

生物产业动态

2023年 第一期

(总第一百七十二期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

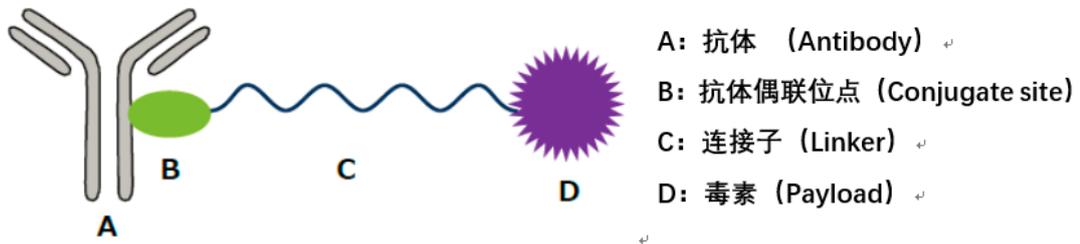
目 录

国际动态.....	1
全球 15 款上市 ADC 药物技术透视及未来创新方向	1
2022 年全球细胞疗法融资 TOP10	10
2022 年 FDA 批准的新药.....	20
“突破性” 阿尔茨海默病新药获批：延缓 27%大脑衰退，但 2.65 万美元/年定 价存争议.....	26
国内动态.....	30
中国突破性疗法盘点：探寻高确定性创新药	30
中国抗癌药再出海！协议总金额高达 95 亿美元！	35
干细胞疗法治疗新冠后遗症安全有效，国内进展如何？	37
香港大学：羊水细胞 RNA 测序助力罕见病诊断再升级！	40

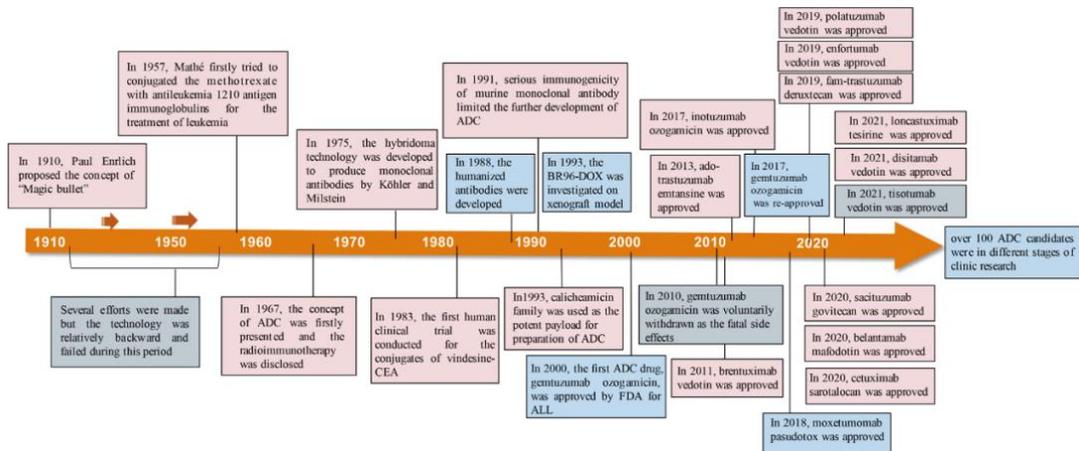
国际动态

全球 15 款上市 ADC 药物技术透视及未来创新方向

抗体偶联药物，也称抗体药物偶联物（Antibody-drug conjugates），简称 ADC。ADC 是双靶点药物，由抗体、payload、linker 三部分构成，抗体决定所治疾病类型，payload 决定如何治疗，linker 决定 payload 与抗体的连接方式和释放方式。



ADC 药物的概念，在 1913 年由 Paul Ehrlich 首次提出。历经 87 年的研究探索，2000 年首个 ADC 药物 Mylotarg 上市。随着对 payload linker 研究的逐步深入，近年来 ADC 技术获得诸多新的重大突破。2020 年前后，ADC 产品的上市迎来爆发期，连续 11 个 ADC 品种获批上市，其中 Enhertu 和 Trodelvy 突破了传统 ADC 的概念和技术瓶颈，大幅提升了 ADC 治疗效果，在低表达、对传统治疗耐药的实体瘤中也展现出效果，有望进入一线治疗，成为重磅级产品几乎是没有任何悬念，引领了 ADC 领域的发展方向。



ADC 历史沿革

全球 15 款上市 ADC 药物技术透视

截止到 2023 年 1 月 13 日，全球共有 15 款 ADC 药物获监管部门批准上市，其中 13 款为传统小分子 payload linker。在这 13 款产品中，毒素方面，MMAE/MMAF 类有 6 款，喜树碱类、卡奇霉素类、Maytansine 类各有 2 款，PBD 类 1 款；linker 方面，采用可裂解 linker 的有 10 款，不可裂解 linker 的 3 款；偶联位点方面，通过抗体半胱氨酸偶联的有 9 款，赖氨酸偶联的 4 款。

全球已批准上市的 ADC 药物

公司	名称	靶点	Payload	linker	DAR	适应症	获批时间
辉瑞	Mylotarg	CD33	卡奇霉素	可裂解	2~3	AML	2000/5
武田	Adcetris	CD30	MMAE	可裂解	4	霍奇金淋巴瘤	2011/8
罗氏	Kadcyla	HER2	DM1	不裂解	3.5	乳腺癌	2013/2
辉瑞	Besponsa	CD22	卡奇霉素	可裂解	5~7	BCP-ALL	2017/8
阿斯利康	Lumoxiti	CD22	PE38	可裂解	/	HCL	2018/9
罗氏	Polivy	CD79b	MMAE	可裂解	3.5	LBCB	2019/6
第一三共	Euhertu	HER2	Dxd	可裂解	8	乳腺癌/胃癌	2019/12
Seagen	Padcev	Nectin-4	MMAE	可裂解	4	尿路上皮癌	2019/12
吉利德	Trodelyv	TROP2	SN38	可裂解	8	TNBC	2020/4
GSK	Blenrep	BCMA	MMAF	可裂解	4	多发性骨髓瘤	2020/8
Rakuten	Akalux	EGFR	IRDye700 DX	不裂解	/	头颈癌	2020/9
ADCT	Zynlonta	CD19	PBD	可裂解	2.3	LBCB	2021/4
荣昌	爱地希	HER2	MMAE	可裂解	3.5	胃癌	2021/6
Genmab	Tivdak	TF	MMAE	可裂解	4	宫颈癌	2021/9
ImmunoGen	Elahere	FR α	DM4	不裂解	3.4	卵巢癌	2022/11

ADC 技术的发展历程可大致分为 4 个阶段：

第一代 ADC 采用鼠源抗体+高活性 payload+不稳定 linker+随机偶联策略，免疫原性高，为不同 DAR 值组分的混合物，代谢不稳定，安全窗窄，成药挑战较高，代表性品种为 Mylotarg。

第二代 ADC 采用人源化抗体+高活性 payload+稳定 linker+随机偶联策略，免疫原性低，代谢稳定性大幅提高，治疗指数提高，代表性品种为 Kadcyla 和

Adcetris。

第三代 ADC 为定点定量偶联技术，采用低 DAR 值、高活性 payload 的策略，代谢稳定性、均一性好，初步临床表现喜人，仍待进一步验证，代表性品种 ARX788 和四川科伦的 A166。

第四代 ADC 技术采用高 DAR 值（4-8）、中低活性 payload 策略，payload 具有较高的旁观者效应，最重要的特点是对肿瘤表面抗原低表达和高表达抗原肿瘤都具有很好的疗效，代表性品种为 Enhertu、Trodelvy 和四川科伦的 SKB264。

第一代 ADC 属于早期探索阶段，对 payload 活性、linker 性质、payload 释放方式等关键问题的认识基本空白。Mylotarg 于 2000 年 5 月获美国 FDA 批准上市，用于治疗急性髓系白血病。但不幸的是，Mylotarg 与化疗相结合并未表现出比单独化疗更高的生存率，而致死率更高，于 2010 年撤市。Mylotarg 的 payload 采用卡奇霉素，linker 是含胺键和二硫键的化合物。该类 payload 的效力不足，对肿瘤细胞的杀伤作用有限。linker 的作用是将抗体和 payload 偶联，既要保证 ADC 在循环过程中稳定，又要确保 ADC 达到靶组织后，payload 快速释放。而实际情况是，Mylotarg 的 linker 代谢稳定性不佳，在尚未达到靶组织时，payload 就过早地释放了，引发了强烈的肝毒性。

第二代 ADC 丰富了 linker 类型，不仅开发了利用组织蛋白酶 B 裂解的肽类 linker 和不可裂解 linker；也开发了更多的偶联位点，包括半胱氨酸的巯基和赖氨酸的氨基。2013 年 2 月获得 FDA 批准上市的 Kadcyla 由 Roche 开发，技术源于 ImmunoGen，既是全球首个靶向 HER2 的 ADC，也是全球首个针对实体瘤获批的 ADC。其采用的 payload 是 DM1，linker 为不可裂解，通过氨基与抗体连接。Adcetris 由 Seagen（原 Seattle Genetics）开发，payload 为 MMAE，linker 为 VC linker，通过巯基与抗体连接。该 payload linker 后命名为 vedotin，共计产生了 5 个上市的 ADC 产品，是目前为止最为成功也是使用最广泛的 payload linker。

与第一代 ADC 相比，二代 ADC 显示出良好的临床疗效和安全性。第二代 ADC 的 payload linker 具有如下三个共同特征：一是异质性，payload linker 具有较强的疏水性，随着 DAR 增加，ADC 体外活性也随之增加，但由于抗体性质受偶联物影响，清除率和聚集率也增加，体内活性不增反降；二是循环稳定差异性，

无论是可裂解或不可裂解 linker, payload linker 和抗体上不同氨基酸残基形成的化学键在系统中的稳定性不同, 导致 payload 容易在系统循环中从 ADC 上脱落, 产生较高的系统毒性; 三是 CMC 难度大, 由于不同连接位点产生毒素脱落的速度和程度不同, 因此 CMC 控制需要非常严格。

第三代 ADC, 吸取了早期 ADC 的经验——不均一性、不稳定性是影响 ADC 体内药效和毒性重要因素, 高 DAR 值组分在体内稳定性差, 影响 ADC 治疗窗口, 所以采用了定点偶联及低 DAR 值的策略。ARX788 由 Ambrx 开发, 目前在临床 III 期, 采用的毒素是 MMAF 类似物, linker 为不可裂解, 通过抗体上的非天然氨基酸进行偶联。A166 由四川科伦开发, 目前在临床 II 期, 采用的毒素也是 MMAF 类似物, linker 为 VC linker, 通过 K-Lock 技术与抗体连接。

这一代 ADC 的 payload linker 采用的是新一代定点偶联技术, ADC 均一度高、稳定性好, 代表性技术包括: 1) 工程化半胱氨酸; 2) 非天然氨基酸; 3) 酶催化偶联; 4) 糖基偶联; 5) 特殊偶联接头。由于 DAR 值较低, payload 倾向于活性更强的毒素分子 (如 PBD、Tubulysin 等)。

通过对已有产品的分析, 我们发现定点偶联不是影响 ADC 毒性的关键, 定点偶联得到的产物是否具有更好稳定性才是核心。

第四代 ADC, 有代表性的三个品种 (Enhertu、Trodely 和 SKB264) 疗效显著, 未来拥有巨大的想象空间。Enhertu 重新定义了乳腺癌的治疗方式, 正在冲击一线疗法; Trodelvy 是首个针对三阴性乳腺癌的 ADC 药物, 并取得了 210 亿美元的交易额; SKB264 临床效果确切, 相关技术平台实现了与 MNC 的巨额交易。

分析上述三个产品, payload 作用机制新颖, linker 方面也做了极大的更新。Payload 全部采用了喜树碱类拓扑异构酶 I 抑制剂, 具有以下四个特点: ①靶向 DNA, 靶点“浓度”低; ②毒性低, 血浆清除率高, 系统毒性相对较低; ③高渗透性, 具有很好的旁观者效应; ④对微管蛋白抑制剂耐药的肿瘤有效。

Linker 方面, Enhertu 采用了新颖的四肽 (GGFG) + 自裂解片段 + 马来酰亚胺接头, GGFG 可被多种组织蛋白酶 (Cathepsin) 裂解, 新的自裂解片段也是第一三共首次开发, 偶联采用了常规的马来酰亚胺接头, 其会在体循环中脱落, 导致系统毒性。

Trodely 采用了首创的“自裂解” linker, 其在纯水、血液、肿瘤微环境

中都可以释放毒素，因此不需要细胞内吞就可以实现抗肿瘤效果，但由于其采用的 payload 活性较弱，同时在体循环中稳定性较差，导致疗效尚有较大的提升空间，适应证无法进一步拓展。

SKB264 采用了创新的嘧啶偶联接头，相较马来酰亚胺接头，代谢稳定性得到极大提升，同时 payload 采用活性较强的新的喜树碱类化合物。SKB264 通过对整体和局部 ADC 分子的理化性质调控，提高了 ADC 分子的化学稳定性，其在纯水和血浆中的半衰期较 Trodelvy 大幅提高，临床前动物模型上药效也显著优于 Trodelvy，治疗指数显著提高。SKB264 目前处于临床 III 期。SKB264 的 payload linker 技术，从已有的专利看，具备应用于多种肿瘤治疗的潜力。

新一代 ADC 不足之处

虽然以 Enhertu 为代表的新一代 ADC 取得了巨大成功，但仍有较大的改进空间。

从 payload 来看，作用机制相对单一（微管蛋白、DNA），以细胞毒类化合物为主，选择比较少，且常常引起耐药。

从 linker 来看，传统 ADC 需要通过肿瘤细胞内吞，溶酶体裂解等过程，很多的环节可以造成 ADC 耐药或完全没有治疗效果，并且传统内吞机制 ADC 对靶抗原高表达的 Her2 ADC 效果较好，但对靶抗原低表达的其它靶点 ADC 治疗效果相对较差；linker 在循环系统中稳定性不足，容易引起系统毒性反应。

从 ADC 来看，分子量大，肿瘤富集速度慢，渗透率低，且传统技术要求抗体能够内吞才能起效，非内吞抗体无法用于 ADC 的开发，使得抗体选择有限。

下一代 ADC 创新方向

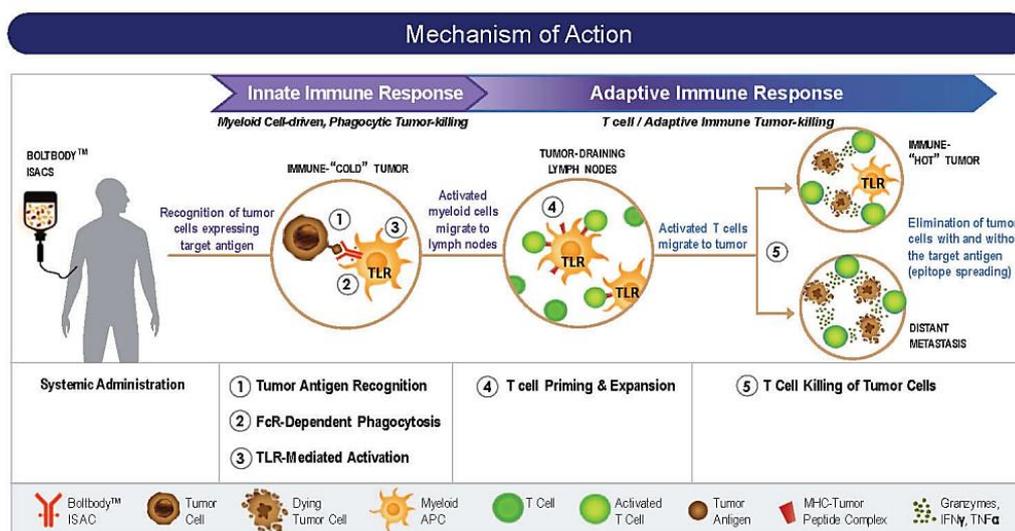
关于下一代 ADC 创新方向，总的来说，就是以现有 ADC 技术的缺点为切入点，通过对 payload 和 linker 的进一步优化，通过增强 ADC 稳定性、提高毒素“利用率”、拓展新毒素等途径，增加 ADC 疗效，克服耐药性。

从 payload 新作用机制角度进行探索。即以临床需求为导向，payload 由细胞毒药物转向其他靶点。比如以下几个方向：

一是肿瘤免疫激动剂，涉及到的靶点有 TLR、STING 等。因该类分子可能激活全身非特异性免疫反应，严重时发生细胞因子风暴危及生命，单独小分子比较难成药。作为 ADC 的 payload，与抗体偶联形成 ISAC，既能激活固有免疫，又能

介导获得性免疫, 实现将“冷肿瘤”变为“热肿瘤”发挥更强的免疫作用。Bolt、Silverback、Tallac、Takeda、Mersana、Seagen、恒瑞、启德、加科思等众多企业已经介入到以 TLR 激动剂、STING 激动剂为 payload 的 ADC 的研究中。TLR 类 ADC 最高进展至临床 I 期, 目前还没有看到实质性进展; STING 类 ADC 目前还处于临床前阶段, ADC 能否克服 STING 小分子临床存在的有效性问题, 非常值得期待。

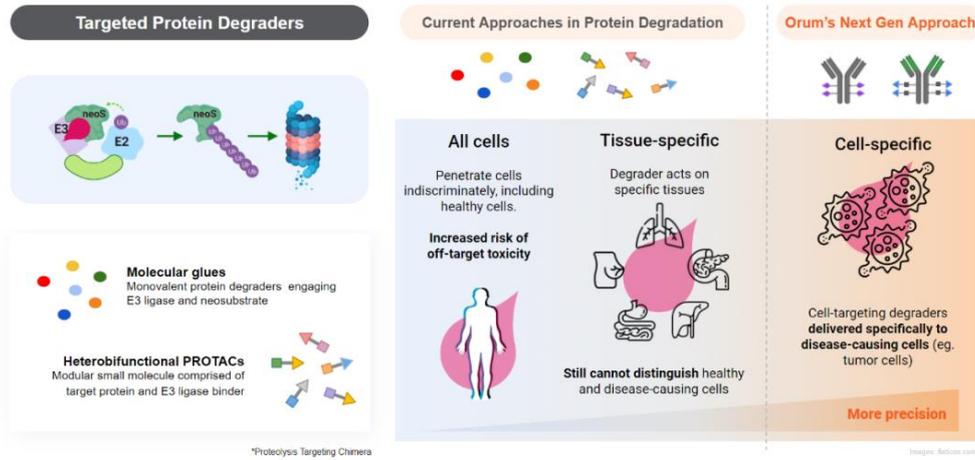
TLR 免疫激动剂信号通路



MOA of TLR ADC (来源: Bolt Biotherapeutics)

二是蛋白降解剂, 包括 PROTAC 和分子胶。从作用机理上看, 该类分子有一个最大的特点, 就是“催化量”即可产生较强的药效。PROTAC 分子, 包含 E3 泛素连接酶配体、靶蛋白配体以及将两者连接在一起的连接体, 分子量大 (通常在 700-1000Da), 所以 DMPK 特性较差, 清除率高、口服生物利用度低, 单独成药难度大。分子胶, 分子量小, 通常药代性质较好, 但靶点选择性较差, 往往带来较大毒性, 临床剂量很低, 适应证受限。将蛋白降解剂偶联形成 ADC, 恰好可以“扬长避短”。

Orum Therapeutics 开发了 TPD2 技术平台, 首个产品以 GSPT1 分子胶为 payload, 得到 Her2 靶向的 ADC 分子 ORM-5029, 现已进入临床 I 期。在体外活性测试中, ORM-5029 对多种细胞显示出强大的杀伤活性, 优于 Enhertu。在体内活性测试中, 在乳腺癌细胞模型 (MDA-MB-453 和 HCC1569) 上表现出高效持续的肿瘤生长抑制活性, 在 10mg/kg 剂量下已出现肿瘤消退。



TPD2 技术（来源：Orum 官网）

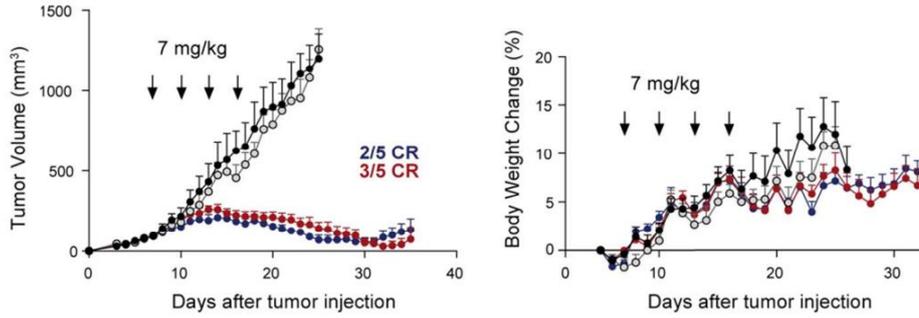
其他 payload 还涉及核酸类化合物、放射性核素、糖皮质激素、抗生素和一些创新药物（例如凋亡诱导剂、烟酰胺磷酸核糖转移酶抑制剂、蛋白酶抑制剂等）。

新靶点 payload 的 ADC 尚处于早期阶段，需要大量的研究支持概念验证。同时，新型 payload 大多为非强效的细胞毒类药物，确保 payload 能够在靶组织达到最低有效浓度是主要挑战。

从新型 linker 角度展开探索。现有 linker 的主要作用是将 payload 与抗体连接，同时在靶组织释放 payload，且体循环稳定性还需进一步提升。除此之外，新型 linker 还需赋予更多的功能，比如可以从以下三个方向着手：

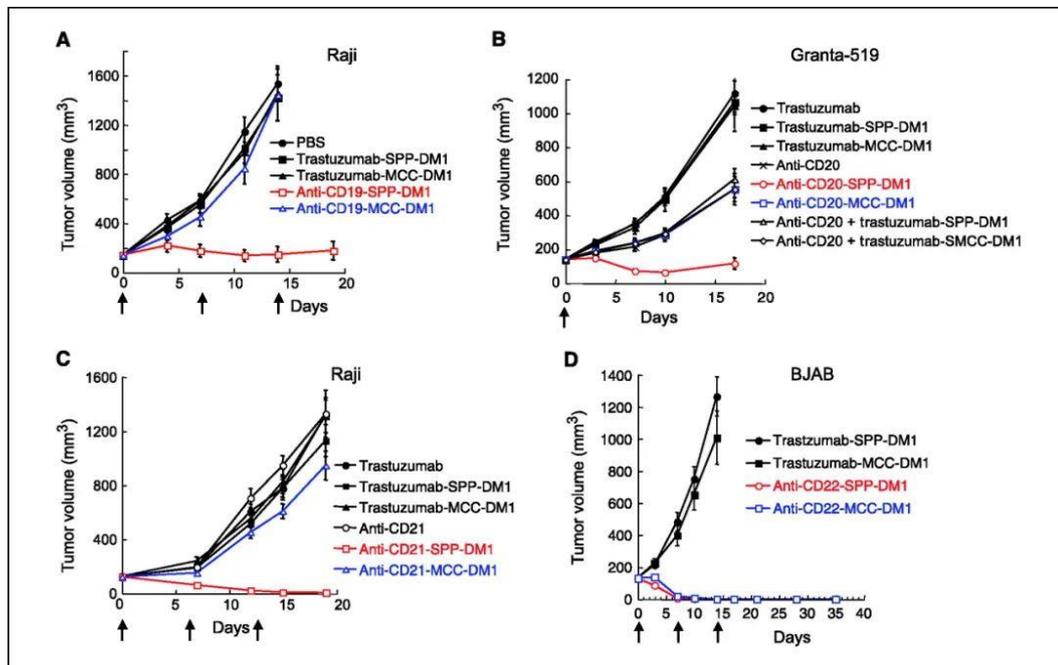
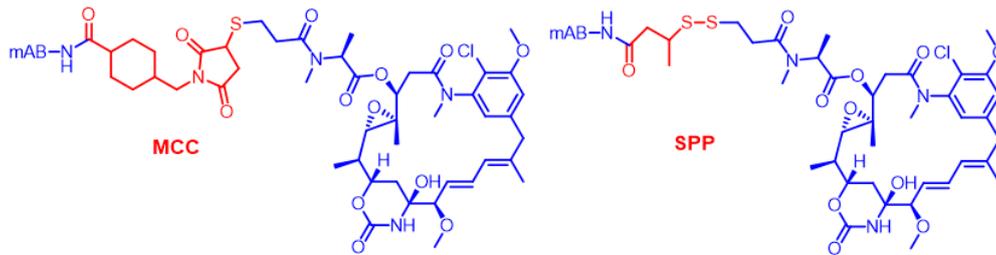
一是开发胞内（溶酶体）、胞外（肿瘤微环境）都能有效释放 payload 的 linker，从而显著提高 payload “利用率”。这将不仅解决 ADC 渗透率低的问题，也可扩大应用于 ADC 的抗体选择范围。换句话说，内吞弱、不内吞的抗体都可用于 ADC 开发，肿瘤细胞外的靶点也可开发 ADC。

有报道称 Val-Cit-PABC 以及 Val-Ala-PABC 连接子除了可以被胞内溶酶体 Cathepsin B 水解外，还可以通过“胞外酶解”有效释放毒素达到肿瘤杀伤效果。但由于 VC 连接子在小鼠血浆中不够稳定，其体内药效是源自肿瘤微环境裂解，还是在血液循环中裂解仍然存在争议。此外，传统 VC 连接子技术由于理化性质原因用于高 DAR 值 ADC 需要进一步修饰。



Val-Cit-PABC 以及 Val-Ala-PABC 连接子可胞外裂解

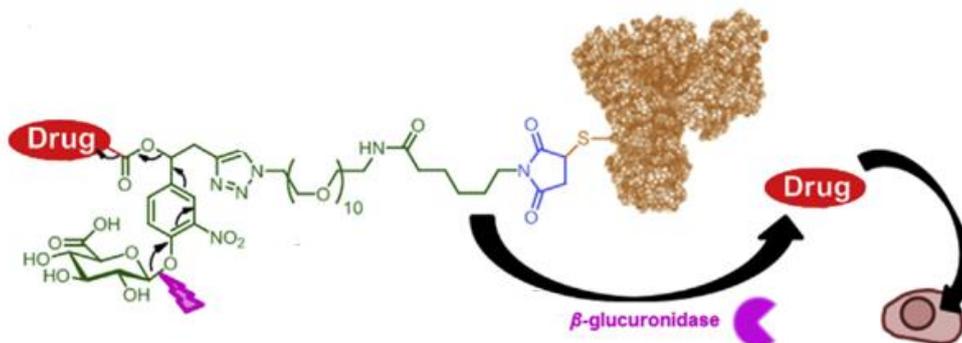
谷胱甘肽可以有效裂解双硫键，肿瘤组织中谷胱甘肽浓度是血液中的 1000 倍，可以在肿瘤中选择性地裂解双硫键连接子，释放毒素，达到体内抗肿瘤效果。SPP 连接子具备这一特性，对于能够内吞和不能内吞的抗体组成的 ADC 都具有体内药效。



SPP 连接子的胞外裂解

β -葡萄糖醛酸苷酶在肿瘤组织（胞外和胞内）高表达，被用来进行 ADC 药

物研究，Seagen 等开发了相关 linker 技术。



基于 β -葡萄糖醛酸苷酶的 payload linker

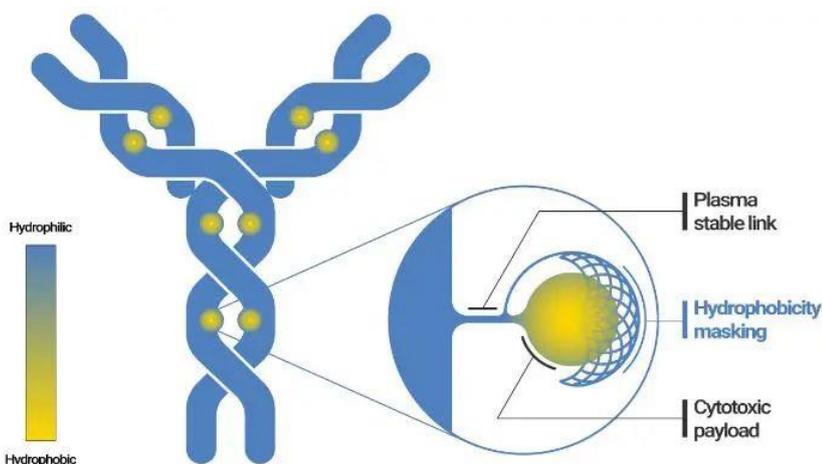
其它肿瘤高表达蛋白水解酶包括 MMP-2，MMP-9，天冬氨酸蛋白内切酶 (legumain) 等，也可在肿瘤微环境释放 payload。

二是通过被动靶向途径，通过 linker 进一步增强 ADC 的肿瘤组织靶向性。目前鲜有文献报道。

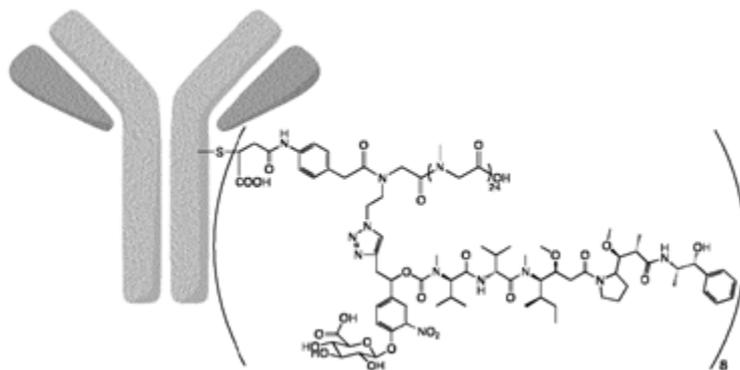
三是优化 payload linker 理化性质、增加 payload 溶解度、提升 ADC 代谢稳定性、提高偶联及 payload 释放的效率和速度。

Synaffix 开发的 HydraSpace™ 技术是一种具有高极性的 linker，可显著提升分子亲水性。

Mablinc 的 PSARlink™ 技术平台，在 linker 上增加了一个基于内源性肌氨酸的多肽，能够显著改善 ADC 的药学性质，即使当 DAR 值为 8 时，也能保持天然抗体的药代动力学特性。



PSARlink 技术 (来源: Mablinc 官网)



PHF 高分子 (Mersana 开发)、PEG 也是增强 payload linker 溶解度的手段。

苏州宜联生物开发的 TMALIN™ 技术平台，兼具高体内循环稳定性、可以利用肿瘤微环境和传统溶酶体进行胞外胞内双重裂解、高水溶性、能够主动进行肿瘤组织富集等多个新功能，以之形成的 ADC 产品正在进行临床验证。

结语

笔者看来，未来的 ADC 需要更多不同机理 payload 解决药物耐药性问题，需要肿瘤微环境裂解 linker 解决 ADC 过程耐药性问题。相信在未来五年，将有更多更好的 ADC 产品上市，惠及广大患者。

2022 年全球细胞疗法融资 TOP10

根据医药魔方 Pharma Invest 数据库，2022 年（截至 12 月 22 日）细胞疗法领域投融资事件数超 88 起（不含战略投资/并购/增发），融资总额超 28 亿美元，与去年类似，主要集中在 T 细胞疗法（CAR-T、TCR-T、TIL）、干细胞疗法和 NK 细胞疗法方向。本文将按照融资金额，盘点今年细胞疗法领域的融资 TOP10，以供参考。相较于去年，今年上榜的企业又是一波自带“独家秘诀”的新面孔。



1、Arsenal Biosciences

融资金额: 2.2 亿美元

融资轮次: B 轮 (9 月 6 日)

投资机构: Softbank Vision Fund 2、BMS、Byers Capital 等

公司官网: www.arsenalbio.com

Arsenal Biosciences 成立于 2019 年,专注于整合基于 CRISPR 的基因编辑、规模化高通量靶点识别、合成生物学和机器学习等技术,以推进免疫细胞疗法的发现和开发新范式。该公司正在构建行业中最大型的治疗增强整合回路文库,利用逻辑门控改善肿瘤靶向,并且通过合成生物学让 CAR-T 疗法具有行使多种药物功能的潜力。

结合 2019 年 10 月完成的 8500 万美元 A 轮融资, Arsenal 目前累计融资金额超 3 亿美元。此外,今年其与跨国制药巨头也发起了两项合作:1 月, Arsenal 宣布扩大与百时美施贵宝(BMS)的战略合作,以发现和推进用于治疗实体瘤的 T 细胞疗法;9 月, Arsenal 与罗氏旗下基因泰克达成 7000 万美元合作协议,运用 Arsenal 专有科技进行高通量筛选与 T 细胞工程化,以识别 T 细胞类疗法成功的关键枢纽,开发未来实体瘤疗法。

公司联合创始人之一,加州大学旧金山分校的 Kole Roybal 教授,凭借其开发的全新 T 细胞免疫疗法成为 2018 年首届 Sartorius & Science Prize for Regenerative Medicine & Cell Therapy 大奖得主。2021 年其在 Science Translational Medicine 发表的几篇论文指出,名为 synNotch 的调控系统能够提高 CAR-T 细胞靶向特异性,提高细胞疗法的持久性。

值得一提的是, Arsenal 也上榜了由生物医药行业知名媒体网站 BioSpace 评选的 2021 年度新一代(NextGen)生物新锐公司。入选公司皆在近几年成立, BioSpace 通过对公司资本助力、合作、研发管线、成长潜力以及创新方面进行综合评估。 Arsenal 的入选也体现其短短几年内对业界产生了重大影响。

2、Affini-T Therapeutics

融资金额: 1.75 亿美元

融资轮次: A 轮(3 月 22 日)

投资机构: Vida Ventures、Leaps by Bayer、Humboldt Fund、Fred Hutchinson Cancer Research Center 等

公司官网: <https://www.affinittx.com/>

Affini-T Therapeutics 是一家专注于 T 细胞免疫疗法的初创公司,成立于

2021 年，总部位于波士顿。公司致力于通过调节免疫系统来靶向致癌驱动突变，为难治性实体瘤患者开发可能改善生活的药物。3 月 22 日，Affini-T 完成 1.75 亿美金的初始融资，用于发展其药物发现平台，以及支持多个药物进入临床试验，同时寻求其他技术以加强其细胞治疗平台等。

Affini-T 的基础细胞疗法平台建立在创始团队开创性工作的基础上，旨在利用 T 细胞受体 (TCR) 发现引擎和一套合成生物学组件，开发靶向 KRAS 和 p53 等致癌驱动突变的潜在 best-in-class 疗法。

具体来说，Affini-T 的团队利用先进的合成生物学和基因编辑技术，开创性地设计 TCR-T 细胞疗法以靶向致癌驱动突变。公司的 TCR 发现平台是一个强大的引擎，可用于识别罕见的高亲和力 TCRs，在实体瘤中释放免疫应答。此外，Affini-T 利用专有的合成生物学开关受体来重编程免疫细胞，以克服肿瘤微环境。

Affini-T 的创始团队及科学顾问委员会阵容豪华，包括 Fred Hutchinson 癌症研究中心免疫学负责人、癌症免疫治疗专家 Phil Greenberg 博士，癌症免疫疗法先驱、诺贝尔生理学或医学奖得主 Jim Allison 教授，知名癌症免疫疗法转化科学家 Pam Sharma 教授等。

3、Aspen Neuroscience

融资金额：1.475 亿美元

融资轮次：B 轮（5 月 9 日）

投资机构：谷歌、LYFE Capital、Revelation Partners、Alexandria Venture Investments 和 ARCH Venture Partners 等

公司官网：<http://www.aspenneuroscience.com>

5 月 9 日，专注于开发自体细胞疗法的 Aspen Neuroscience 宣布完成 1.475 亿美元的 B 轮融资。该公司由 Jeanne Loring 博士在 2018 年创立，曾于 2019 完成 650 万美元的种子轮融资，并在 2020 年完成 7000 万美元的 A 轮融资。随着公司项目的推进，Aspen 所获融资金额持续良性增长，截止目前，它的累计融资总额已达 2.24 亿美元。

Aspen 的技术核心是使用自体细胞替换神经元重建多巴胺分泌通路。通过瞬时表达多能性相关的转录因子(山中因子)，Aspen 首先从患者体细胞诱导 iPSC，

之后进一步诱导分化，制造出与患者匹配的多巴胺能神经元。

事实上，早在第一种人源多能干细胞，也即人胚胎干细胞系被建立的时候，研究人员就已经萌发出替代疗法的设想了。然而胚胎干细胞替代属于同种异体疗法，在治疗过程中需要持续免疫抑制，患者需要承担相应的副作用。与之相比，Aspen 使用了自体细胞诱导 iPSC 并进行再分化的方法，不再产生免疫排斥效应，可以避免同种异体疗法的各种限制。在考虑了成本效益的情况下，这种方法能为患者带来更多的选择。

Aspen 对外披露了两条管线，一个是针对散发性帕金森病的自体神经元替代疗法 (ANPD001)，另一条管线则针对了一种会增加帕金森病风险的遗传变异，是进行基因校正的自体神经元替代疗法 (ANPD002)。4 月，Aspen 宣布开始 ANPD001 临床试验患者的筛选研究，标志着开启了 IND 申请的第一步。

4、Arcellx

融资金额：1.423 亿美元

融资轮次：IPO (2 月 8 日)

公司官网：<http://www.arcellx.com/>

2 月 8 日，临床阶段生物技术公司 Arcellx 宣布完成 IPO，此次发行的总收益为 1.423 亿美元。所获资金将用于推动其主打 CAR-T 疗法 (CART-ddBCMA) 进入关键性临床试验，治疗复发/难治性多发性骨髓瘤 (r/r MM)，以及推动其“可控”CAR-T 在研疗法进入临床开发阶段。CART-ddBCMA 已获 FDA 授予的快速通道资格、先进再生医学疗法认定，和孤儿药资格。

总部位于美国马里兰州的 Arcellx 致力于开发更安全、更有效、更广泛的创新免疫疗法，以治疗癌症和其它无法治愈的疾病。该公司此前已完成 8500 万美元 B 轮融资 (2019 年) 和 1.15 亿美元 C 轮融资 (2021 年)。

鉴于现有的细胞治疗方案大多使用基于生物的单链可变片段 (scFv) 结合域，往往只对有限的部分患者有益，还常常导致高毒性，并且在可治疗适应症中的适用性狭窄。Arcellx 通过设计一类新的 D-Domain 驱动的自体 and 同种异体 CAR-T 细胞来克服这些限制，包括经典的单次输注 CAR-T (称为 ddCARs) 和可剂量控制的通用型 CAR-T (称为 ARC-SparX)。

D-Domain 是一种小型、稳定、全合成的接合剂，具有疏水核。当用于 CARs

时，其独特的结构可能实现更高的转导效率、更高细胞表面表达和更低的强直信号传导，其设计目的是提高靶标特异性，同时增强结合亲和力。D-Domain 的独特性允许生成专有靶标结合域的多样库，并作为 Arcellx 专有的 ddCAR 和 ARC-SparX 平台的基础。（来源：Arcellx 招股书和官网）

公司最新动态显示，12月9日，Arcellx 公布了 CART-ddBCMA 在 r/r MM 中的 I 期临床试验数据，患者 ORR 达到 100%，38 例可评估患者中 27 例（71%）达到 CR 或 sCR，34 例（89%）达到非常好的部分缓解（VGPR）以上的缓解。同一日，吉利德科学旗下 Kite 宣布与 Arcellx 达成总计超 3 亿美元的研发合作协议，将共同开发和商业化 Arcellx 的临床后期在研疗法 CART-ddBCMA，用于治疗 r/r MM 患者。

5、Be Biopharma

融资金额：1.3 亿美元

融资轮次：B 轮（4 月 14 日）

投资机构：ARCH Venture Partners、BMS、Atlas Venture、RA Capital Management 和武田风险投资等。

公司官网：<https://www.be.bio/>

4 月 14 日，工程化 B 细胞药物（BeCM）发现和开发的先驱 Be Biopharma 宣布完成 1.3 亿美元的 B 轮融资，加上 2020 年完成的 A 轮融资，目前该公司的融资总额已超 1.8 亿美元。这些收益将推动 Be Bio 专有的自体 and 同种异体工程化 B 细胞医学（BeCM）平台的发展及其肿瘤和罕见疾病候选产品的 IND 申请。

Be Bio 总部位于美国马萨诸塞州，由 Longwood Fund 和 B 细胞工程化先驱 David Rawlings、Richard James 创立于 2020 年 10 月。旨在利用 B 细胞丰富的生物学和内在的药物样特性，通过精确的工程设计来打造一种新的细胞疗法。目前，公司的研究重心聚焦于罕见疾病和肿瘤学，未来可能扩展到传染病、神经疾病和自身免疫性疾病。

B 细胞是天然制药厂，能通过产生蛋白质来对抗疾病和维持健康。Be Bio 通过改造这类细胞，使其能够在体内持久地产生治疗性蛋白，具有剂量滴定的潜力，并在需要时重新给药，无需毒性预处理。

简单来说，该公司技术平台首先利用精准基因编辑改造 B 细胞，在其基因组

中的特定位置精准插入表达目标蛋白的基因。然后将这些 B 细胞扩增并分化成为分泌治疗性蛋白的浆细胞，最后将这些浆细胞输注到患者体内。在患者体内，浆细胞会迁移到骨髓中并且持续生产治疗性蛋白。

浆细胞，也即终末分化的 B 细胞，已经进化到能够更容易地逃避免疫检测，此外它们天然地向骨髓输送和移植。这些特性驱动了强大的现货型药物开发潜力，而不需要其他类别的细胞药物所需的毒性预处理。

6、Tessa Therapeutics

融资金额：1.26 亿美元

融资轮次：A 轮（6 月 9 日）

投资机构：Polaris Partners、Temasek、EDBI、Heliconia Capital 等。

公司官网：<https://www.tessacell.com/>

总部位于新加坡的 Tessa 成立于 2012 年，是一家临床阶段的细胞治疗公司，致力于开发下一代血液恶性肿瘤和实体肿瘤的癌症治疗方法。

今年 6 月 Tessa 完成了 1.26 亿美元的 A 轮融资，并计划利用这笔资金推进公司自体 CD30-CAR-T 疗法（TT11）和同种异体 CD30.CAREBVST 疗法（TT11X）项目的临床试验进度。TT11 已被 FDA 授予再生医学先进疗法（RMAT）资格，并获得欧洲药品管理局授予的优先药物资格（PRIME）。TT11X 最近在 2022 年亚太细胞和基因治疗卓越典礼（ACGTEA）中上被评为“最有前途的现货型疗法”。

这项融资是 Tessa 近期发展的一个重要里程碑，基于其 CAR-T 疗法 II 期临床试验结果数据的积极表现。在此之前，Tessa 还于 2017 年底和 2018 年 4 月完成由 Temasek 领投的总计 1.3 亿美元融资，这些资金主要用于建设该公司的病毒特异性 T 细胞（VST）平台和推进其临床试验。

VST 平台是 Tessa 的核心技术平台。VST 是在病毒感染期间产生的高度特异性的 T 细胞。这些细胞具有识别和杀死感染细胞的能力，同时激活免疫系统的其他部分以进行协调反应。无任何形式基因修饰的同种异体 VST 在早期试验中显示出良好的安全性和有效性。与当前同种异体细胞疗法相关的移植物抗宿主疾病、宿主抗移植物反应和其他严重反应的风险较低。VST 的这些特性使其可以在同种异体环境中广泛应用。迄今为止，Tessa 已在 III 期临床试验中成功制造并交付了 150 多种 VST 疗法。

7、Aurion Biotech

融资金额：1.2 亿美元

融资轮次：-（4 月 12 日）

投资机构：Deerfield Management、Flying L Partners、Falcon Vision、Alcon 等。

公司官网：www.aurionbiotech.com

4 月 12 日，临床阶段的生物技术公司 Aurion Biotech 宣布完成 1.2 亿美元的融资，这笔资金将用于推进其继发于内皮功能障碍的角膜水肿细胞疗法项目。

Aurion 总部位于西雅图、波士顿和东京，旨在通过改变生活的再生疗法为数百万患者恢复视力。该公司的第一个候选药物就是治疗继发于内皮功能障碍的角膜水肿，它也是第一个经临床验证的角膜护理细胞疗法，于 2020 年从日本京都府立医科大学（KPUM）的眼外科医生和研究科学家 Shigeru Kinoshita 实验室获得的授权。

在日本早期临床研究以及随后的剂量范围和验证性临床试验成功地证明了这一领先候选产品的安全性、有效性和耐受性。患者在角膜健康的关键指标：视力、角膜内皮细胞密度和中央角膜厚度方面经历了显著而持久的改善。

相关研究也支持该疗法在治疗继发于内皮功能障碍的角膜水肿患者方面的显著潜在优势：角膜内皮细胞供应丰富、操作简单、患者友好。

Aurion 团队正在准备向日本 PMDA 提交 NDA；在美国，他们正准备提交一份 IND 以启动临床试验；在欧盟，他们正在制定其他临床开发计划。

8、原启生物

融资金额：超 1.2 亿美元

融资轮次：B 轮（8 月 1 日）

投资机构：启明创投、泉创资本、上海科创基金、健壹资本（原国药资本）、苏州基金、博荃资本等。

公司官网：<https://www.oricell.com/>

原启生物成立于 2015 年，在 2019 年底获得启明创投近亿元的 Pre-A 轮独家投资后，作为生物创新药研发资产从原能细胞集团剥离，开始以创新型细胞治疗技术平台为核心，聚焦于肿瘤免疫治疗领域的产品开发。

今年8月1日，原启生物宣布完成总金额超过1.2亿美元的B轮融资，资金将主要用于推进公司十余条经过充分概念验证（POC）的肿瘤细胞治疗产品管线的开发和商业化进程，继续完善公司自主创新技术平台的建设，以及未来商业化生产基地的规划与建设。

在产品研发进展方面，公司首个自主开发靶向GPC3治疗晚期肝癌的CAR-T产品（Ori-C101）的临床试验申请（IND）获得了国家食品药品监督管理局药品审评中心（CDE）的受理。在过往的临床研究中，Ori-C101已经在GPC3阳性晚期肝癌患者中表现出良好安全性和有效性。

原启生物开发的中国首款GPC5D CAR-T产品OriCAR-017用于治疗r/r MM，其研究者发起的I期临床试验（POLARIS）充分证实了该产品极大的开发前景。原启生物以口头报告形式分别在2022 ASCO、2022 EHA年会上公布了截止至2022年4月30日的临床结果。数据显示，包括5例既往BCMA CAR-T治疗失败的受试者在内的所有受试者，均获得100%客观缓解率（ORR）和100%微小残留病灶（MRD）阴性率，持续无进展，无需任何额外抗肿瘤治疗以及良好的安全性。目前，原启生物正加快推进其中美两地的注册及临床开发速度。

9、ImmPACT Bio

融资金额：1.11 亿美元

融资轮次：B轮（1月20日）

投资机构：VenBio Partners、Foresite Capital、Decheng Capital、Novartis Venture Fund 等。

公司官网：<https://immimpact-bio.com/>

1月20日，ImmPACT Bio宣布完成了1.11亿美元的B轮融资。融资所得将用于推动该公司基于逻辑门的CAR-T细胞平台的开发。

ImmPACT是一家临床阶段生物技术公司，其基于逻辑门的CAR-T平台解决了癌症治疗中的关键生物学挑战，如抗原逃逸、脱靶毒性和免疫抑制肿瘤微环境。该公司的技术基于加州大学洛杉矶分校（UCLA）的先驱科学家Yvonne Chen博士和Antoni Ribas博士以及MIGAL-Galilee研究所Gideon Gross博士的工作。

包括B轮融资在内，ImmPACT迄今已筹集了约1.29亿美元（2020年8月完成由Johnson & Johnson Innovation、Takeda Ventures等支持的1800万美元

A轮融资),其中大部分将用于资助正在进行的临床试验,并在洛杉矶 West Hills 建立一个制造工厂。

目前公司管线布局涉及血液系统恶性肿瘤以及肺癌和脑胶质瘤。

ImmPACT 公司拥有 3 大关键平台:

1) 对于血液系统恶性肿瘤, ImmPACT 的领先项目是 CD19-CD20 双特异性“OR 门”CAR-T, 旨在解决抗原逃逸问题。

2) ImmPACT 第二个平台的激活性/抑制性“NOT 门”CAR 组合可特异性区分肿瘤细胞和正常细胞。激活性 CAR(aCAR) 杀死肿瘤细胞, 同时抑制性 CAR(iCAR) 保护正常细胞。该平台通过配对不同的激活性/抑制性组合, 有可能为实体瘤治疗提供多种产品, 并为新兴和有希望的癌症治疗领域提供多种机会。

3) 该公司的第三个平台为 TGF- β CAR, 它可以模块化地配备肿瘤靶向结合域以生成双特异性“OR 门”CAR, 重新连接 T 细胞对 TGF- β 的应答, 从而将这种强效免疫抑制细胞因子转化为 T 细胞刺激物。单链双特异性 CAR 在直接靶向肿瘤表面抗原的同时可转换 TGF- β 信号, 使 T 细胞能够在高度免疫抑制的微环境中也能强有力地清除肿瘤细胞。

10、Capstan Therapeutics

融资金额: 1.02 亿美元

融资轮次: A 轮 (9 月 14 日)

投资机构: 辉瑞风投、拜耳、礼来、诺华、百时美施贵宝。

公司官网: <https://www.capstantx.com/>

9 月 14 日, Capstan Therapeutics 宣布完成 1.02 亿美元 A 轮融资, 以推进其体内原位 CAR-T 疗法走向临床。2021 年 11 月, 该公司完成了 6300 万美元种子轮融资。

Capstan 的科学创始人团队和科学顾问委员会成员大咖云集, 创始团队包括 Carl June (CAR-T 之父), Drew Weissman (mRNA 技术奠基人), Jonathan Epstein (体内原位 CAR-T 技术发明人) 等。

今年 1 月 6 日, Science 杂志以封面文章的形式发表了 Drew Weissman 等人的研究成果。通过注射包含 mRNA 的 CD5 靶向脂质纳米颗粒 (LNP), 能够在小鼠体内完整地产生治疗性 CAR-T 细胞。对心脏疾病小鼠模型的分析表明, 瞬时表达

CAR 的治疗方法能够成功减少纤维化以及恢复心脏功能，有效避免了体外编辑 CAR-T 细胞后回输到体内后 CAR-T 细胞长时间存在的安全性问题。这项成果不仅代表了 CAR-T 适应证拓展方面的重要突破，更是体内 CAR-T 疗法领域的一项里程碑进展。

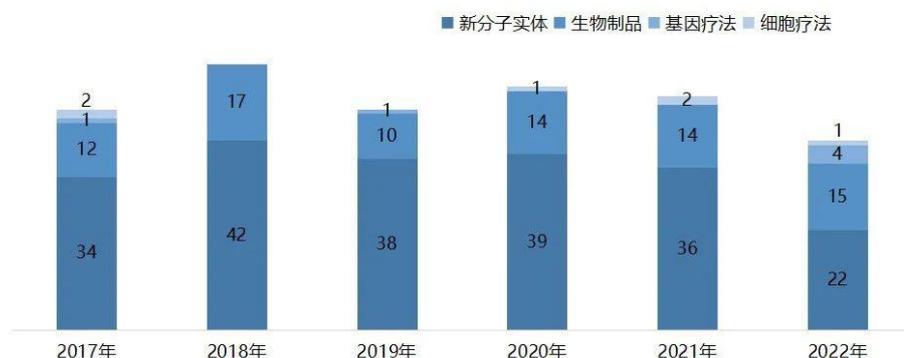
实际上，Capstan 的技术平台正是建立在这项研究的基础上，该公司的原位 CAR 技术有 3 个相互关联的部分组成——非病毒递送系统、细胞特异性靶向分子和针对疾病设计的有效载荷。基于上述平台，Capstan 开发了两种方式治疗疾病。一是通过工程化免疫细胞，这是将 mRNA 编码的 CAR 递送至特定亚型的免疫细胞，使其表达可破坏病原细胞的抗原；第二种是将 mRNA 编码的基因编辑器递送给病原细胞，通过修饰细胞的 DNA 达到治疗疾病的目的。

辉瑞、拜耳、诺华、礼来和百时美施贵宝这五大制药巨头的风险投资部门齐聚一堂，共同投资的这家生物技术初创公司未来发展值得期待。

2022 年 FDA 批准的新药

2022 年，FDA 的药品评价与研究中心（CDER）共批准了 37 款新药，包括 22 款新分子实体和 15 款生物制品。此外，生物制品评价和研究中心（CBER）还批准了 2 款疫苗、1 款细胞疗法和 4 款基因疗法，以及 1 款微生物组疗法。

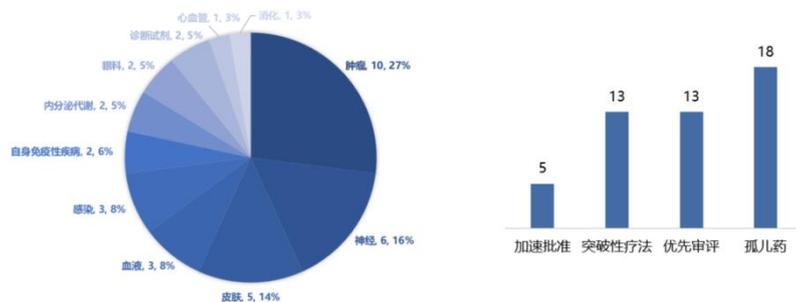
与往年相比，今年 FDA 批准的新药数量有所下降，但创新含量极高，获批生物制品类型丰富，涉及单抗、双抗、ADC、TCR 疗法、酶替代疗法等。



近些年 FDA 批准的新药数量

从疾病领域上看，2022 年 FDA 批准的新药（不包括疫苗、基因疗法和细胞疗法）中肿瘤药占比最高（27%），其次是神经系统类和皮肤类药物。

从审评方式上看，这些新药中有 13 款新药通过优先审评的方式上市，还有 5 款通过加速批准程序上市，其中有 18 款被 FDA 授予孤儿药资格，占比高达 49%，13 款获得突破性疗法认定。



CDER 批准药物疾病领域分布 (左) 和授予的资格认定数量 (右)

从创新性上看，FDA 批准的 37 款新药中有 21 款为 “first-in-class” 疗法，占比 57%，其中 10 款同时获得了 FDA 的突破性疗法认定。

10 款获 FDA 突破性疗法认定药物

药物名称	商品名	公司	靶点	批准日期	适应症
tebentafusp	Kimtrak	Immunocore	CD3/gp100	2022/01/25	葡萄膜黑色素瘤
sutimlimab	Enjaymo	赛诺菲	C1s	2022/02/04	冷凝血素病
177Lu-PSMA-617	Pluvicto	诺华	PSMA	2022/03/23	去势抵抗性前列腺癌
mavacamten	Camzyos	BMS	myosin	2022/04/28	成人梗阻性肥厚型心肌病
olipudase alfa	Xenpozyme	赛诺菲	ASM	2022/08/31	酸性鞘磷脂酶缺乏症
司柏索利单抗	Spevigo	勃林格殷格翰	IL-36R	2022/09/01	泛发性脓疱性银屑病
teclistamab	Tecvayli	强生	CD3/BCMA	2022/10/25	复发或难治性多发性骨髓瘤
teplizumab	Tzield	Provention Bio	CD3	2022/11/18	延缓1型糖尿病进程
lenacapavir	Sunlenca	吉利德	HIV-1 capsid	2022/12/22	HIV
mosunetuzumab	Lunsumio	罗氏	CD20/CD3	2022/12/22	复发或难治性滤泡性淋巴瘤

从公司上看，BMS 是 2022 年度新药获批的最大赢家，将 3 款新药收入囊中，包括黑色素瘤药物 Opdualag (nivolumab + relatlimab)、肥厚型心肌病药物 Camzyos (mavacamten) 和银屑病药物 Sotyktu (氩可来昔替尼)。罗氏、赛诺菲也各自收获了 2 款新药。

2022 年 FDA 批准的基因疗法数量空前，高达 4 款，多以罕见病治疗为主。由于罕见病人群狭窄，叠加成本高等因素，蓝鸟生物的 Zynteglo 在美国定价 280 万美元，Skysona 定价 300 万美元，CSL Behring 的 Hemgenix 定价更是达到了 350 万美元，成为全球最贵的药物。

除了基因疗法，FDA 还批准了 1 款细胞疗法、1 款微生物组疗法和 2 款疫苗，其中细胞疗法来自于中国本土企业传奇生物，也是首款获得 FDA 批准的国产

CAR-T 疗法。

CBER 批准的 8 款新疗法

药物名称	商品名	公司	类型	批准日期	适应症
elasmeran	Spikevax	Moderna	疫苗	2022/1/31	新型冠状病毒感染
麻疹、腮腺炎、风疹减毒活疫苗	Priorix	GSK	疫苗	2022/6/3	麻疹、腮腺炎、风疹
西达基奥仑赛	Carvykti	传奇生物/强生	细胞疗法	2022/02/28	复发/难治性多发性骨髓瘤
betibeglogene darolentivec	Zynteglo	蓝鸟生物	基因疗法	2022/8/17	β -地中海贫血
elivaldogene autotemcel	Skysona	蓝鸟生物	基因疗法	2022/9/16	肾上腺脑白质营养不良
etranacogene dezaparvovec	Hemgenix	CSL Behring	基因疗法	2022/11/22	B型血友病
nadofaragene firadenovec-vncg	Adstiladrin	Ferring	基因疗法	2022/12/16	非肌层浸润性膀胱癌
RBX2660	Rebyota	Ferring	微生物组疗法	2022/12/1	艰难梭菌感染

由于篇幅有限，本文在此挑选 10 款重磅新药进行介绍。

全球首款 TCR 疗法：Kimmtrak

适应症：HLA-A*02:01 阳性成人转移性葡萄膜黑色素瘤

1 月 25 日，FDA 批准创新双特异性融合蛋白 Kimmtrak (tebentafusp-tebn) 上市。这是 FDA 批准的首款治疗不可切除或转移性葡萄膜黑色素瘤的疗法，也是首款获批的 T 细胞受体 (TCR) 疗法，以及首款治疗实体瘤的双特异性 T 细胞衔接蛋白。

Tebentafusp 是基于 Immunocore 核心技术平台 ImmTACs 开发的首个生物制剂，该蛋白一端是由工程化改造的高亲和力 T 细胞受体 (TCR) 结合域，可以靶向肿瘤细胞表面的 gp100；另一端是靶向 T 细胞表面 CD3 的单链抗体片段 (scFv) 组成。

TCR 结构域首先识别并结合到肿瘤细胞表面 peptide-HLA。然后，抗 CD3 抗体片段招募并重定向 T 细胞至肿瘤细胞周围。这样，ImmTACs 就架起了癌症细胞和 T 细胞之间的一座桥梁，形成免疫突触，激活 T 细胞并释放溶解性颗粒，导致癌症细胞死亡。

首个国产 CAR-T 细胞疗法：Carvykti

适应症：复发/难治性多发性骨髓瘤

2 月 28 日，传奇生物和强生合作开发的 BCMA CAR-T 疗法 Carvykti (cilta-cel) 获 FDA 批准上市。这是首款获得 FDA 批准的国产 CAR-T 疗法。此次获批也是继百济神州泽布替尼之后中国创新药国际化取得的新里程碑和新突破。

Cilta-cel 由金斯瑞旗下子公司传奇生物自主研发，是一种结构差异化的

CAR-T 细胞疗法，包含一个 4-1BB 共刺激结构域和两个旨在提高亲和性的 BCMA 靶向单域抗体。该药物曾先后获得 FDA 的突破性疗法认定和优先审评资格，EMA 的优先药物资格，同时也是中国首个获得突破性疗法资格的药物。就在 2022 年 12 月底，该产品也向 CDE 递交了上市申请。

近 10 年来首款新糖尿病药物类型：Mounjaro

适应症：辅助饮食和运动，改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制

5 月 13 日，FDA 批准礼来葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体双重激动剂 Mounjaro（tirzepatide）上市。礼来表示，这是近 10 年来首个新糖尿病药物类型。

Tirzepatide 是每周注射一次的 GIP 和 GLP-1 受体激动剂，将两种肠促胰岛素的作用整合到一个新分子中。GIP 是一种激素，可以补充 GLP-1 受体激动剂的作用。临床前模型已证明 GIP 可以减少食物摄入并增加能量消耗，从而使体重减轻。并且 GIP 与 GLP-1 受体激动剂联合使用时，可能会对患者血糖和体重产生更大的影响。

25 年来首款银屑病外用新药：Vtama

适应症：局部治疗成人斑块型银屑病

5 月 23 日，FDA 批准 Vtama（本维莫德，tapinarof，1%）乳膏治疗成人斑块型银屑病。这是 FDA 批准的同类中首个也是唯一一个无类固醇的外用药物，也是美国 25 年来获批治疗银屑病的首款外用新分子实体药物。

本维莫德是一款新型、每日 1 次的治疗性芳香烃受体调节剂（TAMA），是一种非类固醇外用乳膏。它由本土企业天济医药研发，是我国具有自主知识产权的（first-in-class）全球创新药。2012 年，GSK 以近 2 亿美元的首付款获得本维莫德境外开发权，2018 年 7 月，GSK 以 3.3 亿美元的价格将本维莫德境外开发权出售给 Dermavant 公司。

全球首款 TYK2 抑制剂：Sotyktu

适应症：斑块状银屑病

9 月 9 日，BMS 的 TYK2 抑制剂氩可来昔替尼（deucravacitinib）治疗斑块状银屑病的上市申请获 FDA 批准。这是全球首款获批上市的 TYK2 抑制剂，已在国内申报上市。

氩可来昔替尼是一款具有独特作用机制的口服高选择性酪氨酸激酶 2 (TYK2) 变构抑制剂。其通过选择性靶向 TYK2 抑制参与多种免疫介导疾病发病机制的关键细胞因子（如 IL-23、IL-12 和 I 型干扰素）的信号传导。氩可来昔替尼通过与 TYK2 的调节结构域结合实现高度选择性，促成 TYK2 及其下游功能的变构抑制。在生理浓度范围内，氩可来昔替尼选择性地抑制 TYK2，且在治疗剂量下不抑制 JAK1、JAK2 或 JAK3。

百年顽疾新疗法：Relyvrio

适应症：肌萎缩侧索硬化（ALS）

9 月 29 日，Amylyx 公司 Relyvrio (AMX0035) 获 FDA 批准上市，用于治疗肌萎缩侧索硬化 (ALS) 成人患者，商品名为 Relyvrio。这是首款在随机、安慰剂对照临床试验中显著延缓 ALS 疾病进展并能延长生存期的治疗药物，也是 116 年以来 FDA 批准的第 3 款 ALS 治疗药物。

AMX0035 是一种由苯丁酸钠和牛磺酸二醇组成的专有口服固定剂量复方制剂。二者联合使用，靶向肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 和其他神经退行性疾病中的内质网和线粒体依赖性神经元退行性通路，减少神经元死亡和功能障碍。

全球首款 BCMA/CD3 双抗：Tecvayli

适应症：复发或难治性多发性骨髓瘤

10 月 25 日，强生 BCMA/CD3 双特异性抗体 Tecvayli (teclistamab) 获 FDA 批准上市，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤 (r/r MM)。这是全球首款上市的 BCMA/CD3 双抗。

BCMA 是肿瘤坏死因子受体 (TNF) 超家族成员，在 MM 患者癌细胞中高表达，CD3 参与激活免疫系统抵抗感染。Teclistamab 是一款使用 Genmab DuoBody® 技术开发的能同时靶向 T 细胞 CD3 和 MM 细胞 BCMA 的 IgG4 双抗，其可将 CD3+T 细胞重新定向到表达 BCMA 的骨髓瘤细胞，以诱导针对靶细胞的细胞毒作用。

全球最贵药物：Hemgenix

适应症：B 型血友病

11 月 22 日，CSL Behring 和 unique 的 B 型血友病基因疗法 Hemgenix (etranacogene dezaparvovec) 获 FDA 批准上市，成为首个获批治疗这种罕见疾病的基因疗法。据悉，该药每剂的价格高达 350 万美元，超过蓝鸟生物

(Bluebird Bio) 基因疗法 Skysona 的售价 300 万美元，成为全球最昂贵药物。

Hemgenix 使用 AAV5 载体递送表达凝血因子 IX Padua 变体的转基因，这种变体比普通凝血因子 IX 的活性要强 5-8 倍，可以在更低的表达水平完成正常凝血功能。该疗法可将基因递送到肝脏，而新合成的凝血因子 IX 可以促进凝血，减少出血事件的发生。

首款粪便微生物组疗法：Rebyota

适应症：艰难梭菌感染

12 月 1 日，Ferring 的微生物组疗法 Rebyota (RBX2660) 获 FDA 批准上市，用于预防 18 岁及以上患者复发性艰难梭菌感染。这是首款经 FDA 批准的粪便微生物组疗法。

Rebyota 是预防艰难梭菌感染的微生物组疗法，不含任何抗生素，旨在帮助患者恢复肠道微生物群落，并避免 CDI 的再次感染。Rebyota 通过单剂直肠给药，是由符合资格捐赠者的粪便制成，在使用捐赠粪便之前，捐赠者与其粪便会经过一系列检测，以确认是否带有可造成感染的病原菌。

首款 CD20/CD3 双抗：Lunsumio

适应症：至少两线系统治疗后的复发或难治性滤泡性淋巴瘤患者

12 月 22 日，罗氏旗下基因泰克 Lunsumio 的上市申请获 FDA 批准。这是 FDA 批准治疗非霍奇金淋巴瘤的首个 CD20/CD3 双抗，它代表着一种无化疗、现货型 (off-the-shelf) 新肿瘤免疫治疗选择，患者无需等待即可门诊环境下接受静脉输注治疗。

Lunsumio 是一款 first-in-class 靶向 CD20/CD3 的双特异性抗体，旨在靶向 B 细胞表面的 CD20 和 T 细胞表面的 CD3，通过双重靶向激活并重定向患者现有的内源性 T 细胞，并将细胞毒性蛋白释放到 B 细胞中来消除恶性 B 细胞。

附：2022 年 FDA 批准的新药

序号	药物名	商品名	公司	靶点	批准日期	适应症
1	daridorexant	Quviviq	Idorsia	orexin 受体	2022/1/7	成人失眠症
2	阿布昔替尼	Cibinqo	辉瑞	JAK1	2022/01/14	特应性皮炎
3	tebentafusp	Kimmtrak	Immunocore	CD3/gp100	2022/01/25	葡萄膜黑色素瘤
4	faricimab	Vabysmo	罗氏	VEGF-A/Ang2	2022/01/28	湿性年龄相关黄斑变性和糖尿病黄斑水肿
5	sutimlimab	Enjaymo	赛诺菲	C1s	2022/02/04	冷凝血素病 (CAD)
6	mitapivat	Pyrukynd	Agios	PKR	2022/02/17	丙酮酸激酶缺乏症
7	pacritinib	Vonjo	CTI BioPharma	JAK2/Flt3	2022/02/28	骨髓纤维化
8	加奈索酮	Ztalmy	Marinus	GABAA受体	2022/03/18	CDKL5缺乏症
9	nivolumab+relatlimab	Opdualag	BMS	PD1/LAG3	2022/03/18	黑色素瘤
10	177Lu-PSMA-617	Pluvicto	诺华	PSMA	2022/03/23	去势抵抗性前列腺癌
11	奥特康唑	Vivjoa	Viamet	/	2022/04/26	外阴阴道念珠菌病
12	mavacamten	Camzyos	BMS	myosin	2022/04/28	梗阻性肥厚型心肌病
13	伏诺拉生+阿莫西林+克拉霉素	Voquezna	Phathom	/	2022/05/03	成人幽门螺杆菌感染
14	tirzepatide	Mounjaro	礼来	GIPR/GLP-1R	2022/05/13	2型糖尿病
15	本维莫德	Vtama	Dermavant	AhR	2022/05/23	成人斑块型银屑病
16	vutrisiran	Amvuttra	Alnylam	TTR/ASGPR	2022/06/13	转甲状腺素蛋白家族性淀粉样多发性神经病
17	olipudase alfa	Xenpозyme	赛诺菲	ASM	2022/08/31	酸性鞘磷脂酶缺乏症
18	司柏索利单抗	Spevigo	勃林格殷格翰	IL-36R	2022/09/01	泛发性脓疱性银屑病
19	daxibotulinumtoxinA-lanm	Daxxify	Revance	/	2022/09/07	中度至重度眉间纹
20	eflapregrastim	Rolvedon	Spectrum	G-CSF	2022/09/09	中性粒细胞减少症
21	氘可来昔替尼	Sotyktu	BMS	TYK2	2022/09/09	中重度斑块型银屑病
22	特利加压素	Terlivaz	Mallinckrodt	vasopressin	2022/09/15	肝肾综合征
23	gadopiclenol	Elucirem	Guerbet	/	2022/09/21	磁共振成像造影剂
24	omidenepeg isopropyl	Omlonti	Santen	EP2	2022/09/22	青光眼或高眼压症
25	苯丁酸+牛磺熊去氧胆酸	Relyvrio	Amylyx	/	2022/09/29	肌萎缩性侧索硬化症
26	futibatnib	Lytgobi	Taiho	FGFR	2022/09/30	肝内胆管癌
27	替西木单抗	Imjudo	阿斯利康	CTLA4	2022/10/21	肝细胞癌
28	teclistamab	Tecvayli	强生	CD3/BCMA	2022/10/25	多发性骨髓瘤
29	mirvetuximab soravtansine	Elahere	ImmunoGen	FR α	2022/11/14	卵巢癌
30	teplizumab	Tziold	Provention Bio	CD3	2022/11/18	延缓1型糖尿病进程
31	olutasidenib	Rezlidhea	Rigel	IDH1	2022/12/1	急性髓系白血病
32	adagrasib	Krazati	Mirati	KRAS G12C	2022/12/12	非小细胞肺癌
33	lenacapavir	Sunlenca	吉利德	HIV-1 capsid	2022/12/22	HIV
34	mosunetuzumab-axgb	Lunsumio	罗氏	CD20/CD3	2022/12/22	滤泡性淋巴瘤
35	hyperpolarized Xe-129	Xenoview	Polarean	/	2022/12/22	肺功能及影像学检查
36	ublituximab	Briumvi	TG Therapeutics	CD20	2022/12/28	多发性硬化
37	anacaulase-bcdb	NexoBrid	MediWound	/	2022/12/28	烧伤

“突破性”阿尔茨海默病新药获批 延缓 27%大脑衰退 但 2.65 万美元/年定价存争议

美国食品和药品管理局（FDA）通过加速审批途径批准了 Leqembi（lecanemab-irmb）用于治疗阿尔茨海默病（AD）。Leqembi 是全球首款临床证明服药 1 年半减缓 27%记忆力和思维衰退的 AD 药物，帮助处于 AD 早期阶段的人们保持心智。Eisai 和 Biogen 合作研发了 Leqembi，并将其定价为 2.65 万美元/年。定价监管机构（ICER）表示，该药物定价在 8500 美元至 2.06 万美元之间“具有成本效益”，高于此价格将“难以达到成本效益阈值”。

Leqembi：非治愈性药物，可在 AD 早期去除大脑淀粉样蛋白斑块

虽然 AD 具体病因尚不完全清楚，但大致为脑蛋白质无法正常运作，从而扰乱脑细胞（神经元）的功能，引发一系列毒性事件，导致神经元受损，彼此连接丢失，并最终死亡。这类损伤通常始于负责控制记忆的大脑区域，但此过程在初始症状出现前几年就开始了；随后，神经元丢失会以某种可预测的模式扩散到大脑的其他区域；最后，到了疾病晚期，大脑已经明显萎缩。因此，在 AD 早期，阻止脑蛋白质的异常，减少淀粉样蛋白斑块对 AD 的治疗极为重要。Leqembi 是一种人源化免疫球蛋白 G1（IgG1）抗淀粉样蛋白 β （A β ）单克隆抗体，能够选择性结合以中和及清除可溶性毒性 β 淀粉样蛋白聚集体。尽管之前许多针对淀粉样蛋白的药物未能减缓患者智力丧失的速度，但临床研究表明每隔一周静脉注射一次 Leqembi，可以去除大脑中的淀粉样蛋白。FDA 根据 Leqembi 基于 PET 成像测量的淀粉样斑块负担减少随机对照临床试验（Study 201）的结果，决定在加速审批途径下批准该药物用于治疗 AD。

01Leqembi 达到临床所有关键次要终点

Study 201 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组设计研究，研究对象是 856 名由于 AD 或轻度 AD 痴呆症导致的轻度认知损害（MCI）患者。通过 PET 测量脑淀粉样斑块的变化，并在第 53 周和第 79 周通过复合标准摄取值比（SUVR）评估患者亚组的脑淀粉样斑块变化，并作为支持加速批准的终点。结果发现 Leqembi 以剂量和时间依赖的方式减少脑淀粉样斑块，达到了所有关键的次要终点。与安慰剂组相比，每两周使用 10mg/kg 的 Leqembi 组从基线到第 79

周的脑淀粉样斑块有统计学意义上的减少。第 53 周 AD 综合评分的初步分析表明，Leqembi 10mg/kg 双周给药方案（64%）优于安慰剂组（25%）。第 79 周的数据表明，临床终点的下降减少了约 20%至 40%。

02Leqembi 存在副作用

Leqembi 最常见的副作用是淀粉样蛋白相关影像学异常（ARIA）、头痛和输注相关反应。ARIA 最常见的表现为大脑区域的暂时性肿胀和积液（ARIA-E），并且可能伴有大脑内部或表面的小出血点及浅表铁质沉着症（ARIA-H），有些人可能会出现头痛、意识模糊、头晕、视力下降、恶心和癫痫发作等症状。输注相关反应包括流感样症状、恶心、呕吐和血压变化。在每两周使用 10mg/kg Leqembi 治疗组中，ARIA-E 发生率为 10%，输注反应为 20%，而安慰剂治疗组 ARIA-E 为 1%，输注反应为 3%。使用 Leqembi 10 mg/kg 治疗的参与者最常见的症状是头痛、混乱/精神状态改变、激动和视觉障碍。Leqembi 输注反应 88%发生在第一次输注时，轻度发生率为 56%，中度为 44%，症状包括发烧和流感样症状（发冷、全身疼痛、感觉发抖和关节痛）。Study 201 中无死亡案例。

Leqembi 3 期临床：延缓 27%记忆思维衰退，但有 3 人死亡

1 月 5 日，NEJM 发布了 Leqembi 全球 3 期临床试验（Clarity AD）结果[2]。Clarity AD 是一项为期 18 个月的全球多中心、安慰剂对照、双盲、平行、开放期延续的 3 期临床试验，旨在评估 Leqembi 治疗早期 AD 的有效性及其安全性。日本、美国、欧洲、中国、韩国、加拿大、澳大利亚和新加坡的 235 个研究中心纳入了 1,795 例早期 AD 患者。值得期待的是，中国也参与了该药的 3 期临床试验，共收集 111 例患者，由于中国研究入组开始较晚，临床试验仍在进行中，中国患者结果预计 2023 年下半年揭晓，以揭示不同人种是否有疗效差异[3]。

在 Clarity AD 临床试验中，早期 AD 患者在 18 个月时间里每两周接受一次静脉注射 Leqembi 或安慰剂，研究人员采用痴呆认知评定量表如 CDR-SB、ADAS-cog、ADCOMS 和 ADCS-MCI-ADL 等，在用药组获得了比对照组有显著意义的评分，提示 Leqembi 明显改善了认知功能，并提示用药的患者进展到疾病下一阶段的可能性要明显降低（31%），27%患者在一年半的时间内推迟了记忆力和思维衰退症状。但是 ARIA-E 的发生率在 Leqembi 组为 12.6%，在安慰剂组为 1.7%。对于 ARIA-H 或出血迹象，发生率分别为 17.3%和 9.0%。在 3 期临床中有 3 例

死亡：第一例为一名正在服用血液稀释剂阿哌沙班 (Eliquis) 的心房颤动患者；第二例为因急性中风接受了组织型纤溶酶原激活剂 (tPA) 的 65 岁参与者，t-PA 和 Leqembi 的组合可能引发了致命的脑出血和出血级联反应；第三例为一名 79 岁的参与者，出现大面积脑肿胀、出血以及癫痫发作。

西北大学神经病理学家 Rudolph Castellani 在 11 月发表在 Science 上的一篇文章中更明确地指出了 Leqembi 在患者死亡中的作用。Castellani 表示：“在我看来，这是一种由 Leqembi 治疗引起的疾病和死亡，对此我毫不怀疑。”

进行临床试验的 Marwan Sabbagh 和 Christopher van Dyck 认为没有足够的证据将死亡归咎于 Leqembi。他们在 NEJM 的随附回复信中表示：“单独使用 t-PA 治疗也会导致致命性出血。早前有报道称，在没有任何抗淀粉样蛋白药物的情况下，t-PA 治疗患有脑淀粉样血管病的人会发生致命的灾难性脑内出血。”

针对死亡事件，医生们表示：“对于使用某些血液稀释剂和带有 APOE4 基因的患者，我们会谨慎使用 Leqembi，因为这些患者具有较高的副作用风险。但是，我们会给 AD 患者开 Leqembi 而不是 Aduhelm，因为有更多证据表明 Leqembi 是有效的。”

Leqembi 定价为 2.65 万美元/年，ICER 认为价格过高

Eisai 和 Biogen 最终将 Leqembi 定价为 2.65 万美元/年。Eisai 表示此前根据 II 期结果计算出的“年度价格”范围为 9,200 美元至 3.56 万美元，在将 III 期数据作为“药物社会价值”的一部分考虑后，该价格上涨至 3.7 万美元。但是，考虑到此前推出的同类药物 Aduhelm 因成本和疗效问题而导致销售惨淡，且联邦医疗保险 (CMS) 限制了抗淀粉样蛋白药物的承保范围，65 岁以上患者必须参加临床试验才能获得医疗保险服务，Leqembi 的定价最终下调为 2.65 万美元/年。医药分析师认为 Aduhelm 和 Leqembi 的定价相似，投资者预期接近 Biogen 和 Eisai 为 Aduhelm 的 2.8 万美元/年定价。大多数新药都在定价方面受到审查，但 Leqembi 受到了特别关注，因为没有其他药物可以改变 AD 的进程。Aduhelm 最初的定价为 5.6 万美元/年，但由于 Aduhelm 的临床意义争论、患者死亡报告引发的安全担忧加剧，以及可能会出现的大量患者，其年度价格最终被削减至 2.82 万美元。虽然价格进行了调整，但与 Biogen 曾经预期的数十亿美元销售额相比，Aduhelm 销售额依然很糟糕。定价监管机构 ICER 表示，鉴于 AD 患者数

量众多，Leqembi 的定价与其对患者的价值相符尤为重要。Leqembi 定价在 8,500 美元至 2.06 万美元之间“具有成本效益”，高于此的定价“不会达到典型的成本效益阈值”。Us Against Alzheimer 表示：“现在应该可以买到 Leqembi，但如果没有医疗保险，只有支付得起每年 2.65 万美元的富人才能获得这种治疗，这使得数百万 AD 患者无法获得这种治疗。Leqembi 的定价应该秉承公平原则，适当定价，让每个 AD 患者都从中受益。” Leqembi 的发明者、Eisai 合作伙伴 Lars Lannfelt 在接受采访时称 Aduhelm 的定价是一个“错误”，但他不愿对 Leqembi 的价格发表评论，只是表示每个 AD 患者都应该受益于 Leqembi。

国内动态

中国突破性疗法盘点：探寻高确定性创新药

2022 已然过去，不言而喻，对创新药投资而言，这基本是躺平的一年。投资机构这个对前两年异常火爆的赛道似乎变得避之不及，偶有几次出手，基本一半是在救自家被投项目，另一半转向所谓超早期的项目——明眼人看得出来，这不过是寒冬的权宜之计。

所幸 10 月后，在医保政策预期修复、疫情放开等利好驱动下，二级市场创新药行情逐渐企稳，甚至跑赢大盘，一级市场交易活跃度也开始恢复，最后两天更是交易公告频出。在此状况下，投资机构对 2023 年的行情开始有更多期待，感觉至少应该是个正常年景。

从目前市场动向来看，逐渐回身创新药赛道的投资人们，开始越来越多主动提出，不再聚焦新奇故事、热(nei)门(juan)赛道和所谓明星团队，而更多关注临床阶段、临床数据和差异化靶点。事实上，这背后核心逻辑就是 3 个字：确定性。

■ 被低估的 CDE 突破性治疗

经历了过山车般动荡，创新药投资虽然逐渐从熊市恢复，却仍然令人心有余悸。这种情况下，拥抱确定性，势必是未来相当一段时间内创新药投资的主题。进入中后期临床阶段和拥有临床数据意味着研发的确定性，差异化靶点意味着商

业竞争的确定性。两者兼得的项目，其后续发展预期，无论是公司 IPO 或者产品商业化，显然要稳健得多。

在此投资逻辑下，创新药项目寻找反而清晰了不少，毕竟中后期项目大都已浮出水面。不过即便如此，真找寻起来功夫也不少费。那么，有没有能够更直接筛选中后期高确定性创新药项目的方法？

CDE 突破性治疗可能是此前被投资机构重视不足，但事实上却相当有价值的创新药资质。

突破性治疗是国家药监局在 2020 年出台的加速审批政策，很明显意在参考 FDA Breakthrough Designation (BTD)。根据国家药品审评中心 (CDE) 官网，突破性治疗品种认定政策出台 2 年多，共有 133 项获批（按受理号计）。对比而言，2017 年出台的优先审评政策，迄今共有 1398 项申请获批。至少从稀缺度来看，突破性治疗应该是中国药监体系门槛和含金量最高的资质。

根据政策描述，突破性治疗适用范围是“防治严重危及生命或严重影响生活质量的疾病、对于尚无有效治疗手段的，该药物可以提供有效防治手段或与现有治疗手段相比具有更明显的临床优势”，所以很明确，必须有一定临床数据才能获批。

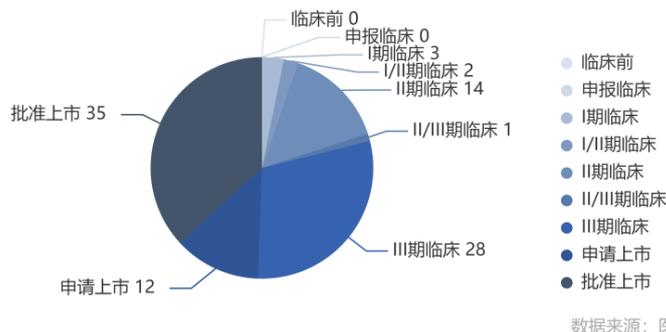
高含金量+临床数据，这样特质为我们探寻中后期高确定性创新药项目提供了很好的切入点。

■ 天下英雄入吾彀中矣

从医药魔方 NextPharma 数据库选择突破性疗法 (CN) 标签，共计有 95 个品种（截至 2022/12/31）。一眼扫去，即可看见有许多我们耳熟能详的明星，譬如多家 PD-1 单抗、百济泽布替尼、荣昌泰它西普和 Her2 ADC，以及最近风头正劲的科伦博泰 TROP-2 ADC 等，颇有天下英雄入吾彀中矣感觉，这也再次从侧面印证该资质的含金量。

从研发阶段看，临床 II 期及之后的品种合计 90 个，占了绝大多数，这确实也印证突破性治疗需要临床数据作为申请条件要求。进一步分析，已经批准上市的品种有 35 个（有些以其他在研适应症申报），超过三分之一，再加上 12 个申请上市的品种，合计占半壁江山。一定程度上，我们可以认为，获批突破性治疗的创新药品种，后续成功研发上市的概率可能明显大于其他未入榜的在研新

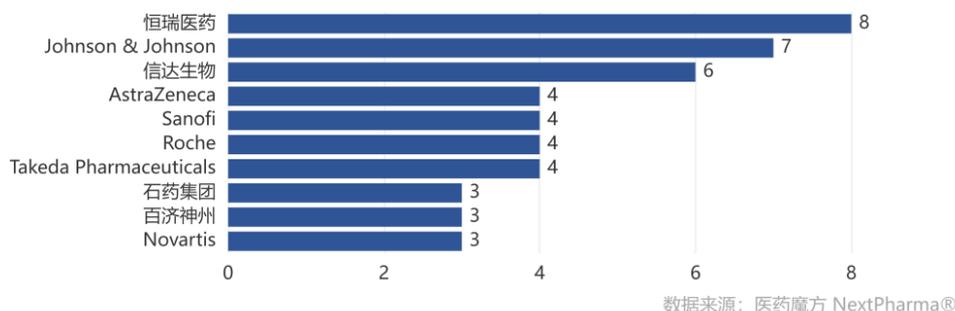
药。



靶点自然也是备受关注的视角。不过相较而言，突破性治疗毕竟都是有临床数据的项目，其中多还是成熟靶点，譬如 PD-1/L1 抗体占了 8 项（包括康方的两个双抗），CART 占了 5 项。比较有意思的是 PI3K。众所周知，去年 4 月之后，FDA 因为安全性问题，整体收紧了对 PI3K 抑制剂的政策，单臂临床几乎不可能获批。尽管如此，突破性治疗榜单上仍然有 5 个项目靶向 PI3K 靶点，包括去年 11 月以单臂 II 期临床获批的瓊黎药业 PI3K δ 抑制剂林普利塞。其余项目未来是否还能如此幸运，或许还需要继续关注。

■ 谁在做创新开发？

上榜品种来源也是重要的观察视角。突破性治疗针对的是在中国申报的创新药品种，所以无论外企、License in、自研都可以申报。从企业上榜品种数量分析，一哥恒瑞上榜 8 项，强生和信达紧随其后，本土企业上榜较多的的还有石药和百济。整体看来，多个品种上榜的 MNC 数量多余本土企业，彰显其不俗的研发实力。



不过，从品种分布统计，外企申报的品种有 27 个，只占 95 个品种的近 30%。

由此看出，虽然几家 MNC 上榜品种都不少，但本土企业在研品种还是占了大多数。虽然相当数量企业只有一个核心品种上榜，但这也正是 Biotech 的典型特征。这样分布与我们日常对国内创新药研发格局的感觉应该是一致的。

近年争议颇多的 License in 企业也都有品种位列其中。不过，倘若单以分子来源是否自己发现为标准判断是否 License in，可能有失偏颇。毕竟当下诸多中国创新药的明星品种，如奥布替尼、阿帕替尼等，分子也并非后来成功开发的企业自己设计。

License in 模式近年引起争议，核心原因大抵两条：copy to China 缺乏创新，仅有区域权益价值天花板过低。事实上，从科创板审核案例看，关键在于分子是否外来，而是企业在该分子开发过程中是否真正开展了创新研究并创造了价值。这也是为何几乎同时审核的海和药物与亚虹医药，前者被否，后者却获准 IPO 的主要逻辑。

或许还有个更简单的判断方法：开发企业是否拥有候选药物的全球权益。License in 因原研仍在活跃开发欧美权益，故本土企业可直接 copy 国外临床开发策略，跟着走就行；但如果拿到手的是全球权益，只能靠本土企业自力更生创新研发。事实上，这可能反而是国外 Biotech 从 MNC 拿项目更常见的模式，譬如 Biohaven、Horizon 这些，它们并不会被认为是国内通常理解的 License in。

明确了这一点，回到突破性治疗清单，我们可以看到，大概只有 15 个品种是真正意义上的 License in。诸如爱科百发 AK0529、葆元医药 Taletrectinib、应世生物 IN10018 等这些，其实并不应该被认定为 License in。

■ BD 合作的潜力选手

除去外企和 License in，剩余尚有 53 个品种，虽然未必是全部，但应该能够很大程度代表本土创新药企业最优秀一批自主研发或开发的项目。

各个角度都可对此印证，譬如 License out。本土企业近年成功海外 License out 的品种，除耳熟能详的几个 PD-1 单抗外，还有包括荣昌生物 Her2 ADC、基石药业舒格利单抗、艾力斯伏美替尼、豪森阿美替尼、科伦博泰 TROP2 ADC、康方生物 anti-PD1/VEGF-A 双抗均位列突破性治疗清单，另外南京传奇和驯鹿医疗的 CART 也在其中。

如果进一步，算上同国内企业的 License out 或者投资合作，那么还可以

再加上亚盛奥雷巴替尼、冠科美博 TQB2450、瓊黎药业林普利塞、万春药业普那布林、葆元医药 Taletrectinib 这几项。

由此可见，突破性治疗的上榜项目中，达成 License out 或者大药厂合作的概率还是相当高的，一方面因为项目质量优秀，另一方面还有临床数据。若投资人想押宝创新药项目成功 License out，可以尝试从清单中挖掘，成功率相对肯定更高。事实上，其中也确有不少项目，坊间传闻正在积极开展相应业务。

■ 寻宝突破性治疗，挖掘高确定性

综上所述，获批 CDE 突破性治疗认定的创新药项目，在项目质量，尤其是临床数据方面确有相当突出优势，后续获批上市（自然对应公司 IPO）或者达成对对外授权许可交易预期也显著高于其他项目。这些特质与当下创新药投资的核心诉求——拥抱确定性，的确有着很好的匹配度。感兴趣的投资机构，不妨尝试从该榜单中挖掘自己的目标

最后，以个人视角，列几个突破性治疗榜单中来自非上市公司，目前正在积极推进，且未来值得重点关注的创新药：

齐瑞索韦/AK0529（爱科百发）：RSV F 蛋白小分子抑制剂，中国首个非肿瘤药突破性治疗品种。公司 2022 年 4 月宣布 III 期临床达到积极结果，与安慰剂相比在 RSV 感染的婴幼儿住院患者中显著降低症状评分及病毒载量及病毒载量。2022 年 12 月，CDE 官网公司显示公司已递交该项目上市申请并获得受理。

IN10018（应世生物）：FAK 小分子抑制剂，针对肿瘤耐药治疗。FAK 靶点近两年研发快速升温，被认为针对实体瘤化疗、靶向治疗、免疫治疗耐药等都是关键枢纽。很多公司开始追这个靶点，但全球在临床的仅有两家。公司此前披露治疗铂耐药卵巢癌前期临床 ORR 54.8%，PFS 7.26 个月，并在 2022 年 9 月官宣完成 II 期关键性临床首例病人用药，其他多个适应症也在快速推进。

TNM002（泰诺麦博）：全球首款进入临床阶段的重组抗破伤风毒素全人源单克隆抗体，比较有特色的品种。I 期和 II 期临床试验临床数据结果显示其安全性和耐受性良好，给药后能达到较高的破伤风抗体保护水平。TNM002 注射液通过肌肉注射给药，用于破伤风的预防治疗，无需额外皮试。公司 2022 年 11 月官宣进入 III 期临床。

艾玛昔替尼/SHR0302（瑞石生物）：首个国内自主研发的新一代 JAK1 抑制

剂，也是首个在自免疾病治疗领域获得关键 III 期研究成功的国内自研 JAK1 抑制剂。2022 年 11 月，公司官宣特应性皮炎 III 期临床结果，8mg 和 4mg 组最严重瘙痒数字评分改善 ≥ 4 分的受试者比例均显著高于安慰剂组，达到研究预设的共同主要终点及所有关键次要终点。

MRG003（美雅柯）：靶向 EGFR ADC。ADC 药物开发活跃，但靶向 EGFR 的并不多，公司介绍，临床前数据显示 MRG003 对有可能克服 EGFR 突变/KRAS 突变引起抗体靶向治疗无效性问题，看起来也是主攻肿瘤治疗耐药。据 2022 年 5 月 JAMA Oncology 发表结果，MRG003 在 EGFR 阳性鼻咽癌患者中表现出可控的安全性和良好的抗肿瘤活性。

中国抗癌药再出海！协议总金额高达 95 亿美元！

授权默沙东 7 款临床前 ADC，协议总金额 94.75 亿美元

2022 年 12 月 22 日，四川科伦药业发布公告称，其控股的子公司四川科伦博泰生物医药股份有限公司与默沙东宣布双方签订独占许可及合作协议，科伦博泰将就其具有自主知识产权的 7 种用于治疗癌症的研究性临床前抗体药物偶联物（ADC）项目与默沙东开展合作。

科伦药业成立于 1996 年，现已成为拥有海内外 100 余家企业的现代化药业集团。科伦博泰成立于 2016 年，专注于创新小分子和生物制剂的研发，以肿瘤、自身免疫、炎症和代谢疾病等重大疾病领域为主攻方向，2012 年加盟科伦的王晶翼博士为其研发带头人。

根据协议，科伦博泰将授权默沙东全球独家许可，以研究、开发、制造和商业化多种研究性临床前 ADC 疗法。科伦博泰将从默沙东获得 1.75 亿美元的预付款，如果未来科伦博泰不再保留中国大陆、香港和澳门的权利，且七款 ADC 药物均获得审批，科伦博泰将有资格获得总计高达 93 亿美元的开发、监管和销售的里程碑付款。

科伦博泰首席执行官葛均友博士表示：“默沙东作为癌症治疗开发领域的领军者，与之进一步扩大合作将为我们的技术提供强有力的支持。”

受此消息影响，2022 年 12 月 23 日，科伦药业股票涨停，总市值达到 339.79 亿元。与科伦博泰有 ADC 药物开发合作的港股和铂医药也在当日股价暴涨近 40%。

作为协议的一部分，默沙东还对科伦博泰进行了 1 亿美元的投资。据科伦药业 2022 年 12 月 29 日发布的公告，科伦博泰 B 轮融资 2 亿美元，由默沙东、IDG 资本、国投招商、信达资管、Sherpa、上银杏苓、光华梧桐等多个投资方共同参与。

频频获得青睐的 ADC 究竟有何魅力

2022 年 5 月，科伦博泰以 4700 万美元预付款、13.6 亿美元的潜在里程碑付款向默沙东出售了 SKB264 在中国之外的权利。SKB264 是一款以 Trop-2 为靶点的 ADC 药物，适应症为三阴性乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、移行细胞癌等。在近日举办的第 45 届美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会上，科伦博泰公布了 SKB264 用于局部晚期或转移性三阴乳腺癌患者 II 期拓展研究的疗效和安全性数据，确认的客观缓解率（ORR）为 40%，疾病控制率（DCR）为 80%，表现出 SKB264 极具前景的疗效。基于初步临床数据，SKB264 目前正在开展针对多个瘤种的单药/联用的 II 期和 III 期临床试验。2022 年 1 月至今，已获批在中国开展 5 项、美国开展 1 项临床研究。

2022 年 7 月，科伦博泰又以 3500 万美元预付款、9.01 亿美元的潜在里程碑付款向默沙东出售了注射用 SKB315 的全球商业化权益。SKB315 为 Claudin 18.2 ADC 药物，配备了科伦博泰专利所有的 linker 和 payload 分子。由于在各种原发性恶性肿瘤中广泛表达，Claudin18.2 也因此成为了胃癌和胰腺癌领域的重要靶点，甚至对于已经到了后期转移阶段的癌症患者，其他部位的肿瘤细胞也依然会高度表达 Claudin18.2 蛋白。2022 年 2 月，科伦博泰启动了 SKB315 治疗 Claudin18.2 表达的晚期实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的 I 期临床试验。

加上 12 月的这笔交易，2022 年科伦博泰已经同默沙东达成了三笔 ADC 交易。

对于此次交易，默沙东研究实验室总裁 Dean Y. Li 博士表示：“ADC 技术的进步正在产生新一代候选药物，能够更精准地靶向并将抗癌药物输送到肿瘤部位。我们期待与科伦博泰的合作，进一步扩充我们的肿瘤管线，并将这些候选药物带给需要它们的患者。”鉴于其营收主力 K 药（帕博利珠单抗）的关键专利即将在 2028 年到期，此次交易亦佐证了默沙东希望通过引进诸多 ADC 管线来寻求 K 药之外业绩增长点的意图。

国产创新药常态化出海，不断刷新交易金额纪录

相较于自主在海外开展临床试验申报上市，licence out 门槛相对较低，已经成为目前中国企业最多的出海方式。2022 年，中国创新药 licence out 交易数量和交易金额均达到历史新高，其中双抗和 ADC 药物的表现尤其引人注目。

双抗方面，康方生物以首付款 5 亿美元、整体金额最高 50 亿美元的价格将 AK112 在美国、加拿大、欧洲和日本的开发和商业化独家许可权授予 Summit Therapeutics，创下中国创新药单款产品的出海纪录。AK112 针对非小细胞肺癌的单药头对头 K 药的三期临床已进入实质性研究阶段。而 Summit Therapeutics 貌似来头不大，但其高管 Robert Duggan 则是主导了 210 亿美元出售 Pharmacyclics 给艾伯维的传奇人物。

ADC 方面，除了科伦博泰，还有石药巨石生物将 SYSA1801 在中国以外地区的开发及商业化独家授权给 Elevation Oncology，首付款为 2700 万美元，潜在开发、监管及销售的里程碑付款最高为 11.68 亿美元。SYSA1801 与 SKB315 一样属于 Claudin 18.2 ADC 药物，分别在 2020 年和 2021 年获得 FDA 颁发的用于治疗胃癌及胰腺癌的孤儿药资格认定。礼新医药与美国公司 Turning Point 就 LM-302 在全球除中国韩国以外地区的商业化权益在 2022 年 5 月达成了总价超过 10 亿美元的合作协议，巧合的是，LM-302 又是一款 Claudin 18.2 ADC 药物。此外，还有云顶新耀通过“倒卖” TROP2 ADC 药物 Trodelvy，与吉利德科学签订合作协议，转手之间最高回报达 3.3 亿美元。

随着我国医药企业创新研发能力的不断提升，越来越多的中国药企开始迈出国际化的步伐。“借船出海”的 license out 固然较自主出海更为灵活、高效，但能否在谈判中取得最大利益，也极大取决于研发能力能否被国际市场认可。不过，虽然授权药物能否最终达到里程碑并获得付款还是未知数，频繁发生的 license out 重磅交易已然意味着中国企业正在成为全球生物制药市场的有力竞争者。

干细胞疗法治疗新冠后遗症安全有效，国内进展如何？

根据 Journal of American Medical Association 发表的一篇文章，87.4% 的新冠患者被确认至少有一种后遗症，其中有许多症状表现为疲劳（53.1%）、

呼吸困难（43.3%）和胸痛（21.7%）。

为应对日本国内受新冠后遗症的影响，日本早在 2020 年 12 月就已宣布开始针对新冠后遗症的成人人群体，合法开展使用自体脂肪间充质干细胞治疗新冠后遗症的计划。



图 1 干细胞治疗新冠后遗症在日本获批（图源：[1]）

干细胞疗法让新冠
后遗症修复成为可能

针对新冠病毒对患者多脏器的伤害，全球医疗专家团队一直在努力探索更有效的康复方式，而有带着“修复”“再生”光环的干细胞为人类修复新冠患者脏器损伤创造了可能。

近期，美国报道了一项纳入 24 例危重型 COVID-19 相关 ARDS 患者的随机、对照、双盲研究，脐带充质干细胞输注能显著改善患者存活率并缩短治疗时间。目前，国内外已完成多项间充质干细胞治疗新冠的临床研究，超过 10 项研究结果已发表。

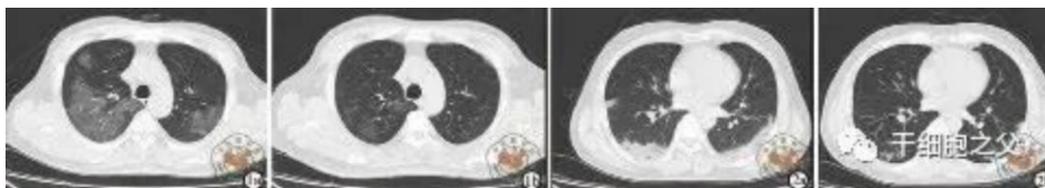


图 2 研究过程（图源：[2]）

如图所示，1a-1b：细胞输注后，炎症指标改善，复查胸部 CT 提示双肺病灶较前吸收，呼吸道症状改善，新型冠状病毒核酸检测连续 2 次阴性，治愈出院。

图 2a-2b: 2 次干细胞输注后炎症指标改善, 复查时氧合指数升高至 301 mmHg, 胸部 CT 提示双肺病灶较前吸收, 患者呼吸道症状改善, 新型冠状病毒核酸检测连续 2 次阴性, 治愈出院。

干细胞疗法治疗新冠后遗症,

国内进展如何

2022 年 2 月, 解放军总医院第五医学中心感染病诊疗与研究中心主任、国家感染性疾病临床医学研究中心主任王福生院士团队公布了使用人脐带间充质干细胞治疗新冠重症患者随访 1 年的结果, 文章发表在《柳叶刀》子刊 EBioMedicine。

eBioMedicine

Part of THE LANCET Discovery Science

Volume 75, January 2022, 103789



Articles

Human mesenchymal stem cells treatment for severe COVID-19: 1-year follow-up results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Lei Shi ^{a, b, 1}, Xin Yuan ^{a, b, 1}, Weiqi Yao ^{c, d, 1}, Siyu Wang ^{a, 1}, Chao Zhang ^{a, b}, Bo Zhang ^e, Jinwen Song ^{a, b}, Lei Huang ^{a, b}, Zhe Xu ^{a, b}, Jun-Liang Fu ^{a, b}, Yuanyuan Li ^a, Ruonan Xu ^a, Tian-Tian Li ^{a, f}, Jinghui Dong ^g, Jianming Cai ^g, Genshi Li ^h, Yunbo Xie ^a, Ming Shi ^a ... Fu-Sheng Wang ^{a, b} ✉

Show more ▾

图 3 研究成果 (图源: EBioMedicine)

本次研究共有 100 名患者接受了随访。王福生院士及其团队每隔 3 个月随访患者 1 次, 为期 1 年, 以评估人脐带间充质干细胞治疗新冠肺炎重症患者的长期安全性和有效性。

研究结果显示: 人脐带间充质干细胞给药对新冠肺炎患者肺部病变和症状的恢复具有长期益处, 且患者症状更轻和生活质量更好, 睡眠困难、日常活动和数字评定量表评分均得到显著改善。

与安慰剂组相比, 人脐带间充质干细胞治疗组全肺病变体积改善了 10.8%,

并且人脐带间充质干细胞治疗组在每一个随访节点都显示出固体组分病变体积比例减少。此外，人脐带间充质干细胞组有 17.9% 的患者在 12 个月时 CT 图像变为正常，而安慰剂组没有。

每次随访时发现，人脐带间充质干细胞组的相关症状发生率均低于安慰剂组，中和抗体均为阳性，中位抑制率分别为 61.6% 和 67.6%。两组术后 1 年随访不良事件及 12 个月肿瘤标志物比较无显著性差异。目前的研究表明，在 12 个月的随访中，CT 图像所发现的肺部病变只有在人脐带间充质干细胞治疗的患者中才能完全解决。

目前关于干细胞治疗新冠的初期数据主要集中在间充质干细胞上。越来越多的证据表明，以间充质干细胞为主的细胞疗法，在许多感染性疾病中发挥重要免疫调节作用。先进的干细胞技术为新冠后遗症人群带去了希望，为人类攻克更多疑难疾病创造了可能。

香港大学：羊水细胞 RNA 测序助力罕见病诊断再升级！

做好婚检、产检、新生儿检查是生育健康胎儿的重要保障，其中羊水穿刺这个产前诊断项目却常常让准妈妈们举棋不定。羊水穿刺需要在超声引导下，选好不会伤害到胎盘、胎儿的针刺点，然后将穿刺针穿过腹壁、子宫肌层及羊膜，抽取约 20ml 羊水，就羊水里的胎儿脱落细胞分析胎儿是否患有某些先天性疾病。羊水穿刺虽然有损伤胎儿、引起流产等风险，但比起唐氏筛查、NIPT 等手段检测范围更广、准确性更高，仍然是染色体疾病产前诊断的金标准。

然而，目前产前诊断主要基于 DNA 监测技术，但大部分（60-70%）的罕见病未能诊断出来。这其中很大程度是由于意义未明变异（variant of uncertain significance, VUS）的存在。VUS 占有变异相当一部分比例，且大多数 VUS 相当罕见，因此解释起来极为复杂，对孟德尔疾病诊断的及时性造成阻碍。

全球约有 7000 多种罕见病，超过 80% 的罕见病是孟德尔疾病（由一对等位基因控制的疾病或病理性状）。《中国罕见病定义研究报告 2021》将罕见病定义为“新生儿发病率小于 1/万、患病率小于 1/万、患病人数小于 14 万的疾病”。虽然罕见病的发病率极低，但病种数量繁多，加上中国人口基数庞大，总的患者人数并不少。罕见病可用药少，医疗费用高，患儿一旦出生将给家庭和社会带去

沉重的负担。

目前，大量的代谢组学、蛋白质组学、甲基化分析、体外或体内功能研究及转录组/RNA 测序研究试图通过更好地解释 VUS 来提升罕见病的诊断率。近些年已发现 RNA 测序能将诊断率提高 10%-36%，对成人不同组织的基因表达谱也建立起了成熟的大型数据库。那么能否为胚胎和胎儿阶段的羊水细胞也建起类似的数据集，并将 RNA 测序应用到产前诊断中去呢？

为此，香港大学医学院临床医学院儿科及青少年医学系及妇产科临床研究团队对羊水细胞 RNA 测序的潜在临床效用进行了概念验证研究，相关成果以“Diagnostic potential of the amniotic fluid cells transcriptome in deciphering mendelian disease: a proof-of-concept”为题发表于 npj Genomic Medicine。

npj | genomic medicine

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾

nature > npj.genomic.medicine > articles > article

Article | Open Access | Published: 28 December 2022

Diagnostic potential of the amniotic fluid cells transcriptome in deciphering mendelian disease: a proof-of-concept

Mianne Lee, Anna K. Y. Kwong, Martin M. C. Chui, Jeffrey F. T. Chau, Christopher C. Y. Mak, Sandy L. K. Au, Hei Man Lo, Kelvin Y. K. Chan, Vicente A. Yépez, Julien Gagneur, Anita S. Y. Kan & Brian H. Y. Chung

npj Genomic Medicine 7, Article number: 74 (2022) | Cite this article

1064 Accesses | 99 Altmetric | Metrics

图 1 研究成果（图源：[1]）

研究团队对 52 个羊水样本进行了 RNA 测序，结果发现，由于两者在胚胎起源方面的相似性，羊水细胞具有和成纤维细胞相似的基因表达谱。在不同疾病类别中，羊水细胞中表达良好的基因数量也与成纤维细胞相当，远高于全血。而 SOX9 等基因仅在羊水细胞中表达，也体现出羊水细胞的优势。

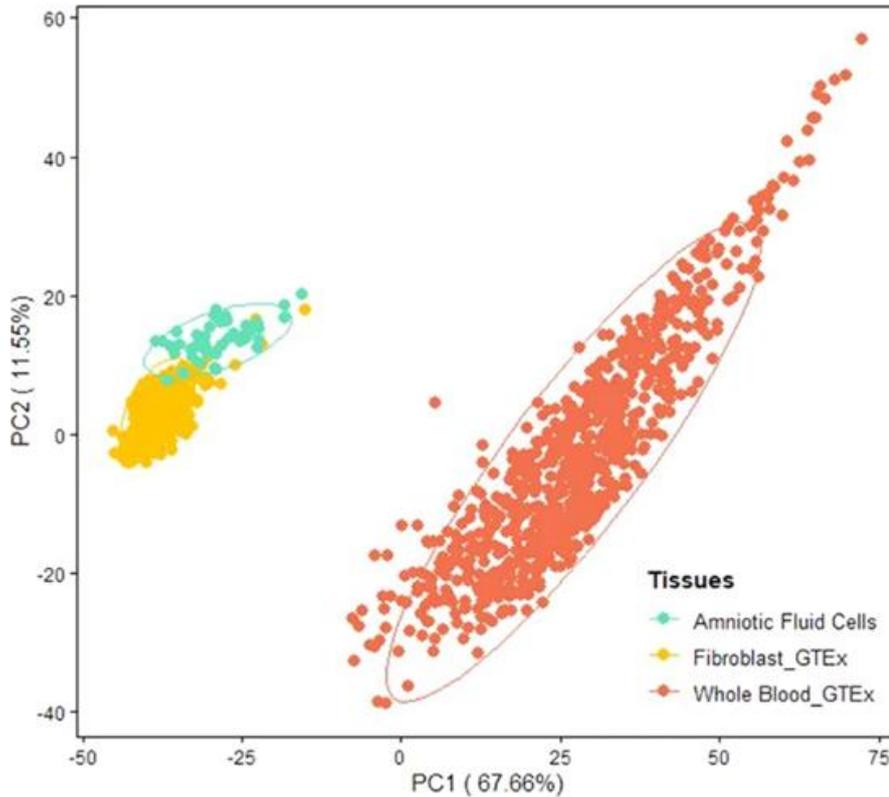


图 2 羊水细胞和成纤维细胞表现出相似的表达谱（图源：[1]）

此外，虽然皮肤成纤维细胞可以捕获最高比例的表达基因，但需要侵入皮肤或组织检查，因此在产前诊断中受到限制。而比起其他产前诊断技术如绒毛膜取样（Chorionic villus sampling, CVA）检查、胎儿血液采样，羊膜穿刺术的流产风险更低，且不同于 CVS 取样来自于胎盘组织检测对象较为间接。另外，羊膜穿刺术对于大多数产前诊断实验室而言属于常规程序，这些因素都使得羊水细胞更适合作为产前 RNA 测序的样本。

为了能将 RNA 测序应用于临床诊断工作流程，研究人员首先就羊水细胞建立起了基因表达谱的基线，随后将 4 例具有先天性结构异常的胎儿的 RNA 数据与既定基线进行了比较。通过与德国慕尼黑大学的合作，研究团队优化了生物信息学方法，加强了对潜在异常值的检测。进一步的深入研究表明，在所有四个受影响胎儿的羊水样本中，都可以在与相应结构先天性异常相关的基因中识别出异常值，这为罕见病诊断在 RNA 水平上提供了更多证据。

这是一项开创性的概念验证研究，证明了羊水细胞 RNA 测序作为产前诊断工具和解释 VUS 的临床效用。该研究还强调了存储羊水细胞以供后续产后基因诊断，阐明疾病后果和验证候选基因的必要性，并建议产前实验室适当建立羊水细胞库

系统。

这项研究在 2022 年美国人类遗传学会（American Society of Human Genetics, ASHG）年会上获选为“审稿人之选（海报摘要前 10%）”。ASHG 是同类会议中规模最大的会议之一，邀请了来自世界各地的科学家来展示他们的前沿研究成果。

港大医学院临床医学学院儿童及青少年科学系临床遗传专家、同时也是这项研究的资深作者钟侃言（Chung Hon Yin Brian）表示：“非常荣幸港大医学院的研究在这个享有盛誉的国际会议上入选为前 10%的海报摘要。RNA 测序在解决无法解释的遗传疾病方面具有巨大潜力，我们将继续加强与香港及海内外机构的联系与合作，为国际科学研究作出贡献，为病人及市民大众的健康福祉努力奋进。”