

生物产业动态

2021年 第九期

(总第一百五十六期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
NATURE：无需针头注射！全球首款新冠 DNA 疫苗获批上市	1
20 年来首个新机制抗生素！住友制药 XENLETA(来法莫林)在中国台湾获批：治疗社区获得性肺炎(CAP)!	2
20 多年来首个新一类抗真菌药！BREXAFEMME 在美国上市：治疗外阴阴道念珠菌病(VVC)，仅需服药 1 天!	3
治疗胃食管腺癌达到 90.9%疾病控制率，ZYMEWORKS HER2 靶向双特异性抗体显“奇效”	6
国内动态	7
又一款国产新冠疫苗最新研究结果发布：对德尔塔变异株的保护效力为 79% 7	
26 年来首登《自然医学》封面！中国创新药研究迎来高光时刻	9
国内第 2 款 CAR-T 产品正式获批！药明巨诺能否后来者居上	11
破解“天价药”之殇，中国罕见病产业如何迈出下一步？	12

国际动态

Nature：无需针头注射！全球首款新冠 DNA 疫苗获批上市

据《Nature》杂志 9 月 3 日报道，印度于近日紧急授权批准了全球首款新冠 DNA 疫苗“ZyCoV-D”，该疫苗由印度制药公司 Zydus Cadila 研发，无需针头注射即可穿透皮肤，可以免除打针引起的疼痛。据悉，印度药品监管机构已经批准该疫苗用于 12 岁及以上人群接种，并将于本月开始使用，计划到明年年初将能生产 5000 万剂。

DNA 疫苗被称为继灭活疫苗和弱毒疫苗、亚单位疫苗之后的“第三代疫苗”，是近年来基因治疗研究所衍生并发展起来的一个新生领域。不同于传统的疫苗，DNA 疫苗旨在将病原微生物的某种专门组分的裸露 DNA 编码直接注入机体内，使外源基因在活体内表达，产生的抗原激活机体的免疫系统，从而诱导特异性的体液免疫和细胞免疫应答。具有成本低、稳定性高、安全性高、易于生产和保存等优势。

此次 ZyCoV-D 疫苗的获批打响了全球 DNA 疫苗赛道的第一枪，它的一大特点是通过按压在皮肤上的一种无针装置，可将药物输送到富含免疫细胞的皮下组织，相比肌肉深处注射，可以更有效地捕获疫苗的 DNA 颗粒。

但值得注意的是，一项针对 28000 人的大规模临床试验数据显示，ZyCoV-D 疫苗的有效率为 67%，与目前普遍接种的 mRNA 疫苗相比有效性较低。不仅如此，相较于 mRNA 疫苗而言，DNA 疫苗还面临着需要先转化为 mRNA，才能进入细胞质的挑战，因此长期以来 DNA 疫苗在临床试验中很难诱导有效的免疫反应。此前仅批准过 DNA 疫苗在马等动物身上的兽用疫苗，没有在人体内使用过。未来，ZyCoV-D 疫苗若能被证明是成功的，将会开启一场全新的疫苗革命。

目前，全球共有近 10 种针对 COVID-19 的 DNA 疫苗正在进行临床试验，其中国内的艾棣维欣公司的 DNA 候选疫苗(INO-4800/pGX9501)的研发进展最受关注，已与北京科兴研发的灭活疫苗克尔来福(CoronaVac)强强联手，开展探索序贯免疫策略的临床试验，以检测新冠加强针的效果。未来，随着 DNA 疫苗技术的飞速发展，期待在开展新冠 DNA 疫苗临床研究的同时，其产能建设也能同步推

进，为抗击新冠疫情打好基础。

20 年来首个新机制抗生素！住友制药 Xenleta(来法莫林)在中国台湾获批：治疗社区获得性肺炎(CAP)!

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，其合作伙伴住友制药（苏州）有限公司已获得批准，在中国台湾销售新型抗生素 Xenleta (lefamulin, 来法莫林) 口服和静脉（IV）制剂，用于成人治疗社区获得性肺炎（CAP）。

2021 年 5 月，Nabriva 与住友制药（苏州）签订了一份协议，将 lefamulin（来法莫林）在大中华区的开发和商业化权利转让给住友制药（苏州），该公司是住友制药的中国子公司。Xenleta 在中国台湾地区的预期上市时间尚未确定。

在美国，Xenleta 于 2019 年 8 月获得批准，用于成人治疗社区获得性细菌性肺炎（CABP）。在欧盟，Xenleta 于 2020 年 7 月获得批准，用于成人治疗社区获得性肺炎（CAP）。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。

Xenleta 的活性药物成分为 lefamulin（来法莫林），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 的的疗效和安全性在 2 项关键 3 期临床研究（LEAP-1，LEAP-2）中得到了证实。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 CABP 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。

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，Xenleta 均被证明非劣效于莫西沙星，并且符合美国 FDA 和欧盟 EMA 治疗 CABP 的主要和次要疗效终点。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。

20 多年来首个新一类抗真菌药 ! Brexafemme 在美国上市 : 治疗外阴阴道念珠菌病(VVC) , 仅需服药 1 天!

Scynexis 是一家专注于开发创新疗法用于克服和预防难治性和耐药性感染的生物技术公司。近日，该公司宣布，其新型广谱抗真菌药物 Brexafemme（ibrexafungerp, 150mg, 片剂）已在美国上市，该药是一种口服药物，只需服药一天，用于治疗外阴阴道念珠菌病（VVC，也被称为“阴道酵母菌感染”）女性患者。Brexafemme 对念珠菌具有杀菌作用，可破坏真菌细胞壁，杀死引起感染的真菌，而不仅仅是抑制其生长。

Brexafemme 于 2021 年 6 月初获得美国 FDA 批准，代表了过去 20 多年来获批的一种新类别抗真菌药物，是全球首创的广谱三萜类抗真菌剂。2021 年 2 月 11 日，翰森制药与 Scynexis 签署了 ibrexafungerp 大中华区独家许可协议。根据协议，翰森制药将负责 ibrexafungerp 在大中华区的开发、监管批准和商业化。2021 年 9 月，翰森制药向国家药监局（NMPA）提交了 ibrexafungerp 治疗 VVC

的 3 期临床试验申请。

Scynexis 首席商务官 Christine Coyne 表示，“尽管阴道酵母菌感染(VVC)非常常见，大约四分之三的女性一生中至少感染过一次，但几十年来，在女性健康领域的进展一直有限。Brexafemme 是一种真正新型、首创的杀菌三萜类抗真菌药，旨在杀死导致感染的酵母菌，包括耐唑菌株。”

VVC 是一种在一生中可影响多达四分之三女性的疾病，但治疗方案有限，仅有一类产品（唑类）和一种口服产品（氟康唑），20 多年来没有批准新的产品。

Brexafemme 是治疗 VVC 的第一个也是唯一一个口服非唑类药物，仅需服药一天，能够解决广泛疾病严重程度的阴道酵母菌感染。Brexafemme 在治疗 VVC 方面将是一个理想的用药选择，特别是对于当前不满意现有疗法的患者。来自 VANISH 项目 2 项 3 期临床研究的结果显示，Brexafemme 口服 1 天治疗 VVC 疗效显著、安全且耐受性良好。

用药方面，成人和月经初潮后女性青少年患者，推荐剂量为 300mg（2 片 150mg），每天 2 次，间隔约 12 小时，共 1 天，总治疗剂量为 600mg（4 片 150mg）。Brexafemme 可与或不与食物同服。在开始治疗前，对具有生育潜力的女性，需要核实妊娠状况。Brexafemme 禁忌在妊娠期间使用，也禁忌用于对 ibrexafungerp 过敏的女性。

外阴阴道念珠菌病（VVC）俗称念珠菌引起的阴道酵母菌感染，是第二常见的阴道炎病因。虽然这些感染通常是由白色念珠菌(*Candida albicans*)引起的，但氟康唑(*fluconazole*)耐药的念珠菌菌株，如光滑念珠菌(*Candida glabrata*)，已经被报道越来越普遍。VVC 可导致严重的发病率，包括严重的生殖器不适、性快感降低、心理痛苦和生产力丧失。典型的 VVC 症状包括瘙痒、阴道酸痛、刺激、阴道粘膜脱落和阴道分泌物异常。据估计，全世界 70-75%的女性一生中至少会有一次 VVC 发作，40-50%的女性会经历两次或两次以上 VVC 发作。大约 6-8%的 VVC 患者患有复发性疾病，定义为在 12 个月内至少经历三次发作。

目前，对 VVC 的治疗包括几种外用唑类抗真菌药物（克霉唑、咪康唑等）和氟康唑，后者是目前美国唯一批准用于治疗 VVC 的口服抗真菌药物。氟康唑在其标签中报告了 55%的治疗治愈率，现在还包括对胎儿潜在伤害的警告，表明需要新的口服替代品。口服氟康唑或外用药物不能完全满足中重度 VVC、反复 VVC、

抗氟康唑念珠菌引起的 VVC、育龄期 VVC 的女性患者需求。此外，对于氟康唑治疗无反应或不耐受的 VVC 患者，没有口服替代品，也没有 FDA 批准的预防复发性 VVC 的产品。

Brexafemme 的活性药物成分为 ibrexafungerp，是一种新型、广谱抗真菌药，也是结构独特的葡聚糖合成酶抑制剂类抗菌药三萜（triterpenoids）中的首个代表。ibrexafungerp 结合了葡聚糖合成酶抑制剂的良好活性以及口服和静脉注射给药的潜在灵活性。目前，该药正开发用于治疗念珠菌（包括耳念珠菌，*C. auris*）和曲霉菌引起的真菌感染。在体外和体内研究中，该药针对多种耐药病原体（包括对唑和棘白菌素耐药菌株）表现出了广谱抗真菌活性。之前，美国 FDA 已授予 ibrexafungerp 口服和静脉制剂治疗外阴阴道念珠菌病（VVC）、侵袭性念珠菌病（IC，包括念珠菌血症）、侵袭性曲霉菌病（IA）的合格传染病产品（QIDP）和快速通道资格（FTD），并授予了治疗 IC、IA 适应症的孤儿药资格（ODD）。

FDA 批准 Brexafemme，是基于 VANISH 3 期临床项目的数据。该项目中包括 2 项随机、安慰剂对照 3 期临床研究，分别为 VANISH 303(NCT03734991)和 VANISH 306 (NCT03987620)。这 2 项研究采用了相似的设计，评估了 Brexafemme 单日 600mg 剂量方案（服药 2 剂，每剂 300mg[2 片 150mg]，间隔 12 小时）治疗外阴阴道念珠菌病（VVC）的疗效和安全性。研究访视包括治愈（TOC，第 8-14 天）访视和随访（FU，第 21-29 天）访视。改良意向治疗人群（MITT）包括基线念珠菌属培养阳性且至少服用了一剂研究药物的患者。

主要终点为第 10 天 TOC 访视时达到临床治愈，临床治愈定义为所有阴道体征和症状完全消失（S&S 总评分为 0）；关键次要终点包括，TOC 访视时达到真菌根除（阴性培养物）、TOC 访视时达到临床改善（S&S 总评分为 0 或 1）、第 25 天 FU 访视时症状完全消失。体征和症状（S&S）评分被定义为受试者报告的症状（烧灼、瘙痒、刺激）和研究者评估的体征（肿胀、发红、抓痕）的复合终点。每种体征和症状可分为无、轻、中、重度，相应分值为 0~3 分，总复合评分为 0~18 分。

来自 2 项研究的结果均显示：与安慰剂相比，Brexafemme 在主要终点和关键次要终点方面具有高度统计学优势，安全性和耐受性良好。

——VANISH-306 研究疗效结果：第 10 天 TOC 访视时，Brexafemme 治疗组有

63.3%的患者达到临床治愈（安慰剂组为 44.0%， $p<0.01$ ）、有 58.5%的患者达到真菌根除（安慰剂组为 29.8%， $p<0.001$ ）、有 72.3%的患者达到临床改善（安慰剂组为 54.8%， $p=0.01$ ）；第 25 天 FU 访视时，Brexafemme 治疗组有 73.9%的患者达到症状完全消失（安慰剂组为 52.4%， $p=0.001$ ）。

——VANISH-303 研究疗效结果：第 10 天 TOC 访视时，Brexafemme 治疗组有 50.5%的患者达到临床治愈（安慰剂组为 28.6%， $p=0.001$ ）、有 49.5%的患者达到真菌根除（安慰剂组为 19.4%， $p<0.001$ ）、有 64.4%的患者达到临床改善（安慰剂组为 36.7%， $p<0.001$ ）；第 25 天 FU 访视时，Brexafemme 治疗组有 59.6%的患者达到症状完全消失（安慰剂组为 44.9%， $p<0.01$ ）。

治疗胃食管腺癌达到 90.9%疾病控制率，Zymeworks HER2 靶向双特异性抗体显“奇效”

近日，Zymeworks 宣布 HER2 双特性抗体药物 zanidatamab 一线治疗 HER2 表达胃食管腺癌（GEA）获得积极中期结果。

在该项临床试验中，30 名患者接受了 zanidatamab 联合标准护理化疗，14 名患者仍在治疗当中。其中，在 22 名 HER2 阳性反应可评估患者中，确认客观反应率为 68.2%，疾病控制率为 90.9%。治疗相关的不良事件总体上与之前关于 zanidatamab 和/或化疗方案的报告一致，大多数报告的严重程度为 1 级或 2 级。

zanidatamab 是一种靶向 HER2 的双特异性抗体，通过 Zymeworks 专有的 Azymetric® 平台进行的开发。Zanidatamab 同时结合 HER2 上的两个不同位点，这种独特的设计产生了多种作用机制，包括双重 HER2 信号阻断、增加抗体结合、受体聚集和从细胞表面去除 HER2，以及有效的效应子功能。

此前，zanidatamab 已获得 FDA 授予胆道癌突破性治疗指定，以及两项快速通道指定，一项用于先前治疗或复发的 HER2 阳性胆道癌，另一项用于一线胃食管腺癌联合标准护理化疗。此外，zanidatamab 还获得了孤儿药资格，在美国用于治疗胆道癌、胃癌和卵巢癌，在欧盟用于治疗胃癌。目前，zanidatamab 正在全球 1 期、2 期和关键临床试验中进行评估，作为治疗 HER2 表达癌症患者的最佳治疗方法，包括胆道、胃食管腺癌、乳腺癌和其他肿瘤类型。

zanidatamab 背后的技术研发公司 Zymeworks 可谓是双特异性抗体研发领域的新贵，这家公司成立于 2003 年，是一家致力于研发新一代多功能抗体的临床阶段生物医药公司，总部位于加拿大温哥华。该公司研发实力强劲，拥有 3 个互补性的技术平台，使得公司能够稳定且持续地研发出新一代抗体药。自成立以来，Zymeworks 累计完成了 8 轮融资，2017 年 5 月，公司在纽约证券交易所上市；2019 年 6 月，公司完成二次公开发行，募资 2.013 亿美元。

Zymeworks 的技术平台和研发实力已经吸引了众多公司与其合作开发药物，如礼来、GSK、默克、百济神州等。

2018 年 11 月，Zymeworks 和百济神州就 zanidatamab 和另外一款双特异性抗体药物 ZW49 的临床开发和商业化达成了战略合作。根据协议，百济神州获得 zanidatamab 和 ZW49 在亚洲（日本除外）、澳大利亚和新西兰的开发和商业化的独家授权。Zymeworks 将获得 4000 万美元的首付款，最高达 3.9 亿美元的里程碑付款以及基于未来销售额的分级特许权使用费。

2020 年 1 月 13 日，Zymeworks 宣布将启动 zanidatamab 联合疗法的 II 期试验，并与辉瑞达成协议一同推进该研究。zanidatamab 将与辉瑞的口服 CDK 4/6 抑制剂 Ibrance (palbociclib) 以及氟维司群，联合用于接受过治疗的 HR 阳性、HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者。

国内动态

又一款国产新冠疫苗最新研究结果发布 :对德尔塔变异株的保护效力为 79%

9 月 22 日，三叶草生物宣布，公司联合佐剂使用的重组蛋白新冠候选疫苗 SCB-2019 (CpG 1018/铝佐剂) 在全球关键性 2/3 期临床试验 (“SPECTRA”) 达到保护效力的主要和次要终点，对任何毒株引发的任何严重程度的总体保护效力为 67%。

SCB-2019 (CpG 1018/铝佐剂) 是由三叶草生物应用 Trimer-Tag™ (蛋白质三聚体化) 技术平台开发的 SCB-2019 抗原联合 Dynavax (Nasdaq:DVAX) 的 CpG

1018 佐剂及氢氧化铝（铝佐剂）这两种佐剂组成。SCB-2019 抗原是一种基于 SARS-CoV-2 病毒（原始毒株）S 蛋白稳定的三聚体融合蛋白（S-三聚体™）。根据三叶草生物预测，这款疫苗有望成为全球范围内通过 COVAX 机制率先实现商业化上市的首批重组蛋白新冠疫苗之一。

“SPECTRA”是由三叶草生物申办，并由 CEPI 资助的一项 1:1 双盲、随机及安慰剂对照的临床试验研究，在全球入组了超过 3 万名成年和老年受试者（18 岁及以上），横跨 4 大洲，遍布 5 个国家（菲律宾、巴西、哥伦比亚、南非和比利时）的 31 个研究中心，是迄今为止开展人种多样性最全的新冠候选疫苗临床试验之一。

最终保护效力分析中的新冠肺炎病例累积时间为 2021 年 4 月 28 日至 8 月 10 日。独立的终点裁定委员会（Endpoint Adjudication Committee）在无既往新冠病毒感染的受试者中共裁定了接种第 2 剂疫苗至少 14 天后 207 例 PCR 确诊阳性并带有任何严重程度症状的新冠肺炎病例，并纳入主要保护效力计算终点分析。

试验结果分析中观察到的新冠毒株全部（100%）为变异株。SCB-2019（CpG 1018/铝佐剂）对德尔塔变异株引起的新冠肺炎的保护效力为 79%，对 Gamma 变异毒株的保护效力为 92%，对 Mu 变异毒株的保护效力为 59%，这三种变异株（Delta、Gamma 和 Mu）共占研究中所有毒株的 73%。

研究结果显示，SCB-2019（CpG 1018/铝佐剂）预防新冠肺炎引起需住院治疗的保护效力为 100%（95% CI: 42.7, 100），预防重度 COVID-19 的保护效力为 100%（97.86% CI: 25.3, 100）且达到了临床方案中定义的成功标准。预防任何毒株引起的中度至重度新冠肺炎的保护效力为 83.7%，预防德尔塔毒株引起的中度至重度 COVID-19 的保护效力为 81.7%，对任何毒株引发的任何严重程度的总体保护效力为 67%，成功达到了试验的主要终点。

在安全性方面，试验中发生的重度和严重的不良事件很少，并且均匀分布在疫苗组和安慰剂组。征集性局部不良事件多为注射部位轻微和一过性的疼痛，并且在第二剂疫苗接种后发生的频率下降。对于所有试验中监控的征集性系统性不良事件（疲乏、头痛、肌肉疼痛、关节疼痛、食欲不振、恶心、寒颤、发烧），疫苗组和安慰剂组之间均未观察到明显差异。

总体而言，这款疫苗是首批在随机双盲临床试验中对德尔塔（Delta）毒株展示出具有显著保护效力的新冠疫苗之一。三叶草生物计划于 2021 年第四季度向全球各药监机构（包括中国国家药品监督管理局/药品审评中心、欧洲药品管理局以及世界卫生组织）提交附条件上市批准申请。获得附条件上市批准后，三叶草生物预计于 2021 年年底以前启动首批新冠候选疫苗 SCB-2019（CpG 1018/铝佐剂）产品上市。

26 年来首登《自然医学》封面！中国创新药研究迎来高光时刻

由中山大学肿瘤防治中心主任、院长徐瑞华教授牵头的特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发/转移性鼻咽癌研究（JUPITER-02 研究）成果，以封面推荐形式刊登在国际期刊《自然-医学》杂志上，这也是《自然-医学》创刊 26 年来首次在封面上推荐中国创新药物研究。

鼻咽癌是一种起源于鼻咽部黏膜上皮的恶性肿瘤，2020 年全球鼻咽癌新发病例数约为 133000 例，中国南方和东南亚地区高发。约 10%鼻咽癌患者经调强放疗（IMRT）±化疗后出现局部、区域复发，4%-10%初诊和 15%-30%根治性治疗后鼻咽癌出现远处转移。虽然复发或转移性鼻咽癌患者的标准一线治疗方案为含铂双药化疗，但其持续缓解时间往往不足 6 个月，因此疾病负担仍然明显，亟需由新的治疗方案来打破治疗瓶颈。

在今年 6 月召开的美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上，JUPITER-02 研究初次亮相即登顶这一全球顶级肿瘤领域学术大会，入选主会场“重磅研究摘要”（编号：LBA2），被认为是本年度最重要、有望改变临床诊疗实践、具有轰动性的研究成果之一。徐瑞华教授在 ASCO 年会的全体大会上对 JUPITER-02 研究结果进行全球直播汇报，获得广泛关注。同时，JUPITER-02 研究也是 ASCO 年会官方记录中首个入选全体大会的本土创新药物研究。

JUPITER-02 研究是一项旨在探索特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发或转移性鼻咽癌（RM-NPC）患者的疗效和安全性的国际多中心（中国大陆、中国台湾、新加坡）、双盲、随机、安慰剂对照、III 期临床注册研究（NCT03581786），研究自 2018 年 11 月至 2019 年 10 月间，在 35 家研究中心纳入 289 例未接受过化疗的 RM-NPC 患者，随机（1：1）分配患者至特瑞普利单抗（240mg，Q3W）联

合 GP 化疗（吉西他滨和顺铂）组（n=146）或安慰剂联合 GP 化疗组（n=143）接受治疗，最多 6 个周期后，继续分别接受特瑞普利单抗（Q3W）或安慰剂单药维持治疗，直至出现疾病进展、或出现无法耐受的毒性、撤回知情同意或治疗已达 2 年。

研究主要终点为盲态独立评审委员会（BIRC）根据 RECIST v1.1 标准评估的意向性分析（ITT）人群的无进展生存期（PFS）。次要终点包括研究者评估的 PFS、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）、疾病控制率（DCR）、总生存期（OS）和 1 年、2 年 PFS 率及 OS 率和安全性。研究将在约 130 例 PFS 事件时执行 PFS 的期中分析。

JUPITER-02 研究期中分析结果显示：

1. 与安慰剂联合化疗组相比，特瑞普利单抗联合化疗组的无进展生存期（PFS）显着延长（11.7 个月 vs. 8.0 个月，HR = 0.52，p = 0.0003），疾病进展风险降低 48%；

2. 各关键亚组的分析发现，在特瑞普利单抗联合化疗组均能观察到 PFS 改善；

3. 截至期中分析后 9 个月，中位总生存期（OS）仍未成熟，但观察到与安慰剂联合化疗组相比，特瑞普利单抗联合化疗组死亡风险降低 40%（HR = 0.603，p=0.0462）；

研究结论认为，相比安慰剂联合化疗，特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发或转移性鼻咽癌可获得更长的 PFS，且安全性可管理。

而此次突破背后的特瑞普利单抗也值得关注，作为我国批准上市的首个国产以 PD-1 为靶点的单抗药物，特瑞普利单抗获批的第一个适应症为用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。2020 年 12 月，特瑞普利单抗成功通过国家医保谈判，被纳入新版医保目录，并在随后获批多项适应症，包括用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌患者的治疗、用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗。

在国际化布局方面，特瑞普利单抗在美国食品药品监督管理局（FDA）的第一项上市申请（BLA）已完成提交，特瑞普利单抗也是首个向 FDA 提交 BLA 的国产抗 PD-1 单抗。目前，特瑞普利单抗已在黏膜黑色素瘤、鼻咽癌、软组织肉瘤

领域获得 FDA 授予 2 项突破性疗法认定、1 项快速通道认定和 3 项孤儿药资格认定。

此次，JUPITER-02 研究的期中分析结果以封面发表形式被影响因子/“target=”_blank”>SCI 影响因子排名前 20 位的国际顶尖期刊收录，再度彰显出这项“中国学者+本土新药”组合在国际临床研究领域的引领地位。而特瑞普利单抗的不断突破，也将为更多癌症患者带来希望！

国内第 2 款 CAR-T 产品正式获批！药明巨诺能否后来者居上

今日，中国国家药监局（NMPA）最新公示显示，药明巨诺旗下靶向 CD19 的 CAR-T 产品“瑞基奥仑赛注射液（relma-cel，商品名：倍诺达）”已正式获批。主要用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤（r/r LBCL）患者。



2021年09月03日药品批准证明文件待领取信息发布

序号	受理号	药品名称	申报单位	批准文号	签发日期
5	CXSS2000036国	瑞基奥仑赛注射液	上海药明巨诺生物科技股份有限公司	国药准字 S20210035	2021年09月01日

（截图来源：NMPA 官网）

由于资本市场对 CAR-T 行业的偏爱，资本加持下中国多家企业正在这个赛道中争当 First-in-class，而此次倍诺达获批，不仅是药明巨诺自 2016 年创立之后，迎来的首款获批上市的创新产品，同时也是中国第二款获批的 CAR-T 产品，首款 1 类生物制品的 CAR-T 产品。

瑞基奥仑赛注射液是在美国 Juno 公司 JCAR017 基础上，由药明巨诺自主开发的 CAR-T 产品，于 2017 年 12 月通过明聚生物递交 IND 申请，开展针对复发难治淋巴瘤和白血病治疗的临床研究，2018 年 1 月获得受理。2020 年 6 月，药明巨诺在中国递交首个新药上市申请，随后被 NMPA 药品审评中心（CDE）纳入优先审评，同时突破性疗法栏目更新，拟将其第二个适应症列入突破性疗法认证。

作为药明巨诺的核心候选抗 CD19 的 CAR-T 产品，瑞基奥仑赛注射液拟用于

治疗各类 B 细胞恶性肿瘤，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、滤泡淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、3b 级滤泡淋巴瘤、原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL-6 重排（双打击/三打击淋巴瘤）。

据药明巨诺在第 62 届美国血液学会（ASH）年会公布的关键性临床试验数据显示，瑞基奥仑赛注射液在 58 例可评估有效性的患者中，最佳客观缓解率为 75.9%，最佳完全缓解率为 51.7%。中位随访时间 8.9 个月，未达到中位总生存期（OS），6 个月缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）和 OS 分别为 60.0%、54.2%和 90.8%。这一临床结果凸显了 relma-cel 在中国 CAR-T 市场的显著竞争优势，包括其极富竞争力的安全性和疗效。

CAR-T 技术发展演变至今，已有数十年历史，近年来，全球以及中国开展的 CAR-T 临床研究项目数目均大幅增长，2017 年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准两款 CAR-T 上市，开启了“活药“市场的新纪元。而 2021 年无疑是中国 CAR-T 商业化元年，不久前，复星凯特的国内首个 CAR-T 产品成功获批上市再一次点燃了各大医药媒体的头条，此外，主打 CAR-T 细胞治疗的科济药业也成功登陆港交所。

但值得注意的是，以 CAR-T 为代表的细胞免疫治疗赛道受到医药企业和资本追捧的同时，由于 CAR-T 制备工艺非常复杂，产品普遍定价高昂，因此细胞免疫治疗产品上市后所面临的入院存在困难，国内商业化如何落地等问题也备受关注。可以参考的是，在去年医保目录调整中，有不少药费超百万的高值药、天价药通过了初审，而医保是否会考虑为 CAR-T 产品买单，还有待商榷。作为全球获批的第 6 款 CAR-T 疗法，期待药明巨诺的 Relma-cel 能早日将创新的 CAR-T 产品带给亟需的病患。

破解“天价药”之殇，中国罕见病产业如何迈出下一步？

无药可医、有药用不起，是摆在罕见病患者及其家庭面前的两大难关。尽管在政策扶持下，近年来我国罕见病药物研发取得了长足进步，越来越多企业入局这一领域，为罕见病诊疗带来了新的希望。然而当前国内罕见病诊疗仍然与国外存在较大差距，进口药和仿制药仍然占据了很大的比重，想要有效解决“天价药”问题任重道远。

为推动中国罕见病产业发展，近日第十届中国罕见病高峰论坛在杭州召开。现场，波士顿咨询董事、总经理兼全球合伙人胡奇聪博士，基于《中国罕见病产业报告》，对罕见病产业的价值、落地挑战以及发展趋势进行了分享。

中国罕见病产业价值何在？

胡奇聪认为，放眼全球，罕见病产业具有三大价值：医学价值、技术价值以及商业价值。

目前，全球已发现超 7000 多种罕见病，其中仅约 5% 具备有效治疗药物，绝大多数罕见病仍然缺乏有效治疗手段。即使是在中国第一批罕见病目录囊括的 121 种疾病中，也仅有 60% “有药可治”。与之相对的是，在肿瘤治疗领域，绝大多数肿瘤已有多种标准治疗方案，比如胃癌获批药物已超过 90 种，乳腺癌治疗超 80 种药物获批，患者有着更多元的治疗选择。可以预见，在罕见病治疗领域，未被满足的需求是巨大的。

与未满足需求相呼应的，是罕见病药物可观的研发成功率。2011 年-2020 年十年间，罕见病（不含肿瘤适应症）药物从 1 期临床到获得美国 FDA 批准上市的平均成功率为 17.0%，是整体药物研发成功率 7.9% 数据的两倍。从临床 2 期到获批上市的时间来看，孤儿药研发时间不超过 5 年，而非孤儿药却要 6-8 年的时间。

市场广阔、研发成功率高，这两大因素正吸引着越来越多企业在罕见病领域发力。尤其是包括基因治疗、RNA、补体疗法等在内的多个新兴技术平台正在以罕见病为“练兵场”，并逐步拓展到其他罕见和常见疾病，拓宽其技术价值。

在商业价值层面，罕见病产业的市场潜力也非常巨大。2015 年孤儿药市场规模为 270 亿美元，2020 年已增至 620 亿美元，预计 2025 年将达到 1100 亿美元的规模，2030 年将进一步增至 1940 亿美元。另外，在投资回报方面，近 4 年间罕见病药物研发企业的股票收益接近 400%。

对标全球市场，中国罕见病未来发展空间十分广阔。2016 年，国内罕见病市场规模约为 10 亿元人民币左右，2020 年超过 30 亿元人民币，占全球比例大概是 1%。预计到 2030 年，中国罕见病市场规模预计能达到 600-900 亿元人民币，届时在全球市场规模中占比将超过 5%，增长潜力巨大。

阻碍罕见病产业发展的“三座大山”

通常认为，在我国罕见病产业的发展道路上，存在着“三座大山”：一是患者少，治疗周期短；二是诊疗能力弱，确诊周期较长；三是保障水平低，药价高昂导致患者难以支付。胡奇聪表示，这既是挑战，也是机遇。

在我国公布的 121 种罕见病中，有 10 种罕见病的患者人群在 10 万人以上，甚至超过部分肿瘤患者群。从年龄分布来看，20 岁以下的罕见病患者占比约为 60%，且多为婴儿期发病，而有效的药物治疗可显著延长患者带病生存期至数十年。因此，在某些疾病领域，第一座“大山”实际上并不存在。

当前，国内对罕见病的诊疗能力弱是不争的事实。不过胡奇聪指出，在多方共同推动下，中国罕见病的诊疗水平正在快速提升。

在政策层面，2017 年中国国家罕见病注册体系正式上线；2018 年首个国家级非营利性罕见病交流平台——中国罕见病联盟问世；2019 年首部国家级罕见病诊疗指南《罕见病诊疗指南（2019 年版）》推出。在医疗机构层面，由卫健委统筹管理罕见病协作网络已经吸纳了超 300 家成员医院。在患者组织层面，尽管国内外尚存在一定的差距，但是近年来我国罕见病患者组织发展迅速，令罕见病患者的声音得以传播得更广，进而帮助改善患者的生存及治疗现状。

在医疗保障方面，胡奇聪表示，中国罕见病支付已经走到了转折节点。纵观发达国家或中等发达国家在罕见病支付方面的历程，一般在人均 GDP 超过一万美元时期解决高值药物问题。而中国 2019 年人均 GDP 便已突破 1 万美元，预计今后我国相关部门将会在罕见病诊疗领域提供更大的支持。

中国罕见病产业未来发展趋势

在产业发展趋势方面，中国罕见病产业正经历着三大变迁：由外企主导，转向本土药企、外企百花齐放；由仿制药物，转向“快速跟随”及首创新药；由关注药物治疗的“特药模式”，转向以患者需求为导向的生态模式。

自 2015 年以来，越来越多本土制药企业正在布局罕见病市场，现有入局者包括北海康成、康蒂尼药业、德益阳光、曙方医药、琅钰集团等专注罕见病领域的企业，博雅辑因、瑞博生物、枢密科技等以罕见病为切入口、主打技术平台的企业，以及荣昌生物、百济神州、和铂医药等制药企业。

毋庸置疑，国内罕见病领域产品创新仍然处于 1.0 时代，相较于肿瘤及特药领域的 2.0 乃至 3.0 时代较为落后，但是可以看到，一些企业正在通过自主创新

和战略合作，实现同类最优快跟研发，进而打造首创罕见病药物的创新医药科技平台。

站在新的时间点上，胡奇聪相信，未来的罕见病产业一定是政策更完善、资本更关注、人才更聚集的领域。随着产业的不断发展，将会有一批具有国际视野、面向国际市场的罕见病本土企业走出去，带来一系列具有临床价值的原创药物和技术，并催生能够服务于广大的罕见病患者的业态和生态。