

寻找未被满足的临床需求（3）

HR+/HER2- BC：多种新机制药物有望延长免化疗生存期

行业研究 · 行业专题

医药生物

投资评级：优于大市（维持）

证券分析师：陈曦炳

0755-81982939

chenxibing@guosen.com.cn

S0980521120001

证券分析师：彭思宇

0755-81982723

pengsiyu@guosen.com.cn

S0980521060003

证券分析师：陈益凌

021-60933167

chenyiling@guosen.com.cn

S0980519010002

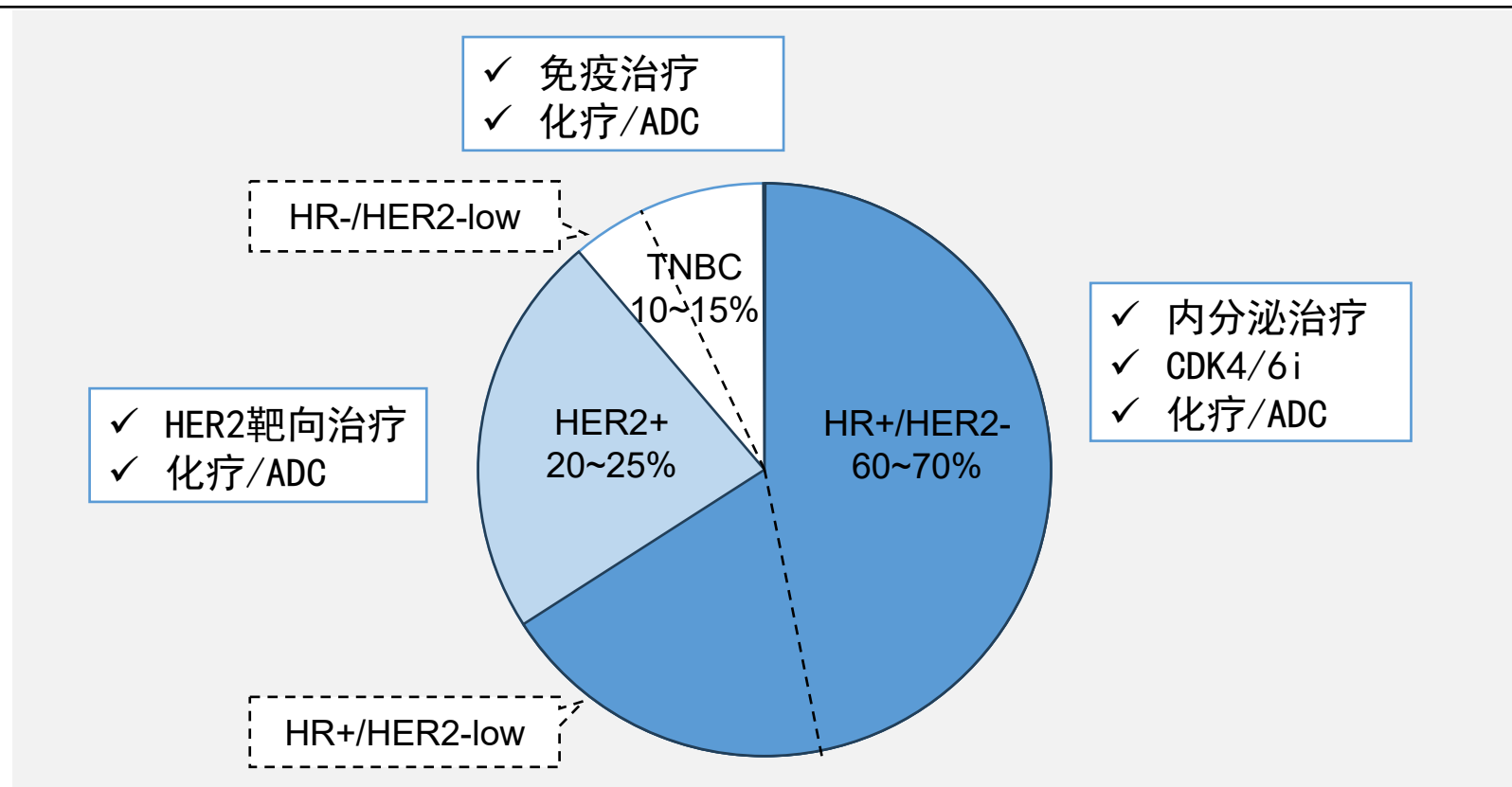
- **HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求。**乳腺癌（BC）是全球第二高发的瘤种；其中HR+/HER2- BC约占所有乳腺癌患者的60~70%，是最常见的BC种类。内分泌治疗（ET）和CDK4/6抑制剂（CDK4/6i）是HR+/HER2- BC的核心治疗范式。然而，一线治疗进展的患者缺乏有效的治疗手段，对于特定类型的突变患者（如ESR1mut），现有的二线治疗获益更为有限。另一方面，CDK4/6i治疗进展后，CDK-cyclin通路尚无新靶点的分子获批上市。HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求。
- **内分泌治疗：新机制分子有望克服耐药。**雌激素信号通路在乳腺癌中起到关键作用，ET通过抑制雌激素生成（芳香化酶抑制剂/AI）或雌激素受体（ER）的功能实现抗肿瘤的效果。ESR1突变是患者对ET继发性耐药的主要原因；新一代oral SERD和ER PROTAC等新机制药物有望克服ER耐药突变。
- **CDK抑制剂：ET联用伙伴，进一步延长用药时间。**CDK是细胞周期调控的关键分子，CDK4/6i在一线治疗中与AI联用大幅提升了PFS；然而，一线治疗耐药后，缺少靶向CDK-cyclin通路的新机制分子，导致二线单药ET治疗的PFS较短。抑制Cyclin E-CDK2有望延长CDK4/6i治疗进展患者的生存期。同时，CDK4i有望通过更强的选择性，提升一线治疗的安全性和有效性。
- **其他新靶点分子：可延长免化疗生存期。**PI3K/AKT/mTOR通路的激活是HR+/HER2- BC常见的耐药原因，已有多款产品（PI3K α 抑制剂、AKT抑制剂等）获批上市，用于乳腺癌患者的治疗。新靶点中，KAT6i通过下调ER和其他下游原癌基因的表达，在后线患者中表现出优秀的有效性。另一方面，TROP2/HER2/HER3等靶点的ADC相对化疗展现出优势，预计将占据内分泌治疗后线、化疗前线的生态位。
- **多种新机制药物有望延长免化疗生存期。**HR+/HER2- BC患者预后较好，生存期较长，新机制药物的序贯治疗在延长患者生存期的同时，也将增厚整体的市场规模。我们认为新靶点/新机制药物将主要从两个方面为患者带来获益：1）延长“ET+CDK”基石组合的治疗时间；2）在内分泌治疗后线、化疗前线的阶段，通过不同机制药物的序贯治疗，延长患者的免化疗生存期。**建议关注在新机制药物的研发布局中领先的公司：百济神州、恒瑞医药、科伦博泰生物、中国生物制药等。**
- **风险提示：**临床数据不及预期的风险、商业化不及预期的风险、技术升级迭代的风险。

- 【 01 】 HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求
- 【 02 】 内分泌治疗：新机制分子有望克服耐药
- 【 03 】 CDK抑制剂：ET联用伙伴，进一步延长用药时间
- 【 04 】 其他新靶点分子：可延长免化疗生存期
- 【 05 】 相关公司梳理

HR+/HER2- BC是乳腺癌患者中最常见的分类

- 乳腺癌是全球高发瘤种，HR+/HER2- BC是最常见分类。根据WHO数据，全球每年新发乳腺癌（BC）约230万例，仅次于肺癌，是全球第二高发的瘤种；其中HR+/HER2-（激素受体阳性/HER2阴性）BC约占所有乳腺癌患者的60~70%，是最常见的BC种类。
- 内分泌治疗与CDK4/6抑制剂是HR+/HER2- BC的核心治疗手段。HR+/HER2- BC预后相对较好，可手术的患者术后复发率较低；但复发/晚期转移的患者在一线治疗后仍缺乏有效的治疗手段，特别是携带特定突变的患者，对于治疗的响应更为有限。对于HR+/HER2- BC患者的围手术期治疗以及复发转移阶段的治疗，内分泌治疗（ET）和CDK4/6抑制剂（CDK4/6i）是核心的治疗手段。

图：乳腺癌分型和核心的系统性治疗手段

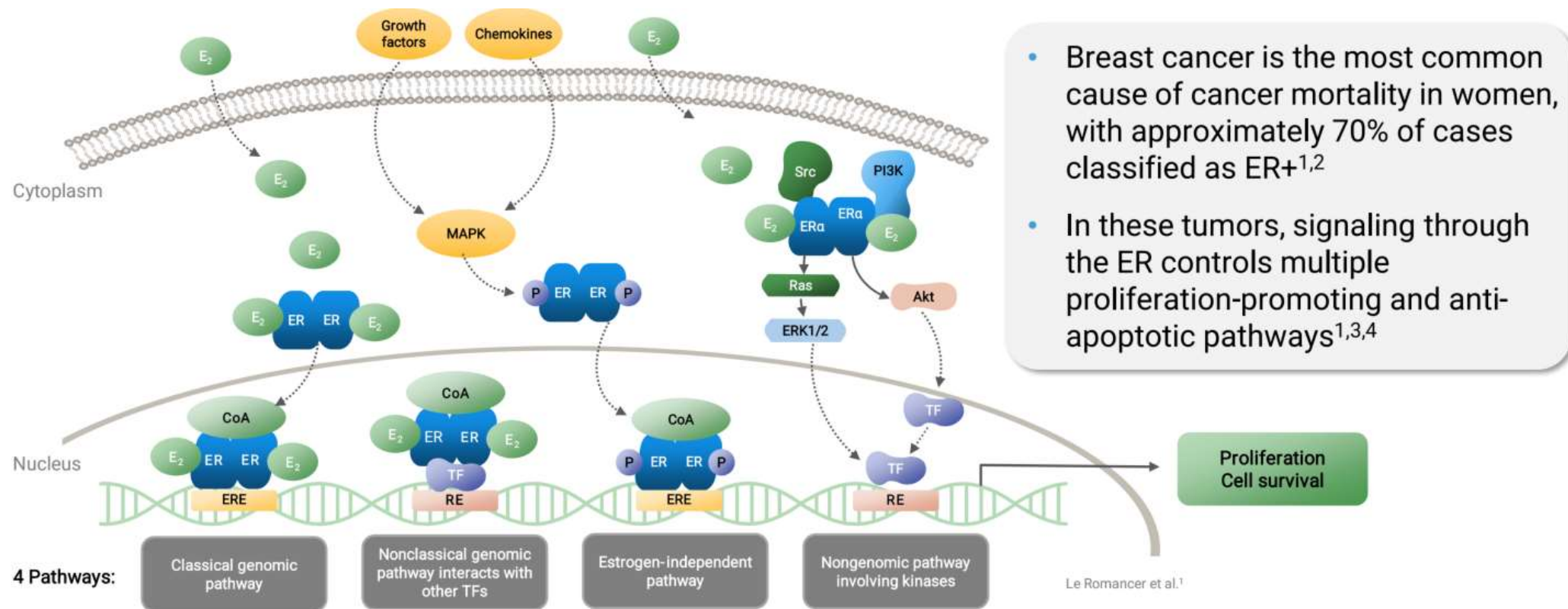


资料来源：NCCN，国信证券经济研究所整理

雌激素信号通路在乳腺癌中起关键作用

- 雌激素和雌激素受体（ER）信号通路在乳腺癌的细胞增殖和分化中起到关键作用，结合雌激素之后，ER入核启动下游的基因转录，或是通过非基因的模式调控下游信号通路。
- 靶向雌激素信号通路的内分泌治疗是HR+/HER2- BC的基石疗法。目前已获批的疗法中，芳香化酶抑制剂（AI）通过抑制芳香化酶减少雌激素的合成，选择性雌激素受体调节剂（SERM）或选择性雌激素受体降解剂（SERD）通过拮抗ER的功能阻断雌激素通路。

图：ER的生理作用示意图



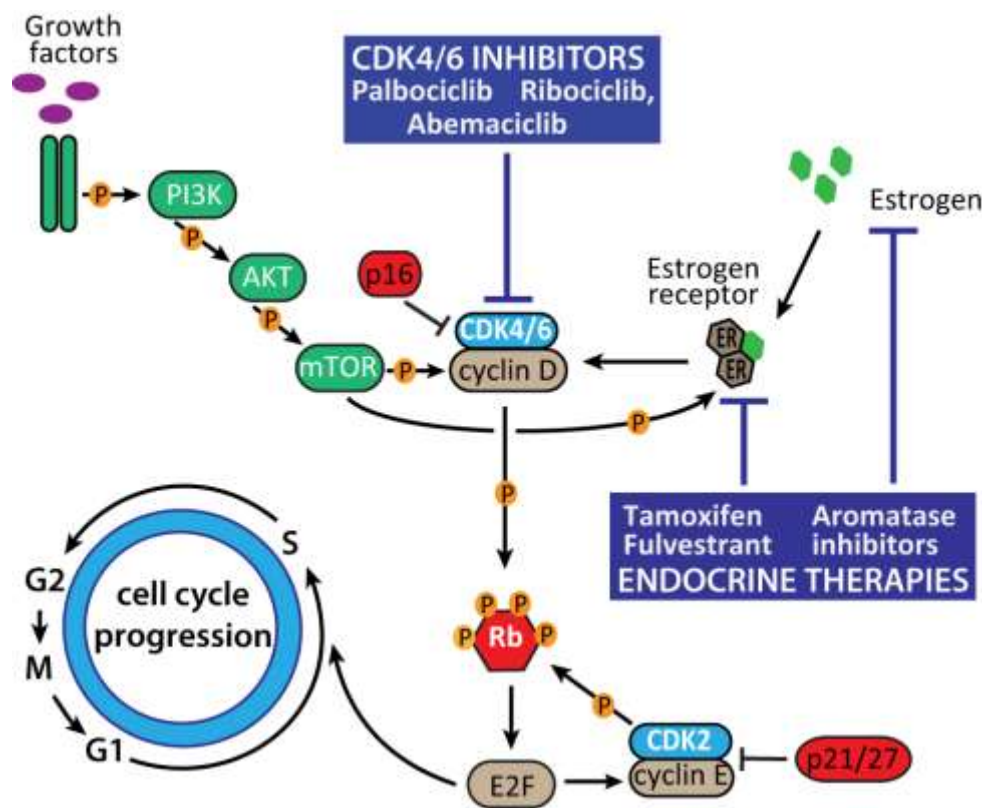
资料来源：礼来官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

CDK-cyclin调控细胞周期，对乳腺癌细胞增殖起关键作用

- Cyclin-dependent kinase (CDK) 是细胞周期调控的关键分子，cyclin D激活CDK4/6并启动下游通路，促进细胞增殖。Cyclin D-CDK4/6在部分瘤种（包括乳腺癌）中可能被过度激活，导致肿瘤细胞的过度生长。CDK4/6抑制剂（哌柏西利/palbociclib、瑞波西利/ribociclib、阿贝西利/abemaciclib）已获FDA批准用于治疗HR+/HER2-的乳腺癌患者，并显著延长了患者的生存期。AI+CDK4/6i的联合治疗是HR+/HER2- mBC的基石疗法。

图：HR+ BC中的细胞周期调控



资料来源：Society for Endocrinology，国信证券
经济研究所整理

HR+/HER2- BC治疗范式：内分泌治疗与CDK4/6抑制剂是核心

新辅助治疗

新辅助治疗的主要目的包括：1) 降期；2) 保乳；3) 评估肿瘤对系统性治疗的反应。

新辅助化疗

对于绝经后、低风险的患者，可考虑：

新辅助内分泌治疗（ET）

手术

辅助治疗

低危

中危

高危

ET ± OFS*

高复发
风险

CDK4/6i

辅助化疗

ET ± OFS*

CDK4/6i

复发

转移

晚期1L

推荐：

AI+CDK4/6i

内分泌抵抗患者：

FUL+CDK4/6i

内分泌抵抗且PIK3CAmut患者：

FUL+CDK4/6i+PI3Kai

复发

转移

2/3L

对没有明确突变基因的患者，推荐：

FUL ± CDK4/6i

或

EVE+EXE

ESR1mut患者：

SERD

PIK3CAmut患者：

PI3Kai+FUL

PIK3CA/AKT/PTENmut患者：

AKTi+FUL

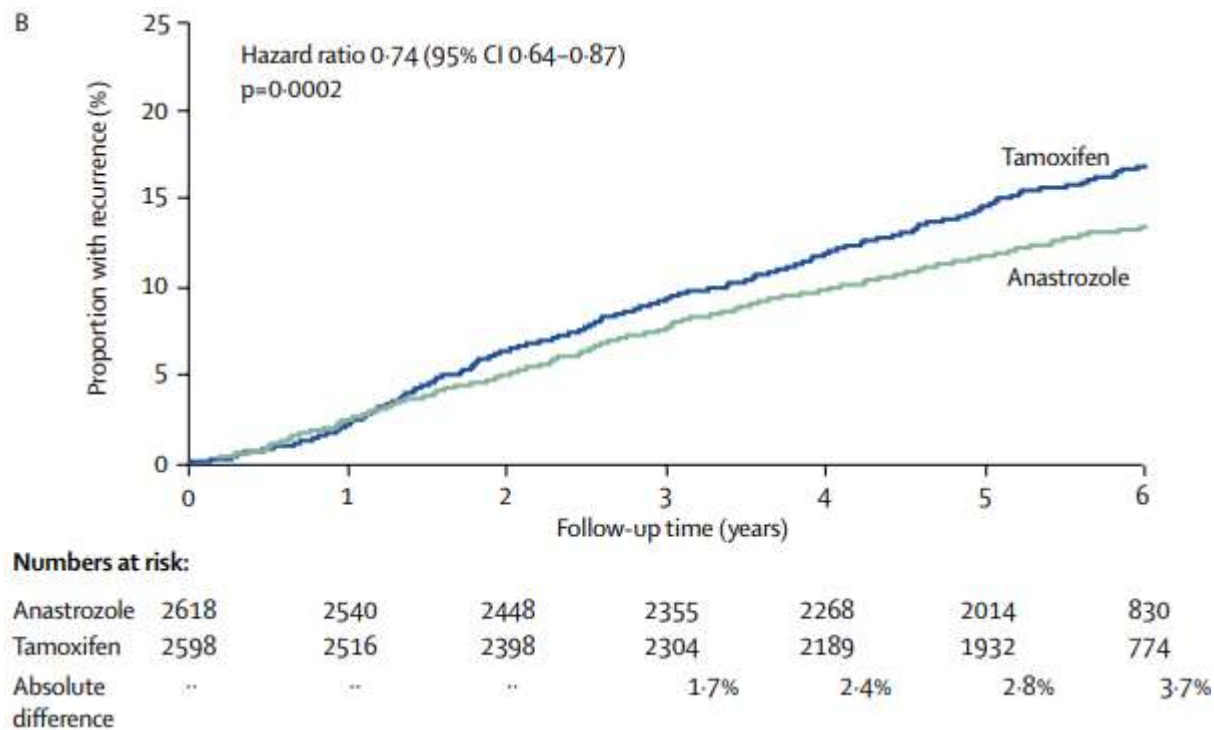
3L+

化疗或ADC

HR+/HER2- eBC患者术后内分泌辅助治疗的预后较好

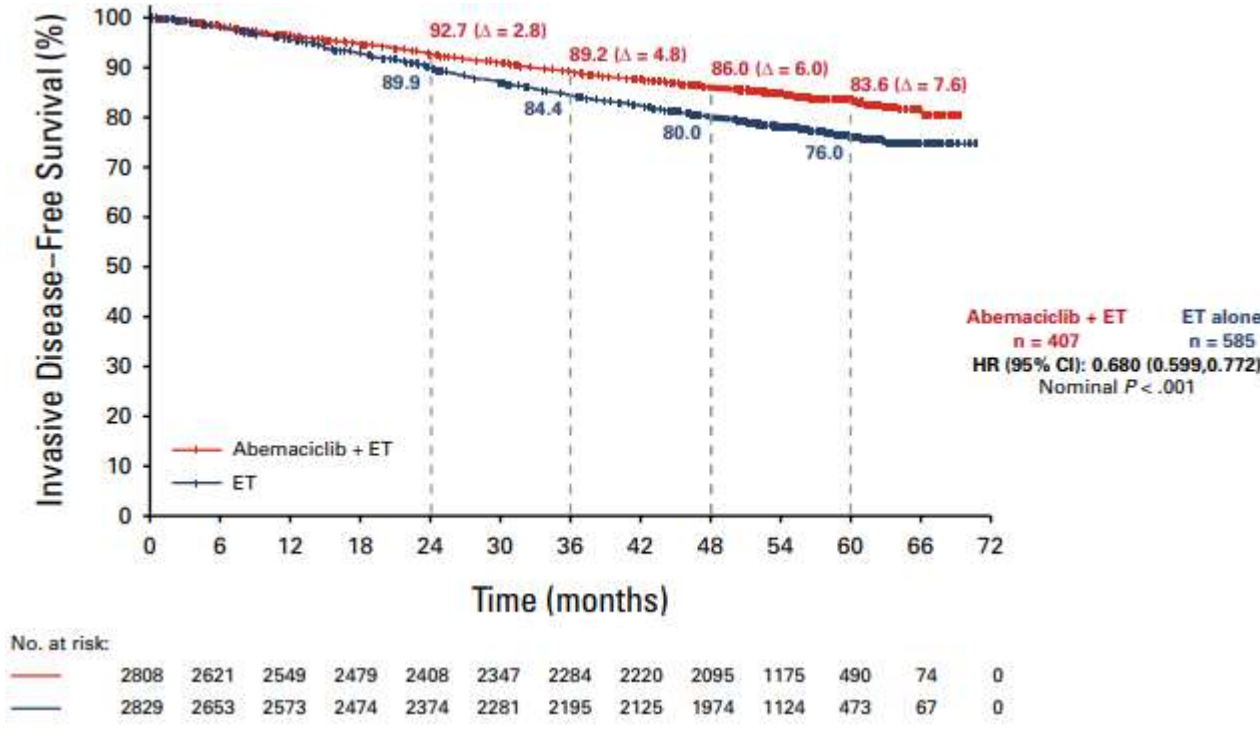
- **可手术的HR+/HER2- eBC患者术后复发比例较低。**目前HR+/HER2- eBC（早期乳腺癌）的术后辅助治疗的标准治疗是内分泌治疗（芳香化酶抑制剂/AI或雌激素受体调节剂/SERM）。根据ATAC临床的长期随访数据，术后接受AI（阿那曲唑）治疗的患者，5年复发的比例约9.8%；术后接受SERM（他莫昔芬）治疗的患者，5年复发的比例约12.5%。阿那曲唑 vs 他莫昔芬的10年复发比例分别为19.7% vs 24.0%。
- **CDK4/6i可降低高危复发患者辅助治疗的复发概率。**根据monarchE的随访数据，对于淋巴结阳性、高风险的早期HR+/HER2- BC患者，接受ET治疗的5年iDFS（无浸润性肿瘤复发生存率）仅为76.0%，而接受CDK4/6i+ET治疗的患者的5年iDFS提升至83.6%。

图：阿那曲唑 vs 他莫昔芬的术后复发数据



资料来源：A. Howell et. al., Lancet 2005;365:60-62, 国信证券经济研究所整理

图：阿贝西利+ET vs ET的iDFS数据

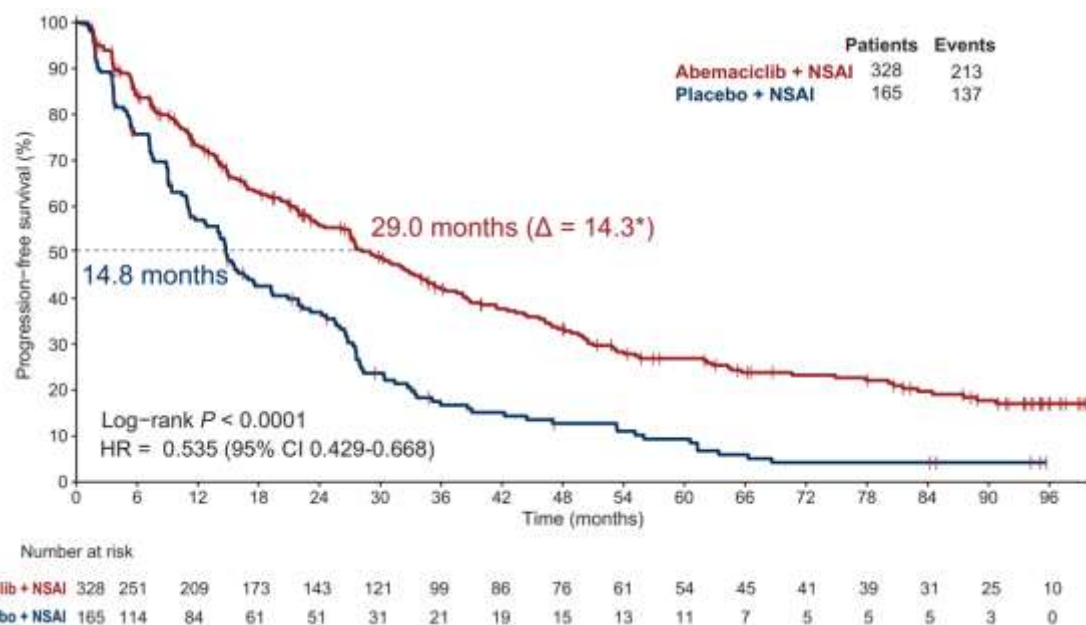


资料来源：P. Rastogi et. al., J Clin Oncol 42:987-993, 国信证券经济研究所整理

CDK4/6i 显著延长初治HR+/HER2- mBC患者的PFS

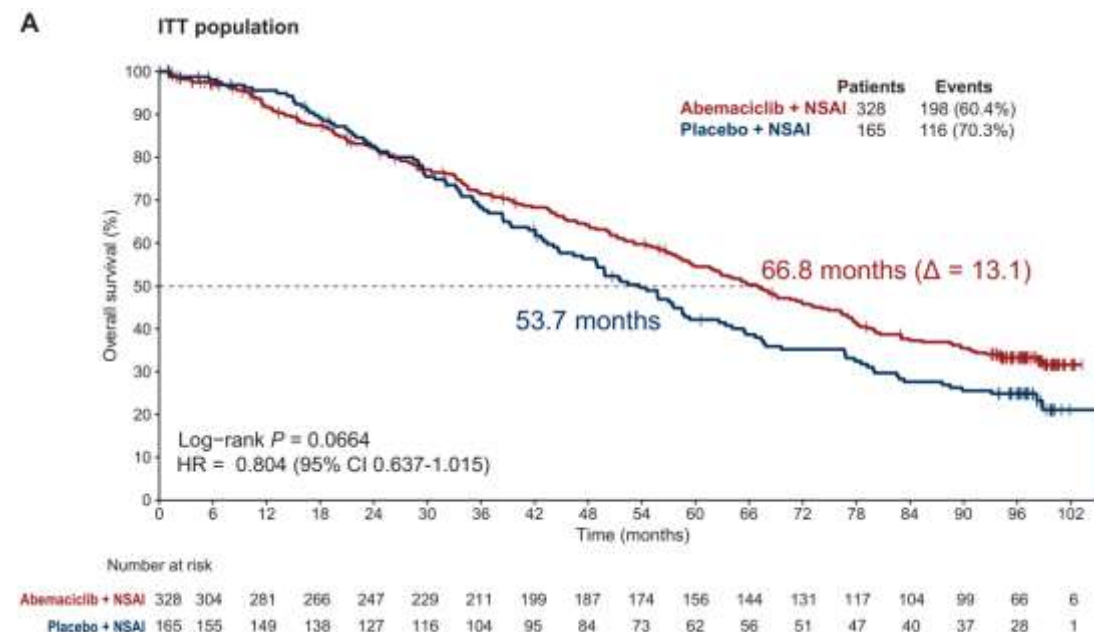
- CDK4/6i 显著延长初治HR+/HER2- mBC患者的PFS。对于复发/转移的HR+/HER2- mBC（晚期乳腺癌）患者，一线的标准治疗为ET+CDK4/6i。在一项对比AI±阿贝西利（一种CDK4/6i）治疗初治的HR+/HER2- mBC患者的3期临床（MONARCH-3）中，AI+阿贝西利 vs AI的mPFS分别为29.0 vs 14.8 mo；mOS分别为66.8 vs 53.7 mo；免化疗生存期分别为46.7 vs 30.6 mo。

图：MONARCH-3 PFS数据



资料来源：ASCO官网，国信证券经济研究所整理

图：MONARCH-3 OS数据

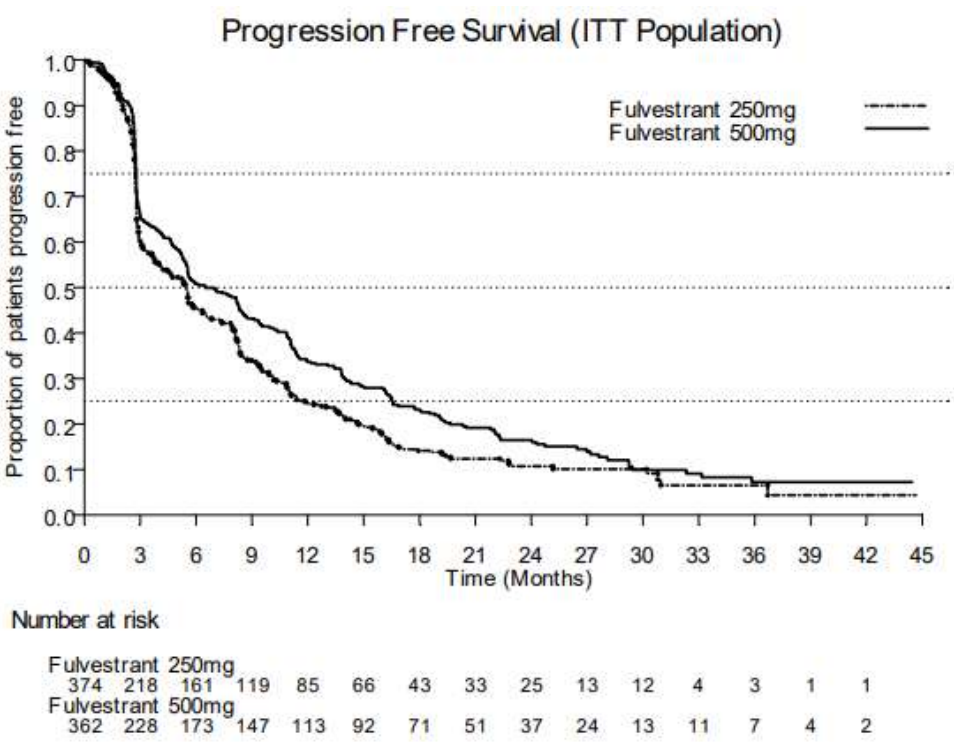


资料来源：ASCO官网，国信证券经济研究所整理

HR+/HER2- mBC一线耐药后缺乏有效的治疗手段

- 复发/转移的HR+/HER2- BC一线耐药后缺乏有效的治疗手段。对于AI耐药的HR+/HER2- mBC患者，氟维司群（第一代SERD）是主要治疗手段，患者的PFS约在5~6个月。对于特定类型的突变患者（如ESR1mut），氟维司群治疗的获益更为有限。

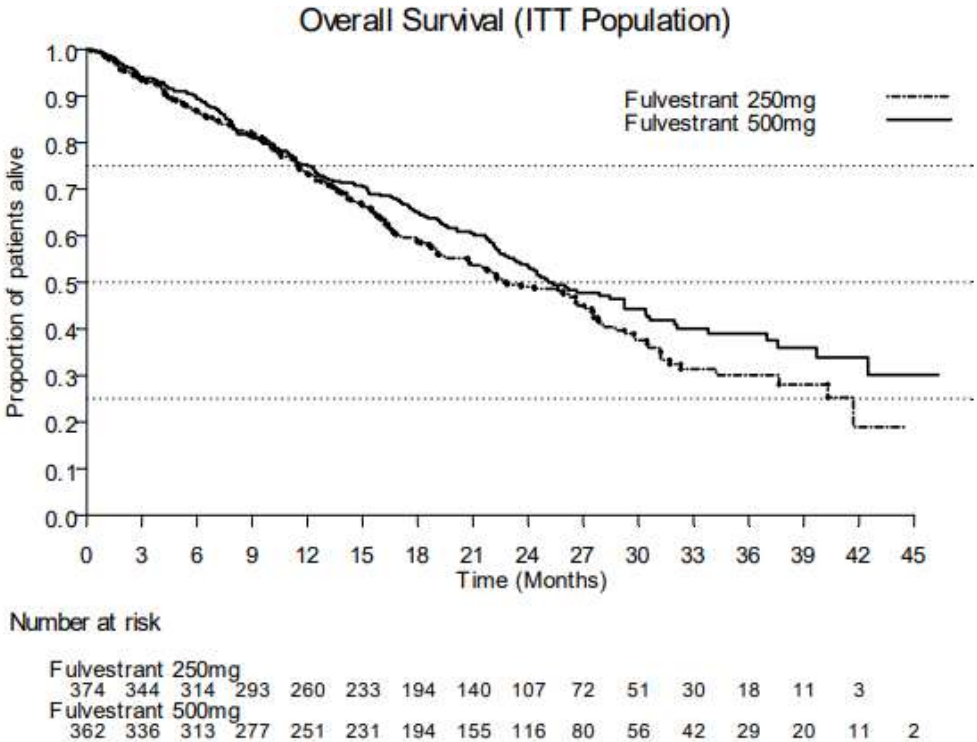
图：氟维司群PFS数据



资料来源：氟维司群药品说明书，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

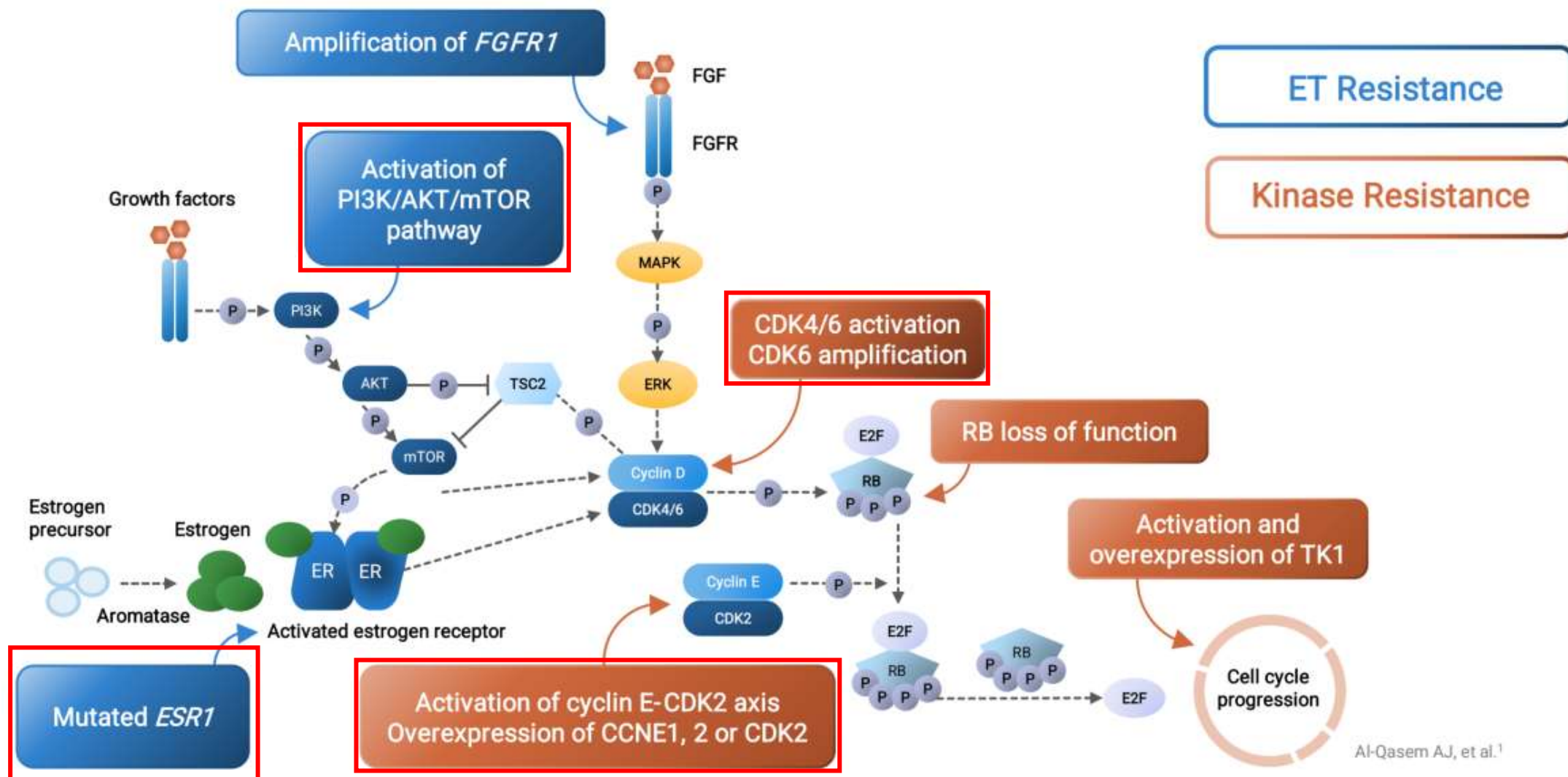
图：氟维司群OS数据



资料来源：氟维司群药品说明书，国信证券经济研究所整理

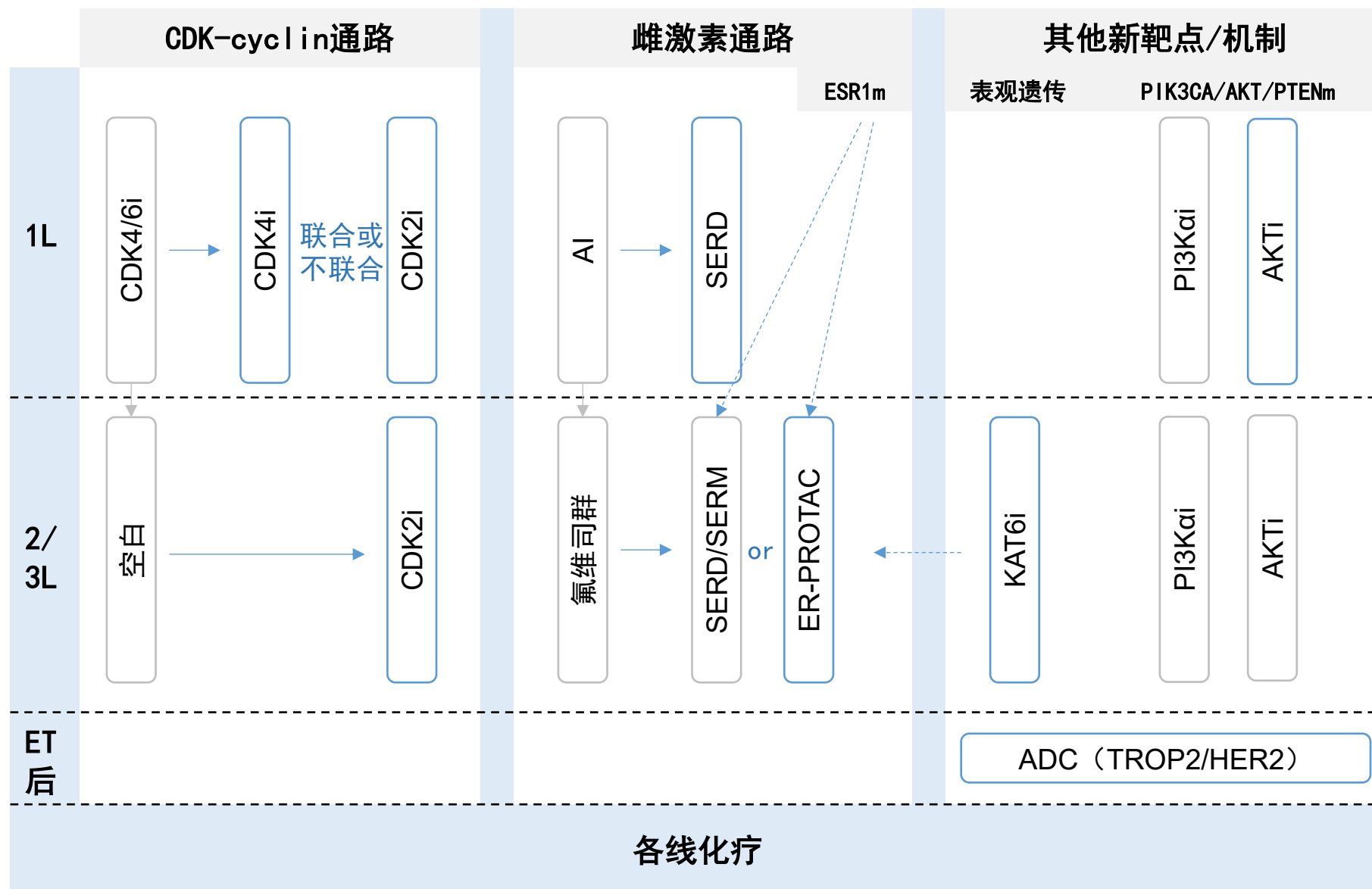
多种机制导致乳腺癌患者对CDK4/6i+ET耐药

图：HR+/HER2- mBC对CDK4/6i+ET的耐药机制



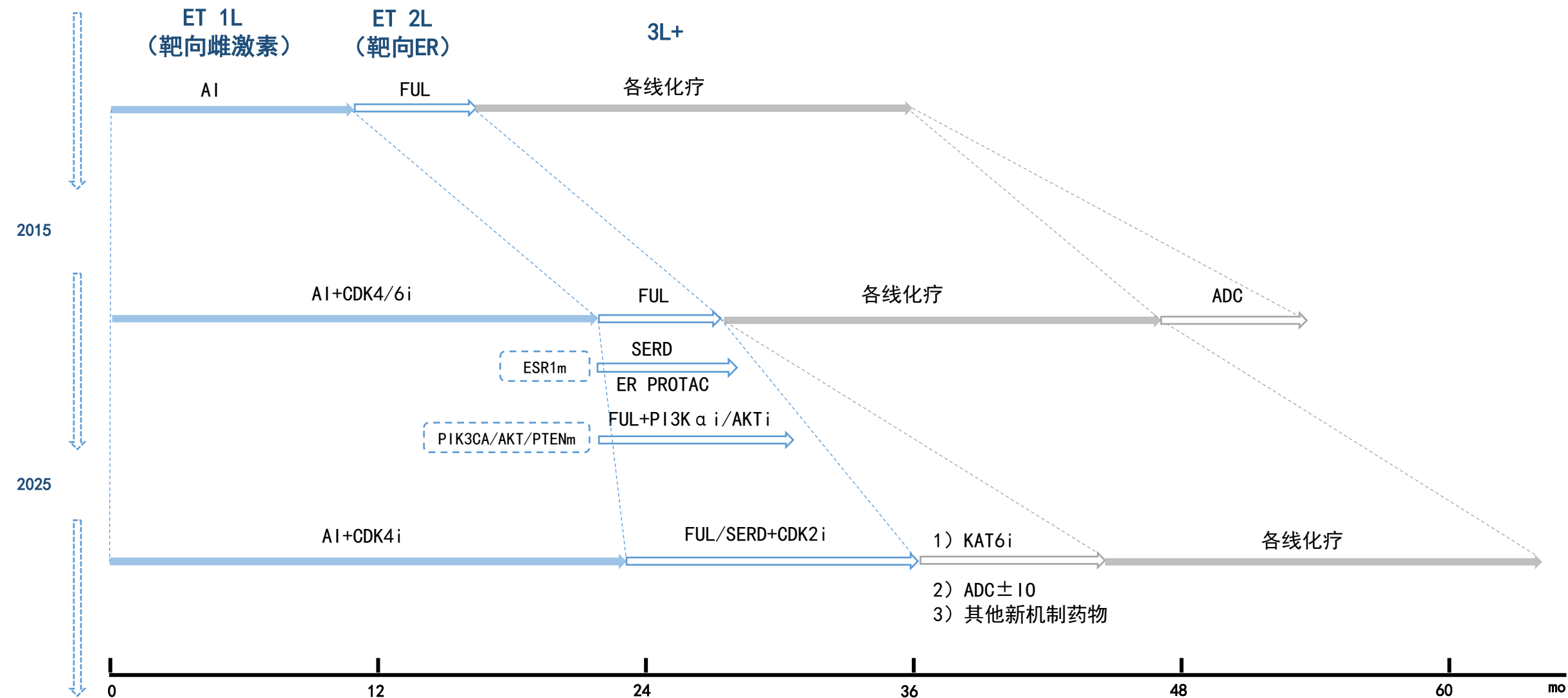
- **内分泌治疗的耐药机制有望被克服。** ESR1基因编码ER α ，ESR1突变（ESR1mut）可能导致ER α 敏化，是内分泌治疗耐药的主要原因之一。初治的HR+/HER2- BC患者中ESR1mut较少，对AI的原发性耐药比例较低；而接受AI治疗的患者中，会有约30~40%的患者产生ESR1mut，进而产生继发性耐药。**ESR1mut患者使用氟维司群的临床获益较差，新一代oral SERD、ER PROTAC等可能克服耐药机制。**
- **患者接受内分泌治疗的时间有望进一步延长。** 内分泌治疗是HR+/HER2- BC患者的核心，CDK4/6i的联用使得一线内分泌治疗（AI）的mPFS从14~16个月大幅延长至26~28个月。然而，一线治疗进展后，CDK-cyclin通路尚无新靶点的分子获批上市，**二线氟维司群单药治疗的mPFS仅为5~6个月，与CDK2i的联用有望进一步延长内分泌治疗的时间。**
- **多机制药物的序贯治疗有望延长免化疗生存期。** HR+/HER2- BC患者生存期较长，内分泌治疗之后，多种新机制的药物（PI3Ki、AKTi、KAT6i、ADC等）有望序贯使用，推迟化疗的使用时间，提升患者的生存状态的同时，增厚后线HR+/HER2- BC的市场。

治疗格局的展望：CDK4/6与内分泌治疗均有新机制分子



资料来源：NCCN, clinicaltrials.gov, 国信证券经济研究所整理。注：灰色边框表示已获批的疗法，蓝色边框表示处于临床阶段的疗法。

HR+/HER2- mBC治疗格局演化及未来格局预测



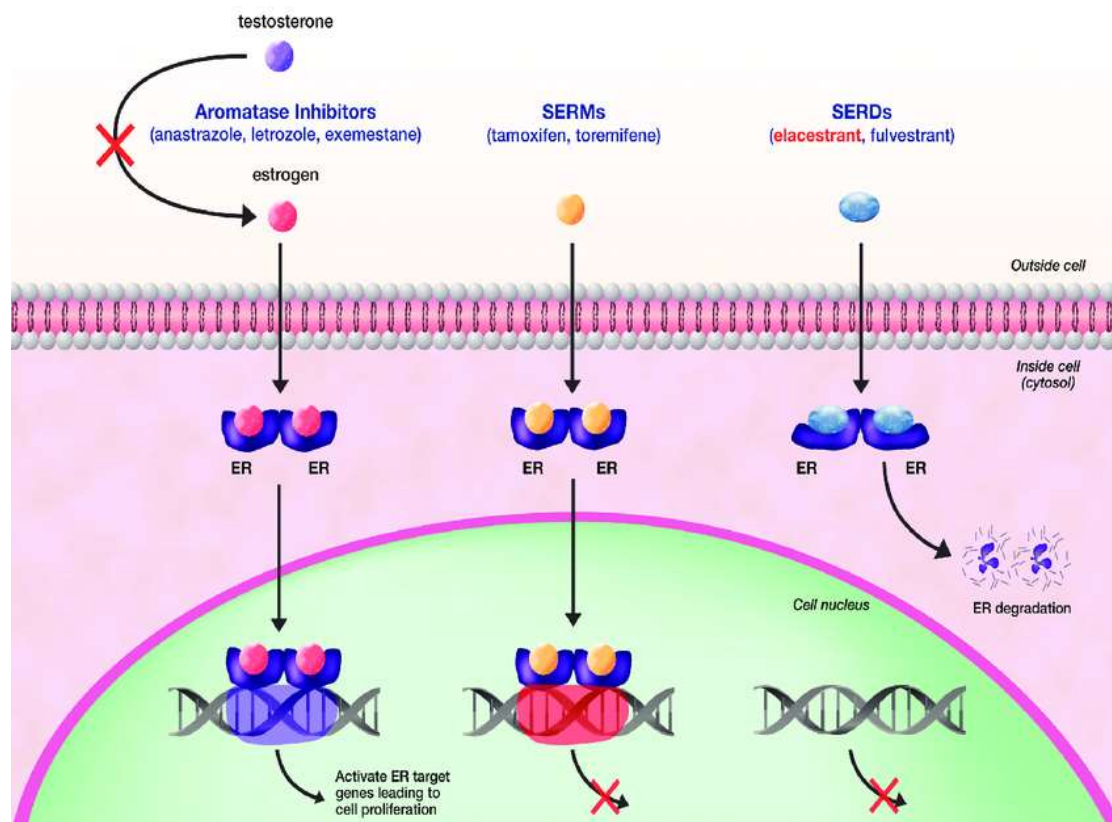
资料来源: NCCN, clinicaltrials.gov, 国信证券经济研究所整理

- [01] HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求
- [02] 内分泌治疗：新机制分子有望克服耐药
- [03] CDK抑制剂：ET联用伙伴，进一步延长用药时间
- [04] 其他新靶点分子：可延长免化疗生存期
- [05] 相关公司梳理

内分泌治疗是HR+/HER2- BC的基石疗法

- 内分泌治疗的核心是阻断雌激素对肿瘤细胞的信号作用。绝经后，体内的雌激素主要来自于芳香化酶的转化，芳香化酶抑制剂（AI）在一线治疗中可以大幅降低体内雌激素水平。一线治疗进展后（雌激素受体在低激素水平下仍激活下游通路），靶向下游雌激素受体的抑制剂/降解剂（SERD）可以继续发挥阻断雌激素信号通路的作用。

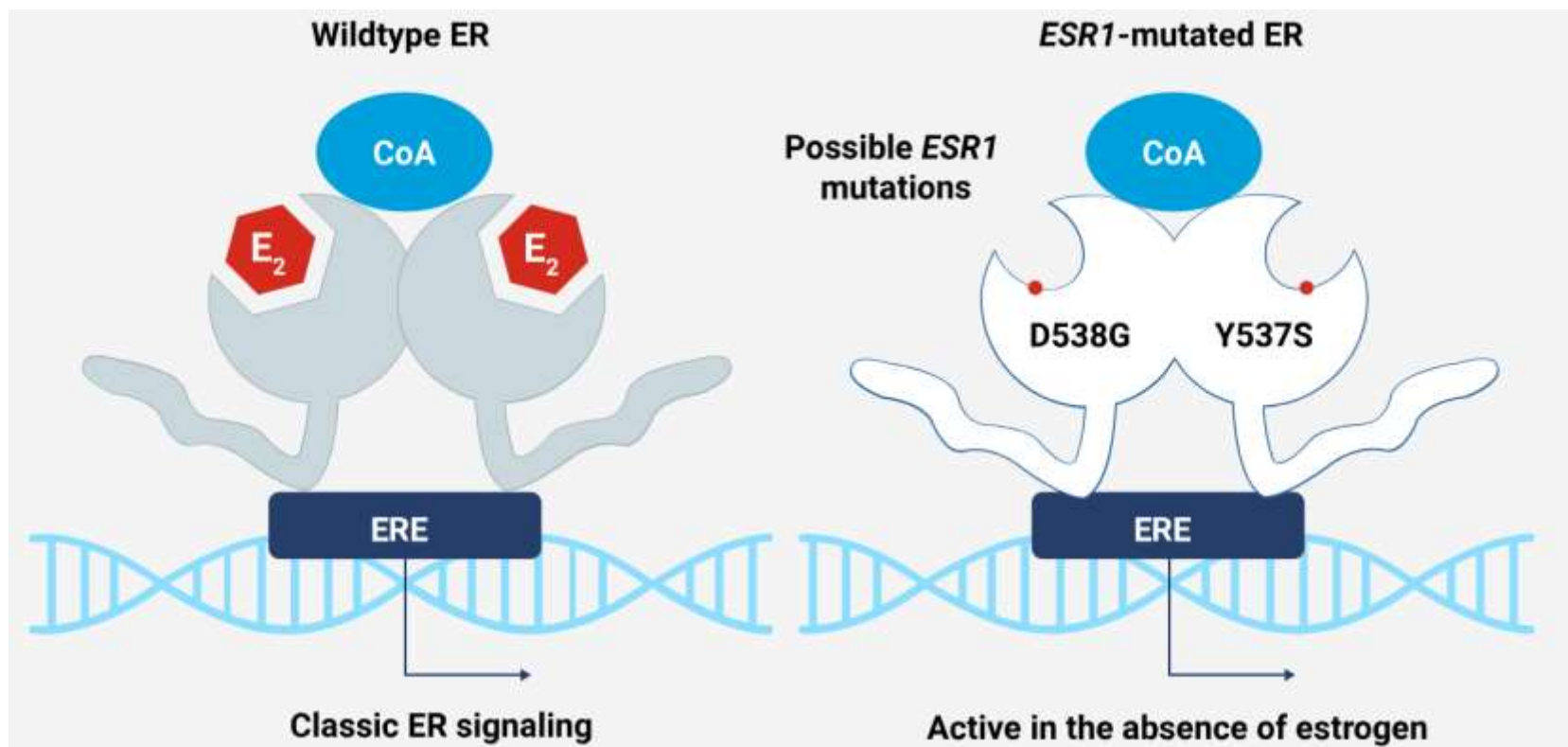
图：雌激素信号通路与靶向药物



ESR1mut是内分泌治疗耐药的主要原因之一

- ESR1是编码ER α 的基因，ESR1的突变主要发生在配体结合域（D538G、Y537S等），ESR1突变（ESR1mut）可能导致ER α 敏化，即不需要结合雌激素就可以激活下游通路，产生对内分泌治疗（AI）的耐药。另一方面，ESR1mut也可能导致部分SERM、SERD的效果下降。
- 初治的HR+/HER2- BC患者中ESR1mut较少，对AI的原发性耐药比例较低；而接受AI治疗的患者中，会有约30%~40%的患者产生ESR1mut，进而产生继发性耐药。**ESR1mut也是内分泌治疗耐药的主要原因之一。**

图：ESR1mut和内分泌治疗耐药示意图



艾拉司群获批ESR1mut HR+/HER2- BC 2L适应症

- 艾拉司群（elacestrant）是一款新型oral SERD，已获FDA批准，用于治疗至少接受过一线治疗，且ESR1mut的HR+/HER2- BC患者。在 一项对比艾拉司群和研究者选择的内分泌治疗（氟维司群或AI抑制剂）治 HR+/HER2- mBC 2/3L的患者的3期临床（EMERALD）中，艾拉司群在ESR1mut的患者中对比对照组取得PFS优效（mPFS= 3.8 vs 1.9 mo，HR=0.55）。
- 艾拉司群的关键性临床数据表明，在ESR1mut的患者中，新型oral SERD能够带来比氟维司群更好的临床获益。

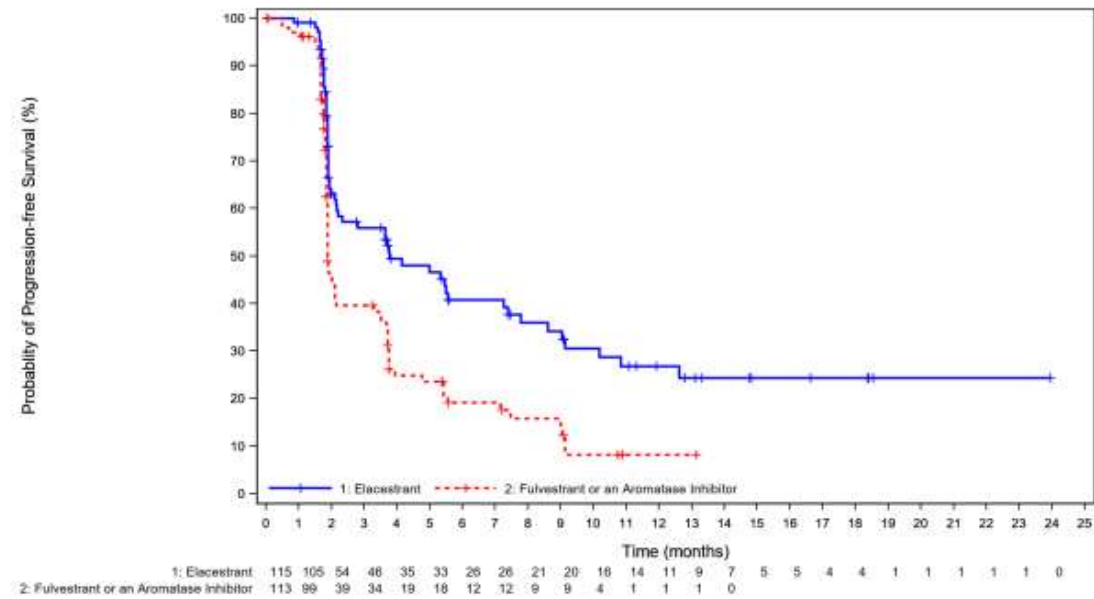
图：艾拉司群HR+/HER2- ESR1mut mBC 2/3L有效性数据

Table 7: Efficacy Results for EMERALD (Patients with ESR1 Mutations)

	ORSERDU (N = 115)	Fulvestrant or an Aromatase Inhibitor (N=113)
Progression-free Survival (PFS)^a		
Number of PFS Events, n (%)	62 (54)	78 (69)
Median PFS months ^b (95% CI)	3.8 (2.2, 7.3)	1.9 (1.9, 2.1)
Hazard ratio ^c (95% CI)	0.55 (0.39, 0.77)	
p-value ^d	0.0005	
Overall Survival (OS)		
Number of OS Events, n (%)	61 (53)	60 (53)
Hazard ratio ^c (95% CI)	0.90 (0.63, 1.30)	
p-value ^d	NS ^e	

CI=confidence interval; ESR1=estrogen receptor 1
^a PFS results based on blinded imaging review committee.
^b Kaplan-Meier estimate; 95% CI based on the Brookmeyer-Crowley method using a linear transformation.
^c Cox proportional hazards model stratified by prior treatment with fulvestrant (yes vs no) and visceral metastasis (yes vs no).
^d Stratified log-rank test two-sided p-value.
^e NS – Not statistically significant.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for PFS in EMERALD (Patients with ESR1 Mutations, BIRC Assessment)



资料来源：艾拉司群药品说明书，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

在研的SERD在HR+ BC的各线治疗均有临床布局

- 除了已获批二线适应症的艾拉司群之外，礼来的Imlunestrant已向FDA递交了上市申请。罗氏的Giredestrant和阿斯利康的Camizestrant在乳腺癌的临床布局更为全面，在HR+/HER2- BC的2/3L、1L以及辅助治疗阶段均已进入了注册性临床。
- 国产的SERD中，益方生物的D-0502、恒瑞医药的HRS-8080和先声药业的SIM0270均已进入到后线治疗的3期临床（中国）。

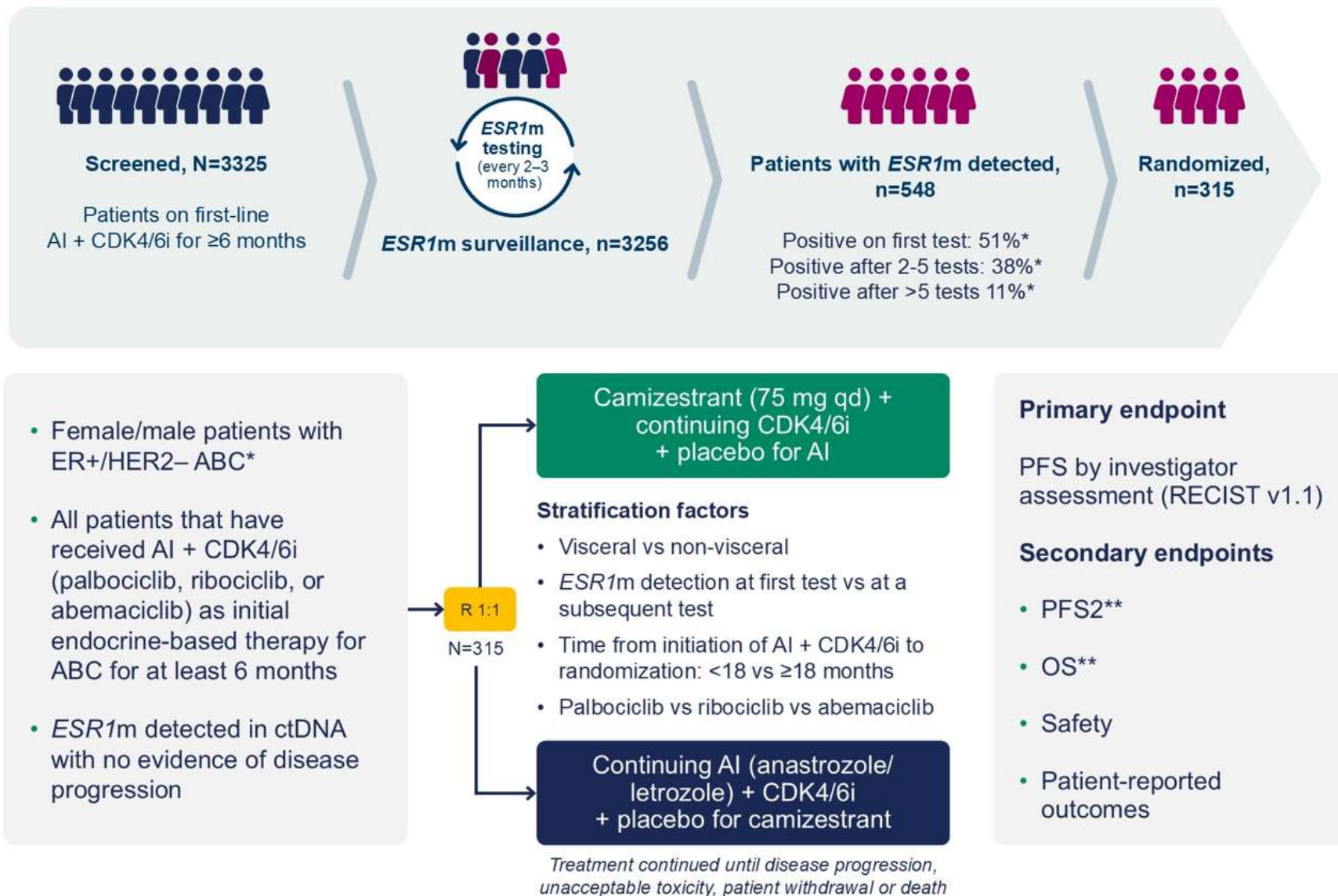
表：SERD全球研发格局（HR+/HER2- BC）

公司	产品	FIH	最高进度	辅助治疗	1L	2/3L
全球临床						
卫材	Elacestrant	2015. 01	上市	ELEGANT (高危 mono vs AI)		上市 (ESR1m mono) ADELA (ESR1m +EVE vs elacestrant)
礼来	Imlunestrant	2019. 12	NDA	EMBER-4 (高危 mono vs AI)		NDA (ESR1m mono)
罗氏	Giredestrant	2017. 11	ph3	lidERA BC (中高危 ±ABE vs AI)	persevERA BC (+PAL vs AI+PAL) ph3 (ET抵抗 +CDK4/6i vs FUL+CDK4/6i)	evERA BC (+EVE vs ET+EVE)
阿斯利康	Camizestrant	2018. 10	ph3	CAMBRIA-1 (中高危 mono vs AI) CAMBRIA-2 (中高危 ±ABE vs AI±ABE)	SERENA-4 (+PAL vs AI+PAL) EvoPAR-BR01 (BRCAm +AZD5305±CDK4/6i)	SERENA-6* (ESR1m +CDK4/6i vs AI+CDK4/6i)
Olema	Palazestrant	2020. 08	ph3			OPERA-01 (mono vs ET)
赛诺菲	Amcenestrant	2017. 09	试验终止	AMEERA-6 (mono vs AI) 终止	AMEERA-5 (+PAL vs AI+PAL) 失败	AMEERA-3 (mono vs ET) 失败
中国临床						
益方生物	D-0502	2018. 03	ph3			ph3 (mono vs FUL)
恒瑞医药	HRS-8080	2022. 02	ph3			303 (mono vs FUL or EXE+EVE)
先声药业	SIM0270	2022. 05	ph3			301 (+EVE vs FUL or EXE+EVE)

资料来源：Insight，国信证券经济研究所整理。*SERENA-6是camizestrant在一线治疗进展前的使用。注：表中均为注册性临床。
ABE：阿贝西利；PAL：哌柏西利；EVE：依维莫司；FUL：氟维司群；ET：内分泌治疗；AI：芳香化酶抑制剂；EXE：依西美坦。

SERENA-6: Camizestrant推进到 “1.5L”

图：SERENA-6临床设计



资料来源：ASCO官网，国信证券经济研究所整理

SERENA-6: Camizestrant推进到 “1.5L”

- SERENA-6是一项针对ESR1mut患者在一线治疗的影像学进展前，对比camizestrant联合CDK4/6i与继续AI联合CDK4/6i的3期临床试验。HR+/HER2- BC患者一线接受AI联合CDK4/6i治疗过程中，接受ESR1mut的检验（ctDNA），检测到血液中有ESR1mut的患者随机分配至camizestrant+CDK4/6i组（试验组）或AI+CDK4/6i组（对照组）。试验结果表明，camizestrant能够显著提升PFS（mPFS=16.0 vs 9.2 mo，HR=0.44），以及PFS2（HR=0.52）；PFS的获益在各个亚组是一致的。并且camizestrant联合CDK4/6i能够延缓患者QoL的恶化。

图：SERENA-6 PFS数据

Primary endpoint: Investigator-assessed PFS



资料来源：ASCO官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图：SERENA-6 PFS2数据

Second progression-free survival (PFS2) Key secondary endpoint

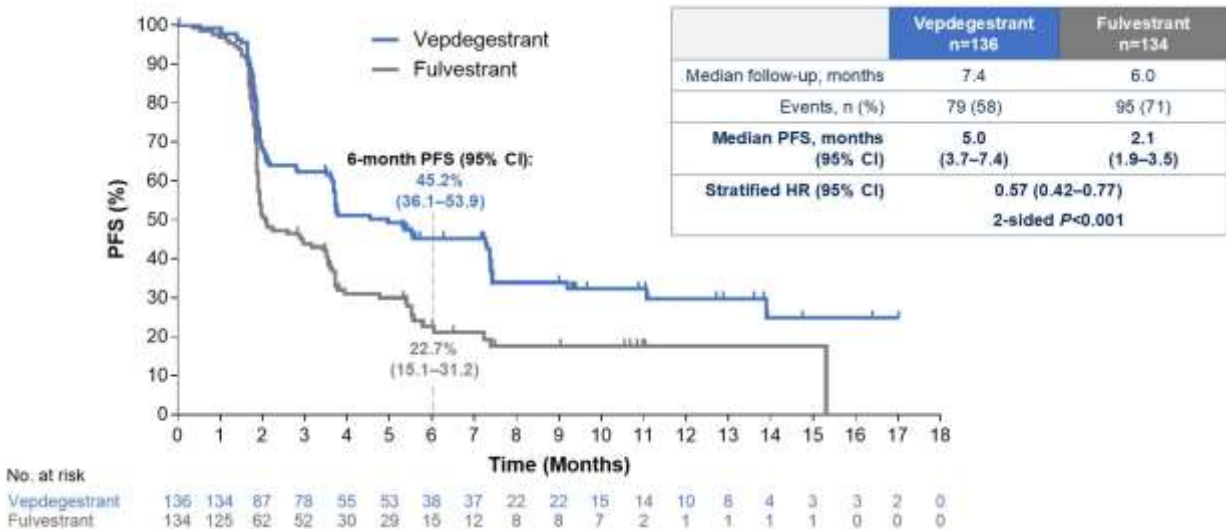


资料来源：ASCO官网，国信证券经济研究所整理

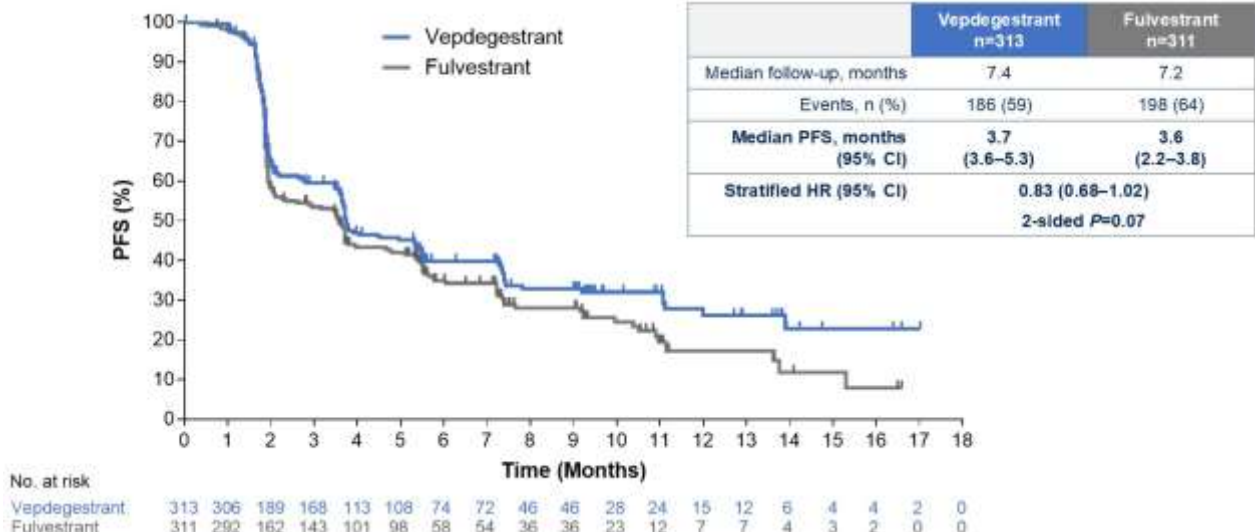
Vepdegestrant在ESR1m的2/3L患者中战胜氟维司群

- ER PROTAC是靶向ER的蛋白降解剂，Vedegestrant是Arvinas/辉瑞开发的一款ER PROTAC。Vepdegestrant已于2025年6月向FDA递交上市申请，有望成为首个获批上市的ER PROTAC。
- 在一项对比Vepdegestrant和氟维司群治疗HR+/HER2- mBC 2/3L的患者的3期临床（VERITAC-2）中，Vepdegestrant在ESR1mut的患者中对比氟维司群取得PFS优效（mPFS= 5.0 vs 2.1 mo，HR=0.57）。
- Vepdegestrant联合哌柏西利一线治疗HR+/HER2- BC的3期临床（VERITAC-3）已经终止；vepdegestrant联合其他CDK4/6i或CDK4i一线治疗HR+/HER2- BC，以及单药新辅助治疗HR+/HER2- BC的2期临床正在进行中。

图：Vepdegestrant vs 氟维司群在ESR1mut HR+/HER2- BC的PFS数据



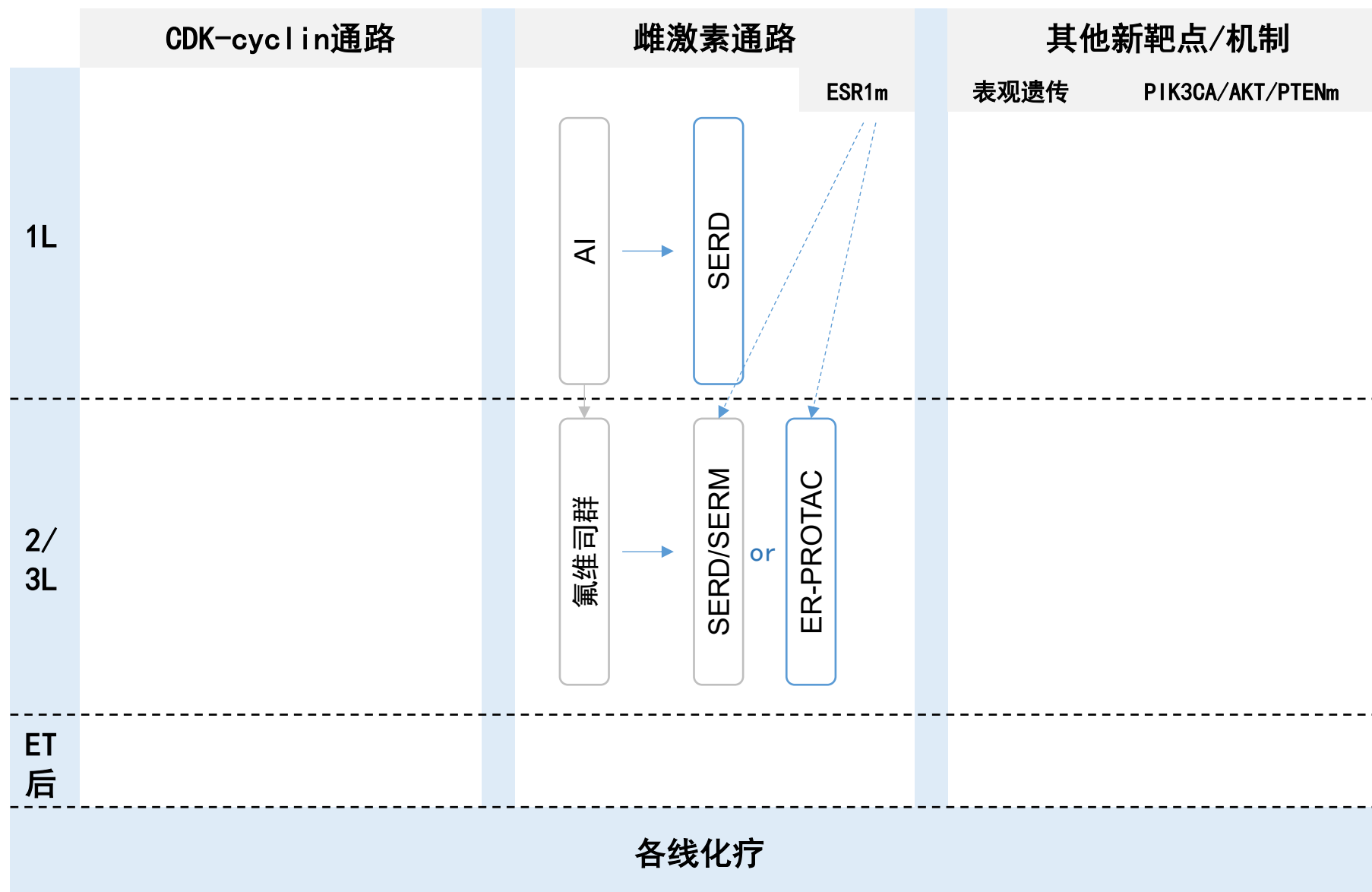
图：Vepdegestrant vs 氟维司群在HR+/HER2- BC（全人群）的PFS数据



资料来源：ASCO官网，国信证券经济研究所整理

资料来源：ASCO官网，国信证券经济研究所整理

内分泌治疗：新机制分子克服耐药突变



1) 现有主要治疗手段（AI、氟维司群）均已过专利期，新机制分子有望进行替代；

2) SERD/ER PROTAC已在ESR1mut患者中验证了对照氟维司群的优越性；

3) SERD/ER PROTAC能否在一线或辅助治疗中取得优效，有待进一步临床验证。

资料来源：NCCN, clinicaltrials.gov, 国信证券经济研究所整理。注：灰色边框表示已获批的疗法，蓝色边框表示处于临床阶段的疗法。

- [01] HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求
- [02] 内分泌治疗：新机制分子有望克服耐药
- [03] CDK抑制剂：ET联用伙伴，进一步延长用药时间
- [04] 其他新靶点分子：可延长免化疗生存期
- [05] 相关公司梳理

CDK4/6i 联合ET是HR+/HER2- BC内分泌治疗的基石疗法

- Cyclin-dependent kinase (CDK) 是细胞周期调控的关键分子，cyclin D激活CDK4/6并启动下游通路，促进细胞增殖。Cyclin D-CDK4/6在部分瘤种（包括乳腺癌）中可能被过度激活，导致肿瘤细胞的过度生长。**CDK4/6抑制剂（哌柏西利/palbociclib、瑞波西利/ribociclib、阿贝西利/abemaciclib）已获FDA批准用于治疗HR+/HER2-的乳腺癌患者，并显著延长了患者的生存期。**恒瑞医药的达尔西利也已经获得国家药监局批准，联合芳香化酶抑制剂或氟维司群，一线或二线治疗晚期HR+/HER2-乳腺癌患者。
- **哌柏西利、瑞波西利和阿贝西利2024年合计销售近130亿美金**，预计未来还有进一步增长的空间。CDK4/6i在一线治疗中与AI联用大幅提升了PFS；然而，**一线治疗耐药后，缺少靶向CDK-cyclin通路的新机制分子，导致二线单药ET治疗的PFS较短。**

表：已获FDA批准上市的CDK4/6抑制剂

产品	哌柏西利	瑞波西利	阿贝西利
公司	辉瑞	诺华	礼来
上市时间	2015	2017	2017
辅助治疗	——	2024	2021
一线	2015	2017	2018
二线	2016	2018	2017
24年销售（同比）	43.8（-8%）	30.3（+46%）	53.1（+37%）

资料来源：Insight，国信证券经济研究所整理

图：全球CDK4/6抑制剂市场

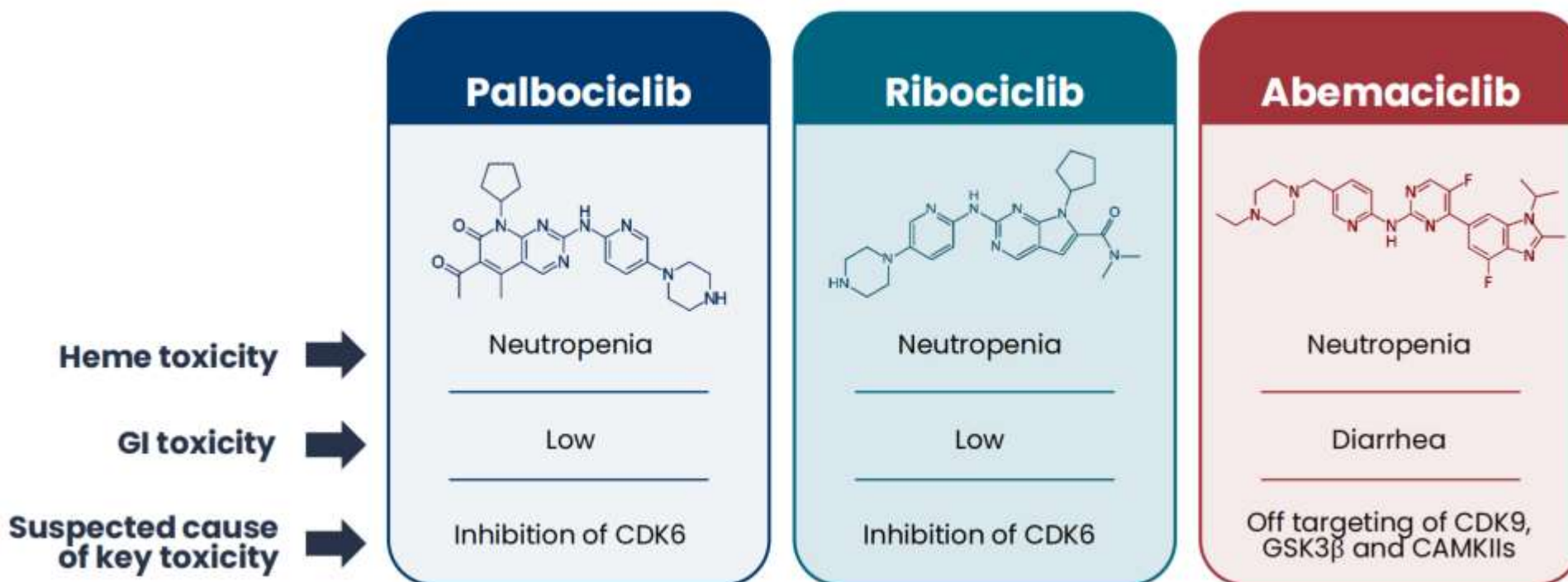


资料来源：百济神州官网，国信证券经济研究所整理

CDK4/6i 仍存在一定的安全性问题

- CDK4/6抑制剂在长期应用中的毒性问题受到关注，常见的不良反应包括血液学毒性、胃肠道毒性、头疼、眩晕、脱发、皮疹、乏力和（较为罕见的）ILD或肺炎等。**普遍认为，对于CDK6的抑制是CDK4/6i产生血液学毒性的主要原因。**
- 哌柏西利、瑞波西利和阿贝西利在CDK4、CDK6的选择性，半衰期，给药周期等方面有一定差异：阿贝西利对CDK4的选择性更强，但同时也会靶向CDK2、CDK9等靶点。由于较高的CDK4对CDK6的选择性，阿贝西利对比哌柏西利和瑞波西利展现出更低的血液学毒性，但由于对其他靶点的活性，又表现出更多的腹泻、乏力等不良反应。

图：CDK4/6i 的不良反应对比



表：CDK4/6i一线治疗HR+/HER2- BC临床数据对比

产品	哌柏西利		瑞波西利		阿贝西利	
公司	辉瑞		诺华		礼来	
临床	PALOMA-2		MONALEESA-2		MONARCH-3	
阶段	ph3		ph3		ph3	
试验方案	哌柏西利+来曲唑		瑞波西利+来曲唑		阿贝西利+AI	
入组人数	444	222	334	334	328	165
后线CDK4/6i使用比例	11. 8%	26. 7%	21. 7%	34. 4%	11. 6%	31. 5%
有效性数据						
ORR	42. 1%	34. 7%	40. 7%	27. 5%	49. 7%	37. 0%
mPFS	24. 8	14. 5	25. 3	16. 0	28. 2	14. 8
HR	0.58 (0.46-0.72) ; P < 0.001		0.568 (0.457-0.704) ; P < 0.001		0.540 (0.418-0.698) ; P=0.000002	
mOS	53. 9	51. 2	63. 9	51. 4	66. 8	53. 7
HR	0.96 (0.78-1.18) ; P=0.34		0.76 (0.63-0.93) ; P=0.008		0.804 (0.637-1.015) ; P=0.0664	
安全性数据 (Gr ≥3)						
AE	98. 9% (75. 7%)	95. 5% (24. 4%)	98. 5% (81. 2%)	97. 0% (32. 7%)	98. 8% (58. 4%)	94. 4% (24. 9%)
中性粒细胞减少	79. 5% (66. 5%)	6. 3% (1. 4%)	74. 3% (59. 3%)	5. 2% (0. 9%)	43. 7% (23. 8%)	1. 9% (1. 2%)
白细胞减少	39. 0% (24. 8%)	2. 3% (0. 0%)	32. 9% (19. 8%)	3. 9% (0. 6%)	22. 0% (8. 6%)	2. 5% (0. 6%)
贫血	24. 1% (5. 4%)	9. 0% (1. 8%)	18. 6% (1. 2%)	4. 5% (1. 2%)	31. 5% (8. 6%)	8. 1% (1. 2%)
腹泻	26. 1% (1. 4%)	19. 4% (1. 4%)	35. 0% (1. 2%)	22. 1% (7. 9%)	82. 3% (9. 5%)	32. 3% (1. 2%)
导致停药的AE	9. 7%	5. 9%			25. 1%	4. 3%
导致停CDK4/6i的AE	7. 4%	4. 5%	7. 5%	2. 1%		

资料来源：哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利药品说明书，国信证券经济研究所整理

表：CDK4/6i 辅助治疗HR+/HER2- BCI临床数据对比

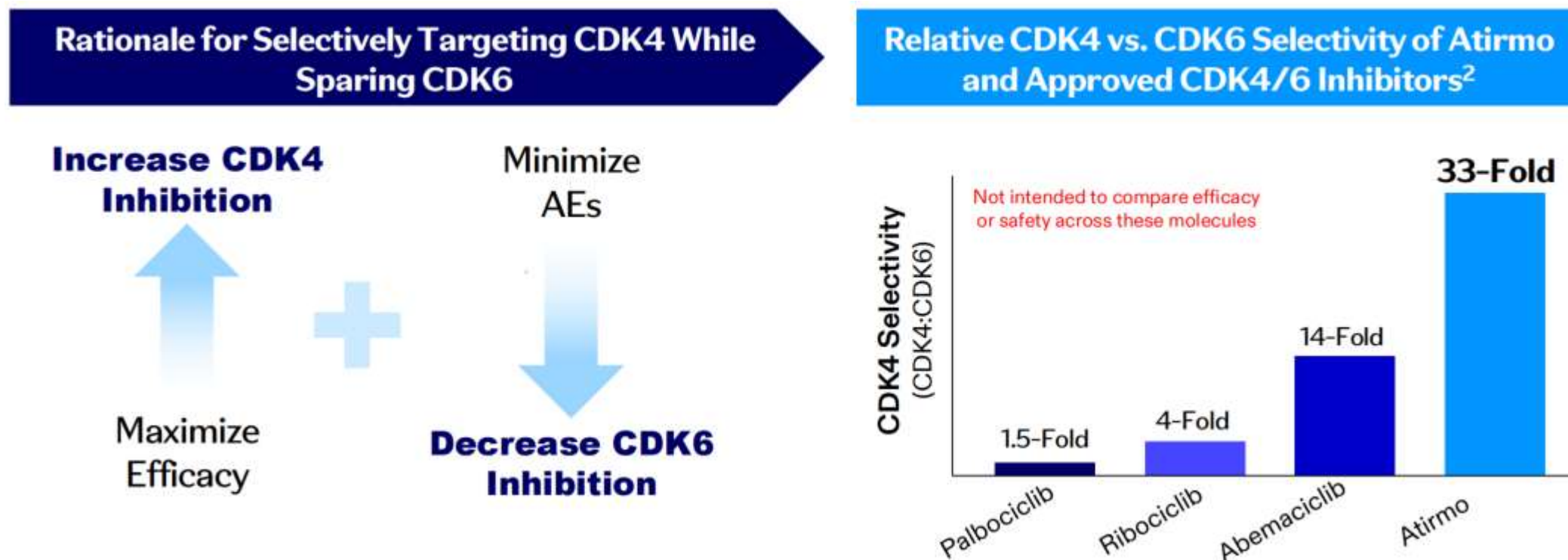
产品	哌柏西利		瑞波西利		阿贝西利	
公司	辉瑞		诺华		礼来	
临床	PALLAS		NATALEE		MONARCH-E	
阶段	ph3		ph3		ph3	
入组患者	绝经前和绝经后；stage II-III		绝经前和绝经后；stage II-III，IIA期患者至少有1个淋巴结阳性，无淋巴结阳性的2级肿瘤且Ki-67≥20%，无淋巴结阳性的3级肿瘤		绝经前和绝经后；高复发风险（≥4淋巴结阳性，或1-3淋巴结阳性且肿瘤≥5cm或组织学等级3或Ki-67≥20%）	
试验方案	哌柏西利+ET	ET	瑞波西利+ET	ET	阿贝西利+ET	ET
CDK4/6i方案	125mg QD用药三周停一周，最长两年		400mg QD用药三周停一周，最长三年		150mg BID连续用药，最长两年	
入组人数	2883	2877	2549	2552	2808	2829
有效性数据	3y iDFS rate=88.2% vs 88.5%；HR=0.93		3y iDFS rate=90.4% vs 87.1%；HR=0.75		5y iDFS rate=83.6% vs 76.0%；HR=0.68	
安全性数据（Gr≥3）						
AE	99.4%（72.9%）	88.5%（15.0%）	97.9%（62.6%）	87.1%（17.9%）	97.9%（45.5%）	86.1%（12.7%）
中性粒细胞减少	82.8%（61.3%）	4.8%（0.4%）	62.1%（43.9%）	4.5%（0.8%）	44.6%（18.6%）	5.0%（0.7%）
白细胞减少	54.6%（30.2%）	7.3%（0.1%）			36.8%（10.9%）	6.1%（0.4%）
贫血	23.4%（0.5%）	5.4%（0.1%）			22.9%（1.7%）	3.2%（0.3%）
腹泻	16.4%（0.7%）	5.0%（0.2%）			82.2%（7.6%）	7.1%（0.1%）
导致停CDK4/6i的AE	27.1%	——	18.9%	——	16.6%	——

资料来源：哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利药品说明书，国信证券经济研究所整理

CDK4i可能提升CDK4/6i的安全性和有效性

- 针对CDK4/6i可能存在的不足（毒性以及耐药问题），辉瑞开发了选择性更强的CDK4i，通过增加对CDK4的抑制活性提升有效性，同时减少对CDK6的抑制以减少血液学不良反应。体外数据表明，辉瑞的CDK4i Atirmociclib（PF-07220060）展示出的选择性明显优于已上市的CDK4/6i。

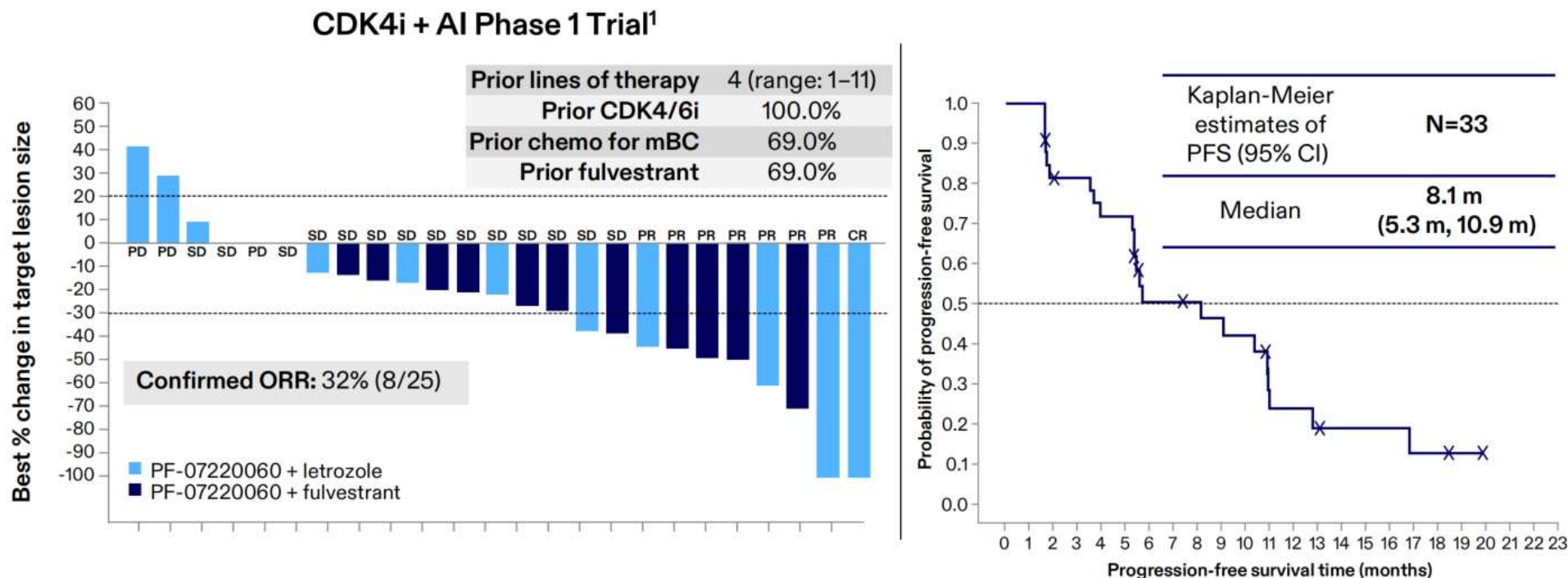
图：CDK4i和CDK4/6i对比



辉瑞的Atirmociclib是潜在的FIC CDK4i

- 在Atirmociclib联合ET的剂量爬坡和优化的ph1临床中，共有33名后线HR+/HER2- mBC患者接受了atirmociclib+氟维司群或来曲唑的治疗，患者的基线中位治疗线数为4线。在25名可评估的患者中，cORR=32%（包括CR=1，PR=7），CBR=61%（20/33），mPFS=8.1 mo。值得注意的是，患者的响应与ESR1或PI3K通路的突变无关。
- 安全性方面，最常见的TEAE（/Gr≥3 TEAE）为中性粒细胞减少（54.5%/18.2%），腹泻（42.4%/0%）、恶心（42.4%/3.0%），未观察到4/5级TEAE。1名（3.0%）患者因TEAE终止治疗，5名（15.2%）患者的剂量减少，10名（30.3%）患者的治疗中断。

图：Atirmociclib联合ET后线治疗HR+/HER2- BC的有效性数据



Available therapies in this setting: ORR <10%, mPFS 3.8 months²

Atirmociclib安全性数据肩对肩优于CDK4/6i的历史数据

- 哌柏西利和瑞波西利的血液学毒性，以及阿贝西利的腹泻是临床应用中比较常见的不良反应，在肩对肩的比较中，atirmociclib的早期临床数据展示出更优的安全性数据。更优的安全性可能通过更长的用药时间或者更激进的给药方案来转化成有效性的优势。

图：Atirmociclib联合氟维司群与CDK4/6i联合氟维司群的安全性对比

Treatment-Related AEs	Atirmociclib + FUL ¹ (N=36)		Palbociclib + FUL ^{2,3,4} (N=345)		Ribociclib + FUL ^{5,6} (N=483)		Abemaciclib + FUL ^{7,8} (N=446)	
	All Grades %	Grade ≥3 %	All Grades %	Grade ≥3 %	All Grades %	Grade ≥3 %	All Grades %	Grade ≥3 %
Neutropenia	36	11	83	66	69	53	46	27
Diarrhea	19	0	24	0	29	<1	86	13
Dose reductions due to AE	8		34		33		43	
Drug discontinuation due to AE	3		4		9		16	

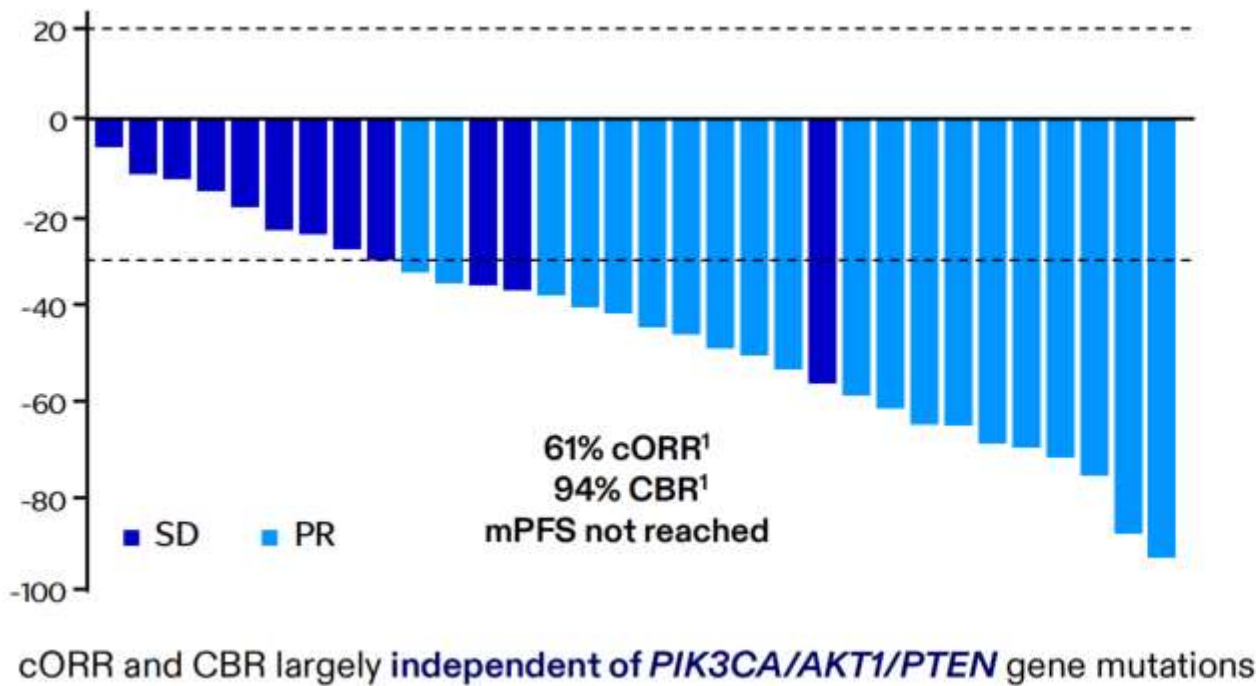
资料来源：辉瑞官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

CDK4i 可能在HR+/HER2- mBC的一线治疗中对CDK4/6i形成替代

- 在atirmociclib联合来曲唑一线治疗HR+/HER2- BC的ph1/2a临床中，共有34名患者接受了Atirmociclib+来曲唑的治疗，在可评估的患者中，cORR=61%，CBR=94%，mPFS未达到。安全性方面，常见的TRAE（/Gr ≥3 TEAE）为中性粒细胞减少（62%/24%），腹泻（3%/0%），因TRAE导致的剂量减少比例为9%，因TRAE导致的治疗终止比例为3%。
- Atirmociclib联合来曲唑（头对头研究者选择的CDK4/6i联合来曲唑）一线治疗HR+/HER2- mBC的3期临床（FourLight-3）正在进行中。

图：Atirmociclib联合来曲唑治疗HR+/HER2- mBC 1L的有效性和安全性数据



Treatment Related AEs		
Ph 1/2: Atirmo + Letrozole in 1L HR+ HER2- Metastatic Breast Cancer (N=34) ¹		
	All Grades	Grade 3/4
Neutropenia	62%	24%
Diarrhea	3%	0%
Dose Reduction due to TRAE	9%	
Atirmo Discontinuation due to TRAE	3%	

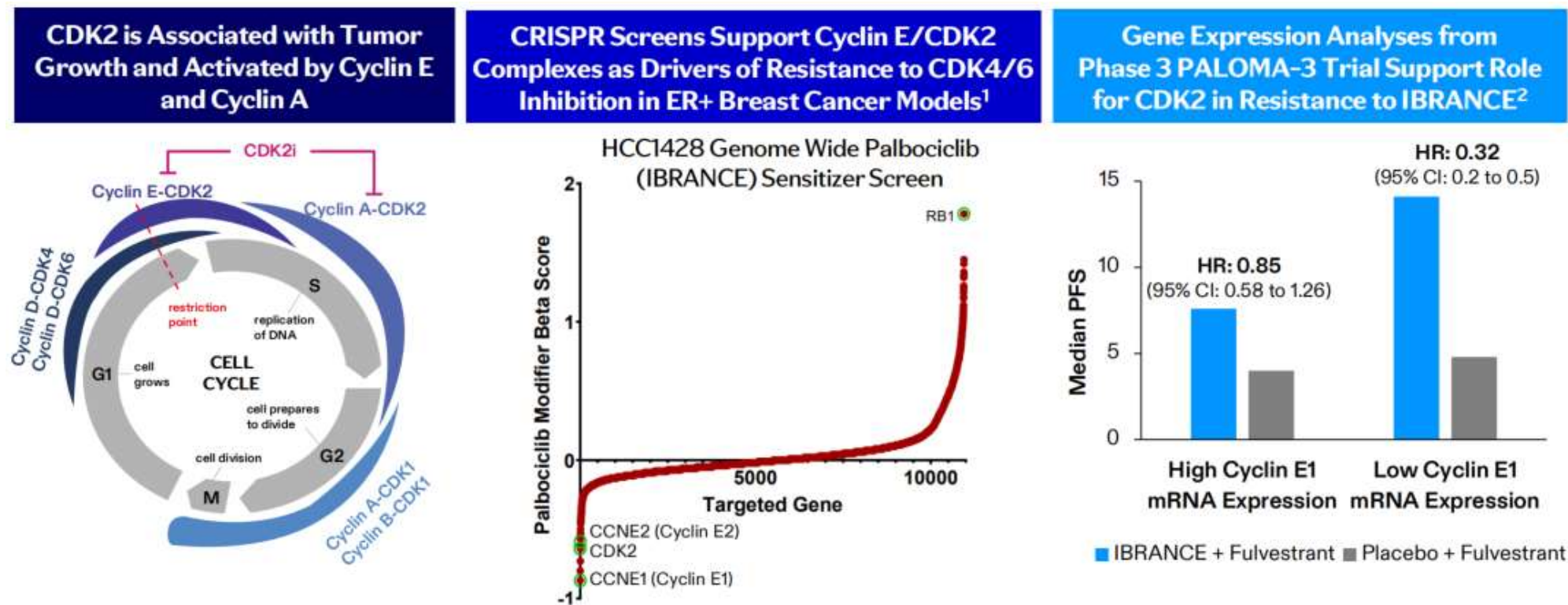
资料来源：辉瑞官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

CDK2i可能解决CDK4/6i耐药的问题

- CDK2和Cyclin E也是细胞周期调控的关键分子，抑制Cyclin E-CDK2可以敏化肿瘤细胞对CDK4/6i的反应，有望达到更为深度和持久的响应。CDK2同时也是患者对CDK4/6i耐药的可能机制之一。辉瑞在哌柏西利敏感或耐药的乳腺癌模型中均观察到了CDK2i和CDK4i的协同效应。并且在PALOMA试验的基因分析中观察到了高Cyclin E的基因表达与低mPFS的相关性。

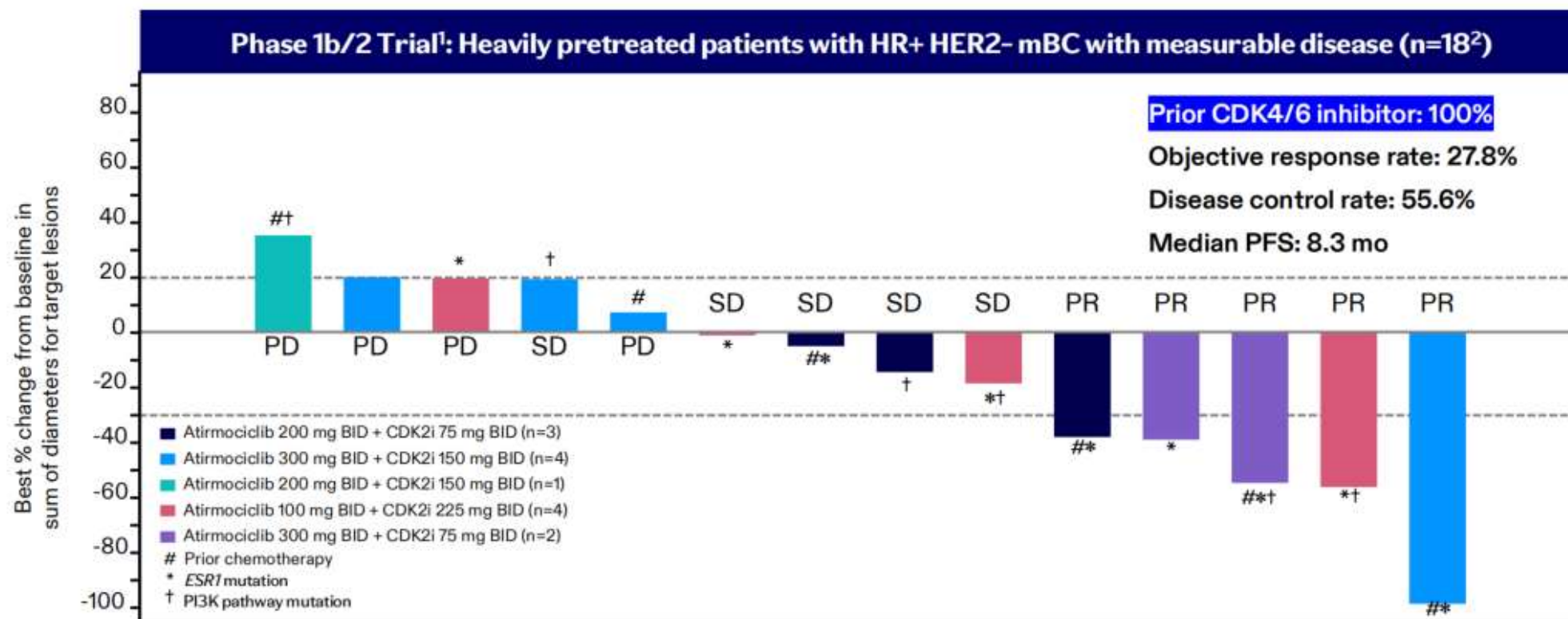
图：CDK2的生理作用以及CDK2i可能的作用机制



PF-07220060是潜在的FIC CDK2i

- 在PF-07220060联合atirmociclib后线治疗HR+/HER2- mBC的ph1b/2临床中，所有患者都接受过CDK4/6i治疗。在18名可评估的患者中，ORR=27.8%，DCR=55.6%，mPFS=8.3 mo。

图：PF-07220060联合Atirmociclib治疗HR+/HER2- mBC后线的有效性数据



资料来源：辉瑞官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

新辅助

辅助

1L

2/3L

Ph2

CDK4i+来曲唑 vs 来曲唑
FPI: 2024/07 预计完成: 2025/10

FOURLIGHT-3 (ph3)

CDK4i+来曲唑 vs CDK4/6i+来曲唑
FPI: 2025/01 预计完成: 2029/01

FOURLIGHT-1 (ph3)

CDK4i+FUL vs FUL or EVE+EXE
FPI: 2024/01 预计完成: 2025/06

Ph1b/2

CDK4i+Vepdeg
FPI: 2024/02 预计完成: 2025/09

Ph1/2a

CDK4i ± ET
FPI: 2020/09 预计完成: 2026/09

Ph1b/2

CDK2i+CDK4i ± ET
FPI: 2022/03 预计完成: 2026/08

Ph1/2a

CDK2i ± CDK4/6i ± ET
FPI: 2020/09 预计完成: 2026/03

- 辉瑞同时拥有全球潜在FIC的CDK2i和CDK4i的候选药物；除了辉瑞之外，百济神州和Avenzo/安锐生物也拥有临床阶段的CDK2i和CDK4i。另外一款处在临床阶段的CDK4i分子是恒瑞医药的HRS-6209。开发CDK2i的公司较多，Incyte、Blueprint、Incyclix等公司均有分子处在临床开发阶段。
- 另一方面，同时抑制CDK2和CDK4的抑制剂也有多款处在临床开发阶段，正大天晴的CDK2/4/6i进度领先，已经在中国提交了上市申请。

表：CDK2/CDK4抑制剂竞争格局

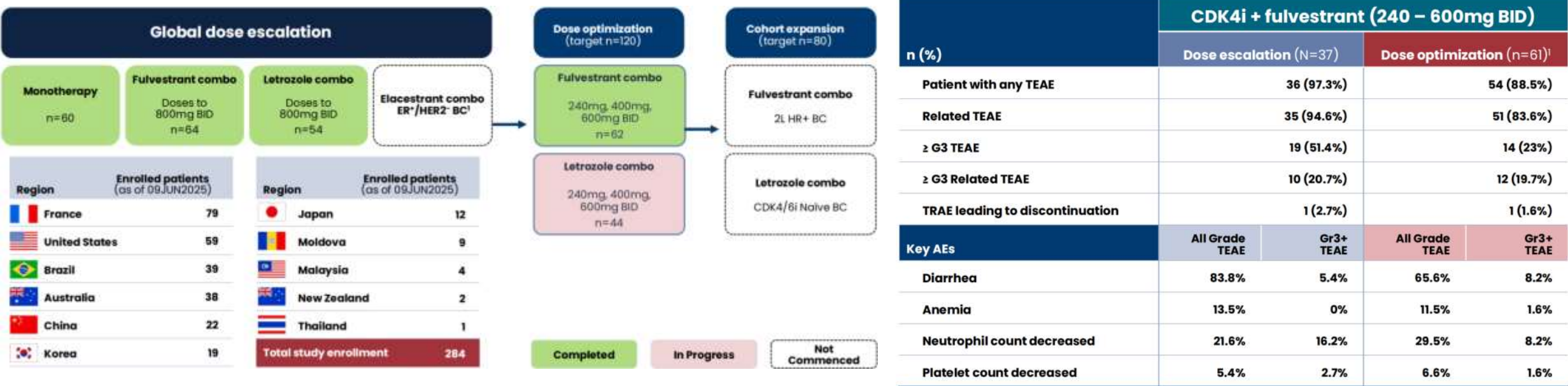
靶点	公司	分子	FIH	最高进度	靶点	公司	分子	FIH	最高进度
CDK2	辉瑞	PF-07104091	2020. 09	ph1/2	CDK2/4	原力生命科学	INV-6452	2025. 04	ph1（中国）
	Incyte	INCB0123667	2022. 07	ph2（OC）		NiKang Therapeutics	NKT-3964	2025. 06	ph1
	Blueprint	BLU-222	2022. 04	ph1/2	CDK2/4/6	正大天晴	TQB-3616	2019. 05	申报上市（中国）
	Incyclix bio	INX-315	2023. 03	ph1/2		辰欣药业	WXWH-0240	2022. 01	ph1（中国）
	Avenzo/安锐生物	AVZO-021	2023. 08	ph1/2		罗氏/齐鲁	RGT-419B	2022. 03	ph1
	阿斯利康	AZD8421	2023. 12	ph1/2		石药集团	SYH2043	2023. 04	ph1（中国）
	诺华	ECI-830	2025. 04	ph1/2		同源康医药	TY-0540	2024. 01	ph1/2（中国）
	NiKang Therapeutics	NKT-3447	2024. 02	ph1		恒瑞医药	HRS-3802	2025. 01	ph1（中国）
	百济神州	BG-68501	2024. 03	ph1	CDK2/4/9	赛璟生物	CG-7321	2024. 07	ph1（中国）
CDK4	辉瑞	Atirmociclib	2020. 09	ph3					
	恒瑞医药	HRS-6209	2023. 02	ph1/2（中国）					
	Avenzo/安锐生物	AVZO-023	2025. 06	ph1/2					
	百济神州	BGB-43395	2023. 12	ph1					

资料来源：Insight，国信证券经济研究所整理

百济神州的BGB-43395是在临床阶段的CDK4i

- BGB-43395是百济神州开发的CDK4i，在BGB-43395的剂量爬坡、优化和拓展的临床中，CDK4i（240–600mg BID）联合氟维司群展现出良好的安全性数据：在剂量优化阶段，61名患者发生TEAE的比例为88.5%，TRAE的比例为83.6%，三级以上TEAE的比例为23.0%，三级以上TRAE的比例为19.7%，导致试验终止的TRAE比例为1.6%。关键的不良反应中，腹泻的发生率为65.6%，三级以上腹泻的发生率为8.2%；中性粒细胞减少的发生率为29.5%，三级以上中心粒细胞减少的发生率为8.2%；贫血的发生率为11.5%，三级以上贫血的发生率为1.6%。**BGB-43395展现出较低的血液学毒性。**

图：BGB-43395的剂量爬坡和优化临床设计以及安全性数据



资料来源：百济神州官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

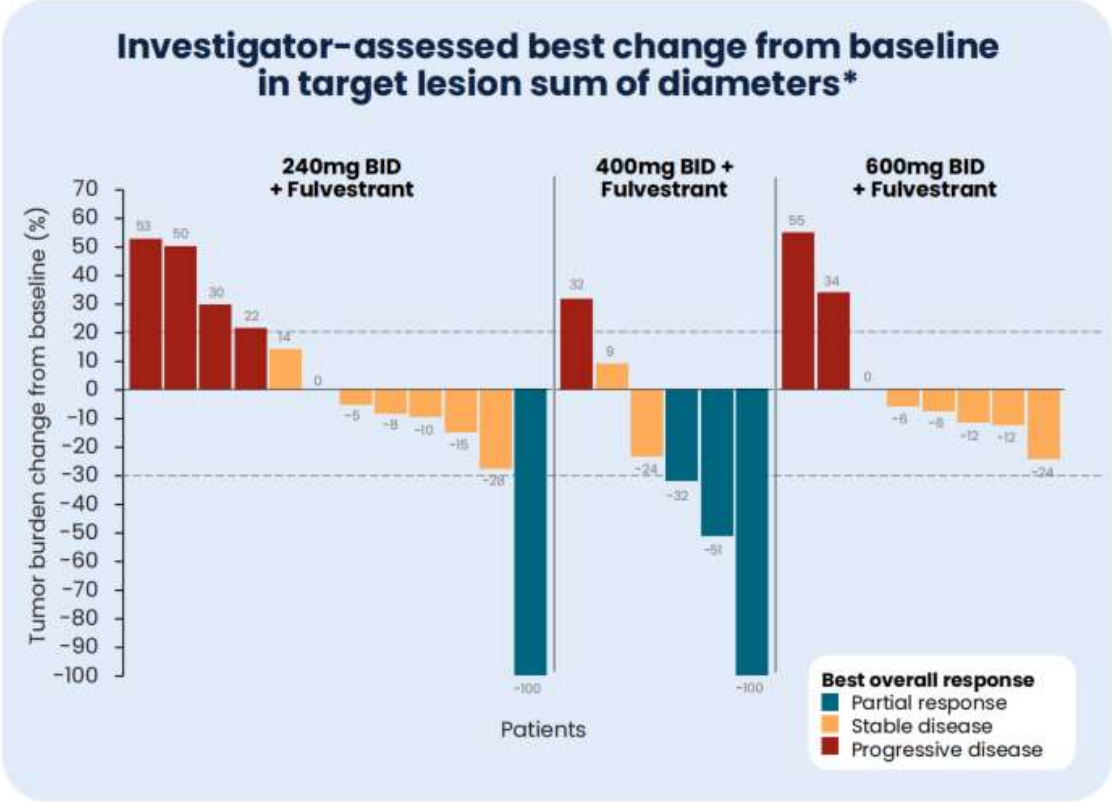
百济神州的BGB-43395是在临床阶段的CDK4i

- 有效数据中，共有29名乳腺癌患者，基线的中位治疗线数为4线，在可评估的乳腺癌患者（n=19）中，ORR=11%。值得注意的是，患者的中位随访时间仅为3.0个月，参考患者对同类药物的响应时间，ORR有可能会进一步的改善。
- BGB-43395预计将于2025年四季度开启3期临床试验。

图：BGB-43395联合氟维司群的患者基线和有效性数据

BGB-43395 + Fulvestrant Dose escalation	N=29; Breast Cancer	N=37; Total*
Number of prior lines of therapy in metastatic setting	4 (0-11) 90%	4 (0-11) 73%
• Median (range)		
• ≥ 3 Lines		
Prior chemotherapy (including ADC)	100%	100%
Prior endocrine therapy	100%	84%
Prior CDK4/6 inhibitor(s)	93%	76%
Median follow-up (months)	3.0	2.7
Objective response rate#	11% (2 of 19)	15% (4 of 27)

Breast cancer patients with 'bone only' metastatic disease are eligible for dose escalation but are not response evaluable (19 of 29 response evaluable)



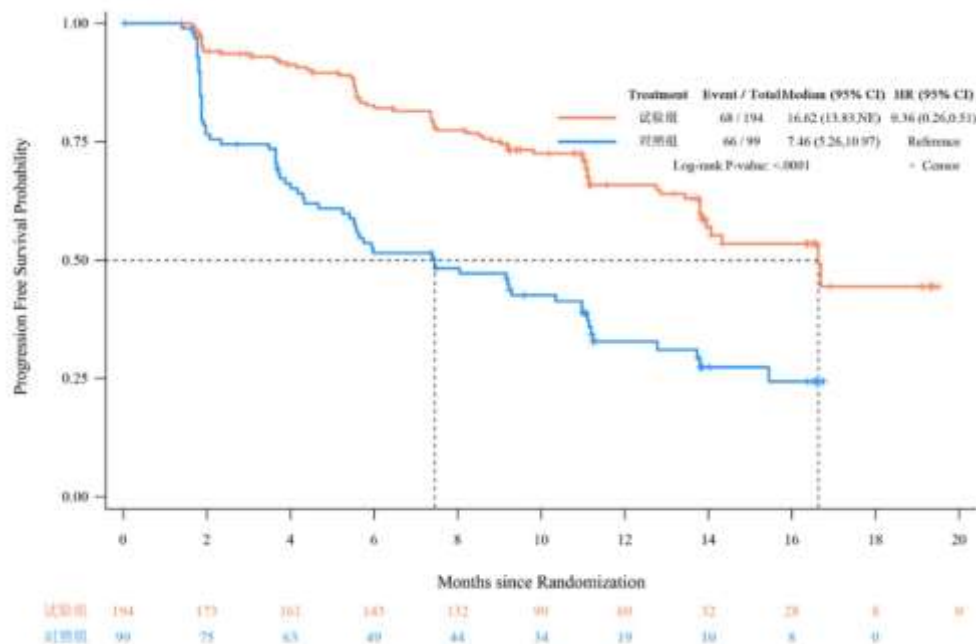
资料来源：百济神州官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

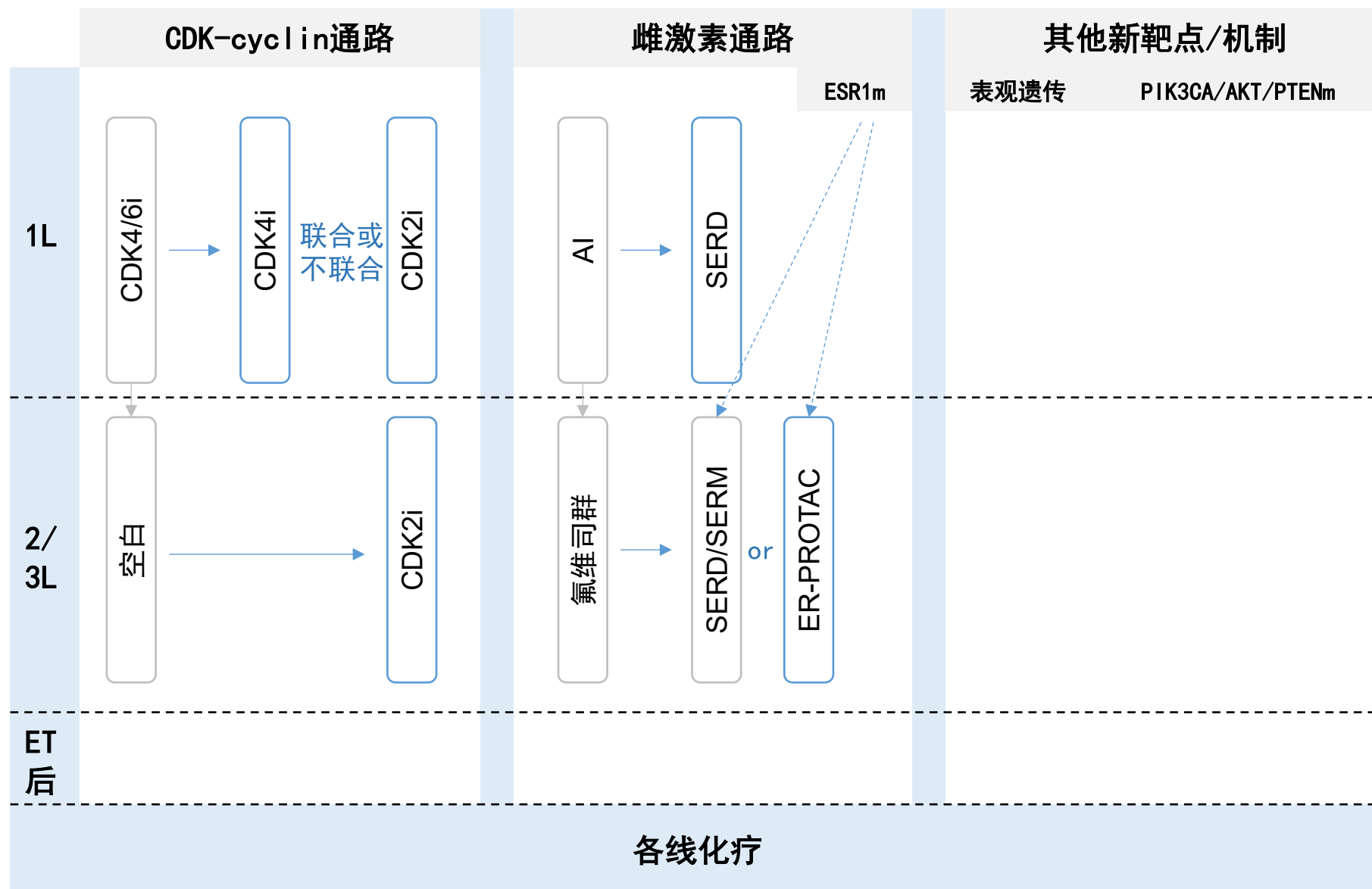
正大天晴的CDK2/4/6i 已经在中国申报上市

- TQB3616（库莫西利）是正大天晴开发的CDK2/4/6i，目前已经在中国申报上市。TQB3616-III-01是一项对比库莫西利联合氟维司群和安慰剂联合氟维司群后线治疗HR+/HER2- BC的3期临床，研究结果显示，试验组库莫西利联合氟维司群的中位PFS为16.62个月，较对照组PFS延长9.16个月；库莫西利联合治疗将疾病进展/死亡风险降低64%（HR=0.36，P<0.0001）。该研究的主要研究结果中位PFS、HR和PFS绝对获益程度均高于对照组。PFS亚组分析显示在所有预设的亚组因素，与对照组相比库莫西利联合治疗的HR估值均<1，获益趋势与主分析一致。其中，在接受过解救化疗、PR阴性、内分泌原发耐药、HER2低表达、内脏转移等亚组中，试验组PFS获益更明显。库莫西利联合治疗与对照组相比，显著提高患者经确认的客观缓解率（ORR）（40.21% vs 12.12%）；在有可测量病灶的患者人群中经确认的ORR提升更高（46.43% vs 14.12%），已显示出明显的OS获益趋势。安全性方面，库莫西利联合氟维司群最常见的治疗相关不良事件（TRAEs）多数为1-2级，易于管理，≥3级骨髓抑制等血液学毒性小。

图：库莫西利联合氟维司群的PFS曲线



CDK抑制剂：作为ET的联用伙伴，延长内分泌治疗时间



1) Cyclin E-CDK2的激活可能是CDK4/6i耐药的原因，二线CDK2i与氟维司群或SERD联用，有望显著延长ET 2L的PFS；

2) CDK4i可能凭借较好的安全性和有效性数据在一线治疗中对CDK4/6i形成替代。

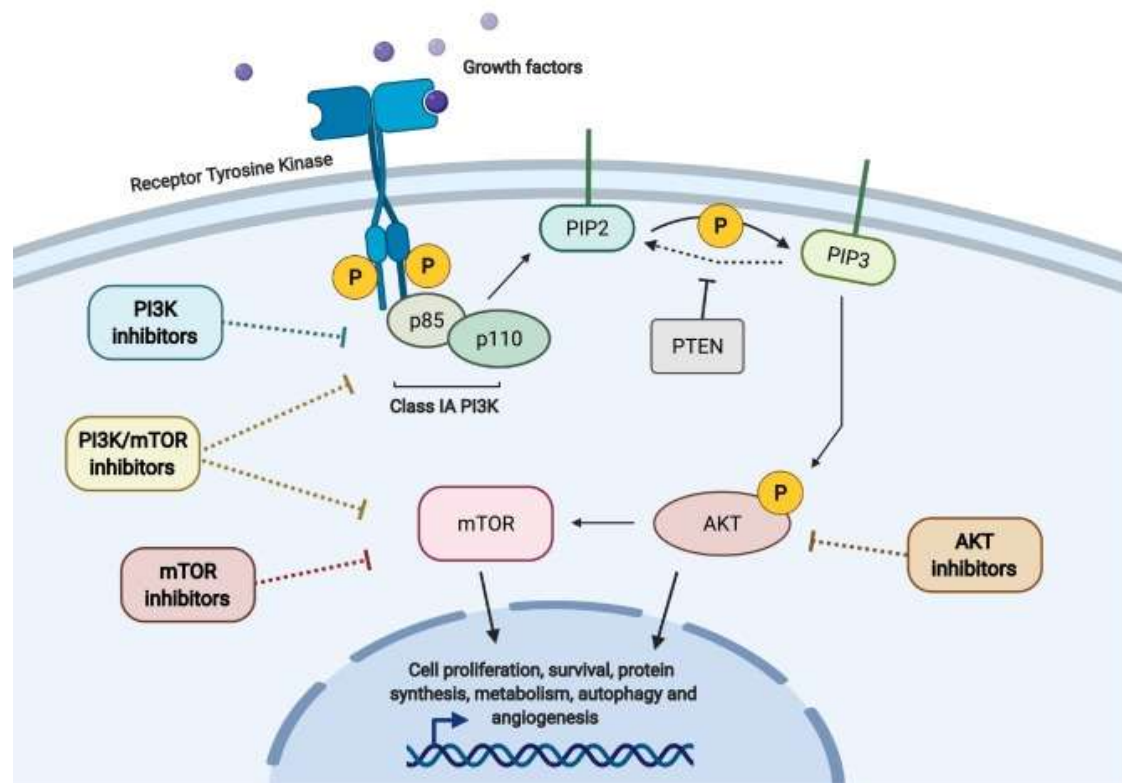
资料来源：NCCN, clinicaltrials.gov, 国信证券经济研究所整理。注：灰色边框表示已获批的疗法，蓝色边框表示处于临床阶段的疗法。

- [01] HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求
- [02] 内分泌治疗：新机制分子有望克服耐药
- [03] CDK抑制剂：ET联用伙伴，进一步延长用药时间
- [04] 其他新靶点分子：可延长免化疗生存期
- [05] 相关公司梳理

PI3K/AKT/mTOR通路的激活是HR+/HER2- BC常见的耐药原因

- PI3K/AKT/mTOR信号通路在细胞的生长、增殖、分化和凋亡中起到了重要作用，这一信号通路的改变与多种人类肿瘤的发病机制密切相关。
- PI3K（磷脂酰肌醇3-激酶）家族成员由膜受体信号激活，其作用是通过催化膜磷脂生成脂质信使PIP3（磷脂酰肌醇三磷酸）。PIP3继而介导多种蛋白激酶的激活。AKT在调控多种细胞功能方面扮演核心角色，并通过抑制TSC1/TSC2复合物，介导mTORC1的激活。mTOR是一种丝氨酸-苏氨酸激酶，与不同的调节蛋白结合形成两个不同的复合物：mTORC1和mTORC2。mTORC1通过整合来自细胞外环境的信号与细胞的能量状态，控制细胞生长和增殖，促进蛋白质、脂质和细胞器的生物合成，并抑制自噬。此外，mTORC1、mTORC2以及PI3K均参与细胞骨架的重排过程，并调控肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。
- PI3K的过度激活在多种癌症类型（乳腺癌、子宫内膜癌、结肠癌、肺癌和胃癌）中报道频率很高（可以高达60%），其原因可能是PIK3CA基因的激活突变或扩增。另一常见的致癌性改变是抑癌基因PTEN的缺失，该基因编码的酶可催化PIP3转化为PIP2，从而抑制该通路的激活。相比之下，AKT和mTOR的突变发生率较低，它们在许多肿瘤类型中常见的过度激活主要是由该通路上游组分（如PI3K、Ras和生长因子受体）的改变所驱动。
- 因此，PI3K/AKT/mTOR通路是靶向治疗的主要靶点之一。特别是针对该通路持续性激活开发的新治疗策略：mTORC1抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂等。

图：PI3K/AKT/mTOR通路示意图



资料来源：P. Ploeg, et. Al., Gynecologic Oncology, Volume 163, Issue 2, P433-444, 国信证券经济研究所整理

PI3K/AKT/mTOR通路有多个靶向治疗获批上市

- 目前有两款PI3K α 抑制剂获批上市，用于HR+/HER2- BC且携带PIK3CA的患者的治疗；且有一款AKT抑制剂获批上市，用于联合氟维司群二线治疗PIK3CA/AKT1/PTEN突变的HR+/HER2- BC。

表：获批上市的PI3K/AKT/mTOR通路靶向药

公司	产品	靶点	上市时间	适应症
罗氏	伊那利塞/Inavolisib	PI3K α	2024	联合哌柏西利和氟维司群一线治疗激素抵抗的PIK3CAmut HR+/HER2- BC
阿斯利康	卡匹色替/Capivasertib	AKT	2023	联合氟维司群二线治疗PIK3CA/AKT1/PTEN突变的HR+/HER2- BC
诺华	阿吡利塞/Alpelisib	PI3K α	2019	联合氟维司群二线治疗PIK3CAmut HR+/HER2- BC
诺华	依维莫司	mTOR	2009	联合依西美坦二线治疗HR+/HER2- BC

资料来源：Insight，国信证券经济研究所整理

伊那利塞在PIK3CAmut患者人群中取得PFS优效

- 伊那利塞/Inavolisib是罗氏开发的一款PI3K α 抑制剂。在一项对比伊那利塞（Inavolisib）和安慰剂联合哌柏西利+氟维司群治疗激素抵抗的PIK3CAmut的HR+/HER2- mBC 1L患者的3期临床（INAVO120）中，伊那利塞+哌柏西利+氟维司群组对比对照组取得PFS优效（mPFS=15.0 vs 7.3 mo, HR=0.43）。

图：伊那利塞在激素抵抗的PIK3CAmut的HR+/HER2- mBC 1L患者的临床数据

Table 6: Efficacy Results in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer in INAVO120

Efficacy Endpoint	ITOVEBI + Palbociclib + Fulvestrant N=161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N=164
Progression-Free Survival^{a,b}		
Patients with event, n (%)	82 (51)	113 (69)
Median, months (95% CI)	15.0 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
Hazard ratio (95% CI)	0.43 (0.32, 0.59)	
p-value	< 0.0001	
Objective Response Rate^{a,b,c}		
Patients with CR or PR, n (%)	94 (58)	41 (25)
95% CI	(50, 66)	(19, 32)
Duration of Response^b		
Median DOR, months (95% CI)	18.4 (10.4, 22.2)	9.6 (7.4, 16.6)

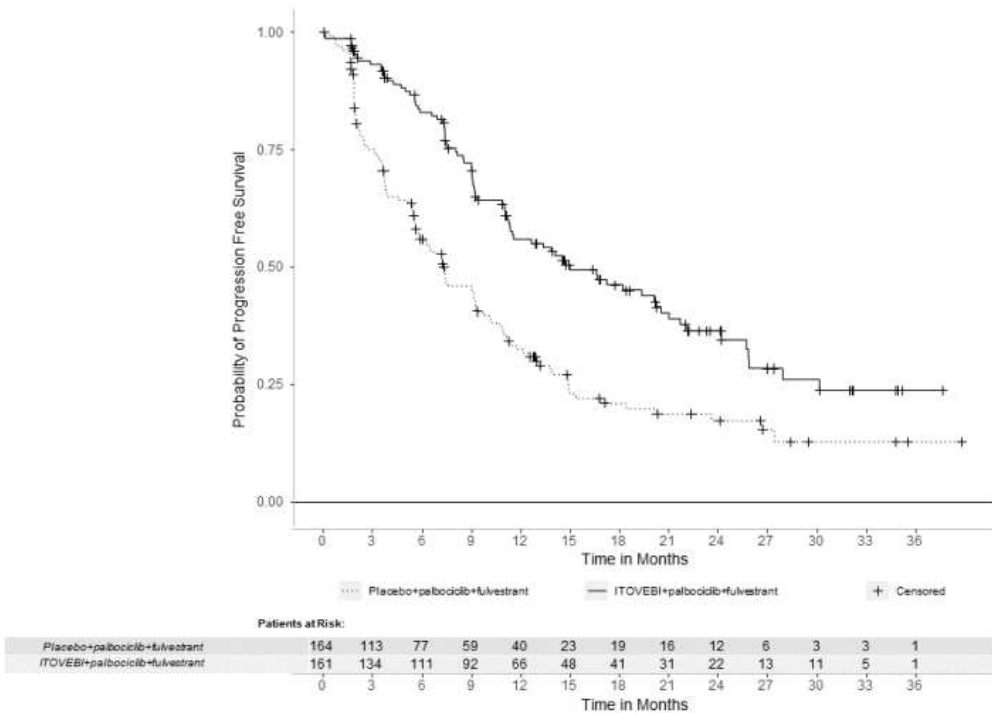
CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; PR = partial response

^a Per RECIST version 1.1.

^b Based on investigator assessment.

^c Based on confirmed ORR.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Investigator-Assessed Progression-Free Survival in INAVO120



资料来源：伊那利塞药品说明书，国信证券经济研究所整理

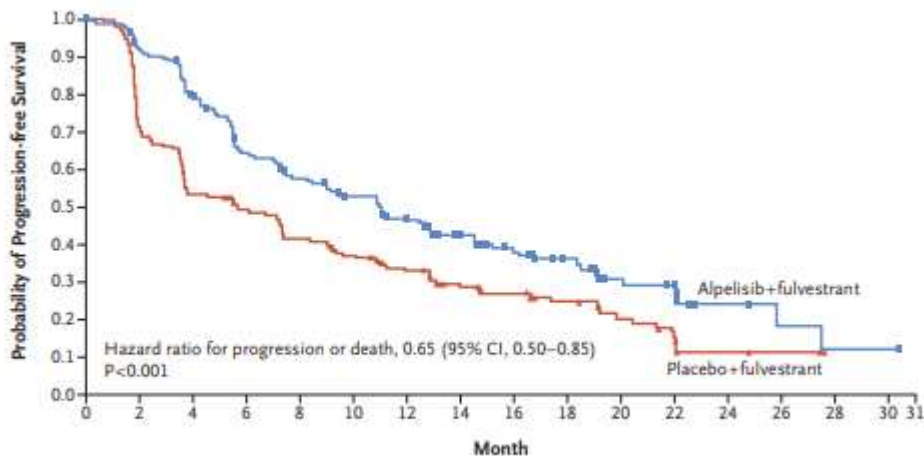
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

阿吡利塞在PIK3CAmut患者人群中取得PFS优效

- 阿吡利塞/Alpelisib是诺华开发的一款PI3K α 抑制剂。在一项对比阿吡利塞（Alpelisib）和安慰剂联合氟维司群治疗HR+/HER2- mBC 2L患者的3期临床（SOLAR-1）中，阿吡利塞+氟维司群组对比对照组在PIK3CAmut患者中取得PFS优效（mPFS=11.0 vs 5.7 mo，HR=0.65）；而在PIK3CAwt患者中PFS HR=0.85。在OS分析中，阿吡利塞+氟维司群组对比对照组的mOS=39.3 vs 31.4 mo（HR=0.86，p=0.15），虽然OS分析未达到预设的统计学显著性，但显示出了7.9个月数字上的提升。

图：阿吡利塞在HR+/HER2- mBC 2L患者的临床数据

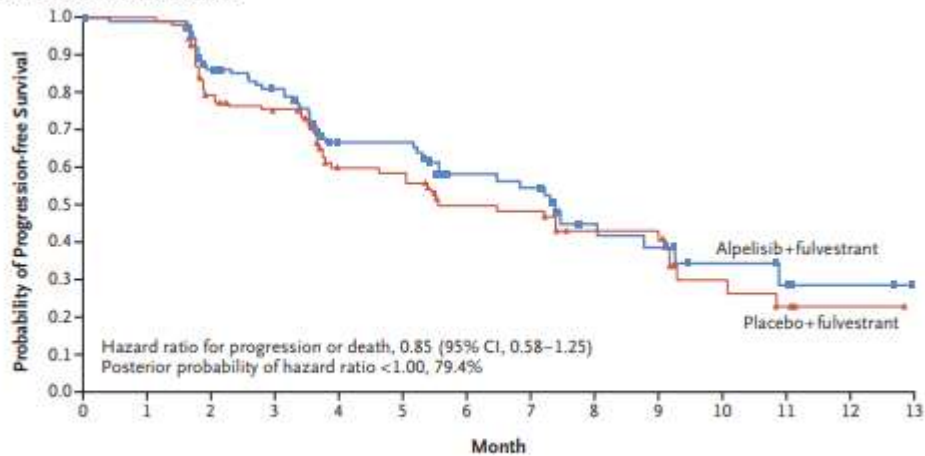
A Cohort with PIK3CA-Mutated Cancer



No. at Risk

Alpelisib+fulvestrant	169	145	123	97	85	75	62	50	39	30	17	14	5	3	1	1	0
Placebo+fulvestrant	172	120	89	80	67	58	48	37	29	20	14	9	3	2	0	0	0

B Cohort without PIK3CA-Mutated Cancer



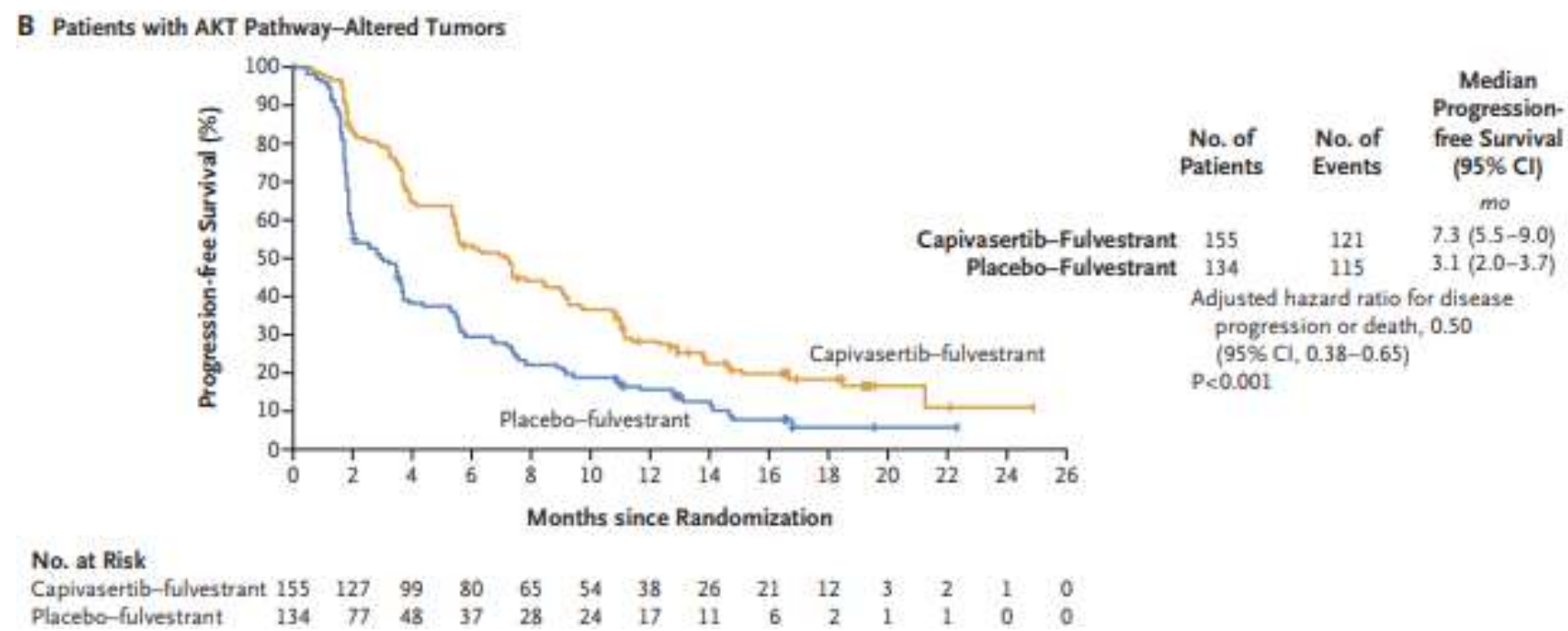
No. at Risk

Alpelisib+fulvestrant	115	110	86	76	48	48	31	29	14	12	7	5	3	0
Placebo+fulvestrant	116	110	79	72	43	42	31	30	20	20	8	5	1	0

卡匹色替联合氟维司群在2/3L治疗中取得优效

- 卡匹色替/Capivasertib是阿斯利康开发的AKT抑制剂，在一项对比卡匹色替或安慰剂联合氟维司群二线治疗HR+/HER2- BC的3期临床（CAPItello-291）中，在PIK3CA/AKT1/PTEN突变的患者中，mPFS=7.3 vs 3.1 mo（HR=0.50，p<0.001）；18-mo OS rate=73.2% vs 62.9%（HR=0.69）。
- 最常见的3级以上不良反应是皮疹（12.1% vs 0.3%）、腹泻（9.3% vs 0.3%）和高血糖（2.3% vs 0.3%），因不良反应导致试验终止的比例为13.0% vs 2.3%。

图：卡匹色替在PIK3CA/AKT1/PTEN突变的HR+/HER2- BC 2/3L患者的临床数据



资料来源：N. C. Turner, et. al., N ENGL J MED 388;22, 国信证券经济研究所整理

- 由于PI3K/AKT/mTOR通路是胰岛素信号传导的关键下游通路，PI3K α i/AKTi常见的不良反应包括高血糖；另外，皮疹、腹泻也是常见的不良反应之一。另一方面， PI3K α i/AKTi带来的血液学毒性相对较少；常见的不良反应导致停药的比例也相对较低。

表：PI3K α i/AKTi安全性数据总结

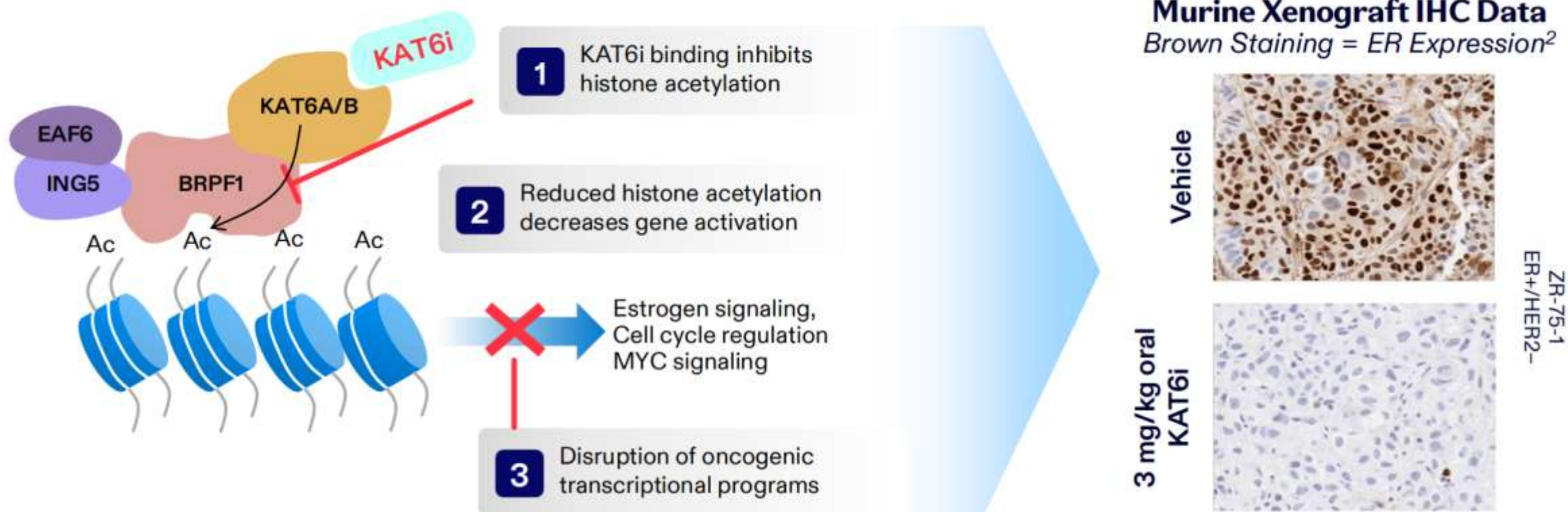
产品	伊那利塞/Inavolisib		阿吡利塞/Alpelisib		卡匹色替/Capivasertib	
公司	罗氏		诺华		阿斯利康	
靶点	PI3Kα		PI3Kα		AKT	
临床	INVAO120		SOLAR-1		CAPItello-291	
阶段	ph3		ph3		ph3	
适应症	激素抵抗的PIK3CAmut HR+/HER2- BC 1L		PIK3CAmut HR+/HER2- BC 2L		PIK3CA/AKT1/PTEN突变的HR+/HER2- BC 2L	
用药方案	INAVO+PAL+FUL	PAL+FUL	Alpelisib+FUL	FUL	Capivasertib+FUL	FUL
入组人数	161	163	284	287	355	350
AE	100% (94.4%)	100% (85.9%)	99.3% (78.1%)	93.0% (37.3%)	96.6% (2.5%)	82.3% (2.9%)
中性粒细胞减少	91.3% (82.6%)	90.8% (80.4%)				
口腔炎	55.3% (5.6%)	28.8% (0%)	25.0% (2.5%)	7.0% (0%)	14.6% (0%)	4.9% (0%)
高血糖	63.4% (6.8%)	13.5% (0%)	64.8% (37.0%)	9.4% (1.0%)	16.3% (0.3%)	3.7% (0%)
腹泻	52.2% (3.7%)	16.0% (0%)	59.5% (7.0%)	16.4% (0.7%)	72.4% (0%)	20.0% (0%)
皮疹	26.7% (0%)	19.6% (0.6%)	36.3% (9.9%)	7.0% (0.3%)	38.0% (0%)	7.1% (0%)
眼毒性	29.2% (0.6%)	16.0% (0%)				
导致试验终止的AE	6.8%	0.6%	3.0%	1.7%	13.0%	2.3%

资料来源：伊那利塞、阿吡利塞、卡匹色替药品说明书，国信证券经济研究所整理

表观遗传：KAT6是一个有潜力的治疗靶点

- KAT6A/B是一种组蛋白赖氨酸乙酰转移酶，抑制KAT6A/B会下调下游原癌基因的表达，包括ER、MYC以及细胞周期相关的通路。PF-07248144是辉瑞开发的一款KAT6i，可以选择性地抑制KAT6A/B。在体外试验中，KAT6i可以大幅减少ER的表达。

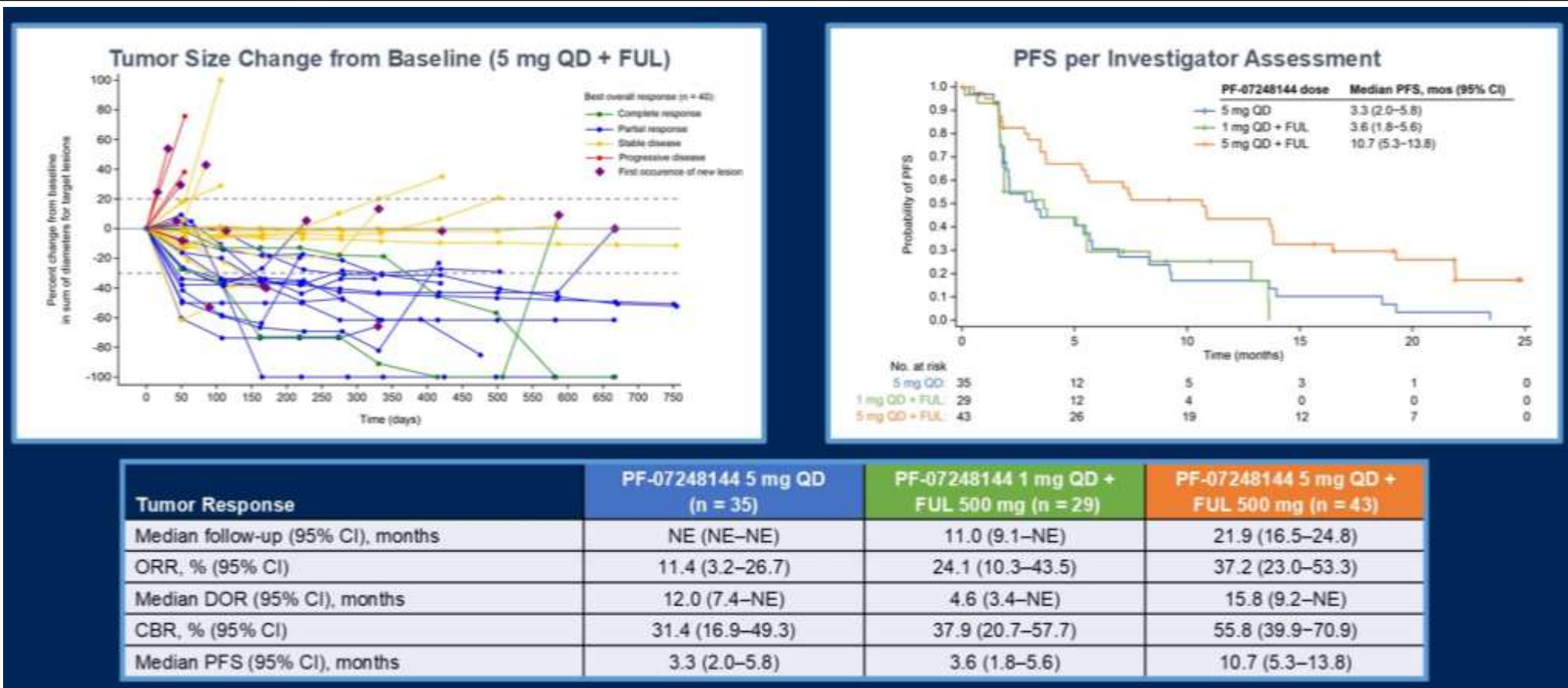
图：KAT6i作用机制示意图



KAT6i 联合氟维司群取得优秀的有效性数据

- 在一项PF-07248144的剂量爬坡和优化的ph1临床中， PF-07248144（5mg）联合氟维司群在后线的HR+/HER2- BC患者（n=43）中， 展示出优秀的有效性数据： ORR=37. 2%， mDOR=15. 8 mo， CBR=55. 8%， mPFS=10. 7 mo。
- 根据PK/PD， 以及安全性和有效性数据， 5mg QD PF-07248144的剂量被选为联合氟维司群的RP3D。

图： PF-07248144临床有效性数据



- PF-07248144联合氟维司群最常见的不良反应是味觉障碍（绝大部分是G1），且没有因为味觉障碍导致的治疗终止。对于5 mg QD的联合用药组，3级以上中性粒细胞减少症占比达到46. 5%，但并未报道发热性中性粒细胞减少症；有55. 8%的患者因TRAE减少剂量，有2. 3%的患者因TRAE终止治疗。

图：PF-07248144临床安全性数据

TRAEs	PF-07248144 5 mg QD (n = 35)		PF-07248144 1 mg QD + FUL 500 mg (n = 29)		PF-07248144 5 mg QD + FUL 500 mg (n = 43)	
Most frequent TRAEs (≥20%)						
TRAE, n (%)	All grade	Grade ≥3	All grade	Grade ≥3	All grade	Grade ≥3
Any TRAE	33 (94.3)	18 (51.4)	27 (93.1)	7 (24.1)	43 (100)	27 (62.8)
Dysgeusia	G1: 26 (74.3) G2: 4 (11.4)	0	G1: 22 (75.9) G2: 4 (13.8)	0	G1: 24 (55.8) G2: 12 (27.9)	0
Neutropenia	24 (68.6)	G3: 12 (34.3) G4: 2 (5.7)	10 (34.5)	G3: 6 (20.7) G4: 0	28 (65.1)	G3: 17 (39.5) G4: 3 (7.0)
Anemia	16 (45.7)	3 (8.6)	8 (27.6)	1 (3.4)	19 (44.2)	7 (16.3)
Leukopenia	16 (45.7)	4 (11.4)	6 (20.7)	2 (6.9)	14 (32.6)	5 (11.6)
Thrombocytopenia	13 (37.1)	0	2 (6.9)	0	7 (16.3)	1 (2.3)
AST increased	8 (22.9)	0	2 (6.9)	0	4 (9.3)	0
Fatigue	6 (17.1)	0	2 (6.9)	0	19 (44.2)	1 (2.3)
TRAEs leading to dose reductions or discontinuations, n (%)						
Dose reductions	16 (45.7)		3 (10.3)		24 (55.8 ^a)	
Discontinuations	1 (2.9)		1 (3.4)		1 (2.3)	

资料来源：ASCO，国信证券经济研究所整理
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

- 辉瑞的KAT6抑制剂PF-07248144联合氟维司群治疗HR+/HER2- BC 2/3L患者的3期临床已于25H2开启。其他处于临床阶段的KAT6i包括恒瑞医药、Menarini、Olema和齐鲁制药的候选分子。
- 2024年1月，英矽智能将临床前阶段的KAT6A抑制剂ISM5043的全球权益授权给Menarini，获得1200万美元的首付款，以及后续开发、监管和商业化里程碑合计超5亿美元，并有望获得潜在可达两位数的特许权使用费率。

表：KAT6i临床布局

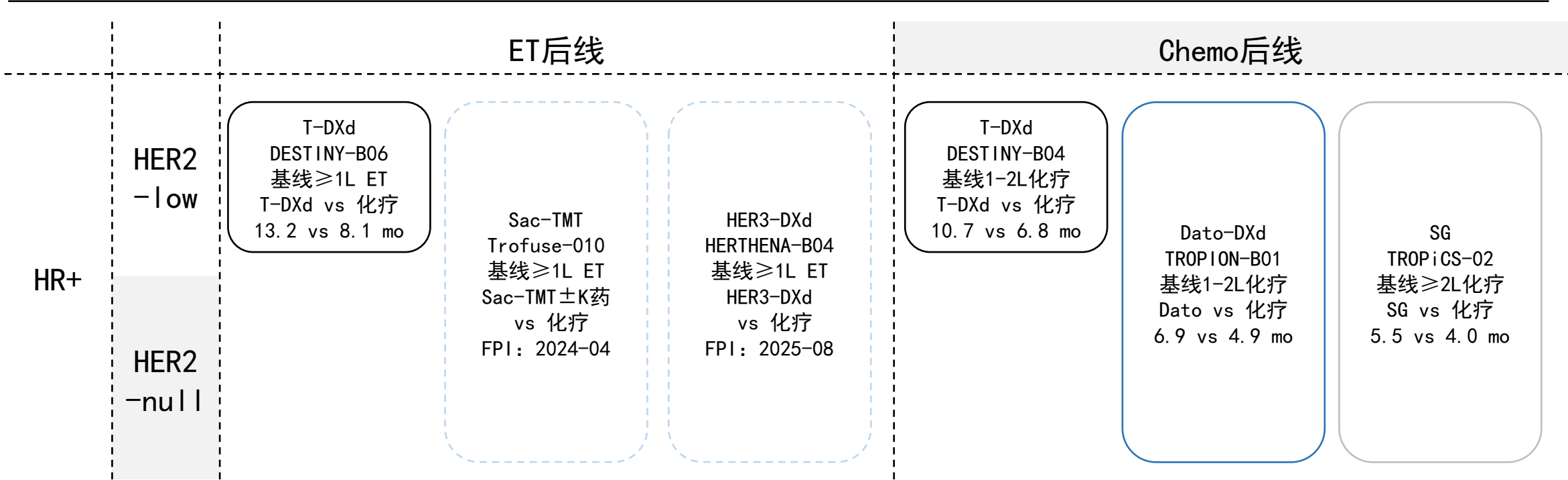
公司	产品	FIH	最高进度（海外）	最高进度（国内）
辉瑞	PF-07248144	2020. 11	ph3	ph1
恒瑞医药	HRS-2189	2023. 05	——	ph2
Menarini/英矽智能	ISM-5043	2024. 10	ph1	——
Olema	OP-3136	2024. 12	ph1	——
齐鲁制药	QLS-1304	2025. 02	IND	ph1
康辰药业	KC1086	2025E	——	批准临床

资料来源：Insight，国信证券经济研究所整理

ADC：有潜力占据化疗前的生态位

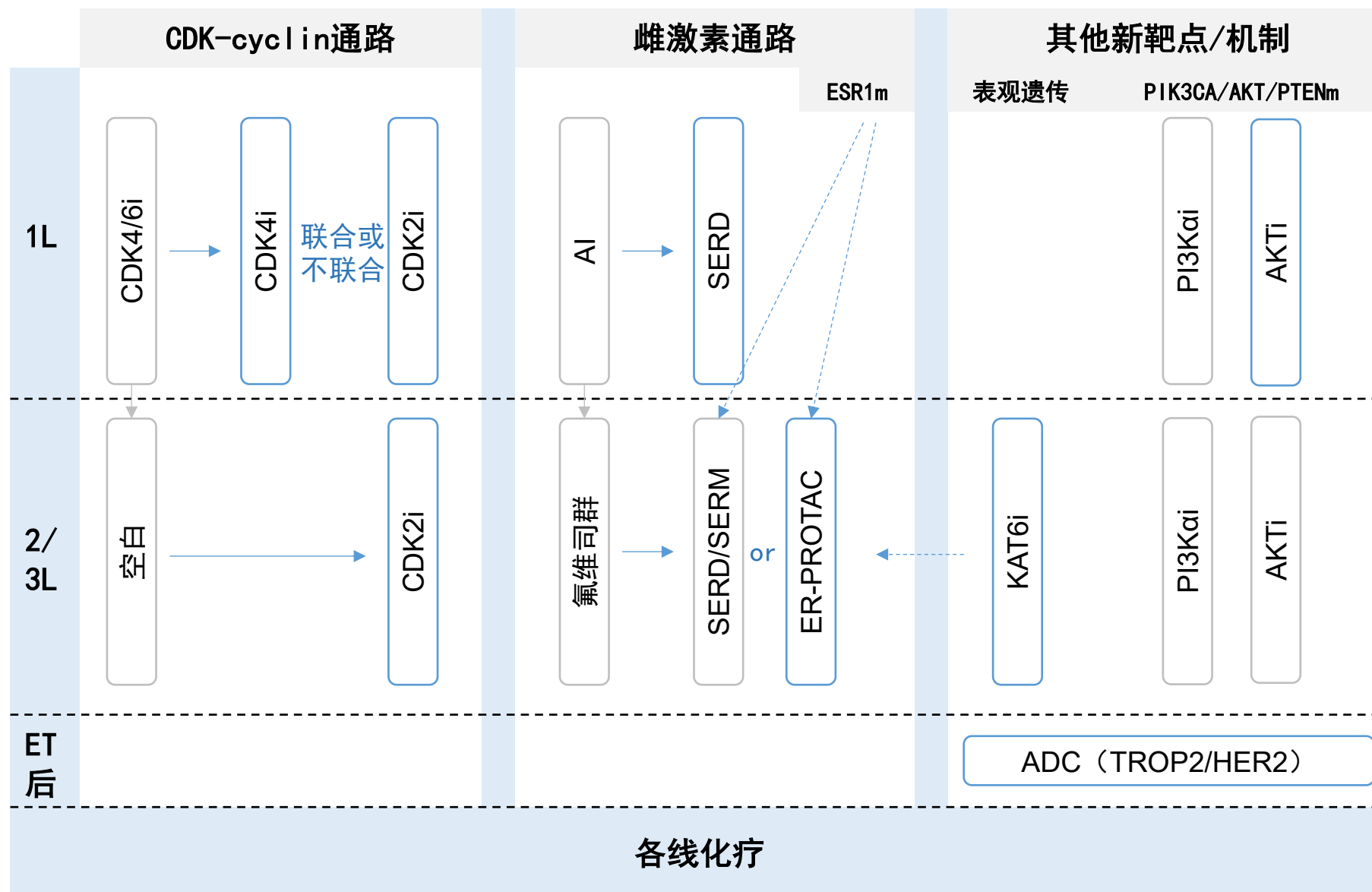
- 在HR+/HER2- mBC适应症中，已有TROP2 ADC和HER2 ADC（HER2-low or ultra low）获批上市，包括第一三共的T-DXd和Dato-DXd，以及吉利德的SG（Trodelvy）。目前ADC的主要定位还是在1-2L化疗耐药后的患者，考虑到ADC相对于化疗在安全性和有效性上的优势，ADC有望占据内分泌治疗之后，化疗之前的生态位。

图：ADC在HR+/HER2- BC的布局



资料来源：FDA，clinicaltrials，国信证券经济研究所整理。注：实线框表示已获FDA批准，虚线框表示正在进行全球3期临床。

其他新靶点分子：可延长免化疗生存期



1) HR+/HER2- BC患者生存期较长，内分泌治疗之后，多种新机制的药物（PI3Ki、AKTi、KAT6i、ADC等）有望序贯使用，推迟化疗的使用时间。

资料来源：NCCN, clinicaltrials.gov, 国信证券经济研究所整理。注：灰色边框表示已获批的疗法，蓝色边框表示处于临床阶段的疗法。

- 【 01 】 HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求
- 【 02 】 内分泌治疗：新机制分子有望克服耐药
- 【 03 】 CDK抑制剂：ET联用伙伴，进一步延长用药时间
- 【 04 】 其他新靶点分子：可延长免化疗生存期
- 【 05 】 相关公司梳理

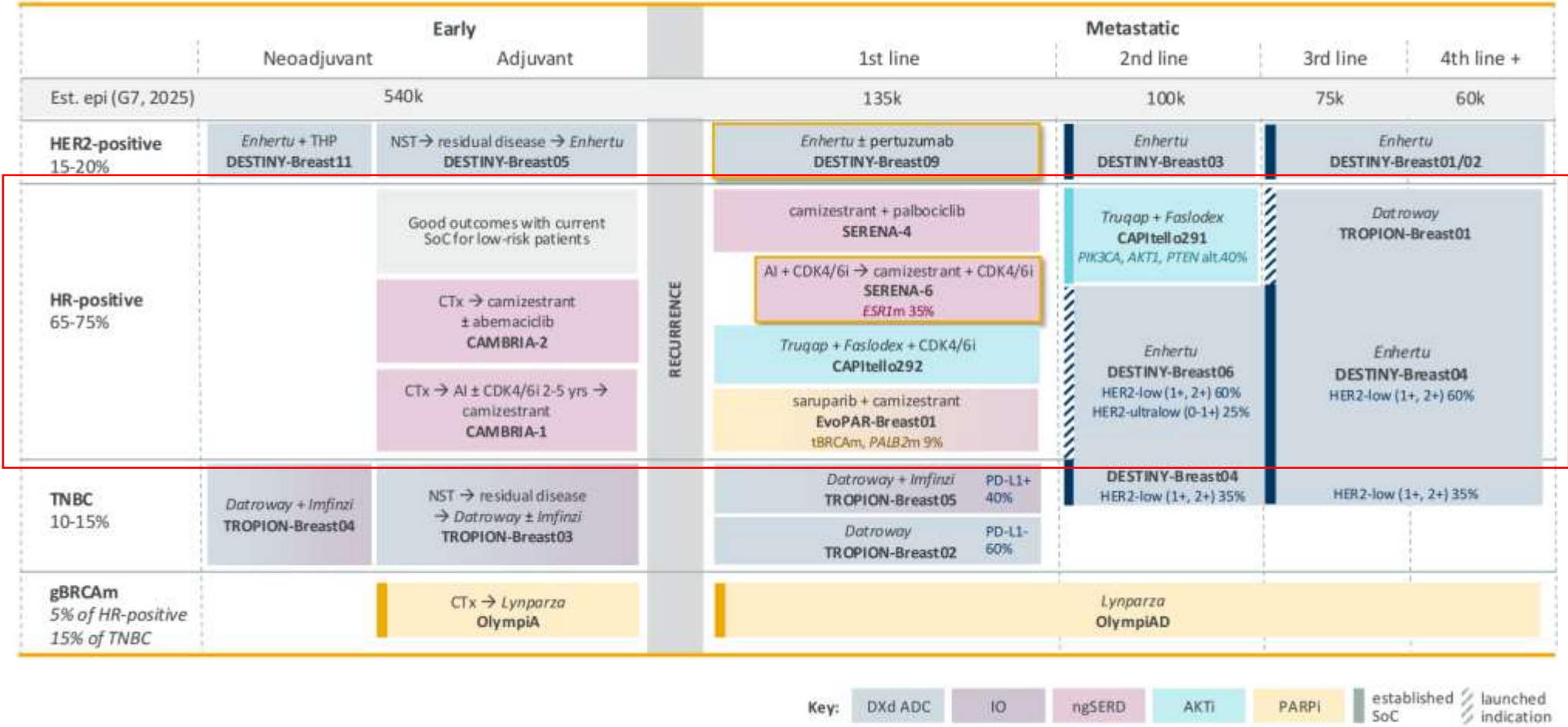
辉瑞：在HR+/HER2- BC中布局全面

- 乳腺癌是辉瑞在肿瘤中重点布局的领域，在HR+/HER2- BC中，辉瑞希望atirmo（CDK4i）能成为下一代细胞周期治疗的backbone，在围手术期和一线治疗中替代CDK4/6i。CDK2i在CDK4/6i耐药的后线患者中取得了令人鼓舞的临床数据，并且有潜力在前线治疗中与atirmo进行联用。KAT6i作为调控ER表达的分子，可能在2/3L ET耐药的患者中发挥作用。而vepdegestrant作为ER PROTAC，已经在后线治疗中取得优效数据，并向FDA递交了上市申请。

图：辉瑞在乳腺癌中的管线布局

	(Neo)adjuvant	First-line	Second-line ³	Later Lines ³
HR+ HER2- 65-70%	Atirmo	IBRANCE[✓] palbociclib Atirmo CDK2i Vepdeg²	IBRANCE[✓] palbociclib KAT6i Vepdeg²	KAT6i Vepdeg² DV (HER2-low)
HER2+ 15-20%	TUKYSA [✓] tucatinib	IBRANCE[✓] palbociclib TUKYSA[✓] tucatinib Atirmo	TUKYSA[✓] tucatinib DV	TUKYSA[✓] tucatinib DV
TNBC 10-15%				DV (HER2-low) KAT6i
KEY: Approved[✓] Registrational Program Ongoing or Planned in 2025 Mid-stage Program Early-stage or Potential Future Opportunity				

图：阿斯利康在乳腺癌中的管线布局

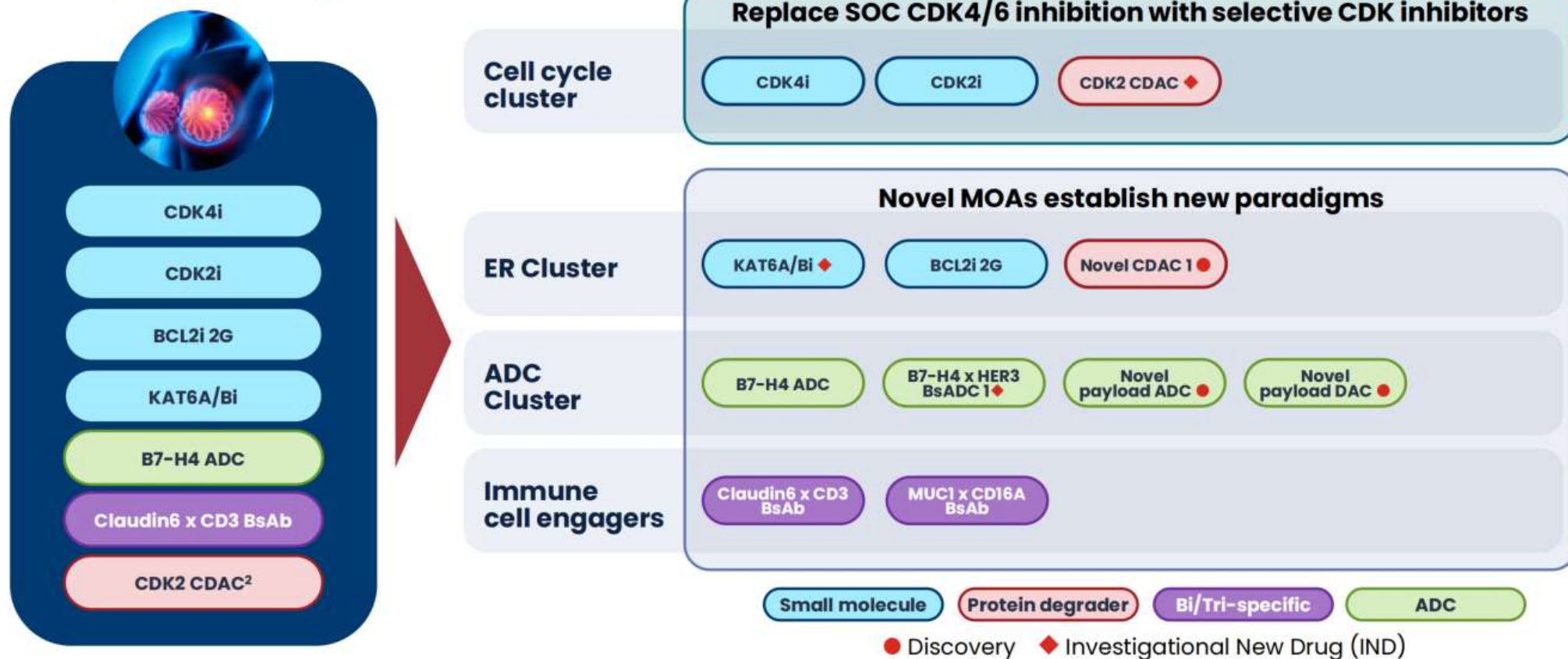


资料来源：阿斯利康官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图：百济神州在乳腺癌和妇科肿瘤中的管线布局

Breast / Gynecological



- 恒瑞医药的CDK4/6i 达尔西利已经获批了联合AI 或氟维司群一线或二线治疗HR+/HER2- mBC的适应症；达尔西利联合ET辅助治疗HR+/HER2- eBC的3期临床已经读出积极数据。
- 在研管线中，恒瑞医药同时布局了CDK4i（HRS-6209）和CDK2/4/6i（HRS-3802）。另一方面，雌激素和ER通路中，恒瑞医药同时有SERD（HRS-8080）和ER PROTAC（HRS-1358）处于临床阶段。另外，KAT6Ai（HRS-2189）也处于ph2临床阶段。

表：恒瑞医药HR+/HER2- BC临床布局

分子	靶点/机制	最高进度	适应症	用药方案	阶段	NCT#
HRS-6209	CDK4i	ph1/2	HR+/HER2- mBC 2/3L	联合HRS-8080、HRS-1358等	ph1/2	NCT06555068
			HR+/HER2- mBC 2/3L	联合来曲唑	ph1/2	NCT06974929
HRS-8080	SERD	ph3	HR+/HER2- mBC 2/3L	单药	ph3	NCT07024173
			HR+/HER2- mBC 1L	联合达尔西利	ph1/2	NCT06167694
			HR+/HER2- mBC 2/3L	联合SHR-A1811/SHR-A2009	ph1/2	NCT06222879
HRS-1358	ER PROTAC	ph1/2	HR+/HER2- mBC 2/3L	±达尔西利	ph1	NCT05628870
HRS-2189	KAT6Ai	ph2	HR+/HER2- mBC 2/3L	联合HRS-8080、HRS-1358、HRS-6209等	ph1/2	NCT06679036
			mCRC	联合阿得贝利单抗+贝伐珠单抗	ph2	NCT07061210
			mPC	联合HRS-5041	ph2	NCT06738745
HRS-3802	CDK2/4/6i	ph1	实体瘤	单药	ph1	NCT06770569

资料来源：Insight，国信证券经济研究所整理

- 科伦博泰/默沙东合作开发的sac-TMT是一款潜在的BIC TR0P2 ADC， sac-TMT已开启了14项全球多中心3期临床，包括在HR+/HER2- mBC患者的2/3L治疗中（接受过内分泌治疗的患者）， sac-TMT联合或不联合K药的治疗方案。
- 国内临床方面， sac-TMT单药治疗化疗后线的HR+/HER2- mBC的适应症（OptiTR0P Breast02）已经递交上市申请， sac-TMT单药治疗ET后线的HR+/HER2- mBC的适应症正在进行3期临床。

表： sac-TMT全球注册性临床试验

试验代号	适应症	治疗方案	对照	入组人数	首例患者入组	预计数据读出
MK-2870-004	EGFRm NSCLC 3L	单药	多西他赛	556	2023/11/12	2027/5/10
MK-2870-007	NSCLC 1L (PD-L1 TPS≥50%)	+K药	K药	614	2023/12/15	2028/1/25
MK-2870-009	EGFRm NSCLC 2L	单药	含铂双药化疗	520	2024/6/3	2028/9/12
MK-2870-019	NSCLC辅助治疗	+K药	K药	780	2024/4/3	2034/2/21
MK-2870-023	sqNSCLC 1L维持治疗	+K药	K药	851	2024/7/2	2029/1/12
MK-2870-010	HR+/HER2- BC 2/3L	±K药	TPC	1200	2024/4/14	2027/7/11
MK-2870-012	TNBC辅助治疗	+K药	TPC	1530	2024/5/24	2030/12/16
MK-2870-015	GC/GEJ 3L+	单药	TPC	450	2024/5/3	2027/1/4
MK-2870-005	子宫内膜癌 2L	单药	化疗	710	2023/12/6	2028/1/10
MK-2870-020	CC 2L	单药	TPC	686	2024/7/5	2028/10/23
MK-2870-022	铂敏感OC 2L维持治疗	±贝伐珠	贝伐珠单抗	770	2025/3/5	2030/4/9
MK-2870-011	TNBC 1L (PD-L1 CPS < 10)	±K药	TPC	1000	2025/3/25	2030/5/18
MK-2870-032	TNBC/HR-low BC新辅助	+K药+化疗	K药+化疗	2400	2025/6/30	2033/3/23
MK-2870-033	pMMR EC 1L维持	±K药	K药	1123	2025/5/22	2032/5/24

资料来源：Insight，国信证券经济研究所整理

- **HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求。**乳腺癌（BC）是全球第二高发的瘤种；其中HR+/HER2- BC约占所有乳腺癌患者的60~70%，是最常见的BC种类。内分泌治疗（ET）和CDK4/6抑制剂（CDK4/6i）是HR+/HER2- BC的核心治疗范式。然而，一线治疗进展的患者缺乏有效的治疗手段，对于特定类型的突变患者（如ESR1mut），现有的二线治疗获益更为有限。另一方面，CDK4/6i治疗进展后，CDK-cyclin通路尚无新靶点的分子获批上市。HR+/HER2- BC存在未被满足的临床需求。
- **内分泌治疗：新机制分子有望克服耐药。**雌激素信号通路在乳腺癌中起到关键作用，ET通过抑制雌激素生成（芳香化酶抑制剂/AI）或雌激素受体（ER）的功能实现抗肿瘤的效果。ESR1突变是患者对ET继发性耐药的主要原因；新一代oral SERD和ER PROTAC等新机制药物有望克服ER耐药突变。
- **CDK抑制剂：ET联用伙伴，进一步延长用药时间。**CDK是细胞周期调控的关键分子，CDK4/6i在一线治疗中与AI联用大幅提升了PFS；然而，一线治疗耐药后，缺少靶向CDK-cyclin通路的新机制分子，导致二线单药ET治疗的PFS较短。抑制Cyclin E-CDK2有望延长CDK4/6i治疗进展患者的生存期。同时，CDK4i有望通过更强的选择性，提升一线治疗的安全性和有效性。
- **其他新靶点分子：可延长免化疗生存期。**PI3K/AKT/mTOR通路的激活是HR+/HER2- BC常见的耐药原因，已有多款产品（PI3K α 抑制剂、AKT抑制剂等）获批上市，用于乳腺癌患者的治疗。新靶点中，KAT6i通过下调ER和其他下游原癌基因的表达，在后线患者中表现出优秀的有效性。另一方面，TROP2/HER2/HER3等靶点的ADC相对化疗展现出优势，预计将占据内分泌治疗后线、化疗前线的生态位。
- **多种新机制药物有望延长免化疗生存期。**HR+/HER2- BC患者预后较好，生存期较长，新机制药物的序贯治疗在延长患者生存期的同时，也将增厚整体的市场规模。我们认为新靶点/新机制药物将主要从两个方面为患者带来获益：1）延长“ET+CDK”基石组合的治疗时间；2）在内分泌治疗后线、化疗前线的阶段，通过不同机制药物的序贯治疗，延长患者的免化疗生存期。**建议关注在新机制药物的研发布局中领先的公司：百济神州、恒瑞医药、科伦博泰生物、中国生物制药等。**
- **风险提示：**临床数据不及预期的风险、商业化不及预期的风险、技术升级迭代的风险。

- **临床数据不及预期的风险：**创新药的市场竞争力很大程度上依赖于产品的临床数据，如果临床数据不及预期，将会导致相对竞品的竞争力下降、市场份额不及预期的风险。
- **商业化不及预期的风险：**创新药的专业性较强，需要公司的商业化团队对医生进行专业的学术推广，如果公司的商业化能力不及竞争对手，可能会导致销售不及预期的风险。
- **技术升级迭代的风险：**相同疾病领域还有新靶点、新机制的创新药产品处于研发阶段，如果后续的产品在临床的安全性、有效性均体现出更大的优势，可能导致产品销售不及预期，或生命周期不及预期的风险。

免责声明



国信证券投资评级			
投资评级标准	类别	级别	说明
报告中投资建议所涉及的评级（如有）分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6到12个月内的相对市场表现，也即报告发布日后的6到12个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数（000300.SH）作为基准；新三板市场以三板成指（899001.CSI）为基准；香港市场以恒生指数（HSI.HI）作为基准；美国市场以标普500指数（SPX.GI）或纳斯达克指数（IXIC.GI）为基准。	股票投资评级	优于大市	股价表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	股价表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	股价表现弱于市场代表性指数10%以上
		无评级	股价与市场代表性指数相比无明确观点
	行业投资评级	优于大市	行业指数表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	行业指数表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	行业指数表现弱于市场代表性指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道；分析逻辑基于作者的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求独立、客观、公正，结论不受任何第三方的授意或影响；作者在过去、现在或未来未就其研究报告所提供的具体建议或所表述的意见直接或间接收取任何报酬，特此声明。

重要声明

本报告由国信证券股份有限公司（已具备中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）制作；报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有。本报告仅供我公司客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司可能随时补充、更新和修订有关信息及资料，投资者应当自行关注相关更新和修订内容。我公司或关联机构可能会持有本报告中所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或争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告意见或建议不一致的投资决策。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。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。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询，是指从事证券投资咨询业务的机构及其投资咨询人员以下列形式为证券投资人或者客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或者间接有偿咨询服务的活动：接受投资人或者客户委托，提供证券投资咨询服务；举办有关证券投资咨询的讲座、报告会、分析会等；在报刊上发表证券投资咨询的文章、评论、报告，以及通过电台、电视台等公众传播媒体提供证券投资咨询服务；通过电话、传真、电脑网络等电信设备系统，提供证券投资咨询服务；中国证监会认定的其他形式。

发布证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券
GUOSEN SECURITIES

国信证券经济研究所

深圳

深圳市福田区福华一路125号国信金融大厦36层

邮编：518046 总机：0755-82130833

上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032