泽布替尼国内获批，国产 BTK 正式登陆

——医药生物行业事件点评报告

强于大市（维持）

日期：2020 年 06 月 08 日

行业核心观点：

近日，国家药监局正式批准通过优先审评审批程序附条件批准百济神州泽布替尼胶囊（百悦泽）上市，用于既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤（MCL）患者和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。

投资要点：

- **BTK-血液肿瘤治疗的重要靶点**

BTK 全称布鲁顿氏酪氨酸激酶，是酪氨酸激酶 Tec 家族的成员，在不同类型血液系统恶性肿瘤中广泛表达，参与 B 细胞的增殖、运输、趋化和粘附，因此是治疗血液系统恶性肿瘤的重要靶点。它是 BCR 信号通路的关键组成部分，并为各种淋巴瘤中细胞增殖及细胞存活的重要调节剂。目前在已知的多种 B 细胞类型的恶性肿瘤中，都经常存在 BTK 和 BCR 通路的异常，如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤等。BTK 抑制剂则是通过阻断 BCR 诱导的 BTK 激活及其下游信号，从而导致相关恶性肿瘤细胞的生长抑制及细胞凋亡。

- **BTK 抑制剂产品陆续上市，全球市场空间广阔**

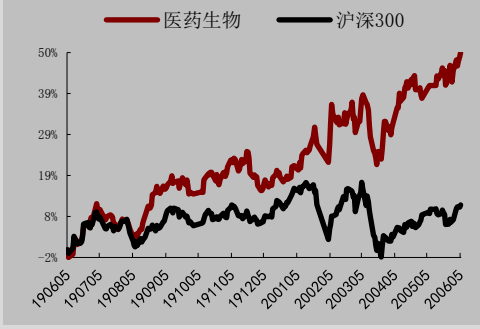
截止当前，全球共有四款 BTK 抑制剂产品正式上市，其中 Pharmacyclics（艾伯维收购）和强生合作开发的 IMBRUVICA®（伊布替尼）为全球首个上市的 BTK 抑制剂，目前 FDA 已获批其 6 个适应症的 10 个相关疗法；阿斯利康的阿卡拉布替尼为第二代 BTK 抑制剂产品，与首代 BTK 抑制剂伊布替尼相比，Calquence 具有对 BTK 更高的亲和力和特异性。目前 FDA 已批准其 MCL、CLL/SLL 相关适应症；此外，获批上市的同类产品还包括百济的泽布替尼和小野制药的 Velexbru®，随着治疗适应症的不断拓展和上市品种的增多，预计全球 BTK 抑制剂市场仍将快速增长，预计到 2030 年市场空间将达 180 亿美元。

- **泽布替尼国内正式获批，其它在研项目进展顺利**

百济神州的泽布替尼已于 2019 年 11 月获 FDA 加速批准用于治疗既往接受过至少一项疗法的成年套细胞淋巴瘤患者，也是首个正式获 FDA 批准上市的原创国产新药。本次泽布替尼在国内除获批 MCL 外，还被同时获批复发/难治 CLL/SLL 适应症；与此同时，泽布替尼还在进行其他相关适应症开发，整体研发进展顺利。

- **风险因素：**在研项目失败的风险、商业化不及预期的风险

医药生物行业相对沪深 300 指数表



数据来源：WIND,万联证券研究所

数据截止日期： 2020 年 06 月 05 日

相关研究

万联证券研究所 20200527_行业快评_AAA_中国新冠疫苗Ⅰ期临床结果公布

万联证券研究所 20200525_行业动态跟踪_AAA_《公共卫生防控救治能力建设方案》点评

万联证券研究所 20200525_行业周观点_AAA_医药生物行业周观点(05/18-05/22)

分析师： 姚文
执业证书编号：S0270518090002
电话：02160883489
邮箱：yaowen@wlzq.com.cn

研究助理： 王政晔
电话：02160883489
邮箱：wangzm@wlzq.com.cn

万联证券版权所有,发送给万联证券(薛崴:xuewei@wlzq.com.cn)

目录

1、国产 BTK 抑制剂国内正式获批，分享全球百亿蓝海市场 3
1.1 全球四款 BTK 抑制剂获批上市，市场空间广阔 3
1.1.1BTK 抑制剂作用机制 3
1.1.2 全球现已上市四款 BTK 抑制剂，后续市场空间仍将进一步拓展 3
1.1.3 泽布替尼国内同时获批两大适应症，其它在研项目进展顺利 5

图表 1：BTK 抑制剂相关作用机制 3
图表 2：全球已上市 BTK 抑制剂产品及获批适应症 3
图表 3：IMBRUVICA®全球销售额（亿美元） 4
图表 4：CALQUENCE®全球销售额（亿美元） 4
图表 5：全球部分 BTK 在研药物进展 4
图表 6：泽布替尼部分开发管线 5

万联证券

万联证券版权所有,发送给万联证券(薛崴:xuewei@wlzq.com.cn)

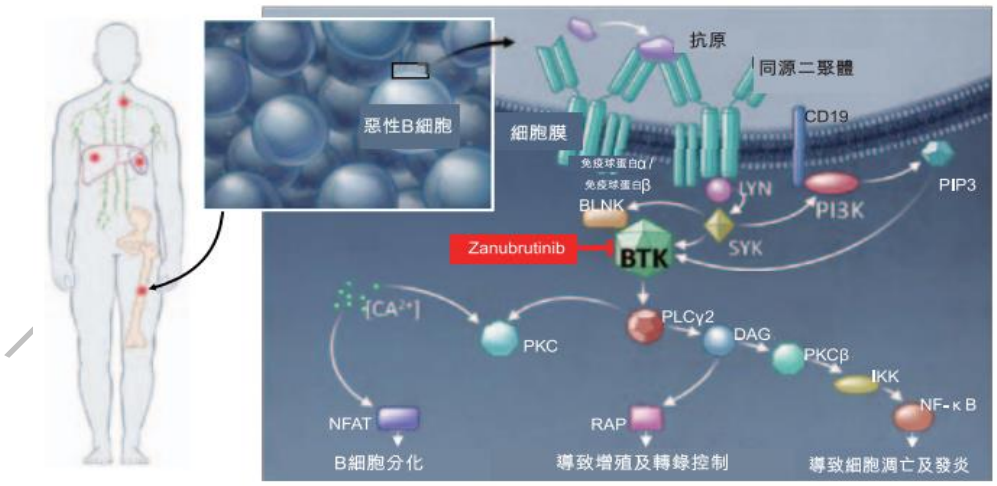
1、国产 BTK 抑制剂国内正式获批，分享全球百亿蓝海市场

1.1全球四款BTK抑制剂获批上市，市场空间广阔

1.1.1BTK抑制剂作用机制

BTK全称布鲁顿氏酪氨酸激酶，是酪氨酸激酶Tec家族的成员，在不同类型血液系统恶性肿瘤中广泛表达，参与B细胞的增殖、运输、趋化和粘附，因此是治疗血液系统恶性肿瘤的重要靶点。它是BCR信号通路的关键组成部分，并为各种淋巴瘤中细胞增殖及细胞存活的重要调节剂。目前在已知的多种B细胞类型的恶性肿瘤中，都经常存在BTK和BCR通路的异常，如弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤等。BTK抑制剂则是通过阻断BCR诱导的BTK激活及其下游信号，从而导致相关恶性肿瘤细胞的生长抑制及细胞凋亡。

图表1：BTK抑制剂相关作用机制



资料来源：百济神州港股招股书、万联证券

1.1.2全球现已上市四款BTK抑制剂，后续市场空间仍将进一步拓展

截止当前，全球共有四款BTK抑制剂产品正式上市，其中Pharmacyclics（艾伯维收购）和强生合作开发的IMBRUVICA®（伊布替尼）为全球首个上市的BTK抑制剂，FDA于2013年首次批准用于套细胞淋巴瘤的二线治疗，之后并不断拓展治疗适应症，目前FDA已批准其6个相关适应症（10种疗法）；2017年8月，IMBRUVICA®于中国正式获批上市，用于单药治疗既往至少接受过一种治疗的慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）、套细胞淋巴瘤患者，并于18年10月通过医保价格谈判纳入医保目录，医保支付标准为189元（140mg/粒）。

图表2：全球已上市BTK抑制剂产品及获批适应症

药品名称	所属公司	获批适应症及相关疗法	获批时间
Imbruvica	艾伯维/强生	1.用于先前接受过一种疗法的套细胞淋巴瘤（MCL）患者	2013.11
		2.二线治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞白血病（SLL）	2014.02
		3.用于染色体17缺失的（CLL）/（SLL）	2014.07
		4.用于华氏巨球蛋白血症 （WM）的治疗	2015.01
		5.用于一线治疗CLL/SLL	2016.03
		6.用于治疗之前至少接受过一次CD20基础治疗的复发/难治性边缘区淋巴瘤(MZL)	2017.01

万联证券版权所有,发送给万联证券(薛崴:xuewei@wlzq.com.cn)

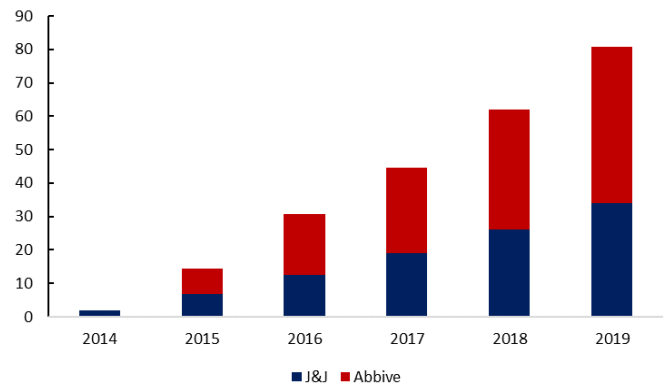
		7.用于治疗一种或多种治疗失败后的成人慢性移植物抗宿主病(cGVHD)	2017.08
		8.与利妥昔单抗联用，用于治疗华氏巨球蛋白血症（WM）	2018.08
		9.与 GAZYVA（obinutuzumab)联合使用，一线治疗CLL/SLL	2019.01
		10.与利妥昔单抗联用，一线治疗CLL/SLL	2020.04
Calquence	阿斯利康	1.用于已接受过至少一种治疗的成年套细胞淋巴瘤(MCL)患者	2017.10
		2.作为初始疗法或后续疗法治疗（CLL）/（SLL）成人患者	2019.11
百悦泽	百济神州	1.已经接受过至少一种治疗的成年套细胞淋巴瘤患者的治疗	2019.12
		2.用于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**（NMPA）**	2020.06
Velexbru	小野制药	治疗复发/难治的原发性中枢神经系统淋巴瘤（PCNSL）**（厚生劳动省）**	2020.03

资料来源：FDA、CDE、厚生劳动省、万联证券整理(除特别标注，其余均为FDA批准)

Calquence（阿卡拉布替尼）是阿斯利康开发的第二代BTK抑制剂产品，与首代BTK抑制剂伊布替尼相比，Calquence具有对BTK更高的亲和力和特异性。目前FDA已批准其MCL、CLL/SLL相关适应症；与此同时，阿斯利康针对阿卡拉布替尼还在开发用于华氏巨球蛋白血症（WM）、滤泡性淋巴瘤（FL）、多发性骨髓瘤及其他血液学恶性肿瘤。除伊布替尼和阿卡拉布替尼外，百济神州的泽布替尼和小野制药的Velexbru®也是最近时期内获批上市的两款BTK抑制剂产品，目前仍处市场前期培育期。

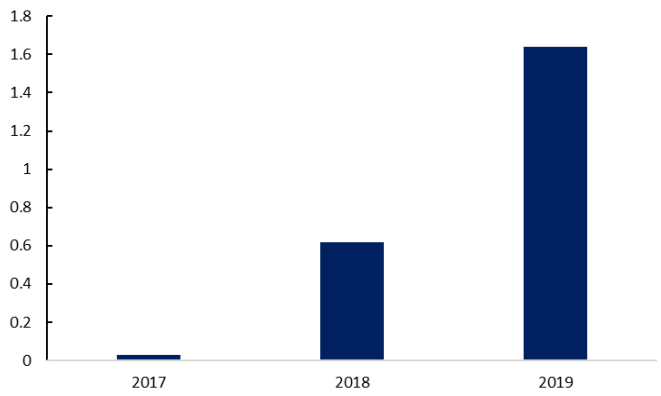
市场表现方面：得益于较好的临床治疗效果和适应症的不断拓展，伊布替尼自上市以来销售额快速攀升：已从2014年的2亿美元攀升至2019年的近81亿美元(强生34.11亿、艾伯维46.74亿)；阿布替尼2019年实现销售额1.64亿美元。预计后续随着其它BTK品种的陆续上市、治疗适应症及联合疗法的不断拓展，全球BTK抑制剂市场规模仍将进一步扩大。Frost&Sullivan预计到2030年全球BTK抑制剂市场规模有望达180亿美元。

图表3：IMBRUVICA®全球销售额（亿美元）



资料来源：公司财报、万联证券

图表4：Calquence®全球销售额（亿美元）



资料来源：阿斯利康财报、万联证券

目前，现已上市的BTK抑制剂产品除获批适应症外，仍在开发其他相关适应症，部分研发出项目已推进至NDA及临床中后期阶段；此外，默沙东、诺诚健华、罗氏等企业也在进行BTK领域的相关研发布局。

图表5：全球部分BTK在研药物进展

药品	企业	适应症	项目进展
奥布替尼	诺诚健华	复发/难治CLL/SLL	NDA
		复发/难治MCL	NDA
伊布替尼	强生/艾伯维	弥漫大B细胞淋巴瘤	III期

万联证券版权所有,发送给万联证券(薛崴:xuewei@wlzq.com.cn)

		滤泡性淋巴瘤	III期
		边缘区淋巴瘤	III期
阿卡拉布替尼	阿斯利康	一线治疗MCL	III期
Rilzabrutinib	Principia Biopharma	天疱疮	III期
Evobrutinib	默沙东	多发性硬化症	III期
GDC-0853	罗氏	荨麻疹	III期

资料来源：诺诚健华招股书、万联证券

1.1.3泽布替尼国内同时获批两大适应症，其它在研项目进展顺利

泽布替尼为百济神州自主开发的BTK小分子抑制剂，目前正在全球进行广泛的关键性临床试验项目，作为单药和与其他疗法进行联合用药治疗多种B细胞恶性肿瘤。泽布替尼已于2019年11月获FDA加速批准用于治疗既往接受过至少一项疗法的成年套细胞淋巴瘤患者，也是首个正式获FDA批准上市的原创国产新药。本次泽布替尼在国内除获批MCL外，还被同时获批复发/难治 CLL/SLL适应症，主要是基于一项在中国开展的单臂、关键性2期临床试验的结果（NCT03206918；BGB-3111-205），该试验纳入了91名患者（其中82名为R/R CLL患者；9名为R/R SLL患者）。临床疗效结果显示，泽布替尼治疗的总缓解率（ORR）为62.6%，包括3.3%的完全缓解（CR）及59.3%的部分缓解（PR），另外有22%的患者获得伴有淋巴细胞增多的部分缓解（PR-L）。

目前除已获批上市适应症外，泽布替尼还有针对华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤等其他适应症及相关联合疗法在研，部分管线已推进至临床中后期阶段，后续商业化前景广阔。

图表6：泽布替尼部分开发管线

开发适应症	所处阶段	权益范围
复发/难治性套细胞淋巴瘤	获批上市	美国
	获批上市	中国
复发/难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	获批上市	中国
	III期	海外
华氏巨球蛋白血症	III期	海外
	II期	中国
初治的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)	III期	海外
套细胞淋巴瘤（利妥昔单抗联用）	III期	海外
复发/难治性边缘区淋巴瘤	IIb期	海外
肺部窘迫新冠肺炎	IIa期	海外
复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	IIa期	中国
B细胞恶性肿瘤	Ib期	海外

资料来源：公司官网、万联证券

风险因素：在研项目失败的风险、商业化不及预期的风险

万联证券版权所有,发送给万联证券(薛崴:xuewei@wlzq.com.cn)

行业投资评级

强于大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%以上；
同步大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%至-10%之间；
弱于大市：未来6个月内行业指数相对大盘跌幅10%以上。

公司投资评级

买入：未来6个月内公司相对大盘涨幅15%以上；
增持：未来6个月内公司相对大盘涨幅5%至15%；
观望：未来6个月内公司相对大盘涨幅—5%至5%；
卖出：未来6个月内公司相对大盘跌幅5%以上。
基准指数 ：沪深300指数

风险提示

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

证券分析师承诺

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

免责条款

本报告仅供万联证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本公司是一家覆盖证券经纪、投资银行、投资管理和证券咨询等多项业务的全国性综合类证券公司。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。在法律许可情况下，本公司或其关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告为研究员个人依据公开资料和调研信息撰写，本公司不对本报告所涉及的任何法律问题做任何保证。本报告中的信息均来源于已公开的资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或征价。研究员任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告的版权仅为本公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、发表和引用。

未经我方许可而引用、刊发或转载的，引起法律后果和造成我公司经济损失的，概由对方承担，我公司保留追究的权利。

万联证券股份有限公司 研究所

上海 浦东新区世纪大道1528号陆家嘴基金大厦
北京 西城区平安里西大街 28 号中海国际中心
深圳 福田区深南大道 2007 号金地中心
广州 天河区珠江东路 11 号高德置地广场

万联证券版权所有,发送给万联证券(薛崴:xuewei@wlzq.com.cn)