

生物产业动态

2022年 第十期

(总第一百六十九期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
HIV 新药！BIKTARVY(必妥维®)真实世界数据：在有各种共病的 HIV 感染者中，安全&疗效显著!.....	1
新型抗生素！铁载体头孢菌素 FETROJA 真实世界数据：治疗耐药细菌感染显示高疗效!.....	3
带状疱疹疫苗！SHINGRIX(欣安立适)：在≥50 岁老年人群中，可提供长达 10 年保护!.....	5
抑郁症新药！伏硫西汀：在重度抑郁症&共病痴呆患者中，显著改善抑郁症状和认知功能!.....	7
国内动态.....	9
全球疫苗巨头 TOP10，两家中国公司上榜.....	9
荣昌生物泰它西普获美国 FDA 孤儿药资格认定，治疗重症肌无力.....	11
中国生物制药入局中国非酒精性脂肪性肝炎百亿市场！.....	12
细胞培养基第一股上市大涨近 7 成，国产替代初露锋芒.....	14

国际动态

HIV 新药 ! Biktarvy(必妥维®)真实世界数据 : 在有各种共病的 HIV 感染者中 , 安全&疗效显著!

吉利德科学 (Gilead Sciences) 近日在 2022 年第 30 届 HIV 感染药物治疗国际大会 (HIV Glasgow 2022) 上公布了三合一复方新药 Biktarvy (中文商品名: 必妥维®, 通用名: 比克恩丙诺片, 比克替拉韦 50mg/恩曲他滨 200mg/丙酚替诺福韦 25mg, BIC/FTC/TAF) BICSTaR 研究的真实世界数据 (RWD): 证实 Biktarvy 是一种普遍耐受性良好且有效的治疗方案, 无论 HIV 感染者先前的治疗情况或共病状态如何。此外, 来自 2 项 3 期研究 (Study 1489, Study 1490) 的最新 5 年数据, 提供了 Biktarvy 在那些从 dolutegravir 为基础的治疗方案转换为 Biktarvy 治疗的 HIV 感染者中的长期安全性和有效性证据。

来自 24 个月的 BICSTaR 研究随访分析提供了新的真实世界数据。该研究评估了 Biktarvy 在 9 个国家临床实践中的有效性和安全性。分析包括新冠肺炎 (COVID-19) 大流行期间的随访, 并考虑了人群的年龄、种族、性别、依从性和晚期诊断。启动 Biktarvy 治疗的患者实现了高度的病毒学抑制 (HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL)。

总体而言, 97% (104/107) 的初治患者、95% (497/521) 的经治患者, 在接受 Biktarvy 治疗 24 个月时实现了病毒学抑制 (缺失=排除分析)。没有报告治疗引起的耐药性。停药率 (总体 14%) 较低, 很少有患者 (7%) 因药物相关不良事件 (DRAE) 而停药。最常见的药物相关不良事件是体重变化 (3%) 和抑郁 (1%)。这些数据加强了 Biktarvy 对高合并症 HIV 感染者的安全性和耐用性。

加拿大蒙特利尔 Urbaine du Quartier Latin 诊所研究主任和医生 Benoit Trottier 博士评价称: “这些最新数据表明, HIV 治疗方案的创新和改进如何帮助 HIV 感染者及其临床医生确定一种支持其长期治疗的 HIV 治疗方案。老龄化和共病等因素是长期健康讨论的重要组成部分。BICSTaR 研究加强了 Biktarvy 在一系列共病人群中的真实有效性, 研究结果与 Biktarvy 治疗随机临床试验的证据一致。”

在会议上公布的 1489 研究和 1490 研究的其他数据表明，Biktarvy 对转换治疗的患者具有高疗效和持续安全性，并具有持续的高抗药性。这些结果来自于接受 144 周盲法 dolutegravir+2 种 NRTI 方案治疗之后转换至开放标签 Biktarvy 治疗 96 周的患者。

在第 240 周，1489 研究（217/218；缺失=排除）和 1490 研究（232/234；缺失=除外）中 99% 以上的患者实现了病毒学抑制。此外，研究表明，在 240 周内的每一次就诊中，在转换为 Biktarvy 治疗后，有效性 >96%（缺失=排除），这表明 Biktarvy 可以为 HIV 患者提供持续的病毒学抑制，即使在转换治疗后也是如此。

Biktarvy 总体耐受性良好，2 项研究中 0.4%（2/519）的转换治疗方案患者经历了导致药物在开放标签扩展期内停药的不良反应。没有发生肾脏原因的治疗中断。在开放标签扩展期，最常见的不良事件是腹泻（0.6%）和体重变化（0.6%）。

2022 年 10 月 14 日，美国食品和药物管理局（FDA）批准了 Biktarvy 的标签变更，更新了处方信息，以纳入 1489 研究和 1490 研究中启动治疗的 HIV 成人的 144 周疗效数据和 240 周安全性数据

吉利德科学艾滋病毒临床开发副总裁 Jared Baeten 表示：“在我们努力推动科学创新以帮助结束艾滋病流行的同时，我们致力于一项治疗研究计划，以满足所有 HIV 感染者的个人需求。吉利德正在进行的以人为中心的研究，重点关注 HIV 感染者不断变化的需求和偏好。此次会议上的这些最新数据，证明了 Biktarvy 等创新药物的临床应用，可以帮助广泛的 HIV 感染者，而不管他们的共病负担如何。

Biktarvy 是一种每日口服一次的单一片剂方案（STR），用于治疗 HIV-1 感染。该药结合了新型整合酶链转移抑制剂（INSTI）bictegravir（BIC）的效力和已上市药物 Descovy（emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg，FTC/TAF）已被证明的疗效和安全性，后者是 HIV 临床治疗指南推荐的双效核苷类逆转录酶抑制剂（NRTI）骨架疗法。在 3 期临床研究中，用于治疗既往未接受治疗（初治）的患者以及实现病毒学抑制并切换治疗方案（经治）的患者时，Biktarvy 均实现了非常高的病毒学抑制率，并且没有发生治疗出现的耐药性。

在美国，Biktarvy（BIC/FTC/TAF，50mg/200mg/25mg）于 2018 年 2 月获批

上市，该药目前的适应症为：作为一种完整方案，用于治疗 HIV-1 感染的儿科患者（体重 \geq 25 公斤）和成人患者，这些患者无治疗失败史，并且不存在已知的对 Biktarvy 每个组份耐药相关的突变。具体为：（1）无抗逆转录病毒治疗史的患者；（2）接受稳定的抗逆转录病毒方案已实现病毒学抑制的患者，取代其当前的抗逆转录病毒方案。需要指出的是，Biktarvy 的药物标签附有一则黑框警告，提示治疗后乙型肝炎急性恶化的风险。

2021 年 10 月，美国 FDA 批准 Biktarvy (BIC/FTC/TAF, 30mg/120mg/15mg, 低剂量片剂) 用于体重至少 14 公斤至 25 公斤以下、已实现病毒学抑制、或刚开始接受抗逆转录病毒药物 (ARV) 治疗的 HIV-1 儿童感染者。为体重至少 14 公斤的儿童提供单片抗逆转录病毒疗法是一个具有拯救许多生命潜力的重要里程碑。此次批准扩大了 Biktarvy 的适应症，将感染 HIV-1 的年幼儿童包括在内，这将有助于减少成人和儿童群体之间获取 HIV 治疗方案的差距。

在中国，Biktarvy (必妥维®) 于 2018 年 10 月获得香港批准，于 2019 年 8 月获得大陆批准。必妥维®在中国适用于作为完整方案治疗人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 感染的成人，且患者目前和既往无对整合酶抑制剂类药物、恩曲他滨或替诺福韦产生病毒耐药性的证据。

新型抗生素！铁载体头孢菌素 Fetroja 真实世界数据：治疗耐药 细菌感染显示高疗效！

日本药企盐野义 (Shionogi) 近日在 2022 年美国感染性疾病周 (IDWEEK 2022) 年度会议上公布了新型抗菌药 Fetroja (cefiderocol, 头孢地尔) 的新数据，包括新的真实世界证据。这些数据证实：Fetroja 对一些最难治疗的革兰氏阴性菌感染具有强大的疗效。

来自 PROVE (回顾性头孢地尔图表回顾) 的新数据表明：Fetroja 在鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 感染患者中实现了 63% (48/76) 的临床治愈率，在铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 感染患者中实现了 63% (76/120) 的临床治愈率。

PROVE 是一项正在进行的国际回顾性研究，评估了在革兰氏阴性菌感染住院患者中使用 Fetroja 的真实结果和安全性。在鲍曼不动杆菌感染中，96% 对碳青

霉烯类抗生素耐药；而在铜绿假单胞菌感染中，97%对碳青霉烯类抗生素耐药。碳青霉烯类抗生素（carbapenem）是一组重要的抗生素，常作为“最后手段”，用于治疗其他抗生素（如青霉素）治疗失败时的严重、多重耐药感染。

安全性和耐受性数据与临床研究中 Fetroja 的安全性概况基本一致。在 220 名患者的总队列中，有 5 名患者出现了药物不良反应（ADR），其中 2 名患者出现皮疹，1 名患者肝功能测试值升高，2 名患者腹泻。一名接受 Fetroja 治疗的患者经历了严重的 ADR（间质性肾炎）。两名患者退出了 Fetroja。对于鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌感染，79%的患者存活，21%的患者在开始 Fetroja 治疗后 30 天内死亡（30 天全因死亡率）。

此外，在对早期使用经验的分析中，包括患者治疗选择有限的同情性使用，接受 Fetroja 治疗的难治性革兰氏阴性菌（包括铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌）感染患者中，报告的临床治愈率为 80%（74/92）。53 例患者报告了不良事件（AE）数据，其中 13 例（24.5%）报告了 AE，40 例（75.5%）未报告 AE。

盐野义临床开发副总裁 Simon Portsmouth 博士表示：“随着抗生素耐药性日益严重的威胁不断被认识到，显示对世界卫生组织（WHO）高度优先考虑的耐药病原体的强大活性非常重要。Fetroja 继续证明了在这些高抗药性病原体感染患者中改善预后方面的重要作用。

抗菌素耐药性（AMR）是指病原微生物对原本有效的抗菌药物产生耐性，这是一个亟待解决的重大健康负担。在 2019 年，全球约有 127 万人死于抗药性病原体引起的感染，超过了艾滋病毒（HIV）或疟疾造成的死亡人数，因此迫切需要新的有效治疗方案。

Fetroja 是针对世界卫生组织（WHO）所确定的具有关键优先权的所有革兰氏阴性病原体（耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌）提供全覆盖的第一种治疗方法。

Fetroja 是第一个获得监管批准的具有铁载体功能的抗生素，能够克服革兰氏阴性菌对抗生素的多种耐药机制。目前，Fetroja 已被批准：（1）用于选择有限或没有治疗选择的 18 岁及以上成人患者，治疗由易感革兰氏阴性微生物引起的复杂性尿路感染（cUTI，包括肾盂肾炎）；（2）用于 18 岁及以上成人患者，治疗由易感革兰氏阴性菌引起的医院获得性细菌性肺炎（HABP）和呼吸机相

关细菌性肺炎（VABP）。

Petroja 的活性药物成分为 cefiderocol，这是一种新型的铁载体头孢菌素，具有独特的穿透革兰氏阴性菌（包括多药耐药菌）细胞膜的作用机制，同时具有克服碳青霉烯类抗药性三种主要机制（孔蛋白通道改变、 β -内酰胺酶失活、外排泵过量产生）的独特能力。

cefiderocol 是全球第一个利用细菌自身的铁吸收系统进入细菌细胞的铁载体头孢菌素，其方式类似于“特洛伊木马（Trojan horse）”。cefiderocol 与三价铁结合，并通过细菌铁转运蛋白，通过细胞膜外膜被主动运输至细菌细胞内。这种特洛伊木马策略允许 cefiderocol 在细菌细胞周质中达到更高的浓度，在周质空间中与青霉素结合蛋白结合并抑制细菌细胞壁的合成。

带状疱疹疫苗 ! Shingrix(欣安立适) : 在 ≥ 50 岁老年人群中 , 可提供长达 10 年保护!

葛兰素史克（GSK）近日在 2022 年美国感染性疾病周（IDWeek 2022）上公布了 ZOSTER-049 扩展研究的阳性中期结果，表明：在初次接种后，Shingrix（重组带状疱疹疫苗，中文商品名：欣安立适）针对带状疱疹（shingles）可提供至少 10 年的保护作用。

Shingrix 是一种非活重组亚单位佐剂疫苗，分 2 剂肌肉注射（间隔 2 个月），适用于 50 岁及以上成人，预防带状疱疹。在全球范围内，50 岁及以上成年人中，超过 90% 感染了水痘-带状疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV），并有发生带状疱疹的风险。与年龄相关的免疫系统自然衰退可使 VZV 重新激活，导致带状疱疹。

会上公布的数据显示：总的来说，在 50 岁及以上成人中，自接种 Shingrix 疫苗后长达 10 年的当前随访期内，临床益处得以持续。主要终点方面，中期数据显示：在初始疫苗接种后约 6-10 年的随访期内，总体疫苗效力高于 80%。长期随访期间未发现新的安全问题。

ZOSTER-049 首席研究员 Javier Diez Domingo 博士表示：“带状疱疹是一种痛苦的疾病，三分之一的成年人一生中都会发生这种疾病。我们现在可以第一次确认，Shingrix 的总体临床益处在于接种疫苗后至少可以持续 10 年，这证实了

疫苗的长期益处，并使患者及医护人员对 Shingrix 针对带状疱疹的保护持续时间感到放心。”

ZOSTER-049 (ZOE-LTFU) 是一项开放标签长期随访 (LTFU) 研究，是对 2 项关键 3 期随机临床试验 (ZOE-50、ZOE-70) 的扩展。在这 2 项 3 期试验中，在大约 4 年的随访期内，疫苗效力在 50 岁及以上成人中为 97%、在 70 岁及以上成人中为 91%。ZOSTER-049 研究将对 ZOE-50 和 ZOE-70 临床试验的参与者进行为期 6 年的随访，该研究正在进行中，将继续评估疫苗的长期有效性、免疫原性、安全性。

会上公布的数据显示，对 ZOSTER-049 研究超过 4 年的长期随访开展的一项中期分析中，这代表着自免疫接种后长达 10 年（平均：接种后 5.6[±0.3]年至 9.6[±0.3]年），疫苗效力为 81.6%。从最初研究中第二次接种后 1 个月到接种后 10 年（平均值：接种后 9.6[±0.3]年），疫苗效力为 89.0%。

在这项扩展研究中观察到的安全状况与疫苗的既定安全状况一致。没有发现新的安全问题。严重不良事件的发生率与研究人群的年龄一致。未报告与疫苗接种相关的死亡或其他安全不良事件 (SAE)。报告了 5 例带状疱疹相关并发症：3 例带状疱疹后遗神经痛 (PHN)，2 例带状疱疹播散性疾病。

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 的重新激活引起的。VZV 是引起水痘的同一种病毒，在初次感染后潜伏在人体内。随着年老，免疫系统失去了产生强大有效免疫反应的能力，从而增加了带状疱疹的风险。这种疾病会引起难以忍受的疼痛，在某些情况下，带状疱疹皮疹消退后会持续剧烈疼痛，这种神经痛（称为带状疱疹后神经痛 [PHN]）会持续数月甚至数年。

Shingrix 是一种重组亚单位佐剂疫苗，结合了一种抗原 VZV 糖蛋白 E (gE) 和佐剂系统 AS01B，能够产生强烈而持久的 VZV 特异性免疫应答，有助于帮助克服 VZV 免疫力随年龄增长而下降的问题。Shingrix 不适用于预防原发性水痘感染。

在欧盟，Shingrix 适用于 50 岁及以上成年人预防带状疱疹，在某些市场也适用于预防疱疹后神经痛 (PHN)。在包括欧洲经济区 (EEA) 在内的多个国家，Shingrix 也被批准用于 18 岁及以上有较高带状疱疹风险的成年人，这是唯一被批准用于高危人群的带状疱疹疫苗。

在美国, Shingrix 可用于 50 岁及以上成年人、18 岁及以上因已知疾病或治疗导致免疫缺陷或免疫抑制使得带状疱疹风险增加的成年人, 预防带状疱疹。

值得一提的是, Shingrix 是第一个被批准用于免疫功能低下人群的带状疱疹疫苗。免疫功能低下的个体比免疫功能正常的个体发生带状疱疹及相关并发症的风险更大。

接种方面, 对于 50 岁及以上免疫功能正常的成年人, Shingrix 分 2 剂接种, 间隔 2-6 个月。然而, 对于 18 岁及以上因已知疾病或治疗而处于或将处于免疫缺陷或免疫抑制的成年人, 以及将受益于较短间隔疫苗接种计划的成年人, 可在第一剂后 1-2 个月接种第二剂。

在中国, Shingrix (欣安立适) 于 2020 年 6 月获得批准, 用于 50 岁及以上成人预防带状疱疹。值得一提的是, Shingrix 是国家首批快速引进的 48 个境外已上市“临床急需新药”之一, 也是国内第一个上市的重组带状疱疹疫苗, 有效填补了中国带状疱疹疾病预防领域的空白, 进一步扩大了我国的疫苗预防疾病体系。

抑郁症新药！伏硫西汀：在重度抑郁症&共病痴呆患者中，显著改善抑郁症状和认知功能！

丹麦灵北制药公司 (Lundbeck) 近日在第 35 届欧洲神经精神药理学会 (ECNP) 年会上公布了 MEMORY 研究的阳性数据显示：在患有重度抑郁症 (MDD) 和共病痴呆的患者中, Trintellix/Brintellix (中文品牌名：心达悦, 通用名：vortioxetine, 伏硫西汀) 治疗显著减少了抑郁症状, 并改善了认知功能。

抑郁症和痴呆症通常同时发生。抑郁症发生在大约 20%-30% 的阿尔茨海默病 (AD) 患者中, 在血管性痴呆 (VD) 及路易体痴呆 (DLB) 患者中更为常见。有抑郁症状的患者患痴呆的风险比没有抑郁症状的人高 1.2-2.4 倍。痴呆中抑郁症状的存在会恶化患者的预后, 导致死亡率增加, 功能损害加重, 健康相关生活质量下降, 认知功能下降, 以及痴呆症的行为和心理症状增加。

灵北研发执行副总裁 Johan Luthman 表示：“MDD 是痴呆症的一个危险因素, 痴呆症是 MDD 的一个加重因素。2 者都是有着高度未满足医疗需求的临床疾病, 通常作为共病出现。我们很高兴与大家分享数据, 这些数据加强了 vortioxetine

（伏硫西汀）治疗抑郁症状的安全性和有效性，并为其改善 55 岁及以上 MDD 和早期痴呆患者认知能力的潜力提供了新的线索。”

MEMORY 是一项为期 12 周的干预性开放标签有效性研究，采用灵活剂量的 vortioxetine (5-20mg)，主要目的是调查对 MDD 合并早期痴呆患者抑郁症状的影响。这项研究在爱沙尼亚、法国、意大利、波兰和西班牙五个国家的 24 个精神科门诊诊所进行。总共有 83 名患者入组了研究，他们被初步诊断为复发性 MDD（发病年龄在 55 岁之前），并被诊断为早期痴呆（发病时间在筛查前至少 6 个月，且已被诊断为 MDD）。患者在第一周内每天一次接受 5mg 剂量 vortioxetine 进行开放标签治疗，然后在第一周将其滴定至 10mg/天。此后，可以根据患者的反应调整剂量。从第 8 周到第 12 周，43% 的患者接受了 10mg 治疗，51% 的患者接受了 20mg 治疗。

会上公布的数据显示，MEMORY 研究达到了主要终点：蒙哥马利抑郁评定量表 (MADRS) 测量的抑郁症状有显著改善，从基线到第 12 周显示出临床上有意义地降低了 12.4 分 ($p < 0.0001$)。

该研究也达到了测量认知能力的次要终点：数符号转换测试 (DSST)、Rey 听觉语言学习测试 (RAVLT) 的显著且临床相关改善表明了这一点。其中，DSST 用于测量注意力、工作记忆、学习能力和处理速度，RAVLT 用于测量语言记忆。相对基线标准化效应大小的具体改善为：(1) DSST：第 4 周=0.52 ($p < 0.0001$)，第 12 周=0.65 ($p < 0.001$)；(2) RAVLT 即时回忆：第 4 周=0.26 ($p = 0.0361$)，第 12 周=0.28 ($p = 0.0176$)；(3) RAVLT 延迟回忆：第 4 周=0.32 ($p = 0.0047$)，第 12 周=0.33 ($p = 0.0062$)；(4) 通过痴呆患者主观生活质量巴斯评估 (BASQID) 测量，从第 4 周开始，患者的健康相关生活质量也有显著改善（总得分从基线的变化=4.4； $p < 0.0001$ ），并且效果增加至第 12 周（从基线变化=10.2； $p < 0.000001$ ）。研究中报告的安全性和耐受性数据与 vortioxetine（伏硫西汀）关键开发项目的数据一致，证实了该化合物的耐受性概况。

Trintellix/Brintellix 的活性药物成分为 vortioxetine，其抗抑郁作用的机制尚不完全清除。vortioxetine 具有 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂作用和 5-羟色胺受体调节作用 (5-HT₃、7、1D 受体拮抗剂，5-HT_{1B} 受体部分激动剂，5-HT_{1A} 受体激动剂)。vortioxetine 被认为通过包括 5-HT、去甲肾上腺素、

多巴胺、乙酰胆碱和组胺在内的几个系统来调节神经传递。vortioxetine 被认为是第一种也是唯一一种具有这种药效学活性的化合物。这一点的临床意义尚未完全理解。vortioxetine 由灵北制药的研究人员发现，在不同的市场，其品牌名为 Trintellix 或 Brintellix。

vortioxetine 于 2013 年 9 月获美国 FDA 批准上市，目前已获全球多个国家批准，包括中国。在北美，品牌名 Trintellix；北美以外市场，品牌名 Brintellix。该药规格包括 5mg、10mg、20mg 片剂，可满足 MDD 患者的不同需求。在临床试验中，Trintellix 对 MDD 患者的整体抑郁症状具有统计学意义的显著改善。

在中国市场，vortioxetine 已于 2017 年 12 月获得批准，用于治疗成人抑郁症。2018 年 4 月，该药以品牌名心达悦®（氢溴酸伏硫西汀片）上市销售。作为一种多模式新型抗抑郁药，心达悦为国内广大抑郁症患者带来新的选择和希望。中国是全球抑郁症疾病负担较为严重的国家之一。据世界卫生组织（WHO）的报告，2021 年全球抑郁症患者超过 3.5 亿，中国就有超过 5400 万患者，占中国总人口的 4.2%。

国内动态

全球疫苗巨头 TOP10，两家中国公司上榜

10 月 17 日，FiercePharma 发布全球疫苗公司 TOP10 榜单

几家欢乐几家愁，新冠爆发不仅稳固了辉瑞的榜首位置、新添了几家新贵，也撼动了 GSK、赛诺菲、默沙东等长期以来在疫苗领域的中坚地位。

排名	公司	2021 疫苗收入 (亿美元)	2022H1 疫苗收入 (亿美元)
1	辉瑞	426.3	254
2	BioNTech	224.8	103
3	中国科兴	193.7	/
4	Moderna	176.7	108.2
5	默沙东	96.9	49.7
6	葛兰素史克	93.2	42.2
7	赛诺菲	74.5	23.2
8	智飞生物	47.5	25.6
9	阿斯利康	39.8	16
10	强生	23.9	10

自新冠大流行以来，辉瑞/BioNTech 合作的新冠疫苗 Comirnaty 一直高居榜首。新冠以前，辉瑞的疫苗业务以肺炎疫苗 Prevnar 13 为主，该产品 2019 年销售额 58.5 亿美元，占疫苗业务总收入的 89%；2021 年 Prevnar 系列产品销售虽然也有 52.7 亿美元，但远不及 Comirnaty 带来的 368 亿美元收入。

辉瑞的其他疫苗，如 B 型脑膜炎疫苗 Trumenba，2021 年也产生了 1.18 亿美元的收入。今年 8 月，辉瑞公布呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗 III 期临床积极数据，将与 GSK、强生等强劲对手竞争。分析师预测 2030 年底，辉瑞的 RSV 疫苗将贡献 21 亿美元的收入。

值得注意的是，该榜单中有 2 家中国企业，中国科兴和智飞生物。

得益于新冠疫苗带来的巨额收入，中国科兴 2021 年销售额增长了近 3 倍，超过 Moderna，跻身前三，新冠疫苗 CoronaVac 是主要推动力。除此之外，科兴还有针对季节性和大流行性流感、脊髓灰质炎、甲肝、乙肝、肺炎球菌等疫苗。

智飞生物最为人熟知的身份或是默沙东 HPV 疫苗 Gardasil/Gardasil 9 的中国代理商。目前，HPV 疫苗已经是智飞生物的业务基石，2018 年与默沙东达成协议前，智飞生物的收入约为 7 亿元，2020 年则飙升至 152 亿元。

智飞生物代理的 Gardasil 9 在中国接种量近 1020 万剂，2022H1 增长了近四倍，达到约 930 万剂。今年 8 月，中国药监局批准 Gardasil 9 适用人群扩大至 9~45 岁女性，有望进一步放量。除了 HPV，智飞生物还与默沙东合作了多款疫苗，包括轮状病毒疫苗 RotaTeq、肺炎球菌多糖疫苗 Pneumovax 23 和甲肝疫苗 Vaqta。

Moderna 的新冠疫苗 Spikevax 与辉瑞/BioNTech 新冠疫苗 Comirnaty 一直处于竞争对手关系，你追我赶。2022 年 8 月，Moderna 还起诉辉瑞/BioNTech 新冠疫苗侵权，认为后者“抄袭”其突破性技术。此外，Moderna 的产品管线还包括针对流感、RSV、HIV 病毒、带状疱疹病毒、寨卡病毒、尼帕病毒等疫苗。

默沙东疫苗收入的核心产品是 HPV 疫苗 Gardasil/Gardasil 9，2021 年销售额达到 57 亿美元，较 2020 年大流行期间的 39 亿美元的销售有了明显提升。得益于中国市场的强劲增长，Gardasil/Gardasil 9 在 2022H1 继续蓬勃发展，实现 31 亿美元的收入。

默沙东还有一系列重磅疫苗，包括用于预防麻疹、腮腺炎、风疹和水痘的

ProQuad, 以及仅用于预防水痘的 Varivax, 2021 年总共获得了 21 亿美元的收入。该公司用于预防幼儿轮状病毒的 RotaTeq 疫苗继续稳步攀升, 在 2021 年达到 8.07 亿美元。

GSK 疫苗包括带状疱疹、脑膜炎、流感、肝炎等。带状疱疹疫苗 Shingrix 是 GSK 疫苗领域最重要的产品, 2022H1 销售额增长超过一倍, 达到 14.29 亿英镑, 这主要归功于欧美市场需求复苏以及将带状疱疹疫苗接种时间前置的强大商业执行等因素。

虽然赛诺菲没有新冠疫苗的加持, 但其在流感疫苗方面一直处于世界领先水平, 2021 年依然带来了约 31 亿美元的销售额。同时, 赛诺菲还有其他几款产品, 包括脊髓灰质炎、百日咳、B 型流感嗜血杆菌和脑膜炎疫苗。

阿斯利康的 Vaxzevria 虽然也是首批获监管机构认可的新冠疫苗之一, 但由于有效性下降、交货延迟、血栓安全问题等因素, 市场开拓显得十分艰难。

2021 年 2 月底, 强生的新冠疫苗也获 FDA 批准, 虽然由于有效性、血栓安全性等问题, 发展势头也有所下降, 但今年上半年带来了约 10 亿美元的收入。

荣昌生物泰它西普获美国 FDA 孤儿药资格认定, 治疗重症肌无力

10 月 12 日, 荣昌生物制药(烟台)股份有限公司(688331.SH/09995.HK)宣布: 泰它西普(研发代号: RC18, 商品名: 泰爱®)获得美国食品药品监督管理局(FDA)颁发的针对重症肌无力(MG)治疗的孤儿药资格认定。在此之前, 泰它西普治疗全身型重症肌无力(gMG)的国内 II 期临床研究已经完成, 并获得积极阳性结果。

孤儿药(Orphan drug)又称罕见病药, 指用于预防、治疗、诊断罕见病的药品。FDA 授予的孤儿药资格认定适用于在美国每年患病人数低于 20 万人的罕见病的药物和生物制剂, 获得认定的药物可在美国享受上市申请快速通道、上市后 7 年研发独占期以及税收优惠等激励政策。

重症肌无力(MG)是一种罕见的、慢性自身免疫性疾病, 由针对突触后膜上乙酰胆碱受体、肌肉特异性激酶或其他乙酰胆碱受体相关蛋白的自身抗体引起, 会导致神经肌肉接头传递受损, 可不同程度影响眼球运动、吞咽、言语、活动和

呼吸功能,约 85%的患者会出现眼肌以外的症状,发展为全身型重症肌无力(gMG),甚至发生肌无力危象,已被纳入我国《第一批罕见病目录》。目前,该疾病主要治疗方法包括胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素以及免疫抑制剂,但仍有部分患者因药物疗效、耐受性或使用禁忌等问题无法充分有效地控制病情,存在大量未被满足的临床需求

泰它西普是由荣昌生物 CEO、首席科学官房健民教授发明设计的一个抗体融合蛋白药物分子,通过同时抑制 BlyS 和 APRIL 两个细胞因子的过度表达,“双管齐下”阻止 B 细胞的异常分化和成熟,从而治疗 B 细胞介导的包括系统性红斑狼疮、重症肌无力适应症在内的多种自身免疫性疾病。2021 年 3 月,泰它西普首个适应症获得中国国家药品监督管理局(NMPA)在国内的附条件上市批准,用于治疗系统性红斑狼疮(SLE),成为该疾病治疗领域全球首款双靶标生物新药。今年上半年,泰它西普完成治疗重症肌无力的 II 期临床试验,并取得积极阳性结果。

除系统性红斑狼疮、重症肌无力适应症外,泰它西普在自身免疫疾病领域的其它多个适应症的临床研究也已进入 II/III 期临床研究阶段,其中,视神经脊髓炎谱系疾病、类风湿关节炎两项适应症进入 III 期临床阶段,多发性硬化症适应症正在进行国内 II 期临床,IgA 肾病、干燥综合征等适应症已完成国内 II 期临床,达到主要终点。

中国生物制药入局中国非酒精性脂肪性肝炎百亿市场！

约定对 Inventiva 的专利化合物 lanifibranor 进行开发和商业化推广,用于治疗中国的非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和其他潜在代谢性疾病。正大天晴药业将支付 1200 万美元的预付款,如果达到某些临床里程碑,预计短期内 Inventiva 还将获得 500 万美元。此外,根据协议条款,Inventiva 有望获得总计将高达 2.9 亿美元的临床、监管和商业的里程碑付款,以及基于净销售的分层提成。

01 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)——新晋的肝脏杀手

非酒精性脂肪性肝炎是一种渐进性的慢性肝脏疾病,又称代谢性脂肪性肝炎,其病理变化与酒精性肝炎相似,但患者并无过量饮酒史,好发于超重、肥胖个体,

严重时将危及生命。非酒精性脂肪性肝炎的前期为非酒精性脂肪肝疾病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD），即指是脂肪在肝脏中积累过多的状况。随着脂肪在肝细胞中持续累积，以及代谢环境的改变，肝细胞因此发炎（肝脏肿胀）受损，形成肝组织疤痕（纤维化），病情严重时将导致肝硬化、肝衰竭或肝细胞癌。

NASH 的诊断极为困难，不仅因为患者通常表现为无症状或仅为非典型 NASH 症状，也因为必须采用具备风险性和技术限制的侵入性肝脏穿刺手术才能进行诊断。因此，NASH 的患者往往直到病情发展至晚期，才寻求逆转办法，但通常为时已晚，只能选择进行肝移植手术，这也是 NASH 导致的肝移植日益增加的原因。然而，肝移植术后易引起多种并发症，并且可能需要很长时间才能够等到肝脏的捐赠者。

虽然病毒性肝炎和酒精性肝炎仍然是全球性肝脏疾病的重点问题，但是非酒精性脂肪肝的患病率在过去的几十年中，已跃居西方国家肝脏疾病的首位，而其他慢性肝病的患病率则稳中有降。据统计，全球目前共有 4.44 亿 NASH 患者，中国 2016 年 NASH 患者约 3280 万人，预计 2030 年，将达到 4800 万人。目前中外均尚无正式批准的治疗方案，目前全球共 5 款 NASH 治疗药物进入临床 III 期，其中仅 Lanifibranor 和丹麦诺和诺德旗下的 semaglutide 正在或有计划近期在中国开展临床 III 期。此次中国生物制药与 Inventiva 的合作，将有望为国内市场带来第一款获批的 NASH 口服药。

02 肝健康龙头布局 NASH 新版图

中国生物制药是正大集团的医疗分支，其子公司正大天晴作为中国“肝健康”药物的龙头企业，从上个世纪 80 年代就开始专注肝病药物的研发，致力于为患者提供高效、安全且经济的保肝降酶和抗病毒感染两大类控制肝病发作的药物，30 多年的坚持使得在肝病领域市场占有率达到全国 25%。1988 年，正大天晴与科研单位合作，推出了公司第一个肝病治疗药物——强力宁。2005 年，被誉为“肝病领域的青蒿素”的异甘草酸镁注射液天晴甘美上市，成为全球首个 99% 以上纯反式异构体甘草酸盐，化合物专利更是获得了中国专利金奖。2010 年，仿制药恩替卡韦润众上市，累计让 300 余万的慢性乙肝患者以较高的性价比享受到原研药物同等的疗效。2017 年，新一代抗病毒药物晴众（替诺福韦酯）上市，

是国内唯一与原研产品开展 5 年期“头对头”对照试验的仿制药，也是中国率先在欧盟获准上市的抗乙肝病毒药物。除肝病领域外，正大天晴在肿瘤、呼吸、感染、内分泌和心脑血管等领域也形成了强力的产品集群。

此次与 Inventiva 的合作，是中国生物制药在其核心治疗领域——肝病领域——寻求创新突破的又一证明。中国生物制药董事长谢其润说：“十多年来，我们一直站在帮助中国消除乙型病毒性肝炎的最前沿，而现在，NASH 成为了肝移植和肝癌增长最快的原因，但 NASH 还没有任何批准的治疗。我们很高兴与 Inventiva 签订这项协议，这是为中国带来 NASH 治疗方法的绝好机会。”

得到中国生物制药这次青眼的 Lanifibranor，则是 Inventiva 用于治疗 NASH 的一众候选药物中最有望夺魁的可口服小分子。Lanifibranor 是一类过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR）激动剂，可通过激活 PPAR 所有三种亚型来诱导体内抗纤维化、抗炎和有益的血管和代谢变化，因而有可能解决 NASH 的所有关键特征：炎症、脂肪变性、肿胀以及最重要的纤维化。在最近的 IIb 期试验中，lanifibranor 已证明对 NASH 的消退和纤维化都有作用。虽然还有其他 PPAR 激动剂仅针对一种或两种 PPAR 同种型进行激活，但 lanifibranor 是临床开发中用于治疗 NASH 的最先进的泛 PPAR 激动剂。Inventiva 认为，lanifibranor 适中而平衡的泛 PPAR 结合谱有助于迄今为止在临床试验和临床前研究中观察到的良好耐受性谱。目前，lanifibranor 已获得 FDA 用于治疗 NASH 的突破性疗法的认证和快速通道资格。

根据协议，lanifibranor 在中国进行试验的一切费用将由正大天晴承担，多种因素将决定正大天晴是加入正在进行的 lanifibranor 的 NATiv3 III 期临床试验或是进行独立研究。中国生物制药首席战略官 Sean Chen 则表示极其看好这次合作，lanifibranor 具备 best-in-class 的潜力，相信会帮助中国生物制药在肝病方面进一步丰富创新管道，巩固其在这一治疗领域的领导地位。

不过，中国生物制药对 NASH 的布局不止在 PPAR 靶点，通过自研与授权引进，目前已较全面地覆盖了已经概念验证的包括 FXR、THR-β 等小分子药物靶点和 GLP-1、FGF-21 等大分子药物靶点。可见中国生物制药为进一步扩大市场份额，继续在肝病领域保持领先地位，有着深远的谋划。

细胞培养基第一股上市大涨近 7 成，国产替代初露锋芒

2013 年，奥浦迈创立于上海张江国际医学园区，名字取自英文的 Optimize，即优化，旨在为全球的生物制药企业提供性价比更高的各类细胞培养基，并迭代出了 CDMO 业务。上市前，奥浦迈是一级市场上炙手可热的明星项目，先后完成 5 轮累计超 5 亿元融资，吸引了包括国寿大健康基金、中信产业基金、华兴医疗、达晨创投等顶级投资机构相继入局。

根据沙利文咨询研究数据，在细胞培养基的国产替代大潮中，奥浦迈取得了国产厂商市场占有率位居第二的竞争地位，在部分种类的细胞培养皿市场更是占据首位，而近年来不断发力的 CDMO 业务，带来的收入也持续放大。

细胞培养基市场复合增长强劲，进口依赖度下降

生物制药培养基是全球生物制药最重要的上游耗材之一，在 2020 年生物制药耗材市场占比达到 35%（图 1）。根据兴业证券研究报告显示，2020 年全球细胞培养基总市场规模为 46.5 亿美元，预计在 2028 年可以达到 82.4 亿美元，2020 年至 2028 年的年复合增长率为 7.4%。2020 年我国生物制药培养基的市场规模为 44 亿元，预计 2025 年将达到 84 亿元。根据沙利文咨询研究显示，中国培养基市场将快速上升，2020 年至 2025 年的年复合增长率将达到 29.0%。

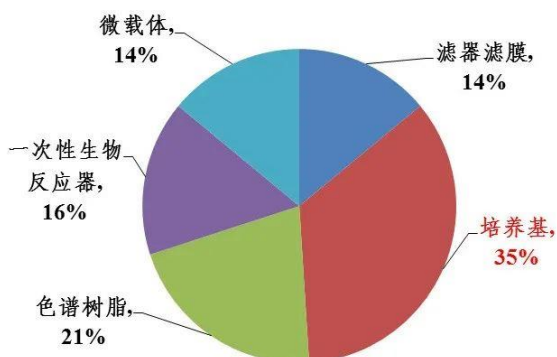


图 1 2020 年生物制药耗材分品种市场占比（数据来源：中信建投）

作为生物药生产上游的细胞培养基产品，具有较强的进口替代动力，原因包括国内厂商的技术不断完善、医保目录药品价格的大幅度下降导致的上游生产控费和因疫情等因素影响带来的进口产品的供货风险等。近年来，中国培养基市场国产替代占比逐步升高，趋势明显（图 2）。2020 年新冠疫情在全球扩散，相关外资制药上游耗材企业对国内市场的供给不足，国内培养基加速渗透下游客户，2021 年国产替代率已达到 33.7%。

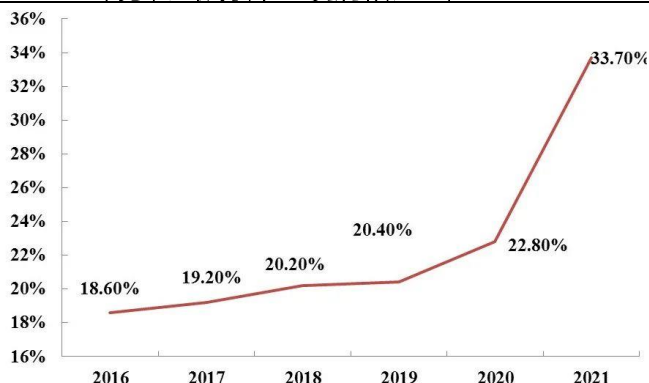


图 2 2016-2021 年中国培养基市场国产比例(数据来源:奥浦迈招股说明书)

细胞培养技术壁垒高，只有拥有核心技术方能脱颖而出

细胞培养基是生物制品生产的关键核心原材料，生物制品的制备和生产均需要依赖细胞培养基。细胞培养基多用于生物制药生产和科学研究领域，合理选择培养基可起到降本增效作用，并减少过程中不稳定因素。细胞培养基的下游商业化应用主要包括三个方向：重组蛋白/抗体药物生产、疫苗生产、基因治疗/细胞治疗药物生产。不同的应用方向需要的细胞类型不同，对于细胞培养基的性能特点和生产需求存在很大差异，包括技术难度、生产工艺、产品形式等等。总体上，抗体药物及基因治疗、细胞治疗药物生产用的培养基技术难度高、生产工艺复杂、个性化需求高、且价格偏高，属于技术门槛较高的细分领域（表 1）。

表 1 不同应用的培养基特点及需求对比

商业化应用	技术难度	细胞类型	生产工艺	产品形式	产品特点
疫苗（主要为动物疫苗）	一般	BHK细胞、MDBK细胞、VERO细胞等	技术路线成熟，工艺模式化	液体/干粉	标准化产品为主
重组蛋白（包括重组蛋白疫苗）/抗体药物	高	CHO细胞、非洲绿猴肾细胞（COS）、HEK293细胞等	工艺复杂，参数控制要求高，个性化工艺要求高	液体/干粉	标准化产品，同时向定制化产品发展
细胞及基因疗法	高	骨髓干细胞、造血干细胞、T细胞等	工艺复杂，参数控制要求高，个性化工艺要求高	液体/干粉	标准化产品，同时向定制化产品发展

来源：奥浦迈招股说明书

从产业链看，细胞培养基产业的上游为各类原料，如氨基酸、糖类、脂肪酸、无机盐、维生素等；中游是细胞培养基的制备；细胞培养基的下游应用十分广泛，主要为生物制药生产领域和科学研究领域两方面（图 3）。



图 3 细胞培养基产业链（图源：奥浦迈招股说明书）

中国培养基市场仍由外资品牌占据主要市场份额，中高端培养基领域进口垄断格局更为明显。根据沙利文研究报告，2021 年赛默飞旗下的 Gibco 品牌、Cytiva 旗下的 Hyclone 品牌以及 Merck 三大进口厂家在我国培养基市场的整体占比约为 65%，而在我国蛋白及抗体药物培养基市场占据 81.4% 的市场份额（图 4）。

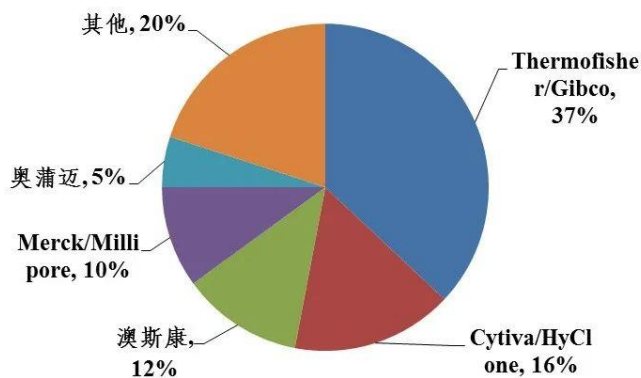


图 4 2021 年中国培养基市场整体竞争格局（数据来源：Frost & Sullivan）

细胞培养基行业处于快速成长阶段。细胞培养基的技术难度在于培养基的配方保密，且培养基需要根据细胞种类进行优化以获得较高的产物表达量。细胞培养基具有较高的行业壁垒，除了涉及科学复杂技术难度大和监管严格外，下游客户黏性大，对供应商认证周期长，具有较强的品牌壁垒。

由于生命科学支持产业的产品与研发、生产的关系紧密，企业会进行严格的

筛选。在研发端，产品可以直接影响研发的进度和成败；在生产上，产品会影响药品生产的效率及质量。下游企业对产品的选择十分谨慎，在采购时倾向于品牌认可度高、市场口碑好的试剂产品。一旦决定了供应商，不会轻易进行更换，这也是生命科学支持产业长期被国外产品垄断的主要原因之一。随着国内厂商技术的不断发展，已经拥有和国外产品相媲美的技术，在医保降价和进口产品供货风险的大环境下，细胞培养基将逐步实现进口替代。