

生物产业动态

2021年 第八期

(总第一百五十五期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
十年均无新疗法？阿斯利康 FIRST-IN-CLASS 新药获 FDA 批准 ,用于 治疗红斑狼疮.....	1
遗憾！FDA 拒绝批准 “诺奖级” 新药罗沙司他上市.....	1
全球首个 BCMA CAR-T 疗法！百时美施贵宝 ABECMA(IDE-CEL) 获欧盟批准：治疗多发性骨髓瘤!.....	2
亚洲经验，守护医药创新的经验之道.....	4
国内动态.....	6
国内首款 CAR-T 产品又迎新突破！“天价” 细胞治疗进入医保可有 希望？.....	6
剑指 30 亿美元空间！BCL-2 研发正当时.....	8
【走进上市公司】基石药业：从 BIOTECH 到 BIOPHARMA，跑出 中国创新药的 “基石速度”.....	11
“三方三药” 抗疫成果彰显中国特色的抗疫优势.....	15

国际动态

十年均无新疗法？阿斯利康 first-in-class 新药获 FDA 批准， 用于治疗红斑狼疮

8月2日，阿斯利康宣布，其公司产品 Saphnelo (anifrolumab-fnia) 已获得美国 FDA 批准，用于治疗中度至重度系统性红斑狼疮 (SLE) 成人患者。

Saphnelo 是一种全人源单克隆抗体，与 I 型干扰素受体亚单位结合，阻断 I 型干扰素的活性。I 型干扰素如 IFN- α 、IFN- β 和 IFN- κ 是参与调节 SLE 炎症途径的细胞因子。大多数成人 SLE 患者的 I 型干扰素信号增加，将增加疾病活动性和严重程度。

此次 FDA 的批准是基于 Saphnelo 临床开发计划的疗效和安全性数据，包括两个 TULIP III 期试验和 MUSE II 期试验。在这些试验中，与安慰剂组相比，更多接受 Saphnelo 治疗的患者经历了包括皮肤和关节在内的整个器官系统疾病活动的减少，并实现了口服使用皮质类固醇 (OCS) 药物的持续减少。

阿斯利康表示，Saphnelo 的获批，标志着 I 型干扰素受体拮抗剂迎来首次监管批准，同时也是 10 多年来唯一批准用于 SLE 的“first-in-class”新疗法。

红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种自身免疫性疾病，其病症主要来源于人体免疫系统对自身健康组织的攻击，它是一种较为复杂的慢性疾病，会影响人体诸多器官，可引起一系列症状，包括疼痛、皮疹、疲劳、关节肿胀和发烧。超过 50% 的 SLE 患者会因疾病或现有治疗而导致永久性器官损伤，从而加重症状并增加死亡风险。

目前，全世界至少有 500 万人患有红斑狼疮，中国系统性红斑狼疮患病人群超过 100 万，患病率高居世界第二。随着诊治水平不断提高，患病后的 10 年生存率从 1950 年代的 50% 提升至目前的 89%。然而，10 年以上的生存率出现明显拐点，25 年至 30 年的生存率从 89% 骤降至 30%。阿斯利康 Saphnelo 的获批，将为这一患病人群带来新希望。

遗憾！FDA 拒绝批准“诺奖级”新药罗沙司他上市

当地时间 8 月 11 日，珐博进 (FibroGen) 公司宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已就罗沙司他 (roxadustat) 治疗慢性肾病 (CKD) 贫血症的新药申请 (NDA) 发布了完整的回应函，表示不会批准罗沙司他的上市申请，并要求该公司在重新提交 NDA 之前对罗沙司他进行额外的临床研究。

罗沙司他是一种低氧诱导因子脯氨酰羟化酶 (HIF-1 α) 抑制剂，通过刺激红细胞生成，调节铁代谢，降低铁调素治疗肾性贫血。2019 年，发现缺氧诱导因子的作用机制的科学家们被授予当年的诺贝尔生理学或医学奖，而这些科研成果催生出的罗沙司他也因此备受瞩目。

目前，罗沙司他已在中国、日本、智利、韩国等地获批上市，用于治疗非透析依赖 (NDD) 和透析依赖 (DD) 成人患者的 CKD 贫血，并且 8 月底欧盟将对该产品的上市申请做出决定。

事实上，FDA 的此次决定早有预兆。FDA 对于罗沙司他最初的 PDUFA 期限是 2020 年 12 月，但随后又将其审查延长至 2021 年 3 月，紧接着又延期至 2021 年 8 月。

在等待 FDA 批准决定期间，FibroGen 于 4 月 6 日发表声明，承认为了使数据更有利而改变了用于分析罗沙司他心脏安全数据的标准。新数据表明，在降低患者发生心血管不良事件风险方面，罗沙司他可能并不优于达依泊汀 α 。受此影响，FibroGen 当天股价大跌 43%。

2021 年 7 月中旬，FDA 咨询委员会公布了对罗沙司他治疗慢性肾病贫血的审查结果，委员会以压倒性的反对票数建议不批准罗沙司他的上市申请。尽管 FDA 并不总是遵循咨询委员会的建议，但显然此次并没有发生例外。

对于 FDA 拒绝批准罗沙司他的决定，FibroGen 首席执行官 Enrique Conterno 表示“非常失望”：“对于美国的 CKD 贫血患者而言，这是不幸的一天。目前 Roxadustat 正在改变世界各地患者的生活，接下来我们将与合作伙伴阿斯利康共同商讨在美国的下一步行动。”

全球首个 BCMA CAR-T 疗法 百时美施贵宝 Abecma(ide-cel) 获欧盟批准：治疗多发性骨髓瘤！

becma 是全球首个上市的 BCMA 导向 CAR-T 细胞疗法。

2021年08月24日讯 /生物谷 B100N/ --百时美施贵宝 (BMS) 与合作伙伴蓝鸟生物 (Bluebird Bio) 近日联合宣布, 欧盟委员会 (EC) 已附条件批准抗 B 细胞成熟抗原 (anti-BCMA) 导向的嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法 Abecma (idecabtagene vicleucel, ide-cel), 用于治疗复发和难治性多发性骨髓瘤 (R/R MM) 成人患者, 具体为: 先前已接受过至少 3 种疗法治疗 (包括免疫调节剂、一种蛋白酶体抑制剂、一种抗 CD38 抗体) 且在最后一种疗法治疗期间疾病进展的 R/R MM 成人患者。此前, Abecma 已被授予了优先药物资格 (PRIME)。

Abecma 是一种首创 (first-in-class)、BCMA 导向、个体化免疫细胞疗法。BCMA 是一种几乎普遍在多发性骨髓瘤癌细胞上表达的蛋白质。作为一种抗 BCMA CAR-T 细胞疗法, Abecma 识别并结合 BCMA, 导致表达 BCMA 的细胞死亡。

Abecma 是全球首个上市的 BCMA 导向 CAR-T 细胞疗法。2021 年 3 月, 美国 FDA 批准 Abecma, 用于治疗 R/R MM 成人患者。该药适用于治疗: 既往接受 4 线治疗或更多线治疗 (包括 3 类药物: 免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、抗 CD38 抗体) 的 R/R MM 成人患者。

Abecma 的批准上市, 将为这类患者提供一种新的、有效的、个性化治疗方案, 仅需一次输液即可实现快速、深度、持久的缓解。在临床研究中, Abecma 在接受治疗的患者中安全性已得到很好的证实, 细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经毒性 (NT) 大多数为低级, 具有可预测的早期发病, 并能快速消退。

百时美施贵宝首席医疗官 Samit Hirawat 表示: “欧盟委员会对 Abecma 的批准, 是多发性骨髓瘤治疗方面的一个重要里程碑, 使我们更接近于为欧洲患者提供一种首创的、个体化的治疗。随着 Abecma 在全球范围内获得第三次监管批准, 我们很自豪能够推进细胞治疗科学, 并继续为有需要的患者提供首个抗 BCMA CAR-T 细胞疗法。”

Abecma 是全球第一个获得监管批准的 BCMA CAR-T 细胞疗法, 其原理是在患者的 T 细胞上嵌合 BCMA 的受体, 其制备过程为: 从每例患者的血液中分离获得 T 细胞, 使用编码 BCMA 抗原受体的慢病毒载体对 T 细胞进行修饰, 使 T 细胞表面表达 BCMA 受体。治疗时, MM 患者先接受 2 种化疗药物 (环磷酰胺和氟达拉滨) 预处理, 以杀死患者体内现有的 T 细胞, 随后输注 Abecma, 一旦输注回患者体内, Abecma 就开始寻找并杀死表达 BCMA 的细胞。

Abecma 是百时美施贵宝和蓝鸟生物共同开发、共同推广和利润分享协议的一部分，双方在美国市场联合开发和商业化 Abecma。百时美施贵宝将全权负责 Abecma 在美国以外地区的生产和商业化。

此次欧盟批准，基于关键 2 期 KarMMa 研究 (NCT03361748) 数据。这是一项关键、开放标签、单臂、多中心、多国 2 期研究，评估了 Abecma 在北美和欧洲复发和难治性多发性骨髓瘤 (R/R MM) 成人患者中的疗效和安全性。该研究共入组了 140 例患者，其中 128 例患者在进行淋巴清除性化疗后接受了 Abecma 目标剂量水平为 $150-450 \times 10^6$ 的 CAR 阳性 T 细胞治疗。所有入组患者先前接受过至少 3 种治疗方案 (包括免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、抗 CD38 抗体) 且对最后一种方案难治 (定义为：最后一次治疗期间或 60 天内疾病进展)。这 128 例患者中，既往方案的中位数为 6 种 (范围：3-16)，84% (108/128) 的患者为 3 类难治性。

今年 5 月，百时美施贵宝与蓝鸟生物公布了 KarMMa 研究的最新分析数据 (随访超过 2 年)。这些数据，代表着迄今为止对一种 CAR-T 细胞疗法治疗多发性骨髓瘤 (MM) 全球临床试验的最长随访。

KarMMa 研究的长期数据继续显示：中位随访超过 2 年 (24.8 个月)，Abecma 在 R/R MM 患者中具有持久的疗效和可预测的安全性。在 128 例患者中，中位总生存期 (OS) 为 24.8 个月，总缓解率 (ORR) 为 73%，缓解持久。该研究中观察到的神经毒性 (NT) 特征的分析，加强了对 Abecma 安全性的充分了解，NT 大多数为 1/2 级，且发生早、消退快。

这些长期数据进一步证明了 Abecma 能够为 R/R MM 患者群体提供具有临床意义的结果和可预测的安全性，强调了这种新型个体化治疗的优势及变革性潜力。

亚洲经验，守护医药创新的经验之道

近期国内创新药产业再生变数，临床价值导向抗肿瘤药开发指导原则的出炉，使得所谓“伪创新”产品注册审批不确定性大幅提升，这正是行业发展及监管改革日益成熟的表现。

近几年，我们也欣喜的看到中国本土的创新药正在崛起，优质产品越来越多。支付体系及支付方式的改革也会决定未来中国生物医药创新的发展方向。而这方

面国际经验尤其是亚洲其他国家和地区的经验，或许值得借鉴。

日本

注重创新支持力度，高临床价值高溢价

鼓励本土开发并首报上市申请日本医保支付方十分注重对国内创新药产业发展的扶持，对新作用机制、高临床价值、罕见病用药以及优先在本土开发上市的新药等都有很多的扶持措施。其医保准入定价通常分为“有参照品的类似疗效价格比较法”和“无参照品的成本计算法”，而无论哪一种定价方式，真正高临床价值产品都可以获得更高的溢价，因此日本医药产业里，也陆续出现了包括 DS-8201 在内的现象级重磅新药。

为鼓励创新药优先在日本开发上市，日本对于此类优先在日本上市无外国参照品的创新药采取成本计算法，在考虑研发成本、生产成本、营销费用和营业利润等因素进行定价，而营业利润则可根据创新性、疗效、安全性调整在-50%和+100%之间，根据此法定价的产品包括了纳武利尤单抗和恩美曲妥珠单抗等产品，此类鼓励手段之优效，以至于使得小野制药在日本纳武利尤单抗的定价超过百时美施贵宝在美国定价的两倍。

对于存在有参照品的创新药，则通常根据参照品药品花费折算新药定价，而创新带来的溢价更是高达 70-120%，这类指标包括了新的作用机制、高疗效和安全性、治疗方案疗效显著提升等等，另外孤儿药、市场较小规模的新药和儿科用药也可以获得相应 5%-20%的溢价。

同时日本 SAKIGAKE（先驱）认定也被纳入溢价规则之一，该认定与美国的突破性治疗认定（BTD）相似，主要针对临床疗效突出的在研产品，在日本这一项认定还包含了首先在日本开发，且有望首先或者同时在日本提交首个全球上市申请等内容。

台湾

区分真创新和 Me-better/too 鼓励在岛内开展临床研究

台湾地区对高价值创新药支持力度也有不同的举措，相较 Me-better 和 Me-too 类更具临床价值的治疗药物通常采用参照十国（美国、加拿大、日本、英国、德国、法国、瑞典、瑞士、比利时、澳大利亚）药价中位数进行定价，而 Me-better 或者 Me-too 仅可以参照十国药价中位数作为上限定价，通常上选

择的是十国药价最低价、原产国药价、国际药价比例法等方案。

对于本土创新药发展的鼓励政策也是十分明确，在新药支付价格制定时，明确规定对于致力于台湾人族群特异性疗效及安全性研发，在岛内实施临床试验达一定规模的创新药，可获得 10%溢价。这一举措可吸引跨国企业将台湾纳入一定规模的国际多中心临床，在当地设置高水平科研创新人员，带动本土创新药开发人才队伍建设，推动台湾本土创新药研发水平的提升。

韩国

创新药在韩国可获更高定价新增适应症调价相对有限

在韩国新药医保准入价格确定时，如果存在可替代治疗产品，同时临床研究结果未能表现出足够优效，则参考可替代药品均价的方式进行定价，通常定价在均价的 90%-95%左右，儿科用药产品定价则可以达到均价 95%，一般品种就只有 90%，同时也会倾向于罕见病、全新作用机制等治疗产品，该类别新药通常可以获得与可替代品均价相当的定价。

而高临床价值创新药通常采用传统药物经济学研究结果，对创新药进行成本效果分析（CEA）来谈判获得更高的定价，对于罕见病和肿瘤等治疗新药则可豁免 CEA，采用可比价格法，参照欧美日价格进行定价。

而在医保准入之后，价量协议又可以依据此前约定用量的超出比例进行价格调整，新增获批适应症也会进一步带来控价措施，若因此带来预算支出在 15-100 亿韩元范围内，降幅通常在 1%-5%之内，但孤儿药是不受该政策影响。

中国医保改革任重而道远，中国本土创新的发展也已经是常态化，未来如何更好的扶持“中国心、全球新”的药品，或许我们能在国外经验的基础上，完善出符合国情的医保支付政策。

国内动态

国内首款 CAR-T 产品又迎新突破！“天价”细胞治疗进入医保 可有希望？

8月17日，中国国家药监局评审中心（CDE）最新公示显示，复星凯特旗下产品阿基仑赛注射液被纳入突破性治疗药物程序，拟用于治疗接受过二线或以上系统治疗后复发或难治性惰性非霍奇金淋巴瘤。

非霍奇金淋巴瘤（NHL）是常见的血液系统肿瘤，在常见恶性肿瘤排位中在前10位以内。近年来，随着我国对CAR-T技术的研究不断深入，改变了血液恶性肿瘤的治疗图景，成为最具潜力的肿瘤免疫疗法之一。

阿基仑赛注射液就是由携带CD19 CAR基因的逆转录病毒载体进行基因修饰的CAR-T细胞制备，它是一种自体免疫细胞注射剂，是复星凯特于2017年从吉利德科学公司Kite引进Yescarta、进行技术转移、并获授权在中国进行本地化生产的靶向CD19自体CAR-T细胞治疗产品。

突破性治疗申请公示详细信息			
受理号：	CXSL2100098	药品名称：	阿基仑赛注射液
药品类型：	生物制品	注册分类：	1
申请日期：	2021-06-11	承办日期：	2021-03-20
公示日期：	2021-08-09	公示截止日期：	2021-08-16
拟定适应症： (或功能主治)	治疗接受过二线或以上系统治疗后复发或难治性惰性非霍奇金淋巴瘤，包含滤泡性淋巴瘤（简称FL）和边缘区淋巴瘤（简称MZL）		
理由及依据：	经审核，本申请符合《药品注册管理办法》和《国家药监局关于发布〈突破性治疗药物审评工作程序（试行）〉等三个文件的公告》（2020年第82号）有关要求，同意纳入突破性治疗药物程序。		

据悉，该产品最早于2017年10月获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，至今已进入38个国家和地区，超过4600例患者使用，并获NCCN、EBMT等多家指南权威推荐。今年6月，国家药品监督管理局通过优先审评审批程序批准复星凯特生物技术有限公司申报的阿基仑赛注射液（商品名：奕凯达）上市，成为我国首个批准上市的细胞治疗类产品。

近日，继复星凯特的CAR-T产品国内获批后，第二款CAR-T产品也即将问世。中国国家药品审评中心（CDE）官网显示，药明巨诺瑞基仑赛注射液的上市申请终于进入“在审评”阶段，有望在近期获批上市。

然而，尽管资本不断涌入CAR-T赛道，但作为一款“活的细胞药”，CAR-T疗法价格却颇高，可能会导致患者可及性受到限制。2019年2月，美国批准CAR-T细胞治疗纳入医保，美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）宣布不仅支付CAR-T细胞疗法的费用，还将支付包括药物管理、细胞的收集和处理、细胞的回输、以及门诊或者住院的所有相关服务与治疗费用。而作为第一款批准CAR-T

疗法的亚洲国家，日本中央社会保险医疗协议会于 2019 年 5 月批准将 CAR-T 细胞治疗产品 Kymriah，于 5 月 22 日起纳入医保，定价约 3350 万日元(约合人民币 210 万元)。

未来，期待这款 CAR-T 疗法可以进入医保谈判环节，有望通过医保谈判实现降价，给更多的患者带来“治愈”的机会。

剑指 30 亿美元空间！Bcl-2 研发正当时

B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 在细胞凋亡中发挥着重要作用，是导致血液肿瘤的因素之一。目前，针对 Bcl-2 靶点的研发，艾伯维的 Venetoclax 已于 2016 年上市，国内亚盛医药、百济神州、复星医药等亦布局了这一靶点。本文通过分析 Bcl-2 布局，探索这一靶点未来的发展方向。

Bcl-2 家族

Bcl-2 蛋白家族在内源性细胞凋亡通路上发挥关键作用，Bcl-2 家族蛋白有 20 多种，根据功能可分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白，这些蛋白都拥有 1~4 个 Bcl-2 同源结构域。

抗凋亡蛋白（如 Bcl-2、Mcl-1、Bcl-xL、Bcl-W 等）主要位于线粒体外膜，负责调控凋亡级联反应中的重要信号分子细胞色素 C (Cyt c) 以及 SMAC 的释放。释放的细胞色素 C 能够促进细胞凋亡，SMAC 能够通过抑制 IAP 来促进细胞凋亡。当 Bcl-2 中抗凋亡基因过表达会阻止细胞色素 C 及 SMAC 释放，从而抑制细胞凋亡。

促凋亡蛋白又分为 BH3-only 蛋白和多结构域蛋白，其中 Bim、Bad、Bid、Puma 等属于 BH3-only 蛋白，而 Bax 和 Bak 属于多结构域促凋亡蛋白。当促凋亡蛋白接受死亡信号刺激后，激活凋亡通路，引发细胞凋亡。

研究表明，恶性肿瘤细胞通常表现为细胞凋亡失调，其中 Bcl-2 与细胞凋亡蛋白结合阻断细胞凋亡通路实现细胞凋亡逃逸。在实体瘤中，超过 90% 的小细胞肺癌患者均表现出 Bcl-2/Bcl-xL 表达。在血液肿瘤中，Bcl-2 与白血病和淋巴瘤的进展亦息息相关。通过应用抗凋亡蛋白抑制剂，可以调控促凋亡蛋白与抗凋亡蛋白之间的平衡，恢复肿瘤细胞内的正常凋亡功能。

Venetoclax——唯一上市的 Bcl-2 抑制剂

艾伯维深耕于 Bcl-2 抑制剂领域，先后折戟于 ABT-737、ABT-263 后，最终收获 ABT-199 这一潜在重磅炸弹。

上世纪末，艾伯维的科学家利用“SAR by NMR”的方法发现两个亲和力较弱的小分子化合物，这两个分子于 Bcl-xL 蛋白结合位点均位于 BH3 结合区，但结合口袋不同。基于此，科学家应用 FBDD (Fragment-based drug design) 设计连接基团并构建了新的母体结构。经过后续在特定位置的极性基团取代，最终得到了 ABT-737。ABT-737 与 Bcl-2 和 Bcl-xL 的亲和力都很强，但由于其口服吸收很差，临床疗效并不乐观，因此，科学家开始研发第二代药物。

ABT-263 属于第二代药物，对 Bcl-2 和 Bcl-xL 的亲和力很高。临床前研究发现，ABT-263 单独给药及与其他肿瘤药联用均对实体瘤和血液瘤的细胞系拥有较好的生长抑制作用。但是，临床试验中观察到 ABT-263 会引起严重的血小板减少症，原因可能是与该药抑制 Bcl-xL 有关。鉴于此，科学家将目光投向了对 Bcl-2 蛋白亲和力高，对 Bcl-xL 作用弱的小分子抑制剂上。

Venetoclax (ABT-199, 维奈托克) 是目前全球唯一获批上市的 Bcl-2 选择性抑制剂。Venetoclax 通过引入吡啶基团和氮杂吡啶基团，对 Bcl-2 具有亚纳摩尔的亲和力，对 Bcl-xL 和 Bcl-W 的亲和力较弱，与 Mcl-1 的亲和力很差，相较 ABT-263 可大大减少对血小板的损伤并诱导 Bax/Bak 依赖性细胞凋亡。目前，Venetoclax 已先后获 FDA 批准用于 17 号染色体短臂缺失的慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、小细胞淋巴瘤 (SLL) 及联合阿扎胞苷、地西他滨或阿糖胞苷治疗成人急性髓性白血病 (AML)。2020 年，Venetoclax 全球销售额达 13.37 亿美元，有分析师认为 Venetoclax 的峰值销售额将达到 30 亿美元。

2020 年 12 月，Venetoclax 在国内获批上市，适应症为与阿扎胞苷、地西他滨或低剂量阿糖胞苷 (LDAC) 联用，治疗 75 岁或以上新确诊或因并发症无法接受强力诱导化疗的急性髓系白血病 (AML) 患者。试验结果显示，与阿扎胞苷+安慰剂相比，Venetoclax+阿扎胞苷的完全缓解率 (CR) 达 37%，CR+CRh (完全缓解伴随部分血液学恢复) 达 65%，而安慰剂组的 CR 仅为 18%，CR+CRh 仅为 23%；治疗组 OS 为 14.7m，安慰剂组仅为 9.6 个月。

凭借作用机制的不同，Bcl-2 抑制剂具有与多种药物联合治疗的潜在优势，以增强抗肿瘤活性。无论患者是否存在 17p 缺失或 TP53 突变以及其他不良预后

的染色体异常，Bcl-2 与 CD20 的联用方案均展示出良好的治疗前景，2018 年，艾伯维宣布 FDA 批准了 Venetoclax 与利妥昔单抗联合治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤患者（SLL）的二线用药。临床结果显示，Venetoclax 联合 Rituxan 在 24 个月 PFS 达到 94.9%，CR 达 26.8%。

2020 年 3 月，欧盟委员会批准 Venetoclax 与 Gazyvaro(Obinutuzumab, CD20 mAb) 一线治疗慢性淋巴细胞成年患者白血病（CLL）。这项批准基于关键性 III 期 CLL14 研究，结果显示，Venetoclax 与 Gazyvaro 一线治疗 CLL 的 ORR 达 85%，CR 达 50%，骨髓 MRD 阴性率达 57%，外周血 MRD 阴性率达 76%。总体而言，与 SOC 相比，联合疗法可显著降低疾病进展和死亡风险。从这些试验中，不难发现，Bcl-2 与 CD20 单抗的联用方案将是 Bcl-2 抑制剂未来的重要发展方向。

国内在研 Bcl-2 抑制剂企业

国内，亚盛医药、百济神州、复星医药和麓鹏制药均深耕于 Bcl-2 抑制剂。从研发的角度，亚盛医药目前临床进展居前，AT-101 处于临床 II / III 期，APG-1252 和 APG-2575 处于临床 I 期。百济神州的 BGB-11417 和复星医药 FCN-338 均处于临床 I 期。

(1) 亚盛医药深度布局了 Bcl-2 抑制剂，公司在研管线中包括三款靶向 Bcl-2 抑制剂药物，分别是 APG-1252 (BCL-2/BCL-xL)、APG-2575 (Bcl-2) 和 AT-101 (Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1)。

APG-2575 是新型口服 Bcl-2 小分子抑制剂，通过选择性抑制 Bcl-2 蛋白恢复肿瘤细胞程序性死亡机制，从而杀死肿瘤。在临床前研究中，APG-2575 单独使用，以及与公司自有 MDM2-p53 抑制剂、BTK 抑制剂、CD20 单抗及 PI3K 抑制剂联合使用，对多种 B 细胞恶性肿瘤均具有良好抗肿瘤活性。

APG-1252 可靶向 Bcl-2 和 Bcl-xL，修复细胞凋亡。实际上，肿瘤细胞的细胞凋亡逃逸并非基于单靶点和单机制，因此多靶点的抑制有更进一步增强抗肿瘤效果。但多靶点抑制严重的血小板毒性是临床常见的不良事件，早期艾伯维的 ABT-263 便由于严重的血小板毒性终止临床。对此，APG-1252 通过前药设计提高其治疗指数，降低血小板毒性。

(2) 复创医药 FCN-338 是一款 Bcl-2 选择性抑制剂，目前处于 I 期临床研究。临床前研究证实 FCN-338 是一种可口服的、高效的 BCL-2 选择性抑制剂，有

治疗血液系统恶性肿瘤的效果。2020年10月，复创医药与礼来制药签署《许可协议》，授予礼来制药 FCN-338 在除中国大陆、香港及澳门地区之外的全球其它区域的独家权益。

(3) 百济神州的 BGB-11417 是一款 Bcl-2 抑制剂，于 2021 年 Q1 启动 I 期临床试验，适应症为 B 细胞恶性肿瘤。体外试验显示 BGB-11471 对 BCL-2 的抑制作用是 Venetoclax 的十倍，且对 BCL2-G101V 突变蛋白的抑制作用超过 Venetoclax50 倍。在 2021EHA 上，百济神州公布了 BGB-11417 的 I 期早期数据，结果显示 BGB-11417 在剂量递增水平的 R/R NHL 患者中可耐受。

(4) 广州麓鹏制药的 LP-108 为 Bcl-2 抑制剂，2020 年 8 月获批临床，适应症为联合化疗治疗骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)或急性髓系白血病(AML)。2021 年 7 月 28 日，麓鹏制药完成 3500 万美元的 Pre-B 轮融资，本轮融资由淡马锡领投、清池资本、礼来亚洲基金(LAV)、丰川资本等其他战略投资者跟投。

小结

Bcl-2 蛋白从药物靶标的概念验证到 Venetoclax 的上市，历经波折。先后遭遇了小分子先导化合物的确定、成药性、靶标选择性问题，经历了 ABT-737 和 ABT-263 先后折戟，最终将 Bcl-2 蛋白基础研究转化为临床治疗的有效靶标。药物的研发绝非坦途，风险与机遇并存，衷心希望国内布局 Bcl-2 抑制剂的企业能再接再厉，百尺竿头，更进一步。

【走进上市公司】基石药业：从 Biotech 到 Biopharma，跑出中国创新药的“基石速度”

世卫组织国际癌症研究机构报告显示，2020 年全球新发癌症病例 1929 万例，其中中国新发癌症 457 万人，占全球 23.7%。全球癌症死亡病例 996 万例，其中中国癌症死亡人数 300 万，占癌症死亡总人数 30%。由于中国是世界第一人口大国，癌症新发和死亡人数远超世界其他国家，且肺癌、直肠癌、胃癌等中国高发癌种新发数量巨大，成为人类健康的头等挑战。

近年来，国内创新药快速发展，2019 年登陆港股的基石药业（02616，HK）异军突起。在以满足患者需求为目标的前提下，基石药业的研发、生产和商业化

在 2021 年均取得了密集成果。今年基石药业将至少有 4 款创新药上市，分别为普拉替尼、阿伐替尼、艾伏尼布和舒格利单抗，商业化潜力巨大。

近日，新华社旗下中国财富网走进基石药业，专访基石药业董事长兼首席执行官江宁军博士，共同探讨创新药发展的当下和未来。江宁军博士拥有 25 年以上在美国和中国领导新药开发的丰富经验，曾在美国主导设计一项约 21000 名患者参与的大型临床试验，最后促使产品成功全球获批。曾担任赛诺菲的全球副总裁兼亚太区研发总裁，并主导近 80 项临床试验，在亚太地区获得 30 项新药上市批准。

从“快跟”到全球首创

中国创新药发展飞速

作为核心竞争赛道，生物医药已经成为中国政策和资本最为关注的领域之一。中国国家药品监督管理局数据显示，2018 年我国创新药销售额约为 500 亿元，预计到 2024 年这一数据将达 1711 亿元，年复合增长率达 22.76%。尤其过去 5 年一批优秀海外科学家的归来，为中国生物医药创新能力点燃了新引擎。行业开始快速发展，在这一领域创新药因其高技术含量和重要的战略意义又成为重中之重。

中国财富网：我们现在很关心中国的创新药水平到底在全世界处于一个怎样的水准？

江宁军：10 年前我们开始了“快跟”，比如有一个肿瘤一个新药，我们看新药对肿瘤治疗非常好，就赶紧跟上去。2015 年以后，中国很多政策改变以后，我们除了在“快跟”的基础之上，在肿瘤分子的建造上有新的突破，所谓的联合疗法。从去年开始，进入到第三个阶段，也就是往全世界首创、全世界最优的方向发展，所以还是有长足的进步。总体来讲最基本的驱动因素还是为满足医疗的需求，目前中国整个医药市场大概创新药占 5%左右，95%还是仿制药，还在“跟进”的迟缓阶段。其实仿制药和创新药是互补的，只不过比例要正确才行，像中国现在 5%和 95%的这个比例可能不是最好的，像美国这样发达国家，它的仿制药也占了 79%。基石药业在最开始定位的时候，就专注于未被满足医疗需求领域的肿瘤，基本上我们专注的肿瘤的也是肺癌、胃癌、肝癌等中国高发癌种。我们主要的目标还是为癌症患者提供最好的药物，提高他们的生活质量，延长他们的生

命。

中国财富网：基石选择了一条可能会走起来更困难的路，自己去做创新药，为什么去做这个决定？

江宁军：基石药业的定位就是希望能够提供为全世界患者提供最先进的药物，为患者延长生命，提高生活质量。创新药也有不同的程度的创新，如果我们用一个倒三角形金字塔来算的话，最尖顶的那种最难的就是重大创新突破性创新，真正的金字塔上有“三个 10”，第一需要有 10 年以上的时间；第二要有 10 亿美金才能把它做出来；第三个 10，进入到临床了以后，只有 10%的成功可能。

我们现在有 15 款产品，其中 8 款是我们自己自行研制的，拥有全球权益，引进的绝大部分是目前世界首创最优秀的，而中国研发的绝大部分都是一些 me-too、me-better 或者是 best-in-class 的产品，所以这当中也是一个平衡。

中国财富网：在追赶和创新并进的过程，中国已经出现本土创新出海的重要案例，包括基石药业对 EQRx 的海外授权等，中国药企正在创新前沿发挥怎样的作用？

江宁军：虽然是刚刚开始，但巨大的波浪已经掀起来了。中国研发的产品走出国门，基石药业和美国公司 EQRx 合作，把我们的 PD-1、PD-L1 的国外权益授权给他们，实际上是认可了我们的创新。

从生物科技公司到生物制药公司

商业化元年四款产品突破

在发展模式上，中国创新药企业近年也在走一条与众不同的道路，从国外经验来看，一类是专注核心研发能力的生物科技公司，而另一类以研发规模化生产和巨大销售网络为一体的生物制药公司，机构调研显示，国内 90%的生物科技公司都希望能够转型成为生物制药公司，但紧扣目标，两种形态互补，更好地造福患者才是初心所在。

中国财富网：我知道今年是我们商业化元年，我们将有 4 款产品商业化，想知道这 4 款药在中国当前的市场是不是一个值得去骄傲的重大突破？

江宁军：这 4 款药可以分成两大类，一类刚才讲到我们的同类最优的 PD-L1，20 个不同的肿瘤都能治，可以跟很多东西搭配，可能变成 40 个肿瘤都能治，所以它的市场的范围，患者受益群体非常大。

同时另外三款是精准靶向药物，一个是治疗肺癌的普拉替尼，一个是治疗胃肠道间质瘤的阿伐替尼，还有一个是治疗白血病的艾伏尼布，这三个药物都是受众群体相对专一的。

您可能也知道海南省博鳌有一个试点，我们开出普拉替尼处方的那一天，也跟美国同步，换句话说，中国患者可以同时享受到世界上最先进的肿瘤治疗药物，这非常了不起。

中国财富网：就是说中国的患者可能再也不用花着高昂的时间和资金去美国去治疗。这里面有一个新的问题，我们常说核心研发核心创新有排他性，在这个过程中您怎么保证哪些东西是基石自己核心原创的？哪一些是可以放到外面进行合作的？

江宁军：肺癌是全世界最大的肿瘤之一，也是必争之地，有两种形状，一个叫腺癌，一个叫鳞癌。绝大部分公司都先从腺癌开始做一些创新，但是我们把腺癌和鳞癌放在一起一步到位，把它做起来了，最后结果是非常好。那么这里面就回到您刚刚问的问题，我们的创新在哪里？这就是我们的创新的能力。一下子从经费上的节省，从时间上的节省，从把这个药带给患者速度上来看，也提速了。

在研发链上我们已经看出如果全部自己研发，和跟别人合作做还是有区别的。比如我们临床研发基本上与 CRO 合作，因为如果从方案的设计到执行，到所有的医院都包含起来的话，自己做不一定最有效。所以最核心的技术留在自己这里，其他的通过合作形式。

中国财富网：6月15号基石药业对外宣布将与辉瑞在大中华地区共同开发一款针对 ROS1 阳性肺癌患者的新药劳拉替尼，这将是劳拉替尼在该靶点的全球首次冠关键性的研究。这次合作基石药业有怎样的考量？

江宁军：我们做了一个非常谨慎的考量，与辉瑞的合作一方面在管线层面，劳拉替尼是辉瑞全球管线中的新一代 ALK/ROS1 靶向药物，双方共同开发并在中国展开临床研究，也使基石药业的研发管线得到了进一步扩充。我们期待双方进一步加速劳拉替尼在中国 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者中的安全性与有效性，助力劳拉替尼尽早惠及中国患者；另一方面，把 PD-1 和舒格利单抗授权给辉瑞，在渠道方面，辉瑞在中国光肿瘤领域就有 1000 多名销售，覆盖 300 多个城市 and 2600 家医院。所以我们希望和辉瑞强强联手，高质、高效地将更多的创新肿瘤治疗产

品带给广大患者。

作为技术密集型企业，资本助力是企业发展的重要支撑。最近 5 年生物医药成为全球投资热土，资本也展示出极大的耐心和期待。在获得两轮投资后，2019 年基石药业登陆港股，与绝大多数赴港 IPO 的创新药企业一样，当时的基石药业是一家处于临床阶段的生物科技公司，短短两年基石的研发和商业化都有了长足突破。数据显示，基石药业股价自今年 3 月份起，曾 68 个交易日涨幅达 110%。包括摩根士丹利、招商证券在内的多家券商推荐买入评级，随着各业务事件节点的落实，后续表现可期。

“三方三药” 抗疫成果彰显中国特色的抗疫优势

中医药在我国疫情防控中发挥了全链条、全周期、全过程的积极作用，国务院应对新冠肺炎联防联控机制科研攻关组筛选出的“三方三药”（清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、血必净注射液），尤其是代表药物连花清瘟胶囊/颗粒参与治疗的作用是确凿的、肯定的，并且国家批准连花清瘟“用于治疗轻型和普通型患者”写进说明书中。如今，伴随全球疫情大流行，以及我国近期南京等地疫情散发的现状，“三方三药”在疫情防控工作中的应用是否实实在在落地了？中医药抗疫优势是否得到了充分发挥？

“三方三药” 抗疫成果经过实践检验 “

新型冠状病毒肺炎是近百年来人类遭遇的影响范围最广的全球性大流行病，对全世界是一次严重危机和严峻考验。

在疫情防控中我国充分发挥中医药治未病的优势，坚持边实践、边研究、边探索、边总结、边完善，让中医药全程参与深度介入疫情防控。中医药对轻症患者实施早介入早使用；对重症和危重症患者实行中西医结合；对医学观察发热病人和密切接触者服用中药提高免疫力；对出院患者实施中医康复方案。中医药参与救治确诊病例的占比达到 92%。

我国科研机构研究发现，中医药连花清瘟对常见冠状病毒(HCoV-229E)和新型冠状病毒(COVID-19)感染引起细胞病变具有良好的抑制作用，应用连花清瘟胶囊/颗粒可改善新冠肺炎确诊患者发热、乏力、咳嗽等临床症状，明显改善肺部 CT 特征，缩短症状持续时间和治愈时间，提高临床治愈率。最新研究表明，无

论是 Alpha、Beta 变异株，还是这次的 Delta (德尔塔毒株)，连花清瘟都显示了稳定的体外抗病毒作用。

由武汉大学人民医院、武汉金银潭医院、广州医科大学第一附属医院等 20 余家新冠肺炎收治医院共同参与的“中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎前瞻性、随机、对照、多中心临床研究”结果显示，经过连花清瘟治疗组治疗 14 天后，主要临床症状(发热、乏力、咳嗽)治愈率较对照组显著提高，在治疗第 7 天达 57.7%，治疗第 10 天达 80.3%，治疗第 14 天更是达到了 91.5%。研究表明，在常规治疗基础上联合应用连花清瘟胶囊口服 14 天可显著提高新冠肺炎发热、乏力、咳嗽等临床症状的改善率，遏制新冠病情恶化。

在基于科学认知和证据积累的基础上，将行之有效的中医药连花清瘟胶囊/颗粒、血必净注射液和清肺排毒汤等“三方三方”研究成果纳入诊疗方案。“三方三药”针对不同类型新冠肺炎的患者临床疗效确切，有效降低了发病率、转重率、病亡率，促进了核酸转阴，提高了治愈率，加快了恢复期康复。

发挥中医药抗疫优势要落实到行动上

中医药治疗新冠肺炎与普通感冒退热药不同，尤其是连花清瘟大量基础实验和临床研究证明它具有确切的抗新冠病毒作用，并且具有抑制变异的德尔塔病毒株作用。它不会掩盖发热症状，居家隔离、密接人群、轻症以及普通型患者按疗程服用后，可以起到较好防治作用。

中医药在近两年抗疫工作中发挥的作用是毋庸置疑的，尤其是目前在变异株冲击我国的新形势下，利用好中成药开展群防群治，具有重要的现实意义。疫情防控新阶段，应将行之有效的“三方三药”落地才能对疫情防控发挥更大作用。