

亚盛医药(6855.HK)

聚力产品创新突破，聚焦国际化布局

推荐（首次）

股价：43.15 港元

主要数据

行业	医药
公司网址	ascentage.cn;ascentagepharma.com
大股东/持股	Takeda pharmaceuticals International AG/7.73%
实际控制人	杨博士、郭博士、王博士、翟博士、 一致行动人
总股本(百万股)	315.2
流通A股(百万股)	0
流通B/H股(百万股)	315
总市值(亿港元)	136
流通A股市值(亿港元)	0
每股净资产(元)	2.44
资产负债率(%)	75.01

行情走势图



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：

- 专注细胞凋亡开发路径，积极研发下一代小分子 TKI，出海合作提升创新价值。公司成立于 2009 年，专注于细胞凋亡路径及创新研发下一代小分子 TKI。2019 年 10 月公司于港交所上市，2021 年首款商业化品种三代 BCR-ABL TKI 耐立克（奥雷巴替尼）国内获批上市，2024 年 11 月另一款重磅品种 BCL-2 抑制剂 APG-2575 国内递交上市。针对细胞凋亡路径，公司靶向 MDM2-p53 口服小分子 APG-115、BCL-2 及 BCL-xL 双重靶向抑制剂 APG-1252 均已进入临床 1b/2 期阶段；此外首个国产第三代 ALK 抑制剂 APG-2449 已获 CDE 批准开展治疗 NSCLC 注册 3 期研究。2024 上半年公司实现收入 8.24 亿元，2024 上半年公司首次实现盈利，净利润达 1.63 亿元。截至 2024 年中期公司现金储备 11 亿元，公司已向美国证监会递交上市申请，迈向国际化的同时充实现金储备。
- 耐立克为国内唯一获批三代 BCR-ABL TKI，国内已纳入医保并与信达生物共同销售推广，借与武田达成战略合作登上国际舞台。公司核心品种耐立克国内已获批治疗伴 T315I 突变耐药 CML-CP 或 AP 患者（2021 年 11 月获批，2023 年 1 月纳入医保）、二代 TKI 耐药/不耐受 CML-CP 患者（2023 年 11 月获批），截至 2024 年中报，耐立克累计实现销售收入 4.9 亿元，2024 上半年耐立克环比增长 120%，新增适应症已纳入 2024 版医保目录，将进一步扩大患者覆盖面并带动放量。临床研究中，公司三代 BCR-ABL TKI 耐立克不仅表现出差异化的疗效和安全性优势，同时显现出对三代 TKI 泊那替尼、阿思尼布耐药或无效患者依然有效。国内销售方面，公司于 2021 年 7 月与信达生物达成战略合作，双方共同负责耐立克在大中华区的销售推广；国际化布局方面，2024 年 6 月公司与武田签订总金额达 13 亿美元的授权许可协议，且武田向公司增资 7500 万美元，成为公司第二大股东。截至 2024 年 11 月，耐立克三项注册 3 期进行中（POLARIS-1/2/3），其中 POLARIS-2 于 2024 年 2 月获 FDA 批准开展全球注册 3 期，初步预计 2025 年底至 2026 上半年完成 3 期，进一步推进产品海外上市进度，有望凭借三代 TKI 产品优势逐步提升市占率。

	2022A	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入(百万元)	210	222	959	411	2926
YOY(%)	651.4	5.9	331.9	-57.1	611.9
净利润(百万元)	-883	-926	-479	-1272	915
YOY(%)	-12.8	-4.8	48.2	-165.4	171.9
毛利率(%)	89.5	86.2	97.5	90.7	98.2
净利率(%)	-421.0	-417.0	-50.0	-309.6	31.3
ROE(%)	-216.1	-1532.1	114.4	75.2	-117.8
EPS(摊薄/元)	-2.8	-2.9	-1.5	-4.0	2.9
P/E(倍)	-14.3	-13.7	-26.4	-9.9	13.8
P/B(倍)	31.0	209.5	-30.2	-7.5	-16.3

资料来源：ifind，平安证券研究所

- **APG-2575 治疗 R/R CLL/SLL 国内上市申请已获受理，有望成为全球第二款上市 BCL-2 抑制剂。**2024 年 11 月公司自主研发 BCL-2 抑制剂 APG-2575（拟定中文通用名：力胜克拉片）用于治疗复发难治 CLL/SLL 国内上市申请已获 CDE 受理，并被推荐纳入优先审评程序，有望成为全球第二款上市的 BCL-2 抑制剂。全球首款 BCL-2 抑制剂维奈克拉分别于 2016 年、2018 年在美加速获批治疗 CLL/SLL 和 AML，2020 年底国内附条件批准治疗 AML，开创了细胞凋亡机制在临床治疗中的应用，2022 年产品全球销售额突破 20 亿美元，2024 前三季度合计销售额达 19 亿美元。**然而作为第一代 BCL-2 抑制剂，维奈克拉仍存在副作用大、每周剂量递增爬坡等问题需进一步解决。APG-2575 是一种强效且高选择性 BCL-2 抑制剂，基于构效关系优化提高对 BCL-2 蛋白的亲水性，相比维奈克拉显示出对细胞凋亡更强诱导、安全性良好、快速剂量递增等优势，且对 MDS、MM 患者同样带来获益。**截至 2024 年 11 月，公司就 APG-2575 联合阿可替尼一线治疗 CLL/SLL、联合 BTKi 治疗经治 CLL/SLL、联合阿扎胞苷一线治疗 AML 和 MDS 均迈入注册 3 期研究中，其中联合 BTKi 治疗未实现 CR 的 CLL/SLL 已获 FDA 许可开展注册性 3 期，且针对 MM、WM、实体瘤等处于临床 1b/2 期研究中，展现出广阔的治疗前景。
- **投资建议：**公司核心品种奥雷巴替尼国内已纳入医保，不断提升患者覆盖面，海外与武田制药达成战略合作，推进产品的全球化布局；APG-2575 有望成为全球第二款上市 BCL-2 抑制剂，多项注册性 3 期研究顺利推进中。公司已向美国证监会递交上市申请，进阶迈向国际化舞台。预计 2024-2026 年公司实现收入 9.6/4.1/29.3 亿元，考虑到公司尚未进入盈利期，采用 DCF 法对公司进行估值，对应公司市值 207 亿港元，首次覆盖给予“推荐”评级。
- **风险提示：**财务及外部融资风险；药品审批不及预期风险；新药上市放量不及预期风险；合作方未能履行合约责任风险；知识产权相关风险；国家政策的影响风险等。

正文目录

一、	公司概况.....	6
1.1	公司发展历程.....	6
1.2	公司管理团队及股权结构.....	6
1.3	公司业绩.....	7
1.4	公司在研管线.....	8
二、	耐立克国内唯一获批第三代 CML TKI，与武田合作加速全球布局.....	9
2.1	慢性髓性白血病 CML 疾病详叙.....	9
2.2	CML 小分子 TKI 治疗.....	12
2.3	CML TKI 全球规模.....	14
2.4	CML TKI 国内规模.....	15
2.5	奥雷巴替尼临床数据、国内销售及全球合作.....	16
三、	APG-2575 有望成为全球第二款上市 BCL-2 抑制剂.....	21
3.1	BCL-2 旨在恢复细胞凋亡功能，从而发挥抗肿瘤作用.....	21
3.2	全球首款上市 BCL-2 抑制剂维奈克拉销售额突破 20 亿美元.....	21
3.3	Lisafoclax (APG-2575) 是一种强效且选择性的 BCL-2 抑制剂.....	23
3.4	APG-2575 多项注册性临床进行中，有望成为全球第二款上市 BCL-2 抑制剂..	26
3.5	APG-2575 销售预测.....	27
四、	盈利预测.....	28
4.1	关键假设和盈利预测.....	28
4.2	绝对估值.....	28
五、	投资建议及公司评级.....	29
六、	风险提示.....	29

图表目录

图表 1	公司发展历程	6
图表 2	公司高管团队	7
图表 3	公司股权结构（截至 20240630）	7
图表 4	公司 2021-2024H1 营收和净利润/亿元	8
图表 5	公司 2021-2024H 费用端概况/亿元	8
图表 6	公司 2021-2024H1 现金及银行结余/亿元	8
图表 7	2024H1 公司研发/行政/销售人员占比	8
图表 8	公司在研管线（截至 20240630）	9
图表 9	成熟血细胞的分化形成过程	10
图表 10	费城染色体的相互易位 t(9;22)	11
图表 11	CML 细胞染色体、分子学 PCR、血液学检查	11
图表 12	CML 的具体检查事项及对应监测治疗疗效指标	11
图表 13	CML 慢性期、加速期、急性期特点	12
图表 14	CML 慢性期、加速期、急性期进展时长	12
图表 15	BCR-ABL TKI 治疗 CML 疾病的机理	12
图表 16	我国 CML TKI 耐药患者池	13
图表 17	从伊马替尼结合结构可知 T315I 突变产生耐药的原因（黄色圈出区域）	14
图表 18	奥雷巴替尼结构创新，质量源于设计：与 BCR-ABL T315I 突变体和野生型结合情况	14
图表 19	全球获批 BCR-ABL TKI 销售规模/亿美元	15
图表 20	国内获批上市 BCR-ABL TKI	16
图表 21	国产 BCR-ABL TKI 竞争格局	16
图表 22	耐立克与最佳可用疗法（BAT）相比在 TKI-耐药 CML-CP 患者的疗效	17
图表 23	耐立克治疗复发难治 CML 的 5 年数据	17
图表 24	耐立克对经深度治疗，尤其是泊那替尼或阿思尼布耐药患者中展现出更优的临床获益	17
图表 25	亚盛医药与信达生物达成战略合作	18
图表 26	亚盛医药与武田制药达成合作（2024 年 6 月 14 日公司公告）	19
图表 27	奥雷巴替尼含税销售额/亿元	19
图表 28	奥雷巴替尼三项注册性临床	20
图表 29	奥雷巴替尼销售预测	20
图表 30	BCL-2 抑制剂作用机理	21
图表 31	维奈克拉的临床数据及获批时点	22
图表 32	维奈克拉作用机制	22
图表 33	维奈克拉全球销售数据/亿美元	23
图表 34	维奈克拉联合伊布替尼给药方案	23
图表 35	APG-2575 与维奈克拉结构差异	23

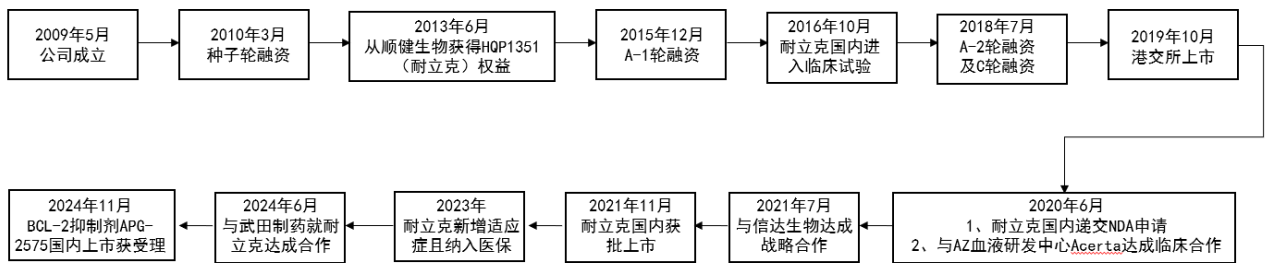
图表 36	APG-2575 与维奈克拉药物作用示意图.....	23
图表 37	APG-2575 治疗 CLL 患者 14 个月随访的更新数据	24
图表 38	全球 2 期研究数据（治疗 CLL/SLL 有效性）	24
图表 39	全球 2 期研究数据（治疗 CLL/SLL 安全性）	24
图表 40	APG-2575 给药方案优势.....	25
图表 41	APG-2575 联合 AZA 治疗 AML 疗效数据	25
图表 42	APG-2575 联合 AZA 治疗 AML 安全性数据	25
图表 43	APG-2575 联合方案治疗 R/R MM 数据（2024EHA）	26
图表 44	APG-2575 临床研究开展.....	27
图表 45	APG-2575 销售预测	27
图表 46	公司主营业务收入拆分	28
图表 47	公司绝对估值	29

一、公司概况

1.1 公司发展历程

公司专注细胞凋亡路径及创新研发下一代小分子 TKI，旨在解决未被满足的临床需求；同时兼具国际视野，开发拓展创新产品价值。公司成立于 2009 年，在成立之初旨在开发难以靶蛋白的创新疗法，如透过修复 BCL-2/BCL-xL、MDM2-p53 等关键固有细胞凋亡路径的正常功能来治疗疾病；同时也在研发多种下一代 TKI，满足医疗需求。2019 年 10 月公司在港交所上市；2021 年公司首款商业化品种奥雷巴替尼（耐立克）国内获批上市，同年公司全球总部、研发中心正式启用，立足全球国际化布局；2021 年公司就耐立克国内销售推广与信达生物达成合作，2024 年 6 月就耐立克国际化布局与武田制药达成合作，截至 2024 年 11 月耐立克已于国内获批 2 项适应症，且 POLARIS-1/2/3 三项注册 3 期推进中；另一款核心品种 BCL-2 抑制剂 APG-2575 于 2024 年 11 月国内上市获受理，有望成为全球第二款获批上市 BCL-2 抑制剂。

图表1 公司发展历程



资料来源：公司招股说明书，公司历年财报，公司官网，平安证券研究所

1.2 公司管理团队及股权结构

公司管理团队从业经验丰富，构建药物研发创新、商业化拓展及市场营销国际化团队。公司管理层在医药领域从业经验丰富，杨大俊博士是公司董事长兼首席执行官，专注肿瘤学、细胞凋亡机理与新药研发近 30 年；王少萌博士是公司的共同创始人、非执行董事兼首席科学顾问，在药物化学领域，特别是在用于癌症治疗的新型小分子疗法的发现和发展方面拥有极高成就；翟一帆博士为公司的首席医学官，是顺健生物医药的创始人，在癌症研究及新药开发方面拥有超过 20 年的经验；Jeff Kmetz 先生为公司的首席商务拓展官，曾负责 Pharmacyclics 的商业开发及营销工作，主导了伊布替尼的商业化与生命周期管理战略的制定及实施；傅崇东博士是公司 SVP&CMC 负责人，负责药品开发、生产及供应链管理工作，曾在和黄医药担任副总裁，负责临床和商业化的供应链管理等。2024 年 11 月 25 日公司委任 Marina S.Bozilenko 及 Debra Yu 博士为**额外独立非执行董事**，两位在全球生物医药金融与投资、BD、战略管理领域经验丰富，有望为公司带来更具高度的全球行业洞察和战略指导，协助公司迈入全新发展阶段。

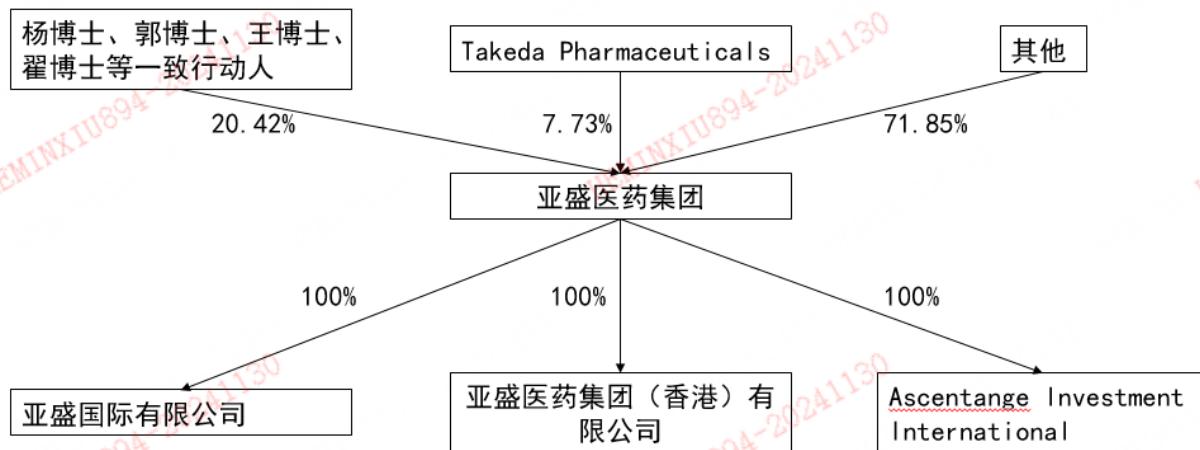
图表2 公司高管团队



资料来源：公司官网，平安证券研究所

2024年6月武田以7500万美元认购公司发行的2430.7万认购股份，相当于公司7.73%股权，成为公司第二大股东。

图表3 公司股权结构（截至20240630）



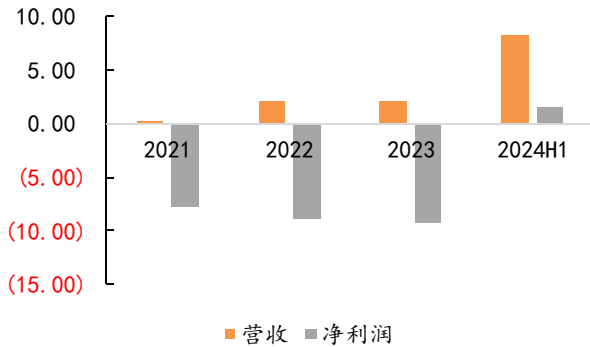
资料来源：公司2024年中报，平安证券研究所

1.3 公司业绩

2024上半年公司首次实现盈利，核心品种耐立克新增适应症获批有望进一步带动销售放量。2024年上半年公司实现收入8.24亿元，同比增长477%，主要源于知识产权收入确认6.78亿元；2024H1核心品种耐立克环比增长120%，同比增长5%；针对耐立克国内销售推广，公司已建立约100人商业化团队，且与信达生物达成战略合作，截至20240630，耐立克全

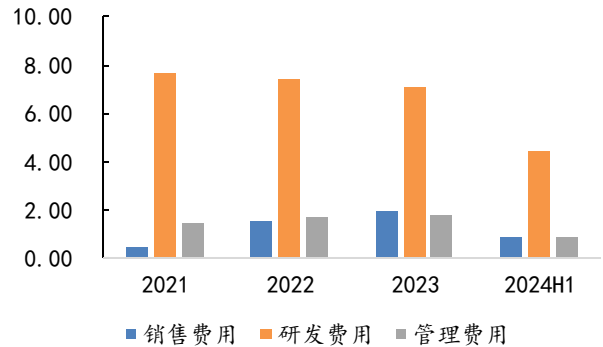
国准入医院和DTP药房达670家；2023年11月耐立克新增适应症获批，将进一步扩大患者覆盖面，带动产品销售放量。在研发端，公司加强内部研发团队建设，2024上半年公司研发投入4.44亿元，同比增长43.3%，未来三年公司预计研发投入在9-10亿元，持续推进核心品种注册性临床研究。2024H1公司首次实现盈利，净利润达1.63亿元；截至2024年中期公司现金储备11亿元，此外公司已向美国证监会递交上市申请，推动公司国际化的同时充沛现金储备。

图表4 公司 2021-2024H1 营收和净利润/亿元



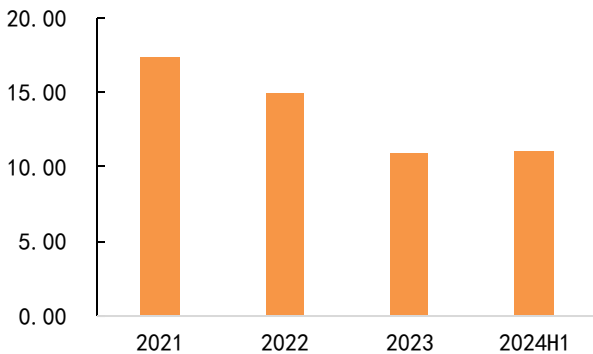
资料来源: wind, 平安证券研究所

图表5 公司 2021-2024H1 费用端概况/亿元



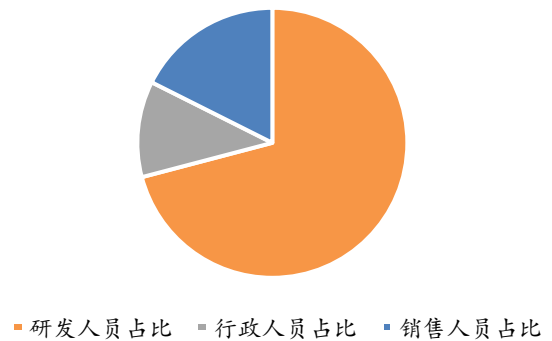
资料来源: wind, 平安证券研究所

图表6 公司 2021-2024H1 现金及银行结余/亿元



资料来源: wind, 平安证券研究所

图表7 2024H1 公司研发/行政/销售人员占比



资料来源: wind, 平安证券研究所

1.4 公司在研管线

- 核心品种奥雷巴替尼（耐立克）是国内首个且唯一上市第三代 BCR-ABL1 TKI，已纳入医保且后续三项注册性临床 3 期进行中（POLARIS-1 获 CDE 批准开展 Ph+ALL 临床 3 期；POLARIS-2 获 FDA 批准开展 CML-CP 临床 3 期；POLARIS-3 获 CDE 批准开展 GIST 临床 3 期）。
- BCL-2 抑制剂 APG-2575 于 2024 年 11 月国内申报 CLL/SLL，有望成为全球第二款上市 BCL-2 抑制剂，且针对一线 CLL/SLL、BTKi 治疗未实现 CR 的 CLL/SLL、AML、MDS 均处于注册性临床中；
- 针对细胞凋亡路径，同时布局了 APG-115（靶向 MDM2-p53 口服小分子抑制剂）、APG-1252（双重靶向 BCL-2 及 BCL-xL 蛋白），目前均处于 1b/2 期中。
- 首个国产第三代 ALK 抑制剂 APG-2449（FAK/ALK/ROS1 抑制剂）于 2024 年 10 月获 CDE 许可开展治疗 NSCLC 注册 3 期研究。

图表8 公司在研管线 (截至 20240630)

候选产品	机制	适应症	I期	II期	III期	已上市	临床试验地区	权益地区
奥雷巴替尼 (HQP1351)	BCR-ABL/KIT	慢粒白血病 慢粒白血病, 费阳急淋白血病, SDH缺陷型 胃肠间质瘤	[Progress bar from I to III]				中国, 美国	中国, 美国
Lisafloclax (APG-2575)	Bcl-2选择性	复发/难治慢粒白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 ¹ 慢粒白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, 急粒白血病, 骨髓增生异常综合征, 多发性骨髓瘤 ²	[Progress bar from I to III]				中国, 美国	中国, 美国
APG-2449	FAK/ALK/ROS1	非小细胞肺癌	[Progress bar from I to III]				中国	中国
Alrizomadlin (APG-115)	MDM2-p53	腺样囊性肿瘤, 恶性周围神经鞘瘤 急粒白血病, 骨髓增生异常综合征, 儿童实体 肿瘤	[Progress bar from I to II]				中国, 美国	中国, 美国
Pelcitoclax (APG-1252)	Bcl-2/Bcl-xL	小细胞肺癌, 非小细胞肺癌 神经内分泌瘤 / 非霍奇金淋巴瘤	[Progress bar from I to II]				中国, 美国	中国, 美国
APG-5918	EED选择性	肿瘤/贫血	[Progress bar from I to I]				中国, 美国	中国, 美国

临床试验地区：中国开展临床试验 美国开展临床试验 全球开展临床试验

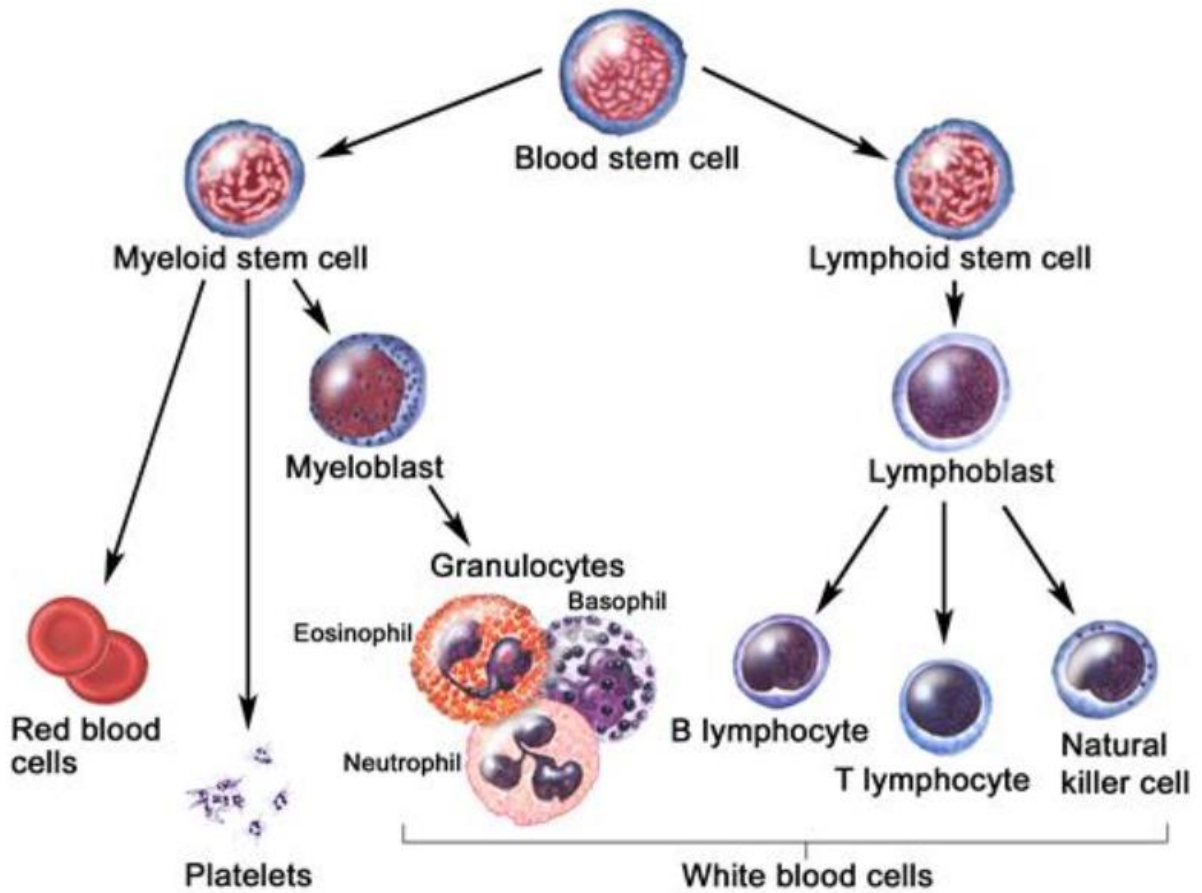
资料来源：公司 2024 年中报，平安证券研究所

二、耐立克国内唯一获批第三代 CML TKI，与武田合作加速全球布局

2.1 慢性髓性白血病 CML 疾病详叙

慢性髓性白血病是一种克隆性造血干细胞肿瘤，典型表现为白细胞增高和脾脏肿大，占成人白血病约 15%。慢性髓性白血病 (CML) 是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤，占成人白血病的 15%，全球年发病率为 1.6-2/10 万，我国流行病学调查显示国内 CML 的年发病率为 0.39-0.55/10 万。通常情况骨髓生成造血干细胞 (幼稚细胞)，造血干细胞进一步分化为骨髓干细胞或淋巴干细胞，骨髓干细胞分化成三类成熟血细胞 (红细胞、血小板和白细胞)，淋巴干细胞分化成白细胞。慢性髓性白血病 (CML) 是一种进展缓慢的血液和骨髓疾病，通常在中年或之后发生，如在亚洲国家 CML 中位诊断年龄在 40-50 岁，欧美国家相对年长 (55-65 岁)。在 CML 患者中，过多的造血干细胞分化成一种称为粒细胞的白细胞，这些粒细胞是不正常的，不会分化成健康白细胞，被称为白血病细胞。白血病细胞可在血液和骨髓中累积，因而留给健康白细胞、红细胞和血小板的空间减少，患者常发生感染、贫血或易出血。

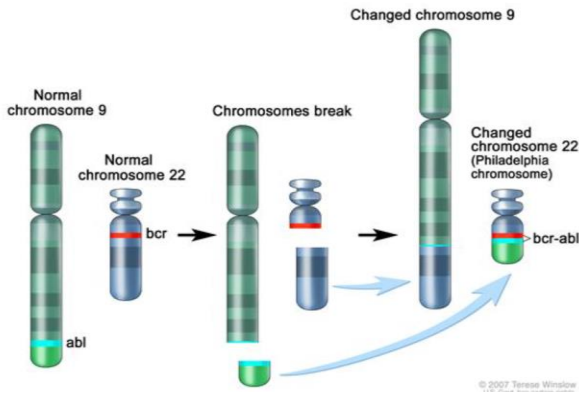
图表9 成熟血细胞的分化形成过程



资料来源：美国国家癌症研究所，平安证券研究所

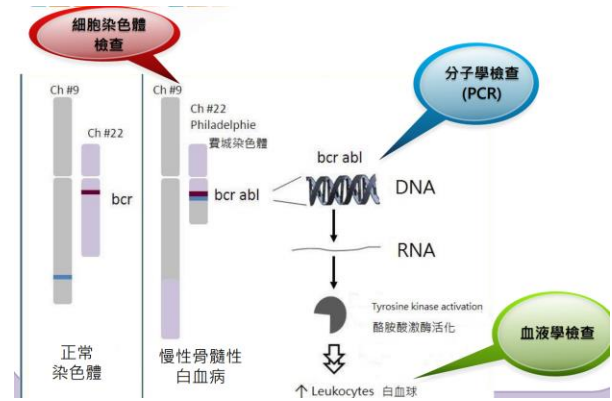
CML 诊断涉及细胞染色体、分子 PCR、血液学检查，费城染色体和/或 BCR-ABL 融合基因阳性是诊断 CML 的必要条件。在 CML 诊断中，如果患者出现白细胞增多或伴脾大，外周血中见髓系不成熟细胞，应高度怀疑 CML，而存在费城 (Ph) 染色体和/或 BCR-ABL 融合基因阳性是诊断 CML 的必要条件，90%-95% 的 CML 患者由于费城染色体的相互易位 t(9; 22) 而产生缩短的 22 号染色体 (9 号染色体和 22 号染色体部分断裂并交换，形成 BCR-ABL 基因，而突变后的 22 号染色体被称为费城染色体，使得骨髓生成一种酪氨酸激酶，导致过多的干细胞变成白细胞 (粒细胞或原始细胞))，影响下游通路包括 JAK/STAT、PI3K/AKT 和 RAS/MEK，进一步影响细胞生长、细胞存活等。

图表10 费城染色体的相互易位t(9; 22)



资料来源：美国国家癌症研究所 NCI，平安证券研究所

图表11 CML 细胞染色体、分子学 PCR、血液学检查



资料来源：《慢性髓性白血病治疗目标与展望》，平安证券研究所

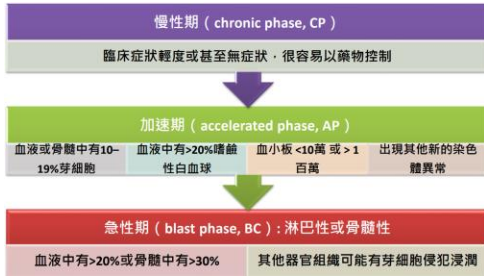
图表12 CML 的具体检查事项及对应监测治疗疗效指标

检查维度	检查事项	监测治疗目标
血液学检查	检查血球数量	实现 完全血液缓解 (CHR) ：正常全血球细胞数目；理学检查正常如无器官肿大
细胞染色体检查	采取血液或骨髓细胞，进行染色体分析	治疗 6个月内达到完全细胞遗传学反应 CCyR 【无染色体缓解：体内费城 (Ph) 染色体的数量>95% 部分细胞遗传学反应 PCyR：Ph+在 1%-35%之间 主要细胞遗传学反应 MCyR：Ph+<=35% 完全细胞遗传学反应 CCyR：Ph+为 0
分子学检查	确认体内癌症基因减少的情况，每 3 个月抽血检查一次，进行基因定量分析，查看 BCR-ABL 基因数量的百分比或 BCR-ABL 基因减少的对数值	主要分子学缓解 MMR ：BCR-ABL1 转录水平在国际量表 (IS) 上<=0.1%

资料来源：《慢性髓性白血病治疗目标与展望》，平安证券研究所

CML 疾病进展一般分为慢性期/加速期/急变期三大阶段，大部分 CML 患者就诊时处于慢性期，应尽早给与治疗方案。患者确诊为 CML 后，应进一步检验癌症是否扩散，分期主要用来衡量癌细胞扩散程度。CML 疾病进展中，血液和骨髓中原始细胞的数量以及体征或症状的严重程度决定了患者所处阶段，一般分期慢性期 (CP)，加速期 (AP) 和急变期 (BP)。《CML 诊断与治疗指南 (2022 版)》表明**超过 85% 的 CML 患者就诊时处于 CP 阶段，常隐匿起病**，而在急变期患者常出现疲倦、发烧、脾脏肿大的现象，被称为原始细胞危象，约 70%BP 患者转变为急性髓细胞性白血病 (AML)，20%-30%转变为急性淋巴细胞白血病 (ALL)。

图表13 CML 慢性期、加速期、急性期特点



资料来源:《慢性髓性白血病治疗目标与展望》, 平安证券研究所

图表14 CML 慢性期、加速期、急性期进展时长

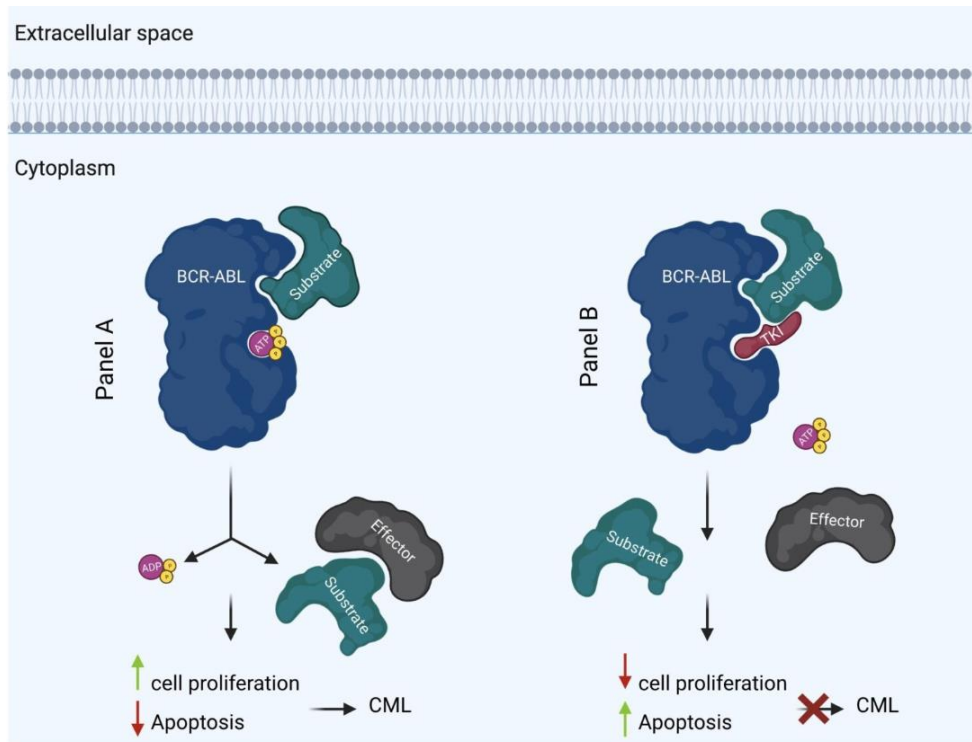


资料来源:慢性粒细胞白血病白皮书, 平安证券研究所

2.2 CML 小分子 TKI 治疗

BCR-ABL TKI 的开发和应用开创了 CML 小分子靶向药物治疗时代, 延长患者生存期且长期获益。在 CML 治疗中, TKI 小分子通过结合 BCR-ABL 酪氨酸激酶结构域, 阻止其与蛋白的 ATP 结构域结合, 从而阻断下游靶蛋白磷酸化和信号通路激活, 抑制肿瘤生长。在 TKI 出现之前, 大多数患者的生存期不超过六七年。《中国慢性粒细胞白血病患者报告白皮书》表明随着 TKI 的出现, 一线伊马替尼治疗方法使得慢粒患者的 10 年生存率总体上从 50%提高到了 85%-90%。TKI 是目前治疗 CML 的首选用药, CML 也从一个平均存活 3-5 年的癌症, 变成了可长期管理的可控可治的慢性病。

图表15 BCR-ABL TKI 治疗 CML 疾病的机理

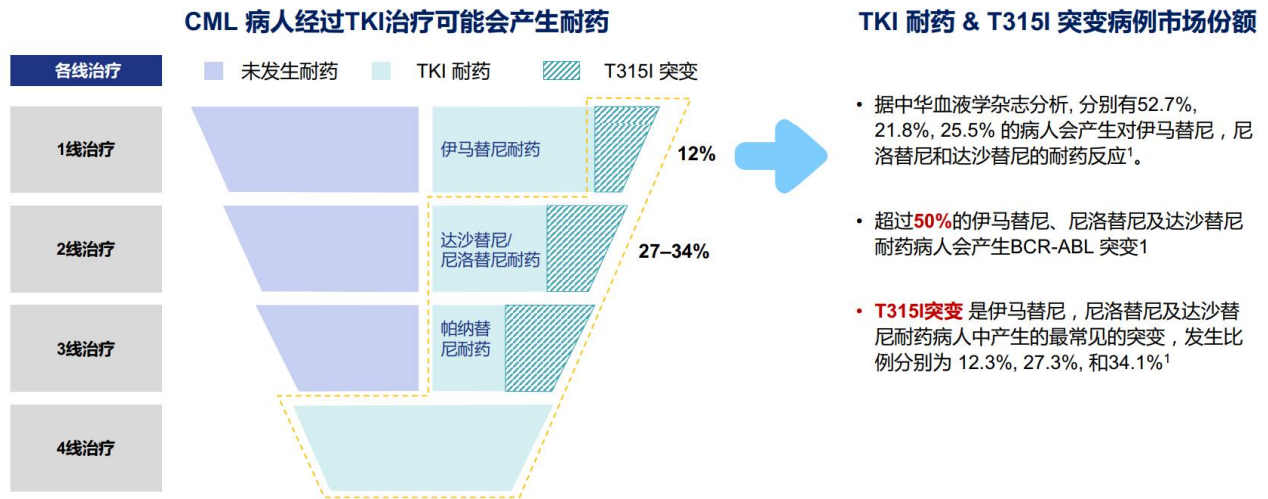


资料来源:血液学期刊, 平安证券研究所

获得性耐药性对 CML 治疗提出了挑战, 目前已上市一二代药物对 T315I 突变耐药患者疗效有限, 三代 TKI 突破创新显示对“守门人”T315I 突变的治疗获益。虽然 TKI 的出现给 CML 的治疗带来了革命性变化, 但仍有一部分患者不能达到理想缓

解效果（原发性耐药）或缓解后复发（继发性耐药）。耐药机制分为 BCR-ABL 依赖性耐药和非 BCR-ABL 依赖性耐药，50%以上的耐药为前者，可理解为白血病细胞通过改变 ABL 激酶特点如自身构象变化而形成空间位阻，或形成其他更活跃区域与 TKI 药物结合，使 BCR-ABL 蛋白磷酸化位点不受影响等，其中 T315I 突变（又称“守门人”突变）是最常见的，也是目前难以克服的突变之一。T315I 突变在耐药 CML 的发生率约 25%左右，存在 T315I 突变的 CML 患者对一二代 BCR-ABL TKI 均耐药，这也进一步推动着三代 TKI 的在研与创新。

图表 16 我国 CML TKI 耐药患者池

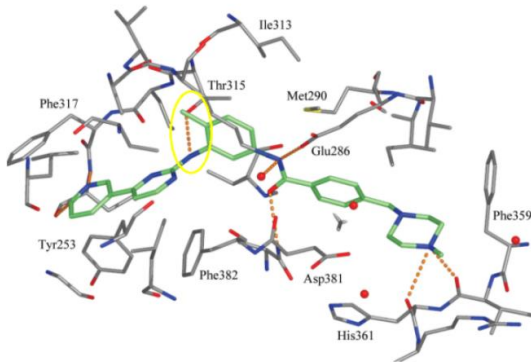


资料来源：亚盛医药公司演示材料，平安证券研究所

治疗 CML TKI 第一、二、三代的区别：

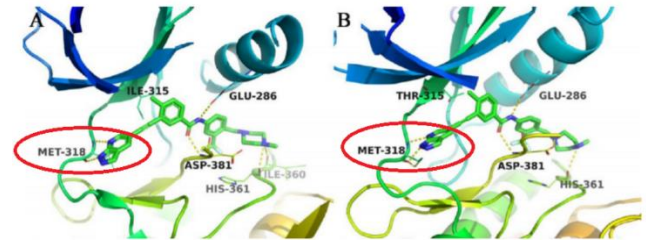
- 一代 TKI 伊马替尼于 2001 年在美获批上市，2004 年 11 月国内获批。全球首个有效治疗 CML 的小分子药物，其在国内获批不久后即被推荐作为新诊断 CML 患者的标准治疗，突破性的将 CML 的 10 年生存率提高到 83.3%。
- 二代 TKI（达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼）提高对 BCR-ABL 的亲力和特异性，相较伊马替尼能够获得更好的分子学反应，对除 T315 之外的大多数伊马替尼耐药突变体均有活性。
- 三代 TKI（普纳替尼、阿思尼布、奥雷巴替尼）显现对 T315I 突变 CML 患者疗效获益：尽管二代 BCR-ABL TKI 药物为 CML 患者带来了显著的临床获益，获得性耐药一直是 CML 治疗的挑战所在，而 BCR-ABL 激酶区突变是获得性耐药的重要机制之一，50%以上的耐药发生在 BCR-ABL 激酶区突变，而其中 T315I 突变是常见的突变类型之一，T315I 突变在耐药 CML 的发生率约 25%左右，T315I 突变的 CML 患者对一二代 BCR-ABL TKI 均耐药，这也进一步推动着三代 TKI 的在研与突破。已获批上市的三代 TKI 有普纳替尼、奥雷巴替尼和阿思尼布。

图表17 从伊马替尼结合结构可知 T315I 突变产生耐药的原因（黄色圈出区域）



资料来源：PubMed，平安证券研究所

图表18 奥雷巴替尼结构创新，质量源于设计：与 BCR-ABL T315I 突变体和野生型结合情况



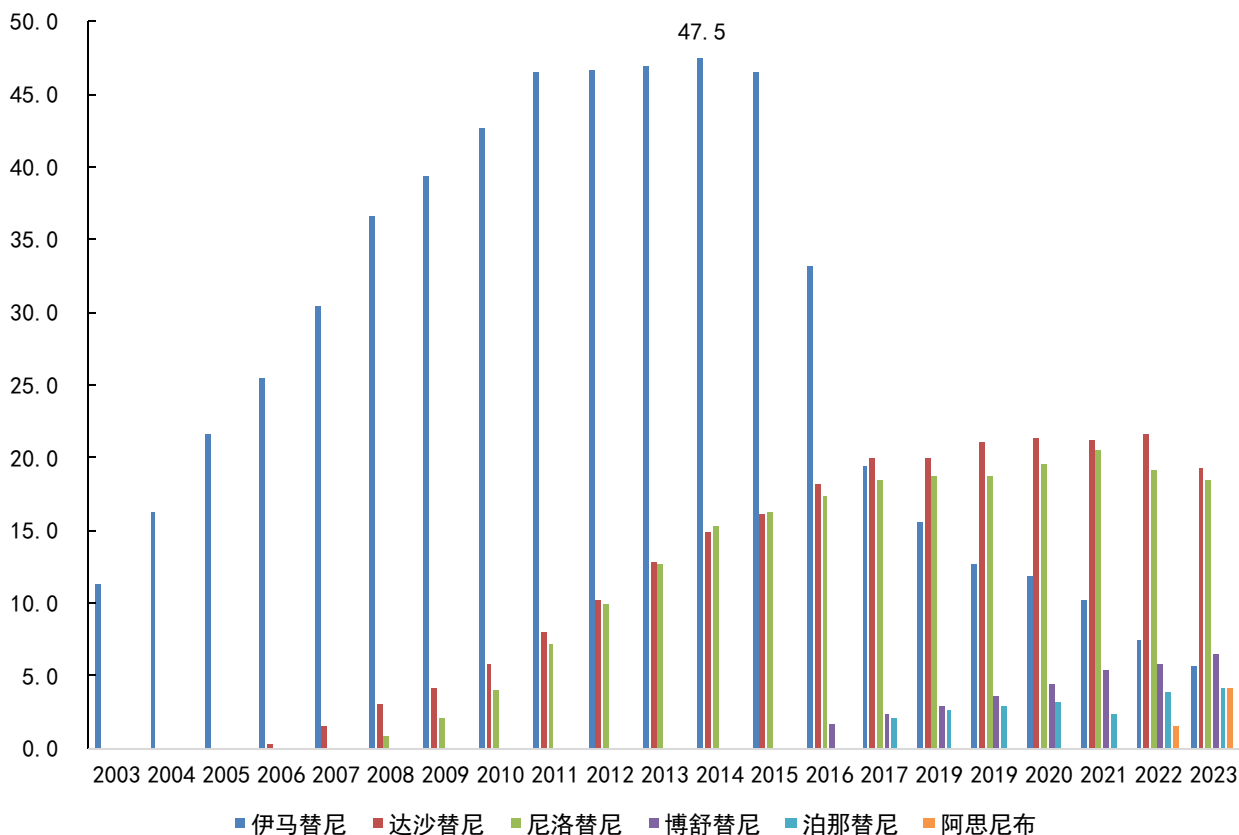
资料来源：医药魔方，平安证券研究所

2.3 CML TKI 全球规模

目前 CML 全球市场规模 60 亿美元左右，二代 TKI 占据主导，三代 TKI 解决耐药痛点有望逐步发力。截至目前海外市场已获批上市六款 BCR-ABL TKI（暂不纳入拉多替尼，其仅在韩国销售），分析这六款上市药物销售放量，我们可以得出以下几点结论：

1. 二代 TKI 已占据 BCR ABL TKI 市场销售主力，三代 TKI 针对耐药痛点有望发力。从几款 TKI 整体销售规模合计来看，在一二代原研药专利到期前后，全球整体 BCR-ABL TKI 销售规模高峰达 79 亿美元，近些年稳定在 60 亿美元左右市场体量。2023 年伊马替尼市占率下滑至 10%，二代 TKI 合计市占率已达 76%，三代 TKI 市占率从 2021 年 4% 提升至 2023 年 14%。
2. 诺华针对 CML 布局了一二代 TKI，一代伊马替尼销售峰值 47.5 亿美元，二代尼洛替尼销售峰值 20.6 亿美元，三代阿思尼布上调销售峰值至 30 亿美元。一代伊马替尼于 2013 年 4 月主要成分国内专利到期，在美国诺华与印度太阳制药在伊马替尼专利诉讼达成和解，美国仿制药推迟至 2016 年 2 月上市，伊马替尼 2014 年销售峰值达 47.5 亿美元；二代尼洛替尼国内专利于 2023 年 7 月到期，2021 年销售峰值达 20.6 亿美元；三代阿思尼布攻破 T315I 突变难题，2021 年 10 月美国获批上市，2022/2023 年销售额分别达 1.5/4.1 亿美元，2024 二季度业绩交流上，鉴于阿思尼布在 1L CML 临床成功，诺华上调阿思尼布销售峰值至 30 亿美元。
3. 武田三代 TKI 泊那替尼受黑框警告影响，市场放量有限。2012 年 12 月武田泊那替尼在美获批上市，上市一年不不到于 2013 年 10 月 FDA 宣布鉴于“危及生命血栓和血管重度狭窄”风险，要求企业停止销售推广；2013 年 12 月由于泊那替尼是 T315I 突变 CML 患者的唯一选择，故 FDA 对其进行了风险评估，限制了适应症，添加了黑框警示与治疗相关的动脉血栓形成和肝脏毒性风险，在安全监控下再次批准其上市。上市依赖商业化表现不如人意，近五年未突破 5 亿美元体量，泊那替尼专利于 2026 年到期。

图表 19 全球获批 BCR-ABL TKI 销售规模/亿美元



资料来源：医药魔方，平安证券研究所

2.4 CML TKI 国内规模

2023 年国内 BCR-ABL TKI 市场规模约 40 亿元左右，耐立克是唯一一款国产三代 TKI。从米内网数据来看，2023 年国内 BCR-ABL TKI 市场规模 40 亿元左右，与全球竞争格局类似，二代 TKI 占主导；然而与海外竞争格局也存在一定差异性，具体论述如下：

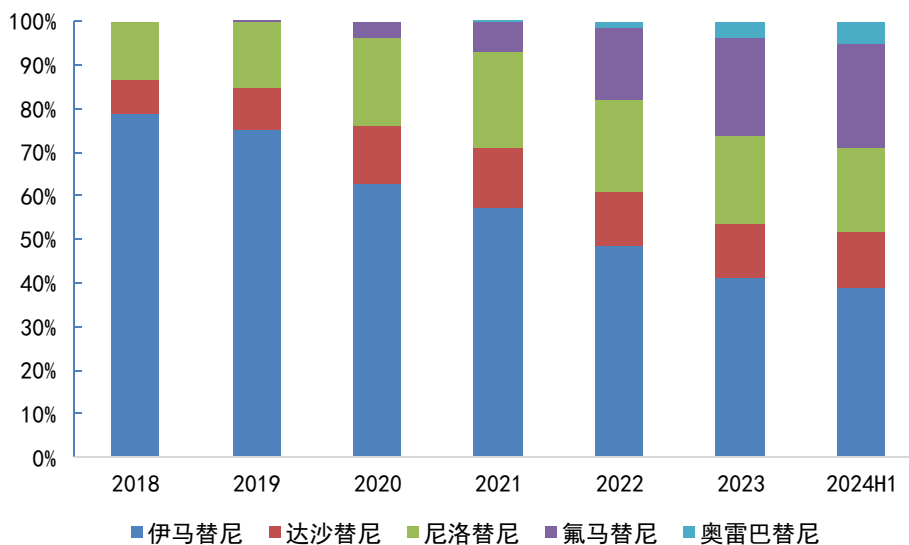
- 截至 2024 年 10 月，国内已获批上市六款 TKI，与全球竞争格局类似，二代 TKI 占主导。一代伊马替尼 2013 年专利到期后，国内已有 9 款仿制药上市，2018 年以来伊马替尼在 BCR-ABL 的市占率持续下降，截至 2024H1 伊马替尼整体市占率 40% 不到；国内上市二代共 3 款药物，分别为达沙替尼、尼洛替尼、氟马替尼，其中达沙替尼已纳入集采，尼洛替尼与氟马替尼目前均在医保目录内，国产原研氟马替尼上市以来占整体规模比例持续攀升，2024 上半年市占率超过 20%，三款二代 TKI 市占率超过 50%；三代 TKI 仅亚盛医药奥雷巴替尼获批，2021 年 11 月上市后，市占率逐年提升。
- 与全球竞争格局的差异点在于，第一，伊马替尼占整体 TKI 比例是高于全球的，主要源于国内集采，以价换量的带动；第二，二代 TKI 中国产药企江苏豪森的氟马替尼占主导；第三，耐立克是唯一一款国产三代 TKI，具有差异化优势。

图表20 国内获批上市 BCR-ABL TKI

药品	原研	国内获批	适应症	规格/盒	给药剂量	国内竞争格局
伊马替尼	诺华	2004年11月	CML; ALL; MDS; 系统性肥大细胞增生症; 胃肠道间质瘤; 隆突性皮肤纤维肉瘤; 嗜酸性粒细胞增多综合征	100mg*60片	400mg QD	已集采, 国内仿制药9家
达沙替尼	BMS	2011年8月	CML; ALL	20mg*56片	100mg QD	福建地区已集采, 国内仿制药4家(正大天晴、石药集团、山东新时代、齐鲁制药)
尼洛替尼	诺华	2009年7月	CML	200mg*120片	400mg BID	未集采, 医保目录内, 国内仿制药2家(苏州特瑞药业、齐鲁制药)
氟马替尼	江苏豪森	2019年11月	CML	200mg*30片	600mg QD	未集采, 2021年纳入医保
奥雷巴替尼	亚盛药业	2021年11月	CML	10mg*60片	40mg 每隔一天	未集采, 2023年纳入医保
泊那替尼	大冢制药	2024年9月	CML; Ph+ ALL	45mg*30片	45mg QD	未集采, 未纳入医保

资料来源: 医药魔方, 米内网, 平安证券研究所

图表21 国产 BCR-ABL TKI 竞争格局



资料来源: 米内网, 平安证券研究所

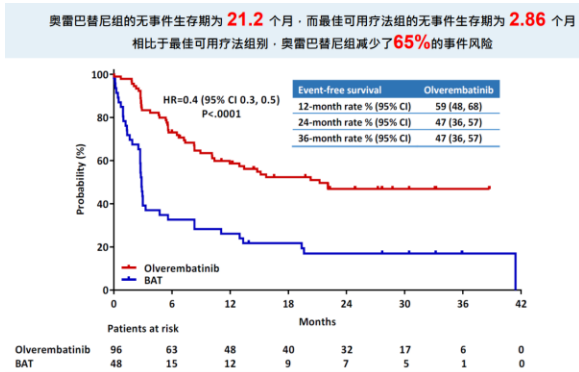
2.5 奥雷巴替尼临床数据、国内销售及全球合作

2.5.1 奥雷巴替尼临床数据

耐立克国内已获批伴 T315I 突变 CML-CP/AP、一二代耐药和/或不耐受 CML-CP 患者两大适应症, 此外 5 年长期随访数据验证了药物的长期有效性及差异化的安全性优势。2021 年 11 月首个适应症治疗伴 T315I 突变的耐药 CML-CP 或 AP 患者国内获批, 填补国内临床治疗空白。2023 年 11 月耐立克新增适应症, 治疗一二代 TKI 耐药和/或不耐受的 CML-CP 成年患

者。2023年ASH年会上公司口头报告奥雷巴替尼治疗一二代TKI耐药和/不耐受的CML-CP患者的随机对照注册2期结果。研究表明在既往TKIs耐药和/不耐受的CML-CP患者中，与现有最佳可用疗法（BAT）对照组相比，耐立克治疗组将事件风险降低了65%。治疗组在12、24和36个月的无事件生存（EFS）分别为59%、47%和47%。此外从5年长期随访数据，我们看到了耐立克的持续的有效性良好的安全性，中位治疗44.7个月，80%及71%的CML-CP患者达到MCyR及CCyR，且大多数TRAE的发生率随着事件的推移而下降。

图表22 耐立克与最佳可用疗法（BAT）相比在TKI-耐药CML-CP患者的疗效



资料来源：亚盛医药公司演示资料，平安证券研究所

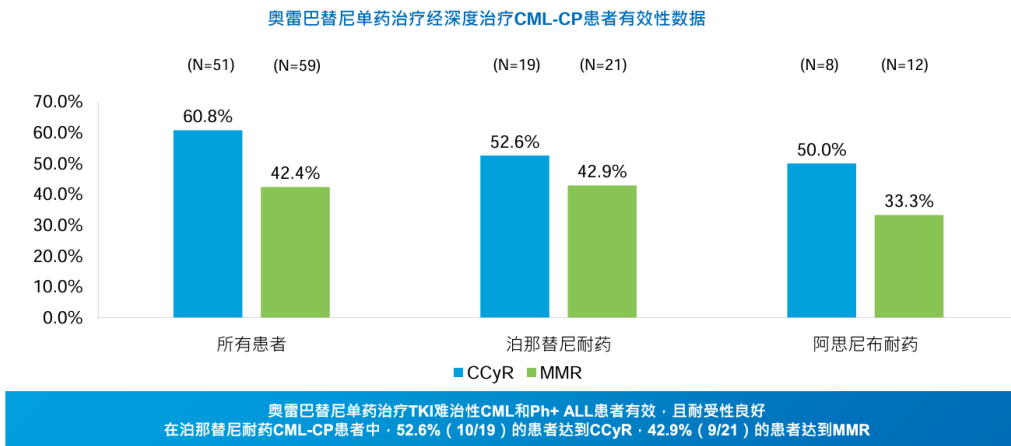
图表23 耐立克治疗复发难治CML的5年数据

类别	疗效评估
CP-CML患者	CHR 100%，MCyR 80%，CCyR 71.3%，MMR 55.3% 48个月的PFS率为85.6%（95%CI：70.6%-93.3%）
AP-CML患者	CHR85.7%，MCyR、CCyR和MMR各为40% 48个月的PFS率为50.0%（95%CI：22.9%-72.2%）
T3151突变患者	CP-CMP患者中：CHR 100%，MCyR 83.7%，MMR 73.1% AP-CML患者中：CHR 80.0%，MCyR和MMR各为54.5%
复合突变的CML患者 (12例经新一代基因测序 截止到最后一次随访时，3例患者进展并死亡，7例仍在接受奥雷巴替尼治疗， 技术确认携带复合突变)	58.0%（7例）达到MMR；25.0%（3例）达到MR4.5 其中1例获得MMR，CHR、CCyR和MR4.5各2例

资料来源：公司官网，平安证券研究所

耐立克不仅针对一二代TKI耐药有明显疗效，对泊那替尼、阿思尼布耐药或无效的CML患者依然有效。在一项针对既往接受过深度治疗/难治性CML和Ph+ ALL患者的临床研究中，在泊那替尼治疗失败的患者中，耐立克治疗组的CCyR率和MMR率分别为52.6%和42.9%；在阿思尼布治疗失败的患者中，耐立克治疗组的CCyR率和MMR率分别为50.0%和33.3%。这意味着耐立克不仅可以作为一代和二代BCR-ABL抑制剂耐药后的解决方案，甚至也可以为其他三代BCR-ABL抑制剂治疗失败的CML或Ph+ ALL患者提供挽救性治疗方案。

图表24 耐立克对经深度治疗，尤其是泊那替尼或阿思尼布耐药患者中展现出更优的临床获益



资料来源：亚盛医药演示资料，平安证券研究所

■ 2.5.2 奥雷巴替尼国内与信达生物战略合作，海外与武田签订许可协议

2021年7月公司与信达生物达成2.45亿美元战略合作，双方共同负责耐立克在大中华区的销售推广。2021年7月公司与信达生物达成战略合作，以联合商业化耐立克。就耐立克合作及授权协议，公司与信达共同负责耐立克的商业化推广，并按

照 50%：50%对共同推广部分的利润进行分成，公司将借助信达生物的商业化渠道及肿瘤科专业商业团队优势，加大加深耐立克在医院和药房的覆盖；就合作金额而言，首付款 3000 万美元，里程碑付款累计不超过 1.15 亿美元（取决于耐立克开发注册里程碑及销售表现里程碑）。此外 2021 年 7 月信达完成对公司 882 万股股份的认购，每股 44 港元，总金额为 4998 万美元，并获得 5000 万美元的认股权证。

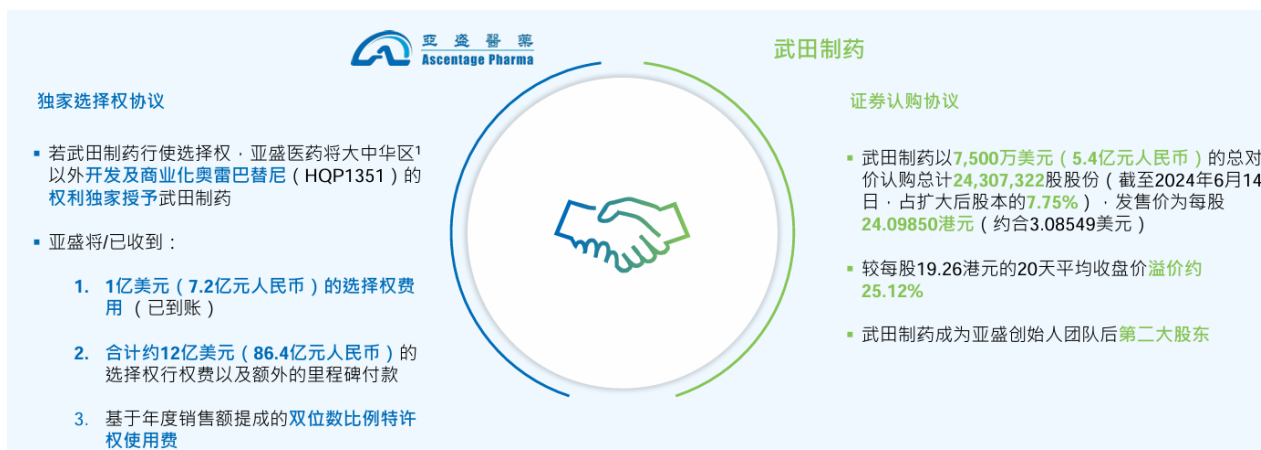
图表25 亚盛医药与信达生物达成战略合作



资料来源：亚盛医药投资者演示资料，平安证券研究所

2024年6月公司与武田制药签订独家选择权协议和股权投资，总金额达13亿美元。2024年6月公司与武田就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，成为第二股东。

图表26 亚盛医药与武田制药达成合作 (2024年6月14日公司公告)

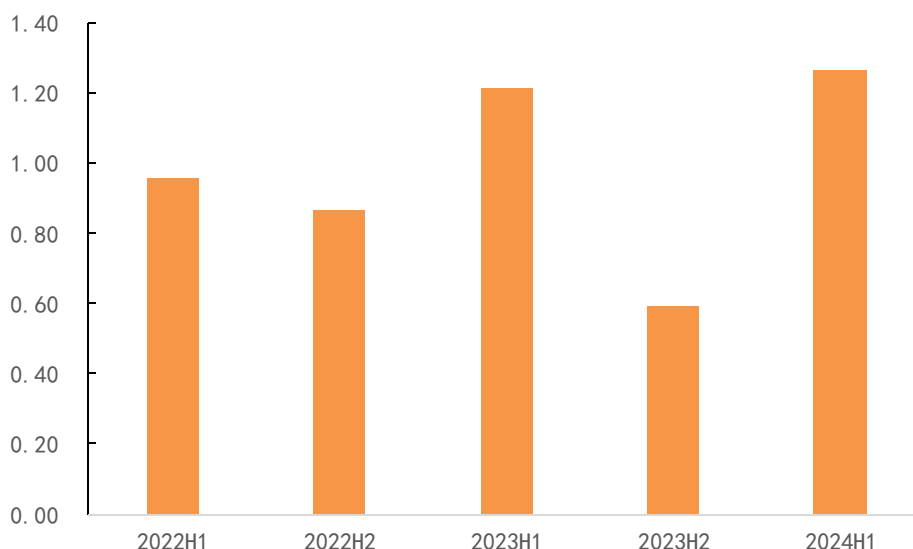


资料来源：亚盛医药投资者演示资料，平安证券研究所

2.5.3 奥雷巴替尼国内销售及医保

耐立克自上市以来累计实现 4.9 亿元销售额，新增适应症已纳入 2024 版医保目录。2023 年 1 月耐立克纳入医保，谈判前后年费用分别为 18.75 万元 (赠药后)、17.44 万元。2023 年 3 月医保执行，目前耐立克医保支付价格为 239 元/10mg，给药剂量为 40mg/天、隔天一次。截至 2024 年中报发布日，耐立克进院和 DTP 药房数达 670 家，公司销售团队约 100 人左右，与信达生物共同持续推进药品进院及患者覆盖。自上市以来耐立克累计实现 4.9 亿元销售额 (含增值税)。耐立克新增适应症已纳入 2024 版医保目录，进一步惠及患者。

图表27 奥雷巴替尼含税销售额/亿元



资料来源：亚盛医药公司公告，平安证券研究所

2.5.4 奥雷巴替尼后续临床开发计划

耐立克三项注册性 3 期进行中，2024 年 2 月获 FDA 批准开展针对 CML-CP 的全球 III 期注册临床，由两部分组成，一是奥雷巴替尼对照博舒替尼针对至少两种 TKI 耐药的 CML-CP 患者的随机对照试验，二是奥雷巴替尼针对 T315I 突变的 CML-

CP 患者的单臂临床，主要终点均为 24 周 MMR 率，预计 2025 年底-2026 上半年初步完成，在武田行权前仍由亚盛全权负责奥雷巴替尼所有临床开发。

- 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)。
- 既往接受过治疗的 CML-CP 患者 (伴有或不伴有 T315I 突变)：2024 年 2 月获 FDA 批准开展全球注册性 3 期 (POLARIS-2 试验)。
- 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)。

图表 28 奥雷巴替尼三项注册性临床

试验	适应症	样本数/人	实验组	对照组	主要终点	首次公示时间
POLARIS-1	1L Ph+ ALL	n=350	奥雷巴替尼+化疗	伊马替尼+化疗	MRD 阴性率	2023 年 9 月
POLARIS-2	A 部分：没有 T315I 突变的之前接受过至少 2 种 TKI 治疗 CML CP 患者	n=285	奥雷巴替尼	博舒替尼	24 周奥雷巴替尼与博舒替尼 MMR 率	2024 年 5 月
	B 部分：T315I 突变的 CML CP 患者		奥雷巴替尼	-	24 周奥雷巴替尼治疗 T315I 突变 CML-CP 患者的 MMR 率	
POLARIS-3	2L SDH-GIST 患者	n=40	奥雷巴替尼	-	36 个月无进展生存率 PFS	2024 年 10 月

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

■ 2.5.5 奥雷巴替尼销售预测

- 1) 国内销售收入预测：2021 年 11 月获批 T315I 突变的耐药 CML-CP 或 AP 患者，2023 年 11 月耐立克新增适应症，治疗一代 TKI 耐药和/或不耐受的 CML-CP 成年患者。此外一线治疗 Ph+ALL 和 GIST 临床 3 期进展中，预计 Ph+ALL 适应症于 2027 年国内获批上市，GIST 适应症 2029 年国内获批上市，针对耐立克国内销售额，我们预计 2033 年实现收入 10.3 亿元。
- 2) 海外销售收入预测：2024 年 2 月耐立克获 FDA 批准开展全球 3 期 POLARIS-2 试验，治疗伴有或不伴有 T315I 突变的 CML-CP 患者，预计 2025 年底-2026 年完成 3 期并申报上市、2027 年海外获批，预计 2033 年耐立克经调后 (风险调整系数 70%) 海外实现销售收入 57.7 亿元，销售分成比例为 15%，我们预计 2033 年耐立克海外销售分成收入为 8.7 亿元。

图表 29 奥雷巴替尼销售预测

耐立克	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
国内销售/亿元											
耐立克国内合计	1.6	2.4	3.7	4.9	6.1	7.0	7.9	8.7	9.4	9.9	10.3
耐立克国内：CML	1.6	2.4	3.7	4.9	5.9	6.7	7.3	7.9	8.3	8.6	8.8
耐立克国内：ALL					0.2	0.3	0.5	0.7	0.9	1.1	1.3
耐立克国内：GIST							0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
海外销售/亿元											
耐立克销售分成收入					0.5	1.4	3.0	4.2	5.4	7.2	8.7
耐立克海外 CML 收入 (调整前)					5.9	16.2	30.3	42.4	54.6	68.5	82.4

耐立克海外 CML 收入 (调整后)	4.1	11.4	21.2	29.7	38.2	47.9	57.7
销售分成比例	12%	12%	14%	14%	14%	15%	15%

资料来源: wind, 平安证券研究所

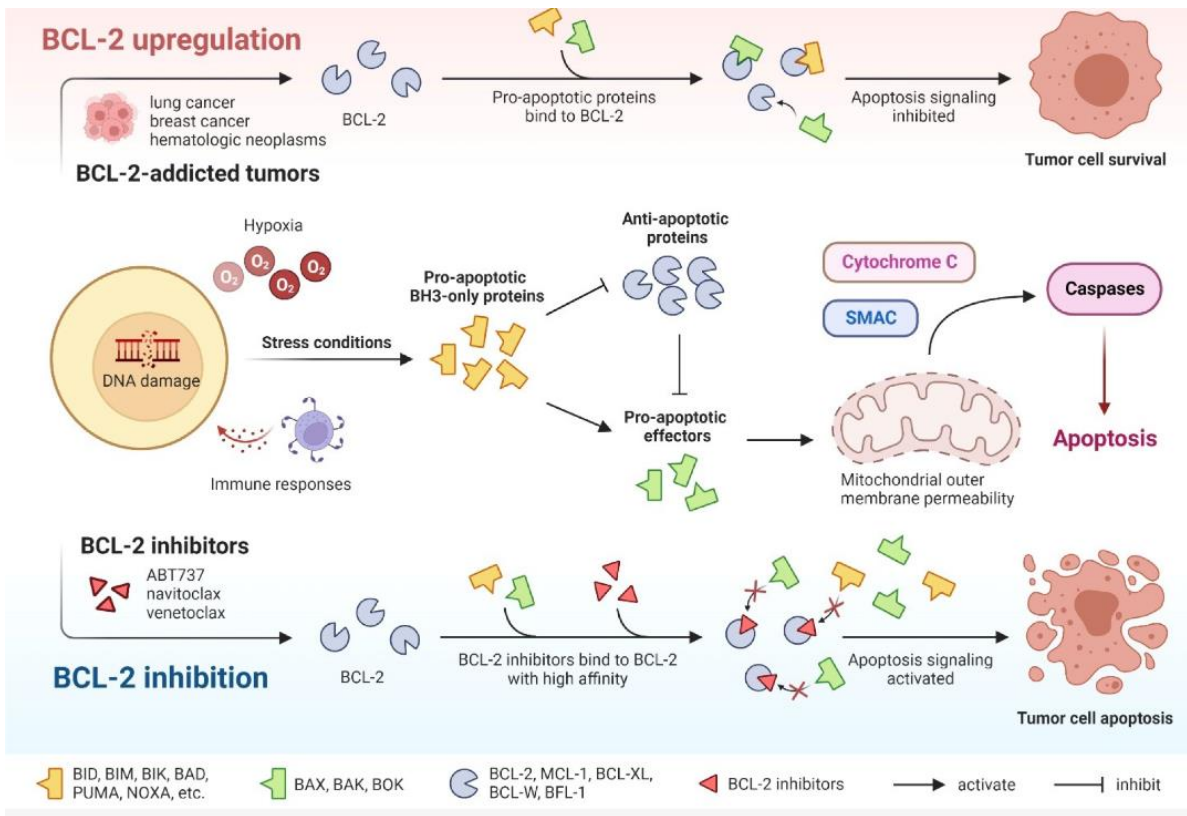
三、APG-2575 有望成为全球第二款上市 BCL-2 抑制剂

2024 年 10 月我们外发了一篇血液瘤行业深度报告《BTK 抑制剂问世开启靶向治疗, 新型疗法突破耐药难题》, 在该篇报告中, 针对中美 CLL/SLL 流行病学、全球已上市 BTK 抑制剂及 BTK 耐药后挑战突破等做了详尽的梳理。截至 2024 年 11 月, 我们看到亚盛医药 BCL-2 抑制剂已获批开展了五项注册临床, 且治疗 R/R CLL/SLL 已获国内 CDE 上市受理, 有望成为继维奈克拉后, 全球第二款上市 BCL-2 抑制剂。

3.1 BCL-2 旨在恢复细胞凋亡功能, 从而发挥抗肿瘤作用

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30 BCL-2 抑制剂作用机理



资料来源: 《Cancers》, 平安证券研究所

3.2 全球首款上市 BCL-2 抑制剂维奈克拉销售额突破 20 亿美元

维奈克拉全球首款上市的 BCL-2 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 BCL-2 同源结构域 3 (BH3) 的模拟化合物,可通过 BCL-2 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 期临床结果表明中位随访 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。

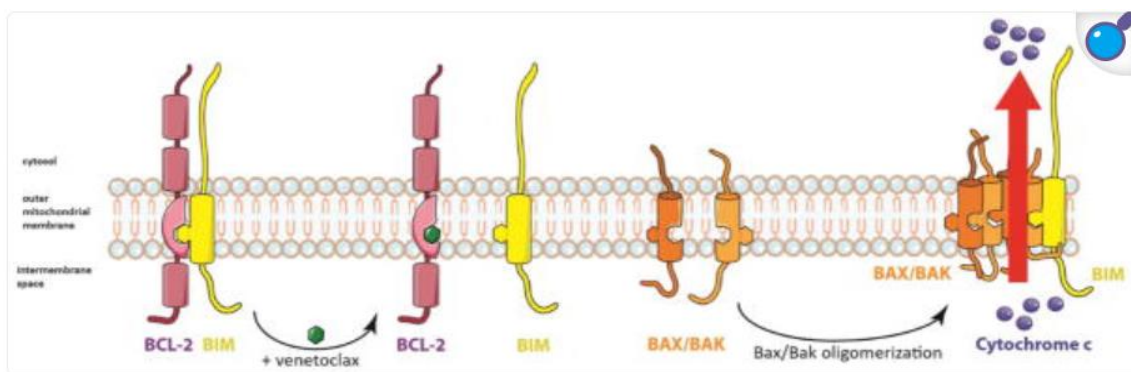
图表31 维奈克拉的临床数据及获批时点

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 月在美国加速获批 del (17p) R/R CLL; 2019 年 5 月在美国获批 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

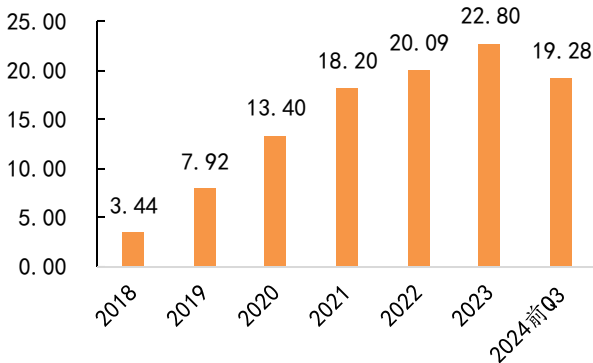
维奈克拉作为首款上市 BCL-2 抑制剂安全性问题存在改善空间,后续在研可进一步优化改进。维奈克拉作为全球首款上市的 BCL-2 抑制剂,开创了全新的机制在治疗血液肿瘤的应用,但也看到了维奈克拉的副作用较大,其使肿瘤负荷迅速减少,临床中出现肿瘤溶解综合征 (TLS) 的风险。因此在给药时按照每周剂量逐步递增的方案,推荐剂量为第 1 周 20mg QD,第 2 周 50mg QD,第 3 周 100mg QD,第 4 周 200mg QD,至第 5 周及之后 400mg QD,直至疾病进展或不可耐受。2022 年维奈克拉全球销售额突破 20 亿美元,2024 年前三季度实现销售额 19.28 亿美元,同比增长 13.5%。

图表32 维奈克拉作用机制



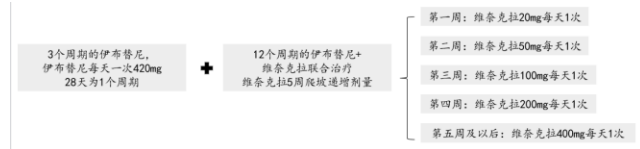
资料来源: Pubmed, 平安证券研究所

图表33 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34 维奈克拉联合伊布替尼给药方案

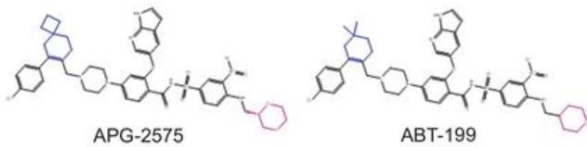


资料来源：Journal of Hematology，平安证券研究所

3.3 Lisoftoclax (APG-2575) 是一种强效且选择性的 BCL-2 抑制剂

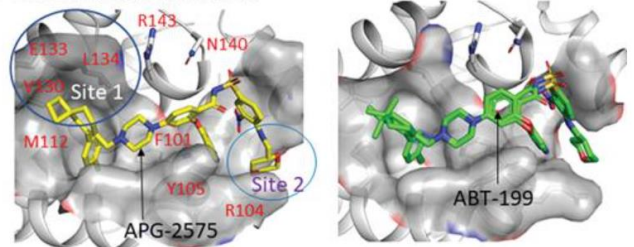
APG-2575 是一种强效且高选择性 BCL-2 抑制剂。公司基于构效关系，研发新型 BCL-2 抑制剂 lisoftoclax(APG-2575)，其对 BCL-2 蛋白具有高亲和性和选择性。在临床前试验中，我们看到 APG-2575 与维奈克拉 (ABT-199) 的差异性：(1) APG-2575 以时间和剂量依赖性的方式抑制 BCL-2 复合物；(2) 相比维奈克拉，细胞对 APG-2575 摄取速度更快，对细胞凋亡有更强的诱导；(3) 在多发性骨髓瘤 (MM) 细胞系模型中诱导细胞凋亡效果更佳等。

图表35 APG-2575 与维奈克拉结构差异



资料来源：《Clinical Cancer Research》，平安证券研究所

图表36 APG-2575 与维奈克拉药物作用示意图

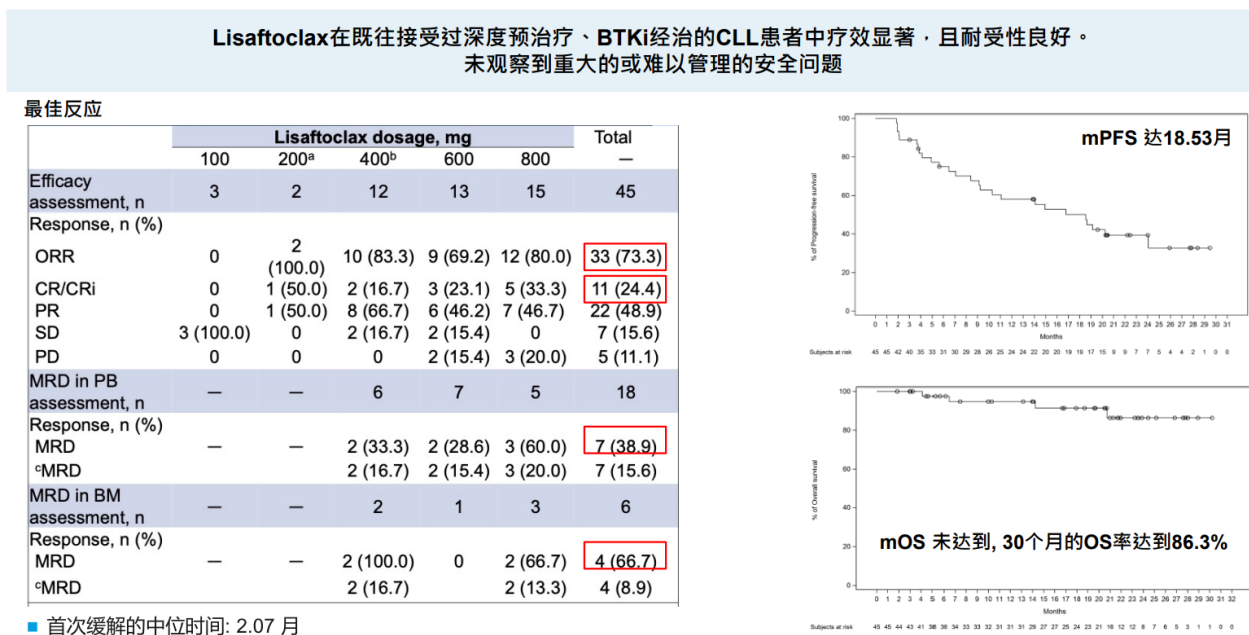


资料来源：《Clinical Cancer Research》，平安证券研究所

3.3.1 APG-2575 治疗 CLL/SLL 显示出疗效显著、安全性良好、快速剂量递增方案优势

APG-2575 在既往接受过深度治疗、且 BTK 经治的 CLL 患者中疗效显著，且耐受性良好。2023 年 ASH 大会上，公司公布了 APG-2575 对 CLL 患者的最新疗效和安全性数据。截至 2023 年 4 月该临床 1b/2 期研究共入组 47 例患者，44.7% 的患者曾接受过 ≥3 线治疗，66% 的患者曾接受过 ≥2 线治疗，BTKi 经治占 23.4%，CD20 单抗经治占 55.3%。结果表明 CLL 患者的 ORR 为 73.3%，完全缓解/伴不完全血液学恢复的完全缓解 (CR/CRi) 率为 24.4%，且 CR/CRi 率随剂量增加而上升，PFS 为 18.53 个月，第 30 个月的 OS 率为 86.3%。

图表37 APG-2575 治疗 CLL 患者 14 个月随访的更新数据



资料来源：亚盛医药公开演示资料，平安证券研究所

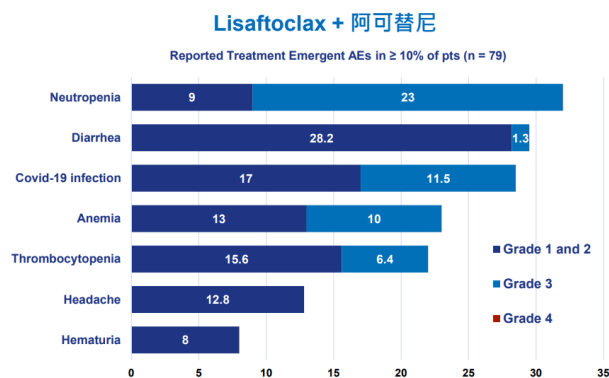
APG-2575 联合 BTKi(阿可替尼)治疗 CLL/SLL 初步显现更高的缓解率，给药方案采取每日递增给药且无需 BTKi 导入期，更为简洁便利。2022 年 ASH 大会上公司口头报告了 APG-2575 联合阿可替尼治疗 CLL/SLL 临床 2 期数据，数据表明 APG-2575 联合阿可替尼在 R/R CLL/SLL 中 ORR 达 98%，其中 16 例初治患者的 ORR 为 100%；而在安全性方面，肿瘤溶解综合征 TLS 的发生率和血液学不良事件等，联合治疗保持了与 APG-2575 单药治疗相当的安全性，常见的不良反应为中性粒细胞减少症、腹泻、贫血等。2023 年 8 月，FDA 批准 APG-2575 联合 BTKi 治疗既往接受过 BTKi 治疗的 CLL/SLL 患者注册性 3 期；2023 年 10 月 CDE 批准公司开展注册性临床 3 期，旨在评估 APG-2575 联合阿可替尼对比免疫化疗一线治疗初治 CLL/SLL 患者的有效性和安全性。公司的 BCL-2 联合 BTKi 在给药方案上更为简洁便利，APG-2575 采用的是每日梯度剂量递增给药，改进了现有的 BCL-2（如维奈克拉）联合 BTKi 的用药方案，取消 BTKi 的单药导入期，更快进入联合治疗阶段。

图表38 全球 2 期研究数据（治疗 CLL/SLL 有效性）

	ORR
单药 (n=43)	67%
Lisaftoclax + 利妥昔 (n=34)	79%
Lisaftoclax + 阿可替尼 (初治) (n=16)	100%
Lisaftoclax + 阿可替尼 (复发难治) (n=57)	98%
Lisaftoclax + 阿可替尼 (复发难治) - BTKi naïve (n=46)	100%
Lisaftoclax + 阿可替尼 (复发难治) - 维耐托克耐药 (n=4)	75%

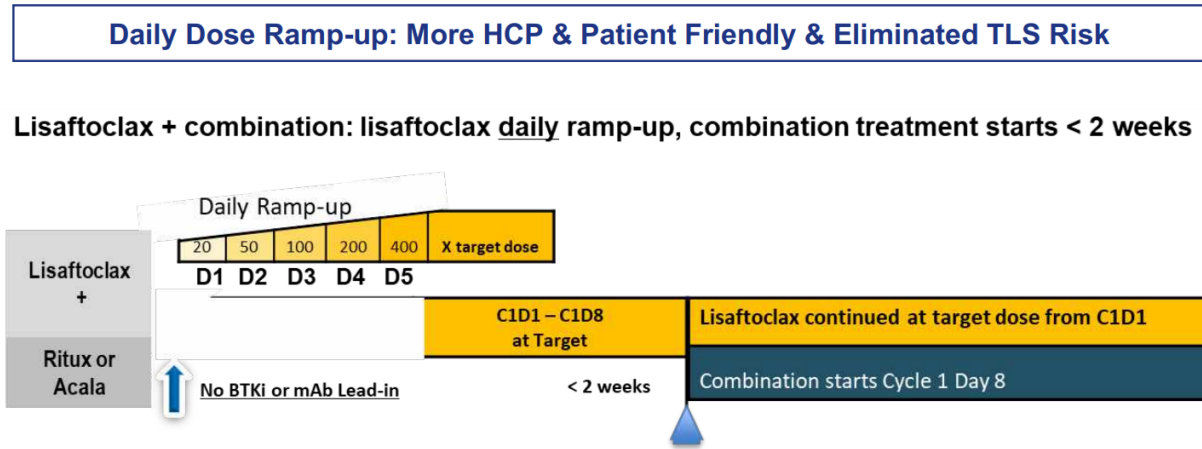
资料来源：亚盛医药公开演示资料，平安证券研究所

图表39 全球 2 期研究数据（治疗 CLL/SLL 安全性）



资料来源：亚盛医药公开演示资料，平安证券研究所

图表40 APG-2575 给药方案优势



资料来源：2023JP Morgan，平安证券研究所

■ 3.3.2 APG-2575 在 AML/MDS 患者中显示出具有临床意义的总缓解率和耐受性

2024 年 ASCO 大会上，公司更新 APG-2575 联合阿扎胞苷在 AML 成人患者的临床 1b/2 期数据，结果表明在所有经 APG-2575 联合阿扎胞苷 (AZA) 治疗的 R/RAML 患者中，ORR 为 72.7%；在初治 (TN) AML 患者中，ORR 为 64.1%；600mg QD APG-2575 给药剂量被确定为联合 AZA 治疗 AML 的 RP2D。2023 年 12 月 APG-2575 联合 AZA 一线治疗 AML 获 CDE 批准开展临床 3 期 (GLORA-3)，此外 2024 年 8 月 APG-2575 联合阿扎胞苷一线治疗新诊断的中高危骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者临床 3 期获 CDE 批准开展 (GLORA-4)。

图表41 APG-2575 联合 AZA 治疗 AML 疗效数据

采用Lisaftoclax与阿扎胞苷联合治疗后，r/r AML患者与老年/不适合标准化疗的新诊断AML患者的总缓解率分别为72.7%和64.1%

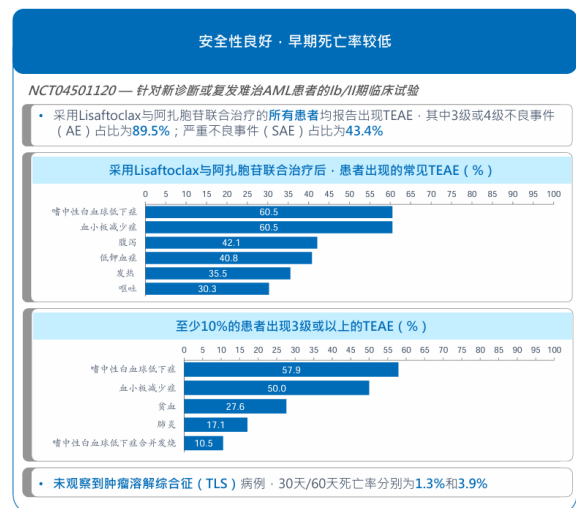
NCT04501120 — 针对新诊断或r/r AML患者的1b/II期临床试验

复发难治以及老年/不适合标准化疗的可评估AML患者采用Lisaftoclax与阿扎胞苷联合治疗的整体疗效

	r/r AML患者 · 33人	老年/不适合标准化疗AML患者 · 39人
最佳疗效 · 患者人数 (%)		
CR	7 (21.2)	13 (33.3)
CRi	8 (24.2)	7 (17.9)
MLFS	6 (16.2)	3 (7.7)
PR	3 (9.1)	2 (5.1)
SD	8 (24.2)	13 (33.3)
PD	1 (3.0)	1 (2.6)
ORR · 患者人数 (%) / 95% CI	24 (72.7) / (54.5-86.7)	25 (64.1) / (47.2-78.8)
CRc · 患者人数 (%) / 95% CI	15 (45.5) / (28.1-63.6)	20 (51.3) / (34.8-67.6)

资料来源：亚盛医药公开演示资料，平安证券研究所

图表42 APG-2575 联合 AZA 治疗 AML 安全性数据



资料来源：亚盛医药公开演示资料，平安证券研究所

■ 3.3.3 APG-2575 联合治疗 R/RMM 临床 1b/2 期结果显现出治疗潜力，且不良事件发生率较低

APG-2575 联合用药治疗 R/RMM 显现出强劲疗效和安全性优势。2024 年 EHA 大会上公司更新 APG-2575 联合泊马度胺和地塞米松 (A 和 C 组) 或达雷木单抗、来那度胺和地塞米松 (B 组) 治疗 R/RMM 及淀粉样变性患者的临床 1b/2 期效果。APG-2575 以 5 个剂量每日口服 (400、600、800、1000、1200mg)，28 天为 1 个周期，无需增加剂量。截至 2024 年 1 月，44 例患者纳入研究，结果表明 A 组 ORR 为 70.4%，B 组 2 例 R/RMM 患者达到 CR，C 组 ORR 为 85.7%。APG-2575 在联合泊马度胺+地塞米松治疗 R/RMM 中疗效突出，VGPR 达 33.3%，且 VGPR 率随着 APG-2575 剂量的增加而升高。此外 APG-2575 在治疗 R/RMM 和淀粉样变性患者的耐受性好，3/4 级中性粒细胞减少症发生率为 14.3%。

图表 43 APG-2575 联合方案治疗 R/RMM 数据 (2024EHA)



资料来源：公司官网，平安证券研究所

3.4 APG-2575 多项注册性临床进行中，有望成为全球第二款上市 BCL-2 抑制剂

亚盛医药 BCL-2 抑制剂 APG-2575 多个适应症推进中，有望成为全球第二个上市 BCL-2 抑制剂

- 2024 年 11 月国内递交 R/R CLL/SLL 上市申请；
- 联合阿可替尼 1L CLL/SLL (GLORA-2 试验) 预计 2025 年完成 3 期入组；
- 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；
- 联合阿扎胞苷 1L AML(GLORA-3 试验)于 2024 年 4 月启动了 3 期；
- 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44 APG-2575 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	lisafoclax+阿可替尼	免疫化疗	Global	344	2024年4月-2027年8月
3期 GLORA	BTKi 治疗后未实现 CR CLL/SLL	lisafoclax+BTKi	单独使用 BTKi	US and Global	440	2023年12月-2025年10月
APG2575C C201 (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	2024年11月国内递交 NDA
APG2575A G301 (3期)	新确诊不适合强化化疗 AML	lisafoclax+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	lisafoclax+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

3.5 APG-2575 销售预测

- 1) 国内销售预测：2024年11月 APG-2575 治疗 R/R CLL/SLL 国内上市获受理，预计 2025 年获批；此外国内 APG-2575 联合阿可替尼一线治疗 CLL/SLL、联合阿扎胞苷一线治疗 AML 和中高危 MDS 处于注册性 3 期中。我们预计 2033 年经调后（风险调整系数 70%）APG-2575 国内销售额达 4.2 亿元。
- 2) 海外销售预测：2023 年 8 月，FDA 批准 APG-2575 联合 BTKi 治疗既往接受过 BTKi 治疗的 CLL/SLL 患者注册性 3 期，预计 2025 年下半年完成 3 期试验，2026 年海外申报上市，2027 年海外获批上市并形成销售。我们预计 2033 年经调后海外销售收入 58.4 亿元。

图表45 APG-2575 销售预测

APG-2575	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
国内销售/亿元											
国内销售合计（调整后）			0.2	0.4	0.3	0.6	1.0	1.8	2.5	3.4	4.2
国内销售合计（调整前）			0.2	0.4	0.3	0.7	1.2	2.3	3.3	4.6	5.7
R/R CLL/SLL（调整前）			0.2	0.4	0.3	0.4	0.5	0.7	0.7	0.8	0.9
1L CLL/SLL（调整前）						0.3	0.7	1.2	1.8	2.5	3.0
1L AML（调整前）								0.4	0.7	1.1	1.4
1L MDS（调整前）								0.0	0.1	0.2	0.3
海外销售/亿元											
海外销售合计（调整后）					7.1	12.3	17.9	27.3	35.1	46.5	58.4
海外销售合计（调整前）					10.2	17.6	25.6	38.9	50.1	66.4	83.4
1.5L CLL/SLL（调整前）					10.2	17.6	25.6	38.1	47.4	61.6	76.5
1L MDS（调整前）								0.9	2.7	4.7	6.9

资料来源：平安证券研究所

四、盈利预测

4.1 关键假设和盈利预测

- 奥雷巴替尼：2023年11月奥雷巴替尼新增获批适应症（二代TKI耐药CML CP患者），已纳入2024版医保目录，于2025年1月1日正式执行。预计2024奥雷巴替尼国内销售收入2.4亿元，2025-2026年国内销售增速分别为52.8%/33.1%，对应销售收入分别为3.7/4.9亿元。
- BCL-2抑制剂力胜克拉（APG-2575）：2024年11月力胜克拉国内申请上市，预计2025年获批。预计2025-2026年实现销售收入0.2/0.4亿元。
- 授权收入：2024年6月公司就奥雷巴替尼与武田达成战略合作，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。假设2026年武田行使选择权，公司确认授权收入23.7亿元。其他许可费收入预计2024-2026年分别为0.4/0.3/0.3亿元。
- 销售费用：预计2024-2026年公司销售费用同比增长22.8%/26%/15%，对应销售费用分别为2.4/3.0/3.5亿元。
- 研发费用：公司就核心品种开展多个注册3期，预计2024-2026年公司研发费用分别为9.8/11.0/12.0亿元。
- 管理费用：预计2024-2026年公司研发费用分别为1.8/1.9/2.0亿元。

基于以上假设，预计2024-2026年公司整体收入分别为9.6/4.1/29.3亿元，同比增速331.9%/-57.1%/611.9%。

图表46 公司主营业务收入拆分

	2021	2022	2023	2024E	2025E	2026E
公司整体收入/亿元	0.3	2.1	2.2	9.6	4.1	29.3
yoy				331.9%	-57.1%	611.9%
公司产品收入合计/亿元	0.1	1.8	1.9	2.4	3.8	5.3
耐立克国内合计销售额/亿元（调整后）				2.4	3.7	4.9
lisa国内销售额合计/亿元（调整后）					0.2	0.4
公司授权收入合计/亿元	0.2	0.2	0.3	7.2	0.3	24.0
武田授权收入/亿元			0.0	6.8	0.0	23.7
其他许可费收入/亿元	0.2	0.2	0.3	0.4	0.3	0.3
销售费用	0.5	1.6	2.0	2.4	3.0	3.5
yoy		229.7%	24.1%	22.8%	26.0%	15.0%
研发费用	7.7	7.4	7.1	9.8	11.0	12.0
yoy		-3.1%	-4.9%	38.6%	12.2%	9.1%
管理费用	1.4	1.7	1.8	1.8	1.9	2.0
yoy		18.9%	6.1%	-2.3%	7.3%	5.0%

资料来源：wind，平安证券研究所

4.2 绝对估值

考虑到公司尚未进入平稳的盈利期，我们采用DCF法对公司估值进行测算。

- 无风险利率Rf：参考美国十年国债收益率，参数为4%。

- 市场投资组合预期收益率 R_m ：恒生指数综合收益率为 12%，考虑到恒生创新药板块波动较大，假设市场投资组合预期收益率 R_m 为 9%。
- β 系数：参考公司过去一年相对于港股恒生指数的风险系数约为 1，假设公司 β 系数为 1。
- 公司股权收益率 K_e ：根据 CAPM 模型， $K_e=R_f+\beta*(R_m-R_f)$ ，为 9%。
- 公司债券收益率 K_d ：参数为 6%。
- 所得税率：以 15% 作为计算 WACC 的公司所得税率。
- WACC：根据公式计算得出 WACC=8%。
- 永续增长率：公司核心品种未来有望走向全球市场，且后续布局多款研发管线，假设公司永续增长率为 3%。

基于 WACC 8%，永续增长率 3% 的假设，计算得出公司对应市值 207 亿港元，对应公司股价 65.8 港元。

图表 47 公司绝对估值

百万元	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
公司产品收入合计	241	383	527	774	1044	1431	1852	2212	2745	3197
公司授权收入合计	718	28	2398	1042	703	567	534	534	534	500
公司整体收入合计	959	411	2925	1816	1747	1998	2386	2746	3279	3696
销售费用	240	302	348	383	402	410	414	418	422	426
研发费用	980	1100	1200	1056	972	923	904	914	923	932
管理费用	177	190	200	205	210	212	214	216	217	217
税率	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
EBIT*(1-税率)	-387	-1156	1191	179	155	434	817	1148	1652	2044
加：折旧与摊销	100	97	99	103	101	102	104	106	101	96
减：经营营运资本增加	-46	-40	286	-121	3	39	42	42	62	51
减：资本支出	39	154	6	65	210	59	11	50	0	0
FCFF	-280	-1173	998	338	43	438	868	1162	1692	2088
公司股权价值/百万元	19303									
公司股权价值/百万港元	20735									
公司当前股本/百万股	315									
对应公司股价/港元	65.8									

资料来源：平安证券研究所

五、投资建议及公司评级

公司核心品种奥雷巴替尼国内已纳入医保，不断提升患者覆盖面，海外与武田制药达成战略合作，推进产品的全球化布局；APG-2575 有望成为全球第二款上市 BCL-2 抑制剂，多项注册性 3 期研究顺利推进中。公司已向美国证监会递交上市申请，进阶迈向国际化舞台。预计 2024-2026 年公司实现收入 9.6/4.1/29.3 亿元，考虑到公司尚未进入盈利期，采用 DCF 法对公司进行估值，对应公司市值 207 亿港元，首次覆盖给予“推荐”评级。

六、风险提示

- 财务及外部融资风险**：公司仍处于前期研发大量投入阶段，利润端仍处于亏损期，且须取得额外资本融资支持公司营运，若未能顺利融资，将影响候选药物的开发及商业化。

2. **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。
3. **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。
4. **合作方未能履行合约责任风险：**公司已与外部合作伙伴就产品签订合作协议，且持续寻求国内外战略合作，或日后订立额外许可安排，存在未能实现有关合作或许可安排利益的风险。
5. **知识产权相关风险：**公司若未能保护专利技术或为候选产品取得及维持专利保障，会对后续候选产品开发或商业化带来影响。
6. **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。

资产负债表

单位:百万元

会计年度	2023	2024E	2025E	2026E
货币资金	1063	1329	485	1458
应收账款	146	85	95	109
预付款项、按金及其他	77	71	74	74
其他应收款	0	0	0	0
存货	16	19	26	39
其他流动资产	42	0	0	0
流动资产总计	1344	1503	680	1680
长期股权投资	17	17	17	17
固定资产	906	821	789	755
在建工程	0	0	100	50
无形资产	137	132	127	119
长期待摊费用	0	0	0	0
其他非流动资产	97	105	95	102
非流动资产合计	1156	1074	1127	1043
资产总计	2500	2578	1808	2723
短期借款	616	1179	1679	1679
应付账款	72	80	83	78
其他流动负债	245	251	255	250
流动负债合计	934	1510	2016	2008
长期借款	1179	1179	1179	1179
其他非流动负债	316	297	293	302
非流动负债合计	1496	1476	1472	1482
负债合计	2430	2987	3489	3489
股本	0	0	0	0
储备	60	60	60	60
留存收益	0	-479	-1752	-837
归属于母公司股东权益	60	-419	-1691	-777
归属于非控制股东权益	10	10	10	10
权益合计	71	-409	-1681	-766
负债和权益合计	2500	2578	1808	2723

现金流量表

单位:百万元

会计年度	2023	2024E	2025E	2026E
税后经营利润	-986	-563	-1336	849
折旧与摊销	93	100	97	99
财务费用	96	92	116	127
其他经营资金	70	120	-15	-34
经营性现金净流量	-726	-251	-1137	1040
投资性现金净流量	22	46	-90	60
筹资性现金净流量	369	471	384	-127
现金流量净额	-335	266	-844	973

资料来源:同花顺 iFinD, 平安证券研究所

注:利润表管理费用列项=公司原始会计报表管理费用+研发费用

利润表

单位:百万元

会计年度	2023	2024E	2025E	2026E
营业额	222	959	411	2926
销售成本	31	24	38	53
其他费用	5	8	0	0
销售费用	195	240	302	348
管理费用	888	1157	1290	1400
财务费用	96	92	116	127
其他经营损益	0	0	0	0
投资收益	1	0	0	0
公允价值变动损益	0	0	0	0
营业利润	-992	-563	-1336	999
其他非经营损益	59	98	75	77
税前利润	-933	-465	-1261	1076
所得税	-7	15	11	161
税后利润	-926	-479	-1272	915
归属于非控制股东股利	0	0	0	0
归属于母公司股东利润	-926	-479	-1272	915
EBITDA	-744	-273	-1048	1302
NOPLAT	-889	-485	-1237	957
EPS(元)	-2.9	-1.5	-4.0	2.9

主要财务比率

会计年度	2023	2024E	2025E	2026E
成长能力				
营收额增长率(%)	5.9	331.9	-57.1	611.9
EBIT 增长率(%)	-0.3	55.5	-207.3	205.1
EBITDA 增长率(%)	3.6	63.3	-284.2	224.2
税后利润增长率(%)	-4.8	48.2	-165.4	171.9
盈利能力				
毛利率(%)	86.2	97.5	90.7	98.2
净利率(%)	-417.0	-50.0	-309.6	31.3
ROE(%)	-1532.1	114.4	75.2	-117.8
ROA(%)	-37.0	-18.6	-70.4	33.6
ROIC(%)	-121.8	-58.7	-172.6	130.4
估值倍数				
P/E	-13.7	-26.4	-9.9	13.8
P/S	57.0	13.2	30.8	4.3
P/B	209.5	-30.2	-7.5	-16.3
股息率	0.0	0.0	0.0	0.0
EV/EBIT	-0.9	-3.1	-2.1	1.4
EV/EBITDA	-1.0	-4.2	-2.3	1.3
EV/NOPLAT	-0.9	-2.4	-2.0	1.8

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±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±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
融中心 B 座 25 层
邮编：518033

上海

上海市陆家嘴环路 1333 号平安金融
大厦 26 楼
邮编：200120
传真：（021）33830395

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 楼
邮编：100033