

生物产业动态

2020年 第六期

(总第一百四十二期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
糖尿病重磅！强生 INVOKANA 欧盟获批：20 年来首个治疗 2 型糖尿病患者糖尿病肾病(DKD)的新药！	1
全球首个 BCMA 靶向疗法！葛兰素史克 BLENREP(BELANTAMAB MAFODOTIN)在美欧即将批准上市！	3
新冠疫情：1693 万！罗氏 IL-6 受体抑制剂 ACTEMRA(托珠单抗)治疗重症 COVID-19 肺炎 III 临床失败！	6
20 年来首个新机制抗生素！欧盟批准 XENLETA(LEFAMULIN)，治疗社区获得性肺炎(CAP)！	8
国内动态	10
重磅！首个“中国籍”曲妥珠单抗：复宏汉霖 ZERCEPAC(HLX02)，在欧盟获批上市！	10
第一梯队 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂 适应症成主战场	11
中国首个原创（FIRST-IN-CLASS）干细胞新药 IND 获批，用于治疗肺纤维化	14
基石药业 PD-1 抗体被美国 FDA 授予孤儿药资格	15

国际动态

糖尿病重磅！强生 Invokana 欧盟获批：20 年来首个治疗 2 型糖尿病患者糖尿病肾病(DKD)的新药！

强生（JNJ）降糖药 Invokana（怡可安®，通用名：canagliflozin，卡格列净）近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧盟委员会（EC）已批准扩大 Invokana 适应症，用于伴有糖尿病肾病（DKD）的 2 型糖尿病（T2D）成人患者，改善肾脏预后。

该药标签中将纳入里程碑 CREDENCE 试验的数据，以反映在伴 DKD 的 T2D 患者中显著改善肾脏预后的结果。该结果对预防肾功能衰竭具有重要的临床意义，现已被纳入全球主要的肾脏、糖尿病和心血管指南，为数百万慢性肾病和 2 型糖尿病患者提供了一个显著改善健康的机会。

值得一提的是，在欧洲市场，自从血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂（ARB）获得批准以来，Invokana 是近 20 年来第一个被批准用于减缓 2 型糖尿病患者 DKD 进展的疗法，包括伴有中重度肾功能损害及蛋白尿（尿白蛋白：肌酐比值 > 300mg/g）的患者。

此外，Invokana 也是目前唯一一个可用于治疗 T2D 患者 DKD 的钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（SGLTi）。据估计，整个欧洲有 5900 万糖尿病成人患者，其中 90% 患有 2 型糖尿病（T2D），大约 40% 的 T2D 患者将继续发展为肾脏疾病。

在欧洲这还是第一次，估计的肾小球滤过率（eGFR）在 60-45ml/min/1.73m² 之间的 T2D 患者现在可以启动 Invokana 治疗。另外，伴有蛋白尿和 eGFR ≥ 30ml/min/1.73m² 的 T2D 患者，现在可以开始使用 Invokana 治疗，并持续治疗直至进行肾脏透析或肾移植。

在美国，Invokana 于 2019 年 10 月获得 FDA 批准：用于患有 T2D 和 DKD 并且尿液中存在一定数量蛋白质的成人患者，降低终末期肾病（ESKD）、肾功能恶化、心血管（CV）死亡、心衰住院的风险。在美国，Invokana 是唯一一个可用于同时患有 T2D 和 DKD 的患者降低心衰住院风险的 2 型糖尿病药物，同时也是近

20 年来第一个可用于这类患者延缓 DKD 进展的新药。

2 型糖尿病 (T2D) 是导致肾脏疾病的首要原因, 同时也是全球增长速度第五快的死亡病因。糖尿病肾病 (DKD) 是一种进行性疾病, 如果不进行治疗, 可能导致透析和肾移植。此外, DKD 患者也是心脏病和中风的高危人群。

此次批准, 基于肾脏预后里程碑 III 期 CREDENCE 研究的数据。这是第一个专门针对患 DKD 和 T2D 的患者开展的肾脏预后研究, 所有患者均接受标准护理背景疗法治疗, 这些标准护理包括血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂和血管紧张素 II 受体阻断剂 (ARBs)。该项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心临床研究, 入组了 4401 例伴有 CKD 的 T2D 患者, 比较了 Invokana 与安慰剂预防临床上重要的肾脏和 CV 预后的疗效和安全性。这些患者估计的肾小球滤过率 (eGFR) ≥ 30 至 < 90 mL/分钟/1.73 平方米、存在白蛋白尿 ($300\text{mg/g} < \text{尿白蛋白} : \text{肌酐比值} \leq 5000\text{mg/g}$), 所有患者在随机分组之前必须接受 ACE 抑制剂或 ARB 最大标签或耐受剂量治疗 4 周以上。

2018 年 7 月, 该研究因疗效特别显著而提前终止, 数据显示: 与安慰剂+标准护理相比, Invokana 100mg+标准护理将主要复合终点 (终末期肾病 [ESKD]、血清肌酐增加一倍、肾脏或 CV 死亡) 的风险降低了 30% (事件发生率: 43.2 vs 61.2/1000 患者-年; HR=0.70 [95%CI:0.57-0.84], $p < 0.0001$)。此外结果还显示, Invokana 降低了次要 CV 终点的风险, 包括心衰住院风险降低 39%。

安全性方面, Invokana 组与安慰剂组的不良事件和严重不良事件发生率总体上相似。Invokana 组与安慰剂组的下肢截肢发生率 (12.3 vs 11.2 事件/1000 患者-年; HR=1.11; 95%CI:0.79-1.56) 和判定骨折的发生率 (11.8 vs 12.1 事件/1000 患者-年; HR=0.98; 95%CI:0.70-1.37) 方面没有统计学差异。

Invokana 是一种 SGLT2 抑制剂类新型降糖药。SGLT2 是一种转运蛋白, 参与肾脏近端肾小管的葡萄糖重吸收。Invokana 主要通过抑制表达于肾脏的 SGLT2, 减少肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿液中葡萄糖的排泄, 从而达到降低血糖水平的效果, 并且该降糖效果不依赖于 β 细胞功能和胰岛素抵抗。与非糖尿病人群相比, 2 型糖尿病患者的肾脏能够重吸收大量的葡萄糖进入血液, 这可能会推高血糖水平。除了明确的降糖效果, Invokana 还可以降低体重、延缓蛋白尿进展和血压下降等额外获益。

Invokana 选择性抑制 SGLT2 促进葡萄糖通过尿液排泄的同时，也增加了肾单位中一个叫做致密斑 (macula densa) 区域的钠摄取。肾单位这一部分增加的钠摄取，引起向肾单位供血的传入小动脉收缩，这会降低肾单位的血压，从而减少对肾小球细动脉的损害，否者可能导致肾单位功能障碍。

Invokana 在不同国家的适应症有所差别，包括：(1) 结合饮食控制和运动，降低 2 型糖尿病成人患者的血糖水平；(2) 用于患有心血管疾病的 2 型糖尿病成人患者，降低主要不良心血管事件的风险，如心脏病发作、中风和死亡；(3) 用于患有 2 型糖尿病和糖尿病肾病合并蛋白尿的成人患者，降低终末期肾病 (ESKD)、肾功能恶化、心血管死亡、心衰住院的风险。Invokana 不适用于 1 型糖尿病患者或伴有糖尿病酮症酸中毒的患者。该药在 18 岁以下儿童中的安全性和有效性目前未知。

在中国市场，Invokana 于 2017 年 9 月获批，其品牌名为怡可安®。在单独使用二甲双胍或二甲双胍和磺脲类联合治疗血糖控制不佳时，怡可安可与二甲双胍或与二甲双胍和磺脲类联合治疗，配合饮食和运动，改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。

全球首个 BCMA 靶向疗法！葛兰素史克

Blenrep(belantamab mafodotin)在美欧即将批准上市！

葛兰素史克 (GSK) 近日宣布，欧洲药品管理局 (EMA) 人用医药产品委员会 (CHMP) 已发布一份积极审查意见，推荐批准 Blenrep (belantamab mafodotin, GSK2857916)，该药是一种靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的抗体药物偶联物 (ADC)，适用于：作为一种单药疗法，用于治疗先前已接受过至少 4 种疗法且其疾病对至少一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂、一种抗 CD38 抗体难治、并且在最后一种疗法治疗期间被证实疾病进展的多发性骨髓瘤 (MM) 成人患者。现在，CHMP 的积极意见将由欧盟委员会 (EC) 审查，该委员会通常会在 2 个月内做出最终审查决定。

在美国监管方面，本月中旬，FDA 肿瘤药物咨询委员会 (ODAC) 以 12-0 的投票结果，认为 belantamab mafodotin 的临床益处大于其风险，支持批准该药：

作为一种单药疗法,用于治疗先前已接受过至少 4 种疗法(包括一种免疫调节剂、一种蛋白酶体抑制剂、一种抗 CD38 抗体)的复发或难治性多发性骨髓瘤(MM)患者。值得注意的是,在召开 ODAC 会议之前,FDA 内部审查员对 belantamab mafodotin 与眼睛相关的不良事件表达了关注。FDA 在做出最终审查决定时,将会考虑 ODAC 的建议,尽管其建议并不具有约束力。

目前, belantamab mafodotin 正在接受美国 FDA 的优先审查和欧盟 EMA 的加速评估。如果获得批准,该药将成为上市的第一个 BCMA 靶向疗法。在 2017 年, belantamab mafodotin 获得美国 FDA 授予突破性药物资格(BTD)以及欧盟 EMA 授予优先药物资格(PRIME),该药也是第一个被授予 BTD 和 PRIME 的 BCMA 靶向制剂。这些资格认定旨在促进在重大未满足医疗需求领域具有临床前景的在研药物的开发。

葛兰素史克高级副总裁兼肿瘤学研发主管 Axel Hoos 博士说:“今天 CHMP 的积极审查意见,是帮助目前选择有限且预后很差的复发或难治性多发性骨髓瘤患者方面的重要一步。如果获得批准, belantamab mafodotin 将为欧洲的患者及医生提供一种首创的抗 BCMA 疗法,该疗法具有一种与目前可用的其他疗法不同的作用机制。”

CHMP 的积极意见,基于 DREAMM 临床试验项目的数据,包括关键性的 DREAMM-2 研究。这是一项随机、开放标签、双臂 II 期研究,共入组了 196 例既往过度治疗的(heavily pretreated) R/R MM 患者,这些患者尽管接受当前的标准治疗但病情恶化、既往接受的治疗方案中位数为 7 种、对免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂难治、并对抗 CD38 抗体难治和/或不耐受。研究中,患者被随机分为两组,接受每三周一次 2.5mg/kg 或 3.4mg/kg 剂量 belantamab mafodotin 治疗。该研究的 6 个月初步结果于 2019 年 12 月发表于《柳叶刀肿瘤学》,并作为美欧监管申请文件的基础。

今年 5 月底,GSK 在 2020 年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)虚拟会议上公布了该研究的 13 个月随访数据,结果显示: belantamab mafodotin (2.5mg/kg, 每 3 周一次[Q3W])单药治疗的中位缓解持续时间(DoR)为 11 个月(95%CI:4.2-未达到)、中位总生存期(OS)为 14.9 个月(95%CI:9.9-未达到)、ORR 数据与 6 个月数据(ORR=32%)一致。在这些患者中,大多数(58%)患者病情取得了非常

好的部分缓解或更好缓解 (\geq VGPR), 包括 2 例严格的完全缓解 (sCR) 和 5 例完全缓解 (CR)。获得临床受益的患者比例为 36% (95%CI:26.6-46.5)。

长期随访中, 没有发现新的安全信号。在接受 2.5mg/kg 剂量的患者中, 最常见的 3 级或更高级别的不良事件 (发生在 10%以上的患者中) 是角膜病变/微囊藻样上皮改变 (MEC; 46%)、血小板减少 (22%)、贫血 (21%)、淋巴细胞计数下降 (13%) 和中性粒细胞减少 (11%)。第一例角膜病变 (MEC) 的特征是眼部检查所见的角膜上皮细胞的变化, 可出现或不出现症状。在数据截止时, 2.5 mg/kg 剂量组中 77% 的患者得到了解决, 迄今为止还没有永久性视力丧失的报告。

对于接受当前可用的治疗方法但疾病仍在进展的 R/R MM 患者, 治疗选择非常有限, 预后也很差。来自 DREAMM-2 研究的最新结果进一步证明了 belantamab mafodotin 的潜力。如果获得批准, belantamab mafodotin 将为这些患者提供一个重要的新治疗选择, 帮助解决重大未满足医疗需求。

DREAMM 临床开发项目共包括 10 项临床研究 (DREAMM-1 至 DREAMM-10), 正在评估 belantamab mafodotin 作为单药疗法以及用于组合疗法一线、二线及多线治疗 MM 的疗效和安全性。之前公布的来自首个人体临床研究 DREAMM-1 的更新数据显示, 在 BCMA 阳性 R/R MM 患者中, belantamab mafodotin 治疗的总缓解率 (ORR) 达到了 60%。

在 ASCO 年会上, GSK 还公布了 DREAMM-6 研究的数据。该研究在接受一种或多种疗法难治或治疗后病情复发的 R/R MM 患者中开展, 调查了 belantamab mafodotin (2.5mg/kg, 每 3 周一次 [Q3W]) 联合硼替佐米/地塞米松 (BorDex) 的疗效和安全性。

初步结果显示, belantamab mafodotin 联合 BorDex (B-Vd) 治疗的总缓解率 (ORR) 达到了 78% (n=14/18; 95%CI:52.4-93.6), 50% 为非常好的部分缓解 (VGPR)、28% 为部分缓解 (PR)。获得临床受益 (最小缓解或更好) 的患者比例为 83% (95%CI:58.6-96.4)。中位治疗 18.2 周时, 中位 DoR 尚未达到。3 级或以上不良事件包括角膜病变 (MEC; 56%) 和血小板减少 (61%)。无 4 级 MEC 病例。这些初步结果, 证实了 belantamab mafodotin 联合治疗在多发性骨髓瘤早期患者中的潜力

多发性骨髓瘤 (MM) 是仅次于非霍奇金淋巴瘤的第二大常见血液学恶性肿瘤。

近年来，尽管在化疗、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂沙利度胺衍生物和 CD38 靶向抗体方面取得了很大的进展，但几乎所有患者最终仍会复发。因此，对新治疗方案存在着迫切需求。MM 市场 2017 年接近 140 亿美元，预计 2027 年将达到近 290 亿美元。

BCMA 是一种极其重要的 B 细胞生物标志物，广泛存在于 MM 细胞表面，近年来已成为 MM 和其他血液系统恶性肿瘤的一个非常热门的免疫治疗靶点。目前，针对 BCMA 开发的免疫疗法超过 20 种，主要分为 3 类：嵌合抗原受体 T 细胞疗法（CAR-T，新基/蓝鸟生物、诺华为代表）、双特异性抗体（BsAb，安进为代表）、抗体药物偶联物（ADC，葛兰素史克为代表）。

belantamab mafodotin 是一种新型人源化 Fc-改造过的抗 BCMA 单抗与细胞毒制剂 MMAF（monomethyl auristatin-F）通过一种非裂解链接子（药物链接技术从西雅图遗传学取得授权）偶联而成的 ADC 药物。belantamab mafodotin 通过抗 BCMA 单抗靶向结合 MM 细胞表面的 BCMA，之后迅速被 MM 细胞内化，在溶酶体中降解并在 MM 细胞内释放出非渗透性的 MMAF 发挥作用。MMAF 是一种有丝分裂抑制剂，为抗微管蛋白化合物，能通过阻断微管聚合抑制细胞分裂，可使肿瘤细胞停止于 G/M 期并诱导 caspase-3 依赖的细胞凋亡。此外，belantamab mafodotin 还能诱导 NK 细胞介导的 ADCC（抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用），同时诱导巨噬细胞介导 ADCP（抗体依赖性细胞介导的吞噬作用）。

belantamab mafodotin 通过多种细胞毒作用机制选择性作用于 MM 细胞，有望为该类癌症提供有极具潜力的下一代免疫治疗选择。目前，belantamab mafodotin 正处于临床开发，用于 R/R MM 和其他表达 BCMA 的晚期血液系统恶性肿瘤患者的治疗。

新冠疫情 :1693 万 !罗氏 IL-6 受体抑制剂 Actemra(托珠单抗)

治疗重症 COVID-19 肺炎 III 临床失败 !

目前，新冠肺炎疫情仍在全球蔓延。根据百度《新型冠状病毒肺炎疫情实时大数据报告》，截止 2020 年 07 月 29 日 20 时，全球累计确诊超过 1693 万例，死亡超过 66.4 万例。新冠疫情形势空前严峻，各国政府正在紧急授权，将有潜力

的药物/疗法用于重症新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的治疗。

近日，罗氏（Roche）公布评估 IL-6 受体抑制剂 Actemra/RoActemra（雅美罗®，通用名：tocilizumab，托珠单抗）治疗 COVID-19 相关肺炎住院成人患者 III 期 COVACTA 试验（NCT04320615）的更新数据。该试验由罗氏与美国生物医学高级研究和发展局（BARDA）合作开展。

结果显示，研究没有达到改善临床状态的主要终点，也没有达到关键次要终点（包括第 4 周患者死亡率的差异）。但是，接受托珠单抗治疗的患者出院时间呈现积极趋势。COVACTA 研究没有发现托珠单抗的任何新安全信号。罗氏将进一步分析试验结果，以充分了解数据。研究结果将在同行评议期刊上发表。

罗氏首席医疗官兼全球产品开发主管 Levi Garraway 医学博士表示：“全世界的人都在等待 COVID-19 的进一步有效治疗方案，我们对 COVACTA 在第 4 周的临床状态和死亡率方面都没有显示出益处感到失望。我们将继续收集证据，以更全面地了解托珠单抗在 COVID-19 相关肺炎中的作用。我们感谢世界各地的患者和医生，他们在公共卫生危机中帮助我们迅速完成了这项研究，同时坚持了科学严谨的最高标准。我们将继续努力帮助抗击 COVID-19 大流行。”

RoActemra/Actemra（雅美罗®，托珠单抗）是罗氏研制的一款靶向 IL-6 受体的单抗药物，该药已在中国上市，用于治疗类风湿性关节炎（RA）和全身型幼年特发性关节炎（sJIA）。在美国和欧盟，tocilizumab 还被批准治疗与嵌合抗原受体 T 细胞疗法（CAR-T）治疗相关的严重且危及生命的细胞因子释放综合征（CRS）。

值得一提的是，托珠单抗是首个被批准治疗 CRS 的药物。此前，科学家发现，在 COVID-19 治疗方面，在重症隔离病区救治过程中，IL-6 为主的细胞因子风暴即 CRS 是病情转危、患者死亡的重要原因。

COVACTA 是评估托珠单抗治疗严重 COVID-19 相关肺炎的第一个全球性、随机、双盲、安慰剂对照 III 期试验，评估了安慰剂+标准护理、静脉注射托珠单抗+标准护理的安全性和有效性。主要和次要终点包括第 4 周的临床状态、死亡率、机械通气和重症监护室（ICU）变量。研究中，患者随机分组进行治疗后，将被随访 60 天。严重 COVID-19 相关肺炎住院成人患者的临床状态主要终点采用 7 分等级量表进行测量，该量表根据重症监护和/呼吸机的使用以及补充氧气的

需要跟踪患者的临床状态。

该研究的关键临床和安全性结果总结如下：

——未达到主要终点：在第 4 周，采用 7 分等级量表进行评估，托珠单抗组患者和安慰剂组患者在临床状态方面的差异没有统计学意义 ($p=0.36$ ；优势比 $OR[95\%CI]=1.19[0.81, 1.76]$ ，统计学上显著的优势比大于 1 将有利于托珠单抗)；

——4 周死亡率没有差异：治疗 4 周内，托珠单抗组死亡率为 19.7%、安慰剂组为 19.4%，差异为 0.3% ($95\%CI:-7.6\%, 8.2\%$ ； $p=0.9410$)。

——出院或准备出院时间：托珠单抗组与安慰剂组相比出院或准备出院的时间更短。具体数据为：托珠单抗组出院或准备出院的中位时间为 20 天 ($95\%CI:17, 27$)、安慰剂组为 28 天 ($95\%CI:20, NE$) ($p=0.0370$)。然而，由于未达到主要终点，这种差异不被视为具有统计学意义。

——无呼吸机天数：托珠单抗组与安慰剂组相比无呼吸机天数的差异无统计学意义。具体数据为：托珠单抗组无呼吸机天数的中位数为 22 天、安慰剂组为 16.5 天，差异为 5.5 天 ($95\%CI:-2.8, 13.0$ ； $p=0.3202$)。

——感染率无差异：在治疗第 4 周，托珠单抗组和安慰剂组感染率分别为 38.3%、40.6%，严重感染率分别为 21.0%、25.9%。

——安全性：该研究中没有发现托珠单抗新的安全信号。

除了 COVACTA，罗氏还发起了几项研究，以进一步研究托珠单抗作为 COVID-19 相关肺炎患者的潜在治疗方法，包括 2 个 III 期临床试验 REMDACTA 和 EMPACTA，以及 II 期 MARIPOSA 试验。此外，也有一些独立的试验正在评估托珠单抗治疗 COVID-19 相关肺炎。

20 年来首个新机制抗生素！欧盟批准 Xenleta(lefamulin)，治疗社区获得性肺炎(CAP)！

Nabriva Therapeutics 是一家致力于研发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，欧盟委员会 (EC) 已批准新型抗生素 Xenleta (lefamulin, 来法莫林) 静脉制剂和口服制剂，用于社区获得性肺炎 (CAP) 成人患者的治疗，具体为：采用通常推荐用于初始治疗的抗菌药物被认为是不合适

的、或者当这些药物治疗无效的情况下,使用 Xenleta 单药疗法。在美国,Xenleta 于 2019 年 8 月获得 FDA 批准,用于成人治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP)。

值得一提的是,Xenleta 代表了近 20 年来美国和欧盟批准用于 CAP/CABP 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。

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。

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。在欧洲,每年约有 300-400 万肺炎病例;在美国,每年约有 500 万例肺炎病例。

《2015 年全球疾病负担研究》的数据显示,下呼吸道感染,包括肺炎,是全球第三大最常见死亡原因,也是全球最常见的感染性死亡原因,每年夺去 300 万人的生命。老年患者中社区获得性肺炎 (CAP) 对发病率和死亡率的影响更大,数据显示死亡率与年龄增长有关。大约 90% 的肺炎死亡发生在 65 岁以上的人群中。

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。

Xenleta 的批准,基于 2 项关键性 III 期临床研究 (LEAP-1, LEAP-2) 的疗效数据和 1242 例研究参与者的安全性数据。这 2 项研究评估了静脉注射制剂和口服制剂 Xenleta 相对于莫西沙星 (moxifloxacin) 治疗 CAP 成人患者的疗效

和安全性。LEAP-1 研究设计为可选择从静脉注射制剂转为口服制剂，评估了 Xenleta 静脉/口服治疗 5-7 天与莫西沙星静脉/口服治疗 7 天(有或无利奈唑胺)的疗效，2 个治疗组在 3 天后都可以选择从静脉/口服转为口服。LEAP-2 研究设计为一个短疗程口服 Xenleta，评估了 Xenleta 口服 5 天与莫西沙星口服 7 天的疗效。2 项研究中，欧洲药品管理局 (EMA) 指定的共同主要终点是：在临床可评价 (CE) 和改良意向性治疗 (mITT) 患者群体中，治愈访视 (Test of Cure, TOC) 时的研究者临床反应评估 (IACR)。

LEAP-1 研究中，Xenleta 疗效与莫西沙星 (有或无利奈唑胺) 相当；LEAP-2 研究中，Xenleta 治疗时间较莫西沙星少 2 天但疗效相当。2 项研究中，单独分析和汇总数据分析均证实，Xenleta 非劣效于莫西沙星，并且符合 EMA 治疗 CAP 的主要和次要疗效终点。

汇总分析显示，在 mITT 群体中 TOC 时的 IACR 成功率，Xenleta 组为 85%、莫西沙星组为 87.1% (治疗差异：-2.2%，95%CI:-5.9, 1.6)；在 CE 群体中 TOC 时的 IACR 成功率，Xenleta 组为 88.5%、莫西沙星组为 91.8% (治疗差异：-3.3%，95%CI:-6.8, 0.1)。2 项研究中，Xenleta 静脉注射制剂和口服制剂均表现出良好的耐受性，最常见的不良反应为给药部位反应、腹泻、恶心、呕吐、肝酶升高、头痛、低钾血症和失眠。

国内动态

重磅！首个“中国籍”曲妥珠单抗：复宏汉霖 Zercepac(HLX02)，在欧盟获批上市！

复宏汉霖 (Henlius) 与合作伙伴 Accord Healthcare 近日联合宣布，欧盟委员会 (EC) 已批准复宏汉霖自主开发和生产的曲妥珠单抗 (HLX02，欧盟商品名：Zercepac®) 在欧盟上市，用于原研药 Herceptin® (赫赛汀，曲妥珠单抗) 在欧盟批准的所有适应症，包括：1) HER2 阳性早期乳腺癌；2) HER2 阳性转移性乳腺癌；3) HER2 阳性转移性胃癌。

复宏汉霖曲妥珠单抗是首个登陆欧洲市场的“中国籍”单抗生物类似药，开

辟了中国医药企业参与单抗生物类似药“世界杯”比赛的先河。

经过一系列严格审查后，欧洲药品管理局(EMA)公布的最终审评决定显示：“依照欧盟对生物类似药的要求，Zercepac®具有与参照药 Herceptin®高度相似的结构、纯度和生物活性。此外，HER2 阳性转移性乳腺癌患者的临床研究结果显示，Zercepac®与 Herceptin®的临床疗效等效。这些数据足以证明 Zercepac®与参照药对于获批适应症具有相似的疗效和安全性。”

随着 HLX02（欧盟商品名：Zercepac®）在欧洲获批，其商业化将由 Accord 负责，可在全部欧盟成员国以及欧洲经济区国家挪威、冰岛和列支敦士登上市销售。

根据 IQVIA MIDASTM 数据估计，2019 年原研曲妥珠单抗及其生物类似药于欧盟及挪威、冰岛和列支敦士登的销售额达到了 13.7 亿美金。

HLX02（欧盟商品名：Zercepac®）的开发与生产过程均对标国际质量标准，同时遵照中国及欧盟生物类似药相关法规进行研制，与原研曲妥珠单抗开展了多项头对头比对研究，包括质量对比研究、非临床相似性研究、临床 1 期和国际多中心临床 3 期研究。

HLX02（欧盟商品名：Zercepac®）的生产基地已获得了欧盟 GMP 认证，也是国内首个获得欧盟 GMP 认证用于生产自主研发抗体生物药的 GMP 工厂，打破了国产单抗生物药在海外上市的 GMP 壁垒，对产品成功登陆欧洲市场起到至关重要的作用。

第一梯队 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂 适应症成主战场

2015 年，中国医药行业出台了一系列重磅政策，而 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的审批进程最能代表这些政策给中国生物制药市场带来的变化。

2018 年 6 月，美国百时美施贵宝（BMS）旗下欧狄沃（纳武利尤单抗注射液）正式获得国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，成为中国第一款上市的 PD-1 单抗药物，距美国获批上市仅 4 年。随后的两年里，中国迅速批准了 7 种 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂，其中包括 4 款国产 PD-1 单抗。

在竞争日趋白热化的 PD-1/L1 赛道，头部药企试图拉开彼此之间以及与后续大部队的距离。GBI 将分两次对 PD-1/L1 单抗研发现状进行回顾，本期将对在国

内研发的 PD-1/L1 抗体药物现状做一概览。

01、首轮获批的 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂

从 2018 年 6 月到 2020 年 5 月，一共有 8 种 PD-1/L1 药物获得 NMPA 批准上市，涵盖 15 种适应症，其中 4 种药物来自于跨国药企（表 1）。从全球发展趋势来看，在 PD-1/L1 市场上，各家公司都试图率先拿下某适应症的批准，以获得先动优势。BMS 重磅 PD-1 抑制剂欧狄沃率先在中国获批用于经治晚期非小细胞肺癌（NSCLC）治疗，后面又获批头颈癌和胃癌、胃食管结合部癌适应症。而默沙东（MSD）的可瑞达（帕博利珠单抗）以 4 种适应症批准领先，其中包括 3 个 NSCLC 适应症。

全球获批但还未在中国上市的 PD-1/L1 抗体有 2 个，分别是默克/辉瑞的 PD-L1 单抗 Bavencio（avelumab）和赛诺菲/再生元的 PD-1 单抗 Libtayo

（cemiplimab），于 2017 年 3 月和 2018 年 9 月获美国 FDA 批准上市，目前正在中国进行临床试验。自 2014 年以来，PD-1/PD-L1 抑制剂共有 54 种适应症获得美国 FDA 批准（见完整版报告附录），其中可瑞达获批 23 种，欧狄沃获批 16 种；相比之下，中国市场仍有巨大的潜力。

02、国内药企彰显中国速度优势

国内药企最初瞄准的是经典霍奇金淋巴瘤（cHL）和黑素瘤等相对容易研发成功的适应症，且临床试验和患者的招募也相对顺利。随后，企业在其他重大治疗领域采取了先动优势的策略。例如，恒瑞医药艾瑞卡（卡瑞利珠单抗）和百济神州百泽安（替雷利珠单抗）分别在 2020 年 3 月和 4 月获批第 2 个适应症，用于治疗晚期肝细胞癌（HCC）和局部晚期或转移性尿路上皮癌（UC），成为国内首个获批 HCC 和 UC 的 PD-1 单抗。

毫无疑问，国内 PD-1/PD-L1 这条赛道现已非常拥挤；但是国内依然有大量从未接受过此类药物治疗的患者群，药企仍有很大的开发空间。一项最新研究发现，国内临床试验单药治疗的患者招募率几乎是美国的 6 倍，联合疗法是美国的 4 倍。GBI SOURCE 数据显示，4 个首批国产 PD-1/PD-L1 药物自首次进入临床试验到首个适应症获批最长用时 40 个月（恒瑞医药艾瑞卡），最短仅 27 个月（信达生物达伯舒），百济神州的百泽安从启动鳞状非小细胞肺癌的临床试验到该适应症补充申请提交仅用了不到 20 个月。而跨国公司不同，从首次临床试验批准

到首次适应症获批用时长达 42~65 个月。

03、新版医保目录带来利好

2019 年 9 月，国家医保局（NHSA）正式启动国家医保目录准入价格谈判，2018 年底以前获批的 4 种 PD-1 药物将有机会进入目录。最终仅有信达生物/礼来的达伯舒进入，价格由原来的 7838 元/100mg 降至 2843 元/100mg（约 407.01 美元），降幅达 63.74%。达伯舒进入医保后，提高了该药在医院药房中的患者可及性。根据礼来公司财报，2019 年达伯舒在中国市场的销售额为 1.34 亿美元，2020 年第一季度的销售额为 5,700 万美元，高于上年同期的 1,000 万美元。

即使没有进入医保，新上市的 PD-1/L1 抑制剂市场表现也相对强势。据君实生物财报显示，2019 年拓益销售额为 7.74 亿元人民币（约 1.08 亿美元），而恒瑞制药未公布艾瑞卡的销售额，但估计已达 10 亿元。百济神州于今年 3 月在新冠疫情期间推出了百泽安，在短短几周内便创造了 2100 万美元的收入（包括分销商的预购订单）。

06、临床开发趋势

据 Clinicaltrials.gov 和 ChiCTR.gov.cn 的公开信息，GBI 整理了已获批上市的 8 种 PD-1/L1 药物计划或正在中国进行的临床试验信息（见表 4）。截至 2020 年 5 月 15 日，这 8 种药物共有 258 项 I~III 期中国临床试验正在进行。

根据不同的适应症，肺癌的临床试验最多，占 31%；胃癌和肝/胰腺癌分别占 18%和 10%，居第二和第三。国产的 4 种药物每个都至少覆盖了 6 种适应症，其中恒瑞艾瑞卡和君实生物拓益研发进展最快，正在进行 8 种适应症的临床试验（不包括未指明具体癌种的适应症）。

08、即将获批的上市申请

在中国目前 PD-1/L1 药物提交的众多适应症 NDA 和 sNDA 申请中（表 6），肺癌的联合治疗方案占绝大多数，下期报告将对这方面进行详细探讨。值得注意的是，君实生物拓益此次上市申请的适应症为二线或以上全身治疗失败的复发/转移性鼻咽癌，有望成为全球首个获批此适应症的 PD-1 药物。

表 1. 目前中国获批的 PD-1/L1 药物

分子	品牌	企业	适应症	治疗	联合疗法	获批日期	
PD-1 单抗	纳武利尤单抗	欧狄沃	百时美施贵宝	NSCLC (非 EGFR/ALK 突变)	二线		2018/06
				头颈鳞癌	二线		2019/10
				胃癌 / 食管胃结合部癌	三线		2020/03
	帕博利珠单抗	可瑞达	默沙东	黑色素瘤	二线		2018/07
				NSCLC (非 EGFR/ALK 突变)	一线	+ 培美曲塞和铂类	2019/04
				NSCLC (PD-L1 阳性, 非 EGFR/ALK 突变)	一线		2019/10
				鳞状 NSCLC	一线	+ 卡铂和紫杉醇	2019/11
	特瑞普利单抗	拓益	君实生物	黑色素瘤	二线		2018/12
	信迪利单抗	达伯舒	信达生物 / 礼来	经典霍奇金淋巴瘤	三线		2018/12
	卡瑞利珠单抗	艾瑞卡	恒瑞医药	经典霍奇金淋巴瘤	三线		2018/04
HCC				二线		2020/05	
经典霍奇金淋巴瘤				三线		2019/12	
特瑞普利单抗	百泽安	百济神州	UC	二线		2020/04	
			经典霍奇金淋巴瘤	三线		2019/12	
PD-L1 单抗	度伐利尤单抗	英飞凡	阿斯利康	III 级 NSCLC	二线		2019/12
	阿替利珠单抗	泰圣奇	罗氏	小细胞肺癌	一线		2020/02

来源: GB SOURCE, 截至 2020/05/15

中国首个原创 (First-in-class) 干细胞新药 IND 获批 , 用于治疗肺纤维化

据国家药品监督管理局药品审评中心官网公布消息, 江西省仙荷医学科技有限公司 (简称仙荷医学) 旗下的 REGEND001 细胞自体回输制剂, 于 2020 年 7 月 15 日获得药监局颁发的《药物临床试验批准通知书》 (批件号: CXSL1900019), 用于治疗早、中期特发性肺纤维化。这款由仙荷医学及其母公司吉美瑞生研发的干细胞新药是全世界第一个获批进入临床的肺干细胞产品, 利用独特的肺组织再生修复机制发挥治疗作用, 属于真正意义上的 First-in-class 新药。

特发性肺纤维化 (IPF) 是一类进展迅速、死亡率高的罕见病, 患者诊断后平均生存期仅 2.8 年, 死亡率高于大多数肿瘤。据不完全统计, 我国此类病人有 50 万人以上, 近年来其数量呈逐年上升态势。IPF 的发病机制与肺泡上皮细胞损伤和成纤维细胞增生有直接关联, 导致患者肺脏换气功能出现障碍并最终因呼吸功能衰竭而死亡。目前尚无有效的药物可以改善 IPF 患者的换气功能障碍。

REGEND001 产品的核心成分为支气管基底层来源的成体肺干 (祖) 细胞, 此

类细胞具有再生肺组织的功能。通过向患者肺部移植自体肺干细胞，可以有效地再生肺部呼吸单位（肺泡），直接改善肺部血-气交换功能，同时拮抗成纤维细胞的增生，以达到从根本上治疗 IPF 的目标。

自 2018 年国家药品审评中心开放细胞治疗产品新药受理以来，截至目前我国已有共计 10 项干细胞产品通过默示许可获批临床。除 REGEND001 之外，其它 9 项均为间充质干细胞产品。与传统的间充质干细胞产品相比，肺干细胞作为肺脏来源的功能细胞类群，在呼吸系统疾病的治疗方面展现出了天然的优势。

REGEND001 产品研发专家，国家重点研发计划干细胞专项首席科学家左为教授长期专注于肺脏再生医学研究，相关基础研究论文成果发表在 Nature, EMBO 和 AJRCCM 等顶级学术刊物上，并入选了中国医药生物技术 2018 年度十大进展。2016 年至今，左为教授及吉美瑞生团队发起了多项国家干细胞临床研究备案项目，与广州医科大学附属第一医院（钟南山、李时悦团队）、同济大学附属上海市东方医院（郭忠良团队）、上海交大医学院附属瑞金医院（瞿介明团队）等医疗机构合作，基于支气管基底层肺干细胞开展了探索性临床研究。前期部分研究在安全性及有效性方面观察到良好的效果。多年来扎实的基础研究和探索性临床研究对于该原创干细胞新药获批临床起着决定性的作用，同时也为下一阶段的药物研发打下了良好的基础。

基石药业 PD-1 抗体被美国 FDA 授予孤儿药资格

今日，基石药业宣布美国 FDA 已授予其 PD-1 抗体 CS1003 孤儿药资格，用于治疗肝细胞癌。CS1003 是基石药业肿瘤免疫骨架产品之一，目前已开展了多项联合治疗的临床研究，其中 CS1003 联合乐伐替尼一线治疗晚期肝癌患者的全球多中心 3 期注册临床研究正在入组。

美国 FDA “孤儿药资格认定”源自《孤儿药法案》（Orphan Drug Act, ODA），是 FDA 鼓励开发用于治疗罕见病创新药的措施。凡获得孤儿药资格认定的新药，有机会获得 7 年市场独占权。除此之外，FDA 对孤儿药有税费优惠、减免处方药使用者费用、研发资助和方案协助、快速审批通道等一系列的配套措施。

CS1003 是一种靶向人程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 的人源化重组 IgG4 单克隆抗体，正在开发用于多种肿瘤的免疫治疗。与已经获批、或者正在临床试验的

大多数结合人源及猴 PD-1 的单克隆抗体相比，CS1003 不仅能够结合人源及鼠源 PD-1，而且在同源小鼠肿瘤模型的药效测试中，CS1003 表现出独特的竞争优势。CS1003 的 1 期临床试验目前正在澳洲、新西兰和中国同步进行。同时，CS1003 联合乐伐替尼一线治疗晚期肝癌患者的全球多中心 3 期注册临床研究，也正在入组。

基石药业董事长兼首席执行官江宁军博士表示：“肝细胞癌是一种侵袭性极强的疾病，中国又是肝癌大国，加上缺乏有效治疗药物，导致患者整体预后较差。CS1003 是基石药业肿瘤免疫骨架产品之一，目前对其已开展了多项联合治疗的临床研究。美国 FDA 授予 CS1003 孤儿药资格，是对缺乏有效治疗手段的肝细胞癌患者的一大福音。”

基石药业政府与注册事务高级副总裁王三虎先生表示：“CS1003 是基石药业自主研发的 PD-1 单抗，与已经上市和在研的 PD-1 抗体相比有明显的差异化优势。此次美国 FDA 孤儿药资格认定是 CS1003 全球战略布局的一个重要进展，我们将继续致力于在肝细胞癌这样的复杂癌种中，探索其联合疗法的有效性与安全性，以解决患者的临床治疗之需。”