

## 乳腺癌产品梳理

兴业证券经济与金融研究院

分析师：孙媛媛 (S0190515090001) sunyuanyuan@xyzq.com.cn  
徐佳熹 (S0190513080003) xujiaxi@xyzq.com.cn

报告发布日期：2019年11月26日

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南对比
- 乳腺癌靶点和上市产品梳理

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

**风险提示：在研产品获批不及预期及研发失败风险，产品销售不及预期，产品竞争格局变化风险，政策风险**

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南对比
- 乳腺癌靶点和上市产品梳理

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

# 乳腺癌：全球第二高发癌症，女性癌症之首

- 根据GLOBOCAN 2018统计数据显示，**2018年全球乳腺癌新发患者人数为208.9万人**，为发病率第二的癌种，仅次于肺癌。在女性人群中，乳腺癌的发病率则位列第一。中国女性乳腺癌的发病率和死亡率在全球中处于较低水平，但由于我国人口基数庞大，新发病例数和死亡病例数仍在世界范围位居前列，**女性乳腺癌发病例数占全球发病人数的11.2%**，仅次于美国。并且**发病率增速更是以3%位列世界首位**。根据国家癌症中心2019年发布的最新报告，**2015年中国乳腺癌新发患者数为30.4万人**，占全国所有癌症新发病例的7.81%，发病率在总人口中位列第五，女性人口中位列第一。

图1、2018年世界发病率前十癌种的新发患者人数分布图  
(单位：万人)

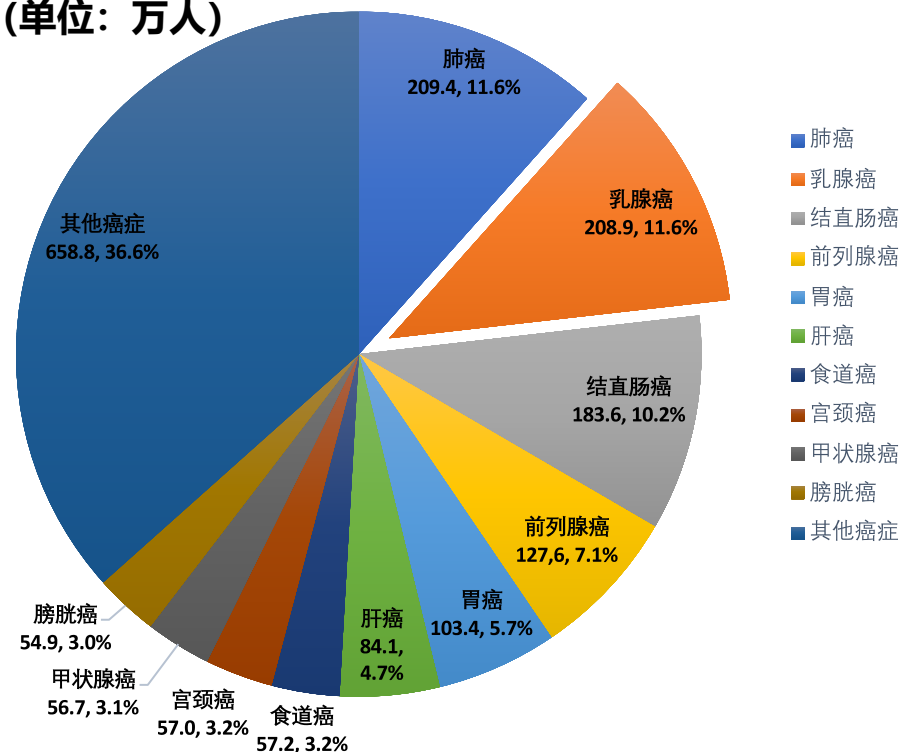


表1、2015年中国癌症发病率前10的癌种

总人群				
排序	癌症部位	发病人数 (万人)	发病率 (1/10 <sup>5</sup> )	占全国癌症新发病例的百分比
1	肺癌	78.7	57.26	20.03%
2	胃癌	40.3	29.31	10.26%
3	结直肠癌	38.8	28.20	9.88%
4	肝癌	37.0	26.92	9.42%
<b>5</b>	<b>乳腺癌*</b>	<b>30.4</b>	<b>45.29</b>	<b>7.81%</b>
6	食管癌	24.6	17.87	6.26%
7	甲状腺癌	20.1	14.60	5.12%
8	宫颈癌	11.1	16.56	2.83%
9	脑部癌症	10.6	7.72	2.70%
10	胰腺癌	9.5	6.92	2.42%

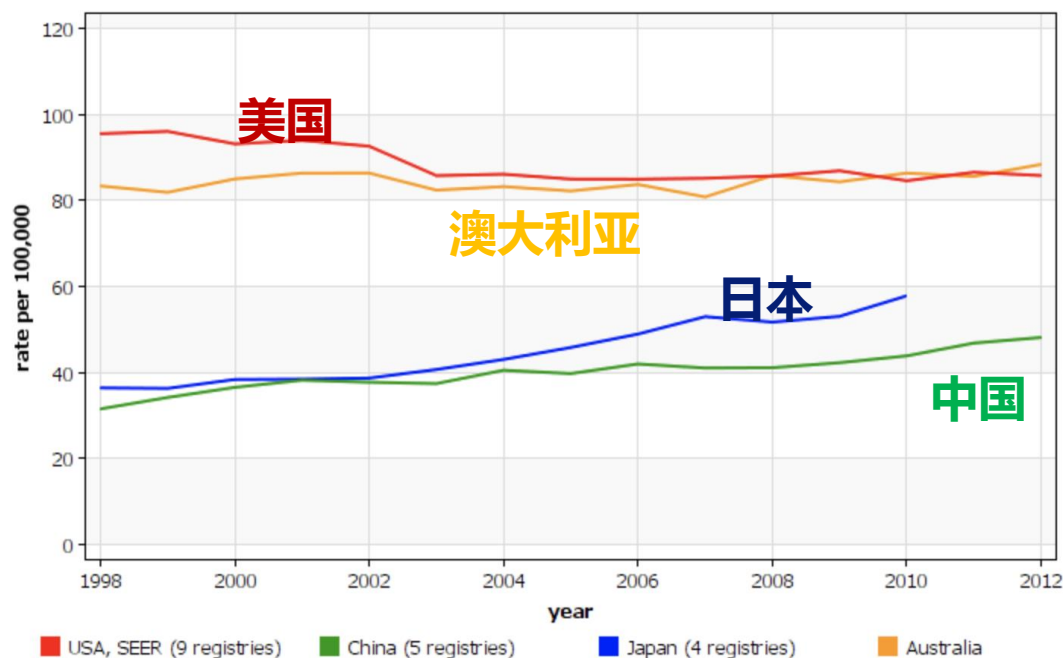
资料来源：CA: a cancer journal for clinicians, 兴业证券经济与金融研究院整理

资料来源：国家癌症中心《2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析》，  
兴业证券经济与金融研究院整理 \*仅包含女性乳腺癌

# 乳腺癌5年生存率高，中国对比国际仍有可提升空间

虽然拥有较高的发病率，但乳腺癌目前是众多癌症中治疗选择较多、预后较好的癌种之一。2018年全球乳腺癌死亡人数为62.67万人，死亡率在所有癌种中排名第五。根据2018年发布的2000-2014年全球癌症生存率变化趋势监测研究报告（CONCORD-3），**中国乳腺癌5年生存率为83.2%**，是中国5年生存率最高的癌种，但仍低于美国(90.2%)、澳大利亚(89.5%)等西方国家和邻国日本(89.4%)。总而言之，中国患者的预后还有近一步提高的空间，中国乳腺癌患者还有巨大的治疗需求但并未被满足。**药品研发、上市速度慢，药价高**等都是阻碍中国乳腺癌患者接受更优治疗方案的因素。

图2、乳腺癌年龄标化发病率（世界）



资料来源：国际癌症研究总署 (IARC)，兴业证券经济与金融研究院整理

表2、美国、澳大利亚、日本、中国乳腺癌患者生存率及发病数据

乳腺癌	5年生存率 <sup>1</sup>	标化发病 <sup>2</sup> /100,000
美国	90.2%	85.6
澳大利亚	89.5%	88.2
日本	89.4%	58.1
中国	83.2%	48.0

资料来源：<sup>1</sup> 2000-2014年全球癌症生存率变化趋势监测研究报告，Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3)

<sup>2</sup> IARC-2012年CI5Plus，兴业证券经济与金融研究院整理

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌治疗亚型
- 乳腺癌中美治疗指南对比
- 乳腺癌靶点和上市产品梳理

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

## 乳腺癌分子分型

- 目前，临床上根据免疫组织化学检测的**雌激素受体 (ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(HER-2)、增殖细胞核抗原 Ki-67**这四个指标的表达程度来划分不同的分子分型。其中最常见的分型是HER-2阴性、HR（激素受体）阳性。
- HER-2阳性的患者一般会叠加靶向治疗，HR激素受体阳性的患者会使用内分泌治疗**，因此建议在诊断时要明确癌症的分子特征。

表3、乳腺癌患者分子分型

	指标				
	HER-2	ER	PR	Ki-67	患者占比
HER-2阳性 (HR阴性)	(+)	(-)	(-)	任何	4%
HER-2阳性 (HR阳性)	(+)	(+)	任何	任何	10%
三阴型	(-)	(-)	(-)	任何	10%
Luminal A 型	(-)	(+)	(+) 高表达	低表达	67%
Luminal B 型 (HER-2 阴性)	(-)	(+)	低表达或 (-)	高表达	

资料来源：2019 CSCO 乳腺癌指南，美国国家癌症研究所，兴业证券经济与金融研究院整理



### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌治疗亚型
- 乳腺癌中美治疗指南对比
- 乳腺癌靶点和上市产品梳理

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1



# 乳腺癌中美治疗指南对比 (NCCN vs. CSCO)

NCCN: 美国国家综合癌症网络;  
CSCO: 中国临床肿瘤学会;  
(I): I级推荐; (II): II级推荐

图3、乳腺癌中美治疗指南对比



## 乳腺癌中美治疗指南对比（NCCN vs. CSCO）

- 对比美国国家综合癌症网络（NCCN）提出的乳腺癌治疗指南，中国临床肿瘤学会（CSCO）的指南出于对药物可及性和中国人群药物有效性的考虑，一部分用药推荐方案有所不同。
- 比如对于HER2靶向药，由于帕妥珠单抗刚在国内上市，尚未列入医保目录，价格高昂，因此仅做II级推荐。T-DM1也尚未在中国上市，因此只做晚期二线的II级推荐。但是对于国产自主研发的TKI——吡咯替尼，出于其出色的II期临床试验结果，CSCO将其列为晚期二线推荐用药。
- 而内分泌治疗的药物，由于美国上市药物较多，NCCN推荐的可选方案也较多，比如PI3K抑制剂、mTOR抑制剂联合氟维司群或AI等。国内这些靶点的药物也在紧锣密鼓地进行临床试验，争抢成为同类产品中的第一款上市药物。
- 对于三阴性乳腺癌，NCCN推荐对有BRCA1/2突变的患者使用PARP抑制剂，对PD-L1表达阳性的患者使用PD-L1抑制剂。而在国内这两类药物暂未有乳腺癌适应症的运用。
- 总体来说，从药物选择丰富度、和临床试验证据强度来看，**CSCO的推荐治疗方案落后于NCCN。一方面说明国内药物上市、研发速度落后于国外，尚有较多临床需求未被满足；另一方面也说明了这些在美国上市，经NCCN推荐，但在中国尚未上市的药品，在中国仍有较大的潜在市场空间。**

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南
- 乳腺癌靶点和上市产品梳理

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

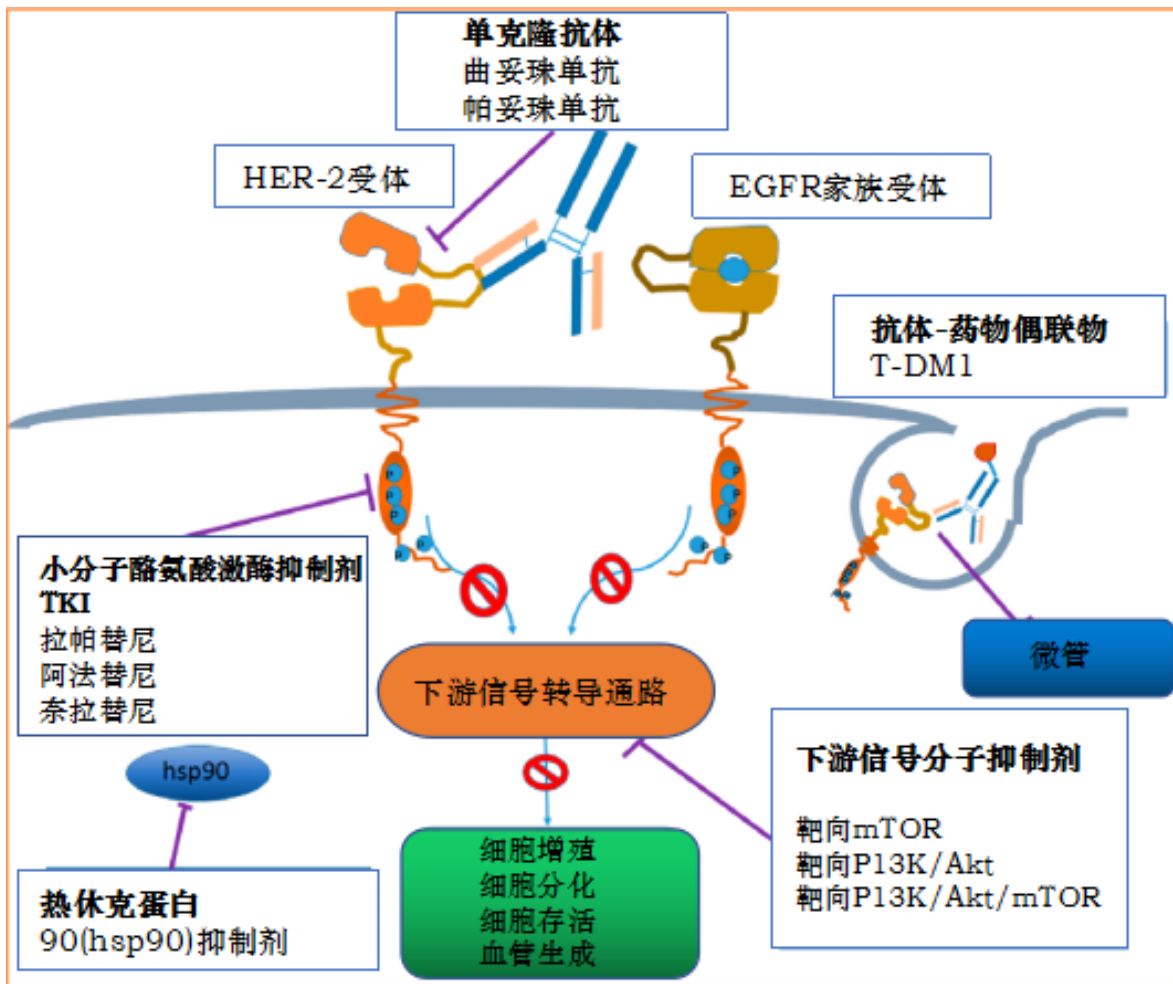
- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

# 乳腺癌靶点1：HER-2简介及HER-2靶向药作用机理

图4、HER-2靶向药通路



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

- 人表皮生长因子受体2（HER-2）是受体酪氨酸激酶HER家族中的一员，该家族还包括EGFR（HER1）、HER3、HER4。HER-2受体嵌在细胞膜上，与人类表皮生长因子EGF有高度专一性。当EGF与HER-2结合后，会造成HER-2的双聚体化，进而引发自体磷酸化而传递细胞内讯息传递，最后维持正常的细胞生长与分裂。
- 大约有20-30%的乳腺癌会有HER-2过度表现的现象。当HER-2过度表现，细胞会因过度刺激而造成不正常的快速生长，最终造成癌症发生。
- 抗体类药物**曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、主要针对HER2的细胞外结合区，通过结合HER2，阻滞了HER2与其它HER受体的杂二聚，从而减缓了肿瘤的生长。
- 抗体-药物偶联物（ADC）** 恩美曲妥珠单抗（T-DM1）则是通过胞吞进入细胞，释放DM1这类细胞毒性小分子来杀死肿瘤细胞。
- 小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）** 则是针对HER2的细胞内酪氨酸激酶区通过抑制磷酸化来阻断信号传导。

# 乳腺癌已上市HER-2靶向药梳理

表4、乳腺癌已上市HER-2靶向药梳理

类别	通用名	商品名	适应症		上市时间	获批乳腺癌相关适应症				原研药厂
						新辅助治疗	辅助治疗	晚期一线	晚期二线	
单抗	曲妥珠单抗 Trastuzumab	赫赛汀 Herceptin	HER2+乳腺癌、HER2+转移性胃癌和胃食管交界处腺癌	美国	1998	√	√	√	√	罗氏(基因泰克)
				中国	2015	√	√	√	√	
	帕妥珠单抗 Pertuzumab	帕捷特 Perjeta	HER2+乳腺癌	美国	2012	√	√	√	√	罗氏(基因泰克)
				中国	2018		√			
TKI小分子	拉帕替尼 Lapatinib	泰立沙 Tykerb	HER2+乳腺癌	美国	2010				√	GSK
				中国	2013				√	
	吡咯替尼 Pyrotinib	艾瑞妮	HER2+转移性乳腺癌	美国	未上市					恒瑞医药
				中国	2018				√	
	来那替尼 Neratinib	Nerlynx	HER2+乳腺癌	美国	2017		√			Puma
				中国	未上市					
偶联物	T-DM1 (曲妥珠单抗+美坦新偶联物)	Kadcyla	HER2+转移性乳腺癌	美国	2013		√		√	罗氏(基因泰克)
				中国	未上市					

资料来源：FDA，wind医药，PDB，兴业证券经济与金融研究院整理

- 国内乳腺癌HER2靶向药上市时间均落后美国3-5年。重磅产品的原研药厂主要还是跨国药企巨头，其中罗氏一家独大，拥有三款靶向药物。但专利的到期是罗氏接下来要面对的一大挑战。
- 目前，暂未在国内上市的HER2靶向药有来那替尼和T-DM1。
- 国内企业恒瑞医药自主研发的吡咯替尼是HER2靶向药的中国之光，未来预期有非常可观的增长空间。



## 乳腺癌靶点2：激素受体HR简介及内分泌治疗原理

- 乳腺作为性器官之一，其生长发育受到多种激素的调节。乳腺癌也是一种性激素依赖性肿瘤，**主要受雌激素和孕激素调控**。雌激素与其受体（ER）结合后，受体构象发生改变，转录活性区域AF1和AF2暴露，受体组成二聚体形成转录复合物，此复合物通过结合雌激素反应元件（ERE）促进靶基因转录，最终促进肿瘤细胞增殖。
- 内分泌药物通常通过降低患者体内的雌激素水平或不让雌激素发挥作用，来有效抑制乳腺癌细胞的生长和繁殖。**比如芳香化酶抑制剂可以阻碍雌激素的生成，选择性雌激素受体调节剂可以和雌激素竞争结合ER。
- 有70%-75%的乳腺癌患者激素受体（ER/PR）表达阳性，这些患者通常会对单独内分泌治疗或与靶向药物联合应用的治疗方案有较好的响应。

图5、ER靶向药物在乳腺癌中的作用机理

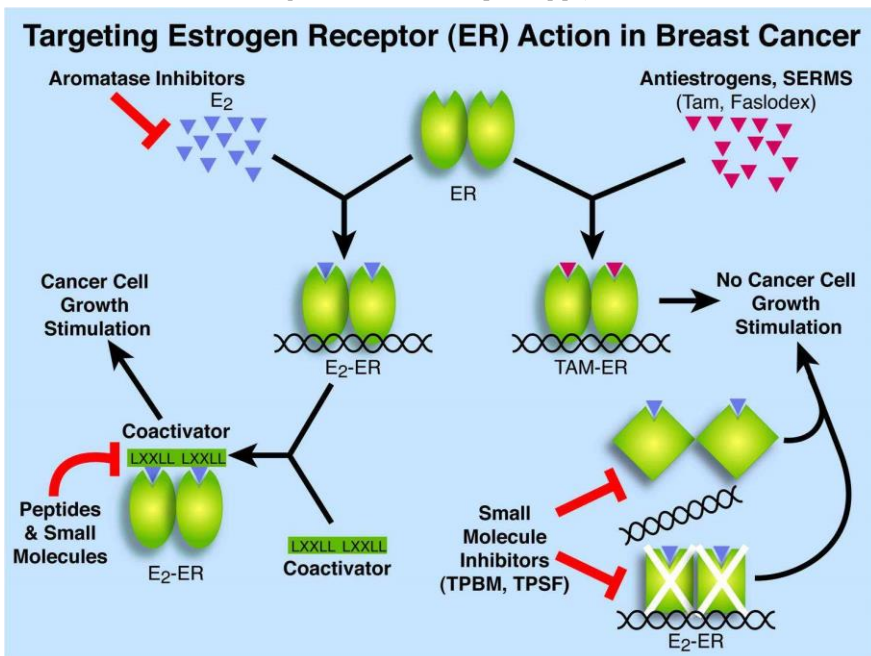


表5、HR+晚期内分泌治疗中美指南对比

NCCN		CSCO	
首选	用于特殊情况	首选	其他推荐
1) 非甾体类芳香化酶抑制剂(阿那曲唑[anastrozole]、来曲唑[letrozole]) 2) 选择性ER下调因子(氟维司群[fulvestrant]) 3) 选择性雌激素受体调节剂(他莫昔芬[Tamocifen]或托瑞米芬[Toremifene]) 4) 甾体类芳香化酶抑制剂(依西美坦[exemestane]) 5) 芳香化酶抑制剂+CDK4/6抑制剂(阿玻玛西利[Abemaciclib]、哌柏西利[Palbociclib]或瑞博西利[Ribociclib]) 6) 氟维司群+CDK4/6抑制剂 7) 依西美坦+依维莫司(mTOR抑制剂) 8) 氟维司群+依维莫司 9) 他莫昔芬+依维莫司	1) 醋酸甲地孕酮 2) 氟甲睾酮 3) 炔雌醇 4) 瑞博西利+他莫昔芬 5) Abemaciclib	1) 氟维司群 2) 芳香化酶抑制剂	1) 芳香化酶抑制剂+CDK4/6抑制剂 2) 氟维司群+CDK4/6抑制剂 3) TAM

资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

资料来源：NCCN，CSCO，兴业证券经济与金融研究院整理

# 乳腺癌已上市的靶向激素受体的内分泌治疗药物梳理

表6、乳腺癌已上市的靶向激素受体的内分泌治疗药物梳理

类别		通用名		上市时间	绝经前	绝经后	获批适应症			原研药厂
							新辅助治疗	辅助治疗	晚期解救	
选择性雌激素受体调节剂 (SERMs)		他莫昔芬Tamocifen (三苯氧胺TAM)	美国	1977	○	○		√	√	Imperial Chemical Industries Pharmaceuticals (现为阿斯利康)
			中国	2003	○	○		√	√	
		托瑞米芬Toremifene	美国	1997		○			√	Orion Corporation (芬兰)
			中国	2002		○			√	
芳香化酶抑制剂 (AIs)	甾体	依西美坦 exemestane	美国	1999		○		√	√	辉瑞
			中国	2002		○		√	√	
	非甾体	阿那曲唑 anastrozole	美国	2000		○		√	√	阿斯利康
			中国	2001		○		√	√	
		来曲唑 letrozole	美国	1997		○		√	√	诺华
			中国	1999		○		√	√	
选择性雌激素受体下调剂 (SERDs)		氟维司群fulvestrant	美国	2002		○			√	阿斯利康
			中国	2010		○			√	

资料来源：wind医药，FDA，丁香园，兴业证券经济与金融研究院整理

- 基础内分泌用药品种成熟，上市时间长。仿制药竞争激烈，适应症患者人群稳定。



## 乳腺癌靶点3：与内分泌耐药相关的CDK4/6、PI3K/Akt/mTOR简介

- 在HR阳性患者中，**有接近30%的晚期患者对内分泌治疗原发性耐药**，此外还有约20%的患者最终会出现**获得性（继发性）耐药**，因此内分泌耐药是乳腺癌治疗的难题之一。
- 内分泌原发性耐药可能与ER表观沉默、ER基因突变以及ER基因多态性有关。而继发性耐药的主要机制与相关信号通路的异常激活有关。这些异常的信号转导通路包括生长因子受体信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路 (**PI3K-AKT-mTOR**)、有丝分裂原活化蛋白激酶通路 (**Ras-Raf-MEK-MAPK**)和细胞周期调控通路 (**cyclinD1-CDK4/6**) 等。
- 针对这些通路和潜在驱动基因，研究人员开发了一系列针对性的靶向治疗药物，包括CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂等，丰富了ER+乳腺癌的内分泌治疗方案，也让个体化的信号转导抑制剂治疗成为可能。

图6、乳腺癌内分泌治疗患者流

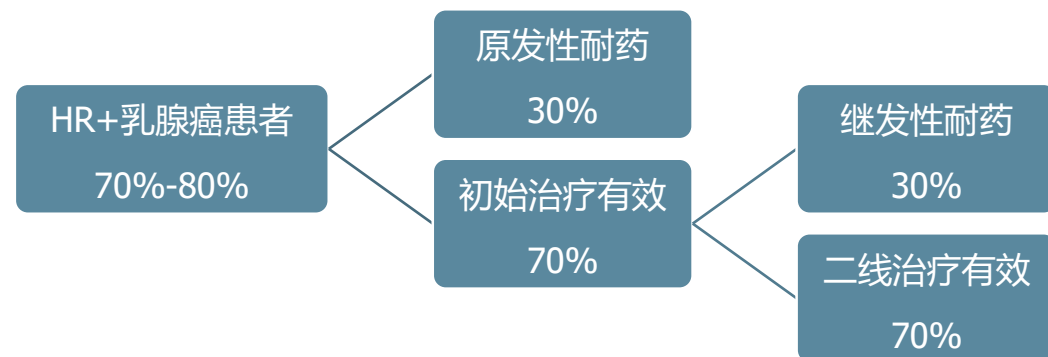
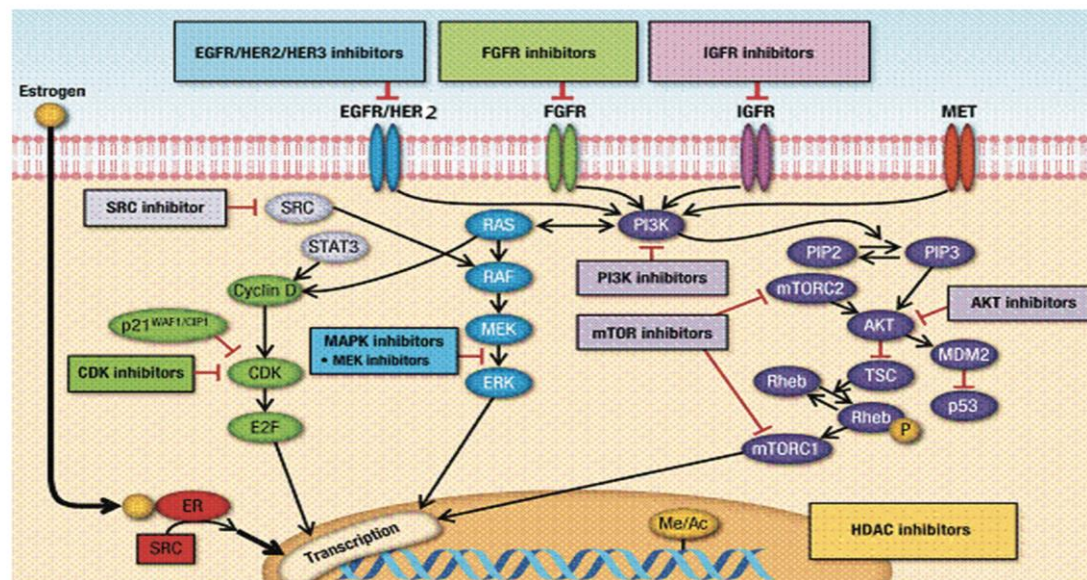


图7、HR+晚期乳腺癌的临床试验研究中的生长因子受体相关通路



## 乳腺癌已上市的针对内分泌耐药的靶向药物梳理

- **PI3K/AKT/mTOR信号通路**是HR+乳腺癌重要的信号通路之一。致癌基因(如HER-2、IGF-1R、AKT)过表达会激活PI3K/AKT 通路，PI3K通路过度活化进而促进雌激素非依赖性ER转录激活。因此应用PI3K/mTOR抑制剂可以抑制LTD细胞的增殖并诱导凋亡，甚至可以恢复耐药细胞的敏感性，逆转内分泌耐药。
- **CyclinD1-CDK4/6通路**与ER之间存在着相互作用，ER以cyclinD1为转录靶点，促进cyclinD1-CDK4/6复合物的形成，发挥促肿瘤细胞增殖的作用。研究显示，乳腺癌他莫昔芬耐药与cyclinD1过表达有关，氟维司群耐药与CDK6过表达有关。
- 针对其他异常激活的旁通路或其他耐药机制也有许多基础和临床研究正在开展，但目前未有上市的药物。

表7、乳腺癌已上市的针对内分泌耐药的靶向药物梳理

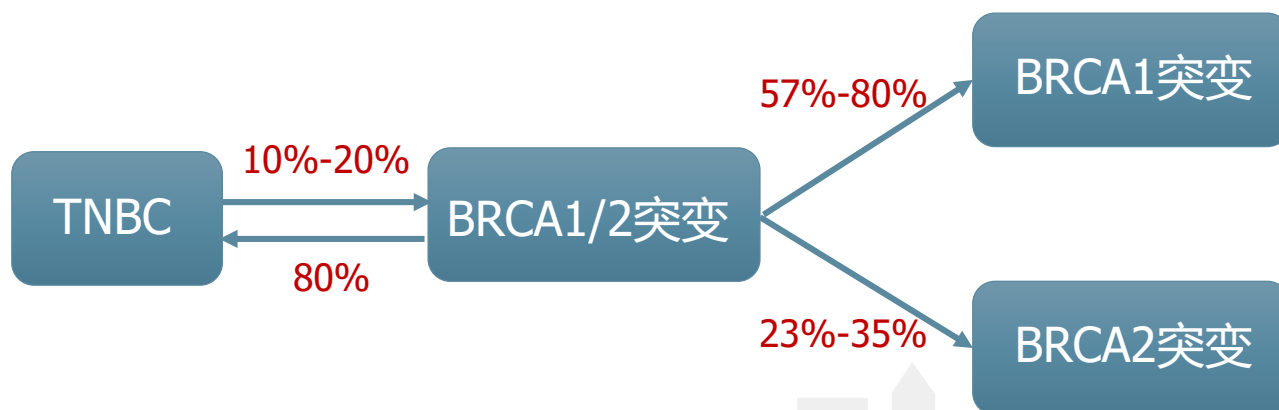
类别/作用机制	药品名	商品名	全球上市时间	中国上市时间	获批适应症			原研公司
					新辅助治疗	辅助治疗	晚期内分泌	
mTOR抑制剂	依维莫司 Everolimus	飞尼妥 Afinitor	2012年7月（乳腺癌适应症）	2013年1月			√	诺华
PI3K抑制剂	Alpelisib	Piqray	2019年5月	—			√	诺华
CDK4/6抑制剂	哌柏西利 Palbociclib	爱博新 Ibrance	2015年2月	2018年8月			√	辉瑞
	瑞博西利 Ribociclib	Kisqali	2017年3月	—			√	诺华
	Abemaciclib	Verzenio	2017年9月	—			√	礼来

资料来源：wind医药，FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

## 乳腺癌靶点4：三阴性乳腺癌BRCA1/2突变和PARP抑制剂

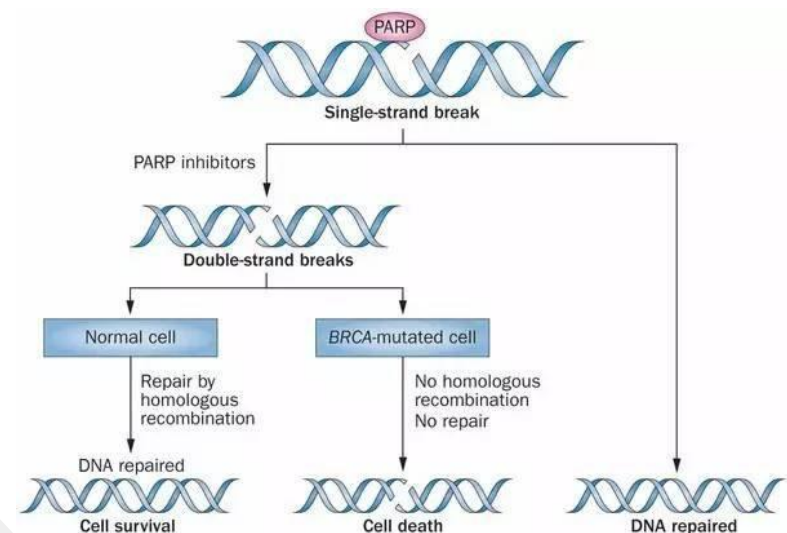
- **BRCA1/2**是三阴性乳腺癌药物研究最热门的靶点。BRCA1/2是与遗传性乳腺癌有关的抑癌基因，BRCA1/2基因突变者发生乳腺癌的风险高达80%。研究发现，三阴性乳腺癌中BRCA基因的突变率高，**10%-20%的TNBC携带BRCA突变**；这其中有57-80%的BRCA1突变和23-35%的BRCA2突变。携带BRCA突变的TNBC患者可以针对BRCA基因进行靶向治疗。目前研发出的针对BRCA突变的靶向药物主要是**PARP抑制剂**。
- **聚ADP-核糖聚合酶（PARP）**是定位在细胞核内，和应激条件下DNA修复密切相关的一种酶。PARP对于细胞的稳定和存活非常重要，PARP失去酶活力会加速细胞的不稳定。PARP酶和BRCA蛋白共同在DNA损伤修复过程中发挥作用，PARP抑制剂可以阻断参与修复受损DNA的PARP酶，使BRCA1/2突变的癌细胞无法修复DNA损伤，进而激活自杀信号，引起癌细胞凋亡。

图8、三阴乳腺癌BRCA突变患者流



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

图9、PARP抑制剂作用机理



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

# 乳腺癌已上市的PARP抑制剂梳理

- 全球仅有4款PARP抑制剂上市，而获批BRCA突变乳腺癌相关适应症的仅有2款。
- 中国仅有奥拉帕利一款PARP抑制剂上市，暂无乳腺癌相关适应症的批准。

表8、乳腺癌已上市的PARP抑制剂梳理

药品通用名	商品名	研发公司	适应症	美国上市时间	中国上市时间
奥拉帕利 Olaparib	利普卓(Lynparza)	阿斯利康	卵巢癌、乳腺癌	2014.12: 晚期卵巢癌 2018.01: BRCA突变转移性乳腺癌	2018.08 铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌
尼拉帕尼 Niraparib	Zejula	Tesaro	卵巢癌	2017.03: 复发性卵巢癌	未上市
鲁卡帕尼 Rucaparib	Rubraca	ClovisOncology	卵巢癌	2018.04: 复发性卵巢癌	未上市
他拉唑帕尼 Talazoparib	Talzenna	辉瑞	乳腺癌	2018.10: gBRCA突变、HER2-原位进展或转移性乳腺癌	未上市

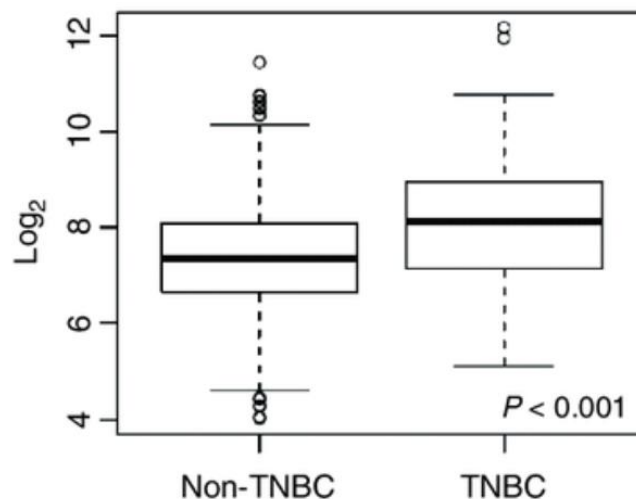
资料来源: wind医药, FDA, 兴业证券经济与金融研究院整理



## 乳腺癌靶点5：免疫疗法 PD-1/PD-L1简介

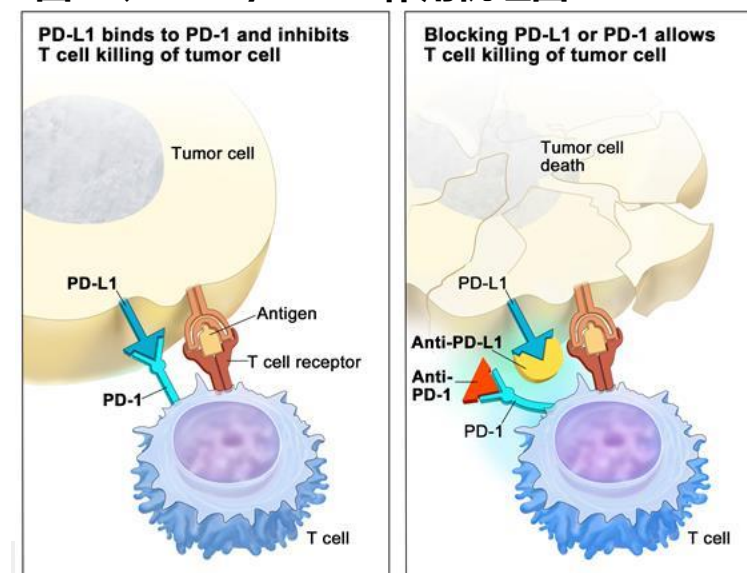
- 人体通过负性调节机制来避免自身免疫系统疾病的发生。负性调控共刺激分子通常被称为免疫检查点，程序性死亡受体（PD-1）及其配体（PD-L1）就是重要的一种。
- 在肿瘤微环境中，肿瘤细胞和肿瘤相关抗原提呈细胞（APCs）高表达的PD-L1，可与肿瘤浸润淋巴细胞表面的PD-1分子结合，抑制淋巴细胞的功能及细胞因子的释放，诱导淋巴细胞凋亡，促进白介素-10（IL-10）表达，进而抑制肿瘤抗原特异性CD8+ T细胞的激活、增殖，最终导致肿瘤免疫逃逸的发生。
- **肿瘤免疫疗法目前在乳腺癌中的应用不是很广泛，主要是由于PD-L1在大部分乳腺癌组织中的表达率较低。但是在三阴性乳腺癌中，PD-L1表达率远远高于其他亚型，是其他亚型的3-4倍。因此免疫疗法在三阴性乳腺癌中有较好的治疗前景。**
- **目前，获批乳腺癌适应症的仅有罗氏的阿特珠单抗，被批准联合白蛋白结合型紫杉醇用于三阴性乳腺癌PD-L1阳性患者的一线治疗。**

图10、PD-L1在三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌中表达浓度对比



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

图11、PD-1/PD-L1作用机理图



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

# 全球乳腺癌药物市场

- 2017年，全球乳腺癌药物市场约为169.8亿美元。**预测到2025年，乳腺癌药物市场将扩大到384亿美元**，复合年增长率约为11%。
- 当前乳腺癌治疗药物市场仍然由赫赛汀（曲妥珠单抗）领跑，2018年销售额高达71亿美元。紧随其后的是CDK4/6抑制剂爱博新（哌柏西利）、帕妥珠单抗、紫杉醇和mTOR抑制剂依维莫司。**但随着新靶点研究的深入以及免疫疗法的兴起，后续预期将出现更多新的治疗药物抢夺市场份额。
- 根据GrandViewResearch的报告推测，**未来美国市场CDK4/6抑制剂和HER2靶向药会占据主要的市场份额**，并且CDK4/6抑制剂的市场增速会远远大于HER2靶向药。
- 截止2018年11月1日，乳腺癌领域共有1413项新药临床试验研究，处于1期的有499项试验，处于2期的有645项试验，处于3期的有269项试验，临床2期研究占主导地位。这些临床试验的研究主要集中在美国、欧洲和中国大陆，其中美国有849项，中国大陆有158项。

表9、乳腺癌全球销售前5的药品

药品名	2018全球销售额（亿美元）	生产厂家
赫赛汀（曲妥珠单抗）	71.38	罗氏
爱博新（哌柏西利）	41.20	辉瑞
帕捷特（帕妥珠单抗）	28.35	罗氏
紫杉醇	23.40	—
飞尼妥（依维莫司）	15.56	诺华

图12、美国乳腺癌药物市场规模，按品种大类划分，2014-2025（单位：十亿美元）

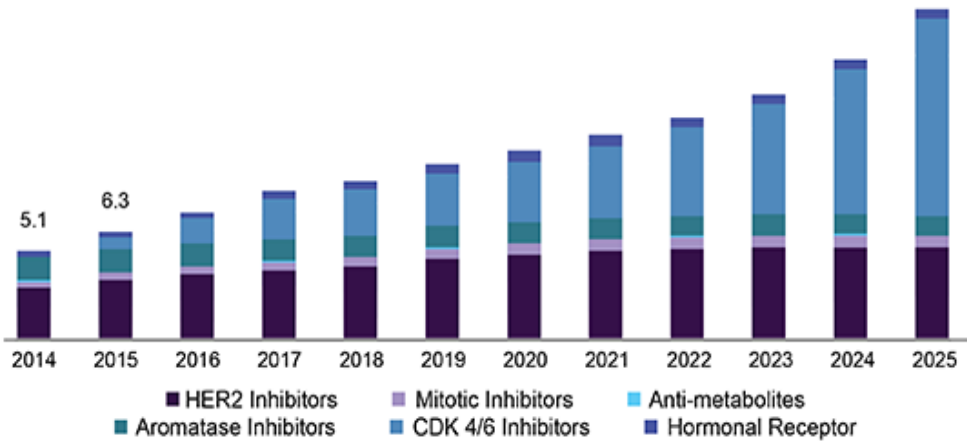
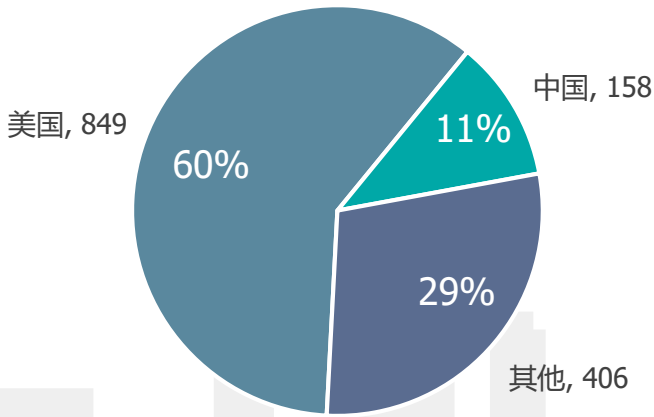


图13、2018年全球乳腺癌临床试验研究占比



资料来源：Bloomberg，GrandViewResearch，公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1



# 曲妥珠单抗（商品名：赫赛汀）

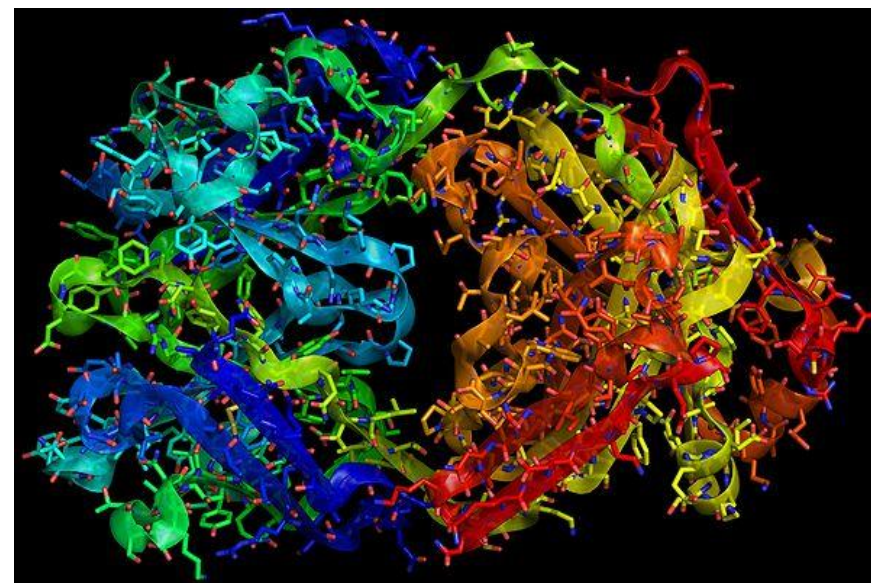
- 曲妥珠为人源化的单株抗体，能以高专一性与HER-2接受器结合，阻止EGF与HER-2再结合，进而延缓癌细胞生长。妥珠单抗主要通过引发抗体依赖型细胞毒作用与补体毒作用杀死癌细胞。研究亦指出，曲妥珠单抗在能降低癌细胞表面HER-2表达的同时，还有抑制肿瘤血管新生的作用。
- 赫赛汀于1998年由Genentech公司研发上市。1998年FDA批准曲妥珠单抗联合紫杉醇用于HER2阳性转移性乳腺癌患者的一线治疗，一经上市便成为知名抗肿瘤药；凭着优秀的临床表现，曲妥珠单抗的适应症不断拓宽，现在赫赛汀已经成为HER2+乳腺癌患者的全疗程用药，是乳腺癌领域名副其实的药王。

图14、赫赛汀产品图



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

图15、曲妥珠单抗3D结构图



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

# 曲妥珠单抗为乳腺癌全疗程用药：早期疗效

- 曲妥珠单抗的发明给HER-2阳性患者带来了福音，曲妥珠单抗目前被NCCN推荐为新辅助治疗、辅助治疗和晚期一、二线用药。
- 曲妥珠单抗联合化疗与单用化疗相比能够显著提高pCR率，奠定了曲妥珠单抗在HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗中的标准地位。
- 根据临床试验数据，曲妥珠单抗联合化疗的辅助治疗使得HER-2阳性早期乳腺癌患者复发风险降低24%-40%，死亡风险降低26%-37%，10年无进展生存率最高可达75%，10年总生存率最高可达86%。因此对于在新辅助治疗中接受过曲妥珠单抗方案治疗的患者，在手术后仍推荐继续使用包含曲妥珠单抗的辅助治疗方案并且连续使用1年的疗效最优。

表10、曲妥珠单抗治疗乳腺癌临床数据梳理

术前新辅助治疗										
研究	实验组	对照组	中位随访时间	pCR（病理完全缓解）		5年EFS		5年OS		死亡风险降低(%)
				实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组
MDACC	PH-FECH	P-FEC	36.1个月	26.3%	65.2%					26%
NOAH	ATH-TH-CMFH	AT-T-CMF	8.4年	73.7%	40%	58%	43%	74%	63%	37%
术后辅助治疗										
研究	实验组	对照组	HER2 阳性患者数	中位随访时间	10年DFS	复发风险降低(%)	10年OS	死亡风险降低(%)		
HERA	曲妥珠单抗治疗1年	观察	5102	11年	69.3%	24%	81%	26%		
NCCTG N9831/ NSABP B31	AC-TH	AC-T	2101/3505	8.4年	73.7%	40%	84%	37%		
BCIRG006	AC-TH	AC-T	3222	10.3年	74.6%	28%	85.9%	37%		

FEC：氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺；AC：多柔比星联合环磷酰胺；P：紫杉醇；H：曲妥珠单抗；T：多西他赛 资料来源：CSCO，FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

# 曲妥珠单抗为乳腺癌全疗程用药：晚期疗效

- 通过研究者和大量患者数十年的临床贡献，HER2+乳腺癌晚期的一线用药方案经历了多次的修改。从最初的曲妥珠单抗联合化疗，到现在NCCN首选推荐曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合化疗的双靶向治疗，临床疗效在不断的提升。目前所有的联合方案都基于曲妥珠单抗，因此曲妥珠单抗晚期基础用药的地位仍不可撼动。

图16、HER2+转移性乳腺癌一线治疗研究史



表11、NCCN推荐依据的试验结果

晚期一线										
研究	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	P/AC (化疗) + 曲妥珠单抗	P/AC (化疗)	7.4	4.6	NA	NA	25.1	20.3	50	32
M77001	多西他赛+曲妥珠单抗	多西他赛	11.7	6.1	10.6	5.7	31.2	22.7	61	34
CLEOPATRA	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛	曲妥珠单抗+安慰剂+多西他赛	NA	NA	18.5	12.4	56.5	40.8	80	69

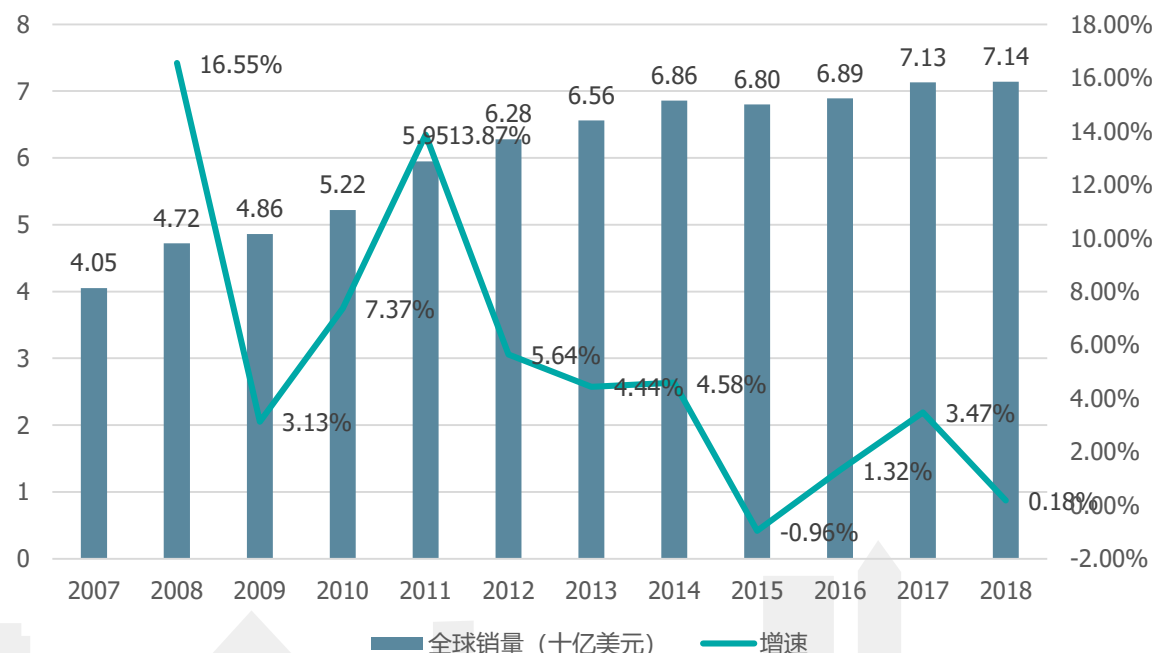
AC: 多柔比星联合环磷酰胺; P: 紫杉醇; H: 曲妥珠单抗; NA: 无数据

资料来源: CSCO、NCCN、PDA, 兴业证券经济与金融研究院整理

# 赫赛汀2018年世界销量第七，中国供不应求

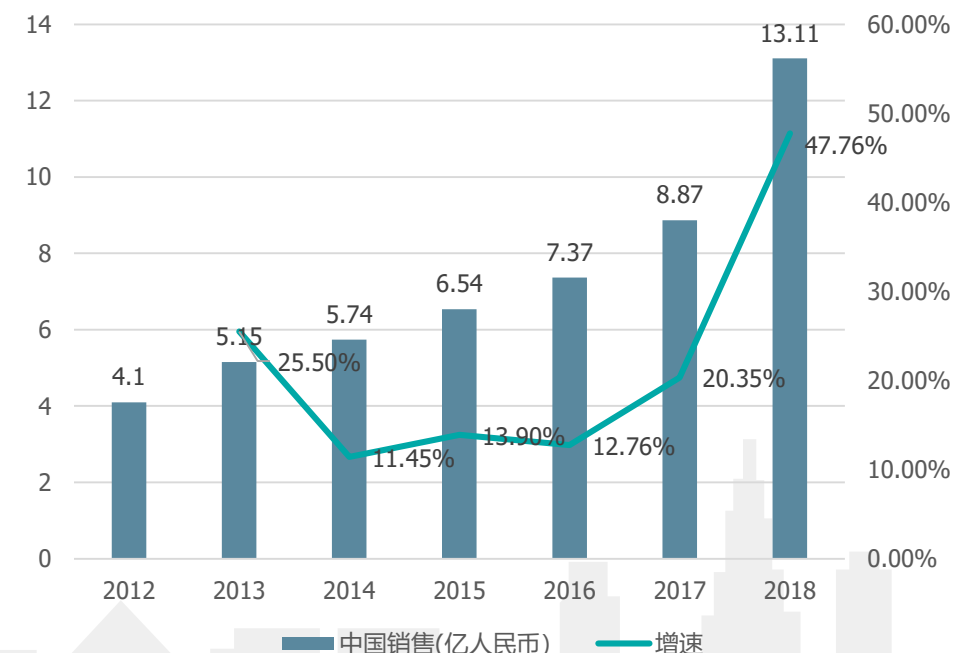
- 赫赛汀于1998年在美国上市，经过了20年发展，2018年全球销售额仍超过70亿美元，排药品世界销售额第七位，其不可替代性可见一斑。但值得注意的是，近几年随着曲妥珠单抗生物类似药不断的研发成功，其增速不断放缓，2018年增速仅为0.18%。
- 赫赛汀于2002年在我国上市，价格约为2万/支，由于高昂的价格，销售额一直不是很高，增速也仅维持在12%左右。但2017年进入医保后，价格降到5千/支，直接导致了赫赛汀需求的激增，供应短缺成为了患者使用赫赛汀最大的难题。

图17、Herceptin历年全球销售



资料来源：Bloomberg，兴业证券经济与金融研究院整理

图18、曲妥珠单抗国内销售



资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理

# 赫赛汀生物类似药美国市场竞争激烈

- 目前已有5款赫赛汀的生物类似药获得了美国FDA批准。由于罗氏的原研药---赫赛汀（曲妥珠单抗）在欧盟的专利已于2014年7月到期，美国专利也已于2019年6月到期，国内外医药企业纷纷加入到其生物类似药的研发中。美国FDA虽然2017年就陆陆续续批准了一些赫赛汀生物类似药，但是大部分厂家和罗氏签订了上市推迟协议，以保护赫赛汀在专利期内的销售业绩。近日，安进与艾尔健宣布在美国市场推出Kanjinti，并且批发价比原研药价低15%。今后，随着生物仿制药浪潮的逼近，赫赛汀的销售业绩预计将面临重创。

**表12、曲妥珠单抗生物类似药海外竞争格局**

商品名（通用名）	生产厂商	美国FDA批准时间	美国上市时间
Kanjinti (trastuzumab-anns)	安进（Amgen）、艾尔健（Allergan）	2019.06	2019.7.18
Trazimera (trastuzumab-qyyp)	辉瑞（Pfizer）	2019.03	未上市（罗氏签订了推迟协议）
Ontruzant (trastuzumab-dttb)	Samsung Bioepis研发，由默克（Merck）在美国、欧洲进行商业化和销售	2019.01	未上市
Herzuma (trastuzumab-pkrb)	Celltrion	2018.12	未上市
Ogivri (trastuzumab-dkst)	迈兰（Mylan），Biocon	2017.12	未上市



# 内资企业曲妥珠单抗生物类似药研发布局

- 目前，国内有10家企业都在布局曲妥珠单抗生物类似药，其中三生国健和复宏汉霖的生物类似药都已经完成临床试验，上市申请正在审批中。由于生物药并不能完全仿制，每一批次产品都是不一样的。因此即使上市后，国内的生物类似药在稳定性和可靠性上还得经过时间验证。

**表13、曲妥珠单抗生物类似药国内竞争格局**

生产厂商	注册类型	产品名称	研发阶段				首次公告日期/ 承办日期
			I期	II期	III期	上市申请	
三生国健	生物2类	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体				已提交上市申请	2018.09.10
复宏汉霖	生物2类	注射用曲妥珠单抗				已提交上市申请 (拟纳入优先审评)	2019.04.28
嘉和生物	生物2类	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体 (曾用名:GB221)			III期		2018.04.19
正大天晴	生物2类	注射用曲妥珠单抗			III期		2018.10.29
华兰基因	生物2类	注射用重组抗人表皮生长因子受体2(HER2)单抗(曲妥珠单抗)			III期		2019.04.26
海正药业	生物2类	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体			III期		2018.04.09
安科生物	生物2类	注射用重组人HER2单克隆抗体			III期		2019.05.23
上海生物制品	生物2类	注射用重组抗her2人源化单克隆抗体			III期		2019.06.05
迈博泰科		重组抗HER2人源化单克隆抗体 (CMAB809)	I期				2019.05.14
深圳万乐	生物2类	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	I期				2018.12.14
齐鲁制药	生物2类	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	Ib期				2014.11.02

资料来源：Wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理

# 帕妥珠单抗（商品名：Perjeta）

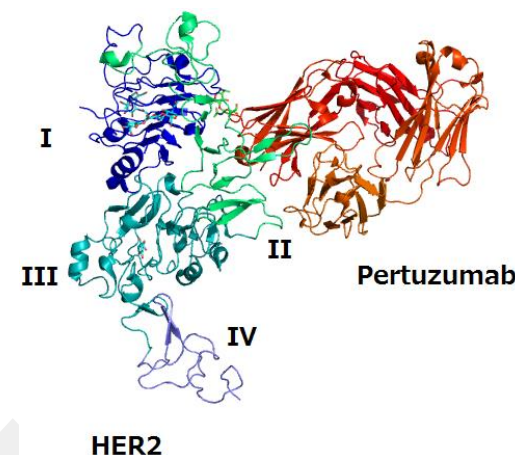
- 帕妥珠单抗（Pertuzumab，也被称作2C4，商品名Perjeta）是一种单克隆抗体。它是第一个被称作“HER二聚化抑制剂”的单克隆抗体。通过结合HER2，阻滞了HER2与其它HER受体的杂二聚，从而减缓了肿瘤的生长。
- 帕妥珠单抗在2012年6月8日通过了美国FDA的认证，目前已经成为HER2阳性乳腺癌患者治疗全疗程的用药选择，包括术前新辅助治疗、术后辅助治疗和晚期一线、二线治疗。
- 帕妥珠单抗由Genentech公司研发，罗氏制药于2009年收购了Genentech，帕妥珠单抗现在由罗氏制药掌握。
- 帕妥珠单抗主要是通过双靶向疗法或联合疗法获批，因此不会直接与曲妥珠单抗构成竞争关系，反而在一定程度上会巩固曲妥珠单抗在HER-2阳性乳腺癌基础治疗的地位。**

图19、Perjeta产品图



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

图20、帕妥珠单抗结构图



资料来源：Wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理



# 帕妥珠单抗联合疗法全疗程疗效显著

表14、帕妥珠单抗FDA批准依据的临床试验结果

新辅助治疗				
试验名称	NeoSphere (NCT00545688)			
试验分组 (N)	H+T (107)	Ptz+H+T (107)	Ptz+H (107)	Ptz+T (96)
病理完全缓解 (pCR) , n (%) [95% CI]	23 (21.5%) [14.1, 30.5]	42 (39.3%) [30.0, 49.2]	12 (11.2%) [5.9, 18.8]	17 (17.7%) [10.7, 26.8]
p值		0.0063 (vs. H+T)	0.0223 (vs. H+T)	0.0018 (vs. Ptz+H+T)
5年无疾病生存(DFS), % [95%CI]	81 [72-88]	84 [72-91]	80 [70-86]	75 [64-83]
辅助治疗				
试验名称	APHINITY (NCT01358877)			
试验分组	Ptz+H+化疗 (2400)	安慰剂+H+化疗 (2404)	HR[95%CI]	
3年无侵袭性疾病生存(IDFS), % [95%CI]	94.1 [93.1, 95.0]	93.2 [92.2, 94.3]	0.82 [0.67, 1.00], p值=0.047	
3年无疾病生存(DFS), % [95%CI]	93.4 [92.4, 94.4]	92.3 [91.2, 93.4]	0.82 [0.68, 0.99]	
3年总生存 (OS) , % [95%CI]	97.7 [97.0, 98.3]	97.7 [97.1, 98.3]	0.89 [0.66, 1.21]	
晚期一线				
试验名称	CLEOPATRA (NCT00567190)			
试验分组 (N)	Ptz+H+T (402)	安慰剂+H+T (406)	HR/ORR差 (95% CI)	p值
中位无进展生存 (mPFS)	18.5	12.4	0.62 (0.51, 0.75)	< 0.0001
中位总存活 (mOS)	56.5	40.8	0.68 (0.56, 0.84)	0.0002
客观缓释率 (ORR)	80.2%	69.3%	10.8% (4.2%, 17.5%)	0.0011

帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗相比对照组能显著提高患者的pCR、IDFS、PFS。

H: 曲妥珠单抗  
Ptz: 帕妥珠单抗  
T: 多西他赛

# CLEOPATRA: 帕妥珠单抗晚期一线治疗显著延长PFS和OS

图21、CLEOPATRA试验PFS数据

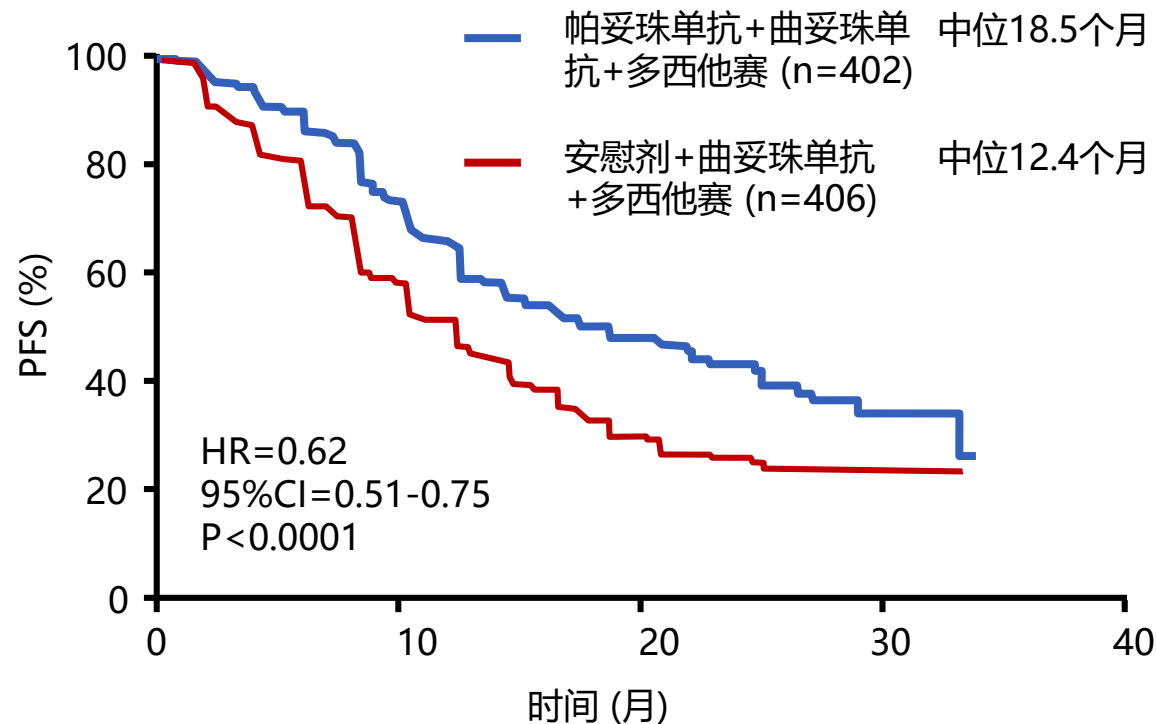
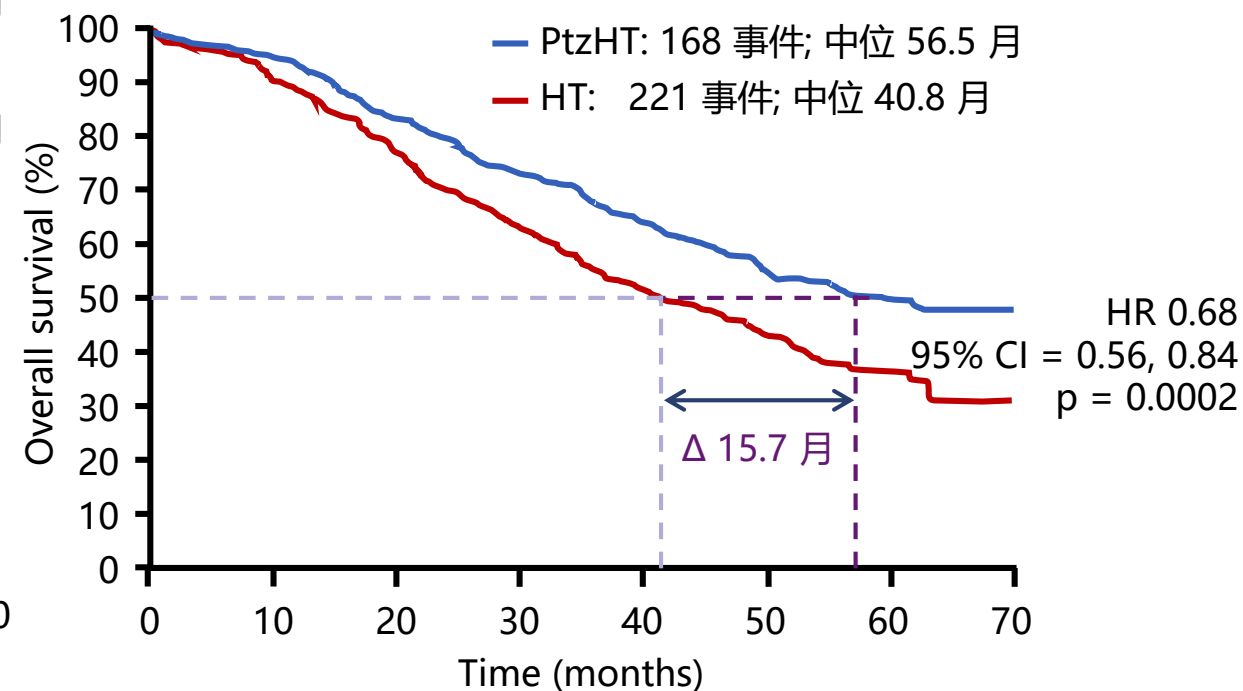


图22、CLEOPATRA试验OS数据



PtzHT	402	371	318	268	226	104	28	1
HT	406	350	289	230	179	91	23	0

与单靶向相比，双靶向联合化疗PFS显著延长了6.1个月，总生存显著提高了15.7个月，使HER2阳性晚期乳腺癌患者的中位OS达到56.5个月之久。

# 帕妥珠单抗国内布局

**罗氏的帕妥珠单抗于2018年底在中国上市，但目前获批的适应症仅有早期HER2阳性乳腺癌的辅助治疗。**因此罗氏公司也在国内积极开展其他适应症的临床试验。此外，也有少数几家内资企业开始着手布局帕妥珠单抗的生物类似药。预计随着适应症的拓宽，帕妥珠单抗未来十年在国内的销量会激增。

**表15、罗氏在国内申报的临床试验项目**

登记号	适应症	实验题目	首次公示日期	实验阶段	实验状态	实验范围
CTR20150679	早期或局部晚期HER2阳性乳腺癌	乳腺癌术前术后化疗后帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗	2016-02-19	III期	进行中-招募完成	国际多中心试验
CTR20131049	HER2阳性的转移性乳腺癌患者,转移病灶未接受化疗或生物制剂治疗	评价HER2阳性转移性乳腺癌疗效和安全性	2015-03-11	III期	进行中-招募完成	国际多中心试验
CTR20130952	HER2阳性晚期乳腺癌	帕妥珠单抗HER2阳性晚期乳腺癌安全性研究	2014-11-26	其它	进行中-招募完成	国际多中心试验
CTR20131487	HER2阳性原发性乳腺癌	曲妥珠单抗加安慰剂比较加帕妥珠单抗治疗乳腺癌	2015-01-04	III期	进行中-招募完成	国际多中心试验
CTR20160366	未针对转移性疾病进行过治疗的HER2阳性转移性乳腺癌	帕妥珠单抗一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌有效性与安全性	2016-08-15	III期	进行中-招募完成	国内试验

**表16、内资企业帕妥珠单抗生物类似药临床试验进展**

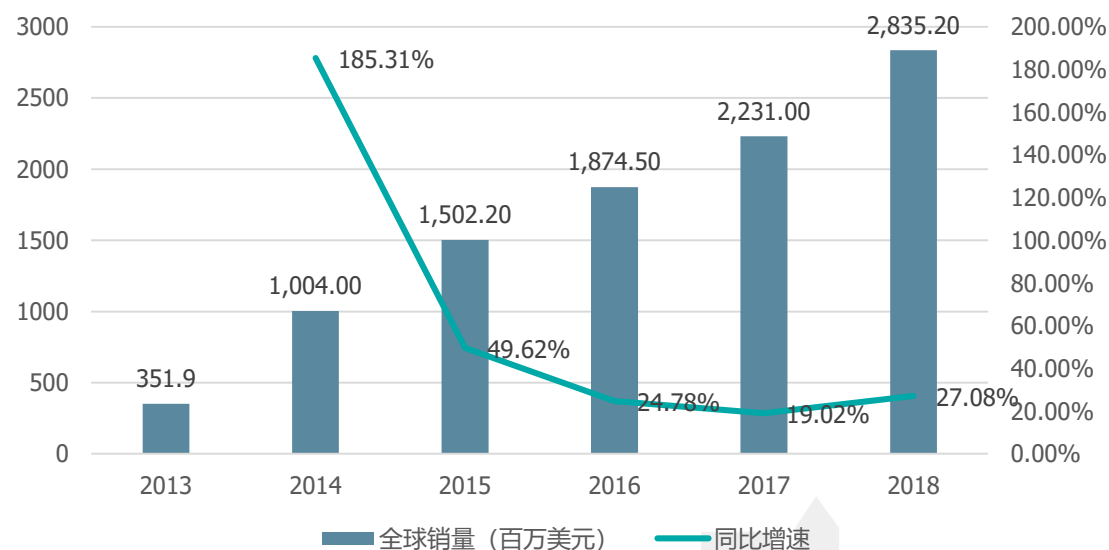
登记号	药物名称	适应症	生产厂商	实验题目	首次公示日期	实验阶段	实验状态
CTR20190593	帕妥珠单抗注射液	1.转移性乳腺癌; 2.乳腺癌新辅助治疗	正大天晴	帕妥珠单抗注射液I期临床研究	2019-04-25	I期	进行中-招募中
CTR20182330	QL1209注射液	HER2阳性乳腺癌	齐鲁制药	QL1209注射液和帕妥珠单抗注射液等效性研究	2018-12-05	I期	进行中-招募中

资料来源：wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理

# 帕妥珠单抗市场表现：争取早日进医保

- 目前帕妥珠单抗在国内仍未进入医保，单价约为1.8万/瓶，420mg(14ml)/瓶，与曲妥珠单抗刚进入中国市场的价格相似。推测帕妥珠单抗的市场表现也将与曲妥珠类似，早期由于价格过高，销量增长缓慢，一旦进入医保，将会快速放量但也容易出现供给短缺的问题。
- 帕妥珠单抗作为晚期联合用药的给药方案是初始剂量以840mg历时60分钟静脉输注给药，其后每3周注射剂量420mg，输注时间 30~60 分钟。考虑晚期一线用药，患者人均治疗费用约50.4万。

图23、帕妥珠单抗（Perjeta）历年全球销量



资料来源：Bloomberg，兴业证券经济与金融研究院整理

表17、帕妥珠单抗晚期患者人均治疗费用

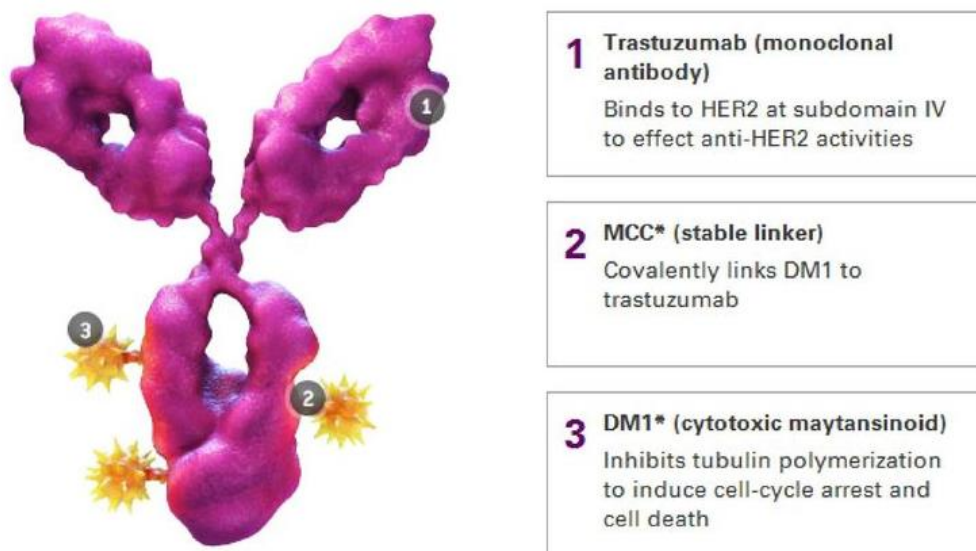
单价 (元/针)	1.8万
标准疗法	初始剂量840mg，随后每3周420mg
中位无进展生存 (mPFS)	18.5个月
人均注射针数	28瓶
单个晚期患者人均治疗费用(万元)	50.4万

资料来源：Wind医药，丁香园，兴业证券经济与金融研究院整理

# 新型抗HER2的ADC（抗体药物偶联）药物

- T-DM1, 英文全称为ado-trastuzumab emtansine, 中文药品名为恩美曲妥珠单抗, 是由罗氏集团子公司Genentech与ImmunoGen Inc合作开发的靶向HER-2的大分子ADC (Antibody-Drug Conjugates), 商品名为Kadcyla。
- T-DM1是一种抗体-药物偶联物, 由曲妥珠单抗共价连接细胞毒性剂DM1组成。T-DM1经由受体介导的胞吞进入细胞, 在溶酶体中被分解代谢, 释放出含有DM1的代谢物并随后与微管蛋白结合, 最终引起有丝分裂停滞和细胞死亡。同时, 曲妥珠单抗与HER2的结合能阻止受体的同二聚化或异二聚化 (HER2 / HER3), 最终抑制MAPK和PI3K / AKT细胞信号传导途径的活化。并且因为曲妥珠单抗仅靶向HER2, 而HER2仅在癌细胞表面过表达, 所以偶联物仅会将细胞毒性剂DM1特异性运送到癌症细胞中。

图24、T-DM1结构示意图



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

图25、Kadcyla产品图



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理



# T-DM1：已获批辅助治疗和晚期二线

- 罗氏的Kadcyla于2013年获FDA批准上市，作为单药用于经曲妥珠单抗和紫杉醇药物分别或联合既往治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者（**晚期二线**），是全球第三个上市的ADC。同年，该药在日本和欧洲相继获批上市。今年5月，美国FDA批准T-DM1用于接受紫杉烷和曲妥珠单抗新辅助治疗后有残留的侵袭性疾病的HER2阳性早期乳腺癌患者的**辅助治疗**，T-DM1的适应症得到进一步的拓宽。
- 根据FDA获批依据的临床试验，T-DM1作为二线用药治疗晚期乳腺癌患者的**疗效要优于拉帕替尼联合卡培他滨**，作为**术后辅助治疗用药疗效优于曲妥珠单抗单药**，临床结果都十分喜人。
- 值得注意的是，FDA批准Kadcyla时有一项黑框警告，提醒患者和医生：该药可引起肝脏毒性、心脏毒性和死亡，在使用前要进行妊娠试验。

表18、KATHERINE (NCT01772472)试验数据

辅助治疗			
试验名称	KATHERINE (NCT01772472)		
实验对象	HER2阳性，之前接受过紫杉烷和曲妥珠单抗的新辅助治疗，且残留有乳腺和/或腋窝淋巴结的侵袭性肿瘤的早期乳腺癌患者		
治疗方案（人数N）	TDM1 (N=743)	曲妥珠单抗 (N=743)	HR[95%CI]
3年无侵袭性疾病生存(IDFS), % [95%CI]	88.3% [85.8%, 90.7%]	77.0% [73.8%,80.7%]	0.50 [0.39,0.64], p值<0.0001
3年无疾病生存(DFS), % [95%CI]	87.4% [84.9%, 89.9%]	76.9% [73.7%, 80.1%]	0.53 [0.41,0.68]

表19、EMILIA(NCT00829166)试验数据

晚期二线治疗				
试验名称	EMILIA(NCT00829166)			
实验对象	HER2阳性、局部晚期或转移性乳腺癌患者。所有患者之前接受过紫杉烷和曲妥珠单抗治疗，且在治疗期间或治疗后六个月内复发。			
治疗方案（N）	TDM1 (N=495)	拉帕替尼+卡培他滨 (N=496)	HR [95%CI]	P值
中位无进展生存(mPFS), 月	9.6	6.4	0.650 [0.549,0.771]	<0.0001
中位总存活(mOS), 月	30.9	25.1	0.682 [0.548,0.849]	0.0006
客观缓解率(ORR), n (%)	173 (43.6%)	120 (30.8%)	ORR差: 12.7%(6.0,19.4)	

资料来源：FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

# EMILIA：奠定T-DM1国际标准二线治疗地位

图26、EMILIA试验PFS数据

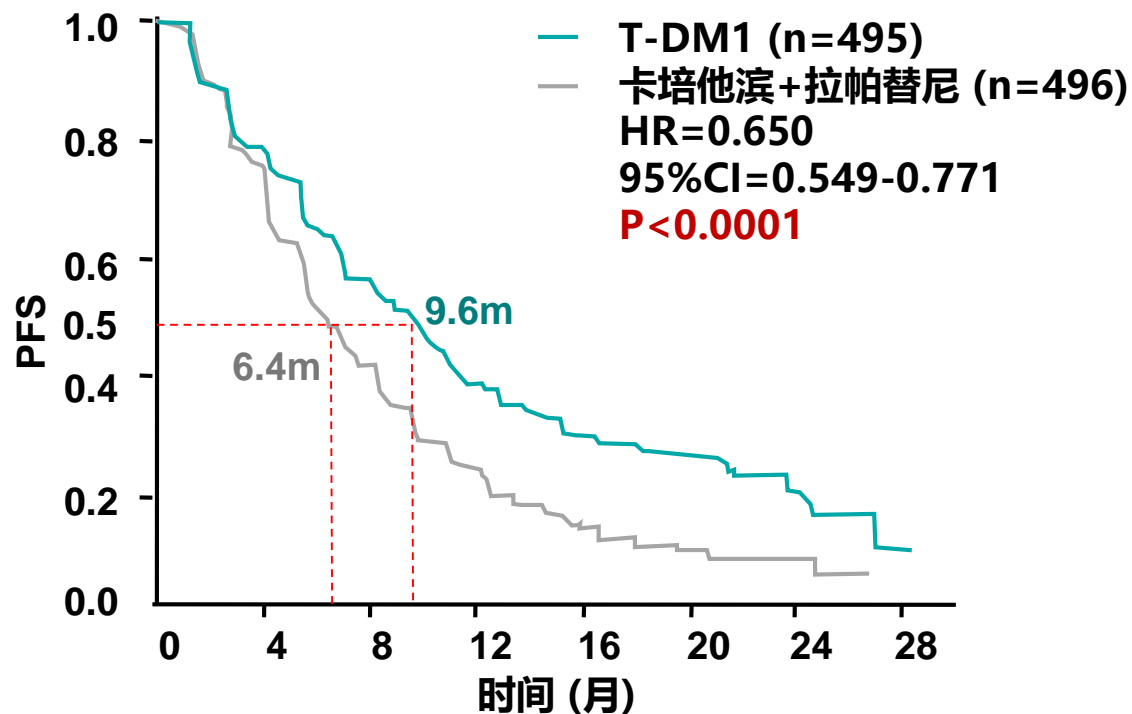
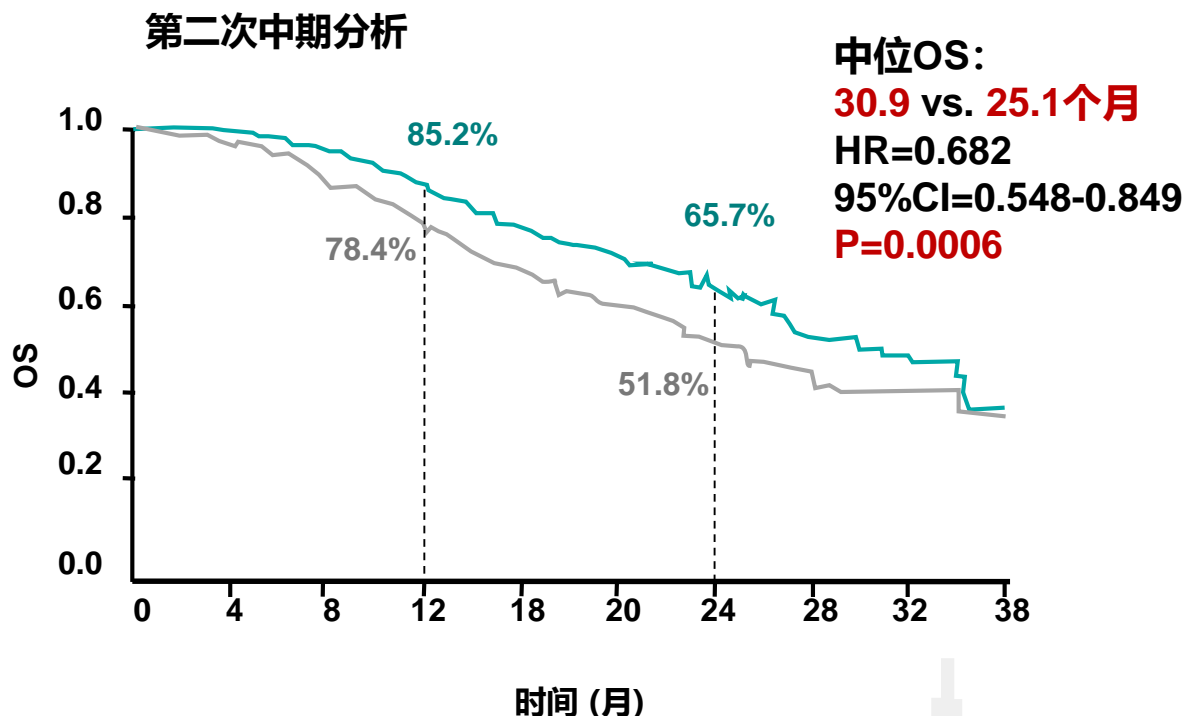


图27、EMILIA试验OS数据



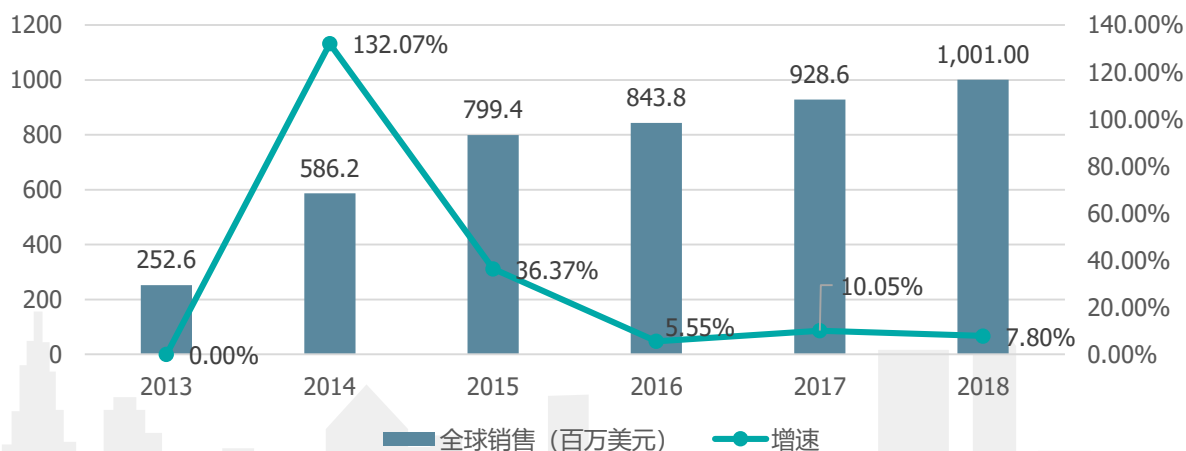
- T-DM1与卡培他滨+拉帕替尼进行头对头比较，T-DM1显著延长中位无进展生存（PFS）3.2个月（6.4个月vs 9.6个月），延长中位总生存5.8个月（30.9月 vs 25.1月），且差异均具有统计学意义（P<0.0001）。疗效十分显著。



# T-DM1市场情况：价格昂贵，市场份额小

- Kadcylla价格高昂。在美国市场约3000美元/100mg，使用一个疗程的价格约为9800美元。因此Kadcyla全球的销售总额不大，增速较慢，近几年保持在7.5%上下。
- 虽然NCCN推荐T-DM1作为晚期二线治疗用药，但目前NMPA还未批准该药在国内上市。
- 目前进展最快的是**罗氏的恩美曲妥珠单抗，其在国内的上市申请已获得CDE承办（受理号为JXSS1900013），并且拟纳入优先审评。**
- 国内药企，如恒瑞、上海医药等，也已经开始布局T-DM1生物类似药。并且除了做生物类似药，通过偶联不同的小分子细胞毒素，许多国内企业也都在扎堆研发靶向HER2的ADC或者双抗创新药。预计在未来的5年内，将有更多的药企加入到HER2靶向生物药的竞争中。

图28、T-DM1历年全球销售额



资料来源：Bloomberg，兴业证券经济与金融研究院整理

表20、罗氏在国内进行的临床试验

临床试验号	适应症	实验题目	试验阶段	试验状态	首次公告日期
CTR20170125	局部晚期或转移性HER2阳性乳腺癌	TRASTUZUMAB-EMTANSINE在乳腺癌患者中的药代动力学和安全性研究	I期	进行中-招募中	2017-02-24
CTR20170095	转移性乳腺癌	评价Trastuzumab-emtansine的安全性和有效性研究	III期	进行中-招募中	2017-02-17

资料来源：wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理

# 国内市场HER2靶向的ADC&抗体创新药

表21、国内市场HER2靶向的ADC&抗体创新药梳理

生产厂商	药物名称	注册类型	曾用名	分子类别	临床阶段				适应症	实验题目	首次公示日期 /CDE承办日期
百奥泰	注射用重组人源化抗HER2单克隆抗体-美登素偶联物	生物1类	BAT8001	ADC				III期	HER2阳性的晚期乳腺癌	评价注射用BAT8001治疗HER2阳性的晚期乳腺癌的临床研究	2018.02.22
荣昌生物	注射用重组人源化抗HER2单抗-MMAE偶联剂	生物1类	RC48	ADC				II期	HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌	RC48-ADC治疗HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌II期临床研究	2018.05.03
上海交联 (上海医药)	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体-MCC-DM1偶联剂	生物2类	B003	ADC		I期			HER2阳性的乳腺癌	B003治疗HER2阳性的乳腺癌患者的I期临床研究	2019.03.21
海正药业	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体偶联美登素衍生物DM1	生物2类	HS630	ADC		I期			乳腺癌	HS630注射液I期临床试验	2019.06.18
上海交联 (上海医药)	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体组合物	生物1类		组合物		I期			HER2阳性的复发性或转移性乳腺癌	重组抗HER2人源化单克隆抗体组合物Ia期临床研究	2018.09.17
科伦博泰	注射用A166	生物1类 (中美双报)	A166	ADC		I期			HER2表达局部晚期或转移性实体瘤	注射用A166安全性、耐受性I期临床研究	2018.08.09
浙江医药	重组人源化抗HER2单抗-AS269偶联注射液	生物1类	ARX788	ADC		I期			HER2阳性乳腺癌	重组人源化抗HER2单抗-AS269偶联注射液的Ia期试验	2017.10.20
多禧生物	注射用重组人源化抗Her2单抗-Tub114偶联剂	生物1类	DX126-262	ADC		I期			Her2阳性晚期乳腺癌和/或胃癌	评估DX126-262在Her2阳性晚期乳腺癌和/或胃癌患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征的I期临床研究	2019.06.21
上海复星	重组HER2人源化单克隆抗体单甲基奥瑞他汀F偶联剂注射液	生物1类	FS-1502	ADC		I期			HER2阳性的晚期乳腺癌和/或晚期恶性实体瘤	FS-1502HER2表达晚期恶性实体瘤患者中的安全性和有效性评估	2019.04.23
康宁杰瑞	注射用重组人源化抗HER2双特异性抗体	生物1类	KN-026	双抗		I期			HER2阳性晚期恶性乳腺癌、胃癌	KN026治疗HER2阳性晚期恶性乳腺癌、胃癌I期临床研究	2018.08.13
美雅珂	注射用MRG002	生物1类	MRG002	ADC		I期			HER2阳性的晚期实体瘤	MRG002治疗HER2阳性的晚期实体瘤患者的安全性和初步有效性研究	2018.10.11
东曜药业	注射用TAA013	生物1类	TAA013	ADC		I期			复发型HER2阳性乳腺癌患者	TAA013在复发型HER2阳性乳腺癌患者的I期临床研究	2018.12.03
天广实	注射用重组人源化双功能单克隆抗体	生物1类	MBS301	双抗		I期			HER2高表达的局部晚期、炎性或早期、转移性乳腺癌	MBS301治疗实体瘤的I期临床研究	2019.3.25
丽珠单抗	重组抗HER2结构域II人源化单克隆抗体注射液	生物1类	LZM005	单抗		I期			乳腺癌	评估LZM005注射液用于晚期乳腺癌患者的安全性和耐受性及药代动力学特征	2017.09.11
齐鲁制药	重组抗HER2结构域II人源化单克隆抗体注射液	生物2类		单抗	获批临床						2015.02.26
恒瑞医药	注射用SHR-A1201	生物2类	SHR-A1201	ADC	获批临床						2013.06.28
嘉和生物	注射用GB251	生物1类	GB251	ADC	获批临床						2017.07.27
齐鲁制药	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体-DM1	生物1类		ADC	获批临床						2017.01.05
中奇制药 (石药集团)	重组人源化抗HER2单抗-MMAE偶联药物注射液	生物1类		ADC	获批临床						2019.07.25
三生国健	注射用重组抗HER2人源化单抗-DM1偶联物	生物2类		ADC	临床申请 审批中						2017.08.24

# HER2靶点ADC药物开发潜力

- 由于ADC药物定点靶向癌细胞且几乎不影响非癌细胞的特性，使得其疗效高、毒副作用又相对较低。因此近几年掀起了研究的热潮。目前，**全球约超过60个ADC药物处于临床开发中，约25%处于II期/III期阶段。**
- 根据全球知名市场调研公司Research & Markets发布的一份新报告，未来10年，ADC市场将经历飞速发展。未来10年，预计将有7-10个ADC新药上市，**2024年ADC市场将达到100亿美元。**
- 国内HER2靶点ADC研发扎堆，有20种产品都处于研发中。目前进展较快的是**荣昌生物的RC48、百奥泰的BAT8001（国内首个III期）、科伦的A166（中美双报）**，都是靶向HER2的ADC。从荣昌生物公布的临床数据来看，在乳腺癌二线用药的效果一般，并不突出，但是在尿路上皮癌中数据惊艳，ORR达到60.5%，**是同类型药物治疗尿路上皮癌最高的数据。**百奥泰的BAT8001暂未公开临床结果，但已经直接跳过II期临床，成为国内首个进入III期临床的国产ADC。**专利容易绕过**，所以导致了现在扎堆研发的现象。但想要在竞争中脱颖而出，新技术平台的应用和突破既有产品的临床疗效都是必不可少的因素。

表22、荣昌生物RC48试验数据梳理

药品名	荣昌生物 RC48		
适应症	HER2+转移性乳腺癌	HER2+实体瘤	转移性尿路上皮癌
临床阶段	Ib期	I期	II期
ORR	36.7%	33.3%	<b>60.5%</b>
DCR	96.7%	58.3%	90.7%
mPFS	-	-	6.9月

资料来源：2018 ASCO、2019 ASCO，兴业证券经济与金融研究院整理

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

# 靶向HER-2的酪氨酸激酶抑制剂（TKI）

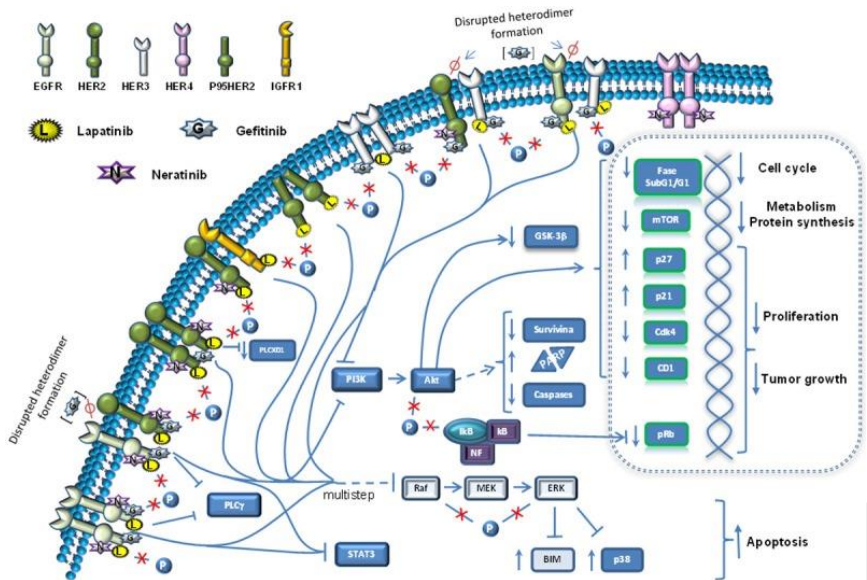
- 小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）是与三磷酸腺苷（ATP）同源的口服非肽苯胺基喹唑酮化合物。这种相似性使它们能够竞争蛋白激酶的ATP结合结构域，从而阻止磷酸化和随后的信号转导途径的激活，进一步导致细胞凋亡、减少细胞增殖。此外，因为TKI的催化结构与EGFR家族具有同源性，且在整个激酶组中高度保守，因此TKI也可以靶向其他激酶受体。
- 由于TKI多是泛HER抑制剂，会对EGFR（HER1）造成抑制；而EGFR在肠粘膜上皮高表达，对EGFR的抑制则会引起电解质吸收受损，并降低肠黏膜上皮细胞生长修复，会产生较为严重的腹泻。因此TKI的安全性是影响临床上医生选择的因素之一。
- 目前上市的针对HER2靶点的TKI有拉帕替尼、阿法替尼、吡咯替尼（中国上市）和来那替尼。

表23、HER2靶向TKI竞争格局

药品名	原研厂家	美国上市时间	中国上市时间	适应症	注释
拉帕替尼	GSK	2010	2013	乳腺癌	晚期二线
来那替尼	Puma	2017	未上市	乳腺癌	延长辅助
吡咯替尼	恒瑞医药	未上市	2018	乳腺癌	晚期二线
阿法替尼	勃林格殷格翰	2013	2017	非小细胞肺癌	乳腺癌效果不佳

资料来源：FDA，Wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理

图29、HER2靶向TKI作用机理



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理



# 拉帕替尼：经典TKI

- 拉帕替尼是EGFR和HER2的高度特异性可逆TKI，是目前美国FDA唯一批准用于治疗HER2阳性晚期乳腺癌的TKI。
- 拉帕替尼的商品名为泰立沙，由葛兰素史克原研，于2007年被批准与卡培他滨联合用于经蒽环类药物、紫杉醇及曲妥珠单抗既往治疗的HER2过表达的晚期或转移性乳腺癌患者（晚期二线）。该批准根据III期随机研究的结果，该研究显示与单用卡培他滨相比，无进展生存延长4个月，但总生存未延长（EGF100151；NCT 00078572）。

图30、EGF100151试验PFS数据

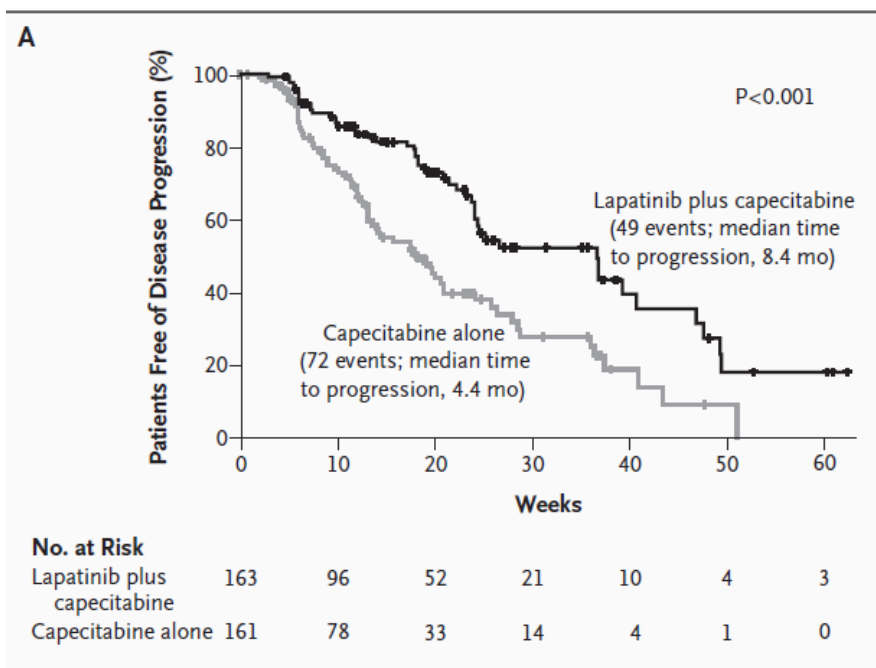
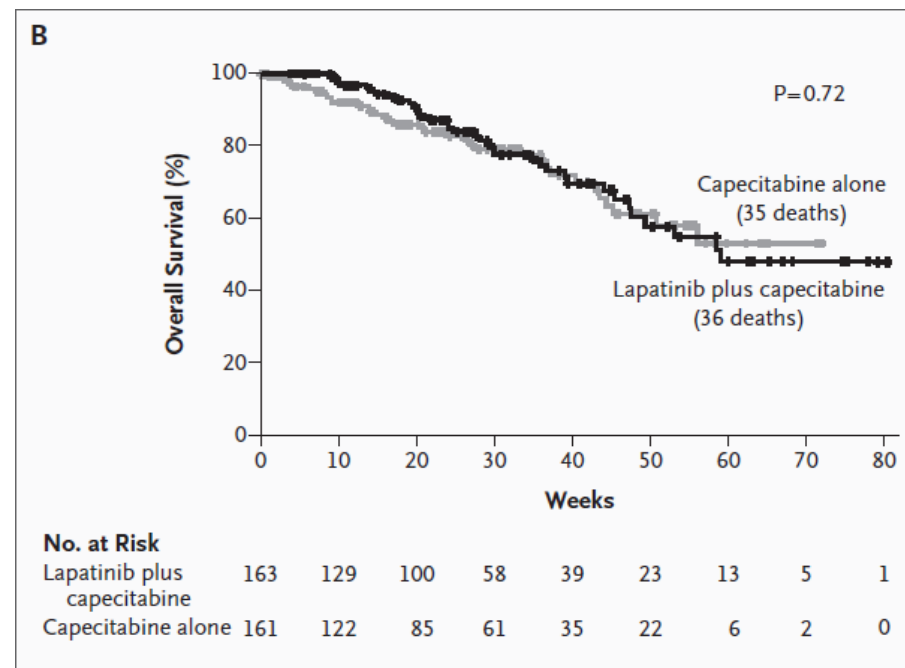


图31、EGF100151试验OS数据



# 拉帕替尼：辅助治疗无效，晚期治疗疗效非最优

- 虽然拉帕替尼作为晚期二线用药体现出了一定疗效，但是后续许多头对头比较研究都未能显示拉帕替尼联合用药对于早期、晚期乳腺癌的相应获益，包括腹泻和皮疹在内的毒性反应也使药物用量受到限制。

表24、拉帕替尼临床试验结果汇总

## 新辅助治疗

- NeoALTTO试验结果提示，拉帕替尼联合曲妥珠单抗作为晚期乳腺癌的新辅助治疗可以显著提高pCR率，但随访3.77年后，治疗组之间的EFS和OS**没有差异**
- 在CALGB40601，NSABP B-41和EORTC10054试验中，拉帕替尼联合曲妥珠单抗的新辅助治疗方案则直接未能获得有统计学意义的pCR率增加。



## 辅助治疗

- ALTTO试验结果显示与曲妥珠单抗单药治疗相比，含有拉帕替尼的辅助治疗并**没有明显改善**HER2阳性早期乳腺癌患者的无病生存期(DFS)，4年无生存率相似，但增加了治疗相关不良反应。



## 晚期解救治疗

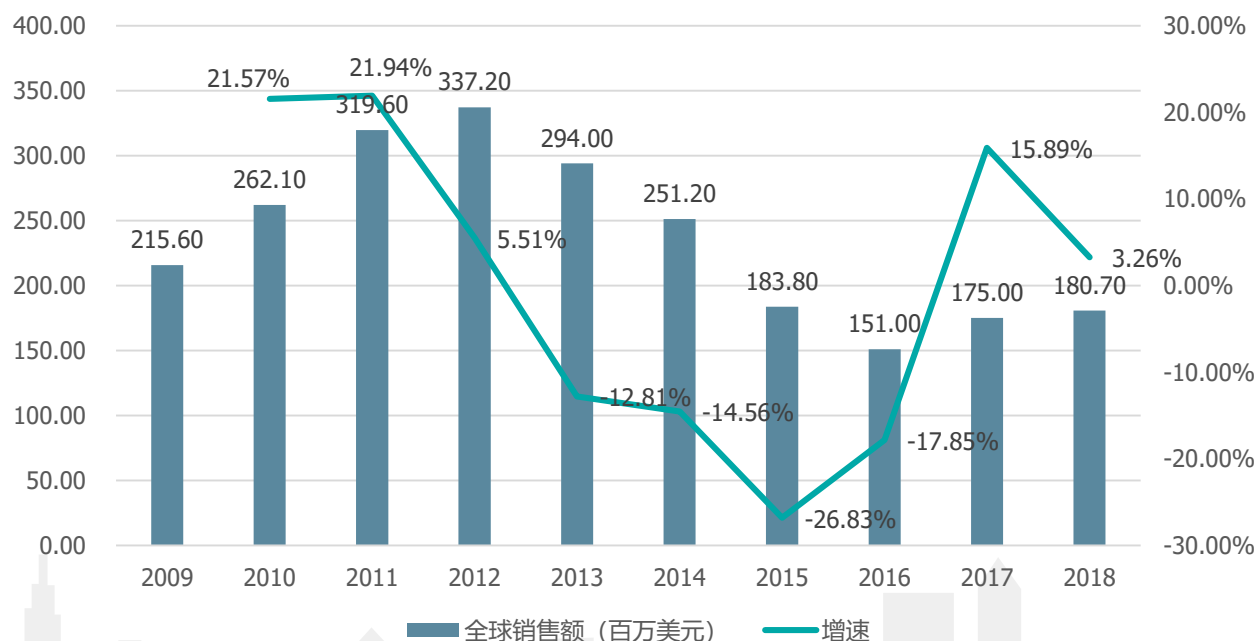
- EMILIA的数据结果显示拉帕替尼+卡培他滨与T-DM1相比，在治疗HER2阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者中，无进展生存和总生存**较差，且毒性反应较多**。
- COMPLETE、CERBEL等研究结果显示，对于晚期乳腺癌，含拉帕替尼治疗组的**疗效低于**含曲妥珠单抗的治疗组，并且拉帕替尼组不良反应较多。



# 泰立沙：全球市场份额趋向稳定，中国市场纳入医保后销量激增

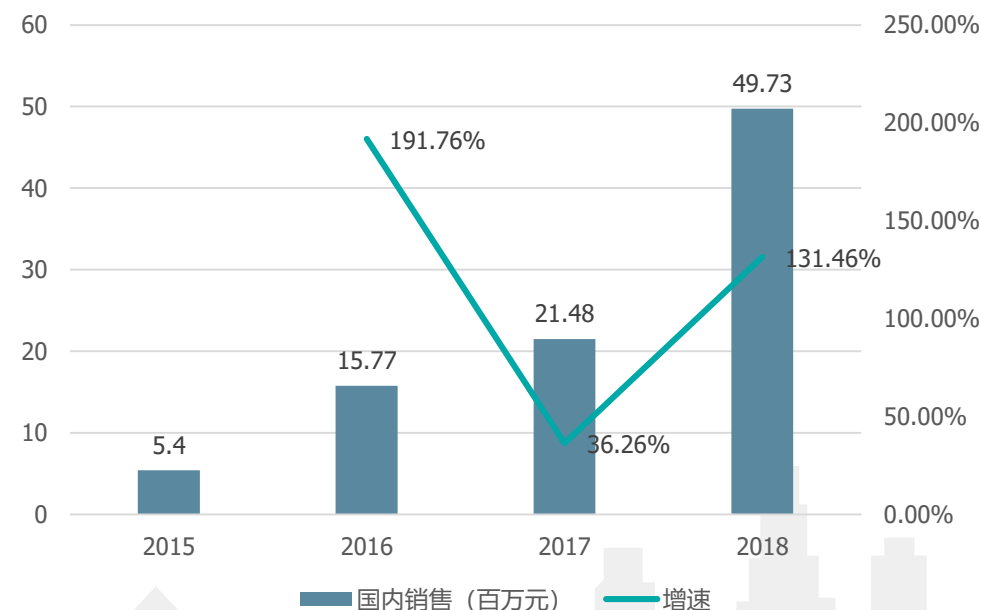
- 由于疗效更好的替代产品不断上市，拉帕替尼的全球市场的销售呈下降趋势，2017、2018年全球销售额稳定在180百万美元左右。由于泰立沙2013年才在国内上市，价格为120元/0.25g/片。2017年7月被纳入国家医保乙类报销范畴后，价格下降至67元/0.25g/片，销量大幅增长。在其他同类产品在中国还未纳入医保前，泰立沙还有一定的增长空间。

图32、泰立沙（GSK/诺华）历年全球销售



资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理

图33、泰立沙（GSK）国内销售







资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理

# 来那替尼：强化辅助用药，巧妙拓展适应症

- 来那替尼(neratinib) 其作用靶点广泛而特异，可靶向作用于HER1/HER2/HER4，是目前HER2药物中靶点最为广泛的一类药物，通过阻止表皮生长因子受体HER1、HER2和HER4信号通路转导，达到抗癌的目的。
- 来那替尼最初由惠氏公司研制,被辉瑞制药公司并购后,授权给美国PUMA生物科技公司负责研发、上市、生产和销售。2017年7月17日被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,商品名为Nerlynx。
- 目前来那替尼已经在NCCN等指南推荐中用于早期强化辅助和晚期CNS转移的患者，并于2017年获得美国FDA批准作为强化辅助用药，用于已接受过曲妥珠单抗辅助治疗的HER2阳性早期乳腺癌患者。但尚未在中国内地上市。

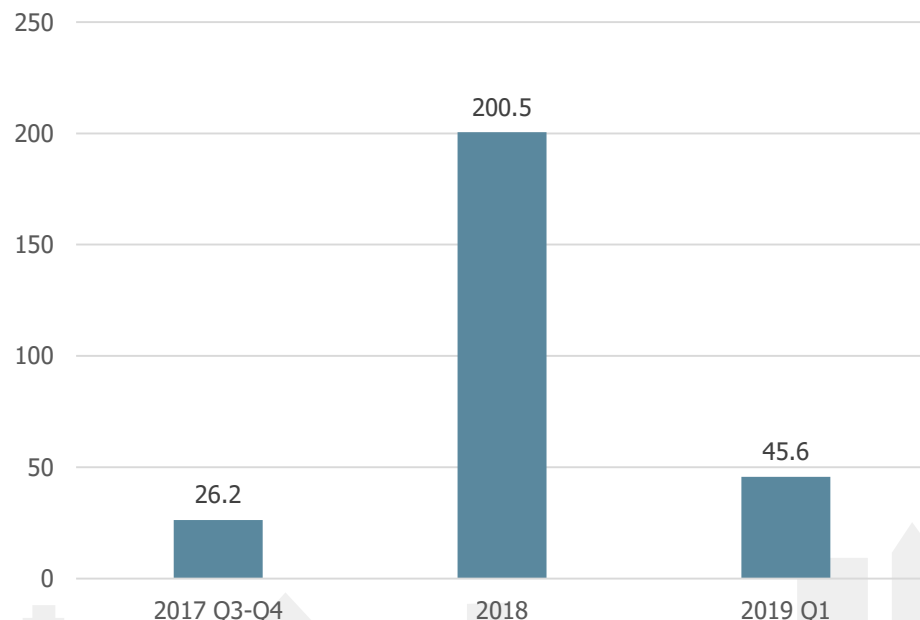
**表25、来那替尼临床试验结果汇总**

新辅助治疗	强化辅助治疗	晚期一线	晚期多线
<ul style="list-style-type: none"> <li>• I-SPY 2的临床试验显示对于HER2阳性，HR阴性的乳腺癌患者，来那替尼组的病理完全缓解pCR的平均估计率为56%，高于对照组的33%。长期随访后的生存数据尚未公布。但预测III期试验成功的概率为79%。</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 根据ExteNET III期临床研究，HER2高表达的早期乳腺癌患者接受曲妥珠单抗辅助治疗后继续接受来那替尼强化治疗组的2年无复发生存率为94%，高于安慰剂组的92%。但95.4%的来那替尼组患者出现全部等级腹泻。</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NEfERT-T试验的研究结果显示，在HER2阳性转移性乳腺癌的一线治疗中，来那替尼-紫杉醇治疗在无进展生存方面不优于曲妥珠单抗-紫杉醇治疗。中位无进展生存相同（12.9个月vs12.9个月，p=0.89），无统计学显著差异。</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 根据2019ASCO最新公布的NALA试验结果，接受过二线三线治疗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗甚至T-DM1治疗以后的患者使用“来那替尼+卡培他滨”的疗效优于“拉帕替尼+卡培他滨”。说明来那替尼可以作为HER2阳性的病人对抗HER2免疫治疗耐药后的多线治疗方案。</li> </ul> 

# 来那替尼：中国提交上市申请，美国销售后续力不足

- Nerlynx 2017年7月在美国上市，价格约为73美元/片/40mg。虽然2018年Nerlynx的销售额喜人，但是2019年Q1的销售额仅为4560万美元，低于市场预期的6450万美元，且比上一季度降低了25%。Puma公司的股票也因此大跌。
- Puma公司报告了市场需求比上一季度降低20%，原因可能是与来那替尼作为强化辅助治疗在美国仅有1年的处方时间，并且腹泻、肝毒性等副作用较大有关。
- Nerlynx已经于2018年向NMPA提交上市申请，有望在2020年正式登陆中国市场。

图34、Nerlynx全球销售（百万美元）



资料来源：Bloomberg，兴业证券经济与金融研究院整理

表26、来那替尼国内申报进度

受理号	药品名称	药品类型	注册类型	申请类型	申请人	审评状态	CFDA开始日
JXHS1800039	来那替尼片	化学药品	进口,5.1	申请生产/销售	Puma Biotechnology, Inc./北海康成（北京）医药科技有限公司	在审评审批中	2018-09-28

资料来源：Wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理



# 吡咯替尼：中国自主研发HER2-TKI

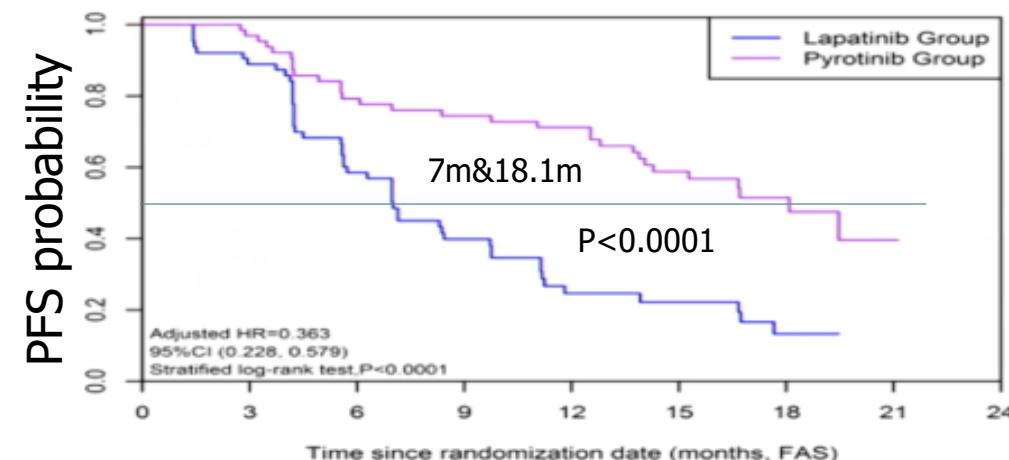
- 吡咯替尼是由江苏恒瑞医药自主研发的新一代HER2受体抑制剂，商品名为艾瑞妮，**于2018年9月凭借II期临床的数据被NMPA有条件批准上市。**
- 吡咯替尼是一种泛ErbB受体酪氨酸激酶抑制剂，可同时靶向作用于HER2、HER4和EGFR，与HER1、HER2和HER4的胞内激酶区ATP结合位点共价结合，阻止HER家族同/异源二聚体形成，抑制自身磷酸化，阻断下游信号通路的激活，抑制肿瘤细胞生长。其作用靶点多于同类小分子药物，且**头对头比较临床试验也显示其疗效显著优于拉帕替尼。**
- 目前主要用于HER2阳性晚期乳腺癌二线的治疗。**

表27、HER2+晚期乳腺癌一/二期临床研究（HR=BLTN-1/2-MBC）

	研究者评估		IRC评估	
	吡咯替尼N=65	拉帕替尼N=63	吡咯替尼N=65	拉帕替尼=63
完全缓解CR	3 (4.6%)	1 (1.6%)	9 (13.8%)	2 (3.2%)
部分缓解PR	48 (73.8%)	35 (55.6%)	36 (55.4%)	28 (44.4%)
疾病稳定SD	14 (21.5%)	22 (34.9%)	13 (20.0%)	21 (33.3%)
疾病进展PD	0	5 (57.1%)	5 (7.7%)	10 (15.9%)
客观缓解CR+PR	51 <b>(78.5%)</b>	36 (57.1%)	45 <b>(71.4%)</b>	30 (49.2%)
P value	P=0.01		P=0.0117	

资料来源：FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

图35、吡咯替尼总体PFS显著延长-研究者评估



# 吡咯替尼：卓越的疗效，更优的耐受，有望成为Me Better

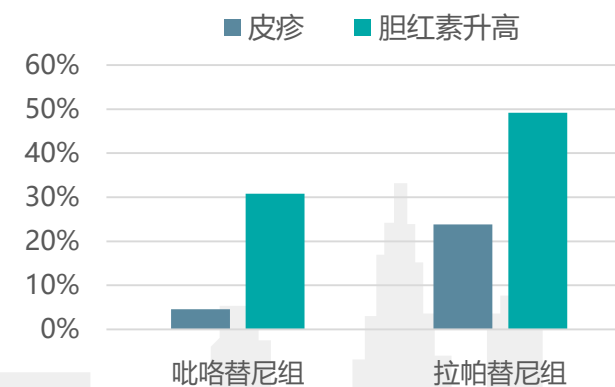
- 与同类TKI比较，基于II期临床试验，**吡咯替尼作为晚期二线用药疗效优于拉帕替尼和来那替尼，毒副作用更低，患者耐受性更强。**在最新2019年ASCO大会上，公布了吡咯替尼联合卡培他滨用于曲妥珠单抗治疗后进展的患者二线治疗的III期临床数据结果（PHENIX）：相比于安慰剂组，吡咯替尼组的中位无进展生存(mPFS)延长了7个月，疗效惊人（11.1月 vs 4.1月），并且脑转移发生率也得到了降低。同时对于安慰剂组进展的患者，使用吡咯替尼单药治疗也达到了38%的有效率。但与拉帕替尼的头对头III期试验结果尚未公布。
- 鉴于拉帕替尼新辅助治疗适应症的失败，吡咯替尼用于早期乳腺癌的临床试验结果是否能超越前者还有待进一步观察。但吡咯替尼可以借鉴来那替尼的思路，拓展强化辅助、延长辅助、晚期多线等其他治疗阶段，避开与抗体生物药的正面竞争。

表28、PHENIX试验临床数据

HER2阳性晚期乳腺癌有效性比较	吡咯替尼 (400 mg) + 卡培他滨 (1000 mg/m <sup>2</sup> )	拉帕替尼(1250 mg) + 卡培他滨 (2000 mg/m <sup>2</sup> )	来那替尼(240 mg) + 卡培他滨 (750 mg/m <sup>2</sup> )
例 (%)	N=65	N=52	N=61
客观缓解率 (ORR)	51 (78.5%)	23 (44.2%)	39 (63.9%)
完全缓解率 (CR)	3 (4.6%)	0	7 (11.5%)
部分缓解率 (PR)	48 (73.8%)	23 (44.2%)	32 (52.5%)
疾病稳定 (SD)	14 (21.5%)	23 (44.2%)	17 (27.9%)
疾病进展 (PD)	0	4 (7.7%)	5 (8.2%)
无进展生存期 (PFS)	<b>18.1月 (72.4周)</b>	<b>40.3周</b>	<b>6.34月</b>

资料来源：FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

图36、PHENIX试验毒副作用



# 吡咯替尼：积极拓展适应症

- 目前，吡咯替尼在国际连续开展多项不同适应症的II/III期临床试验。希望能成为HER2乳腺癌的全过程用药，进而大幅度提升用药人群。

表29、吡咯替尼临床试验设计梳理

1. III期临床试验设计			
试验编号/性质	适应症	入组要求	试验方案
HR-BLTN-III-MBC-A	<b>HER2阳性晚期乳腺癌</b>	使用过曲妥珠单抗、紫杉类等药物（ <b>二线治疗</b> ）	试验组：吡咯替尼(400mg qd)+卡培他滨（1000mg/m2 bid）； 对照组：安慰剂(400mg qd)+卡培他滨（1000mg/m2 bid）；
HR-BLTN-III-MBC-B	<b>HER2阳性转移性乳腺癌</b>	使用过曲妥珠单抗、紫杉类等药物；既往化疗1-2线（ <b>二线治疗</b> ）	试验组：吡咯替尼+卡培他滨； 对照组：拉帕替尼+卡培他滨；
随机、双盲、平行对照、多中心	<b>HER2阳性复发/转移性乳腺癌</b>	未经过系统性治疗（ <b>一线治疗</b> ）	试验组：吡咯替尼（400mg/d po）+多西他赛（75mg/m2 lv）+曲妥珠单抗（第一个治疗周期8mg/kg，后续周期6mg/kg lv）； 对照组：安慰剂（400mg/d po）+多西他赛（75mg/m2 lv）+曲妥珠单抗（第一个治疗周期8mg/kg，后续周期6mg/kg lv）；
2. 新辅助治疗（II/III期）			
试验性质	适应症	试验期（第1-4个治疗周期）	治疗随访期（第5-7个治疗周期）
乳腺癌新辅助治疗试验设计	<b>HER2阳性早期或者局部晚期的初治乳腺癌患者</b>	试验组：吡咯替尼（400mg/d po）+多西他赛（100mg/m2 lv）+曲妥珠单抗（第1个治疗周期8mg/kg，第2-4个治疗周期6mg/kg lv）； 对照组：安慰剂（400mg/d po）+多西他赛（100mg/m2 lv）+曲妥珠单抗（第1个治疗周期8mg/kg，第2-4个治疗周期6mg/kg lv）；	经过手术和tpCR评估后，在第5-7治疗周期采取5-Fu、表柔比星、环磷酰胺等用药治疗。

# 吡咯替尼：市场竞争激烈，高性价比是突围关键

- **与免疫生物药比较**，由于曲妥珠单抗的霸主地位难以撼动，吡咯替尼主要是与其他联合用药的产品进行竞争，其中**2018年12月上市的帕妥珠单抗和拟纳入优先审评的T-DM1都是吡咯替尼强有力的竞争对手。**
- **从疗效及适应症上看，吡咯替尼不一定占优。**虽然目前帕妥珠单抗仅获批新辅助适应症，但鉴于国外经验，未来获批一线标准用药的可能性非常大。而T-DM1作为国外标准二线治疗用药，疗效优于拉帕替尼，作为术后辅助用药的临床结果甚至优于曲妥珠单抗。因此，吡咯替尼若想成为全过程用药还需要与帕妥珠单抗和HER2-ADC新药进行头对头对照试验，来证明疗效与帕妥珠单抗、T-DM1等竞品疗效相当。
- **吡咯替尼的优势在于价格便宜，供给充足，中国市场渗透率高。**目前吡咯替尼在各省的中标价格为3560元/瓶，14片/瓶，80mg/片。较刚进入中国市场的接近2万/420mg的帕妥珠单抗和3206美元/100mg的T-DM1，价格低廉。**并且作为我国自主研发新药，在药品供给和政策倾向上都占有优势。**
- 吡咯替尼2018年上市后第四季度的销售额为171万元。吡咯替尼**拓展适应症包括非小细胞肺癌、胃癌（包括胃食管结合部癌）**，预测该适应症于2020年获批，我们根据中国乳腺癌HER2+、NSCLC患病人数以及吡咯替尼的渗透率，保守估计其销售峰值达**45亿元**，经风险调整后的NPV为**74亿元**。

表30、晚期二线用药治疗费用对比

药品名	吡咯替尼	帕妥珠单抗	T-DM1
用法	400mg,每日一次,连续服用21天为一个周期	初次使用840mg静脉给药,其后每3周剂量420mg	3.6 mg/kg注射,每3周(21天)为一个周期
单价	254.2元/80mg	17850元/420mg	3206美元/100mg
单疗程花费	2.67万元	1.78万元-3.57万元	7502美元（按65kg体重计算）

资料来源：丁香园，兴业证券经济与金融研究院整理

# HER2靶向药小结： 双靶向奠定治疗基础，ADC为研发蓝海，小分子靠高性价比占领市场

表31、HER2靶向药小结

类别	通用名	商品名	产品价值评价	原因分析
单抗	曲妥珠单抗 Trastuzumab	赫赛汀 Herceptin	高	1.基础一线用药地位难以撼动，联合疗法是用药趋势，市场需求大且稳定。 2. 虽然原研产品在纳入医保后快速放量，但渗透率不高，在覆盖和可及性上还有提升空间。 3. 专利于今年到期，美国已有成熟生物类似药上市，中国也有两款生物类似药提交上市申请。生物类似药的上市将快速挤压原研药市场。
	帕妥珠单抗 Pertuzumab	帕捷特 Perjeta	高	1.NCCN推荐双靶向治疗为早期辅助、新辅助和晚期一线首选用药，CSCO出于对帕妥珠可及性的考虑，仅做II级推荐。 2.原研药刚进入中国市场，价格昂贵，价格约为2万/支。国内生物类似药还处于临床早期。暂无类似药竞争，市场价值高。 3.晚期一线用药市场空间大，且晚期一线适应症同类产品竞争小。早期辅助用药市场将会与小分子和ADC药物竞争。
TKI小分子	拉帕替尼 Lapatinib	泰立沙 Tykerb	中低	1.早期辅助疗效不佳，晚期二线疗效低于吡咯替尼和来那替尼。 2.纳入医保后快速放量，在同类产品上市、进入医保前，凭借价格优势仍可占据二线用药主要市场。 3.未来二线用药将会被吡咯替尼、来那替尼、T-DM1替代。
	吡咯替尼 Pyrotinib	艾瑞妮	中高	1.晚期二线疗效优于拉帕替尼，有望成为me-better药物。早期辅助治疗临床试验成功概率高，有望与帕妥珠单抗、来那替尼、T-DM1竞争早期乳腺癌市场。 2.对于晚期二线市场，拉帕替尼专利即将到期，并且抢先来那替尼和T-DM1上市，有较短的中高价值窗口期。后续若能抢时间进入医保，可以替代拉帕替尼原有的市场份额。 3.对于早期辅助市场，则需要与帕妥珠单抗赛跑进入医保，先进入医保者将占取大头的市场份额。
	来那替尼 Neratinib	Nerlynx	中	1.NCCN推荐用于延长辅助治疗和晚期多线，国内已提交上市申请。 2.适应症范围相对较窄，适应症人数相对较少。主要竞争对手为吡咯替尼。
ADC偶联物	T-DM1（曲妥珠单抗+美坦新偶联物）	Kadcyla	中高	1.NCCN晚期二线首选方案，但国内暂未上市。原研产品已在国内提交上市申请，拟纳入优先审评。 2.晚期二线疗效最优，但上市时间落后吡咯替尼，且国外市场价格昂贵，国内市场除非进入医保，不然较难与拉帕替尼、吡咯替尼竞争晚期二线市场。 3.国内生物类似药最快已进入临床III期，原研产品上市后的中高价值窗口期较短，很快将面临激烈的类似药竞争。



# HER2靶向药小结：重点品种潜在市场空间

## 曲妥珠单抗

关键假设：1.考虑早期辅助和晚期一线用药 2.新发患者年增长率为3% 3.已纳入医保，假设峰值渗透率为60%

**表32、中国曲妥珠单抗市场空间测算**

中国乳腺癌年均新患病人数（2019年，万）	34.2
HER-2阳性占比	21%
HER-2患者人数（万）	7.18
早期患者占比80%	80%
晚期患者占比20%	20%
药品单价	7270元/支，440mg(20ml)/支
<b>早期适应症</b>	
早期适应症患者人数（万）	5.75
用药方案	初始剂量8mg/kg，随后每 3 周 6 mg/kg
患者用药时间	52周
患者平均用药数量	17支
人均治疗费用（万）	12.36
<b>晚期适应症</b>	
晚期适应症患者人数（万）	1.44
用药方案	初始剂量4mg/kg，随后每周2mg/kg
患者平均用药时间(中位无进展生存期，月)	18.5
患者平均用药数量	22支
人均治疗费用（万）	15.99
<b>渗透率</b>	60%
潜在年销售额（亿）	<b>56.39</b>

## 吡咯替尼

关键假设：1.仅考虑晚期二线用药 2.新发患者年增长率为3% 3.假设纳入医保后降价40%，渗透率为60%

**表33、中国吡咯替尼市场空间测算**

中国乳腺癌年均新患病人数（2019年，万）	34.2
HER-2阳性患者占比	21%
HER-2患者人数（万）	7.19
早期患者人数80%（万）	5.75
晚期患者人数20%（万）	1.44
适应症人数：25%早期转移复发患者+晚期患者（万）	2.87
单价	3560元/瓶，14片/瓶，80mg/片
单疗程剂量	400mg/天，21天/周期
患者平均用药时间(中位无进展生存期，月)	11个月
单疗程花费（万元）	2.67
患者人均治疗费用（万元）	29.37
<b>未进入医保</b>	
<b>渗透率</b>	30%
潜在年销售额（亿元）	<b>30.14</b>
<b>进入医保后</b>	
降价幅度	40%
渗透率	60%
潜在年销售额（亿元）	<b>30.39</b>

资料来源：CSCO，丁香园，兴业证券经济与金融研究院

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

# 选择性雌激素受体调节剂(SERMs)

- 选择性雌激素受体调节剂（SERMs）可以阻断雌激素在乳腺组织中的作用。这一类药物与雌激素结构比较类似，可以竞争性地与雌激素受体结合，从而使真正雌激素无法与受体结合，从而达到阻止雌激素诱导的癌细胞DNA的合成及增殖的目的。
- 他莫昔芬是最古老、最著名、处方量最大的SERM。绝经前后的病人都可使用，但绝经后病人使用效果较好。在90年代，他莫昔芬是标准的一线治疗药物。后由于第三代芳香化酶抑制剂的疗效显著优于他莫昔芬，因此SERMs类药物逐渐转向二线用药。
- 他莫昔芬和托瑞米芬的于晚期患者的临床疗效相当，ORR和OS无显著性差异。但他莫昔芬的不良反应发生率较高，发生子宫内膜增厚与子宫内膜癌的风险较高。

图37、他莫昔芬、托瑞米芬结构式

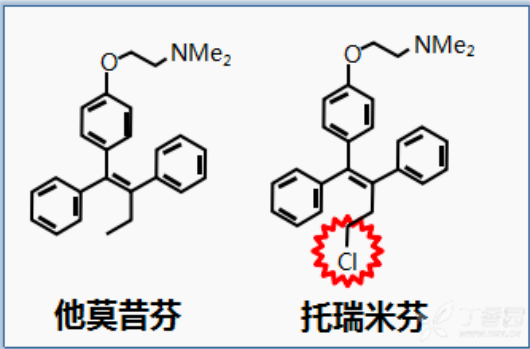
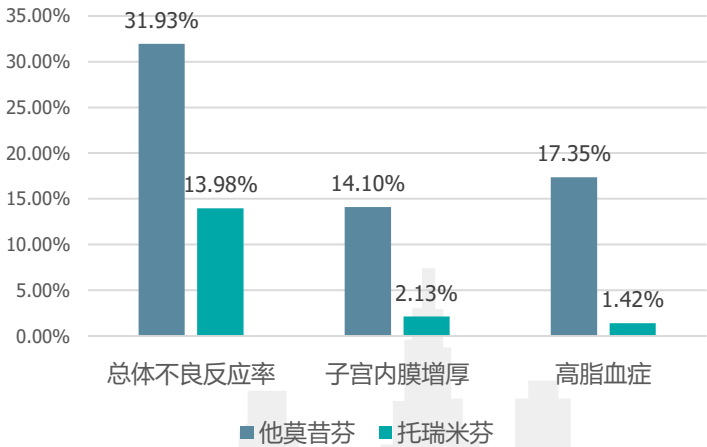


表34、他莫昔芬、托瑞米芬临床数据对比

Study	North American <sup>32</sup>		Eastern European <sup>31</sup>		Nordic <sup>33</sup>	
	TOR60 n = 221	TAM20 n = 215	TOR60 n = 157	TAM40 n = 149	TOR60 n = 214	TAM40 n = 201
<b>Response</b>						
CR + PR	14 + 33	11 + 30	7 + 25	3 + 28	19 + 48	19 + 56
RR (CR + PR), %	21.3	19.1	20.4	20.8	31.3	37.3
Difference in RR	2.2		-0.4		-6.0	
95% CI for difference in RR	-5.8 to 10.2		-9.5 to 8.6		-15.1 to 3.1	
<b>Time to Progression</b>						
Median TTP, mo	5.6	5.8	4.9	5.0	7.3	10.2
Hazard ratio, TAM/TOR	1.01		1.02		0.80	
95% CI for hazard ratio, %	0.81-1.26		0.79-1.31		0.64-1.00	
<b>Survival</b>						
Median survival, mo	33.6	34.0	25.4	23.4	33.0	38.7
Hazard ratio, TAM/TOR	0.94		0.96		0.94	
95% CI for hazard ratio, %	0.74 to 1.24		0.72 to 1.28		0.73 to 1.22	

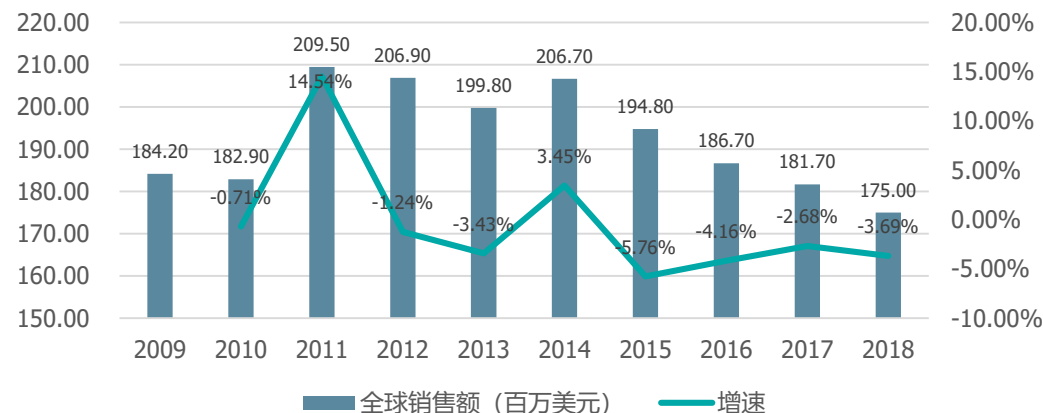
图38、他莫昔芬、托瑞米芬安全性对比



资料来源：丁香园，兴业证券经济与金融研究院整理

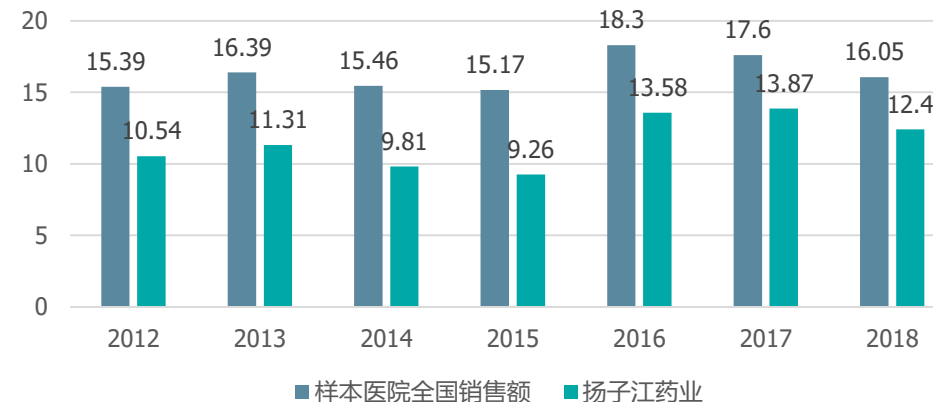
# 他莫昔芬&托瑞米芬：全球销售表现

图39、他莫昔芬全球销售额（百万美元）



资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理

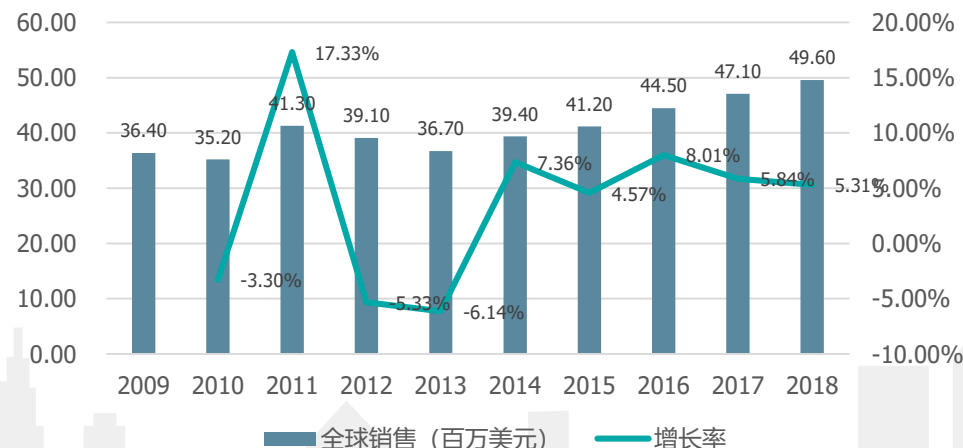
图40、他莫昔芬全国销售额（人民币百万元）



资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理

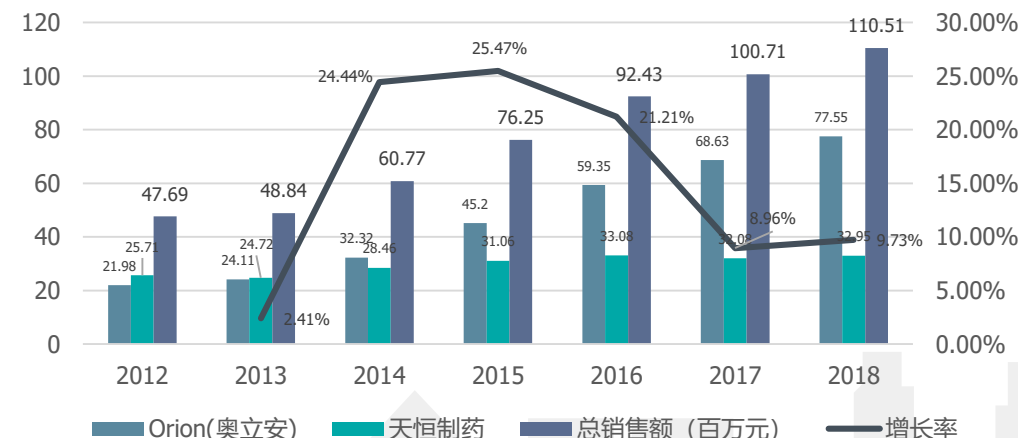
他莫昔芬和托瑞米芬的销售额较为稳定。增速呈下降趋势。

图41、托瑞米芬全球销售额（百万美元）



资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理

图42、托瑞米芬国内销售额（人民币百万元）



资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理



# 芳香化酶抑制剂（AIs）：内分泌治疗基础用药

- 芳香化酶抑制剂阻止绝经后妇女产生雌激素。绝经前，大多数雌激素是由卵巢产生的。但是，无论是由于更年期还是某些治疗导致卵巢停止产生雌激素，芳香酶仍然能将少量的雄激素转变为雌激素。通过阻断芳香化酶，芳香化酶抑制剂降低绝经后妇女卵巢之外的组织产生的雌激素的含量。
- 各种AIs在与他莫昔芬的头对头的晚期临床试验中展现出了更优的疗效，并且虽然FDA未批准术前新辅助适应症，但NCCN和CSCO都推荐绝经后患者术前内分泌治疗使用第三代AIs。绝经前患者可选择卵巢功能抑制剂联合芳香化酶抑制剂。疗效都得到了临床试验的支持。

表35、AI在绝经后、HR阳性转移性乳腺癌内分泌治疗中的地位

	阿那曲唑vs TAM		来曲唑 vs TAM		依西美坦 vs TAM	
	Bonnetterre et al.JCO 2000		Mouridsen et al. JCO 2001		Robert J et al. JCO 2008	
治疗	阿那曲唑	TAM	来曲唑	TAM	依西美坦	TAM
TTP(月)	<b>11</b>	5.6	<b>9.4</b>	6.0	<b>9.9</b>	5.8
ORR(%)	<b>21</b>	17	<b>30.2</b>	20.3	<b>37.4</b>	28
CBR(%)	<b>57</b>	48	<b>48.8</b>	38.1	<b>45.6</b>	30.2

TAM：他莫西芬

资料来源：CSCO，兴业证券经济与金融研究院整理

# 芳香化酶抑制剂：市场销售表现

图43、阿那曲唑国内销售额（百万元）

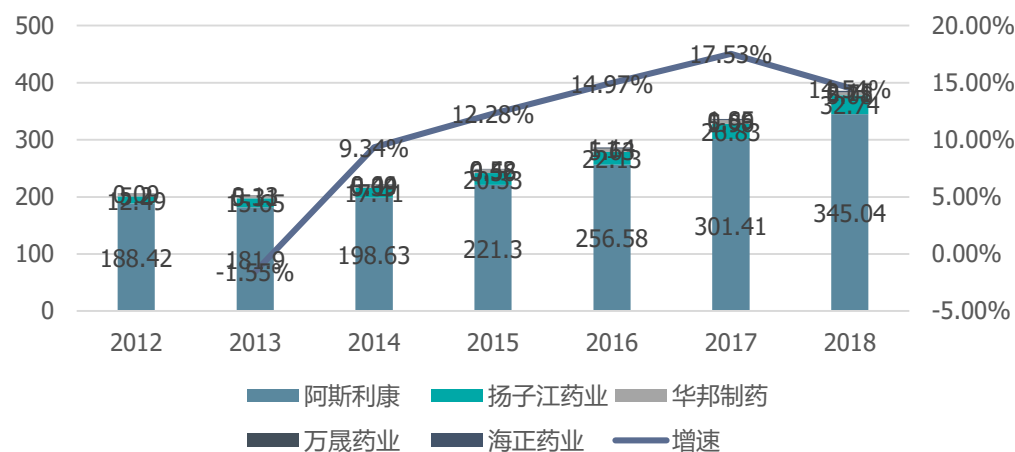


图44、来曲唑国内销售额（百万元）

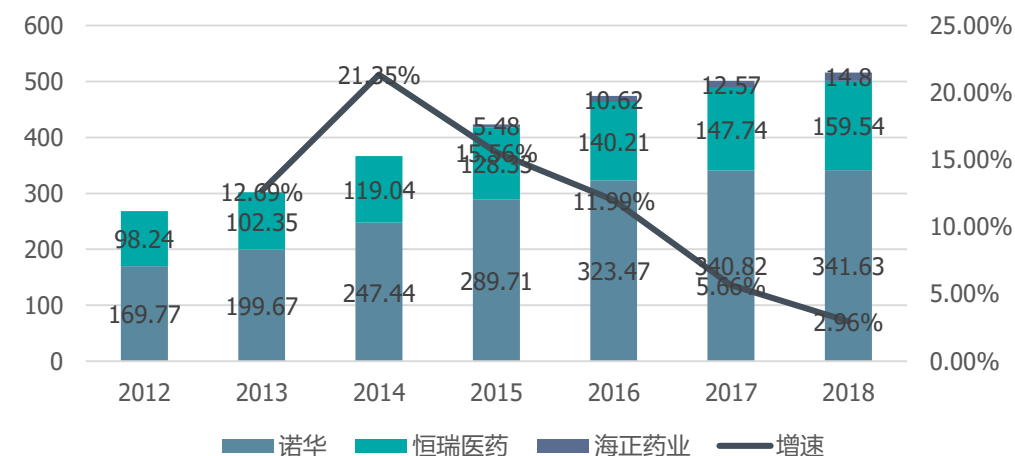


图45、依西美坦国内销售额（百万元）

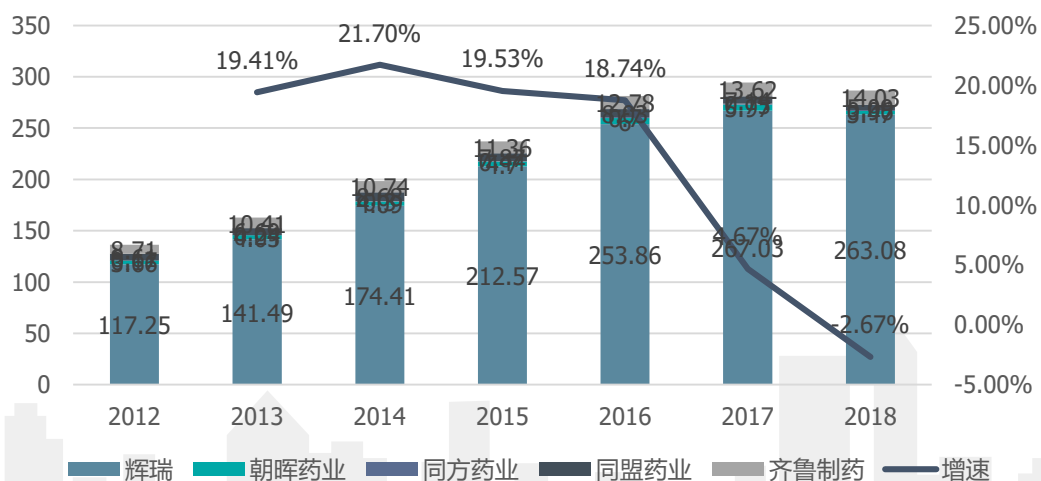
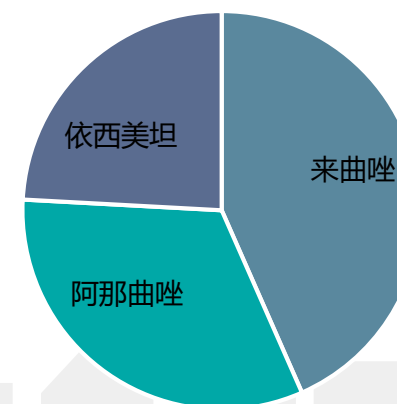


图46、芳香化酶抑制剂中国市场份额占比

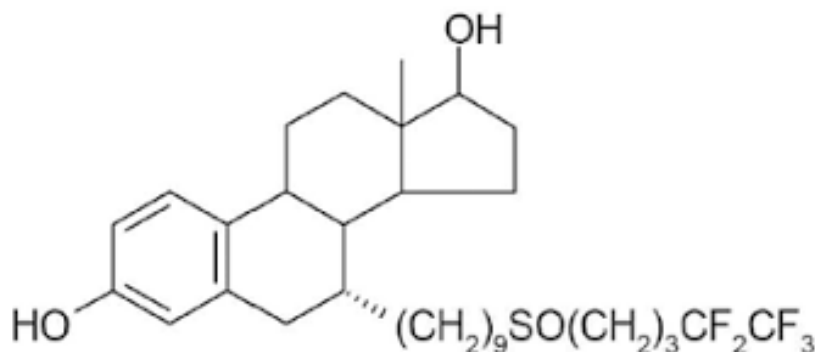


- 来曲唑占据43%的AI市场份额。
- 阿那曲唑的增速最高。
- 原研药厂仍占据主要市场份额。

# 选择性雌激素受体下调剂（SERDs）：氟维司群---内分泌治疗基石

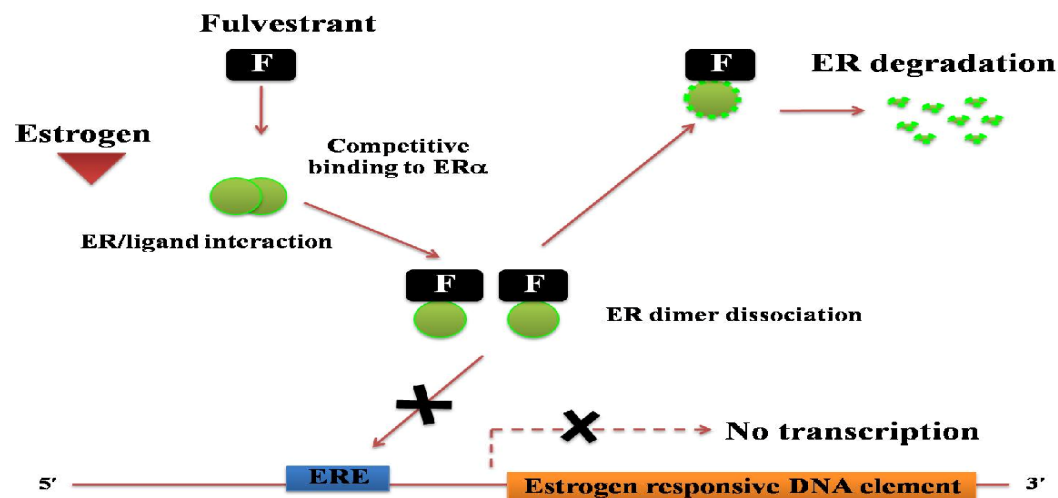
- 氟维司群是一种新型的SERD，能够竞争性结合、阻断并下调ER，减少ER信号转道通路以及和其他信号通路的交叉传递，不容易发生内分泌治疗耐药。氟维司群与ER的高亲和力（雌二醇的89%，他莫昔芬的50-100倍），使其成为内分泌治疗的基石。
- 氟维司群是目前唯一能治疗乳腺癌的SERD，FDA批准适应症包括：1) 单独使用作为激素受体阳性、HER2阴性、未经激素治疗的绝经后晚期乳腺癌妇女的第一次治疗（**晚期一线**）；2) 治疗激素受体阳性、对其他激素治疗药物（如他莫昔芬）停止反应的绝经后妇女的转移性乳腺癌（**激素治疗药物耐药后晚期二线**）。
- 随着HR+患者PFS的不断延长，内分泌治疗耐药也成了一个重要问题。在Monaleesa-3研究中，对于内分泌治疗敏感的一线人群，单药氟维司群组的mPFS达到18.3个月，也许对内分泌治疗敏感的患者，单独的氟维司群一线内分泌治疗也可以有充分的获益，而**对于内分泌耐药的患者**，包括PALOMA-3、MONARCH-2、SOLAR-1在内的多项临床研究结果均已证实**以氟维司群为基石的靶向联合治疗方案**可以显著延长患者的PFS。

图47、氟维司群分子式



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

图48、氟维司群分子机制图



# FALCON: 氟维司群作为晚期一线内分泌的疗效优于AI

- III期国际多中心、头对头临床试验**FALCON**证实，在未经内分泌治疗的HR阳性晚期乳腺癌患者中，氟维司群（500mg）较三代AI延长了无疾病进展生存期（PFS）（16.6个月vs.13.8个月，HR=0.797，p=0.0486）。在无内脏转移的患者中，氟维司群可显著延长PFS达22.3个月，较AI显著延长8.5个月。因此，2017年美国FDA批准**氟维司群作为HR阳性晚期乳腺癌内分泌治疗的一线用药**。

图49、FALCON试验设计

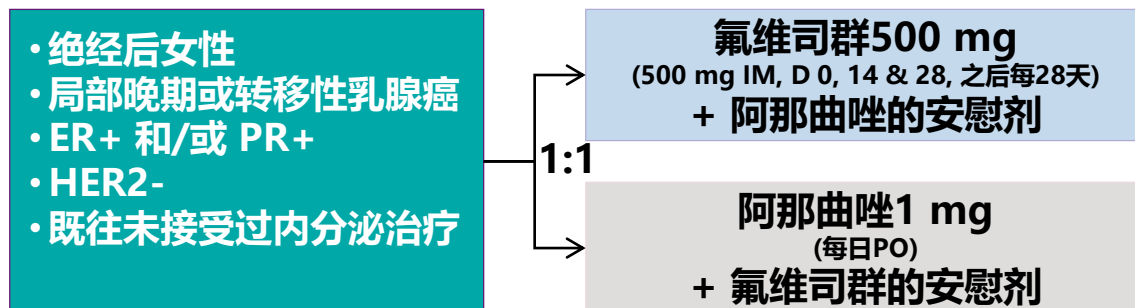
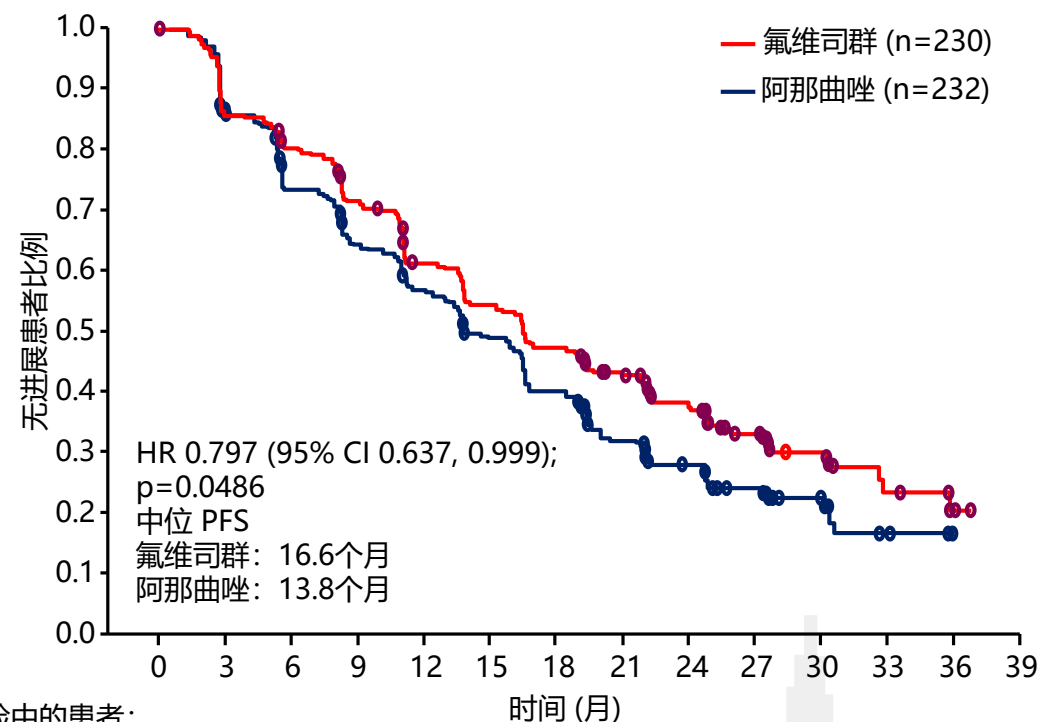


图50、FALCON试验PFS数据



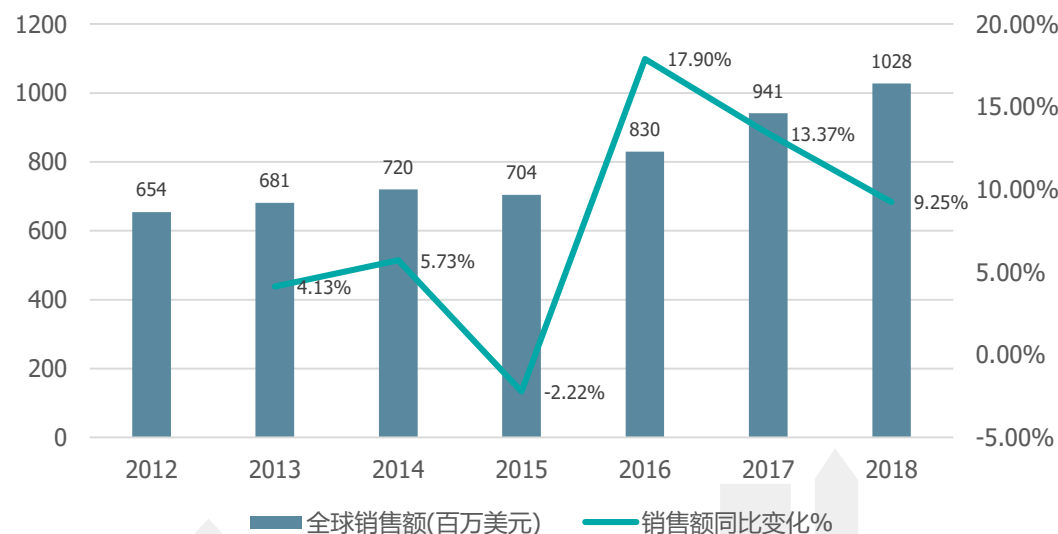
处危险中的患者:

氟维司群	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
阿那曲唑	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

# 氟维司群：纳入医保后，推荐为晚期内分泌治疗一线药物

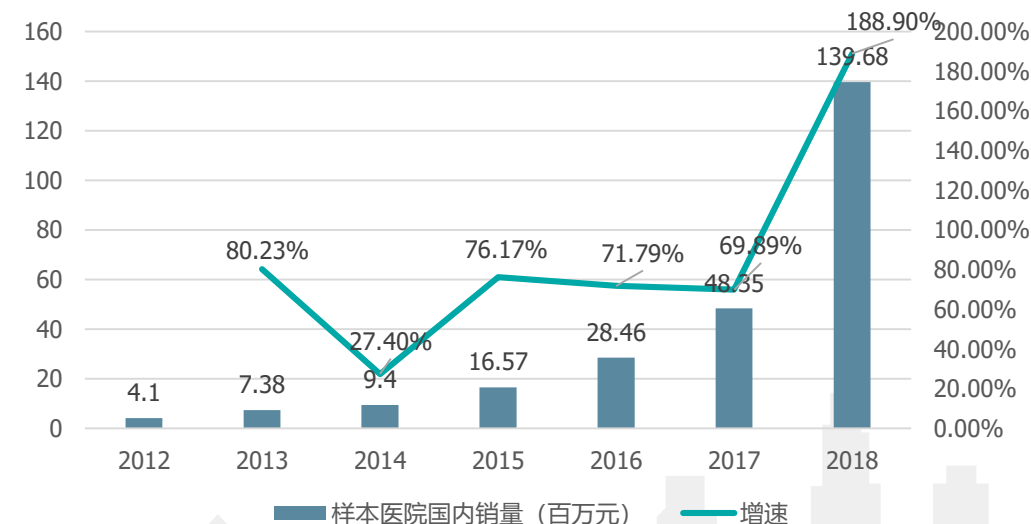
- 阿斯利康在2010年获得氟维司群注射液（商品名：芙仕得）的国内进口批准，价格约为5200元/支。**2017年谈判成功纳入国家医保(乙类)后**，价格降到2306元/支，5ml:0.25g/支。因此从2017年下半年开始，销售额激增，2018年PDB样本医院推测的国内销售额为1.39亿元。
- 2016年，全球销售额增速激增17.9%，主要归功于2016年FDA批准的与CDK4/6抑制剂Ibrance的联合方案。2017年，氟维司群适应症的进一步扩大，也保证近三年Faslodex的销售增速下降幅度较小。
- 目前阿斯利康的氟维司群已经有两个新适应症的临床进入3期。另外2017年印度瑞迪博士实验室有限公司的进口申请临床也已经获批。国内企业江苏豪森和正大天晴的仿制药申请也于2017获批临床。**

图51、氟维司群（Faslodex）全球销售额



资料来源：阿斯利康年报，兴业证券经济与金融研究院整理

图52、氟维司群（芙仕得）国内销售额



资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理



### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

# CDK4/6抑制剂：作用机理

- CDK4/6（细胞周期蛋白依赖性激酶4和6）是调节细胞周期的关键因子，能够触发细胞周期从生长期（G1期）向DNA复制期（S1期）转变。CDK4/6 抑制剂是一类丝/苏氨酸激酶，通过与细胞周期素D（cyclinD）结合将细胞周期阻滞于G1 期，从而起到抑制肿瘤增殖的作用。
- CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗可以抑制下游信号的传导，从而达到逆转内分泌耐药的目的。

图53、CDK4/6蛋白的生理作用

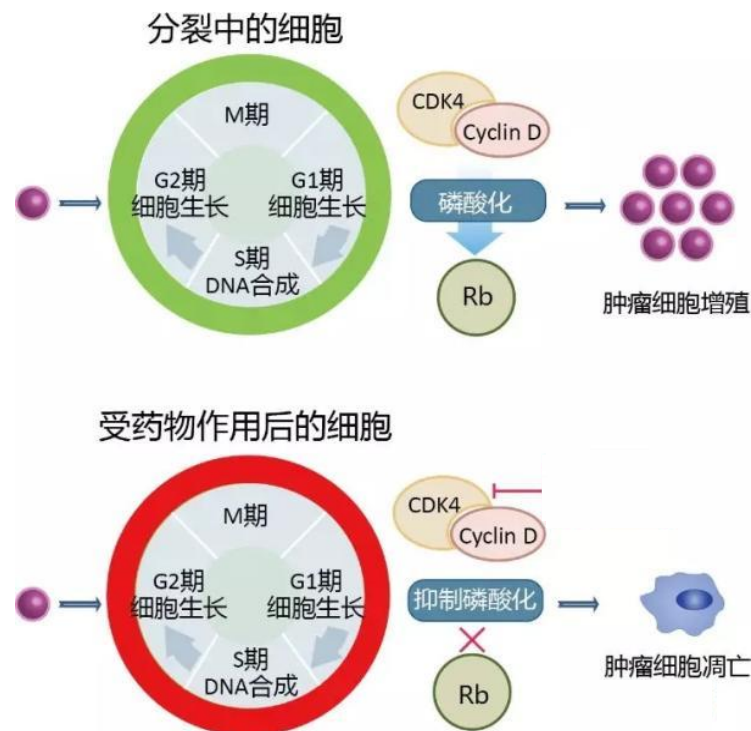
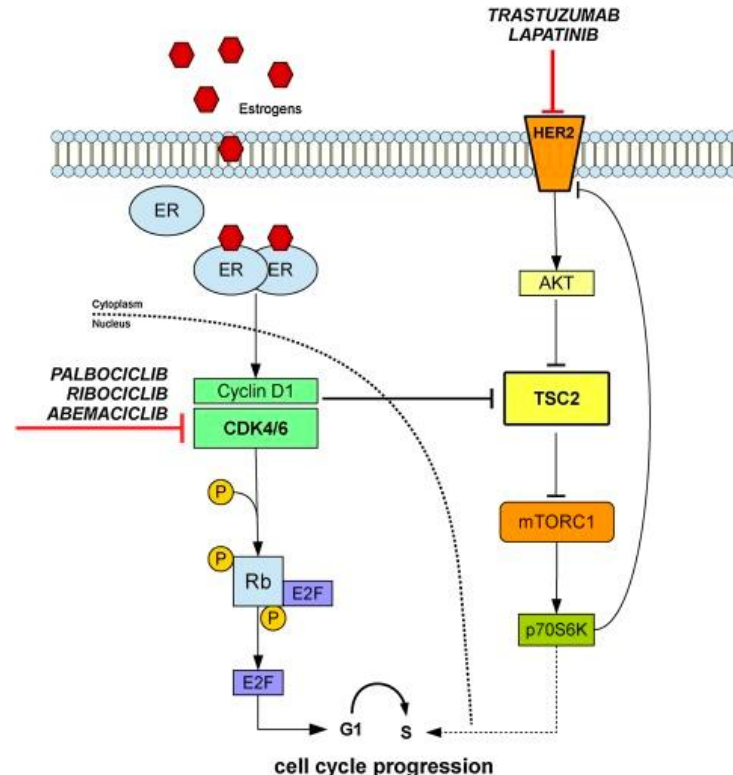


图54、CDK4/6抑制剂作用机理



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

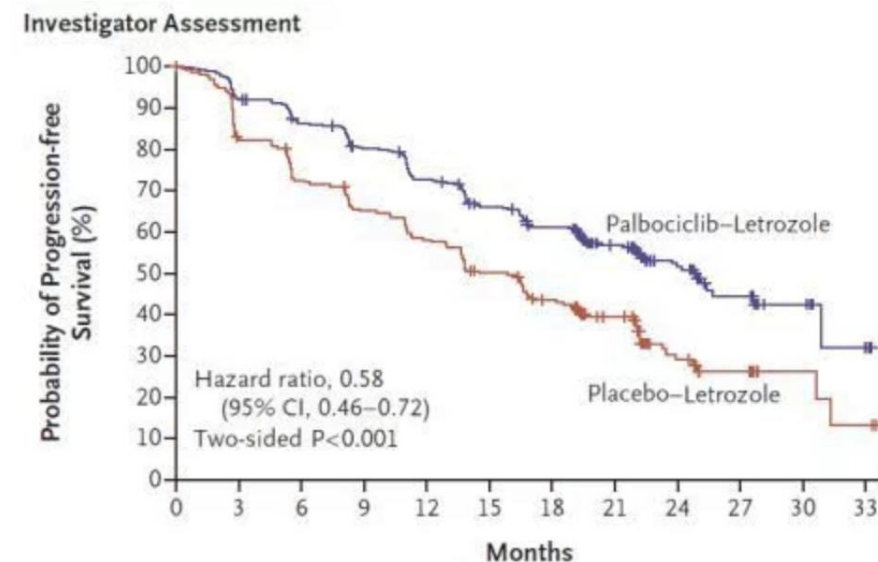
# 哌柏西利：全球首个CDK4/6抑制剂，联合治疗大大提高患者生存期

- 辉瑞的哌柏西利是全球首个上市的CDK4/6抑制剂。
- 基于II期研究PALOMA-1，2015年2月FDA加速批准了**哌柏西利联合来曲唑用于绝经后 ER+ /HER2-晚期乳腺癌的一线治疗**。2016年2月FDA根据III期PALOMA-3研究批准了哌柏西利联合氟维司群用于治疗既往内分泌治疗失败的HR+/HER2- 绝经后晚期乳腺癌。
- 临床试验数据显示哌柏西利联合传统内分泌药物如来曲唑、他莫昔芬，无论一线二线，都能使患者的PFS延长将近一倍。给HR阳性乳腺癌晚期患者带来了巨大的希望。

表36、哌柏西利临床数据梳理

试验名称	PALOMA-1		PALOMA-2		PALOMA-3	
研究设计	II期非盲		III期安慰剂对照		III期安慰剂对照	
治疗阶段	晚期一线		晚期一线		晚期二线	
患者数, n	165		666		521	
患者绝经状态	绝经后		绝经后		不分绝经状态	
治疗组 vs 对照组	<b>哌柏西利+来曲唑</b>	来曲唑	<b>哌柏西利+来曲唑</b>	来曲唑	<b>哌柏西利+氟维司群</b>	氟维司群
mPFS, 月	<b>20.2</b> (↑ <b>10月</b> )	10.2	<b>24.8</b> (↑ <b>10.3月</b> )	14.5	<b>9.6</b> (↑ <b>5月</b> )	4.6
ORR(ITT)	<b>43</b>	33	<b>42</b>	35	<b>19</b>	9
CBR(ITT)	<b>81</b>	58	<b>85</b>	70	<b>67</b>	40

图55、PALOMA-2试验中两组患者无进展生存期对比



资料来源：PALOMA-2，兴业证券经济与金融研究院整理

# 瑞博西林（ribociclib）：有望用于绝经前女性

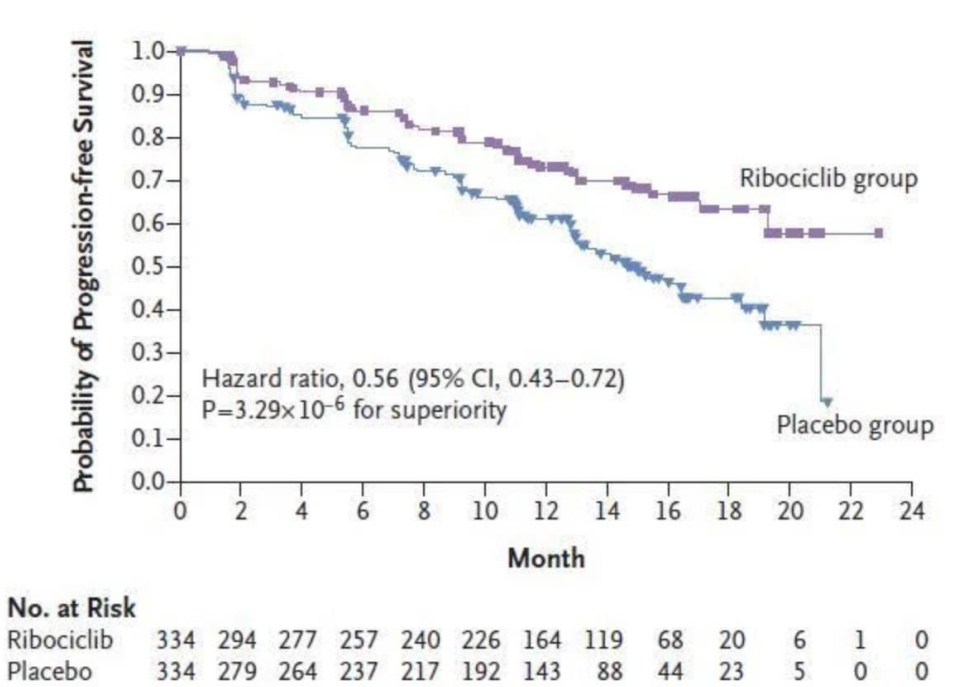
- 瑞博西林（商品名：Kisqali）是由诺华研发的另一种CDK4/6抑制剂，基于MONALEESA-2 的III期临床试验优秀的结果，于2017年03月获FDA批准**与芳香化酶抑制剂联用可作为一线用药，治疗HR+/ HER2-绝经后妇女晚期转移乳腺癌。**
- MONALEESA-7是全球首个将CDK4/6抑制剂应用于绝经前HR+乳腺癌一线治疗的大型临床试验，研究中Ribociclib联合AI+OFS将患者的中位PFS拉长了10.8个月，展现了CDK4/6抑制剂在绝经前内分泌治疗中的显著疗效。以此为基础，**Ribociclib或将成为绝经前及围绝经期女性患者新的治疗选择。**

表37、瑞博西林临床数据梳理

试验名称	MONALEESA-2		MONALEESA-7	
研究设计	II期安慰剂对照		III期安慰剂对照	
治疗阶段	晚期一线		晚期一线	
治疗组 vs 对照组	<b>Ribociclib+来曲唑</b>	安慰剂+来曲唑	<b>Ribociclib+非甾体AI或TAM+OFS</b>	安慰剂+非甾体AI或TAM+OFS
绝经状态	绝经后		绝经前	
患者数, n	<b>334</b>	334	<b>335</b>	337
mPFS, 月	<b>未达到(&gt;19.3月)</b>	14.7	<b>23.8</b>	13.0
Hazard Ratio (95% CI)	0.556 (0.429–0.720)		0.553 (0.441-0.794)	
ORR	57.2%	37.1%	51%	36%

资料来源：FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

图56、MONALEESA-2试验中两组患者无进展生存期对比



# 玻玛西林 (abemaciclib)

- 玻玛西林 (abemaciclib, 商品名: VERZENIO™) 是由礼来公司研发的全球第三款CDK4/6抑制剂。
- 基于MONARCH-1/2研究的结果, 玻玛西林于2017年9月被FDA批准以下适应症: 1) 与氟维司群联合用于接收过内分泌治疗后疾病进展的HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌患者 (晚期二线); 2) 作为单一疗法治疗接受过内分泌治疗中/后进展的HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌患者 (晚期二线)。
- 基于MONARCH-3研究的结果, 2018被FDA批准与芳香化酶抑制剂联合应用于绝经后HR+/HER2-的晚期或转移性乳腺癌患者的初始内分泌治疗。

表38、玻玛西林临床数据梳理

试验名称	MONARCH 1	MONARCH 2		MONARCH 3	
研究设计	单臂	III期安慰剂对照		III期安慰剂对照	
治疗阶段	晚期二线	晚期二线		晚期一线	
患者绝经状态	不分绝经状态	不分绝经状态		绝经后	
治疗组 vs 对照组	abemaciclib 200mg	Abemaciclib+氟维司群	安慰剂+氟维司群	abemaciclib+阿那曲唑/来曲唑	安慰剂+阿那曲唑/来曲唑
患者数, n	122	446	223	328	165
mPFS (95%CI ),月	ORR: 19.7% (13.3%, 27.5%) mDoR: 8.6 (5.8, 10.2)	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 12.7)	28.2 (23.5, NR)	14.8 (11.2, 19.2)
Hazard Ratio (95%CI)		0.553 (0.449, 0.681)		0.540 (0.418, 0.698)	
P值		P<0.0001		P<0.0001	
ORR		41.8%	21.3%	55.4%	40.2%

资料来源: FDA, 兴业证券经济与金融研究院整理



# CDK4/6抑制剂三巨头疗效不分伯仲，安全谱略有不同

- 目前尚无三个CDK4/6抑制剂头对头对比试验，但是通过比较三个抑制剂的晚期一线联合AI的治疗结果可以看出，三者均可延长患者PFS10个月以上。而在二线治疗中，氟维司群+三个CDK4/6抑制剂的疗效也十分接近，风险比均在0.5~0.6之间。
- 三者的安全谱不尽相同**，哌柏西利有更高的血液毒性，Abemaciclib则是心脏毒性更强，Ribociclib的毒性相较前两者较低。

表39、CDK4/6抑制剂临床数据对比

药品名	Palbociclib		Ribociclib		Abemaciclib	
试验名称	PALOMA-2		MONALEESA-2		MONARCH 3	
治疗阶段	晚期一线		晚期一线		晚期一线	
实验组vs 对照组	哌柏西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	Ribociclib+来曲唑	安慰剂+来曲唑	Abemaciclib+阿那曲唑/来曲唑	安慰剂+阿那曲唑/来曲唑
绝经状态	绝经后		绝经后		绝经后	
患者人数	444	222	334	334	328	165
mPFS (95%CI)	24.8	14.5	未达到(>19.3月)	14.7	28.2	14.8
HR (95%CI)	0.576 (0.463, 0.718)		0.556 (0.429-0.720)		0.540 (0.418, 0.698)	
p值	p<0.0001		p< 0.0001		P<0.0001	
ORR	55.3%	44.4%	57.2%	37.1%	55.4%	40.2%

表40、CDK4/6抑制剂安全性数据对比

	Palbociclib		Ribociclib		Abemaciclib	
常见不良反应, %	全等级	3/4级	全等级	3/4级	全等级	3/4级
中性粒细胞减少	95	54	46	29	88	27
血小板减少	76	19	37	10	42	2
疲乏	68	0	29	3	65	13
腹泻	16	0	22	3	90	20
恶心	23	0	25	2	65	5
肌酐增高	NR	NR	NR	NR	98.5	0.8
QTs延长	NR	NR	8	0	NR	NR

资料来源：FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

# 爱博新销售额跻身全球前20，CDK4/6竞争日益激烈

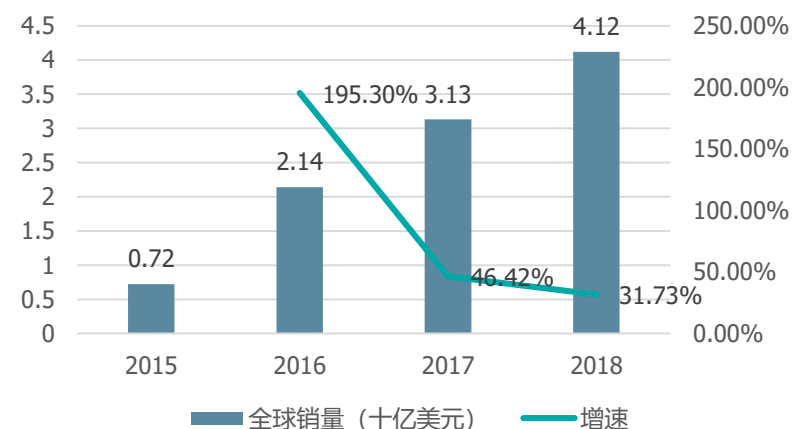
- 由于哌柏西利优越的疗效，2018年全球销量达到41.2亿美元，是CDK4/6抑制剂同类产品中销量最高的，全球市场2018年销售额排名第20，但销量增速有所放缓。
- 2018年7月31日，哌柏西利被NMPA正式批准在中国上市，获批适应症为一线联合芳香化酶抑制剂，治疗HR+/HER2-的绝经后局部晚期或转移乳腺癌初始内分泌治疗。**2018年第四季度PDB样本医院的销售额为29.86万，价格约为1420元/125mg\*21粒。**
- 目前，**国企齐鲁制药的哌柏西利仿制药已获批临床，南京济群医药的me-too药--羟乙磺酸哌柏西利也于2019.07.19提交临床申请。**
- 瑞博西林和玻玛西林在中国尚未上市，但诺华的ribociclib已启动国内临床II期试验，礼来的abemaciclib则已进入III期临床。

表41、CDK4/6抑制剂国内申报进展

通用名	商品名	研发公司	国内产品状态	国内专利到期时间
哌博西利 (Palbociclib)	爱博新 (Ibrance)	辉瑞	2018.7.31已批准上市	2023.01.23
Ribociclib	Kisqali	诺华	临床II期	2029.08.20
Abemaciclib	Verzenio	礼来	临床III期	2029.11.22

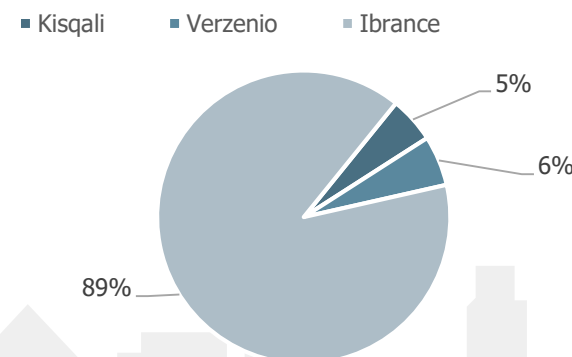
资料来源：Wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理

图57、Ibrance历年全球销售



资料来源：Bloomberg，兴业证券经济与金融研究院整理

图58、2018年CDK4/6抑制剂市场占比



资料来源：公司年报，兴业证券经济与金融研究院整理

# 国内企业全面布局CDK4/6抑制剂，me-too药还是仿制药？

- CDK4/6作为抗肿瘤药物热门靶点，目前已经有多家国内企业进行布局，其中进度最快的是恒瑞的SHR6390，已经开始临床III期。
- 仿制药方面，目前**齐鲁制药的哌柏西利仿制药已获批临床，南京济群医药的me-too药--羟乙磺酸哌柏西利也于2019.07.19提交临床申请。**辉瑞的爱博新在中国专利2023年到期，在原研药专利临近到期的情况下，国内药企继续研发me-too药的策略收益率不高。
- 由于目前上市的三种CDK4/6抑制剂疗效相近，考虑到患者对品牌的依赖性和忠诚度，预期在同类产品未进入医保前，爱博新的市场份额仍占主导。

表42、CDK4/6抑制剂国内研发进展

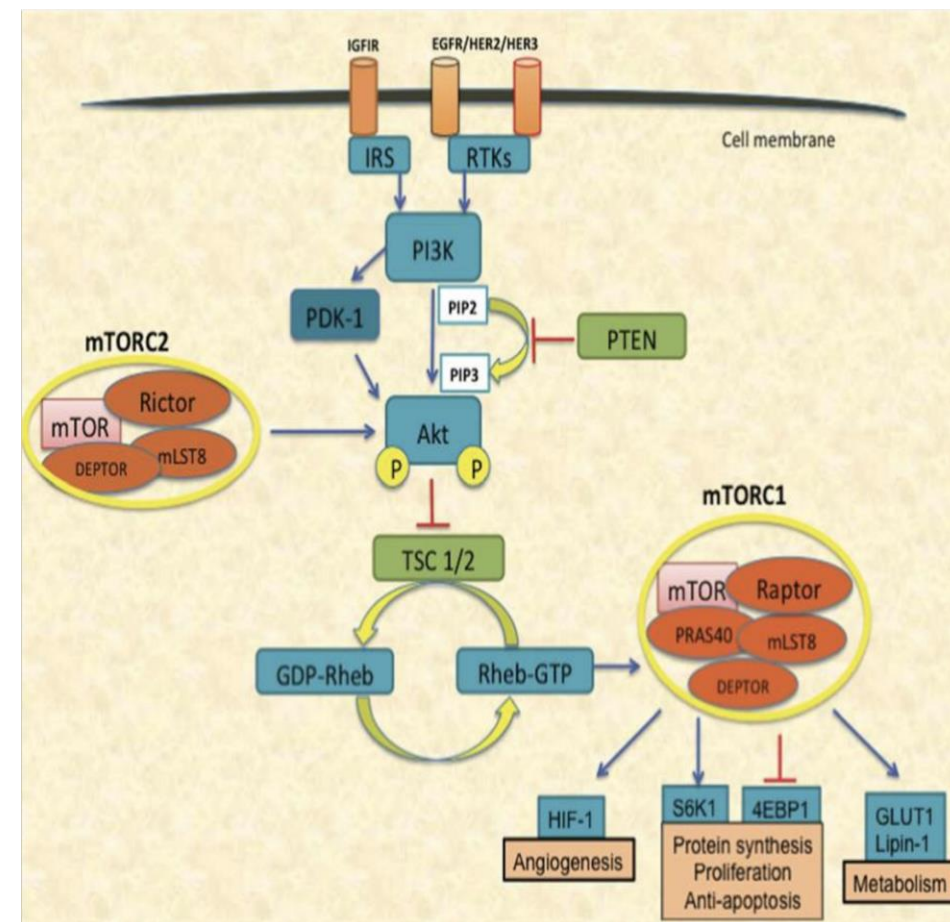
药品名称	企业名称	研发进展	适应症
Ribociclib (LEE011)	诺华	II期临床	乳腺癌
Abemaciclib	礼来	III期临床	乳腺癌/非小细胞肺癌
SHR6390	恒瑞医药	III期临床	乳腺癌/胃癌/黑色素瘤
吡罗西尼	四环医药/轩竹医药	I期临床	恶性实体瘤
BPI-16350胶囊	贝达药业	I期临床	乳腺癌/晚期实体瘤
FCN-437c胶囊	复星医药/重庆复创	I期临床	乳腺癌
BEBT-209	广州必贝特	批准临床	乳腺癌

资料来源：Wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理

## PI3K / Akt / mTOR通路

- 磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶B (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路是生长因子受体下游有关细胞生长、增殖的最主要的信号通路。PI3K 接受从G 蛋白偶联受体和受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)传导的信号而活化, 继而使二磷酸磷脂酰肌(PIP2)磷酸化为三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3), 后者与 AKT 蛋白结合并募集 PDK1、PDK2, 促使 AKT 激活。活化的 AKT 直接磷酸化mTOR使其激活, 调节在翻译过程中有重要作用的4E-BP1、 p70s6k 等蛋白的表达, 发挥抗凋亡效应, 从而促进细胞增殖。
- mTOR 可通过磷酸化下游的核糖体蛋白S6激酶1 (S6K1) 调节细胞的转录和翻译功能, 或直接磷酸化雌激素受体(ER)的功能域 1, 引起非配体依赖的受体激活及内分泌耐药。
- HR阳性的乳腺癌组织中 PI3K、AKT 的表达率明显高于癌旁正常乳腺组织, 而 PTEN 的表达率却低于癌旁正常乳腺组织。研究还发现, 乳腺癌中 PTEN 的缺失率高达50.0%, PIK3CA的突变率约为39.0%, 且在复发的HR阳性及进展期乳腺癌中PIK3CA 突变普遍存在。基因异常均可活化 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 与内分泌耐药密切相关。

图59、PI3K / Akt / mTOR通路生理作用



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理



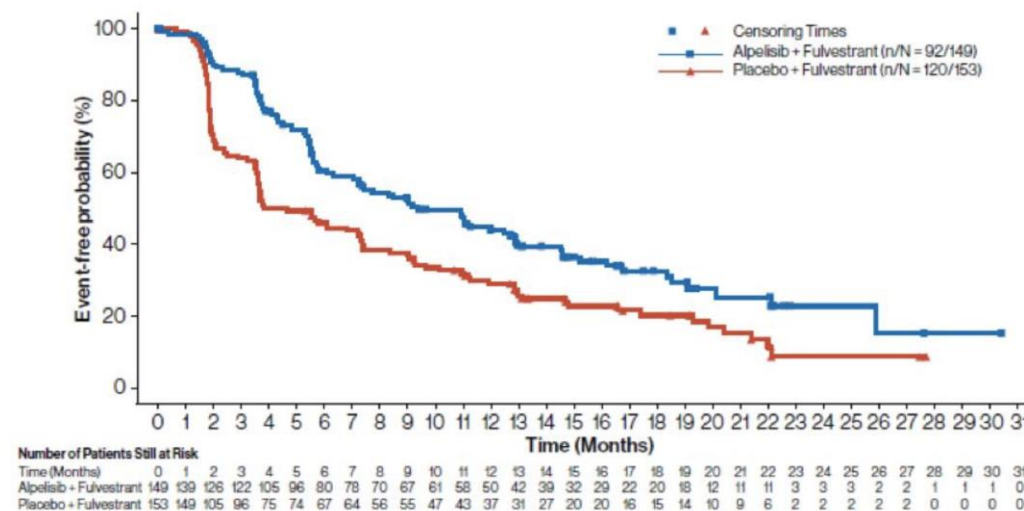
## PI3K抑制剂：今年5月诺华的Alpelisib成全球首个获批PI3Kα抑制剂

- 2019年5月24日，基于SOLAR-1研究的数据，美国FDA批准诺华的PI3K抑制剂alpelisib (Piqray) 与氟维司群联合用于治疗HR+/HER2-，**PIK3CA突变**，接受内分泌治疗方案中或之后疾病进展的晚期或转移性乳腺癌的绝经后女性和男性患者（**晚期二线**）。
- PI3K突变分为α、β、δ、γ四种亚型，但这其中只有PI3K α突变与乳腺癌有关。
- Alpelisib是一种口服的**α特异性PI3K抑制剂**。在含有PIK3CA突变的乳腺癌细胞系中，已被证明具有抑制PI3K通路的潜力，并具有抗增殖作用。并且，具有PIK3CA突变的癌细胞对该药的敏感性高于那些在不同癌症范围内没有突变的癌细胞。
- Alpelisib在PIK3CA突变患者中，联合氟维司群对比氟维司群单药，显著延长了患者的中位无进展生存期（mPFS 11.0个月 vs 5.7个月），ORR也提升了一倍（26.6% vs 12.8%）。在亚组分析中，对于内分泌治疗耐药的患者，Alpelisib+氟维司群不论是在原发性内分泌耐药还是继发性内分泌耐药的患者中均能显著改善PFS。

**表43、SOLAR-1 (NCT02437318)试验数据梳理**

试验名称	SOLAR-1 (NCT02437318)	
实验对象	HR+/HER2-，PIK3CA突变，接受内分泌治疗方案中或之后疾病进展的晚期或转移性乳腺癌的绝经后女性和男性	
治疗方案	Piqray+氟维司群	安慰剂+氟维司群
入组人数	169	172
mPFS (95% CI)	11.0 (7.5, 14.5)	5.7 (3.7, 7.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.65 (0.50, 0.85)	
P值	0.0013	
ORR	35.7%	16.2%

**图60、SOLAR-1内分泌耐药的患者无进展生存**





# 国际在研PI3Kα抑制剂

- 目前，国际市场上有多家公司都有在研的PI3K抑制剂，其中进度最快的是罗氏的taselisib。
- 2018年ASCO上公布了taselisib首个III期试验的阶段性成果：入组的均为一线芳香化酶抑制剂激素治疗后疾病进展或复发的ER+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者。接受taselisib+氟维司群治疗的PIK3CA突变晚期患者比接受安慰剂+氟维司群组患者癌症的恶化几率降低了30%，taselisib联合治疗组的中位无进展生存为7.4个月，比安慰剂组的5.4个月延长了2个月。期待taselisib未来更亮眼的数据。

**表44、国际在研PI3Kα抑制剂梳理**

试验编号	药物名称/代号	生产公司	适应症	试验题目	试验阶段	首次公告日期	预计完成日期
NCT02340221	Taselisib	罗氏	接受AI治疗期间或之后有疾病复发或进展的晚期或转移性乳腺癌	A Study of Taselisib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Disease Recurrence or Progression During or After Aromatase Inhibitor Therapy	III期	2015.04.09	2021.07.03
CTR20160894	Taselisib片	罗氏	ER阳性/HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌	评价TASELISIB联合氟维司群治疗乳腺癌研究	III期	2016.12.22	—
CTR20130871	Buparlisib片(曾用名:BKM120)	诺华	局部晚期或转移性乳腺癌	BKM120联合氟维司群治疗AI难治晚期乳腺癌	III期	2015.01.21	—
NCT03193853	TAK-117	武田	三阴性乳腺癌	TAK-228 and TAK-117 Followed by Cisplatin and Nab Paclitaxel for Metastatic Triple Negative Breast Cancer	II期	2017.07.18	2022.06.09
NCT03006172	GDC-0077/RG6114	罗氏	实体肿瘤（包括乳腺癌）	To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0077 Single Agent in Participants With Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Participants With Breast Cancer	I期	2016.12.13	2021.12.14
NCT03544905	CYH33-101	海和药物	晚期实体瘤/晚期食管癌与食管交界处鳞状细胞癌	Study to Evaluate the Safety, Tolerate, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CYH33	I期	2018.05.17	2021.04.20

资料来源：Wind医药，clinicaltrial.gov，兴业证券经济与金融研究院整理

# mTOR抑制剂：依维莫司 (everolimus)

- mTOR是一种丝氨酸-苏氨酸激酶，属于PI3K相关的激酶家族，参与介导生长、营养、能量获取等来调控细胞增殖、凋亡等。mTOR是 PI3K/AKT/mTOR 生长因子信号通路中导致内分泌治疗耐药的关键因子之一，也是临床研究最多的靶点，其抑制剂可恢复癌细胞对内分泌治疗的敏感性。
- mTOR 抑制剂的代表药物是雷帕霉素衍生物依维莫司和替西莫司。依维莫司在乳腺癌治疗中较常用，而替西莫司由于与内分泌治疗联合使用的临床研究结果并不理想，并未广泛用于临床中。**
- 2012年7月，基于BOLERO-2临床试验的结果，**FDA批准依维莫司联合依西美坦用于经芳香化酶抑制剂治疗失败的绝经后HR+/HER2-的晚期乳腺癌患者。**
- 依维莫司联合他莫昔芬、氟维司群的临床研究也证实耐药的HR+晚期乳腺癌患者可从联合治疗中获益。

表45、依维莫司 (everolimus) 临床试验数据梳理

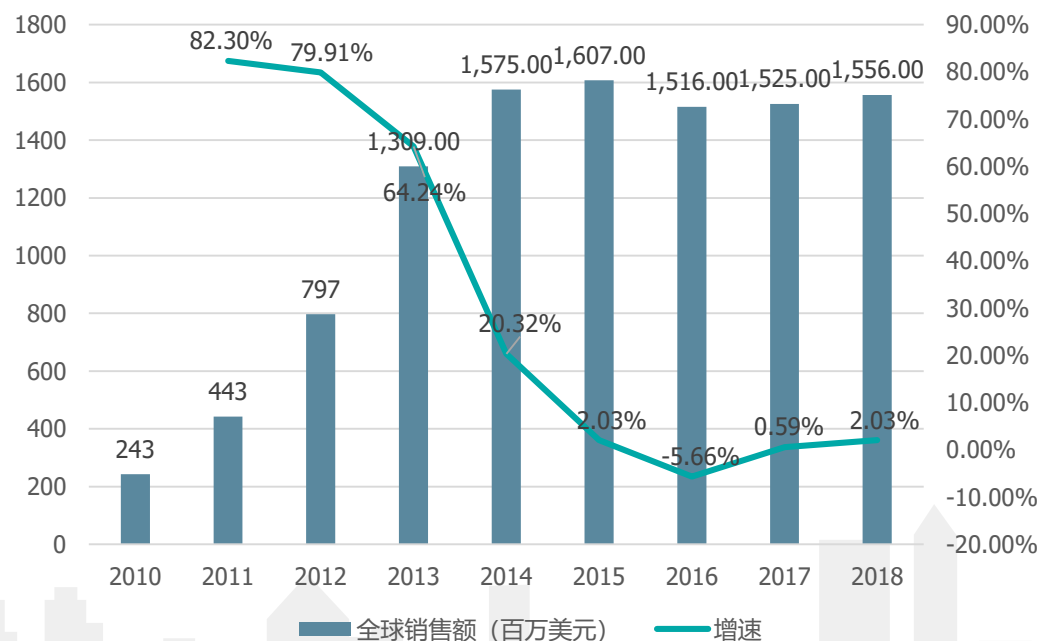
晚期二线				
试验名称	BOLERO-2 (NCT00863655 )		PrECOG0102	
实验对象	接受来曲唑或阿那曲唑（AI）治疗后复发或进展的HR+/HER2-，不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者		（AI）治疗后复发或进展的HR+/HER2-，不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者	
绝经状态	绝经后		绝经后	
治疗方案	依维莫司+依美西坦	安慰剂+依美西坦	氟维司群+依维莫司	氟维司群+安慰剂
入组人数	485	289	66	65
mPFS (95%CI)	11.0 (9.7, 15.0)	4.1 (2.9, 5.6)	10.4	5.1
Hazard ratio (95% CI)	0.38 (0.3, 0.5)		0.6 (0.4-0.92)	
P值	p<0.0001		p=0.02	
ORR	12.6%	1.7%		

资料来源：FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

# 依维莫司销量：销售进入衰退期，国内首仿药即将上市

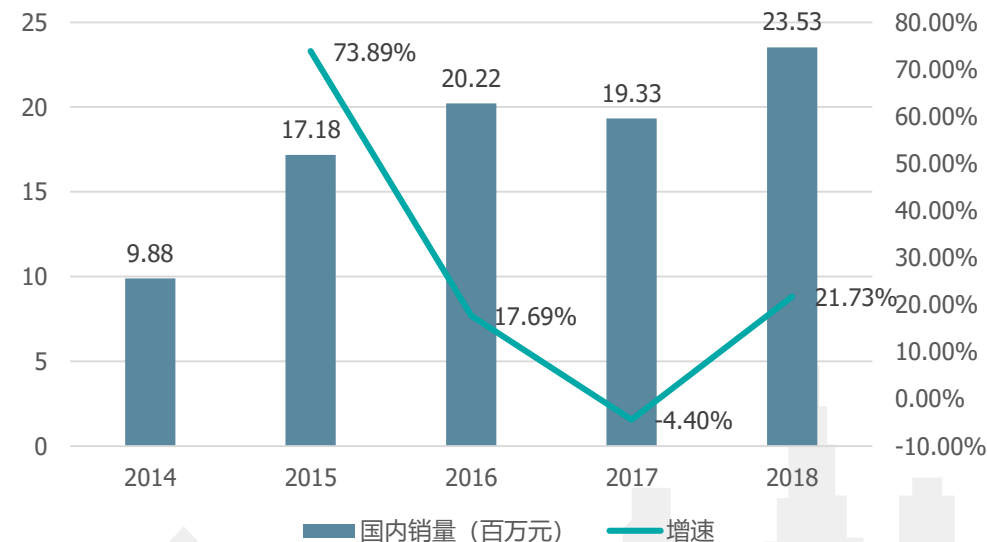
- 目前国内正大天晴、济川药业、江苏奥赛康的上市申请已获受理，其中进度最快的正大天晴预计将在**2020年上半年获批**。
- 国际市场上Afinitor的销售总量基本保持稳定，不再增长。预计随着专利和市场独占权的到期，仿制药的涌入会让Afinitor失去大量的市场占额。
- 2017年7月，飞尼妥被纳入国家医保乙类报销范围，价格定为2533.2/盒，2.5mg\*30片/盒。纳入医保后销售额有所回升。

图61、Afinitor（诺华）国际销售额



资料来源：Bloomberg，兴业证券经济与金融研究院整理

图62、飞尼妥国内销售额

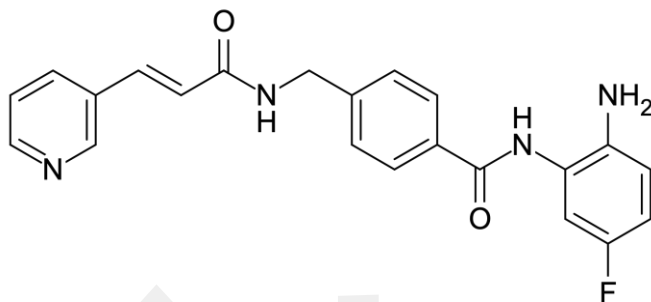


资料来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理

## 表观遗传调控剂---西达本胺：内分泌耐药后乳腺癌适应症临床数据表现亮眼

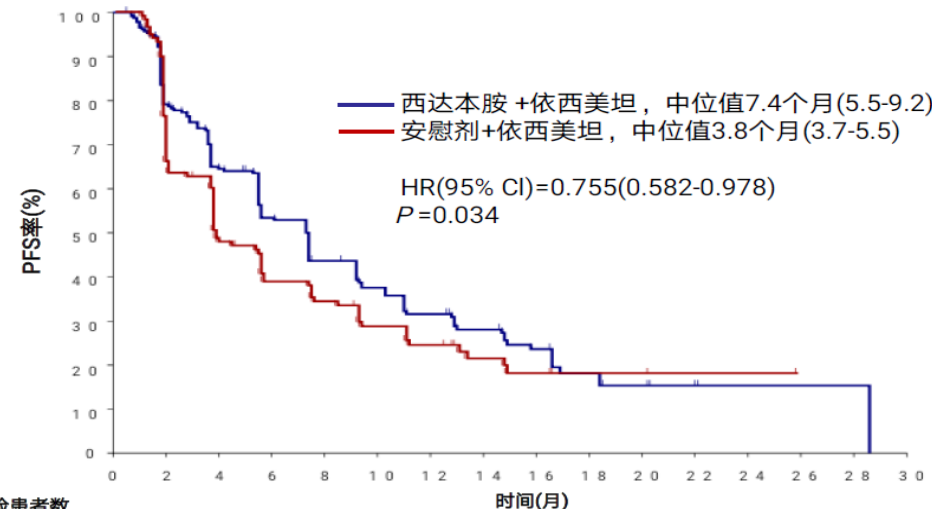
- 西达本胺(商品名：爱谱沙)是我国企业**微芯生物**自主研发的具全球专利保护的全新分子实体、国际首个口服**亚型选择性组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂**，属于选择性的表观遗传调控剂。由表观遗传修饰引起的异常基因表达与乳腺癌进展和内分泌治疗耐药有关，而HDAC抑制剂有望调节或逆转表观遗传修饰，诱导肿瘤细胞的细胞周期阻滞、分化和死亡，改变肿瘤微环境。西达本胺作为选择性的表观遗传调控剂，在前期的乳腺癌耐药机制研究中展示出可以改善耐药并增敏已有治疗药物的作用。
- 2019年4月发布了一项最新的**西达本胺联合依西美坦**用于HR+/HER2-、经既往内分泌治疗(辅助或解救)复发或转移的晚期乳腺癌患者的III期临床试验(ACE)结果。结果显示西达本胺联用依西美坦的患者中位PFS为7.4个月，相较对照组的3.8个月，延长了将近4个月。并且西达本胺组疾病进展风险降低25%(HR=0.75, P=0.033)。虽然总生存的数据尚不成熟，但是目前的数据结果让人非常看好后续表现。这个试验是表观遗传抑制剂在乳腺癌治疗上的新突破，也为**HR+晚期患者内分泌耐药后提供新的治疗选择**。

图63、西达本胺化学分子式



资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

图64、西达本胺联合依西美坦III期试验PFS数据



存在风险患者数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
安慰剂+依西美坦	121	77	54	43	38	27	19	14	8	2	2	1	1	0	0	0
西达本胺+依西美坦	244	176	138	110	82	63	49	37	24	13	8	5	1	1	1	0

# 西达本胺：未来销售增长潜力巨大

- 目前，西达本胺已在中国获批治疗复发或难治性外周T细胞淋巴瘤，并于近日获批联合内分泌疗法治疗ER+/HER2-、既往内分泌治疗复发/转移的晚期乳腺癌，同时正在全球范围内针对各种肿瘤开展临床研究。**2017年被列入医保乙类范围**，价格为9240元/盒，5mg\*24片/盒。纳入医保目录后，销售额飞速增长。
- 西达本胺作为中国原研、首个口服HDAC选择性抑制剂，在进入医保后，凭借着其出色的疗效和较低的价格快速占领市场，随着未来适应症的不断拓宽，未来销售增长潜力巨大。

表46、西达本胺国内临床试验总结

试验登记号	适应症	试验通俗题目	专业题目	最新公告日期	首次公告日期	试验阶段	试验状态
CTR20150456	乳腺癌	西达本胺乳腺癌III期临床试验	西达本胺联合依西美坦治疗激素受体阳性晚期乳腺癌的III期临床试验	2018-01-03	2015-07-14	III期	进行中-招募完成
CTR20160280	初治外周T细胞淋巴瘤	西达本胺针对PTCL的上市后Ib期试验	西达本胺联合CHOP治疗初治外周T细胞淋巴瘤（PTCL）Ib期多中心临床试验	2019-01-28	2016-05-25	I期	已完成
CTR20132000	非小细胞肺癌	西达本胺联合治疗晚期非小细胞肺癌的II期临床试验	西达本胺联合紫杉醇和卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的II期临床试验	2016-01-22	2014-04-01	II期	已完成

资料来源：Wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理

表47、西达本胺国内市场历年销售额

西达本胺	2015	2016	2017	2018
销售额（万元）	3.96	6.6	<b>597.5</b>	4155.23
增速	--	66.67%	<b>8949.65%</b>	595.43%

来源：PDB，兴业证券经济与金融研究院整理



# 内分泌治疗药物小结： AI、氟维司群为基础用药，CDK4/6抑制剂前景可观，多个靶点共同开发

表48、内分泌治疗药物小结

类别		药物名称	产品价值评价	原因分析
选择性雌激素受体调节剂 (SERMs)		他莫昔芬	低	1.传统内分泌用药，疗效差于芳香化酶抑制剂和氟维司群，为备选用药方案。
		托瑞米芬		
芳香化酶抑制剂 (AIs)	甾体	依西美坦	中	1.内分泌治疗基础用药。 2.成熟产品，拥有众多仿制药，但销量占比仍以原研药厂为主。 3.来曲唑在国内市场占额最大。
	非甾体	阿那曲唑		
		来曲唑		
选择性雌激素受体下调剂 (SERDs)		氟维司群fulvestrant	中高	1.晚期内分泌一线用药，疗效优于芳香化酶抑制剂 2.原研药专利将于2021年到期，仿制药的上市将抢占部分市场 3.原研药已纳入医保，未来有望进一步提高渗透率
mTOR抑制剂		依维莫司 Everolimus	中高	1.原研药专利将在今年到期，仿制药即将上市。 2.晚期二线用药，竞争产品较多。
PI3K抑制剂		Alpelisib	高	1.疗效优异，针对有特异性PIK3CA突变患者 2.全球仅有一款药物刚在美国上市，me-too药加速研发中。
CDK4/6抑制剂		哌柏西利Palbociclib	高	1. CDK4/6抑制剂联合AI/氟维司群能有效降低内分泌耐药概率，疗效良好，潜在市场空间大。 2. 哌柏西利为首个在全球、国内上市的CDK4/6抑制剂，抢占市场先机。Ribociclib, Abemaciclib暂未在国内上市，无时间优势。 3. 三者疗效近似。 4. 哌柏西利专利于2023年到期，仿制药加速研发中。专利到期后仿制药对原研和me-too药将有较大冲击。
		瑞博西利 Ribociclib	中高	
		Abemaciclib	中高	
表观遗传调控剂		西达本胺	高	1. 西达本胺上市时没有同类药物。 2. 西达本胺联合依西美坦治疗内分泌耐药后的患者疗效喜人，并已获批乳腺癌适应症。
资料来源：兴业证券经济与金融研究院				

资料来源：兴业证券经济与金融研究院



# 内分泌治疗药物小结：重点品种潜在市场空间

## 氟维司群

关键假设：1.仅考虑晚期一线用药 2.新发患者年增长率为3%  
3.已纳入医保，假设峰值渗透率为60%

**表49、中国氟维司群市场空间测算**

中国年均乳腺癌新发患者人数（2019年，万）	34.2
HR+患者比例	74%
早期患者比例	80%
晚期患者比例	20%
<b>晚期一线</b>	
晚期适应症人数（万）	5.06
用药方案	每月给药一次，一次 500mg，首次给药后两周时需再给予 500mg 剂量。
药品单价	2306元/支， 5ml:250mg/支
患者平均用药时间(中位无进展生存期，月)	16.6月
患者人均治疗费用（万元）	8.12
<b>渗透率</b>	60%
潜在年销售额（亿）	<b>24.66</b>

## CDK4/6抑制剂

关键假设：1.仅考虑晚期一线用药 2.新发患者年增长率为3% 3.价格和用药剂量参考哌柏西利 4.假设纳入医保后，降价幅度40%，渗透率为60%

**表50、中国CDK4/6抑制剂乳腺癌适应症市场空间测算**

中国年均乳腺癌新发患者人数（2019年，万）	34.2
HR+患者比例	74%
早期患者比例	80%
晚期患者比例	20%
<b>晚期一线</b>	
晚期适应症人数（万）	5.06
用药方案	125mg，每天一次，连续服用21天，之后停药7天，28天为一个治疗周期
药品单价	29800元/盒， 125mg*21粒/盒
患者平均用药时间(中位无进展生存期，月)	24.8月
患者人均治疗费用（万元）	73.9
<b>进入医保前</b>	
渗透率	30%
潜在年销售额（亿元）	<b>112.22</b>
<b>若进入医保</b>	
降价幅度	40%
渗透率	60%
潜在年销售额（亿元）	<b>134.66</b>

资料来源：CSCO，丁香园，兴业证券经济与金融研究院

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

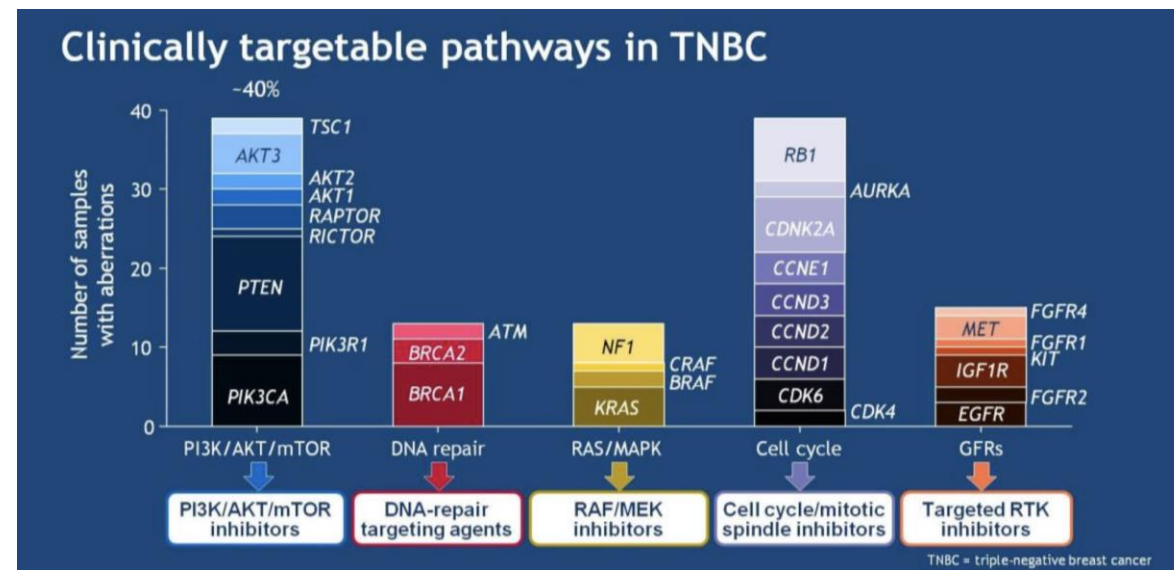
### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

# 三阴性乳腺癌：标准化疗疗效有限，靶向、免疫治疗加速研发中

- **三阴性乳腺癌 (Triple negative breast cancer, TNBC)**，是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体(Her-2)都没有表达的乳腺癌，是一种特殊的免疫组织化学亚型乳腺癌，**在所有乳腺癌中所占比例为15%**。
- 其病理学特点为组织学分级比较高、发病年龄比较早、肿瘤体积比较大、发生内脏转移和骨转移的几率比较大。术后1—3年是复发高峰，相比非三阴性乳腺癌**死亡率更高，且中位生存期更短**。
- 由于三阴性乳腺癌缺少ER、PR和HER2的表达，这意味着，**内分泌治疗和针对HER-2的靶向治疗对这种亚型不管用**。
- **化疗是目前三阴性乳腺癌的标准治疗方案**。CSCO推荐同时含有蒽环类，紫杉烷类的化疗方案（如AC-T方案）。此外，也已有部分研究显示铂类可以提高三阴性乳腺癌患者术前化疗的pCR率和晚期三阴性乳腺癌的客观缓解率。但是总体来说，单纯的化疗能提高的生存期有限，预后也比较差。

图65、三阴乳腺癌的潜在靶点



资料来源：ASCO，兴业证券经济与金融研究院整理

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1

# PARP抑制剂：主要用于卵巢癌维持治疗，乳腺癌适应症狭窄

- 目前，在美国上市的PARP抑制剂有四种。这四款PARP抑制剂中仅有奥拉帕利和他拉唑帕尼获批了乳腺癌的相关适应症。
- 2018年1月，美国FDA批准了奥拉帕利（商品名：Lynparza）的新适应症，也让奥拉帕利成为第一款用于治疗BRCA1/2突变的HER2-晚期转移性乳腺癌患者的PARP抑制剂。患者必须先前接受过化疗，HR+患者必须接受过内分泌治疗。2018年8月，NMPA批准了阿斯利康奥拉帕利（商品名：利普卓）的上市申请，成为了在中国首个上市的PARP抑制剂，但批准的适应症为铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，未包括乳腺癌。
- 2018年12月，FDA批准了第二款用于治疗BRCA突变乳腺癌的PARP抑制剂---辉瑞的talazoparib。

**表51、PARP抑制剂竞争格局**

药品通用名	商品名	研发公司	适应症	美国上市时间	中国上市时间
奥拉帕利 Olaparib	利普卓(Lynparza)	阿斯利康	卵巢癌、乳腺癌	2014.12：晚期卵巢癌 2018.01：BRCA突变转移性乳腺癌	2018.08 铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌
尼拉帕尼 Niraparib	Zejula	Tesaro	卵巢癌	2017.03：复发性卵巢癌	未上市
鲁卡帕尼 Rucaparib	Rubraca	ClovisOncology	卵巢癌	2018.04：复发性卵巢癌	未上市
他拉唑帕尼 Talazoparib	Talzenna	辉瑞	乳腺癌	2018.10：gBRCA突变、HER2-原位进展或转移性乳腺癌	未上市



## PARP抑制剂乳腺癌疗效相似，期待其他癌种适应症的突破

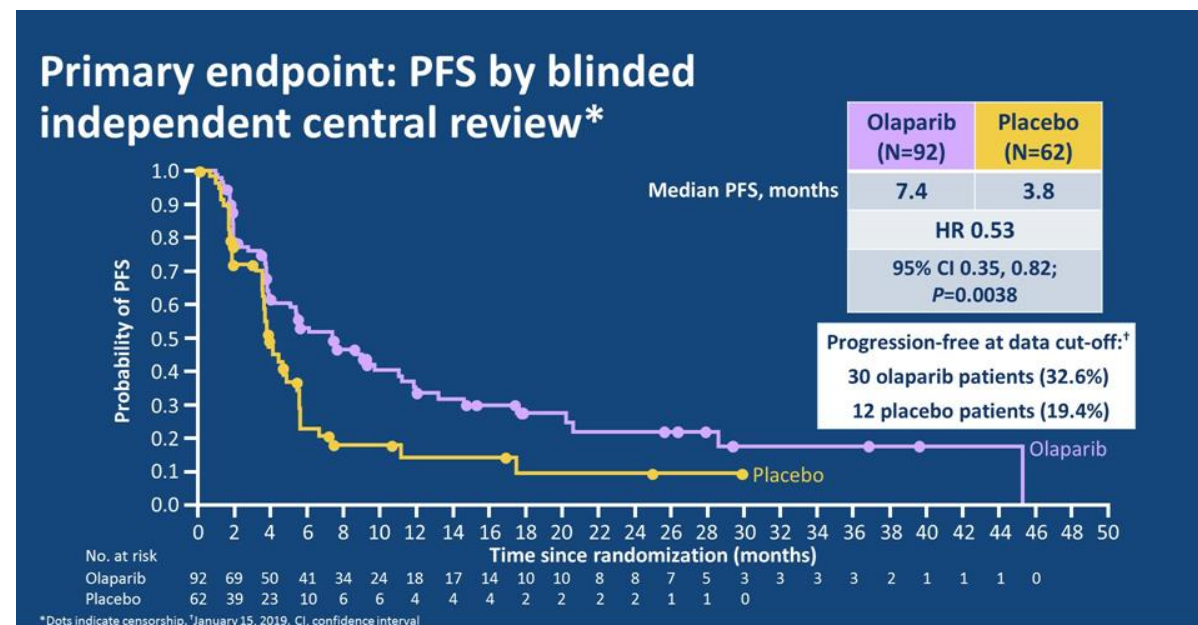
- 奥拉帕利和talazoparib治疗gBRCA突变转移性乳腺癌的疗效相当，单药试验组都比对照组延长了中位无进展生存期约3个月，两个试验的ORR都约为50%。说明同类产品中暂无疗效上的显著差异。
- 虽然目前PARP抑制剂最主要是适应症仍是卵巢癌的维持治疗，在乳腺癌上的适应症较为狭窄。但是不排除未来有超适应症的临床应用以及其他部位gBRCA基因突变癌症的适应症的应用。如2019年ASCO上公布的一项奥拉帕利治疗胚系BRCA突变的转移性胰腺癌 III期临床的结果，奥拉帕利维持治疗相比安慰剂对照组显著延长了无进展生存（7.4个月 vs 3.8个月），展现了奥拉帕利在gBRCA突变癌种中的优异疗效。

表52、奥拉帕利治疗gBRCA突变转移性乳腺癌临床试验结果

试验名称	OlympiAD		EMBRACA	
入组标准	gBRCA突变、HER2-、局部晚期或转移性乳腺癌成人患者，先前已接受一种蒽环类药物和一种紫杉醇类药物治疗的新辅助治疗或晚期化疗		gBRCA突变、HER2-、局部晚期或转移性乳腺癌成人患者	
治疗方式	<b>Lynparza (奥拉帕利)</b>	化疗	<b>TALZENNA (talazoparib)</b>	化疗
人数N	<b>205</b>	97	<b>287</b>	144
mPFS	<b>7.0</b>	4.2	<b>8.6</b>	5.6
HR(95%CI)	<b>0.58 (0.43, 0.80)</b>		<b>0.54 (0.41, 0.71)</b>	
P值	<b>0.0009</b>		<b>p&lt;0.0001</b>	
ORR	<b>52%</b>	23%	<b>50.2</b>	18.4
mOS/mDoR	<b>19.3</b>	17.1	<b>6.4</b>	3.9

资料来源：FDA，兴业证券经济与金融研究院整理

图66、奥拉帕利治疗gBRCA突变转移性胰腺癌III期临床试验结果



来源：ASCO，兴业证券经济与金融研究院整理



# 国内PARP抑制剂研发布局

• PARP靶点的全球在研新药共计**43款**，其中**9款**为中国企业在研。

表53、国内PARP抑制剂研发布局

药物名称（代号）	研发公司	拟治疗适应症	临床试验阶段				申报进度
			临床前	I期	II期	III期	申请上市
尼拉帕利/ZL-2306	再鼎医药	已在美国、欧洲批准用于复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者	卵巢癌、小细胞肺癌				
			胃癌、非小细胞肺癌				
氟唑帕利/Fluazopali	江苏恒瑞/豪森	复发性卵巢癌、三阴性乳腺癌、晚期胃癌及其他晚期实体瘤	复发性卵巢癌				
			去势抵抗性前列腺癌				
			三阴性乳腺癌、复发性卵巢癌（中国） 晚期实体瘤（全球）				
BGB-290 (Pamiparib)	百济神州	胃癌、乳腺癌、卵巢癌	复发性卵巢癌（中国）、复发性胃癌（全球）				
			去势抵抗性前列腺癌、gBRCA突变卵巢癌				
			实体瘤、胶质母细胞瘤				
IMP-4297	瑛派药业	BRCA1/2突变的乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、原发性腹膜癌	卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌（中国）				
			晚期实体瘤（中国）晚期实体瘤、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌（全球）				
SC-10914	上海迪诺医药科技/青峰医药集团	BRCA1/2的晚期恶性肿瘤、晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	晚期实体瘤				
HWH-340	人福医药	BRCA突变或缺失以及PARP酶过度表达的恶性实体瘤（如卵巢癌、乳腺癌、肺癌等）	BRCA突变或缺失以及PARP酶过度表达的恶性实体瘤				
希明哌瑞 (Simmiparib)	中科院上海药研所	晚期恶性肿瘤	晚期恶性实体瘤				
美味哌瑞	中科院上海药研所/辰欣药业	拟用于治疗卵巢癌、乳腺癌、神经胶质瘤和结肠癌等恶性肿瘤	2016年11月获批临床				
TSL-1502	天士力帝益药业	拟治疗卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肺癌	2018年7月获批临床				

资料来源：Wind医药，兴业证券经济与金融研究院整理

# 国内PARP抑制剂：恒瑞氟唑帕利有效性数据

表54、氟唑帕利显著抑制PARP-1/2

Item	氟唑帕利 IC <sub>50</sub> (nM)	Olaparib
PARP-1	2.0±0.9	1.5±0.9
PARP-2	0.6±0.0	0.6±0.0

表55、氟唑帕利对BRCA突变细胞的抑制作用

Cell line	BRCA mutation	IC <sub>50</sub> (nM)	
		氟唑帕利	Olaparib
V-C8	BRCA2	127.0±16.2	61.27±5.90
MDA-MB-436	BRCA1	1570±158	1226±150
MX-1	BRCA1/2	5150±966	8216±774

资料来源：公开资料，兴业证券经济与金融研究院整理

- 氟唑帕利已就**复发性卵巢癌**向CDE递交了新药上市申请。
- 氟唑帕利联合阿帕替尼和紫杉醇的**晚期胃癌**单臂、开放、剂量递增的一期临床研究已经启动，完成初步耐受性观察，已取得较为显著的初步疗效。此外，氟唑帕利还被批准于澳大利亚进行临床实验，患者已经开始入组。

我们预估氟唑帕利经过风险调整后的NPV约**9.4亿元**。

### 1、乳腺癌基本概况：发病率高，生存期长，中国治疗落后美国

- 乳腺癌流行病学情况
- 乳腺癌分子亚型
- 乳腺癌中美治疗指南

### 2、HER2靶向治疗：竞争白热化

- 大分子抗体药（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1）
- 小分子TKI（拉帕替尼、来那替尼、吡咯替尼）

### 3、内分泌治疗：联合用药抵抗耐药

- 基础药物（SERMs、AIs、SERD）
- 其他靶向药（CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、HDAC抑制剂）

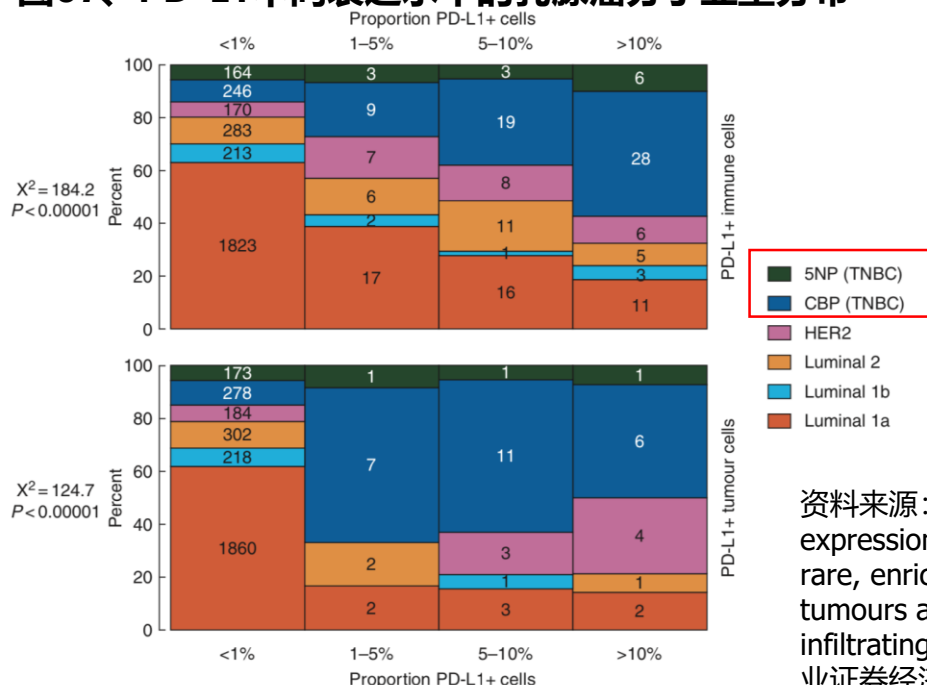
### 4、三阴性乳腺癌治疗：新型靶点待开发

- PARP抑制剂
- PD-1/PD-L1抑制剂

# PD-L1在三阴性乳腺癌中的表达较高

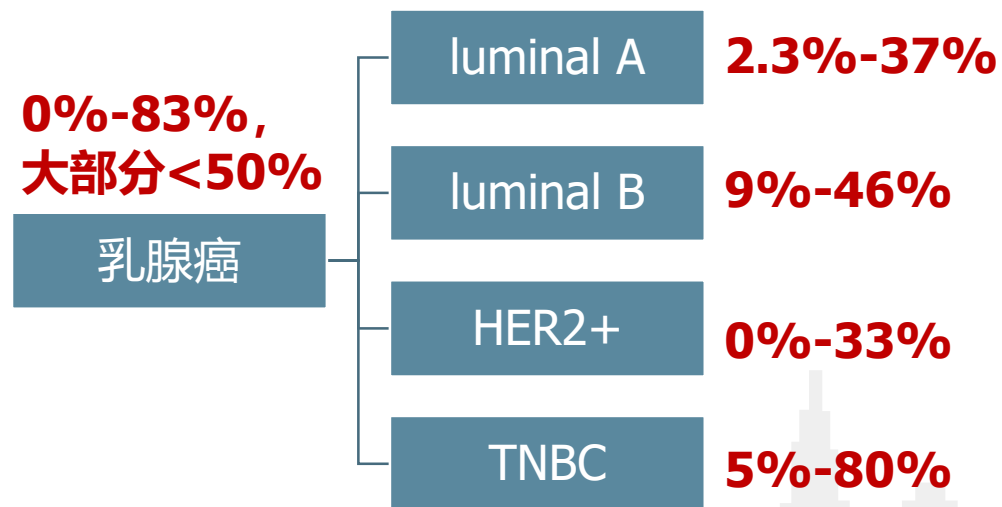
- 根据SEARCH和NEAT两项研究汇总的病例数据（3916例），在总体乳腺癌中，PD-L1(包括免疫细胞或肿瘤细胞)的表达率约为6.3%，而**在TNBC中，含PD-L1阳性免疫细胞的表达率增加至 19%**。与其他亚型相比，TNBC中PD-L1 蛋白或mRNA表达水平均偏高。
- 如下图所示，在PD-L1表达>1%的病例中，TNBC占了将近一半，占比远远高于其他三种分子亚型。
- 由于PD-L1检测程序和试剂的差异，以及患者疾病进展程度的不同，不同研究得到的具体比例数值不尽相同。但根据最新的一项系统回顾性研究，总体来说TNBC的PD-L1表达水平范围要略高于其他亚型。

图67、PD-L1不同表达水平的乳腺癌分子亚型分布



资料来源：《PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes》，兴业证券经济与金融研究院整理

图68、不同乳腺癌分子亚型PD-L1表达水平  
(病理组织采集自辅助治疗前)



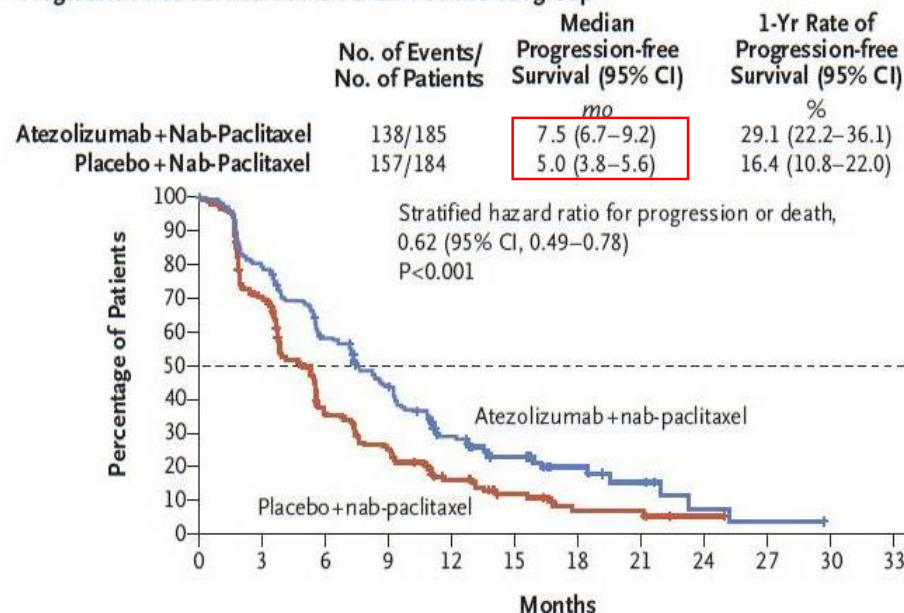
资料来源：《PD-L1 expression in breast cancer: expression in subtypes and prognostic significance: a systematic review》，兴业证券经济与金融研究院整理

# Tecentriq联合白蛋白结合型紫杉醇成为首个TNBC一线肿瘤免疫疗法

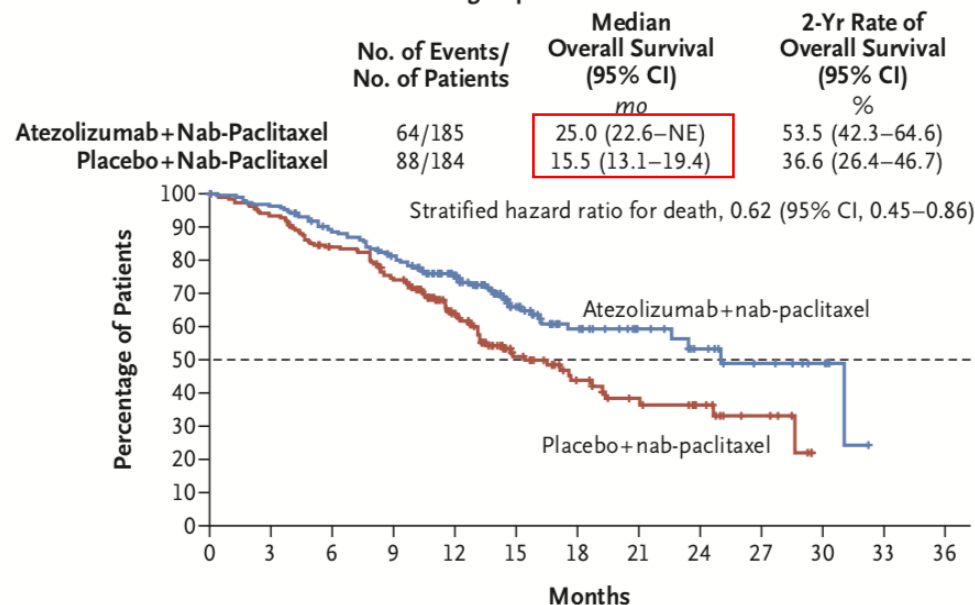
- FDA在今年3月已加速批准Tecentriq 联合化疗药物Abraxane用于PD-L1阳性、无法切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌（TNBC）患者的初始（一线）治疗，这是第一个被批准用于乳腺癌的癌症免疫疗法，也是三阴性乳腺癌领域的治疗突破。
- FDA此次加速批准是基于III期IMpassion130临床研究的结果。该研究显示，在未接受过针对转移性疾病化疗的PD-L1阳性的无法切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌(TNBC)患者中， Tecentriq联合化疗用药与安慰剂联合化疗相比，中位无进展生存（mPFS）延长了2.5个月，疾病或死亡的风险显著降低了38%。
- 未来可以进一步研究阿特珠单抗联合其他化疗方案或联合放疗的疗效，争取得到更佳的治疗方案。

图69、IMpassion130实验：PD-L1阳性亚组分析结果

B Progression-free Survival in the PD-L1-Positive Subgroup



D Overall Survival in the PD-L1-Positive Subgroup



资料来源：《Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer》兴业证券经济与金融研究院整理



# TNBC治疗药物小结： PARP抑制剂为主力产品，免疫疗法有待进一步开发

表56、 TNBC治疗药物小结

类别	药物名称	产品价值评价	原因分析
PARP抑制剂	奥拉帕利 Olaparib	高	1.PARP抑制剂治疗gBRCA突变乳腺癌晚期患者疗效优异。 2.国内仅有一款PARP抑制剂上市，且未有乳腺癌适应症获批。
	尼拉帕尼 Niraparib		
	鲁卡帕尼 Rucaparib		
	他拉唑帕尼Talazoparib		
PD-L1抑制剂	阿特珠单抗	高	1.针对PD-L1阳性三阴性乳腺癌疗效优异。 2.乳腺癌免疫治疗首款药物。 3.国内尚未获批乳腺癌适应症。

资料来源：兴业证券经济与金融研究院

# TNBC治疗药物小结：重点产品潜在市场空间

## PARP抑制剂

关键假设：1.仅适用BRCA突变的TNBC患者 2.乳腺癌新发患者年增长率为3% 3.价格和用药剂量参考奥拉帕利 4.假设纳入医保后，降价幅度40%，渗透率为60%

表57、中国PARP抑制剂乳腺癌适应症市场空间测算

中国年均乳腺癌新发患者人数（2019年，万）	34.2
三阴性乳腺癌比例	13%
BRCA突变比例	20%
适应症人数（万）	0.89
用药方案	300mg，每日2次，
药品单价	24790元/盒，150mg/56片/盒
患者平均用药时间	7月
患者人均治疗费用（万元）	19.23
<b>进入医保前</b>	
渗透率	30%
潜在年销售额（亿元）	<b>5.13</b>
<b>若进入医保</b>	
降价幅度	40%
渗透率	60%
潜在年销售额（亿元）	<b>6.16</b>

## PD-L1抑制剂

关键假设：1.仅适用PD-L1表达阳性的TNBC患者 2.乳腺癌新发患者年增长率为3% 3.价格和用药剂量参考阿特珠单抗 4.假设纳入医保后，降价幅度40%，渗透率为60%

表58、中国PD-L1抑制剂乳腺癌适应症市场空间测算

中国年均乳腺癌新发患者人数（2019年，万）	34.2
三阴性乳腺癌比例	13%
PD-L1阳性表达比例	19%
适应症人数	0.84
用药方案	第1天和第15天，静脉注射840mg，28天为一个周期
药品单价	76710元/瓶，1200mg/20ml/瓶
患者平均用药时间	7.5月
患者人均治疗费用（万元）	44.6
<b>进入医保前</b>	
渗透率	30%
潜在年销售额（亿元）	<b>11.30</b>
<b>若进入医保</b>	
降价幅度	40%
渗透率	60%
潜在年销售额（亿元）	<b>13.56</b>

资料来源：CSCO，丁香园，兴业证券经济与金融研究院

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并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，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收到任何形式的补偿。

投资评级说明

投资建议的评级标准	类别	评级	说明
报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后的12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。其中：A股市场以上证综指或深圳成指为基准，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。	股票评级	买入	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅大于15%
		审慎增持	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在5%~15%之间
		中性	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-5%~5%之间
		减持	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅小于-5%
		无评级	由于我们无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使我们无法给出明确的投资评级
	行业评级	推荐	相对表现优于同期相关证券市场代表性指数
		中性	相对表现与同期相关证券市场代表性指数持平
		回避	相对表现弱于同期相关证券市场代表性指数

信息披露

本公司在知晓的范围内履行信息披露义务。客户可登录www.xyzq.com.cn内幕交易防控栏内查询静默期安排和关联公司持股情况。

### 使用本研究报告的风险提示及法律声明

兴业证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告仅供兴业证券股份有限公司（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。本报告中的信息、意见等仅供客户参考，不构成所述证券买卖的出价或征价邀请或要约。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但本公司不保证其准确性或完整性，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。本公司并不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此相关的其他任何损失承担任何责任。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。除非另行说明，本报告中所引用的关于业绩的数据代表过往表现。过往的业绩表现亦不应作为日后回报的预示。我们不承诺也不保证，任何所预示的回报会得以实现。分析中所做的回报预测可能是基于相应的假设。任何假设的变化可能会显著地影响所预测的回报。

本公司的销售人员、交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

本报告并非针对或意图发送予或为任何就发送、发布、可得到或使用此报告而使兴业证券股份有限公司及其关联子公司等违反当地的法律或法规或可致使兴业证券股份有限公司受制于相关法律或法规的任何地区、国家或其他管辖区域的公民或居民，包括但不限于美国及美国公民（1934年美国《证券交易所》第15a-6条例定义为本「主要美国机构投资者」除外）。

本报告由受香港证监会监察的兴证国际证券有限公司（香港证监会中央编号：AYE823）于香港提供。香港的投资者若有任何关于本报告的问题请直接联系兴证国际证券有限公司的销售交易代表。本报告作者所持香港证监会牌照的牌照编号已披露在报告首页的作者姓名旁。本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本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。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

### 特别声明

在法律许可的情况下，兴业证券股份有限公司可能会持有本报告中提及公司所发行的证券头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。因此，投资者应当考虑到兴业证券股份有限公司及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一信赖依据。

### 联系方式

上 海	北 京	深 圳
地址：上海浦东新区长柳路36号兴业证券大厦15层 邮编：200135 邮箱：research@xyzq.com.cn	地址：北京西城区锦什坊街35号北楼601-605 邮编：100033 邮箱：research@xyzq.com.cn	地址：深圳市福田区皇岗路5001号深业上城T2座52楼 邮编：518035 邮箱：research@xyzq.com.cn



感谢聆听，欢迎交流

THANKS

兴业证券经济与金融研究院医药团队