

生物产业动态

2021年 第六期

(总第一百五十三期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
FDA 批准了 BIOGEN 阿兹海默症新药，为近 20 年来首款！	1
新冠疫情：1.81 亿！美国 FDA 授予罗氏抗炎药 ACTEMRA/ROACTEMRA 紧急使用授权：治疗 COVID-19 住院患者!	2
全球首个急性淋巴细胞白血病(ALL)CAR-T 细胞疗法！吉利德 TECARTUS 单次输注：完全缓解率 71%!	3
再生皮肤组织疗法！美国 FDA 批准人类皮肤替代物 STRATAGRAFT：治疗深 II 度烧伤!	6
国内动态	7
中国首个 CAR-T 细胞疗法上市！国家药监局批准阿基仑赛注射液(奕凯达)：治疗大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)!	7
肺癌精准治疗！中国首个 MET 抑制剂：赛沃替尼(沃瑞沙，ORPATHYS)获批，治疗 METEX14 突变非小细胞肺癌!	9
国产 ADC 新药首次！荣昌生物维迪西妥单抗两大适应症三获美中两国突破性疗法认定	11
现有疫苗 VS 新冠变种，胜算几何?	13

国际动态

FDA 批准了 Biogen 阿兹海默症新药，为近 20 年来首款！

美国食品与药品监督管理局（FDA）宣布了一则极具爆炸性的消息：已加速批准 Biogen β 淀粉样蛋白抗体 aducanumab (Aduhelm) 用于治疗阿兹海默症 (AD)。

这是自 2003 年以来 FDA 批准的首个 AD 疗法，也是全球首个靶向 AD 基本病理生理学的疗法。受该消息影响，Biogen 股票大涨 38%，市值高达 596 亿美元，其 aducanumab 合作伙伴 Eisai 股价也飙升了近 54%。与此同时，另一家手握靶向 β 淀粉样蛋白在研药物的制药公司 Lilly 当天股价也上涨了 10.65%。

FDA 药物评估和研究中心主任 Patrizia Cavazzoni 博士说：“阿兹海默症是一种毁灭性的疾病，不仅影响患者，还会影响患者的家庭。此前已批准的疗法仅能治疗疾病的症状，而 aducanumab 是第一种靶向并影响疾病进程的治疗方法。”

众所周知，阿兹海默症领域一直是新药研发的重灾区，临床失败率高达 99.6%。迄今为止该疾病病因仍然不明，这给新药研发带来了巨大的挑战。也正因如此，aducanumab 的获批显得尤为可贵，不仅给 AD 患者带来了一款新药，也为进一步佐证了清除 β 淀粉样蛋白抗体对 AD 治疗的有效性，令无数药企有了进军该市场的方向，增添了攻克这一疾病的信心。

值得一提的是，aducanumab 的研发可谓是一波三折。2019 年，Biogen 因临床数据不佳而提前终止了 aducanumab 的两项三期临床试验，这一失败导致该公司股价大跌，同时也引发人们对淀粉样蛋白假说的质疑。好在 Biogen 并未因此气馁，而是通过更大样本的数据分析揭示了 aducanumab 对早期阿尔兹海默症患者的有效性，并向 FDA 递交了该产品的生物制品许可证申请 (BLA)。

然而 2020 年 11 月，在 FDA 召开的专家咨询会上，由于该产品在两个试验中得出了相反的结果，11 位专家几乎一致反对该药物上市，FDA 也因此宣布将对 aducanumab 的审批决定推迟至 3 月 7 日，并且随后又向后推迟了 3 个月。

幸好，这一次 FDA 的审批如约而至，向世界宣布了又一款 AD 药物的诞生！

尽管 aducanumab 已获批上市，但是 Biogen 尚不能完全松懈。因为 FDA 仍然

要求 Biogen 公司进行一项新的随机对照临床试验，以验证 aducanumab 的临床疗效。如果该试验失败的话，FDA 可能会启动程序撤销对该药物的批准。

当然，aducanumab 的定价似乎不菲。据媒体报道，该产品在美国市场的定价为每次注射 4312 美元(以平均体重 74kg 计)，每年治疗成本高达 5.6 万美元，远超其他 AD 药物。

除 Biogen 的 aducanumab 外，AD 领域还有礼来的 donanemab 和 Roche 的 gantenerumab 等关键产品，两款产品均显示出有效清除大脑中的淀粉样蛋白沉积的功效。

新冠疫情：1.81 亿！美国 FDA 授予罗氏抗炎药

Actemra/RoActemra 紧急使用授权：治疗 COVID-19 住院患者！

根据百度《新型冠状病毒肺炎疫情实时大数据报告》，截止 2021 年 06 月 26 日 22 时，全球累计确诊超过 1.8 亿例（1.8127 亿），死亡超过 392 万例。

近日，罗氏宣布，美国食品和药物管理局（FDA）已授予 Actemra/RoActemra®（中文商品名：雅美罗®，通用名：tocilizumab，托珠单抗）静脉注射制剂紧急使用授权（EUA），用于治疗正在接受系统性皮质类固醇、需要补氧/无创或有创通气/体外膜肺氧合（ECMO）的 COVID-19 住院成人和儿科患者（2 岁及以上）。

Actemra/RoActemra®是全球首个针对 IL-6 受体（IL-6R）的人源化单克隆抗体药物，可通过靶向结合 IL-6R 阻断 IL-6 信号传导发挥抗炎作用。IL-6 是一种多功能促炎性细胞因子，被认为在激活炎症通路中起着关键作用。在 COVID-19 重症或危重症患者中，存在着过度活跃的炎症免疫反应。

该 EUA 是基于 4 项随机对照研究的结果。这些研究评估了 Actemra/RoActemra 在 5500 多名住院患者中对 COVID-19 的治疗效果。RECOVERY 研究由英国研究人员领导，纳入了 4000 多名 COVID-19 住院患者。罗氏赞助的全球试验包括安慰剂对照的 EMPACTA、COVACTA、REMDACTA 研究。

这些研究的结果表明，Actemra/RoActemra 可以改善接受皮质类固醇和需要

补氧或呼吸支持的患者的预后。在这些研究中，没有发现 Actemra/RoActemra 的新安全信号。最常见的不良反应（发生率 $\geq 3\%$ ）为便秘、焦虑、腹泻、失眠、高血压和恶心。

罗氏首席医疗官兼全球产品开发主管 Levi Garraway 医学博士表示：“即使世界各地都有疫苗供应，COVID-19 导致的死亡人数也在下降，但我们仍能看到因严重疾病而住院的新病例。我们很高兴 Actemra/RoActemra 现在被授权作为一个选项，可能有助于改善因 COVID-19 住院的成人和儿童的预后。”

Actemra/RoActemra 的活性药物成分为托珠单抗 (tocilizumab)，这是一种免疫球蛋白 IgG1 亚型的重组人源化抗人白介素 6 (IL-6) 受体单克隆抗体。托珠单抗结合可溶性及膜结合的 IL-6 受体 (sIL-6R 和 mIL-6R)，并抑制 sIL-6R 和 mIL-6R 介导的信号传导。IL-6 是一个多功能促炎性细胞因子，参与多种生理过程，被认为在激活参与类风湿性关节炎 (RA) 和其他炎症性自身免疫性疾病症状和体征的炎症通路中起着关键作用。托珠单抗通过与 IL-6 受体结合，阻断 IL-6 细胞因子的促炎作用。

截至目前，Actemra/RoActemra 已获批多个适应症，包括：类风湿性关节炎 (RA)、多关节型幼年特发性关节炎 (pJIA)、全身型幼年特发性关节炎 (sJIA)、巨细胞动脉炎 (GCA)、细胞因子释放综合征 (CRS)、Castleman 病、大动脉炎。Actemra/RoActemra 包括静脉 (IV) 制剂和皮下 (SC) 制剂，在不同国家和地区的具体适应症有所差异。在中国，Actemra/RoActemra IV 制剂已被批准用于治疗 RA、sJIA、CRS。

2021 年 3 月，美国 FDA 批准 Actemra/RoActemra SC 制剂一个新的适应症：用于延缓系统性硬化症相关间质性肺病 (SSc-ILD) 成人患者肺功能下降的速度。SSc-ILD 是一种致衰性疾病，治疗选择非常有限。值得一提的是，Actemra/RoActemra 是美国 FDA 批准的第一款用于治疗 SSc-ILD 的生物疗法。SSc-ILD 也是 FDA 批准的第 6 个 Actemra/RoActemra 治疗适应症。

全球首个急性淋巴细胞白血病(ALL)CAR-T 细胞疗法！吉利德

Tecartus 单次输注：完全缓解率 71%!

吉利德 (Gilead) 旗下 T 细胞治疗公司 Kite 近日公布了 ZUMA-3 试验的主要分析结果, 这是一项全球性、多中心、单臂、开放标签 1/2 期研究, 正在评估 Tecartus (brexucabtagene autoleucel, 前称 KTE-X19) 治疗复发或难治性 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病 (ALL) 成人患者。结果显示, 单次输注 Tecartus 后, 有 71% 的患者获得了完全缓解, 其中 97% 实现微小残留病 (MRD) 阴性。

Tecartus 是一款靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (CAR-T), 治疗复发或难治性 B 细胞前体 ALL 成人患者的生物制品许可申请 (BLA) 已获得美国 FDA 受理并被授予了优先审查, 《处方药用户收费法》(PDUFA) 目标行动日期为 2021 年 10 月 1 日。

如果获得批准, Tecartus 将成为第一个也是唯一一个被批准治疗复发或难治性 ALL 成人 (≥ 18 岁) 患者的 CAR-T 细胞疗法。在 2016 年, FDA 授予了 Tecartus 治疗复发或难治性 B 细胞前体 ALL 成人患者的突破性药物资格 (BTD)。

在该研究的关键 2 期部分, 入组了 71 例复发或难治性疾病患者。在接受治疗的患者中 (n=55), 47% 的患者曾接受过 3 种或 3 种以上疗法。中位随访 16.4 个月, 接受 Tecartus 单次输注治疗后, 有 71% 的患者达到完全缓解 (CR) 或血液学不完全恢复的完全缓解 (CRi), 31% 的患者在数据截止时持续缓解。97% 的缓解患者有深度分子缓解, 检测不到微小残留病 (MRD), 所有缓解患者的中位总生存期 (OS) 尚未达到。在 25 例接受过 Blincyto (blinatumomab, CD19-CD3 双特异性 BiTE 免疫疗法, 安进研制) 治疗的患者中, CR/CRi 率为 60%。在所有接受治疗的患者中, 中位缓解持续时间 (DOR)、无复发生存期 (RFS) 和 OS 分别为 12.8 个月、11.6 个月和 18.2 个月。

安全性方面, ≥ 3 级不良事件发生在 95% 的患者中, 其中最常见的是贫血 (49%) 和发热 (36%)。 ≥ 3 级细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经事件分别发生在 24% 和 25% 的患者中, 经治疗后逆转。研究中, 发生 2 例 5 级治疗相关事件 (1 例脑疝和 1 例感染性休克)。

Kite 临床开发全球负责人 Frank Neumann 博士表示: “今天在 ASCO 上公布的数据验证了 ZUMA-3 研究 1 期部分观察到的缓解率, 以及 Tecartus 在成人 ALL 患者中的变革潜力。Tecartus 已经开始改变许多复发性或难治性套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者的治疗前景, 这些新数据是我们继续致力于开发针对白血病和淋巴

瘤患者的创新疗法非常重要的下一步。”

T 细胞治疗是一种极具前景的治疗方法，Kite 是该领域的领军企业。2017 年 8 月底，吉利德豪掷 120 亿美元将 Kite 收购，进军该领域。2017 年 10 月，Kite 的首款 CAR-T 细胞疗法 Yescarta (axicabtagene ciloleucel, KTE-C19) 获得美国 FDA 批准，成为全球首个获批治疗 DLBCL 的 CAR-T 疗法，该疗法也是继诺华 Kymriah (tisagenlecleucel-T, CTL019) 之后获批上市的第二款 CAR-T 疗法。

2020 年 7 月，Tecartus 获得美国 FDA 加速批准，用于治疗先前接受过 2 种或多种系统疗法(包括一种 BTK 抑制剂)的复发或难治性套细胞淋巴瘤(R/R MCL) 成人患者。Tecartus 是第一个也是唯一一个被批准治疗 R/R MCL 的 CAR-T 疗法，为患者带来了一种变革性的治疗方法。来自关键 ZUMA-2 临床试验的数据显示，Tecartus 单次输注治疗的总缓解率 (ORR) 高达 93%、完全缓解率 (CR) 为 67%。值得一提的是，在 ZUMA-2 试验中，Kite 展示了高达 96% 的制造成功率以及从白细胞分离术 (leukapheresis) 到产品交付平均 15 天的生产周转时间。制造速度对晚期疾病患者尤其重要，其病情严重，有快速恶化的风险。

Yescarta、Kymriah、Tecartus 的原理均是将患者自身的 T 细胞进行基因修饰使其表达靶向抗原 CD19 的嵌合抗原受体 (CAR)，CD19 是一种表达于多种血液肿瘤细胞表面的抗原蛋白，包括 B 细胞淋巴瘤和白血病细胞。经改造后的 T 细胞回输至患者体内，从而识别并攻击表达 CD19 的肿瘤细胞及其他 B 细胞。

Tecartus 是一种自体、抗 CD19、CAR-T 细胞疗法，采用了 XLP 制造工艺，包括 T 细胞筛选和淋巴细胞富集。对于有循环淋巴母细胞证据的某些 B 细胞恶性肿瘤，淋巴细胞富集是一个必要步骤。目前，Tecartus 正开发用于治疗套细胞淋巴瘤 (MCL)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 等。

急性淋巴细胞白血病 (ALL) 是一种侵袭性血液癌症，也可累及淋巴结、脾脏、肝脏、中枢神经系统和其他器官。复发性或难治性 ALL 成人患者的生存率仍然很低，使用最常用治疗药物治疗的中位总生存期约为 8 个月。B 细胞前体 ALL 是最常见的类型，约占 ALL 病例的 75%。与其他类型的 ALL 相比，这种类型的 ALL 的治疗结局通常较差。

再生皮肤组织疗法 美国 FDA 批准人类皮肤替代物 StrataGraft :

治疗深 II 度烧伤!

美国食品和药物管理局 (FDA) 近日批准 Mallinckrodt 公司生物制品 StrataGraft, 这是一种再生皮肤组织疗法, 用于成人患者治疗深 II 度烧伤 (deep partial-thickness thermal burns)。具体为: 临床上适用于外科治疗、含有完整真皮成分 (保留深部皮肤层) 的成人热烧伤患者。此前, FDA 已授予 StrataGraft 皮肤组织孤儿药资格 (ODD)、再生医学高级疗法 (RMAT)、优先审查。

热烧伤通常由直接接触外部热源引起, 如蒸汽、滚烫的水、热表面或火。深 II 度烧伤是一种复杂的皮肤损伤, 其损伤扩展到整个表皮 (皮肤的最外层) 和真皮的下部 (皮肤的最内层)。

FDA 生物制品评价与研究中心主任 Peter Marks 博士表示: “严重烧伤是一种非常难以治疗的伤害, 其不利影响不仅仅限于皮肤。烧伤管理的目标是帮助患者恢复到最高水平的功能和独立性, 同时提高整体生活质量。这项批准为医疗保健专业人员提供了一种治疗烧伤创面的新方法。”

目前, 自体移植是治疗深 II 度烧伤的标准护理疗法, 这包括切除受损、烧伤的皮肤, 并从患者未受伤的其他部位手术切取健康皮肤, 并将植皮移植到烧伤部位, 帮助烧伤部位愈合。但由于涉及切取健康皮肤, 因此自体移植会给患者留下更多需要护理的受伤区域。在美国, 每年约有 40000 名患者需要住院治疗严重烧伤。

StrataGraft 再生皮肤组织可用于减少严重热烧伤患者的自体移植。StrataGraft 皮肤组织是一种工程化的、双层组织, 旨在模仿自然人类皮肤, 有内层真皮样和外层表皮样两层。StrataGraft 皮肤组织可以缝合、订合或用黏合剂粘合。StrataGraft 皮肤组织需冷冻保存, 以便在应用时提供有活力的细胞。

StrataGraft 由 2 种人类皮肤细胞 (角质形成细胞和真皮成纤维细胞) 共同生长形成双层结构 (细胞化支架)。StrataGraft 用于局部应用, 由医疗保健提供者放置在烧伤处。随着时间的推移, 患者的皮肤细胞应该会生长, 以取代因烧伤而失去的皮肤细胞。StrataGraft 治疗可以帮助避免或减少移植所需的健康皮肤的数量。

StrataGraft 的有效性和安全性基于 2 项随机临床研究，共涉及 101 例成人深 II 度热烧伤患者。在这 2 项研究中，确定了 2 个面积和深度相当的深度烧伤创面，并将其随机分为单独局部应用 StrataGraft 或自体移植。有效性体现在 StrataGraft 治疗部位达到完全愈合的百分比，以及 StrataGraft 治疗部位对自体移植物的需求显著减少。

临床研究中，接受 StrataGraft 治疗的患者报告的常见副作用是瘙痒、水泡、增生性瘢痕和治疗部位的愈合受损（愈合过程停滞）。总的来说，StrataGraft 在伤口相关事件（包括发红、肿胀、局部发热和伤口感染）方面的安全性与这些研究中的自体移植相似。临床研究中没有 StrataGraft 排斥反应的报道。

由于人类角质形成细胞在产品开发的初始阶段与小鼠细胞共同生长，StrataGraft 正式被认为是异种移植产品（涉及不同物种的组织或细胞）。小鼠细胞不再用于最终的制造过程。由于 StrataGraft 含有来自人类供体和动物源性材料的细胞，并且由于在产品开发的早期阶段使用了动物细胞，因此存在传染病或病原体传播的风险，尽管目前尚未报告 StrataGraft 传播传染病或病原体的情况。

StrataGraft 是与美国卫生和公众服务部（HHS）生物医学高级研究与发展局（BARDA）联合开发的，该机构为 StrataGraft 皮肤组织的持续开发提供了资金和技术支持。根据 Mallinckrodt 公司此前的报道，BARDA 对 StrataGraft 皮肤组织作为应对大规模烧伤事件的医疗对策表示了兴趣。

目前，Mallinckrodt 公司也正在评估 StrataGraft 皮肤组织治疗成人全层烧伤（full-thickness burns，也称：III 度烧伤）。此外，Mallinckrodt 还计划开展一项研究，评估 StrataGraft 皮肤组织在治疗儿童人群中的作用。

国内动态

中国首个 CAR-T 细胞疗法上市！国家药监局批准阿基仑赛注射液(奕凯达)：治疗大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)!

根据国家药品监督管理局（NMPA）网站公开信息显示，该机构已通过优先审评审批程序批准复星凯特生物科技有限公司（FOSUN Kite）申报的阿基仑赛注射液（商品名：奕凯达）上市。该药品为我国首个批准上市的细胞治疗类产品，用于治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者（包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）。

阿基仑赛注射液（奕凯达）是一种自体免疫细胞注射剂，由携带 CD19 CAR 基因的逆转录病毒载体进行基因修饰的自体靶向人 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）制备。该品种的上市为既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者提供了新的治疗选择。

复星凯特生物科技有限公司（以下简称：复星凯特）为复星医药集团与吉利德科学公司控股子公司美国 Kite Pharma（凯特制药）的合营企业，2017 年 4 月于中国上海注册成立。

阿基仑赛注射液（奕凯达，产品代号 FK876）是根据 Kite Pharma 的抗人 CD19 CAR-T 细胞注射液 Yescarta（Axicabtagene Ciloleucel, Axi-Cel）经技术转移并拟在中国境内（不包括港澳台）进行本地化生产。该产品由复星凯特从 Kite Pharma 引进、获得在中国大陆、香港特别行政区和澳门特别行政区的技术及商业化权利。

2020 年 3 月中旬，复星凯特宣布，国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）将 CAR-T 细胞治疗产品阿基仑赛注射液（奕凯达）的新药上市申请（NDA）纳入优先审评。该产品是复星凯特在中国推进商业化的第一个 CAR-T 细胞治疗产品，也是国家药品监督管理局（NMPA）正式批准上市的第一个 CAR-T 细胞治疗产品。作为一种全新的肿瘤治疗手段，阿基仑赛注射液（奕凯达）能够为中国接受了二线或以上系统性治疗后复发或难治的大 B 细胞淋巴瘤患者带来新生的希望和机会。

根据复星凯特网站信息，淋巴瘤是起源于淋巴结和/或结外淋巴组织的一组异质性肿瘤，主要分为霍奇金淋巴瘤（HL）和非霍奇金淋巴瘤（NHL）两大类，后者更为多见。弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是成人淋巴瘤中最常见的一种 NHL，并且属于临床表现和预后等多方面具有很大异质性的恶性肿瘤，其发病率占 NHL

的 31%~34%，在亚洲国家一般高于 40%。

我国 2011 年一项由 24 个中心联合进行、共收集 10002 例病例样本的分析报告指出，在中国，DLBCL 占有 NHL 的 45.8%，占有淋巴瘤的 40.1%。有数据显示，2018 年中国新发 NHL 病人 88090 例。国外文献报道，有 20%-50%的 DLBCL 患者一线治疗后被评估为难治或复发。

Yescarta 是一款靶向 CD19 自体 CAR-T 细胞治疗产品，于 2017 年 10 月获美国 FDA 批准，是第一个治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL) 成人患者的 CAR-T 细胞疗法。Yescarta 注册临床研究 ZUMA-1 长期随访数据显示，接受 Yescarta 治疗的复发难治性大 B 细胞淋巴瘤 (r/r LBCL) 患者中总缓解率 (ORR) 为 82%，完全缓解率 (CR) 为 58%，中位随访期 51.1 个月时患者中位总生存期 (OS) 为 25.8 个月，4 年 OS 率为 44%。

2021 年 3 月，Yescarta 再获美国 FDA 批准，用于治疗既往已接受过 2 线或以上系统性治疗后复发或难治性滤泡性淋巴瘤 (r/r FL) 成人患者。根据这项最新批准，Yescarta 是第一款被批准用于治疗 FL 的 CAR-T 细胞疗法。Yescarta 注册临床研究 ZUMA-5 (NCT03105336) 的数据显示，接受 Yescarta 治疗的复发难治性滤泡性淋巴瘤 (r/r FL) 患者，总缓解率 (ORR) 为 91%、完全缓解率 (CR) 为 60%，中位随访 14.5 个月时，中位缓解持续时间 (DOR) 尚未达到。

肺癌精准治疗！中国首个 MET 抑制剂：赛沃替尼(沃瑞沙，Orpathys)获批，治疗 METex14 突变非小细胞肺癌！

近日，国家药品监督管理局 (NMPA) 通过优先审评审批程序附条件批准和记黄埔医药 (上海) 有限公司申报的 1 类创新药赛沃替尼片 (商品名：沃瑞沙 /Orpathys) 上市，该药为我国拥有自主知识产权的创新药，用于含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗的、具有间质-上皮转化因子 (MET) 外显子 14 跳变 (MET exon14 skipping, METex14) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者。

此次获批，标志着赛沃替尼 (savolitinib) 在全球范围内首次通过注册审批。赛沃替尼是一款强效、高选择性的口服 MET 酪氨酸激酶抑制剂，可选择性抑

制 MET 激酶的磷酸化，对 MET 14 号外显子跳变的肿瘤细胞增殖有明显的抑制作用。该品种为我国首个获批的特异性靶向 MET 激酶的小分子抑制剂，其上市为具有 MET 14 外显子跳跃突变 (METex14) 的晚期非小细胞肺癌患者提供了新的治疗选择。

赛沃替尼由和黄医药与阿斯利康共同开发。2011 年，阿斯利康与和黄医药签署了一项全球许可协议，旨在共同开发赛沃替尼并促进其商业化。和黄医药主要负责生产和供应赛沃替尼，而阿斯利康则负责实现赛沃替尼在中国乃至全球范围内的商业化。赛沃替尼的销售将由阿斯利康负责。

国家药监局对赛沃替尼的批准，是基于一项中国 II 期单臂临床研究的结果。入组患者为伴有 METex14 的 NSCLC 患者，包括肺肉瘤样癌 (PSC) 患者。结果显示，赛沃替尼表现出良好和持久的抗肿瘤活性。中位随访 17.6 个月，总缓解率 (ORR) 为 42.9%、中位无进展生存期 (PFS) 为 6.8 个月。PFS 在各亚组中具有临床意义，并且 ORR 结果与既往治疗或肿瘤组织情况无关，肿瘤组织亚型包括 PSC 亚型患者 (40.0%) 和其他 NSCLC 亚型患者 (44.4%)。整个研究人群的 DCR 为 82.9%。

在全球范围内，肺癌是最常见的癌症类型，也是癌症死亡的首要原因。非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占肺癌的 80-85%，肺肉瘤样癌 (PSC) 是一种罕见的 NSCLC 亚型，占有恶性肺部肿瘤的 0.3-3%。MET 14 外显子 14 跳变 (METex14) 多发于肺癌患者，在 NSCLC 患者中的发生率约为 2%-3%，在 PSC 患者中的发生率为 13%-22%。

2020 年 3 月，默克 MET 抑制剂抑制剂 Tepmetko (tepotinib) 在日本获批，成为全球首个获批上市的 MET 抑制剂，该药用于治疗携带 METex14 的不可切除性、晚期或复发性 NSCLC 患者。2021 年 2 月，Tepmetko 获得美国 FDA 批准，用于治疗携带 METex14 的晚期 NSCLC 成人患者。来自注册 2 期 VISION 研究 (NCT02864992) 的数据显示：Tepmetko 在先前没有接受过治疗的患者 (n=69, 初治组) 和先前接受过治疗的患者 (n=83, 经治组) 中的总缓解率 (ORR) 分别为 43% (99%CI: 32-56) 和 43% (95%CI: 33-55)、2 组的中位缓解持续时间 (DOR) 分别为 10.8 个月和 11.1 个月、2 组缓解时间 ≥ 6 个月的患者比例分别为 67% 和 75%、缓解时间 ≥ 9 个月的患者比例分别为 30% 和 50%。

2020 年 9 月，诺华 MET 抑制剂 Tarectiva (capmatinib) 获得批准，是美国

FDA 批准的第一款治疗携带 METex14 转移性 NSCLC 成人患者的 MET 抑制剂。来自注册 2 期 GEOMETRY mono-1 研究的结果显示：（1）在初治患者（队列 5b：28 例，先前没有接受过治疗）中，总缓解率（ORR）为 68%（95%CI:48-84）、中位缓解持续时间（DOR）为 12.6 个月（95%CI:5.5-25.3）。（2）在经治患者（队列 4：69 例，先前已接受过治疗）中，ORR 为 41%（95%CI:29-53）、DOR 为 9.7 个月（95%CI:5.5-13.0）。

Tepmetko 和 Tabrecta 均被批准用于：先前没有接受过治疗（一线）的患者和先前接受过治疗（经治）的患者。用药方面，Tepmekto 每日口服一次，而 Tabrecta 每日口服 2 次。

国产 ADC 新药首次！荣昌生物维迪西妥单抗两大适应症三获美

中两国突破性疗法认定

6 月 29 日，中国药监局（NMPA）药品审评中心（CDE）网站显示，刚刚获批上市销售的中国首个原创抗体偶联药物（ADC）新药维迪西妥单抗（“注射用重组人源化抗 HER2 单抗-MMAE 偶联剂”）正式纳入突破性治疗品种，适应症为既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的 HER2 阳性存在肝转移的晚期乳腺癌患者。该适应症正在中国开展 III 期临床试验。

这是维迪西妥单抗第三次获得突破性疗法认定。2020 年 9 月、12 月，该药治疗尿路上皮癌适应症先后获得美国药监局（FDA）和中国药监局授予的突破性疗法认证，成为首个拿到美、中两国突破性疗法双重认定的 ADC 药物，也是至今唯一一个拿到 FDA 突破性疗法认定的国产 ADC 药物。一款新药，两大适应症，三获突破性疗法认证，维迪西妥单抗作为重磅新药的含金量成色十足。

突破性疗法（BTD）认定，由美国药监局于 2012 年首创，旨在加速开发及审查针对严重威胁生命疾病，且前期临床结果已显示药效比现有治疗手段有显著提高的新药。突破性疗法的认定标准显著高于快速通道、加速审批、优先审评等 FDA 原有的加速审评通道。获得 FDA 认证的药物开发能得到包括高层审评官在内的密切指导，以确保能在最短时间内为患者提供新的治疗选择。2020 年 7 月，中国版“突破性疗法”实施，CDE 开始对纳入突破性治疗药物程序的药物优先配

置资源进行沟通交流，相关新药上市时间大大缩短。然而，由于突破性疗法认证强调相对现有疗法的突破性，提出申请的药物必须拿出具有明显优势的临床数据，在临床疗效上实现“真突破”，在美国通过申请的难度极大，获得美国和中国两国双重认证的国产新药更是少之又少。

此次维迪西妥单抗被 CDE 纳入突破性治疗品种，基于一项由中国医学科学院肿瘤医院徐兵河教授牵头、王佳玉教授负责的“随机、对照、多中心评价注射用重组人源化抗 HER2 单抗-MMAE 偶联剂治疗 HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌有效性和安全性的 II 期临床研究”，试验组接受维迪西妥单抗（2.0mg/kg，Q2W）治疗，对照组接受拉帕替尼联合卡培他滨治疗，期中分析结果提示 HER2 阳性存在肝转移的患者从维迪西妥单抗治疗中获益显著。针对既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的 HER2 阳性存在肝转移的晚期乳腺癌患者，在指南没有推荐的药物选择的情况下，维迪西妥单抗对比拉帕替尼联合卡培他滨则显示出了较高的有效率（63.2% vs 39.5%），同时也显示出良好的生存获益，中位无进展生存期达 1 年以上（12.5 个月 vs 5.6 个月）。数据充分显示了维迪西妥单抗在既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的 HER2 阳性存在肝转移的晚期乳腺癌治疗中具有卓越的疗效与较好的安全性，这开启了 HER2 阳性存在肝转移的晚期乳腺癌患者的疗效新高度，填补中国 HER2 阳性存在肝转移的晚期乳腺癌 ADC 药物治疗数据的空白，为此类患者提供了更精准、更强效、更安全的治疗选择。

此前，拿到美国、中国突破性疗法双重认证的维迪西妥单抗尿路上皮癌适应症，同样获得了全球领先的临床数据。最新研究显示，该药对经过二线及以上系统化疗的尿路上皮癌适应症患者均有突出疗效和生存获益，独立影像学评估的客观有效率达到 50%，中位无进展生存时间为 5.1 个月，中位生存时间为 14.2 个月；联合 PD-1 单抗治疗一线转移性尿路上皮癌疗效惊人，在 HER2 有表达的病人中，客观缓解率达到 100%，有望实现尿路上皮癌一线治疗的重大突破。该适应症正在美国进行 II 期临床试验。

维迪西妥单抗是荣昌生物自主研发的我国首个抗体偶联药物(ADC)新药，于 6 月 9 日获中国药监局批准在国内上市销售，适用于至少接受过 2 种系统化疗的 HER2 过表达局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）患者的治疗。维迪西妥单抗获批，打破了 ADC 药物领域无原创国产新药的局面，填补了全球 HER2

过表达胃癌患者后线治疗的空白，是我国自主创新生物药发展史上的一个里程碑。

■关于荣昌生物

荣昌生物制药（烟台）股份有限公司由荣昌制药和留美科学家房健民教授于2008年共同发起创办，总部位于山东省烟台市，在北京、上海、美国旧金山和华盛顿设有实验研究机构或办事处。2020年11月9日，公司在港交所挂牌上市（荣昌生物-B：09995.HK），总募资约5.9亿美元，成为当年全球募资额最大的生物技术IPO之一。

荣昌生物致力于发现、开发和商业化创新的、有特色的生物药物，针对自身免疫、肿瘤、眼科等重大疾病领域创制出一批具有重大临床价值的生物新药。目前，公司已开发20余款全球首创、同类领先的在研生物药，其中6款产品针对近20种适应症已进入临床试验，尤其是泰它西普、维迪西妥单抗两款新药的临床数据全球领先，已双双获批在国内上市。

现有疫苗 VS 新冠变种，胜算几何？

由新型冠状病毒引起的世界大流行仍在威胁全球健康。令人欣慰的是，通过对该病的病毒学、免疫学、流行病学和临床研究，在预防和治疗新冠方面积累了经验。此外，不同疫苗的不断改进也为战胜疫情带来了曙光。然而，2020年底出现了快速传播的新冠变种（B.1.1.7、B.1.351和B.1.1.28.1），引起人们对COVID的预防和治疗的担忧。新的冠状病毒变种的出现削弱了原本的乐观情绪，并提出了一个令人不安的问题：当前的COVID-19疫苗是否能防止这些变种引起的疾病？

过去多个月内，各国的诸多人群测试结果证明现有疫苗确实有防止新冠变种疾病的能力，虽然不如非变种效果那么好。于2021年5月20日，《新英格兰医学杂志》发表的ChAdOx1 nCoV-19疫苗（AZD1222）在南非针对B.1.351变种的双盲对照试验论文中指出，该疫苗在年轻人群中仅显示10%保护作用，但可预防轻中度疾病。更多人群测试证明疫苗对变种的保护降低：ChAdOx1在英国对B.1.1.7表现75%的保护；Novavax在南非（主要是B.1.351变体）表现出50%保护作用，在英国（主要是B.1.1.7变体）表现86%保护；辉瑞的mRNA疫苗

BNT162b2 针对 B.1.351 的效果低于非 B.1.351 变种的效果；CoronaVac/Sinovac 灭活病毒疫苗在巴西的效力估计为 50% 左右，其中 75% 的感染是 P.1 变体 9。早于 4 月底 Nature Reviews Immunology 的评论文章总结：现有的新冠疫苗在预防无症状传播和轻度至中毒疾病的保护作用有较大幅度降低，但所有疫苗都可以防止变种带来的严重感染和死亡。

与人群测试结果相符，最新研究利用体外实验证明并解释了新冠疫苗针对变种的预防作用。6 月 9 日，波士顿 Beth Israel Deaconess 医疗中心病毒学和疫苗研究中心主任 Dan Barouch 团队在 Nature 在线发表了名为“Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans”的研究报告。实验从 20 个接受强生新冠疫苗（Ad26.cov2.S）的志愿者身上抽取血液，并观察中和抗体水平以及其他类型免疫反应。研究发现实验使用的强生疫苗在预防变种感染能力有所下降，但有助于防止感染恶化。

实验发现，强生疫苗和其他疫苗研究结果结果相似：疫苗对变种的预防保护能力降低。团队首先比较了该疫苗针对不同变种产生的中和抗体浓度。相较于未变异病毒，B.1.351 低 5.0 倍，P.1 低 3.3 倍。与之相符的是，通过比较特异性结合抗体 ELISA、电化学发光分析（ECLA）以及评估抗体 Fc 效应器功能，该疫苗针对 B.1.1.7、P.1 和 B.1.351 变种的抗体水平与非变异病毒相比均有下降。

但针对各种变体，其他功能性抗体应答和 T 细胞反应却几乎不受变种影响。Barouch 表示：杀伤性 T 细胞可以寻找和破坏被感染的细胞，并帮助清除感染。因此这表明疫苗有助于防止感染蔓延。研究人员最后指出，虽然疫苗针对变种的中和抗体减少，但对重度疾病的保护依旧十分强大，并且认为或许低水平的中和抗体足以起到保护作用。

于一周前，Lancet 在线发布了一篇名为 Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination 的通信。文章同样指出辉瑞的新冠疫苗在针对变种时保护能力有所下降。

该团队比较变体中中和抗体的浓度，发现相较于原始病毒，完全接种两剂辉瑞疫苗的人的抗体对 B.1.617.2 变体低 6 倍，对 B.1.351 变体低 5 倍，对 B.1.1.7 变体低 2.6。除此之外，文章特别指出，仅接受一剂疫苗的人的抗体反应虽然有，但更低。辉瑞单剂给药后，79% 的人具有针对原始病毒的中和抗体，

B. 1. 1. 7 变种下降到 50%，B. 1. 617. 2 变体下降到 32%，B. 1. 351 变体下降到 32%。

该通信作者 Emma Wall 表示：最重要的是确保人体内疫苗保护水平足够高，让尽可能多的人远离医院。做到这一点的最佳方法是快速提供第二剂疫苗，并为那些对这些新变体的免疫力可能不够高的人提供加强剂。

综合看来，多种品牌新冠疫苗的注射有多方面的保护机制，并且只打一针也能产生一定的保护能力。因此对于预防和防止新冠，应尽早注射疫苗。然而疫苗对变种病毒免疫应答效果有所减弱。自从新冠病毒大流行开始，新冠病毒的变种已经并世界卫生组织分为 10 谱系。根据世界卫生组织统计其中三种变种已经出现在约 150 个国家。因此我们需要注意注射疫苗也并非代表万无一失。

疫苗接种不仅保护被接种人，还可以有效降低病毒的变异速度。如何最大化有限的疫苗资源的分配和尽快确保市民完成全部剂量接种是十分重要的问题。虽然中国接种率很高，但在一些其他国家疫苗接种率还有待进一步提高，否则我们面对应接不暇的未知变种或会显得吃力。与此同时近期多篇评论指出，鉴于现有的和潜在的新出现的病毒变异体，我们仍需要了解变种的毒力和对疫苗效力的影响，获得更多现有疫苗的保护数据，更具体了解疫苗的保护机制，同时迫切需要开发有效中和变异的疫苗。