

乳腺癌：两大百亿单品领衔，细分市场异彩纷呈

西南证券研究发展中心
2024年7月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxu@swsc.com.cn

分析师：王彦迪
执业证号：S1250524040001
电话：021-68416017
邮箱：wydi@swsc.com.cn

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费



乳腺癌全球第一大瘤种行业高度关注，头部药企抓主流大靶点，细分市场机遇丰富。2020年全球乳腺癌新发病例226万例，系当年全球新发病例最多的瘤种。2021年全球乳腺癌药物市场规模345亿美元。我们认为新一代HER-2 ADC、CDK4/6抑制剂具备百亿大单品潜质。此外创新靶点ADC及其联合治疗、下一代内分泌疗法、AKT抑制剂等多个细分市场存在丰富机遇。

从临床指南看乳腺癌药物

1) HER-2阳性乳腺癌：从曲妥珠单抗到HER-2 ADC。曲妥珠单抗全面覆盖晚期一线至早期新辅助治疗，二十余年临床数据傍身，临床地位稳固。以德曲妥珠单抗（DS-8201a）为代表的HER-2 ADC已在晚期二线建立优势，未来有望成为百亿级别大单品。HER-2双抗已在二期临床中展现出挑战一线治疗的初步潜力，未来三期临床结果值得期待。

2) HR+/HER-2-乳腺癌：前线CDK4/6i问鼎，后线HER-2 ADC跨界而来。CDK4/6抑制剂是目前全球乳腺癌药物第一大品种，其与激素疗法机制互补，一线联用中位生存期超过5年。全球药企正积极布局下一代激素疗法和下一代CDK疗法，ER PROTAC潜力已现。2022年德曲妥珠单抗获批用于HR+/HER-2 low乳腺癌适应症，成功覆盖HR阳性乳腺癌三线后市场。

3) 三阴性乳腺癌：现有疗法不尽人意，IO+ADC曙光已现。三阴性乳腺癌恶性化程度高、预后较差。PD-(L)1单抗和PARPi作为一线疗法的效果有限，ADC药物作为化疗药物的迭代升级品种，有望在这一领域取得更多进展，其中Trop2 ADC已率先破局。

投资建议：重点关注未来成为大单品确定性较高的HER-2 ADC、CDK4/6抑制剂类药物，以及在乳腺癌领域具备突破性潜力的ADC；**关注**下一代激素疗法和CDK抑制剂的迭代研发进展。**建议关注：**恒瑞医药、科伦药业/科伦博泰等。

风险提示：研发进展不及预期，竞争格局恶化风险，市场推广不及预期，政策风险。



1 乳腺癌：全球第一大瘤种，基因分型决定治疗路径



2 HER2阳性乳腺癌：HER2 ADC旭日初升



3 HR+乳腺癌：CDK4/6i前线问鼎，后线药物日新月异



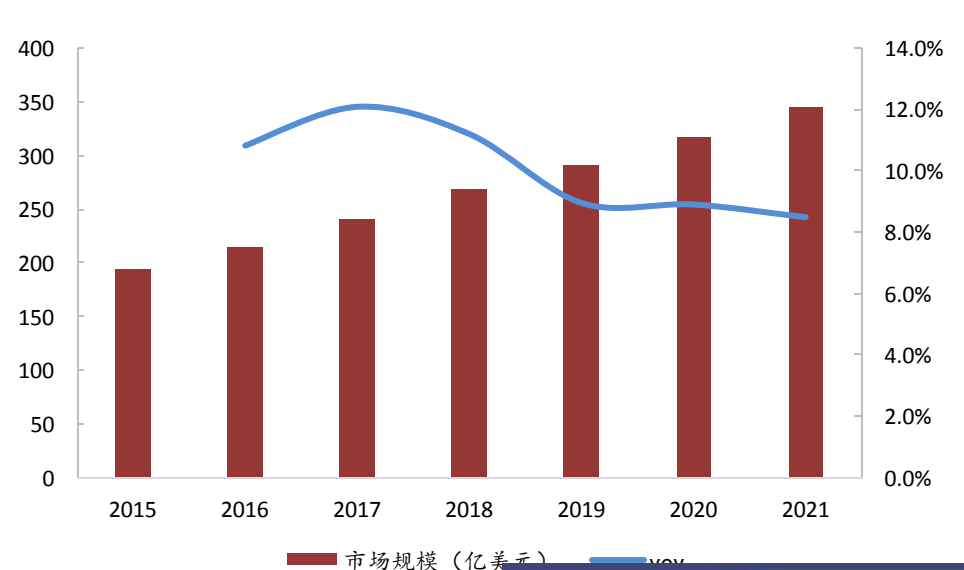
4 三阴性乳腺癌：ADC开发热点领域，Trop2 ADC率先破局

1.1 乳腺癌药物市场规模庞大，两大核心单品驱动未来长期增长

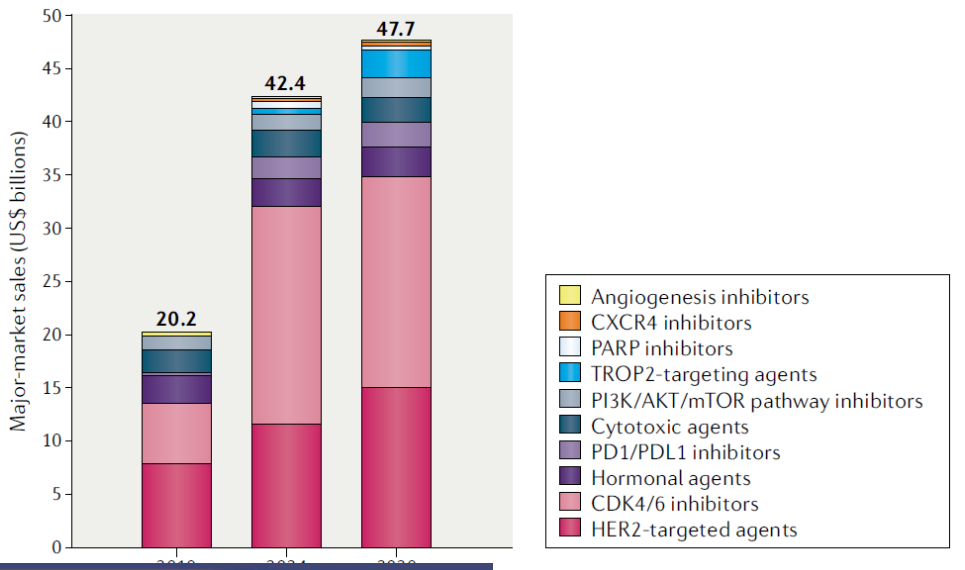
全球乳腺癌药物市场：两大核心单品驱动长期增长

- 根据弗若斯特沙利文，2021年全球乳腺癌药物市场规模345亿美元，2015-2021年复合增速为10.1%。
- 根据《Nature Review》统计，2019年美、英、法、德、意、西、日七国乳腺癌药物市场规模202亿美元，2029年上述七国乳腺癌市场规模有望达到477亿美元。
- 根据《Nature Review》统计，CDK4/6抑制剂类药物和HER-2靶向药物销售额有望分别达到200亿、150亿美元，合计市场占比将达到73%。
- 德曲妥珠单抗（T-DXd/DS-8201a）于2019年获FDA批准上市。
- CDK4/6抑制剂类药物中，后发品种阿贝西利/瑞波西利长期随访数据近年陆续披露。

全球乳腺癌药物市场规模



全球乳腺癌药物市场结构



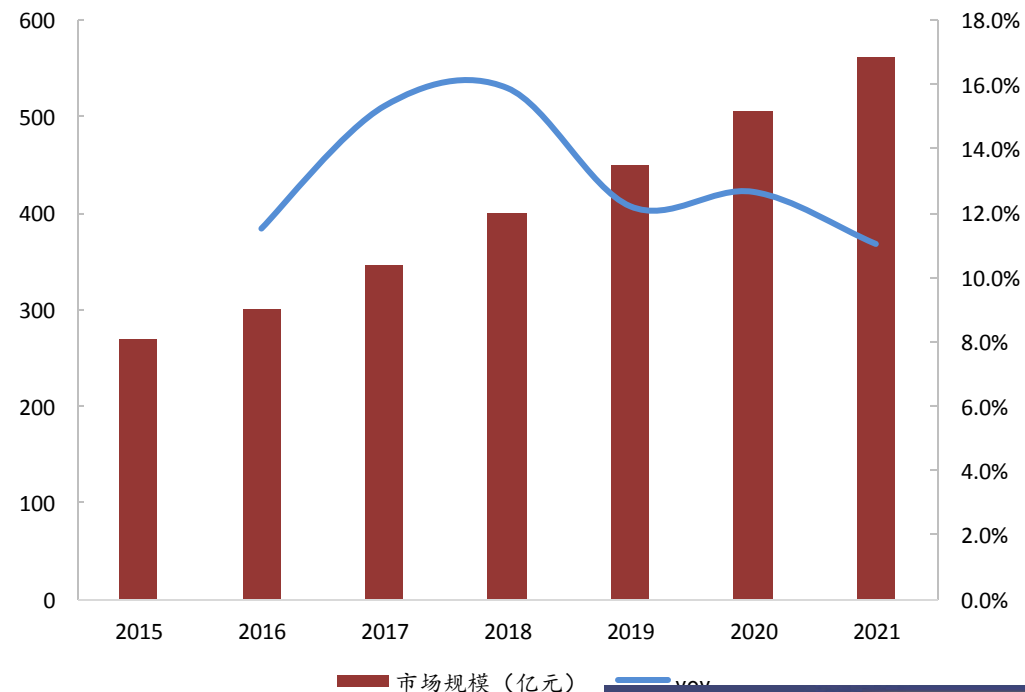
数据来源：弗若斯特沙利文，Nature Review，西南证券整理

1.1 乳腺癌药物市场规模庞大，两大核心单品驱动未来长期增长

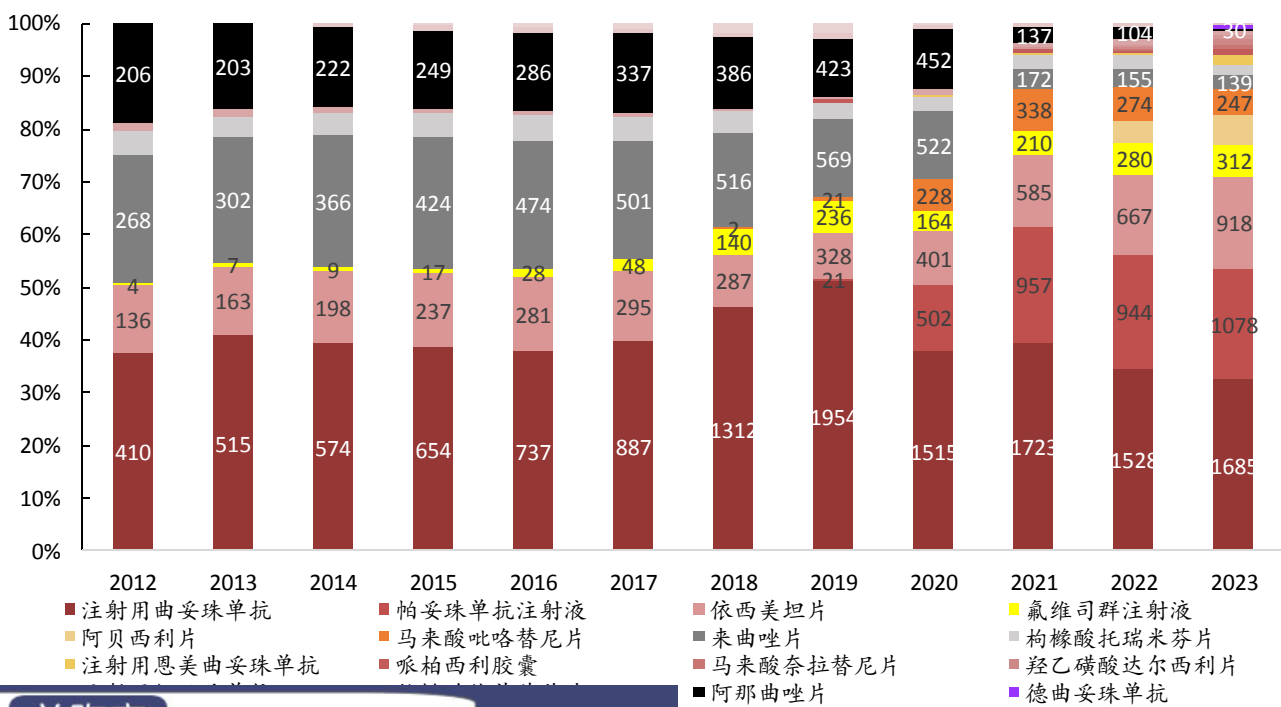
中国乳腺癌药物市场：集采后结构调整，重磅品种即将粉墨登场

- 根据弗若斯特沙利文，2021年中国乳腺癌市场规模563亿元，2017-2021年间复合增长率为13%。
- 从PDB样本医院销售数据看，近年乳腺癌品种结构剧烈变化，其中来曲唑、阿那曲唑等药物在集采后市场份额大幅下降。
- 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗是乳腺癌靶向药物两大品种，2023年样本医院销售额分别为17亿、11亿元，增速已渐放缓。
- 阿贝西利等CDK4/6i的PDB销售额整体占比仍然较低，从历史数据趋势来看，我们预计相关产品未来占比将持续提升。
- HER2 ADC方面，德曲妥珠单抗于2023年获批上市，SHR-A1811首个三期临床接近尾声。

中国乳腺癌药物市场规模



PDB样本医院乳腺癌药物销售占比 (标签单位：百万元)



数据来源：弗若斯特沙利文，PDB，西南证券整理 注：PDB数据不全

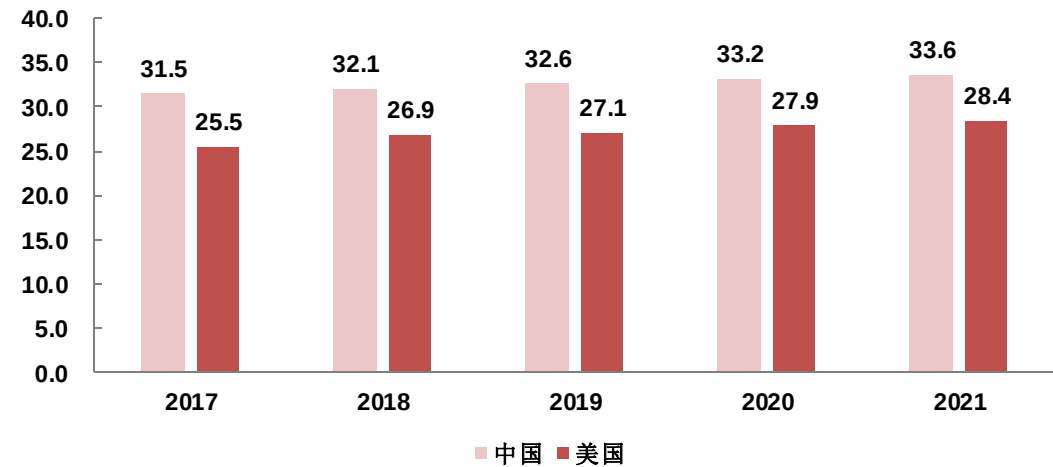


1.2 乳腺癌2020年全球第一大肿瘤，预计2022年中国新发病例数超40万例

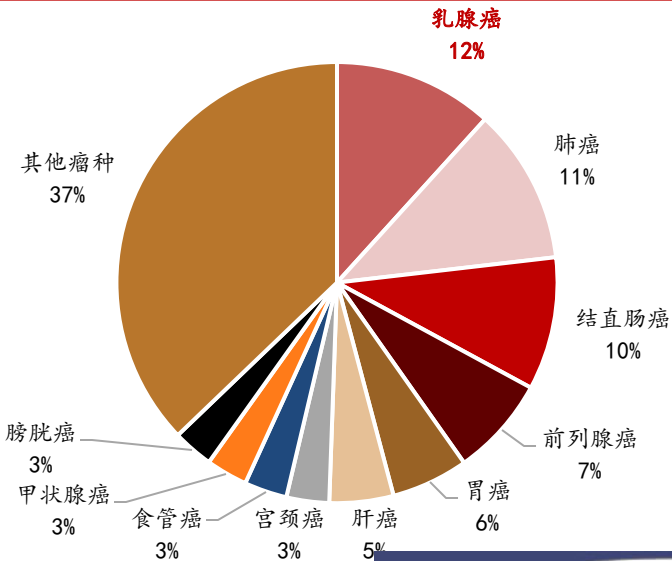
乳腺癌是全球第一大肿瘤。根据GLOBOCAN 2020数据，2020年全球乳腺癌新发病例226万例，系全球新发病例最多的瘤种。

根据国家癌症中心2022年发布的文献，2016年中国乳腺癌新发病例30.6万例，系我国第五大瘤种。陈万青等根据国家癌症中心的数据预测2022年中国乳腺癌新发病例约42.9万例。

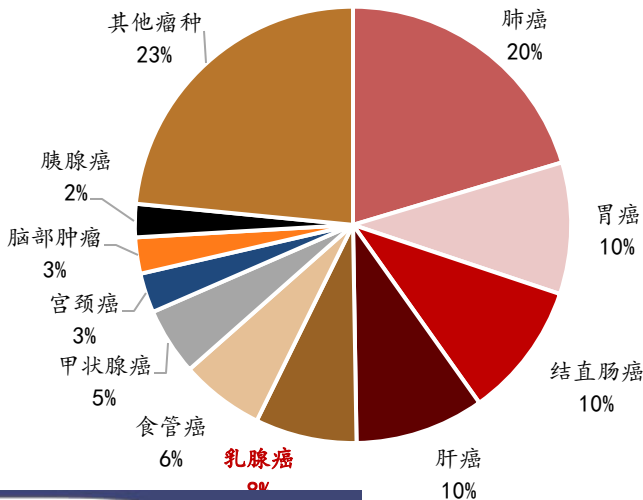
弗若斯特沙利文测算中美乳腺癌新发病例（万例）



2020年全球各瘤种病例数分布



2016年中国各瘤种病例数分布



数据来源: GLOBOCAN, 全国肿瘤登记中心, IARC, 弗若斯特

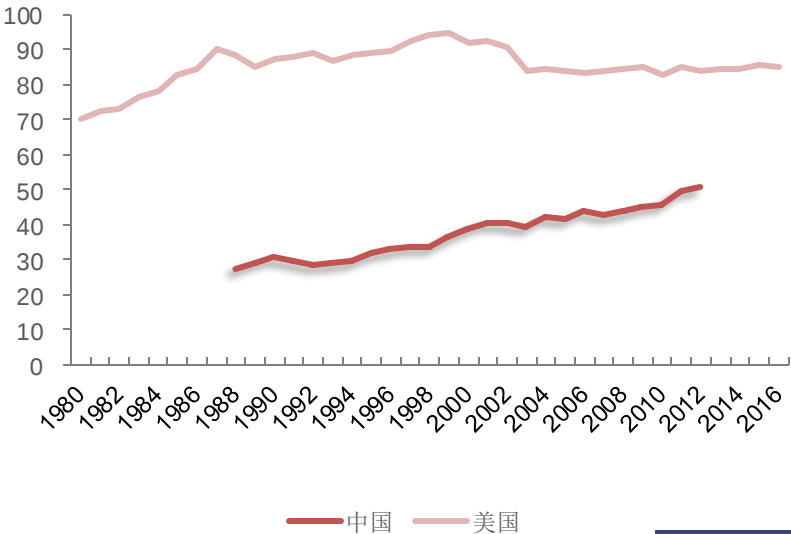


1.3 中美乳腺癌流行病学对比：中美发病、生存率差距缩小，早诊差距仍较大

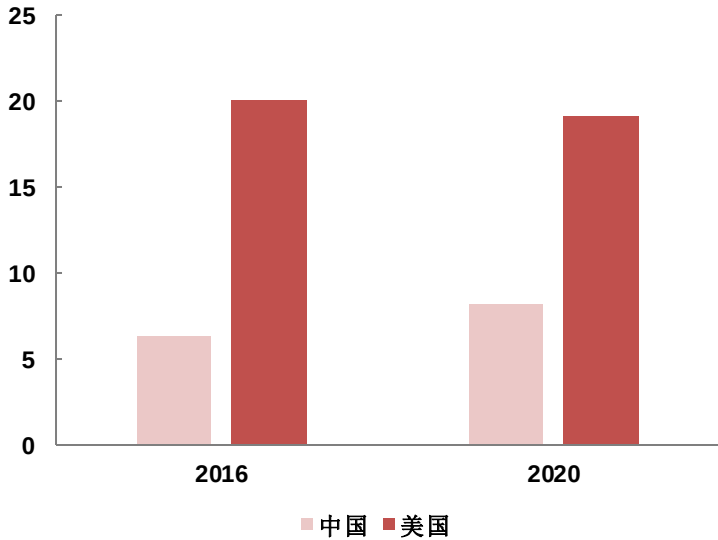
中国乳腺癌发病率持续提升。根据GLOBOCAN数据，中国乳腺癌标化发病率从1988年的28/10万人升高至2012年的51/10万人。2016年美国乳腺癌标化发病率为85/10万人，美国乳腺癌发病率仍显著高于中国。

中国乳腺癌患者5年生存率快速提升，但仍低于美国。根据赫捷等发表在《lancet》上的数据，中国乳腺癌患者的5年生存率从2003-05年间的73%提升到2012-15年的82%，十余年来提升近10个百分点。根据SEER数据，2015年美国乳腺癌患者的5年生存率为93%，中美差距仍存。

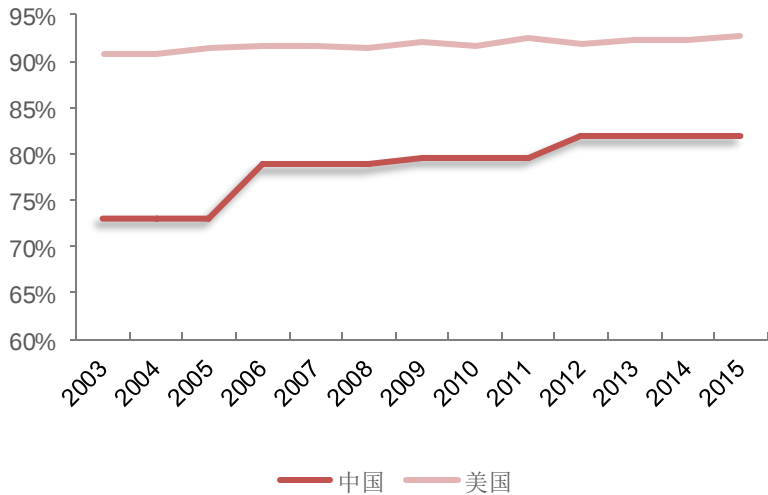
中美乳腺癌世标发病率（人/每十万人）



中美乳腺癌世标死亡率（人/每十万人）



中美乳腺癌5年生存率





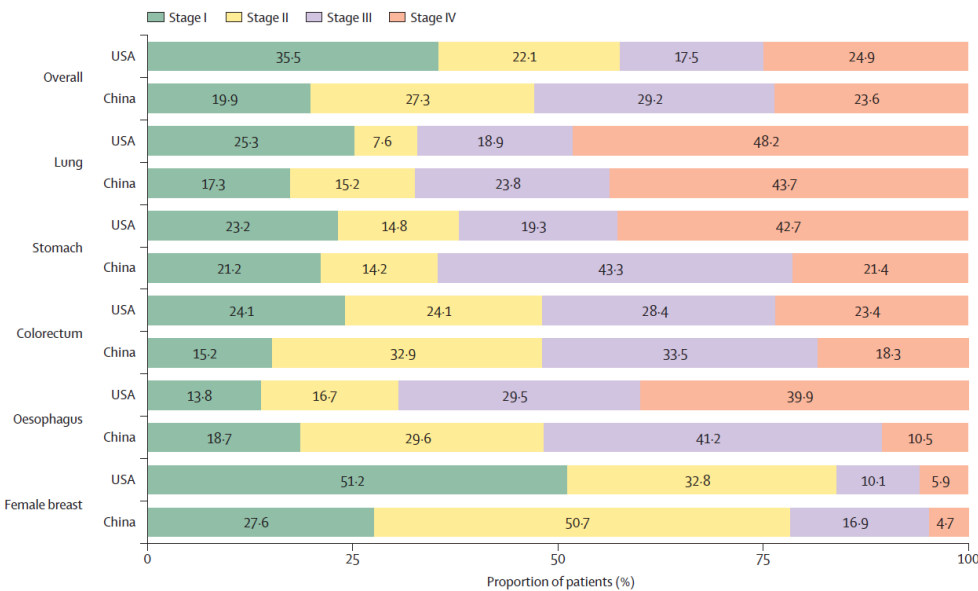
1.3 中美乳腺癌流行病学对比：中美发病、生存率差距缩小，早诊差距仍较大

早期乳腺癌患者治疗以手术为主，晚期患者则需要接受药物全身治疗。中国乳腺癌患者首诊早期比例较高，根据赫捷等发表的研究数据：

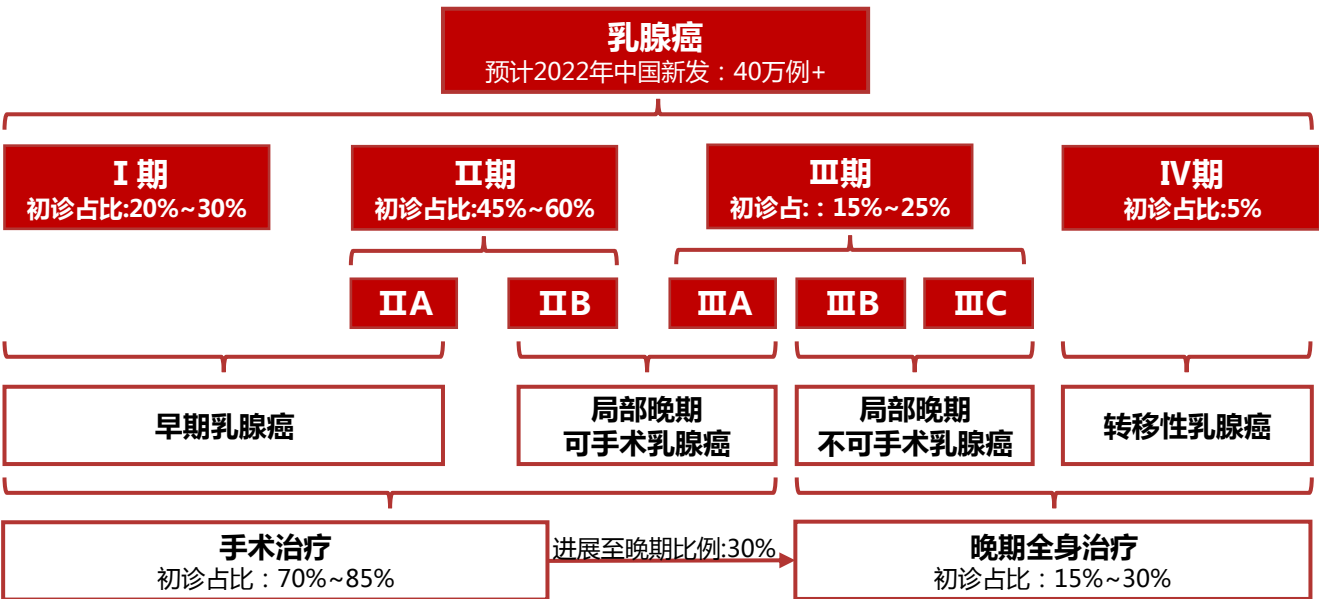
- 中国癌症整体首诊中I期、II期、III期、IV期的比例分别为20%、27%、29%、24%；
- 中国乳腺癌首诊中I期、II期、III期、IV期的比例分别为28%、51%、17%、5%。

从中美对比来看，美国乳腺癌首诊中I期、II期、III期、IV期的比例分别为51%、33%、10%、6%，中美乳腺癌早期诊断水平仍有较大差距。

中美五大瘤种初诊病理分期对比



乳腺癌病理分期



1.4 乳腺癌分型：从病理分型到基因分型

➤ 乳腺癌的病理分型主要依据癌症发生部位及侵袭情况。

1) 乳腺癌通常开始于泌乳的腺体（小叶，Lobe）或从腺体输送乳汁至乳头的管道（导管，Duct）。据此可将乳腺癌分为导管癌、小叶癌和其他类型乳腺癌。

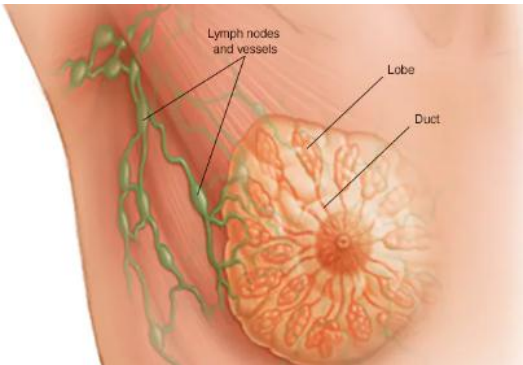
2) 乳腺癌细胞一般从乳腺组织内层的上皮发生，随着癌细胞的增长及向外侵袭，依据癌细胞是否向外突破基底膜可将乳腺癌分为原位癌（Carcinoma in situ）和浸润癌（Invasive Carcinoma）。

中国乳腺癌以浸润性导管癌为主，浸润性小叶癌和导管原位癌占比较低，其他类型癌症占比极低。

➤ 乳腺癌的分子分型主要依据HER-2受体和激素受体表达情况。

中国HER-2阳性乳腺癌占比约25%，HR阳性/HER-2阴性占比约50%-60%，三阴性乳腺癌占比超过10%。

乳房解剖结构



病理分型

乳腺癌

预计2022年中国新发：40万例+

原位癌

Carcinoma in situ

占全部新发乳腺癌的比例
中国：<5%
美国：15%

导管原位癌 (DCIS)

原位癌占比:80%

小叶原位癌 (LCIS)

原位癌占比:20%

浸润癌

Invasive carcinoma

占全部新发乳腺癌的比例
中国：95%+
美国：85%

浸润性导管癌 (IDC)

浸润癌占比
欧美：60-75%
中国：90%

浸润性小叶癌 (LDC)

浸润癌占比
欧美:10-15%
中国：<10%

其他罕见类型

浸润癌占比
欧美：<10%
中国：<10%

基因分型

乳腺癌

预计2022年中国新发：40万例+

HER-2阳性

占比
中国：25%
美国：15%

HR阳性、HER-2阴性

占比
中国：50~60%
美国：70%

三阴性乳腺癌

占比
中国：10~20%
美国：10%

1.5 中美乳腺癌指南推荐治疗格局

		新辅助治疗	辅助治疗	一线治疗	二线治疗	后线治疗
HR+/HER2- 占比约60%	CSCO	化疗、放疗（无RCT证据） 不适合化疗：内分泌疗法 a.绝经后：AI±CDK4/6i,氟维司群 b.绝经前：OFS+AI±CDK 4/6i	内分泌疗法： AI/TAM ± CDK4/6i （依据风险分层，绝经前需+OFS） 化疗（高风险或ER弱阳）、放疗	1.未接受内分泌治疗：AI/氟维司群+CDK4/6i 2.内分泌治疗失败：氟维司群/AI+CDK4/6i/西达本胺/mTORi	1.CDK 4/6i耐药： a) 另一种CDK 4/6i+内分泌疗法 b) 内分泌疗法+依维莫司/西达本胺/阿培利司 2.内分泌疗法耐药：其他内分泌疗法+CDK4/6i、化疗	
	NCCN	1.化疗续接内分泌疗法（他莫昔芬、芳香化酶抑制剂） 2.他莫昔芬、芳香化酶抑制剂 （根据肿瘤大小、分期、绝经情况分层，绝经前需+OFS）		芳香化酶抑制剂/氟维司群+CDK4/6抑制剂	1.氟维司群+CDK4/6抑制剂 2.PI3K/AKT/+氟维司群 3.mTOR抑制剂+内分泌疗法 4.ESR1突变：Elaacestrant	三四线或内脏危象患者一二线 1.PARP抑制剂/化疗 2.T-DXd、戈沙妥珠单抗
HER2阳性 占比约20~25%	CSCO	1.曲妥珠+化疗+帕妥珠 2.曲妥珠+吡咯+化疗 3.临床试验	1.曲妥珠+化疗±帕妥珠 2.其他疗法 3.新辅助治疗后未取得pCR：T-DM1	1.曲妥珠+化疗±帕妥珠/吡咯替尼 2.其他疗法	1.吡咯替尼+化疗 2.HER2 ADC 3.其他疗法	其他HER2 TKI/其他ADC/化疗
	NCCN	曲妥珠+化疗±帕妥珠单抗	1.曲妥珠±化疗±帕妥珠单抗 2.新辅助治疗后未取得pCR：T-DM1	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛/紫杉醇	德曲妥珠单抗（T-DXd）	三线：图卡替尼+曲妥珠+化疗、T-DM1 四线：曲妥珠、TKI等其他疗法
三阴性乳腺癌 占比约15%	CSCO	化疗 ± PD-1单抗	初始治疗：化疗 强化治疗：奥拉帕利/化疗 接受过PD-1单抗新辅助治疗：继续使用PD-1单抗	1.紫杉类化疗±贝伐珠单抗 2.CPS>10:白紫+PD-1单抗 3.gBRCA突变:奥拉帕利（Ⅲ）	1.其他化疗±贝伐珠单抗 2. Trop2 ADC 戈沙妥珠单抗 3.gBRCA突变:奥拉帕利（Ⅲ）	
	NCCN	1.化疗 2.gBRCA突变：奥拉帕利 3.高风险患者，新辅助：K药+化疗，辅助：K药		PD-L1+：Keytruda+化疗 PD-L1-/gBRCA突变:PARPi 其他患者：化疗	gBRCA突变：PARP抑制剂 Trop2 ADC 戈沙妥珠单抗 无gBRCA突变、HER-2低表达：德曲妥珠单抗（T-DXd）	



1 乳腺癌：全球第一大瘤种，基因分型决定治疗路径



2 HER2阳性乳腺癌：HER2 ADC旭日初升

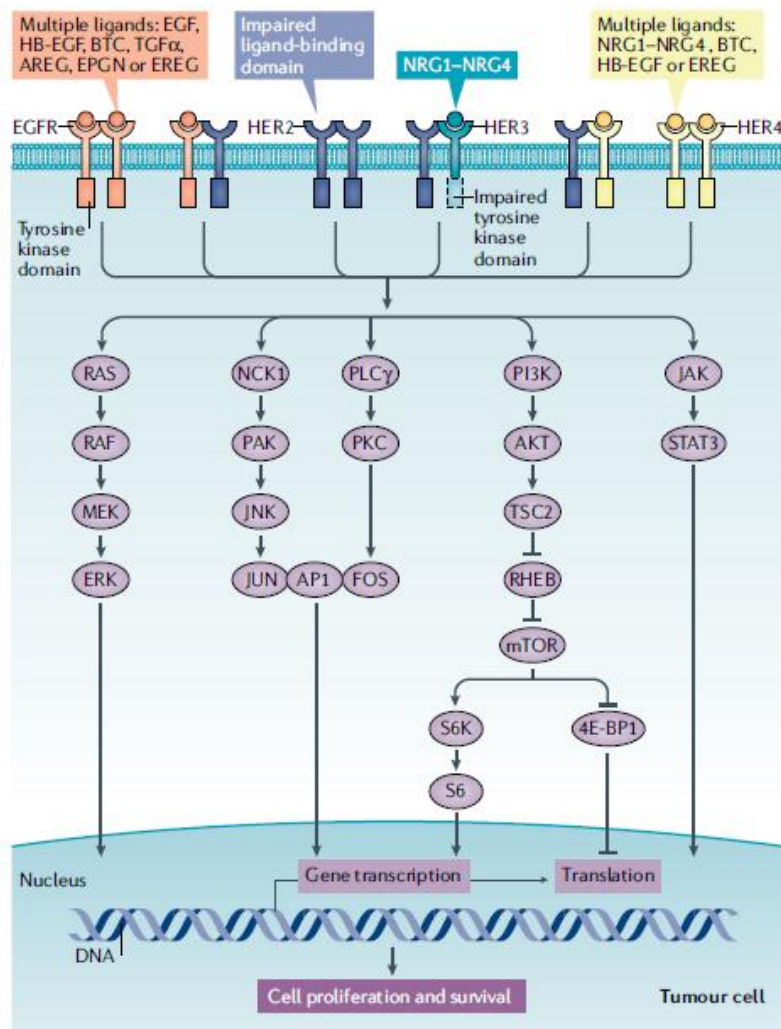


3 HR+乳腺癌：CDK4/6i前线问鼎，后线药物日新月异



4 三阴性乳腺癌：ADC开发热点领域，Trop2 ADC率先破局

ErbB家族蛋白及其介导信号通路



HER-2致病机制：表达异常升高，经由异源二聚体激活下游通路促进肿瘤生长

- HER-2（人表皮生长因子受体-2，亦称ERBB2）是ERBB酪氨酸激酶受体家族（ERBB1/EGFR、ERBB2/HER-2、ERBB3/HER-3等）成员之一。
- ERBB受体横跨细胞膜，在胞外与其配体结合后，其胞内部分的激酶结构域被激活并向下游通路传导信号。
- 在乳腺癌中，ErbB2基因异常扩增，导致细胞膜表面的ERBB2受体表达增加。占比异常升高的ERBB2会加速与其他ERBB家族受体（如ERBB3）形成异源二聚体，从而更持久、更强地激活下游通路，最终促进肿瘤细胞增殖、迁移。

HER-2靶向药物作用原理：靶向抑制与靶向杀伤

目前已获批的HER-2靶向药物主要包括单抗、小分子激酶抑制剂、ADC三类药物。

- **单抗类药物**：通过与HER-2的胞外结构域结合，进而通过1）抑制HER-2异源二聚体形成、2）影响受体结构变化等途径阻断下游信号传导通路，从而抑制肿瘤细胞增殖；同时抗体Fc段的免疫学效应可以介导杀伤肿瘤细胞。
- **小分子激酶抑制剂**：通过与HER-2的胞内激酶结构域结合并抑制其活性。
- **ADC**：主要借助抗体的肿瘤靶向作用，释放细胞毒药物杀伤肿瘤细胞，同时抗体Fc段的免疫学杀伤效应亦有抗肿瘤贡献。

2.2 HER-2阳性乳腺癌：靶向药二十年光辉，ADC旭日初升

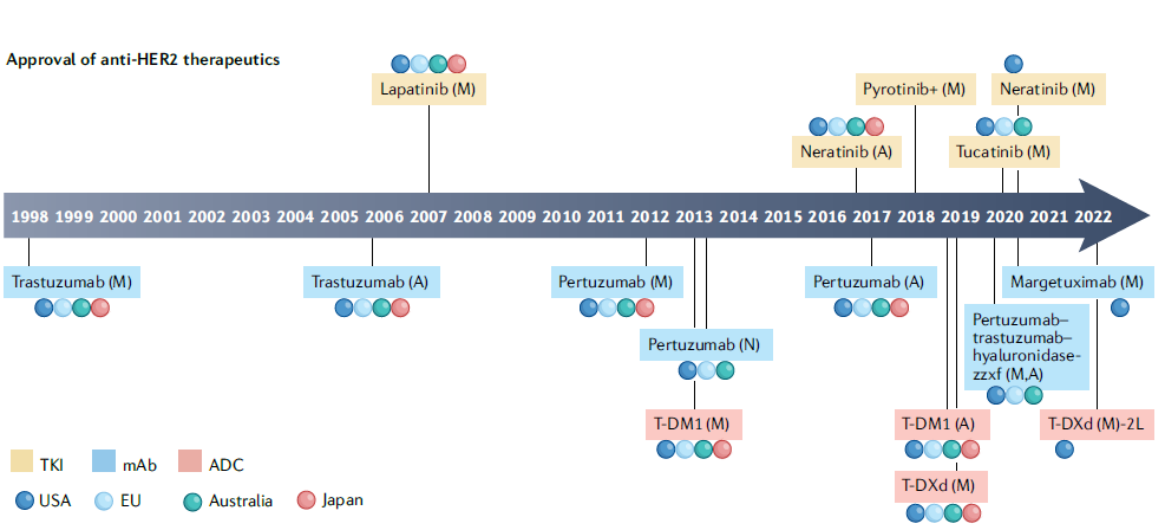
HER-2靶向药物的临床开发路线：从后线向前线，不同技术路线成功率各异，ADC药物首创低表达适应症

- 从全球来看，曲妥珠单抗最初于1998年获批上市，获批适应症为晚期转移性乳腺癌的一线治疗，随后成功向前推进至辅助治疗，并借助联用帕妥珠单抗将适应症最终拓展至新辅助治疗。
- HER-2 TKI拉帕替尼最早于2007年获批上市，获批用于晚期转移性乳腺癌二线治疗，该药物同时布局多项新辅助/辅助注册临床，最终均失败。此后同类药物来那替尼、吡咯替尼成功拓展部分新辅助/辅助适应症。
- 德曲妥珠单抗作为新一代HER-2ADC，2019年获FDA加速批准三线治疗，于2022年成功推进至二线，NCCN指南随后将T-DM1、HER-2 TKI等药物转为三线疗法推荐。另一方面，德曲妥珠单抗成功纵向扩展HER-2 低表达适应症。目前该药物已广泛布局新辅助/辅助、晚期一线、HER-2超低表达等适应症，其市场扩容前景值得期待。

HER-2靶向药物概览

类别	通用名	企业		上市时间	获批适应症				
					新辅助	辅助	一线	二线	三线
单抗	曲妥珠单抗 Trastuzumab	罗氏	美国	1998	√	√	√	√	
			中国	2015	√	√	√	√	
	帕妥珠单抗 Pertuzumab	罗氏	美国	2012	√	√	√	√	
			中国	2018	√	√	√		
小分子激酶抑制剂	拉帕替尼	GSK	美国	2010				√	
			中国	2013				√	
	来那替尼	Puma	美国	2017		强化			√
			中国	2020		强化			
	妥卡替尼	Pfizer/Seagen	美国	2020				√	
			中国						
ADC	吡咯替尼	恒瑞医药	美国			√			
			中国	2018	√		√	√	
	Kadcyla	罗氏	美国	2013		√		√	
			中国	2020		√		√	
	Enhertu	阿斯利康/第一三共	美国	2019				√	
			中国	2023				√	

HER-2靶向药物乳腺癌适应症拓展历史

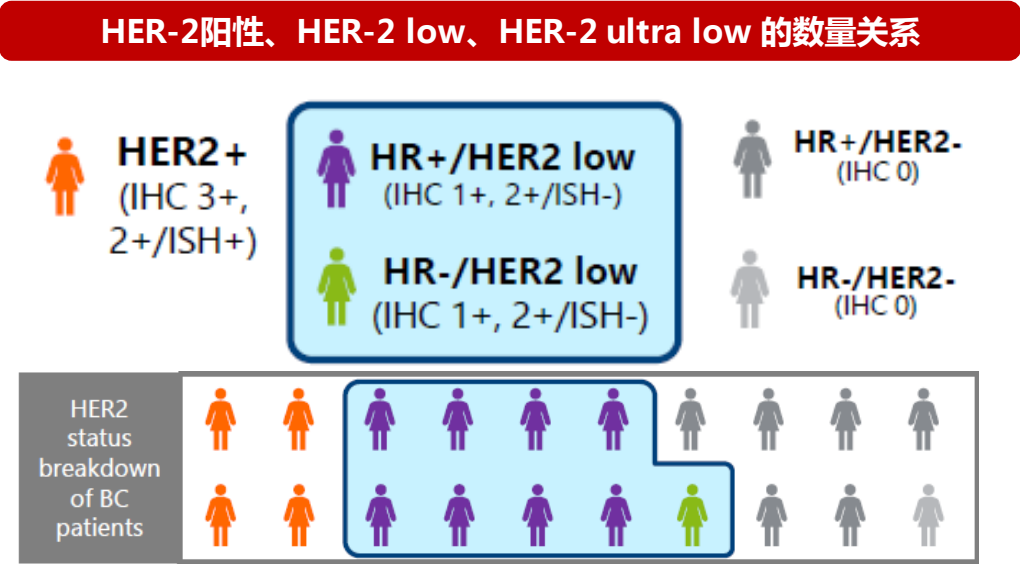


数据来源：药智网，FDA，NMPA，Nature Review，西南证券

HER-2 ADC 首创中低表达适应症

- HER-2的检测手段：
- 1) 免疫组织化学 (immunohistochemistry , IHC) ，即利用抗体检测癌细胞表面HER-2蛋白的表达 (expression) 水平。
- 2) 原位杂交(in situ hybridization , ISH) ，包括荧光原位杂交(FISH)和亮视野原位杂交(CISH、SISH)等，即利用DNA 探针检测HER-2基因拷贝数扩增 (amplification) 水平。
- 传统HER-2靶向药物仅治疗HER-2阳性患者，新一代ADC药物也适用于HER-2低表达患者，相关适应症人群得以大幅扩张。
- HER-2阳性定义：IHC结果为3+，或IHC结果为2+同时ISH检测为阳性的患者。
 - HER-2低表达定义：IHC结果为1+，或IHC结果为2+同时ISH检测为阴性的患者。
 - HER-2极低表达/阴性定义：IHC结果为0的患者。

中国患者HER-2表达水平占比			
IHC \ FISH	FISH+	FISH-	
3+	18%	3%	
2+	5%	25%	
1+	1%	26%	
0	0%	22%	



2.3 曲妥珠单抗：经典靶向药中国渗透率已超美国，专利过期类似物逐步替代

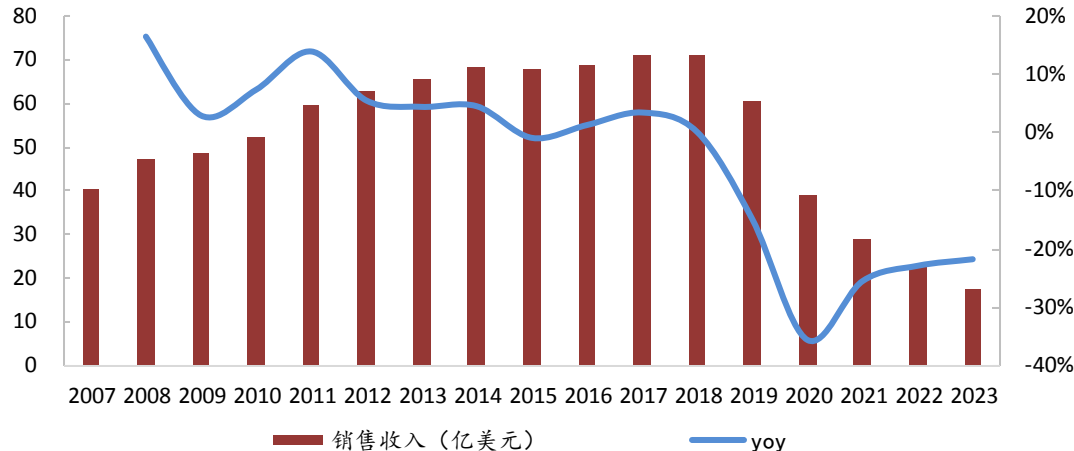
曲妥珠单抗：海外类似物集中获批，原研药进入下降通道

- 曲妥珠单抗是靶向HER-2的经典单抗药物，其专利在欧盟、美国分别于2014、2019年过期，目前欧洲、美国分别有7、5款类似物获批。
- 受生物类似物冲击，曲妥珠单抗全球销售额进入下行阶段。2023年，赫赛汀全球销售额约18亿美元，同比下降22%。
- 从美国市场来看，类似物上市后生命周期较短，安进、辉瑞等公司类似物2022-2023年销售额同比均有所下滑。

通用名	商品名	类型	企业名称	上市时间
美国市场				
曲妥珠单抗	Herceptin	原研	罗氏	1998
曲妥珠单抗	Ogivri	类似物	Mylan/Biocon	2017
曲妥珠单抗	Herzuma	类似物	Celltrion	2018
曲妥珠单抗	Trazimera	类似物	辉瑞	2019
曲妥珠单抗	Kanjinti	类似物	Amgen	2019
曲妥珠单抗	Ontruzant	类似物	三星生物	2019
曲妥珠单抗	Hercessi	类似物	Accord Healthcare	2024
欧洲市场				
曲妥珠单抗	Herceptin	原研	罗氏	2000
曲妥珠单抗	Ontruzant	类似物	三星生物	2017
曲妥珠单抗	Trazimera	类似物	辉瑞	2018
曲妥珠单抗	Kanjinti	类似物	Amgen	2018
曲妥珠单抗	Herzuma	类似物	Celltrion	2018
曲妥珠单抗	Ogivri	类似物	Biocon	2018
曲妥珠单抗	Zercepac	类似物	Accord Healthcare	2020
曲妥珠单抗	Herwenda	类似物	Sandoz	2023

数据来源：罗氏官网，医药魔方，药智网，西南证券整理

赫赛汀全球销售额



曲妥珠单抗销售额 (亿美元)

地区	企业	2018	2019	2020	2021	2022	2023
全球	罗氏	72.4	60.8	39.1	29.1	22.5	17.6
	安进	0.4	2.3	5.7	5.7	3.2	1.6
	辉瑞			1	2	2	0.9
美国	罗氏	30.2	27.3	14.2	6.9	5	3.6
	安进	--	1.2	4.8	4.8	2.6	1.1
	辉瑞				1	1.1	/



2.3 曲妥珠单抗：经典靶向药中国渗透率已超美国，专利过期类似物逐步替代

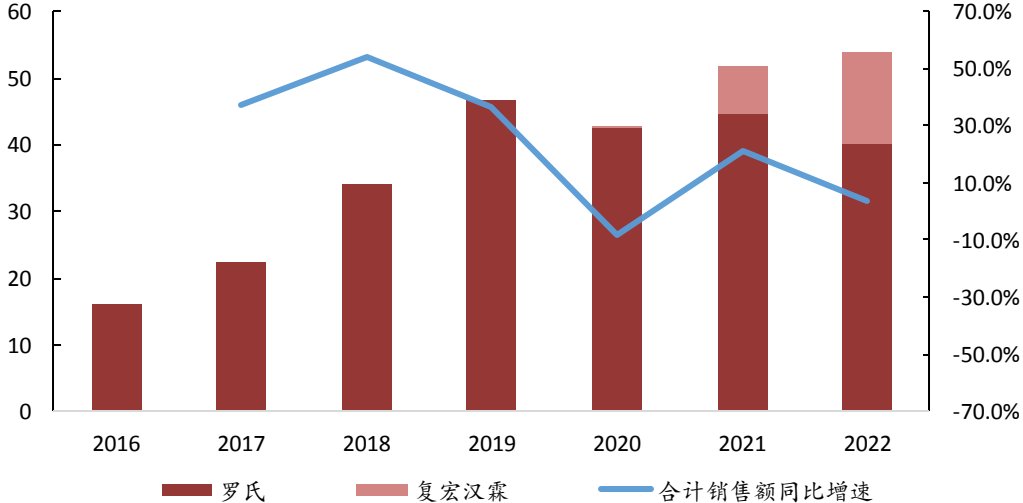
曲妥珠单抗：中国市场类似物替代方兴未艾

- 中国曲妥珠单抗类似物获批相对较晚，我国首款曲妥珠单抗类似物来自复宏汉霖，于2020年在国内获批。
- 类似物整体市场份额具备提升空间，根据药智网测算，2022年国内曲妥珠单抗院内销售额54亿元，同比增长3.9%，其中复宏汉霖销售额占比约为26%。

中国已上市曲妥珠单抗

通用名	商品名	类型	企业名称	上市时间	国家医保
中国市场					
曲妥珠单抗	赫赛汀	原研	Roche	2002	是
曲妥珠单抗	汉曲优	类似物	复宏汉霖	2020	是
曲妥珠单抗	安赛汀	类似物	安科生物	2023	是
曲妥珠单抗	赛妥	类似物	正大天晴	2023	是
曲妥珠单抗	安瑞泽	类似物	博锐生物（海正子公司）	2023	是

药智网测算-中国曲妥珠单抗院内销售额（亿元）

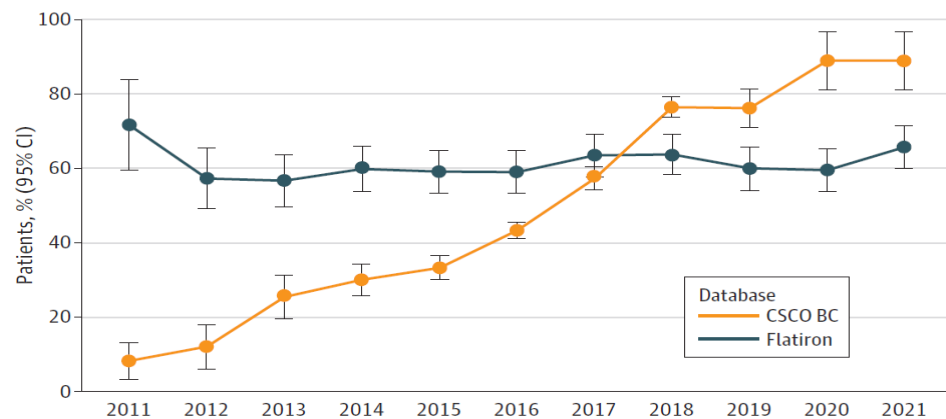


2.3 曲妥珠单抗：经典靶向药中国渗透率已超美国，专利过期类似物逐步替代

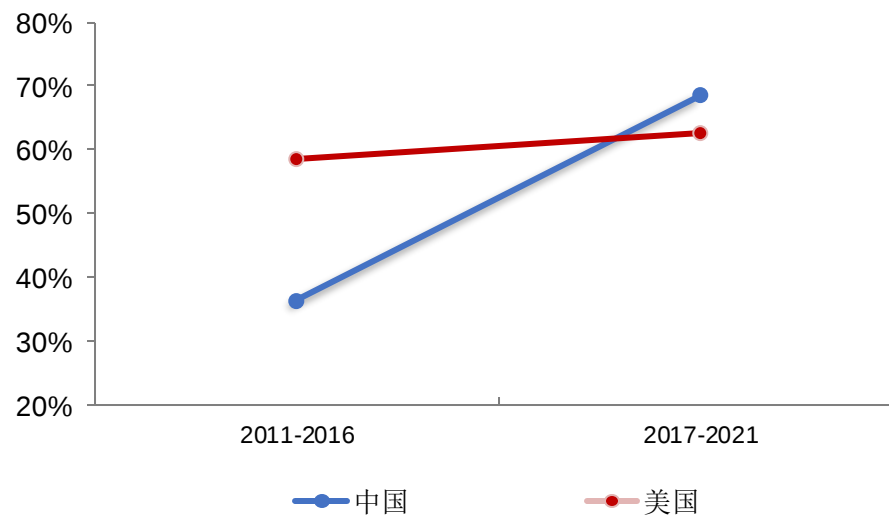
曲妥珠单抗作为乳腺癌经典靶向疗法，其在中国市场的渗透率或已超美国

- 赫捷等根据CSCO BC数据库和美国Flatiron数据库估算，2021年中国早期HER-2阳性乳腺癌患者中的曲妥珠单抗渗透率超过80%。这一数据已高于美国的曲妥珠单抗渗透率。在全部乳腺癌患者中，中国HER-2靶向疗法渗透率亦已超过美国患者。

中美早期HER-2阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗渗透率



中美HER-2靶向疗法渗透率





2.3 曲妥珠单抗：经典靶向药中国渗透率已超美国，专利过期类似物逐步替代

长期临床数据支持，临床地位稳固

曲妥珠单抗已获批用于HER-2阳性乳腺癌患者的早期新辅助/辅助治疗、晚期一线治疗。基于长期临床数据，其临床地位稳固。预计在实际临床治疗场景，曲妥珠单抗已全面覆盖HER-2阳性乳腺癌患者的全部用药阶段。

曲妥珠单抗临床试验数据汇总											
术前新辅助治疗											
研究	文献发表时间	实验组	对照组	入组人数	pCR (病理完全缓解)		5年PFS率		3级以上中性粒细胞减少发生率		
					实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	
NOAH	2014年	化疗+H	化疗	117 vs 118	73.70%	40%	58%	43%			
Neosphere	2012年	THP	TH	107 vs 107	45.8%	29%	86%	73%	66%	55%	
Train-2	2018年	TCbHP	含蒽环化疗+HP	219 vs 219	68%	67%			54%	60%	
术后辅助治疗											
研究	文献发表时间	实验组	对照组	中位随访时间	入组人数	DFS率			OS率		
						实验组	对照组	HR	实验组	对照组	HR
NSABP B31/N9831	2014年	AC-TH	AC-T	8.4年	2028 vs 2018	10年：73.70%	10年：62.2%	0.60	10年：84%	10年：75.2%	0.63
BCIRG-006	2011/2016年	TCH	AC-T	10年	1075 vs 1073	5年：81% 10年：NA	5年：75% 10年：NA	5年：0.75 10年：0.76	5年：87% 10年：NA	5年：91% 10年：NA	5年：0.77 10年：0.76
APHINITY	2017年	化疗+HP	化疗+H	3.8年	2400 vs 2404	3年：92%	3年：90%	0.77	3年：97.5%	3年：98.4%	1.13
晚期一线											
研究	文献发表时间	实验组	对照组	mTTP (月)		mPFS (月)		mOS (月)		ORR (%)	
				实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
H0648g	2004年	化疗*+H,235人	化疗*,234人	7.4	4.6	NA	NA	25.1	20.3	50	32
M77001	2004年	TH, 92人	T, 94人	11.7	6.1	NA	NA	31.2	22.7	61	34
CLEOPATRA	2012年	THP, 408人	TH, 396人	NA	NA	18.5	12.4	56.5	40.8	80	69

数据来源：CSCO, NCCN, NEJM, JCO, FDA 缩写：T：

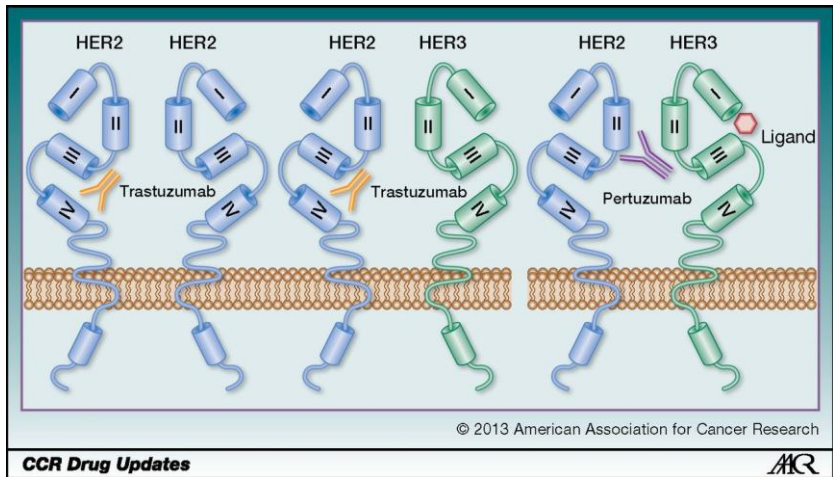
2.4 其他HER-2抗体疗法：联用支撑帕妥珠单抗市场，HER-2双抗挑战一线治疗

帕妥珠单抗是另一种靶向HER-2的抗体。从作用位点来看，帕妥珠单抗主要与HER-2胞外的Subdomain II结合，而曲妥珠单抗主要与Subdomain IV结合。

从临床应用看，帕妥珠单抗主要与曲妥珠单抗联合使用。基于多年临床数据，曲妥+帕妥珠单抗已获指南优先推荐用于HER-2阳性乳腺癌的新辅助/辅助、晚期一线治疗。

HER-2双抗可以同时与HER-2的两个表位结合，在实现类似曲妥珠+帕妥珠单抗双重阻断效果的基础上，HER-2双抗还可以借助受体交联效应提升与抗原结合的亲和力。

曲妥珠单抗/帕妥珠单抗 作用位点



部分HER-2靶向单抗

通用名	商品名	企业名称	中国开发进度	美国开发进度	2023年全球销售额	国家医保
帕妥珠单抗	帕捷特/Perjeta	Roche	2018年上市	2012年上市	41亿美元	是
伊尼妥单抗	赛普汀	三生国建	2020年上市	/	2.3亿人民币	是
马吉妥昔单抗	麦甘乐	GC Biopharma、再鼎医药、MacroGenics	2023年上市	2020年上市	/	否
Anbenitamab	/	石药集团、康宁杰瑞	III期临床	/	/	/
zanidatamab	/	Zymerworks、百济神州	II期临床（乳腺癌）	II期临床		/
曲妥珠单抗	类似物	齐鲁制药	申请上市	/		/
曲妥珠单抗	类似物	上海生物制品研究所	III期临床			/
曲妥珠单抗	类似物	嘉和生物	III期临床			/
曲妥珠单抗	类似物	华兰生物	III期临床			/
帕妥珠单抗	类似物	齐鲁制药	申请上市			/
帕妥珠单抗	类似物	正大天晴	申请上市			/
帕妥珠单抗	类似物	石药集团	III期临床			/
帕妥珠单抗	类似物	复宏汉霖	III期临床			/
帕妥珠单抗	类似物	天广实、博锐生物	III期临床			/
帕妥珠单抗	类似物	双鹭药业、轩竹生物	III期临床			/



2.4 其他HER-2抗体疗法：联用支撑帕妥珠单抗市场，HER-2双抗挑战一线治疗

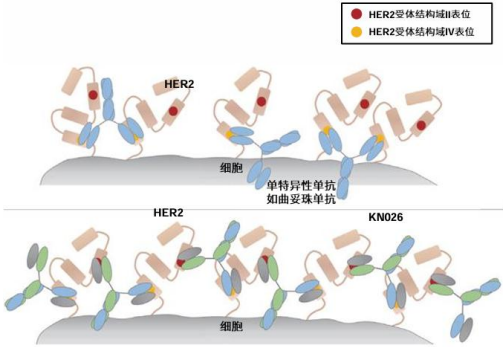
HER-2双抗还可以借助受体交联效应提升与抗原结合的亲和力，从而取得针对HER-2阳性乳腺癌更好的治疗效果。

2021年8月，康宁杰瑞将旗下HER-2双抗 KN026的中国权益授权给石药集团，获得1.5亿元首付款+8.5亿元里程碑付款。石药集团负责KN026的临床开发及注册申报。

KN026已在II期临床中展现出针对晚期一线患者突出的治疗效果。2023年7月，其用于一线治疗晚期HER-2阳性乳腺癌的三期临床试验已完成首例患者入组。

KN026作用机制

药物机理



药物特点

- ✓ 双重阻断HER2相关信号通路
- ✓ 增强多个HER2受体结合和内存
- ✓ 具有完整效应功能的基于Fc的双特异性抗体

KN026与曲妥珠单抗一线治疗数据对比（非头对头）		
研究名称	KN026-201	CLEOPATRA
适应症	晚期一线	晚期一线
研究阶段	2期	3期
治疗方式	KN026+多西他赛	THP vs TH
患者情况	57例患者，其中91%为IV期患者	804人
ORR	76%	80% vs 69%
mPFS（月）	27	18.5 vs 12.4
mOS（月）	30个月OS率为78%	56.5 vs 40.8
安全性	3级以上不良事件率为61.4%；KN026相关的3级以上不良事件率为40.4%，其中3级以上中性粒细胞减少发生率24.6%	3级以上中性粒细胞减少发生率为49% vs 46%；3级以上腹泻发生率为10% vs 5%

KN026晚期乳腺癌一线注册临床设计	
研究名称	KN026-003
治疗方式	KN026+多西他赛 vs THP
申办方	康宁杰瑞、石药津曼特
地区	中国
计划入组人数	880人
入组标准	未经治疗的HER-2阳性晚期乳腺癌患者
主要终点	PFS
次要终点	OS、ORR等
首次公示时间	2023年5月
首例患者入组时间	2023年7月
主PI	徐兵河

2.5 HER-2 ADC：潜在百亿市场空间，注定诞生重磅炸弹药物

- 恩美曲妥珠单抗系国内首款获批用于治疗乳腺癌的HER-2 ADC药物，适应症覆盖晚期二线和早期辅助治疗；第一三共/阿斯利康的创新HER-2 ADC药物德曲妥珠单抗于2023年获批，覆盖晚期HER-2阳性二线和低表达适应症（HR+乳腺癌三线及以上、三阴性乳腺癌二线及以上）。
- 国内药企布局HER-2 ADC较早，在喜树碱类毒素ADC中，进度最快的是恒瑞医药的SHR-A1811。

中国HER2 ADC药物乳腺癌开发进展								
药物	毒素	企业	IND获批	适应症	I期临床	II期临床	III期临床	获批上市
恩美曲妥珠单抗	DM1	罗氏	-	乳腺癌	2006-2009	2008-2009	美国 二线：2009-2012 辅助：2013-2018 中国 二线：2017-2018	FDA：2013/02（二线） FDA：2019/05（辅助） NMPA：2020/01（辅助） NMPA：2021/06（二线）
德曲妥珠单抗	喜树碱类	第一三共	-	乳腺癌	2015	2017/-2019/ （注册性单臂临床）	DB03研究-二线:ESMO2021 DB04研究-低表达:ESMO2022	FDA:2019/12（三线） FDA:2022/05（二线） FDA：2022/08（低表达） NMPA:2023/03（二线） NMPA：2023/07（低表达）
维迪西妥单抗	MMAE	荣昌生物	2015/10	乳腺癌 HER2低表达乳腺癌	2015	2016	2018 2020	(注：2021/6上市，但未获批乳腺癌适应症)
ARX788	MMAF类	浙江医药	2016/3	乳腺癌	2017		2020	
A166	MMAF类	科伦博泰	2018/5	乳腺癌	2018	2021	2023/6	-
MRG002	MMAE	乐普生物	2018/6	HER2低表达乳腺癌 HER2阳性乳腺癌	2018	2021/2	-	-
LCB14-0110	MMAF类	复星医药/LCB	2018/10	HER2阳性乳腺癌	2019		2021/5 2023/2	
DAC-001	Tubulysin	多禧生物	2019/1	乳腺癌	2019	2021	-	-
DP303c	MMAE	石药集团	2019/7	乳腺癌	2019	2022	2023/6	-
SHR-1811	喜树碱类	恒瑞医药	2020/7	二线乳腺癌	2020	-	2022/6	-
				二线HER2低表达乳腺癌		-	2023/4	-
				一线乳腺癌,联用Perjeta		-	2023/9	-
				新辅助治疗后的辅助治疗		-	2023/11	-
GQ1001	DM1	启德医药	2021/3	乳腺癌	2020（含海外）	2022	-	-
BB-1701	艾日布林	百力司康	2022/3	乳腺癌	2022	2024（美国）	-	-
DB-1303	喜树碱类	映恩生物	2022/4	乳腺癌 HER2低表达乳腺癌	2021（含海外）	2022	2023/11 2023/08	- -
BL-M07D1	喜树碱类	百利天恒	2022/7	HER2阳性乳腺癌	2022		2024/3/14	-
JSKN-003	喜树碱类	康宁杰瑞	2022/8	HER2低表达乳腺癌	2022		2023/12/1	-
TQB2102	喜树碱类	正大天晴	2022/9	HER2阳性乳腺癌	2022	2024/1/10	-	-
IBI354	喜树碱类	信达生物	2023/5	实体瘤	2023（含海外）			-

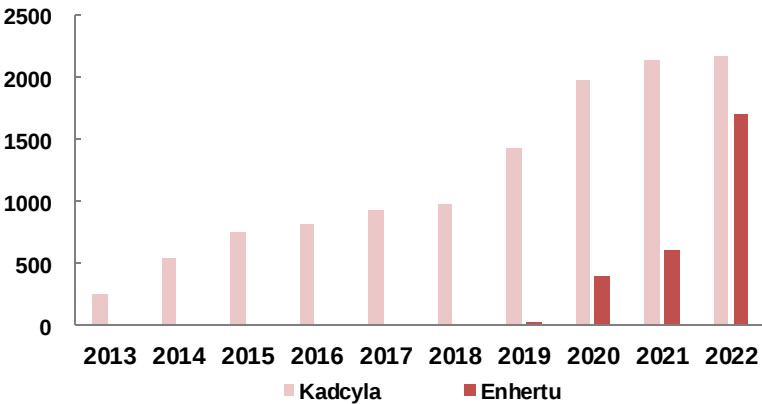
数据来源：NMPA，FDA，医药魔方，西南证券整理 注：数据截至

2.5 HER-2 ADC：潜在百亿市场空间，注定诞生重磅炸弹药物

Enhertu先发，恒瑞医药有望突围

- 从临床数据看，恩美曲妥珠单抗的全性较好，因此其成功获批早期辅助治疗适应症，2022年恩美曲妥珠单抗全球销售额超过20亿美元。
- 德曲妥珠单抗在响应率、生存获益等指标均有明显优势，并且通过头对头临床试验在晚期二线治疗中击败恩美曲妥珠单抗，2022年德曲妥珠单抗全球销售额约17亿美元。
- 国内药企的HER-2 ADC药物在乳腺癌适应症上的表现差异较大，恒瑞医药的SHR-A1811在有效性和安全性均有明显优势。

HER-2 ADC全球销售额（百万美元）

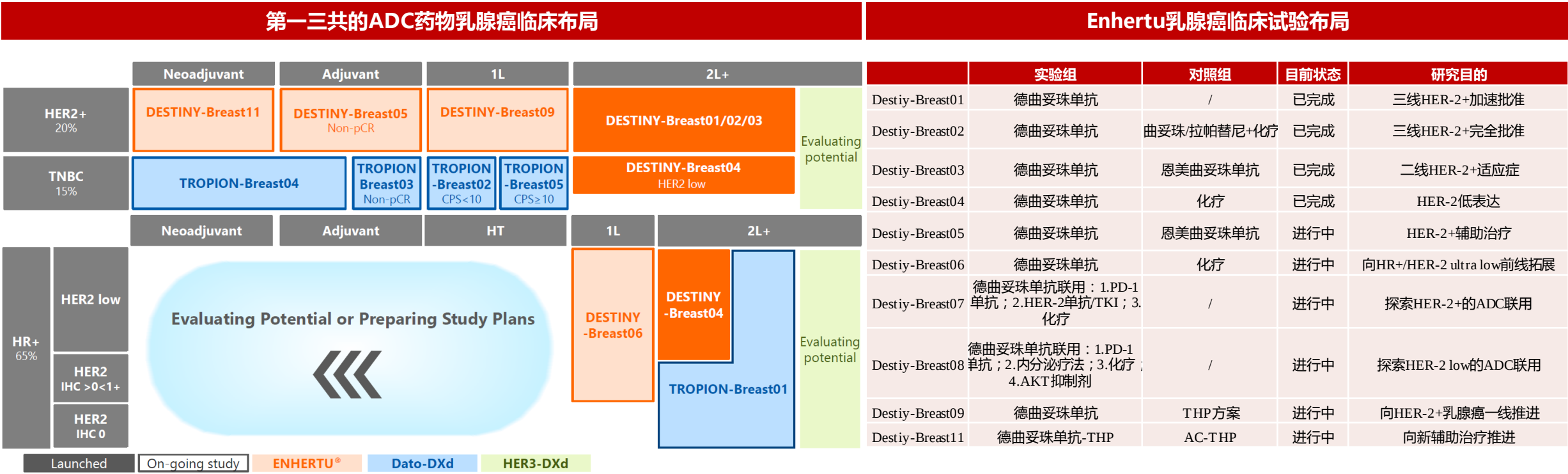


HER2 ADC 晚期末线乳腺癌临床数据汇总							
药物企业	恩美曲妥珠单抗 /Kadcyla	德曲妥珠单抗/Enhertu	SHR-A1811	DB-1303	A166	维迪西妥单抗	ARX788
药物设计	罗氏 毒素：DM1 Linker：MCC DAR值：4	第一三共 毒素：DXd Linker：四肽连接子 DAR值：7-8	恒瑞医药 毒素：SHR9265 Linker：四肽连接子 DAR值：6	映恩生物 毒素：TOP-1i类 Linker：多肽连接子 DAR值：8	科伦博泰 毒素：Duo-5 Linker：可裂解 DAR值：2 定点偶联技术	荣昌生物 毒素：MMAE Linker：二肽连接子 DAR值：4	浙江医药 毒素：AS269 Linker：不可裂解 DAR值：2 定点偶联技术
试验方案	III期临床， 3.6mg/kg, Q3W, Kadcyla vs 医生选择的疗法	II期注册性单臂临床， 5.4mg/kg, Q3W	I期研究， 1-8mg/kg，Q3W，等多 个剂量组	I/IIa期研究， 2.2-10mg/kg, Q3W，等 多个剂量组	I期剂量扩展研究，4.8、 6.0mg/kg，Q3W	I期剂量扩展研究，1.5- 2.5mg/kg，Q2W等多个 剂量组	I期剂量扩展研究，0.33- 1.5mg/kg，Q3W等多个 剂量组
患者基线	404 vs 198，入组前中位 接受4-5线治疗	184例患者，入组前中位 治疗线数为6	108例HER2阳性，77例 HER2低表达乳腺癌患者	26例HER2阳性，13例 HER2低表达乳腺癌患者	58例患者,入组前中位治 疗线数为4	70例HER2阳性，48例 HER2低表达乳腺癌患者	69例HER2+乳腺癌患者， 入组前中位治疗线数为6
试验结果	ORR= 31% vs 9%， mPFS = 6.2m vs 3.3m， mOS =	ORR=60.9%， mPFS=16.4m	HER2阳性:ORR=81.5% HER低表 达:ORR=55.8%	HER2阳性:ORR=50% HER低表::ORR=38.5%	4.8mg/kg：ORR= 73.9%， mPFS=12.3m 6.0mg/kg：ORR= 68.6%， mPFS=9.4m	2.5mg/kg剂量组： ORR=40%， mPFS=6.3m	1.5mg/kg剂量组 (N=29)：ORR=66%
不良事件	3级以上不良事件率：32%vs 43%；3级以上腹泻：2%vs 4%；3级以上中性粒细胞减少： 2%vs 16%；不良事件导致停 药发生率：7%vs 11%	3级以上不良事件率为50.2%， 主要为消化系统及血液学不良 事件；13.6%的患者出现了间 质性肺病，因不良事件导致停 药发生率为15%	3级以上TRAEs发生率为52.4%， 3.2%的患者发生间质性肺病	3级以上TEAEs发生率为21.2%， 2.4%的患者发生间质性肺病	3级以上TRAEs发生率为61%， 3级以上角膜上皮病变发生率为 36.4%，3级以上视力模糊发生 率为24.7%	常见的3级以上治疗相关不良事 件为中性粒细胞计数减少 (16.9%)、GGT增加(12.7%) 和疲劳(11.9%)	大多数不良事件为1级或2级， 没有发生DLT或与药物相关的 死亡，药物相关的3/4级不良事 件率为11.6%

2.5 HER-2 ADC：潜在百亿市场空间，注定诞生重磅炸弹药物

德曲妥珠单抗全面布局HER-2阳性乳腺癌，HER-2 ADC适应症空间广阔

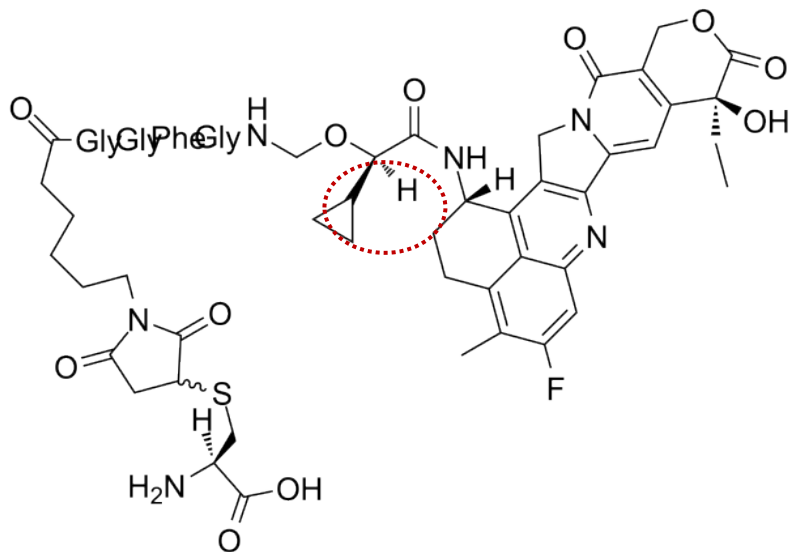
- **从后线到前线**：根据第一三共官网，德曲妥珠单抗全面布局HER-2阳性乳腺癌适应症。目前该产品已获FDA批准用于HER-2阳性乳腺癌二线治疗。第一三共后续临床试验已覆盖早期新辅助/辅助、晚期一线治疗，目标成为下一个曲妥珠单抗式的全覆盖药物。
- **从HER-2高表达到中低表达**：德曲妥珠单抗单抗目前已获批用于HER-2高表达、中低表达乳腺癌。根据第一三共官网，正在进行的Destiy-Breast06临床试验覆盖HER-2中低表达晚期一线及HER-2超低表达人群，目标覆盖更广大群体，成为绝大部分乳腺癌患者的必用药物。



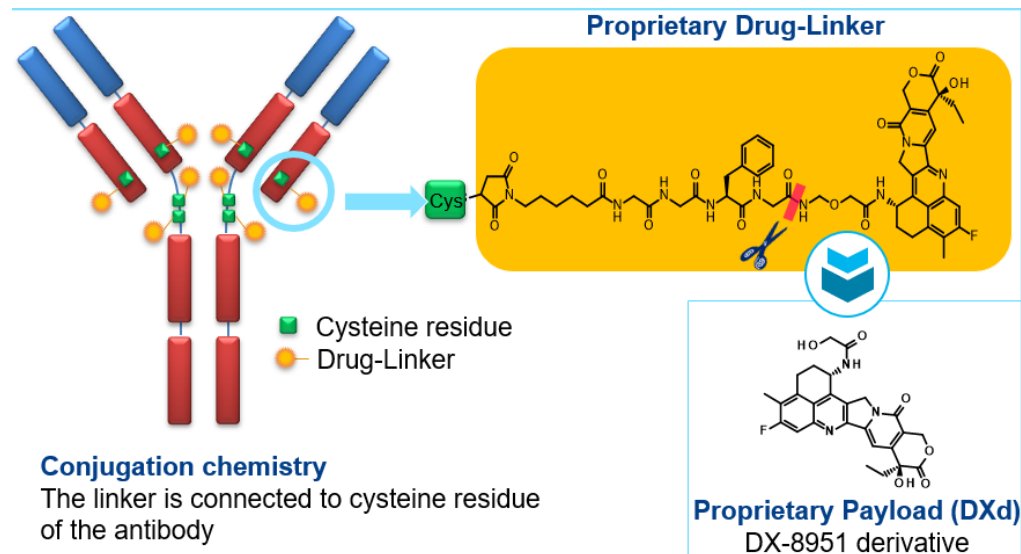
2.5 HER-2 ADC：潜在百亿市场空间，注定诞生重磅炸弹药物

恒瑞医药：SHR-A1811的Payload-Linker连接处引入了一个手性环丙基，其形成的空间位阻增强了二者间的化学稳定性

Rezatecan (SHR-A1811的Payload-Linker结构)



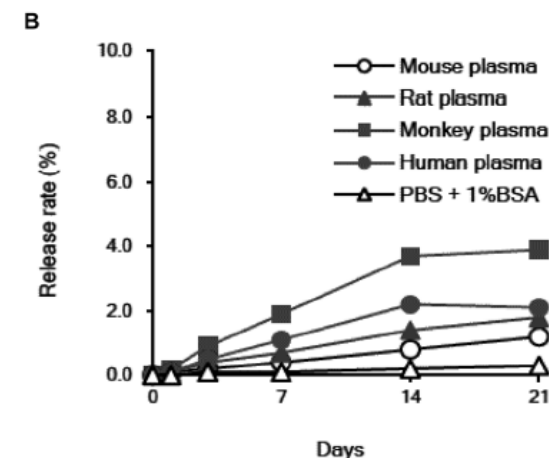
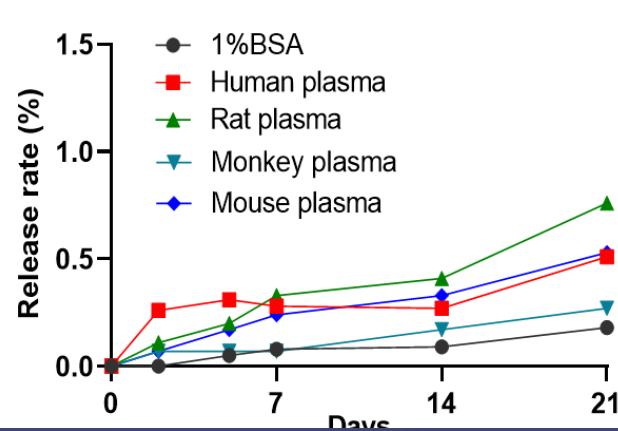
德曲妥珠单抗/Enhertu/DS-8201a



SHR-A1811 vs 德曲妥珠单抗/Enhertu

	SHR-A1811	Enhertu
研发企业	恒瑞医药	第一三共/阿斯利康
上市年份	/	2019
小分子	SHR9265，抑制TOP-I	DXd，抑制TOP-I
连接子	GGFG四肽，可剪切	GGFG四肽，可剪切
毒素抑制TOP-I活性	稍弱	强
毒素膜透性	更高	高
连接稳定性	21天毒素释放率0.5%	21天毒素释放率2%
偶联位点	链间半胱氨酸	链间半胱氨酸
均一性	较高	高
DAR值	5.7	7-8
旁杀效应	有	有

SHR-A1811 (左) vs DS-8201a (右) 连接子稳定性对比



2.5 HER-2 ADC：潜在百亿市场空间，注定诞生重磅炸弹药物

恒瑞医药 SHR-A1811：四大注册临床试验，前线或超越 Enhertu

- 根据恒瑞医药公开的初步数据，SHR-A1811未来有望成为一款疗效不输德曲妥珠单抗，安全性具备优势的Me Better ADC。
- 恒瑞医药已开展众多临床研究。针对乳腺癌，恒瑞医药正快速推进HER-2阳性乳腺癌的单药辅助治疗、联用晚期一线治疗、单药晚期二线治疗、HER-2低表达单药治疗等四个三期临床，同时积极探索乳腺癌新辅助、三阴性乳腺癌HER-2 ADC联合TKI、免疫疗法、化疗、内分泌疗法等联用方案。

临床数据：SHR-A1811 vs DS-8201a		
药物	SHR-A1811	德曲妥珠单抗/DS-8201a
企业	恒瑞医药	第一三共
试验方案	I期研究，	II期注册性单臂临床
	1-8mg/kg，Q3W，等多个剂量组	5.4mg/kg,Q3W
患者基线	108例，入组前中位治疗线数为3	184例患者，入组前中位治疗线数为6
ORR	81.50%	60.90%
mPFS（月）	/	16.4m
3级以上TRAE发生率	52.40%	50.20%
ILD发生率	3.20%	13.60%

SHR-A1811乳腺癌注册性临床（截至2024年1月底）

试验代码	给药方案	疾病	试验分期	首次公示日期	预计完成日期	计划入组人数	临床中心
SHR-A1811-305	trastuzumab rezetecan vs 恩美曲妥珠单抗	HER2阳性乳腺癌辅助治疗	Phase III	2023-11-13	2032-04-01	1200	未登记
SHR-A1811-307	trastuzumab rezetecan+/-帕妥珠单抗 vs 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛	HER2阳性乳腺癌晚期一线	Phase III	2023-09-28	2032-10-01	864	未登记
SHR-A1811-III-306	trastuzumab rezetecan vs 化疗	HER2低表达乳腺癌晚期二线+	Phase III	2023-04-14	2026-06-30	530	医科院肿瘤医院，北京
SHR-A1811-III-301	trastuzumab rezetecan vs 吡咯替尼+卡培他滨	HER2阳性乳腺癌晚期二线	Phase III	2022-06-21	2024-12-31	269	中山大学孙逸仙纪念医院，广州

2.5 HER-2 ADC：潜在百亿市场空间，注定诞生重磅炸弹药物

HER2 ADC市场空间测算：乳腺癌适应症百亿级别

参考本报告此前章节汇总的乳腺癌新发病例数、相关驱动基因突变比例、曲妥珠单抗渗透率数据，我们结合如下假设做出测算

- 基本情景测算：仅考虑1) HER-2阳性晚期乳腺癌二线治疗；2) HER-2低表达晚期乳腺癌二线治疗 两个适应症，则该品种峰值销售额有望达到65-70亿元。

HER2 ADC 乳腺癌适应症空间估算（基本情景）

二线HER2阳性乳腺癌	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
每年新发病例（万）	41	42	44	45	47	48	50	51	53	54	56
HER-2阳性晚期患者	4.5	4.7	4.8	5.0	5.1	5.3	5.5	5.6	5.8	6.0	6.2
治疗渗透率	70.00%	72.00%	74.00%	76.00%	78.00%	80.00%	82.00%	84.00%	86.00%	88.00%	90.00%
HER2 ADC市占率	10%	18%	28%	40%	55%	60%	65%	70%	75%	78%	80%
用药人数	2533	4843	7993	12101	17615	20324	23265	26451	29894	32778	35424
年用药费用	80000	80000	80000	80000	80000	80000	80000	80000	80000	80000	80000
销售额（百万元）	203	387	639	968	1409	1626	1861	2116	2392	2622	2834

二线HER2中低表达乳腺癌	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
每年新发病例（万）	41	42	44	45	47	48	50	51	53	54	56
HER-2 low 晚期患者	9.0	9.3	9.6	10.0	10.3	10.6	10.9	11.2	11.6	11.9	12.3
二线治疗渗透率	70.00%	72.00%	74.00%	76.00%	78.00%	80.00%	82.00%	84.00%	86.00%	88.00%	90.00%
HER2 ADC市占率	0%	2%	3%	7%	15%	18%	25%	32%	40%	45%	50%
用药人群	0	1345	2141	5294	12010	15243	22370	30229	39859	47275	55351
年用药费用	70000	70000	70000	70000	70000	70000	70000	70000	70000	70000	70000
销售额（百万元）	0	94	150	371	841	1067	1566	2116	2790	3309	3875

- 若该类产品成功拓展新辅助治疗后的辅助治疗适应症及晚期一线治疗，并且晚期一线适应症的mPFS接近24个月，则乳腺癌适应症销售峰值有望超过100亿元。

2.6 HER-2 TKI：晚期后线面临ADC冲击，早期辅助治疗拓展有限

- 目前全球获批用于乳腺癌治疗的HER-2 TKI主要包括拉帕替尼、奈拉替尼、吡咯替尼和妥卡替尼。
- 拉帕替尼最早于2007年获批用于HER-2阳性乳腺癌的二线治疗，但拓展新辅助/辅助适应症的临床试验数据不佳，未能拓展辅助治疗适应症。
- 奈拉替尼除获批晚期三线治疗外，还获批用于辅助治疗的强化治疗。
- 吡咯替尼凭借头对头拉帕替尼临床优效试验结果，成果获NMPA批准一二线及新辅助治疗，具备成为HER-2 TKI BIC品种潜力。

HER2 TKI药物市场准入情况								
药品名	商品名	公司	靶点	美国上市时间	中国上市时间	适应症	2023年全球销售额	中国国家医保
拉帕替尼	泰立沙	GSK、诺华	HER2;EGFR	2007	2012	2L HER-2+ 转移性乳腺癌	/	2021年调出
奈拉替尼	Nerlynx	Puma Biotechnology	HER2;EGFR	2017	2020	3L HER-2+转移性乳腺癌 HER-2+乳腺癌辅助治疗的强化治疗	2亿美元	否
吡咯替尼	艾瑞妮	恒瑞医药	HER2;HER4;EGFR	-	2018	1/2L HER-2+ 转移性乳腺癌 HER-2+乳腺癌新辅助治疗	/	是
妥卡替尼	Tukysa	Seagen(Pfizer)	HER2	2020	-	2L HER-2+ 转移性乳腺癌	0.2亿美元	/

2.6 HER-2 TKI：晚期后线面临ADC冲击，早期辅助治疗拓展有限

从HER-2 TKI晚期乳腺癌后线治疗临床数据来看，拉帕替尼相对安全性较差，吡咯替尼的安全性和PFS获益均超过拉帕替。

HER2 TKI药物临床数据对比				
药物名称	吡咯替尼	拉帕替尼	奈拉替尼	妥卡替尼
研发公司	恒瑞医药	GSK	Puma Biotechnology	Seagen (Pfizer)
分期	III 期	III 期	III 期	II 期
阶段	二线	二线	三线	三线
首次文献发表时间	2021年3月	2006年12月	2020年7月	2020年2月
入组人群	HER2阳性转移性乳腺癌，曾接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗，蒽环类药物治疗非必需	HER2阳性局部晚期乳腺癌/转移性乳腺癌，在蒽环类药物、紫杉烷和曲妥珠单抗治疗后进展	HER-2阳性转移性乳腺癌，既往接受过至少两种靶向HER-2的转移性乳腺癌治疗方案。	HER-2阳性转移性乳腺癌，曾接受曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和T-DM1治疗;
实验方案	吡咯替尼+卡培他滨 vs 拉帕替尼+卡培他滨	拉帕替尼+卡培他滨 vs 卡培他滨	奈拉替尼+卡培他滨 vs 拉帕替尼+卡培他滨	妥卡替尼 vs 安慰剂
患者人数	267	528	621	612
ORR	67% vs 52%	22% vs 14%	32.8% vs 26.7%	40.6% vs 22.8%
mPFS (月)	12.5 vs 6.8 HR = 0.39	8.4 vs 4.1 HR = 0.47	5.6 vs 5.5 6个月PFS率：47.2% vs 37.8% HR = 0.76	7.8 vs 5.6 HR = 0.54
mOS (月)	3年OS率：55.8% vs 43.4% HR =	17.5 vs 15.1 HR = 0.87	Mean OS: 24 vs 22.2 HR = 0.88	21.9 vs 17.4 HR = 0.66
安全性数据	常见3级以上不良事件发生率，腹泻：31% vs 8%，手足综合征：16% vs 15%。严重不良事件率：10% vs 8%	腹泻发生率:60% vs 39%，消化不良发生率:11% vs 3%，皮疹:27% vs 15%，多为1-2级。其他不良事件实验组发生率与对照组接近，不良事件导致的停药率:13% vs 12%	常见不良事件发生率，腹泻：83% vs 66%，恶心：53% vs 42%，停药率：2.6% vs 2.3%	常见的不良事件包括腹泻、掌跖红肿综合征、恶心、疲劳和呕吐



1 乳腺癌：全球第一大瘤种，基因分型决定治疗路径



2 HER2阳性乳腺癌：HER2 ADC旭日初升

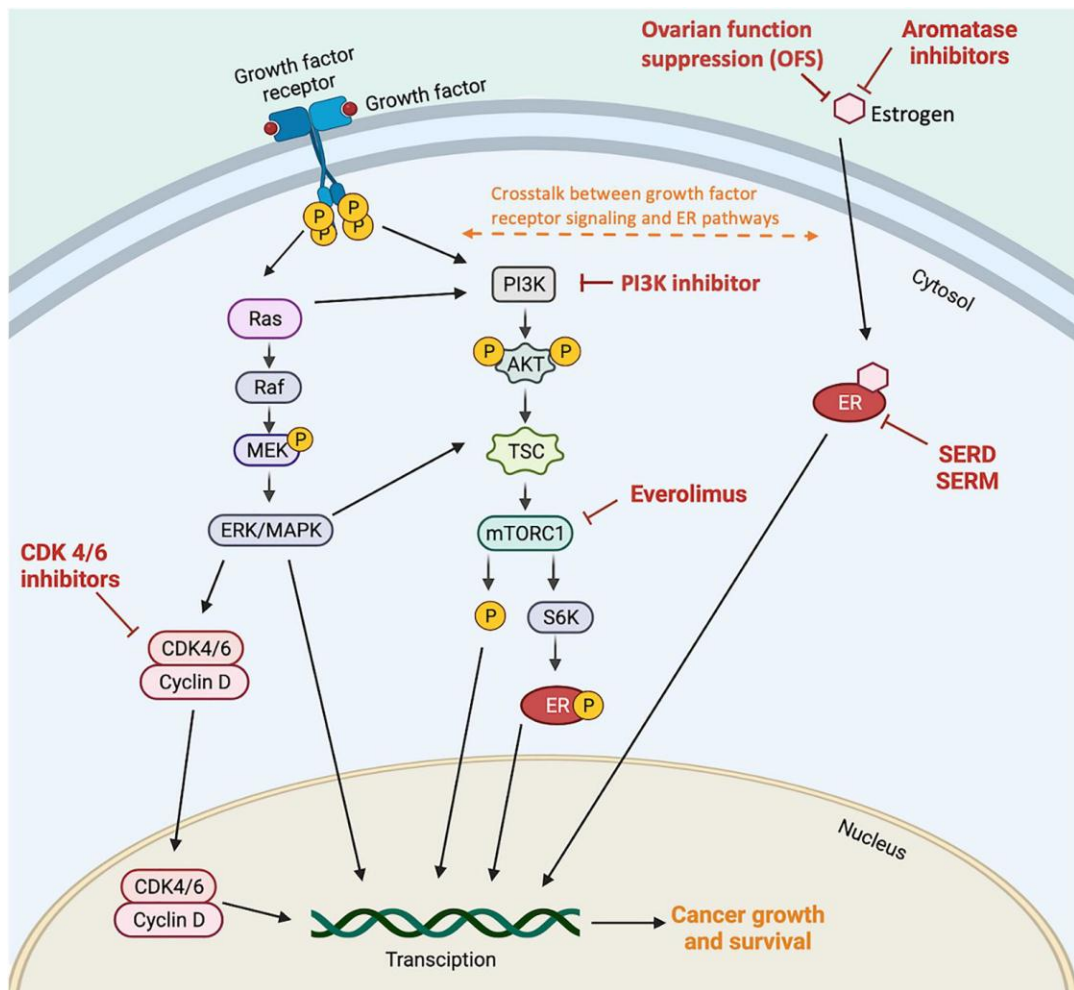


3 HR+乳腺癌：CDK4/6i前线问鼎，后线药物日新月异



4 三阴性乳腺癌：ADC开发热点领域，Trop2 ADC率先破局

HR+/HER-2-乳腺癌的分子发病机制及其治疗靶点



发病机制及靶点介绍：雌激素受体被激活从而促进细胞分裂

在HR阳性/HER-2阴性乳腺癌中，雌激素信号通路与生长因子信号通路具有交互作用，共同导致细胞增殖。CDK是调节细胞增殖的重要激酶，CDK4/6与Cyclin D结合后可以释放促进细胞增长的信号。

在这一过程中，雌激素受体的激活、PI3K/AKT/mTOR通路的信号中继以及CDK的细胞增殖调节，上述过程中均可以找到靶点成药，位于信号通路不同位置的靶点，其药物具备联用基础。。

靶向药物作用原理：靶向抑制，多条通路多个靶点，相互配合

针对雌激素受体（ER）的药物包括抑制雌激素合成的芳香化酶抑制剂（AI）和调节ER功能的选择性雌激素受体调节/下调类药物（SERM、SERD）。

针对CDK4/6的药物即CDK4/6抑制剂，其作用于信号通路下游，具备与雌激素疗法联用的机制基础。

PI3K/AKT/mTOR通路位于信号通路中游，可通过抑制相关分子活性抑制剂信号传导从而抗肿瘤。

3.2 CDK4/6抑制剂：乳腺癌第一大品种，国内放量处早期

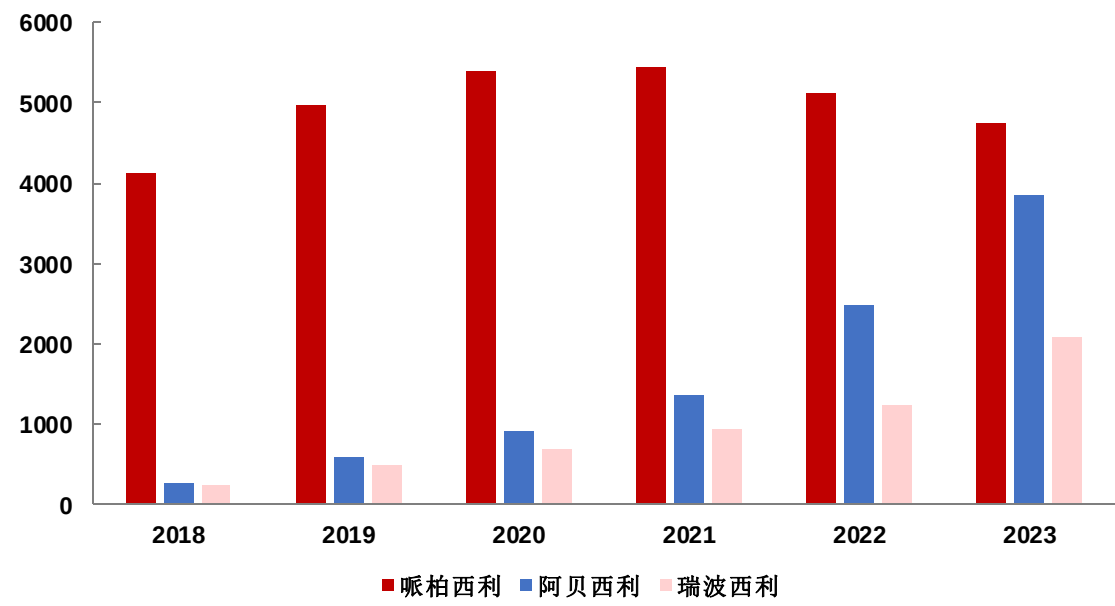
- ❑ **CDK4/6i全球销售超百亿**：该类药物获批HR+阳性乳腺癌一线治疗，已成为乳腺癌最大品种，2023年整体销售额超过100亿美元。
- ❑ **国内医保准入相对较晚，产品放量处早期**：
 - 全球首款CDK4/6i哌柏西利于2018年在国内上市，并于2022年首次纳入国家医保。
 - 礼来/诺华/恒瑞的同类产品分别于2022/2024/2022纳入中国国家医保。

CDK4/6i药物市场准入情况											
通用名	商品名	企业名称	美国上市	美国适应症	中国上市时间	中国适应症	首个国家医保内销售年份	2024年国家医保适应症	2024年用药费用	中国专利到期时间	2023年全球销售额
哌柏西利	爱博新	辉瑞	2015年	联用内分泌疗法，HR+/HER-2-，晚期一线	2018	联用内分泌疗法，HR+/HER-2-，晚期一线	2022年	晚期一线/二线	5.6万元/年	2023年	47.5亿美元
瑞波西利	Kisqali	诺华	2017年		2023		2024年	晚期一线	5.8万元/年	2027-2029年	38.6亿美元
阿贝西利	Verzenio	礼来	2017年	联用内分泌疗法，HR+/HER-2-，高危辅助治疗、晚期一线	2020	联用内分泌疗法，HR+/HER-2-，高危辅助治疗、晚期一线	2022年	高危辅助、晚期一线/二线	5.1万元/年	2029年	20.8亿美元
达尔西利	艾瑞康	恒瑞医药	/	/	2021	联用内分泌疗法，HR+/HER-2-，晚期一线	2023年	晚期一线/二线	5.6万元/年	2034-2038年	/

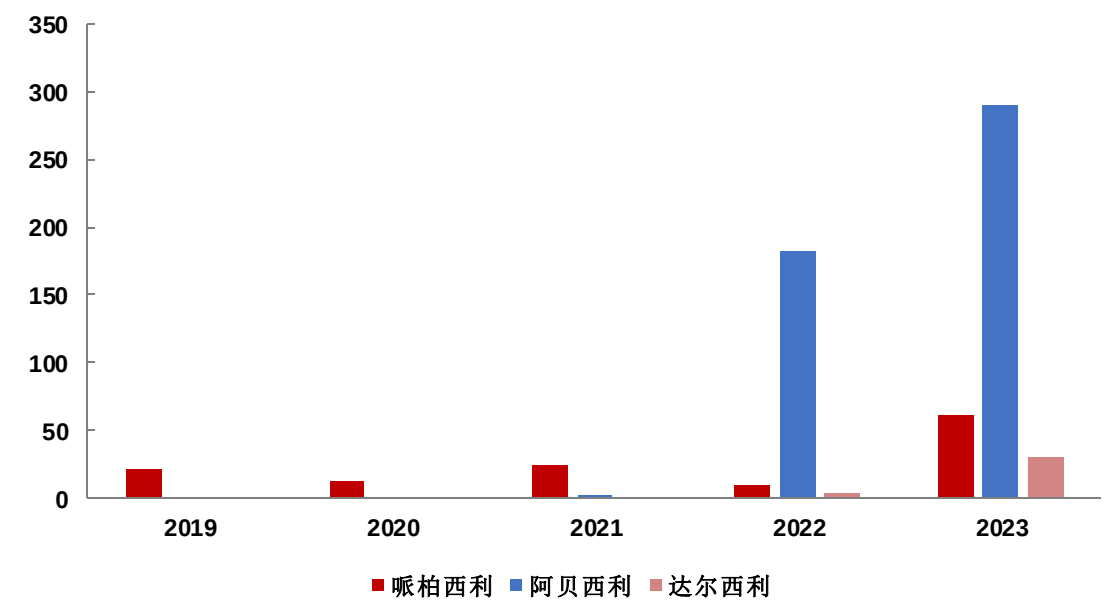
3.2 CDK4/6抑制剂：乳腺癌第一大品种，国内放量处早期

- 从全球市场来看，阿贝西利/瑞波西利快速放量，替代哌柏西利趋势显著。2023年阿贝西利/瑞波西利全球销售额分别约39/21亿美元，其市占率从2018年的6%/5%提升至2023年的36%/19%，哌柏西利市占率则从89%下降至44%。
- 从PDB数据看，目前国内阿贝西利放量最快。哌柏西利于2018年上市后放量较慢，阿贝西利于2020年12月上市，于2021年国谈进入医保，2022年以来快速放量。

全球CDK4/6i销售额（百万美元）



PDB样本医院CDK4/6i销售额（百万元）



数据来源：各公司年报，PDB，西南证券整理

3.2 CDK4/6抑制剂：乳腺癌第一大品种，国内放量处早期

- 从临床数据来看，阿贝西利、瑞波西利各具优势：
- 1. 阿贝西利血液学毒性显著低于同类产品，但1-2级胃肠道副反应发生率较高。
 - 2. 瑞波西利取得了目前同类产品中最佳的OS结果，但血液学毒性较严重，且有小概率发生QT间期延长等副作用，用药期间或需要心电图监测。

CDK4/6i 晚期一线临床数据对比				
药物名称	哌柏西利	瑞波西利	阿贝西利	达尔西利
企业	辉瑞	诺华	礼来	恒瑞医药
试验名称	PALOMA-2	MONALEESA2	MONARCH 3	DAWNA-2
分期	3期	3期	3期	3期
适应症	HR+乳腺癌绝经后患者	HR+乳腺癌绝经后患者	HR+乳腺癌绝经后患者	HR+乳腺癌绝经后患者
	晚期一线	晚期一线	晚期一线	晚期一线
首次文献发表时间	2016年	2016年	2018年	2023年
实验方案	哌博西利+来曲唑 vs 安慰剂+来曲唑	瑞波西利+来曲唑 vs 安慰剂+来曲唑	阿贝西利+AI 抑制剂 vs 安慰剂+AI 抑制剂	达尔西利+AI 抑制剂 vs 安慰剂+AI 抑制剂
入组人数	444 vs 222	334 vs 334	328 vs 165	303 vs 153
ORR	42.1% vs 34.7%	40.7% vs 27.5%	49.7% vs 37%	57% vs 48%
mPFS (月)	24.8 vs 14.5 HR=0.58	25.3 vs 16 HR=0.57	28.2 vs 14.8 HR=0.54	30.6 vs 19.4 HR= 0.52
mOS (月)	51.6 vs 44.6 HR=0.87	63.9 vs 51.4 HR=0.76	66.8 vs 53.7 HR=0.8	/
安全性数据	3级以上不良事件率：75.7% vs 24.4% 3级以上中性粒细胞减少：66.5% vs 1.4% 各级别腹泻：26.1% vs 19.4% 不良事件导致的停药率：7.4% vs 4.5%	3级以上不良事件率：81.2% vs 32.7% 3级以上中性粒细胞减少：59.3% vs 0.9% 各级别腹泻：38.3% vs 24.5% 60ms以上QT间期延长：3% vs 0.3% 不良事件导致的停药率：7.5% vs 2.1%	3级以上不良事件率：58.4% vs 24.9% 3级以上中性粒细胞减少：23.8% vs 1.2% 各级别腹泻：82.3% vs 32.3% 不良事件导致的停药率：25.1% vs 4.3%	3级以上不良事件率：91% vs 13% 3级以上中性粒细胞减少：86% vs 0% 各级别腹泻：10% vs 8% 3级以上QT间期延长：4% vs 0% 不良事件导致的停药率：4% vs 2%

数据来源：NEJM, npj Breast Cancer, Lancet Oncol., ASCO2



3.3 CDK4/6抑制剂仍存迭代研发空间

中国CDK4/6抑制剂在研格局

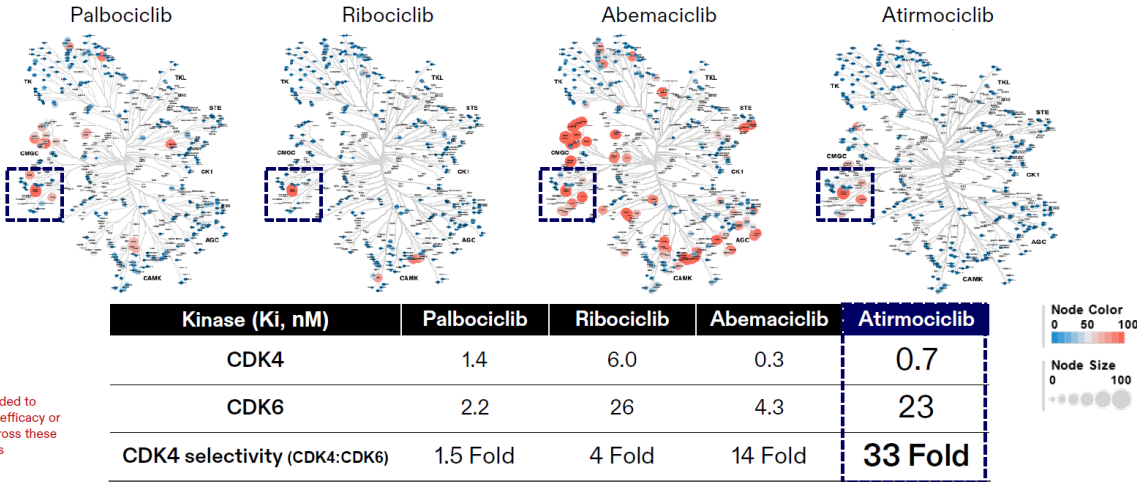
药物名称	企业名称	靶点	乳腺癌适应症研发进展	
			全球阶段	中国阶段
FCN-437c	奥鸿药业;复创医药	CDK4;CDK6	申请上市	申请上市
吡罗西尼	轩竹生物	CDK4;CDK6	申请上市	申请上市
来罗西利	嘉和生物;G1 Therapeutics;EQRx	CDK4;CDK6	申请上市	申请上市
BEBT-209	必贝特	CDK4;CDK6	III期临床	III期临床
BPI-16350	贝达药业	CDK4;CDK6	III期临床	III期临床
TQ-B3616	正大天晴	CDK4;CDK6	III期临床	III期临床
SPH4336	上海医药	CDK4;CDK6	II/III期临床	II/III期临床
HS-10342	翰森制药	CDK4;CDK6	II期临床	II期临床
BPI-1178	Beta Pharma (US);倍而达	CDK4;CDK6	I/II期临床	I/II期临床
PRT3645	Prelude Therapeutics	CDK4;CDK6	I期临床	临床前
SDT-101	锦生药业	CDK4;CDK6	I期临床	I期临床
TQB3303	赛林泰医药;正大天晴	CDK4;CDK6	I期临床	I期临床
TY-302	同源康	CDK4;CDK6	I期临床	I期临床
XH-30002	勋和医药	CDK4;CDK6	I期临床	I期临床

数据来源：医药魔方，西南证券整理

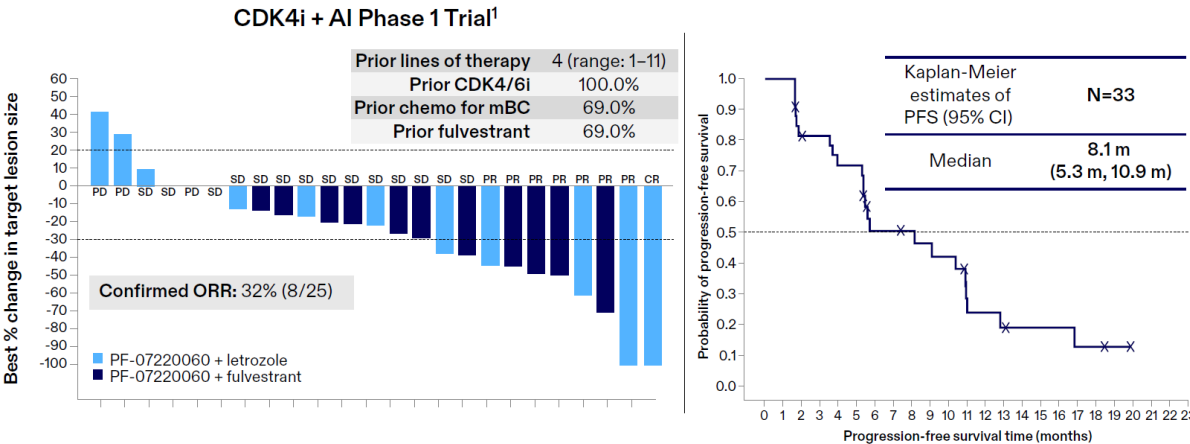
3.3 CDK4/6抑制剂仍存迭代研发空间

- 阿贝西利的安全性优势可能来自于其更高的CDK4选择性，从而减小了CDK6介导的毒性以及脱靶毒性。
- 辉瑞的CDK4单靶点抑制剂Atirmociclib具备对CDK4更高的选择性。
- Atirmociclib安全性卓越，早期临床中疗效可观。**在一项1/2a期临床研究中，33名患者前线中位接受4线晚期疗法，100%使用过CDK4/6i，在接受Atirmociclib+氟维司群/来曲唑治疗后，中位PFS为8个月，ORR = 32%。

CDK抑制剂激酶谱及CDK4选择性对比



Atirmociclib治疗末线HR+乳腺癌患者有效性数据



安全性数据对比：Atirmociclib vs 已上市CDK4/6i

Treatment-Related AEs	Atirmociclib + FUL ¹ (N=36)		Palbociclib + FUL ^{2,3,4} (N=345)		Ribociclib + FUL ^{5,6} (N=483)		Abemaciclib + FUL ^{7,8} (N=446)	
	All Grades %	Grade ≥3 %	All Grades %	Grade ≥3 %	All Grades %	Grade ≥3 %	All Grades %	Grade ≥3 %
Neutropenia	36	11	83	66	69	53	46	27
Diarrhea	19	0	24	0	29	<1	86	13
Dose reductions due to AE	8		34		33		43	
Drug discontinuation due to AE	3		4		9		16	

No head-to-head trials have been conducted among these medicines. Definitive conclusions cannot be drawn across results from different clinical studies.

Available therapies in this setting: ORR <10%, mPFS 3.8 months²



3.3 CDK4/6抑制剂仍存迭代研发空间

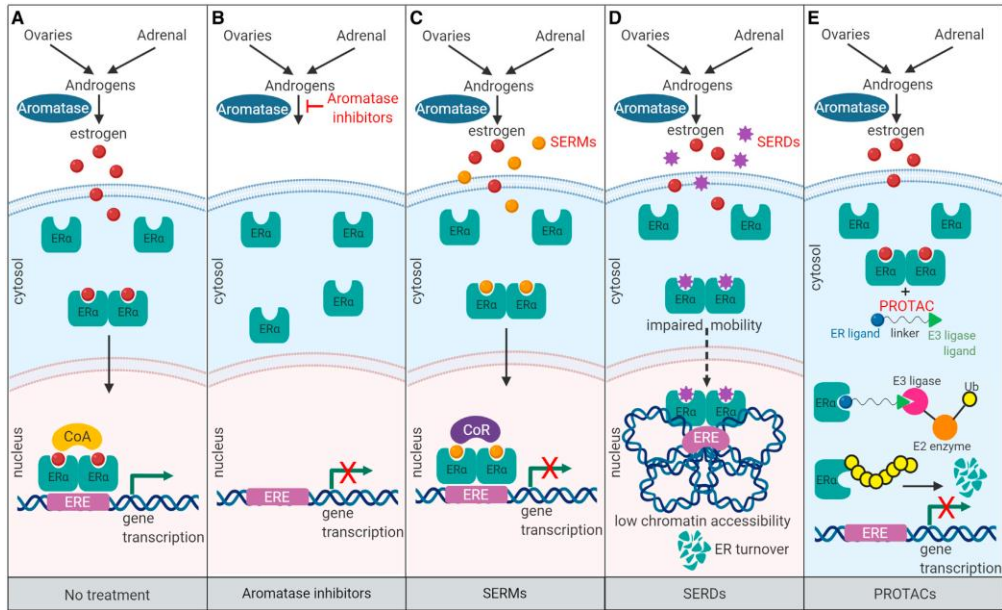
- 目前辉瑞的CDK4抑制剂Atirmociclib已进入三期临床阶段，中国企业方面，恒瑞医药和百济神州均已布局同类产品。

全球下一代CDK抑制剂在研格局				
药物名称	企业名称	靶点	研发进展	
			全球阶段	中国阶段
CDK4抑制剂				
PF-07220060	Pfizer	CDK4	III期临床	III期临床
BGB-43395	百济神州	CDK4	II期临床	申报临床
HRS-6209	恒瑞医药	CDK4	II期临床	II期临床
CDK2抑制剂				
tagtociclib	Pfizer	CDK2	II期临床	III期临床
ARTS-021	安锐生物/Avenzo	CDK2	II期临床	申报临床
AZD8421	阿斯利康	CDK2	III期临床	临床前
BLU-222	Blueprint Medicines	CDK2	III期临床	临床前
INX-315	Incyclix Bio	CDK2	III期临床	临床前
INCB0123667	Incyte	CDK2	II期临床	临床前
CDK2/4/6抑制剂				
ebvaciclib	Pfizer	CDK2/4/6	II期临床	临床前
NUV-422	Nuvation Bio	CDK2/4/6	III期临床	临床前
PF-07224826	Pfizer	CDK2/4/6	II期临床	临床前
RGT-419B	锐格医药	CDK2/4/6	II期临床	II期临床
TYK-00540	同源康	CDK2/4/6	II期临床	II期临床
WXWH0240	辰欣药业	CDK2/4/6	II期临床	II期临床

3.4 内分泌疗法：主流产品已过专利期，三大品类互补替代

- 目前已获批内分泌疗法主要包括1) 选择性雌激素受体调节剂(SERM)、2) 芳香化酶抑制剂(AI)、3) 选择性雌激素受体下调剂(SERD)三类。
- 选择性雌激素受体调节剂(SERM)：包括他莫昔芬等药物，与雌激素受体(ER)结合并抑制其转录活性。SERM类药物是应用历史最长的内分泌疗法药物。
- 芳香化酶抑制剂(AI)：包括非甾体类AI（来曲唑、阿那曲唑）与甾体类AI（依西美坦），抑制肾上腺部位雌激素合成，单药仅对绝经后患者有效。AI类药物治疗效果优于SERM类药物，已在晚期患者中形成对他莫昔芬的替代。
- 选择性雌激素受体下调剂(SERD)：包括氟维司群和口服SERD类药物。SERD与ER结合并抑制其进入细胞核，损坏染色质的正常构象，最终导致ER被降解。氟维司群有效性优于AI，已在晚期患者中形成对他莫昔芬的替代，但需肌注给药较为不便，并未形成对AI的替代。口服SERD研发一波三折，目前获批二线治疗。
- 除口服SERD外，目前已获批的激素疗法药物专利均已过期。

各类内分泌疗法机制对比



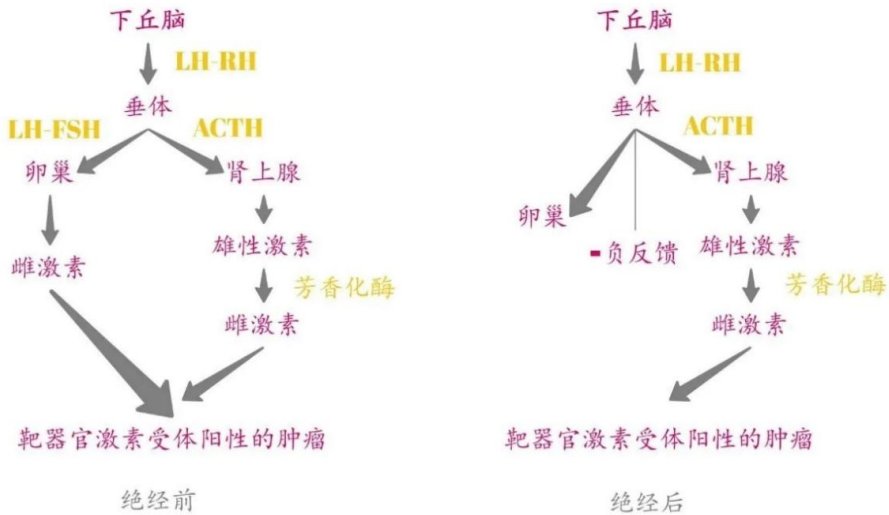
类别		通用名	给药方式		上市时间	绝经前	绝经后	获批适应症			原研企业	国内仿制药 获批数量	集采情况	国家医保
								新辅助治疗	辅助治疗	晚期解救				
选择性雌激素受体调节剂 (SERM)		他莫昔芬Tamocifen	口服	美国	1977	√	√		√	√	阿斯利康	14	/	是
				中国	2003	√	√		√	√				
		托瑞米芬Toremifene	口服	美国	1997		√			√	Orion Corporation	1	/	是
				中国	2002		√			√				
芳香化酶抑制剂 (AI)	甾体	依西美坦exemestane	口服	美国	1999		√		√	√	辉瑞	8	/	是
				中国	2002		√		√	√				
	非甾体	阿那曲唑anastrozole	口服	美国	2000		√		√	√	阿斯利康	9	第三批	是
			中国	2001		√		√	√					
		来曲唑letrozole	口服	美国	1997	联用CDK4/6i	√		√	√	诺华	12	第三批	是
		中国	1999		√		√	√						
选择性雌激素受体下调剂 (SERD)		氟维司群fulvestrant	肌肉注射	美国	2002	联用CDK4/6i	√			√	阿斯利康	7	/	是
				中国	2010		√			√				
		艾拉司群elacestrant	口服	美国	2023		√			√	Radius Health	无	/	/
				中国	未获批		√			√				

3.4 内分泌疗法：主流产品已过专利期，三大品类互补替代

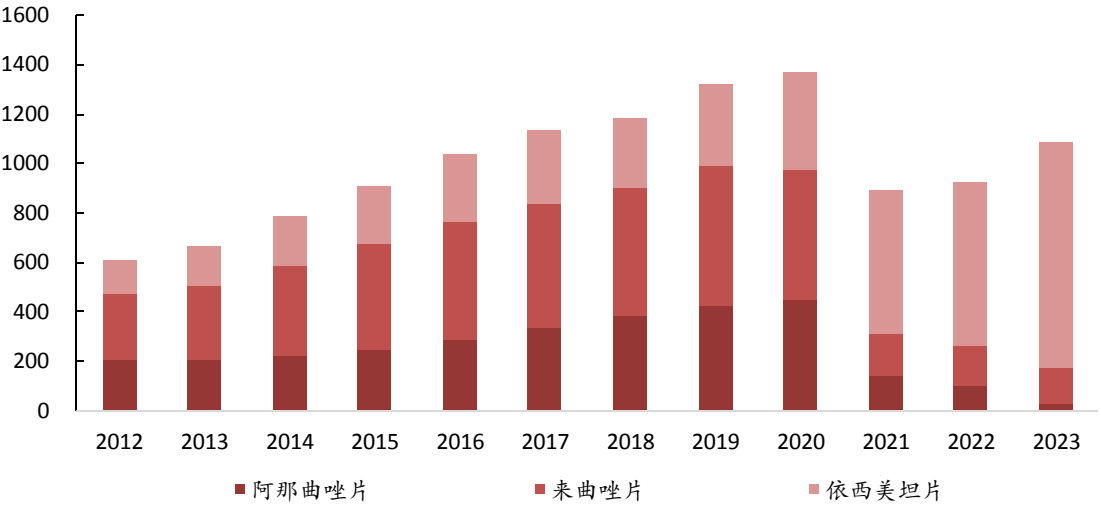
AI类药物临床应用广泛，绝经前患者需联合OFS

- AI类药物主要通过抑制肾上腺皮质的芳香化酶从而抑制肾上腺部位雌激素合成，因此其单药仅对绝经后患者有效，而对绝经前患者需要联用卵巢功能抑制（OFS）药物。
- 乳腺癌卵巢功能抑制(OFS)包括卵巢切除术、卵巢放疗和药物去势三种方法，其中药物去势已逐渐成为患者首选。戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林等均获相关专家共识推荐，尽管曲普瑞林原研药在中美均未批准乳腺癌OFS适应症。
- AI类药物的适应症：尽管来曲唑、阿那曲唑、依西美坦等药物的获批适应症各不相同，但基于多项临床试验数据支持，NCCN、CSCO指南均推荐将AI类药物用于HR+/HER2-乳腺癌患者的早期新辅助、辅助、晚期一线、二线等各阶段治疗。
- 从药物治疗效果来看，对于晚期绝经后患者，AI类药物均已通过头对头临床证明其疗效优于SERM类药物。因此SERM类药物在这一群体已被AI类药物替代。

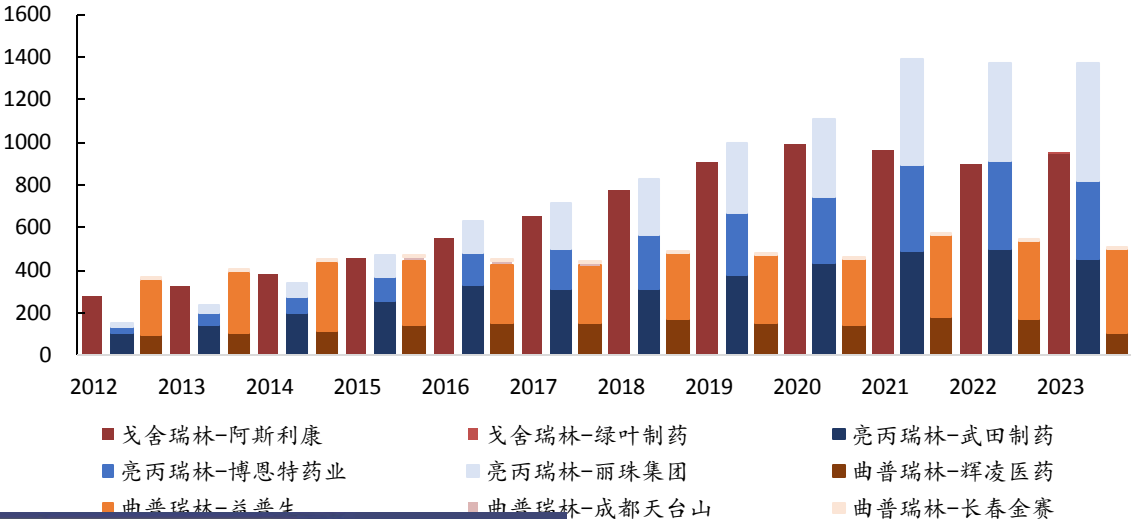
雌激素合成途径



AI类药物PDB样本医院销售额（百万元）



OFS类药物PDB样本医院销售额（百万元）



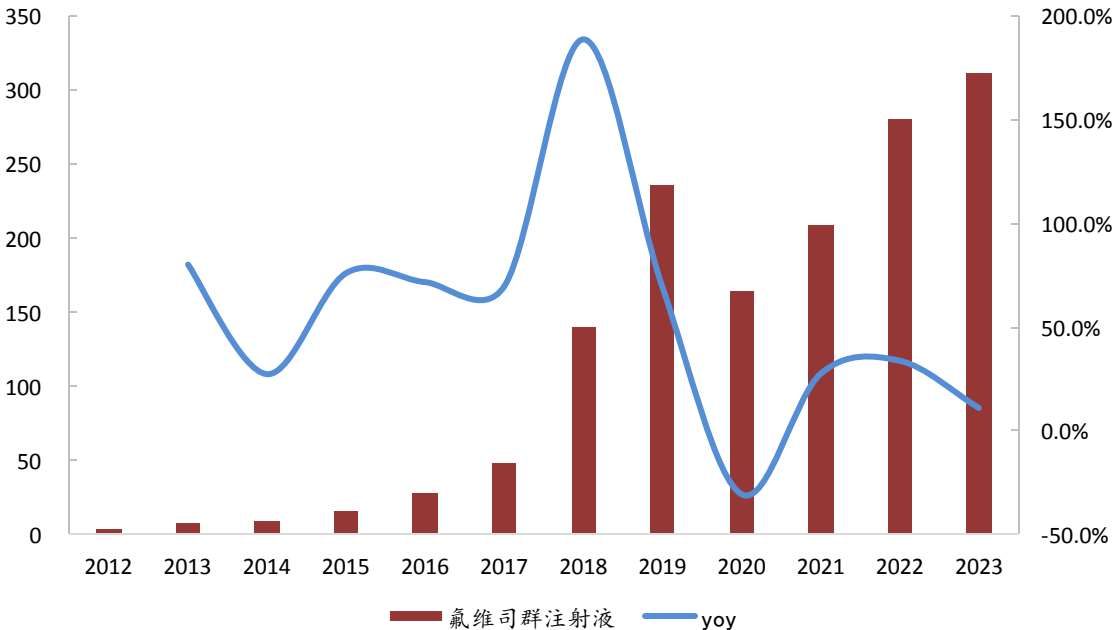
数据来源：PDB，西南证券整理 注：OFS：卵巢功能抑制，LH-

3.4 内分泌疗法：主流产品已过专利期，三大品类互补替代

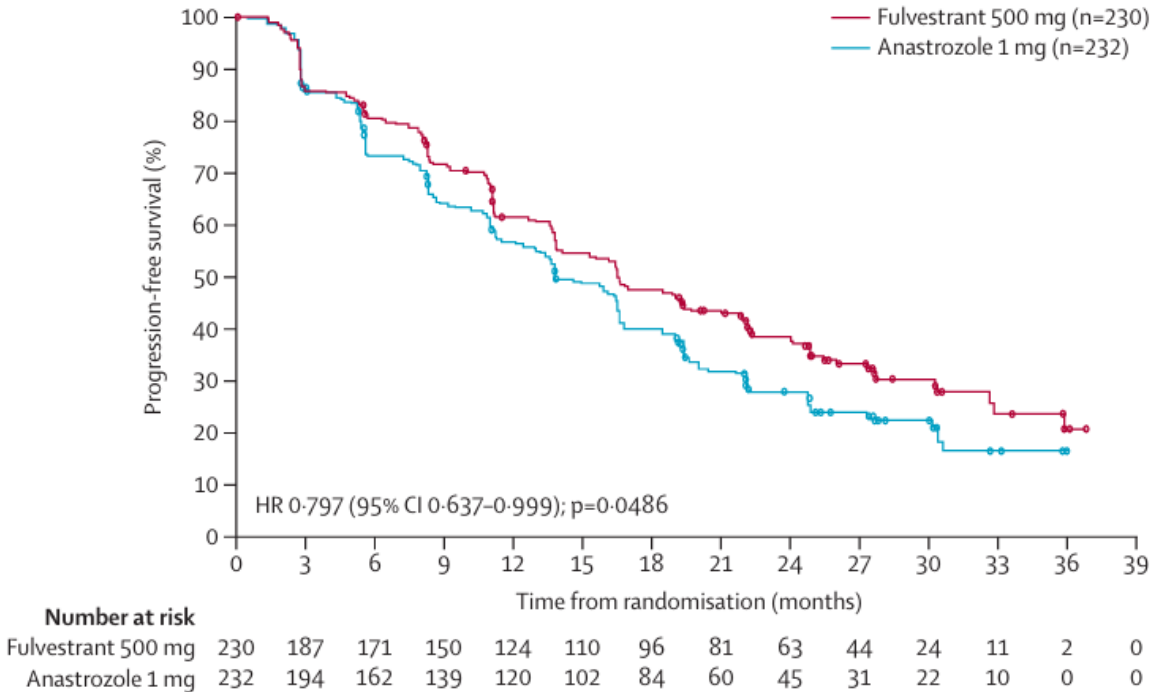
氟维司群美中不足

- 氟维司群是首款获批上市的SERD药物。2023年样本医院氟维司群销售额约3.1亿元，同比增长11%。
- 在FALCON研究中，针对在未经内分泌治疗的晚期HR+/HER2-乳腺癌患者中，氟维司群较AI类药物可显著延长PFS（16.6个月 vs 13.8个月，HR=0.797）。
- 然而氟维司群需肌注给药较为不便，因此其在临床应用上未能全面替代AI类药物。

氟维司群PDB样本医院销售额（百万元）



氟维司群头对头阿那曲唑临床试验结果





3.5.1 下一代内分泌疗法：口服SERD几家欢喜几家愁

氟维司群需肌注给药，为众多药企布局口服剂型留下空间。目前艾拉司群已获批用于治疗ESR1突变的ER+/HER2-晚期乳腺癌二线治疗，阿斯利康的camizestrant也在二期临床取得积极结果。然而罗氏和赛诺菲的同类药物均遭遇临床试验失利。

全球部分在研口服SERD

药品名称	研发机构	全球阶段	中国阶段	给药方式
氟维司群	阿斯利康	批准上市	批准上市	肌肉注射
艾拉司群	赛生药业/Radius Health	批准上市	临床前	口服
amcenestrant	赛诺菲	III期临床	III期临床	口服
camizestrant	阿斯利康	III期临床	III期临床	口服
giredestrant	罗氏	III期临床	III期临床	口服
imlunestrant	礼来	III期临床	III期临床	口服
palazestrant	Olema Pharmaceuticals	III期临床	临床前	口服
taragarestrant	益方生物	III期临床	III期临床	口服
HRS-8080	恒瑞医药	I/II期临床	I/II期临床	口服
DZD3969	阿斯利康、迪哲医药	I期临床	临床前	口服
SIM0270	先声药业	I期临床	I期临床	口服
ASN-1901	亚虹医药	临床前	临床前	/

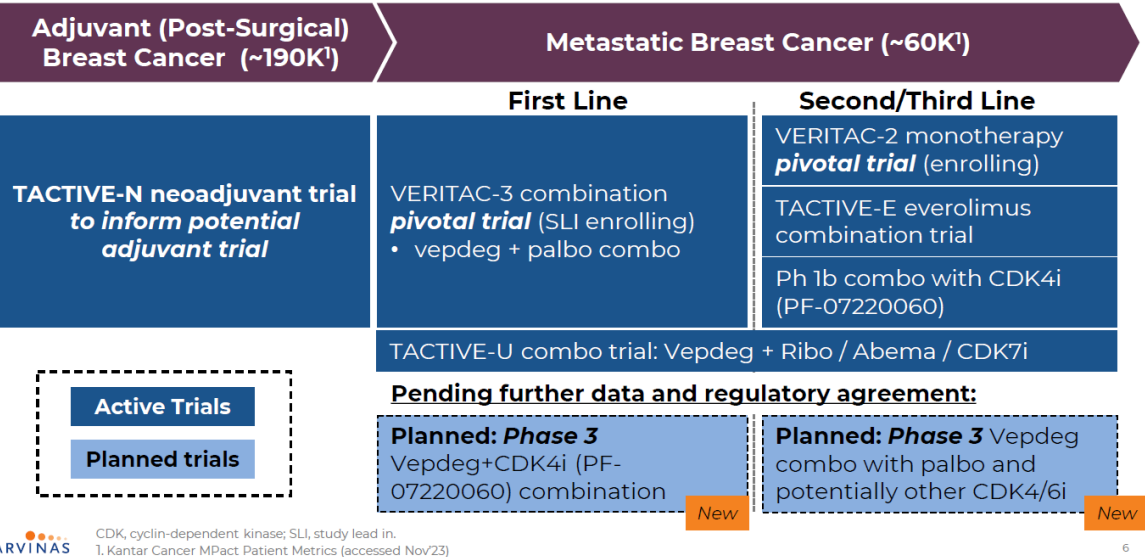
部分口服SERD临床数据对比（晚期HR+乳腺癌）

药物名称	艾拉司群	camizestrant	giredestrant
企业	赛生药业/Radius Health	阿斯利康	罗氏
试验名称	EMERALD	SERENA-2	acelERA BC
分期	3期	2期	2期
首次文献发表时间	2022年	2023年	2022年
适应症	HR+乳腺癌， 晚期二-四线	HR+乳腺癌绝经后患者 晚期二-三线	HR+乳腺癌绝经后患者 晚期二-三线
患者基线	前线CDK4/6i治疗比例：100% vs 100% 前线化疗比例：20% vs 24% 前线2种内分泌治疗比例：46% vs 41% 30%的患者前线使用了氟维司群	前线CDK4/6i治疗比例：50% 前线未使用过氟维司群	三线患者比例：28% 前线使用过氟维司群
实验方案	艾拉司群 vs 氟维司群/AI	C 75mg vs C150mg vs 氟维司群	giredestrant vs 氟维司群/AI
入组人数	239 vs 238	74 vs 73 vs 73	151 vs 152
ORR	/	/	13% vs 7%
mPFS（月）	12个月PFS率：22.3% vs 9.4%	7.2 vs 7.7 vs 3.7	全部人群
	HR=0.70	HR=0.58/0.67	HR=0.81
	ESR1突变人群12个月PFS率：27% vs 8%	ESR1突变人群： 6.3 vs 9.2 vs 2.2	ESR1突变人群
mOS（月）	HR=0.55	HR=0.33/0.55	HR=0.60，P value=0.18
	12个月OS率：79% vs 73%	/	/
	HR=0.75，P value =0.08		
安全性数据	ESR1突变人群12个月OS率：83% vs 74%	3级以上不良事件率：12% vs 22% vs 14% 不良事件导致的停药率：3% vs 0% vs 0%	3级以上不良事件率：18% vs 13% 不良事件导致的停药率：1% vs 2%
	HR=0.59，P value =0.03		
	3级以上不良事件率：29% vs 23%		
安全性数据	不良事件导致的停药率：6% vs 4%		

数据来源：各公司官网，JCO，AACR，ESMO，，西南证券整理

3.5.2 下一代内分泌疗法：PROTAC云开月初明

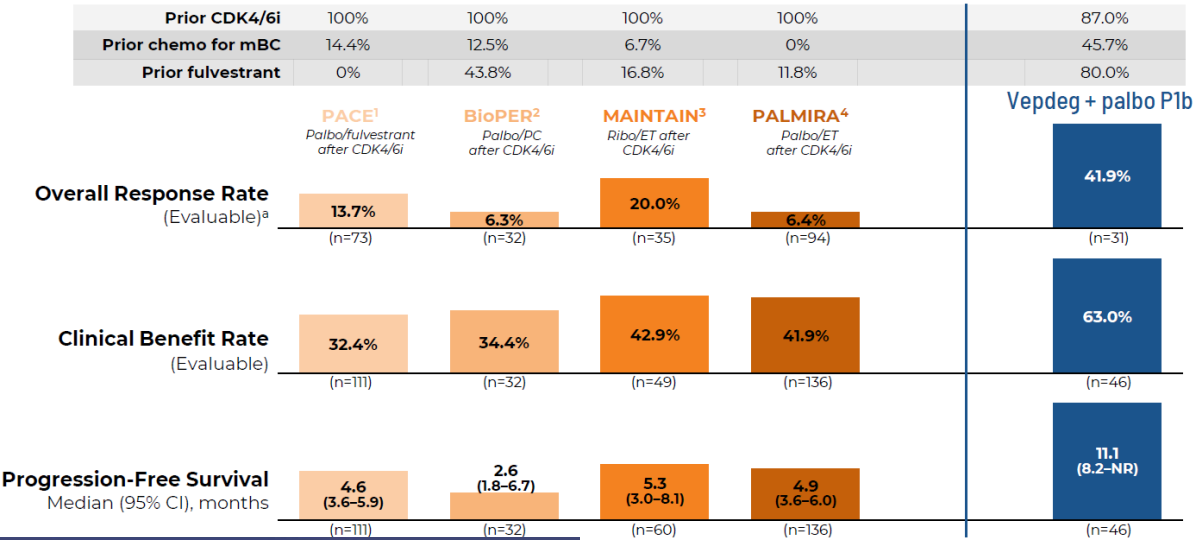
- ER PROTAC药物已在末线展现出强大疗效。2023年SABCS大会，ARVINAS/辉瑞披露了其靶向ER的PROTAC药物ARV-471联合哌博西利在末线患者的临床数据，该联用疗法在末线患者展现出相对过往治疗方案ORR和PFS翻倍的优势。
- 辉瑞和ARVINAS正在快速推进两线关键临床，包括晚期HR+阳性乳腺癌的一线联合治疗及二线单药治疗。



ARV-471+哌博西利 1b期临床患者基线

Baseline characteristics			
Characteristic	Total (N=46)	Characteristic	Total (N=46)
Sex, n (%)		Baseline <i>ESR1</i> status, n (%) ^a	
Female	45 (98)	Mutant	29 (63)
Median age, y (range)	62 (29–78)	Wild-type	15 (33)
ECOG PS, n (%) ^a		Median no. of prior regimens (range)	
0	32 (70)	Any setting	4 (1–11)
1	14 (30)	Metastatic setting	3 (0–7)
Visceral disease, n (%)	33 (72)	Type of prior therapy, n (%)	
Sites of metastasis, n (%)		CDK4/6 inhibitor	40 (87)
Bone	34 (74)	Palbociclib	36 (78)
Liver	22 (48)	Aromatase inhibitor	44 (96)
Lung	14 (30)	Fulvestrant	37 (80)
Other	7 (15)	Chemotherapy	
		Any setting	35 (76)
		Metastatic setting	21 (46)

ARV-471+哌博西利 1b期临床数据横向对比





3.6 ADC药物后线治疗HR+/HER-2-乳腺癌效果突出

HR+乳腺癌后线ADC药物：德曲妥珠单抗疗效突出，竞争格局仍在动态变化

- 目前HER-2 ADC、Trop2 ADC均已获批用于治疗后线HR阳性HER-2阴性乳腺癌。从临床数据来看，德曲妥珠单抗治疗效果突出。
- 德曲妥珠单抗目前仅获批用于HER2中低(HER2 low)表达人群，其在HER2极低表达(HER2 ultra low)人群的注册临床数据尚待进一步公布。
- 此外目前仍有多款创新靶点ADC正处于早期临床开发阶段，该适应症未来竞争格局仍有赖于进一步的临床数据披露。

药物名称	德曲妥珠单抗/Trastuzumab Deruxtecan	SKB264	戈沙妥珠单抗	Datopotamab Deruxtecan	Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd)	BL-B01D1
靶点	HER-2	Trop2	Trop2	Trop2	HER3	EGFR/HER3
研发公司	第一三共/AZ	科伦博泰	吉利德	第一三共/AZ	第一三共/默沙东	百利天恒
试验名称	DESTINY-Breast04 (HR+队列)		TROPiCS-02	TROPION-Breast01	U31402-A-J101	
数据发布时间	2022年	2023年	2022年	2023年	2023年	2023年
分期	III期	II期	III期	III期	II期	I期
入组人群	三线及以上晚期HR+乳腺癌患者，前线中位接受3线治疗，前线内分泌疗法使用比例100%，前线CDK4/6i治疗比例70%，前线化疗比例100%	三线及以上晚期HR+乳腺癌患者，前线内分泌疗法使用比例79%，前线CDK4/6i治疗比例65.8%，前线化疗比例100%	三线及以上晚期HR+乳腺癌患者，内脏转移比例95%，前线中位接受3线治疗，前线CDK4/6i治疗比例88%，前线内分泌疗法使用比例86%，前线化疗使用比例100%	三线及以上晚期HR+乳腺癌患者	二线及以上晚期HR+乳腺癌患者，前线中位接受5线治疗	四线及以上HR+乳腺癌患者，前线中位接受4线治疗
试验方案	德曲妥珠单抗 vs 化疗	SKB264	戈沙妥珠单抗 vs 化疗	Datopotamab Deruxtecan vs 化疗	Patritumab Deruxtecan	BL-B01D1
患者人数	331 vs 163	41	272 vs 271	365 vs 367	113	9
ORR	52.6% vs 16.3%	36.8%	21% vs 14%	36.9% vs 22.9%	30.1%	33.3%
mPFS (月)	10.1 vs 5.4 HR= 0.51	11.1	5.5 vs 4 HR= 0.66	6.9 vs 4.9 HR= 0.64	7.4	/
mOS (月)	23.9 vs 17.5 HR= 0.64	/	13.9 vs 12.3 HR= 0.84	HR= 0.84	14.6	/
安全性数据	3级以上不良事件率：52.6% vs 67.4%，主要为血液学和胃肠道不良反应； 实验组间质性肺病发生率：12.1%； 不良事件导致的停药率为16% vs 8%	3级以上不良事件率：48.8% 3级以上中性粒细胞减少:36.6% 不良事件导致停药率：17.1%	3级以上中性粒细胞减少:51%vs 38% 任何级别腹泻发生率：57% vs 14% 不良事件导致的停药率：6% vs 4%	3级以上不良事件率为20.8% vs 44.7%， 不良事件导致的停药率：23.1% vs 32.2%	3级以上不良事件率：71.4%，主要为血液学和胃肠道不良反应；间质性肺病发生率:6.6%，不良事件导致的停药率9.9%	3级以上中性粒细胞减少:33% 任何级别腹泻发生率：12% 任何级别呕吐发生率：38% 未观察到ILD发生

数据来源：医药魔方，科伦博泰招股书，西南证券整理

3.7 PI3K/AKT/mTOR通路：乳腺癌适应症开发难度大，AKT抑制剂安全性更优

- 阿培利司和依维莫司分别于2019年、2012年获美国批准用于治疗乳腺癌。目前尚无其他同靶点药物获批乳腺癌适应症。
- 2023年，全球首款AKT抑制剂获批用于治疗PIK3CA/AKT1/PTEN基因突变的HR+/ HER-2-乳腺癌。根据其注册临床CAPItello-291研究，PI3KCA、AKT、PTEN基因突变的概率分别约为30%、5%、5%。
- 目前卡匹色替已于2023年10月在我国申报NDA，国内企业中，仅有来凯医药、正大天晴的AKT抑制剂研发进入临床研发阶段。

HR+乳腺癌PI3K/AKT/mTOR通路药物

PI3Kα抑制剂在研产品（HR+乳腺癌适应症）

药品名称	靶点	研发机构	全球阶段	中国阶段	FDA获批适应症	美国获批时间	中国获批时间
阿培利司/Alpelisib	PI3Kα	Novartis	批准上市	III期临床	联用氟维司群，PIK3CA基因突变的HR+/HER-2-乳腺癌，晚期二线	2019年	/
inavolisib	PI3Kα	Genentech(Roche)	III期临床	III期临床		/	/
taselisib	PI3Kα	Roche	III期临床	III期临床			
JS105	PI3Kα	润佳医药;君实生物	I/II期临床	I/II期临床			
HS-10352	PI3Kα	翰森制药	I期临床	I期临床			
RLY-2608	PI3Kα H1047X	Relay Therapeutics; DESRES	I期临床	临床前			
RLY-5836	PI3Kα H1047X	Relay Therapeutics	I期临床	临床前			

Akt抑制剂在研产品（HR+乳腺癌适应症）

药品名称	靶点	研发机构	全球阶段	中国阶段	获批适应症	美国获批时间	中国获批时间
卡匹色替/Capivasertib	Akt-3/2/1	AstraZeneca	批准上市	申请上市	联用氟维司群，PIK3CA/AKT1/PTEN基因突变的HR+/ HER-2-乳腺癌，晚期二线，或辅助治疗后12个月内复发	2023年	2023年10月申报NDA
ipatasertib	Akt	Array BioPharma (Pfizer)	III期临床	III期临床			
afuresertib	Akt	来凯医药	II期临床	II期临床			
NTQ1062	Akt	正大天晴	I/III期临床	I期临床			

mTOR抑制剂在研产品（HR+乳腺癌适应症）

药品名称	靶点	研发机构	全球阶段	中国阶段	获批适应症	美国获批时间	中国获批时间
依维莫司/Everolimus	mTOR	诺华	批准上市	批准上市	联用依西美坦，HR+/HER-2-乳腺癌，晚期二线(AI抑制剂耐药后)	2009年，2012年批准乳腺癌适应症	2013年，2022年批准乳腺癌适应症
依维莫司仿制药	mTOR	正大天晴		批准上市			



3.7 PI3K/AKT/mTOR通路：乳腺癌适应症开发难度大，AKT抑制剂安全性更优

AKT抑制剂安全性优于PI3Kα抑制剂，mTOR抑制剂有效性不足

- 从临床数据来看，阿培利司联用氟维司群安全性较差，AKT抑制剂卡匹色替联用氟维司群安全性更佳。依维莫司临床有效性不足。

药物名称	阿培利司/Alpelisib	卡匹色替/Capivasertib	依维莫司/Everolimus	Afuresertib/ LAE-002
靶点	PI3Kα	AKT	mTOR	AKT
企业	诺华	阿斯利康	诺华	来凯医药
试验名称	SOLAR-1	CAPitello-291	BOLERO-2	LAE205 INT3101
分期	3期	3期	3期	1b/3
首次文献发表时间	2019年	2023年	2012年	
入组标准	晚期HR+/HER-2-乳腺癌，绝经后患者	晚期HR+/HER-2-乳腺癌，包括绝经前、围绝经期、绝经后患者	晚期HR+/HER-2-乳腺癌，包括绝经前、围绝经期、绝经后患者	晚期HR+/HER-2-乳腺癌
	晚期二线 (内脏转移比例约60%，约5-7%患者使用过CDK4/6i，二线患者占比30%-40%)	晚期二线 (内脏转移比例约70%，约70%患者使用过CDK4/6i，二线患者占比60%-70%)	晚期二线 (内脏转移比例约56%，二线患者占比15%-20%)	晚期二线 (约70%患者使用过CDK4/6i，二线患者占比80%)
实验方案	Alpelisib+氟维司群 vs 安慰剂+氟维司群	Capivasertib+氟维司群 vs 安慰剂+氟维司群	依维莫司+依西美坦 vs 安慰剂+依西美坦	Afuresertib+氟维司群
入组人数	PIK3CA突变人群：169 vs 172 无PIK3CA突变人群：115 vs 116	全部人群：355 vs 353 AKT通路异常人群：155 vs 134	全部人群：485 vs 239	20，其中AKT通路异常11人
ORR	BoR： PIK3CA突变人群：26.6% vs 12.8%	全部人群：22.9% vs 12.2% AKT通路异常人群：28.8% vs 9.7%	全部人群：9.5% vs 0.4%	全部人群：30% AKT通路异常人群：45.4%
mPFS (月)	PIK3CA突变人群：11 vs 5.7，HR=0.65 无PIK3CA突变人群：7.4 vs 5.6,HR=0.85	全部人群：7.2 vs 3.6，HR=0.6 AKT通路异常人群：7.3 vs 3.1，HR=0.5	全部人群：6.9 vs 2.8，HR=0.43	7.3
mOS (月)	PIK3CA突变人群：39.3 vs 31.4， HR=0.86	18个月OS率 全部人群：73.9% vs 65%，HR=0.74 AKT通路异常人群：73.2% vs 62.9%， HR=0.69	31 vs 26.6 HR = 0.89	/
安全性数据	3级以上不良事件率：76% vs 35.5% 3级以上高血糖：36.6% vs 0.6% 3级以上腹泻：6.7% vs 0.3% 3级以上皮疹：9.9% vs 0.3% 不良事件导致的停药率：25% vs 4.2%	3级以上不良事件率：41.7% vs 15.5% 3级以上腹泻：9.3% vs 0.3% 3级以上皮疹：12.1% vs 0% 不良事件导致的停药率：13% vs 2.3%	严重不良事件发生率：23% vs 12% 3级以上口腔炎：8% vs 1% 3级以上皮疹：1% vs 0% 不良事件导致的停药率：19% vs 4%	7例受试者发生3级不良事件，包括腹泻、咽炎、ALT/AST升高、γ-GGT升高、血肌酸磷酸激酶升高，白细胞计数降低和皮疹。



1 乳腺癌：全球第一大瘤种，基因分型决定治疗路径



2 HER2阳性乳腺癌：HER2 ADC旭日初升



3 HR+乳腺癌：CDK4/6i前线问鼎，后线药物日新月异



4 三阴性乳腺癌：ADC开发热点领域，Trop2 ADC率先破局



4.1 三阴性乳腺癌：恶性程度高，靶向药物开发难度大

- 三阴性乳腺癌（TNBC）即缺乏HER-2、ER、PR三类受体表达的乳腺癌亚型，该类肿瘤的的始发年龄更低、肿瘤多处于更晚期阶段、复发概率更高、死亡率更高。
- 目前医学界普遍认同三阴性乳腺癌实际上是许多种异质性极大的乳腺癌的集合，但医学界尚无针对三阴性乳腺癌的统一分类诊断标准。Lehmann等人在2011年提出的分型方法是目前医学界探索进一步分型诊断的基础，该方法初步指出不同类型的三阴性乳腺癌各自异常的基因。然而上述分型仍无法指导临床诊断和用药，分型标准的复杂和模糊性，也成为开发针对性靶向药物的障碍。

三阴性乳腺癌 vs 其他乳腺癌		
	三阴性乳腺癌	其他类型乳腺癌
平均诊断年龄	57.7	53
平均肿瘤直径（cm）	2.1	3
分期比例		
I	20%	10%
II	52%	24%
III	28%	66%
复发概率	33.90%	22.40%
平均复发时间	2.4年	5年
5年生存率	30%	56%

三阴性乳腺癌Lehmann分型		
类型	中文名称	特征
BL1型	基底样-1型	DNA损伤和细胞周期调节相关基因异常，如TP53突变、CDK6扩增、BRCA2缺失、PTEN缺失
BL2型	基底样-2型	生长因子通路和代谢通路大量激活，对紫衫类化疗药物敏感
IM型	免疫调节型	免疫细胞和细胞因子通路基因高表达
M型	间充质型	细胞迁移、分化、上皮-间充质转化相关基因高表达
MSI型	间质干细胞型	细胞迁移、分化、上皮-间充质转化相关基因高表达，同时血管新生、干细胞相关基因高表达，claudin蛋白表达下调
LAR型	雄激素受体型	雄激素受体（AR）高表达

4.2 三阴性乳腺癌：一线疗法获益有限，临床亟需更好治疗选择

目前我国三阴性乳腺癌治疗仍以化疗为主。从海外来看，近年PD-(L)1单抗和PARP抑制剂均获批用于一线治疗，但整体疗效仍然有限。

三阴性乳腺癌药物市场准入概览							
通用名	商品名	企业名称	TNBC适应症 美国上市时间	美国TNBC适应症详细描述	中国上市时间	国家医保	2022年 全球销售额
帕博利珠单抗	可瑞达 Keytruda	默沙东	2020-加速批准 2021-正式批准	CPS>10： 1)联用化疗治疗一线晚期患者 2)联合化疗用于新辅助/辅助	2018年	否	209亿美元
奥拉帕利	立普卓 Lynparza	阿斯利康	2018年	此前接受过化疗的、gBRCA基因突变患者	2018年	纳入医保，但未纳入乳腺癌适应症	26亿美元
			2022年	此前接受过化疗的、gBRCA基因突变患者的辅助治疗			
他拉唑帕利	Talzenna	辉瑞	2018年	gBRCA基因突变晚期患者	NDA阶段	/	/
戈沙妥珠单抗	拓达维 Trodelvy	吉列德	2020年	晚期二线	2022年	否	7亿美元
德曲妥珠单抗	Enhertu 优赫德	第一三共/ 阿斯利康	2022年	HER-2低表达，晚期二线	2023年	否	17亿美元



4.3 后线三阴性乳腺癌：Trop2 ADC价值明确，多个创新靶点ADC处于早期阶段

- Trop2 ADC、HER2 ADC分别已有产品获批上市，其临床价值已受到相关指南推荐认可。
- HER3、LIV-1、B7-H4、EGFR/HER3等多个靶点的ADC初步显示治疗潜力，仍需进一步临床验证。

晚期末线三阴性乳腺癌ADC药物临床数据对比

产品	戈沙妥珠单抗	德曲妥珠单抗	Dato-DXd	SKB264	HER3-DXd	Ladiratuzumab vedotin	HS-20089	伦康依隆妥单抗
靶点	Trop2	HER2	Trop2	Trop2	HER3	LIV-1	B7-H4	EGFR/HER3
公司名称	吉列德	第一三共/阿斯利康	第一三共/阿斯利康	科伦博泰/默沙东	第一三共/默沙东	Seagen(辉瑞)/默沙东	翰森制药/GSK	百利天恒/BMS
药物总体开发阶段	已上市	已上市	申报上市	申报上市	申报上市	II期临床	II期临床	III期临床
TNBC开发进度	已上市	已上市	III期临床	申报上市	II期临床	II期临床	I期临床	I期临床
最新临床数据	III期临床	III期	I期临床	III期临床	II期临床	II期临床	I期临床	I期临床
地区	海外	全球	海外	中国	海外	海外	中国	中国
治疗方式	单药 vs 化疗	单药 vs 化疗	单药	单药 vs 化疗	单药	单药	单药	单药
患者人数	235 vs 233	40 vs 18，HER2 low HR-	12	130 vs 133	53 (HER3高表达)	29	16	11
前线治疗药物	前线中位接受3L治疗（含新辅助和晚期治疗），25%-30%的患者接受过PD-1单抗治疗，46%的患者发生肺转移，42%的患者发生肝转移	前线中位接受晚期阶段1/2L治疗	前线中位接受3L转移阶段治疗，以下数据剔除前线接受Trodelvy治疗的患者	前线至少接受两线治疗(其中至少一线为晚期全身治疗)，其中26%接受PD-1单抗，48%接受晚期三线以上化疗治疗	前线中位接受晚期阶段2L治疗，肺转移比例约47%，肝转移比例约34%	/	/	/
治疗线数	中位3L	2/3L	中位4L	3L+	中位3L	中位2L	/	中位3L
ORR	35% vs 5%	50% vs 17%	44%	44% vs 13%	23%	28%	37.5%，高剂量组为41.7%	46%
mPFS (月)	5.6 vs 1.7 HR=0.41	8.5 vs 2.9	7.3	5.7 vs 2.3 HR =0.31	5.5	/	/	/
mOS (月)	12.1 vs 6.7 HR=0.48	18.2 vs 9.9	14.3	HR=0.53	14.6	/	/	/

数据来源：NEJM, Annals of Oncology, JCO, 西南证券整理



4.4 一线三阴性乳腺癌：Trop2 ADC率先突破

- 从全球Trop2 ADC的临床布局来看，未来Trop2 ADC有较大希望应用于一线TNBC治疗，包括1）单药治疗PD-L1阴性患者，2）联用IO治疗PD-L1阳性患者。

晚期一线三阴性乳腺癌临床数据对比：Trop2 ADC + IO vs IO

药物名称	SKB264	Datopotamab Deruxtecan	Keytruda	
靶点	Trop2	Trop2	PD-1	
研发公司	科伦博泰	第一三共/AZ	默沙东	
适应症	三阴乳腺癌	三阴乳腺癌	三阴乳腺癌	
分期及起止时间	II期	I / II期	III期	
治疗线数	一线	一线	一线	
试验方案	SKB264+A167	DS1062+度伐利尤单抗	Keytruda+化疗	安慰剂+化疗
患者人数	7 (计划入组95人)	62	566	281
ORR	85.70%	79%	CPS≥10 : 52.7% CPS≥1 : 44.9%	CPS≥10 : 40.8% CPS≥1 : 38.9%
mPFS	/	13.8	CPS ≥10 : 9.7months CPS ≥ 1 : 7.6months	CPS ≥10 : 5.6months CPS ≥ 1 : 5.6months
mOS	/	/	CPS≥10 : 23 months CPS≥1 : 17.6 months	CPS≥10 : 16.1 months CPS≥1 : 16 months
AE发生率	/	间质性肺病发生率：5%	AE : 96.3%	AE : 95%
三级以上AE发生率	/	/	68%	67%

西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司评级	买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上
	持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间
	中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间
行业评级	卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下
	强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上
	跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间
	弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或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或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。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、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。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，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附

西南证券研究发展中心**上海**

地址：上海市浦东新区陆家嘴21世纪大厦10楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

深圳

地址：深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦22楼

邮编：518038

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼21楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	手机	邮箱	姓名	职务	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理/销售总监	18621310081	jsf@swsc.com.cn	张玉梅	销售经理	18957157330	zyyf@swsc.com.cn
	崔露文	销售副总监	15642960315	clw@swsc.com.cn	魏晓阳	销售经理	15026480118	wxyang@swsc.com.cn
	谭世泽	高级销售经理	13122900886	tsz@swsc.com.cn	欧若诗	销售经理	18223769969	ors@swsc.com.cn
	李煜	高级销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn	李嘉隆	销售经理	15800507223	ljlong@swsc.com.cn
	卞黎旸	高级销售经理	13262983309	bly@swsc.com.cn	龚怡芸	销售经理	13524211935	gongyy@swsc.com.cn
	田婧雯	高级销售经理	18817337408	tjw@swsc.com.cn				
北京	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	王一菲	销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	王宇飞	销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com
	杨薇	资深销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	路漫天	销售经理	18610741553	lmtyf@swsc.com.cn
	姚航	高级销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	马冰竹	销售经理	13126590325	mbz@swsc.com.cn
	张鑫	高级销售经理	15981953220	zhxin@swsc.com.cn				
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn	丁凡	销售经理	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn
	杨新意	广深销售联席负责人	17628609919	yxy@swsc.com.cn	陈紫琳	销售经理	13266723634	chzlyf@swsc.com.cn
	张文锋	高级销售经理	13642639789	zwf@swsc.com.cn	陈韵然	销售经理	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001026	gongzh@swsc.com.cn				