



财通证券  
CAITONG SECURITIES

# 掘金前列腺癌市场，国产二代AR拮抗剂迎来春天

——“从临床未满足需求出发”系列报告之一

财通证券研究所  
分析师 张文录  
SAC证书编号：S0160517100001  
zhangwenlu@ctsec.com  
联系人 华挺  
huating@ctsec.com  
2022/6/13

# 报告看点

- 国内前列腺癌患病人数增长迅速，然而前列腺癌用药与海外主流用药仍有代差。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2018年主要用药仍为阿比特龙（21%，8.4亿元）、比卡鲁胺（20%，8.06亿元）、多西他赛（18%，7.14亿元），三者占比合计接近60%。
- 随着海外主流用药恩扎卢胺等二代AR拮抗剂引入，国内前列腺癌用药格局将持续优化。目前国内前列腺癌患者可及药物中国外重磅药物基本配齐，但是由于进入国内时间较短、价格较高等原因导致部分重磅药物放量较缓。2019-2020年间并无销售新星诞生，市场结构与2018年差距不大，第二代AR拮抗剂仍处于导入阶段。
- 新药获批+医保降价+仿制药蠢蠢欲动，第二代AR拮抗剂蓄势待发。2019年底上市的恩扎卢胺2021年实行医保价格，价格降幅达到80%，有望带来恩扎卢胺快速放量；2021年8月豪森制药的恩扎卢胺仿制药获批上市，大约到2023年恩扎卢胺市场将会形成4+家仿制药&1家原研格局。此外，阿达帕胺和达罗他胺也在2020-2021年陆续在国内上市，增加患者NHT治疗的选择。
- 多款本土第二代AR拮抗剂产品即将获批上市，将大大提高第二代AR拮抗剂的渗透率。值得注意的是，国内多家药企正在进行/已完成原创第二代AR拮抗剂的III期临床，进度较快的是恒瑞药业、海创药业和开拓药业，有望于明年陆续上市，届时将大大提高第二代AR拮抗剂的渗透率。
- 针对NHT耐药的mCRPC患者的疗法探索也在不断进行，PARP抑制剂+NHT联合疗法、AR靶向的新型疗法（PROTAC、RNAi等）的临床试验也在顺利推进中，有望为NHT耐药患者带来更多的治疗选择。

# 目录

- 前列腺癌简介：国内患病人数高速增长
- 前列腺癌用药格局分析：国内即将迎来第二代AR拮抗剂春天
- AR靶向治疗：去势抵抗前列腺癌CRPC治疗难题的重大突破
- 当下的未满足需求：AR靶向治疗耐药后治疗选择有限
- 相关标的：布局第二代AR拮抗剂的领军企业

A

前列腺癌简介：国内患病人数高速增长

## 1.1 前列腺癌：男性生殖系统常见恶性肿瘤

- **前列腺癌是男性生殖系统常见的恶性肿瘤。**前列腺大小和形状类似一个胡桃，位于骨盆下部、膀胱下方和直肠前面。前列腺癌的病因尚不明确，多数研究认为，当体内的雄激素失调时，就容易发生前列腺癌。
- **前列腺癌可分为 I~IV 阶段。**I 期仅在前列腺中发生癌症；II A 期时癌细胞扩大，仅位于前列腺的一侧；II A 期时癌细胞扩大，分布于前列腺的两侧；III 期时癌细胞可能已经扩散至精囊或附近的组织或器官；IV 期时癌症已扩散至附近的淋巴结。
- **前列腺癌早期症状不明显**，当疾病发展到晚期时，会出现明显的排尿困难、血尿、尿频、尿急、夜尿增多等症状，如果有骨转移，则可能出现腰部疼痛、腿部疼痛等，严重的还会出现瘫痪。

图1：男性生殖系统结构

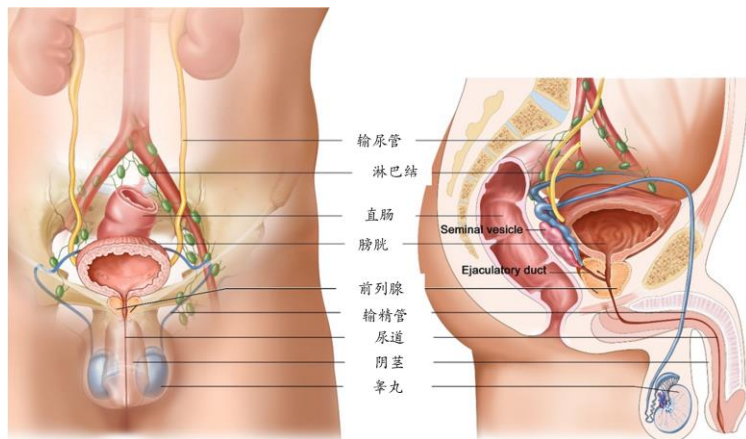
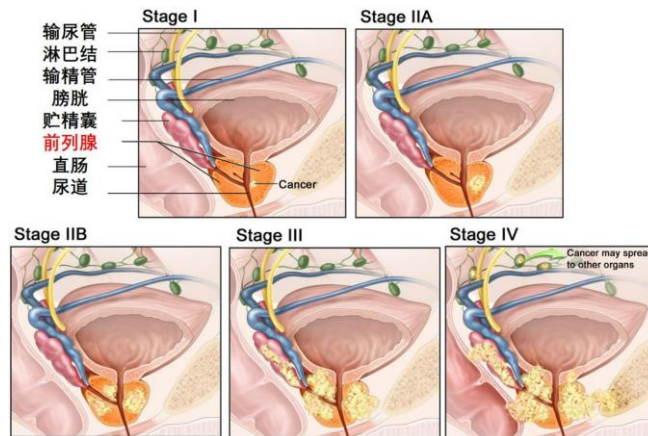


图2：前列腺癌发展阶段





## 1.2 前列腺癌不再“特供”欧美，中国患者人数高速增长

- 前列腺癌为全球三大癌种之一。根据WHO 统计显示，2020 年全球新发前列腺癌 141 万例，发病率仅次于乳腺癌、肺癌和结直肠癌，位于第 4 位；前列腺癌死亡病例 37.5 万例，占全身恶性肿瘤的 3.8%，死亡率位居第 8 位。
- 中国前列腺癌患者数处于高速增长期。根据Frost&Sullivan 统计，2016 年中国前列腺癌患者数为 17 万人，2020 年增长至 44 万人，年复合增长率达 26.8%，预计 2025 年将增长至 108 万人；美国前列腺癌患者数远超中国，2020 年达 384 万人，主要原因在于中国对于前列腺癌的早期筛查和诊断与发达国家存在较大差距，近些年随着国内筛查和诊断技术的推进和人口老龄化，覆盖人群逐渐扩大，导致统计患者数呈快速上升的状态。

图3：2020 年全球癌症新发病例数前十的癌症类型

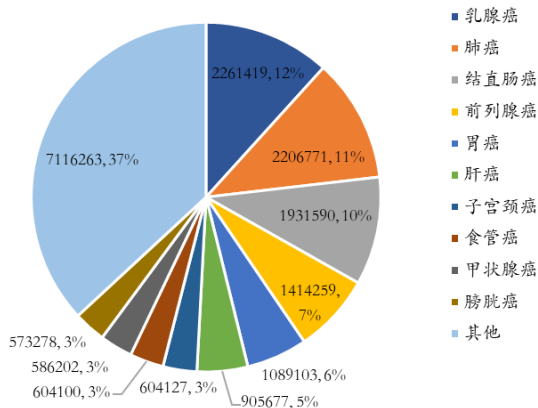
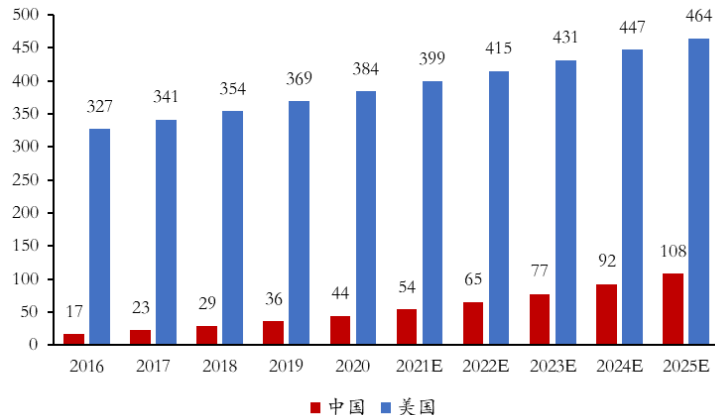


图4：中国和美国前列腺癌患者数（万人）



## 1.3 遗传、年龄、生活方式：诱发前列腺癌的重要因素

- **遗传是前列腺癌发病的重要因素。**流行病学显示，直系亲属患有前列腺癌，其本人患前列腺癌的风险会增加一倍以上，2个或以上直系亲属患前列腺癌，相对风险会增至5~11倍，有前列腺癌家族史的患者比无家族史的患者确诊年龄早6~7年。此外，有临床研究显示，有15.6%的患者存在胚系基因致病性突变，包括BRCA2、ATM、PALB2、MSH2等。
- **前列腺癌高发年龄在65岁以上。**据《医学新知》报道，2017年中国15~49岁人群中，前列腺癌发病率仅1.03/10万，65~69岁人群发病率达91.21/10万，并且随着年龄的继续增长，发病率和死亡率呈快速上升的趋势。中国近些年老龄化程度加剧，是导致前列腺癌发病率持续上升的重要原因。
- 此外，**地理环境及饮食习惯等外源性因素**也影响前列腺癌的发病，过多摄入红肉和脂肪有增加肿瘤发生的风险。

图5：151例患者中15个基因中152个突变的分布

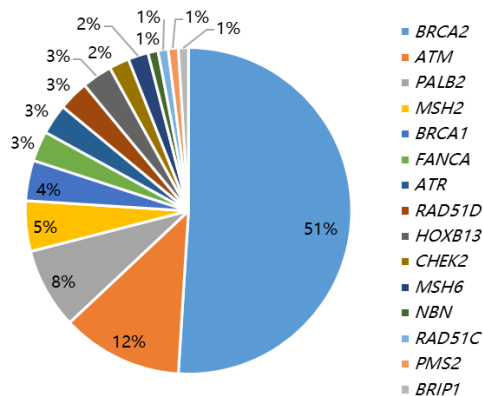
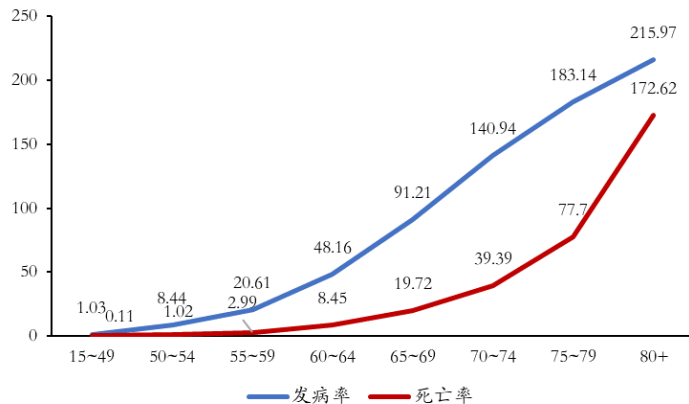


图6：2017年中国不同年龄组前列腺癌发病率和死亡率（1/10万）



## 1.3 惰性癌种但隐匿性强，晚期生存率低

- 前列腺癌相较于其他肿瘤而言属于惰性癌，即癌细胞本身生长相对较为缓慢,且不易发生侵袭、转移、浸润，早期发现有望达到治愈。欧美由于前列腺癌筛查技术发展较为成熟且意识到位，因此初诊患者中早期肿瘤比例高达81%，因此提高欧美前列腺癌患者的生存期，其5年生存率高达97%。
- 同时前列腺癌还具有高隐匿性的特点，即发病早期临床症状不明显，需要定期进行筛查才能发现；出现如排尿困难、血尿、尿频、尿急、夜尿增多等症状时，往往已经达到晚期，治疗选择较少且预后较差，生存期较短。
- 目前我国由于早期筛查仍不够成熟，初诊患者中晚期患者比例高达67%，是美国的3.53倍；因此，我国前列腺癌患者的5年生存率也显著低于美国（97%），仅有69.2%。

图7：中美前列腺癌发病类型对比

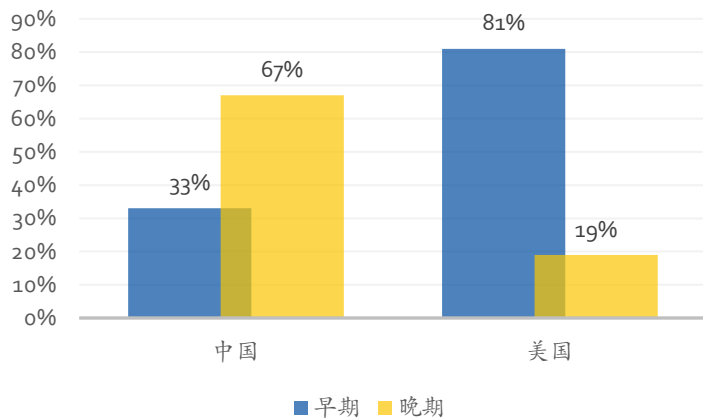
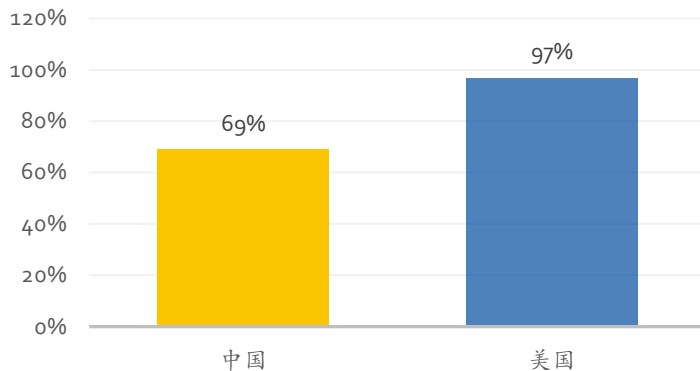


图8：中美前列腺癌患者五年生存率





## 1.3 前列腺腺癌是主要病理类型

- 根据WHO出版的《泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学》讲述，前列腺癌病理类型包括腺癌(腺泡腺癌)、导管内癌、导管腺癌、尿路上皮癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌以及神经内分泌肿瘤等。其中**前列腺腺癌占主要部分**，也是通常所说的前列腺癌。
- WHO提出前列腺癌分级分组系统根据**格里森总评分和疾病危险程度**分为5个不同的组别：ISUP1级~ ISUP5级。
- **前列腺癌分期采用TNM分期系统**，用于指导选择治疗方法和评价预后。主要通过**直肠指诊（DRE）、PSA、穿刺活检阳性针数和部位、核素全身骨显像、前列腺MRI或前列腺CT以及淋巴结清扫**来明确临床和病理分期。

表1：前列腺癌分级分组

ISUP分级	具体表现
ISUP 1级	格里森评分 $\leq 6$ ,仅由单个分离的、形态完好的腺体组成。
ISUP 2级	格里森评分 $3+4=7$ ,主要由形态完好的腺体组成,伴有较少的形态发育不良腺体/融合腺体/筛状腺体组成。
ISUP 3级	格里森评分 $4+3=7$ ,主要由发育不良的腺体/融合腺体/筛状腺体组成,伴少量形态完好的腺体。
ISUP 4级	格里森评分 $4+4=8$ 、 $3+5=8$ 、 $5+3=8$ ,仅由发育不良的腺体/融合腺体/筛状腺体组成;或者以形态完好的腺体为主伴少量缺乏腺体分化的成分组成;或者以缺少腺体分化的成分为主伴少量形态完好的腺体组成。
ISUP 5级	格里森评分 $9\sim 10$ ,缺乏腺体形成结构(或伴坏死),伴或不伴腺体形态发育不良/融合腺体/筛状腺体。

表2：前列腺癌TNM分期系统

分期	表示情况及检测方式
T分期	表示 <b>原发肿瘤</b> 的局部情况，主要通过 DRE、前列腺 MRI、前列腺穿刺阳性活检数目和部位确定
N分期	表示 <b>区域淋巴结</b> 情况，CT、MRI 及超声检查可明确，临床分期低于 T2、PSA $<20\text{ng/ml}$ 和格里森评分 $<6$ 的患者淋巴结转移的概率小于 10%。通过开放途径或腹腔镜进行盆腔淋巴结清扫能从病理上准确了解淋巴结转移情况。
M分期	主要表示 <b>有无处转移</b> 。包括盆腔以外的淋巴结转移，骨转移或者其他器官转移。核素全身骨显像是诊断骨转移的主要检查方法。患者前列腺癌确诊后，尤其对格里森评分 $>7$ 或 PSA $>20\text{ng/ml}$ 的患者，应行骨显像检查，骨显像发现骨可疑病灶时可选择 X 线检查、MRI 或/和 CT 等检查明确诊断。

## 1.4 前列腺癌诊疗闭环：早期筛查-诊断分级-治疗

- PSA是监测筛查和早期诊断的主要方式。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，主要存在于精液中，参与精液的液化过程。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，大量 PSA 进入机体的血液循环使血清中 PSA 升高。PSA>4ng/mL为异常。
- 临床诊断方法主要为DRE、前列腺MRI、PET-CT和前列腺穿刺活检。

表3：前列腺癌临床诊断方法

诊断方法	具体方式
直肠指诊（DRE）	前列腺癌的典型表现是可触及前列腺坚硬结节，边界欠清，无压痛。若未触及前列腺结节也不能排除前列腺癌，需要结合 PSA 及影像学检查等综合考虑。DRE在患者抽血实验室检查 PSA 后进行。
前列腺MRI	MRI 检查是 <b>诊断前列腺癌及明确临床分期的最主要方法之一</b> 。前列腺 MRI 可显示前列腺癌外周包膜的完整性、是否侵犯前列腺周围脂肪组织、膀胱及精囊等器官；预测包膜或包膜外侵犯的准确率达 70%~90%，有无精囊受侵犯的准确率 90%；MRI 可显示盆腔淋巴结受侵犯情况及骨转移病灶，对前列腺癌的临床分期具有重要的作用。
PET-CT	碳-11 胆碱正电子发射计算机断层成像（PET-CT）已被用于 <b>检测和区分前列腺癌和良性病变</b> 。这项技术在生化失败再分期患者中的敏感性和特异性分别为 85%和 88%。碳-11 胆碱 PET-CT 可能有助于检测这些患者中的 <b>远处转移</b> 。
前列腺穿刺活检	前列腺穿刺指征包括：①DRE 发现前列腺可疑结节，任何 PSA 值；②经直肠超声或 MRI 发现可疑病灶，任何 PSA 值；③PSA>10ng/ml；④PSA 4~10ng/ml，游离 PSA/总 PSA 比值可疑或 PSA 密度值可疑。前列腺穿刺活检建议在MRI评估后进行。

## 1.4 前列腺癌诊疗闭环：早期筛查-诊断分级-治疗

- 前列腺癌根据进展情况可分为局限性前列腺癌、转移性前列腺癌和去势抵抗性前列腺癌（CRPC）。在欧美人群中，转移性前列腺癌仅占新发前列腺癌的5%~6%，而在中国，这一比例高达54%，主要原因在于早期筛查和诊断的落后。
- mCRPC是造成前列腺癌患者死亡的主要原因。前列腺癌患者中70%~80%会发生骨转移，目前主要治疗方法为雄激素剥夺治疗（ADT），经过ADT后疾病依然进展的前列腺癌被称为去势抵抗性前列腺癌（CRPC），内分泌治疗18~24个月之后，几乎所有前列腺癌患者最终都会发展为CRPC，而转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）是造成患者死亡的主要原因。
- 中国mCRPC患者数增速远超美国。根据Frost&Sullivan统计，2020年中国mCRPC患者数达12万人，2016~2020年复合增长率达24.5%，同期美国年复合增长率仅1.5%。

图9：中国及美国mCRPC患者数（万人）

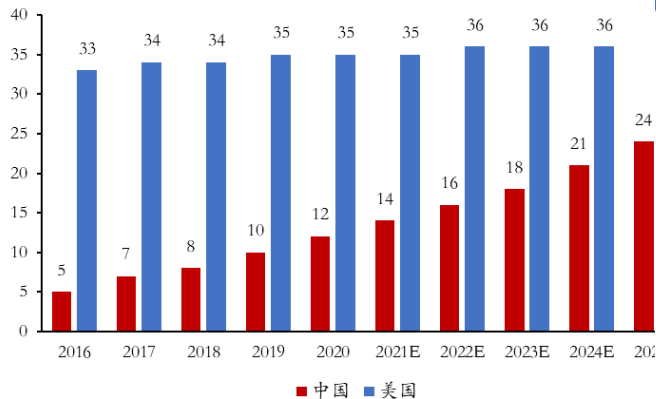
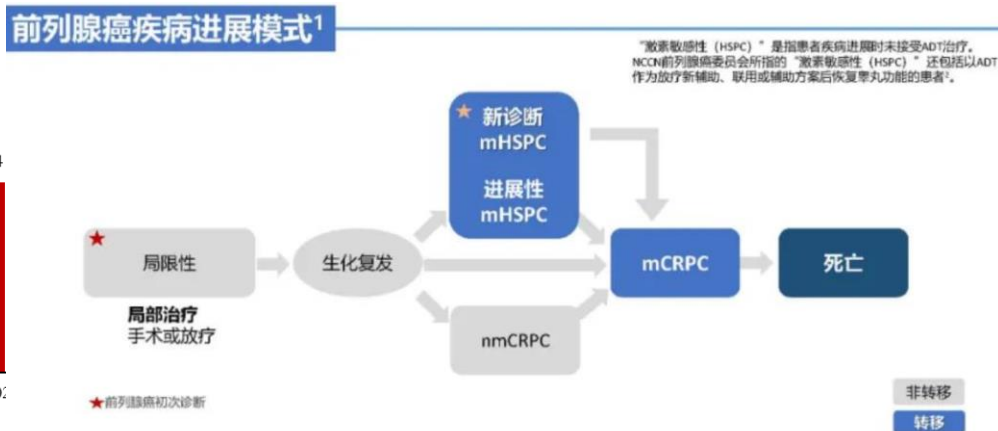


图10：前列腺癌疾病进展模式



## 1.4 前列腺癌诊疗闭环：早期筛查-诊断分级-治疗

- **局限性前列腺癌**根据肿瘤发展情况，通常采取手术切除、放射性治疗、冷冻消融治疗等。
- 当癌症进一步发展为**转移性前列腺癌**时，通常采取雄激素剥夺治疗（ADT）或ADT联合药物，包括化疗、靶向药物等。
- **目前CRPC患者治疗方案有限，常见疗法包括化疗和内分泌疗法。**对于疾病进展为转移性趋势抵抗（mCRPC）患者，目前主要治疗方案包括化疗和新型内分泌药物，如阿比特龙、恩扎卢胺、阿帕他胺等；其余包括肿瘤疫苗、PI3K/AKT抑制剂、PARP抑制剂、放射性疗法、PD-1等。

图11：前列腺癌治疗方案

局限性前列腺癌	转移性前列腺癌	去势抵抗性前列腺癌（CRPC）	
<ul style="list-style-type: none"><li>观察等待与主动监测</li><li>根治性前列腺切除术</li><li>外放射治疗</li><li>近距离放射治疗</li><li>质子治疗</li><li>冷冻消融（CSAP）</li><li>高能聚焦超声（HIFU）</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>雄激素剥夺治疗（ADT）</li><li>ADT与药物联合治疗<ul style="list-style-type: none"><li>化疗</li><li>阿比特龙</li><li>恩扎卢胺</li><li>阿帕他胺</li><li>比卡鲁胺或氟他胺</li></ul></li><li>针对原发灶及转移灶的局部治疗</li></ul>	非转移性去势抵抗性前列腺癌（nmCRPC）	转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）
		<ul style="list-style-type: none"><li>ADT联合药物<ul style="list-style-type: none"><li>阿帕他胺</li><li>恩扎卢胺</li><li>达罗他胺</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>维持去势治疗</li><li><b>新型内分泌药物：阿比特龙、恩扎卢胺</b></li><li>化疗：多西他赛、米托蒽醌+泼尼松、卡巴他赛</li><li>肿瘤疫苗：Sipuleucel-T</li><li>PI3K/Akt 通路抑制剂：Ipatasertib</li><li>二线治疗：卡巴他赛、阿比特龙、恩扎卢胺、镭-223、PARP抑制剂（奥拉帕利）、β粒子的放射性药物、PD-1等</li></ul>

 B

## 前列腺癌用药格局分析：国内即将迎来 第二代AR拮抗剂春天

## 2.1 全球前列腺癌药物市场的今天：AR靶向药物占据半壁江山

- 纵观全球前列腺癌药物市场，AR靶向药物独占半壁江山，而其中恩扎卢胺占比70%独领风骚。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，根据安斯泰来年报披露，2020年恩扎卢胺全球销售额达到43亿美元（4584亿日元，按1日元=0.0095美元汇率计算），占全部AR靶向药物的70%左右。
- 在一众AR拮抗剂中，恩扎卢胺销售额遥遥领先，2019年及以前恩扎卢胺销售额领先其他同类产品一个数量级，2020年以后，阿帕他胺销售增长显著，2019-2021复合增速接近100%；比卡鲁胺作为第一代AR拮抗剂，市场份额被第二代AR拮抗剂吞食，销售额逐年下降。
- 与恩扎卢胺同为mCRPC一线治疗用药的阿比特龙全球销售峰值接近35亿美元，2019年受到仿制药冲击，销售额下降20%，后逐年下降，2021年销售额约为20亿美元。

图12：阿比特龙全球销售额变化趋势

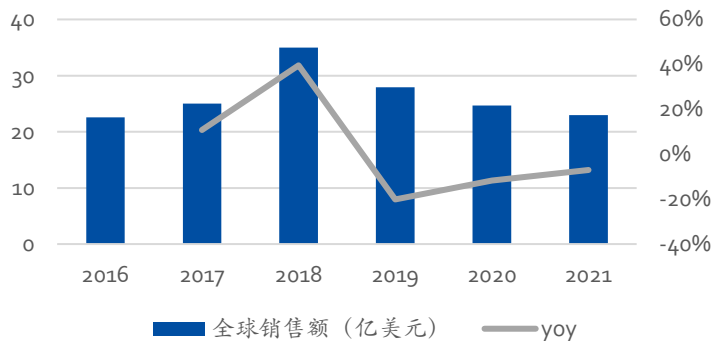
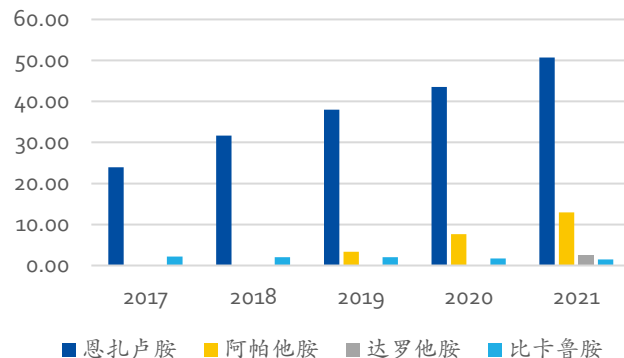


图13：AR拮抗剂销售变化趋势（亿美元）





## 2.2 全球前列腺癌药物市场的明天：NHT+PARP抑制剂

- 根据 *THE PROSTATE CANCER DRUG MARKET* 的预测，2029年前列腺癌药物市场将持续扩容，达到301亿美元。其中贡献市场增量的包括：1) AR靶向药物，市场将持续扩大至174亿美元，考虑到恩扎卢胺2026年全球专利到期，未来AR靶向药物的市场增量主要由阿帕他胺（2033年专利到期）和靶向AR的新兴疗法（如PROTAC药物）贡献；2) PARP抑制剂，随着PARP抑制剂+NHT用于一线治疗的临床证据持续累积，未来PARP抑制剂用于前列腺癌治疗的市场将从2020年的1亿美元提升至2029年的48亿美元，预计将占据市场总销售额的16%。
- 治疗前列腺癌药物研发管线丰富，靶点多样。目前处于临床III期的包括辉瑞和强生的两款PARP抑制剂；诺华和Telix Pharmaceuticals的两款靶向前列腺特异性膜抗原（PSMA）药物；以及靶向AKT、KIT、TKI药物等。此外，备受瞩目的AR降解剂ARV-110即将在2022年底开展关键注册性临床。

图14：治疗前列腺癌不同类别药物的市场销售额

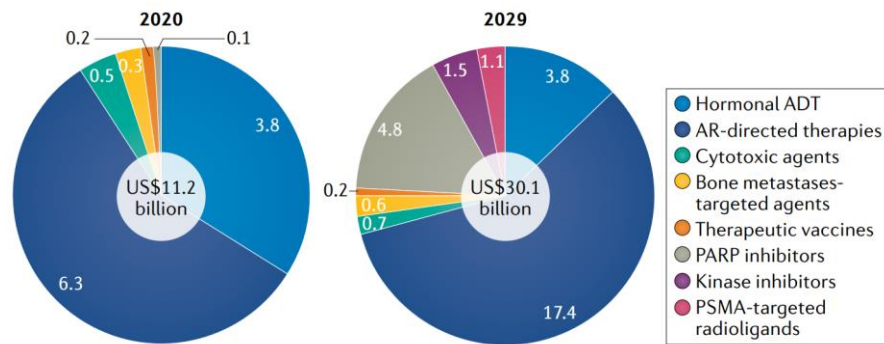


表4：处于III期临床的治疗前列腺癌药物

产品	公司	靶点或作用机制
Talazoparib (Talzenna)	Pfizer	PARP
Niraparib (Zejula)	Janssen	PARP
<sup>177</sup> Lu-PSMA-617	Novartis	PSMA
TLX591	Telix Pharmaceuticals	PSMA
Ipatasertib	Roche	AKT
Capivasertib	AstraZeneca	AKT
Masitinib	AB Science	KIT
Cabozantinib	Exelixis/Takeda/Ipsen	TKI
Pembrolizumab (Keytruda)	Merck & Co.	PD1
Nivolumab (Opdivo)	BMS/Ono Pharmaceutical	PD1
Sabizabulin (VERU-111)	Veru	微管蛋白抑制剂
CAN-2409	Candel Therapeutics	溶瘤病毒

## 2.3 国内前列腺癌药物市场的今天：主流用药仍以上一代药物为主

- **中国前列腺癌药物结构与国际相比仍有一定代差：**国外主要用药以恩扎卢胺为代表的第二代AR拮抗剂，第一代AR拮抗剂比卡鲁胺销售占比不及恩扎卢胺的1/20（2020年）；阿比特龙受到仿制药冲击，市场空间也在急速下降，仅为恩扎卢胺的不到60%（2020年）；化疗药物仅占4.5%（2020年）。而国内2018年主要用药仍为阿比特龙（21%，8.4亿元）、比卡鲁胺（20%，8.06亿元）、多西他赛（18%，7.14亿元），三者占比合计接近60%。
- **目前国内前列腺癌患者可及药物中国外重磅药物基本配齐，**但是由于进入国内时间较短、价格较高等原因导致部分重磅药物放量较缓。2019-2020年间并无销售新星诞生，市场结构与2018年差距不大，仍以阿比特龙、比卡鲁胺、多西他赛为主，第二代AR拮抗剂仍处于导入阶段，如早在2012年就已获得FDA批准上市，国内2019年11月才获批上市，受限于高昂的定价（321元/400mg）2020年样本医院销售额仅有200万元，市场渗透率仍较低。

图15：2018年国内前列腺癌药物市场结构

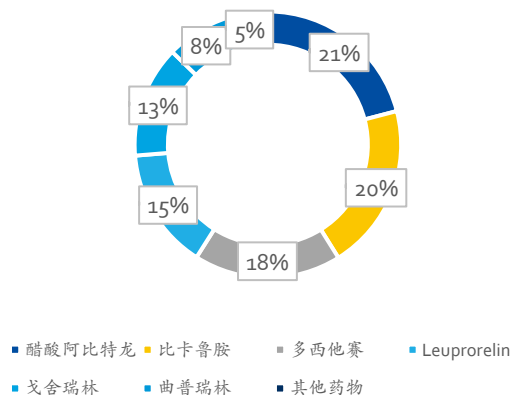


图16：国内可及前列腺癌药物

AR拮抗剂（第二代）	阿帕他胺	恩扎卢胺	达罗他胺	
CYP17抑制剂	阿比特龙			
AR拮抗剂（第一代）				比卡鲁胺
GnRH受体拮抗剂 / GnRH拮抗剂		地加瑞克、亮丙瑞林、戈舍瑞林		
其他				

图例：janssen, astellas, BAYER, AstraZeneca

图17：几款重要前列腺癌药物国内外上市时间

	FDA获批	NMPA获批
阿比特龙	2011	2015
恩扎卢胺	2012	2019.11
阿帕他胺	2018	2019
达罗他胺	2019	2021

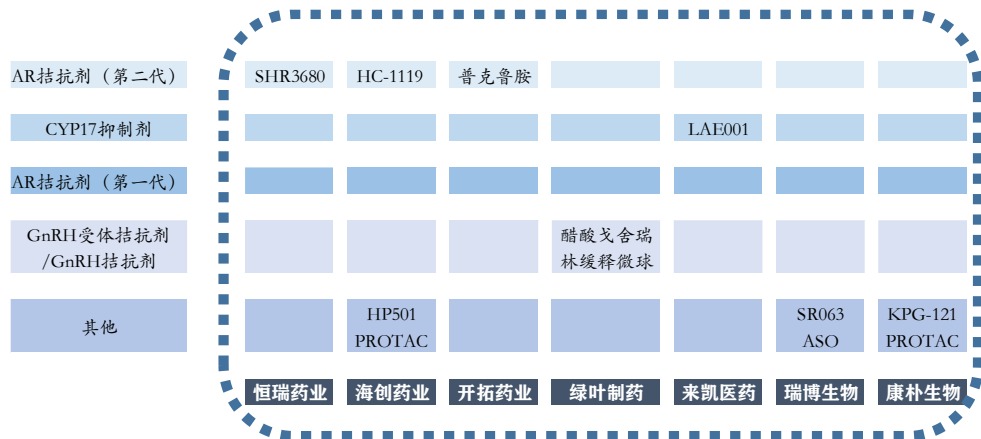
## 2.4 国内前列腺癌药物市场的明天：阿比特龙终将式微，第二代AR拮抗剂迎来春天

- **新药获批+医保降价+仿制药蠢蠢欲动，第二代AR拮抗剂蓄势待发。**2019年底上市的恩扎卢胺2020年进入医保目录，2021年实行医保价格，价格降幅达到80%（321元/40mg降至69.6元/40mg），有望带来恩扎卢胺快速放量；2021年8月豪森制药的恩扎卢胺仿制药获批上市，还有另外三家恩扎卢胺仿制药上市申请同时（2021年3月）获得CDE批准，有望于今明两年陆续获批，大约到2023年恩扎卢胺市场将会形成4+家仿制药&1家原研格局。此外，两款已在海外上市的第二代AR拮抗剂阿达帕胺和达罗他胺也在2020-2021年陆续在国内上市，增加患者NHT治疗的选择。
- **多款本土第二代AR拮抗剂产品即将获批上市，将大大提高第二代AR拮抗剂的渗透率。**值得注意的是，国内多家药企正在进行/已完成原创第二代AR拮抗剂的III期临床，进度较快的是恒瑞药业、海创药业和开拓药业，有望于今明年陆续上市，届时将大大提高第二代AR拮抗剂的渗透率。

表5：国内已递交恩扎卢胺仿制药上市申请的企业

受理号	注册类型	受理时间	企业名称
CYHS2100266	仿制4	2021.3.10	沈阳红旗制药
CYHS2100265	仿制4	2021.3.10	四川科伦药业
CYHS2100268	仿制4	2021.3.10	齐鲁制药
CYHS2000369	仿制4	2020.6.2	江苏豪森 (2021.8已获批)

图18：国内在研前列腺癌药物



## 2.4 国内前列腺癌药物市场的明天：阿比特龙终将式微，第二代AR拮抗剂迎来春天

- 集采降价+第二代AR拮抗剂后浪来袭，阿比特龙市场将看齐国际市场进入负增长阶段。尽管截止2020年，阿比特龙国内市场仍保持增长，但2020年4月阿比特龙迎来首次集采，全国第二批集采落地执行，三家（正大天晴、成都盛迪、江西山香）中标。2022年河南十三省集采续标中，阿比特龙中标价格在第二批集采基础上再降80%（齐鲁制药中标）。可以预见的是，在未来第二代AR拮抗剂渗透率持续提高、抢占新诊患者以及复发患者市场，阿比特龙市场在集采降价影响下将大幅缩水，第二代AR拮抗剂将超越阿比特龙成为占比最高的药物市场，向海外用药结构看齐。

图19：阿比特龙国内样本医院销售额

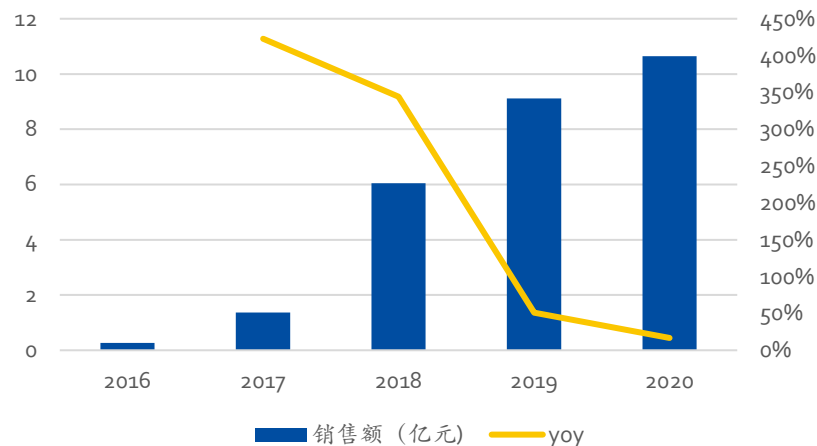


图20：阿比特龙集采及续标中标价格

集采批次	规格	厂家	中标价格(元)	供应省份
第二批全国集采	0.25g	正大天晴	23.3	辽宁、黑龙江、上海、江苏、河南、湖南、广东、四川、云南、甘肃、新疆
	0.25g	成都盛迪医药	31.9	天津、内蒙古、吉林、浙江、安徽、山东、广西、重庆、贵州、青海
	0.25g	江西山香药业	35.8	北京、河北、山西、福建、江西、湖北、海南、西藏、陕西、宁夏
河南等十三省联盟集采续标	0.25g	齐鲁制药	7.12	河南、山西、内蒙古、湖北、湖南、广西、海南、四川、贵州、青海、宁夏、新疆
	0.25g	江西山香药业	9.72	
	0.25g	印度瑞迪	9.79	
	0.25g	正大天晴	12.7	
	0.25g	山西振东	15.38	
	0.25g	成都盛迪医药	16.98	



# AR靶向治疗：去势抵抗前列腺癌CRPC 治疗难题的重大突破

### 3.1 前列腺癌形成中的关键通路：AR信号通路

- **雄激素受体 (AR) 在前列腺癌的发生、发展中起重要作用。** 前列腺是雄激素依赖性器官，其生长发育与AR信号通路密切相关。当AR与雄激素结合后引起AR构象改变，从热休克蛋白复合体中解离并移动至前列腺间质和腺上皮细胞核中形成二聚体，与雄激素应答原件 (ARE) 结合，调控一系列与前列腺癌细胞生长和生存的基因的转录与表达，包括PSA。
- **雄激素的合成主要有两条通路：** 1) 下垂脑 (分泌促性腺激素分泌激素GnRH) → 垂体 (分泌促黄体生成素LH) → 睾丸 (分泌睾丸素) → 与前列腺细胞中的AR结合；2) 下垂脑 (分泌促性腺激素分泌激素GnRH) → 垂体 (分泌促肾上腺皮质激素ACTH) → 肾上腺 (分泌双氢睾酮DHT) → 与前列腺细胞中的AR结合。
- AR通路抑制剂通过减少循环睾酮及雄激素-AR受体复合物，降低前列腺癌中的AR活性。目前靶向AR通路的药物主要为AR受体拮抗剂和CYP17酶抑制剂。

图21：雄激素受体信号通路

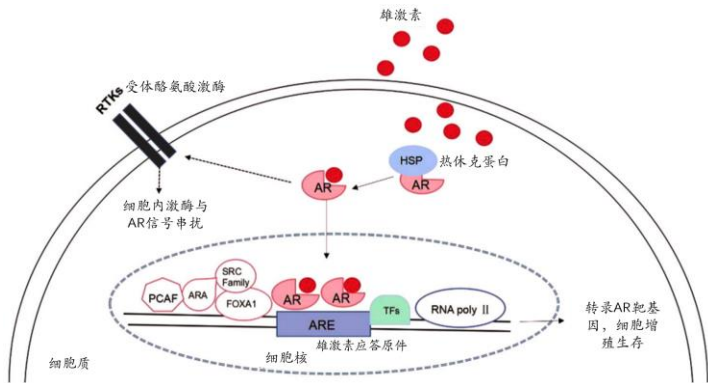
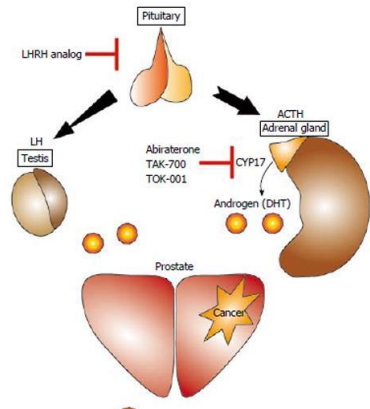


图22：雄激素合成路径





## 3.2 恩扎卢胺：唯一同时获批nmCRPC/mCRPC的二代AR拮抗剂

- 恩扎卢胺（Enzalutamide）是第二代非甾体类抗雄激素药物。相比于第一代AR抑制剂仅竞争性地结合AR，恩扎卢胺通过三重作用机制直接且强效地抑制AR信号通路：与雄激素竞争性地结合AR；抑制细胞核移位、核算附着和转录；影响AR与DNA结合，阻止基因表达，其抗AR活性比第一代强数倍。
- 恩扎卢胺是唯一在nmCRPC/mCRPC均有获批适应症的新型分泌治疗药物，国内外治疗指南均推荐恩扎卢胺作为nmCRPC/mCRPC的一线标准治疗方案。PREVAIL研究和PROSPER研究证实，无论转移状态，恩扎卢胺均表现出OS延长、rPFS或MFS延缓、PSA得到控制，并推迟化疗或后续治疗时间，有显著生存获益。同时，恩扎卢胺是少数无需联合类固醇激素治疗的选择，相较于阿比特龙（需要与泼尼松联用来控制不良反应）具有显著安全性优势。
- 恩扎卢胺由Medivation 公司（后由辉瑞收购）和安斯泰来（Astellas）公司合作开发，2012年获FDA批准用于治疗CRPC，2019年在中国获批上市。

图23：恩扎卢胺作用机制

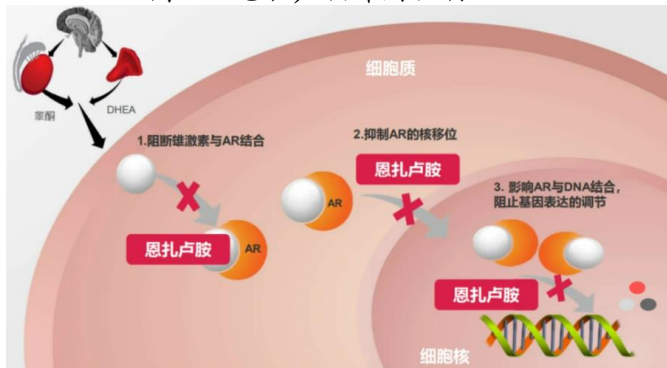


图24：恩扎卢胺获指南推荐用于nmCRPC/mCRPC



## 3.2 恩扎卢胺：唯一同时获批nmCRPC/mCRPC的二代AR拮抗剂

- 恩扎卢胺对于mCRPC患者疗效显著。根据PREVAIL研究的5年生存预测和安全性结果显示，恩扎卢胺中位OS优于安慰剂组（36M vs. 31M），死亡率风险降低17%。恩扎卢胺组的2年、3年和5年生存率分别为71%、49%和26%，安慰剂组分别为62%、44%和21%。
- 恩扎卢胺对于nmCRPC患者同样表现出显著疗效，可以延长高危nmCRPC患者中位MFS至36.6个月，较安慰剂组延长了21.9个月约，降低转移或死亡风险71%。

图25：PREVAIL试验的长期OS结果

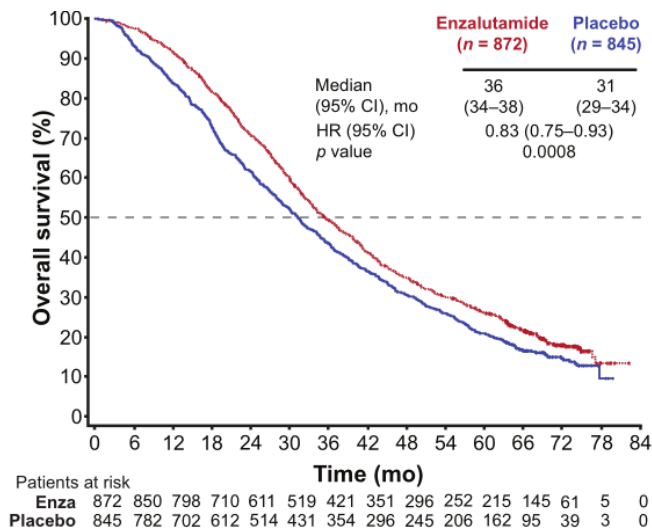
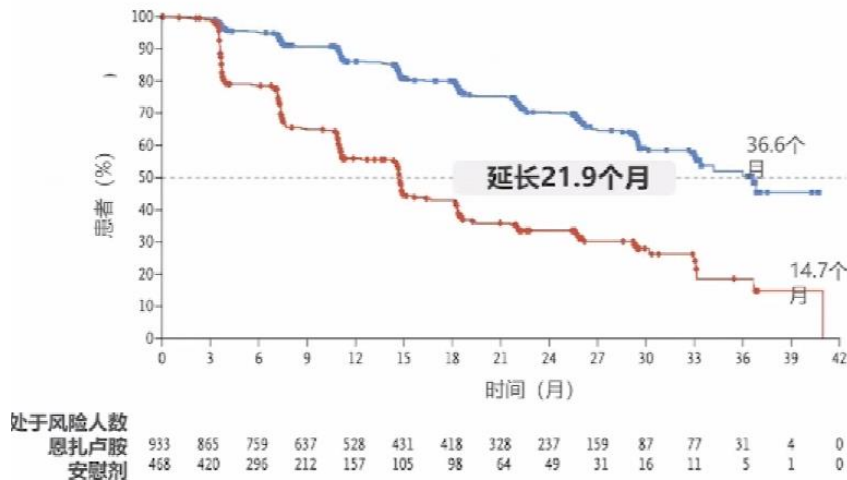


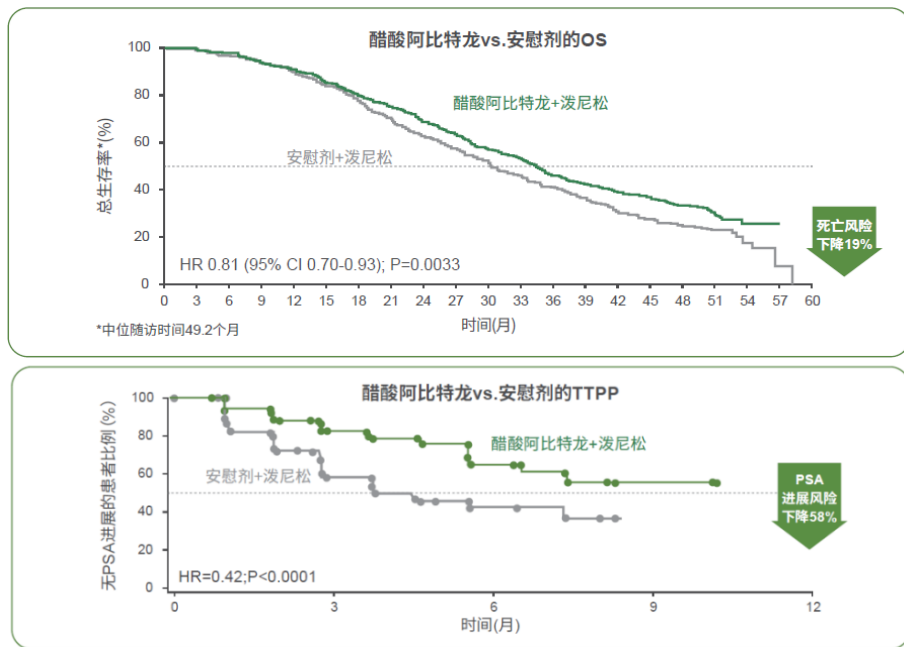
图26：PROSPER试验的MFS结果



### 3.3 阿比特龙：抗前列腺癌的重磅品种

- 阿比特龙 (Abiraterone) 是由强生公司开发的CYP17A酶不可逆抑制剂。CYP17A酶是雄激素生物合成过程中的限速酶，存在于睾丸、肾上腺以及前列腺癌细胞中。阿比特龙同时靶向17 $\alpha$ -羟化酶/C17, 20-裂解酶 (CYP17A)，从而抑制残留的雄激素合成。2011年获FDA批准上市，2015年被美国泌尿外科协会推荐用于治疗各种类型的mCRPC患者，2015年4月在中国获批上市。
- 阿比特龙临床试验疗效显著。COU-AA-302研究对比了醋酸阿比特龙联合泼尼松和安慰剂联合泼尼松对于既往未接受化疗的mCRPC患者的疗效。结果显示，与安慰剂相比，醋酸阿比特龙显著延长患者中位总生存期 (OS) (34.7M vs. 30.3M)，患者死亡风险下降19%。ABI-PRO-3002研究评估了醋酸阿比特龙联合泼尼松对比单纯泼尼松在亚洲mCRPC患者中的疗效和安全性。结果显示，醋酸阿比特龙组中位至PSA进展 (TTP) 时间尚未达到，泼尼松组为3.8个月，降低58%PSA进展风险。

图27：阿比特龙临床研究结果



### 3.4 阿帕他胺：nmCRPC困境的破局者

- **阿帕他胺 (Apalutamide) 是第二代AR抑制剂**，其结构与恩扎卢胺相似，同样具有三重作用机制，从而达到抑制AR信号通路活化的目的。阿帕他胺由美国强生公司通过收购Aragon公司获得，2018年在美国获批上市，仅19个月之后就获得我国NMPA的加速批准上市。
- **阿帕他胺在“高危转移风险nmCRPC患者”中表现出稳健的抗肿瘤活性。** II期研究中，基于持久的PSA反应和疾病控制，阿帕他胺在PSA倍增时间 (PSADT)  $\leq 10$  个月的患者，即“高危转移风险nmCRPC患者”中，最大PSA应答 ( $\geq 50\%$ 下降) 达94%，至PSA进展时间达24个月。这类患者转移风险和死亡风险均高于一般nmCRPC患者，是临床重点关注人群。
- **III期临床试验疗效显著。** III期临床试验显示，阿帕他胺组无转移生存期达40.5个月，安慰剂组为16.2个月。

图28：阿帕他胺 II 期临床试验结果 (1)

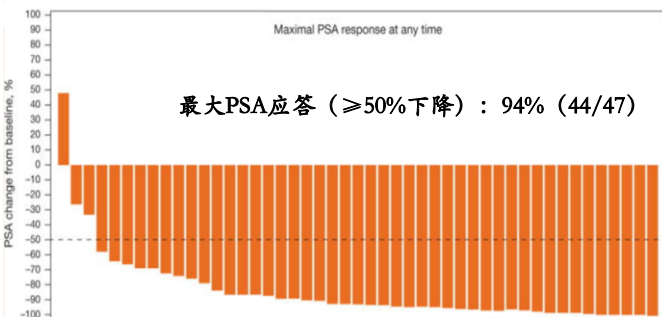


图29：阿帕他胺 II 期临床试验结果 (2)

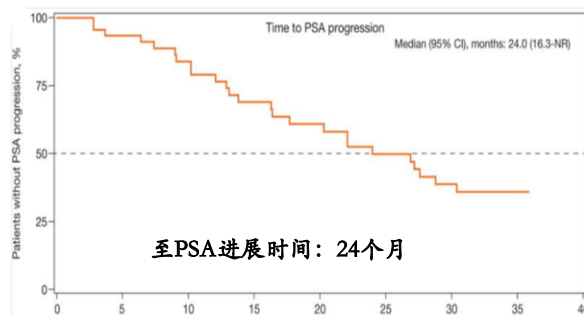
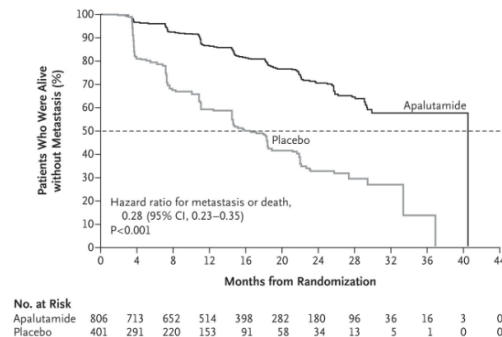


图30：阿帕他胺 III 期临床试验结果



D

当下的未满足需求：AR靶向治疗耐药  
后治疗选择有限

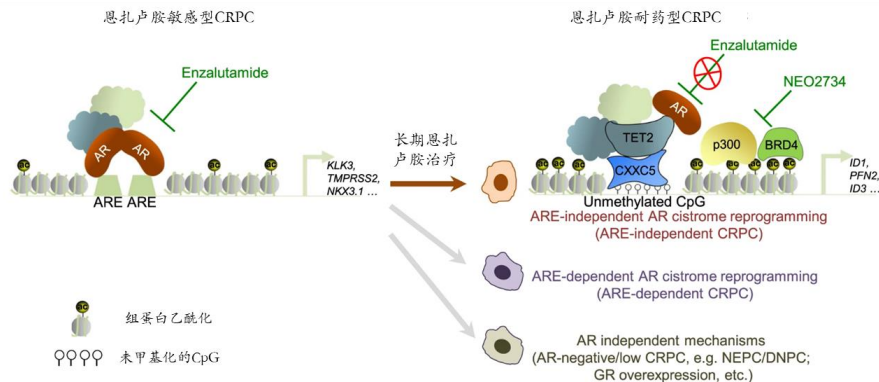
## 4.1 AR拮抗剂耐药发生机制

- **AR基因发生变异是阿比特龙和恩扎卢胺的耐药机制的主要原因。**CRPC有效治疗手段包括阿比特龙、恩扎卢胺等，但临床结果发现新型内分泌治疗药物并不是对所有的CRPC都有效，一部分患者对这些药物存在原发性耐药，对于初始有效的mCRPC患者，最终也还是发生继发性耐药。耐药机制主要是由于AR基因发生变异，包括**AR扩增、AR突变、AR剪切变异体（AR-Vs）**等。目前研究的耐药机制主要被分为三类：**AR信号的恢复、绕开AR的信号传递和不依赖于AR的信号通路。**
- **非典型AR激活是恩扎卢胺耐药性的新机制。**有研究者发现，在恩扎卢胺耐药型CRPC中，部分AR在DNA上的结合反而增加了。耐药细胞中CpG二核苷酸结合蛋白CXXC5显著上调，并通过TET2介导与AR结合在非甲基化的CpG岛上促进基因表达。

图31：AR抑制剂耐药机制

	AR信号恢复	绕开AR的信号传递	不依赖AR信号通路
临床复发特征	AR+	AR+	AR水平低或缺失
	PSA升高	PSA升高	PSA水平低
组织学特征	腺癌	腺癌	SCC/NEPC
分子特征	激活AR的突变	GR表达上调	RB1缺失
	活性的AR剪接变体		TP53缺失或突变
	来源于肾上腺的前体物质在肿瘤内合成DHT		MYCN扩增
			AURKA扩增
			完全不依赖AR信号通路

图32：CRPC在AR与DNA结合过程中的耐药机制





## 4.2 耐药后可选治疗方案有限，存在极大临床未满足需求

- 目前，mCRPC一线治疗主要推荐优选新型内分泌治疗（NHT），国内可及的方案有恩扎卢胺、阿比特龙等，既往的PREVAIL、COU-AA-302等研究已经分别证实恩扎卢胺、阿比特龙用于mCRPC一线治疗可以显著改善患者OS。
- 对于恩扎卢胺或阿比特龙耐药后复发患者的二线治疗，目前的治疗方案主要包括：1) 更换另一种NHT；2) 改为化疗；3) PARP抑制剂、PD-1/L1免疫治疗等。然而这些治疗方案有其局限性：化疗主要用于体能状态好的患者；PARP抑制剂、免疫治疗则受到BRCA突变、PD-L1表达水平、肿瘤突变负荷等限制。因此对于很多复发患者，耐药后的治疗选择非常有限。
- 目前针对耐药患者的治疗方案探索是前列腺癌研究的重点，最近两年ASCO大会上报道了最新的治疗探索：
  - 1L: NHT+PARP抑制剂；  
阿比特龙与恩扎卢胺头对头对比；
  - 2L: 保留恩扎卢胺+化疗；  
AR降解剂等新型治疗手段。

## 4.3 一线治疗新趋势：NHT+PARP抑制剂

- PARP抑制剂+NHT用于一线治疗mCRPC患者已经被验证优于NHT单药治疗，同时PARP抑制剂+NHT应用于mHSPC患者的多项全球多中心临床也在积极开展中。如果这些临床取得积极结果，则证明PARP抑制剂+NHT可以显著改善患者预后，无论患者是对去势治疗是否敏感，可以预见，NHT+PARPi联合疗法将深刻影响未来的mCRPC治疗格局。
- PARP抑制剂+NHT用于一线治疗mCRPC患者已经积累了丰富的临床证据：
  1. PROpel研究中，奥拉帕利+阿比特龙一线治疗mCRPC相较于安慰剂+阿比特龙可显著延长患者rPFS（24.8个月vs 16.6个月；HR 0.66； $P<0.0001$ ），且无需考虑HRR（同源重组修复基因）突变状态；
  2. MAGNITUDE研究显示，尼拉帕利+阿比特龙一线治疗mCRPC可显著改善BRCA1/2突变和HRR突变患者的rPFS。
  3. 正在进行的临床试验：Alliance A031902（CASPAR）研究（恩扎卢胺+rucaparib）；TALAPRO-2研究（恩扎卢胺+talazoparib）。
- PARP抑制剂+NHT应用于mHSPC领域的尝试也正在进行中：
  1. ZZFIRST研究（II期），该研究根据HRR状态给予恩扎卢胺+talazoparib治疗；
  2. Talapro-3研究（III期），计划入组550例DDR/HRR改变的mHSPC患者，给予恩扎卢胺/安慰剂+talazoparib治疗。
- 期待这些研究能够取得积极结果，进一步改善前列腺癌患者的生存预后。

## 4.3 一线治疗新趋势：NHT+PARP抑制剂

➤ 目前已有两款PARP抑制剂被批准用于治疗mCRPC，两种药物在Ⅲ期临床试验中均与AR靶向疗法联合用于一线治疗mCRPC：

1. 阿斯利康的奥拉帕尼（Olaparib）被批准用于具有种系或体细胞同源重组修复基因突变的患者（约20-30%的病例）；
2. Clovis Oncology公司的芦卡帕尼（Rucaparib）被批准用于具有种系或体细胞BRCA突变的患者（约12%的案例）。

图33：Olaparib用于mCRPC临床结果

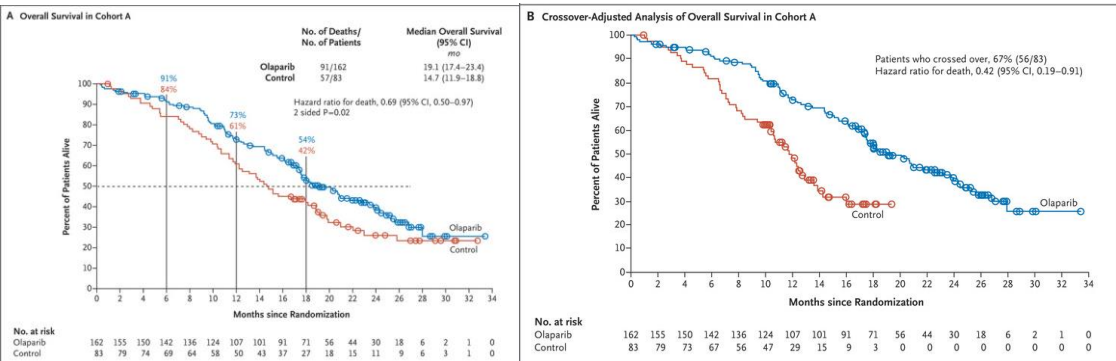
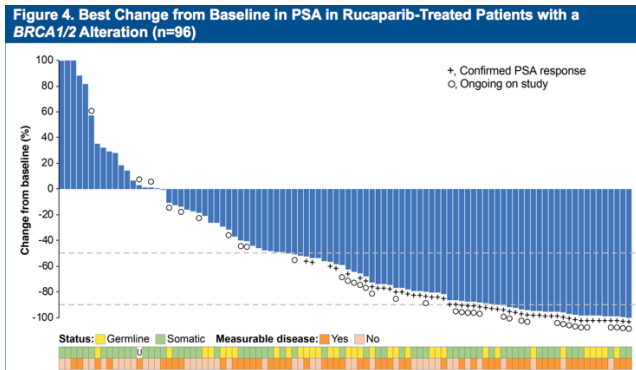


图34：Rucaparib用于mCRPC临床结果



## 4.4 一线治疗新趋势：恩扎卢胺或比阿比特龙更胜一筹

- 恩扎卢胺和阿比特龙作为不同机制的NHT一直为CRPC患者一线治疗的并列冠军，且没有直接的头对头试验验证两者谁更胜一筹。2022年ASCO大会中来自日本的研究者发起的RCT试验（ENABLE研究）证实阿比特龙和恩扎卢胺在生存获益方面无显著差异，但在PSA缓解率、安全性等方面恩扎卢胺表现更加优异，支持在亚洲人群中将恩扎卢胺用于阿比特龙之前。
- ENABLE研究对比了化疗前CRPC患者接受恩扎卢胺或阿比特龙（各92例）治疗的疗效和安全性，主要终点是至PSA进展时间（TTPP），次要终点包括PSA应答率（PSA50-RR）、OS、rPFS和安全性等。
- 结果显示：相较于阿比特龙组，恩扎卢胺组的至PSA进展时间延长了近10个月（21.2 vs 11.9个月；HR 0.81, 95%CI:0.51~1.27, P=0.1732），PSA应答率有显著提高（72% vs 57%, P=0.0425）；两组的中位OS（32.9和35.5个月）和rPFS（17.6 vs 14.0个月）没有显著差异；但是恩扎卢胺组在安全性方面表现更好，≥3级AE发生率比阿比特龙组更低（11% vs 21%）。

图35：ENABLE研究有效性数据

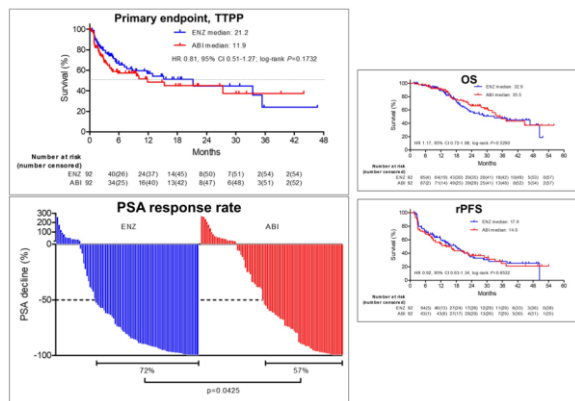


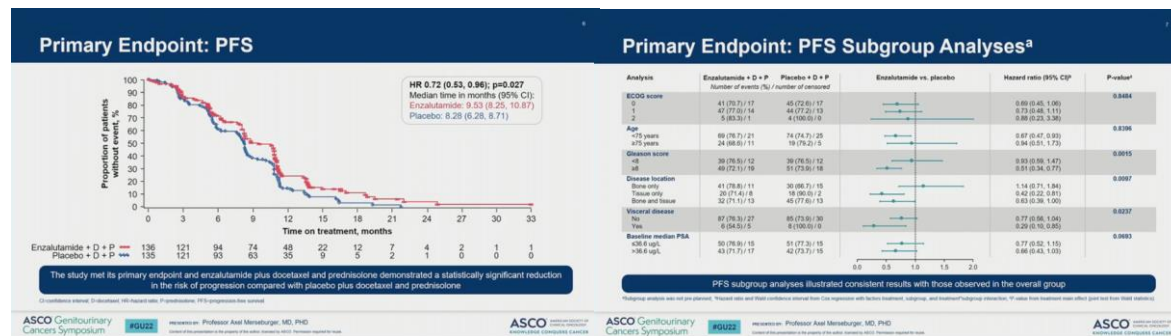
图36：ENABLE研究安全性数据

Adverse events	ENZ (n=92)		ABI (n=92)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
<b>No. of all events</b>	60 (65%)	10 (11%)	60 (65%)	19 (21%)
Anemia	17 (18%)	3 (3%)	19 (21%)	3 (3%)
Thrombocytopenia	5 (5%)	0	4 (4%)	1 (1%)
Malaise	22 (24%)	0	7 (8%)	1 (1%)
Fatigue	7 (8%)	0	4 (4%)	1 (1%)
Appetite loss	16 (17%)	1 (1%)	9 (10%)	1 (1%)
Nausea	9 (10%)	1 (1%)	3 (3%)	1 (1%)
Weight loss	7 (8%)	0	8 (9%)	1 (1%)
Increased AST	8 (9%)	1 (1%)	16 (17%)	4 (4%)
Increased ALT	6 (7%)	2 (2%)	15 (16%)	7 (8%)
Fracture	2 (2%)	2 (2%)	4 (4%)	2 (2%)
Bone pain	3 (3%)	2 (2%)	6 (7%)	3 (3%)
Hypertension	3 (3%)	0	7 (8%)	3 (3%)
Edema	1 (1%)	0	5 (5%)	1 (1%)
Rash	2 (2%)	0	2 (2%)	2 (2%)

## 4.5 二线治疗新趋势：恩扎卢胺等NHT可保留至二线治疗

- 对于NHT耐药出现复发的患者，PRESIDE研究提供了一种新的模式：在恩扎卢胺一线治疗进展后，二线治疗继续保留恩扎卢胺并联合化疗。研究结果表明在二线继续使用NHT并联合化疗比单独进行化疗获得更多临床获益，且安全耐受。这意味着恩扎卢胺等NHT可以作为mCRPC治疗的基石，贯穿患者的全程管理，疗效和安全性值得肯定。
- PRESIDE研究入组了687例未接受过化疗的mCRPC患者，第一阶段（P1）给予恩扎卢胺单药治疗；发生进展的患者进入第二阶段（P2），随机分为恩扎卢胺+化疗组或安慰剂+化疗组，主要终点是P2阶段的无进展生存期（PFS），次要终点为至PSA进展时间（TTPP）、PSA缓解率等。
- 研究结果显示：相较于安慰剂+化疗组，恩扎卢胺+化疗组的中位PFS（9.53 vs 8.28个月）、TTPP（8.44 vs. 6.24个月，HR 0.58；95%CI: 0.41~0.82；P=0.002）、PSA缓解率（55.9% vs 37.0%）等均有改善。
- 另一个关键问题是联合治疗是否增加毒副作用，研究结果显示联合方案的安全性良好，恩扎卢胺组和安慰剂组的3/4级TEAE（61.8% vs 62.2%）、停药率（8.8% vs 6.7%）基本相似。

图37：PRESIDE临床试验结果



## 4.6 二线治疗新趋势：AR降解剂用于点突变导致耐药患者

- 2022年2月，PROTAC领军企业ARVINAS公布其首款AR降解剂ARV110的II期计量爬坡试验数据。I期和II期合并分析结果现实：携带点突变T878X/H875Y的患者对于ARV110有较高的肿瘤响应，T878X/H875Y 阳性患者中46%患者达到PSA50，43%患者接受治疗时长超过24周；RECIST可测量患者中28.6%（2/7）表现出可持续的部分缓解（PR）、85.7%（6/7）表现出肿瘤缩小。
- 安全性方面也显示出较好的耐受性，大多数TRAE处于一级或二级，没有四级以上TRAE；且剂量爬坡过程中只有较小比例患者因为TRAE停药或减少剂量。
- 公司计划在2022年底开展T878X/H875Y突变阳性患者中的关键注册性临床，并寻求FDA加速审评。

图38：II期患者数据分析

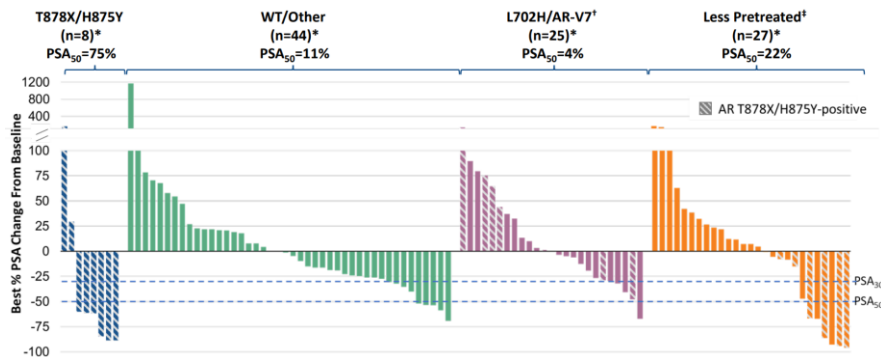
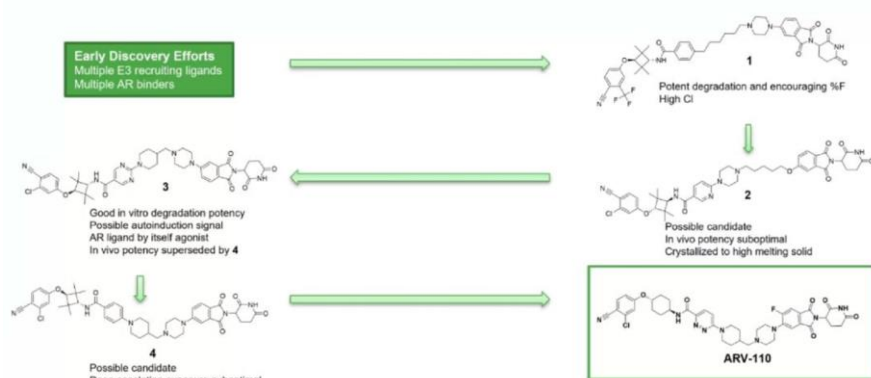


图39：ARV-110结构





E

相关标的：布局第二代AR拮抗剂的领  
军企业

## 5.1 恒瑞医药(SH600276): SHR3680有望成为首款本土二代AR拮抗剂

- SHR3680是恒瑞医药研发的具有自主知识产权的第二类AR拮抗剂,属于1类新药,能有效抑制雄激素诱导的AR核转位和转录活性,从而显著抑制AR阳性前列腺癌细胞增殖。
- SHR3680 III期临床达到主要研究终点。2021年7月,SHR3680联合ADT对比标准治疗联合ADT治疗高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)的多中心、随机、对照III期临床研究达到主要研究终点。研究结果表明,SHR3680可显著降低高瘤负荷的mHSPC患者的疾病进展或死亡风险。SHR3680已获得CDE突破性疗法认定,上市申请也获得优先审评资格,有望成为首款上市的国产第二代AR拮抗剂。
- 围手术期应用和适应症开拓进一步扩大SHR3680应用范围。SHR3680围手术期治疗高危前列腺癌的国际多中心、随机、对照的III期临床研究,已于2021年9月启动入组。SHR3680联合ADT治疗适合接受根治性前列腺切除术的局限高危或局部晚期前列腺癌和SHR3680联合多西他赛治疗mCRPC临床试验已经入III期。

图40: SHR3680研发进展

药物名称	单药/联合	IND	I 期	II 期	III 期	NDA
SHR3680	联合(雄激素去除疗法)	高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)				
	联合(雄激素去除疗法)	适合接受根治性前列腺切除术的局限高危或局部晚期前列腺癌				
	联合(多西他赛)	转移性去势抵抗性前列腺癌				

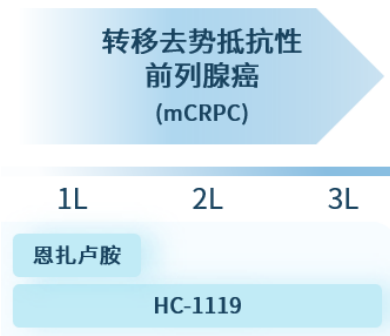


## 5.2 海创药业(SH688302): HC-1119氙代药物优势显著, 后线疗法弥补空白

- **HC-1119是第二代AR拮抗剂恩扎卢胺的氙代化合物。**HC-1119的研究被列为国家“重大新药创制”科技重大专项。氙代药物由将原有药物分子上处于特定代谢部位的一个或多个碳氢键用碳氙键替代所获得。
- **公司正在开展包括中国、美国等在内的两项全球多中心临床III期试验。**目前HC-1119在中国和全球范围的治疗mCRPC临床试验已进入III期, 联合PARP抑制剂治疗mCRPC的临床试验进入II期, 此外在巴西获批用于治疗新冠的临床试验也处于III期阶段。
- **HC-1119有效性和安全性均优于恩扎卢胺。**据公司披露, 80mg的HC-1119疗效相当于160mg恩扎卢胺, 并且HC-1119在脑中的暴露量显著降低, 减少了癫痫等毒副作用的发生。
- **HC-1119目前在进行的临床试验中进展最快的是单药治疗ADT失败后mCRPC患者, 同时推进单药治疗用于一线治疗以及与PARPi的联合治疗方案。**公司产品有望成为首款获批二线及以后用于mCRPC患者的AR拮抗剂, 填补一线用药耐受后治疗方案有限的临床需求。

图41: HC-1119研发进展

药物名称	单药/联合	IND	I 期	II 期	III 期	NDA
HC-1119	单药	mCRPC (全球)				
	单药	阿比特龙/化疗后的mCRPC (中国)				
	单药	COVID-19 (巴西)				
	联合PARPi	mCRPC				



### 5.3 开拓药业(HK09939): 普克鲁胺有望成为mCRPC和新冠的优势品种

- 普克鲁胺可用于治疗mCRPC、转移性乳腺癌和新冠肺炎。普克鲁胺是开拓药业自主研发的第二代AR拮抗剂，针对前列腺癌和乳腺癌，其临床研究被列入国家“重大新药创制”科技重大专项。目前普克鲁胺在中国和美国两地进行的mCRPC临床试验已进入Ⅲ期阶段，治疗转移性乳腺癌临床试验已经入Ⅱ期。此外，普克鲁胺在中国、美国和巴西等地区进行的新冠治疗临床试验均已进入Ⅲ期，
- 普克鲁胺用于mCRPC患者疗效显著，安全性良好。在中国Ⅱ期临床结果显示，治疗mCRPC患者中，普克鲁胺组PSA下降50%以上的患者比例达41.9%，ORR和SD达到15.8%和63.2%，具有良好的有效性。

图42：普克鲁胺研发进展

药物名称	单药/联合	IND	I 期	II 期	III 期	NDA
普克鲁胺	单药	COVID-19（非住院病人）（美国和全球）				
	单药	COVID-19（住院病人）（中国、美国和全球）				
	单药	COVID-19（非住院病人）（中国、巴西和全球）				
	单药	mCRPC（中国）				
	联合阿比特龙	mCRPC（中国）				
	单药	mCRPC（美国）				
	单药	转移性乳腺癌（中国）				
	联合依西美坦、来曲唑以及氟维司群	转移性乳腺癌（中国）				

## 风险提示

1. 新药研发不及预期；
2. 销售推广不及预期；
3. 疫情反复影响。

# 免责声明



## 分析师承诺

作者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，具备专业胜任能力，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。本报告清晰地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，作者也不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

## 资质声明

财通证券股份有限公司具备中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。

## 公司评级

买入：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅大于 10%；

增持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在 5%~10%之间；

中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-5%~5%之间；

减持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅小于-5%；

无评级：由于我们无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使我们无法给出明确的投资评级。

## 行业评级

看好：相对表现优于同期相关证券市场代表性指数；

中性：相对表现与同期相关证券市场代表性指数持平；

看淡：相对表现弱于同期相关证券市场代表性指数。

## 免责声明

本报告仅供财通证券股份有限公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司不保证该等信息的准确性、完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的邀请或向他人作出邀请。

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价格、价值及投资收入可能会波动。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。

本公司通过信息隔离墙对可能存在利益冲突的业务部门或关联机构之间的信息流动进行控制。因此，客户应注意，在法律许可的情况下，本公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告仅作为客户作出投资决策和公司投资顾问为客户提供投资建议的参考。客户应当独立作出投资决策，而基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前应先咨询所在证券机构投资顾问和服务人员的意见；

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。





财通证券  
CAITONG SECURITIES

谢谢聆听！  
THANK YOU