

中国平安 PINGAN

专业·价值

专业 让生活更简单

证券研究报告

# ADC药物全景图系列（一）—— 新技术平台崭露头角，乳腺癌治疗迎来突破

医药行业 强于市（维持）

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号:S1060514100001 邮箱: YEYIN757@PINGAN.COM.CN

何敏秀 投资咨询资格编号:S1060524030001 邮箱: HEMINXIU894@PINGAN.COM.CN

2024年06月13日

请务必阅读正文后免责条款

平安证券

# 投资要点

- **截至2023年底全球已有15款ADC获批上市，2023年已上市ADC药物全球销售额合计超过100亿美元，两款HER2 ADC规模超过20亿美元：**①第一三共和AZ联合研发的重磅HER2 ADC德曲妥珠单抗（Enhertu），2019年12月在美获批HER2阳性乳腺癌，2022年8月在美获批HER2低表达乳腺癌，适应症的突破推动产品高速放量，2022年Enhertu全球销售额12亿美元，2023年反超恩美曲妥珠单抗，达24.56亿美元；②罗氏开发的恩美曲妥珠单抗，2022年全球销售额达21.83亿美元，2023年在Enhertu的竞争下，销售略有下滑达21.26亿美元。此外吉利德旗下Trop2 ADC戈沙妥珠单抗（Trodelvy）和安斯泰来&Seagen合作开发Nectin4 ADC维迪西妥单抗（Padcev）2023年全球销售额均突破10亿美元，2023年2月Trodelvy在美新增获批HR+/HER2- BC，2023年4月Padcev在美新增获批联合K药一线治疗UC，新适应症开拓对应带动产品销售增长。截至2024年6月全球已有1000+ ADC管线在研，超过60%处于临床前阶段，5款处于上市申请阶段：分别为第一三共/MSD合作开发的patritumab deruxtecan（HER3 ADC）、第一三共/AZ合作开发的德达博妥单抗（Trop2 ADC）、科伦博泰博度曲妥珠单抗（HER2 ADC）、科伦博泰芦康沙妥珠单抗（Trop2 ADC）和Medac&Byondis合作研发的Trastuzumab duocarmazin（HER2 ADC）。
- **第三代ADC代表药物Enhertu全方位布局乳腺癌适应症，奠定HER2 ADC王者地位。**AZ/第一三共联合开发的HER2 ADC重磅产品Enhertu（DS-8201）从ADC结构优化设计、临床试验开发节奏、后续在研方案布局等为后来者作出表率：（1）从ADC结构优化上，不同于T-DM1的不可裂解连接子，Enhertu首次应用四肽连接子，PKPD数据表现为优异的循环稳定性且清除率低，此外通过定点偶联技术，Enhertu的DAR值为8，是T-DM1的2倍以上（DAR=3.5）；在毒素payload上，Enhertu选择DNA损伤剂Dxd，不同于T-DM1的微管蛋白抑制剂，DNA损伤剂发挥毒素杀伤作用不依赖于细胞分裂周期。（2）从临床开发节奏上：Enhertu从后线起步，逐步向前线布局，2019年12月在美加速获批治疗3L+ HER2阳性乳腺癌；与T-DM1头对头直接打败T-DM1获批2L HER阳性乳腺癌；而后进一步探索HER2低表达人群，HER2低表达适应症2022年8月在美获批，2023年7月国内获批，将HER2 ADC应用市场从HER2阳性乳腺癌（占乳腺癌~15%）拓展至HR+/HER2-（占乳腺癌达~70%）；（3）后续在研全方位布局乳腺癌：DB-06在往前探索HER2更低表达的患者；DB-09探索联合或部联合K药一线治疗BC（临床3期），DB-05探索辅助治疗HER2阳性BC（临床3期），DB-11探索新辅助治疗高风险HER2阳性早期BC（临床3期）。Enhertu作为乳腺癌ADC产品标杆，全方位的探索不断打破市场规模天花板，乳腺癌适应症国内在研进度靠前的有：科伦博泰博度曲妥珠单抗（HER2 ADC）和芦康沙妥珠单抗（TROP2 ADC）国内上市申请中，百利天恒BL-M07D1（HER2 ADC）临床3期，BioNTech&映恩生物DB-1302（HER2 ADC）临床3期，石药集团SYA1501（HER2 ADC）临床3期，恒瑞医药SHR-A1811（HER2 ADC）临床3期等。
- **ADC治疗预后差异质性强的乳腺癌亚型（三阴性乳腺癌）中推荐级别靠前，Trop2靶点治疗三阴性乳腺癌大有可为。**三阴性乳腺癌（TNBC）与其他乳腺癌亚型相比，异质性强、侵袭性强、易复发且预后较差，约占全部乳腺癌15%-20%。对于TNBC患者一线治疗推荐化疗或化疗联合免疫治疗，一线治疗失败后首选ADC治疗（Enhertu和戈沙妥珠单抗）。研究证实Trop2靶点在80%以上转移性TNBC患者高表达，目前科伦博泰SKB264（Trop2 ADC）末线治疗TNBC国内已于2023年12月申请上市，一线治疗PD-L1阴性TNBC国内3期中，辅助治疗TNBC海外3期中（MSD主导）；AZ&第一三共DS-1062（Trop2 ADC）一线治疗PD-L1阴性TNBC、辅助治疗TNBC、联合度伐利尤单抗一线治疗PD-L1阳性临床3期中；百利天恒EGFR&HER3双抗ADCBL-B01D1末线治疗TNBC国内3期中。

# 投资要点

- **投资建议：**自2010年全球首款ADC上市以来，ADC药物研发围绕抗体、连接子、毒素不断优化改进，作为兼具“高效与靶向化疗”的魔法子弹，一方面单药治疗突破后线治疗或靶标低表达困境，另一方面与免疫疗法IO联用潜力挑战前线已上市药物的地位。ADC药物创新在研呈现“后来者居上”、“突破0-1后，强者有望恒强”的态势，前者主要源于后来者始终可就抗体、连接子、毒素三部分优化改进，进一步提高疗效和/或降低毒性，后者主要源于产品实现0-1是对公司ADC研发平台、ADC多环节生产工艺等的正反馈验证，在此基础上有望不断产出。因而针对该领域，我们建议关注管线靠前和/或产品、平台获海外Pharma认可的企业：科伦博泰（核心产品Trop2 ADC海外已开展9项全球3期，2024年ASCO大会上公告TNBC和NSCLC数据，结果优异；SKB264末线治疗TNBC已于2023年12月国内申请上市）、百利天恒（BL-B01D1双抗ADC国内已启动6项临床3期，海外治疗NSCLC临床1期入组中，海外由合作伙伴BMS主导；BL-M07D1 HER2 ADC与恩美曲妥珠单抗头对头国内3期中）、恒瑞医药（截至2024年6月，公司已有19款ADC在研，国内在研布局数量位居第二，仅次于杭州多禧生物，公司已有3款（分别为Claudin18.2 ADC；Trop2 ADC；HER2 ADC）临床3期中，3款（分别为CD79b ADC；HER3 ADC；Nectin4 ADC临床1/2期）等。
- **风险提示：**行业政策变动风险；研发进展不及预期风险；竞争加剧风险；产品上市后商业化表现不及预期。



## 目录CONTENTS

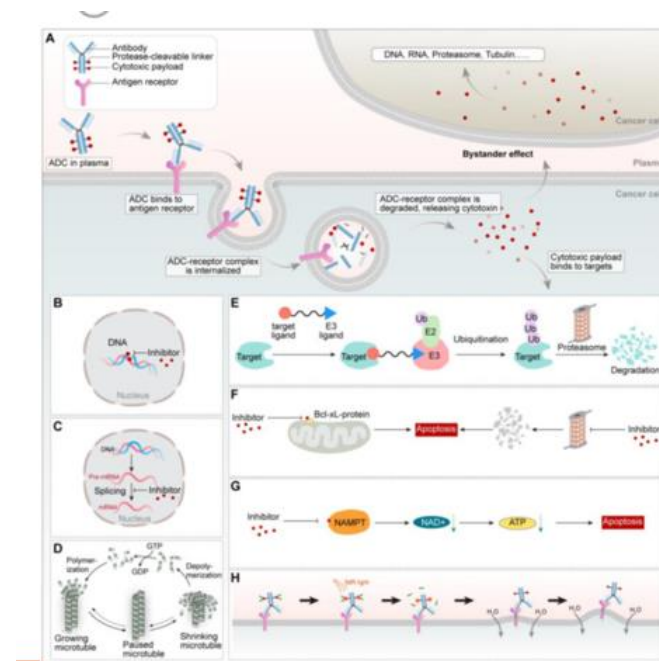
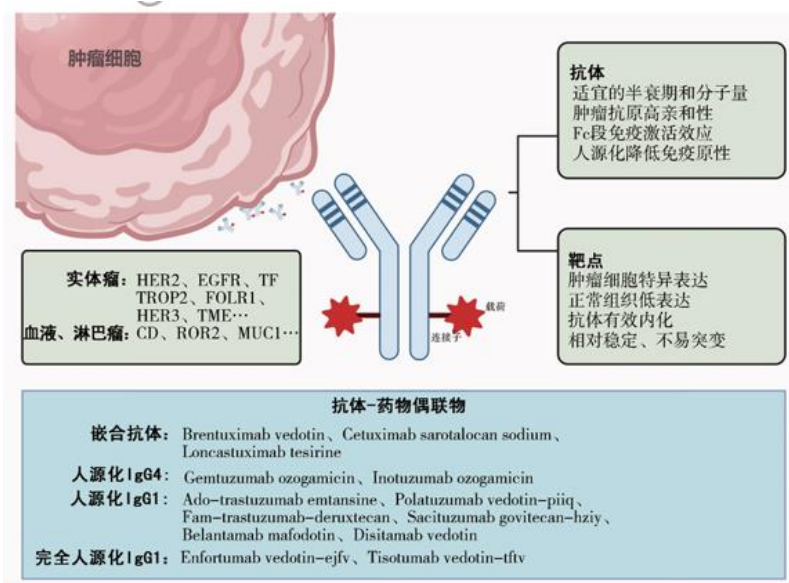
- 1: ADC药物精准靶向治疗, 抗体、连接子、毒素优化空间大
- ◎ 2: Enhertu全面布局乳腺癌适应症, 引领HER2 ADC在乳腺癌价值挖掘
- ◎ 3: Trop2 ADC治疗三阴性乳腺癌取得突破性进展
- ◎ 4: 投资建议
- ◎ 5: 风险提示

# 1.1 抗体偶联药物 (ADC) “魔法子弹”，精准靶向治疗

➤ 抗体偶联药物 (antibody-drug conjugates, ADC) 是一类由单克隆抗体和小分子细胞毒性药物通过连接子偶联而成的新型生物治疗药物。抗体偶联药物由抗体、具有一定细胞毒性的药物和连接子三部分组成，是一种利用抗体对特定抗原的精准识别，将药物递送到目标细胞的靶向疗法。抗体和在肿瘤细胞相关抗原结合之后，形成ADC-抗原复合物，进一步被肿瘤细胞内化，在内体、溶酶体中连接子断裂或抗体被消化，释放细胞毒性药物，通过损伤DNA或者抑制微管蛋白的合成促使细胞死亡，产生旁观者效应损伤邻近的肿瘤细胞。与传统的细胞毒性药物相比，ADC具有靶向性强、毒副作用小等优势，精准的将小分子细胞毒性药物递送至肿瘤细胞，从而实现肿瘤特异性杀伤效果，减少对正常细胞的毒性损伤，在临床上展现较好的治疗潜力。

● ADC药物体内发挥精准靶向治疗示意图

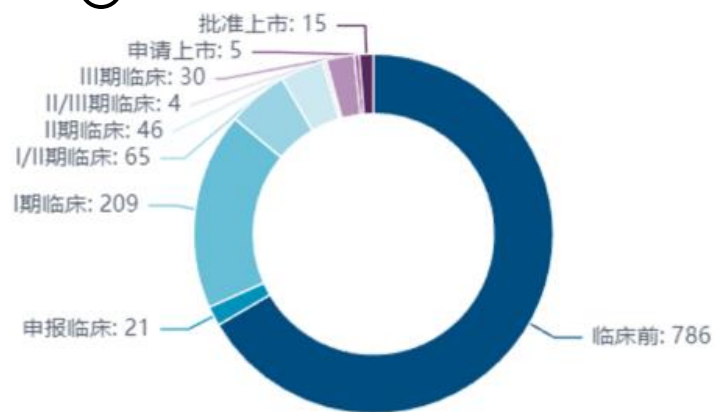
○ ADC药物的结构示意图及其生物学特性



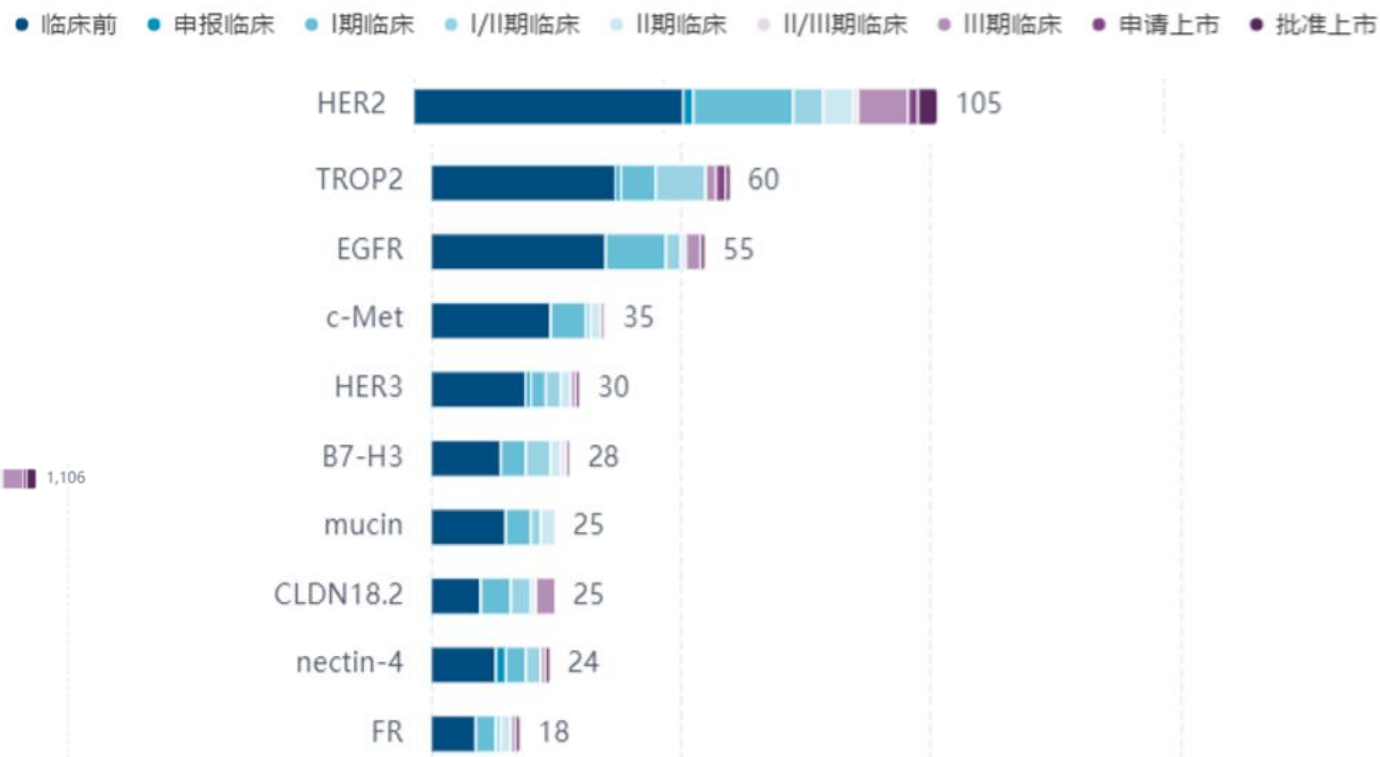
## 1.2 选择什么抗体：组织特异性强、抗原稳定性高、抗原高效内化等

➤ 目前获批ADC药物针对的靶抗原主要是癌细胞过表达的特异性蛋白，包括实体瘤中靶点HER2、Trop2、Nectin5和EGFR，以及血液恶性肿瘤靶点CD19、CD22、CD33、CD30、BCMA和CD79b。在肿瘤学和免疫学基础研究的推动下，ADC靶抗原的选择已逐渐从传统的肿瘤细胞抗原扩展至肿瘤微环境的靶标。

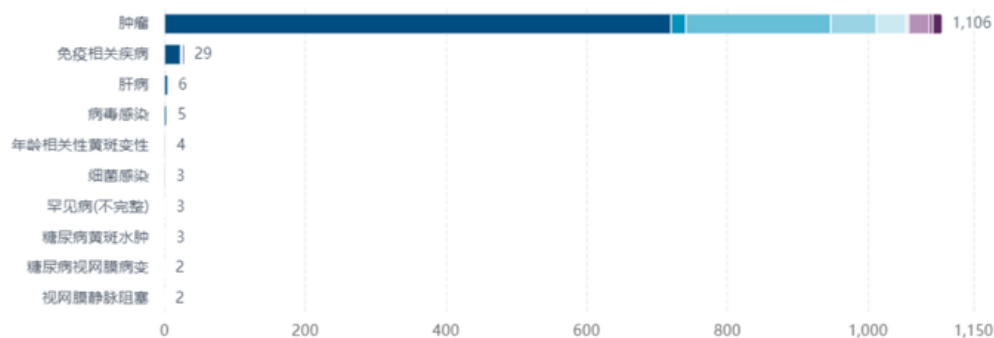
全球ADC在研管线所处临床阶段



全球ADC在研管线前十大靶点分布情况



全球ADC在研管线适应症布局情况

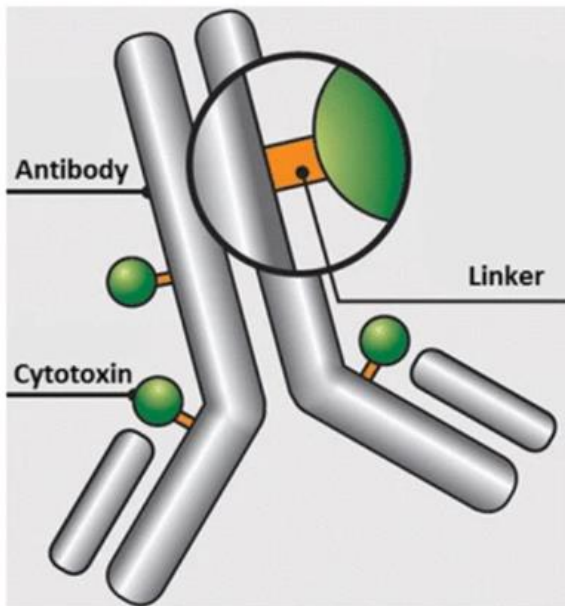


## 1.3 选择什么连接子：从“可裂解”-“不可裂解”-“更好裂解”

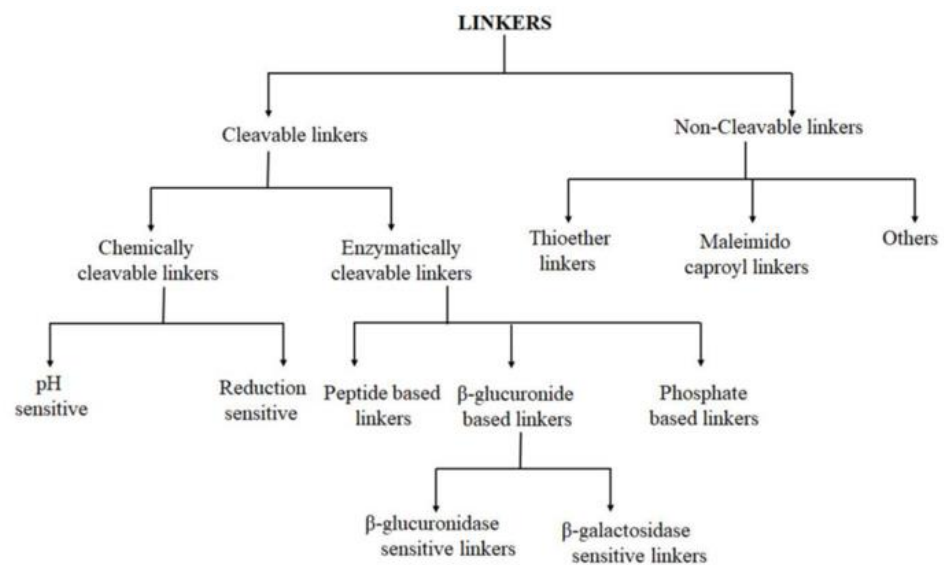
- **第一代ADC药物采用可裂解连接子，稳定性较差且毒性药物易脱落。**第一代ADC药物以Mylotarg为代表使用的是酸敏感脰键和GSH敏感二硫键的可裂解连接子，Mylotarg是2000年首款在美获批上市的ADC药物，由于连接子不够稳定，毒性药物较易脱落，加之当时ADC制备技术存在局限，抗体偶联率（Drug-to-Antibody Ratio, DAR）低等因素导致疗效不足，该药物于2010年撤市，改进给药策略后该药于2017年重获市场认可。
- **第二代ADC药物改进连接子设计策略，以不可裂解连接子及可切割连接子为主。**第二代不可裂解连接子以2013年获批的恩美曲妥珠单抗为代表，连接子为N-琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸酯（SMCC），不可裂解的连接子在血液循环和肿瘤细胞内都不会发挥断裂，通常不能发挥旁观者效应且具有较长的半衰期。
- **第三代ADC药物多采用肽连接子，且采用定点偶联技术提高药物抗体比（DAR）的均一性。**在第三代ADC药物中肽连接子的应用遍地开花，肽类的连接子可在细胞内容酶体的酶催化下迅速裂解，肽类连接子相当于一个加固型的“活结”，不会轻易断裂，而是到达预定终点肿瘤组织，进入肿瘤细胞内方发生断裂释放药物。如2019年获批上市的Padceev采用的是缬氨酸-瓜氨酸二肽连接子（Val-Cit），2020年获批上市的Trodelvy采用的是丙氨酸-丙氨酸二肽连接子（Ala-Ala），上述这类二肽连接子通常与对氨基苄基氨基甲酸酯（PABA）和马来酰亚胺（MC）间隔子结合使用，以获得更好的组织蛋白酶结合能力和更好的血浆稳定性；2019年Enhertu获批上市，甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸（MC-GGFG-AM）四肽连接子首次得到应用，研究表明Enhertu具有优异的血液循环稳定性且血液清除率低。除了倾向选择肽连接子上，第三代ADC在偶联策略上采用定点偶联技术，获批的Enhertu、Padcev、Trodelvy均是采用定点偶联技术获得。

# 1.3 选择什么连接子：从“可裂解” - “不可裂解” - “更好裂解”

## ADC连接子



## ADC连接子分为可裂解和不可裂解两大类



## 可裂解连接子列举

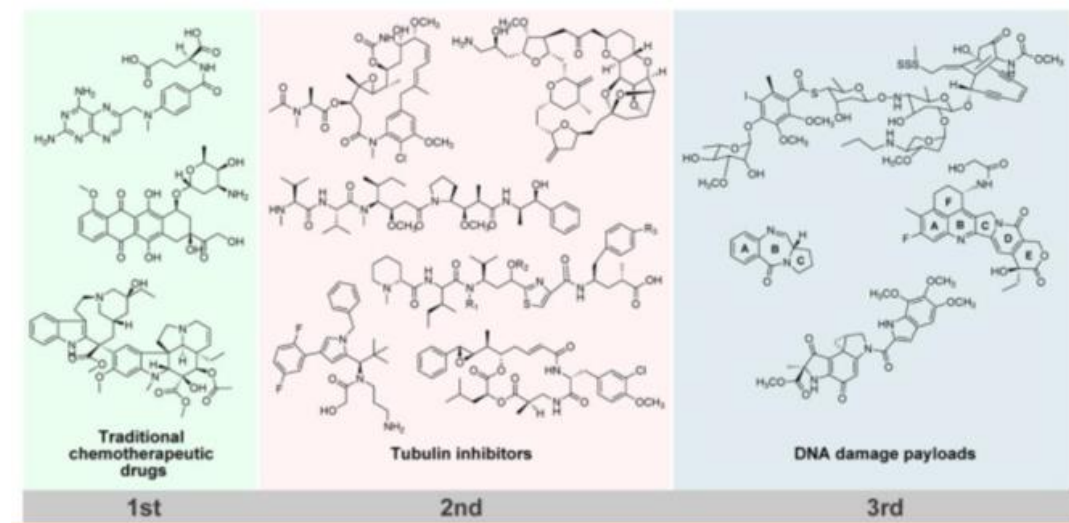
ADC Structure	Linkage Type	Cleavage Mechanism	Products Formed
	pH sensitive	Hydrolysis	
	Reduction sensitive	Reduction	
	Peptide based linkage	Proteolysis	
	β-glucuronide	Glycosidase 1, 6-Elimination	
	Phosphatase cleavage	Phosphatase	
	Carbamate	Esterase	
	Ester	Esterase	

## 1.4 选择什么毒素：高效、低毒、稳定、克服耐药性等

➤ 选择何种Payload对于决定ADC药物疗效发挥着关键作用，理想的payload应具有足够的毒性、低免疫原性、高稳定性和可修饰的功能基团。常见的ADC payload包括微管蛋白抑制剂和DNA损伤剂，其中微管蛋白抑制剂占临床开发的ADC药物一半以上。ADC药物已经历了三代革新，

- 第一代ADC药物payload以甲氨蝶呤、长春花碱、阿霉素等传统化疗药物为主，主要缺陷在于对癌细胞毒性不足、缺乏肿瘤选择性、在靶细胞内蓄积率低、疗效甚至不如母体载荷；
- 第二代ADC药物payload主要以微管蛋白抑制剂（DM1、DM4、MMAE、MMAF等）为主，其药效比传统化疗药物高出100-1000倍，单独用于杀灭肿瘤时毒副作用严重，然而这些高细胞毒性化合物是ADC的理想payload，通过破坏肿瘤细胞的骨架结构和干扰有丝分裂来杀死肿瘤细胞，对于分裂活跃的肿瘤细胞非常有效，然而对于静态癌细胞效果较差。
- 第三代ADC大多选择可以靶向整个细胞周期的DNA损伤剂（喜树碱类、SN38、Dxd等）作为payload，通过双链断裂、烷基化、嵌合和交联来破坏DNA结构，从而杀死肿瘤细胞。

○ 三代payload演变



# 1.5 治疗实体瘤ADC产品详况（重点上市及在研项目）

商品名	企业	Antibody	linker	payload	DAR	FDA获批	国内阶段	适应症（中）	医保	医保价格	年治疗费用/万元
恩美曲妥单抗 Kadcyla/赫赛莱/T-DM1	罗氏	HER2	不可裂解硫醚键	DM1美登毒素衍生物	3.5	2019年5月	2020年1月上市	早期HER2+乳腺癌non-PcR患者	2023年	3580元/瓶/100mg	11.5
						2013年2月	2021年6月上市2L	HER2+乳腺癌			
德曲妥单抗 Enhertu™/DS-8201/ 优赫得	AZ/第一三共	HER2	可裂解四肽链	拓扑异构酶1 (TOP1) 抑制剂DXd	8	2019年12月	2023年2月上市2L	HER阳性乳腺癌	2023年底未进入医保	-	42.5
						2022年8月	2023年7月上市	HER2低表达乳腺癌（IHC1+和IHC2+/ISH-）			
						2021年1月	2023年12月上市受理2L	晚期胃癌/胃食管交界处癌			
						2022年8月	2024年2月上市受理2L	NSCLC			
维迪西妥单抗 爱地希/RC48	荣昌生物	HER2	可裂解半胱氨酸偶联	MMAE	4	-	2021年6月上市3L	HER2过表达乳腺癌	2021年上市首年即进入医保	3800元/支/60mg	27.36
							2021年12月上市2L	mUC			18.24
戈沙妥单抗 /Trodelvy/拓达维	Gilead	Trop2	可水解的CL2A连接子	伊立替康的活性代谢物SN-38	7.6	2020年4月 2023年2月	2022年6月3L	TNBC 3L HR+/HER2- BC			
德达博妥单抗 DS-1062/Dato-Dxd	AZ/第一三共	Trop2	可裂解四肽链	拓扑异构酶1 (TOP1) 抑制剂DXd	4	2024年4月递交BLA, 预计25Q1下结论 2024年4月递交BLA, PDUFA是2024年12月20日	2024年3月上市受理3L	HR+/HER2- mBC 2L非鳞状NSCLC (注: 临床3期OS未获益)			
SKB264/MK-2870	科伦博泰/MSD	Trop2	2-甲基磺酰基嘧啶	贝洛替康衍生物 KL610023	7.4	-	2023年12月上市受理3L	TNBC			
Padcev/EV	安斯泰来/Seagen	Nectin4	缬氨酸-瓜氨酸连接子	MMAE	4	2019年12月	2023年3月申请上市	用于PD-1/L1耐药并接受过含铂化疗1a/mUC	-	-	-
						2021年7月完全批准		同时还扩展了适应症, 用于曾接受过PD-1/PD-L1治疗且不符合顺铂治疗的mUC			
						2023年4月		联合帕博利珠单抗1L不适合接受顺铂化疗的1a/mUC (vs SOC化疗)			
9MW2821	迈威生物	Nectin4	可裂解valine-citruline二肽键	MMAE	4		临床3期 (2023年12月首与研究者选择的化疗相比对既往接受一次公示, 3期国内招募420受过PD-1/L1抑制剂和含铂化疗的人)	mUC			
Patritumab deruxtecan	MSD/第一三共	HER3	可裂解四肽链	Dxd	8	2023年12月FDA BLA受理, 预计2024年6月 PDUFA	国内3期3L	EGFR突变NSCLC			
BL-B01D1	百利天恒	EGFR&HER3	AC连接子	喜树碱类衍生物ED04	8	临床1期 (非小细胞肺癌)		鼻咽癌、食管鳞状细胞癌、HR阳性乳腺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌			



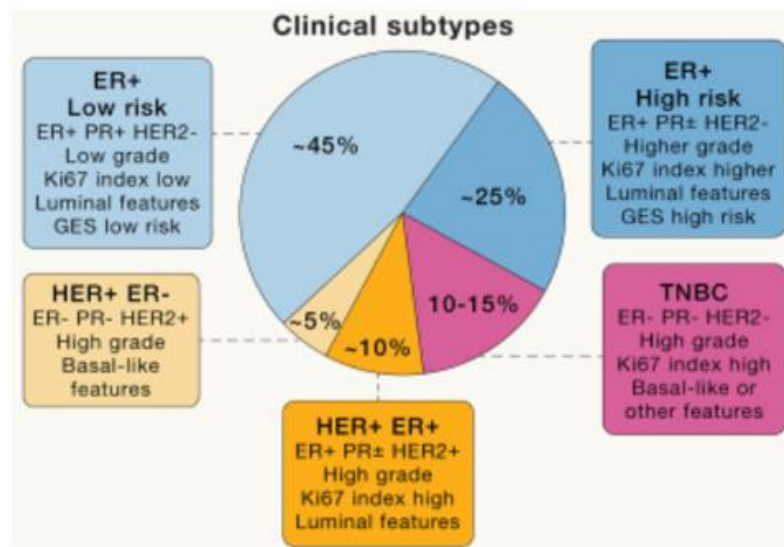
## 目录CONTENTS

- 1: ADC药物精准靶向治疗, 抗体、连接子、毒素优化空间大
- 2: Enhertu全面布局乳腺癌适应症, 引领HER2 ADC在乳腺癌价值挖掘
- 3: Trop2 ADC治疗三阴性乳腺癌取得突破性进展
- 4: 投资建议
- 5: 风险提示

## 2.1 乳腺癌疾病介绍和分型

- 国内乳腺癌存量患者数超200万人，2022年新发病例数达36万人。《Cancer incidence and mortality in china,2022》报告显示2022年我国乳腺癌新发病例数达36万人，在女性中新发病例数仅次于肺癌（2022年女性新增肺癌患者数40万）。与欧美国家不同，中国年轻乳腺癌比例更高，发病年龄更低，如美国乳腺癌的中位发病年龄为62-64岁，40岁以下的乳腺癌仅占有所有乳腺癌的4.9%，而在中国乳腺癌的中位发病年龄约为45-49岁。与年长患者相比，年轻乳腺癌患者复发转移风险较高，总体生存较差，可能与年轻乳腺癌的组织学分级更高相关。
- 乳腺癌根据分子分型，可划分为激素受体表达阳性HR+/HER2受体表达阴性HER2-，HER2+（HR+/HR-）及TNBC（三阴性乳腺癌）三大类（1）HR+/HER2-最普遍，占乳腺癌人群比例~70%。早期采用内分泌治疗和化疗；晚期多采用AI+CDK4/6抑制剂治疗；（2）HER2+（HR+/HR-）占乳腺癌人群比例约~15%，推荐HER2靶向治疗；（3）三阴性乳腺癌：人群占比约10%-15%左右，该乳腺癌亚型预后差，且对内分泌治疗无效，治疗选择相对有限。

○ 乳腺癌临床分型及其对应占比



## 2.2 乳腺癌的指南疗法

- **HER2阳性乳腺癌**：2024版乳腺癌诊疗指南新辅助治疗将TCbHP方案（多西他赛+卡铂+曲妥珠+帕妥珠）1A级推荐，THP\*4方案由原来的I级推荐调整为II级推荐，这一调整主要基于双靶持续抑制被认为是HER2阳性患者治疗的基石，6周期的THP方案更能确保患者接受足疗程的治疗；后续解救治疗中根据“曲妥珠治疗敏感”“曲妥珠治疗失败”“TKI治疗失败”分层，在曲妥珠治疗失败中，T-DXd推荐级别调整为I级推荐。
- **HER2低表达乳腺癌**：2024年新版指南新增HER2低表达乳腺癌解救指南章节，对于HR+/HER2低表达划分为CDK4/6经治和未经治，对于HR-/HER2低表达一线治疗参照TNBC，一线治疗失败后首选ADC药物。
- **HR+乳腺癌患者**：2024年新版指南中强调了分层优于分线，联合优于单药以及CDK4/6抑制剂进展后的多重治疗。

### HER2阳性乳腺癌术前新辅助治疗

I级推荐	II级推荐
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TCbHP (1A)</li> <li>2. THP×6 (2A)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. THP×4 (1B)</li> <li>2. TH+吡咯替尼 (1B)</li> <li>3. 抗HER2单抗联合紫杉类为基础的其他方案 (2B) 如AC-THP (2B)</li> <li>4. 科学、合理设计的临床研究，如抗HER2 ADC等</li> </ol>

### HER2阳性乳腺癌解救治疗推荐意见

分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
曲妥珠单抗治疗敏感	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. THP (1A)</li> <li>2. TH+吡咯替尼 (1A)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TXH (2A)</li> <li>2. H+化疗 (2A) 化疗包括紫杉类、长春瑞滨、卡培他滨等</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 吡咯替尼+卡培他滨 (2A)</li> <li>2. HP+化疗 (2B)</li> </ol>
曲妥珠单抗治疗失败	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 吡咯替尼+卡培他滨 (1A)</li> <li>2. T-DXd (1A)</li> </ol>	T-DM1 (1A)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 奈拉替尼+卡培他滨 (2A)</li> <li>2. 马吉妥昔单抗+化疗 (2B)</li> <li>3. 拉帕替尼+卡培他滨 (2B)</li> <li>4. TKI联合其他化疗 (2B)</li> <li>5. HP+其他化疗 (2B)</li> </ol>
TKI治疗失败		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. T-DXd (1A)</li> <li>2. HP联合其他化疗 (2A)</li> <li>3. T-DM1 (2A)</li> <li>4. 严格设计的临床研究</li> </ol>	另一类TKI+化疗 (2A)

### HR+/绝经后晚期内分泌解救治疗推荐

分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
未经内分泌治疗	AI+CDK4/6i (1A)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 氟维司群+CDK4/6i (2A)</li> <li>2. AI (2A)</li> <li>3. 氟维司群 (2A)</li> </ol>	TAM (2B)
TAM失败	AI+CDK4/6i (1A)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AI+西达本胺 (1A)</li> <li>2. AI+依维莫司 (1A)</li> <li>3. 氟维司群+CDK4/6i (1B)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AI (2A)</li> <li>2. 氟维司群 (2A)</li> </ol>
NSAI失败	氟维司群+CDK4/6i (1A)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 甾体类AI+西达本胺 (1A)</li> <li>2. 甾体类AI+依维莫司 (1B)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 氟维司群 (2A)</li> <li>2. 甾体类AI (2A)</li> <li>3. TAM或托瑞米芬 (2B)</li> <li>4. 孕激素 (2B)</li> </ol>
SAI失败	氟维司群+CDK4/6i (1A)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 氟维司群+依维莫司 (2A)</li> <li>2. 非甾体类AI+CDK4/6i (2A)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 氟维司群 (2A)</li> <li>2. 非甾体类AI (2B)</li> <li>3. TAM或托瑞米芬 (2B)</li> <li>4. 孕激素 (2B)</li> </ol>
CDK4/6i失败		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 另一种CDK4/6i+内分泌 (2A)</li> <li>2. 其他靶向药+内分泌 (2A)</li> <li>3. 临床研究</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 孕激素 (2B)</li> <li>2. 托瑞米芬 (2B)</li> <li>3. AKT抑制剂+内分泌</li> </ol>

### HR+/HER2低表达解救治疗推荐

分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
CDK4/6i未经治	内分泌+CDK4/6i (1A)	化疗	
CDK4/6i经治		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. T-DXd (1A)</li> <li>2. 化疗 (2A)</li> <li>3. 其他内分泌 (2A)</li> </ol>	戈沙妥珠单抗 (2A)

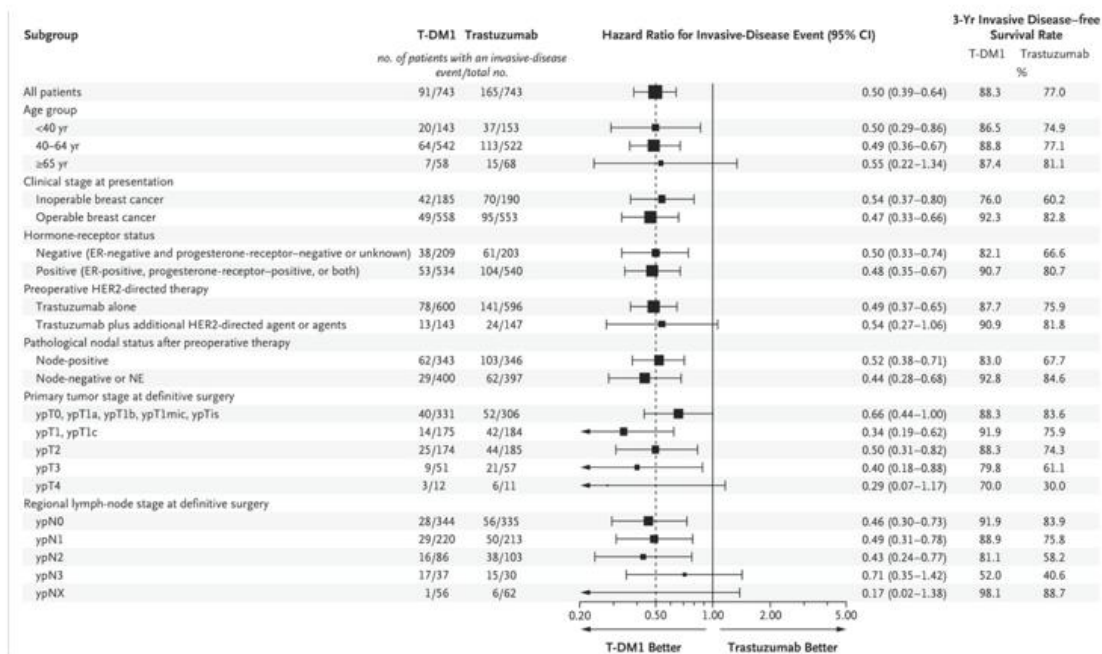
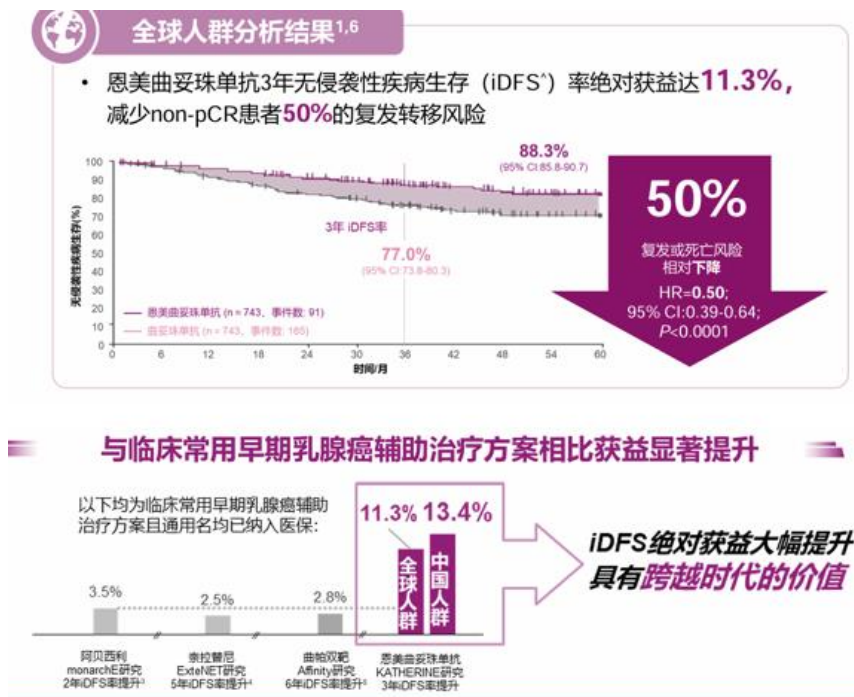
## 2.3 乳腺癌适应症ADC在研管线

药品	企业	靶点	payload	适应症	全球临床阶段
德曲妥珠单抗DS-8201	AZ&第一三共	HER2	Dxd	HER2阳性乳腺癌	批准上市
				HER2低表达乳腺癌	批准上市
				HR阳性乳腺癌	临床3期
恩美曲妥珠单抗	罗氏&艾伯维	HER2	DM1	HER2阳性乳腺癌	批准上市
				HR阳性乳腺癌	临床2期
				HR阳性乳腺癌	批准上市
戈沙妥珠单抗Trodelvy	Gilead	Trop2	SN38	HER2阳性乳腺癌	临床2期
				HER2低表达乳腺癌	临床2期
				HR阳性乳腺癌	批准上市
维恩妥尤单抗EV	辉瑞&阿斯泰来	Nectin4	MMAE	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
维迪西妥单抗	荣昌生物	HER2	MMAE	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
patritumab deruxtecan/HER3-Dxd	第一三共&Merck	HER3	Dxd	HER2阳性乳腺癌	临床2期
				HER2阳性乳腺癌	临床2期
				HER2阳性乳腺癌	上市申请
trastuzumab duocarmazine	medac&Byondis	HER2	杜卡霉素类抗生素	HER2低表达乳腺癌	临床1期
				HR阳性乳腺癌	临床1期
				HER2阳性乳腺癌	上市申请
博度曲妥珠单抗A166/舒泰来	科伦博泰	HER2	海兔毒素衍生物	HER2阳性乳腺癌	上市申请
				HR阳性乳腺癌	上市申请
				HR阳性乳腺癌	临床3期
德达博妥单抗Dato-Dxd	AZ&第一三共	Trop2	Dxd	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
芦康沙妥珠单抗SKB264	科伦博泰	Trop2	KL610023	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
BAT8001	百奥泰	HER2	batansine	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
BL-M07D1	百利天恒	HER2	Ed-04	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床1期
				HER2低表达乳腺癌	临床3期
DB-1302/BNT323	BioNTech&映恩生物	HER2	P1003	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2阳性乳腺癌	临床3期
SYA1501	石药集团	HER2	MMAE	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
ESG-401	诗健生物&联宁生物	Trop2	SN38	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
KN026-ADC	康宁杰瑞	HER2	Top I	HER2低表达乳腺癌	临床3期
				HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床1期
FS-1502	Iksuda Therapeutics;LCB;复星医药	HER2	MMAF	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床1期
				HER2阳性乳腺癌	临床3期
TAA013	东曜药业	HER2	DM1	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2阳性乳腺癌	临床2/3期
anvatabart opadotin	新码生物&强生	HER2	Amberstatin269	HER2低表达乳腺癌	临床2期
				HR阳性乳腺癌	临床2期
				HER2阳性乳腺癌	临床3期
SHR-A1811	恒瑞医药	HER2	SHR9265	HER2低表达乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床2期
				HER2阳性乳腺癌	临床3期
MRG002	乐普生物	HER2	MMAE	HER2阳性乳腺癌	临床3期
				HER2低表达乳腺癌	临床2期
				HR阳性乳腺癌	临床2期
IBI-126	信达生物;Sanofi;Immuno Gen(AbbVie)	CEA	DM4	HR阳性乳腺癌	临床2期
				HR阳性乳腺癌	临床2期
				HR阳性乳腺癌	临床2期
BL-B01D1	百利天恒	EGFR&HER3	Ed-04	HR阳性乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
				HR阳性乳腺癌	临床3期
MM-302	Merrimack Pharmaceuticals	HER2	葱环类抗生素	HER2阳性乳腺癌	临床2/3期
				HER2阳性乳腺癌	临床2/3期
				HER2阳性乳腺癌	临床2/3期

## 2.4 首个HER2 ADC（恩美曲妥珠单抗）获批早期HER2阳性乳腺癌辅助治疗

➤ 早期HER2阳性乳腺癌辅助治疗适应症（关键临床试验KATHERINE研究）2019年5月美国获批，2019年12月欧盟获批，2020年1月国内获批：该临床3期纳入1486例新辅助治疗期间接受含曲妥珠单抗和紫衫类化疗，手术后仍有残存病灶的HER2阳性早期乳腺癌患者，随机分组分别接受恩美曲妥珠单抗3.6mg/kg（n=743）或曲妥珠单抗6mg/kg（n=743），每3周一次，共14个周期。结果表明T-DM1（恩美曲妥珠单抗）组和曲妥珠单抗组3年无侵袭性疾病患者百分比分别为88.3%和77%，无浸润性肿瘤复发生存率（iDFS）绝对差值为11.3%；针对新辅助治疗后未达到pCR的患者，T-DM1强化辅助治疗对比曲妥珠单抗显著降低50%的复发风险；此外相较传统靶向治疗，T-DM1增加了10%以上的绝对获益。

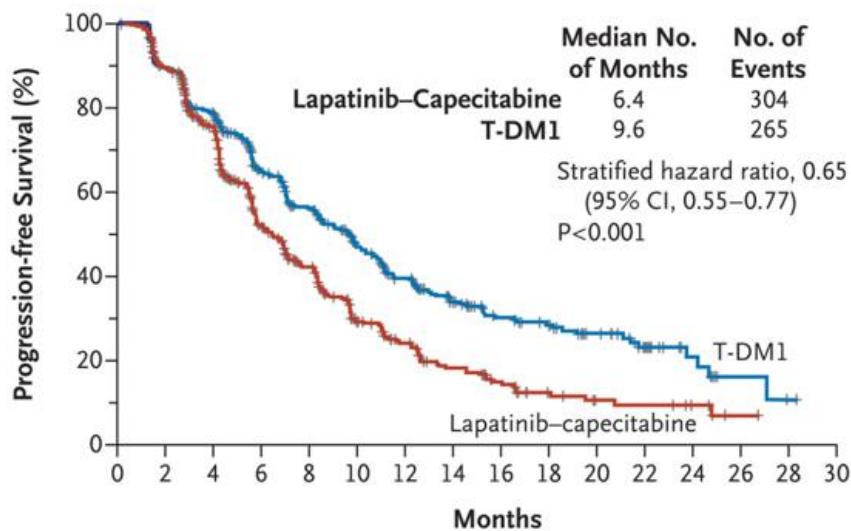
○ 恩美曲妥珠单抗早期治疗HER2阳性乳腺癌临床数据



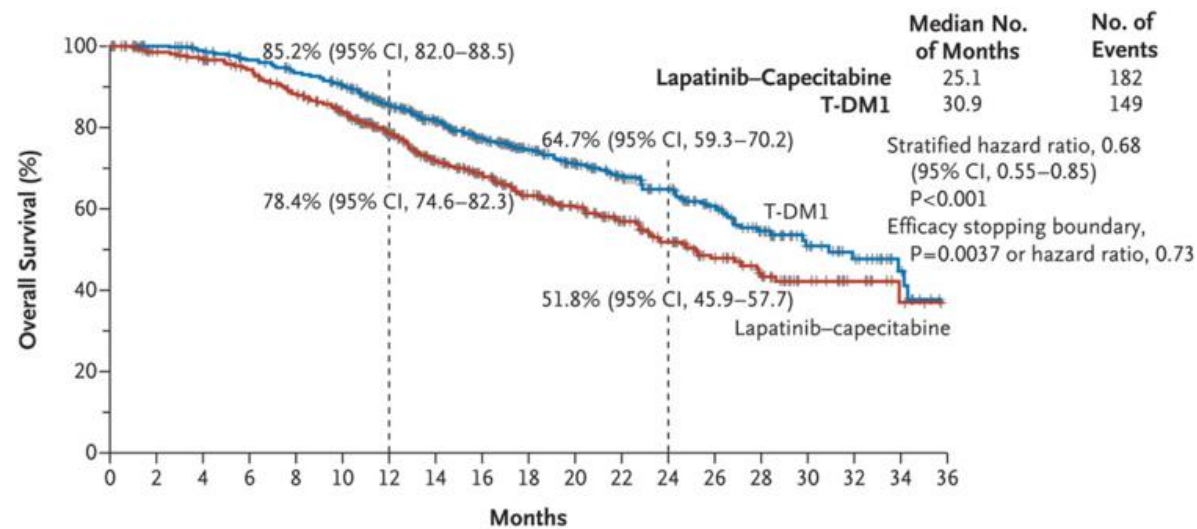
## 2.4 首个HER2 ADC（恩美曲妥珠单抗） 获批二线治疗HER2+乳腺癌

- 二线治疗晚期HER2阳性乳腺癌适应症（关键临床试验EMILIA研究）2013年2月在美获批，2021年6月国内获批：该临床3期将991名HER2阳性晚期乳腺癌患者随机分配至T-DM1治疗组或拉帕替尼加卡培他滨组，这些患者之前曾接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类药物化疗，主要终点是PFS和OS。研究表明独立审查评估T-DM1组mPFS为9.6个月，拉帕替尼联合卡培他滨组为mPFS为6.4个月；两组mOS分别为30.9和25.1个月。

○ 恩美曲妥珠单抗二线治疗HER2阳性乳腺癌临床数据



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Lapatinib-capecitabine	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0



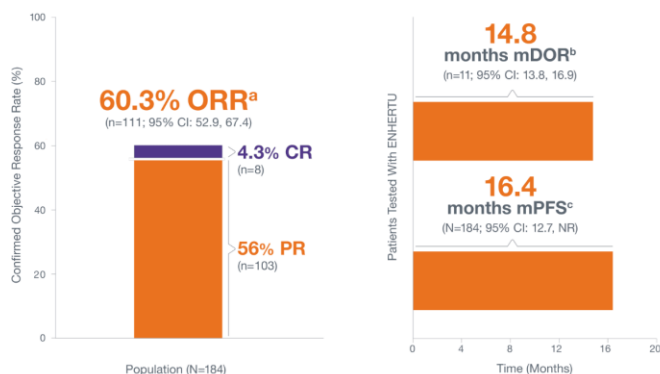
No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Lapatinib-capecitabine	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

## 2.5 DS-8201头对头对比恩美曲妥珠单抗，获益优势显著

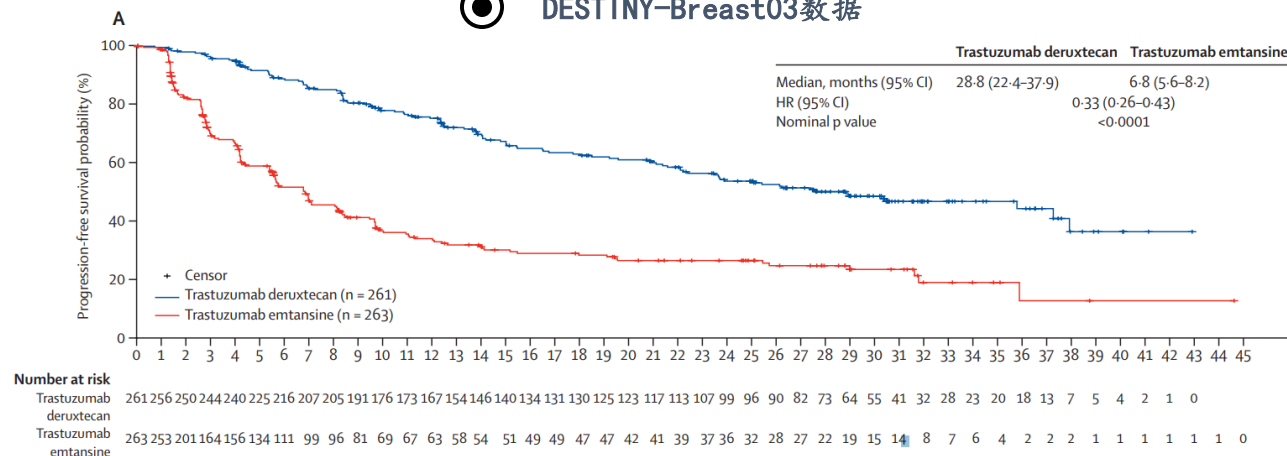
- 2019年12月FDA获批DS-8201三线治疗HER2阳性（IHC 3+或IHC 2+/原位杂交（ISH）+）乳腺癌，2022年V1版NCCN指南已将Enhertu（DS-8201）列为HER2阳性、复发不可切除或IV期乳腺癌二线治疗的首选方案；2023年2月国内获批上市单药治疗既往接受过一种或一种以上抗HER2药物治疗的不可切除或转移性HER2阳性成人乳腺癌患者。
- 基于DESTINY-Breast01研究，2019年FDA批准DS8201用于HER2阳性乳腺癌后线治疗：该注册性2期临床入组184名HER2+乳腺癌患者（之前接受过≥2次抗HER2治疗），主要终点是ORR，次要终点包括DOR和PFS，结果表明ORR为60.3%，包括4.3%的完全缓解率（CR，n=8）和56%的部分缓解率（PR，n=103），中位PFS为16.4个月，中位DoR为14.8个月。
- 基于DESTINY-Breast03研究（首个头对头对比ADC药物T-DM1），FDA正式批准DS-8201的二线适应症：该临床旨在头对头比较T-Dxd（n=261）与T-DM1（n=263）的疗效，结果表明T-Dxd和T-DM1组中位PFS分别为28.8 vs 6.8个月（HR=0.33），12个月无进展生存率分别为75.2% vs 33.9%，24个月无进展生存率分别为53.7% vs 26.4%，两组中位OS未达到。

### ○ DESTINY-Breast01数据

ENHERTU monotherapy delivered durability that resets expectations to patients who progressed on 2L anti-HER2 therapy<sup>1,2</sup>



### ● DESTINY-Breast03数据



## 2.5 DS-8201治疗HER2低表达乳腺癌2022年在美获批上市

- 2022年8月DS-8201治疗HER2低表达（IHC 1+或IHC 2+且原位杂交（ISH）-）乳腺癌在美获批上市，2023年7月国内获批上市。
- DESTINY-Breast04研究聚焦HER2低表达（HER2-low和HER2-zero）领域，结果显示与标准治疗相比，无论HR状态如何，患者的PFS和OS均有统计学显著和临床意义显著的获益，且总体安全可控：该试验旨在评估T-DXd（5.4mg/kg）与医生选择的化疗（卡培他滨、艾日布林、吉西他滨、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇）对已接受过一种或两种化疗方案的不可切除和/或转移性HR阳性或HR阴性HER2低表达乳腺癌患者的疗效和安全性，试验含494名HR受体阳性患者（ $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞核对雌激素或孕激素受体有免疫反应）和63名HR受体阴性患者，这与HER2低表达乳腺癌中观察到的受体亚型比例大致相比，患者按照2:1的比例随机分配至T-DXd组和医生选择的化疗组。结果显示（1）在HR+队列，T-DXd组和化疗组mPFS分别为10.1 vs 5.4个月；HR-队列，T-DXd组和化疗组mPFS分别为8.5 vs 2.9个月；所有患者群体，T-DXd组和化疗组mPFS分别为9.9 vs 5.1个月。（2）在HR+队列，T-DXd组和化疗组mOS分别为23.9 vs 17.5个月；HR-队列，T-DXd组和化疗组mPFS分别为18.2 vs 8.3个月；所有患者群体，T-DXd组和化疗组mPFS分别为23.4 vs 16.8个月。

## 2.5 DS-8201治疗HER2低表达乳腺癌2022年在美获批上市

### DS-8201治疗HER2低表达乳腺癌临床疗效数据

Variable	Hormone Receptor-Positive Cohort		All Patients		Hormone Receptor-Negative Cohort	
	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy
<b>Progression-free and overall survival</b>						
No. of patients evaluated	331	163	373	184	40	18
Median progression-free survival (95% CI) — mo	10.1 (9.5–11.5)	5.4 (4.4–7.1)	9.9 (9.0–11.3)	5.1 (4.2–6.8)	8.5 (4.3–11.7)	2.9 (1.4–5.1)
Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	0.51 (0.40–0.64)		0.50 (0.40–0.63)		0.46 (0.24–0.89)	
P value	<0.001		<0.001		—	
Median overall survival (95% CI) — mo	23.9 (20.8–24.8)	17.5 (15.2–22.4)	23.4 (20.0–24.8)	16.8 (14.5–20.0)	18.2 (13.6–NE)	8.3 (5.6–20.6)
Hazard ratio for death (95% CI)	0.64 (0.48–0.86)		0.64 (0.49–0.84)		0.48 (0.24–0.95)	
P value	0.003		0.001		—	
<b>Response to treatment</b>						
No. of patients evaluated	333	166	373	184	40	18
<b>Confirmed overall response</b>						
No. with response	175	27	195	30	20	3
Percent (95% CI)	52.6 (47.0–58.0)	16.3 (11.0–22.8)	52.3 (47.1–57.4)	16.3 (11.3–22.5)	50.0 (33.8–66.2)	16.7 (3.6–41.4)
<b>Best overall response — no. (%)</b>						
Complete response	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)	1 (2.5)	1 (5.6)
Partial response	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)	19 (47.5)	2 (11.1)
Stable disease	117 (35.1)	83 (50.0)	129 (34.6)	91 (49.5)	12 (30.0)	8 (44.4)
Progressive disease	26 (7.8)	35 (21.1)	31 (8.3)	41 (22.3)	5 (12.5)	6 (33.3)
Not evaluable	14 (4.2)	21 (12.7)	17 (4.6)	22 (12.0)	3 (7.5)	1 (5.6)
Disease control — no. (%)†	293 (88.0)	110 (66.3)	325 (87.1)	121 (65.8)	32 (80.0)	11 (61.1)
Clinical benefit — no. (%)‡	237 (71.2)	57 (34.3)	262 (70.2)	62 (33.7)	25 (62.5)	5 (27.8)
Median duration of response — mo	10.7	6.8	10.7	6.8	8.6	4.9
Median time to response — mo	2.76	2.73	2.73	2.22	1.51	1.41

### DS-8201治疗HER2低表达乳腺癌安全性数据

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N=371)		Physician's Choice of Chemotherapy (N=172)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>				
Neutropenia†	123 (33.2)	51 (13.7)	88 (51.2)	70 (40.7)
Anemia‡	123 (33.2)	30 (8.1)	39 (22.7)	8 (4.7)
Thrombocytopenia§	88 (23.7)	19 (5.1)	16 (9.3)	1 (0.6)
Leukopenia¶	86 (23.2)	24 (6.5)	54 (31.4)	33 (19.2)
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Nausea	271 (73.0)	17 (4.6)	41 (23.8)	0
Vomiting	126 (34.0)	5 (1.3)	17 (9.9)	0
Diarrhea	83 (22.4)	4 (1.1)	31 (18.0)	3 (1.7)
Constipation	79 (21.3)	0	22 (12.8)	0
Investigations: increased aminotransferase levels	87 (23.5)	12 (3.2)	39 (22.7)	14 (8.1)
General disorders: fatigue**	177 (47.7)	28 (7.5)	73 (42.4)	8 (4.7)
Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite	106 (28.6)	9 (2.4)	28 (16.3)	2 (1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders: alopecia	140 (37.7)	0	56 (32.6)	0

## 2.5 DS-8201 (T-DXd) 后续针对乳腺癌开展的系列临床

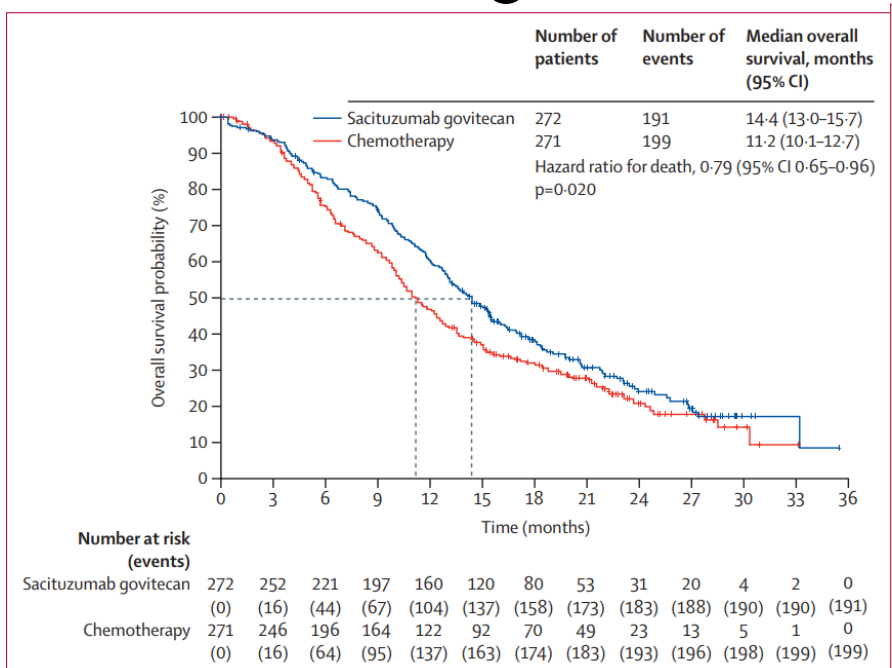
DS-8201后续针对BC开展的临床试验

药物	具体描述	人数	实验代称	临床阶段	首次公示日期
DS-8201	第一部分包括7个队列（膀胱尿路上皮癌、胆道癌、CC、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌和罕见肿瘤）； 第二部分包括5个队列：HER IHC 3+的任何肿瘤类型（不包括乳腺癌、胃癌和结直肠癌）；HER IHC 2+/ISH+的任何肿瘤类型（不包括乳腺癌、胃癌和结直肠癌）；HER2 IHC 2+或1+子宫内膜癌；HER2 IHC 2+或1+卵巢癌；HER IHC 2+或1+宫颈癌	n=468	DEST INY-Pantumor02	2期	2020年8月
DS-8201	患者接受过≥2线内分泌治疗+/-靶向治疗后疾病出现进展的HR+/HER2 BC患者（chemo free），相比Breast04更前线	n=866	DEST INY-Breast06	3期	2020年7月
DS-8201	1L T-Dxd联合或不联合帕妥珠单抗 vs 紫杉烷+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗	n=1156	DEST INY-Breast09	3期	2021年4月
DS-8201	T-Dxd vs T-DM1在HER2阳性BC在接受适当的新辅助治疗（曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗）后未达到完全缓解	n=1600	DEST INY-Breast05	3期	2020年12月
DS-8201	新辅助治疗高风险HER2阳性早期乳腺癌，患者随机分至三组：T-Dxd单药；T-Dxd继而THP（曲妥珠+帕妥珠+多西他塞）；ddAC-THP。	n=912	DEST INY-Breast011	3期	2021年10月

## 2.6 Trodelvy (Trop2 ADC) 治疗HR+/HER2- BC于2023年在美获批上市

- 2023年2月FDA批准戈沙妥珠单抗 (Sacituzumab govitecan, Trodelvy) 用于接受过内分泌治疗及至少2种针对转移性疾病全身治疗的不可切除或转移性HR+/HER2-乳腺癌患者。
- TROPiCS-02关键3期研究：该研究入组了543例接受过内分泌治疗、CDK4/6抑制剂和2-4线化疗的HR+/HER-晚期乳腺癌患者，随机1:1分配至接受Trodelvy或医生选定的化疗（卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨、艾立布林），主要终点为PFS。研究表明Trodelvy治疗组和化疗组中位总生存OS分别为14.4 vs 11.2个月 (HR=0.79)，中位无进展生存PFS分别为5.5 vs 4个月 (HR=0.66)，第一年无进展生存期数据Trodelvy组是化疗组的3倍 (21% vs 7%)，基于该3期临床，Trodelvy被证实可为内分泌治疗失败患者带来PFS和OS双重获益的Trop2 ADC。

○ TROPiCS-02临床3期疗效数据



● TROPiCS-02临床3期安全性数据

	Sacituzumab govitecan (n=272)	Chemotherapy (n=271)
Overall number of survival events	191	199
Overall survival in months, median (95% CI)	14.4 (13.0-15.7)	11.2 (10.1-12.7)
HR (95% CI), p=0.020	0.79 (0.65-0.96)	
Overall survival rate, % (95% CI)		
12 months	61% (55-66)	47% (41-53)
18 months	39% (33-45)	32% (27-38)
24 months	25% (19-31)	21% (16-27)
ORR, n (%)*	57 (21%)	38 (14%)
OR (95% CI), p=0.035	1.63 (1.03-2.56)	
Best overall response, n (%)*		
Complete response	2 (1%)	0
Partial response	55 (20%)	38 (14%)
Stable disease	142 (52%)	106 (39%)
Stable disease for 6 months or longer	35 (13%)	22 (8%)
Progressive disease	58 (21%)	76 (28%)
Not evaluable	15 (6%)	51 (19%)
Clinical benefit rate, n (%)†	92 (34%)	60 (22%)
OR (95% CI), nominal p=0.0025	1.80 (1.23-2.63)	
Duration of response in months, median (95% CI)	8.1 (6.7-9.1)	5.6 (3.8-7.9)

	Sacituzumab govitecan (n=268)	Chemotherapy (n=249)
Grade 3 or higher	198 (74%)	150 (60%)
Leading to treatment discontinuation	17 (6%)	11 (4%)
Leading to dose delay	178 (66%)	109 (44%)
Leading to dose reduction	90 (34%)	82 (33%)
Serious events	74 (28%)	48 (19%)
Leading to death*	6 (2%)	0
Treatment-related death	1 (<1%)	0

Treatment-emergent adverse events were defined as any adverse event that began or worsened on or after the start of the study drug until 30 days after the last dose of the study drug. \*Of six treatment-emergent adverse events leading to death, only one was considered by the investigator to be treatment related (septic shock caused by neutropenic colitis). The other five deaths were caused by COVID-19 pneumonia, pulmonary embolism, pneumonia, nervous system disorder, and arrhythmia. Upon detailed review of the treatment-emergent adverse events leading to death, no patterns were identified.

## 2.7 Dato-Dxd (Trop2 ADC) 治疗HR+/HER2- BC国内申请上市

- 2024年3月16日CDE正式受理第一三共&AZ联合开发的Trop2 ADC德达博妥单抗 (datopotamab deruxtecan, Dato-Dxd) 新药上市申请, 用于治疗既往在不可切除或转移性疾病阶段接受过系统治疗的HR阳性、HER2阴性 (IHC 0、IHC 1+或IHC 2+/ISH-) 的不可切除或转移性乳腺癌成人患者。
- TROPION-Breast01关键3期确证性临床: 试验入组700名患者随机1: 1分配至治疗组和研究者选择的化疗组, 主要临床终点为PFS和OS。结果表明经BICR评估的Dato-Dxd组和研究者选择的化疗组中位PFS分别为6.9 vs 4.9个月, ORR分别为36.4% vs 22.9%, OS数据尚未成熟。



### TROPION-Breast01临床3期数据

#### TROPION-Breast01研究疗效结果汇总

	Datopotamab deruxtecan (n=365)	研究者选择的化疗 (n=367)
<b>PFS, 经BICR评估</b>		
中位PFS (95% CI)	6.9 个月 (5.7-7.4)	4.9 个月 (4.2-5.5)
HR (95% CI)	0.63 (0.52-0.76)	
P值	p<0.0001	
<b>PFS, 经研究者评估</b>		
中位PFS	6.9 个月	4.5 个月
HR (95% CI)	0.64 (0.53-0.76)	
<b>OS</b>		
HR (95% CI) <sup>i</sup>	0.84 (0.62-1.14)	
<b>确认ORR <sup>ii, iii</sup></b>	36.4%	22.9%
CR 率	0.5%	0%
PR 率	35.9%	22.9%

## 2.8 科伦博泰MK-2870/SKB264 (Trop2 ADC) 治疗HR+/HER2- BC临床3期中

- MK-2870/SKB264目前针对HR+/HER2-乳腺癌开展两项3期临床研究，一项由科伦博泰主导，在国内展开针对至少接受过一次化疗的mBC患者，另一项由海外合作伙伴MSD主导，针对之前未接受过化疗的mBC患者，两项3期临床的对照组均为研究者选择的化疗方案。
- MK-2870/SKB264治疗先前接受过治疗的HR+/HER2- mBC患者的1/2期试验结果：该临床共招募了41名患者，38名患者可评估疗效，其中79%的患者曾接受过≥2次转移性疾病化疗，既往治疗包括紫杉烷（100%）和CDK4/6抑制剂（65.8%）。结果表明ORR为36.8%，DcR为89.5%，中位DoR为7.4个月，中位PFS为11.1个月。

○ MK-2870/SKB264临床3期开展情况

药企	药物	具体描述	人数	实验号	临床阶段	首次公示日期
MSD	MK-2870	联合K药 vs 医生选择化疗治疗接受一种或多种内分泌疗法后疾病仍进展的HR+/HER2- BC	n=1200	MK-2870-010	3期	2024年3月
科伦博泰	SKB264	单药vs研究者选择治疗方案治疗既往接受过至少一线系统化疗失败的不可手术切除的HR+/HER2- BC	n=376	SKB264-III-10	3期	2023年9月



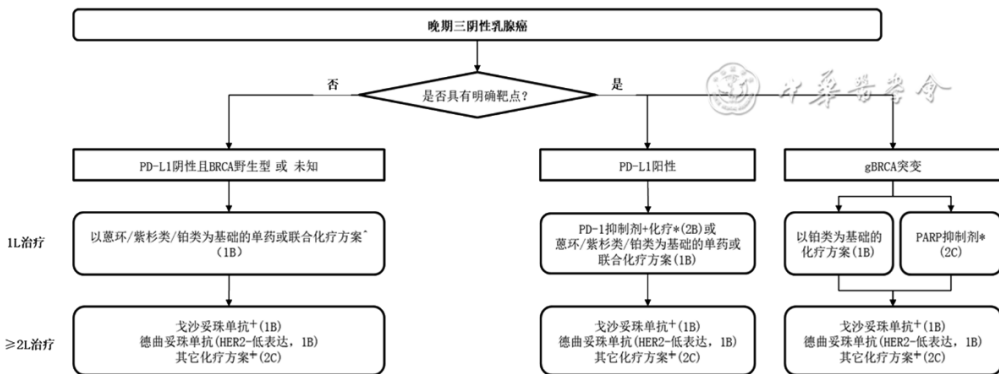
## 目录CONTENTS

- 1: ADC药物精准靶向治疗, 抗体、连接子、毒素优化空间大
- ◎ 2: Enhertu全面布局乳腺癌适应症, 引领HER2 ADC在乳腺癌价值挖掘
- ◎ 3: Trop2 ADC治疗三阴性乳腺癌取得突破性进展
- ◎ 4: 投资建议
- ◎ 5: 风险提示

# 3.1 三阴性乳腺癌TNBC (ER-、PR-、HER-) 的指南疗法

➤ 三阴性乳腺癌 (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2 (HER2) 表达均为阴性的一类乳腺癌, 约占全部乳腺癌的15-20%。与其他乳腺癌亚型相比, 三阴性乳腺癌是一类异质性很强的疾病, 常见于年轻女性, 具有分化差、侵袭性强、更早且更易发生复发转移的特点, 其治疗的主要目标是延缓疾病进展, 延长生存时间, 改善患者生活质量。对于TNBC (激素受体阳性HER2低表达乳腺癌患者可参照三阴性乳腺癌治疗) 推荐化疗或化疗联合免疫治疗, 一线治疗失败后, 应首选ADC治疗 (T-DXd或戈沙妥珠单抗)。

## 三阴性乳腺癌诊疗步骤



## 三阴性乳腺癌解救化疗推荐意见

分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
紫杉类敏感	<b>1. 单药紫杉类</b> 白蛋白紫杉醇 (1A) 多西他赛 (2A) 紫杉醇 (2A) <b>2. 联合治疗</b> TX方案 (1A) GT方案 (1A) TP方案 (2A)	<b>1. 单药治疗</b> 卡培他滨 (2A) 长春瑞滨 (2A) 吉西他滨 (2A) 依托泊苷 (2B) <b>2. 联合治疗</b> 紫杉类+贝伐珠单抗 (2B)	奥拉帕利 (2A) 紫杉醇脂质体 (2A) 多柔比星脂质体 (2B)
紫杉类失败	<b>1. 单药治疗</b> 艾立布林 (1A) 长春瑞滨 (2A) 卡培他滨 (2A) 吉西他滨 (2A) <b>2. 联合治疗</b> NP方案 (1A) GP方案 (1A) 优替德隆+卡培他滨 (1A) NX方案 (2A)	<b>1. 单药治疗</b> 白蛋白紫杉醇 (2A) 戈沙妥珠单抗 (2A) 依托泊苷 (2B) <b>2. 联合治疗</b> 卡培他滨+贝伐珠单抗 (2B) 白蛋白紫杉醇+其他化疗 (2B)	奥拉帕利 (2A) 多柔比星脂质体 (2B) 紫杉醇脂质体 (2B)

## 三阴性乳腺癌免疫治疗推荐意见

分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
紫杉类敏感	白蛋白紫杉醇+PD-1抑制剂 (1A)	1. 紫杉醇+PD-1抑制剂 (1B) 2. GP+PD-1抑制剂 (1B) 3. 其他化疗+PD-1抑制剂 (2A)	临床研究
紫杉类失败	GP+PD-1抑制剂	其他化疗+PD-1抑制剂 (2A)	临床研究

## 3.2 ADC治疗三阴性乳腺癌（TNBC）在研管线

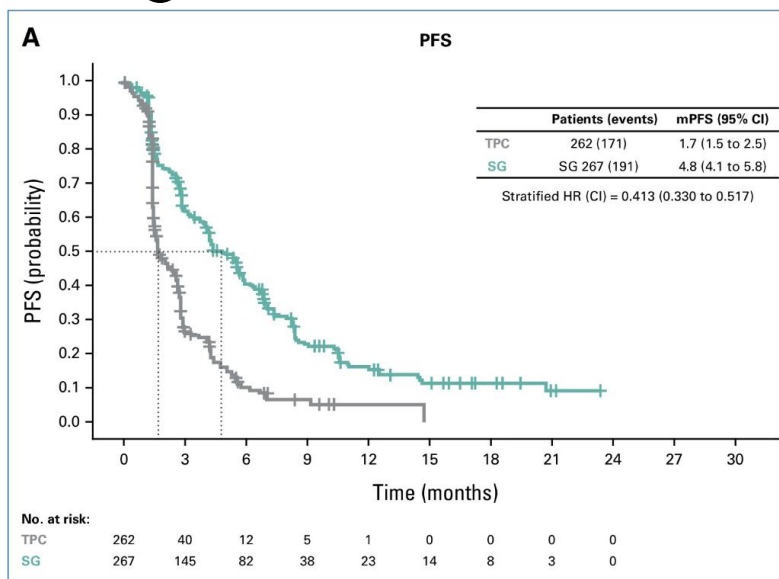
○ 治疗三阴性乳腺癌ADC管线在研

药品	企业	靶点	payload	全球临床阶段
戈沙妥珠单抗Trodelvy	Gilead	Trop2	SN-38	批准上市
芦康沙妥珠单抗SKB264	科伦博泰&MSD	Trop2	KL610023	申请上市
德达博妥单抗DS-1062	AZ&第一三共	Trop2	Dxd	临床3期
伦康依隆妥单抗BL-B01D1	百利天恒&BMS	EGFR&HER3	Ed-04	临床3期
德曲妥珠单抗DS-8201	AZ&第一三共	HER2	Dxd	临床2期
索米妥昔单抗	艾伯维&华东医药&Takeda Pharmaceuticals	FR $\alpha$	DM4	临床2期
维恩妥尤单抗EV	辉瑞&阿斯泰来	Nectin4	MMAE	临床2期
patritumab deruxtecan/HER3 Dxd	MSD&第一三共	HER3	Dxd	临床2期
SHR-A1921	恒瑞医药	Trop2	SHR9265	临床2期
ARX788/JNJ-0683	新码生物&强生	HER2	Amberstatin269	临床2期
SHR-A1811	恒瑞医药	HER2	SHR9265	临床2期

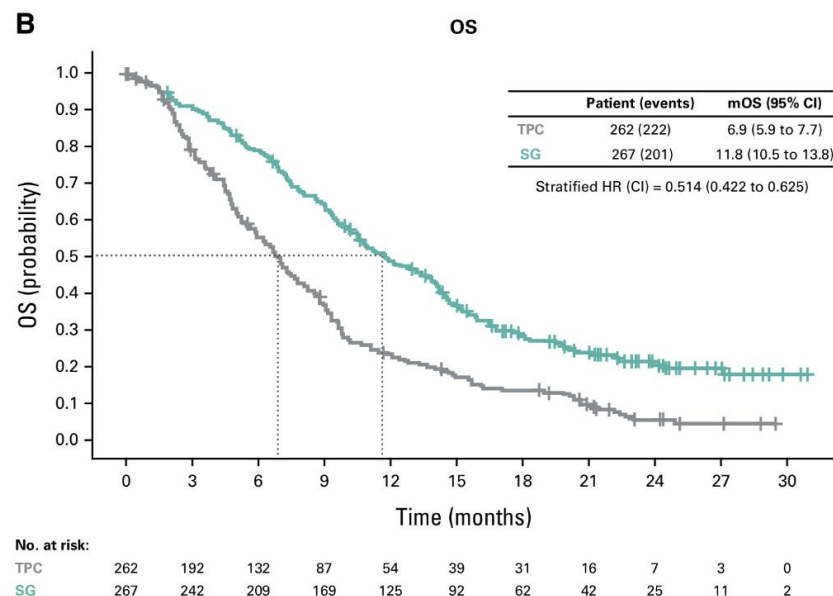
### 3.3 吉利德Trodelvy全球首款Trop2 ADC已获批治疗mTNBC

- 基于IMMU-132-01单臂1/2期多中心临床，2020年4月23日FDA加速批准Trodelvy用于先前已接受过至少2种疗法（其中至少1种疗法治疗转移性疾病）的不可切除性局部晚期或转移性TNBC成人患者：该试验主要终点为ORR和DoR，结果显示患者ORR为33%，中位反应持续时间为7.7个月。
- 基于ASCENT研究，2021年4月FDA完整获批Trodelvy，成为全球首款获批的Trop2 ADC。2022年6月CDE基于IMMU-132-01和ASCENT研究，批准Trodelvy国内上市：3期ASCENT研究最终结果显示，与医生选择的单一化疗方案相比，Trodelvy显著延长PFS（治疗组vs化疗组PFS为4.8vs1.7个月）和总生存期（11.8vs6.9个月），2年OS率分别为20.5%和5.5%。此外与化疗相比，Trodelvy在健康相关生活质量（HRQoL）方面也显示出临床改善，与化疗相比，Trodelvy在5个主要HRQoL领域（整体健康状况、身体功能、角色功能、疲劳、疼痛）都有更高的临床意义的改善。安全性上主要的 $\geq 3$ 级不良反应为腹泻（治疗组vs化疗组为11% vs  $< 1\%$ ）、中性粒细胞减少（52% vs 33%）、贫血（8% vs 5%）、发热性中性粒细胞减少（6% vs 2%）。

○ Trodelvy临床3期ASCENT PFS数据



● Trodelvy临床3期ASCENT OS数据



## 3.4 科伦博泰SKB264治疗TNBC国内于2023年12月上市获受理

- 2023年12月9日科伦博泰Trop2 ADC疗法注射用SKB264上市申请获CDE受理。
- **Opti TROP-Breast01三期数据：**该临床主要比较SKB264与医生选择化疗方案（艾日布林、长春瑞滨、卡培他滨和吉西他滨）对局部复发或转移性TNBC患者的疗效，这些患者（n=254）既往接受过两种或两种以上治疗，其中至少有一种是针对转移性疾病，主要终点为BICR确定的PFS。结果显示截至2023年6月21日，中期分析达到主要临床终点，BICR评估的中位PFS为SKB264组5.7个月，化疗组2.3个月；在TROP2评分>200的患者亚组，SKB264组的中位PFS为5.8个月，化疗组的中位PFS为1.9个月；在第一次计划中期总生存期OS分析中（数据截至2023年11月30日），中位随访期为10.4个月，SKB264组的中位OS未达到，化疗组的中位OS为9.4个月。

### SKB264国内审评节奏



## 3.5 百利天恒BL-B01D1（EGFR&HER3双抗ADC）治疗TNBC国内临床3期中

- 2023年12月在SABCS（San Antonio Breast Cancer Symposium）上，SystImmune展示了BL-B01D1临床数据，结果表明在对38、35和23名接受过治疗的HER2-/HR+、TNBC和HER2+乳腺癌患者分析中，总体反应率分别为44.7%、31.4%和39.1%，疾病控制率分别为91.4%、94.7%和87%。
- **2024年4月BL-B01D1国内临床3期试验方案获批：**该3期主要探讨BL-B01D1对比医生选择的化疗方案（卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨、艾立布林）对紫杉烷类药物治疗失败后无法切除的局部晚期或转移性TNBC疗效，3期国内入组436人，主要终点是无进展生存期（PFS）获益情况。

## 3.6 AZ/第一三共Dato-Dxd治疗TNBC全球3期中

- 单药治疗HR+/HER2-和TNBC第一阶段TROPION-PanTumor01数据（临床1期试验）：截至数据截至日（2022年7月22日），85名患者接受Dato-Dxd治疗（HR+/HER2 BC=41名，TNBC=44名），盲法独立中央审查的HR+/HER2- BC和TNBC患者客观缓解率分别为26.8%和31.8%，HR+/HER- BC队列的中位缓解时间无法评估，TNBC队列的中位缓解持续时间为16.8个月；HR+/HER2- BC和TNBC患者的中位无进展生存期分别为8.3个月和4.4个月
- 联合度伐利尤单抗1L治疗既往未接受过治疗的不可切除、局部晚期或转移性TNBC患者BEGONIA研究（临床1b/2期试验）：2023年10月22日公司公布1b/2期研究BEGONIA最新数据（队列7，n=62），结果显示Dato-Dxd联合度伐利尤单抗的ORR为79%，且无论PD-L1表达水平如何（大多数患者的肿瘤PD-L1表达水平较低，n=54），均可观察到缓解，PFS为13.8个月，DoR为15.5个月。

### ○ TROPION-PanTumor01数据

Treatment response <sup>a</sup>	HR+/HER2- BC (N = 41)	TNBC (N = 44)	
		All (N = 44)	Topo I-Naïve (n = 30)
Confirmed ORR	11 (26.8) [14.2 to 42.9]	14 (31.8) [18.6 to 47.6]	12 (40.0) [22.7 to 59.4]
Confirmed CR, No. (%)	0	1 (2.3)	1 (3.3)
Confirmed PR, No. (%)	11 (26.8)	13 (29.5)	11 (36.7)
Non-CR/non-PD, No. (%)	1 (2.4) <sup>b</sup>	3 (6.8) <sup>b</sup>	3 (10.0) <sup>b</sup>
SD, No. (%)	23 (56.1)	18 (40.9)	10 (33.3)
PD, No. (%)	5 (12.2)	8 (18.2)	4 (13.3)
NE for BOR, No. (%)	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (3.3)
DCR	35 (85.4) [70.8 to 94.4]	35 (79.5) [64.7 to 90.2]	25 (83.3) [65.3 to 94.4]
CBR <sup>c</sup>	18 (43.9) [28.5 to 60.3]	17 (38.6) [24.4 to 54.5]	15 (50.0) [31.3 to 68.7]
DOR, months, median [95% CI]	NE [4.4 to NE]	16.8 [5.6 to NE]	16.8 [5.6 to NE]
TTR, months, median (range)	2.8 (1.2-5.6)	1.36 (1.2-2.8)	1.38 (1.2-2.8)
PFS, months, median [95% CI]	8.3 [5.5 to 11.1]	4.4 [3.0 to 7.3]	7.3 [3.0 to 18.0]
OS, months, median [95% CI]	NE [10.1 to NE]	13.5 [10.1 to 16.3]	14.3 [10.5 to NE]

### ● 联合度伐利尤单抗1L治疗TNBC BEGONIA数据

#### BEGONIA 队列 7 研究结果总结

疗效指标（由研究者评估）	所有患者（n=62）
确认的 ORR（%）（95% CI）	79% (n=49) (66.8-88.3)
CR, %	10% (n=6)
PR, %	69% (n=43)
中位 DoR（月）（95% CI）	15.5 个月（9.9 - 不可计算）
中位 PFS（月）（95% CI）	13.8 个月（11 - 不可计算）

CI=置信区间；CR=完全缓解；DCR=疾病控制率；ORR=客观缓解率；PR=部分缓解；PD=疾病进展；SD=疾病稳定

## 3.7 治疗TNBC ADC药物临床数据对比

ADC治疗TNBC临床数据对比

公司	ADC分类	药品	研究代码	试验简述	适应症	TNBC患者数	mPFS	mOS	ORR	中位DoR	DcR
Gilead	Trop2 ADC	Trodely	IMMU-132-01	单臂1/2期多中心临床，2020年4月FDA加速批准	3L mTNBC	n=108			33%	7.7个月	
Gilead	Trop2 ADC	Trodely	ASCENT	3期确证性研究（vs医生选择的化疗方案），2021年4月FDA完整获批；2022年6月国内上市	3L mTNBC	n=529	4.8 vs 1.7个月	11.8 vs 6.9个月			
科伦博泰	Trop2 ADC	SKB264	OptiTROP-Breast01	3期研究，比较SKB264与医生选择化疗方案对局部复发或转移性TNBC患者的疗效。2023年12月国内上市获受理	3L mTNBC	n=254	5.7 vs 2.3个月	NR vs 9.4个月			
百利天恒 &BMS	EGFR&HER3 ADC	BL-B01D1	-	临床1期泛瘤种数据	-	n=35			31.40%		94.70%
第一三共 &AZ	Trop2 ADC	Dato-Dxd	TROPION- Pantumor01	临床1期泛瘤种数据	-	n=44	4.4个月		31.80%	16.8个月	
第一三共 &AZ	Trop2 ADC	Dato-Dxd	BEGONIA	联合度伐利尤单抗临床1b/2期	1L mTNBC	n=62	13.8个月		79%	15.5个月	

## 3.8 治疗TNBC ADC后续在研方案对比

- 从后续在研临床方案和适应症布局上看：（1）吉利德针对Trodelvy全方位布局TNBC（辅助治疗、新辅助治疗、一线疗法治疗PD-L1阴性或早期接受过PD-1药物治疗、联合K药一线治疗PD-L1阳性），5项临床处于临床2期或3期；（2）科伦博泰SKB264国内一线治疗PD-L1阴性或早期接受过PD-1药物治疗临床3期，合作伙伴MSD针对MK-2870开展辅助治疗TNBC临床3期；（3）AZ&第一三共Dato-Dxd目前3项3期推进中（一线疗法治疗PD-L1阴性或早期接受过PD-1药物治疗、辅助治疗TNBC、联合度伐利尤单抗vs化疗+K药一线治疗PD-L1阳性TNBC）；（4）百利天恒BL-B01D1 3L治疗mTNBC国内临床3期中。

ADC治疗TNBC后续在研布局

药企	药物	适应症	具体描述	人数	实验号	临床阶段	首次公示日期
Gilead	Trodelvy	1L TNBC治疗PD-L1阴性或PD-1治疗无效	1L未经治疗的局部晚期、无法手术或转移性TNBC（肿瘤不表达PD-L1）或早期接受过抗PD-L1药物治疗	n=540	ASCENT 03	3期	2022年7月
Gilead	Trodelvy	辅助治疗TNBC	与化疗（卡培他滨、卡铂、顺铂）辅助治疗高复发风险（非病理学完全缓解）的早期TNBC	n=1332	SASCIA	3期	2020年10月
Gilead	Trodelvy	1L TNBC治疗PD-L1阳性（联合K药）	联合免疫治疗PD-L1阳性晚期转移性TNBC（vs化疗+K药）	n=440	ASCENT 04	3期	2022年7月
Gilead	Trodelvy	新辅助治疗TNBC（单药or联合）	单药或联合帕博丽珠单抗新辅助治疗早期TNBC	n=260	NeoSTAR	2期	2020年7月
Gilead	Trodelvy	联合K药强化辅助治疗TNBC	联合K药强化辅助治疗non-pCR TNBC患者（辅助治疗）	n=1514	ASCENT 05	3期	2022年12月
科伦博泰	SKB264	1L TNBC治疗PD-L1阴性或PD-1治疗无效	1L不可切除的复发或转移TNBC患者（PD-L1阴性）或PD-L1阳性肿瘤患者（早期接受过PD-1/PD-L1抑制剂治疗）的疗效和安全性	n=524	SKB264-III-11	3期	2024年2月
MSD	MK-2870	辅助治疗TNBC	患者接受了新辅助治疗，但在手术中未达到病理完全缓解，评估比较辅助治疗 MK-2870+K药 vs 医生选择治疗方案（K药或K药+卡培他滨）疗效	n=1530	NCT06393374	3期	2024年5月
第一三共	Dato-Dxd	1L TNBC治疗PD-L1阴性或PD-1治疗无效	1L TNBC vs化疗（评估不适合接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的复发/转移TNBC患者，Dato-Dxd相比化疗的疗效）	n=600	TROPION-Breast02	3期	2022年5月
第一三共	Dato-Dxd	辅助治疗TNBC	辅助治疗TNBC。Dato-Dxd联合或不联合度伐利尤单抗对比化疗（卡培他滨和/或K药）相比的疗效和安全性，对于在新辅助全身治疗后手术切除时乳腺和/或腋窝淋巴结中残留侵袭性疾病的1-3期TNBC患者	n=1075	TROPION-Breast03	3期	2022年11月
第一三共	Dato-Dxd	1L TNBC治疗PD-L1阳性（联合度伐 vs 化疗+K药）	1L联合或不联合度伐利尤单抗对比化疗+K药治疗PD-L1阳性局部复发或转移TNBC，旨在评估与化疗+K药相比，Dato-Dxd+度伐利尤单抗是否能让患者活的更长	n=625	TROPION-Breast05	3期	2023年11月
百利天恒&BMS	SBL-B01D1 3L	mTNBC	BL-B01D1对比医生选择的化疗方案（卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨、艾立布林）对紫杉烷类药物治疗失败后无法切除的局部晚期或转移性TNBC疗效	n=436	-	3期	2024年4月



## 目录CONTENTS

- 1: ADC药物精准靶向治疗, 抗体、连接子、毒素优化空间大
- 2: Enhertu全面布局乳腺癌适应症, 引领HER2 ADC在乳腺癌价值挖掘
- 3: Trop2 ADC治疗三阴性乳腺癌取得突破性进展
- 4: 投资建议
- 5: 风险提示

## 投资建议

- 自2010年全球首款ADC上市以来，ADC药物研发围绕抗体、连接子、毒素不断优化改进，作为兼具“高效与靶向化疗”的魔法子弹，一方面单药治疗突破后线治疗或靶标低表达困境，另一方面与免疫疗法IO联用潜力挑战前线已上市药物的地位。ADC药物创新在研呈现“后来者居上”、“突破0-1后，强者有望恒强”的态势，前者主要源于后来者始终可就抗体、连接子、毒素三部分优化改进，进一步提高疗效和/或降低毒性，后者主要源于产品实现0-1是对公司ADC研发平台、ADC多环节生产工艺等的初步验证，在此基础上有望不断产出。因而针对该领域，我们建议关注管线靠前和/或产品、平台获海外Pharma认可的企业：科伦博泰（核心产品Trop2 ADC海外已开展9项全球3期，2024年ASCO大会上公告TNBC和NSCLC数据，结果优异；SKB264末线治疗TNBC已于2023年12月国内申请上市）、百利天恒（BL-B01D1双抗ADC国内已启动6项临床3期，海外治疗NSCLC临床1期入组中，海外由合作伙伴BMS主导；BL-M07D1 HER2 ADC与恩美曲妥珠单抗头对头国内3期中）、恒瑞医药（截至2024年6月，公司已有19款ADC在研，国内在研布局数量位居第二，仅次于杭州多禧生物，公司已有3款（分别为Claudin18.2 ADC；Trop2 ADC；HER2 ADC）临床3期中，3款（分别为CD79b ADC；HER3 ADC；Nectin4 ADC）临床1/2期）等。



## 目录CONTENTS

- 1: ADC药物精准靶向治疗, 抗体、连接子、毒素优化空间大
- 2: Enhertu全面布局乳腺癌适应症, 引领HER2 ADC在乳腺癌价值挖掘
- 3: Trop2 ADC治疗三阴性乳腺癌取得突破性进展
- 4: 投资建议
- 5: 风险提示

# 风险提示

- **行业政策变动风险：**医药行业受到国家及各级地方药品监督管理部门和卫生部门等监管部门的严格监管。随着国家医疗卫生体制改革的不断深入和社会医疗保障体制的逐步完善，行业政策环境可能面临重大变化。
- **研发进展不及预期风险：**新药研发包括药物的新药发现、临床前研究和开发、新药临床试验申请、临床 I-III 期试验开发、新药上市申请及上市后研究等多个环节，创新药研发难度大，存在研发进展不及预期风险。
- **竞争加剧风险：**新药的研发和商业化领域竞争激烈，未来随着更多企业药物产品陆续获批上市，市场竞争格局加剧，进而对行业规模产生不利影响等。
- **产品上市后商业化表现不及预期：**新药研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更广泛地被医生和患者所接受，在新药市场教育初期阶段，医生或患者不了解产品特点，导致产品销售不达预期等。

## 股票投资评级：

强烈推荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现20%以上）

推 荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现10%至20%之间）

中 性（预计6个月内，股价表现相对市场表现±10%之间）

回 避（预计6个月内，股价表现弱于市场表现10%以上）

## 行业投资评级：

强于大市（预计6个月内，行业指数表现强于市场表现5%以上）

中 性（预计6个月内，行业指数表现相对市场表现在±5%之间）

弱于大市（预计6个月内，行业指数表现弱于市场表现5%以上）

## 公司声明及风险提示：

负责撰写此报告的分析师（一人或多人）就本研究报告确认：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本公司研究报告是针对与公司签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本公司研究报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的，本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。

市场有风险，投资需谨慎。

## 免责声明：

此报告旨为发给平安证券股份有限公司（以下简称“平安证券”）的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准，不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠，但平安证券不能担保其准确性或完整性，报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价，报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任，除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断，可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问，此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司2024版权所有。保留一切权利。