

创新药专题

前列腺癌广阔市场，精准治疗开疆拓土

西南证券研究发展中心
2023年6月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxu@swsc.com.cn

核 心 观 点

- **前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高。**据WHO，2020年，全球前列腺癌114万例，占7.3%，居新发癌症例数第4位，居男性新发癌症病例第2位。根据前列腺癌的发展阶段，可分为局限性前列腺癌、mHSPC、nmCRPC和mCRPC，转移性前列腺癌占新发前列腺癌的比例达54%，早期和晚期比例差别巨大使得我国前列腺癌死亡率相对较高。
- **治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法。**雄激素剥夺治疗(ADT)是晚期转移性前列腺癌患者的主要全身性基础治疗，也是各种新型联合治疗方案的基础。转移性前列腺癌以AR和PARP靶点小分子靶向药物为主。全球前列腺癌药物市场超百亿美元，AR靶向药物占半壁江山。国内前列腺癌药物市场结构与国际存在较大差异，AR抑制剂占比相对较低。美国前列腺癌药物市场以恩杂鲁胺、阿帕鲁胺等AR抑制剂为主，中国市场ADT疗法药物亮丙瑞林、戈舍瑞林仍为前两大品种。
- **雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点。**前列腺癌治疗策略围绕着雄激素信号传导轴，AR抑制剂为国际主流药物。中国AR抑制剂市场规模相比美日等发达国家仍有较大成长空间，第二代AR抑制剂市场仍处于发展初期，市场份额较低，国产药物瑞维鲁胺mHSPC适应症展现BIC潜力，氘恩扎鲁胺有望成国内首款mCRPC二线治疗AR抑制剂。PROTAC技术有望解决CRPC耐药难题，Arvinas是PROTAC技术先驱，国内海创药业HP518为国内首个进入临床治疗耐药前列腺癌的口服PROTAC分子。
- **PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC。**前列腺癌适应症全球仅奥拉帕利和芦卡帕利获批上市，未来竞争将快速加剧。奥拉帕利用于治疗携带同源重组修复(HRR)基因改变的患者，约占20-30%的mCRPC人群，芦卡帕利用于紫杉类方案化疗后进展并携带DDR基因缺陷(BRCA1/2)的患者，约占12%的mCRPC人群。他拉唑帕利联合恩扎鲁胺也在全人群中展现了不错的效果，但HRR基因突变人群中的效果更好。目前，PARP抑制剂国内市场规模已超10亿元，奥拉帕利和尼拉帕利占据97%市场份额。
- **相关标的：**建议关注恒瑞医药、海创药业、百济神州、君实生物、海思科等。
- **风险提示：**行业竞争加剧风险；产品研发不及预期风险；产品商业化不及预期；其他医药行业政策风险等。

目 录

前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

1.1 前列腺癌年新发患者数量众多，我国初诊中晚期比例高

1.2 根据前列腺癌的发展阶段，可分为局限性前列腺癌、mHSPC、nmCRPC和mCRPC

治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

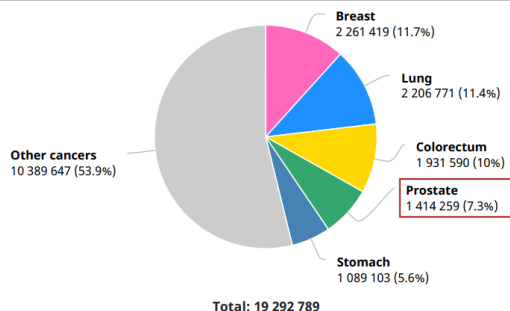
风险提示

1 前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

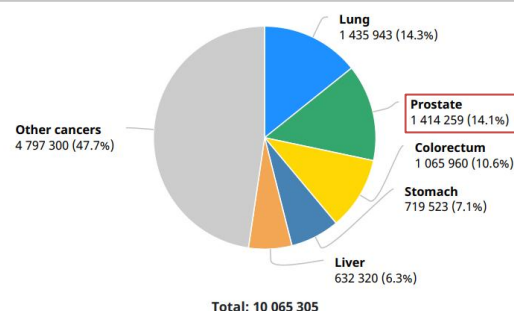
1.1 前列腺癌年新发患者数量众多，我国初诊中晚期比例高

- 前列腺癌居全球年新发癌症例数第4位，居中国年新发癌症例数第9位。据WHO-IARC，2020年全球癌症新发患者1929万例，其中前列腺癌141万例，占7.3%，居新发癌症例数第4位，居男性新发癌症病例第2位；全球癌症死亡患者996万例，其中前列腺癌37.5万例，占3.7%，居癌症死亡例数第8位，居男性癌症死亡人数第5位。我国癌症新发457万例，其中前列腺癌11.5万例，占2.5%，居新发癌症例数第9位，居男性新发癌症病例第6位；我国癌症死亡300万例，其中前列腺癌5.1万例，占1.7%，居癌症死亡例数第12位，居男性癌症死亡人数第7位。

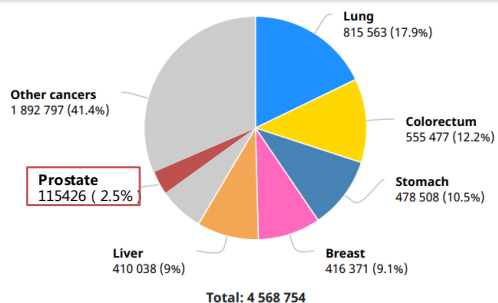
2020年全球新发肿瘤患者数量及占比



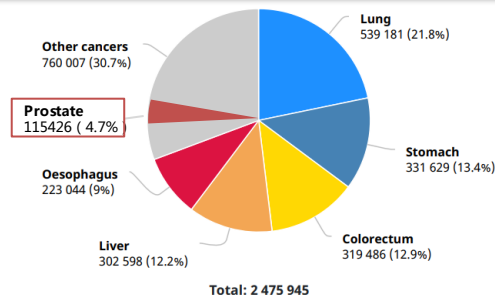
2020年全球新发男性肿瘤患者数量及占比



2020年中国新发肿瘤患者数量及占比



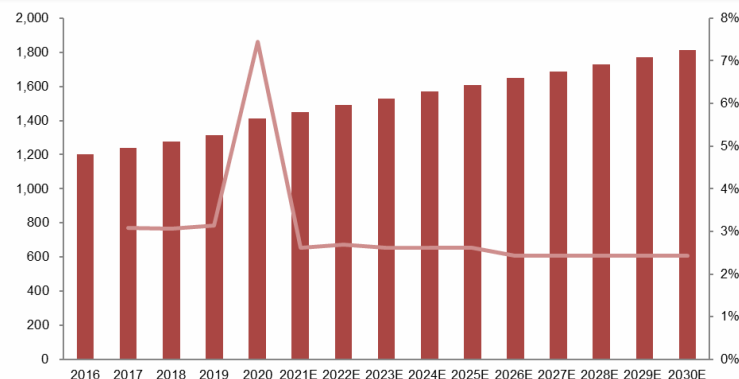
2020年中国新发男性肿瘤患者数量及占比



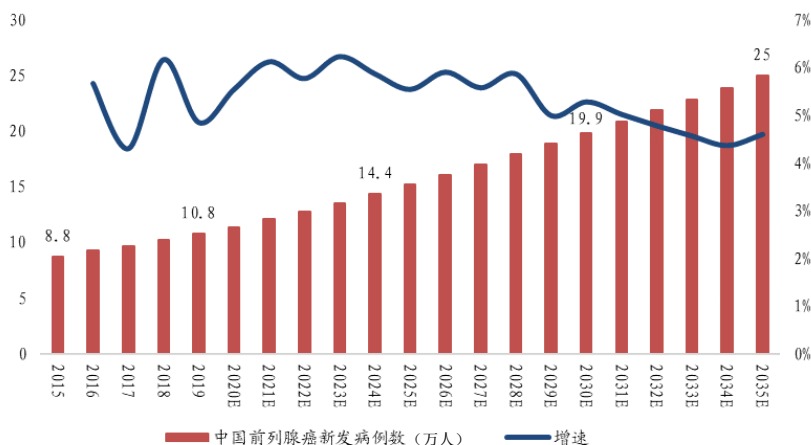
1 前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

- 我国前列腺癌年发病例数呈现上升趋势。2015年我国前列腺癌新发病例有60300例，死亡病例约26600例，总体发病率为10.23/10万人，死亡率为4.36/10万人。2020年我国前列腺癌发病率约15.6/10万人，新发病例超11万例，死亡人数超5万人。
- 美国前列腺癌的年发病例数仍在缓慢上升。2015年美国前列腺癌的新发病例数为22.1万人，2017年减少到16.1万人，2017年开始前列腺癌新发病例数逐年增加。自2013年以来，区域性前列腺癌的诊断率每年增加4%，并且转移性前列腺癌诊断率比例从2007年的3.9%增加到2018年的8.2%。这可能是由于前列腺特异性抗原（PSA）检测率的下降。

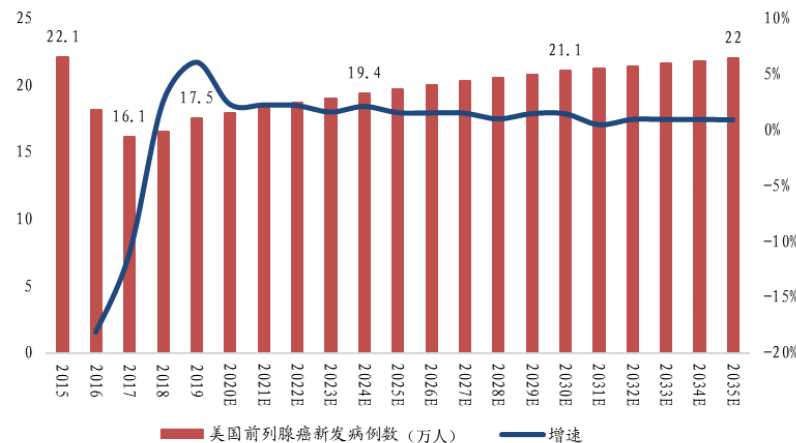
全球前列腺患者新发病例数及增长率



中国前列腺患者新发病例数及增长率



美国前列腺患者新发病例数及增长率

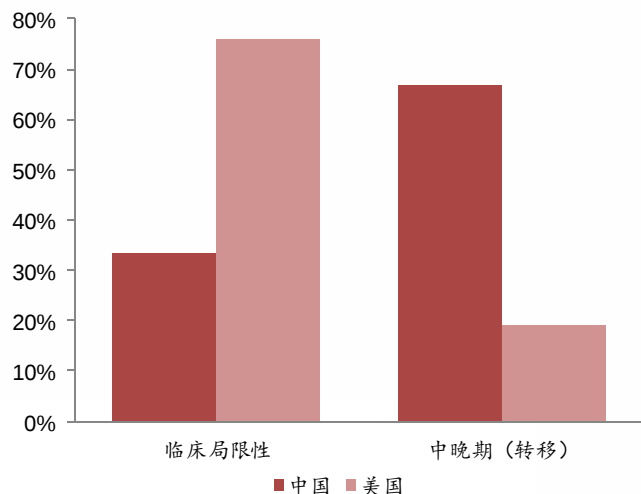


1 前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

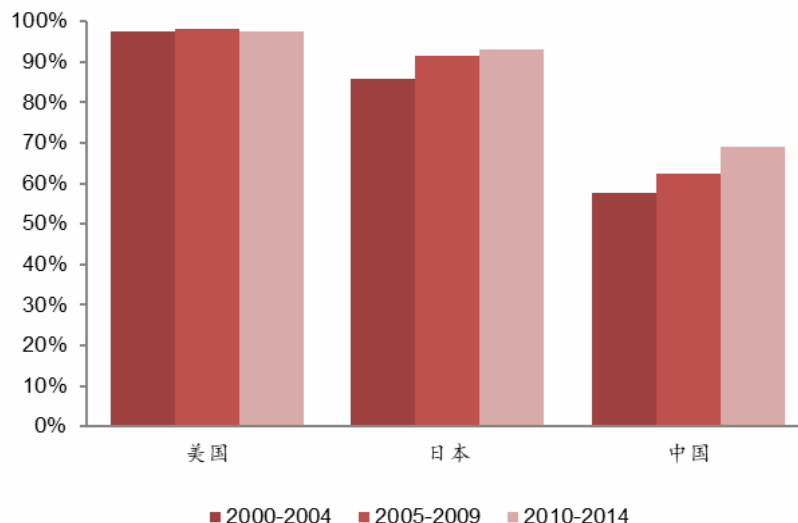
1.1 前列腺癌年新发患者数量众多，我国初诊中晚期比例高

- 中国仅有3成前列腺癌在局限性阶段(早期)发现，晚期患者比例高使得我国前列腺癌死亡率相对较高。以美国为例，2020年初诊前列腺癌患者中，临床局限性病例占76%，局部淋巴结转移病例占13%，远处转移病例仅占6%（其余5%为未知分期病例）。而中国仅1/3的初诊前列腺癌患者属于临床局限性前列腺癌，初诊时多数患者已处于中晚期。
- 中国的前列腺癌5年生存率显著低于美国以及日本。大多数国家前列腺癌的5年生存率在80%以上，美国高达97.4%。就亚洲国家来说，日本前列腺癌的5年生存率与美国的差距较小，为93.0%，但中国前列腺癌的5年生存率与美国差距明显，只有69.2%，导致这种巨大差异的关键就在于早期筛查。

2020年中美前列腺癌发病类型对比



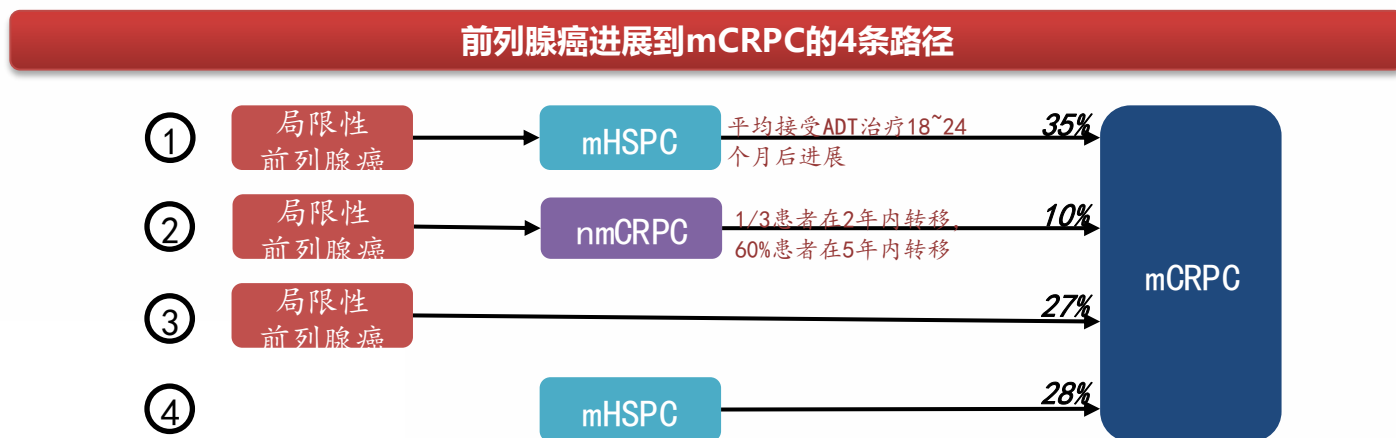
中国、美国和日本前列腺癌患者5年生存率对比



1 前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

1.2 根据前列腺癌的发展阶段，可分为局限性前列腺癌、mHSPC、nmCRPC和mCRPC

- **局限性前列腺癌**：局限于前列腺包膜内，无已知淋巴结和远处转移的前列腺癌。由于早期前列腺癌无明显症状或受检测手段的限制等原因，大部分患者确诊时已处于晚期。
- **转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）**：指初次诊断没有接受内分泌治疗，但已经有转移，此时肿瘤处于对激素和去势依然敏感的阶段。通常采用ADT治疗或ADT联合新型内分泌药（NHA）的二联方案治疗。初诊时前列腺癌患者多为激素敏感性，但是经过内分泌治疗18~36个月后会进展为去势抵抗性。
- **非转移性去势抵抗性前列腺癌（nmCRPC）**：在维持去势状态下，仅存在前列腺特异性抗原（PSA）持续升高，且尚未出现传统影像学（骨扫描、CT、MRI等）确认的远处转移
- **转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）**：指在nmCRPC的状态下发生了远处转移。
- Urol Oncol的一项研究纳入了2013-2016年期间16个国家的2859名mCRPC患者，发现前列腺癌症进展到mCRPC阶段主要有4条路径，“局限性前列腺癌→mHSPC→mCRPC”路径占比最高，为35%。

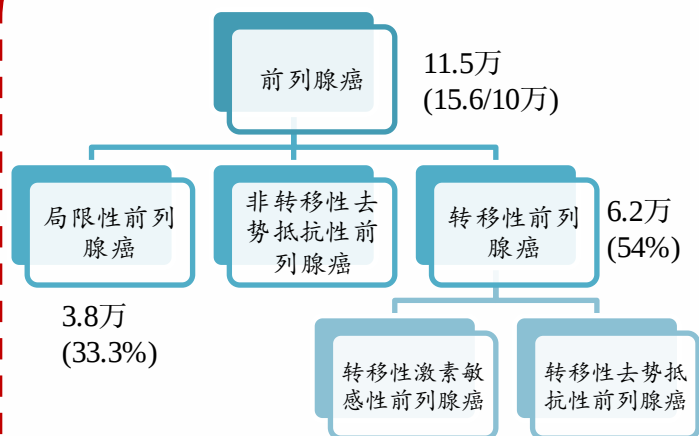


1 前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

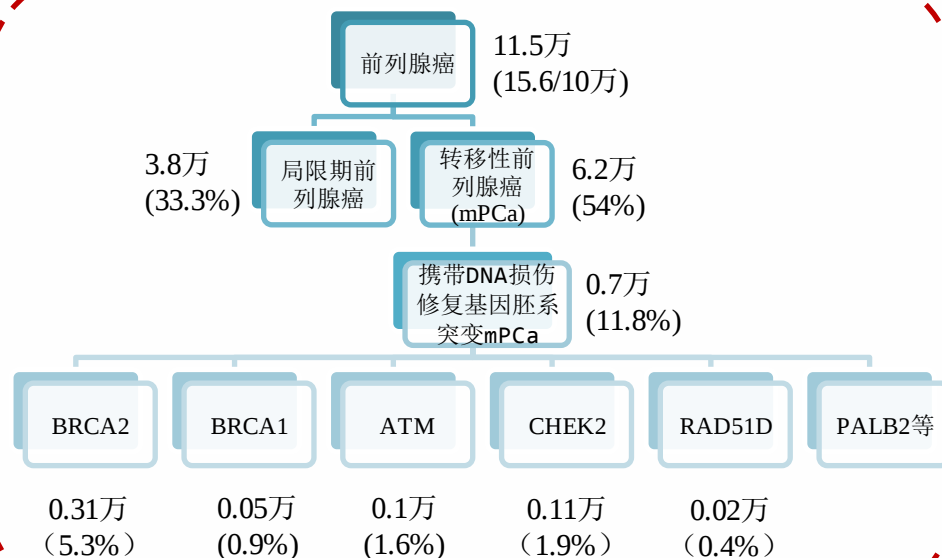
1.2 根据前列腺癌的发展阶段，可分为局限性前列腺癌、mHSPC、nmCRPC和mCRPC

- ❑ 中国仅1/3的初诊前列腺癌患者属于临床局限性前列腺癌，转移性前列腺癌占新发前列腺癌的比例达54%。
- ❑ 发表在NEJM的研究显示，在局限期前列腺癌中，DNA损伤修复基因胚系突变频率较低（4.6%），但在转移性前列腺癌中，高达11.8%的患者携带DNA损伤修复基因胚系突变，包括BRCA2（突变率5.3%）、ATM（突变率1.6%）、CHEK2（突变率1.9%）、BRCA1（突变率0.9%）、RAD51D（突变率0.4%）和PALB2（突变率0.4%）。

按疾病进展阶段分类（2020年）



DNA损伤修复基因胚系突变频率（2020年）



1 前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

1.2.1 mHSPC、nmCRPC和mCRPC的鉴别诊断

- 转移性激素敏感性前列腺癌可以定义为：发现转移时尚未行内分泌治疗的晚期前列腺癌。根据CHAARTED研究将转移性激素敏感性前列腺癌分为高瘤负荷和低瘤负荷。高瘤负荷的定义：出现 ≥ 4 个骨转移灶(其中1个骨转移位于盆腔或脊柱以外)或出现内脏转移，不含以上因素则定义为低瘤负荷。

高瘤负荷和低瘤负荷转移性激素敏感性前列腺癌的定义区别

	高瘤负荷转移性激素敏感性前列腺癌	低瘤负荷转移性激素敏感性前列腺癌
定义	出现 ≥ 4 个骨转移灶(其中1个骨转移位于盆腔或脊柱以外)或出现内脏转移	不含高瘤负荷所述因素

- 前列腺特异性抗原（PSA）是前列腺腺泡和导管上皮细胞合成分泌的一种具有丝氨酸蛋白酶活性的单链糖蛋白，正常生理条件下，PSA主要局限于前列腺组织中，血清中PSA维持在低浓度水平。当前列腺发生癌变时，正常组织破坏后，大量PSA进入机体的血液循环使血清中PSA升高。PSA半衰期为2~3天。血清总PSA $> 4\text{ng/ml}$ 为异常，此外，通过超声或者其他方法测定前列腺体积，再计算PSA密度，PSA密度越大，具有临床意义的前列腺癌的可能性越大。

非转移性和转移性去势抵抗性前列腺癌的诊断区别

	非转移性去势抵抗性前列腺癌	转移性去势抵抗性前列腺癌
睾酮去势水平	$< 50\text{ng/dl}$ 或 1.7nmol/L	$< 50\text{ng/dl}$ 或 1.7nmol/L
PSA进展	PSA $> 2\text{ng/ml}$ 且相隔1周连续3次较基础升高 $> 50\%$	PSA $> 2\text{ng/ml}$ 且相隔1周连续3次上升，2次大于最低值50%
影像学进展	骨扫描或CT、MRI扫描未发现远处转移	骨扫描提示 ≥ 2 处新发骨病灶：CT或MR提示软组织病灶进展
备注	-	PSA进展和影像学进展满足其中之一即可

目 录

◆ 前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

◆ 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

2.1 前列腺癌是雄激素依赖性肿瘤，治疗策略仍是靶向雄激素信号传导轴

2.2 CSCO和NCCN指南：ADT和AR抑制剂是晚期前列腺癌核心药物，PARP抑制剂等崭露头角

2.3 全球前列腺癌药物市场规模超百亿美元，国内外市场结构差异较大

◆ 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

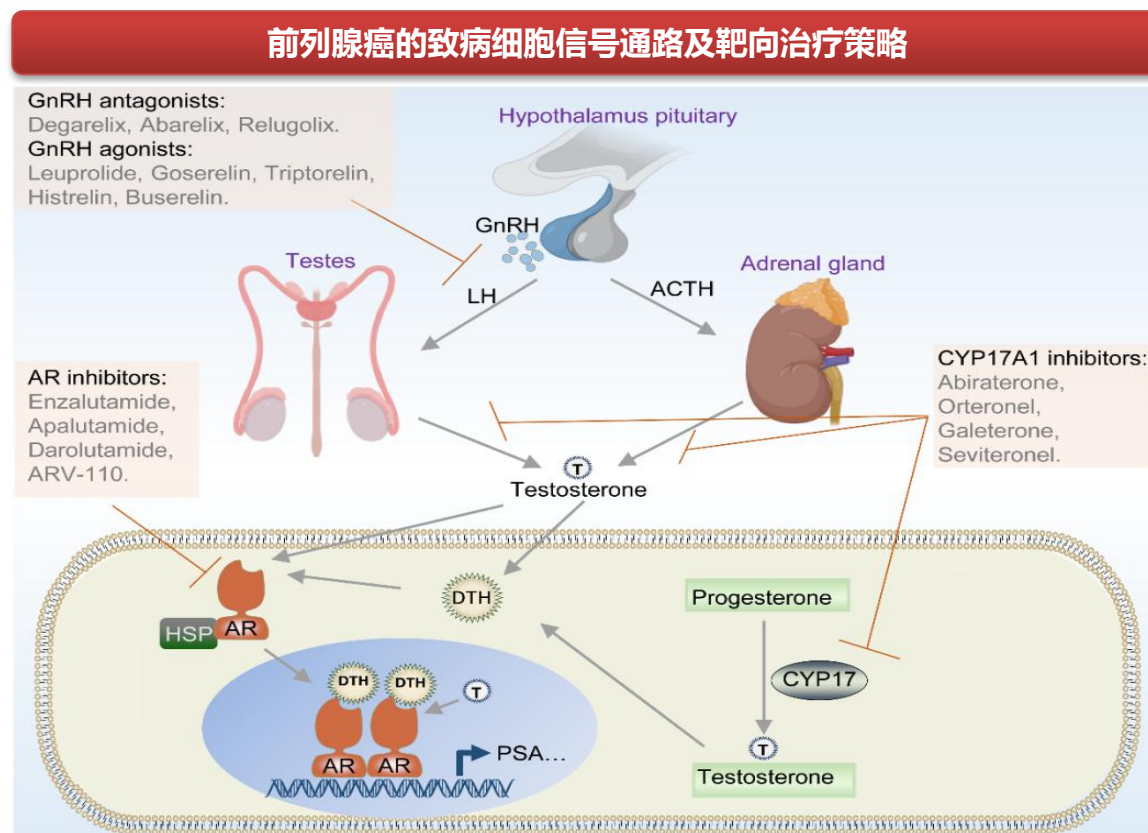
◆ PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

◆ 风险提示

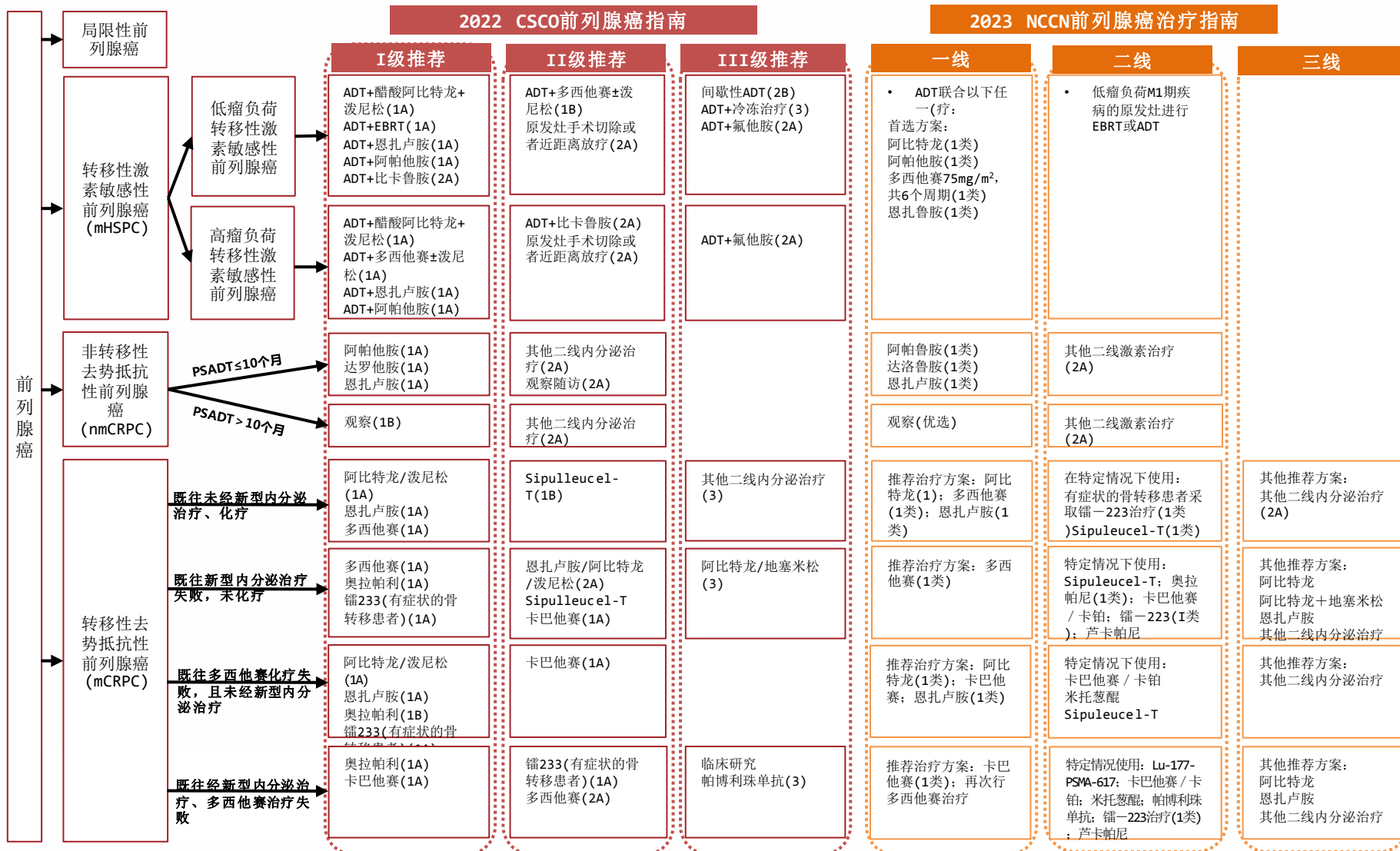
2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

2.1 前列腺癌是雄激素依赖性肿瘤，治疗策略仍是靶向雄激素信号传导轴

- 前列腺癌是雄激素依赖性肿瘤，雄激素轴在各个阶段前列腺癌发生发展中均起到重要作用。雄激素的合成受下丘脑-垂体-性腺轴的调节。当睾酮（T）和二氢睾酮（DHT）等雄激素与AR结合时，AR从热休克蛋白复合物中释放出来，易位进入细胞核，促进基因转录，加速肿瘤进展。靶向雄激素信号轴包括多种方法，例如靶向GnRH以防止黄体生成素释放，靶向CYP17A1以抑制雄激素合成，或直接靶向AR以抑制AR转录活性。



2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法



WWW.SWSC.COM.CN

数据来源: CSCO, NCCN, 西

更多免费行业报告

并购家

www.ipoiipo.cn

2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

2.2 CSCO和NCCN指南：ADT和AR抑制剂是晚期前列腺癌核心药物，PARP抑制剂等崭露头角

2022CSCO指南——转移性激素敏感性前列腺癌的治疗

低瘤负荷转移性激素敏感性前列腺癌的治疗选择

I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
ADT 为基础的联合治疗 ^a	ADT+ 多西他赛 ± 泼尼松 ^g (1B 类)	间歇性 ADT (2B 类)
ADT+ 醋酸阿比特龙 + 泼尼松 ^b (1A 类)	原发灶手术切除或者近距离放疗 ^h (2A 类)	ADT+ 冷冻治疗 ⁱ (3 类)
ADT+EBRT ^e (1A 类)		ADT+ 氟他胺 ^f (2A 类)
ADT+ 恩扎卢胺 ^d (1A 类)		
ADT+ 阿帕他胺 ^c (1A 类)		
ADT+ 比卡鲁胺 ^f (2A 类)		

高瘤负荷转移性激素敏感性前列腺癌的治疗选择

I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
ADT+ 醋酸阿比特龙 + 泼尼松 ^b (1A 类)	ADT+ 比卡鲁胺 ^f (2A 类)	ADT+ 氟他胺 ^f (2A 类)
ADT+ 多西他赛 ± 泼尼松 ^g (1A 类)	原发灶手术切除或者近距离放疗 ^h (2A 类)	
ADT+ 恩扎卢胺 ^d (1A 类)		
ADT+ 阿帕他胺 ^c (1A 类)		

2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

2022CSCO指南——非转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
PSADT ≤ 10 个月 ^a	阿帕他胺 ^b (1A 类)	其他二线内分泌治疗 (2A 类) ^e	—
	达罗他胺 ^c (1A 类)	观察随访 (2A 类)	
	恩扎卢胺 ^d (1A 类)		
PSADT > 10 个月	观察 (1B 类)	其他二线内分泌治疗 (2A 类)	—

2022CSCO指南——转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗

分级治疗阶段	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
既往未经新型内分泌治疗和化疗	阿比特龙 / 泼尼松 ^a (1A 类) 恩扎卢胺 ^b (1A 类) 多西他赛 ^c (1A 类) 镭-223 ^d (有症状的骨转移患者)	Sipuleucel-T ^e (1B 类)	其他二线内分泌治疗 (3 类)
既往新型内分泌治疗失败且未经化疗	多西他赛 (1A 类) 奥拉帕利 ^f (1A 类) 镭-223 (有症状的骨转移患者) (1A 类)	恩扎卢胺 / 阿比特龙 / 泼尼松 (2A 类) Sipuleucel-T 卡巴他赛 ^g (1A 类)	阿比特龙 / 地塞米松 (3 类) ^h
既往多西他赛化疗失败且未经新型内分泌治疗	阿比特龙 / 泼尼松 (1A 类) 恩扎卢胺 (1A 类) 奥拉帕利 (1B 类) 镭-223 (有症状的骨转移患者) (1A 类)	卡巴他赛 (1A 类)	
既往新型内分泌治疗和多西他赛化疗失败	奥拉帕利 (1A 类) 卡巴他赛 (1A 类)	镭-223 (有症状的骨转移患者) (1A 类) 多西他赛 (2A 类) ⁱ	临床研究 ^j 帕博利珠单抗 (3 类) ^k

2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

2.2 CSCO和NCCN指南：ADT和AR抑制剂是晚期前列腺癌核心药物，PARP抑制剂等崭露头角

2023 NCCN前列腺癌治疗指南

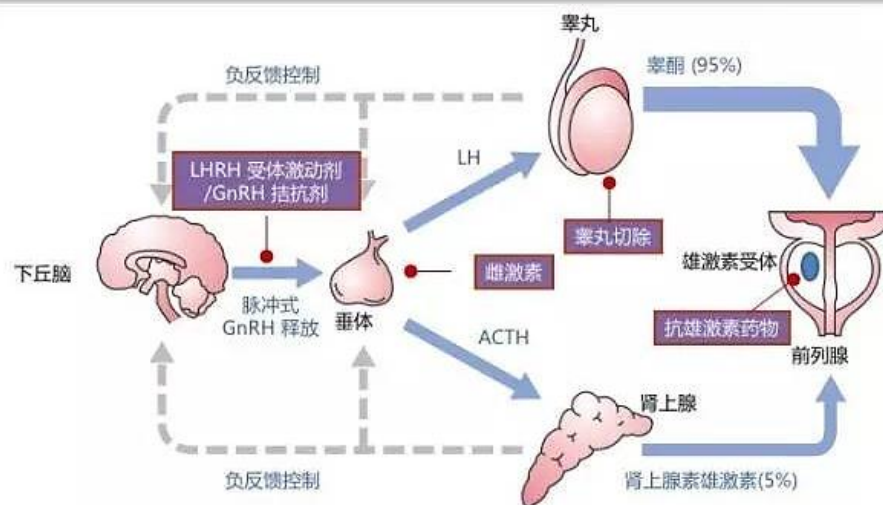
阶段	去势敏感性前列腺癌 (CSPC)	去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)
治疗方案	M0 阶段	M0 阶段
	观察或ADT治疗	1.观察 2.阿帕鲁胺 3.达洛鲁胺 4.恩扎卢胺
	M1 阶段	M1 阶段
	1.ADT治疗 + 内分泌治疗 a.阿比特龙 b.阿帕鲁胺 c.恩扎卢胺 2.ADT + 多西他赛 + 内分泌治疗 a.阿比特龙 b.达洛鲁胺 3.ADT + 放疗（适用于原位低负担 M1） 4.ADT	1. 未接受过多西他赛/激素疗法 a.阿比特龙；b. 多西他赛；c.恩扎卢胺；d.镭-223放疗；e. Sipuleucel-T; 2. 接受过激素疗法，未接受过多西他赛 a. 多西他赛；b.卡巴他赛/卡铂；c.奥拉帕尼；d. 镭-223放疗；e. 卢卡帕尼；f. Sipuleucel-T; g. 阿比特龙；h. 阿比特龙+地塞米松；i.恩扎卢胺 3. 接受过多西他赛，未接受过激素疗法 a.阿比特龙；b.卡巴他赛；c.恩扎卢胺；d.卡巴他赛/卡铂；e. 米托蒽醌；f. 镭-223放疗；g. Sipuleucel-T; 4.接受过多西他赛/激素疗法 a. 177Lu-PSMA-617；b.卡巴他赛；c.多西他赛；d.卡巴他赛/卡铂；e.米托蒽醌；f. 奥拉帕尼；g.帕博利珠单抗；h.镭-223放疗；i.卢卡帕尼；j.阿比特龙；k.恩扎卢胺

2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

2.2.1 ADT疗法分为手术去势（双侧睾丸切除术）和药物去势

- ❑ 雄激素剥夺治疗(ADT)是晚期转移性前列腺癌患者的主要全身性基础治疗，也是各种新型联合治疗方案的基础。ADT 可采用手术去势（双侧睾丸切除术）或药物去势。
- ✓ **手术去势**：通过双侧睾丸切除，达到阻断睾丸雄激素分泌的作用。手术相对简单，成本低，不良反应小。手术后，血清睾酮水平迅速下降通常在12小时以内，患者的睾酮可以达到去势水平。当患者病情需要尽快降低睾酮，如骨转移要脊髓等，双侧睾丸切除是一种合理的选择。
- ✓ **药物去势**：通过影响下丘脑-垂体-性腺轴，减少睾丸产生的雄激素，常用药物包括促黄体素释放激素（LHRH）激动剂，或者 LHRH 拮抗剂。比如亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林和地加瑞克等。LHRH激动剂与垂体的受体结合，从而使垂体受体下调，垂体分泌的卵泡刺激素和黄体生成素减少，一般3-4周血清中的雄激素（即睾酮）可以下降到去势水平。
- ✓ **睾酮水平参考指标**：前列腺癌ADT期间和确诊去势抵抗性前列腺癌（CRPC）时，仍以睾酮水平 $< 50\text{ng/dl}$ (1.735nmol/L) 为去势标准；但ADT期间深度降酮，即将睾酮抑制到 $< 20\text{ng/dl}$ (0.694nmol/L) 的更低水平，应作为临床更佳治疗预后和调整治疗的参考指标。

前列腺癌去势治疗机制

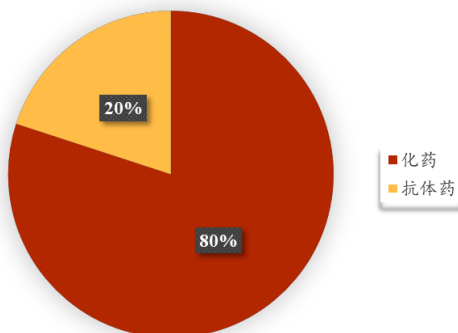


2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

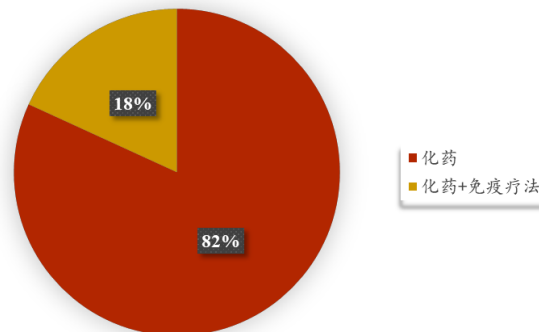
2.2.2 小分子靶向治疗以AR和PARP靶点药物为主

- 前列腺癌药物以小分子化药为主，其中已上市药物以AR、PARP为主要靶点，AKT、S1P、A2AR等靶点在研新疗法较多。

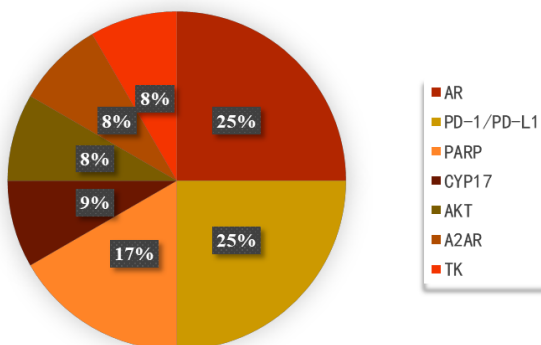
前列腺癌药物研发以化药为主



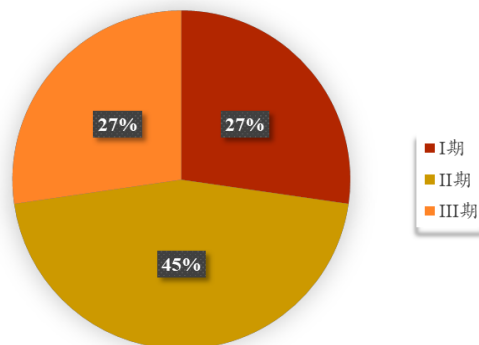
前列腺癌治疗药物以化药为主



前列腺癌治疗主要靶点：AR



临床II期的前列腺癌药物研究较多

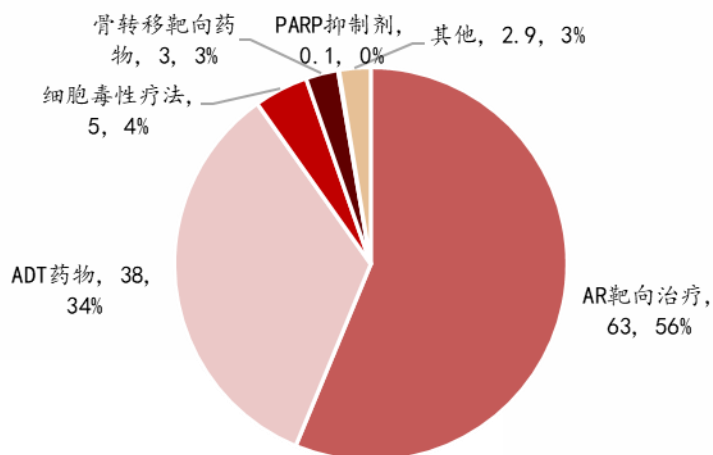


2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

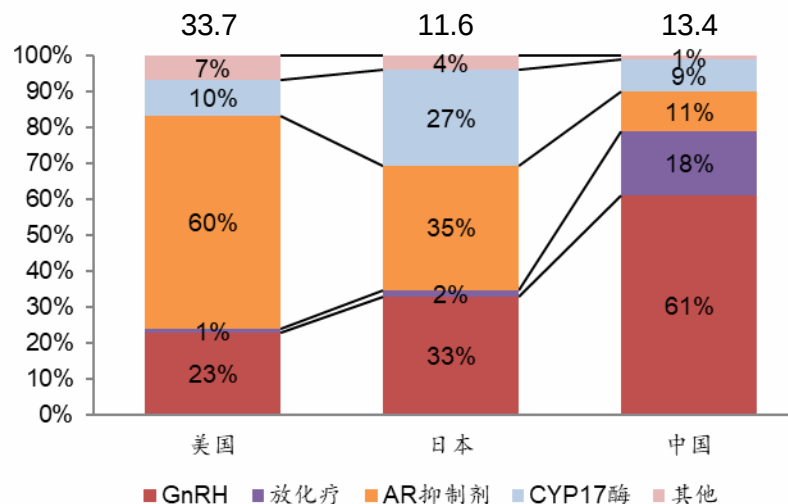
2.3 全球前列腺癌药物市场规模超百亿美元，国内外市场结构差异较大

- **全球前列腺癌药物市场超百亿美元，AR靶向药物占半壁江山。**根据The prostate cancer drug market文献数据，2020年全球前列腺癌治疗药物市场大约112亿美元，其中56%为靶向AR信号通路的治疗，大约63亿美元。其中恩扎卢胺占据主要市场，根据阿斯泰来年报披露，2020年恩扎卢胺全球销售额达到43亿美元，占全部AR靶向药物的70%左右。
- **国内前列腺癌药物市场结构与国际存在较大差异，AR抑制剂占比相对较低。**国外主要用药以恩扎卢胺为代表的第二代AR拮抗剂，而国内的主流用药仍以ADT治疗和放化疗为主，第二代AR拮抗剂因进入国内时间较短、价格较高等原因，市场份额相对较低。根据药融云数据，2021年中国前列腺癌药物市场规模13.4亿美元，GnRH占比61%、放化疗占比18%、AR抑制剂占比11%、CYP17酶占比9%。

2020年全球前列腺癌药物市场规模（亿美元）



2021年中美日三国前列腺癌用药类型（亿美元）

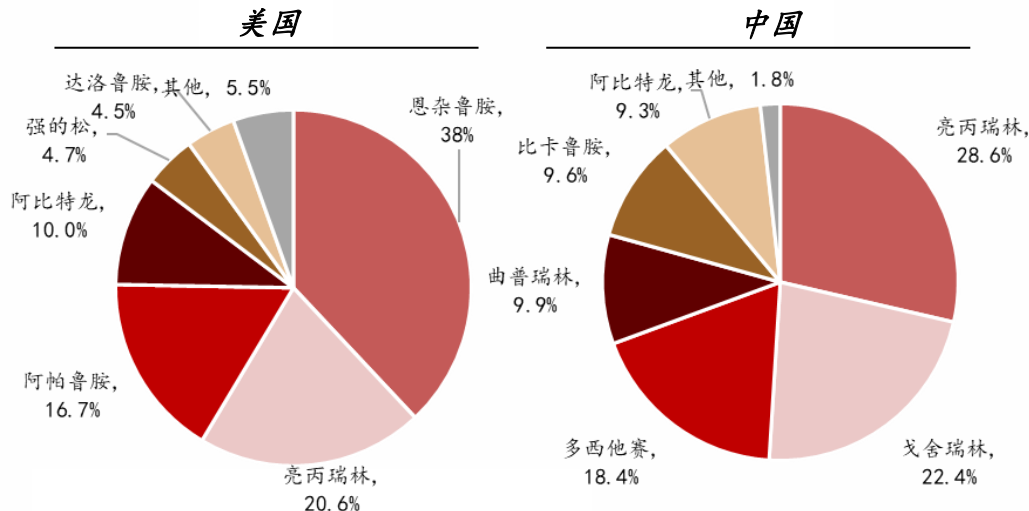


2 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

2.3 全球前列腺癌药物市场规模超百亿美元，国内外市场结构差异较大

□ 美国前列腺癌药物市场以恩杂鲁胺、阿帕鲁胺等AR抑制剂为主，中国市场ADT疗法药物亮丙瑞林、戈舍瑞林仍为前两大品种。根据药融云数据，2021年美国前列腺癌药物市场中，恩扎卢胺占比高达38%，阿帕鲁胺和达洛鲁胺占比分别为16.7%和4.5%，ADT疗法药物仅有亮丙瑞林仍有较大的市占率（20.6%），阿比特龙占比10%。而中国前列腺癌药物市场中，ADT疗法药物市场份额最大，亮丙瑞林、戈舍瑞林和曲普瑞林分别占比28.6%、22.4%和9.9%，化疗药物多西他赛仍占比18.4%，阿比特龙占比9.6%，第一代AR抑制剂比卡鲁胺占比9.6%。

2021年中美前列腺癌药物市场对比



2021年中国前列腺癌主要药物销售额（亿元）

药品名称	2021年 中国销售额（亿元）
亮丙瑞林	41.9
戈舍瑞林	33
阿比特龙	18
比卡鲁胺	17.8
曲普瑞林	16.7
恩杂鲁胺	1.5
阿帕他胺	0.6

目 录

前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

- 3.1 AR抑制剂是目前最主要的前列腺癌靶向药，已有7款AR抑制剂获批前列腺癌适应症
- 3.2 中国AR抑制剂市场成长空间大，第二代AR抑制剂市场处于发展初期
- 3.3 瑞维鲁胺mHSPC适应症展现BIC潜力，氘恩扎鲁胺有望成国内首款mCRPC二线治疗AR抑制剂
- 3.4 AR耐药是临床难题，AR基因突变和非雄激素介导AR信号通路是主要耐药机制
- 3.5 PROTAC技术有望解决CRPC耐药难题，Arvinas是PROTAC技术先驱

PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

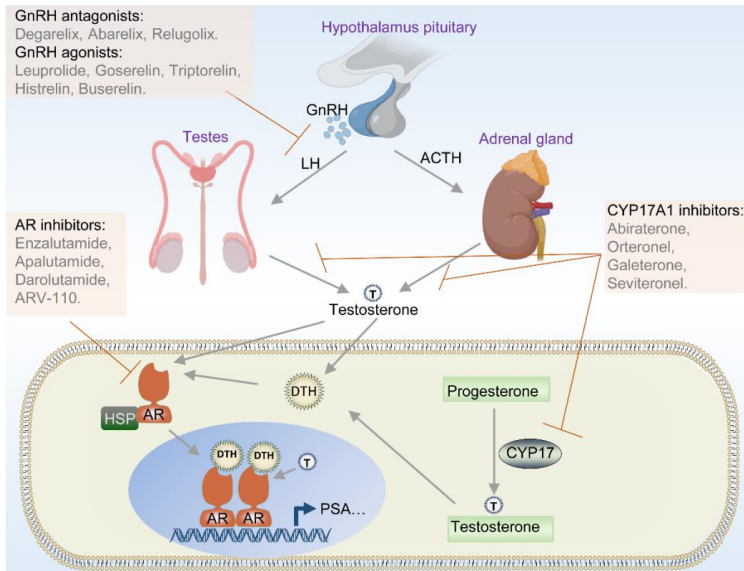
风险提示

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

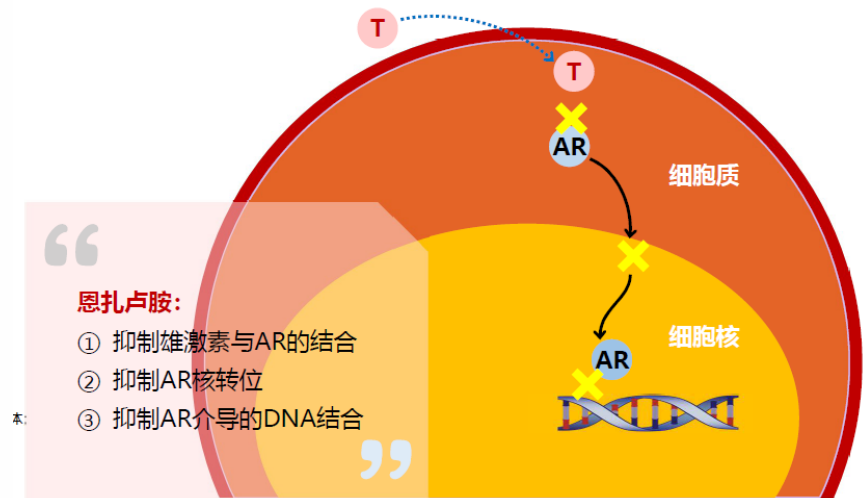
3.1 AR抑制剂是目前最主要的前列腺癌靶向药，已有7款AR抑制剂获批前列腺癌适应症

- 雄激素受体 (AR) 在前列腺癌症的发展过程中起着至关重要的作用。AR属于核受体超家族中的类固醇受体，一般由四个结构域组成：N端转录激活区 (NTD)、DNA结合区 (DBD)、铰链区和配体结合区 (LBD)。雄激素受体与雄激素结合后，其构象发生改变，从热休克蛋白复合体中解离并形成二聚体，随即转入细胞核与雄激素应答原件 (ARE) 结合，调控细胞生长因子基因表达。因此AR是目前前列腺癌药物的热门靶点。
- 前列腺癌治疗策略围绕着雄激素信号传导轴，目前直接靶向AR的AR抑制剂为国际主流药物。以恩扎卢胺为例，其通过抑制雄激素与AR结合、抑制AR核转位和抑制AR介导的DNA结合实现治疗目的。除此之外，还有靶向GnRH以防止黄体生成素释放、靶向CYP17A1以抑制雄激素合成等多种方法。

前列腺癌的 AR 信号通路及靶向治疗



恩扎卢胺 (Enzalutamide) 作用机制

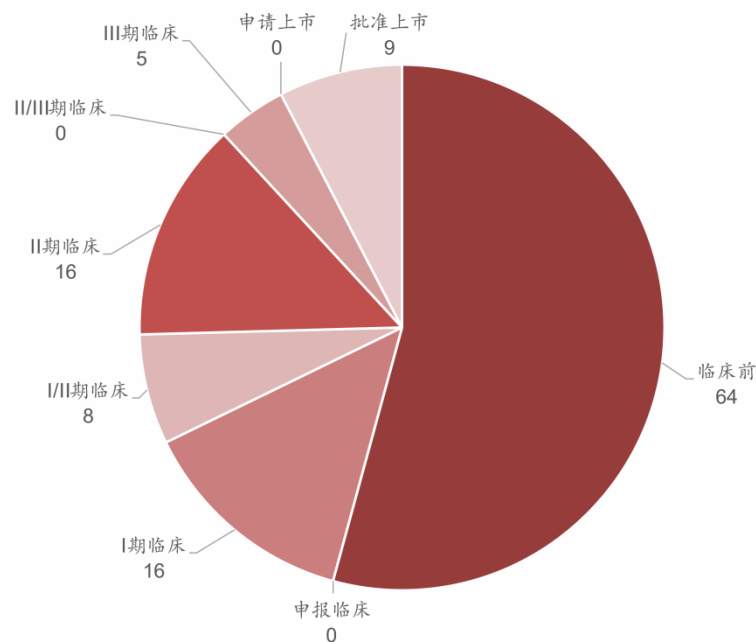


3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

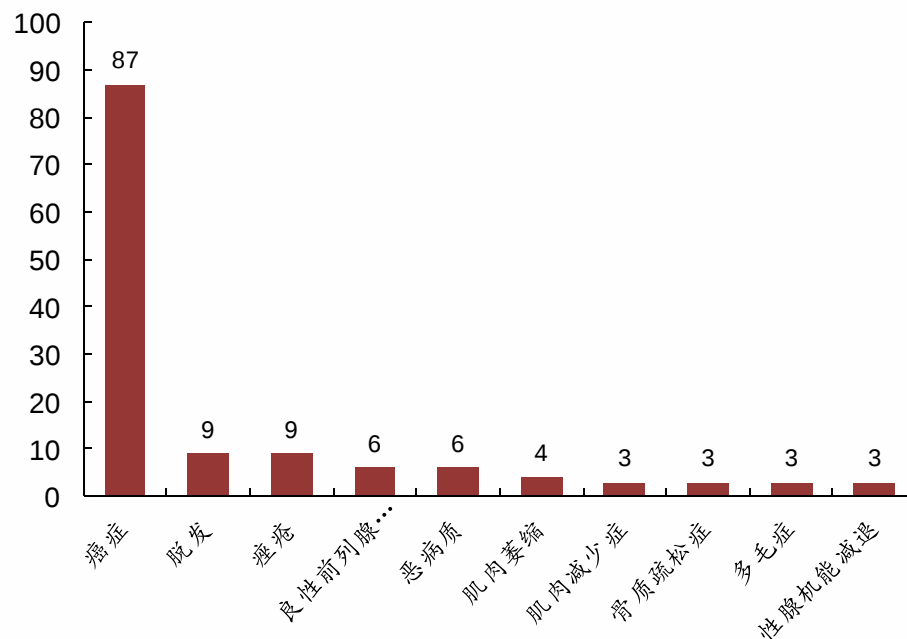
3.1 AR抑制剂是目前最主要的前列腺癌靶向药，已有7款AR抑制剂获批前列腺癌适应症

- 全球已上市9款AR抑制剂，其中7款获批前列腺癌适应症。截至2022年2月，全球范围内以AR受体为靶点的产品共有118个，其中已上市9个，III期临床5个，II期临床16个。国内，已有6款产品获批，3款处于III期临床。
- 前列腺癌是AR靶点药物的主要适应症。除了前列腺癌适应症外，AR靶点药物还在脱发、痤疮等领域发挥重要作用。

全球研发阶段分布



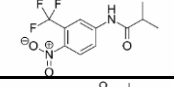
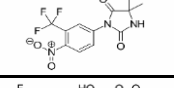
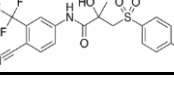
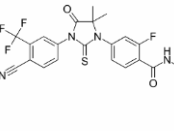
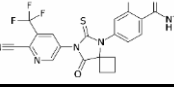
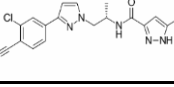
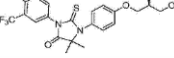
AR靶点适应症分布



3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.1 AR抑制剂是目前最主要的前列腺癌靶向药，已有7款AR抑制剂获批前列腺癌适应症

- AR抑制剂主要包括甾体类和非甾体类两大类。甾体类AR抑制剂包括醋酸环丙孕酮，由于会引起肝脏毒性、性欲丧失等不良反应，应用受到限制。非甾体类AR抑制剂包括尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺。
- 第二代非甾体类AR抑制剂具有较高的选择性和良好的耐受性，应用更为广泛。氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺属于第一代非甾体类AR抑制剂，恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺属于第二代非甾体类AR抑制剂。由于具有较高的选择性和良好的耐受性，且没有甾体类药物的副作用，非甾体类AR抑制剂临床上应用更为广泛。

代别	通用名	商品名	原研	结构	适应症	美国	中国	进入医保时间	单药/联用	专利过期时间
第一代非甾体类	氟他胺 flutamide	Eulexin 福至尔	Schering-Plough h (默克)		晚期（转移性激素敏感性） 前列腺癌	1989/1/27	2007/12/4	2009年	与ADT联用	已过期
	尼鲁米特 nilutamide	Nilandron	Roussel Uclaf (Sanofi)		晚期（转移性激素敏感性） 前列腺癌	1996/9/19	/	/	与ADT联用	已过期
	比卡鲁胺 bicalutamide	康士得 Casodex	阿斯利康		晚期（转移性激素敏感性） 前列腺癌	1995/10/4	1999	2009年	与ADT联用	已过期
第二代非甾体类	恩扎卢胺 enzalutamide	安可坦 Xtandi	Medivation (辉 瑞)		转移性激素敏感性前列腺癌	2019/12/16	/	/	与ADT联用	2026年
					非转移性去势抵抗性前列腺 癌	2018/7/13	2020/11/4	/	单药	
					转移性去势抵抗性前列腺 癌	2012-08-31 (2L- docetaxel) 2014-09-10 (1L)	2019/11/25	2020年	单药	
	阿帕他胺 apalutamide	安森珂 Erleada	Aragon (强生)		转移性激素敏感性前列腺癌	2019/9/17	2020/8/14	2021年	与ADT联用	2027年
					非转移性去势抵抗性前列腺 癌	2018/2/14	2019/9/5	2021年	单药	
	达罗他胺 darolutamide	诺倍戈 Nubeqa	拜耳		转移性激素敏感性前列腺癌	2022/8/5	2023/3/15	/	与多西他赛 联用	2030年
					非转移性去势抵抗性前列腺 癌	2019/7/30	2021/2/2	2021年	单药	
	瑞维鲁胺 rezvolutamide	艾瑞恩	恒瑞医药		转移性激素敏感性前列腺癌	/	2022/6/29	2022年	与ADT联用	2033年

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

中美可用AR抑制剂对比

	转移性激素敏感性前列腺癌		非转移去势抵抗性前列腺癌		转移去势抵抗性前列腺癌	
	药物名称	上市时间	药物名称	上市时间	药物名称	上市时间
美国	氟他胺	1989				
	比卡鲁胺	1995				
	尼鲁米特	1996				
	恩扎卢胺	2020/8/4	恩扎卢胺	/	恩扎卢胺 1L	2014/9/10
	阿帕他胺	2019/9/17	阿帕他胺	2018/2/14		
	达罗他胺	2022/8/5	达罗他胺	2019/7/30	氟恩扎鲁胺	III期临床
中国	氟他胺	1995	恩扎卢胺	2020/11/4	恩扎卢胺 1L	2019/11/25
	比卡鲁胺	1999			氟恩扎鲁胺	NDA
	阿帕他胺	2020/8/14	阿帕他胺	2019/9/5		
	瑞维鲁胺	2022/6/29				
	达罗他胺	2023/3/15	达罗他胺	2021/2/2		

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.1 AR抑制剂是目前最主要的前列腺癌靶向药，已有7款AR抑制剂获批前列腺癌适应症

□ 前列腺癌适应症全球处于临床阶段的AR靶点药物有23款（不包括已获批上市的），国内恒瑞医药、海创药业、海思科等公司均有布局。除了AR抑制剂外，PROTAC和核酸药物逐渐兴起。国内企业恒瑞医药瑞维鲁胺已获批上市，海创药业氩恩扎鲁胺NDA已获受理，AR PROTAC HP518也已开展海外临床。

全球处于临床阶段的前列腺癌适应症的AR靶点药物

药物名称	适应症	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	研发机构	作用机制
galeterone	胰腺癌；去势抵抗前列腺癌	无申报	III期临床	Tokai; Baltimore	CYP17A1抑制剂;AR拮抗剂
氩恩扎鲁胺	去势抵抗前列腺癌；激素敏感性前列腺癌	NDA	III期临床	海创药业	AR抑制剂
AZD5312	去势抵抗前列腺癌	II期临床	II期临床	AstraZeneca; Ionis; 瑞博生物; Flamingo	反义疗法
AC0176	去势抵抗前列腺癌	I期临床	I期临床	Accutar	AR PROTAC
ARV-110	去势抵抗前列腺癌	无申报	II期临床	Arvinas	AR PROTAC
LY2452473	前列腺癌	无申报	II期临床	礼来	AR调节剂
seviteronel	去势抵抗前列腺癌	无申报	II期临床	Viamet; Innocr	AR抑制剂; CYP17A1抑制剂
APC-100	前列腺癌	无申报	I/II期临床	Adamis	AR抑制剂
ARV-766	去势抵抗前列腺癌	无申报	I/II期临床	Arvinas	AR PROTAC
EM-5854	前列腺癌	无申报	I/II期临床	Endoceutics	AR拮抗剂
MVI-118	前列腺癌	无申报	I/II期临床	Madison Vaccines	癌症疫苗; AR DNA疫苗
ODM-204	前列腺癌	无申报	I/II期临床	Orion	CYP17A1抑制剂; AR抑制剂
TRC253	去势抵抗前列腺癌	无申报	I/II期临床	Johnson&Johnson; TRACON Pharmaceuticals	AR抑制剂
ralaniten acetate	去势抵抗前列腺癌	无申报	I/II期临床	Essa Pharma	AR抑制剂
AC0176	去势抵抗前列腺癌	I期临床	I期临床	Accutar	AR PROTAC
AZD3514	去势抵抗前列腺癌	无申报	I期临床	AstraZeneca	AR下调剂
BMS-641988	去势抵抗前列腺癌	无申报	I期临床	BMS	AR抑制剂
CC-94676	前列腺癌	无申报	I期临床	Celgene (BMS)	AR PROTAC
EZN-4176	去势抵抗前列腺癌	无申报	I期临床	Enzon	反义疗法
HP518	去势抵抗前列腺癌	无申报	I期临床	海创药业	AR PROTAC
HSK38008	去势抵抗前列腺癌	I期临床	I期临床	海思科	AR-v7降解剂
SXL01	去势抵抗前列腺癌	无申报	I期临床	Institut Claudius Regaud; Selexel	RNAi疗法
TQB3720	去势抵抗前列腺癌；激素敏感性前列腺癌	I期临床	I期临床	正大天晴	AR拮抗剂

www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，西南证券整理

更多免费行业报告

并购家

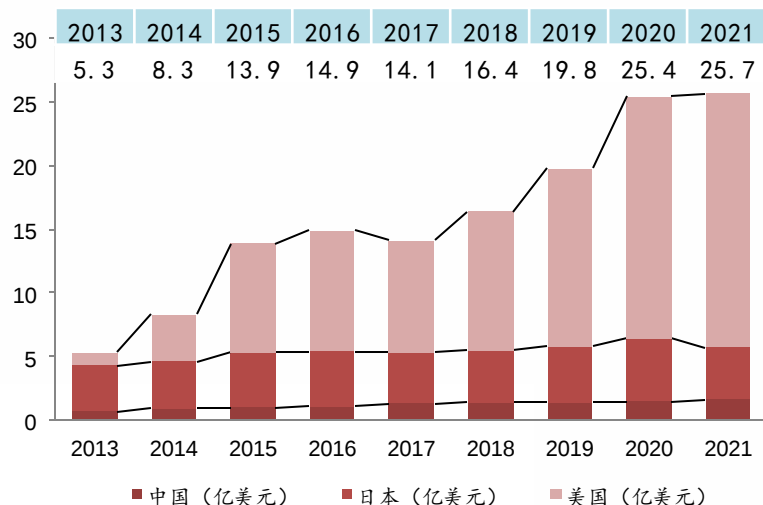
www.ipoipo.cn

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

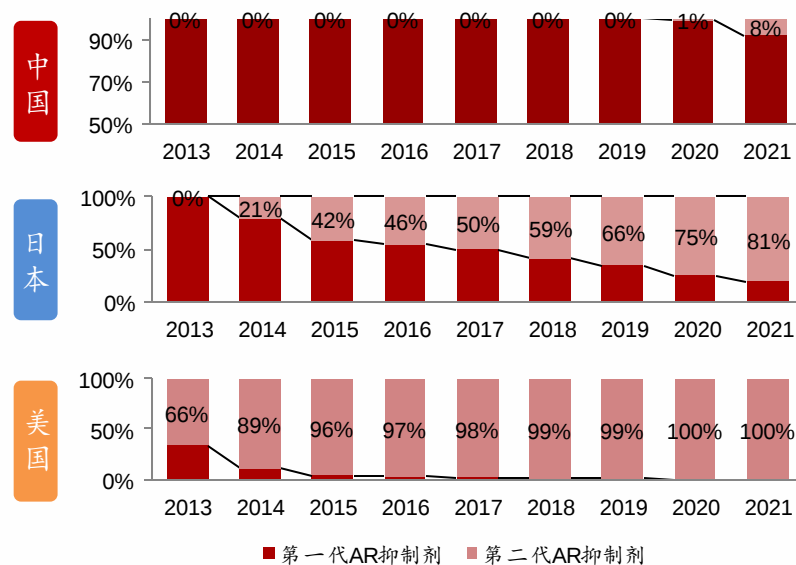
3.2 中国AR抑制剂市场成长空间大，第二代AR抑制剂市场处于发展初期

- **中国AR抑制剂市场规模相比美日等发达国家仍有较大成长空间。**美国AR抑制剂市场规模从2013年1亿美元快速增长至2021年20亿美元，日本从2013年3.6亿美元增长至2021年4.1亿美元。相比于美日，中国从2013年0.7亿美元增长至2021年1.6亿美元，仍有较大成长空间。
- **第二代AR抑制剂市场仍处于发展初期，市场份额较低。**2021年美国和日本的第二代AR抑制剂占AR抑制剂整体市场规模的比重分别达到100%和81%，而中国这一数字仅为8%，主要由于第二代AR抑制剂2019年才在中国获批上市，发展较晚且用药费用相对较高。

2013-2021年中美日三国AR抑制剂市场规模（亿美元）



2013-2021年中美日三国AR抑制剂市场结构（按代别）

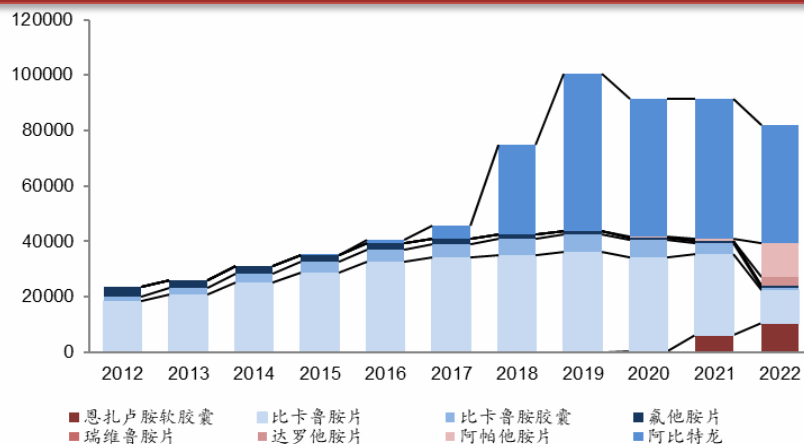


3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

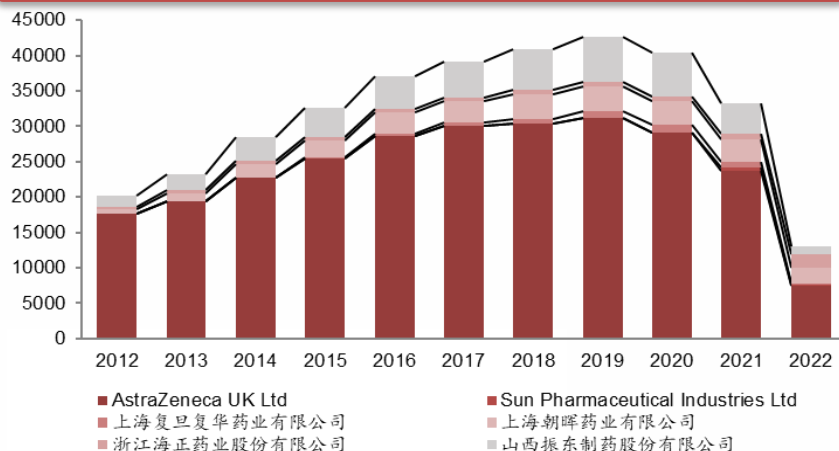
3.2 中国AR抑制剂市场成长空间大，第二代AR抑制剂市场处于发展初期

□ 第二代AR抑制剂从2021年起陆续纳入国家医保目录后放量加快。阿比特龙是第二批国家集采品种，2020年5月陆续执行集采。比卡鲁胺片是第五批国家集采品种，2021年10月陆续执行集采。通过PDB销售数据可以观察到，阿比特龙和第一代AR抑制剂集采后市场规模快速下降，第二代AR抑制剂作为创新药于2021-2022年陆续执行医保价格，放量加快。

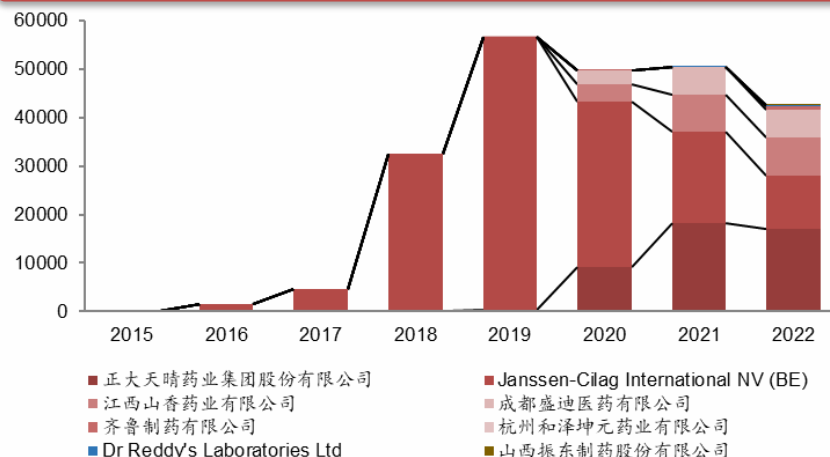
2012-2022年国内AR和CYP17抑制剂PDB销售额（万元）



2012-2022年比卡鲁胺国内PDB销售额（万元）



2015-2022年阿比特龙国内PDB销售额（万元）



3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.3 瑞维鲁胺mHSPC适应症展现BIC潜力，氘恩扎鲁胺有望成国内首款mCRPC二线治疗AR抑制剂

- **mHSPC：瑞维鲁胺展现BIC潜力。** CHART研究于2022ASCO大会上披露的数据显示，相较于比卡鲁胺组，瑞维鲁胺组患者的IRC评估的rPFS显著延长，瑞维鲁胺组患者发生影像学进展或死亡的风险降低54%（NR vs 23.5个月，HR=0.46，95%CI 0.36-0.60）。瑞维鲁胺组与比卡鲁胺组24个月OS率分别为81.6%与70.3%，瑞维鲁胺组患者的OS显著延长，死亡风险降低了42%（NR vs NR，HR=0.58，95% CI 0.44-0.77，p=0.0001）

AR抑制剂和阿比特龙mHSPC适应症临床试验数据对比

代别	通用名	临床试验	试验组	对照组	mrPFS	中位OS	HR	入组人数	用量	国内价格 (元/片)	月均费用 (元)	年费用 (元)
第二代非甾体类AR抑制剂	恩扎卢胺 enzalutamide	ARCHES（允许多西他赛）	ADT+恩扎卢胺	ADT+安慰剂	NR vs 19.0	NR vs 40.5	0.66	1150	每日一次 每次160mg	7795	8352	100224
		ENZAMET（允许多西他赛）	ADT+恩扎卢胺	ADT+阿比特龙		NR vs 73.2	0.70	1125				
	阿帕他胺 apalutamide	TITAN（接受过多西他赛或ADT）	ADT+阿帕他胺	ADT+安慰剂	NR vs 22.1	1-year OS: 82.4% vs 73.5%	0.67	1052	每日一次 每次240mg	6600	6600	79200
	达罗他胺 darolutamide	ARASENS(1L)	ADT+达罗他胺+多西他赛	ADT+安慰剂+多西他赛		NR vs 48.9	0.68	1306	每日两次 每次600mg	7512	7512	90144
	瑞维鲁胺 rezvilutamide	CHART（未经化疗）	ADT+瑞维鲁胺	ADT+比卡鲁胺	NR vs 25.1	1-year OS: 81.6% vs 70.3%	0.58	654	每日一次， 每次240mg	5800	6214	90144
CYP17抑制剂	阿比特龙	LATITUDE(1L)	ADT+阿比特龙	ADT+安慰剂	33 vs 14.8	53.3 vs 36.5	0.66	1199	每日一次 每次1000mg	897	898	2693

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

- ❑ **nmCRPC**：达罗他胺的mOS尚未成熟，但HR=0.71略优于恩扎卢胺和阿帕他胺；达罗他胺和阿帕他胺mMFS也优于恩扎卢胺。

AR抑制剂nmCRPC适应症临床试验数据对比

代别	通用名	临床试验	试验组	对照组	mMFS	中位OS	HR	入组人数	用量	国内价格(元/片)	月均费用(元)	年费用(元)
第二代非甾体类AR抑制剂	恩扎卢胺 enzalutamide	PROSPER (允许多西他赛)	ADT+恩扎卢胺	ADT+安慰剂	36.6 vs 14.7	67 vs 56.3	0.73	1401	每日一次 每次160mg	7795.2	8352	100224
	阿帕他胺 apalutamide	SPARTAN (1L)	ADT+阿帕他胺	ADT+安慰剂	40.5 vs 16.2	73.9 vs 59.9	0.78	1207	每日一次 每次240mg	6600	6600	79200
	达罗他胺 darolutamide	ARAMIS (1L)	ADT+达罗他胺	ADT+安慰剂	40.4 vs 18.4		0.71	1509	每日两次 每次600mg	7512	7512	90144

- ❑ **mCRPC**：氩恩扎鲁胺有望成为国内首款mCRPC 2/3L适应症获批AR抑制剂，三期临床受试者都接受过阿比特龙，超68%受试者接受过多西紫杉醇（大多数患者为三线治疗），仍实现mOS约15个月，每日一次，每次80mg用药剂量所有AR抑制剂最低。从试验完成时间看，HC-1119-04是2022年完成，对照组可能存在组外用药情况。

AR抑制剂和阿比特龙mCRPC适应症临床试验数据对比

代别	通用名	临床试验	试验完成时间	试验组	对照组	mrPFS	中位OS	HR	入组人数	用量	国内价格(元/片)	月均费用(元)	年费用(元)
第二代非甾体类AR抑制剂	恩扎卢胺 enzalutamide	PREVAIL (ADT失败且未经化疗和新型内分泌治疗)	2013/9/30	恩扎卢胺	安慰剂	1-year PFS: 65% vs 14%	32.4 vs 30.2	0.71	1717	每日一次 每次160mg	7795.2	8352	100224
	阿帕他胺 apalutamide	ACIS (1L)	2018/3/19	阿帕他胺+泼尼松+阿比特龙	安慰剂+泼尼松+阿比特龙	22.6 vs 16.6	36.2 vs 33.7	0.95	982	每日一次 每次240mg	6600	6600	79200
	恩扎卢胺 enzalutamide	AFFIRM (1-2线化疗失败，至少包括1次多西他赛，未经新型内分泌治疗)	2011/9/15	恩扎卢胺	安慰剂	8.3 vs 2.9	18.4 vs 13.6	0.63	1199	每日一次 每次160mg	7795.2	8352	100224
	氩恩扎鲁胺	HC-1119-04 (阿比特龙和多西他赛失败)	2022/5/1	德恩鲁胺	安慰剂	5.55: 3.71	14.98 vs 11.24	0.58 (主要终点mrPFS)	417	每日一次 每次80mg	/	/	/
	达罗他胺 darolutamide	SAKK 08/16 (维持)	2021/6/28	达罗他胺	安慰剂	5.5 vs 4.5	24 vs 21.3	0.62	92	每日两次 每次600mg	7512	7512	90144
CYP17抑制剂	阿比特龙	COU-AA-301 (1-2线化疗失败，至少包括1次多西他赛)	2010/8/1	阿比特龙+泼尼松	安慰剂+泼尼松	5.6 vs 3.6	15.8 vs 11.2	0.74	1195	每日一次 每次1000mg	897	898	2693
		COU-AA-302 (1L)	2014/3/31	阿比特龙+泼尼松	安慰剂+泼尼松	16.5: 8.3	34.7 vs 30.3	0.81	1008	每日一次 每次1000mg			

www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，西南证券

更多免费行业报告

并购家

www.ipoiipo.cn

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.3 瑞维鲁胺mHSPC适应症展现BIC潜力，氘恩扎鲁胺有望成国内首款mCRPC二线治疗AR抑制剂

- 瑞维鲁胺因治疗期间出现的不良事件（TEAE）导致的永久停药仅有1.2%，优于三款海外第二代AR抑制剂。其TEAE导致的剂量降低或中断为11.1%，仅高于恩扎卢胺。瑞维鲁胺创新性的分子结构引入了双羟基可提高亲水性，具有更高的血浆暴露量和更低的血脑屏障透过率，奠定了良好的耐受性、安全性以及抗肿瘤活性。
- 氘恩扎鲁胺临床结果显示没有癫痫发生，表现出更好的安全性。氘恩扎鲁胺三期临床试验结果显示，氘恩扎鲁胺组没有癫痫发生，其中TEAE事件主要为1/2级，≥3级研究药物相关TEAE，贫血发生率6.6%，高血压发生率2.2%，其他与安慰剂组无显著性差异，安全性良好。

第二代AR抑制剂TEAE导致的永久停药、剂量降低/中断发生率对比

	恩扎卢胺	阿帕他胺	达罗他胺	瑞维鲁胺
TEAE导致的永久停药	4.9%-16% (乏力、癫痫等)	8%-11% (皮疹)	9% (心力衰竭、死亡)	1.2% (ALT/AST升高)
TEAE导致的剂量降低/中断	4.4% (乏力)	23%-33% (皮疹、腹泻、乏力、高血压等)	19% (乏力、高血压、恶心、腹泻、肺炎)	11.1% (ALT/AST升高)

- 瑞维鲁胺组癫痫的发生率为0，≥3级的乏力发生率为0，≥3级的皮疹发生率为0.3%。已批准上市的两类二代AR抑制剂恩扎卢胺与阿帕他胺，被报告存在癫痫、乏力和皮疹的安全风险，瑞维鲁胺在癫痫、疲劳和皮疹三项常见不良反应上优于现有三款AR抑制剂。

第二代AR抑制剂主要不良反应发生率对比

通用名	试验简称	疲劳		跌倒		高血压		皮疹		甲状腺功能减退		惊厥	
		试验组	安慰剂	试验组	安慰剂	试验组	安慰剂	试验组	安慰剂	试验组	安慰剂	试验组	安慰剂
恩扎卢胺 enzalutamide	PROSPER	33.0%	14.0%	11.0%	4.0%	12.0%	5.0%	-	-	-	-	0.3%	0.0%
阿帕他胺 apalutamide	SPARTAN	30.4%	21.1%	15.6%	9.0%	24.8%	19.8%	23.8%	5.5%	8.1%	2.0%	0.2%	0.0%
达罗他胺 darolutamide	ARAMIS	12.1%	8.7%	4.2%	4.7%	6.6%	5.2%	2.9%	0.9%	0.2%	0.0%	0.2%	0.2%

www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，恒瑞

更多免费行业报告

并购家

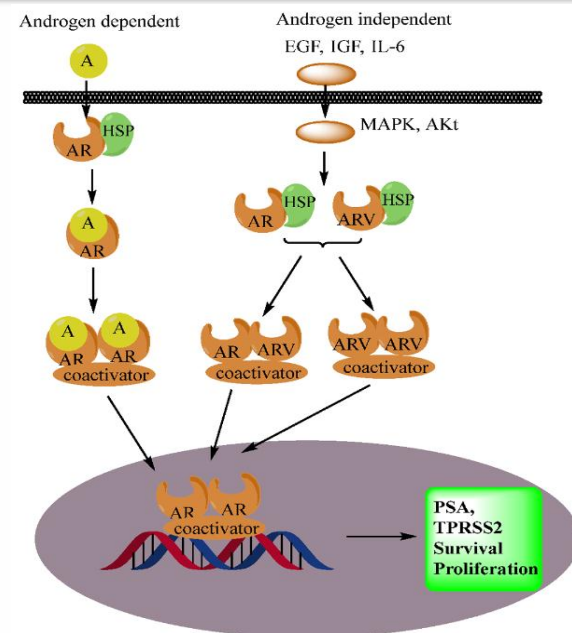
www.ipoipo.cn

3.4 AR耐药是临床难题，AR基因突变和非雄激素介导AR信号通路是主要耐药机制

✓ AR本身基因突变包括AR剪切变异体（AR-Vs）、AR点突变、AR的扩增或过表达、ERG基因融合等。其中AR剪接变异体和AR点突变是导致CRPC对抗雄激素治疗耐药的最重要机制。

✓ 非雄激素介导AR信号通路比如PI3K-AKT-mTOR信号通路能调控多种蛋白质的合成，参加前列腺癌细胞的增殖和凋亡、迁移与分化等多种调节。研究发现，长期ADT治疗会促进该通路的激活，从而增加肿瘤细胞抗凋亡能力。

雄激素介导和非雄激素介导AR信号通路

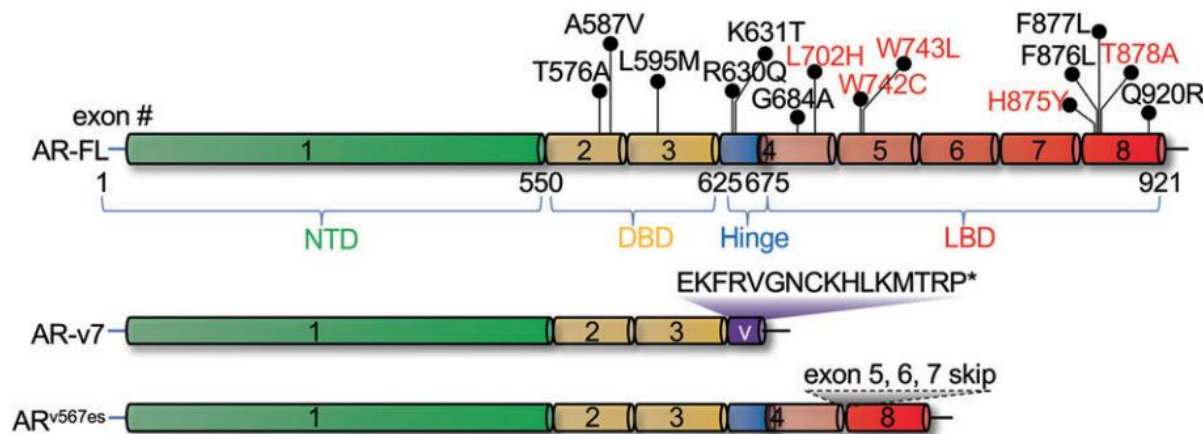


3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.4.1 AR基因突变——AR剪切变异体

- AR剪切变异体 (AR-Vs) 是指全长雄激素受体 (AR-FL) 一部分 (AR-V1到AR-V11) 的剪切变异, 或者是AR-FL部分外显子 (AR-V12到AR-V14和AR-V567es) 的跳读突变。AR-V7是目前研究发现最丰富且被研究最广泛的变体, 与AR-FL相比, AR-V7只保留了3个外显子, 导致配体结合结构域(LBD)的缺失。若患者AR-V7表达阳性, 则应用阿比特龙和恩扎卢胺等几乎无效。
- 尽管AR-V7也缺乏C-末端配体结合结构域, 但其无需与双氢睾酮(DHT)结合即可转运到细胞核中, 且AR-V7保留了具有完整转录活性的N-末端结构域, 因此其仍可作为组成型活性AR蛋白起作用, 并在细胞的增殖和扩增中发挥促进作用。目前临床上应用的AR靶向药物可破坏DHT依赖性AR信号, 这些药物可以抑制AR-FL蛋白的信号转导, 但不能抑制AR-V7的信号转导, AR-V7能够在没有配体的情况下维持AR信号传导。

与AR-FL相比, AR-V7只保留了3个外显子, 配体结合结构域(LBD)缺失

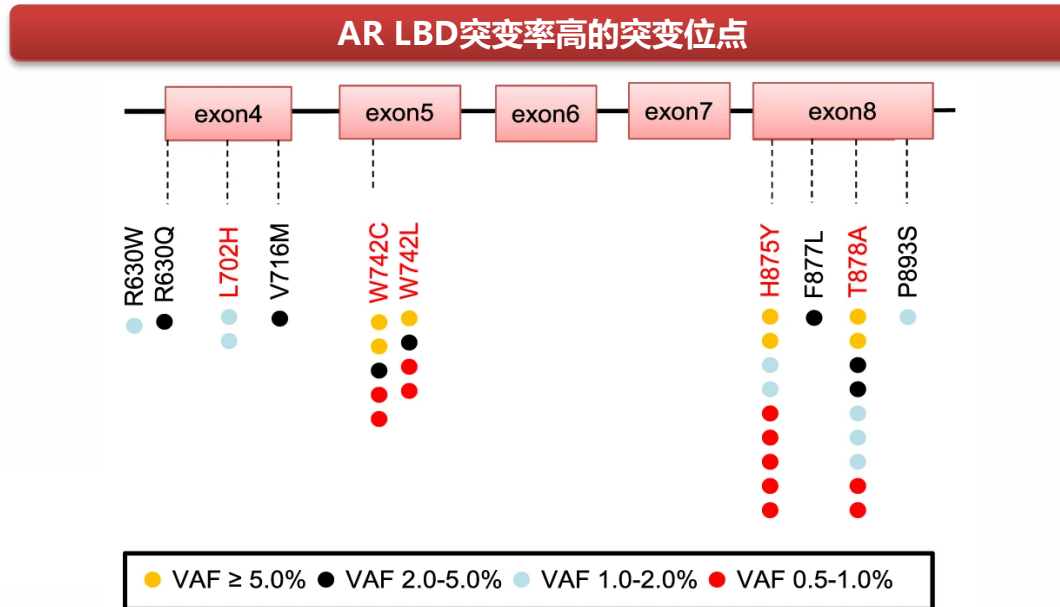


➤ AR 基因位于 X 染色体 (Xq11.2) 上, 包含由 8 个外显子, 其中包含 N 端结构域 (NTD)、DNA 结合结构域 (DBD)、铰链区 (HD) 和羧基末端配体结合结构域 (LBD)。LBD 是雄激素结合域, 包含 AF-2、AR-V7。

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.4.2 AR基因突变——AR LBD 点突变

- 有研究报道通过液态活检循环肿瘤细胞（CTCs）及ctDNA检测大约有5%-30%左右的CRPC患者存在AR错译点突变。其中与临床治疗有效性相关的体细胞点突变主要集中在LBD的8号外显子区域，主要包括L702H、W742L/C、H875Y、F877L、T878A/S等。8号外显子的突变可能会改变类固醇的结合口袋，在AR抑制剂与AR的配体结合域相连接后，使得AR抑制剂成为激动剂。发表在Scientific Reports的相关研究发现，在102名患者中的25名(24.5%)中发现了AR LBD点突变。
- T878A是AR LBD点突变发生率最高的位点之一，一旦发生突变会对AR通路产生功能性的改变，具体会导致类固醇激素（如糖皮质激素或孕酮等）激活AR以及第一代抗雄药物（如比卡鲁胺或氟他胺）由抑制剂转为激动剂作用。W742C、V716T以及H875Y等点突变可能与传统抗雄激素药物比卡鲁胺以及氟他胺的耐药显著相关。F877L突变一般在恩扎卢胺治疗后发生。

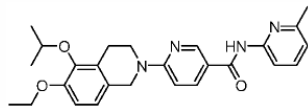
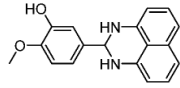
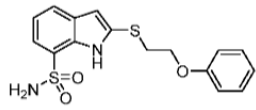
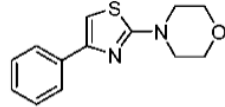
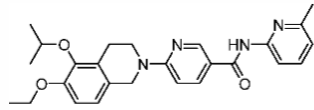
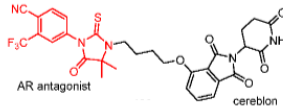


3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.5 PROTAC技术有望解决CRPC耐药难题，Arvinas是PROTAC技术先驱

- 克服耐药问题主要有三种思路：1.非雄激素竞争抑制剂；2.选择性雄激素受体降解剂（SARD）；3. 靶蛋白降解技术（PROTAC）。AR PROTAC项目研发热度较高、进展最快。

AR耐药药物设计原理及实例

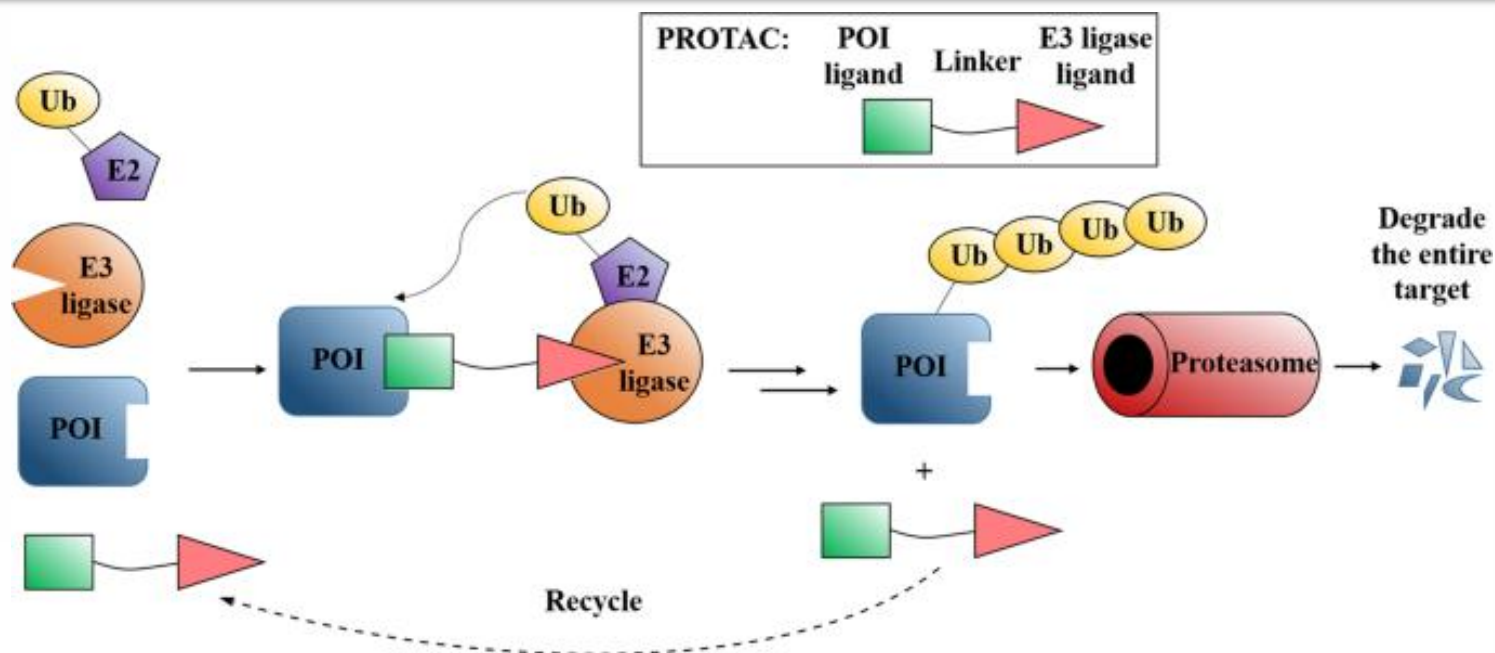
技术	原理	类别	临床前分子示例
非雄激素竞争抑制剂	与传统的AR抑制剂不同，这类药物结合位点并不是雄激素结合位点，但可以通过与雄激素受体结合达到抑制其信号传导，从而实现克服耐药的目的。	AF1 位点	
		AF2 位点	
		BF3 位点	
		DBD 位点	
SARD	通过破坏AR受体与雄激素直接的蛋白-蛋白相互作用，以及加速降解AR受体从而实现克服耐药。	AF1 位点	
PROTAC	利用蛋白酶体系统选择性降解AR。	雄激素结合位点抑制剂	

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.5 PROTAC技术有望解决CRPC耐药难题，Arvinas是PROTAC技术先驱

- ❑ 蛋白降解靶向嵌合体（PROTAC）是一种利用小分子化合物来调节蛋白水平的靶向蛋白质降解技术，不同于抑制剂与底物的竞争性结合以达到抑制靶蛋白活性，是通过泛素系统降解靶蛋白，实现更彻底有效的抑制作用。
- ❑ PROTAC技术利用泛素-蛋白酶体系统（UPS），UPS是细胞内蛋白质降解的主要途径之一，UPS降解蛋白质分为三个步骤：由一种连接酶给目标蛋白加上泛素标签；经过多轮泛素化后产生多个泛素标签；多聚泛素化之后的蛋白质被蛋白酶体识别并被降解。

PROTAC技术原理示意图



3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

- 目前处于临床的AR PROTAC药物共有6款，其中5款用于去势抵抗性前列腺癌。全球进度最快的为Arvinas的Bavdegalutamide (ARV-110)，处于临床II期。国内前列腺癌适应症进度最快为海创药业的HP518。

全球在研AR PROTAC

药物名称	研发机构	靶点	适应症	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
Bavdegalutamide(ARV-110)	Arvinas	AR	去势抵抗前列腺癌	-	II期临床
GT-20029	开拓药业	AR	雄激素性脱发; 寻常性痤疮; 痤疮	II期临床	II期临床
ARV-766	Arvinas	AR	去势抵抗前列腺癌	-	I/II期临床
CC-94676	Celgene	AR	去势抵抗前列腺癌	-	I期临床
HP-518	海创药业	AR	去势抵抗前列腺癌	-	I期临床
AC-0176	Accutar Biotechnology	AR	去势抵抗前列腺癌	I期临床	I期临床
AR-V7 PROTAC	Arvinas	AR-v7	去势抵抗前列腺癌	-	临床前
AB001	奥瑞药业	AR	去势抵抗前列腺癌	临床前	临床前
CN110317192	美志医药	AR	去势抵抗前列腺癌	临床前	临床前
AB006	奥瑞药业	AR-v7	未知/待定	临床前	临床前
ARD-61	University of Michigan	AR	去势抵抗前列腺癌	-	临床前
AH-001	安宏生医	AR	雄激素性脱发	-	临床前
AR PROTAC	安宏生医	AR	前列腺癌	-	临床前
MTX-23	Montelino Therapeutics	AR	去势抵抗前列腺癌	-	临床前
JMKX002992	Genentech;济民可信	AR	前列腺癌	-	临床前
ARCC-4	Yale University	AR	前列腺癌	-	临床前
ARD-69	University of Michigan	AR	前列腺癌	-	临床前
ARD-266	University of Michigan	AR	去势抵抗前列腺癌	-	临床前
EPI-8207	Essa Pharma	AR	去势抵抗前列腺癌	-	临床前
A031	德巨生物	AR	前列腺癌	临床前	临床前
ARD-2128	University of Michigan	AR	前列腺癌	-	临床前
ENT-1017	Endotarget	AR	前列腺癌	-	临床前
HC-X029	海创药业	AR-v7	去势抵抗前列腺癌	临床前	临床前
AR degrader	VRise Therapeutics	AR	去势抵抗前列腺癌	-	临床前
WO2022111526	海思科	AR-v7	前列腺癌	临床前	临床前
TD-802	KRICT	AR	去势抵抗前列腺癌	-	临床前
ARD-2585	University of Michigan	AR	前列腺癌	-	临床前
ASN-1780	亚虹医药	AR	去势抵抗前列腺癌	临床前	临床前

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.5.1 ARV-110：全球研发进度最快的AR PROTAC

- ARV-110在NHA经治、既往多线方案经治的mCRPC患者中表现出抗肿瘤活性，在AR T878和/或H875突变的患者中具有最大的PSA50活性和RECIST应答，可能代表了特别的ARV-110敏感人群。
- 在接受RP2D治疗的113例患者中，没有≥4级的tx相关不良事件（TRAEs）。RP2D中最常见的TRAE是恶心（42%；3级：1%），疲劳（27%；3级：1%），呕吐（23%；3级：1%）

Arvinas 两款AR PROTAC临床数据

	Bavdegalutamide (ARV-110)				ARV-766		
	T878/H875突变 (N=5)	野生型 (N=15)	T878/H875突变 (N=26)	野生型 (N=114)	LBD突变 (N=12)	L702H突变 (N=5)	T878/H875/L702突变 (N=3)
适应症	去势抵抗性前列腺癌						
试验阶段	I / II期	II期试验中期			I / II期中期		
PSA30	4(80%)	-	58%	23%	-	-	-
PSA50	2(40%)	2(40%)	46%	10%	42%	3/5	3/3
RECIST评估	-	-	6 in 7肿瘤缩小	-		1 c-PR in 4 1 unc-PR in 4	
常见TRAEs			恶心(42%)、呕吐(23%)、疲劳(27%)		疲劳、恶心、腹泻		
TRAE导致停药					1/47		
TRAE导致剂量降低					2/47		

PROTAC代表性Arvinas公司市值情况

公司	IPO时间	IPO期间产品管线及进展	IPO收盘市值	当前产品管线及进展	市值
Arvinas	2018年9月27日	AR 和 ER PROTAC — 临床前	5.2亿美元	AR, ER — II期临床	15.7 亿美元

*市值截至2023年6月15日

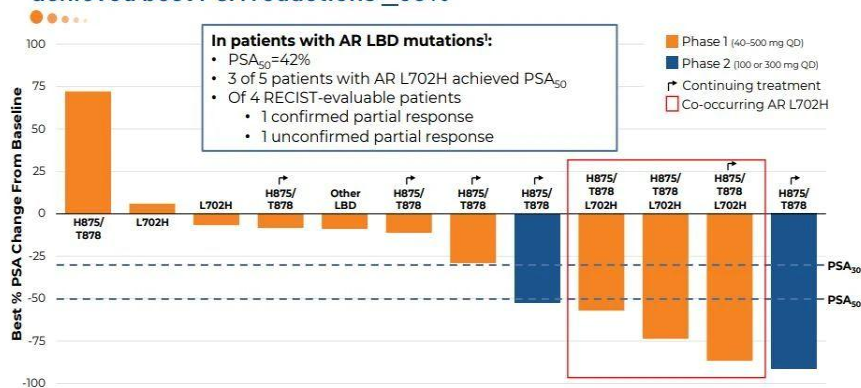
3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.5.2 ARV-766：旨在降解AR的所有临床相关的抗药突变

- ARV-766是一种口服可利用的探针蛋白质降解剂，旨在降解AR的所有临床相关的抗药突变，包括与阿比特龙和其他AR途径新型激素剂（NHA）耐药相关的L702H突变。2023年6月8日，Arvinas公布了ARV-766在mCRPC男性患者中进行I/II期剂量递增和扩展研究的初步数据。
- 结果显示，42%的AR配体结合域(LBD)突变患者达到PSA50反应；在AR L702H突变患者中，5例中有3例(60%)达到PSA50反应，并且该3例患者同时携带T878/H875突变。在4例RECIST可评估的AR LBD突变患者中，1例获得了确认的部分反应，1例获得了未确认的部分反应。
- ARV-766耐受性良好，大多数治疗相关不良事件(TRAE)为1级或2级，未发生4级及以上TRAE，也未报道剂量限制性毒性，治疗导致的停药率(1/47)和剂量降低发生率(2/47)均较低。

ARV-766 I/II期剂量递增和扩展研究的初步数据

3 of 3 patients with co-occurring AR H875/T878/L702H mutations achieved best PSA reductions $\geq 50\%$ ¹



¹ Analysis includes biomarker-evaluable, AR LBD-positive patients with ≥ 4 weeks of PSA follow-up.
LBD, ligand-binding domain; PSA, prostate-specific antigen; PSA₅₀, best PSA declines $\geq 50\%$; PSA₅₀, best PSA declines $\geq 50\%$; H875, H875V; T878, T878A or T878S; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

ARV-766 has been well tolerated, with no grade ≥ 4 TRAEs and low rates of dose reduction and discontinuation



Phase 1

Phase 2 (ongoing)

	Total (n=34)					100 mg (n = 6)			300 mg (n = 7)		
TRAE ≥5%, n (%)	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Total	TRAE ≥5%, n (%)	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3
Any TRAE	9 (27)	7 (21)	2 (6)	18 (53)	Any TRAE	2 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	3 (43)	1 (14)
Fatigue	3 (9)	3 (9)	1 (3)	7 (21)	Abdominal pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (14)
Nausea	2 (6)	2 (6)	0 (0)	4 (12)	Nausea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)
Diarrhea	3 (9)	1 (3)	0 (0)	4 (12)	Vomiting	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Vomiting	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	Diarrhea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Dry Mouth	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	Dyspepsia	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AST increased	2 (6)	0 (0)	1 (3)	3 (9)	Dry Mouth	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Cr increased	2 (6)	1 (3)	0 (0)	3 (9)	Dysgeusia	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphataemia	3 (9)	0 (0)	0 (0)	3 (9)	Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Subjects with any TRAE leading to tx discontinuation	0 (0)				Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Subjects with any TRAE leading to dose interruption	1 (3)				Subjects with any TRAE leading to tx discontinuation	1 (14)					
Subjects with any TRAE leading to dose reduction	2 (6)				Subjects with any TRAE leading to dose interruption	1 (14)			1 (14)		

TRAE, treatment related adverse event; AST, aspartate aminotransferase; Cr, creatinine; tx, treatment

Gr 1 decreased appetite (2), Gr 2 alopecia (2), Gr 1 dry skin (2), Gr 1 & 2 rash maculopapular (2), Gr 1 Headache (2) not included in the Table

No dose reductions

100 mg: Gr 1 Aik Phos increased (1) not included in the Table
300 mg: Gr 1 neutrophil decreased (1), Gr 1 WBC decreased (1), Gr 1 alopecia (2), Gr 1 dry skin (1), Gr 1 onychoclastia (1), Gr 1 pruritus (1), Gr 2 dehydration (1), Gr 2 hypertension (1) not included in the Table



MARVUS

7

www.swsc.com.cn

数据来源: Arvinas, 西南

更多免费行业报告

并购家

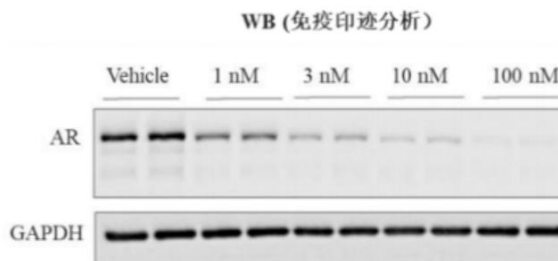
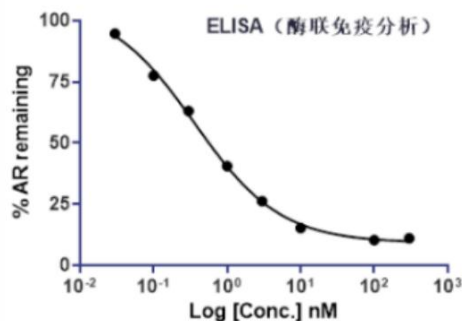
www.ipoiipo.cn

3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

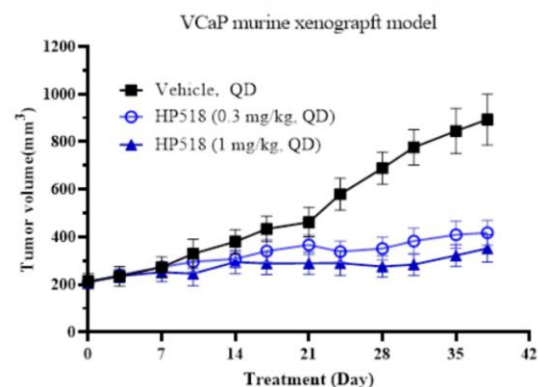
3.5.3 HP518：国内首个进入临床治疗耐药前列腺癌的口服PROTAC分子

- ❑ HP518对野生型AR及对恩扎卢胺耐药的变异AR有很高的降解活性 ($DC_{50} < 1 \text{ nM}$)。在细胞中降解AR的活性高， DC_{50} 达到pmol级。
- ❑ HP518在前列腺癌动物模型研究中显示出良好的抗肿瘤活性。HP518具有良好的口服生物利用度，小鼠模型中，0.3 mg/kg 每天灌胃一次即观察到明显的抗肿瘤效果。
- ❑ HP518既能降解野生型AR又能降解突变的AR，有望解决前列腺癌患者的耐药性问题。mCRPC患者接受化疗、AR抑制剂治疗后，通常由于AR突变产生耐药性。在前列腺癌的治疗中由于AR突变会产生耐药性，目前尚无治疗前列腺癌耐药性的药物。由于PROTAC的药物作用机制为通过AR降解完全消除AR功能，因此HP518具有成为前列腺癌早期疗法Best-in-class药物的潜力。

HP518对AR的降解通过ELISA活性曲线



HP518小鼠模型抗肿瘤效果



3 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

3.5.3 HP518：国内首个进入临床治疗耐药前列腺癌的口服PROTAC分子

- HP518既能降解野生型AR又能降解突变的AR，有望解决前列腺癌患者的耐药性问题。mCRPC患者接受化疗、AR抑制剂治疗后，通常由于AR突变产生耐药性。在前列腺癌的治疗中由于AR突变会产生耐药性，目前尚无治疗前列腺癌耐药性的药物。由于PROTAC的药物作用机制为通过AR降解完全消除AR功能，因此HP518具有成为前列腺癌早期疗法Best-in-class药物的潜力。
- HP518的体外生物活性、药效与Arvinas的ARV-110相当，且无ARV-110的与他汀类药物相互作用的问题，HP518有更好的安全性、更广的患者人群和适用范围。

ARV-110与HP518对比		
	ARV-110	HP518
AR降解DC50	~ 1 nM	< 1 nM
VCaP细胞IC50	< 50 nM	< 50 nM
对AR的选择性	高	高
动物模型给药方式	口服，1次/天	口服，1次/天
BCRP抑制剂	是	否
药物-药物相互作用（和他汀类药物）	有	预计无
国内研发阶段国内	/	/
国外研发阶段	I/II期	I期

目 录

◆ 前列腺癌患者数量众多，高比例转移性前列腺癌使得死亡率较高

◆ 治疗策略围绕雄激素信号传导轴，ADT和AR抑制剂是核心疗法

◆ 雄激素受体(AR)是前列腺癌中的“金”靶点

◆ **PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC**

4.1 PARP抑制剂为同源重组修复基因（HRR）突变的耐药mCRPC患者提供了新疗法

4.2 前列腺癌适应症全球仅奥拉帕利和芦卡帕利获批上市，未来竞争激烈

4.3 PARP抑制剂用于mCRPC的三期临床试验数据对比

4.4 PARP抑制剂国内市场规模已超10亿元，奥拉帕利和尼拉帕利占据97%市场份额

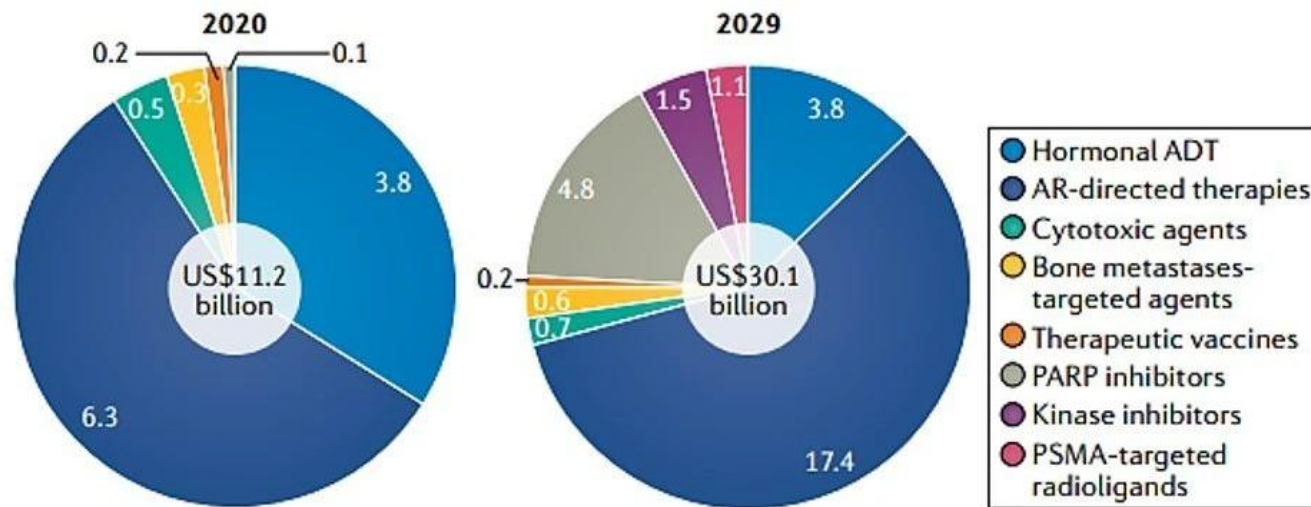
◆ 风险提示

4 PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

4.1 PARP抑制剂为同源重组修复基因（HRR）突变的耐药mCRPC患者提供了新疗法

- 发表于Nature Reviews Drug Discovery的文章预估2029年PARP抑制剂将成为第二大销量领先的药物类别。该研究预计2029年，AR靶向疗法仍将是主要的药物类别，占据前列腺癌总市场的58%（174亿美元）。而PARP抑制剂预计将成为第二大销量领先的药物类别，占主要市场总销量的16%。

预估2029年PARP抑制剂将成为第二大销量领先的药物类别

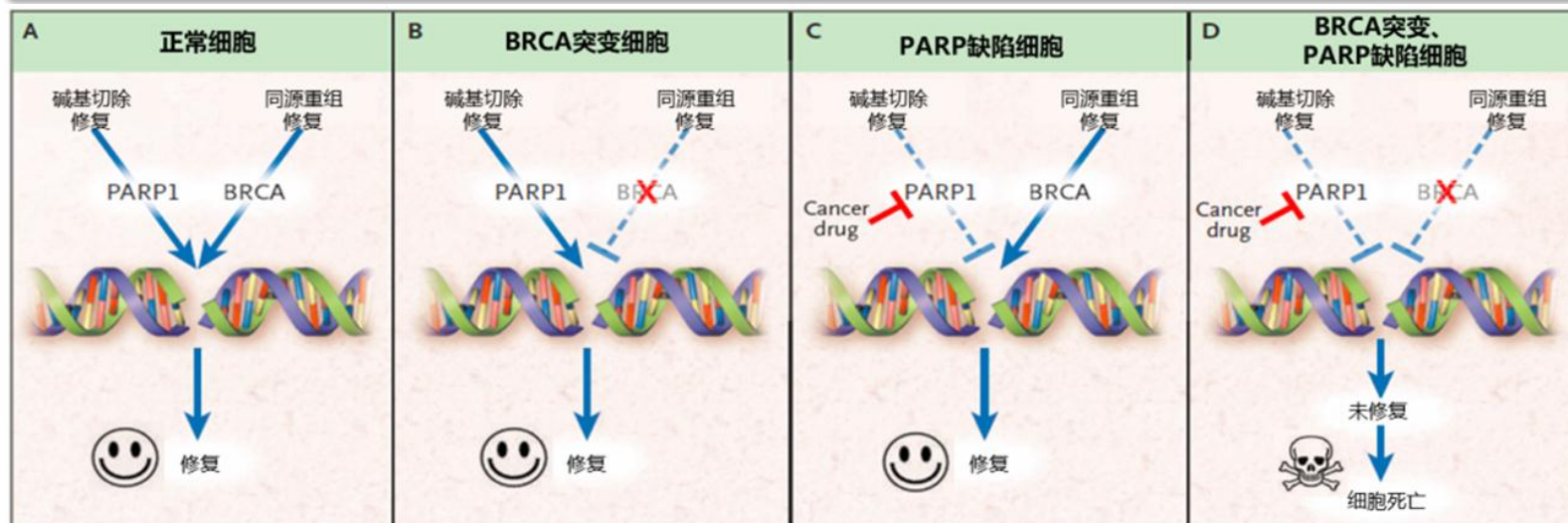


4 PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

4.1 PARP抑制剂为同源重组修复基因（HRR）突变的耐药mCRPC患者提供了新疗法

- **PARP抑制剂为同源重组修复基因（HRR）突变的雄激素治疗耐药的mCRPC患者提供了新疗法。** 根据CSCO指南，高达23%的mCRPC患者携带同源重组修复基因（HRR）的体细胞突变或胚系突变，常发生BRCA1、BRCA2、ATM、CHEK2和CDK12的突变。针对这一类基因突变的前列腺癌，PARP抑制剂可以发挥作用，且PARP抑制剂与抗雄激素治疗药物之间不存在交叉耐药。
- **PARP是一种DNA修复酶，参与DNA的单链修复过程。** 正常细胞中存在着复杂的DNA修复系统，其中包括修复DNA单链断裂的PARP（多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶）和修复DNA双链断裂的BRCA1、BRCA2和PALB2等蛋白所在的DNA同源重组修复(HRR)通路。当BRCA1/2基因突变而引起同源重组缺陷（HRD）时，PARP能代偿BRCA蛋白的修复作用，当两种DNA损伤修复途径均出现障碍，则促进细胞的凋亡。

PARP抑制剂诱导的细胞合成致死机制

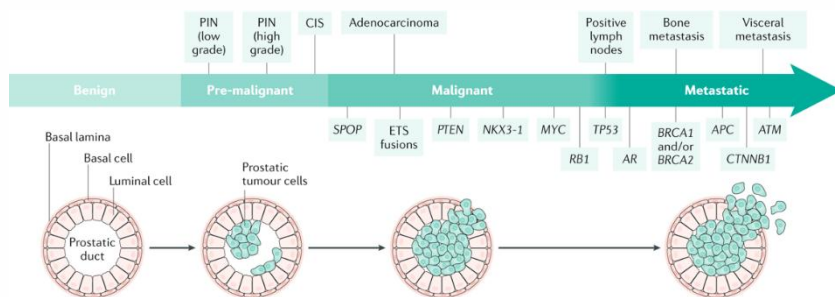


4 PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

4.1 PARP抑制剂为同源重组修复基因 (HRR) 突变的耐药mCRPC患者提供了新疗法

- mCRPC患者约32%存在肿瘤HRRm，其中BRCA2突变的发生率最高，约5%-9.1%。根据Journal of Urology的综述研究，mCRPC患者约32%存在肿瘤HRRm，其中BRCA2的患病率最高(5.0%-9.1%)，其次是ATM(4.0%-6.0%)和CDK12(5.0%)。III期PROfound试验(4,425例患者)的结果与文献基本一致。

前列腺癌不同阶段的常见基因突变



mCRPC患者的HRRm患病率

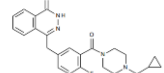
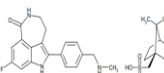
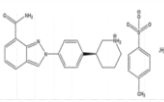
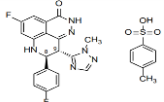
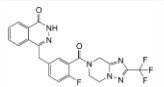
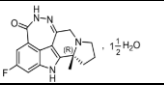
	mCRPC肿瘤细胞HRR突变比例 (%)
HRR	32
BRCA2	5.0 - 9.1
ATM	4.0 - 6.0
BRCA/ATM	5.1
CDK12	5
CHEK2	4.5
FANCL	4.5
BRCA1	0.7 - 4.0
PALB2	1
RAD51B	0.7
RAD51C	0.7 - 1.9

4 PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

4.2 前列腺癌适应症全球仅奥拉帕利和芦卡帕利获批上市，未来竞争激烈

- 目前全球范围内已经获批6款PARP抑制剂，国内获批了4款PARP抑制剂：奥拉帕利、尼拉帕利、帕米帕利、氟唑帕利。其中前列腺癌适应症全球仅奥拉帕利和芦卡帕利获批上市，国内仅奥拉帕利获批。
- 他拉唑帕利和尼拉帕利+阿比特龙的前列腺癌适应症上市申请于2023年已获FDA和NMPA受理，尼拉帕利、氟唑帕利的三期临床也在进行中，未来PARP抑制剂的竞争将更加激烈。

全球已上市的PARP抑制剂梳理

通用名	商品名	原研公司	结构	药品中美上市时间	进入医保时间	适应症	前列腺癌适应症上市时间		前列腺癌适应症进入医保时间	单药/联用	专利过期时间
							美国	中国			
奥拉帕利 Olaparib	利普卓 LYNPARZA	阿斯利康、默克		2014/12/18 (EU) 2017/08/17 (US) 2018/8/23 (CN)	2019年	转移性去势抵抗性前列腺癌 (HRR基因异常-2L)	2020/5/19	/	/	单药	2024/7/23
						转移性去势抵抗性前列腺癌 (BRCA突变-1L)	2023/5/31	/	/	联用阿比特龙和泼尼松或泼尼松龙	
						转移性去势抵抗性前列腺癌 (BRCA突变-2L)	/	2021/6/16	2022年	单药	
芦卡帕利 rucaparib	RUBRACA	Clovis Oncology; Agouron (Pfizer)		2016/12/19 (US)	/	转移性去势抵抗性前列腺癌 (BRCA突变-2L)	2020/5/15	/	/	单药	2024/3/19
						转移性去势抵抗性前列腺癌 (1L)	III期临床	/	/	联用恩扎卢胺	
尼拉帕利 Niraparib	则乐 Zejula	Johnson & Johnson; Merck; TESARO (GSK); 合全药业; 再鼎医药; Takeda		2017/03/27 (US) 2019/12/27 (CN)	/	转移性去势抵抗性前列腺癌 (HRR基因异常-1L)	III期临床	III期临床	/	联用阿比特龙和泼尼松	2027/4/2
						转移性激素敏感性前列腺癌 (HRR基因异常)	III期临床	III期临床	/	联用阿比特龙和泼尼松	
他拉唑帕利 talazoparib	TALZENNA	Medivation (辉瑞)		2018/10/16 (US)	/	转移性去势抵抗性前列腺癌	NDA 2023/2/17	NDA 2023/4/1	/	联用恩扎卢胺	2029/7/27
					/	转移性激素敏感性前列腺癌 (HRR基因异常)	III期临床	III期临床	/		
氟唑帕利 fluzoparib	艾瑞颐	恒瑞医药; 豪森药业		2020/12/14 (CN)	2021年	转移性去势抵抗性前列腺癌 (1L)	III期临床	III期临床	/	联用阿比特龙和泼尼松	2031/7/26
帕米帕利 pamiparib	百汇泽	百济神州		2021/4/30 (CN)	2021年	转移性去势抵抗性前列腺癌 (HRD基因异常)	/	II期临床	/	单药	2031/12/31
尼拉帕利+醋酸阿比特龙	Akeega	强生	/	2023/4/21 (EU)	/	转移性去势抵抗性前列腺癌 (BRCA突变-1L)	NDA 2023/2/28	NDA 2023/4/18	/	联用泼尼松	/

www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，西南证券

更多免费行业报告

并购家

www.ipoiipo.cn

4 PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

4.2 前列腺癌适应症全球仅奥拉帕利和芦卡帕利获批上市，未来竞争激烈

- PARP抑制剂前列腺癌适应症全球处于临床阶段的产品共15款，2款处于NDA阶段（包括复方），2款处于III期临床阶段，6款处于II期临床阶段，2款处于I/II期临床阶段，3款处于I期临床阶段。其中在中国处于临床阶段的PARP抑制剂共10款，2款处于NDA阶段，3款处于III期临床阶段，3款处于II期临床阶段，2款处于I期临床阶段。

PARP抑制剂在研项目（已获批上市的PARP抑制剂见上一页）

药物名称	适应症	最高研发阶段（全球）	最高研发阶段（中国）	研发机构	作用机制
senaparib	去势抵抗前列腺癌	II期临床	无申报	英派药业;君实生物	PARP抑制剂
	前列腺癌	无申报	I期临床	英派药业;君实生物	PARP抑制剂
SC10914	去势抵抗前列腺癌	II期临床	II期临床	迪诺医药	PARP抑制剂
WXFL10040340	去势抵抗前列腺癌	II期临床	II期临床	人福医药;药明康德	PARP抑制剂
美呋哌瑞	去势抵抗前列腺癌	II期临床	II期临床	上海药物研究所;辰欣药业;甬康药业	PARP抑制剂
saruparib	去势抵抗前列腺癌	II期临床	无申报	AstraZeneca	PARP1抑制剂
	激素敏感性前列腺癌	I/II期临床	无申报	AstraZeneca	PARP1抑制剂
TQB3823	去势抵抗前列腺癌	I/II期临床	申报临床	正大天晴	PARP抑制剂
etidalgide	去势抵抗前列腺癌	I/II期临床	无申报	DNA Therapeutics	DNA-PK诱饵寡核苷酸;PARP诱饵寡核苷酸
HTMC0435	前列腺癌	I期临床	I期临床	汇伦生物	PARP抑制剂
NMS-P293	去势抵抗前列腺癌	I期临床	无申报	Nerviano Medical Sciences	PARP1抑制剂
RP12146	前列腺癌	I期临床	无申报	Rhizen Pharmaceuticals;Incozen Therapeutics	PARP1抑制剂;PARP2抑制剂

4 PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

4.3 PARP抑制剂用于mCRPC的三期临床试验数据对比

- 2020年，两个PARP抑制剂首先被FDA批准用于AR拮抗剂经治后的mCRPC，分别是奥拉帕利和卢卡帕尼，前者用于治疗携带同源重组修复（HRR）基因改变的患者，约占32%的mCRPC人群，后者用于紫杉类方案化疗后进展并携带DDR基因缺陷（BRCA1/2）的患者，mCRPC人群中携带BRAC2突变的约占5%–9.1%，携带BRAC1突变的约占0.7%–4%。
- 除了奥拉帕利和卢卡帕尼之外，辉瑞还在TALAPRO-2试验中将其PARP抑制剂他拉唑帕利与恩扎鲁胺联合用于转移性去势抵抗性前列腺癌。他拉唑帕利联合恩扎鲁胺的用药方案也在全人群中展现了不错的效果，但HRR基因突变人群中的效果更好。

PARP抑制剂用于mCRPC的三期临床试验数据

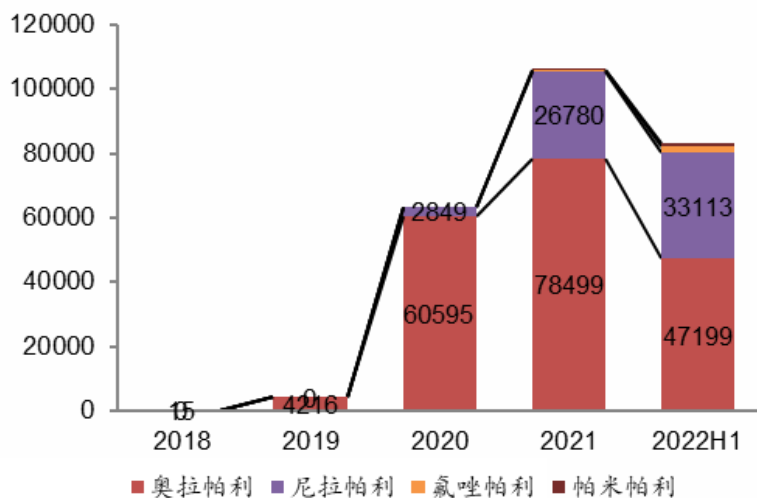
通用名	临床试验	试验组	对照组	突变类型	mrPFS	HR	中位OS	HR	入组人数	用量	国内价格 (元/片)	月均费用 (元)	年费用 (元)
奥拉帕利 Olaparib	PROpel (1L)	奥拉帕利+阿比特龙	安慰剂+阿比特龙	全人群	24.8 vs 16.6	0.66	NR vs NR	0.86	796	每日2次 每次300mg	101.8	12214.8	146577.6
	PROfound (2L)	奥拉帕利	恩杂鲁胺或阿比特龙	队列A（至少携带BRCA1、BRCA2或ATM一种改变）	7.4 vs 3.6	0.34	19.1 vs 14.7	0.69	245				
				队列B（至少携带其他12种预先指定基因突变中的一种）	5.8 vs 3.5	0.49	14.1 vs 11.5	/	142				
芦卡帕利 rucaparib	TRITON3 (2L)	芦卡帕利	DTX、ABI/ENZ	BRAC突变群体	11.2 vs 6.4	0.50	24.3 vs 20.8	0.81	302	每日2次 每次600mg	/	/	/
				BRCA突变和ATM突变	10.2 vs 6.4	0.61	20.9 vs 19.1	0.94	405				
他拉唑帕利 talazoparib	TALAPRO-2 (1L)	他拉唑帕利+恩扎鲁胺	安慰剂+恩扎鲁胺	全人群	NR vs 21.9	0.63	/	/	1106	每日2次 每次0.5mg (ENZ 160mg/day)	/	/	/
				HRR突变	27.9 vs 16.4	0.46	/	/	169				
				HRR不突变	NR vs 22.5	0.70	/	/	636				

4 PARP抑制剂精准治疗同源重组修复基因突变(HRRm)的mCRPC

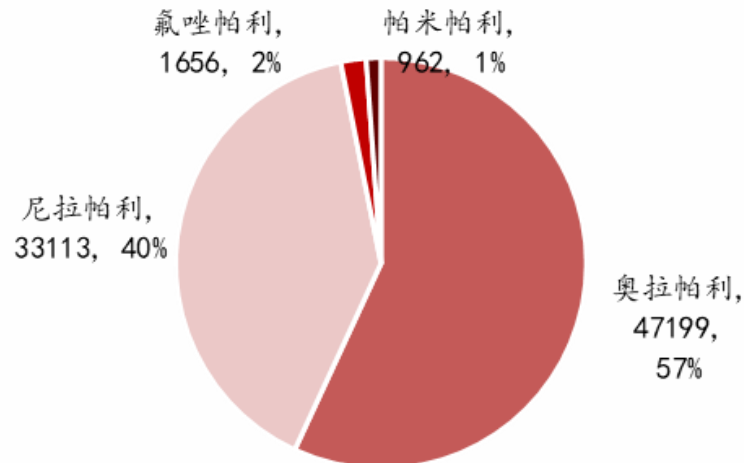
4.4 PARP抑制剂国内市场规模已超10亿元，奥拉帕利和尼拉帕利占据97%市场份额

- 根据药智网医院销售数据，中国2021年PARP抑制剂医院销售额约为10.6亿元，2022年上半年约为8.3亿元，同比高速增长。根据2022H1数据，奥拉帕利销售额最高，约为4.7亿元，市场份额约为57%，其次为尼拉帕利，销售额约为3.3亿元，市场份额约为40%，两款国产药物市场份额尚小。

2018-2022H1中国PARP抑制剂医院销售数据（万元）



2022H1中国PARP抑制剂医院销售份额（万元）



5 风险提示

- 行业竞争加剧风险；
- 产品研发不及预期风险；
- 产品降价风险；
- 其他医药行业政策风险等。

西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6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。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司 评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

行业 评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

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。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，本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。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行任何删改，否则追究法律责任的权利。



西南证券研究发展中心

西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	手机	邮箱	姓名	职务	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理/销售总监	18621310081	jsf@swsc.com.cn	汪艺	销售经理	13127920536	wyyf@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	clw@swsc.com.cn	张玉梅	销售经理	18957157330	zymyf@swsc.com.cn
	谭世泽	销售经理	13122900886	tsz@swsc.com.cn	陈阳阳	销售经理	17863111858	cyyf@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	xsy@swsc.com.cn	李煜	销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
	刘中一	销售经理	19821158911	lzhongy@swsc.com.cn	卞黎旻	销售经理	13262983309	bly@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	cyrif@swsc.com.cn	龙思宇	销售经理	18062608256	lsyu@swsc.com.cn
北京	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	徐铭婉	销售经理	15204539291	xumw@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	胡青璇	销售经理	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	杨薇	高级销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	王宇飞	销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn	路漫天	销售经理	18610741553	lmtf@swsc.com.cn
	姚航	销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	巢语欢	销售经理	13667084989	cyn@swsc.com.cn
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn	张文锋	销售经理	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	yyx@swsc.com.cn	陈紫琳	销售经理	13266723634	chzlyf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	gongzh@swsc.com.cn	陈韵然	销售经理	18208801355	cyrif@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn				