

生物产业动态

2021 年 第十二期

(总第一百五十九期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
《大众科学》评出 2021 年十大医疗突破！	1
首个！辉瑞口服新冠特效药 PAXLOVID 获 FDA 批准，预防死亡效力高达 89%	3
首个老花眼滴眼液！艾伯维 Vuity(毛果芸香碱 1.25%)在美国上市：15 分钟起 效，持续 6 小时!	5
肺癌精准治疗！欧盟 CHMP 推荐批准默克 TEPMETKO：全球首个治疗 METEX14 跳跃改变 NSCLC 的口服 MET 抑制剂	6
国内动态	8
新冠特效药来了！我国首个新冠中和抗体联合疗法获批	8
全球首款“吸入式”新冠疫苗！接种就像“喝奶茶”，你想来一杯吗？	9
国产“三抗”扛鼎之作！全球首个 CD3/CD19/CD20 三抗中国临床试验获批	12
百济神州于正式在科创板上市！	14

国际动态

《大众科学》评出 2021 年十大医疗突破！

美国《大众科学》杂志网站近日列出了今年十大医疗健康领域的创新技术和产品，包括 mRNA 新冠疫苗、治疗罕见早衰疾病的药物、迄今最便宜胰岛素、全球首款疟疾疫苗等。所有这些创新，其实都有一个共同的名字：希望！

两款 mRNA 新冠疫苗引人注目

截至 2021 年 11 月，至少有 28 种新冠疫苗已经在人类身上进行了试验，其中辉瑞公司/德国生物新技术公司合作开发的疫苗以及莫德纳公司研制的疫苗是首批信使 RNA (mRNA) 新冠疫苗。鉴于理论上 mRNA 能够表达任何蛋白质，可以治疗几乎所有基于蛋白质的疾病，研究人员称，mRNA 疗法有可能改变新冠疫情的进程，也代表了预防医学的未来。

首个罕见早衰综合征疗法获批

患有早衰综合征 (HGPS) 的儿童通常会在 15 岁之前因心力衰竭、心脏病发作而死亡。

此前，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了 Zokinvy 用于治疗早衰症和相关疾病。这是第一个被批准用于治疗早衰症的药物，在测试中，服用 Zokinvy 的儿童平均多活了 2.5 年。

基因治疗向前迈出一大步

今年 6 月 27 日，生物科技公司 Intellia Therapeutics 和再生元联合宣布，在研的 CRISPR 体内基因编辑疗法 NTLA-2001 在治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (ATTR) 这一严重罕见遗传疾病的 I 期临床试验中获得积极结果，具有安全性和有效性，这也是全球首个公布的体内 CRISPR 基因编辑疗法的临床试验结果。

改变“游戏规则”的埃博拉疫苗

三抗体鸡尾酒疗法 Inmazeb 于今年初上市，这是首个被批准用于治疗成人和儿童埃博拉感染的药物。Inmazeb 靶向埃博拉病毒表面的糖蛋白，在一项临床试验中，154 名接受 Inmazeb 治疗的人中，有 66.2% 的人存活下来；153 名未接受 Inmazeb 治疗的人中，只有 49% 存活下来。

FDA 紧急授权使用的首款完全居家用检测盒

家用新冠病毒抗原检测 Ellume 于今年 1 月在美国市场上市，这款检测设备包括鼻拭子、滴管、处理液和分析仪，它可在 15 分钟内，通过智能手机应用提供诊断结果，并匿名告知当地公共卫生官员。FDA 报告说，在有症状的人群中，Ellume 检测产品能正确识别 96% 的阳性样本和 100% 的阴性样本。在无症状的人群中，数字分别下降到 91% 和 96%。

修复前交叉韧带撕裂的好方法

前交叉韧带是严重膝关节损伤的最常见原因。目前，病患要想修复撕裂的前交叉韧带需要接受手术，有时还需要从身体的另一部分或捐赠者那里取出一块肌腱和骨头，重建撕裂的韧带。FDA 新批准的“小熊植入物”（BEAR Implant）由牛胶原蛋白制成，替代肌腱和骨头，固定在两个撕裂端之间，患者的身体在几个月内可以吸收这些物质，长出新的健康组织。

传统的 CT 扫描仪只能探测到 X 光束的总能量，而无法区分每个光子的信息，存在大量信息损失和混叠，也限制了设备的对比度、分辨率等。而西门子的光子计数 CT 扫描仪 Naeotom Alpha 能测量穿过患者身体的每个单独的 X 射线光子，直接将 X 射线转换为电流信号，并将探测器接收到的 X 射线光子信息转换为详细的三维图像，精准呈现传统 CT 扫描仪无法成像的细小结构。

迄今最实惠的胰岛素

对许多糖尿病患者来说，胰岛素不可或缺，但胰岛素药物之昂贵让很多人望而却步，Semglee 的出现或将改变这一点。今年 7 月份，FDA 批准了首个糖尿病生物仿制胰岛素 Semglee，Semglee 以 10 毫升小瓶和 3 毫升预装笔两种形式提供，每天皮下注射一次，或有助于降低其他胰岛素药品的价格。

非洲儿童接种首个获批疟疾疫苗

今年 10 月，在疟疾流行的肯尼亚西部地区，数百名儿童接种了世界上首个获批的疟疾疫苗 Mosquirix。世界卫生组织（WHO）表示，应该向非洲儿童广泛提供这款疫苗，WHO 总干事谭德塞说，这是“历史性时刻”。Mosquirix-a 疫苗能产生针对恶性疟原虫（引起疟疾的 5 种寄生虫中最致命的一种）的免疫反应，虽然其对严重疟疾的有效率只有 50% 左右，一年后效果显著下降，但它仍然是目前预防疟疾的最佳方法之一。

FDA 批准 20 多年来首个新抗真菌药物

2021 年 6 月 1 日，FDA 批准 20 年来首个新的抗真菌药物 Brexafemme，用于治疗外阴阴道念珠菌病（VVC）女性患者。美国疾病预防控制中心（CDC）的数据显示，美国每年约有 140 万人因 VVC 而就医，Brexafemme 的原理是阻断一种酶，这种酶有助于在念珠菌周围形成一层保护膜，而念珠菌会引起 VVC，没有这种保护膜，念珠菌很快就会死亡。该药只需口服一天，就能够解决严重程度不一的 VVC。

首个！辉瑞口服新冠特效药 Paxlovid 获 FDA 批准，预防死亡效力高达 89%

12 月 22 日，辉瑞宣布美国 FDA 已经批准其新型 COVID-19 口服抗病毒候选药物 Paxlovid 的紧急授权申请（EUA），用于治疗非住院、具有发展成重症疾病高风险成人 COVID-19 感染。根据 EPIC-HR 研究，该药可以将住院或死亡风险降低 89%。

Paxlovid 由尼马瑞韦（抑制 SARS-CoV-2 蛋白以阻止病毒复制）和利托那韦（可减缓尼马瑞韦的分解以帮助其在较高浓度下在体内停留更长时间）组成。Paxlovid 以两片尼马瑞韦片和一片利托那韦片的形式给药，每天口服两次，持续 5 天。

早前，辉瑞宣布了 Paxlovid 额外的 2/3 期 EPIC-HR 临床试验的研究结果，证实了该药在降低新冠病毒感染者住院或死亡风险方面的强大功效。在这项试验中，一共入组了 2246 名成人患者，研究最终结果显示，在对所有参加 EPIC-HR 的患者的主要终点的最终分析中，与安慰剂相比，在症状出现后三天内接受治疗的患者中，与 COVID-19 相关的住院或全因死亡减少了 89%。并且，观察到与中期分析一致的安全性特征。

接受 Paxlovid 治疗的患者中有 0.7% 在 28 天随访期间住院（5/697 人住院，无死亡），而接受安慰剂治疗的患者中有 6.5% 住院或死亡（44/682 人住院，随后有 9 人死亡）。在次要终点中，与安慰剂组相比，Paxlovid 使在症状出现 5 天内接受治疗的患者因任何原因住院或死亡的风险降低了 88%。在这项分析中，1039 名患者接受了 Paxlovid，1046 名患者接受了安慰剂，其中 0.8% 接受

Paxlovid 治疗的患者 28 天随访期间住院或死亡（8/1039 例住院，无死亡），而接受安慰剂治疗的患者为 6.3%（66/1046 例住院，随后 12 例死亡）。

在 EPIC-HR 试验中，在次要终点中，评估了 499 名患者在基线和第 5 天的 SARS-CoV-2 病毒载量。结果表明，与安慰剂组相比，接受 Paxlovid 治疗的患者第 5 天的病毒载量相较于基线水平降低了约 10 倍，说明 Paxlovid 对 SARS-CoV-2 具有强大的活性，是迄今为止报告的口服 COVID-19 药物中病毒载量降低最强的。

值得一提的是，Paxlovid 对当下快速传播的奥密克戎变异毒株也仍然具有效力。最近的体外数据证实 nirmatrelvir 是奥密克戎 3CL 蛋白酶有效抑制剂，结合现有的其他关注变体（VoC）包括 Delta 的体外抗病毒和蛋白酶抑制数据，表明 Paxlovid 将对 VoC 以及其他冠状病毒变体保持强大的抗病毒活性。

其他新冠特效药目前进展及获批情况

安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法在中国获批

12 月初，我国首个抗新冠病毒特效药——安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法特效药获得中国药品监督管理局的上市批准，标志着我国拥有的首个自主研发并证明有效的抗新冠病毒抗体特效药正式问世。

根据临床试验数据显示，安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法特效药能够降低高风险新冠门诊患者的 80% 的住院率和死亡率。同时，抗体在人体内可留存 9 至 12 个月的时间，对预防感染也有一定作用。并且，根据评估发现，这两种抗体加在一起，仍然保持着对奥密克戎变异株的中和能力。

默沙东新冠口服药 Molnupiravir 在英国获批

11 月初，默沙东/Ridgeback 宣布英国药品和保健产品监管局已在英国批准 molnupiravir 上市，用于治疗轻至中度 COVID-19 成人患者。10 月初，Molnupiravir 由于在三期临床中期分析中呈现喜人数据，因此提前终止试验，并向美国食品药品监督管理局（FDA）申请紧急使用授权（EUA），而此次获得英国批准也是基于 III 期 MOVE-OUT 临床试验中期分析结果。

试验结果显示，molnupiravir 将进展为重症或死亡的概率降低了 50%，并且将死亡率降低至 0%。同时，molnupiravir 的安全性也得到了证实。

首个老花眼滴眼液！艾伯维 Vuity(毛果芸香碱 1.25%)在美国上市：15 分钟起效，持续 6 小时！

艾伯维 (AbbVie) 旗下公司艾尔建 (Allergan) 近日宣布，在美国市场推出眼科新药 Vuity (pilocarpine, 毛果芸香碱, 1.25%滴眼液)，该药用于治疗老花眼 (presbyopia)，也被称为与年龄相关的近视力模糊。

老花眼可由眼科医生通过基本的眼科检查进行诊断，该病是一种常见的渐进性眼部疾病，会降低眼睛聚焦近距离物体的能力。在美国，老花眼影响 1.28 亿人，或近一半的成年人口，通常是超过 40 岁的成年人群。

2021 年 10 月，Vuity 获得美国 FDA 批准，是第一种也是唯一一种专门用于治疗老花眼的滴眼液。Vuity 是一种每日一次的处方滴眼液，可改善近视力和中等视力，而不会影响远视力。3 期临床数据显示，Vuity 滴入眼睛后，15 分钟就能起效，效果可持续 6 小时。

艾尔建医疗治疗部高级副总裁 Jag Dosanjh 表示：“我们很高兴能够比预期更快地将这种首创的治疗方法推向市场，让数百万老花眼患者受益。这项与年龄相关的眼部健康方面的重大创新反映了我们致力于推进视力护理，并扩大我们针对眼部护理提供者及其患者的领先治疗组合。”

老花眼是一种常见的、进行性的眼部疾病，会降低眼睛对近距离物体聚焦的能力，影响着大多数 40 岁以上的成年人。在美国，老花眼影响着将近一半的成年人口。老花眼是由眼睛失去聚焦近距离物体的能力而引起的。在非老花眼中，虹膜后面的透明晶状体可以改变形状，将光线聚焦到视网膜上，从而更容易近距离观察事物。在老花眼中，透明晶状体变硬，形状不易改变，因此很难聚焦在附近的物体上。

Vuity (pilocarpine, 毛果芸香碱) 是毛果芸香碱 (M-胆碱受体激动剂) 的一种新的优化配方，专门设计用于治疗老花眼。其主要作用机制是通过收缩瞳孔来增强聚焦深度，改善近视力和中视力，同时保持瞳孔对不同光照条件的反应，这种效应称为动态瞳孔调制。

Vuity 是一种用于治疗老花眼的滴眼液，作为一种外用药物，每天滴入双眼一次。滴入眼睛后，15 分钟就能起效、且疗效持久，患者无需戴眼镜就能阅读。

需要指出的是，Vuity 不能彻底根治好老花眼，但能够缓解其症状。该药不作用于晶状体，而是使瞳孔缩小，通过收缩瞳孔产生针孔效应，增加聚集深度。

美国 FDA 批准 Vuity，基于 2 项 3 期研究（GEMINI 1，GEMINI 2）的数据。这 2 项研究共入组了 750 例年龄在 40-55 岁之间的老花眼患者。这些患者以 1:1 的比例随机分配，接受 Vuity 或安慰剂（不含药物的滴眼液）滴入双侧眼睛（双眼），每天一次，持续 30 天。

结果显示，2 项研究均达到了主要终点：接受每天一次 Vuity 治疗的患者，近距离、中等距离视觉得到了改善，且远距离视觉没有受到影响。Vuity 用药后，起效迅速、视觉持久改善长达 6 小时。

具体而言，在治疗第 30 天，滴眼后第 3 小时，Vuity 治疗组与安慰剂组相比，有统计学上显著更高比例的患者在弱光下、高对比度、双眼距离校正近视力（DCNVA）中获得 3 行或更多行（在阅读图表上多读 3 行的能力）且损失不超过一行（5 个字母）。2 项研究中，Vuity 治疗组患者中均未观察到严重不良事件，发生率 >5% 的最常见不良事件为头痛和眼睛发红。

肺癌精准治疗！欧盟 CHMP 推荐批准默克 Tepmetko：全球首个治疗 METex14 跳跃改变 NSCLC 的口服 MET 抑制剂

默克（Merck KGaA）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，建议批准靶向抗癌药 Tepmetko (tepotinib)：该药是一种高度选择性、每日一次的口服 MET 抑制剂，作为单药疗法，用于治疗先前接受过免疫治疗和/或铂类化疗、需要系统治疗、且携带 MET 基因第 14 号外显子跳过改变（METex14 skipping）的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。现在，CHMP 的意见将递交至欧盟委员会（EC）审查，后者预计将在 2022 年第一季度做出最终审查决定。

据估计，在欧洲，肺癌是第二大最常见癌症，也是癌症相关死亡的首要原因，2018 年导致 38.8 万人死亡。在 3%-4% 的 NSCLC 病例中发现 MET 信号通路的改变，包括 METex14 跳过改变，这与晚期疾病和预后不良相关。

Tepmetko 是全球第一个被批准用于治疗携带 MET 基因改变的晚期 NSCLC 患者的口服 MET 抑制剂。Tepmetko 于 2020 年 3 月在日本、2021 年 2 月在美国，获

得批准，用于治疗携带 METex14 跳过改变的 NSCLC 患者。在日本，Tepmetko 被授予了孤儿药资格（ODD）和 SAKIGAKE 资格（创新药物）。在美国，Tepmetko 被授予了孤儿药资格（ODD）和突破性药物资格（BTD）。

Tepmetko 也是美国 FDA 批准用于治疗携带 METex14 跳过改变转移性 NSCLC 患者的第一款每日口服一次的 MET 抑制剂。2020 年 9 月，诺华靶向抗癌药 Tabrecta (capmatinib) 获批，是 FDA 批准的第一款治疗携带 METex14 跳过改变转移性 NSCLC 成人患者的 MET 抑制剂。

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，Tepmetko 每日口服一次，而 Tabrecta 每日口服 2 次。

CHMP 的积极审查意见，基于关键 2 期 VISION 研究（NCT02864992）的数据。这是迄今为止在携带 METex14 跳过改变的转移性 NSCLC 患者中开展的最大规模临床研究，共有 275 例携带 METex 跳过改变的 NSCLC 患者（中位年龄：72.6 岁）接受了 Tepmetko 治疗。

初步分析数据先前已发表于国际顶级医学期刊《新英格兰医学杂志(NEJM)》：截至 2020 年 1 月 1 日，共 152 例患者接受了 Tepmetko 治疗，99 例患者接受了至少 9 个月的随访。在合并活检组中，独立审查的缓解率（ORR）为 46%、中位缓解持续时间（DOR）为 11.1 个月。液体活检组 66 例患者中的 ORR 为 48%、组织活检组 60 例患者中的 ORR 为 50%。27 例患者根据 2 种方法均获得了阳性结果。此外，Tepmetko 在先前没有接受过治疗的患者（初治组）和先前接受过治疗的患者（经治组）中表现出一致和持久的缓解。

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，每年确诊 200 万例，死亡 170 万例。目前，在多种类型癌症中，已发现了 3 种 MET 信号通路改变（包括 METex14 跳跃改变、MET 扩增、MET 蛋白过度表达），这与肿瘤的侵袭行为和不良的临床预后相关。据估计，MET 信号通路改变发生在 3-5% 的 NSCLC 病例中。

tepotinib 是默克内部发现的一种口服 MET 激酶抑制剂，可强效、高度选择性抑制由 MET（基因）改变——包括 METex14 跳跃改变、MET 扩增、MET 蛋白过度表达——引起的致癌信号，具有改善携带这些特定 MET 改变的侵袭性肿瘤患者

治疗预后的潜力。除了 NSCLC 之外，默克也正在积极评估 tepotinib 联合新疗法治疗其他肿瘤适应症。

2019 年 9 月，美国 FDA 授予 tepotinib 突破性药物资格 (BTD)，用于治疗接受含铂化疗后病情进展、携带 METex14 跳跃改变的转移性 NSCLC 患者。

目前，默克也在开展另一项研究 INSIGHT 2 (NCT03940703) 评估 tepotinib 与酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) osimertinib 联合用药方案，用于对先前接受的 EGFR TKI 存在获得性耐药的 EGFR 突变、MET 扩增、局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

国内动态

新冠特效药来了！我国首个新冠中和抗体联合疗法获批

12 月 8 日晚，根据国家药品监督管理局 (NMPA) 发布的消息显示，腾盛华创医药技术 (北京) 有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液 (BRII-196) 及罗米司韦单抗注射液 (BRII-198) 被应急批准注册申请。上述两个药品被批准联合用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型 (包括住院或死亡) 高风险因素的成人和青少年 (12-17 岁，体重 $\geq 40\text{kg}$) 新型冠状病毒感染 (COVID-19) 患者。其中，青少年 (12-17 岁，体重 $\geq 40\text{kg}$) 适应症人群为附条件批准。这是我国首家获批的自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物。



国家药品监督管理局
National Medical Products Administration



索引号	XZXK-2021-288	主题分类	工作动态
标题	国家药监局应急批准腾盛华创医药技术 (北京) 有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液 (BRII-196) 及罗米司韦单抗注射液 (BRII-198) 注册申请		
发布日期	2021-12-08		

此次新冠中和抗体联合疗法的获批意义重大，标志着中国拥有了首个全自主研发并经过严格随机、双盲、安慰剂对照研究证明有效的抗新冠病毒特效药。

BRII-196 和 BRII-198 是腾盛博药与清华大学和深圳市第三人民医院合作从康复期的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者中获得的非竞争性新型严重性呼吸系统综合病毒 2 (SARS-CoV-2) 单克隆中和抗体，特别应用了基因工程技术以降低抗体介导依赖性增强作用的风险，以及延长血浆半衰期以获得更持久的治疗

效果。它们的非重叠表位结合区提供了针对 SARS-CoV-2 的高度中和活性。

张林琦教授表示：“这一联合疗法在国际多中心试验中展现了优异的安全性和保护性，是至今为止在全世界范围内唯一开展了变异毒株感染者治疗效果评估并获得最优数据的抗体药物。”

此次获批是基于美国国立卫生研究院（NIH）支持的 ACTIV-2 的 3 期临床试验，包括 847 例入组患者的积极中期及最终结果。试验结果显示，与安慰剂相比，BR11-196 和 BR11-198 单抗联合疗法能够降低高风险新冠门诊患者住院和死亡风险 80%（中期结果为 78%），具有统计学显著性。并且，对早期开始接受治疗（症状出现后 5 天内）的受试者，与晚期开始接受治疗（症状出现后 6 至 10 天内）的受试者，均观察到显著的住院和死亡率降低。

2021 年 10 月，研发团队已完成向美国食品药品监督管理局（FDA）提交 BR11-196/BR11-198 单抗联合疗法的紧急使用授权（EUA）申请。此外，研发团队正在全球其它成熟和新兴市场积极推进 BR11-196/BR11-198 单抗联合疗法的注册申请工作。希望这一联合疗法能够在更大范围内普及，以惠及更多患者。此外，研发团队还将在中国开展进一步研究，以评估 BR11-196/BR11-198 单抗联合疗法在免疫抑制人群中的预防免疫增强作用。

全球首款“吸入式”新冠疫苗！接种就像“喝奶茶”，你想来一杯吗？

近日，由上药康希诺生产的首批新冠疫苗“克威莎”实现量产下线，年产 2 亿剂。它是由康希诺生物与军事科学院陈薇院士团队合作研发的肌肉注射腺病毒载体重组新冠疫苗（5 型腺病毒载体）（以下简称 Ad5-nCoV），于今年 2 月 25 号在国内获批附条件上市。1 剂注射即可实现 14 天内的快速保护，单针接种意味着可实现人群大规模快速接种，对社会整体防疫策略意义重大。

上药康希诺项目作为腺病毒载体技术路线疫苗的规模化制造基地，今年 3 月启动项目施工，当年实现投产，新冠疫苗年产能达 2 亿剂。央视记者实地走访了位于上海宝山区的这家超级疫苗工厂，直击上药康希诺“克威莎”的生产全过程。

非常值得一提的是，3 月 22 日康希诺“克威莎”相应的吸入剂型新冠疫苗

获得国家药品监督管理局药物临床试验批件。这意味着全球首款雾化吸入式新冠疫苗离上市又进了一步。

这款吸入式新冠疫苗与肌肉注射使用了同种制剂配方，仅给药方式不同。通过上图这台小型饮水机大小的机器，将雾化后的疫苗，装入一个类似奶茶杯的吸入装置中，接种者对着“杯口”，先呼后吸，屏息 5 秒，即可接种。

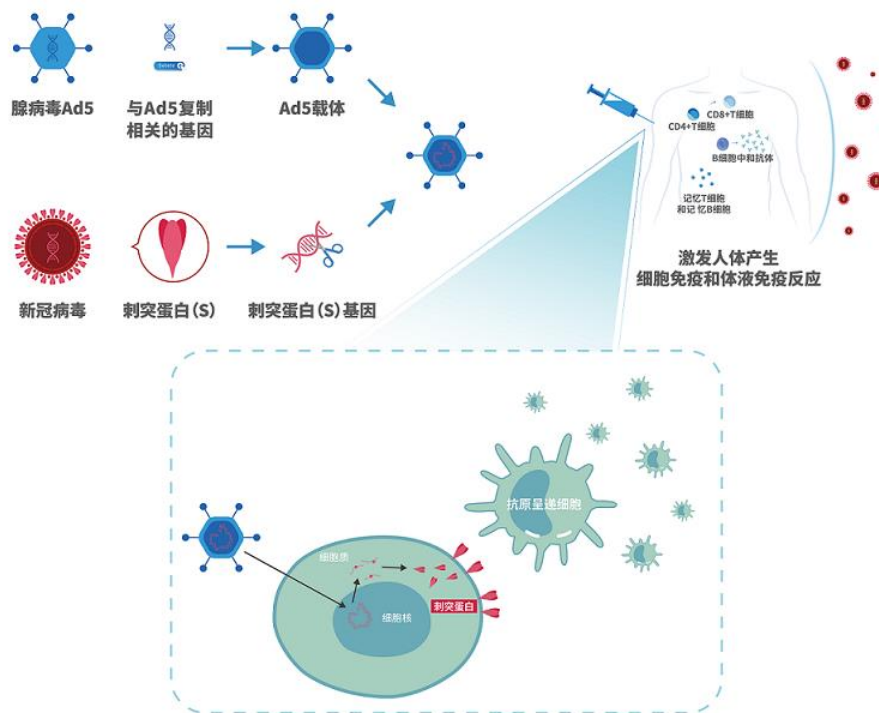
所谓雾化吸入免疫，即采用雾化器将疫苗雾化成微小颗粒，通过吸入的方式进入呼吸道和肺部，从而激发黏膜免疫、体液免疫和细胞免疫三重保护，完成对病毒的第一道防线。无痛安全便捷，对于大规模使用疫苗有非常好的可及性。

吸一吸就接种看似神秘，其实背后的原理并不复杂。新冠病毒主要通过感染呼吸道黏膜上皮细胞而入侵机体，而吸入式疫苗利用黏膜的淋巴组织免疫原理，使其产生分泌型 IgA 抗体，阻止病毒侵入机体。黏膜免疫系统是机体的第一道免疫防线，建立良好的黏膜免疫可在新冠病毒侵入组织之前将其杀灭，保护机体组织免受损伤，这是吸入式疫苗的一个重要优势。

7 月 26 日，由军事医学研究院与武汉大学中南医院共同主持研究的吸入式 Ad5-nCoV 相关临床结果在权威国际学术期刊 The Lancet Infectious Diseases 发表，是全球首个公开发表的新冠疫苗黏膜免疫临床试验结果。

此项研究为随机化的开放性 I 期临床试验，旨在评估雾化吸入剂型的 Ad5-nCoV 在 18 岁及以上健康成年人中的安全性和免疫原性。临床试验结果显示，雾化接种两剂 Ad5-nCoV 具有良好的耐受性，未引起任何与疫苗相关的严重不良反应。雾化接种一剂 Ad5-nCoV 的剂量相当于五分之一肌肉注射一剂所需剂量，可诱导强烈的体液免疫和细胞免疫。另外，研究也显示第二针肌注接种疫苗 28 天后，进行雾化吸入加强接种，可诱导极高水平的 IgG 抗体和细胞免疫反应，中和抗体水平较免疫上升 250-300 倍，相较第三针使用灭活疫苗同源加强接种更有优势。

那么，腺病毒载体新冠疫苗（Ad5-nCoV）到底是一种怎样的疫苗？



腺病毒载体疫苗工作机制示意图

康希诺生物独特之处在于利用可引起普通感冒的人 5 型腺病毒作为载体，去除其具有传染性的基因，使其在人体内不会复制；在被剔除基因的位置上，插入新冠病毒刺突蛋白（S 蛋白）的基因；腺病毒载体携带 S 基因进入人体细胞；S 基因进入人体细胞后合成 S 蛋白，作为抗原激发机体的体液免疫和细胞免疫。

此外，基于腺病毒的疫苗的优势是它能够同时诱导体液免疫和细胞免疫，而较其它新冠疫苗，并不是所有的疫苗都能够激发细胞免疫。它所诱发的免疫应答，相当于海陆空联合作战彻底消灭敌人。简言之，体液免疫产生抗体，与病毒结合，使其不能进入人体细胞，在细胞外被巨噬细胞识别、吞噬、降解；对已经侥幸进入细胞的病毒，则可被细胞免疫机制识别并由杀伤性 T 细胞分泌细胞因子裂解掉已感染的细胞。

11 月中旬，康希诺生物股份公司携吸入式 Ad5-nCoV “克威莎”亮相第五届海南健博会，一经亮相迅速成为本届健博会全场焦点。现场观众纷纷“打卡”体验——“像喝奶茶一样接种疫苗”——这种令人耳目一新的疫苗接种方式。

总之，这款“克威莎”吸入式疫苗更安全、有效、可及，疫情防控效果未来可期。同时也为后续非注射给药的新新冠疫苗，以及腺病毒载体的其他在研疫苗提供了宝贵经验。

国产“三抗”扛鼎之作！全球首个 CD3/CD19/CD20 三抗中国临床试验获批

12月29日，浙江博锐生物制药有限公司（简称“博锐生物”）三特异抗体 BR110（CMG1A46）的临床试验申请获国家药品监督管理局批准，这是全球首个获批临床的 CD3/CD19/CD20 三抗产品。该产品由恩沐生物开发，博锐生物已与其达成独家合作和授权，引进 CMG1A46 在大中华区（包括中国大陆、香港、澳门及台湾）的独家临床开发、生产及商业化权益。

公开信息显示，BR110 是以 CD3、CD19 和 CD20 为靶点的同类首创 T 细胞 Engager 三特异性抗体，它能够同时靶向 T 细胞表面的 CD3 以及肿瘤细胞上的两个不同的生物标记物 CD20 和 CD19，通过拉近肿瘤细胞和 T 细胞的空间距离，激活 T 细胞，杀伤表达 CD19 和/或 CD20 的肿瘤细胞。

去年 12 月，在 ASH 年会上，恩沐生物公布了 BR110（CMG1A46）治疗非霍奇金淋巴瘤（NHL）的临床前研究数据。根据大会摘要，由于 BR110（CMG1A46）与肿瘤细胞表面的 CD19 和 CD20 都具有很高的亲和力，因此它不仅可以靶向 CD19+/CD20+DLBCL 细胞，还可以针对 CD19-/CD20+DLBCL 细胞，以及 CD20 低表达的 DLBCL 细胞。

体外研究中，BR110（CMG1A46）能够以剂量依赖性方式通过人外周血单个核细胞（PBMC）介导肿瘤细胞裂解。与基于 IgG 形式的常规“1:1”CD3xCD20 双特异性抗体相比，CMG1A46 显示出更强的效力和安全性。此外，研究还显示，在同时表达 CD19 和 CD20 的细胞，以及仅表达 CD19 或 CD20 的细胞中，BR110（CMG1A46）均能诱导有效的肿瘤裂解。

体内研究显示，在移植了人类 PBMC 的 NOD 小鼠模型中，BR110（CMG1A46）显示出了强大的肿瘤抑制活性，并诱导了 CD19+/CD20+Jeko-1 淋巴瘤和 CD19+/CD20-A20-hCD19 肿瘤的快速消退。

在食蟹猴中的药代动力学研究表明，以 1mpk（mg/kg）剂量给药时，BR110（CMG1A46）在血清中的半衰期超过 70 小时。给药剂量高达 10mpk（mg/kg）时也未导致显著的不良反应。首次给药后 24 小时内，CMG1A46 可使外周血中的 B 细胞被迅速完全消除。完成最后一次给药后（1mpk），外周 B 细胞消除可持续至

少 28 天。

总结来说，在体外和体内实验中，BR110 (CMG1A46) 表现出比传统的“1:1” IgG 格式的其他 CD3xCD20 双特异性抗体更好的效力和安全性。在食蟹猴中的初步研究显示，BR110 (CMG1A46) 在血清中具有天然 IgG 样半衰期，且毒性可控。这些数据表明，作为一种新型的 CD19/CD20 靶向 T 细胞衔接三特异性抗体，BR110 (CMG1A46) 具有非常好的抗肿瘤潜力，临床开发前景令人期待。

此次 IND 申请获批不仅是 BR110 迈向临床开发阶段的关键里程碑，也是对恩沐生物三特异性抗体 TRIAD 技术平台成药性的重要验证，同时也代表了国产三特异性抗体开发的又一突破。

曾经免疫新秀 已成抗癌“老炮”

进入肿瘤的综合治疗阶段，免疫疗法成为国自然 C 位。一方面作为靶向药物对抗血液系统肿瘤，一方面作为新辅助免疫疗法让实体瘤达到缩瘤、降期的目的，一时之间，癌症免疫治疗成为肿瘤内外科的宠儿。

当年 PD-1 单抗全球大卖，在肿瘤治疗界投下“重磅炸弹”，带动靶向治疗、精准治疗、个体化治疗等一批前沿治疗理念蓬勃发展，也推动肿瘤医学进入综合治疗阶段。

从 2013 年癌症免疫治疗被 Science 期刊评为年度十大科学突破之首开始，针对单靶点的特异性抗体研发异常火热，各路药企纷纷寻找成药性大、有潜力的靶点进行挖掘布局。

任重道远：单抗未魔 双抗出道

原癌基因激活后通过一系列免疫生化反应所引起的细胞非特异性增殖是癌细胞增生扩散的基石。单克隆抗体将生化反应途中的关键蛋白质作为特异性抗原，通过免疫反应杀死肿瘤细胞、引起肿瘤细胞凋亡或者抑制癌细胞增殖。然而潜在可成药靶点抗原终归有限，科研人员不得不将目光投入到单克隆抗体的改造上来，针对抗原抗体结合位点，合成具备识别多个抗原靶点的多抗，让药物进入肿瘤病灶可以多线路作战。

理想是璀璨的，然而要实现多抗的治疗效果，必须让同一抗体的多抗靶点派上用场，这便从一开始限制了抗体的活动空间。针对血液系统肿瘤，多抗体在血浆里面有广阔的发挥空间，作为癌细胞和抗肿瘤淋巴细胞之间的媒介，为杀死癌

细胞提供一个平台即可，而进入实体细胞的生化反应通路就显得艰难重重。不过，癌症患者群体是如此庞大，一隙之功已是万钧之力。

已上市的 4 款双抗药物中，罗氏的 Hemlibra 全球销售额突破百亿人民币大关。截至 2021 年 11 月，国内已有近 70 款双抗药物进入临床试验，多是针对血液系统肿瘤大开大合挥动板斧，以期将癌细胞按在地上摩擦。

不甘落后：三抗曙光乍现

随着特异性靶点研究的不断完善，抗体改造技术也逐渐精进，三抗药物随即呼之欲出。2019 年赛诺菲公司研发出一款针对 CD38、CD3、CD28 的三特异性抗体并应用于骨髓瘤小鼠模型。2019 年 11 月 18 日 Science 子刊 Nature Cancer 收录了该研究成果。

宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院 Carl June 博士针对该研究在 Science 期刊专门做了评议，认为三特异性抗体为抗癌免疫治疗提供了第三条前进方向。

双抗已凸显出庞大的医疗产业价值，三抗会不会成为癌症免疫治疗的另一个扛鼎之作？各大药企纷纷布局，科创板创新药企也以此作为新药研发的突破口，然而，多数仍旧停留在动物实验的庞杂数据中，未能同时交出安全性与有效性的双优答卷，这一赛道期待破局。

恩沐生物开发的三特异性抗体 BR110 (CMG1A46) 新药研究申请 (IND) 被国家药监局批准，意味着全球首款抗 CD3/CD19/CD20 的三抗产品可以从动物实验进入临床试验，这一领域的又一缕曙光来得可谓及时。

踌躇满志：好的医药公司不嫌多

浙江博锐生物制药有限公司是一家具备全方位研发、生产及商业化能力的创新型生物制药企业。成都恩沐生物是一家致力于肿瘤免疫、自身免疫等治疗性多功能抗体新药开发的生物技术公司，两家公司强强联合，将先进理念、创新技术与产业化模式结合，在癌症免疫治疗领域杀出一条血路。

创新药物的研发任重而道远，性命相托的医学与健康所系的本心需要庞大而复杂的生物技术产业链缓慢推进。药到病除是患者的需求、是临床的痛点、是药企的立足点、是一代代科研人员的终身奉献。期待更多优秀的医疗企业在中国崛起，期待更多的国产良药共筑中国老百姓的健康堡垒。

百济神州于正式在科创板上市！

12月25日，百济神州正式在科创板上市，成为全球首家在美国纳斯达克、中国港交所与上交所三地上市的生物科技企业。

百济神州是一家全球性、商业阶段的生物科技公司，专注于研究、开发、生产以及商业化创新型药物，成立于2010年。在此次科创板IPO获准注册前，2016年、2018年，百济神州已先后登陆纳斯达克、港交所上市。

百济神州因其出色的创新药产品以及研发管线而备受关注。自成立以来，百济神州已有3款产品获批上市，其中BRUKINSA（百悦泽，泽布替尼胶囊，zanubrutinib）是第一个获美国FDA批准和第一个获得突破性疗法认定的中国自主研发的抗癌药，由此奠定了公司在中国抗癌药领域领军者的地位。此外，百泽安（替雷利珠单抗注射液，tislelizumab）与诺华的合作，为迄今为止中国药物授权交易首付款和交易总金额最高的合作。而百汇泽（帕米帕利胶囊，pamiparib）则是中国首款获批用于治疗涵盖铂敏感及铂耐药伴有胚系BRCA突变的复发卵巢癌患者的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂。

除了已上市产品外，2021年8月，在全球研发日投资者电话会议中最新公开的产品管线与研发版图显示，百济神州正在进行的超50项临床前项目中，多个研究项目具备“同类首创”（first in class）潜力；已有11款自主研发药物在内部团队的推动下进入临床或商业化阶段，包括具备差异化乃至“同类首创”潜力的候选物，如Ociperlimab（TIGIT抗体），BGB-11417（Bcl-2小分子抑制剂），BGB-10188（PI3K δ 抑制剂），BGB-A445（OX40抗体），BGB-15025（HPK-1抑制剂）和BGB-A425（TIM3抗体）等，其中多款管线正在陆续进入关键性临床阶段。

品种	靶点	疗法	适应症		
zanubrutinib 泽布替尼 (BRUKINSA)	BTK	单药	R/R MCL R/R MCL, R/R CLL/SLL R/R MCL, R/R CLL/SLL R/R WM 对比伊布替尼 1L CLL/SLL, R/R CLL/SLL R/R MZL, 狼疮性肾炎 伊布替尼不耐受 CLL/SLL		
		联合利妥昔单抗	1L套细胞淋巴瘤		
		联合obinutuzumab	复发/难治滤泡淋巴瘤		
		联合来那度胺或单药	R/R弥漫性大B细胞淋巴瘤		
		联合替雷利珠单抗	血液肿瘤		
tiselimab 替雷利珠单抗 (百泽安)	PD-1	单药	CLL/SLL, B细胞恶性肿瘤 R/R经典型霍奇金淋巴瘤 2L以上原路上皮癌 2L/3L NSCLC、2L/3L HCC 1L HCC, 2L ESCC, R/R cHL 复发/难治NK/T细胞淋巴瘤		
		联合化疗	1L鳞状非小细胞肺癌 1L非鳞NSCLC 1L鼻咽癌, SCLC, II/IIIA NSCLC, 局部ESCC 1L胃癌、1L食管鳞癌		
		联合pamiparib	实体瘤		
		联合泽布替尼	B细胞淋巴瘤		
		pamiparib	PARP	单药	1L铂敏感胃癌维持性治疗 2L铂敏感卵巢癌维持性治疗 3LBRCA突变卵巢癌 HER2-BRCA+乳腺癌 实体瘤
				联合替莫唑胺	实体瘤
联合放疗&替莫唑胺	胶质瘤				
Ocipelimab	BGB-A1217, TIGIT	联合替雷利珠单抗	1L NSCLC R/M 宫颈癌, R/M ESCC 实体瘤		
lifirafenib	RAF Dimer	联合mirdametinib	BRAF或KRAS/NRAS突变实体瘤		
BGB-A333	PD-L1	单药/联合替雷利珠	实体瘤		
BGB-A425	TIM-3	单药/联合替雷利珠	实体瘤		
BGB-A445	OX40	联合替雷利珠	实体瘤		
BGB-11417	Bcl-2	单药/联合泽布替尼	B细胞淋巴瘤		
BGB-A1217	TIGIT	联合替雷利珠单抗	实体瘤		
BGB-15025	HPK1	单药/联合替雷利珠	实体瘤		
BGB-10188	PI3K α	单药/联合替雷利珠	B细胞实体淋巴瘤		

百济神州最新研发管线

Sitravatinib	VEGFR/Axl/Tyro3 等	单药/联合替雷利珠	HCC、GC/GEJC 晚期实体瘤 NSCLC、RCC、OC、MEL
ZW25	HER2 ECD2/ECD4	单药	乳腺癌、GEA 1LHER2+BC/GEA 1L胃食管癌
ZW49	HER2 ADC	单药	乳腺癌、胃癌等HER2+实体瘤 实体瘤
BGB-3245	B-RAF	单药	晚期/难治实体瘤
SEA-CD70	CD70	单药	MDS、AML
DKN-01	DKK1	联合替雷利珠	胃癌、胃食管癌
AMG 701	BCMA	单药	多发性骨髓瘤
AMG 176	Mcl-1	单药	血液病
AMG 330	CD33	单药	骨髓瘤
AMG 673	CD33	单药	急性骨髓性白血病
AMG 427	FLT3	单药	急性骨髓性白血病
AMG 757	DLL3	单药	小细胞肺癌
AMG 160	PSMA	单药	前列腺癌
AMG 506	FAP x 4-1BB	单药	实体瘤
AMG 910	anti-CLDN18.2	单药	胃癌、胃食管癌
AMG 256	anti-PD-1	单药	实体瘤
AMG 509	STEAP X-mab	单药	前列腺癌
AMG 199	MUC17	单药	胃癌、胃食管癌
ABI-H0731	HBV	单药	慢性乙型肝炎
ABI-H2158		单药	
ABI-H3733		单药	

百济神州最新研发合作

通过持续构造“同类首创”、“同类最优”的竞争优势，百济神州打造了具有前瞻性、差异化的研发战略和丰富管线储备，覆盖适应症也正在从癌症向炎症/免疫学等更广泛的领域拓展，显示出后劲十足的研发竞争力。在深厚的研发能力之下，一支全球化的大规模临床开发团队及成熟的商业化体系则成为支持其快速拓展的强大动力。招股说明书注册稿显示，公司已建立超过2100人的全球临床开发团队，其中超过1000人在中国，其余分布在美国、欧洲和澳大利亚等国家。商业化能力方面，公司在中国的商业化团队规模超过3100人，覆盖超过1000家医院；美国商业化团队规模也已超过150人。

对中国资本市场而言，百济神州“回A”具有标志性意义，进一步彰显了科创板包容性制度设计对红筹企业、科创巨头的吸引力，同时也为更多未盈利的创新药企业畅通了回归通道，生物医药板块的集聚效应将进一步增强。