



从ASCO会议梳理全球药物研发进展 --前列腺癌

西南证券研究发展中心
2020年6月

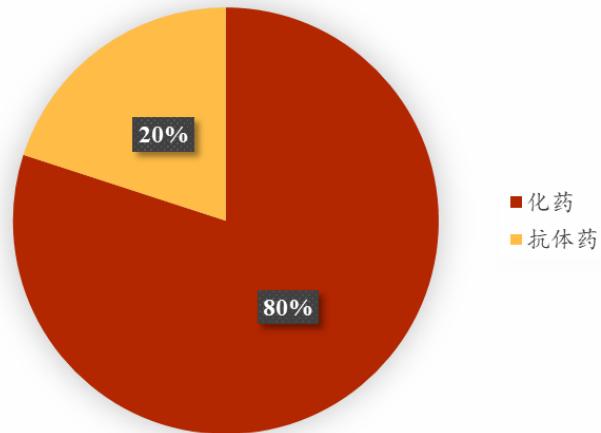
分析师：杜向阳
执业证号：1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxy@swsc.com.cn

ASCO前列腺癌研发总结

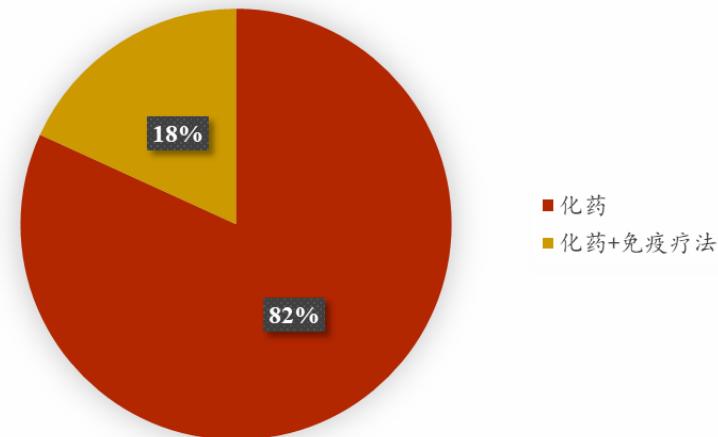
- 前列腺癌药物以小分子化药为主，其中已上市药物以雄激素受体为主要靶点，在研药物以PARP、AKT、S1P、A2AR等为靶点。抗体药物一般作为二线治疗与化药联用，PD-1/PD-L1为主要靶点。
- 一线治疗药物中，NCCN首推阿比特龙和恩杂鲁胺。已上市药物中，强生的阿帕他胺与雄激素剥夺治疗联用获得总生存期中位数73.9月，或将成为新一线治疗药物。在研药物中，阿斯利康的Capivasertib以AKT为靶点，与多西他赛和泼尼松的联用极大增长了总生存期，处于二期临床阶段。
- 二线治疗药物中，NCCN首推奥拉帕尼、帕博利珠单抗作为阿比特龙/恩杂鲁胺后的治疗用药，阿比特龙、卡巴他赛、恩杂鲁胺、奥拉帕尼、帕博利珠单抗作为多西他赛后的治疗用药。帕博利珠单抗与奥拉帕尼联用在多西他塞治疗后继续显示活性和安全性。辉瑞的TALA以PARP为靶点，对特定基因型患者具有极好疗效，处于二期临床阶段。
- 投资建议：建议重点关注恒瑞医药（阿比特龙）、开拓药业（普克鲁胺）和中国生物制药（阿比特龙）；恒瑞医药和中国生物制药的仿制药阿比特龙已于19年7月在国内上市，开拓药业今年预计提交普克鲁胺（优于恩杂鲁胺）的国内新药上市申请。
- 风险提示：临床研究进展未达预期。

前列腺癌治疗药物研发分布

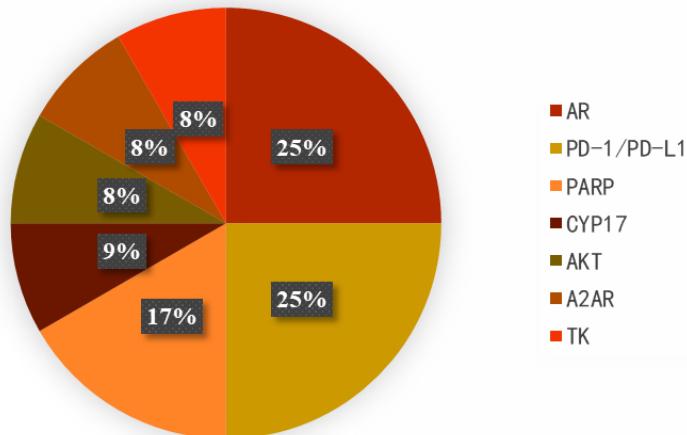
前列腺癌治疗的药物研发以化药为主



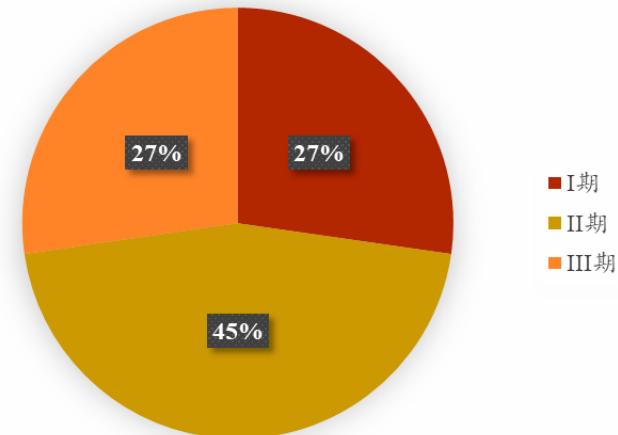
前列腺癌的治疗方式以化药为主



前列腺癌治疗主要靶点：AR（雄激素受体）



临床II期的前列腺癌药物研究较多



前列腺癌一线治疗多采用药物联合雄激素剥夺治疗，二线治疗多采用抗体药物与化药联用

临床阶段	临床研究编号	ASCO编号	试验组药物	对照组药物	治疗阶段	研发公司	结论
I	II	III	IV				
III期对照研究 (OS结果)	NCT01946204	5516	阿帕他胺+雄激素剥夺治疗	安慰剂+雄激素剥夺治疗	一线治疗	强生	与安慰剂组相比，阿帕他胺+雄激素剥夺治疗显著提升了非转移性去势抵抗性前列腺癌患者的总生存期。阿帕他胺的益处是显而易见的，且安全性和之前一致。
III期对照研究 (OS结果)	NCT02200614	5514	DARO+雄激素剥夺治疗	安慰剂	一线治疗	拜耳	DARO对非转移性前列腺癌患者具有显著的总生存期益处。与安慰剂组相比，DARO延迟了癌症相关症状的发作。随着随访时间的延长，安全性和耐受性均较好。
III期对照研究 (OS结果)	NCT02003924	5515	恩杂鲁胺+雄激素剥夺治疗	安慰剂	一线治疗	辉瑞	与安慰剂组相比，恩杂鲁胺在统计学上显著降低了27%的死亡风险，这表明在可检测到的转移开始之前，恩杂鲁胺+雄激素剥夺治疗改善了总生存期。此研究支持继续使用恩杂鲁胺+雄激素剥夺治疗作为非转移性去势抵抗性前列腺癌患者的治疗标准。
II期对照研究	ISRCTN69139368	5520	Capivasertib	安慰剂	一线治疗	阿斯利康	对转移性去势抵抗性前列腺癌患者来说，在多西他赛和泼尼松化疗中加入Capivasertib并不会延长无进展生存。总生存期有明显增加。
II期单臂研究	NCT03148795	5566	TALA	-	二线治疗	辉瑞	TALA单药治疗在多西他赛预处理的BRCA1/2基因变化型的转移性去势抵抗性前列腺癌患者中具有抗肿瘤活性，并且耐受良好。
II期对照研究	NCT02903368	5503	乙酸阿比特龙酯+泼尼松+阿帕他胺+亮丙瑞林	乙酸阿比特龙酯+泼尼松+亮丙瑞林	二线治疗	阿帕他胺：强生	使用阿帕他胺后21%的局部高危前列腺癌患者出现良好的病理反应。
II期对照研究	NCT03279250	5504	阿帕他胺+亮丙瑞林+阿比特龙	阿帕他胺+亮丙瑞林	二线治疗	阿帕他胺：强生	新辅助疗法阿帕他胺是可耐受的，可导致部分局部高危前列腺癌患者肿瘤消退。
II期对照研究	NCT02867020	5505	醋酸阿比特龙+泼尼松+雄激素剥夺治疗	阿帕他胺/醋酸阿比特龙+泼尼松+阿帕他胺	一线治疗	强生	对未阉割的晚期前列腺癌患者，单独使用阿帕他胺的治疗方案毒性更小。醋酸阿比特龙+泼尼松+阿帕他胺和阿帕他胺有望成为治疗方案。
I期对照研究	NCT02740985	5518	AZD4635+德瓦鲁单抗	AZD4635	二线治疗	阿斯利康	对晚期实体恶性肿瘤前列腺癌患者单独使用AZD4635或联合使用德瓦鲁单抗均可耐受，且与临床获益相关联。
I期单臂研究	NCT03307629	5533	NOX66	-	二线治疗	Noxopharm	NOX66联合低剂量放疗是安全的且耐受性良好，对晚期转移性去势抵抗性前列腺癌患者可能具有持久疗效。
I期单臂研究	NCT03170960	5564	卡波替尼+阿妥珠单抗	-	二线治疗	卡波替尼： Exelixis 阿妥珠单抗： Genentech	对转移性去势抵抗性前列腺癌患者来说，卡波替尼和阿妥珠单抗的组合具有可耐受的安全性，并显示具有临床意义的活动和持久的反应。

临床阶段	临床研究编号	ASCO编号	试验组	对照组	研发公司	研究可比关键数据					
						OS 试验 vs 对照	PFS 试验 vs 对照	OS HR	ORR 试验 vs 对照	3级以上不良反应率	
一线治疗药物研发	III期 对照研究 (OS结果)	NCT02200614	5514	DARO+雄激素剥夺治疗	安慰剂	拜耳	-	-	-	-	
	III期 对照研究 (OS结果)	NCT02003924	5515	恩杂鲁胺+雄激素剥夺治疗	安慰剂	辉瑞	67.0m vs 56.3m	-	-	48% vs 27%	
	III期 对照研究 (OS结果)	NCT01946204	5516	阿帕他胺+雄激素剥夺治疗	安慰剂+雄激素剥夺治疗	强生	73.9m vs 59.9m	-	0.784 P=0.0161b	-	
	II期 对照研究	ISRCTN69139368	5520	Capivasertib	安慰剂	阿斯利康	31.2m vs 20.3m	7.0m vs 6.7m	-	-	
	II期 对照研究	NCT02867020	5505	醋酸阿比特龙+泼尼松+雄激素剥夺治疗	阿帕他胺/醋酸阿比特龙+泼尼松+阿帕他胺	强生	-	-	-	-	
二线治疗药物研发	临床阶段	临床研究编号	ASCO编号	试验组	对照组	研发公司	研究可比关键数据				
	II期 单臂研究	NCT03148795	5566	TALA	-	辉瑞	-	-	-	BRCA1/2: 43.9%	-
	II期 对照研究	NCT02903368	5503	乙酸阿比特龙酯+泼尼松+阿帕他胺+亮丙瑞林	乙酸阿比特龙酯+泼尼松+亮丙瑞林	阿帕他胺:强生	-	-	-	5% 高血压	-
	II期 对照研究	NCT03279250	5504	阿帕他胺+亮丙瑞林+阿比特龙	阿帕他胺+亮丙瑞林	阿帕他胺:强生	-	-	-	-	-
	I期 对照研究	NCT02740985	5518	AZD4635+德瓦鲁单抗	AZD4635	阿斯利康	-	-	-	-	-
	I期 单臂研究	NCT03307629	5533	NOX66	-	Noxopharm	-	-	-	与药物无关	-
	I期 单臂研究	NCT03170960	5564	卡波替尼+阿妥珠单抗	-	Exelixis Genentech	-	-	-	-	-

前列腺癌已上市药物靶点以雄激素受体为主，在研药物靶点以PARP等为主

化学小分子药物

药物名称	研发公司	药物靶点	药物研究阶段	备注
恩杂鲁胺	辉瑞	雄激素受体	中美已上市	前列腺癌一线治疗药物 (NCCN)
阿帕他胺	强生	雄激素受体	中美已上市	与雄激素剥夺治疗联用获得目前最长生存期中位数73.9月，或将成为新一线治疗用药
DARO	拜耳	雄激素受体	美国已上市	OS数据未达到
阿比特龙	强生 正大天晴 恒瑞医药	CYP17	中美已上市	前列腺癌一线治疗药物 (NCCN)
奥拉帕尼	阿斯利康、默沙东	PARP	中美已上市	前列腺癌二线治疗药物 (NCCN)
TALA	辉瑞	PARP	II期	对特定基因型患者具有极好疗效
Capivasertib	阿斯利康	AKT	II期	-
卡波替尼	Exelixis	络氨酸激酶	1b期	-
AZD4635	阿斯利康	A2AR	I期	-
NOX66	Noxopharm	S1P	I期	搭配低剂量放疗确认安全性

抗体大分子药物

药物名称	研发公司	药物靶点	药物研究阶段	备注
帕博利珠单抗	默沙东	PD-1	III期	前列腺癌二线治疗药物 (NCCN)
阿妥珠单抗	Genentech	PD-1	1b期	-
德瓦鲁单抗	阿斯利康	PD-L1	I期	-

前列腺癌药物的荟萃/析因分析研究

荟萃/析因分析研究重要结论：

- 在转移性去势敏感性前列腺癌患者一线治疗中，阿比特龙与阿帕他胺、多西他赛、恩杂鲁胺相比，带来了最大的总生存期收益。阿帕他胺与阿比特龙相比提供了类似的总生存期收益，有望成为新一线治疗用药。
- 在转移性去势抵抗性前列腺癌患者二线治疗中，卡巴他赛比阿比特龙/恩杂鲁胺提供了更多的总生存期收益。

研究方式	ASCO 编号	试验组药物	对照组药物	研发公司	结论
荟萃分析	5532	阿比特龙	阿帕他胺/多西他赛 /恩杂鲁胺	阿比特龙：强生、恒瑞 医药 阿帕他胺：强生 多西他赛：赛诺菲、恒 瑞医药、中国生物制药 恩杂鲁胺：辉瑞	对转移性去势敏感性前列腺癌患者来说，阿比特龙在轻微增加了严重副作用的风险的同时带来了最大的总生存期收益。阿帕他胺与阿比特龙相比提供了类似的总生存期收益。
析因分析	5569	卡巴他赛	阿比特龙/恩杂鲁胺	卡巴他赛：赛诺菲 阿比特龙：强生、恒瑞 医药 恩杂鲁胺：辉瑞	在不同的时间点，对转移性去势抵抗性前列腺癌患者，卡巴他赛相较阿比特龙/恩杂鲁胺都能够提升更多的总生存期。

ASCO前列腺癌研究摘要目录1 (按编号排序)

ASCO 试验编号	实验组药物 /检测方法	对照组药物 /检测方法	研发公司	结论
5503	乙酸阿比特龙酯+泼尼松+阿帕他胺+亮丙瑞林	乙酸阿比特龙酯+泼尼松+亮丙瑞林	阿帕他胺: 强生	使用阿帕他胺后21%的局部高危前列腺癌患者出现良好的病理反应。
5504	阿帕他胺+亮丙瑞林+阿比特龙	阿帕他胺+亮丙瑞林	阿比特龙: 强生、恒瑞医药 阿帕他胺: 强生	新辅助疗法阿帕他胺是可耐受的，可导致部分局部高危前列腺癌患者肿瘤消退。
5505	醋酸阿比特龙+泼尼松+雄激素剥夺治疗	阿帕他胺/醋酸阿比特龙+泼尼松+阿阿帕他胺	强生	对未阉割的晚期前列腺癌患者，单独使用阿帕他胺的治疗方案毒性更小。醋酸阿比特龙+泼尼松+阿帕他胺和阿帕他胺有望成为治疗方案。
5514	DARO+雄激素剥夺治疗	安慰剂	拜耳	DARO对非转移性前列腺癌患者具有显著的总生存期益处。与安慰剂组相比，DARO延迟了癌症相关症状的发作。随着随访时间的延长，安全性和耐受性均较好。
5515	恩杂鲁胺+雄激素剥夺治疗	安慰剂	辉瑞	与安慰剂组相比，恩杂鲁胺在统计学上显著降低了27%的死亡风险，这表明在可检测到的转移开始之前，恩杂鲁胺+雄激素剥夺治疗改善了总生存期。此研究支持继续使用恩杂鲁胺+雄激素剥夺治疗作为非转移性去势抵抗性前列腺癌患者的治疗标准。
5516	阿帕他胺+雄激素剥夺治疗	安慰剂+雄激素剥夺治疗	强生	与安慰剂组相比，阿帕他胺+雄激素剥夺治疗显著提升了非转移性去势抵抗性前列腺癌患者的总生存期。阿帕他胺的益处是显而易见的，且安全性和之前一致。
5517	双极雄激素治疗(BAT)	恩杂鲁胺	环戊丙酸睾酮: 辉瑞、仙琚制药 恩杂鲁胺: 辉瑞	此研究证实了用BAT治疗对转移性去势抵抗性前列腺癌患者是安全的，有效的，并可以恢复对抗雄激素的敏感性。
5518	AZD4635+德瓦鲁单抗	AZD4635	阿斯利康	对晚期实体恶性肿瘤前列腺癌患者单独使用AZD4635或联合使用德瓦鲁单抗均可耐受，且与临床获益相关联。

ASCO前列腺癌研究摘要目录2（按编号排序）

ASCO 试验编号	试验组药物 /检测方法	对照组药物 /检测方法	研发公司	结论
5520	Capivasertib	安慰剂	阿斯利康	对转移性去势抵抗性前列腺癌患者来说，在多西他赛和泼尼松化疗中加入Capivasertib并不会延长无进展生存。总生存期有明显增加。
5532	阿比特龙	阿帕他胺/多西他赛/恩杂鲁胺	阿比特龙：强生、恒瑞医药 阿帕他胺：强生 多西他赛：赛诺菲、恒瑞医药、中国生物制药 恩杂鲁胺：辉瑞	对转移性去势敏感性前列腺癌患者来说，阿比特龙在轻微增加了严重副作用的风险的同时带来了最大的总生存期收益。阿帕他胺与阿比特龙相比提供了类似的总生存期获益。
5533	NOX66	-	Noxopharm	NOX66联合低剂量放疗是安全的且耐受性良好，对晚期转移性去势抵抗性前列腺癌患者可能具有持久疗效。
5542	Ra-223	-	拜耳	具有不同作用机制的多种治疗模式的排序可能有助于改善总生存期。紫杉烷类药物具有可接受的血液安全性和耐受性。
5544	帕博利珠单抗 +奥拉帕尼	-	派姆单抗：默沙东 奥拉帕尼：阿斯利康、默沙东	派姆单抗+奥拉帕尼在多西他塞尔预处理的转移性去势抵抗性前列腺癌患者中继续显示活性和安全性。
5564	卡波替尼+阿妥珠单抗	-	卡波替尼：Exelixis 阿妥珠单抗：Genentech	对转移性去势抵抗性前列腺癌患者来说，卡波替尼和阿妥珠单抗的组合具有可耐受的安全性，并显示具有临床意义的活动和持久的反应。
5566	TALA	-	辉瑞	TALA单药治疗在多西他赛预处理的BRCA1/2基因变化型的转移性去势抵抗性前列腺癌患者中具有抗肿瘤活性，并且耐受良好。
5569	卡巴他赛	阿比特龙/恩杂鲁胺	卡巴他赛：赛诺菲 阿比特龙：强生、恒瑞医药 恩杂鲁胺：辉瑞	在不同的时间点，对转移性去势抵抗性前列腺癌患者，卡巴他赛相较阿比特龙/恩杂鲁胺都能够提升更多的总生存期。

5503: II期对照试验; 局部高危前列腺癌(PC)患者进行根治性前列腺切除术(RP)前强雄激素剥夺治疗(ADT)的试验结果

用药方案	乙酸阿比特龙酯+泼尼松+阿帕他胺+亮丙瑞林 (实验组)	乙酸阿比特龙酯+泼尼松+亮丙瑞林 (对照组)
研制公司	阿帕他胺: 强生	-
药物靶点	雄激素受体	-
作用机制	阿帕他胺是一种口服雄激素抑制剂, 它通过与雄激素受体结合来阻断受体转位向细胞核的转移, 阻断受体作为媒介的DNA转录。	
实验方法	将进行过RP的患者1: 1随机分配至AA + 泼尼松+阿帕鲁胺+亮丙瑞林 (APAL) 或AA + 泼尼松+亮丙瑞林 (APL) 6个周期 (1个周期=28天)。	
患者数量	55	59
主要研究终点指标		
病理完全缓解(pCR)	13%	10%
微小残留病(MRD)	9%	10%
次要研究终点指标		
PSA最低点中位数(ng/ml)	<0.01	0.02
PSA到达最低点时间(月)	4.2	4.6
边缘组织含有癌细胞	7%	12%
不良反应(3)	高血压5%	

结论: 辅助激素治疗后21%的高危局部前列腺癌患者出现良好的病理反应(5毫米残留肿瘤)。治疗组之间的病理反应相似, 将继续跟进。实验第二部分将研究RP后12个月APAL对生化复发的影响。新辅助药物阿帕他胺+亮丙瑞林的3期临床试验正在进行中。

5505: II期随机试验; 醋酸阿比特龙和泼尼松(AAP)+雄激素剥夺治疗(ADT), 阿帕他胺(APA)和AAP+APA 三种治疗方案对未阉割的晚期前列腺癌患者的影响

用药方案	AAP+ADT	APA	AAP+APA
研制公司		强生	
药物靶点	CYP17	雄激素受体	CYP17、雄激素受体
作用机制	AAP: 抑制CYP17的活性阻止雄激素合成 APA: 通过与雄激素受体结合来阻断受体转位向细胞核的转移, 阻断受体作为媒介的DNA转录		
实验方法	将患者随机平均分为三组, 分别为AA 1000mg口服+ 泼尼松5mg口服每日两次+ADT, APA 240mg口服, AA 1000mg口服+ 泼尼松5mg口服每日两次+APA240mg口服。		
患者数量	42	43	43
主要研究终点指标			
25周PSA<=0.2ng/mL的患者比例	76%	59%	80%
次要研究终点指标			
25周PSA衰退>=80%的患者比例	100%	100%	100%
25周PSA衰退>=50%的患者比例	100%	95%	98%
影像学无进展生存(rPFS)	2%	2%	-
中毒	2%	5%	14%
治疗相关不良反应(>=3)	12%	9%	16%

结论: 在PSA反应方面, AAP + ADT和APA + AAP组表现出很高的有效性。在所有治疗组中, 放射病的控制和PSA在第25周>=80%的下降程度在所有治疗组中都是相似的。单独使用APA的治疗方案毒性更小。APA + AAP和APA有望成为治疗方案。在研究中未检测到新的安全信号。

5514: III期试验：使用DARO+雄激素剥夺治疗(ADT)治疗非转移性去势性前列腺癌(nmCRPC)的总生存期(OS)结果

用药方案	DARO+ADT	安慰剂
研制公司	拜耳	-
药物靶点	雄激素受体	-
作用机制	抑制受体功能和前列腺癌细胞的生长。	
实验方法	对非转移性去势性前列腺癌患者进行双臂研究，小组人数随机2:1。一组使用DARO 600mg每日两次，另一组使用安慰剂。	
患者数量	955	554
实验结果	与安慰剂组相比，DARO显著降低了31%的死亡风险，并延长了总生存周期。	

结论：DARO显示了对nmCRPC患者显著的总生存周期益处。与PBO相比，DARO延迟了癌症相关症状的发作以及随后的化疗。随着随访时间的延长，安全性和耐受性均较好。

5515: III期随机双盲试验; 使用恩杂鲁胺(ENZA)的非转移性去势抵抗性前列腺癌(nmCRPC)患者的最终总生存率(OS)

用药方案	ENZA+ADT	安慰剂
研制公司	辉瑞	-
药物靶点	雄激素受体	-
作用机制	恩杂鲁胺是第二代雄激素受体抑制剂，作用于雄激素受体信号通路。	
实验方法	将进行雄激素剥夺治疗的非转移性去势抵抗性前列腺癌患者随机分配2:1分成两组。一组使用ENZA 160mg，另一组使用安慰剂。	
患者数量	932	468
总生存周期中位数(OS)	67.0月 (95% CI 64.0-未达到)	56.3月 (95% CI 54.4-63.0)
不良反应(>=3)	48%	27%

结论：与安慰剂组相比，ENZA在统计学上显著降低了27%的死亡风险，这表明在可检测到的转移开始之前，ENZA+ADT改善了CRPC患者的OS。此研究支持继续使用ENZA + ADT作为nmCRPC患者的治疗标准。

5516: III期, 阿帕他胺与安慰剂在非转移性去势抵抗性前列腺癌(nmCRPC)患者中的比较

用药方案	APA+ADT	PBO+ADT
研制公司	强生	-
药物靶点	雄激素受体	-
作用机制	阿帕他胺是一种口服雄激素抑制剂, 它通过与雄激素受体结合来阻断受体转位向细胞核的转移, 阻断受体作为媒介的DNA转录。	
实验方法	在进行雄激素剥夺治疗(ADT)的同时, 将nmCRPC患者随机2:1分配至APA(240mg每日一次)组和PBO组。达到主要终点分析后, 将76名PBO患者转移到APA组。	
患者人数	806	401
研究终点		
总生存周期(OS)	73.9月	59.90月
风险比(HR)		0.784
p		0.0161b
患者交叉后的总生存周期(OS)	73.9月	52.8月
风险比(HR)		0.685
p		0.0002

结论: 与PBO+ADT相比, APA+ADT显著提升了总生存周期。APA的益处是显而易见的。APA的安全性和之前实验一致。

5517: II期试验; 双极雄激素治疗(BAT)与恩杂鲁胺(E)对去势耐药的转移性前列腺癌(mCRPC)患者的疗效比较

用药方案	(环戊丙酸睾酮+ADT)BAT疗法	恩杂鲁胺
研制公司	辉瑞、仙琚制药	辉瑞
药物靶点	-	雄激素受体
作用机制	高/低水平睾丸激素之间的快速循环。	恩杂鲁胺是第二代雄激素受体抑制剂，作用于雄激素受体信号通路。
实验方法	患者每28天肌肉注射一次环戊丙酸睾酮400mg(BAT)或每日口服恩杂鲁胺160mg。	
患者人数	94	101
主要研究终点		
无进展生存(PFS)	28.20月	19.6月
风险比(HR)	0.44	
p	0.02	
次要研究终点		
总生存周期(OS)	32.9月	29月
风险比(HR)	0.93	
p	0.74	

结论: 此研究证实了用BAT治疗是安全的, 有效的, 并可以恢复对抗雄激素的敏感性。

5518: I期非盲研究; AZD4635在晚期实体恶性肿瘤前列腺癌患者中的安全性、药动学和初步抗肿瘤活性的研究

用药方案	AZD4635+德瓦鲁单抗	AZD4635
研制公司	阿斯利康	
药物靶点	腺苷 A2A 受体	腺苷 A2A 受体+ PD-L1
作用机制	AZD4635是一种口服拮抗剂, 抑制腺苷2a受体(A2aR)信号, 提高免疫激活和抗肿瘤活性。	德瓦鲁单抗可以识别并附着在免疫系统T细胞的PD-1受体上, 它与癌细胞分泌PD-L1和PD-L2受体竞争性附着于T细胞的PD-1受体上, 从而阻止癌细胞通过免疫逃逸机制而关闭T细胞, 进而提高免疫系统消灭癌细胞的能力。
实验方法	患者单独使用AZD4635(75mg或100mg纳米混悬液[RP2D]每日一次口服)或以同样剂量和德瓦鲁单抗(1.5g每四周一次静脉注射)共同使用。	
患者人数	49	45

结论: 单独使用AZD4635或联合使用durva均可耐受, 且与临床获益相关联。二期临床正在进行中, 将继续探索该反应的预测因素。

5520: II期双盲临床试验; 卡维塞替布(C)联合多西他赛和泼尼松化疗(DP)治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者的研究

用药方案	Capivasertib+多西他赛+泼尼松治疗	安慰剂
研制公司	阿斯利康	-
药物靶点	AKT	-
作用机制	AKT通路的过度活化与内分泌耐药高度相关。	
实验方法	患者接受10个周期的DP(第一天静脉注射D 75mg/m ² , 第一天起连续26天每日两次口服P 5mg)后, 再随机分配1:1至口服C(320mg每日两次, 4天服用/3天停止服用, 从周期一开始, 第二天)或服用安慰剂。	
患者人数	75	75
主要研究终点指标		
无进展生存(PFS)	7.03月 (6.28-8.25)	6.7月 (5.52-7.36)
次要研究终点指标		
总生存周期(OS)	31.15月 (20.07-未达到)	20.27月 (17.51-24.18)

结论: 在DP中加入C并不会延长PFS。OS有明显增加。PFS和OS的结果跟PI3K/AKT/PTEN路径激活状态无关。

5532: 系统治疗转移性去势敏感性前列腺癌的比较疗效

用药方案	阿比特龙	阿帕他胺	多西他赛	恩杂鲁胺
研制公司	强生、恒瑞医药	强生	赛诺菲、恒瑞医药、中国生物制药	辉瑞
药物靶点	CYP17	雄激素受体	微/管蛋白	雄激素受体
作用机制	阿比特龙是一种雄激素合成抑制剂，通过抑制CYP17的活性阻止雄激素合成。阿帕他胺是一种口服雄激素抑制剂，它通过与雄激素受体结合来阻断受体转	向细胞核的转移，阻断受体作为媒介的DNA转录。	多西他赛可通过加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用，形成稳定的非功能性微管束，从而破坏肿瘤细胞的有丝分裂达到抗肿瘤的效果。	恩杂鲁胺是第二代雄激素受体抑制剂，作用于雄激素受体信号通路。
实验方法	搜索文献数据库、法规文件和试验注册表，以对经历雄激素剥夺治疗(ADT)的mCSPC患者使用的活性药物进行随机对照试验。			
患者人数	7236			
HR of OS vs ADT (95% CI)	0.62 (0.54-0.71)	0.67 (0.51-0.88)	0.80 (0.71-0.89)	0.81 (0.53-1.23)
HR of rPFS vs ADT (95% CI)	0.45 (0.40-0.51)	0.48 (0.39-0.59)	0.68 (0.61-0.75)	0.39 (0.30-0.51)

结论：阿比特龙在轻微增加了严重副作用的风险的同时带来了最大的OS收益。阿帕他胺与阿比特龙相比，在不增加严重不良反应风险的情况下，提供了类似的OS获益。虽然恩扎鲁胺在很大程度上延迟了rPFS，但需要更长的随访时间来检验其OS的益处。

5533: I期非盲研究; 新型S1P抑制剂NOX66与放疗对转移性去势抵抗性前列腺癌患者使用

用药方案	NOX66
研制公司	Noxopharm
药物靶点	S1P
作用机制	NOX66是小分子idronoxil的新配方。idronoxil的主要作用机制是与癌细胞上表达的跨膜酶ENOX2结合，导致S1P降低，神经酰胺水平升高，从而促进细胞凋亡。细胞内的其他效应包括抑制DNA修复机制。S1P是对肿瘤抵抗的促进剂，从而免疫细胞浸润，强调了NOX66对癌症免疫应答的潜在调节作用。
实验方法	实验分为两部分。第一部分是三种剂量的NOX66(4人400mg, 6人800mg, 15人1200mg, 每日使用共14天，结合放疗(20Gy))分五次给具有一个或多个症状的患者使用。第二部分是在1200mg剂量下增加实验人数，并与放疗一起使用。
患者人数	25
实验结果	大于等级3的治疗相关不良反应与NOX66无关。5个患者在六个月的时候PSA下降了61%-98%，并且再次维持了3个月。

结论: NOX66联合低剂量放疗是安全的且耐受性良好，有希望对晚期mCRPC患者具有持久疗效。目前正在审查辐射场以外的病变的反应。

5542: 转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者采用radium-223 (Ra-223)联合紫杉烷治疗的安全性和总生存期(OS)

用药方案	Ra-223
研制公司	拜耳
药物靶点	骨转移癌
作用机制	<p>α发射体的高线性能量转移导致临近细胞中双链DNA的高频断裂，导致对骨转移的抗肿瘤作用。</p>
实验方法	此实验承接之前的阶段分析有关OS和安全性。患者注射Ra-223之后接受紫杉烷治疗。
患者数量	182
自注射Ra-223起的总生存周期(OS)	24.3月 (95%CI:20.9–27.5)
注射Ra-223后接受紫杉烷治疗的总生存周期(OS)	11.8月 (95% CI: 10.6–14.1)

结论：Ra-223在紫杉烷治疗前被注射，大多数患者随后接受了多种抗癌治疗。以此看来，具有不同作用机制的多种治疗模式的排序可能有助于改善OS。在之前使用Ra-223治疗的患者的常规临床实践中，紫杉烷类药物具有可接受的血液安全性/耐受性。

5544:帕博利珠单抗(pembro) + 奥拉帕尼(olaparib)在多西他赛预处理的转移性去雄性前列腺癌(mCRPC)患者中的应用

用药方案	帕博利珠单抗+奥拉帕尼
研制公司	帕博利珠单抗: 默沙东 奥拉帕尼: 阿斯利康+默沙东
药物靶点	PD1 + PARP
作用机制	帕博利珠单抗是免疫检查点抑制剂。奥拉帕尼通过抑制PARP，减少甚至阻止携带有受损BRCA基因的癌细胞进行DNA修复，达到杀死癌细胞死亡的目的。
实验方法	患者接受注射pembro200mg每三周一次+奥拉帕尼400mg胶囊或300mg药片口服每日两次。
患者数量	84
主要研究终点指标	
前列腺特异性抗原(PSA)	9% (95% CI, 3.5-16.8)
客观缓解率(ORR, 24名患者)	8.3% (95% CI, 1.0-27.0; 2 PRs)
不良反应(>=3)	35%
次要研究终点指标	
疾病控制率(DCR)	NR(12.0+to21.4+mo)
影像学无进展生存期(rPFS)	4.3月 (95% CI, 3.4-7.7)
总生存周期(OS)	14.4月 (95% CI, 8.1-18.5)

结论：帕博利珠单抗+奥拉帕尼在多西他塞预处理的mCRPC患者中继续显示活性和接受安全性。目前正在对这种结合进行第三期研究。

5564: Ib期试验; 卡波替尼(cabozantinib)联合阿妥珠单抗(atezolizumab)治疗转移性去势性前列腺癌(mCRPC)的研究

用药方案	卡波替尼+阿妥珠单抗
研制公司	卡波替尼: Exelixis 阿妥珠单抗: Genentech
药物靶点	酪氨酸激酶+PD1
作用机制	卡博替尼是一种口服的多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂。酪氨酸激酶受体参与了肿瘤发生、转移、血管生成和微环境维持等，与实体肿瘤的形成密切相关。
实验方法	患者每天一次口服40mg的C，每三周一次注射1200mg的A。
患者数量	44
主要研究终点指标	
客观缓解率(ORR)	32% (2 CRs [4.5%] and 12 PRs [27%])
次要研究终点指标	
首次达到完全缓解或部分缓解到疾病进展的时间(DOR)	8.3月 (范围2.8, 9.8+)
无进展生存期(PFS)	-
总生存周期(OS)	-

结论: C + A组合具有可耐受的安全性，并显示具有临床意义的活动和持久的反应。未来将继续进行此类研究。

5566: II期试验; talazoparib(TALA)对患有DNA损伤修复改变(DDRm)的抗去势前列腺癌转移患者的研究

用药方案	TALA				
研制公司	辉瑞				
药物靶点	PARP				
作用机制	削弱癌细胞修复DNA损伤的能力。				
实验方法	患者每天一次使用TALA1mg直到出现任何严重不良反应。				
患者基因变化型	BRCA1/2	PALB2	ATM	其他	总计
患者数量	46	4	18	18	86
主要研究终点指标					
客观缓解率(ORR)	43.90%	33.30%	11.80%	0	28%
次要研究终点指标					
影像学无进展生期(rPFS)	9.3月(8.1-13.7)	7.4月(2-7.4)	5.5月(1.7-8.2)	3.7月(1.7-3.9)	-

结论: TALA单药治疗在多西他赛预处理的BRCA1/2基因变化型的mCRPC患者中具有令人鼓舞的抗肿瘤活性, 并且耐受良好。

5569: 转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者接受卡巴他赛与阿比特龙或恩杂鲁胺的总生存期(OS)分析

用药方案	卡巴他赛	阿比特龙/恩杂鲁胺
研制公司	赛诺菲	强生、恒瑞医药/辉瑞
药物靶点	微管蛋白	CYP17/雄激素受体
作用机制	卡巴他赛通过与微管蛋白结合，促进其组装成微管，同时可阻止这些已组装好了的微管解体，使微管稳定，进而抑制细胞的有丝分裂，和间期细胞功能的发挥。	阿比特龙是一种雄激素合成抑制剂，通过抑制CYP17的活性阻止雄激素合成。恩杂鲁胺是第二代雄激素受体抑制剂，作用于雄激素受体信号通路。
实验方法	将患者1:1随机分配至两组。卡巴他赛组25mg/mL静脉注射三周一次+每日泼尼松+预防性G-CSF 另一组阿比特龙1000mg口服+每日泼尼松或者恩杂鲁胺160mg口服。	
患者数量	129	126
OS(自转移性疾病诊断)	54.7月	42.5月
OS(自mCRPC诊断)	40.90月	31.30月

结论：在不同的时间点，卡巴他赛相较阿比特龙/恩杂鲁胺都能够提升更多的OS。

分析师：杜向阳

执业证号：1250520030002

电话：021-68416017

邮箱：duxxy@swsc.com.cn

本报告根据ASCO公开数据整理，如果有遗漏或偏差欢迎与我们交流讨论。

风险提示：临床研究进展不达预期。



西南证券研究发展中心

西南证券投资评级说明

公司评级

买入：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在20%以上
持有：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于10%与20%之间
中性：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-10%与10%之间
回避：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-20%与-10%之间
卖出：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在-20%以下

行业评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于沪深300指数5%以上
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于沪深300指数-5%与5%之间
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于沪深300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，本报告仅供本公司客户中的专业投资者使用，若您并非本公司客户中的专业投资者，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。

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有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其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：北京市西城区南礼士路66号建威大厦1501-1502

邮编：100045

重庆

地址：重庆市江北区桥北苑8号西南证券大厦3楼

邮编：400023

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

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	地区销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	张方毅	高级销售经理	021-68413959	15821376156	zfyi@swsc.com.cn
	杨博睿	销售经理	021-68415861	13166156063	ybz@swsc.com.cn
	吴菲阳	销售经理	021-68415020	16621045018	wfy@swsc.com.cn
	付禹	销售经理	021-68415523	13761585788	fuyu@swsc.com.cn
北京	张岚	高级销售经理	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	高妍琳	销售经理	15810809511	15810809511	gyl@swsc.com.cn
广深	王湘杰	地区销售副总监	0755-26671517	13480920685	wxj@swsc.com.cn
	陈慧玲	高级销售经理	18500709330	18500709330	chl@swsc.com.cn
	谭凌岚	销售经理	13642362601	13642362601	tll@swsc.com.cn
	陈霄（广州）	销售经理	15521010968	15521010968	chenxiao@swsc.com.cn