

行業概覽

本節所載的若干資料及統計數據均摘自各類政府官方出版物，市場數據提供商及獨立第三方機構弗若斯特沙利文。本文件書中所引用的由弗若斯特沙利文編製的報告（「弗若斯特沙利文報告」）乃受本公司委託編製。我們認為，該資料的來源屬恰當來源，且我們已合理謹慎摘錄及轉載有關資料。我們並無理由認為該等資料屬虛假或存在誤導成分或遺漏任何事實而致使該等資料屬虛假或存在誤導成分。然而，本公司、[編纂]、任何其各自董事、員工、代理或顧問或參與[編纂]的任何其他人士或各方均未對政府官方出版刊物的資料進行獨立核實，亦不對上述資料的準確性作出任何聲明。本文件所載的若干資料和統計數據，可能與來自中國境內或境外的其他資料和統計數據不一致。因此，提請[編纂]注意，切勿對本節或本文件其他部分所載的類似資料（包括統計數據和估計）過度依賴。有關我們行業相關風險的討論，請參閱「風險因素」一節。

癌症治療

癌症治療範式的演變

癌症治療的演變是一段不斷發展的動態歷程，已從非特異性全身性治療（如化療及放療，該等療法會對健康組織造成嚴重附帶損傷），轉向高度精準的個性化治療。隨著2003年人類基因組計劃取得相關發現，靶向療法於1990年代後期應運而生，可選擇性抑制驅動癌細胞增殖的分子通路，毒性較低，惟其應用往往受到耐藥性及缺乏可作用靶點所限。過去十年，免疫治療利用患者免疫系統進一步重塑治療格局，其中免疫檢查點抑制劑（ICI）於多種腫瘤類型中均顯示出持久療效，惟仍有眾多患者無治療反應或最終出現復發。為解決上述局限，新的治療範式著重提升藥物效能及選擇性，引入雙特異性抗體－藥物偶聯物（ADC）、雙載荷ADC及靶向蛋白降解劑（如PROTAC、分子膠）等前沿平台，並採用合理的聯合療法，旨在同時干擾多條信號通路、預防耐藥性並降低復發風險。

小分子腫瘤靶向藥物市場

小分子藥物為低分子量有機化合物，可精準結合酶、受體等特定生物靶點，這些靶點往往處於失調的信號通路中。與生物製劑不同，小分子化合物可設計實現抑制、激活或降解靶點等多種作用機制，是具有高度適應性的治療藥物。

主要優勢

大多數小分子藥物口服即可吸收，顯著提升患者依從性。小分子藥物可穿透細胞膜，直抵胞內靶點，體內分佈可「按需定制」，既可全身暴露，也可實現腦組織等特定部位靶向。由於結構相對簡單，生產、運輸、儲存效率更高，成本遠低於生物製劑，且開發時間更短、擴展性更好。在臨床中，小分子藥物既可作為單藥治療，也可與化療、靶向藥物及免疫療法聯合使用，從而產生協同效應，逆轉免疫抑制性腫瘤微環境，增強抗腫瘤療效。

行業概覽

小分子和大分子藥物的比較

| 特點 | 小分子藥物 | 大分子藥物 |
|---------|-----------|----------------|
| 分子量 | < 1000 Da | 1500-150000 Da |
| 結構 | 簡單－精確定義 | 複雜－特異性 |
| 細胞滲透性 | 易穿透 | 難以穿透 |
| 血腦屏障透過性 | 相對容易 | 極難 |
| 給藥方式 | 主要為口服 | 主要為注射 |
| 藥物吸收方式 | 以簡單擴散為主 | 以主動轉運為主 |
| 靶點特異性 | 靶點範圍寬 | 特異性高 |
| 穩定性 | 一般穩定 | 對溫度、pH敏感 |
| 免疫反應 | 免疫原性穩定 | 具免疫原潛力 |
| 當前主要類別 | 信號轉導抑制劑 | 疫苗、蛋白、抗體、核酸 |
| 生產 | 易－化學合成 | 難－生物生產 |

資料來源：弗若斯特沙利文分析

小分子藥物仍是腫瘤治療領域的主要療法。儘管生物製劑增長迅速，小分子藥物仍在腫瘤治療領域保持主導地位。2024年，小分子藥物約佔全球藥品銷售額的60%，凸顯其持久的臨床價值和廣泛的臨床應用。就市場表現而言，在2024年全球腫瘤藥銷售額前十強中，小分子藥物佔據五席。中國市場也呈現類似趨勢，十大腫瘤藥物中有五個為小分子藥物。從監管角度來看，截至2025年6月30日，美國FDA已批准96種新型小分子靶向腫瘤藥物，國家藥品監督管理局(NMPA)則批准了84種。2018至2024年間，兩國監管機構批准的腫瘤藥物中均有三分之一為小分子靶向療法。

當前局限性與未來創新。儘管已經改變了癌症治療格局，但現有小分子藥物的局限性也較為明顯，包括療效不佳、脫靶毒性以及獲得性耐藥導致的腫瘤復發。

- **耐藥性：**幾乎所有小分子靶向療法最終都會產生耐藥性，具體機制包括藥物外排增加、細胞攝取減少、靶點突變、通路重編程、表型重塑以及修復系統重新激活。
- **靶點選擇性與脫靶毒性：**許多小分子會意外結合非標靶點，引發脫靶毒性，導致治療窗變窄，增加不良反應風險。
- **「不可成藥」靶點：**受結構或功能限制，許多關鍵致癌驅動因子仍無法通過傳統小分子藥物靶向，從而限制了治療的範圍。

為應對上述挑戰，未來將聚焦以下方面：

- **現有靶點優化：**設計親和力與特異性更高的下一代抑制劑，減少脫靶效應，克服耐藥性。
- **新靶點發現：**借助分子診斷及癌症生物學進展，確定可干預的全新靶點。
- **解決「不可成藥」靶點：**採用間接靶向策略，如合成致死和靶向蛋白降解(如PROTAC)，解決先前難以靶向的蛋白的問題。
- **多靶點與抗耐藥藥物：**開發可同時抑制多條通路的化合物，預先防範耐藥性，提升治療應答的持久性。

行業概覽

- *合理的聯合療法*：構建小分子與化療、免疫治療或其他如ADC等靶向藥物協同方案，增強療效，克服耐藥性。

建立整合生物化學及結構研究、合成致死策略及新興治療模式的綜合藥物發現框架，對於開發更有效、毒性更低且具耐藥抵禦性的療法至關重要。

合成致死：經驗證、潛力巨大的腫瘤治療前沿領域

具有先天優勢的機制

合成致死是一種利用癌症特異性弱點的新興治療策略，是指兩個通路同時發生缺陷時會導致細胞死亡，而任一單個通路缺陷均不會引發細胞死亡的現象。在腫瘤學中，基於合成致死機制的藥物發現識別合成致死對：當致癌突變使腫瘤細胞依賴於第二個原本非必需的通路時，通過靶向該配對通路，合成致死療法能夠選擇性清除癌細胞，同時保護正常組織。這一機制相較傳統療法具備戰略優勢：

- *靶向「不可成藥」*：合成致死通過間接靶向功能喪失性突變（如腫瘤抑制因子缺失），突破傳統「不可成藥」的壁壘。通過聚焦其功能合成致死夥伴，可擴大可成藥空間，從而促進高選擇性腫瘤療法的開發。
- *克服耐藥性*：通過利用癌細胞在標準治療後出現的替代脆弱性，合成致死可規避或延緩耐藥機制的產生。
- *協同聯合療法*：合成致死可增強損傷誘導療法（如化療和放療）的療效。通過合成致死機制抑制損傷應答通路，可設計聯合方案放大治療效果。該策略正日益與ADCs和放射性藥物(RDCs)等先進模式整合以提升治療精準度，擴大治療窗。

持續增長的市場動力和行業投入

合成致死是經臨床驗證、潛力巨大的腫瘤前沿療法，其代表性成果是由阿斯利康與默沙東聯合開發和商業化的PARP1/2抑制劑奧拉帕利。該等療法證明了合成致死能選擇性清除癌細胞的同時，保護健康組織。新一代合成致死藥物展現出更優的安全性特徵和更廣泛的治療適用性。當傳統小分子發現遭遇「不可成藥」與獲得性耐藥的雙重瓶頸，在癌細胞中合成致死對識別範圍的擴大及持續增長的投資推動下，行業焦點正轉向基於合成致死的策略。阿斯利康、默沙東、安進、諾華、葛蘭素史克、拜耳、百時美施貴寶、默克和吉利德等在內的頭部藥企均已加大對合成致死的研發投入。該項投資體現在活躍的交易市場中，2019至2024年間合成致死相關交易達約250億美元，其中前期投入超過50億美元。

行業概覽

部分最新合成致死相關交易

| 資產 | 靶點 | 許可方 | 被許可方 | 首付款 | 總交易額 | 發佈日期 |
|-----------------|-------|--------------------|------------|---------|-----------|----------|
| SYH2039 | MAT2A | CSPC | 百濟神州 | 150百萬美元 | 1,835百萬美元 | 2024年12月 |
| HRS-1167 | PARP1 | 恒瑞 | Merck KGaA | 170百萬美元 | 1,550百萬美元 | 2023年10月 |
| ISM3091 | USP1 | Insilico Medicine | Exelixis | 80百萬美元 | / | 2023年9月 |
| Werner Helicase | WRN | IDEAYA Biosciences | 葛蘭素史克 | 170百萬美元 | 1,100百萬美元 | 2020年6月 |
| MAT2A Program | MAT2A | | | | | |
| IDE705 | Pol θ | | | | | |

全球及中國合成致死藥物市場規模

全球合成致死藥物市場，2020年至2033年（預測）

| 十億美元 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 (預測) | 2026 (預測) | 2027 (預測) | 2028 (預測) | 2029 (預測) | 2030 (預測) | 2031 (預測) | 2032 (預測) | 2033 (預測) | 複合年增長率 | | |
|------|------|------|------|------|------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------|-------|-------|
| | | | | | | | | | | | | | | | 期間 | 全球 | 中國 |
| 全球 | 2.4 | 3.2 | 3.6 | 3.8 | 4.3 | 4.8 | 5.3 | 6.3 | 7.3 | 8.7 | 10.2 | 11.9 | 13.9 | 16.1 | 2020-2024 | 15.6% | 25.9% |
| 中國 | 0.2 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.8 | 1.0 | 1.2 | 1.4 | 1.7 | 2.0 | 2.3 | 2.6 | 2024-2029 (預測) | 15.1% | 23.3% |
| | | | | | | | | | | | | | | | 2029 (預測) - 2033 (預測) | 16.9% | 15.8% |

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

聯合潛力巨大 – 與現有及新興療法協同增效

合成致死原理的應用遠超越單藥治療範疇，為設計能增強抗腫瘤療效的合理聯合治療方案提供了堅實的基礎。基於合成致死的療法與多種治療模式（包括化療、靶向藥物及免疫療法）展現出顯著的協同效應，並與ADC，RDC等新興治療模式形成機制互補。

| 聯合 | 核心作用機制 | 代表性示例 |
|-------------|---------------------|----------------------------------|
| ADC | 靶向DNA損傷+修復阻斷 | PARPi或ATRi +ADC（誘導DNA損傷的載藥） |
| RDC | 放射線誘導DNA損傷+ DSB修復抑制 | PARPi + RDC |
| 免疫療法 | 透過DNA損傷誘導新抗原實現免疫激活 | PARPi+抗PD-1/PD-L1 |
| 基於合成致死的其他療法 | 雙重DDR通路抑制 | PARPi + ATRi |
| 標準治療方案 | 損傷誘導+修復抑制（增敏作用） | PARPi+替莫唑胺(TMZ)；ATRi+放療；PARPi+放療 |

下表載列了截至最後實際可行日期*靶向該等合成致死通路的已獲批藥物及候選藥物的示例。

行業概覽

| PARP1/2家族 | | 損傷反應激酶 | | | 其他新型合成致死靶點 | | |
|--|--|---|---|--|--|---|--|
| PARP1/2 | PARP1 | ATR | WEE1 | PKMYT1/ WEE1 | POL θ | USP1 | PRMT5 |
| 奧拉帕利 塞納帕利 他拉唑帕利 帕米帕利 氟唑帕利 尼拉帕利 魯卡帕利 (已上市) | <ul style="list-style-type: none"> AZD5305 (III期) AZD9574* (I/II期) <p>IMP1734 IMP1707 HRS-1167 (I/II期)</p> | <ul style="list-style-type: none"> AZD6738 (III期) <p>IMP9064 (I/II期)</p> <p>M1774 (II期)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ZN-c3 (II期) <p>IMP7068 (I/II期)</p> | <ul style="list-style-type: none"> SGR-3515 ACR-2316 (I期) <p>IMP22 (臨床前)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ART4215 (I期) | <ul style="list-style-type: none"> KSQ-4279 (I期) <p>IMP13 (臨床前)</p> | <ul style="list-style-type: none"> BMS-986504 (II/III期) |

附註：

- * 僅包括典型通路、靶點及管線，未完全列舉該領域所有相關獨家管線及作用機制
- ** 旨在穿透血腦屏障的管線
- (1) 英派藥業開發的在研藥物

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

市場驅動因素

技術進步及靶點擴展：在PARP抑制劑以外的新靶點發現的推動下，合成致死藥物市場正在經歷大幅擴張。我們正在積極開發其他SL靶點，包括ATR及WEE1，各自具有不同機制來發掘癌症特異性弱點。包括基於CRISPR的篩選及AI在內的先進技術平台，正加速靶點識別，並支持更精準的患者篩選策略。此外，PROTAC及ADC等新穎治療模式，為克服耐藥性及靶向此前難以靶向的損傷修復相關蛋白提供了新途徑。

治療方法的臨床及商業驗證：新一代PARP1選擇性抑制劑等PARP抑制劑的成功驗證了SL方法，為未來藥物開發建立了明確路徑。該等藥劑針對多種癌症類型展現出臨床療效，並產生了可觀收入，將SL確立為精準腫瘤學的基石。治療範式從後線使用轉變為更早期的維持及輔助治療，帶動市場大幅擴張。SL藥劑與其他抗癌療法聯用的結合策略，正在突破耐藥性痛點並擴大患者覆蓋人群，創造更多市場機遇。該臨床及商業化驗證凸顯了SL療法的巨大潛力，是持續投資新一代計劃的強心劑。

雄厚資金及監管扶持：大量的投資將繼續維持SL療法的在研產品線的發展。生物技術公司與製藥合作夥伴之間的戰略合作夥伴關係正在加速推動臨床開發及商業化進程。監管機構通過突破性治療指定及快速通道途徑縮短了開發時間並降低了商業風險，證明了對SL方法的扶持。上市扶持性的資金和監管環境為SL療法持續的市場增長及不斷創新創造了有利條件。

進入壁壘

對疾病生物學與關鍵致病驅動因素的深層機制洞察：深刻理解疾病發病機制對於發現、選擇及／或驗證合成致死靶點至關重要，這需要全面繪製關鍵細胞通路圖譜，闡明腫瘤特異性脆弱位點，識別或選擇可成為治療靶點的核心致病驅動因素。

行業概覽

生物學與化學的整合能力：同時擁有大規模化合物庫與先進生物學研究能力的機構，在推動合成致死創新方面具有獨特優勢，通過高通量篩選、化合物優化與機制生物學之間的協同作用，能夠加速針對新型合成致死靶點的治療藥物開發，可將生物學發現高效轉化為具有臨床的療法。

全球PARP1/2抑制劑市場

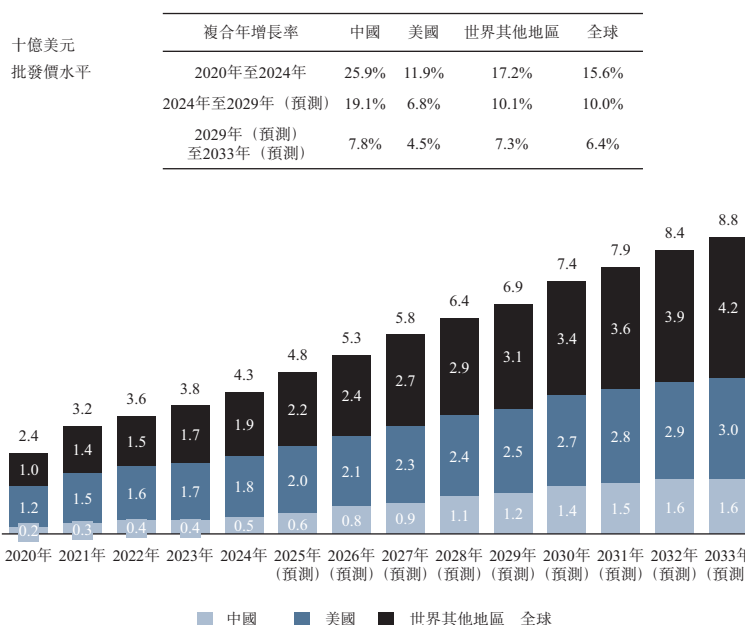
概覽

PARP1/2抑制劑是一類利用合成致死概念的靶向抗癌藥物。PARP1/2蛋白在損傷修復、細胞週期調控和細胞存活中起關鍵作用。在癌細胞（存在同源重組修復HRR缺陷的細胞，如BRCA突變型）中，PARP1/2抑制劑阻斷單鏈斷裂修復，導致損傷累積，選擇性腫瘤細胞死亡，同時保留正常細胞。PARP1/2抑制與BRCA突變型之間的合成致死作用於2005年首次被證實，為精準腫瘤學新時代奠定了基礎。2014年首個PARP1/2抑制劑獲批上市，此後PARP1/2已成為成熟的治療靶標。獲批的PARP1/2抑制劑主要適用於卵巢癌、又獲批用於治療乳腺癌(BC)、胰腺癌和前列腺癌。持續的研究和臨床試驗表明，其治療範圍有望擴展至膠質母細胞瘤(GBM)、胃癌、肺癌等更多腫瘤類型，支持市場的持續發展，為新適應症、聯合療法和下一代抑制劑提供了機遇。

PARP1/2抑制劑市場規模

在結構因素帶動下，中國市場PARP1/2抑制劑的增長速度遠超海外市場。中國仍處於市場發展階段，在納入國家醫療保險支持、當地製藥公司頻繁推出產品及開展市場教育、卵巢癌患者人群數量龐大及診斷率不斷上升的帶動下，均加速了市場滲透。相反，海外主要市場大多處於飽和狀態，滲透率高，導致增長自然放緩。

全球PARP1/2市場，2020年至2033年（預測）



附註：RoW=世界其他地區
資料來源：國際癌症研究機構(IARC)、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

中國PARP1/2抑制劑市場，2020年至2033年（預測）



資料來源：弗若斯特沙利文分析

增長動力與行業趨勢

不斷擴大的適應症範圍：PARP1/2抑制劑最初獲批用於卵巢癌，現已擴展至乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌，臨床試驗正評估其在GBM、胃癌和肺癌等其他腫瘤類型的療效，並有可能進一步擴大適應症範圍。

推進至一線療法：雖然目前主要作為維持治療或化療後藥物使用，PARP1/2抑制劑正日益被評估用於一線(1L)治療，包括輔助治療。最新數據支持其作為單藥治療或與不同的SoC聯合用藥的方案，可顯著改善無進展生存期(PFS)。這種向早期干預的轉變有望重塑治療範式。

克服耐藥性的聯合策略：PARP抑制劑的耐藥性仍是癌症治療的障礙，尤其在晚期癌症中。然而，合理的聯合策略正逐步顯示出使腫瘤重新致敏的潛力。通過與靶向耐藥機制的藥物(如ADC、合成致死抑制劑或ICI)聯合使用，可恢復藥物敏感性，增強療效，對於延長應答持續時間和擴大可治療患者群體至關重要。

尼拉帕利於2020年4月獲FDA批准。於2022年，FDA將尼拉帕利用於卵巢癌二線維持治療的適用對象從全人類收窄至僅限BRCA突變患者。於2025年，僅因HRP亞組的總生存期無統計學意義，FDA將尼拉帕利用於卵巢癌一線維持治療的適用對象從全人群收窄至僅限HRD陽性(HRD+)患者。然而，歐洲藥品管理局與國家藥監局並未採納此做法，其批准決定持續基於註冊試驗的主要分析人群是否達到主要終點，並未要求各生物標記物定義亞組均具備額外總生存期獲益。歐洲藥品管理局在評估PARP抑制劑時持續強調無進展生存期的臨床價值，而國家藥監局則保持積極審評立場，批准了多款PARP抑制劑用於一線維持治療，並支持將之納入臨床指南作為推薦治療方案。歐洲藥品管理局與國家藥監局均未表示有意效仿FDA的做法，或撤銷在其司法管轄區內仍獲批准的尼拉帕利等PARP抑制劑的許可。此外，中國及歐洲的臨床實踐指南持續推薦PARP抑制劑用於卵巢癌全人群一線維持治療，確立了有別於FDA的監管路徑。

目前，我們並不計劃就塞納帕利向FDA遞交NDA。我們的商業化策略專注於受國家藥監局監管的中國市場，以及受EMA監管的歐洲市場。鑒於國家藥監局及EMA均未表示其就PARP抑制劑批准的監管方針出現任何變動，且兩者均繼續根據臨床試驗中主要終點的達成情況評估有關產品，我們認為FDA的監管決策，對塞納帕利在中國或歐洲的開發、監管路徑或商業前景的直接影響有限。我們目前進行的臨床試驗旨在符合國家藥監局及EMA的要求，並證明達成主要終點，與該等司法管轄區內持續支持PARP抑制劑獲批的監管框架一致。因此，FDA的撤銷決定於短期內不會對我們核心產品及主要產品的開發造成重大影響。

行業概覽

進入壁壘

PARP1/2抑制劑領域在從分子設計到臨床開發及監管批准的整個價值鏈上均具有較高的進入壁壘。要取得成功，需解決類效應相關的血液學毒性的同時保持抗腫瘤活力，提升在同源重組缺陷人群中的療效、滿足日益嚴格的監管要求，並在競爭日益加劇的情況下推進差異化的聯合治療策略。該等挑戰要求精準的分子優化能力、強大的風險管理及生物標誌物能力、嚴謹的前瞻性試驗設計，以及深入的跨領域機制研究。

| 壁壘維度 | 核心挑戰概述 | 市場准入要求 |
|------|-----------------------|---|
| 技術研發 | 克服類別效應血液學毒性的同時保持抗腫瘤活力 | <ul style="list-style-type: none"> 需要精確的分子結構優化 要求建立全面的風險管理方案 |
| 臨床開發 | 解決同源重組缺陷人群的療效限制 | <ul style="list-style-type: none"> 要求建立精準的患者選擇系統 需要大規模生物標誌物檢測能力 |
| 監管批准 | 符合日益嚴格的監管評估標準 | <ul style="list-style-type: none"> 要求具有前瞻性的臨床試驗設計 必須要有全面的風險效益評估能力 |
| 市場競爭 | 從早期階段開始推進聯合療法的發展 | <ul style="list-style-type: none"> 要求創新的聯合療法策略 需要深厚的機制研究基礎 必須要有跨領域研發能力 |

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

PARP1/2抑制劑競爭格局

截至最後實際可行日期，塞納帕利為在中國獲批的三種PARP1/2抑制劑之一，用於卵巢癌「全人群」的一線維持治療，而「全人群」是卵巢癌的最大潛在細分市場。我們已自主發現並開發出全球最全面、最先進的合成致死產品組合之一，並為全球僅有三家同時擁有商業化階段PARP1/2抑制劑及臨床階段下一代PARP1選擇性抑制劑的企業之一。

| 癌症/ 階段 | 治療場景 | 國家藥監局（中國） | EMA（歐洲） |
|-------------|----------------------|---|---|
| 卵巢癌——一線維持治療 | 全人群 | 塞納帕利（2025），尼拉帕利（2020）， 氟唑帕利（2024） | 尼拉帕利（2020），Rucaparib（2022） |
| | HRD+ | 奧拉帕利±貝伐珠單抗（2022） | 奧拉帕利±貝伐珠單抗（2019） |
| | gBRCAm | 奧拉帕利（2019） | 奧拉帕利（2019） |
| | 鉑敏感性 | — | 奧拉帕利（2018） |
| 卵巢癌——後線治療 | 鉑敏感性復發 | 奧拉帕利（2018），氟唑帕利（2021）， 尼拉帕利（2019） | 尼拉帕利（2017），Rucaparib（2025） |
| | ≥3L（gBRCAm） | 帕米帕利（2021），氟唑帕利（2020） | — |
| mCRPC | HRRm/BRCA （聯合或單藥） | 他拉唑帕利+恩扎盧胺（2024）， 奧拉帕利+阿比特龍（2025）， 奧拉帕利（2021） | 他拉唑帕利+恩扎盧胺（2024）， 奧拉帕利+阿比特龍（2020）， 奧拉帕利（2020） |
| 乳腺癌 | gBRCAm | 奧拉帕利（2025），氟唑帕利（2024） | 奧拉帕利（2022），他拉唑帕利（2024） |
| 胰腺癌 | 維持治療（gBRCA） | — | 奧拉帕利（2020） |
| 子宮內膜癌 | 維持治療（pMMR） | — | 奧拉帕利+德瓦魯單抗（2024） |

附註：藥物（生產商按字母順序排列）如下——氟佐帕利（恒瑞）、尼拉帕利（再鼎醫藥）、奧拉帕利（阿斯利康）、帕米帕利（百濟神州）、盧卡帕利（Pharma &）、塞納帕利（英派藥業）、他拉唑帕利（輝瑞）
mCRPC=轉移性去勢抵抗性前列腺癌，僅包含化學原研藥，不包括仿製藥

資料來源：國家藥監局、EMA、弗若斯特沙利文分析

下表載列截至最後實際可行日期全球及中國PARP1/2抑制劑的競爭格局。

行業概覽

全球已上市PARP1/2抑制劑的競爭格局

| 藥物 (INN/品牌) | 製造商 | 最早獲批年份 | 適應症 | 治療線 | 治療計劃 | 全年治療費用 | 銷售額 (2024年) | 市場份額 (2024年) |
|------------------|-----------------|------------|-------------------------------------|----------|---------------|----------------|-------------|--------------|
| 奧拉帕利 (Lynparza) | 阿斯利康/默克 | 2014年 (美國) | BRCA突變卵巢癌、gBRCA突變轉移性胰腺腺癌 | 1線 | 300毫克，一日兩次，口服 | 212,700美元 (美國) | 3,072百萬美元 | ~72% |
| | | | 卵巢癌、gBRCA突變及HER2-轉移性乳癌、伴有HRRm的mCRPC | 2線/2線以上 | | | | |
| | | | BRCA突變mCRPC、gBRCA突變/HER2-/高風險早期乳癌 | 其他 | | | | |
| 尼拉帕利 (Zejula) | 葛蘭素史克 | 2017年 (美國) | 卵巢癌 (全人群)、gBRCA突變卵巢癌 BRCA突變mCRPC | 1線 其他 | 300毫克，一日一次，口服 | 231,200美元 (美國) | 960.9百萬美元 | ~22% |
| 魯卡帕利 (Rubraca) | Clovis Oncology | 2016年 (美國) | BRCA突變mCRPC | 2線以上 | 600毫克，一日兩次，口服 | 227,100美元 (美國) | 96.5百萬美元 | ~2% |
| 他拉唑帕利 (Talzenna) | 輝瑞 | 2018年 (美國) | HRRm mCRPC | 1線 | 0.5毫克，一日一次，口服 | 225,200美元 (美國) | 117.0百萬美元 | ~3% |
| | | | gBRCA突變/HER2-陰性局部晚期/轉移性乳癌 | 其他 | 1毫克，一日一次，口服 | | | |

附註：年度藥物成本按美國零售價計算。

資料來源：FDA、drugs.com、弗若斯特沙利文分析

中國已上市PARP1/2抑制劑的競爭格局

| 藥物 (INN/品牌) | 製造商 | 最早獲批年份 | 適應症 | 治療線 | 治療計劃 | 全年治療費用 | 銷售額 (2024年) | 市場份額 (2024年) |
|------------------|-------------|--------|--|------------|--|----------------------------|----------------|--------------|
| 奧拉帕利* (Lynparza) | 阿斯利康/默克 | 2018年 | HRD+卵巢癌、BRCA突變卵巢癌 | 1線 | 300毫克，一日兩次，口服 | 人民幣131,000元 | 人民幣1,968百萬美元 | ~54% |
| | | | 鉑敏感性卵巢癌、BRCA突變mCRPC、NHT治療失敗後的BRCA突變mCRPC | 2線以上 | | | | |
| | | | | 其他 | | | | |
| 尼拉帕利 (Zejula) | GSK/Zai Lab | 2019年 | 卵巢癌 (全人群) | 1線 | 200毫克，一日一次，口服 300毫克 (針對患者≥77 kg*)，一日一次，口服 | 人民幣106,300元 人民幣159,400元 | 人民幣1,461.8百萬美元 | ~40% |
| | | | 鉑敏感性卵巢癌 | 2線以上 | 300毫克，一日一次，口服 | 人民幣159,400元 | | |
| 他拉唑帕利 (Talzenna) | 輝瑞 | 2024年 | HRRm mCRPC | 1線 | 0.5毫克，一日一次，口服 | 人民幣382,000元* | 未披露 | 未知 |
| 氟唑帕利 | 恒瑞醫藥 | 2020年 | 卵巢癌 (全人群) | 1線 | 150毫克，一日兩次，口服 | 人民幣113,000元 | 人民幣178.4百萬美元 | ~5% |
| | | | 鉑敏感性卵巢癌 gBRCA突變鉑敏感性卵巢癌 | 2線 3線以上 | | | | |
| 帕米帕利 | 百濟神州 | 2021年 | gBRCA突變卵巢癌 | 3線以上 | 60毫克，一日兩次，口服 | 人民幣117,400元 | 人民幣30.9百萬美元 | ~1% |
| 塞納帕利 | 英派藥業 | 2025年 | 卵巢癌 (全人群) | 1線 | 100毫克，一日一次，口服 | 人民幣113,200元* | 於2024年未獲批 | |

附註：年度藥物成本根據2024年中國《國家醫保藥品目錄》談判後價格計算。

*奧拉帕利納入2025年第11批全國藥品集中採購 (VBP)，原研藥Lynparza未中標。預計其2025年市場份額將大幅下滑。

*中國體重≥77公斤的女性卵巢癌患者佔比相對較低。

*他拉唑帕利尚未正式納入《國家醫保藥品目錄》。

*塞納帕利已正式納入《國家醫保藥品目錄》，自2026年1月1日起享受醫保報銷。

資料來源：國家藥監局、中國藥品招標公告、弗若斯特沙利文分析

以下概述所有獲批用於卵巢癌「全人群」一線維持治療 (卵巢癌的最大潛在細分市場) 的PARP1/2抑制劑 (非直接對照研究) 的無進展生存期 (PFS)。

| PARP1/2 抑制劑 | 試驗名稱 | 治療持續時間 | 無進展生存期 (PFS) | | |
|-------------|--------------|--------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | | | 全人群 | BRCA野生型 | BRCA突變型 |
| 塞納帕利 | FLAMES | 2年 | NR vs 13.6 m (HR 0.43) | NR vs 12.9 m (HR 0.43) | NR vs 15.6 m (HR 0.43) |
| 尼拉帕利 | PRIMA (中國以外) | 3年 | 13.8 vs 8.2 m (HR 0.62) | 10.9 vs 7.4 m (HR 0.69) | 22.1 vs 10.9 m (HR 0.40) |
| 尼拉帕利 | PRIME (中國) | 3年 | 24.8 vs 8.3 m (HR 0.45) | 19.3 vs 8.3 m (HR 0.48) | NR vs 10.8 m (HR 0.40) |
| 魯卡帕利 | ATHENA-MONO | 2年 | 20.2 vs 9.2 m (HR 0.52) | 未披露 | NR vs 14.7 m (HR 0.40) |
| 氟唑帕利 | FZOCUS-1 | 2年 | NR vs 11.1 m (HR 0.49) | 25.5 vs 8.4 m (HR 0.53) | NR vs 14.9 m (HR 0.40) |

附註：NR=未達到

行業概覽

PARP1/2抑制劑有潛力被開發用於其他適應症，如轉移性結直腸癌、SCLC、NSCLC、子宮內膜癌、GBM、mCSPC、胰腺癌及膽管癌。截至最後實際可行日期，針對上述一種或多種適應症，全球範圍內已有8項III期臨床試驗及1項II期臨床試驗正在進行中，其中只有HTMC0435在中國處於臨床開發階段。

| 產品 (公司) | 靶向 | 臨床階段 | 治療方案 | 適應症 | 首次公佈日期 |
|-----------------|---------|------|---------------|---------------|-------------|
| 奧拉帕利(AZ/MSD) | PARP1/2 | III期 | 奧拉帕利± 貝伐珠單抗 | 轉移性結直腸癌 | 2020年7月2日 |
| | PARP1/2 | III期 | 奧拉帕利± 帕博利珠單抗 | 小細胞肺癌 | 2020年11月10日 |
| | PARP1/2 | III期 | 奧拉帕利± 帕博利珠單抗 | 非小細胞肺癌 | 2020年5月8日 |
| | PARP1/2 | III期 | 奧拉帕利± 度伐利尤單抗* | 子宮內膜癌 | 2020年2月13日 |
| 尼拉帕利 (再鼎醫藥) | PARP1/2 | III期 | 尼拉帕利+ 替莫唑胺 | 膠質母細胞瘤 | 2024年4月29日 |
| | PARP1/2 | III期 | 尼拉帕利+ 帕博利珠單抗 | 非小細胞肺癌 | 2020年7月17日 |
| | PARP1/2 | III期 | 尼拉帕利+ 阿比特龍 | 轉移性去勢敏感性前列腺癌* | 2020年8月4日 |
| 他拉唑帕利 (輝瑞) | PARP1/2 | III期 | 他拉唑帕利+恩扎盧胺 | 轉移性去勢敏感性前列腺癌 | 2021年3月29日 |
| HTMC0435 (一點藥業) | PARP1/2 | II期 | 單藥療法 | 胰腺癌、膽管癌 | 2023年3月6日 |

附註：僅包含近三年內處於活躍狀態的管線。不含仿製藥。納入II期或已獲批的管線。

資料來源：clinicaltrials.gov、CDE、弗若斯特沙利文分析

PARP1/2抑制劑的市場機遇

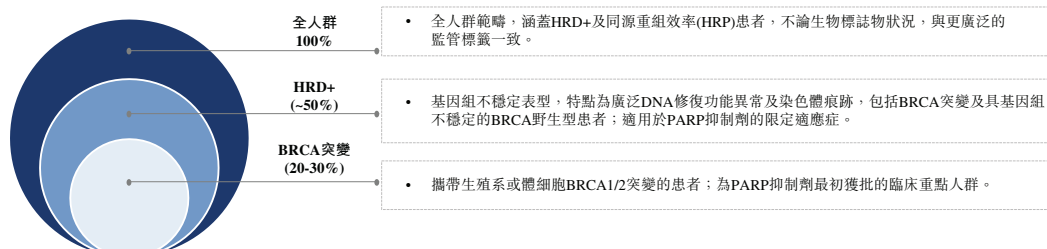
卵巢癌

概覽

卵巢癌是全球女性致死率最高的惡性腫瘤之一。其高死亡率主要源於診斷延遲，約70%患者初診時已處於卵巢癌晚期。儘管一線化療反應率尚可，但最終可能復發，凸顯了對更有效、更持久療法的迫切需求。

2024年至2033年，全球發病率持續上升。2020年至2024年間，全球卵巢癌病例從314,000例增至338,000例，複合年增長率為1.9%。這一上升趨勢預計將持續，到2029年病例數將達369,200例，複合年增長為1.8%，到2033年將進一步增至393,200例，複合年增長為1.6%。在中國，病例數從2020年的59,500例增至2024年的62,300例，預期到2029年將增至64,600例，2033年將增至66,300例。

卵巢癌HRD及BRCA突變型發生率



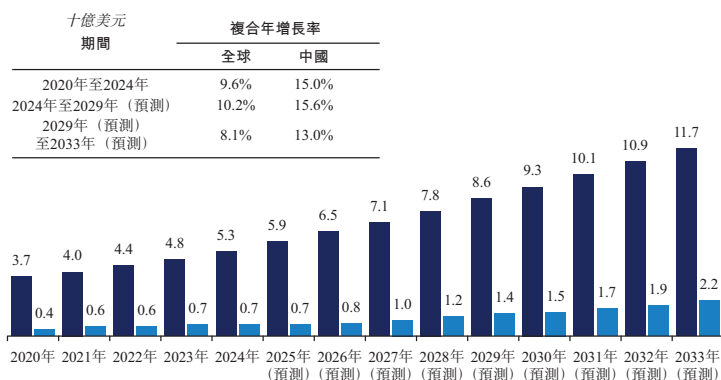
卵巢癌患者通常在診斷後接受一線全身治療。完成初步治療後，作為標準治療範式的一環，完全或部分緩解的患者通常會進入一線維持治療期。因此，一線維持治療代表了整個卵巢癌患者群體中最大且最廣泛適用的治療人群。2024年，全球卵巢癌一

行業概覽

線維持治療的目標患者人數為182.0千例，中國為41.7千例。就三線+BRCA_{mut}卵巢癌而言，同年全球病例達11.9千例，其中中國有2.2千例。

卵巢癌藥物市場規模

全球卵巢癌藥物市場，2020年至2033年（預測）



在中美兩國，卵巢癌的治療範式基本一致。

| 細分 | 全球2024年 | 全球2033年（預測） | 中國2024年 | 中國2033年（預測） |
|----------------------------|---------------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| 卵巢癌一線維持治療 | 41億美元 (約佔卵巢癌市場的60-65%) | 91億美元 | 人民幣32億元 (約佔65-70%) | 人民幣112億元 |
| 三線+BRCA _{mut} 卵巢癌 | 10億美元 | 23億美元 | 人民幣3億元 | 人民幣10億元 |

治療範式與未滿足的醫療需求

一線標準方案為細胞減滅術，隨後進行鉑類化療，通常聯合紫杉烷類藥物如紫杉醇。對初始治療有應答的患者，採用PARP1/2抑制劑，如奧拉帕利、尼拉帕利、盧卡帕利或塞納帕利進行維持治療已成為標準治療方案(SoC)。這些藥物將精準醫學及合成致死策略引入臨床，顯著延長無進展生存期(PFS)到16至40個月以上。這種需長期用藥的可能性凸顯了PARP1/2抑制劑的安全性特徵的重要性。相比之下，PD-(L)1免疫療法被證明在卵巢癌中獲益有限，尚未被納入標準治療方案。

在治療範式內，維持療法在誘導及輔助方法中佔據戰略地位。輔助療法針對早期以治癒為目的並有固定療程方案的患者，而維持療法與之不同，其在於應對晚期疾病，旨在慢性管理及長期緩解。其形成了卵巢癌一線維持SoC，輔以延長療程及全人群治療，使其成為該適應症藥物支出的重要推動因素。PARP抑制劑在全球卵巢癌市場佔據主導地位，在中國，因納入《國家醫保藥品目錄》、當地產品推出及診斷率不斷上升，正快速普及。

PARP抑制劑雖然有效，但最終會重新復發，促使業界探索強化聯合策略克服耐藥性的問題，例如將PARP抑制劑與ATR抑制劑聯合，通過協同阻斷腫瘤細胞的備用修復機制。

行業概覽

目前，卵巢癌有多種獲批准的治療方案，涵蓋不同的治療類別。該等治療方案具備明顯的優勢和局限性。下表載列各獲批治療方案的詳情：

| 治療類別 | 藥物類別 | 代表性藥物 | 已上市 | 核心機制 | |
|--------|-------------------------|-------|------------------|------|-------------------|
| 一線治療 | • 鉑類化療 | PARPi | 奧拉帕利、尼拉帕利、塞納帕利 | 6 | DNA損傷修復抑制作用 |
| 一線維持治療 | • PARPi ± 抗VEGF | ADC | 索米妥昔單抗 | 1 | 靶向細胞毒性遞送 |
| | | 抗VEGF | 貝伐珠單抗 | 1 | VEGF通路抑制作用 |
| 復發性 | • 化療 • PARPi ± 抗VEGF | MEKi | 艾沃美替尼+地法替尼（聯合包裝） | 1 | RAF/MEK與FAK雙重抑制作用 |
| | | 激素 | 氟維司群、來曲唑 | >10 | 雌激素信號抑制作用 |

附註：LGSOC=低級別漿液性卵巢癌

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

於最後實際可行日期，中國並無用於治療卵巢癌且處於II期或以後階段的PARP1/2抑制劑，僅有兩款用於治療中國卵巢癌且處於II期或以後階段的PARP-1抑制劑候選藥物，包括我們的IMP1734及恆瑞醫藥與Merck KGaA合作開發的HRS-1167。兩者均為口服療法，正處於I期／II期評估階段，臨床試驗均於2024年2月啟動。IMP1734正以單藥及聯合療法進行評估，而HRS-1167則專門針對聯合療法開發。

小細胞肺癌

概覽

肺癌仍是全球最常見癌種及癌症相關死亡的首要原因，其中，小細胞肺癌（SCLC）約佔所有肺癌病例的15%，常見於有重度吸煙史人群，通常預後差。SCLC的總體五年生存率僅7-9%。SCLC生長迅速、早期就發生轉移，導致了其高死亡率。因常無症狀且進展快速，多數患者確診時已處於晚期（廣泛期），病灶已擴散至肺外。

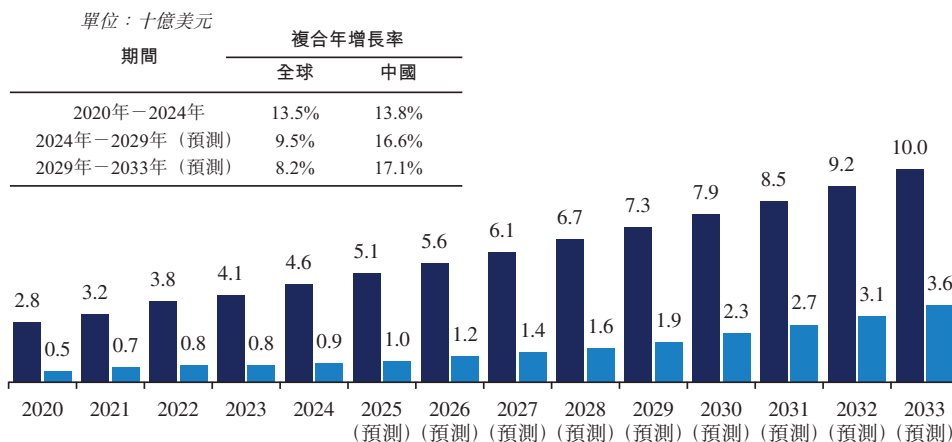
全球SCLC發病率持續上升，2020年至2024年間病例數從351.1千例增至393.7千例，複合年增長率為2.9%。這一上升趨勢預計將持續，到2029年病例數將增至449.9千例，2024年至2029年的複合年增長率為2.7%，到2033年將進一步增至496.3千例，2029年至2033年的複合年增長率為2.5%。於2024年，全球ES-SCLC復發率達20.69萬例，中國達9.47萬例。

SCLC藥物的市場規模

在二線及後續治療存在大量未被滿足的需求，以及聯合療法在提高臨床療效、支持藥物更廣泛應用方面取得研發突破的推動下，全球及中國SCLC藥物市場預計將實現穩步增長。

下圖載列全球及中國SCLC藥物市場的增長情況。

全球小細胞肺癌藥物市場，2020年至2033年（預測）



資料來源：弗若斯特沙利文分析

行業概覽

特別是，復發性ES-SCLC治療的市場規模於2020年分別為全球8億美元及中國12億美元，於2024年分別達全球15億美元及中國人民幣20億元，預計於2033年分別達全球33億美元及中國人民幣91億元。

治療範式與未滿足的醫療需求


對於廣泛期SCLC的一線治療，儘管當前SoC較單純化療改善了預後，但仍面臨著復發的難題。儘管一線治療初始應答率達60-80%，但約70%患者會在治療後的1-2年內復發。一旦復發，患者預後顯著惡化，治療選擇有限且生存預後快速下降。

過去，拓撲替康是FDA批准用於二線治療SCLC的唯一藥物。儘管近年來獲批的新藥包括靶向delta樣DLL3的雙特異性T細胞銜接器塔拉妥單抗(Tarlatamab)、新型DNA損傷劑蘆比替定(Lurbinectedin)以及其他化療藥物，但其療效仍較為有限。

目前三線及以上治療尚無確定的SoC，治療選擇極其有限。晚期患者常面臨預後差和現有療法高毒性的雙重問題，凸顯對更有效、更耐受新方案的迫切需求。

美國及中國SCLC治療範式

| 一線治療 | 藥物類別 | 關鍵適應症 | 已上市 | 關鍵作用機制 |
|--|-----------|--------------------|-----|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 鉑類化療(LS) 鉑類化療± ICI (ES) | ADT療法 | 晚期前列腺癌 (初始去勢治療) | >10 | 抑制睾酮 |
| <ul style="list-style-type: none"> 細胞毒性化療(LS/ES) | PARPi | mCRPC (HRR/BRCA突變) | 2 | PARPi (DDR缺陷) |
| <ul style="list-style-type: none"> 靶向; ICI (LS/ES) | 靶向放射性配體療法 | mCRPC (PSMA靶向) | 1 | PSMA靶向放射治療 |

 本公司核心產品的預期定位

來源：CSCO2024、弗若斯特沙利文分析

儘管近年取得進展，SCLC仍存在巨大的未滿足醫療需求。由於侵襲性強、高復發率和缺乏可操作分子靶點，SCLC難以治療。未來開發重點集中於新興治療模式。此外，合成致死策略，特別是與ADC、放療和化療的聯合應用，為增強治療應答、提升療效和延長生存提供了前景廣闊的方案。PARP抑制劑利用SCLC細胞修復機制的脆弱性，展現出作為單一療法或聯合治療方案的潛力，尤其適用於治療選擇有限的患者。SCLC治療的未來在於整合免疫治療、靶向藥物和合成致死策略的多模式聯合方案，以解決耐藥性問題，改善患者預後。

目前，SCLC有多種獲批准的治療方案，涵蓋不同的治療類別。該等治療方案具有明顯的優勢及局限性。下表載列各項獲批治療方案的詳情：

於最後實際可行日期，全球範圍內並無用於治療SCLC的PARP1/2或PARP1選擇性抑制劑獲得批准，亦無相關藥物進入II期或後期臨床開發階段。

行業概覽

全球PARP1選擇性抑制劑市場

概覽

儘管PARP1/2抑制劑已取得顯著的商業成功與臨床影響，但仍面臨若干限制因素，妨礙了其更廣泛的應用和長期療效。主要局限性包括血液毒性，相關不良反應如貧血可導致劑量減少或停藥；以及腦滲透性有限，由於大多數PARP1/2抑制劑無法有效穿透血腦屏障，限制了其在腦腫瘤或腦轉移瘤治療中的應用。

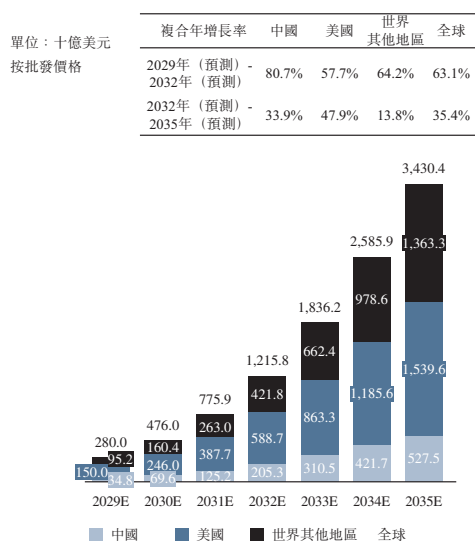
為克服局限性，新一代PARP1選擇性抑制劑應運而生。通過選擇性靶向PARP1，同時保留PARP2的功能，該等藥物具有更高的安全性，尤其是可顯著降低血液學毒性。PARP1選擇性抑制劑具有更優的耐受性和更寬的治療窗口，可支持採用更高劑量及更靈活的聯合策略，有望拓展至PARP1/2抑制劑原先無法覆蓋的適應症領域。

PARP1選擇性抑制劑的安全性與活性卓越，特別適用於聯合療法。在與損傷誘導劑聯用時，選擇性抑制PARP1可在不疊加明顯毒性的前提下，與卡鉑、替莫唑胺等DNA損傷劑協同配伍，支持更持久的給藥、覆蓋更多患者，並在更早期治療中使用。

PARP1選擇性抑制劑與ADC的聯合也前景可期，尤其是搭載損傷誘導載荷的ADC。該等組合可增強ADC誘導的損傷誘導並保持良好耐受性。其中，典型的例子包括，曲妥珠單抗德魯斯替康(HER2-ADC)及戈沙妥珠單抗戈維替康(Trop-2-ADC)，可支持更早線使用並提升療效。

截至最後實際可行日期，尚未有PARP1抑制劑獲批作為藥物上市。預計全球首款PARP-1抑制劑將於2028年獲批上市。由於其具有更優的安全性特徵，PARP-1抑制劑的市場規模將快速增長。下圖載列全球及中國PARP1抑制劑市場的增長情況。

全球PARP-1抑制劑市場，2029年至2035年（預測）



資料來源：弗若斯特沙利文分析

行業概覽

PARP1選擇性抑制劑的市場機遇

乳腺癌

概覽

乳腺癌是全球女性癌症相關死亡的主要原因。2024年，全球新增乳腺癌病例約2.3百萬例，導致約670,000人死亡。儘管篩查和治療方法不斷進步，但由於其發病率高、生物學特性複雜等特點，乳腺癌仍然是重大的公共衛生挑戰。

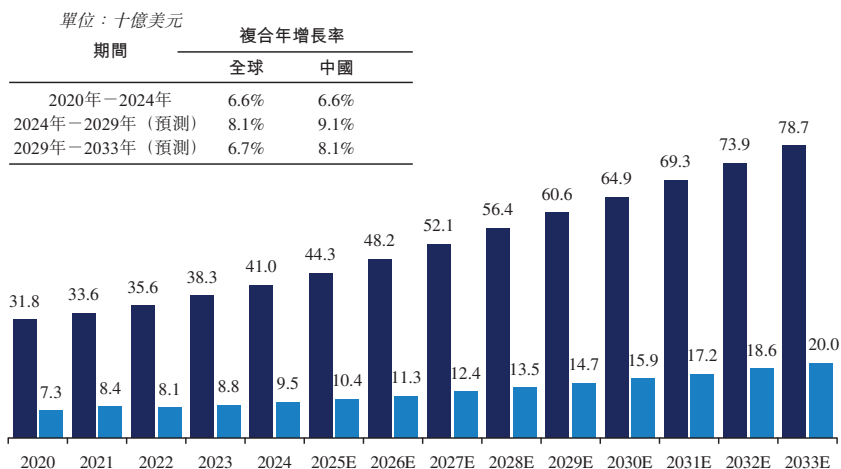
乳腺癌是一組源自乳腺組織的異質性疾病，根據激素受體(HR)狀態(包括雌激素受體(ER)和孕激素受體(PR))以及HER2表達情況進行分類。雖然HER2陽性(HER2+)乳腺癌通過HER2靶向治療療效顯著，但由於約80%的乳腺癌屬於HER2陰性型(HER2-)，治療依然面臨持續挑戰。

HER2陰性乳腺癌可進一步分為兩大亞型：HR陽性(HR+)/HER2陰性型(HER2-)和三陰性乳腺癌(TNBC)，其中三陰性乳腺癌缺乏ER、PR和HER2表達。HR+/HER2-乳腺癌是最常見的一種亞型，佔所有病例的65-70%。該亞型通常侵襲性較低，但可能因產生治療耐藥性及長期維持治療相關的毒性而危及生命。另一方面，三陰性乳腺癌約佔病例總數的15%，具有侵襲性強、早期復發率高和易轉移等特點，是一種治療難度最大的亞型。

細胞不穩定性是三陰性乳腺癌的顯著特徵，約40-70%的腫瘤存在同源重組修復(HRR)突變陽性。相比之下，HR+/HER2-乳腺癌中HRR突變的發生率較低，通常佔病例的10-25%。HRR突變的存在具有重要治療意義，尤其關係到PARP1選擇性抑制劑的應用。

乳腺癌藥物的市場規模

全球乳腺癌藥物市場，2020年－2033年(預測)



資料來源：弗若斯特沙利文分析

治療範式與未滿足的醫療需求

美國及中國乳腺癌治療範式

| 治療層級 | HR+/HER2- (無內臟危象) | HR+/HER2- (內臟危象) | TNBC (HR-/HER2-) |
|---------|--|------------------|-----------------------------|
| 首選方案 | 內分泌治療+ 靶向藥物 (AI/fulvestrant ± CDK4/6i) | 化療 | 化療；IO (基於生物標誌物篩選)；PARPi；ADC |
| 其他推薦 | ET (AI, SERD, SERM) | 化療 | 化療 |
| 部分病例中使用 | ET + 通路抑制劑(P13K/mTOR/HDAC)；生物標誌物驅動之靶向治療(NTRK, RET, MSIH/dMMR, TMB-H) | 聯合化療 | 聯合化療 |

行業概覽

HR+ / HER2-乳腺癌：對於最常見亞型 – HR+ / HER2-乳腺癌者，治療策略因疾病分期而異。早期患者的SoC通常包括手術聯合或不聯合放療，後續輔以內分泌治療，某些情況下會選擇性地使用化療。對於晚期或轉移性患者，治療以內分泌治療為主，聯合CDK4/6抑制劑或PI3K/AKT通路抑制劑等靶向藥物（例如針對攜帶PIK3CA、AKT1或PTEN變異的腫瘤，可採用卡帕塞替尼+氟維司群方案）。對於胚系BRCA突變（gBRCA_{mut}）患者，PARP抑制劑已獲批准用於輔助及轉移階段的治療。

儘管取得了該等進展，長期內分泌治療仍是治療的基石，但由此帶來兩大挑戰：克服內分泌耐藥性和管理治療相關毒性。此外，如何更有效地預防和治療「遲發性復發」仍是臨床迫切需求，即便在初始治療多年後，這一風險依然顯著。

三陰性乳腺癌：TNBC是一種更具侵襲性且相對少見的亞型，約佔全部乳腺癌病例的15%。對於早期高危TNBC患者，當前SoC包括帕博利珠單抗聯合新輔助化療，後續輔以輔助免疫治療。轉移性TNBC的治療方案包括：化療聯合或不聯合免疫治療（適用於PD-L1+ 腫瘤）、戈沙妥珠單抗等抗體藥物偶聯物（ADCs），以及針對gBRCA突變型患者的PARP抑制劑。

儘管化療初期對TNBC有效，但很快就產生耐藥性，患者後續有效選擇極少。克服這種耐藥性是當前亟待解決的關鍵臨床需求。此外，雖然引入免疫檢查點抑制劑對部分患者具有突破性意義，但獲益人群有限。如何解析腫瘤異質性、確定將「冷腫瘤」轉化為對免疫治療敏感的「熱腫瘤」的策略，仍是重大挑戰。

腦轉移：腦轉移是三陰性乳腺癌的一個重要問題，25-45%的轉移期患者會發生腦轉移。該等患者預後較差，腦轉移後中位生存期不足一年，很大程度上是由於治療選擇有限且藥物難以穿透血腦屏障。在HR+ / HER2-乳腺癌中，終生腦轉移風險較低，約為10-15%，通常發生在病程後期，預後略優於三陰性乳腺癌。目前獲批的PARP1/2抑制劑目的並非穿透血腦屏障。該等未滿足的需求凸顯了中樞神經系統（CNS）滲透性PARP1選擇性抑制劑巨大的市場機遇。

PARP1選擇性抑制劑的作用與未來方向：目前PARP1/2抑制劑已獲批用於HER2-及攜帶gBRCA突變型的乳腺癌患者的輔助治療，可顯著改善總生存期（OS）。研究熱點集中在通過更精準的生物標誌物篩選和合理的聯合策略，將PARP1選擇性抑制劑的療效從gBRCA突變型腫瘤拓展至HRR突變（HRR_{mut}）腫瘤，並且滿足腦轉移癌患者的巨大、未被滿足的醫療需求。此外，PARP1選擇性抑制劑良好的安全性及活性可與很多療法聯合使用，包括傳統的化療、其他合成致死劑及ADC、蛋白降解劑等新興療法。

該等策略旨在提高療效、克服耐藥性，最終延長乳腺癌的生存。

前列腺癌

概覽

前列腺癌是男性最常見的腫瘤，是全球癌症相關死亡的主要原因之一。2024年全球新增病例約160萬例，導致約380,000人死亡。由於篩查、醫療可及性和治療資源存在差異，發達地區與發展中地區的疾病負擔存在顯著差異。

在發達國家，約75%的前列腺癌病例在局限期確診。該等患者通常五年相對生存率超過95%，低危局限期疾病可通過手術或放療治療，有時甚至無需進一步治療。但高危局限期前列腺癌治療面臨著更大的挑戰，儘管經過合理治療，仍有30-50%的患者會在10年內出現復發。大約有10%的疾病為局部晚期前列腺癌，其預後較差及惡化風險高。

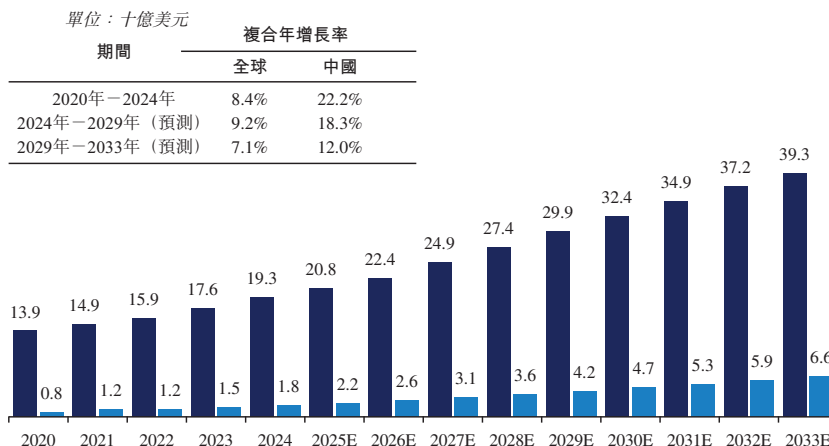
轉移性前列腺癌（mPC）致死率極高，五年相對存活率約為30%，當中包括初期對雄激素剝奪療法（ADT）有反應的轉移性去勢敏感性前列腺癌（mCSPC），以及即使接受去勢治療仍會持續惡化的轉移性去勢抵抗性前列腺癌（mCRPC）。mCRPC屬最晚期階段，治療選擇有限，中位總生存期僅為兩至三年。由於mPC一般無法根治且需要持續治療，約20-25%病例中出現的同源重組修復（HRR）基因突變，為我們採用PARP1選擇性抑制劑等靶向治療方案提供重要的生物標誌物。

行業概覽

前列腺癌藥物市場規模

在人口老齡化導致患者群體擴大、疾病檢出率提高，以及包括PARP靶向藥物和雄激素受體(AR)抑制劑在內的新型療法持續取得研發突破(這些療法解決了去勢抵抗性前列腺癌中大量未被滿足的臨床需求)的推動下，全球及中國前列腺癌藥物市場預計將實現穩步增長。下圖載列全球及中國前列腺癌藥物市場的增長情況。

全球前列腺癌藥物市場，2020年－2033年(預測)



資料來源：弗若斯特沙利文分析

治療範式與未滿足的醫療需求

高危局限期前列腺癌：當前SoC通常採用根治性前列腺切除術或放療，並根據疾病風險和進展程度選擇性聯合雄激素剝奪療法(ADT)。與低危局限期前列腺癌常可通過微創干預治癒不同，高危局限期前列腺癌則因復發風險顯著升高，即使接受根治性治療，仍有30-50%的患者在十年內出現復發，是一項重大臨床難題。

這種高復發率凸顯了一個未被滿足的關鍵需求：需要在清除微轉移病灶、增強腫瘤對放療或ADT敏感性，同時最大限度減少過度治療毒性。值得注意的是，相當比例的高危局限期與局限期晚期前列腺癌表現出廣泛的同源重組缺陷HRD信號，提示可能從PARP抑制劑中獲益。PARPi通過過干擾損傷修復並增強腫瘤對現有療法的敏感性，可有效提升治療效果，為此類患者提供了極具前景的聯合治療策略。

轉移性前列腺癌：在mCSPC的治療中，SoC以ADT為基礎，通常聯合雄激素受體(AR)通路抑制劑(如阿比特龍、恩扎盧胺、阿帕他胺或達羅他胺)進行強化治療，部分病例還會聯合多西他賽化療。儘管初期反應良好，但幾乎所有患者最終都會進展為mCRPC，即使睾酮水平被抑制，疾病仍持續進展。mCRPC的治療選擇包括AR抑制劑、化療(多西他賽、卡巴他賽)、放射性配體療法(如Lu-PSMA-617)以及針對HRR突變腫瘤患者的PARP抑制劑(奧拉帕利、盧卡帕利、他拉唑帕利、尼拉帕利)。然而，仍存在若干未被滿足的關鍵需求：

- 由於需長期持續用藥，毒性管理尤為關鍵。現有的PARP1/2抑制劑常引起貧血和血小板減少等血液學不良事件，若聯合化療或AR靶向治療，毒性進一步加劇。
- 現有的PARP1/2抑制劑耐藥性日益凸顯，多數患者最終會對PARP抑制劑產生耐藥性，亟需闡明耐藥機制，開發新一代療法或合理聯合策略(如PARP抑制劑與AKT抑制劑或免疫治療聯用)，以恢復治療敏感性。

行業概覽

- 改善生物標誌物檢測與可及性存在重大缺口：許多患者無法獲得生物標誌物檢測，難以篩選出HRR突變腫瘤。需提升組織或液體活檢診斷水平，擴大標誌物檢測範圍，識別BRCA突變外更多可能受益於PARP抑制劑或類似靶向治療的人群。

美國及中國去勢抵抗性前列腺癌的治療範式

| 階段 | 治療場景 | 亞群組 | 建議藥物類別 |
|----------|------------|------------|---|
| 非轉移性CRPC | 全身治療 | — | 第二代ARi |
| 轉移性CRPC | 未接受過多西他賽治療 | 未接受過ARPI治療 | ARPI、紫杉烷類化療、PARPi (HRR+)、RLT、細胞免疫治療、ICI |
| | | 接受過ARPI治療 | 紫杉烷類化療、鉑類化療、PARPi (HRR+)、細胞免疫治療、ICI |
| | 接受過多西他賽治療 | 未接受過ARPI治療 | ARPI、替代紫杉烷類化療、鉑類化療、PARPi、RLT、ICI |
| | | 接受過ARPI治療 | 紫杉烷類再挑戰治療或替代紫杉烷類化療、鉑類化療、RLT、PARPi、ICI |

附註：ARi/ARPI = 雄激素受體抑制劑／雄激素受體通路抑制劑；PARPi = 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制劑；RLT = 放射治療；ICI = 免疫檢查點抑制劑；HRR+ = 同源重組修復突變－陽性。

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

目前，前列腺癌有多種獲批准的治療方案，覆蓋不同的治療類別。下表載列各個類別的示例：

前列腺癌治療方案

| 藥物類別（代表藥物） | 關鍵適應症 | 已上市 | 關鍵作用機制 |
|--------------------------|--------------------|-----|---------------|
| ADT（戈舍瑞林、亮丙瑞林、地加瑞克） | 各疾病階段的基礎治療 | 5+ | 抑制睾酮生成 |
| ARPI（恩扎盧胺） | nmCRPC/mCRPC 的標準治療 | 4 | 阻斷AR信號傳導 |
| ABI（阿比特龍） | mCRPC/mHSPC 的標準治療 | 1 | CYP17抑制劑 |
| 紫杉烷類化療（多西他賽、卡巴他賽） | ARPI後的mCRPC治療 | 2 | 透過抑制微管產生細胞毒性 |
| PARPi（奧拉帕利、尼拉帕利、他拉唑帕利） | HRR/BRCA 突變性mCRPC | 4 | 抑制DNA修復（合成致死） |
| PSMA-RLT（鏷-177-PSMA-617） | 後線治療的mCRPC | 1 | 靶向放射性配體遞送 |
| IO（帕博利珠單抗、Sipuleucel-T） | 基於生物標記篩選的患者 | 2 | 免疫活化 |
| α-放射體（鏷-223） | 以骨轉移為主的mCRPC | 1 | 對骨轉移病灶進行α放射治療 |

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

新一代PARP1選擇性抑制劑的前景：新一代PARP1選擇性抑制劑有望克服PARP1/2抑制劑的諸多局限。新一代PARP1選擇性抑制劑在選擇性靶向PARP1的同時，不影響PARP2，可為HRR突變腫瘤患者提供耐受性更佳的單藥治療方案，從而實現更高劑量給藥和更持久的聯合策略。新一代PARP1選擇性抑制劑安全性進一步提升，為與AR抑制劑、合成致死劑、化療、ADC及RDC的合理聯合開闢了新途徑，有望將PARP抑制劑的獲益拓展至更廣泛的前列腺癌患者群體。

膠質母細胞瘤

概覽

GBM是成人中最常見且最具侵襲性的原發性惡性腦腫瘤，是神經腫瘤學領域的一大難題。儘管現有治療手段包括手術、放療和化療，但GBM預後極差，仍屬最具致命性的癌症之一，存在顯著的未滿足醫療需求。GBM的標準治療僅能帶來有限的生存獲益。患者的中位OS約為14至16個月，五年生存率仍低於5%，令GBM成為最為致命的癌症之一。這種不良預後主要歸因於腫瘤的高度侵襲性、極易耐藥且進展迅速。

行業概覽

患者復發是近乎普遍存在的現象，幾乎所有的患者通常在其完成初始治療後的六至七個月內經歷疾病進展。一旦疾病復發，預後會顯著惡化，而復發性GBM的治療方案選擇極其有限且收效甚微，在過去幾十年中，患者的生存率幾乎未曾改善，復發後的中位生存期更是降至八個月以下。這種持續存在的治療效果上的差距導致了其當今市場規模相對較小的現狀，但這亦反映了當中存在巨大的醫療需求尚未得到滿足，從而為可以改善結果和延長生存期的創新療法帶來難得的機遇。

膠質母細胞瘤藥物的市場規模：

全球膠質母細胞瘤藥物市場規模從2020年的13億美元增至2024年的15億美元，且預計2029年將增至27億美元，2033年增至47億美元。在中國，GBM藥物市場規模從2020年的人民幣16億元小幅下降至2024年的人民幣14億元（主要受替莫唑胺仿製藥和貝伐珠單抗生物類似藥價格下行影響），但預計市場將迎來反彈，市場規模預計從2024年的人民幣14億元增至2029年的人民幣22億元，2033年增至人民幣34億元。

治療範式與未滿足的醫療需求

儘管經過數十年研究，GBM仍是治療難度最高的癌症之一。目前，中美兩國的SoC均採用Stupp方案，最大限度安全切除術後，繼以放療聯合替莫唑胺(TMZ)化療，但僅能有限延長生存，無法治癒，且近100%患者在完成初始治療後六至七個月內復發。一旦復發，治療選擇極其有限，通常需進行再手術、再放療或加入臨床試驗，中位生存期不足八個月。

以下幾大挑戰導致GBM預後不良：首先，腫瘤間和腫瘤內異質性，導致治療耐藥和復發；其次，血腦屏障(BBB)限制許多系統療法的滲透，降低其針對CNS腫瘤細胞的療效；第三，GBM的腫瘤微環境具有極強的免疫抑製作用，即便免疫檢查點抑制劑等免疫療法儘管在其他實體瘤中成功，但對GBM基本無效。

另一項局限是缺乏有效靶向療法。與許多癌種不同，GBM缺乏廣泛可干預的驅動因子。生物標誌物判斷預後及預測替莫唑胺反應，但本身並不可直接靶向。

約15-20%的GBM存在HRR突變。這一發現具有重要意義，因為替莫唑胺和放療都會引起顯著損傷，為通過PARP抑制實現合成致死效應創造了機遇。然而，PARP1/2抑制劑在GBM中的臨床應用受到兩大限制：CNS滲透性不足，以及與替莫唑胺或放療等聯合時出現劑量限制的血液學毒性。

這些挑戰凸顯出開發新一代療法的必要性：能夠突破BBB、靶向耐藥腫瘤亞克隆、與現有治療模式協同增效且不增加毒性。目前，正積極探索多種創新策略，包括具有改善腦部滲透性的PARP1選擇性抑制劑、寬治療窗、合理聯合方案，以應對這些未滿足需求。

競爭格局

我們通過自主研發建立了最全面、最先進的合成致死產品組合之一，也是全球僅有的三家同時擁有商業化階段的PARP1/2抑制劑和臨床階段的新一代PARP1選擇性抑制劑的公司之一。

| 藥物名稱 (公司) | 適應症 | 期間 | 研究起始日期 | 給藥方式 |
|---------------------|-------------------------|-------|-------------|------|
| AZD5305 (阿斯利康) | HR+ HER2 – 乳腺癌、前列腺癌、實體瘤 | III期 | 2023年11月21日 | 口服 |
| IMP1734 (英派藥業) | 晚期實體瘤 | I/II期 | 2023年12月11日 | 口服 |
| HRS-1167 (恒瑞醫藥/默克) | 晚期實體瘤 | I/II期 | 2022年8月23日 | 口服 |
| VB15010* (Vybio) | 晚期實體瘤 | I/II期 | 2024年10月13日 | 未知 |
| ACE-86225106 (優領醫藥) | 晚期實體瘤 | I/II期 | 2024年3月22日 | 口服 |
| GS-0201 (吉利德科學) | 晚期實體瘤 | I期 | 2024年1月9日 | 口服 |
| HS-10502* (翰森製藥) | 晚期實體瘤 | I期 | 2023年6月9日 | 口服 |

附註：

*僅在中國內地進行的臨床試驗

資料來源：ClinicalTrials、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

| 藥物名稱（公司） | 適應症 | 期間 | 研究起始日期 | 給藥方式 |
|-----------------------------------|-------|-------|------------|------|
| AZD9574（阿斯利康） [^] | 晚期實體瘤 | I/II期 | 2022年6月24日 | 口服 |
| IMP1707（英派藥業） [^] | 晚期實體瘤 | I/II期 | 2025年4月30日 | 口服 |
| SNV1521（Synnovation） [^] | 晚期實體瘤 | I期 | 2024年2月23日 | 口服 |

資料來源：ClinicalTrials、弗若斯特沙利文分析

[^] 與BP聯用

全球ATR抑制劑市場

概覽

ATR抑制劑是靶向抗癌療法，通過抑制ATR（共濟失調毛細血管擴張症和Rad3相關）蛋白破壞DDR。ATR抑制劑的核心價值在於其「協同增效」作用。這些聯合方案旨在克服對現有標準治療（包括PARP抑制劑及化療）的耐藥性。其中，與PARP抑制劑聯合研究最為充分，靶向兩大關鍵耐藥機制：破壞複製叉保護機制和抑制HRR重建。在PARP抑制劑耐藥場景中，這種雙靶向方法的客觀緩解率(ORR)最高可達40%。

其他的聯合策略包括將ATR抑制劑與化療聯合，通過阻斷修復通路增強吉西他濱等損傷誘導劑的療效。ATR抑制劑與免疫療法聯合的研究也在進行中，其可通過增加腫瘤新抗原負荷及刺激免疫反應來逆轉耐藥性。這些策略將ATR抑制劑的應用拓展至HRR突變癌症，使其成為新一代聯合治療方案的基石。

ATR抑制劑競爭格局

全球及中國ATR抑制劑研發管線競爭格局，包括產品名稱、公司、適應症、最高研發階段、首次披露日期。

截至最後實際可行日期，全球ATR抑制劑研發管線競爭格局⁽¹⁾⁽²⁾

| 藥物名稱（公司） | 適應症 | 期間 | 研究起始日期 |
|------------------------|-------------|-------|-------------|
| AZD6738（阿斯利康） | 非小細胞肺癌 | III期 | 2025年8月7日 |
| IMP9064（英派藥業） | 晚期實體瘤 | II期 | 2022年2月11日 |
| Tuvusertib（默克） | 晚期實體瘤 | II期 | 2023年10月16日 |
| HRS-2398（恒瑞醫藥） | 晚期實體瘤 | I/II期 | 2024年6月12日 |
| SC0245*（Biocity） | 晚期實體瘤 | I/II期 | 2023年2月23日 |
| Elimusertib（拜耳） | 復發性或難治性實體腫瘤 | I/II期 | 2021年12月22日 |
| ART0380（Artios Pharma） | 晚期或轉移性實體瘤 | II期 | 2023年9月6日 |
| YY2201（江蘇亞堯） | 晚期實體瘤 | I期 | 2025年5月26日 |

附註：

(1) 僅包含化學原研藥，不包括仿製藥

(2) 僅包含過去三年內活躍的管線

* 僅在中國內地進行的臨床試驗

資料來源：ClinicalTrials、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

弗若斯特沙利文的委託報告

我們委聘弗若斯特沙利文就[編纂]進行詳盡分析，並編製有關我們藥物及候選藥物定位的主要市場的行業報告。弗若斯特沙利文為一間於1961年成立，總部設於美國的全球獨立市場研究及諮詢公司。我們已同意就編製弗若斯特沙利文報告向弗若斯特沙利文支付合共約人民幣0.5百萬元的費用，我們相信有關費用與市場收費一致。支付有關款項並不取決於我們成功[編纂]或弗若斯特沙利文報告的結果。除弗若斯特沙利文報告外，我們並未就[編纂]委託任何其他行業報告。弗若斯特沙利文報告中的市場預測基於以下關鍵假設：(i)於預測期內，全球及中國的整體社會、經濟及政治環境預計將保持穩定；(ii)未來十年，全球及中國的經濟和工業發展可能保持穩定的增長趨勢；(iii)於預測期內，相關的主要行業驅動因素可能繼續推動市場增長；及(iv)不存在可能對市場產生重大或根本影響的極端不可抗力或行業監管行動。弗若斯特沙利文報告的可靠性可能會受上述關鍵假設準確性的影響。