

# 中国小分子靶向药物 市场研究报告（上）

2019年05月

弗若斯特沙利文咨询公司

报告提供的任何内容（包括但不限于数据、文字、图表、图像等）均系弗若斯特沙利文公司独有的高度机密性文件（在报告中另行标明出处者除外）。未经弗若斯特沙利文公司事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容，若有违反上述约定的行为发生，弗若斯特沙利文公司保留采取法律措施，追究相关人员责任的权利。弗若斯特沙利文开展的所有商业活动均使用“弗若斯特沙利文”或“Frost & Sullivan”的商号、商标。弗若斯特沙利文无任何前述名称之外的其他分支机构，也未授权或聘用其他任何第三方代表弗若斯特沙利文开展商业活动。

## 目录

1	方法论.....	3
1.1	研究方法.....	3
2	抗肿瘤小分子靶向药物行业概览.....	4
2.1	癌症概览.....	4
2.2	靶向抗癌药物.....	6
2.3	小分子靶向抗癌药物.....	6
3	抗血管小分子靶向药物概览.....	9
3.1	抗血管小分子靶向药物机理.....	9
3.2	抗血管药物和免疫疗法的联合用药现状.....	10
3.3	中国肝细胞癌药物市场概览.....	11
3.4	中国肝细胞癌靶向药物市场概览.....	12
3.5	中国甲状腺癌药物市场概览.....	14
4	JAK 激酶小分子抑制剂概览.....	16
4.1	JAK 作用机理.....	16
4.2	中国 JAK 抑制剂概览.....	17
4.3	中国骨髓纤维化药物市场概览.....	18
4.4	中国骨髓纤维化靶向药物市场概览.....	19
5	ALK/ROS1 小分子靶向抑制剂概览.....	19
5.1	ALK/ROS1 作用机理.....	19
5.2	中国 ALK/ROS1 抑制剂概览.....	21
5.3	中国非小细胞肺癌药物市场概览.....	22
5.4	中国 ALK+非小细胞肺癌靶向药市场概览.....	23

## 方法论

### 1.1 研究方法

沙利文于 1961 年在纽约成立, 是一家独立的国际咨询公司, 在全球设立 45 个办公室, 拥有超过 2,000 名咨询顾问。通过丰富的行业经验和科学的研究方法, 我们已经为全球 1,000 强公司、新兴崛起的公司和投资机构提供可靠的咨询服务。作为沙利文全球的重要一员, 沙利文中国团队在战略管理咨询、融资行业顾问、市场行业研究等方面均奠定了良好的基础。

在市场行业研究方面, 沙利文布局中国市场, 深入研究 10 大行业, 54 个垂直行业的市场变化, 已经积累了近 50 万行业研究样本, 完成近 10,000 多个独立的研究咨询项目。

- ✓ 沙利文依托中国活跃的经济环境, 从大健康行业, 信息科技行业, 新能源行业等领域着手, 研究内容覆盖整个行业的发展周期, 伴随着行业中企业的创立, 发展, 扩张, 到企业走向上市及上市后的成熟期, 沙利文的各行业研究员探索和评估行业中多变的产业模式, 企业的商业模式和运营模式, 以专业的视野解读行业的沿革。
- ✓ 沙利文融合传统与新型的研究方法, 采用自主研发的算法, 结合行业交叉的大数据, 以多元化的调研方法, 挖掘定量数据背后的逻辑, 分析定性内容背后的观点, 客观和真实地阐述行业的现状, 前瞻性地预测行业未来的发展趋势, 在沙利文的每一份研究报告中, 完整地呈现行业的过去, 现在和未来。
- ✓ 沙利文秉承匠心研究, 砥砺前行的宗旨, 从战略的角度分析行业, 从执行的层面阅读行业, 为每一个行业的报告阅读者提供值得品鉴的研究报告。
- ✓ 弗若斯特沙利文本次研究于 2019 年 05 月完成。

## 2 抗肿瘤小分子靶向药物行业概览

### 2.1 癌症概览

肿瘤是指机体在各种致癌因素的影响下，细胞产生的不正常增生；其中，恶性肿瘤被统称为癌症。癌症是目前人类面临的最大的医疗卫生问题，也是最恶性的人类疾病。癌症拥有死亡率高，预后差，治疗昂贵的特点，癌症患者通常需要承受巨大的生理痛苦，是目前最急需解决的人类医疗卫生问题之一。

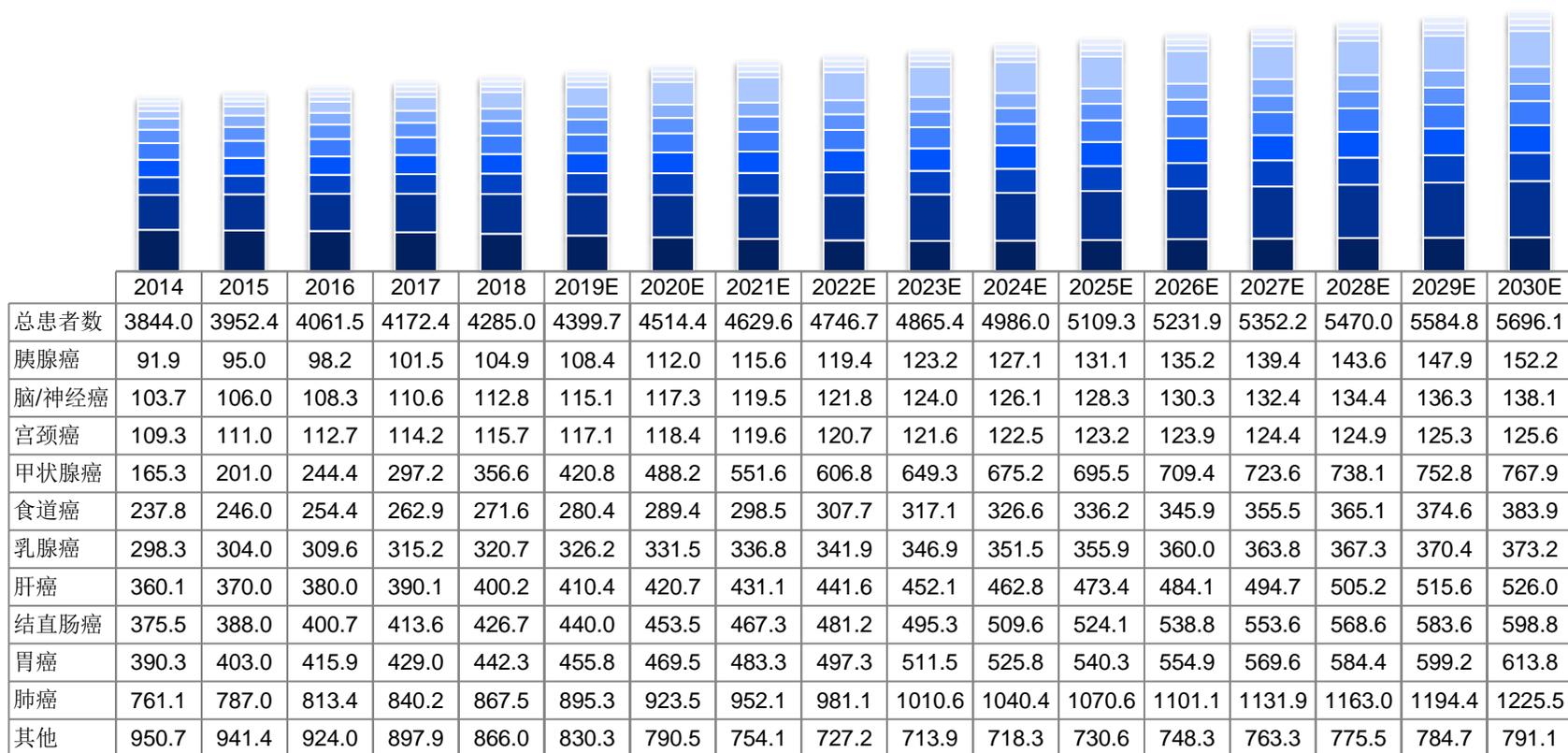
全球癌症患者数量呈现快速增长的趋势，2018年，全球经过诊断的癌症新发病人数为1,808万人。其中，乳腺癌、肺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、肝癌、头颈癌、宫颈癌、食道癌和甲状腺癌为前10大癌种，前10大癌种的总新发病人数占到了全球癌症新发病人数的60%以上。其中，肺癌、结直肠癌、前列腺癌和甲状腺癌的年复合增长率明显高过其他癌种。

中国癌症新发病人数的增长较之全球水平更快。根据中国癌症登记中心统计，2014年到2018年间，中国经过诊断的癌症新发病人数从每年384万人迅速增长到了429万人，占全球新发病人数的23.7%。根据弗若斯特沙利文的预测，中国癌症每年的新发病人数在未来将会继续快速增长，到2023年时，预计将达到487万人；到2030年时，癌症新发病人数预计将会达到570万人。

中国的高发癌种主要集中在呼吸系统癌症以及消化系统癌症。中国的前10大癌种分别是肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌、食道癌、头颈癌、脑/神经系统癌症、宫颈癌和胰腺癌。其中肺癌、结直肠癌、食道癌和甲状腺癌的年复合增长率均高于其他癌种。肝癌是中国特有的高发癌种，占全球肝癌病例的47.5%。这样的新发病人数增长和分布主要和中国不断增长的吸烟人口，空气污染以及中国特有的饮食习惯相关。

表 2-1 2014-2030E 中国不同癌种新发病人数

单位：千人



来源：国家癌症登记中心，弗若斯特沙利文分析

癌症治疗领域经历了重大的改革，由化疗药物演变至分子靶向药物再至免疫治疗。目前癌症的治疗方法可以分为五大类，即手术、放射治疗、化疗、分子靶向治疗以及肿瘤免疫疗法。作为最初的癌症治疗模式，手术治疗能够用于一部分恶性实体瘤，并提高晚期癌症患者的生活质量，然而却无法应用于转移性恶性肿瘤。放射治疗以及化疗带来了癌症疗法的第一次变革，它们的出现为更多的癌症适应症带来了可及的疗法，然而往往伴随着不可避免的副作用。

## 2.2 靶向抗癌药物

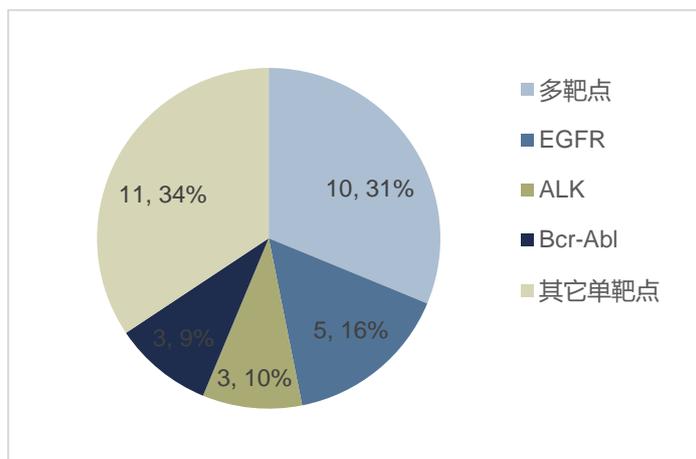
靶向治疗药物能够抑制癌症特定基因、蛋白质、或有助于癌症生长或生存的微环境等，从而抑制或阻断肿瘤进展。随着靶向药物以及相关的生物标志物的发现，将癌症治疗的临床分类由主要发生部位进一步细分至特异性基因突变，与之相关的靶向型治疗药物能够呈特异性作用于这些突变。癌症的靶向治疗通常可以分为两种，抗体类药物以及小分子靶向药物。其作用机制多样，可根据其生物特征分为作用于肿瘤细胞生长信号、肿瘤血管生成、肿瘤免疫逃逸等不同类别。

## 2.3 小分子靶向抗癌药物

小分子靶向药物是通过化学合成、以肿瘤细胞的特异性突变作为靶点的药物。与传统抗癌化疗药物相比，小分子靶向药特异性更高。化疗药物由于系统毒性较大，通常会在作用于癌细胞的同时，杀死其它人体健康细胞；而小分子靶向药物可以特异性得针对癌细胞，从而减少对其它健康细胞的影响。因此，小分子靶向药物较传统化疗药物安全性更高、副作用更少。全球首个抗肿瘤小分子靶向药物为于 2001 年在 FDA 获批，用于慢性粒细胞白血病治疗的伊马替尼（格列卫®）。伊马替尼的出现，将慢性粒细胞白血病患者的 10 年生存率提升至 83.3%。目前在 FDA 获批用于癌症治疗的小分子靶向药共计 66 个，其中数量最多的为酪氨酸激酶抑制剂。近年来，有越来越多其它类型的小分子靶向药物问世，如核糖聚合酶抑

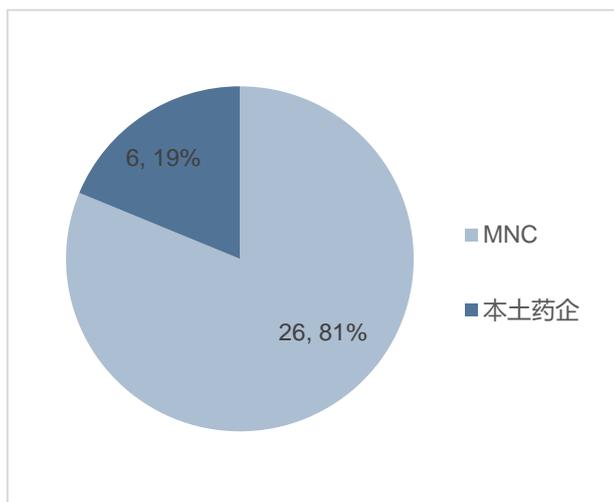
制剂、聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂等。

图 2-2 中国已上市抗肿瘤小分子靶向新药按靶点拆分



来源：国家药品监督管理局，弗若斯特沙利文分析

图 2-3 中国已上市抗肿瘤小分子靶向新药按生产厂家拆分



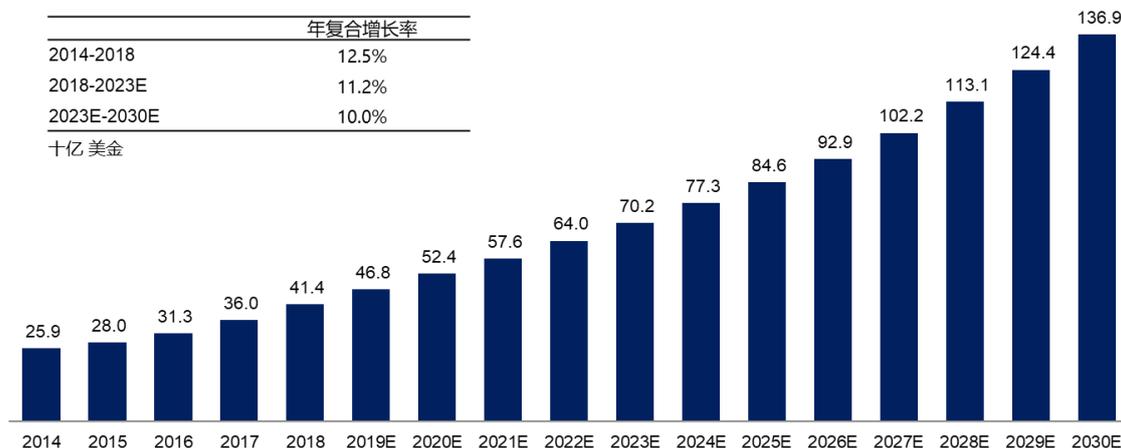
来源：国家药品监督管理局，弗若斯特沙利文分析

伊马替尼于 2002 年在中国获批上市,成为中国首个获批上市的小分子靶向药物。此后,中国小分子靶向药物市场一直由跨国药企的产品占据;直至 2011 年埃克替尼获批用于非小细胞肺癌的治疗。中国目前获批的小分子靶向新药共计 32 个,其中 10 个为多靶点药物,占上市药物总数的 31%;其余单靶点小分子药物中,覆盖最多的靶点为 EGFR,占总数的 16%;

针对 ALK 以及 Bcr-Abl 的药物也都达到了 3 个。已上市小分子靶向新药中，26 个为跨国药企所生产的新药，占总数的 81%；而中国本土药企自主研发生产的小分子靶向新药仅有 6 个，占总数的 19%。

2018 年，全球小分子靶向药物市场由 2014 年的 259 亿美元增长为 414 亿美元，期间年复合增长率为 12.5%。预计未来 5 年，全球小分子靶向药物市场将持续以 11.2% 的年复合增长率增长，并于 2023 年达到 702 亿美金。之后将保持平稳增长，于 2030 年达到 1,369 亿美金，期间年复合增长率为 10.0%。

**图 2-4 全球小分子靶向药物市场规模，2014-2030E**

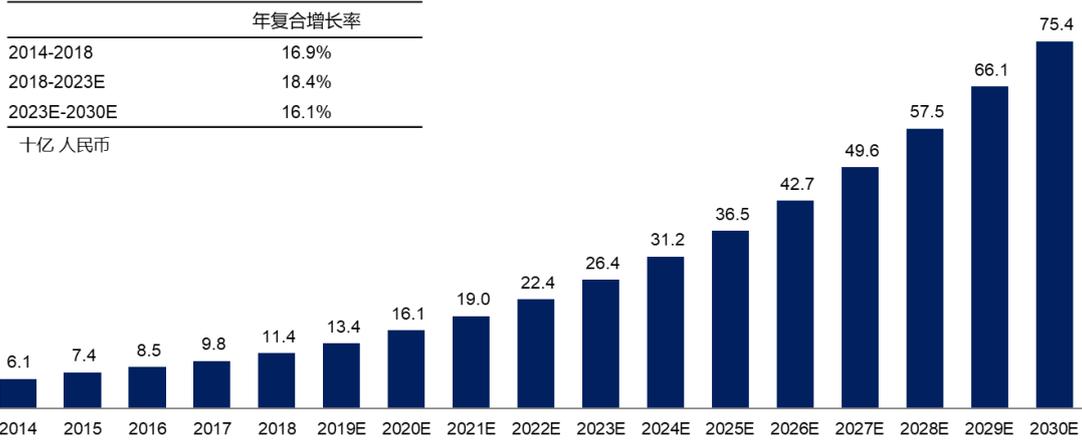


来源：同行业公司年报，弗若斯特沙利文分析

小分子靶向药在近年来由于医保覆盖扩大，支付能力增强，市场教育加深以及越来越多的创新型小分子靶向药获批，发展迅速。

2014 年，中国小分子靶向药市场规模为 61.0 亿人民币，这一数字以 16.9% 的年复合增长率增长到了 2018 年的 113.7 亿人民币。根据弗若斯特沙利文的预测，2023 年，中国小分子靶向药市场将达到 264.5 亿人民币。期间的年复合增长率为 18.4%。

**图 2-5 中国小分子靶向药物市场规模，2014-2030E**



来源：同行业公司年报，弗若斯特沙利文分析

### 3 抗血管小分子靶向药物概览

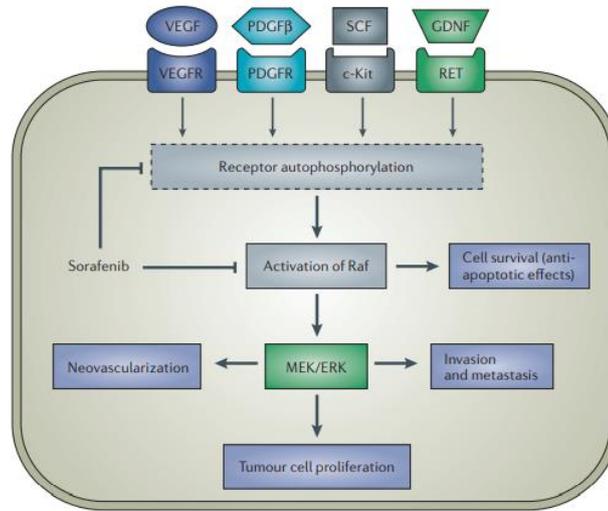
#### 3.1 抗血管小分子靶向药物机理

免疫治疗已经成为肿瘤治疗的主要方式。不管在实验室还是公司的大规模研究中，都发现基于免疫疗法的联合治疗方法能够同时靶向癌症免疫循环的不同组分，与单一的免疫治疗相比，联合治疗能大大的提高药效，反应速率，以及药物的持久性。免疫治疗联合其它治疗方式被认为是未来的发展趋势。

肿瘤的生长依赖于新血管的形成，从而保证肿瘤细胞生长所需的氧气及营养供应。研究表明良性肿瘤血管生成稀少，血管生长缓慢，而大多数恶性肿瘤的血管生成密集且生长迅速。因此，研究提出可以利用抗血管药物来阻碍肿瘤内血管的形成，从而阻止肿瘤组织的发展和扩散转移来治疗癌症。

临床上通常采用抗血管生成药物单独或联合常规的细胞毒类药物来治疗癌症。但是许多研究数据表明这些治疗具有局限性，且有研究指出抗血管药物单独使用会影响机体对肿瘤细胞的免疫作用。因此，越来越多的临床实验尝试将抗血管药物和免疫治疗联合用药来治疗癌症。

图 3-1 抗血管靶向药物作用机制（索拉非尼）



来源：文献检索

表 3-2 部分进入 III 期的抗血管药物和免疫疗法联合用药临床试验

药物	适应症	试验注册时间
阿特珠单抗+贝伐珠单抗	结直肠癌	2016 年 12 月
	肾细胞癌	2015 年 4 月
Avelumab+阿西替尼	肾细胞癌	2016 年 1 月
帕博利珠单抗+阿西替尼	肾细胞癌	2016 年 7 月
纳武利尤单抗+索拉非尼	肝细胞癌	2015 年 10 月
帕博利珠单抗+乐伐替尼	肾细胞癌	2016 年 6 月

来源：clinicaltrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

### 3.2 抗血管药物和免疫疗法的联合用药现状

目前与小分子靶向药物联合使用的药物主要有三类：肿瘤免疫疗法，其它分子靶向药物和化疗药物。

随着免疫检查点抑制剂的出现，抗血管药物与免疫疗法的联合用药显示出了较单药疗法更加理想的疗效，尤其是对于如肝细胞癌等富血管型实体肿瘤。

癌症免疫治疗旨在刺激患者自身的免疫系统产生或增强抗肿瘤免疫反应，以控制或根

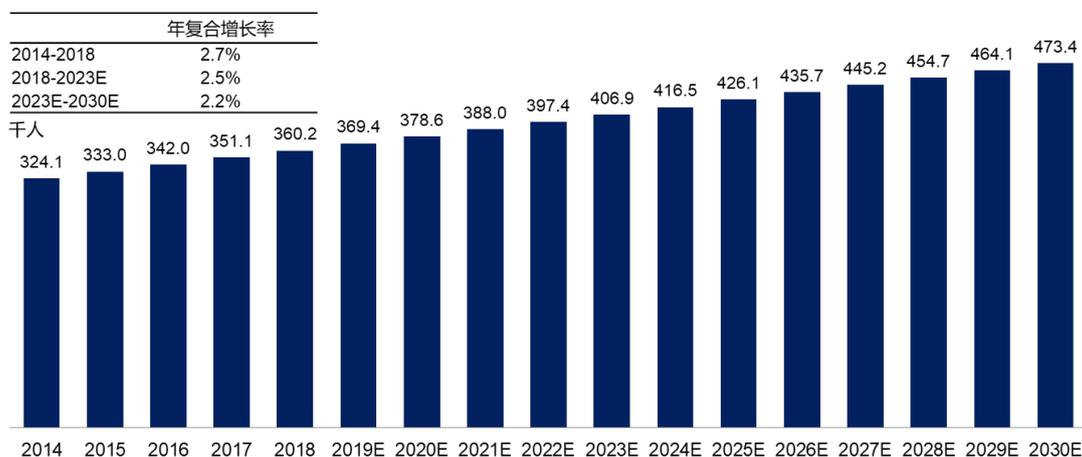
除癌细胞。癌症免疫疗法市场中的主要药物分别是 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂；能够加强 T 细胞对于肿瘤细胞的识别能力及其活性，使免疫系统能够更加有效的杀伤肿瘤细胞。

抗血管药物能够通过阻止那些支持肿瘤生长的血管的生长，从而阻止肿瘤细胞本身的生长。抗肿瘤血管生成药物主要可以分成两类，一类为以索拉非尼，阿帕替尼等作为代表的小分子靶向抗血管药物；以及以贝伐珠单抗以及阿特珠单抗为代表的单克隆抗体类抗血管药物。

### 3.3 中国肝细胞癌药物市场概览

肝癌是中国第四大癌种，也是中国特有的高发癌种。2018 年，中国肝癌新发病人数达到了 40 万例，占全球肝癌新发病人数的 47.6%。肝细胞癌（HCC）是肝癌的主要亚型，大约占到所有肝癌病人的 90%，在 2018 年新发病人数达到 36 万例。

图 3-3 中国肝细胞癌新发病人数，2014-2030E



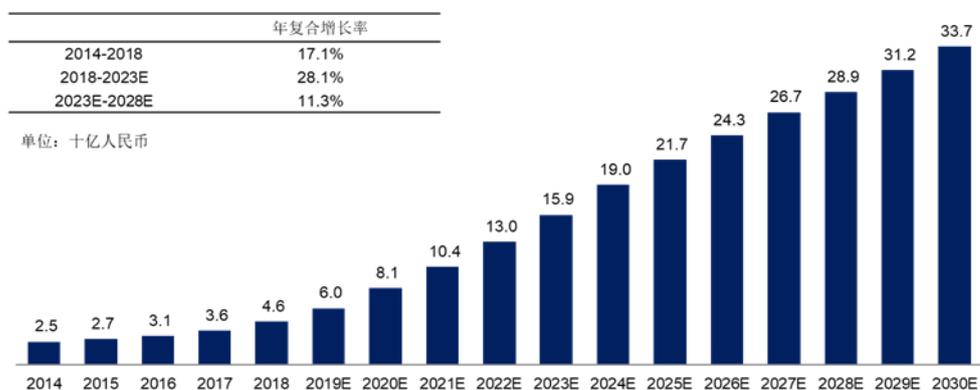
来源：国家癌症登记中心，弗若斯特沙利文分析

由于中国肝癌病人大多数拥有病毒性肝炎或肝硬化，疾病发展较为迅速，容易发生肝内播散与肝转移，早期诊断难度大，57%的病人在第一次诊断时就已经达到晚期或终末期。

中国肝癌药物市场规模从 2014 年的 25 亿人民币增长至 2018 年的 46 亿人民币，并预

计 2030 年增长至 337 亿人民币。

图 3-4 中国肝癌药物市场，2014-2030E



来源：上市公司年报，弗若斯特沙利文分析

根据不同的分期，肝细胞癌的标准治疗方案主要有手术、介入治疗、化疗和分子靶向药疗法。其中，对于晚期和终末期的肝细胞癌患者，仅可以从化疗与分子靶向药疗法中获益。

### 3.4 中国肝细胞癌靶向药物市场概览

肝细胞是一种化疗相对不敏感的癌种，化疗在肝细胞癌中的临床获益十分有限。相比于化疗，小分子靶向药在肝细胞癌上展现了更好的安全性和有效性。目前，全球仅有两款获批的小分子靶向药用于晚期肝细胞癌的一线治疗。分别是德国拜耳公司的索拉非尼和日本卫材公司的乐伐替尼。索拉非尼于 2009 年于中国获批，乐伐替尼于 2018 年于中国获批。

肝细胞癌的小分子靶向药疗法虽然相较化疗有了较大的进步，但相比于其他实体瘤，带给患者的生存获益仍然较小，在肺癌、结直肠癌、淋巴瘤等恶性肿瘤当中，小分子靶向药带来的中位生存获益已经达到了十几个月到数年，而索拉非尼和乐伐替尼在肝细胞癌当中的中位生存获益仅仅达到了 2 到 3 个月。肝细胞癌小分子靶向药市场仍然存在着巨大的未满足的临床需求。肝癌作为中国特有的高发癌种，其新发病人数在过去 20 年中增长了 2 倍，并且在中国肝癌患者的五年生存率一直低于 12%。

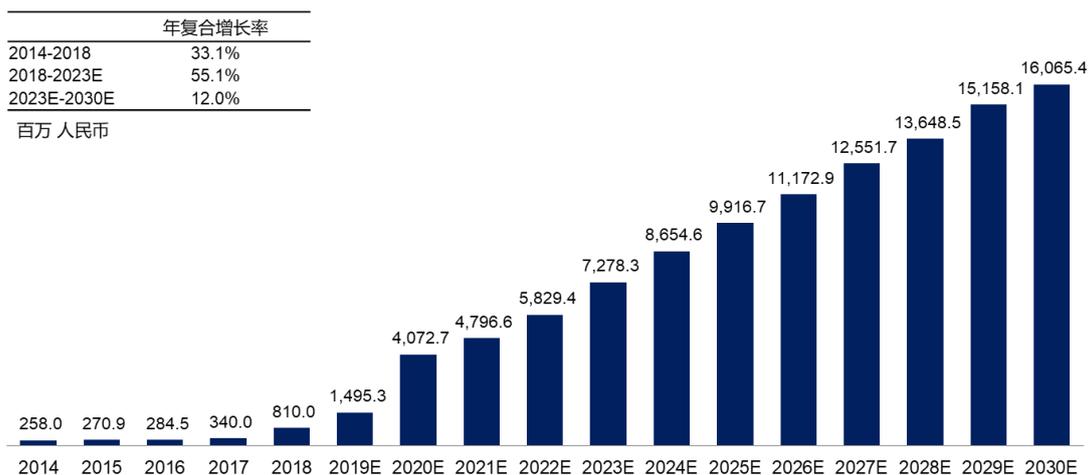
中国肝细胞癌一线治疗靶向药市场规模由 2014 年的 2.6 亿人民币增长到了 2018 年的 8.1 亿人民币。其主要驱动力为市场教育的推进，患者可支付能力的提高，药品进入医保以及新药上市。2018 年，由于索拉非尼进入医保，带来了整体市场 138% 的巨幅增速。中国肝细胞癌一线治疗市场的临床可惠及人口渗透率（在所有可用药患者中实际用药患者比率）也由 2017 年的 1.2% 增长到了 2018 年 4.6%，而同年美国市场的渗透率已经达到了 23.3%。

这一格局将在未来十数年内发生巨大的变化，由于目前尚处在临床阶段当中的药物候选物表现出的优异的生存获益和临床价值，未来将会有多个类别的药物加入一线肝细胞癌的靶向药物市场。根据弗若斯特沙利文的预测，到 2030 年，中国将会有不少于六个一线肝细胞癌的靶向药物获批，包括多纳非尼、索拉非尼的仿制药、癌症免疫疗法（PD-1/PD-L1 单抗药物）、癌症免疫疗法与抗血管靶向药物（例如多纳非尼）的联合疗法等。

作为肝细胞癌的两大大主要疗法，抗血管小分子靶向药物与癌症免疫疗法不仅在其分别的单药疗法中拯救了无数的病人，其联合疗法也成为了该领域的重要发展方向。这类的联合疗法也带来了巨大的临床价值，在贝伐珠单抗与阿特朱单抗用于一线肝细胞癌的临床试验中，联合疗法获得了 14.9 个月的无进展生存期，而这一数在单药疗法中通常只有 3 个月。在帕博利珠单抗与乐伐替尼治疗肝细胞癌的实验，相比于单药疗法 17.0% 的总缓解率，联合疗法将其提升到了 42.3%。这些临床试验结果都展示了抗血管药物与癌症免疫疗法的巨大临床价值。

更多疗法的涌现以及优异的临床获益不仅会由于更长的生存期和用药时间增加单个患者药物花费，也会伴随医保覆盖的拓展和支付能力的提升吸引更多患者选择分子靶向药法。根据弗若斯特沙利文的预测，2030 年肝细胞癌一线靶向药市场的临床可惠及人口渗透率将提升至 43.2%，整体市场规模将达到 160.7 亿人民币。

**图 3-5 中国晚期肝细胞癌一线小分子靶向药市场规模，2014-2030E**



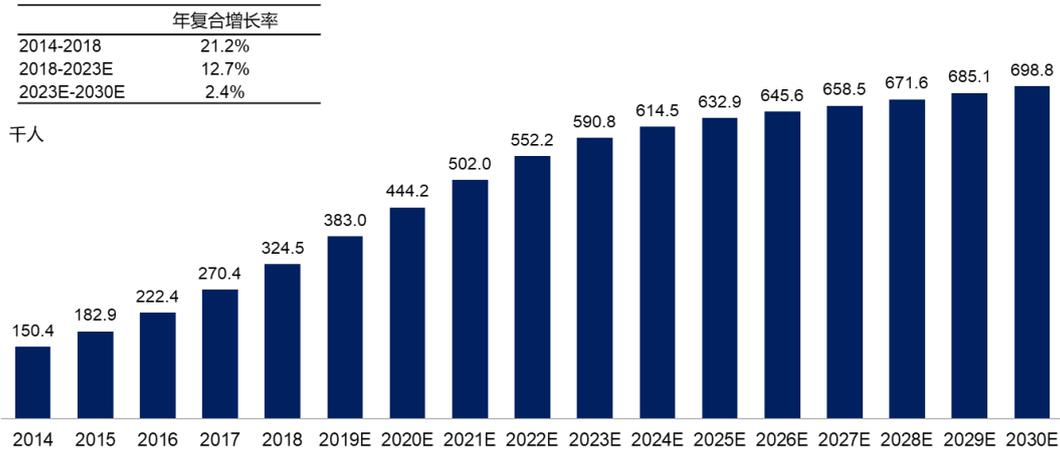
来源：同行业公司年报，弗若斯特沙利文分析

### 3.5 中国甲状腺癌药物市场概览

许多用于治疗肝癌的抗血管小分子靶向药物也陆续获批其他适应症，如索拉非尼获批用于 1L 晚期 RAIR-DTC 的治疗和瑞戈非尼用于 3L 晚期 mCRC 的治疗等。目前索拉非尼所覆盖的适应症包括晚期肝癌的一线治疗、晚期肾细胞癌的一线治疗以及碘难治性分化型甲状腺癌的一线治疗。

分化型甲状腺癌是甲状腺癌的主要亚型，占甲状腺癌新发病人数的 91%。近年来，由于早期诊断手段的进步和过度筛查，分化型甲状腺癌新发病人数以远超其他癌种的速度增加，由 2014 年的 15.0 万人增长到了 2018 年的 32.5 万人，根据弗若斯特沙利文的预测，到 2030 年，分化型甲状腺癌的新发病人数会增长至 69.9 万人。

图 3-6 中国分化型甲状腺癌新发病人数，2014-2030E



来源：文献检索，国家癌症登记中心，弗若斯特沙利文分析

促甲状腺激素（Thyroid stimulating hormone, TSH）是由腺垂体嗜碱性细胞分泌的一种促进甲状腺的生长和机能的糖蛋白激素。TSH 的作用为全面促进甲状腺的机能，最先出现的是促进甲状腺激素的释放，其后为促进 T3、T4 的合成。腺垂体分泌 TSH，一方面受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素（TRH）的促进性影响，又在另一方面受到 T3、T4 反馈性的抑制性影响，二者互相拮抗，它们组成下丘脑-腺垂体-甲状腺轴。

正常情况下，下丘脑分泌的 TRH 的水平决定腺垂体甲状腺轴反馈调节的水平。TRH 分泌多，则血中 T3、T4 水平的调定点高，当血中 T3、T4 超过调定水平时，则反馈性地抑制腺垂体分泌 TSH，同时降低腺垂体对 TRH 的敏感性，从而使血中 T3、T4 水平保持相对恒定。

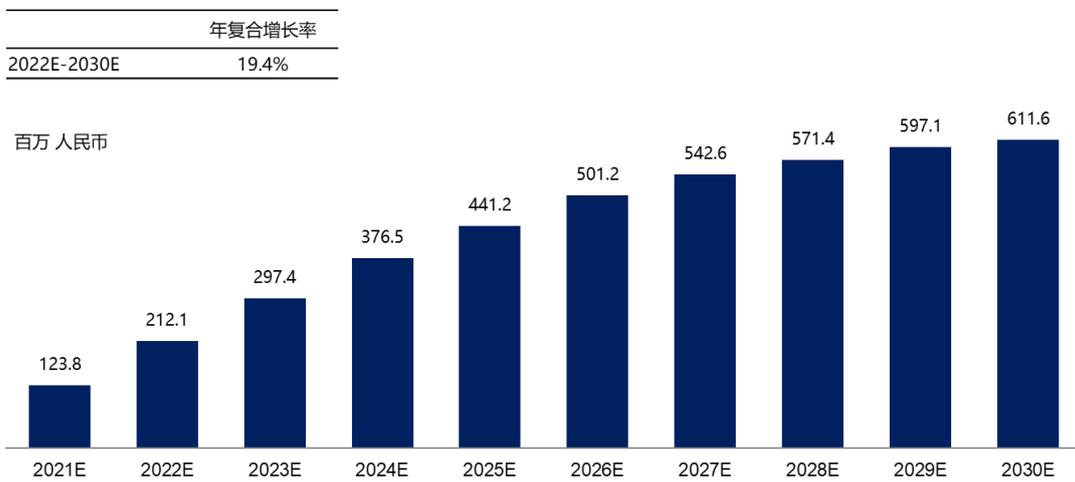
TSH 在甲状腺癌的治疗和诊断中扮演着重要的角色。在分化型甲状腺癌患者的碘-131 清甲治疗中，由于正常甲状腺滤泡上皮细胞和 DTC 细胞的胞膜上表达钠碘协同转运体(NIS)会在 TSH 的刺激下更好的摄取碘-131，所以术前会提升患者血清 TSH 浓度，以使手术能达到更好的效果。对于无法停用人工合成甲状腺素的患者而言，就需要使用重组人促甲状腺激素(rhTSH)来提升血清 TSH 浓度。

在分化型甲状腺癌随访复查检测中，为了更加灵敏的检测肿瘤标志物甲状腺球蛋白

(Tg)的含量，可以选择让患者使用 rhTSH 来提升血液中 TSH 的浓度，以获得更加准确的 Tg 浓度来判断患者的复发情况。

分化型甲状腺癌是一种预后非常好的癌症，中国的五年生存率达到了 84.3%，但仍和美国等成熟市场（五年生存率 98.0%）有较大差距。由于中国甲状腺癌流行病学的快速增长和未来复查监测与辅助治疗的巨大需求，根据弗若斯特沙利文的预测，中国 rhTSH 市场将会由 2021 年的 1.2 亿人民币增长到 2030 年的 6.1 亿人民币。

图 3-7 中国重组人促甲状腺激素 (TSH) 市场规模, 2022E-2030E



来源: 同行业公司年报, 弗若斯特沙利文分析

全球目前仅有赛诺菲 (Sanofi) 公司生产销售 rhTSH, 但尚未在中国上市。

## 4 JAK 激酶小分子抑制剂概览

### 4.1 JAK 作用机理

JAKs 是一类非受体酪氨酸蛋白激酶, 包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。在正常的造血功能中, JAK2 的激活需要造血生长因子, 如促红细胞生成素、血小板生成素的介导。

JAK2V617F 突变体是组成型激活的酪氨酸激酶, 可介导非细胞因子依赖的细胞增殖, 导致

细胞对细胞因子的高度敏感,可在缺乏细胞因子时自发激活自身和细胞因子受体。JAK/STAT 途径激活在免疫系统的调控、促进细胞生长、抗凋亡及促进细胞周期方面发挥重要的作用; JAK/STAT 途径激活与肿瘤的发生发展也有着密切的关系,对造血细胞的生长发育也有着重要的调控作用。JAK2 抑制剂通过抑制 JAK2V617F 的激酶活性阻断 JAK/ STAT 信号传导途径。

#### 4.2 中国 JAK 抑制剂概览

中国目前有 2 个 JAK 抑制剂获批上市,即芦可替尼和辉瑞公司的托法替布(尚杰®)和 9 个 JAK 抑制剂开展了临床试验。作为小分子化合物, JAK 抑制剂容易作为外用药物通过皮肤屏障吸收,芦可替尼和托法替布均在海外开展了斑秃或银屑病的外用膏剂的临床试验,并取得了较好的实验结果,展示出了 JAK 抑制剂的外用膏剂在免疫类的皮肤疾病当中的潜力。

表 4-1 中国 JAK 抑制剂创新药竞争格局

药品通用名	药品商品名	药品厂家	中国审批状态	适应症	国家医保目录
芦可替尼	捷恪卫	诺华公司	2017 年 3 月获批	骨髓纤维化	尚未进入国家医保目录
托法替布	尚杰	辉瑞公司	2017 年 3 月获批	类风湿性关节炎	尚未进入国家医保目录
杰克替尼	/	泽璟制药	2018 年 4 月开展临床 II 期实验	骨髓纤维化	不适用
Baricitinib	/	礼来公司	2017 年 8 月开启临床 III 期实验	类风湿性关节炎	不适用
Upadacitinib	/	艾伯维	2018 年 6 月开始临床 III 期实验	特应性皮炎, 类风湿性关节炎, 克罗恩病	不适用
ASP015K	/	安斯泰来制药	2018 年 7 月开始临床 III 期实验	类风湿性关节炎	不适用
PF-04965842	/	辉瑞公司	2019 年 1 月开始临床 III 期实验	特应性皮炎	不适用
SHR0302	/	恒瑞医药	2017 年 9 月开展临床 II 期实验	类风湿性关节炎, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病	不适用
DTRMHS-07	/	海正药业	2018 年 5 月开展临床 I 期实验	类风湿性关节炎	不适用

KL130008	/	科伦药业	2018年10月开展临床I期实验	类风湿性关节炎	不适用
WXFL10203614	/	福欣医药	2019年1月开展临床I期实验	类风湿性关节炎	不适用

来源：药物临床试验登记与信息公示平台，弗若斯特沙利文分析

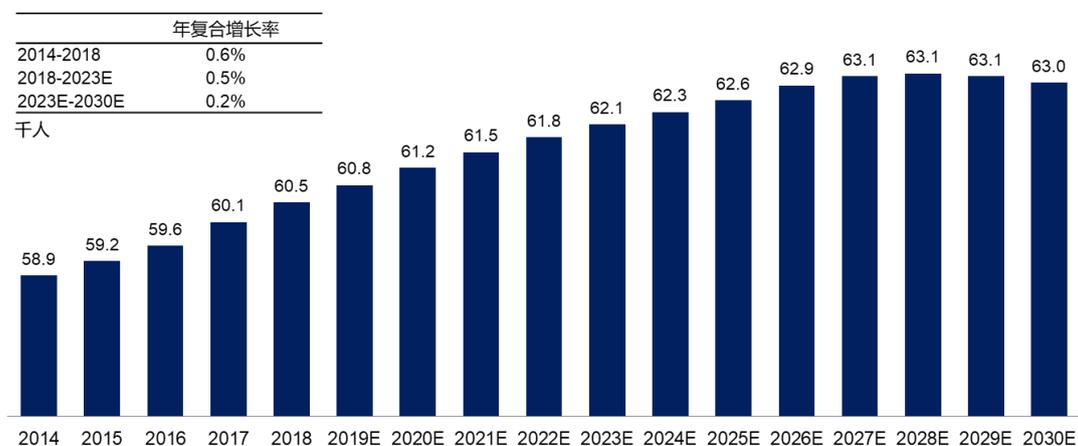
### 4.3 中国骨髓纤维化药物市场概览

骨髓纤维化是一种罕见的骨髓肿瘤，属于骨髓增殖性（MNP）肿瘤之一，同时被归类为一种慢性白血病。其疗法选择主要取决于患者的症状；对于没有临床症状的患者，一般采用观察，而不需要进行治疗。观察中患者需要定期进行身体及血液检查，以确保没有贫血或脾脏肿大等并发症的发生。对于有症状的骨髓纤维化的药物治疗主要为芦可替尼；其它治疗方式还包括干扰素，羟基脲以及异基因干细胞移植（HCT）。

骨髓纤维化的主要风险因素包括年龄、职业暴露风险、以及其它血液疾病（如原发性血小板增多症和真性红细胞增多症）。

中国骨髓纤维化的患病人数由 2014 年的 5.9 万增长至 2018 年的 6.1 万，期间年复合增长率为 0.6%。预计在未来 5 年里，中国骨髓纤维化患病人数将持续增长，于 2023 年达到 6.2 万，期间年复合增长率为 0.5%；并于 2030 年达到 6.3 万人，期间年复合增长率为 0.2%。

图 4-2 中国骨髓纤维化患病人数，2014-2030E

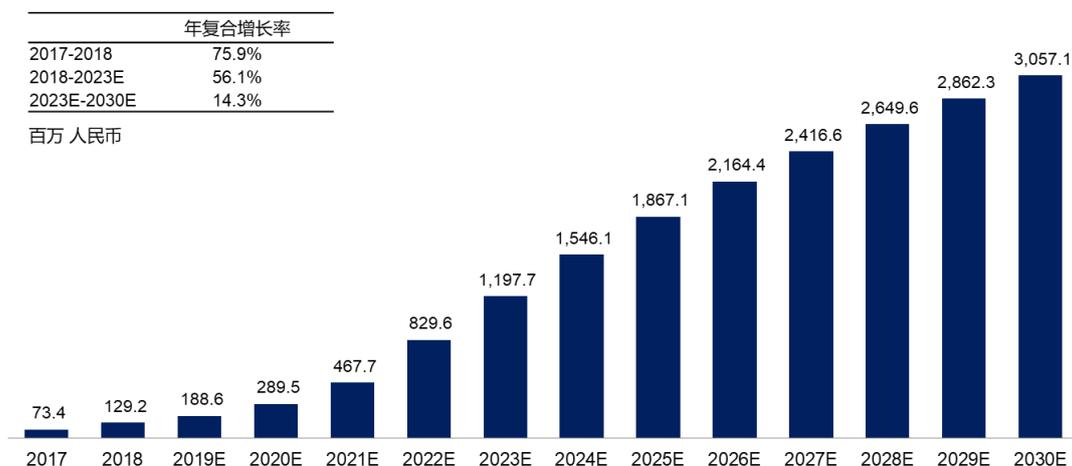


#### 4.4 中国骨髓纤维化靶向药物市场概览

中国骨髓纤维化的靶向药市场于 2017 年才开始存在，其市场规模由 2017 年的 0.7 亿人民币增长到了 2018 年的 1.3 亿人民币。临床可惠及人口的渗透率由 2017 年的 0.5% 增长到了 2018 年的 0.8%。同年美国市场的渗透率为 68.4%。

由于医保覆盖的增加，政府对于罕见病的支持，市场教育的提高和支付能力的提升，未来中国骨髓纤维化靶向药市场将会发生较大的变化，根据弗若斯特沙利文的预计，2030 年中国骨髓纤维化靶向药市场的临床可惠及人口渗透率将达到 30.7%，整体市场规模达到 30.6 亿人民币。

图 4-3 中国中高危骨髓纤维化靶向药市场规模，2017-2030E



来源：同行业公司年报，弗若斯特沙利文分析

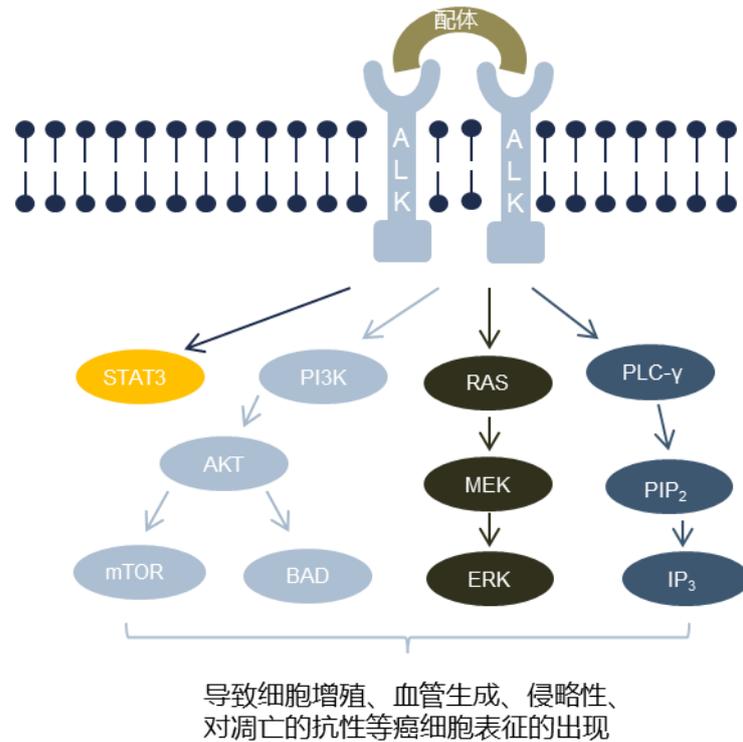
## 5 ALK/ROS1 小分子靶向抑制剂概览

### 5.1 ALK/ROS1 作用机理

ALK 和 ROS1 属于胰岛素受体超家族，能与多种基因发生融合。ALK 融合蛋白涉及的下游信号 Ras/Raf/MEK/ERK1/2 细胞增殖模块和 JAK/STAT 细胞存活途径，这一错综复杂

的信号转导网络，影响细胞增殖、分化和凋亡。ROS1 基因主要与 SLC3A42、CD74 等发生融合，并持续激活 ROS1 酪氨酸激酶区及下游 JAK/STAT、PI3K/AKT、RAS/MAPK 等信号通路，进而引起肿瘤的发生。

图 5-1 ALK 抑制剂的作用机制



来源：文献检索

ALK 蛋白膜外部分为受体区，膜内则为激酶区。细胞外的配体将 2 个 ALK 蛋白偶联后激活胞内的 PI3K, PLC- $\gamma$ , MEK 等信号通路，促进细胞生长。正常情况下 ALK 在神经系统发育完成后进入休眠，而 ALK 在其他组织的异常表达会导致癌细胞的生成。ALK 突变有融合突变，点突变和扩增突变（过表达）这几种类型，其中最常见的是融合突变。非小细胞肺癌患者中常见的 EM4-ALK 突变就是形成了 EM4 和 ALK 的融合蛋白，导致 ALK 可以不需要配体就能进行偶联并激活细胞内的信号通路，从而导致细胞的异常生长。ALK 是非小细胞肺癌中第二大的靶向药靶点，国内非小细胞肺癌患者中 ALK 阳性比率占总患者数的 5%；

由于肺癌新发病人数多，ALK 阳性的肺癌患者仍是最大的 ALK 靶向药受用群体。

## 5.2 中国 ALK/ROS1 抑制剂概览

中国 ALK/ROS1 抑制剂的发展略微滞后于全球市场。2013 年，一代 ALK/ROS1 抑制剂克唑替尼在中国获批，其后于 2018 年进入国家医保目录，2018 年，诺华公司的塞瑞替尼和罗氏公司的阿来替尼在中国相继获批。ALK/ROS1 抑制剂因为其优秀的临床获益吸引了众多创新药公司参与研发。目前，共有三代 ALK/ROS1 药物，每一代都较前一代药物有巨大的生存获益，分别为：

一代 ALK/ROS1 药物：克唑替尼。一线中位无进展生存期为 10.9 个月。

二代 ALK/ROS1 药物：塞瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布吉他滨。一线中位无进展生存期为 16.6 个月~26.2 个月不等，二线中位无进展生存期为 8.3 个月到 9.2 个月不等。

三代 ALK/ROS1 药物：劳拉替尼。目前暂无一线用药数据，但预计其生存获益将会较二代 ALK/ROS1 药物有较大增长，二线中位无进展生存期为 13.5 个月。

除了已经上市的克唑替尼、塞瑞替尼和阿来替尼外，也有一些创新靶向疗法正处于临床开发过程中。临床阶段的 ALK/ROS1 阳性 NSCLC 治疗靶向疗法的竞争格局如下：

**表 5-2 中国 ALK 抑制剂竞争格局**

药品通用名	药品商品名	药品厂家	中国审批状态	适应症	国家医保目录
克唑替尼	赛可瑞	辉瑞公司	2013 年 1 月获批上市	ALK/ROS1 阳性 NSCLC	2018 年进入医保乙类
塞瑞替尼	赞可达	诺华公司	2018 年 5 月获批上市	ALK/ROS1 阳性 NSCLC	尚未进入国家医保
阿来替尼	安圣莎	罗氏公司	2018 年 8 月获批上市	ALK/ROS1 阳性 NSCLC	尚未进入国家医保
恩沙替尼	/	贝达药业	2018 年 12 月受理 NDA	ALK/ROS1 阳性 NSCLC	不适用
劳拉替尼	/	辉瑞公司	2018 年 6 月开展临床 III 期实验	ALK/ROS1 阳性 NSCLC	不适用
复瑞替尼	/	复创医药	2016 年 6 月开展临床 II 期实验	ALK/ROS1 阳性 NSCLC	不适用

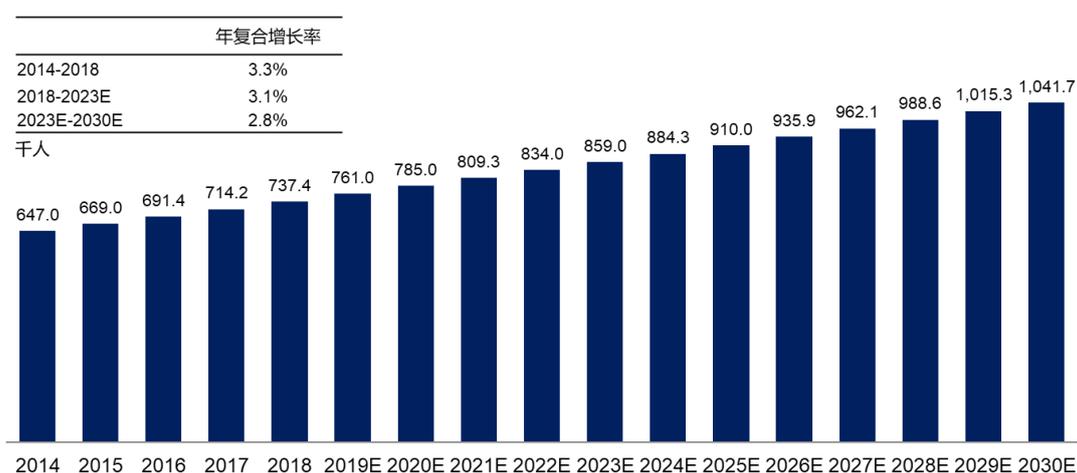
CT-707	/	赛林泰医药	2018年10月开展临床II期实验	ALK/ROS1 NSCLC	阳性	不适用
PLB1003	/	润奥生物	2017年2月开展临床I期实验	ALK/ROS1 NSCLC	阳性	不适用
WX-0593	/	齐鲁制药	2017年10月开展临床I期实验	ALK/ROS1 NSCLC	阳性	不适用
奥卡替尼	/	泽璟制药	2018年7月开展临床I期实验	ALK/ROS1 NSCLC	阳性	不适用
ZL-2302	/	再鼎医药	2018年9月开展临床I期实验	ALK/ROS1 NSCLC	阳性	不适用
RF-A039	/	人福医药	2018年10月开展临床I期实验	ALK/ROS1 NSCLC	阳性	不适用
布吉他滨	/	武田制药	2018年11月获批IND	ALK/ROS1 NSCLC	阳性	不适用

来源：药物临床试验登记与信息公示平台，弗若斯特沙利文分析

### 5.3 中国非小细胞肺癌药物市场概览

非小细胞肺癌（NSCLC）是肺癌的亚型，约占所有肺癌的85%。肺癌是中国新发病人数最多的癌种，2018年，中国非小细胞肺癌新发病人数达到了73.7万人。2014年~2018年的年复合增长率为3.3%，超过了总体癌症的增长速度。

图 5-3 中国非小细胞肺癌新发病人数，2014-2030E



来源：国家癌症登记中心，弗若斯特沙利文分析

非小细胞肺癌作为中国新发病人数最多的癌种，同时有着早期检测难、化疗不敏感、预后差等特点。中国肺癌病人在初次诊断中就已经达到晚期（III/IV期）的比例大于70%，非

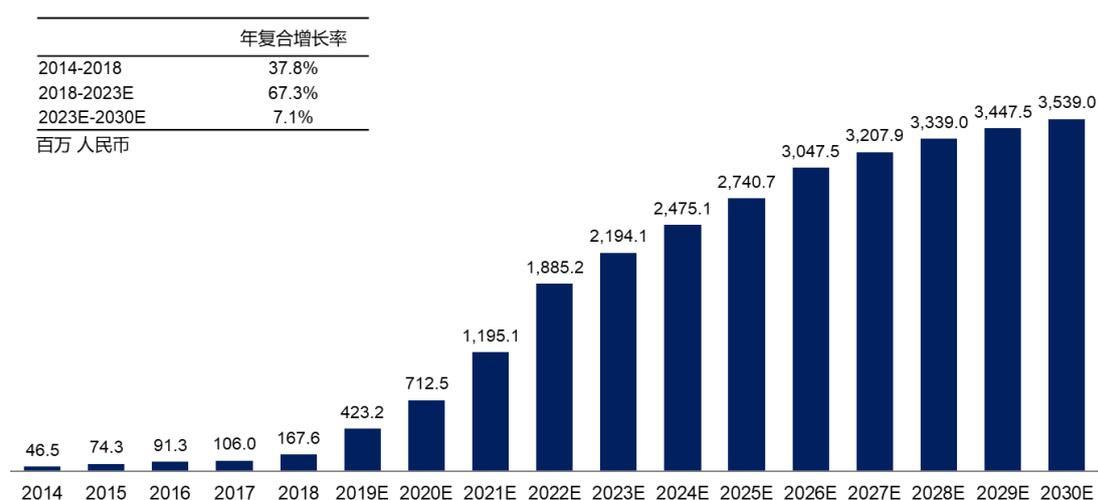
小细胞肺癌的五年生存率仅有 19.6%。

#### 5.4 中国 ALK+非小细胞肺癌靶向药市场概览

在所有 NSCLC 病人当中，ALK/ROS1 阳性的病人占到了 5%以上。ALK/ROS1 的小分子靶向抑制剂为该类病人带来了明显的生存获益。2018 年，一代 ALK/ROS1 抑制剂克唑替尼通过医保价格谈判降价 70%后，进入国家医保目录。2018 年克唑替尼处方量增长 364.9%，销售收入增长 36%。同年，塞瑞替尼也在中国获批上市。中国 ALK/ROS1 抑制剂市场渗透率由 2017 年的 0.7%增长到了 2018 年的 3.1%，而同年美国 ALK/ROS1 抑制剂市场的渗透率为 31.5%。巨大的临床生存获益和滞后的市场发展之间的差距为未来中国 ALK/ROS1 抑制剂市场带来了巨大的增长空间。

根据弗若斯特沙利文的预测，到 2030 年，将会有至少 8 个 ALK/ROS1 抑制剂在中国获批，其中包括奥卡替尼在内的 7 个创新药和克唑替尼的仿制药。根据弗若斯特沙利文的预测，中国 ALK/ROS1 抑制剂市场将会由 2018 年的人民币 1.7 亿元增长到 2030 年的 35.4 亿元。

图 5-4 中国 ALK+非小细胞肺癌靶向药市场规模，2014-2030E



来源：同行业公司年报，弗若斯特沙利文分析