

关于创新药物 独立市场研究报告

Frost & Sullivan

FROST & SULLIVAN



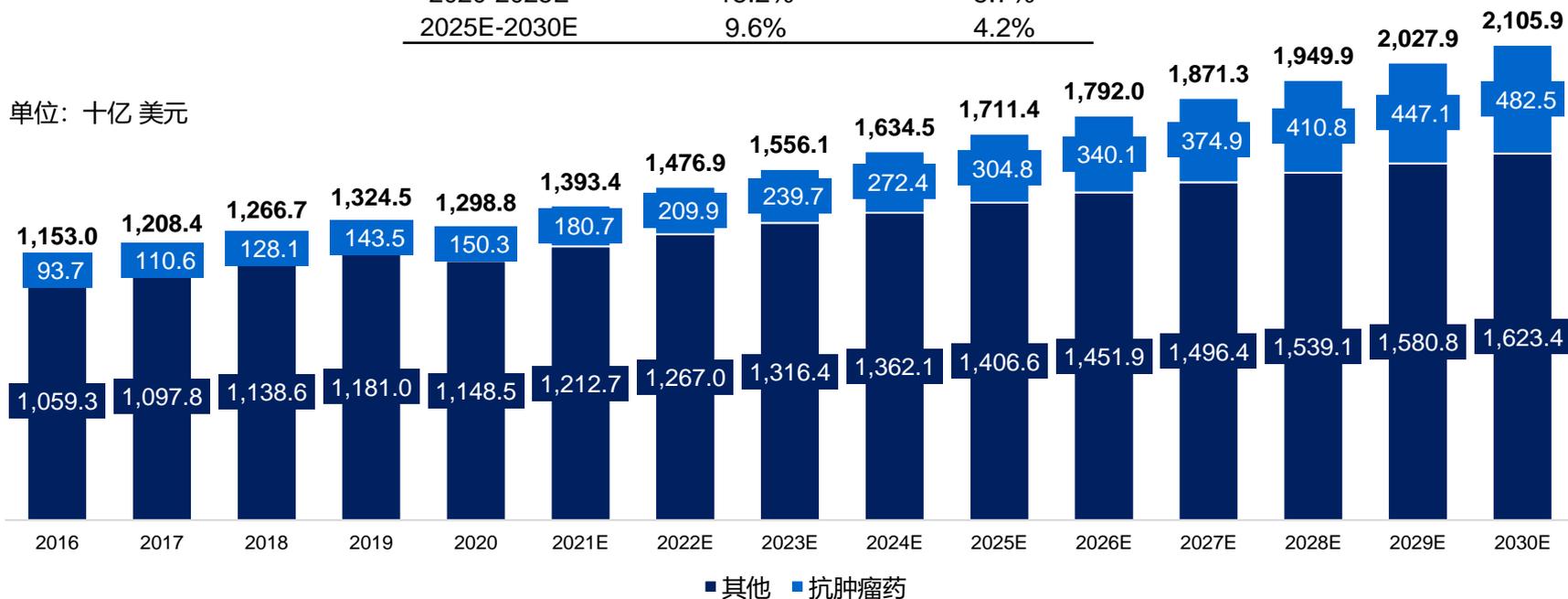
全球医药市场规模及预测，按抗肿瘤药物拆分，2016-2030E

- 全球抗肿瘤药物市场蓬勃发展，尤其是靶向治疗的出现，推动了抗肿瘤药物市场的进一步增长。全球抗肿瘤药物市场在2016年和2020年分占整体药物市场的8.1%和11.6%，预计分别在2025年和2030年达到17.8%和22.9%。

全球医药市场规模及预测，按抗肿瘤药拆分，2016-2030E

年复合增长率	抗肿瘤药	总市场
2016-2020	12.5%	3.0%
2020-2025E	15.2%	5.7%
2025E-2030E	9.6%	4.2%

单位：十亿 美元



来源：弗若斯特沙利文分析

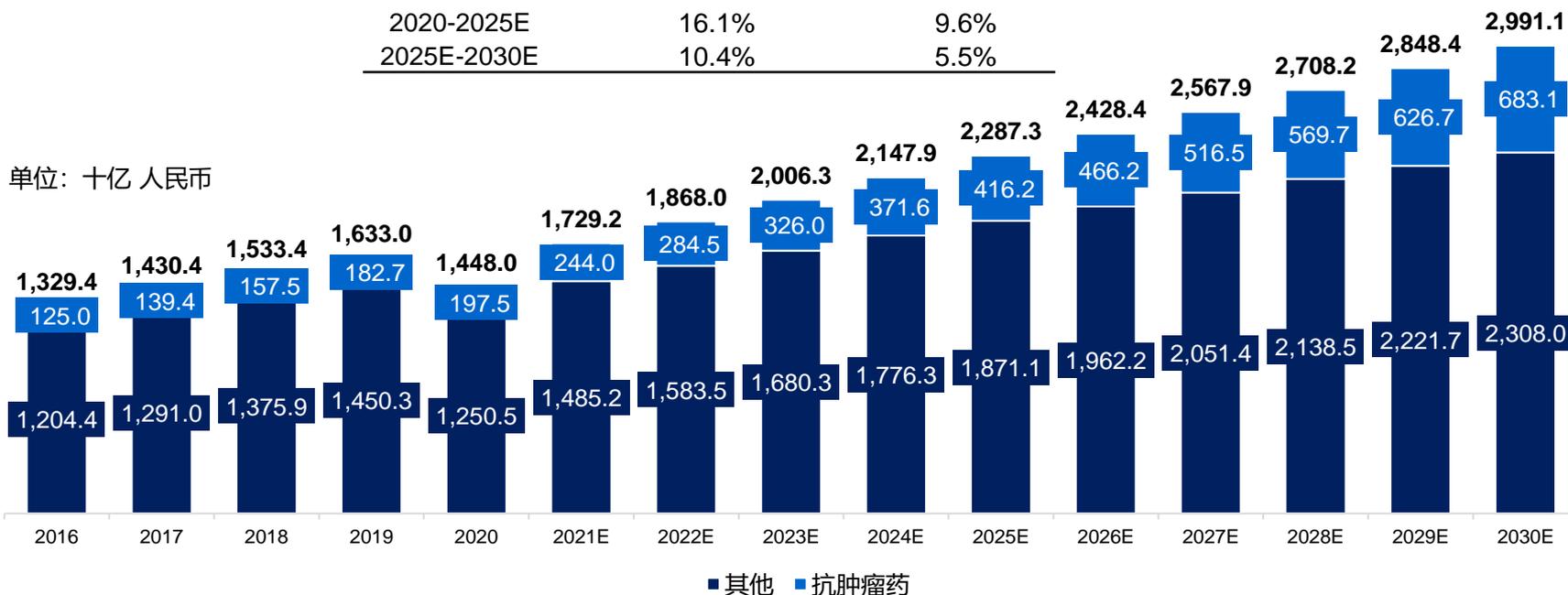
中国医药市场规模及预测，按抗肿瘤药物拆分，2016-2030E

- 2016年，中国抗肿瘤药市场规模在整体药物市场规模中占为9.4%，2020年抗肿瘤药物的占比逐渐增长至13.6%，预计到2025年此占比将达到18.2%，并在2030年进一步增长至22.8%。

中国医药市场规模及预测，按抗肿瘤药物拆分，2016-2030E

年复合增长率	抗肿瘤药	总市场
2016-2020	12.1%	2.2%
2020-2025E	16.1%	9.6%
2025E-2030E	10.4%	5.5%

单位：十亿人民币



来源：弗若斯特沙利文分析

全球医药市场未来发展趋势



新兴市场的重要性 日益提升

- 城市化的快速推进和收入水平的提升促进了新兴医药市场的增长。在庞大的人口基数以及大量未满足的临床需求等因素的驱动下，新兴市场具有巨大的发展潜力，新兴市场中的医疗卫生支出也有不断增长的趋势。
- 新兴市场将在医药市场的增长中扮演越来越重要的角色，有望重塑医药市场格局。

生物制药公司研发 的创新药增多

- 大型跨国医药公司在医药行业历史上具有重要地位，但在近几十年间，小型的生物制药公司重要性日益提升。
- 生物科技公司通常是由科学家创立的，同时获得风险投资机构的资本支持，致力于研发生物药物。
- 在强大的研发能力和充足资本的支持下，生物科技公司致力于创新药物的研发，从而得以满足临床需求，为患者提供更多治疗药物的选择。

多样化的研发模式

- 对于创新药物，研发过程具有绝对重要性，但是研发的成本非常高昂。大型制药公司的研发模式逐渐由内部研发转变为多样化的研发模式。多样化的研发模式包括：内部研发、合作研发、专利转让和外部研发服务等。
- 多样化的研发模式提升了研发资源的利用效率。

靶向治疗市场快速 增长

- 响应精准医疗的大趋势，全球靶向治疗市场已进入快速增长期，2019年抗肿瘤靶向药物的总销售额约900亿美元。多种新型小分子靶向药物有望持续驱动未来医药市场的增长。

创新药物涌现

- 多种疾病由于患者出现了耐药导致疾病进展，导致最终治疗失败。并且，神经退行性疾病等仍然缺乏有效的治疗方法。以上两点均产生了巨大的未被满足的临床需求。
- 对于疾病深入研究以及对于药物研发持续的投入有助于开发更多的创新药物以应对实际临床需求。

中国医药市场未来发展趋势



创新药市场持续增长

- 随着仿制药集中采购试点和创新药物纳入新医保，中国医药市场正在向创新驱动的市场转变。同时，政府还出台了一系列鼓励研发的政策，如加快药品审批、专利保护、减税等。
- 在政策支持下，创新药物的开发将持续升温，并将促进未来创新药物市场的增长。

促进生物医药公司发展

- 由于政府的大力支持、资金投入和人才储备，生物医药公司的创新药物发展潜力巨大。国内创新生态“政策-研发-支付”将具备雏形，并且在医药产业不断升级之下，其将成为全球第2大创新药研发基地。
- 2020年全年疫情影响下，中国仍有近8成药企研发投入呈正增长，多数创新药增长势头良好。

接轨国际标准

- 近几年中国已经作为第八位成员加入ICH，标志着中国医药行业的实践标准开始与国际标准接轨，也标志着国内药品申请注册过程正向更高、更统一的标准转变，药品审批制度也将逐步完善。

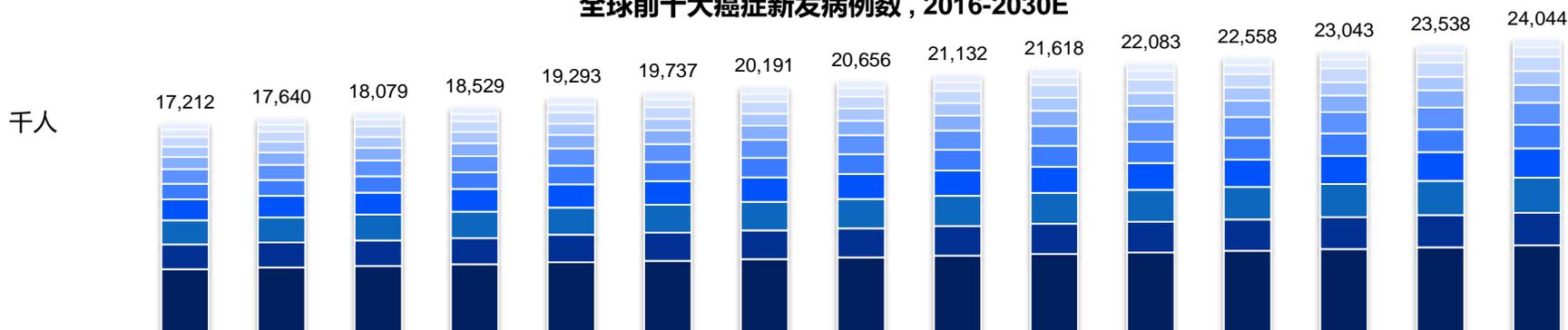
创新药物加速审批

- 以往，由于审批流程效率低下，创新药物在中国和其它市场间的审批时间通常会有几年的时间差。通过优化审批流程并与ICH标准保持一致，这一时间差将逐步缩小。审批流程将通过落实优先审批制度、将临床急需药品列入审批名单等措施进一步加快速度，能够促进更多的创新药物及时地进入中国市场，从而使患者获益。2020-2021年附条件上市小分子药物从IND批准到附条件上市批准平均用时大约是6年。

全球前十大癌症流行病学, 2016-2030E

- 全球十大新发肿瘤与中国十大肿瘤略有不同。前十大癌症占据了所有新发病例数的69.6%，相比中国的新发病例更加集中。
- 前列腺癌，皮肤癌和肝癌的新发年复合增长率高于其他癌种。

全球前十大癌症新发病例数, 2016-2030E



	2016	2017	2018	2019	2020	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
总新发病例数	17,212	17,640	18,079	18,529	19,293	19,737	20,191	20,656	21,132	21,618	22,083	22,558	23,043	23,538	24,044
甲状腺癌	548	558	567	577	586	594	602	610	618	626	633	641	648	655	663
淋巴瘤	564	577	590	603	627	640	653	667	680	694	708	722	736	750	765
肝癌	800	820	841	862	906	930	954	979	1,005	1,032	1,057	1,083	1,110	1,137	1,165
头颈癌	847	867	888	909	932	952	972	993	1,014	1,036	1,055	1,076	1,096	1,117	1,139
胃癌	980	1,007	1,034	1,061	1,089	1,121	1,153	1,186	1,220	1,256	1,290	1,325	1,361	1,397	1,435
前列腺癌	1,201	1,238	1,276	1,316	1,414	1,451	1,490	1,529	1,569	1,610	1,649	1,689	1,730	1,772	1,815
皮肤癌	1,263	1,296	1,330	1,364	1,523	1,557	1,593	1,629	1,667	1,705	1,743	1,782	1,822	1,863	1,905
结直肠癌	1,708	1,754	1,801	1,849	1,881	1,928	1,977	2,026	2,077	2,130	2,180	2,232	2,285	2,339	2,395
肺癌	1,981	2,037	2,094	2,153	2,207	2,266	2,327	2,389	2,453	2,519	2,582	2,646	2,712	2,779	2,848
乳腺癌	2,002	2,045	2,089	2,134	2,261	2,301	2,342	2,383	2,425	2,467	2,506	2,545	2,585	2,625	2,666
其他	5,316	5,442	5,570	5,701	5,867	5,997	6,129	6,265	6,403	6,544	6,680	6,818	6,959	7,103	7,249

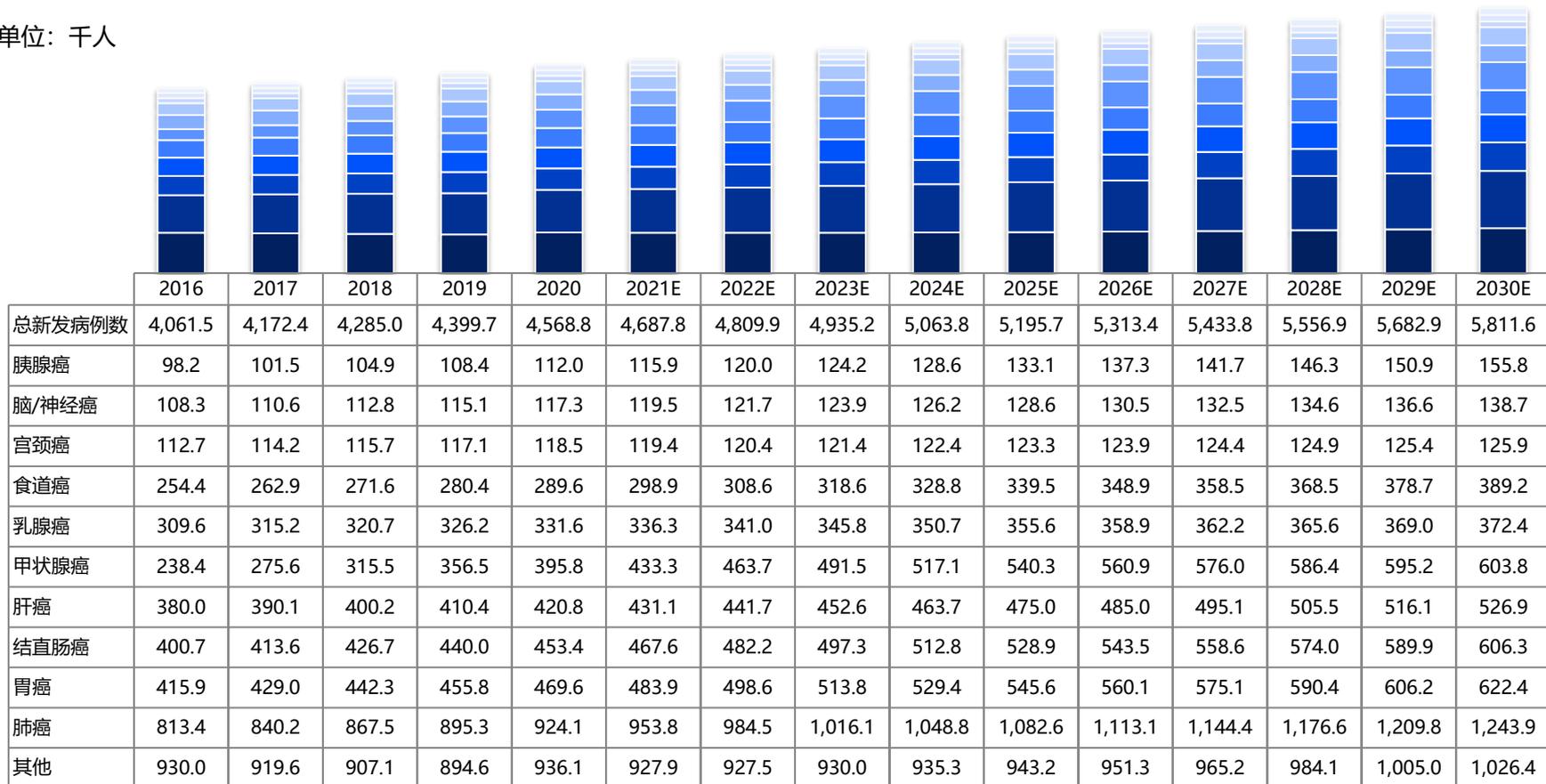
来源: 国际癌症研究机构, 美国癌症学会, 国家癌症登记中心, 弗若斯特沙利文分析

中国前十大癌症流行病学，2016-2030E

- 中国癌症新发病例数整体呈上升趋势，癌症新发病例数将逐年增加。以2020年新发病例数计，在各类高发病率的癌种当中，肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、甲状腺癌位居前五。这五类癌症的发病率合计占到中国癌症总体新发病例数的50%以上。

中国前十大癌症新发病例数，2016-2030E

单位：千人



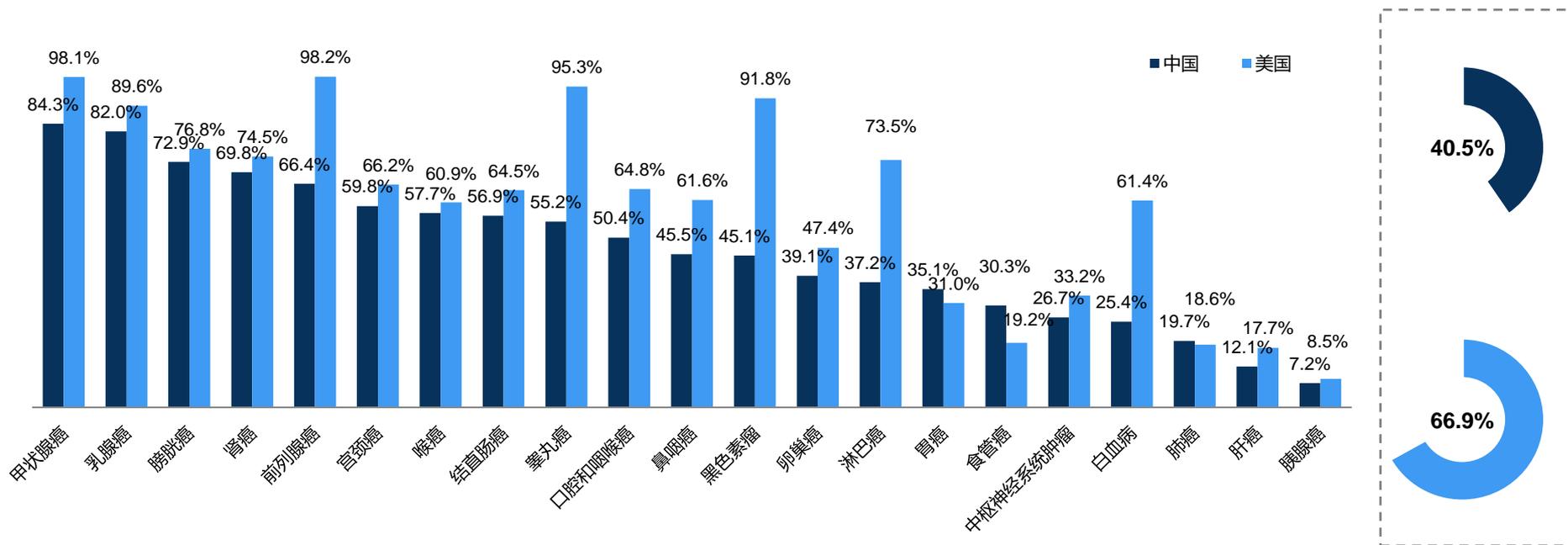
来源：国家癌症登记中心，弗若斯特沙利文分析

中美癌症5年生存率对比

- 根据对中国（2012-2015）和美国（2008-2014）的调查数据，中国目前的5年生存率为40.5%，而美国则为66.9%。分癌种进行对比发现，在前列腺癌、睾丸癌、黑色素瘤、淋巴瘤和白血病几种癌症中，中国的5年存活率远低于美国。
- 肺癌是中国患病人数最多的癌症，但是中国和美国肺癌的存活率是相近的。这是因为中国患者具有更高的EGFR突变率。

中美分癌症的5年存活率

中美癌症5年存活率



来源: 美国癌症协会, 国家癌症登记中心, 弗若斯特沙利文分析

癌症治疗演进图谱

癌症治疗的里程碑

手术

1881年,人类首次成功施行胃癌手术

- 外科医生通过对病人身体**施行手术**以达到移除癌症的目的。
- 手术适合仅存在于身体某局部位的实体肿瘤,并不适用于白血病或已经扩散的癌症。手术可以在其他治疗方案之前或之后施行。
- 除了切除原发性肿瘤外,手术分期通常是必要的。

放射治疗

1903年,人类首次成功使用放射手段治疗皮肤癌

- **放疗**是使用高剂量电离辐射以杀死癌细胞、促使肿瘤萎缩的方法。
- 放射疗法可以用于治疗多种癌症,包括实体肿瘤和白血病。在很多情况下,病人在接受放射治疗的同时,还需要结合手术和化疗等其他癌症治疗方法。
- 辐射不仅会杀死癌细胞、抑制肿瘤生长,还会影响癌细胞附近的正常细胞,这将导致副作用。

化疗

1949年,FDA批准了第一个化疗药物(氮芥)用于治疗霍奇金淋巴瘤

- **化疗**是使用化学物质进行癌症治疗的方法,通常使用一个或多个抗癌药物来减缓癌细胞的生长。
- 化疗可以单独或结合其他治疗方法共同治疗多种癌症。
- 化疗也会引起诸如口腔溃疡、恶心、脱发等多种副作用。
- 典型的化疗药物包括烷化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素等。

靶向治疗和免疫治疗

- 1) 1997年, FDA批准了第一个分子靶向抗癌药物: 利妥昔单抗
- 2) 2011年, FDA批准了第一个检查点抑制剂: 伊匹木单抗

- **靶向治疗**仅作用于和肿瘤生长相关的靶点,因此不会伤害正常细胞; 靶向治疗大多是小分子药物或单克隆抗体。
- **免疫治疗**诱发患者自身的免疫系统对抗癌症。免疫疗法主要包括细胞因子、单克隆抗体、肿瘤疫苗和检查点抑制剂等。

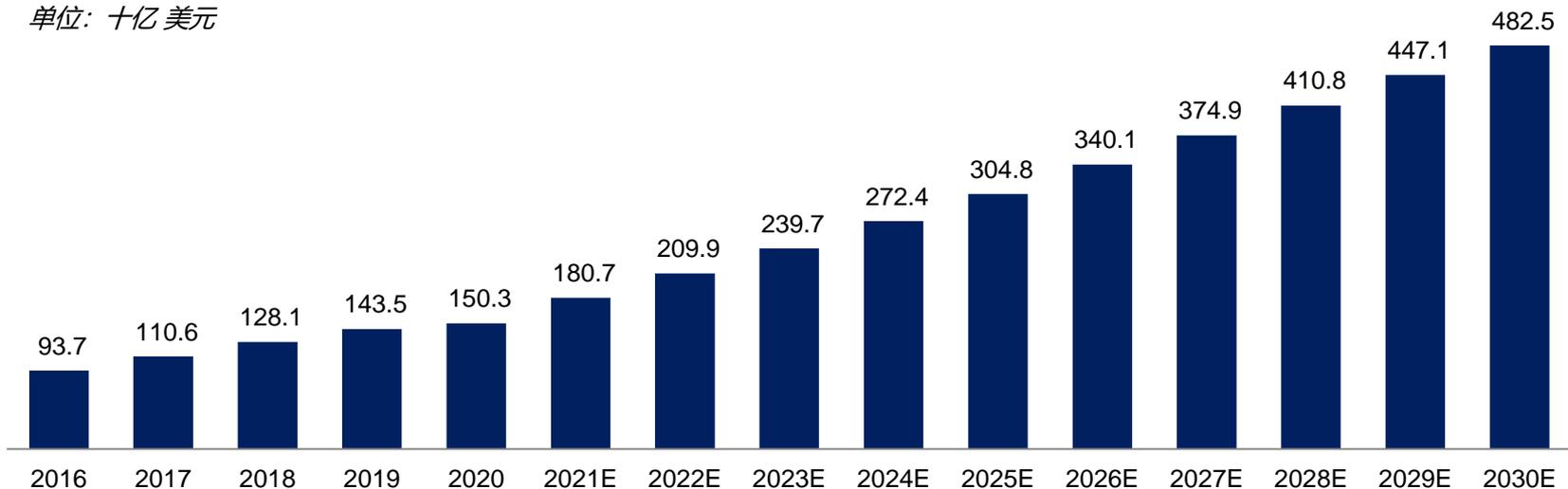
全球抗肿瘤药物市场规模，2016-2030E

- 全球抗肿瘤药物市场蓬勃发展，尤其是免疫治疗出现后，推动了抗肿瘤药物市场的进一步增长。目前全球抗肿瘤药物市场规模从2016年的937亿美元增长到2020年的1,503亿美元，年复合增长率为12.5%，并且预计到2025年，其市场规模将达到3,048亿美元，年复合增长率为15.2%。至2030年，抗肿瘤药物市场将进一步增长到4,825亿美元，2025年至2030年的年复合增长率为9.6%。

全球抗肿瘤药物市场规模，2016-2030E

期间	复合年增长率
2016-2020	12.5%
2020-2025E	15.2%
2025E-2030E	9.6%

单位：十亿美元



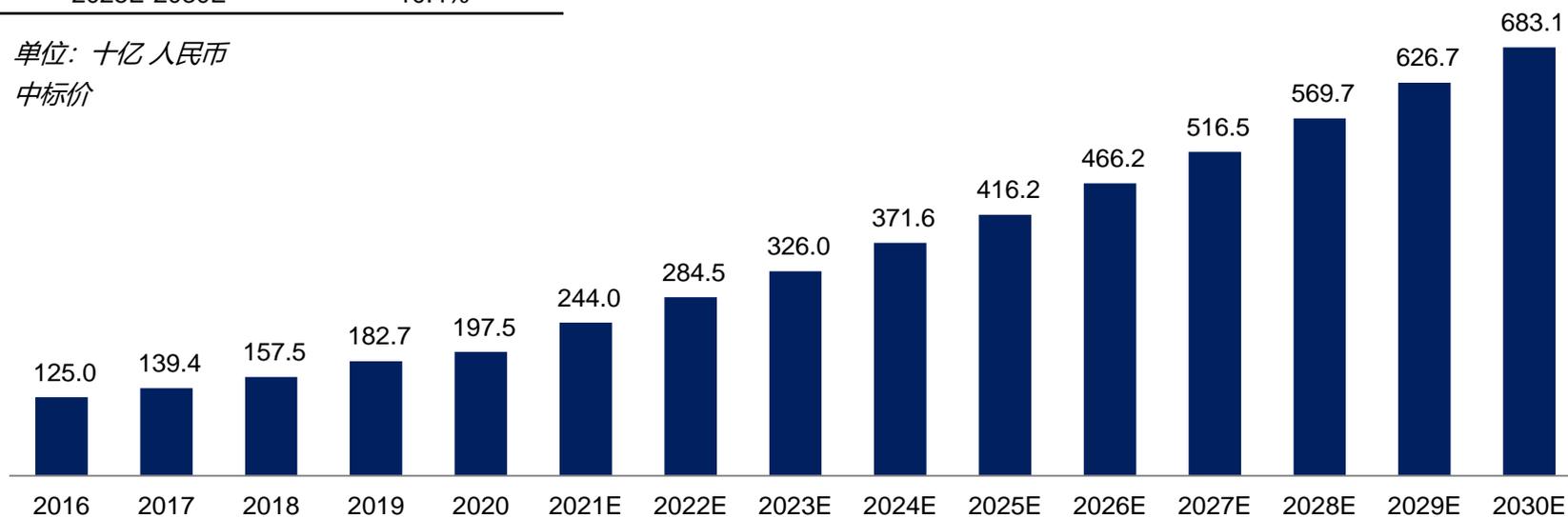
中国抗肿瘤药物市场规模，2016-2030E

- 在中国药物市场当中，抗肿瘤药物市场销售近些年来一直呈现稳步增长趋势。从2016年到2020年，市场规模在2020年达到人民币1,975亿元，在过去5年当中的复合年增长率达到12.1%。癌症治疗方法的进展使得中国抗肿瘤药物市场未来几年也处于上升态势。预计中国抗肿瘤药物市场在2025年将会达到人民币4,162亿元，其年复合增长率为16.1%，到2030年达到6,831亿元。

中国抗肿瘤药物市场规模，2016-2030E

期间	复合年增长率
2016-2020	12.1%
2020-2025E	16.1%
2025E-2030E	10.4%

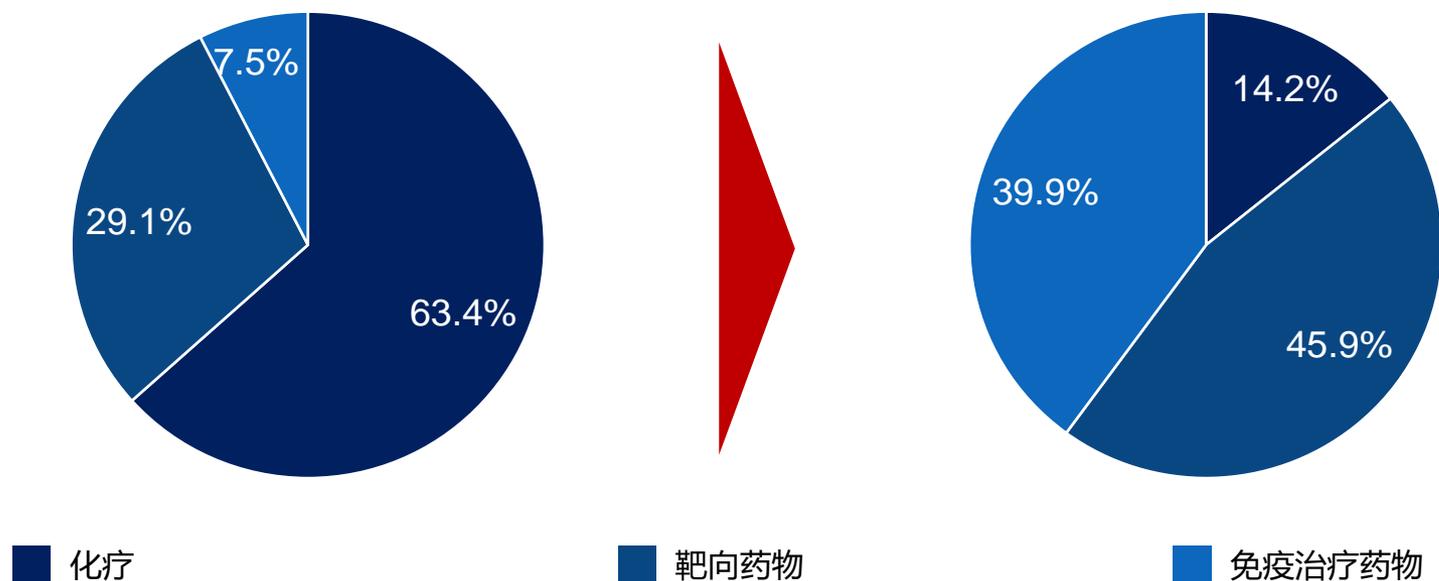
单位：十亿人民币
中标价



中国抗肿瘤药物市场按照治疗方式拆分，2020 VS 2030E

- 目前，中国的抗肿瘤药物市场以化疗药物为主导，占整体市场的63.4%，其他靶向药物包括小分子靶向药物，生物药等占29.1%，其余7.5%为免疫治疗药物。
- 随着相关有利政策推动，新药上市及患者负担能力的提高，到2030年靶向治疗和免疫治疗将分别占据市场的45.9%和39.9%。

中国抗肿瘤药物市场按照治疗方式拆分，2020 VS 2030E



中国抗肿瘤药物市场发展驱动力

患者数量增加

- 2019年，中国癌症新发病人数达到440.0万，约占全球癌症发病人数的四分之一。人口老龄化，环境污染和不健康生活方式如吸烟、运动缺乏、高热量饮食等的普遍影响，预计到2024年中国癌症新发病人数将进一步增长到498.6万，预示着抗肿瘤药物需求的不断增长。

临床需求增加

- 随着临床上癌症诊断率的不断提高，不同癌症患者尚未满足的新药需求也在增加。世界各国都对治疗癌症或罕见病的新药或新型疗法寄予厚望，期待其带来更好的疗效，更小的副反应，更适应个体需求的用药选择。这些不断涌现的临床需求促使各国致力于开发新药，从而推动抗肿瘤药物市场的增长

相关有利政策

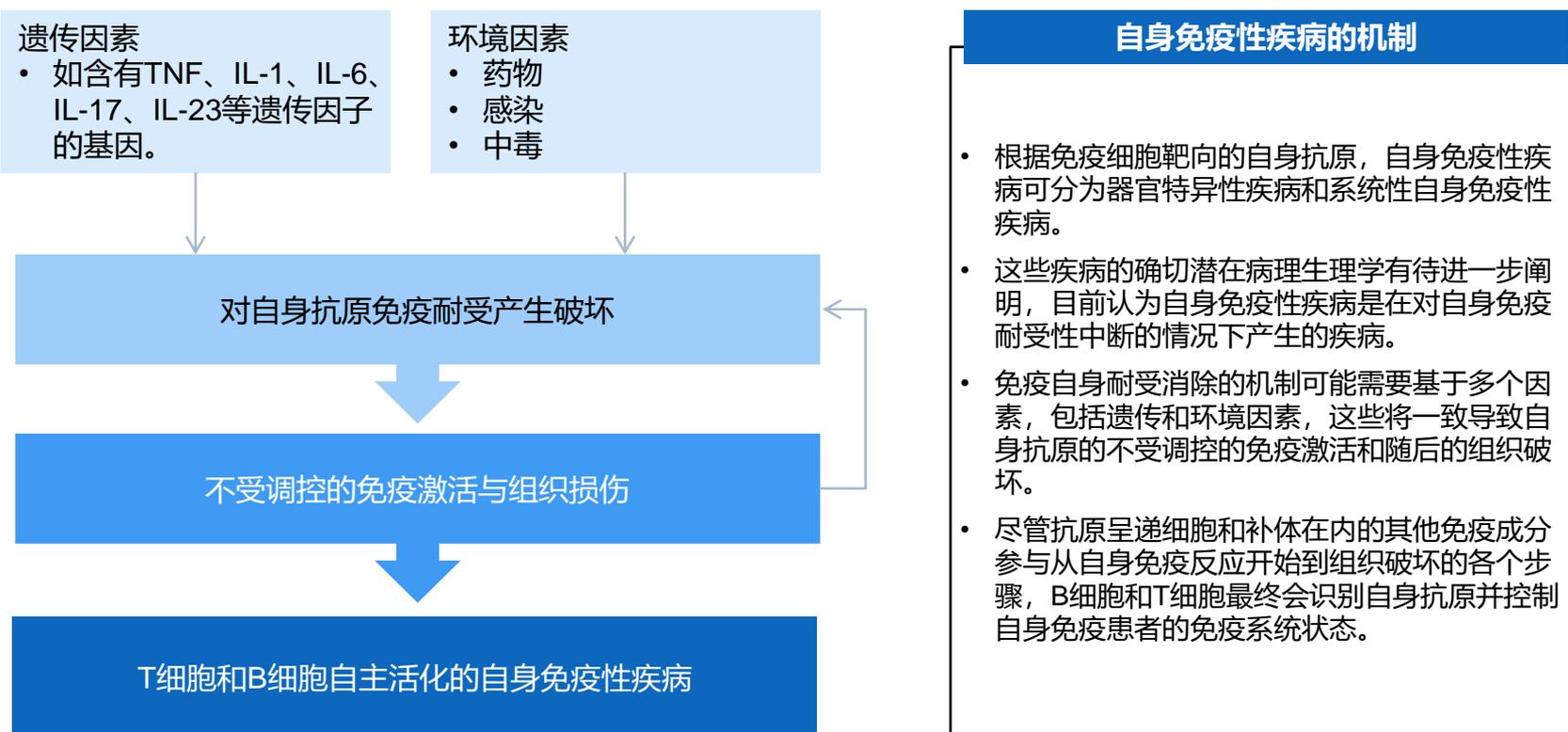
- 政府出台一系列政策，包括缩短创新药物临床申请和上市申请的审批时间，加快有潜力的新药进入市场，满足临床迫切需求。专利保护也大大加强。此外，政府还出台了进口抗癌药免税、人才激励计划和专项公共研发基金等优惠政策，特别是支持国内企业的研发活动。因此，现有的新型肿瘤治疗方法将变得越来越多样化，在未来会成为抗肿瘤药物市场增长的一大助力。

研发投入增加

- 近年来，世界各国对新药和新型疗法开发的研发投入都在不断增加。而随着人才和资本不断流向肿瘤药开发领域，研发活动不再由大型药企主导，相反这些大型药企更倾向于收购初创明星公司。与此同时，中小企业更加专注于某一治疗领域的药物开发，经营更加灵活，为肿瘤药物行业注入了活力。

自身免疫性疾病概述

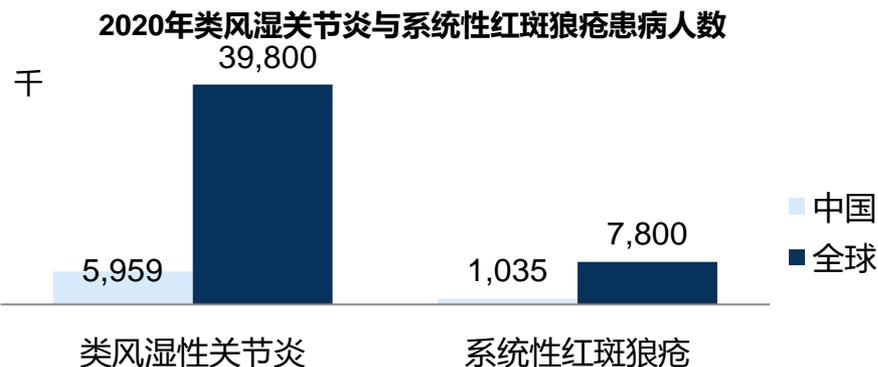
- 自身免疫性疾病是机体免疫系统误攻击机体的一种疾病，这种疾病可能与免疫系统的异常低活性或过度活性有关。
- 大约有100种不同类型的自身免疫性疾病，几乎可以影响身体的任何部位，包括心脏、大脑、神经、肌肉、皮肤、眼睛、关节、肺、肾、腺体、消化道和血管。



全球和中国自身免疫疾病医疗未满足需求

自身免疫性疾病患病人数高

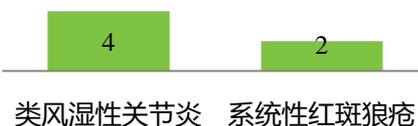
目前现有大约有100种不同类型的自身免疫性疾病



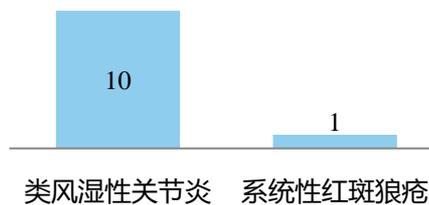
中国有大量的自身免疫性疾病患者，而且据报道呈上升趋势。2020年，中国系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎和类风湿关节炎患者分别约104万、43万和596万。由于公众和医生缺乏有效的治疗和意识，自身免疫性疾病的相关费用在中国不断上升的医疗费用负担中占了相当大的比例。

自身免疫性疾病的有限治疗选择

中国批准的原创生物制剂数量



全球批准的原创生物制剂数量



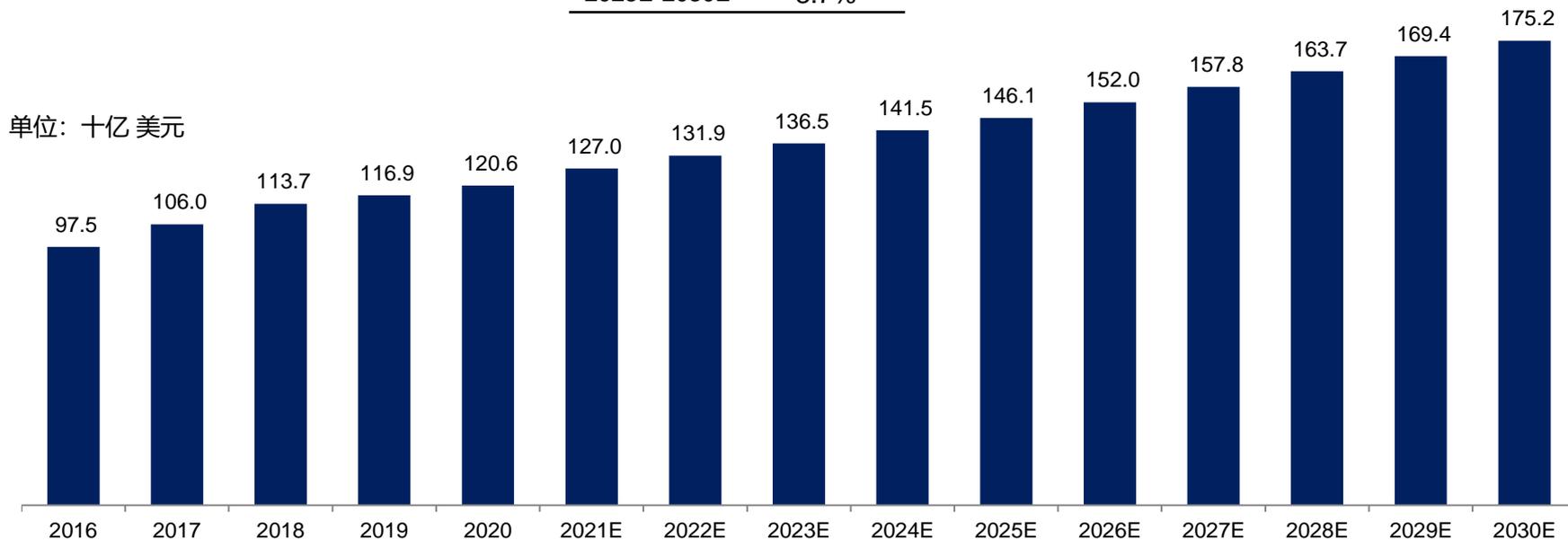
目前针对自身免疫性疾病的治疗方案有限。随着对自身免疫性疾病的病理生理学和相关生物学途径的进一步了解，医学界有望开发出更多创新的生物制剂。这些新开发的生物制剂不仅可以为类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病患者提供更多可用的药物，而且有助于解决更多的治疗领域的难题。

全球自身免疫疾病药物市场规模, 2016-2030E

- 全球自身免疫疾病治疗市场将从2020年的1,206亿美元增长到2025年的1,461亿美元，复合年增长率为3.9%。随着全球自身免疫性疾病市场上众多大片的停产，未来几年市场规模增速将略有下降。
- 在整体市场增长同时，小分子靶向药内部也出现了新老产品的迭代。目前，BTK抑制剂，JAK抑制剂等新型小分子靶向药颇具增长潜力，并将逐步替代传统小分子靶向药的市场地位。

全球自身免疫疾病药物市场规模, 2016-2030E

期间	年复合增长率
2016-2020	5.5%
2020-2025E	3.9%
2025E-2030E	3.7%



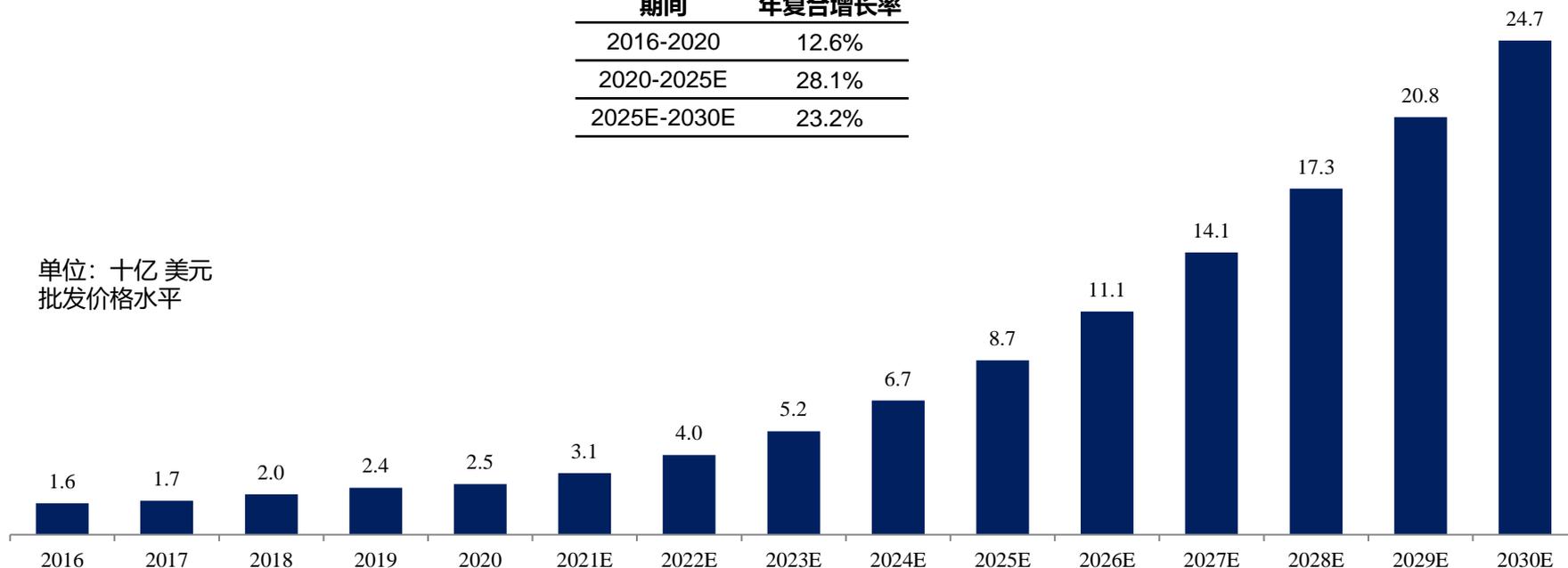
中国自身免疫性疾病药物市场规模, 2016-2030E

- 基于中国庞大的人口，中国市场将拥有一个庞大的患者群。随着我国自身免疫性疾病诊断技术的发展和完善，未来几年医疗服务的市场需求将受到刺激。预计2025年整体市场规模将达到87亿美元，2020年至2025年的年复合年增长率为28.1%。

中国自身免疫性疾病药物市场规模, 2016-2030E

期间	年复合增长率
2016-2020	12.6%
2020-2025E	28.1%
2025E-2030E	23.2%

单位: 十亿 美元
批发价格水平



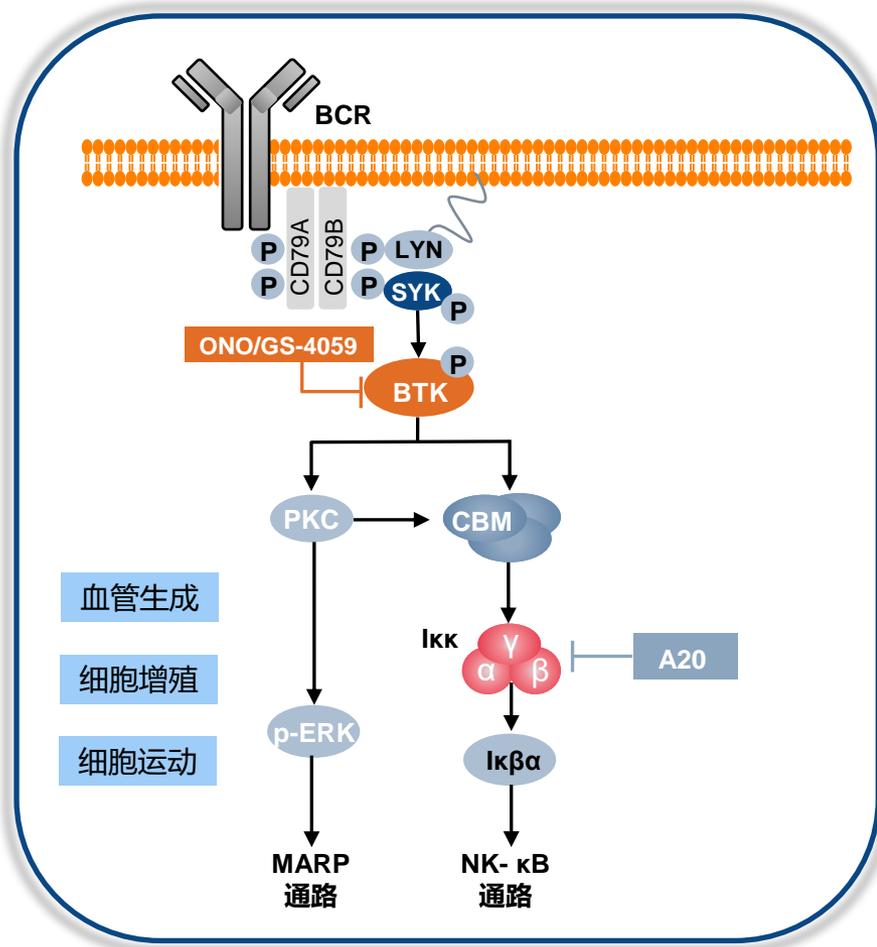
自身免疫疾病药物市场增长驱动力

	全球	中国
个性化治疗需求不断增强 几十年来，许多自身免疫性疾病患者遭受相关药物的毒性的伤害并缺乏个性化的治疗，缺乏对患者具体疾病的相关治疗。目前对个性化治疗的需求，以及遗传学和医学的进步，推动了针对自身免疫疾病的有效个性化药物的发现和开发。	●	●
公众对免疫疾病认知持续提高 随着经济条件的改善和诊断检测技术的进步，公众对疾病检测和管理意识逐渐提高，特别是对自身免疫性疾病的认识，公众逐渐了解到了这是一种终身疾病。	◐	●
利好政策及报销体系 自身免疫性疾病往往需要长期治疗。此外，由于自身免疫性疾病市场受到价格、药物安全和监管环境的影响，经济、社会和法律因素对增长有重大影响。国家药品监督管理局公布了众多鼓励政策，以促进中国新药的研究和开发。同时，国家和省级报销制度改革旨在为更多患者提供负担得起的药品。	◐	●

影响： 较高 ● 中等 ◐ 较低 ◑

BTK抑制剂作用机制介绍

靶点示意图



药物特性

1 药物靶点

- BTK是一种胞质非受体酪氨酸激酶，属于Tec激酶家族（在肝癌细胞中表达的酪氨酸激酶）。在各种细胞表面受体的信号传导中起着核心作用（主要包括B细胞抗原受体，BCR）。BTK是B细胞受体信号通路中的关键激酶，在B细胞、巨噬细胞及小胶质细胞等参与自身免疫性疾病病理过程的免疫细胞的发育和生理功能中扮演重要角色。
- 在B细胞淋巴瘤癌变之后，BTK会变得异常活跃，BTK信号传导通路的激活会发出启动B细胞恶性肿瘤细胞生长的信号，并在B细胞恶性肿瘤的生长、迁移等过程中发挥着重要的作用。

2 机制

- 正常情况下，B细胞的BCR信号通路最终可以激活并促进B细胞增殖和分化的转录程序，这是特异性抗体反应的基础。
- 一旦BCR与特定抗原结合，下游分子的级联反应即被激活，其中包括BTK。
- BTK抑制剂通过作用于BCR信号通路，与BTK结合而抑制BTK自身磷酸化，阻止BTK的激活，从而阻断细胞传导并诱导细胞凋亡，从而抑制恶性肿瘤的生长，达到对于B细胞肿瘤发展的控制作用。

3 上市药物

- 伊布替尼(Ibrutinib)是一类高效的小分子抑制剂，它在B细胞恶性肿瘤中表现出较高的临床活性，尤其是在患有慢性淋巴细胞白血病(CLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)和华氏巨球蛋白血症(WM)的患者中。
- 阿卡替尼(Acalabrutinib)和泽布替尼(Zanubrutinib)是第二代BTK抑制剂，具有更强的选择性和更低的靶向副作用。奥布替尼是继泽布替尼后第二个国产BTK抑制剂，与BTK不可逆结合，诱导下游激酶失活和细胞死亡。Velexbru是日本批准上市的一款高选择性BTK抑制剂，用于治疗华氏巨球蛋白血症(WM)、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)和复发/难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)。

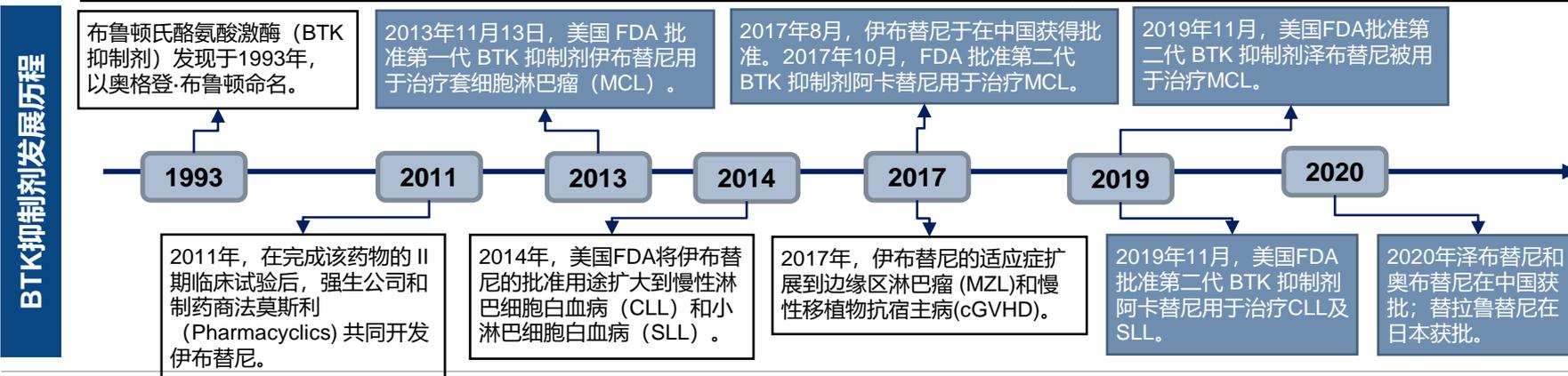
4 副作用

- BTK抑制剂导致的不良反应包括出血，皮疹，腹泻和心房颤动，通常与它对表皮生长因子受体EGFR、BMX和除BTK之外的Tec家族蛋白激酶的脱靶效应有关。此外，患者还会对伊布替尼产生耐药性。

BTK抑制剂药物发展历程

- BTK抑制剂的发展目前经历了两代的更新发展，伊布替尼作为首个获批的BTK抑制剂被称为第一代BTK抑制剂，随后获批的泽布替尼等BTK抑制剂被称之为第二代BTK抑制剂，主要差异是第二代药物的选择性得到了提升，脱靶毒性降低。
- BTK抑制剂与靶点结合的特性可以分为两大类，一类是共价结合不可逆抑制剂，一类是非共价结合可逆抑制剂。目前已获批BTK抑制剂均为共价不可逆类别，其优点为对靶点结合活性强，药效性质不依赖药物代谢动力学，其缺点为高浓度条件下可能引起不必要的脱靶作用，从而引起副作用。此外，若靶点产生突变，会出现耐药性。另一类为非共价可逆类别，此类尚无上市药物，但已有临床试验进行，此类抑制剂优点为不会对靶点蛋白造成永久性的破坏，相对来讲可能产生副作用较少，且对野生型和突变型靶点均有选择性，由于该类新型BTK抑制剂的潜在优良特性，被称为第三代BTK抑制剂。

通用名	全球获批日期	种类	结合方式	第二代BTK抑制剂相较第一代的优势
伊布替尼	2013/11/13 (美国) 2017/08/24 (中国)	第一代	共价不可逆	<ul style="list-style-type: none"> • 具有较第一代更高的选择性，脱靶作用更少，副作用更小。
阿卡替尼	2017/10/31 (美国)	第二代	共价不可逆	
泽布替尼	2019/11/14 (美国) 2020/06/02 (中国)	第二代	共价不可逆	
替拉鲁替尼	2020/3/25 (日本)	第二代	共价不可逆	
奥布替尼	2020/12/25 (中国)	第二代	共价不可逆	



来源：文献整理，弗若斯特沙利文分析

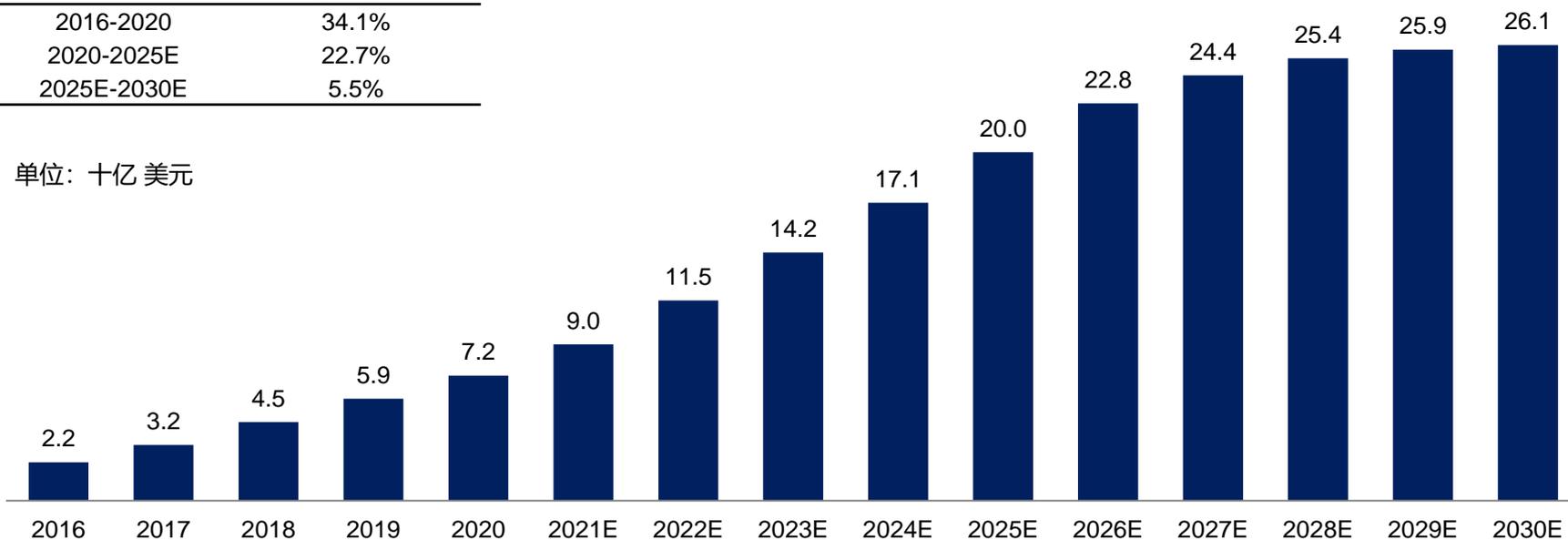
全球BTK抑制剂市场规模，2016-2030E

- 在全球范围内，BTK抑制剂市场增长迅速，从2016年的22亿美元增长到2020年的72亿美元，复合年增长率约为34.1%。预计在未来，这一市场将持续扩大，市场规模以22.7%的复合年增长率在2025年达到200亿美元，并持续以5.5%的复合年增长率扩大到2030年的261亿美元。

全球BTK抑制剂市场规模，2016-2030E

期间	复合年增长率
2016-2020	34.1%
2020-2025E	22.7%
2025E-2030E	5.5%

单位：十亿 美元



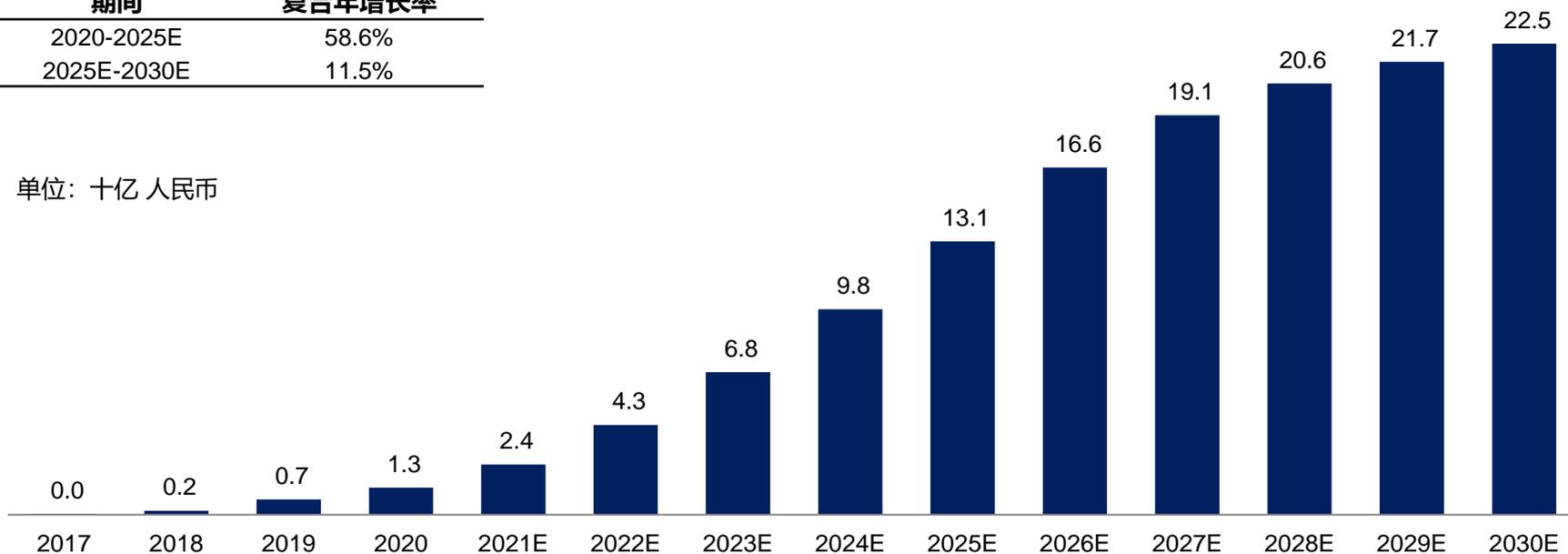
中国BTK抑制剂市场规模，2017-2030E

- 自首个BTK抑制剂2017年在中国获批后，中国BTK市场迅速增长，于2020年增长至13亿人民币，并预计将以58.6%的复合年增长率于2025年增长到131亿人民币，这一市场将于2030年扩大到225亿人民币，2025至2030年的复合年增长率为11.5%。

中国BTK抑制剂市场规模，2017-2030E

期间	复合年增长率
2020-2025E	58.6%
2025E-2030E	11.5%

单位：十亿 人民币



全球批准上市的BTK抑制剂竞争格局 (1/2)

商品名	通用名	企业	获批机构	获批适应症	产品首次 获批时间	药品 规格	用法 用量	产品价格	年治疗费用	慈善药品 价
IMBRUVICA 亿珂	伊布替尼 Ibrutinib	杨森 (强生) /法莫斯利 Pharmacyclis (艾伯维)	FDA	既往接受过至少一种治疗的MCL 需要进行全身治疗并既往至少接受过一种抗CD20治疗的MZL 华氏巨球蛋白血症	2013/11	140mg*90	560mg, 每日一次	USD 173.2/140mg	USD 252,842.8	USD 228,242.8
			FDA	缺失17P的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者						
			NMPA	既往至少接受过一种治疗的MCL 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者 既往至少接受过一种治疗的WM的治疗, 或者不适合接受化学免疫治疗的WM的一线治疗 联用利妥昔单抗, 适用于WM的治疗	2017/08		420mg, 每日一次	RMB 48,600元 140mg*90	RMB MCL: 78.8万元 CLL/SLL: 59.1万元 WM: 59.1万元	N/A
CALQUENCE	阿卡替尼 acalabrutinib	阿斯利康 /Innate Pharma	FDA	至少接受过一种治疗的MCL 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者	2017/10	100mg*60	每12小时口服100mg	USD 244.9/100mg	USD 178,755.1	USD 152,755.1

注: 截至2021年12月31日

CLL/SLL=慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, WM=华氏巨球蛋白血症, MZL=边缘区淋巴瘤, MCL=套细胞淋巴瘤, PCNSL=原发性中枢神经系统淋巴瘤, cGVHD=慢性移植物抗宿主病, LPL=淋巴浆细胞性淋巴瘤

来源: FDA, 弗若斯特沙利文分析

全球批准上市的BTK抑制剂竞争格局 (2/2)

商品名	通用名	企业	获批机构	获批适应症	产品首次获批时间	药品规格	用法用量	产品价格	年治疗费用	慈善药品价
BRUKINSA	泽布替尼 /zanubrutinib	百济神州	FDA	接受过至少一种治疗的MCL WM 至少接受过一种抗CD20方案治疗的复发或难治MZL	2019/11	80mg*120	160mg, 每日两次; 或320mg, 每日一次	USD 117.5/80mg	USD 171,477.0	USD 146,477.0
			NMPA	既往至少接受过一种治疗的MCL 既往至少接受过一种治疗的CLL/SLL 既往至少接受过一种治疗的成人华氏巨球蛋白血症 (WM) 复发难治型	2020/06	80mg*64	每次160mg, 每日两次	RMB 11,300元 80mg*64	RMB 25.8万元	N/A
VELEXBRU	替拉鲁替尼 /Tirabrutinib	小野制药	PMDA (日本)	PCNSL WM LPL	2020/3	80 mg*28	480mg, 每日一次	JPY 5,067.40/tablet	JPY 11,097,606.0	N/A
宜诺凯	奥布替尼 /Orelabrutinib	诺诚建华	NMPA	既往至少接受过一种治疗的MCL 既往至少接受过一种治疗的CLL/SLL	2020/12	50mg*30	每次 150 mg, 口服, 每日一次	RMB 50mg*30: 7,196元	RMB 26.3万元	N/A

注：截至2021年12月31日

CLL/SLL=慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, WM=华氏巨球蛋白血症, MZL=边缘区淋巴瘤, MCL=套细胞淋巴瘤, PCNSL=原发性中枢神经系统淋巴瘤, cGVHD=慢性移植物抗宿主病, LPL=淋巴浆细胞性淋巴瘤

来源：FDA, 弗若斯特沙利文分析

中国获批上市的BTK抑制剂竞争格局

通用名	商品名	企业	获批适应症	产品首次获批日期	医保前价格	中标价格	用法用量	国家医保目录	医保前年花费* (万元)	医保后年花费* (万元)	2020年中国销售额 (百万元)	2021年上半年中国销售额 (百万元)	2021年中国销售额 (百万元)
伊布替尼	亿珂	杨森 (强生)	既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤患者 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者 既往至少接受过一种治疗的华氏巨球蛋白血症患者的治疗, 或者不适合接受化学免疫治疗的华氏巨球蛋白血症患者的一线治疗 联用利妥昔单抗, 适用于华氏巨球蛋白血症患者的治疗	2017/08	140mg*90: 48,600元	140mg*90: 15,210元	MCL: 560mg, 每日一次 CLL/SLL: 420mg, 每日一次 WM: 420mg, 每日一次	乙类	MCL: 78.8 CLL/SLL: 59.1 WM: 59.1	MCL: 24.7 CLL/SLL: 18.5 WM: 18.5	1,128.2	-	1,760.4 ¹
泽布替尼	百悦泽	百济神州	既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者 既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 患者 既往至少接受过一种治疗的成人华氏巨球蛋白血症 (WM)	2020/06	80mg*64: 11,300元	80mg*64: 6336元	每次160mg, 每日两次	乙类	25.8	12.4	176.1	245.8	645.2
奥布替尼	宜诺凯	诺诚健华	既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者 既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 患者	2020/12	50mg*30: 7,196元	50mg*30: 3,560.4元	150 mg, 口服, 每日一次	乙类	26.3	13.0	-	101.0	214.7

注: 截至2022年1月15日

价格为各省最新中标价格; 年花费为考虑患者援助/赠药计划前的年花费, 假设病人体重65kg, 一年用药时间为365天。

CLL/SLL=慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, WM=华氏巨球蛋白血症, MCL=套细胞淋巴瘤

¹根据市场调研 (终端中标价为口径)

全球临床在研BTK抑制剂竞争格局 – 血液瘤

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段	结合方式
LOXO-305	Loxo Oncology/礼来	III	非共价可逆
MK-1026/ ARQ531	默克/默沙东(阿库利ArQule)	II	非共价可逆
DTRMWXHS-12	导明医药	II	共价不可逆
SHR1459	恒瑞医药	I/II	共价不可逆
M-7583/TL895	EMD Serono雪兰诺/Telios Pharma/Kartos Therapeutics/默克	I/II	共价不可逆
CT-1530	赛林泰/正大天晴	I/II	共价不可逆
CG-806	Aptose生物科技	I/II	非共价可逆
Fenebrutinib/ GDC-0853	罗氏/基因泰克	I	非共价可逆
Spebrutinib/ CC-292/ AVL-292	赛尔基因	I	共价不可逆
TG-1701	TG Therapeutics	I	共价不可逆
HZ-A-018	和正医药	I	-
JNJ-64264681	杨森/强生	I	共价不可逆

注：截至2021年12月31日；不包括已上市药品的临床阶段适应症

来源：clinicaltrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

中国临床在研BTK抑制剂竞争格局-血液瘤

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段	结合方式
阿卡替尼/ACP-196	阿斯利康	III	共价不可逆
LOXO-305	礼来	III	非共价可逆
CT-1530	赛林泰	II	共价不可逆
HZ-A-018	禹正医药/和正医药	I/II	-
SHR1459	恒瑞医药	I/II	共价不可逆
DTRMWXHS-12	导明医药	I	共价不可逆
XNW 1011	信诺维	I	共价可逆
BT-1053	倍特药业/海博锐	I	-
ZXBT-1158	必贝特医药	I	-
FCN-647	重庆复创医药	I	-
HMPL-760	和记黄埔医药（上海）有限公司	I	非共价可逆
CX1440	杭州三因泰/杭州澳津生物	I	-
SS-001	淄博百极常生	I	-

*注：截至2021年12月31日；不包括已上市药品的临床阶段适应症

来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

弥漫大B细胞淋巴瘤

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	复发或难治性 双重突变 非GCB DLBCL	II期	中国
伊布替尼	Janssen	长期扩展研究 (包括DLBCL)	III期	国际多中心
泽布替尼	百济神州	CD79B基因突变型 复发或难治DLBCL	II期	中国
LOXO-305	Eli Lilly	非霍奇金淋巴瘤 (包括DLBCL)	II期	中国
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤 (包括DLBCL)	I / II期	美国
TL-895	Telios Pharma	复发或难治性 B细胞恶性肿瘤 (包括DLBCL)	I / II期	国际多中心
阿卡替尼	AstraZeneca	复发或难治性 ABC-DLBCL	I期	英国、 美国
Fenebrutinib/ GDC-0853	Genentech	非霍奇金淋巴瘤 (包括DLBCL)	I期	美国、 澳大利亚
CC-292	Celgene	B细胞淋巴瘤 (包括DLBCL)	I期	国际多中心

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：CDE, clinicaltrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (1/3)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	既往至少接受过一种治疗的成人CLL/SLL	中国获批	-
		奥布替尼对比利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥一线治疗CLL/SLL	III期	中国
伊布替尼	Janssen	CLL/SLL	中国、美国等获批	-
		染色体17P缺失的CLL/SLL	美国获批	-
		在CLL/SLL初治患者中比较伊布替尼和苯丁酸氮芥的扩展研究	III期	国际多中心
		长期扩展研究(包括CLL/SLL)	III期	国际多中心
阿卡替尼	AstraZeneca	CLL/SLL	美国获批	-
		阿卡替尼对比利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥一线治疗CLL/SLL	III期	国际多中心
		复发或难治性B细胞恶性肿瘤(包括CLL/SLL)	I/II期	中国

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：FDA, NMPA, PMDA, EMA, CDE, ClinicalTrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (2/3)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
泽布替尼	百济神州	既往至少接受过一种治疗的成人CLL/SLL	中国获批	-
		泽布替尼对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗用于初治的CLL/SLL	III期	国际多中心
		泽布替尼对比伊布替尼用于治疗复发或难治性CLL/SLL	III期	国际多中心
		先前接受过治疗的BTK抑制剂不耐受B细胞恶性肿瘤(包括CLL/SLL)	II期	美国
LOXO-305	Eli Lilly	CLL/SLL	III期	美国
		非霍奇金淋巴瘤(包括CLL/SLL)	II期	中国
		既往接受过治疗的CLL/SLL	I/II期	国际多中心
DTRMWXHS-12	导明医药	B细胞非霍奇金淋巴瘤或其他B细胞肿瘤(包括CLL/SLL)	II期	美国
TL-895	Telios Pharma	复发或难治性B细胞恶性肿瘤(包括CLL/SLL)	I/II期	国际多中心

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (3/3)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤 (包括CLL/SLL)	I /II期	美国
TG-1701	TG Therapeutics	非霍奇金淋巴瘤 (包括CLL)	I期	波兰、 澳大利亚
Fenebrutinib/ GDC-0853	Genentech	非霍奇金淋巴瘤 (包括CLL)	I期	美国、 澳大利亚
CG-806	Aptose Biosciences	非霍奇金淋巴瘤 (包括CLL/SLL)	I期	美国
JNJ-64264681	Janssen	非霍奇金淋巴瘤 (包括CLL)	I期	国际多中心

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：FDA, NMPA, PMDA, EMA, CDE, ClinicalTrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

边缘区淋巴瘤

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	复发或难治性MZL	注册性II期	中国
伊布替尼	Janssen	需要全身治疗并既往至少接受过一种抗CD20治疗的MZL	美国获批	-
泽布替尼	百济神州	至少接受过一种抗CD20治疗的复发或难治性MZL	美国获批	-
		先前接受过治疗的BTK抑制剂不耐受B细胞恶性肿瘤(包括MZL)	II期	美国
DTRMWXHS-12	导明医药	B细胞非霍奇金淋巴瘤或其他B细胞肿瘤(包括MZL)	II期	美国
LOXO-305	Eli Lilly	非霍奇金淋巴瘤(包括MZL)	II期	中国
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤(包括MZL)	I/II期	美国

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

套细胞淋巴瘤 (1/2)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	既往至少接受过一种治疗的成人MCL	中国获批	-
		复发或难治性MCL	注册性II期	美国
伊布替尼	Janssen	既往至少接受过一种治疗的MCL	中国、美国等获批	-
		长期扩展研究(包括MCL)	III期	国际多中心
阿卡替尼	AstraZeneca	既往至少接受过一种治疗的MCL	美国获批	-
		复发或难治性B细胞恶性肿瘤(包括MCL)	I/II期	中国
泽布替尼	百济神州	既往至少接受过一种治疗的MCL	中国、美国等获批	-
		先前接受过治疗的BTK抑制剂不耐受B细胞恶性肿瘤(包括MCL)	II期	美国
		既往至少接受过一种治疗的MCL	中国、美国等获批	-

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

套细胞淋巴瘤 (2/2)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
LOXO-305	Eli Lilly	MCL	III期	美国
		非霍奇金淋巴瘤 (包括MCL)	II期	中国
CT-1530	赛林泰	复发或难治性MCL	II期	中国
DTRMWXHS-12	导明医药	B细胞非霍奇金淋巴瘤或其他B细胞肿瘤 (包括MCL)	II期	美国
		复发或难治性MCL	I期	中国
TL-895	Telios Pharma	复发或难治性 B细胞恶性肿瘤 (包括MCL)	I/II期	国际多中心
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤 (包括MCL)	I/II期	美国

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

中枢神经系统淋巴瘤

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	复发或难治性 CNSL	II期	中国
替拉鲁替尼	Ono Pharmaceutical	复发或难治性 pCNSL	日本获批	-
伊布替尼	Janssen	老年pCNSL的维持治疗	II期	以色列
		复发或难治性 pCNSL和sCNSL	I/II期	美国
HZ-A-018	禹正医药/ 和正医药	复发或难治性 pCNSL或sCNSL	I/II期	中国

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：PMDA, CDE, ClinicalTrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

华氏巨球蛋白血症

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	复发或难治性WM	注册性II期	中国
伊布替尼	Janssen	WM	美国等获批	-
		既往至少接受过一种治疗的WM患者，或者不适合接受化学免疫治疗的WM患者的一线治疗	中国等获批	-
替拉鲁替尼	Ono Pharmaceutical	WM	日本获批	-
泽布替尼	百济神州	WM	美国等获批	-
		既往至少接受过一种治疗的成人WM	中国获批	-
		先前接受过治疗的BTK抑制剂不耐受B细胞恶性肿瘤(包括WM)	II期	美国
阿卡替尼	AstraZeneca	WM	II期	国际多中心
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤(包括WM)	I/II期	美国

注：截至2021年9月30日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：FDA, NMPA, PMDA, EMA, CDE, ClinicalTrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

弥漫大B细胞淋巴瘤

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	复发或难治性 双重突变 非GCB DLBCL	II期	中国
伊布替尼	Janssen	长期扩展研究 (包括DLBCL)	III期	国际多中心
泽布替尼	百济神州	CD79B基因突变型 复发或难治DLBCL	II期	中国
LOXO-305	Eli Lilly	非霍奇金淋巴瘤 (包括DLBCL)	II期	中国
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤 (包括DLBCL)	I/II期	美国
TL-895	Telios Pharma	复发或难治性 B细胞恶性肿瘤 (包括DLBCL)	I/II期	国际多中心
阿卡替尼	AstraZeneca	复发或难治性 ABC-DLBCL	I期	英国、 美国
Fenebrutinib/ GDC-0853	Genentech	非霍奇金淋巴瘤 (包括DLBCL)	I期	美国、 澳大利亚
CC-292	Celgene	B细胞淋巴瘤 (包括DLBCL)	I期	国际多中心

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：CDE, clinicaltrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (1/3)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	既往至少接受过一种治疗的成人CLL/SLL	中国获批	-
		奥布替尼对比利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥一线治疗CLL/SLL	III期	中国
伊布替尼	Janssen	CLL/SLL	中国、美国等获批	-
		染色体17P缺失的CLL/SLL	美国获批	-
		在CLL/SLL初治患者中比较伊布替尼和苯丁酸氮芥的扩展研究	III期	国际多中心
		长期扩展研究(包括CLL/SLL)	III期	国际多中心
阿卡替尼	AstraZeneca	CLL/SLL	美国获批	-
		阿卡替尼对比利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥一线治疗CLL/SLL	III期	国际多中心
		复发或难治性B细胞恶性肿瘤(包括CLL/SLL)	I/II期	中国

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (2/3)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
泽布替尼	百济神州	既往至少接受过一种治疗的成人CLL/SLL	中国获批	-
		泽布替尼对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗用于初治的CLL/SLL	III期	国际多中心
		泽布替尼对比伊布替尼用于治疗复发或难治性CLL/SLL	III期	国际多中心
		先前接受过治疗的BTK抑制剂不耐受B细胞恶性肿瘤(包括CLL/SLL)	II期	美国
LOXO-305	Eli Lilly	CLL/SLL	III期	美国
		非霍奇金淋巴瘤(包括CLL/SLL)	II期	中国
		既往接受过治疗的CLL/SLL	I/II期	国际多中心
DTRMWXHS-12	导明医药	B细胞非霍奇金淋巴瘤或其他B细胞肿瘤(包括CLL/SLL)	II期	美国
TL-895	Telios Pharma	复发或难治性B细胞恶性肿瘤(包括CLL/SLL)	I/II期	国际多中心

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (3/3)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤 (包括CLL/SLL)	I/II期	美国
TG-1701	TG Therapeutics	非霍奇金淋巴瘤 (包括CLL)	I期	波兰、 澳大利亚
Fenebrutinib/ GDC-0853	Genentech	非霍奇金淋巴瘤 (包括CLL)	I期	美国、 澳大利亚
CG-806	Aptose Biosciences	非霍奇金淋巴瘤 (包括CLL/SLL)	I期	美国
JNJ-64264681	Janssen	非霍奇金淋巴瘤 (包括CLL)	I期	国际多中心

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：FDA, NMPA, PMDA, EMA, CDE, ClinicalTrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

边缘区淋巴瘤

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	复发或难治性MZL	注册性II期	中国
伊布替尼	Janssen	需要全身治疗并既往至少接受过一种抗CD20治疗的MZL	美国获批	-
泽布替尼	百济神州	至少接受过一种抗CD20治疗的复发或难治性MZL	美国获批	-
		先前接受过治疗的BTK抑制剂不耐受B细胞恶性肿瘤(包括MZL)	II期	美国
DTRMWXHS-12	导明医药	B细胞非霍奇金淋巴瘤或其他B细胞肿瘤(包括MZL)	II期	美国
LOXO-305	Eli Lilly	非霍奇金淋巴瘤(包括MZL)	II期	中国
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤(包括MZL)	I/II期	美国

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

套细胞淋巴瘤 (1/2)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	既往至少接受过一种治疗的成人MCL	中国获批	-
		复发或难治性MCL	注册性II期	美国
伊布替尼	Janssen	既往至少接受过一种治疗的MCL	中国、美国等获批	-
		长期扩展研究(包括MCL)	III期	国际多中心
阿卡替尼	AstraZeneca	既往至少接受过一种治疗的MCL	美国获批	-
		复发或难治性B细胞恶性肿瘤(包括MCL)	I/II期	中国
泽布替尼	百济神州	既往至少接受过一种治疗的MCL	中国、美国等获批	-
		先前接受过治疗的BTK抑制剂不耐受B细胞恶性肿瘤(包括MCL)	II期	美国
		既往至少接受过一种治疗的MCL	中国、美国等获批	-

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

套细胞淋巴瘤 (2/2)

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
LOXO-305	Eli Lilly	MCL	III期	美国
		既往曾接受治疗但未接受过BTK抑制剂治疗的MCL	III期	国际多中心
		非霍奇金淋巴瘤(包括MCL)	II期	中国
CT-1530	赛林泰	复发或难治性MCL	II期	中国
DTRMWXHS-12	导明医药	B细胞非霍奇金淋巴瘤或其他B细胞肿瘤 (包括MCL)	II期	美国
		复发或难治性MCL	I期	中国
TL-895	Telios Pharma	复发或难治性B细胞恶性肿瘤(包括MCL)	I/II期	国际多中心
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤(包括MCL)	I/II期	美国

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：FDA, NMPA, PMDA, EMA, CDE, ClinicalTrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

中枢神经系统淋巴瘤

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	复发或难治性 CNSL	II期	中国
替拉鲁替尼	Ono Pharmaceutical	复发或难治性 pCNSL	日本获批	-
伊布替尼	Janssen	老年pCNSL的维持治疗	II期	以色列
		复发或难治性 pCNSL和sCNSL	I/II期	美国
HZ-A-018	禹正医药/ 和正医药	复发或难治性 pCNSL或sCNSL	I/II期	中国

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

全球临床在研BTK抑制剂血液瘤亚型竞争格局

华氏巨球蛋白血症

产品名称	企业	适应症	研发进度	临床试验地点
奥布替尼	诺诚健华	复发或难治性WM	注册性II期	中国
伊布替尼	Janssen	WM	美国等获批	-
		既往至少接受过一种治疗的WM患者，或者不适合接受化学免疫治疗的WM患者的一线治疗	中国等获批	-
替拉鲁替尼	Ono Pharmaceutical	WM	日本获批	-
泽布替尼	百济神州	WM	美国等获批	-
		既往至少接受过一种治疗的成人WM	中国获批	-
		先前接受过治疗的BTK抑制剂不耐受B细胞恶性肿瘤(包括WM)	II期	美国
阿卡替尼	AstraZeneca	WM	II期	国际多中心
MK-1026/ ARQ531	MSD	B细胞淋巴瘤(包括WM)	I/II期	美国

注：截至2021年12月31日

注：1.不包括未明确淋巴瘤亚型的临床试验；2.不包括BTK抑制剂与其他药物联用的临床试验

来源：FDA, NMPA, PMDA, EMA, CDE, ClinicalTrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

BTK抑制剂市场未来发展趋势

比前代更高的特异性和安全性

- BTK抑制剂的出现使过往难治的淋巴瘤疾病，包括MCL，CLL/SLL和WM患者有了有效的治疗选择，但初代BTK抑制剂虽然可以有效抑制BTK信号通路，但其多选择性导致脱靶效应明显，产生比如对于EGFR、ITK、JAK3、HER2和TEC等其他重要信号通路蛋白的抑制，从而带来较大的副作用。后代BTK抑制剂在结构上的改善，例如第二代BTK抑制剂奥布替尼，很大程度上提高了药物的特异性，提高了药物的安全性。随着技术的进步，预计在未来BTK抑制剂在现在高选择性的基础上会进一步降低副作用。

适应症拓展

- 目前全球范围内较早上市的BTK抑制剂，上市后分别选择在其他相对常见的淋巴瘤领域进行探索拓展。例如伊布替尼和奥布替尼，在针对MCL和CLL/SLL的适应症获批上市后，分别拓展了WM，MZL等适应症，除此之外奥布替尼还拓展了自身免疫疾病等方面的适应症。基于BTK抑制剂的治疗机理，近年对于其应用于自身免疫疾病的研究也逐渐增多，而伊布替尼也已成功在2017年获批第一个自免相关适应症，即慢性移植物抗宿主病。预计在未来，随着循证医学证据的积累和临床探索，BTK抑制剂有望在肿瘤和自免领域进一步拓展应用，为更多病人带来受益。

与其他药物联用

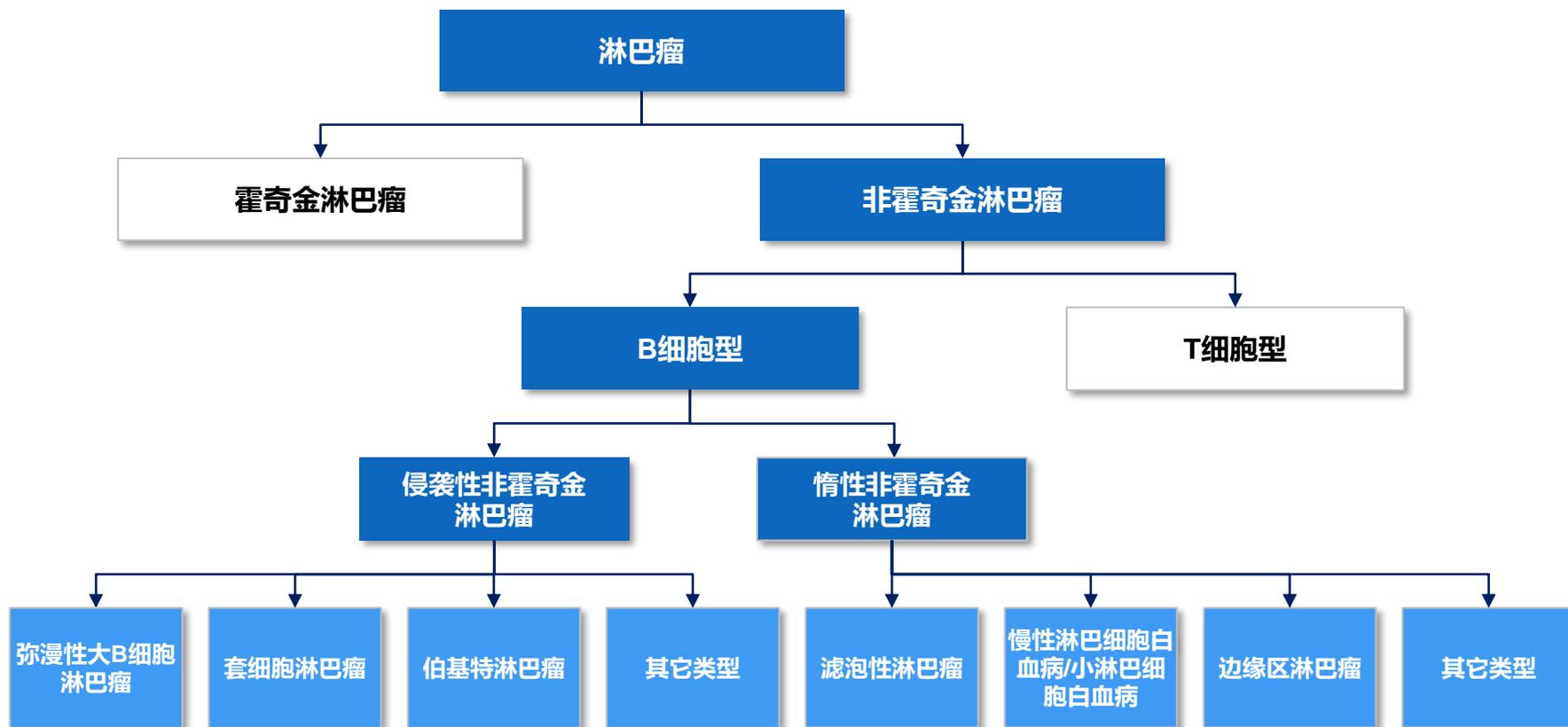
- 由于淋巴瘤的难根除性，通常单药的使用难以满足对于治疗的需求，因此临床上也在积极开展BTK抑制剂与其他药物的联合用法，旨在改善单药的治疗效果。比如针对华氏巨球蛋白血症 (WM)，在iNOVATE试验中已展开伊布替尼与利妥昔单抗联用的临床试验，其试验结果显示了在初治和复发WM患者群体中，利妥昔单抗和伊布替尼联合用药ORR为92% vs. 47%利妥昔单药，30个月的PFS远高于单药组。奥布替尼也已展开与利妥昔单抗联用治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤。受此鼓励，预计在未来BTK抑制剂会被更多地探索于与其他药物联用，增加患者的生存获益。

中国研发地位的重要性得到体现

- 初代BTK抑制剂伊布替尼由艾伯维和强生共同研发，并最先在美国市场获批，逐渐外推到中国等新兴市场。随着国产企业自主研发能力的提升，全球第三个获批的BTK抑制剂泽布替尼成为第一个获得美国FDA“突破性疗法”认证的抗癌新药，并在海外市场获批上市。这标志着中国药企的自主研发能力在国际市场上得到认可，并持续驱动国内生物科技公司在这一领域的深耕，进一步在BTK抑制剂的研发中展现重要性。奥布替尼作为第二代BTK抑制剂，为中国公司诺诚健华自主研发，拥有全球商业化权益，未来中国的研发能力在国际市场上也能获得更多认可。

非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 概览

- 非霍奇金淋巴瘤是B细胞或T细胞发生的一组常见的、高度异质性的淋巴系统恶性肿瘤，属于淋巴瘤分型中的主要类别，占比达90%，其中B细胞NHL占比70%以上。根据疾病特点可大致分为惰性和侵袭性。惰性淋巴瘤特点是生存期长，对很多治疗反应迅速，标准治疗难以治愈等。侵袭性淋巴瘤特点是不经治疗进展迅速，标准化疗治愈率高等。
- 非霍奇金淋巴瘤有多种亚型，分型鉴别的依据包括它们的表型、表面蛋白与基因特性等等，不同年龄阶段的临床表现、生物学特点和生存结局均存在较大差异。

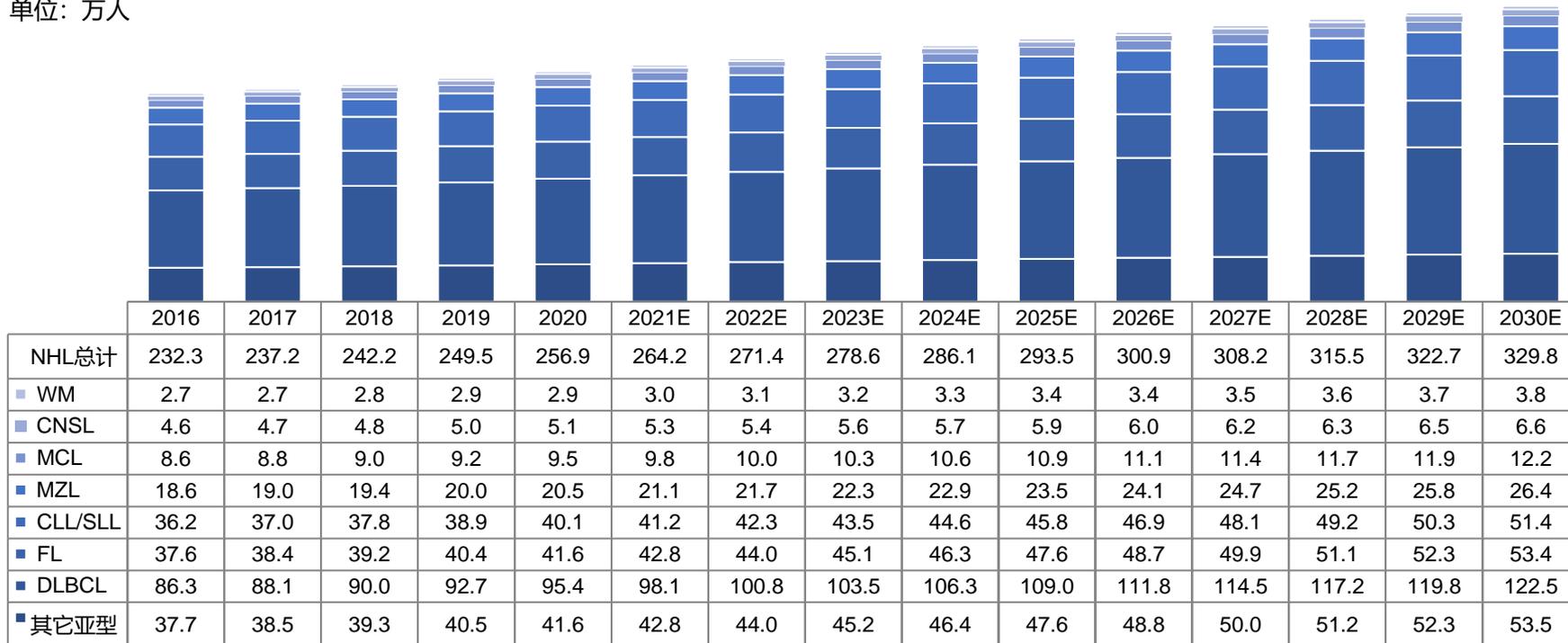


全球NHL不同亚型患病率, 2016-2030E

- 全球范围内，非霍奇金淋巴瘤（NHL）包含了一系列由淋巴组织引发的异质性肿瘤。其中，4种最常见的亚型占据了非霍奇金淋巴瘤的全部总数的60%，分别是弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）、滤泡性淋巴瘤（FL）、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞白血病（CLL/SLL）和边缘区淋巴瘤（MZL）。

全球NHL不同亚型患病率, 2016-2030E

单位：万人



CLL/SLL=慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤，WM=华氏巨球蛋白血症，MZL=边缘区淋巴瘤，MCL=套细胞淋巴瘤，CNSL=中枢神经系统淋巴瘤，DLBCL=弥漫性大B细胞淋巴瘤，FL=滤泡性淋巴瘤

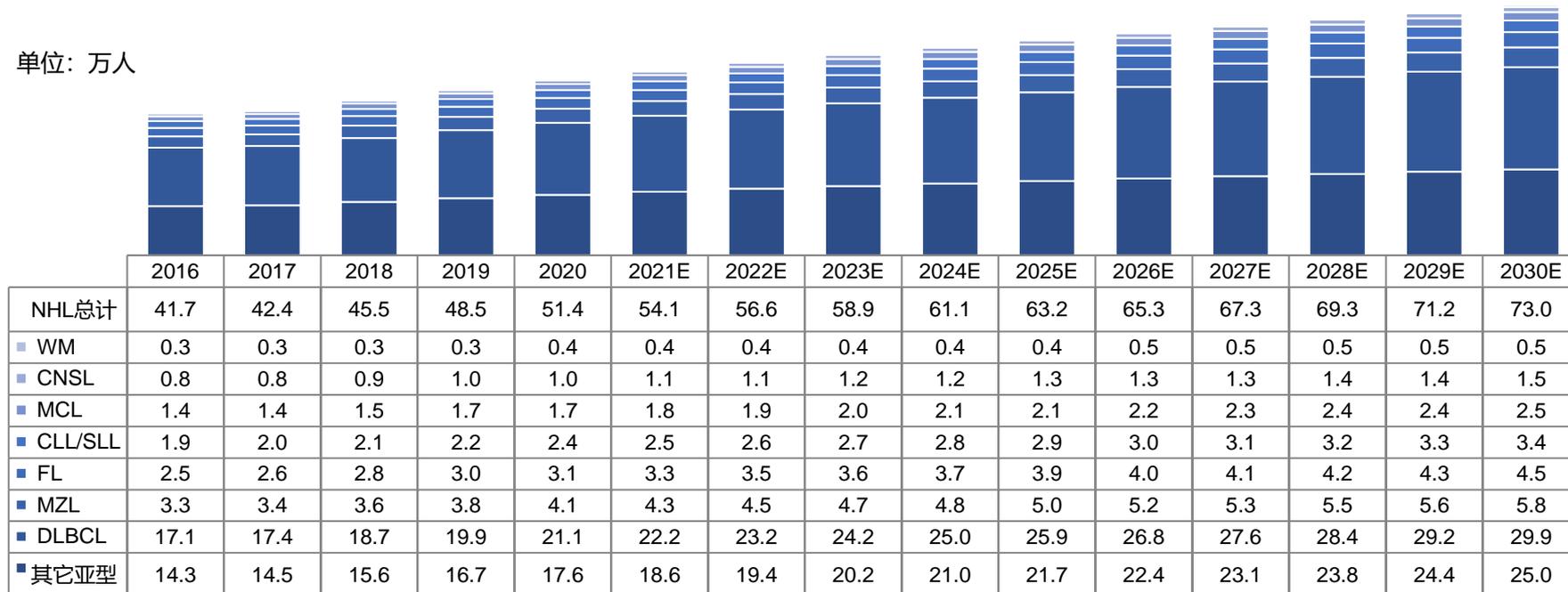
来源：GBD, 弗若斯特沙利文分析

中国NHL不同亚型患病率，2016-2030E

- 在中国，DLBCL，MZL和FL是所有NHL中最常见的前三类亚型，占据了全部数量的40%。既往的流行病学调查数据显示：在亚洲地区和西方国家之间存在明显的NHL亚型分布差异。出现这一差异的原因可能是由于疾病风险因素，包括遗传因素、免疫系统异常、个体易感、生活方式、环境暴露等。此外，还包括微生物感染导致的因素，包括：细菌、病毒、支原体、衣原体等等。

中国NHL不同亚型患病率，2016-2030E

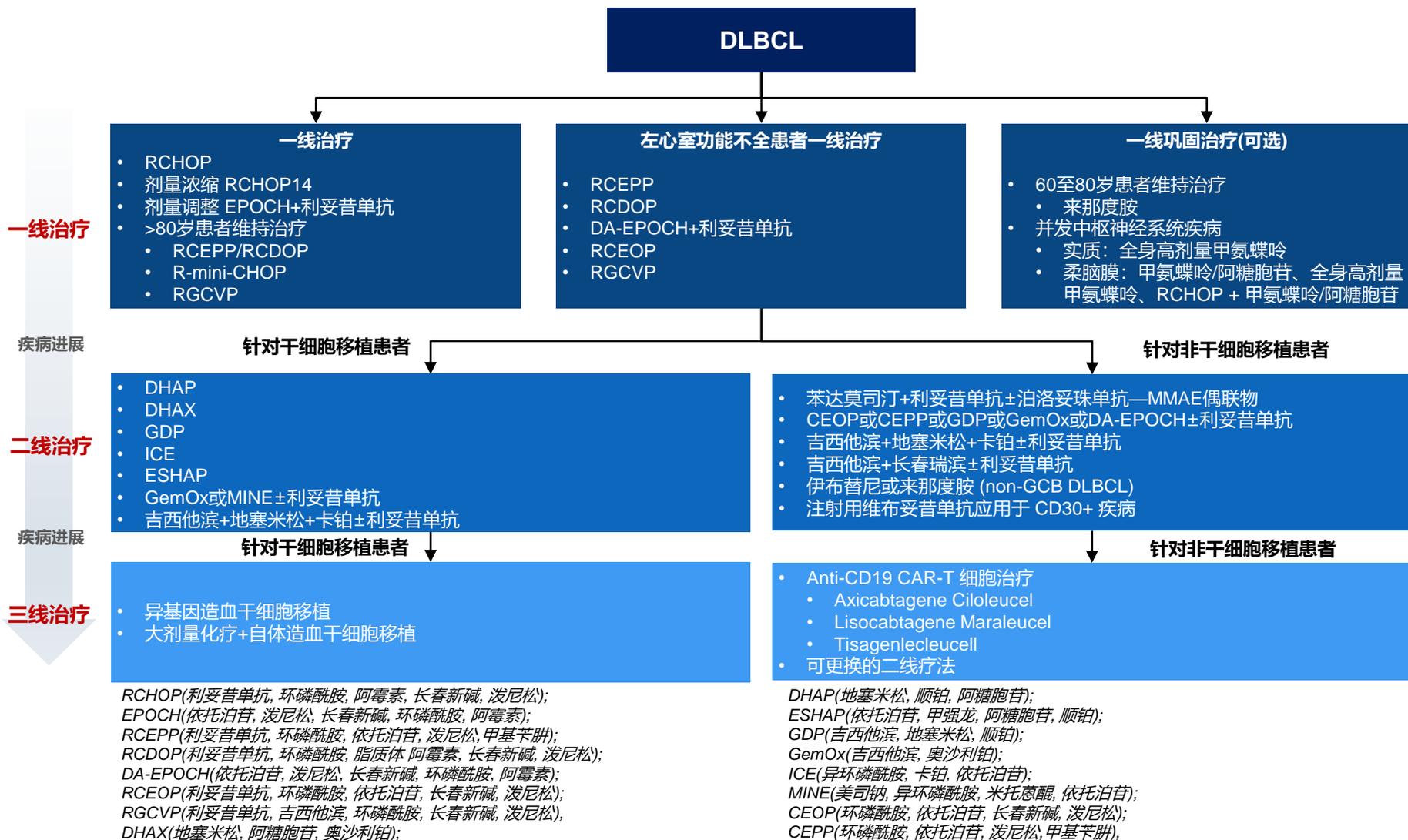
单位：万人



CLL/SLL=慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤，WM=华氏巨球蛋白血症，MZL=边缘区淋巴瘤，MCL=套细胞淋巴瘤，CNSL=中枢神经系统淋巴瘤，DLBCL=弥漫性大B细胞淋巴瘤，FL=滤泡性淋巴瘤

来源：GBD，弗若斯特沙利文分析

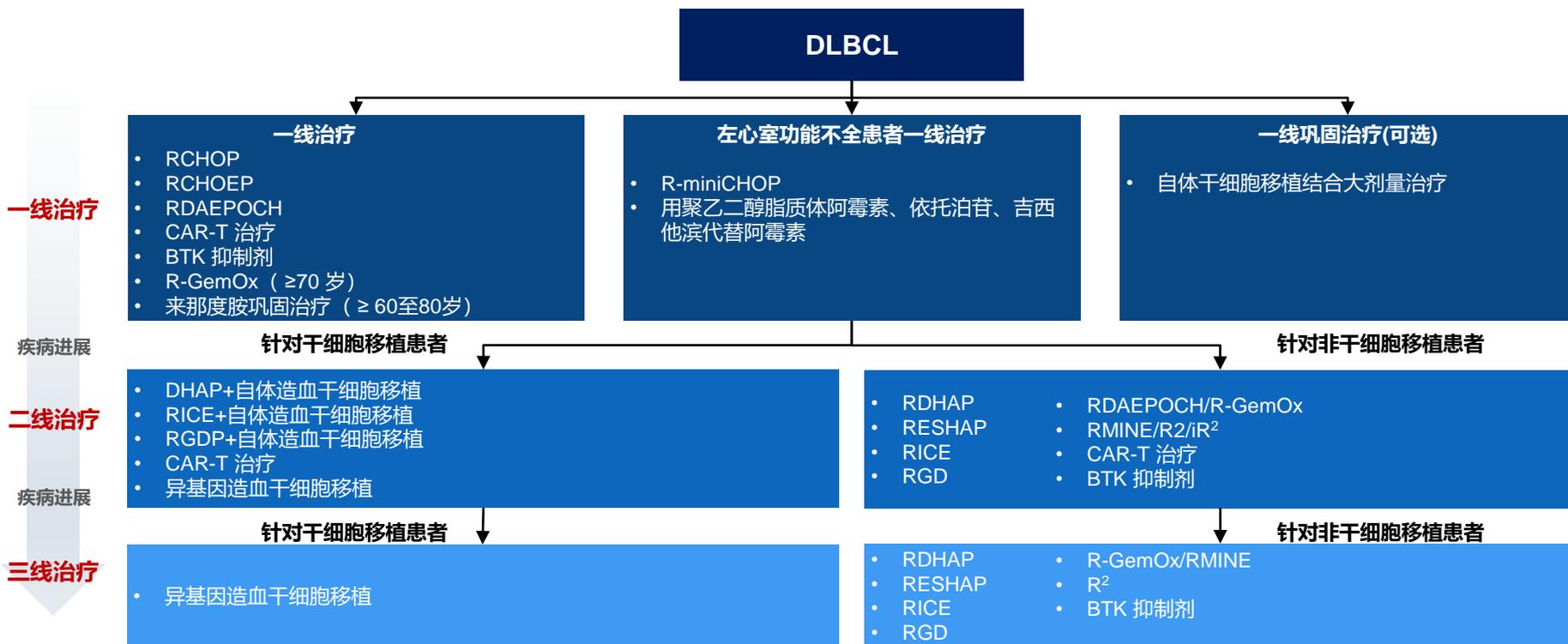
美国弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 诊疗路径



来源: 《NCCN Clinical Practice Guidance in Oncology, B-Cell Lymphomas, Version 3. 2021》, 弗若斯特沙利文分析

中国弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 诊疗路径

• 对于NHL中最常见的亚型，DLBCL而言，大约15%的患者对于R-CHOP治疗方案是原发耐药的。



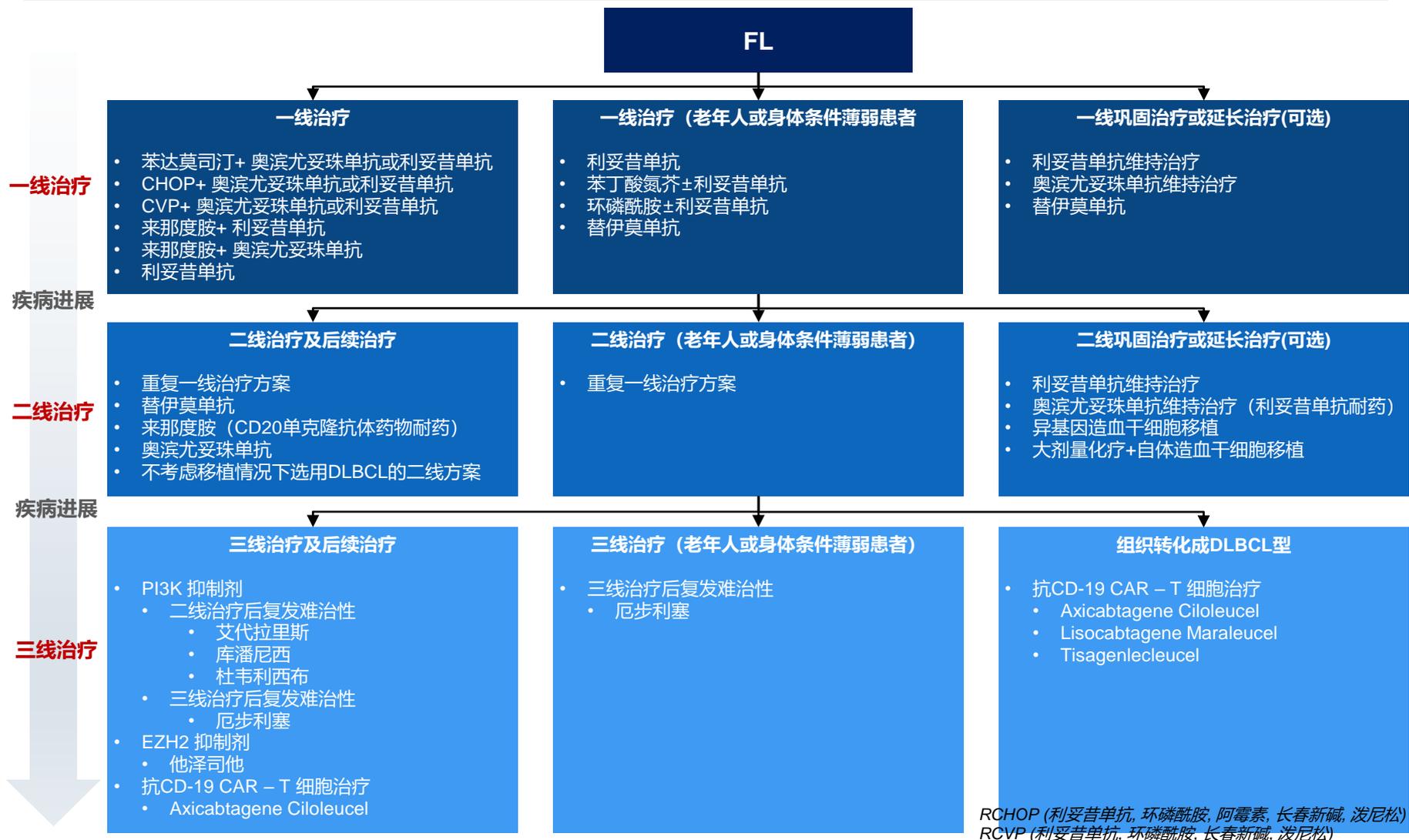
RCHOP(利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 泼尼松);
 RDAEPOCH(利妥昔单抗, 依托泊苷, 泼尼松, 长春新碱, 环磷酰胺, 阿霉素);
 RDHAP(利妥昔单抗, 地塞米松, 顺铂, 阿糖胞苷);
 RESHAP(利妥昔单抗, 依托泊苷, 甲强龙, 阿糖胞苷, 顺铂);
 RGDP(利妥昔单抗, 吉西他滨, 地塞米松, 顺铂);

R-GemOx(利妥昔单抗, 吉西他滨, 奥沙利铂);
 RICE(利妥昔单抗, 异环磷酰胺, 卡铂, 依托泊苷);
 RMINE(利妥昔单抗, 美司钠, 异环磷酰胺, 米托蒽醌, 依托泊苷);
 R²(利妥昔单抗, 来那度胺);
 Allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植;
 ASCT: 自体造血干细胞移植

注释: 复发难治患者推荐选择其他与CHOP无交叉耐药的药物即二线方案化疗或个体化方案。嵌合抗原受体 (CAR) -T细胞治疗及西达本胺、伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼、维布妥昔单抗、PD-1单抗、XPO抑制剂、BCL-2抑制剂等新药单用或联合治疗亦体现出初步疗效。

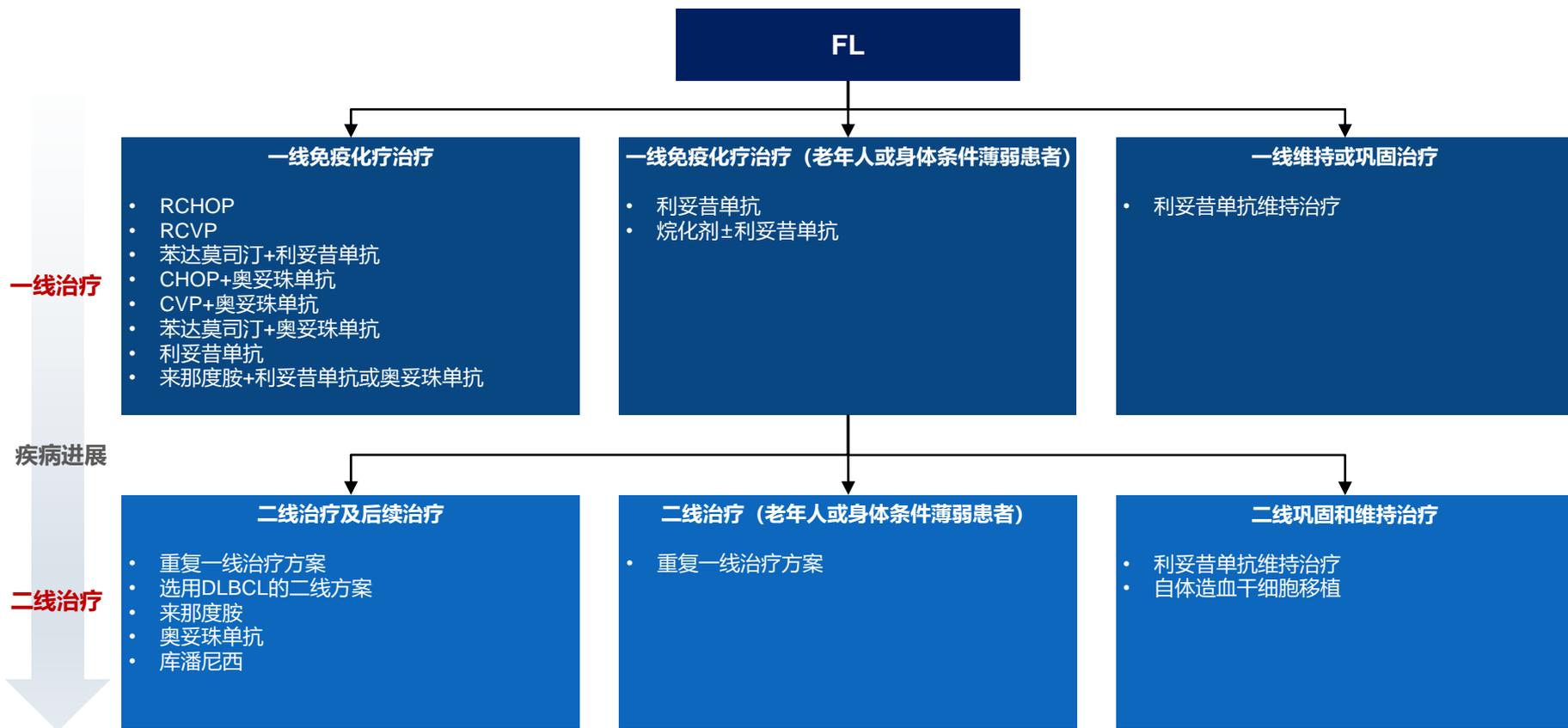
来源: 《2021CSCO 淋巴瘤诊疗指南》, 弗若斯特沙利文分析

美国滤泡性淋巴瘤 (FL) 诊疗路径



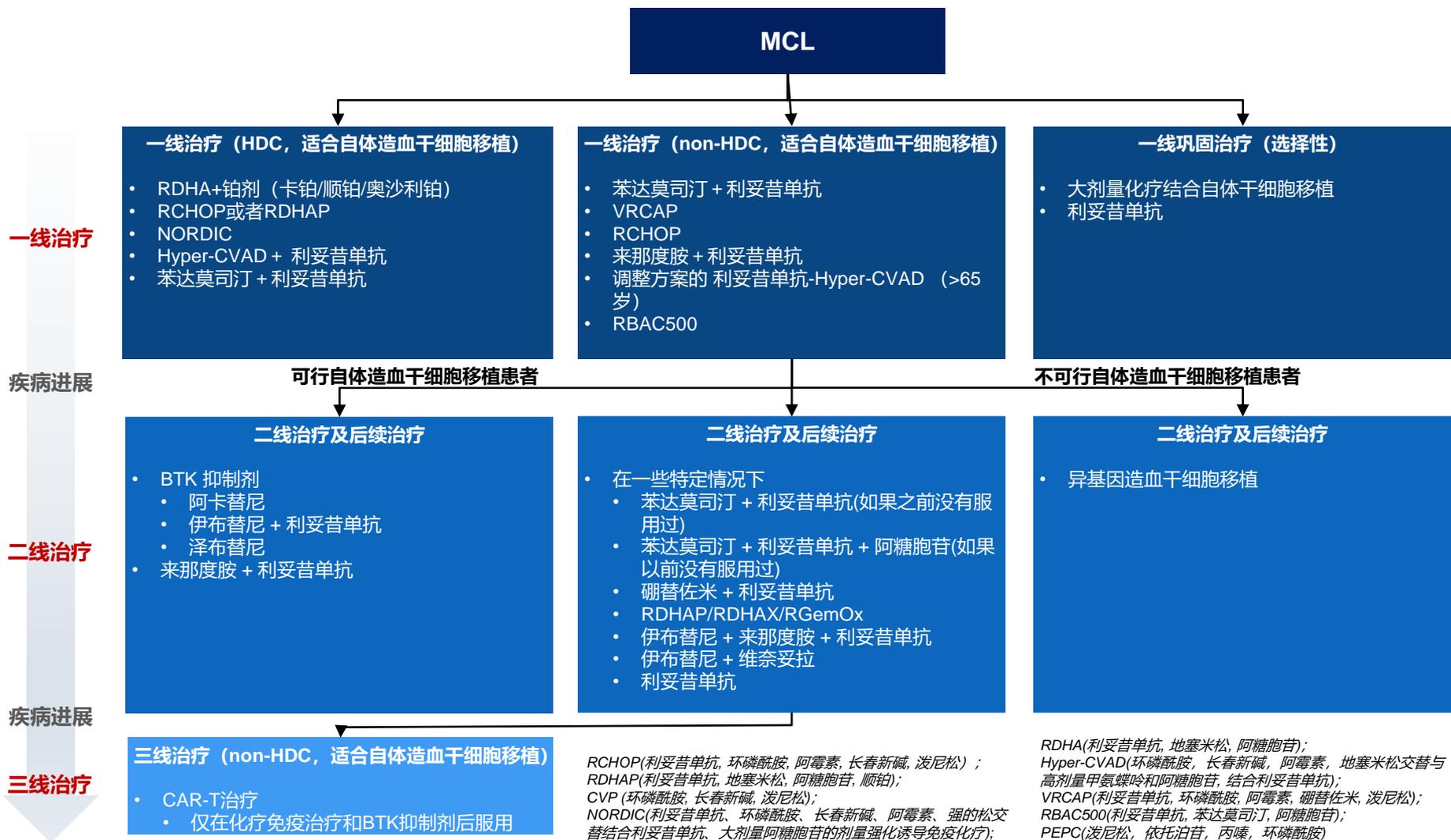
来源: 《NCCN Clinical Practice Guidance in Oncology, B-Cell Lymphomas, Version 3. 2021》, 弗若斯特沙利文分析

中国滤泡性淋巴瘤（FL）诊疗路径



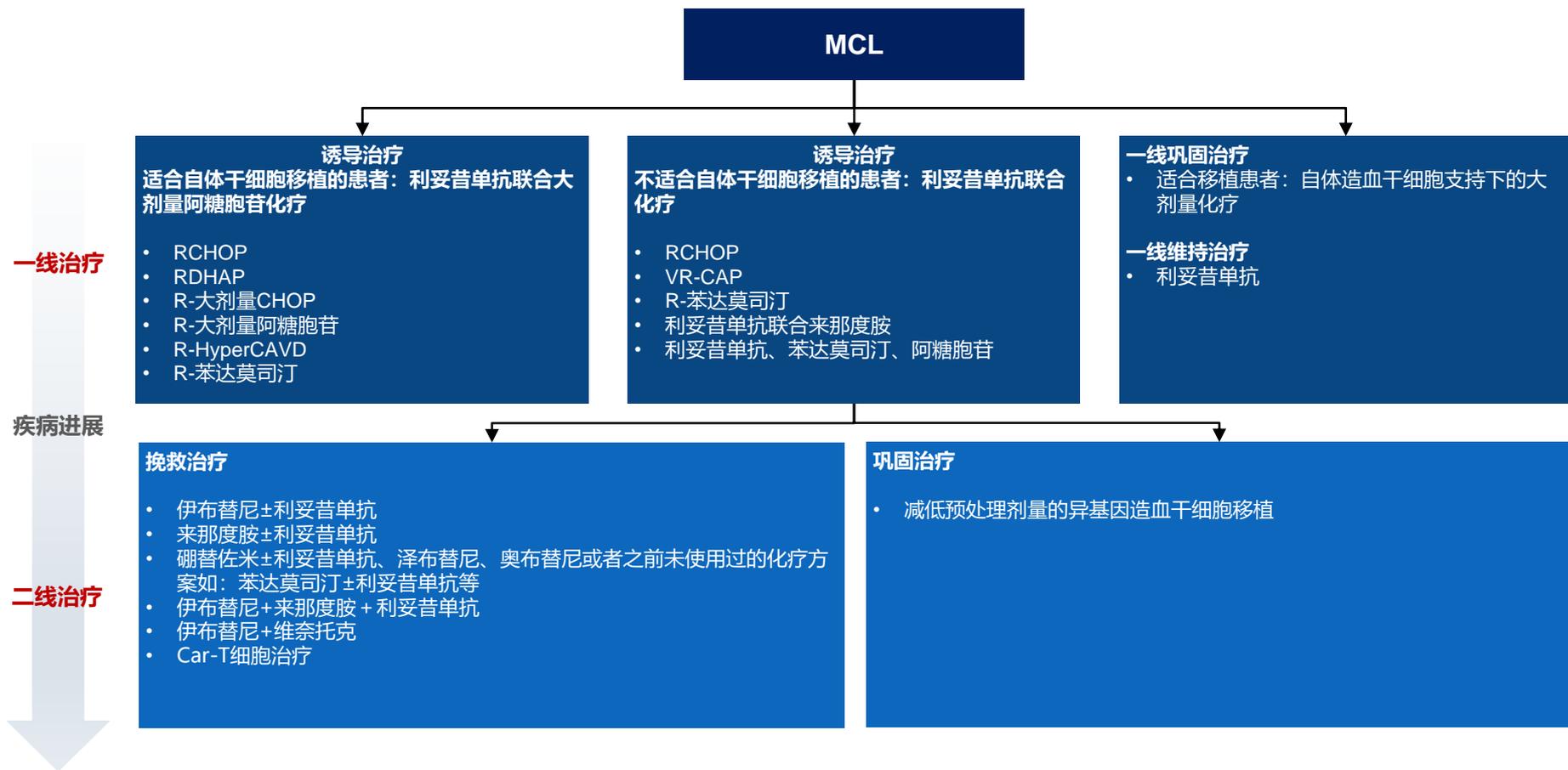
RCHOP (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 多柔比星, 长春新碱, 泼尼松),
RCVP (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 长春新碱, 泼尼松),

美国套细胞淋巴瘤 (MCL) 诊疗路径



来源: 《NCCN Clinical Practice Guidance in Oncology, B-Cell Lymphomas, Version 3. 2021》, 弗若斯特沙利文分析

中国套细胞淋巴瘤（MCL）诊疗路径



RCHOP(利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 泼尼松) ;
 RDHAP(利妥昔单抗, 地塞米松, 顺铂, 阿糖胞苷);
 R-大剂量CHOP(利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 泼尼松);
 R-大剂量阿糖胞苷(利妥昔单抗, 阿糖胞苷);
 VRCAP(利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 硼替佐米, 泼尼松)

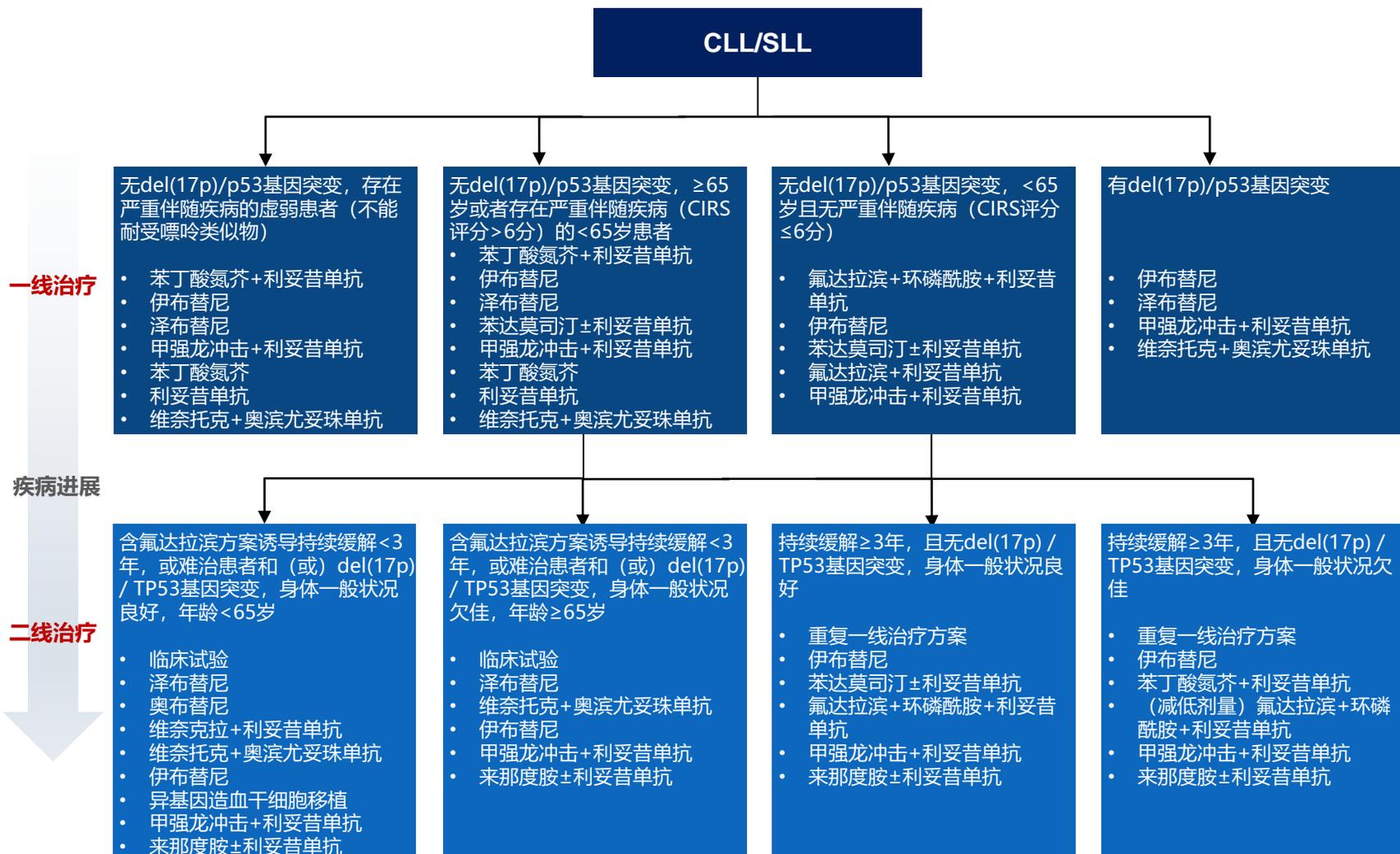
美国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞白血病 (CLL/SLL) 诊疗路径

CLL/SLL

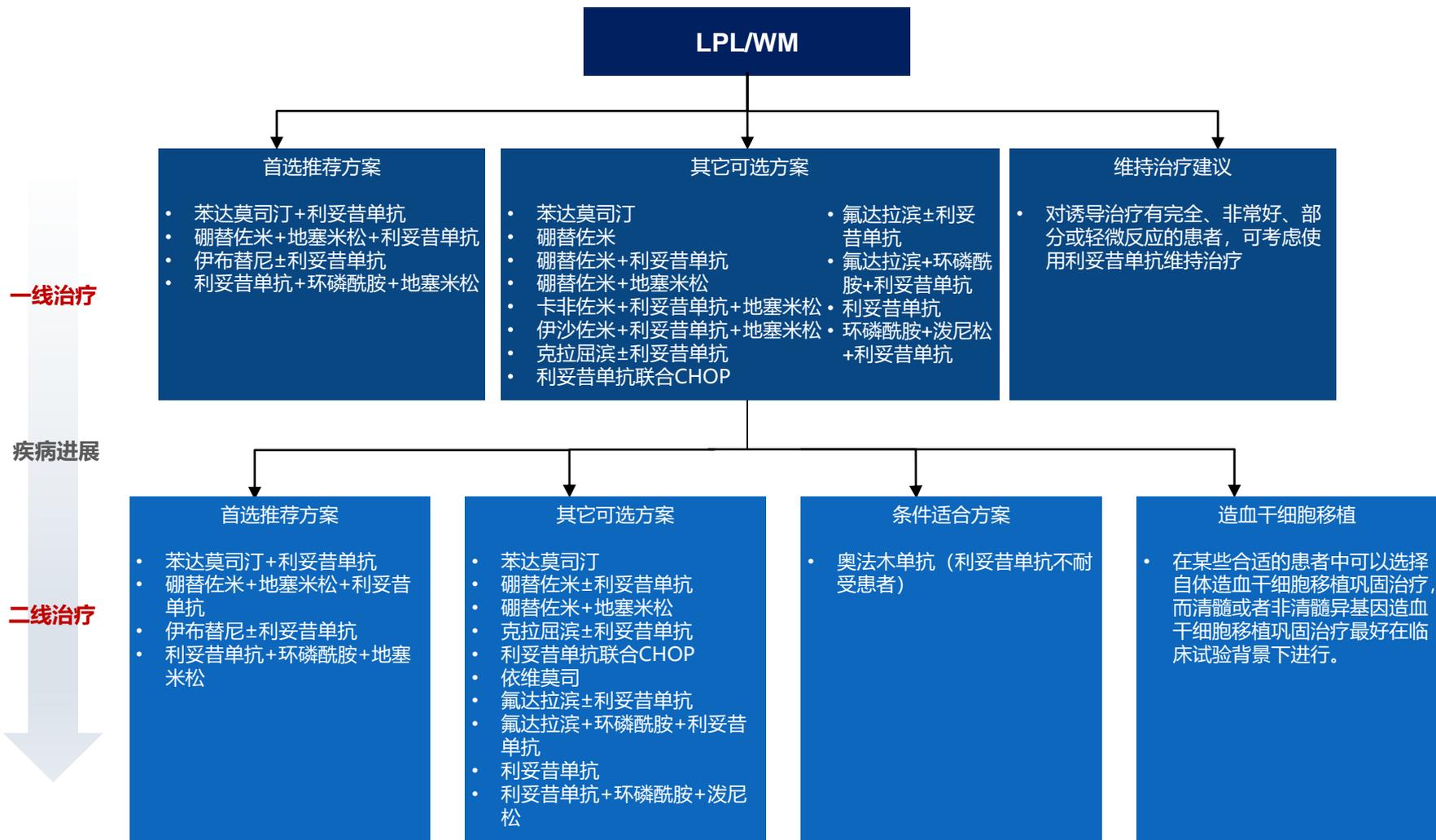


来源: 《NCCN Clinical Practice Guidance in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3. 2021》, 弗若斯特沙利文分析

中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞白血病 (CLL/SLL) 诊疗路径

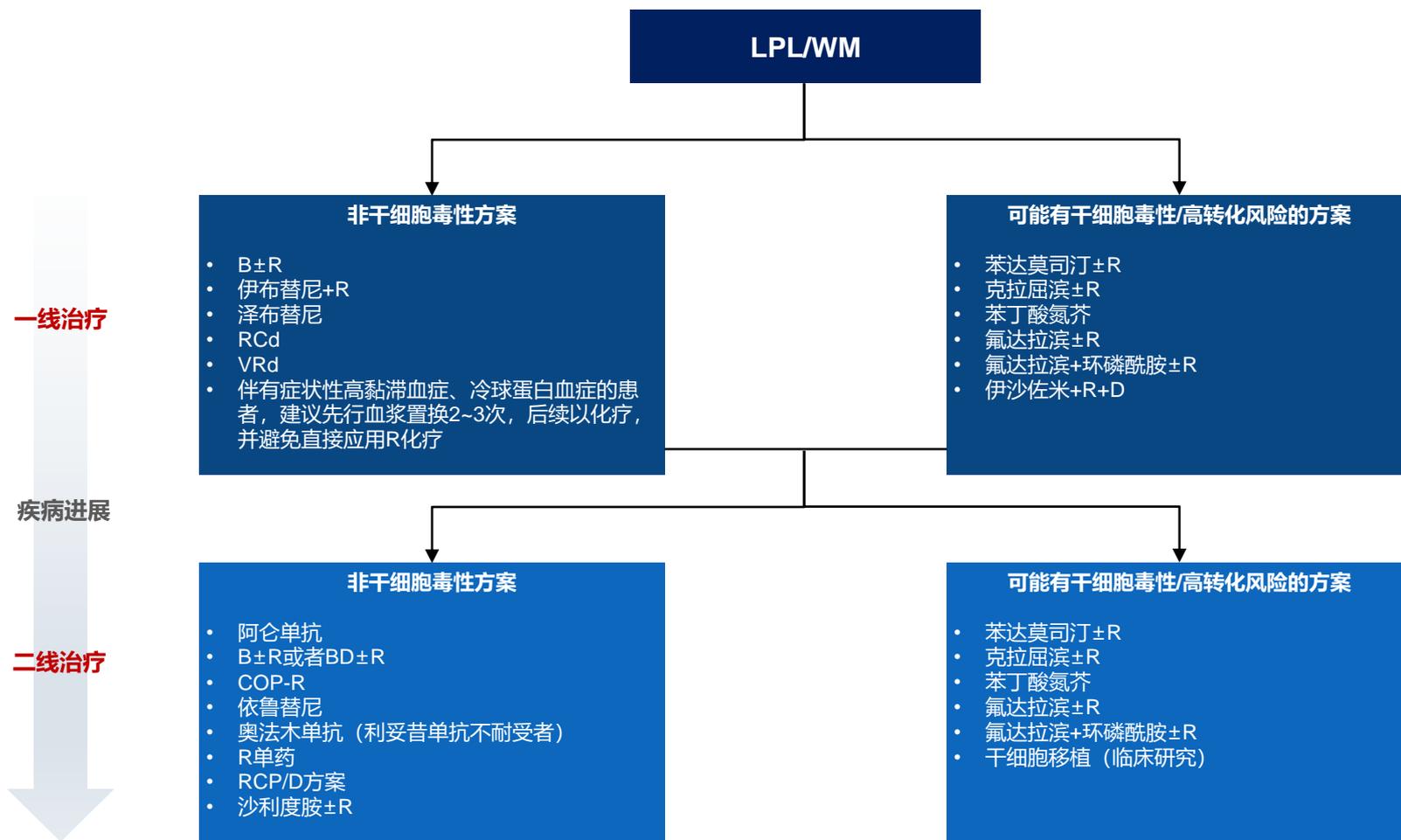


美国淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症 (LPL/WM) 诊疗路径



利妥昔单抗联合CHOP(利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 泼尼松) ;

中国淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症 (LPL/WM) 诊疗路径



B: 硼替佐米; R: 利妥昔单抗; D: 地塞米松; C: 环磷酰胺; P: 泼尼松

淋巴瘤的主要治疗方式分析

主要疗法	主要代表药物	主要优势	主要劣势
化疗	CHOP (环磷酰胺+多柔比星/表柔比星+长春新碱+泼尼松)、苯达莫司汀等	对微小不可见转移灶也有较强的杀灭作用, 可用于侵袭性和高度侵袭性淋巴瘤	(1) 会破坏人体的正常细胞 (2) 损伤肝、肾功能, 导致多种较为严重的副作用
造血干细胞移植	-	能够重建患者的正常造血和免疫功能, 提高治愈率	(1) 部分淋巴瘤患者存在移植后复发进展的风险 (2) 预处理过程中大剂量的放化疗造成毒副作用
靶向治疗	BTK 抑制剂、CD20 单抗等	(1) 具有较强的抗肿瘤活性和较高的靶向性 (2) 对正常细胞的毒副作用较低 (3) 联合用药潜力巨大	可能产生耐药性
肿瘤免疫治疗	靶向 CD19 的 CAR-T、PD-1 抑制剂等	充分利用效应 T 细胞的抗原特异性识别能力、杀伤活性和持久性	(1) 可能导致细胞因子风暴等不良事件 (2) 临床使用经验较为有限 (3) CAR-T 疗法成本高昂

非霍奇金淋巴瘤的治疗发展趋势

- 非霍奇金淋巴瘤的治疗方法取决于非霍奇金淋巴瘤的亚型、疾病分期、年龄和一般健康状况。非霍奇金淋巴瘤有4种主要的治疗方法，包括化学疗法、放射疗法、免疫疗法和靶向治疗。BTK 抑制剂是一种靶向治疗药物，目前已有五种药物被批准用于治疗 NHL 亚型。

	化疗	靶向治疗		新兴疗法
		单克隆抗体	小分子药物	
主要治疗方法	<ul style="list-style-type: none"> 化疗: CHOP (多柔比星, 环磷酰胺, 泼尼松, 长春新碱) 化疗y + 抗体 CHOP + 利妥昔单抗 (R-CHOP) 	<ul style="list-style-type: none"> 靶点 CD20 利妥昔单抗, 阿托珠单抗, 奥法木单抗, 利妥昔单抗-抗体 	<ul style="list-style-type: none"> PI3K抑制剂 艾代拉利司 (Idelalisib), 库潘尼西 (Copanlisib), 杜韦利西布 (duvelisib) BTK抑制剂 伊布替尼 (Ibrutinib), 阿卡替尼 (acalabrutinib), 泽布替尼 (zanubrutinib), 奥布替尼 (orelabrutinib), 替拉鲁替尼 (Tirabrutinib) 	<ul style="list-style-type: none"> 治疗复发难治性B细胞淋巴瘤的CAR-T疗法: Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) 和 Tisagenlecleucel (Kymriah) 均是一种CD19导向的转基因自体T细胞免疫疗法 ADC: Brentuximab vedotin (Adcetris; Seattle Genetics) 是一款用于治疗R/R NHL亚型的CD30靶向抗体偶联药物 双特异性抗体: Amgen的blinatumomab (Blinicyto), 一种双特异性抗体 (BiTE), 可与T细胞上的CD3靶点和B细胞上的CD19靶点结合, 已获批用于B细胞急性淋巴细胞白血病的治疗 干细胞移植/骨髓移植
有效性	R-CHOP组的DLBCL患者治疗疗效优于CHOP组, R-CHOP组的患者无进展生存期(PFS)为3.1年, 是CHOP组的两倍。	一项多中心性、单臂、开放标签实验结果显示, 复发难治B细胞型淋巴瘤患者缓解率为48%。	伊布替尼临床试验治疗 CLL/SLL 的客观缓解率 (ORR) 可达89%。奥布替尼临床试验治疗 CLL/SLL 的客观缓解率 (ORR) 可达91.3%。	一项单臂、开放标签性、多中心性试验评估了CAR-T细胞疗法Yescarta在复发难治侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤的成年患者中的疗效, 结果显示客观缓解率(ORR)达到72%。
不良反应	感染、瘀伤、牙龈出血或流鼻血、疲劳和虚弱、血糖水平改变、脱发等。	输液相关反应、发热、淋巴细胞减少、发冷、感染、虚弱等。	由于抑制剂对表皮生长因子受体的脱靶效应, 会导致患者出现出血、皮疹、腹泻和心室颤动等不良反应。	细胞因子释放综合征、发烧、低血压、脑疾病、心动过速、疲劳、食欲减退、发冷、腹泻、发热性中性粒细胞减少、病原体不明感染等。

来源: FDA, 文献整理, 弗若斯特沙利文分析

系统性红斑狼疮 (SLE) 症状概述

- 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种自身免疫性疾病。
- SLE的常见症状包括皮疹、关节疼痛和肿胀、发热、胸痛、脱发、口腔溃疡、淋巴结肿大、虚弱。随着疾病的发展，症状会升级为器官和神经系统损伤。

系统性红斑狼疮进展

常见的初期和慢性症状包括发烧、不适、关节痛、肌肉痛和疲劳。

轻度症状

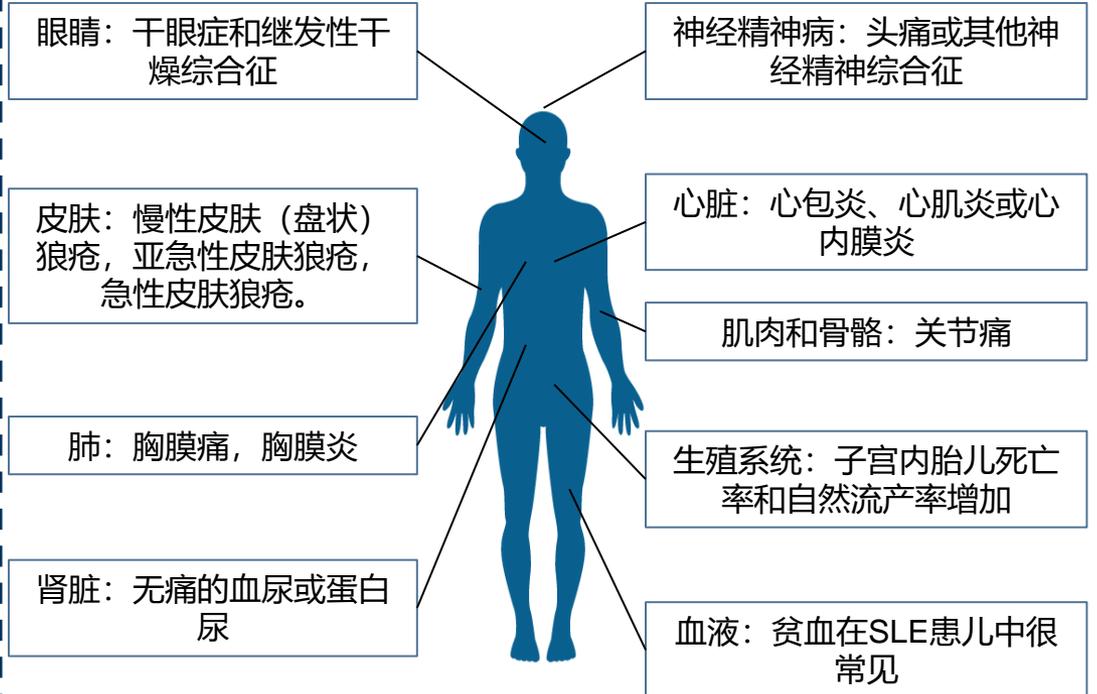
器官损害的详细情况如右图所示。

器官损害

主要包括血脑屏障上皮细胞严重损伤、神经系统紊乱、严重认知障碍、终末期肾病和严重的血栓形成。

严重后果

一些最常见的器官损伤症状



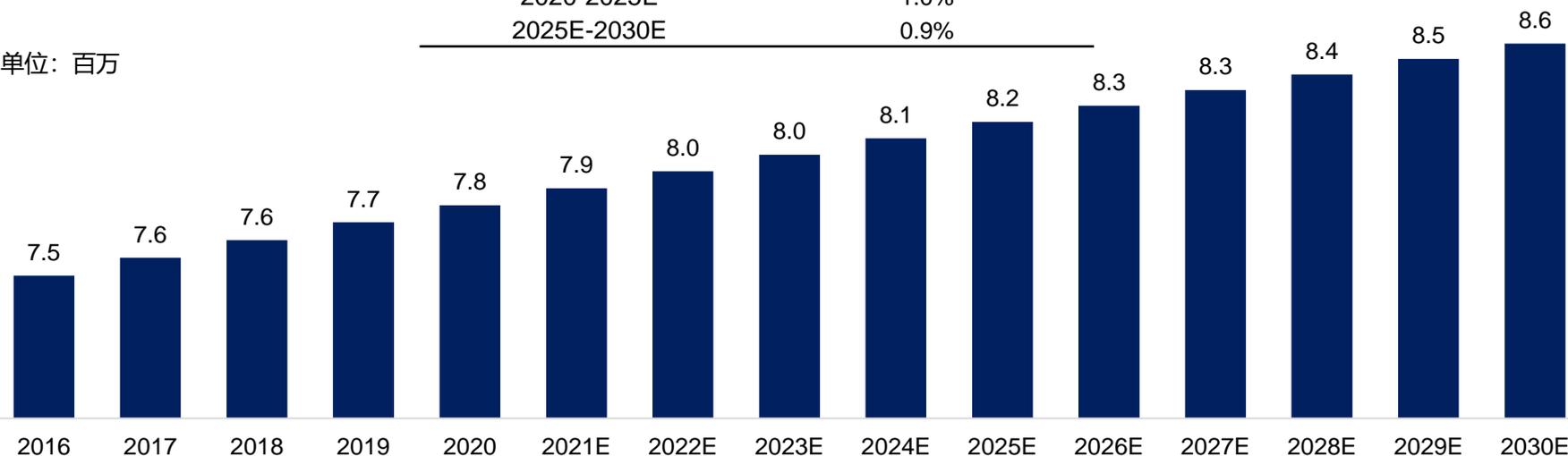
全球系统性红斑狼疮患病人数，2016-2030E

- 系统性红斑狼疮（SLE）是一种多系统自身免疫性疾病，可能导致严重的器官并发症。SLE的病因包括家族史，激素，不健康的生活方式，某些环境因素，药物和感染。2020年全球SLE患病人数达到779万，2016年至2020年的复合年均增长率为1.1%。预计到2025年将达到818万，2020年至2025年的复合年均增长率为1.0%，预计到2030年将达到855万，2025年至2030年的复合年均增长率为0.9%。
- 人们一致认为，女性比男性更容易患SLE，而根据不同的研究，这一比例范围为2:1至15:1。每个年龄组的女性发病率都较男性高。

全球SLE患病人数，2016-2030E

时期	复合年增长率
2016-2020	1.1%
2020-2025E	1.0%
2025E-2030E	0.9%

单位：百万



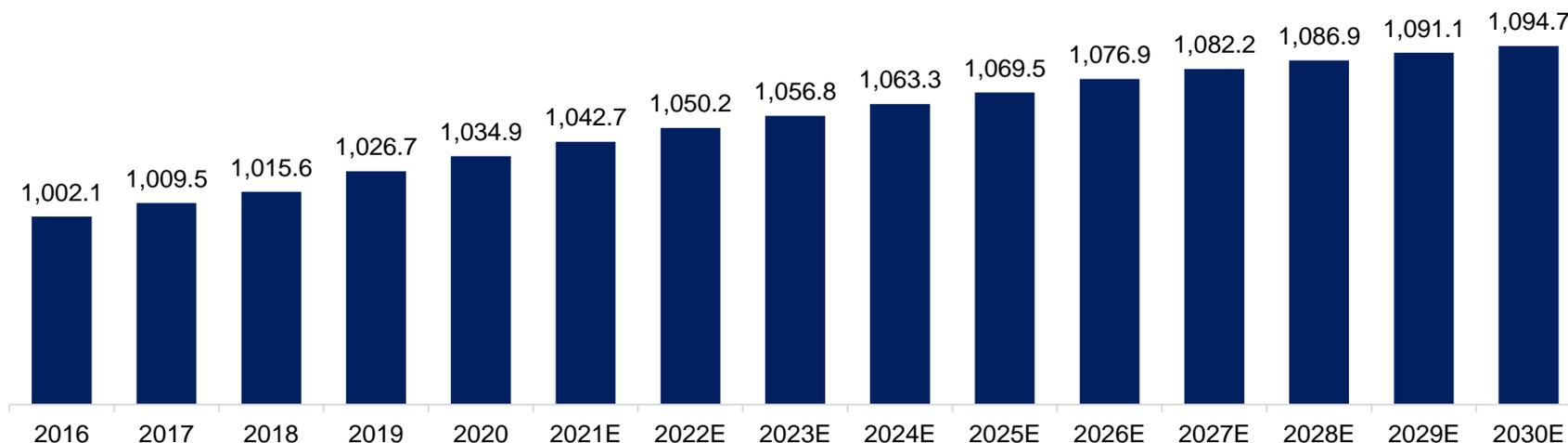
中国系统性红斑狼疮患病人数, 2016-2030E

- 从2016年到2020年, 中国的SLE患者从100.21万人增加到103.49万人, 复合年均增长率为0.8%。预计到2025年SLE患者人数将达到106.95万, 2020年至2025年复合年均增长率为0.7%, 2030年预计为109.47万人, 2025年至2030年复合年均增长率为0.5%。

中国SLE患病人数, 2016-2030E

期间	复合年均增长率
2016-2020	0.8%
2020-2025E	0.7%
2025E-2030E	0.5%

单位: 千



系统性红斑狼疮上市药品介绍

- 治疗系统性红斑狼疮往往需要一个系统的治疗方法，因为有许多器官可能会受到影响。

药物类别	代表药物	药品简介
非甾体抗炎药	布洛芬 萘普生	<ul style="list-style-type: none"> • 非甾体抗炎药 (NSAIDs) 用于减轻狼疮的炎症以及发烧等体质症状，短期使用即可缓解症状，且对于轻度患者来说，NSAIDs可能是唯一用药。此外，环氧合酶2型 (COX-2) 抑制剂具有许多与NSAIDs相同的抗炎和镇痛作用，且胃肠道副作用较低，尽管尚未获批，但显示类似或优于NSAIDs的效果。
抗疟药	羟氯喹	<ul style="list-style-type: none"> • 羟氯喹等抗疟药物可广泛用于治疗各种狼疮症状，包括狼疮性关节炎、皮疹和口腔溃疡等，且羟氯喹可安全用于妊娠期SLE女性患者，但其在治疗严重SLE方面收效甚微。最新研究表明，抗疟药物能够抑制Toll样受体介导的先天免疫反应激活，鉴于良好疗效和安全性，大多数SLE患者都可使用羟氯喹。
皮质激素类	泼尼松	<ul style="list-style-type: none"> • 局部使用皮质激素类 (软膏、凝胶等) 可用于治疗狼疮皮疹，对于严重的狼疮症状如肾炎、癫痫、贫血和血小板减少症等可大剂量使用。泼尼松、氢化可的松、甲基泼尼松和地塞米松是治疗SLE最常用的皮质激素类。此类药物副作用大，不适合长期使用，仅限严重患者使用。
细胞毒性药物	硫唑嘌呤 环磷酰胺 甲氨蝶呤 环孢素	<ul style="list-style-type: none"> • 对于使用皮质激素类不能充分控制病情的患者，可选择细胞毒性药物治疗狼疮性肾炎和神经系统性严重狼疮。由于毒性已知，接受细胞毒性药物治疗的患者需密切监测。环磷酰胺被认为是治疗SLE主要器官受累的“金标准”，但由于其非特异性抑制炎症免疫反应，副作用较多。新研究显示一类霉酚酸酯具有类似或更好的疗效且毒性更小，有望取代环磷酰胺的地位。
B细胞和T细胞靶向治疗药物	贝利木单抗	<ul style="list-style-type: none"> • B细胞耐受性的丧失在SLE的发生和维持中起着关键的病理作用，靶向B细胞的产生、相互作用和功能性治疗被认为是一种有前途的新策略。贝利木 Belimumab是一种特异性识别和抑制BAFF生物活性的人源性单克隆抗体，能显著降低循环B细胞水平。贝利木用于治疗接受标准治疗的活动性、自身抗体阳性的SLE的成年患者，5岁及以上的儿童亦可使用。
重组人 B 淋巴细胞刺激因子受体-抗体融合蛋白	泰它西普	<ul style="list-style-type: none"> • 泰它西普是一种TACI-Fc融合蛋白，由人跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用因子 (TACI) 受体的胞外域以及人免疫球蛋白G (IgG) 的可结晶片段 (Fc) 域构成。泰它西普靶向两类对B淋巴细胞发育至关重要的细胞信号分子：B淋巴细胞刺激因子 (BLyS) 和增殖诱导配体 (APRIL)，能够有效降低B细胞介导的自身免疫应答，达到治疗自身免疫疾病的目的。

来源：NMPA，《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》，2019年更新的EULAR (欧洲风湿病联盟) 关于系统性红斑狼疮管理的建议，弗若斯特沙利文分析

全球系统性红斑狼疮BTK抑制剂竞争格局

- 截至2021年12月31日，全球范围内/中国尚无BTK抑制剂获批用于治疗系统性红斑狼疮。

全球临床试验

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段	结合方式
AC-0058TA	索伦托	II	共价不可逆
ABBV-105/Elsubrutinib	艾伯维	II	共价不可逆
BMS-986195	百时美施贵宝	II	共价不可逆
ICP-022/奥布替尼	诺诚健华	I/II	共价不可逆

中国临床试验

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段	结合方式
ABBV-105/Elsubrutinib	艾伯维	II	共价不可逆
ICP-022/奥布替尼	诺诚健华	I/II	共价不可逆
SN-1011	杏联药业	I	共价可逆

注：首次临床宣布时间表示申办方首次将研究记录提交给临床试验数据库clinicaltrials（全球试验）或药物临床试验登记和信息公示平台网站CDE（中国试验）；全球管线信息来自clinicaltrials.gov，中国管线信息来自CDE临床试验数据库

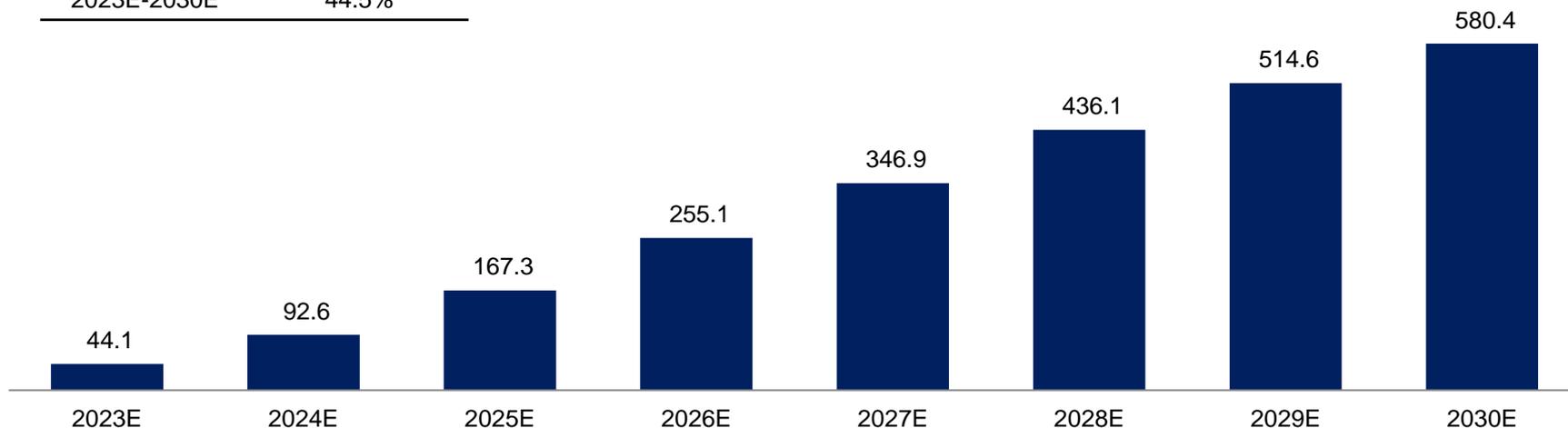
全球BTK抑制剂治疗系统性红斑狼疮历史和预测的市场规模，2016-2030E

- 首个用于SLE的BTK抑制剂预计将于2023年获得批准，BTK抑制剂在SLE中的全球市场规模预计从2023年的44.1百万美元增长到2030年的580.4百万美元，年复合增长率为44.5%。

全球BTK抑制剂治疗系统性红斑狼疮历史和预测的市场规模，2016-2030E

单位：百万美元

期间	年复合增长率
2023E-2030E	44.5%



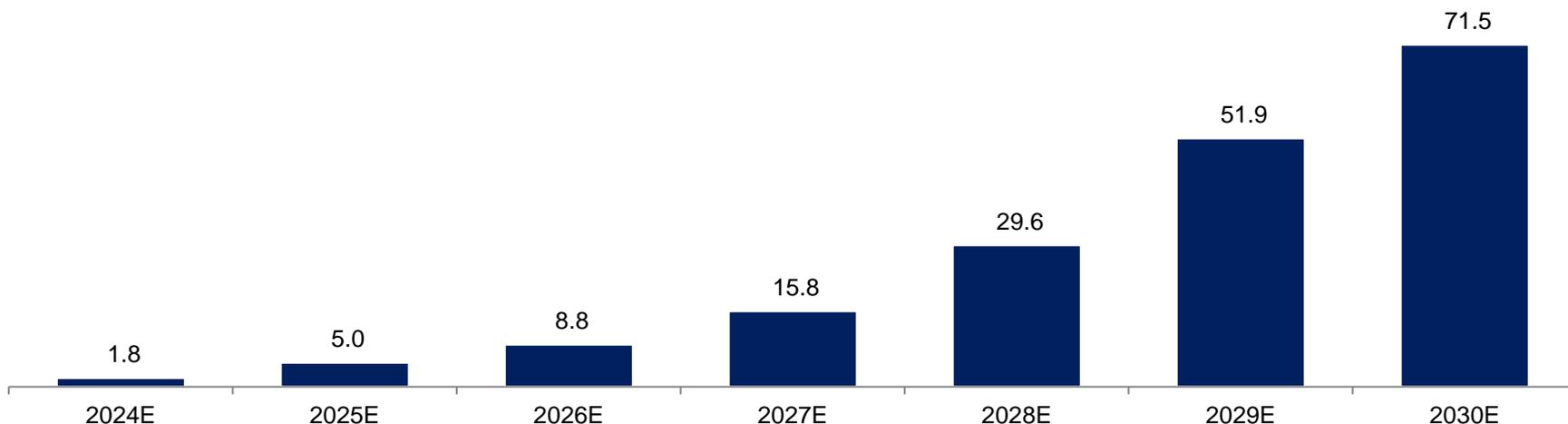
中国BTK抑制剂治疗系统性红斑狼疮历史和预测的市场规模，2016-2030E

- 中国将于2024年获得批准。BTK抑制剂在SLE中的中国市场规模预计从2024年的1.8百万美元增长到2030年的71.5百万美元，年复合增长率84%。

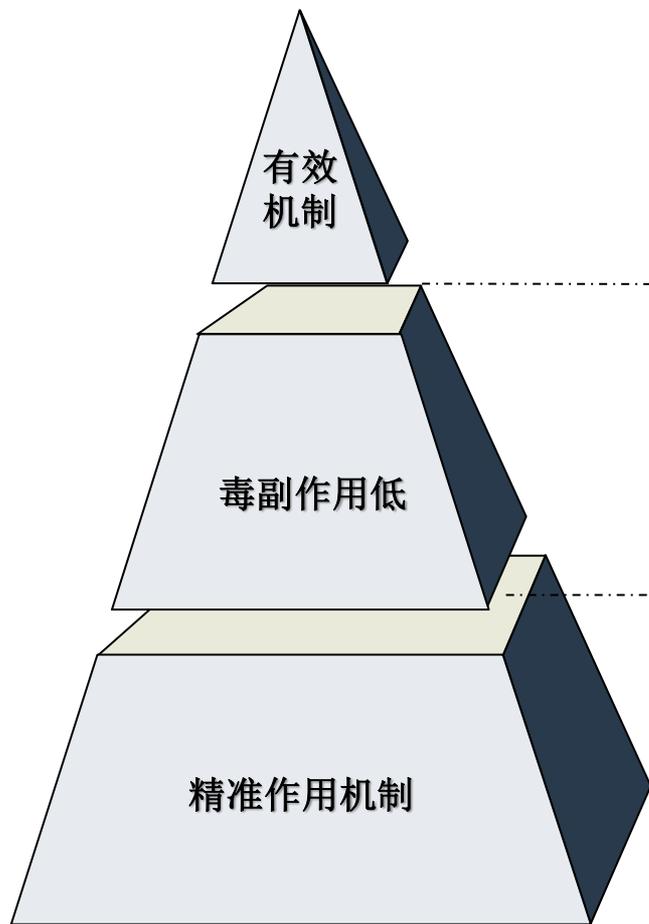
中国BTK抑制剂治疗系统性红斑狼疮历史和预测市场规模，2016-2030E

单位：百万美元

期间	年复合增长率
2024E-2030E	84%



BTK抑制剂在系统性红斑狼疮(SLE)中的治疗优势



BTK作为B细胞受体信号通路中的关键激酶，对B细胞、巨噬细胞及小胶质细胞等参与自身免疫性疾病病理过程的免疫细胞的发育和功能都非常重要。

BTK抑制剂在临床试验中的应用证明它可以减少炎症细胞因子干扰素- α (interferon- α IFN α)、IL-1、IL-6的产生；在人体疾病模型中BTK抑制剂能显著降低CD19+ B细胞水平，并减少IgG抗dsDNA抗体；在小鼠SLE疾病模型中可以缓解狼疮性肾炎的肾脏损伤。

此外，BTK抑制剂可以显著改善认知功能，减少皮肤受累，减少肾损伤和关节炎临床症状。试验表明BTK抑制剂可减少中枢神经系统内，特别是脉络丛内T细胞、B细胞和巨噬细胞的积累；通过肾小球肾炎的组织学和功能分析表明，BTK抑制剂能够完全阻止SLE的疾病进展8周。

BTK信号途径在血小板的形成中起重要作用，抑制BTK可能会带来出血副作用，尤其是同时抑制BTK和TEC。然而，3年的随访研究发现使用第一代BTK抑制剂的患者中仅有约4-8%出现大出血事件。新一代BTK抑制剂如泽布替尼和阿卡替尼能显著提升对TEC的选择性，大出血事件大为减少。

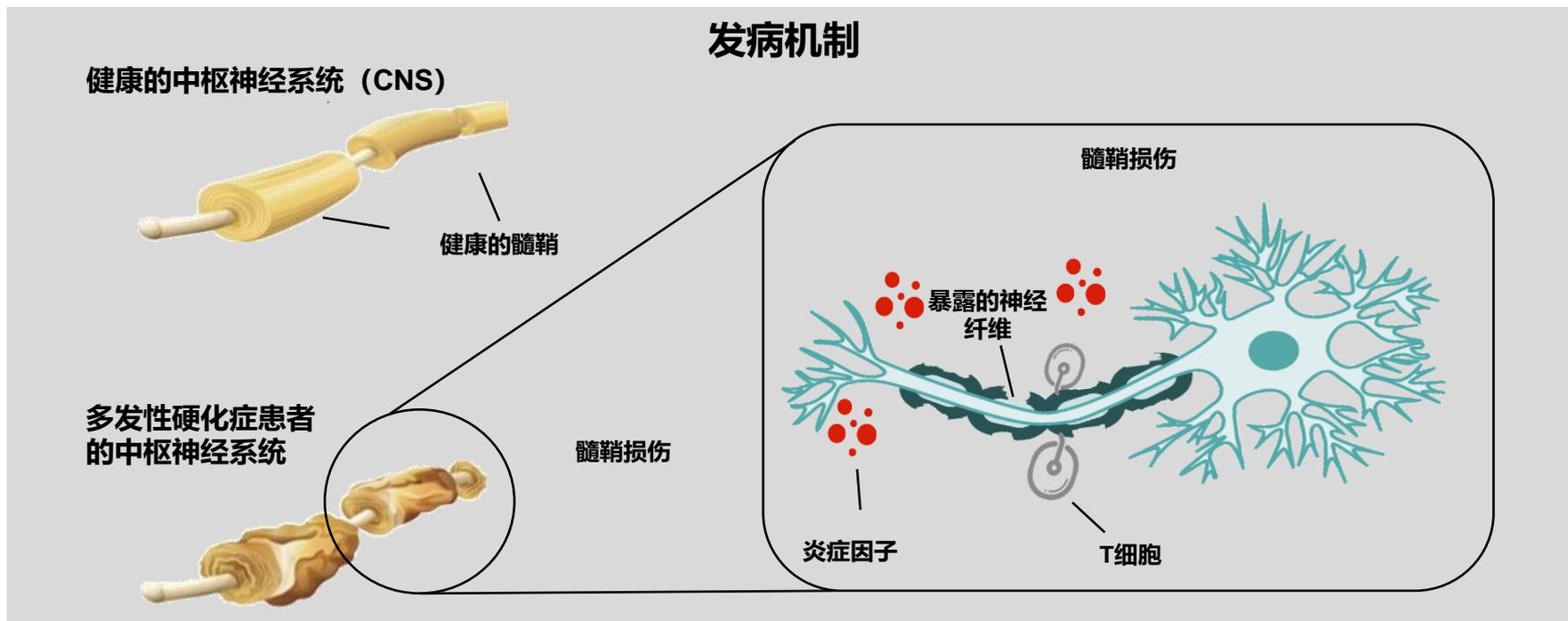
此外，BTK抑制剂常见的不良反应有血细胞减少（中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血）、感染、出血、腹泻等。泽布替尼因为分子结构的设计使得靶向性更强，脱靶效应更小，从既往临床试验数据中可见其房颤、出血、高血压、腹泻、感染等不良反应发生率相对更低，安全性更佳。

多项研究表明，B细胞与系统性红斑狼疮和类风湿等自身免疫性疾病具有密切相关性。而BTK在一些免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞和B细胞中均有表达。由于BTK在多种免疫细胞中表达，BTK抑制剂通过阻断BTK信号通路不仅可以影响B细胞功能，还能影响由已有的免疫复合物和Toll样受体激活的先天免疫成分，从而发挥更大的治疗作用。

在SLE中，BTK参与调控B细胞受体如Fc受体、孤儿核样受体的下游信号通路的激活。狼疮小鼠模型中过表达细胞内的BTK可使小鼠出现狼疮样表现，如抗双链DNA升高，而BTK活性下降可减弱狼疮样表现。BTK抑制剂通过与BTK结合诱导活化的B细胞凋亡。动物实验结果提示其能有效降低小鼠中抗核小体抗体和抗组蛋白抗体的产生，缓解狼疮小鼠的肾病表现。

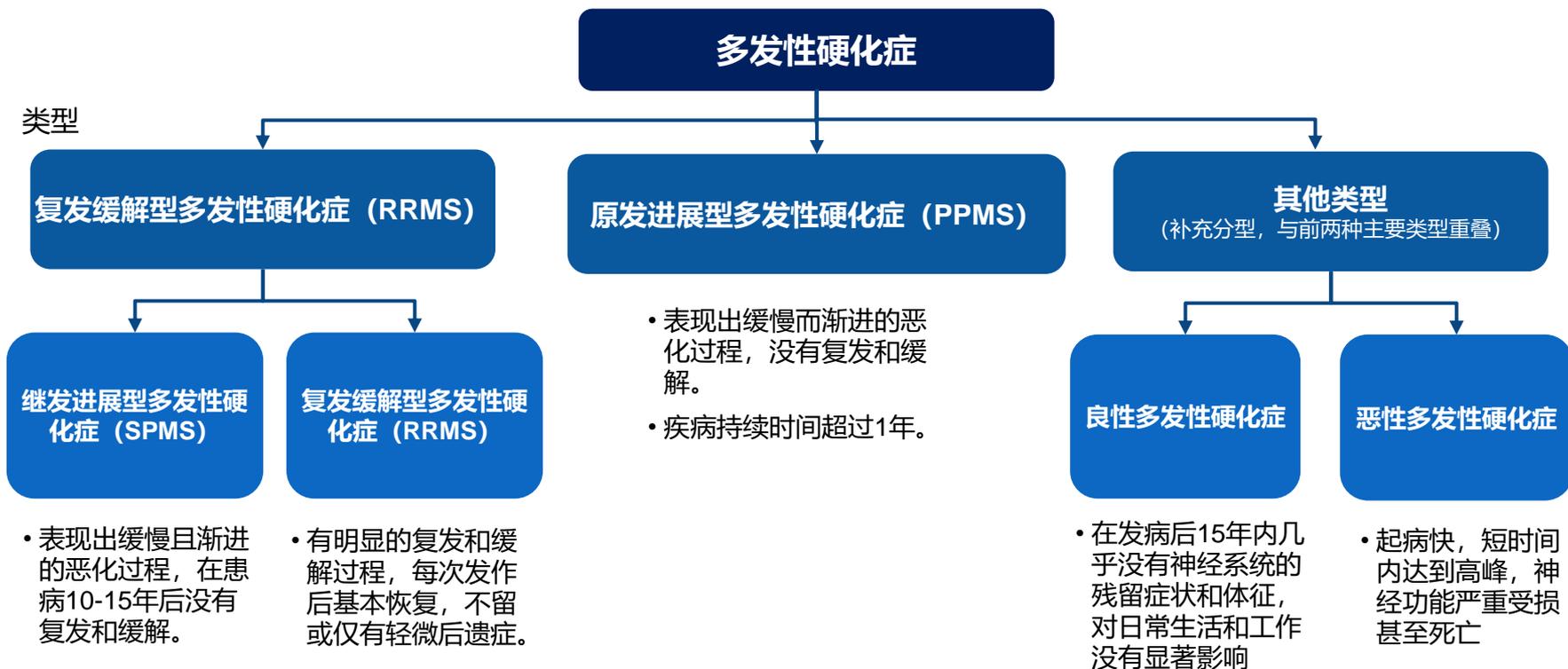
多发性硬化症 (MS) 的发病机制

- 多发性硬化症 (MS) 是一种进行性、致残性的中枢神经系统 (CNS) 的炎性脱髓鞘疾病，该疾病的发生是由于免疫系统错误地将神经元髓鞘识别为异物并攻击髓鞘，破坏大脑内部以及大脑和身体之间的信息流动，导致脊髓和大脑中的神经及视神经受损，从而出现肌肉无力、麻痹、疼痛、疲劳、认知障碍、膀胱功能障碍和视力问题等一系列症状。
- 中枢神经系统中产生的大小不一的块状髓鞘脱失后导致多发硬化症。所谓“硬化”指的是这些髓鞘脱失的区域因为组织修复的过程中产生的瘢痕组织而变硬。这些硬块可能會有好几个，并随着时间的进展，新的硬块也可能出现，所以称作“多发性”。



多发性硬化症 (MS) 类别

- 多发性硬化症 (MS) 是一种罕见的慢性中枢神经系统 (CNS) 脱髓鞘疾病，主要影响20-40岁的患者。该疾病的发生有多种形式，新症状的发生可以是孤立的攻击（即复发形式）或随着时间的推移持续发生（即渐进形式）。在两次攻击之间，症状可能完全消失；然而，永久性的神经系统问题往往仍然存在，特别是随着疾病的发展，该问题越发不能忽视。
- 多发性硬化症是一种需要持续治疗的终身疾病，病变比较弥散，症状和体征也比较复杂，其发病机制仍在研究中。



多发性硬化症 (MS) 的类型和常见症状

- 多发性硬化症 (MS) 可影响大脑和脊髓，引起多种潜在症状，包括视力障碍，头痛，手臂或腿部运动障碍，感觉障碍或平衡障碍等问题。多发性硬化症的病因尚未完全了解，研究人员仍在寻找答案。

多发性硬化症的类型

复发缓解型多发性硬化症 (RRMS)

- 大约90%的病例是RRMS。
- 离散的发作会持续数天至数周，然后在数周至数月内恢复一定程度；发作之间患者的神经功能没有恶化。

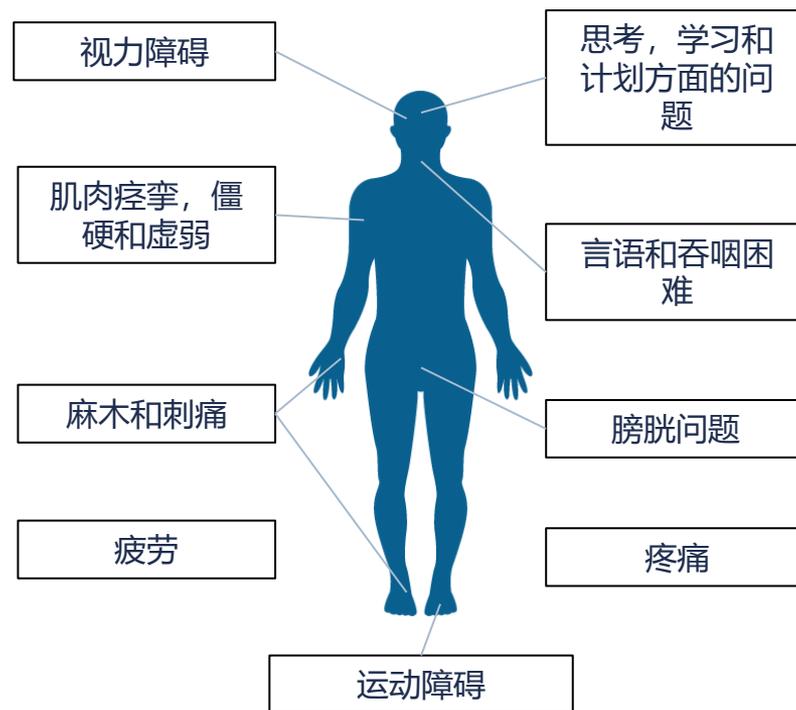
继发进展型多发性硬化症 (SPMS)

- 在约50%的复发缓解型多发性硬化症患者中发展。
- 最初是复发缓解型疾病，随后神经系统逐渐恶化，与急性发作无关。

原发进展型多发性硬化症 (PPMS)

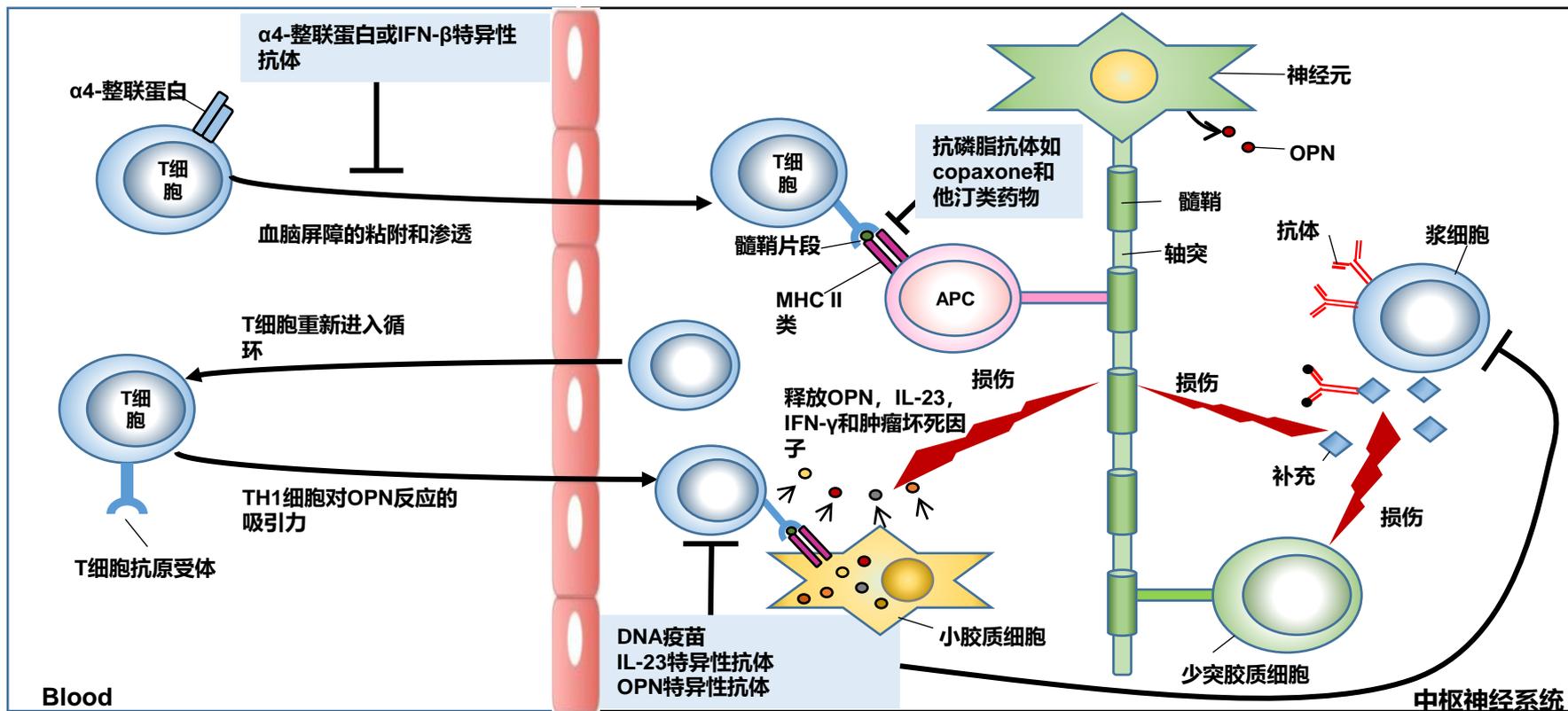
- 大约10%的病例是PPMS。
- 特征是从疾病发作开始功能稳定下降；这些类型在早期阶段无法区分，直到发作发生（进行性复发）或未能发生（原发进展型）；进行性复发比原发进展型罕见。

常见症状



多发性硬化症治疗的作用机制

- 多发性硬化症 (MS) 是中枢神经系统最常见的炎性脱髓鞘疾病。



注:

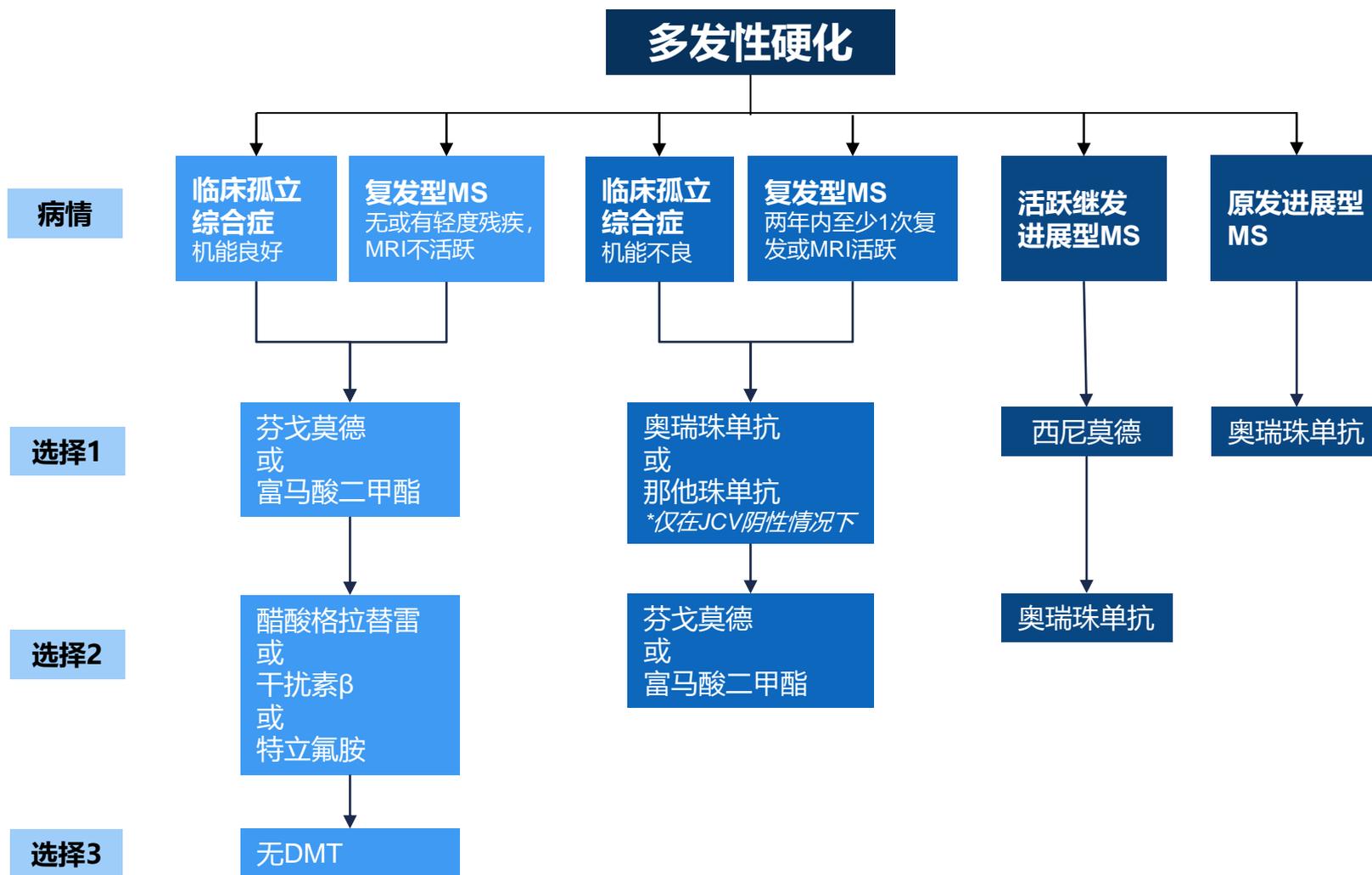
- 在外周, 活化的CD4+ T细胞通过募集额外的免疫细胞来增加免疫应答。活化的CD4+ T细胞和促炎细胞粘附并穿过血脑屏障内皮。
- 进入中枢神经系统后, CD4+ T细胞释放促炎细胞因子 (IFN-γ, TNF-α) 和多种趋化因子以诱导一系列炎症过程。结果导致多种免疫细胞和因子产生多种反应以引起额外的中枢神经系统损伤。

中国多发性硬化症（MS）的治疗范例

- 多发性硬化症是一种终身疾病，其特异性治疗包括急性期治疗和缓解期治疗，即疾病修正疗法（DMT）。推荐的治疗范围适用于诊断为复发缓解型多发性硬化症或继发进展型多发性硬化症的患者。
- 在过去的二十年中，已经评估了几种用于治疗原发进展型多发性硬化症的药物，但是没有一种药物在阻止疾病进展方面显示出任何显著的益处。



美国多发性硬化DMT诊疗路径



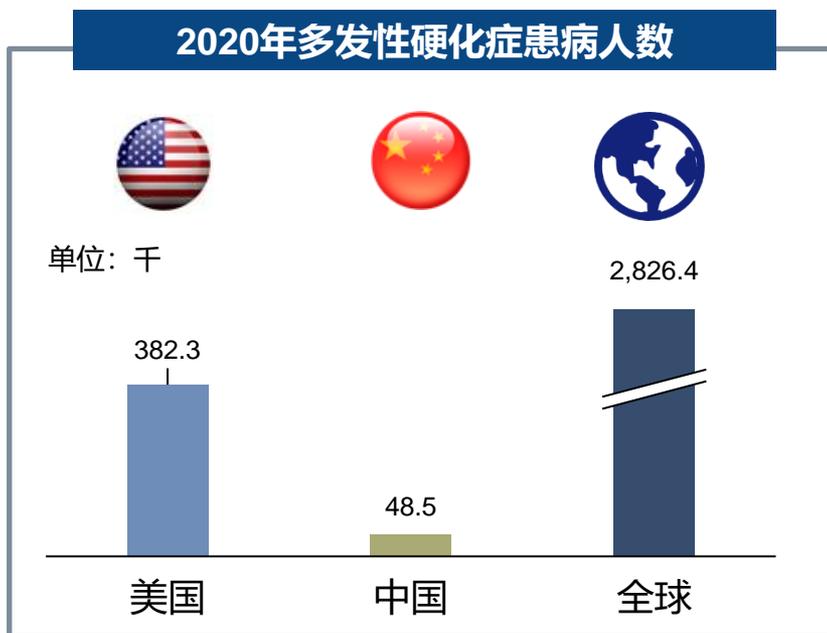
注: CIS 临床孤立综合症, 指首次发生的中枢神经系统脱髓鞘事件

来源: 美国医学杂志, 弗若斯特沙利文分析

多发性硬化症 (MS) 的流行病学分析

- 多发性硬化症 (MS) 是全世界年轻人中最常见的进行性神经系统疾病，患病率从北美和欧洲五国的高水平到东亚和撒哈拉以南非洲地区的低水平不等。
- 患病女性是男性的两倍。该疾病可能出现在任何年龄，尽管诊断最常在20至50岁之间进行。

2020年多发性硬化症患病人数



风险因素

环境

- 感染EB病毒。
- 缺乏阳光和维生素D。
- 吸烟。

基因

- 多发性硬化症患者的兄弟姐妹或孩子也患此病的可能性估计约为2.0%至3.0%。

性别

- 女性患多发性硬化症的可能性是男性的2至3倍。

全球多发性硬化症患者人数，2016-2030E

- 多发性硬化症（MS）是最常见的炎性脱髓鞘疾病，患病率差异很大，从北美和欧洲5国的高水平到东亚和撒哈拉以南非洲的低水平不等。多发性硬化症通常在20至40岁之间开始，并且是年轻人非创伤性残疾的主要原因。此外，除了原发进展型多发性硬化症没有性别差异外，其余类型中妇女患病大约是男子的两倍。
- 2016年全球多发性硬化症患者总数为252.08万。2020年，患病人数达到282.64万，预计2025年为324.47万，2030年为370.59万，复合年增长率分别为2.8%和2.7%。

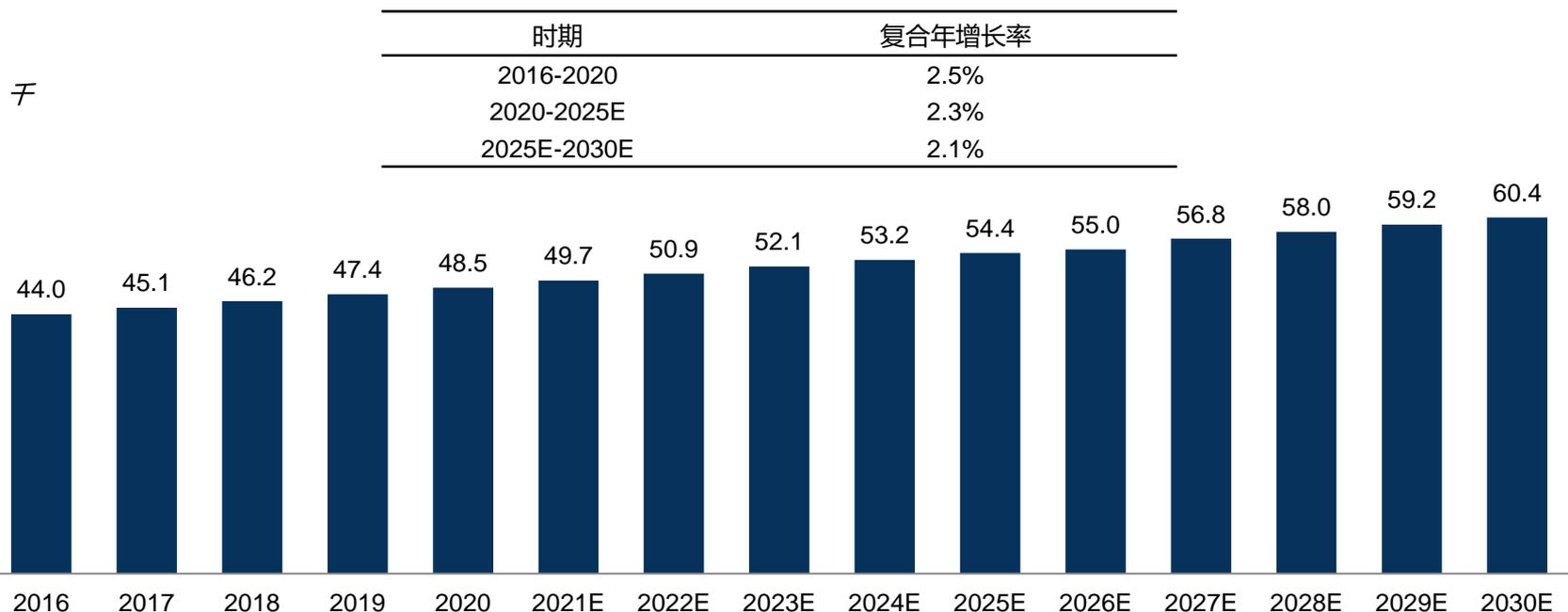
全球多发性硬化症患者人数，2016-2030E



中国多发性硬化症患者人数，2016-2030E

- 在中国，多发性硬化症患者总数从2016年和2020年的4.40万增加到4.85万，预计该数字将以2.3%的复合年增长率增长，到2025年将达到5.44万。从2025年到2030年，增长趋势预计将逐渐放缓，复合年增长率为2.1%。
- 大多数多发性硬化症患者来自北欧和北美。多发性硬化症在中国的患病率处于较低水平。然而，由于每年新发病人的积累，多发性硬化症患者总数不断增加。用于治疗多发性硬化症的药物只能缓解症状并延缓疾病的进展，并且没有药物可以治愈疾病。

中国多发性硬化症患者人数，2016-2030E



多发性硬化上市药品介绍

- 疾病修正治疗 (disease-modifying therapy, DMT) 已逐渐成为 MS 治疗的长期综合管理策略, 长期有效的治疗可减少 MS 复发频率、减轻恶化的程度、延缓疾病自然进程并缓解患者临床症状, 改善患者预后。

药物类别	代表药物	药品简介	
糖皮质激素类	甲泼尼龙	<ul style="list-style-type: none"> • 糖皮质激素具有非特异性的免疫抑制能力, 进而调节细胞免疫功能的平衡, 诱导淋巴细胞凋亡。对多发性硬化患者使用甲泼尼龙治疗, 能够明显降低T淋巴细胞的活性, 抑制T细胞的增殖, 加速其死亡。由于长期使用带来的不可逆副作用, 临床不推荐长期使用。 	
免疫球蛋白	注射用人免疫球蛋白	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG属于一种天然的IgG抗体, 需要静脉注射使用, 具有完整的和未被修饰的特性。使用IVIG冲击治疗能够明显改善多发性硬化患者的临床症状, 降低多发性硬化的复发率。经磁共振检查可见IVIG治疗后患者的脑内病灶体积和数量均有明显减少。临床上多用IVIG治疗急性期的多发性硬化。 	
DMT 药物	口服化学药	特立氟胺 芬戈莫德 富马酸二甲酯 <ul style="list-style-type: none"> • 特立氟胺能抑制DNA的合成, 从而减少活化T细胞、B细胞增殖, 减少CNS淋巴细胞浸润和轴突损伤。主要适用于复发缓解型和有复发的继发进展型多发性硬化患者。 • 芬戈莫德作为S1P受体调节剂发挥抑制免疫细胞向中枢神经系统迁移的作用。已上市的S1P调节剂还有西尼莫德, Ozanimod, 和Ponesimod, 在MS治疗中独具潜力。 • 富马酸二甲酯能诱导中枢神经系统细胞中的直接细胞保护应答, 对抗引起神经元和CNS髓鞘发生炎症反应和损伤的氧化应激反应。 • 口服化学药可降低MS患者复发风险及残疾进展, 减少病灶数量和脑容量的损失情况, 但其不良反应也较大。 	
	多肽注射剂	醋酸格拉默	<ul style="list-style-type: none"> • 醋酸格拉默具有诱导抗炎B细胞产生的作用, 同时诱导活化的T细胞将Th1转化为Th2, 而Th2逐渐向中枢系统迁移能够加强机体的免疫调节网络, 阻断多发性硬化的发病过程。在成人多发性硬化中有明确的治疗作用, 能够显著降低多发性硬化的复发率和致残率, 特别是对于无法耐受糖皮质激素治疗或治疗效果不理想的患者, 是首选药物。
	干扰素	干扰素β-1b	<ul style="list-style-type: none"> • 干扰素β-1b作用机制为调节免疫细胞和免疫因子, 抑制免疫细胞迁移级抑制T细胞活化等。干扰素β-1b可以有效地降低患者恶化率及残疾进展, 减少MRI显示的新发病灶。目前临床上也主要用于影像学高度提示为多发性硬化的临床孤立综合征和复发缓解型患者, 对有复发的继发进展型患者也可以进行应用。
	单克隆抗体	那他珠单抗 奥美珠单抗 阿仑单抗	<ul style="list-style-type: none"> • 那他珠单抗属重组整合素单克隆抗体, 能阻止激活的T淋巴细胞通过血脑屏障。 • 奥美珠单抗是人源化IgG1型单克隆抗体, 能结合B细胞及其前体细胞表面的CD20, 诱发抗体依赖的细胞毒作用和补体介导的细胞毒作用。适应症为复发或原发进行性多发性硬化症。 • 阿仑单抗是一种靶向CD52的细胞溶解单抗, 适用于两种或更多药物疗效不佳的患者。

来源: 文献整理, 弗若斯特沙利文分析

已上市治疗多发性硬化的S1P受体调节剂

通用名	商品名	企业	获批机构	获批适应症	获批日期	用法用量	规格与价格 ¹	年治疗费用
芬戈莫德 Fingolimod	捷灵亚 Gilenya	诺华	FDA	复发型多发性硬化 (RMS)	2010/9	口服0.5mg, 每天一次	0.5mg*30: USD 9,505	USD 115,644 ²
			NMPA	复发型多发性硬化 (RMS)	2019/7		0.5mg*28: RMB 10,500	RMB 136,875 ³
西尼莫德 Siponimod	万立能 Mayzent	诺华	FDA	成人复发型多发性硬化症(RMS), 包括临床孤立综合征, 复发缓解型和活动性继发性进展性疾病	2019/3	口服2mg, 每天一次; CYP2C9 *1/*3或* 2/*3 基因型患者每天1mg	2mg*30: USD 8,422	2mg/天 USD 102,468 ²
			NMPA	成人复发型多发性硬化	2020/5		0.25mg*28: USD 1,972	1mg/天 USD 102,826 ²
Ozanimod	Zeposia	百时美施贵宝	FDA	成人复发型多发性硬化症 (RMS), 包括临床孤立综合征、复发缓解型疾病和活动性继发性进展性疾病	2020/3	口服0.92 mg, 每天一次	0.92mg*30: USD 7,721	USD 93,939 ²
Ponesimod	Ponvory	杨森	FDA	成人复发型多发性硬化症(RMS), 包括临床孤立综合征, 复发缓解型和活动性继发性进展性疾病	2021/3	口服20mg, 每天一次	不适用	不适用

备注: 1.2020年 (中标) 价格;

2.为PAP项目优惠前价格, 以65kg, 每日一次用药量计算

3.芬戈莫德和西尼莫德在中国已纳入医保目录, 预计年花费将降低80%-85%

来源: NMPA, FDA, 弗若斯特沙利文分析

全球多发性硬化症BTK抑制剂竞争格局

- 截至2021年12月31日，全球范围内/中国尚无BTK抑制剂获批用于治疗多发性硬化症。

全球临床试验

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段	结合方式
Fenebrutinib/ GDC-0853	罗氏/基因泰克	III	非共价可逆
Evobrutinib/M2951	默克	III	共价不可逆
Tolebrutinib/ PRN2246/SAR442168	赛诺菲/Principia	III	共价不可逆
ICP-022	诺诚健华	II	共价不可逆

中国临床试验

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段	结合方式
Tolebrutinib/ SAR442168	健赞生物制药/ 赛诺菲制药	III	共价不可逆
Fenebrutinib	罗氏	III	非共价可逆
奥布替尼	诺诚健华	II	共价不可逆

注：

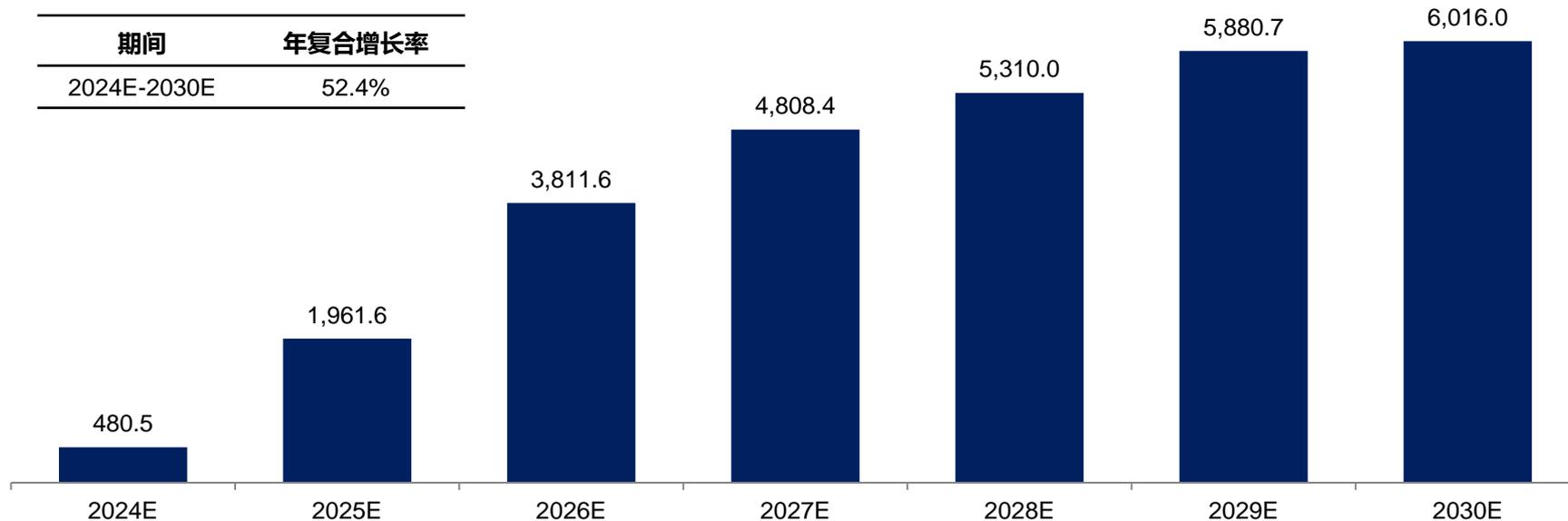
首次临床宣布时间表示申办方首次将研究记录提交给临床试验数据库clinicaltrials（全球试验）或药物临床试验登记和信息公示平台网站CDE（中国试验）；全球管线信息来自clinicaltrials.gov，中国管线信息来自CDE临床试验数据库

全球BTK抑制剂治疗多发性硬化历史和预测的市场规模，2016-2030E

- BTK抑制剂治疗多发性硬化的全球市场规模预计从2024年的480.5百万美元增长到2030年的6,016.0百万美元，年复合增长率为52.4%。

全球BTK抑制剂治疗多发性硬化历史和预测的市场规模，2016-2030E

单位：百万美元



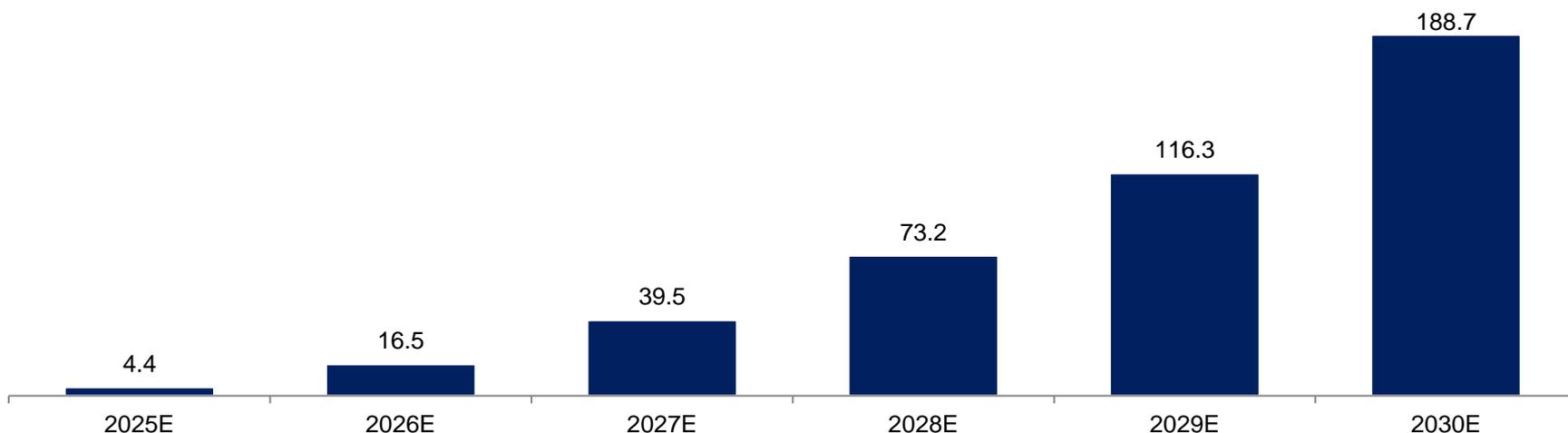
中国BTK抑制剂治疗多发性硬化历史和预测的市场规模，2016-2030E

- BTK抑制剂治疗多发性硬化的中国市场规模预计从2025年的4.4百万美元增长到2030年的188.7百万美元，年复合增长率111.9%。

中国BTK抑制剂治疗多发性硬化历史和预测市场规模，2016-2030E

单位：百万美元

期间	年复合增长率
2025E-2030E	111.9%

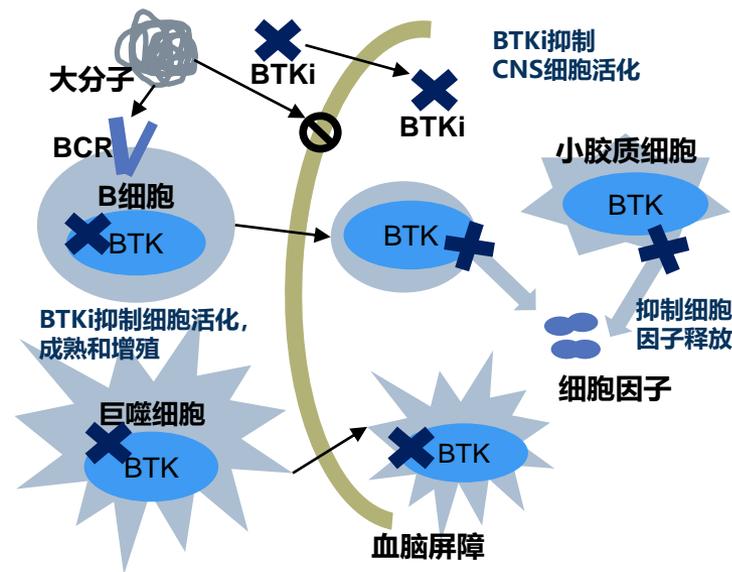


BTK抑制剂在多发性硬化中的治疗优势

- 多发性硬化 (MS) 作为一种严重致残性中枢神经系统脱髓鞘疾病，众多的疾病修正治疗围绕抑制炎症反应。
- 作为小分子免疫制剂，BTK 抑制剂有望成为第一个靶向于 MS 患者脑损伤起源的、具有脑渗透性和选择性的DMT药物。

渗透血脑屏障 直击CNS病灶

- BTK抑制剂可以同时作用于外周和中枢神经内的免疫细胞。相较于大分子免疫疗法只能作用于外周免疫系统，BTK抑制剂作为小分子靶向药，能透过血脑屏障，作用于迁移入大脑的免疫细胞，调节与大脑和脊髓神经炎症相关的B细胞活化和小胶质细胞活化。
- BTKi 可抑制 B 细胞的分化成熟与增殖及固有免疫细胞的活化，从而下调促炎性细胞分子的分泌，从多方面发挥免疫调节作用。
- BTK抑制剂在MS治疗中，可能同时通过影响炎症脱髓鞘、抑制 B 细胞及髓样细胞激活，减轻慢性炎症损伤与退行性病变，降低 MS 患者脑内病灶数，降低年复发率，延缓致残进程，提升患者生存质量。



减少脑内病灶 降低年复发率

- BTK抑制剂在减少多发性硬化患者脑部病灶数量方面呈现剂量依赖性优势，能够显著降低患者的脑损伤病灶数。
- 在一项长达108周的IIb期随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中，接受每天75mg给药的患者在双盲期年复发率为0.13，显著低于安慰剂组 (0.37)；脑部病灶数量显著降低；参与试验的患者未出现胃肠道紊乱等系统性副作用。在另一项为期12周的II期随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中，与安慰剂组相比，60mg BTK抑制剂组患者大脑中新增和增大的Gd-T1病变数量减少85%，达到试验的主要终点。新增和增大的T2病变数量相对减少89%，达到试验的次要终点。

多发性硬化症未满足的临床治疗需求

- 多发性硬化症目前仍有许多亟待满足的临床治疗需求。尤其是中国方面，仍有50%的患者被误诊，三分之一的患者因为疗效不佳或副作用而停止DMT治疗。此外，降低远期致残风险，控制并发症也是需要进一步满足的治疗需求。

误诊率高，诊断周期长

- 多发性硬化患者确诊周期长、难度大。
- 据调查数据显示，在中国多发性硬化患者首次就诊与最终确诊的平均间隔时长为0.965年，而误诊是导致确诊时间长的首要原因，在受调查的患者中，被误诊过的患者占比为48.02%。
- 时间和空间上的多发，造成该疾病发病症状的多样化，增加了根据临床特征判断疾病的难度。另一方面，缺乏明确的生物标志物帮助区分MS和其他神经退行性疾病，使快速诊断成为一大挑战。

DMT 治疗选择有限

- 多发性硬化因为时、空多发，患者需要个性化的治疗方案。
- 目前已经上市的DMT药物中，可供患者选择的药物种类少，因药物治疗需求未被满足而停止治疗的患者比例占比高，临床亟需有效且安全的治疗新方法延缓疾病的残疾进展。
- 患者的年龄是影响治疗决策的一个关键因素。儿童用药和成人用药可能最为不同；老年人的器官功能通常有不同程度的下降，或伴随一些基础疾病，在用药上要充分考虑患者的身体特征和代谢水平。

复发及残疾风险高

- 多发性硬化症以反复发作为特点，可导致患者出现多种神经功能障碍，对其日常生活造成较大的影响。
- 起始 DMT 治疗之后，采取强效治疗策略还是进阶治疗策略和远期残疾发生率尚不清楚。
- 对于低风险患者早期使用传统的一线药物，发生疾病复发的情况，需要了解转为强效治疗与改用另一种新的一线药物进行对比，残疾发生的风险是否不同。

DMT感染及并发症

- 在关注疗效的同时，DMT带来的感染风险和其他并发症不容忽视。
- 一项瑞典的研究表明，部分 DMT 治疗可能会增加感染风险。使用利妥昔单抗治疗的患者发生严重感染（需要住院治疗）的风险会增高，使用芬戈莫德、那他珠单抗治疗的患者患疱疹病毒感染的风险会增高。此外，在新型冠状病毒肺炎流行期间，使用强效药物特别需要注意其感染风险。

多发性硬化症（MS）药物市场的未来趋势

改进的诊断技术

- 多发性硬化症的诊断仍然主要依赖临床，因为它主要基于病史，症状和神经功能测试。其他诊断方法包括血液检查，诱发电位检查，磁共振成像，腰椎穿刺和光学相干断层扫描，这是多发性硬化症诊断的新的方法。随着磁共振成像技术的进步，2010年McDonald 标准更新中纳入了多发性硬化症——临床孤立综合征的新诊断分类。所有这些诊断技术的改进都会提高诊断率和多发性硬化症患者的数量，并提升市场。

广泛应用DMT疗法

- 针对多发性硬化症患者通常推荐疾病缓解的疗法，因为它们可以减少发作次数并减慢疾病进展。MS诊疗指南及专家共识中对DMT疗法不断更新与规范将使DMT疗法在临床上更加普及，绝大多数MS患者将终生通过DMT维持自理能力和延缓致残进程，获得不错的生存质量。
- 一些新的疾病缓解疗法在过去几年中已经被FDA批准；2020年，S1P受体调节剂西尼莫德在中国获优先审批，并被迅速纳入医保；一些颇具潜力的DMT药物如小分子靶向药正处于临床试验的II/III期，并可能在不久的将来获得批准。

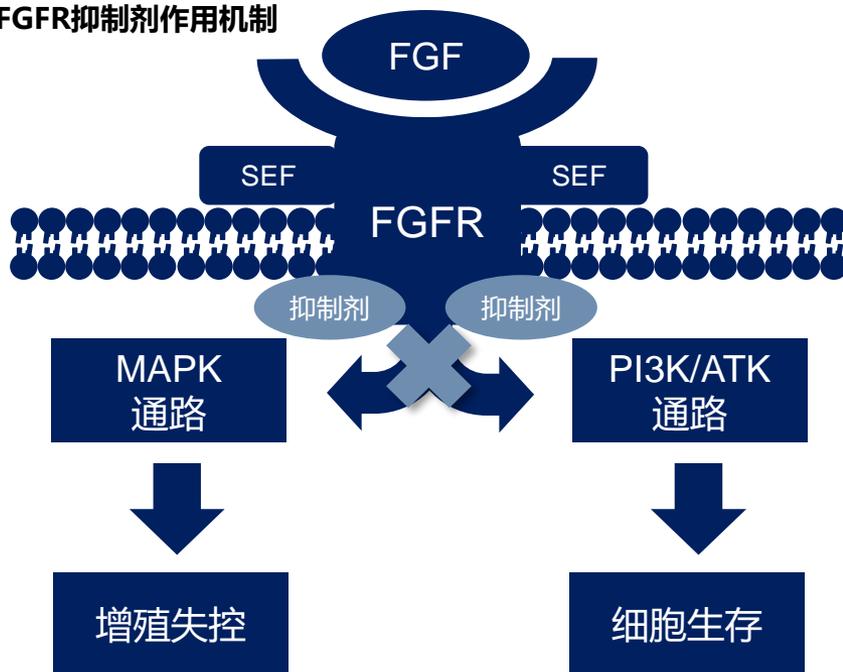
多样的创新疗法

- 由于MS的时空多发性，患者将采取适应个体的诊疗路径。即便在DMT疗法中，比如儿童、成人和老年人用的药物也不尽相同。创新药的加速发展和获批为个性化DMT用药带来丰富的选择，精准的治疗效果和便捷的给药方式，如具有脑透性的小分子靶向口服药物BTK抑制剂能直击MS的脑损伤病灶，减轻其慢性炎症损伤和退行性病变，降低年复发率，提升生存质量。
- 除疾病缓解疗法外，最新的方案包括阻力训练，抗氧化剂，肠道微生物和清洁表面的纳米晶体。更多的治疗方案选择可以覆盖更多的患者

泛FGFR抑制剂作用机制概览

- 成纤维细胞生长因子受体 (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) 含有四种亚型 (FGFR-1, 2, 3 和4)。正常组织细胞中, 成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factor, FGF) 在辅助蛋白共同作用下与FGFR形成复合体, 导致FGFR构象改变, 胞内的酪氨酸激酶区域自磷酸化激活下游信号通路 (如MAPK, PI3K/AKT和STAT), 调控细胞增殖、存活和血管生成等, 而FGFR信号失调会导致癌症的发生发展、增殖、存活及转移。DNA水平而言, FGFR信号的激活可通过基因扩增、基因突变或插入/缺失, 以及基因融合等。
- FGFR1的携带在乳腺癌中较为常见, 部分乳腺癌患者也有可能携带FGFR2扩增、融合等; 而胃癌患者中, FGFR2的激活较为常见, 也有部分患者携带FGFR1扩增的情况, FGFR3的激活则常见于膀胱癌中。
- FGFR抑制剂通过阻断胞内激酶与ATP结合的活性, 阻断下游信号通路, 从而起到抗细胞增殖和抗血管新生等抗肿瘤作用。由于FGFR1、FGFR2、FGFR3激酶域的结构相似, 而FGFR4激酶域与其存在一定差异, FGFR4的小分子抑制剂可分为泛FGFR和FGFR4特异性小分子抑制剂。

FGFR抑制剂作用机制



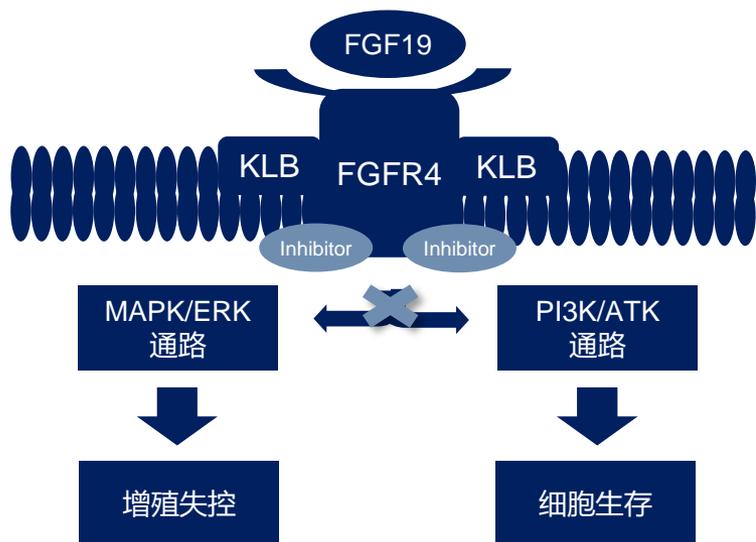
作用机制

- FGFR在配体结合后二聚并触发信号传导途径的下游级联。FGFR受体 (1-4) 可以通过突变, 易位或基因扩增而被激活。循环中FGF配体的增加也会引起激活。
- 下游信号传导可触发有丝分裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 途径, 磷酸肌醇3激酶 (PI3K / Akt) 途径, 信号转导和转录激活子 (STAT) 的磷酸化以及 DAG-PKC的PLC γ 激活和IP3-Ca $^{2+}$ 级联导致DNA转录。
- 负反馈回路可以在不同的水平上衰减信令级联。“与FGF相似的表达” (SEF) 家族成员可以与FGFR的细胞质结构域相互作用并抑制下游信号传导。

FGFR4抑制剂作用机制概览

- FGFR4 属于FGFR家族，与其他FGFR (FGFR1-3) 高度同源。FGFR4及其配体FGF19的生理作用是调节损伤后肝细胞中的胆汁酸代谢和肝脏再生。
- FGFR4信号转导的异常激活是约20%的HCC患者的驱动因素。在这些患者中，FGF19在肝细胞（通常不表达FGF19）中过表达，导致自分泌信号传导和肿瘤生长。
- 在全球范围内，目前没有市售的FGFR4抑制剂，但是一些FGFR4抑制剂（如诺华公司的FGF-401）正在临床开发中。

作用机制

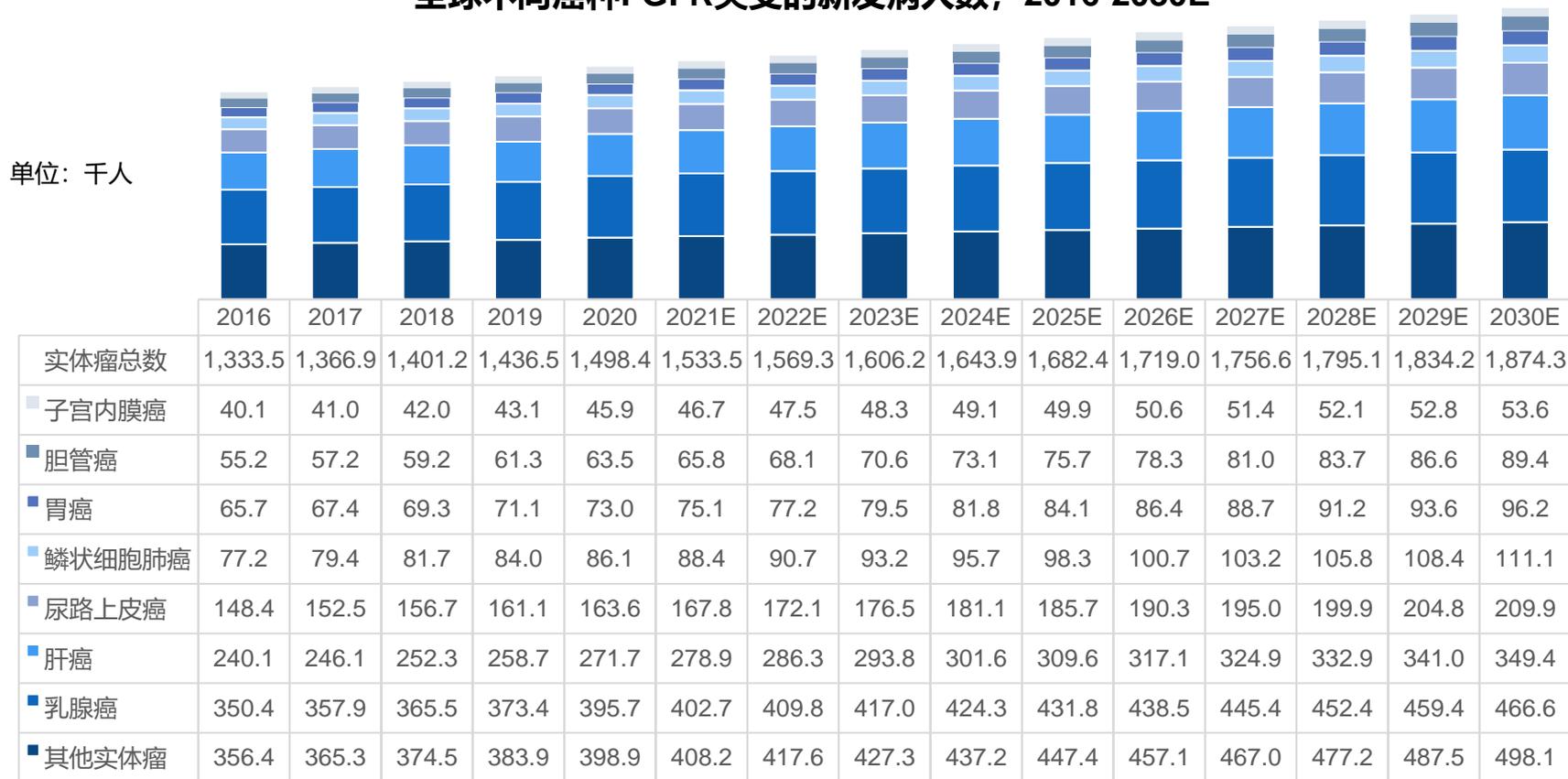


- FGF19通常在小肠中产生，并通过内分泌机制向肝细胞发出信号。FGF19对FGFR4具有高特异性，可以独立结合，但是当存在跨膜蛋白Klotho-beta (KLB) 时，对FGFR4的磷酸化和激活作用变得更加明显。
- 激活的FGFR4导致FRS2和GRB2的下游激活，最终激活Ras-Raf-ERK1 / 2-MAPK途径和PI3K-ATK-mTOR途径。
- 活性复合物的信号转导也会导致CYP7A1转录的减少，从而导致胆汁酸合成的减少，以及生长，增殖和存活信号的增加。FGFR4抑制剂与FGFR4的激酶结构域结合，阻止下游途径的激活。

全球实体瘤FGFR突变情况分析

- FGFR在肿瘤的发生发展中有重要的作用，近期一项对4853例实体瘤案例的分析表明，FGFR的功能异常发生于7.1%的肿瘤样本中，其中，尿路上皮癌中FGFR异常占比为32%、胆管癌中FGFR异常的占比为25%、乳腺癌中FGFR异常占比为18%、胃癌中FGFR异常占比为7%。

全球不同癌种FGFR突变的新发病人数，2016-2030E

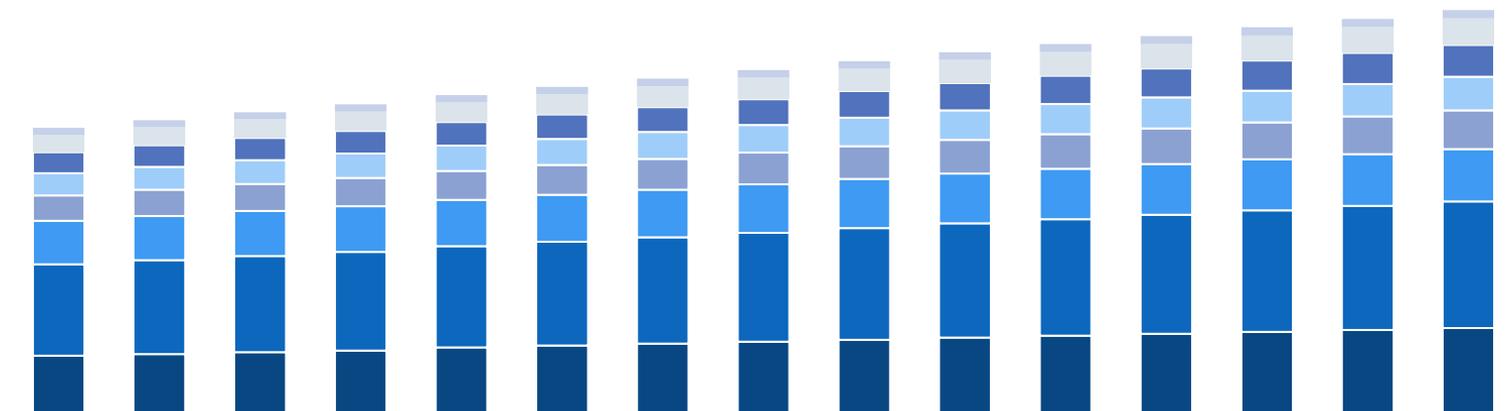


来源：弗若斯特沙利文分析

中国实体瘤FGFR突变情况分析

中国不同癌种FGFR突变的新发病人数，2016-2030E

单位：千人



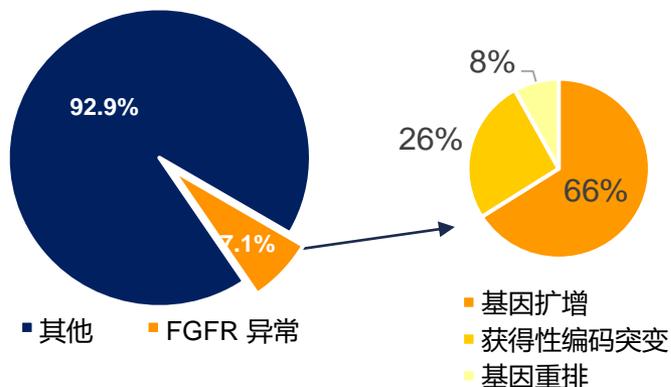
	2016	2017	2018	2019	2020	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
实体瘤总数	360.0	369.5	379.5	389.3	400.7	410.9	421.3	432.1	443.3	454.4	464.4	474.6	485.4	496.0	507.1
子宫内膜癌	8.5	8.7	8.8	8.9	9.0	9.1	9.3	9.4	9.5	9.6	9.8	9.9	10.0	10.1	10.2
尿路上皮癌	22.0	22.7	23.5	24.2	24.5	25.3	26.1	27.0	27.9	28.8	29.7	30.6	31.6	32.6	33.6
胆管癌	25.9	26.7	27.6	28.4	29.4	30.3	31.2	32.2	33.3	34.3	35.3	36.3	37.4	38.5	39.6
胃癌	27.9	28.7	29.6	30.5	31.5	32.4	33.4	34.4	35.5	36.6	37.5	38.5	39.6	40.6	41.7
鳞状细胞肺癌	31.7	32.8	33.8	34.9	36.0	37.2	38.4	39.6	40.9	42.2	43.4	44.6	45.9	47.2	48.5
乳腺癌	54.2	55.2	56.1	57.1	58.0	58.9	59.7	60.5	61.4	62.2	62.8	63.4	64.0	64.6	65.2
肝癌	114.0	117.0	120.1	123.1	126.2	129.3	132.5	135.8	139.1	142.5	145.5	148.5	151.7	154.8	158.1
其他实体瘤	75.7	77.8	79.9	82.1	86.1	88.4	90.7	93.2	95.6	98.2	100.5	102.8	105.2	107.6	110.1

来源：弗若斯特沙利文分析

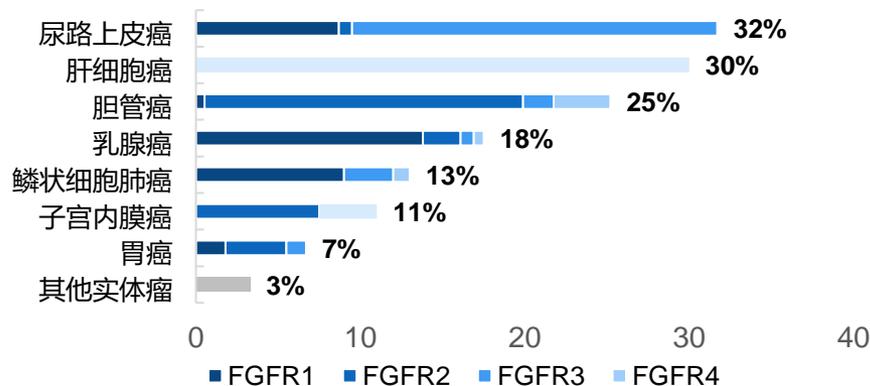
FGFR突变在实体瘤中的分析

- 成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)是一种高度保守、分布广泛的跨膜酪氨酸激酶受体。FGFR有四种亚型。几乎每一种恶性肿瘤都有FGFR畸变(扩增、突变、重排), 7.1%的实体肿瘤中存在FGFR畸变。最常见的于泌尿道上皮癌(31.7%)、胆管癌(25.2%)、肝细胞癌(30.0%)、乳腺癌(17.5%)和胃癌(6.7%)。
- 在许多具有 FGFR 改变但很少有其他基因改变的患者中, 他们可能依赖于 FGFR 治疗并且对其他治疗方案不敏感 (互斥)。
- 在某些癌症中已经观察到了特定的FGFR畸变, 例如, 鳞状细胞肺癌中的FGFR1扩增、子宫内膜癌中的FGFR2突变、尿路上皮癌中的FGFR3突变和 肝细胞癌中的FGFR4畸变。 FGFR4信号通路是发展肝细胞癌分子靶向治疗的一个很有前途的方向。
- 由于FGFR信号通路在肿瘤细胞增殖中的潜在驱动作用, 各种针对FGFR的疗法正在开发中。

FGFR 突变在实体瘤患者中的发生率, %



FGFR突变在不同肿瘤中的发生率, %



*注:肝细胞癌的主要变化是FGFR4表达上调, 从而提高FGF19/FGFR4信号通路

全球上市泛FGFR抑制剂竞争格局分析

截至2021年12月31日，FGFR抑制剂全球仅有3款药物获批上市，国内尚无该类药物上市。

药品名	全球最高状态	全球获批适应症	获批年份	上市国家	企业	中国最高状态	全球在研适应症	靶点	药物类型	地点	最早公开日期
培米替尼 Pemigatinib	上市	既往治疗过的、不可切除的局部晚期或转移性胆管癌成人患者，伴有FGFR2融合或其他重排	2020/4/17	美国	因塞特医疗；信达生物	III期	胆管癌，胆道癌，肾细胞癌，移行细胞癌，子宫内膜癌，泌尿道肿瘤，染色体转位，遗传病，实体瘤	FGFR1, 2, 3	化学药品	美国，中国	2019/3/15
厄达替尼 Erdafitinib	上市	携带有FGFR3或FGFR2突变的铂类化疗后疾病进展的局部晚期或转移性膀胱癌成人患者，包括新辅助或辅助铂化疗12个月内的患者	2019/4/12	美国	赛默飞世尔 (Fisher clinical services)；杨森；强生	III期	实体瘤，膀胱癌；胆道癌，非小细胞肺癌，泌尿道肿瘤，食管癌，胃癌，肝细胞癌，癌症，肝功能衰退	FGFR1, 2, 3, 4	化学药品	美国，中国	2019/2/15
英菲格拉替尼 Infigratinib	上市	既往治疗过、不可切除的局部晚期或转移性成 FGFR2融合的胆管癌	2021/5/28	美国	QED Therapeutics, Inc.	III期	黑色素瘤、尿路上皮癌、膀胱癌、软管发育不良、实体瘤、头颈癌、鼻咽癌	FGFR1, 2, 3	化学药品	美国，中国	2018/12/12

备注：数据调研截止2021年12月31日

Source: Frost & Sullivan analysis

泛FGFR抑制剂在实体瘤的治疗优势

- FGFR信号通路的异常已成为多种肿瘤重要的成因，并显示出其作为新靶点的前景，与此同时，FGFR信号通路的激活也会导致一些肿瘤细胞产生对靶向治疗的抗性。因此FGFR成为肿瘤靶向药物研发的一个热点领域。
- 目前，有两种FGFR抑制剂被批准用于两种不同的适应症。厄达替尼Balversa（Erdafitinib）已被FDA批准用于治疗转移性尿路上皮癌，而培米替尼则被批准用于治疗胆管癌。
- 与传统化学疗法相比，厄达替尼和培米替尼均显示出明显的临床优势。在一个患者为既往至少接受过一个疗程化疗且疾病进展的临床试验中，厄达替尼治疗尿路上皮癌的中位OS为13.8个月，ORR为32.2%，显示出厄达替尼在一线化疗的基础上可以显著延长患者生存期。在一个患者为既往接受过系统癌症治疗且发生疾病进展的临床试验中，培米替尼治疗胆管癌的ORR为36%。

尿路上皮癌

	厄达替尼	顺铂/吉西他滨
治疗类型	FGFR 靶向疗法	化学疗法
适应症	转移性尿路上皮癌	转移性尿路上皮癌
ORR	32.2%	43.6%
中位 OS	13.8 个月	12.7 个月
中位 PFS	5.5 个月	7.6 个月

胆管癌

	培米替尼	顺铂/吉西他滨
治疗类型	FGFR 靶向疗法	化学疗法
适应症	胆管癌	转移性胆道癌 (BTC)
ORR	36%	13%
中位 OS	21.1 个月	10.4 个月
中位PFS	6.9 个月	5.2 个月

全球临床在研泛FGFR抑制剂竞争格局分析

FGFR 1/2/3/4

药物名称代号	最高临床试验阶段	企业
Futibatinib (TAS-120)	III 期	大鹏药品(Taiho)
Rogaratinib	II 期	拜尔
ICP-192	II 期	诺诚健华/北京天诚医药

FGFR 1/2/3

药物名称代号	最高临床试验阶段	企业
AZD-4547	III 期	和誉生物/阿斯利康
HMPL-453酒石酸盐	II 期	和记黄埔
Derazantinib	II 期	阿库利Arqule/巴塞利亚制药/ Mayne Pharma Inc./仑胜医药
CH-5183284/Debio 1347	II 期	德彪制药集团/罗氏
HH185/3D185	II 期	思路迪/ 海和药物/ 中科院上海药物研究所
E-7090	II 期	卫材
CPL-304110	I 期	Celon Pharma Sa

备注：数据调研时间截至2021年12月31日；

中国临床在研泛FGFR抑制剂竞争格局分析

- 中国方面，FDA已批准药物Erdafitinib目前在国内已处于临床三期，针对适应症为尿路上皮癌，国内企业也在积极推动FGFR抑制剂管线布局，包括诺诚健华等。预计未来几年会有更多的FGFR抑制剂进入市场，这一靶点的竞争将愈发激烈。

FGFR 1/2/3/4

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段
厄达替尼Erdafitinib	杨森	III期
ICP-192	天诚医药/诺诚健华	II期

FGFR 1/2/3

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段
培米替尼Pemigatinib	信达生物	NDA
Infigratinib	QED Therapeutics, Inc.;Alcami Carolinas Corporation;联拓生物	III期
HMPL-453酒石酸盐	和记黄埔	II期
E-7090	卫材药业	II期
AZD-4547	和誉生物	I期/II期
EDP317/EOC317	亿腾药业	I期
3D185/HH185	思路迪/海和药物	I期
BPI-17509	贝达药业	I期

备注：数据调研时间截至2021年12月31日；

来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

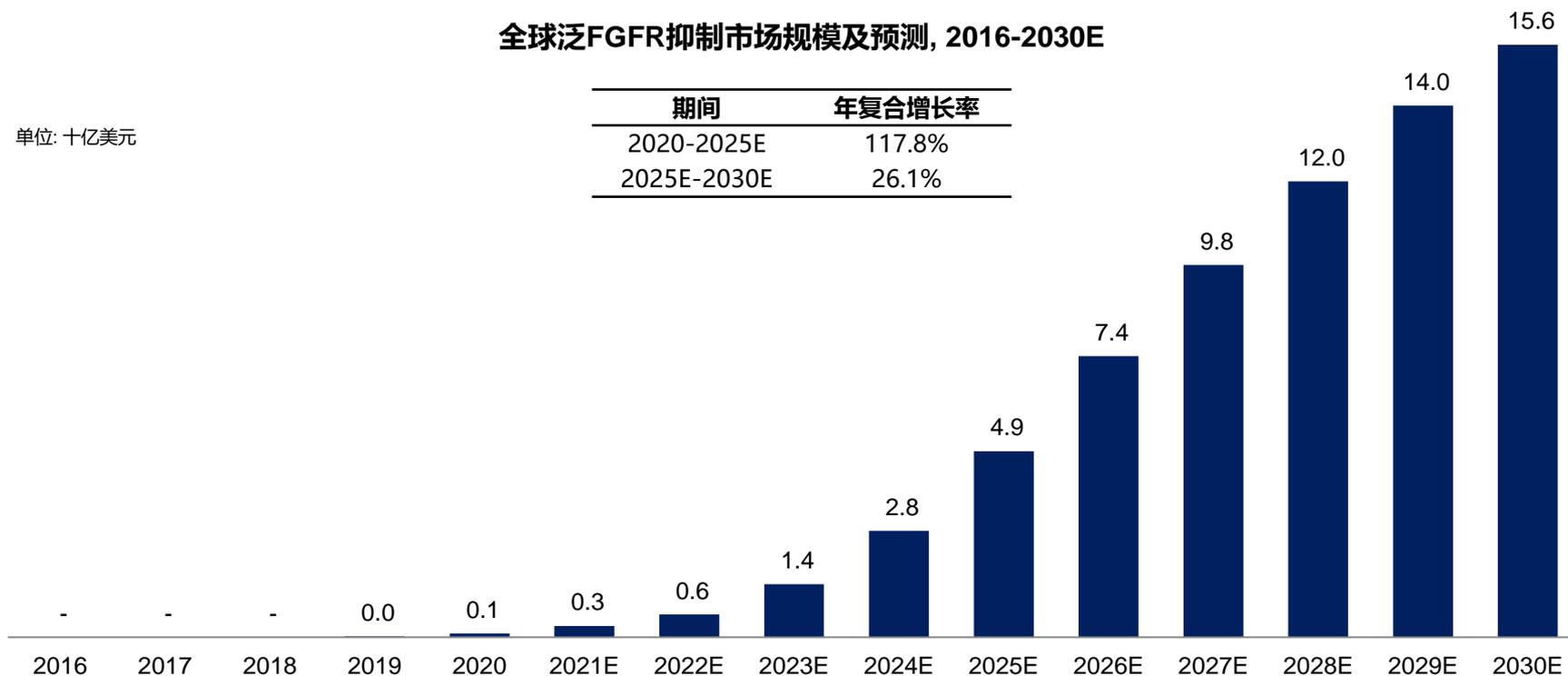
全球泛FGFR抑制剂市场规模及预测，2016-2030E

- 全球泛FGFR抑制剂市场在2020年为0.84亿美元，预计到2025年将以117.8%的复合年增长率达到49亿美元，到2030年将以26.1%的复合年增长率增长至156亿美元。

全球泛FGFR抑制剂市场规模及预测，2016-2030E

单位: 十亿美元

期间	年复合增长率
2020-2025E	117.8%
2025E-2030E	26.1%



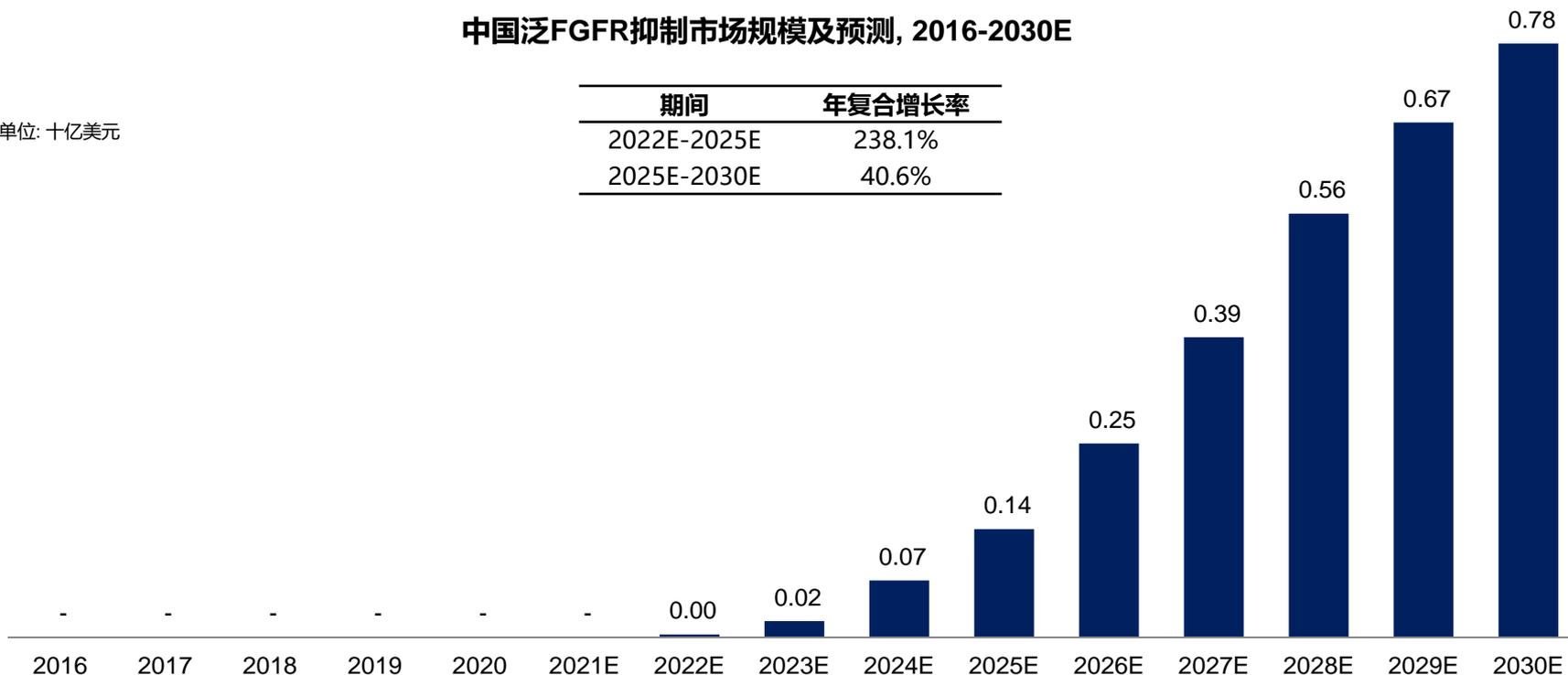
中国泛FGFR抑制剂市场规模及预测，2016-2030E

- 中国方面，首个泛FGFR预计将于2022年上市，泛FGFR抑制剂市场在2022年预计达0.04亿美元，预计到2025年将以238.1%的复合年增长率达到1亿美元，到2030年将以40.6%的复合年增长率增长至8亿美元。

中国泛FGFR抑制市场规模及预测, 2016-2030E

单位: 十亿美元

期间	年复合增长率
2022E-2025E	238.1%
2025E-2030E	40.6%



FGFR抑制剂市场发展驱动力分析

在癌症中有高突变检出率

- 在几种癌症类型中，FGFR突变的发生率很高，包括尿路上皮癌，胆管癌，肝细胞癌，乳腺癌和胃癌。FGFR突变在尿路上皮癌中的发生率为32%，在胆管癌中发生率为25%，在肝细胞癌中发生率为20%，在乳腺癌中发生率为18%。在突变高发生率的背景下，以及现阶段癌症早筛和基因检测的推动趋势下，未来针对FGFR突变的靶向精准治疗会成为推动FGFR抑制剂市场发展的推动力。

持续增长的患者人数

- 全球实体瘤FGFR突变的新发病人数在2019年约124万人，逐渐增长到2024年的140万人，在2030年达162万人。乳腺癌、尿路上皮癌以及肝癌是FGFR突变的实体瘤新发人数中占比最多的三个癌种。持续增长的患者人数推动FGFR抑制剂靶向治疗的发展。

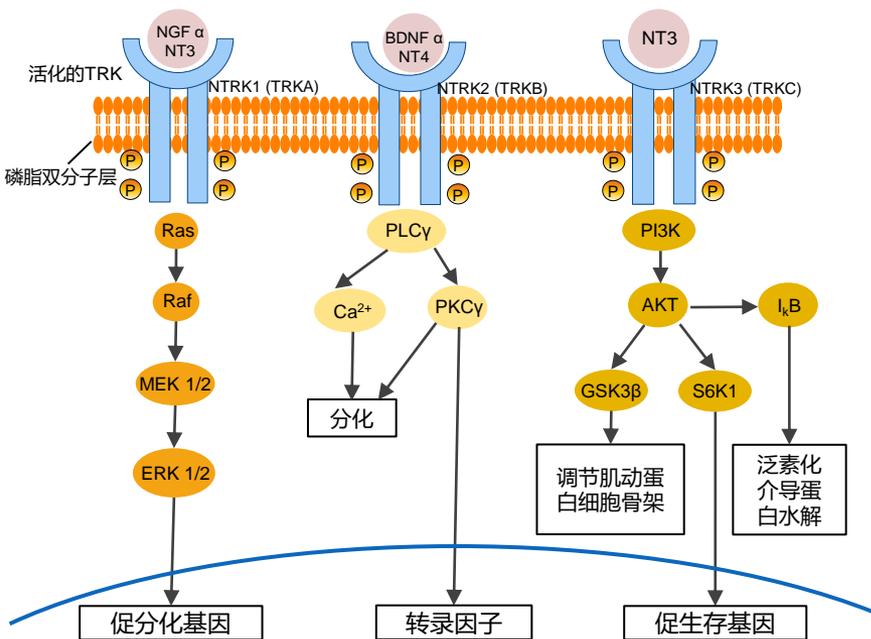
有效的治疗手段

- 根据pemigatinib治疗胆管癌的临床试验结果，客观缓解率（ORR）为36%，中位总生存期（OS）为21.1个月。相较于针对VEGFR靶点的小分子靶向药来说治疗胆管癌有明显优势。瑞戈非尼治疗晚期胆管癌的客观缓释率为9.4%，中位OS为7.9个月。
- 根据Erdafitinib治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的临床试验结果，每月的客观缓解率（ORR）为32.2%，中位总生存期（OS）为13.8个月。相较于针对HER2/EGFR靶点的小分子靶向药来说治疗尿路上皮癌有明显优势。阿法替尼治疗晚期胆管癌的客观缓释率为8.6%，中位OS为5.3个月。

NTRK/TRK靶点及作用机制介绍

- TRK 激酶被认为与神经元细胞的生长、分化、凋亡等相关。TRK激酶在黑色素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺癌、恶性骨髓白血病 (AML)、恶性胶质瘤、星形细胞瘤、结肠癌等中都存在过表达,且这种过表达与肿瘤细胞的迁移有密切的关系。
- TRK激酶在恶性肿瘤中通过多种机制激活,主要是结构重排和表达的改变。TRK激酶的编码基因NTRK与无关基因融合产生突变,重排产生嵌合癌基因,导致TRK激酶组成型激活,致使下游信号通路调控失常,不再受到神经生长因子配体的调节和控制,具有致癌的风险。在结肠癌KM12细胞中,位于1号染色体长臂上的原肌球蛋白-3基因TPM3与NTRK1就发生了基因片段重排,TPM3在第7号和8号外显子之间断裂,NTRK1在第8号外显子内部断裂,然后,TPM3直接和表达胞内结构区域的NTRK1连接,异常表达TPM3-TRKA嵌合蛋白。这种基因的改变破坏了细胞中配体NGF与TRKA的相互作用,胞内TRKA处于过度表达和持续激活状态,而下流的PI3K/AKT、RAS/MAPK和PLC γ 三条信号通路也处于异常活跃状态。

TRK信号转导通路



TRK基本介绍

- 原肌球蛋白受体激酶 (Tropomyosin Receptor Kinase, TRK) 家族是由三种蛋白 (TRKA, TRKB和TRKC) 组成的,分别由NTRK1、NTRK2和NTRK3基因编码。在正常情况下,所有的TRK蛋白都有着类似的细胞外域结构,但各自有不同的配体:如NGF与TRKA结合,脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经营养因子4 (NT-4) 与TRKB结合,神经营养因子3 (NT-3) 与TRKC结合。这些蛋白通常在神经系统中表达,当受到信号诱导时被激活,TRK发生磷酸化并激活下游的信号通道。TRK的下游信号分子包括SHC、FRS2、PLC γ 、MAPK、PI3K和PKC等,因此,当TRK功能失调导致下游通道被过度激活时,可能会导致癌症的发生。

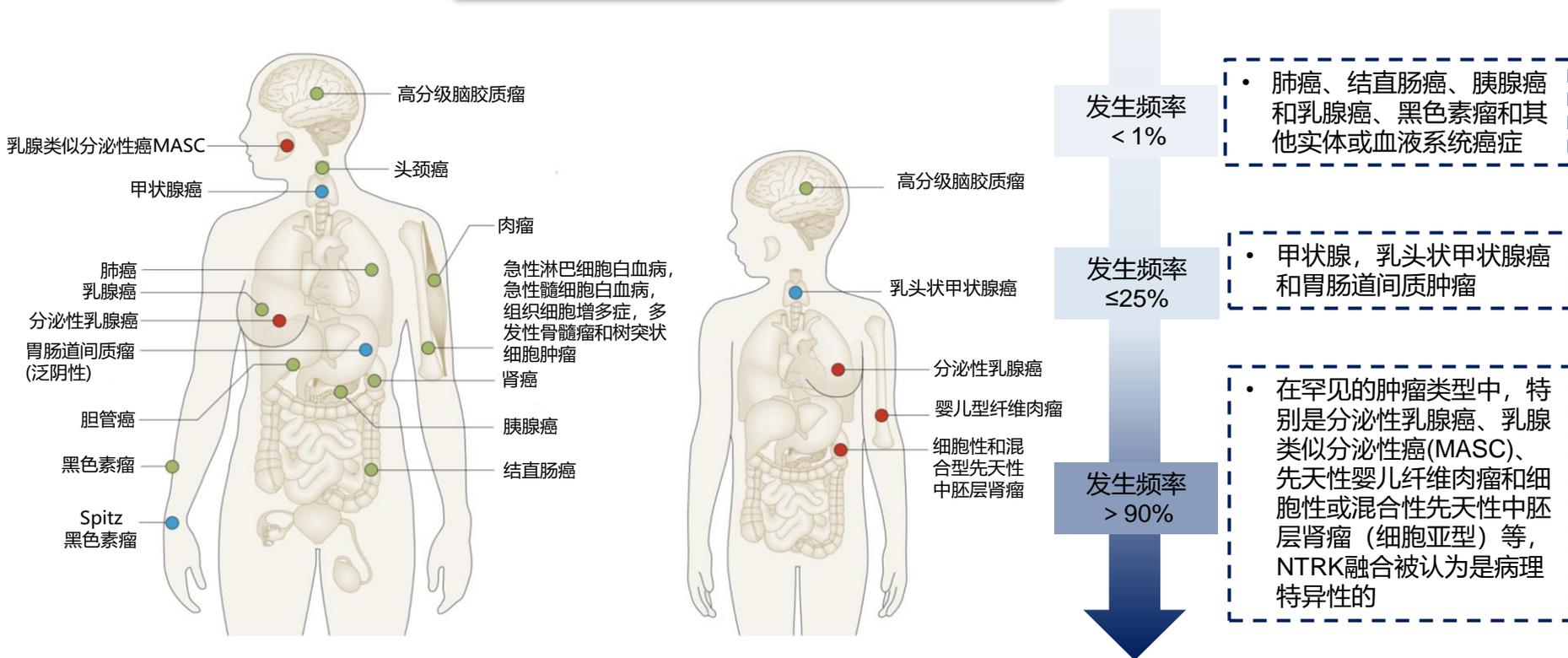
NTRK基本介绍

- 神经营养因子受体酪氨酸激酶NTRK (Neuro Trophin Receptor Kinase) 是一种膜结合受体,其中NTRK1、NTRK2、NTRK3基因全长分别为66kb、358kb、397kb。NTRK受神经生长因子调控,可以激活MAPK通路,从而帮助神经细胞产生分化或增殖。NTRK融合基因是肿瘤的驱动基因之一,由于染色体发生变异导致NTRK基因家族与别的基因发生融合,而在所有肿瘤中,其发生融合的概率约为1~3%左右。

NTRK/TRK基因融合阳性癌症类型及发生率分析

• 在某些罕见的癌症类型（包括婴儿型纤维肉瘤和甲状腺乳头状癌）中NTRK基因融合的发生频率高达90%。在其他肿瘤类型中的发生率较低，占有实体肿瘤的1-3%。据估计，美国每年大约有1500-5000例患者。尽管NTRK基因融合在常见癌症中发生率较低，但NTRK基因融合与至少19种成人和儿童的肿瘤类型相关，包括结直肠癌、黑色素瘤和肺癌等。

NTRK基因融合阳性在各类癌症中发生率



全球已上市TRK药物竞争格局分析

- TRK抑制剂主要有三种，一种是酪氨酸激酶抑制剂，是能够抑制多种激酶的TKI药物，上市产品较多，包括恩曲替尼、克唑替尼、来他替尼、普纳替尼、MGCD516、TSR-011等，其中恩曲替尼具有领先地位。一种为特异性抑制TRK，代表药物为拉罗替尼。还有一种是可能针对TRK融合的非特异性TKIs，包括卡博替尼、瑞戈非尼。
- 目前共有2个NTRK靶向药物获批上市：恩曲替尼和拉罗替尼，属于第一代TRK抑制剂。恩曲替尼和拉罗替尼是继PD-1单抗药物Keytruda之后的两个只与基因分型有关而与肿瘤类型无关的"广谱"抗癌药物。
- 虽然卡博替尼、瑞戈非尼对NTRK也有一定抑制作用，但它们并不是NTRK融合的靶向药，未来也不太会被批准治疗NTRK融合的肿瘤。因此以下不涉及这两款产品的详细分析。
- 截至2021年12月31日，中国尚无获批NTRK抑制剂。

通用名	基本信息	作用机制	适应症	剂量	种类	数量/个/ml	单价/\$	总额/\$	年治疗费用/\$		
拉罗替尼 Larotrectinib 	Vitrakvi	<ul style="list-style-type: none"> • 靶向NTRK • TRK融合蛋白会引发癌细胞不受控制的增殖、生长。拉罗替尼能特异性清除NTRK融合基因，抑制TRK蛋白的生成，进而靶向性抑制癌细胞增殖生长 	<ul style="list-style-type: none"> • 治疗患有NTRK基因融合的局部晚期或转移性实体瘤的成人和儿童 	<ul style="list-style-type: none"> • 成年患者 • 每天2次，每次口服100mg，直至疾病进展或出现不可接受毒性 • 28天以上儿童患者-直至疾病进展或出现不可接受毒性 	胶囊	25	60	190.40	11,423.90		
	拜耳 Onco logy, Inc.					100	60	570.88	34,252.70		
	2018.11.26					≥1m ²	100mg	口服溶液剂/ml	100	152.29	15,228.71
						< 1m ²	100 mg/m ²		411,032.4		
恩曲替尼 Entrectinib 	Rozlytrek	<ul style="list-style-type: none"> • 靶向NTRK/ROS1/ALK • 一种具有中枢神经系统活性的酪氨酸激酶抑制剂TKI，能够穿过血脑屏障，阻断TRKA/B/C蛋白的激酶活性，从而导致携带NTRK基因融合的癌细胞死亡 	<ul style="list-style-type: none"> • 治疗NTRK基因融合阳性的晚期复发实体瘤的成人和儿童患者 (> 12岁) • ROS1阳性非小细胞肺癌患者 	<ul style="list-style-type: none"> • 12岁以上儿童患者-直至疾病进展或出现不可接受毒性 	胶囊	100	30	201.04	6,031.29		
	罗氏					> 1.50m ²	600mg	200	90	200.83	18,074.88
	2019.8.15					1.11-1.50m ²	500mg				
						0.91-1.10m ²	400mg				

来源: FDA, 弗若斯特沙利文分析

全球TRK抑制剂在研管线竞争格局概览

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段
AB-106/DS-6051	Anheart Therapeutics/第一三共株式会社	II期
TPX-0005/Repotrectinib/洛普替尼	Turning Point Therapeutics, Inc.	I/II期
Selitrectinib/BAY-2731954/LOXO 195	拜耳	I/II期
VC004	江苏威凯尔医药科技有限公司	I/II期
ICP-723	诺诚健华	I/II期
PBI-200	Pyramid Biosciences	I/II期
XZP-5955	轩竹生物科技有限公司	I/II期
VMD-928	VM Oncology, LLC	I期
HL-5101/NOV1601	National OncoVenture/CMG Pharmaceutical Co. Ltd	I期
FCN-011	复创医药	I期
TQB3558	正大天晴	I期
SIM1803-1A	南京先声东元制药有限公司	I期

*注：截至2021年12月31日；不包括已上市药品的临床阶段适应症

来源：FDA, EMA, 弗若斯特沙利文分析

中国TRK抑制剂在研管线竞争格局概览



药物名称代号	企业	最高临床试验阶段
Larotrectinib	拜耳医药保健有限公司	NDA
Entrectinib	罗氏	NDA
AB-106胶囊 (DS-6051)	葆元生物医药科技 (杭州) 有限公司	II期
TPX-0005	再鼎医药(上海)有限公司; Turning Point Therapeutics Inc; 帕森制药股份有限公司	II期
VC004	江苏威凯尔医药科技有限公司	I/II期
ICP-723	北京诺诚健华医药 科技有限公司	I/II期
FCN-011	重庆复创医药研究有限公司	I/II期
FCN-098		I期
TL139	韬略生物	I/II期
TL118		I期
XZP-5955	轩竹生物科技有限公司	I/II期
TQB3558	正大天晴	I期
SIM1803-1A	南京先声东元制药有限公司	I期
BPI-28592	贝达药业股份有限公司	I期
HG030	成都先导药物开发 股份有限公司	I期

*注: 药审中心承办日期, 截至2021年12月31日, 临床开展适应症中的最高临床试验阶段

来源: CDE, 弗若斯特沙利文分析

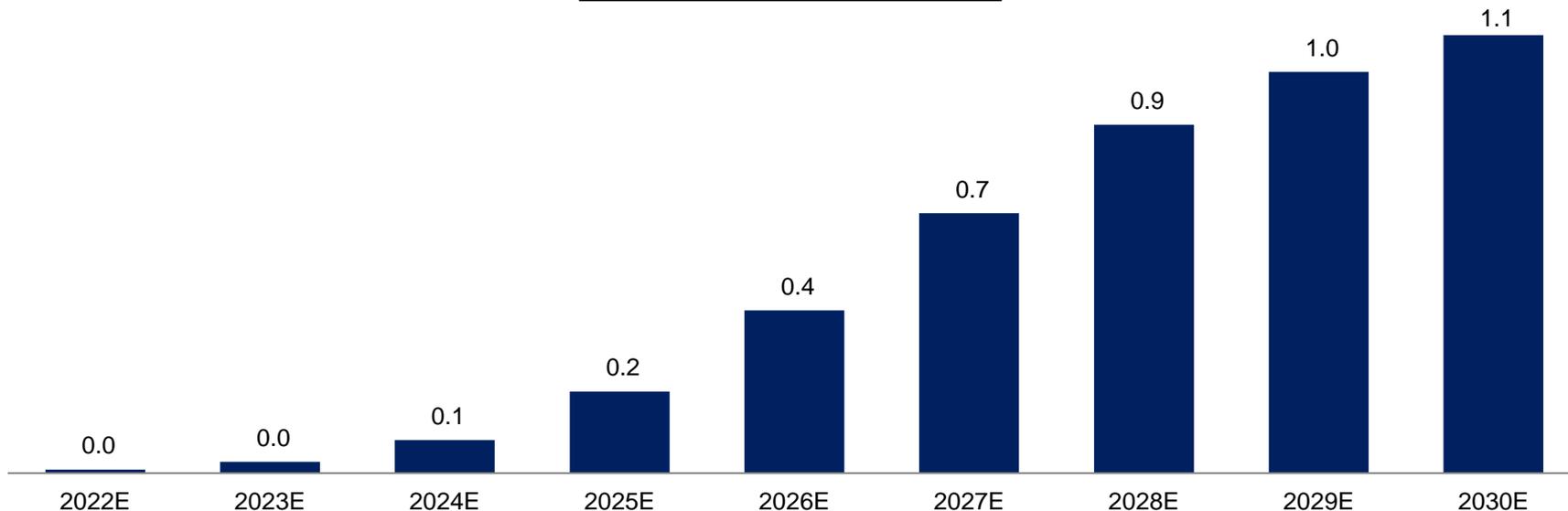
中国TRK抑制剂市场规模及预测，2016-2030E

- TRK抑制剂中国市场规模在2022年预计达0.1亿美元，预计到2025年将以180.4%的复合年增长率达到2.1亿美元，到2030年将以39.9%的复合年增长率增长至11.4亿美元。

中国TRK抑制市场规模及预测, 2016-2030E

单位: 十亿美元

期间	年复合增长率
2022E-2025E	180.4%
2025E-2030E	39.9%



TRK抑制剂市场发展驱动力分析

广谱抗癌药 疗效明显

- NTRK基因融合是目前最明确的肿瘤驱动基因之一。TRK抑制剂基于生物标志物而非肿瘤来源进行区分，从而治疗癌症。因此只要发生NTRK基因融合的患者，无论何种瘤种，TRK抑制剂都具适用性。符合后基因组时代对于“精准疗法”的需求，对不同癌症可以实现“异病同治”。
- TRK抑制剂，对NTRK基因融合的患者具有高应答率，接受此类治疗的患者通常能快速起效，总生存期和5年生存率得到显著提高，从而实现许多复发/难治癌症的有效治疗。

适用范围大 市场空间广

- NTRK融合在罕见肿瘤中更为常见，一项前瞻性研究表明，NTRK基因融合可能影响超过60%的患有罕见癌症的成人和儿童患者。且现有的癌症治疗方案，对于由NTRK融合驱动的临床治愈率较低。近年来，随着社会人口的老龄化，新发罕见癌症病人数量呈明显上升趋势。TRK抑制剂的开发将为复发/难治性罕见病肿瘤患者带来新的治疗选择。
- TRK抑制剂中国市场规模在2022年预计达0.1亿美元，预计到2025年将达到2.1亿美元，到2030年将增长至11.4亿美元。可观的市场规模驱动制药公司进行TRK靶点的研究和开发。

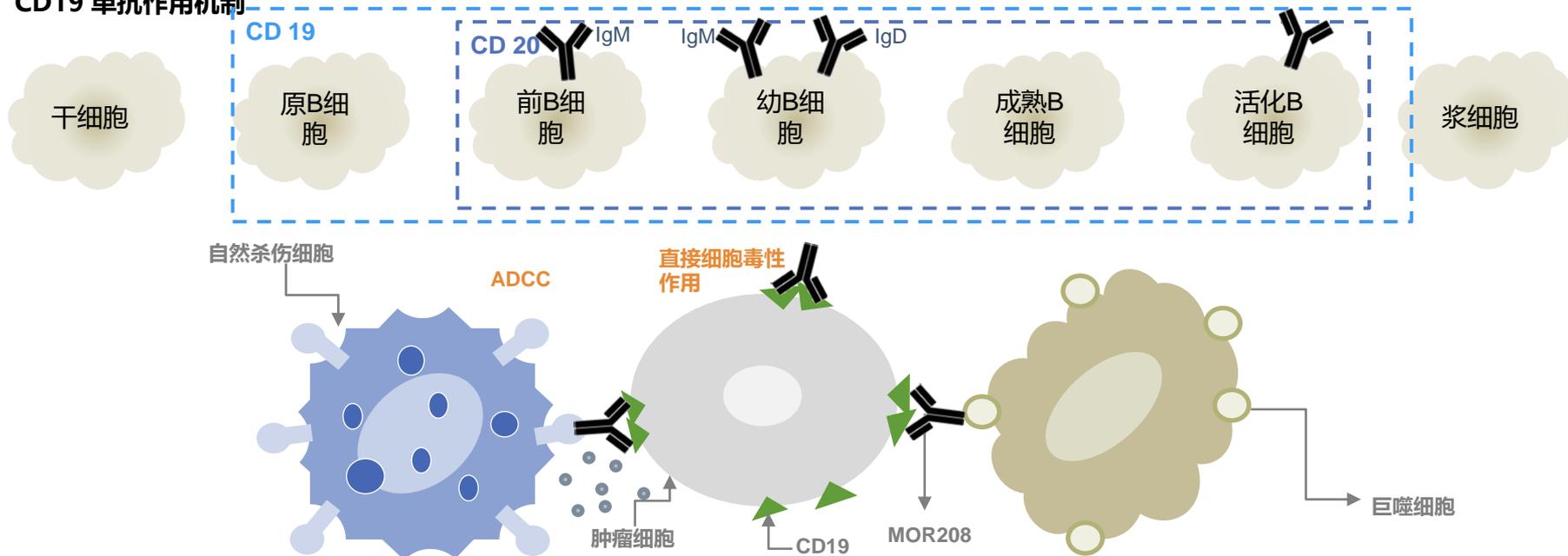
关注罕见病 政策助发展

- 近年来，全世界对罕见病问题的关注越来越高，各国政府也相继推出相关政策，促进罕见病药物的研发，力图解决罕见病患者群体在诊疗、用药可及和可支付上的难题。例如，美国首先通过立法鼓励罕见病药物研发，通过政府资助研发项目，加快审批等激励政策和措施，极大提高了罕见病药物上市数量，改善了罕见病患者的用药状况。
- 利用生物标志物去设计更加精准的靶向药物将是重要趋势。FDA鼓励这种创新的药物设计方向，这也是恩曲替尼能够走上快速批准流程（Accelerated Approval Processes）原因之一。良好的政策环境促进了罕见病药物的发展，也将带动TRK抑制剂市场发展。

CD19靶点及作用机制介绍

- CD19是表达于B淋巴细胞及滤泡树突状细胞的表面蛋白，属于免疫球蛋白（Ig）超家族成员，位于16号染色体短臂上（16p11.2），编码556个氨基酸的I型跨膜糖蛋白，分子量95KD。
- CD19通过B细胞受体（B cell receptor, BCR）依赖和非依赖方式调节B细胞的发育、增殖和分化。CD19与CD21、CD81及CD225共同形成BCR复合体，该复合体减少BCR介导的B细胞激活阈值，其中，CD21提供与表面免疫球蛋白间的桥梁，CD81调节CD19的表达，CD19则发挥主要的信号传导作用。目前临床上以CD19为靶点治疗恶性肿瘤的手段主要是嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法、抗体偶联药物（ADCs）和单克隆抗体。
- CD19单抗是一种FC修饰的单克隆抗体，可与表达在前B和成熟B淋巴细胞表面以及多种B细胞恶性肿瘤(包括DLBCL)上的CD19抗原结合。CD19单抗与CD19抗原结合后，通过细胞凋亡和免疫效应机制介导b细胞裂解，包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）和抗体依赖性细胞吞噬（ADCP）。
- 在对DLBCL肿瘤细胞进行的体外研究中发现，与单独使用CD19单抗或单独使用来那度胺相比，CD19单抗与来那度胺联用能导致抗体依赖性细胞毒性增加。

CD19 单抗作用机制



来源: 文献整理, 弗若斯特沙利文分析

中国上市CD19靶向药

商品名	通用名	企业	获批机构	获批适应症	产品首次获批时间	药物类型	靶点	用法用量	产品价格	年治疗费用
Yescarta 奕凯达	axicabtagene ciloleucel 益基利仑赛/阿基仑赛/FKC876	复星医药/复星凯特	NMPA	治疗二线或以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫性大B细胞淋巴瘤非特指型、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL)、高级别B细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的DLBCL	2021/06/21	CAR-T	CD19	N/A	N/A	N/A
Blinicyto 倍利妥	Blinatumomab注射用贝林妥欧单抗	安进 (Amgen)	NMPA	成人复发或难治性前体B细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL)	2020/12/01	双特异性抗体	CD19, CD3	注释 (1)	35ug: ¥ 25,000	¥ 4,925,000

*注释 (1) :

<45千克 (基于BSA的剂量) 体重

-诱导期 (周期1) : 第1-7天: 连续输注5mcg/m²/天 (不超过9mcg /天) ; 第8-28天: 15mcg/m²/天 (不超过28mcg /天) ; 第29-42天: 无治疗

-诱导期 (周期2) : 第1-28天: 连续静脉输注15mcg/m²/天 (不超过28mcg /天) ; 第29-42天: 无治疗

-巩固期 (周期3-5) : 第1-28天: 连续静脉输注15mcg/m²/天 (不超过28mcg /天) ; 第29-42天: 无治疗

-额外治疗 (周期6-9) : 第1-28天: 连续静脉输注15mcg/m²/天 (不超过28mcg /天) ; 第29-84天: 无治疗

>45千克 (固定剂量) 体重

-诱导期 (周期1) : 第1-7天: 每天连续输注9 mcg ; 第8-28天: 28 mcg /天; 第29-42天: 无治疗

-诱导期 (周期2) : 第1-28天: 连续每天28 mcg静脉输注; 第29-42天: 无治疗

-巩固期 (周期3-5) : 第1-28天: 每天连续静脉输注28 mcg ; 第29-42天: 无治疗

-额外治疗期 (周期6-9) : 第1-28天: 每天连续静脉输注28 mcg ; 第29-84天: 无治疗

截至2021年12月31日

来源: CDE, 弗若斯特沙利文分析

全球上市CD19靶向药 (1/3)

商品名	通用名	企业	获批国家	获批适应症	产品首次获批时间	药物类型	靶点	用法用量	产品价格	年治疗费用
Blinicyto 倍利妥	Blinatumomab 注射用贝林妥 欧单抗	安进 (Amgen)	美国, 日本, 欧盟, 中国	前体B细胞急性淋巴细胞白血病	2014/12/03	双特异性 抗体	CD19, CD3	<p><45千克 (基于BSA的剂量) 体重</p> <p>-诱导期 (周期1) 第1-7天: 连续输注5mcg/m²/天 (不超过9mcg /天); 第8-28天: 15mcg/m²/天 (不超过28mcg /天); 第29-42天: 无治疗</p> <p>-诱导期 (周期2) 第1-28天: 连续静脉输注15mcg/m²/天 (不超过28mcg /天); 第29-42天: 无治疗</p> <p>-巩固期 (周期3-5) 第1-28天: 连续静脉输注15mcg/m²/天 (不超过28mcg /天); 第29-42天: 无治疗</p> <p>-额外治疗 (周期6-9) 第1-28天: 连续静脉输注15mcg/m²/天 (不超过28mcg/天); 第29-84天: 无治疗</p> <p>>45千克 (固定剂量) 体重</p> <p>-诱导期 (周期1) 第1-7天: 每天连续输注9 mcg; 第8-28天: 28 mcg /天; 第29-42天: 无治疗</p> <p>-诱导期 (周期2) 第1-28天: 连续每天28 mcg静脉输注; 第29-42天: 无治疗</p> <p>-巩固期 (周期3-5) 第1-28天: 每天连续静脉输注28 mcg 第29-42天: 无治疗</p> <p>-额外治疗期 (周期6-9) 第1-28天: 每天连续静脉输注28 mcg 第29-84天: 无治疗</p>	35mcg : \$4,438 .3	\$675,509. 26

*注: 首次公示信息日期, 药审中心承办日期; 截至2021年12月31日; 假设病人体重65kg。

来源: CDE, 弗若斯特沙利文分析

全球上市CD19靶向药 (2/3)

商品名	通用名	企业	获批国家	获批适应症	产品首次获批时间	药物类型	靶点	用法用量	产品价格	年治疗费用
Kymirah	tisagenlecleucel	诺华 (Novartis)	美国, 欧盟, 加拿大, 日本	弥漫性大B细胞淋巴瘤; 前体B细胞急性淋巴细胞白血病	2017/08/30	CAR-T	CD19	N/A	One suspension: \$495,909.5 \$495,909.5	
Yescarta 奕凯达	axicabtagene ciloleucel 益基利仑赛/阿基仑赛/FKC876	复星医药/复星凯特	美国, 日本, 欧盟, 中国	弥漫性大B细胞淋巴瘤; B细胞淋巴瘤; 滤泡中心淋巴瘤	2017/10/18	CAR-T	CD19	N/A	One suspension: \$373,000.0 \$373,000.0	
Uplizna	inebilizumab-cdon	维拉生物技术公司 (Viela Bio)	美国, 日本	神经脊髓炎谱系疾病	2020/06/13	单抗	CD19	静脉输液; 300mg 每次, 第一针与第二针相隔2周, 第三针与第一针相隔6个月, 后期每6个月一次	100mg/10 ml: \$45,591.2	\$547,094
Tecartus	Brexucabtagene autoleucel	吉利德科学 (Gilead)	美国, 欧盟, 加拿大, 日本	成人复发/难治性套细胞淋巴瘤 (r/r MCL) 患者	2020/07/24	CAR-T	CD19	N/A	N/A	N/A

*注: 首次公示信息日期, 药审中心承办日期; 截至2021年12月31日

来源: CDE, 弗若斯特沙利文分析

全球上市CD19靶向药 (3/3)

商品名	通用名	企业	获批国家	获批适应症	产品首次 获批时间	药物 类型	靶点	用法用量	产品 价格	年治疗费 用
Monjuvi	tafasitamab	MorphoSys	美国, 欧盟	与来那度胺联合用于治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成年患者	2020/07/31	单抗	CD19	静脉输液, 疗程1 (28天): 第1, 4, 8, 15和22天每次注射12mg/kg, 疗程2和3 (28天): 第1, 8, 15和22天每次注射12mg/kg, 第四以及以上疗程 (28天): 第1, 15天注射12mg/kg	200mg: \$1,281.09	\$164,876.28
Breyanzi	lisocabtagene maraleucel	百时美施贵宝 (BMS)	美国, 日本	用于治疗两线或多线全身治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成年患者	2021/02/05	CAR-T	CD19	N/A	One suspension: \$428,362.7	\$428,362.7
Zynlonta	loncastuximab tesirine	ADC Therapeutics	美国	治疗复发性、难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	2021/04/23	抗体偶联物	CD19	静脉输液; 前两个疗程0.15mg/kg 每三周一次, 剩余疗程0.075 mg/kg 每三周一次	10mg: \$24,543.5	\$227,334.17

*注: 首次公示信息日期, 药审中心承办日期; 截至2021年12月31日; 假设病人体重65kg, 一年用药时间为365天。

来源: CDE, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研CD19靶向药竞争格局 (无CAR-T)

• 截止2021年12月31日, 除全球已上市的CD19单抗, 全球范围内没有新的临床在研CD19单抗。

药物名称	公司	靶点	药物类型	适应症	试验分期	试验地点	首次公示时间
TAK-007	武田	CD19	CAR-NK	非霍奇金淋巴瘤	II期	N.A	2021/08/25
anti-CD19 CAR-NK cells	博生吉医药 科技(苏州) 有限公司	CD19	CAR-NK	急性淋巴细胞白血病; 慢性淋巴细胞白血病; 滤泡性淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤; B 细胞幼淋巴细胞白血病; 弥漫性大细胞淋巴瘤	I/II期	中国	2016/09/08
TAC01-CD19	Triumvira Immunologic s, Inc	CD19	TAC-T	B细胞淋巴瘤	I/II期	N.A	2019/03/19
TC-110 T Cells	TCR2 Therapeutics	CD19	TCR-T	非霍奇金淋巴瘤	I/II期	美国	2020/03/26
GNR-084	AO GENERIUM	CD3;CD19	双特异性抗体	B-前体急性淋巴细胞白血病,GNR-084	I/II期	中国	2020/10/26
AMG 562	安进(Amgen)	CD19	双特异性T细胞 衔接抗体	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL); 套细胞淋巴瘤 (MCL); 滤泡性淋巴瘤 (FL)	I期	美国	2018/06/28
TG-1801	TG Therapeutics , Inc.	CD19;CD47; CD20	双特异性抗体	纵隔大 B 细胞淋巴瘤 CLL/SLL; 里希特的转变; 惰性淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤; 边缘区淋巴瘤; 侵袭性淋巴瘤; DLBCL; 纵隔大 B 细胞淋巴瘤; MCL;	I期	澳大利亚	2019/01/15
CD19-STAR-T cells	河北燕达陆 道培医院有 限公司	CD19	STAR-T	B细胞恶性肿瘤	I期	美国	2021/03/19
Recombinant Anti-CD19m- CD3 Antibody Injection	亿一生物医 药开发(上海) 有限公司	CD3;CD19	双特异性抗体	复发或难治性 B 细胞淋巴瘤	I期	中国	2019/05/16
RO7227166	罗氏 (Hoffmann- La Roche)	CD3;CD19;C D20	双特异性抗体	非霍奇金淋巴瘤	I期	澳大利亚; 比利时; 丹麦; 法国; 意大利; 西班牙; 英国	2019/08/14
GNC-038	四川百利药 业有限责任 公司	CD3;PD- L1;CD19;CD 137	四特异性抗体	非霍奇金淋巴瘤	I期	中国	2019/09/04

来源: CDE, 弗若斯特沙利文分析

中国临床在研CD19靶向药物竞争格局概览(1/2)

药物名称	公司	靶点	药物类型	适应症	试验分期	试验地点	首次公布日期
Tisagenlecleucel	诺华; 上海西比曼生物	CD19	CAR-T	复发性或难治性侵袭性B-细胞非霍奇金淋巴瘤	III期	中国	2020/6/15
				复发或难治性弥漫大B细胞非霍奇金淋巴瘤	II期		2021/6/22
				复发或难治性急性B淋巴细胞白血病	II期		2021/8/4
Inebilizumab	Viela Bio, Inc.; MedImmune Pharma, BV; 杭州泰格医药	CD19	单抗	重症肌无力	III期		2021/5/24
				IGG4相关疾病	III期		2021/5/26
JWCAR029	上海明聚生物	CD19	CAR-T	复发难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	II期		2019/3/12
				复发难治性套细胞淋巴瘤	II期		2020/11/24
				复发难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	I期		2018/12/11
				治疗原发耐药弥漫大B细胞淋巴瘤	I期		2020/5/14
				复发难治性慢性淋巴细胞白血病或小细胞淋巴瘤	I期		2021/12/07
抗CD19嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 疗法	合源生物	CD19	CAR-T	复发或难治性非霍奇金淋巴瘤	II期		2020/10/14
				复发或难治性急性淋巴细胞白血病 (ALL)	II期		2020/12/21
				CD19阳性的复发或难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤	I期		2020/1/13
				CD19阳性的复发或难治性急性淋巴细胞白血病	I期		2020/1/16
Loncastuximab tesirine	瓴路药业	CD19	抗体偶联物	弥漫性大B细胞淋巴瘤	II期		2021/07/22
抗人CD19 T细胞注射液	上海恒润达生物	CD19	CAR-T	复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	II期		2021/08/09
CT032人源化抗CD19自体CAR T细胞	上海科济制药	CD19	CAR-T	复发/难治非霍奇金B细胞淋巴瘤 (R/R B-NHL)	I/II期		2019/6/13
IM19CAR-T细胞	北京艺妙医疗	CD19	CAR-T	复发或难治 CD19 阳性侵袭性非霍奇金淋巴瘤	I/II期		2020/6/30
全人源抗CD19和CD22自体T细胞注射液	南京驯鹿医疗	CD19; CD22	CAR-T	复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	I/II期		2021/09/15
GC007g	亘喜生物	CD19	CAR-T	异基因移植后复发难治性CD19阳性急性B淋巴细胞白血病	I/II期		2021/12/05
				异基因移植后复发难治性CD19阳性急性B淋巴细胞白血病	I期		2021/1/18
GC019F		CD19	CAR-T	CD19阳性复发或难治性急性B淋巴细胞白血病	I期		2021/11/15
抗人CD19 T细胞	上海恒润达生物	CD19	CAR-T	复发/难治性CD19阳性弥漫大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤	I期		2018/8/19
				复发/难治性CD19阳性B细胞急性淋巴细胞白血病	I期		2019/1/4

注: 截至2021年12月31日

中国临床在研CD19靶向药物竞争格局概览(2/2)

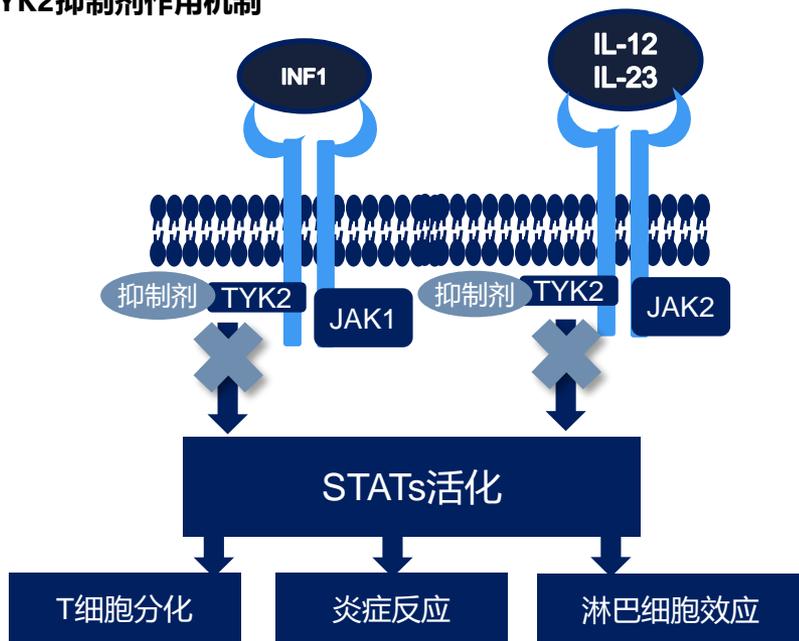
药物名称	公司	靶点	药物类型	适应症	试验分期	试验地点	首次公布日期
MBC19	成都银河生物; 北京马力诺生物; 四川大学	CD19; PD-1	CAR-T	复发性或难治性B细胞淋巴瘤	I期		2019/3/14
A-319	健能隆医药	CD19; CD3	双特异性抗体	难治或者复发B细胞淋巴瘤 难治或者复发的前体B细胞急性淋巴细胞白血病	I期 I期		2019/4/8 2021/2/26
BZ019 (非病毒载体CD19 CAR-T细胞)	上海细胞治疗集团	CD19	CAR-T	CD19阳性的成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	I期		2019/8/23
K193	北京绿竹生物	CD19; CD3	双特异性抗体	难治性/复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤	I期		2019/11/18
pCAR-19B细胞自体回输制剂	重庆精准生物	CD19	CAR-T	CD19阳性复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病 治疗22-70岁患有CD19 阳性复发/难治性B 细胞急性淋巴细胞白血病患者	I期 I期	中国	2019/11/25 2020/11/9
HD CD19 CAR-T细胞	华道(上海)生物医药	CD19	CAR-T	r/r B-NHL (难治或复发的B细胞非霍奇金淋巴瘤)	I期		2019/12/2
GNC-038	四川百利药业	CD19; CD137; PD-L1; CD3	四特异性抗体	复发或难治性非霍奇金淋巴瘤 (R/R NHL) 弥漫性大B-细胞淋巴瘤	I期 I期		2020/10/30 2021/11/01
白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞	上海优卡迪生物医药	CD19	CAR-T	CD19阳性难治复发急性B淋巴细胞白血病	I期		2021/2/9
抗CD19单链抗体嵌合抗原受体T细胞	北京永泰瑞科	CD19	CAR-T	25岁(含)以下CD19阳性复发/难治B细胞急性淋巴细胞白血病	I期		2021/3/31

注: 截至2021年12月31日

TYK2抑制剂作用机制介绍

- TYK2是一种细胞内信号转导激酶，介导IL-23，IL-12和I型IFN的信号转导，IL-23，IL-12和I型干扰素是与炎症和免疫反应有关的天然细胞因子。
- TYK2是Janus激酶JAK家族蛋白成员之一（其他成员包括JAK1，JAK2和JAK3），是一种介导免疫信号的非受体酪氨酸激酶，主要介导白细胞介素IL-23、IL-12和I型干扰素驱动的信号通路。它在传递炎症和免疫应答信号方面具有重要的作用，被认为与多种免疫介导疾病的病理相关。TYK2信号参与多种免疫相关疾病的病理生理过程，如银屑病、狼疮和炎症性肠炎等。
- 由于JAK家族介导多种细胞因子的信号传导，不同的受体与不同亚型的JAK相关，全面抑制JAK家族则会带来多种副作用。因靶向多个JAK家族靶点，第一代JAK抑制剂可能影响超过57种细胞因子。据报道，JAK多靶点抑制剂的临床试验出现了剂量相关的安全性问题，其中包括感染风险，淋巴细胞减少，血栓栓塞、血脂异常和肝功能代谢改变，甚至提升恶性肿瘤的患病风险。辉瑞和礼来已上市的第一代JAK抑制剂均被FDA要求在说明书中增加黑框警告，明确告知服用药物的会提升感染，肺栓塞甚至死亡的风险。
- TYK2抑制剂通过与TYK2调节蛋白域的结合，能够强力特异性地抑制TYK2的激活，同时不影响其他JAK家族靶点的功能。TYK2通过提升特异性，有望在保持疗效的同时，有效降低毒副作用，是未来药化优化的方向和趋势。

TYK2抑制剂作用机制



- STATs是经典的转录因子(TFs)，可与含有特定序列基序(sequence motif)的DNA调控元件(DREs)结合，指导蛋白质编码基因(mRNAs)和非编码基因(microRNAs, long non-coding RNAs)的转录。
- JAK属于胞内酶，可传导细胞膜上的细胞因子或生长因子-受体相互作用所产生的信号，从而影响细胞造血过程和细胞免疫功能。在该信号转导通路内，JAK磷酸化并激活信号转导因子和转录激活因子(STAT)，从而调节包括基因表达在内的细胞内活动。JAK抑制剂在JAK这一点对该信号转导通路进行调节，防止STAT磷酸化和激活。
- 与细胞因子结合后，细胞因子受体相关的JAK被激活。这些JAK介导特定受体酪氨酸残基和募集的STAT的磷酸化。活化的STATs从受体释放，二聚化。进一步激活下游的免疫反应，细胞因子释放等过程。

全球TYK2抑制剂临床在研管线竞争格局

• 截至2021年12月31日，全球范围内尚无高选择性TYK2抑制剂获批上市。

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段
Deucravacitinib/BMS-986165	百时美施贵宝	NDA
BMS-986322		I期
Brepocitinib/PF-06700841	辉瑞	II期
Ropsacitinib/ PF-06826647 和Brepocitinib/PF-06700841		II期
NDI-034858	Nimbus Therapeutics	II期
GLPG3667 ⁺	Galapagos NV	I期
VTX-958	Ventyx Biosciences	I期
ESK-001	Esker Therapeutics	I期
BGB-23339	百济神州	I期

注：调研截至2021年12月31日；*I期临床试验已完成

来源：FDA, EMA, 弗若斯特沙利文分析

中国TYK2抑制剂临床在研管线竞争格局

- 截至2021年12月31日，中国尚无获批TYK2抑制剂。

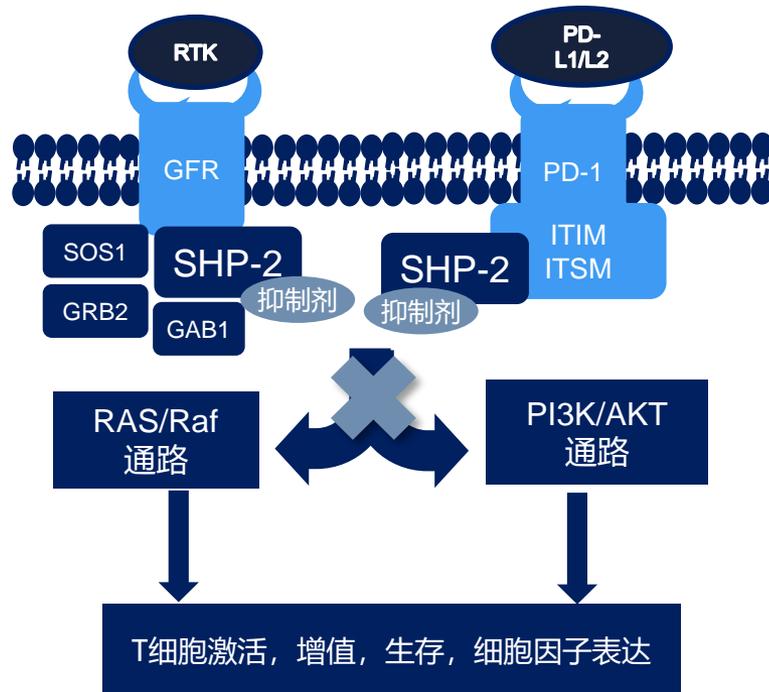
药物名称代号	企业	最高临床试验阶段
Deucravacitinib/BMS-986165	百时美施贵宝	III期
Brepocitinib/PF-06700841	辉瑞	II期
ICP-332	诺诚健华	I期

*注：截至2021年12月31日

SHP-2抑制剂介绍

- SHP-2(又称Syp, PTP 1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3)由蛋白酪氨酸磷酸酶非受体11基因 (PTP nonreceptor 11, PTPN11) 编码, 是蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP) 家族成员。蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员众多, 但SHP-1和SHP-2是此家族中仅有的两个可催化蛋白质酪氨酸去磷酸化的酶。
- 未激活时SHP-2为抑制状态, N-SH2与C-PTP相互结合。在胞外细胞因子刺激下, 磷酸化酪氨酸残基Tyr542、Tyr580与N-SH2结合, 暴露出PTP活性结构域, 呈活性状态而发挥生理作用。与SHP-1主要分布在造血细胞、上皮细胞、内皮细胞不同, SHP-2在生物体各组织中均有表达。

SHP-2抑制剂作用机制



- SHP2位于细胞质中, 可被RTK募集以诱导细胞信号传导, 并参与多个细胞内致癌信号传导级联反应, 例如Jak / STAT, PI3K / AKT, RAS / Raf / MAPK, PD-1 / PD-L1, 以及mTOR途径。其中将胞外信号传导到核内的关键GTP酶RAS, 被SHP2调节(衔接子/支架蛋白中的酪氨酸去磷酸化)成为活化状态的GTP结合模式发挥致癌作用。
- 另一方面, 在获得性耐药中SHP2对RAS信号激活促进了信号通路的代偿性激活(如MEK的负反馈调节激活RTK, 活化SHP2从而激活下游通路), 在这种情况下, 对SHP2的抑制作用可以消除RAS / Raf / ERK途径的重新激活, 并代表一种潜在的治疗策略, 作为一种新的解决RTK耐药问题的策略。
- 在免疫微环境中, PD-1通过ITIM / ITSM结构域募集SHP2可以阻止T细胞通过TCR和共刺激CD28激活T细胞活化信号, 从而抑制下游通路以降低肿瘤负荷, 包括PI3K / AKT, RAS / Raf和磷脂酶Cy (PLCy)。总的来说, SHP2的抑制作用通过降低细胞因子表达和T细胞活化、增殖、存活而抑制T细胞依赖性免疫反应。因此可以通过抑制SHP2从而恢复Th1免疫功能(主要介导细胞免疫应答)和活化T细胞, 进而激活肿瘤微环境中的免疫应答, 鉴于抗PD-1 / PD-L1治疗药物的成功, SHP2抑制剂与免疫检查点抑制剂联合用于癌症免疫治疗具有潜在可能性。

全球SHP2抑制剂临床在研管线竞争格局

- 截至2021年12月31日，全球范围内尚无SHP2抑制剂获批上市。

试验药物	申办者	最高临床试验阶段
RMC-4630	Revolution Medicines/赛诺菲	II期
JAB-3068	艾伯维/加科思	I/II期
JAB-3312		
TNO-155	诺华	I/II期
RLY-1971	Relay Therapeutics/罗氏	I期
BBP-398	Navire Pharma Inc	I期
ERAS-601	Erasca Inc	I期
SH3809	圣和药业	I期
GH-21	Huyabio International	I期
ICP-189	诺诚健华	I期

*注：截至2021年12月31日

来源：FDA, EMA, 弗若斯特沙利文分析

中国SHP2抑制剂临床在研管线竞争格局

- 截至2021年12月31日，中国尚无获批SHP2抑制剂。

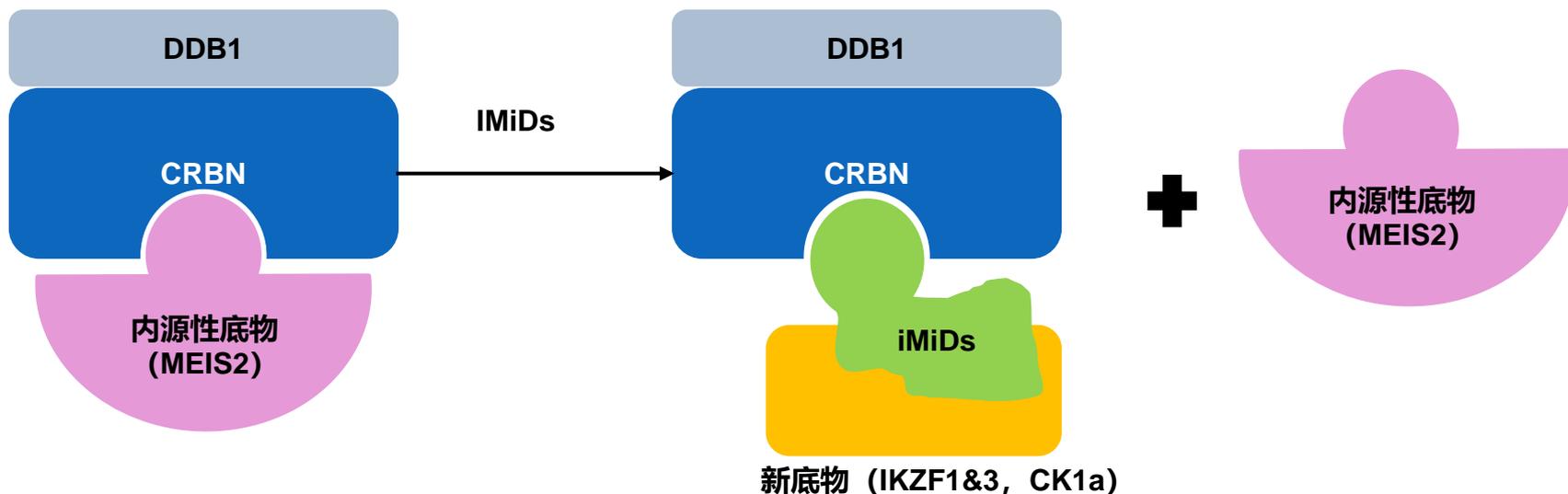
试验药物	申办者	最高临床试验阶段
JAB-3068	加科思	I/II期
JAB-3312		I/II期
TNO155	诺华	I期
SH3809	圣和药业	I期
ET-0038	奕拓医药科技	I期
GH-21	勤浩医药	I期
ICP-189	诺诚健华	I期

*注：截至2021年12月31日

来源：CDE, 弗若斯特沙利文分析

度胺类免疫调节药物作用机制

- 沙利度胺及其衍生物（来那度胺和泊马度胺）统称为免疫调节药物或IMiDs。IMiDs与Cereblon（CRBN）结合，Cereblon是E3连接酶复合物CRL4CRBN的关键底物受体。IMiDs结合的CRBN具有靶向多发性骨髓瘤中两种必需的转录因子并降解他们能力。两种必需的转录因子是Ikaros家族的锌指蛋白1和3（IKZF1和IKZF3），也称为Ikaros和Aiolos。内源性底物与CRBN的结合被IMiDs分子阻断，而IMiDs向CRBN招募新底物（例如IKZF1和IKZF3），降解新底物并稳定内源性底物。新底物IKZF1和IKZF3通过C4胺与来那度胺或泊那度胺绑定在一起，从而与CRBN结合，导致新底物的泛素化以及最终降解。
- 已获批上市的度胺类药物具有一定的胎儿致畸风险，以及深静脉血栓和肺栓塞的风险，并且有血液学毒性，会导致中性粒细胞和血小板减少。未来期待有更好活性，更高选择性的度胺类药物获批。



全球上市度胺类药物竞争格局分析

药物名称	全球最高研发状态	全球批准时间	全球批准适应症	中国最高研发状态	中国批准时间	中国批准适应症	原研公司(中国)	靶点	上市国家
Thalidomide (沙利度胺)	批准上市	1982/1/1	与地塞米松联用治疗新诊断的多发性骨髓瘤 (MM); 急性中度至重度红斑的麻风结节 (ENL); 复发性麻风结节 (ENL) 的维持治疗	批准上市	1982/1/1	中到重度麻风结节性红斑皮肤症状的急性期治疗; 作为维持治疗以预防和控制麻风结节性红斑皮肤症状的复发	新基医药	FGF2; IFN-γ; IL12; IL6; VEGF; TNFα; IL1B; IL2;	美国; 中国大陆; 日本; 欧洲联盟;
Lenalidomide (来那度胺)	批准上市	2005/12/27	与地塞米松联用治疗多发性骨髓瘤 (MM); 自体造血干细胞移植后的MM的维持治疗; 由于低或中 1 级风险5q 缺失相关的骨髓增生异常综合征 (MDS) 导致的输血依赖性贫血; 接受过包括硼替佐米等两种治疗的复发进展套细胞淋巴瘤 (MCL); 联合利妥昔单抗治疗: 先前治疗过的滤泡性淋巴瘤 (FL) 和先前治疗过的边缘区淋巴瘤 (MZL)	批准上市	2013/1/23	与地塞米松合用, 治疗此前未经治疗且不适合接受移植的, 或经受过治疗的多发性骨髓瘤	新基医药; 百济神州	COX-2; IL6; TNFα; CRBN;	美国; 中国大陆; 日本; 欧洲联盟;
Pomalidomide (泊马度胺)	批准上市	2013/2/8	与地塞米松联合用于多发性骨髓瘤患者(MM), 曾接受过至少两种治疗, 包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂, 并已证明疾病在最后一次治疗完成后 60 天内进展; 高活性抗逆转录病毒疗法 (HAART) 失败的艾滋病相关卡波西肉瘤 (KS) 或 HIV 阴性的 KS	批准上市	2020/11/10	联合地塞米松适用于已接受至少两种疗法(包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂)且在最后一次治疗完成后60天内或之内有疾病进展的多发性骨髓瘤	新基医药	COX-2; IL6; TNFα; CRBN;	美国; 中国大陆; 日本; 欧洲联盟;

备注: 数据调研截止2021年12月31日

来源: FDA, 弗若斯特沙利文分析

全球临床在研度胺类药物竞争格局

药物名称代号	企业	最高临床试验阶段
Avadomide/CC-122	百时美施贵宝, 新基医药	II
Iberdomide/CC-220		II
CC-90009		I/II
CC-92480		I/II
KPG-818	康朴生物医药技术有限公司	I/II
TQB-3820	正大天晴	I

注：截至2021年12月31日

来源：clinicaltrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

中国临床在研度胺类药物竞争格局

药物名称代号	企业	分期
TQB-3820	正大天晴	I

注：截至2021年12月31日

来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

声明

本报告由弗若斯特沙利文根据其内部数据库、独立第三方报告以及来自知名行业组织的公开数据编制。弗若斯特沙利文在收集和审查所收集的信息时已采取应有的谨慎态度，并相信所用的基本假设，包括用于作出未来预测的假设，均属事实、正确且无误导性。该弗若斯特沙利文对信息进行了独立分析，但其审查结论的准确性在很大程度上取决于所收集信息的准确性，本报告所在资料的来源及观点的出处皆被弗若斯特沙利文认为可靠，但弗若斯特沙利文不保证其准确性或完整性。委托报告中的市场预测基于以下关键假设：(i)中国和全球的整体社会、经济和政治环境预计在预测期内保持稳定；(ii)未来十年中国和全球经济和工业发展有可能保持稳定增长；及(iii)概无极端的不可抗力或行业监管将显著或根本性地影响市场。弗若斯特沙利文的研究可能会受到该等假设的准确性以及该等主要和次要来源的选择影响。