

行业评级：看好（维持）



证券研究报告 | 行业专题

医药生物

2024年7月10日

和黄医药前瞻研究（一）

-----索乐匹尼布(Syk) ITP治疗领域新希望

证券分析师

姓名：刘闯

资格编号：S1350524030002

邮箱：liuchuang@huayuanstock.com



- **全球仅福他替尼一款SYK抑制剂获批上市，索乐匹尼布进展全球第二/中国第一，激酶选择性更高，脱靶毒性更小。**
 - Syk在免疫细胞中广泛表达，是B细胞激活信号转导过程中重要的非受体酪氨酸激酶。目前适应症探索主要集中在**血液肿瘤、自身免疫性疾病两大方向**。Syk可同时作用于B细胞和巨噬细胞，通过完全不同的作用机制，从根本上解决ITP问题。
 - 全球研发格局方面，目前全球范围仅有福他替尼这一款SYK抑制剂获批上市，用于治疗免疫性血小板减少症；**和黄医药的索乐匹尼布针对二线原发性免疫血小板减少症的NDA已于24年1月获CDE受理，目前进展全球第二/中国第一。**
- **后线ITP存在未满足的临床需求，众多靶点积极布局，索乐匹尼布疗效+口服具备优势。**
 - 成人原发免疫性血小板减少症的**发病率估计每年3.3/10万人，患病率为9.5/10万人**。当前rhTPO/TPO-RA应用广泛，已成为国内外主流疗法，但是例如艾曲泊帕有肝毒性黑框警告，阿伐曲泊帕有血栓风险，罗米司亭有骨髓网状纤维形成风险，并且患者终会耐药进展，进展后尚无较好的有效疗法，存在未满足临床需求。
 - 因此**ITP后线治疗中涌现众多新兴靶点，例如Syk、FcRn、BTK、CD38等**。索乐匹尼布具备疗效+口服双重优势，持续应答率和总应答率的数据较好，并且无论既往的治疗线数或者既往接受过TPO/TPO-RA治疗，索乐匹尼布均有较为一致的临床获益。
- **全球市场空间庞大，ITP后线治疗仍具有较大的新药渗透窗口。**
 - **2023年，罗普司亭全球销售额为14.77亿美元，艾曲泊帕全球销售额为22.69亿美元**，若考虑利妥昔单抗和其他免疫制剂，激素治疗无效的ITP全球用药市场或将达40亿美元。
 - 福他替尼2018年4月FDA获批上市，2023年销售近0.94亿美元，我们认为可能是由于销售推广、疗效等种种原因，ITP后线治疗的市场潜力尚未得到深入挖掘，仍具有较大的新药渗透窗口。**索乐匹尼布进展快，疗效显著优于同靶点福他替尼(非头对头)，具备较大市场潜力。**
- **风险提示：**临床失败风险，竞争恶化风险，销售不及预期风险，行业政策风险。

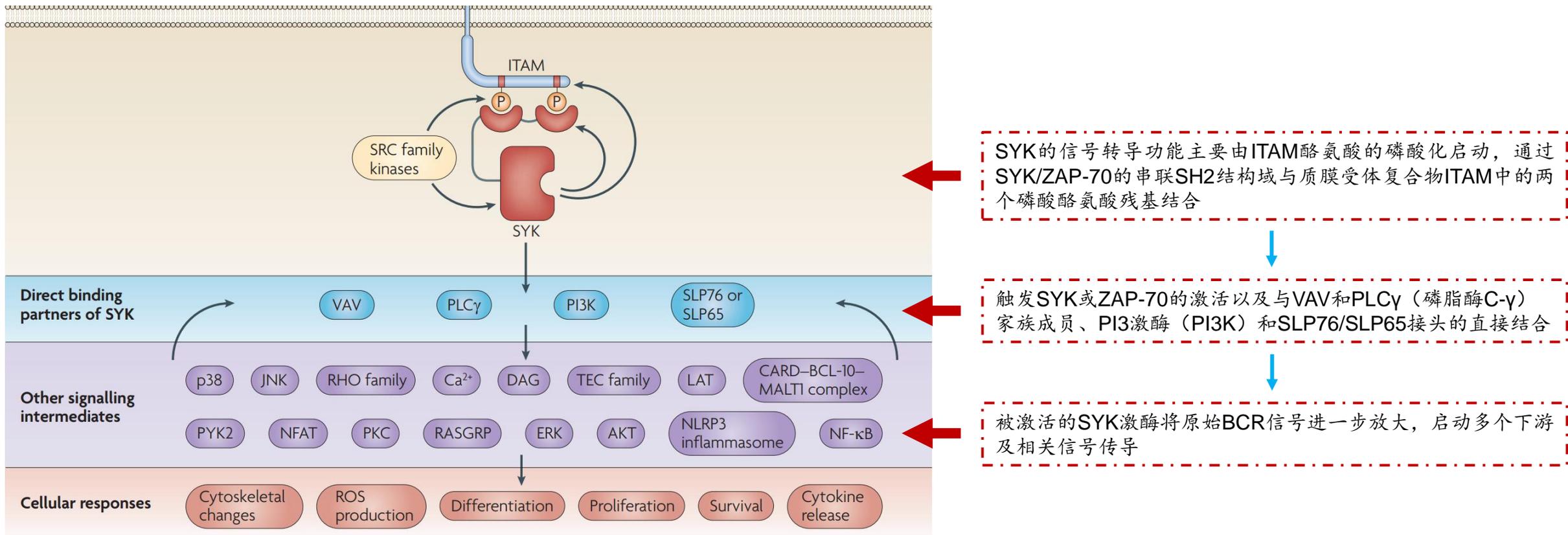
主要内容

1. Syk抑制剂机制及全球研发格局？
2. 什么是ITP？ ITP当前治疗格局？
3. 后线ITP在研新药格局？ 疗效对比？
4. 全球市场销售及未来机会
5. 附录：索乐匹尼布在其他领域治疗潜力
6. 风险提示

Syk: B细胞受体 (BCRs) 信号通路中的关键环节

- 脾酪氨酸激酶 (Syk) 是一种细胞质非受体蛋白酪氨酸激酶，主要在造血细胞中表达。Syk不仅在免疫受体信号中扮演至关重要的角色，同时还调节其他不同的生物功能，包括细胞的黏附、增殖、破骨细胞成熟、血小板活化等方面。
- Syk被认为是B细胞受体 (BCRs) 信号通路中的关键环节，Syk在Tyr-518有一个自磷酸化位点，静止条件下Syk保持未磷酸化状态。一旦BCR被激活，SRC家族激酶将会启动I α 和 β (基于免疫受体酪氨酸的激活基序，ITAM)、跨膜信号蛋白CD79a和CD79b的寡聚化和磷酸化。

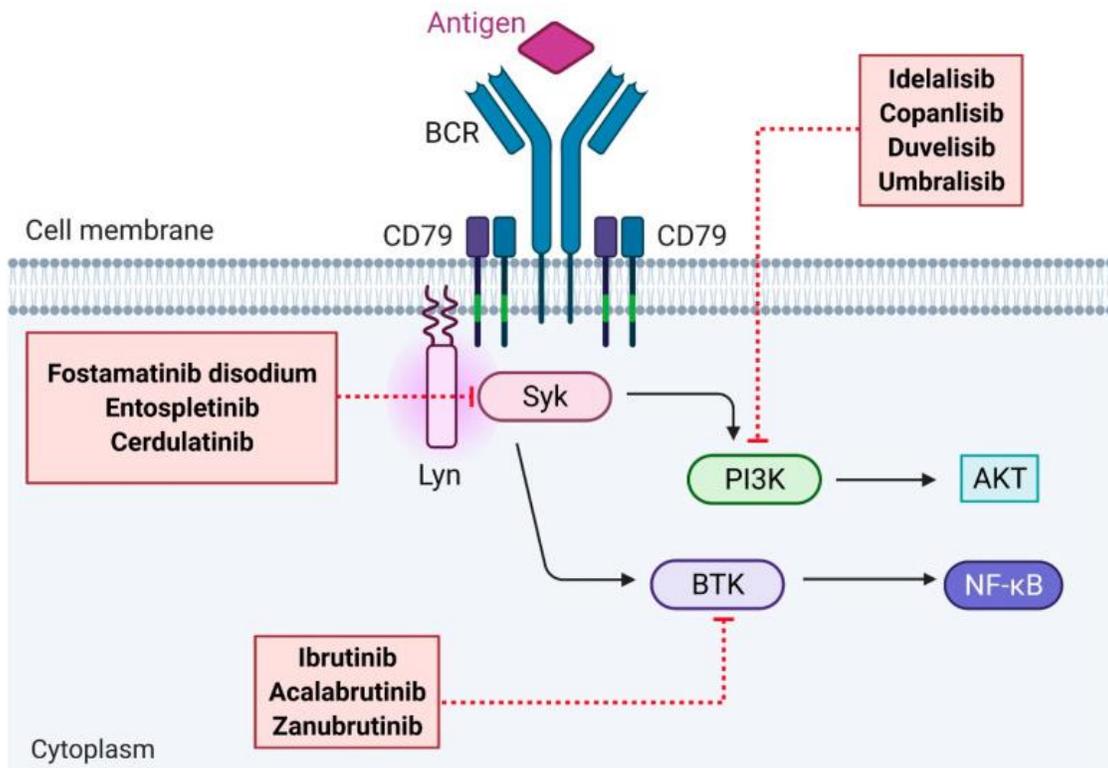
图: Syk信号通路



- Syk在免疫细胞中广泛表达，是B细胞激活信号转导过程中重要的非受体酪氨酸激酶。作为B细胞受体信号转导分子参与多种信号转导途径，其磷酸化会导致PI3K/Akt、Ras/ERK等下游通路的激活，参与多种细胞内信号转导过程，包括先天免疫反应的病原体识别过程、适应性免疫应答过程、血管生成等。因此，**适应症探索主要集中在血液肿瘤、自身免疫性疾病这两大方向。**

自身免疫性疾病

- RA、SLE、ITP和T1D等自免疾病的发生，与免疫球蛋白G-Fc受体γ (IgG-FcRγ) 信号通路的异常激活相关。
- IgG-抗原复合物可结合免疫细胞上的FcRγ (FcγRI A、FcγRII A、FcγRIII A) 受体从而介导炎性免疫反应。
- Syk在IgG-FcRγ信号通路中起关键作用，**Syk抑制剂可阻断上述信号通路发出信号，治疗自身免疫性疾病。**



血液肿瘤

- 激活后的磷酸化Syk激酶，可进一步启动BTK-NF-κB和PI3K-AKT-mTOR信号通路，促进B细胞增殖和存活。
- 包括慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、急性髓细胞白血病 (AML) 和套细胞淋巴瘤 (MCL) 在内的B细胞相关的恶性肿瘤的BCR信号处于异常激活状态。
- 抑制Syk激酶可以从级联反应的源头阻断恶性肿瘤的生理过程。

图：B细胞受体信号通路



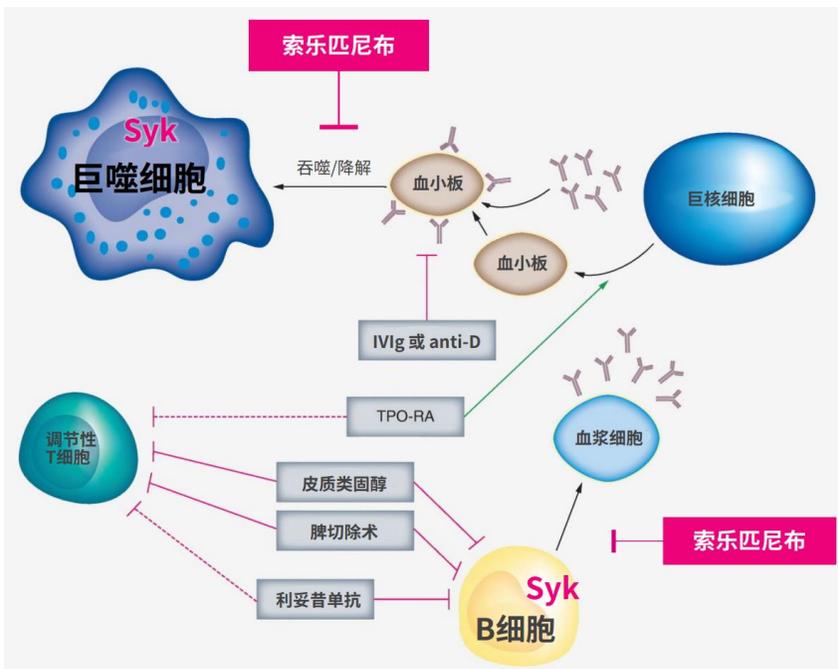
- 截至目前，全球范围仅有福他替尼这一款SYK抑制剂获批上市，用于免疫性血小板减少症。随着小分子Syk抑制剂进入临床的药物不断增多，多款药物已展现出开发潜力，适应症探索主要集中在血液肿瘤、自身免疫性疾病、眼科疾病这三大方向。
- 和黄医药的索乐匹尼布进展领先。针对二线原发性免疫血小板减少症的NDA已于24年1月获CDE受理，公司计划24年在美国启动剂量探索研究，全球进展领先，具备出海潜力。此外，针对温抗体型自身免疫性溶血性贫血 (wAIHA) 适应症处于III期临床阶段。

表：全球Syk药物研发进展

药品名称	研发机构	适应症	海外进展	国内进展	
福他替尼	Syk抑制剂	Rigel Pharmaceuticals	免疫性血小板减少症	批准上市	/
			温抗体型自身免疫溶血性贫血	III期	/
			IgA肾病	II期	II期
			血小板减少症;骨髓纤维化;化脓性汗腺炎;自身免疫性血细胞减少症;肾移植排斥 移植物抗宿主病;慢性粒单核细胞白血病;骨髓增生异常综合征;镰状细胞病	II期	/
索乐匹尼布	Syk抑制剂	和黄医药	免疫性血小板减少症	I期	申请上市
			温抗体型自身免疫溶血性贫血	III期	III期
TOP1630	p38 MAPK/Src/Syk抑制剂	TopiVert	非霍奇金淋巴瘤;淋巴瘤	I期	/
赛度替尼	JAK/Syk抑制剂	阿斯利康	干眼病	III期	/
			外周T细胞淋巴瘤	III期	/
			慢性淋巴细胞白血病;滤泡性淋巴瘤;小淋巴细胞性淋巴瘤;边缘区淋巴瘤;华氏巨球蛋白血症	II期	/
IC265	Syk抑制剂	lacta pharmaceuticals;兆科眼科	非霍奇金淋巴瘤;特应性皮炎	I期	/
OT-202	Syk/VEGFR2抑制剂	欧康维视	干眼病;过敏性结膜炎	II期	/
PRT2761	Syk抑制剂	阿斯利康	干眼病	/	II期
SYHX1901	JAK/Syk抑制剂	石药集团	过敏性结膜炎	II期	/
			斑块状银屑病;白癜风	/	II期
TOP1288	p38 MAPK/Src/Syk抑制剂	TopiVert	类风湿性关节炎;系统性红斑狼疮	/	I期
cevidoplenib	Syk抑制剂	Genosco	溃疡性结肠炎	II期	/
lanraplenib	Syk抑制剂	吉利德	免疫性血小板减少症;类风湿性关节炎	II期	/
mivavotinib	Syk/Flt3抑制剂	Calithera Biosciences	干燥综合征;狼疮性肾炎;急性髓系白血病	II期	/
luxeptinib	BTK C481S/Flt3/Syk抑制剂	CrystalGenomics;Aptose Biosciences	弥漫性大B细胞淋巴瘤	II期	/
			急性髓系白血病	II期	/
tuspentinib	Flt3/Syk抑制剂/JAK抑制剂	Aptose Biosciences	小淋巴细胞性淋巴瘤;慢性淋巴细胞白血病;骨髓增生异常综合征;非霍奇金淋巴瘤	I期	/
TQB3473	Syk抑制剂	正大天晴	急性髓系白血病	II期	/
			免疫性血小板减少症	/	I期
			慢性淋巴细胞白血病	I期	/

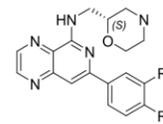
索乐匹尼布机制上解决根本问题，激酶选择性优于福他替尼

- 目前治疗方案侧重于调节性T细胞、巨核细胞和B细胞，导致长期疗效逐渐衰减，患者最终均会出现耐药，且缺乏其他治疗选择。
- **Syk可同时作用于B细胞和巨噬细胞，通过完全不同的作用机制，从根本解决问题。**



图：索乐匹尼布的作用机制

- 通过对化合物构效关系（SAR）的不断优化开发，得到了高度选择性的Syk抑制剂化合物41（即索乐匹尼布）。
- **在低于Syk IC50时，索乐匹尼布仅抑制1种激酶，福他替尼则至少抑制24种激酶。**
- **索乐匹尼布有效避免了脱靶毒性，从而提高临床安全性（例如可导致高血压的KDR活性）。**



Compound	R ₁	R ₃	clog P	Syk (IC ₅₀ , μM)		KDR (IC ₅₀ , μM)		P _{app} (10 ⁻⁶ cm/s)		Parent drug remaining (%)		hERG binding (IC ₅₀ , μM)
				Enzyme	Degranulation	Enzyme	cell	A→B	B→A	RLM	MLM	
33	H		1.6	0.066	0.241	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
34	H		2.02	0.090	0.130	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
35	H		0.74	0.056	0.090	0.165	5.460	5.5	32.5	87.4	72.5	>50
36	F		0.78	0.051	0.047	0.193	4.580	14.1	18.9	86.4	62.6	>50
37	H		1.34	0.025	0.043	0.125	3.760	14.0	35.2	65.8	50.7	>50
38	F		1.58	0.051	0.055	0.279	15.900	14.7	20.8	70.9	83.2	49.3
39	H		2.86	0.046	0.037	0.363	1.540	15.8	11.0	34.3	49.5	15
40	F		2.03	0.053	0.075	0.263	NT	19.5	18.1	58.1	77.2	27.2
41	H		2.49	0.025±0.005 (n=10) ^a	0.051±0.014 (n=11) ^a	0.390 ± 0.038 (n=3) ^a	5.501±1.607 (n=3) ^a	5.0	12.8	75.4	80.6	>50
42	F		2.63	0.048	0.068	0.661	NT	6.8	20	63.4	85.1	46

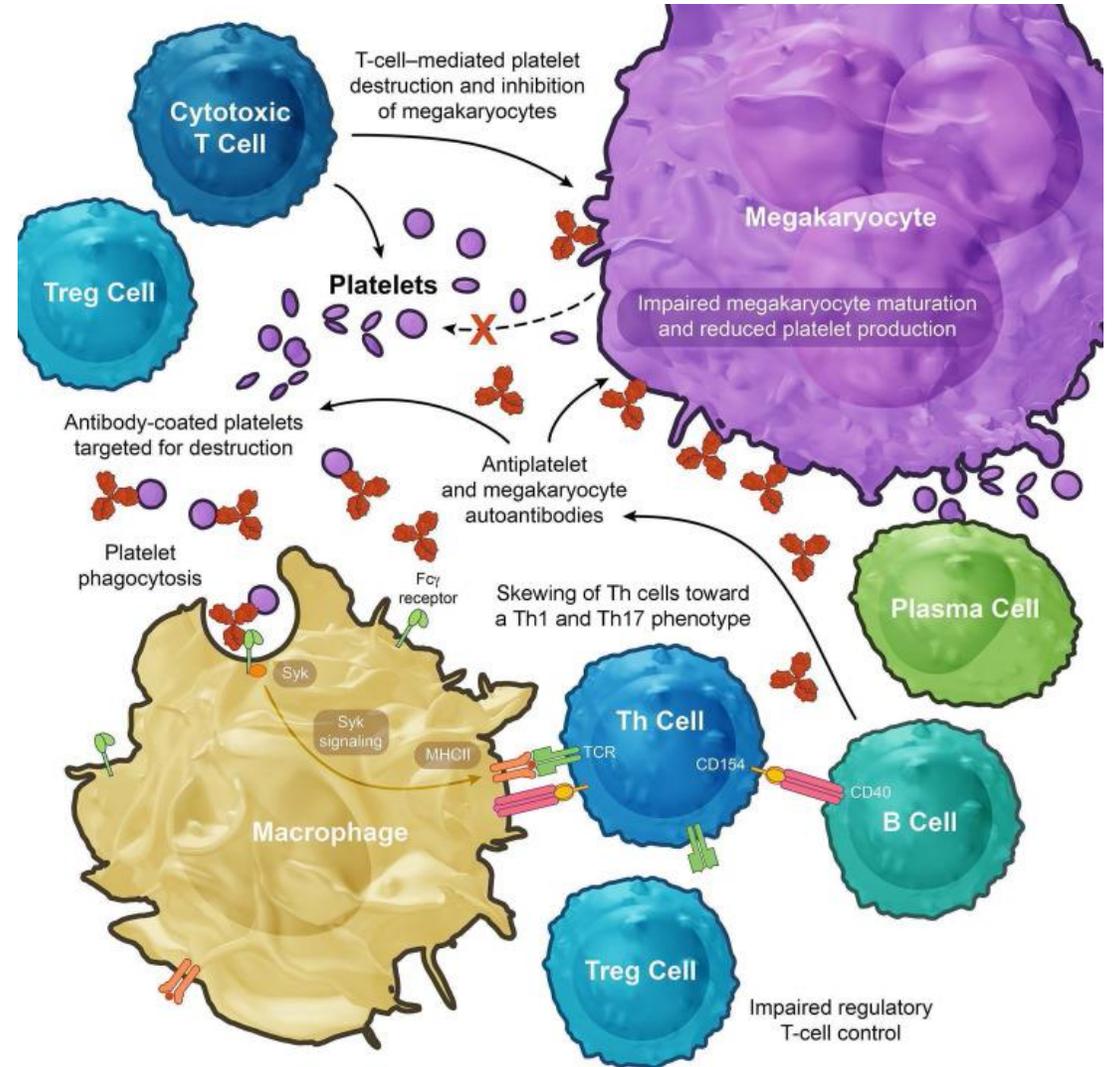
^aValues represent mean ± SD of at least 3 independent experiments; one value is derived from each individual experiment; NT: not tested.

图：索乐匹尼布（化合物41）的构效关系

主要内容

1. Syk抑制剂机制及全球研发格局？
2. 什么是ITP？ ITP当前治疗格局？
3. 后线ITP在研新药格局？ 疗效对比？
4. 全球市场销售及未来机会
5. 附录：索乐匹尼布在其他领域治疗潜力
6. 风险提示

- 定义：** 原发性免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia, ITP）是一种获得性自身免疫性出血性疾病，以无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少为主要特点。
- 发病机制：** ITP主要发病机制是血小板自身抗原免疫耐受性丢失，导致体液和细胞免疫异常活化，共同介导血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足。
- 临床表现：** ITP临床表现变化较大，无症状血小板减少、皮肤黏膜出血、严重内脏出血、致命性颅内出血均可发生。老年患者致命性出血发生风险明显高于年轻患者。部分患者有乏力、焦虑表现。
- 分期：** 依据病程长短，ITP分为以下三期。（1）新诊断的ITP：确诊后3个月以内的患者；（2）持续性ITP：确诊后3~12个月血小板持续减少的患者，包括未自发缓解和停止治疗后不能维持完全缓解的患者；（3）慢性ITP：血小板持续减少超过12个月的患者。

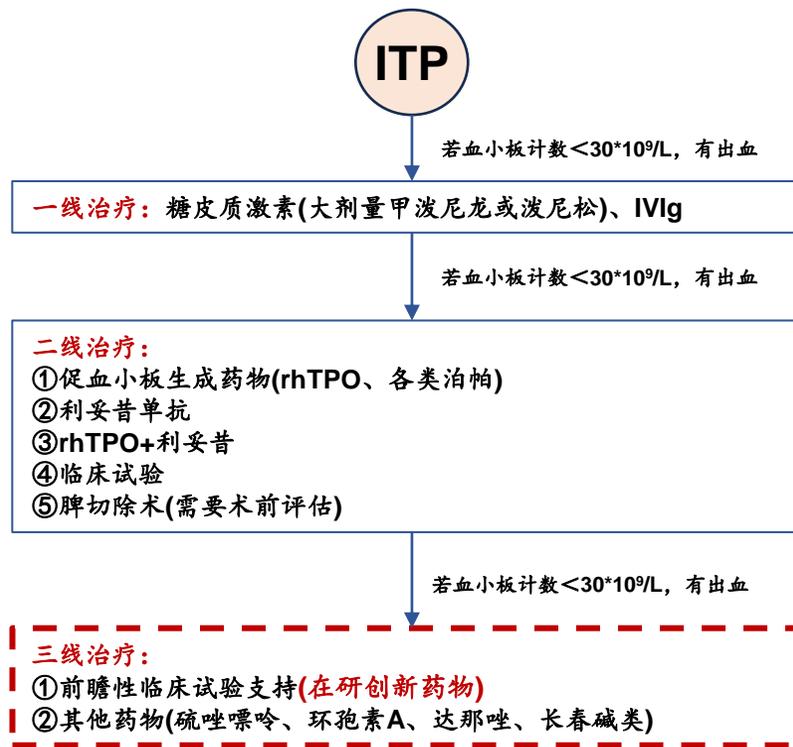


图：ITP发病机制图

ITP患者人数多，后线治疗存在未满足的临床需求

- **流行病学：**成人原发免疫性血小板减少症的发病率估计为每年每10万成人中有3.3名，患病率为每10万成人中有9.5名。根据上述患病率数据，中国估计约有110,000名原发免疫性血小板减少症患者，此外美国、德国、法国、意大利、西班牙、英国和日本约有56,000名患者。在除中国以外的主要医药市场中，据估计有多达145,000名慢性免疫性血小板减少症患者。
- **当前治疗格局：**一线糖皮质激素或IVIg；二线促血小板生成药物或rhTPO联合利妥昔单抗；三线尚无较好的有效疗法。
- **现有ITP治疗的局限性：**激素类药物副作用明显且50%以上进展，发展为慢性ITP。TPO/TPO-RA，例如艾曲泊帕有肝毒性黑框警告，阿伐曲泊帕有血栓风险，罗米司亭有骨髓网状纤维形成风险。同靶点的福他替尼有高血压(28%)、腹泻(31%)和恶心(19%)的不良反应。在中国，67%的患者需要接受二线或以上治疗。

图：成人原发免疫性血小板减少症（ITP）诊治流程图



图：中国原发ITP成人患者规模 (2022-2027预测, 千人)



主要内容

1. Syk抑制剂机制及全球研发格局？
2. 什么是ITP？ ITP当前治疗格局？
3. 后线ITP在研新药格局？ 各靶点新药疗效对比？
4. 全球市场销售及未来机会
5. 附录：索乐匹尼布在其他领域治疗潜力
6. 风险提示

■ 目前，ITP后线治疗中涌现众多新兴靶点，例如Syk、FcRn、BTK、CD38等。

表：ITP激素治疗进展后的药物竞争格局

靶点	药物名称	研发机构	海外进展	国内进展
TPO-RA	海曲泊帕	恒瑞医药	/	批准上市
	罗普司亭	安进	批准上市	批准上市
	艾曲泊帕	GSK	批准上市	批准上市
	芦曲泊帕	Shionogi;亿腾医药	III期	I期
	重组人血小板生成素	三生制药	I期	批准上市
	阿伐曲泊帕	复星医药	批准上市	申请上市
Syk	福他替尼	Rigel Pharmaceuticals	批准上市	/
	索乐匹尼布	和黄医药	I期	申请上市
	cevidoplenib	Genosco	II期	/
BTK	TQB3473	正大天晴	/	I期
	奥布替尼	诺诚健华	/	III期
	泽布替尼	百济神州	/	II期
	rilzabrutinib	赛诺菲	III期	III期
FcRn	CX1440	澳津生物	/	II期
	efgartigimod PH20 SC	再鼎医药	III期	III期
	罗泽利昔珠单抗	UCB	III期	III期
	艾加莫德 α	Argenx	批准上市	I期
	巴托利单抗	石药集团	/	II/III期
	nipocalimab	强生	III期	/
CD38	STSA-1301	舒泰神	/	I期
	达雷妥尤单抗	Johnson & Johnson	II期	/
	CM313	康诺亚	/	II期
	mezagitamab	Takeda Pharmaceuticals	II期	II期

临床试验: FIT1 and FIT2

临床阶段: Phase III

地区: FIT1(US;EU) FIT2(EU)

入组患者数: 150

➢福他替尼组: 101

➢安慰剂组: 49

患者基线 (试验vs安慰剂)

➢慢性ITP: 94% vs 92%

➢ITP持续中位: 8.7年 vs 7.8年

➢ITP持续≥3年: 75% vs 71%

➢既往治疗中位数: 3种 vs 3种

➢既往激素: 93% vs 96%

➢既往IVIg: 51% vs 55%

➢既往TPO: 47% vs 51%

➢既往免疫: 44% vs 45%

给药方式:

➢100mg BID 口服, 4周或更晚后可增加至150mg BID

主要终点:

第24周前血小板反应持续应答 (指在第14-24周的6次就诊中, 至少有4次血小板计数达到至少50,000/ μ L)



- 福他替尼由Rigel pharmaceuticals开发, 是目前首个且唯一获批的口服Syk抑制剂, 2018年4月被FDA批准用于治疗对之前治疗疗效不佳的慢性成人ITP患者。国内尚无积极进展。
- 福他替尼能够成功完成商业转化的重要原因之一, 是对靶点全方位评估和临床设计的及时调整。最初, 福他替尼这个品种开发的目标适应症是类风湿关节炎 (RA), 但是由于脱靶效应及毒性问题, 大方向 (自免疾病) 未变的情况下, 适应症调整为对既往治疗反应不足的慢性难治性ITP, 最终于美国获批上市。

● **持续应答率:**

- ✓ 汇总人群: 18% (18/101) vs. 2% (1/49)
- ✓ FIT1: 18% (9/51) vs. 0 (0/25)
- ✓ FIT2: 18% (9/50) vs. 4% (1/24)

● **总应答率:**

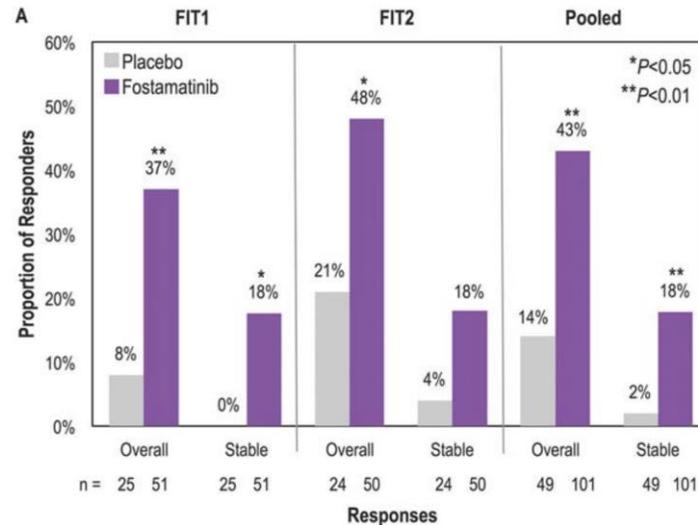
- ✓ 汇总人群: 43% (43/101) vs. 14% (7/49)
- ✓ FIT1: 37% vs. 8%
- ✓ FIT2: 48% vs. 21%

● **AEs:**

- ✓ 在FIT1和FIT2中, 福他替尼组和安慰剂组分别有83%和75%的患者出现AEs。最常报告的不良反应是腹泻、恶心、高血压、头晕以及谷丙转氨酶和/或谷草转氨酶升高

● **SAEs:**

- ✓ 13%的福他替尼患者和21%的安慰剂患者出现了SAE。
- ✓ 福他替尼组和安慰剂组分别有 4% 和 2% 的患者认为 SAE 与研究药物相关。有2人死亡。



Adverse reaction	Fostamatinib (N = 102)				Placebo (N = 48)			
	Mild %	Moderate %	Severe %	Total %	Mild %	Moderate %	Severe %	Total %
Any AE	32	35	16	83	42	19	15	75
Diarrhea ^a	21	10	1	31	13	2	0	15
Hypertension ^b	17	9	2	28	10	0	2	13
Nausea	16	3	0	19	8	0	0	8
Dizziness	8	2	1	11	6	2	0	8
ALT increased	5	6	0	11	0	0	0	0
AST increased	5	4	0	9	0	0	0	0
Respiratory infection ^c	7	4	0	11	6	0	0	6
Rash ^d	8	1	0	9	2	0	0	2
Abdominal pain ^e	5	1	0	6	2	0	0	2
Fatigue	4	2	0	6	0	2	0	2
Chest pain	2	3	1	6	2	0	0	2
Neutropenia ^f	3	2	1	6	0	0	0	0

临床试验: ESLIM-01

临床阶段: Phase III

地区: CN

入组患者数: 188

➢ 索乐匹尼布组: 126

➢ 安慰剂组: 62

患者基线 (试验vs安慰剂)

➢ ITP病程≥3年: 75% vs 82%

➢ 既往治疗中位数: 4线 vs 4线

➢ 既往激素: 96% vs 97%

➢ 既往IVIg: 50% vs 47%

➢ 既往TPO: 75% vs 65%

给药方式:

➢ 300mg 口服, 每天一次

主要终点:

第24周前血小板反应持续应答率
(在第14-24周的6次定期随访中至少有4次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$, 且不受抢救治疗的影响)



- 和黄医药的索乐匹尼布进展领先。针对二线原发性免疫血小板减少症的NDA已于24年1月获CDE受理, 公司计划24年在美国启动剂量探索研究, 全球进展领先, 具备出海潜力。
- 和黄医药正在积极探索索乐匹尼布出海事宜, 目前正在美国开展Ib期临床试验 (NCT06291415), 积极推进索乐匹尼布走向世界。

● 持续应答率:

- ✓ 汇总人群: 48.4% vs. 0%
- ✓ 既往接受过TPO/TPORA: 46.8% vs. 0%
- ✓ 既往接受过四线或以上治疗: 47.7% vs. 0%

● 0-12周总应答率:

- ✓ 汇总人群: 68.3% vs. 14.5%

● 0-24周总应答率:

- ✓ 汇总人群: 70.6% vs. 16.1%

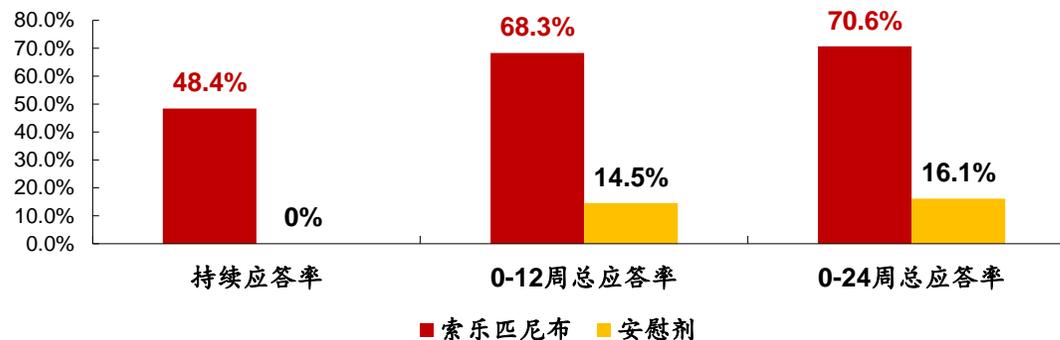
● 出现应答的中位时间: 8天 vs. 30天

● ≥ 3 TEAEs:

- ✓ 汇总人群: 25.4% vs. 24.2% (32 vs. 15)

● 主要不良事件:

- ✓ 上呼吸道感染: 28.6% vs 9.7%
- ✓ COVID-19感染: 23.8% vs 12.9%
- ✓ 血乳酸脱氢酶升高: 23.8% vs 6.5%



临床试验: ADVANCE IV

临床阶段: Phase III

地区: 全球多中心

入组患者数: 131

➢ 艾加莫德 α 组: 86

➢ 安慰剂组: 45

患者基线 (试验vs安慰剂)

➢ 慢性ITP: 91% vs 89%

➢ ITP病程: 4.15年 vs 6.07年

➢ 既往3种及以上: 69% vs 64%

➢ 既往激素: 95% vs 89%

➢ 既往IVIg: 49% vs 64%

➢ 既往TPORA: 56% vs 64%

➢ 基线时激素: 26% vs 27%

➢ 基线时TPORA: 23% vs 20%

给药方式:

➢ 10 mg/kg 静脉注射, 每周一次, 连续4周, 后续根据血小板计数调整

主要终点:

慢性患者人群中第24周前血小板反应持续应答率 (在第19-24周的6次定期随访中至少有4次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$)



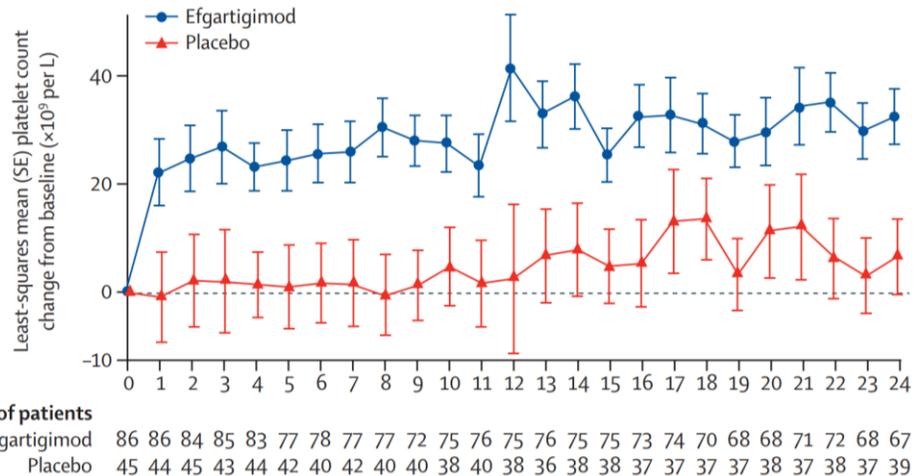
- 新生 Fc 受体 (FcRn) 能避免 IgG 被溶酶体降解, 延长 IgG 的半衰期并增加 IgG 的血清总浓度。FcRn 还参与了 IgG 的转运以及抗原递呈。FcRn 与白蛋白的相互作用位点与 IgG 结合位点不同, 这为在免疫性血小板减少症中使用 FcRn 抑制剂提供了理论依据。
- 再鼎医药引进Argenx的艾加莫德 α 已在日本批准ITP上市, 目前国内正积极推进临床进展, 处于I期临床试验。

● 持续应答率:

- ✓ 慢性患者: 22% (17/78) vs. 5% (2/40)
- ✓ 总人群: 26% (22/86) vs. 7% (3/45)
- ✓ 既往接受过TPORA: 25% (12/48) vs. 10% (3/29)
- ✓ 既往接受过 $\geq 3L$ 治疗: 24% (14/59) vs. 3% (1/29)

● 总应答率:

- ✓ 总人群: 49% (42/86) vs. 16% (7/45)



● ≥ 3 TEAEs:

- ✓ 总人群: 13% (11/86) vs. 20% (9/45)
- 主要不良事件:
- ✓ 头痛: 16% (14/86) vs. 13% (6/45)
- ✓ 血尿: 16% (14/86) vs. 16% (7/45)
- ✓ 瘀斑: 15% (13/86) vs. 27% (12/45)

	Efgartigimod 10 mg/kg (n=86)	Placebo (n=45)
Any TEAE	80 (93%)	43 (96%)
Any serious TEAE	7 (8%)	7 (16%)
Any grade 3 or higher TEAE	11 (13%)	9 (20%)
Any fatal TEAE	0	0
Any treatment-related TEAE according to principal investigator	15 (17%)	10 (22%)
Any serious treatment-related TEAE according to principal investigator	0	0
Any procedure-related TEAE according to principal investigator	3 (3%)	2 (4%)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	4 (5%)	1 (2%)
Any TEAE leading to study discontinuation	3 (3%)	0
Any bleeding	61 (71%)	39 (87%)
Any infection	25 (29%)	10 (22%)
Infusion-related reaction event	10 (12%)	5 (11%)
TEAEs of interest		
Headache	14 (16%)	6 (13%)
Haematuria	14 (16%)	7 (16%)
Petechiae	13 (15%)	12 (27%)



- 布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 在B细胞和先天性免疫细胞中都有表达, 是治疗免疫介导疾病的一个很有前景的靶点。阻断BTK 信号分子对 BCR 和 Fc 受体通路的激活, 可通过减少自身抗体产生和血小板吞噬作用来提高血小板数量。
- 诺诚健华的BTK抑制剂奥布替尼的拓展ITP适应症目前正在国内进行III期注册性临床 (CTR20232074)。

临床试验: ICP-CL-00116

临床阶段: Phase II

地区: CN

入组患者数: 33

- 奥布替尼50mg组: 15
- 奥布替尼30mg组: 18

患者基线

- ITP病程≥5年: 61%
- 既往激素: 85%
- 既往IVIg: 48%
- 既往rhTPO: 42%
- 既往TPO-RA: 39%
- 既往利妥昔单抗: 12%

给药方式:

- 每天一次, 每次 30 或 50 mg, 持续24周, 后续调整剂量

主要终点:

- 至少连续两周血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$

● **至少两周血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$:**

✓ 50mg vs 30mg: 40% (6/15) vs. 33% (6/18)

● **持续应答率:**

✓ 50mg vs 30mg: 27% (4/15) vs. 33% (6/18)

● **首次应答时间:**

✓ 50mg vs 30mg: 9d vs. 43d

● **≥3 TEAEs:**

✓ 总人群: 12.1% (4/33)

● **主要不良事件:**

✓ 尿路感染: 15% (5/33)

✓ 疑似COVID-19: 12% (4/33)

✓ 上呼吸道感染: 12% (4/33)

TABLE 1 Efficacy endpoint results.

	Total (N = 33)	50 mg (N = 15)	30 mg ^b (N = 18)	Transfer from 30 to 50 mg ^c (N = 13)
Primary endpoint^d				
At least 2 consecutive platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$	12 (36%)	6 (40%)	6 (33%)	2 (15%)
Sustained response^d				
Platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$ at ≥ 4 of the 6 visits between 14 and 24 weeks	10 (30%)	4 (27%)	6 (33%) ^a	2 (15%)
Number of patients with primary endpoint response				
Sustained response	10 (83%)	4 (67%)	6 (100%) ^a	2 (100%)
Time to response				
Time to first platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$	14.0 (8.0–57.0)	9.0 (8.0–75.0)	43.0 (8.0–57.0)	70.5 (49.0–107.0)
Rescue therapy				
Proportion of patients who received rescue therapy	15 (46%)	6 (40%)	9 (50%)	7 (54%)
Change from baseline in ITP-Specific Bleeding Assessment Tool at Week 24				
n (missing)	13 (20)	7 (8)	6 (12)	3 (10)

- **索乐匹尼布具备疗效+口服双重优势。**索乐匹尼布在持续应答率和总应答率的数据较好，展现出与TPO-RA相若的持续缓解率，无论既往的治疗线数或者既往TPO/TPO-RA治疗情况如何，索乐匹尼布均有较为一致的临床获益。
- **安全性方面，≥3 TEAEs试验组和安慰剂组相似。**此外，索乐匹尼布作为小分子口服，在用药便利程度上具备一定优势。

表：ITP后线治疗药物数据对比（非头对头）

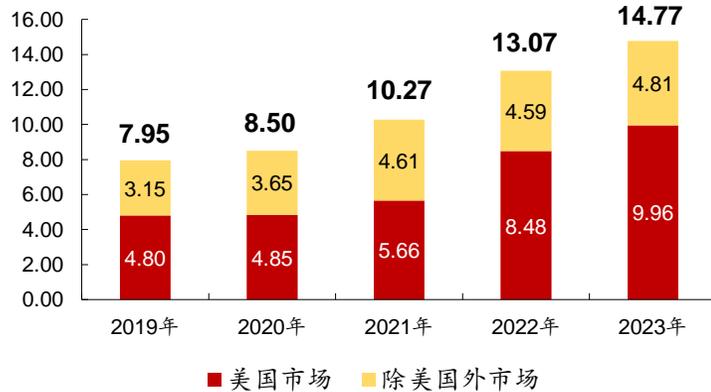
靶点	TPO-RA	Syk抑制剂		FcRn	BTK抑制剂	CD38
药物	艾曲泊帕	福他替尼	索乐匹尼布	艾加莫德α	奥布替尼	CM313
企业	Novartis	Rigel Pharmaceuticals	和黄医药	Argenx;再鼎医药等	诺诚健华	康诺亚
药物进展	2008.11 US上市 2017.12 CN上市	2018.04 US上市	2024.01 CN NDA	2021.12 US上市 2023.06 CN上市	2020.12 CN 上市	II期 CN
临床试验号	RAISE(3期)	FIT1 (3期) and FIT2 (3期)	ESLIM-01(3期)	ADVANCE IV(3期)	NCT05232149	NCT05694767
适应症	2L及以上慢性成人ITP	2L及以上慢性成人ITP	2L及以上慢性成人ITP	3L及以上慢性或持续成人ITP	2L及以上慢性或持续成人ITP	3L及以上慢性成人ITP
给药剂量	50mg 口服，每天一次，6个月	100mg BID 口服，4周或更晚后可增加至150mg BID	300mg 口服，每天一次	10 mg/kg 静脉注射，每周一次，连续4周	每天一次口服，每次30或50mg，持续24周	16mg/kg，每周一次静脉注射，连续8周
分组及人数	艾曲泊帕135人 vs 安慰剂62人	福他替尼101人 vs 安慰剂49人	索乐匹尼布126人 vs 安慰剂62人	艾加莫德α 86人 vs 安慰剂45人	奥布替尼50mg 15人 vs. 奥布替尼30mg 18人	CM313单药22人
患者基线	既往2种及以上：81% vs 78%	既往治疗中位数3，既往激素93% vs 96%，既往TPO 47% vs 51%	既往治疗中位数4，既往激素93% vs 96%，既往TPO/TPORA 75% vs 65%	既往≥3种治疗69% vs 64%，既往激素95% vs 89%，既往TPORA 56% vs 64%，基线时正在激素 26% vs 27%，基线时正在TPORA 23% vs 20%	ITP病程≥5年 61%，既往激素85%，既往IVIg 48%，既往rhTPO 42%，既往TPORA 39%	100%既往激素：100%既往IVIg：100%既往TPO-RA
持续应答率	38% vs 7% (血小板≥50×10 ⁹ /L占评估次数的≥75%)	总人群 18% vs 2%	汇总人群：48.4% vs. 0% 既往接受过TPO/TPORA：46.8% vs. 0% 既往接受过≥4L治疗：47.7% vs. 0%	总人群：26% vs. 7% 既往接受过TPORA：25% vs. 10% 既往接受过≥3L治疗：24% vs. 3%	持续应答率50mg vs 30mg: 27% vs. 33%	95.5% (8周内连续2次血小板计数≥50×10 ⁹ /L)
总应答率	79% vs 28%	总人群 43% vs 14%	0-12周总应答率：68.3% vs. 14.5% 0-24周总应答率：70.6% vs. 16.1%	总人群 49% vs. 16%	/	总有效率：第8周时为81.8%，第12周时为86.4%，第24周时为63.6%
安全性	≥3 AEs: 15% vs. 11%	AEs: 83% vs 75% SAEs: 13% vs 21%	≥3 TEAEs: 25.4% vs. 24.2%	≥3 TEAEs: 13% vs. 20%	≥3 TEAEs: 12.1%	未发生治疗相关严重不良事件

主要内容

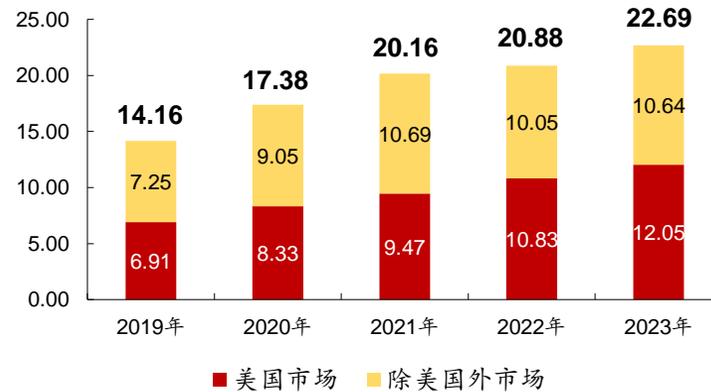
1. Syk抑制剂机制及全球研发格局？
2. 什么是ITP？ ITP当前治疗格局？
3. 后线ITP在研新药格局？ 各靶点新药疗效对比？
4. ITP药物全球市场销售及未来机会？
5. 附录：索乐匹尼布在其他领域治疗潜力
6. 风险提示

- 美国相关指南推荐病程≥3个月的糖皮质激素依赖或无效的ITP患者，一般推荐选用罗普司亭或艾曲泊帕，两款药物获批适应症主要为激素治疗无效的免疫性血小板减少症。
- 2023年，罗普司亭全球销售额为14.77亿美元，艾曲泊帕全球销售额为22.69亿美元，若考虑利妥昔单抗和其他免疫制剂，激素治疗无效的ITP全球用药市场或将达40亿美元。
- 福他替尼2018年4月FDA获批上市，2023年销售近1亿美元，市场较小。我们认为可能是由于销售推广、疗效等种种原因，ITP后线治疗的市场潜力尚未得到深入挖掘，仍具有较大的新药渗透窗口。

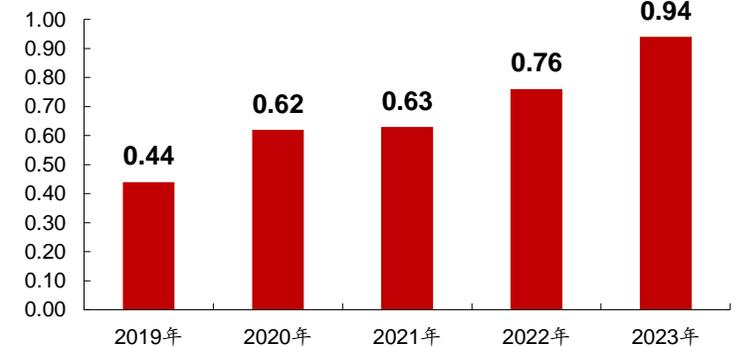
罗普司亭全球销售额/亿美元



艾曲泊帕全球销售额/亿美元



福他替尼全球销售额/亿美元





- 海外获批药物包括福他替尼、罗普司亭、艾曲泊帕等，治疗费用较高。
- 国内获批药物包括重组人血小板生成素、海曲泊帕、罗普司亭、艾曲泊帕等，由于医保降费，已成为目前ITP主流用药。

表：ITP 治疗药物国内外价格

销售区域	药品名称	商品名	企业	用法用量	价格
海外 (费用单位为美元)	福他替尼	Tavlesse	Rigel Pharmaceuticals	初始剂量100mg每天口服两次；一月后增加到150mg每天口服两次	15404美元/(60片*100mg)
	罗普司亭	Nplate	Amgen;Kyowa Kirin	初始剂量1μg/kg/w注射；随后每周增加1μg/kg/w至中位剂量取2.5μg/kg/w，以成年人体重60kg计算	1390美元/125μg
	艾曲泊帕	Promacta	Novartis Pharma; GSK	初始剂量25mg每日口服一次；两周后调整至50mg每日口服一次	6454美元/(14片*50mg)
国内 (费用单位为人民币)	重组人血小板生成素	特比澳	三生制药	300U/kg每日一次皮下注射，以成年人体重60kg计算	789元/15000U
	海曲泊帕	恒曲	恒瑞医药	5mg每天口服一次	198.17元/5mg
	罗普司亭	惠尔凝	Kyowa Kirin	初始剂量1μg/kg/w；随后每周增加1μg/kg/w至中位剂量取2.5μg/kg/w，以成年人体重60kg计算	1536元/250μg
	艾曲泊帕	瑞弗兰	Novartis Pharma; GSK	初始剂量25mg每日口服；两周后调整至50mg每日口服	135元/25mg



市场营销初始策略：

- ① 聚焦既往接受过TPO/TPO-RA的患者，确保治疗的连续性和疗效。证据：ESLIM-01研究在75%既往接受多线治疗的患者中表达出显著疗效。
- ② 重点关注血栓风险较高患者的需求，如冠状动脉疾病、糖尿病、高龄或肥胖症的患者。证据：ESLIM-01研究中未观察到血栓事件。
- ③ 发掘针对寻求血小板长期稳定且注重生活质量，不愿意妥协生活方式的患者。证据：ESLIM-01研究中患者生理功能和活力状况均有所改善。
- ④ 开拓与激素的联合疗法策略。证据：ESLIM-01研究中32%患者伴随抗ITP治疗，大多数为激素，展现出较好的安全性。

未来潜在开发领域：

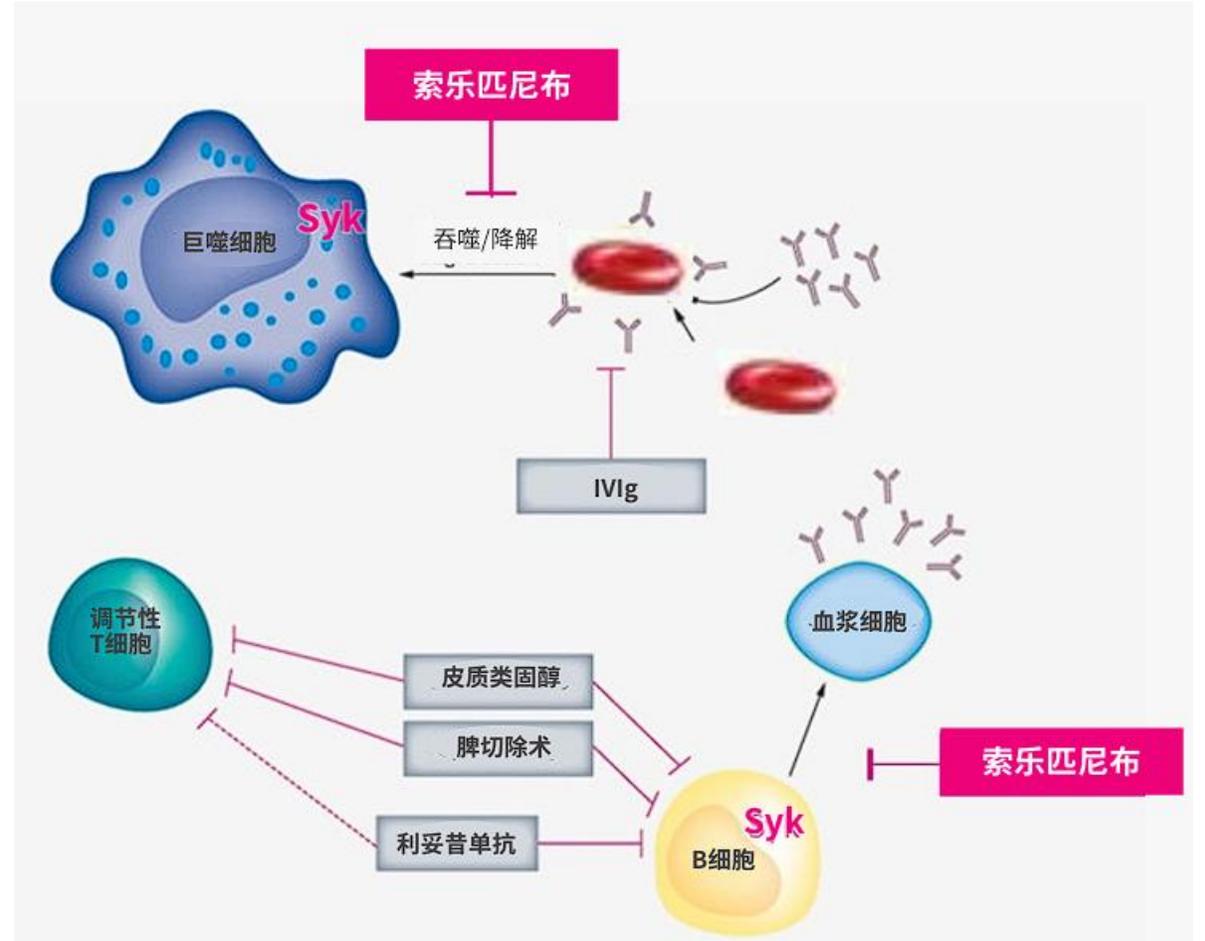
- ① 既往接受过TPO-RA的二线或以上的ITP患者，或TPO-RA 初治患者。
- ② 不适合接受激素治疗的一线ITP患者(老年人、糖尿病患者等)。
- ③ 与标准治疗联合使用，针对更早线数的ITP患者。
- ④ 继发性ITP患者。

主要内容

1. Syk抑制剂机制及全球研发格局？
2. 什么是ITP？ ITP当前治疗格局？
3. 后线ITP在研新药格局？ 各靶点新药疗效对比？
4. ITP药物全球市场销售及未来机会？
5. 附录：索乐匹尼布在其他领域治疗潜力
6. 风险提示



- **定义：**温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)是一种**自身免疫性疾病**，在体温下产生自身抗体对红细胞的破坏增加而引起的溶血和贫血。AIHA的年发病率为(0.8~3.0)/10万，患病率为17/10万，死亡率8%-11%。wAIHA占成人AIHA发病病例的75%-80%。
- **发病机制：**wAIHA绝大部分由IgG型抗体介导，IgG能够结合红细胞表面诸多糖蛋白，其Fc段被巨噬细胞表面的Fcγ受体识别介导红细胞在肝脾的破坏；约1/3的患者同时激活补体通路，同样能够通过C3b和C3b受体发生红细胞吞噬；还有极少数患者(<5%)是由IgA或IgM型抗体介导的。
- **临床表现：**由于wAIHA多为慢性血管外溶血，其临床特点即贫血、黄疸、脾大。部分患者胆红素长期升高可进展为胆石症和肝功损害，危重者甚至可并发血栓栓塞、溶血危象及再障危象。
- **疗法：****尚未有已获FDA批准的疗法**，皮质类固醇是一线标准治疗，但大多数患者会产生耐药性或者复发；部分国家批准利妥昔单抗的超适应症使用被推荐为二线疗法，**起效慢易复发**。
- **索乐匹尼布wAIHA II期数据积极，已于2024年3月启动注册临床。**2024 EHA II期结果显示，**治疗0-24周期间，索乐匹尼布组的总体应答(OR)率和持续应答(DR)率分别为66.7%和47.6%。**在双盲阶段，在起始接受索乐匹尼布的治疗组中，患者的血红蛋白(Hb)水平较基线增加≥15g/L的中位时间为1.3周，起效时间短。此外，索乐匹尼布组有95.2%的患者从第5周至第24周无需输血，减少了紧急治疗和输血需求。





索乐匹尼布在血液瘤中展现初步疗效

- NCT03779113是一项评估索乐匹尼布在复发/难治性淋巴瘤患者的1期临床研究，在剂量扩展部分(Part 2)已展现初步疗效。
- 总人群患者基线：47名患者（25名HL、9名PTCL、7名CLL、2名FL、2名MCL，1名MZL、1名WM）。中位年龄为57岁（21-93岁），55%为男性，85%为白种人，47%的患者ECOG状态为1，81%的患者疾病分期≥3期，既往治疗中位数为4次（1-12次）。
- 86%的CLL患者既往接受过BTK治疗，88%的HL患者既接受过PD-1抑制剂治疗，也接受过Brentuximab vedotin治疗。

表：索乐匹尼布在血液瘤中的疗效数据

疗效数据	ORR	CR	PR	SD	DoR	DCR	中位应答时间
总人群 N=41	26.8%	4例(9.8%)	7例PR(17.1%)	16例(39.0%)	9.3m	65.9%	1.9m
亚组1 HL N=24	25%	2例(8.3%)	4例(16.7%)	10例(41.7%)			1.9m
亚组2 PTCL N=7	42.9%	2例(28.6%)	1例(14.3%)		5.7m	42.9%	
亚组2 CLL N=5			1例				
亚组2 WM N=1			1例				
安全性数据	<p>18名患者（38.3%）发生了严重的TEAEs，其中4例（8.5%）被认为与治疗相关（TRAE）。</p> <p>15例患者（31.9%）出现了≥3级TRAE。</p> <p>最常见的≥3级TRAE（>5%）是丙氨酸氨基转移酶升高4例（8.5%）和发热性中性粒细胞减少3例（6.4%）。</p> <p>23例患者（48.9%）因TEAE而中断剂量，4例患者（8.5%）减少剂量。</p> <p>有2名患者（4.3%）（血小板减少和瘙痒症 TEAE 各1例）因药物滥用而停药。</p>						

主要内容

1. Syk抑制剂机制及全球研发格局？
2. 什么是ITP？ ITP当前治疗格局？
3. 后线ITP在研新药格局？ 各靶点新药疗效对比？
4. ITP药物全球市场销售及未来机会？
5. 附录：索乐匹尼布在其他领域治疗潜力
6. 风险提示



- **临床研究失败风险：**创新药研发具有较大不确定性，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。
- **竞争格局恶化风险：**公司核心布局产品虽然进度较为领先，但临床上已有竞争对手布局，存在未来竞争格局恶化风险。
- **销售不及预期风险：**产品销售受到本身特性，竞争格局，销售队伍，行业发展等多方面因素影响，存在销售不及预期的风险。
- **行业政策风险：**进入医保的创新药品种增多加之近几年疫情的支出影响，医保基金的压力逐年增加，可能导致药物的谈判价格不及预期，存在受到行业政策或监管政策影响的风险。

证券分析师声明

本报告署名分析师在此声明，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，本报告表述的所有观点均准确反映了本人对标的证券和发行人的个人看法。本人以勤勉的职业态度，专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观的出具此报告，本人所得报酬的任何部分不曾与、不与，也不将会与本报告中的具体投资意见或观点有直接或间接联系。

一般声明

本报告是机密文件，仅供华源证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的签约客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司客户。本报告是基于已公开信息撰写，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。客户应对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特殊需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或使用本报告所造成的一切后果，本公司均不承担任何法律责任。

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、价值及投资收入可能会波动。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，属于非公开资料。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式修改、复制或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

本公司销售人员、交易人员以及其他专业人员可能会依据不同的假设和标准，采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论或交易观点，本公司没有就此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。

华源证券股份有限公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。

信息披露声明

在法律许可的情况下，本公司可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。本公司将会在知晓范围内依法合规的履行信息披露义务。

销售人员信息

华东区销售代表李瑞雪 liruixue@huayuanstock.com

华北区销售代表王梓乔 wangziquiao@huayuanstock.com

华南区销售代表杨洋 yangyang@huayuanstock.com

股票投资评级说明

证券的投资评级：以报告日后的6个月内，证券相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

买入 (Buy)：相对强于市场表现20%以上；

增持 (Outperform)：相对强于市场表现5%~20%；

中性 (Neutral)：相对市场表现在-5%~+5%之间波动；

减持 (Underperform)：相对弱于市场表现5%以下。

行业的投资评级：以报告日后的6个月内，行业相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

看好 (Overweight)：行业超越整体市场表现；

中性 (Neutral)：行业与整体市场表现基本持平；

看淡 (Underweight)：行业弱于整体市场表现。

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。

本报告采用的基准指数：恒生中国企业指数 (HSCEI)



華源証券

HUAYUAN SECURITIES