

生物产业动态

2021年 第二期

(总第一百四十九期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
全球艾滋病市场：必妥维成长为领导品种 吉利德稳居第一	1
2020 年 全球肿瘤药巨头排名 TOP10	3
接种 1 针，预防 COVID-19！强生单剂量新冠疫苗欧盟申请上市：预防中重度 COVID-19，总有效率 66%!	9
阿达木单抗生物仿制药！首个高浓度、低容量、无枸橼酸盐配方产品 YUFLYMA 获欧盟批准！	10
国内动态	12
全球首创！康方生物 PD-1/CTLA-4 双抗治疗宫颈癌获美国 FDA 孤儿药认定	12
BCMA CAR-T 细胞疗法！强生/南京传奇 CILTA-CEL 获欧盟授予加速评估：治疗多发性骨髓瘤!	13
国产 BTK 抑制剂！百济神州百悦泽®(泽布替尼)新适应症获美国 FDA 受理：治疗华氏巨球蛋白血症!	14
中国生物类似药进军美国市场！！百奥泰贝伐单抗生物类似药 BAT1706 获美国 FDA 受理！	16

国际动态

全球艾滋病市场：必妥维成长为领导品种 吉利德稳居第一

2021年02月03日、04日，葛兰素史克、吉利德先后公布2020年全年业绩，由于艾滋病均是两家企业非常重要的一个业务领域，这篇文章便希望借此契机介绍全球艾滋病市场重要趋势，以下分析整理了全球艾滋病市场主要药物的10年市场数据，从品种、公司、联合用药方案几个方面做了大致介绍。

一. 突破70亿美元，必妥维迅速成长为领导品种

艾滋病正逐渐成为慢性疾病，全球市场也在快速扩大，目前数据显示，2020年全球艾滋病市场规模超270亿美元，必妥维上市第2年便快速成长为艾滋病市场的领导品种，2020年销售额更是高达73亿美元，继续大涨53%！

销售额来自各个公司财报，并按照年平均汇率换算为美元。



二. Atripla 到必妥维，从 TDF 到 TAF 为基本组方单一片剂完整方案

艾滋病药物按大类看，主要分为核苷（酸）类逆转录酶抑制剂 NRTI、非核苷类逆转录酶抑制剂 NNRTI、整合酶抑制剂 INSTI、蛋白酶抑制剂 PI 等，2NRTI 联合其他类别抗病毒药物的鸡尾酒疗法是目前最成功的艾滋病控制方案。鸡尾酒疗法的成功给艾滋病控制带来突破性进展，如今固定剂量 STR（Single-Tablet Regimens）明显延长了患者的生命期，市场份额也在快速扩容。

必妥维的成长速度是令人惊叹的，但也在意料之内，从 Atripla 到必妥维，艾滋病市场领导品种的变迁中，我们能够知道：1. 鸡尾酒疗法已经成为市场主流，特别的，单一片剂完整方案更是最优选择；2. TAF 为基础的组方方案已经逐步替代 TDF 为基础的组方方案；3. TAF 为基础的整合酶抑制剂完整方案正在快速成为艾滋病市场的主流，必妥维就是典型示范。

三. 市场份额 62%：吉利德是艾滋病市场当之无愧的霸主

全球艾滋病药物市场中，吉利德、葛兰素史克、百时美施贵宝、默沙东是最主要的几家公司，尤其是吉利德，公司一家便占全球艾滋病市场 62% 市场份额（统计数据并未剔除乙肝药物销售额）。随着吉利德丙肝直接抗病毒药物业务的持续衰退，公司的艾滋病药物业务持续快速增加，尤其是 TAF 为基础的整合酶抑制剂完整方案的成功，这给吉利德带来新的增长点，目前已成为吉利德公司最亮眼的财报数据。

四. 长效控制方案将是未来艾滋病控制的一个重要方向

新型鸡尾酒疗法将艾滋病变为慢性病，艾滋病患者中长期用药将会越来越普遍，因此长期用药的依从性和安全愈加受到重视！这里葛兰素史克的抗艾滋病 2DR 方案走在了前面，先后上市了 Juluca、Dovato 和长效方案 Cabenuva。

其中，Cabenuva 的上市可以认为是艾滋病控制的里程碑进展，这开启了一个新的时代。

Cabenuva 是一个重要的里程碑进展

五. 下一个重磅期待：吉利德 Lenacapavir

Lenacapavir 是一款 first-in-class, HIV capsid 抑制剂，自从数据披露以来，引起业界巨大关注，吉利德正在快速开发其用于艾滋病治疗长期方案或预防方案。

2020 年 11 月 18 日，Lenacapavir 公布了 poc 数据 CAPELLA，在多药耐药艾滋病患者中，显示出优异的病毒控制能力。2021 年下半年，初治艾滋病患者临床获益数据也将披露，这是非常值得期待的。同时，固定剂量复方也将在 2021 年或 2022 年快速启动，这预计会是一个继续革新艾滋病标准治疗方案的重磅疗法。

2020 年全球肿瘤药巨头排名 TOP10

2020 年，肿瘤仍是全球新药研发最热闹的赛道，吉利德以 210 亿美元全现金收购 Immunomedics，获得靶向 Trop-2 的抗体偶联药物 Trodelvy，彻底引爆 ADC 药物的研发投资热情；安进完成 Sotorasib 的关键性临床研究，提交上市申请并获得 FDA 优先审评资格，即将打破难成药靶点 KRAS 的新药研发僵局……

肿瘤同时也是“吸金”最多和最后关注的药物市场，不少制药巨头在此领域收获颇丰。默沙东 Keytruda 年销售收入达到 143.8 亿美元，增幅仍保持在 30% 以上，超越 Humira 的商业神话指日可待；BMS 与 Cellegen 两大巨头合体，肿瘤业务的收入体量超过罗氏成为第一巨头……如今，全球肿瘤业务排名 TOP10 的制药巨头又都是谁呢？今天带大家一窥究竟。

NO.10 礼来

礼来跻身肿瘤业务 TOP10 最为依赖的产品是上市已经长达 17 年的老药 Alimta（培美曲塞），2020 年仍有 10% 的增长。除了 Alimta 之外，礼来的肿瘤药产品组合中还有刚刚触及重磅炸弹药物门槛的 Cyramza（雷莫芦单抗），以及乳腺癌药物 Verzenio（阿贝西利）。

Verzenio 是全球第 3 款上市的 CDK4/6 抑制剂，之前与诺华的 Kisqali 一起被 Ibrance 压制，但是由于在 2020 年年中在早期乳腺癌辅助治疗中赢得了跟 Ibrance 的较量，迅速脱离了与 Kisqali 的缠斗，开始向 Ibrance 发起冲击，2020 年销售收入增长了 57%，达到 9.13 亿美元，有望成为礼来肿瘤产品的新支柱。

肿瘤是礼来近几年重点投资布局的方向，与信达合作的 Tyvyt（信迪利单抗）帮助礼来在肿瘤免疫治疗领域占据一席之地，2020 年实现 3.09 亿美元收入；重金收购的 LOXO Oncology 开始回报，Retevmo（RET 抑制剂）上市半年收获 3700 万美元，BTK C481S 抑制剂 LOXO-305 也已经推进至 III 期临床，距离上市仅一步之遥；此外，礼来还在 2020 年与万春医药在蛋白降解领域达成了 7.9 亿美元的研究合作和授权协议。

2020 年礼来肿瘤业务收入 51.58 亿美元，占公司总收入的 21%。随着对肿瘤领域的布局力度加大，以及新产品的投放，礼来的肿瘤业务还是呈扩张态势。

NO.9 艾伯维

艾伯维最显眼的标签是药王 Humira，即便收购了艾尔建之后，Humira 在其整个收入中的占比仍高达 43%。在肿瘤领域，尽管 AbbVie 的整体业务收入体量不像 Humira 那样震撼，但是具体产品仍可谓是非常耀眼。

Imbruvica（依布替尼）和 Venclexta（维奈克拉）是艾伯维在肿瘤领域的两款核心产品，均为 first in class。艾伯维在 2015 年花费 210 亿美元从强生手中抢走了 Imbruvica 的美国市场权益，不仅获得了稳定的现金流，也支撑了其肿瘤业务。作为首个上市的 BTK 抑制剂，Imbruvica 表现稳健，2020 年销售额再次增长 13.7% 达到 53.14 亿美元。Venclexta（维奈克拉）则是全球首个上市的 Bcl2 抑制剂，其在各种抗癌组合疗法中的重要性被逐渐认识，2020 年也有增长近 70%，达到 13.37 亿美元。

2020 年艾伯维肿瘤业务收入 66.51 亿美元，占公司总收入的 14.5%，同比增长 20%。由于越来越多的 BTK 同类产品的竞争，以及 BTK C481S 抑制剂临近上市，将会威胁到 Imbruvica 的市场优势。纵观艾伯维的在研肿瘤产品管线，似乎也缺乏一些潜力出众的产品，艾伯维再次面临需要摆脱对单个产品依赖的问题。

NO.8 安进

安进肿瘤领域收入最高的两个产品是 Xgeva（地舒单抗，denosumab）和 Kyprolis（卡非佐米），合计贡献 29.64 亿美元。肿瘤生物类似药 Mvasi（贝伐珠单抗）和 Kanjinti（曲妥珠单抗）则为安进贡献了 13.65 亿美元收入。

安进的肿瘤业务亟需重磅创新产品，最受业内关注的无疑是 KRAS G12C 抑制剂 Sotorasib，已经在美国、欧洲、加拿大、英国、巴西、澳大利亚提交了上市申请。根据 WCLC2020 大会上披露的注册性 II 期数据，中位随访 12.2 个月后，在纳入有效性分析的 124 例既往接受过化疗和/或免疫疗法疾病进展 KRAS 突变 NSCLC 患者中，共有 46 例受试者达到确证的缓解，ORR 达到了 37.1%，至 ORR 中位时间为 1.4 个月，DoR 为 10 个月，疾病控制率为 80.6%，中位 PFS 为 6.8 个月。Sotorasib 或许将成为首个批准上市的 KRAS 小分子靶向抑制剂。

2020 年安进肿瘤业务收入 80.37 亿美元，占公司总收入的 31.6%，但是增幅同比仅有 2.1%，这也提示安进若想保持在肿瘤市场的地位，也急需新的重磅产品作为支撑。

NO. 7 辉瑞

得益于在乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、卵巢癌、肾细胞癌和血液恶性肿瘤（包括白血病和淋巴瘤）等多个领域的创新产品和生物类似药组合，辉瑞在 2020 年肿瘤业务收入 108.67 亿美元，同比增长 21%，占公司总收入的 25.93%。其中，CDK4/6 抑制剂 Ibrance 销售收入 53.92 亿美元，Xtandi(恩扎鲁胺)带来了 10.24 亿美元的合作收入，同比增长 22%。

生物类似药也为辉瑞的肿瘤业务作出了增长贡献，Ruxience（利妥昔单抗）和 Zirabev（贝伐珠单抗）合计带来了 3.1 亿美元收入。

对辉瑞略有挑战的是，虽然 Ibrance 在 2020 年收入突破 50 亿美元，但是增速也从 2019 年的 20% 下滑到了 9%，主要是受到了礼来阿贝西利(+57%)的挑战。辉瑞需要找到下一个快速增长的产品，好在 Lorbrina（劳拉替尼）在 2020 年取得近 80% 的增长，销售额达到 2 亿美元，比较令人期待。另外，辉瑞除了与默克在全球合作开发阿维鲁单抗，在国内还与基石药业合作了另一款 PD-L1 抗体舒格利单抗，已提交上市申请，是辉瑞在肿瘤免疫治疗领域参与竞争的手牌。

NO. 6 阿斯利康

2020 年阿斯利康的肿瘤业务收入依然保持着快速增长，规模首次突破百亿美元，达到 114.55 亿美元，占其全球收入的 43%。

阿斯利康的肿瘤管线中有几款强势产品，包括三代 EGFR 抑制剂 Tagrisso(奥希替尼)、PD-L1 单抗 Imfinzi（度伐利尤单抗）、PARP 抑制剂 Lynparza（奥拉帕利），增幅均在 35% 以上，合计贡献 81.46 亿美元。BTK 抑制剂 Calquence(阿卡替尼)在 2020 年也实现放量，创造了 5.22 亿美元的收入。

图片

当前，肿瘤业务已经是阿斯利康的第一大业务，而且可以预见其肿瘤业务的体量还会继续快速扩大，包括从第一三共收购的重磅 HER2 ADC 药物 Enhertu

(DS-8201) 在上市首年大卖 2 亿美元，为阿斯利康带来 9400 万美元的净利润分成，鉴于 Enhertu 在多个适应证的优异表现，销售收入有望持续快速增加；首个儿童纤维瘤新药 Koselugo（司美替尼，MEK 抑制剂）上市 8 个月也实现 3800 万美元的销售收入；Tagrisso(奥希替尼)的一线二线适应证在国内全部纳入医保，2021 年国内销售收入势必将再次增加。

NO. 5 强生

2020年强生肿瘤业务收入123.67亿美元，占其整个制药业务板块的27.1%。Darzalex（达雷妥尤单抗）和Imbruvica（依布替尼）保持强劲表现，是强生肿瘤业务的两大王牌产品。其中，Darzalex（达雷妥尤单抗）增幅接近40%，而Imbruvica（依布替尼）仍然处于扩量状态，两个品种合计为强生贡献超过80亿美元的收入，对于奠定强生在肿瘤领域的市场地位至关重要。

强生另外还有以Zytiga（阿比特龙）和Velcade（硼替佐米）为代表的非专利药物，2020年共带来销售收入28亿美元，尽管这两款昔日的明星药面临仿制药竞争，销售额会现持续下滑；但是强生的创新产品能够较好的补位，Erleada（阿帕他胺）以128.9%的增幅速度在2020年为强生带来7.6亿美元收入；倍受关注的EGFR/MET双特异性抗体Amivantamab在2020年12月以I期临床数据向FDA提交了治疗EGFR外显子20插入突变晚期NSCLC的上市申请，这两款产品未来预计会成为强生肿瘤业务的新支柱。

NO. 4 诺华

诺华2020年肿瘤业务收入为147.11亿美元，占其制药业务收入的30.2%，同比增长2%，是TOP10企业当中增幅较低的一个，而且明年很可能会被强生超越。

诺华肿瘤业务低迷主要在于伊马替尼掉下专利悬崖之后，一直没有树立新的拳头核心产品，上市的肿瘤药产品数量较多，但整体表现比较均衡，销售额最高的还是2007年上市的Tasigna（尼洛替尼），为19.48亿美元（+4%）。其次是Tafinlar+Mekinist组合，为诺华带来15.42亿美元收入。

Afinitor（依维莫司）、Gleevec（伊马替尼）和Votrient（帕唑帕尼）的销量在近几年一直持续下滑，2020年为诺华带来29.06亿美元的收入。CDK4/6抑制剂药物Kisqali（ribociclib）的增幅达到43%，收入6.87亿美元，表现差强人意。CAR-T产品Kymriah的销售在2020年受到了COVID-19的严重影响，不过仍实现了68%的较高双位数的增长，达到4.74亿美元，是诺华抱有期待的一个增长动力。

2020年新上市产品中，口服MET抑制剂Tabrecta（卡马替尼）用于治疗携带MET外显子14跳越突变的成年转移性非小细胞肺癌（NSCLC），有望为诺华带

来新的销售增长，值得关注。后期管线产品中，Bcr-Abl 变构抑制剂 Asciminib 在治疗慢性期 Ph+慢性髓系白血病研究中显着优于博舒替尼，有望解决后线 CML 治疗方案引起的耐药和不耐受问题，也是诺华的新增量。

NO.3 默沙东

2020 年默沙东肿瘤业务收入 158.3 亿美元，占其制药业务板块收入的 36.8%。默沙东的肿瘤业务收入可以说是系于 Keytruda 一身，其中 143.80 亿美元来自 Keytruda 商业化的销售收入，剩下的也是借助 Keytruda 捆绑 Lynparza（奥拉帕利）和 Lenvima（仑伐替尼）合作获得的分成收入。

商业神话也好，单品独大也好，Keytruda 的市场表现无疑是给默沙东带来了可观的现金流，让默沙东有资金去布局未来。一方面，默沙东 2020 年研发投入是所有制药巨头中最高的，达到 135.58 亿美元，相当于几乎把 K 药一年的销售收入全部拿去做了研发；另一方面，默沙东从 2019 年底开始便更加积极主动地寻求交易、投资和收购来进行项目储备，包括以 27 亿美元收购 ArQule，引入 B 细胞恶性肿瘤治疗候选药物 ARQ 531，进入血液瘤领域；以 27.5 亿美元现金收购临床阶段的生物制药公司 VelosBio，引入靶向 ROR1 的抗体偶联药物 VLS-101；以 4.25 亿美元的现金预付款收购昂科免疫，拓展免疫肿瘤学候选药物管线；与 SeaGen 达成关于 ADC 药物的 42 亿美元战略合作；通过收购 Themis 开发针对传染病和癌症的疫苗和免疫调节疗法……等。

Keytruda 在 2020 年的增长率仍高达 30%，突破 200 亿美元的概率较大，不仅会让默沙东的肿瘤业务规模继续放大，也给默沙东创造了条件继续加强肿瘤业务的优势地位。

NO.2 罗氏

罗氏一直是肿瘤药市场最大的巨头，但是 2020 年不得不屈居第 2 的位置。BMS 与 Celgene 的合并是外部因素，罗氏自身的产品面临更新换代才是核心原因。老“三驾马车”Avastin、Herceptin、Rituxan 由于受到生物类似药的冲击和疫情导致处方率下降，2020 年合计只有 129.47 亿瑞士法郎的收入，相比 2019 年减少了 58 亿瑞士法郎，同比下降 30%。这也造成罗氏 2020 年肿瘤业务收入为 233.23 亿瑞士法郎，占其制药业务收入的 52.4%，同比下滑 10%，是 10 家巨头中唯一下滑的一个。

不过罗氏在肿瘤领域的产品积累还是非常深厚，大分子肿瘤药领域，Perjeta、Tecentriq 和 Kadcyla 等产品都实现了不同程度的涨幅，正在成为罗氏新的“三驾马车”。小分子领域，ALK 抑制剂 Alecensa（艾乐替尼）在 2020 年也实现 40% 增长，达到 11.60 亿瑞士法郎；Rozlytrek（恩曲替尼）也正处于市场渗透的阶段，未来值得期待。

药品都有正常的生命周期，罗氏凭借厚实的家底储备在肿瘤药市场依然牢牢占据领先地位，在研产品储备中也有诸多进度领先的前沿产品，包括 TIGIT 单抗 Tiragolumab、CD20/CD3 双特异性抗体 Mosunetuzumab 和 Glofitamab、ER 降解剂 Giredestrant、PI3K α 抑制剂 Taselisib 和 Inavolisib、Akt 抑制剂 ipatasertib 等等。

NO.1 百时美施贵宝

2019 年底，BMS 完成了对 Celgene 的收购，相当于直接装载了一个肿瘤药弹药库，尽管 Opdivo（纳武利尤单抗）在市场竞争中不抵 Keytruda，首次出现业绩下滑，但是拥有 Revlimid（来那度胺）、Pomalyst（泊马度胺）、Sprycel（达沙替尼）、Yervoy（伊匹木单抗）、Abraxane（白蛋白紫杉醇）和 Empliciti（Elotuzumab）等豪华肿瘤药产品组合之后，BMS 一跃成为全球肿瘤业务老大，2020 年销售收入达 284.19 亿美元，占到公司整体收入的 66.84%，规模同比增长 118.4%。

Revlimid 成为了 BMS 的新头牌，全年销售额达到了 121.06 亿美元，加上 Opdivo（纳武利尤单抗）的 69.92 亿美元，两者为 BMS 贡献了约 191 亿美元。

不过 BMS 在肿瘤业务的头把交椅上能否坐稳还是一个疑问。一方面，罗氏的 233.23 亿瑞士法郎（合计 279.9 亿美元）与 BMS 的收入相差并不多，另一方面，BMS 的多个肿瘤产品也面临广泛竞争，业绩增长具有很多不确定因素。Revlimid 在国内已经面临仿制药的竞争，2022 年 3 月之后也会失去美国市场独占保护，销售收入必然面临大幅萎缩；0 药在 PD-1/PD-L1 赛道一众小弟的市场瓜分和蚕食下，未来业绩能保持稳定已属不易。Abraxane（白蛋白紫杉醇）错失了国内 2020 年的集采放量，竞争产品也越发众多，Yervoy（伊匹木单抗）的上升空间能有多大也犹未可知。

从对业绩有利的方面来看，BMS 在 2021 年获批上市第 2 款 CAR-T 细胞疗法

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)，其在淋巴瘤以及 CLL/SLL 中的优异治疗数据有望为 BMS 带来新的增长动力；BMS 还有另一款 CAR-T 细胞疗法 bb2121 (idecabtagene vicleucel) 也已经处于上市申请阶段。

接种 1 针，预防 COVID-19！强生单剂量新冠疫苗欧盟申请上市：预防中重度 COVID-19，总有效率 66%!

强生 (JNJ) 近日宣布宣布，旗下杨森-Cilag 国际公司已向欧洲药品管理局 (EMA) 提交了一份有条件营销授权申请 (MAA)，寻求批准其单剂量 Jassen COVID-19 疫苗。此次 MAA 基于 3 期 ENSEMBLE 临床试验的顶线疗效和安全性数据。一旦获得有条件营销授权，强生必须在规定的时间内履行特定的义务，包括提供额外的数据。

Jassen COVID-19 疫苗与标准疫苗分销渠道兼容。如果获得批准，Jassen COVID-19 疫苗预计在 -20° C (-4° F) 的温度下保持稳定 2 年，其中至少三个月可以在 2-8° C (36° F - 46° F) 的温度下。该公司将使用目前用于运输其他创新药物的冷链技术运送疫苗。在获得监管机构批准的情况下，强生致力于以非营利的方式提供一种负担得起的 COVID-19 疫苗，用于紧急大流行。

强生执行委员会副主席兼首席科学官 Paul Stoffels 医学博士表示：“在整个欧洲，仍然迫切需要更多的 COVID-19 疫苗，今天的提交是确保欧盟有另一种选择来帮助减少这种流行病在欧洲和世界各地造成的影响的一个重要步骤。。我们已准备好在 2021 年第二季度开始在欧盟分发疫苗。”

2020 年 12 月，强生宣布，已开始向 EMA 滚动提交 Janssen COVID-19 疫苗申请，这将使 EMA 能够在获得相关数据后对其进行审查。此外，强生已开始在全球一些国家以及向世界卫生组织 (WHO) 滚动提交单剂量 COVID-19 疫苗的申请。在美国，强生于 2021 年 2 月 4 日提交了紧急使用授权 (EUA) 申请。

2021 年 1 月底，强生公布了 3 期 ENSEMBLE 研究的顶线疗效和安全性数据，表明 Janssen COVID-19 疫苗达到了所有主要和关键次要终点。顶线安全性和有效性数据基于 43783 名参与者，累计发生了 468 例 COVID-19 有症状病例。

3 期 ENSEMBLE 研究旨在评估杨森 COVID-19 候选疫苗在保护中重度 COVID-19

方面的有效性和安全性，共同主要终点为接种后 14 天和 28 天。在来自不同地区的所有参与者中，包括那些感染了新出现的病毒变体的参与者，疫苗接种后 28 天，杨森 COVID-19 候选疫苗在预防中重度 COVID-19 的总有效率为 66%。值得一提的是，早在疫苗接种第 14 天就观察到保护作用的出现。接种疫苗 28 天后，在美国、拉丁美洲和南非对中重度 COVID-19 感染的保护率分别为 72%、66%和 57%。

单次注射 COVID-19 候选疫苗的这些结果代表了一个有希望的时刻。通过提供一种有效且耐受性良好的疫苗，只需一次免疫，就有可能大大减轻严重疾病的负担，这是全球公共卫生对策的一个关键组成部分。世界卫生组织认为，一针疫苗是大流行环境中的最佳选择，可加强获取、分发和依从。在预防严重 COVID-19 疾病和预防 COVID-19 相关医疗干预方面，85%的有效率将有可能保护数亿人免受 COVID-19 的严重和致命后果的影响。它还提供了帮助减轻医疗系统和社区巨大负担的希望。

阿达木单抗生物仿制药！首个高浓度、低容量、无枸橼酸盐配方

产品 Yuflyma 获欧盟批准！

韩国生物制药巨头 Celltrion 近日宣布，欧盟委员会（EC）已批准 Yuflyma（CT-P17，阿达木单抗生物类似药），该药是艾伯维（AbbVie）超重磅产品 Humira（修美乐，通用名：adalimumab，阿达木单抗）的生物类似药。此次批准，涵盖治疗多种慢性炎症性疾病的所有预期 13 个适应症。

值得一提的是，Yuflyma 是第一款高浓度、低容量、无枸橼酸盐配方的阿达木单抗生物类似药。根据 IQVIA 的数据，欧洲 60%的阿达木单抗市场被高浓度配方占领。

Yuflyma 配备 29G 针头、无乳胶设备，保质期可达 24 个月（2-8℃）。在室温下，Yuflyma 最长可稳定 30 天。

Humira 是艾伯维的一款超级重磅产品，连续数年稳坐全球“药王”宝座。根据本月初发布的财报，在 2020 年，Humira 的全球销售额接近 200 亿美元（198.32 亿）。在欧洲地区，Humira 已于 2018 年 10 月 16 日失去专利保护，目前已有多款生物类似药上市销售。

在美国，Humira 的市场独占期将于 2023 年 1 月结束。之前，艾伯维已先后与多家药企就阿达木单抗生物类似药的美国上市时间达成协议，根据协议条款，安进、三星 Bioepis、迈兰、山德士、费森尤斯卡比、Momenta、Coherus BioSciences 开发的阿达木单抗生物类似药分别被允许最早可在 2023 年 1 月 31 日、6 月 30 日、7 月 31 日、9 月 30 日、9 月 30 日、11 月 20 日、11 月 20 日、12 月 15 日登陆美国市场。

EC 批准 Yuflyma 遵循了欧洲药品管理局(EMA)人用医药产品委员会(CHMP)于 2020 年 12 月发布的营销授权建议。此次批准基于分析性、临床前、临床研究的数据，证实 Yuflyma 与参考药物 Humira (阿达木单抗)治疗 24 和治疗 1 年在安全性、疗效、PK/PD、免疫原性方面相当。

基于关键研究的结果，高浓度配方 Yuflyma 已在欧盟(EU)被批准用于治疗 13 种慢性炎症性疾病；类风湿性关节炎(RA)、青少年特发性关节炎(JIA)、强直性脊柱炎(AS)、无 AS 影像学证据的中轴型脊柱关节炎(nr-axSpA)、银屑病关节炎(PsA)、银屑病(PsO)，儿童斑块性银屑病(pPsO)、化脓性汗腺炎(HS)、克罗恩病(CD)、儿童克罗恩病(pCD)、溃疡性结肠炎(UC)、葡萄膜炎(UV)和儿童葡萄膜炎(pUV)。

Celltrion Healthcare 医疗和营销部门负责人 HoUng Kim 博士表示：“在欧洲，根据 IQVIA 的数据，高浓度制剂占据了整个阿达木单抗市场的 60%，而高浓度制剂已经取代了原阿达木单抗市场的 90%以上。高浓度、低容量阿达木单抗带来的疼痛较少，至少可以改善治疗依从性。因此，我们专注于开发高浓度生物仿制药，以提供阿达木单抗治疗类别的重要替代品。在给药设备方面，我们希望确保为患者和医疗保健提供者提供更好的便利，包括针头规格(29G)、无乳胶以降低过敏风险，以及在室温下长达 30 天的长储存期或保质期。”

德国柏林查里特教学医院 Schlosspark-Klinik 内科、风湿病、临床免疫学和骨科主任 Rieke Alten 教授表示：“过去 20 年，抗肿瘤坏死因子(anti-tumor necrosis factor, TNF)生物制剂已经彻底改变了慢性免疫介导的炎症性疾病的治疗方法，但一些特性需要改进，以使患者达到治疗目标。作为一名医生，我们欢迎这些增值功能，如高浓度和低容量的配方，以减少注射不适。”

国内动态

全球首创 康方生物 PD-1/CTLA-4 双抗治疗宫颈癌获美国 FDA

孤儿药认定

2月23日，康方生物（9926.HK）宣布，旗下 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体 Cadonilimab 获得美国食品药品监督管理局（FDA）授予的孤儿药资格认定，用于治疗宫颈癌（除极早期 IA1 期之外）。

Generic Name:	recombinant bispecific humanized anti-programmed cell death 1 (PD-1) and anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) monoclonal antibody
Date Designated:	02/18/2021
Orphan Designation:	Treatment of Stage IA2-IV cervical cancer
Orphan Designation Status:	Designated
FDA Orphan Approval Status:	Not FDA Approved for Orphan Indication
Sponsor:	Akeso Biopharma, Inc. 6 Shennong Road, Torch Development Zone Zhongshan, Guangdong China <small>The sponsor address listed is the last reported by the sponsor to OOPD.</small>

这是继 2020 年 Cadonilimab 治疗经标准治疗后的复发或转移性宫颈癌获得 FDA 授予快速审批通道资格 (FTD) 和国家药品监督管理局 (NMPA) 授予“突破性治疗药物品种”后，该产品获得的又一项重要进展。

含铂药物化疗治疗失败的宫颈癌患者，目前尚无获批的标准治疗。后线化疗治疗的客观缓解率 (ORR) 不足 10%，无进展生存时间短，长期化疗耐受性差，不良反应发生率较高，极需要有效的治疗药物来提高患者的疗效获益。

Cadonilimab 是康方生物通过其专有 TETRABODY 技术自主设计的四价双抗，同时靶向程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)。作为全球首创的新型肿瘤免疫治疗双特异性抗体新药，该产品旨在实现与肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)，而不是正常外周组织淋巴细胞的优先结合，有较好的靶向性。

据公开资料显示，PD-1 和 CTLA-4 联合治疗对肾细胞癌、胃癌、小细胞肺癌等某些难以治疗的癌症类型产生了显著改善的总体缓解率 (ORR)，但是这种联合疗法存在较为明显的毒副作用，因此该联合疗法未得到广泛应用。而这款 PD-1/CTLA-4 双抗似乎能够获得了比联合疗法更好的疗效，同时又大幅降低了毒

副作用。

2020年11月，康方生物公布了Cadonilimab阶段性数据，显示在复发或转移性宫颈鳞癌患者中的客观缓解率（ORR）达47.6%。当前Balstilimab+Zalifrelimab以及Nivolumab+Ipilimumab这两款备受业界关注的PD-1+CTLA-4联合疗法，ORR分别为20.6%以及23.1%~36.4%。可见Cadonilimab疗效的显著性。

不仅是治疗效果优异，Cadonilimab的安全性数据也令人欣喜。3级及以上药物相关不良事件（TRAE）的发生率仅为12.9%，安全性与PD-1单药相当，而Nivolumab+Ipilimumab联合用药的TRAE数据为28.9%~37.0%。

BCMA CAR-T 细胞疗法！强生/南京传奇 cilta-cel 获欧盟授予 加速评估：治疗多发性骨髓瘤！

强生（JNJ）旗下杨森制药近日宣布，欧洲药品管理局（EMA）人用医药产品委员会（CHMP）将对BCMA CAR-T细胞疗法ciltacabtagene autoleucel（cilta-cel，前称JNJ-4528/LCAR-B38M）的营销授权申请（MAA）进行加速评估。当一种药物预期具有重大公共卫生利益和治疗创新，CHMP将授予加速评估，这将显著缩短MAA审查时间。强生预计，cilta-cel MAA将在2021年上半年提交。

2020年12月，杨森制药已启动向美国FDA滚动提交cilta-cel的生物制品许可申请（BLA）。值得一提的是，这是强生提交的第一份细胞疗法申请。此前，FDA已授予cilta-cel突破性药物资格（BTD），并已同意对BLA进行滚动审查。

cilta-cel是一款在研的B细胞成熟抗原（BCMA）导向的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）。CAR-T疗法是一种高度个体化的技术，患者自身的T细胞被重新编程以靶向并根除癌症。

cilta-cel是一款独特的、结构上具有差异化的CAR-T细胞疗法，包含一个4-1BB共刺激结构域和两个BCMA靶向单域抗体，具有一种CD8+T细胞优先扩增的特征。CAR-T细胞是一种通过利用患者自身免疫系统的力量来消灭癌细胞的创新方法。BCMA是一种在骨髓瘤细胞上高度表达的蛋白质。

cilta-cel由金斯瑞（Genscript）子公司南京传奇生物科技（Legend Biotech）

设计和开发。2017年12月，强生旗下杨森生物科技与南京传奇签订了独家全球许可和合作协议，开发和商业化 cilta-cel。在美国，FDA于2019年12月授予 cilta-cel 突破性药物资格、2019年2月授予孤儿药资格。在欧盟，欧盟委员会（EC）于2020年2月授予 JNJ-4528 孤儿药资格、2019年4月授予优先药物资格（PRIME）。在中国，国家药监局于2020年8月授予 cilta-cel 突破性药物资格（BTD）。

2017年12月，杨森与南京传奇生物科技（Legend Biotech）签订了独家全球许可和合作协议，开发 JNJ-4528（LCAR-B38M）并将其商业化。2018年5月，根据 LEGEND-2 研究结果，杨森启动了一项 Ib/II 期试验（NCT03548207），以评估 JNJ-4528 治疗成人复发或难治性多发性骨髓瘤的疗效和安全性。

cilta-cel BLA 和 MAA 基于 Ib/II 期 CARTITUDE-1 研究（NCT03548207）数据。这是一项正在进行的 Ib/II 期、开放标签、多中心研究，正在评估 cilta-cel 治疗复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）成人患者的疗效和安全性。该研究入组了 97 例患者，这些患者先前接受的疗法中位数为 6 种（范围：3-18），88%（n=85）为三重难治、42%（n=41）为五重难治、99%（n=96）对最后一种疗法无效。该研究中，成功为所有患者制备 cilta-cel。研究的 Ib 期部分主要目的是确定 cilta-cel 的安全性和剂量。II 期部分将评估 cilta-cel 的疗效，主要终点是总缓解率（ORR）。

2020年12月初在第62届ASH年会上公布的最新数据继续显示：缓解随时间推移加深，中位随访12.4个月（范围：1.5-24.9），根据独立审查委员会（IRC）评估确定，97%的患者实现缓解（ORR=97%），包括：67%的患者实现严格的完全缓解（sCR=67%）、26%的患者实现非常好的部分缓解（VGPR=26%）、4%的患者实现部分缓解（PR=4%）。中位随访12.4个月时，中位无进展生存期（PFS）尚未达到，12个月无进展生存率为77%（95%CI:66-84）、12个月总生存率为89%（95%CI:80-94）。安全性方面， ≥ 3 级细胞因子综合征（CRS）发生率为5%， ≥ 3 级神经毒性发生率为10%。

国产 BTK 抑制剂！百济神州百悦泽®(泽布替尼)新适应症获美

国 FDA 受理：治疗华氏巨球蛋白血症！

百济神州 (BeiGene) 近日宣布, 美国食品和药物监督管理局 (FDA) 已受理百悦泽® (Brukinsa, 通用名: zanubrutinib, 泽布替尼) 治疗华氏巨球蛋白血症 (WM) 的新适应症上市申请 (sNDA), 处方药申报者付费法案 (PDUFA) 日期为 2021 年 10 月 18 日。除美国以外, 欧盟、加拿大、澳大利亚、中国、中国台湾和韩国的药品监管部门均已受理百悦泽®用于治疗 WM 患者的相关上市申请。

华氏巨球蛋白血症 (WM) 是一种罕见惰性淋巴瘤, 在不到 2% 的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 患者中出现。在美国, 每年大约有 5000 例 WM 新增病例。该疾病通常出现在年长患者中, 主要在骨髓中发现, 但也可能累及淋巴结和脾脏。

百济神州血液学首席医学官黄蔚娟医学博士表示: “WM 是一种罕见且十分严重的疾病, 我们非常欣慰 FDA 已受理百悦泽®用于治疗这项疾病的新适应症上市申请。近年来, BTK 抑制剂虽然已经改善了 WM 的整体治疗, 但是罹患不同亚型的患者对其产生的缓解还存在差异, 同时毒性仍然是个问题。我们会在接下来的几个月中不断与 FDA 进行沟通, 期待百悦泽®能成为美国 WM 患者的一项全新治疗方案。”

此项 sNDA 共包括来自 351 例 WM 患者的数据, 主要基于百悦泽®对比伊布替尼 (Imbruvica) 用于治疗 WM 患者的全球 3 期 ASPEN 临床试验 (NCT03053440) 的安全性和有效性数据; 此外, 还包括来自两项百悦泽®临床试验的支持性数据, 分别为在中国开展的用于治疗复发/难治性 WM 患者的关键性 2 期临床试验 (NCT03332173) 和用于治疗 B 细胞恶性肿瘤患者的全球 1/2 期临床试验 (NCT02343120)。同时, 六项百悦泽®临床试验中 779 例患者的安全性数据也被包含在该项 sNDA 中。

百悦泽®是一款由百济神州科学家自主研发的布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 小分子抑制剂, 目前正在全球进行广泛的关键性临床试验项目, 作为单药和与其他疗法进行联合用药治疗多种 B 细胞恶性肿瘤。

百悦泽®于 2019 年 11 月在美国获得加速批准用于治疗既往接受过至少一项疗法的套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者。百悦泽®于 2020 年 6 月在中国获得附条件批准, 用于治疗既往至少接受过一种疗法的成年慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 患者、既往至少接受过一种疗法的成年 MCL 患者的两项适应症。目前, 共有 20 余项百悦泽®相关上市申请已完成递交工作, 涵盖包括美国、

中国和欧盟在内的全球 45 个国家和地区。

伊布替尼（Imbruvica，亿珂®，通用名：ibrutinib）是强生与艾伯维销售的一款重磅 BTK 抑制剂，通过阻断癌细胞增殖和转移所需的 BTK 发挥抗癌作用。BTK 是 B 细胞受体信号复合物中的一个关键信号分子，在恶性 B 细胞的存活和转移以及其他多种严重致衰性疾病中发挥了重要作用。Imbruvica 能够阻断介导 B 细胞不受控制地增殖和扩散的信号通路，帮助杀死并降低癌细胞数量，延缓癌症的恶化。在临床试验中，单药及组合疗法针对广泛类型的血液系统恶性肿瘤展现出了强大的疗效。

自 2013 年上市以来，伊布替尼（Imbruvica）在 5 种 B 细胞血液癌症以及慢性移植物抗宿主病（cGVHD）在内总共 6 种疾病领域获得了 11 项美国 FDA 批准：伴或不伴 17p 删除突变（del17p）的慢性淋巴细胞白血病（CLL）、伴或不伴 17p 删除突变（del17p）的小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）、Waldenstrom 巨球蛋白血症（WM）、既往已接受治疗的套细胞淋巴瘤（MCL）、需要系统治疗并且至少接受过一种抗 CD20 疗法的边缘区淋巴瘤（MZL）、对一种或多种系统疗法治疗失败的慢性移植物抗宿主病（cGVHD）。

目前，艾伯维和强生正在推进一个庞大的 Imbruvica 临床肿瘤开发项目。根据双方发布的年报，Imbruvica 在 2020 年的全球销售额达到了 94.42 亿美元。在中国，2018 年医保谈判中，Imbruvica 通过大幅降价成功进入医保目录。有分析师预测，Imbruvica 在 2025 年的销售额将达到 119 亿美元。

中国生物类似药进军美国市场！！百奥泰贝伐单抗生物类似药

BAT1706 获美国 FDA 受理！

百奥泰生物制药股份有限公司（Bio-Thera Solutions）是一家处于商业阶段的生物制药公司，致力于开发新一代创新药及生物类似药。近日，该公司宣布，美国食品药品监督管理局（FDA）已受理 BAT1706（贝伐珠单抗）注射液的生物制品上市许可申请（BLA）。申请的适应症包括转移性结直肠癌、非鳞状非小细胞肺癌、复发胶质母细胞瘤、转移性肾细胞癌以及持续性、复发性或转移性宫颈癌。

2020 年 11 月，百奥泰宣布，已向欧洲药品管理局（EMA）提交了 BAT1706 的营销授权申请(MAA)。目前，中国国家药品监督管理局(NMPA)正在审查 BAT1706 治疗结直肠癌和非小细胞肺癌的生物制品许可申请（BLA）。

根据美国 FDA 生物类似药数据库，截至目前，FDA 共批准了 29 个生物类似药，其中 10 个针对罗氏三大王牌生物制剂：安维汀（Avastin，贝伐珠单抗，2 个）、赫赛汀（Herceptin，曲妥珠单抗，5 个）、美罗华（Rituxan，利妥昔单抗，3 个）。

BAT1706 是百奥泰根据中国 NMPA、美国 FDA、欧盟 EMA 生物类似药相关指导原则开发的贝伐珠单抗注射液。贝伐珠单抗原研药为罗氏王牌生物制剂 Avastin（安维汀，通用名：bevacizumab，贝伐珠单抗），其在欧美获批的适应症包括：转移性结直肠癌、非鳞状非小细胞肺癌、复发性胶质母细胞瘤、转移性肾细胞癌、持续性、复发性或转移性宫颈癌、上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌、转移性乳腺癌以及肝细胞癌。

通过一系列的临床前比对研究、临床药代动力学比对研究以及国际多中心 III 期临床试验，充分证实了 BAT1706 在临床疗效、安全性以及免疫原性上与原研药贝伐珠单抗高度相似。

BAT1706 是百奥泰第二款递交上市申请的生物类似药。该公司的第一个生物类似药格乐立®（阿达木单抗）已在中国获批上市，用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、克罗恩病和葡萄膜炎。其在研的生物类似药产品管线还包括托珠单抗、戈利木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗等，另有多款针对肿瘤的新一代创新抗体药物处于不同的临床开发阶段。

百奥泰创始人及 CEO 李胜峰博士表示：“BAT1706 的上市申请获得美国 FDA 受理是一项重大里程碑，我们离进军美国市场更进一步。到目前为止，BAT1706 的上市申请已经被中国国家药品监督管理局(NMPA)、欧洲药品管理局(EMA)和美国 FDA 受理，彰显出百奥泰致力于开发符合全球标准的高品质药物的恒心，我们期待 BAT1706 早日惠及全球范围内的癌症患者。”