

行业深度报告

BTK 抑制剂问世开启靶向治疗，新型疗法突破耐药难题

强于大市（维持）

行情走势图



相关研究报告

【平安证券】诺诚健华（688428.SH）*首次覆盖报告*始于创新、强于执行力，血液瘤及自免领域管线双开花*推荐 20240321

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号
S1060514100001
BOT335
YEYIN757@pingan.com.cn

何敏秀 投资咨询资格编号
S1060524030001
HEMINXIU894@pingan.com.cn



平安观点：

■ BTK 抑制剂的问世是血液瘤治疗的重大突破，二代 BTK 抑制剂凭借更优疗效和安全性，市占率逐年提升。BTK 抑制剂的研发上市对于血液瘤的治疗具有划时代的意义，如一线和复发难治 CLL/SLL 患者已从免疫化疗逐步转为 BTK 靶向疗法，同样对于 MCL、MZL 患者，BTK 抑制剂作为推荐的二线治疗方案，进一步提高患者的临床预后。一代 BTK 抑制剂伊布替尼 2013 年底在美获批上市，2021 年达到全球销售峰值 98 亿美元，然而在二代 BTK 抑制剂如阿可替尼、泽布替尼竞争冲击下，2022 年伊布替尼销售额首度出现下滑（同比下降 14.6%），而同年阿可替尼突破 20 亿美元，2023 年泽布替尼突破 10 亿美元销售，2024H1 伊布替尼/阿可替尼/泽布替尼销售额分别为 32.25/15.08/11.26 亿美元，同比变幅分别为 -6.6%/27%/116.8%。截至 2024 上半年，伊布替尼全球市占率降至 50% 左右，而二代 BTKi 凭借疗效和安全性优势，份额逐年提升。

■ 美国 CLL/SLL 存量患者是我国十倍体量，全球市场 CLL/SLL 患者的长周期用药对 BTK 抑制剂销售贡献较大；国内血液瘤销售或需立足差异化竞争，具体观点输出如下三点：

- 我国 NHL 流行病学：**2020 年我国 NHL 存量患者数约 51 万人，每年新增 NHL 患者约 9.3 万人。论分型而言，DLBCL 为我国 NHL 常见亚型，占 NHL 比例约 35%-50%；其他亚型如 CLL/SLL、FL、MCL、MZL 占 NHL 比例均为个位百分数，对应每年新发病例数在千人级别。
- CLL/SLL 亚型中美两地流行病学存在较大差异：**CLL/SLL 是美国最常见的成人白血病类型，存量患者数约 20 万人，而国内大约在 2-3 万人，从每年 CLL/SLL 新增病例数看，美国 CLL/SLL 新增患者数约 2 万人，国内新增患者数约 7000-8000 人左右。美国地区 CLL/SLL 存量患者为国内的 10 倍左右，患者基数的种族差异性在某种程度为 BTK 抑制剂的销售放量奠定基础，我们看到伊布替尼全球销售峰值达 98 亿美元，阿可替尼上市 6 年销售额突破 20 亿美元，泽布替尼连续多年销售额翻倍增长。一二代 BTK 抑制剂的高速放量启示着疾病的治疗仍存在较大未满足的临床需求，在全球血液瘤市场，CLL/SLL 适应症或对 BTK 抑制剂的放量产生显著贡献。
- 国内市场，差异化竞争对产品放量的积极效应。**2023 年 4 月诺诚健华奥布替尼国内获批 MZL 适应症，2023 年底纳入医保，作为国内首个且唯一获批该适应症的 BTKi，2024 单 Q2 奥布替尼销售额同比增速达 48.8%，预期全年增速 35%+。

- **BTKi 治疗后复发进展用药的持续探索，BCL-2、BTK 降解剂、CD3 双抗等或提供解决方向。**BTK 抑制剂治疗对淋巴瘤患者带来了更长的生存期获益，然而在持续治疗下会出现耐药突变，这部分 BTKi 用药后复发进展人群往往预后较差，在后续给药方案上新型疗法 BCL-2、BTK 降解剂、CD3 双抗等或提供解决方向。**(1) BCL-2 抑制剂：**通过促进细胞凋亡发挥抗肿瘤作用，维奈克拉是全球首款获批上市 BCL-2 抑制剂，目前国内布局在研的企业有亚盛医药 Iisafoclax (4 项注册性临床三期进行中)，预计 2024 年国内申报 R/R CLL 适应症；百济神州 Sonrotaclax (4 项注册性临床进行中)，预计 2025 年国内申报 R/R CLL 适应症；诺诚健华 ICP-248 (联合奥布替尼 1L CLL/SLL 临床 2/3 期中)。**(2) BTK 降解剂：**通过降解蛋白质，解决 BTKi 用药后复发进展难题，百济神州 BGB-16673 治疗 R/R MCL 和 R/R CLL/SLL 均获得 FDA 快速通道资格认定。**(3) CD3 双抗：**激活发挥 T 细胞的杀伤作用达到治疗效果，CD3 双抗不单单显现在血液瘤的潜力，同样初步突显治疗自免疾病的前景，引发 CD3 双抗 BD 交易授权的热潮。国内布局企业包括但不限于诺诚健华/康诺亚、天广实、中国生物制药、君实生物、神州细胞、绿竹生物。
- **投资建议：**我国每年新发淋巴瘤患者 10 万人，虽然从发病率远低于一些实体瘤如肺癌，然而该领域靶向疗法的出现，使得临床治疗中淋巴瘤已然可视为慢病管理。患者基数及管理周期长叠加下，我们看到血液瘤领域相继出现多款突破十亿美元重磅分子如伊布替尼、泽布替尼、阿卡替尼、维奈克拉等，凸显出不可小觑的商业价值。从 BTK 抑制剂技术迭代，到新型药物的不断探索，创新疗法的出现旨在为患者带来安全耐受、深度缓解及更长的生存获益，建议关注该领域相关企业百济神州、亚盛医药、诺诚健华等。
- **风险提示：**1) 药品审批不及预期：公司创新产品可能存在获批时间延迟。2) 新药上市放量不及预期：公司创新产品上市后各个节点是否顺利推进对于公司产品销售放量具有显著影响。3) 国家政策的影响：医保谈判政策可能调整，从而影响公司创新药销售。

正文目录

一、淋巴瘤分类及其流行病学	6
1.1 淋巴瘤分类	6
1.2 中美 NHL 流行病学对比	6
二、BTK 抑制剂的问世是血液瘤治疗的重大突破	7
2.1 BTK 抑制剂是治疗血液瘤重要靶点	7
2.2 CLL/SLL 适应症的获批对 BTKi 放量贡献显著	8
三、NHL 的重点分型及其主要治疗手段	11
3.1 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)	11
3.2 边缘区淋巴瘤 (MZL)	16
3.3 套细胞淋巴瘤 (MCL)	18
四、BTKi 耐药后如何?	21
4.1 BCL-2 抑制剂促进细胞凋亡发挥肿瘤作用	21
4.2 BTK PROTAC 通过降解蛋白质, 解决 BTK 治疗后复发进展问题	24
4.3 CD3 双抗治疗血液瘤显现出深度缓解疗效, 同时在自免领域初步凸显潜力	26
五、投资建议	28
5.1 百济神州血液瘤管线进展	29
5.2 亚盛医药血液瘤管线进展	30
5.3 诺诚健华血液瘤管线进展	31
六、风险提示	33

图表目录

图表 1	淋巴瘤分型简介	6
图表 2	1998 年-2011 年美国国家癌症数据库分析数据：NHL 亚型分布情况	7
图表 3	我国 NHL 及不同亚型流行病学数据	7
图表 4	全球获批上市第一二三代 BTKi 对比	8
图表 5	中美 CLL/SLL 流行病学对比	9
图表 6	伊布替尼、阿卡替尼、泽布替尼、奥布替尼全球销售额/亿美元	9
图表 7	伊布替尼、阿卡替尼、泽布替尼、奥布替尼占四款 BTKi 销售额比例	9
图表 8	伊布替尼 2019Q1-2024Q2 季度间销售额/亿美元	10
图表 9	泽布替尼全球及中美地区销售额及同比增长	10
图表 10	临床中 CLL、SLL 和单克隆 B 细胞增多症的区分	12
图表 11	CLL/SLL 的新型靶向疗法	13
图表 12	BTKi 与 BCL2 抑制剂治疗 CLL/SLL 临床数据	14
图表 13	初治 CLL/SLL 的临床用药	15
图表 14	复发难治 CLL/SLL 的临床用药	15
图表 15	复发难治 CLL/SLL 的治疗管理方案展望	16
图表 16	胃 MALT 淋巴瘤的发病机制	17
图表 17	MZL 不同亚型、不同分期临床诊疗方案	17
图表 18	三款 BTKi (伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼) 临床数据	18
图表 19	R/R MCL 新型治疗方法	19
图表 20	MCL 临床治疗指南	19
图表 21	几款 BTKi 及 CAR-T 在 MCL 适应症的疗效	20
图表 22	BCL2 抑制剂作用机理	21
图表 23	维奈克拉的临床数据及获批时点	22
图表 24	Sonrotoclax 临床研究开展	22
图表 25	lisaftoclax 临床研究开展	23
图表 26	维奈克拉全球销售数据/亿美元	23
图表 27	维奈克拉联合伊布替尼给药方案	23
图表 28	百济神州 Sonrotoclax 与维奈克拉 PK/PD 数据对比	24
图表 29	百济神州 Sonrotoclax 单药及联合泽布替尼给药方案	24
图表 30	亚盛医药 lisaftoclax 在 R/R CLL 患者临床 2 期数据	24
图表 31	亚盛医药 lisaftoclax 给药方案	24
图表 32	BTK PROTAC 的结构与作用机制	25
图表 33	BGB-16673 治疗 R/R CLL/SLL 临床 1 期数据图	26

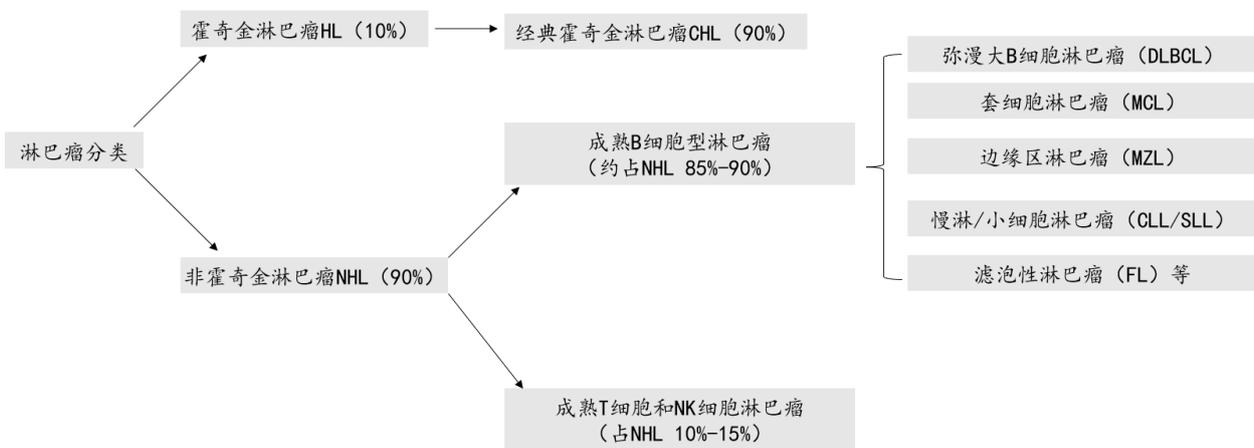
图表 34	CD3*CD20 双抗的作用机制.....	27
图表 35	CD3 双抗或三抗临床管线（部分列举）.....	27
图表 36	百济神州血液瘤布局.....	29
图表 37	亚盛医药奥雷巴替尼进展.....	30
图表 38	亚盛医药 BCL-2 进展.....	31
图表 39	诺诚健华血液瘤布局进展.....	32

一、淋巴瘤分类及其流行病学

1.1 淋巴瘤分类

我国每年新发淋巴瘤患者约 10 万人，其中 NHL 占比 90%左右。淋巴瘤是一组起源于淋巴细胞的恶性肿瘤，主要表现为无痛性淋巴结肿大，肝脾肿大，全省各组织均可受累，伴发热、盗汗、不明原因的体重减轻等症状，含 90 多个亚型，传统上划分为非霍奇金淋巴瘤（NHL）和霍奇金淋巴瘤（HL），HL 占淋巴瘤比例约 10%左右，较为罕见，主要以 NHL 多见。根据 GLOBOCAN 2020 统计数据，2020 年全球 NHL 和 HL 新发病例数分别为 54.44 万和 8.31 万人，对应我国 NHL 和 HL 新发病例数分别为 9.3 万人和 6829 例。NHL 根据疾病进展可分为侵袭性淋巴瘤（占有 NHL 60%，如 DLBCL 是最常见的侵袭性 NHL 亚型）和惰性淋巴瘤（进展缓慢，占有 NHL 40%，如滤泡性淋巴瘤 FL 是惰性 NHL 最常见的亚型），总体而言 NHL 在病理学分型、临床表现和治疗个体化分层上相对比较复杂。

图表1 淋巴瘤分型简介

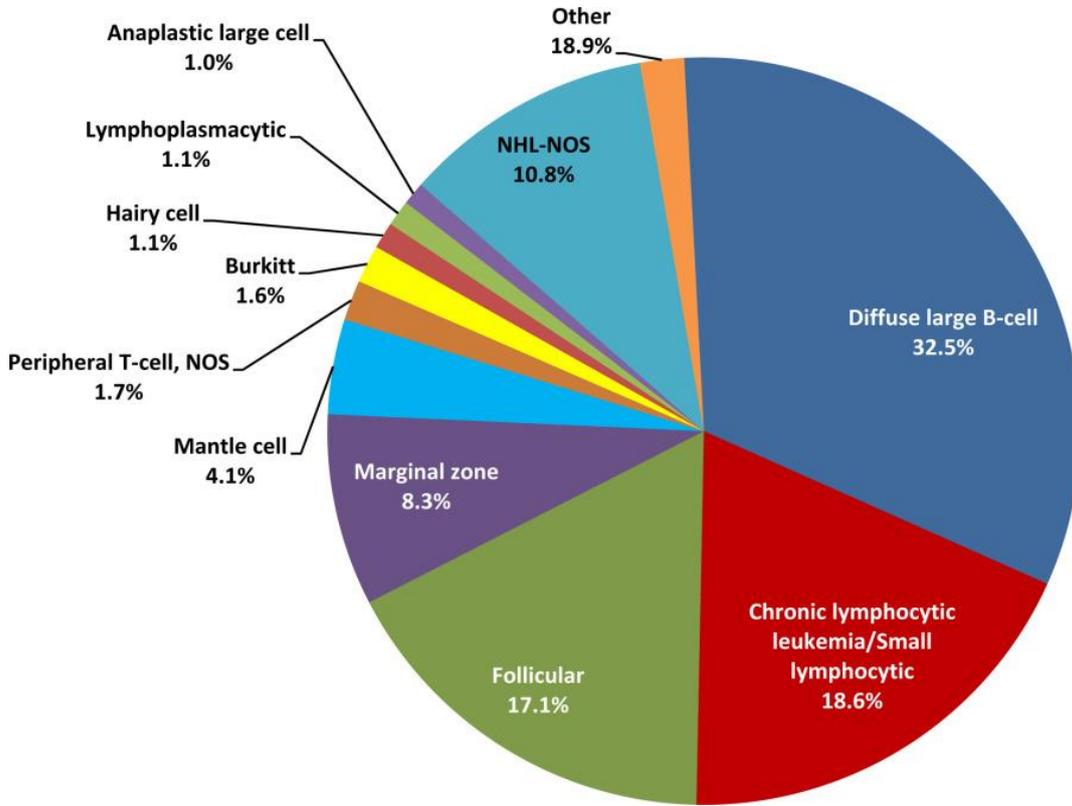


资料来源: Leukemia lymphoma society, 平安证券研究所

1.2 中美 NHL 流行病学对比

- DLBCL 均为中美地区常见 NHL 亚型，而发达国家 FL、CLL/SLL 亚型较我国常见。从下图美国 1998 年-2011 年国家癌症数据库分析图和中国 NHL 不同亚型分布来看，无论在欧美还是国内，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）亚型占 NHL 肿瘤的比例居多，在欧美地区占成人 NHL 的 30%-40%，中国占 35%-50%。
- 发达国家 FL、CLL/SLL 亚型较我国常见。FL 是欧美地区最常见的惰性淋巴瘤，约占 NHL 的 17%（下图美国 1998 年-2011 年国家癌症数据库分析数据），中国在内的亚洲地区发病率较低，不足 NHL 的 10%；此外慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤（CLL/SLL）美国最常见的成人白血病类型，占 NHL 比例达 19%，亚洲及中国 CLL/SLL 发病率较低，约占 NHL 的 1%-3%。
- 我国 NHL 亚型分布较为分散。我国 NHL 不同亚型流行病学来看，除 DLBCL 亚型占大头外，其他亚型患者分布较为分散，如 MZL、FL、CLL/SLL 等国内患者基数约几万人，每年新发病例数约千人。

图表2 1998年-2011年美国国家癌症数据库分析数据：NHL亚型分布情况



资料来源：American Journal of Hematology，平安证券研究所

图表3 我国 NHL 及不同亚型流行病学数据

万人	2016	2017	2018	2019	2020	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
NHL 合计	41.7	42.4	45.5	48.5	51.4	54.1	56.6	58.9	61.1	63.2	65.3	67.3	69.3	71.2	73
DLBCL	17.1	17.4	18.7	19.9	21.1	22.2	23.2	24.2	25	25.9	26.8	27.6	28.4	29.2	29.9
MZL	3.3	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.5	4.7	4.8	5	5.2	5.3	5.5	5.6	5.8
FL	2.5	2.6	2.8	3	3.1	3.3	3.5	3.6	3.7	3.9	4	4.1	4.2	4.3	4.5
CLL/SLL	1.9	2	2.1	2.2	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3	3.1	3.2	3.3	3.4
MCL	1.4	1.4	1.5	1.7	1.7	1.8	1.9	2	2.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.4	2.5
WM	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
其他	15.2	15.3	16.5	17.6	18.6	19.6	20.5	21.3	22.3	23	23.6	24.4	25.1	25.9	26.4

资料来源：诺诚健华招股说明书，平安证券研究所

二、BTK 抑制剂的问世是血液瘤治疗的重大突破

2.1 BTK 抑制剂是治疗血液瘤重要靶点

BTK 抑制剂不断技术迭代，是治疗 B 细胞淋巴瘤重要靶点。BTK 抑制剂可以分为三代，其中第一代抑制剂以伊布替尼为代表，选择性差，存在脱靶毒性；第二代 BTK 抑制剂主要解决第一代副作用问题；第三代 BTK 抑制剂为非共价 BTKi，主要

解决一二代耐药性问题。目前BTK主要应用是在B细胞淋巴瘤(BCL)领域,包括复发/难治套细胞淋巴瘤R/R MCL、慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤CLL/SLL、华氏巨球蛋白血症WM、复发或难治性边缘区淋巴瘤R/R MZL等。

- 第一代BTK抑制剂(伊布替尼):伊布替尼由强生&艾伯维合作开发(强生负责美国以外地区商业权利,2015年3月艾伯维斥资210亿美元收购Pharmacyclics,获得伊布替尼美国市场商业权利),伊布替尼使B细胞恶性肿瘤患者治疗成功进入无化疗时代,但其选择性差,除了抑制BTK外,还抑制EGFR、TEC等多个靶点出现脱靶效应,导致皮疹、房颤、腹泻、高血压等副作用,其专利于2026年底到期。
- 第二代BTK抑制剂(阿卡替尼、泽布替尼、替拉鲁替尼、奥布替尼):解决第一代出现的副作用问题,提高选择性减轻药物脱靶效应;
- 第三代BTK抑制剂(吡托布鲁替尼):非共价可逆结合,解决耐药性难题。第一二代共价BTK抑制剂已广泛成为CLL/SLL的标准治疗方案,多项随机临床实验表明,与化疗对照组相比,共价BTK抑制剂治疗组无进展生存期(PFS)有所改善,从而导致了在临床中从化疗方案向基于靶向药物的转变,旨在持续治疗,直至疾病进展或由于不可接受的毒性而需要停药为止。目前上市的第一代及第二代均为共价BTKi,疾病进展和获得性耐药(Cys481突变,在MCL和高危CLL/SLL发生率更高)而停止治疗仍是共价BTKi的限制所在。非共价BTKi可逆性与BTK结合,不与C481结合,旨在解决共价BTKi带来的毒性和耐药性限制问题。

图表4 全球获批上市第一二代BTKi对比

	伊布替尼	阿卡替尼	泽布替尼	替拉鲁替尼	奥布替尼	吡托布鲁替尼
分类	第一代	第二代	第二代	第二代	第二代	第三代
企业	强生&艾伯维	AZ	百济神州	小野制药/吉利德	诺诚健华	礼来/Redx Pharma
海外上市时间	2013年11月	2017年10月	2019年11月	2020年3月(仅在日本上市)	海外未获批	2023年1月
国内上市时间	2017年8月	2023年3月	2020年6月	国内未获批	2020年12月	2023年10月国内纳入优先审评
结合方式	共价不可逆	共价不可逆	共价不可逆	共价不可逆	共价不可逆	非共价可逆
选择性	中等	高	高	高	高	高
IC50						
BTK	0.5nM	3.0-5.1nM	0.3nM	6.8nM	1.6nM	3.15nM
BMX	0.8nM	46nM		6nM		
EGFR	5.3nM	>1000nM	21nM	>1000nM		
HER2	9.4nM	>1000nM	661nM	>1000nM		
ITK	4.9nM	>1000nM	50nM	>1000nM		
JAK3	32nM	>1000nM	>1000nM	>1000nM		
TEC	10nM	126nM	44nM	77nM		
绝对生物利用度	<10%	25%	45-50%	89%	~20-80%	70-74%
半衰期	4-13h	1-2h	2-4h	1.5-4h	~20h	20-30h

资料来源:《Bcr Tyrosine Kinase Inhibitors in B-Cell Malignancies: Their Use and Differential Features》,平安证券研究所

2.2 CLL/SLL适应症的获批对BTKi放量贡献显著

从血液瘤海内外流行病学差异、BTKi在不同亚型血液瘤的疗效及用药市场差异、BTKi全球市场销售数据及竞争格局演变,我们初步得出以下总结:

- 美国CLL/SLL患者基数相较国内大。据药智数据显示全球CLL/SLL存量患者约40万人,美国大约为20万人,国内大约为2-3万人,CLL/SLL存量患者数美国是国内的10倍左右;从每年CLL/SLL新增病例数看,GLOBOCAN数据显示美国CLL/SLL年发病率约4.9/10万人,而国内CLL/SLL发病率是美国的1/10左右,约0.54/10万人,美国CLL/SLL新增患者数约2万人,国内新增患者数约7000-8000人左右。

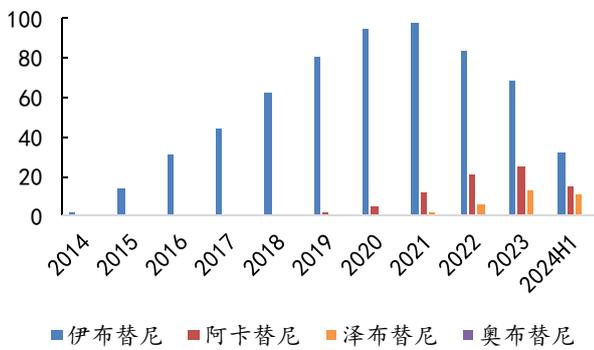
图表5 中美 CLL/SLL 流行病学对比

	美国	中国
CLL 存量患者	20 万人左右	2-3 万
CLL 新增患者/万	2 万人左右	7000-8000 人

资料来源：GLOBOCAN, 诺诚健华招股说明书, 平安证券研究所

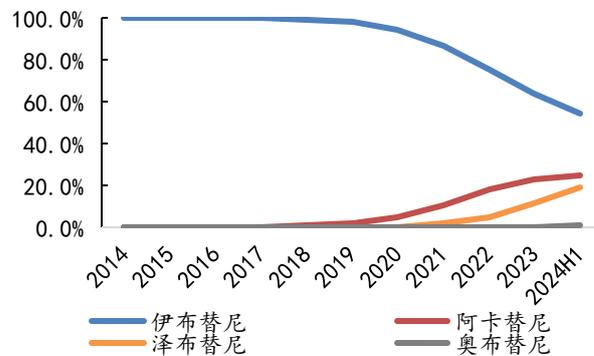
- **CLL/SLL 患者的长周期用药对 BTKi 的销售贡献大。**2017 年 10 月阿卡替尼在美国获批 2L MCL, 2017 年、2018 年、2019 年全球销售额分别为 0.03/0.62/1.64 亿美元, 2019 年 11 月阿卡替尼在美获批 2L CLL/SLL, 2020 年全球销售额达 5.22 亿美元, 同比增长 218%, 2022 年全球销售额突破 20 亿美元, 从阿卡替尼获批的适应症及销售放量可见 CLL/SLL 的用药对 BTKi 在血液瘤海外销售放量意义重大。
- **受二代 BTKi 挑战, 首款上市 BTKi 伊布替尼全球市占率下滑, 泽布替尼放量强劲。**2022 年伊布替尼全球销售额首次出现下滑 14.6%, 相较 2021 年减少了 14 亿美元, 而同年阿卡替尼同比增长 66.2%, 相较 21 年增加了 8.19 亿美元; 泽布替尼同比增长 159%, 相较 21 年增加了 3.47 亿美元; 2023 年伊布替尼全球销售额同比下滑 17.9%, 阿卡替尼、泽布替尼当期同比增长 22.2%/128.3% 分别至 25 亿美元和 12.9 亿美元, 其中泽布替尼的放量显著主要源于头对头伊布替尼临床 3 期的成功, 阿卡替尼同样也尝试了头对头伊布替尼试验, 但试验结果仅显示非劣, 泽布替尼是目前唯一显示出比伊布替尼有效的 BTKi, 此外在 2023 年版美国 NCCN 指南中, 泽布替尼推荐级别列为一类优先推荐, 而伊布替尼在一线和二线慢淋治疗由“优先推荐”更为“其他推荐”, 泽布替尼强劲的疗效数据带动着产品高速放量, 2024 上半年泽布替尼再次实现翻倍增长。

图表6 伊布替尼、阿卡替尼、泽布替尼、奥布替尼全球销售额/亿美元



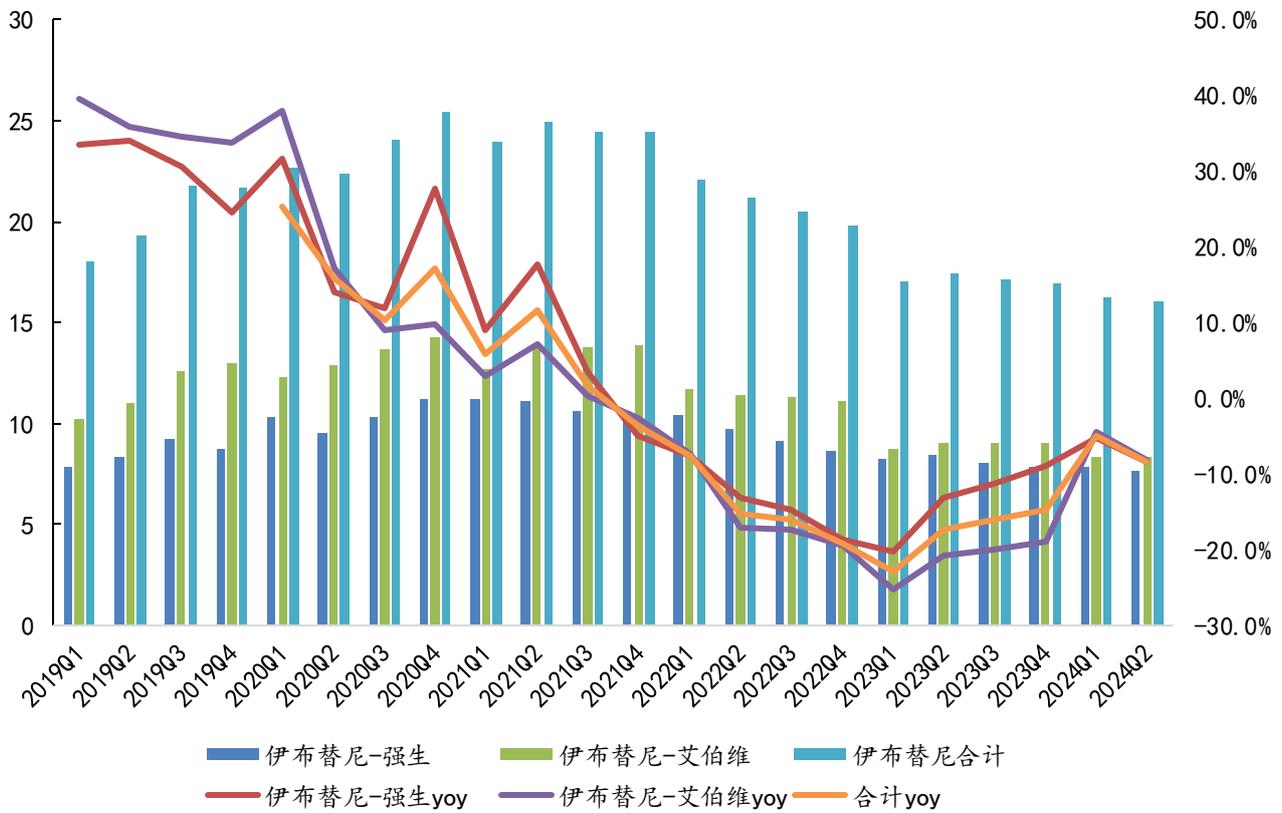
资料来源：医药魔方, 百济神州财报, 诺诚健华财报, 平安证券研究所 (注: 奥布替尼销售额按固定汇率美元: 人民币=7.2 进行换算)

图表7 伊布替尼、阿卡替尼、泽布替尼、奥布替尼占四款 BTKi 销售额比例



资料来源：医药魔方, 百济神州财报, 诺诚健华财报, 平安证券研究所

图表8 伊布替尼 2019Q1-2024Q2 季度间销售额/亿美元



资料来源：强生季度财报，艾伯维季度财报，平安证券研究所

图表9 泽布替尼全球及中美地区销售额及同比增长

百万美元	2019	2020	2021	2022	2023	2024H1
泽布替尼全球	1.04	41.70	217.99	564.65	1290.23	1126
yoy		3913.7%	422.7%	159.0%	128.5%	116.8%
美国地区		18.2	115.7	389.7	945.6	830.8
yoy			535.7%	236.8%	142.6%	129.3%
美国占比		43.6%	53.1%	69.0%	73.3%	73.8%
美国获批	19.11, 2L MCL		21.9, 2L WM, 2L MZL		23.1, GLL/SLL; 23.12 FDA 批准 说明书更新, 纳 入跟伊布的头对 头对比	24.3, FL

中国地区		23.48	101.20	150.30	193.80	122.63
yoy			331.0%	48.6%	28.9%	30.5%
中国占比		56.3%	46.4%	26.6%	15.0%	10.9%
中国获批		20.6, 2L CLL/SLL, 2L MCL 20.12 纳 入医保	21.6, 2L WM		23.5, 1L CLL/SLL, 1L WM	

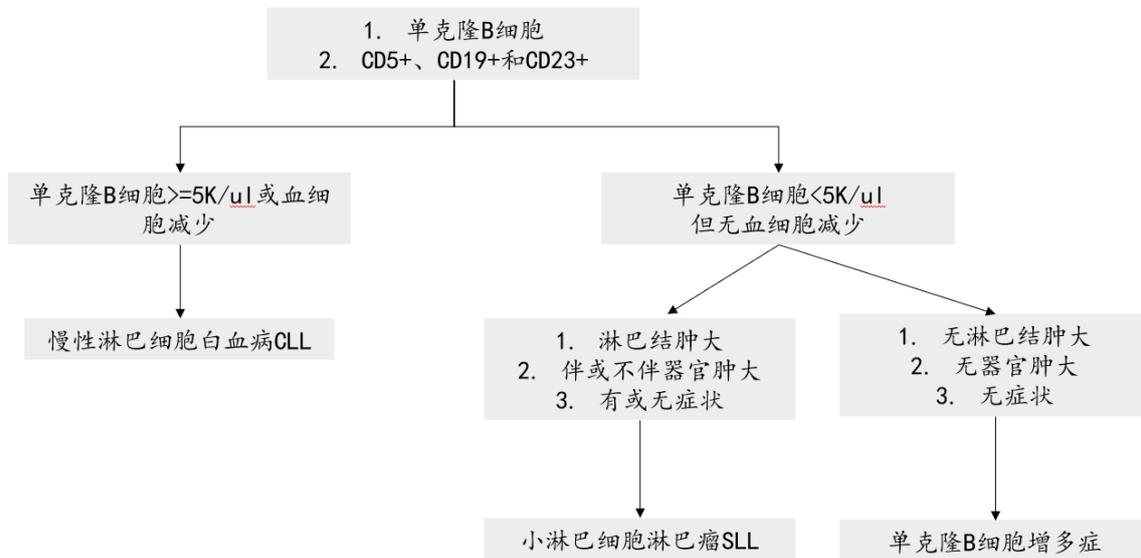
资料来源：医药魔方，百济神州财报，平安证券研究所

三、NHL 的重点分型及其主要治疗手段

3.1 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）

CLL/SLL 国内发病率约 0.54/10 万，诊断为 CLL/SLL 的患者符合 IWCLL 治疗指征可给予治疗。慢性淋巴细胞白血病（CLL）和小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）均为单克隆、成熟样小淋巴细胞的淋巴系统恶性疾病，两者的区别在于 CLL 临床多表现为外周血和骨髓异常淋巴细胞浸润的白血病样表现，而 SLL 多为淋巴器官肿大的淋巴瘤样表现和骨髓受累。我国 CLL/SLL 发病率约为 0.54/10 万，而 CLL/SLL 是西方最常见的白血病类型，占全部白血病的 25%–35%，欧美人群中中年发病率达到 4–5/10 万，相比我国发病率大约为欧美的 1/10。大多数患者因偶然发现白细胞升高或淋巴细胞升高而诊断为 CLL，部分患者可能偶然发现淋巴结无痛性肿大就诊。在疾病早期大多数患者无症状，随着时间推移可能出现 B 症状（发热、盗汗和体重减轻）和疲乏加重。大多数诊断为 CLL 的患者不需要治疗，可接受观察等待，慢性淋巴细胞白血病国际研讨会（IWCLL）建立了开始 CLL 治疗的指征，最常见的指征包括进行性骨髓衰竭、大量或进行性或症状性淋巴结病、巨脾或进行性脾大等。

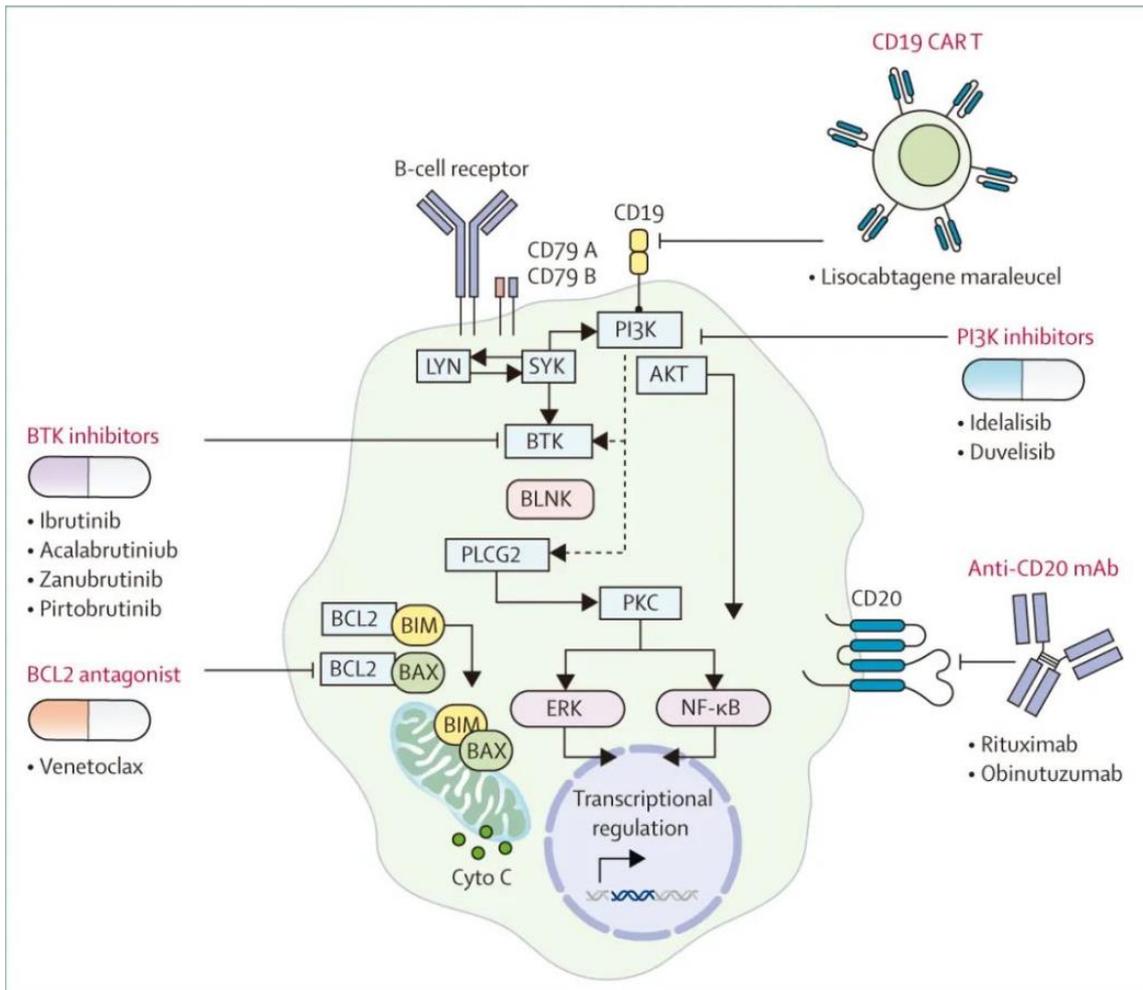
图表10 临床中 CLL、SLL 和单克隆 B 细胞增多症的区分



资料来源：柳叶刀，平安证券研究所

靶向药物的出现使得 CLL/SLL 的治疗从免疫化疗逐步转为靶向疗法，在一线和复发难治 CLL/SLL 患者中靶向治疗已显现出更佳的无进展生存期和总生存期。早些年免疫化疗一直是 CLL/SLL 患者的标准一线治疗，经历了从烷化剂、到嘌呤类似物、到 CD20 单抗、再到免疫化疗联合方案（如氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗【FCR 方案】；利妥昔单抗+苯达莫司汀【BR 方案】；奥妥珠单抗+苯丁酸氮芥【G-C1b 方案】等）阶段，目前已迈入采用小分子靶向药物（如 BTK 抑制剂伊布替尼、阿可替尼、泽布替尼和奥布替尼；BCL2 抑制剂维奈克拉）的新型疗法时代，进一步延长患者的生存时长。

图表11 CLL/SLL 的新型靶向疗法



资料来源：柳叶刀，平安证券研究所

BTK 抑制剂 (BTKi) 的成功研发为 CLL/SLL 带来了突破性进展, BCL2 抑制剂的出现进一步带来深度缓解治疗。伊布替尼为全球首个获批治疗 CLL/SLL 的 BTKi, 通过与 BTK 活性部位形成共价键抑制 BTK 活性, 从而阻断 B 细胞受体介导的下游信号通路, 显著延长初治或复发难治 CLL/SLL 患者的 PFS 与 OS, 然而由于伊布替尼对 BTK 选择性欠佳导致脱靶效应, 临床应用中房颤和心血管不良事件风险发生率较高, 是造成患者停药的主要原因; 二代 BTKi 阿卡替尼、泽布替尼和奥布替尼通过对分子结构的优化, 对 BTK 占有率更高, 增加单药治疗的缓解深度以及提高药物安全性。而 BCL2 抑制剂维奈克拉的问世, 在治疗高危 CLL/SLL 患者 (如 17p 缺失) 疗效、减瘤深度缓解及联合 BTKi 固定疗程有限期探索等进一步突破, 2016 年 4 月维奈克拉作为全球首款 BCL-2 抑制剂在美获批上市治疗 R/R CLL/SLL, 2019 年 5 月维奈克拉联合奥妥珠单抗 1L CLL/SLL 在美获批。

图表12 BTKi 与 BCL2 抑制剂治疗 CLL/SLL 临床数据

研究	疾病	样本数	中位随访时间	实验组	对照组	试验结果	
伊布替尼 2014.2 在美获批 R/R CLL/SLL; 2016.3 在美获批 1L CLL/SLL; 2017.8 国内获批 R/R CLL/SLL	1b/2 期研究	R/R CLL/SLL	n=85	-	入组 85 名患者，每天口服 1 次伊布替尼 (51 名接受 420mg, 34 名接受 840mg)	-	ORR=71%, CR=13% 3 年随访的生存率达 97%
	3 期 RESONATE	R/R CLL/SLL	n=391	9.4 个月	伊布替尼组 n=195	奥法木单抗 n=196	PFS NR vs 8.1 个月; 1 年的生存率 90% vs 81%
	3 期 HELIOS	R/R CLL/SLL	n=578	17 个月	伊布替尼+苯达莫司汀+利妥昔	苯达莫司汀+利妥昔	PFS NR vs 13.3 个月
	3 期 ECOG-E1912	R/R CLL/SLL	n=529	33.6 个月	伊布替尼+苯达莫司汀	氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗	3 年 PFS 率分别为 89.4% vs 72.9% 3 年总生存率分别为 98.8% vs 91.5%
	3 期 FLAIR	R/R CLL/SLL	n=771	53 个月	伊布替尼+利妥昔单抗	氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗	PFS NR vs 67 个月
	3 期 RESONATE-2	1L CLL/SLL (>=65 岁)	n=269	18.4 个月	伊布替尼	苯丁酸氮芥	PFS NR vs 18.9 个月 OS NR vs NR 2 年生存率 98% vs 85% ORR 86% vs 35%
	3 期 iLLUMINATE	1L CLL/SLL (>=65 岁)	n=229	45 个月	伊布替尼+奥妥珠单抗	苯丁酸氮芥+奥妥珠单抗	PFS NR vs 22 个月
	3 期 GLOW	1L CLL/SLL	n=211	27.7 个月	伊布替尼+维奈克拉	苯丁酸氮芥+奥妥珠单抗	PFS NR vs 21 个月
	3 期 CLL13	1L CLL/SLL	n=926	38.8 个月	伊布替尼+奥妥珠单抗+维奈克拉 (假定为 A 组); 维奈克拉+奥妥珠单抗 (B); 维奈克拉+利妥昔单抗 (C)	FCR 或者 BR 方案 (D)	A/B/C/D 组 3 年 PFS 率:90.5% vs 87.7% vs 80.8% vs 75.5% 15 个月 MRD 阴性率: 92.2% vs 86.5% vs 57% vs 52%
3 期	1L CLL/SLL	n=465	14 个月	伊布替尼+奥妥珠单抗+维奈克拉	伊布替尼+奥妥珠单抗	14 个月 PFS 率: 85% vs 87.5%, 疗效不佳, 受到在 COVID 期间开展临床的影响	
泽布替尼 2020.6 国内获批 R/R CLL/SLL; 2023.1 美国获批 R/R CLL/SLL; 2023.5 国内获批 1L CLL/SLL	单臂 2 期	R/R CLL/SLL	n=91	-	泽布替尼	-	ORR 84.6%; CR 3.3%
	3 期 ALPINE	R/R CLL/SLL	n=652	29.6 个月	泽布替尼	伊布替尼	ORR 83.5% vs 74.2%; mPFS NR vs 34.2 个月; 2 年 PFS 率 78.4% vs 65.9%
	3 期 SEQUOIA	1L CLL/SLL	n=479	26.2 个月	泽布替尼	苯达莫司汀+利妥昔单抗	24 个月 PFS 率 85.5% vs 69.5%
3 期 SEQUOIA	1L del (17p) 或 TP53 突变的高危 CLL/SLL 初治患者	n=66	31.6 个月	泽布替尼+维奈克拉	-	在 65 名可评估疗效的患者中, ORR 为 100%, CR+Cr i 率为 48% (CR=46%)	
奥布替尼 2020.12 国内获批 R/R CLL/SLL	单臂 2 期	R/R CLL/SLL	n=80	32.3 个月	奥布替尼	-	ORR 92.5%; CR 21.3%; PR 60%. PFS NR, 30 个月 PFS 率和 OS 率分别为 70.9%和 81.3%
维奈克拉 2016.4 在美获批 R/R CLL/SLL; 2019.5 在美获批 1L CLL/SLL (联合奥妥珠)	单臂 2 期	R/R del (17p) CLL	n=107	12.1 个月	维奈克拉单药	-	ORR 79.4%; CR 8% 2 年无进展生存率 84.9% vs 36.3%;
	3 期 MURANO	R/R CLL/SLL	n=389	23.8 个月	维奈克拉+利妥昔单抗	苯达莫司汀+利妥昔单抗	17p 缺失亚组 2 年无进展生存率 81.5% vs 27.8%
	3 期 CLL14	1L CLL/SLL	n=432	28.1 个月	维奈克拉+奥妥珠单抗	苯丁酸氮芥+奥妥珠单抗	2 年无进展生存率 88.2% vs 64.1%

资料来源: 医药魔方, 平安证券研究所

CLL/SLL 一线靶向治疗选择介于连续 BTK 抑制剂和有限期维奈克拉联合奥妥珠单抗之间。临床中应根据患者的实际情况具体用药, 连续 BTK 抑制剂和有限期维奈克拉联合奥妥珠单抗两种方案各有利弊, 单药 BTK 抑制剂更容易开始治疗, 肿瘤溶解综合征 (TLS) 风险小, 但 BTK 抑制剂推荐持续治疗直至进展, 并存在 BTKi 相关不良事件; 维奈克拉联合奥妥珠提供了一种有限期方案, 但患者需要密切检测 TLS 风险。

图表13 初治 CLL/SLL 的临床用药

分层1	分层2	分层3	I级推荐	II级推荐	III级推荐
无治疗指征			观察等待，每2-6个月随访1次		
有治疗指征	无 del (17p) /p53 基因突变	>=65 岁或存在严重伴随疾病	泽布替尼 阿可替尼+/-奥妥珠单抗 伊布替尼 维奈克拉+奥妥珠单抗	奥布替尼 伊布替尼+奥妥珠单抗 苯达莫司汀+奥妥珠单抗 奥妥珠单抗 苯达莫司汀+利妥昔单抗/ 奥妥珠单抗 伊布替尼+维奈克拉 甲泼尼龙冲击+利妥昔单抗	苯丁酸氮芥
		<65 岁且无严重伴随疾病	FCR 方案 (氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗) 泽布替尼 阿可替尼+/-奥妥珠单抗 伊布替尼 维奈克拉+奥妥珠单抗	奥布替尼 苯达莫司汀+利妥昔单抗/ 奥妥珠单抗 伊布替尼+利妥昔单抗 伊布替尼+维奈克拉	甲泼尼龙冲击+利妥昔单抗
有治疗指征	有 del (17p) /p53 基因突变	-	泽布替尼 伊布替尼 阿可替尼+/-奥妥珠单抗 维奈克拉+奥妥珠单抗	甲泼尼龙冲击+利妥昔单抗 奥妥珠单抗 奥布替尼 伊布替尼+维奈克拉	

资料来源：2024CSCO 淋巴瘤指南，平安证券研究所

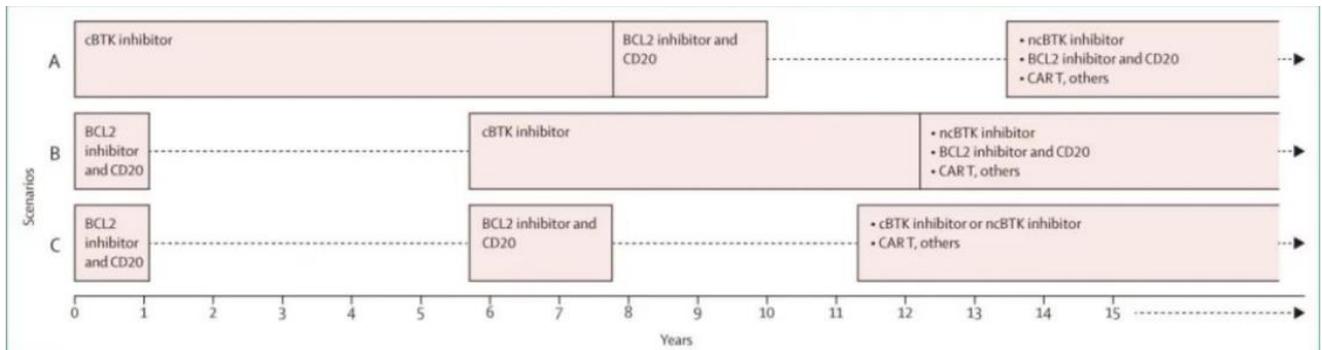
二代 BTKi 是 R/R CLL/SLL 首选 BTK 抑制剂，靶向疗法的突破使得复发难治患者的治疗周期有望超过 10 年。R/R CLL/SLL 的治疗选择在很大程度上取决于患者之前接受的治疗，应评估患者是在接受治疗时复发（如 BTKi 治疗时进展）还是停止治疗后疾病进展（如在完成有限期维奈克拉治疗后进展），R/R CLL/SLL 治疗前也应符合 iwCLL 治疗指征，二代 BTKi 由于安全性和疗效的改善，已成为治疗 R/R CLL/SLL 首选的 BTKi，未来随着 CLL/SLL 治疗的不断发展，BTKi 或 BCL2 抑制剂与后线治疗的组合有望提供超过 10 年的治疗方案组合。

图表14 复发难治 CLL/SLL 的临床用药

分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
无 del (17p) /p53 基因突变	泽布替尼 阿可替尼 伊布替尼 维奈克拉+利妥昔单抗	奥布替尼 维奈克拉	以下仅用于 BTKi 和维奈克拉治疗后复发/难治的患者： 度维利塞 来那度胺+/-利妥昔单抗 苯达莫司汀+利妥昔单抗 奥妥珠单抗 甲泼尼龙冲击+利妥昔单抗
有 del (17p) /p53 基因突变	泽布替尼 阿可替尼 伊布替尼 维奈克拉+利妥昔单抗 维奈克拉	度维利塞 甲泼尼龙冲击+利妥昔单抗 来那度胺+/-利妥昔单抗	

资料来源：2024CSCO 淋巴瘤指南，平安证券研究所

图表15 复发难治 CLL/SLL 的治疗管理方案展望

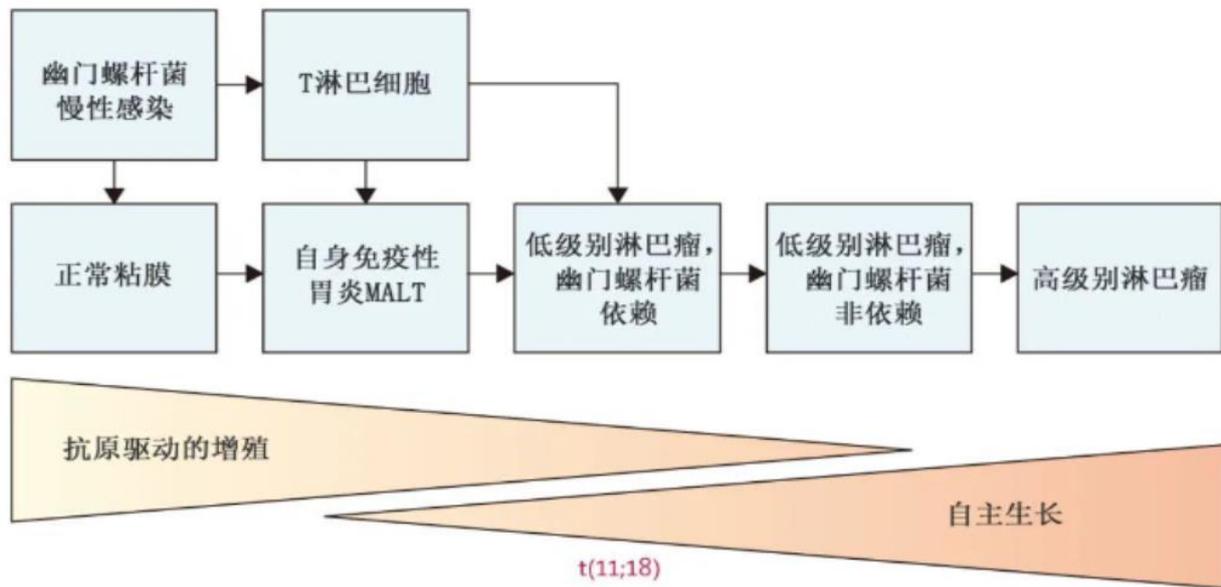


资料来源：柳叶刀，平安证券研究所

3.2 边缘区淋巴瘤 (MZL)

MZL 约占 NHL 比例 10%，是一种常见的惰性淋巴瘤，患者生存期较长。边缘区淋巴瘤 (Marginal Zone Lymphoma, MZL) 是一种较为常见的惰性淋巴瘤，约占 NHL 10%。MZL 起源于淋巴滤泡的边缘区，主要包括 3 种类型：黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤、淋巴结边缘区淋巴瘤 (NMZL) 和脾脏边缘区淋巴瘤 (SMZL)，American Journal of Hematology 研究表明三种不同亚型分别占 MZL 70%/10%/20%。针对不同亚型、不同分期的患者选择合适的治疗方案非常重要，由于 MZL 属于惰性淋巴瘤、大多数患者对于常规治疗疗效较好、预后佳、生存期较长，其中 MALT 淋巴瘤的中位生存期 OS>12 年，SMZL 和 NMZL 的中位 OS>8 年。对于复发或难治 MZL 患者，近年来众多新型药物如奥妥珠单抗、BTK 抑制剂 (伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼)、硼替佐米、米那度胺、HDAC 抑制剂、PI3K 抑制剂和 mTOR 抑制剂等可作为二线治疗方案，进一步提高复发或难治 MZL 患者的临床预后。

图表16 胃 MALT 淋巴瘤的发病机制



资料来源：柳叶刀，平安证券研究所

- MALT 淋巴瘤为 MZL 常见亚型，临床大多处于 1/2 期，局部治疗能够治愈。MALT 亚型为 MZL 常见亚型，约占 MZL 比例约 70%，而原发胃的 MZL 最为常见。MALT 淋巴瘤通常与慢性炎症（如幽门螺杆菌 Hp 感染）相关，在持续抗原刺激下，异常克隆发生一系列遗传突变并逐渐取代炎症组织中正常 B 细胞群，从而导致 MZL。该病多累及胃肠道、眼附属器、皮肤、肺、甲状腺等黏膜组织，临床大多数为 1/2 期，病变局限、局部治疗能治愈，少数患者骨髓受累。针对胃 MALT 淋巴瘤，I/II 期合并 Hp 阳性患者首选抗 Hp 治疗，Hp 阴性患者或抗 Hp 治疗效果不佳可选择局部放疗，对放疗无效或放疗治疗复发及 III/IV 期患者，可选择利妥昔单抗治疗、单纯化疗或联合化疗。针对非胃 MALT 淋巴瘤，I/II 期首选局部放疗，III/IV 期选择系统性治疗。
- NMZL 淋巴瘤较为罕见，约占 MZL 比例 10%。NMZL 约占 MZL 10%，占有 NHL < 2%，该疾病较为罕见且发现可能与丙型肝炎感染有关。在临床治疗中，对于早期局限性病灶推荐局部放疗或利妥昔单抗治疗；对于晚期患者，如果没有治疗指征可采取观望，若需给予治疗，可采取系统性治疗，包括联合免疫化疗等。
- SMZL 淋巴瘤常累及脾脏，约占 MZL 比例 20%。SMZL 约占 MZL 20%，为较为少见的惰性 B 细胞肿瘤，常累及脾脏、骨髓。目前 SMZL 治疗方法主要包括观察等待、脾切除、利妥昔单抗治疗、免疫化疗、抗 HCV 病毒治疗等。

图表17 MZL 不同亚型、不同分期临床诊疗方案

分期	分层 1	分层 2	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
I/II 期	结节外	原发胃	抗幽门螺旋杆菌 (Hp) 治疗 放疗		
		非原发胃	放疗	利妥昔单抗	
	结节内	-	放疗	利妥昔单抗	
	脾	HCV 阳性	抗 HCV 治疗		
HCV 阴性		利妥昔单抗 脾切除术			

III/IV 期	无症状	-	等待观察	临床试验	
	有症状	一线方案	利妥昔单抗(美罗华)+苯丁酸氮芥(瘤可燃) 利妥昔单抗+苯达莫司汀 R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+泼尼松) R-CVP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松) 利妥昔单抗+来那度胺	临床试验 利妥昔单抗+化疗—利妥昔单抗维持 利妥昔单抗+氟达拉滨	利妥昔单抗
		二线方案	利妥昔单抗+奥妥珠单抗(佳罗华)+苯达莫司汀 R-CHOP R-CVP 利妥昔单抗+来那度胺	伊布替尼(560mg qd) 泽布替尼(160mg bid) 奥布替尼(150mg qd)	

资料来源：2024CSCO 淋巴瘤指南，平安证券研究所

三款 BTK 抑制剂获批 R/R MZL 适应症，其中仅奥布替尼在国内获批。2017 年 1 月伊布替尼凭借 2 期单臂数据在美获得加速批准，治疗 R/R MZL，然而在验证性 3 期中，伊布替尼治疗组主要终点 mPFS 未达统计学差异，2023 年 4 月伊布替尼在美撤回 R/R MZL 适应症的获批；此外泽布替尼于 2021 年 9 月凭借 2 期数据在美获批上市，奥布替尼于 2023 年 4 月在国内获批，于 2023 年底奥布替尼 MZL 适应症通过简易程序纳入医保目录，为患者带来疗效获益的同时降低治疗成本，作为国内首个且唯一获批 MZL 的 BTKi，2024 年 Q2 奥布替尼销售额同比增速达 48.8%，预期全年增速 35%+。

图表 18 三款 BTKi (伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼) 临床数据

药物	研究	疾病	样本数	中位随访时间	实验组	对照组	试验结果
伊布替尼 2017 年 1 月 在美获批 MZL, 2023 年 4 月在美撤回	2 期 Blood 注册性研究	R/R MZL	n=63	19.4 个月	伊布替尼	-	ORR 48% (独立评估结果); mPFS 14.2 个月 (独立评估结果); mOS NR
	3 期 SELENE 研究	R/R FL 或 MZL 患者	n=430 (FL n=347; MZL n=56)	84 个月	伊布替尼 +BR/R-CHOP	安慰剂 +BR/R-CHOP	mPFS 40.5 个月 vs 23.8 个月 (不具备统计学差异); 7 年 OS 率分别为 67.4% vs 68.3% mOS 均未达到
	开放标签 2 期研究	1L FL 或 MZL 患者	n=48 (FL n=38; MZL n=10)	65.3 个月	伊布替尼+利妥昔单抗+来那度胺	-	2 年的 PFS 率为 78.8%，结果表明伊布替尼作为 FL 和 MZL 的一线疗法具有较高活性，与来那度胺和利妥昔单抗历史结果相比，PFS 相似，但 3-4 级不良反应更高，尤其是皮疹
泽布替尼 2021 年 9 月 在美获批 MZL	2 期 MAGNOLIA 注册性研究	R/R MZL	n=66	28 个月	泽布替尼	-	IRC 评估的 ORR 为 68.2%; 2 年无 DoR 事件率为 72.9%; 2 年 PFS 和 OS 率分别为 70.9% 和 85.9%
奥布替尼 2023 年 4 月 国内获批 MZL	2 期注册性研究	R/R MZL	病理确诊为 MZL n=90	24.3 个月	奥布替尼	-	IRC 评估的 ORR 58.9%, DOR 34.3 个月; mPFS 未达到, 12 个月 PFS 率为 82.8%, 12 个月 OS 率 91%

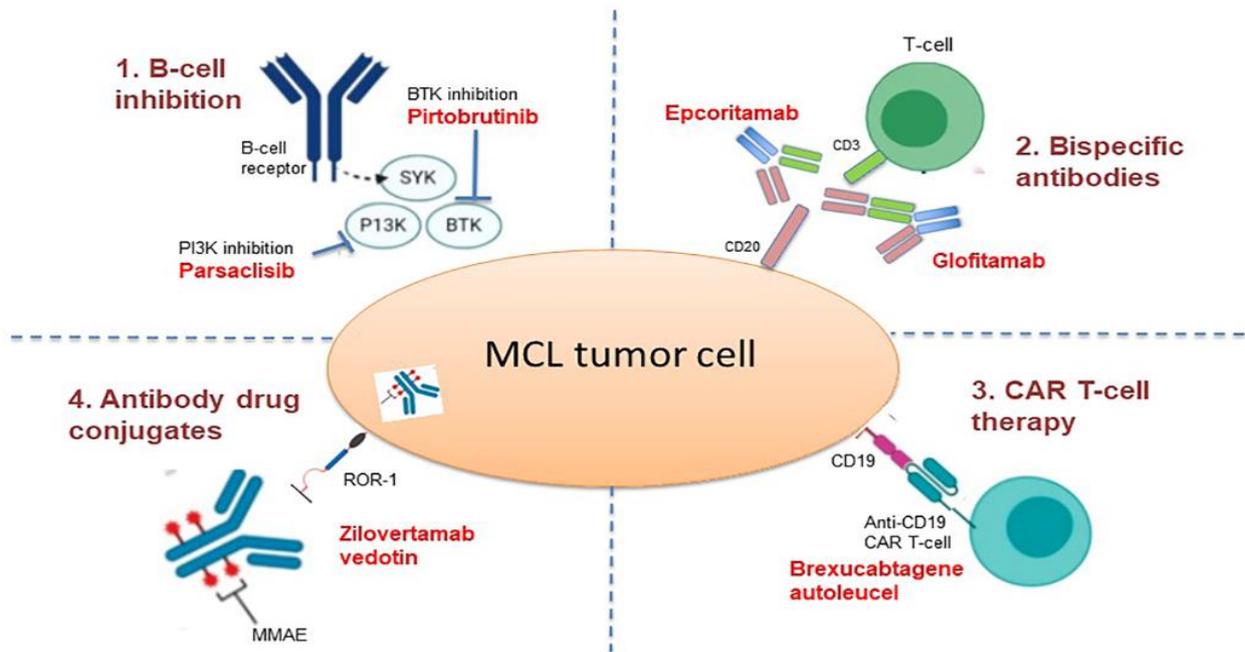
资料来源：医药魔方，平安证券研究所

3.3 套细胞淋巴瘤 (MCL)

MCL 兼具侵袭性淋巴瘤的侵袭性和惰性淋巴瘤不可治愈的特点，占 NHL 比例 6%-8%。套细胞淋巴瘤 (MCL) 是起源于成熟 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 亚类，占 NHL 6%-8%。MCL 好发于中老年人，中位发病年龄为 67 岁，其具有特征性染色体易位 t(11;14)，可导致细胞周期蛋白 D1 过表达，临床进展多呈侵袭性且预后差，患者中位总生存期 OS 仅为 4-6

年。MCL 60%–70%的患者确诊时即为晚期，常表现为全身淋巴结肿大、肝脾肿大及骨髓受累。目前 MCL 尚不能治愈，一线治疗应答率虽然较高 (60%–97%)，但大部分患者容易复发，复发患者常出现对化疗耐药的情况，整体预后差，R/R MCL 患者中位 OS 约 1–2 年，近些年新药如 BTKi、BCL-2、新型靶向药物等涌现极大程度延缓 R/R MCL 再次进展并改善患者预后。

图表19 R/R MCL 新型治疗方法



资料来源：《2022 年套细胞淋巴瘤的新方向》，平安证券研究所

BTK 抑制剂已成为二线 R/R MCL 的标准治疗方案。MCL 诊断时 80% 以上患者已处于疾病晚期 III–IV 期阶段，一般分为年轻、适合移植的患者及老年、不适合移植的患者，对其分别给予强化化疗+移植+维持治疗或非强化化疗+维持的治疗方案，若确诊为 I、II 期不伴高危因素，则采用非强化方案化疗+/-移植为主的治疗方案。MCL 患者经过一线治疗后，大部分会随时间复发，目前 BTK 抑制剂已成为二线 MCL 的标准治疗方案。

图表20 MCL 临床治疗指南

初治 MCL 的治疗				
是否适合移植	治疗	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
适合移植	诱导治疗	临床试验 利妥昔单抗联合大剂量阿糖胞苷化疗（如 R-CHOP/R-DHAP、R-大剂量 CHOP/R-大剂量阿糖胞苷等）	R-苯达莫司汀联合 R-大剂量阿糖胞苷、R-HyperCVAD	R-苯达莫司汀
	巩固治疗	自体造血干细胞移植		
	维持治疗	利妥昔单抗		
不适合移植	诱导治疗	临床试验 利妥昔单抗联合化疗	利妥昔单抗联合来那度胺 RB+伊布替尼	
	巩固治疗			

	维持治疗	利妥昔单抗	利妥昔单抗 (RB 后) 利妥昔单抗+伊布替尼 (RB+伊布替尼后)	
复发/难治 MCL 的治疗				
	治疗	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
	挽救治疗	临床试验 BTK 抑制剂、来那度胺+/-利妥昔单抗或者之前未使用过的化疗方案如苯达莫司汀+/-利妥昔单抗等	GEMOX+利妥昔单抗 硼替佐米+/-利妥昔单抗	伊布替尼+维奈克拉 CAR-T 细胞治疗
	巩固治疗	减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植		

资料来源：2024 CSCO 淋巴瘤指南，平安证券研究所

BTK 抑制剂的出现开启了 MCL 治疗的新时代，后续不断涌现的新型疗法突破 BTK 治疗后复发进展人群。第一代伊布替尼获批前，硼替佐米、来那度胺常作为 R/R MCL 的二线治疗方案，但反应率均较低 (25%-30%)。2013 年伊布替尼凭借较好的反应率 (ORR 68%) 在美加速获批用于治疗 R/R MCL，然而 2023 年 4 月其确证性 3 期研究由于 OS 未取得获益被 FDA 撤回 R/R MCL。二代 BTKi 如泽布替尼、奥布替尼靶向 BTK 特异性更高，治疗 R/R MCL 的 ORR 均达到 80% 以上；此外针对接受 BTKi 二次治疗后再次进展的 MCL 患者，我们同样看到新型疗法如非共价 BTK 抑制剂匹妥布替尼、CAR-T 疗法的突破。BTKi 治疗后再复发患者的预后通常较差，再次接受治疗的有效率仅为 26%-32%，中位 OS 为 6-8 个月，匹妥布替尼治疗既往接受 BTKi 治疗的 MCL 患者临床 1/2 期数据显示 ORR 为 52%，CR 率为 25%

图表 21 几款 BTKi 及 CAR-T 在 MCL 适应症的疗效

药物	研究	疾病	样本数	中位随访时间	实验组	对照组	试验结果
伊布替尼 2013 年在美加速获批 2023 年 4 月由于确证性 3 期 OS 未获益 FDA 撤回 2017 年 7 月国内获批	2 期注册研究	R/R MCL	n=111 (分为 2 组, 一组患者之前接受过至少 2 个周期的硼替佐米治疗, 另一组接受过不到 2 个完整周期的硼替佐米治疗或之前未接受过)	15.3 个月	伊布替尼	-	ORR 68%, PR 47%, CR 21%; mPFS 13.9 个月
	3 期	确证性研究	n=523	84.7 个月	伊布替尼+BR+利妥昔单抗维持治疗	安慰剂+BR+利妥昔单抗维持治疗	mPFS 80.6 个月 vs 52.9 个月 (HR=0.75); 7 年 OS 率 55% vs 56.8% (HR=1.07) CR 率 65.5% vs 57.6%
泽布替尼 2019 年 11 月 在美获批 2020 年 6 月国内获批	2 期注册研究	R/R MCL	n=86	18.4 个月	泽布替尼	-	ORR 84%, CR 68.6%。 中位 DOR 和 PFS 分别为 19.5 个月和 22.1 个月
奥布替尼 2020 年 12 月 国内获批	1/2 期注册研究	R/R MCL	n=106	23.8 个月	奥布替尼	-	ORR 81.1%, CR 27.4%。 中位 DOR 和 PFS 分别为 22.9 个月和 22 个月
匹妥布替尼 2023 年 1 月 在美获批	1/2 期 BRUIN 研究	R/R MCL (已接受 2 种以上先前疗法)	n=61	6 个月	匹妥布替尼 200mg QD	-	ORR 52%, CR 25%
倍诺达 (CD19 CAR-T) 2024 年 8 月 国内获批	2 期研究	R/R MCL (纳入了接受过靶 CD20 抗体、葱环类或苯达莫司汀、BTKi 治疗后的 r/r MCL 患者)	n=59	-	(100*10 ⁶ 个 CAR-T 细胞)/kg 回输	-	ORR 81.36%, 最佳 CR 率 67.8%

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

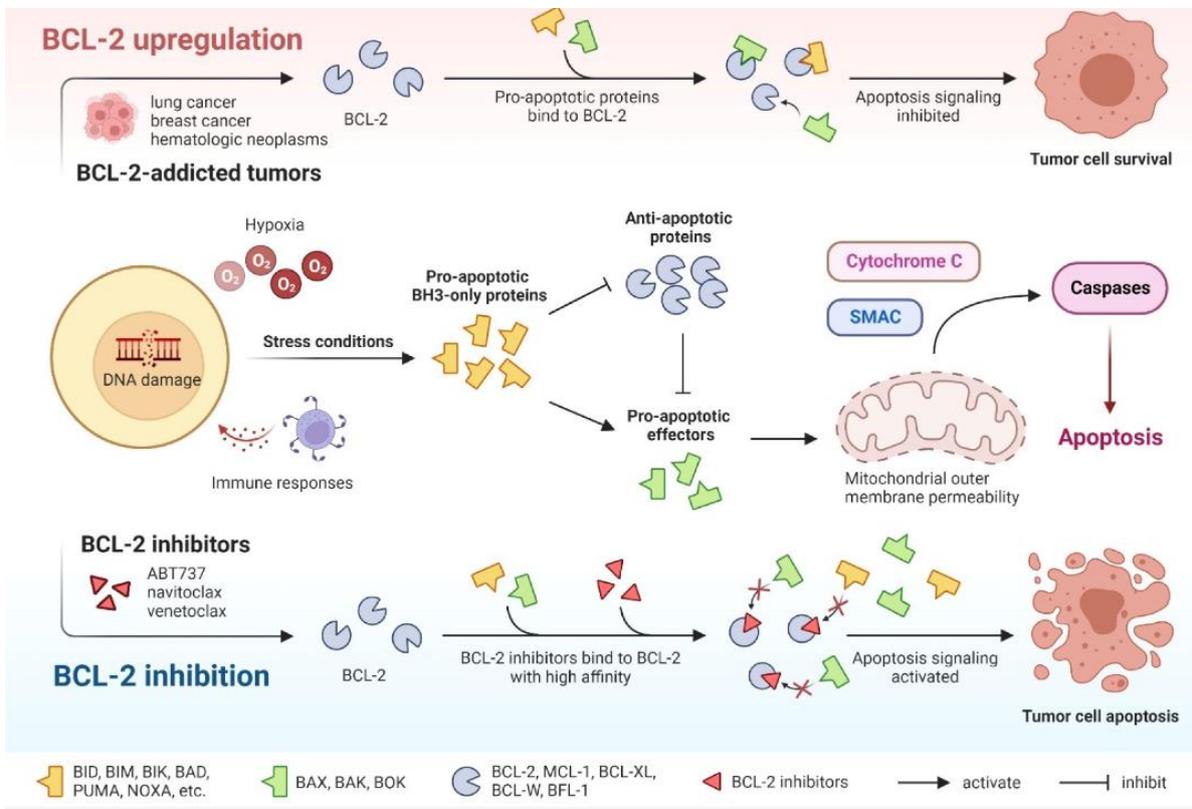
四、BTKi 耐药后如何？

BTKi 治疗后复发进展的给药探索：从本文一、二章节分析可得，BTK 抑制剂首次获批用于治疗 B 细胞淋巴瘤并成为重磅疗法已有十多年历史，小分子 BTK 抑制剂的迭代发展也产生了更具选择性、更强效和毒性更小的化合物。然而尽管大多数淋巴瘤患者（如 CLL/SLL）对 BTK 抑制剂治疗有多年缓解，但在持续治疗下最终会出现耐药突变，而这部分耐药患者往往预后较差。针对 BTKi 治疗后复发进展的群体，BCL-2、BTK 降解剂、CD3 双抗等或提供解决方向。

4.1 BCL-2 抑制剂促进细胞凋亡发挥肿瘤作用

B 细胞淋巴瘤因子-2 (BCL-2) 抑制剂旨在恢复细胞的凋亡功能，从而发挥抗肿瘤的作用。细胞凋亡正常情况下受到严格的基因调控，一旦失调可导致肿瘤、自身免疫等疾病的发生。而 BCL-2 家族在细胞凋亡的内源性途径中发挥重要的作用，其中 BCL-2 蛋白属于抗凋亡蛋白，靶向 BCL-2 蛋白的抑制剂可促进细胞凋亡从而达到抗肿瘤的目的。

图表22 BCL2 抑制剂作用机理



资料来源：《Cancers》，平安证券研究所

维奈克拉全球首款上市的 BCL2 抑制剂，在美获批治疗 CLL/SLL 成人患者和 AML 适应症，国内仅附条件获批 AML 治疗。维奈克拉是口服的 BCL2 同源结构域 3 (BH3) 的模拟化合物，可通过 BCL2 破坏抗凋亡信号，从而诱导 CLL 细胞的程序性细胞死亡。在 R/R del(17) CLL 患者中，维奈克拉已显示出单药治疗的显著疗效，单臂 2 期临床结果表示中位随访 12.1 个月 ORR 达 79.4%，2016 年 4 月 FDA 加速批准维奈克拉用于治疗至少接受过一线治疗的 17p 缺失的 CLL 患者。后续在 3 期 CLL14 研究中，维奈克拉联合奥妥珠单抗对照苯丁酸氮芥+奥妥珠单抗一线治疗 CLL/SLL 取得成功，2019 年 5 月在美批准用于治疗 CLL/SLL 成年患者。而在国内维奈克拉仅获批 AML 适应症，于 2020 年 12 月国内附条件批准。

图表23 维奈克拉的临床数据及获批时点

获批进展	试验简称	适应症	实验组	对照组	入组人数	随访时间	疗效
CLL/SLL 2016年4月在美加速获批 del (17p) R/R CLL; 2019年5月在美获批 CLL/SLL 成年患者	单臂 2 期	R/R del (17p) CLL	维奈克拉单药	-	n=107	12.1 个月	ORR 79.4%; CR 8%
	3 期 MURANO	R/R CLL/SLL	维奈克拉+利妥昔单抗	苯达莫司汀+利妥昔单抗	n=389	23.8 个月	2 年无进展生存率 84.9% vs 36.3%; 17p 缺失亚组 2 年无进展生存率 81.5% vs 27.8%
	3 期 CLL14	1L CLL/SLL	维奈克拉+奥妥珠单抗	苯丁酸氮芥+奥妥珠单抗	n=432	28.1 个月	2 年无进展生存率 88.2% vs 64.1%
1L AML 2018年11月美国加速批准 2020年10月美国常规批准 2020年12月国内附条件批准	3 期 VIALE-A	1L 75 岁或以上或患有无法使用强化诱导化疗的 AML 成人患者	维奈克拉+阿扎胞苷	安慰剂+阿扎胞苷	n=431	20.5 个月	mOS 14.7 vs 9.6 个月; CR 36.7% vs 17.9%
	3 期 VIALE-C	1L 75 岁或以上或患有无法使用强化诱导化疗的 AML 成人患者	维奈克拉+低剂量阿糖胞苷 (LDAC)	安慰剂+LDAC	n=211	12 个月	mOS 7.2 vs 4.1 个月

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

百济神州 BCL-2 Sonrotoclax 四项注册性临床进行中。据公司 2024 年中期报告，截至 2024 年 8 月，Sonrotoclax 已开展四项注册性临床试验，分别为联合泽布替尼一线治疗 CLL 患者的全球注册 3 期、单药治疗 R/R WM 和 R/R MCL 的全球注册可用二期临床试验，以及治疗 R/R CLL 的国内注册可用二期临床试验，目前 Sonrotoclax 已入组受试者合计超过 1000 人。针对 R/R MCL 全球注册 2 期临床已完成入组，R/R WM 预计 2025 年完成入组，国内 R/R CLL 预计 2025 年申报，联合泽布替尼一线治疗 CLL 患者招募正常推进中。

图表24 Sonrotoclax 临床研究开展

试验简称	适应症	实验组	对照组	地区	入组人数	试验开始日期
BGB-11417-30 1	1L CLL	sonrotoclax+泽布替尼	维奈克拉+奥比妥珠单抗	US; EU; CN	640	2023 年 11 月
BGB-11417-20 3	3L R/R WM (预计 2025 年完成 2 期入组)	开放标签多中心 2 期，旨在评估对 R/R WM 患者的疗效和安全性		US; EU; CN	105	2023 年 9 月
BGB-11417-20 2	3L CLL (预计 2025 年国内申报上市)	BCL2 抑制剂治疗 R/R CLL/SLL 有效性和安全性的单臂/开放/多中心 2 期研究		CN	97	2022 年 10 月
BGB-11417-20 1	3L MCL (已完成 2 期入组)	单臂 1/2 期：每天 1 次 1mg 5mg 20mg 80mg 爬坡，确定 R2PD 后，开展 2 期，主要终点是 ORR		US; EU; CN	126	2022 年 9 月

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

截至 2024 年 8 月底，亚盛医药 BCL-2 抑制剂 lisaftoclax 四项全球注册性临床三期进行，另外针对 R/R CLL 的关键二期临床已经完成并计划 2024 年内向 CDE 递交 NDA，有望成为全球第二个申报 NDA 的 BCL-2 抑制剂。GLORA-2 是 lisaftoclax 联合 BTKi (阿卡替尼) 对照免疫化疗一线治疗 CLL/SLL 的临床 3 期，GLORA 针对的是 BTKi 治疗后未实现 CR 的 CLL/SLL 患者，此外针对 R/R CLL/SLL、1L AML (GLORA-3)、1L 中高危骨髓增生异常综合征患者 (MDS) (GLORA-4)，亚盛也相应开展了注册性临床研究。从报批进度上来看，lisaftoclax 治疗 R/R CLL/SLL 预计 2024 年在国内递交 NDA。

图表25 lisaftoclax 临床研究开展

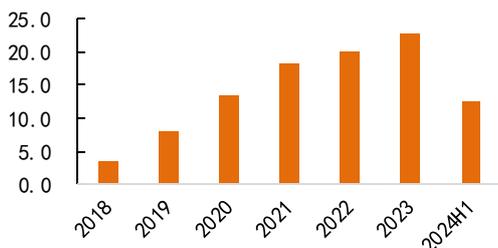
试验简称	适应症	实验组	对照组	地区	入组人数	试验开始日期
3期 GLORA-2	1L CLL/SLL	lisaftoclax+阿可替尼	免疫化疗	Global	344	2024年4月
3期 GLORA	BTKi 治疗后未实现 CR CLL/SLL	lisaftoclax+BTKi	单独使用 BTKi	US and Global	440	2023年12月
APG2575CC201 (2期)	3L R/R CLL	单药治疗 R/R CLL/SLL 的有效性和安全性单臂 2 期		CN	80	2022年1月
APG2575AG301 (3期)	新确诊不适合强化化疗 AML	lisaftoclax+阿扎胞苷	安慰剂+阿扎胞苷	Global	486	2024年4月
3期 GLORA-4	中高危 MDS	lisaftoclax+阿扎胞苷	安慰剂+阿扎胞苷	Global	—	2024年底前

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

维奈克拉作为首款上市 BCL-2 抑制剂安全性问题存在改善空间，后续在研可进一步优化改进。维奈克拉作为全球首款上市的 BCL2 抑制剂，开创了全新的机制在治疗血液肿瘤的应用，但也看到了维奈克拉的副作用较大，临床中出现肿瘤溶解综合征（TLS）的风险。类似于 BTK 第一代与第二代的研发迭代，BCL2 抑制剂同样看到后来者在产品结构的优化、给药剂量的设计、临床方案布局等研发策略的差异：

- 首先就亚盛医药 lisaftoclax 和百济神州 sonrotoclax 而言，预计首个获批的适应症均为 3L CLL/SLL，预计分别于 2024 年和 2025 年在国内申报上市。
- 其次就 CLL/SLL，亚盛和百济均在全球开展了临床 3 期，前者采用 BCL-2 联合 BTK 抑制剂对照单独使用 BTK，探索 BTKi 治疗后未实现 CR 的患者；后者直接开启 BCL-2 联合泽布替尼与维奈克拉联合奥比妥珠单抗的头对头。
- 此外除 CLL/SLL 适应症外，亚盛 BCL-2 注册性临床中布局的其他适应症为 AML、MDS，而百济布局的其他适应症为 MCL、WM。
- 给药方式上：2022 年 ASH 大会上百济神州公布 BCL-2 单药疗法及联合泽布替尼治疗 NHL 的临床 1 期研究数据，在早期研究给药方案中，我们看到泽布替尼与 BCL-2 抑制剂给药的爬坡方案是在 sonrotoclax 服用前 8-12 周先用泽布替尼，后续开始使用 sonrotoclax，剂量逐渐（约 4-8 周）递增至目标剂量。而亚盛 lisaftoclax 不需要先用 BTKi 或者利妥昔单抗作预处理，直接每日递增给药 lisaftoclax，在 5 天内达到目标剂量，而后 lisaftoclax 与阿卡替尼或利妥昔单抗联用。
- 安全性对比上：据 ASH 会议及相关公司官网，临床上维奈克拉单药因 AE 导致停药、剂量减少、剂量中断的发生率分别为 9%/13%/36%，维奈克拉联合利妥昔单抗停药、剂量减少、剂量中断的发生率分别为 16%/15%/71%，维奈克拉联用奥比妥珠单抗停药、剂量减少、剂量中断的发生率分别为 16%/21%/74%。而在亚盛和百济的 BCL-2 抑制剂临床研究中，随访期间发生因 AE 导致终止治疗事件数低，同时 3 级及 3 级以上 AE、TLS 发生率较低，显示出优于维奈克拉的安全性潜力。

图表26 维奈克拉全球销售数据/亿美元



资料来源：艾伯维历年财报，平安证券研究所

图表27 维奈克拉联合伊布替尼给药方案



资料来源：Chinese Journal of Hematology，平安证券研究所

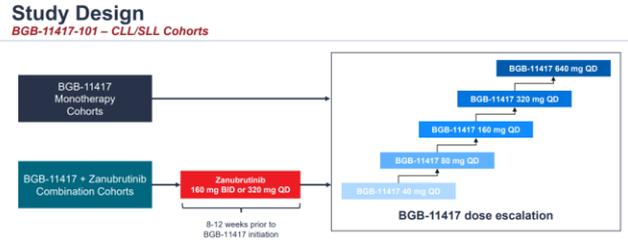
图表28 百济神州 Sonrotoclax 与维奈克拉 PK/PD 数据对比

	Protein IC50 (nM)		
	BCL-2	BCL-2 G101V	
Highly potent	BGB-11417	0.014 ± 0.0021	0.59 ± 0.08
	Venetoclax	0.20 ± 0.015	34 ± 3.8
			1:14
			1:57

	Relative inhibition to BCL2				
	BCL-2	BCLxL	BCLw	MCL	AI
Highly selective	BGB-11417	1	1/2000	1/129,000	<1/714,000
	Venetoclax	1	1/325	1/13,700	<1/50,000
			1:8	1:9	

资料来源：2022ASH，平安证券研究所

图表29 百济神州 Sonrotoclax 单药及联合泽布替尼给药方案



资料来源：2022ASH，平安证券研究所

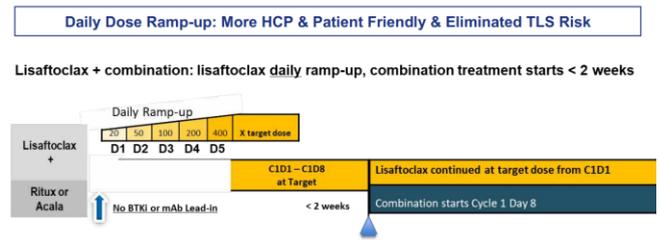
图表30 亚盛医药 lisaftoclax 在 R/R CLL 患者临床 2 期数据

In r/rCLL, with ORR of:

- Monotherapy (n=43): **67.4%**
- Lisaftoclax + Rituximab (n=34): **79.4%**
- Lisaftoclax + Acalabrutinib: TN(n=16): **100%**
- Lisaftoclax + Acalabrutinib R/R (n=57): **98%**
 - Lisaftoclax + Acalabrutinib R/R **BTKi naïve** (n=46): **100%**
 - Lisaftoclax + Acalabrutinib R/R **BTKi refractory** (n=8): **87.5%**
 - Lisaftoclax + Acalabrutinib R/R **Venetoclax refractory** (n=4): **75%**

资料来源：2023JP Morgan，平安证券研究所

图表31 亚盛医药 lisaftoclax 给药方案

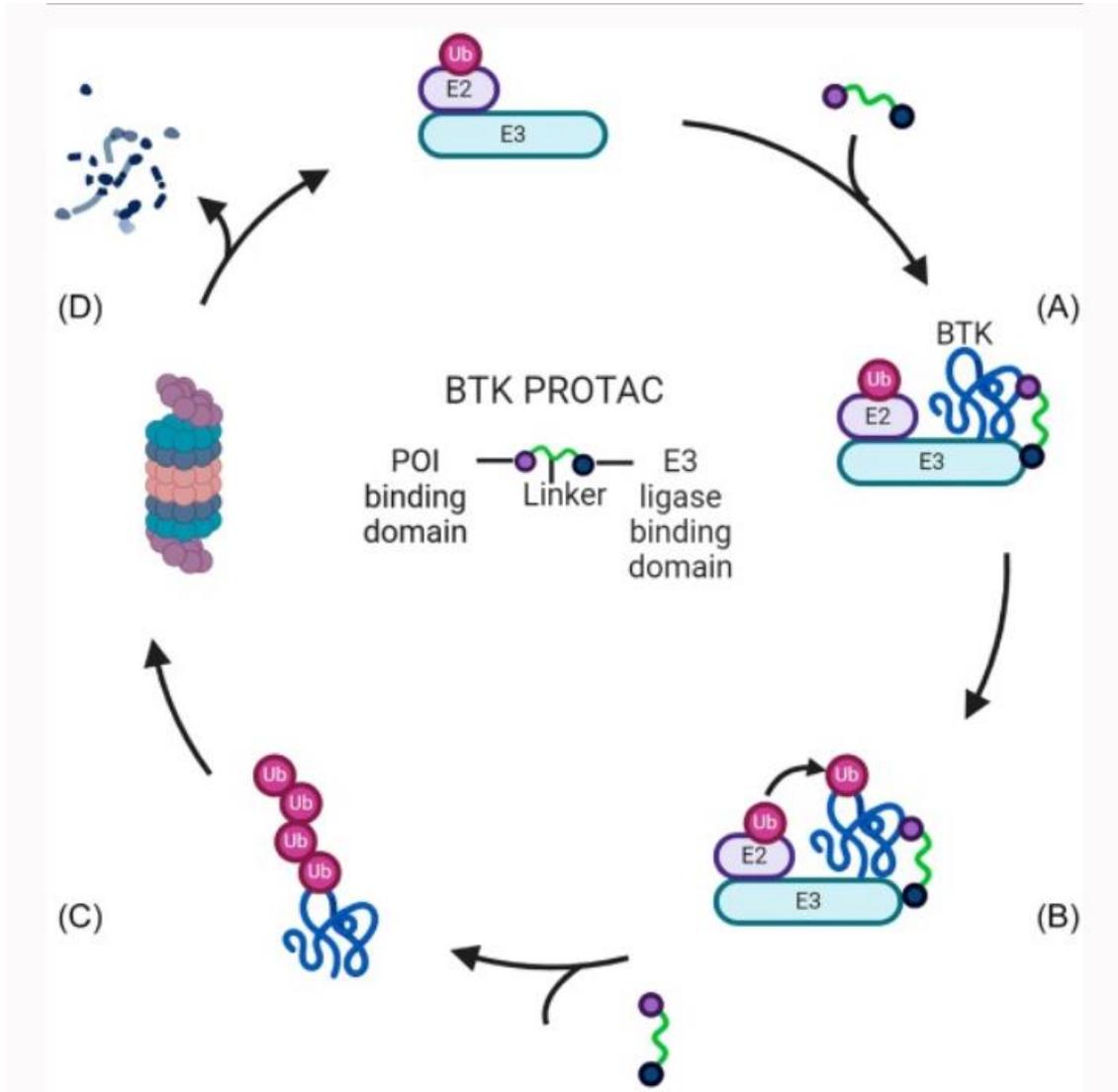


资料来源：2023JP Morgan，平安证券研究所

4.2 BTK PROTAC 通过降解蛋白质，解决 BTK 治疗后复发进展问题

BTK 降解剂 (PROTAC) 作用机制在于利于泛素-蛋白酶体系统降解蛋白质，解决 BTK 治疗后耐药问题。PROTAC 降解剂在结构上由三部分组成：目标蛋白的结合区、E3 连接酶结合区以及链接两个结合区的接头。当目标蛋白结合域与 BTK 结合的同时，E3 连接酶结合域与 E3 泛素连接酶结合，使 BTK 与 E3 泛素连接酶紧密接近，一旦接近，E3 泛素连接酶即对 BTK 进行泛素化达到降解 BTK 蛋白质的效果。

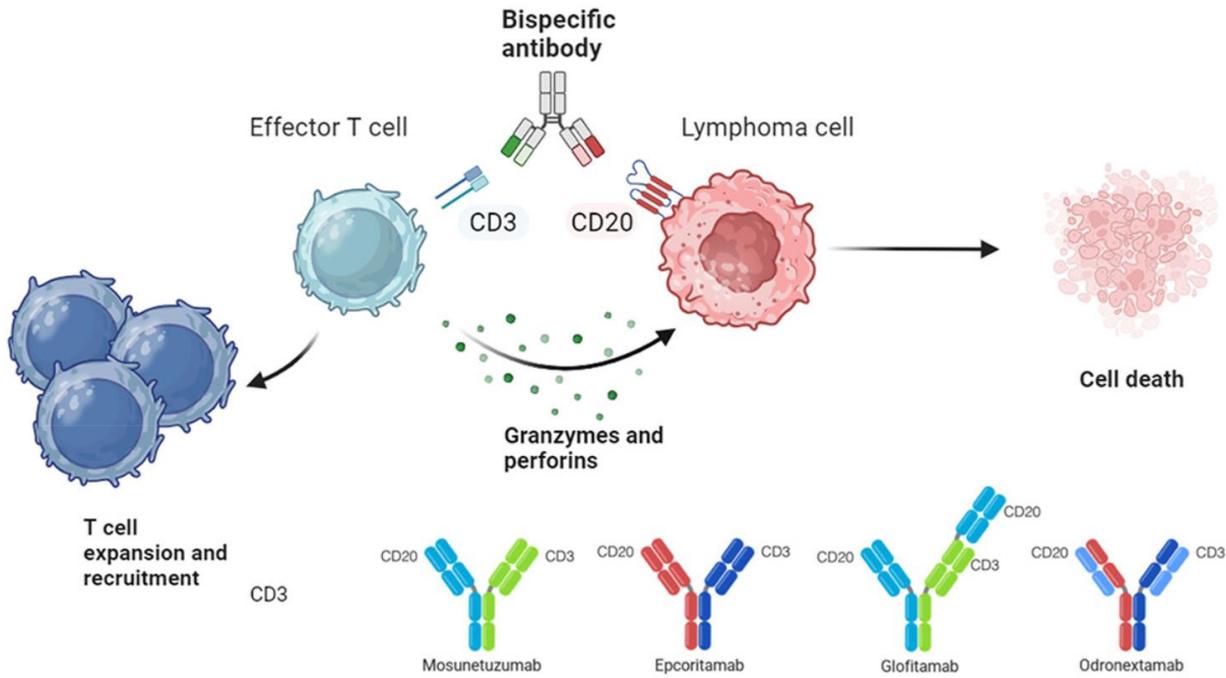
图表32 BTK PROTAC 的结构与作用机制



资料来源: CellPress, 平安证券研究所

百济神州 BGB-16673 临床 1 期数据表明治疗 R/R CLL/SLL ORR 达 67% (24 名可评估 R/R CLL/SLL 患者), FL 组 ORR 率达 50% (2/4), MZL 组 ORR 率为 100% (2/2), WM 组 ORR 率为 75% (6/8), 初步展现出良好的有效性。2024 年 EHA 大会上, 百济神州公布了其 BTK CDAC 治疗 R/R CLL/SLL 临床 1 期数据。截至 2023 年 9 月, 39 名 CLL/SLL 接受了 BGB-16673 治疗 (50mg [n=1], 100mg [n=5], 200mg [n=15], 350mg [n=14], 500mg [n=4]), 接受治疗的患者先前接受治疗的中位线数为 4 线, 结果表明在 24 名可评估患者中 ORR 达 67%, 此外在最低爬坡剂量 50mg、先前接受过共价或非共价 BTK 抑制剂治疗、存在或不存在 BTK 耐药突变亚组人群等均观察到患者响应应答。此外公司在 2024 年 EHA 大会上, 同步公布了 BGB-16673 在 FL、MZL、WM 数据, 在 14 名可评估患者中, FL (2/4) 组 ORR 率为 50%, MZL 组 ORR 率为 100% (2/2), WM (6/8) 组 ORR 率为 75%。

图表34 CD3*CD20 双抗的作用机制



资料来源: *Oncolmunology*, 平安证券研究所

CD3 双抗初步显现治疗自免疾病得潜力，截至 2024 年 9 月国内三起 CD3 双抗授权交易。2024 年 4 月 Nature Medicine 发表的一篇文章《Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis》报道了 CD3*CD19 双抗贝林妥欧单抗治疗难治性类风湿关节炎患者的研究，该项研究为 CD3 双抗治疗 B 细胞介导的自身免疫疾病提供了新的策略。2024 年在 BD 交易市场，我们看到了国内三款 CD3 双抗的对外授权：(1) 2024 年 8 月嘉和生物就 CD3*CD20 双抗 GB261 与 TRC 2004 达成 4.5 亿美元外加股权的海外授权协议，双方合作将主要集中探索 GB261 在自免疾病的潜力；(2) 2024 年 8 月，MSD 以 7 亿美元首付款，6 亿美元里程碑付款，收购同润生物 CD3*CD19 双抗 CN201，MSD 计划进一步评估 CN201 用于 B 细胞恶性肿瘤的潜力，同时也将拓展该产品在自身免疫疾病中的治疗潜力；(3) 2024 年 9 月岸迈生物授予 Vignette 在大中华区以外开发和商业化 EMB-06 的独家权力，岸迈生物保留 EMB-06 在大中华区的权力，该项交易岸迈生物以现金和 Vignette 股权的形式收取总计 6000 万美元的首付款及最多 5.75 亿美元的里程碑付款以及后续净销售额收入分成。

图表35 CD3 双抗或三抗临床管线（部分列举）

企业	靶点	药物	适应症	进展
安进/百济神州	CD3*CD19	Blinatumomab/贝林妥欧单抗	急性淋巴细胞白血病	2014 年 12 月美国获批 2020 年 12 月国内获批
安进/百济神州	CD3*CD19	AMG562	DLBCL; MCL; FL	2024 年 3 月终止研究
同润生物 (Merck)	CD3*CD19	CN201	B 细胞急性淋巴细胞白血病	临床 1/2 期
益科思特	CD3*CD19	YK012	B 细胞急性淋巴细胞白血病	临床 1/2 期
Affimed	CD3*CD19	AFM11	B 细胞淋巴瘤	临床 1 期
安进/百济神州	CD3*CD19	AMG562	FL; DLBCL; MCL	临床 1 期
绿竹生物	CD3*CD19	K193	B 细胞淋巴瘤; NHL	临床 1 期

罗氏	CD3*CD20	mosunetuzumab/莫妥珠单抗	R/R FL	2022年6月欧洲获批 2022年12月美国获批 2023年12月国内申请上市
罗氏	CD3*CD20	glofitamab/Columvi/格菲妥单抗	R/R DLBCL 或 LBCL	2023年6月美国获批 2023年11月国内获批
艾伯维/Genmab	CD3*CD20	Epinly	R/R DLBCL	2023年5月美国获批 国内临床3期中
再生元	CD3*CD20	Odronextamab	R/R DLBCL 或 FL	2024年3月FDA拒绝批准 2024年8月欧洲获批
康诺亚/诺诚健华	CD3*CD20	CM355	B 细胞 NHL	临床 1/2 期
嘉和生物	CD3*CD20	GB261	B 细胞 NHL	临床 1/2 期
天广实	CD3*CD20	MBS303	B 细胞 NHL	临床 1/2 期
爱思迈生物	CD3*CD20	EX103	NHL	临床 1 期
神州细胞	CD3*CD20	SCTB35	B 细胞淋巴瘤	临床 1 期
正大天晴	CD3*CD20	TQB2825	淋巴瘤	临床 1 期
君实生物	CD3*CD20	JS203	B 细胞淋巴瘤	临床 1 期

强生	CD3*BCMA	Teclistamab/特立妥单抗	R/R MM	2022年10月美国获批 2024年6月国内获批
辉瑞	CD3*BCMA	Elranatamab	R/R MM	2023年8月美国获批 2024年1月国内申请上市
再生元	CD3*BCMA	Linvoseltamab	R/R MM	2024年2月美国申请上市 国内临床3期
艾伯维	CD3*BCMA	ABBV-383	R/R MM	临床 3 期
岸迈生物	CD3*BCMA	EMB-06	R/R MM	临床 1/2 期
安进	CD3*BCMA	AMG701	R/R MM	处于商业决策, 终止
安进	CD3*BCMA	AMG420	R/R MM	因为半衰期短, 需要连续注射, 终止

强生*杨森	CD3*GRPC5D	Talquetamab/塔奎妥单抗	R/R MM	2023年8月美国获批 2024年2月国内申请上市
NovalGen	CD3*ROR1	NVG-111	MCL; CLL	临床 1/2 期
恩沐生物/博瑞生物	CD3*CD19*CD20	CMG1A46	B 细胞急性淋巴细胞白血病; NHL	临床 1/2 期
友芝友生物	CD3*CD38	Y150	MM	临床 1 期
岸迈生物	CD3*ROR1	EMB-07	淋巴瘤; 实体瘤	临床 1 期
诺华	CD3*CD19*CD20	PIT565	B 细胞淋巴瘤; SLE; NHL	临床 1 期
强生	CD3*CD20*CD79b	JNJ-80948542	CLL; NHL; B 细胞淋巴瘤	临床 1 期
安进*Xenceor	CD3*CD38	AMG424	MM	终止, 并退还 AMG424 临床权益

安进	CD3*CD33	AMG330	AML	终止
安进	CD3*CD33	AMG673	AML	终止

资料来源: 医药魔方, 药融圈, 平安证券研究所

五、投资建议

我国每年新发淋巴瘤患者 10 万人, 虽然从发病率远低于一些实体瘤如肺癌, 然而该领域靶向疗法的出现, 使得临床治疗中淋巴瘤已然可视为慢病管理。患者基数及管理周期长叠加下, 我们看到血液瘤领域相继出现多款突破十亿美元重磅分子如伊

布替尼、泽布替尼、阿卡替尼、维奈克拉等，凸显出不可小觑的商业价值。从 BTK 抑制剂技术迭代，到新型药物的不断探索，创新疗法的出现旨在为患者带来深度缓解及更长的生存获，建议关注该领域相关企业百济神州、亚盛医药、诺诚健华等。

5.1 百济神州血液瘤管线进展

百济神州血液瘤相关管线进展：

- 泽布替尼**：美国已获批 5 项适应症（MCL、CLL/SLL、WM、MZL、FL），国内已获批 4 项适应症（MCL、CLL/SLL、WM、FL），此外公司持续推进全球市场如欧盟、日本的上市商业化。
- BCL-2 抑制剂 Sonrotoclax**：Sonrotoclax 已入组受试者合计超过 1000 人。针对 R/R MCL 全球注册 2 期临床已完成入组，R/R WM 预计 2025 年完成入组，国内 R/R CLL 预计 2025 年申报，联合泽布替尼一线治疗 CLL 患者招募正常推进中。
- BTK 降解剂 BGB-16673**：两项适应症（R/R MCL，R/R CLL/SLL）均获得 FDA 快速通道资格认定，截至 2024 年 8 月已在全球 15 个国家或地区入组受试者超过 300 人。其中 R/R MCL、R/R CLL/SLL 适应症均已获得美国 FDA 快速通道资格认定，用于治疗 R/R CLL/SLL 的临床 3 期预计于 2024 年四季度或 2025 年一季度入组首例患者。

图表36 百济神州血液瘤布局

泽布替尼临床试验布局							
Trial	Phase	CT.gov	Population	Total Patients	Combination Molecule	Primary Endpoint(s)	Status
BGB-3111-111	Phase 1	NCT04172246	B-Cell Malignancies	55		TEAEs & ORR	Active (JP)
BGB-3111-215	Phase 2	NCT04116437	Previous BTKi Tx - Ibrui/acala intolerant	97		TEAEs	Enrolling
BGB-3111-218	Phase 2	NCT05068440	CD79b R/R DLBCL	66		ORR	Enrolling
BGB-3111-306	Phase 3	NCT04002297	TN MCL	510	Rituximab	PFS	Active
BGB-3111-308	Phase 3	NCT05100862	R/R MZL and FL	788	Rituximab, Obinutuzumab	PFS	Enrolling
BGB-3111-LTE1	Phase 3	NCT04170283	B-Cell Malig. LTE	1323		TEAEs	Enrolling
BGB-3111-206	Phase 2	NCT03206970	R/R MCL	86		ORR	Approved
BGB-3111-212	Phase 2	NCT03332017	R/R NHL - FL	217	Obinutuzumab	ORR	Approved
BGB-3111-214	Phase 2	NCT03846427	R/R MZL	68		ORR	Approved
BGB-3111-302	Phase 3	NCT03053440	TN & R/R WM	229		CR/VGPR	Approved

BCL-2 (Sonrotoclax) 临床试验布局							
Trial	Phase	CT.gov	Population	Total Patients	Combination Molecule	Primary Endpoint(s)	Status
BGB-11417-101	Phase 1	NCT04277637	B-Cell Malignancies	438	Zanubrutinib, Obinutuzumab	TEAEs, MTD	Enrolling
BGB-11417-102	Phase 1	NCT04883957	B-Cell Malignancies	64		TEAEs, MTD	Active (China)
BGB-11417-103	Phase 1	NCT04771130	AML/MDS	265	Azacitidine	TEAEs, CR, mOR	Enrolling
BGB-11417-105	Phase 1	NCT04973605	R/R MM with t(11;14)	181	Dexamethasone, Carfilzomib	TEAEs, ORR, VGPR, CR	Enrolling
BGB-11417-201	Phase 2	NCT05471843	Post-BTKi MCL	122		TEAEs, ORR	Active
BGB-11417-202	Phase 2	NCT05479994	Post-BTKi CLL/SLL	97		ORR	Enrolling
BGB-11417-203	Phase 2	NCT05952037	R/R WM	85	Zanubrutinib	MRR	Enrolling
BGB-11417-301	Phase 3	NCT06073821	TN CLL/SLL	640	Zanubrutinib	PFS	Enrolling

BGB-16673 (BTK CDAC) 临床试验布局							
Trial	Phase	CT.gov	Population	Total Patients	Combination Molecule	Primary Endpoint(s)	Status
BGB-16673-101	Phase 1/2	NCT05006716	B-Cell Malignancies, R/R CLL & R/R MCL	466		TEAEs	Enrolling
BGB-16673-102	Phase 1	NCT05294731	R/R MCL	127		TEAEs, RP2D, ORR	Enrolling

资料来源：百济神州投资者演示资料，平安证券研究所

5.2 亚盛医药血液瘤管线进展

亚盛医药奥雷巴替尼（耐立克）临床进展及对外授权：

- 1、治疗 TKI 耐药后并伴有 T315I 突变的慢性期（CP）或加速期（AP）成年慢性髓细胞白血病（CML）：2021 年 12 月国内获批上市，2023 年 1 月纳入医保。
- 2、一代和二代 TKIs 耐药和/或不耐受的 CML-CP 患者：2023 年 11 月国内获批上市。
- 3、针对费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（Ph+ ALL）：2023 年 7 月获 CDE 许可开展注册性临床（POLARIS-1 试验）。
- 4、既往接受过治疗的 CML-CP 患者（伴有或不伴有 T351I 突变）：2024 年 2 月获 FDA 批准开展全球注册性 3 期（POLARIS-2 试验）。
- 5、针对系统性全身治疗失败的琥珀酸脱氢酶（SDH）缺陷型胃肠间质瘤（GIST）：2024 年 5 月获 CDE 许可开展注册性 3 期（POLARIS-3 试验）。

耐立克对外授权：2024 年 6 月公司与武田就第三代 BCR-ABL TKI 耐立克签署了独家选择权协议，将耐立克除中国和其他一些地区之外的全球权利在全球范围内进行许可。根据协议内容，在许可选择权行使之前，亚盛将全权负责耐立克的所有临床开发事项，在协议签署后亚盛收到 1 亿美元选择权付款，并有资格获得最高约 12 亿美元的选择权行使费和额外的潜在里程碑付款，以及基于年度销售额提成的双位数比例特许权使用费。此外武田还向亚盛增资 7500 万美元，获得公司 7.73% 股份，称为第二股东。

图表 37 亚盛医药奥雷巴替尼进展



资料来源：亚盛医药投资者演示资料，平安证券研究所

亚盛医药 BCL-2 抑制剂 Lisaftoclax 多个适应症预计进展：

1. 预计 2024 年内国内递交 R/R CLL/SLL 上市申请；
2. 联合阿可替尼 1L CLL/SLL（GLORA-2 试验）预计 2025 年完成 3 期入组；
3. 联合 BTKi 治疗未实现 CR 的 CLL/SLL（GLORA 试验）预计 2026 年完成 3 期入组；
4. 联合阿扎胞苷 1L AML(GLORA-3 试验)于 2024 年 4 月启动了 3 期；

5. 联合阿扎胞苷 1L 中高危 MDS (GLORA-4 试验) 预计 2024 年内启动 3 期。

图表38 亚盛医药 BCL-2 进展

化合物	靶点	适应症	I期	II期	III期	已上市	地区	说明	
Lisafoclax (APG-2575)	Bcl-2 选择性	单药治疗 r/r CLL/SLL ¹	▶					中国	计划2024年年内向CDE递交NDA
		CLL/SLL	▶					全球, 美国	已于2023年8月获得FDA批准
		GLORA-2: 联合阿可替尼治疗新诊断的CLL/SLL	▶					全球	预计2025年底前完成患者入组
		AML	▶					全球	已于2023年12月获得CDE批准
		MDS	▶					全球, 美国	预计2024年底前启动临床试验
		MM	联合泊马度胺和地塞米松 / 达雷妥尤单抗、来那度胺和地塞米松治疗 r/r MM	▶					全球, 美国

资料来源: 亚盛医药投资者演示资料, 平安证券研究所

5.3 诺诚健华血液瘤管线进展

诺诚健华血液瘤相关管线进展:

1. 奥布替尼: 国内已获批三项适应症 (MCL、CLL/SLL、MZL), 国内 1L CLL/SLL 于 2024 年 8 月国内递交 NDA; 与 BCL-2 抑制剂 ICP-248 联用 1L CLL/SLL 临床 2 期已完成患者入组, 预计 2025 年开展联用 3 期。
2. 坦昔妥单抗 (CD19 单抗): 治疗 R/R DLBCL 于 2024 年 6 月国内上市获受理。
3. BCL-2 抑制剂 ICP-248: 单药治疗 NHL 剂量爬坡中; 联合阿扎胞苷治疗 AML 国内获批临床。
4. 双抗 CD3*CD20 (ICP-B02): 治疗 R/R NHL 临床 1/2 期中, 静脉剂型爬坡完成, 皮下剂型正在患者评估中, 初步数据显示 ICP-B02 对 FL 和 DLBCL 患者具有良好疗效。
5. CCR8 单抗 (ICP-B05): 治疗 R/R NHL 临床 1 期中。
6. E3 ligase (ICP-490): 临床 1 期中。

六、风险提示

1. **药品审批不及预期风险：**公司创新产品较多，可能存在获批时间延迟。
2. **新药上市放量不及预期风险：**公司创新产品上市后需要进行准入、医生教育、医保谈判等诸多环节，各个节点是否顺利推进对于公司产品销售放量具有显著影响。
3. **国家政策的影响风险：**医保谈判政策可能调整，从而影响相关创新药的处方开具，从而对公司成品药销售额产生影响。

平安证券研究所投资评级：

股票投资评级：

- 强烈推荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现20%以上）
- 推 荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现10%至20%之间）
- 中 性（预计6个月内，股价表现相对市场表现在 $\pm 10\%$ 之间）
- 回 避（预计6个月内，股价表现弱于市场表现10%以上）

行业投资评级：

- 强于大市（预计6个月内，行业指数表现强于市场表现5%以上）
- 中 性（预计6个月内，行业指数表现相对市场表现在 $\pm 5\%$ 之间）
- 弱于大市（预计6个月内，行业指数表现弱于市场表现5%以上）

公司声明及风险提示：

负责撰写此报告的分析师(一人或多人)就本研究报告确认：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本公司研究报告是针对与公司签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本公司研究报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的，本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。

市场有风险，投资需谨慎。

免责条款：

此报告旨在发给平安证券股份有限公司（以下简称“平安证券”）的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准，不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠，但平安证券不能担保其准确性或完整性，报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价，报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任，除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断，可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问，此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司 2024 版权所有。保留一切权利。

平安证券

平安证券研究所

电话：4008866338

深圳

深圳市福田区益田路 5023 号平安金融中心 B 座 25 层

上海

上海市陆家嘴环路 1333 号平安金融大厦 26 楼

北京

北京市丰台区金泽西路 4 号院 1 号楼丽泽平安金融中心 B 座 25 层