

髓系白血病， Bcl-2及三代BCR/ ABL激酶抑制剂崭露头角

西南证券研究发展中心
2025年1月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
邮箱：duxy@swsc.com.cn

分析师：汤泰萌
执业证书：S1250522120001
邮箱：ttm@swsc.com.cn

核心观点

- **白血病是一种起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病。癌细胞特点包括增殖失控、分化障碍、凋亡受阻。**
 - **白血病分为急性白血病和慢性白血病两种。**急性白血病主要分型有急性淋巴细胞白血病（ALL/急淋）以及急性髓系白血病（AML/急髓）；慢性白血病主要分型有慢性髓系白血病（CML/慢粒）和慢性淋巴细胞白血病（CLL/慢淋）。
 - **白血病起病急缓不一，急性白血病和慢性白血病的临床表现各不相同。**急性白血病可能出现突然高热，类似“感冒”症状，也可以是严重出血；慢性白血病一般进展较慢，患者可能有面色苍白、淋巴结和脾脏肿大，月经过多或拔牙后出血难止等表现。淋巴结和脾肿大、骨骼和关节疼痛等也是常见的症状。

- **慢性髓性白血病（CML）是一种以髓系增生为主的造血干细胞恶性疾病。**
 - **CML 的治疗目标包括延长生存期、减少疾病进展、改善生活质量和获得无治疗缓解。**
 - **全球共8款药物用于CML的治疗**，包括一代的伊马替尼；二代的尼洛替尼、达沙替尼、氟马替尼、博舒替尼；三代的奥雷巴替尼、泊那替尼和阿思尼布。
 - 伊马替尼作为一线治疗初发 CML-CP 患者长期结果证实，10年生存率为 80%~90%。二代 TKI（如尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼和拉多替尼）、三代 TKI（如奥雷巴替尼、泊那替尼）的陆续面世，加快和提高了患者的治疗反应率和反应深度，有效克服了大部分伊马替尼耐药，也为伊马替尼不耐受患者提供了更多选择，使致命的 CML 成为一种可控的慢性疾病。
 - **就三代药物的对比而言，奥雷巴替尼从给药方式、疗效及安全性上优于普纳替尼和阿思尼布。**从给药方式上，奥雷巴替尼每两天一次，且两天剂量仅40mg，低于普纳替尼（45mg/d）和阿思尼布（40mg Bid）。从疗效上，奥雷巴替尼三项研究MMR分别为56%、43.5%和42.9%，高于普纳替尼（39%）及阿思尼布（37.6%）。从安全性上，普纳替尼存在血管闭塞、血栓、肝毒性等黑框警告，奥雷巴替尼常见的不良反应为血液学毒性，在临床中易于处理。

核心观点

- **急性髓系白血病（AML）**是一种恶性克隆性疾病，其特征是髓系母细胞增殖、扩张和分化受阻，导致正常造血功能无效，同时引起危及生命的血细胞减少和输血依赖。主要临床表现包括肝、脾、淋巴结肿大、贫血、出血和感染。
 - AML治疗的目的是帮助控制异常的白血病细胞，恢复骨髓中健康血细胞的平衡。AML的治疗方式主要包括化疗、放射治疗、造血干细胞移植和靶向治疗四种。大多数AML患者的标准治疗方案为化疗。目前，化疗以患者能否耐受强化化疗作为首要分层因素。适合强化疗的患者：一般状态好，耐受性佳；不适合强化疗的患者：年龄≥75岁或因体能状态、合并症等因素不适合强诱导化疗患者。
 - 大多数AML患者的标准治疗方案为化疗，化疗以患者能否耐受强化疗作为首要分层因素。对于新诊断的AML患者，强化诱导治疗是提高缓解率和生存率的关键。诱导治疗通常采用7+3方案，即阿糖胞苷（Ara-C）联合柔红霉素（DNR）或伊达比星（IDA）治疗7天，第3天加入粒细胞集落刺激因子（G-CSF）。
- **BCL-2抑制剂为AML治疗带来蜕变**
 - Venetoclax（ABT-199，维奈克拉）是目前全球唯一获批上市的Bcl-2选择性抑制剂。Venetoclax已先后获FDA批准用于17号染色体短臂缺失的慢性淋巴细胞白血病（CLL）、小细胞淋巴瘤（SLL）及联合阿扎胞苷、地西他滨或阿糖胞苷治疗成人急性髓性白血病（AML）。**2023年，维奈克拉全球销售额达22.88亿美元。**
 - 全球共两款Bcl-2抑制剂处于临床三期，分别是亚盛医药的APG-2575和百济神州的BGB-11417，诺诚健华、正大天晴、复创医药等企业的Bcl-2抑制剂处于临床II期。
- **风险提示**：创新药研发的不确定性、研发进展不及预期、商业化进展不及预期、药品降价风险、医药行业政策风险等。

目录



01

白血病的定义、分类及典型症状

02

CML：从一代到三代BCR/ABL激酶抑制剂

03

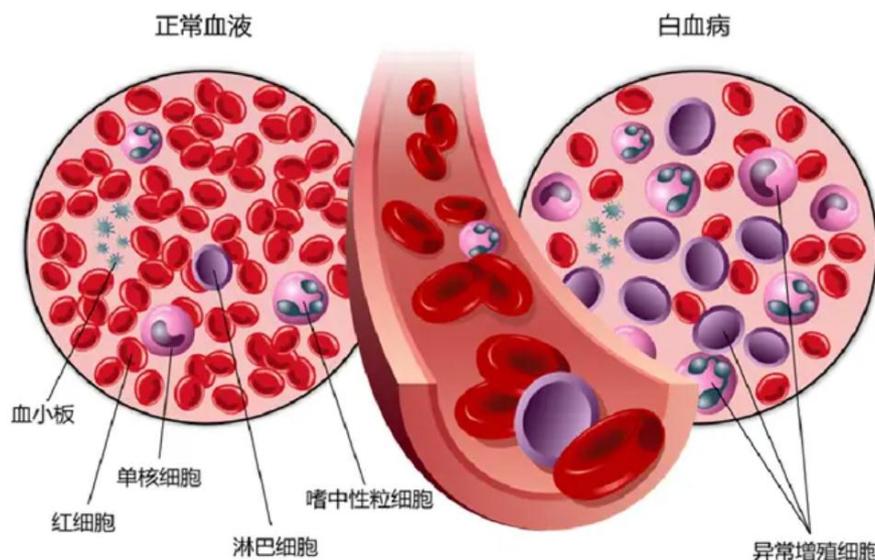
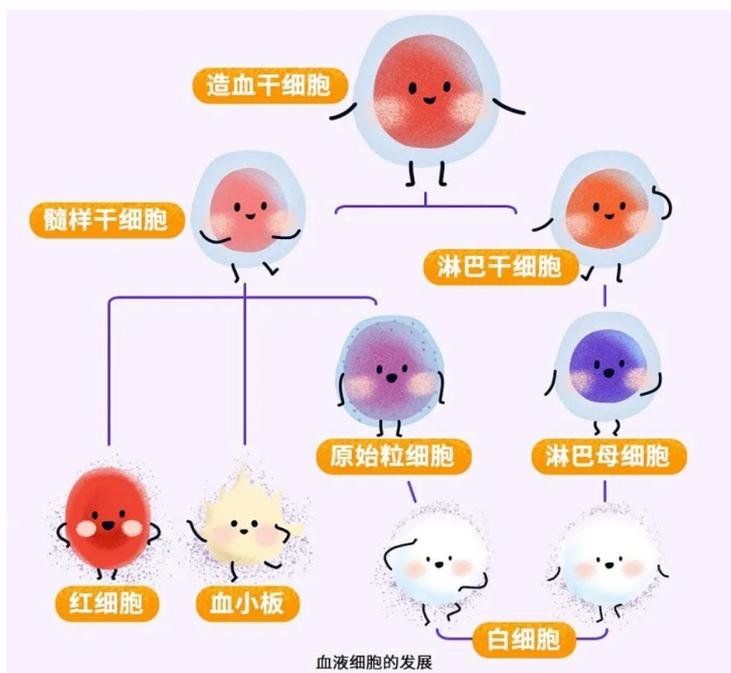
AML：BCL-2抑制剂为AML治疗带来蜕变

04

风险提示

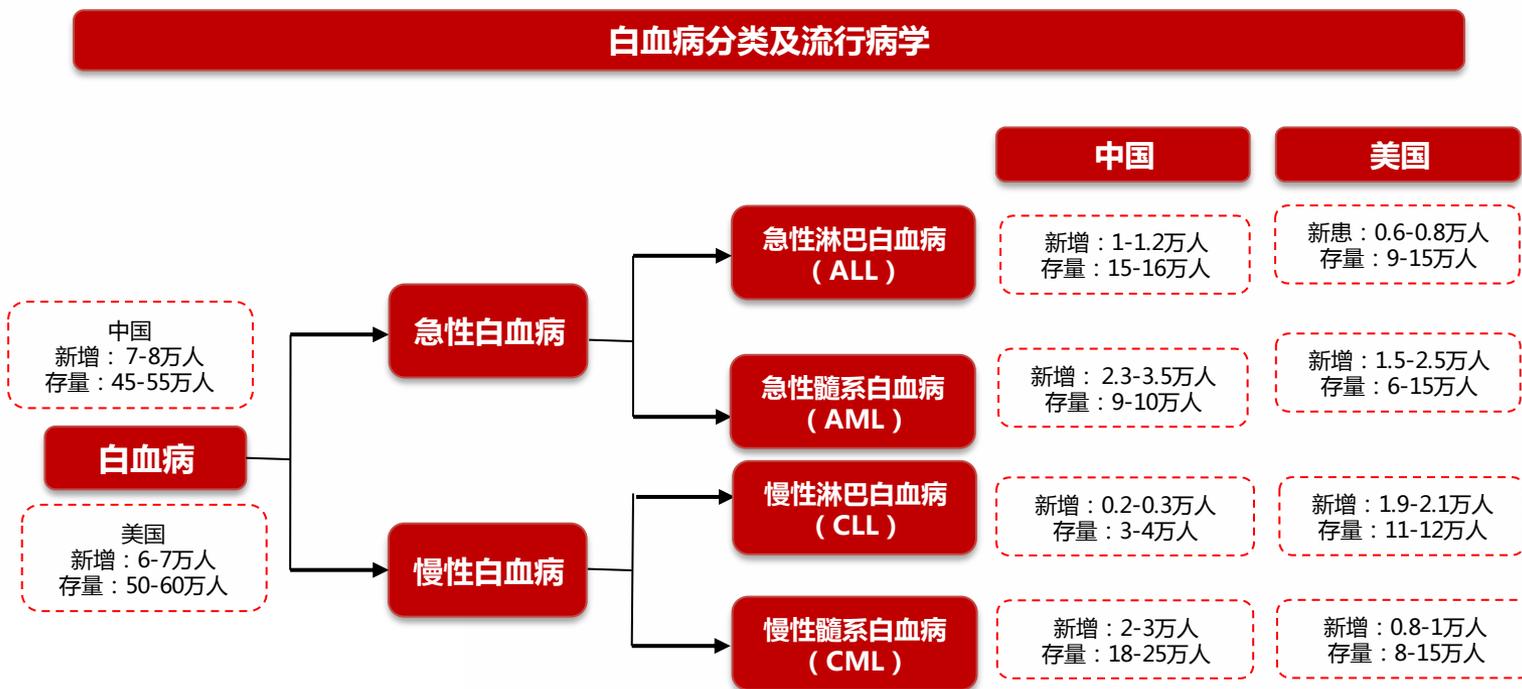
白血病是一种起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病

- **白血病**是一种起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病，俗称血癌。癌细胞特点包括增殖失控、分化障碍、凋亡受阻。
- 正常情况下，骨髓中的造血干细胞经过一步步分化发育成各种成熟的血细胞（白细胞、红细胞和血小板）。如果造血干细胞在分化过程中的不同阶段发生分化阻滞、凋亡障碍和恶性增殖，人体就会产生大量的白血病细胞，抑制机体正常造血功能，并浸润其他组织和器官，导致白血病的发生。
- 白血病细胞可在骨髓及其他造血组织中大量增生积聚，并浸润破坏正常的造血功能而导致造血功能衰竭。白血病可出现全血减少，从而表现出不同程度的感染、出血、贫血以及不同程度的全身各个组织器官的浸润。



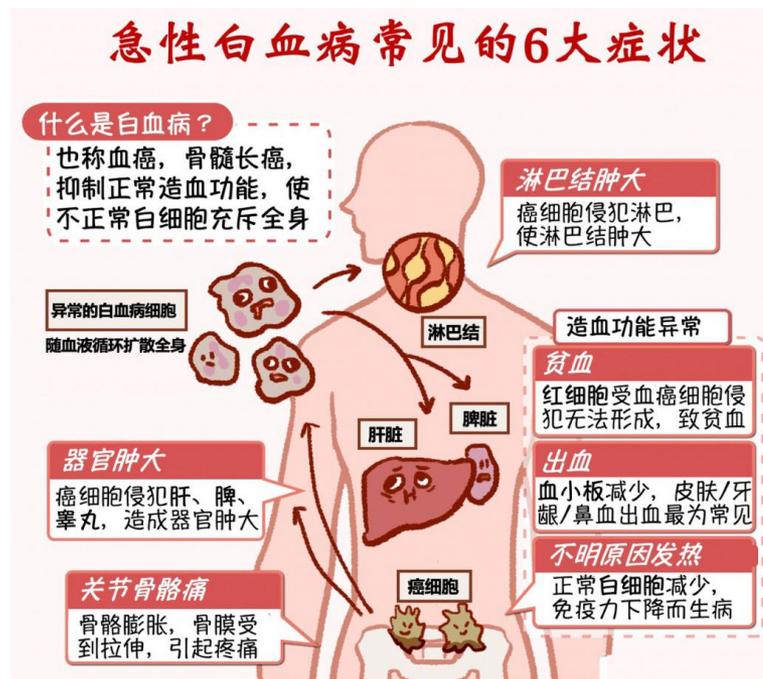
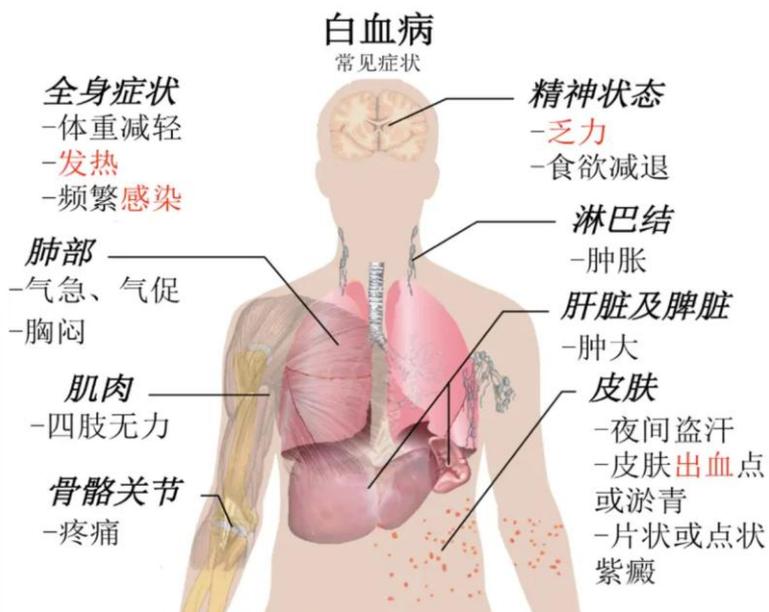
白血病分为急性白血病和慢性白血病

- 白血病分为急性白血病和慢性白血病两种。急性白血病主要分型有急性淋巴细胞白血病（ALL/急淋）以及急性髓系白血病（AML/急髓）；慢性白血病主要分型有慢性髓系白血病（CML/慢粒）和慢性淋巴细胞白血病（CLL/慢淋）。



急性白血病和慢性白血病的临床表现各不相同

- 白血病起病急缓不一，急性白血病和慢性白血病的临床表现各不相同。
- 急性白血病可能出现突然高热，类似“感冒”症状，也可以是严重出血；慢性白血病一般进展较慢，患者可能有面色苍白、淋巴结和脾脏肿大，月经过多或拔牙后出血难止等表现。淋巴结和脾肿大、骨骼和关节疼痛等也是常见的症状。
- 慢性白血病起病缓慢，多无自觉症状。慢性淋巴细胞白血病症状者早期可表现为乏力、疲倦，而后出现食欲减退、消瘦、低热、盗汗等。60%~80%的患者有淋巴结肿大，多见于头颈部、锁骨等处。慢性髓系白血病患者有乏力、低热、多汗或盗汗、体重减轻等代谢亢进的症状。常以脾脏肿大为最显著体征。



目录



01

白血病的定义、分类及典型症状

02

CML：从一代到三代BCR/ABL激酶抑制剂

03

AML：BCL-2抑制剂为AML治疗带来蜕变

04

风险提示

慢性髓性白血病是一种以髓系增生为主的造血干细胞恶性疾病

- **慢性髓性白血病** (chronic myelogenous leukemia, CML) 是一种以髓系增生为主的造血干细胞恶性疾病。慢性髓性白血病随着年龄增长发病率逐渐增加，中位诊断年龄在亚洲国家偏年轻 (40~50岁)，欧美国家年长 (55~65岁)，男女比例约 1.4:1，自然病程为 3~5 年。



CML包括慢性期、加速期和急变期

- CML 的疾病过程一般分为3个阶段：慢性期（chronic phase, CP）、加速期（accelerated phase, AP）和急变期（blast phase, BP）。大部分 CML 患者就诊时处于 CP，常隐匿起病，约 20%~40% 的患者没有症状，在常规检查时发现白细胞计数增多，也可以表现为疲劳、体重下降、盗汗、脾大、贫血或血小板增多。有些患者没有经过 CP 就以 BP 就诊，大部分 CP 患者自然病程 3~5 年内即可发展为进展期（AP 和 BP）CML。疾病的进展伴随着临床表现的恶化及严重的贫血、血小板减少与脾大所带来的相关症状。约 70% BP 患者转变为急性髓细胞性白血病，20%~30% 转变为急性淋巴细胞白血病。

CML分期

分期	WHO标准	症状
慢性期 (CP)	Ph染色体阳性或Bcr/AbI融合基因阳性 (1) 白细胞计数增多, WBC常 $>20 \times 10^9/L$, 多在 $50 \times 10^9/L$ 以上 (2) 骨髓粒细胞高度增生, 以中性中幼、晚幼、杆状粒细胞增多为主	隐匿起病, 约 20%~40% 的患者没有症状, 因查体或偶然发现血常规异常或脾大 典型症状包括乏力、低热、盗汗、左上腹胀满、体重下降等症状。
加速期 (AP)	(1) 外周血和/或骨髓有核细胞中原始细胞占 10%~19% (2) 外周血嗜碱性粒细胞 $\geq 20\%$ (3) 与治疗无关的血小板降低 ($< 100 \times 10^9/L$) 或治疗无法控制的持续血小板增多 ($> 1000 \times 10^9/L$) (4) 治疗无法控制的进行性脾脏增大和白细胞计数增加 (5) 治疗中出现除费城染色体外的细胞遗传学克隆演变	病情恶化, 常伴有不明原因的发热、骨痛、脾脏进行性肿大等症状
急变期 (BP)	符合至少 1 项下列指标: (1) 外周血白细胞或骨髓有核细胞中原始细胞 $\geq 20\%$ (2) 髓外原始细胞浸润 (3) 骨髓活检出现大片状或灶状原始细胞	病情恶化, 脾脏进一步肿大, 部分患者出现骨痛及髓外肿物浸润现象, 如淋巴结肿大、皮肤软组织肿块等

CML疗效评价标准

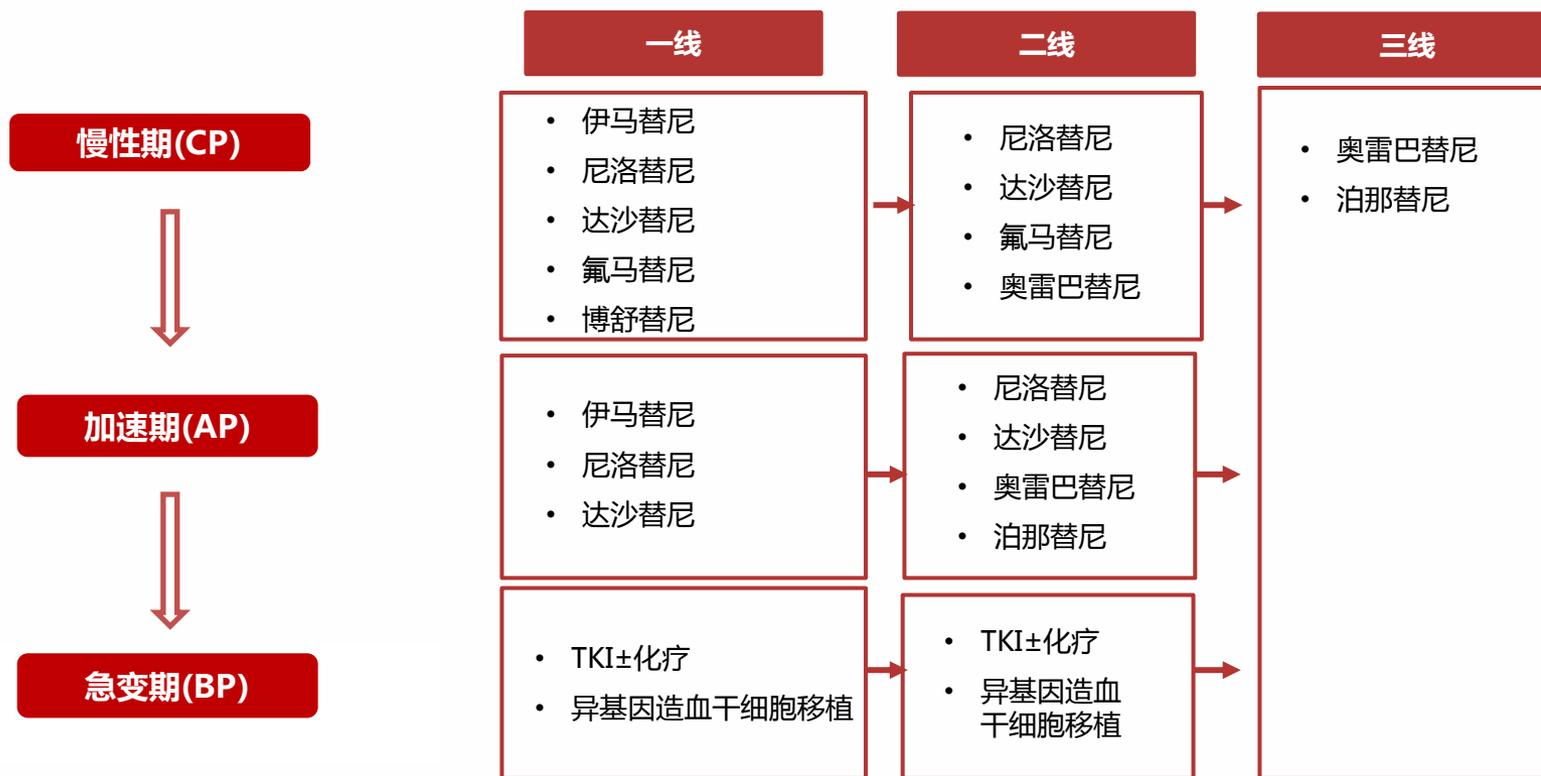
- 细胞遗传学反应**是衡量慢性髓系白血病（CML）治疗效果的重要指标。它主要关注的是患者体内费城染色体（Ph染色体）的存在情况。Ph染色体是CML的特征性异常染色体，它的存在与否直接反映了患者的病情和治疗反应。细胞遗传学反应主要分为完全细胞遗传学反应（CCyR）、主要细胞遗传学反应（MCyR）、部分细胞遗传学反应（PCyR）和轻微的细胞遗传学反应。**完全细胞遗传学反应（CCyR）**：外周血和骨髓的中期Ph染色体阳性细胞=0。这意味着患者的治疗反应良好，病情得到了有效控制。**主要细胞遗传学反应（major cytogenetic response, MCyR）**：外周血和骨髓的中期Ph染色体阳性细胞介于0%至35%。虽然不如CCyR完全，但仍然表明患者的治疗反应在一定程度上得到了改善。**部分细胞遗传学反应（PCyR）**：外周血和骨髓的中期Ph染色体阳性细胞介于1%至35%。这表明患者的治疗反应并未达到CCyR，但仍有改善的希望。
- 分子学反应**：采用定量PCR的方法检测BCR-ABL融合基因转录本水平是判断CML患者治疗分子学反应的重要手段。采用国际标准化的BCR-ABL表达水平定义分子学反应如下：**主要分子学反应（MMR）**：BCR-ABL/ABL小于0.1%；分子学反应MR4：BCR-ABL/ABL小于0.01%；分子学反应MR4.5：BCR-ABL/ABL小于0.0032%；**完全分子学反应（CMR）**：定量PCR未检测到BCR-ABL转录本。
- 完全血液学缓解（CHR）**应当符合以下标准：患者临床症状和体征完全消失，临床无可触及的脾肿大；患者血常规检查正常，包括：血小板计数： $<450 \times 10^9/L$ ，白细胞计数： $<10 \times 10^9/L$ ，外周血中无髓性不成熟细胞，嗜碱性粒细胞 $<5\%$ 。

CML疗效评价标准

血液学反应		细胞遗传学反应 (CyR)		分子学反应 (MR)	
完全 (complete hematological response, CHR)	<ul style="list-style-type: none"> 血小板 $<450 \times 10^9/L$ 白细胞计数 $<10^9/L$ 外周血中无髓系不成熟细胞，嗜碱性粒细胞 $<5\%$ 无疾病症状、体征，可触及的脾肿大已消失 	完全 (CCyR)	Ph+ 0%	完全分子学缓解 (CMR)	定量检测未检测到BCR-ABL转录本
		部分 (PCyR)	Ph+ 1%-35%		
		主要 (major cytogenetic response, MCyR)	Ph+ 0%-35%		
部分缓解 (partial hematological response, PHR)	<ul style="list-style-type: none"> 白细胞数降至治疗前50%以下或 $<20 \times 10^9/L$; 外周血中仍有幼稚粒细胞; 脾大 	微小 (mini CyR)	Ph+ 66%-95%	主要分子学缓解 (MMR)	BCR ABL $\leq 0.1\%$
		无CyR	Ph+ $>95\%$		

CML的治疗

- 目前第一至第三代TKI便是以BCR:ABL1蛋白激酶（与ATP位点结合）为靶点进行设计的，即为ATP竞争性TKI，其成功开发开创了小分子靶向药物时代。
- 2000年后，针对CML发病机制中关键靶分子BCR-ABL融合蛋白研发上市的首个TKI药物——甲磺酸伊马替尼，开启了CML的靶向治疗时代。伊马替尼能相对特异的抑制BCR-ABL激酶活性，在体外实验中，抑制CML细胞增殖，并诱导其凋亡。伊马替尼的问世，显著地改善了CML患者生存期，80%~90%的患者的生存期接近正常人，并提高了患者的生活质量。
- 伊马替尼作为一线治疗初发CML-CP患者长期结果证实，10年生存率为80%~90%。二代TKI（如尼洛替尼、达沙替尼）、三代TKI（如奥雷巴替尼、泊那替尼）的陆续面世，加快和提高了患者的治疗反应率和反应深度，有效克服了大部分伊马替尼耐药，也为伊马替尼不耐受患者提供了更多选择，使致命的CML成为一种可控的慢性疾病。



全球共8款药物用于CML的治疗

- 目前，全球共8款药物用于CML的治疗，包括一代的伊马替尼；二代的尼洛替尼、达沙替尼、氟马替尼、博舒替尼；三代的奥雷巴替尼、泊那替尼和阿思尼布。

产品	企业	靶点	适应症	国内临床阶段	美国临床阶段
泊那替尼	ARIAD Pharmaceuticals(Takeda Pharmaceuticals)原研;Otsuka;Incyte	Bcr-Abl T315l;FGFR1;FGFR2;FGFR3等	慢性髓系白血病;急性淋巴细胞白血病;头颈部鳞状细胞癌等	批准上市	批准上市
阿思尼布	Novartis	STAMP	慢性髓系白血病;急性淋巴细胞白血病;慢性粒单核细胞白血病等	申请上市	批准上市
尼洛替尼	Novartis原研;KeifeRx	c-Kit;CSF-1R;PDGFRα;Bcr-Abl	慢性髓系白血病;胃肠道间质瘤;急性淋巴细胞白血病等	批准上市	批准上市
达沙替尼	Otsuka; Bristol-Myers Squibb	EphA2;Lck;c-Kit;TEC;YES1;PDGFRβ;Bcr-Abl	急性淋巴细胞白血病;慢性髓系白血病;白血病等	批准上市	批准上市
博舒替尼	American Cyanamid(Pfizer)	Bcr-Abl;Src	慢性髓系白血病;急性淋巴细胞白血病;乳腺癌等	III期临床	批准上市
伊马替尼	Novartis	Lck;c-Kit;Bcr-Abl;PDGFRα	慢性髓系白血病;胃肠道间质瘤;急性淋巴细胞白血病等	批准上市	批准上市
奥雷巴替尼	信达生物;广州生物医药与健康研究院原研;亚盛医药;广药集团	Bcr-Abl T315l;FGFR1;c-Kit;Flt3	慢性髓系白血病;急性淋巴细胞白血病;FGFR1重排的髓系/淋巴瘤	批准上市	III期临床
氟马替尼	翰森制药	Bcr-Abl	慢性髓系白血病;急性淋巴细胞白血病;混合性白血病;急性髓系白血病	批准上市	临床前
巴非替尼	Nippon Shinyaku; Innovive Pharmaceuticals(LadRx)	Lyn; Bcr-Abl	慢性淋巴细胞白血病;去势抵抗前列腺癌;急性淋巴细胞白血病;慢性髓系白血病	临床前	II期临床
达那色替	Nerviano Medical Sciences	Bcr-Abl T315l; Aurora kinase	慢性髓系白血病;去势抵抗前列腺癌;多发性骨髓瘤;乳腺癌	临床前	II期临床
拉多替尼	ll-Yang Pharmaceutical	Bcr-Abl	慢性髓系白血病;帕金森病;白血病	III期临床	临床前
Ruserontinib	石药集团;四川大学	Flt3;Bcr-Abl;EGFR	急性髓系白血病;实体瘤;白血病;非小细胞肺癌	III期临床	临床前
TGRX-678	塔吉瑞生物	STAMP	慢性髓系白血病	II期临床	II期临床
HS-10382	翰森制药;Tems Pharmaceuticals	STAMP	慢性髓系白血病	I期临床	I期临床
美迪替尼	美迪康信	Bcr-Abl	慢性髓系白血病	I期临床	临床前
ELVN-001	Enliven Therapeutics	Bcr-Abl T315l	慢性髓系白血病	临床前	I期临床
XL228	Exelixis	Bcr-Abl T315l;Src;IGF-1R	急性淋巴细胞白血病;慢性髓系白血病;淋巴瘤	临床前	I期临床
SAR103168	Sanofi	Bcr-Abl;Src;VEGFR	骨髓增生异常综合征;急性髓系白血病	临床前	I期临床

CML的一线治疗：二代TKI疗效更佳，一代安全性优势明显

- CML 的治疗目标包括延长生存期、减少疾病进展、改善生活质量和获得无治疗缓解（即停药）。
- 一线 TKI 的选择应当在明确治疗目标基础上，依据患者的疾病分期和危险度、年龄、共存疾病和合并用药等因素选择恰当的药物。
- **中高危患者疾病进展风险高于低危患者，适合选用二代 TKI 作为一线治疗。**对于期望停药的年轻患者，选择二代 TKI 有望快速获得深层分子学反应（deep molecular response, DMR），达到停药的门槛。
- **对于年老和或存在基础疾病的患者，一代TKI 具有更好的安全性，**而二代 TKI 相关的心脑血管栓塞性事件、糖脂代谢异常和肺部并发症可能是致死性的不良反应，特别需要谨慎使用。

CML的一线治疗疗效对比

试验	研究分组	患者人数	中位随访时间	CcyR	MMR	PFS	OS
IRIS	伊马替尼 (400mg/d)	553	11年	83%	-	92%	83%
	干扰素 α + 阿糖胞苷	553		-	-	-	79%
DASISION	达沙替尼 (100mg/d)	259	5年	-	76% (p=0.002)	85%	91%
	伊马替尼 (400mg/d)	260		-	64%	86%	90%
ENESTnd	尼洛替尼 (300mg 一天两次)	282	10年	-	78% (p<0.0001)	86%	88%
	伊马替尼 (400mg/d)	283		-	63%	87%	88%
BFORE	博舒替尼 (400mg/d)	268	5年	83%	74%	-	95%
	伊马替尼 (400mg/d)	268		77%	65%	-	95%
ASC4FIRST	阿思尼布	101	16个月	84%	69%	-	-
	伊马替尼	102		62%	40%	-	-

CML的一线治疗：二代TKI疗效更佳，一代安全性优势明显

- 对于年老和或存在基础疾病的患者，一代TKI 具有更好的安全性，而二代 TKI 相关的心脑血管栓塞性事件、糖脂代谢异常和肺部并发症可能是致死性的不良反应，特别需要谨慎使用。

CML的一线治疗安全性对比

毒性	DASISION研究		ENESTnd		BFORE		ASC4FIRST		
	达沙替尼	伊马替尼	尼洛替尼	伊马替尼	博舒替尼	伊马替尼	阿思尼布	伊马替尼	二代TKI
生物化学异常 (G3以上)									
脂肪酶升高	NR	NR	10%	4%	13%	6%	3%	1%	11%
葡萄糖升高	NR	NR	9%	<1%	2%	2%	NR	NR	NR
磷酸盐降低	7%	28%	9%	13%	5%	17%	NR	NR	NR
ALT升高	NR	NR	4%	3%	23%	3%	2%	2%	8%
AST升高	NR	NR	NR	NR	12%	3%	<1%	1%	3%
非血液学毒性 (任何等级)									
皮疹	13%	18%	39%	21%	20%	13%	13%	10%	22%
头痛	13%	11%	34%	25%	19%	13%	14%	8%	22%
疲惫	9%	11%	25%	20%	19%	18%	14%	8%	22%
腹泻	21%	22%	21%	48%	70%	34%	16%	26%	26%
便秘	NR	NR	23%	9%	NR	NR	10%	4%	13%
恶心	10%	24%	22%	42%	35%	39%	9%	21%	18%
呕吐	5%	11%	17%	28%	18%	16%	6%	12%	6%
肌肉痉挛	23%	41%	14%	35%	2%	26%	2%	19%	5%
外周水肿	13%	37%	12%	23%	4%	14%	1%	10%	1%
胸腔积液	28%	<1%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
高血压	NR	NR	16%	6%	NR	NR	NR	NR	NR
肺动脉高压	5%	<1%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

CML的二线治疗：根据ABL突变状态选择治疗方式

- **ABL 突变类型是选择二线TKI的首要指标。**伊马替尼耐药患者中只有20%~50%存在ABL突变，而绝大多数突变对两种二代TKI用药的敏感性并无差异或者并不清楚有无差异。在这种情况下，需要根据患者的疾病分期、年龄、共存疾病及药物不良反应来选择药物种类和剂量。

CML的二线治疗疗效对比

药物	研究分组	患者人数	中位随访时间	MCyR	CcyR	MMR	PFS	OS
达沙替尼 (100mg/d)	伊马替尼耐药	124	7年	-	-	43%	39%	63%
	伊马替尼不耐受	43		-	-	55%	51%	70%
尼洛替尼 (400mg/Bid)	伊马替尼耐药	226	4年	59%	45%	-	57%	78%
	伊马替尼不耐受	95						
博舒替尼 (500mg/d)	伊马替尼耐药	53	≥3年	86%	84%	73%	-	-
	达沙替尼或尼洛替尼耐药	29		69%	62%	41%	-	-
	TKI不耐受	74		88%	87%	82%	-	-
泊那替尼 (45mg/d) PACE研究	达沙替尼或尼洛替尼耐药	203	5年	56%	49%	35%	52%	76%
	T3151突变	64		72%	70%	58%	50%	66%
泊那替尼 (45mg/d) OPTIC研究	45mg/d	93	3年	51%	44%	34%	73%	89%
	30mg/d	93		33%	29%	25%	66%	89%
	15mg/d	91		44%	23%	23%	70%	92%
阿思尼布 40mg/Bid	阿思尼布	157	2年	-	40%	38%	94%	97%
	博舒替尼	76		-	16%	16%	91%	99%
奥雷巴替尼	达沙替尼、尼洛替尼、氟马替尼耐药 40mg/两天一次	23	2年		82.68%	43.5%		
	伊马替尼耐药	9			55.6%	33.3%		

CML的二线治疗：根据ABL突变状态选择治疗方式

➤ 老年患者和既往有TKI不耐受患者，可以考虑适当减少剂量的治疗。

CML的二线治疗安全性对比

毒性	达沙替尼	尼洛替尼	博舒替尼	泊那替尼	阿思尼布
皮疹	33%	31%	15%	47%	7%
头痛	-	18%	28%	43%	16%
疲惫	37%	21%	24%	30%	10%
肌肉疼痛	38%	11%	14%	24%/33%	9%
胸腔积液	28%	-	17%	-	-
高血压	-	-	-	37%	12%
出血	26%	-	-	-	-
腹泻	42%	12%	88%	20%	12%
便秘	-	13%	17%	41%	-
恶心	27%	25%	40%	29%	12%
呕吐		13%	33%	19%	7%
血肌酐升高	-	-	15%	-	-
脂肪酶升高	-	-	-	27%	-
ALT/AST升高	-	-	20% (AST) 26% (ALT)	-	4%

泊那替尼：存在黑框警告，销售额瓶颈

- 泊那替尼（普纳替尼/ponatinib）是一款第三代Bcr-Abl激酶抑制剂。Bcr-Abl是CML和Ph+ALL这两个瘤种均表达的一种异常酪氨酸激酶。泊那替尼能够靶向Bcr-Abl原型，以及所有已知的单一、治疗耐药性突变，包含最常见的T315I突变型。泊那替尼对T315I突变型Bcr-Abl激酶具有高效特异性抑制作用，可有效解决现有Bcr-Abl抑制剂普遍存在、因激酶突变引起耐药性的缺陷。
- 2024年9月9日，国家药品监督管理局（NMPA）正式批准了大冢制药的泊那替尼片（Ponatinib）在中国上市，标志着泊那替尼正式进入中国市场。

	泊那替尼/普纳替尼
公司	武田
商品名	-
国内上市时间	急性淋巴细胞白血病(2024.9) 慢性髓系白血病(2024.9)
美国上市时间	急性淋巴细胞白血病（2012.12） 慢性髓系白血病（2012.12）
纳入医保时间	-
规格	15mg*30s 45mg*30s
用法用量	45mg/天
全球销售额（美元）	2019：2.94亿；2020：3.21亿；2021：3.28亿；2022：3.87亿；2023：4.17亿
黑框警告	血管闭塞、血栓、肝毒性等

阿思尼布：1L CML的III期研究取得积极结果

- **阿思尼布 (Asciminib)** 是第一种专门针对ABL肉豆蔻酰口袋 (STAMP) 的药物，与BCR-ABL1结合的位点与常见TKI不同，有望解决CML后线治疗中TKI耐药和不耐受问题；该药物也是全球唯一获批的STAMP抑制剂。
- **Asciminib是首个在三线后治疗CML时头对头二代TKI取得优效的药物。** 2021年10月，FDA加速批准asciminib (商品名Scemblix) 用于治疗既往接受过两种以上的TKI治疗的Ph+CML-CP成年患者，并完全批准用于治疗携带T315I突变的Ph+ CML-CP成年患者。
- **2024年1月，公司在新诊断的费城染色体阳性慢性髓性白血病慢性期 (Ph+ CML-CP) 成年患者的III期ASC4FIRST研究初步分析中取得积极结果；**该研究是一项随机、多中心、开放标签的III期临床试验，也是首个且唯一——一个与标准治疗CML的一代、二代TKI进行头对头的III期试验；主要终点包括48周时，与研究者选择的二代TKI (尼洛替尼、达沙替尼和博舒替尼) 以及伊马替尼相比，每日1次80mg Scemblix治疗组达到MMR的患者比例。

	Asciminib/阿思尼布
公司	诺华
商品名	Scemblix
国内上市时间	申请上市 (2024.6)
美国上市时间	慢性髓系白血病(2021.10)
规格	20mg 40mg
用法用量	末线CML：40mg，一天两次 一线CML：80mg，一天一次
全球销售额	2022：1.49亿美元 2023H1：1.25亿美元 2023：4.13亿美元

目录



01

白血病的定义、分类及典型症状

02

CML：从一代到三代BCR/ABL激酶抑制剂

03

AML：BCL-2抑制剂为AML治疗带来蜕变

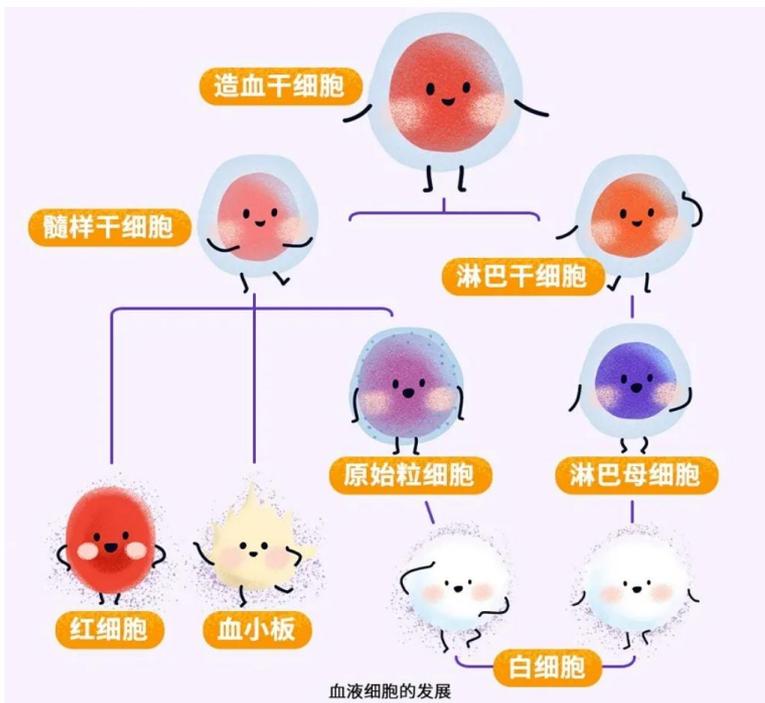
04

风险提示

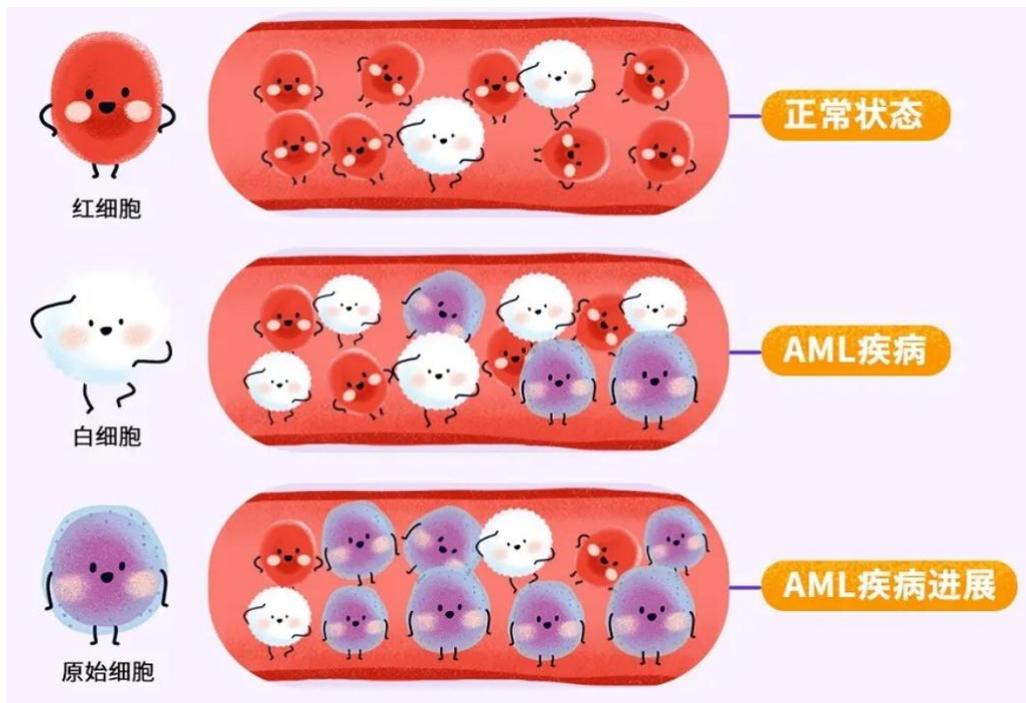
急性髓系白血病（AML）是一种恶性克隆性疾病

- **急性髓系白血病（AML）**是一种恶性克隆性疾病，其特征是髓系母细胞增殖、扩张和分化受阻，导致正常造血功能无效，同时引起危及生命的血细胞减少和输血依赖。主要临床表现包括肝、脾、淋巴结肿大、贫血、出血和感染。
- AML在成人急性白血病中较为常见，约占70%。既往研究表明AML整体患者的5年总生存(OS)率低于30%，大于65岁患者的5年OS率小于10%。

正常血液细胞的发展



AML疾病及进展



AML的发病原因包括遗传因素、环境因素和继发因素

- **AML的发病原因包括遗传因素、环境因素和继发因素。**遗传因素包括基因突变、染色体异常和遗传性疾病等；环境因素包括电离辐射、化学物质、药物、感染等；继发疾病包括骨髓增生异常综合征、慢性髓系白血病等。
- **AML的早期症状和体征与流感或者其他疾病引起的症状相似**，如发热、呼吸急促、容易擦伤或者出血、虚弱或者疲倦等。部分患者还常见胸骨压痛、肝脾/淋巴结肿大。
- **AML的晚期症状包括贫血、出血、感染等**，如面色苍白、全身无力、胸闷气短、头晕、耳鸣、鼻出血、消化道出血、牙龈出血、肺部感染、高烧不退等。

AML的发病原因



早期AML症状

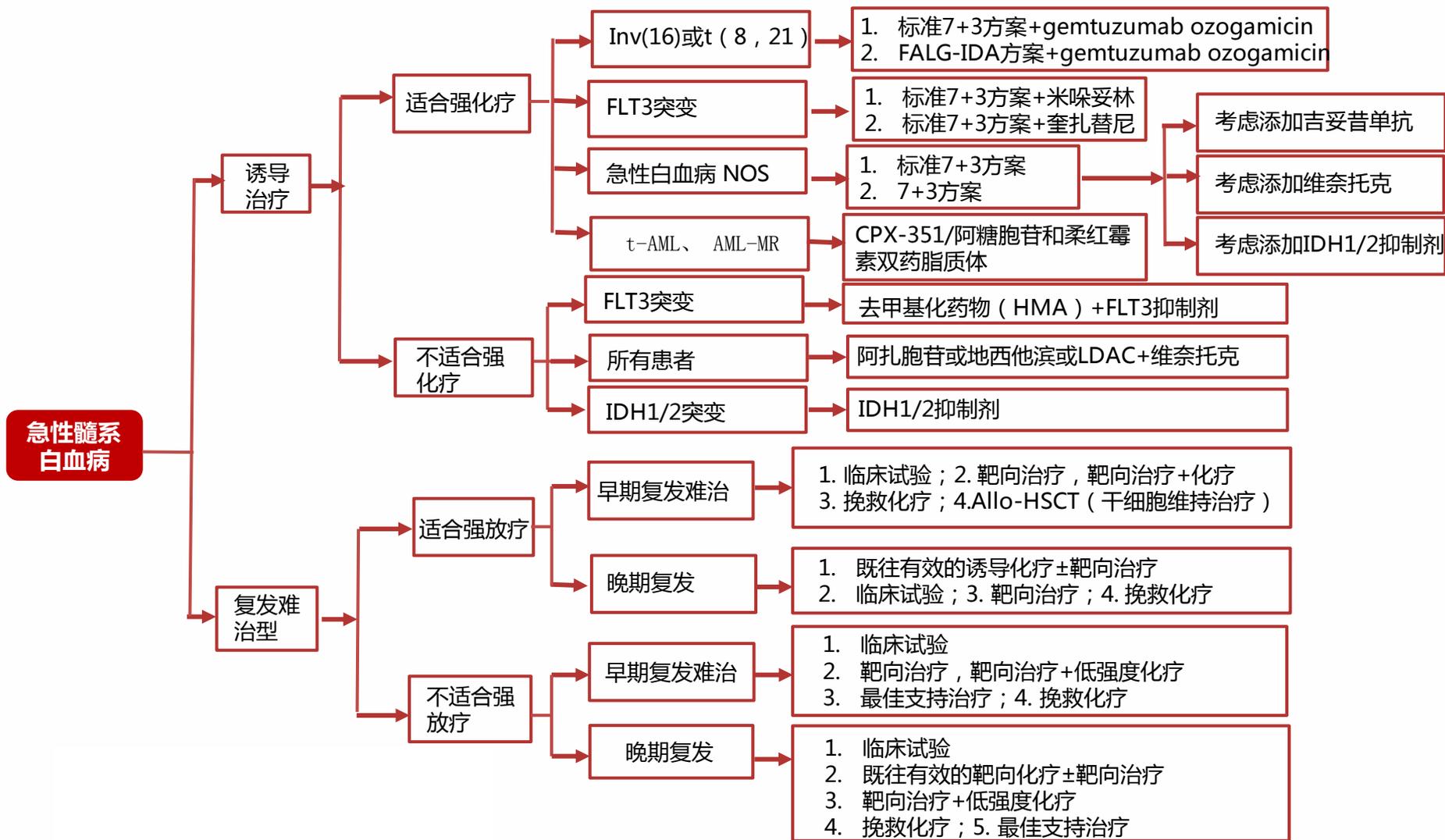


AML诊断的临床检查

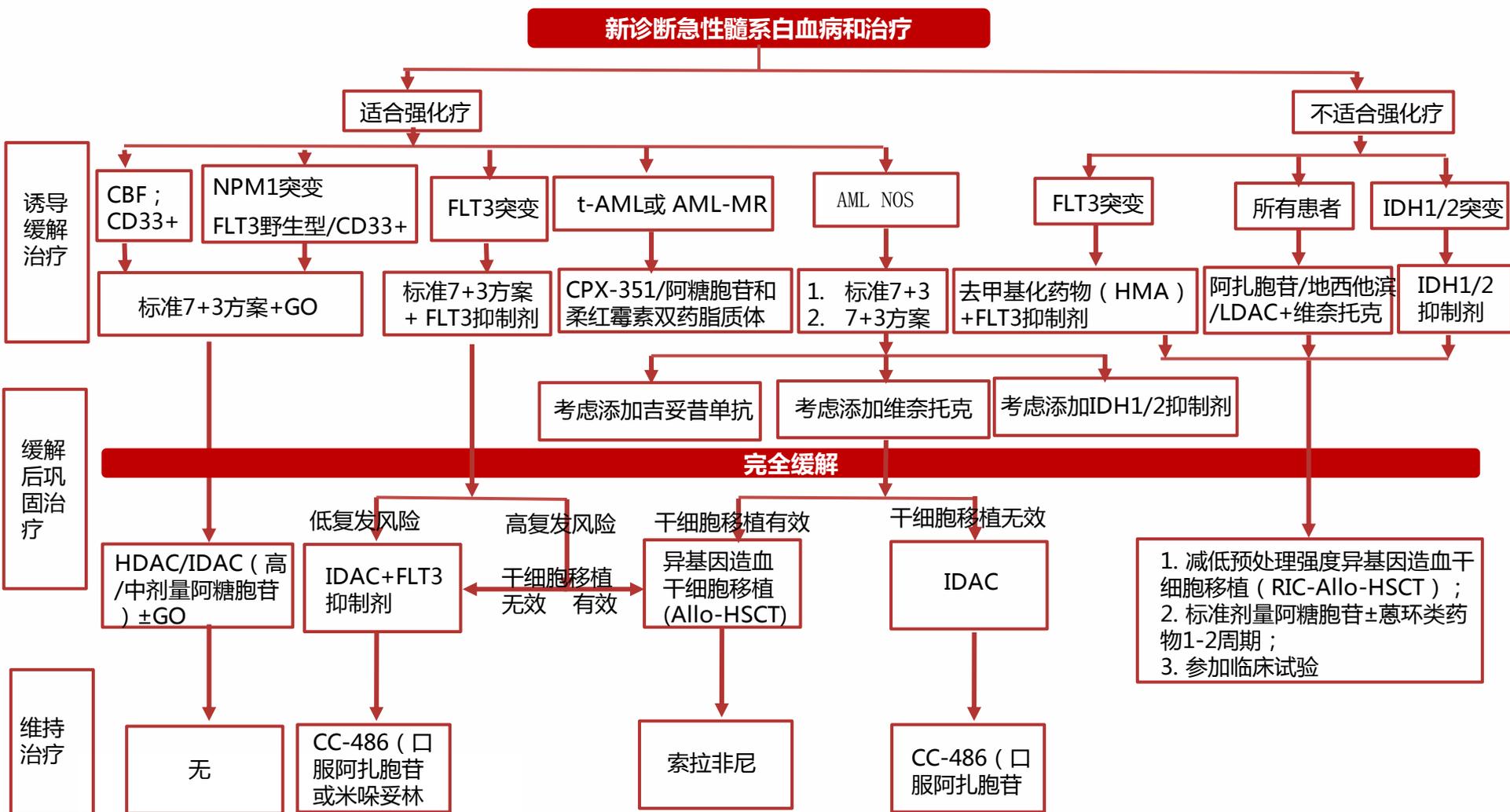
- **确诊AML不仅靠症状和体征，还需要检测血细胞和骨髓等**，临床检查包括全血细胞计数检查、外周血涂片、骨髓穿刺和活检、分子检测、细胞遗传学分析等。
- 确诊AML后，需要确定癌症是否已经扩散到身体的其他部位，检测包括腰椎穿刺、影像学检查等。

检查	目的
全血细胞计数检查	抽取血液样本并检查红细胞、白细胞和血小板的数量
外周血涂片	检查血液样本中是否有原始细胞，检查白细胞的数量和种类，检查血小板的数量以及血细胞形状是否发生变化
骨髓穿刺和活检	从骨头里取出骨髓样本在显微镜下观察血细胞的变化，可以用来诊断AML和跟踪治疗的反应
细胞遗传学分析	鉴定染色体的变化。在某些情况下，AML可能会有异常血细胞的染色体改变。识别这些染色体变化可以确定具体的AML类型，可以帮助医生选择最合适的治疗
免疫表型检测	检测异常白血病细胞表面的各种蛋白（抗原），有助于确定特定类型的AML
分子检测	“基因异常”的基因结构和功能的变化可能是异常白血病细胞发育的原因。通过分子研究识别这些异常基因，可以确定AML的具体类型
腰椎穿刺	在脊柱中收集脑脊液样本，在显微镜下检查是否存在白血病细胞扩散到大脑和脊髓的迹象
影像学检查	CT检查及超声

AML的治疗方式主要包括化疗、放射治疗、造血干细胞移植和靶向治疗四种



化疗分为诱导缓解治疗、巩固治疗和维持治疗3个阶段



大多数AML患者的标准治疗方案为化疗

- 大多数AML患者的标准治疗方案为化疗，化疗以患者能否耐受强化疗作为首要分层因素。对于新诊断的AML患者，强化诱导治疗是提高缓解率和生存率的关键。诱导治疗通常采用7+3方案，即阿糖胞苷（Ara-C）联合柔红霉素（DNR）或伊达比星（IDA）治疗7天，第3天加入粒细胞集落刺激因子（G-CSF）。

	风险分层	治疗方案
低/中风险AML	细胞遗传学低风险（CBF-AML）	首选方案：标准7+3方案（7天阿糖胞苷+3天柔红霉素或伊达比星）+gemtuzumab ozogamicin（CD33阳性） 其他方案：1) 标准7+3方案（7天阿糖胞苷+3天柔红霉素或伊达比星） 2) 7+3（米托蒽醌），（用于年龄≥60岁患者） 3) FLAG-IDA方案（氟达拉滨+阿糖胞苷+G-CSF+伊达比星）+gemtuzumab ozogamicin（CD33阳性），2B类，>60岁者慎用
	伴有分子突变的低风险AML（NPM1突变/FLT3突变野生型AML/bZIP in-frame CEBPA突变AML）或中风险AML	首选方案：1) 标准7+3方案（7天阿糖胞苷+3天柔红霉素或伊达比星） 2) 7+3（米托蒽醌），（用于年龄≥60岁患者） 其他方案：1) 标准7+3方案（柔红霉素或伊达比星）+gemtuzumab ozogamicin（CD33阳性） 2) FLAG-IDA 3) FLAG-IDA方案（氟达拉滨+阿糖胞苷+G-CSF+伊达比星）+gemtuzumab ozogamicin（CD33阳性），2B类，>60岁者慎用
	伴FLT3突变AML	1) 标准7+3方案（7天阿糖胞苷+3天柔红霉素或伊达比星）+米喹妥林 2) 标准7+3方案（7天阿糖胞苷+3天柔红霉素或伊达比星）+奎扎替尼
高风险AML	除CBF-AML外治疗相关性AML前驱MDS/慢性粒单核细胞白血病（CMML）细胞遗传学变化与MDS一致（AML伴骨髓增生异常相关改变）	首选方案：CPX-351/阿糖胞苷和柔红霉素双药脂质体（1类，用于≥60岁患者首选） 标准7+3方案（7天阿糖胞苷+3天柔红霉素或伊达比星）（<60岁患者首选） 其他方案：地西他滨+维奈克拉 阿扎胞苷+维奈克拉 LDAC+维奈克拉 其他情况下：低强度化疗（阿扎胞苷或地西他滨）
	无TP53突变或del17p异常的高风险AML	首选方案：无首选方案，根据临床试验决定 其他方案：1) 标准7+3方案（7天阿糖胞苷+3天柔红霉素或伊达比星） 2) CPX-351/阿糖胞苷和柔红霉素双药脂质体 3) FLAG-IDA（>60岁慎用） 4) 地西他滨+维奈克拉 5) LDAC+维奈克拉 特定场景应用：1) 7+3（米托蒽醌）（年龄≥60岁） 2) 阿糖胞苷+柔红霉素或伊达比星+依托泊苷（>45岁患者，>60岁慎用） 3) 低强度治疗（阿扎胞苷或地西他滨）
	伴有TP53突变或del17p异常的高风险AML	临床试验

难治/复发性白血病诊断标准

- **复发难治性AML患者的治疗极具挑战**，难治性白血病的治疗原则包括：①新的靶向治疗药物；②中、大剂量的阿糖胞苷（Ara-C）组成的联合方案；③使用无交叉耐药的新药组成的新的联合化疗方案；④异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）；⑤免疫治疗。
- **难治性白血病诊断标准**：经过标准方案治疗2个疗程无效的初治病例；CR后经过巩固强化治疗，12个月内复发者；在12个月后复发但经过常规化疗无效者；2次或多次复发者；髓外白血病持续存在者。
- **复发性AML诊断标准**：AML完全缓解（CR）后外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 $\geq 5\%$ （除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因）或髓外出现白血病细胞浸润。
- 在选择化疗方案时，应综合考虑患者细胞分子遗传学、突变基因、复发时间、患者个体因素（如年龄、体能状况、合并症、早期治疗方案）等因素，以及患者及家属的治疗意愿。再次强调对复发难治性AML患者应重新进行染色体和分子遗传学的检查（如二代测序、RNA测序等）以帮助选择合适的治疗方案或临床试验。针对靶向药物的使用，除了用作维持治疗，一般不主张单药使用，大多联合去甲基化药物或与化疗药物联合。复发难治AML的治疗原则：按照年龄及体能状况、复发时间、突变基因进行分层。

预后组别	1年OS率（%）	5年OS率（%）
低危（占9%）	70	46
中危（占25%）	49	18
高危（占66%）	16	4

AML常见基因突变的发生率及靶向药物

- 中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南（2023年版）突出靶向治疗药物的重要地位，并基于新的循证医学证据，结合患者耐受情况，推荐针对复发难治性AML患者的治疗方案。
- **靶向药物±去甲基化药物**：如患者检测有FLT3突变或者IDH1突变，可使用针对特异性靶点的靶向药物（如吉瑞替尼、艾伏尼布等）。维奈克拉为BCL-2抑制剂，可广泛用于AML患者。
- 去甲基化治疗的药物有5-阿扎胞苷和5-氮杂-2-脱氧胞苷，属于一种抗代谢类的化疗药，能够有效地降低患者细胞内的DNA中甲基化的病变程度。

AML常见基因突变的发生率及靶向药物

突变基因	突变率	靶向药物
广泛型：Bcl-2抑制剂	BCL-2抑制剂可广泛用于AML患者	<p>(1) 维奈克拉 (Venetoclax) +去甲基化药物：维奈克拉第1天100 mg，第2天200 mg，第3天开始400 mg，直至第28天；合并使用唑类药物时需调整剂量；去甲基化药物剂量及用法同上。</p> <p>(2) 维奈克拉+其他靶向药物±去甲基化药物：目前不同的两药/三药联合的靶向治疗方案在不断的探索研究中，并且取得了良好的疗效，如维奈克拉+吉瑞替尼（对于FLT3突变患者）、维奈克拉+阿扎胞苷+吉瑞替尼（对于FLT3突变患者）、维奈克拉+艾伏尼布±阿扎胞苷（对于IDH1突变患者）等。</p>
FLT3-ITD	28%-34%	<p>(1) 吉瑞替尼 (Gilteritinib)：I型口服FLT3抑制剂，治疗剂量为120 mg/d；联合阿扎胞苷75 mg/m²，第1~7天；或地西他滨20 mg/m²，第1~5天（证据等级1a）。</p> <p>(2) 索拉菲尼 (Sorafenib)：II型口服FLT3抑制剂，治疗剂量为400 mg，每日2次；联合阿扎胞苷75 mg/m²，第1~7天；或地西他滨20 mg/m²，第1~5天（证据等级2a）。</p>
IDH1、IDH2	25%-30%	<p>IDH1突变：艾伏尼布500 mg每日1次，可联合去甲基化药物</p> <p>IDH2突变：恩西地平100 mg每日1次，可联合去甲基化药物</p> <p>由于 IDH1/2 突变对 BCL2 抑制剂维奈克拉均比较敏感，因此IDH1/2突变者可以应用维奈克拉联合去甲基化药物</p>

Bcl-2抑制剂：细胞凋亡通路，全球仅一款产品上市

- Bcl-2蛋白家族在内源性细胞凋亡通路上发挥关键作用，Bcl-2家族蛋白有20多种，根据功能可分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白，这些蛋白都拥有1~4个Bcl-2同源结构域。
- 抗凋亡蛋白（如Bcl-2、Mcl-1、Bcl-xL、Bcl-W等）主要位于线粒体外膜，负责调控凋亡级联反应中的重要信号分子细胞色素C（Cytc）以及SMAC的释放。释放的细胞色素C能够促进细胞凋亡，SMAC能够通过抑制IAP来促进细胞凋亡。当Bcl-2中抗凋亡基因过表达会阻止细胞色素C及SMAC释放，从而抑制细胞凋亡。
- 研究表明，恶性肿瘤细胞通常表现为细胞凋亡失调，其中**Bcl-2与细胞凋亡蛋白结合阻断细胞凋亡通路实现细胞凋亡逃逸**。在血液肿瘤中，Bcl-2与白血病和淋巴瘤的进展亦息息相关。通过应用抗凋亡蛋白抑制剂，可以调控促凋亡蛋白与抗凋亡蛋白之间的平衡，恢复肿瘤细胞内的正常凋亡功能。

产品	企业	国内临床阶段	美国临床阶段
维奈克拉	Roche;AbbVie	上市	上市
APG-2575/lisafoclax	亚盛医药	申请上市	III期临床
BGB-11417/sonrotoclax	百济神州	III期临床	III期临床
ICP-248	诺诚健华	II/III期临床	申报临床
TQB3909	正大天晴	II期临床	临床前
FCN-338	复创医药	II期临床	I期临床
lacutoclax	麓鹏制药	I/II期临床	I期临床
BGB-21447	百济神州	I期临床	临床前
VOB560	Novartis;Servier	临床前	I期临床

Bcl-2抑制剂：维奈克拉2023年全球销售额达22.88亿美元

- Venetoclax (ABT-199, 维奈克拉) 是目前全球唯一获批上市的Bcl-2选择性抑制剂。Venetoclax通过引入吲哚基团和氮杂吲哚基团，对Bcl-2具有亚纳摩尔的亲合力，对Bcl-xL和Bcl-W的亲合力较弱，与Mcl-1的亲合力很差，相较ABT-263可大大减少对血小板的损伤并诱导Bax/Bak依赖性细胞凋亡。目前，Venetoclax已先后获FDA批准用于17号染色体短臂缺失的慢性淋巴细胞白血病（CLL）、小细胞淋巴瘤（SLL）及联合阿扎胞苷、地西他滨或阿糖胞苷治疗成人急性髓性白血病（AML）。2023年，维奈克拉全球销售额达22.88亿美元。
- 2020年12月，Venetoclax在国内获批上市，适应症为与阿扎胞苷、地西他滨或低剂量阿糖胞苷(LDAC)联用，治疗75岁或以上新确诊或因并发症无法接受强力诱导化疗的急性髓系白血病(AML)患者。试验结果显示，与阿扎胞苷+安慰剂相比，Venetoclax+阿扎胞苷的完全缓解率（CR）达37%，CR+CRh（完全缓解伴随部分血液学恢复）达65%，而安慰剂组的CR仅为18%，CR+CRh仅为23%；治疗组OS为14.7m，安慰剂组仅为9.6个月。

	维奈克拉
企业	艾伯维
国内上市时间	急性髓系白血病（2020-12-07）
美国上市时间	慢性淋巴细胞白血病（2016.4），小淋巴细胞性淋巴瘤（2018.6），急性髓系白血病（2018.11）
纳入医保时间	2022年底
价格	中国：39.8万（医保前），17万（医保后） 美国：14.5万美元
全球销售额（亿美元）	2018：3.4亿；2019：7.9亿；2020：13.4亿；2021：18.2亿；2022：20.1亿；2023:22.88亿

APG-2575：首个NDA的国产Bcl-2抑制剂

- APG-2575是一种高选择性的Bcl-2抑制剂，能诱导细胞凋亡，抑制细胞生长。2024年11月16日，亚盛医药自主研发的新型选择性BCL-2抑制剂APG-2575的新药上市申请（NDA）已获得国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）的受理，并拟纳入优先审评，用于治疗难治性/复发（r/r）慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。
- APG-2575采用每日梯度剂量递增给药的方式，给药方案简洁便利，且使受试者更早地接受治疗剂量；同时，改进了现有的Bcl-2抑制剂联合BTK抑制剂的用药方案，取消了BTK抑制剂的单药导入期，更快更早进入两药联合治疗阶段。
- 2023年8月，美国FDA批准亚盛医药Bcl-2抑制剂APG-2575治疗经治CLL/SLL患者的全球注册III期临床研究。

候选产品	机制	适应症	临床前	I期	II期	注册 临床试验	已上市	临床试验地区	权益地区
APG-2575	Bcl-2 选择性	既往接受过BTK抑制剂治疗的慢淋白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	█					🌐	
		复发/难治慢淋白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	█					🇨🇳	
		初治慢淋白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	█						
		急性髓性白血病	█						
		华氏巨球蛋白血症	█						🌐
		骨髓增生异常综合征	█						🌐
		多发性骨髓瘤	█						
		T-幼淋巴细胞白血病	█						
		套细胞淋巴瘤	█						
		ER+/HER2-乳腺癌及实体瘤	█						

Bcl-2抑制剂：BGB-11417头对头维奈克拉

- **Sonrotoclax (BGB-11417)**，是百济神州开发的新一代BCL-2抑制剂，研究发现其对BCL-2结合抑制能力较一代BCL-2抑制剂高10倍以上。
- 2023年10月9日，clinicaltrials.gov网站显示，百济神州启动了一项开放标签、随机对照III期研究（NCT06073821），旨在评估Sonrotoclax（BGB-11417，Bcl-2抑制剂）联用泽布替尼（Zanubrutinib，BTK抑制剂）对比维奈克拉（Venetoclax，Bcl-2抑制剂）联用奥妥珠单抗（Obinutuzumab，CD20单抗）治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）的疗效与安全性。根据公示的信息来看，该研究计划入组640例CLL患者，预计将于2032年完成。研究的主要终点为无进展生存期（PFS），次要终点包括完全缓解率（CRR）、总生存期（OS）、IRC和研究者评估的客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）以及安全性等。

临床1期		临床2期		临床3期		已递交上市申请	
Sonrotoclax BCL2抑制剂	BGB-A3055 抗CCR8	泽布替尼 BTK抑制剂	泽布替尼 BTK抑制剂	泽布替尼 BTK抑制剂	泽布替尼 BTK抑制剂	替雷利珠单抗 抗PD1	替雷利珠单抗 抗PD1
● 101/102 B细胞恶性肿瘤	● 101 实体瘤	● 215 B细胞恶性肿瘤	● 306 初治套细胞淋巴瘤	● 304 初治慢性淋巴细胞白血病与小淋巴瘤淋巴瘤	● 304 初治慢性淋巴细胞白血病与小淋巴瘤淋巴瘤	● 315 辅助/新辅助非小细胞肺癌（中国）	● 315 辅助/新辅助非小细胞肺癌（中国）
● 103 急性髓系白血病/骨髓异常增生综合征	BGB-24714 SMAC模拟物	● 218 CD79B复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤	● 308 复发/难治性边缘区淋巴瘤、复发/难治性滤泡性淋巴瘤	● 305 复发/难治性慢性淋巴细胞白血病与小淋巴瘤淋巴瘤	● 305 复发/难治性慢性淋巴细胞白血病与小淋巴瘤淋巴瘤	● 305 1L 胃或食管结合部腺癌（美国、欧盟）	● 305 1L 胃或食管结合部腺癌（美国、欧盟、日本）
● 105 携带t(11;14) 多发性骨髓瘤	● 101 实体瘤	● 217 腺癌肺炎	BGB-16673 靶向BTK的CDAC	● 309 原发灶性淋巴瘤	● 302 初治华氏巨球蛋白血症（日本）	● 306 1L 食管鳞状细胞癌（美国、欧盟、日本）	● 306 1L 食管鳞状细胞癌（日本）
BGB-16673 靶向BTK的CDAC	BGB-43395 CDK4抑制剂	BGB-16673 靶向BTK的CDAC	Sonrotoclax BCL2抑制剂	Sonrotoclax BCL2抑制剂	替雷利珠单抗 抗PD1	泽尼达妥单抗³ 抗HER2双抗	泽尼达妥单抗³ 抗HER2双抗
● 102 B细胞恶性肿瘤	BGB-68501¹ CDK2抑制剂	● 101 复发/难治性套细胞淋巴瘤、复发/难治性慢性淋巴细胞白血病	● 201 复发/难治性套细胞淋巴瘤	● 301 初治慢性淋巴细胞白血病	● 310 1L 膀胱尿路上皮癌	● 203 2L MTx 羟基BRCA突变铂敏感卵巢癌	● 203 2L HER2阳性乳腺癌（中国）
BGB-21447 新一代BCL2抑制剂	BG-C9074² B7H4 ADC	● 202 复发/难治性慢性淋巴细胞白血病	● 202 复发/难治性慢性淋巴细胞白血病	替雷利珠单抗 抗PD1	● 311 局部晚期食管鳞状细胞癌		
● 101 B细胞恶性肿瘤	● 101 乳腺癌和实体瘤	● 203 复发/难治性华氏巨球蛋白血症	● 203 复发/难治性华氏巨球蛋白血症	帕米帕利 PARP抑制剂	● 314 复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤		
替雷利珠单抗 抗PD1	BGB-45035 IRAK4 CDAC	倍利妥⁴ 抗CD3 x CD19	倍利妥⁴ 抗CD3 x CD19	欧司珀利单抗 抗TIGIT			
● 103 皮下剂型	● 101 乳腺癌和实体瘤	● 20190359 儿童复发/难治性前体B细胞急性淋巴细胞白血病（启动活动）	● 20190359 儿童复发/难治性前体B细胞急性淋巴细胞白血病（启动活动）	● 302 1L PDL1高表达非小细胞肺癌	泽尼达妥单抗³ 抗HER2双抗		
BGB-15025 HPK1抑制剂	BGB-C354 B7H3 ADC	LBL-007⁵ 抗LAG3	LBL-007⁵ 抗LAG3	Tarlatamab⁴ 抗DLL3 x CD3	泽尼达妥单抗³ 抗HER2双抗		
● 实体瘤	● 101 免疫炎症	● 201 微卫星稳定型结肠直肠癌	● 201 微卫星稳定型结肠直肠癌	● 20210004 2L 小细胞肺癌	● 301 1L HER2阳性胃食管腺癌		
BGB-26808 HPK1抑制剂	BGB-R046 IL-15前体药物	● 202 1L 食管鳞状细胞癌	● 202 1L 食管鳞状细胞癌	● 20200041 1L 广泛期小细胞肺癌	● 20230016 局限期小细胞肺癌		
● 101 实体瘤	Xaluritamig⁴ 抗STEAP1 x CD3	BGB-A445 抗OX40	BGB-A445 抗OX40				
BGB-30813 DGKζ抑制剂	● 101 实体瘤	● 201 黑色素瘤、尿路上皮癌	● 201 黑色素瘤、尿路上皮癌				
● 101 实体瘤	● 20180146 转移性去势抵抗性前列腺癌	伞状试验 肿瘤免疫联合用药	伞状试验 肿瘤免疫联合用药				
		● LC-201 1L 非小细胞肺癌	● LC-201 1L 非小细胞肺癌				
		● LC-203 2L+ 非小细胞肺癌	● LC-203 2L+ 非小细胞肺癌				
		● LC-202 新辅助治疗非小细胞肺癌	● LC-202 新辅助治疗非小细胞肺癌				
		● HNSCC-201 1L 头颈鳞癌	● HNSCC-201 1L 头颈鳞癌				
		Tarlatamab⁴ 抗DLL3 x CD3	Tarlatamab⁴ 抗DLL3 x CD3				
		● 20230273 3L 小细胞肺癌（启动活动）	● 20230273 3L 小细胞肺癌（启动活动）				

● 血液肿瘤 ● 肺部肿瘤 ● 乳腺/妇科肿瘤

● 消化道肿瘤 ● 全瘤种/其他 ● 非肿瘤

已递交上市申请包括部分已被受理的上市申请递交

1. 与恩胜医药合作，百济神州拥有全球权利
2. 与映恩生物合作，百济神州拥有全球权利
3. 与Zymeworks/Jazz合作，百济神州拥有日本外亚大地区、澳大利亚、新西兰商业化权利
4. 与安进合作，百济神州拥有tarlatamab中国商业化权利，并有权从中国以外的净销售额获得中个位数的分级特许权使用费；百济神州拥有倍利妥在中国大陆（香港、澳门及台湾除外）的商业化权利
5. 与南京维立志博合作，百济神州拥有中国以外商业化权利

有关我们商业产品的完整列表，包括授权产品，请参阅我们最近的年度报告10-K表格

有关临床试验详情，请参阅“百济神州第二季度临床试验附录”演示文稿
网址为：<https://hkexir.beigene.com/>；<https://sseir.beigene.com>



Bcl-2抑制剂治疗AML数据对比

Bcl-2抑制剂治疗AML数据对比

药物	单药/联用	适应症	线数	人数	疗效数据	安全性数据
APG-2575 亚盛医药	+阿扎胞苷 (2024ASCO)	AML	二线	33	ORR=72.7%，复合反应率（CR/CRi）=45.5%，mPFS=10.2m，mOS=14.7m RP2D: 600mg组, ORR=76.7%, CRC=50%, mPFS=NR	G3 TEAE=89.5%，SAE=43.4%
	+阿扎胞苷 (2024ASCO)	AML	一线	39	ORR=64.1%，CRC=51.3%	G3 TRAE=89.5%
维奈克拉 艾伯维	+阿扎胞苷 (对照组: 安慰剂+阿扎胞苷)	75岁以上或无法使用 高强度化疗AML	一线	431	CR=37% vs 18% 复合反应率（CR/CRi）=66.4% vs 28.3% mOS=14.7m vs 9.6m (HR=0.66, p<0.001)	SAE=83% vs 73% G3 血小板减少=45% vs 38%; G3 中性粒细胞减少=42% vs 28%; G3 发热性中性粒细胞减少=42% vs 19%
	+低剂量阿糖胞苷 (LDAC) (对照组: 安慰剂+LDAC)		一线	211	CR=27% vs 7.4% 复合反应率（CR/CRi）=47.6% vs 13.2% mOS=8.4m vs 4.1m (p=0.04)	G3 血小板减少=45% vs 37%; G3 中性粒细胞减少=47% vs 16%; G3 发热性中性粒细胞减少=32% vs 29%
BGB-11417 百济神州	+阿扎胞苷 (2024EHA)	AML	一线	42	CR=50%， 复合反应率（CR/CRi）=62%， mOS=20.6m 12个月OS率=64%	G3 肺炎=17%；低钾血症=14%； G3 中性粒细胞减少=64%； G3 血小板减少=48%； G3 发热性中性粒细胞减少=48%； G3 贫血=43% G3 感染=52%

FLT3突变的AML占有所有AML患者的30%

- **FLT3突变 (FLT3mut+)** 的急性髓系白血病 (AML) 大约占有所有AML患者的30%，这类患者的整体预后不佳，总生存期较短。特别是对于复发或难治性 (R/R) FLT3mut+ AML患者，他们接受挽救性化疗的缓解率较低，缓解持续时间也较短，导致总生存率显著下降，因此迫切需要新的治疗方案来改善这些患者的预后。
- **FLT3的突变形式主要有两种，即FLT3的内部串联重复序列 (FLT3-ITD) 和酪氨酸激酶结构域 (FLT3-TKD) 突变。** 在这些突变中，FLT3-ITD是最常见的，其在AML中的检出率达到了25%。

产品	企业	靶点	适应症	国内临床阶段	美国临床阶段
吉瑞替尼	Astellas Pharma;Kotobuki Pharmaceutical	Flt3;Axl	急性髓系白血病;骨髓增生异常综合征;系列不明急性白血病;脑膜淋巴瘤	批准上市	批准上市
奎扎替尼	Ambit Biosciences(Daiichi Sankyo)	Flt3	急性髓系白血病;白血病;骨髓增生异常综合征;急性早幼粒细胞白血病	III期临床	批准上市
米哚妥林	Novartis	Syk;c-Kit;Flt3; PKC;PDGFR; VEGFR	急性髓系白血病;系统性肥大细胞增生症;骨髓增生异常综合征;肥大细胞性白血病	申报临床	批准上市
来他替尼	Kyowa Kirin; Cephalon(Teva Pharmaceutical)	Flt3;Trk;JAK2	急性淋巴细胞白血病;急性髓系白血病;前列腺癌;斑块状银屑病	临床前	III期临床
克瑞兰尼 (Crenolanib)	Arog Pharmaceuticals; Pfizer	c-Kit;Flt3;PDGFR	胃肠道间质瘤;急性髓系白血病;非小细胞肺癌;高级别胶质瘤	III期临床	III期临床
tuspetinib	Aptose Biosciences; Hanmi Pharmaceuticals	Syk; Flt3; JAK1; JAK2	急性髓系白血病	临床前	VI期临床

吉瑞替尼和奎扎替尼：FLT3抑制剂

- **吉瑞替尼**通过抑制FLT3酪氨酸激酶、诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、调节免疫应答和靶向治疗等机制发挥作用，具有控制白血病的效果。2021年2月4日，阿斯泰来制药集团宣布，中国国家药品监督管理局（NMPA）已附条件批准适加坦®（英文商品名XOSPATA®，通用名富马酸吉瑞替尼片）用于治疗采用经充分验证的检测方法检测到携带FMS样酪氨酸激酶3（FLT3）突变的复发性（疾病复发）或难治性（治疗耐药）急性髓系白血病（AML）成人患者。

	吉瑞替尼
企业	Astellas Pharma; Kotobuki Pharmaceutical
国内上市时间	急性髓系白血病（2021-1-30）
美国上市时间	急性髓系白血病（2018-11-28）
纳入医保时间	是
全球销售额（亿美元）	2020（2.23）；2021（3.21）；2022（3.82）；2023（4.2）

- **奎扎替尼**是一款口服、选择性的2型FLT3抑制剂，主要通过抑制癌细胞中的特定酪氨酸激酶信号通路，阻断癌细胞的生长和扩散。2023年7月20日，奎扎替尼（Quizartinib）获美国FDA批准上市，用于治疗FLT3-ITD突变的新诊断急性髓细胞白血病（AML）成人患者。
- 奎扎替尼的获批基于其在QuANTUM-First试验中展现的有效性和安全性。QuANTUM-First是一项随机、双盲、安慰剂对照试验，该试验共纳入了539例FLT3-ITD阳性急性髓性白血病患者。这些患者以1:1的比例随机分配，分别接受奎扎替尼（n=268）或安慰剂（n=271）联合标准诱导和巩固治疗，然后继续接受奎扎替尼单药维持治疗。
- 试验结果显示，与安慰剂组相比，接受奎扎替尼联合标准诱导和巩固化疗治疗后继续接受奎扎替尼单药治疗的患者总生存期（OS）有统计学意义的改善，死亡风险降低了22%。奎扎替尼组患者完全缓解的中位持续时间为38.6个月，是安慰剂组的3倍多（安慰剂组为12.4个月）。

	奎扎替尼
企业	Ambit Biosciences (Daiichi Sankyo)
国内上市时间	急性髓系白血病（III期临床）
美国上市时间	急性髓系白血病（2023-7）

目录



01

白血病的定义、分类及典型症状

02

CML：从一代到三代BCR/ABL激酶抑制剂

03

AML：BCL-2抑制剂为AML治疗带来蜕变

04

风险提示

风险提示

- ◆ 创新药研发的不确定性；
- ◆ 研发进展不及预期；
- ◆ 商业化进展不及预期；
- ◆ 药品降价风险；
- ◆ 医药行业政策风险。

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，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21世纪大厦10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：深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦22楼

邮编：518038

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼21楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	手机	邮箱	姓名	职务	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理/销售总监	18621310081	jsf@swsc.com.cn	欧若诗	销售经理	18223769969	ors@swsc.com.cn
	崔露文	销售副总监	15642960315	clw@swsc.com.cn	李嘉隆	销售经理	15800507223	ljlong@swsc.com.cn
	李煜	高级销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn	龚怡芸	销售经理	13524211935	gongyy@swsc.com.cn
	田婧雯	高级销售经理	18817337408	tjw@swsc.com.cn	孙启迪	销售经理	19946297109	sqdi@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	zymyf@swsc.com.cn	蒋宇洁	销售经理	15905851569	jyj@swsc.com.c
北京	魏晓阳	销售经理	15026480118	wxyang@swsc.com.cn				
	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	张鑫	高级销售经理	15981953220	zhxin@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	王一菲	高级销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	杨薇	资深销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	王宇飞	高级销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com
广深	姚航	高级销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	马冰竹	销售经理	13126590325	mbz@swsc.com.cn
	郑龔	广深销售负责人	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn	杨举	销售经理	13668255142	yangju@swsc.com.cn
	杨新意	广深销售联席负责人	17628609919	yxy@swsc.com.cn	陈韵然	销售经理	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	龚之涵	高级销售经理	15808001926	gongzh@swsc.com.cn	林哲睿	销售经理	15602268757	lzh@swsc.com.cn