

# 生物产业动态

2020年 第七期

(总第一百四十三期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

|  |           |
|--|-----------|
| <b>国际动态</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>全球骨髓浓缩物市场最新报告 细胞疗法成为骨科市场的新主流</b> .....                          | <b>1</b>  |
| <b>超重磅！全球首个丁肝治疗药物：HEPCLUDEX 在欧盟批准上市，治疗乙肝处于 II 期临床！</b> .....       | <b>3</b>  |
| <b>全球首个治疗严重肢体缺血(CLI)的干细胞疗法！印度首个同种异体细胞产品 STEMPEUCEL 批准上市！</b> ..... | <b>4</b>  |
| <b>阿尔茨海默症在研药物盘点：从抗B淀粉样蛋白到基因疗法</b> .....                            | <b>6</b>  |
| <b>国内动态</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>中国丙肝新药 歌礼全口服丙肝治疗方案 RDV/DNV(拉维达韦/达诺瑞韦)获批，12 周治愈率≥99%！</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>10 款新药在中国申报临床 来自歌礼、赛诺菲、安进/百济神州等</b> .....                       | <b>16</b> |
| <b>中国首个抗体-药物偶联物（ADC）上市申请被正式受理，用于治疗晚期胃癌</b><br>.....                | <b>19</b> |
| <b>未来 3 年 中国市场非常值得关注的自身免疫性疾病治疗药物</b> .....                         | <b>20</b> |

## 国际动态

### 全球骨髓浓缩物市场最新报告 细胞疗法成为骨科市场的新主流

骨髓浓缩物因富含大量的干细胞和生长因子而被广泛应用于骨科、重症下肢缺血等相关学科的临床中。根据全球市场情报公司 TMR（透明度市场研究机构）发布的最新报告，2016 年全球骨髓浓缩物市场值约为 1.3 亿美元，在 2017 年至 2025 年期间预计将以 5.0% 的复合年增长率稳定增长。近年来，骨科疾病和运动损伤的患病率及发病率增加、骨科行业的高速发展以及骨髓浓缩物产品在骨科领域的广泛应用，再加上细胞处理及制备技术的进步，推动了全球骨髓浓缩物市场的发展。

报告指出，这一市场由一些主要参与者主导，包括全球领先的医疗设备制造商——泰尔茂株式会社、全球细胞&基因治疗领域细胞制造平台及服务关键解决方案供应商——博雅控股集团旗下美股上市公司 TG 医疗（原名赛斯卡医疗）、知名脊柱植入物制造商 Globus Medical、Arthrex 等。这些市场主导者通过投放新技术产品及开展战略合作等途径对全球骨髓浓缩物市场发展产生重要的影响。

#### 全球骨髓浓缩物市场概况

骨髓浓缩物是将骨髓经过离心、分离后获得的有核细胞的浓缩物，其内富含间充质干细胞。报告指出，全球骨髓浓缩物市场应用领域可分为骨外科、伤口愈合、慢性疼痛、周围性血管疾病、皮肤病变及其他。

由于全球老龄化的加剧以及骨关节炎发病率的上升，未来骨科疾病的应用将主导整个骨髓浓缩物市场。随着行业的蓬勃发展、技术的进步以及可支配收入的增加，未来皮肤病学领域预计将以最高的复合年增长率增长（6.0%）。人皮肤中的成纤维细胞和角化细胞的再生能力已经被用来开发细胞疗法，同时科学家们正在研究骨髓源性皮外细胞在皮肤再生中的可塑性，这些都将加速细胞疗法在皮肤病学领域的应用。

从终端用户来看，全球骨髓浓缩物市场又可分为医院与诊所、制药与生物技术公司、研发外包机构（CRO）和合同制造组织（CMO）以及学术研究机构。近年来市场主导者为医院和诊所，未来这种主导趋势预计将继续维持。随着生物技术

企业数量的增长以及市场参与者之间的合作增加, 生物技术及制药版块将成为医院及诊所之后的第二大主导市场。

从地区来看, 全球骨髓浓缩物市场可分为北美、欧洲、亚太地区、拉丁美洲、中东及非洲。基于新设备的技术进步及批准上市、以及人们对细胞治疗的认识提升, 再加上骨科手术的需求量增加, 北美地区占据了全球骨髓浓缩物主要市场份额。而亚太地区骨科市场目前正处于一个关键时期, 2016 年该市场值约 1900 万美元, 未来有望实现大规模的增长。亚太地区的骨科市场, 包括骨移植、脊柱和骨替代物, 预计增长速度将是整个骨科市场的两倍以上, 这将进一步促进该地区骨髓浓缩物市场的增长。

印度和中国是全球增长最快的两个经济实体, 成功渗透到这些地区将为企业带来更多的市场发展机会。这份报告特别关注了 TG 医疗在这一领域的布局, 目前博雅控股集团正在中国、印度、新加坡及菲律宾分销 TG 医疗自主研发的手术室即时应用系统的整体解决方案。

近年来, 手术室即时应用系统的发展与应用进一步推动了骨髓浓缩物的临床应用发展。2017 年, 基于博雅控股集团旗下 TG 医疗的快速干细胞即时输注系统制备的骨髓来源干细胞治疗重症下肢缺血具有安全性和有效性得到证实, 这一系统可以优化细胞制备过程, 提高细胞的获得率和质量; 改善患者预后。相关研究结果发表在了学术期刊《国际干细胞研究》上。据悉。目前国内一些医院也采用博雅旗下的手术室即时系统进行了自体骨髓干细胞移植治疗下肢缺血性疾病的临床研究, 并取得了令人振奋的疗效。

### 骨替代材料的“铂金标准”

骨髓浓缩物被认为是骨替代材料的“铂金标准”。研究发现, 骨髓浓缩物中的细胞、前体细胞、生长因子、血小板等对骨再生发挥重要的作用。例如骨髓浓缩物中的内皮细胞在血管再生中扮演重要的角色; 骨髓浓缩物中含有的大量生长因子能作用于成骨细胞和破骨细胞, 调节骨改建过程, 促进新骨生成; 骨髓浓缩物中的血小板能为间充质干细胞提供更快更有效的骨再生环境。

根据联合国和世界卫生组织的调查结果, 全球超过 4 亿人患有关节炎, 如此庞大的患者群体背景推动着骨科领域的发展。骨髓来源干细胞治疗被认为是一种有前途的先进疗法, 可以将骨科疾病的伤口愈合时间从手术治疗所需的 4 到 6

个月缩短到 5 到 6 周。愈合时间的缩短是推动骨髓浓缩物市场发展的因素之一。

近年来,骨髓浓缩物处理及制备技术的进步为医院及诊所提高骨科治疗临床效果提供了有效选择。2019 年 2 月美国骨科治疗管理中心(OCM)通过骨髓细胞手术室即时分离系统 PXP? 实现了手术室环境的高效、高质量自体骨髓干细胞制备。该系统是博雅控股集团旗下 TG 医疗推出的用于外科中心或诊所手术室即时系统的自动化、封闭式自体骨髓细胞快速处理系统,能够从骨髓抽取物中提取出精确数量的细胞浓缩物,可在 20 分钟内完成骨髓单个核细胞、CD34+祖细胞和血小板的高浓度富集,同时污染性红细胞的去除率达到 98%以上。报告指出,先进的骨髓细胞处理及制备解决方案有望在不久取代过去传统的工艺。目前 PXP? 系统已经在美国、加拿大、泰国等地区上市,为全球更多地区的骨科临床发展提供服务。

### 总结

骨髓浓缩物市场是一个新兴市场,经过 30 年至 40 年的研究与发展,各种干细胞治疗及相关技术设备渐渐走向商业化。骨髓浓缩物、富血小板血浆及干细胞衍生物的出现,正在成为未来医疗的新趋势。随着个性化医学的发展,全球对细胞治疗的临床需要越来越显著,细胞治疗临床应用的放开趋势也愈加明显。随着细胞治疗临床应用的逐渐覆盖,医疗机构对基于自动化技术的新一代细胞处理及制备解决方案的需求会日益剧增,而这些技术平台也将对细胞疗法走向成功产生重要的影响。

## 超重磅!全球首个丁肝治疗药物:Hepcludex 在欧盟批准上市, 治疗乙肝处于 II 期临床!

MYR Pharmaceuticals 是一家专注于慢性乙型和丁型肝炎治疗药物开发和商业化的德国生物技术公司。近日,该公司宣布,欧盟委员会(EC)已授予其先导药物 Hepcludex (Myrcludex B, INN 名称: bulevirtide) 在欧盟地区的有条件营销授权(CMA)。

Hepcludex 是欧洲第一个被批准用于成人慢性丁型肝炎病毒(HDV)感染和代偿性肝病的治疗方案。该药是一款首创的(first-in-class)病毒进入抑制剂,

开发用于治疗慢性乙型肝炎病毒（HBV）和丁型肝炎病毒（HDV）感染，该药能抑制肝细胞表面的 HBV/HDV 受体 NTCP，并防止再生细胞的感染和病毒在肝内的传播。

Hepcludex 代表了临床上最先进的丁型肝炎（hepatitis D）新疗法。此次 CMA 批准，基于 2 个 II 期研究（MYR202 和 MYR203）的结果，数据显示：Hepcludex 治疗期间显著降低了病毒血症并改善了肝功能，同时具有良好的耐受性和安全性。

目前，MYR 制药公司正在开展一项评估 Hepcludex 长期治疗的 III 期 HDV 研究，以及一项评估 Hepcludex 与聚乙二醇干扰素联合应用的 II 期 HDV 研究。目前，Hepcludex 治疗慢性乙型肝炎病毒（HBV）感染也已进入 II 期临床。

此前，Hepcludex 已获得欧洲药物管理局（EMA）和美国食品和药物管理局（FDA）颁发的治疗 HDV 感染的孤儿药资格（ODD）。此外，Hepcludex 还获得 EMA 授予优先药物资格（PRIME）、获得 FDA 授予突破性药物资格（BTD）。PRIME 项目与 BTD 项目相似，旨在加速医药短缺领域重点药品的审评进程，尽早使患者受益。获得 PRIME 或 BTD 资格认定的药物，必须有初步临床证据表明该药与现有治疗药物相比在临床意义重大的终点方面有实质性的病情。

Hepcludex 最初是由德国海德堡大学和法国国家健康与医学研究院（INSERM）的科学家们开发的。该药的开发得到了德国感染研究中心（DZIF）的支持，这是一个由德国联邦教育和研究部（BBF）发起的基金会。

Hepcludex 的共同发明人、海德堡大学病毒学教授、MYR 制药公司与海德堡大学之间的持续研究项目的首席科学家 Stephan Urban 教授表达了他的热情：“今天的批准，对于那些遭受最严重类型的病毒性肝炎、至今没有任何具体治疗选择的患者群体来说，标志着一个伟大的成就。我很高兴，经过 20 多年的科学和临床研究，肝细胞进入抑制剂 Myrcludex B，即现在的 Hepcludex，可用于患者，该药的批准上市，将显著改善他们的生活。”

## **全球首个治疗严重肢体缺血(CLI)的干细胞疗法！印度首个同种异体细胞产品 Stempeucel 批准上市！**

印度药企西普拉（Cipla）近日宣布，其合作伙伴 Stempeutics Research

私人有限公司已获得印度药品监督管理局（DCGI）的监管批准，将在印度推出 Stempeucel®，该产品适应症为：用于治疗由伯格氏病（Buerger's Disease, BD）和动脉粥样硬化性外周动脉疾病（Atherosclerotic Peripheral Arterial Disease, ASPAD）引起的严重肢体缺血（CLI）。

值得一提的是，Stempeucel®是印度第一个被批准用于商业用途的同种异体细胞治疗产品，也是全球第一个被批准用于治疗 CLI 的干细胞产品。

CLI 是一种进行性外周动脉疾病，是由于动脉严重堵塞而导致血流减少。这可能导致腿部和足部出现溃疡和伤口，并有较高的截肢风险。据估计，印度大约有 500 万患者受到这种使人衰弱的疾病的影响。以目前的现代血管技术，估计只有 25% 的患者能得到满意的临床结果。

Stempeucel®是一款突破性的治疗方法，旨在增强人体有限的恢复缺血组织血流的能力。该产品是从健康成人自愿捐献者的骨髓中分离出来的同种异体混合间充质干细胞（MSC）。该产品可直接解决疾病的根本原因，通过减轻炎症、刺激侧支血管生长、修复受损肌肉，从而减轻疼痛、愈合溃疡、挽救患肢。该产品是通过在小腿肌肉区域和溃疡部位周围进行肌肉注射的。

Stempeutics 公司历经 12 年时间，开发出了 Stempeucel®这款突破性干细胞疗法，其专有的 pooling 方法提供了一个高效的生产过程，从而使患者能够以可承受的成本获得解决疾病根本原因的治疗产品。Stempeucel®制造方面，一套主细胞库可产生超过 100 万剂的细胞疗法，从而为患者提供一致的产品，这在再生医学中是独一无二的。

pooling 专利技术也有助于 Stempeucel®扩大在多种疾病类别中的治疗潜力。根据两家公司签署的协议，西普拉已获得在印度销售和分销 Stempeucel®的独家权利，该公司将利用其在印度的广泛分销优势，使广大的患者能够获取到治疗。

目前，Stempeutics 公司正在为包括美国、欧盟和日本在内的其他国际市场制定战略。到 2025 年，全球严重肢体缺血（CLI）治疗市场预计将达到 53.9 亿美元，2020-2025 年的复合年增长率为 8.1%。

Stempeutics 公司医疗和监管事务高级副总裁 Pawan Kumar Gupta 博士表示：“我们很高兴收到 DCGI 对这一非常重要适应症的营销批准。在 CLI 中，脂肪沉积阻塞了腿部的动脉，导致血流大大减少、休息时疼痛、溃疡无法愈合和坏疽。

CLI 患者面临截肢和死亡的直接风险。现在，Stempeucel®将为此类 CLI 患者提供了一种新的、有效的治疗方法和更好的生活质量的希望。”

Stempeutics 董事总经理兼首席执行官 Manohar BN 表示：“获得 DCGI 对 Stempeucel®的批准对 Stempeutics 来说是一个重要的历史性里程碑。这是对 Stempeutics 在科学和临床工作中持续卓越表现的强烈认可，并强调了我们在同种异体、混合 MSC 技术方面的全球领先地位。我们相信 Stempeucel®产品是一个游戏规则的改变者，将为数百万患有这种可怕疾病的患者提供一种先进的治疗产品。”

西普拉董事总经理兼全球首席执行官 Umang Vohra 表示：“我们对创新的关注是由我们强烈的责任感引导的，即解决未满足的患者需求和减轻痛苦。我们高兴地看到，我们与 Stempeutics 长达十年的伙伴关系取得了一个重要的里程碑。CLI 是一种严重而痛苦的疾病，对全世界的患者都有影响，我们很高兴我们能够以低廉的成本在印度推出这种干细胞疗法。”

## 阿尔茨海默症在研药物盘点：从抗 $\beta$ 淀粉样蛋白到基因疗法

目前，全世界有超过 4000 万痴呆症患者，这一数字将在 20 年内翻一番。阿尔茨海默氏症（AD）占痴呆症的大部分，几十年来，唯一可用的治疗方法是试图恢复大脑中神经递质水平的药物，但这类药物只能对症治疗，并且最多只有适度的效果。

多年来，研究人员主要集中精力研究 AD 在大脑中可见的物理表现，即细胞外淀粉样斑块和最近的细胞内 tau 蛋白缠结。这在很大程度上是一项吃力不讨好的任务，已有超过 200 个项目失败，其中许多项目在被放弃之前已进入了昂贵的 3 期测试阶段，尽管去年有一种抗 A $\beta$  药物（aducanumab）被重新捡起，在今年夏天向 FDA 提交了上市申请并获得了优先审查。

在今年的 AD 协会国际会议（AAIC 2020）上，来自美国非营利性机构 UsAgainstAlzheimer's 的分析显示，尽管“减员率”很高，但 A $\beta$  靶向药物在 AD 后期临床试验中占比仍然很高，约为 40%（32 个候选疗法中有 13 个）。

其余 19 个候选疗法可分为几类，从 tau 靶向治疗到混合使用其他药物来保护神经元不退化、阻断与痴呆症相关的炎症和代谢过程。



然而，A $\beta$  靶点药物的转变在中期管线中更为明显，58 个项目中有 9 个是针对该蛋白，其余项目则是针对其他途径，15 个属于神经递质类别，只有 6 个针对 tau。

阿尔茨海默氏症药物发现基金会确信，治疗 AD 的答案在于联合使用多种药物，或是在一个分子中具有多种作用的药物。这反映出 AD 是一种极其复杂的疾病，有多种病因和病理学。

### 1、淀粉样蛋白靶点

根据“淀粉样蛋白假说”，大脑中  $\beta$  淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 的产生引发了一系列导致 AD 临床症状的事件。最接近支持这一观点的药物是渤健/卫材的 aducanumab，该药能与聚集的 A $\beta$  结合并使其从体内清除。

几年前，根据 2 个 3 期试验的结果，aducanumab 似乎注定要加入抗 A $\beta$  同类产品的垃圾堆中，这 2 个试验都失败了。然而，对汇总数据重新分析后，在高剂量下出现了戏剧性的变化，aducanumab 显示出临床改善，可以支持监管申请。目前，aducanumab 正在接受 FDA 的优先审查。

然而，FDA 的批准还远不能确保有足够获益。因为在其中一项试验中，安慰剂在数值上表现要更好，而且中途修改试验方案使得数据解释变得复杂。一些批评者认为药物效果被夸大了。有人质疑，即使获得批准，这是否代表着向前迈进一大步，还是像目前已批准的 AD 药物一样，最终带来的益处微不足道，无助于减轻 AD 负担。

不过，疗效微弱并没有阻止诸如卫材和辉瑞对症治疗药物 Aricept (多奈哌齐) 的 25 亿美元峰值销售。Aducanumab 如果批准，将为 A $\beta$  靶点注入新的热情，特别是与其他药物联合使用。有分析人士此前曾认为，如果一种疾病修正 AD 疗法获得批准，每年的销售额可能超过 100 亿美元。

与此同时，阴性 A $\beta$  试验继续出现，这进一步破坏了 A $\beta$  假说。尽管其支持者认为答案在于尽早开始治疗、甚至在症状出现之前。今年 2 月，罗氏和礼来发布报告了 gantenerumab 和 solanezumab 临床试验 DIAN-TU 的结果，数据显示，对早发遗传性 AD 进行至少 4 年的治疗，没有取得任何改善。目前，研究人员症状对患者亚组进行研究，以观察这种联合疗法是否会对其中一组或几组患者产生任何益处。罗氏和礼来并没有放弃这 2 款单抗，正在评估更高的剂量，预计 2022

年公布数据。此外，罗氏正在“前驱期”或“非常轻微的早期”AD中测试另一种单抗 crenezumab，该药之前在2个3期试验失败后曾被搁置。

与此同时，新一代的药物正试图通过不同的机制来减少A $\beta$ ，其中包括礼来的 donanemab，这是一种主动免疫疗法，旨在刺激患者的免疫系统攻击并破坏A $\beta$ ，该疗法正在进行2期试验，将于2021年公布。辉瑞和强生的 AN-1792 是第一种治疗AD的主动免疫疗法，但多年前由于安全性和有效性而放弃了研发。

这并没有阻止其他公司的努力，尽管接力棒正在传递给小公司。例如：

Araclon 公司的 ABvac40 和 United Neuroscience 公司的 UB-311，这2种药物旨在清除A $\beta$ 而不会引发大脑炎症，后者2a期研究将于2021年完成。与此同时，韩国 AriBio 正在开发 AR1001，这是一种口服活性的 PDE-5 抑制剂，可增加血液中有毒A $\beta$ 寡聚体的清除，但也被认为可抑制神经元细胞死亡、恢复AD中丢失的突触，该药在去年进入治疗轻度至轻中度AD的2期临床。

此外，Annovis 公司也有一种药物进入2a期临床，该药旨在通过单个分子靶向A $\beta$ 和 tau，同时抑制这2个靶点被认为能抑制导致AD和帕金森病等其他退行性疾病的“毒性级联反应”。

不可否认的是，A $\beta$ 作为AD首要靶点的地位已经明显受损，尤其是大约40%的70岁以上老年人大脑中有A $\beta$ ，但没有出现痴呆。

## 2、tau 靶点

在A $\beta$ 靶点药物产生失望结果的首批临床试验之前，研究人员就已开始关注一种通常参与物质进出神经元的蛋白质——tau。在AD中，tau会经历一种叫做磷酸化的化学变化，使其聚集在一起形成不溶的缠结，就像A $\beta$ 一样，对神经细胞有毒。

开发中进展最快的抗tau药物项目是TauRx的tau聚集抑制剂LMTX，不幸的是，在2016年报告的3期试验中，将其添加到aricept治疗中时，未能显示出优于安慰剂的益处。不过，TauRx毫不犹豫地于2018年启动了一项新的2/3期试验LUCIDITY，使用低剂量LMTX单独治疗。完整的LUCIDITY数据预计在2021-2022年获得。

艾伯维也有一种抗体 ABBV-8E12 正在进行2期临床，该抗体能与异常的tau缠结结合，并阻止神经元间的扩散。去年，该抗体治疗进行性核上麻痹（PSP）

的 2 期临床失败，但这并没有影响 AD 的研究。研究人员在 AD 论坛上表示，PSP 试验中的患者处于晚期阶段，而 AD 试验中的“tau 病理学”处于相对较早阶段。ABBV-8E12 在 AD 中的 2 期结果将于今年晚些时候公布。

与此同时，渤健和罗氏也在采取类似的策略，其抗 tau 抗体 BIIB092 和 semorinemab(R07105705)都已经进入中期试验，礼来和强生也有早期候选疗法。渤健对 AD 研究的坚定信念促成了最近 2 起涉及 tau 靶点药物的授权交易，包括 4500 万美元预付款从 Ionis 授权反义药物 IONIS-MAPTRx、3.3 亿美元预付款从 Sangamo 公司获得一款锌指核酸酶技术开发的基因表达调节疗法 ST-501，这 2 中药物均被设计用来阻止中枢神经系统中 tau 蛋白的产生。

除了 semorinemab 之外，罗氏还以 1.2 亿美元预付款从优时比获得一款单抗 UCB0107，来阻止和减少 tau 蛋白的积累。此外，还有许多其他疗法正在酝酿中，包括 Anavex Life Sciences 公司的 Anavex 2-73 (blarcamesine)，这是一种 GSK-3b 抑制剂，处于 2 期临床，被认为可以阻止 tau 的磷酸化。美国国立卫生研究院 (NIH) 正在测试诺华的 Abl 激酶抑制剂 tasinga，该药已被批准治疗白血病，治疗 AD 处于 2 期临床。Tasinga 可阻断赖氨酸乙酰化，这是 tau 中另一种与疾病过程有关的化学变化。

还有一些组织正在研究 tau 主动免疫疗法。Axon Neuroscience 公司 AADvac1 在 2 期临床显示，可以引起免疫反应，对抗修饰形式的 tau，并减少神经退行性变的生物标志物。到目前为止，该公司还没有关于症状或脑萎缩的数据。坦普尔大学的研究人员也发现了一种新的方法来防止 A $\beta$  和 tau 在大脑中的积累，这种方法可以帮助脑细胞识别缺陷蛋白质，并在它们聚集之前稳定或去除它们。该项目仍在动物试验中，但研究人员目前正在努力寻找能够解决与 AD 相关多个病理学过程的药物。

### 3、神经保护剂

一些科学家已经避开 A $\beta$  和 tau 难题，把注意力转向了保护神经元不受退化的影响。在这一领域工作的生物技术公司中，AgeneBio 正试图重新利用癫痫药物左乙拉西坦 (levetiracetam) 来治疗 A $\beta$  诱发的大脑海马区过度活跃。该公司认为，过度活跃会导致 AD 轻度认知障碍患者的神经细胞退化。2019 年初，该公司开始了 AGB101 配方药的 3 期 Hope4MCI 试验，此前 2 期数据表明该药可以改

善记忆得分。

Biohaven Pharma 公司的方法是用 troriluzole 来靶向神经递质谷氨酸，该药是 riluzole（利鲁唑）的一种前药，每日一次口服。利鲁唑被批准用于治疗肌萎缩性侧索硬化症，这是一种与高水平谷氨酸有关的神经退行性疾病，谷氨酸过度活性也是 AD 的一个特征。Troriluzole 最近在广泛性焦虑症的 3 期研究中失败，但仍处于轻度至中度 AD 的 2 期临床，数据将于 2021 年第一季度公布。

Cognition Therapeutics 公司药物 CT1812 被认为是通过与 sigma-2 受体竞争来保护突触免受 A $\beta$  引发的神经毒性级联反应的影响。CT1812 目前正在将轻中度 AD 患者纳入 2 期项目，预计今年晚些时候会有结果。

其他参与者还包括 Neuraly 公司，正在临床测试长效 GLP-1 受体激动剂 NLY01，临床前数据表明，该药可以通过阻断免疫细胞的毒性激活来防止神经细胞丢失。Athira Pharma 公司正在测试一种名为 NDX-1017 的小分子药物，该药物基于肽血管紧张素 IV，据说可以恢复大脑中失去的神经连接，并刺激新的神经连接的生长。该公司在 4 月份获得了 8500 万美元的新资金，为 2/3 期试验提供资金。

Pain Therapeutics 公司也正在开发 PTI-125，这是一种 FLNA 抑制剂，能稳定大脑中的一种支架蛋白，有潜力改善神经功能、减少炎症。到目前，结果喜忧参半。NIH 资助的 2 期研究在今年春天获得了积极的 2a 期结果，但在 5 月份公布的 2b 期数据显示，未能降低大脑和脑脊液中 AD 生物标志物的水平。不过该公司拒绝放弃，6 月份宣布计划重新挖掘患者样本，评估 PTI-125 治疗患者的认知能力。

同样值得一提的是 Pharmatropix 公司的 2 期候选药物 P75NTF 阻滞剂 LM11A-31-BHS，在动物模型中可减轻 A $\beta$  毒性；NeuroActiva 公司的 NA-831，据称具有神经保护和刺激新神经元生长的双重作用；Actionogen 公司的 Xanamem（UE2343），旨在阻断中枢神经系统中应激激素皮质醇的活性。

#### 4、抗炎

三十年来，炎症一直被认为是 AD 的一个可能的驱动因素，但最近人们对它作为治疗目标的兴趣才猛增。一方面，一些研究表明，多年来用抗炎药治疗类风湿关节炎的患者似乎对痴呆症有抵抗力。另一方面，一些数据表明，胶质细胞的

激活可能通过释放白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子等细胞因子来驱动 AD 的慢性炎症。

目前的抗 IL-1 和 TNF 药物的抗体太大，无法穿过血脑屏障进入中枢神经系统，这就降低了它们自身减轻神经炎症的可能性，尽管在试验中的其他一些药物并没有这样的局限性。

排在首位的 Azaire 公司的 ALZT-OP1，它是肥大细胞稳定剂色甘酸（cromolyn）和抗炎药布洛芬的组合，正在进行早期 AD 的临床试验 COGNITE，预计年底前完成。该药可抑制炎症，将小胶质细胞转变为“神经保护状态”，并阻止淀粉样蛋白的聚集。

另一个晚期候选药物是 AB Science 公司的 masitinib，这是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂，靶向 CSF1R，它也作用于肥大细胞和炎症，并已显示出一些对 ALS 有效的证据。Masitinib 之前在胰腺癌和胃肠道间质瘤中未能成功，现在正被测试用于轻中度 AD。

同时，EIP Pharma 已接管了 Vertex 公司的 neflamapimod，该药起先被开发用作类风湿关节炎的治疗药物。该药是 p38 MAP 激酶  $\alpha$  酶的抑制剂，该酶在炎症导致的海马损伤中起作用，而海马损伤会影响学习和记忆的形成。去年 11 月在 AD 临床试验会议上公布的 2b 期试验的生物标志物数据支持了该公司提出的 AD 作用机制，并提供了记忆改善的证据。

最后，磷酸二酯酶抑制剂和白三烯拮抗剂已经被用于治疗炎症性疾病，2 家生物技术公司正在探索它们在 AD 中的应用。

IntelgenX 最近获得批准，开始对其口服膜剂的孟鲁司特（montelukast）进行 2 期试验，治疗轻中度 AD。

与此同时，Tetra Discovery 公司正在研究 BPN14770，这是一种 PDE4 抑制剂，与安进的银屑病治疗药物 Otezla 属于同一类别。目前，BPN14770 治疗 AD 处于 2 期临床，该药的潜力促使日本制药商盐野义在今年 3 月获得 Tetra 50% 的股份，并有权彻底收购该公司。然而，许多 PDE4 药物已经在 AD 中失败，包括先灵的 rolipram、罗氏/Memory Pharma 的 MEM1414 和默沙东的 MK-0952，盐野义此举无疑是一场赌博。

## 5、代谢途径

一些研究人员认为 AD 可以被称为“3 型糖尿病”，因为有些形式的 AD 似乎与胰岛素抵抗有关，胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要问题。2 型糖尿病患者似乎更容易患上老年痴呆症或血管性痴呆症。这一假设已经促使主要来自学术界的临床研究人员对已上市的糖尿病和心血管药物进行 AD 研究。

在这些项目中，德克萨斯大学西南医学中心的 rrAD 试验正在测试血管紧张素 2 受体阻滞剂氯沙坦、钙通道阻滞剂氨氯地平和胆固醇药物阿托伐他汀，目的是降低痴呆患者的血管风险。结果将于 2021 年公布。

勘萨斯大学也在一项涉及轻中度 AD 患者的小型研究，测试阿斯利康的糖尿病药物 farxiga，而英国帝国理工学院也采取了类似的方法，在一项 2 期试验中测试 GLP-1 激动剂利拉鲁肽（liraglutide），该药是诺和诺德销售的 2 型糖尿病药物。2 项试验都将在接下来的几个月内公布数据。

一些生物制药公司也在研发针对 AD 中代谢紊乱的新型药物。T3D Therapeutics 公司去年底筹集了 1500 万美元，以推进一种可防止大脑蛋白质错误折叠的研究性药物的试验。该公司表示，错误折叠是由不适当的葡萄糖和脂肪代谢引起的。

今年 4 月，埃默里医学院领导的一个研究小组发现，AD 相关的认知障碍与调节葡萄糖代谢的蛋白质有关。他们鉴定出的蛋白质可以作为新的药物靶点。

## 6、干细胞和基因疗法

干细胞可以成长为神经元，因此它们有潜力修复由 AD 引起的退化性脑损伤。Nature Cell Co 公司正在开发一种研究性药物 AstroStem，这是基于从患者脂肪组织中提取的间充质干细胞（MSC）。该公司正在进行 1/2 期试验。结果原本是去年公布，但到目前为止还没有关于数据的消息。

Medipost 公司于今年 1 月完成了 Neurostem MSC 的 2a 期试验，这是源于脐带血的干细胞疗法。初步结果表明，该疗法在一些患者中正在导致淀粉样斑块消失，但需要更长时间的随访来衡量其他效果。

Longeveron 公司于去年 12 月完成一项 1 期试验的患者入组，测试来源于健康成年捐献者骨髓的 MSC 疗法。该公司估计，最终的试验结果将于 2020 年底公布。

一批基因疗法也正从小型生物技术公司和学术团体进入 AD 临床测试，尽管

目前的结果并不理想。

Sangamo 公司是 CERE-110 的早期推动者，CERE-110 最初由 Ceregene 开发，它使用腺相关病毒（AAV）载体将神经生长因子的基因传递到大脑中痴呆症退化的区域。该疗法安全但无效，于 2015 年被放弃。

不过，其他研究小组也在加紧研究，包括 Voyager Therapeutics 公司，他们与艾伯维联手开发了一种 AAV 疗法，这种疗法可以在大脑中产生“载体化”的抗 tau 抗体，尽管这种疗法仍处于非常早期的开发阶段。

在临床阶段基因治疗项目中，康奈尔大学的一个项目专注于 APOE4 基因，该基因长期以来被认为是 AD 的一个危险因素。大约 25% 的人有一个 APOE4 拷贝，这使患早发性 AD 的风险增加了一倍，而 2% 的人有两个拷贝，风险增加了三到五倍。

康奈尔大学威尔医学院的研究小组已经测试了一种策略，用另一种 APOE2 基因取代 APOE4，这种基因似乎不具有这种高风险。事实上，对于携带 APOE4 和 APOE2 的人来说，后者的存在似乎可以减轻风险。1 期试验是用 AAVrh. 10hAPOE2 基因疗法治疗 15 人，主要关注安全性，结果将于 2020 年晚些时候公布。有趣的是，这种方法可能用作一种预防措施。

同时，麻省理工学院的科学家们正在探索用 CRISPR 进行基因编辑如何将 APOE4 原位转化为 APOE2。南佛罗里达大学的另一个研究小组正在研究一种针对  $\beta$ -arrestin-2 蛋白的基因疗法，这种蛋白会干扰大脑中 tau 的清除，尽管这还处于动物试验阶段。

与此同时，初创公司 Telocyte 提出了一种基因疗法，可以在脑胶质细胞中的染色体末端重建端粒。端粒是一种基因帽子，当细胞分裂时，端粒会缩短。该公司设想使用一种病毒载体将端粒酶基因 TERT 的拷贝传递到中枢神经系统，恢复正常的胶质细胞功能。

## 7、其他疗法

其他治疗方法也在试验中，其中包括一种在国内被批准治疗 AD 的药物。去年，国家药监局对绿谷制药的甘露特钠胶囊（GV-971）进行了有条件批准。

GV-971 是从海藻中提取的一种低聚糖化合物，据其开发人员介绍，在早期的研究中，早在第 4 周就可以改善轻度至中度 AD 患者的认知功能。

据称，该药可以通过多种方式作用于 A $\beta$  和 tau、减轻炎症、增强细胞的线粒体功能和支持胆碱能神经传递，但专家们对这些数据有一些怀疑，希望能够从正在进行的试验中看到更多的数据。

同时，Amlynx 公司正在进行一项 2 期试验测试其先导候选药物 AMX0035，该药靶向参与神经元变性的线粒体和内质网依赖性途径。该公司在 7 月初获得了 3000 万美元的资金，用于资助该试验和另一项 AMX0035 治疗肌萎缩性侧索硬化症（ALS）的临床试验。

另一种采用非传统方法的疗法是 Cortexyme 公司的首创疗法 COR388，该疗法以大脑中牙龈卟啉单胞菌感染为目标。该公司认为，这种细菌会导致 AD 的退化症状。这个假设认为 A $\beta$  是对感染的免疫反应，因此抑制 A $\beta$  可能使情况恶化。

## 8、药物管线之外

不可否认的是，疾病修正 AD 药物临床开发成功案例的缺乏，已导致了 AD 领域的悲观情绪，而且有人还呼吁完全放弃 A $\beta$  假说。与此同时，安进、辉瑞等大型生物制药公司正在退出神经科学研究领域，寻求更为广阔的前景，并将接力棒交给了规模较小的公司。

随着向联合疗法的转变，医疗保健系统开始更加重视非生物制药的生活方式干预来预防 AD（例如，增加生活中的体力活动和认知刺激），认为改变日常生活习惯将是解决疾病负担的一种更简单的方法。

能够检测出最早症状的数字应用和设备正在逐步成熟，去年，礼来、苹果和 Evidation Health 提出了初步研究结果，表明 iPhone、苹果手表和其他消费类设备可以帮助发现轻度认知障碍或轻度痴呆的个体。

有很多关于生物标记物的研究，可以在 PET 扫描之前用来寻找大脑的结构变化。这包括检测血液中的 tau 片段，这一方法在今年 7 月份的 AD 协会国际会议上获得了新的数据，以及检测血管和神经元的变化，或者视网膜中淀粉样物质沉积的证据。

目前所展示的药物和机制越来越广泛，这给人们 AD 更乐观，并暗示生物制药行业在未来几年有可能找到帮助 AD 患者的新方法。或许接下来的十年，这一希望就将成为现实。

## 国内动态



## 中国丙肝新药 歌礼全口服丙肝治疗方案 RDV/DNV(拉维达韦/ 达诺瑞韦)获批，12 周治愈率≥99%！

歌礼制药 (Ascleptis) 近日宣布，该公司开发的全口服丙肝治疗方案获得中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市。这款全口服丙肝治疗方案 (RDV/DNV 治疗方案) 是由拉维达韦 (新力莱®) 联合达诺瑞韦 (戈诺卫®) 组成。

在中国已经完成的 II/III 期临床试验结果显示，经过 12 周治疗，RDV/DNV 治疗方案在基因 1 型非肝硬化患者中治愈率 (SVR12) 达 99%，且针对基线发生 NS5A 耐药突变的患者，100% 实现 SVR12。

拉维达韦和达诺瑞韦均获国家十三五“重大新药创制”科技专项立项支持。2014 年，歌礼从 Presidio 公司获得了拉维达韦在大中华地区的独家权益。Presidio 是一家处于临床阶段的制药公司。

拉维达韦 (新力莱®) 是歌礼开发的针对 HCV NS5A 靶点的新一代泛基因型直接抗丙肝病毒药物。达诺瑞韦 (戈诺卫®) 则是新一代 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂，于 2018 年 6 月 8 日正式获得国家药品监督管理局批准上市，是歌礼首个抗丙肝 1 类创新药，也是由中国本土企业开发的首个突破性 HCV 药物。

目前，歌礼丙肝管线中还有 2 个在研产品 (ASC18 和 ASC21)。其中，ASC21 是一种核苷类 NS5B 聚合酶抑制剂，在体外研究中已被证明为有效并具备泛基因型抗病毒活性及较高的基因耐药性屏障。ASC21 与拉维达韦结合形成一种治疗方案，具有潜在泛基因型活性，可用于有效治疗难治基因型、肝硬化及 HCV/HIV 共同感染患者。

歌礼创始人、董事长兼首席执行官吴劲梓博士表示：“非常高兴，歌礼全口服丙肝治疗方案获批上市后可以惠及广大丙肝患者。作为一家创新研发驱动型生物科技公司，我们同时也在努力攻克乙肝临床治愈的难题，比如我们正在开发全球首创 (first-in-class) 的免疫疗法——可皮下注射的 PD-L1 抗体，就是乙肝领域布局的在研管线之一。正在全球肆虐的新冠疫情、刚刚过去的世界肝炎日，都在提示我们面对重大公共卫生安全挑战，任何国家都难以独善其身，加强抗病毒药物的研究与开发对于民众健康、对于公共卫生体系意义重大。歌礼将继续夯实一体化抗病毒平台的研发实力，积极拓展前沿性、原创性的国际合作，为构筑

全球健康安全屏障贡献自己的力量。”

## 10 款新药在中国申报临床 来自歌礼、赛诺菲、安进/百济神州等

今日，中国国家药监局药品审评中心（CDE）最新公示，多款新药在中国申报临床试验，并获得受理。这些创新药包括 CD137 激动剂、FASN 抑制剂、BTK 抑制剂、tau 蛋白正电子摄影示踪剂等，来自天演药业、歌礼、昂科免疫、赛诺菲（Sanofi）、恒瑞医药等公司。本文节选部分产品作介绍。

### 1、新旭医药：18F-APN-1607 注射液

作用机制/靶点：tau 蛋白正电子摄影示踪剂

18F-APN-1607 是新旭生技旗下一款 tau 蛋白正电子摄影（PET）示踪剂，已在美国启动针对阿尔茨海默病的多中心 2 期试验。此次，是该产品首次在中国申报临床。根据公告，18F-APN-1607 深具独特性，除了能辨识阿尔茨海默病的 tau 堆叠蛋白质之外，也能辨识其他具有 4-repeats（4R）的 tau 蛋白质堆叠的罕见疾病。因此该产品有机会更广泛应用在侦测 tau 相关疾病的 tau 蛋白分布模式上。值得一提的是，此前，新旭生技已授权新基（Celgene）公司在全球临床试验中使用该产品。

### 2、天演药业：ADG106

作用机制/靶点：CD137 激动剂

ADG106 是天演药业自主研发的靶向 CD137 独特表位的激动型全人源单克隆抗体，目前正在中美两国开展临床试验，以研究其在晚期复发转移和难治性实体瘤及非霍奇金淋巴瘤中的安全性。CD137（又称 4-1BB）作为肿瘤坏死因子（TNF）受体超家族成员，是被临床证明了的有效刺激 CAR-T 细胞增殖的重要通路。该靶点在 CD8+T 细胞，DC 细胞，和自然杀伤（NK）细胞中拥有重要的调节功能，一直是肿瘤和自身免疫领域备受关注的靶点。

### 3、歌礼：ASC40 片

作用机制/靶点：FASN 抑制剂

ASC40（TVB-2640）是一种脂肪酸合成酶（Fatty Acid Synthase, FASN）抑

制剂，是由 Sagimet Biosciences 开发的一款“first-in-class”创新药，歌礼通过其子公司拥有该药在大中华区的独家权益。在中国，一项评估 TVB 2640 治疗非酒精性脂肪性肝炎患者的 2 期临床试验正在进行中。根据新闻稿，今年 6 月，该产品在一项名为 FASCINATE-1 的公布的 2 期临床中达到主要疗效终点，显著降低了非酒精性脂肪性肝炎（NASH）受试者肝脏脂肪含量，在 50mg 剂量组中应答率为 61%。

#### 4、昂科免疫：CD24Fc 注射液

作用机制/靶点：CD24

CD24Fc 是昂科免疫（OncoImmune）旗下一款可调节宿主对组织损伤的炎症反应的新型疗法，对癌症、自身免疫性疾病、代谢综合征和移植物抗宿主病（GvHD）的发病机理研究具有广泛的意义。此前，CD24Fc 已完成 2a 期临床试验，针对白血病患者接受造血干细胞移植（HSCT）后的急性移植物抗宿主病（GvHD）预防性治疗。根据昂科免疫官网，今年 6 月，该产品在美国获得 FDA 特批直接进入临床 3 期试验，目前该公司正在快速推进针对新冠重症患者的随机双盲试验。

#### 5、赛诺菲：SAR442168

作用机制/靶点：BTK 抑制剂

SAR442168 是一款可穿越血脑屏障的口服布鲁顿氏酪氨酸激酶（BTK）抑制剂，此次为该产品首次在中国申报临床。BTK 对各种免疫细胞的发育和功能都很重要，包括 B 淋巴细胞和巨噬细胞。研究人员认为通过抑制 BTK，可调节与大脑和脊髓神经炎症相关的适应性和先天性免疫细胞。根据新闻稿，今年 4 月，该产品在治疗复发型多发性硬化（MS）患者的 2b 期临床试验中达到主要和次要终点，显著降低患者大脑中与 MS 相关的病变。赛诺菲预计将启动四项治疗复发型和进展型 MS 患者的 3 期临床试验。

#### 6、联药生物：UB-621 注射液

作用机制/靶点：全人化 IgG 1 单株抗体

UB-621 是联药生物旗下一款针对单纯疱疹病毒（HSV）所开发的全人化 IgG 1 单株抗体药物。根据该公司公告，它可透过和病毒（HSV-1 和 HSV-2）外表包膜上 gD 蛋白之靶点作高亲和力结合的机制，阻止病毒侵入宿主而抑制感染。此前，该产品已经在健康人类志愿者完成临床 1 期试验，证明安全性和耐受性良好，没

有产生抗药物抗体。去年 6 月，它获得美国 FDA 批准在由 HSV-2 感染所引起之复发型生殖器疱疹患者中进行临床第 2 期试验。此次是该产品首次在中国申报临床。

#### 7、恒瑞医药：海曲泊帕乙醇胺片

作用机制/靶点：TPO-R 激动剂

海曲泊帕乙醇胺片是恒瑞医药自主研发的一种口服吸收的小分子非肽类促血小板生成素受体（TPO-R）激动剂。根据公开信息，它可以与细胞膜上的 TPO 受体结合，激活信号转导通路，刺激人类骨髓祖细胞向巨核细胞的分化和增殖，促进巨核细胞成熟，从而增加血小板的生成。根据药物临床试验登记与信息公示平台，恒瑞医药就海曲泊帕乙醇胺片登记开展了十余项临床试验，其中针对原发免疫性血小板减少症、恶性肿瘤化疗所致血小板减少症等适应症的研究均已进入 3 期临床阶段。目前，恒瑞医药已在中国提交了五项该产品的上市申请，并于近期被 CDE 纳入优先审评。

#### 8、复星医药：马来酸阿伐曲泊帕片

作用机制/靶点：TPO-R 激动剂

马来酸阿伐曲泊帕片是一款口服血小板生成素受体激动剂，为复星医药首个引进的小分子创新药。它于今年 7 月正式在中国获批上市，商品名为苏可欣，用于择期行诊断性操作或者手术的慢性肝病（CLD）相关血小板减少症的成年患者治疗。根据新闻稿，除 CLD 相关血小板减少症外，阿伐曲泊帕还在肿瘤化疗所致血小板减少症（CIT）、免疫性血小板减少症（ITP）等领域积极布局，有望给中国更多血小板减少症患者提供创新的治疗方案选择。

#### 9、安进（Amgen）/百济神州

药物类型：小分子候选药

AMG 650 在中国的临床试验申请由安进（Amgen）和百济神州联合申报，此次为该产品首次在中国申报临床。根据安进官网，AMG 650 是一种口服给药的小分子候选药，目前正在晚期实体瘤中进行 1 期临床试验。

#### 10、普米斯生物：PM8002 注射液

药物类型：创新生物制剂

PM8002 注射液是普米斯生物旗下一款创新生物制剂，此次为该产品首次在中国申报临床。

## 中国首个抗体-药物偶联物 (ADC) 上市申请被正式受理, 用于治疗晚期胃癌

2020年8月27日, 荣昌生物制药(烟台)股份有限公司获得中国国家药品监督管理局(NMPA)受理通知书, 其自主研发的注射用纬迪西妥单抗(商品名: 爱地希<sup>®</sup>, 研究代号: RC48)用于治疗局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者的新药上市申请被正式受理, 并被纳入优先审评审批程序, 受理号: CXSS2000044 国。这是中国第一个提交新药上市申请的自主开发的抗体-药物偶联物(ADC)。

纬迪西妥单抗开展了关于治疗HER2阳性局部晚期或转移性胃癌患者单臂、开放、多中心的关键性临床研究, 研究结果显示, 该项研究达到了主要临床研究终点, 并显示出较好的安全性和耐受性。

项目主要研究者北京大学肿瘤医院副院长、消化肿瘤内科主任沈琳教授表示: “研究结果显示, 这是目前国际上第一个在胃癌三线治疗里针对HER2表达的胃癌患者, 包括HER2低表达(IHC 2<sup>+</sup>/FISH)患者, 最大样本量的临床研究。纬迪西妥单抗是我国自主研发产品, 其有效率比现有上市药物高两倍以上, 是胃癌新药研究的一个重大突破, 非常值得骄傲。”

抗体-药物偶联物(ADC)是近年全球肿瘤药物研发的热点领域, 它由单克隆抗体、连接子和小分子细胞毒药物偶联而成, 可以像精准制导的导弹一样对癌细胞实施精准打击。纬迪西妥单抗以肿瘤表面的HER2蛋白为靶点, 能精准识别癌细胞并与之结合, 穿透细胞膜进入其内部, 从而杀死癌细胞。纬迪西妥单抗拥有自主研发的全新分子结构, 其抗体具有HER2高亲和力, 能高效与之结合并进入癌细胞; 连接子在肿瘤细胞膜内具有可裂解性, 能快速释放出小分子细胞毒药物; 小分子细胞毒药物具有高毒性及旁杀伤效应, 能有效杀死癌细胞, 因此在临床试验中获得了突出的抗肿瘤效果。我国是全球胃癌发病率最高的国家, 发病人数约占全球患者人数的50%。而在国际上对晚期胃癌的治疗也缺乏有效的治疗方法。纬迪西妥单抗具有巨大的临床价值, 将为胃癌患者带来新的希望, 意义重大。

纬迪西妥单抗除针对晚期胃癌患者的关键性临床研究外, 还有多项临床研究在同步开展。2019年6月2日, 美国肿瘤大会发布了北京大学肿瘤医院副院长

郭军教授牵头的纬迪西妥单抗治疗转移性复发尿路上皮癌(膀胱癌)的研究结果,其疾病总体控制率达到 90%,确证的客观缓解率(cORR)达到 51%。该临床试验取得了复发性尿路上皮癌(以膀胱癌为主)治疗领域的全球最佳临床数据,目前正在进行关键性临床研究,预期将于 2021 年上半年递交中国上市申请。

纬迪西妥单抗在针对 HER2 低表达乳腺癌患者的探索性临床研究中,观察到良好的治疗效果,目前已在中国开展 HER2 低表达乳腺癌III期临床研究。

据悉,纬迪西妥单抗已于 2018 年 9 月获得美国 FDA 胃癌孤儿药资格认证,于 2020 年 4 月获得 FDA HER2 阳性局部晚期或转移性尿路上皮癌 II 期临床许可,2020 年 7 月取得 FDA 授予的快速通道审批资格,计划将于 2021 年开展多个适应症的 II/III 期临床研究。

荣昌生物是全球少数拥有全面集成 ADC 平台的生物制药公司之一,具有能够涵盖从抗体、连接子、小分子细胞毒药物的开发、合成、偶联及符合全球 GMP 生产的全链条的技术开发和商业化生产平台。利用该平台,荣昌生物开发了一系列 ADC 药物,其中 RC88 正在进行 I 期临床试验,且今后几年每年都会有进入临床研究阶段的 ADC 候选药物,形成丰富厚重、独具特色的产品管线组合。

## 未来 3 年 中国市场非常值得关注的自身免疫性疾病治疗药物

自身免疫性疾病是由于免疫系统异常低活动或过度活动导致身体免疫系统错误地攻击身体的状况,发病率较为稳定。大约有 100 种不同类型的自身免疫性疾病,常见的有类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病等,这些发病率均在 0.1%-0.3%之间。

对于全球医药行业来说,自身免疫疾病领域一直是仅次于癌症领域的第二大治疗领域。根据 2019 年全球药物销售额 TOP100 榜单数据,用于治疗自身免疫疾病的药物总体销售额约 552 亿美元,占比 16.3%。共有 10 个药物上榜,头部成熟品种较多,但尾部新品种数量不足,在头部重磅品种的支撑下平均销售额高达 52.1 亿美元。

虽然整体增速受阿达木单抗影响较大,但销售额占比仍稳居第二,从平均销售额来看,自身免疫疾病排第一。

中国已上市自身免疫性疾病治疗药物

中国自身免疫性疾病药物主要分为化学药和生物药两大类，再细分的话，又分为小分子靶向药和生物制剂。其中，小分子靶向药以靶向 JAK/STAT 信号通路的托法替布为代表，生物制剂以 TNF- $\alpha$  抑制剂为重点。目前，国内共有 10 多种治疗自身免疫性疾病的药物上市，其中 2019 年全球自身免疫系统疾病药物 TOP10 已全部在中国上市。

以 TNF- $\alpha$  为主要构成的生物制剂是自身免疫性疾病治疗领域的革命性药物，TNF- $\alpha$ （肿瘤坏死因子- $\alpha$ ）是主要由巨噬细胞和单核细胞产生的一种促炎细胞因子，主要作用为调节免疫细胞的功能。临床研究表明，TNF- $\alpha$  在多种疾病（如自身免疫性疾病）中高表达，产生促进炎症和组织损伤的病理效应。目前，TNF- $\alpha$  抑制剂是中国自身免疫性疾病生物药市场的大头，2019 年销售额占比在 90% 以上。

中国市场未来三年非常值得关注的药物

未来 3 年，笔者认为，三生国健的重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白、艾伯维的阿达木单抗及其生物类似药、辉瑞的托法替布及其仿制药这几种药物将是中国自身免疫疾病治疗市场的中流砥柱，同时最近 3 年新上市的诺华的司库奇尤单抗、强生的乌司奴单抗以及赛诺菲的度普利尤单抗也将逐步占领市场。首先是三生国健的益赛普，2019 年在国内 TNF- $\alpha$  抑制剂市场份额高于 50%。

益赛普是中国风湿病领域首个上市的国产 TNF- $\alpha$  抑制剂。益赛普可与可溶性 TNF- $\alpha$  高亲和力结合，也可与 TNF- $\alpha$  共用相同受体的 TNF- $\beta$  结合，进而阻断 TNF- $\alpha$  与细胞表面的跨膜受体结合，从而达到抑制 TNF 生物学活性、降低细胞炎症反应，缓解自身免疫性疾病患者症状的目的。2015-2019 年，益赛普市场销售额由 8.42 亿元增长至 11.44 亿元人民币，年复合增长率为 8.0%。虽然增速有所减缓，但未来 3-5 年，笔者预测益赛普仍是市占比超过 50% 的药物。

其次，是艾伯维的修美乐，2019 年全球销售额为 191.69 亿美元，虽然跌破 200 亿美元大关，但仍是全球最畅销的药物。但国内销售额仅为 14.2 万元，国内市场卖得可以说是惨淡，原因有很多方面，最主要还是国内获批适应症就好且价格较高，同类药物益塞普更具性价比优势。

但是阿达木单抗生物类似药表现比原研好。目前，共有百奥泰、海正两家阿达木单抗生物类似药获批。

百奥泰的阿达木单抗（商品名：格乐立）于 2019 年 11 月获 NMPA 批准上市，2020 年 1 月上市销售，定价为 1160 元/支，目前已调整为 1150 元/支。海正的阿达木单抗（商品名：安健宁）于 2019 年 12 月获批，2020 年上市销售，定价为 1150 元每支。

根据百奥泰一季度财报显示，格乐立 2020Q1 销售额大约为 1972.61 万元，远超原研销售额，预计未来销售额还会水涨船高。但修美乐已在 2019 年被纳入医药，支付标准为 1290 元/支，价格差距并不大，因此笔者预计 2020 年修美乐销售额也会提升。

再次，辉瑞的托法替布实力也不容小觑，2019 年全球销售额为 22.42 亿美元，国内销售是 1689.5 万元。目前，正大天晴、齐鲁、科伦、先声均获批仿制药，第三批集采中，托法替布降价超 90%，4 家均中选，未来以价换量的话，市场也会铺开。

最后，诺华的司库奇尤单抗（俗称苏金单抗）虽然刚刚国内上市，但是实力也很强大。苏金单抗是首个特异性靶向 IL-17A 的全人源单克隆抗体药物，能够选择性靶向阻断循环 IL-17A 的活性，降低免疫系统的活动并改善疾病症状。于 2019 年 4 月获 NMPA 批准，2019 年 5 月正式销售。该药物 2019 年全球销售额达 35.51 亿美元，相信未来 3-5 年在中国销售额也会不错。

强生的乌司奴单抗作为全球首个全人源“双靶向”白细胞介素 12（IL-12）和白细胞介素 23（IL-23）抑制剂，实力也不容小觑。

近 5 年来，中国自身免疫性疾病药物行业市场规模增速较缓。根据销售端统计，2015-2019 年，中国自身免疫性疾病药物行业市场规模由 98 亿元增长至 158 亿元，年复合增长率为 12.7%。未来 5 年，伴随自身免疫性疾病诊断的完善，患者需求缺口将被逐渐填补，自身免疫性疾病患病群体数量基数大和政策推动药物可及性提高将成为驱动行业市场规模扩张的主要原因。在此背景下，中国自身免疫性疾病药物行业市场规模将以 23.9% 的年复合增长率继续保持增长，到 2024 年，市场规模有望上升至 462 亿元。