

生物产业动态

2020年 第三期

(总第一百三十九期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
中美 3 项临床试验同时公布结果，瑞德西韦治疗 COVID-19 到底有没有效？	1
糖尿病超级重磅！全球首个口服 GLP-1 降糖药：诺和诺德	
RYBELSUS(SEMAGLUTIDE 片剂)获欧盟批准！.....	4
【盘点】关爱罕见病：2020 年第一季度美国 FDA 批准的孤儿药适应症！	5
体内微生物群体失衡可能导致癌症！	14
国内动态.....	16
新冠疫苗研发！让全球见证中国速度：5 条技术路线，3 款疫苗进入临床，全球	
唯一进入 II 期临床！	16
大适应症竞争加速 国产 PD-1 未来主要拼啥？	18
首个国产宫颈癌疫苗正式进入市场	20
国家药监局修订《生物制品》附录 7 月 1 日施行	21

国际动态

中美 3 项临床试验同时公布结果，瑞德西韦治疗 COVID-19 到底有没有效？

COVID-19 依然在全球肆虐，截止 4 月 30 日全球病例超过 300 万，死亡病例超过 22 万。然而到目前为止还没有临床证据显示有任何药物对 COVID-19 患者有效。与此同时，大量的临床试验正在测试各种药物（包括瑞德西韦、氯喹、羟基氯喹、流感药物 favipiravir 等）的治疗疗效，其中瑞德西韦是许多正在测试的针对冠状病毒的治疗药物之一，也是目前认为最有希望的药物之一，被视为“人民的希望”。

该药物通过静脉注射，旨在干扰病毒复制其遗传物质的能力。在针对 SARS 和 MERS (由类似的冠状病毒引起的疾病) 的动物实验中，这种药物有助于预防感染，并在病程中及早用药，减轻症状的严重程度。一些细胞水平和动物水平的研究表明瑞德西韦可以抑制 SARS-CoV-2 的复制。

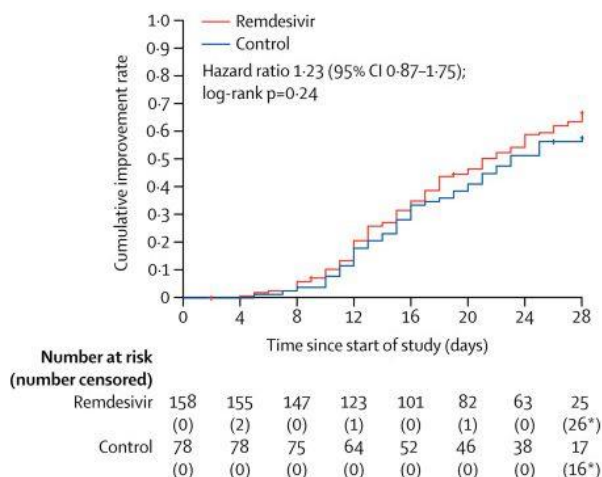
然而，几天前，WHO 意外泄露的关于瑞德西韦治疗 COVID-19 无效的临床试验结果引起了广泛的关注，关于“人民的希望”完全破灭的哀嚎不绝于耳，瑞德西韦生产商吉利德公司随后发表了声明，表示另一项临床实验的初步数据表明瑞德西韦可以帮助 COVID-19 患者。4 月 29 日，一共有三项关于瑞德西韦的临床试验结果公布，一项来自中国，两项来自美国。那么真相如何？瑞德西韦是否真的无效呢？

中国临床试验结果显示无效？样本量太少或影响结论！

4 月 29 日，显示瑞德西韦无显着临床益处的临床试验结果发表在《柳叶刀》(The Lancet) 杂志上。这是首个关于瑞德西韦治疗 COVID-19 的随机试验，由曹彬教授和王辰院士领导，该研究显示抗病毒药物瑞德西韦治疗冠状病毒患者没有显示出“显着的临床益处”。

这项试验在中国湖北的十家医院进行，是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验。试验参与者为经实验室确认感染 SARS-CoV-2、出现症状 12 天内、血

氧饱和度低于 94%且经放射检查确诊的肺炎成年患者。



图片来源：Lancet

该研究原计划招募 453 名患者，但是由于中国疫情的迅速缓解，最终在招募 237 名患者（59%男性，41%女性）后，该研究停止了。研究人员将患者以 2: 1 的比例被随机分配给静脉注射瑞德西韦组 (158 人，第 1 天为 200 mg，第 2-10 天为 100 mg，每天一次) 或安慰剂组 (76 人，持续 10 天)，允许患者同时使用洛匹那韦-利托那韦、干扰素和皮质类固醇。

研究人员利用 6 级临床状态量表 (从 1=出院到 6=死亡) 对患者入组后 28 天内的临床改善 (至少改善 2 级) 所需要的时间。研究结果表明，两组人员都有 65% 左右的患者出现了不良反应，死亡率都在 14% 左右。尽管与安慰剂相比瑞德西韦治疗并没有带来显著的临床改善，但是瑞德西韦可以使出现症状 10 天内的患者更快地出现临床改善。作者表示这种改善还需要在更大型的临床试验中进行验证 (但是很显然也很庆幸，国内是没机会进行验证了)。

美国的临床试验结果如何？

吉利德公司在 4 月 29 日公布了美国国家过敏和传染病研究所 (NIAID) 开展的一项使用瑞德西韦治疗重症 COVID-19 患者的安慰剂对照的 3 期临床试验 (SIMPLE) 的结果，该研究共有 397 名患者参与，研究结果表明，接受 10 天瑞德西韦治疗的患者与接受 5 天瑞德西韦治疗的患者相比，在临床状态方面取得了类似的改善 (优势比: 0.75 [95% CI 0.51 - 1.12], 第 14 天)。

在该研究中，5 天治疗组中 50% 的患者的临床改善时间为 10 天，10 天治疗组为 11 天。两组患者均有半数以上在第 14 天出院 (5 天: 60.0%, n=120/200 vs. 10

天：52.3% n=103/197; p = 0.14)。在第 14 天，5 天治疗组中 64.5% (n=129/200) 的患者和 10 天治疗组中 53.8% (n=106/197) 的患者实现了临床康复。临床结果因地理位置而异。

在意大利以外，两个治疗组在第 14 天的总死亡率为 7% (n=23/320)，其中 64% (n=205/320) 的患者在第 14 天出现临床改善，61% (n=196/320) 的患者出院。吉利德计划在未来几周内将全部数据提交给同行评审的期刊发表。

NIAID 同时公布了另一项大型研究的研究结果，该这是一项针对 1000 多人的临床试验，该研究表明患者平均恢复所需时间缩短了 4 天 (31%)，具体来说，服用瑞德西韦的人平均在 11 天内痊愈，而服用安慰剂的人平均在 15 天内痊愈。Fauci 说：“虽然 31% 的改善看起来不像是 100% 那么好，但这是一个非常重要的概念证明。已经证明的是一种药物可以阻止这种病毒。”

这项由美国国际开发署赞助的试验始于 2 月 21 日，包括来自美国在内的世界各地（美国、德国、丹麦、西班牙、希腊和英国）的“约 1090 多名”参与者。NIAID 主任 Anthony Fauci 说，这项研究所谓的主要终点是病人康复的时间，更具体地说，是他们出院的能力。据 STAT 新闻报道，研究人员使用不同的指标来衡量病情改善程度，具体取决于患者在治疗开始时的病情。

	5-Day RDV n=200	10-Day RDV n=197	Baseline adjusted p-value ¹
Clinical Efficacy Outcomes at Day 14			
≥ 2-point improvement in ordinal scale	129 (65)	107 (54)	0.16
Clinical recovery	129 (65)	106 (54)	0.17
Discharge	120 (60)	103 (52)	0.44
Death	16 (8)	21 (11)	0.70
Safety			
Any adverse event (AE)	141 (71)	145 (74)	0.86
Grade ≥3 study drug-related AE	8 (4)	10 (5)	0.65
Study drug-related serious adverse event (SAE)	3 (2)	4 (2)	0.73
AE leading to discontinuation	9 (5)	20 (10)	0.07

¹Adjusted for baseline clinical status

图片来源: <https://www.gilead.com>

除了恢复得更快之外，平均而言，瑞德西韦组的死亡人数少于安慰剂组，尽管结果没有统计学意义。Fauci 说，尽管数据还需要进一步分析，但治疗组的死

亡率”趋向于”8%，而安慰剂组的死亡率为 11%。通常情况下，NIAID 会等待几天来公布研究结果，以便完成最终的分析。Fauci 表示：“由于已经证明的是一种药物可以阻止这种病毒，这将成为护理的标准。”

我们期待相关研究的完整数据能够早日公布，以推动食品药品监督管理局尽早批准瑞德西韦及其他被证明有效的药物的临床应用。

糖尿病超级重磅！全球首个口服 GLP-1 降糖药：诺和诺德

Rybelsus(semaglutide 片剂)获欧盟批准！

诺和诺德（Novo Nordisk）近日宣布，欧盟委员会（EC）已批准 Rybelsus（oral semaglutide，口服索马鲁肽）片剂，作为饮食控制和运动的辅助手段，用于血糖水平未得到充分控制的 2 型糖尿病成人患者，改善血糖控制。此次批准适用于欧盟 27 个成员国和英国，诺和诺德已计划在 2020 年下半年在首批欧盟国家推出 Rybelsus。

值得一提的是，Rybelsus 是全球第一个也是唯一一个口服胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂药物。Rybelsus 是 semaglutide 口服制剂的英文商品名，在美国，该药已于 2019 年 9 月获得 FDA 批准，作为饮食控制和运动的辅助手段，以改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。目前，Rybelsus 已在美国市场销售，该药每日口服一次，批准的治疗剂量有 7mg 和 14mg。

此次批准基于 10 项 PIONEER 临床试验的数据。结果显示，治疗 52 周后，与西格列汀（sitagliptin, DPP-4 抑制剂）、恩格列净（empagliflozin, SGLT2 抑制剂）、利拉鲁肽（liraglutide, GLP-1 受体激动剂）相比，Rybelsus 显示出血糖水平（HbA1c）在统计学上显著降低、体重减轻达 4.3 公斤。PIONEER 项目中，Rybelsus 表现出安全和耐受性良好的特征，最常见的不良事件是轻度至中度恶心，随着时间的推移，恶心程度逐渐减轻。

诺和诺德执行副总裁兼首席科学官 Mads Krogsgaard Thomsen 表示：“我们对 Rybelsus 的批准感到非常高兴，该药是首个也是唯一一个口服 GLP-1 降糖药。目前，仍有高比例的 2 型糖尿病患者服用目前可用的口服降糖药物没有达到目标血糖水平，需要新的更有效的解决方案来更好地管理他们的疾病。基于其强大的

临床特征,我们相信,Rybelsus 有潜力为 2 型糖尿病的治疗制定一个新的标准。”

semaglutide (索马鲁肽) 是一款胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,以葡萄糖浓度依赖性机制促胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌,可使 2 型糖尿病患者血糖水平大幅改善,并且低血糖风险较低。同时,semaglutide 还能够通过降低食欲和减少食物摄入量,诱导减肥。除此之外,semaglutide 还能够显著降低 2 型糖尿病患者重大心血管事件 (MACE) 风险。

——Ozempic (semaglutide, 注射制剂) 是每周一次的皮下注射制剂 (0.5mg 或 1mg), 适用于: (1) 作为饮食调整和运动的辅助手段, 以改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制; (2) 用于存在心血管疾病 (CVD) 的 2 型糖尿病成人患者, 降低发生主要不良心血管事件 (MACE, 包括心血管死亡、非致死性心脏病发作、非致死性卒中) 的风险。

Ozempic 于 2017 年 12 月首次获得美国 FDA 批准, 目前已在 25 个国家上市销售。该药第二个适应症于 2020 年 1 月获得美国 FDA 批准, 来自心血管结局试验 (CVOT) SUSTAIN 6 的数据显示: 在心血管 (CV) 高风险的 2 型糖尿病患者中, 当联合标准护理时, 与安慰剂相比, Ozempic 将 MACE 复合终点风险在统计学上显著降低了 26%。

——Rybelsus (semaglutide, 口服片剂) 是一种每日一次的口服制剂, 其中含有促进吸收的赋形剂 SNAC, 该药适用于: 作为饮食调整和运动和辅助药物, 改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。Rybelsus 是全球第一款也是唯一一款口服版 GLP-1 受体激动剂, 每日服药一次, 治疗剂量有 2 种: 7mg 和 14mg。

在美国, Rybelsus 的标签于 2020 年 1 月更新, 纳入了证明 CV 安全性的 PIONEER 6 CVOT 的额外信息, 该试验在 CV 高风险的 2 型糖尿病患者中开展, 数据显示, 当联合标准护理时, 与安慰剂相比, Rybelsus 达到了复合 MACE 终点非劣效性的主要终点, 证明了 CV 安全性。研究中, 经历了至少一次 MACE 的患者比例, Rybelsus 组为 3.8%, 安慰剂组为 4.8%。

【盘点】关爱罕见病：2020 年第一季度美国 FDA 批准的孤儿

药适应症！

孤儿药（Orphan Drug）是指用于诊断、治疗和预防罕见病的药品，而罕见病是一类发病率极低的疾病的总称，又被称为“孤儿病”。根据世界卫生组织（WHO）的定义，患病人数占总人口 0.65%~1%的疾病即可被定义为罕见病。不过，世界各国根据自己国家的具体情况，对罕见病的认定标准存在一定差异。

目前，国际上已经明确的罕见病超过 7000 种，虽然每种罕见病的患病人数较少，但整个罕见病患者群体却十分庞大，全球预计有超过 3 亿名罕见病患者，中国有超过 1680 万罕见病患者。然而，与之形成鲜明对比的是，全球已上市的孤儿药只有 600 多种。

孤儿药具有研发难度大、成本高、目标市场小、获利能力差等特征，因此最初很多药企并不愿涉足该领域。美国最早于 1983 年 1 月 4 日颁布《孤儿药法案》（ODA），之后又推出了孤儿药审评的特殊待遇，再加上临床研究和测试费用享受 50% 税收抵免、处方药用户收费减免以及药物获准后享有 7 年市场独占期等一系列支持政策，使得孤儿药的社会认知度不断提高，制药企业对孤儿药的开发热情也持续升温。近些年来，很多跨国制药巨头都纷纷加入了孤儿药研发行列，并已收获了重磅回报。

目前，孤儿药已成为医药行业最盈利的板块之一。根据医药市场调研机构 Evaluate Pharma 发布的《2019-2024 年孤儿药报告》，科学的进步将助推孤儿药市场在未来 6 年（2019-2024）快速增长。报告指出，2018 年全球孤儿药市场为 1310 亿美元，在未来 6 年（2019-2024），该市场将以 12.3% 的年度复合增长率快速增长，增速是同时期非孤儿药市场增速（6%）的 2 倍，到 2024 年达到 2420 亿美元（约合人民币 16297.49 亿元），其在处方药市场中的占比将首次突破 20%，达到 20.3%。

在孤儿药开发激励和审批方面，美国始终走在世界最前列。根据 FDA 孤儿药产品开发办公室（OOPD）公共数据库，自 1983 年《孤儿药法案》（ODA）实施以来，FDA 授予的孤儿药资格数量和批准的孤儿药适应症数量逐年递增。截至 2020 年 3 月 31 日，FDA 已授予 5323 个孤儿药资格，批准 857 个孤儿药适应症。其中，**2020 年第一季度，FDA 已授予 51 个孤儿药资格、批准 9 个孤儿药适应症。**

以下是生物谷医药版块小编根据 OOPD 公共数据库对 2020 年第一季度美国 FDA 批准的 9 个孤儿药适应症的信息汇总。每月末，小编会对统计表格进行更新，

并对这些孤儿药适应症进行盘点。希望相关药物能尽快在中国上市，造福国内的罕见病患者群体。

序号	药品名	活性药物成分	药企	批准日期	标签适应症
9	Epclusa	sofosbuvir/velpatasvir	吉利德	03/19/2020	用于治疗年龄 ≥ 6 岁、体重 ≥ 17 公斤的慢性丙型肝炎儿科患者，无论HCV基因型或肝病严重程度如何。
8	Isturisa	osilodrostat	诺华	03/06/2020	该药是一种皮质醇合成抑制剂，用于治疗不能进行垂体手术、或已接受手术但仍然存在疾病的库欣综合征(CS)成人患者。
7	Sarclisa	isatuximab	赛诺菲	03/02/2020	联合泊马度胺和地塞米松(pon-dex)，用于既往已接受过至少2种疗法(包括来那度胺和一种蛋白酶抑制剂)的复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)成人患者。
6	Procysbi	肠溶半胱胺	Horizon Therapeutics	02/14/2020	用于 ≥ 1 岁儿童和成人治疗肾病型胱氨酸症(nephropathic cystinosis)
5	Dificid	fidaxomicin 非达霉素	默沙东	01/24/2020	用于6个月及以上儿童治疗艰难梭菌相关性腹泻(CDAD)
4	Tazverik	tazemetostat	Epizyme	01/23/2020	用于治疗16岁及以上、不符合完全切除条件的转移性或局部晚期上皮样肉瘤(ES)儿科和成人患者。
3	Tepezza	teprotumumab-trbw	Horizon Therapeutics	01/21/2020	治疗甲状腺眼病(TED)
2	Valtoco	diazepam 地西洋鼻腔喷雾剂	Neurelis	01/10/2020	作为一种急性治疗药物，治疗6岁及以上癫痫患者的间歇性、刻板性癫痫频繁发作活动(即癫痫丛集性发作、急性反复性癫痫发作)
1	Ayvakit	avapritinib	Blueprint Medicines	01/09/2020	用于治疗携带血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA)基因18号外显子突变(包括PDGFRA D842Y突变)的不可切除性或转移性胃肠道间质瘤(GIST)成人患者。

【9】儿科丙肝新药！吉利德“吉三代”Epclusa(丙通沙)获美国FDA批准，用于 ≥ 6 岁、 ≥ 17 公斤儿童！

3月19日，FDA批准吉利德丙肝药物Epclusa(中文商品名：丙通沙，通用名：索磷布韦/维帕他韦，sofosbuvir/velpatasvir，400mg/100mg片剂)的一份补充新药申请(sNDA)，用于治疗年龄 ≥ 6 岁、体重 ≥ 17 公斤的慢性丙型肝炎儿科患者，无论HCV基因型或肝病严重程度如何。用药方面，Epclusa在 ≥ 6 岁儿童中的推荐剂量基于体重和肝功能。值得一提的是，在美国，Epclusa是获批用于治疗丙肝成人患者和儿童患者的首个泛基因型、无蛋白酶抑制剂治疗方案。

Epclusa是全球首个全口服、泛基因型、单一片剂丙肝治疗方案，口服一次，用于全部6种基因型(GT-1, -2, -3, -4, -5, -6)丙肝患者的治疗。该药由吉利德已上市的丙肝明星药Sovaldi(sofosbuvir)和另一种抗病毒药物velpatasvir组成。其中，sofosbuvir是一种核苷类似物聚合酶抑制剂，velpatasvir则是一种泛基因型NS5A抑制剂。需要指出的是，Epclusa药物标签中附带有一个黑框警告，提示该药在丙肝/乙肝(HCV/HBV)合并感染的患者中具有再次激活乙肝病毒(HBV)的风险。

Epclusa于2016年6月获批上市，随着此次最新批准，该药适用于年龄 ≥ 6 岁、体重 ≥ 17 公斤的慢性HCV基因型1-6感染的儿童和成人：(1) Epclusa单药

治疗 12 周，用于无肝硬化或伴有代偿期肝硬化（Child-Pugh A 级）的丙肝患者；
(2) Epclusa 联合利巴韦林（RBV）治疗 12 周，用于伴有失代偿期肝硬化
(Child-Pugh B 或 C 级) 的丙肝患者。(3) 对于丙肝和艾滋病（HCV/HIV）共感
染者，以及伴有肾损害（包括透析治疗终末期肾病）的感染者，给药方案根据肝
硬化情况按（1）或（2）的方案进行治疗。

吉利德针对丙肝共开发了四代产品，全部已在中国获批上市，分别为：
Sovaldi（索华迪，“吉一代”）、Harvoni（夏帆宁，“吉二代”）、Epclusa（丙通
沙，“吉三代”）、Vosevi（“吉四代”）。其中，“吉四代” Vosevi 是全球首个获批
作为挽救疗法用于特定丙肝患者的每日一次单一片剂，同时也是吉利德基于 SOF
的 HCV 直接作用抗病毒（DAA）药物管线的收官之作。值得注意的是，4 种的美
国药物标签中附带有一个黑框警告，提示该药在丙肝/乙肝（HCV/HBV）共感染的
患者中，可能有导致乙肝病毒（HBV）再度激活的风险。

【8】库欣综合征(CS)新药！美国 FDA 批准首个直接解决皮质醇分泌过量的 药物 Isturisa!

3 月 6 日，FDA 批准 Isturisa（osilodrostat，口服片剂），用于治疗库欣
综合征（Cushing’s syndrome, CS）成人患者，具体为：不能进行垂体手术、
或已接受手术但仍然患病的成人患者。库欣综合征（CS）是一种罕见疾病，由肾
上腺分泌过多的皮质醇引起。Isturisa 是 FDA 批准的第一个通过阻断 11 β -羟化
酶和阻止皮质醇生物合成直接解决皮质醇过量产生的药物。

Isturisa 由诺华开发。2019 年 7 月，诺华将 Isturisa 在内的 3 款内分泌药
物以 3.9 亿美元出售给了意大利制药公司 Recordati。在欧盟，Isturisa 于 2020
年 1 月获得批准，用于治疗成人内源性库欣综合征（CS）。Isturisa 有 3 种规格：
1mg、5mg、10mg 薄膜包衣片。

Isturisa 的活性药物成分是 osilodrostat，这是一种皮质醇合成抑制剂，
通过抑制 11- β 羟化酶发挥作用，这种酶负责肾上腺皮质醇生物合成的最后一步。
Isturisa 的好处是它能够控制或使成人 CS 患者的皮质醇水平正常化，并具有可
管理的安全性，使该产品成为 CS 患者有价值的治疗选择。

根据百度百科，库欣综合征（CS）又称皮质醇增多症（hypercortisolism），
过去也有人称其为柯兴综合征，是由于机体多种病因引起的肾上腺皮质长期分泌

过多糖皮质激素（主要为皮质醇）所产生的一系列的临床表现，也称为内源性库欣综合征。高发年龄在 20~40 岁，男女发病率之比约为 1: 3。按其病因可分为促肾上腺皮质激素（ACTH）依赖型和非依赖型两种。主要表现为满月脸、多血质外貌、向心性肥胖、痤疮、紫纹、高血压、继发性糖尿病和骨质疏松等。此外，长期应用大剂量糖皮质激素或长期酗酒也可引起类似库欣综合征的临床表现，称为外源性、药源性或类库欣综合征。

【7】多发性骨髓瘤新药！赛诺菲 CD38 抗体 Sarclisa 获美国 FDA 批准，剑指强生年销\$30 亿重磅药 Darzalex！

3 月 2 日，FDA 批准赛诺菲 CD38 靶向抗体药物 Sarclisa(isatuximab-irfc)，联合泊马度胺和地塞米松（pom-dex），用于既往已接受过至少 2 种疗法（包括来那度胺和一种蛋白酶体抑制剂）的复发难治性多发性骨髓瘤（RRMM）成人患者。

多发性骨髓瘤（MM）是第二常见的血液癌症，大多数患者最终不幸复发，对目前可用的疗法难治。Sarclisa 联合 pom-dex 方案，将为这些患者提供一个重要的新治疗选择。支持该药物批准的 III 期 ICARIA-MM 研究入组的是特别难以治疗且预后极差的复发和难治性 MM 患者，这反映了现实世界的临床实践。结果显示，在这类患者中，与标准护理（pom-dex）相比，Sarclisa 与 pom-dex 联合治疗将疾病无进展生存期显著延长（中位 PFS: 11.53 个月 vs 6.47 个月）、疾病进展或死亡风险显著降低 40%（HR=0.596；95%CI:0.44-0.81；p=0.0010）、总缓解率显著提高（ORR: 60.4% vs 35.3%，p<0.0001），并且在各个亚组中均表现出治疗益处，包括年龄≥75 岁的患者、肾功能不全患者、来那度胺难治患者。

Sarclisa 的活性药物成分 isatuximab 是一种 IgG1 嵌合单克隆抗体，靶向浆细胞 CD38 受体的特定表位，能够触发多种独特的作用机制，包括促进程序性肿瘤细胞死亡（凋亡）和免疫调节活性。CD38 在多发性骨髓瘤（MM）细胞上呈高水平表达，是 MM 和其他恶性肿瘤中抗体治疗的细胞表面受体靶标。在美国和欧盟，isatuximab 均被授予了治疗 R/R MM 的孤儿药资格。目前，赛诺菲也正在评估 isatuximab 治疗其他血液系统恶性肿瘤和实体瘤的潜力。

Sarclisa 上市后将成为强生重磅 CD38 靶向药物 Darzalex 的第一个直接竞争对手，后者于 2015 年上市，2019 年全球销售额达到 29.98 亿美元，较上一年增幅达 48.0%。华尔街投资银行 Jefferies 分析师预计，Sarclisa 上市后的年销

售峰值将突破 10 亿美元。

【6】肾病型胱氨酸症新药！美国 FDA 批准 Procysbi 口服颗粒剂，用于 ≥ 1 岁患者！

2 月 14 日，FDA 批准 Horizon Therapeutics 公司 Procysbi (cysteamine bitartrate, 半胱胺酒石酸, 肠溶) 延迟释放口服颗粒剂，用于一岁及以上儿童和成人治疗肾病型胱氨酸症 (nephropathic cystinosis)。除了目前可用的 Procysbi 胶囊，这种新的剂型将为肾病型胱氨酸症患者提供另一种选择。

Procysbi 胶囊和袋装均含有相同的 Procysbi 颗粒，也被称为微珠，可提供 12 小时的胱氨酸控制。对于有吞咽困难的胱氨酸症患者，袋装口服颗粒将提供一种可撕开的选择，可将颗粒撒在某些食物或液体上服用，或通过胃造口管 (g-tube) 进行给药。患有胱氨酸症的家庭通常面临着每天管理多种不同药物的挑战，而可撕包装袋中的口服颗粒剂将为日常使用 Procysbi 提供另一种选择。

肾病型胱氨酸症是一种罕见的、危及生命的代谢性溶酶体储存障碍，可导致体内所有细胞、组织和器官中胱氨酸的毒性积聚。如果未经治疗，胱氨酸积累增加会导致进行性、不可逆的组织损伤和多器官衰竭，包括肾衰竭、失明、肌肉萎缩和过早死亡。据估计，目前全世界只有约 2000 人被诊断为肾病型胱氨酸症。肾病型或“典型婴儿型”胱氨酸症是胱氨酸症最常见和最严重的类型，通常在婴儿期确诊，需要终生的胱氨酸耗竭治疗。

Procysbi 延迟释放胶囊和延迟释放口服颗粒是一种胱氨酸消耗剂，用于治疗 1 岁及 1 岁以上儿童和成人的肾病型胱氨酸症。Procysbi 延迟释放胶囊包括 25 毫克和 75 毫克剂量强度，Procysbi 延迟释放口服颗粒规格有每包 75mg 和 300mg。

【5】抗生素新药！默沙东 Difucid(非达霉素)获美国 FDA 批准，用于 ≥ 6 个月儿童治疗艰难梭菌感染！

1 月 24 日，FDA 批准默沙东 (Merck & Co) 公司 Daficid (fidaxomicin, 非达霉素) 口服混悬剂以及 Difucid 片剂，用于 6 个月及以上儿童治疗艰难梭菌相关性腹泻 (CDAD)。在 2010 年，Difucid 被授予了儿科适应症的孤儿药资格。

艰难梭菌 (C. diffi, CD) 是美国医院最常见的健康相关感染的原因之一。最近的估计表明，CD 在美国每年导致近 50 万人感染，并与最初诊断后 30 天内

约 2.9 万人的死亡相关。根据美国疾病控制和预防中心（CDC）发布的《2019 年美国抗生素耐药性威胁 (Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019)》报告，CD 被归类为紧急威胁，并被列为需要紧急和积极行动的公共健康威胁。

Dificid 是一种大环内脂类抗生素，具有一种新的作用机制和一个选择性抗菌谱，该药主要是通过抑制细菌的 RNA 聚合酶而产生迅速的抗艰难梭状芽孢杆菌感染（CDI）作用。Dificid 适用于 6 个月及以上儿童和成人治疗艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）。

为减少耐药菌的形成以及维持 Dificid 和其他抗菌药物的有效性，Dificid 应仅用于治疗已被证实或强烈怀疑由艰难梭菌引起的感染。Dificid 禁用于对 fidaxomicin（非达霉素）或 Dificid 中任何其他成分过敏的患者。Dificid 应仅用于治疗艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）。由于 fidaxomicin 的系统性吸收很少，Dificid 不能有效治疗其他类型的感染。

【4】首个 EZH2 抑制剂！Epizyme 表观遗传学药物 Tazverik 获美国 FDA 批准，首个上皮样肉瘤 (ES) 治疗药物！

1 月 23 日，FDA 批准 Epizyme 公司表观遗传学药物 Tazverik (tazemetostat)，用于治疗 16 岁及以上、不符合完全切除条件的转移性或局部晚期上皮样肉瘤 (ES) 儿科和成人患者。值得一提的是，Tazverik 是获美国 FDA 批准的第一个也是唯一一个 EZH2 抑制剂，也是该机构批准专门针对 ES 患者的第一个也是唯一一个疗法。

Tazverik 的活性药物成分 tazemetostat 是一种口服、强效、首创 (first-in-class)、EZH2 抑制剂。EZH2 是一种组蛋白甲基转移酶，如被异常激活，将导致控制细胞增殖的基因失调，从而可引起非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 及其他多种实体瘤细胞的无限制迅速生长。tazemetostat 可通过抑制 EZH2 酶活性而发挥抗肿瘤作用。在临床研究中，tazemetostat 在治疗早期就表现出了安全有效地缩小甚至消除肿瘤的能力。

目前，Tazverik 还有一份新药申请 (NDA) 正在接受 FDA 的优先审查，用于治疗先前已接受过至少 2 种系统疗法的复发或难治性滤泡性淋巴瘤 (R/R FL) 患者。II 期研究数据显示，在 EZH2 突变 FL 患者、野生型 EZH2 FL 患者中，Tazverik

治疗的总缓解率（ORR）分别为 69%、35%。当前，滤泡性淋巴瘤（FL）仍然是一种毁灭性的不治之症。如果获批准，Tazverik 将为携带或不携带 EZH2 激活突变的 FL 患者群体带来一种新的治疗选择。

【3】首个甲状腺眼病治疗药物！Horizon 公司 IGF-1R 靶向单抗 Tepezza (teprotumumab) 获美国 FDA 批准！

1 月 21 日，FDA 批准 Horizon Pharma 公司单抗药物 Tepezza (teprotumumab-trbw)，用于治疗甲状腺眼病（TED）。值得一提的是，Tepezza 是 FDA 批准的第一种也是唯一一种治疗 TED 的药物。

TED 是一种严重的、进行性的、威胁视力的罕见自身免疫性疾病，与突眼（眼球膨出）、复视、视力模糊、疼痛、炎症和面部缺陷相关。Tepezza 是一种全人单克隆抗体和胰岛素样生长因子-1 受体（IGF-1R）靶向制剂，每三周注射一次，共注射 8 次。

在 III 期 OPTIC 研究中，与安慰剂组相比，teprotumumab 治疗组患者眼球突出或鼓胀表现出显著改善，达到了主要终点：teprotumumab 治疗组有 82.9% 的患者达到眼球突出或鼓胀减少 2mm 或更多的主要终点，而安慰剂组仅为 9.5%，数据具有统计学显著差异（ $p < 0.001$ ）。眼球突出（proptosis）是 TED 患者发病的主要原因。此外，该研究也达到了全部次要终点，包括复视减少、生活质量改善、临床活动评分降低。该研究中，teprotumumab 的耐受性良好，大多数不良事件是轻度或中度，在治疗期间或治疗后可以控制和解决。来自 II 期研究的数据显示，teprotumumab 治疗使眼球突出和活动性 TED 症状（疼痛、肿胀、红肿、炎症）取得临床意义和高度统计学意义的减少。

【2】癫痫重大进展！首个鼻腔喷雾治疗急性反复发作的药物 Valtoco (地西洋鼻腔喷雾剂) 获美国 FDA 批准！

1 月 10 日，FDA 批准 Neurelis 公司药物 Valtoco（地西洋鼻腔喷雾剂），作为一种急性治疗药物，治疗 6 岁及以上癫痫患者的间歇性、刻板性癫痫频繁发作活动（即癫痫丛集性发作、急性反复性癫痫发作），这种发作不同于患者通常的癫痫发作模式。Valtoco 的独特配方融入了 Intravail 技术，可实现始终如一的可可靠吸收，已被证明具有普遍的安全性和良好的耐受性。

值得一提的是，Valtoco 是 FDA 批准用于 6 岁及以上癫痫患者用作急性治疗

药物的第一种鼻腔喷雾剂。Valtoco 还被 FDA 孤儿产品开发办公室授予了为期 7 年的孤儿药专营权。直到最近，在医疗机构之外的批准方案只能作为直肠给药。因此，FDA 批准 Valtoco 鼻腔喷雾剂，对癫痫社区来说是一个重大的进步。

Valtoco 是一种专利配方的 diazepam（地西洋），融入了一种基于维生素 E 的溶液和 Intravail®吸收增强技术的独特组合。之前，FDA 已授予 Valtoco 孤儿药地位和快速通道地位。Intravail®经粘膜吸收增强技术可以无创性地输送多种蛋白质、肽和小分子药物。

据估计，在美国大约有 340 多万癫痫患者，每年大约确诊 20 万新病例。尽管有慢性的每日口服药物控制癫痫，但仍有相当一部分的患者继续经历癫痫发作。在这些不受控的患者中，约有 17 万的患者有频繁发作的风险，也被称为丛集性或急性反复癫痫发作，这类发作在癫痫患者的生活中既危险又极具破坏性。Valtoco 将为这类患者提供一种安全可靠、耐受性良好、简单即用的鼻腔喷雾剂，可使照料者在任何时间、任何地点可靠地治疗癫痫发作，这是一个重大进步。Valtoco 的上市，将会对成千上万的经历丛集性或急性反复性癫痫发作的癫痫患者及其护理伙伴的生活产生积极影响。

【1】胃肠道间质瘤(GIST)迈入精准医疗新时代！美国 FDA 批准靶向药 Ayvakit，基石药业拥有中国权利！

1 月 9 日，FDA 批准 Blueprint Medicines 公司靶向抗癌药 Ayvakit (avapritinib)，用于治疗携带血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA) 基因 18 号外显子突变（包括 PDGFRA D842V 突变）的不可切除性或转移性胃肠道间质瘤 (GIST) 成人患者。值得一提的是，Ayvakit 是第一个被批准用于 GIST 的精准疗法，也是唯一一个对 PDGFRA 基因 18 号外显子突变型 GIST 具有高活性的药物。基石药业用于 Ayvakit 在大中华区的开发与商业化权利。

临床数据显示，在 PDGFRA 基因 18 号外显子突变的 GIST 患者中，Ayvakit 治疗的总缓解率 (ORR) 高达 86% (95%CI:69%, 93%)，且中位缓解持续时间 (DOR) 尚未达到。GIST 是一种罕见的由基因组驱动的胃肠道肉瘤。约 6% 的新诊断 GIST 患者具有 PDGFRA 外显子 18 突变。最常见的 PDGFRA 外显子 18 突变是 D842V 突变，它对所有其他已批准的疗法都是耐药的。

Ayvakit 的活性药物成分为 avapritinib，可选择性和强效地抑制 KIT 和

PDGFRA 突变激酶。该药是一种 I 型抑制剂，旨在靶向活性激酶构象；所有致癌激酶都通过这种构象进行信号传导。avapritinib 已被证实对胃肠道间质瘤（GIST）相关的 KIT 和 PDGFRA 突变具有广泛的抑制作用，包括针对与当前批准疗法耐药相关的激活 loop 突变的强劲活性。与已批准的多激酶抑制剂相比，avapritinib 对 KIT 和 PDGFRA 的选择性明显高于其他激酶。

体内微生物群体失衡可能导致癌症！

尽管在癌症的预防和治疗方面取得了重大进展，但恶性肿瘤导致的死亡人数逐年稳步上升。在工业化国家，每两三个人中就有一个人在一生中患上一种癌症，而且这一趋势还在上升。长期以来，某些病原体，特别是病毒和细菌，被认为是癌症的潜在病因。三种病毒和一种细菌被认为是危险因素：人乳头瘤病毒、人乙型和丙型肝炎病毒，以及通常在胃中发现的幽门螺杆菌。但是除了这些众所周知的病原体外，一个健康的微生物群落，即体内微生物的整体和平衡，是否也在癌症的发展中起作用呢？

基尔大学 Thomas Bosch 教授领导的一个研究小组以简单的淡水水螅虫为实验模型，证明了在正常细菌群落的环境破坏之后，宿主有机体的组织可能会被环境中的细菌占据。与已经存在的微生物的接触会导致细菌因子的产生，这些细菌因子会对水螅细胞结构产生破坏作用，并最终引发肿瘤的形成。研究小组近日在著名的科学期刊《PLOS Pathogens》上发表了他们的研究成果，这些成果是在基尔大学合作研究中心(CRC) 1182“超有机体的起源和功能”框架下取得的。

癌症的进化起源

该研究小组先前对生命进化史上癌症起源的研究发现，促使他们使用进化的方法来研究癌症。几年前，研究人员已经使用了淡水水螅，一种从系统发育角度来说属于古老的多细胞生物，来证明原则上所有的多细胞动物都可以形成肿瘤。“我们相信癌症是生命进化早期向多细胞生物过渡的产物，”基尔大学细胞与发育生物学领域的研究人员、该研究的负责人 Alexander Klimovich 博士强调说。“由于所有的多细胞生物也拥有一个微生物群落，并与它们的微生物共生一起进化了数百万年，因此，假设微生物也参与了癌症的发展是合乎逻辑的。”

紊乱的细菌定植触发肿瘤形成

在实验室实验中，研究小组成员、博士生研究员 Kai Rathje 现在已经能够证明，在刺胞动物中，单个细菌物种及其在微生物群落内的相互作用具有这种因果关系。Klimovich 强调：“如果一种来自螺旋体门的外来细菌在微生物群落中变得越来越普遍，从而破坏了细菌在其组织中定植的平衡，那么水螅就会患上癌症。有趣的是，这些细菌只有在某些来自假单胞菌属的其他细菌存在的情况下才会产生有害影响，而这些细菌是微生物群落正常组成的一部分。”

因此，在刺胞动物中，微生物之间的相互作用参与了肿瘤的形成，最初的刺激也来自于环境的影响：微生物最初从周围的水中获取有害的螺旋体。然而，入侵的细菌只有在水螅组织已经被环境变化的因素削弱的情况下才能成功地在宿主组织中定植。这些因素包括温度的变化，以及由此引起的微生物定植的变化。研究人员能够通过实验证明，来自自然微生物群落的螺旋体和假单胞菌相互作用，从而显著改变它们的行为。当它们相遇时，这些细菌会改变它们的运动模式，并寻求与彼此的直接接触。结果，它们也开始表达不同的遗传信息，从而特别激活了对宿主机体有致病作用的因子。由于这些变化，刺胞动物组织内的微生物平衡被破坏，细胞结构随之改变，最终形成肿瘤。这些相互作用是如何在分子水平上发生的，以及哪些具体的生化机制参与了这种形式的癌症发展，是目前正在进行的研究的主题。

微生物与防护屏障同时存在

“我们的研究结果指向一个普遍原则，将扩大我们对所谓癌症的发病机制的理解，”Thomas Bosch 说道。“新研究结果显示，癌症的发病机制中的一个重要方面涉及微生物相互作用——只有共同存在干扰微生物中的某些细菌相互作用才会导致肿瘤。因此，在许多情况下，可能不是单一的恶意入侵者，而是作为一个整体的身体保护屏障的微生物群的功能失调，促进癌症的发展。”

这些发现提供了一个有希望的前景，因为微生物群落的保护功能可能在未来被使用——“微生物在体内的定植通常会平衡和保护有机体免受有害影响，甚至可能免受致癌影响，未来的研究将表明，微生物组维持健康屏障的能力，保护身体免受有害微生物的定植，是否也可以用于预防癌症。”在未来，可以有针对性地干预微生物组的组成。这样的操作可能会阻碍某些促癌细菌群落的建立，从而恢复微生物群落的健康平衡。然而，在实施这些预防措施或治疗之前，需要进行更

广泛的基础研究。

国内动态

新冠疫苗研发！让全球见证中国速度：5 条技术路线，3 款疫苗

进入临床，全球唯一进入 II 期临床！

国务院联防联控机制 4 月 14 日 15 时召开新闻发布会，介绍了新冠肺炎（COVID-19）药物研发、疫苗研制等科研攻关进展情况。以下，生物谷医药版块小编对此次发布会上公布的疫苗研发进展进行了摘编。

会上，科技部社会发展科技司司长吴远彬表示：疫情发生之初，科研攻关组就将疫苗的研发作为主攻方向之一，为了更大限度的提升疫苗研发的成功率，在梳理分析不同的技术基础和可能性之后，科研攻关组布局了病毒的灭活疫苗、核酸疫苗、重组蛋白疫苗、腺病毒载体疫苗、减毒流感病毒载体疫苗五条技术路线。同时也设立了疫苗研发的专班来加强组织协调，疫苗的研发单位和动物实验、检测鉴定，还有相应的一些科研机构来加强这方面的协同配合，加班加点只争朝夕。

目前已经有三个疫苗获批进入临床试验，其中陈薇院士团队的腺病毒载体疫苗首个获批进入临床研究，已于 3 月底完成了一期临床试验受试者的接种工作，并于 4 月 9 日开始招募二期临床试验志愿者，这是全球首个启动二期临床研究的新新冠疫苗品种。

另有 2 款灭活疫苗进入临床试验：4 月 12 日，国家药监局批准了中国生物武汉生物制品研究所和中国科学院武汉病毒研究所联合申请的新冠病毒灭活疫苗，也进入了临床试验。4 月 13 日，国家药监局又批准了北京科兴中维生物技术有限公司研制的灭活疫苗开展临床试验。

其他的几条技术路线的疫苗也在加快推进，减毒流感病毒载体疫苗已经完成疫苗毒株的构建和质检方法的建立，正在进行质量工艺研究和质量鉴定，中试生产、动物攻毒实验和安全性评价实验也在同期开展。重组蛋白疫苗已经完成了毒种的构建，正在开展细胞和毒种鉴定和遗传稳定性考察、动物攻毒实验和安全性评价实验。核酸疫苗方面，也进入到动物有效性和安全性评价的研究阶段，并同

步开展临床样品的制备和质量的检定工作。这些技术路线的疫苗预计将于 4、5 月份陆续申报临床试验。

吴远彬表示：疫苗大家都很关心，除了研发之外大家也很关心什么时候进行使用，对疫苗这方面的工作，我们还是本着科学、安全、有效这样一个基本前提，因为这是给健康人使用的特殊产品，所以在疫苗研发的过程中，尽管是应急项目，还是特别强调科学性、程序性，所以目前我国研发最快的，像腺病毒载体疫苗已经启动二期临床试验，还要进行三期的临床试验，将根据临床试验的结果才能够最后确定是否进行使用，还有审批这样一些程序。这两天刚批的灭活疫苗，这应该是一个传统的技术工艺方面的疫苗，应该讲，生产工艺相对比较成熟，质量标准可控，保护的范围也比较广泛，同时也具有国际通行的关于安全性和有效性的评判标准，所以这方面也会为加快疫苗的使用提供一些条件，我们将努力的把疫苗的研发工作做好，尽快提供这方面的服务。

中国工程院院士王军志表示：关于疫苗的研发是非常重要的，也是这次疫情防控的关键。在研发过程中，国家部署了五个技术路线，针对这五个技术路线，国家药监局组织了相关的专业人员，早期介入，全程参与，研审联动，全力推动疫苗研发工作。刚才我们也听到了，新批准的这 2 个疫苗，这 2 个疫苗实际是一个技术路线，属于新冠病毒灭活疫苗。灭活疫苗是用完整的病毒组成，它制备的过程要通过理化方法要灭活其致病性，还要通过灭活验证，而且仍然保持病毒的免疫原性，通过纯化工艺等制备过程，制备出候选疫苗。候选疫苗接种到机体可以刺激机体的免疫反应，产生抗体，达到保护作用，这是灭活疫苗。

我们国家在研发并已上市的疫苗中，灭活疫苗的基础还是比较好的，比如我们国家有甲型 H1N1 流感灭活疫苗，甲型肝炎灭活疫苗、EV71 手足口病灭活疫苗，还有 Sabin 株 IPV 脊灰疫苗，都是灭活疫苗，我们国家在制备灭活疫苗方面基础是比较好的。在制备过程中，疫情之初，是我们国家最早分离到病毒株，当时活病毒要经过大规模培养，通过联防联控机制协调研发单位，利用我们国家建立的生物安全比较高的生产条件，也就是 P3 实验室，这样可以大量的培养活病毒，使我们的研发具备一个基本的条件。各部门的专家早期介入，全程指导，特别是指导企业完成了临床前必要的动物实验，这些动物实验包括安全性有关的急性毒性实验，重复毒性实验，免疫原性实验，还有动物的攻毒保护试验等，这些都完

成以后，还有生产出来的三批临床试验的样品，要经过中国食品药品检定研究院检验合格。所有的材料在这个过程中同时采用滚动提交申报材料，按照国家药监局特别审批的程序，遵照相关的技术要求进行审批，审批的结果是达到了应急批准临床试验的要求，获得批准进入临床试验。

大适应症竞争加速 国产 PD-1 未来主要拼啥？

4月21日，百济神州宣布国家药品监督管理局药品审评中心已受理其抗PD-1抗体药物替雷利珠单抗注射液联合两项化疗方案用于治疗一线晚期鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）患者的新适应症上市申请（sNDA）。

此项 sNDA 是基于一项 3 期临床试验结果，即替雷利珠单抗联合紫杉醇与卡铂，或联合白蛋白紫杉醇与卡铂，对比仅用紫杉醇与卡铂的方案，以治疗既往未曾接受过治疗的 IIIIB 期或 IV 期鳞状 NSCLC 患者。1 月份发布的中期分析显示，经独立评审委员会评估，研究达到无进展生存期（PFS）具有统计学显著性的提高这一主要终点。两个试验组的安全性数据与各组已知风险相符，未出现新的安全警示。

这也是近期继在中国获批用于治疗尿路上皮癌；针对 NSCLC 的第二项研究，即用于治疗一线非鳞状 NSCLC 患者的临床试验取得阳性结果后，替雷利珠单抗的又一大动作。

百济神州表示，从启动该项临床试验到递交上市申请，仅用了 20 个月。

中国 PD-(L)1 市场增量空间可观

作为广谱抗癌产品，PD-(L)1 单抗之所以备受追捧，跟它的市场潜力密切相关。据弗若斯特沙利文分析，2018 年全球 PD-(L)1 抑制剂的市场规模为 163 亿美元，到 2023 年预计将达 639 亿美元。在中国，预计 2023 年 PD-(L)1 抑制剂的规模将达 664 亿元人民币，2030 年将增长至 988 亿元人民币。

在美国，PD-(L)1 单抗已获批约 16 项癌种，而在中国，PD-(L)1 单抗目前仅获批肺癌、头颈部鳞癌、黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌以及尿路上皮癌 6 项癌种，患者可及性仍有较大的提升空间。再加上中国人口基数大，癌症患者相对较多，因此，中国 PD-(L)1 单抗市场距离饱和仍有很长一段距离。

国产 PD-1 向大适应症迈进

截至目前，国内已批准 8 款 PD-(L)1 抗体，包括 4 款国产 PD-1、2 款进口 PD-1 和 2 款进口 PD-L1。回看国产 PD-1 单抗的上市策略，采取的是以病患群体相对较小的适应症如黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤作为突破，快速上市，再拓展肺癌、肝癌、食管癌、乳腺癌等在国内高发的肿瘤大适应症。

国产 PD-1 单抗在大适应症方面的竞争也已全面展开。君实生物在科创板的问询回复中写到，针对抗 PD-1 单抗，中国的临床赛道竞争较为激烈，其中开展肺癌临床试验的 44 项（三期 32 项）、肝癌临床试验的 22 项（三期 13 项）、尿路上皮癌临床试验的 66 项（三期 3 项）。

在审批进度方面，虽然特瑞普利单抗和信迪利单抗占据先发优势，但恒瑞医药和百济神州后来居上，获批适应症数量已实现反超。目前，卡瑞利珠单抗已获批经典型霍奇金淋巴瘤和肝细胞癌两项适应症，还有 NSCLC 和食管癌两项适应症处于“在审评审批”阶段。雷利珠单抗紧随其后，已获批霍奇金淋巴瘤和尿路上皮癌两个适应症，NSCLC 适应症也正式进入审评阶段。

不过近期信迪利单抗也是好消息不断。信达生物上周宣布，美国 FDA 授予信迪利单抗孤儿药资格，用于治疗食管癌。这是信迪利单抗获得的第 3 个孤儿药资格认证，此前该药已获得欧洲 EMA 授予的适应症为外周 T 细胞淋巴瘤，FDA 授予的适应症为 T 细胞淋巴瘤。信达生物预计将于 2020 年-2021 年初，递交 5 项关于信迪利单抗的 NDA，包括一线非鳞 NSCLC、一线鳞状 NSCLC、二线鳞状 NSCLC、一线肝癌和二线食管鳞癌。

未来比拼靠啥？

虽然国产 PD-1 上市时间相对较晚，但市场表现不可小觑。根据企业公告，2019 年，特瑞普利单抗 10 个多月实现销售额 7.74 亿元，信迪利单抗 9 个多月实现了 10.159 亿元的销售，恒瑞虽未公开具体数字，但业内估计卡瑞利珠单抗半年的销售在 10 亿元左右。

亮眼的成绩是否可以保持，甚至实现领跑，未来主要拼啥呢？

适应症尤其是大适应症的比拼，无疑是一大重要看点，前文已经做了介绍，在此不做赘述。

价格是患者最关心的问题，作为发展中国家，价格过高一直是原研药在中国渗透率较低的主要因素。从目前几款国产 PD-1 产品的价格来看，PAP 后价格相

差无几。而从全球看，中国市场抗 PD-1 单抗产品的定价已经较低，这一定程度上限制了该类产品的降价空间。此外，抗 PD-1 单抗产品的研发成本较高，也限制了该类产品的降价空间。这也是信迪利单抗进入医保后，中国市场其他抗 PD-1 单抗产品均未降价的原因之一。

当然，信迪利单抗进入医保未对其他 PD-1 产品价格造成影响，主要是由于医保谈判是基于适应症的谈判。与信迪利单抗存在适应症重合的卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗不可避免会在此适应症受到些许冲击，但是有更多病患群体适应症的加持，相信这种冲击完全在可控范围之内。

不过，随着更多适应症的获批，若争取到医保覆盖，不仅仅是对企业来说事半功倍，也将大大提高患者的支付能力，从而加快市场放量的速度。

首个国产宫颈癌疫苗正式进入市场

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤。原位癌高发年龄为 30~35 岁，浸润癌为 45~55 岁，近年来其发病有年轻化的趋势。

近日，首批共计 93643 支国产双价人乳头瘤病毒疫苗，获国家药品监督管理局的生物制品批签发证明，这意味着首个国产宫颈癌疫苗正式进入市场流通环节，可以预约接种了！

这是国产首个宫颈癌疫苗，也是世界第四个宫颈癌疫苗。据介绍，5 月起，湖北、新疆、吉林、云南、江苏、山东等省份的大部分社区医院可陆续预约接种。宫颈癌主要由感染人乳头瘤病毒（HPV）引起，是可以预防的癌症，预防的手段就是接种宫颈癌疫苗和进行宫颈癌筛查。

本批次疫苗说明书显示，9 到 45 岁女性都可接种这一国产疫苗，不过，和进口疫苗不同的是，9-14 岁人群也可以接种国产宫颈癌疫苗，她们只需打两针。一般认为，HPV 疫苗越早接种越好，最好是在女性第一次实质性性接触之前——HPV 病毒感染的主要途径是性传播。感染上之后再接种，疫苗效果就得不到发挥。因此，世界卫生组织把 9-14 岁定为最佳接种年龄。

在价格上，国产宫颈癌疫苗价格则定在 329 元/针，9-14 岁打两针，全程 658 元，超过 14 岁的打三针，全程 987 元，都不到进口疫苗价格的一半。

国家药监局修订《生物制品》附录 7 月 1 日施行

《中华人民共和国药品管理法》和《中华人民共和国疫苗管理法》实施后，4 月 26 日，国家药监局按照《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》第三百一十条规定，对《生物制品》附录进行了修订，作为《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》配套文件予以发布。该附录自 2020 年 7 月 1 日起施行。

其中，对于附录第 59 条，企业采用实时采集数据的信息化系统记录数据的，因信息化建设需要一定周期，应在 2022 年 7 月 1 日前符合相关要求。

附件生物制品

（2020 年 4 月 23 日，2020 年第 58 号公告修订）

第一章 范围

第一条 生物制品的制备方法是控制产品质量的关键因素。采用下列制备方法的生物制品属本附录适用的范围：

- （一）微生物和细胞培养，包括 DNA 重组或杂交瘤技术；
- （二）生物组织提取；
- （三）通过胚胎或动物体内的活生物体繁殖。

第二条 本附录所指生物制品包括：疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、按药品管理的体内及体外诊断制品，以及其它生物活性制剂，如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生态制剂等。

第三条 生物制品的生产和质量控制应当符合本附录要求和国家相关规定。

第二章 原则

第四条 生物制品具有以下特殊性，应当对生物制品的生产过程和中间产品的检验进行特殊控制：

（一）生物制品的生产涉及生物过程和生物材料，如细胞培养、活生物体材料提取等。这些生产过程存在固有的可变性，因而其副产物的范围和特性也存在可变性，甚至培养过程中所用的物料也是污染微生物生长的良好培养基。

（二）生物制品质量控制所使用的生物学分析技术通常比理化测定具有更大的可变性。

(三)为提高产品效价(免疫原性)或维持生物活性,常需在成品中加入佐剂或保护剂,致使部分检验项目不能在制成成品后进行。

第五条 生物制品生产企业在生产质量管理过程中,应当按照国家有关生物安全管理法律法规、生物制品生产检定用菌毒种管理规程等建立完善生物安全管理制度体系,应当对包括生物原材料、辅料、生产制造过程及检定等整个生物制品生产活动的生物安全进行评估,并采取有效的控制措施。

第三章 人员

第六条 应当加强对关键人员的培训和考核,培训内容至少包括相关法律法规、安全防护、技术标准等,并应当每年对相关人员进行专业考核。

从事生物制品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员(包括清洁、维修人员)均应根据其生产的制品和所从事的生产操作进行专业知识和安全防护要求的培训。

第七条 生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应当具有相应的专业知识(微生物学、生物学、免疫学、生物化学、生物制品学等),并能够在生产、质量管理中履行职责。

疫苗生产企业生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应当具有药学、医学等相关专业本科及以上学历(或中级以上职称),并具有5年以上从事相关领域生产质量管理经验,以保证能够在生产、质量管理中履行职责,并承担相关责任。

第八条 根据生物安全评估结果,对生产、维修、检定、动物饲养的操作人员、管理人员接种相应的疫苗,需经体检合格,并纳入个人健康档案。

第九条 患有传染病、皮肤病以及皮肤有伤口者、对产品质量和安全性有潜在不利影响的人员,均不得进入生产区进行操作或质量检验。

未经批准的人员不得进入生产操作区。

第十条 从事卡介苗或结核菌素生产的人员应当定期进行肺部X光透视或其它相关项目健康状况检查;不应从事接触其他感染性病原体的工作,特别是不应从事结核分枝杆菌强毒株相关工作,也不得从事其他产品的生产工作;也不应暴露在已知结核感染风险的环境下。从事卡介苗或结核菌素生产的工作人员、动物房人员需要进入其他生产车间的,需经体检合格。

第十一条 生产期间，未采用规定的去污染措施，不得从接触活有机体或动植物的区域穿越到生产其它产品或处理不同有机体的区域中去。

第十二条 从事生产操作的人员应当与动物饲养人员分开，不得兼任。

第四章 厂房与设备

第十三条 生物制品生产环境的空气洁净度级别应当与产品和生产操作相适应，厂房与设施不应应对原料、中间体和成品造成污染。

第十四条 生产过程中涉及高危因子的操作，其空气净化系统等设施还应当符合特殊要求。

第十五条 生物制品的生产操作应当在符合下表中规定的相应级别的洁净区内进行，未列出的操作可参照下表在适当级别的洁净区内进行：

洁净度级别 生物制品生产操作示例

B 级背景下的局部 A 级 附录一无菌药品中非最终灭菌产品规定的各工序灌装前不经除菌过滤的制品其配制、合并等

C 级 体外免疫诊断试剂的阳性血清的分装、抗原与抗体的分装

D 级 原料血浆的合并、组分分离、分装前的巴氏消毒

口服制剂其发酵培养密闭系统环境（暴露部分需无菌操作）

酶联免疫吸附试剂等体外免疫试剂的配液、分装、干燥、内包装

第十六条 在生产过程中使用某些特定活生物体的阶段，应当根据产品特性和设备情况，采取相应的预防交叉污染措施，如使用专用厂房和设备、阶段性生产方式、使用密闭系统等。

第十七条 灭活疫苗（包括基因重组疫苗）、类毒素和细菌提取物等产品灭活后，可交替使用同一灌装间和灌装、冻干设施。每次分装后，应当采取充分的去污染措施，必要时应当进行灭菌和清洗。

第十八条 卡介苗和结核菌素生产厂房必须与其它制品生产厂房严格分开，生产中涉及活生物的生产设备应当专用。

第十九条 致病性芽胞菌操作直至灭活过程完成前应当使用专用设施。炭疽杆菌、肉毒梭状芽胞杆菌和破伤风梭状芽胞杆菌制品须在相应专用设施内生产。

第二十条 其它种类芽胞菌产品，在某一设施或一套设施中分期轮换生产芽胞菌制品时，在任何时间只能生产一种产品。

第二十一条 使用密闭系统进行生物发酵的可以在同一区域同时生产，如单克隆抗体和重组 DNA 制品。

第二十二条 无菌制剂生产加工区域应当符合洁净度级别要求，并保持相对正压；操作有致病作用的微生物应当在专门的区域内进行，并保持相对负压；采用无菌工艺处理病原体的负压区或生物安全柜，其周围环境应当是相对正压的洁净区。

第二十三条 有菌（毒）操作区应当有独立的空气净化系统。来自病原体操作区的空气不得循环使用；来自危险度为二类以上病原体操作区的空气应当通过除菌过滤器排放，滤器的性能应当定期检查。

第二十四条 用于加工处理活生物体的生产操作区和设备应当便于清洁和去污染，清洁和去污染的有效性应当经过验证。

第二十五条 用于活生物体培养的设备应当能够防止培养物受到外源污染。

第二十六条 管道系统、阀门和呼吸过滤器应当便于清洁和灭菌。宜采用在线清洁、在线灭菌系统。密闭容器（如发酵罐）的阀门应当能用蒸汽灭菌。呼吸过滤器应为疏水性材质，且使用效期应当经验证。

第二十七条 应当定期确认涉及菌毒种或产品直接暴露的隔离、封闭系统无泄漏风险。

第二十八条 生产过程中被病原体污染的物品和设备应当与未使用的灭菌物品和设备分开，并有明显标志。

第二十九条 在生产过程中，如需要称量某些添加剂或成分（如缓冲液），生产区域可存放少量物料。

第三十条 洁净区内设置的冷库和恒温室，应当采取有效的隔离和防止污染的措施，避免对生产区造成污染。

第五章 动物房及相关事项

第三十一条 用于生物制品生产的动物房、质量检定动物房、生产区应当各自分开。动物房的设计、建造及动物饲养管理要求等，应当符合实验动物管理的相关规定。

第三十二条 应当对生产及检验用动物的健康状况进行监控并有相应详细记录，内容至少包括动物来源、动物繁殖和饲养条件、动物健康情况等。

第三十三条 生产和检定用动物应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第六章 生产管理

第三十四条 当原辅料的检验周期较长时，允许检验完成前投入使用，但只有全部检验结果符合标准时，成品才能放行。

第三十五条 生产和检定用细胞需建立完善的细胞库系统（细胞种子、主细胞库和工作细胞库）。细胞库系统的建立、维护和检定应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第三十六条 生产和检定用菌毒种应当建立完善的种子批系统（原始种子、主种子批和工作种子批）。菌毒种种子批系统的建立、维护、保存和检定应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第三十七条 应当通过连续批次产品的一致性确认种子批、细胞库的适用性。种子批和细胞库建立、保存和使用的方式，应当能够避免污染或变异的风险。

第三十八条 种子批或细胞库和成品之间的传代数目（倍增次数、传代次数）应当与已批准注册资料中的规定一致，不应随生产规模变化而改变。

第三十九条 应当在适当受控环境下建立种子批和细胞库，以保护种子批、细胞库以及操作人员。在建立种子批和细胞库的过程中，操作人员不得在同一区域同时处理不同活性或具有传染性的物料（如病毒、细胞系或细胞株）。

第四十条 在指定人员的监督下，经批准的人员才能进行种子批和细胞库操作。未经批准不得接触种子批和细胞库。

第四十一条 种子批与细胞库的来源、领用、制备、贮存及其稳定性和复苏、使用情况应当有记录。储藏容器应当在适当温度下保存，并有明确的标签。冷藏库的温度应当有连续记录，液氮贮存条件应当有适当的监测。任何偏离贮存条件的情况及纠正措施都应记录。库存台帐应当长期保存。

第四十二条 不同种子批或细胞库的贮存方式应当能够防止差错、混淆或交叉污染。生产用种子批、细胞库应当在规定的贮存条件下在不同地点分别保存，避免丢失。

第四十三条 在贮存期间，主种子批和工作种子批储存条件应当一致；主细胞库和工作细胞库的储存条件应当一致；另有批准或规定的按照批准或规定的条件储存。一旦取出使用，不得再返回库内贮存。

第四十四条 应当按照《中华人民共和国药典》中生物制品分批的相关规定，对生物制品分批并编制批号。

第四十五条 疫苗制品的生产设计应使相关设备的生产能力与生产规模相匹配。

第四十六条 为保证上市产品的溯源和追踪，半成品配制应来源于一批原液，若采用多批次原液混合配制单批半成品，应符合《中华人民共和国药典》等相关规定。

第四十七条 用于生产的培养基/培养液应与批准的一致；培养基应进行适用性检查；禁止使用来自牛海绵状脑病疫区的牛源性材料，并应符合《中华人民共和国药典》的相关要求。

第四十八条 向发酵罐或其它容器中加料或从中取样时，应当检查并确保管路连接正确，并在严格控制的条件下进行，确保不发生污染和差错。

第四十九条 应当对产品的离心或混合操作采取隔离措施，防止操作过程中产生的悬浮微粒导致的活性微生物扩散。

第五十条 培养基宜在线灭菌。向发酵罐或反应罐中通气以及添加培养基、酸、碱、消泡剂等成分所使用的过滤器宜在线灭菌。

第五十一条 应当采用经过验证的工艺进行病毒去除或灭活处理，操作过程中应当采取措施防止已处理的产品被再次污染。

第五十二条 使用二类以上病原体进行生产时，对产生的污物和可疑污染物品应当在原位消毒，完全灭活后方可移出工作区。

第五十三条 应当明确规定层析分离柱的合格标准、清洁或消毒方法。不同产品的纯化应当分别使用专用的层析介质。不同批次之间，应当对层析分离柱进行清洁或消毒。不得将同一层析分离介质用于生产的不同阶段。层析介质的保存、再生及使用寿命应当经过验证。

第五十四条 对用于实验取样、检测或日常监测（如空气采样器）的用具和设备，应当制定严格的清洁和消毒操作规程，避免交叉污染。应当根据生产的风险程度对用具或设备进行评估，必要时做到专物专区专用。

第七章 质量管理

第五十五条 应当按照《中华人民共和国药典》、国家药品监督管理部门核准的质量标准、相关质控要求对生物制品原辅料、中间产品、原液及成品进行检验。

第五十六条 疫苗生产所用佐剂应与药品监督管理部门批准或备案的相关生产工艺及质量标准一致；佐剂的供应商、生产工艺及质量标准变更应经过充分研究和验证，并按照国家相关法规要求进行批准、备案或年度报告。

第五十七条 中间产品的检验应当在适当的生产阶段完成，当检验周期较长时，可先进行后续工艺生产，待检验合格后方可放行成品。

第五十八条 必要时，中间产品应当留样，以满足复试或对中间控制确认的需要，留样数量应当充足，并在适宜条件下贮存。

第五十九条 疫苗生产企业应采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据，确保生产全过程持续符合法定要求。对于人工操作（包括人工操作、观察及记录等）步骤，应将该过程形成的数据及时录入相关信息化系统或转化为电子数据，确保相关数据的真实、完整和可追溯。

第六十条 应当对生产过程中关键工艺（如发酵、纯化等工艺）的相关参数进行连续监控，连续监控数据应当纳入批记录。

第六十一条 采用连续培养工艺（如微载体培养）生产的，应当根据工艺特点制定相应的质量控制要求。

第六十二条 应对疫苗等生物制品的质量进行趋势分析，全面分析并及时处置工艺偏差及质量差异，对发生的偏差应如实记录并定期回顾。

第八章 术语

第六十三条 下列术语含义是：

（一）原料

指生物制品生产过程中使用的所有生物材料和化学材料，不包括辅料。

（二）辅料

指生物制品在配制过程中所使用的辅助材料，如佐剂、稳定剂、赋形剂等。