

生物产业动态

2022年 第七期

(总第一百六十六期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
HER2 阳性乳腺癌新药 ! 欧盟批准阿斯利康/第一三共抗体偶联药物 ENHERTU!	1
白癜风首个药物疗法 ! 美国 FDA 批准 OPZELURA(芦可替尼)乳膏剂 : 显著改善面部&全身皮损复色!.....	4
阿尔茨海默(AD)新药 ! 卫材/渤健抗体药物 LECANEMAB 获美国 FDA 优先审查 !	6
COVID-19 疫苗 ! 辉瑞/BIONTECH 在欧盟提交二价疫苗 : 针对奥密克戎产生强烈免疫应答!.....	8
国内动态.....	9
基因分型检测提升诊疗精准度 国内血液肿瘤精准治疗进入新阶段	9
解决中老年群体“会呼吸的痛”，被垄断的带状疱疹疫苗国产化进展如何? ...	11
磨砺十年，中国乳腺癌创新药登顶《自然·医学》，为中国乳腺癌患者带来安全高效的新选择	15
上海要建首个核酸产业园？误会大了，此“核酸”非彼“核酸”！	18

国际动态

HER2 阳性乳腺癌新药！欧盟批准阿斯利康/第一三共抗体偶联药物 Enhertu!

阿斯利康 (AstraZeneca) 与第一三共制药 (Daiichi Sankyo) 近日联合宣布，欧盟委员会 (EC) 已批准 Enhertu (trastuzumab deruxtecan)：作为一种单药疗法，用于治疗先前已接受过一种或多种抗 HER2 方案的不可切除性或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。Enhertu 是一款靶向 HER2 的抗体偶联药物 (ADC)，由阿斯利康与第一三共合作开发。在美国，Enhertu 于今年 5 月获批上述适应症。

乳腺癌仍然是世界上最常见的癌症，2020 年诊断出 200 多万例，导致全球近 68.5 万人死亡。在欧洲，每年诊断出 53 万多例。大约五分之一的乳腺癌病例被认为是 HER2 阳性。尽管最初使用曲妥珠单抗和紫杉烷进行治疗，HER2 阳性转移性乳腺癌患者通常都会经历疾病进展，需要更有效的治疗选择来进一步延迟疾病进展和延长生存期。

此次欧盟批准，基于开创性头对头 3 期 DESTINY-Breast03 试验的结果：在既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的 HER2 阳性不可切除和/或转移性乳腺癌患者中，与罗氏 HER2 靶向 ADC 产品 Kadcyla (trastuzumab emtansine, T-DM1) 相比，Enhertu 将疾病进展或死亡风险降低了 72% (HR=0.28; 95%CI:0.22-0.37; $p < 0.000001$)。

根据 DESTINY-Breast03 试验的结果，《欧洲肿瘤医学会临床实践指南》在 2021 年 10 月更新，推荐 Enhertu 作为首选二线疗法，用于既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者。

Kadcyla 是一款已被批准用于治疗上述 HER2 阳性乳腺癌患者的靶向药物。DESTINY-Breast03 是第一个比较 Enhertu 与阳性对照药物的全球 3 期头对头试验。先前接受过治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者，采用目前可用的 HER2 靶向疗法治疗通常会在不到一年的时间内经历疾病进展。在 DESTINY-Breast03 试验中，接受 Enhertu 治疗的患者，在各种疗效终点和关键亚组中观察到高度且一致的显著益处，这支持了 Enhertu 作为这类 HER2 阳性转移性乳腺癌患者新护

理标准的潜力。

DESTINY-Breast03 试验的详细阳性结果于 2021 年 9 月在欧洲医学肿瘤学会 (ESMO) 虚拟大会上公布, 数据显示: 在先前接受过曲妥珠单抗 (trastuzumab) 和紫杉烷治疗的 HER2 阳性不可切除性和/或转移性乳腺癌患者中, Enhertu 疗效显著优于 Kadcylla, 在多个疗效终点和关键亚组中观察到高度且一致的显著益处。

会上公布的数据显示, 在预先指定的中期分析中, DESTINY-Breast03 试验达到了无进展生存期 (PFS) 主要终点: **与 Kadcylla 相比, Enhertu 将疾病进展或死亡风险显著降低 72%** (HR=0.28; 95%CI:0.22-0.37; p=7.8x10E-22)。在分别对 Enhertu 组和 Kadcylla 组进行 15.5 个月和 13.9 个月的随访后, Enhertu 组患者的中位 PFS 尚未达到 (95%CI:18.5-NE), 而 Kadcylla 组患者的中位 PFS 为 6.8 个月 (95%CI:5.6-8.2)。

在研究者评估的 PFS 关键次要终点方面, **Enhertu 组患者的中位 PFS 是 Kadcylla 组的 3 倍 (25.1 个月 vs 7.2 个月; HR=0.26; 95%CI:0.20-0.35; p=6.5x10E-24)**。在接受 Enhertu 治疗的关键亚组患者中, 包括那些有稳定脑转移史的患者, 均观察到一致的 PFS 益处。

此外, 在关键次要终点总生存期 (OS) 方面: **与 Kadcylla 组相比, Enhertu 组显示出 OS 有改善的强烈趋势 (HR=0.55; 95%CI:0.36-0.86; 名义 p=0.007172)**, 但该分析尚不成熟, 且无统计学意义。**Enhertu 组几乎所有患者在一年后均存活 (94.1%), Kadcylla 组存活率为 85.9%**。

与 Kadcylla 组相比, Enhertu 组**确认的客观缓解率 (ORR) 提高一倍多 (79.7% vs 34.2%)**。Enhertu 组中观察到 42 例 (16.1%) 完全缓解 (CR) 和 166 例 (63.6%) 部分缓解 (PR), 而 Kadcylla 组中观察到 23 例 (8.7%) 完全缓解 (CR) 和 67 例 (25.5%) 部分缓解 (PR)。

该试验中, Enhertu 的安全性与先前的临床试验一致, 没有发现新的安全性问题。Enhertu 组最常见的 ≥ 3 级治疗期不良事件为中性粒细胞减少 (19.1%)、血小板减少 (7.0%)、白细胞减少 (6.6%) 和恶心 (6.6%)。根据独立审查委员会确定, 有 27 例 (10.5%) 治疗相关间质性肺病 (ILD) 或肺炎报告。大多数 (9.7%) 为低级别 (1 级或 2 级), 报告了 2 例 3 级 (0.8%) 事件。未发生 4 级或 5 级 ILD 或肺炎事件。

Summary of results: DESTINY-Breast03

Efficacy Measure	Enhertu (5.4 mg/kg) Total Evaluable (n=261) ⁱ	T-DM1 (3.6 mg/kg) Total Evaluable (n=263)
PFS ⁱⁱ (95% CI)		
Hazard ratio (95% CI)	0.28 (0.22-0.37)	
p-value	p=7.8x10 ⁻²²	
Median PFS (months) (95% CI) ⁱⁱ	NR (18.5-NE)	6.8 months (5.6-8.2)
Landmark 12-month PFS (%) (95% CI) ⁱⁱ	75.8% (69.8-80.7)	34.1% (27.7-40.5)
PFS as assessed by investigators (95% CI)		
Hazard ratio (95% CI)	0.26 (0.20-0.35)	
p-value	p=6.5x10 ⁻²⁴ 3倍	
Median PFS (months) (95% CI)	25.1 months (22.1-NE)	7.2 months (6.8-8.3)
OS		
Hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.36-0.86)	
p-value	p=0.007172 ⁱⁱⁱ 1年时几乎全部存活	
Landmark 12-month OS (%) (95% CI)	94.1% (90.3-96.4)	85.9% (80.9-89.7)
Median OS (months) (95% CI)	NE	NE ORR 2倍多
Confirmed ORR (%) (95% CI) ^{ii,iv}	79.7% (74.3-84.4)	34.2% (28.5-40.3)
Complete response (%)	16.1% (42)	8.7% (23)
Partial response (%)	63.6% (166)	25.5% (67)
Stable disease (%)	16.9% (44)	42.6% (112)
Progressive disease (%) (95% CI)	1.1% (3)	17.5% (46)
DCR ^v	96.6% (252)	76.8% (202)

ⁱ Dose used in the study being presented

ⁱⁱ As assessed by blind independent central review

ⁱⁱⁱ Not statistically significant

^{iv} ORR is (CR + PR)

^v DCR is (CR+PR+SD)

DESTINY-Breast03 试验结果（图片来源：阿斯利康，2021年9月发布）

2019年3月，阿斯利康与第一三共达成了一项总价值69亿美元免疫肿瘤学合作，共同开发 Enhertu 治疗各种 HER2 表达水平或 HER2 突变的癌症患者，包括胃癌、结直肠癌和肺癌、HER2 低表达乳腺癌。

Enhertu 是一种新一代 ADC 药物，通过一种 4 肽链接子将靶向 HER2 的人源化单克隆抗体 trastuzumab（曲妥珠单抗）与一种新型拓扑异构酶 1 抑制剂 exatecan 衍生物（DX-8951 衍生物，DXd）链接在一起，可靶向递送细胞毒制剂

至癌细胞内，与通常的化疗相比，可减少细胞毒制剂的全身暴露。

截至目前，Enhertu (5.4mg/kg) 已在多个国家被批准：作为单药疗法，用于治疗在转移性疾病中接受过 2 种或 2 种以上抗 HER2 治疗方案的不可切除性或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。此外，Enhertu (6.4mg/kg) 也已在多个国家被批准：用于治疗先前接受了曲妥珠单抗方案的局部晚期或转移性 HER2 阳性胃或食管连接部 (GEJ) 腺癌成人患者。

乳腺癌是女性中最常见的癌症类型，也是女性癌症相关死亡的首要原因之一。乳腺癌病例中大约 20% 为 HER2 阳性，尽管近年来已取得治疗进展并有多款新药获批，但在 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中仍存在着显著的临床需求。这种疾病仍然是无法治愈的，患者在接受目前可用的疗法后最终会病情进展。HER2 是一种酪氨酸激酶受体促生长蛋白，表达于多种肿瘤细胞表面，包括胃癌、乳腺癌、肺癌和结直肠癌，与侵袭性疾病和预后较差相关。

白癜风首个药物疗法 美国 FDA 批准 Opzelura(芦可替尼)乳膏剂：显著改善面部&全身皮损复色!

Incyte 公司近日宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准 Opzelura (ruxolitinib, 芦可替尼, 1.5%乳膏剂) 一个新的适应症：该药是一款非甾体、抗炎、外用 JAK 抑制剂，用于成人和青少年 (年龄 > 12 岁) 患者，局部治疗非节段型白癜风 (nonsegmental vitiligo)。

值得一提的是，Opzelura 是美国 FDA 批准的第一种也是唯一一种用于治疗白癜风进行皮损复色 (repigmentation, 色素再沉积) 的药物，也是该机构批准的唯一一种 JAK 抑制剂外用制剂。

白癜风是一种慢性自身免疫性疾病，其特征是皮肤色素脱失，这是由产色素细胞——黑素细胞 (melanocyte) 丢失引起的一种皮肤病，常影响美容美观。JAK 信号通路的过度活跃被认为驱动了白癜风发病机制和疾病进展中的所涉及的炎症。白癜风影响全球约 0.5%-2.0% 的人口。在美国，有超过 150 万人被诊断为白癜风，总的患病人数估计在 200-300 万，大多数患者 (约 85%) 患有非节段型白癜风。白癜风可发生在任何年龄，但许多患者会在 30 岁之前经历初步症状。

ruxolitinib 乳膏剂是 Incyte 公司选择性 Janus 激酶 1 和 Janus 激酶 2

(JAK1/JAK2) 抑制剂 ruxolitinib 的专利配方制剂，专为局部应用而设计。Incyte 拥有开发和商业化 ruxolitinib 乳膏剂的全球权利，该药开发用于治疗轻度至中度特应性皮炎、用于治疗青少年和成人白癜风。

2021 年 9 月，Opzelura (ruxolitinib 乳膏剂) 获得美国 FDA 批准**首个适应症**：用于短期和非持续性慢性治疗接受外用处方疗法未能充分控制病情或当这些疗法不可取、非免疫功能低下的轻度至中度特应性皮炎 (AD) 青少年 (年龄 ≥ 12 岁) 和成人患者。该药是美国 FDA 批准的唯一 JAK 抑制剂外用制剂。研究表明，JAK-STAT 通路的失调导致了 AD 的关键特征，如瘙痒、炎症、皮肤屏障功能障碍。在 3 期临床研究中，Opzelura 治疗显著减少了与 AD 相关的皮肤炎症和瘙痒。而减少瘙痒可潜在地改善 AD 患者的关键疾病相关和生活质量结果。

此次白癜风适应症批准，基于关键 3 期 TRuE-V 临床试验项目的结果。数据显示，该项目中 2 项 3 期临床研究均达到主要终点和关键次要终点：**治疗 24 周后，与赋形剂乳膏剂治疗组相比，ruxolitinib 乳膏剂治疗组患者面部和全身皮损复色有显著改善。**（具体结果详见：Ph3 Week 24 Vitiligo Oral Presentation (EADV)_Final Draft_9.21.21.pdf）。**52 周数据表明，随着治疗时间的延长，皮损复色持续改善。**该项目中，ruxolitinib 乳膏剂没有报告临床上显著的用药部位反应，总体安全性良好。TRuE-V 项目的 52 周数据已在美国皮肤病学会 (AAD) 2022 年年度会议上进行了口头陈述。

TRuE-V 项目包括 2 项 3 期研究 TRuE-V1 (NCT04052425) 和 TRuE-V2 (NCT04057573)，在青少年和成人 (≥ 12 岁) 白癜风患者中开展，每项研究入组了大约 300 例诊断为非节段型白癜风 (non-segmental vitiligo, NSV) 且有色素脱失区域的患者，目的是评估 ruxolitinib 乳膏剂作为单药疗法的疗效和安全性。研究中，患者被随机分为 2 组，接受 1.5% ruxolitinib 乳膏剂每日 2 次 (BID) 或赋形剂对照乳膏剂 BID，进行为期 24 周的双盲期治疗。成功完成基线检查和第 24 周评估的患者，包括在双盲期接受赋形剂对照乳膏剂的患者，进入扩展期，给予 1.5% ruxolitinib 乳膏剂 BID 治疗 28 周。

结果显示，TRuE-V1 和 TRuE-V2 均达到了主要终点 (2 项研究均 $p < 0.0001$)：**数据显示，在治疗第 24 周，与赋形剂对照乳膏剂 BID 治疗组相比，1.5% ruxolitinib 乳膏剂 BID 治疗组有显著更高比例 (TRuE-V1 研究：29.9% vs 7.5%；**

TRuE-V2 研究：29.9% vs 12.9%）的患者实现面部白癜风区域评分指数（F-VASI）较基线改善 $\geq 75\%$ （F-VASI75）。

此外，这 2 项研究也达到了关键次要终点，包括：第 24 周 F-VASI 较基线改善的百分比，第 24 周达到 F-VASI50（较基线改善 $\geq 50\%$ ）、F-VASI90（较基线改善 $\geq 90\%$ ）、全身白癜风区域评分指数（T-VASI）较基线改善 $\geq 50\%$ （T-VASI50）的患者比例，第 24 周达到白癜风显著性量表（VNS）得分为 4 分（不那么引人注目）或 5 分（不再引人注目）的患者比例，患者报告结果。ruxolitinib 乳膏剂的总体疗效和安全性与之前报道的 2 期研究数据一致，没有观察到新的安全信号。2 项研究的长期疗效和安全性部分将按计划继续进行。

ruxolitinib 也是 Incyte 公司口服药物 Jakafi 的活性药物成分，该药在美国已批准 3 个适应症：（1）治疗对巯基尿应答不足或不耐受的的红细胞增多症（PV）成人患者；（2）治疗中高危骨髓纤维化（MF）成人患者，包括原发性 MF、PV 后 MF、原发性血小板增多症后 MF；（3）治疗类固醇难治性急性移植物抗宿主病（GVHD）患者。其中，第三个适应症于 2019 年 5 月获 FDA 批准，是首个获批治疗个适应症的药物。Jakafi 由 Incyte 在美国销售，诺华在美国以外市场以 Jakavi 品牌名销售。

目前，Concert 公司也正在开发采用氘化学技术修饰的 ruxolitinib 分子——CTP-543，在 II 期临床研究中，治疗斑秃展现出强劲疗效。斑秃是一种自身免疫性疾病，导致局部或完全脱发。ruxolitinib 的氘化学修饰可以改变其人体药代动力学，从而增强其作为斑秃治疗的用途。在美国，FDA 已授予 CTP-543 治疗斑秃的快速通道地位。

阿尔茨海默(AD)新药！卫材/渤健抗体药物 lecanemab 获美国 FDA 优先审查！

卫材(Eisai)与渤健(Biogen)近日联合宣布，美国食品和药物管理局(FDA)已受理 lecanemab（开发代码：BAN2401）的生物制品许可申请（BLA）：该药是一种抗 β 淀粉样蛋白（A β ）原纤维抗体，用于治疗经证实大脑中存在淀粉样病变、伴有阿尔茨海默氏症（AD）引起的轻度认知障碍（MCI）和轻度 AD（统称为早期 AD）的患者。

卫材于 2022 年 5 月初完成 BLA 提交，FDA 已授予 BLA 优先审查。根据《处方药申报者付费法案》(PDUFA)，FDA 做出决议的目标日期为 2023 年 1 月 6 日。此前，FDA 已授予了 lecanemab **快速通道资格 (FTD)** 和 **突破性疗法认定 (BTD)**。

卫材利用了 FDA 的加速审批途径，来简化 lecanemab 潜在常规批准的提交程序，以加快患者获得 lecanemab 的速度。卫材将根据 Clarity AD 临床试验的结果，在 2022 财年（2023 年 3 月 31 日结束）向 FDA 提交 lecanemab 的常规批准申请。

AD 是一种不可逆转的、进行性的大脑疾病，它会慢慢破坏人的记忆和思维能力，最终破坏执行简单任务的能力。虽然 AD 的具体病因尚不完全清楚，但它的特点是大脑的变化，包括淀粉样斑块和神经原纤维（tau）缠结，导致神经元及其联系的丧失。这些变化影响一个人的记忆和思考能力。

lecanemab 是一种人源化单克隆抗体，能够选择性结合以中和及清除可溶性毒性 β 淀粉样蛋白（A β ）聚集体（原纤维），这些聚集体被认为在 AD 神经退行性变过程中发挥了重要作用。因此，lecanemab 可能有潜力对疾病病理学产生影响，并减缓疾病进展。

截至目前，lecanemab 是唯一一种无需滴定即可用于治疗早期 AD 的抗 A β 抗体。来自概念验证 2b 期临床研究（Study 201）的 18 个月预先指定分析结果显示：在经证实大脑存在淀粉样病变、伴有 AD 引起的轻度认知障碍（MCI）和轻度 AD（统称为早期 AD）的患者中，lecanemab 10mg/kg（每 2 周静脉输注一次）治疗减少了脑部 A β 聚集（ $p < 0.001$ ）、减缓了疾病进展（ADCOMS 测量， $p < 0.05$ ）。该研究在治疗 12 个月时未达到主要疗效指标。该研究的开放标签扩展期（OLE）是在完成核心治疗期（Core period）和 9-59 个月间断治疗期（Gap period off treatment，平均 24 个月， $n=180$ ）后开始的，以评估安全性和有效性，目前 OLE 正在进行中。

目前，lecanemab 治疗早期 AD 的 Clarity AD 3 期临床试验正在进行中，卫材于 2021 年 3 月完成了 1795 例患者入组。该试验的主要终点数据将在 2022 年秋季获得。FDA 已同意 Clarity AD 试验的结果可以作为验证 lecanemab 临床疗效的验证性研究。

另一项 3 期临床研究（AHEAD 3-45）正在评估 lecanemab 治疗临床前 AD 且

大脑中淀粉样蛋白水平升高的患者以及早期临床前 AD 和淀粉样蛋白水平中等的患者的疗效。此外，卫材还启动了 lecanemab 皮下给药的 1 期研究。

COVID-19 疫苗！辉瑞/BioNTech 在欧盟提交二价疫苗：针对奥密克戎产生强烈免疫应答！

辉瑞 (Pfizer) 与 BioNTech 近日宣布，已完成向欧洲药品管理局 (EMA) 提交一份监管申请文件：将基于 BA.1 亚型的奥密克戎适应性二价 COVID-19 候选疫苗 (Omicron-adapted bivalent COVID-19 vaccine)，用于 12 岁及以上人群。该申请遵循 EMA 和国际药物管理机构联盟 (ICMRA) 的指导，致力于引入一种奥密克戎适应性二价候选疫苗，以解决新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的持续进化问题。

这款奥密克戎适应性二价 COVID-19 候选疫苗，是辉瑞/BioNTech 目前的 mRNA 疫苗 (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, 品牌名: Comirnaty) 与一种靶向奥密克戎 BA.1 棘突蛋白候选疫苗的组合。

之前，辉瑞和 BioNTech 公布了一项 2/3 期临床试验的安全性、耐受性和免疫原性数据。结果显示，与双方目前的 mRNA 疫苗相比，奥密克戎适应性二价 COVID-19 候选疫苗 30 μ g 加强针，针对奥密克戎 BA.1 产生了更高的免疫应答，并且耐受性和安全性良好。

辉瑞/BioNTech 之前已与美国食品和药物管理局 (FDA) 分享了这些数据，并继续按照该机构的建议提交额外数据，以支持批准一款潜在的变体适应性疫苗。

今年 6 月底，辉瑞与 BioNTech 宣布了评估 2 种奥密克戎适应性 COVID-19 候选疫苗 (Omicron-adapted COVID-19 vaccine) 安全性、耐受性、免疫原性的阳性数据：一种是单价疫苗，另一种是二价疫苗，后者是辉瑞/BioNTech 目前的 mRNA 疫苗 (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, 品牌名: Comirnaty) 与一种靶向奥密克戎 BA.1 棘突蛋白候选疫苗的组合。

来自 2/3 期试验的数据显示：与目前的 mRNA 疫苗相比，2 种奥密克戎适应性候选疫苗的加强针都能诱导对奥密克戎 BA.1 产生更高的免疫应答。在 30 μ g 和 60 μ g 试验剂量水平上均观察到强烈的免疫应答。

在 2/3 期试验中，对 1234 名 56 岁及以上的受试者进行了研究，结果显示：与辉瑞/BioNTech 目前的 mRNA 疫苗相比，2 种奥密克戎适应性候选疫苗（30 μ g 和 60 μ g）对奥密克戎 BA.1 产生了显著较高的中和抗体反应。预先指定的优越性标准是通过中和几何平均滴度（GMR）的比率来衡量的，95%置信区间(CI)的下限值 >1 。

单价 30 μ g 和 60 μ g 疫苗与目前的 mRNA 疫苗相比的几何平均比（GMR）分别为 2.23（95%CI:1.65, 3.00）和 3.15（95%CI:2.38, 4.16）。**二价 30 μ g 和 60 μ g 疫苗与目前的 mRNA 疫苗相比的 GMR 分别为 1.56（95%CI:1.17, 2.08）和 1.97（95%CI:1.45, 2.68）。**单价奥密克戎适应性疫苗 30 μ g 和 60 μ g 达到了 GMR 95%CI 下限值 >1.5 ，符合超级优越性的监管要求。证实针对奥密克戎的优越性和安全性是一种变体适应性疫苗潜在紧急使用授权（EUA）的监管要求。

注射一个月后，给予一剂奥密克戎适应性单价候选疫苗（30 μ g 和 60 μ g）加强针，提高了针对奥密克戎 BA.1 的中和几何平均滴度（GMT），比加强前水平高出 13.5 倍和 19.6 倍。而**给予一剂奥密克戎适应性二价候选疫苗加强针，针对奥密克戎 BA.1 的中和 GMT 增加了 9.1 倍和 10.9 倍。**在接种单价或二价奥密克戎适应性候选疫苗的受试者中，2 种奥密克戎候选疫苗都具有良好的耐受性。

在对 56 岁及以上受试者的血清进行 SARS-CoV-2 活病毒中和试验时，血清有效中和了 BA.4/BA.5。滴度大约比 BA.1 低 3 倍。辉瑞和 BioNTech 将在未来几周内继续收集有关奥密克戎 BA.4/BA.5 的其他研究数据。

国内动态

基因分型检测提升诊疗精准度 国内血液肿瘤精准治疗进入新阶段

“过去没有办法很好地区分这种异质性，现在通过基因突变分析，揭示出急性髓系白血病（AML）有众多的分子亚型。有些突变和发病机理关联，有些异质性与预后密切相关。基于现在的认知对每个患者进行基因准确的分型，比如是否存在 IDH1 突变，对确定治疗选择，确定选用靶向药非常重要。”日前，哈

尔滨血液病肿瘤研究所所长马军教授、中国医学科学院血液病医院白血病中心主任王建祥教授和苏州大学附属第一医院吴德沛教授等血液病医疗专家接受了记者采访。他们提到，今年基石药业获批上市的拓舒沃®（艾伏尼布）作为一种针对 IDH1 突变酶的口服靶向抑制剂，用于治疗携带 IDH1 易感突变的成人复发或难治性 AML 患者。这是国内血液肿瘤领域精准疗法发展的里程碑事件。

AML 已发现大量相关基因突变，96%的初发 AML 患者有至少一种驱动基因突变，86%的患者具有两种以上驱动基因突变，随着疾病进展，复发 AML 患者可能发生新的基因突变。这意味着 AML 是一组疾病的统称，有很多种细分类型，具有高异质性。王建祥教授表示，“以后探索时，不光要从基因测序的方面开展，还要通过基因表达的异常来揭示一些新的靶点，进而应用于 AML 分型当中，这是非常重要的研究方向。”

近年来，随着分子检测技术的发展和药物研发的加速，我国 AML 的精准诊疗取得了长足进步。吴德沛教授认为，精准诊断是精准治疗的基础，新型检测技术对 AML 患者的精准诊断分型、危险度分型和疗效监测的意义毋庸置疑，除常规的分子检测以外，当前二代测序检测技术也在临床上得到不断的应用。

不过，AML 精准诊疗仍然存在可发展空间，吴德沛教授同时表示，当前三代测序正在临床应用探索阶段，三代测序的特点是单分子测序，无须 PCR 扩增过程检测时间更短，一定程度上降低了成本，弥补了部分二代测序的缺点，是未来高效快速分析检测的发展方向之一。“在追求高效快速分子检测之外，准确性也极其重要，分子检测平台的质控建设也是未来努力的方向，希望可以进一步提高分子检测结果的准确性和快速性，为临床精准治疗提供高效依据，从而不断提高患者的预后。”

除了新型检测技术的应用完善 AML 患者的精准诊断以外，AML 治疗手段在我国也经历了几个发展阶段。最初只有单一化疗手段且药物可及性非常差，导致患者缓解率不高；后来探索了联合化疗方案提高缓解率，采用大剂量维持巩固，乃至进一步开展了造血干细胞移植，降低了患者死亡率，但对于很多病人，尤其是老年病人且合并其他疾病或有严重并发症的，很多方案并不合适。

在王建祥教授看来，每个病患的身体状况是完全不一样的，脏器功能衰退及合并其他疾病，给老年患者对高强度治疗的耐受性带来严重挑战。“近年来，针

对基因突变靶点出现了新型靶向药物，比如 IDH1 抑制剂拓舒沃®，让特殊人群患者尤其老年患者获得新的生存希望。拓舒沃®联合阿扎胞苷治疗的最新研究成果显示，和比较传统的治疗方法相比，患者生存期可以延长 3 倍，疗效显著改善，IDH1 突变 AML 治疗格局获得了改变。”值得一提的是，拓舒沃®开发新适应症于今年 6 月初在美国取得最新进展，FDA 批准拓舒沃®成为首个用于联合阿扎胞苷一线治疗新诊断的 IDH1 突变 AML 患者的癌症代谢靶向疗法。

马军教授也表示：“白血病发病率是两头高，孩子多，老人多。欧美国家 14 岁以下的儿童的 AML 治愈率已经达到了 90%以上，我国一线城市也很高。但 60 岁以上的老年人治愈率就非常低，他们非常需要靶向治疗。拓舒沃®可以使 IDH1 阳性的 AML 患者获得非常好的长期生存，老年人不再像以前那样无药可用。”

目前，针对不同 AML 分型的患者已形成一系列不同的治疗策略和治疗方法，其中包括联合化疗、靶向药物、DNA 去甲基化药物、造血干细胞移植以及新型的免疫治疗如 CAR-T 治疗等。王建祥教授表示，当前白血病的治疗已发生了翻天覆地的变化，同时国家经济和科技的快速发展使民生得到了改善，创新药物可及性明显提高。

目前，中国创新医药领域的发展非常迅速，在上海、苏州、广州、北京等地的生物园区里有超过两千家生物医药企业从事创新疗法开发相关业务。

马军教授表示：“中国已经走向了创新药的时代。十年前一款创新药获批需要三年甚至更长时间，但现在部分创新药上市时间差已缩短到一年内，博鳌先行区基本可以与美国同步。像拓舒沃®，中国是全球第二个批准其上市的国家。”

但中国生物制药整体发展水平仍有巨大的发展空间。马军教授认为，在新药创新的投入上，在顶级研究团队的数量上，在创新药企的发展阶段上，我国与发达国家相比有一定的差距，而生物制药行业的变革可能需要十到二十年的时间，对于坚持创新的生物制药企业，“创”与“变”是必走的路，这是个风险与机遇并存的时代。

解决中老年群体“会呼吸的痛”，被垄断的带状疱疹疫苗国产化 进展如何？

带状疱疹是一种由水痘带状疱疹病毒引起的急性感染性皮肤病，初次感染此病毒后，表现为水痘或隐匿性感染，此后该病毒会潜伏在脊髓后根神经节。当机体免疫系统功能下降时，该病毒再次被激活，引发带状疱疹。这种疾病的典型特征是，沿身体单侧体表神经分布的相应皮肤，出现带状成簇水疱，并伴有明显神经痛。带状疱疹最常见于老年人以及免疫低下人群，其前驱期无皮损且治疗方法有限，接种疫苗是有效预防此病的方式。

国内疱疹疫苗被国外药企垄断，且仅有一款疫苗可供选择

目前，国内疱疹疫苗市场仅上市一款由国外药企研发的带状疱疹疫苗 Shingrix。Shingrix 是葛兰素史克 (GlaxoSmithKline, GSK) 研发的重组带状疱疹疫苗，含有水痘带状疱疹病毒糖蛋白 E 和 AS01B 佐剂，于 2017 年获得 FDA 批准上市，是全球第二款上市的带状疱疹疫苗。根据临床研究显示，Shingrix 对 50 岁以上人群的保护效力为 97.2%，对 70 岁以上人群的保护效力为 91.3% [1]，可有效降低 50 岁及以上人群发生带状疱疹的几率。

该款疫苗于 2019 年获得国家药品审评中心 (CENTER FOR DRUG EVALUATION, CDE) 批准成为国内首个上市的带状疱疹疫苗，2020 年 6 月正式在国内上市销售，用于 50 岁及以上成人预防带状疱疹。这款疫苗是一种重组亚单位佐剂疫苗，分两剂肌肉注射。2018 年 11 月 1 日，该疫苗被选入国家首批快速引进的 48 个境外已上市“临床急需新药”之一；2019 年 5 月，国家药监局有条件批准重组带状疱疹疫苗进口注册申请，成为目前国内唯一已上市的重组带状疱疹疫苗，填补了我国带状疱疹疾病预防领域的空白 [2]。

国内市场缺口巨大，带状疱疹疫苗迎来发展春天

1. 人口老龄化趋势下，老年人健康需求亟待关注

根据相关数据统计，我国 50 岁及以上人群每年新发带状疱疹病例约 156 万，随着我国加速进入老龄化社会，我国带状疱疹疾病负担将日益严重。同时，根据《带状疱疹中国专家共识》显示，全球普通人群带状疱疹发病率为 (3~5) / 1000 人，亚太地区为 (3~10) / 1000 人，并逐年递增 2.5%-55.0%，且带状疱疹发病率随年龄增长不断增加，40-50 岁之后，带状疱疹发病率显著升高。

需要注意的是，在患上带状疱疹之后患者出现神经痛的概率极大，约 9%~34% 的患者会发生带状疱疹后神经痛，与带状疱疹相同，带状疱疹后神经痛的患病

率也会随年龄增加,60 岁以上的带状疱疹患者约有 65%的概率会发生带状疱疹后神经痛,对于 70 岁及以上者,这一概率可达 75%[3]。

而根据《“健康中国 2030”规划纲要》,国家将健康老龄化作为重要战略目标,推进一系列老年健康促进活动。从老年人的健康需求这一角度来讲,国内企业有必要将带状疱疹疫苗的研发提上日程。同时,我国还提出构建强大的公共卫生体系,强调疫苗对于人民群众健康的重要性,带状疱疹疫苗的研发自然也属于其中一个重要环节。

2. 国内带状疱疹疫苗仅靠国外药企提供,供应有限

2019 年,GSK 的带状疱疹疫苗产品 Shingrix 获批,弥补了国内带状疱疹疫苗市场一直以来的空白。但 Shingrix 定价高昂,单支定价 1598 元,全程需接种两剂次,且供应量有限,2020 年批签发量 165 万支。由于 GSK 向我国提供的疫苗数量有限,国内带状疱疹疫苗市场仍处于供不应求的阶段,因此亟需国内疫苗企业的研发生产加快研发进度,弥补现存的市场缺口。

根据相关数据,2020 年 Shingrix 国内批签发量 165 万支,2021 年骤降至 59 万支,且批签发量时间集中在 2021 年 1 月,2021 年 2 月后至今一直没有新的增量,按照批签发量计算,至今为止我国带状疱疹疫苗在 50 岁以上的人群中渗透率不足 0.3%[4]。从以上数据可以看出,我国带状疱疹疫苗还存在很大的市场空间。对于渗透率不足的问题,并不是需求量不足,而很大部分源于宣传力度的不足。此外,疫情之下新冠疫苗也挤占了一定的接种资源。随着目前关于带状疱疹疫苗宣传力度的增加以及疫情慢慢平稳,相信国内对于带状疱疹疫苗的需求量会显著提升,国内带状疱疹疫苗研发企业自然也就迎来了新的发展春天。

3. 国人疫苗防控疾病意识提升,打开成人疫苗市场

新冠疫苗全民接种很好地向大众普及了疫苗防控疾病知识,相比之前,显著提升了我国人民接种疫苗以防控各类疾病的意识。并且,从流感、乙肝、HPV 等病毒的发展情况来看,要想有效预防这些病毒产生的一系列疾病后果,最好的方式就是接种疫苗,由此也可以看出我国成人疫苗市场市场潜力巨大,目前来看还存在诸多需要填补的空间。

国内带状疱疹疫苗渐行渐近,最快或于年底上市

目前,国内带状疱疹疫苗市场上的带状疱疹疫苗产品多处于临床研发阶段,

百克生物、上海生物所和祈健生物在研带状疱疹疫苗技术为减毒活疫苗，中慧元通生物和绿竹生物在研带状疱疹疫苗技术为重组蛋白技术。尽管在研疫苗产品众多，但是尚未有一款疫苗产品上市，从我国带状疱疹疫苗市场各企业产品研发进度来看，研发进度最快的企业当属百克生物。

表 1 国内带状疱疹疫苗市场格局

技术	研发企业	疫苗类型	研发进展
减毒活疫苗	长春百克生物科技股份有限公司	带状疱疹减毒活疫苗	上市许可申请获NMPA受理
	上海生物制品研究所有限责任公司	带状疱疹减毒活疫苗	临床 I / II 期已完成
	长春祈健生物制品有限公司	带状疱疹减毒活疫苗	获批临床
	北京万泰生物药业股份有限公司	冻干带状疱疹减毒活疫苗	临床 I / II 期主动暂停
	大连雅立峰生物制药有限公司	带状疱疹减毒活疫苗	申报临床主动撤回
	长春长生生物科技股份有限公司	带状疱疹减毒活疫苗	临床 III 期
重组蛋白疫苗	江苏中慧元通生物科技有限公司	重组带状疱疹疫苗 (CHO 细胞)	获批临床
	北京绿竹生物技术有限公司	重组带状疱疹疫苗 (CHO 细胞)	临床 II 期
	怡道生物科技 (苏州) 有限公司	重组带状疱疹疫苗	进入临床 I / II 期
	江苏瑞科生物技术股份有限公司	重组带状疱疹疫苗	临床前研发阶段
mRNA 疫苗技术	沃森生物-艾博生物	带状疱疹 mRNA 疫苗	临床前研发阶段

资料来源：[1]、CDE、各公司官网 | 制表：生物探索编辑团队

从研发进展来看，进入临床 III 期的仅有百克生物和长春长生生物两家，但长生生物由于疫苗事件已停止相关研发。百克生物的带状疱疹疫苗于 2019 年 12 月进入 III 期临床试验，2022 年 4 月申报生产获得受理，有望于 22 年底到 23 年初获得上市批准，因而有望成为第一个获得上市批准的国产带状疱疹疫苗企业，同时在较长时间内保持国产独家[5]。

与国外进口疫苗相比，百克生物的带状疱疹疫苗优势如下：副作用更小；减毒活疫苗比重组疫苗价格相对较低，且只需要注射一剂；减毒活疫苗可以更好地诱导细胞免疫；在临床过程中，百克生物将带状疱疹疫苗的适用年龄拓展到了 40 岁以上。

尽管目前国内带状疱疹疫苗市场还是呈现被国外进口疫苗垄断的局面，但国内研发此类疫苗的药企也正多点开花，国产带状疱疹疫苗的步伐已经渐行渐近，

比如百克生物的带状疱疹疫苗就有望于 22 年底到 23 年初获得上市批准。此外，还有多家药企的研发进度已经进入到 I / II 期，相信国产带状疱疹疫苗的春天不会太远。

磨砺十年，中国乳腺癌创新药登顶《自然·医学》，为中国乳腺癌患者带来安全高效的新选择

乳腺癌是一种非常古老的疾病，但希波克拉底发明“癌症”这个词后的两千多年里，手术是唯一的治疗方法。

转变出现在 1878 年。

当时，英国外科医生 Thomas Beatson 在动物试验中发现：如果切除了卵巢，兔子的乳房就不能再产奶[4]。随后，Beatson 开展了一个大胆的试验，通过切除卵巢来治疗晚期乳腺癌患者。神奇的是，这种手术可以使部分病人的病情得到缓解。

大约 90 年后，Elwood Jensen 发现了雌激素受体（ER），揭开了神迹背后的真相[4]。一系列科学研究最终证实，雌激素通过和雌激素受体结合，在部分乳腺癌的发展过程中起着重要的推动作用。不久之后，人表皮生长因子受体-2（HER2）被发现，乳腺癌第一次治疗革命兵分两路，火力全开。

对于激素受体阳性（HR+），HER2 阴性（HER2-）的乳腺癌，全力阻断雌激素的内分泌治疗成为战略核心。内分泌治疗在术后辅助治疗和转移性乳腺癌治疗中均提升了生存获益，重塑了治疗格局。

但挑战仍然存在，首先，内分泌治疗时代药物的更迭更像是爬平坡，没有出现革命性的进展；其次，内分泌治疗也存在耐药，数据显示，15~20%的患者存在原发性耐药，30~40%的患者会在治疗多年后产生耐药[5]。第二次重塑迫在眉睫。

第二次治疗格局重塑的起点在 1953 年。这一年，霍华德和培雷克两位科学家首次提出了细胞周期（cell cycle）的概念。

细胞周期是指细胞生长分裂的一系列有序事件。在真核生物中，细胞周期有五个阶段：G0，G1，S，G2 和 M。在 G0 阶段，细胞为静止状态，我们成年人体内绝大部分细胞都处于这个状态；当需要进行分裂时，就进入了 G1 期，在这个阶段细胞生长并积聚营养；随后在 S 期，DNA 发生复制；接着 G2 期细胞继续生长；

最后在 M 期发生有丝分裂，细胞一分为二。

细胞周期在一系列精美绝伦的调控机制中运行。接到细胞分裂的信号后，细胞周期蛋白 D 会和细胞周期蛋白依赖性激酶（CDKs）结合，激活 CDKs，随后 CDKs 再通过激活或者灭活特定的靶蛋白，推动细胞周期的发展。

在 G1-S 阶段，CDK4 和 CDK6 是重要的事件推动者。当 CDK4 和 CDK6 与细胞周期蛋白 D1 结合后，会使其靶蛋白 Rb 磷酸化，从而失去抑制能力。这就相当于打开了一把锁，将细胞周期往前推动[6]。

在乳腺癌中，雌激素受体的激活以及其他增殖诱导信号，会刺激 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D1 的复合；而同时，细胞周期蛋白 D1 通常会在 HR+/HER2-乳腺癌患者中过度表达[7]。

从机制上看，如果通过药物抑制 CDK4/6，即可在 G1-S 期实现刹车制动。而 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗联用，可以发挥更好的效果。

2015 年，全球首款治疗晚期乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂哌柏西利(Palbociclib) 获 FDA 批准上市[8]，此后，另外两款 CDK4/6 抑制剂阿贝西利 (abemaciclib) 和 ribociclib 也获批上市。

三期临床试验 PALOMA-3 显示，对于内分泌治疗复发或进展的晚期 HR+/HER2-乳腺癌患者，哌柏西利联合氟维司群治疗的中位 PFS 为 11.2 个月，氟维司群+安慰剂组的中位 PFS 为 4.6 个月 (HR=0.497, P<0.0001) [9]。同样在这一人群中，三期临床试验 MONARCH-2 显示，与单独使用氟维司群相比，阿贝西利联合氟维司群显著延长了 PFS(中位数, 16.4vs9.3 个月;HR=0.553;P<0.001)[10]。

2021 年，由中国医学科学院肿瘤医院徐兵河院士领衔的 DAWNA-1 研究登上顶级期刊《自然·医学》[11]。研究显示，中国原研 CDK4/6 抑制剂达尔西利联合氟维司群，对比氟维司群+安慰剂，可以将内分泌治疗复发或进展的晚期 HR+/HER2-乳腺癌患者中位 PFS 延长 8.5 个月(中位数, 15.7vs7.2 个月;HR=0.42, P< 0.0001)。

凭借 DAWNA-1 研究的出色结果，达尔西利于 2021 年 12 月获得中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市，用于治疗既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的复发或转移性 HR+/HER2-乳腺癌患者。成为全球第四款，中国原研首款，治疗 HR+/HER2-乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂。

值得一提的是，DAWNA-1 研究设计的初衷就是要给中国临床提供坚实的循证依据，具体体现在三个方面：第一、研究入组患者 100% 为中国人群；第二、绝经前（围绝经期）患者占 44%，更符合中国年轻患者更多的流行病学特征；第三、研究治疗组 27% 的患者在既往解救治疗中接受过化疗。这是因为，中国晚期 HR+/HER2-乳腺癌患者的治疗仍以化疗为主，一线化疗占比 78.2%，二线化疗占比 55.1% [12]，而欧洲一线 CDK4/6 抑制剂的使用率则高达 87% [13]。

安全背后的分子密码

任何治疗方式都是一把双刃剑，杀敌的同时免不了自伤。

在药物治疗的不良事件中，有一些属于靶点特异性的安全问题。比如，在 CDK4/6 抑制剂治疗中，骨髓抑制毒性就属于靶点特异性的不良反应。

在 PALOMA-3 研究中，哌柏西利联合氟维司群组，3 级或 4 级中性粒细胞减少症发生率为 62.0%（安慰剂+氟维司群组为 0.6%）[9]。在 MONARCH-2 研究中，阿贝西利联合氟维司群组中性粒细胞减少症发生率为 46%，其中 ≥ 3 级的为 26.5% [10]。

在 DAWNA-1 研究中，达尔西利联合氟维司群组 3 级和 4 级中性粒细胞减少症发生率分别为 65% 和 19.2%，但未出现发热性中性粒细胞减少症，或因此停止治疗，中性粒细胞减少的平均时长也仅有 3 天 [11]。

当然，中性粒细胞减少症也是化疗时代的经典不良事件，医生已经具备非常成熟的管理经验，因此并不会给副作用管理上带来很大的挑战。

除了靶点特异性的不良反应，还有一部分不良事件源于药物结构本身。

哌柏西利和 ribociclib 源自相似的分子骨架，对于 CDK4 和 CDK6 具有高度特异性，但阿贝西利除了抑制 CDK4 和 CDK6 之外，还对 CDK1、CDK2、CDK5、CDK9 等酶具有抑制作用 [14]。这种脱靶效应可能和阿贝西利显著的胃肠道毒性相关 [15]。

MONARCH-2 和 MONARCH-3 研究的安全性分析显示，腹泻是阿贝西利联合氟维司群治疗组最常发生的不良事件，高达 85% 的患者报告了腹泻，其中 10-13% 的患者报告 3 级腹泻，有 13-19% 的患者因腹泻而减少剂量，因腹泻而停药的比例分别为 2.3% 至 2.9% [14]。

而在 DAWNA-1 研究中，腹泻发生非常罕见，并且未观察到 3/4 级腹泻。这不

仅降低了药物副作用管理的难度，更重要的是提升了患者的生活质量，对于身处家庭和职业双重压力下的女性患者来说，意义重大。

除了腹泻之外，肝脏毒性也是 CDK4/6 抑制剂治疗过程中需要关注的不良事件。事实上，肝脏作为药物代谢最重要的组织，在漫长的疾病治疗过程中，很容易受到累积的毒副作用损伤，因此需要对肝脏毒性保持高度警惕。

在 MONARCH-2 研究中，阿贝西利联合氟维司群治疗组转氨酶升高的发生率为 13.4%（安慰剂+氟维司群组为 5.4%），其中 ≥ 3 级的有 4.1%。而在 MONALEESA-2 研究中，ribociclib 治疗组有 9.3% 的患者观察到 3 级或 4 级转氨酶升高（对照组为 1.2%）[16]。

为了获得更安全的 CDK4/6 抑制剂，中国原研药达尔西利在药物设计之初就将降低肝脏毒性作为重要目标。通过经典电子等排体替换，达尔西利引入哌啶结构，可以消除谷胱甘肽捕获风险，从而降低潜在的肝脏毒性。要知道，谷胱甘肽在肝脏解毒中发挥着重要的作用。

达尔西利分子结构 药物设计的巧思在临床试验中转化成了真实的安全获益。在 DAWNA-1 研究中，达尔西利组 3/4 级转氨酶升高仅 1 例（发生率 0.4%），肝脏相关毒副反应发生率低，肝脏安全性良好。CDK4/6 抑制剂作为 HR+/HER2- 乳腺癌治疗的第二个革命性浪潮，为患者带来了可贵的生存获益。而中国恒瑞科学家研发的 CDK4/6 抑制剂达尔西利，在由中国学者领衔，100% 入组中国患者的三期研究中，显示了优异的疗效和安全性，为中国 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者带来了全新的选择。

上海要建首个核酸产业园？误会大了，此“核酸”非彼“核酸”！

7 月 10 日，一则“上海首个核酸产业园将于本月中旬开工”的主题标签登上了微博热搜，并引发热议。现如今，新冠病毒核酸检测已是人们生活中熟悉的场景。“核酸”一词也从较为陌生的生物医药领域走进寻常百姓家。正因此，“上海首个核酸产业园即将开工”的消息发布后，瞬间引发广泛关注：“这名字起得让人浮想联翩！”“核酸产业园最近开工，是否和近期疫情有关？”然而大多数人都误会了，此“核酸”并非彼“核酸”！

被误解的核酸产业园究竟是做什么的？

对于争议，上海奉贤区相关部门回应称，“该核酸产业园与疫情毫无关联，这是生物医药产业一一‘生命信使产业’，主要是基于 RNA 开发各种疫苗及药物，是未来生物医药产业发展方向。”核酸药物创新技术的应用远不止新冠病毒检测。疫情以来，mRNA 疫苗被大众广泛关注，这也激发了药企对核酸药物的研发热情，同时，核酸药物也逐渐成为生物医药投资的重点领域。上海为布局核酸产业早就埋下伏笔，相关信息显示去年 10 月 15 日，上海杭州湾经济技术开发区即举办了首届核酸产业论坛，且为“东方美谷·生命信使”核酸产业生态圈特色园区揭牌。该核酸产业园（图 1），将于今年 7 月中旬在上海奉贤区的杭州湾经济技术开发区开工，将打造 720 亩核酸产业首发地、先行区。

生物医药产业是上海战略性新兴产业的重要支柱，也是上海三大先导产业之一。上海杭州湾经济技术开发区打造的核酸产业特色园区，还将包括核酸产业更新区、核酸生态配套区等，总投资 100 亿元，计划 2023 年建成投用，预计将实现年产出 100 亿元，年税收 10~15 亿元的经济规模。

新冠疫情以来，上海杭州湾经济技术开发区医药产业保持高位增长。已有规模以上的生物医药企业 20 余家，2021 年实现年产值 64.2 亿元（占奉贤全区 229.2 亿元的 28%），较 2020 年年产值 52 亿元同比增长 23%，今年前 5 个月，生物医药产业完成规模以上工业总产值 29 亿元，同比增长 28%。

核酸是脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）的总称，是由许多核苷酸单体聚合成的生物大分子化合物，为生命的最基本物质之一。新冠病毒核酸检测就是检测采样拭子中是否含有病毒的核酸，从而确定是否感染新冠肺炎病毒。在生物医药领域，信使 RNA（mRNA）是一项颠覆性的药物创新技术，将突破肿瘤、传染病等治疗方案局限。疫情让全球看到 mRNA 创新技术在疫苗研发中的巨大优势，催生了工业化进程。

海外先锋——巨头引领，掀起核酸药物研发热潮

在疫情防控需求的拉动下，本处于实验室研究阶段的核酸药物被快速提上商业化的日程，最终成功缓解了新冠病毒带来的巨大压力，一举改写了制药巨头们现有的竞争格局。

1. 辉瑞：凭借 mRNA 新冠疫苗，重回制药板块全球第一

2020年12月首款 mRNA 新冠疫苗 BNT162b2（复必泰）紧急获批上市，该产品一经问世便改写了整个疫苗领域的竞争格局。辉瑞也因 mRNA 新冠疫苗拥有了新的利润增长点，2021年上半年成功重回全球制药板块营收第一。

● 两款 mRNA 新冠疫苗跻身全球畅销药 top5

辉瑞/BioNTech 的新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2 今年上半年销售额达 113 亿美元，登顶上半年全球畅销药排行榜，超越 Humira 成为史上销售额最高的药物。另一款来自 Moderna 的 mRNA 疫苗 mRNA-1273 同样挤进榜内，以 59 亿美元的销售额位列第五。

● BNT162b2（复必泰）使辉瑞以 2021H1 的 335 亿美元营收重回制药板块全球第一

辉瑞 2021H1 总收入为 335 亿美元，其中疫苗板块收入为 141 亿美元，比葛兰素史克 2020 年全年的疫苗营收高出近 50 亿美元。目前，辉瑞总营收位居全球药企第三，制药板块收入为全球第一。受新冠疫苗大量需求的拉动，辉瑞疫苗业务收入占比从 2020 年的 15.69% 增长至 2021H1 的 42.10%。其中，BNT162b2 向辉瑞贡献了约 71% 的疫苗业务收入，超越 13 价肺炎球菌结合疫苗 Prevanar13，成为辉瑞最热门产品。可见新冠 mRNA 疫苗的问世改写了辉瑞的业务结构，同时也彻底改变了全球疫苗行业的竞争格局，助力辉瑞跃居全球疫苗领域第一。

2. Moderna：依托先进成熟技术平台，以抗传染为主线的 mRNA 独角兽

Moderna 成立于 2010 年，是一家专注于 mRNA 药物研发的生物科技公司，自创立起就受到各界广泛关注。早在 2018 年 12 月于纳斯达克上市时，就以每股 23 美元的价格募资超过 6 亿美元，刷新了 Biotech 公司 IPO 募资的新纪录。2020 年新冠肺炎肆虐，Moderna 率先利用 mRNA 技术开发出新冠疫苗，成功缓解了疫情的恶化。

● 受益于 mRNA 技术，Moderna 市值突破千亿美元大关

凭借新冠疫苗 mRNA-1273 的上市，Moderna 终于在 2021 年 H1 首次实现盈利，总营收为 62.91 亿美元，其中来自新冠疫苗的销售收入为 59.30 亿美元，占比 94.3%。2021 年 7 月 15 日，凭借成熟的 mRNA 技术平台及丰富的研发管线，Moderna 市值成功突破 1000 亿美元，超过全球四大疫苗巨头之一、英国老牌药企葛兰素史克。随后 8 月 9 日，Moderna 股价再创历史新高，市值飙升至 1955 亿美元，

一度超过了拥有 130 年历史的老牌制药巨头默沙东。

国内尖兵——紧跟前沿技术、蓄势待发

新冠病毒的肆虐让全球意识到了核酸技术巨大的治疗潜力及商业价值，同时也急速推动了相关产品的商业化进程，催化了整个核酸市场的成熟。目前，致力于该技术的创新药企业仍处于早期阶段；而国内传统的疫苗企业则通过合作引进等方式积极布局该赛道，致力于真正转型为高技术壁垒的科技公司（表 1）。

表 1 国内核酸药企业一览

企业名	成立时间	研发领域	核心产品 (适应症/状态)	技术平台
瑞博生物	2007.01	siRNA ASO	1) SR061 (非动脉炎性前部缺血性视神经病变/临床 III 期)	1) GalNAc 肝靶向递送技术 (自主研发); 2) LNP 递送技术 (与 LTC 合作研发)
			2) SR062 (II 型糖尿病/ 临床 II 期)	
			3) SR063 (AR-V7 阳性前列腺癌/临床 II 期)	
			4) SR016 (慢性乙肝/ IND 申报)	
圣诺生物	2008.03	siRNA mRNA	1) STP705 (皮肤原位鳞状细胞癌/ 临床 II 期)	1) GalNAc 肝靶向递送技术 (自主研发); 2) PNP 多肽纳米递送技术 (自主研发)
			2) STP705 (增生性瘢痕/ 临床 II 期)	
			3) STP707 (多发实体瘤/ 临床 I 期)	
艾博生物	2019.01	mRNA	1) 新冠 mRNA 疫苗 (预防新冠病毒感染/ 临床 III 期)	1) LNP 递送技术 (自主研发)
斯微生物	2016.05	mRNA	1) 新冠 mRNA 疫苗 (预防新冠病毒感染/ 临床 I 期)	1) LPP 脂质多聚物纳米载体递送技术 (自主研发)
			2) 个性化定制肿瘤疫苗 (肿瘤/ 临床申报)	
丽凡达	2019.06	mRNA	1) 新冠 mRNA 疫苗 (预防新冠病毒感染/ 临床 I 期)	1) LNP 递送技术 (自主研发)
			2) LVRNA001 (预防狂犬病 (人用/兽用) / 临床申报)	
深信生物	2019.11	mRNA	1) 传染病疫苗 (细节未披露)	1) LNP 递送技术 (自主研发)
			2) 肿瘤治疗性疫苗	
			3) 罕见病基因治疗	
蓝鹤生物	2019.04	mRNA	1) 新冠 mRNA 疫苗 (预防新冠病毒感染/ 临床前研究)	未披露
			2) 肿瘤疫苗 (临床前研究)	
厚存纳米	2018.11	mRNA	1) 传染病疫苗 (细节未披露)	1) LLLRNA 纳米递送技术
			2) 肿瘤疫苗	
中美瑞康	2016.09	saRNA	1) RAG-01 (膀胱癌/ 临床前研究)	1) RNA 激活技术
海融生物	2013.10	ASO	1) RX-0201 (肝癌/ 临床 IIa 期)	1) QTsome 技术平台 (定向传递到肝癌细胞)
		siRNA	2) RX-0047 (非小细胞肺癌/ 临床前研究)	

表格来源：光大证券

1. 瑞博生物：国内小核酸药物领域的先行者

瑞博生物成立于 2007 年，是国内最早专注于研发小核酸药物的企业，目前已搭建了包括小核酸序列设计及高通量筛选、小核酸药物递送技术和小核酸稳定修饰技术在内的全技术链整合的药物研发平台，支持小核酸药物从早期研发到产业化的全生命周期，适应症涵盖感染、肿瘤、代谢、心脑血管和神经等多个疾病领域。公司开展了多款小核酸药物研究，其中 SR062 为国内首款治疗 II 型糖尿

病的 siRNA 药物,相比传统药物,其药效更为持久,能够明显缩短给药时间;SR063 为首款治疗 AR-V7 阳性前列腺癌患者的药物,可填补临床治疗市场空白;SR061 作为首款治疗视神经损伤类疾病药物,有望改善非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (NAION) 患者无药可治的局面;SR016 作为国内首款自主研发、基于 GalNAc 肝靶向递送技术的抗乙肝 siRNA 药物能高效、长效地抑制乙肝表面抗原,有望实现慢性乙肝的功能性治愈。

截至目前,瑞博生物已完成了 2.5 亿元人民币的 C+轮融资,由国投创新、君联资本、中国国有资本风险投资基金、高瓴创投、磐霖资本、三一创新、恒旭资本、朗玛峰创投、正和元通资本、大榭允公投资、深圳众汇、启迪融创、瀚漾资本、蓝海资本、弘陶资本、上海自贸区基金、昆山国科创投、昆山高新创投等共同投资完成。

2. 圣诺医药:国内 RNA 干扰领域的领军者

苏州圣诺医药于 2008 年 3 月在国内注册成立,是一家专注于 RNA 干扰以及 mRNA 疗法的生物制药公司,同时也是美国 Sirnaomics 公司在中国的研发与运营主体。公司创始人陆阳博士是最早投身于 RNA 干扰领域的科学家之一。圣诺目前布局了多肽纳米颗粒、新型 GalNAcsiRNA 以及气道递送等多个技术平台,用于开发广泛的肿瘤和纤维化疾病药物。目前,公司共有 16 款在研候选药物,核心产品 STP705 是一种双重 TGF- β 1/COX-2 抑制剂,其针对非黑色素瘤皮肤癌的管线目前处于美国临床 IIb 期;针对增生性瘢痕的管线已在美国启动 IIa 期研究并获批于中国进行 I 期临床试验。

圣诺医药已于 2021 年 12 月 30 日于港交所主板挂牌上市,首日成交额达 8600 万港元,大涨逾 18%,收报 77.9 港元/股,成为 2021 年第四季度以来首日涨幅最大的生物医药公司,为资本市场展示了 RNA 疗法生物制药公司的巨大价值。

核酸药物打破传统药物三大困境,传统的小分子和大分子药物在研发过程中常常受自身分子结构的制约而“难以成药”;受靶点本身无法靶向的制约而“不可成药”。RNA (核糖核酸)是连接基因与蛋白质的重要桥梁,因此核酸药物不仅不受自身结构制约,能够打破“难以成药性”;还能大幅度扩展靶点范围,打破“不可成药性”;此外,对比传统药物,其药效更加强劲持久,有望克服现有疗法“效力不足”等问题。目前 mRNA 疫苗、小干扰 RNA (siRNA)、反义寡核苷

酸为临床中核酸药开发的主要形式,随着基因测序、化学修饰及递送系统的革新,有望成为新一代的迭代式治疗方案。随着国内尖兵企业厉兵秣马,核酸药物产业不断技术升级,相信核酸药物即将迎来收获期!