

# 高尿酸血症及痛风的创新药竞争格局分析

## ——创新药疾病透视系列行业研究第7期

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

二零二三年五月二十三日



- 1、中国及全球高尿酸血症流行病学统计

---

- 2、中国及全球高尿酸血症及痛风治疗现状

---

- 3、中国及全球高尿酸血症及痛风药物研发现状

---

- 4、中国及全球高尿酸血症及痛风药物市场空间分析

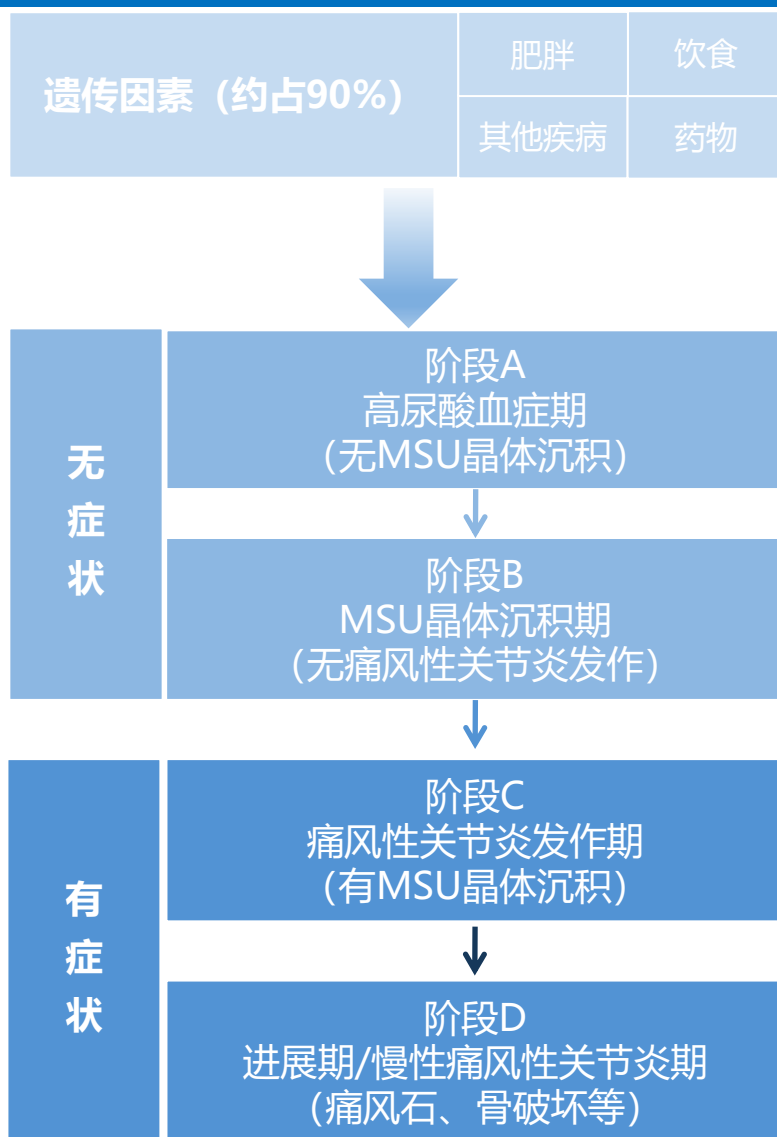
---

- 5、风险提示

---

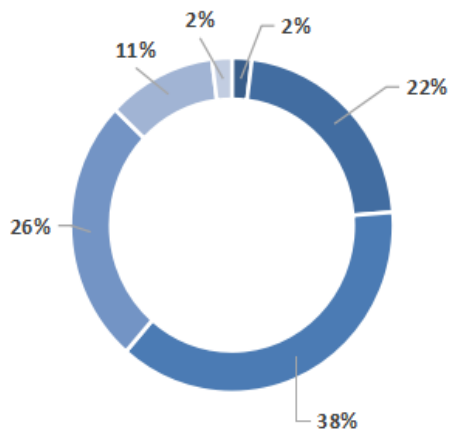
# 中国及全球高尿酸血症流行病学统计

# 高尿酸血症与痛风——连续、慢性的病理过程



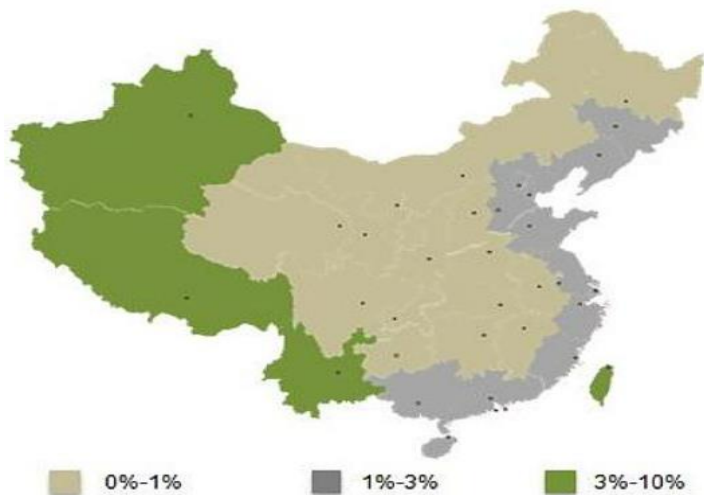
- **高尿酸血症 (HUA, Hyperuricemia)** 是由于血液中尿酸水平过高而引起的一种代谢性疾病, 通常会导致**痛风、尿酸肾病**等疾病, 且极易引起包括高血压、脂肪肝、慢性肾病和心脑血管等**并发症**。
- **形成机制**: 在体液的pH条件下, 尿酸以其离子型态尿酸盐形式存在。人体的尿酸盐含量由饮食摄入的嘌呤量、人体尿酸盐合成量以及尿酸盐从尿液、消化系统排出量的平衡决定。**体内尿酸合成过剩和尿酸排泄障碍**是高尿酸血症和痛风的发病机理, 所以对体内尿酸稳态的控制是治疗高尿酸血症和痛风的关键。
- **影响因素**:
  - ✓ **原发性高尿酸血症**: 先天性嘌呤代谢异常, 临床上称为代谢综合征, 主要受遗传因素影响;
  - ✓ **继发性高尿酸血症**: 由某些系统性疾病 (如白血病、慢性肾病)、服用某些药物 (如呋塞米、阿司匹林)、摄入过多含糖饮料和高嘌呤食物 (如肉类、海鲜) 或肥胖症状从而抑制尿酸排泄或导致尿酸生成过量。
- **诊断标准**: 无论男性还是女性, 非同日 2 次空腹**血尿酸水平超过420 $\mu\text{mol/L}$** 。
- **痛风 (Gout)** 与嘌呤代谢紊乱及高尿酸血症直接相关, 其会在关节腔等处形成尿酸盐沉积, 进而引发急性关节疼痛。痛风是由**单钠尿酸盐 (MSU) 沉积**所致的晶体相关性关节病, 属代谢性风湿病范畴。
- 高尿酸血症和痛风是一个连续、慢性的病理过程, 需要长期、甚至是终生的病情监测与管理。

### 确定尿酸高或患有痛风的年龄阶段



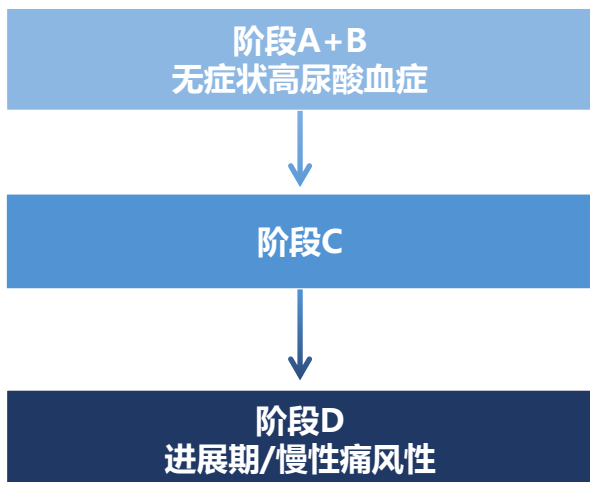
■ 18岁及以下 ■ 18-25岁 ■ 26-35岁 ■ 35-45岁 ■ 46-55岁 ■ 55岁以上

### 全国痛风患者地域分布



- **中国高尿酸血症的总体患病率达13.3%**，其中男性为18.5%，女性为8.0%，据人口普查数据计算，我国高尿酸血症患者规模达**1.88-2.96亿**。
- **中国痛风总体发病率达1.1%**，根据人口普查数据计算，**我国痛风患者每年新发1552-7058万**。
- **痛风发病率持续上升，治疗达标率低**。尿酸水平增加直接导致了痛风患病风险的上升，且痛风与生活方式密切相关，超过50%的痛风患者超重或肥胖，嘌呤、乙醇和果糖过量摄入亦会增加痛风发病风险。18-35岁的**年轻高尿酸血症及痛风患者占比近60%**，**呈现年轻化趋势**。我国高尿酸血症患者的治疗率较低，这主要是由于医生和患者均未认识到其危害性；痛风治疗率虽然较高，但由于治疗不规范，国内外整体痛风治疗的效果均不佳，中国的达标率仅10%。
- **痛风患病率地域分布大致为：**
  - ✓ 内陆地区：1%（四川，河北等）；
  - ✓ 沿海地区：3%（广东、山东沿海、香港、台湾等地）；
  - ✓ 少数民族地区：最大可达10%（中国台湾高山族、藏族等）。
- **性别差异显著：男女比例约为20:1**，主要由于雄激素可使细胞器的磷脂膜对尿酸盐结晶有易感性而引起细胞反应，雌激素使细胞器的磷脂膜抵抗尿酸钠结晶的沉淀，且能够促肾排尿酸。
- **全球高尿酸血症和痛风的流行病学：**
  - ✓ **欧洲及北美地区高尿酸血症患病率**介于2%-18%；
  - ✓ **全球痛风总患病率**介于0.13%-15.3%，其中，**美国痛风患病率**约为3.9%。据此估算，美国大约有1298万痛风患者；
  - ✓ **全球痛风年发病率**在0.20%-0.35%之间，据此估算年新增患者人数达1600-2800万。

# 高尿酸血症与痛风的现有治疗手段依然有限，医患教育任重道远



- 目前还没有安全性有效性俱佳的降尿酸药物治疗无症状的高尿酸血症。
- 急性痛风发作可以用**非甾体类抗炎药 (NSAID)**、**秋水仙碱**或**皮质类固醇**（关节内注射或全身注射）来控制。这三种药物均适合作为急性痛风的一线治疗药物，作用是消炎镇痛。应在发病后 24 小时内开始治疗。药物的选择取决于患者对这些药物的耐受性以及是否存在任何禁忌使用特定药物的合并症。
- 主要治疗目标是**将尿酸盐水平降低至6.8 mg/dL以下**。
- 目前降尿酸药物主要有三大类：
  - ✓ **减少尿酸盐的产生（黄嘌呤氧化酶抑制剂）**：如别嘌醇、非布司他等
  - ✓ **增强尿酸（排尿酸剂）的尿液排泄**：如苯溴马隆、丙磺舒等
  - ✓ **促进尿酸分解药物—尿酸酶类**：如普瑞凯西、拉布立酶等（仅在国外用）。



抑制尿酸生成：  
别嘌醇，非布司他

促尿酸排泄：苯溴马隆，  
丙磺舒，雷西纳德

- 目前碱化尿液的药物：尿液中排出的尿酸如果过高，容易产生结石的问题，可以使用碱化尿液的药物。尿液pH值每提高0.1的话，尿酸排泄率就提高10%。
  - ✓ 小苏打（碳酸氢钠）：老药，价格便宜
  - ✓ 枸橼酸氢钾钠：主流药物，可以溶解尿酸结石，有益于血压。通常与苯溴马隆联用。

高尿酸血症治疗需要个体化，考虑因素包括高尿酸血症的明确可逆原因、是否伴有其他高危因素（糖尿病、高血压、肥胖等）、发作次数（两次或多次急性痛风发作）、高尿酸血症的程度和痛风石的存在。**用降尿酸药治疗通常是终生的。因此，药物的安全性和患者的依从性至关重要。**

## 中国及全球高尿酸血症及痛风治疗现状

## 诊断

### 高尿酸血症

- **诊断标准**: 非同日、2次空腹血尿酸  $> 420 \mu\text{mol/L}$  (成年人, 不分男性、女性)
- **分型**: 根据UUE和 $\text{FE}_{\text{UA}}$ , 分为肾脏排泄不良型、肾脏负荷过多型、混合型和其他型

### 痛风

- **诊断**: 2015年ACR/EULAR痛风分类标准
- **亚临床痛风**: 无症状高尿酸血症患者, 关节超声、双能CT或X线发现尿酸钠晶体沉积和(或)痛风性骨侵蚀
- **难治性痛风**: 指具备以下三条中至少一条: (1) 单用或联用常规降尿酸药物足量、足疗程, 血尿酸仍  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ; (2) 接受规范化治疗, 痛风仍发作  $\geq 2$ 次/年; (3) 存在多发性和(或)进展性痛风石



## 高尿酸血症及痛风



## 预后

- **持续达标治疗**是痛风患者最佳预后的关键, 并推荐痛风患者的目标血尿酸水平应  $< 360 \mu\text{mol/L}$ 。严重痛风患者, 如有痛风石或痛风频繁急性发作, 目标血尿酸水平应  $< 300 \mu\text{mol/L}$ 。
- 患者血尿酸  $< 360 \mu\text{mol/L}$  1年内痛风复发率  $< 14\%$ , 血尿酸  $> 480 \mu\text{mol/L}$  年复发率超过  $50\%$ ; 血尿酸长期控制在  $< 360 \mu\text{mol/L}$  时, 不仅可使尿酸盐结晶溶解, 晶体数量减少、体积缩小, 同时还可避免新的结晶形成

## 关键发现

- ✓ 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南遵循国际通用GRADE分级方法采用临床循证指南制订流程由方法学家在内的多学科专家参与制订了指南, 旨在为临床医生和相关从业者对高尿酸血症与痛风的诊疗决策提供最佳依据, 中国近3年尚未更新针对高尿酸血症与痛风相关的诊疗指南。
- ✓ 痛风的诊断及高尿酸血症的临床分型: 痛风的诊断推荐采用**2015年ACR/EULAR的分类标准**; 提出**亚临床痛风**概念, 无症状高尿酸血症患者, 关节超声、双能CT或X射线发现尿酸钠晶体沉积和(或)痛风性骨侵蚀可作为**亚临床痛风**的诊断依据; 建议年轻起病或有家族史的痛风患者依据**24h尿酸排泄量**和 $\text{FE}_{\text{UA}}$ 进行高尿酸血症临床分型
- ✓ **高尿酸血症**是一种**慢性、全身性**疾病, 可导致多个靶器官的损伤, 可能影响患者预后, 与**痛风**、肾结石、慢性肾脏病、心脑血管疾病、糖尿病、高血压密切相关。
- ✓ 高尿酸血症与痛风患者**应知晓并终生关注**血尿酸水平的影响因素, 始终将血尿酸水平控制在理想范围。患者也应了解疾病可能出现的靶器官损害, 做好定期筛查与监测, 以期早发现早治疗, 才能改善整体预后。
- ✓ **NSAID**是痛风发作期和预防发作常用药物, **糖皮质激素**使用须遵循个体化使用原则
- ✓ 高尿酸血症与痛风患者有不同合并症时的相关药物选择应遵循临床分型。

## 降尿酸药物选择

- 综合考虑药物的适应证、禁忌证和高尿酸血症的分型; 痛风发作缓解2-4周起始降尿酸药物治疗, 药物治疗过程中出现痛风发作, 不建议停用降尿酸药物
- 黄嘌呤氧化酶抑制剂: **别嘌醇** (高尿酸血症与痛风患者一线用药)、**非布司他** (痛风患者一线用药)
- 促尿酸排泄药物: **苯溴马隆** (高尿酸血症与痛风患者一线用药)
- 重组尿酸酶抑制剂: **聚乙二醇重组尿酸酶**
- 单药足量、足疗程治疗血尿酸仍未达标的患者可考虑联合应用两种不同作用机制的降尿酸药物, 不推荐尿酸氧化酶与其他降尿酸药物联用

## 碱化尿液

- pH值  $< 6.0$  建议服用**枸橼酸制剂**、**碳酸氢钠**碱化尿液
- **碳酸氢钠**适用于慢性肾功能不全合并代谢性酸中毒患者
- **枸橼酸盐制剂**主要用于尿酸性肾结石、胱氨酸结石及低枸橼酸尿患者

## 抗炎镇痛治疗 (痛风发作)

- **秋水仙碱** (尽早使用小剂量) 或**NSAID** (足量、短疗程)
- **糖皮质激素**: 对上述药物不耐受、疗效不佳或存在禁忌
- **选择性COX-2抑制剂**: 消化道出血风险/长期使用小剂量阿司匹林
- **全身糖皮质激素治疗**: 痛风急性发作累及多关节、大关节或合并全身症状
- **两种抗炎镇痛药物联合治疗** (小剂量秋水仙碱与 NSAID或小剂量秋水仙碱与全身糖皮质激素联用): 疼痛 VAS  $\geq 7$ 分或  $\geq 2$ 个大关节受累, 或多关节炎, 或一种药物疗效差
- **关节腔糖皮质激素治疗**: 发作累及1-2个大关节, 抽吸关节液后治疗
- **IL-1或TNF- $\alpha$ 拮抗剂**: 疼痛反复发作、常规药物无法控制的难治性痛风

## 手术治疗

**手术治疗**: 痛风石出现局部并发症(感染/破溃/压迫神经等)或严重影响生活质量

## 合并症用药

- **氯沙坦**和(或)**钙通道阻滞剂**: 高尿酸血症与痛风患者合并高血压, 不推荐噻嗪类和袢利尿剂等单独用于降压治疗
- **非诺贝特** (合并高三酰甘油血症), **阿托伐他汀钙** (合并高胆固醇血症)
- 兼有降尿酸作用的降糖药物/不升高血尿酸的药物 (合并糖尿病)

## 预防痛风发作

- **小剂量 (0.5-1mg/d) 秋水仙碱**, 痛风患者降尿酸初期预防痛风发作; 肾功能不全者根据eGFR调整用量和 NSAID
- **小剂量NSAID** (不超过常规剂量50%), 不耐受秋水仙碱患者; **糖皮质激素** (强的松  $\leq 10\text{mg/d}$ ) 预防发作
- 从小剂量起始**降尿酸药物治疗**, 缓慢加重, 避免/减少痛风发作



# 高尿酸血症及痛风的美国治疗指南

## 诊断

- 遵循国际通用GRADE分级方法
- 痛风发作和血尿酸盐 (SU) 浓度以及痛风石被认定为降尿酸疗法 (ULT) 的启动依据。
- 疼痛被认为是痛风发作的依据。
- 无症状高尿酸血症诊断标准为 血尿酸  $\geq 6.8$  mg/dl, 且既往没有痛风发作或皮下痛风石。如果患者既往没有痛风发作或皮下痛风石, 那么在影像学上有尿酸钠结晶(MSU) 的患者仍可被视为无症状高尿酸血症。

## 预后

持续达标策略, 血尿酸目标为  $< 360$   $\mu\text{mol/L}$

- 强烈推荐持续预防性抗炎治疗持续3-6个月, 如果患者仍有痛风发作, 应持续对患者进行预防性抗炎治疗
- **别嘌醇**: 所有患者, 包括CKD>3期的中、重度CKD患者降尿酸药物治疗的首选一线药物
- **别嘌醇和非布司他** (优先级高于丙磺舒): 中、重度慢性肾病患者
- **强烈反对**将普瑞凯西作为一线用药
- **强烈推荐别嘌醇和非布司他**从低剂量起始, 别嘌醇起始剂量 $\leq 100$  mg/d (CKD $\geq 3$ 期患者的剂量要求更低); 非布司他起始剂量 $\leq 40$  mg/d; 建议**丙磺舒**起始剂量为500 mg, 1-2次/d (丙磺舒低剂量起始为有条件推荐), 随后逐步滴定直到尿酸达标
- **秋水仙碱、非甾体抗炎药、强的松、泼尼松**: 强烈推荐在降尿酸药物治疗的同时进行预防性抗炎治疗

## 关键发现

- ✓ 《美国风湿病学会痛风管理指南 (2020年版)》的制定遵循**GRADE方法**, 对2012年ACR 痛风管理指南的许多建议进行了改进加强, 包括纳入患者偏好和治疗成本的考虑, 美国近2年尚未更新针对高尿酸血症与痛风相关的诊疗指南。
- ✓ **痛风发作即推荐开启降尿酸治疗**, 对于**无症状高尿酸血症**患者**不推荐**进行降尿酸治疗
- ✓ 对于正在接受**促尿酸排泄治疗**的患者, **不推荐**进行**碱化尿液**治疗
- ✓ **痛风急性发作期**, 强烈建议选择**低剂量秋水仙碱**进行治疗



## 高尿酸血症及痛风

## 初始降尿酸药物选择

### 降尿酸药物治疗起始时机、目标、持续

- **痛风发作期间就开始降尿酸治疗**: 采取血尿酸达标治疗策略
- 血尿酸目标为  $< 6$  mg/dl ( $360$   $\mu\text{mol/L}$ )
- 低程度推荐持续 (无限期) 进行降尿酸药物治疗

### 更改降尿酸药物治疗策略

- 对于首次以最大剂量接受**黄嘌呤氧化酶抑制剂**单一药物治疗但血尿酸仍  $> 6$  mg/dl ( $360$   $\mu\text{mol/L}$ ) 并且痛风仍频繁发作 ( $> 2$ 次/年) 或皮下痛风石仍未溶解的痛风患者, 有条件推荐**更换为另外一种黄嘌呤氧化酶抑制剂**, 而非联合促尿酸排泄药;
- 当经过黄嘌呤氧化酶抑制剂、促尿酸排泄药及其他干预措施治疗均未能使血尿酸达标, 且痛风发作频繁 ( $> 2$ 次/年) 或皮下痛风石未溶解, 强烈推荐将降尿酸药物治疗转换为**普瑞凯西 (聚乙二醇重组尿酸酶)** 治疗, 而非维持当前。
- 对于经黄嘌呤氧化酶抑制剂、促尿酸排泄药及其他干预措施治疗均不能实现血尿酸达标, 但痛风发作不频繁 ( $< 2$ 次/年) 且无皮下痛风石的患者, 应**继续当前降尿酸药物治疗**, 强烈反对改为普瑞凯西治疗。

### 痛风急性期管理

- 强烈推荐将**秋水仙碱、非甾体抗炎药或糖皮质激素** (口服、关节内或肌内注射) 作为治疗痛风急性发作一线药物, 而非IL-1抑制剂或促肾上腺皮质激素。
- 选择**秋水仙碱**时强烈推荐选择**低剂量**, 因为低剂量秋水仙碱的疗效与高剂量相似, 且不良反应的风险较低
- 有条件推荐**局部冰敷**作为辅助治疗手段; 当患者对其他抗炎治疗无效、耐受性差或存在禁忌时, 有条件推荐使用**IL-1抑制剂**治疗; 当患者无法口服药物时, 推荐使用**糖皮质激素** (肌内、静脉或关节内注射), 而非IL-1抑制剂或促肾上腺皮质激素。

### 生活方式管理

- 对于痛风患者, 无论疾病状态如何, 有条件推荐: **限制酒精摄入; 限制嘌呤摄入; 限制高果糖谷物糖浆摄入; 建议超重/肥胖患者减重。**
- **有条件反对**使用**维生素C补充剂**。
- 对患者进行教育、改变饮食结构和生活方式是痛风长期治疗的基础。

### 合并用药管理

- 无论痛风患者的疾病活动状态如何, 有条件推荐: 可行的前提下, 将**氢氯噻嗪**改为**另一种降压药**, 优先选择**氯沙坦**作为降压药。
- 无论痛风患者的疾病状态如何, 有条件反对: 停止小剂量**阿司匹林** (当患者因相关适应证需要接受阿司匹林治疗时); 加用或调整调脂药为**非诺贝特**。

# 中美高尿酸血症及痛风的治疗指南异同

不同点

	ACR指南 (2020)	中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019)
降尿酸药物治疗 <b>起始</b> 时机	在有效抗炎治疗的基础上，痛风发作急性期可以开始降尿酸治疗，但需要从小剂量开始，并警惕相关不良反应。	痛风急性发作完全缓解后2-4周开始降尿酸药物治疗。
降尿酸药物治疗 <b>停止</b> 时机	有条件推荐持续（无限期）进行降尿酸药物治疗	认为大部分患者需终身进行降尿酸药物治疗，如果使用低剂量药物能够长期维持血尿酸达标且无痛风石证据，可尝试停用降尿酸药物，但仍需定期监测血尿酸水平，并将其维持在目标范围。
无症状高尿酸血症患者	不推荐进行降尿酸治疗	无症状高尿酸血症患者出现下列情况时开始降尿酸药物治疗—血尿酸水平 $\geq 540 \mu\text{mol/L}$ ；血尿酸水平 $\geq 480 \mu\text{mol/L}$ ，且有下列合并症之一：高血压、脂代谢异常、糖尿病、肥胖、脑卒中、冠心病、心功能不全、尿酸性肾结石病、肾功能损害( $\geq \text{CKD}2$ 期)。
伴有心血管病史者	在可行的前提下将非布司他转换为其他药物，相比别嘌醇，使用非布司他治疗的患者发生心血管血栓事件（包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中）的概率较高。	痛风患者的一线降尿酸药物为别嘌醇、非布司他或苯溴马隆；无症状高尿酸血症患者一线降尿酸药物为别嘌醇或苯溴马隆。
降尿酸药物选择	<b>别嘌醇是首选一线药物</b> ，后线还可以选用非布司他， <b>丙磺舒和普瑞凯西</b> 。而国内普遍应用的苯溴马隆未在美国上市。	目前 <b>普瑞凯西在国内还未上市</b> ， <b>丙磺舒</b> 在我国因有较强的肝肾毒性，多年前 <b>已被淘汰</b> 。 <b>别嘌醇在我国因严重的皮肤不良反应用的很少</b> 。 <b>非布司他使用最为广泛</b> 。
维生素C补充剂	拒绝维生素C补充剂，限制果糖及甜品的摄入	未特别指出
难治性痛风	未对难治性痛风进行明确定义和推荐，目前国际上缺乏共识	难治性痛风指具备以下3条中至少1条：（1）单用或联用常规降尿酸药物足量、足疗程但血尿酸仍 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ；（2）接受规范化治疗痛风仍发作 $\geq 2$ 次/年；（3）存在多发性、或进展性痛风石。治疗方面建议应用普瑞凯西，反复发作、常规药物无法控制的难治性痛风患者可考虑使用IL-1或TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗。

相同点

	ACR指南 (2020)	中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019)
痛风急性发作	强烈建议选择低剂量秋水仙碱进行治疗	与大剂量用药相比，小剂量治疗痛风同样有效，且不良反应明显减少。
正接受促尿酸排泄治疗患者	不推荐进行碱化尿液治疗	碱化尿液的作用非常有限，仅降低约 $50 \mu\text{mol/L}$ 血尿酸水平，所以临床中不应作为主要治疗手段。此外，碱化尿液治疗还有很多副作用，长期服用碳酸氢钠可致水钠潴留，不仅可以引起或加重高血压病情，还可能诱发心力衰竭。

评价指标	内容介绍
血清尿酸 (sUA) 水平较基线减少	<p>定义为最后一次访问时，血清尿酸盐水平从基线下降的百分比。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>尿酸 (UA) 为核蛋白和核酸中嘌呤的代谢产物，即可来自体内，亦可来自食物中嘌呤的分解代谢。</li> <li>中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)推荐对痛风及高尿酸血症患者进行持续达标治疗，所有患者应知晓需要终生将血清尿酸水平控制在目标范围 4.0-7.0 mg/dL并为此可能需要长期甚至终身服用降尿酸药物，推荐目标血清尿酸水平应 &lt;6.0 mg/dl。</li> </ol>
血清尿酸 (sUA) < 6 mg/dL 百分比	<p>定义为参与治疗患者在整个用药时间的至少 80% 的时间内达到并维持 sUA &lt; 6 mg/dL。</p>
肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)	<ol style="list-style-type: none"> <li>肾小球滤过率 (GFR) 是指单位时间 (通常为1 min) 内两个肾脏生成滤液的能力，正常成人为80-125 ml/min。</li> <li>临床上常用血肌酐值评估肾功能。</li> <li>痛风合并肾功能不全患者建议慎用或禁用NSAID，GFR &lt; 60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>不建议长程使用，GFR &lt; 30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>时禁用。</li> </ol>
尿酸钠晶体沉积	<ol style="list-style-type: none"> <li>钠晶体沉积和(或)痛风性骨侵蚀可作为亚临床痛风的诊断依据。</li> <li>体内尿酸过多，就会让人体内环境长期处于酸性状态，过多尿酸盐沉积会更容易形成痛风石。</li> <li>痛风诊断的金标准是从滑液或痛风石中抽吸出单钠尿酸盐 (monosodium urate, MSU) 晶体，在偏振光显微镜下证实为负性双折光。</li> <li>双能量 CT 对尿酸盐沉积检测的敏感度为 90.74%，特异度为 96.15%，对痛风性关节炎具有较好的诊断价值。</li> </ol>
痛风性骨侵蚀	<ol style="list-style-type: none"> <li>骨侵蚀定义为除外远端指间关节侵蚀及鸥翼征后，骨皮质破坏并伴有边缘硬化及突出。</li> <li>尿酸钠晶体沉积和 (或) 痛风性骨侵蚀的征象，可作为亚临床痛风的诊断依据。</li> </ol>
血尿酸(UA)水平	<ol style="list-style-type: none"> <li>血尿酸正常值：男性不高于420 μmol/L；女性不高于360 μmol/L</li> <li>中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)推荐对痛风及高尿酸血症患者进行持续达标治疗，所有患者应知晓需要终生将血尿酸水平控制在目标范围 240-420 μmol/L并为此可能需要长期甚至终身服用降尿酸药物，推荐目标血尿酸水平应 &lt;360 μmol/L。</li> <li>严重痛风患者，如有痛风石或痛风频繁急性发作，目标血尿酸水平应 &lt;300 μmol/L。</li> </ol>
疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分	<ol style="list-style-type: none"> <li>视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS)用于疼痛的评估。在中国临床使用较为广泛，基本的方法是使用一条长约10cm的游动标尺，一面标有10个刻度，两端分别为“0”分端和“10”分端，0分表示无痛，10分代表难以忍受的最剧烈的疼痛。</li> <li>疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分关节受累，用于辅助确定痛风急性发作期的抗炎镇痛治疗方案。</li> </ol>

## 中国及全球高尿酸血症及痛风药物研发现状

# 目前全球已上市的治疗高尿酸血症的药物

药品名称	研发机构	作用机制	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	用药频率	中标单价区间 (元/片)	年用药费用区间 (元)
别嘌醇	葛兰素史克	XO抑制剂	上市 (1985年)	上市 (美国1966年)	QD	0.14-8.00	51.1-2920
苯溴马隆	赛诺菲	URAT1抑制剂 GLUT 9抑制剂	上市 (2003年)	上市 (德国1976年)	QD	0.91-2.98	332-1088
非布司他	武田/帝人制药/阿斯泰来	XO抑制剂	上市 (2013年)	上市 (日本2009年)	QD	0.52-66.97	190-24444
普瑞凯希 (pegloticase)	Savient Pharmaceuticals(美国安进)	重组UO	-	上市 (美国 2010年)	Q2W	-	-
拉布立酶 (rasburicase)	赛诺菲	重组UO	-	上市 (美国 2004年)	QD	-	-
托匹司他 (topiroxostat)	日本富士	XO抑制剂	Ph3	上市 (日本2013年)	BID	-	-
雷西纳德 (Lesinurad)	Aread Biosciences/Astra Zeneca	URAT1抑制剂	IND	撤市 (2015年美国上市, 2019年撤市)	QD	-	-
多替拉德 (Dotinurad)	卫材/日本富士	URAT1抑制剂	Ph3	上市 (日本2020年)	QD	-	-

# 目前全球已上市的治疗高尿酸血症的药物临床数据

药品名称	研发机构	实验编号	患者基线 (平均) 血清尿酸浓度	试验分组	人数	用药时间	血清尿酸水平较基线减少 (用药后立即检测)	血清尿酸 ≤6mg/dl 比例	SAE	其他安全性数据
别嘌醇	GSK	NCT00430248	9.5 mg/dL	200 mg 别嘌醇,QD	756	24周	34.4%	42.1%	4.1%	可导致剥脱性皮炎、重症多形红斑型药疹、药物超敏综合征等严重皮肤不良反应。亚洲人群尤其是中国更加常见。
非布司他	武田/帝人制药/阿斯泰来	NCT00430248	9.6 mg/dL	40 mg 非布司他,QD	757	24周	35.6%	56.7%	2.5%	FDA黑框警告, 心血管相关死亡风险。除此之外会造成肝功能影响、皮肤相关不良反应。
			9.6 mg/dL	80 mg 非布司他,QD	756		45.1%	54.2%	3.7%	
苯溴马隆	赛诺菲	NCT03100318	8.9 mg/dl	50 mg 苯溴马隆,QD	99	14周	43.8%	83.6%	-	可导致爆发性肝炎等重度肝损伤、加重肝脂肪变性等不良反应。服用时会有瘙痒感、皮疹、荨麻疹等不良反应。
雷西纳德 (Lesinurad)	Aread Biosciences/Astra Zeneca	NCT03100318	8.9 mg/dL	2 mg 雷西纳德,QD	102	14周	45.9%	86.2%	-	FDA黑框警告, 肾衰竭风险。可导致肾脏尿酸排泄增加, 从而造成各种肾脏不良反应, 包括急性肾衰竭、慢性肾功能衰竭和肾结石等。
普瑞凯希 (pegloticase)	Savient Pharmaceuticals (美国安进)	NCT00325195	≥8.0 mg/dL	8mg 普瑞凯希,Q2W	90	24周	-	42%	24%	静脉注射给药, 有免疫原性。主要AE为痛风发作 (80%)、输液反应 (28%)和血清胰蛋白酶升高 (10.2%)。
				8mg 普瑞凯希,Q4W	89		-	35%	23%	
				安慰剂	46		-	0%	12%	
托匹司他	日本富士	UMIN000026741	6-7 mg/dl	120 mg 托匹司他,QD	106	16周	36.3%	72.7%	1%	TEAE 36%, 可导致皮肤瘙痒、皮疹、荨麻疹等皮肤相关不良反应。
				200 mg 别嘌醇,QD	100		34.3%	73.3%	2%	
多替拉德 (Dotinurad)	卫材/日本富士	NCT03372200	8.6 mg/dL	2 mg 多替拉德,QD	102	14周	41.82%	-	3%	TEAE 17.2% vs 19.8%, 鼻咽炎发病率为10.1% vs 4%
			8.7 mg/dl	40 mg 非布司他,QD	101		44.00%	-	2%	

# 目前在研的治疗高尿酸血症的药物进展

药品名称	研发机构	作用机制	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)	首次公示时间	结束/预计结束时间	试验编号
SHR4640	恒瑞医药	URAT1抑制剂	Ph3	Ph3	2021-06-15	2024-07-17	NCT04956432/CTR20211140
YL-90148	瓊黎药业	URAT1抑制剂	Ph3	Ph3	2022-12-14	-	CTR20222473
XNW3009	信诺维	URAT1抑制剂	Ph2/3	Ph2/3	2022-10-27	-	CTR20222360
D-0120	益方生物	URAT1抑制剂	Ph2	Ph2	2022-08-25	2024-05-31	NCT05504083
HP501	海创药业	URAT1抑制剂	Ph2	Ph2	2020-08-07	2022-02-24	CTR20201456
THDBH130	药明康德/通化东宝	URAT1抑制剂	Ph2	Ph2	2022-11-17	-	CTR20222979
泰宁纳德	天津药物研究院	URAT1抑制剂	Ph2	Ph2	2022-11-17	-	CTR20223008
PJ003	派金生物/杭州远大生物	重组UO	Ph1/2	Ph1/2	2022-08-01	-	CTR20221761
SEL-212	EnzymeRx/Selecta Biosciences/三生制药	重组UO	Ph1	Ph3	2020-11-24	2023-03-21	NCT04513366/NCT04596540
ABP-671	新元素医药	URAT1抑制剂	Ph1	Ph2	2020-11-01	2021-07-01	NCT04638543
AR882	Arthrosi Therapeutics/一品红	URAT1抑制剂	Ph1	Ph2	2021-11-16	2022-11-17	NCT05119686
Epaminurad (URC102)	C&C Research Labs./先声药业/Chugai Pharmaceutical	URAT1抑制剂	Ph1	Ph2	2014-07-24	2015-08-31	NCT02290210
FCN-207	复创医药	URAT1抑制剂	Ph1	Ph1	2020-09-30	2022-01-08	CTR20201951
FCN-342	复创医药	URAT1抑制剂	Ph1	Ph1	2022-03-28	-	CTR20220643
JS103	君实生物	重组UO	Ph1	Ph1	2021-12-07	-	CTR20213167
WXSH0493	康缘药业	URAT1抑制剂	Ph1	Ph1	2021-12-16	-	CTR20213279
tigulixostat (LC350189、IBI-350)	信达生物/LG Life Sciences	XO抑制剂	IND	Ph3	2022-10-19	2025-06-01	NCT05586958

作用机制	药品名称	研发机构	试验编号	患者基线 (平均) 血清尿酸浓度	实验对照	人数	用药时间与频率	血清尿酸水平较基线减少 (用药后立刻检测)	血清尿酸≤6mg/dl 比例	SAE	其他安全性数据		
URAT1抑制剂	SHR4640	恒瑞医药	NCT04052932 CTR20191376	8.1-14.1	5mg SHR4640	40	5周, QD	32.2%	32.5%	0	主要AE为 <b>痛风发作</b> (47.5% vs 42.5% vs 46.2% vs 36.8%)、 <b>上呼吸道感染</b> (12.5% vs 20% vs 25.6% vs 7.9%) 和 <b>腹泻</b> (12.5% vs 20% vs 5% vs 2.6% vs 2.6%)		
				8.3-16.3	10mg SHR4640	40		47.0%	72.5%				
				8.1-13.2	50mg 苯溴马隆	40		41.4%	61.5%				
				8.1-14.2	安慰剂	38		5.8%	0				
	XNW3009	信诺维	CTR20210362	≥7mg/dl	0.25mg XNW3009	156	10周, QD	-	72%	-	未见明显的肝、肾毒副作用		
					50mg 苯溴马隆			-	51.9%				
	ABP-671	新元素医药	NCT03906006	8.8mg/dl	2mg ABP-671	8	4周, QD	36%	62.5%	-	用药组有26.7%的患者在治疗中出现 <b>痛风发作</b> 。5%的患者出现了 <b>肾结石</b> , 用药组和安慰剂组分别为2.1%、16.7%		
					8.1mg/dl			4mg ABP-671	8			51%	87.5%
					8.0mg/dl			8mg ABP-671	8			59%	100%
					8.5mg/dl			安慰剂	12			13%	0
	AR882	ArthroSi Therapeutics 一品红	NCT05119686	8.6mg/dl	75mg AR882	80	12周, QD	59%	89%	0	主要为轻度或中度AE, 如 <b>腹泻、头痛、上呼吸道感染等</b> 。		
					50mg AR882			42%	78%				
安慰剂					0			0					
HP501	海创药业	CTR20201456	8.6mg/dl	40mg HP501	120	4周, QD	-	32%	0	主要AE为轻度 <b>次转氨酶升高</b> (2.5% vs 2.5%) 和轻度 <b>血肌酐升高</b> (0% vs 2.5%)			
				50mg HP501			-	43%					
				安慰剂			-	0	0				
D-0120	益方生物	NCT05665699	≥6 mg/dL	4mg D-0120	80	4周, QD	-	80%	-	显示出良好安全性和耐受性			
				200mg 别嘌醇			-	-					
XO抑制剂	Tigulixostat	信达生物 LG Life Sciences	NCT03934099	9.2mg/dl	50mg tigulixostat	34	12周, QD	43.4%	59%	2.1%	共有12.9%、13.16%、10.81%和9.38%的患者出现 <b>痛风发作</b> , 需要救援治疗。		
				9.3mg/dl	100mg tigulixostat			38	47.5%			63%	
				9.3mg/dl	200mg tigulixostat			37	58.4%			78%	
				9.0mg/dl	安慰剂			34	5.8%			3%	
重组UO	SEL-212	EnzymeRx Selecta Biosciences 三生制药	NCT04513366	≥7mg/dl	0.10mg/kg SEL-212	40	24周, Q4W	-	47%	7.5%	主要AE为 <b>轻中度口腔炎</b> 3.4% vs 9.2% vs 0%。 <b>注射不良反应</b> 发生率为4.5% vs 3.4% vs 0%。STRAE为 <b>过敏性休克</b> (5%) 和 <b>痛风发作</b> (2.5%)。		
					0.15mg/kg SEL-212			40	65.3%	65%			
					安慰剂			40	增加3.7%	5%		0	

数据来源: clinical trails, 医药魔方, 东吴证券研究所, 注: 血尿酸浓度单位换算 1 mg/dl=59.4 μm/L

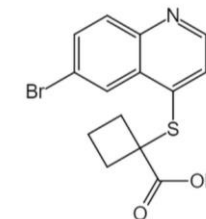


# SHR4640高剂量组有效性优于苯溴马隆，安全性接近，国内进度最快



## SHR4640 Clinical trial Profile NCT03185793

- **SHR4640**是恒瑞医药自主研发的一种高选择性的 URAT1 抑制剂。
- 国内4640单药针对高尿酸血症适应症（对照别嘌醇）共开展了2个临床III期临床。其中，CTR20191376已于2022年6月完成，暂未公布结果；另一个III期临床NCT04956432 还在进行中。此外，恒瑞也开展了联用非布司他的II期临床CTR20192429，SHR4640有望成为国产第一个上市的URAT1抑制剂。
- **NCT04052932 (FOCUS)** 是一项多中心、随机、双盲、对照 II 期临床试验，旨在评估 SHR4640 对中国高尿酸血症(伴有或不伴有痛风)患者的疗效和安全性。结果表明高剂量组与苯溴马隆相比，SHR4640降尿酸效果更显著。



### 临床阶段: Phase II

地区: 中国

入组患者数: 197

- SHR4640 2.5mg QD
- SHR4640 5mg QD
- SHR4640 10mg QD
- 苯溴马隆 50mg QD
- 安慰剂

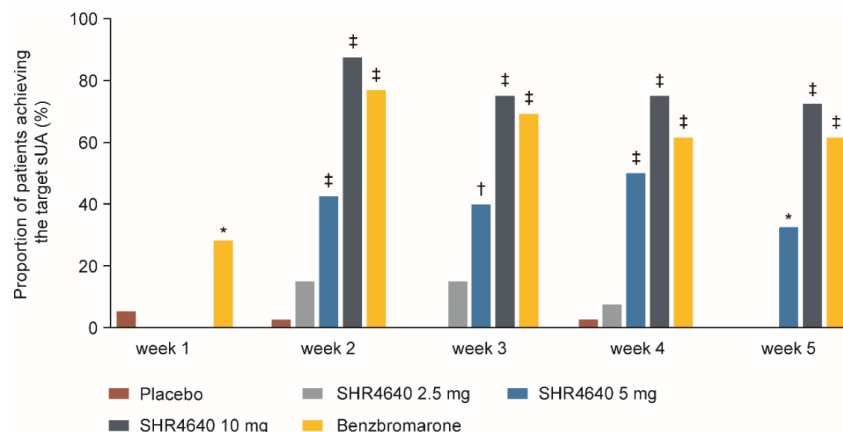
### 主要终点:

血清尿酸水平 ≤ 6mg/dl 的受试者比例。

### 患者基线

Characteristics	Placebo n = 38	SHR4640 2.5 mg n = 40	SHR4640 5 mg n = 40	SHR4640 10 mg n = 40	Benzbromarone 50 mg n = 39
<b>Age, years</b>					
Mean ± S.D.	42 ± 11	44 ± 12	45 ± 14	39 ± 13	42 ± 12
Range	26-65	18-67	24-69	18-68	21-66
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>					
Mean ± S.D.	26.3 ± 2.80	26.5 ± 2.85	26.5 ± 2.94	27.3 ± 2.76	27.2 ± 3.07
Range	20.7-32.0	21.6-31.9	20.6-31.8	22.1-31.9	18.2-31.8
<b>sUA, μmol/L</b>					
Mean ± S.D.	595.8 ± 86.52	598.2 ± 84.08	581.4 ± 79.79	615.4 ± 113.73	590.1 ± 67.11
Range	482-844	492-750	491-840	492-969	481-783
<b>Renal function, n (%)</b>					
eGFR 90-90 mL/minute	16 (42.1)	16 (40.0)	16 (40.0)	16 (40.0)	14 (35.9)
eGFR ≥90 mL/minute	22 (57.9)	24 (60.0)	24 (60.0)	24 (60.0)	25 (64.1)
<b>Gout history, n (%)</b>	38 (100.0)	40 (100.0)	36 (90.0)	38 (95.0)	37 (94.9)
<b>Cardiovascular comorbidity or disease, n (%)</b>					
Hypertension	11 (28.9)	12 (30.0)	10 (25.0)	10 (25.0)	11 (28.2)
Hyperlipidemia	13 (34.2)	21 (52.5)	17 (42.5)	12 (30.0)	13 (33.3)
Hypercholesterolemia	1 (2.6)	1 (2.5)	0	1 (2.5)	1 (2.6)
Diabetes mellitus	2 (5.3)	1 (2.5)	2 (5.0)	0	0
<b>Renal disease, n (%)</b>	6 (15.8)	7 (17.5)	5 (12.5)	4 (10.0)	6 (15.4)

### 疗效



- 5 mg SHR4640 组患者血清尿酸水平 ≤ 6mg/dl 的比例 **32.5%**
- 10 mg SHR4640 组患者血清尿酸水平 ≤ 6mg/dl 的比例 **72.5%**
- 50 mg 苯溴马隆组为 **61.5%**
- 2.5mg和安慰剂组没有受试者达到主要终点

### 安全性

Adverse event category	Placebo n = 38	SHR4640 2.5 mg n = 40	SHR4640 5 mg n = 40	SHR4640 10 mg n = 40	Benzbromarone 50 mg n = 39
Any TEAE	31 (81.6)	30 (75.0)	30 (75.0)	36 (90.0)	34 (87.2)
Any serious TEAE	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to study discontinuation	1 (2.6)	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.1)
Any TEAE leading to dose interruption or dose reduction	0	0	0	0	1 (2.6)
Treatment-related TEAE	21 (55.3)	19 (47.5)	22 (55.0)	21 (52.5)	19 (48.7)
Serum creatinine elevation					
≥1.5 times baseline	0	0	0	2 (5.0)	0
≥2.0 times baseline	0	0	0	0	0

- 10 mg SHR4640组TEAE略高于苯溴马隆 (52.5% vs 48.7%)，但治疗中断 (2.5% vs 5.1%) 或减量 (0 vs 2.6%) 均小于苯溴马隆组。
- 10 mg的血清肌酐升高的发生率相比苯溴马隆略高 (5.0% vs 0%)
- 各组均无SAE发生。

# AR882的12周数据降尿酸效果明显，有同类最优的潜力



## AR882 Clinical trial Profile NCT05119686



- **AR882** 是一品红与 Arthroci Therapeutics 合作开发的 URAT1 抑制剂。
- **作用机制**: 该分子克服了雷西纳德和苯溴马隆的缺点，能与尿酸转运蛋白长效结合，药效长达 24h，而且全天候的阻断尿酸重吸收不会加重肾负荷，可以避免肾毒性。
- **2021年7月一品红通过全资子公司投资 3.83 亿与创新药研发公司 Arthroci 达成一系列协议以开展战略合作。** AR882为双方合作药物，国内已进行到临床 I 期，公司于2023年1月披露了全球 II b 期临床试验结果。
- **NCT05119686** 是一项重复随机、双盲、安慰剂对照、平行组试验之一，以确定两种不同剂量水平的 SEL-212 与安慰剂相比的安全性和有效性。结果显示接受高剂量和低剂量SEL-212治疗的患者在试验中分别有78%和89%达到主要终点。

### 临床阶段: Phase II

地区: 全球

入组患者数: 140

- AR882 75mg QD
- AR882 50mg QD
- 安慰剂

入组患者基线:

- 年龄为18-75; 有痛风病史
- 血尿酸水平平均为 8.6 mg/dl
- 肾小球滤过率估计值 (eGFR)  $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$
- 合并症包括高血压 (47%)、高脂血症 (35%)、肾功能不全 (34%)、关节炎 (23%)、糖尿病 (19%)、心血管疾病 (15%)、肺部疾病 (11%) 和肝脏疾病 (5%)。

主要终点:

血清尿酸水平  $\leq 6\text{mg}/\text{dl}$  的受试者比例。

### 疗效

试验达到主要终点:

- AR882 50mg 在12周时，患者血清尿酸水平  $\leq 6\text{mg}/\text{dl}$  的受试者比例为 **78%**
- AR882 75mg 在12周时，患者血清尿酸水平  $\leq 6\text{mg}/\text{dl}$  的受试者比例为 **89%**
- 用药12周，低剂量组和高剂量组的患者血清尿酸平均水平较基线下降 **42%** 和 **59%**，相对于安慰剂组有统计学意义。

### 安全性

- TEAE为常见不良反应如腹泻、头痛、上呼吸道感染等
- 均无发生SAE发生。

# HP501即将进入临床III期，联用潜力较大

Hinova 海创药业

HP501 Clinical trial Profile CTR20201456



- **HP501** 为海创药业自主研发的全新的 URAT1 小分子抑制剂。
- **作用机制**：HP501 为缓释片剂，药物在体内持续释放，不仅能保证药物在体内能长时间的维持有效血药浓度，药物作用持久，而且有可能避免药物峰浓度（Cmax）所致的肾损害的不良反应发生风险。
- 目前仅在中国地区开展针对高尿酸血症适应症的临床实验。**II 期临床阶段数据已读出**，预计 2023 年启动 III 期注册性临床试验。2023 年 2 月 HP501 联合 XO 抑制剂针对高尿酸血症的临床试验获 NMPA 批准。
- **CTR20201456** 是一项双盲、安慰剂对照、平行设计、剂量探索、多中心 II 期临床试验，主要目的是初步评价 HP501 缓释片治疗高尿酸血症（伴痛风或无症状）的有效性和安全性。初步结果表明，40 mg/天剂量组和 50 mg/天剂量组血尿酸降低达标率分别为 32%和 43%

## 临床阶段: Phase II

地区: 中国

入组患者数: 120

- HP501 40mg QD
- HP501 50mg QD
- 安慰剂

入组患者基线:

- 年龄为18-75岁，距离最近一次的急性痛风关节炎发作时间间隔>2周者；
- 痛风患者，血尿酸水平平均为 8.1 mg/dl；
- 无症状患者，血尿酸水平平均为 9.1 mg/dl。

主要终点:

血清尿酸水平≤6mg/dl的受试者比例。

## 疗效

### 试验达到主要终点:

- 血尿酸降低达标率存在剂量依赖性
- HP501 40mg在4周时，患者血清尿酸水平≤6mg/dl的受试者比例为 **32%**
- HP501 50mg在4周时，患者血清尿酸水平≤6mg/dl的受试者比例为 **43%**
- 联合非布司他sUA下降达标率 (< 360 μM) **> 85%**

## 安全性

- 安全性良好，未发现与药物相关的SAE。不良事件发生率无剂量依赖性、与安慰剂组无显著差异；
- 安慰剂组和试验组中各有 1 例转氨酶轻度升高（小于正常上限的 1.5 倍），试验组中（低剂量）有 1 例轻度血肌酐升高（小于正常上限的 1.5 倍）；
- 尚未发现肝肾毒副作用。

# Tigulixostat作为新一代XO抑制剂，具备同类最优的潜力



- **Tigulixostat** (LG 研发代号: LC350189, 信达研发代号: IBI-350) 是LG 化学旗下的 LG 化学生命科学研发的一种全新XO抑制剂。
- **作用机制:** XO1全称非嘌呤类似物黄嘌呤氧化酶抑制剂, 是通过抑制黄嘌呤氧化酶活性, 阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸, 从而减少尿酸生成。
- **2022年12月信达生物宣布获得 Tigulixostat 在中国的独家开发和商业化权利**, 目前国内已成功完成临床申请。在美国LG 化学已经完成的 II 期临床研究并于2022年第四季度启动了 Tigulixostat 的国际多中心 III 期临床研究。
- **NCT03934099 (CLUE)** 是一项多中心、随机、双盲、对照 II 期临床试验, 旨在评估 Tigulixostat 对高尿酸血症患者的疗效和安全性。结果表明与安慰剂相比, Tigulixostat 使用者的血清尿酸水平较基线明显减少, 200mg组血清尿酸水平 $\leq 6\text{mg/dl}$ 患者比例达 78%。

临床阶段: Phase II

地区: 美国

入组患者数: 156

- Tigulixostat 50mg QD
- Tigulixostat 100mg QD
- Tigulixostat 200mg QD
- 安慰剂

入组患者基线:

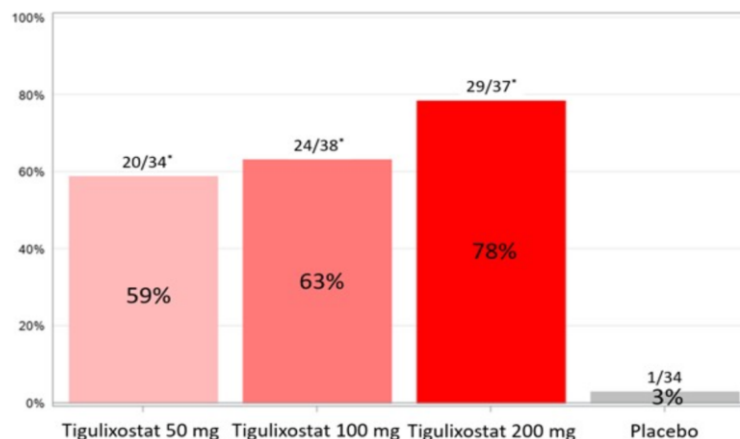
- 年龄为18-75岁
- 尿酸水平为8-12mg/dl

主要终点:

血清尿酸水平 $\leq 5\text{mg/dl}$ 和 $\leq 6\text{mg/dl}$ 的受试者比例。

### 疗效

12周 血清尿酸水平 $\leq 6\text{mg/dl}$ 的受试者比例变化



- 50 mg、100 mg、200 mg Tigulixostat 组患者血清尿酸水平 $\leq 6\text{mg/dl}$ 的比例为 **59%**、**63%**、**78%**
- 安慰剂组达到终点患者比例为3%

### 安全性

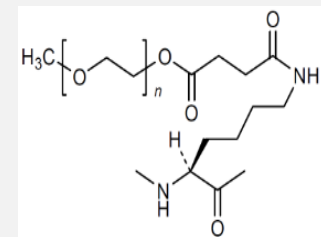
- Tigulixostat耐受性良好, 各治疗组和安慰剂组的TEAEs相当, 在研究期间没有严重TEAEs的报告。
- 四个治疗组分别有12.9%、13.16%、10.81%和9.38%的受试者出现痛风发作。

# SEL-212疗效显著，安全性可控



## SEL-212 Clinical trial Profile NCT04513366

- **SEL-212** 是一款创新组合疗法，包含Selecta公司开发的重组聚乙二醇化尿酸酶（重组UO），与减低抗药物抗体（ADA）生成的 ImmTOR 同时给药以延长尿酸酶的作用时间。
- **作用机制：**尿酸氧化酶是一种可以直接将尿酸氧化并分解为可溶性的尿囊素的氧化酶，存在于多数哺乳动物体内，但不存在人类体内。研究显示，通过引入外源性尿酸氧化酶可降低体内的血尿酸水平，可用于治疗其他降尿酸治疗无效或禁忌的痛风患者。
- **2014年三生制药授权Selecta利用pegsiticase（一种可代谢尿酸的重组酶）开发SEL-212**，并约定Selecta在未来里程碑阶段向三生制药支付相应款项。目前国内已进行到临床 I 期，在美国进行的 III 期临床试验已于2023年3月达到主要终点，计划在2024年上半年向美国FDA递交上市申请。
- **NCT04513366** 是两项重复随机、双盲、安慰剂对照、平行组试验之一，以确定两种不同剂量水平的 SEL-212 与安慰剂相比的安全性和有效性。结果显示接受高剂量SEL-212治疗的患者在两项试验中分别达到56%和47%的缓解率。



临床阶段: Phase III

地区: 美国

入组患者数: 120

- SEL-212 0.10 mg/kg Q4W
- SEL-212 0.15 mg/kg Q4W
- 安慰剂

入组患者基线:

- 年龄为21-80岁，在筛查的18个月内有≥3次痛风发作或存在≥1个痛风症状或目前诊断为痛风性关节炎;
- 血尿酸水平≥7mg/dl

主要终点:

血清尿酸水平≤6mg/dl的受试者比例。

### 疗效

#### 试验达到主要终点:

- SEL-212 0.10 mg/kg 在24周时，患者血清尿酸水平≤6mg/dl的受试者比例为**47%**
- SEL-212 0.15 mg/kg 在24周时，患者血清尿酸水平≤6mg/dl的受试者比例为**65%**
- 用药24周，接受高剂量 SEL-212 治疗的患者血清尿酸盐水平与安慰剂组相比降低了**69%**

### 安全性

- 实验发生的不良反应都在预期内，接受 SEL-212 治疗的患者中发生 STRAE 的概率为7.5%，分别为过敏性休克（5%）和痛风发作（2.5%）；
- 最常见不良反应为轻度至中度口腔炎，低剂量组有3.4%，高剂量组有9.2%，而安慰剂为0；
- 接受低剂量和高剂量 SEL-212 治疗的患者中，只有4.5%和3.4%的患者出现输液反应，评估时间为用药后1小时。

# D-0120安全性和耐受性良好，用药4周降尿酸的效果显著



## D-0120 Clinical trial Profile NCT05665699



- **D-1020** 是益方自主研发的URAT1抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风。
- **作用机制**：D-0120作为新型的URAT1抑制剂产品，与已上市直接竞品的技术差异主要体现在药物分子或先导化合物不同，其中D-0120的细胞内活性URAT1的IC50是同类雷西纳德的50-100倍，而且具有更好的选择性。
- 目前正在中国地区开展针对高尿酸血症适应症的临床实验。**IIa 期临床阶段数据已读出**，2023 年已启动 IIb 期临床试验，正在入组中。预计2026年提交NDA。
- **NCT05665699** 是一项随机、开放标签、多剂量 II 期研究，旨在评估 D-0120 用于痛风受试者的疗效和安全性。初步结果表明，4 mg/天剂量组血尿酸降低达标率为 80%。

### 临床阶段: Phase IIa

地区: 中国

入组患者数: 80

- D-0120 4mg QD
- 别嘌醇 200mg QD

入组患者基线:

- 患者BMI为18-40kg/m<sup>2</sup>;
- 受试者在过去12个月内报告至少有2次痛风发作;
- 血尿酸水平≥6mg/dl。

主要终点:

血清尿酸水平≤6mg/dl的受试者比例。

### 疗效

**临床试验结果显示出了优良的降尿酸效果:**

- D-0120 4mg在4周时，患者血清尿酸水平≤6mg/dl的受试者比例为 **80%**

### 安全性

- 大多数与研究药物相关的不良事件为1、2级，显示出良好安全性/耐受性

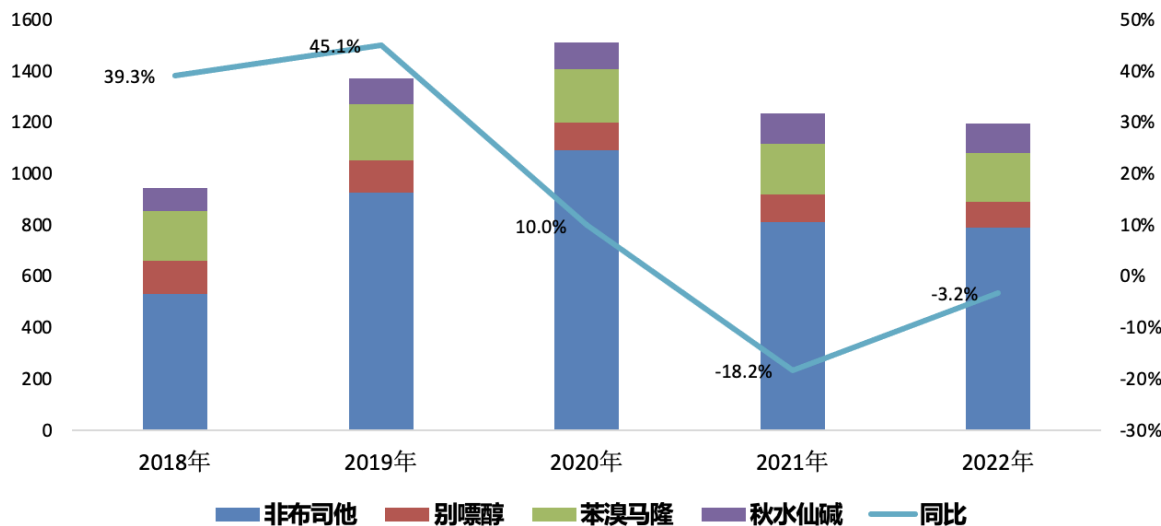
## 中国及全球高尿酸血症及痛风药物市场空间分析

➤ **中国痛风药物销售额逐年上升，2020年市场规模达到15亿元左右。**但是受疫情干扰，2021-2022年销售额受到一定影响。考虑到痛风和高尿酸血症人数逐年增多，对高尿酸血症的危害的认识逐渐加深以及新的药物上市，国内针对痛风和高尿酸血症药物的销售额会随之较大幅度增长。

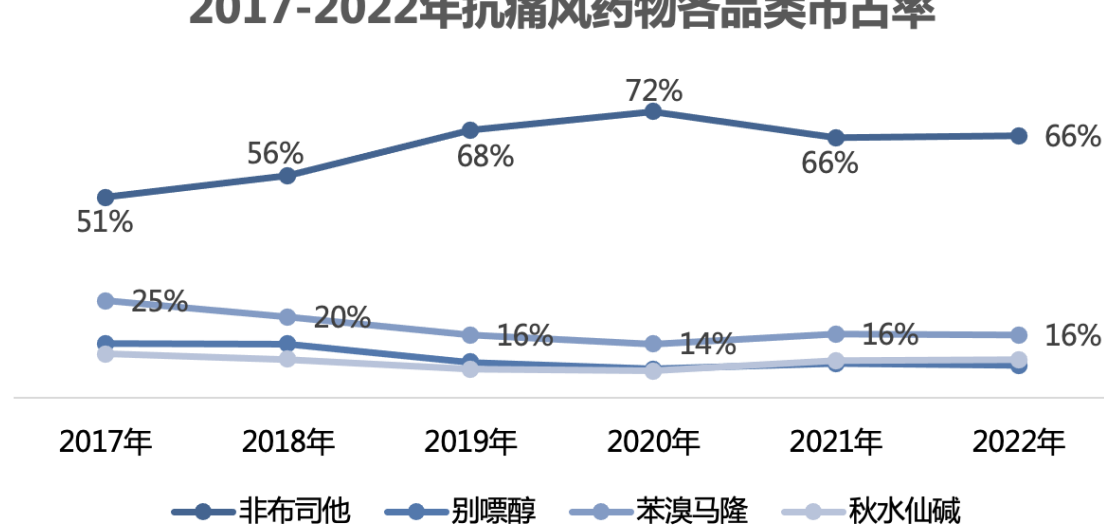
➤ **现有产品市占率变化：**

- ✓ **非布司他**在2013年于国内上市，其降尿酸作用优于别嘌醇，安全性好于别嘌醇，该药在国内上市后受到市场的广泛认可，2022年占据最大的市场份额，达66%。
- ✓ **别嘌醇**市场逐步萎缩，自从副作用更小的非布司他上市以来，别嘌醇销量持续下降，2022年市占率最小，为8%；
- ✓ **苯溴马隆**自2000年进入我国之后便占据抗痛风类药物重点城市医院用药第一名的位置（约占70%）。2003年因为严重的肝毒性退出其原研地法国，2014年CFDA也发文提醒其肝损害的问题，因此产品在重点医院发生严重下滑，2022年市占率为16%；
- ✓ **秋水仙碱**作为抗炎止痛药，近10年来产品重点医院的销量一直保持在1亿元左右，2022年市占率为10%。

**2018-2022年抗痛风药物各品类销售额（百万元）**



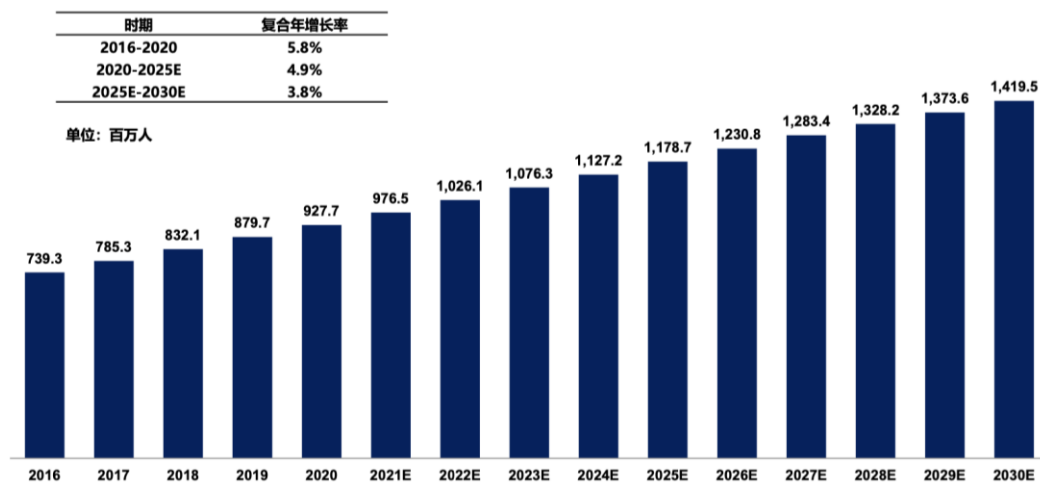
**2017-2022年抗痛风药物各品类市占率**



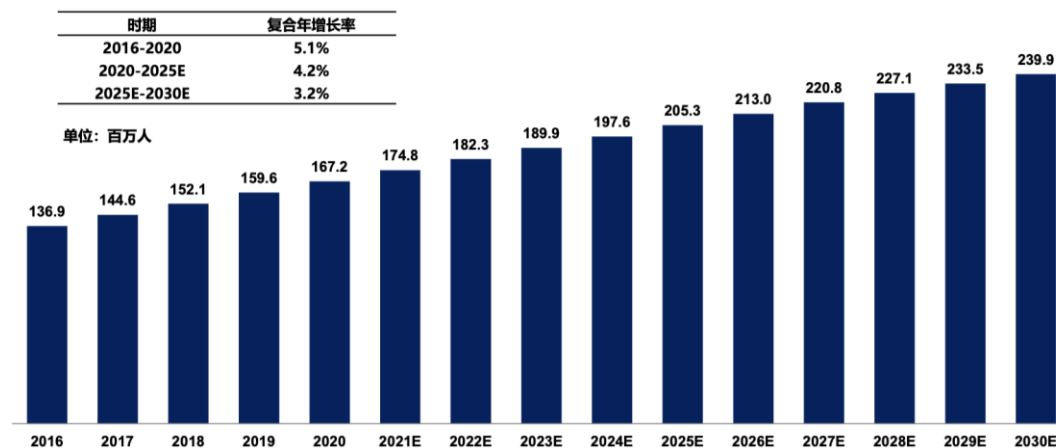


- 根据弗若斯特沙利文分析，**全球高尿酸血症患病人数**从 2016 年的 7.39 亿人增长到 2020 年的 9.28 亿人，期间的复合年增长率为 5.8%。预期未来全球高尿酸血症患病人数会持续增加，在 2025 年将达到 11.79 亿人，2020 至 2025 年的复合年增长率为 4.9%。预计 2030 年全球高尿酸血症患病人数将达到 14.19 亿人。
- **中国高尿酸血症患病人数**从 2016 年的 1.37 亿人增长到 2020 年的 1.67 亿人，期间的复合年增长率为 5.1%。预期未来中国高尿酸血症患病人数会持续增加，在 2025 年将达到 2.05 亿人，2020 至 2025 年的复合年增长率为 4.2%。预计 2030 年中国高尿酸血症患病人数将达到 2.39 亿人。

## 2016-2030E 全球高尿酸血症患病人数 (百万人)

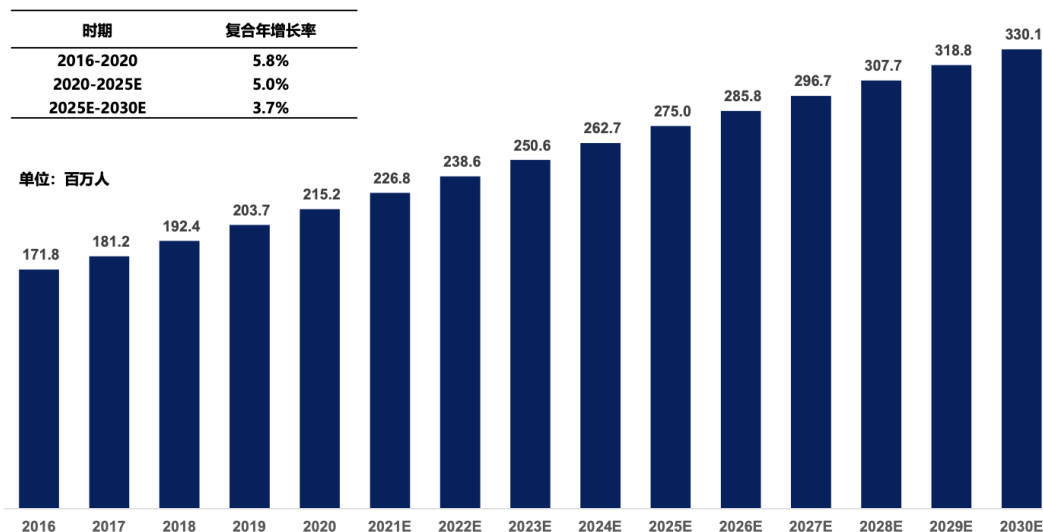


## 2016-2030E 中国高尿酸血症患病人数 (百万人)

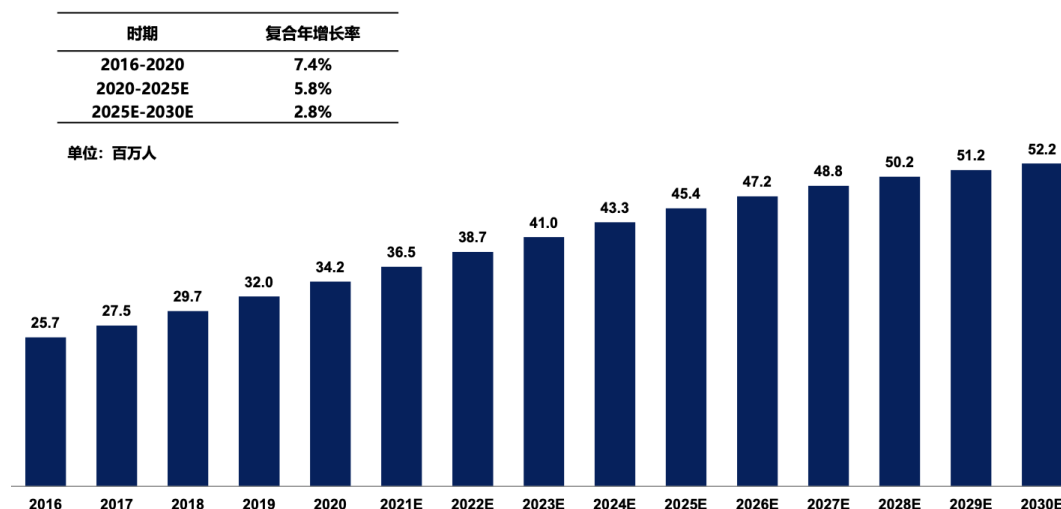


- 根据弗若斯特沙利文分析，**全球痛风患病人数**从2016年的1.7亿人增至2020年的2.1亿人，复合年增长率为5.8%。预计到2025年全球痛风人数将达到2.7亿人，并于2030年达到3.3亿人，期间复合年增长率分别为5.0%和3.7%。
- 在2000-2014年间，中国的平均痛风患病率为1.10%。其中，2000-2005年的平均患病率为0.90%，2006-2010年的平均患病率为1.10%，2011-2014年的平均患病率为1.40%，呈明显上升趋势。其上升趋势与国民日常饮食中肉类的增多有关。同时在该研究期间(2000-2014年)，中国男性的痛风患病率为1.70%，女性的痛风患病率为0.50%。
- 考虑到中国未来的人口增长趋势和痛风患病率的升高，预计**中国的痛风患病人数会在2025年达到4500万人，在2030年达到5200万人。**

## 2016-2030E 全球痛风患病人数 (百万人)



## 2016-2030E 中国痛风患病人数 (百万人)



- 中国痛风/高尿酸血症市场随着发病人数逐年增多，对高尿酸血症的危害的认识逐渐加深以及新的安全性和有效性更好的药物上市，痛风/高尿酸血症市场会逐年增大。预计未来这一领域会成为像糖尿病和高血压一样重要的慢性代谢疾病市场，患者控制尿酸的意识会提高，新药进入医保，患者也会愿意为安全性和疗效俱佳的创新药支付。
- 目前，中国痛风/高尿酸血症市场规模还处在快速发展阶段，整个市场规模大约在15-20亿元。尤其是针对无症状高尿酸血症患者，目前就诊率预计只有10%左右，未来随着患教的加强，渗透率有望提升至15%-25%。**审慎、中性和乐观预测下2030年中国痛风+高尿酸市场规模分别为99亿、480亿和1000亿元。**

	审慎预测	中性预测	乐观预测
中国痛风患者人数（百万）	50	50	50
痛风患者就诊率	30%	40%	50%
痛风患者治疗率	50%	60%	70%
中国无症状高尿酸血症患者人数（百万）	200	200	200
无症状高尿酸血症患者就诊率	15%	20%	25%
无症状高尿酸血症患者治疗率	8%	10%	15%
适用创新药患者总人数（百万）	10	16	25
人均年用药费用（元）	1000	3000	4000
市场空间（亿元）	99	480	1000

## 中国痛风/高尿酸血症市场处于竞争蓝海，市场空间大，目前疗法有限，创新药有望成为推动治疗方案更新换代的助推剂

- 目前，中国痛风/高尿酸血症市场规模还处在快速发展阶段，整个市场规模大约在15-20亿元。**中性预测下2030年中国痛风+高尿酸市场规模为480亿元。**
- **目前临床常用的降尿酸药物仍不能满足痛风或高尿酸血症患者长期用药的需求。**例如：非布司他效果较好，但存在FDA黑框警告，有心血管相关死亡风险，尤其是针对无症状的高尿酸血症患者长期用药因存在安全性风险，渗透率提升动力不足。苯溴马隆也存在重度肝损伤的风险，并且降尿酸效果较弱。临床仍急需安全性和有效性俱佳的支持长期用药的降尿酸创新药。

## 新一代降尿酸创新药的安全性和有效性相比已上市产品均有显著提升，有望产生大单品

- 有效性：国内已上市的单药降尿酸效果最好的**非布司他24周血清尿酸水平较基线减少35%-45%**。**恒瑞的10mg剂量5周减少47%**，**一品红的75mg剂量下12周减少59%**，**信达的200mg剂量下12周减少58%**。几款创新药的有效性因为用药时间不同，目前还不能判断出同类最佳产品，但是都较已上市产品具备优效潜力。
- 安全性：已上市产品都存在一定的安全性风险，使用人群受限，难以支持痛风患者长期用药和无症状高尿酸血症患者使用的动力。整体看，新的降尿酸药物安全性和耐受性较好，SAE发生率更低，有望解决已上市产品的安全性问题。
- 建议关注相关标的：恒瑞医药、一品红、益方生物、信达生物、海创药业

## ➤ 创新药疗效不及预期风险

创新药研发II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，III期由于受试者的数量增多，以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败

## ➤ 研发速度不及预期风险

随着治疗方案的迭代影响，以及在研创新药品种的增多，临床试验中患者的入组速度往往不受企业完全掌控的，数据读出的时间点以及报产的时间点可能低于预期

## ➤ 竞争格局恶化风险

我国创新药研发靶点扎堆现象严重，同质化竞争可能导致产品商业化价值的萎缩

## ➤ 医保谈判价格不及预期风险

进入医保的创新药品种增多加之慢性病用药时间较久，可能导致药物的谈判价格不及预期，降低市场价值

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（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。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；

中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月内，行业指数相对强于大盘5%以上；

中性：预期未来6个月内，行业指数相对大盘-5%与5%；

减持：预期未来6个月内，行业指数相对弱于大盘5%以上。

东吴证券研究所

苏州工业园区星阳街5号

邮政编码：215021

传真：(0512) 62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

# 东吴证券 财富家园