

助推创新疗法成功开发，铺就血液肿瘤“治愈”之路

概览

血液肿瘤的疾病特征和治疗手段一直与实体瘤不同。尽管主要的血液肿瘤(淋巴瘤、白血病和骨髓瘤)仅占癌症新发病例的7.1%，但在儿童癌症中这一比例已上升至43%。此外，就全球范围而言，血液肿瘤疾病负担沉重，存在巨大的未满足需求，因此该领域成为创新焦点，许多突破性技术不断涌现。

本文将概述血液肿瘤领域的重要进展，包括层出不穷的创新疗法、前沿技术和手术(例如细胞疗法和干细胞移植)，以及主要疾病亚型疗法的快速发展。此外，本文还将介绍血液肿瘤产品开发面临的挑战以及成功的关键驱动因素。

血液肿瘤治疗快速发展

血液癌症是一类造血系统的恶性肿瘤疾病，身体造血功能发生异常。大多数血液肿瘤始于骨髓并会对白细胞造成影响，从而导致血液的关键功能被破坏，例如免疫缺陷。因此，血液肿瘤比实体瘤更易累及全身，而且不一定会形成肿瘤，这就是为什么二者相似，但血液肿瘤在患者旅程和治疗模式上与实体肿瘤不同的关键。

总体而言，血液肿瘤有三种主要类型：白血病、淋巴瘤和骨髓瘤，同时还有许多亚型。这种分类由恶性细胞的类型及其在体内的位置决定。然而，由于血液、骨髓、淋巴结都是通过免疫系统相连，因此血液肿瘤通常具有相似的特征，有时很难正确诊断。

血液肿瘤分型分类复杂，目前尚无统一的通用分类系统。例如，对于急性髓系白血病(AML)的类型划分，目前国际上有两种不同的划分标准：法国/美国/英国FAB分型系统和WHO分型标准。FAB分型系统将急性髓系白血病分为九大类型；而较新的WHO分型标准则将AML分为七类。而对于非霍奇金淋巴瘤(NHL)，目前有三种常用的分类系统。此外，分类系统经常会进行修订，例如世界卫生组织于2016年修订了NHL分类系统。

最近，WHO将慢性淋巴细胞白血病(CLL)与一种被称为小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)的非霍奇金淋巴瘤归到同一类疾病下。CLL一直认为是白血病的主要形式之一，但现在CLL被WHO归类为NHL，称为CLL/SLL。除了分类系统变更，某些类型的血液肿瘤会随着时间的推移发展成其他类型，如骨髓增生异常综合征(MDS)会发展成AML。

血液肿瘤分类复杂的原因之一在于，血液肿瘤可以基于疾病的多个不同特征进行分类，如疾病进展速度和异常血细胞类型。在NHL中，分类标准包括细胞的遗传特征、表面蛋白受体和解剖部位。在实体瘤中，肿瘤类型取决于肿瘤在身体的哪个部位形成，即便它之后转移到其他部位。血液肿瘤通常始于骨髓，但是骨髓不一定是恶性细胞的“源头”，因此不适宜作为血液肿瘤的起始位置。风险因素、预后、趋势和可能的治疗方案(包括靶向治疗)取决于疾病的确切亚型，但医生有时会因分类的复杂性而难以做出正确的诊断；NHL的某些亚型就属于这种情况。

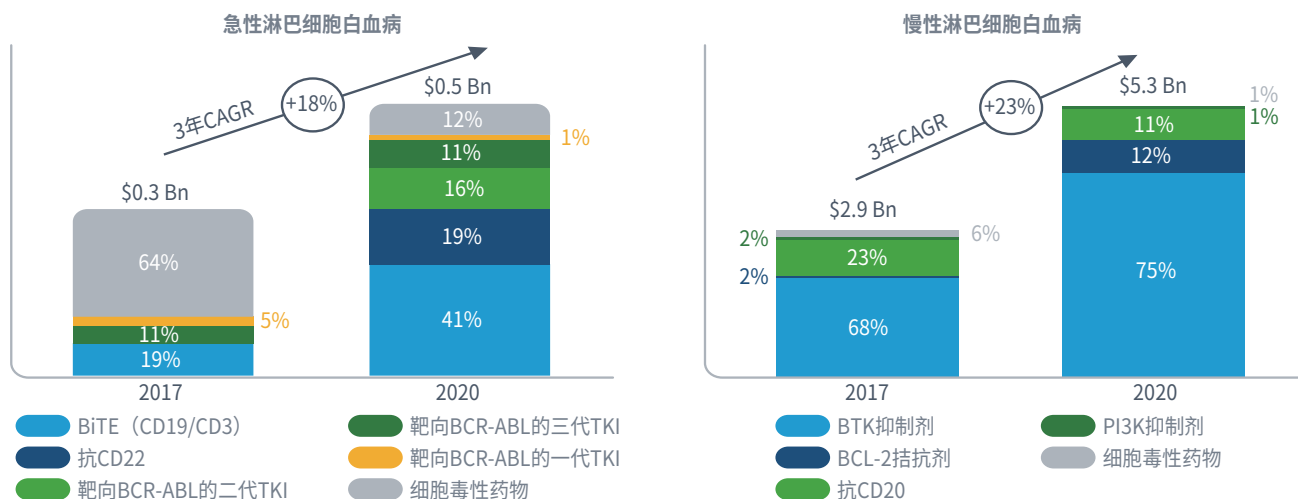
在过去几十年中，靶向治疗与化学疗法、放射疗法和其他医疗手术(如干细胞移植)共同为提高患者生存率发挥了重要作用。图1-3展示了靶向药物在主要血液肿瘤中的使用情况以及血液肿瘤治疗领域在过去三年里的演变情况。



助推创新疗法成功开发，铺就血液肿瘤“治愈”之路

由于新的治疗模式和靶向疗法的出现，ALL和CLL的药品支出实现两位数增长

图1：欧盟4国+英国、美国、日本的ALL和CLL药品支出，以恒定美元计算(单位：10亿)



数据来源：IQVIA Midas数据，2020年12月

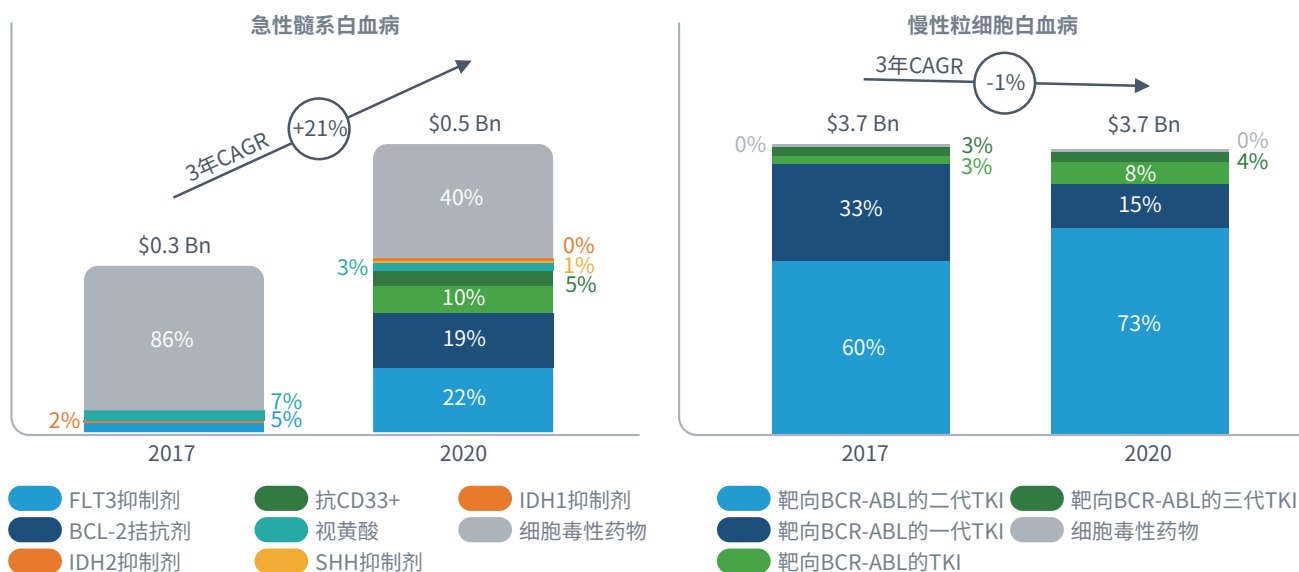
- 在0-19岁儿童青少年中，白血病是最常见的血液系统恶性肿瘤，其中ALL是最常见的类型，占74%。但在成年人中，总体而言ALL很少见。
- 基因检测在ALL诊断中意义重大，是明确疾病亚型和选择治疗方案的关键。化疗和SCT仍然是主要的治疗选择。
- 过去3年中，靶向CD19和CD3的双特异性抗体 (BiTEs) ——Blincyto (blinatumab) 在ALL疗法支出中的份额翻了一番。这与Blincyto表现出更好的疗效和更少的副作用有关，从而延长了晚期ALL患者的生存期。
- 靶向BCR-ABL的一、二、三代酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 可作为患者病情进展或获得耐药性时的替代治疗。
- ALL患者受益于一系列靶向疗法，例如CAR-T、单克隆抗体、TKI和BiTE，但是，对于不适用靶向治疗的患者，改善预后的需求尚未得到满足。
- 在20岁以上的成年人中，CLL是最常见的白血病类型，占白血病的38%。CLL也是5年生存率最高的亚型，达到86%。
- 如果CLL没有进一步发展或引起症状，则只需监测不用进行治疗。
- 具有del(17p)或TP53突变的CLL患者可选择靶向治疗，这类患者以往具有较差的患者预后。
- 新型靶向疗法如布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂，占据2020年CLL市场的75%，其中Imbruvica (ibrutinib) 位居第一。
- BCL-2拮抗剂Venclaxta (venetoclax) 用于治疗复发/难治性CLL，占2020年CLL市场的12%。
- 抗CD20利妥昔单抗 (rituximab) 由于专利到期，其在CLL领域的销售额下滑。

数据来源：

- <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>
- <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/key-statistics.html>
- <https://seer.cancer.gov/statfacts/>

靶向疗法催生AML和CML治疗领域变革

图2：欧盟4国+英国、美国、日本的AML和CML药品支出，以恒定美元计算(单位：10亿)



数据来源：IQVIA Midas数据，2020年12月

- AML是0-19岁儿童青少年和20岁以上成人中第二常见的白血病类型，占20岁以上成年白血病的31%。吸烟会增加罹患AML的风险。
- 四种常见白血病(ALL、CLL、AML、CML)中，AML是5年生存率最低的，0-19岁患者占68%，20岁以上的患者占26%。AML占有所有癌症死亡病例的1.9%，是其他类型白血病的两倍多。
- FLT3和BCR-ABL是AML重要的生物标志物，用于细分患者类型以指导治疗决策。
- 2020年，FLT3抑制剂占AML药品市场的22%，位居前列的是二代FLT3抑制剂Xospata(gilteritinib)。
- 阿扎胞苷、阿糖胞苷、柔红霉素和伊达比星是用于治疗AML的常见细胞毒性分子。2020年，细胞毒性药物仍占AML药品市场规模的40%。
- CML很罕见，占有所有癌症死亡病例的0.2%——低于其他类型白血病。
- 针对BCR-ABL(也称为费城染色体)阳性CML的首个酪氨酸激酶抑制剂(TKI)于2001年获批上市，彻底改变了CML的治疗格局。
- 格列卫(伊马替尼)是第一个肿瘤靶向治疗药物，于2001年首次获得FDA批准。
- 目前CML领域的药品支出几乎都来自于靶向BCR-ABL的TKI，新一代的TKI为出现耐药突变的患者提供治疗新选择。

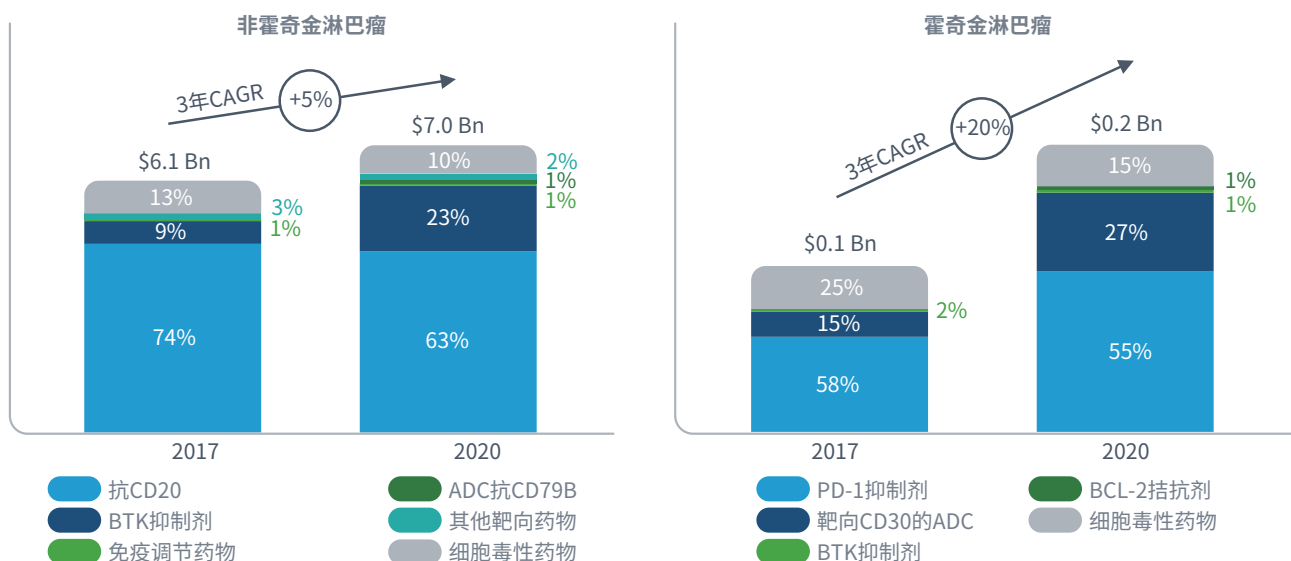
数据来源：

- <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>
- <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/key-statistics.html>
- <https://seer.cancer.gov/statfacts/>

助推创新疗法成功开发，铺就血液肿瘤“治愈”之路

淋巴瘤以NHL最为常见，有约60个亚型，HL则最罕见

图3：欧盟4国+英国、美国、日本的NHL和霍奇金淋巴瘤药品支出，以恒定美元计算(单位：10亿)



数据来源：IQVIA Midas数据，2020年12月

- 非霍奇金淋巴瘤(NHL)是最常见的一种淋巴瘤。2020年，全球5年患病率为每10万人中有19.8例。
- 根据世界卫生组织数据，NHL包含60多个亚型。
- 可根据累及细胞的类型以及淋巴瘤是侵袭性(60%)还是惰性(40%)来划分亚型。弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和滤泡性淋巴瘤(FL)分别是最常见的侵袭性NHL和惰性NHL。
- NHL常用的治疗方案有化疗、放疗和SCT，此外也可以采用靶向治疗。
- 按药品销售额来看，抗CD20单克隆抗体利妥昔单抗和生物类似物仍然是NHL领域主要的药品支出。
- 2020年，BTK抑制剂Imbruvica(ibrutinib)在NHL药品支出中占据23%的份额。
- 霍奇金淋巴瘤(HL)是一种比较少见的血液肿瘤；2020年患病率为3.6/100,000。
- 在白血病、淋巴瘤、骨髓瘤中，HL的5年生存率最高，为88.3%。2009-2018年间，HL发病率和死亡率下降最快，年均下降速度分别为1.9%和4.4%。
- HL患者中，男性多于女性。HL发病率按年龄呈双峰分布：20-29岁和75-79岁。
- HL有两种亚型，一种是经典型(95%)，一种以结节性淋巴细胞为主型的HL(5%)。这两种亚型HL治疗方案基本一致。
- 广泛用于实体瘤的PD-1抑制剂仅适用于特定类型的HL，其中应用较多的是Opdivo(nivolumab)和Keytruda(pembrolizumab)。
- Adcetris(brentuximab vedotin)是一种抗体偶联药物(ADC)，在2020年占据27%的份额。

数据来源：

- <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
- <https://seer.cancer.gov/statfacts/>
- <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/hodgkin-lymphoma/incidence#heading-One>
- <https://www.lls.org/lymphoma>

创新疗法和前沿技术

造血干细胞移植

长期以来，针对血液肿瘤的疗法(也包括手术)一直引领着整个肿瘤领域的进展和方向，时至今日亦是如此。1957年，第一个异基因HSCT率先在血液肿瘤患者中进行，患者先接受放射和化学治疗，然后静脉注射供者的骨髓。尽管手术由于生物组织相容性问题以失败告终，但其开启了干细胞移植治疗某些血液肿瘤和血液疾病的先河。此外，该领域的发展让我们对如何利用免疫系统靶向治疗肿瘤有了更深入的理解，细胞移植也取得了长足的进步。

靶向疗法(激酶抑制剂)

肿瘤领域中最先开发的靶向药物之一，就是用于治疗血液肿瘤CML的格列卫。格列卫研发于20世纪90年代，2001年首次获FDA批准。格列卫的研发与致癌基因的发现及其在肿瘤发生发展中的作用息息相关。我们知道，肿瘤具有持续增殖的特点，据此，许多致癌基因得以发现，并研发出一系列靶向药物。

细胞疗法

血液肿瘤的系统性是创新CAR-T疗法开发的基础，利用这种技术，患者的T细胞可以被改造并用蛋白质标记，然后回输给患者，在进入患者血液和淋巴系统后，它们就能结合并杀死肿瘤细胞。虽然免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力在实体瘤中也众所周知，但CAR-T疗法对实体瘤效果较差，因为改造后的T细胞需要到达肿瘤部位才能发挥作用。

Kymriah(tisagenlecleucel, 诺华)和Yescarta(axicabtagene ciloleucel, 吉利德)分别是第一款和第二款获批的CAR-T疗法，于2017年被批准用于治疗急性B淋巴细胞白血病和B细胞淋巴瘤。尽管这些疗法为那些治疗失败多次且治疗选择有限的患者提供了持久的缓解，但要发挥其全部治疗潜力仍面临重重困难和严峻挑战。超过一半的B细胞淋巴瘤患者会复发、出现与CAR-T疗法相关的严重毒性。随着CAR-T疗法的发展，血液肿瘤领域的未来工作和创新的当务之急是满足未满足的需求，如预测无应答/复发患者、发现新靶点、提高生产效率和妥善管理副作用。

CAR-T疗法不断发展，为多发性骨髓瘤患者的治疗带来了新的希望。2021年3月，第一个靶向B细胞成熟抗原(BCMA)的CAR-T细胞治疗Abecma(idcabtagene vicleucel, BMS)获批，用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤，该研究的总应答率(ORR)为73%。展望未来，预计到2030年，一半的细胞和基因疗法将用于治疗血液肿瘤。

其他技术

2016-2020年，FDA和EMA共批准了33种治疗血液肿瘤的新活性物质(NAS)。在2020年EMA批准的肿瘤领域NAS中，血液肿瘤占一半，而且几乎所有NAS均获得孤儿药资格认定，只有一个药物例外。图4列出了2016-2020年血液肿瘤领域获批的所有NAS，包括小分子药物、抗体药物和细胞疗法。例如，作为多发性骨髓瘤的一个新兴靶点，BCMA的研发方向主要集中在CAR-T疗法、双特异性抗体疗法和抗体药物偶联物(ADC)。

图4：2016年-2020年，FDA和EMA批准了33种治疗血液肿瘤的新活性物质(NAS)

	白血病	淋巴瘤	多发性骨髓瘤
小分子	acalabrutinib; duvelisib; enasidenib; fedratinib; gilteritinib; glasdegib; ivosidenib; midostaurin; venetoclax; decitabine+cedazuridine	acalabrutinib; copanlisib; duvelisib; ibrutinib; zanubrutinib; tazemetostat; selinexor	selinexor; ixazomib
MAB	minuscule; ozogamicin	nivolumab; obinutuzumab; pembrolizumab	isatuximab; daratumumab; elotuzumab
ADC	moxetumomab pasudotox; tagraxofusp	mogamulizumab; polatuzumab vedotin; tafasitamab	belantamab mafodotin
CAR-T	tisagenlecleucel	mogamulizumab; polatuzumab vedotin; tafasitamab	

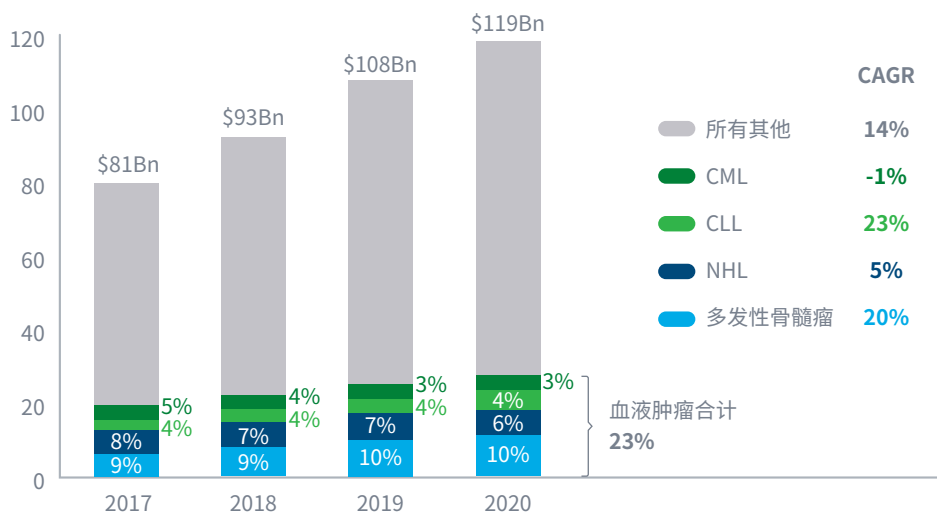
助推创新疗法成功开发，铺就血液肿瘤“治愈”之路

血液肿瘤领域的研发布局

尽管血液肿瘤在癌症病例中所占的比例相对较小，但相关疗法在包括美国、欧盟4国&英国和日本在内的七大发达国家国家总共贡献了300亿美元的处方药销售额(按标价计算)，占这些国家2020年肿瘤药品销售额的31%。随着新药和创新疗

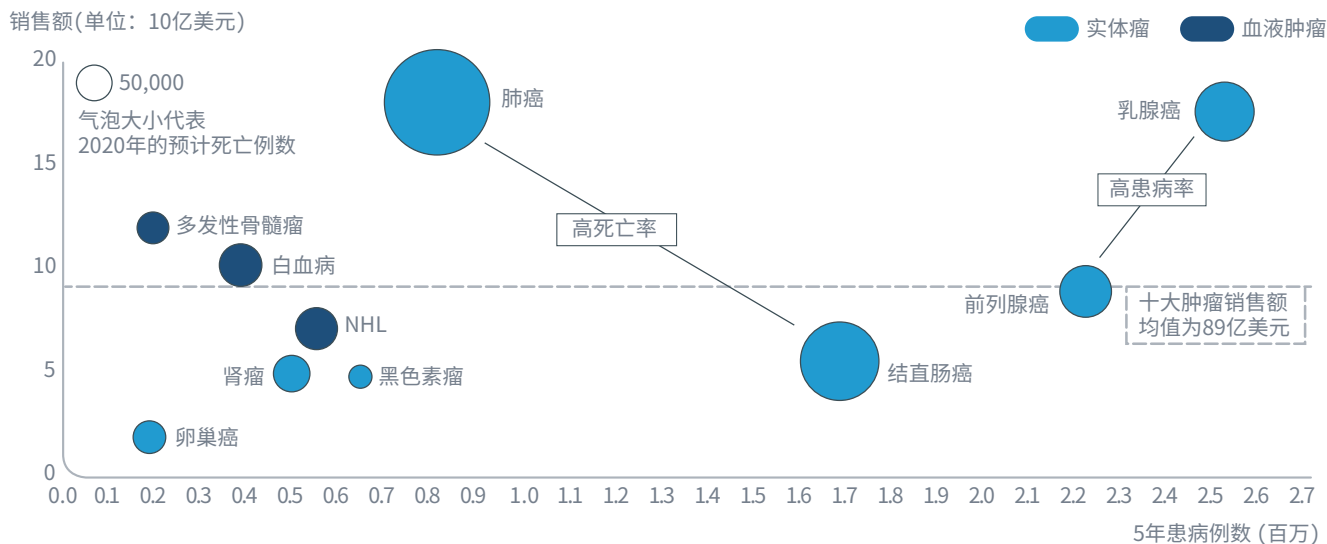
法的上市，自2017年以来，在7大发达国家市场，血液肿瘤药品支出占肿瘤药品支出的23%，3年复合年增长率(CAGR)为12%(图5)。图6显示，虽然血液肿瘤的患病率和死亡率较低，但药品支出已接近甚至超过十大肿瘤的平均水平。

图5：美国、欧盟4国&英国、日本2017-2020年肿瘤药品支出



数据来源：IQVIA Midas数据，2020年12月

图6：美国、欧盟4国&英国、日本十大肿瘤的患病率和2020年药物销售情况



注：《全球癌症观察Global Cancer Observatory》提供的患病和死亡例数，美国、欧盟4国&英国和日本的绝对数字之和。

数据来源：IQVIA European Thought Leadership. IQVIA Midas数据，2020 Q4 MAT

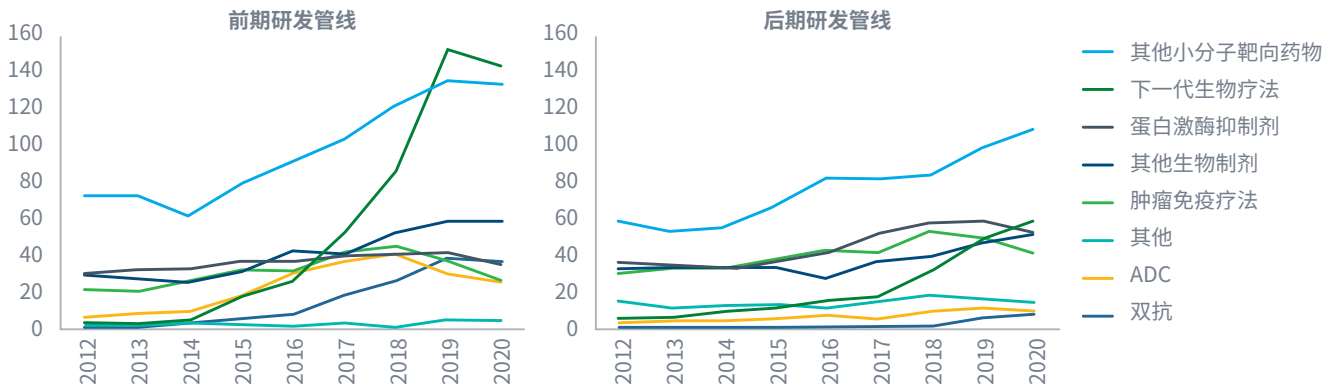
根据IQVIA Pipeline Intelligence数据库，目前后期研发管线中血液肿瘤在研产品有291项(图7)。除了大型制药公司，小型生物技术公司也活跃于血液肿瘤领域。

事实上，新兴生物制药公司(EBP)开发或联合开发的血液肿瘤产品在管线中的占比高达79%。尽管已经拥有丰富的管线产品，大中型制药公司仍积极布局血液肿瘤领域，如图8左下角所示，如Mundipharma和Merck&Co。我们也看到像Genmab这样的新兴生物制药公司在后期研发管线中拥有

多个产品，在产品商业化时往往与大型制药公司合作。值得注意的是，Genmab仍然从Janssen 获得Darzalex(达雷妥尤单抗)的销售分成。

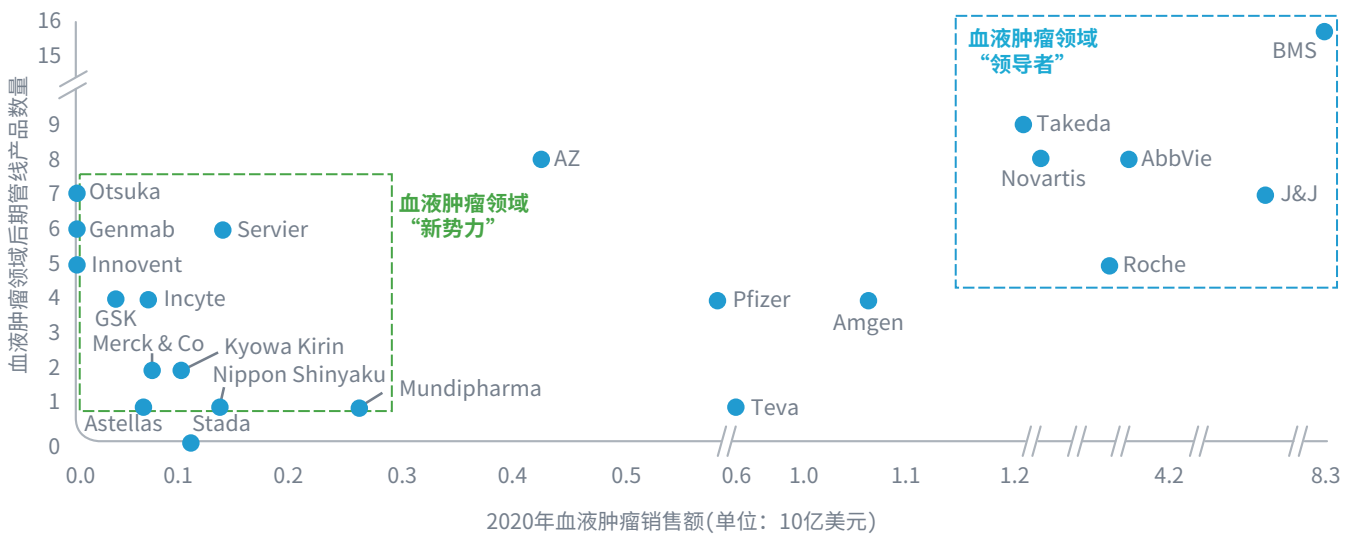
在实体瘤方面，前5名的公司占据销售额的63%；而血液肿瘤市场的集中度更高，前5家公司占据78%的市场份额。在血液肿瘤领域占有一席之地公司凤毛麟角，不过新进入者也有机会成功开发和商业化创新产品，那些已经进入并重塑行业格局的公司就是最佳例证。

图7：血液肿瘤后期研发管线近年来稳步扩张



数据来源：IQVIA Pipeline Intelligence数据，2020年12月；IQVIA Institute，2021年12月

图8：美国、欧盟4国&英国、日本按目前销售额和血液肿瘤管线数量划分的公司



数据来源：IQVIA European Thought Leadership, x轴：IQVIA Midas数据，2020 Q4 MAT, y轴：IQVIA Pipeline Intelligence数据，血液肿瘤(白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、MDS)，II期、III期、预注册、注册。

只考虑符合下列条件的公司：血液肿瘤产品销售额位居前20名和(或)在后期研发管线中至少拥有5个产品。需注意的是，联合开发时，产品可能归属于多家公司。

助推创新疗法成功开发，铺就血液肿瘤“治愈”之路

研发成功的关键驱动因素

根据IQVIA既往发布的白皮书——The Nuances of Hematologic Oncology Clinical Trials，血液肿瘤产品的开发在众多方面都独一无二，其中值得特别关注的如图9所示。

图9：血液肿瘤临床开发的关键考量因素



了解疾病和适应症

当设计和实施临床试验时，重要的是要对疾病亚型、标准护理和治疗进展有一个全面的了解，同时预见领域的发展前景。除了特定亚型的特征和进展，还需了解术语和疾病分类，这通常极具挑战性。就特定适应症而言，了解药物研发现状、治疗指南和当前的临床实践很关键。为了确定研究药物对疾病本身的影响，了解疾病很有必要，而不仅仅是药物对患者症状的影响。

研究设计与研究终点

随着疾病不断进展，血液肿瘤研究的研究设计和终点可能会很复杂。鉴于实体肿瘤疗效评价标准（RECIST）明显不适用，血液肿瘤研究终点与实体瘤研究终点迥然不同。因此，必须使用其他方法来确定患者对研究药物的反应，并判断病情改善、恶化还是稳定。例如，通过特定的血细胞计数、骨髓测量或生物标志物。此外，无事件生存率、缓解率和应答持续时间通常可以帮助确定疗效、无进展生存率和总生存率。

成像和其他技术对此也有帮助。鉴于血液肿瘤的独特性，有时还可考虑监管机构尚未广泛采纳但有助于评估疗效的探索性终点。

专业知识、培训和数据管理

为了克服研发可能面临的挑战，试验前和试验期间，专业的研究团队和现场工作人员以及培训至关重要。凭借专业知识才能准确分析血细胞计数的变化；对于部分受试者，疾病可能会导致血细胞计数波动。这些问题必须加以监测甚至干预。后续波动则可能由干预、疾病或试验药物而引起。这也提示数据管理的重要性，因为数据审查涉及可能影响决策的某些变化。相比实体瘤，这些变化在血液肿瘤患者中更常见，必要时应提出质疑。因此，使用高质量的电子数据采集（EDC）系统很有必要，该系统能够有效地整合来自试验中心和中心实验室的数据，并能够报告个体患者和整体的试验进展。此外，还应制定数据清理计划。

患者招募及考量

血液肿瘤试验的关键挑战之一是招募足够的患者。原因在于，血液肿瘤只占所有癌症病例的一小部分，此外生物技术公司和制药公司竞争激烈，临床试验数量激增。近来，许多临床试验要求受试者具有特定的生物标志物。这可能会进一步减少符合条件的患者数量，因此可能需要筛查更多患者。数据驱动的招募可以增加受试者的数量，加速招募、提高临床试验效率。在血液肿瘤领域，研究者的竞争也很激烈。对于血液肿瘤，标准护理存在区域差异，经验丰富的研究人员比较短缺，适合开展血液肿瘤研究的试验中心数量也有限。规模较小的试验中心可能需要更多的支持，例如研究方案的设计。

最后一个考量因素是受试者的经验。在入组之前，必须与患者明确沟通，让其了解参加临床试验的可能获益和风险。鉴于血液肿瘤的多样性，患者的观点和需求也不尽相同。例如，病程急的患者会迫切希望进行医治，即使试验门槛很高。病程缓的患者则通常不太愿意接受高风险手术或多次临床访视，因为疾病可能会持续多年。他们可能渴望参加试验，但不太在意试验的速度；反而比较重视试验带来的获益。如果试验设计完全匹配他们的偏好和需求，患者招募和留存将较为理想。

RWE的价值

随着血液肿瘤治疗领域的快速发展，仅靠临床试验已经难以满足获取产品有效性数据的需求。例如，对于可能治愈血液肿瘤的细胞疗法，临床试验无法提供其长期安全性和耐受性数据。因此，为了将药物与竞品区隔，满足利益相关方在面临复杂治疗决策和经济压力下对证据日益增长的需求，利用真实世界证据(RWE)支持临床试验结果至关重要。临床试验数据与高质量RWE，将综合形成完整而严谨的证据链：

- RWE纳入了更多的患者，因而可以产生更多的证据；
- 对于每位患者，收集证据的时间可以更长；
- RWE可以且只能在整个产品生命周期中生成，为利益相关方提供持续的证据以彰显其产品价值和相较于竞品的优势；

- 与高度控制的临床试验环境相比，RWE更能代表现实世界中的临床实践，患者群体也更加多样化。

由于患者紧缺，RWE在血液肿瘤中的作用尤为重要。相比纳入相当大比例的受试者接受标准护理或安慰剂治疗的临床对照试验，以真实世界数据作为外部对照组进行单组临床试验更为合理。此外，安慰剂治疗可能不符合伦理，因为许多受试者希望接受有效的治疗，而非安慰剂治疗。因此，RWE对于新药研发已从“锦上添花”变成“不可或缺”。图10概述了一项IQVIA在罕见NHL中开展的外部对照研究，该研究纳入足够的患者与临床试验治疗组进行1:1匹配，最终提交了研究结果，用于支持卫生技术评估(HTA)和监管决策。

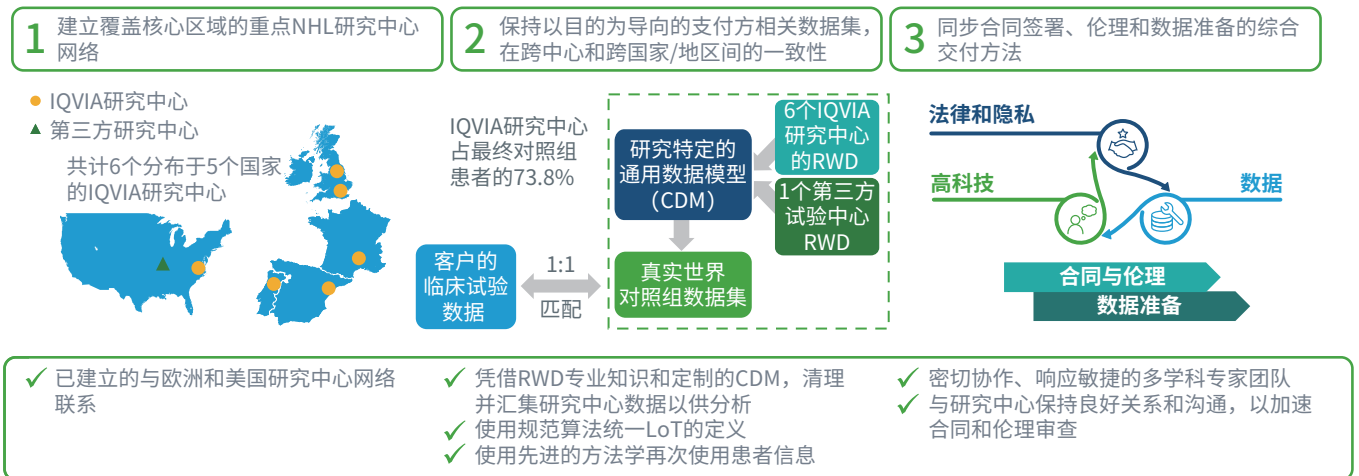
图10：案例分享：利用IQVIA研究网络开展多中心真实世界外部对照研究

案例研究：罕见NHL外部对照研究

背景

客户希望产出外部证据并结合现有单臂临床研究，以评估药物在三线及以上治疗罕见非霍奇金淋巴瘤 (r/r iNHL) 亚型的疗效

解决方案



影响

研究结果以摘要和口头报告形式在欧洲血液学协会(EHA)年会上呈现 #

客户提交的研究成果，可支持HTA和监管提交

尽管是罕见疾病，但仍有足够的患者与临床试验进行1:1匹配

9个月即完成数据采集，常规需要12-18个月

RW(D/E)：真实世界(数据/证据)；Haem-Onc：血液肿瘤；r/r：复发/难治；NHL：非霍奇金淋巴瘤；HTA：卫生技术评估；CDM：通用数据模型；LoT：治疗线数

Ghione P, et al. A comparison of clinical outcomes from zuma-5 (axicabtagene ciloleucel) and the international scholar-5 external control cohort in relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL). European Hematology Association Congress 2021