

赛生药业 (06600.HK)

创新添动能, 老牌 Pharma 正启航

买入 (首次)

2024年02月02日

证券分析师 朱国广

执业证书: S0600520070004

zhugg@dwzq.com.cn

盈利预测与估值	2021A	2022A	2023E	2024E	2025E
营业总收入 (百万元)	2,554	2,754	3,158	3,701	4,373
同比	27.88%	7.83%	14.66%	17.19%	18.16%
归母净利润 (百万元)	923.36	855.36	1,014.09	1,186.50	1,374.61
同比	22.51%	-7.37%	18.56%	17.00%	15.85%
EPS-最新摊薄 (元/股)	1.47	1.36	1.62	1.89	2.19
P/E (现价&最新摊薄)	7.77	8.39	7.07	6.05	5.22

关键词: #股息率高 #第二曲线 #稀缺资产

投资要点

- **优秀的盈利能力及卓越的经营效率, 显著低估:** 2023H1 收入约为 16.03 亿元 (+8.7%), 近 5 年销售收入 CAGR 18%; 2023H1 净利润约为 6.3 亿元 (+18.4%), 近 5 年营业利润 CAGR 达到 102%, 公司的毛利维持在 75% 以上, 净利率在 30% 以上, 销售费用率在 25% 以下; 公司连续两年现金派息, 2023 年完成 7 亿的溢价要约回购, 未来派息及回购仍是公司长期策略。
- **日达仙保持高速稳健增长, IO 联用开启第二增长曲线:** 日达仙具备消费属性, 患者价格敏感度低, 自费脱离医保体系销售, 院外占比接近 80%。日达仙已构筑较强的品牌壁垒和医患忠诚度, 过去 5 年经历集采、VBP 落标后仍正向稳增长 (5 年 CAGR 14.3%), 目前政策噪音完全消除。日达仙具备重塑免疫治疗格局的潜质, 与 IO 联用带来日达仙第二增长曲线, 美国正在探索和 mRNA 疫苗联用, 海外市场正在拓展, 具有超长的生命周期。
- **多个创新大单品逐步上市, 全球首个口服 SERD 有望成爆款产品:** 艾拉司群是全球首个且唯一获批的口服 SERD, 有望替代氟维司群, 并进一步打开 SERD 药物在 HR+乳腺癌的渗透率。艾拉司群有望成为国内首个上市口服 SERD, 乳腺癌每年新发群体 40 万, 至少 20 亿峰值爆款产品。多个创新产品 Vaborem (20 亿峰值)、RRx-001 (10 亿峰值)、特拉万星 (5 亿峰值) 等将在 2024-2025 年开始逐步获批上市。
- **全球领先的 GTP 商业化平台, 持续赋能产品放量:** 赛生药业在业内率先开创数字化+零售的 GTP (直达患者) 模式打通院内院外市场。GTP 于 2015 年开始布局院外市场, 目前覆盖 2000 以上核心医院, GTP 平台链接医生、患者、DTP 药房, 构建医患私域闭环, 产生超高用户粘性, 目前有 20 万+的注册医护人员, 25 万+的患者客户, 资源有望持续赋能创新药的销售放量。
- **盈利预测与投资评级:** 我们预计 2023-2025 年实现归母净利润分别为 10.14/11.87/13.75 亿元, 当前市值对应 2023-2025 年 PE 为 7/6/5 倍。用分部估值法, 我们预计 2023 年净利润为 10 亿元, 给予 10 倍 PE, 已上市产品贡献约 100 亿市值; 艾拉司群、Vaborem 等创新药管线贡献约 46 亿峰值, 给予 2 倍 PS, 创新药贡献约 100 亿估值。公司价值约 200 亿人民币, 显著低估。首次覆盖, 给予“买入”评级。

风险提示: 新药研发不及预期、竞争格局加剧、全球业务风险。

股价走势



市场数据

收盘价(港元)	11.44
一年最低/最高价	8.75/15.28
市净率(倍)	2.52
港股流通市值(百万港元)	7,172.57

基础数据

每股净资产(港元)	4.55
资产负债率(%)	32.66
总股本(百万股)	626.97
流通股本(百万股)	626.97

相关研究

内容目录

1. 新赛生：创新注入增长动力，国际老牌 Pharma 正启航	6
1.1. 管线布局：日达仙焕新生，布局多款“FIC&BIC”创新管线	6
1.2. 管理层具有多年的 MNC 管理经验，董事成员产业资源雄厚。	8
1.3. 商业模式攻防兼备，BD 优势构建差异化产品管线	9
1.4. 赛生拥有优秀的盈利能力以及卓越的营运效率，分红回购回馈股东	11
2. GTP 模式创新营销方式，药品全生命周期管理卓有成效	13
2.1. 日达仙生命周期长青，长期保持稳健增长	13
2.1.1. 日达仙政策利空出尽，构筑良好的品牌壁垒和忠诚度	13
2.1.2. 日达仙重塑免疫治疗格局，开启第二成长曲线	15
2.2. GTP 模式打通院内院外市场，强化产品全生命周期的管理	17
3. 艾拉司群唯一获批口服 SERD，乳腺癌领域又一爆款	19
3.1. 乳腺癌患者体量庞大，HR+阳性乳腺癌是主要群体	19
3.2. 内分泌治疗是 HR+乳腺癌推荐方案，氟维司群奠定 SERD 基石地位	21
3.3. 氟维司群生物利用度低，剂量依赖及 ESR1 突变等使用问题兹待解决	24
3.4. HR+乳腺癌治疗的破局之路，口服 SERD 类药物研究峰回路转	26
3.5. 艾拉司群不惧 ESR1 突变和耐药，PFS 获益显著	28
3.6. 适应症全面全线布局，挖掘艾拉司群重磅炸弹潜力	31
4. 超抗 Vaborem 聚焦 CRE 感染领域，具备大单品潜力	33
4.1. CRE 防治是抗感染领域最为棘手的问题，亟需新型抗生素迭代	33
4.2. 产碳青霉烯酶是 CRE 最主要的耐药机制，我国以 KPC 酶为主	36
4.3. Vaborem 疗效明确且耐药率低，CRE 新型复方制剂将取代传统药物	38
4.4. 200 亿多重耐药菌市场待开拓，Vaborem 有望成为下一个抗生素大单品	41
5. 小细胞肺癌治疗迎来变革，RRx-001 有望成为黑马	42
5.1. 小细胞肺癌发病和死亡率高企，侵袭性及恶性程度更高	42
5.2. SCLC 一线以放化疗和免疫疗法为主，二线后欠缺有效疗法	43
5.3. RRx-001 进入 III 期临床，剑指小细胞肺癌铂类耐药难题	46
6. 盈利预测与投资评级	49
6.1. 盈利预测	50
6.2. 投资评级	51
7. 风险提示	51

图表目录

图 1:	新赛生、新动能, 高效开启创新转型之路.....	6
图 2:	在研后期产品预计于 2024 年后依次上市.....	8
图 3:	公司具有经验丰富的董事及管理团队.....	8
图 4:	德福资本是赛生控股股东.....	9
图 5:	赛生药业独特的商业化模式.....	10
图 6:	赛生药业的 BD 优势和策略.....	10
图 7:	赛生药业产品开发策略, 并购整合是长期战略.....	10
图 8:	收入保持稳健增长 (单位: 亿元).....	11
图 9:	2023H1 收入分板块构成 (单位: %).....	11
图 10:	核心业务利润保持持续增长 (单位: 亿元).....	11
图 11:	毛利率和净利率维持较高水平 (单位: %).....	11
图 12:	人均单产高于同业水平 (单位: 万元).....	12
图 13:	销售费用率持续下降 (单位: %).....	12
图 14:	分红和回购持续回馈股东和投资人.....	12
图 15:	胸腺肽、胸腺五肽、胸腺法新之间的不同.....	13
图 16:	胸腺法新 VBP 执行已超 1 年, 日达仙销售保持同比增长 (单位: 亿元).....	13
图 17:	日达仙维持稳健增长的三大支撑因素.....	14
图 18:	2017 年 销售额统计市场份额占比 (零售端).....	15
图 19:	2023Q1-Q3 销售额市场份额占比 (零售端).....	15
图 20:	2017 年销售量统计市场份额占比 (零售端).....	15
图 21:	2023Q1-Q3 销售量市场份额占比 (零售端).....	15
图 22:	日达仙陆续纳入 20+ 官方指南共识中.....	16
图 23:	日达仙将冷肿瘤转变为热肿瘤.....	16
图 24:	日达仙显著提高患者的生存率.....	16
图 25:	日达仙显著延长非小细胞肺癌患者生存期.....	17
图 26:	GTP 模式创新赋能.....	17
图 27:	数字化平台助力医患互动, 实现全渠道创新营销模式.....	18
图 28:	全球乳腺癌发病率普遍在 30% 以上.....	19
图 29:	中国乳腺癌新发人数将于 2040 年突破 48 万人.....	19
图 30:	HR+/Her2- 乳腺癌在各人群中的占比.....	20
图 31:	HR+/HER2- 型的占比呈现明显上升趋势.....	20
图 32:	HR+/HER2- 分型类乳腺癌主要为 Lumina A 型病例分型.....	20
图 33:	全球乳腺癌市场规模 (单位: 亿美元).....	21
图 34:	中国乳腺癌市场规模 (单位: 亿元).....	21
图 35:	全球 SERD 市场规模测算 (单位: 亿美元).....	21
图 36:	HR+/Her2- 乳腺癌治疗的人群区分.....	22
图 37:	常用的内分泌治疗相关方案.....	22
图 38:	HR+/Her2- 乳腺癌人群治疗策略 (ABC5 定义).....	23
图 39:	HR+/Her2- 乳腺癌各线的分层及推荐方案.....	23
图 40:	新版 ESMO 指南推荐的 ER+/HER2- mBC 治疗.....	23
图 41:	SERD 药物是各指南晚期转移患者的首选一线治疗.....	24
图 42:	氟维司群海外销售额 (亿美元).....	24

图 43:	氟维司群注射液中国销售额 (亿元)	24
图 44:	氟维司群治疗方案均显示出优秀的 PFS 和 OS 数据	25
图 45:	AI 治疗/CDK 4/6i 治疗后患者突变检测 ESR1	25
图 46:	口服 SERD 的两类结构设计	26
图 47:	具有碱性氨基侧链的口服 SERD 窥见曙光	27
图 48:	口服 SERD 产品临床数据对比, 峰回路转, 柳暗花明	27
图 49:	全体患者的 PFS 曲线 (艾拉司群 vs SOC)	29
图 50:	ESR1 突变患者的 PFS 曲线 (艾拉司群 vs SOC)	29
图 51:	全体患者的 PFS 曲线 (艾拉司群 vs 氟维司群)	29
图 52:	ESR1 突变 PFS 曲线 (艾拉司群 vs 氟维司群)	29
图 53:	全体患者的 OS 曲线 (艾拉司群 vs SOC)	29
图 54:	ESR1 突变患者的 OS 曲线 (艾拉司群 vs SOC)	29
图 55:	艾拉司群的安全性数据良好	30
图 56:	接受 CDK4/6 抑制剂治疗持续时间对 PFS 影响的数据分析结果	31
图 57:	艾拉司群的联合用药和单药治疗均处于积极研发状态, 奠定先发优势	31
图 58:	艾拉司群全面布局乳腺癌	32
图 59:	阿斯利康在乳腺癌领域的布局	32
图 60:	G+和 G-的主要区别	33
图 61:	G-菌的外膜结构赋予了其更强的耐药性	33
图 62:	主要革兰氏阴性病原体及检出率 (2021)	34
图 63:	G-中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌分离率最高	34
图 64:	CDC 将 CRE 列为威胁最高的耐药菌之一	34
图 65:	常见碳青霉烯类药物的体外抗菌活性比较	34
图 66:	肺炎克雷伯菌对亚胺/美罗培南的耐药率	35
图 67:	大肠埃希菌对亚胺/美罗培南的耐药率	35
图 68:	CR-KPN 和 CR-ECO 的检出率	35
图 69:	CRKP 在 CRE 中占比高达 2/3	35
图 70:	CRKP 可致多种类型感染且重症率相当高	36
图 71:	CPKP 感染所致死亡率显著高于 CSKP	36
图 72:	CRE 的三种耐药机制	36
图 73:	全球 CRE 碳青霉烯酶分布情况	37
图 74:	我国 CRE 碳青霉烯酶总体以 KPC 为主	37
图 75:	Vaborem 是由美罗培南和韦博巴坦组成的新型复方抗菌药	37
图 76:	中美 CRE 治疗指南/专家共识对比	38
图 77:	CRE 新型药物临床数据对比	39
图 78:	对 KPC 阳性肠杆菌临床分离株的体外活性优异	40
图 79:	与头孢他啶/阿维巴坦有相似疗效且无耐药出现	40
图 80:	头孢他啶-阿维巴坦的耐药率估计已经超越替加环素和多粘菌素	40
图 81:	中国多重耐药 G-菌抗菌药物总治疗天数	41
图 82:	中国多重耐药 G-菌市场规模将持续增长	41
图 83:	β -内酰胺类抗生素 酶抑制剂类复方抗菌药物市场格局 (单位: 亿元)	41
图 84:	院内复方制剂销售额 (单位: 亿元)	42
图 85:	院内主药单药销售额 (单位: 亿元)	42
图 86:	2022 年肺癌发病人数居于首位	42

图 87:	小细胞肺癌每年新发病例数 (单位: 万人)	42
图 88:	小细胞肺癌发病特点.....	43
图 89:	小细胞肺癌常见转移部位.....	43
图 90:	2023 年小细胞肺癌指南解析.....	44
图 91:	PDL1/PD1 产品+化疗方案的核心临床试验结果分析	44
图 92:	二线及以后小细胞肺癌在研产品竞争格局.....	45
图 93:	小细胞肺癌创新药交易情况.....	46
图 94:	RRx-001 研发时间表	46
图 95:	信号通路在调控 TAMs 功能	47
图 96:	RRX-001 的起源及作用机制	47
图 97:	RRx-001 是一种新型抗癌药, 具有多种作用机制.....	47
图 98:	RRx-001 数据表现优异	48
图 99:	末线创新药产品的临床数据对比分析.....	48
图 100:	RRx-001 目前在全球范围内正在进行数十项临床试验	49
图 101:	赛生药业销售收入预测.....	50
图 102:	创新药管线峰值销售预测 (单位: 亿元)	50
表 1:	赛生当前业务为日达仙、推广产品和引进产品三个板块.....	6
表 2:	可比公司估值.....	51

1. 新赛生：创新注入增长动力，国际老牌 Pharma 正启航

赛生药业的历史可追溯到1990年，其前身是SciClone U，于1992年在纳斯达克上市，作为一家老牌上市公司，赛生早已建立了扎实的合规、运营及全球标准的质量保证体系。2013年新的中国管理团队加入公司，打造特色的“GTP Model”商业化模式，建立起了创新产品的全生命周期管理能力。2021年“全新”的赛生药业于港股上市，专注于肿瘤及重症感染领域，深耕在中国和亚洲其他新兴市场，正从一家单一产品的公司，迅速转型成为一家拥有研发和商业化节奏均衡的产品管线的生物制药 Pharma。

图1：新赛生、新动能，高效开启创新转型之路








数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

1.1. 管线布局：日达仙焕新生，布局多款“FIC&BIC”创新管线

畅销近30年的日达仙是赛生药业当前立足的基本盘，公司凭借日达仙完成了在肿瘤和重症感染治疗领域的全科室布局，建立起出色的商业化能力，创新的GTP（GO-TO-Patient，直达患者）逐渐成熟。赛生药业的收入来自于自有产品日达仙、授权引入产品以及为业务合作伙伴推广产品。自研产品日达仙收入占比约80%，历经多次政策利空，10余年依然维持稳健增长；赛生药业的第二部分收入来自为辉瑞及百特等在中国销售推广的多款产品，集中在肿瘤领域；第三部分为创新药收入，赛生药业正加速创新转型，授权引进新药产品适应症涵盖实体瘤以及细菌感染等感染，未来将有更多创新药上市加入，创新药业务也将成为赛生得强劲增长动能。

表1：赛生当前业务为日达仙、推广产品和引进产品三个板块

产品类型	产品名称	作用机制	适应症	合作机构	商业化权利/进程
自有产品	日达仙® (胸腺法新)	胸腺激素类免疫调节剂	癌症/感染类疾病	自主研发	自有产品，拥有全球权益

授权引入	择泰® (唑来磷酸)	破骨细胞介导的骨吸收抑制剂	实体瘤骨转移	 NOVARTIS	永久中国内地商业化权、知识产权获授许可
	诺弥可	羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶抑制剂	口咽念珠菌感染		2021.11 获 CDE 上市批准
	那西妥单抗	靶向 GD2 单抗	神经母细胞瘤 骨肉瘤		2022.12 获 CDE 上市批准; 2023.2 递交香港 BLA 预计将于 2023 年递交 IND, 开启 II 期 MRCT
推广产品	法禄达	促性腺激素抑制剂	癌症		推广服务及分销
	甲氨蝶呤	DHFR 抑制剂	急性白血病/癌症		
	艾去适	DNA 烷化剂	激素抵抗性晚期前列腺癌		
	和乐生	DNA 及蛋白质合成抑制剂	癌症		
	美司钠	用作佐剂以解除尿毒素的代谢物	尿毒症		
	安道生	蛋白质合成抑制剂	癌症		

数据来源：公司官网，东吴证券研究所

公司避开同质化竞争激烈的研发领域，重点开发 **First-in-class** 与 **Best-in-class** 产品，已经建立起差异化、全梯队的创新管线。赛生药业正加速创新转型，通过引进，围绕优势科室拓展确定性管线，打造具有差异化优势的创新药产品管线，未来凭借强大的商业化能力，成为拥有平衡管线、研发和商业化多轮驱动的国际领先生物制药公司。

- **超级抗生素**：2023 年 3 月，新型抗菌药物 Vaborem（注射用美罗培南韦博巴坦）的临床试验申请获得 NMPA 批准。2023 年 7 月，Vaborem 在中国开展的 III 期临床试验完成首例入组给药。Vaborem 有望成为碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌（CRE）感染的治疗优选。我们预计 Vaborem 于 2025 年开始商业化。
- **艾拉司群**：艾拉司群于 2023 年 1 月获得 FDA 批准，是全球首个且唯一上市的口服 SERD 类产品，赛生拥有中国权益，我们预计于 2025 年开始全面商业化。ORSERDU（艾拉司群）也正在进行乳腺癌的多项临床试验，包括单独治疗和联合治疗：ELEVATE(NCT0556322)、ELECTRA(NCT005386108)以及 ELCIN(NCT05596409)。我们预计艾拉司群于 2025 年开始商业化。
- **RRx-001**：RRx-001 靶向 CD47-SIRP α 轴，是 FIC 潜质小分子，RRx-001 有望填补小细胞肺癌三线及以上治疗的临床需求。目前正在进行针对小细胞肺癌（SCLC）适应症的 III 期临床试验，预计于 2024 年下半年进行中期分析，于 2025 年提交 NDA。
- **日达仙**：正在发掘胸腺法新在肿瘤免疫治疗中的特殊价值，进一步加强生命周期管理，两项关于胸腺法新的研究以线上摘要的形式入选 2023 年美国临床肿

瘤学会(ASCO)年会。

- **那西妥单抗**: 人源化 GD2 单抗达佑泽 (那西妥单抗) 于 2023 年在国内正式商业化上市, 为高危神经母细胞瘤患者带来了免疫治疗新选择。

图2: 在研后期产品预计于 2024 年后依次上市

✓ 5款临床后期在研产品

中国现状 (黄色) 合作伙伴海外现状 (灰色) IIND已受理 (虚线)

产品名称	作用机制	适应症 / 临床采用	临床前	IND 申报	一期	二期	三期	NDA/BLA 申报	上市	最新进展	预计上市时间
Vibativ (特拉万星)	对细胞壁及细胞膜的双重抗菌活性	HABP/VABP 复杂性皮肤与皮肤结构感染					豁免临床试验 已上市			2021年9月递交NDA	2023
★ Vaborem	美罗培南+韦博巴坦 (β内酰胺酶抑制剂)	cUTI, cIAI, HABP, VABP Bacteremia					已上市			2023年7月, 完成首例患者入组 (III期)	2024-2025
★ Elacestrant	口服SERD (选择性雌激素受体下调剂)	ER+, HER2-, ESR1+, 转移性/晚期乳腺癌 (前线内分泌疗法治疗)					已上市			2023年10月, 获得在中国的独家开发及商业化权益	2025-2026
★ RRx-001	Myc抑制剂及CD47-SIRPα信号通路拮抗剂	1) 小细胞肺癌 2) 结直肠癌						MFR001/CD47抑制剂试验 与伊立替康联合 已完成美国II期试验且达到主要终点		2022年9月完成首例患者入组 (III期) 已完成美国II期试验且达到主要临床终点	2025 2027
Omburtamab	靶向 B7-H3-表达细胞的	CNS/神经母细胞瘤的软脑膜转移								Y-mAbs已向FDA递交BLA, 与FDA进一步探讨方案中	-

临床后期管线

数据来源: 公司推介资料, 东吴证券研究所

1.2. 管理层具有多年的 MNC 管理经验, 董事成员产业资源雄厚。

赛生药业管理团队专业且经验丰富, 全部具有多年的 MNC 管理经验。公司总裁及 CEO 赵宏先生是商业化领域的领袖, 先后就职于西安杨森、诺华制药、先声药业等。毛力为世界闻名的肿瘤学专家, 拥有逾 35 年的海内外肿瘤领域临床实践经验, 以及产品研发及临床开发管理经验。负责免疫事业部的贾敏在医药行业拥有近 25 年的销售及市场开发经验。

赛生药业董事成员专业能力强, 多年深耕医药产业。李振福是公司的非执行董事兼董事长, 也是德福资本创始人, 自 2010 年 2 月起担任德福资本的总裁兼首席执行官。此外公司的董事还包括北京大学国家发展研究院经济学博雅特聘教授、北京大学经济管理学部经济长江学者特聘教授及副院长刘国恩, 上海泓博智源医药股份有限公司创始人、董事长兼 CEO 陈平, 美敦力高级副总裁、大中华区总裁以及全球执行委员会成员顾玉韶, 哈佛大学 ALI 会员 Wendy Hayes 等。

图3: 公司具有经验丰富的董事及管理团队

全球经验丰富的知名董事

成功的商业领袖

李振福 非执行董事, 主席
NOVARTIS
GL Capital Group

VASELLA Daniel Luzius 非执行董事
NOVARTIS
XBiotech

知名的业界专家

刘国恩 独立非执行董事
MicroPort

陈平 独立非执行董事
Pharma Resources

顾宇韶 独立非执行董事
McKinsey & Company
Medtronic

HAYES Wendy 独立非执行董事
PCAOB
Deloitte

富有远见卓识的管理团队

赵宏 首席执行官兼总裁
Simcere janssen
NOVARTIS

毛力 副总裁
Johnson-Johnson
BETTA

朱凌宇 副总裁
Pfizer 正大天晴
BETTA

武连宗 副总裁
Hospira
Allergan

俞仲文 副总裁
IQVIA
NOVARTIS

贾敏 副总裁
Roche
Simcere

常若松 副总裁
Medtronic
Bristol Myers Squibb

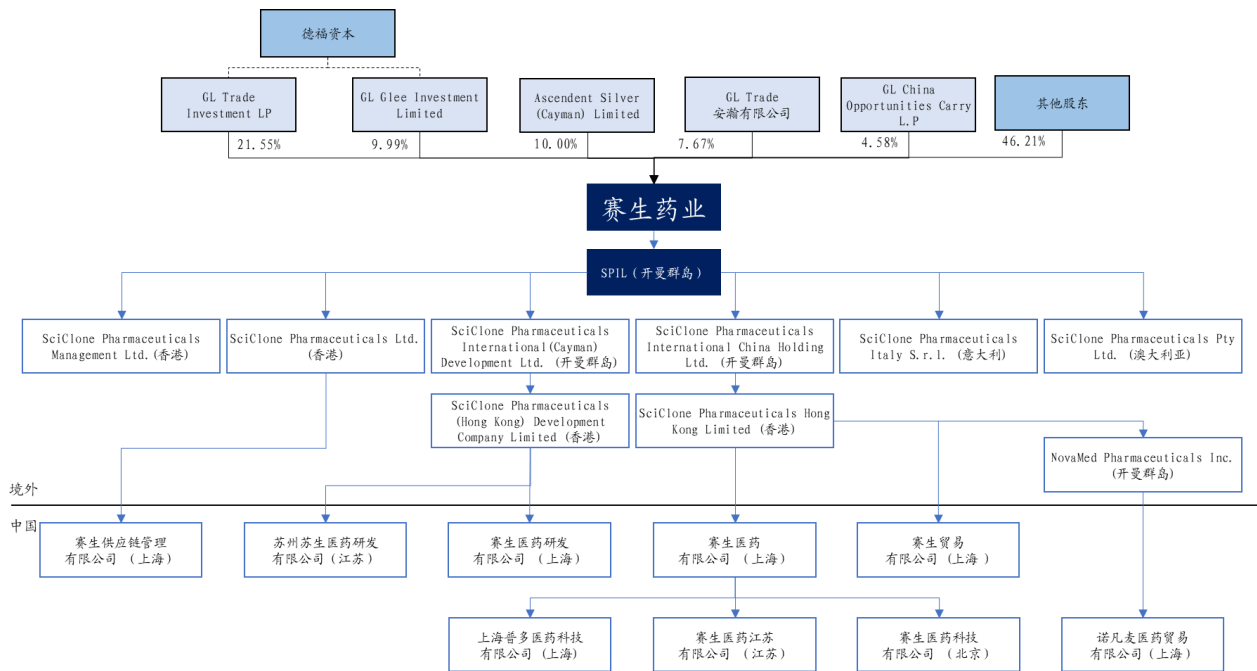
邵志文 副总裁
Actavis
NOVARTIS

潘蓉蓉 副总裁
pwc

数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

赛生药业股权相对分散，德福资本为其最大股东。赛生药业股东架构中，截至2023年中报，第一大股东李振福的德福资本通过 GL Trade Investment、GL Glee Investment 合计持股 31.54%；孟亮的上达资本通过 Ascendent Silver 持股 10%；中银旗下的安翰持股 7.67%。德福是赛生药业的控股股东，持续为赛生药业聚焦战略、进行重组优化结构、提供政府事务支持、进行产品引进、设计激励机制等提供支持。

图4：德福资本是赛生控股股东



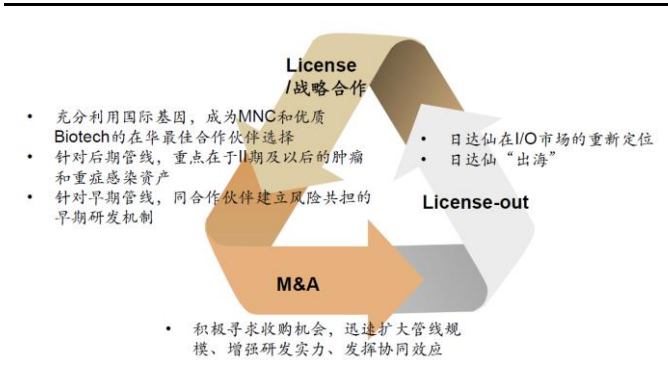
数据来源：wind (截至2023年中报)，东吴证券研究所

1.3. 商业模式攻防兼备，BD 优势构建差异化产品管线

赛生药业的商业模式为一种“轻资产”和闭环型的运作模式，赛生模式攻防兼备。业务构成包括自有产品商业化、推广服务模式和授权引进模式。日达仙和推广服务使当

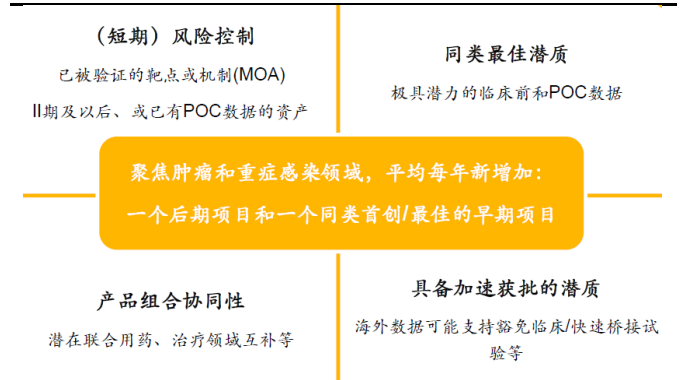
前的赛生药业拥有稳定增长的收入和利润，为公司的合作授权及潜在并购提供充足现金流，而授权和 BD 模式使赛生不断扩展创新管线组合。赛生模式拥有安全底座的同时，创新药未来长期具备非常强劲的进攻能力。

图5: 赛生药业独特的商业化模式



数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

图6: 赛生药业的 BD 优势和策略

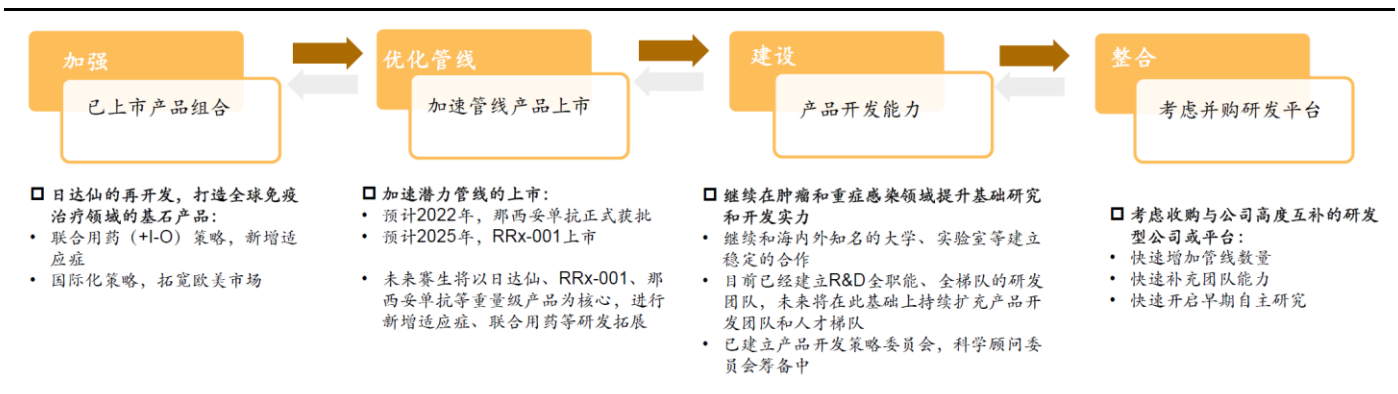


数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

License-in 模式已发展多年，是跨国巨头保持长期增长的主要模式，License-in 模式最核心的是“选品”，恰是赛生关键能力之一。赛生药业看重长期主义，注重产品的投资回报率，而不一味追求热点，故而对于产品的选择较为谨慎，肿瘤和重症感染领域是赛生药业聚焦的重点。赛生的国际化和创新基金领先于同行，在关联全球网络方面，赛生药业得以凭借董事会成员和国内外合作伙伴推荐等多种方式广开渠道，赛生药业的完备架构使公司有能力从医学、商业、注册和财务等多角度全方位管理风险，为商业成功打好基础。与此同时，决策层深度参与，确保项目评估和谈判速度。

在创新药产品的开发模式上，赛生药业通过与国内外学术机构、创新型企业积极合作，如通过联合实验室共同开发产品，利用赛生在现金流、临床开发、商业化方面的优势，孵化和上市更多前沿产品。

图7: 赛生药业产品开发策略，并购整合是长期战略



数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

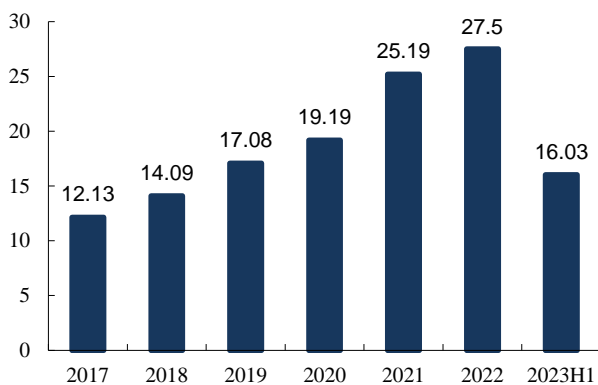
并购是赛生药业未来重要发展战略之一，有望成为集科学发现、医学转化、临床开发和商业化的综合性 Pharma。中国生物医药行业集中度不断提高，企业并购是行业发

展的必然结果，亦有利于综合能力和行业水平的提升，当前相当一部分 Biotech 面临独立发展的很大生存压力，未来 Biotech“牵手”更具商业化能力和资金实力的药企必然是行业主升浪。

1.4. 赛生拥有优秀的盈利能力以及卓越的营运效率，分红回购回馈股东

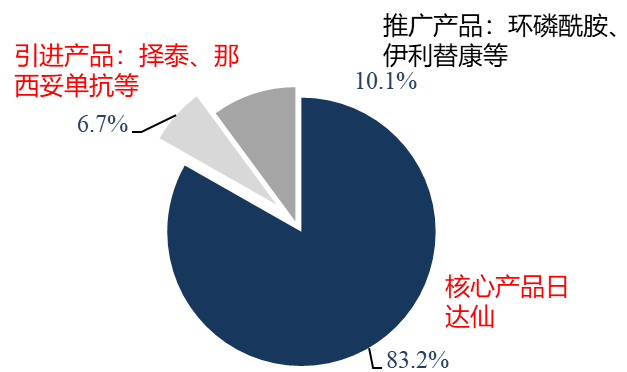
日达仙贡献核心收入，创新药板块未来可期。2023 年上半年，赛生药业实现收入 16.03 亿元，较上年同期增长 8.7%，2017 年至 2022 年收入的 CAGR 达到 18%，业绩增速非常稳健。从收入结构来看，核心产品日大仙贡献 83.2% 的收入比例，2023 年 H1 实现 13.34 亿收入，胸腺法新 VBP 已执行逾 1 年（日达仙落标），依然保持增长。推广产品收入占比约 10%，引进创新药产品占比约 7%，引进创新药板块伴随多款大单品的逐步商业化，将成为比日达仙更强的业绩驱动。

图8：收入保持稳健增长（单位：亿元）



数据来源：WIND，东吴证券研究所

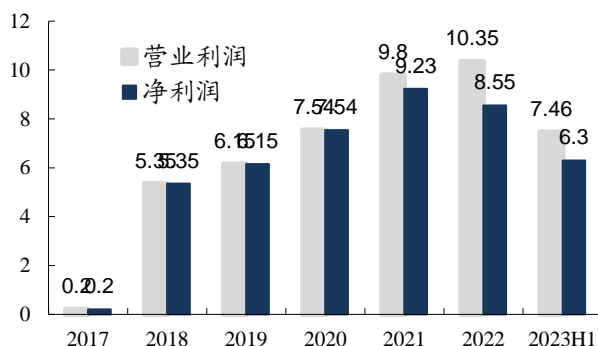
图9：2023H1 收入分板块构成（单位：%）



数据来源：WIND，东吴证券研究所

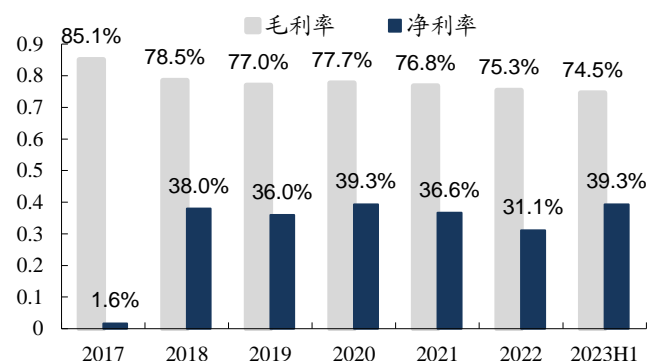
盈利能力显著，利润增长稳健。赛生 2023 年 H1 纯利增长 18.4% 至 6.3 亿元，全年有望超 10 亿元，营业利润在 2017 年至 2022 年的 CAGR 达到 102%，公司核心业务利润和净利润均保持持续增长。公司的毛利常年维持在 75% 以上，净利率在 35% 以上。

图10：核心业务利润保持持续增长（单位：亿元）



数据来源：WIND，东吴证券研究所

图11：毛利率和净利率维持较高水平（单位：%）



数据来源：WIND，东吴证券研究所

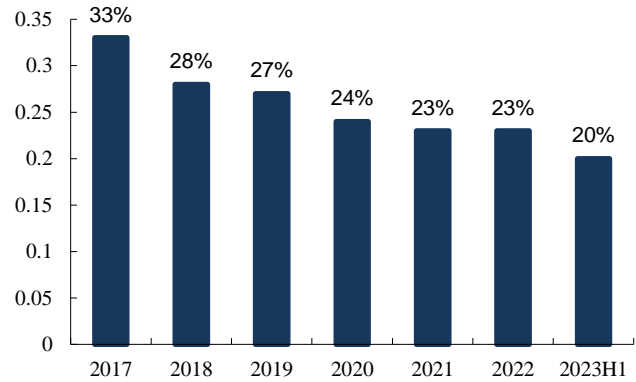
赛生坚守高合规标准，不断开拓商业化创新，通过 GTP Model 赋能，营销费用逐年降低。逐渐增加的商业化产品和日达仙在销售上协同，近年来销售费用率稳定维持在 25% 或以下，在业内平均水平以下。公司的销售效率属于同业顶级水平，目前 700+ 的专业销售团队，创造人均产出 350 万，是同业可比公司的接近一倍，体现出赛生药业强大的商业化能力。

图12: 人均单产高于同业水平 (单位: 万元)



数据来源: 公司推介材料, 东吴证券研究所

图13: 销售费用率持续下降 (单位: %)



数据来源: wind, 东吴证券研究所

公司加大回购力度，提高股东回报。2023年3月，公司成功完成一项现金要约回购，以每股 10.06 港元的价格回购并注销股份超 7,700 万股（约占公司总股本的 11%）。2023 年以来，公司用于股票回购和年报派息的资金总额达到 10.43 亿港元，超过了 2022 年全年净利润。2023 年 3 月，公司股票获纳入沪港通下港股通。2023 年 5 月，公司股票获纳入 MSCI 中国小型股指数。

图14: 分红和回购持续回馈股东和投资人



2023 年至今，派息+回购已花费现金约 10 亿元，已超过 2022 年全年的净利润 (8.55 亿元)

数据来源: 公司推介材料, 东吴证券研究所

2. GTP 模式创新营销方式，药品全生命周期管理卓有成效

2.1. 日达仙生命周期长青，长期保持稳健增长

2.1.1. 日达仙政策利空出尽，构筑良好的品牌壁垒和忠诚度

胸腺肽是由胸腺产生的一组具有生物活性的多肽，从胸腺肽到胸腺五肽，再到胸腺法新，无论是安全性还是有效性都有质的飞跃。胸腺肽可促进 T 细胞的分化和发育，并增强机体的免疫调控功能。青春期后人体的胸腺逐渐退化，无法正常分泌胸腺肽。目前比较常用是胸腺肽类药物，主要包括胸腺法新（胸腺肽 $\alpha 1$ ）、胸腺五肽、胸腺肽三种。虽然同样是胸腺肽类药物，但其实它们的生理功能有差异，疗效和安全性的差异也比较大。胸腺法新在有效性上也更上一层楼，作为胸腺肽中活性最强的成分，成功拓展至肿瘤领域，成为辅助治疗选择之一，其免疫活性高达胸腺肽组织提取物的数千倍。

图15：胸腺肽、胸腺五肽、胸腺法新之间的不同

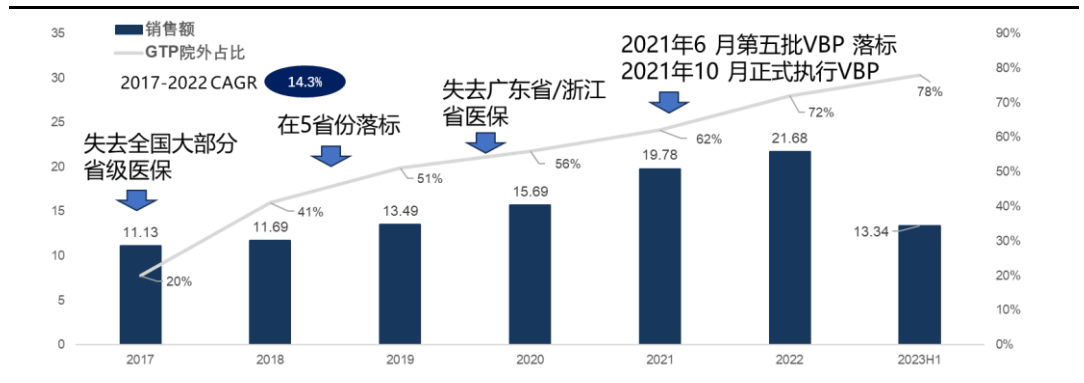
	胸腺肽	胸腺五肽	胸腺法新
来源	健康动物的胸腺组织提取物	人工合成	人工化学合成的胸腺肽 $\alpha 1$
药理作用	有多样生物学活性的胸腺肽主要是诱导 T 细胞分化成熟、增强细胞因子的生成和增强 B 细胞的抗体应答。	诱导 T 细胞分化、促进 T 淋巴细胞亚群发育、成熟并活化的功能并能调节 T 淋巴细胞亚群的比例，使其趋于正常。	①通过刺激外周血液淋巴细胞裂原来促进 T 淋巴细胞的成熟，增加抗原或丝裂原激活后 T 细胞分泌的干扰素 α 、干扰素 γ 以及白介素 2、白介素 3 等淋巴因子水平，同时增加 T 细胞表面淋巴因子受体水平 ②通过对 CD4 细胞的激活，增强异体和自体的人类混合淋巴细胞反应 ③增加前 NK 细胞的聚集而干扰素可使其细胞毒性增强。
用法用量	①口服：每次 20mg（1 片），一日 1-3 次或遵医嘱 ②皮下或肌肉注射：一次 10~20mg，一日 1 次或遵医嘱。溶于 2ml 灭菌注射用水或 0.9% 氯化钠注射液。 ③静脉滴注：一次 20~80mg，一日 1 次或遵医嘱。溶于 500ml 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液	1、皮下注射：①原发性免疫缺陷：开始时一日 0.5~1mg/kg，连续 2 周；维持量为一次 0.5~1mg/kg，一周 2~3 次；②继发性免疫缺陷：一次 50mg，每周 3 次，连续 3~6 周。 2、肌肉注射①原发性免疫缺陷：开始时一日 0.5~1mg/kg，连续 2 周；维持量为一次 0.5~1mg/kg，一周 2~3 次；②改善恶性肿瘤患者的免疫功能低下：与放疗、化疗同时使用，一日 1 次，一次 1mg/kg，28 日为一疗程。	①用前每瓶胸腺肽 $\alpha 1$ （1.6mg）以 1ml 注射用水溶解溶解后立即皮下注射 ②治疗慢性乙型肝炎的推荐剂量每次 1.6mg，每周 2 次，两次相隔 3-4 天。连续给药 6 个月（共 52 针），其间不应间断。 ③疫苗免疫应答增强剂：每次 1.6mg，每周 2 次，两次相隔 3-4 天，连续 4 周（共 8 针），皮下注射。
安全性	可出现严重过敏症状：包括过敏反应、过敏性休克、高热等其次是呼吸系统损害（5.13%），包括呼吸困难、喉头水肿、哮喘胸闷、窒息；皮肤及其附件损害（0.45%），主要为严重皮疹。	①耐受性良好，个别可见恶心发热、头晕、胸闷、无力等不良反应，少数患者偶有嗜睡感②慢性乙型肝炎患者使用时可能 ALT 水平短暂上升，如无肝衰竭预兆出现，仍可继续使用本品	胸腺肽 $\alpha 1$ 的耐受性良好。部分患者可有注射部位不适。
价钱	胸腺肽肠溶片：20mg*10 片，55.00 元/盒	国产胸腺五肽：80 元/支	国产胸腺法新：80 元-100 元/支 进口日达仙：500 元/支（相比于国产药物提纯好，吸收高，副作用更小）

数据来源：梅斯肿瘤新前沿，东吴证券研究所

日达仙是胸腺法新的原研产品，胸腺法新又名胸腺肽 $\alpha 1$ ，是从胸腺肽组分 5（简称 TF5）中提取纯化出来的，由 28 个氨基酸组成。它是一种化学合成药物，与人体天然的胸腺肽 $\alpha 1$ 在化学结构和空间结构均一致，从而保证了其生物活性与人体天然胸腺肽 $\alpha 1$ 完全一致。胸腺法新具有多重免疫调节的功能，包括促进 T 细胞分化、发育，增加自然杀伤性细胞的活性等。

1996 年，SciClone US 出产的胸腺法新（商品名：日达仙）获批在中国上市，从此日达仙以进口药身份在中国进行深耕。因为广泛的适应证使用范围，促使日达仙的用量逐年攀升，成为赛生药业重磅产品，2022 年销售额达到 22 亿人民币。

图16：胸腺法新 VBP 执行已超 1 年，日达仙销售保持同比增长（单位：亿元）



数据来源：公司推介材料，东吴证券研究所

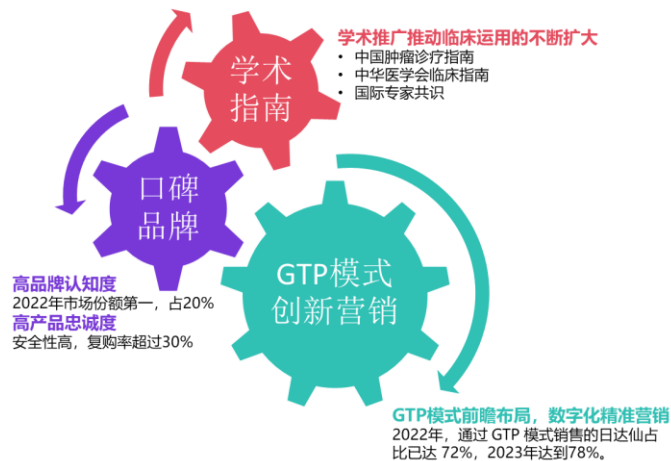
日达仙作为胸腺法新的原研药物，在面临数个政策利空后依然稳健增长，包括(1) VBP 失标；(2) 医保政策变更、(3) 省市集中招标过程中的变动、(4) 价格波动以及(5) 有关辅助疗法的担忧等外部市场挑战的情况下，销售收入依然保持稳定的增长（2017-2022 年 CAGR 为 14.3%）。日达仙自 2017 年以来相继在各省地方医保目录中受限，目前日达仙属于自费产品，处于利空出尽状态。日达仙长期维持稳健增长主要有三大支撑因素：

(1) GTP 模式创新营销，院外是日达仙的核心市场：由于仿制药的竞争，以及院内使用受限、医保报销受限等因素，赛生 2015 年开始，在业内率先开创数字化+零售的 GTP-model 打通院内院外市场，通过药房渠道提高可及性，2022 年接入互联网医院进行全国推广。2023 年通过 GTP 模式的销售占比达到约 78%（2016 年仅 17%）。

(2) 日达仙拥有良好的医患口碑和品牌效应：日达仙相比于仿制药纯度高、吸收好、副作用更低，十多年使日达仙积累了良好的医患口碑，打造出胸腺法新的高端品牌认知度，并因此获得了高产品忠诚度，实现 30% 以上复购率。

(3) 持续投入学术推广，不断扩大日达仙的临床用途：目前日达仙已经纳入超过 20 项国家官方权威专家共识，覆盖肿瘤和感染，相比仿制药有更优质的循证医学证据。

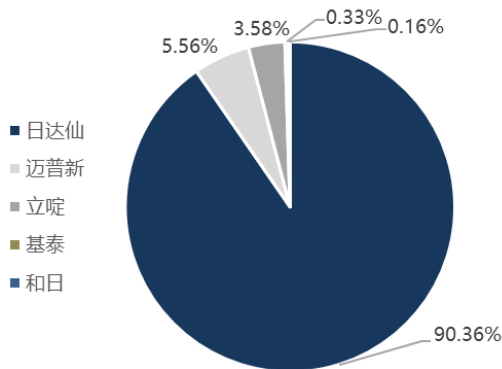
图 17：日达仙维持稳健增长的三大支撑因素



数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

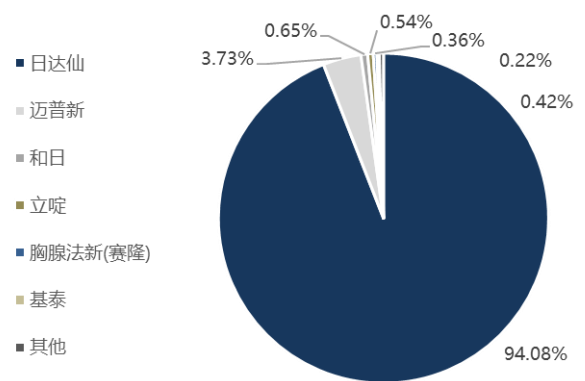
患者需求造就的庞大市场规模，吸引众多药企入场“分羹”，仿制药企业后起追赶、竭力拼价，但是，日达仙仍然地位稳固，且在不断侵蚀仿制药产品的市场份额。从零售端销售数据来看，2017年日达仙在整体市场销售额上占比为90.36%，在2023年Q1-Q3占比提升至94.08%，且是在仿制药品牌增加的情况下。从销售量端的统计数据来看，2017年日达仙在量的占比为66.31%，而到2023年Q1-Q3此占比达到73.03%，占比逐步提升。

图18: 2017年销售额统计市场份额占比（零售端）



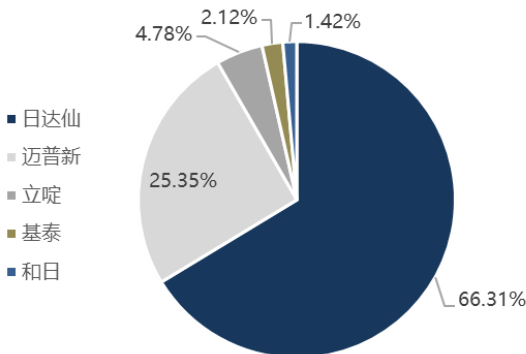
数据来源：中康开思，东吴证券研究所

图19: 2023Q1-Q3销售额市场份额占比（零售端）



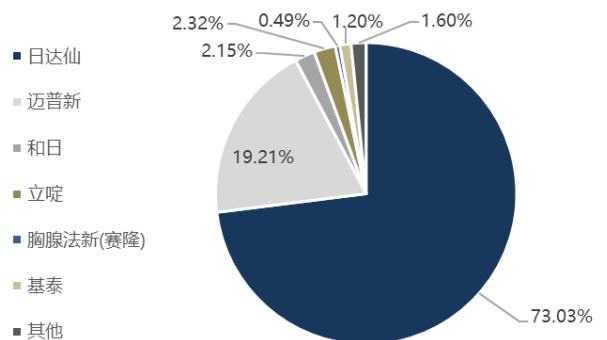
数据来源：中康开思，东吴证券研究所

图20: 2017年销售量统计市场份额占比（零售端）



数据来源：中康开思，东吴证券研究所

图21: 2023Q1-Q3销售量市场份额占比（零售端）



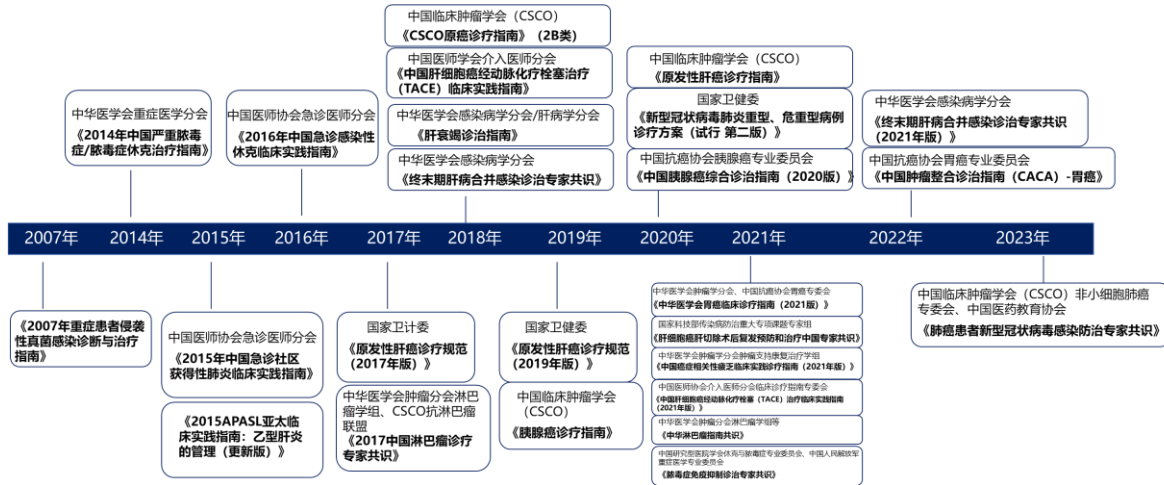
数据来源：中康开思，东吴证券研究所

2.1.2. 日达仙重塑免疫治疗格局，开启第二成长曲线

日达仙（胸腺法新）是目前临床中应用最广泛、依据最强的胸腺肽药品，广泛应用在泛肿瘤科以及泛感染科室，有非常强的学术证据支撑，是其生命力长久不衰的原因之

一。日达仙获批准用于治疗慢性乙型肝炎及免疫功能受损患者的疫苗增强剂。除官方适应症外，截至到 2023 年中报，日达仙已经纳入超过 20 项国家官方权威专家共识，在国家卫健委及中华医学会和中国临床肿瘤学会等专业协会发布的治疗指南中，日达仙亦被列为治疗脓毒症、胰腺癌、肝癌，胃癌、淋巴瘤及新型冠状病毒的药物。基于 30 万患者的上市后治疗经验和超过 70 个临床试验，临床证据明确，安全性极高。

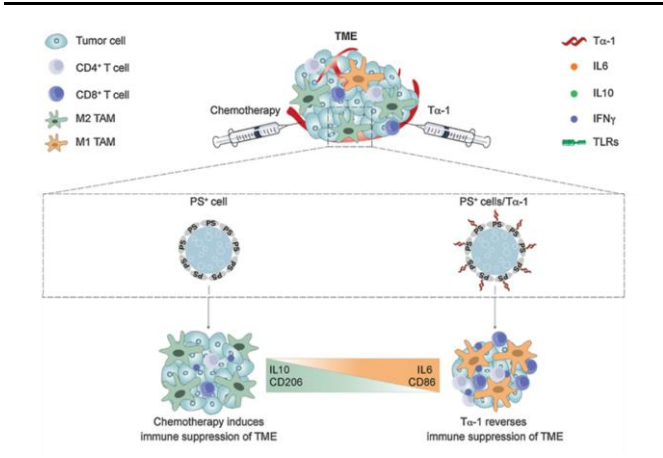
图 22: 日达仙陆续纳入 20+ 官方指南共识中



数据来源: 公司推介资料, 东吴证券研究所

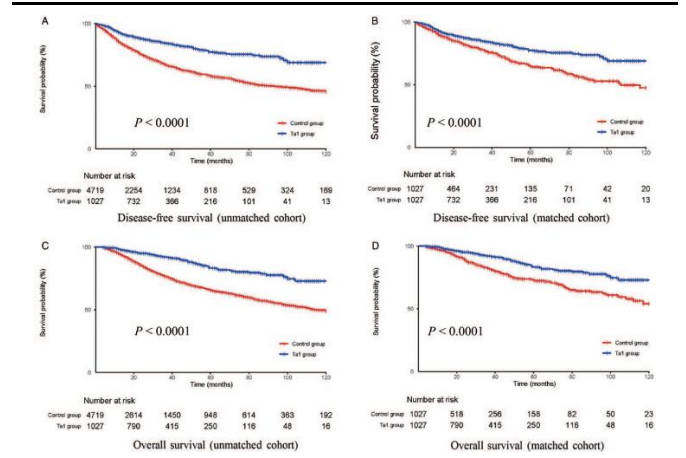
日达仙正在开启第二增长曲线，日达仙在肿瘤免疫治疗时代前景广阔，有望提升日达仙临床治疗地位，重塑免疫治疗格局。胸腺法新与免疫检查点抑制剂、放化疗等联合可能具有协同作用，提高患者对免疫治疗的敏感性、应答率、肿瘤缓解深度和持久性，提高免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的生存获益和免疫相关不良反应。大样本结果证明术后持续注射日达仙能降低患者的复发风险和死亡风险。筛选出 1027 名患者纳入对照组，与注射胸腺法新的 1027 名患者进行对比，观察组和对照 5 年 PFS 为 77.3% 和 64.7%、5 年 OS 为 83.3% 和 72.7%。

图 23: 日达仙将冷肿瘤转变为热肿瘤



数据来源: Cancer Research, 东吴证券研究所

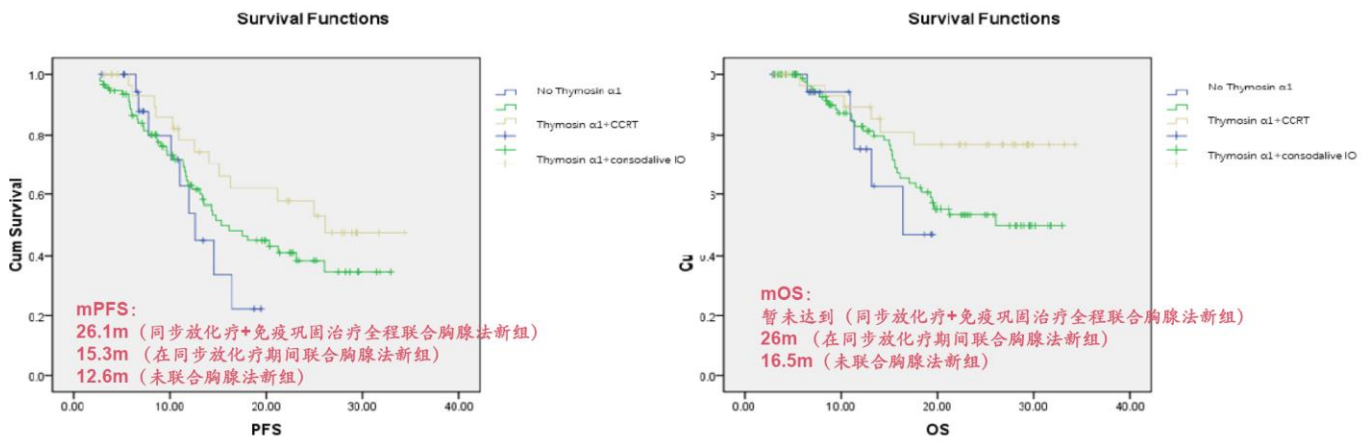
图 24: 日达仙显著提高患者的生存率



数据来源: chinese Medical Journal, 东吴证券研究所

日达仙在局晚期非小细胞肺癌接受同步放化疗序贯免疫巩固治疗的初步分析(2023 ASCO),初步揭示了胸腺法新在肿瘤免疫治疗中的特殊价值。生存数据方面,中位随访28.3个月, $T\alpha-1$ +免疫巩固治疗组和 $T\alpha-1$ +CCRT 组在数值上明显长于对照组(分别为26.1个月、15.3个月、12.6个月, $P=0.116$);而中位 OS 较对照组显著改善(分别为未达到、26个月、16.5个月, $P=0.046$),这一结果提示胸腺法新或可通过减少炎症因子的负性影响,改善肿瘤免疫微环境,增效免疫治疗。

图25: 日达仙显著延长非小细胞肺癌患者生存期



数据来源: 2023ASCO, 中山大学肿瘤防治中心, 东吴证券研究所

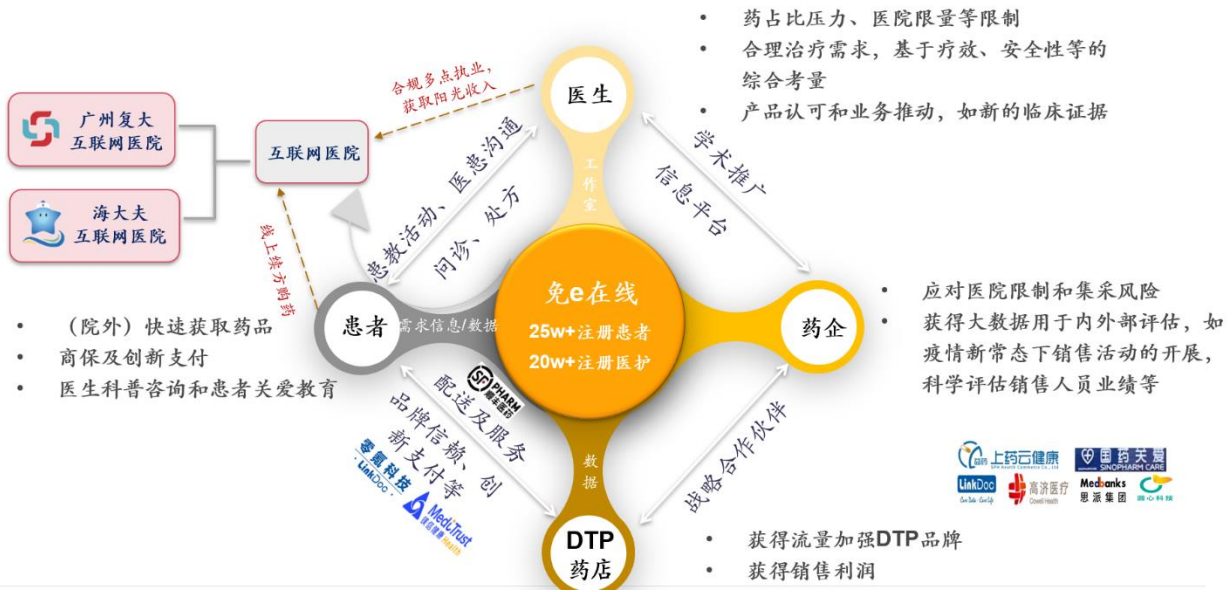
公司正在进行临床研究,以扩大其在肿瘤、重症感染、疫苗及其他治疗领域的临床应用,在中国、美国、意大利等国家,针对不同适应症进行临床研究,并推进注册上市。

2.2. GTP 模式打通院内院外市场, 强化产品全生命周期的管理

创新模式 GTP(GO-TO-Patient, 直达患者)不断升级,目前已迭代至 GTP6.2 版,在疾病知识科普、院外健康管理、专业 DTP(Direct to Patient)服务全覆盖的基础上,集成智能问诊等功能,进一步提升医患互动效率。截至2023年6月30日,GTP平台注册医护和患者数量分别突破14万和20万,仍在不断增加。2023年赛生药业与高济医疗、上药云健康等达成战略合作,共同探索肿瘤患者全病程管理新模式,促进患者使用创新药品及服务的可及性和可支付性,升级完善“以患者为中心”的全病程管理模式,助力国家完善多层次医疗保障体系,守护大众健康。

创新的 GTP 平台是赛生药业产品生命周期管理模型的重要组成部分。赛生早在2015年就开始推广 GTP 商业化模式,打通院内院外市场。在 GTP 模式下,患者可将处方上传至在线平台,其后药物将直接配送至患者。目前,赛生通过 GTP 模式销售的日达仙已占据公司日达仙总销售额的78%以上,这一模式的创新性与持久性在市场成功中不断得到验证。

图26: GTP 模式创新赋能



数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

GTP 也是公司向患者提供增值服务的平台，能够为患者提供便利和全方位的支持。为患者提供从疾病知识科普、院外健康管理到专业的 DTP 服务等全方位支持。GTP 模式让患者在互联网医院的免 e 在线（日达仙）、泰骨联盟（择泰）及神母关爱（那西妥单抗、达佑泽）的微信官方账户（统称海大夫平台）上获得产品信息及服务。

患者可以直接在线上获得咨询和电子处方，也可以就日达仙注射或择泰输注作出线上预约赛生。GTP model 具有以下特点：（1）GTP 模式可以将药品通过线上订购配送至手中，有效提高可及性；（2）对医生而言大大减少医疗保健服务量，患者教育、学术会议等可通过线上方式进行，医生也可以通过 GTP 平台加强对患者的长期管理；（3）公司通过 GTP 模式，将销售渠道从医院扩展至药房，实现了销售渠道的多元化，减少了对院内资源的依赖，大大延长产品的生命周期。

图27：数字化平台助力医患互动，实现全渠道创新营销模式



数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

赛生药业管理团队专业且经验丰富，全部具有多年的 MNC 管理经验。公司总裁及 CEO 赵宏先生是商业化领域的领袖，赛生的商业化能力已屡被市场验证。公司计划未来五年，每一年至少引进一到两款具有 First-in-class 或 Best-in-class 潜质的药品，并每年把至少一款新药推广上市。未来通过 GTP 模式，赛生有望增强创新药的可达性和可支付性，提高创新药产品的销售竞争力，将日达仙的长生命周期管理复制到每个产品上。

3. 艾拉司群唯一获批口服 SERD，乳腺癌领域又一爆款

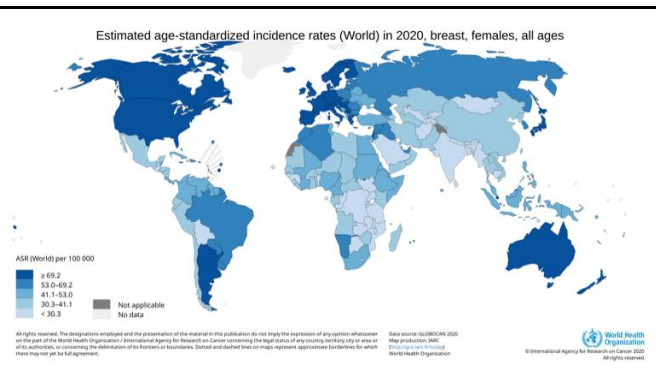
EMERALD 研究取得成功，Elacestrant（艾拉司群）率先于 2023 年 1 月获得 FDA 批准，赛生药业计划在大湾区先行落地销售，并计划在博鳌先行试验区开展中国人群 RWS 研究，有望支持中国地区的快速获批。艾拉司群美国获批后并迅速被纳入新版 NCCN 乳腺癌治疗指南（用于 ER+、HER2-、ESR1 突变乳腺癌既往一或二线内分泌治疗（包括 CDK4/6 抑制剂）期间出现进展的绝经后女性或成年男性），填补目前 ER+、HER2-、ESR1 突变晚期乳腺癌后线治疗的空缺。

氟维司群等内分泌治疗已成为 HR+/HER2-晚期乳腺癌一线治疗的基石，而新一代的口服 SERD 能够更快、更有效地抑制和降解 ER，并且可能解决雌激素受体突变产生的耐药性，口服给药更为便捷，有利于提高患者的依从性。

3.1. 乳腺癌患者体量庞大，HR+阳性乳腺癌是主要群体

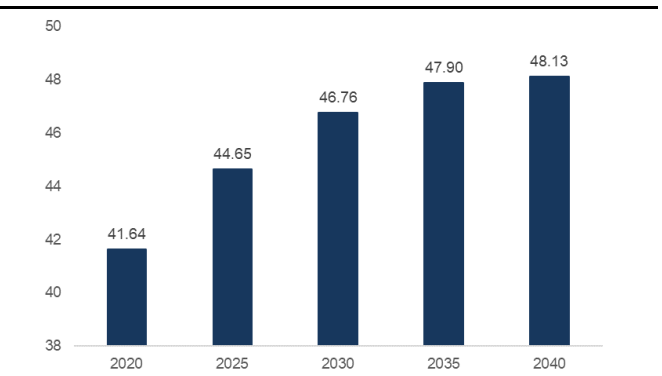
乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤，全球每年新发病例超过 230 万人，中国新发病例超过 40 万人，乳腺癌代替肺癌成为全球第一大癌症。根据 IARC 2020 年的最新估计，乳腺癌全球每年新发病例为 230 万人，约占全球所有癌症病例的 11.7%，全球发病率普遍在 30%以上，美国等发达地区的发病率甚至超过 70%。中国仍是乳腺癌大国，根据 Global Cancer Statistics 2020 数据显示估计，2020 年中国乳腺癌新发病例为 41.6 万人，并预计 2040 年这一数据将达到 48.13 万人。

图28：全球乳腺癌发病率普遍在 30%以上



数据来源：Globocan 2020，东吴证券研究所

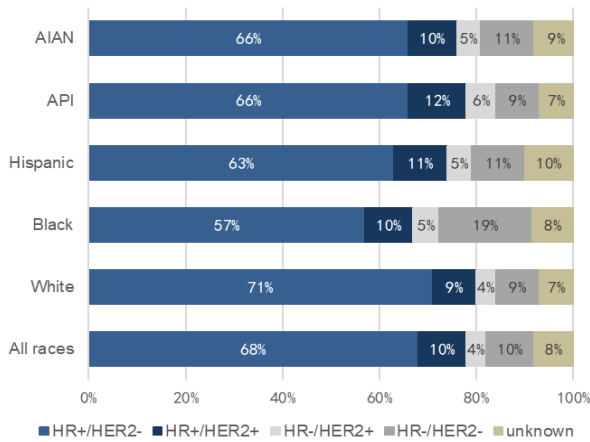
图29：中国乳腺癌新发人数将于 2040 年突破 48 万人



数据来源：Globocan 2020，东吴证券研究所

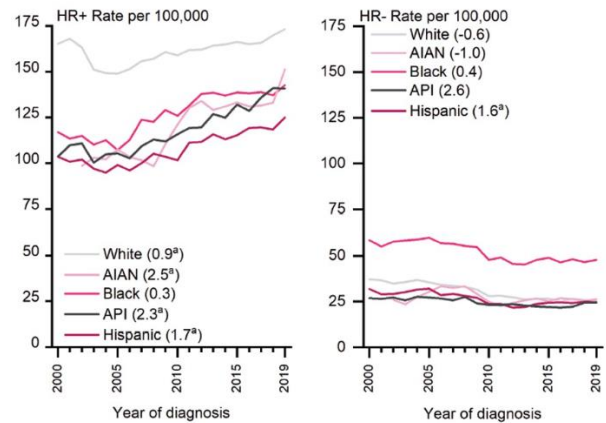
雌激素受体 (ER) 阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性乳腺癌是乳腺癌中高发的乳腺癌类型，占 50 岁以下女性乳腺癌病例的 65% 以及 50 岁及以上女性乳腺癌病例的 70~75%。HR+/HER2-乳腺癌在整个乳腺癌中的占比不断提升，是最大的乳腺癌亚群。2022 年 11 月发表的《2022 年乳腺癌数据统计》显示，近年来 (2010~2019 年) 发病率每年增加 0.5% 主要是早期乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌增加为主。自 2005 年开始，白人女性的 HR 阳性癌症每年增加约 0.9%，西班牙裔女性每年增加 1.7%。

图30: HR+/Her2-乳腺癌在各人群中的占比



数据来源: Breast Cancer Statistics, 2022; 东吴证券研究所

图31: HR+/HER2-型的占比呈现明显上升趋势



数据来源: Breast Cancer Statistics, 2022; 东吴证券研究所

病理分型上，Luminal 型乳腺癌又称为内分泌型，这类乳腺癌占到乳腺癌总体的 70% 左右，HR+/HER2-乳腺癌主要为 Lumina 型病理分型，是最常见的类型。临床病理依据患者 HER-2、ER/PR、KI-67 指标的表达，可将乳腺癌分成 HER-2 阳性 (HR 阴性)、三阴性, luminalA 和 luminalB 型。Luminal A 包括 ER/PR 阳性但 HER2 阴性的肿瘤, Luminal A 及 B 型乳腺癌会受益于 SERD 等内分泌疗法。

图32: HR+/HER2-分型类乳腺癌主要为 Lumina A 型病例分型

类型	分子特征	治疗方案	占比
Luminal A型	ER+和 (或) PR+, HER2-, Ki67高表达	单纯内分泌治疗	60%-70%
Luminal B型	ER+ (HER2阴性) 和 (或) PR+, HER2-, Ki67高表达	内分泌治疗+化疗	
HER2过表达型	ER/PR缺失, HER2过表达	化疗+抗HER2治疗+内分泌治疗	15%-20%
三阴性乳腺癌	ER-, PR-, HER2-	化疗	10-17%

数据来源: 癌小库公众号, 东吴证券研究所

全球乳腺癌药物市场预计将在 2024 年增长至 434 亿美元,并在 2030 年达到 699 亿美元。中国乳腺癌药物市场呈快速增长趋势,包括曲妥珠单抗在内的靶向治疗药物在中国陆续获批并进入国家医保目录,2015 年的 269 亿元增长到 2019 年的 450 亿元,复合年增长率为 13.7%。预计中国乳腺癌市场将会以比全球更高的增速在 2024 年增长至 739 亿元,并在 2030 年增长至 1,223 亿元。

图33: 全球乳腺癌市场规模 (单位: 亿美元)

图34: 中国乳腺癌市场规模 (单位: 亿元)

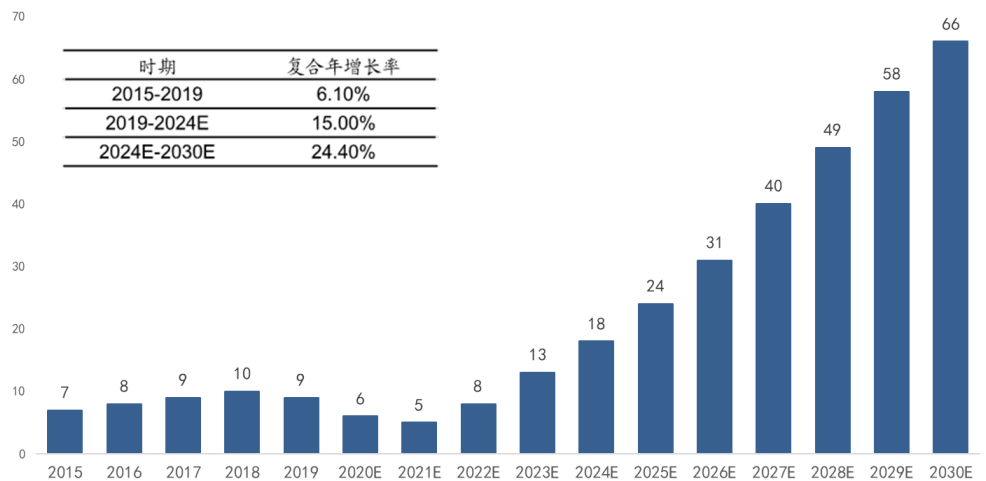


数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

数据来源: 弗若斯特沙利文, 东吴证券研究所

口服 SERD 凭借疗效、安全性和给药方式等优势有望大幅提升氟维司群的市场规模。在过去二十年的时间中,氟维司群独占 SERD 市场,巅峰销售额于 2018 年达到 10.28 亿美元。2019 年前全球 SERD 靶向药市场规模主要为氟维司群的销售规模,从 2015 年的 7 亿美元增长到 2019 年的 9 亿美元,期间复合年增长率为 6.1%。口服 SERD 靶向药上市后展现出更好的临床疗效和患者依从性,有望提升 SERD 类药物的覆盖面和渗透率,大幅提升市场规模,预计在 2024 年达到 18 亿美元,并在 2030 年达到 66 亿美元。

图35: 全球 SERD 市场规模测算 (单位: 亿美元)



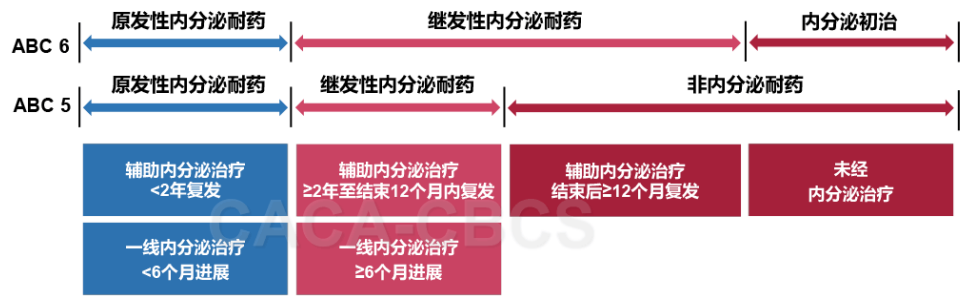
数据来源: 弗若斯特沙利文; 东吴证券研究所

3.2. 内分泌治疗是 HR+乳腺癌推荐方案, 氟维司群奠定 SERD 基石地位

内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌的主要治疗手段,贯穿于早期和复发转移乳腺癌

治疗的全过程，在晚期复发转移性乳腺癌中，内分泌治疗有重要地位和作用。乳腺癌治疗方案包括手术、放化疗等传统疗法，更主要的是内分泌、靶向等新兴方案。而 HR+乳腺癌患者通常被认为对化疗不太敏感，仅有 10%~20%的患者能够达到病理学完全缓解（pCR）。内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌的主要推荐方案，贯穿于早期和复发转移乳腺癌治疗的全过程。

图36: HR+/Her2-乳腺癌治疗的人群区分



注: 内分泌耐药的发生是一个连续的过程。ABC6 (The 6th International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer) 的定义主要用于临床研究, 日常临床实践建议参考但不强制, 部分临床研究和临床实践实施时仍参考ABC5的定义

数据来源: 2024 乳腺癌诊疗指南, 东吴证券研究所

内分泌治疗, 即通过各种途径降低雌激素水平或影响其发挥作用, 抑制乳腺癌细胞的分裂增殖, 从而达到控制乳腺癌的目的, 根据其作用机制, 可分为 9 类药物。

图37: 常用的内分泌治疗相关方案

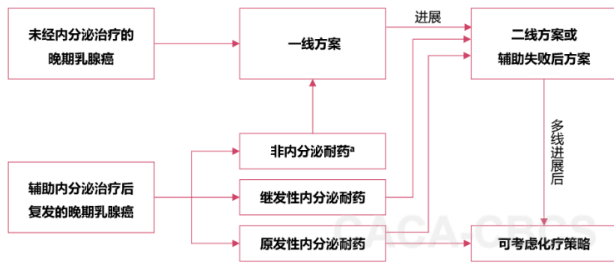
类别	药物	单次剂量	频次	服用方式
SERM	枸橼酸他莫昔芬	10mg (或20mg)	Bid (或Qd)	口服
	枸橼酸他莫昔芬	5mg (为TAM01研究用法)	Qd	口服
	枸橼酸托瑞米芬	60mg	Qd	口服
SERD	氟维司群	500mg	D1, D15, D29; 后每28天/次	肌注
AI	阿那曲唑	1mg	Qd	口服
	来曲唑	2.5mg	Qd	口服
	依西美坦	25mg	Qd	口服
mTOR抑制剂	依维莫司	10mg	Qd	口服
CDK4/6抑制剂	阿贝西利	150mg	Bid	口服
	哌柏西利	125mg	D1-D21; 28天/疗程	口服
	瑞波西利	600 mg	D1-D21; 28天/疗程	口服
HDAC抑制剂	达本西利	150mg	D1-D21; 28天/疗程	口服
PI3K抑制剂	西达本胺	30mg	Biw	口服
LHRH-a	Alpelisib	300mg	Qd	口服
	戈舍瑞林 (植入剂)	3.6mg	Qm	皮下
	戈舍瑞林 (微球)	3.6mg	Qm	肌注
孕激素类	亮丙瑞林	3.75mg	Qm	皮下
	亮丙瑞林	11.25mg	Q3m	皮下
孕激素类	醋酸甲地孕酮	160mg	Qd	口服

数据来源: 2024 乳腺癌诊疗指南, 东吴证券研究所

氟维司群在内分泌治疗中普遍推荐, SERD 属于内分泌基石用药。根据最新版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024 版)》(简称 CBCS 指南), (1) 针对一线患者: 推荐 HR+/HER2-乳腺癌使用 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗方案 (包括 AI、氟维司群等), MONALEESA-3 研究表明 CDK4/6 联合氟维司群可以使 HR+/HER2-乳腺癌取得显著生存获益, mPFS 为 20.5 个月, mOS 长达 67.6 个月。(2) 针对二线及以后患者: 一线治疗如果没有使用 CDK4/6, 二线推荐 CDK4/6 联合内分泌治疗 (包括 AI、氟维司群);

如果一线治疗使用了 CDK4/6，且为 HER2 低表达，二线治疗推荐 T-DXd。(3) 跨线治疗方案：CBCS 指南将跨线使用 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗、阿培利司（PI3K 抑制剂）联合内分泌治疗、HDAC 抑制剂联合内分泌治疗等治疗方案作为“考虑”推荐。(4) 氟维司群均作为各线及分层的考虑推荐，艾拉司群进入既往使用过 CDK4/6 的可选推荐，足以说明 SERD 在内分泌治疗中的基石地位。

图38: HR+/Her2-乳腺癌人群治疗策略 (ABC5 定义)



*非内分泌耐药, 这里指辅助内分泌治疗结束后≥12个月出现复发

数据来源: 2024 乳腺癌诊疗指南, 东吴证券研究所

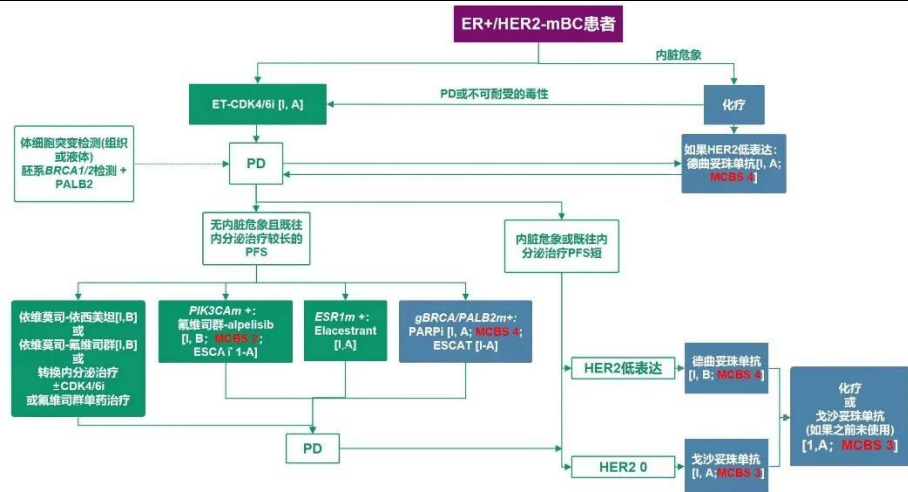
图39: HR+/Her2-乳腺癌各线的分层及推荐方案

	分层	推荐	考虑	可选
一线 ^a	-	CDK4/6i+ (AI ^[1] 或FUL ^[1] 或 TAM)	• FUL ^[1] • AI ^[2]	TAM
二线及后线方案	既往未使用过 CDK4/6i	TAM失败 非甾类 (甾类) AI失败	CDK4/6i+ (AI或FUL ^[1]) CDK4/6i+ [FUL或甾类 (非甾类) AI]	• FUL • AI 甾类 (非甾类) AI
	FUL失败	CDK4/6i+AI	AI	TAM
	既往使用过CDK4/6i ^b	• EVE+更换ET ^[2] • 德曲妥珠单抗 (HER2低表达) (至少一次或以上化疗)	• 戈沙妥珠单抗 (至少一次或以上化疗) • Alpelisib (PIK3CA突变)+更换ET ^[2] • 西达本胺+更换ET • CDK4/6跨线+更换ET • 化疗策略 (单药或联合)	• PARPI (gBRCA1/2突变) • 醋酸甲地孕酮 • 艾拉司群 • AKT+更换ET

数据来源: 2024 乳腺癌诊疗指南, 东吴证券研究所

海外各指南中，氟维司群普遍作为 HR+乳腺癌的首选或联合方案。(1) 针对一线患者：根据 NCCN、ESMO、ABC 5 建议：CDK4/6i+ AI/氟维司群是首选一线疗法，与 ribociclib 和 abemaciclib 联合使用的氟维司群均具有一线使用的 1 类推荐且 ESMO 临床获益量表 (ESMO-MCBS) 评分为 4，palbociclib + 氟维司群为 2A 类推荐。(2) 针对二线患者：对于一线 CDK4/6i 失败的患者，ESMO 指南推荐无内脏转移且既往内分泌治疗较长 PFS 的患者可选择氟维司群的联合治疗、新型 SERD (如艾拉司群) 等新型药物。(3) 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40: 新版 ESMO 指南推荐的 ER+/HER2- mBC 治疗



数据来源: ESMO (欧洲肿瘤内科学会) 指南组委会, 东吴证券研究所

图41: SERD 药物是各指南晚期转移患者的首选一线治疗

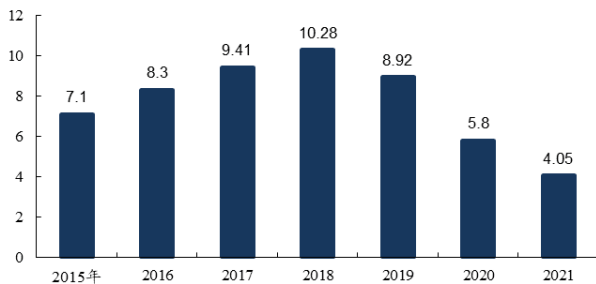
ABC 5 *	ESMO 2021 *	NCCN (Version 3.2023)
CDK4/6i combined with ET (AI or FUL) ESMO-MCBS v1.1 † scores: RIB + LET 1L (post): 4 PAL + LET 1L (post): 3 ABE + AI 1L (post): 3 RIB + FUL 1L, 2L (post): 4 ABE + FUL 1L, 2L (post): 4 RIB + ET 1L (pre): 5	CDK4/6i combined with ET (AI or FUL): AI preferred if did not relapse on AI or relapsed ≥ 12 months of stopping adjuvant Comorbidities or performance status that precludes use of CDK4/6i combinations: ET See ABC 5 column for ESMO-MCBS	AI + CDK4/6i AI + RIB (category 1) AI + ABE (category 2A) AI + PAL (category 2A) FUL + CDK4/6i FUL + RIB (category 1) FUL + ABE (category 1) FUL + PAL (category 2A)

数据来源: Jerzak KJ et al., Curr Oncol. 2023; 东吴证券研究所

3.3. 氟维司群生物利用度低, 剂量依赖及 ESR1 突变等使用问题兹待解决

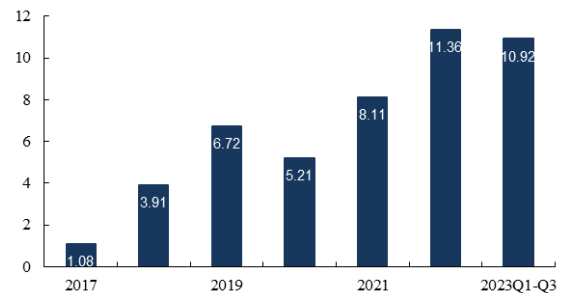
ER 信号通路是内分泌疗法的基础。氟维司群(商品名: 芙仕得)是一种新型的 SERD, 能够竞争性结合、阻断并下调 ER, 减少 ER 信号转道通路以及和其他信号通路的交叉传递, 不容易发生内分泌治疗耐药。氟维司群与 ER 的高亲和力(雌二醇的 89%, 他莫昔芬的 50-100 倍), 使其逐渐成为内分泌治疗的基石。2002 年, 阿斯利康的原研药获 FDA 批准上市, 2018 年全球销售额已超过了 10 亿美元, 但随着仿制药发起冲击, 原研药的销售额呈现逐年下滑的态势。

图42: 氟维司群海外销售额(亿美元)



数据来源: 中康开思, 东吴证券研究所

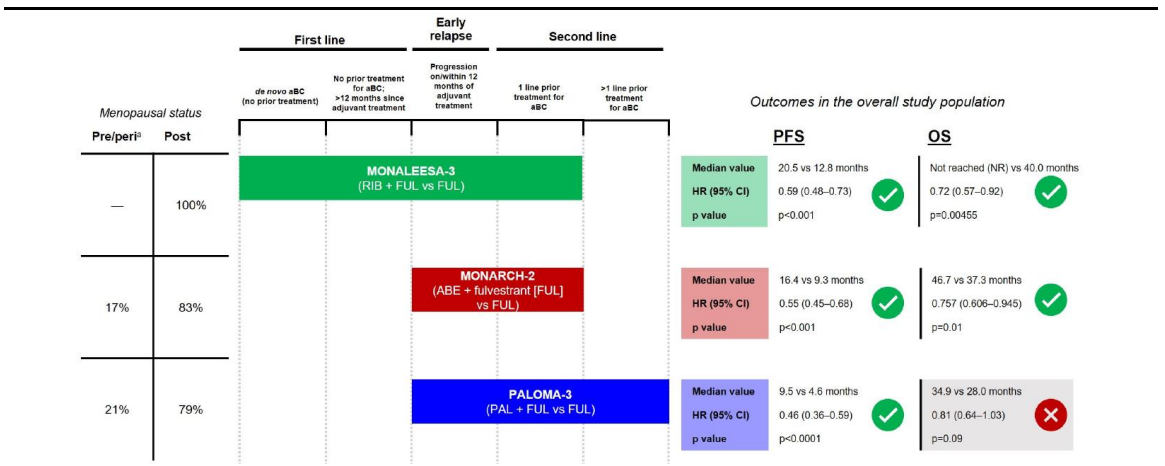
图43: 氟维司群注射液中国销售额(亿元)



数据来源: 中康开思, 东吴证券研究所

无论单药治疗还是联合治疗, 氟维司群治疗方案均显示出优秀的 PFS 和 OS 数据, 证实 SERD 类产品在 HR+/HER2-乳腺癌中的重要临床价值, 但氟维司群具有剂量依赖性和较低的生物利用度, 使用遭遇瓶颈。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, 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, 单药尚明确。氟维司群从最初的给药剂量 250mg 到目前的使用剂量 500mg, 经历了多年的研究探索, 并且由于氟维司群只能通过肌肉注射进行给药, 最高应用剂量为 500mg, 近年来更高剂量的研究探索也未见成功。

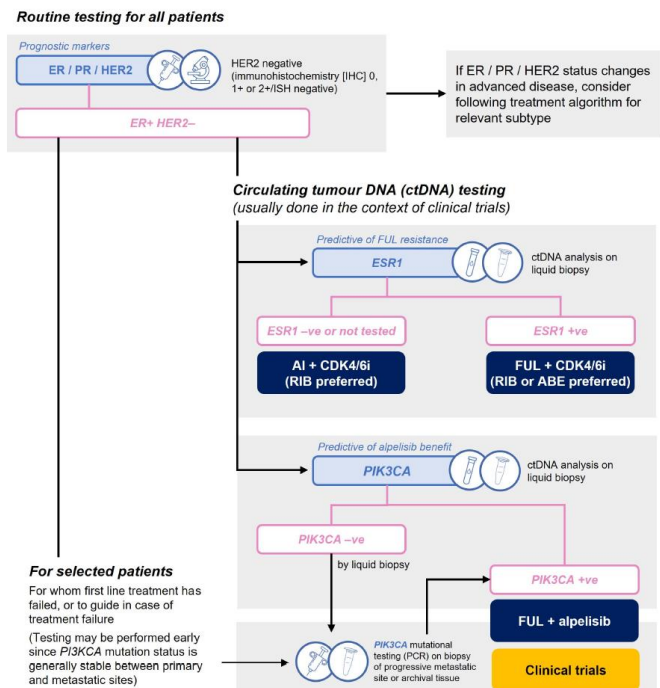
图44: 氟维司群治疗方案均显示出优秀的 PFS 和 OS 数据



数据来源: Jerzak KJ et al., Curr Oncol. 2023; 东吴证券研究所

内分泌治疗 (ET) 耐药是当前重要临床问题, 氟维司群对 ESR1-mut 或 CDK 4/6 经治后患者效用较低, 且安全性风险较高, 口服 SERD 在 CDK4/6 抑制剂治疗后时代展现出广阔应用前景。内分泌耐药的关键机制是编码雌激素受体 ESR1 的配体结合域突变, 在 HR 阳性乳腺癌中, ESR1 突变几乎发生在转移性乳腺癌的芳香化酶抑制剂 (AI) 治疗之后, 约有 45% 的患者存在 ESR1 突变, 大约 50% 的内分泌耐药病例与 ESR1 突变有关。此外, 使用 CDK4/6 治疗后, 若单独使用氟维司群, 治疗效果有限, 目前二线 ET 单药治疗的 mPFS 仅为 2~6 个月。因此, 亟需研发能够达到更高肿瘤暴露水平, 更有效、更便利的口服 SERD 类药物以满足目前的临床需求。

图45: AI 治疗/CDK 4/6i 治疗后患者突变检测 ESR1



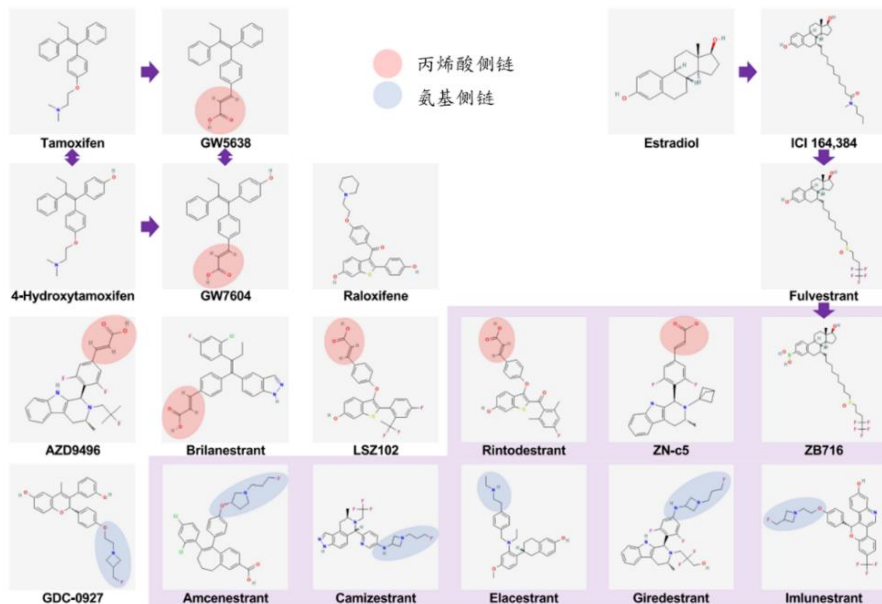
数据来源: ASCO annual meeting, 2023; 东吴证券研究所

首个 SERD 类药物氟维司群凭借独特的作用机制和显著的疗效成为内分泌治疗基石，但其多种使用局限也限制其临床价值，口服 SERD 类药物成为 HR+乳腺癌领域的研发热点。当前氟维司群对早期乳腺癌效果有限，主要用于晚期乳腺癌患者的一线治疗和早期解救，且在一线治疗领域里的推荐等级低于芳香化酶抑制剂，使用场景比较受限。此外，氟维司群需要肌肉注射给药，容易出现肌肉僵硬，当与口服药物联合使用时增加了用药的不便性。且氟维司群治疗效果依赖于使用剂量，易于导致毒性效应、不良反应、耐受性和依赖性、治疗效果下降、药物相互作用等安全性问题。开发更有效的口服选择性雌激素受体降解剂可能有助于解决当前内分泌治疗的局限性，促使口服 SERD 类药物成为 HR+乳腺癌领域的研发热点。

3.4. HR+乳腺癌治疗的破局之路，口服 SERD 类药物研究峰回路转

口服 SERD 的开发一直具有挑战性，不同 SERD 与 ER 的分子相互作用不同，因此口服 SERD 可以根据其结构和作用机制进行分类，具有碱性氨基侧链的口服 SERD 是目前核心研发的方向：（1）具有 ER 结合位点和丙烯酸侧链的非甾体分子，这类口服 SERD 的早期临床试验显示出不太有前景的疗效和耐受性结果，大多数尚未进一步开发超过 I 期，包括 G1T48（Rintodestrant）、AZD9496、GDC0810 等；（2）具有碱性氨基侧链的口服 SERD 窥见曙光，氨基侧链诱导 ER 发生不同的构象变化，影响转录活性和并使 ER 易于降解，这类口服 SERD 在初治和内分泌耐药临床前模型（包括 ESR1 突变和 CDK4/6 抑制耐药的模型）中均表现出良好的口服生物利用度和显著的抗肿瘤活性，表明其生长抑制作用与氟维司群相当。

图46：口服 SERD 的两类结构设计



数据来源：Drug Design，东吴证券研究所

口服 SERD 药物的开发不断取得突破，具有碱性氨基侧链的口服 SERD 大多已经

推进至三期阶段，包括 RAD1901 (Elacestrant)、GDC9545 (Giredestrant)、SAR439859 (Amcenestrant)、AZD9833 (Camizestrant) 和 LY3484356 (Imlunestrant)。2022 年，赛诺菲 Amcenestrant 和罗氏 Giredestrant 双双遭遇临床失败，赛诺菲更是宣布终止全球临床开发计划，对 SERD 药物未来的开发表现悲观。但 2023 年，艾拉司群顺利成为全球首个上市的口服 SERD 药物，也是 20 年间全球第二个上市的 SERD 药物。同在 2023 年，阿斯利康公布了 AZD9833 积极数据，罗氏继续押注并布局多项 III 期临床。国内研发格局相对良好，目前推进至三期阶段的为益方生物的 D-0502，以及由赛诺菲引进的艾拉司群。

图47：具有碱性氨基侧链的口服 SERD 窥见曙光

公司	药物名称	适应症	临床试验编号	试验名称	治疗线数	试验分期	试验地区	终点	入组人数	试验起止时间
Radius Health	艾拉司群	ER+ /HER2- 阴性乳腺癌	NCT05512364	TREAT ctDNA	二线/三线	III期	美国		220	20231215-20300501
		ER+ /HER2- 阴性乳腺癌	NCT03778931	EMERALD	二线/三线	III期	国际多中心		478	20190510-202408
罗氏	Giredestrant	ER+ /HER2- 阴性乳腺癌	NCT06065748	pionERA BC	一线	III期	国际多中心		1050	20231211-20261230
		ER+ /HER3- 阴性乳腺癌	NCT05306340	evERA BC	二线/三线	III期	国际多中心		320	20220803-20260331
		ER+ /HER2- 阴性乳腺癌	NCT05296798	heredERA BC	辅助	III期	国际多中心		812	20220704-20320930
		ER+ /HER2- 阴性乳腺癌	NCT04961996	lidERA BC	辅助	III期	国际多中心		4200	20210827-20331121
		ER+ /HER2- 阴性乳腺癌	NCT04546009	persevERA BC	一线	III期	国际多中心		992	20201009-20270318
		HR+ 乳腺癌	NCT05774951	CAMBRIA-1	辅助	III期	国际多中心		4300	20230331-20360529
阿斯利康	Camizestrant	HR+ 乳腺癌	NCT05952557	CAMBRIA-2	辅助	III期	国际多中心		5500	20231005-20370506
		HR+ 乳腺癌	NCT04711252	SERENA-4	一线	III期	国际多中心		1342	20210128-20290201
		HR+ 乳腺癌	NCT04964934	SERENA-6	一线	III期	国际多中心		300	20210630-20271126
		绝经后ER+ /HER2-原发性乳腺癌	NCT04588298	SERENA-3	一线	II期	国际多中心		135	20201102-20230619
		ER+ /HER2-绝经后乳腺癌	NCT04214288	SERENA-2	二线/三线	II期	国际多中心		240	20200422-20240329
		ER+ /HER2-乳腺癌	NCT05128773	AMEERA-6	辅助	III期	国际多中心		3	20220217-20221013 (终止)
赛诺菲	Amcenestrant	ER+ /HER2-乳腺癌	NCT04478266	AMEERA-5	一线	III期	国际多中心		1068	20201014-20230526 (终止)
		ER+ /HER2-乳腺癌	NCT04059484	AMEERA-3	二线/三线	II期	国际多中心		363	20191022-20231229 (失败)
		ER+ /HER2-乳腺癌	NCT04191382	AMEERA-4	二线/三线	II期	国际多中心		105	20200204-20210528 (终止)
		ER+ /HER2-乳腺癌	NCT03284957	AMEERA-1	二线/三线	I/II期	国际多中心		136	20170920-20271229
礼来	Imlunestrant	ER+ /HER2-乳腺癌	NCT05514054	EMBER-4	辅助	III期	国际多中心		6000	20221004-20320315
		ER+ /HER2-乳腺癌	NCT04975308	EMBER-3	二线/三线	III期	国际多中心		860	20211004-20270831
		ER+ /HER2-乳腺癌	NCT04647487	EMBER-2	二线/三线	II期	国际多中心		86	20210421-20221111
		ER+ /HER2-乳腺癌	NCT05307705	PIKASSO-01	二线/三线	II期	国际多中心		400	20220511-202505
		ER+ /HER2-乳腺癌	CTR20220511		二线/三线	III期	中国		640	
益方生物	D-0502	ER+ /HER2-乳腺癌	CTR20220511		二线/三线	III期	中国		640	
基因泰克	RG-6047	ER+ /HER2-乳腺癌	NCT02316509		二线/三线	I期	国际多中心		43	20150317-20200110
G1 Therapeutics	Rintodestrant	ER+ /HER2-乳腺癌	NCT03455270		二线/三线	I期	国际多中心		107	20180509-20220930

数据来源：医药魔方数据库；东吴证券研究所

口服 SERD 的成功，需要关注前线使用 CDK4/6 及氟维司群的比例，以及对 ESR1 突变的分层。在晚期乳腺癌中，无论是 CDK4/6i 进展后的 SERD 单药，或 SERD 与 CDK4/6i 联合一线治疗，口服 SERD 表现出一定的临床获益趋势，但是 AMEERA-3 研究未达到主要终点，aceIERA BC 研究的主要终点 PFS-INV 未达到统计学意义，不同试验不能直接对比数据的绝对值大小，还需要特别关注前线使用 CDK4/6 及氟维司群的比例，以及对 ESR1 突变的分层，ESR1 突变、前线的用药情况以及患者耐药的情况决定口服 SERD 产品的 ORR、CBR 和生存获益时长。根据 ESMO BC 发表的系统综述，口服 SERD 类药物可以显著改善 ESR1 突变 HR+/HER2-转移性乳腺癌患者的 PFS($P<0.001$)，但对于 ESR1 未突变患者则没有改善($P=0.11$)，这亦提示口服 SERD 药物获益人群的生物标记物相关研究的探索之路任重而道远。

图48：口服 SERD 产品临床数据对比，峰回路转，柳暗花明

药物名称	艾拉司群	Camizestrant	Amcenestrant	Giredestrant	LY3048386 (Imlunestrant)	BV-6047	Taraporestrant (D-0502)	AM-171
作用机制	口服SERD	口服SERD	口服SERD	口服SERD	口服SERD	口服SERD	口服SERD	口服SERD
研发公司	英诺维	阿斯利康	赛诺菲	罗氏	礼来	基昂泰克	默沙东	艾夫纳斯
研究名称(临床编号)	EMERALD (NCT03778921)	SERENA-2 (NCT04214288)	AMEERA-3 (NCT04059484)	acelERA BC (NCT04576455)	EMBER (NCT04188548)	NCI02316509	NCI03471663	VERITAC (NCT04072952)
适应症	HR+/HER2-晚期乳腺癌	HR+/HER2-晚期乳腺癌	HR+/HER2-晚期乳腺癌	HR+/HER2-晚期乳腺癌	HR+/HER2-晚期乳腺癌	HR+/HER2-晚期乳腺癌	乳腺癌	HR+/HER2-晚期乳腺癌
临床数据发布	20231205	202305	20230622	20220910	202309	202308	202312	20231013
临床数据发布结果阳性?	阳性	阳性	阴性	阴性	阳性	阳性(已停止开发)	阳性	阳性
临床分期(时间)	II期 (20190510-202408)	II期 (20200422-20240329)	II期 (20191022-20231229)	II期 (20201127-20240327)	Ia/b期 (20191210-20241231)	II期 (20150317-20200110)	II期 (20180318-20230922)	II期 (20190805-20240925)
治疗线数	三线及以上	二线	三线及以上	三线及以上	二线/三线	二线/三线	二线/三线	二线/三线
实验组 vs 对照组	艾拉司群 vs 标准治疗SOC (氟维司群 60.3%或者一种AI 30.7%)	Camizestrant (75mg, 150mg, 300mg) vs 氟维司群 (500mg)	Amcenestrant vs TPC	Giredestrant vs 医生选择的内分泌单一疗法 (氟维司群或一种AI)	imlunestrant (64.4%); imlunestrant + 依维莫司 (23.7%); imlunestrant+阿培利司 (11.9%)	GDC-0927: 剂量递增; 剂量扩展	D-0502 (QD 400mg)	ARV-471 200mg QD
ESR1突变率	艾拉司群 (48.12%) 氟维司群 (50.30%) AI (41.10%)	Camizestrant 75mg (29.7%) Camizestrant 150mg (35.6%) 氟维司群 (47.9%)	Amcenestrant (46.4%) TPC (39.3%)	Giredestrant(33.8%) 氟维司群 (25.7%)	46%	52%	在36例接受了ESR1状态检测的受试者中, 11例 (30.6%) 携带ESR1突变。	54.30%
前线使用过氟维司群比例	艾拉司群 (28.3%) 氟维司群 (3.6%) AI (94.5%)	不允许使用	Amcenestrant (10.4%) 氟维司群 (10.2%)	Giredestrant(20%) 氟维司群 (18%)	35%	45.0%受试者既往接受过≥2线的内分泌治疗	74%	
前线使用过CDK4/6比例	100%	49.60%	Amcenestrant (79.7%) TPC (78.2%)	42%	100%		100%	
入组人数	478	240	363	303	177	42	60	35
ORR		15.7% (Camizestrant 75mg) vs 11.6% (OR=1.42, P=0.4828) 17.1% (Camizestrant 150mg) vs 11.6% (OR=1.57, P=0.3691)	ITT: 11.9% vs 8.8% ITT with Measurable Disease: 13.2% vs 10.4%	13% vs 7%	9%; 21%; 50%	41%	在既往接受过≥2线的内分泌治疗的受试者中, ORR为13.0% 在携带ESR1突变的受试者中, ORR为22.2% 在与氟维司群CONFIRM研究相似的受试者中, ORR为12.5%	
CBR			ITT: 27.3% vs 29.3% ITT with Measurable Disease: 24.8% vs 27.2%	32% vs 21%	42%; 62%; 62%	29%	在既往接受过≥2线的内分泌治疗的受试者中, CBR为47.8% 在携带ESR1突变的受试者中, CBR为33.3% 在与氟维司群CONFIRM研究相似的受试者中, CBR为50.0%	37.1% (全人群) 47.4% (ESR1mut人群)
mPFS(全人群)	2.8 vs 1.9 (HR=0.70; P=0.0018, 艾拉司群 vs SOC) (HR=0.68; P=0.0049, 艾拉司群 vs 氟维司群)	7.2 (Camizestrant 75mg) vs 3.7 (HR=0.58, P=0.0124) 7.7 (Camizestrant 150mg) vs 3.7 (HR=0.67, P=0.0161)	3.6 vs 3.7 (HR=1.051, P=0.6437)	5.6 vs 5.4 (HR=0.81, P=0.18)				
mPFS(ESR1 mut)	3.8 vs 1.9 (HR=0.55; P=0.0005, 艾拉司群 vs SOC) (HR=0.50; P=0.0005, 艾拉司群 vs 氟维司群)	6.3 (Camizestrant 75mg) vs 2.2 (HR=0.33) 9.2 (Camizestrant 150mg) vs 2.2 (HR=0.55)	3.7 vs 2.0 (HR=0.9)	5.3 vs 3.2 (HR=0.60)				
mOS(月)/OS率 (ESR1mut)	6个月OS率: 92.8% vs 84.4% (SOC) 12个月OS率: 82.6% vs 73.6% (SOC) (HR=0.59; P=0.0325)							
三及以上副反应%	27.0 vs 20.5	Camizestrant 75mg vs Camizestrant 150mg vs 氟维司群 500mg 77.0 vs 90.4 vs 68.5	21.7 vs 15.6	11.3 vs 7.9	5; 19; 62	21		0

数据来源: 医药魔方, Pubmed, 东吴证券研究所

目前 EMERALD 研究在总人群取得了统计学差异, SERENA-2 研究在总人群以及 ESR1 突变的人群中取得统计学差异和临床意义的改善。而另外两个口服 SERD 则未见疗效的显著差异, 因此目前除剂型优势外, 疗效上还未见到额外的获益, 仍需要更多数据来证实。Elacestrant 的 III 期 EMERALD 研究, 旨在探索二线/三线 CDK4/6i 治疗后 ER+/HER2- mBC 患者 Elacestrant 与 SOC 内分泌治疗的疗效与安全性, 研究表明 Elacestrant 显示出现具有统计学意义和临床意义的 PFS 改善, mPFS 为 2.79 个月 vs 1.91 个月。Amcenestrant 的 II 期 AMEERA-3 研究未达到主要终点, mPFS 为 3.6 个月 vs 3.7 个月, Giredestrant 的 II 期 acelERA BC 研究的主要终点 PFS-INV 未达到统计学意义。Camizestrant 的 II 期 SERENA-2 研究表明, 在晚期 ER+/HER2-乳腺癌患者中, 与氟维司群相比, 不同剂量水平 Camizestrant (75mg、150mg 剂量) 均可使 PFS 产生具有统计学意义和临床意义的改善, 75mg 剂量 mPFS 为 7.2 个月 vs 3.7 个月。且 ESR1 突变经 Camizestrant 治疗获得 PFS 获益。

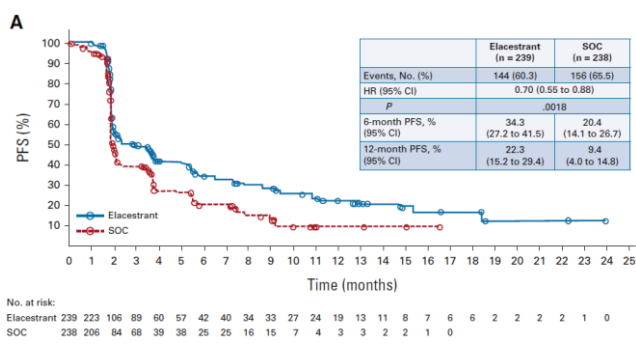
3.5. 艾拉司群无惧 ESR1 突变和耐药, PFS 获益显著

艾拉司群 (EMERALD 试验) 是第一个在 PFS 方面显著优于标准治疗的口服 SERD (全人群和 ESR1 突变亚组), 有潜力成为 ER+/HER2-晚期乳腺癌患者二线及以上内分泌治疗的新选择, 并进一步向 ER+/HER2-亚型的精准医疗迈进。

EMERALD 主要疗效结果指标是无进展生存期 (PFS)。在 228 例 (48%) 有 ESR1 突变的患者中, 艾拉司群组的中位 PFS 为 3.8 个月, SOC 组为 1.9 个月。风险比 [HR] 为 0.55, 2 侧 p 值=0.0005), 这意味着艾拉司群组的疾病进展和死亡风险相比 SOC 降低了 45%。另外艾拉司群组的 PFS 获益也较为持久, 12 个月 PFS 率为 26.8%, 而 SOC 组仅

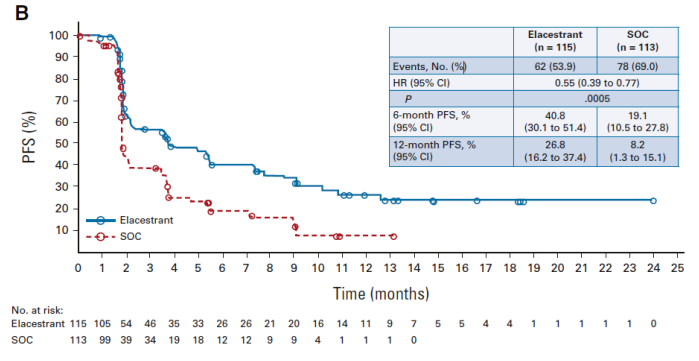
为 8.2%。总人群中艾拉司群与标准治疗相比，中位 PFS 2.79 月 vs1.91 月，疾病进展或死亡风险下降 30% (HR=0.697, P=0.0018)

图49: 全体患者的 PFS 曲线 (艾拉司群 vs SOC)



数据来源: Clinical Oncology, 东吴证券研究所

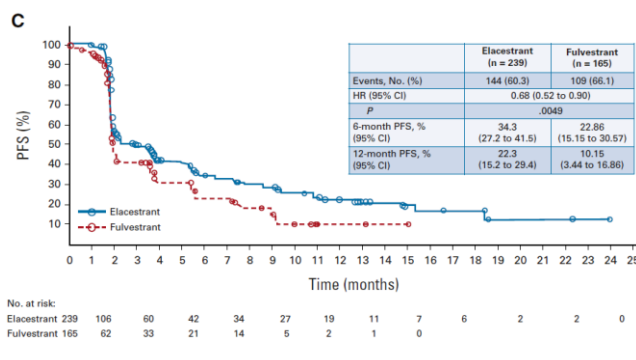
图50: ESR1 突变患者的 PFS 曲线 (艾拉司群 vs SOC)



数据来源: Clinical Oncology, 东吴证券研究所

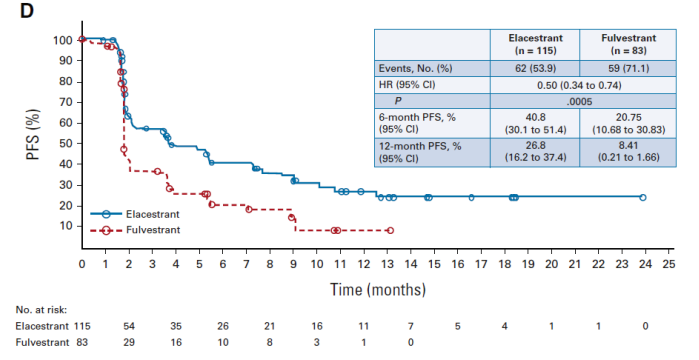
在艾拉司群和氟维司群的单独对比中，不论是全体患者和 ESR1 突变患者，艾拉司群组的 PFS 依然占优势：全体患者：2.8 个月 vs 1.9 个月；ESR1 突变患者 3.8 个月 vs 1.9 个月。此外亚组分析显示，在先前接受过氟维司群治疗的患者中，艾拉司群组相比 SOC 组的 PFS 依然有改善趋势 (HR=0.673)。

图51: 全体患者的 PFS 曲线 (艾拉司群 vs 氟维司群)



数据来源: Journal of Clinical Oncology, 东吴证券研究所

图52: ESR1 突变 PFS 曲线 (艾拉司群 vs 氟维司群)

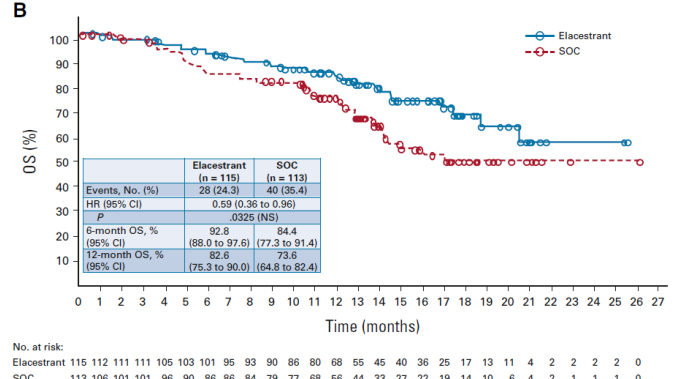
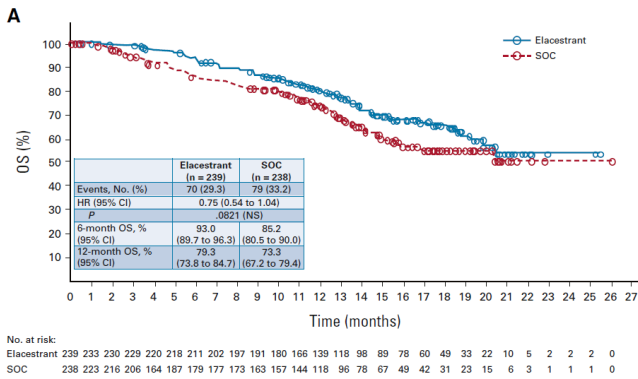


数据来源: Journal of Clinical Oncology, 东吴证券研究所

两组 PFS 曲线在初始两个月内粘合并陡峭地下降，提示两组都有部分患者(约 40%)因对内分泌治疗不敏感而迅速进展，而两个月后两组曲线明显分开，显示了在内分泌治疗敏感患者中艾拉司群的优势。总生存期(OS)方面仍未成熟，但表现出较好获益趋势。OS 中期分析显示在全体入组患者中，艾拉司群组与 SOC 组 OS 相比较的 HR 为 0.75；在 ESR1 突变患者中，两组的 OS HR 为 0.59。从上述 OS 数据看，在 ESR1 突变患者中艾拉司群组的 OS 获益趋势较在全体患者中明显。

图53: 全体患者的 OS 曲线 (艾拉司群 vs SOC)

图54: ESR1 突变患者的 OS 曲线 (艾拉司群 vs SOC)



数据来源：Journal of Clinical Oncology, 东吴证券研究所

数据来源：Journal of Clinical Oncology, 东吴证券研究所

安全性方面，艾拉司群具有较好表现，且在对副反应用药的需求上有一定改善。艾拉司群治疗出现的包括恶心在内的大多数不良事件（AEs）为1级和2级，未报告4级治疗相关不良事件（TRAEs）。只有3.4%的艾拉司群患者和0.9%的SOC患者因TRAE而中断治疗。两组均未报告与治疗相关的死亡病例。

图55：艾拉司群的安全性数据良好

Nausea Summary	Elacestrant (n=237)	SOC (n=230)
Grade 3 nausea, n (%)	6 (2.5%)	2 (0.9%)
Dose-reduction rate due to nausea, n (%)	3 (1.3%)	Not applicable
Discontinuation rate due to nausea, n (%)	3 (1.3%)	0 (0%)
Antiemetic use	8%	10.3% (AI) 1.3% (Ful)

数据来源：San Antonio Breast Cancer Symposium, 2022；东吴证券研究所

基线患者特征在总体人群中平衡良好，既往接受氟维司群治疗比例为30%。EMERALD研究共纳入466例既往接受过一线或二线ET并使用过CDK4/6i的患者，患者随机接受艾拉司群或研究者选择ET（包括氟维司群，阿那曲唑，来曲唑或依西美坦）。研究还根据ESR1突变状态、内脏转移和既往氟维司群治疗对患者进行分层分析。大多数患者有内脏转移（分别为68.2%和71%）、既往辅助治疗（66.1%和59.2%），且在晚期或转移性环境中未接受化疗（79.9%和75.6%）。针对艾拉司群组患者的既往ET包括氟维司群（29.3%）、AIs（80.8%）和他莫昔芬（7.9%）。在SOC组中，分别有31.5%，81.8%和6.3%患者接受了这些治疗。

更为激动人心的是，对于ESR1突变患者而言，先前接受CDK4/6抑制剂治疗持续时间>12个月的患者中才有明显的PFS获益，PFS提升超过3倍。EMERALD研究分析结果显示，全体入组患者中艾拉司群的PFS获益与先前接受CDK4/6抑制剂的治疗持续时间没有明确的正相关关系，先前CDK4/6抑制剂治疗持续时间在12-18个月之间的患者，艾拉司群的中位PFS为5.49个月，而SOC组仅1.84个月，而先前CDK4/6抑制剂治疗持续时间≥18个月的患者，艾拉司群的中位PFS更高达8.61个月，而SOC

组仅为 2.10 个月。

图56: 接受 CDK4/6 抑制剂治疗持续时间对 PFS 影响的数据分析结果

Duration on CDK4/6i in the Metastatic Setting	< 6 Months		6- 12 Months		12 - 18 Months		≥ 18 Months	
	Elacestrant (n=29)	SOC Hormonal Therapy (n=29)	Elacestrant (n=52)	SOC Hormonal Therapy (n=46)	Elacestrant (n=52)	SOC Hormonal Therapy (n=40)	Elacestrant (n=98)	SOC Hormonal Therapy (n=119)
Median PFS, months (95% CI)	3.55 (1.87 - 9.43)	1.87 (1.74 - 2.20)	1.91 (1.84 - 1.94)	1.87 (1.81 - 2.14)	3.52 (1.87 - 7.29)	1.84 (1.84 - 1.87)	5.45 (2.33 - 8.61)	3.29 (1.87 - 3.71)
PFS rate at 6 months, % (95% CI)	34.54 (9.75 - 59.33)	19.52 (4.21 - 34.83)	14.91 (3.12 - 26.70)	12.79 (0.46 - 25.11)	35.40 (19.80 - 51.00)	12.83 (0.09 - 25.56)	44.72 (33.24 - 56.20)	25.12 (15.13 - 35.10)
PFS rate at 12 months, % (95% CI)	23.03 (0.00 - 47.78)	11.71 (0.00-24.15)	7.46 (0.00 - 19.35)	NA	24.78 (8.07 - 41.49)	4.28 (0.00 - 12.33)	26.70 (15.61 - 37.80)	8.23 (0.00 - 17.07)
PFS rate at 18 months, % (95% CI)	11.51 (0.00 - 31.71)	11.7 (0.00 - 24.15)	7.46 (0.00 - 19.35)	NA	18.59 (2.22 - 34.95)	NA	21.03 (9.82 - 32.23)	4.11 (0.00 - 11.33)
Hazard ratio (95% CI)	0.709 (0.347 - 1.405)		1.070 (0.638 - 1.814)		0.367 (0.204 - 0.654)		0.703 (0.482 - 1.019)	
ESR1-mut	Elacestrant (n=9)	SOC Hormonal Therapy (n=8)	Elacestrant (n=25)	SOC Hormonal Therapy (n=21)	Elacestrant (n=23)	SOC Hormonal Therapy (n=25)	Elacestrant (n=55)	SOC Hormonal Therapy (n=56)
Median PFS, months (95% CI)	1.87 (1.64 - .)	1.87 (1.68 - 5.55)	1.91 (1.87 - 2.79)	1.84 (1.68 - 3.45)	5.49 (1.94 - .)	1.84 (1.84 - 1.94)	8.61 (5.45 - 16.89)	2.10 (1.87 - 3.75)
PFS rate at 6 months, % (95% CI)	NA	14.29 (0.00 - 40.21)	5.46 (0.00 - 15.78)	7.22 (0.00 - 20.35)	49.32 (25.11 - 73.53)	13.65 (0.00 - 30.31)	58.57 (43.02 - 74.12)	27.06 (13.05 - 41.07)
PFS rate at 12 months, % (95% CI)	NA	0	0	0	36.99 (9.28 - 64.70)	6.82 (0.00 - 19.43)	35.79 (19.54 - 52.05)	7.73 (0.00 - 20.20)
PFS rate at 18 months, % (95% CI)	NA	0	0	0	24.66 (0.00 - 51.69)	NA	30.68 (13.94 - 47.42)	0
Hazard ratio (95% CI)	1.565 (0.424 - 5.769)		1.122 (0.547 - 2.347)		0.302 (0.126 - 0.677)		0.466 (0.270 - 0.791)	

数据来源: SABCS 2022 会议, 东吴证券研究所

虽然由于在 EMERALD 研究的治疗早期有相当一部分患者快速进展导致两组的中位 PFS 数值看起来都不高, 但艾拉司群组的疗效持久性明显有提高, ESR1 突变患者的 6 个月和 12 个月的 PFS 率达到 40.8% 和 26.8%, 都明显高于 SOC 组。研究也提示先前 CDK4/6 抑制剂治疗持续时间越长的 ESR1 突变患者, 越可能是内分泌治疗敏感的患者, 后续艾拉司群的疗效更好, 不过这个分析的样本量比较小, 有待更大规模的研究进行验证。

3.6. 适应症全面全线布局, 挖掘艾拉司群重磅炸弹潜力

EMERALD 研究中可以看到两组均有相当一部分 (约 40%) 患者在 2 个月内快速进展, 说明一、二线内分泌治疗耐药后有相当一部分患者的肿瘤已经不仅仅依赖 ER 通路, 单药内分泌治疗并不适合这些患者, 这些患者更需要基于内分泌治疗的联合用药方案 (如联合 PI3K 抑制剂), 而疗效更高的艾拉司群有可能作为这些联合用药方案中的内分泌治疗部分的药物。

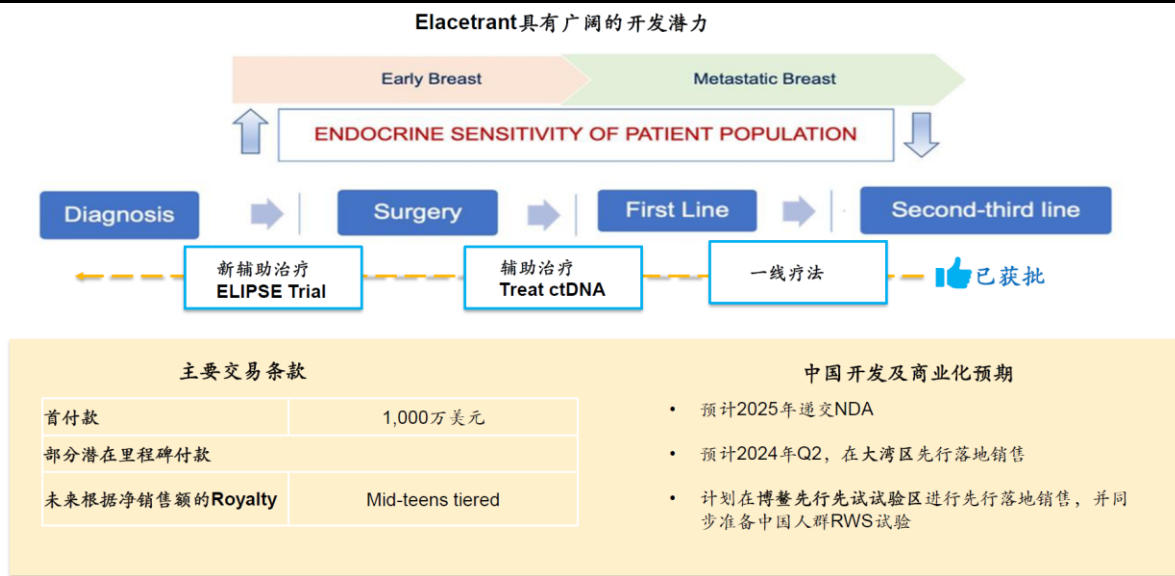
图57: 艾拉司群的联合用药和单药治疗均处于积极研发状态, 奠定先发优势

Products	Company	Indications	Status	Descriptions
Elacestrant	Radius Health/Menarini	Breast Cancer	Approved (US)	ORSERDU was approved by the U.S. FDA in 2023 for the treatment of postmenopausal women or adult men, with ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer with disease progression following at least one line of endocrine therapy
		Breast Cancer	Phase 2 - Combination	ELECTRA is a Phase 1b/2 Study of Elacestrant in Combination with Abemaciclib in patients with Brain Metastasis from ER+/HER2- Breast Cancer.
		Breast Cancer	Phase 2 - Combination	ELEVATE is a Phase 1b/2 Umbrella Study to Evaluate Safety and Efficacy of Elacestrant in various combinations in patients with ER+/HER2- metastatic Breast Cancer
		Breast Cancer	Phase 2 - Monotherapy	ELCIN is a Phase 2 trial of Elacestrant in patients with CDK4/6 naïve ER+/HER2- metastatic breast cancer

数据来源：Pubmed，医药魔方数据库；东吴证券研究所

赛生药业根据 2023 年 11 月与美纳里尼签订的独家许可及合作协议，负责 ORSERDU®（艾拉司群）在中国境内的开发、产品注册和商业化。ORSERDU®（艾拉司群）也正在进行转移性乳腺癌疾病的多项临床试验，包括单独治疗或与其他疗法联合治疗：ELEVATE（NCT05563220）、ELECTRA（NCT 005386108）以及 ELCIN（NCT05596409）。ORSERDU®（艾拉司群）还计划在早期乳腺癌疾病中开展研究。未来赛生药业也将继续推进艾拉司群在中国境内更多适应症的开发和商业化。

图58: 艾拉司群全面布局乳腺癌



数据来源：公司推介资料，东吴证券研究所

阿斯利康在乳腺癌中布局全面，口服 SERD 联合 CDK4/6 是辅助及一线的关键角色，口服 SERD 在早期乳腺癌市场前景更为广阔。

图59: 阿斯利康在乳腺癌领域的布局

established SoC	Early		1st line	Metastatic 2nd line	3rd line	4th line +
Est. epi (G7)	Neoadjuvant	Adjuvant	125k	90k	65k	55k
HER2-positive 15-20%	Enhertu ± THP DESTINY-Breast11	NST → residual disease → Enhertu DESTINY-Breast05	Enhertu ± pertuzumab DESTINY-Breast09	Enhertu DESTINY-Breast03		Enhertu DESTINY-Breast02
HR-positive 65-75% ... HER2-low 1+, 2+ 60%		Low risk Good outcomes with current SoC CTx → camizestrant (± CDK4/6i) CAMBRIA-2 CTx → AI (± CDK4/6i) 2-5 yrs → camizestrant CAMBRIA-1	RECURRENCE camizestrant + CDK4/6i SERENA-4 AI + CDK4/6i → camizestrant + CDK4/6i SERENA-6 Truqap + Faslodex + CDK4/6i CAPITello292	PH3CA/ACTY/PYEN BL Truqap + Faslodex CAPITello291		Dato-DXd TROPION-Breast01 Enhertu DESTINY-Breast04 HER2-low IHC 1+, 2+
TNBC 10-15% ... HER2-low 1+, 2+ 35%	Dato-DXd + Imfinzi TROPION-Breast04	NST → residual disease → Dato-DXd ± Imfinzi TROPION-Breast03	Truqap + paclitaxel CAPITello290 PD-L1+ 40% Dato-DXd + Imfinzi TROPION-Breast05 PD-L1- 60% Dato-DXd TROPION-Breast02	HER2-LOW		
gBRCAm 5% of HR-positive 15% of TNBC		CTx → Lynparza OlympiA				Lynparza OlympiAD

数据来源：AZ 投关文件，东吴证券研究所

4. 超抗 Vaborem 聚焦 CRE 感染领域，具备大单品潜力

4.1. CRE 防治是抗感染领域最为棘手的问题，亟需新型抗生素迭代

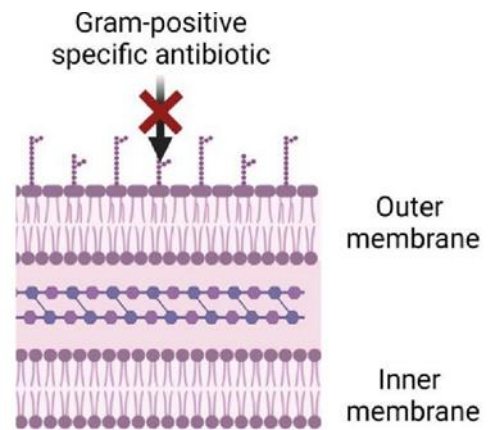
细菌耐药已经成为全球公共卫生领域的重大挑战，多重耐药（MDR）、广泛耐药（XDR）、甚至全耐药（PDR）细菌的出现和流行给人类健康带来了严峻威胁。细菌是一类重要的病原体，根据细胞壁的组成成分及革兰氏染色试验的结果不同，细菌分为革兰氏阳性菌（G+，如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等）和革兰氏阴性菌（G-，如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等）。革兰氏阴性菌由于其细胞壁具有外膜结构，相比阳性菌更容易抵御抗生素的进入，也因此具有更强的耐药性。

图60: G+和 G-的主要区别

特征	G+	G-
革兰氏染色	蓝色或紫色	粉红色或红色
细胞壁厚度	厚	薄
肽聚糖层	厚	薄
毒素产生	外毒素	内毒素
磷壁酸	存在	不存在
外膜	无	有
抗生素治疗难易度	更易	更难
举例	葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属	埃希氏菌、沙门氏菌、克雷伯氏菌

数据来源：Microbe Notes，东吴证券研究所

图61: G-菌的外膜结构赋予了其更强的耐药性

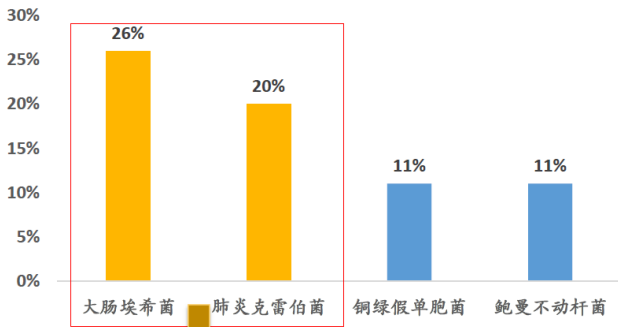


数据来源：ACS Infectious Diseases，东吴证券研究所

临床中分离得到的 G-远多于 G+，对我国医疗健康的威胁更大。根据 CARSS（全国细菌耐药监测网）和 CHINET（中国细菌耐药监测网）历年数据显示，临床中分离出

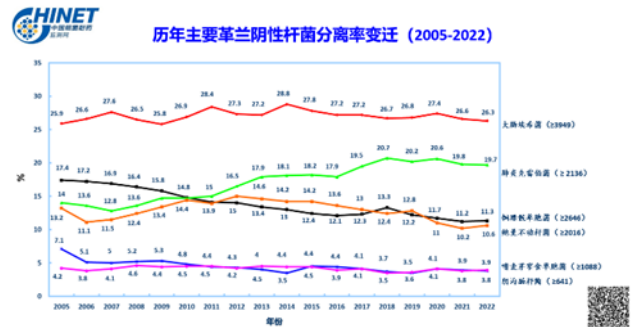
的革兰氏阴性菌比革兰氏阳性菌多得多，分离比例约为 7:3。而 G-中又以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌占比最多，其分离率之和约 46%。

图62: 主要革兰氏阴性病原体及检出率 (2021)



数据来源: CHINET, 东吴证券研究所

图63: G-中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌分离率最高



数据来源: CHINET, 东吴证券研究所

在临床面临的诸多耐药菌中，最重要的是碳青霉烯耐药的革兰阴性杆菌，尤其是近年迅速增加的碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌 (CRE)。CRE 是指对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类抗生素耐药，或者证实产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌，以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌最为常见。WHO 在 2017 年 2 月发布的 12 种致命耐药细菌清单中，将 CRE 列入第一优先级 (critical); 美国疾病预防控制中心 (CDC) 也在 2019 年将 CRE 列为耐药菌威胁人类健康的“紧急威胁”级 (urgent, 最高等级) 病原菌。

图64: CDC 将 CRE 列为威胁最高的耐药菌之一



数据来源: CDC 官网, 东吴证券研究所

碳青霉烯类抗生素在耐药革兰阴性菌感染中占有重要地位，是针对重症感染和多重耐药感染的“终极武器”。碳青霉烯类是由青霉素结构改造而成的一类新型β-内酰胺类抗生素，以美罗培南为代表，其抗菌谱广、抗菌活性强，对需氧、厌氧菌均具有抗菌作用，特别是对多重耐药革兰阴性杆菌具很强抗菌活性，在多重耐药菌感染、需氧菌与厌氧菌混合感染、重症感染及免疫缺陷患者感染等的抗菌治疗中发挥着重要作用，往往作为“最后一道防线”用药。

图65: 常见碳青霉烯类药物的体外抗菌活性比较

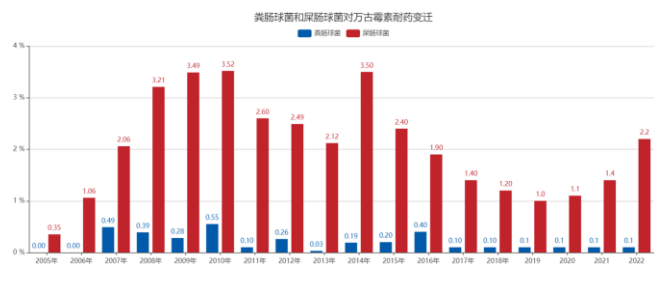
药物名称	革兰阳性菌	肠杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	厌氧菌
亚胺培南/西司他丁	++++	+++	++	+++	+++
帕尼培南/倍他米隆	+++	++	++	++	+++
美罗培南	+	++++	+++	+++	+++
比阿培南	++	+++	+++	++++	++++
厄他培南	++	+++	-	-	+++

数据来源：《全国临床药师规范化培训教材呼吸内科专业》，东吴证券研究所

由于临床使用量上升和不合理使用等原因，多种细菌对碳青霉烯类的耐药性也在增强，其中碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌是主要威胁。根据 CHINET，肺炎克雷伯菌对亚胺培南/美罗培南的耐药率逐年攀升，于 2018 年达到高峰后缓慢下降，目前维持在 24% 左右；大肠埃希菌则对亚胺培南/美罗培南更加敏感，耐药率近年来维持在 2% 左右。

图66: 肺炎克雷伯菌对亚胺/美罗培南的耐药率

图67: 大肠埃希菌对亚胺/美罗培南的耐药率



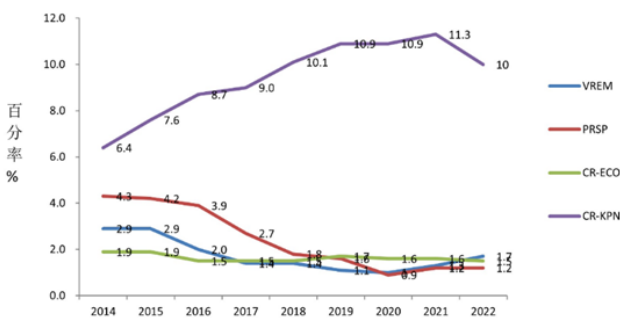
数据来源：CHINET，东吴证券研究所

数据来源：CHINET，东吴证券研究所

CARSS 同样显示，碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌 (CR-KPN/CRKP) 检出率从 2014 年的 6.4% 至 2021 年的 11.3% 一直呈上升趋势；碳青霉烯类耐药大肠埃希菌 (CR-ECO) 检出率为 1.5%，近年来一直维持在较低水平。此外，与肺炎克雷伯菌的高分离率和高耐药率相对应，一项收集了中国 25 个省市的 65 家医院数据的大规模纵向研究显示，CRKP 在所有 CRE 标本中的占比高达 2/3。整体而言，CRE 中 CRKP 的占比更大，日益增长的耐药性问题亟待解决。

图68: CR-KPN 和 CR-ECO 的检出率

图69: CRKP 在 CRE 中占比高达 2/3



病原体	样本量	占比
肺炎克雷伯菌	1201	66.7%
大肠埃希菌	282	15.7%
阴沟肠杆菌	179	9.9%
弗氏柠檬酸杆菌	44	2.4%
产酸克雷伯菌	29	1.6%
粘质沙雷菌	28	1.6%
产气肠杆菌	24	1.3%
解鸟氨酸拉乌尔菌	6	0.3%
布氏柠檬酸杆菌	3	0.3%
克氏柠檬酸杆菌	3	0.2%
植生拉乌尔菌	2	0.1%
总计	1801	100.0%

数据来源：CARSS，东吴证券研究所

数据来源：Clinical Infectious Diseases，东吴证券研究所

CRE 可导致中枢神经系统感染、血流感染、肺部感染、腹腔感染、尿路感染等严重后果，且重症率和死亡率相当高，对超级抗生素的临床需求更紧迫。一项纳入了七国（美国、希腊、意大利、巴西、中国、西班牙和以色列）、包含 3352 名 CRKP 感染患者的系统回顾和荟萃分析显示，64.4% 的患者入住重症监护病房，68.6% 的患者患有血流感染，35.1% 患者有肺部感染，25.7% 患者患有尿路感染；在 3019 名接受抗生素治疗的患者中，死亡率为 37.2%。另一项涵盖 2462 名 CRKP 感染患者的全球性系统回顾和荟萃分析显示，CRKP 感染患者的死亡率显著高于 CSKP（碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌）感染患者（42.14% vs 21.12%）；在 CRKP 感染患者中，血流感染患者死亡率为 54.30%，尿路感染患者死亡率为 13.52%，入住重症监护病房患者的死亡率为 53.9%，接受实体器官移植患者的死亡率为 43.13%。

图70：CRKP 可致多种类型感染且重症率相当高

指标	分析样本量	占比
入住ICU	2658	64.4%
血流感染	3128	68.6%
肺部感染	1514	35.1%
尿路感染	567	25.7%
接受抗生素且死亡	3019	37.2%

数据来源：International Journal of Antimicrobial Agents，东吴证券研究所

图71：CRKP 感染所致死亡率显著高于 CSKP

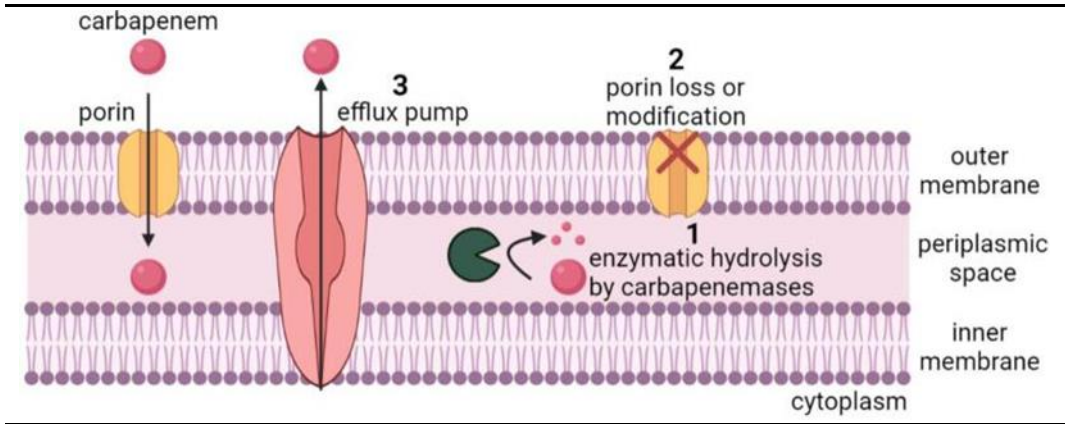
分类	分析样本量	死亡率
汇总死亡率	CRKP	2462 42.14%
	CSKP	2239 21.12%
患者状况	血流感染	722 54.30%
	尿路感染	284 13.52%
	入住ICU	479 53.90%
	接受实体器官移植	362 43.13%
地域	北美	980 33.24%
	南美	191 46.71%
	欧洲	860 50.06%
	亚洲	431 44.82%

数据来源：Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials，东吴证券研究所

4.2. 产碳青霉烯酶是 CRE 最主要的耐药机制，我国以 KPC 酶为主

产碳青霉烯酶是 CRE 最重要的耐药机制，抑制其活性是主要的新药开发思路。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药的主要机制包括：（1）产碳青霉烯酶；（2）高产 AmpC 酶（头孢菌素酶）或超广谱 β -内酰胺酶（ESBLs）合并外膜孔蛋白缺失；（3）外排泵高表达。其中又以产碳青霉烯酶最为重要，因其编码基因大都位于可转移元件如质粒或转座子上，可在不同菌种菌属间相互传播，进而对医疗环境构成重大威胁。

图72：CRE 的三种耐药机制

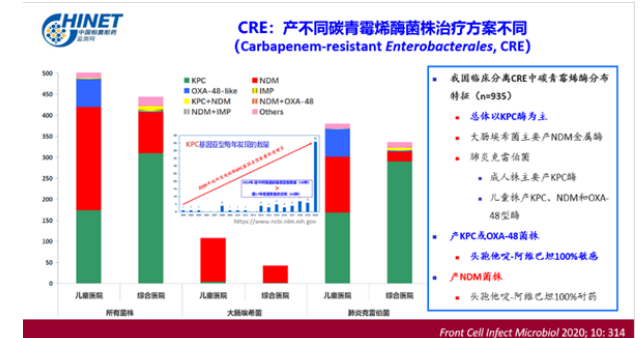
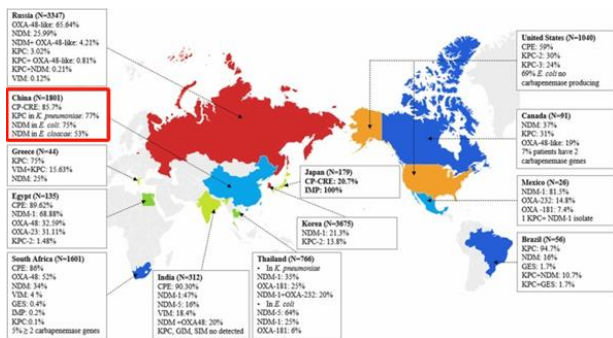


数据来源：J Mass Spectrom Adv Clin Lab., 东吴证券研究所

全球常见的碳青霉烯酶包括 KPC、NDM 和 OXA-48 等,我国 KPC 出现频率最高。KPC 属于 A 类酶,是全球肠杆菌科细菌尤其是肺炎克雷伯菌中流行最广泛的碳青霉烯酶,我国 CRKP 中产 KPC 比例超过 70%; NDM 属于 B 类酶,是肠杆菌科细菌中最常见的金属酶,主要见于大肠埃希菌、阴沟肠杆菌等,我国碳青霉烯耐药大肠埃希菌中产 NDM 比例超过 70%; OXA-48 属于 D 类酶,常见于肺炎克雷伯菌。由于我国 CRE 中 CRKP 占大多数,且 CRKP 中以 KPC 为主,因此我国 CRE 整体的碳青霉烯酶分布也以 KPC 为主,解决 CRE 耐药问题应当先从 KPC 酶活性入手。

图73: 全球 CRE 碳青霉烯酶分布情况

图74: 我国 CRE 碳青霉烯酶总体以 KPC 为主



数据来源：Microbiological Research, 东吴证券研究所

数据来源：CHINET, 东吴证券研究所

Vaborem 是一款新型抗菌药复方制剂,由美罗培南和新型环硼酸 β-内酰胺酶抑制剂韦博巴坦(vaborbactam)组成。美罗培南是一种广泛使用的广谱碳青霉烯类抗生素,通过抑制细胞壁合成产生杀菌作用;韦博巴坦是一种新型 β-内酰胺酶抑制剂,它能够抑制多种 A 类以及 C 类 β-内酰胺酶(特别是 KPC),从而保护美罗培南不受酶降解,恢复美罗培南对 CRE 的活性且安全性良好。

图75: Vaborem 是由美罗培南和韦博巴坦组成的新型复方抗菌药



**Meropenem
Trusted
carbapenem**

- Proven to work against a broad spectrum of gram-negative pathogens^{2,3}
- Well-established efficacy and safety profile^{2,3}



**Vaborbactam
Unique BLI**

- First in a new class of cyclic boronic acid BLIs⁴
- Covalent bonding to target with extended resident time allowing meropenem to act unhindered⁵

数据来源：Vaborem 官网，东吴证券研究所

4.3. Vaborem 疗效明确且耐药率低，CRE 新型复方制剂将取代传统药物

新型超级抗生素将逐步取代传统药物成为 CRE 治疗的主要用药，美罗培南/韦博巴坦 (Vaborem) 成为市场主流用药是大势所趋。将中美最新 CRE 治疗相关指南或专家共识梳理可知，中国专家共识更倾向于使用传统药物如替加环素、多粘菌素等；美国指南则更倾向于使用头孢他啶/阿维巴坦、美罗培南/韦博巴坦 (Vaborem) 等新型复方制剂。不过传统药物疗效有限，指南一般推荐多药联合使用，且可能的毒性较大（例如多粘菌素的肾毒性和神经毒性）；而美国新型药物获批较早且数量较多，因此新型复方制剂在指南中地位很高。长期来看，使用新型 β 内酰胺类-β 内酰胺酶抑制剂复方制剂治疗 CRE 感染是大势所趋。

图76：中美 CRE 治疗指南/专家共识对比

药物类型	《中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊疗与防控专家共识（2021）》	《美国传染病学会2023年抗菌药物耐药性革兰氏阴性菌感染治疗指南》
多粘菌素类	不推荐单独应用； 用于CRE不同部位感染的治疗，如血流感染、呼吸机相关性肺炎（VAP）、腹腔感染、中枢神经系统感染等； 多粘菌素E甲磺酸盐推荐用于CRE尿路感染	不建议多粘菌素 B 和粘菌素用于治疗 CRE 引起的感染； 粘菌素可被视为治疗无并发症的 CRE 膀胱炎的替代药物
四环素类	替加环素可用于确诊或高度怀疑CRE所致的HAP（包括VAP），皮肤软组织感染和腹腔感染； 一般推荐两药或三药联合，常与多粘菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类等联合； 由于在血液和脑脊液中浓度低，该药不常规推荐用于CRE血流感染和中枢神经系统感染	β-内酰胺类药物没有活性或无法耐受时，替加环素和依拉环素是替代选择； 不建议将四环素衍生物用于治疗 CRE 尿路感染或血流感染
磷霉素	单用仅适用于尿路感染，联合其他抗菌药物（包括多粘菌素、替加环素、氨基糖苷类和碳青霉烯类抗生素等）可用于CRE所致的肺部感染、腹腔感染、血流感染等治疗	无并发症膀胱炎的替代选择
氨基糖苷类	常联合其他抗菌药物如碳青霉烯类、β-内酰胺酶抑制剂复方制剂或替加环素治疗CRE引起的重症感染	无并发症膀胱炎的替代选择； 治疗肾盂肾炎和 cUTI 的替代选择；
碳青霉烯类	不作为CRE经验性治疗药物选择	对于对美罗培南和亚胺培南表现出敏感性但对厄他培南不敏感的肠杆菌分离株引起的感染，可延长输注美罗培南
头孢地尔	未提及	无并发症膀胱炎的替代选择； 治疗肾盂肾炎和 cUTI 的首选； 产KPC酶CRE的尿路外感染的替代选择； 产NDM酶CRE的首选； 产OXA-48酶CRE的尿路外感染替代选择；
头孢他啶/阿维巴坦	对于包括产KPC酶在内的多重耐药革兰氏阴性杆菌均具有良好的抗菌活性，敏感率超过90%。是第一个可用于产KPC酶肠杆菌科细菌感染治疗的新型β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂； 国家药品监督管理局批准的适应证包括成人复杂性腹腔感染，HAP和VAP，治疗方案选择有限的成人患者中肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌引起的感染； 此外，FDA还批准该药用于复杂性尿路感染	无并发症膀胱炎的替代选择； 治疗肾盂肾炎和 cUTI 的首选； 碳青霉烯检测结果无法获得或呈阴性时尿路之外感染的首选； 产KPC酶CRE的尿路外感染的首选； 产OXA-48酶CRE的尿路外感染的首选； 联合氨基曲南作为产NDM酶CRE的首选； 临床接触后出现耐药性比例约为10-20%
美罗培南/法罗培南	法罗培南属于硼酸复合物的新一代酶抑制剂，能够抑制包括碳青霉烯酶在内的A类、C类β-内酰胺酶，对B类和D类β-内酰胺酶无效； FDA已批准的适应证为成人复杂性尿路感染	无并发症膀胱炎的替代选择； 治疗肾盂肾炎和 cUTI 的首选； 碳青霉烯检测结果无法获得或呈阴性时尿路之外感染的首选； 产KPC酶CRE的尿路外感染的首选； 临床接触后出现耐药性比例约为3%
亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦	雷利巴坦结构与阿维巴坦类似，能够抑制包括碳青霉烯酶在内的A类、C类β-内酰胺酶，但不能抑制B类和D类酶的活性； 主要适应证为复杂性尿路感染、复杂性腹腔感染、HAP及VAP	无并发症膀胱炎的替代选择； 治疗肾盂肾炎和 cUTI 的首选； 碳青霉烯检测结果无法获得或呈阴性时尿路之外感染的首选； 产KPC酶CRE的尿路外感染的首选；
氨基曲南/阿维巴坦	氨基曲南是治疗革兰氏阴性菌感染的单环类β-内酰胺类抗生素，对金属酶稳定，与阿维巴坦联合后对产A类、B类以及C类β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌均显示一定的抗菌活性	未提及

数据来源：中美指南/专家共识，东吴证券研究所

美罗培南/韦博巴坦开展了专门针对 CRE 的临床试验且疗效显著，美罗培南/韦博巴坦有更高的临床治愈率。美罗培南/韦博巴坦开展的 TANGO II 是第一个针对 CRE 感染患者使用新型药物进行单一疗法的前瞻性 3 期比较试验，研究中最常见的主要病原体是产 KPC 肺炎克雷伯菌，反映了世界大部分地区的 CRE 流行病学情况；试验显示，与 BAT（最佳可用疗法）相比较，美罗培南-韦博巴坦对 CRE 引起的严重感染有更高的临床治愈率（65.6% vs 33.3%）和微生物治愈率（65.6% vs 40.0%），而且接受美罗培南-韦博巴坦治疗的 HABP/VABP（医院获得性/呼吸机相关细菌性肺炎）或菌血症患者的 28 天全因死亡率更低（22.2% vs 44.4%）。CRE 治疗新型药物的临床数据对比显示，各临床试验之间主要终点并不完全一致，且患者之间基线相差较大，非头对头的参考价值较低；此外，大部分试验并未单纯针对 CRE 开展，而是以适应症为导向。

图77: CRE 新型药物临床数据对比

药物名称	药物类型	原研公司	已获批准适应症及时间			临床分期	临床适应症	试验方案	入组数	患者基线	主要疗效终点	不良事件率
			FDA	EMA	NMPA							
Plazomicin	新型半合成氨基糖苷类抗生素，对产 A 类酶、B 类酶（除 NDM-1 外）和 D 类酶（OXA-48）的 CRE 有抗菌活性	Cipla	复杂尿路感染 (2018.06)			3期	复杂性尿路感染 (包括急性肾盂肾炎)	普拉米星 vs 美罗培南	609	微生物学改善意向治疗人群 388; 最高危的感染病原体是大肠杆菌。其次是肺炎克雷伯菌; 28.0%具有广谱β-内酰胺酶表型的屎肠球菌; 30.1%具有多耐药性的屎肠球菌; 26.4%具有对其他抗菌药物 (阿米卡星、庆大霉素或妥布霉素) 不敏感的屎肠球菌	复合治愈率: 第5天: 68% vs 21.4%; 治愈访视测试时: 81.7% vs 70.1%	任何: 19.5% vs 21.6%; 严重: 1.7% vs 1.7%
						3期 (入组缓慢, 提前停止)	耐药革兰氏阴性肠杆菌科细菌引起的感染	普拉米星/粘菌素+美罗培南或替加环素	39	微生物学改善意向治疗人群包括 37 名确诊 CRE 的患者 (29 名患有血流感染, 8 名患有 HAP 或 VAP)	28 d 全因死亡率: 24% vs 50%	严重: 50% vs 81%
头孢地尔	新型“铁载体”头孢菌素, 化学结构稳定, 可以抵抗 A 类酶 (KPC)、B 类酶 (NDM、VIM、IMP) 和 D 类酶 (OXA-48) 水解, 对 CRE (碳青霉烯类耐药革兰氏阴性杆菌) 具有抗菌活性	Shionogi	复杂尿路感染, HAP, VAP (2019.11)			2期	革兰氏阴性尿路感染病原体引起的复杂尿路感染	头孢地尔 vs 亚胺培南-西司他丁	452	371 名患者具有符合的革兰氏阴性尿路感染病原体并被纳入主要疗效分析	治愈评估测试时临床反应和微生物学反应的综合结果: 73% vs 55%	TRAE: 9% vs 11%; 严重 TRAE: 5% vs 8%
						3期	碳青霉烯类耐药革兰氏阴性菌引起的严重感染	头孢地尔 vs 现有最佳疗法	152	碳青霉烯类耐药微生物意向治疗人群: 118; 肺炎克雷伯菌 46%; 肺炎克雷伯菌 33%; 肺炎克雷伯菌 19%;	治愈试验中临床治愈率: HAP, VAP 或 HCAP (50% vs 53%); 血流感染或败血症 (43% vs 43%); 治愈试验中微生物根除: 复杂尿路感染 (53% vs 20%);	TRAE: 15% vs 22%; 严重 TRAE: 1% vs 10%
						3期	革兰氏阴性 HAP, VAP, or HCAP	头孢地尔 vs 美罗培南 (大剂量且延长输注)	300	改良意向治疗人群 292; 60%具有含铁载体革兰氏阴性病原体, 包括肺炎克雷伯菌 32%、肺炎克雷伯菌 16%、肺炎克雷伯菌 16%、肺炎克雷伯菌 14%;	14d 全因死亡率: 12.4% vs 11.6%;	TRAE: 9% vs 11%; 严重 TRAE: 2% vs 3%
头孢他啶/阿维巴坦	新型 β 内酰胺类-β 内酰胺酶抑制剂复方制剂: 头孢他啶是第三代广谱头孢菌素, 阿维巴坦对 A 类、C 类、D 类酶有抑制作用, 但对 B 类酶无抑制作用	辉瑞	复杂腹腔感染, 复杂尿路感染, HAP, VAP (2018.02)			3期	复杂性尿路感染 (包括急性肾盂肾炎)	头孢他啶/阿维巴坦 vs 多尼培南	1033	微生物学改善意向治疗人群 (mMITT) 810; 98.9%有单一基线病原体; 肺炎克雷伯菌 95.7% vs 95%; 19.6%患者中发现了头孢他啶不敏感的病原体	第 5 天患者报告的临床症状缓解: 70.2% vs 66.2%; 治愈率 (TOC) 时临床症状/微生物根除相结合: 71.2% vs 64.5%; TOC 时微生物根除: 77.4% vs 71%	任何: 36.2% vs 31%; 严重: 4.1% vs 2.4%
						3期	复杂性腹腔感染	头孢他啶/阿维巴坦+甲硝唑 vs 美罗培南	1066	mMITT 人群 (n = 823); 13.5%患有头孢他啶耐药革兰氏阴性病原体; 60%的失败病例患者患者为产 β-内酰胺酶 (ESBL) 阳性; 肺炎克雷伯菌: 32.4% vs 30.7%; 革兰氏阳性菌: 38%	临床治愈率: 81.6% vs 85.1%; 其中头孢他啶耐药感染 83.0% vs 85.9%; 修改后的意向治疗人群: 82.5% vs 84.9%; 临床可评估人群: 91.7% vs 92.5%;	任何: 45.9% vs 42.9%; 严重: 7.9% vs 7.6%
氨曲南/阿维巴坦	单环 β 内酰胺类抗生素联合 β 内酰胺酶抑制剂, 阿维巴坦可使氨曲南对大多数耐药革兰氏阴性菌 (包括同时携带 A、C 和 D 类 β-内酰胺酶的细菌) 保持稳定活性	Allergan	申请上市			3期	由革兰氏阴性菌引起的严重细菌感染, 包括产金属-β-内酰胺酶 (MDL) 的多重耐药病原体	氨曲南-阿维巴坦 (ATM-AVI) ± 甲硝唑 (MTZ) vs 美罗培南 (MER) ± 粘菌素 (COL)	422	复杂性腹腔感染 (cIAI), 医院获得性肺炎 (HAP) 和呼吸机相关性肺炎 (VAP)	cIAI: 意向治疗 (ITT) 分析治愈率为 76.4% vs 74.0%; 临床可评估性 (CE) 分析治愈率为 85.1% vs 79.5%; HAP/VAP: ITT 分析治愈率为 45.9% vs 41.7%; CE 分析治愈率为 46.7% vs 54.5%	总体观察到的 TRAE 与单独使用氨曲南一致; SAE: 19.3% vs 18.2%
						3期	复杂性尿路感染 (包括急性肾盂肾炎)	美罗培南/法罗培南 vs 亚胺培南/西司他丁	550	微生物学改善的 ITT 人群 374; 主要病原体: 大肠杆菌 (65.1% vs 64.3%) 和肺炎克雷伯菌 (15.6% vs 15.4%); 几乎所有菌株经分离菌株均对美罗培南敏感, 约 12% 对亚胺培南-西司他丁耐药;	微生物学改善 ITT 人群总体成功率: 98.4% vs 94%; 治愈试验时微生物学改善 ITT 人群微生物根除率: 66.7% vs 57.7%; 微生物学可评估人群微生物根除率 66.3% vs 60.4%	TRAE: 15.1% vs 12.8%; 严重: 4% vs 4.4%
美罗培南/法罗培南	美罗培南与新型非 β 内酰胺类 β 内酰胺酶抑制剂法罗培南组成的复方制剂, 法罗培南保护美罗培南不被 A 类和 C 类 β 内酰胺酶降解, 但对 B 类和 D 类 β-内酰胺酶的无效	RempeX	复杂尿路感染 (2017.08)			3期	复杂性尿路感染 (包括急性肾盂肾炎)	美罗培南/法罗培南 vs 亚胺培南/西司他丁 (BAT, 多粘菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类、替加环素的单药/联合治疗; 或单独使用头孢他啶-阿维巴坦)	77	mCRE-MITT 人群的临床治愈率: 治疗结束 (EOT) 时 65.6% vs 33.3%; 治愈测试 (TOC) 时 59.4% vs 26.7%; 第 28 天全因死亡率: 15.6% vs 33.3%; 其中 HAP/VABP 或菌血症 22.2% vs 44.4%;	TRAE: 24% vs 44%; 严重 AE: 34% vs 44%;	
						3期	复杂性腹腔感染	亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦 (AM/REL) vs 亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦 125mg vs 亚胺培南-西司他丁+安慰剂	537	基线病原体: 肺炎克雷伯菌 (25.6%); 肺炎克雷伯菌 (18.9%); 肺炎克雷伯菌不动杆菌复合体 (15.7%) 和肺炎克雷伯菌 (15.5%); 改良意向治疗 (MITT) 人群 531; 230 例 DCIV (非注射给药) 治疗时的 ME (微生物学可评估) 人群; 最高危的菌株是大肠杆菌 (62.2%) 和肺炎克雷伯菌 (14.8%); 34.1% 至少一种三代头孢菌素敏感, 11.4% 患者对亚胺培南不敏感的病原体	第 28 天全因死亡率为 15.9% vs 21.3%;	TRAE: 11.7% vs 9.1% vs 9%; 严重 TRAE: 1.1% vs 0.7%
亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦	雷利巴坦是二乙氧乙酰类酶抑制剂, 结构与阿维巴坦相似; 雷利巴坦恢复亚胺培南-西司他丁对 A 类酶抑制活性, 但不能抑制 B 类和 D 类酶。	默沙东	复杂尿路感染, 复杂腹腔感染 (2019.07) HAP, VAP (2020.06)			2期	复杂性尿路感染 (cUTI) 或急性肾盂肾炎	亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦 250mg vs 亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦 125mg vs 亚胺培南-西司他丁+安慰剂	302	DCIV 中 ME 人群的良好微生物学反应率: 95.5% vs 98.6% vs 98.7%;	TRAE: 10.1% vs 9.1% vs 9%; 严重 TRAE: 1% vs 0 vs 1%	
						2期	复杂性腹腔感染	亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦 250mg vs 亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦 125mg vs 亚胺培南-西司他丁+安慰剂	351	255 名纳入 ME (微生物学可评估) 人群; 基线最常见病原体: 大肠杆菌, 肺炎克雷伯菌, 肺炎克雷伯菌; 13% 对亚胺培南不敏感;	DCIV 时 ME 人群的良好临床反应率: 96.3% vs 98.8% vs 95.2%;	TRAE: 13.7% vs 13.8% vs 9.6%; 严重 TRAE: 0.9% vs 0 vs 0.9%

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

若干项直接比较试验说明了美罗培南/韦博巴坦的优异活性。在一项包括 KPC 阳性肠杆菌临床分离株的比较分析中，与单独的美罗培南、头孢他啶-阿维巴坦、替加环素、头孢他啶、米诺环素、多粘菌素 B 和庆大霉素相比，美罗培南/韦博巴坦显示出更有效的体外活性。一项入组了 131 名严重 CRE 感染患者的比较研究显示，美罗培南/韦博巴坦和头孢他啶-阿维巴坦有相似的临床成功率（69.2% vs 61.9%），但发现头孢他啶-阿维巴坦治疗导致三名患者出现耐药菌株，而美罗培南/韦博巴坦则没有患者出现。

图78：对 KPC 阳性肠杆菌临床分离株的体外活性优异

抗生素种类	敏感	中介	耐药
美罗培南/韦博巴坦	99.0%	0.6%	0.4%
美罗培南	0.0%	4.1%	95.9%
头孢他啶/阿维巴坦	98.2%	0.0%	1.8%
头孢他啶	3.0%	2.5%	94.5%
替加环素	95.8%	3.6%	0.6%
米诺环素	44.5%	30.4%	25.1%
庆大霉素	63.4%	6.3%	30.4%
多粘菌素B	NA	NA	NA

数据来源：Antimicrobial Agents and Chemotherapy，东吴证券研究所

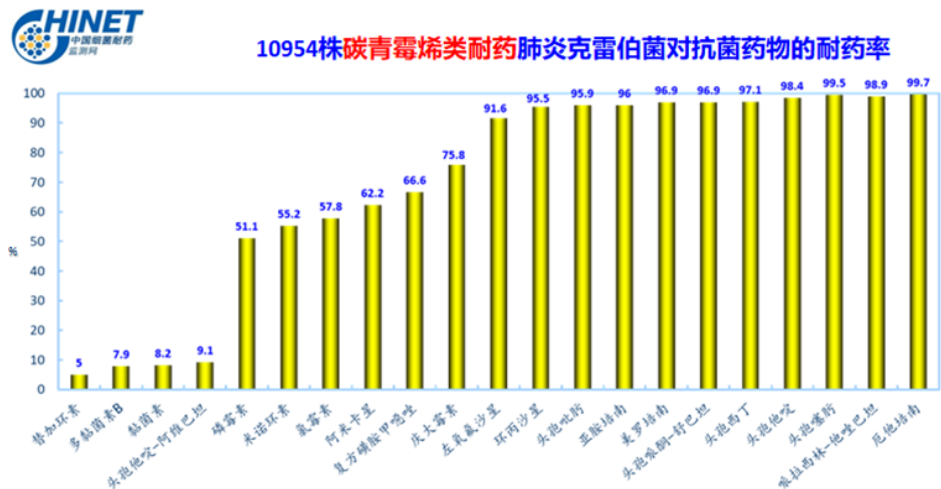
图79：与头孢他啶/阿维巴坦有相似疗效且无耐药出现

指标	头孢他啶/阿维巴坦	美罗培南/韦博巴坦
临床成功率	61.9%	69.2%
30天死亡率	19.1%	11.5%
90天死亡率	28.6%	26.9%
ICU住院时间中位数	15天	12天
耐药事件发生数	3例	无

数据来源：Antimicrobial Agents and Chemotherapy，东吴证券研究所

头孢他啶-阿维巴坦的耐药性已然不可忽视，被后来者逐渐取代是必然趋势，美罗培南/韦博巴坦作为更强的β内酰胺类抗生素/新型酶抑制剂复方制剂，将逐步替代前一代的复方制剂。由于头孢他啶-阿维巴坦获批较早且使用较广泛，其耐药性已经到了一个不可忽视的水平。根据 2022CHINET，在 10954 株碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌中，头孢他啶-阿维巴坦的耐药率已经达到了 9.4%，甚至超过替加环素和多粘菌素；同样，美国指南也指出，临床接触头孢他啶-阿维巴坦后出现耐药性的比例估计为 10%至 20%，而美罗培南/韦博巴坦仅为 3%。

图80：头孢他啶-阿维巴坦的耐药率估计已经超越替加环素和多粘菌素

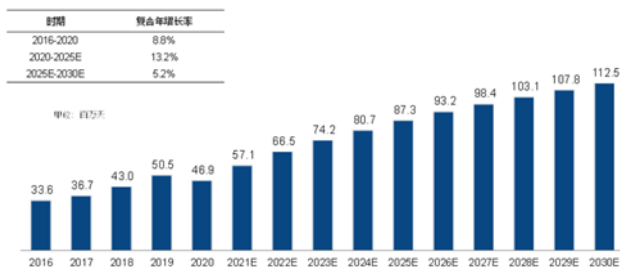


数据来源：CHINET，东吴证券研究所

4.4. 200 亿多重耐药菌市场待开拓，Vaborem 有望成为下一个抗生素大单品

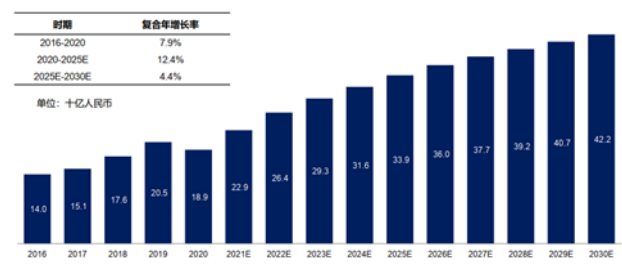
中国多重耐药革兰阴性菌感染未满足需求大，预计未来市场规模庞大且稳定增长。根据弗若斯特沙利文，中国多重耐药 G-菌感染的抗菌药物总治疗天数从 2016 年的 3360 万天增长到 2020 年的 4690 万天，并将在 2030 年增长至约 1.13 亿天；市场规模从 2016 年的 140 亿元增长至 2020 年的 189 亿元，2020 年受疫情影响有所下降，但从 2020 年起将持续增长到 2030 年的 422 亿元，2016-2030 年的年复合增长率为 8.2%。

图81: 中国多重耐药 G-菌抗菌药物总治疗天数



数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

图82: 中国多重耐药 G-菌市场规模将持续增长



数据来源：弗若斯特沙利文，东吴证券研究所

Vaborem 的组成能够成为非常强力的超级抗生素，在 CRE 领域会成为医生的首选之一，未来复方制剂将逐步替代单方抗生素，另外更强的 β 内酰胺类抗生素新型酶抑制剂复方制剂将逐步替代前一代的复方制剂。此外，CRE 治疗“三剑客”，如替加环素、多粘菌素等均有 FDA 黑框警告，存在严重肾毒性、神经毒性等致死性毒副作用。思福妥耐药率正在急剧上升，2020 年已达 15% (2020 Chinet)，Vaborem 凭借潜在更优疗效及安全性能够打开市场。

图83: β -内酰胺类抗生素酶抑制剂类复方抗菌药物市场格局 (单位: 亿元)

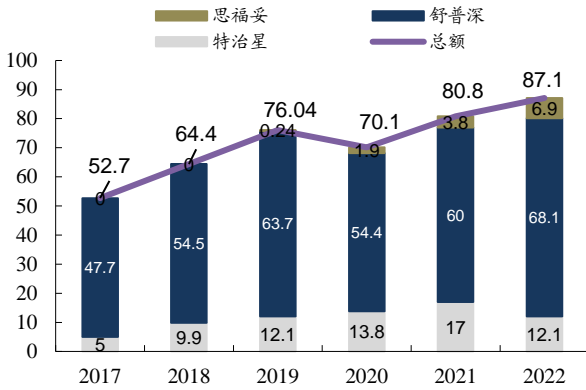
原研药	上市时间	通用名	主药	酶抑制剂	抑制类型	2022年主药销售额	复方制剂销售额	专利期	集采状态
特治星	1998	哌拉西林-他唑巴坦	哌拉西林	他唑巴坦	不可逆性抑制剂，可以抑制除碳青霉烯酶以外的大部分 A 类酶	12 亿	70 亿	过期	第八批
舒普深	1995	头孢哌酮-舒巴坦	头孢哌酮	舒巴坦		1 亿	70 亿	过期	第八批
思福妥	2019	头孢他啶-阿维巴坦	头孢他啶	阿维巴坦	可逆性，可抑制包括碳青霉烯内的 A/C 类酶，及 D 类酶	20 亿	5 亿	过期	2 家仿制药过评
Vaborem	2025-2026	美罗培南-韦博巴坦	美罗培南 (药)	韦博巴坦	全球首创硼环结构，可逆抑制，包含碳青霉烯酶内的 A、C 类酶，不容易导致耐药	60 亿		2036 年	

数据来源：公司投关材料，东吴证券研究所

目前， β -内酰胺类抗生素酶抑制剂类复方抗菌药物主药包括特治星、舒普深和思福妥，2022 年总体的院内销售额为 80-90 亿人民币，复方制剂的主药如哌拉西林、头孢哌

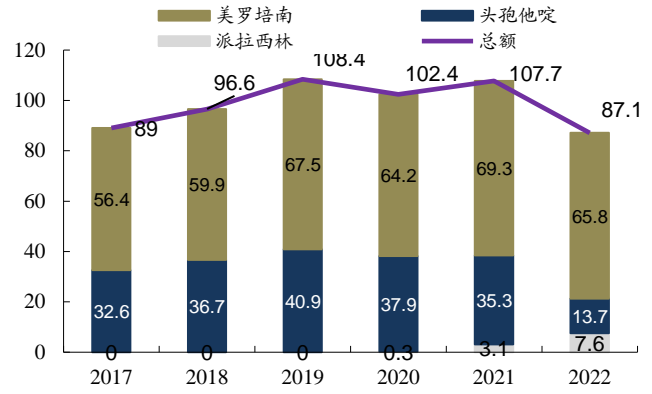
酮、头孢他啶以及韦博巴坦，2022 年单药主药的销售额为 90-100 亿人民币，因此 2022 年整体的市场约为 180-200 亿人民币。Vaborem 上市会逐步替代韦博巴坦单药，并逐步替代复方抗生素，假设在 2035 年左右，到达峰值状态只拿 10%-20% 份额，销售峰值有望达到 20-30 亿人民币。

图84: 院内复方制剂销售额 (单位: 亿元)



数据来源: 中康开思, 东吴证券研究所

图85: 院内主药单药销售额 (单位: 亿元)



数据来源: 中康开思, 东吴证券研究所

5. 小细胞肺癌治疗迎来变革, RRx-001 有望成为黑马

5.1. 小细胞肺癌发病和死亡率高企, 侵袭性及恶性程度更高

小细胞肺癌 (SCLC) 约占所有肺癌的 13-17%，全球每年大约新增 25 万例，并导致至少 20 万人死亡，我国每年发病人数 12~16.5 万人。WHO 最新数据显示，2020 年全球范围内新发 220 万肺癌患者，是仅次于乳腺癌的全球第 2 大癌种，死亡人数 180 万人，在各癌种中位居全球第 1。WHO 数据表明，2022 年中国新发肺癌 82 万，死亡人数 71 万，在全球排名第一，且均占世界 35% 以上，肺癌已成为近 30 年中国增长速度最快的恶性肿瘤。

图86: 2022 年肺癌发病人数居于首位

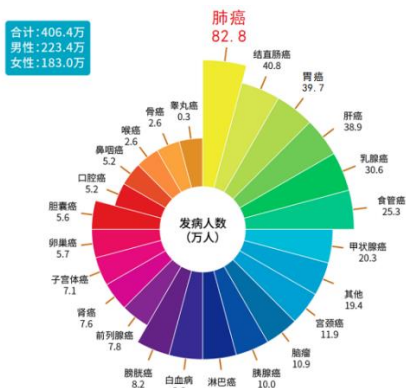
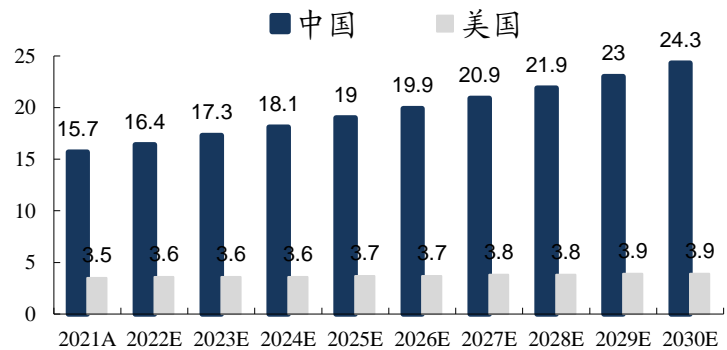


图87: 小细胞肺癌每年新发病例数 (单位: 万人)

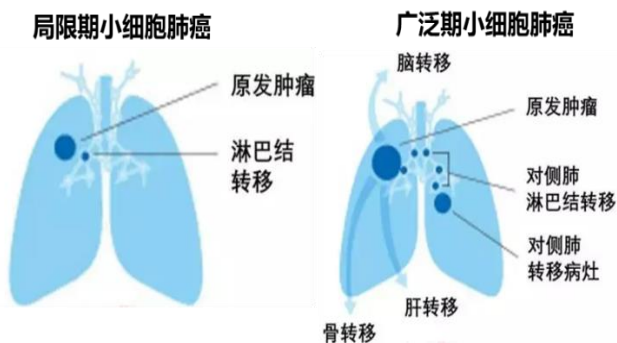


数据来源：全国癌症报告，吴证券研究所

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

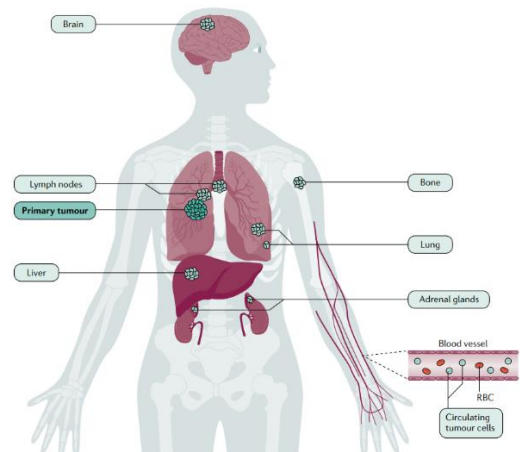
小细胞肺癌发病机制独特，相较非小细胞肺癌侵袭性及恶性程度更高，生存期很短，相比于非小细胞肺癌更难治。小细胞肺癌具有侵袭性高、易早期转移、预后差、对放化疗敏感，但极易出现耐药等特点，约 70% 的患者在诊断时为广泛期（ES），其余 30% 为局限期（LS）。对于未经治疗的患者，诊断后的中位总生存期（OS）约为 2~4 个月，广泛期 SCLC（ES-SCLC）患者的中位 OS 仅 6~12 个月。转移性强：10%-18% 的患者在首次就诊时出现脑转移且最终 40%-50% 的患者会出现脑转移；17%-34% 的患者出现肝转移；70% 概率会出现骨转移。

图88：小细胞肺癌发病特点



数据来源：Nature Review，东吴证券研究所

图89：小细胞肺癌常见转移部位



数据来源：Nature Review，东吴证券研究所

小细胞肺癌预后差：①发病部位：多为中心型肺癌，发生在段及以上支气管；②肿瘤特点：小细胞肺癌癌细胞较小，生长快速，且易通过淋巴细胞和血液转移到肝、脑器官；③预后水平：极差，5 年生存率平均为 7%。

非小细胞肺癌预后相对好：①发病部位：既有中心型肺癌，发生在段及以上支气管（鳞癌），也有周围型肺癌，发生在段支气管以下（腺癌）；②肿瘤特点：细胞更大，癌细胞生长及扩散速度较低；③预后水平：较好，5 年生存率约 27%。

5.2. SCLC 一线以放化疗和免疫疗法为主，二线后欠缺有效疗法

中国指南“免疫+化疗”模式用于 SCLC 一线治疗，而二/三线方案比较局限，目前指南中创新产品非常局限。当前获批的 PD1/PDL1 产品包括阿替利珠单抗（Roche）、度伐利尤单抗（AZ）、斯鲁利单抗（复宏汉霖）、阿得贝利单抗（恒瑞医药），其通常联合依托泊苷+铂类化疗用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。在二线及以上复发性 SCLC 治

疗领域，以芦比替定为代表的化疗药物在各指南中主要被列为备选标准治疗方案，优选标准治疗方案有 EP/EC 含铂化疗方案(CSCO&NCCN)、安罗替尼(CSCO)和拓扑替康(CSCO&ESMO); ADC 及双抗类药物暂未出现在各分型、阶段的指南推荐，局限期 SCLC 及二线及以上复发性小细胞肺癌暂无推荐等级较高的抗体类药物。

图90: 2023 年小细胞肺癌指南解析

<p>* 指南更新的非创新药治疗方案 ** 2022版CSCO指南中已有创新药治疗方案 *** 2023版CSCO指南中更新的新治疗方案和注释</p>  <p>小细胞肺癌 CSCO指南</p>	局限期 SCLC治疗	<ul style="list-style-type: none"> 可手术患者 <ul style="list-style-type: none"> T1-2, N0 【I级】 ①肺叶切除术+肺门、纵隔淋巴结清扫术(2A)②术后N0: EC/EP(辅助化疗)(2A)③术后N1: 化疗±纵隔淋巴结放疗(2A)④术后N2: 化疗±纵隔放疗(2A) 【II级】 PCI(3) 不适合/不愿意手术患者 <ul style="list-style-type: none"> T1-2, N0 【I级】 ①SBRT/SABR后化疗(2A)②化疗+同步/序贯放疗(1) 【II级】 CR/PR患者: PCI(3) 超过T1-2, N0, P50-2 【I级】 EP/EC+同步/序贯放疗(1) 【II级】 CR/PR患者: PCI(1) 超过T1-2, N0, P53-4 (非SCLC所致) 【I级】 EP/EC+放疗(2A) 【II级】 CR/PR患者: PCI(1) 超过T1-2, N0, P53-4 (非SCLC所致) 【I级】 最佳支持治疗 	
	广泛期 SCLC治疗	无局部症状且无脑转移	<ul style="list-style-type: none"> P50-2/3-4(由SCLC所致) 【I级】 ①斯鲁利单抗/阿得贝利单抗/阿替利珠单抗+EC四周后单抗维持治疗(优选, 1A)②度伐利尤单抗+EC/EP4周后单抗维持治疗(优选, 1A) 【II级】 ①依托铂苷+酒石酸②CR/PR患者: 胸部放疗/PCI(2A)③曲拉西利/G-CSF(2A) PS3-4(非SCLC所致) 最佳支持治疗
		有局部症状	<ul style="list-style-type: none"> 上腔静脉综合征 【I级】 ①临床症状严重: 放疗+化疗(2A)②临床症状较轻: 化疗+放疗(2A) 【II级】 CR/PR患者: PCI(2A) 脊髓压迫症 【I级】 EP/EC/PC方案化疗+局部姑息外照射放疗(2A) 骨转移 【I级】 EP/EC/PC/IC方案化疗+局部姑息外照射放疗(2A) ②有骨折高危患者可采取骨科固定
		伴脑转移	<ul style="list-style-type: none"> 无症状 【I级】 ①先阿替利珠单抗+EC后全脑放疗(1A)②先EP/EC/PC/IC后全脑放疗(2A) 【II级】 CR/PR患者: 胸部放疗(2A) 【III级】 先度伐利尤单抗+EP/EC后全脑放疗(1A) 有症状 【I级】 ①先全脑放疗后阿替利珠单抗+EC(1A)②先全脑放疗后EP/EC/PC/IC(2A) 【II级】 CR/PR患者: 胸部放疗(2A) 【III级】 先全脑放疗后度伐利尤单抗+EP/EC(1A)
	二线治疗	≤6个月复发	<ul style="list-style-type: none"> 【I级】 拓扑替康(1) 【II级】 伊立替康(2A)、紫杉醇(2A)、多西他赛(2A)、吉西他滨(2A)、口服依托泊苷(2A)、长春瑞滨(2A)、替莫唑胺(2A)、曲拉西利/G-CSF(2A) 【III级】 苯达莫司丁(2B)、卢比替丁(2A)
		>6个月复发	<ul style="list-style-type: none"> 【I级】 EP/EC 【II级】 卢比替丁(2A)
	三线及以上治疗	P5 0-2	<ul style="list-style-type: none"> 【I级】 安罗替尼(2A) 【II级】 纳武利尤单抗(2A)、帕姆利珠单抗(2A)
	复合型 SCLC治疗	局限期	<ul style="list-style-type: none"> 【I级】 参照纯SCLC 【II级】 参照纯SCLC 【III级】 ①病灶缩小: 多学科团队讨论, 临床判断可完全切除者, 可考虑手术治疗(3)②合并腺癌成分C-SCLC: 基因检测, 伴有驱动基因突变者, 可考虑靶向治疗(3)③治疗耐药后: 重复活检(3)④临床试验
		广泛期	<ul style="list-style-type: none"> 【I级】 参照纯SCLC 【II级】 参照纯SCLC 【III级】 ①病灶缩小: 多学科团队讨论, 临床判断可完全切除者, 可考虑手术治疗(3)②合并腺癌成分C-SCLC: 基因检测, 伴有驱动基因突变者, 可考虑靶向治疗(3)③治疗耐药后: 重复活检(3)④临床试验
	转化型 SCLC治疗	根据EGFR, TKI 治疗进展分层	<ul style="list-style-type: none"> 系统快速进展: 【II级】 标准SCLC化疗方案(3) 局部缓慢进展: 【III级】 标准SCLC化疗方案(3)/原EGFR-TKI+局部治疗(3) 系统缓慢进展: 【III级】 标准SCLC化疗方案(3)/原EGFR-TKI治疗(3)

数据来源: CSCO 小细胞肺癌诊疗指南 2023, 东吴证券研究所

PD1/PDL1 抑制剂目前获批的适应症都是一线治疗广泛期小细胞肺癌, 目前 NCCN、ESMO 和 CSCO 小细胞肺癌指南均未推荐 PD-1/PD-L1 抑制剂的跨线治疗, 总体一线 PFS 在 5~6 月, 生存期 OS 在 13~15 月。非头对头数据比较, 斯鲁利单抗和阿得贝利单抗治疗一线 SCLC 展现了优于阿替利珠单抗或度伐利尤单抗的数据。斯鲁利单抗 vs 阿得贝利单抗 vs 阿替利珠单抗 vs 度伐利尤单抗: mPFS (5.7m vs 5.8m vs 5.2m vs 5.1m), mOS (15.4m vs 15.3m vs 12.3m vs 13.0m)。

图91: PDL1/PD1 产品+化疗方案的核心临床试验结果分析

药物名称 作用机制	阿替利珠单抗 PDL1单抗	度伐利尤单抗 PDL1单抗	阿得贝利单抗 PDL1单抗	斯鲁利单抗 PD1单抗	帕博利珠单抗 PD1单抗	纳武利尤单抗 PD1单抗	特瑞普利单抗 PD1单抗	替雷利珠单抗 PD1单抗
研发公司	罗氏制药	AstraZeneca	恒瑞医药	复宏汉霖	Merck & Co.	Medarex(Bristol-Myers Squibb)	君实生物	百济神州
研究名称	NCT02763579 (IMpower133)	NCT03043872 (CASPIAN)	NCT03711305 (CAPSTONE-1)	NCT04063163 (ASTRUM-005)	NCT03066778 (KEYNOTE-604)	NCT02538666 (CheckMate 451)	NCT04012606 (EXTENTORCH)	NCT04005716 (RATIONALE-312)
用药方案 (实验组VS对照组)	阿替利珠单抗+EC VS 安慰剂+EC	度伐利尤单抗 +EC/EP VS EC/EP	阿得贝利单抗+EC VS 安慰剂+EC	斯鲁利单抗+EC VS 安慰剂+EC	帕博利珠单抗 +EC/EP VS 安慰剂 +EC/EP	纳武利尤单抗+伊匹木单抗 VS 纳武利尤单抗 VS 安慰 剂	特瑞普利单抗 +EC/EP VS 安慰 剂+EC/EP	替雷利珠单抗 +EC/EP VS 安慰 剂+EC/EP
入组人数	201 VS 202	268 VS 269	230 VS 232	389 VS 196	228 VA 225	279 VS 280 VS 275	223 VS 219	227 VS 230
临床分期	III期	III期	III期	III期	III期	III期	III期	III期
治疗线数	一线	一线	一线	一线	一线	二线及以上	一线	一线
脑转移, n(%)	8.5% VS 8.9%	10% VS 10%	2% VS 2%	12.9% VS 14.3%	14.5% VS 9.8%	39.4% VS 37.9% VS 39.6%	/	0.4% VS 1.7%
肝转移, n(%)	38.3% VS 35.6%	40% VS 39%	32% VS 32%	25.4% VS 26.0%	41.7% VS 40.9%	13.6% VS 16.4% VS 11.6%	/	28.2% VS 25.7%
ORR	60.2% VS 64.4%	68% VS 58%	70.4% VS 65.9%	80.2% VS 70.4%	70.6% VS 61.8%	9.1% VS 11.5% VS 4.2%	/	68.3% VS 61.7%
mPFS	5.2 Months VS 4.3 Months	5.1 Months VS 5.4 Months	5.8 Months VS 5.6 Months	5.7 Months VS 4.3 Months	4.5 Months VS 4.3 Months	1.7 Months VS 1.9 Months VS 1.4 Months	5.8 Months VS 5.6 Months	4.8 Months VS 4.3 Months
mOS	12.3 Months VS 10.3 Months	12.9 Months VS 10.5 Months	15.3 VS 12.8	15.4 Months VS 10.9 Months	10.8 Months VS 9.7 Months	9.2 Months VS 10.4 Months VS 9.6 Months	14.6 Months VS 13.3 Months	15.5 Months VS 13.5 Months
HR	0.7	0.71	0.72	0.63	0.8	0.84	0.798	0.75
≥3 TRAE	58.5% VS 57.6%	62.3% VS 62.8%	85.7% VS 85.0%	82.5% VS 80.1%	78.5% VS 77.1%	52.2% VS 11.5% VS 8.4%	/	85.5% VS 86.0%

数据来源：医药魔方，东吴证券研究所

二线及以后的小细胞肺癌缺乏治疗方案，当前创新靶点小分子、ADC、双抗等多种技术形式的创新产品正在加速开发。K 药及 O 药撤回二线后适应症，O 药三期临床 CheckMate-331 未达到总生存期主要终点，K 药与化疗联用方案对比化疗方案并未展现出显著获益。目前末线 SCLC 尚缺乏有效治疗方式，二线以卢比替丁、拓扑替康等化疗为主，三线标准治疗方案则是安罗替尼为主。当前，靶向 DLL3、B7H3 的多特异性抗体、CART 疗法、ADC 药物在治疗晚期 SCLC 末线患者展现了良好潜力。同时，以赛生药业 RRx-001 为代表的少数创新小分子也展现出很好的临床潜力，有望突破生物药的内卷，成为小细胞肺癌治疗黑马。

图92：二线及以后小细胞肺癌在研产品竞争格局

药物名称	企业	作用靶点	技术路径	适应症	治疗线数	临床阶段	试验编号	治疗方案	试验起止日期	主要终点
RRx-001	EpicentRx/赛生药业	CD47/Myc信号通路	小分子	SCLC	≥3L	III期	NCT05566041	RRx-001+顺铂+卡铂+依托铂苷	2022.08-	PFS, OS
西奥罗尼 (Chiauranib)	微芯生物	Aurora B/VEGFR/CSF1R靶点	小分子	Progressed or Relapsed SCLC	≥3L	III期	NCT04830813	单药	2021.03-	PFS, OS
曲拉西利	先声药业	CDK4/6	小分子	ES-SCLC	1L	III期	NCT04902885	曲拉西利+卡铂+依托铂苷/曲拉西利+托非替尼	2021.05-	Imax, Tmax, AUC, AEs, SAE, SN
PEN-866	Tarveda Therapeutics/赛生药业	HSP90/SN38	SMDC	Recurrent/Metastatic SCLC	≥2L	中国临床申请(2022.04)	NCT03221400	单药	2017.08-	ORR
戈沙妥珠单抗	AstraZeneca/Daiichi Sankyo	TROP2	ADC	ES-SCLC	≥2L	II期	NCT03964727	单药	2019.10-	ORR
SKB264	科伦博泰生物/Merck & Co.	TROP2	ADC	ES-SCLC	1L	I/II期	NCT04152499	单药	2020.02-	MTD, RDE, ORR
DAC-002	多禧生物	TROP2	AD	ES-SCLC	≥2L	I期	NCT04601285	单药	2020.10-2023.06	DLTs, AEs
HS-20093	嘉森药业/GSK	B7-H3	ADC	ES-SCLC	1L	II期	NCT06052423	单药	2023.11-	ORR
I-DXd	Merck & Co./Daiichi Sankyo	B7-H3	ADC	ES-SCLC	≥2L	II期	NCT05280470	单药	2022.06-	ORR
ABBV-011	艾伯维	SEZ6	ADC	Relapsed or Refractory SCLC	≥2L	I期	NCT03639194	单药/ABBV-011+布格利单抗	2018.10-	AE, MTD, DLTs, ECG
BL-B01D1	百利天恒/Bristol-Myers Squibb	EGFR/HER3	ADC	ES-SCLC	≥1L	II期	NCT05924841	单药	2023.11-	ORR, RP2D
塔拉莫单抗 (AMG757)	Amgen	CD3/DLL3	双抗	Relapsed-SCLC	≥2L	美国BLA(2023.12)	NCT05740566	单药	2023.05-	OS
BI-764532	勃林格殷格翰	CD3/DLL3	双抗	ES-SCLC	1L	III期	NCT06117774	单药	2024.01-	PFS
卡度尼利单抗	康方生物	CTLA4/PD1	双抗	ES-SCLC	1L	IV期	ChiCTR2300070963	单药/泰来凡替尼单抗+卡度尼利单抗	2023.04-	PFS, OS
达维苏米单抗	Systimmune	CTLA4/PD1	双抗	ES-SCLC	1L	II期	NCT05924841	单药/BL-B01D1+达维苏米单抗	2023.11-	ORR, RP2D
PM8002	普米斯/BioNTech	VEGF-A/PDL1	双抗	Advanced-SCLC	≥2L	II/III期	NCT05844150	PM8002+依托铂苷+铂类物质	2023.06-	ORR, OS
JS201	君实生物	TGF-β/PD1	双抗	ES-SCLC	≥2L	II期	NCT05879068	PM8002+紫杉醇	2022.05-	ORR, TRAE
HLX301	复宏汉霖	PDL1/TIGIT	双抗	ES-SCLC	≥2L	II期	NCT04951947	JS201+乐伐替尼	2021.06-	ORR
KN-026	石药集团/康宁杰瑞	HER2	双抗	ES-SCLC	1L	II期	CTR20221864	KN-026+KN-046	2022.08-	NA
IBI322	信达生物	CD47/PDL1	双抗	ES-SCLC	1L	II期	NCT05296603	IBI322+乐伐替尼	2023.10-	ORR
Reozalimab	信达生物/Eli Lilly	PDL1/PD1	双抗	ES-SCLC	≥1L	IIb期	CTR20202342	reozalimab+紫杉醇	2020.12-2023.01	AE, ORR
依沃西单抗	康方生物	VEGF-A/PD1	双抗	ES-SCLC	1L	I期	NCT05116007	依沃西单抗+依托铂苷+卡铂	2021.03-	AE, ORR
EMB-09	岸迈生物	PDL1/OX40	双抗	ES-SCLC	≥2L	I期	CTR20231647	单药	2023.06-	DLT, AE, MTD, SAE

数据来源：医药魔方数据库，东吴证券研究所

海外大药企 license in 规模初显，小细胞肺癌成为热点布局领域。2023年12月FDA对安进靶向CD3/DLL3的双抗AMG757晚期小细胞肺癌（SCLC）申请给予优先审评，打破晚期SCLC末线有效疗法欠缺的现状。与此同时，2023年海外其他大药企通过“License-in”方式布局SCLC，从而补齐肺癌适应症领域的管线缺口，转让方主要包括第一三共、翰森制药和金斯瑞生物科技子公司传奇生物。

图93：小细胞肺癌创新药交易情况

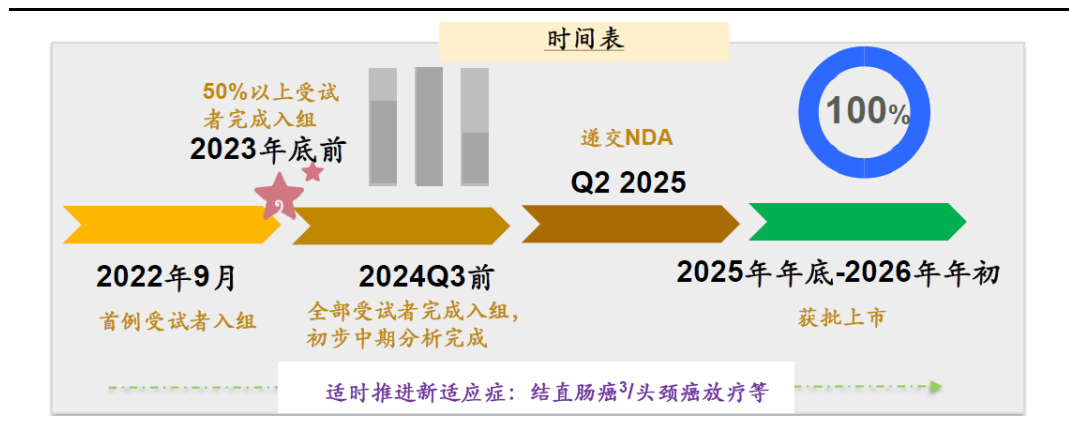
转让方	受让方	产品	靶点	技术类型	时间	首付款/亿美金	里程碑/亿美金
翰森制药	GSK	HS-20093	B7-H3	ADC	2023年12月	1.85	15.25
第一三共	默沙东	DS-7300	B7-H3	ADC	2023年10月	20	55
传奇生物	诺华	LB2102	DLL3	CAR-T	2023年11月	1	10.1
宜联生物	再鼎医药	YL212	DLL3	ADC	2023年4月	--	--

数据来源：公司公告，东吴证券研究所

5.3. RRx-001 进入 III 期临床，剑指小细胞肺癌铂类耐药难题

RRx-001 是 FIC 创新小分子，有望填补小细胞肺癌三线及以上治疗的未满足临床需求。RRx-001 是通过抑制原癌基因 MYC 表达，下调 CD47/SIRP α 的表达发挥抗肿瘤作用。目前，REPLATINUM 研究，即“RRx-001 与含铂类二联疗法序贯给药或含铂类二联疗法单独给药作为小细胞肺癌三线或后续治疗的一项对照、开放、国际随机化 III 期研究”，正在有序开展。预计于 2024 年底完成入组，2025 年提交上市申请。

图94：RRx-001 研发时间表

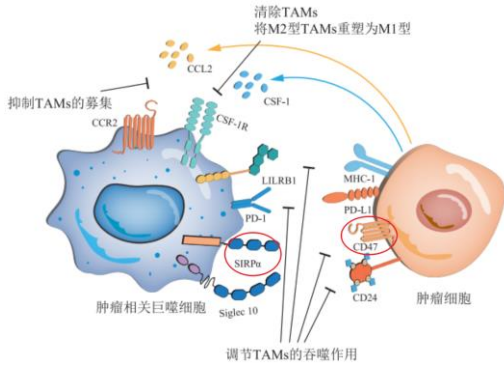


数据来源：公司推介材料，东吴证券研究所

肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）是肿瘤微环境（TME）中最为丰富的免疫细胞，与肿瘤的发生发展，尤其是免疫逃逸密切相关。PD1、CTLA4、TIGIT 等免疫检查点围绕如何恢复 T 淋巴细胞功能或如何提高获得性免疫系统的功能进行研究。然而，大部分实体瘤微环境中浸润的 T 细胞较少，导致患者免疫治疗不敏感。事实上在整个肿瘤浸润区域，肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）才是肿瘤微环境（TME）中最为丰富的免疫细胞，约占肿

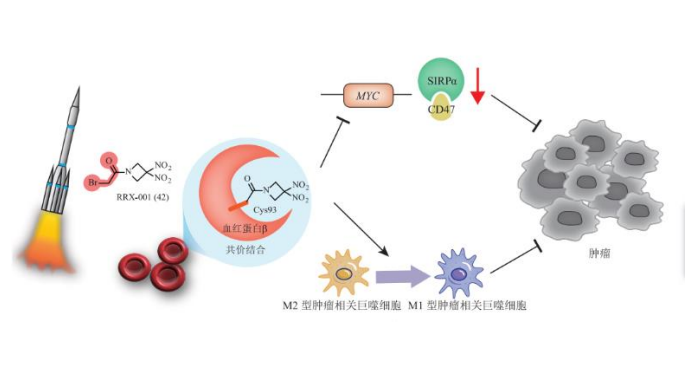
瘤间质免疫细胞总数的 50%以上，与肿瘤的发生发展，尤其是免疫逃逸密切相关。相关抗体的研发已经取得了重大进展，但抗体治疗存在价格高、不良反应大、无法口服等缺点，这就给靶向调控 TAMs 的小分子药物的开发提出了迫切的需求。

图95: 信号通路在调控 TAMs 功能



数据来源:《药学进展》期刊, 东吴证券研究所

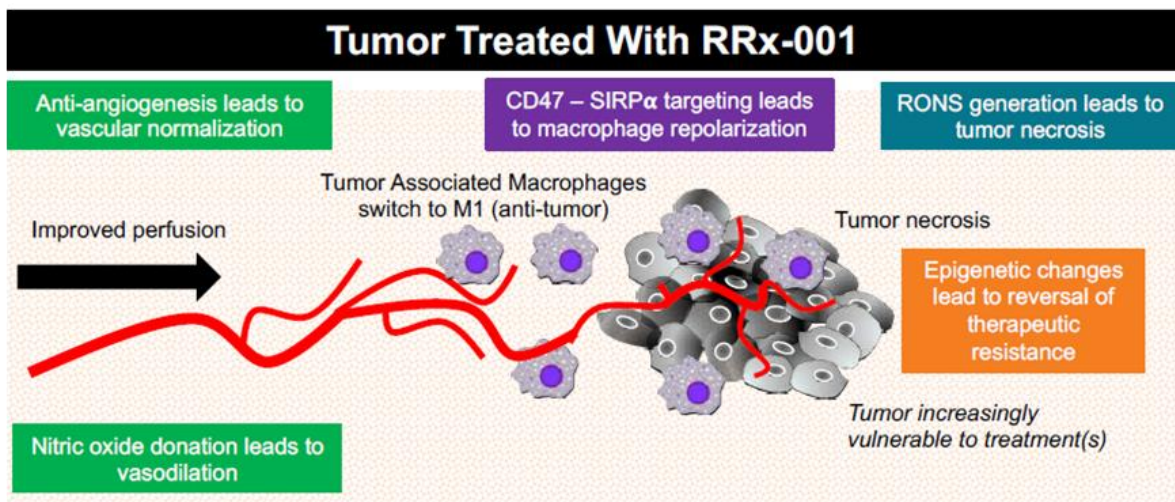
图96: RRX-001 的起源及作用机制



数据来源:《药学进展》期刊, 东吴证券研究所

RRx-001 下调 CD47/SIRPα 的表达发挥抗肿瘤作用。 CD47 的小分子抑制剂的主要作用机制可分为：直接阻断 CD47 与 SIRPα 结合；在转录和翻译水平抑制 CD47 表达；在翻译后修饰水平影响 CD47 与 SIRPα 的结合。目前唯一进入临床试验阶段的是在转录和翻译水平抑制 CD47 表达小分子抑制剂 RRx-001。RRx-001 可通过其结构中的 α 溴代酮作为亲电共价弹头与血红蛋白 β 的 Cys93 残基共价结合，随血液循环进入肿瘤微环境，然后被 TAMs 吞噬。作用机制研究发现，RRx-001 是通过抑制原癌基因 MYC 表达，下调 CD47/SIRPα 的表达发挥抗肿瘤作用。

图97: RRx-001 是一种新型抗癌药，具有多种作用机制

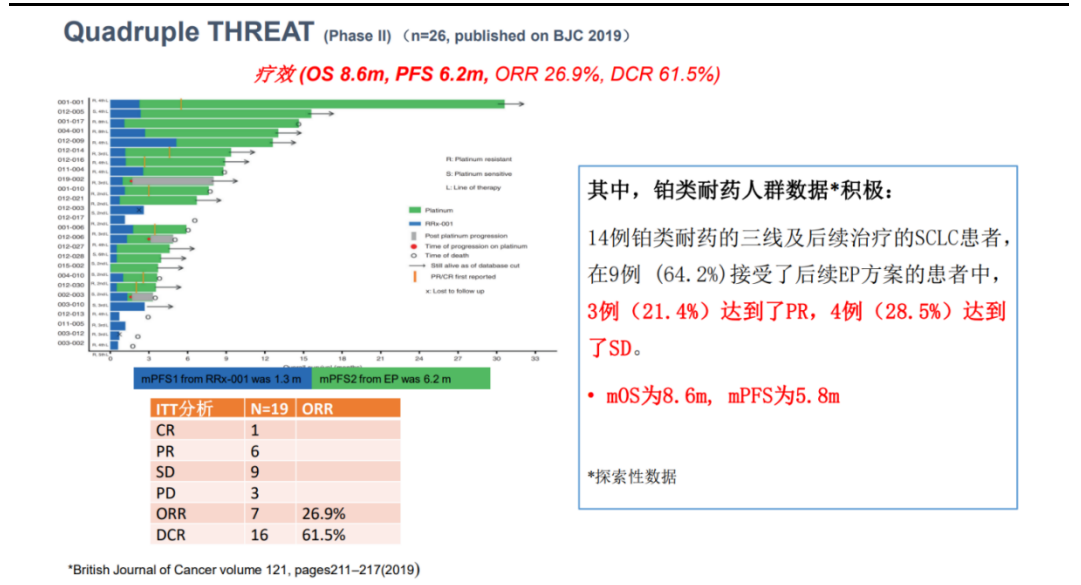


数据来源: 公司官网, 东吴证券研究所

根据一项发表在 British Journal of Cancer 的临床 II 期研究数据，在含铂双药经治的 SCLC 患者中（其中 73.1% 为一线铂类耐药、中位治疗线数为 2），RRx-001 试验组的中位总生存期（mOS）达到 8.6 个月，中位无进展生存期（mPFS）为 6.4 个月，并可明显

降低铂类药物骨髓毒性发生率。既往观察显示，RRx-001 最常见的治疗不良事件，包括输注部位反应（23%）、食欲下降（15.3%）和头痛（11.5%），均与药物无关。

图98: RRx-001 数据表现优异



数据来源： British Journal of Cancer， 东吴证券研究所

RRx-001 在美国的首次人体试验（N=25，晚期实体瘤患者）中，未观察到剂量限制性毒性（DLT），未达到最大耐受剂量（MTD），毒性仅限于≤3级，显示与剂量无关。尽管同样靶向 CD47，但作为小分子药物的 RRx-001，在临床上并未观察到 CD47 抗体通常遇到的安全性挑战。2017年，Tioma 因为严重的副作用终止一项 CD47 单抗 Ti-061 实体瘤试验研究。2018年，Celgene 的 CD47 单抗 CC-90002 也受安全性影响，导致 I 期临床折戟。

针对晚期 SCLC 末线疗法，CD3/DLL3 双抗、B7-H3 ADC 等临床进度最快，RRx-001 展现出比 ADC 及双抗更有竞争力的数据。当前指南中标准疗法卢比替定、安罗替尼等无进展生存期为 4-5 个月，创新疗法，第一三共的 I-DXD（B7H3 ADC）mPFS 为 5.6 个月，吉利德的戈沙妥珠单抗（TROP2 ADC）mPFS 为 3.7 月，塔拉妥单抗（CD3/DLL3 双抗）mPFS 为 4.9 个月。RRx-001 实现了 6.4 个月的无进展生存期，展现了优于前者的疗效，未来单药或联合疗法向一线及辅助/新辅助阶段拓展均有潜在的临床价值。

图99: 末线创新药产品的临床数据对比分析

药物名称	RRx-001	I-DXd	HS-20093	戈沙妥珠单抗	塔拉妥单抗	BI-764532	AMG-119	芦比替定	安罗替尼
作用机制	CD47/MYC ADC	B7-H3 ADC	B7-H3 ADC	TROP2 ADC	CD3/DLL3双抗	CD3/DLL3双抗	DLL3 CART	小分子	小分子
研发公司	EpicentrX/赛生药业	Merck & Co./Daiichi Sankyo	瀚森制药	AstraZeneca/Daiichi Sankyo	Amgen	勃林格殷格翰	Amgen	绿叶制药	正大天晴/Advenchen Laboratories
研究名称(临床编号)	NCT02489903 (QUADRUPLE THREAT)	IDEate-01	NCT05276609 (ARTEMIS-001)	NCT01631552	NCT05060016	NCT04429087	NCT03392064	NCT02566993 (ATLANTIS)	NCT05001971
临床分期(时间)	II期	I/II期	I期	I/II期	II期	I期	I期	III期	II期
治疗线数	二线及以上,73.1%对一线化疗耐受	二线及以上	二线及以上,平均3.2线	二线及以上	二线及以上	二线及以上	二线及以上	二线及以上	二线及以上
用药方案	RRx-001 4mg静脉注射10-30分钟,每周1次,共3周 病情进展,单轮3周,视反应 RRx-001 0.5 mg-2 mg+第1,3天依托昔单抗80-100 mg/m2+第1天顺铂60-80 mg/m2或卡铂第1天AUC 5-6,最多6轮	I-DXd 4.8mg-16mg/KG	1.0-16.0mg/kg Q3W	在每21天为一轮治疗的第1、8天0 or 10 mg/kg戈沙妥珠单抗	塔拉妥单抗 10 mg 或 100 mg Q2W	Regimen A: RA: fixed iv dose q3w RB1: fixed iv dose qw RB2: step-in doses followed by a fixed dose	至少1次AMG-119静脉注射3×105 cells/kg VS 至少1次AMG-119静脉注射1×106 cells/kg	芦比替定+多柔比星 VS 拓扑替康+环磷酰胺/长春新碱/多柔比星	安罗替尼(10mg qd po d1-14, 21 days per cycle)+派安普利单抗(200mg ivgtt d1)
ECOG PS	0-2级, 77%为1级31%	/	/	/	/	ECOG PS 0或1级, 26% 0级	0-1	≤2	66% 0或1
脑转移	/	9.10%	/	/	/	/	/	/	/
入组人数	26	21	9	53	100 VS 88	107	3 VS 2	307 VS 306	21
ORR	26.9%	52.4%	77.80%	14%	40.0% VS 31.8%	26%	/	31.6% VS 29.7%	33%
CR	3.8%	4.8%	/	/	1.0% VS 8.0%	/	/	6%	/
DOR	/	5.9 Months	/	4.0 Months	未达到试验终点	/	/	5.7 Months VS 3.8 Months	8 Months
mPFS	6.4 Months	5.6 Months	/	3.7 Months	4.9 Months VS 3.9 Months	/	3.7 Months	4.0 Months VS 4.0 Months	5.934 Months
mOS	8.6 Months	12.2 Months	/	7.0 Months	14.3 Months VS 未达到试验终点	/	7.4 Months	8.6 Months VS 7.6 Months	/
AEs	15.4% (TEAE≥3)	36.4% (TEAE≥3)	/	/	0.8% VS 5.7% (TEAE≥3)	27% (TRAE≥3)	20% (TRAE≥3)	41.58% VS 48.79% (SAEs)	21% (TRAE≥3)

数据来源: ESMO, ASCO, 东吴证券研究所

除小细胞肺癌外, RRx-001 对结直肠癌、脑癌和非小细胞肺癌等癌症具有较好的治疗效果, RRx-001 目前在全球范围内正在进行数十项临床试验, 有望成为泛肿瘤治疗药物。在近期针对晚期结直肠癌患者的 ROCKET 临床试验中与伊立替康联合, 收获了可喜的治疗数据。共 34 例曾接受过三/四线含有伊立替康的 FOLFIRI 方案(伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)治疗的晚期结直肠癌患者被纳入研究, 接受 RRx-001+伊立替康联合治疗的患者中位总生存期达 8.6 个月, 而对照组患者仅为 4.7 个月, 有望成为晚期结直肠癌三线及以上患者的全新治疗选择。

图100: RRx-001 目前在全球范围内正在进行数十项临床试验

Completed Studies	Tumor type / regimen	Responses
ROCKET Phase 2	3L+ Colorectal cancer	Randomized trial VS regorafenib: mPFS: 6.1m VS 1.7m; mOS: 8.6m VS 4.7m Good safety profile
BRAINSTORM Phase 1/2	Brain metastases	Increased response rates compared to standard of care
G-FORCE-1 Phase 1	Glioblastoma multiforme (GBM)	Doubling of PFS and OS over SOC in a phase 1 study. mPFS 13.0 months mOS 21.9 months
PRIMETIME Phase 1	RRx-001 plus anti-PD1 in all tumor types	Increased disease control rates with no added toxicity
QUADRUPLE THREAT Phase 2	1) SCLC 2) NSCLC EGFR+ 3) Ovarian cancer 4) Neuroendocrine (high grade)	Increased survival and response rates in all four tumor types -> most promising was SCLC mPFS: 6.4 months mOS: 8.6 months
PREVLAR Phase 2	Severe oral mucositis (SOM) in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation	All RRx-001 arms numerically outperformed SOC on the pre-specified efficacy measures Duration and severity of SOM and dysphagia was reduced Time to onset of SOM: 38D VS 22D mDuration: 1D VS 17D Incidence of grade 4 mucositis: 0 VS 30%

Posted on 2022 ASCO

数据来源: 公司推介资料, 东吴证券研究所

6. 盈利预测与投资评级

6.1. 盈利预测

我们预计 2023-2025 年，公司产品营业收入分别为 31.6 亿、37.0 亿、43.7 亿，增速分别为 15%、17%、18%。

已上市产品维持稳健增长：我们预计 2023-2025 年，公司已上市产品销售收入分别为 31.6 亿、36.7 亿、42.2 亿，增速分别为 14.8%、16.3%、15.0%。其中日达仙贡献主要收入，预计收入为 25.58 亿、29.93 亿、34.72 亿；授权引进产品中那西妥正在加速放量，推广产品维持稳定的收入规模。

创新药产品将于 2025 年开始放量，增厚公司整体收入：特拉万星、艾拉司群和 Vaborem 将于 2024 年-2025 年逐步商业化，我们预计 2023-2025 年，公司创新药管线销售收入分别为 0 亿、0.28 亿、1.51 亿（引进产品，考虑分成后的收入），创新药的快速放量有望推动公司业绩高增长。

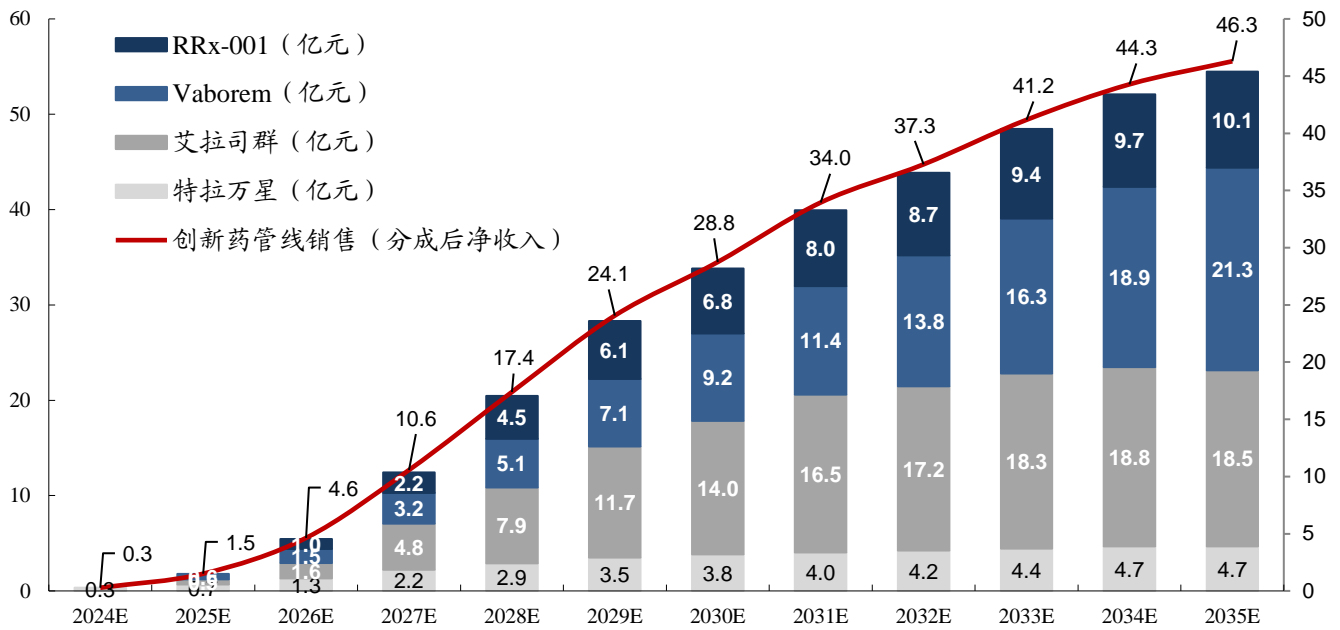
图101: 赛生药业销售收入预测

年份	2022A	2023E	2024E	2025E	2026E
已上市产品	27.5	31.6	36.7	42.2	48.1
YoY		14.8%	16.3%	15.0%	13.9%
日达仙 (亿元)	21.68	25.58	29.93	34.72	39.93
YoY		18%	17%	16%	15%
授权引进产品 (亿元)	2.23	2.30	2.99	3.58	4.12
YoY		3%	30%	20%	15%
推广产品 (亿元)	3.59	3.70	3.81	3.92	4.04
YoY		3%	3%	3%	3%
创新药管线销售 (分成15%)			0.28	1.51	4.63
YoY				438%	207%
特拉万星 (亿元)			0.33	0.69	1.32
YoY				110%	90%
艾拉司群 (亿元)				0.52	1.63
YoY					216%
Vaborem (亿元)				0.57	1.46
YoY					159%
RRx-001 (亿元)					1.04
YoY					
赛生药业总销售	27.50	31.58	37.01	43.73	52.72
		15%	17%	18%	21%

数据来源：东吴证券研究所预测，东吴证券研究所

随着赛生药业创新药产品的陆续上市，我们预计到 2035 年公司可实现 46 亿元的峰值销售（考虑管线收入的对外分成）。其中艾拉司群销售峰值约为 20 亿（仅 2L+/ESR1 突变），Vaborem 销售峰值约为 20 亿，RRx-001 约为 10 亿，特拉万星约为 5 亿。

图102: 创新药管线峰值销售预测（单位：亿元）



数据来源：东吴证券研究所预测，注：左轴代表单产品销售额；右轴代表管线总销售额，东吴证券研究所，

6.2. 投资评级

我们采用基于归母净利润的 PE 估值法计算赛生药业的价值。我们预计 2023、2024 及 2025 年实现归母净利润分别为 10.14 亿、11.87 亿及 13.75 亿元，当前市值对应 2023-2025 年 PE 为 7/6/5 倍。通过对收入结构、管线、销售团队和增长前景的综合考量，我们选取翰森制药、康哲药业、石药集团等国内药企作为赛生药业的可比公司。由于 1) 创新药管线即将进入到商业化阶段，增长动力强劲；2) 业绩增长稳健，保持较高增速；3) BD、并购是公司长期战略，成长性较高。4) 积极分红和回购，估值修复有空间。首次覆盖，给予“买入”评级。

表2：可比公司估值

证券代码	公司	股价 (港元)	归母净利润 (亿元)			P/E (倍)			市值 (亿元)
			2023E	2024E	2025E	2023E	2024E	2025E	
3692.HK	翰森制药	11.9	27.24	31.27	35.39	23	20	18	640
1093.HK	石药集团	5.8	62.44	69.51	76.86	10	9	8	631
0867.HK	康哲药业	11.3	33.45	35.86	40.22	8	7	6	251
	平均值					14	12	10	
6600.HK	赛生药业	11.4	10.14	11.87	13.75	7	6	5	65

数据来源：wind，东吴证券研究所（采用 2024 年 2 月 1 日收盘数据，可比公司盈利预测均采用 wind 一致预测，港元兑人民币汇率为 0.9088）

7. 风险提示

新药研发及审批进展不及预期：公司多款创新药及新适应症研发处于临床 II/III 期

阶段。而产品未来收入的增长主要来源于新产品和新适应症的获批，若临床试验或后续结果不及预期，公司将面临收入不及预期等风险。

合作、授权等合作风险：赛生药业与多家药企存在合作关系，存在解约风险。

药品的销售不及预期风险、价格降幅超预期的风险及市场格局竞争加剧的风险

政策影响对产品价格的不确定性：考虑到医保谈判落地的影响，数量变化可能无法弥补价格降低带来的影响。

核心技术人员、高管流失风险：维持核心技术人员队伍和高管团队的稳定是公司管理和研发的关键，核心技术人员的粘性体现出了公司治理和管理的核心竞争力，考虑到未来创新药企的竞争加剧，基于核心技术人员的抢夺将成为公司未来发展的挑战之一，核心技术人员的流失也将成为公司面临的核心风险之一。

赛生药业三大财务预测表

资产负债表 (百万元)					利润表 (百万元)				
	2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E
流动资产	3,600.49	4,747.97	6,096.40	7,678.47	营业总收入	2,754.19	3,158.00	3,701.00	4,373.00
现金及现金等价物	1,671.83	2,959.72	4,032.97	5,285.92	营业成本	679.20	800.00	950.00	1,080.00
应收账款及票据	780.96	789.50	925.25	1,093.25	销售费用	627.75	757.92	962.26	1,180.71
存货	140.56	164.44	195.28	222.00	管理费用	225.00	284.22	333.09	437.30
其他流动资产	1,007.14	834.30	942.90	1,077.30	研发费用	123.86	252.64	277.58	306.11
非流动资产	719.92	662.89	611.52	565.28	其他费用	0.00	31.58	0.00	21.87
固定资产	9.80	8.82	7.93	7.14	经营利润	1,098.38	1,031.64	1,178.08	1,347.02
商誉及无形资产	561.07	504.96	454.47	409.02	利息收入	36.07	50.15	88.79	120.99
长期投资	0.00	0.00	0.00	0.00	利息支出	46.59	0.00	0.00	0.00
其他长期投资	143.10	143.10	143.10	143.10	其他收益	(147.77)	38.75	44.18	50.90
其他非流动资产	5.95	6.01	6.01	6.01	利润总额	940.08	1,120.55	1,311.05	1,518.91
资产总计	4,320.41	5,410.86	6,707.92	8,243.74	所得税	84.73	106.45	124.55	144.30
流动负债	891.43	946.19	1,030.95	1,166.37	净利润	855.36	1,014.09	1,186.50	1,374.61
短期借款	417.88	417.88	417.88	417.88	少数股东损益	0.00	0.00	0.00	0.00
应付账款及票据	102.72	117.78	131.94	180.00	归属母公司净利润	855.36	1,014.09	1,186.50	1,374.61
其他	370.84	410.54	481.13	568.49	EBIT	950.60	1,070.39	1,222.26	1,397.92
非流动负债	436.81	432.61	432.61	432.61	EBITDA	1,069.50	1,127.48	1,273.63	1,444.16
长期借款	414.68	414.68	414.68	414.68	Non-GAAP				
其他	22.13	17.92	17.92	17.92					
负债合计	1,328.24	1,378.80	1,463.56	1,598.97					
股本	0.24	0.24	0.24	0.24	主要财务比率	2022A	2023E	2024E	2025E
少数股东权益	0.00	0.00	0.00	0.00	每股收益(元)	1.36	1.62	1.89	2.19
归属母公司股东权益	2,992.16	4,032.06	5,244.36	6,644.77	每股净资产(元)	4.31	6.43	8.36	10.60
负债和股东权益	4,320.41	5,410.86	6,707.92	8,243.74	发行在外股份(百万股)	626.97	626.97	626.97	626.97
					ROIC(%)	23.74	22.30	20.22	18.67
					ROE(%)	28.59	25.15	22.62	20.69
					毛利率(%)	75.30	74.67	74.33	75.30
					销售净利率(%)	31.11	32.11	32.06	31.43
					资产负债率(%)	30.74	25.48	21.82	19.40
					收入增长率(%)	7.83	14.66	17.19	18.16
					净利润增长率(%)	(7.37)	18.56	17.00	15.85
					P/E	8.39	7.07	6.05	5.22
					P/B	2.66	1.78	1.37	1.08
					EV/EBITDA	4.60	4.47	3.12	1.88

数据来源:Wind,东吴证券研究所,全文如无特殊注明,相关数据的货币单位均为人民币,港元汇率为2024年1月31日的0.9088,预测均为东吴证券研究所预测。

免责声明

东吴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。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司(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。在任何情况下,本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议,本公司及作者不对任何人因使用本报告中的内容所导致的任何后果负任何责任。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

在法律许可的情况下,东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易,还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险,投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息,本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性,也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更,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。

本报告的版权归本公司所有,未经书面许可,任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。经授权刊载、转发本报告或者摘要的,应当注明出处为东吴证券研究所,并注明本报告发布人和发布日期,提示使用本报告的风险,且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的,应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

东吴证券投资评级标准

投资评级基于分析师对报告发布日后 6 至 12 个月内行业或公司回报潜力相对基准表现的预期(A 股市场基准为沪深 300 指数,香港市场基准为恒生指数,美国市场基准为标普 500 指数,新三板基准指数为三板成指(针对协议转让标的)或三板做市指数(针对做市转让标的),北交所基准指数为北证 50 指数),具体如下:

公司投资评级:

- 买入: 预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准在 15%以上;
- 增持: 预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准介于 5%与 15%之间;
- 中性: 预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准介于-5%与 5%之间;
- 减持: 预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准介于-15%与-5%之间;
- 卖出: 预期未来 6 个月个股涨跌幅相对基准在-15%以下。

行业投资评级:

- 增持: 预期未来 6 个月内,行业指数相对强于基准 5%以上;
- 中性: 预期未来 6 个月内,行业指数相对基准-5%与 5%;
- 减持: 预期未来 6 个月内,行业指数相对弱于基准 5%以上。

我们在此提醒您,不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系,表示投资的相对比重建议。投资者买入或者卖出证券的决定应当充分考虑自身特定状况,如具体投资目的、财务状况以及特定需求等,并完整理解和使用本报告内容,不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街 5 号
邮政编码: 215021
传真: (0512) 62938527
公司网址: <http://www.dwzq.com.cn>