

创新药专题：

# BTK抑制剂，从一代到三代

西南证券研究发展中心  
2023年5月

分析师：杜向阳  
执业证号：S1250520030002  
电话：021-68416017  
邮箱：duxu@swsc.com.cn

## BTK抑制剂：二代产品放量可期，三代产品初步验证

- **BTK异常激活与多种血液瘤和自免疾病相关。** BTK在CLL/SLL等多种B细胞血液瘤中，以及在RA、MS、SLE等多种自身免疫性疾病中，介导与疾病密切相关的病生理过程。
- **多款BTK抑制剂获批治疗B细胞血液瘤，相关市场空间巨大。** 目前全球获批五款BTK抑制剂，主要用于治疗多种B细胞淋巴瘤。2022年上述产品全球销售额约111亿美元，同比增长8.6%。
- **二代BTK抑制剂临床优势明确，有望快速替代伊布替尼。** 伊布替尼作为全球首个获批的BTK抑制剂，2022年全球销售收入超过70亿美元。阿卡替尼、泽布替尼、奥布替尼等第二代BTK抑制剂着力改善药物靶向性及选择性，取得了更好的临床治疗效果。泽布替尼凭借优异的头对头临床研究数据，确立了其BTK靶点的同类最佳地位，有望快速替代伊布替尼市场。
- **三代BTK抑制剂Pirtobrutinib 获批上市，成功开拓cBTKi耐药后市场，前线治疗潜力仍待观察。** 2023年1月，非共价BTK抑制剂Pirtobrutinib获FDA批准上市，用于治疗共价BTK抑制剂耐药后的MCL患者。初步耐药分析数据表明其可能较伊布替尼更早出现耐药，其前线市场潜力仍有待观察。
- **投资建议：**建议关注百济神州（688235）、诺诚健华（688428）、恒瑞医药（600276）等。
- **风险提示：**研发进度不及预期风险，市场竞争格局恶化风险，海外商业化进度不及预期风险等。

# 目 录

---

**1 BTK抑制剂在B细胞淋巴瘤治疗中获得广泛使用**

2 二代BTK抑制剂有望替代一代产品市场

3 三代BTK抑制剂Pirtobrutinib获批耐药后适应症

4 相关标的

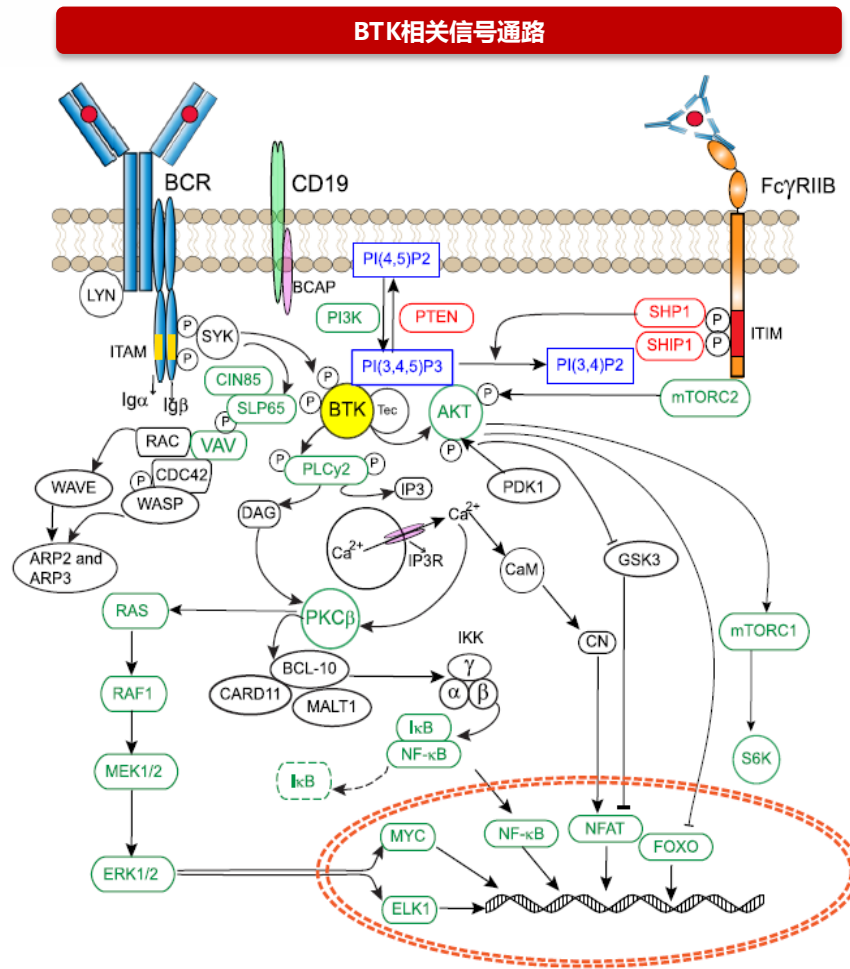
5 风险提示

# 1.1 BTK是靶向治疗B细胞恶性肿瘤、自身免疫病等疾病的潜在靶点

**BTK参与维持B细胞的生理功能。** BTK（布鲁顿氏酪氨酸激酶）是一种非受体蛋白酪氨酸激酶（NRTK），属于TEC激酶家族，在B细胞表面受体(BCR)等信号传导通路中发挥重要作用。生理情况下，BTK参与B细胞的发育成熟，以及B细胞的增殖、运输、趋化、黏附等过程。

**BTK异常激活与多种血液瘤疾病相关。** 在CLL/SLL等多种B细胞血液瘤中，BTK持续激活下游AKT, ERK和NF-κB等通路，抑制恶性B淋巴细胞的凋亡，导致后者的异常增殖。

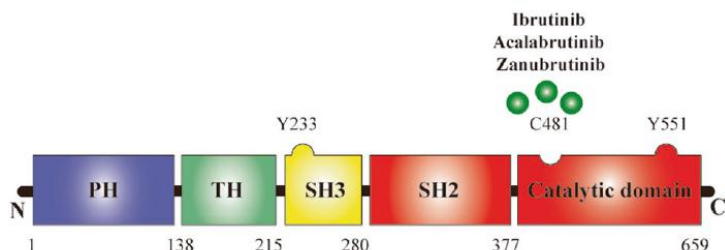
**BTK异常激活与多种自身免疫疾病相关。** 在RA、MS、SLE等多种自身免疫性疾病中，BTK介导与疾病密切相关的病理生理过程，包括产生自身抗体、分泌多种促炎因子。



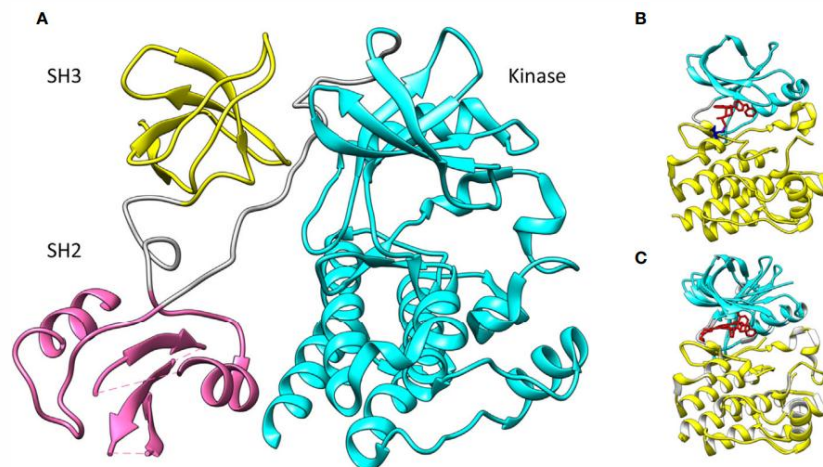
## 1.2 BTK抑制剂作用区域及位点

- BTK抑制剂作用于BTK催化结构域的ATP结合区域，其中共价BTK抑制剂作用于C481位点。BTK分子由659个氨基酸组成，其结构可分为PH、TH、SH3、SH2和催化结构域等5个结构域。C端的催化结构域包含了激酶的ATP结合、底物催化以及调节自身活性的亚结构。BTK抑制剂主要作用于位于激酶裂口区的ATP结合区域。
- 激酶结构可分为N端区域（N lobe）和C端区域（C lobe）两个区域，在两者交界的裂口区即为ATP结合的区域，也是激酶抑制剂药物的主要作用区域。位于C端区域的亚结构活化环（activation loop）为激活激酶本身的调控区域。
- C481是位于BTK激酶ATP结合区域的一个半胱氨酸，系共价BTK抑制剂的结合位点。

BTK结构



BTK催化结构域及抑制剂结合区域示意图



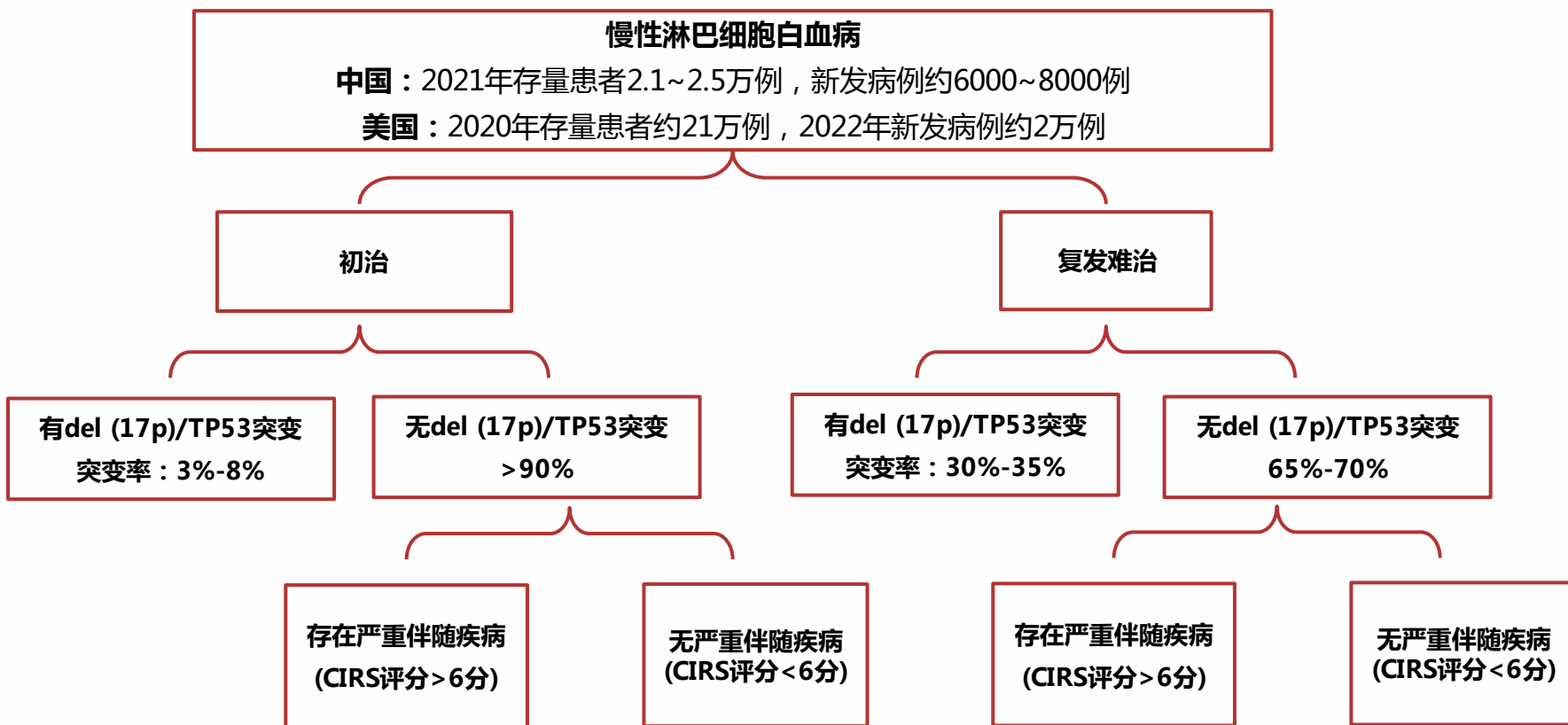
# 1.3 淋巴瘤分类



## 1.4 BTK相关血液瘤患病人数

瘤种	简介	患病人数（2021年）		
		中国	美国	全球
CLL/SLL	CLL与SLL是同一疾病的不同表现。疾病主要表现在血液时称为CLL，主要累及淋巴结时称为SLL	2.5万人	20万人	41.2万人
FL	曾被称为滤泡中心淋巴瘤和结节状淋巴瘤，肿瘤源自生发中心B细胞，是第二常见的非霍奇金淋巴瘤亚型，患者在不治疗的情况下可生存数年	3.3万人	8.4万人	42.8万人
MZL	一种惰性成熟B细胞淋巴瘤，起源于淋巴滤泡的边缘区，可以发生于脾、淋巴结和黏膜组织	4.3万人	7.9万人	21.1万人
MCL	该疾病的发生源于淋巴结套区B细胞的突变，属于侵袭性成熟B细胞淋巴瘤，通常发生在60岁以上男性人群	1.8万人	1.1万人	9.8万人
WM	一种罕见的血液系统肿瘤，是由小B淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞组成的惰性淋巴瘤，易侵犯骨髓，并伴单克隆免疫球蛋白血症，也可侵犯淋巴结和脾脏，甚至中枢等器官	0.4万人	0.9万人	3万人
合计		12.3万人	38.2万人	117.9万人

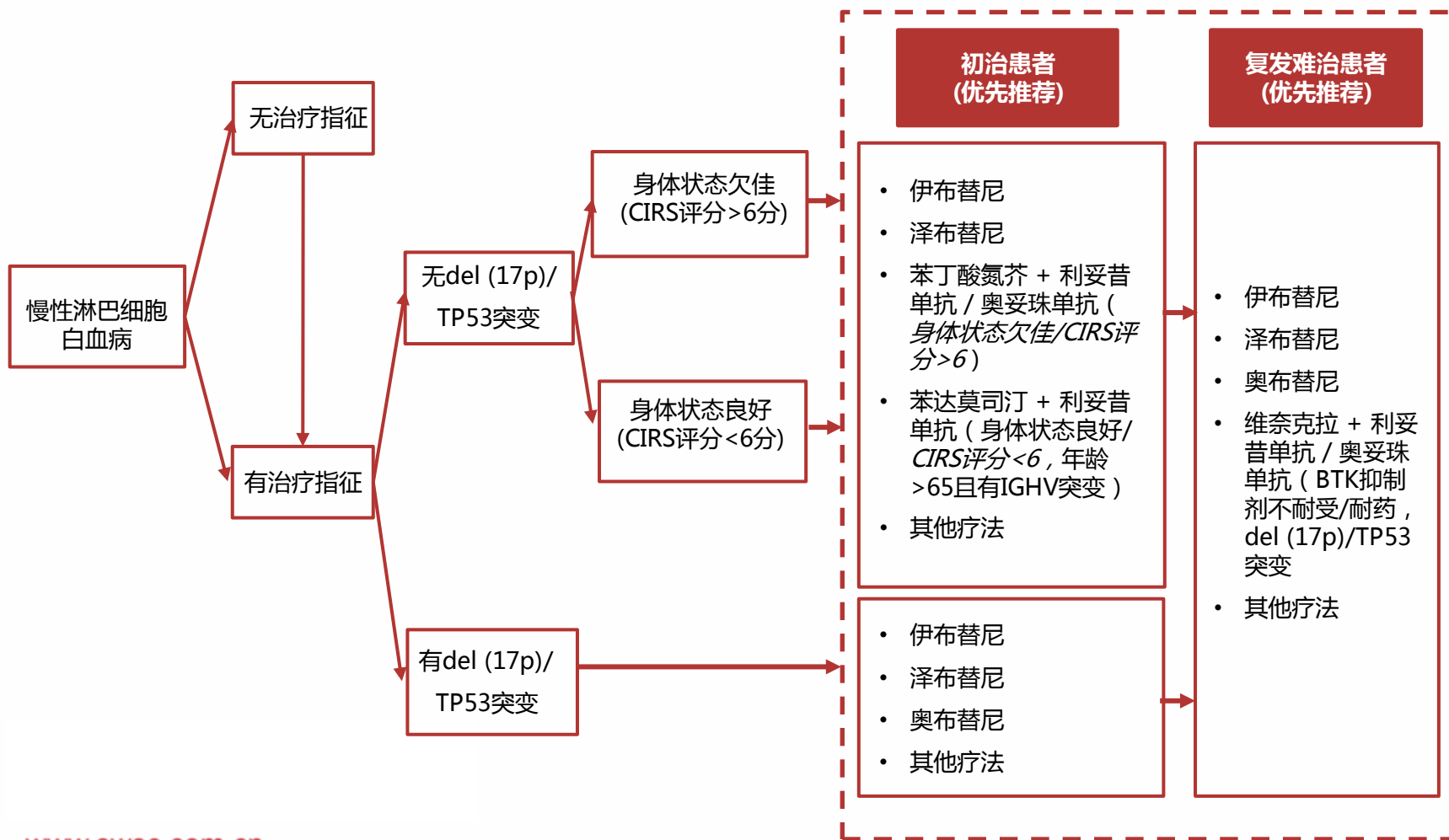
## 1.5 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者流





# 1.6 从CSCO CLL/SLL治疗指南看BTK抑制剂

CSCO恶性血液瘤诊疗指南（2022年版）



## 1.7 从NCCN CLL/SLL治疗指南看BTK抑制剂

- 从2023版NCCN指南来看，无论是否伴有 del(17p)/TP53等高危基因突变，泽布替尼和阿卡替尼（±奥妥珠单抗）均获得指南的一线治疗优先推荐。

CLL/SLL NCCN指南 2023 v2

CLL/SLL 不伴 del(17p)/TP53 突变			CLL/SLL 伴有 del(17p)/TP53 突变	
线数	优先推荐	其他推荐	优先推荐	其他推荐
一线	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿卡替尼±奥妥珠单抗 (1类)</li> <li>维奈克拉+奥妥珠单抗 (1类)</li> <li>泽布替尼 (1类)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>伊布替尼 (1类)</li> <li>苯达莫司汀+CD20单抗</li> <li>苯丁酸氮芥+奥妥珠单抗</li> <li>其他疗法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿卡替尼 ± 奥妥珠单抗</li> <li>维奈克拉 + 奥妥珠单抗</li> <li>泽布替尼</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿仑单抗 ± 利妥昔单抗</li> <li>高剂量甲泼尼龙(HDMP) + 利妥昔单抗</li> <li>伊布替尼</li> <li>奥妥珠单抗</li> <li>其他疗法</li> </ul>
二线及以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>BTK抑制剂 阿卡替尼 (1类) 泽布替尼 (1类)</li> <li>BCL-2抑制剂 维奈克拉+利妥昔单抗 (1类)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>伊布替尼 (1类)</li> <li>维奈克拉</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿卡替尼 (1类)</li> <li>维奈克拉 + 利妥昔单抗 (1类)</li> <li>维奈克拉</li> <li>泽布替尼 (1类)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>伊布替尼 (1类)</li> <li>阿仑单抗 ± 利妥昔单抗</li> <li>度维利塞</li> <li>高剂量甲泼尼龙(HDMP) + 利妥昔单抗</li> <li>其他疗法</li> </ul>

## 1.8 已上市BTK抑制剂获批适应症

- **第一代**：伊布替尼为全球首个获批的BTK抑制剂，适应症覆盖最多；
- **第二代**：阿卡替尼、泽布替尼、奥布替尼等第二代抑制剂，着力提高药物靶向性及安全性。其中泽布替尼的适应症覆盖较全，阿卡替尼仅覆盖部分核心适应症；
- **第三代**：以Pirtobrutinib为代表，系采用新的结合位点的非共价抑制剂。

		伊布替尼	阿卡替尼	泽布替尼	奥布替尼	Pirtobrutinib
<b>企业</b>		强生	阿斯利康	百济神州	诺诚健华	礼来
<b>上市时间</b>	美国	2013年11月	2017年10月	2019年11月		2023年1月
	中国	2017年8月	2023年3月	2020年6月	2020年12月	
	欧洲	2014年10月	2020年11月	2021年11月		
<b>已获批适应症</b>	CLL	初治, 复发难治	初治, 复发难治	初治, 复发难治	二线	
	MCL	二线	二线	二线	二线	cBTKi耐药后的三线用药
	MZL	二线		二线	复发难治	
	WM	一线		一线		
	GVHD	二线				

## 1.9 已上市BTK抑制剂商业化及定价信息

- **第一代**：伊布替尼2022年全球销售额约72亿美元，目前其销售额已进入下降通道。
- **第二代**：阿卡替尼、泽布替尼、奥布替尼用药成本均低于伊布替尼，目前处于快速放量期；
- **第三代**：Pirtobrutinib上市后定价略高于此前的BTK抑制剂。

	伊布替尼	阿卡替尼	泽布替尼	奥布替尼	Pirtobrutinib
<b>企业</b>	强生	阿斯利康	百济神州	诺诚健华	礼来
<b>代别</b>	第一代：不可逆	第二代：不可逆	第二代：不可逆	第二代：不可逆	第三代：可逆
<b>2022年销售额（亿美元）</b>	72	21	6	0.8	/
<b>yoy</b>	-17%	66%	159%	125%	/
<b>中国上市时间</b>	2017.8	2023.3	2020.6	2020.12	/
<b>上市后医保外年用药费用</b>	MCL：79万元 CLL/SLL：59万元	/	26万元	26万元	/
<b>中国最新年用药费用</b>	CLL/SLL：19万元 MCL：25万元	/	12万元	13万元	/
<b>医保谈判历史</b>	2018年谈判目录 2020年谈判续约	/	2020年谈判目录 2021年谈判续约	2021年谈判目录	/
<b>美国用药费用</b>	MCL：29万美元 CLL/SLL：22万美元	19万美元	19万美元	/	27万美元

## 1.10 全球在研BTK抑制剂

药物	企业	目前进展	布局适应症
evobrutinib	Merck	III期	类风湿性关节炎;系统性红斑狼疮;多发性硬化症
fenebrutinib	Roche	III期	多发性硬化症等
ARQ531	MSD	III期	CLL/SLL,WM,MCL,MZL等
remibrutinib	Novartis	III期	慢性自发性荨麻疹;干燥综合征;哮喘;多发性硬化症等
tolebrutinib	Principia Biopharma	III期	多发性硬化
rilzabrutinib		III期	免疫性血小板减少症等
ABBV-599	AbbVie	II期	系统性红斑狼疮等
elsubrutinib		II期	类风湿性关节炎;系统性红斑狼疮
BIIB091	Biogen	II期	多发性硬化
BMS-986142	BMS	II期	类风湿性关节炎
SHR1459/TG-1701	瑞石生物/TG Therapeutics	II期	B细胞淋巴瘤;类风湿性关节炎;视神经脊髓炎;慢性淋巴细胞白血病;膜性肾病
CT-1530	赛林泰	II期	CLL/SLL,WM,MZL等
LP-168	麓鹏制药	II期	MCL等
TAS5315	Taiho Pharmaceutical	II期	类风湿性关节炎;慢性自发性荨麻疹

## 1.10 全球在研BTK抑制剂

药品名称	研发机构	临床研发阶段	布局适应症
CX1440	澳津生物;三因泰医药;华东医药集团 新药研究院;邦顺制药	I/II期临床	B细胞血癌;视神经脊髓炎;多发性硬化症;免疫性血小板减少症;移植抗宿主病;荨麻疹;系统性 红斑狼疮
GB5121	Gossamer Bio	I/II期临床	中枢神经系统淋巴瘤
HBW-3220	海博为药业	I/II期临床	B细胞淋巴瘤;自身免疫性疾病
HZ-A-018	禹正医药;和正医药	I/II期临床	中枢神经系统淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;免疫性血小板减少症;多发性硬化症;视神经脊髓炎
MH048	明慧医药	I/II期临床	B细胞血癌
XNW1011	中国抗体;云顶新耀;信诺维	I/II期临床	B细胞淋巴瘤;系统性红斑狼疮;天疱疮;多发性硬化症;视神经脊髓炎;特发性膜性肾病;肾病;肾病
luxeptinib	CrystalGenomics;Aptose Biosciences	I/II期临床	非霍奇金淋巴瘤;急性髓系白血病;小淋巴细胞性淋巴瘤;慢性淋巴细胞白血病
milrebrutinib	烨辉医药;Carna Biosciences	I/II期临床	慢性淋巴细胞白血病;小淋巴细胞性淋巴瘤;B细胞淋巴瘤
vecabrutinib	Biogen;Sunesis Pharmaceuticals	I/II期临床	慢性淋巴细胞白血病;小淋巴细胞性淋巴瘤;华氏巨球蛋白血症;套细胞淋巴瘤;弥漫性大B细胞淋 巴瘤;滤泡性淋巴瘤;边缘区淋巴瘤;移植抗宿主病
AC0058TA	艾森医药	I期临床	系统性红斑狼疮;类风湿性关节炎
AC0676	Accutar Biotechnology	I期临床	B细胞血癌;自身免疫性疾病
BT-1053	赛诺哈勃药业	I期临床	B细胞淋巴瘤;慢性淋巴细胞白血病
DTRMWXHS-12	导明医药	I期临床	套细胞淋巴瘤;慢性淋巴细胞白血病;淋巴瘤
DWP213388	Vitali Bio;Daewoong Pharmaceutical	I期临床	自身免疫性疾病
FCN-647	复创医药	I期临床	B细胞血癌
HMPL-760	和黄医药	I期临床	慢性淋巴细胞白血病;小淋巴细胞性淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;边缘区淋巴瘤;华氏巨球蛋白血症;滤 泡性淋巴瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;Richter综合征
IMG-004	创响生物;和黄医药	I期临床	多发性硬化症;慢性自发性荨麻疹
JNJ-64264681	Johnson & Johnson	I期临床	慢性淋巴细胞白血病;非霍奇金淋巴瘤
SS-001	百极常生;上海药物研究所	I期临床	B细胞淋巴瘤
TAK-020	Takeda Pharmaceuticals	I期临床	类风湿性关节炎
TQB3702	正大天晴	I期临床	血癌
TT-01488	药捷安康;巨泰医药	I期临床	B细胞淋巴瘤;B细胞血癌
WXFL10230486	人福医药	I期临床	类风湿性关节炎
WXSH0057	龙传生物	I期临床	B细胞血癌
YZJ-3058	扬子江药业	I期临床	类风湿性关节炎;B细胞血癌
ZXBT-1158	必贝特;真兴医药	I期临床	B细胞血癌;多发性硬化症
sofnobrutinib	Carna Biosciences	I期临床	自身免疫性疾病

# 目 录

---

1 BTK抑制剂在B细胞淋巴瘤治疗中获得广泛使用

**2 二代BTK抑制剂有望替代一代产品市场**

3 三代BTK抑制剂Pirtobrutinib获批耐药后适应症

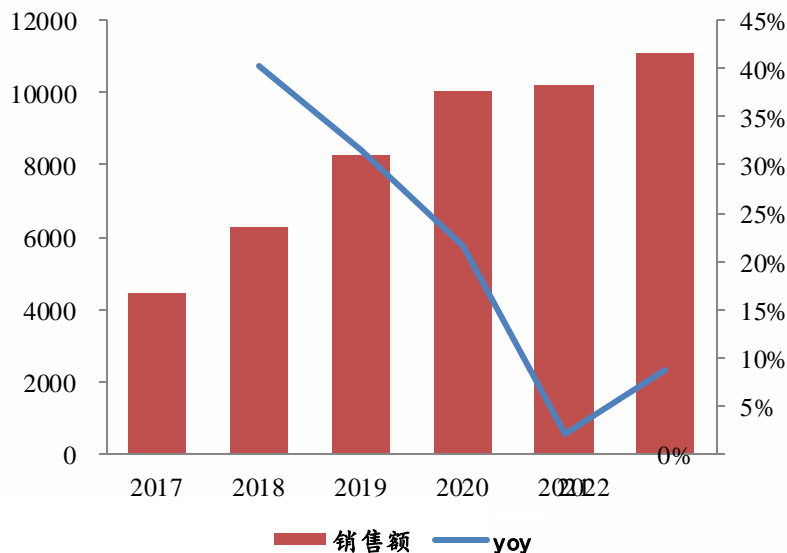
4 相关标的

5 风险提示

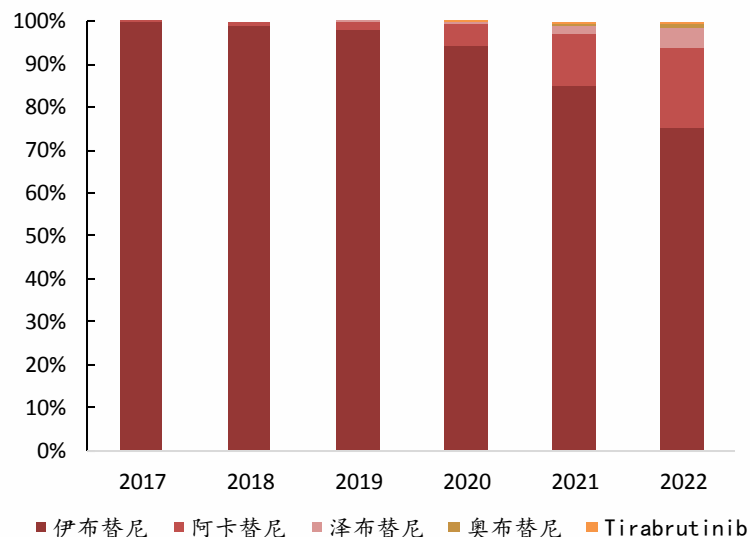
## 2.1 全球BTK抑制剂市场

- 从全球范围来看，近年BTK抑制剂整体市场稳健增长。2022年五款BTK抑制剂合计销售收入111亿美元，同比增长8.6%。
- 从销售占比来看，伊布替尼市场份额占据优势，二代BTK抑制剂占比加速提升。2022年伊布替尼全球销售收入约为84亿美元，占五款已上市BTK抑制剂总销售额的75%，同年二代BTK抑制剂阿卡替尼和泽布替尼分别实现收入21亿美元（+66%）和6亿美元（+159%）。

全球BTK抑制剂销售额（百万美元）



全球BTK抑制剂销售额占比

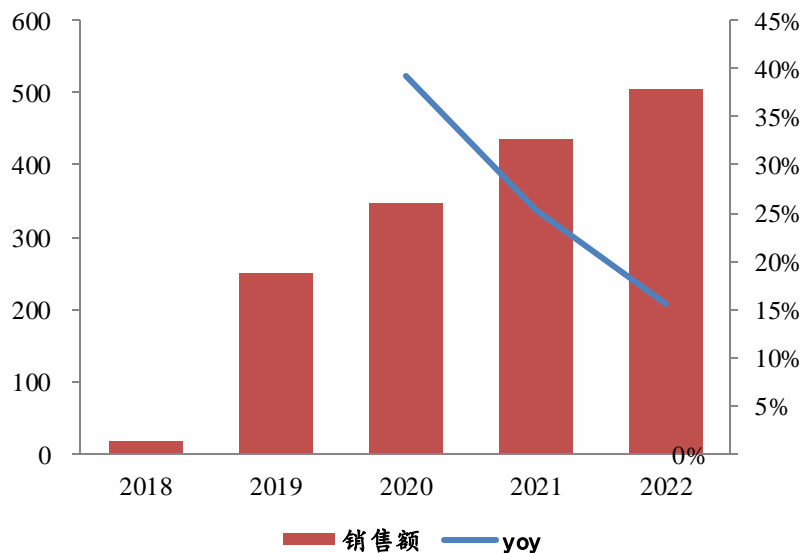




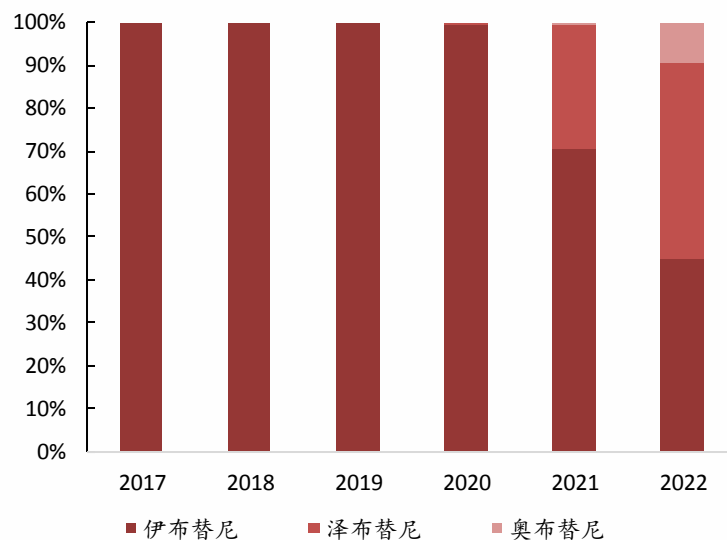
## 2.2 中国BTK抑制剂市场

- **二代BTK抑制剂在中国市场快速放量。**根据弗若斯特沙利文数据，2021年中国伊布替尼终端销售收入约18亿元。2022年泽布替尼中国销售额约为10亿元，奥布替尼销售额约为6亿元。
- 从PDB样本医院销售数据来看，我国BTK抑制剂市场较快增长。2022年PDB样本医院销售额为5亿元，2018-2022年PDB样本医院BTK抑制剂销售收入年均复合增速为132%。2021年以来二代产品泽布替尼、奥布替尼等放量迅速，正快速替代伊布替尼市场份额。

PDB样本医院BTK抑制剂销售收入总额（百万元）



PDB样本医院BTK抑制剂销售收入占比



## 2.3 中美BTK抑制剂市场对比

	伊布替尼	泽布替尼	奥布替尼	阿卡替尼	合计
2021年中国销售额(百万元)	1760	645	215	/	2620
平均用药费用(万元)	22	14	26	/	/
对应用药人数(人)	8000	4600	830	/	13430
中国渗透率*	/				11%
2022年全球销售额(百万美元)	8352	565	84	2057	11058
美国销售额占比假设	50%	50%	0	50%	/
美国销售额(百万美元)	6068	116	0	1657	7841
平均用药费用(万美元)	22	19	/	19	/
对应用药人数(人)	28000	600	0	5400	33592
美国渗透率*	/				9%

## 2.4 泽布替尼：头对头临床战胜伊布替尼，问鼎BTK市场可期

- ALPINE研究证明，在复发难治的CLL/SLL患者中，泽布替尼较伊布替尼可取得显著更优的PFS，并且其导致的心脏不良事件显著低于伊布替尼。
- 基于这一研究结果，NCCN指南将泽布替尼单药作为优先推荐，而将伊布替尼的推荐顺序从优先推荐降为其他推荐。
- 目前泽布替尼在全球市场加速替代伊布替尼市场份额，未来泽布替尼有望成为全球BTK抑制剂市场的BIC品种。

ALPINE研究随访30个月结果

临床终点	实验组	对照组
药物	泽布替尼	伊布替尼
入组标准	至少接受过一次治疗的复发难治CLL/SLL患者	
N	267	235
ORR	83.5%	74.2%
24个月PFS率	78.4%	65.9%
房颤发生率	2.5%	4.0%

## 2.5 泽布替尼：中美初治CLL/SLL适应症获批，拓展前线用药市场

- 2023年5月6日，NMPA批准了泽布替尼用于治疗CLL/SLL的初治患者适应症，将泽布替尼在中国的适应症从二线拓展至一线。FDA此前已于2023年1月批准泽布替尼在美国用于治疗CLL/SLL的初治和复发难治患者。
- 初治患者的适应症获批主要基于SEQUOIA研究，该研究表明泽布替尼对照苯达莫司汀+利妥昔单抗在不伴del(17p)突变的初治患者中实现了PFS优势。

SEQUOIA研究随访26个月结果

临床终点	实验组	对照组
药物	泽布替尼	苯达莫司汀+利妥昔单抗
入组标准	不伴del(17p)突变的CLL/SLL初治患者	
N	241	238
ORR	94.6%	85.3%
24个月PFS率	85.5%	69.5%
3级以上不良事件率	52.5%	79.7%
房颤发生率	3.3%	2.6%

## 2.6 CLL/SLL适应症主要BTK抑制剂临床数据概览

药物	试验名称	入组标准	临床研究阶段	入组人数	ORR	mPFS	mOS	房颤发生率
伊布替尼 vs 苯丁酸氮芥	RESONATE-2	初治, 不伴 del(17p)突变	III期	136 vs 133	92% vs 37%	7年PFS率: 61% vs 12%	未达到 (7年OS率为78%) vs 89m	6% vs 1%
阿卡替尼+奥妥珠单抗 vs 阿卡替尼 vs 奥妥珠单抗 + 苯丁酸氮芥	ELEVATE-TN	初治, CIRS评分 >6	III期	179 vs 179 vs 177	94% vs 86% vs 79%	24月PFS率: 93% vs 87% vs 47%	2年总生存率95% vs 95% vs 92%	/
阿卡替尼 vs 伊布替尼	/	经治, 伴del(17p)突变	III期	268 vs 265	81% vs 77%	38.4m vs 38.4m	均未达到 HR = 0.82	9.4% v 16%
泽布替尼 vs 伊布替尼	ALPINE	复发难治	III期	267 vs 235	84% and 74%	24月PFS率: 78.4% vs 65.9% HR = 0.65	均未达到 HR = 0.76	2.5% vs 4.0%
泽布替尼 vs 苯达莫司汀+利妥昔单抗	SEQUOIA	初治, 不伴 del(17p)突变	III期	241 vs 238	95% vs 85%	24月PFS率: 85.5% vs 69.5% HR = 0.42	24月: 94.3% vs 94.6%	3.3% vs. 2.6%
Pirtobrutinib	BRUIN	cBTKi经治	I/II期	247	82%	20 m	/	2.8%

## 2.7 MCL适应症主要BTK抑制剂临床数据概览

药物	试验名称	入组标准	临床研究阶段	入组人数	ORR	CR	mPFS	mOS
伊布替尼	PCYC-1104-CA	难治复发，至少接受过一线治疗	II期	115	68%	21%	13.9m	18个月OS率：58%
阿卡替尼	ACE-LY-004	难治复发，至少接受过一线治疗	II期	124	80%	40%	12月PFS率：67%	12月OS率：87%
泽布替尼	BGB-3111-206	难治复发，至少接受过一线治疗	II期	86	84%	69%	22.1m	12月OS率：84.1%
Pirtobrutinib	BRUIN	既往接受cBTK抑制剂治疗	I/II期	90	58%	20%	7.4m	NE
		未接受cBTK抑制剂治疗的经治患者	I/II期	14	86%	36%		

# 目 录

---

1 BTK抑制剂在B细胞淋巴瘤治疗中获得广泛使用

2 二代BTK抑制剂有望替代一代产品市场

**3 三代BTK抑制剂Pirtobrutinib获批耐药后适应症**

4 相关标的

5 风险提示

## 3.1 Pirtobrutinib：首个获批的三代BTK抑制剂

- 2023年1月，Pirtobrutinib获美国FDA批准上市，用于既往接受过至少二线系统治疗的复发或难治性MCL成人患者，前者也成为全球首款获批的非共价（可逆）BTK抑制剂。
- Pirtobrutinib具备多种优良性质：1）不与前两代BTK抑制剂的作用位点C481结合；2）非共价抑制剂特异性良好；3）药物半衰期显著延长，生物利用度更高。
- 前两代BTK抑制剂的耐药突变大多与C481突变有关，因此Pirtobrutinib可治疗已对前两代BTK抑制剂耐药的患者。

部分已获批BTK抑制剂药理学性质

临床终点	伊布替尼	阿卡替尼	泽布替尼	奥布替尼	Pirtobrutinib
结合模式	共价结合，不可逆	共价结合，不可逆	共价结合，不可逆	共价结合，不可逆	非共价结合，可逆
入组标准	C481	C481	C481	C481	其他ATP结合位点
选择性	中等	高	高	高	高
半衰期	4-13h	1-2h	2-4h	1.5-4h	~20h



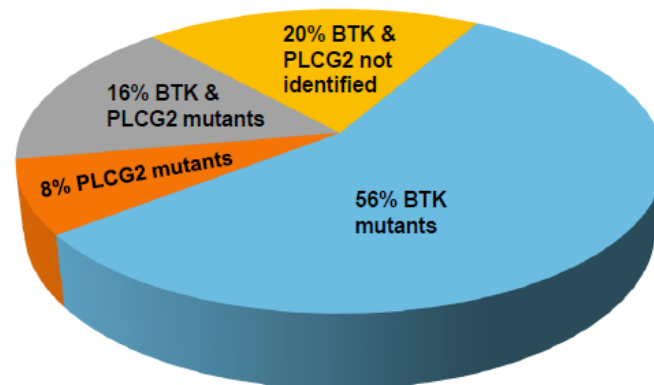
## 3.2 Pirtobrutinib：有望填补cBTK抑制剂耐药后治疗市场

- Woyach等人研究估计，伊布替尼用药4年后约有19%的CLL患者会发生疾病进展（不包括Richter转化患者）。而Lampson等估计BTK序列突变是导致CLL进展的首要原因，其中绝大多数突变位点均为C481。

伊布替尼耐药分析（308例患者，中位随访时间3.4年）

人群	占全部患者的比例
终止治疗比例	56%
其中，不良事件不耐受	24%
其中，CLL进展	18%
其中，Richter转化	9%
其他	5%

CLL进展突变分类占比

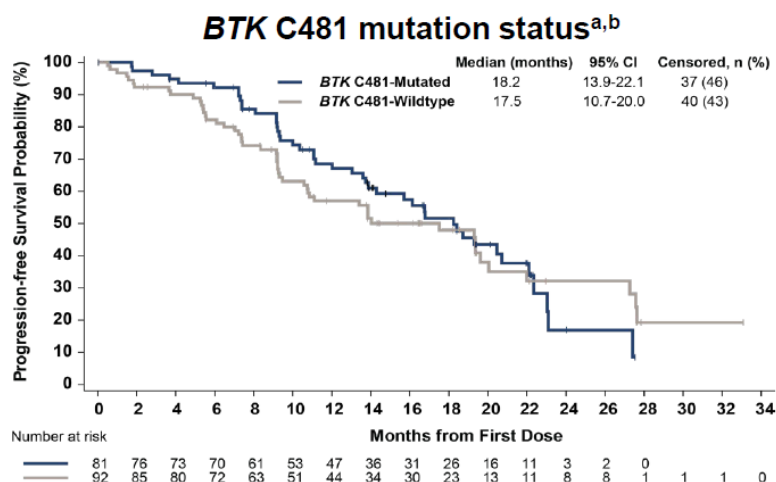


## 3.2 Pirtobrutinib : 有望填补cBTK抑制剂耐药后治疗市场

- 在一项名为BRUIN的I/II期临床研究中，截至2022年7月底，247名既往接受过cBTKi治疗的CLL/SLL患者，其接受Pirtobrutinib治疗的ORR为82%，PFS为20个月。MCL队列入组90例既往接受过cBTKi治疗的患者，其治疗mPFS为7.4个月。FDA基于MCL队列结果批准其于2023年1月上市。

药物	试验名称	适应症	入组标准	临床研究阶段	入组人数	ORR	CR	mPFS	mOS
Pirtobrutinib	BRUIN	CLL/SLL队列	cBTKi经治	I/II期	247	82%	20 m	/	2.8%
		MCL队列	既往接受cBTK抑制剂治疗	I/II期	90	58%	20%	7.4m	NE
			未接受cBTK抑制剂治疗的经治患者	I/II期	14	86%	36%		

### CLL/SLL队列



### MCL队列

#### Pirtobrutinib Efficacy in Patients with MCL

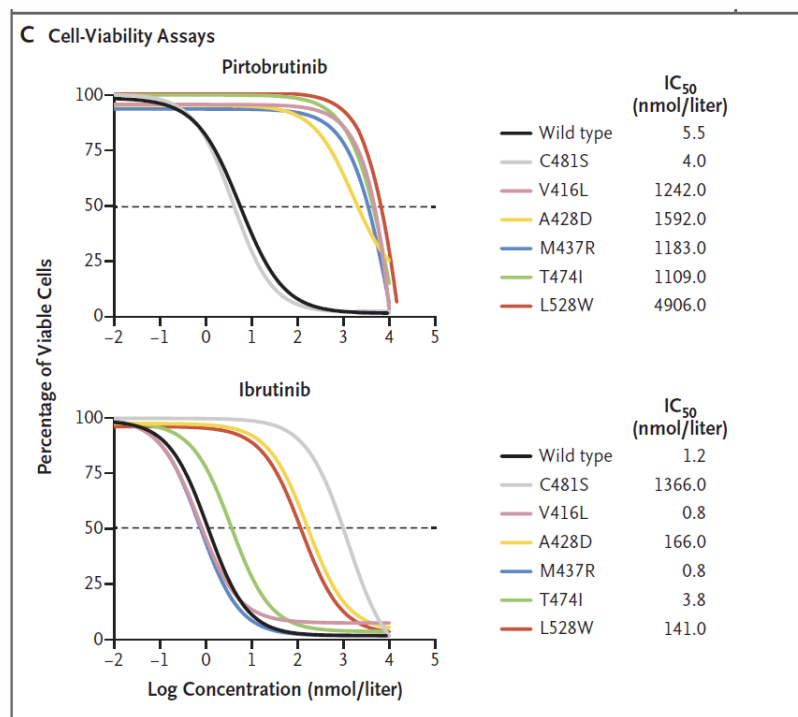
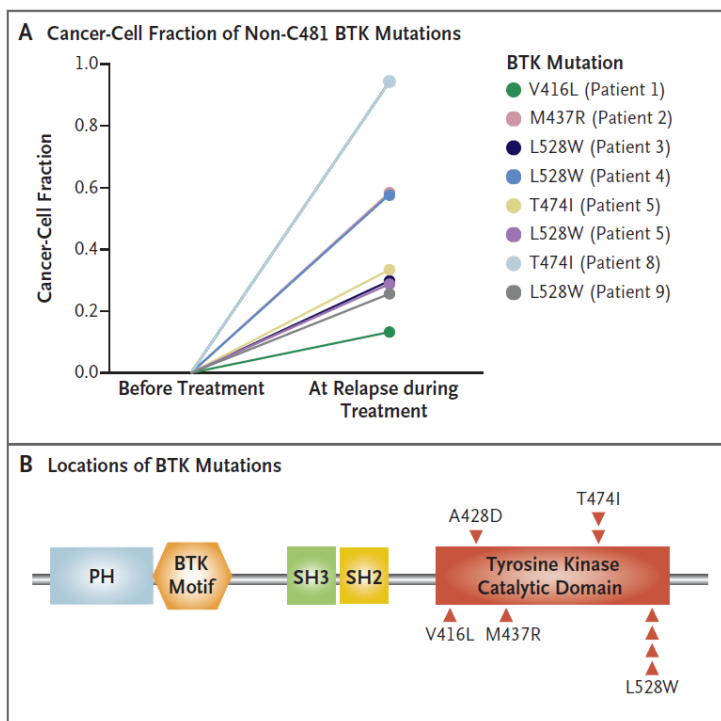
Prior cBTKi MCL Patients	n=90	cBTKi Naïve MCL Patients	n=14
Overall Response Rate <sup>a</sup> , % (95% CI)	57.8% (46.9-68.1)	Overall Response Rate <sup>a</sup> , % (95% CI)	85.7% (57.2-98.2)
Best Response <sup>b</sup>		Best Response <sup>c</sup>	
CR, n (%)	18 (20.0)	CR, n (%)	5 (35.7)
PR, n (%)	34 (37.8)	PR, n (%)	7 (50.0)
SD, n (%)	14 (15.6)	SD, n (%)	0 (0.0)
PD, n (%)	15 (16.7)	PD, n (%)	1 (7.1)

Data cutoff date of 31 January 2022. <sup>a</sup>ORR includes patients with a best response of CR and PR. <sup>b</sup>9 cBTKi pre-treated MCL patients were not evaluable. <sup>c</sup>1 cBTKi naïve patient was not evaluable. Response status per Lugano 2014 criteria based on IRC assessment

### 3.3 非C481突变或影响Pirtobrutinib一线潜力

- 纪念斯隆-凯特琳癌症中心发起的一项研究选取了55例接受Pirtobrutinib治疗的患者，发现其中12例在接受治疗2年左右发生疾病进展（包括Richter转化）。
- 进一步分析发现相关患者中存在多个非C481突变位点，其中绝大多数突变位点仅影响Pirtobrutinib的体外活性，而对伊布替尼的体外活性影响较小。
- 该研究中Pirtobrutinib治疗后疾病进展相对伊布替尼较早，提示接受Pirtobrutinib治疗的患者或有可能更早发生耐药，这一潜在差异或对未来其开发一线适应症产生一定影响。

#### 患者接受Pirtobrutinib治疗后的突变位点



# 目 录

---

1 BTK抑制剂在B细胞淋巴瘤治疗中获得广泛使用

2 二代BTK抑制剂有望替代一代产品市场

3 三代BTK抑制剂Pirtobrutinib获批耐药后适应症

**4 相关标的**

5 风险提示

## 4.1 百济神州：BTK抑制剂国内外快速放量

**BTK抑制剂国内外快速放量，多项适应症国内外申报快速推进。** BTK抑制剂百悦泽（泽布替尼胶囊）2022年全球销售额总计38.3亿元(+172.3%)，其中，美国市场销售额26.4亿元(+254.4%)，主要得益于在套细胞淋巴瘤（MCL）、华氏巨球蛋白血症（WM）和边缘区淋巴瘤（MZL）市场的持续渗透；中国市场销售额10.2亿元(+55.7%)，主要在包括复发/难治性慢性淋巴细胞白血病（R/R CLL）、套细胞淋巴瘤（MCL）和华氏巨球蛋白血症（WM）等多个已获批适应症的销售额的持续增长，百悦泽国内获批三项适应症均已纳入国家医保目录。2023Q1百悦泽全球销售额2.1亿美元(+103%)。

**1) 临床优效性持续验证：**2022年百悦泽“头对头”对比伊布替尼用于CLL/SLL全球临床III期试验的PFS和ORR结果显示更优，且表现出了更具优势的心脏功能相关的安全性特征。

**2) 后续适应症上市申报顺利推进：****国内：**一线治疗成人CLL/SLL以及WM患者的sNDA正在NMPA评审阶段；**美国：**治疗复发/难治性和一线CLL/SLL已获批，向FDA递交在R/R CLL患者中取得PFS优效性结果的新适应症补充说明；**欧洲：**治疗初治或复发/难治性CLL已获批，用于治疗R/R滤泡性淋巴瘤（FL）新适应症的上市申请（sNDA）已受理；**英国：**治疗CLL和既往接受过至少一种抗CD20疗法的MZL的上市申请获MHRA批准，递交百悦泽®用于治疗R/R FL的sNDA；**巴西：**治疗WM以及既往接受过至少一种抗CD20疗法的复发/难治性MZL已获批；**加拿大：**治疗CLL患者的sNDA已获TGA受理，递交百悦泽®用于治疗R/R FL的sNDA；**澳大利亚：**获批用于治疗CLL/SLL成人患，2023年有望在超过30个市场取得药政批准。

**盈利预测与投资建议：**预计2023-2025年EPS分别为-7.2元、-4.91元、-2.19元。考虑到百悦泽、百泽安和新产品快速放量，众多新增适应症处于申报或后期临床，后续在研管线储备充足，建议投资者积极关注。

**风险提示：**创新药研发、上市、商业化不达预期；药品降价风险。

## 4.2 诺诚健华：奥布替尼三项肿瘤适应症落地

---

**奥布替尼全面布局血液肿瘤和自身免疫病。**截至2023年5月，奥布替尼共三项血液肿瘤适应症获批上市，其中在MZL适应症上，奥布替尼是国内首款获批上市的BTK抑制剂。针对MS适应症，奥布替尼疗效优势明显，80mg QD组第12周内新Gd+T1病变累积数量减少92.1%。针对SLE适应症，50mg、80mg及100mg奥布替尼组第12周SRI-4应答率分别为50%、61.5%及64.3%。我们预计奥布替尼中国销售峰值达40亿元，海外MS适应症峰值销售额20亿美元。

**风险提示：**创新药研发、上市、商业化不达预期；药品降价风险。

## 4.3 恒瑞医药：业绩拐点已至，创新和国际化行稳致远

**2023Q1业绩迎来拐点。**2023Q1实现营业收入同比增长0.3%，归属上市公司股东的净利润同比增长0.2%，业绩迎来拐点。2022年业绩主要系第五批集采的8个药品的2022年销售收入仅6.1亿元（-79%），第七批集采的5个药品的2022年销售收入9.8亿元（-48%），阿帕替尼、吡咯替尼、硫培非格司亭、瑞马唑仑、氟唑帕利、海曲泊帕等多款创新药的新医保销售价格平均下降33%，部分医疗机构日常诊疗业务量缩减也对公司产品（比如麻醉产品）销售受到较大影响。

**新药研发和国际化推进顺利，多个项目达到重要研发里程碑。**2022年公司研发团队从临床研究、运营、注册、药物警戒等多个维度主导和支持了国内外260多个临床项目。自研创新药瑞维鲁胺片、吡咯替尼用于HER2阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗适应症、瑞马唑仑支气管镜诊疗麻醉适应症获批上市。6项上市申请获NMPA受理，2项临床达到国际多中心III期主要终点，8项临床推进至III期，11项临床推进至II期，23项临床推进至I期。EZH2项目海外权益有偿许可给Treeline公司，交易总额有望超7亿美元。

**盈利预测与投资建议：**预计公司2023-2025年归母净利润分别为46.5/55/67.1亿元。创新药占比不断提升，创新升级加速，创新药国际化即将迎来质变，仍然是国内创新药投资首选，维持“买入”评级。

**风险提示：**仿制药集中采购降价、药品研发进度不达预期、里程碑付款金额存在不确定性等风险。

## 5 风险提示

---

- ✓ 研发进度不及预期风险
- ✓ 市场竞争格局恶化风险
- ✓ 海外商业化进度不及预期风险等



## 西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

### 公司 评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上  
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间  
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间  
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间  
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

### 行业 评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上  
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间  
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

## 分析师承诺

报告署名分析师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，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，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获取任何形式的补偿。

## 重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或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或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，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。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



# 西南证券研究发展中心

## 西南证券研究发展中心

### 上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

### 北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

### 深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

### 重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼

邮编：400025

## 西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理、销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	18502146429	xsy@swsc.com.cn
	汪艺	销售经理	13127920536	13127920536	wyyf@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	18616243268	cyryf@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	18957157330	zmyf@swsc.com.cn
	陈阳阳	销售经理	17863111858	17863111858	cyyyf@swsc.com.cn
	李煜	销售经理	18801732511	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
	谭世泽	销售经理	13122900886	13122900886	tsz@swsc.com.cn
	卞黎旸	销售经理	13262983309	13262983309	bly@swsc.com.cn
北京	李杨	销售总监	18601139362	18601139362	yfly@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	杜小双	高级销售经理	18810922935	18810922935	dxsyf@swsc.com.cn
	杨薇	高级销售经理	15652285702	15652285702	yangwei@swsc.com.cn
	胡青璇	销售经理	18800123955	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	王宇飞	销售经理	18500981866	18500981866	wangyuf@swsc.com
	巢语欢	销售经理	13667084989	13667084989	cyh@swsc.com.cn
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	17628609919	yxy@swsc.com.cn
	张文锋	销售经理	13642639789	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	陈韵然	销售经理	18208801355	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	15808001926	gongzh@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn