

乳腺癌治疗药物发展报告

Insight / Dec 2022



乳腺癌取代肺癌，成全球第一大癌症

2020 年 WHO 国际癌症研究机构发布数据显示，2020 年女性乳腺癌首次超过肺癌诊断人数，成为「全球第一大癌症」。中国乳腺癌的病例及死亡病例将持续增加。乳腺癌分型：HR+/HER2-、HER2+（HR+/HR-）及 TNBC（三阴性乳腺癌），人群占比分别为：70%、15-20% 和 15%。乳腺癌市场规模巨大，且乳腺癌新药获批数量多（1991-2021，FDA 批准 24 种针对的乳腺癌的药物）。



乳腺癌的治疗药物可分为 4 类：化疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗

随着分子分型诊疗模式的建立及治疗药物的更新迭代，乳腺癌诊疗水平逐年提高，5 年生存率已高达 90%。乳腺癌的全身治疗已初步形成包括化疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗在内的成熟体系。1991-2021 年间，FDA 批准了 24 种新的乳腺癌治疗药物（包括 18 种小分子、3 种单克隆抗体和 3 种 ADC），超过了任何其他类型的实体瘤。化疗药及内分泌药物在 2010 年之前占主导地位，2010 年后靶向药物占新批准的乳腺癌药物的大多数。



乳腺癌 PROTAC 研发

PROTAC 技术（proteolysis targeting chimera）是新兴的小分子新药研发利器之一，截至 2022 年，全球已有逾 20 款 PROTAC 药物陆续进入了临床阶段。PROTAC 在乳腺癌领域探索较多，包括 ER 靶点、HER2 及 CDK 等。其中标志性的 ARV471（乳腺癌适应症）目前完成 II 临床试验，已公示 III 期临床。另外冰洲石生物也有一款 PROTAC 药物 AC682 进入临床 I 期。

CONTENT

1. 背景介绍
2. 乳腺癌常规治疗药物
3. 乳腺癌 PROTAC 研发

01

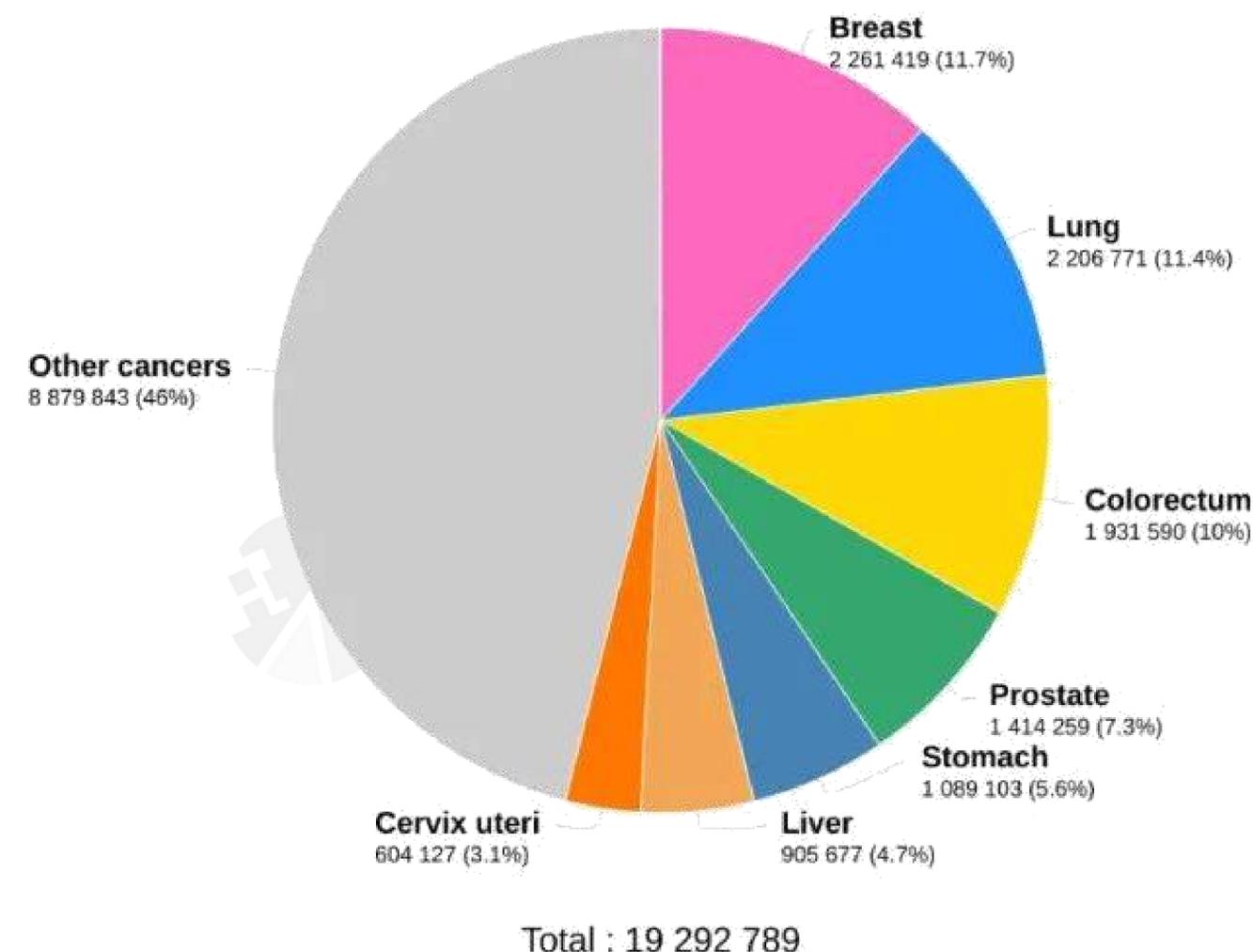
背景介绍

1.1 乳腺癌取代肺癌，成全球第一大癌症

2020 年世界卫生组织国际癌症研究机构 (IARC) 发布的全球癌症数据表明 2020 年女性乳腺癌成为全球最常见的癌症类型：约 226 万女性被诊断为乳腺癌 (约有 68.5 万人死于乳腺癌)，首次超过肺癌诊断人数 221 万，成为「全球第一大癌症」。其他几个新增较多的是结直肠癌 193 万，前列腺癌 141 万，胃癌 109 万，肝癌 91 万，宫颈癌 60 万。

2020 年世界范围内新发病例

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages



2020 年 36 种癌新发及死亡病例 (篇幅有限仅展示了前 10 种癌症)

New Cases and Deaths for 36 Cancers and All Cancers Combined in 2020

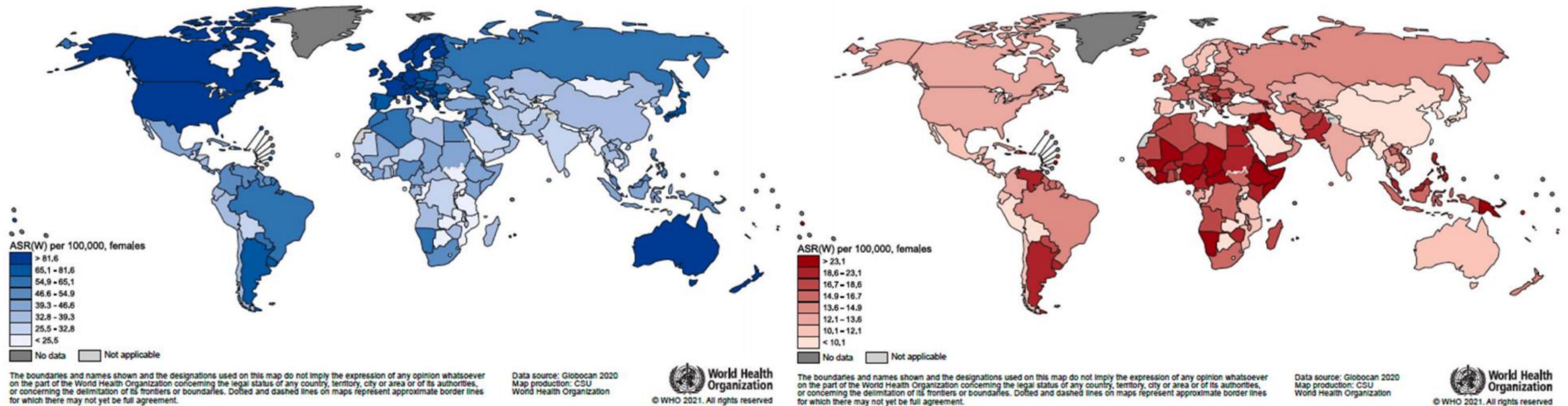
Cancer site	No. Of new cases (% of all sites)	No. Of new deaths (% of all sites)
Female breast	2,261,419 (11.7)	684,996 (6.9)
Lung	2,206,771 (11.4)	1,796,144 (18)
Prostate	1,414,259 (7.3)	375,304 (3.8)
Nonmelanoma of skin	1,198,073 (6.2)	63,731 (0.6)
Colon	1,148,515 (6)	576,858 (5.8)
Stomach	1,089,103 (5.6)	768,793 (7.7)
Liver	905,677 (4.7)	830,180 (8.3)
Rectum	732,210 (3.8)	339,022 (3.4)
Cervix uteri	604,127 (3.1)	341,831 (3.4)
Esophagus	604,100 (3.1)	544,076 (5.5)
.....
All sites	19,292,789	9,958,133

1.1 乳腺癌取代肺癌，成全球第一大癌症

全球 2020 年女性乳腺癌年龄标准化发病率情况。可以看出在发病率和死亡率存在着很大的地理差异。在全球范围内，发病率变化 23 倍（从不丹每 10 万人 5.0 人到比利时每 10 万人 113.2 人），死亡率变化 16 倍（从不丹每 10 万人 2.6 人到巴巴多斯每 10 万人 42.2 人）。

乳腺癌年龄标化发病率情况（左蓝色图）以及死亡率情况（右红色图）

Age-standardized breast cancer incidence (top, blue) and mortality (bottom, red) rates per 100,000 females. Breast cancer cases and deaths by country



1.1 乳腺癌取代肺癌，成全球第一大癌症

在 2022 年一项新的研究中，WHO 国际癌症研究机构（IARC）和合作机构的研究人员提供了 2020 年乳腺癌负担的全球概览，并估计了该疾病在 2040 年将产生的影响。作者预测，到 2040 年，乳腺癌负担将增加到每年 300 多万例新病例（增长超 40%），每年 100 多万例死亡（增长超 50%）。

预估从 2020 年到 2040 年发病率（左图）和死亡率（右图）的变化

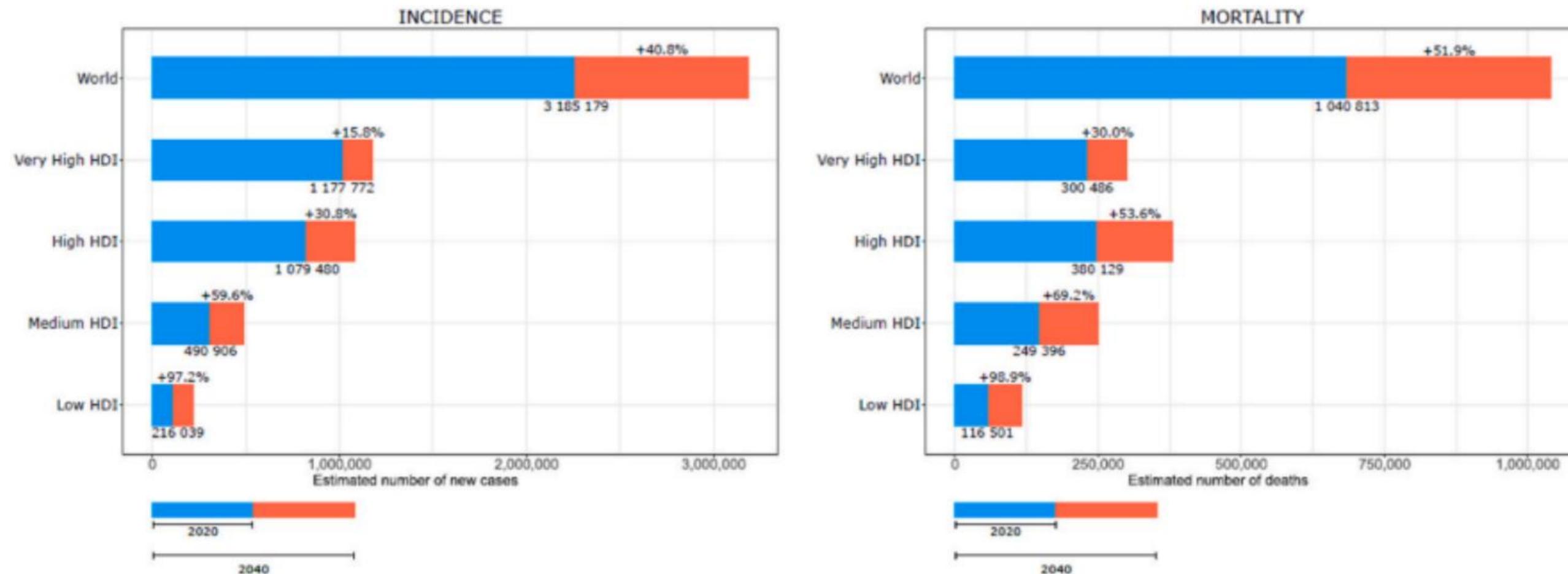
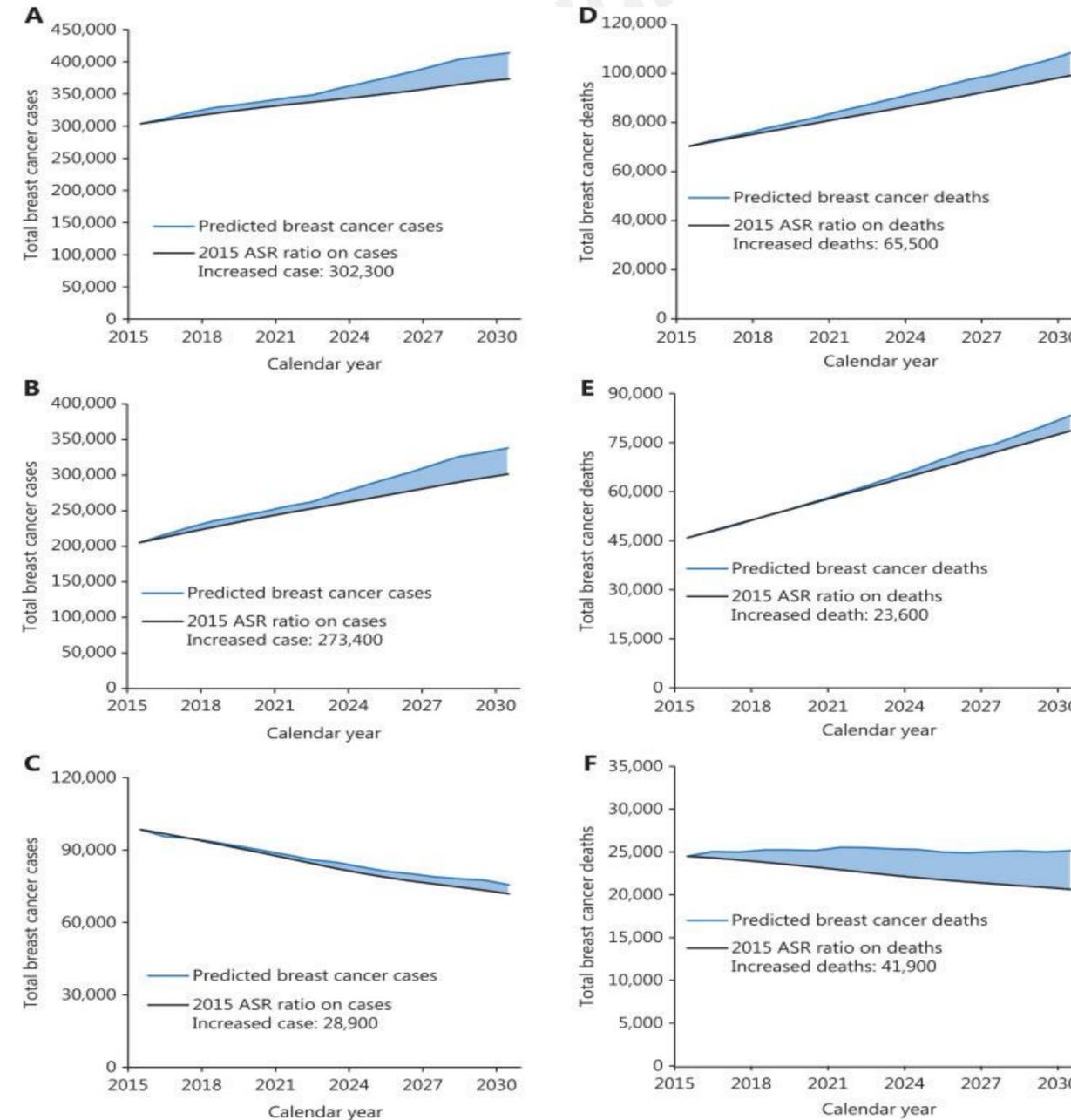
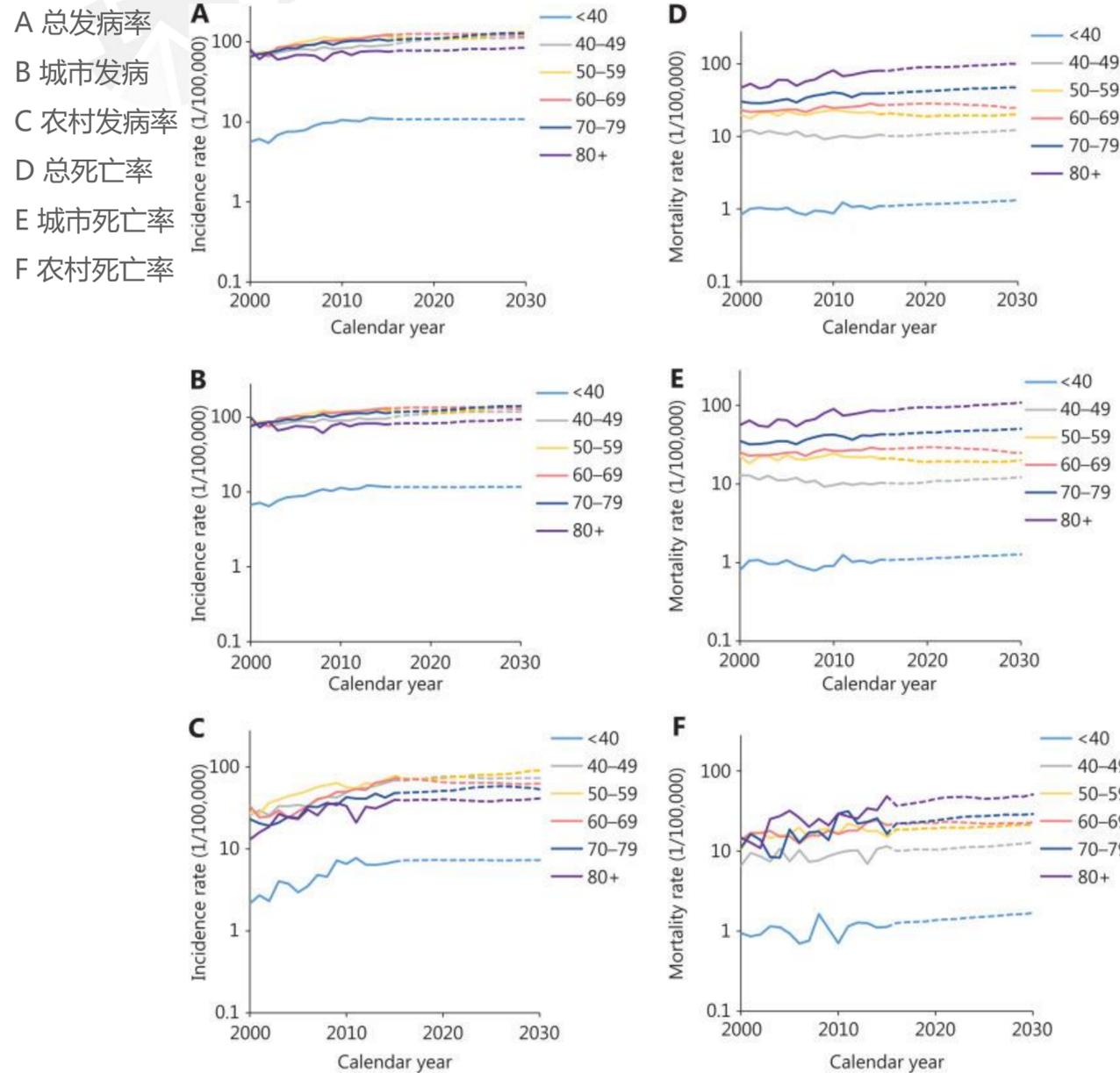


Fig. 4. Estimated number of breast cancer cases and deaths from 2020 to 2040, by level of Human Development Index (HDI).

1.2 中国乳腺癌的病例及死亡病例将持续增加

2000-2015 年中国不同年龄段发病率和死亡率的发展趋势以及 2016 年至 2030 年的预测

2015 年至 2030 年，中国乳腺癌病例和死亡病例总数变化情况



A 病例总数
 B 城市病例
 C 农村病例
 D 总死亡人数
 E 城市死亡人数
 F 农村死亡人数

蓝线代表2015年至2030年预测的癌症病例或死亡；黑线表示通过应用2015年特定年龄的发病率或死亡率估计的乳腺癌总病例或死亡人数。

来源: Breast cancer incidence and mortality in women in China: temporal trends and projections to 2030 (2021)

1.3 乳腺癌的分型、人群占比、预后

乳腺癌分型：HR+/HER2-、HER2+ (HR+/HR-) 及 TNBC (三阴性乳腺癌)，人群占比分别为：70%、15-20% 和 15%。

• HR+/HER2-型最普遍 (人群占比 70%)

I期五年生存率达 99%，转移后的中位总体生存期 (mOS) 是 4-5 年。早期采用内分泌治疗、化疗；晚期采用 AI+CDK4/6 抑制剂 (mPFS: 2 年)

• HER2+ (HR+/HR-) 型 (人群占比 15-20%)

早期采用化疗+ HER2 靶向药，晚期可采用紫杉醇+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗 (mPFS: 18.5 月)。

HER2+/HR+ 患者，早期可采用内分泌治疗，晚期可采用内分泌疗法联合 HER2 靶向药 (mPFS: 9.6 月)

• TNBC 型最凶险 (人群占比 15%)

I 期五年生存率可达 85%，但转移后 mOS 仅 1 年左右。且对内分泌治疗无效，对 HER2 靶向药也无效，选择有限，因此缺少靶向药、预后极差的晚期

TNBC，亟需更好的药物出现。

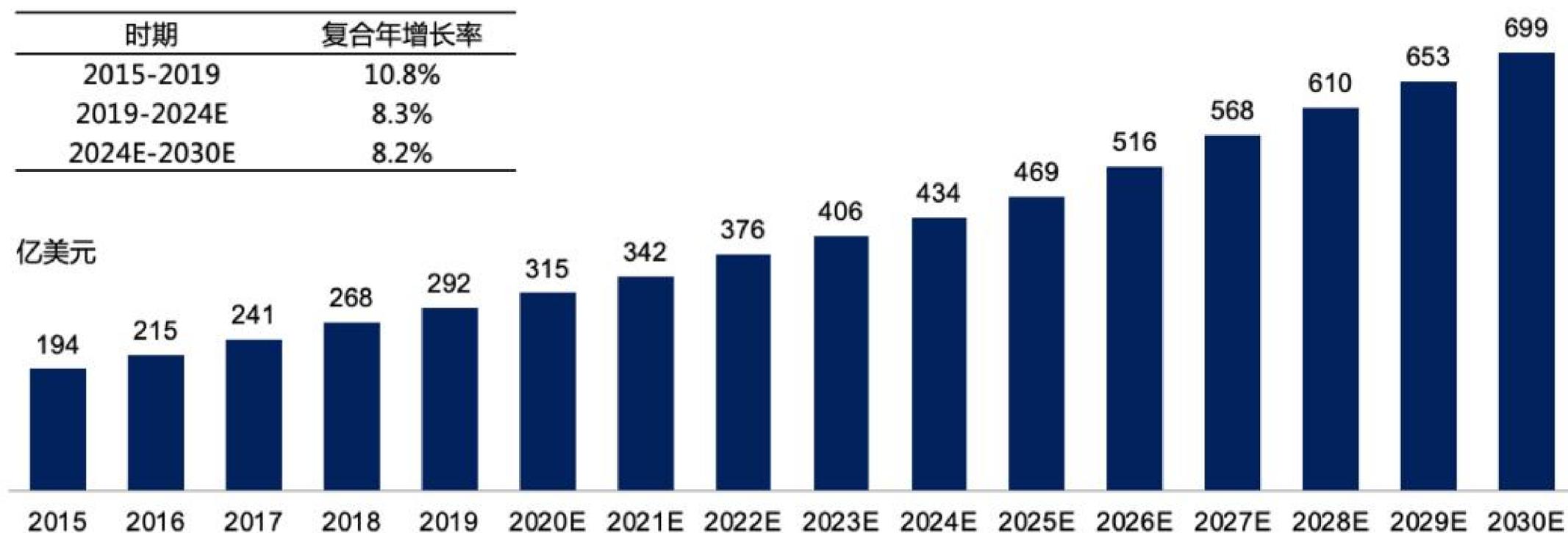
乳腺癌三种分型的发病机制、人群占比、预后和治疗等方面的对比

	Hormone Receptor (HR) +/ERBB2-	ERBB2+ (HR+ or HR-)	Triple-Negative
Pathological definition	≥1% Of tumor cells stain positive for estrogen receptor or progesterone receptor proteins	Tumor cells stain strongly (3+) for ERBB2 protein or ERBB2 gene is amplified in tumor cells. Approximately half of ERBB2+ tumors are also HR+	Tumor does not meet any pathologic criteria for positivity of estrogen receptor,progesterone receptor, or ERBB2
Molecular pathogenesis	Estrogen receptor α (a steroid hormone receptor) activates oncogenic growth pathways	The oncogene ERBB2, encoding ERBB2 receptor tyrosine kinase from the epidermal growth factor receptor family, is overactive	Unknown (likely various)
Percentage of breast cancer cases, %	70	15-20	15
Prognosis			
Stage I (5-y breast cancer-specific survival),%	≥99	≥94	≥85
Metastatic(median overall survival)	4-5 y	5 y	10-13 mo
Typical systemic therapies for nonmetastatic disease(agents, route,and duration)	<ul style="list-style-type: none"> • Endocrine therapy (all patients): <ul style="list-style-type: none"> ➢ Tamoxifen, letrozole, anastrozole,or exemestane ➢ Oral therapy ➢ 5-10 y • Chemotherapy (some patients): <ul style="list-style-type: none"> ➢ Adriamycin/cyclophosphamide (AC) ➢ Adriamycin/cyclophosphamide /paclitaxel (AC-T) ➢ Docetaxel/cyclophosphamide (TC) ➢ Intravenous therapy ➢ 12-20 wk 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy plus ERBB2-targeted therapy (all patients): <ul style="list-style-type: none"> ➢ Paclitaxel/trastuzumab (TH) ➢ Adriamycin/cyclophosphamide /paclitaxel/trastuzumab± pertuzumab (AC-TH±P) ➢ Docetaxel/carboplatin/trastuzumab±pertuzumab (TCH±P) ➢ Intravenous therapy ➢ 12-20 wk of chemotherapy;1 y of ERBB2-targeted therapy • Endocrine therapy (if also hormone receptor positive) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Tamoxifen, letrozole, anastrozole, or exemestane ➢ Oral therapy ➢ 5-10 y 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy (all patients): <ul style="list-style-type: none"> ➢ AC ➢ AC-T ➢ TC ➢ Intravenous therapy ➢ 12-20 wk

1.4 乳腺癌市场规模巨大-全球

全球乳腺癌药物市场从 2015 年的 194 亿美元增长至 2019 年的 292 亿美元，复合年增长率为 10.8%。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。

全球乳腺癌药物市场，2015-2030E

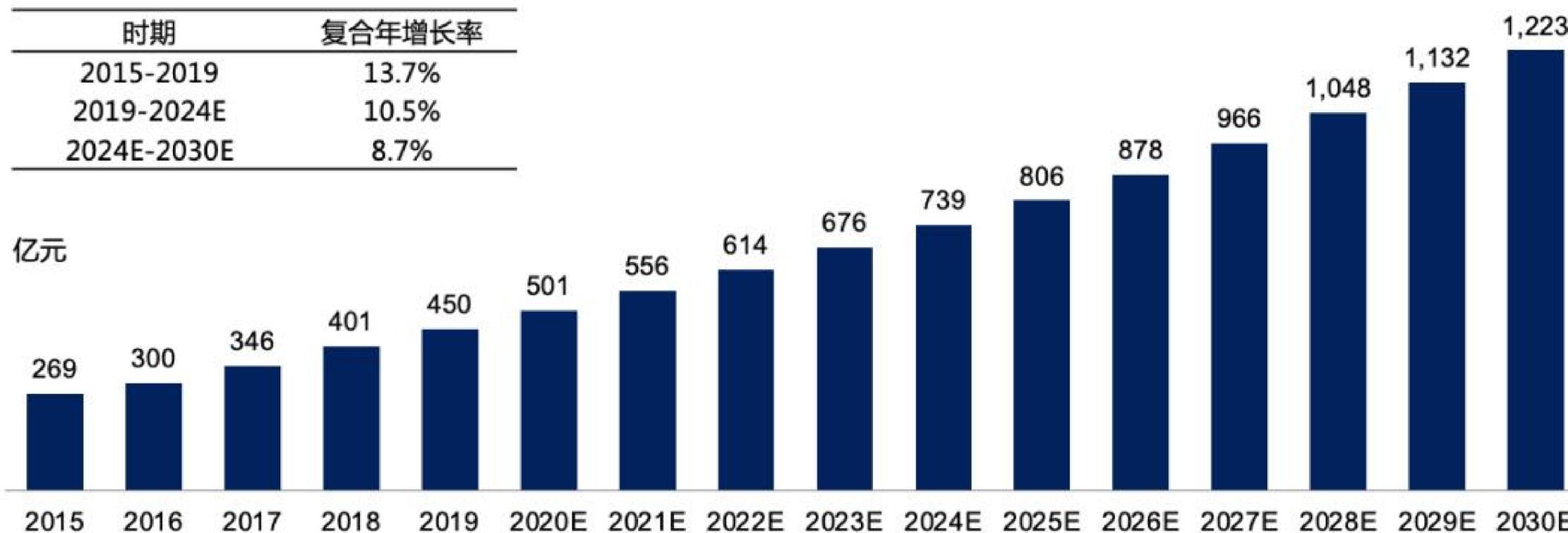


注：市场规模测算已考虑临床试验成功率。

1.4 乳腺癌市场规模巨大-中国

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，从 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。

中国乳腺癌药物市场，2015-2030E

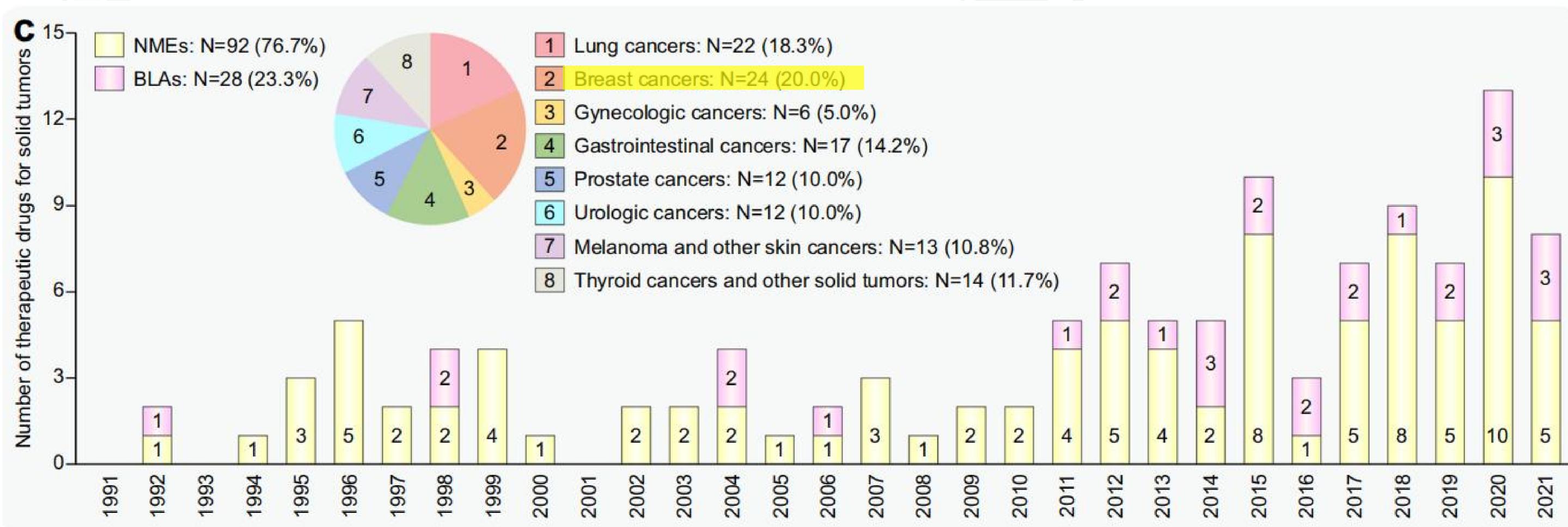


注：市场规模测算已考虑临床试验成功率。

1.5 乳腺癌新药获批数量多

下图显示在过去的 31 年里（1991-2021年），FDA 批准的实体肿瘤治疗药物的数量情况，其中针对乳腺癌获批数量最多，占比 20%，达到了 24 种。

过去 31 年 FDA 批准的实体肿瘤治疗药物



来源：Small-molecule inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and more: FDA-approved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021 (2022)

02

乳腺癌常规治疗药物

化疗药物

内分泌药物

靶向药物

免疫治疗

乳腺癌的治疗药物

随着分子分型诊疗模式的建立及治疗药物的更新迭代，乳腺癌诊疗水平逐年提高，5年生存率已高达90%。乳腺癌的全身治疗已初步形成包括化疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗在内的成熟体系。

化学治疗

乳腺癌综合治疗的重要组成部分，可显著延长患者生存，改善预后。化疗耐药、药物不良反应发生率高、耐受性欠佳等仍是目前亟待解决的问题

- 紫杉类药物是乳腺癌治疗中最常用的药物之一，广泛应用于乳腺癌的新辅助、辅助及晚期治疗等多个阶段。
- 节拍化疗是近年来新型的治疗模式，剂量密集化疗也在研究和探索中

内分泌治疗

内分泌治疗是乳腺癌的重要治疗策略之一，主要适用于HR阳性的乳腺癌患者

- 新辅助内分泌治疗**
作为治疗激素依赖性乳腺癌的潜在替代方式逐渐受到重视
- 辅助内分泌治疗**
是早期乳腺癌治疗的重要组成部分，强化辅助内分泌治疗则可以进一步降低乳腺癌患者的复发风险，延长患者的DFS和OS。对于绝经前HR阳性早期乳腺癌患者，OFS联合内分泌治疗方案已成为国内外各大指南推荐的中高危患者的首选辅助治疗方案
- 晚期内分泌治疗**
 - 雌激素受体下调剂氟维司群是乳腺癌内分泌治疗的重要选择，但由于注射剂型可能限制这类疗法的使用范围，因此口服SERD应运而生
 - CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗已经成为HR阳性、HER2阴性晚期乳腺癌的标准治疗策略
 - PI3K/AKT/mTOR信号通路**是HR阳性乳腺癌中最常见的突变通路，此通路的过度活化与内分泌耐药高度相关。患者在内分泌联合PI3K/AKT/mTOR抑制剂中获益

靶向治疗

- 抗HER2靶向治疗**
HER2阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的20%，具有侵袭性强、预后差等特点。抗HER2靶向药物，显著改善了HER2阳性乳腺癌的预后。HER2低表达乳腺癌，约占乳腺癌患者的45%~55%，无法从传统的抗HER2靶向治疗中获益。新型ADC出现，改变了HER2低表达乳腺癌的治疗前景
- 抗HER3靶向治疗**
HER3是HER家族成员之一，研究显示乳腺癌原发肿瘤的HER3表达率为30%，而转移癌则高达60%。积极的数据将为HER3-DXd的临床研究和实践奠定了基础
- 抗Trop-2靶向治疗**
Trop-2是一种跨膜钙信号转导子，与肿瘤进展和预后不良有关。Trop-2在多种实体瘤中高表达，其中乳腺癌高表达比例约为78%
已获批的抗Trop-2靶向治疗药物可为CDK4/6抑制剂耐药且多线治疗失败的HR阳性、HER2阴性晚期乳腺癌患者提供新的治疗选择

免疫治疗

近年来，以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗在乳腺癌中不断取得重大突破，多项临床研究证实，PD-1/PD-L1抑制剂单药还是联合化疗，均呈现出较好的生存获益

新辅助免疫治疗
已获批的PD-1/PD-L1为TNBC新辅助治疗提供了新的选择

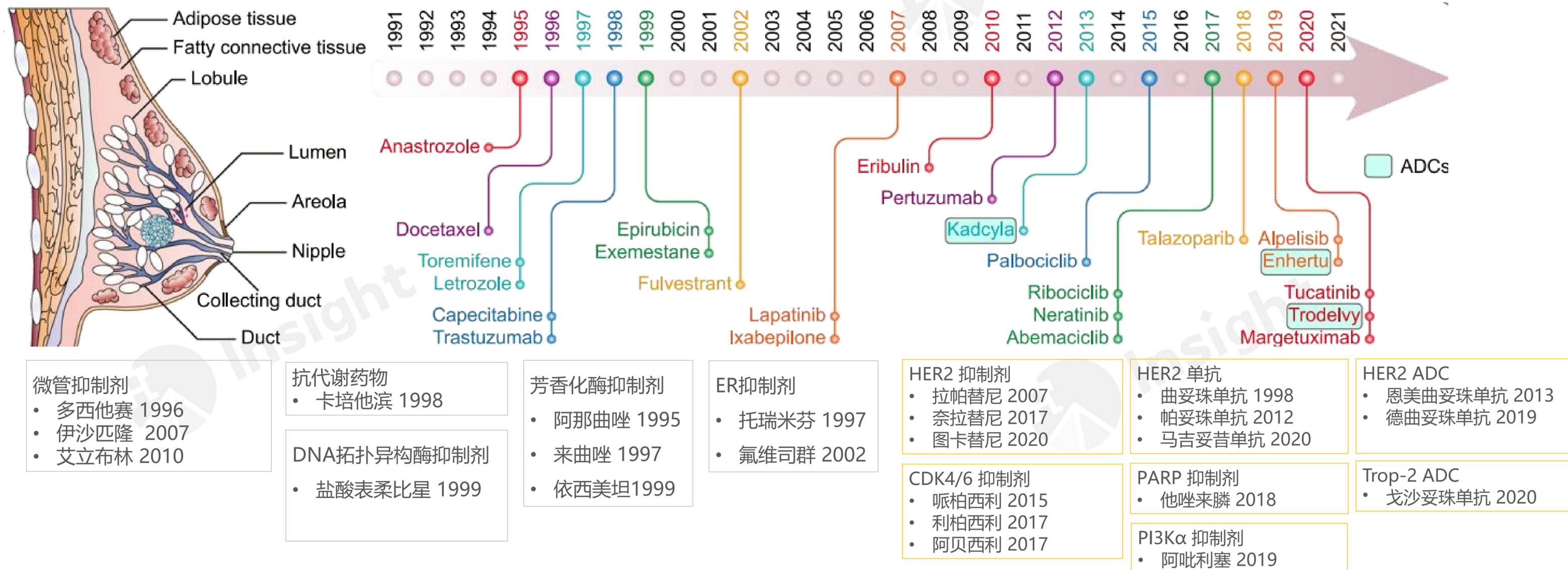
晚期免疫治疗
免疫治疗的出现，使晚期TNBC患者看到了更多获益
免疫检查点抑制剂尚未在HR阳性晚期乳腺癌中得到广泛研究

FDA 批准的乳腺癌治疗药物 (1991-2021)

1991-2021 年间, FDA 批准了 24 种新的乳腺癌治疗药物 (包括 18 种小分子、3 种单克隆抗体和 3 种ADC), 超过了任何其他类型的实体瘤。

化疗药及内分泌药物在 2010 年之前占主导地位

2010 年后靶向药物占了新批准的乳腺癌药物的大多数



2.1 乳腺癌-化疗药物及方案

乳腺癌化疗标准化现代方案建立的主要前瞻性试验如下图所示



节拍化疗是近年来新型的治疗模式

通过低剂量（通常为最大耐受剂量的 1/3 ~ 1/2）、高频率、无明显间歇期的给药方式，长时间维持相对较低且有效的血药浓度，以延长疾病控制时间，同时降低药物毒副作用。2022 年 ESMO 年会上，METEORA-II 研究报告了口服长春瑞滨+环磷酰胺+卡培他滨（VEX）节拍化疗对比紫杉醇（P）周疗一线或二线治疗 ER 阳性、HER2 阴性转移性乳腺癌的疗效及安全性。结果显示，与 P 周疗相比，VEX 方案显著改善了患者至治疗失败时间（time to failure, TTF）（中位：8.3 个月 vs 5.7 个月，HR = 0.61, P = 0.008）和 PFS 时间（中位：11.1 个月 vs 6.9 个月，HR = 0.67, P = 0.03），而两组 OS 无明显差异（HR = 0.98; 95% CI: 0.59 ~ 1.63）该研究提示节拍化疗 VEX 方案可考虑作为一线化疗方案，为节拍化疗增添了新的循证医学证据。

2022 年 CSCO 乳腺癌指南中还增加了 SYSUCC-001 研究的介绍，即卡培他滨节拍化疗的强化模式研究提示三阴性乳腺癌患者标准化疗后继续一年的卡培他滨节拍化疗可降低患者的复发风险。

2.2 乳腺癌-内分泌药物及方案

激素受体阳性 (HR+) 的乳腺癌患者能从内分泌治疗中获益, 即雌激素受体阳性 (ER+) 或孕激素受体阳性 (PR+) 才能获益, 而内分泌治疗对 HR- 乳腺癌患者无效。

内分泌+靶向药 (CDK4/6 抑制剂) 联合治疗



FDA批准时间	成分词(商品名)	企业	MOA	适应症
12/30/1977	他莫昔芬 (Nolvadex)	阿斯利康	激素受体调节剂	已撤市
12/27/1995	阿那曲唑 (Arimidex)	Ani pharms	芳香化酶抑制剂	Advanced breast cancer in post-menopausal women
07/25/1997	来曲唑 (Femara)	诺华	芳香化酶抑制剂	Advanced breast cancer
10/21/1999	依西美坦 (Aromasin)	辉瑞	芳香化酶抑制剂	ER-positive early breast cancer
04/25/2002	氟维司群 (Faslodex)	阿斯利康	激素受体调节剂	HR-positive metastatic breast cancer
02/03/2015	哌柏西利 (Ibrance)	辉瑞	CDK4/6 抑制剂	HER2-negative and HR-positive advanced or metastatic breast cancer
03/13/2017	利柏西利 (Kisqali)	诺华	CDK4/6 抑制剂	HR-positive, HER2-negative breast cancer
09/28/2017	阿贝西利 (Verzenio)	礼来	CDK4/6 抑制剂	HR-positive, HER2-negative breast cancer

靶向药物, 可与内分泌联用

2.2 乳腺癌-「内分泌+」治疗近期重磅研究

RIGHT Choice 研究 独创一格，利柏西利一线治疗突破桎梏

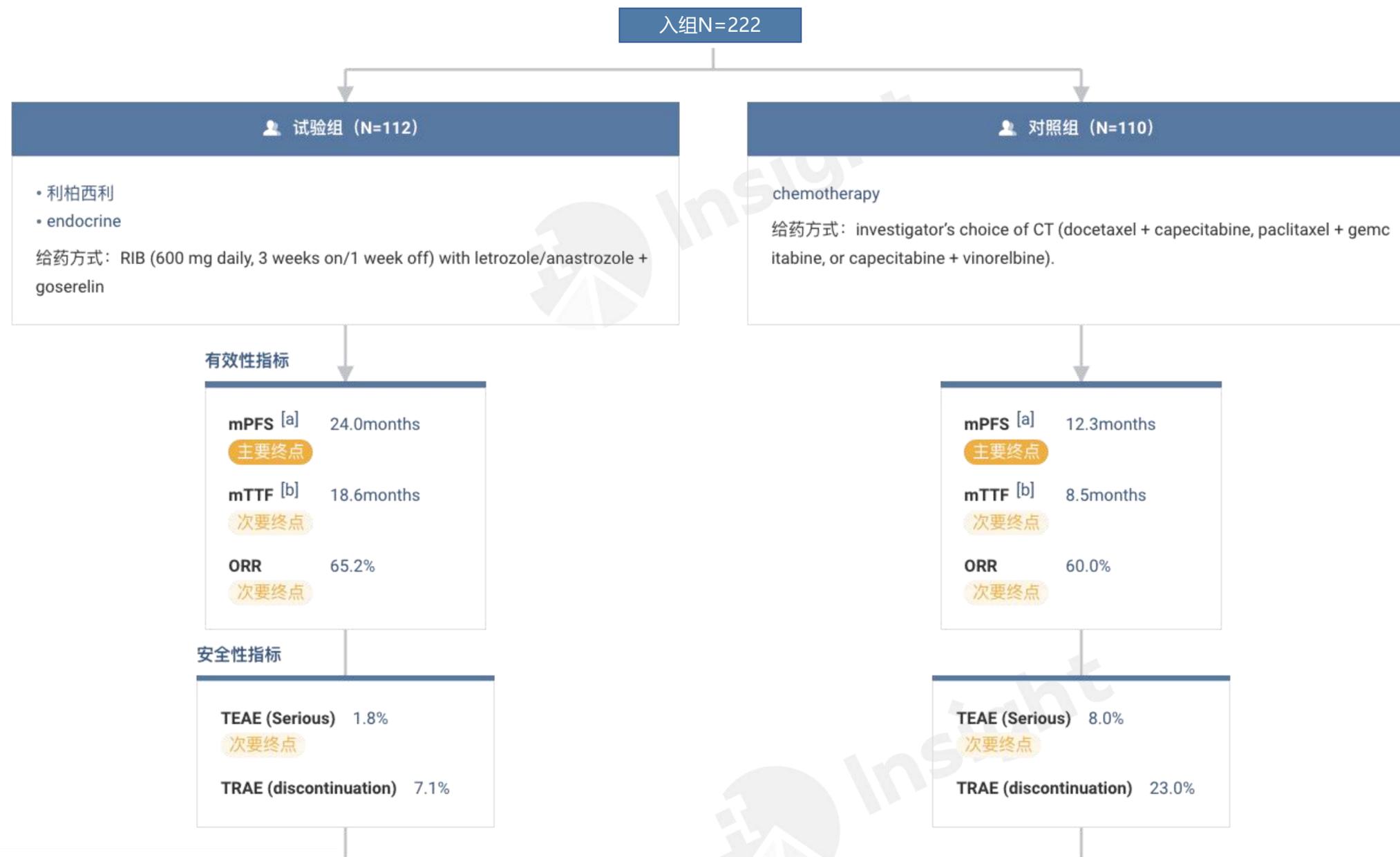
既往针对伴有症状性内脏转移或内脏危象的HR+晚期乳腺癌患者，临床上通常首选联合化疗（CT）方案进行治疗，而 II 期 RIGHT Choice 研究的成果将有助于我们突破这一桎梏。研究发现，一线利柏西利+内分泌治疗相较于联合 CT 显著延长了 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者的 PFS 长达 12 个月之久（24.0 个月 vs 12.3 个月）

结果公布于 2022 SABCS 会议

RIGHT Choice 试验具有历史性的意义，是奠定 CDK4/6 抑制剂霸主地位、动摇化疗在内脏危象人群中治疗地位的一项关键研究。

历史时光轴

试验已开展 1443 天



结论

积极

This analysis demonstrated a statistically significant and clinically meaningful PFS benefit with RIB + ET over combination CT in the first-line pre/perimenopausal pt population with aggressive HR+/HER2- ABC disease. This is the first study comparing a CDK4/6i + ET vs combination CT and demonstrating the superiority of RIB + ET in aggressive HR+/HER2- ABC. This evidence supports RIB+ ET use as a preferred option for this pt population.

2.2 乳腺癌-「内分泌+」治疗近期重磅研究



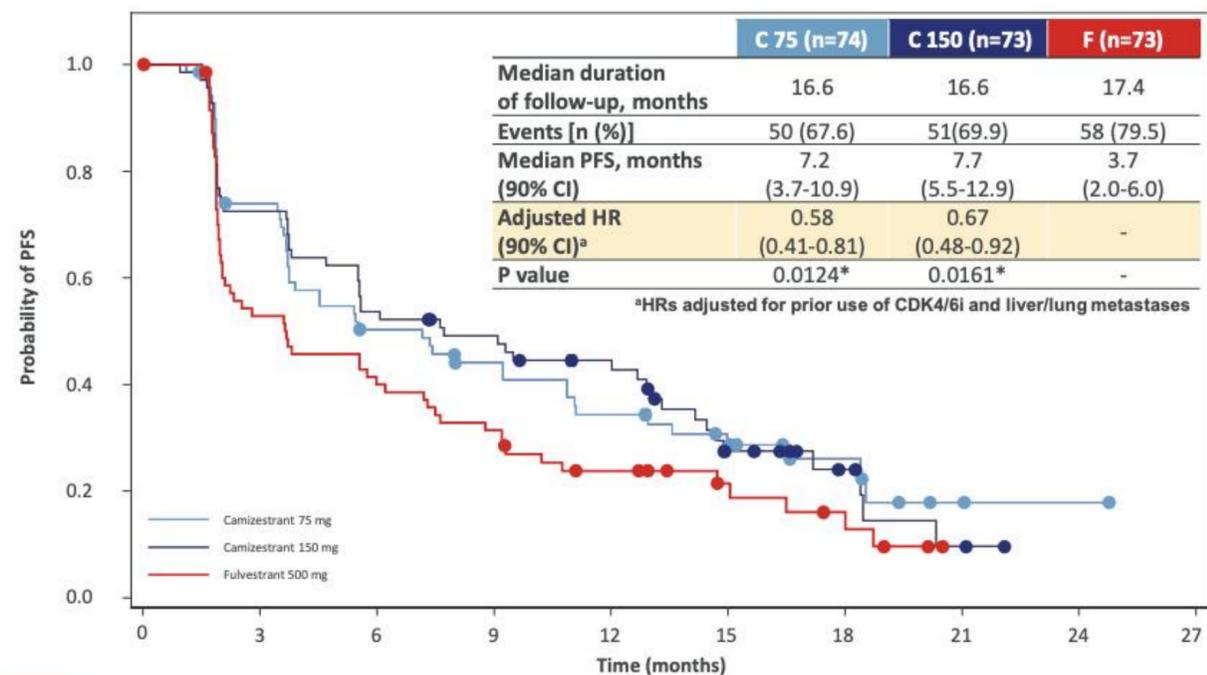
氟维司群作为目前唯一获批用于乳腺癌治疗的 SERD 药物，只能通过肌注给药。目前全球范围已有多家企业在开发口服 SERD 药物，口服 SERD 药物开发难度较高，目前赛诺菲的 Amcenestrant 和罗氏的 Giredestrant 未达主要终点。在 2022 SABCS 会议中多项重磅研究发布使得口服 SERD 再现曙光。

SERENA-2 研究

将口服 SERD 药物 Camizestrant 与氟维司群进行了头对头的比较，结果显示，在基线特征平衡的情况下，75mg 组和 150mg Camizestrant 组患者的 PFS 分别为 7.2 个月和 7.7 个月，而氟维司群组患者的 PFS 仅为 3.7 个月。两种剂量水平下，Camizestrant 组取得了翻倍的 PFS 数据。

SERENA-2: primary endpoint

Progression free survival by investigator assessment



EMERALD 研究

EMERALD 是目前唯一一项口服 SERD 单药治疗关键性III期试验，入组所有患者均接受过 CDK4/6i 预处理。研究结果证明在既往内分泌治疗联合 CDK4/6i 治疗后发生进展的 ER+/HER2- 转移性乳腺癌 (MBC) 患者中，与标准内分泌治疗 (SoC) 相比，Elacestrant (艾拉司群) 显著延长了患者无进展生存期 (PFS)，且安全性可控。

Duration on CDK4/6i in the metastatic setting	≥6.0 months		≥12.0 months		≥18 months	
	Elacestrant (n=202)	SoC (n=205)	Elacestrant (n=150)	SoC (n=160)	Elacestrant (n=98)	SoC (n=119)
All patients						
Median PFS (months)	2.8	1.9	3.8	1.9	5.5	3.3
PFS rate						
6-mo	34.4%	19.9%	41.6%	21.7%	44.7%	25.1%
12-mo	21.0%	6.4%	25.6%	7.4%	26.7%	8.2%
18-mo	16.2%	3.2%	19.3%	3.7%	21.0%	4.1%
Hazard ratio	0.69 (0.54-0.88)		0.61 (0.45-0.83)		0.70 (0.48-1.020)	
ESR1-mut	(n=103)	(n=102)	(n=78)	(n=81)	(n=55)	(n=56)
Median PFS (months)	4.1	1.9	8.6	1.9	8.6	2.1
PFS rate						
6-mo	42.4%	19.2%	55.8%	22.7%	58.6%	27.1%
12-mo	26.0%	6.4%	35.8%	8.4%	35.8%	7.7%
18-mo	20.7%	---	28.5%	---	30.7%	---
Hazard ratio	0.52 (0.36-0.74)		0.41 (0.26-0.63)		0.47 (0.20-0.79)	

2.2 乳腺癌-「内分泌+」治疗近期重磅研究



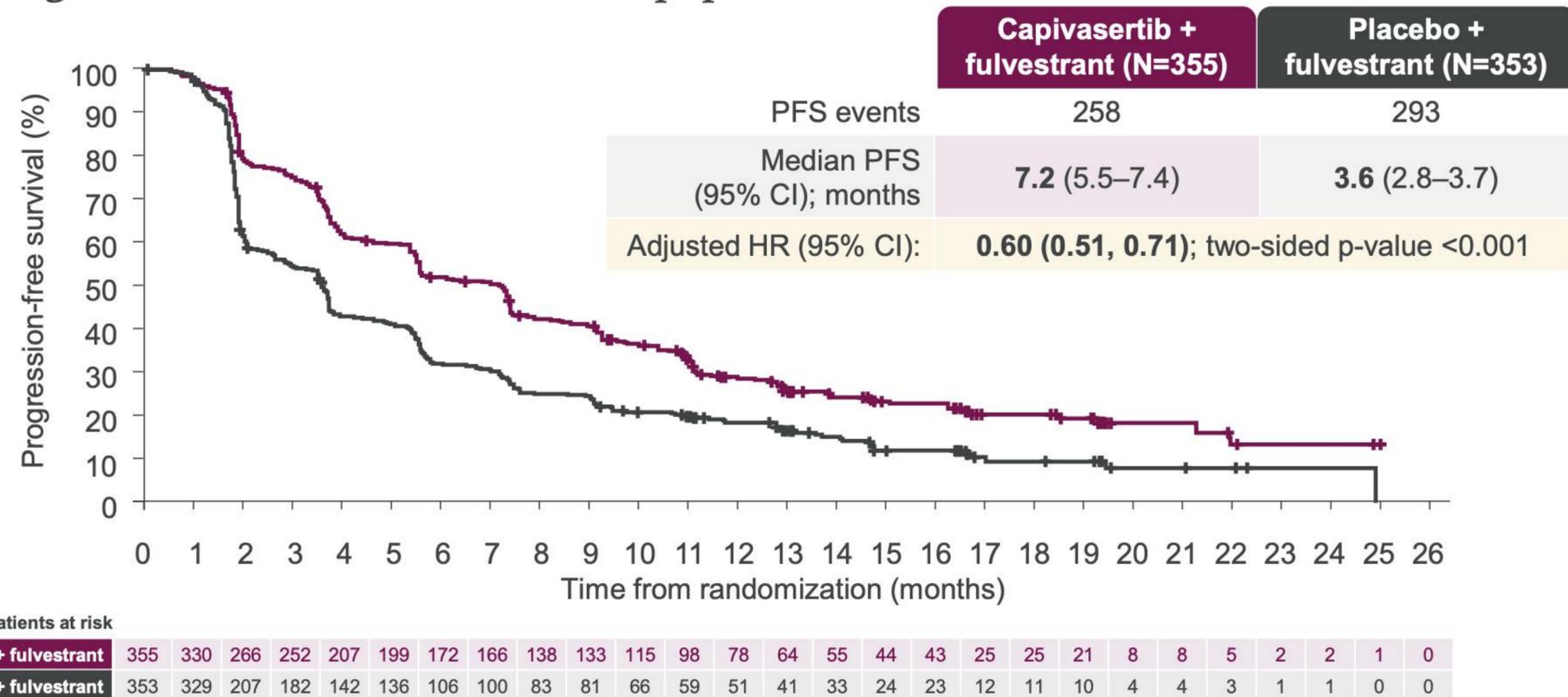
CAPItello-291 研究 研究数据惊艳，AKT 抑制剂绽放异彩

HR+/HER2- 乳腺癌患者在接受一线内分泌治疗或 CDK4/6 抑制剂治疗后发生耐药，其进一步治疗的选择有限，亟需新型治疗方案。

II 期安慰剂对照试验 FAKTION 证实，在氟维司群的基础上联用泛 AKT 抑制剂 Capivasertib 能显著改善芳香化酶抑制剂 (AI) 耐药的绝经后 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者的 PFS 和总生存期 (OS)

本研究在总体患者和 AKT 通路变异的患者中，Capivasertib 联合氟维司群相较于氟维司群单药治疗能为其带来具有统计学显著性和有临床意义的 PFS 改善，研究达到 (双) 主要终点。值得关注的是，无论患者既往是否接受过 CDK4/6 抑制剂治疗、基线时是否伴有肝转移，Capivasertib 联合治疗均能为其带来一致的生存获益。未来，Capivasertib 联合氟维司群方案有望成为这部分患者的有效治疗选择。

CAPItello-291: dual-primary endpoint Investigator-assessed PFS in the overall population



12 + indicates a censored observation. HR was estimated using the Cox proportional hazard model stratified by the presence of liver metastases, prior use of CDK4/6 inhibitor, and geographic region. This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at nick.turner@icr.ac.uk for permission to reprint and/or distribute.

2.3 乳腺癌-靶向药物及方案 (HER2+)



关于 Enhertu 及 Kadcylla 等 ADC 内容, 可参见 [Insight 数据库《抗体偶联药物\(ADC\)报告——繁荣中的隐忧》](#)。除了晚期 HER2 乳癌的治疗外, 抗 HER2 治疗已经提前至 HER2 阳性乳癌的新辅助、辅助和辅助后的巩固治疗。

FDA批准时间	成分词(商品名)	企业	MOA	适应症
09/25/1998	曲妥珠单抗 (Herceptin)	罗氏	HER2 单抗	HER2-positive breast cancer
03/13/2007	拉帕替尼 (Tykerb)	诺华	HER2 抑制剂	Advanced or metastatic breast cancer
06/08/2012	帕妥珠单抗 (Perjeta)	罗氏	HER2 单抗	HER2-positive metastatic breast cancer
02/22/2013	恩美曲妥珠单抗 (Kadcyla)	罗氏	HER2 ADC	HER2-positive metastatic breast cancer
07/17/2017	奈拉替尼 (Nerlynx)	Puma Biotech	HER2 抑制剂	HER2-overexpressed breast cancer
12/20/2019	德曲妥珠单抗 (Enhertu)	第一三共	HER2 ADC	HER2-positive breast cancer
04/17/2020	图卡替尼 (Tukysa)	Seagen	HER2 抑制剂	HER2-positive breast cancer
12/16/2020	马吉妥昔单抗 (Margetenza)	MacroGenics	HER2 单抗	HER2-positive breast cancer

2.3 乳腺癌-靶向药物及方案 (HER2-/HR+)



FDA批准时间	成分词(商品名)	企业	MOA	适应症
02/03/2015	哌柏西利 (Ibrance)	辉瑞	CDK4/6 抑制剂	HER2-negative and HR-positive advanced or metastatic breast cancer
03/13/2017	利柏西利 (Kisqali)	诺华	CDK4/6 抑制剂	HR-positive, HER2-negative breast cancer
09/28/2017	阿贝西利 (Verzenio)	礼来	CDK4/6 抑制剂	HR-positive, HER2-negative breast cancer
01/12/2018	奥拉帕利 (Lynparza)	阿斯利康	PARP 抑制剂	BRCA-mutated, HER2-negative breast cancer
10/16/2018	他唑来膦 (Talzenna)	辉瑞	PARP 抑制剂	BRCA-mutated, HER2-negative breast cancer
05/24/2019	阿吡利塞 (Piqray)	诺华	PI3K α 抑制剂	PI3K α -altered, HR-positive, and HER2-negative breast cancer

2.3 乳腺癌-靶向药物及方案 (TNBC)

晚期 TNBC 的中位 OS 是 10-13 个月，晚期转移性三阴性乳腺癌 TNBC 的一线疗法主要是化疗。近年来已获批的 PD-1/PD-L1 免疫治疗为 TNBC 治疗提供了新的选择。针对 TNBC 晚期转移性患者，还是存在着极大的未满足的临床需求，以进一步的提高患者的 ORR 和生存期。

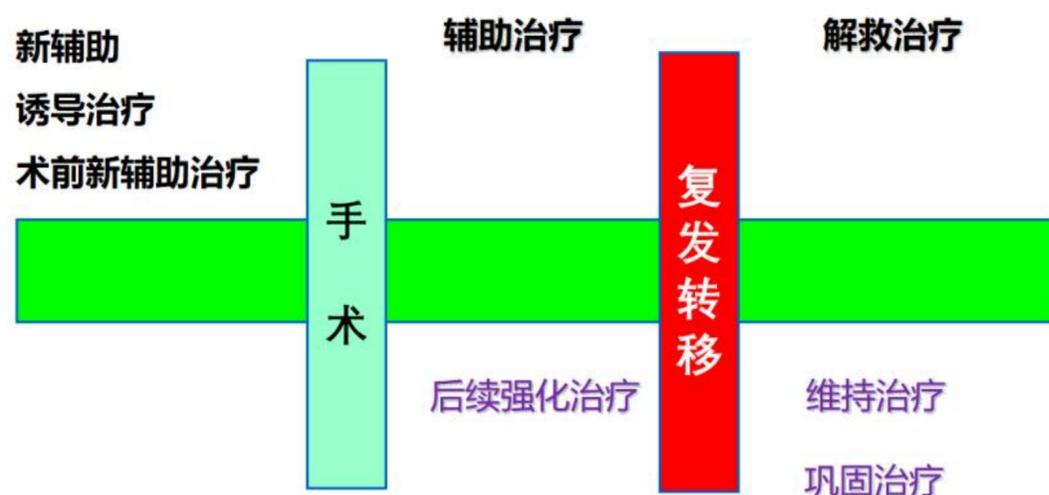
- ✓ 2020 年 4 月 22 日，FDA 加速批准戈沙妥珠单抗 (Trodelvy) 用于既往已接受过 ≥ 2 线治疗的不可切除局部晚期或转移性 TNBC 成人患者
拓达维®(戈沙妥珠单抗)是一款同类首创的抗体偶联药物，靶点为 Trop-2 受体，这是一种在许多类型肿瘤（包括超过 90% 的乳腺癌和膀胱癌）中均过度表达的细胞表面抗原。拓达维®专门有一个可与有效载荷拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38 相连的可水解连接子。这种独特的设计保证了在 Trop-2 表达细胞和邻近微环境中的有效活性。
- ✓ 2019 年 3 月 8 日，FDA 加速批准阿替利珠单抗 (Tecentriq) 联合白蛋白结合型紫杉醇用于 PD-L1 阳性不可切除的局部晚期或转移性 TNBC
该组合成为首个被批准用于乳腺癌的癌症免疫治疗方案，不过在21年8月罗氏自愿撤回该项加速批准适应症。该决定仅影响美国的 mTNBC 适应症，不影响 Tecentriq 在美国和美国以外的其他批准适应症，包括 mTNBC。
- ✓ 2020 年 11 月 13 日，FDA 批准帕博利珠单抗 (Keytruda) 与化疗联合用于局部复发性不可切除或转移性 TNBC 患者 (肿瘤表达 PD-L1 (综合阳性评分 (CPS) ≥ 10))

2.4 乳腺癌新辅助治疗

新辅助治疗是乳腺癌整体治疗的重要部分，对适宜行新辅助治疗的乳腺癌患者采用术前全身治疗，使肿瘤体积缩小、分期降低，从而使不可手术的乳腺癌患者获得手术治疗的机会，或是让原本不适合保乳手术的患者获得保乳机会，并可观察肿瘤对药物的敏感性，指导后续辅助治疗。随着临床试验进展和治疗理念更新，**目前乳腺癌新辅助治疗包括化疗、靶向治疗联合化疗、内分泌治疗等。**

CSCO 乳腺癌诊疗指南（2022 版）对新辅助/辅助治疗专业术语进行了规范（下左图），对新辅助治疗的适应症及各类型乳腺癌新辅助治疗进行了不同证据级别的推荐（具体可参考《CSCO 乳腺癌指南（2022版）》）。在卫健委发布的《乳腺癌诊疗指南 2022 版》中对新辅助化疗方案的选择进行了介绍（下右图）

乳腺癌治疗的不同阶段治疗



- 术前完成的治疗包括：新辅助（又称：诱导治疗、术前新辅助治疗）
- 术后治疗包括：辅助治疗；辅助治疗的后续强化治疗：是指在完成标准的辅助治疗后接受的治疗
- 复发转移治疗包括：解救治疗；解救治疗后的维持治疗、巩固治疗

新辅助化疗方案的选择

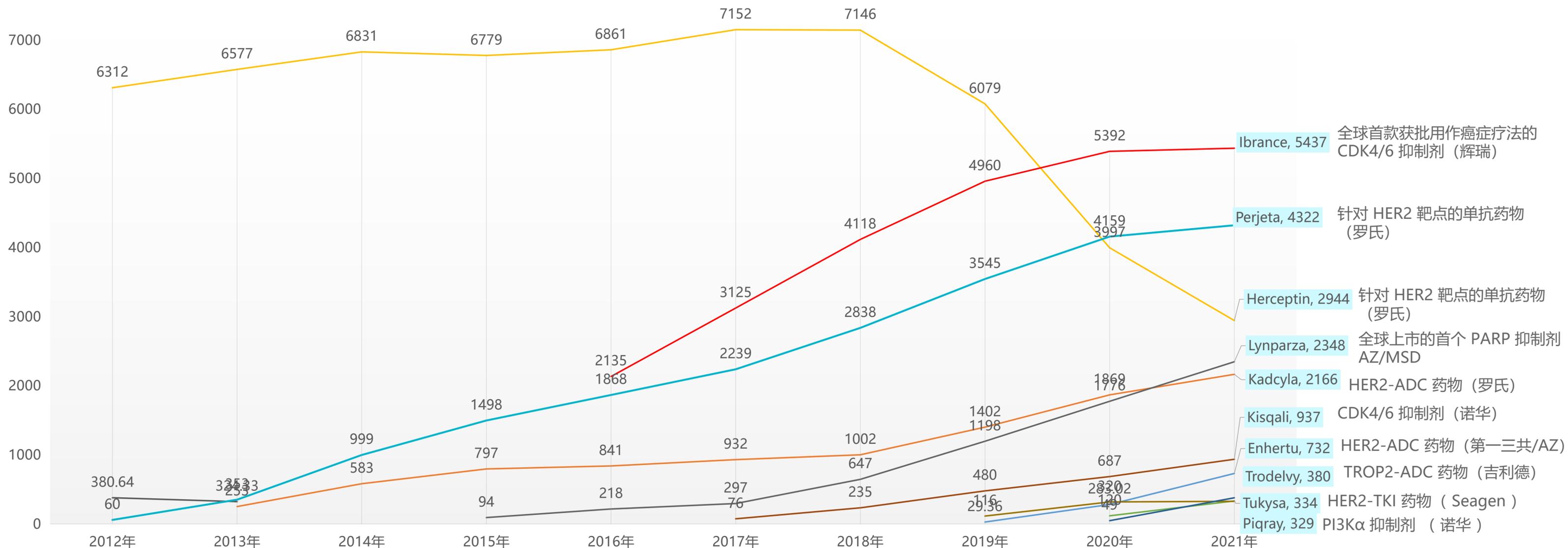
- ①对于 HR 阳性/ HER2 阴性的乳腺癌患者：有降期或保乳等需求的，优先推荐辅助化疗提前到新辅助阶段
- ②对于 HER2 阳性和三阴性乳腺癌患者，可适当放宽新辅助治疗适应证，通过新辅助治疗早期评价治疗疗效，并通过术后是否病理完全缓解制定升/降阶梯辅助治疗
- ③对于 HER2 阳性的乳腺癌患者，符合新辅助适应证的，应采用含蒽环联合紫杉方案或非蒽环方案联合曲妥珠单抗±帕妥珠单抗进行新辅助治疗。加用帕妥珠单抗会进一步提高 pCR 率，在 HR 阴性、淋巴结阳性的患者获益更多
- ④对于三阴性乳腺癌患者，新辅助推荐含蒽环类和紫杉类的常规方案。铂类可作为三阴性患者新辅助治疗方案的一部分，以增加肿瘤退缩的概率和 pCR 的可能性，但决策加铂类应该权衡潜在的获益与伤害。对于有心脏基础疾患的患者，可以考虑单纯紫杉类+铂类的新辅助治疗。PD-1*/PD-L1 抗体在国内尚未获得相关适应证，远期毒性和获益未明，不常规推荐在该类患者新辅助治疗中添加免疫检查点抑制剂

*注：帕博利珠单抗已于 2022 年 10 月在国内获批 TNBC 新辅助适应症

2.5 乳腺癌药物销售数据

乳腺癌药物历年销售数据

8000 百万美元



数据来源: Insight 数据库

注: 数据根据年报披露数据整理, 多家企业共同销售数据未做叠加

乳腺癌国内获批新药数据 (2017~2022)

药品成分	研发机构	最高状态	中国 BC* 获批时间	境外 BC 获批时间	BC 适应症获批 时间差 (月)	中国获批 BC 类型	成分类别
戈沙妥珠单抗	 GILEAD	中国: 批准上市 2022-06-07 全球: 批准上市 2020-04-22	2022/6/7	2020/4/22	26	TNBC	抗体偶联物 (ADC)
达尔西利	 恒瑞	中国: 批准上市 2021-12-31 全球: 临床I期	2021/12/31	-		HR+、HER2-	化药
优替德隆	 华昊中天 Biostar	中国: 批准上市 2021-03-11 全球: 临床II期	2021/3/11	-		乳腺癌	化药
阿贝西利	 Lilly	中国: 批准上市 2020-12-29 全球: 批准上市 2017-09-28	2020/12/29	2017/9/28	40	HR+、HER2-	化药
伊尼妥单抗	 三生国健 guojian pharmaceutical	中国: 批准上市 2020-06-17 全球: 无进展	2020/6/17	-		HER2+	单特异性抗体
奈拉替尼 ¹	 CANbridge 北海康成	中国: 批准上市 2020-04-27 全球: 批准上市 2017-07-17	2020/4/27	2017/7/17	34	HER2+	化药
恩美曲妥珠单抗	 Roche	中国: 批准上市 2020-01-21 全球: 批准上市 2013-02-22	2020/1/21	2013/2/22	84	HER2+	抗体偶联物 (ADC)

*BC(乳腺癌)

来源: Insight 数据库, 数据截止时间 2022 年 12 月

¹2018 年北海康成宣布与 Puma Biotechnology 签署协议获得 NERLYNX® 在中国大陆、台湾、香港和澳门进行开发和商业化的独占许可协议。

乳腺癌国内获批新药数据 (2017~2022)



药品成分	研发机构	最高状态	中国 BC 获批时间	境外 BC 获批时间	BC 适应症获批 时间差 (月)	中国获批 BC 类型	成分类别
艾立布林		中国: 批准上市 2019-07-12 全球: 批准上市 2010-11-15	2019/7/12	2010/11/15	105	乳腺癌	化药
帕妥珠单抗		中国: 批准上市 2018-12-17 全球: 批准上市 2012-06-08	2018/12/17	2012/6/8	79	HER2+	单特异性抗体
吡咯替尼		中国: 批准上市 2018-08-12 全球: 临床III期	2018/8/12	-		HER2+	化药
哌柏西利		中国: 批准上市 2018-07-31 全球: 批准上市 2015-02-03	2018/7/31	2015/2/3	42	HR+、HER2-	化药
帕博利珠单抗		中国: 批准上市 2018-07-20 全球: 批准上市 2014-09-04	2022/11/7	2020/11/13	24	TNBC	单特异性抗体

来源: Insight 数据库, 数据截止时间 2022 年 12 月

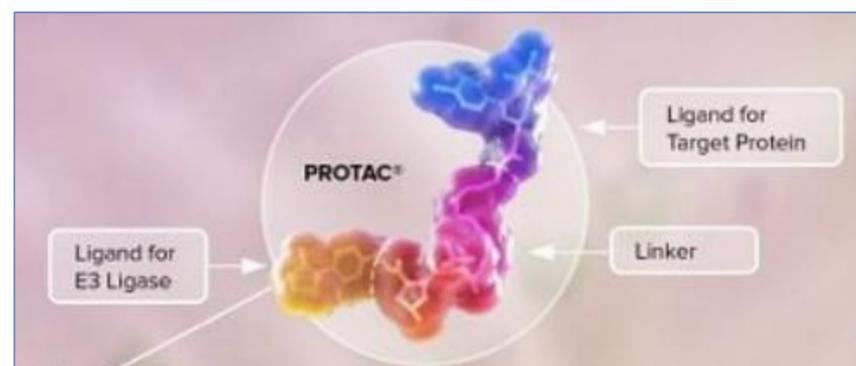
03

乳腺癌 PROTAC 研发

PROTACs: 是乳腺癌患者的希望吗?

虽然单抗、ADC 等大分子药物研发热门，但小分子有其独特优势，依旧是研发的主战场，PROTAC 技术 (proteolysis targeting chimera) 是新兴的小分子新药研发利器之一，截至 2022 年，全球已有逾 20 款 PROTAC 药物陆续进入了临床阶段。

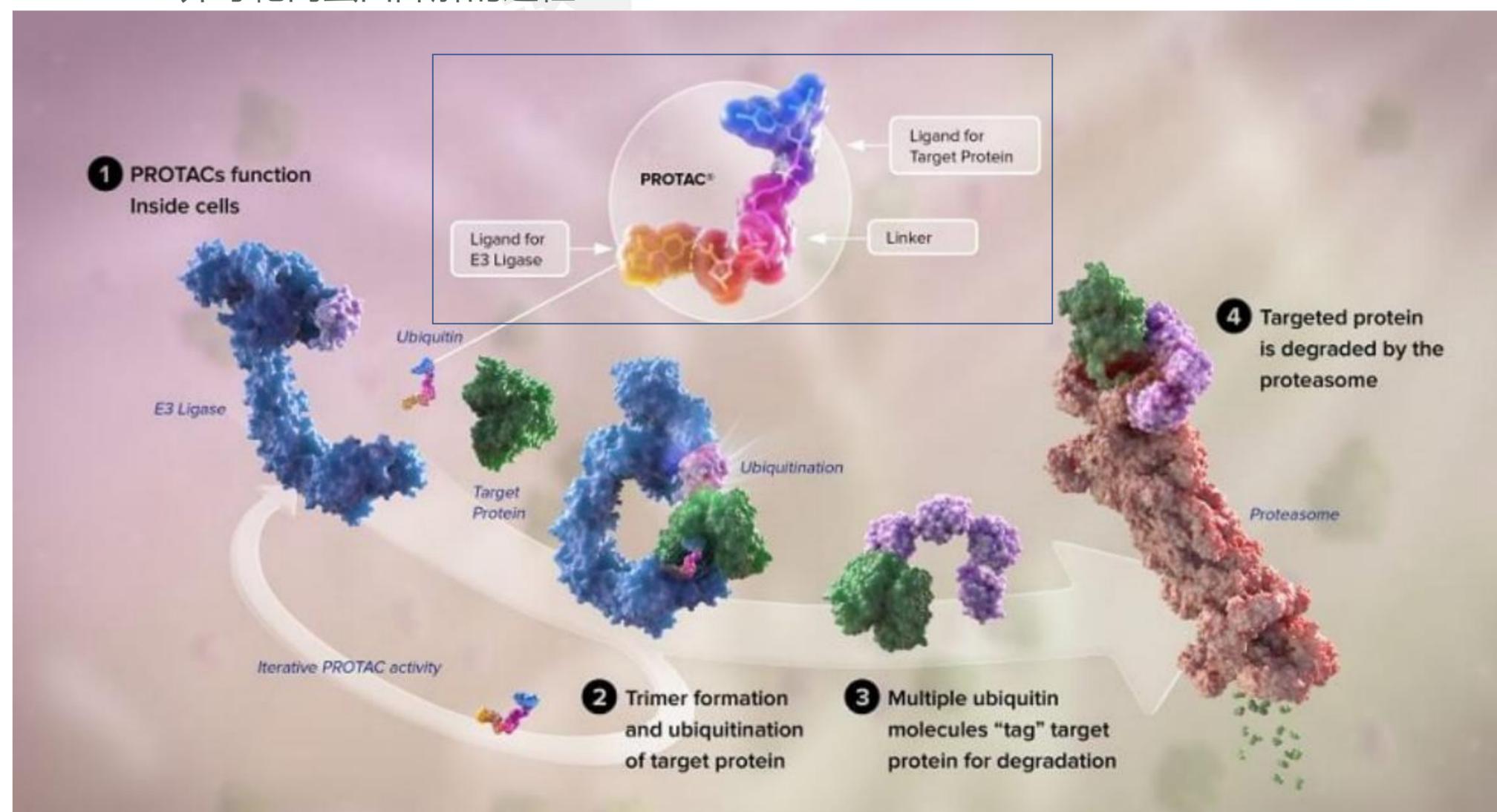
(1) PROTAC 是一种异双功能分子，一端连接结合靶蛋白的配体 (POI)，一端连接 E3 连接酶的配体，中间通过 Linker 相连。



(2) PROTAC 降解靶蛋白的过程：PROTAC 分子一端结合靶蛋白 (POI)，另一端招募 E3 连接酶，形成三元复合物，于是靶蛋白就被打上泛素化标签，泛素化的靶蛋白被细胞内的蛋白酶体识别并降解，且 PROTAC 分子被释放后可继续发挥作用。

并且，PROTAC 技术只需要具备与靶蛋白结合的活性，不需要有直接抑制靶蛋白的活性。

PROTAC 介导靶向蛋白降解的过程



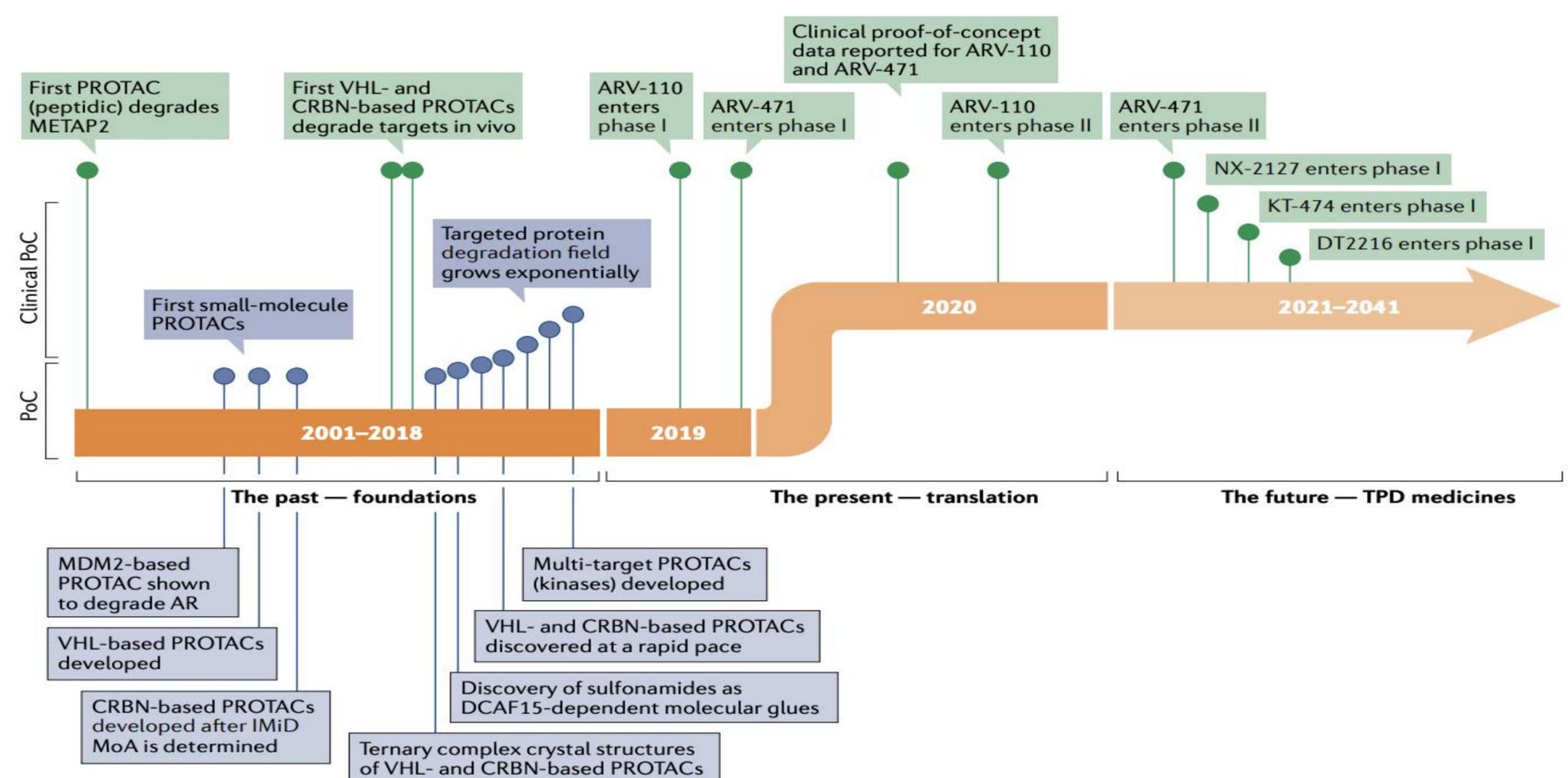
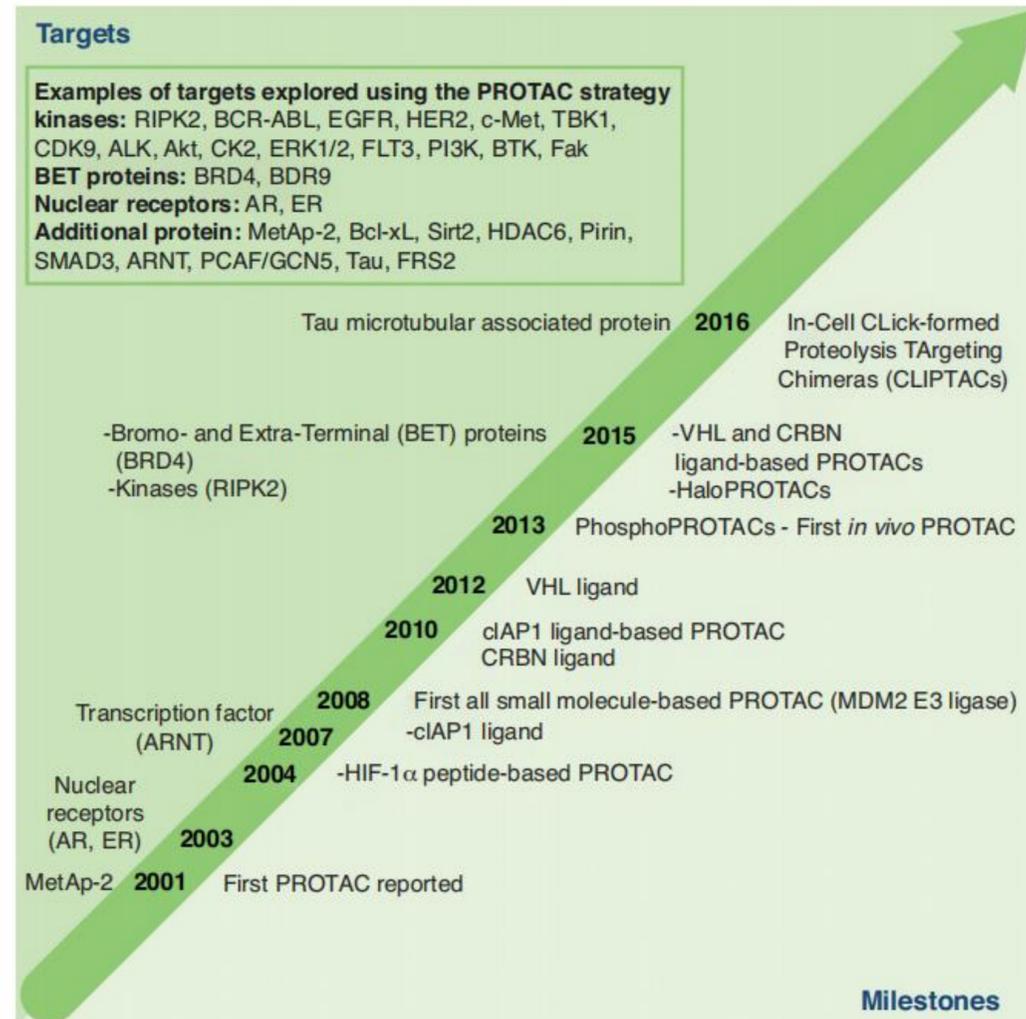
PROTAC 技术发展及展望

PROTAC 技术发展阶段 (右图):

(1) 2001-2018: 技术发展的基础阶段。2001 年首个 PROTAC 分子被报道, 随着技术发展 (见左图下), PROTAC 领域研究指数级上升, 针对的靶点数量也不断增多 (左图上)。

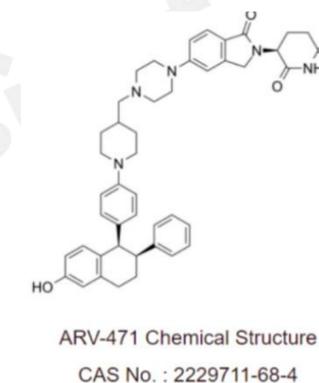
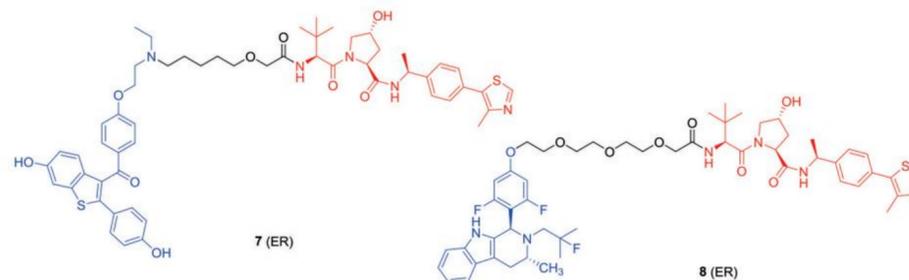
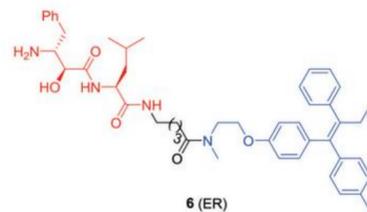
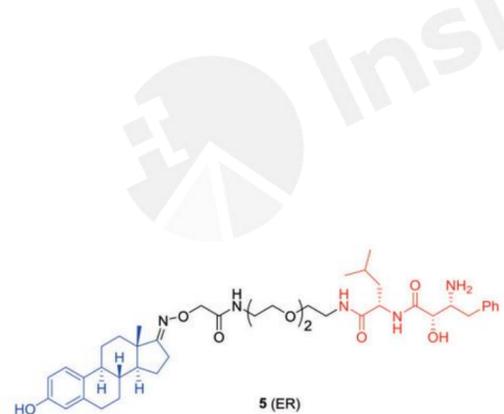
(2) 2019-2020: 临床转化阶段。标志性的 PROTAC 化合物 ARV-110 和 ARV-471 进入临床 I 期阶段, 且获得临床结果验证。

(3) 2021-2041: 成药阶段。更多的分子进入临床阶段, 如 NX2127, KT-474, DT2216 等 PROTAC 分子, ARV471 目前完成 III 临床, 开展 III 期。



3.1 乳腺癌-PROTAC 探索(ER 靶点)

HR+/HER2- 型乳腺癌患者最普遍 (人群占比 70%) ,其中雌激素受体 ER 是重要靶点, 针对该靶点, 设计了一系列的 PROTAC 化合物



2011年, Itoh 等人: (ER 配体) 雌酮-linker-苯丁抑制素(E3 配体), 获得 ER-PROTAC 分子

2012年, Demizu 等人, (ER 配体) 4-羟基他莫昔芬-linker-苯丁抑制素 (E3配体)。

2019年, Hu 等人设计了 ER-PROTAC 分子, 经过优化, 成功得到优秀的针对 ER 靶点 PROTAC 化合物7。

2019年, Kargbo 等人设计的 PROTAC 分子, 其中化合物 8 对 ER 蛋白的降解效果较好。

2019年, 靶向 ER 的PROTAC 分子 ARV-471 进入 I 期临床, 初步显示 ARV-471 展现了抗肿瘤活性以及良好的安全性。**ARV-471 是乳腺癌领域第一个进入临床阶段的 PROTAC 药物。**

2021年, 冰洲石生物的 ER-PROTAC 分子 AC682 获 FDA 批准并启动 I 期临床, 2022年3月在中国获批临床。

2011年

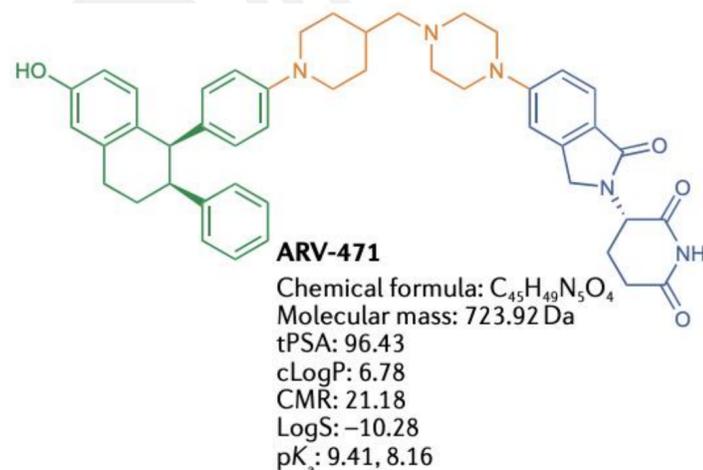
2012年

2019年

2021年

3.2 乳腺癌-ARV471 (临床II期)

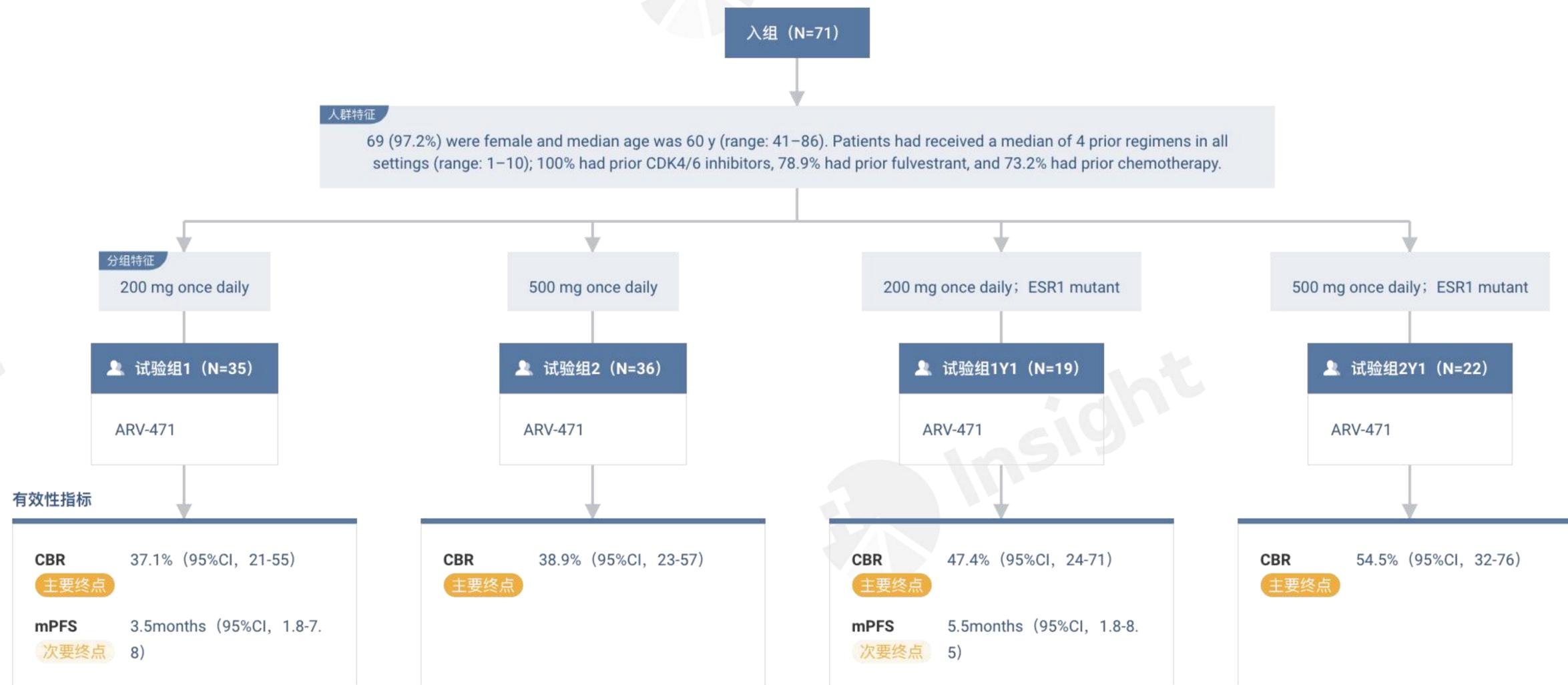
Arvinas 公司，由 Crews 教授在 2013 年创立，是最早做 PROTAC 的公司之一，开发的蛋白降解技术主要用于癌症和神经系统类疾病的治疗。ARV-471 (治疗乳腺癌) 已完成 II 期临床试验，临床 III 期已公示。



来源: nature reviews 2022

- 2021 年 7 月 22 日，辉瑞与 Arvinas 达成协议，共同开发并商业化 ER 降解剂 ARV-471。根据协议，Arvinas 将获得 6.5 亿美元的前期付款，以及长达 14 亿美元的里程碑付款，辉瑞还将对 Arvinas 进行 3.5 亿美元的股权投资。
- 国内进展:** 2022 年 8 月辉瑞 ARV-471 片的临床试验申请获 CDE 受理，2022-10-14 获批临床。2022-12-23 一期临床公示，适应症为 ER+,HER2- 乳腺癌。

2022 年 12 月，ARV-471 临床 II 期数据在 2022 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会 (SABCS) 中公布，所有接受 CDK4/6 抑制剂预处理患者 (n=71) 的 CBR 为 38%，在 ESR1 突变患者 (n=41) 中，CBR 为 51.2%。



3.2 乳腺癌-ARV471 (临床III期)

2022年12月16日，辉瑞和 Arvinas 公示 ARV-471 三期临床试验 (NCT05654623)，计划入组 560 例晚期复发性乳腺癌患者，与氟维司群头对头对照，预计在 2024 年初步完成 ARV-471 三期临床的主要指标，预计 2028 年完成临床试验。

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05654623

Recruitment Status ⓘ : Not yet recruiting

First Posted ⓘ : December 16, 2022

Last Update Posted ⓘ : January 3, 2023

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment ⓘ : 560 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Condition or disease ⓘ	Intervention/treatment ⓘ	Phase ⓘ
Advanced Breast Cancer	Drug: ARV-471 Drug: Fulvestrant	Phase 3



3 期 VERITAC-2 试验设计

主要纳排标准

- Women or men ≥ 18 years
- Confirmed diagnosis of ER+/HER2- breast cancer
- One line of CDK4/6 inhibitor therapy in combination with endocrine therapy
- ≤ 1 endocrine therapy in addition to CDK4/6 inhibitor with ET
- Most recent endocrine treatment duration must have been given for ≥ 6 months prior to disease progression
- Radiological progression during or after the last line of therapy
- **No prior fulvestrant**
- **No prior chemotherapy for advanced/metastatic disease**

R
A
N
D
O
M
I
Z
E
1:1

ARV-471

orally, once daily on a 28-day continuous dosing schedule

Fulvestrant

intramuscularly on Days 1 and 15 of Cycle 1 and then on Day 1 of each cycle starting from C2D1 (28-day cycle)

首要终点指标

PFS by BICR in
-ITT population
- ESR1 mutant population

次要终点指标

OS, ORR, DOR, CBR
AEs
QoL

3.3 乳腺癌-AC682（临床I期）

冰洲石生物是一家 AI 新药研发的生物科技公司，AC682 是该公司基于 AI 药物发现平台开发的一款雌激素受体 α (ER α) 降解剂，用于治疗 ER 阳性/ HER2 阴性乳腺癌。AC682（治疗乳腺癌）目前处于 I 期临床试验阶段（美国及中国）。

2020 年，AC682 的临床前数据在第 43 届美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会（SABCS）上发布，AC682 已被证明对 Er α 野生型和突变型具有强效、选择性的蛋白降解能力，在 ER 阳性动物肿瘤模型中表现出优异的抗肿瘤活性。

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05080842

Recruitment Status ⓘ : Recruiting
First Posted ⓘ : October 18, 2021
Last Update Posted ⓘ : December 13, 2022
See [Contacts and Locations](#)

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment ⓘ : 30 participants
Allocation: N/A
Intervention Model: Single Group Assignment
Masking: None (Open Label)
Primary Purpose: Treatment

Actual Study Start Date ⓘ : November 12, 2021
Estimated Primary Completion Date ⓘ : June 30, 2023
Estimated Study Completion Date ⓘ : September 2023

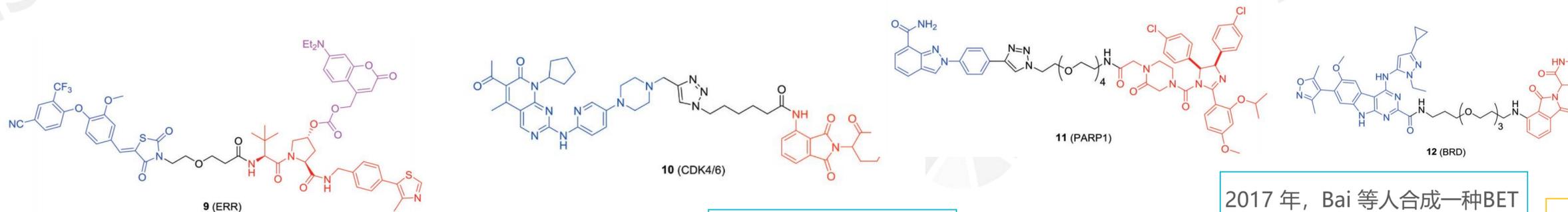
Condition or disease ⓘ	Intervention/treatment ⓘ	Phase ⓘ
Breast Cancer	Drug: AC682	Phase 1



2021 年 9 月，AC682 已经获 FDA 批准并启动 I 期临床（登记号：NCT05080842），并于 2021 年 12 月完成了 I 期临床首例患者给药；
2022 年 1 月，冰洲石生物的 AC682 在国内申报临床；
2022 年 3 月，国内获批临床；
2022 年 7 月，国内首次公示临床；
2022 年 10 月，国内 CTR20221967 首例入组。

3.4 乳腺癌-PROTAC 探索 (其他靶点)

除 ER 靶点外, 还有研究者就 HER2、CDK 等乳腺癌相关靶点设计合成 PROTAC 分子, PROTAC 分子在乳腺癌领域有广阔的应用前景。



2014 年, Ohoka 等人合成靶向 TACC3 的 PROTAC 分子,该分子能有效降解 MCF-7 细胞中的 TACC3 蛋白水平,并诱导 MCF-7 细胞凋亡,但活性不高,

2015 年, Bondeson 等人用 ERR α 配体噻唑烷二酮设计 PROTAC 分子,其可以明显降低 MCF-7 细胞内 ERR α 蛋白水平。
2020 年, Naro 等人开发了一种光控 PROTAC 分子 9,该分子是在上述靶向 ERR α 的 PROTAC 分子基础上对其 E3 连接酶配体部分安装上一个光敏基团。该化合物在黑暗中,无活性,在光照下,光敏基团脱落,游离出的 PROTAC 分子,可以降解 ERR α 蛋白,实现蛋白质降解的光学控制。

2018 年, Burslem 等人以拉帕替尼和 VHL 配体构成 PROTAC 分子,发现其在 ER-、HER2 过表达的乳腺癌细胞 SKBr3 中显著降低 HER2 蛋白水平,并能有效抑制 SKBr3 细胞增殖。

2019 年, Zhao 等人以帕博西尼 (靶向 CDK 配体), 泊马度胺 (E3 连接酶配体), 合成 PROTAC 分子 10。研究发现,在三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中,化合物 10 能够在纳摩尔浓度下选择性有效降解 CDK4/6。

2019 年, Zhao 等人合成了一种靶向 PARP1 的 PROTAC 分子 11, 在 MDA-MB-231 细胞中,有效诱导 PARP1 的显著裂解和细胞凋亡从而抑制癌细胞增殖。

2017 年, Bai 等人合成一种 BET 蛋白降解剂 PROTAC 分子 12。在 TNBC 细胞系中,高效、选择性地降解 BET 蛋白。同时在 TNBC 异种移植小鼠肿瘤模型有较好表现,表明靶向 BET 蛋白降解有望为治疗 TNBC 提供新策略
2019, Noblejas-López 等发现 BET-PROTAC 分子在 TNBC 及耐药性 TNBA 中均能有效地降解 BRD4, 具有较强的抗癌细胞增殖作用。

2022 年, Yang 等发现 CDK12/13-PROTAC 分子,文中的最佳化合物 7f 在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中有效降解 CDK12 和 CDK13,化合物 7f 显著抑制包括 MFM223 在内的多种 TNBC 细胞系的增殖.对于 TNBC 靶向治疗的潜在优势。



感谢聆听!



声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据；

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证；

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告。



扫码添加 Insight 数据库助手小音
可申请 Insight 数据库免费试用与获取每日医药新闻