肉递送优势; (2) linker部分, 公司使用安全性和有效性均经验证的Val-Cit 接头(可断裂), 具有血清稳定性和肌肉细胞内释放药物的特性; (3) 有效载荷部分, 公司在治疗DM1和FSHD时均使用ASO, 其在细胞核递送方面较siRNA具有潜在优势。

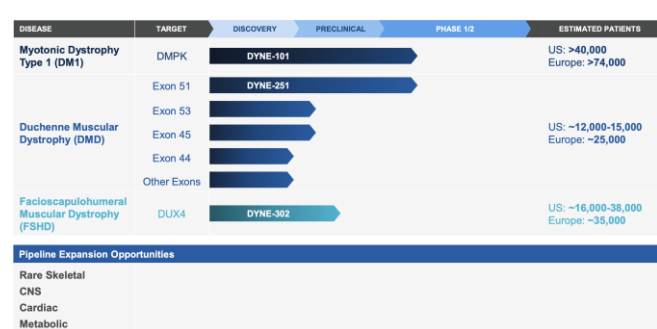
Dyne利用其AOC平台的肌肉靶向特性, 针对DM1、DMD、FSHD严重的肌肉疾病有广泛的管线布局, 其中DYNE-101和DYNE-251处于临床1/2期阶段, 还有多个项目处于临床前阶段。2024年5月, 公司公布了DYNE-101和DYNE-251最新的临出数据, 两个管线均表现出良好的安全性和耐受性, 且显著改善关键疾病生物标志物、多个临床功能终点等, 验证并进一步增强了FORCE™平台临床应用前景。

图 3: FORCE™技术平台



数据来源: Dyne 演示材料, 广发证券发展研究中心

图 4: Dyne公司在研管线布局

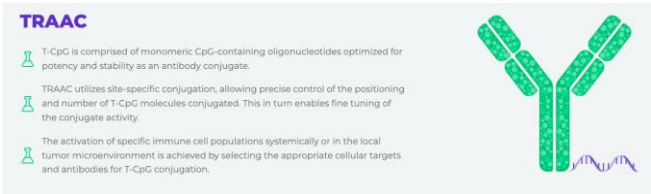


数据来源: Dyne 演示材料, 广发证券发展研究中心

（三）Tallac Therapeutics

Tallac Therapeutics是一家2018年成立的私营生物制药公司，公司开发了一种新型Toll样受体激动剂抗体偶联物平台(TRAAC)，通过全身给药递送强效TLR9激动剂（CpG寡核苷酸）进行靶向免疫激活，能够用于治疗多种恶性肿瘤。公司通过使用新型寡核苷酸作为有效载荷构建AOC药物，将治疗机制拓展到细胞毒性药物之外。根据公司官网，公司目前依托TRAAC技术平台布局了三个分别靶向CD22、SIRPα和Nectin-4的TLR9激动剂抗体偶联药物，通过利用未甲基化的CpG寡核苷酸激活TLR9产生先天和适应性免疫反应，可产生更强大和持久的抗肿瘤免疫力。目前，TAC-001和ALTA-002处于临床研究阶段，公司于2023年11月公布了TAC-001治疗实体瘤患者的1期临床安全性和有效性数据，TAC-001耐受良好，初步表现出临床治疗活性。

图 5：TRAAC技术平台



数据来源：Tallac 官网，广发证券发展研究中心

图 6：Tallac公司在研管线布局

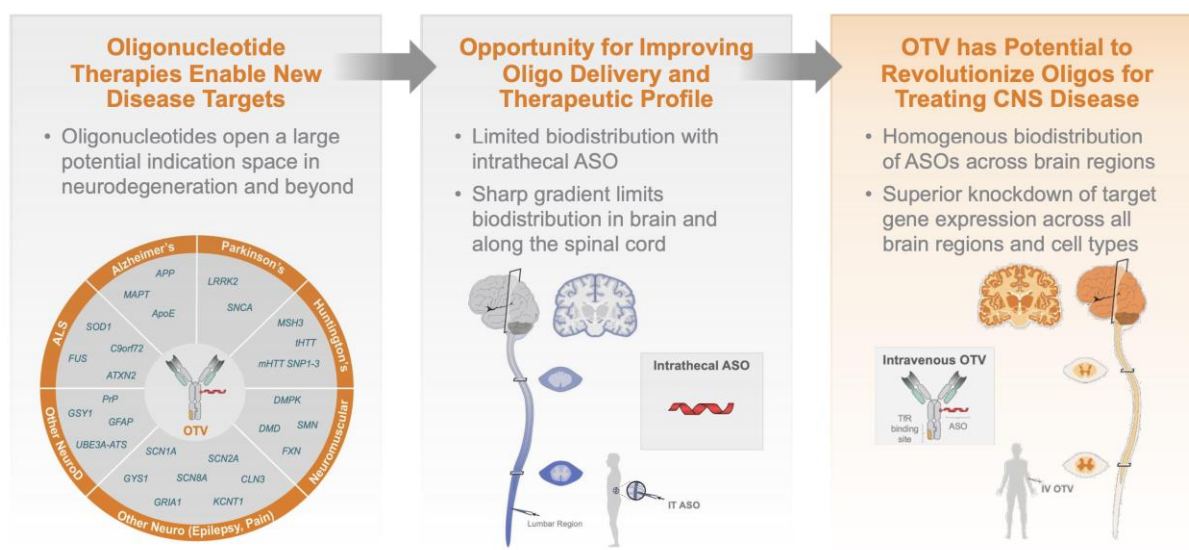


数据来源：Tallac 官网，广发证券发展研究中心

（四）Denali Therapeutics

Denali Therapeutics成立于2013年，公司通过研发能够穿过血脑屏障的新型治疗方法，致力于改善神经退行性疾病患者的生活。公司搭建了专门的“Transport Vehicle (TV)”递送平台以穿过血脑屏障将药物递送到到大脑中，用于治疗帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症等各种神经退行性疾病。TV平台包括酶运输载体（ETV）、抗体运输载体（ATV）、蛋白质运输载体（PTV）和寡核苷酸（OTV）技术，公司的OTV技术通过将ASO与单抗偶联，通过外周给药方式能将ASO广泛地分布到整个中枢神经系统，相较传统脑脊液注射方式减少侵入性并提供更均匀的生物分布。根据Denali官网，公司于2023年1月宣布选定5个ASO进行进一步开发，其中拟用于治疗阿尔茨海默病的OTV：MAPT和治疗帕金森病的OTV：SNCA两个管线处于IND阶段。

图 7: Denali公司OTV技术



数据来源: Denali 演示材料, 广发证券发展研究中心

二、肌肉罕见病治疗显成效，潜在应用领域前景广阔

根据各公司官网披露信息，我们统计了处于临床阶段AOC管线情况：目前有7个AOC管线处于临床研究阶段，大都处于临床早期，仅Avidity研发的AOC 1001处于临床3期。自2023年以来，Avidity和Dyne两家公司相继公布了其在DM1、DMD和FSHD等肌肉疾病领域的积极数据。这些数据表明，AOC在这些尚无标准疗法获批的罕见病中展现出了良好的安全性、有效的肌肉递送能力，以及改善患者功能的显著临床疗效，从而凸显了其临床价值和商业价值。此外，Tallac公司所公布的数据也初步展示了AOC在肿瘤治疗领域的潜在活性

表 1：全球临床阶段在研 AOC 药物

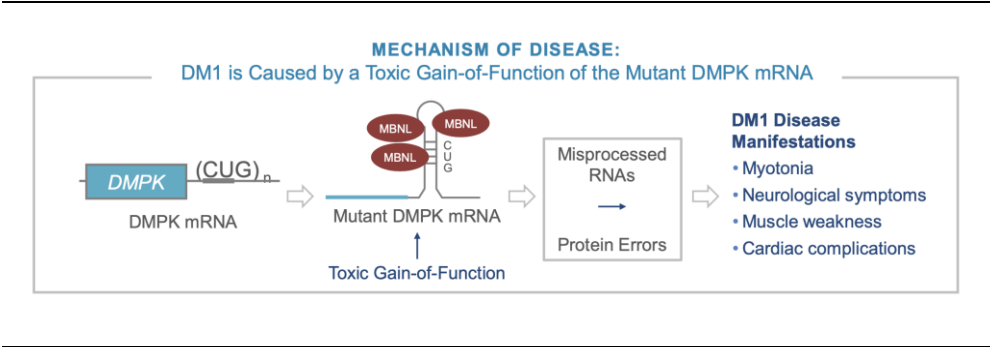
药物	公司	载体	有效载荷	靶向组织	适应症	临床阶段
AOC 1001	Avidity	TfR1 单抗	DMPK siRNA	肌肉	DM1	3 期
AOC 1044	Avidity	TfR1 单抗	Exon-44-skipping PMO	肌肉	DMD	1/2 期
AOC 1020	Avidity	TfR1 单抗	DUX4 siRNA	肌肉	FSHD	1/2 期
DYNE-251	Dyne	TfR1 Fab	Exon-51-skipping PMO	肌肉	DMD	1/2 期
DYNE-101	Dyne	TfR1 Fab	DMPK ASO	肌肉	DM1	1/2 期
TAC-001	Tallac	CD22 单抗	CpG (TLR9 agonist)	B 细胞	肿瘤	1/2 期
ALTA-002	Tallac/ALX Oncology	SIRPa 单抗	CpG (TLR9 agonist)	树突细胞	肿瘤	1 期

数据来源：Avidity 官网、Dyne 官网、Tallac 官网，广发证券发展研究中心

（一）DM1

1型强直性肌营养不良症（DM1）是一种常染色体显性遗传性肌病，是由DM蛋白激酶（DMPK）基因不稳定CTG序列扩增（>50个）引起的。这种CTG序列的扩增导致mRNA分子形成异常的二级结构，能够与MBNL蛋白（一类RNA结合蛋白，参与调控RNA的剪接、定位和稳定性等）结合并影响其正常功能，进而导致RNA剪接和调控异常，最终引发DM1的多种临床症状。DM1临床上主要表现为肌强直、肌无力和肌萎缩，同时常伴有心脏、神经系统等全身多系统累及。根据Avidity演示材料，美国约有超4万例DM1患者，但是目前尚未有针对DM1的疗法获批，这个领域存在较大为满足的临床需求。

图 8：DM1发病机制和临床表现



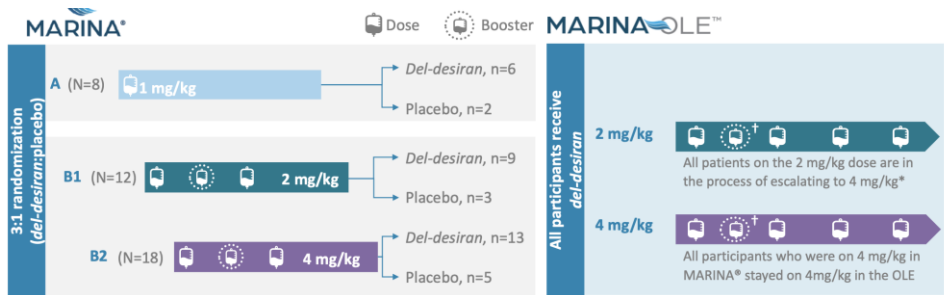
数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

1. AOC 1001

AOC 1001是Avidity研发的一种AOC药物，由靶向DMPK mRNA的siRNA与靶向肌肉的TfR1单抗通过不可切割接头偶联而成，旨在降低肌肉组织中DMPK mRNA，释放自由功能性MBNL以治疗DM1。在临床前研究中，AOC 1001成功地将 siRNA递送到骨骼肌、心肌和平滑肌在内的多种肌肉中，持久、剂量依赖性降低DMPK mRNA。

根据Avidity官网，公司2024年3月公布了AOC 1001治疗DM1的MARINA开放标签扩展研究MARINA-OLE的长期阳性结果。安全性方面，截止2024年1月，已经完成了超过265次给药，总暴露时间为61.1患者年，37名参加MARINA-OLE研究的患者均继续接受治疗，没有出现SAE和停药，最常见的治疗相关AE包括恶心和头痛。疗效方面，与匹配的自然病史研究END-DM1人群相比，AOC 1001在多个终点上逆转了患有DM1的人的疾病进展，包括肌张力、肌肉力量和患者报告的日常生活活动。

图 9： AOC 1001治疗DM1的MARINA和MARINA-OLE研究方案



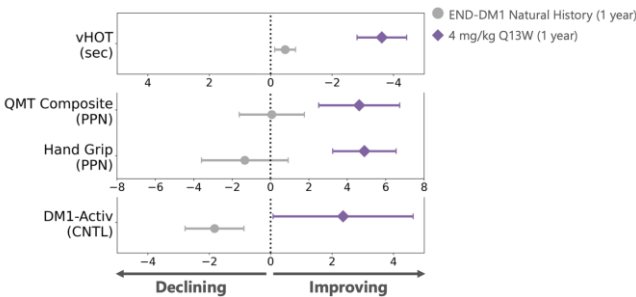
数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

图 10： MARINA-OLE研究安全性数据

	MARINA [®]				MARINA-OLE [™]
Subjects with ≥1 AE, n (%)	Placebo (N=10)	1 mg/kg (N=6)	2 mg/kg (N=9)	4 mg/kg (N=13)	All (N=37)
Any AE	8 (80%)	6 (100%)	9 (100%)	13 (100%)	35 (95%)
AE related to study drug	2 (20%)	1 (17%)	3 (33%)	10 (77%)	9 (24%)
Any Serious AE (SAE)	0	0	1 (11%)	1 (8%)	4 (11%)
SAE related to study drug	0	0	0	1 (8%)	0
AE leading to study discontinuation	0	0	0	1 (8%)	0
AE leading to death	0	0	0	0	0

数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

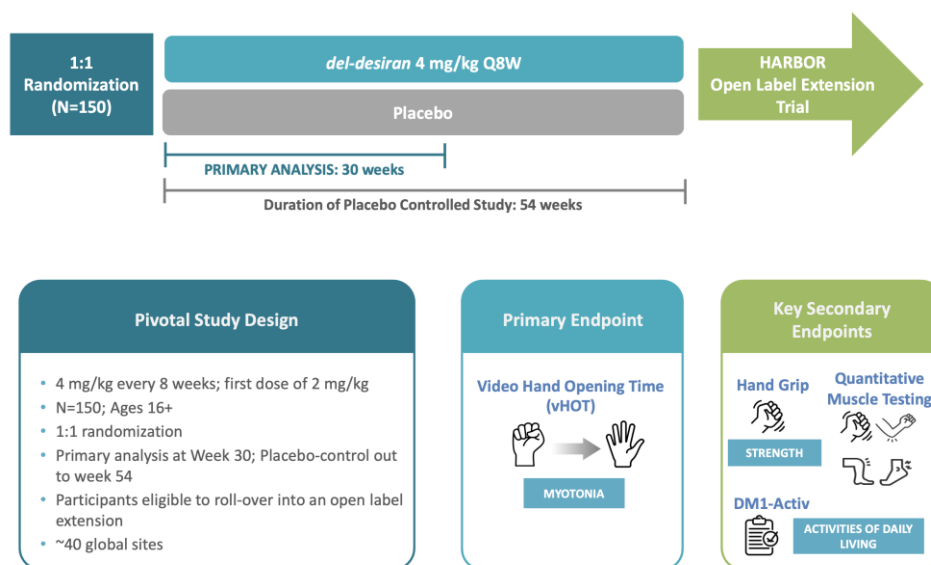
图 11： MARINA-OLE研究疗效



数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

根据Clinicaltrials网站信息，Avidity于2024年5月启动了AOC 1001治疗DM1的全球III期临床研究HARBOR。HARBOR是一项随机、双盲、安慰剂对照的全球III期研究，旨在评估静脉注射AOC 1001治疗DM1的疗效和安全性，关键主要临床终点为到第30周视频手部张开时间检测，关键次要终点包括手部握力、定量肌肉测试总和评分，以及通过DM1-Activ测量的日常生活活动。整个研究持续约60周，预计2026年10月完成主要结果评测。

图 12: AOC 1001治疗DM1的III期临床研究HARBOR方案



数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

2. DYNE-101

DYNE-101是Dyne开发的一种治疗DM1患者的AOC药物，其由ASO与靶向TfR1的片段抗体（Fab）通过可断裂linker链接而成，能够通过靶向肌肉组织以减少细胞核中有毒的DMPK mRNA。2024年5月，Dyne公布了DYNE-101治疗DM1患者的1/2期AVEACHIVE研究最新临床数据，DYNE-101给药后表现出剂量依赖性的肌肉递送和剪切纠正，在患者中表现出良好的安全性。疗效上，随着治疗时间延长治疗反应加深，且在肌强直、肌肉强度和患者报告结果等多个临床终点出现显著改善。

图 13: AVEACHIVE研究方案



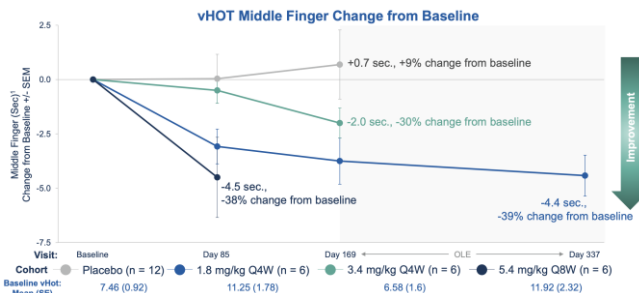
数据来源：Dyne 演示材料，广发证券发展研究中心

图 14: AVEACHIVE研究安全性数据

TEAE Category	Participants with ≥ 1 TEAE - n (%)					
	1.8 mg/kg Q4W+Rec. N=16	3.4 mg/kg Q4W+Rec. N=16	3.4 mg/kg Q8W N=8	5.4 mg/kg Q8W N=8	6.8 mg/kg Q8W N=8	Overall (N=56)
Any TEAE	16 (100%)	16 (100%)	7 (88%)	8 (100%)	6 (75%)	53 (95%)
Any related TEAE	7 (44%)	6 (38%)	1 (13%)	3 (38%)	5 (63%)	22 (39%)
Any serious TEAE	4 (25%)	0	0	0	0	4 (7%)
Any serious related TEAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to withdrawal	1 (6%) ²	0	0	0	0	1 (2%) ²
Any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0

数据来源: Dyne 演示材料, 广发证券发展研究中心

图 15: DYNE-101改善DM1患者vHOT临床终点

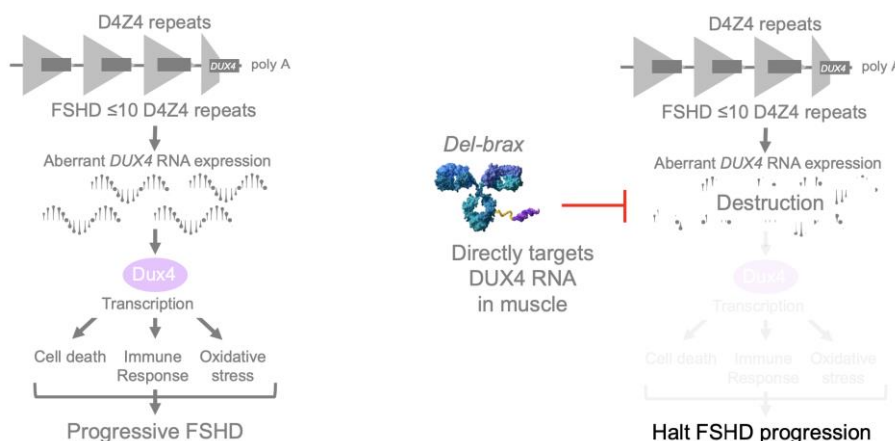


数据来源: Dyne 演示材料, 广发证券发展研究中心

(二) FSHD

面肩肱型肌营养不良症 (FSHD) 是一种常染色体显性遗传肌肉病, 主要影响面部、肩部和上臂的肌肉, 表现为肌无力和肌肉萎缩。FSHD发病通常发生在青少年时期, 患者会逐渐丧失自理能力, 且可能会影响多代人。DUX4是一种转录因子, 在正常成人生殖系统中表达, 但是在肌肉或其他体细胞组织中不表达, 并且DUX4蛋白在肌肉中具有毒性, 会诱导细胞凋亡和氧化应激, 影响骨骼肌的正常生长和功能, 是导致FSHD根本原因。健康个体中DUX4基因有8-100个D4Z4重复序列, 这个结构能够抑制DUX4转录, 绝大部分FSHD患者是D4Z4重复序列缺失 (小于10个) 导致的。根据Avidity演示材料, 美国约有1.6-3.8万人患有FSHD, 且目前FSHD没有根治方法, 治疗主要是对症和支持性的。

图 16: FSHD致病机制



数据来源: Avidity 演示材料, 广发证券发展研究中心

Avidity利用其AOC技术平台开发了一种靶向DUX4 mRNA以消除FSHD病因的药物AOC 1020, 其由靶向TfR1单抗与siDUX4.6以不可切割接头连接而成。2024年6月, Avidity公布了AOC 1020治疗FSHD的1/2期FORTITUDE研究初步阳性数据, 持续减少50%以上DUX4表达, 功能呈现改善趋势且表现出良好的安全性和耐受性。安全性方面, 所有39名患者均继续参与研究, 没有出现SAE和停药, 所有AE都是轻度或中度的, 常见AE有疲劳、皮疹、血红蛋白降低和发冷。疗效方面, 本次披露了接受2mg/kg剂量组12名参与者的疗效数据, 其中4名和8名患者分别接受安慰剂和

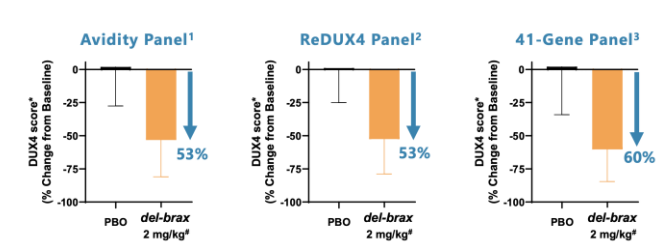
AOC 1020; 研究结果显示AOC 1020被有效递送到肌肉中, 持续降低50%以上DUX4相关基因组表达以改善FSHD疾病生物学基础, 同时DUX4调节的循环生物标志物与肌酸激酶显著降低, 患者肌肉力量、肌肉功能等临床指标均出现改善。

图 17: FORTITUDE临床研究方案



数据来源: Avidity 演示材料, 广发证券发展研究中心

图 19: AOC 1020降低50%以上DUX4相关基因表达



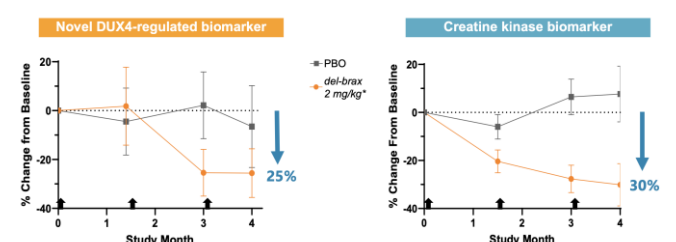
数据来源: Avidity 演示材料, 广发证券发展研究中心

图 18: FORTITUDE研究安全性数据

Subjects with ≥ 1 AE n (%)	Placebo N=13	2 mg/kg* N=8	4 mg/kg N=18
Any AE	11 (84.6%)	8 (100%)	17 (94.4%)
Related to study drug	3 (23.1%)	4 (50%)	9 (50%)
Severe AE	0	0	0
Serious AE (SAE)	0	0	0
AE leading to study discontinuation	0	0	0
AE leading to death	0	0	0

数据来源: Avidity 演示材料, 广发证券发展研究中心

图 20: AOC 1020调低生物标志物表达



数据来源: Avidity 演示材料, 广发证券发展研究中心

(三) DMD

DMD (杜氏肌营养不良症) 是一种单基因、X连锁的隐性遗传疾病, 由X染色体上DMD基因突变引起, 患者主要特征为进行性肌肉损伤和肌无力, 主要影响男性, 大多患者在青少年时期会丧失行走能力, 且显著缩短预期寿命。DMD基因编码抗肌萎缩蛋白, 抗肌萎缩蛋白在肌肉细胞膜内侧面起到细胞支架的作用, 维持肌肉细胞的稳定性。DMD基因变异以外显子缺失和重复为主, 会导致抗肌萎缩蛋白的缺失或功能异常, 会导致肌纤维坏死、肌肉纤维化。根据《杜氏肌营养不良疾病模型及基因治疗研究进展》, DMD基因包含79个外显子和78个内含子, 全长2400千碱基对, 是人类已知最大的基因, 较长的片段导致其易发生突变, 且突变方式复杂多样; 其中, 缺失突变占65%, 重复突变占6%-10%, 其余25%-30%的突变包括点突变、小缺失突变及插入突变。

1. AOC 1044

AOC 1044是Avidity开发的一种AOC药物，通过将TfR1单抗与PMO偶联，从而将PMO递送至骨骼肌和心脏组织，对于DMD基因外显子45缺失的患者，AOC 1044可以特异性地跳过DMD基因的外显子44，从而翻译产生抗肌萎缩蛋白以治疗DMD。根据Avidity演示材料，美国约有1-1.5万DMD患者，其中约7%患者（约900人）可采取跳过外显子44的方法进行治疗。AOC 1044是公司为DMD患者开发的多种AOC中的第一个产品，通过更换PMO组件可以针对不同的外显子从而治疗相应DMD患者。

图 21: AOC 1044结构图

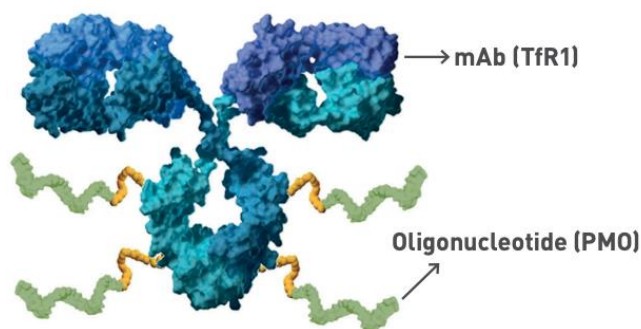
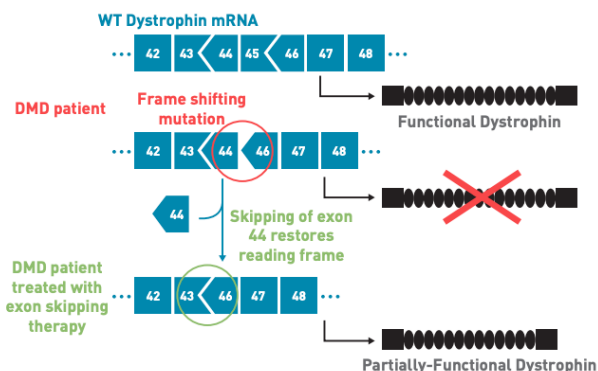


图 22: AOC 1044作用机制

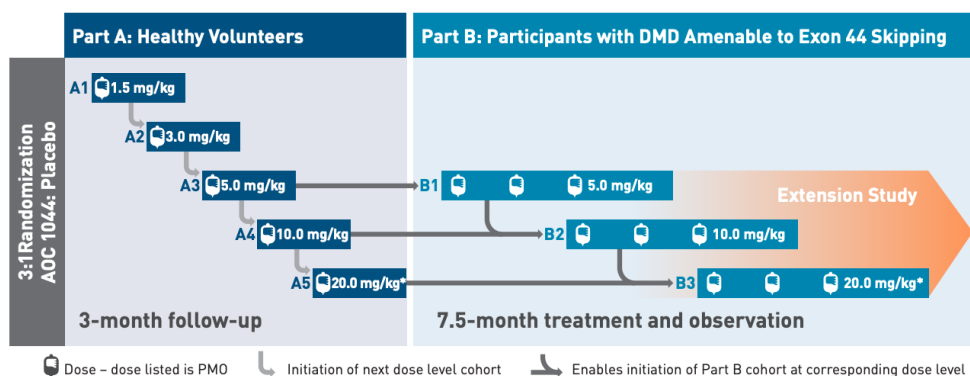


数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

根据Avidity官网，公司2023年12月宣布在1/2期EXPLORE44临床研究中，AOC 1044在健康志愿者中取得的积极数据。EXPLORE44研究在A部分招募健康受试者，主要目标是评价单剂量注射AOC 1044后的安全性和耐受性，本次披露了1.5至20 mg/kg的5个剂量队列中前4个队列的数据。安全性方面，所有TEAE均为轻度或中度，使用AOC 1044的参与者未出现SAE或停药。药代动力学方面，AOC 1044在骨骼肌中实现了高效的、剂量依赖性的PMO递送，相较其他肽结合PMO，AOC 1044给药后骨骼肌中PMO浓度高达50倍。疗效上，与安慰剂比，10 mg/kg剂量AOC 1044给药后在受试者中产生高达1.5%的统计显著外显子44跳跃，且所有受试者外显子跳跃均有所增加。EXPLORE44研究在健康受试者中的积极数据初步显示出AOC 1044具有良好的安全性、递送能力和疗效，公司计划于2024年下半年首次公布AOC 1044用于DMD患者的临床数据。

图 23: EXPLORE44临床研究方案



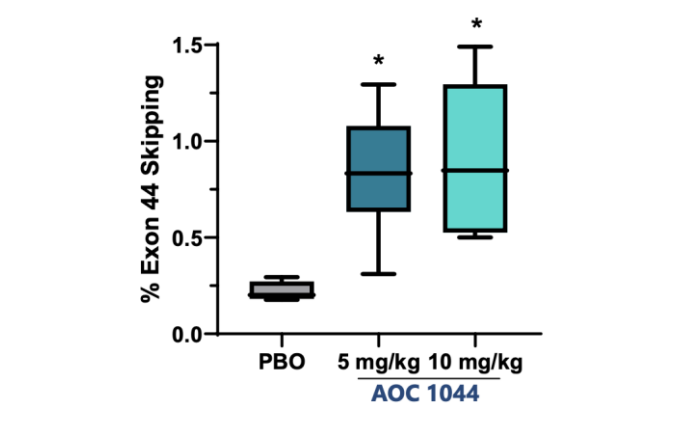
数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

图 24: EXPLORE44研究安全性数据

Subjects with ≥ 1 AE n (%)	Placebo N=8	1.5 mg/kg N=6	3.0 mg/kg N=6	5.0 mg/kg N=8	10 mg/kg N=8	Total AOC 1044 N=28
Any AE	2 (25%)	0	3 (50%)	6 (75%)	7 (88%)	16 (57%)
AE related to study drug	0	0	2 (33%)	3 (38%)	5 (63%)	10 (36%)
Serious AE (SAE)	0	0	0	0	0	0
Severe AE	1 (13%)	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation of infusion	0	0	0	0	0	0
AE leading to death	0	0	0	0	0	0

数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

图 25: AOC 1044显著增加所有受试者的外显子跳跃

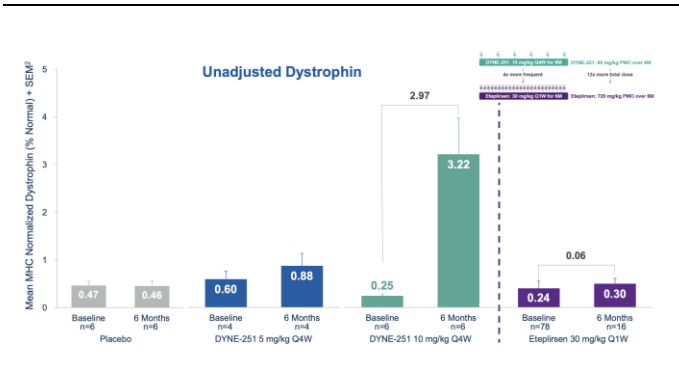


数据来源：Avidity 演示材料，广发证券发展研究中心

2. DYNE-251

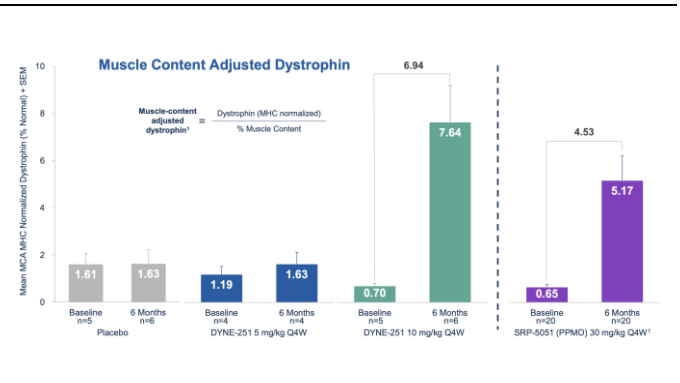
DYNE-251是Dyne开发的一种适合接受外显子51跳跃治疗的DMD患者的AOC药物，其由ASO与靶向TfR1的片段抗体通过可断裂linker链接而成。2024年5月，Dyne公布了DYNE-251治疗DMD患者的1/2期DELIVER研究最新临床数据，DYNE-251显示出良好的安全性和耐受性。疗效方面，接受10 mg/kg Q4W剂量组DYNE-251治疗患者，在6个月时显示出3.2%未调整和7.6%肌肉含量调整的抗肌萎缩蛋白表达；同时，DYNE-251在多个功能终点上显示出改善趋势。在DMD治疗领域，除了DYNE-251以外，Dyne公司还将开展针对其他外显子的临床前项目，包括53、45和44。

图 26: DYNE-251改善抗肌萎缩蛋白（未调整）表达



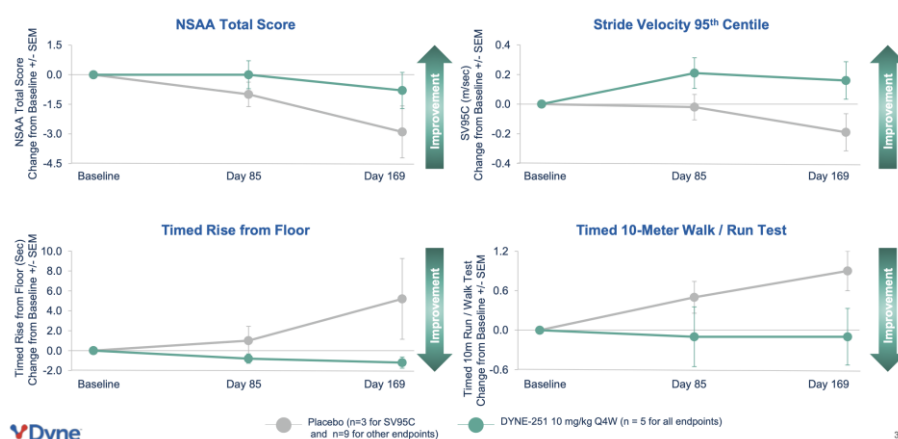
数据来源：Dyne 演示材料，广发证券发展研究中心

图 27: DYNE-251改善抗肌萎缩蛋白（肌肉含量调整）表达



数据来源：Dyne 演示材料，广发证券发展研究中心

图 28: DYNE-251显著改善多个功能性终点

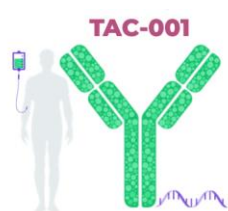


数据来源: Dyne 演示材料, 广发证券发展研究中心

(四) 肿瘤

TAC-001是Tallac公司开发的一种治疗恶性肿瘤的AOC药物, 通过将未甲基化的CpG寡核苷酸 (TLR9激动剂) 与CD22抗体偶联, TLR9激动剂能够促进先天免疫和适应性免疫以增强抗肿瘤免疫活性; 同时功能化CD22抗体能够靶向CD22表达B细胞, 且具有高效内化和无效应功能的特点。公司正在开展TAC-001治疗实体瘤的1/2期的临床研究, 公司2023年11月在SITC 2023年会上首次公布了TAC-001临床数据。对于前18例0.1-3mg/kg剂量TAC-001治疗的患者, 大多数TEAE为1级和2级, 在3 mg/kg剂量下观察到1例3级免疫介导的肝毒性作为剂量限制毒性。同时, 观察到初步临床治疗活性, 中位治疗持续时间为1.4个月 (1-11个月), 4名患者仍在接受治疗, 观察到一名患者有持久的SD (≥6个月) 和一名患者出现PR (复发性黑色素瘤)。

图 29: TAC-001结构图



Antibody: anti-CD22

- Targets B cells expressing CD22
- Efficient internalization
- Lacks effector function

Immune activator: T-CpG

- Proprietary TLR9 agonist
- Optimized for potency and stability
- Site specifically conjugated

数据来源: Tallac 演示材料, 广发证券发展研究中心

图 30: TAC-001临床研究安全性结果

Safety Summary for All Dose Levels (n=18)

n (%)	TEAEs	Related TEAEs	DLTs*	TEAEs leading to dose reduction/interruption	Related TEAEs leading to dose reduction/interruption	Serious TEAEs	Related SAEs
Any Grade	18 (100)	17 (94.4)	1 (5.6)	4 (22.2)	2 (11.1)	7 (38.9)	2 (11.1)
Grade ≥3	9 (50)	3 (16.7)	1 (5.6)	3 (16.7)	2 (11.1)	6 (33.3)	2 (11.1)

数据来源: Tallac 演示材料, 广发证券发展研究中心

三、投资建议

AOC有望结合小核酸药物的高特异性与抗体的靶向递送性，并已在一些肌肉疾病中表现出显著治疗优势。目前全球AOC开发处于相对早期阶段，主要由Avidity、Dyne、Tallac、Denali等中小型生物科技公司主导早期研发。随着未来几年在肌肉疾病、肿瘤和中枢神经系统等领域更多临床数据披露，AOC的临床和商业化价值将不断凸显。建议关注平台技术成熟、临床开发能力强、具备差异化竞争优势的公司。

四、风险提示

药物研发失败风险。AOC属于新型药物，发展处于相对早期阶段，目前尚无产品获批上市，临床开发存在失败可能。

药物开发进度不及预期。临床研究患者招募、数据收集与分析、注册审批等流程进度不及预期，均有可能导致药物整体开发进度不及预期。

商业化不及预期风险。目前临床开发阶段AOC主用于治疗罕见疾病，患者人数相对较少，产品商业化后可能存在不及预期风险。

知识产权风险。公司药物开发可能面临专利侵权诉讼或专利无效的风险，影响产品的研发和市场推广。