

生物产业动态

2021年 第三期

(总第一百五十期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
食管癌一线免疫治疗！默沙东 KEYTRUDA+化疗方案获美国 FDA 批准：将成 一线治疗新标准!!	1
20 年来首个新机制抗生素！口服 XENLETA 门诊治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP)：成功率 > 90%!.....	3
K 药在欧盟获批首个儿科适应症.....	6
干细胞疗法治疗 1 型糖尿病！美国 FDA 授予干细胞衍生的完全分化胰岛细胞疗 法 VX-880 快速通道资格!.....	6
国内动态.....	8
全球首创生物新药！泰它西普获批上市，双靶治疗系统性红斑狼疮.....	8
CDE 拟突破性疗法认定 恒瑞 CDK4/6 抑制剂、君实抗 PD-1	10
甘李药业每周 1 次长效 GLP-1 受体激动剂申报临床	11
新时代下生物药如何创新采购更加利国利民？	12

国际动态

食管癌一线免疫治疗！默沙东 Keytruda+化疗方案获美国 FDA

批准：将成一线治疗新标准！！

近日，默沙东（Merck & Co）肿瘤免疫疗法 Keytruda（可瑞达，通用名:pembrolizumab，帕博利珠单抗）在美国监管方面迎来喜讯。根据美国 FDA 官方信息，该机构已批准 Keytruda，联合化疗（铂+氟嘧啶），用于治疗不适合手术切除或根治性放疗（definitive chemoradiation）的转移性或局部晚期食管癌或胃食管癌（GEJ，肿瘤中心在胃食管交界处上方 1-5 厘米）患者。治疗食管癌方面，Keytruda 的推荐剂量为每 3 周 200mg 或每 6 周 400mg。

目前，Keytruda 在美国、中国、日本被批准，作为一种单药疗法，二线治疗肿瘤表达 PD-L1（合并阳性评分[CPS]≥10）的复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）患者。默沙东正通过其广泛的临床项目，继续研究 Keytruda 在胃肠道癌症的多种环境和阶段的治疗潜力，包括胃癌、肝胆癌、食管癌、胰腺癌、结直肠癌、肛管癌等。

此次最新批准基于关键 III 期 KEYNOTE-590 试验（NCT03189719）的数据。该试验评估了 Keytruda 联合化疗（顺铂+5-氟尿嘧啶[5-FU]）一线治疗局部晚期不可切除性或转移性食管癌和 GEJ 癌患者。数据显示，在整个研究群体（意向性治疗群体[ITT]）中，与化疗相比，Keytruda+化疗：（1）显著延长总生存期（中位 OS: 12.4 个月 vs 9.8 个月）、将死亡风险降低 27%(HR=0.73; 95%CI: 0.62-0.86; p<0.0001); （2）显著延长无进展生存期（中位 PFS: 6.3 个月 vs 5.8 个月）、将疾病进展或死亡风险降低 35%(HR=0.65; 95%CI: 0.55-0.76; p<0.0001); （3）显著提高客观缓解率（ORR: 45.0% vs 29.3%）、延长了缓解持续时间（中位 DOR: 8.3 个月 vs 6.0 个月）。该研究中，Keytruda 的安全性与先前的研究报道的一致。

食管癌是一种侵袭性、毁灭性的恶性肿瘤，死亡率高，除化疗外几乎没有其他治疗选择。对于新诊断、之前未经治疗的患者，迫切需要取得治疗进展。根据

KEYNOTE-590 试验结果, Keytruda 是第一个联合化疗一线治疗食管癌与目前的标准护理化疗相比显示出优越 OS、PFS、ORR 疗效的抗 PD-1 疗法, 无论肿瘤组织学或 PD-L1 表达状态如何。

随着此次最新批准, Keytruda 将改变目前一线治疗局部晚期、不可切除或转移性食管或食管胃交界处癌患者的治疗模式。

KEYNOTE-590 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验, 共入组了 749 例转移性或局部晚期食管癌(包括食管腺癌和食管鳞状细胞癌[ESCC])和食管胃交界部(GEJ) Siewert 1 型腺癌患者, 这些患者不适合手术切除或根治性放疗。研究中, 采用 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒对所有患者的肿瘤样本进行集中测定 PD-L1 状态。该研究中, 这些患者被随机(1:1)分配, 接受 Keytruda+化疗(顺铂+5-氟尿嘧啶[5-FU])、安慰剂+化疗(顺铂+5-氟尿嘧啶[5-FU])治疗, 直到出现不可接受的毒性或疾病进展。该研究的主要终点是总生存期(OS)和无进展生存期(PFS), 由研究调查员根据 RECIST 1.1 进行评估(修改为最多 10 个靶病变, 每个器官最多 5 个靶病变)。次要终点包括总缓解率(ORR)和缓解持续时间(DOR)。

2020 年 9 月在 2020 年欧洲医学肿瘤学会(ESMO)虚拟大会上公布的详细数据如下所示:

OS 数据: 在首次中期分析时, 中位随访 10.8 个月, 与安慰剂相比, Keytruda+化疗在全部随机化患者(中位 OS: 12.4 个月 vs 9.8 个月; HR=0.73 [95%CI:0.62-0.86]; $p<0.0001$)、肿瘤表达 PD-L1 (CPS \geq 10) 的 ESCC 患者(中位 OS: 13.9 个月 vs 8.8 个月; HR=0.57 [95%CI:0.43-0.75]; $p<0.0001$)、ESCC 患者(中位 OS: 12.6 个月 vs 9.8 个月; HR=0.72 [95% CI:0.60-0.88]; $p=0.0006$)、肿瘤表达 PD-L1 (CPS \geq 10) 的患者(中位 OS: 13.5 个月 vs 9.4 个月; HR=0.62 [95%CI:0.49-0.78]; $p<0.0001$)中表现出显著更优的 OS 结果。

PFS 数据: 与安慰剂相比, Keytruda+化疗在全部随机化患者(中位 PFS: 6.3 个月 vs 5.8 个月; HR=0.65 [95%CI:0.55-0.76]; $p<0.0001$)、ESCC 患者(中位 PFS: 6.3 个月 vs 5.8 个月; HR=0.65 [95%CI:0.54-0.78]; $p<0.0001$)、肿瘤表达 PD-L1 (CPS \geq 10) 的患者(中位 PFS: 7.5 个月 vs 5.5 个月; HR=0.51 [95%CI:0.41-0.65]; $p<0.0001$)中表现出显著更优的 PFS 结果。

ORR 和 DOR 数据：与安慰剂相比，Keytruda+化疗在全部随机化患者中表现出更优的 ORR 数据（45.0% vs 29.3%； $p < 0.0001$ ）和 DOR 数据（中位 DOR：8.3 个月 vs 6.0 个月）。

安全性：治疗相关不良事件（TRAE）导致 Keytruda+化疗组 19.5% 的患者、化疗组 11.6% 的患者停药。Keytruda+化疗组有 71.9% 的患者、化疗组有 67.6% 的患者发生 3~5 级 TRAE。Keytruda+化疗组有 9 例、化疗组有 5 例发生治疗相关死亡。任何级别的免疫介导不良事件发生在 Keytruda+化疗组 25.7%、化疗组 11.6% 的患者中。

食管癌是一种特别难治疗的癌症，从食道内层（粘膜）开始向外生长。食管癌主要有 2 种类型：鳞状细胞癌和腺癌。在全球范围内，食道癌是第七大最常诊断的癌症，也是第六大癌症死亡原因。据估计，2018 年，全世界新增食管癌病例超过 57.2 万例，死亡人数近 50.9 万人。在中国，食管癌是第五大最常见的癌症，也是第四大癌症死亡原因，90% 的食管癌是鳞状细胞癌。

Keytruda 属于 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法，通过提高人体免疫系统的能力来帮助检测和对抗肿瘤细胞。Keytruda 是一种人源化单克隆抗体，阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用，从而激活可能影响肿瘤细胞和健康细胞的 T 淋巴细胞。

截止目前，在全球范围内，已有 10 款 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法获批上市，Keytruda 是该领域的领头羊，已批准多个治疗适应症，2020 年全球销售额达到 143.8 亿美元，较上一年增长幅度达 30%。

默沙东拥有业界最大规模的免疫肿瘤学临床开发项目，目前有超过 1300 个临床试验正在调查 Keytruda 在多种类型肿瘤和治疗背景中的作用。Keytruda 临床项目旨在了解该药在癌症中的作用以及可能预测患者从 Keytruda 治疗中受益的因素，包括探索几种不同的生物标志物。

20 年来首个新机制抗生素！口服 Xenleta 门诊治疗社区获得性

细菌性肺炎(CABP)：成功率 > 90%!

Nabriva Therapeutics 是一家致力于开发和商业化创新抗感染药物治疗严

重感染的生物制药公司。近日，该公司宣布，评估新型抗生素 Xenleta (lefamulin, 来法莫林) 治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 3 期 LEAP2 临床试验数据的一项事后分析结果已发表于医学期刊《急救医学杂志》(The Journal of Emergency Medicine)。结果显示，在中度至重度 CABP 患者中，包括 65 岁或以上伴有合并症的老年患者中，采用门诊 5 天口服 Xenleta 替代氟喹诺酮类抗生素莫西沙星 (moxifloxacin) 可避免住院治疗。

2019 年 8 月，Xenleta 获得美国 FDA 批准，用于治疗 CABP 成人患者。值得一提的是，Xenleta 是近 20 年来 FDA 批准的第一种具有新作用机制的静脉注射和口服抗生素，对 CABP 成人患者而言，代表了一种重要的、新的、短期的、经验性的单药治疗方案。

该项研究的第一作者、美国亚利桑那州凤凰城亚利桑那大学和克里顿医学院教授 Frank LoVecchio 博士表示：“CABP 治疗方面，在门诊启动适当的经验性口服抗菌药物治疗可以带来显著的经济效益和成功的感染控制。这项分析表明，对于可能考虑住院的患者，无论是由于高龄、合并症或难以治疗的病原体，都可以作为门诊患者使用口服 Xenleta 的 5 天单药疗程，作为氟喹诺酮类药物的替代品，进行有效的管理。”

LEAP-2 研究比较了口服 Xenleta (每 12 小时 600mg, 5 天) 与口服莫西沙星 (每 24 小时 400mg, 7 天) 治疗肺炎结局研究小组 (PORT) 风险等级为 II-IV 的 CABP 成人患者 (住院患者和门诊患者) 的疗效和安全性。该研究采用了 2 种结局评估：早期临床反应 (ECR, 治疗期间终点)，治愈访视 (TOC, 治疗后终点)。在事后分析中，研究人员检查了 310 例启动门诊治疗的患者的数据：151 例患者接受 Xenleta 治疗，159 名患者接受莫西沙星治疗。各治疗组的人口统计学和基线临床特征基本相似，广泛反映了 CABP 患者群体。在这个队列中，30% 的门诊患者年龄在 65 岁及以上，约 15% 的门诊患者年龄在 75 岁及以上。在门诊患者中，大多数患者 (Xenleta, 77%; 莫西沙星, 76%) 至少有一种共病或危险因素，如年龄 (65 岁或以上)、吸烟史、高血压史、基线肝酶升高、中重度肾功能损害、哮喘/慢性阻塞性肺病史、糖尿病史或心律失常史)，Xenleta 组 25% 和莫西沙星组 29% 的患者至少有三种共病或危险因素。

研究结果表明，口服 Xenleta 的门诊患者 ECR/TOC 的成功率很高 (91%)，

与口服莫西沙星的门诊患者相似（89%/90%），包括 PORT 风险等级为 III/IV 的患者（Xenleta, 89%/91% vs 莫西沙星, 88%/91%）、CURB-65 评分为 2-3 的患者（Xenleta, 87%/90% vs 莫西沙星 82%/88%）。此外，门诊患者中，Xenleta 组（91%）和莫西沙星组（90%）TOC 成功率维持至后期随访（第 30±3 天）。

肺炎是一种肺部感染，可能是严重和致命的，尤其是在老年合并症患者中。在美国，每年约有 500 万例肺炎病例，肺炎是住院治疗的第五大原因，也是感染相关死亡的主要原因之一。肺炎链球菌是美国细菌性肺炎最常见的病因。根据 SENTRY 抗菌药物监测项目的数据，在美国，大约 30%-60% 的肺炎链球菌（取决于地区）对大环内酯类抗生素具有耐药性。在最近的一份出版物中，这些发现得到了证实；大环内酯类耐药肺炎链球菌在门诊患者和住院患者中明显更为常见，在 2018-2019 年间 329 家美国医院的分离株中，其比率分别高达 45.3% 和 37.8%。除大环内酯类外，氟喹诺酮类药物是 CAP 的另一种常见治疗方法，这种广谱类药物是一种有效的选择；然而，氟喹诺酮类药物有一些显著的安全问题。

Xenleta 代表了近 20 年来美国和欧盟批准用于治疗医院获得性细菌性肺炎（CAP）的第一个新抗生素类别，该药具有一种新的作用机制，针对 CAP/CABP 最常见病原体具有强效体外活性、并且产生耐药性的倾向性很低。Xenleta 的批准上市，标志着对抗抗生素耐药性方面取得的一个重大进展，该药的短疗程、单药治疗方案，以及静脉和口服 2 种制剂可供选择，将为 CAP/CABP 提供一种符合抗菌药物管理核心原则的重要的、急需的经验性治疗选择。

Xenleta 的活性药物成分为 lefamulin，这是一种首创的、系统给药的、半合成截短侧耳素（pleuromutilin）抗生素，可抑制细菌蛋白质的合成，其结合具有高度的亲和力和高度的特异性，并且发生在不同于其他抗生素类的分子位置。Xenleta 的作用机制不同于其他经批准的抗生素，导致耐药性发生的倾向较低，并且缺乏与 β -内酰胺、氟喹诺酮、糖肽、大环内酯和四环素类抗生素的交叉耐药性。Xenleta 具有针对性的体外活性谱，可以对抗与 CAP/CABP 相关的最常见的致病性革兰氏阳性、革兰氏阴性和非典型病原体，这符合抗菌管理的原则。

用药方面，Xenleta 可进行口服（每 12 小时 600mg）和静脉输注（每 12 小时 150mg）给药，为期 5-7 天短疗程。临床医师在启动患者治疗时可进行静脉注射或口服治疗，以避免住院，或者可以从静脉注射过渡到口服治疗，这可能会加

速出院。目前，肺炎患者的平均住院时间为 3-4 天。避免住院或提前出院有利于患者，并可能大大节省医疗系统的开支。

K 药在欧盟获批首个儿科适应症

据外媒报道，3 月 17 日默沙东宣布欧盟委员会已批准抗其 PD-1 疗法 Keytruda (pembrolizumab) 用于治疗 3 岁及以上、自体干细胞移植 (ASCT) 失败、或在不适合 ASCT 的情况下至少接受过 2 种疗法的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 成人和儿童患者。这一批准也是 Keytruda 在欧盟获批的首个儿科适应症。

这一批准基于其关键 3 期 KEYNOTE-204 试验的结果。该试验共入组 304 例复发或难治性 cHL 患者，按 1:1 随机分组，接受每 3 周一次静脉注射 Keytruda(200mg) 或每 3 周一次静脉注射常用治疗药物 brentuximab vedotin (BV, 1.8mg/kg)。结果显示，Keytruda 单药治疗可显著改善无进展生存期，将疾病进展或死亡的风险降低 35%，中位无进展生存期 (PFS) 为 13.2 个月，相比之下 BV 治疗的患者中位 PFS 为 8.3 个月。此外，该批准也参考了最新的 KEYNOTE-087 试验分析的支持性数据。

目前 Keytruda 已在全球获批近 30 个适应证，囊括一线、二线及多线治疗。在中国市场，Keytruda 获批了包括肺癌、头颈部癌、食管鳞癌、黑色素瘤等癌种治疗，除了食管癌和黑色素瘤为二线治疗，其他适应证均为一线治疗或一线联合治疗。

今年 2 月 4 日，默沙东公布 2020 年业绩，全年总收入 479.94 亿美元，其中 Keytruda 成为绝对营收主力，取得销售收入达到 143.80 亿美元(约合人民币 930 亿)，相较于去年 111.2 亿美元的销售业绩，实现了近 30% 的增长。

干细胞疗法治疗 1 型糖尿病！美国 FDA 授予干细胞衍生的完全分化胰岛细胞疗法 VX-880 快速通道资格！

Vertex 制药公司近日宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已授予在研细胞

疗法 VX-880 快速通道资格 (FTD)，VX-880 是一种干细胞衍生的、完全分化的胰岛细胞疗法，用于治疗 1 型糖尿病 (T1D)。

快速通道资格 (FTD) 旨在加速针对严重疾病的药物开发和快速审查，以解决关键领域严重未获满足的医疗需求。实验性药物获得快速通道资格，意味着药企在研发阶段可以与 FDA 进行更频繁的互动，在提交上市申请后如果符合相关标准则有资格进行加速审批和优先审查，此外也有资格进行滚动审查。

值得一提的是，VX-880 是第一个利用完全分化的、产生胰岛素的胰岛细胞治疗 1 型糖尿病的干细胞衍生疗法。另外，VX-880 是已知的第一个也是唯一一个被授予快速通道资格 (FTD) 的胰岛替代疗法。VX-880 用于替代 1 型糖尿病患者中被破坏的胰岛细胞，有潜力对 1 型糖尿病患者产生有意义的影响。

Vertex 公司已启动了一项 1/2 期单臂、开放标签临床试验，采用 VX-880 对伴有低血糖意识受损和严重低血糖的 1 型糖尿病 (T1D) 患者进行治疗。这是一项连续的、多部分的临床试验，将评估不同剂量 VX-880 的安全性和有效性，大约将有 17 例患者参加这项临床试验。

Vertex 执行副总裁兼细胞和基因治疗主管 Bastiano Sanna 博士表示：“该项目源于 Doug Melton 博士实验室的开创性工作，在 Semma Therapeutics 取得了进展，Vertex 的团队已经加速并将其引入临床。我们的方法是唯一能产生完全分化和功能齐全的胰岛素分泌胰岛的方法。我们很高兴收到 FDA 的快速通道资格认定，这将有助于开发和加快审查药物治疗严重疾病和填补未满足的医疗需求。我们将继续紧急工作，将这种创新疗法带给患者。

1 型糖尿病 (T1D) 是由于胰腺中产生胰岛素的胰岛细胞的自身免疫破坏，导致胰岛素分泌减少和血糖控制受损。缺乏胰岛素会导致身体对营养物质的处理异常，从而导致高血糖水平。高血糖会导致糖尿病酮症酸中毒，随着时间的推移，会导致并发症，如肾病/衰竭、眼病（包括视力丧失）、心脏病、中风、神经损伤甚至死亡。由于胰岛素输送系统的局限性和复杂性，T1D 患者的血糖控制很难达到和维持平衡。低血糖仍然是血糖管理的一个关键限制因素，严重低血糖可导致意识丧失、昏迷、癫痫发作、受伤，甚至致命。目前除了胰岛素治疗外，治疗 T1D 的选择有限。

VX-880 (原名 STx-02) 是一种研究性异基因人干细胞衍生胰岛细胞疗法，

目前正在计划对低血糖意识受损和严重低血糖的 T1D 患者进行评估。VX-880 有潜力通过恢复胰岛细胞功能(包括胰岛素的产生)来恢复机体调节血糖水平的能力。

VX-880 临床试验将包括完全分化的功能性胰岛细胞的输注，以及长期的联合免疫抑制治疗，以保护胰岛细胞免受免疫排斥。

国内动态

全球首创生物新药！泰它西普获批上市，双靶治疗系统性红斑狼疮

2021 年 3 月 12 日，荣昌生物制药（烟台）股份有限公司举行新闻发布会，正式宣布：全球首个用于治疗系统性红斑狼疮（SLE）的“双靶”一类生物新药——泰它西普（RC18，商品名：泰爱[®]）获得国家药监局上市批准，批准文号为：国药准字 S20210008。泰它西普获批上市，标志着我国在治疗系统性红斑狼疮新药研发领域走在了世界前列，SLE 治疗实现了重大突破。

北京协和医院风湿免疫科主任张奉春教授，市、区有关领导，来自 20 余家媒体的记者，荣昌生物董事长王威东，泰它西普发明人、荣昌生物首席执行官、首席科学官房健民，荣昌生物首席医学官何如意、总裁傅道田，以及其他公司高管出席新闻发布会。

系统性红斑狼疮是红斑狼疮中最严重的类型，是自身免疫介导并以免疫性炎症为突出表现的全身多器官受累的弥漫性结缔组织病。目前，全球 SLE 患病人口约为 770 万人，预计到 2030 年将达到 860 万人。在中国，SLE 患者约为 100 万。过去 60 年里，美国 FDA 仅批准过一款治疗系统性红斑狼疮的药物，难以满足国内外巨大的临床需求。

泰它西普是由荣昌生物 CEO、首席科学官房健民教授发明设计的一个抗体融合蛋白药物分子。作为全球首个获批用于治疗系统性红斑狼疮的双靶生物新药，泰它西普通过同时抑制 BlyS 和 APRIL 两个细胞因子的过度表达，“双管齐下”阻止异常 B 细胞的分化和成熟，从而降低机体免疫反应，在增加治疗有效性的同时提升了药物的安全性。由于具有新靶点、新结构、新机制的特点，泰它西普发

明专利先后获得中国、美国、欧洲等国家和地区的授权，该研发项目也获得了国家“十一五”、“十二五”、“十三五”期间“重大新药创制”科技重大专项支持。

关键性临床研究结果显示，泰它西普高剂量组治疗 48 周的系统性红斑狼疮反应指数（SRI）显著高于安慰剂对照组（79.2% vs 32.0%），对 SRI 的改善程度要明显好于目前已上市的生物新药。2019 年 11 月，国家药监局审评中心受理注射用泰它西普治疗系统性红斑狼疮的上市申请，次月将该申请纳入优先审评程序，理由为具有明显治疗优势创新药。同年底，美国风湿病学会（ACR）年会召开，相关临床数据在主会场做口头报告，引起国际业界强烈反响。2020 年 1 月，泰它西普获得美国 FDA 关于在美开展治疗系统性红斑狼疮的 III 期临床试验许可，并于 4 月获得快速通道资格。今年，泰它西普将开始全球多中心临床试验，有望惠及更多系统性红斑狼疮患者。

泰它西普发明人、荣昌生物 CEO、首席科学官房健民教授在新闻发布会上介绍说，泰它西普是公司 2020 年 11 月成功上市后的第一款重磅产品，该产品的获批标志着公司商业化征程的开启。作为一个真正意义上具有新机制、新靶点、新结构的 first-in-class 药物，希望泰它西普从中国走向世界，提升临床用药可及性，更好地满足全球患者对高质量生物药的需求。

泰它西普临床试验负责人、北京协和医院风湿科主任张奉春教授表示，泰它西普是首个具有自主知识产权的 BlyS/APRIL 双靶标生物创新药，也是首个获批上市的治疗 SLE 的国产生物药，其关键性试验达到主要临床终点，并且各项评估指标的结果相互支撑，形成强有力的证据链。与现有治疗手段相比，泰它西普主要疗效指标大幅提高，是系统性红斑狼疮治疗的一个重大的突破，为患者提供更新的选择药物。从重大新药研发的角度，在为数不多的首创药中，泰它西普取得了实质性进展，在我国新药研发史上，实属标志性的里程碑事件，必令国际瞩目。

引人瞩目的是，泰它西普不仅在系统性红斑狼疮的治疗上实现了重要突破，还有潜力用于其它多种拥有巨大未满足临床需求的自身免疫适应症，其治疗 IgA 肾炎、干燥综合症、视神经脊髓炎、多发性硬化症和重症肌无力等适应症的国内 II/III 期临床试验已全面展开，其中多个适应症即将启动全球多中心临床研究。

据悉，为满足泰它西普以及后续产品的商业化需求，荣昌生物计划投入近数

十亿港元，用于泰它西普等产品的临床开发及商业化，以及建设新生产设施以扩大商业生产产能及一般企业运营等方面。2020 年一季度，相关建设已经开始，预计将于 2021 年前将细胞培养反应器产能扩大至 36000 升。

CDE 拟突破性疗法认定 恒瑞 CDK4/6 抑制剂、君实抗 PD-1

近日，CDE 官网显示，恒瑞 SHR6390 片、君实特瑞普利单抗被 CDE 拟被纳入突破性疗法。

恒瑞：SHR6390 片

SHR6390 片是恒瑞研发的 1 类新药，是一种口服、高效、选择性的小分子 CDK4/6 抑制剂，此次拟纳入突破性疗法适应症为联合氟维司群用于经内分泌治疗后进展的激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的复发或转移性乳腺癌患者的治疗。

去年 12 月 24 日，恒瑞宣布针对该项适应症的 III 期临床研究（SHR6390-III-301）的主要终点达到方案预设的优效标准，对于既往使用过内分泌治疗的 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者，接受 SHR6390 联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗，可显著延长患者无进展生存期。

此外，恒瑞还在国内登记了 SHR6390 用于联合抗 PD-1 抗体 SHR1210 治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤患者，治疗 CDK4 扩增的经标准治疗失败的头颈黏膜恶性黑色素瘤患者，联合非甾体类芳香化酶抑制剂治疗雌激素受体阳性复发转移性卵巢癌和子宫肿瘤患者的 II/III 期临床研究。

目前国内辉瑞和齐鲁的哌柏西利胶囊、礼来的阿贝西利片已获批上市，恒瑞的 SHR6390 有望成为第 3 款在国内上市的 CDK 4/6 抑制剂。

君实：特瑞普利单抗

君实生物 PD1 特瑞普利单抗注射液此次拟纳入突破性疗法适应症为一线治疗晚期黏膜黑色素瘤。1 月 24 日，该项适应症也获得了 FDA 授予的快速通道资格 (Fast Track Designation, “FTD”) 认定。

值得注意的是，特瑞普利单抗第一个获批上市的适应症为治疗既往接受全身系统治疗失败后不可切除或转移性黑色素瘤，并获得了 2019 年和 2020 年《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 黑色素瘤诊疗指南》推荐。

2019年8月，君实公布了特瑞普利单抗联合抗血管生成药物阿昔替尼一线治疗晚期黏膜黑色素瘤开放标签IB期临床试验结果。结果显示，特瑞普利单抗联合阿昔替尼，在晚期黏膜黑色素瘤的一线治疗中客观缓解率（ORR）达48.3%（irRECIST标准：ORR为51.7%），疾病控制率（DCR）达86.2%，相较以往不超过20%的客观缓解率，结果远超预期。这一研究已发表于《临床肿瘤学杂志》。

目前特瑞普利单抗联合阿昔替尼一线治疗黏膜黑色素瘤患者的III期临床试验（IND）申请已经获得了FDA批准。该项临床试验是一项国际多中心、随机、开放标签的III期临床试验，旨在评估特瑞普利单抗联合阿昔替尼对比帕博丽珠单抗（商品名：Keytruda[®]），在不可切除、局部进展或转移性黏膜黑色素瘤患者中作为一线治疗的有效性和安全性。该试验计划入组220名患者，以1:1比例随机分组。该联合用药临床试验的主要研究终点为无进展生存期（PFS），次要研究终点为客观缓解率（ORR）、总生存期（OS）、缓解持续时间（DOR）、安全性和耐受性等。

黏膜黑色素瘤是黑色素瘤的亚型之一，其对传统化疗不敏感，对单药免疫治疗的反应率也极其有限。特瑞普利单抗是全球最早探索抗PD-1单抗联合VEGFR抑制剂在黏膜黑色素瘤中应用的PD-1抑制剂。

甘李药业每周1次长效GLP-1受体激动剂申报临床

3月24日，CDE官网显示，甘李药业每周注射1次的胰高血糖素样肽1（GLP-1）受体激动剂GZR18的临床申请已获得国家药监局受理（受理号：CXSL2100099国、CXSL2100100国），本次申请的临床试验适应症为II型糖尿病、肥胖及超重。

在中国糖尿病人群中大约90%-95%为II型糖尿病。据一项全国范围内的调查结果显示：按照WHO诊断标准，2017年中国成年人群中糖尿病的发病率为11.2%；按照ADA诊断标准，发病率为12.8%。

肥胖和超重是导致糖尿病的重要风险因素，2020年12月国务院新闻办发布《中国居民营养与慢性病状况报告（2020年）》，报告显示，中国城乡各年龄组居民超重肥胖率继续上升，有超过一半的成年居民超重或肥胖，6-17岁、6岁以下儿童青少年超重肥胖率分别达到19%和10.4%。

Grand View Research发布的报告显示，全球GLP-1受体激动剂市场份额

在 2019 年达到 113 亿美元，预计到 2027 年可达 181 亿美元。针对 II 型糖尿病，目前全球范围内已获批一周注射一次的 GLP-1 受体激动剂药物主要有度拉糖肽（礼来）、司美鲁肽（诺和诺德，中国处于申报上市）和聚乙二醇洛塞那肽（豪森，仅中国获批）等。

针对肥胖及超重适应症，目前全球范围内，尚无一周注射一次的 GLP-1 受体激动剂类药物被批准用于肥胖及超重治疗。GLP-1 类药物中，仅有一天注射一次的利拉鲁肽经 FDA 批准用于治疗肥胖或超重适应症。据 EvaluatePharm 数据库信息显示，2019 年利拉鲁肽用于治疗肥胖或超重的全球销售额约为 8.52 亿美元。

截至 2020 年 9 月 30 日，甘李药业在该项目中累计投入研发费用 1,309 万元 人民币。

新时代下生物药如何创新采购更加利国利民？

在两会期间，国家领导人指出，要继续加大医保改革力度，常态化制度化开展药品集中带量采购，健全重特大疾病医疗保险和救助制度，深化医保基金监管制度改革，守好人民群众的“保命钱”、“救命钱”。

近年来，国家在保证药品质量一致性的前提下，对临床用量大、采购金额高、竞争充分的化学药品组织药品集中采购，在降低药品价格、减轻群众看病就医负担、提高行业集中度等方面取得一定成效。截至去年底已开展三批集采，覆盖 112 个通用名药品，平均降价 54%。2021 年，常态化制度化带量采购或成为年度工作重点。国家医保局在“十四五”规划座谈会时强调将以高质量发展为评价标准，进一步协同推进医药服务供给侧改革，全面推进药品和耗材集中采购使用改革，探索未通过一致性评价药品和生物制品的采购。1 月，李克强总理在国务院常务会议上强调：药品集采中选企业要确保药品降价不降质量、不减疗效。“集采要在为患者减负同时，兼顾企业合理利润……促进产品创新升级……努力使这项改革实现患者和企业、医疗机构都受益。”

药品质量是医药产业高质量发展的基石，质量问题会严重威胁患者用药安全，影响人民群众的健康福祉。我国生物医药产业在研发、质控、生产等方面的核心能力在不断发展之中，关键设备长期依赖于进口，审评审批注册管理制度也在不

断完善中。目前我国生物制剂/生物类似药在相似性、产能和供应稳定性、替代性方面还需积累更多的经验。绝大部分生物制品公司认为生物类似药暂不满足目前集采要求，希望探讨创新性采购方式。

两会期间，全国人大代表、荣昌生物董事长王威东指出，“我们要高度重视和关注生物医药科技创新成果转化、产业化，实现产业化的落地，支持高质量发展。”“生物药研发的费用、周期、生产的成本、生产线的建设各个方面的投资都比较大，希望在价格谈判的时候充分考虑到我国生物药现在正处于成长发展的初级阶段，充分考虑企业的实际承受能力，能够在谈判价格上考虑给企业应有的合理利润，以充分调动企业创新的积极性，促进生物医药行业健康发展。”

全国人大代表、齐鲁制药总裁李燕也建议，生物科技作为引领新一轮产业革命新的经济增长点的，未来要坚持创新驱动大力推动生物医药产业高质量发展。加强基础研究，强化以“新药上市”为核心的医药创新；补齐短板，增强生物医药产业链、供应链的稳定性和竞争力。

那么，生物药究竟应该如何创新采购？

01 保障患者用药安全

生物制品无法进行质量一致性评价，生物类似药相似性评价标准刚建立，批准产品数量有限，难以满足广大患者治疗需求和用药安全。

Biosimilar 在各国并无统一的、标准的定义和看法。

2015年3月，国家药监局在其发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》文件中首次将 biosimilar 称为“生物类似药”。它是与已批准的生物原研药相似的生物药（包括疫苗、血液及血液成分、体细胞、基因治疗、组织和重组治疗性蛋白等）。

而生物类似药发展最为成熟的欧盟 EMA 则在类似的基础上，强调了生物类似药在批准时，其自身的可变性以及参与比药的任何差异均应被证明不影响其安全性和有效性。FDA 则是添加了“在临床上和参与生物制品相比在安全性、纯度与效力方面没有显著差异”。除安全性和效力外，WHO 还增添了“质量”这一标准。

上述被明确的三大指标均是由生物药的产品特点所决定。与化学药不同，生物药在分子大小上要大一至上千倍。如果将化学药的大小比作一辆自行车，生物药的大小俨然相当于一架飞机。更重要的是，生物药的分子结构要远比化学药

复杂，其临床有效性、安全性在很大程度上也会受到基因构建、细胞株、蛋白修饰、发酵过程、提纯工艺等生产工艺的复杂因素的影响，各个过程中的微小差别都可能对最终产品的质量、纯度、生物特性以及临床效果产生较大影响。

由此生物类似药并不能完全复制参比制剂，只能近似仿制，这导致生物药无法像化学药一样进行仿制药质量与疗效一致性评价，只能开展生物类似药相似性评价。由于生物制品具有特殊的安全风险，包括免疫毒性等，欧美监管部门对其临床可替代性的管理均持审慎的态度。美国 FDA “可替代性” 临床研究技术指导原则中明确要求，生物类似药必须通过相关的可替代性研究，才能支持其由药房及机构决定进行替代；如没有相关的研究数据，无法排除其免疫毒性等安全风险，其替代需要医生科学决策。近年来，我国生物类似药审评审批政策逐步建立与完善。

2015 年 12 月，出台《生物类似药研发与评价技术指导原则》。

2017 年 7 月，药品审评中心发布《生物类似药研发相关问题问与答》，标志着我国生物类似药相似性审评标准的建立。

2020 年 3 月，颁布的《药品注册管理办法》才确认生物类似药的分类。

2021 年 2 月，药品审评中心发布《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》，这意味着属于生物类似药的“一致性评价”政策正式发布。

生物制品替代指南的缺位，以及真实世界研究的不足，对于临床治疗的规范化和患者的用药安全问题颇具影响。具体到临床治疗上，由于生物制品临床使用率不高，临床试验经验有限，医生及患者对生物制品的认知目前还有待提高，又进一步影响着患者用药的安全问题。目前，市场上还存在大量按照药典标准直接审批的非原研生物制剂，以胰岛素为例，目前我国已上市的胰岛素制品均没有进行生物类似药的注册和评估，没有生物相似性的依据，如果非临床需求替换胰岛素，难以保障广大患者的用药安全。

13 项大型医学中心开展的统计研究报道了因为非医学原因换药增加了医疗资源的占用和费用的升高，包括门诊急诊访问次数增加，医生患者提供咨询的时间增加，激素使用量增加，生物类似药使用剂量升高等。生物类似药替换带来的经济影响并不能单纯只考虑药价的降低，还需要将换药导致的对患者的所有经济影响纳入考量。一项土耳其的国家统计数据显示，因为非临床需求的换药导致患

者平均一年的医疗费用从 528 欧元升高的 647 欧元，平均每人每年升高了 23%，提示不规范的临床替代可能会增加患者的医疗费用负担和停药风险。以胰岛素为例，根据国内一项覆盖 8 个城市 140 位胰岛素使用者的调研数据显示，治疗用药的转换主要发生在三级医院（72.1%），其中三成患者需住院来调整方案，平均住院时长为 11.1 天，平均花费 7417 元，这不仅给患者带来沉重的经济负担，也给三级医院带来额外的工作量和资源占用。全国近 80% 的糖尿病患者就诊于基层医疗机构，而胰岛素是基层糖尿病治疗的重要药物。基层医疗机构对于胰岛素治疗存在较多误区，胰岛素替换的安全风险更高。

此外，药企警戒制度搭建仍不完善，尤其是内资药企。CMAC 药物警戒专委会公布的一项调查报告显示，国内 160 家头部药企，其中 75% 的企业建立了独立的药物警戒部门，其中一些头部企业的药物警戒工作已经达到国际水平。但调查结果也显示，如果把调查对象放宽到全国四千家甚至更多的制药企业的话，可能只有 10% 的企业拥有独立的药物警戒团队，甚至有些企业还在思考药物警戒到底要不要做。这意味着因非临床需求换药后的药品不良反应和监测管理可能无法得到良好的追溯。

生物类似药与原研生物制剂相似但不相同，临床替代风险高，应以患者为中心，充分考虑具体生物制品的三个特性（生物类似药相似性、产能和供应的稳定性、临床可替代性），以及被动换药为患者安全和医疗系统带来的负担，探索适合具体生物制品的采购机制，保障患者用药安全。建议国家相关部门借鉴国际经验，开展全面相似性评估，明确且细化具体要求，明确生物制剂临床替代的概念，加强药物警戒管理、完善上市后监管体系，给予足够的时间积累临床使用经验及大数据，推动临床合理用药，确保患者安全，促进产业的规范快速发展。

02 促进产业健康可持续发展

如何进行生物制药创新性集采？从产业发展阶段来看，业内一致认为“中国生物药现在正处于成长发展的初级阶段，生产能力和核心技术均有待提高”。生物制品整体产能有限，同时受限于生产特殊性，短期大规模扩产困难，需要培养长期供应的能力和稳定性。创新性的采购政策需要重视生物制品特殊性，充分考虑具体产品的“三性”（生物类似药相似性、产能和供应的稳定性、临床可替代性）制定合适政策，保障患者用药安全，促进产业健康发展。

2015 年启动的药政改革被认为是医药行业的“分水岭”之年，医药创新的审批环境得到很大改善。譬如在新药审评审批机制上，NMPA 在细则上几乎与 FDA 完全一样，从时间上，中国已经完全和国际接轨，甚至比美国还要快。如美国新药审批是 10 个月，中国是 200 个工作日；美国快速审评（包括突破性疗法）大概是 6 个月时间，中国是 120 天~130 天。

受益于此，医药创新也小有成果。2019 年麦肯锡发布的一份报告认为，至 2018 年，中国对全球医药研发的贡献上升到 4%~8%，跨入第二梯队，仅次于美国、日本。在 2016 年的报告中中国处于第三梯队。

业内对此观点进行了解读，他们一直认为，中国医药创新并没有进入第二梯队。更准确地说，中国医药创新作为一个生态体系，在某些环节或者细分的技术层面上，已经进入到第二梯队，但是作为完整的生态体系，还有很多课要补。

具体到生物类似药，中国首个生物类似药汉利康（通用名：利妥昔单抗）获批于 2019 年 2 月 22 日，至今仅有两年之久，也就是在这两年生物类似药才开始进入获批快通道，但由于发展较晚，目前仍仅有 9 款生物类似药获批。其中有 7 款生物类似药来自于没有营收的 Biotech 公司，仅有 2 款来自处于创新转型阶段的传统老牌药企，获批药物主要是利妥昔单抗、阿达木单抗和贝伐珠单抗。

不管是参与企业数量还是品种数量，都显示着我国还未形成成熟的生物类似药体系。而且由于生物类似药的研发生产复杂，投入相当巨大。一组公开数据显示，生物类似药从 IND 到上市需要耗费 6.5 年~8 年，仅次于新药的时间；研发资金投入需要 1~3 亿美元。

有做生物类似药的药企透露，“购买试验过程用的原研药也是一笔不小的开支，还有自己生产的用于试验的药，这一部分取决于后续产品上市后的供应。举个例子如果用小容量的机器生产，在获批上市后也只能用小机器生产，会面临较大的供货压力。但用大容量机器生产 1 次，用于试验的一批样品仅有小比例用于试验，大部分需要销毁。”

受上述因素影响，生物类似药成本和产能供应问题突出，亟待解决。由于成本还相对高昂，现今上市的生物类似药价格并未与原研药拉开明显差距，譬如贝伐珠单抗原研药安维汀 2019 年医保谈判价格为 1500 元/瓶，2020 年续约医保但价格未知，以 2019 年医保对比两款生物类似药价格降幅分别为 24.9%和 26.3%。

再譬如阿达木单抗于 2019 年底纳入医保，价格为 1290 元/支，百奥泰的生物类似药则为 1160 元/支，海正和信达的则为 1150 元/支，差异不大。

另一方面，产能供应问题也十分突出，亟待大面积扩产。

数据显示，2018 年全球生物制品企业总产能超过 1670 万升，而中国生物制品总产能仅 86 万升，占全球总产能的 5.2%。具体到抗体药，IQVIA 最新数据显示国内实际总产能不足 20 万升，甚至不及任何一家大的跨国药企的水平，譬如罗氏是 67 万升、强生是 23 万升。众所周知，生物制剂产能提升速度缓慢，即使在存量生产线下，产量提高依然受限于工艺复杂、生产周期长、设备要求高、生产质检人员短缺等因素。譬如原料药的细胞培养、收获和提纯都有既定时间要求，加上无菌生产工艺中的每个步骤都需一定时间，在既定的厂房设施下，无法短期内提速增产以满足合同量，一般需要 3~6 年才能实现。一家外企透露其国内工厂在总部专家和技术人员的努力下，耗费 5 年时间才达产。

另一项掣肘的地方在于国内生物制品关键耗材及设备主要依赖进口，譬如培养基、药物分析设备等，包括原料药的短缺风险已经老生常谈了。若短期内开展集采，很容易出现供应不足、短供断供的风险，此前在化学药仿制药的集采中就出现过此类情形。另外“企业可能很难兼顾价格和质量，容易引发质量问题，但药品质量是中央高度关注的民生根本”有业内人士称。

生物类似药做为传统药企转型创新的阶梯，以及小型初创公司获取现金流以浇灌创新之源头，对生物医药行业转型升级的作用不言而喻。如果在艰难爬坡阶段，需要鼓励创新的阶段，遭受到集采的冲击，必然不利于创新转型。

03 鼓励创新，促进产业高质量发展

集采推开三年后已经逐渐步入常态化阶段，但“唯低价论”似乎仍然存在，有不少企业表明立场，“自己宁可不赚钱也要拿到集采的入场券，因为进了集采就可以保住生产线，只要生产线还在，日后还可以上新产品。”这几轮集采中有的品种可能已经价格倒挂了，譬如报出 1.5 分/片底价的二甲双胍，再譬如第四批集采中两个 16 进 10 的品种帕瑞昔布注射剂、氨溴索，降幅达到 96.8%和 93.3%。如果以这种姿态开展生物药集采，企业很难实现可持续发展，尤其是针对当前仅有 9 个品种的生物类似药领域，针对那些刚刚发展起步的 biotech 们，本身就没有盈收需要靠资本输血，如果没有阶段性的产品商业化支撑，可能会受到资本的

绑架进一步影响到原创创新的发展。

提升创新药物研发水平，释放生物医药产业创新潜力，是产业持续高质量发展的必然需求。可持续的创新基于合理的利润激励，高质量的药品研发基于合理的价格保障，形成良性的产业发展机制。建议国家相关部门统筹考虑生物制品创新采购政策，系统规划，推动行业形成稳定优质、可持续的供应体系，促进产业高质量发展。平衡价格和质量的关系，兼顾企业合理利润，鼓励创新，促进产业可持续发展。