



乳腺癌创新药 全球竞争格局分析

6 月, 2024



2024 年 5 月 31~6 月 4 日，ASCO 大会在美国伊利诺伊州芝加哥召开。本次报告选取了 ASCO 大会公布的 9 项乳腺癌重磅临床研究结果，进行详细盘点。Insight 数据库专注于全球新药和临床试验结果数据的收集和整合，持续追踪各类医学热门会议，以最快速度完成数据的更新，帮助行业获取最新、最全的新药研发成果。

ASCO 重磅研究

- **postMONARCH 研究**: 阿贝西利破解耐药难题，针对 CDK4/6i 进展的 HR+/HER2- 转移性乳腺癌显示获益
- **INAVO120 研究**: 伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群，治疗 PIK3CA 突变、HR+/HER2- 转移性乳腺癌效果显著
- **DESTINY-Breast-06 研究**: 德曲妥珠单抗扩大围猎 HER2 超低表达，继续改写 HR+/HER2 低表达乳腺癌治疗模式
- **DESTINY-Breast-07 研究**: 德曲妥珠单抗冲击一线 HER2+ 转移性乳腺癌治疗领域 ADC 药物，疗效优异
- **ACE-Breast-02 研究**: ARX788 针对耐药性 HER2+ 晚期/转移乳腺癌表现优异，是潜在的治疗新选择
- **OptiTROP-Breast01 研究**: 芦康沙妥珠单抗开启 TNBC 二线及后线治疗新选择
- **ESG401-101**: ESG401 单药一线治疗 TNBC 获得了较同靶点 ADC 联合免疫检查点抑制剂相当的 ORR
- **NCT05357417**: 优替德隆有望突破乳腺癌脑转移治疗瓶颈，成为脑转移患者的潜在治疗选择
- **NCT03328026**: 对于多线治疗失败的晚期/转移乳腺癌，创新免疫疗法 Bria-IMT 有望扭转局势

缩略词



ABC: 晚期乳腺癌

ADC: 抗体偶联药物

AI: 芳香化酶抑制剂

BCBM: 乳腺癌脑转移

CDK4/6i: CDK4/6 抑制剂

CSCO: 中国临床肿瘤学会

DAR: 药物/抗体比率

DCR: 疾病控制率

DoR: 缓解持续时间

EBC: 早期乳腺癌

ET: 内分泌治疗

ET: 内分泌治疗

HR: 风险值

mBC: 转移性乳腺癌

ORR: 客观缓解率

OS: 总生存期

pCR: 病理学完全缓解

PFS: 无进展生存期

T-DM1: 恩美曲妥珠单抗

T-DXd: 德曲妥珠单抗

TKI: 酪氨酸激酶抑制剂

TNBC: 三阴性乳腺癌

TRAE: 与治疗相关的不良事件

目录

01

乳腺癌背景介绍

流行病学、分型及人群占比、CSCO 指南推荐治疗方案

02

乳腺癌创新药的全球竞争格局分析

研发阶段分布、靶点分布、技术类别分布、疗法分布、2024 年获批上市预测

03

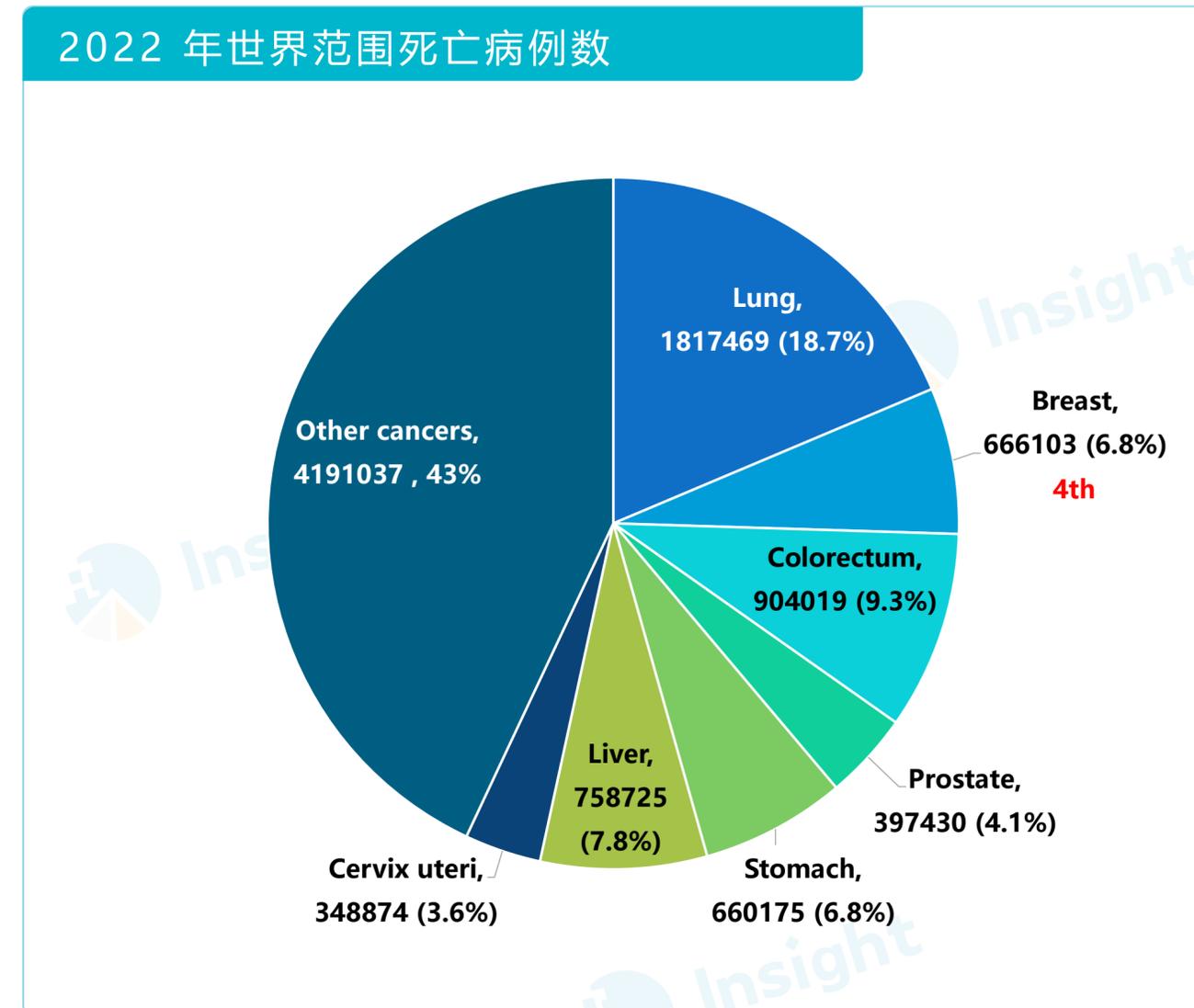
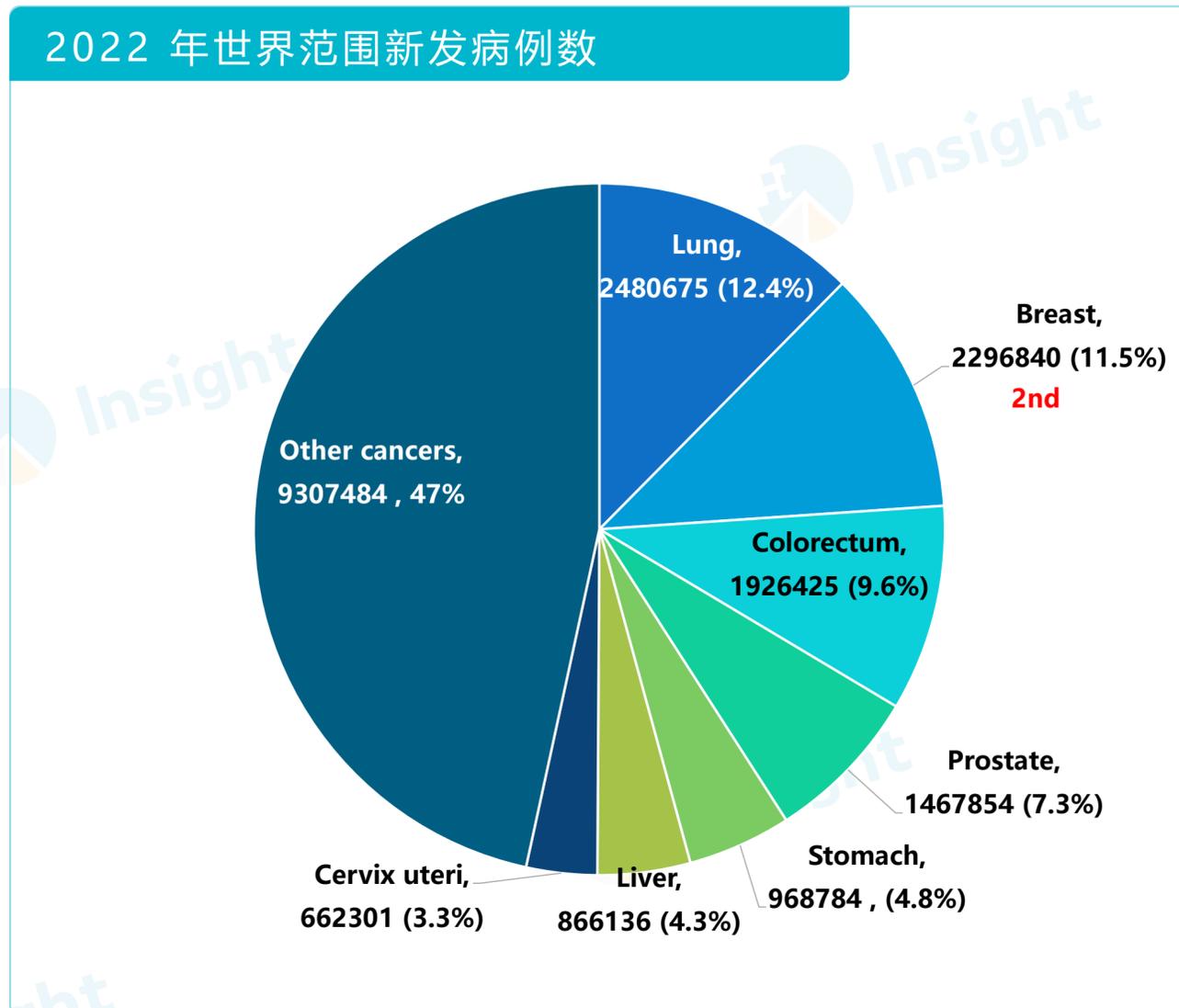
2024 ASCO 发布的重磅临床研究结果

04

总结与展望

全球乳腺癌发病率仅次于肺癌，位居癌症发病率第二，死亡率位居癌症死亡率第四

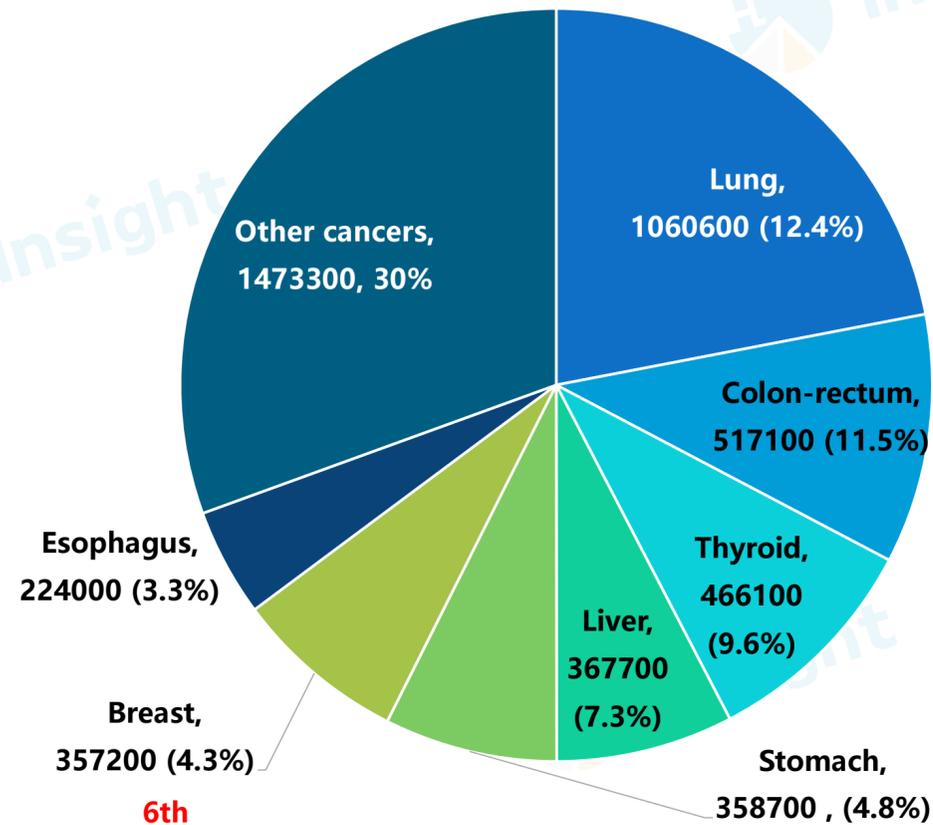
- 2022 年，全球乳腺癌新发病例数为 2296840，占全球所有新增癌症患者的 11.5%
- 2022 年，全球乳腺癌死亡病例数为 666103，占全球所有癌症死亡患者的 6.8%



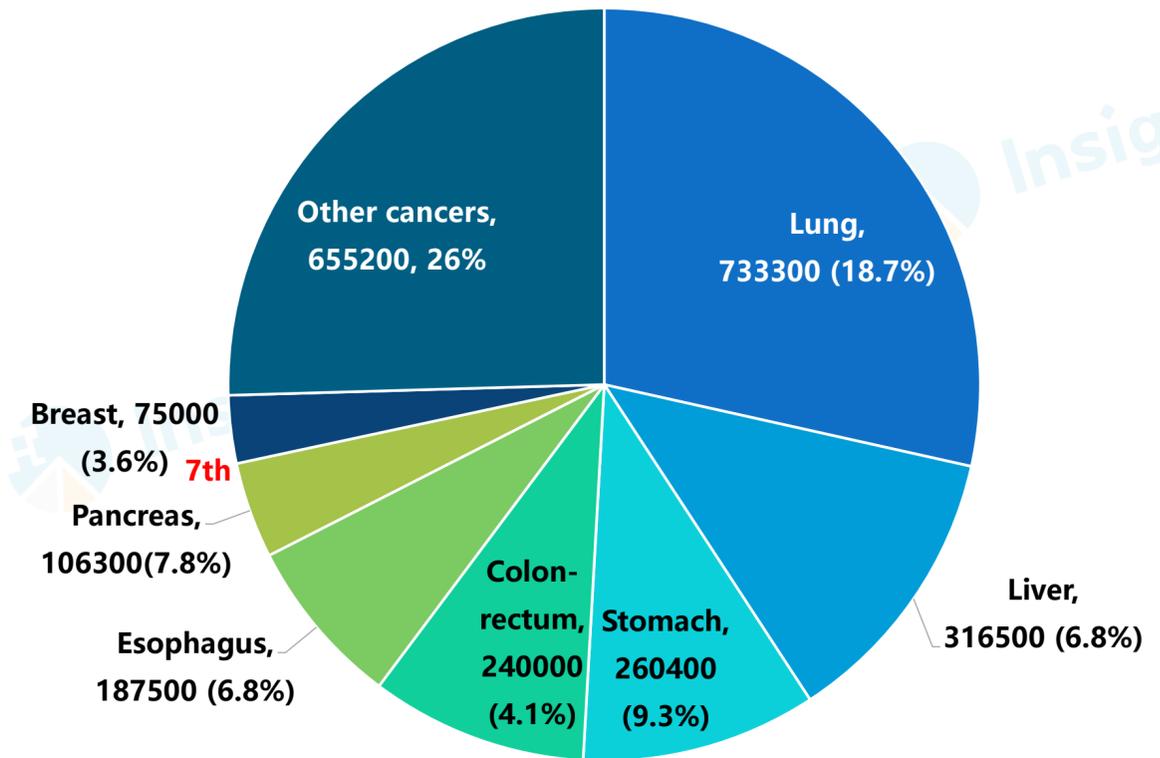
中国乳腺癌发病率位居癌症发病率第六，死亡率位居癌症死亡率第七

- 2022 年，中国乳腺癌新发病例数为 357200，占中国所有新增癌症患者的 7.4%
- 2022 年，全球乳腺癌死亡病例数为 75000，占中国所有癌症死亡患者的 2.9%

2022 年中国新发病例数



2022 年中国死亡病例数



- 国内早期乳腺癌占比为 78.3%；中期乳腺癌占比为 16.9%；晚期/转移乳腺癌占比为 4.7%。早期乳腺癌的 5 年生存率为 90%，而晚期/转移乳腺癌的 5 年生存率仅为 20%
- 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+CDK4/6i (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。

	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

- 绝经后分层中，AI+CDK4/6i 的证据等级由 2B 调整为 2A
- 未经内分泌治疗分层中，I 级推荐不再区分不同 CDK4/6i
- TAM 治疗失败分层中，I 级推荐不再区分不同 CDK4/6i，依维莫司+AI 证据等级由 2A 调整为 1A
- NSAI/SAI 治疗失败分层中，「氟维司群+瑞波西利」证据等级由 1B 调整为 1A，I 级推荐

细分适应症	分层	疗法类型	标准方案	推荐等级	证据等级
HR+/HER2-BC	绝经后	新辅助	AI	I	1A
			AI+CDK4/6i*	I	2A (原: 2B)
绝经后 HR+/HER2-BC	高复发风险患者: 1.淋巴结≥4个阳性 2.淋巴结1-3个阳性, 伴以下危险因素之一: G3、T≥5cm、Ki67≥20%	辅助	AI+阿贝西利**	I	1A
			AI	I	2A
			TAM+阿贝西利	II	2A
			TAM序贯AI	II	2A
			TAM	III	2B
			AI+CDK4/6i (原: 指定2种CDK4/6i)	I 级	1A
晚期 HR+/HER2-BC解救治疗	未经内分泌治疗	1L	氟维司群+CDK4/6i	II级	2A
			AI	II级	2A
			氟维司群	II级	2A
			TAM	III级	2B
			AI+CDK4/6i (原: 指定2种CDK4/6i)	I 级	1A
			氟维司群+CDK4/6i	II级	2A

细分适应症	分层	疗法类型	标准方案	推荐等级	证据等级
晚期 HR+/HER2-BC解救治疗	TAM 失败	2L 及以上	AI+CDK4/6i (原: 指定2种CDK4/6i)	I 级	1A
			AI+西达本胺	II级	1A
			AI+依维莫司	II级	1A (原: 2A)
			氟维司群+CDK4/6i	II级	1B
			AI	III级	2A
	NASAI 失败	2L 及以上	氟维司群	III级	2A
			氟维司群+CDK4/6i (原: 指定3种CDK4/6i)	I 级	1A
			甾体类AI+西达本胺	II级	1A
			甾体类AI+依维莫司	II级	1B
			氟维司群	III级	2A
			甾体类AI	III级	2A
			TAM或托瑞米芬	III级	2B
			孕激素	III级	2B

注: *: 注释新增国内已上市的 CDK4/6i, 但应考虑辅助治疗的适应症; **: 新增 NATALEE 临床研究, 对符合临床研究的患者可考虑瑞波西利, 新增「阿贝西利治疗过程中因不良反应无法耐受, 可考虑换用瑞波西利」

- SAI 失败分层中，I 级推荐不再区分不同 CDK4/6i
- CDK4/6i 失败分层中，III 级推荐新增「AKT 抑制剂+内分泌」方案
- HR+/HER-2 低表达患者，应先参照 HR+ 患者的方案，推荐 CDK4/6i 为主的内分泌治疗或紫杉为主的化疗，CDK4/6i 治疗失败后，可考虑 ADC 药物

细分适应症	分层	疗法类型	标准方案	推荐等级	证据等级
晚期 HR+/HER2-BC 解救治疗	SAI 失败	2L 及以上	氟维司群+CDK4/6i (原: 指定3种CDK4/6i)	I 级	1A
			氟维司群+依维莫司	II 级	2A
			非甾体类AI+CDK4/6i	II 级	2A
			氟维司群	III 级	2A
			非甾体类AI	III 级	2B
			TAM或托瑞米芬	III 级	2B
			孕激素	III 级	2B
	CDK4/6i 失败	2L 及以上	另一种CDK4/6i+内分泌	II 级	2A
			其他靶向药+内分泌 (原: 指定3种靶向药)	II 级	2A
			临床研究	—	—
			孕激素	III 级	2B
			托瑞米芬	III 级	2B
			AKT抑制剂+内分泌 (+)	III 级	—

细分适应症	分层	疗法类型	标准方案	推荐等级	证据等级
HR+/HER2低表达	CDK4/6i 未经治	1L	内分泌+CDK4/6i	I	1A
			化疗	II	—
	CDK4/6i 经治	2L 及以上	T-DXd	II	1A
			化疗	II	2A
			其他内分泌	II	2A
			戈沙妥珠单抗	III	2A

注 (+): 代表新增治疗方案

- 针对曲妥珠单抗治疗失败的晚期 HER2+ BC 的解救治疗，T-DXd 方案由 II 级调整为 I 级推荐
- 针对 TKI 治疗失败的晚期 HER2+ BC 的解救治疗，II 级推荐中 T-DXd 方案的证据等级由 2A 调整为 1A

细分适应症	分层	疗法类型	标准方案	推荐等级	证据等级
术前抗HER2治疗仅使用曲妥珠单抗	pCR	新辅助治疗后的辅助治疗	曲妥珠单抗+帕妥珠单抗	I 级	2A
			曲妥珠单抗	II 级	1B
	non pCR	新辅助治疗后的辅助治疗	T-DM1	I 级	1A (原: 1B)
			妥珠单抗+帕妥珠单抗	I 级	2A
晚期HER2+ BC解救治疗	曲妥珠单抗治疗敏感	1 L	后续强化奈拉替尼 (+)	III 级	2B
			THP	I 级	1A (原: 2A)
			TH+吡咯替尼	I 级	1A (原: 2A)
			THX	II 级	2A
			H+化疗 (包括紫杉类、长春瑞滨、卡培他滨等)	II 级	2A
			吡咯替尼+卡培他滨	III 级	2A
			HP+化疗	III 级	2B

细分适应症	分层	疗法类型	标准方案	推荐等级	证据等级
晚期HER2+ BC解救治疗	曲妥珠单抗治疗失败	2L 及以上	吡咯替尼+卡培他滨	I 级	1A
			T-DXd	I 级 (原: II 级)	1A
			T-DM1	II 级 (原: I 级)	1A
			奈拉替尼+卡培他滨	III 级	2A
			马吉妥昔单抗+化疗	III 级	2B
			拉帕替尼+卡培他滨	III 级	2B
			TKI联合其他化疗	III 级	2B
	TKI治疗失败	2L 及以上	HP+其他化疗	III 级	2B
			T-DXd	II 级	1A (原: 2A)
			HP+化疗	II 级	2A
			T-DM1	II 级	2A
			严格设计的临床研究	—	—

注：T：紫杉醇类（包括多西他赛、白蛋白紫杉醇、紫杉醇）；A：蒽环类（包括表柔比星、多柔比星）；C：环磷酰胺；Cb：卡铂；H：曲妥珠单抗；P：帕妥珠单抗及其皮下制剂；TKI：吡咯替尼、拉帕替尼、奈拉替尼、图卡替尼；pCR：病理学完全缓解；non pCR：未达病理学完全缓解
(+) 代表新增治疗方案

- 无论是新辅助、辅助还是解救治疗，化疗仍然是 TNBC 治疗的重要支柱
- 免疫治疗已经从晚期 TNBC 治疗进入早期 TNBC，优选人群仍需继续探索
- ADC 药物戈沙妥珠单抗已进入晚期 TNBC 的临床实践，ADC 药物具有值得期待的广阔应用前景

细分适应症	分层	疗法类型	标准方案	推荐等级	证据等级
TNBC	—	新辅助 (化疗)	紫杉联合蒽环方案 TAC (+)	I 级	1A
			紫杉联合蒽环方案 AT (+)	I 级	2A
			紫杉联合铂类方案 TP (+)	I 级	2A
			AC-T	II 级	1B
	—	新辅助 (化疗+免疫治疗)	AC-TP	II 级	2A
			TP-AC 联合帕博利珠单抗 (+)	I 级	1A
			TP+PD-1 抑制剂	I 级	1A (原: 2A)
	pCR	新辅助治疗后的辅助治疗	临床研究	II 级	—
			新辅助方案含 PD-1 抑制剂, 继续使用至满 1 年	II 级	1A

注 (+) : 代表新增治疗方案

细分适应症	分层	疗法类型	标准方案	推荐等级	证据等级
TNBC	non pCR	新辅助治疗后的辅助治疗	卡培他滨	I 级	1A
			新辅助方案含 PD-1 抑制剂, 继续使用至满 1 年 (原: 新辅助已使用 PD-1 抑制剂者, 继续 PD-1 抑制剂满 1 年)	II 级	1A
			奥拉帕利 (BRCA 突变)	II 级	1B
晚期 TNBC 解救治疗	紫杉类治疗敏感	1L、2L	白蛋白紫杉醇+PD-1 抑制剂 (+)	I 级	1A
			紫杉醇+PD-1 抑制剂 (+)	II 级	1B
			GP+PD-1 抑制剂 (+)	II 级	1B
			其他化疗+PD-1 抑制剂 (+)	II 级	2A
	紫杉类治疗失败	2L 及以上	临床研究 (+)	III 级	—
			GP+PD-1 抑制剂 (+)	I 级	—
			其他化疗+PD-1 抑制剂 (+)	II 级	2A
			临床研究 (+)	III 级	—

目录

01

乳腺癌背景介绍

流行病学、分型及人群占比、CSCO 指南推荐治疗方案

02

乳腺癌创新药的全球竞争格局分析

研发阶段分布、靶点分布、技术类别分布、疗法分布、2024 年获批上市预测

03

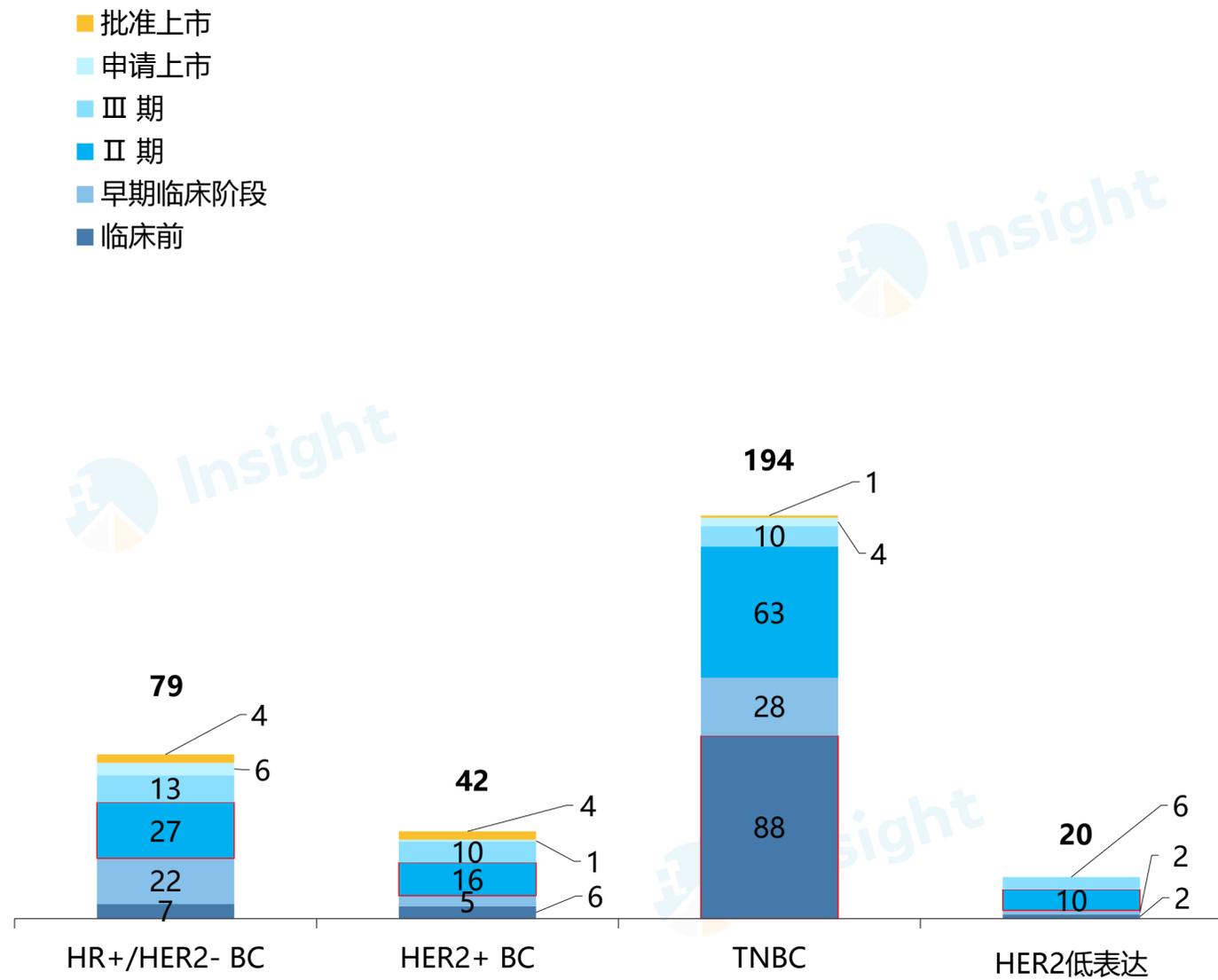
2024 ASCO 发布的重磅临床研究结果

04

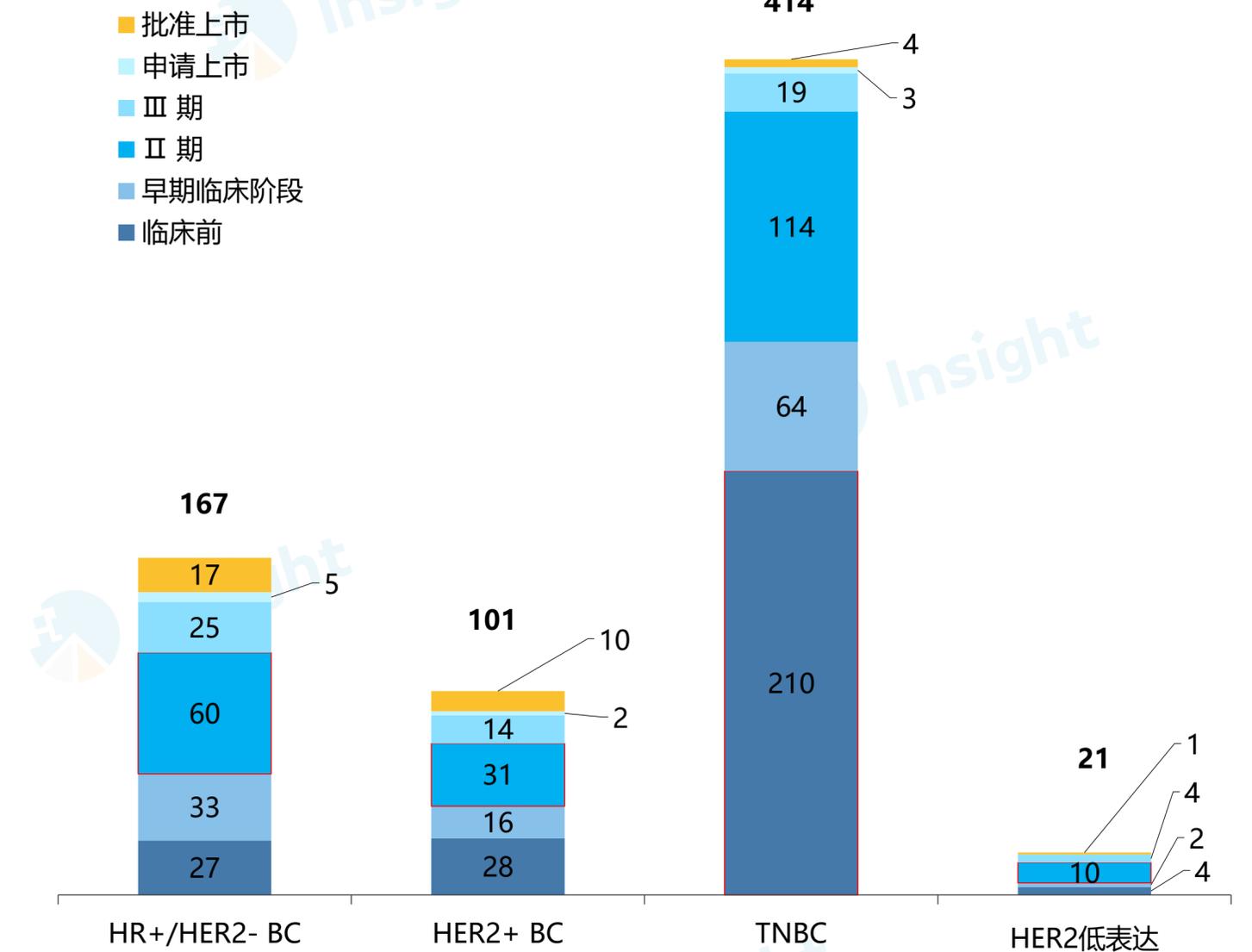
总结与展望

中外企业 TNBC 亚型的创新药研发管线最多，研发阶段主要集中于临床前；其余乳腺癌亚型的创新药管线的研发阶段均集中分布在临床 II 期

中国企业不同乳腺癌亚型创新药的研发阶段分布

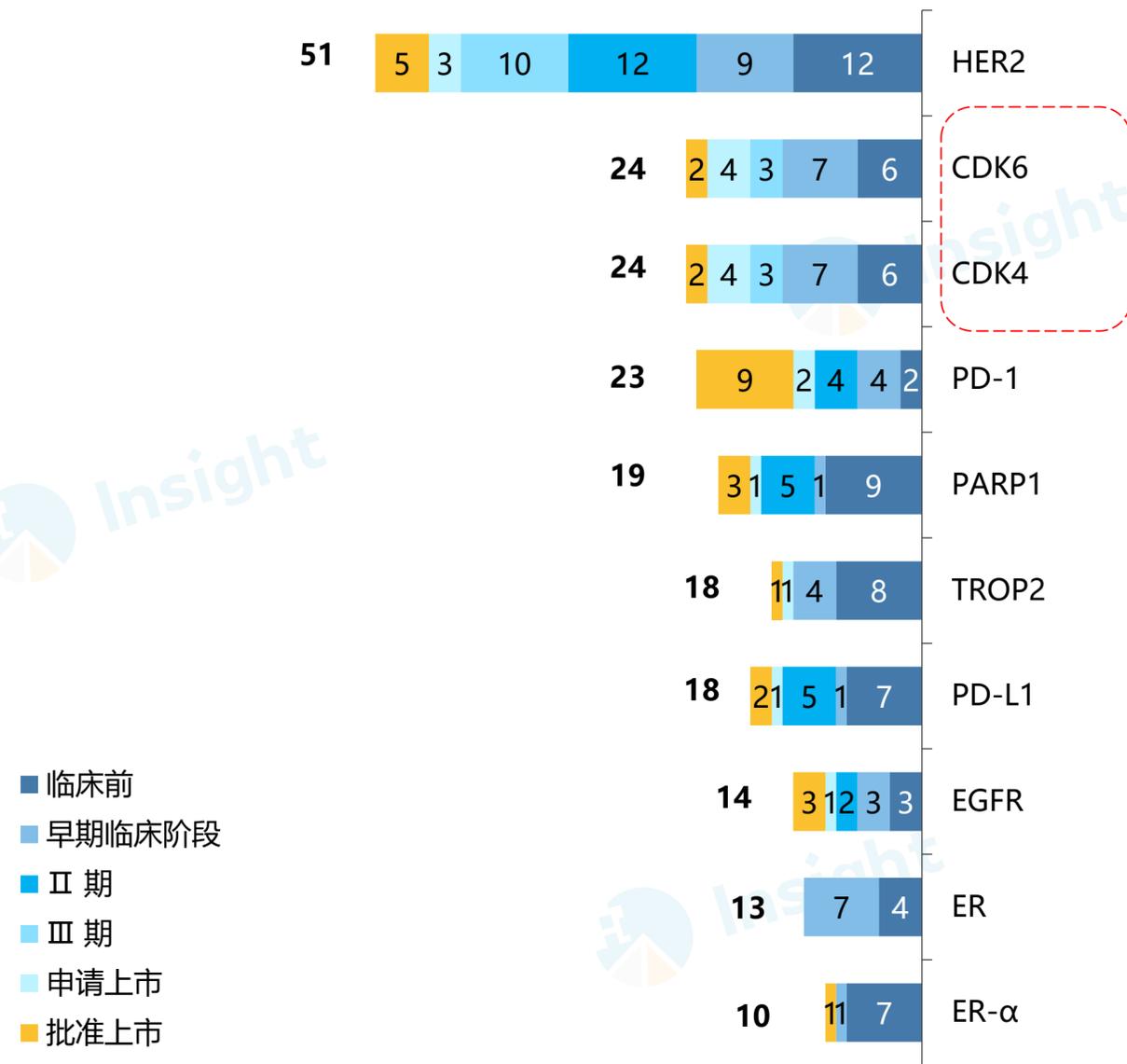


境外企业不同乳腺癌亚型创新药的研发阶段分布

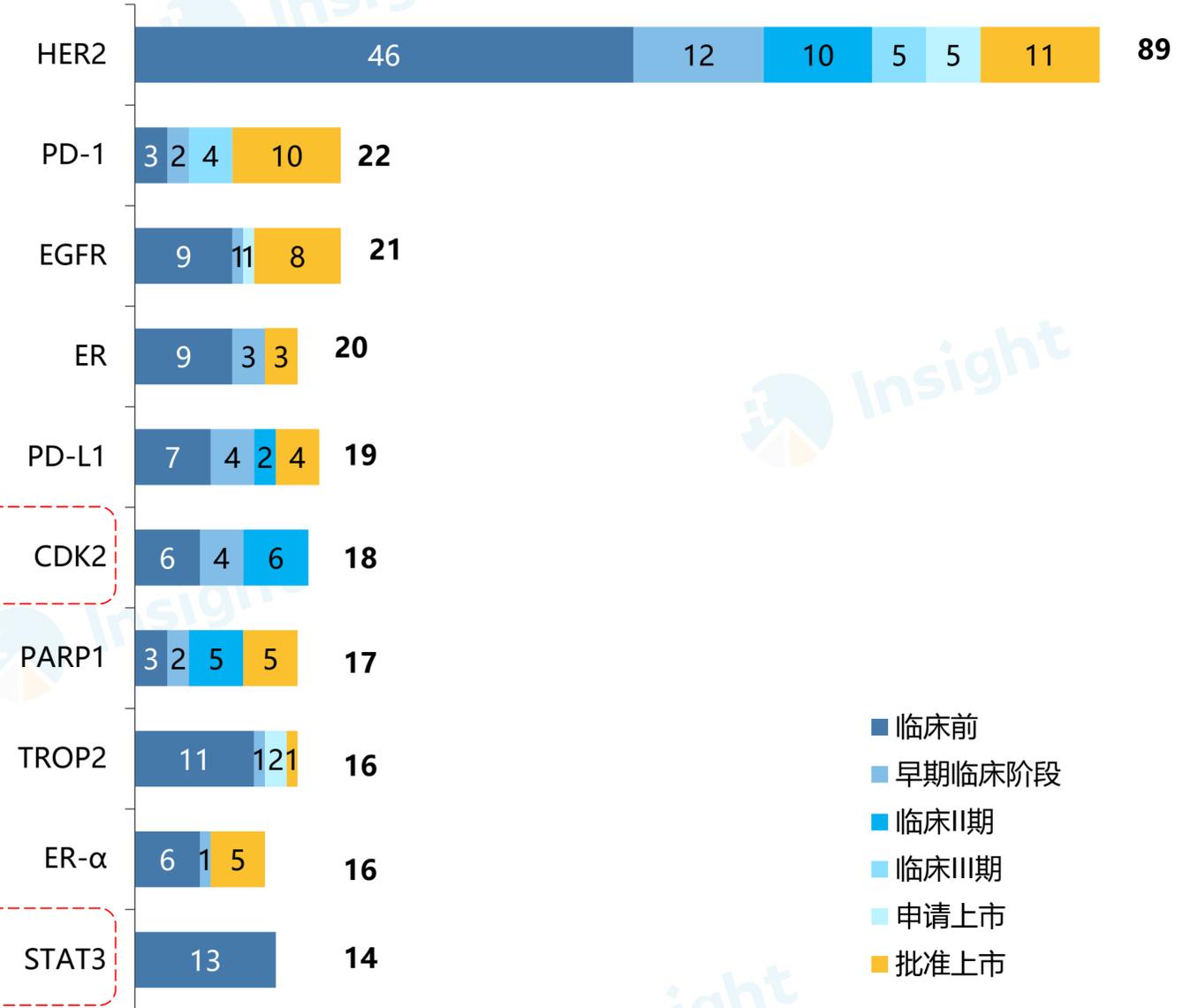


中外企业乳腺癌创新药布局最多的靶点是 HER2；从TOP 10 靶点的布局看，除相同靶点外，中国企业侧重布局 CDK4/6，而境外企业侧重布局 CDK2 和 STAT3

中国企业乳腺癌创新药的靶点分布

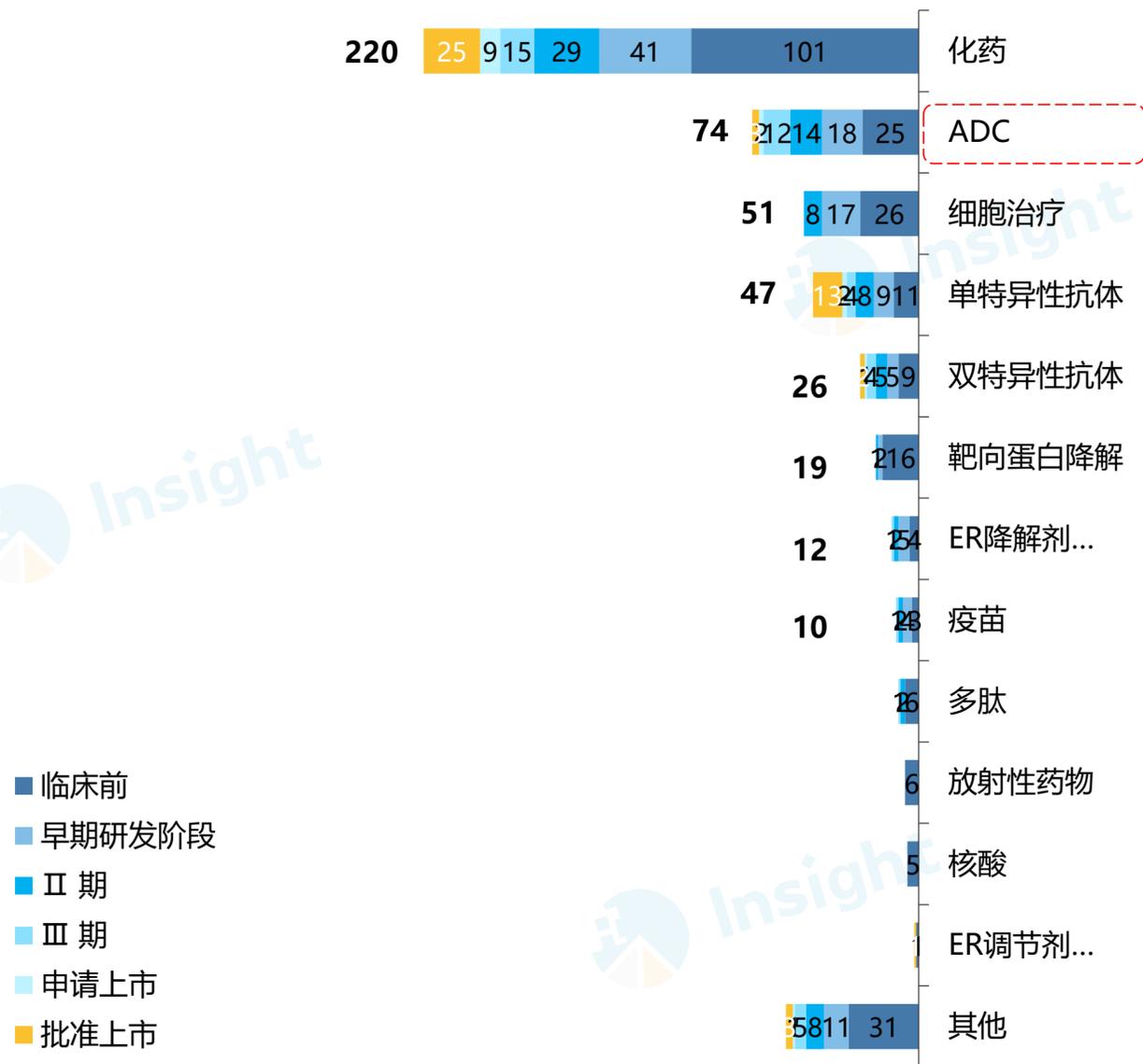


境外企业乳腺癌创新药的靶点分布

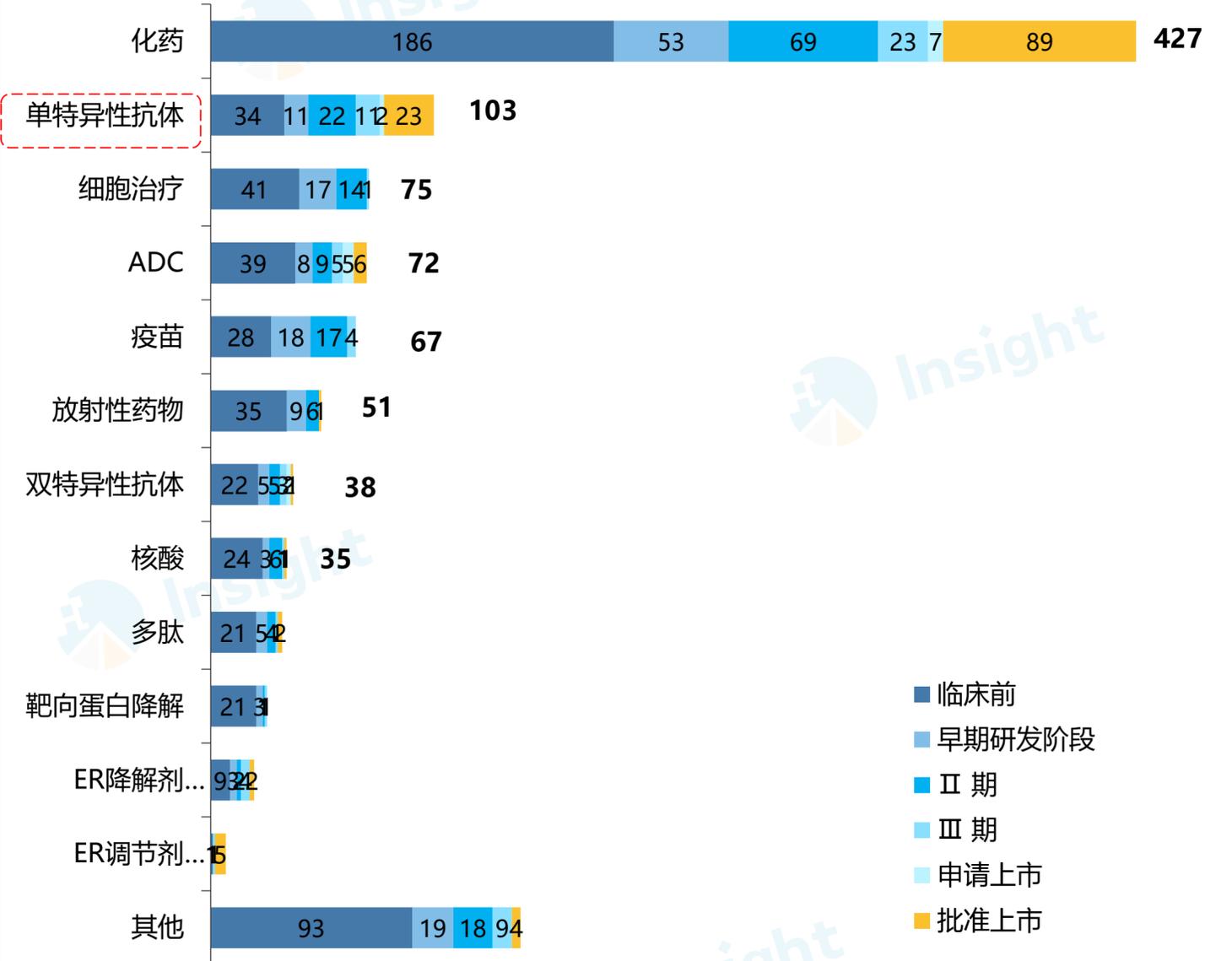


除化药以外，中国企业乳腺癌创新药侧重布局 ADC 药物，与近年 ADC 研发热潮有关；而境外企业乳腺癌创新药侧重布局单特异性抗体

中国企业乳腺癌创新药的技术类别分布

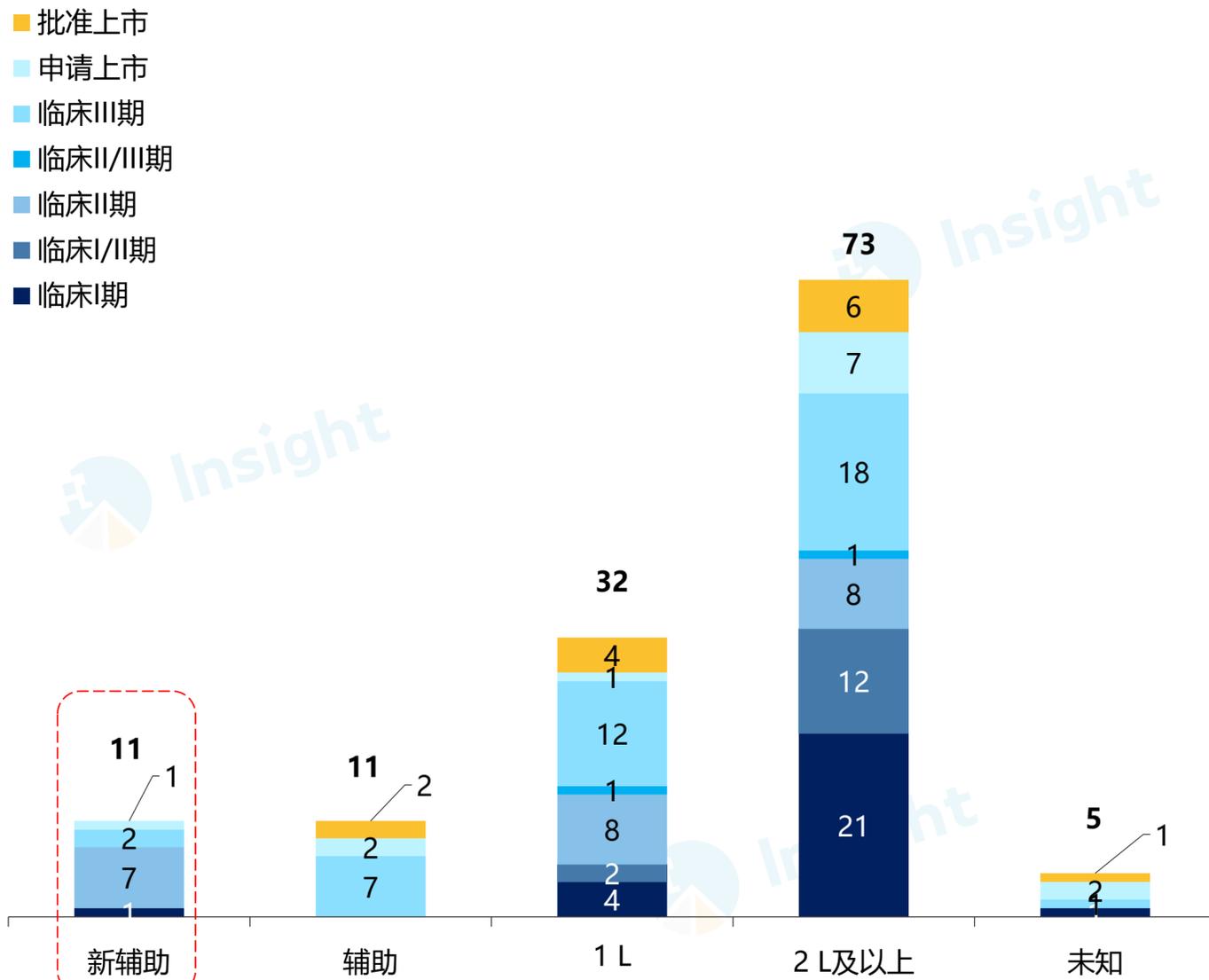


境外企业乳腺癌创新药的技术类别分布

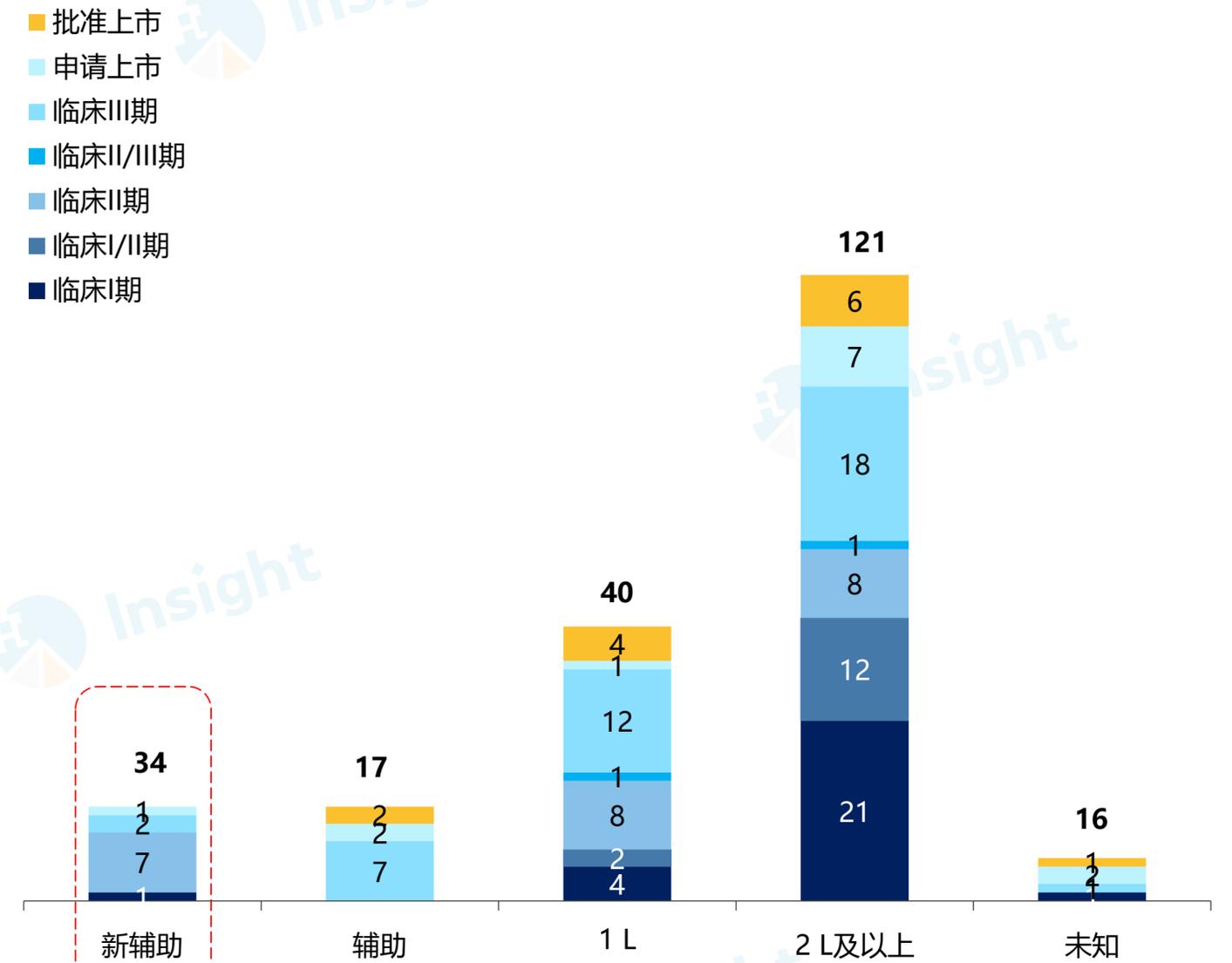


HR+/HER2- BC 创新药管线国内外状态的疗法分布趋势相似，二线及以上疗法分布最多；国内外的新辅助治疗尚未有品种获批上市，存在未满足的临床需求

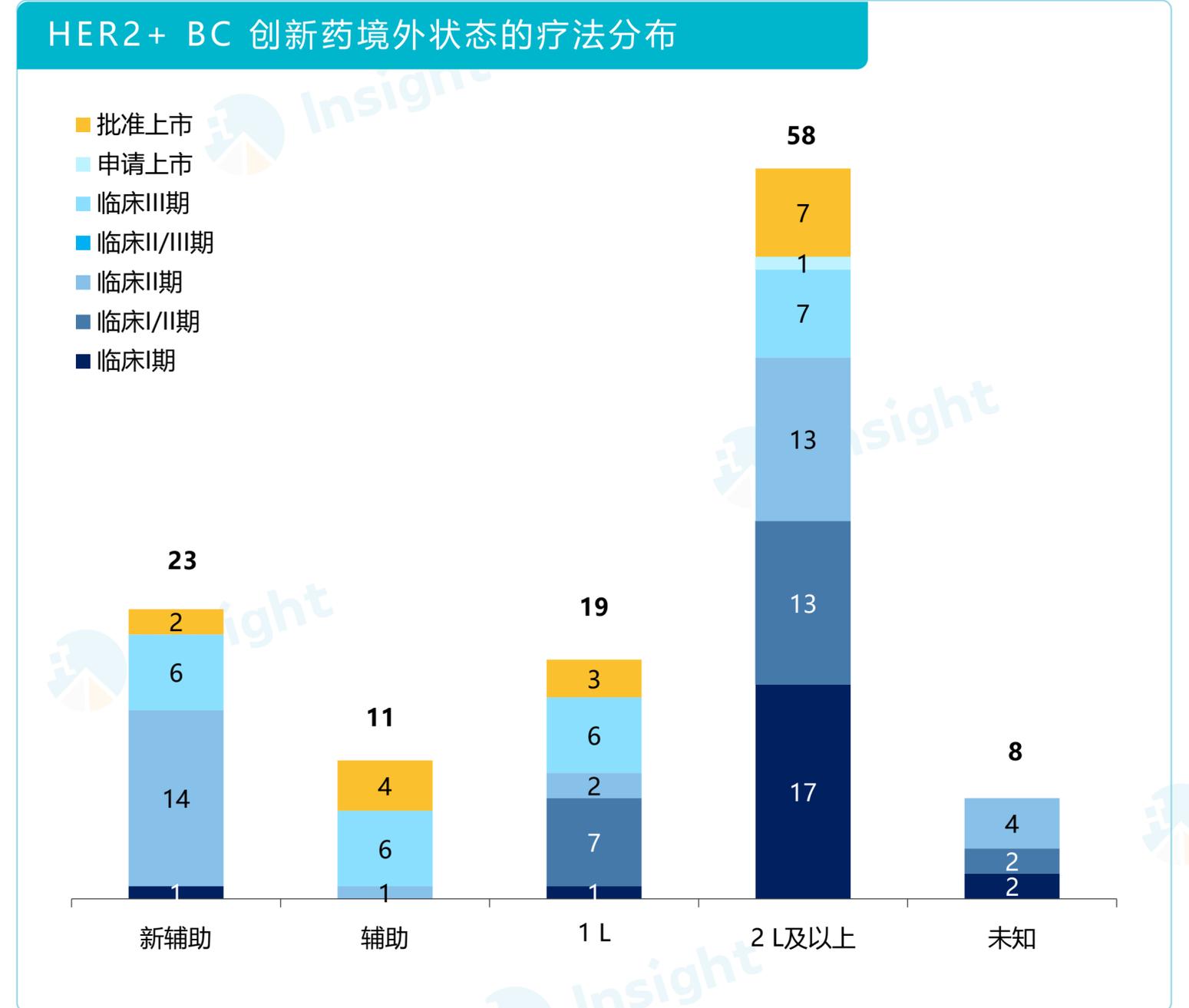
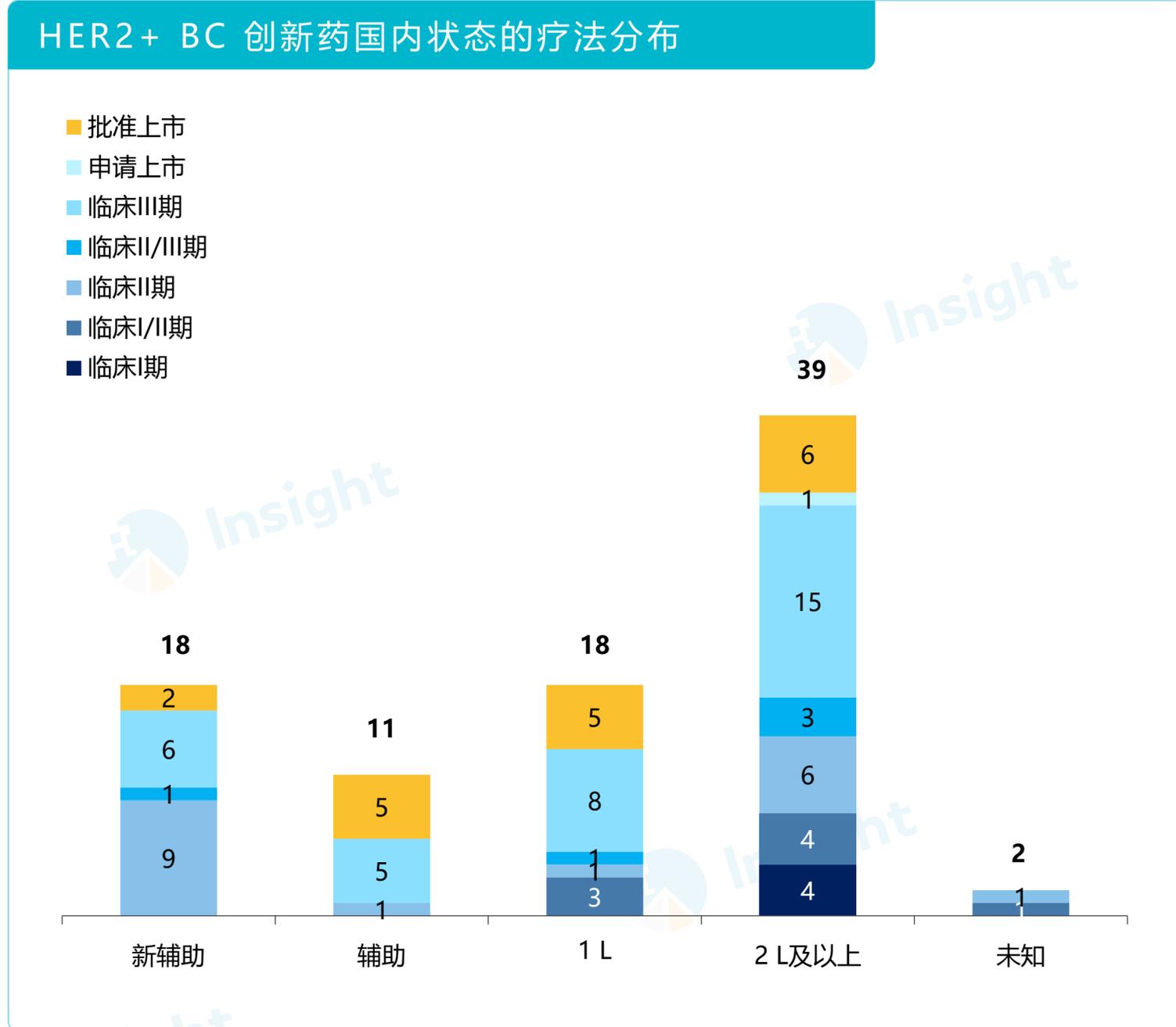
HR+/HER2- BC 创新药国内状态的疗法分布



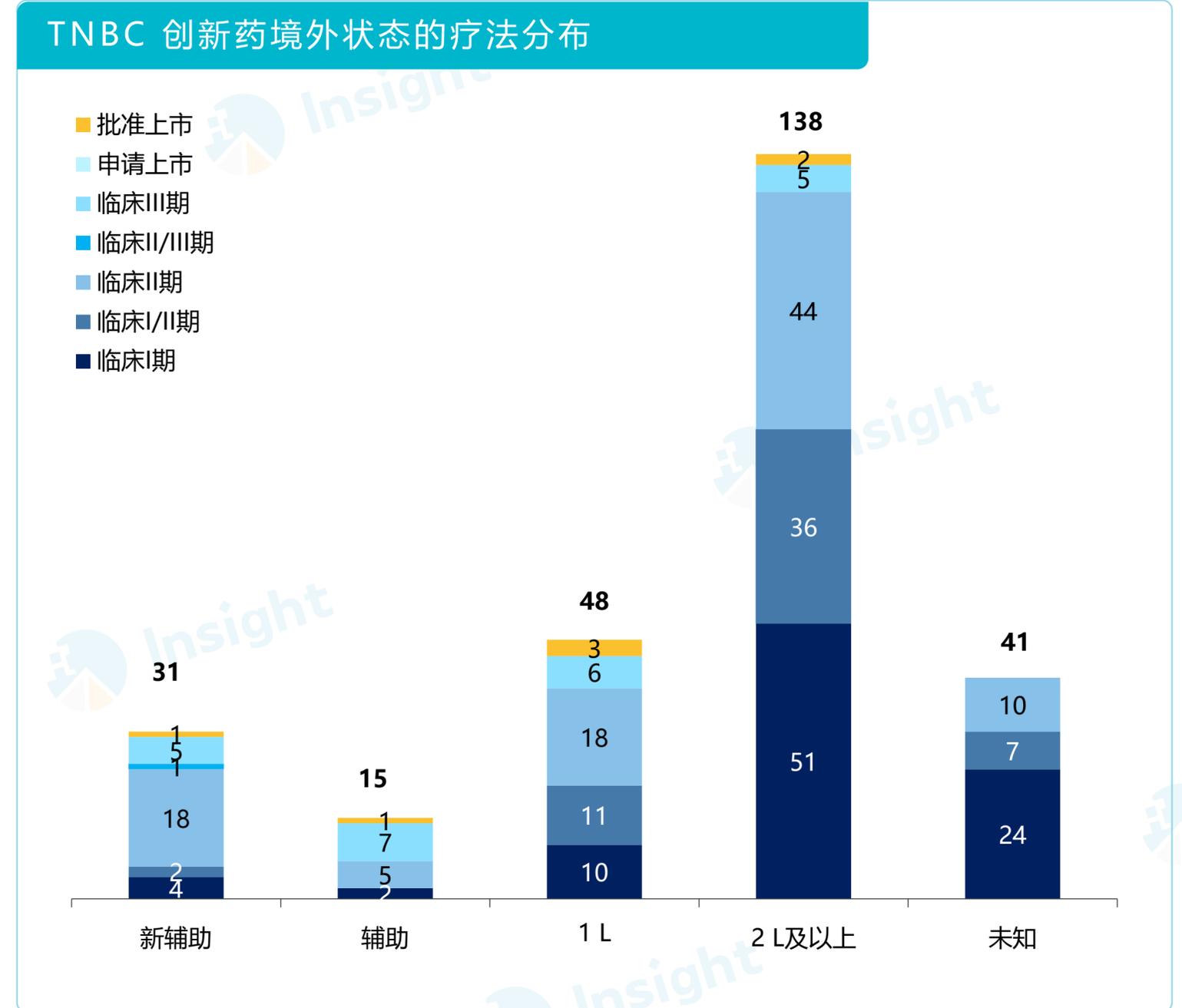
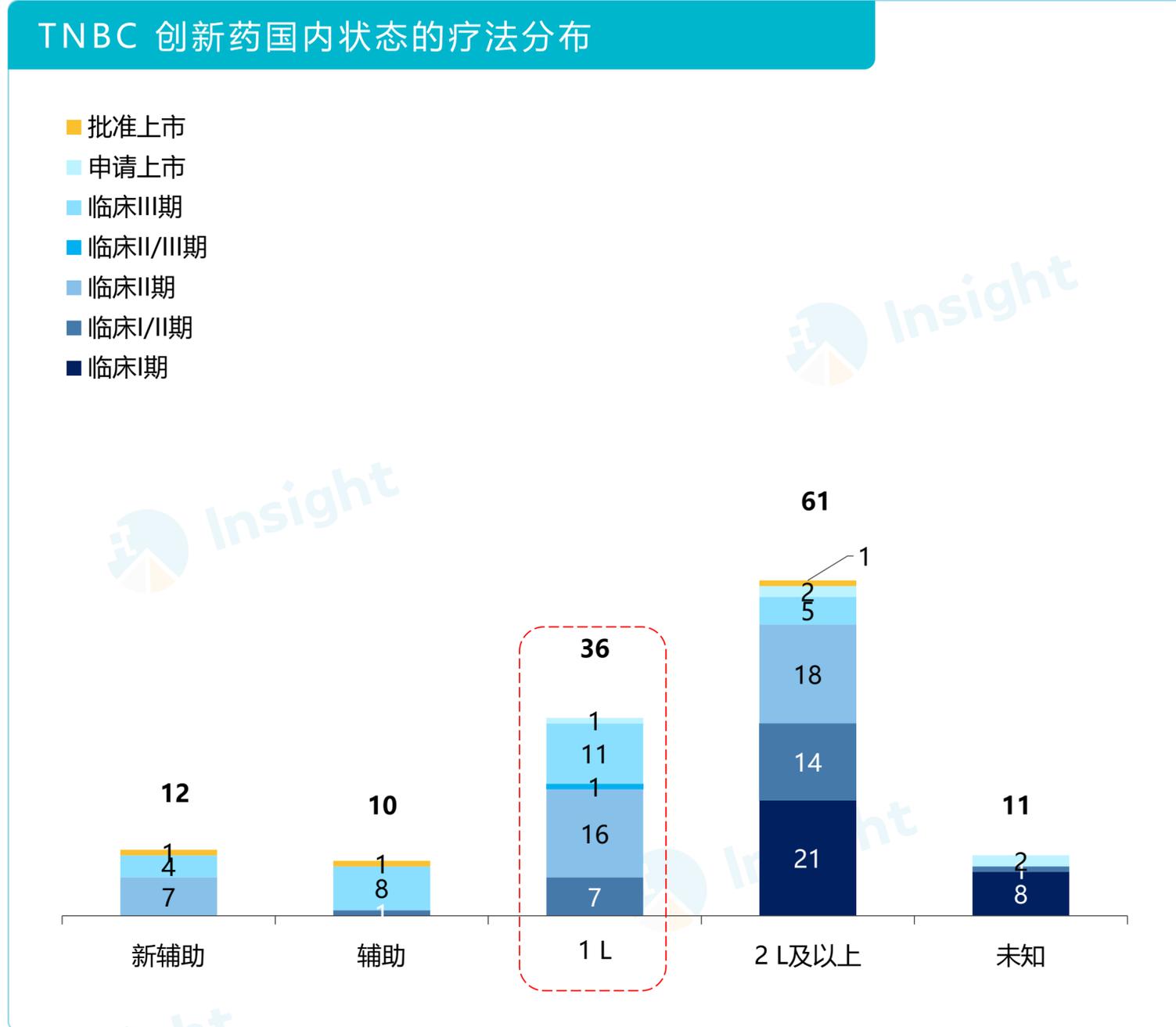
HR+/HER2- BC 创新药境外状态的疗法分布



HER2+ BC 创新药管线国内外状态的疗法分布趋势相似，二线及以上疗法分布最多



TNBC 创新药管线国内外状态的疗法分布趋势相同，二线及以上疗法分布最多；国内一线治疗尚未有品种获批上市，存在巨大的未满足的临床需求



国内预计在 2024 年获批的乳腺癌创新药

- HR+/HER2- BC: 全球唯一获批的 ADC 药物戈沙妥珠单抗有望年内在国内获批; 帕博利珠单抗有望成为首个围手术期治疗的 PD-1 单抗
- HER2+ BC: 国内 3L 治疗仅有一款马吉妥昔单抗获批上市, 博度曲妥珠单抗有望成为继马吉妥昔单抗之后的第二款 3L 治疗 ADC 药物
- TNBC: 全球 3L 治疗仅有一款戈沙妥珠单抗获批, 芦康沙妥珠单抗有望成为第二款 3L 治疗药物; 特瑞普利单抗有望成为首款覆盖一线和二线的 PD-1 单抗

药品成分	成分类别	靶点	适应症	疗法	用药方案	中国内地状态	预计获批时间	企业	全球上市状态
博度曲妥珠单抗	ADC	HER2	HER2+ BC	3L	单药	申请上市 (2023-05-11)	2024 Q3 (预测) 中位参考值: 2024-08-28	科伦博泰	—
戈沙妥珠单抗	ADC	TROP2	HR+/HER2- BC	3L、末线	单药	申请上市 (2024-02-06)	2024 Q4 (预测) 中位参考值: 2024-10-26	吉利德制药	TNBC: US/EU: 3L、末线 HR+/HER2- BC: US/EU: 3L、末线
芦康沙妥珠单抗	ADC	TROP2	TNBC	3L	单药	申请上市 (2023-12-09)	2024 Q4 (预测) 中位参考值: 2024-11-08	科伦博泰 默沙东制药	—
特瑞普利单抗	单特异性抗体	PD-1	TNBC	1L、2L	特瑞普利单抗, 白蛋白结合型紫杉醇	申请上市 (2023-05-23)	2024 Q3 (预测) 中位参考值: 2024-07-21	君实生物	—
帕博利珠单抗	单特异性抗体	PD-1	HR+/HER2- BC	新辅助、辅助	帕博利珠单抗, 化疗	申请上市 (2023-12-02)	2024 Q3 (预测) 中位参考值: 2024-08-21	默沙东制药 大家制药 大鹏药品	TNBC: US/JP: 1L、新辅助+辅助 EU: 1L
来罗西利	化药	CDK4, CDK6	HR+/HER2- BC	2L	来罗西利, 氟维司群	申请上市 (2023-03-28)	2024 Q3 (预测) 中位参考值: 2024-08-02	嘉和生物 G1 Therapeutics	—
瑞波西利	化药	CDK4, CDK6	HR+/HER2- BC	辅助	瑞波西利, 内分泌治疗	申请上市 (2023-12-19)	2024 Q3 (预测) 中位参考值: 2024-09-06	诺华制药 Astex Pharmaceuticals	HR+/HER2- BC: US/EU: 1L、2L
阿帕替尼	化药	VEGFR2	TNBC HR+/HER2- BC	—	阿帕替尼, 氟唑帕利	申请上市 (2024-04-23)	2024 Q4 (预测) 中位参考值: 2024-11-19	恒瑞医药 爱德程医药	—
氟唑帕利	化药	PARP1	TNBC HR+/HER2- BC	—	氟唑帕利, ±阿帕替尼	申请上市 (2024-04-23)	2024 Q4 (预测) 中位参考值: 2024-11-19	恒瑞医药	—

目录

01

乳腺癌背景介绍

流行病学、分型及人群占比、CSCO 指南推荐治疗方案

02

乳腺癌创新药的全球竞争格局分析

研发阶段分布、靶点分布、技术类别分布、疗法分布、2024 年获批上市预测

03

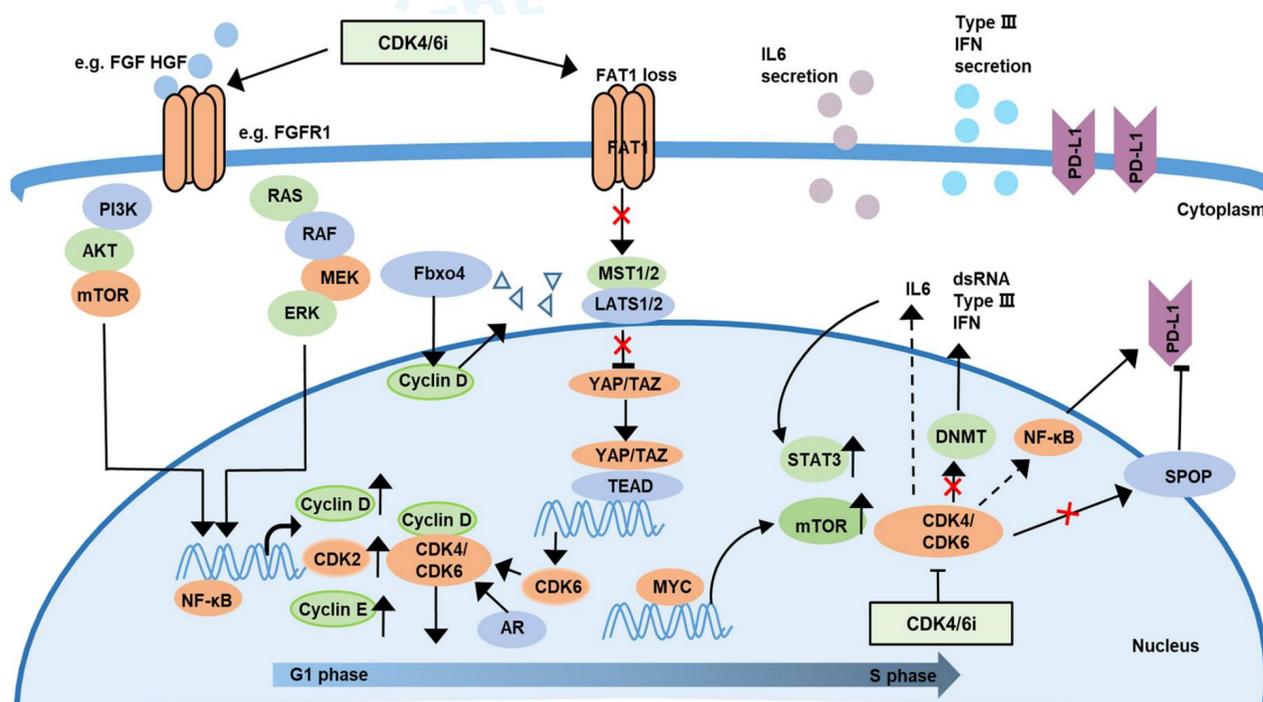
2024 ASCO 发布的重磅临床研究成果

04

总结与展望

CDK4/6i 现状

- CDK4/6i 的出现是乳腺癌靶向治疗的关键里程碑，现今 CDK4/6i 联合 ET 已然成为 HR+/HER2- mBC 的标准一线治疗方案
- 与 ET 相比，CDK4/6i 联合治疗能显著延长乳腺癌患者生存期，但约 25%~35% 的患者**新生耐药**，几乎所有患者最终发生**获得性耐药**，最佳治疗方法仍不确定
- 新生耐药机制包括 PI3K/AKT/mTOR 或细胞周期通路的改变
获得性耐药机制包括 ESR1-mut



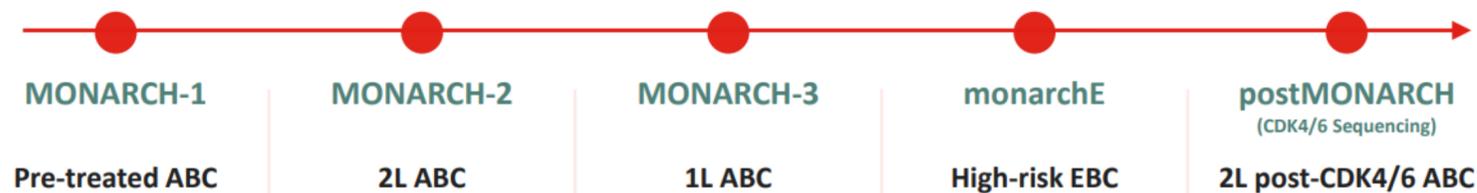
市售 CDK4/6i

CDK4/6i	HR+/HER2- 转移性乳腺癌获批				关键临床	2023年 销售额
	治疗方案	人群	疗法	地区		
哌柏西利 Pfizer	+ 来曲唑	绝经后女性	1L	🌐	PALOMA-1	\$4753 M
	+ 氟维司群	女性+男性	2L	🌐	PALOMA-3	
	+ AI	男性	1L	🇨🇳	/	
瑞波西利 NOVARTIS	+ 来曲唑	围绝经期	1L	🌐	MONALEESA-2	\$2080 M
	+ AI	女性	1L	🌐 🇨🇳	MONALEESA-7	
	+ 氟维司群	绝经后女性 男性	1L 2L	🌐	MONALEESA-3 COMPLEMENT-1	
阿贝西利 Lilly	单药	女性	1L	🌐	MONARCH 1	\$3863.4 M
	+ 氟维司群	女性	2L	🌐 🇨🇳	MONARCH-2	
	+ AI	绝经后女性	1L	🌐 🇨🇳	MONARCH 3	
达尔西利 恒瑞	+ 内分泌治疗	高风险人群	辅助	🌐 🇨🇳	monarchE	/
	+ AI	女性	1L	🇨🇳	DAWNA-2	
	+ 氟维司群	女性	2L	🇨🇳	DAWNA-1	

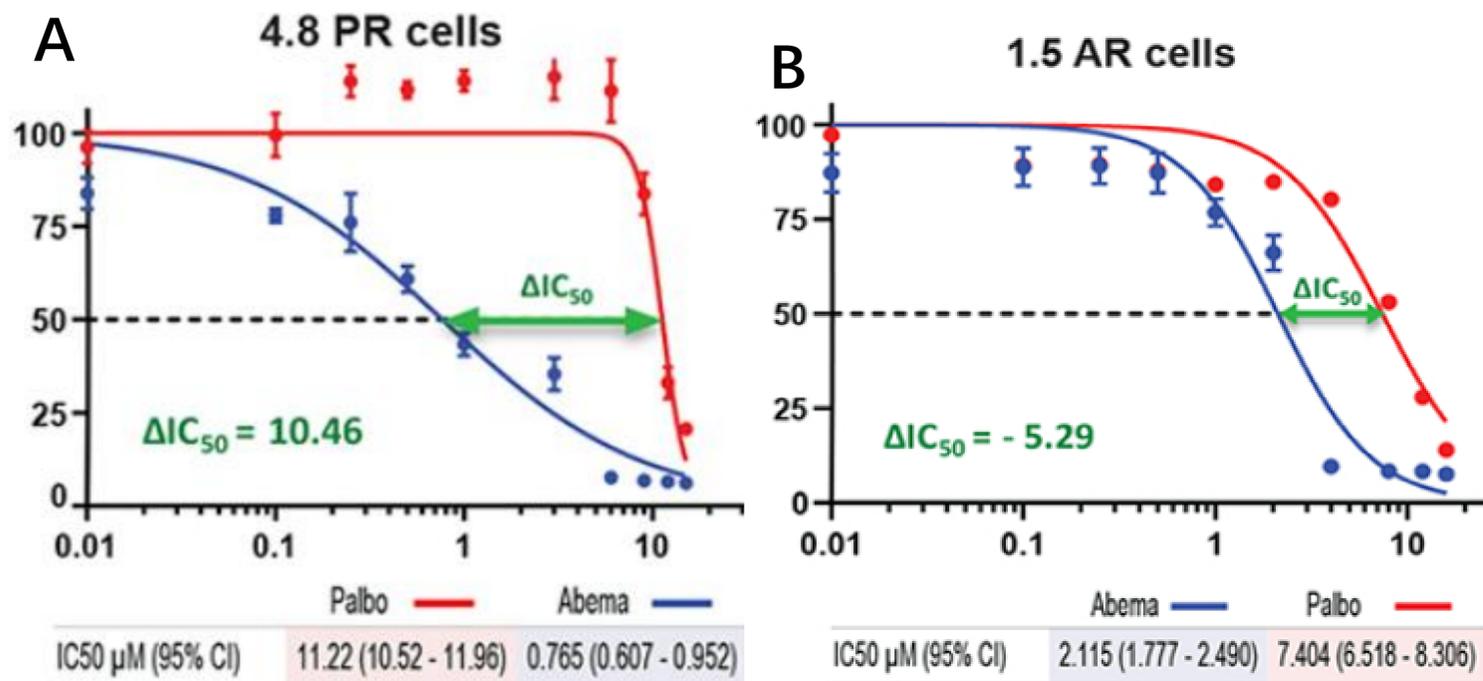
Scope: China 🇨🇳 Global 🌐 2L: 经内分泌治疗进展 \$M: Millions of dollars

阿贝西利的临床布局

- 阿贝西利对 CDK4 的选择性比 CDK6 更高，骨髓抑制较少，可以实现连续给药。阿贝西利已获批单药或与 AI 或氟维司汀联合用于治疗 ABC，是首个也是唯一一个被批准用于高风险 EBC 的 CDK4/6i



阿贝西利的临床前耐药研究



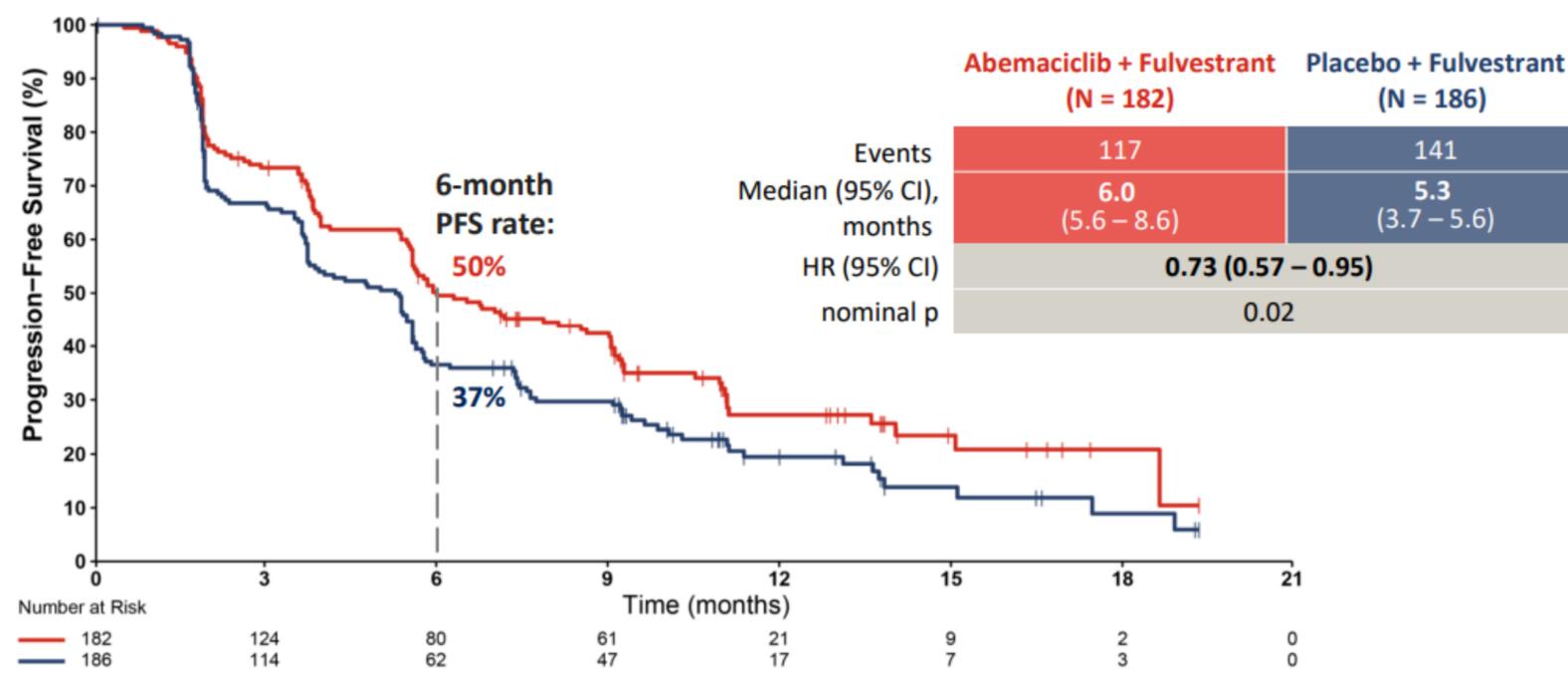
图A 抑制哌柏西利耐药细胞

图B 抑制阿贝西利耐药细胞

- ✓ 哌柏西利耐药患者可能从阿贝西利治疗中获益

postMONARCH

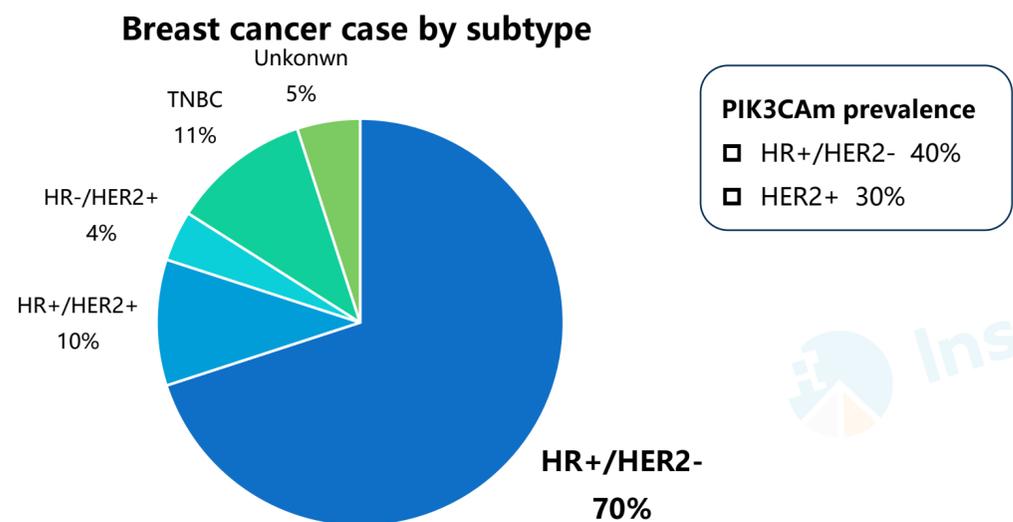
- **试验目的:** 比较阿贝西利联合氟维司群与安慰剂联合氟维司群对 HR+/HER2- 晚期/转移乳腺癌患者在接受 CDK4/6i+ET 治疗后病情出现进展的疗效;
- **入组人群:** 入组 368 人，先前接受 CDK4/6i 治疗的患者中 59% 为哌柏西利, 33% 为瑞波西利, 8% 为阿贝西利



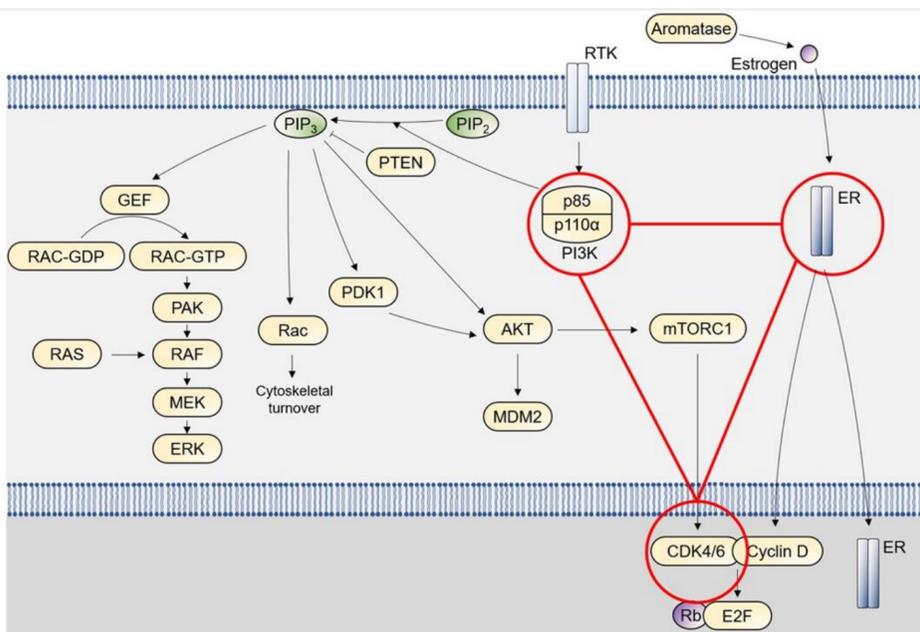
结论:

- ✓ 发生 PFS 事件的风险降低 27% (HR: 0.73 [0.57-0.95])
- ✓ 与安慰剂相比, 阿贝西利的 ORR 有所改善 (17% vs 7%)
- ✓ 在多个预先指定的和临床相关的亚组中, 包括关键的生物标志物亚组, 均有一致获益
- ✓ 安全性较高, 停药率低

- 在乳腺癌患者中，HR+/HER2- 亚型占比高达 70%，其中，约 40% 的 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者存在 PIK3CA 突变

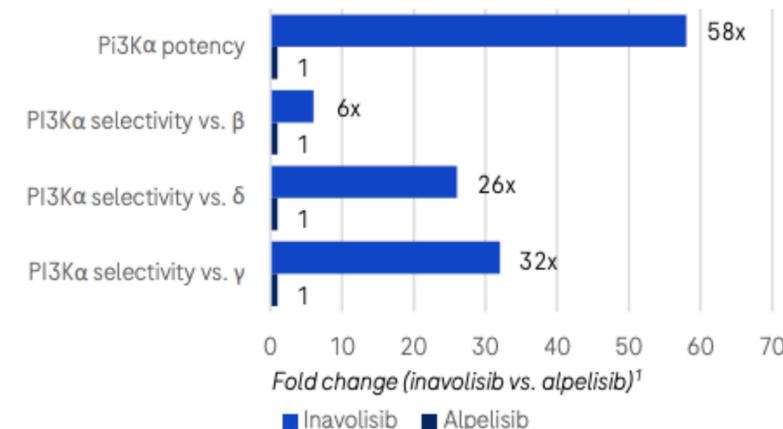


- PIK3CA 突变可导致 PI3K 信号通路异常激活，刺激肿瘤增殖、转移和侵袭，并且与乳腺癌治疗耐药密切相关，从而使临床治疗更具挑战性



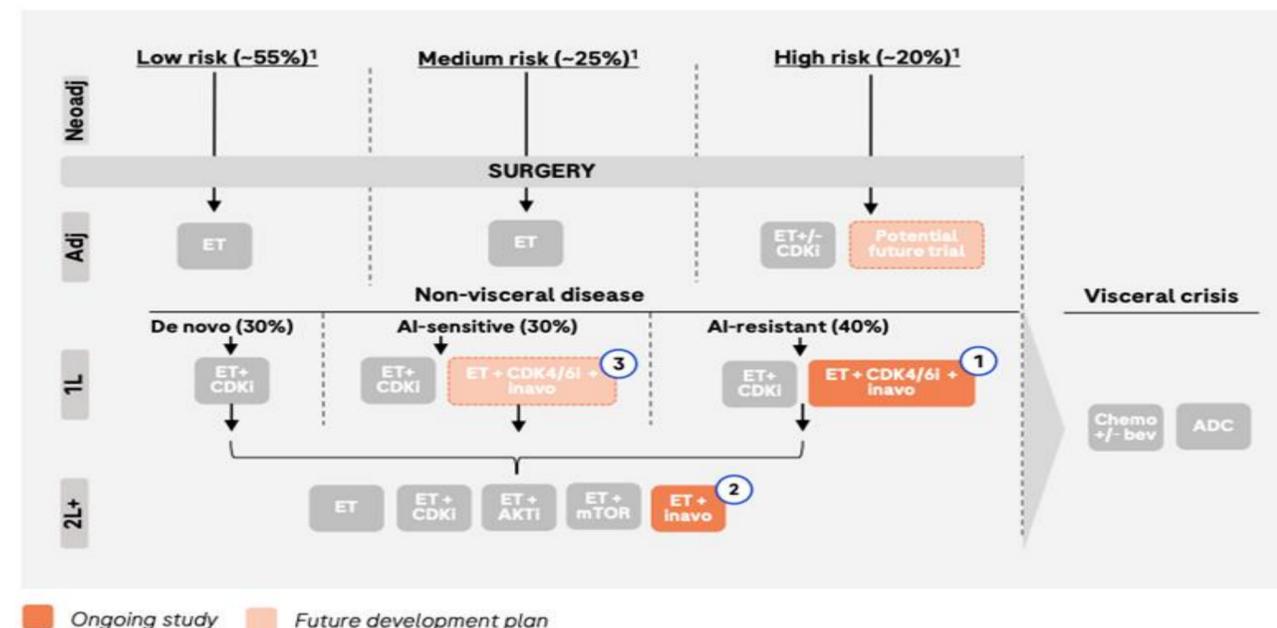
诺华的阿培利司是全球范围内唯一针对 HR+/HER2- 乳腺癌上市的选择性 PI3K α 抑制剂，罗氏的伊那利塞是中国首个且目前唯一高选择性、同类最佳 PI3K α 抑制剂，并且在 PIK3CA 突变、HR+/HER2- 晚期乳腺癌布局完整

Potency/selectivity (inavolisib vs. alpelisib)

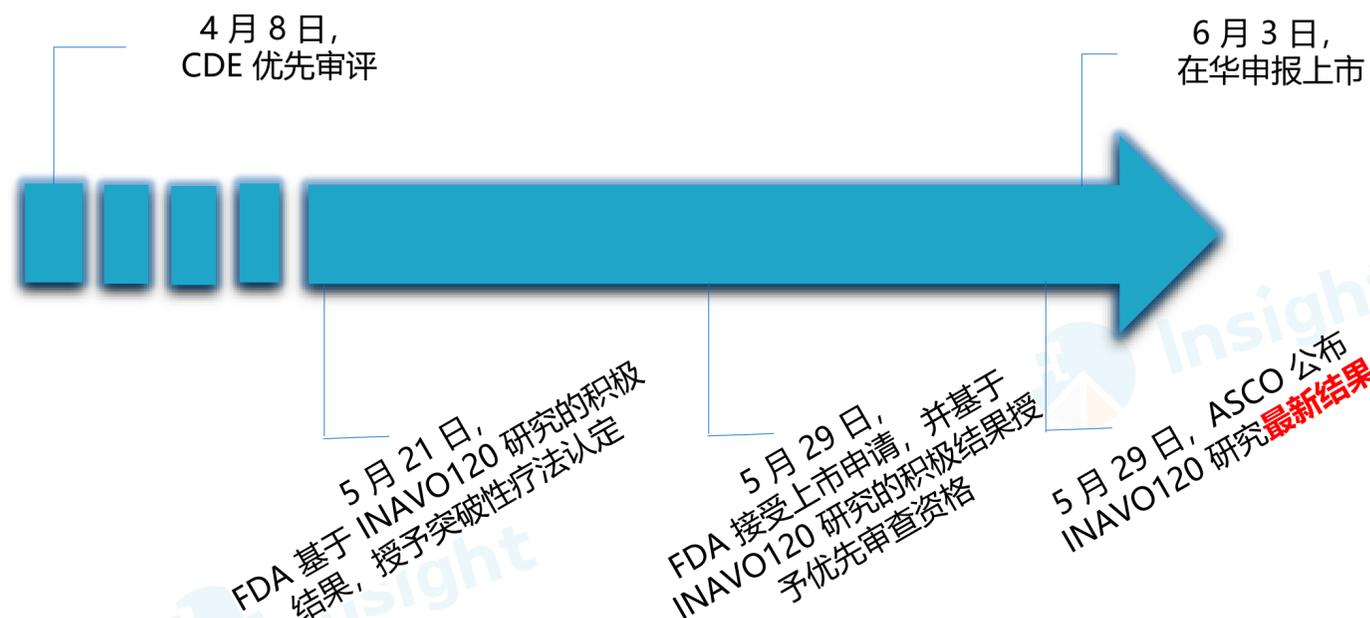


伊那利塞 VS 阿培利司

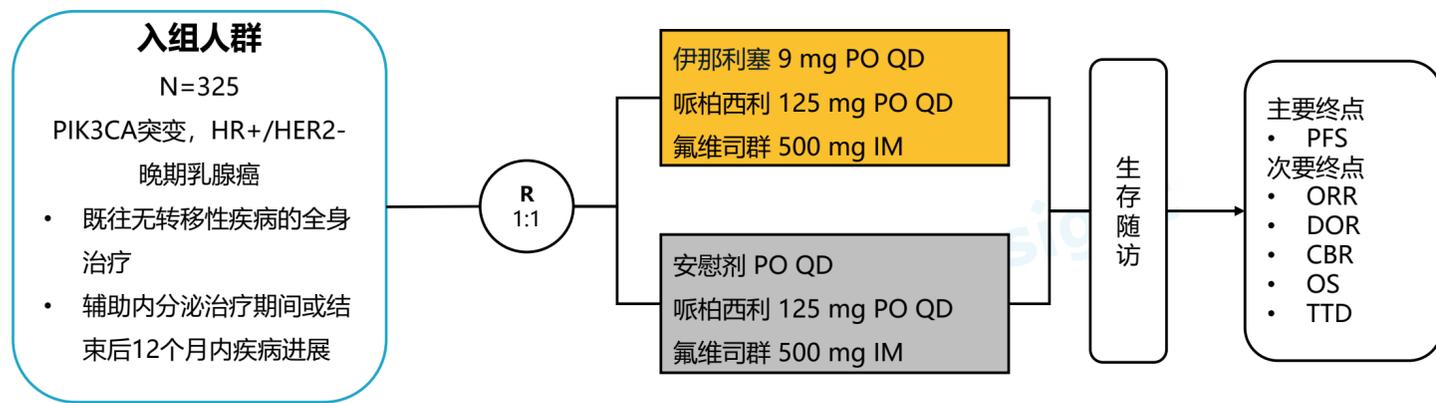
- ✓ 对 PI3K α 亚基的选择性更强
- ✓ 体内功效更好
- ✓ 在标准剂量下与 ET 和哌波西利联合使用时更安全



伊那利塞的研发历程



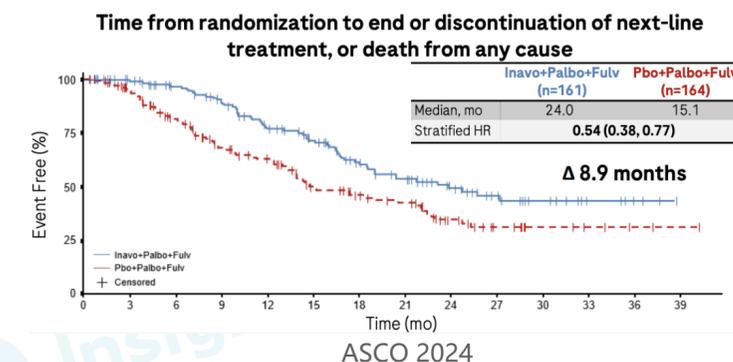
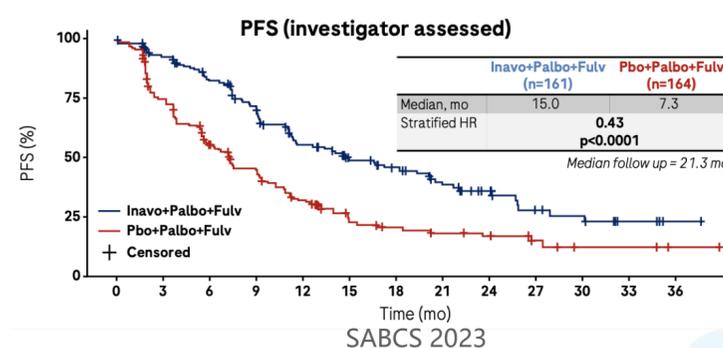
INAVO120 试验设计



INAVO120 试验结果

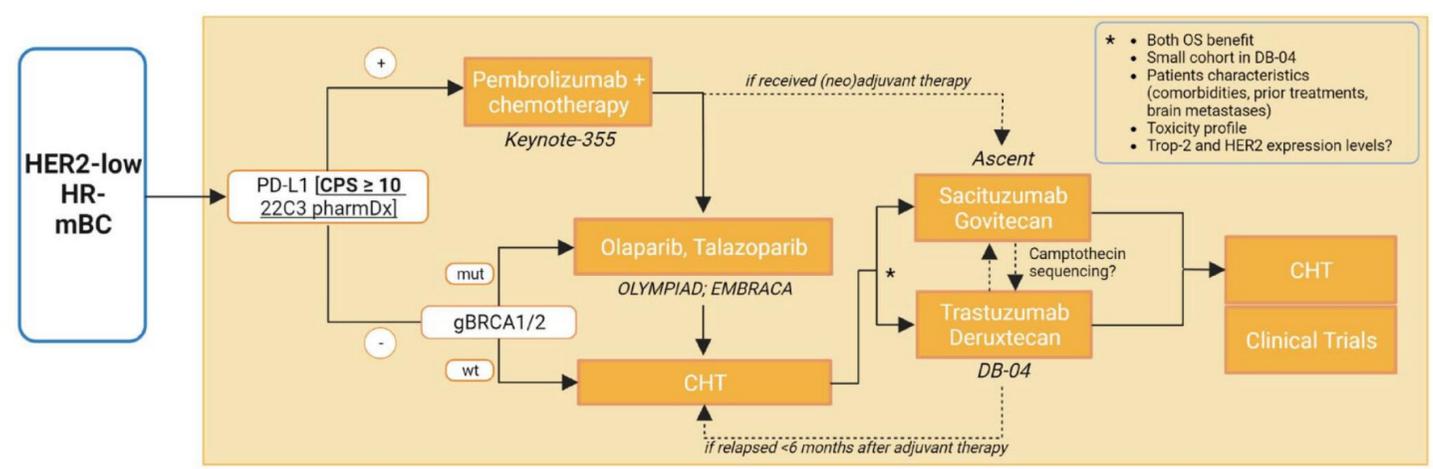
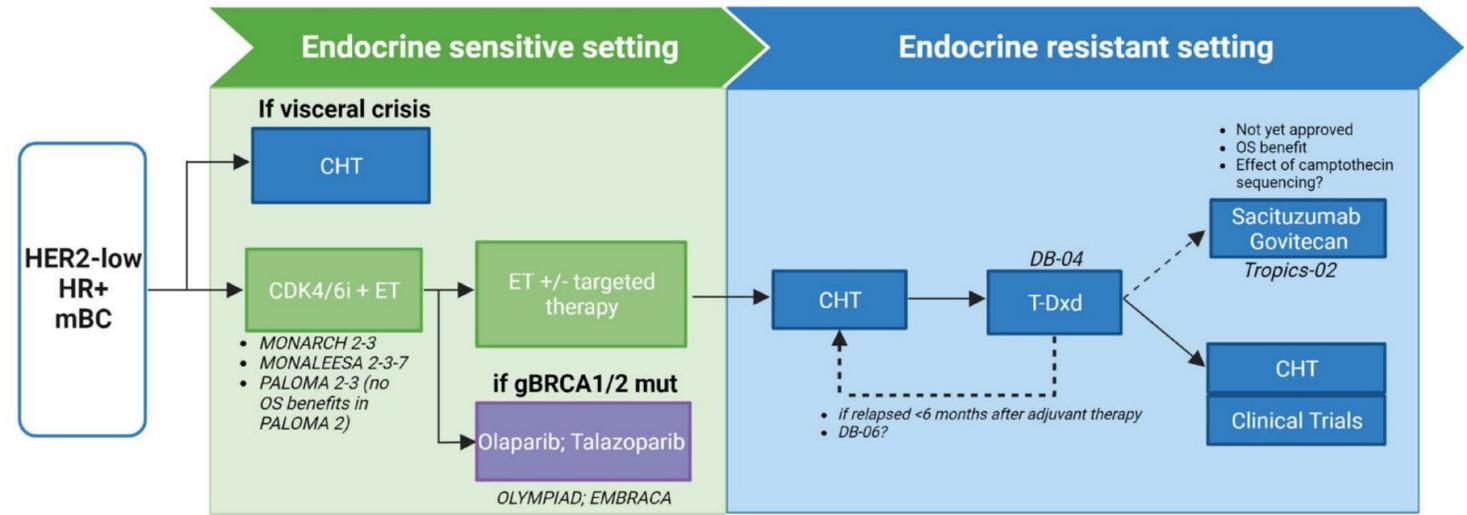
- INAVO120 在 2023 年 SABCS 大会上首次重磅发布, 探索了 Inavolisib+CDK4/6i+内分泌治疗三药联合方案的疗效及安全性。结果显示, 与对照组相比, Inavolisib 的三联方案实现了 PFS 超双倍收益。基于该有效的实验结果, 在华获得优先审批, 在美授予突破性疗法认定, 并获得优先审查资格
- INAVO120 在2024年 ASCO 大会上继续公布积极结果, 充分证实了 Inavolisib 的疗效

	伊那利塞 + 哌柏西利 + 氟维司群 (n=161)	安慰剂 + 哌柏西利 + 氟维司群 (n=164)	
SABCS2023	mPFS, 月 主要终点	15.0	7.3 HR=0.43
	mOS, 月 次要终点	NE	31.1 HR=0.64
	ORR, % 次要终点	58.4	25.0 Difference=33.4
	CBR, % 次要终点	75.2	47.0 Difference=28.2
	mDOR, 月 次要终点	18.4	9.6 HR=0.57
ASCO2024	mPFS2, 月 主要终点	24.0	15.1 HR=0.54
	TTGC, 月 次要终点	NE	15.0



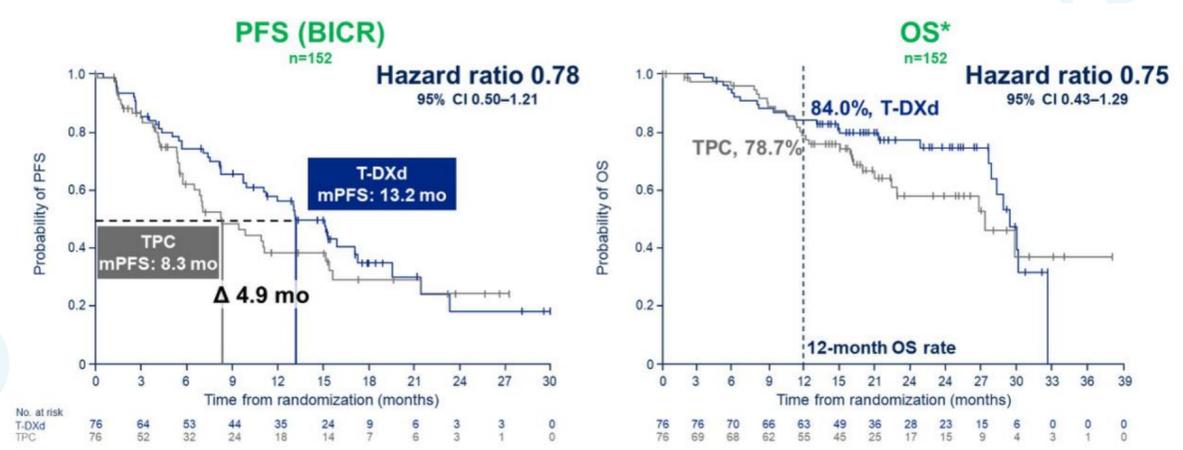
HER2 低表达乳腺癌当前治疗策略

- 对于 HR+/HER2 低表达的乳腺癌患者，在没有内脏危机的情况下，标准的一线治疗仍然是内分泌治疗+CDK4/6i，即阿贝西利、哌柏西利或瑞波西利。作为后续疗法，可以考虑进一步的内分泌治疗，或者靶向治疗(如 mTOR 或 PI3K 抑制剂)
- 对于 HR-/HER2 低表达的乳腺癌患者，治疗通常包括一线化疗，如果 PD-L1 阳性，再加上免疫治疗，然后依次进行单药化疗，还需考虑种系 BRCA 突变患者



DESTINY-Breast06

	HER2 低表达		ITT 人群 (低表达和超低表达)		HER2 超低表达	
	T-DXd (n=359)	化疗 (n=354)	T-DXd (n=436)	化疗 (n=430)	T-DXd (n=76)	化疗 (n=76)
mPFS, 月	13.2	8.1	13.2	8.1	13.2	8.3
主要终点	HR=0.62, P<0.0001		HR=0.63, P<0.0001		HR=0.78	
OS (12-m, %)	87.6	81.7	87.0	81.1	84.0	78.7
次要终点	HR=0.83, P<0.1181		HR=0.81		HR=0.75	
ORR, %	56.5	32.2	57.3	31.2	61.8	26.3



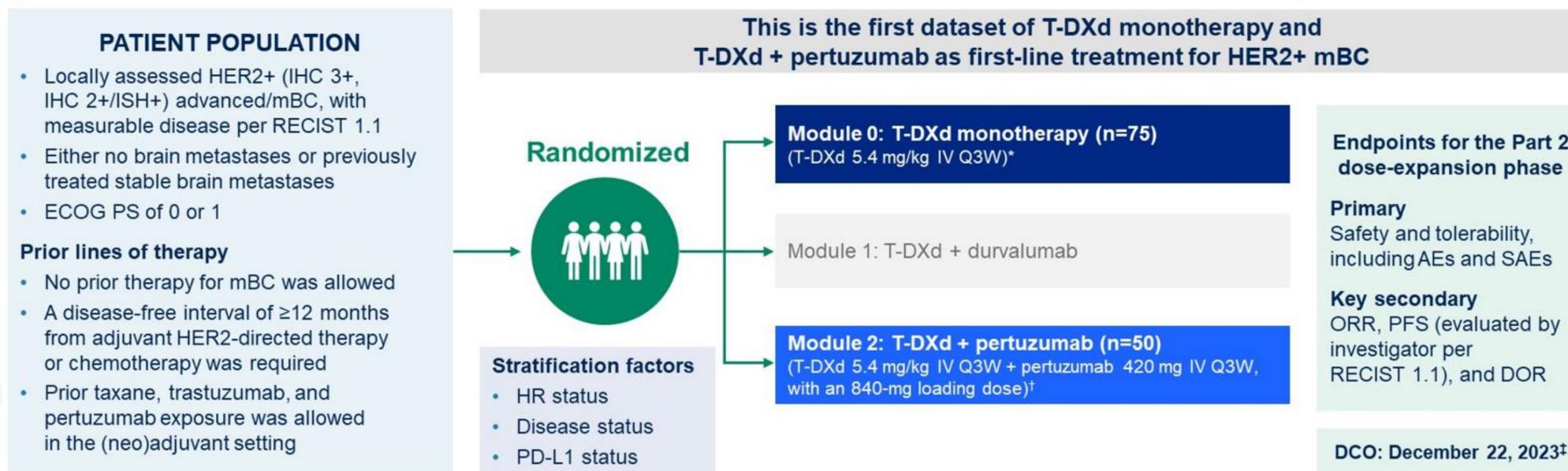
PFS improvement with T-DXd vs TPC in HER2-ultralow was consistent with results in HER2-low

结论:

✓ 基于 DESTINY-Breast04 (DB-04) 研究的积极临床结果，T-DXd 在全球获批二线及以上 HER2 低表达乳腺癌。DB-06 研究进一步阐明，T-DXd 与标准化疗相比具有统计学和临床意义的显著改善，并且对整个试验人群 (HER2 低表达和 HER2 超低表达，经过一线或多线内分泌治疗) 亦有相似的显著改善。

DESTINY-Breast07

- HER2+BC 发生在大约20%的原发性乳腺癌中
- 目前 HER2+mBC 的一线治疗是基于 CLEOPATRA 研究的 THP，该研究报告的中位 PFS 为 18.7 个月
- 试验目的：旨在探索 T-DXd 单独或与其他抗癌药物联合用于**未接受过转移性治疗的** HER2+mBC 患者的安全性、耐受性和抗肿瘤活性



DESTINY-Breast07 I/II 期临床研究

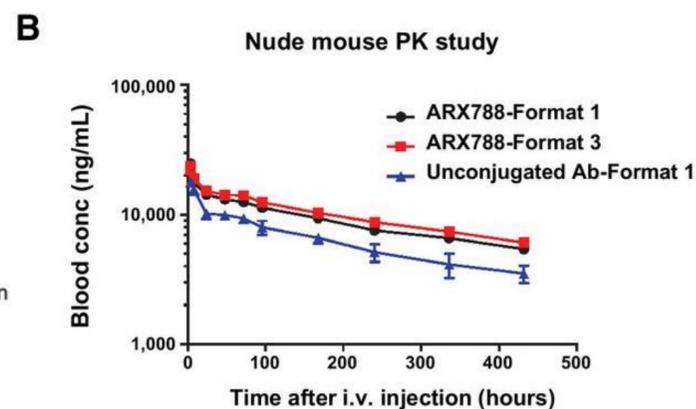
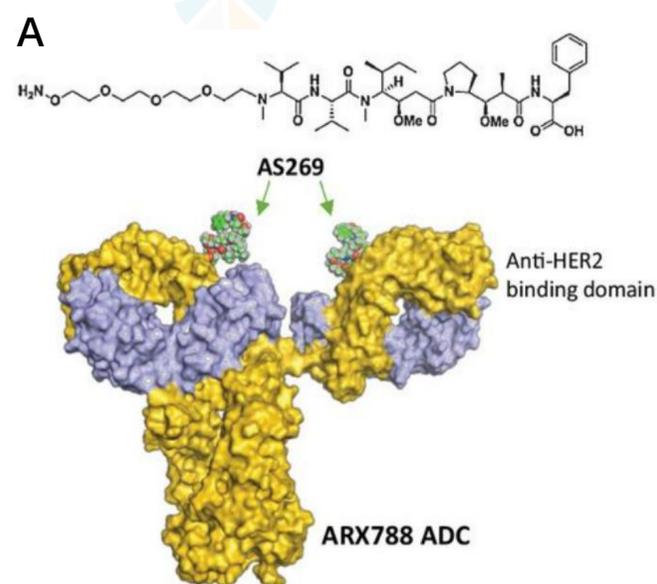
	试验组1 (N=75)	试验组2 (N=50)
用药方案	T-DXd	T-DXd+帕妥珠单抗
ORR %	76.0 (80%CI, 68.5-82.4)	84.0 (80%CI, 75.3-90.5)
PFS 12-m, %	77.3 (95%CI, 69.0-83.7)	89.4 (95%CI, 81.9-93.9)
AE	100	100
AE ≥grade 3	50.7	54.0
SAE	17.3	24.0

结论:

- ✓ 疗效稳健：单药治疗和 T-DXd+帕妥珠单抗的 **ORR** 分别为 **76.0%** 和 **84.0%**，12 个月的 **PFS** 分别为 **80.8%** 和 **89.4%**，在一线 HER2+mBC 中观察到令人鼓舞的临床活性
- ✓ 针对 HER2+ mBC 患者，DB-03 和 DB-07 试验进一步强化了 T-DXd **作为标准二线治疗的地位以及一线治疗的潜力**
- ✓ 正在进行的 DB-09 III 期试验的分析结果将进一步揭示在这类 HER2+ 患者群体中的疗效和安全性。

ARX788 临床前研究

- ADC 在肿瘤治疗领域显示出临床益处，但通常存在安全性和治疗窗口狭窄等问题，部分原因是 ADC 不稳定引起的脱靶毒性
- ARX788 是**新一代位点特异性抗 HER2-ADC**，利用独特的非天然氨基酸偶联技术和不可裂解的毒性载荷 Amberstatin (AS269，一种高效的微管蛋白抑制剂，能与抗 HER2 单抗的重链 Ala114 发生特异性偶联)，生成药物抗体比 (DAR 值) 为 **1.9** 的均匀 ADC 药物 (图A)
- ARX788 在小鼠中表现出**高血清稳定性**；ADC **半衰期相对较长**，为 12.5 天 (图B)
- ARX788 已被 FDA 授予快速通道，并被 CDE 授予突破性治疗及特殊审评；此外，ARX788 在胃癌等其他 HER2 过表达瘤种中也初露锋芒



Pharmacokinetic parameters				
		ARX788		mAb
Parameter	Units	Total antibody	Intact ADC	Total antibody
Half-life	hr	299 ± 63	308 ± 51	257 ± 81
AUC _{inf}	hr*ng/mL	6,287,612 ± 936,436	7,041,010 ± 1,043,035	4,107,984 ± 1,278,155
Clearance	mL/hr/kg	0.49 ± 0.08	0.43 ± 0.06	0.79 ± 0.27

ACE-Breast-02

- **试验目的:** 评估 ARX788 相较于拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER2+ 局部晚期或转移性乳腺癌的有效性
- **入组人群:** 入组 441 人，接受曲妥珠单抗和紫杉烷后进展

	试验组 (N=221)	对照组 (N=220)
用药方案	ARX788	拉帕替尼+卡培他滨
mPFS 月	11.33	8.25
	HR=0.64 (95%CI, 0.49-0.82), P=0.0006	
mOS 月	12.45	8.34
	HR=0.71 (95%CI, 0.46-1.10), P=0.1298	
mDoR 月	12.45	8.34
	HR=0.58 (95%CI, 0.41-0.83), P=0.0017	
ORR %	63.8	52.7

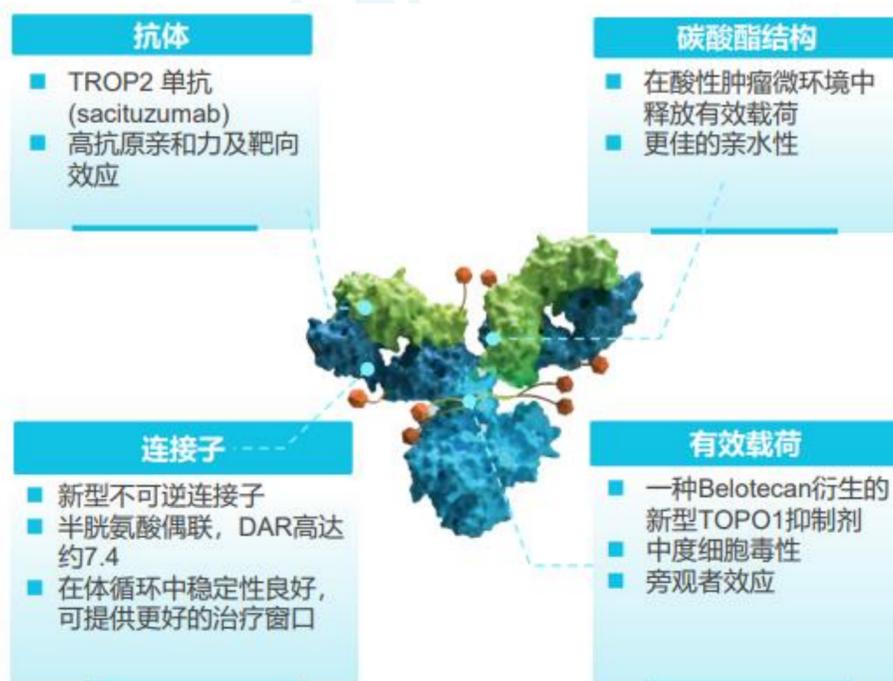
结论:

- ✓ 在既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的 HER2+ABC 患者中，ARX788 对比 LC 方案**显著延长了 PFS，并显示出早期 OS 趋势**
- ✓ 在没有预防性预处理的情况下，ARX788 的眼毒性和间质性肺疾病虽常见但可控，另外其**血液学和胃肠道毒性优于**现有的 ADC 药物

此前 SABCS 公布结果显示，ARX788 针对**先前接受过 T-DM1 治疗**的 mBC 患者 **ORR 为 57.1%**。据此 ARX788 有望成为 HER2+ mBC 患者的新治疗选择。

■ 芦康沙妥珠单抗 (SKB264) 的设计亮点

- TROP2 (滋养层细胞表面抗原 2) 是一种跨膜糖蛋白, 与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭相关, 在多种恶性肿瘤中高表达, 是其预后不良的影响因素。TROP2 在 TNBC 中高表达, 占比为 93%。
- 科伦博泰和默沙东制药的芦康沙妥珠单抗与已获批上市的戈沙妥珠单抗均靶向 TROP2。芦康沙妥珠单抗的进度仅次于戈沙妥珠单抗, 是 TNBC 适应症目前唯一一款已提交上市申请的 TROP2 ADC。



■ 芦康沙妥珠单抗和戈沙妥珠单抗的 III 期临床结果对比

药品成分	芦康沙妥珠单抗		戈沙妥珠单抗	
试验代号	OptiTROP-Breast01		ASCENT	
登记号	NCT05347134		NCT02574455	
分期	III 期		III 期	
基线特征	无脑转移患者, 中位治疗线数为 3		无脑转移患者, 中位治疗线数为 3	
给药方案	SKB264 (5 mg/kg, IV, D1和D15给药, 28天/周期)	TPC	戈沙妥珠单抗 (10 mg/kg, IV, D1和D8给药, 28天/周期)	TPC (艾立布林, 卡培他滨, 吉西他滨, 长春瑞滨)
人数	130	133	235	233
mPFS, 月	5.7	2.3	5.6	1.7
主要终点	HR=0.31 (95%CI, 0.22-0.45), P<0.00001		HR=0.39, P<0.0001	
mOS, 月	NR	9.4	12.1	6.7
次要终点	HR=0.53 (95%CI, 0.36-0.78), P=0.0005		HR=0.48, P<0.0001	
TRAE (≥grade 3)	中性粒细胞减少症	32.3%	47.0%	52%
	贫血	27.7%	6.1%	8%
	白细胞计数减少	25.4%	36.4%	—
	发热性中性粒细胞减少症	—	—	6%
来源	ASCO 2024		ASCO 2022	

注: TPC: 艾立布林, 卡培他滨, 吉西他滨, 长春瑞滨

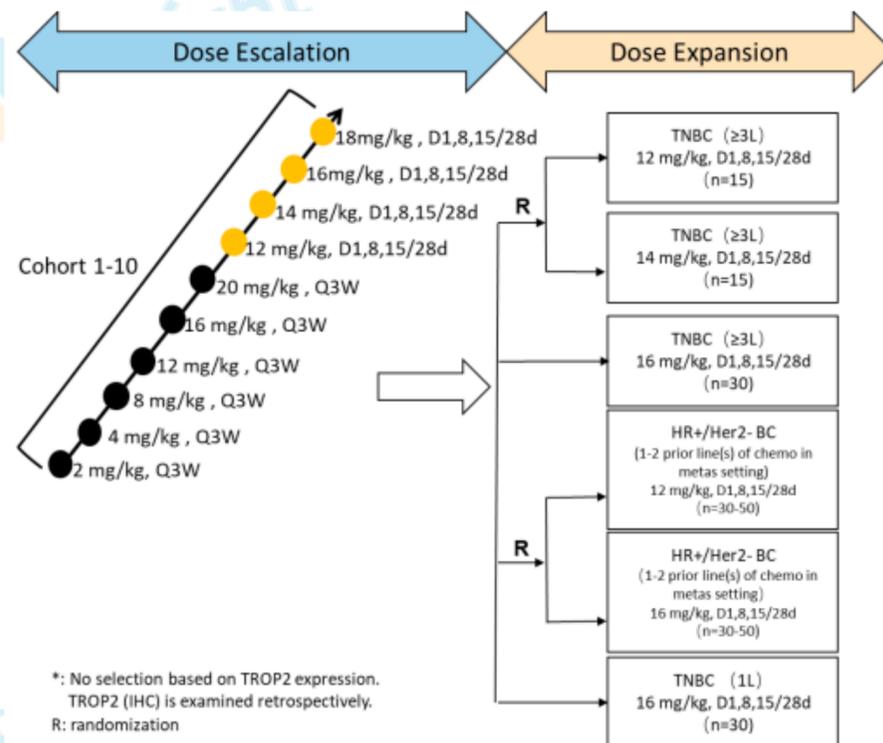
结论:

- 有效性方面: 芦康沙妥珠单抗在主要终点 mPFS 的 HR 上占有优势 (0.31 vs 0.39), 而戈沙妥珠单抗在次要终点 mOS 的 HR 上占有优势 (0.48 vs 0.53);
- 安全性方面: 芦康沙妥珠单抗 ≥3 级的 TRAE 主要集中于白细胞减少症和贫血; 而戈沙妥珠单抗主要集中于中性粒细胞减少症。
- 芦康沙妥珠单抗除在 TNBC 2L+ 治疗上证明了疗效外, 还在向 TNBC 前线推进, 单药用于 1L 治疗以及联合帕博利珠单抗用于辅助治疗的 III 期临床研究正在进行中。

TNBC 1L 治疗现状

- 目前 TNBC 1L 治疗仅有一款 PARP 抑制剂他拉唑帕利及两款免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗和帕博利珠单抗获批上市。近年来，虽然免疫治疗在 TNBC 治疗上取得了显著的进步，但单一药物疗效有限，亟需开发更多的治疗选择。
- ESG401 是一种新型的 ADC，由拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38 通过稳定的可切割连接子与人源化 TROP2 IgG1 单克隆抗体偶联，DAR 值为 8。

ESG401-101 临床研究设计



TNBC 1L 治疗临床结果对比

试验药	ESG401	阿替利珠单抗+戈沙妥珠单抗	度伐利尤单抗+德达博妥单抗
试验代号/登记号	ESG401-101 NCT04892342	Morpheus-panBC NCT03424005	BEGONIA NCT03742102
分期	I / II 期	I / II 期	I / II 期
人数	一线 mTNBC 队列 n=14	n=39	n=62
给药方案	ESG401	阿替利珠单抗, 戈沙妥珠单抗 vs 阿替利珠单抗, 白蛋白结合型紫杉醇	德达博妥单抗, 度伐利尤单抗
ADC 的给药剂量	ESG401 16 mg/kg IV on Day 1,8, and 15, with a 28-day cycle	10 mg/kg IV, on Days 1 and 8 of each 21-day cycle	Dato-DXd 6 mg/kg IV, with 3-week cycles
ORR (%)	78.6	76.7 vs 66.7	79
CBR (%)	85.7	83.3 vs 66.7	—
来源	ASCO2024	ESMO BC2024	ESMO2023

- 结论: ESG401 在一线转移性 TNBC 患者中显示出良好的抗肿瘤活性, ORR 与 Morpheus-panBC 和 BEGONIA 研究的试验组联合治疗相当。此外, 临床研究数据提示, ESG401 耐受剂量远高于同靶点其他 ADC。

ESG401 单药除在一线 TNBC 剂量扩展试验中获得了较同靶点 ADC 联合免疫检查点抑制剂相当的 ORR 以外, 还获得了 NMPA 批准同意开展「经内分泌治疗进展或不适合接受内分泌治疗且在转移阶段已既往接受过至少一线系统性化疗的 HR+/HER2- 转移性乳腺癌」适应症的关键注册性 III 期临床试验。

- 根据乳腺癌汇总分析统计，HER2+ 亚组的脑转移累计发生率为 31%，三阴性亚组的脑转移累计发生率为 32%，HR+/HER2- MBC 患者的脑转移累计发生率为 15%
- 共有 2889 名来自不同国家乳腺癌脑转移 (BMBC) 登记处的患者可用于本次分析。整个队列的 mOS 为 7.5 个月，HER2+ BC 患者为 13.2 个月，管腔样患者为 6.1 个月，TNBC 患者为 4.5 个月 (图 1)。整个队列的 mPFS 为 5.0 个月，HER2+ BC 患者为 7.3 个月，管腔样患者为 4.5 个月，TNBC 患者为 3.5 个月 (图 2)

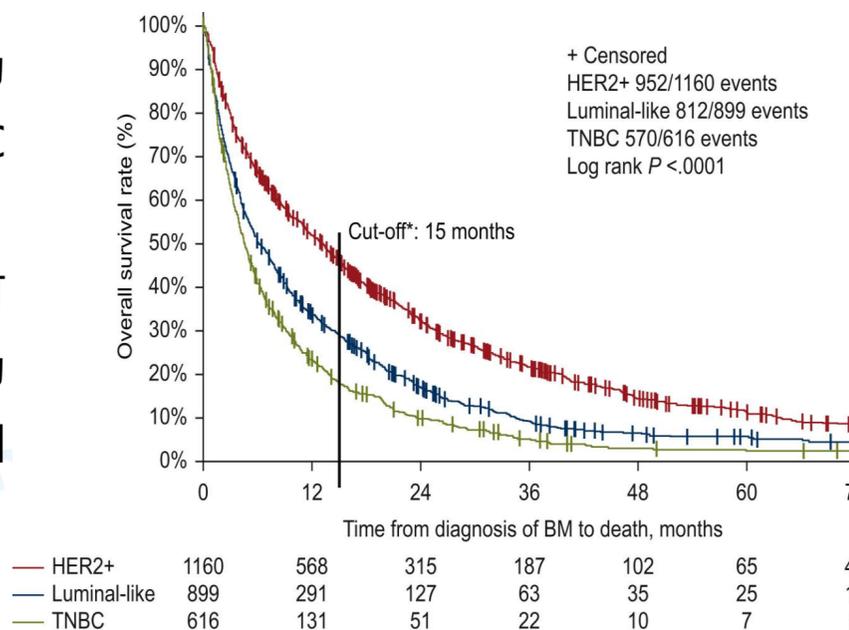


图1 总生存期 (OS)

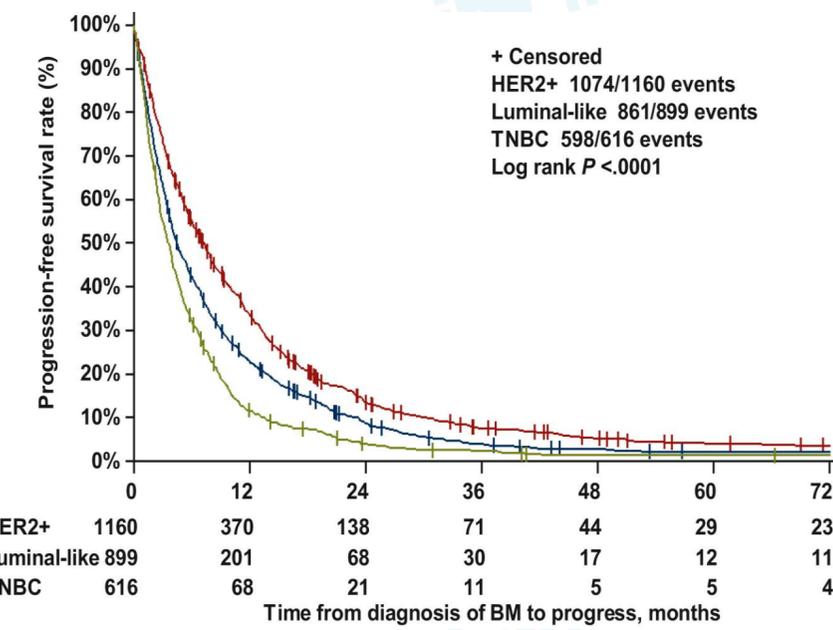
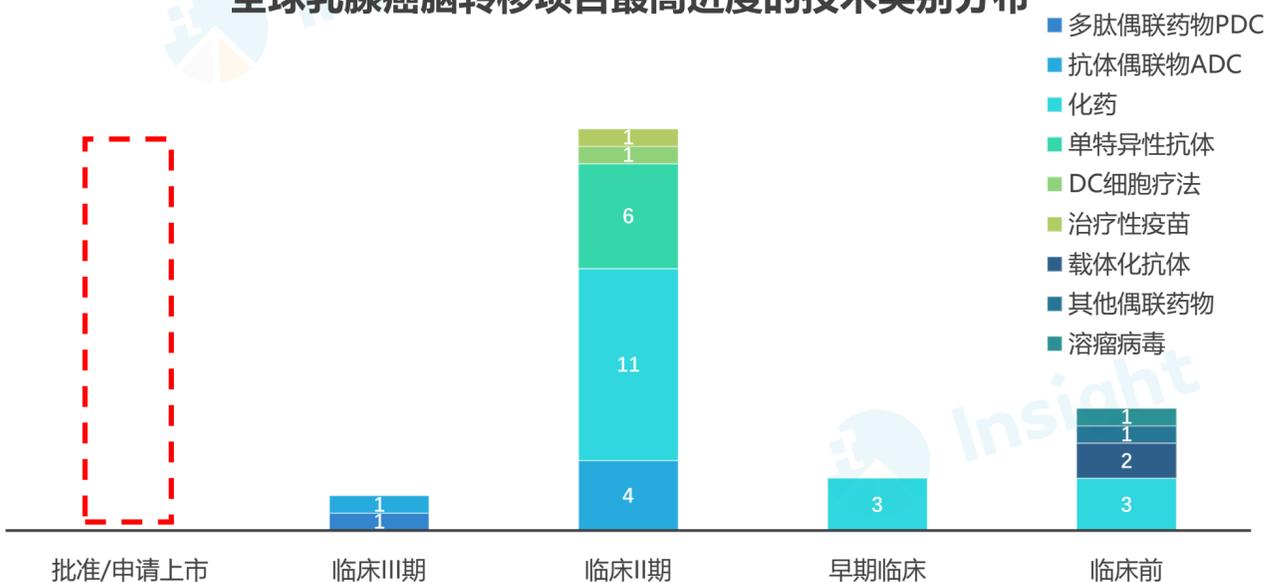


图2 无进展生存期(PFS)

全球乳腺癌脑转移项目最高进度的技术类别分布



- 2024 CSCO 指南公布治疗 BCBM 的主要手段为放疗，但是其剂量和次数是有限的，并且放疗后的脑内病灶再次进展、相关并发症及患者生存质量下降等问题仍然亟待解决
- 全球范围内，对 BCBM 的药物开发数量较少，均处于临床阶段。2024 年 3 月 29 日，基于 73% 的 ORR 临床疗效，FDA 授予优替德隆孤儿药的称号，用于治疗 BCBM



- 优替德隆是一种埃坡霉素 B 衍生物，它的抗肿瘤作用机理与紫杉醇相似，通过促进微管蛋白的聚合，诱导细胞凋亡，但在抗肿瘤谱、抗肿瘤活性、结构简单易于合成等方面表现更为优秀，**并具有超强的穿越血脑屏障的能力**
- 临床前动物试验：优替德隆在脑组织中的药物浓度相较紫杉醇明显升高（图1）
- 临床人体试验：给药 5h 后脑肿瘤囊液中的优替德隆药物浓度显著提高（图2）

High brain tissue drug concentrations of Utidelone compared with Paclitaxel

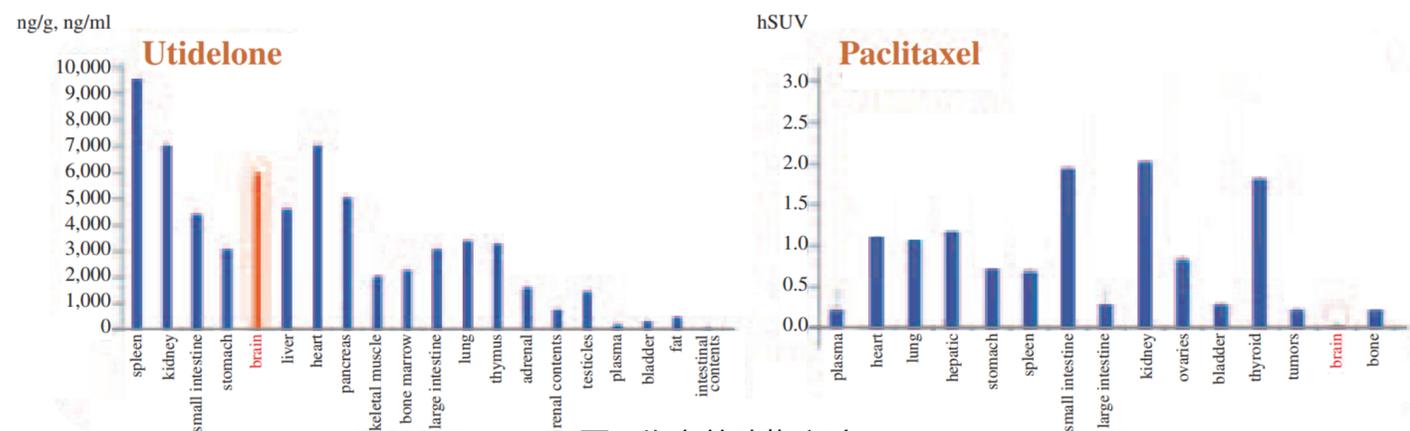


图1 临床前动物实验

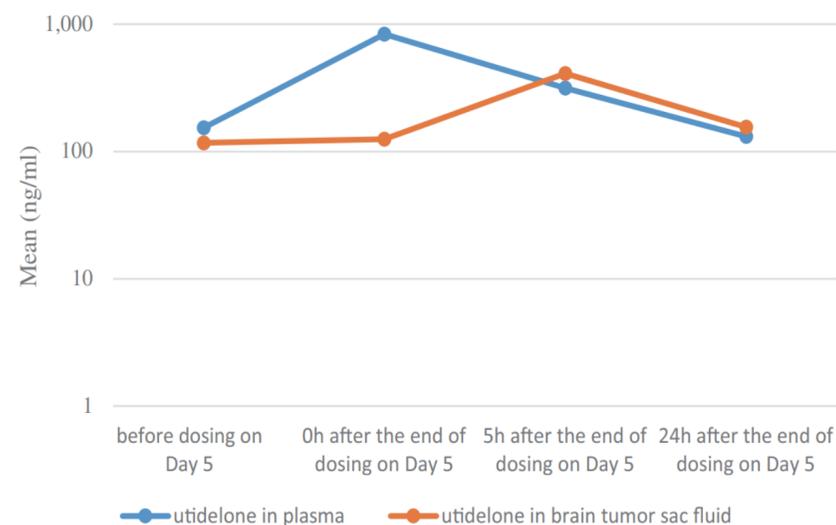


图2 临床人体试验

II 期临床研究结果

临床试验	分组特征	临床试验结果			
		ORR, % <small>主要终点</small>	mPFS 月	OS (12-m, %)	AE (≥grade 3)
NCT05357417 优替德隆+贝伐珠单抗	HR+/HER2- BCBM (N=26)	34.6	5.9	—	—
	HR-/HER2- BCBM (N=20)	55.0	8.4	—	—
	overall (N=46)	43.5	7.7	74.4	None

- 研究证实，优替德隆对脑转移灶具有良好的抗肿瘤活性，且安全性可控，为 HER2-BCBM 患者提供了新的治疗选择。

优替德隆研发管线

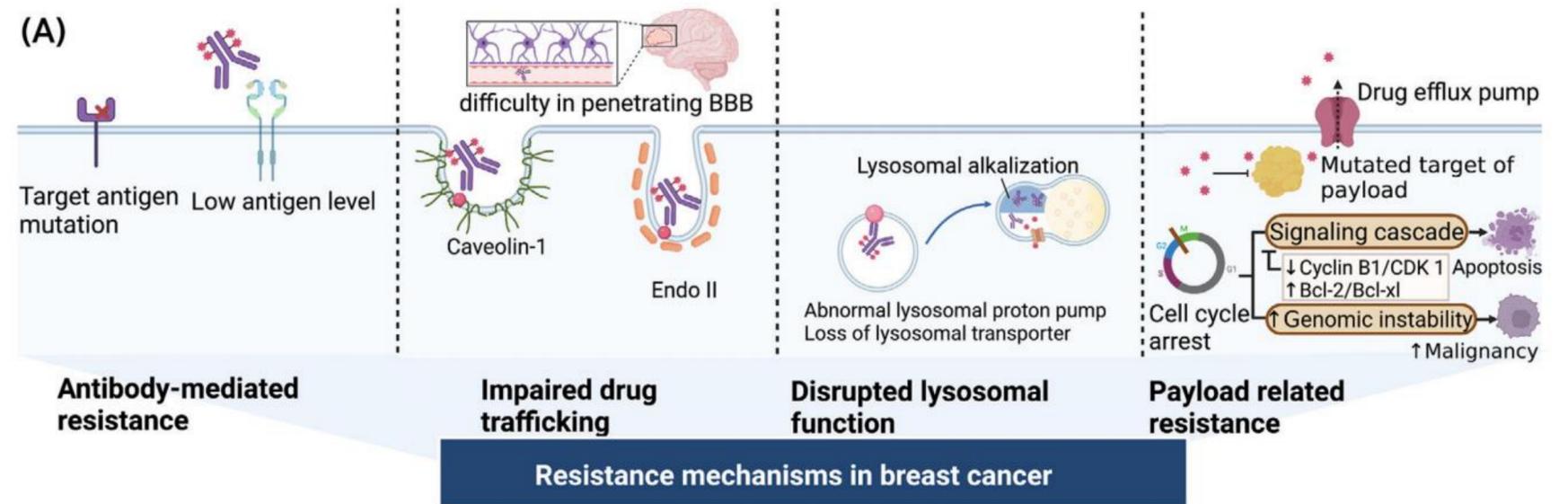
产品	适应症	联合	开发区域	临床前	I 期	II 期	III 期	NDA	当前状态/即将到来的里程碑
优替德隆注射液	晚期乳腺癌	卡培他滨	中国	完成	进行中	进行中	进行中	进行中	2021年3月NDA; 23年1月NRDL
	乳腺癌新辅助	卡培他滨	全球	完成	进行中	进行中	进行中	进行中	2024下半年开展III期临床
优替德隆胶囊	乳腺癌新辅助	蒽环类及环磷酰胺	中国	完成	进行中	进行中	进行中	进行中	2025 Q4 递交NDA
	乳腺癌脑转移	VEGF mAb	中国	完成	进行中	进行中	进行中	进行中	2024 Q2 批准NDA
优替德隆纳米注射液	晚期乳腺癌	卡培他滨	全球	完成	进行中	进行中	进行中	进行中	2024 Q4 递交pre-NDA
优替德隆抗体偶联药物	实体瘤	待定	中国	完成	进行中	进行中	进行中	进行中	2025 递交IND
优替德隆抗体偶联药物	实体瘤	待定	全球	完成	进行中	进行中	进行中	进行中	2025 递交IND

Scope: China (中国) Global (全球)

- 基于优替德隆的优良特性，华昊中天开发了一系列相关的新剂型和新技术类别药物

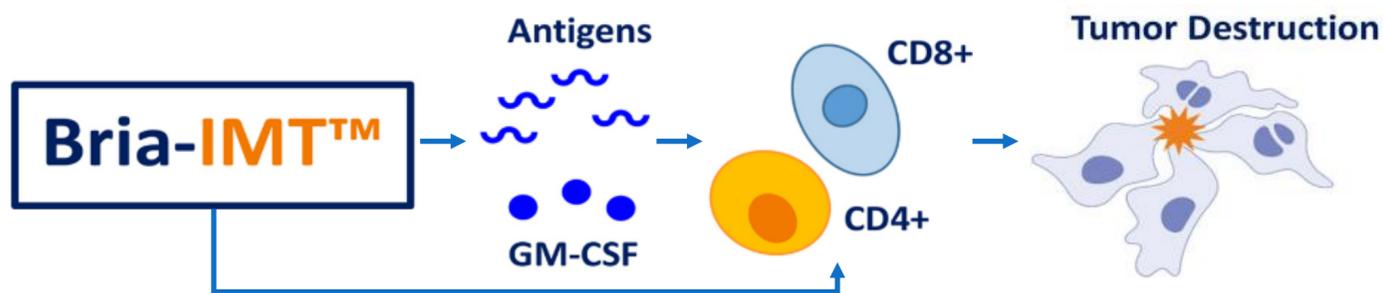
■ 乳腺癌未满足的临床需求

- ADC 药物在乳腺癌治疗领域活性显著。目前，已有两种 ADC 被批准用于治疗 HER2+ 乳腺癌，一种用于治疗 TNBC，另有多种 ADC 药物正开展临床试验
- 但 ADC 耐药后的后线治疗是临床上无法避免的问题，目前转移性乳腺癌患者的 5 年预后生存率仅为 31.0%
- ADC 耐药的四种机制：1) 抗体介导的耐药；2) 药物运输受损；3) 溶酶体功能破坏；4) 有效载荷相关耐药



■ Bris-IMT机制

- 2022 年 4 月 13 日，Bria-IMT (SV-BR-1-GM) 获美国 FDA 授予快速通道资格，用于治疗转移性乳腺癌
- 据官网推断，Bria-IMT 通过表达 Her2/neu，分泌产生乳腺癌抗原及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)，有效促进树突状细胞的抗原呈递，激活免疫系统，识别并攻击乳腺癌细胞；此外，Bria-IMT 也可能直接刺激抗癌免疫细胞而发挥作用



■ NCT03328026 I / II 期临床结果

用药方案	人群特征/人数	临床试验结果				
		ORR % 次要终点	mPFS	PFS % 次要终点	DCR %	mOS
Bria-IMT CPI	多线治疗失败 N=54	13	4.1 月	/	61	13.3 月
环磷酰胺 重组人干扰素α	ADC耐药 N=24	/	74 天	69	40	42 周

- ✓ Bria-IMT 方案**耐受性良好**，仅有 9% 的患者因不良事件 (AE) 退出
- ✓ 对 Bria-IMT 产生迟发型超敏反应 (DTH) 的患者，其 PFS 显著，OS 更高，**ADC 难治性 MBC 患者可能从该治疗中获得更为显著的临床收益**
- ✓ 该 I / II 期临床结果支持开展 III 期试验 (NCT06072612)

- postMONARCH 研究证实了使用 CDK4/6i 后疾病进展，继续使用 CDK4/6i（阿贝西利）有临床获益
- 对于 PIK3CA 突变的 HR+/HER2- mBC，伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群的疗效显著，表明靶向 ER、CDK4/6i 和 PIK3CA 的三重组合可以显著改善 HR+/HER2- mBC 的治疗前景
- ADC 药物百花齐放：T-DXd 在 HER2+ BC 领域中多线齐头并进，一再刷新大家对 ADC 药物的认知。DB-03 和 DB-07 试验进一步强化了 T-DXd 作为标准二线治疗的地位以及一线治疗的潜力。针对 HER2+ 晚期乳腺癌的一线治疗、辅助治疗及新辅助治疗的 III 期临床研究 DB-09、DB-05、DB-11，或将推动 T-DXd 实现 HER2+ BC 的全线覆盖；ARX788 针对耐药性 HER2+ 晚期/转移乳腺癌表现优异，有望该类患者的治疗新选择；芦康沙妥珠单抗开启了 TNBC 二线及后线治疗新选择；ESG401 单药一线治疗 TNBC 获得了较同靶点 ADC 联合免疫检查点抑制剂相当的 ORR
- 免疫治疗有望为多线治疗失败或 ADC 耐药的晚期/转移乳腺癌患者带来曙光
- TNBC 和 HER2+BC 脑转移的发生率相对较高。脑转移患者的生存较差，仍以局部放疗为主。优替德隆对脑转移灶具有良好的抗肿瘤活性，且安全性可控，有望突破乳腺癌脑转移的治疗瓶颈

Thank you!



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。