

# 生物产业动态

2022年 第九期

(总第一百六十八期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

<b>国际动态.....</b>	<b>1</b>
<b>诺和诺德计划投入 2 亿美元，开发首个生命科学领域量子计算机.....</b>	<b>1</b>
<b>新型工程化 T 细胞疗法！GAVO-CEL 治疗间皮素阳性实体瘤：93%的患者经历 肿瘤消退，疾病控制率 77%!.....</b>	<b>2</b>
<b>全身型重症肌无力(GMG)新药！欧盟批准长效 C5 抑制剂 ULTOMIRIS！.....</b>	<b>5</b>
<b>哮喘创新药！欧盟批准首创 TSLP 靶向单抗 TEZSPIRE：适用于广泛患者，无表 型/生物标志物限制!.....</b>	<b>6</b>
<b>国内动态.....</b>	<b>9</b>
<b>中国细胞和基因治疗市场：入场容易出海难.....</b>	<b>9</b>
<b>聚焦核素偶联药物及中子俘获治疗，药明博锐完成近三亿元 A 轮融资.....</b>	<b>13</b>
<b>豪掷 2900 万欧元，为中国生物制药创新加码.....</b>	<b>14</b>
<b>ADC 火爆带来新风口，专业 CDMO 稀缺引发产能争夺战.....</b>	<b>16</b>

## 国际动态

### 诺和诺德计划投入 2 亿美元 ,开发首个生命科学领域量子计算机

近年来,大型制药公司越来越看重人工智能和机器学习在新药研发中的应用潜力,而如今,诺和诺德(Novo Nordisk)更进一步,计划投入 2 亿美元,以创建一台运行速度超过享有任何设备的量子计算机。

量子计算机,是一类遵循量子力学规律进行高速数学和逻辑运算、存储及处理量子信息的物理装置。当某个装置处理和计算的是量子信息,运行的是量子算法时,它就是量子计算机。量子计算机的特点主要有运行速度较快、处置信息能力较强、应用范围较广等。与一般计算机比较起来,信息处理量愈多,对于量子计算机实施运算也就愈加有利,也就更能确保运算具备精准性。

基于量子算法,量子计算机将非常快速地执行当前高性能计算机无法完成或需要数年才能完成的计算。对于诺和诺德而言,他们希望用量子计算机处理有关人类基因组和疾病的大量数据,以加速个性化药物研发。此外,量子计算机还将成为设计新的可持续材料、提用新的节能解决方案或协助采用新的脱碳方法的基本工具。

诺和诺德并非第一家拥抱量子计算机的制药巨头,2021 年初,制药巨头罗氏(Roche)就与英国剑桥量子计算公司(Cambridge Quantum Computing)达成合作,探索量子计算在设计和提供新治疗化合物方面的潜力。

量子计算机的特点非常适合用于建模分子相互作用。罗氏公司将使用剑桥量子计算公司的量子化学软件平台 EUMEN,这套算法旨在模拟原子吸收能量时的行为,并用于合成新的药物和其他特殊材料。

现阶段开发量子计算机显然充满挑战,诺和诺德也承认这一点,他们认为,开发完全可扩展、容错、普遍适用的量子计算机仍面临挑战,不太可能在未来几年里见到诺和诺德的量子计算机投入使用。

因此,诺和诺德在这项为期 12 年的开发计划的前 7 年将专注开发必要的硬件、材料和算法,其中材料由一家名为 Quantum Foundry P/S 的新公司提供,该公司由诺和诺德提供的部分资金所创立。

## 新型工程化 T 细胞疗法 gavo-cel 治疗间皮素阳性实体瘤 93% 的患者经历肿瘤消退，疾病控制率 77%!

T 细胞治疗公司 TCR2 Therapeutics 近日公布了评估新型基因工程 T 细胞疗法 gavocabtagene autoleucel (gavo-cel, TC-210) 治疗表达间皮素 (mesothelin) 实体瘤 1/2 期临床试验 (NCT03907852) 一期部分的阳性结果。截至 2022 年 9 月 9 日的数据截止日期，32 名患者 (包括 23 例间皮瘤 [MPM]、8 例卵巢癌、1 例胆管癌) 在临床试验的一期部分接受了单次 gavo-cel 输注。这些患者先前接受过大量治疗 (既往治疗中位数为 5 线)，其中 66% 的患者接受过免疫检查点抑制剂治疗，19% 的患者接受过间皮素靶向治疗。

结果显示，gavo-cel 在检测的每种肿瘤类型中都显示出临床益处，几乎所有患者都经历了肿瘤消退 (n=28/30, 93%)、疾病控制率 (DCR) 达 77%。截至 2022 年 9 月 9 日的数据，已观察到在全部 3 种表达间皮素的实体瘤治疗中的临床活性，淋巴耗竭后输注 gavo 细胞的患者中，总缓解率 (ORR) 为 22%。安全性方面，gavo-cel 总体上仍具有良好的耐受性，不良事件可控。(详见: Gavo-cel Complete Phase 1 Data Presentation)

总体而言，根据已完成的试验一期部分数据：gavo-cel 是第一种已证实临床疗效和耐受性的抗间皮素细胞疗法。该试验的 2 期部分，正在实施多种方法，包括联用免疫检查点抑制剂和再次输注策略，以进一步改善临床获益的深度和持久性。

gavo-cel 是一种新型 TRuC (T 细胞受体融合构建体) 细胞疗法，由表达一种单域抗体与 CD3  $\epsilon$  亚基融合蛋白的自体基因工程 T 细胞组成，该单域抗体可识别人间皮素。在表达后，单域抗体与 CD3  $\epsilon$  亚基融合蛋白被整合到内源性 T 细胞受体 (TCR) 复合物中，取代天然的 CD3  $\epsilon$  亚基。在临床前内皮素阳性肿瘤模型中，gavo-cel 已显示出抗肿瘤活性。此外，与使用相同抗间皮素抗体的 CAR-T 细胞疗法相比，gavo-cel 显示出更高的疗效。

gavo-cel 开发用于治疗间皮素阳性实体瘤。虽然间皮素在正常组织中的表达较低，但在多种实体瘤中呈现高表达，并且在决定肿瘤的恶性和/或侵袭性方面起着积极的作用。间皮素过度表达与某些癌症类型的预后较差相关。gavo-cel

1/2 期临床试验集中于 4 个适应症：非小细胞肺癌（NSCLC）、卵巢癌、恶性胸膜/腹膜间皮瘤（MPM）、胆管癌。仅在美国，这些癌症患者就多达 80000 例。

此次公布的试验一期部分的具体数据为：30 名（93%）疗效可评估患者中，疾病控制率（DCR）为 77%（DCR 定义为：输注后病情缓解或病情稳定持续至少 3 个月）。28 名患者（93%）观察到肿瘤持续消退（幅度：4%-80%）。根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版（RECIST v1.1），有 8 名患者靶病灶消退 >30%，其中 6 名患者达到部分缓解（PR，4 名间皮瘤，2 名卵巢癌），其中 1 名患者也达到完全代谢缓解。1 名胆管癌患者也被研究者评估为达到 PR。

临床活性：迄今为止，gavo-cel 在检测的每种肿瘤类型中都诱导了反应。在淋巴衰竭性化疗后输注 gavo-cel 的患者中，盲法独立中心审查（BICR）根据 RECIST 标准评估的客观缓解率（ORR）为 22%，研究者评估的 ORR 为 26%。根据 BICR 评估，恶性胸膜/腹膜间皮瘤（MPM）患者中 ORR 为 21%，卵巢癌患者中为 29%。

生存期：在 MPM 患者中，中位总生存期（OS）为 11.2 个月、中位无进展生存期（PFS）为 5.6 个月，这与标准疗法二线治疗复发难治性 MPM 患者的已发表结果相比是有利的。在卵巢癌患者中，中位 OS 为 8.1 个月、中位 PFS 为 5.8 个月。

### Consistent Tumor Regression in Patients with gavo-cel

Tumor Regression in 93% of Patients, Disease Control Rate 77%

	All	gavo-cel + LD
ORR	20%	22%
MPM ORR	18%	21%
Ovarian ORR	29%	29%

DCR = PR or SD lasting at least 3 months

---

### Promising Signal in Platinum Refractory Ovarian Cancer

**Ovarian Highlights**

- 6/7 patients experienced tumor regression
- 2/7 patients experienced RECIST partial responses
- Most recent RECIST response (Patient 33) is ongoing at month 4; experiencing continuous monthly improvement of radiological response

**Efficacy Data**

- ORR: 29% (gavo-cel + LD)
- PFS: 5.8 months
- OS: 8.1 months

---

### Phase 1 Data Support a Path Forward as Mesothelioma Leader

**MPM Highlights**

- 21/22 patients experienced tumor regression
- 5/22 patient partial responses by target lesion assessment; 4/22 experienced RECIST partial responses
- 1 patient experienced complete metabolic response

**Efficacy Data**

- ORR: 21% (gavo-cel + LD)
- PFS: 5.6 months
- OS: 11.2 months

gavo-cel 临床数据（截至 2022 年 09 月 09 日）

2021 年 10 月，TCR2 Therapeutics 与百时美施贵宝（BMS）达成临床试验合作协议，计划开展 2 期临床试验，评估 gavo-cel 联合抗 PD-1 疗法 Opdivo（欧狄沃，通用名：nivolumab，纳武利尤单抗）和抗 CTLA-4 疗法 Yervoy（逸沃，通用名：ipilimumab，伊匹木单抗），用于治疗难治性、表达间皮素(mesothelin)

的实体瘤。

这项2期试验的主要目的是评估 gavo-cel 在不可切除性、转移性或复发性、表达间皮素的实体瘤患者疗效，包括非小细胞肺癌（NSCLC）、卵巢癌、恶性胸膜/腹膜间皮瘤（MPM）和胆管癌。

在2期试验中，患者将在推荐的2期剂量（RP2D）下接受 gavo-cel 治疗，并根据其癌症诊断进入4个不同的队列：NSCLC、卵巢癌、MPM 和胆管癌。其中，NSCLC、卵巢癌、胆管癌患者将接受 gavo-cel 和 Opdivo 联合治疗。MPM 患者将分为3组进行治疗：第一组将使用 gavo-cel 作为单一药物，第二组将同时使用 gavo-cel 和 Opdivo 联合治疗，第三组将使用 gavo-cel、Opdivo 和 Yervoy 联合治疗。

## **全身型重症肌无力(gMG)新药！欧盟批准长效 C5 抑制剂 Ultomiris ！**

阿斯利康（AstraZeneca）近日宣布，欧盟委员会（EC）已批准长效 C5 补体抑制剂 Ultomiris(ravulizumab, 雷夫利珠单抗)：作为标准疗法的附加(add-on)疗法，用于治疗抗乙酰胆碱受体（AChR）抗体阳性的全身型重症肌无力（gMG）成人患者。

此前，Ultomiris 于2022年4月在美国获得批准、2022年8月在日本获得批准，用于特定的 gMG 成人患者。目前，Ultomiris 治疗 gMG 的申请在其他国家正在进行监管审查。

值得一提的是，Ultomiris 是第一种也是唯一一种被批准用于治疗 gMG 的长效 C5 补体抑制剂。gMG 是一种罕见的、使人虚弱的慢性自身免疫性神经肌肉疾病，其特征是肌肉功能丧失和严重肌肉无力。gMG 患者中，有80%为 AChR 抗体呈阳性。据估计，在欧盟有89000例 gMG 患者，在美国有64000例 gMG 患者。

Ultomiris 是第一种也是唯一一种已证明具有早期起效、持续临床疗效、8周给药一次的长效 C5 抑制剂，有潜力减轻患者的治疗负担。3期临床试验数据表明，Ultomiris 可以帮助范围更广的患者，包括症状较轻或处于治疗旅程早期的患者，以及尽管接受最初标准护理疗法但仍有症状的患者。接受 Ultomiris 治疗后，患者的日常生活活动能力显示出持续改善。

此次批准，基于 3 期 CHAMPION-MG 试验（NCT03920293）的结果。相关数据已于 2022 年 4 月发表于国际顶级医学期刊《新英格兰医学杂志》（NEJM），详见：Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis。在该试验中，Ultomiris 早在治疗第 1 周就显示出疗效，并持续 60 周（随机对照期 26 周+开放标签扩展期 34 周长期随访）。

主要终点数据显示：从基线检查到治疗第 26 周，Ultomiris 治疗组与安慰剂组相比，重症肌无力-日常生活能力量表（MG-ADL）总评分相对基线在统计学上有显著变化（-3.1 vs -1.4，治疗差异：-1.6， $p < 0.001$ ）。MG-ADL 是一种患者报告的量表，用于评估患者的日常活动能力。此外，在开放标签扩展期的长期随访结果中，观察到 Ultomiris 的临床疗效持续至第 60 周。该试验中，Ultomiris 耐受性良好，安全性与阵发性夜间血红蛋白尿（PNH）和非典型溶血性尿毒综合征（aHUS）的 3 期临床试验一致。

Ultomiris 是一款长效 C5 补体抑制剂，是 C5 补体抑制剂 Soliris（eculizumab，依库珠单抗）的长效版。2 款药物均通过抑制补体级联反应终端部分的 C5 蛋白发挥作用。补体级联反应是免疫系统的一部分，其不受控激活在严重的罕见病和超级罕见病中发挥了重要作用，包括：阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）、非典型溶血尿毒症综合征（aHUS）、全身型重症肌无力（gMG）、视神经脊髓炎谱系障碍（NMOSD）。

Ultomiris 和 Soliris 是 Alexion 公司的 2 款主打产品。2020 年 12 月，阿斯利康宣布 390 亿美元现金加股票形式收购 Alexion。这笔收购于 2021 年 7 月成功完成。此次收购是阿斯利康于 1999 年由英国和瑞典的两家制药商合并成立以来开展的最大一笔收购。该项收购的成功完成标志着阿斯利康进入了罕见病药物领域，开启了阿斯利康的新篇章。

Soliris 于 2007 年首次获准上市，目前已批准多种超级罕见病，包括：PNH、aHUS、gMG、NMOSD。Ultomiris 是 Soliris 的长效版产品，是第二代、长效 C5 补体抑制剂，于 2018 年底首次获批上市，已批准的适应症包括：PNH、aHUS、gMG。

**哮喘创新药！欧盟批准首创 TSLP 靶向单抗 Tezspire：适用于**

**广泛患者，无表型/生物标志物限制！**



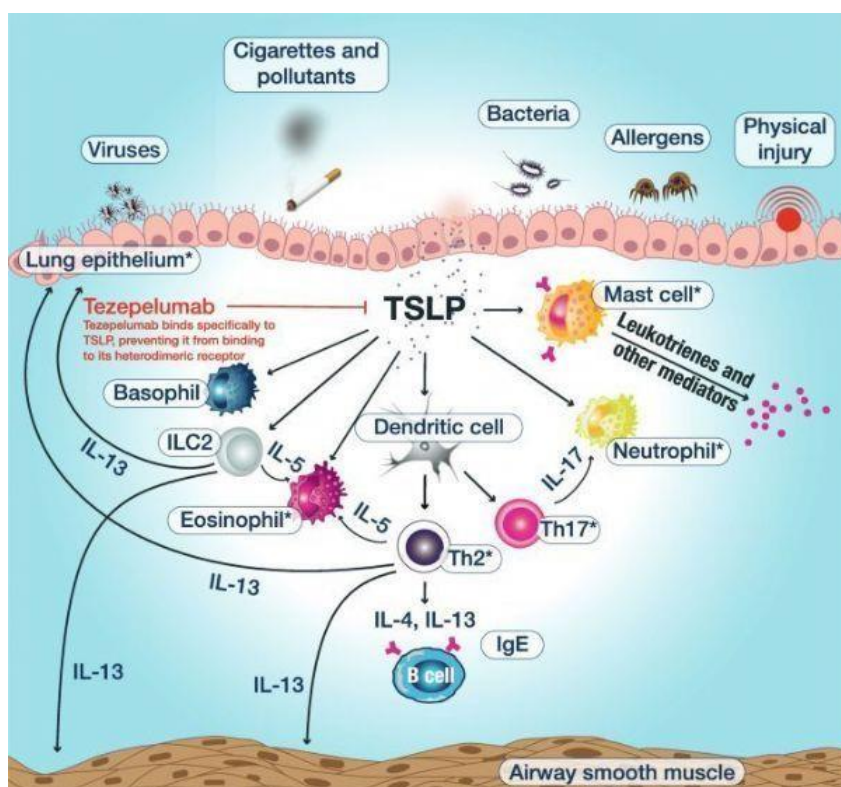
阿斯利康 (AstraZeneca) 与安进 (Amgen) 近日联合宣布, 欧盟委员会 (EC) 已批准 Tezspire (tezepelumab): 作为一种附加维持疗法, 用于治疗年龄 ≥12 岁、接受大剂量吸入性皮质类固醇 (ICS) 和其他药物但病情控制不足的严重哮喘患者。

Tezspire 是一款首创 (first-in-class) 生物制剂, 通过阻断胸腺间质淋巴细胞生成素 (TSLP), 在炎症级联反应的顶端发挥作用。TSLP 是一种上皮细胞因子, 在哮喘炎症中起关键作用。

严重哮喘是一种复杂的疾病, 大约 60% 的患者有多种炎症驱动因素。尽管近年来取得了一些进展, 但许多患者仍然经常出现病情恶化, 住院风险增加, 生活质量显著降低。

特别值得一提的是, 在治疗严重哮喘方面, Tezspire 是唯一一款没有表型 (如嗜酸性粒细胞或过敏) 或生物标志物限制的生物制剂。这是第一次, 许多严重哮喘患者有机会接受治疗, 而不论其疾病的炎症原因是什么。

临床数据显示, 在广泛的严重哮喘患者中, 无论关键生物标志物 (包括: 嗜酸性粒细胞计数、过敏状态、呼出气一氧化氮 [FeNO]) 如何, Tezspire 都能持续且显著减少哮喘恶化, 该药有潜力变革广大严重哮喘患者的治疗。



tezepelumab 作用机制 (图片来源于文献 PMID:33050900)

此次欧盟批准，基于 PATHFINDER 临床项目的结果，该项目包括关键性 3 期 NAVIGATOR 试验。该试验表明：在广泛的严重不受控哮喘患者中，当加入标准治疗时，与安慰剂相比，tezepelumab 在全部主要终点和关键次要终点方面均显示出优越性。

NAVIGATOR 试验是第一个 3 期试验，显示通过靶向 TSLP 对严重哮喘有治疗益处。该试验的结果已于 2021 年 5 月发表于国际顶级医学期刊《新英格兰医学杂志》(NEJM)，详见：Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma。

结果显示，在整个患者群体中，与安慰剂+标准护理 (SoC) 相比，tezepelumab+SoC 治疗在 52 周期间将哮喘年加重率 (AAER) 显著降低 56%、差异具有统计学意义和临床意义 (AAER: 0.93 vs 2.10; RR=0.44;  $p<0.001$ )。无论嗜酸性粒细胞计数、过敏状态或 FeNO 水平如何，与安慰剂相比，接受 tezepelumab 治疗的患者 AAER 均显著降低。该试验中，SoC 是中剂量或高剂量吸入性皮质类固醇 (ICS) 加上一种额外的控制药物，有或没有口服皮质类固醇 (OCS)。

此外，在基线嗜酸性粒细胞计数  $<300$  个细胞/微升的亚组患者中，该试验也达到了主要终点：与安慰剂+SoC 相比，tezepelumab+SoC 治疗使 AAER 在统计学上显著和临床意义的降低。在基线嗜酸性粒细胞计数  $<150$  个细胞/微升的亚组患者中，观察到相似的 AAER 降低。该研究中，tezepelumab 在严重哮喘患者表现出良好的耐受性，tezepelumab 组和安慰剂组的安全性结果没有临床意义的差异。

治疗严重哮喘是一项极大的挑战，因为多种炎症途径往往导致患者疾病的复杂性。这些结果，强调了 tezepelumab 对广泛严重哮喘患者（无论其炎症类型如何）治疗的变革性潜力。

TSLP 是一种针对促炎性刺激（例如肺内过敏原、病毒及其他病原体）产生的上皮细胞因子，在气道炎症的发生和持续中起着关键作用。TSLP 驱动下游 T2 细胞因子的释放，包括 IL-4、IL-5 和 IL-13，导致炎症和哮喘症状。TSLP 也能激活参与非 T2 驱动炎症的多种类型细胞。因此，TSLP 在炎症级联反应的早期上游活动已被确定为在广泛哮喘患者群体中的一个潜在靶点。阻断 TSLP 可阻止免疫细胞释放促炎细胞因子，从而预防哮喘恶化、改善哮喘控制。

Tezspire 的活性药物成分 tezepelumab 是一种首创的 (first-in-class) 抗 TSLP 单克隆抗体药物,能特异性地结合人 TSLP 并阻断其与受体复合物的相互作用,由此阻止由 TSLP 靶向的免疫细胞释放促炎性细胞因子,从而防止哮喘发作并改善哮喘控制。由于作用于炎症级联反应的早期上游, tezepelumab 可能适用于广泛的重度不受控哮喘患者,不论患者表型或 T2 生物标志物状态。

严重哮喘是一种使人衰弱的疾病,全世界约有 3400 万人受到影响。由于严重哮喘的复杂性,尽管接受了标准护理吸入药物、目前可用的生物疗法以及口服皮质类固醇 (OCS),许多严重哮喘患者仍会继续经历症状和频繁的恶化。

Tezspire 的作用与其他任何哮喘生物药物不同,它的作用靶点是多种炎症途径,这些炎症途径会导致哮喘症状和病情加重。Tezspire 有潜力改变目前服务不足的广大严重哮喘患者群体的护理,包括那些没有嗜酸性粒细胞表型的患者。

目前, Tezspire 正由阿斯利康与安进联合开发。业界认为, Tezspire 的批准上市,将在哮喘治疗领域掀起一场腥风血雨,其治疗人群将远大于目前已上市的生物疗法,包括葛兰素史克 (GSK) 的 Nucala (mepolizumab, 靶向 IL-5), 梯瓦的 Cinqair (reslizumab, 靶向 IL-5), 以及目前正在开发治疗哮喘的生物疗法,例如阿斯利康自己的 benralizumab (靶向 IL-5 受体  $\alpha$  亚基 [IL-5R  $\alpha$ ]) 以及赛诺菲的 Dupixent (靶向 IL-4/IL-13), 所有这 4 种疗法仅靶向于驱动哮喘炎症的特定炎性分子,只适合某些类型的重症哮喘患者,即亚组患者,如嗜酸性粒细胞性哮喘。

## 国内动态

### 中国细胞和基因治疗市场：入场容易出海难

魏则西事件是中国细胞和基因治疗 (CGT) 领域的分水岭,单就其对行业造成变化,堪比上世纪 50 年代欧美国家的“反应停”事件。尤其是随着 2017 年细胞治疗产品研究与评价指导原则的发布,中国的细胞治疗行业便进入了相对正规且与世界接轨的发展状态。

截止 2022 年 9 月, CDE 已经受理了超过 150 个 CGT 产品的各类申请,大约

100 个为 IND 申请，已有 2 款细胞治疗产品被批准上市，另有 3 款产品已申报上市或正在进行上市审批的最后准备。单单是 2021 年，就有 28 个各类 CGT 产品的 IND 申请被受理。

如此火热的景象，在中国的医药发展进程中可以说是前所未有的，而造成火热景象的背后，或许有这三个原因：人才、数据、政策。

#### 原因一：人才

上世纪 90 年代以及本世纪初有海量的中国大学生出国留学，生物类学科在当时由于不是热门学科，比较容易申请奖学金，几乎被中国人承包。当这一批留学生开始学成归来，便给中国生物医药产业带来了前所未有的技术储备和国际视野。

#### 原因二：数据

2000 年初起，CGT 就被作为医疗技术进行临床应用，在监管逐步加强后，依旧可以通过 IIT 继续应用于临床。大量和长期的临床应用，效果好的产品必然会被推向产业化。

#### 原因三：政策

生物医药是十四五重点扶持的产业，政府政策一片大好，要钱给钱，要地给地，加上优质的人才和临床数据以及各路资本，可谓是一拍即合，CGT 企业便这样如雨后春笋般出现。

如此一来，生物医药行业的精英纷纷入海 CGT，热闹非凡。入局者多了，不同的运营模式便开始浮出水面，以笔者的总结，大概有如下三类：注重前后两端、全链条一锅端、先前端再全端。

展开之前，我们首先需要定义什么是“端”。

CGT 虽是新名词，但它仍旧属于生物医药，与正常的药物开发和上市流程并无二致。在它的最“前端”——分子设计和靶点筛选，由候选分子形成一定数量的产品管线。当对产品管线进行一定程度的概念验证，对其有效性有了一定把握后，便完成了“前端”的工作，即进入“中端”——生产工艺研究的 CMC 阶段。

CGT 与常规的药物制造流程不同，尤其是细胞治疗，需要先像制造常规药物一样生产出符合规范的原材料，才能够开始生产可以用于人体的细胞药物，因此，“中端”的工作浩大而纷繁。而“后端”——便是可以用于人体的细胞产品的生

产工作。

有了如此定义，我们再来看看这三类运营模式的特点：

### 一．注重前后两端

以产品在国内被批准上市的药明巨诺为代表，这类企业将主要精力放在前端和后端。前端进行管线扩充，后端控制细胞产品的生产，而将比较繁琐的质粒、病毒等中端的 CMC 工作交给有实力的 CDMO 企业。

已有产品在海外上市的诺华、凯特、BMS、传奇等公司，国内正在进行上市准备的天津合源均为这种模式。当然，这种运营模式就要求企业和 CDMO 进行深度配合，BMS 的 CAR-T 产品 Breyanzi 就曾因为其提供病毒载体的 Lonza 未能通过 FDA 审查而被推迟上市。

而为诺华的 CAR-T 产品 Kymirah 提供病毒载体的 Oxford Biomedica，在早期由于产能不足，不得不租借厂房来完成生产。此类运营模式的优点就是可以借助 CDMO 快速完成中端工作，将产品迅速推向市场；劣势就是需要承受 CDMO 产生的不确定性和由此带来的风险。

### 二．全链条一锅端

这类运营特点的企业选择自行完成从开发到生产的所有工作，但基本都会因为组团队、建厂房、优化工艺而造成了管线推进速度相对缓慢。国内最早一批在 2018~2019 年进行了 IND 申报的企业，诸如恒润达生、艺妙神州、华道生物、重庆精准、北京马力诺、西比曼等等，目前较少看到产品在后期临床开发阶段的重大进展，大多也都是因为要投入精力克服自行打通所有 CMC 工艺所面临的挑战。

多年来坚持自力更生的科济生物在 2022 年 9 月完成了美国本土第一例 CAR-T 细胞 cGMP 批次的生产。相反还有为数众多的生物技术公司声势浩大的建了厂房、买了设备，但管线上长时间毫无进展。在这个资本很浮躁的时代，管线推进缓慢是一个非常致命的问题，因此，速度和时间便是选择全链条一锅端的企业需要承受的痛点，但好处便是生产制造过程有极高的确定性，便于控制成本。

### 三．先前端再全端

中国 CGT 企业的领军人几乎都是科学家，前端技术水平一流，但缺乏中后端的 CMC 经验。同时由于大多数企业依靠资本市场提供现金，时间紧凑，常常会在前端具备好的管线但缺乏其他实力时寻找 CDMO 进行合作，同时建立厂房和团队，

在 CDMO 助其完成申报后进行技术转移，临床阶段时逐步实现自给自足。

这类运营特点的企业，规模大多在 100 人以下，由少数了解制造工艺的骨干负责与 CDMO 沟通。此种运营方式，优势是可以很好地在公司成立初期轻装上阵，快速拿到批件，提升公司价值，但最大的难点就是技术转移的可行性。

能否技术转移成功，很大程度上取决于中后端制造工艺对 CDMO 的价值。大体而言，CDMO 的核心资产即其工艺和 SOP，其价值远非一两个 IND 项目可以比拟，依靠外包若干项目完成技术转移并华丽转身，至少在现阶段的中国 CGT 行业中尚无成功案例。

运营特点的多样化，最终都指向同一个目标：让自己的产品迅速被批准上市。但在中国上市远远不够，只有在欧美市场上市，即所谓“出海”，才能为企业带来可观的收入和持续的发展。以药明巨诺和传奇生物为例，药明巨诺的 CAR-T 产品瑞基奥仑赛，在中国市场一年的销售额只能与在国外上市的传奇生物的西达基奥仑赛一个季度的销售额持平，海外市场的收入前景可见一斑。

但出海谈何容易，在中国上市就已经够难了。回顾文章开头的 CDE 受理数据，总体来看，中国目前的 CGT 行业，由 IND 到 BLA 的成功率约为 5%。然而，复星凯特、药明巨诺、南京传奇之所以能够快速走向 BLA，背后均有国外成熟公司的加持。如果抛开这个因素，纯本土 CGT 企业自力更生由 IND 迈向 BLA 的成功率，从目前的结果来看，大约为 2%。

目光转向海外，截止到 2022 年，除了已有产品上市的传奇，包括科济、西比曼、驯鹿&信达、亘喜、斯丹赛、星德汉、来恩等等中国 CGT 企业纷纷尝试了海外的临床申报，目前尚未有一家走入临床后期阶段，中国 CGT 企业的出海路，其漫漫而修远兮。

写在最后

药品的研发和商业化，最终都是需要活下去并实现盈利的。对于 CGT 行业来讲，入海做药，技术上的科学逻辑并不复杂，但想真正获批上市和产生利润，产业化道路上的种种复杂抉择，将会是所有企业必须面对的。但愿中国的 CGT 行业，可以做到应出海尽出海，共同提升人类福祉。

## 聚焦核素偶联药物及中子俘获治疗，药明博锐完成近三亿元 A 轮融资

近日，专注于研发新一代靶向核素偶联药物的药明博锐生物科技有限公司（药明博锐，BoomRay Pharmaceuticals）宣布完成近 3 亿元人民币 A 轮融资。本次融资由红杉中国领投，阳光融汇、天府三江资本、普华资本、清松资本、生命园创投与深圳今晟跟投。易凯资本在本次交易中担任了药明博锐的独家财务顾问。

本次融资后，公司将加快推进多条自研管线的临床开发与注册，并加速研发中心及生产基地建设以及全球范围内的 BD 合作。

药明博锐于 2018 年由药明康德帮助北京大学分子工程苏南研究院共同孵化成立。公司充分利用北京大学基础研究成果，致力于打造新一代放射性靶向药物研发、生产及临床应用平台。公司目前布局的产品均为自主研发，拥有全球知识产权。公司的研发管线有多个 FIC/BIC 核素偶联药物及中子俘获治疗药物，涉及多个不同适应症包括头颈部肿瘤，脑部肿瘤，胰腺癌，直肠癌，前列腺癌以及炎症鉴别等诊断与治疗产品。

药明博锐董事长兼首席执行官胡江滨博士表示：“恶性肿瘤目前依然是威胁人类健康最主要的疾病之一，我国癌症病人每年新发数量及总死亡人数位居全球高位，人类在征服癌症的道路上任重道远。由于核素药物本身的特点及相对较高的行业壁垒，我国与欧美国家在这个领域的差距较大。药明博锐希望能早日开发具有自主 IP 的新一代靶向核素偶联药物，为攻克肿瘤提供新的诊断和治疗手段。”

北京大学化学学院应用化学系副主任及药明博锐首席科学官刘志博教授表示：“当我第一次接触到核药物的时候，它诊疗一体的特性、独特的杀伤机制就吸引了我。核药物作为曾经的冷门研究领域，我们在埋头研究的同时，也一直期待着与药物工业合作推动其临床转化。感谢北京大学的支持和临床专家的认可，我们迈出了第一步。在未来，相信药明博锐会进一步加速核药物在新靶点、新载体、新平台技术上的突破和临床应用。最后，也非常感谢红杉中国及其他各家投资机构对中国原创核药物的支持和肯定。”

公司研发副总裁喻峰博士也表示：“我国核素药物的行业发展目前正处于一个关键的拐点，完成本轮融资后，我和团队将为公司的产品临床转化及早日上市尽我们自己最大的努力。”

红杉中国合伙人杨云霞女士表示：“红杉中国始终致力于医疗健康领域投资具有鲜明技术特征和高成长性的公司。药明博锐作为一家具备原始创新能力的放射性核素靶向药物研发公司，团队研究经验丰富，在创新技术转化、自研管线立项与推进等方面极具特色。我们期待其新一代放射性靶向核素偶联药物能早日问世，造福全球患者。”

阳光融汇资本合伙人石晟昊先生表示：“治疗性核素偶联药物近几年发展迅速，方兴未艾，在临床和商业上已初步证明了巨大的潜力。随着行业的成熟，凭借诊疗一体化的特殊优势，这一领域将迎来爆发。药明博锐凭借团队在核药物领域的多年积累，在靶点选择、药物设计、管线搭配上颇具亮点。融汇资本很高兴参与本轮融资，期待与公司一起共创未来。”

## 豪掷 2900 万欧元，为中国生物制药创新加码

据中信建投投资证券发布数据显示，全球生物药市场空间将由 2019 年的 2860 亿美元增至 2030 年的 7680 亿美元，我国生物药市场空间将由 2019 年的 3120 亿元增长至 2030 年的 13030 亿元。中国生物制药行业正蓬勃发展，影响力正在触及全球。

2022 年 9 月 21 日，德国默克宣布在中国的首个生物安全检测实验中心在上海张江启幕，这也就意味着，中国生物安全检测实验中心将成为目前默克在美国、英国、新加坡之外的又一个重要全球网络，主要服务于中国本土的生物制药和生物科技公司，助力中国生物制药行业的长期发展。

据了解，中国生物安全检测实验中心一期项目病毒清除验证实验室已正式启用，为新药临床研究审批（IND）和生物制品上市申请（BLA）提供关键性的支持。二期扩建项目还将包括细胞株检定和批次放行测试服务的建设，预计将于 2023 年底开放。

默克生命科学中国董事总经理马锦睿（Marc Jaffré）表示，“中国生物安全检测实验中心的落成标志着我们与正重塑现代医学前沿的中国客户展开合作



的新篇章，为中国客户提供关键的本地服务，并以长达 75 年全球生物医药检测市场的丰富经验作为坚强后盾。”

### 中国生物药已驶入快车道

由于生物制品通常是直接注射给药，产品若遭受病毒污染，对患者可能造成重大伤害。在人类历史上，疫苗和血液制品等都曾出现过病毒污染的案例。因此，病毒清除验证是生物药品进入临床和商业化生产前必不可少的一个重要环节。

随着国外申报或中外双报的生物制品企业越来越多，而病毒清除验证验证机构屈指可数，有些机构验证使用的方法或采用的指示病毒不同，其报告并不被国外评审机构认可，而申报国外的话，有时只能转战国外机构。

默克生命科学生物医药检测服务生物安全运营中国负责人陶菊红说道，“无论是为了国内申报还是创新药出海，病毒清除验证是必不可少的。默克的客户如果需要获得相关的病毒清除验证，必须要送去默克全球的生物安全检测实验室进行验证，这涉及到样本运输等繁复的物流程序，需要较长的验证周期。再加之疫情的影响，验证周期可能会更加的长。”

”为此，默克将中国生物安全检测实验中心打造成跟全球英国、美国一样标准的实验室，我们所有成员都去英国或者新加坡进行了 4~6 个月的培训，最主要的目的能够确保我们在中国上海提供的实验室符合全球多地监管机构，FDA、EMA、HMI 等等各地监管的要求。”默克生命科学生物医药检测服务生物安全运营中国负责人陶菊红强调道。

据悉，默克生物安全服务成立已有 75 年，已为全球 500 多家生物制药企业，完成 17300 多个病毒清除验证的项目，每年接待 100 多个全球多地监管机构和审计。基于多年的全球实践经验，默克将积累的法规科学及项目经验全部移植到中国，来更好地推动中国的生物医药高速发展。

### 中国生物制药影响力正触及全球

自 2006 年以来，国务院、国家发改委、药监局、市场监督管理局等多部门都陆续印发了支持、规范生物医药行业的发展政策，内容涉及生物医药发展技术路线、生物医药研发生产规范、资金扶持等内容。

同时，医改的快速执行推动行业由之前的 me-too 逐渐向创新发展靠拢，同时加速双抗、ADC、细胞治疗与基因治疗的突破性进展。种种政策直接利好生物

制药行业的加速发展。随之在新冠疫情催生下，我国对生物制药行业越来越重视。

然而，中国生物医药的高速发展，也带了相应的机遇和挑战。当谈及中国生物医药所面临的机遇和挑战时，默克生命科学中国董事总经理马锦睿（Marc Jaffré）表示，“毫无疑问，中国生物医药产业未来的增速会比想象中更快。中国市场对于默克生命科学业务来说，是全球第二大市场，我们希望成为中国整个生态系统里面顶级的合作伙伴。此外，目前，最大的挑战是人才匮乏。产业创新需要来自不同国家的科学家以及各类优秀人才进行国际层面合作，方可实现进一步创新发展。”

“尽管疫情带来了许多不确定，依然持续坚定地看好中国市场。在疫情封控结束后，我们业务有飞速反弹，有加速的趋势。预计到 2025 年，默克集团整个营收将会增加到 250 亿欧元。我们对中国市场有非常多的承诺，希望能够促进本地的创新，不断深化与本地合作伙伴的合作，更好满足中国市场的需求。”最后，默克生命科学中国董事总经理马锦睿（Marc Jaffré）说到。

默克生命科学中国董事总经理马锦睿（Marc Jaffré）坚信，唯有在产品、技术和服务方面做出创新，才能保持在生物医药产业的高速增长。中国已经是全球生物医药创新产业的重要参与者，并有望在未来几年成为该领域位居前列。

## ADC 火爆带来新风口，专业 CDMO 稀缺引发产能争夺战

400 亿美元，这是最近默沙东给美国 Seagen 公司开出的收购价码。

默沙东自不必说，凭借 K 药独步世界医药圈。它看上的 Seagen 公司，也不是等闲之辈。Seagen 是一家很特别的公司，成立 23 年来几乎只做过一件事：开发各类 ADC 药物。

将识别肿瘤的抗体和破坏癌细胞的毒素结合起来，通过抗体识别肿瘤细胞，用毒素杀死肿瘤细胞，这是 ADC 的设计灵感。Seagen 是一家不折不扣的小巨头企业。如今全球已上市的 14 款 ADC 产品中，Seagen 参与开发的品种占了 4 款，超过了辉瑞、罗氏、阿斯利康等巨头。

默沙东希望与 Seagen 组合，标志着医药创新之路上 ADC 大门正在开启，一个全新的时代可能到来。13 年前，默沙东也是通过一场收购买下了先灵葆雅，才拿到了如今炙手可热的 PD-1 帕博利珠单抗，并开启了免疫治疗的时代。

默沙东在 ADC 领域突然发力，背后有着必然的趋势。近 10 年来，德国默克也陆续收购了 Millipore 和 Sigma-aldrich 公司，打造了北美首个获得商业批准的 ADC 药物 CDMO 一体化供应商。虽然前者这两天被传出收购 Seagen 价格没谈拢，但默沙东的 ADC 进军之路昭然若揭。

CDMO 服务在 ADC 药物开发中非常关键。ADC 需要在抗体、偶联物、毒素三个部分都配合精妙，并不是所有企业都有这样的能力，机会也就在此孕育。国内 ADC 药物爆发前夜，具有一体化 CDMO 能力的公司更加稀缺。

### ADC 生产 70%外包

今年 5 月底，知名风投维梧资本宣布其人民币基金首次关闭，募集规模达到 40 亿元。维梧资本曾投资了药明康德、诺诚健华、和睦家等医药医疗企业，首次设立人民币基金后，维梧资本的第一单，投向了国内 ADC 小巨头：东曜药业。

6 月 1 日，维梧资本宣布参与东曜的配售认购，溢价 4.79%增持东曜药业，持股比例增加到 28.66%。

在中国生物医药界，东曜药业一直比较低调，从 2013 年开始，在开发 ADC 药物方面，一直走在行业前列。而且从一开始，东曜药业就用重资产的方式，打造了一个一体化 ADC 孵化平台，这番操作的好处直到六七年后，才慢慢显现。

东曜药业 CEO 刘军曾介绍：“ADC 药物研发所面临的一项重要挑战就是如何降低其毒副作用，其中如何控制小分子药物的脱落率，这需要熟练掌握稳定的偶联工艺，并结合高水平的理化分析能力的支持才能达到。”

不同的偶联技术对应不同的工艺路线；伴随着 ADC 生命周期的不同阶段，工艺开发又面临着不同规模的对应需求。经过近十年的技术积累，东曜药业拥有了完整的 ADC 分析、偶联工艺开发及放大技术能力，特别是在产品上市前的晚期研发阶段的工艺开发方面积累了丰富的实践经验。

ADC 药物的生产难度，并不比研发容易多少。

Seagen 公司在成立后的 12 年间并没拿出过产品，而是一直在研究毒素分子和连接子。2001 年，Seagen 先是合成了靶向微管蛋白的细胞毒素药物 MMAE，后又做出了以缬氨酸-瓜氨酸为主要结构的二肽连接子，才构建了自己的技术平台。

这些技术到了大规模商业化生产阶段，又面临了新的难题。

ADC 药物要求生产企业不仅需要掌握单抗和生物偶联的开发和制造，还要能

开发连接子和毒素，制造难度非常大。很多企业选择了外包，默沙东的 ADC 基地在去年 9 月就发布了一项数据，统计目前正在开发的 ADC 中，发现 70% 以上都交给了专业的外包机构。

第一三共已经明确表示：未来五年内向 ADC 和双抗技术投入 136 亿美元，其中在供应链上投入 23 亿美元，大量花费会付给 CDMO 机构。

全球顶级 CDMO 企业正在想办法多抢生意。龙沙集团在 2020 年 12 月 2 日宣布：在瑞士菲斯普工厂新建两个生产车间，专门为两种 ADC 药物做 CDMO 生产。这两个车间预计今年年底完工。

只不过，ADC 商业化生产并不那么容易。

### 一站式服务最具价值

全球主流的 CDMO 企业在面对 ADC 时，都曾感到无所适从。

大规模商业化生产时，ADC 要求把单抗、小分子、偶联物等技术衔接在一起。一般来说做 ADC 的创新药企需要与三个 CDMO 供应商合作：一个做抗体，一个做细胞毒素分子，另外一个做连接子。

这些业务跨越行业、跨越知识领域，一家企业能全部包下来的非常少。为了能够服务“全产业链”，龙沙这样的 CDMO 巨头选择自建生产线，还有企业选择了收购。

2010 年，默克收购了 Millipore 公司，2014 年又收购了 Sigma-Aldrich 公司。两家公司联合起来，成为美国首个 ADC 药物 CDMO 基地 MilliporeSigma；美国的老牌药企 Sterling 制药在 2021 年初收购英国的 ADC Biotechnology 公司，为的就是获得这家公司的高效毒素小分子技术，从而开展生产一站式 CDMO 服务。

“一站式”的意义，在 ADC 领域非常关键。

2021 年 5 月，国内 CDMO 巨头药明康德旗下的合全药业和药明生物宣布合资成立药明合联。合全药业有着国内独树一帜的小分子药物开发能力，药明生物则是国内最大的生物药 CDMO 企业。但在为 ADC 药物提供服务时，产品不得不在无锡、常州两大基地间转运，影响开发效率。在当地实现连续生产，正是药明合联成立的意义。

东曜药业是国内最早介入 ADC 的企业之一，早在 2013 年就布下了 5 万平米生产基地、20000L 的生物药产能的大棋。这样的起步规模在当时国内创新药界

是很罕见的。东曜 CEO 刘军曾介绍：“我们有一个完整的制药平台，涵盖了从单抗生产、ADC 药物原液生产、再到制剂生产的全过程。”

东曜药业拥有符合 GMP 标准的 ADC 裸抗、原液和制剂生产车间，最难能可贵的是 ADC 所有关键生产工序能够在同一个车间内完成。一体化生产将药物的质量控制做到最优，有效解决了技术和监管层面的难题。

2021 年报显示，东曜药业的 CDMO 业务收入占比高达 70%，已成公司主要营收来源之一，其中 ADC 项目订单额占比高达 59%。

从全球范围来看，追求“一站式”解决是 ADC 药物 CDMO 企业吸引客户的关键，而且随着 ADC 的逐渐热门，这种需求会被放大。

### 抓住风口飘来的机会

国内 ADC 药物的研发可以说起步不久，但动作非常快。

截至 2022 年 2 月，国内处于临床前和临床试验中的 ADC 管线总计 153 条，占全球 ADC 管线总数的 36.86%。这些项目很多还处于简单模仿、稍加改良的阶段，能进入临床后期的，也以引进或联合开发为主。

短期来看，这样的研发现状已经足够应付国内需求。2020 年，中国才刚有 ADC 药物上市；至今，国内上市的 ADC 也不过 4 款。国内企业能够 fast follow，也能获得不少市场。

ADC 药物的市场容量会大很多。和 PD-1 不同，ADC 是一大类药物的总称，各家企业在靶点或结构上一开始就体现出充分的差异性，开发同质化的现象会大大减弱，各家企业都有一定机会。

如果说当年的“PD-1 千亿市场”已经成为笑谈，ADC 药物倒真的有可能抓住接力棒。东亚前海证券预计，中国 ADC 市场到 2024 年约有 74 亿元左右的规模，2030 年能看到 292 亿元左右，年均复合增长率 25.8%。

都说 CRO 企业挣的是“卖水”的钱，但眼下，能承接这 100 多个品种的 CDMO 企业，国内寥寥无几。“水”也不是人人能卖的。

按照业界预估的 70% 开发生产工作将交给外包，光是临床阶段用药开发，国内 ADC 的 CDMO 市场就已足够诱人。

东曜进展最快的 ADC 药物已经完成了三期临床试验入组。同时，东曜还拥有贝伐珠单抗、替莫唑胺胶囊、醋酸甲地孕酮口服混悬液 3 款已上市药物。财报显

示，东曜药业 2022 年上半年营业收入达人民币 1.82 亿元，其中贝伐珠单抗就贡献了 1.04 亿，经营活动现金净实现首次转正，东曜自我“造血”能力也在日益凸显。

在当下国内的创新药环境中，ADC 算得上是一个大多数从业者看好的方向，几家 CDMO 企业的价值也就更凸显了。

顺势而为 不少生物制药企业转型做 CDMO，这是 2022 年来的一大现象。

今年 3 月，复宏汉霖成立全资子公司安腾瑞霖，正式参与生物药 CDMO 服务，而在去年年底，三生制药早就利用自己在上海、大连等地的产能，成立晟国医药，对外接单。

抛开经营压力不谈，这些开辟 CDMO 业务的生物制药企业有一个共同的特点：很早就获得大笔融资上市，资本大多投入产能的硬件铺设上。

IPO 募集资金一般要明确用途，创新药企业刚在资本市场崭露头角时，外界对于其经营模式了解并不算深入，“建厂需要钱”显然要比“研发投入”更有说服力。2018、2019 年港股和科创板开辟生物医药企业 IPO 之初，企业募集资金的主要投向都是自建厂房。

但在经历 2021 年下半年的融资寒冬后，当前的 biotech 们纷纷理性起来。

一方面，国内生物药产能已经不小，百济神州、君实生物等企业的规划产能已经接近专门做 CDMO 的药明生物了，资本不太可能继续支持产能扩充；另一方面，商业化压力让这些企业意识到：赚钱靠的并不是降低生产成本，而是比谁能扛得过医保控费政策。

虽说人人都有一个成为 bigpharma 的梦想，但毕竟现实是残酷的，并不是每棵树苗都能长成参天大树。

对那些已经重资产投入的药企来说，承接 CDMO 业务，既能带来收益，也能发挥工艺上的优势帮到新兴企业，最终推动新老两类企业融合。这是中国生物医药行业未来可以预见到的事情，默沙东、艾伯维等外资巨头其实也是这么做的。

东曜药业 2021 年 CDMO 业务收入 5369 万元，全年新增订单额突破 1 亿元。CDMO 已经成为公司第二增长曲线，管理层也乐见其成，正在建设第二条 ADC 商业化生产线。

顺势而为，这才是企业经营之道。