

# 2 月全球新药月度报告

Insight / March, 2023

# 目录

Contents

01

全球新药进展概览

02

全球获批上市的新药

03

全球申请上市的新药

04

重点临床试验与结果

05

研发进度终止的新药

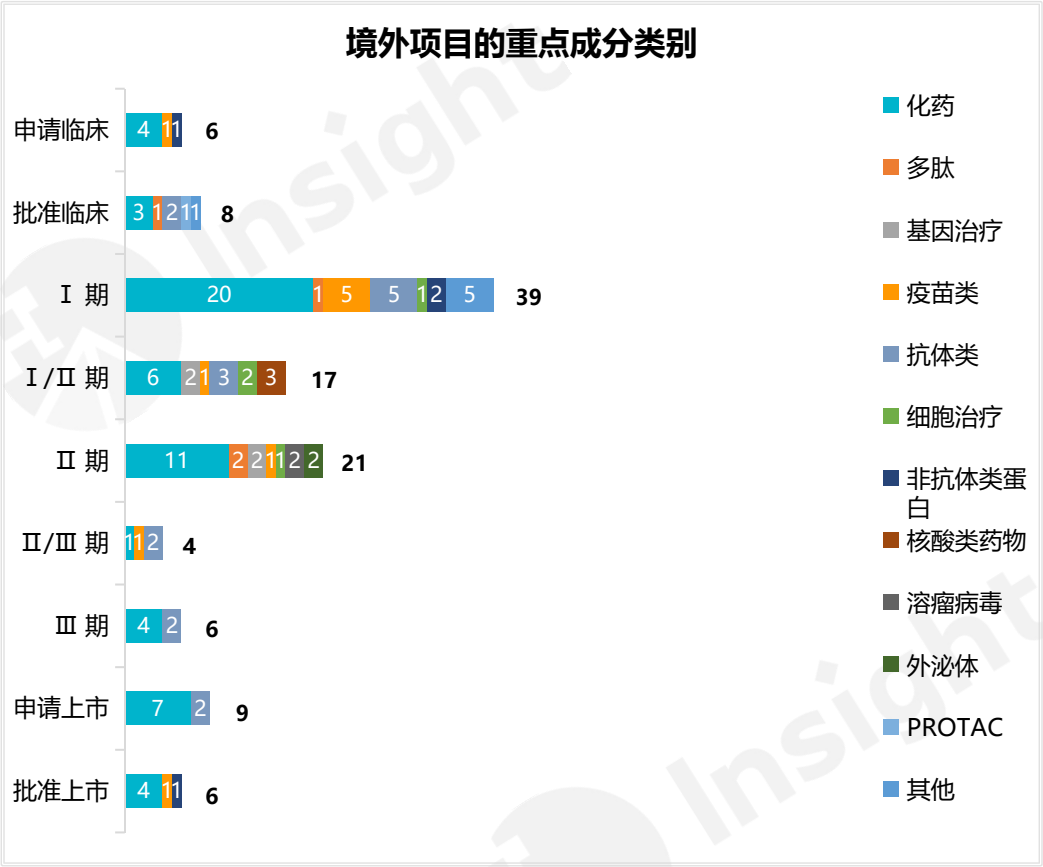
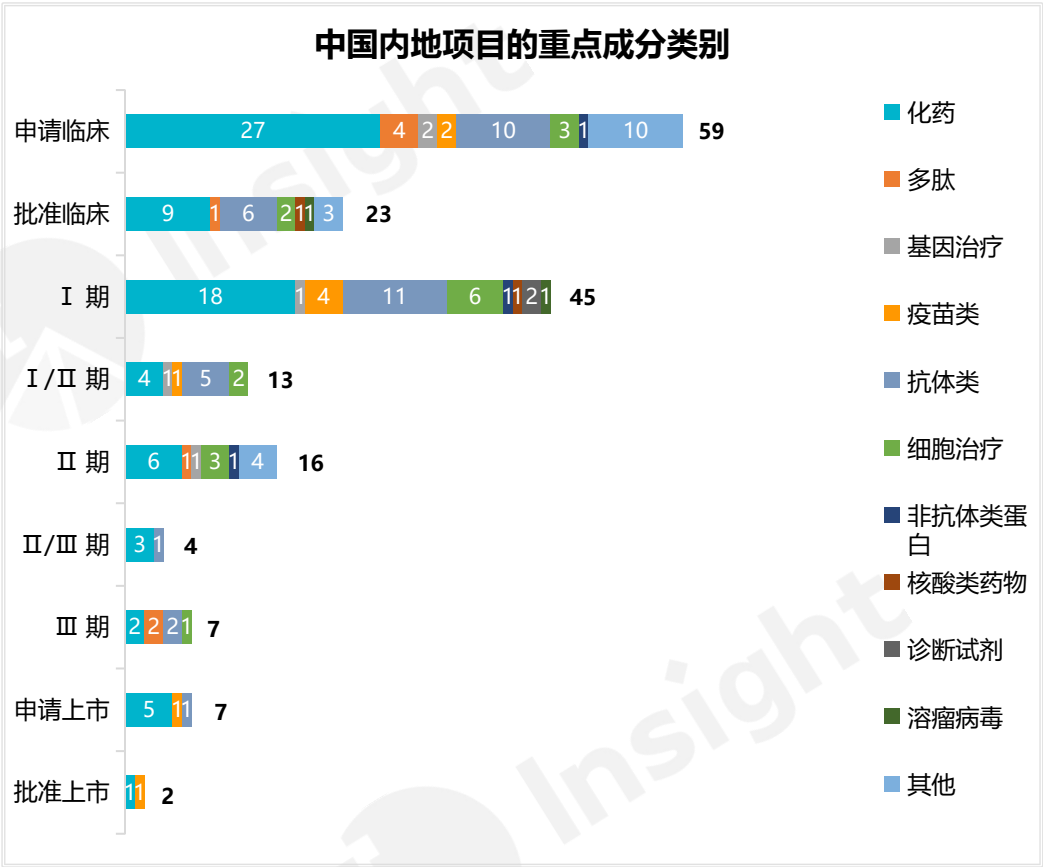
06

重点医药交易

01

# 全球新药进展概览

# 全球新药 2 月进展到最新阶段的重点项目



- 2 月共 292 个项目推进到最新的阶段（中国内地为176个项目，境外为116个项目）
- 中国内地项目的重点成分类别上，占比前三的分别是化药 43%，抗体类药物 20%，细胞治疗类药物为10%
- 境外项目的重点成分类别上，占比前三的分别是化药 52%，抗体类药物 14%，疫苗类药物为9%

数据来源：Insight 数据库

数据说明：【申请临床/批准临床】进度根据国内外公开渠道披露信息统计整理

筛选方法：【全球最高状态时间】为 0201-0228，【全球最高状态】去除【临床前、临床中(分期未知)、临床 0 期】，总部所在地分别选中国内地和境外，并去重；项目统计中在中国内地和境外存在的临床前/临床 0 期非最高进度不展示

02

## 全球获批上市的新药

# 重点获批上市新药清单（部分）

据 Insight 数据库统计，2 月全球获批上市 51 款新药（包括 43 款新药、7 款改良新和 1 款生物类似药）。下表展示了部分重点获批新药，完整清单获取方式详见文末。

| 疾病领域   | 药品名称               | 成分类别       | 靶点                        | 企业                                                                                      | 适应症           | 地区 | 获批时间       | 是否首次获批 |
|--------|--------------------|------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----|------------|--------|
| 肿瘤     | 德曲妥珠单抗             | 抗体偶联物（ADC） | HER2                      | 第一三共，阿斯利康                                                                               | HER2阳性乳腺癌     | 中国 | 2023-02-24 | 否      |
| 血液系统疾病 | Efanesoctocog alfa | 非抗体类融合蛋白   | FIX                       | 赛诺菲，渤健，苏庇医药                                                                             | A型血友病         | 美国 | 2023-02-23 | 是      |
| 神经系统疾病 | Omaveloxolone      | 化药         | NRF2                      | Dartmouth College, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Reata Pharmaceuticals | 弗里德赖希共济失调     | 美国 | 2023-02-28 | 是      |
| 消化系统疾病 | 凯普拉生               | 化药         | Hydrogen potassium ATPase | 柯菲平医药，复星医药                                                                              | 十二指肠溃疡 反流性食管炎 | 中国 | 2023-02-15 | 是      |
| 眼科疾病   | Pegcetacoplan      | 化药         | C3                        | Apellis Pharmaceuticals, 苏庇医药, Asahi Kasei Pharmaceuticals                              | 地图状萎缩         | 美国 | 2023-02-17 | 否      |
| 泌尿系统疾病 | Sparsentan         | 化药         | EDNRA AGTR1               | 百时美施贵宝, CSL Vifor, Traverre Therapeutics, Ligand Pharmaceuticals                        | IgA肾病         | 美国 | 2023-02-17 | 是      |
| 免疫系统疾病 | 奥扎莫德               | 化药         | S1PR1 S1PR5               | The Scripps Research Institute, 百时美施贵宝                                                  | 多发性硬化         | 中国 | 2023-02-02 | 否      |

# 凯普拉生—首款国内自主研发的钾离子竞争性酸阻滞剂

2023 年 2 月 15 日，柯菲平医药的 1 类新药盐酸凯普拉生（keverprazan）获 NMPA 批准上市，用于治疗十二指肠溃疡和反流性食管炎。该药是首款国内自主研发的钾离子竞争性酸阻滞剂类药物（Potassium-Competitive Acid Blockers, P-CAB），它以离子形式直接与  $K^+$  竞争  $H^+/K^+-ATP$  酶上的结合位点，同时抑制静止状态和激活状态的  $H^+/K^+-ATP$  酶，从而使胃酸分泌得到有效抑制。

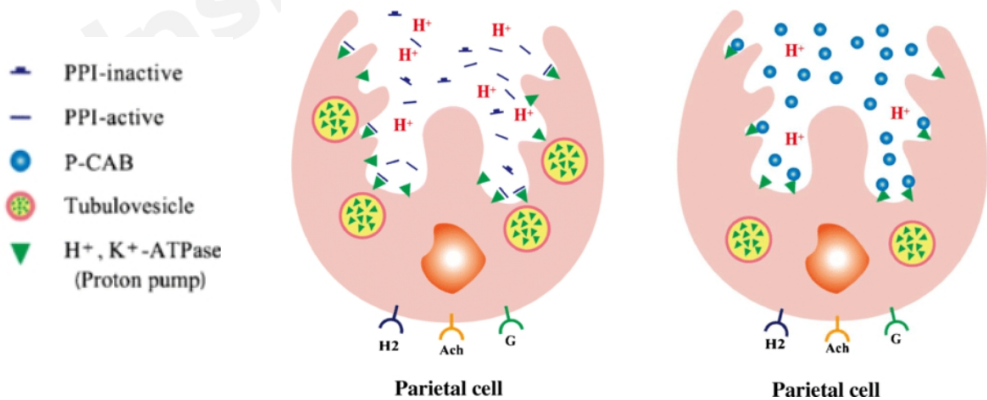
## 临床疗效

| CTR20201151：Ⅲ 期临床研究评价 H008 片用于反流性食管炎患者的有效性 |      |                             |                     |
|--------------------------------------------|------|-----------------------------|---------------------|
| 分析数据集(8周)                                  |      | 凯普拉生 20 mg                  | 兰索拉唑肠溶胶囊 30 mg      |
| FAS                                        | 愈合率  | 95.8 % (114/119 例)          | 89.82 % (107/119 例) |
|                                            | 组间差距 | 5.88 (95% CI, -0.56, 12.33) |                     |
| PPS                                        | 愈合率  | 99.10 % (110/111 例)         | 92.73 % (102/110 例) |
|                                            | 组间差距 | 6.14 (95% CI, 1.10, 11.17)  |                     |

- FAS 集和 PPS 集结果分析显示，盐酸凯普拉生片组治疗8周累计内镜愈合率均非劣效于兰索拉唑肠溶胶囊组。

| CTR20201093：Ⅲ 期临床研究评价 H008 片用于十二指肠溃疡患者的有效性 |      |                            |                     |
|--------------------------------------------|------|----------------------------|---------------------|
| 分析数据集(6周)                                  |      | 凯普拉生 20 mg                 | 兰索拉唑肠溶胶囊 30 mg      |
| FAS                                        | 愈合率  | 94.44 % (170/180 例)        | 93.26 % (166/178 例) |
|                                            | 组间差距 | 1.19 (95% CI, -4.03, 6.54) |                     |
| PPS                                        | 愈合率  | 98.19% (163/166 例)         | 97.60% (163/167 例)  |
|                                            | 组间差距 | 0.59 (95% CI, -3.08, 4.42) |                     |

- FAS 集和PPS 集结果分析显示，盐酸凯普拉生片组治疗6周累计内镜愈合率均非劣效于兰索拉唑肠溶胶囊组。



P-CAB 优点：酸环境中稳定，无 CYP2C19 多态性，半衰期长，首剂可达最大抑酸效果，夜间酸抑制。

| 凯普拉生在研适应症   | I 期 | II 期 | III 期 | Approval |
|-------------|-----|------|-------|----------|
| 幽门螺杆菌感染(CN) |     |      |       |          |
| 消化性溃疡出血(CN) |     |      |       |          |
| 胃溃疡(CN)     |     |      |       |          |
| 反流性食管炎(US)  |     |      |       |          |

# 凯普拉生—P-CAB 在研药物竞争格局

目前，全球在研的 P-CAB 新药进入临床的总计有11款，其中 4 款新药已批准上市，2 款新药申请上市中。

| 药物          | 企业                                       | 全球最高研发进度 | 适应症                                                                                          |
|-------------|------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 瑞普拉生        | 柳韩洋行                                     | 批准上市     | 批准上市：胃溃疡及胃炎                                                                                  |
| 伏诺拉生        | 武田制药                                     | 批准上市     | 批准上市：十二指肠溃疡，胃溃疡，幽门螺杆菌感染， <b>反流性食管炎(中国)</b> ；<br>申请上市：胃灼热；临床Ⅲ期：非糜烂性胃食管反流病，胃食管反流病；临床 I 期：食管炎   |
| 替戈拉生        | HK inno.N，罗欣药业                           | 批准上市     | 批准上市：食管炎，胃食管反流病， <b>反流性食管炎(中国)</b> ；<br>申请上市：十二指肠溃疡；临床Ⅲ期：非糜烂性胃食管反流病，消化性溃疡，幽门螺杆菌感染；临床前：酸相关性疾病 |
| 凯普拉生        | 柯菲平医药，复星医药                               | 批准上市     | 批准上市： <b>十二指肠溃疡(中国)，反流性食管炎(中国)</b> ；<br>临床Ⅲ期：幽门螺杆菌感染；临床 I 期：消化性溃疡出血，胃溃疡                      |
| 非苏拉赞        | 大熊制药，扬子江药业                               | 申请上市     | 申请上市：胃食管反流病；临床Ⅲ期：非糜烂性胃食管反流病，慢性胃炎，急性胃炎，消化性溃疡，反流性食管炎                                           |
| 信诺拉生酯       | 贵州生诺生物科技有限公司，Cinclus Pharma              | 申请上市     | 申请上市：反流性食管炎；临床Ⅲ期：胃食管反流病；临床 I 期：十二指肠溃疡，食管炎，胃溃疡，幽门螺杆菌感染                                        |
| Zastaprazan | Jeil Pharmaceutical，Onconic Therapeutics | Ⅲ 期      | 临床Ⅲ期：反流性食管炎，胃溃疡；临床Ⅱ期：胃食管反流病                                                                  |
| YH4808      | 柳韩洋行                                     | 临床 II 期  | 临床Ⅱ期：胃食管反流病                                                                                  |
| 伏诺拉生(改良新)   | 江苏柯菲平医药股份有限公司                            | 临床 II 期  | 临床Ⅱ期：消化性溃疡出血                                                                                 |
| 伏诺拉生(改良新)   | 山东新时代药业有限公司                              | 临床 I 期   | 临床 I 期：消化性溃疡出血                                                                               |
| HS-10220    | 江苏豪森药业集团有限公司                             | 临床 I 期   | 临床 I 期：消化性溃疡                                                                                 |

- 武田的伏诺拉生，HK inno.N 的替戈拉生和柯菲平医药的凯普拉生均在国内获批，伏诺拉生和替戈拉生先后被纳入国家医保目录，后续还有扬子江药业，生诺生物的产品在申请上市，总体而言国内企业布局 P-CAB 新药目前已进入成果收获期。
- 伏诺拉生化合物专利于 2026 年 08 月 29 日到期，工艺专利于2030 年 02 月 24 日到期，国内企业早已布局其仿制药：山东新时代药业已与 2022 年获批首仿，四川海汇药业、四川科伦、宜昌人福药业等也提交了伏诺拉生片仿制药上市申请，新药企业独占市场的格局即将被打破。

03

## 全球申请上市的新药

# 重点申请上市清单（部分）

据 Insight 数据库统计，2 月全球申请上市 46 款新药，包括 28 款新药、13 款改良新和 5 款生物类似药。下表展示了部分重点申请上市新药，完整清单获取方式详见文末。

| 疾病领域   | 药品名称        | 成分类别    | 靶点                           | 企业                                                                  | 适应症                      | 地区     | 申请时间      | 是否首次申请 |
|--------|-------------|---------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|-----------|--------|
| 肿瘤     | Elranatamab | 双特异性抗体  | BCMA CD3                     | 辉瑞                                                                  | 多发性骨髓瘤                   | 美国 EMA | 2023-2-22 | 是      |
|        | 格罗菲妥单抗      | 双特异性抗体  | CD20,CD3                     | 罗氏                                                                  | 弥漫性大B细胞淋巴瘤,<br>纵隔大B细胞淋巴瘤 | 中国     | 2023-2-1  | 否      |
|        | 妥拉美替尼       | 化药      | MEK                          | 成都滨江药业,<br>科州药物研发                                                   | 黑色素瘤                     | 中国     | 2023-2-14 | 是      |
| 眼科疾病   | 阿柏西普        | 抗体类融合蛋白 | VEGF                         | 拜耳, 参天制药,<br>再生元制药, 赛诺菲                                             | 湿性年龄相关性黄斑变性<br> 糖尿病黄斑水肿  | EMA    | 2023-2-6  | 否      |
| 消化系统疾病 | 替戈拉生        | 化药      | Hydrogen<br>potassium ATPase | HK inno.N, 罗欣药业,<br>RaQualia Pharma, Sebel<br>Pharmaceuticals       | 十二指肠溃疡                   | 中国     | 2023-2-20 | 否      |
|        | 信诺拉生酯       | 化药      | Hydrogen<br>potassium ATPase | 生诺生物, Cinclus Pharma,<br>上海医药                                       | 反流性食管炎                   | 中国     | 2023-2-21 | 是      |
|        | 马昔巴特        | 化药      | ASBT                         | Mirum Pharmaceuticals,<br>Lumena Pharmaceuticals,<br>北海康成, 武田制药, 辉瑞 | 进行性家族性肝内<br>胆汁淤积症        | 美国     | 2023-2-14 | 否      |

# 2023年 3 月和 4 月 FDA 新药 PDUFA 清单

根据 FDA 公布的新药申请 PDUFA 日期，下表汇总了近两个月 FDA 会做出审评决定的药品清单（包括新药和改良新），2023 年 3 月份预计还有 6 款药品会迎来 FDA 审评结论，4 月份预计有 4 款药品会迎来 FDA 审评结论。

| 药品成分                       | 成分类别        | 研发机构                             | 申报适应症             | PDUFA 日期   |
|----------------------------|-------------|----------------------------------|-------------------|------------|
| Efgartigimod PH20 SC*      | 单特异性抗体      | Argenx-再鼎医药                      | 重症肌无力             | 2023-03-20 |
| Rezafungin*                | 化药          | Cidara Therapeutics              | 侵袭性念珠菌病，念珠菌血症     | 2023-03-22 |
| 纳洛酮*                       | 化药          | Emergent BioSolutions            | 阿片类药物过量           | 2023-03-29 |
| Leniolisib                 | 化药          | Pharming Group                   | 激活 PI3K-delta 综合征 | 2023-03-29 |
| 依维苏单抗*                     | 单特异性抗体      | Ultragenyx Pharmaceutical, 再生元制药 | 纯合子型家族性高胆固醇血症     | 2023-03-30 |
| Valoctocogene Roxaparvovec | 基因治疗        | 拜玛林制药                            | A 型血友病            | 2023-03-31 |
| Enfortumab vedotin         | 抗体偶联物 (ADC) | 安斯泰来制药                           | 尿路上皮癌             | 2023-04-21 |
| Tofersen*                  | ASO         | 渤健制药                             | 肌萎缩侧索硬化症          | 2023-04-25 |
| SER-109                    | 微生物相关       | Seres Therapeutics               | 艰难梭菌感染            | 2023-04-26 |
| 帕罗培特立帕肽                    | 多肽          | Ascendis Pharma                  | 甲状旁腺功能减退症         | 2023-04-30 |

\*: 优先审评

04

## 重点临床试验与结果

# 重点发布结果的临床试验（部分）

2月据 Insight 数据库统计，共收录 323 个最新临床试验结果（包括新药、改良新和生物类似药）。下表展示部分重点临床试验，更多数据可通过 Insight 数据库查询。

| 试验代号        | 申办者                    | 用药方案                                     | 靶点           | 成分类别   | 适应症                              | 分期 | 有效性结果                                               | 结果倾向性 |
|-------------|------------------------|------------------------------------------|--------------|--------|----------------------------------|----|-----------------------------------------------------|-------|
| KEYNOTE-859 | 默沙东                    | 帕博利珠单抗+PF/CAPOX<br>vs 安慰剂+PF/CAPOX       | PD-1         | 单特异性抗体 | 一线HER2阴性G/GEJ腺癌<br>(局部晚期不可切除/转移) | Ⅲ期 | mOS: 12.9 vs 11.5 months                            | 积极    |
| NRG-GY018   | 默沙东                    | 帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇<br>vs 安慰剂+卡铂+紫杉醇           | PD-1         | 单特异性抗体 | 子宫内膜癌<br>(III-IV期/复发)            | Ⅲ期 | 达到主要终点PFS                                           | 积极    |
| SURMOUNT-CN | 礼来                     | 替尔泊肽 vs 安慰剂                              | GLP-1R/GIPR  | 多肽     | 肥胖<br>(中国成人)                     | Ⅲ期 | 达到主要终点和所有关键次要<br>终点                                 | 积极    |
| COMMODORE 2 | 罗氏                     | 珂罗利单抗 vs 依库珠单抗                           | C5           | 单特异性抗体 | 阵发性睡眠性血红蛋白尿<br>症                 | Ⅲ期 | 达到避免输血和控制溶血的共<br>同主要终点                              | 非劣    |
| TALAPRO-2   | 辉瑞                     | 他拉唑帕利+恩扎卢胺<br>vs 安慰剂+恩扎卢胺                | PARP         | 化药     | 一线去势抵抗性前列腺癌<br>(转移)              | Ⅲ期 | mPFS: NR vs 21.9 months                             | 积极    |
| TRITON3     | Clovis<br>Oncology     | 芦卡帕利 vs 医生选择的治疗                          | PARP         | 化药     | 去势抵抗性前列腺癌<br>(转移)                | Ⅲ期 | mrPFS (ITT) : 10.2 vs 6.4<br>months                 | 积极    |
| ASTRUM-007  | 复宏汉霖                   | 斯鲁利单抗+化疗<br>vs 安慰剂+化疗                    | PD-1         | 单特异性抗体 | 一线PD-L1阳性食管鳞癌<br>(局部晚期/转移)       | Ⅲ期 | mPFS: 5.8 vs 5.3 months<br>mOS: 15.3 vs 11.8 months | 积极    |
| BALATON     | 罗氏                     | Faricimab vs 阿柏西普                        | ANGPT2/VEGFA | 双特异性抗体 | 视网膜静脉阻塞 (RVO)<br>继发黄斑水肿          | Ⅲ期 | BCVA (24-week): +16.9 vs<br>+17.5 letters           | 非劣    |
| COMINO      |                        |                                          |              |        |                                  |    | BCVA (24-week): +16.9 vs<br>+17.3 letters           |       |
| TORCHLIGHT  | 君实                     | 特瑞普利单抗 + 紫杉醇 (白蛋白)<br>vs 安慰剂 + 紫杉醇 (白蛋白) | PD-1         | 单特异性抗体 | 三阴性乳腺癌<br>(晚期/复发/转移)             | Ⅲ期 | 达到主要终点                                              | 优效    |
| KarMMa-3    | 百时美施贵宝<br>2Seventy Bio | Abecma<br>vs 标准方案                        | BCMA         | CAR-T  | 多发性骨髓瘤<br>(复发/难治)                | Ⅲ期 | mPFS: 13.3 vs 4.4 months                            | 优效    |

他拉唑帕利

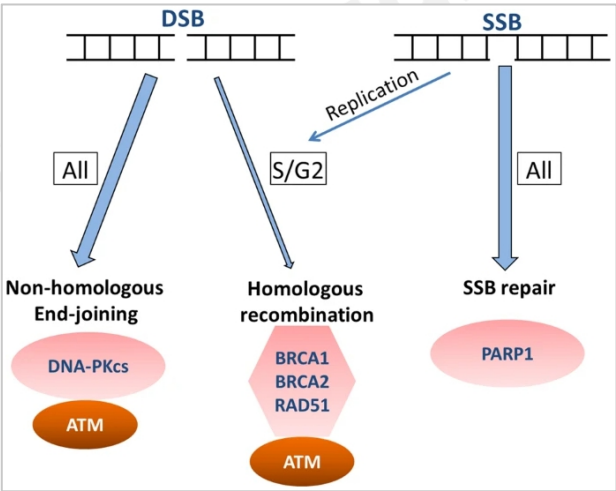
- **他拉唑帕利**是辉瑞以 140 亿美元收购 Medivation 获得的一款 PARP 抑制剂。
- **获批适应症**：2018 年首次获 FDA 批准用于治疗带有胚系 BRCA 基因突变、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌，转移性去势抵抗前列腺癌的上市申请已获 FDA 优先审评。
- **竞争情况**：目前共有 6 款 PARP 抑制剂获批上市，他拉唑帕利是其中第 4 款，在其之后的两款为国产 PARPi。适应症主要涉及乳腺癌、卵巢癌等，仅奥拉帕利和芦卡帕利获批去势抵抗性前列腺癌。

■ 全球已上市PARP抑制剂

| 药物名称  | 企业             | 获批适应症                     | 首次获批时间 |
|-------|----------------|---------------------------|--------|
| 奥拉帕利  | 阿斯利康           | 卵巢癌（撤回）、乳腺癌、胰腺癌、去势抵抗性前列腺癌 | 2014   |
| 芦卡帕利  | ClovisOncology | 卵巢癌（撤回）、去势抵抗性前列腺癌         | 2016   |
| 尼拉帕利  | GSK            | 卵巢癌（撤回）                   | 2017   |
| 他拉唑帕利 | 辉瑞             | 乳腺癌                       | 2018   |
| 氟唑帕利  | 江苏恒瑞           | 卵巢癌                       | 2020   |
| 帕米帕利  | 百济神州           | 卵巢癌                       | 2021   |

PARP抑制剂

- **PARP**（多腺苷二磷酸核糖聚合酶）**抑制剂是合成致死机制的代表药物**，合成致死机制是指两个基因同时突变或不能表达时，会导致细胞死亡。
- **PARP 在 DNA 损伤修复中扮演重要角色**  
PARP 和 BRCA 分别是 DNA 单链断裂修复（SSB）和双链断裂修复（DSB）过程中的重要蛋白，这两种修复过程存在代偿机制。PARP 抑制剂与 BRCA 基因突变具有合成致死效应，可有效治疗 BRCA 突变肿瘤。
- **PARP 抑制剂人群敏感性**  
BRCA 突变>同源重组缺陷（HRD）>其他人群，联合用药可不断突破适应症限制

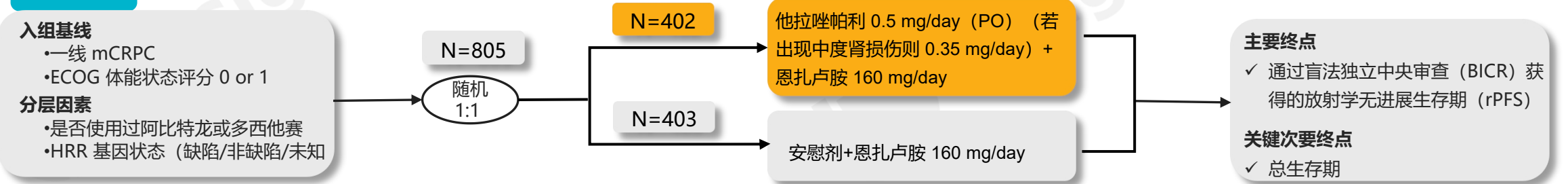


# TALAPRO-2 研究—首次公布 mCRPC 患者重磅详细结果



■ TALAPRO-2 研究达到了主要研究终点，他拉唑帕利联合恩扎卢胺显著降低 mCRPC 进展或死亡风险。TALAPRO-2 (NCT03395197) 是一项评估他拉唑帕利联合恩扎卢胺一线治疗 mCRPC 疗效和安全性的Ⅲ期临床试验。目前该联合方案治疗 mCRPC 的适应症已获 FDA 优先审评。

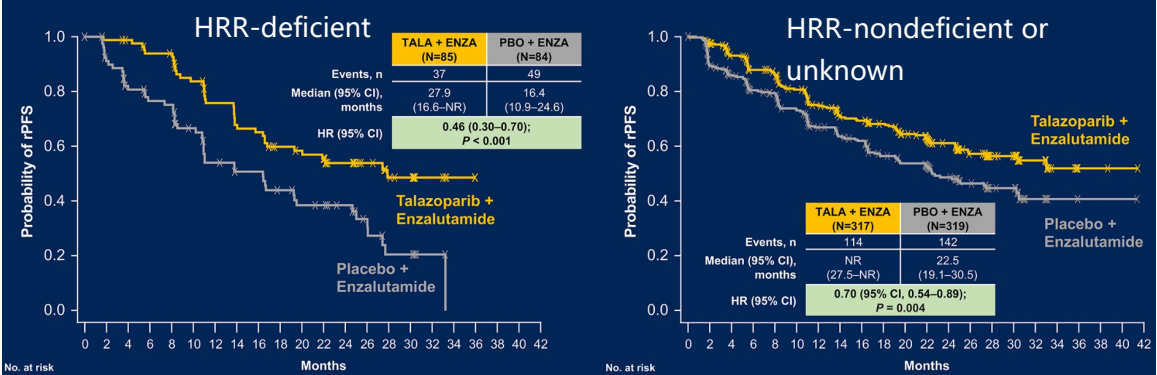
## 试验方案



## 试验结果

|                   | 他拉唑帕利+恩扎卢胺                           | 安慰剂+恩扎卢胺             |
|-------------------|--------------------------------------|----------------------|
| <b>中位rPFS, mo</b> | <b>NR</b>                            | <b>21.9</b>          |
| 全人群               | (95% CI, 27.5-NR)                    | (95% CI, 16.6-25.1)  |
| 主要终点              | HR=0.63 (95% CI, 0.51-0.78), p<0.001 |                      |
| <b>中位rPFS, mo</b> | <b>27.9</b>                          | <b>16.4</b>          |
| HRR突变             | (95% CI, 16.6-NR)                    | (95% CI, 10.9-24.6)  |
|                   | HR=0.46 (95% CI, 0.30-0.70), p<0.001 |                      |
| <b>中位rPFS, mo</b> | <b>NR</b>                            | <b>22.5</b>          |
| 未携带HRR突变          | (95% CI, 27.5-NR)                    | (95% CI, 19.1-30.5)  |
|                   | HR=0.70 (95% CI, 0.54-0.89), p=0.004 |                      |
| <b>ORR (CR)</b>   | <b>61.7% (37.5%)</b>                 | <b>43.9% (18.2%)</b> |

- 试验组显著延长 rPFS，降低 37% 的进展或死亡风险，OS 数据尚未成熟
- 亚组分析显示，无论 HRR 突变状态，患者均可从联合治疗中获益
- 安全性与既往报道的一致，试验组最常见的 TEAE (≥grade 3) 是贫血 (46.5%)、低中性粒细胞计数 (18.3%) 和低血小板计数 (7.3%)



■ 三大巨头布局 PARPi 联合 AR 治疗 mCRPC，竞争激烈

➢ 联合疗法相比 CSCO 指南获益明显

指南一线推荐新型内分泌药物使 mCRPC 生存期显著延长，但仍不足 3 年。PARPi 联合 AR 可使生存期延长至 42 个月左右，有望成为新的一线标准治疗。

➢ PARPi 联合 AR 能否在全人群获益尚存争议

去年 ASCO GU 公布两项研究结果，PROpel 全人群获益，而 MAGNITUDE 仅 HRR 突变人群获益；

今年 ASCO GU 公布三项研究结果，PROpel 和 TALAPRO-2 支持全人群获益，MAGNITUDE 进一步支持 HRR 突变人群获益。

■ 2020CSCO 指南 转移性去势抵抗性前列腺癌的一线用药

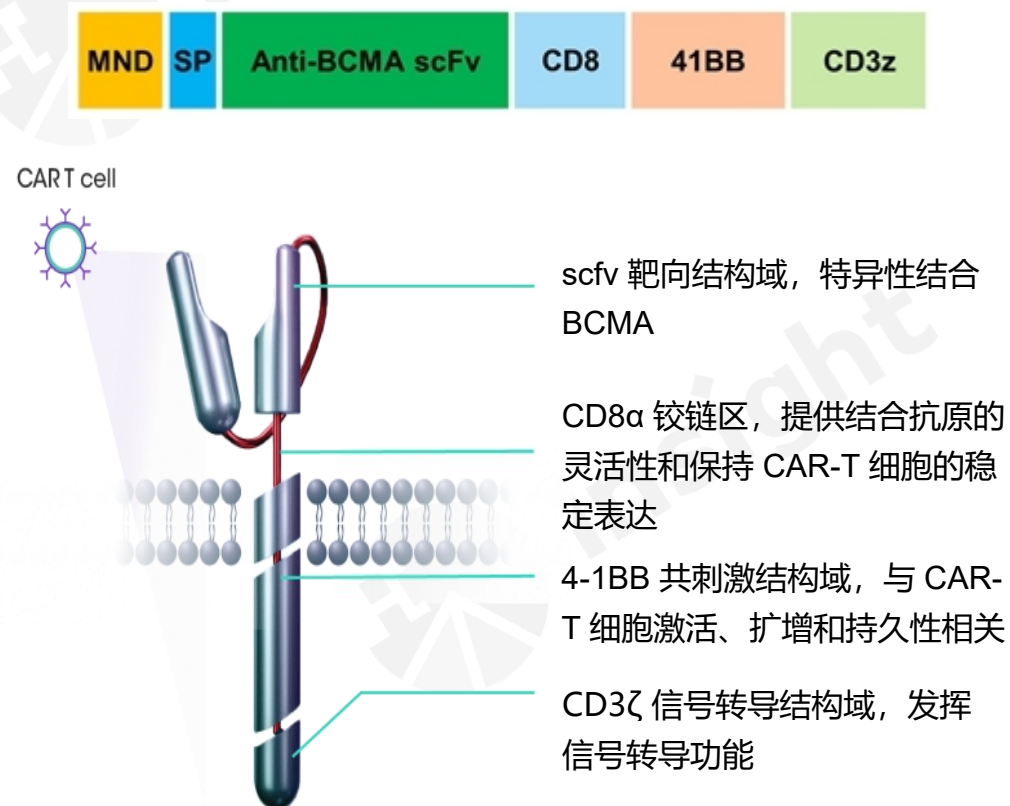
| I级推荐药物      | 试验代号 | 试验分组       | 试验结果（月）                                                       |
|-------------|------|------------|---------------------------------------------------------------|
| 新型内分泌药物（AR） | 阿比特龙 | COU-AA-302 | 阿比特龙+泼尼松<br>安慰剂+泼尼松<br>rPFS: 16.5 vs 8.2<br>mOS: 34.7 vs 30.3 |
|             | 恩扎卢胺 | PREVAIL    | 恩扎卢胺<br>安慰剂<br>mOS: 36 vs 31                                  |
| 化疗          | 多西他赛 | TAX327     | 多西他赛+泼尼松<br>米托蒽醌+泼尼松<br>mOS: 17.5 vs 15.6                     |

| 试验代号                                                                                             | 试验分组                                                                                     | 试验人群                               | 终点指标      | 试验结果                                               |                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  |                                                                                          |                                    |           | 2022年ASCO GU                                       | 2023年ASCO GU                                                                                                                                                        |
| PROpel<br>     | <ul style="list-style-type: none"><li>奥拉帕利+阿比特龙+泼尼松（龙）</li><li>安慰剂+阿比特龙+泼尼松（龙）</li></ul> | 1 线 mCRPC                          | 主要终点      | rPFS: 24.8 vs 16.6 months, HR=0.66<br>联合用药组延长 8 个月 | ➢ HRR 阳性患者 OS 获益更加明显，HRR 阴性患者获益有限<br>mOS: 42.1 vs 34.7 months, HR=0.81<br>mOS (HRR 突变) : NR vs 28.5 months, HR=0.66<br>mOS (HRR 未突变) : 42.1 vs 38.9 months, HR=0.89 |
| MAGNITUDE<br> | <ul style="list-style-type: none"><li>尼拉帕利+阿比特龙+泼尼松</li><li>安慰剂+阿比特龙+泼尼松</li></ul>       | 允许既往 AAP≤4 个月的 mCRPC (根据 HRR 状态分层) | 关键次要终点 OS | ➢ 联合用药仅能使 HRR+患者获益 (rPFS)                          | ➢ 进一步支持 HRR+, 尤其是伴有 BRCA 突变的患者获益<br>mrPFS (HRR 突变) : 16.7 vs 13.7 months, HR=0.76<br>mrPFS (BRCA 亚群) : 19.5 vs 10.9 months, HR=0.55                                 |
| TALAPRO-2<br> | <ul style="list-style-type: none"><li>他拉唑帕利+恩扎卢胺</li><li>安慰剂+恩扎卢胺</li></ul>              | 1 线 mCRPC                          |           | —                                                  | ➢ 无论 HRR 状态，联合治疗均可获益<br>rPFS: NR vs 21.9 months, HR=0.63<br>OS: 尚未成熟                                                                                                |

# KarMma-3—Abecma 治疗多发性骨髓瘤从末线前移到三线

## Abecma 结构

Abecmab 是一种靶向 BCMA 的第二代 CAR 构建物，由被慢病毒载体转导的自体 T 细胞组成，该慢病毒载体编码包含抗 BCMA scFv，4-1BB 共刺激结构域，以及 CD3-zeta T 细胞激活域等。

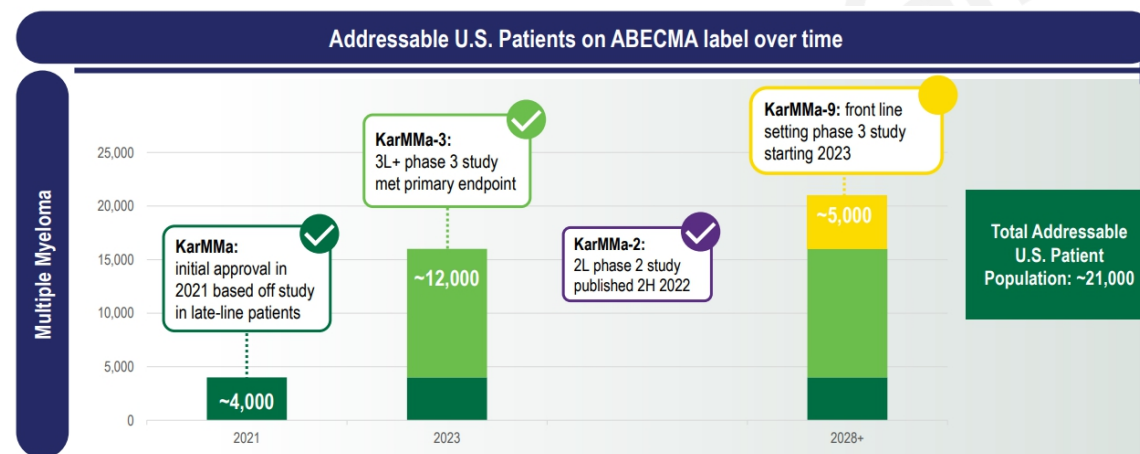


## Abecma 治疗 MM 临床布局

**未满足的临床需求：** 尽管近些年在治疗上取得了进步，但多发性骨髓瘤（MM）仍然是一种以缓解和复发为特征的不治之症。暴露于三种主要药物类别（免疫调节剂，蛋白酶体抑制剂和抗 CD38 抗体）的复发性或难治性 MM 患者临床预后较差，应答率仅为 20%-30%，缓解时间仅有 2-4 个月，生存率非常低。

Abecma 临床布局如下，预计 2028 年以后惠及美国约 21000 患者。

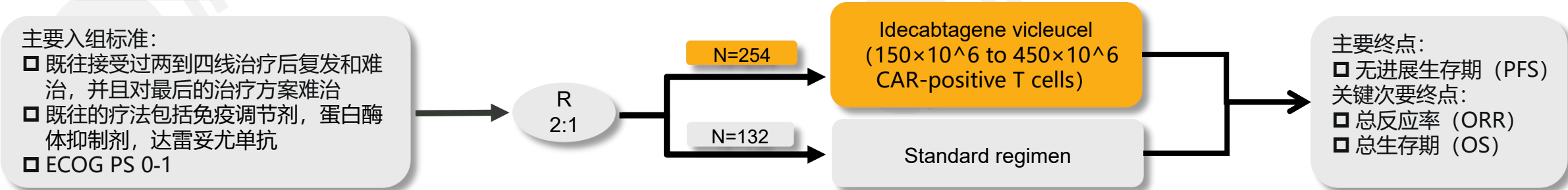
- KarMma: 末线治疗 MM，已于 2021 年 3 月 26 日获 FDA 批准。
- KarMma-3: 三线治疗 MM，本次公布了积极结果，计划今年提交 BLA。
- KarMma-2: 二线治疗 MM，结果积极，支持 KarMma-9 研究的开展。
- KarMma-9: 一线治疗 MM，今年启动研究。



# KarMMa-3—Abecma 治疗多发性骨髓瘤从未线前移到三线

2023 年 2 月 10 日，百时美施贵宝（BMS）与 2Seventy Bio 共同宣布其靶向 BCMA 靶点的 CAR-T 疗法 Abecma（idecabtagene vicleucel）的一项关键 3 期试验（KarMMa-3）的积极结果。结果显示，Abecma 是第一个在随机、对照的 3 期试验中证明在三类暴露（包括免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂和抗 CD38 抗体）的复发和难治性多发性骨髓瘤中优于标准方案的 CAR-T 细胞疗法。

## 试验方案



## 试验结果

|          | Idecabtagene vicleucel | Standard regimen |
|----------|------------------------|------------------|
| mPFS, mo | 13.3                   | 4.4              |
|          | (95%CI, 11.8-16.1)     | (95%CI, 3.4-5.9) |
| 主要终点     | HR=0.49, P<0.0001      |                  |
| OS, mo   | NR                     | NR               |
| ORR, %   | 71                     | 41               |
| CR, %    | 39                     | 5                |

- 中位随访 18.6 个月，接受 Abecma 治疗与标准方案相比，无进展生存期 (PFS) 具有临床意义和统计学显著改善，疾病进展和死亡的风险降低 51%；总体缓解率 (ORR) 也显著提高。
- 对于复发的三类暴露的多发性骨髓瘤患者，中位无进展生存期仅为 4.6 个月，并且没有提供持久反应的标准治疗方法，KarMMa-3 的积极结果使得 Abecma 有可能成为复发和难治性多发性骨髓瘤治疗过程早期的护理标准。

数据来源：Insight 数据库；企业官网；Standard regimen：包含达雷木单抗、泊马度胺、地塞米松、硼替佐米、伊沙佐米、来那度胺、卡非佐米或者埃洛妥珠单抗

# KarMMa-3—靶向 BCMA 治疗多发性骨髓瘤的竞争格局

- 据 Insight 数据库统计，靶向 BCMA 治疗多发性骨髓瘤处于临床 III 期以上的有 9 家企业，ADC 的有 1 家，CAR-T 有 5 家，双特异性抗体有 3 家。
- BMS 的 Abecma (idecabtagene vicleucel) 在 CAR-T 疗法这一类别中进展最为靠前。

| 药品名称                   | 研发机构                     | 成分类别   | 靶点       | 全球状态  | 全球最高状态时间   | 关键临床证据           | 主要结果                     |
|------------------------|--------------------------|--------|----------|-------|------------|------------------|--------------------------|
| Belantamab mafodotin   | 葛兰素史克制药                  | ADC    | BCMA     | 批准上市  | 2020-08-05 | DREAMM-2         | ORR=34%                  |
| Idecabtagene vicleucel | 百时美施贵宝制药<br>2Seventy Bio | CAR-T  | BCMA     | 批准上市  | 2021-03-03 | KarMMa           | ORR=73%, mPFS=8.8 months |
| 西达基奥仑赛                 | 强生制药<br>南京传奇生物           | CAR-T  | BCMA     | 批准上市  | 2022-02-28 | CARTITUDE-1      | ORR=97.9%                |
| Teclistamab            | 强生制药<br>Genmab           | 双特异性抗体 | BCMA/CD3 | 批准上市  | 2022-08-23 | MajesTEC-1       | ORR=61.8%                |
| 伊基仑赛                   | 信达生物<br>南京驯鹿             | CAR-T  | BCMA     | 申请上市  | 2022-06-06 | FUMANBA-1        | ORR=94.9%                |
| 泽沃基奥仑赛                 | 科济药业<br>华东医药             | CAR-T  | BCMA     | 申请上市  | 2022-10-18 | LUMMICAR STUDY 1 | ORR=100%                 |
| Elranatamab            | 辉瑞制药                     | 双特异性抗体 | BCMA/CD3 | 申请上市  | 2023-02-22 | MagnetisMM-3     | ORR=61%                  |
| BCMA靶向CAR-T-优卡迪        | 上海优卡迪生物                  | CAR-T  | BCMA     | III 期 | 2020-02-19 | /                | /                        |
| Linvoseltamab          | 再生元制药<br>赛诺菲制药           | 双特异性抗体 | BCMA/CD3 | III 期 | 2023-02-06 | /                | /                        |

# 首次进入 III 期临床的新药

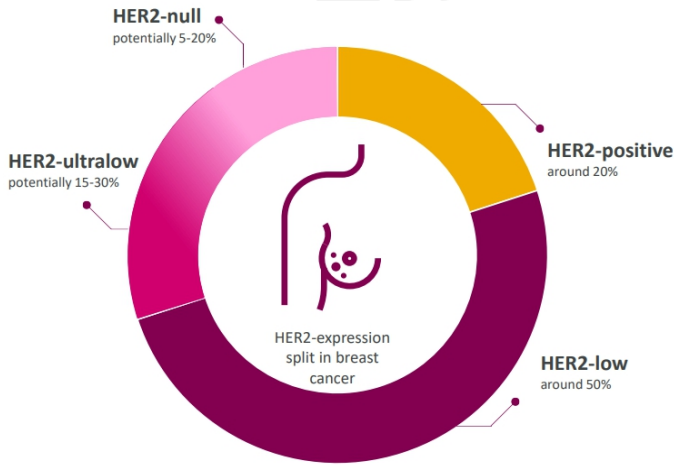
根据Insight 数据库，2023 年 2 月全球进入临床 III 期的新药项目有 13 个（9 款新药、2 款改良新和 2 款生物类似药），详细信息见下表。

| 药品成分                  | 成分类别       | 靶点             | 研发机构                        | III期临床适应症  | 进入临床III期时间 | 临床登记号                      | 开展地区 |
|-----------------------|------------|----------------|-----------------------------|------------|------------|----------------------------|------|
| FS-1502               | 抗体偶联物（ADC） | HER2           | Iksuda Therapeutics, 复星医药   | HER2阳性乳腺癌  | 2023-02-27 | CTR20230426                | 中国   |
| hUC-MSC PLEB001       | 干细胞治疗      | /              | 铂生卓越生物                      | 移植物抗宿主病    | 2023-02-22 | CTR20223467                | 中国   |
| SYHX2011              | 化药         | /              | 欧意药业                        | 乳腺癌        | 2023-02-22 | CTR20230660                | 中国   |
| Pudexacianinium       | 化药         | /              | 安斯泰来制药                      | 荧光造影       | 2023-02-22 | NCT05754333                | 未知   |
| 重组促卵泡素                | 多肽         | FSHR           | 丽珠单抗生物技术有限公司                | 促排卵        | 2023-02-20 | CTR20230364                | 中国   |
| IRX-101               | 化药         | /              | iRenix Medical              | 视网膜疾病      | 2023-02-17 | NCT05750589<br>NCT05747430 | 美国   |
| 司美格鲁肽                 | 多肽         | GLP1R          | 联邦制药                        | 2型糖尿病      | 2023-02-15 | CTR20230379                | 中国   |
| 古莫奇单抗                 | 单特异性抗体     | IL17           | 康方生物                        | 斑块状银屑病     | 2023-02-15 | CTR20230111                | 中国   |
| 丁卡因+利多卡因-<br>CU-30101 | 化药         | Sodium channel | 科笛生物医药                      | 疼痛         | 2023-02-15 | CTR20230339                | 中国   |
| Radamine Viro         | 化药         | /              | Promomed                    | 2019冠状病毒感染 | 2023-02-09 | NCT05722691                | 欧洲   |
| Tarlatamab            | 双特异性抗体     | DLL3   CD3     | 安进制药, 百济神州                  | 小细胞肺癌      | 2023-02-07 | NCT05740566                | 未知   |
| Linvoseltamab         | 双特异性抗体     | CD3   BCMA     | 再生元, 赛诺菲                    | 多发性骨髓瘤     | 2023-02-06 | NCT05730036                | 未知   |
| STI-1558              | 化药         | 3CLpro   CTSL  | Sorrento Therapeutics, 艾森医药 | 2019冠状病毒感染 | 2023-02-03 | NCT05716425                | 中国   |

# FS-1502—启动与恩美曲妥珠单抗对头的国内 III 期临床

2023 年 2 月 13 日，复星医药登记了一项 比较 FS-1502 与恩美曲妥珠单抗在 HER2 阳性不可手术切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性的多中心、开放标签、随机对照临床研究（CTR20230426）。此前 FS-1502 在临床 I 期 67 例 HER2 阳性乳腺癌患者的 ORR 为 66.7%，mDoR 为 9.2 个月。

## HER2 阳性乳腺癌治疗现状



乳腺癌是我国女性癌症发病率第一的肿瘤，其中HER2 阳性乳腺癌约占乳腺癌 20%。

## HER2 阳性乳腺癌标准疗法：

- 一线：曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与紫杉类联合使用
- 二线：T-DXd、T-DM1、吡咯替尼等

## 已上市治疗 HER2 阳性乳腺癌的 ADC 新药

| 药品成分            | 研发机构             | 关键性临床证据                         |     |        |         |        |
|-----------------|------------------|---------------------------------|-----|--------|---------|--------|
|                 |                  | 登记号/试验代号                        | 人数  | ORR(%) | mPFS(月) | mOS(月) |
| 恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) | ImmunoGen, 罗氏 制药 | NCT00829166<br>EMILIA           | 991 | 43.6   | 9.6     | 30.9   |
| 德曲妥珠单抗 (T-DXd)  | 阿斯利康, 第一三共       | NCT03529110<br>DESTINY-Breast03 | 524 | 79     | 28.8    | NR     |

## 德曲妥珠单抗获批适应症布局

| 获批适应症      | 国家             |
|------------|----------------|
| HER2阳性乳腺癌  | 中国内地、日本、EMA、美国 |
| HER2低表达乳腺癌 | EMA、美国         |
| 胃食管交界处腺癌   | EMA、美国         |
| 胃癌         | EMA、美国、日本      |
| 非小细胞肺癌     | 美国             |

- 2 月 21 日，T-DXd 已在国内获批二线治疗 HER2 阳性乳腺癌
- 2022 版 NCCN 指南对 T-DXd 在晚期 HER2 阳性乳腺癌领域的推荐级别已经高于 T-DM1，T-DM1 已从 1 类首选方案改为 2a 类其他推荐方案。

# 治疗 HER2 阳性乳腺癌的 ADC 药物竞争格局



## ■ 进入 III 期及以上阶段治疗 HER2 阳性乳腺癌的 ADC 新药

| 药品成分                     | 研发机构                               | 全球适应症在研状态 | 抗体         | 连接子                  | 载荷              | 载荷类型    | DAR值 |
|--------------------------|------------------------------------|-----------|------------|----------------------|-----------------|---------|------|
| 恩美曲妥珠单抗                  | ImmunoGen, 罗氏制药                    | 批准上市      | 曲妥珠单抗      | 不可裂解 (硫醚连接体)         | DM1 (美坦辛衍生物)    | 微管抑制剂   | 3-4  |
| 德曲妥珠单抗                   | 阿斯利康, 第一三共                         | 批准上市      | 曲妥珠单抗      | 可裂解 (组织蛋白酶 B/L)      | DXd (喜树碱类衍生物)   | Top1抑制剂 | 7-8  |
| Trastuzumab duocarmazine | Byondis, Medac GmbH                | 申请上市      | 曲妥珠单抗      | 可裂解 (vc-seco)        | DUBA (杜卡霉素类抗生素) | DNA烷化剂  | 2.8  |
| TAA013                   | 东曜药业                               | III 期     | 曲妥珠单抗      | 不可裂解 (硫醚连接体)         | DM1 (美坦辛衍生物)    | 微管抑制剂   | 3-4  |
| 维迪西妥单抗                   | 荣昌生物, Seagen                       | III 期     | hertuzumab | 可裂解 (MC-Val-Cit PAB) | MMAE (海兔毒素衍生物)  | 微管抑制剂   | 4    |
| 瑞康曲妥珠单抗                  | 恒瑞医药                               | III 期     | 曲妥珠单抗      | 可裂解 (组织蛋白酶 B/L)      | DXd (喜树碱类衍生物)   | Top1抑制剂 | 5.5  |
| FS-1502                  | LegoChem Biosciences, Iksuda, 复星医药 | III 期     | -          | 可裂解 (β-葡萄糖醛酸)        | MMAF (海兔毒素衍生物)  | 微管抑制剂   | 2    |
| ARX788                   | Ambryx Biopharma, 浙江医药             | II/III 期  | 曲妥珠单抗      | 不可裂解 (非天然氨基酸)        | MMAF (海兔毒素衍生物)  | 微管抑制剂   | 2    |

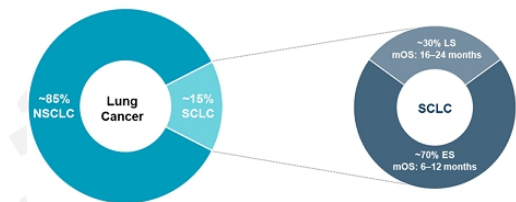
备注：- 代表未公布

- 载荷是 ADC 药物的灵魂，进入 III 期及以上阶段治疗 HER2 阳性乳腺癌的 ADC 新药的载荷类型主要有三类，分别是微管抑制剂、DNA 烷化剂和 Top1 抑制剂。东曜药业的 TAA013 和恒瑞医药的瑞康曲妥珠单抗分别 fast follow 的是恩美曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗。
- 国内 ADC 药物，瑞康曲妥珠单抗的阳性对照药为吡咯替尼；TAA013 和维迪西妥单抗的阳性对照药均为拉帕替尼联合卡培他滨；FS-1502 和 ARX788 的阳性对照药均为 T-DM1。3月1日，ARX-788 对标 T-DM1 的 II/III 期临床期中分析达到阈值，已向 CDE 提交终止临床的沟通申请。但是基于 T-DXd 优异的疗效，国内 ADC 药物想要正面对垒 T-DXd 难度非常大，也许可从 T-DXd 耐药切入。
- 此外 T-DXd 也并非在所有适应症上都有很好疗效，比如 T-DXd 治疗尿路上皮癌的 ORR 仅为 36.7% (NCT03523572)，而维迪西妥单抗已在国内获批尿路上皮癌适应症。因此布局 T-DXd 尚未覆盖的适应症或疗效不佳的适应症也能与 T-DXd 形成差异化竞争。

# Tarlatamab—靶向 DLL3/CD3 的双特异性抗体进入 III 期临床

2023 年 2 月 07 日，安进登记了 Tarlatamab 治疗铂类一线化疗后复发细小细胞肺癌（SCLC）的首个 III 期临床试验 (NCT05740566)。Tarlatamab 是安进开发的半衰期延长的 DLL3/CD3 的双抗，百济授权引进拥有其中国商业化权利。据百济 2022 年年报显示，百济从安进引进的 9 款药物均处于临床开发阶段。

## 小细胞肺癌治疗现状

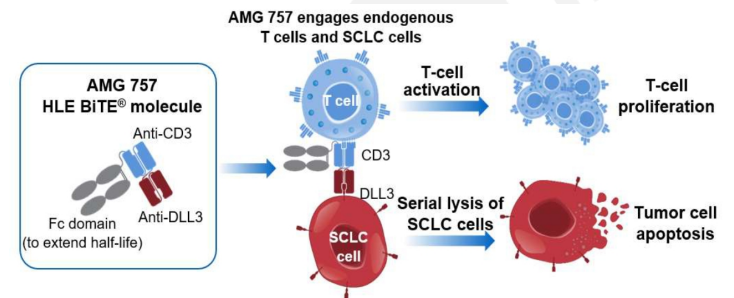


SCLC 约占肺癌的 15%  
确诊时 30% 为局限期，  
70% 为广泛期

- 一线：化疗或在化疗联合免疫治疗，如 PD-L1/PD-1 单抗
- 二线：拓扑替康等药物或鼓励参加临床试验治疗
- 三线：安罗替尼或参加临床试验治疗

## 作用机制

DLL3是Notch通路的抑制性配体，在SCLC中高度表达; DLL3与Notch受体结合，抑制 Notch 信号活化，使Notch信号下调，消除对肿瘤的抑制作用，从而促进SCLC的生长



## I 期临床结果 (NCT03319940)

|                               |       |       |       |       |            |     |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|------------|-----|
| 入组标准：<br>既往治疗中位线数为 2<br>n=107 | 有效性   |       |       | 安全性   |            |     |
|                               | ORR   | DCR   | mOS   | TRAE  | TRAE(≥gr3) | CRS |
|                               | 23.4% | 51.4% | 13.2m | 90.7% | 30.8%      | 52% |

## DLL3 靶点在研临床阶段药物

| 成分类别  | 药品名称                         | 研发机构                 | 最高阶段     |
|-------|------------------------------|----------------------|----------|
| 双抗    | Tarlatamab                   | 安进，百济                | III 期    |
|       | PT217                        | Phanes Therapeutics  | I 期      |
|       | QLS31904                     | 齐鲁制药                 | I 期      |
|       | BI 764532                    | 勃林格殷格翰               | I 期      |
| 三抗    | HPN328                       | Harpoon Therapeutics | I / II 期 |
| ADC   | Rovalpituzumab tesirine (终止) |                      | III 期    |
|       | SC-002                       | 艾伯维，Stemcentrx       | I 期      |
| 单抗    | 锆[89Zr]-SC16.56              | 纪念斯隆-凯特琳癌症中心         | 分期未知     |
| CAR-T | LB2102                       | 传奇生物                 | I 期      |
|       | AMG-119 (暂停)                 | 安进，百济                | I 期      |

DLL3 靶点在研药物共 10 款，类别有抗体、ADC 和 CAR-T；其中艾伯维开发的 Rovalpituzumab tesirine，2019 年因 III 期临床试失败而终止开发；目前 Tarlatamab 进展最快，有望拔得头筹。

数据来源：Insight 数据库；企业官网；pubmed

05

## 研发进度终止的新药

# 研发进度终止的新药

据 Insight 数据库统计，2 月共有 23 款项目研发终止；另有 24 款项目，项目的某一适应症研发终止。

| 研发机构   | 药品名称          | 成分类别    | 靶点        | 最高阶段                     | 最高阶段适应症                         | 终止原因   | 终止状态    |
|--------|---------------|---------|-----------|--------------------------|---------------------------------|--------|---------|
| 百时美施贵宝 | BMS 986218    | 单特异性抗体  | CTLA4     | II 期                     | 去势抵抗性前列腺癌                       | 未知     | 项目研发终止  |
|        | BMS 986249    | 单特异性抗体  | CTLA4     | I / II 期                 | 实体瘤，黑色素瘤                        | 未知     |         |
|        | JCAR024       | CAR-T   | ROR1      | I 期                      | 实体瘤，血液肿瘤                        | 未知     |         |
|        | Branebrutinib | 化药      | BTK       | II 期                     | 类风湿关节炎，系统性红斑狼疮，干燥综合征，特应性皮炎      | 未知     |         |
|        | CC-99677      | 化药      | MAPKAPK2  | II 期                     | 强直性脊柱炎                          | 未知     |         |
|        | BMS-986301    | 化药      | STING     | I 期                      | 实体瘤                             | 未知     |         |
|        | Cendakimab    | 单特异性抗体  | IL13      | II 期                     | 特应性皮炎 *                         | 研发策略调整 | 适应症研发终止 |
| 赛诺菲    | CC-95251      | 单特异性抗体  | SIRPA     | I 期                      | 实体瘤，血液肿瘤 *                      | 未知     |         |
|        | SAR445877     | 抗体类融合蛋白 | PD-1/IL15 | I / II 期                 | 非小细胞肺癌，肝细胞癌，胃癌，胃食管交界处腺癌         | 研发策略调整 | 项目研发终止  |
|        | SAR444419     | 双特异性抗体  | TNF-α/IL6 | I 期                      | 炎症                              | 研发策略调整 |         |
|        | SAR444559     | 单特异性抗体  | CD38      | I 期                      | 自身免疫性疾病                         | 研发策略调整 |         |
|        | SP0273        | mRNA疫苗  | /         | I 期                      | 甲型流感病毒感染                        | 研发策略调整 |         |
|        | Eclitasertib  | 化药      | RIPK1     | II 期                     | 溃疡性结肠炎 *                        | 研发策略调整 | 适应症研发终止 |
|        | RMC-4630      | 化药      | SHP2      | II 期                     | 非小细胞肺癌 *                        | 研发策略调整 |         |
| 诺华     | ABL 301       | 双特异性抗体  | SNCAIGF1R | 临床前                      | 帕金森病 *                          | 研发策略调整 | 项目研发终止  |
|        | Branaplam     | 化药      | SMN2      | II 期                     | 亨廷顿舞蹈病                          | 疗效不佳   |         |
|        | OTQ923        | 基因治疗    | BCL11A    | I / II 期                 | 镰状细胞病                           | 未知     |         |
|        | Ligelizumab   | 单特异性抗体  | IGHE      | III 期   III 期   II 期     | 慢性诱导性荨麻疹   慢性自发性荨麻疹   哮喘 *      | 未知     | 适应症研发终止 |
|        | Iscalimab     | 单特异性抗体  | CD40      | II 期   I 期               | 肝移植排斥反应   肾脏移植 *                | 未知     |         |
|        | 司库奇尤单抗        | 单特异性抗体  | IL17A     | II 期                     | 扁平苔藓 *                          | 未知     |         |
|        | CSJ 117       | 单特异性抗体  | TSLP      | II 期                     | 哮喘 *                            | 未知     |         |
|        | 阿吡利塞          | 化药      | PI3Kα     | III 期   III 期   I / II 期 | 三阴性乳腺癌   HER2阳性乳腺癌   头颈部鳞状细胞癌 * | 未知     |         |
|        | Icenticaftor  | 化药      | CFTR      | II 期   I / II 期          | 慢性阻塞性肺疾病   囊性纤维化 *              | 未知     |         |
|        | Tropifexor    | 化药      | FXR       | II 期                     | 非酒精性脂肪性肝炎 *                     | 未知     |         |
|        | Iptacopan     | 化药      | CFB       | II 期                     | 膜性肾病 *                          | 未知     |         |

\*：终止适应症

数据来源：Insight 数据库

# 研发进度终止的新药

据 Insight 数据库统计，2 月共有 23 款项目研发终止；另有 24 款项目，项目的某一适应症研发终止。

| 研发机构                   | 药品名称                        | 成分类别    | 靶点            | 最高阶段       | 最高阶段适应症                     | 终止原因   | 终止状态    |
|------------------------|-----------------------------|---------|---------------|------------|-----------------------------|--------|---------|
| 阿斯利康                   | MEDI9253                    | 溶瘤病毒    | IL12R         | I 期        | 实体瘤                         | 未知     | 项目研发终止  |
|                        | AZD8701                     | ASO     | FOXP3         | I 期        | 实体瘤                         | 未知     |         |
|                        | Navafenterol                | 化药      | CHRM ADRB2    | II 期       | 慢性阻塞性肺疾病                    | 未知     |         |
|                        | 贝那利珠单抗                      | 单特异性抗体  | IL5RA         | II 期       | 慢性自发性荨麻疹 *                  | 未知     | 适应症研发终止 |
|                        | Tozorakimab                 | 单特异性抗体  | IL33          | I 期        | 特应性皮炎 *                     | 未知     |         |
| 罗氏                     | Zinpentraxin alfa           | 其它蛋白    | /             | III 期      | 特发性肺纤维化 *                   | 未知     | 适应症研发终止 |
|                        | 甘特珠单抗                       | 抗体类融合蛋白 | Aβ            | III 期      | 阿尔兹海默病 *                    | 未知     |         |
|                        | 依玛白介素22-α                   | 抗体类融合蛋白 | IL22RA1       | II 期   I 期 | 2019冠状病毒感染   移植物抗宿主病 *      | 未知     |         |
| Frequency Therapeutics | FX 322                      | 化药      | /             | II 期       | 感觉神经性耳聋                     | 疗效不佳   | 项目研发终止  |
|                        | FX-345                      | 化药      | /             | I 期        | 感觉神经性耳聋                     | 疗效不佳   |         |
| 吉利德                    | GS-3583                     | 抗体类融合蛋白 | FLT3          | I 期        | 哮喘                          | 未知     | 项目研发终止  |
|                        | GS-5718                     | 化药      | IRAK4         | II 期   I 期 | 类风湿关节炎   炎症性肠病 *            | 未知     | 适应症研发终止 |
| 葛兰素史克                  | GSK3878858A                 | 预防性疫苗   | /             | I / II 期   | 皮肤和软组织感染                    | 未知     | 项目研发终止  |
|                        | GSK3915393                  | 化药      | TGM2          | I 期        | 麦胶性肠病 *                     | 其他     | 适应症研发终止 |
| 持田制药株式会社               | 去甲文拉法辛                      | 化药      | SLC6A2 SLC6A4 | III 期      | 抑郁症 *                       | 未知     | 适应症研发终止 |
| Aptinyx                | NYX 458                     | 化药      | GRIN          | II 期       | 帕金森病性痴呆, 路易体痴呆              | 疗效不佳   | 项目研发终止  |
| 再生元                    | 度普利尤单抗                      | 单特异性抗体  | IL4R          | II 期       | 花生过敏 *                      | 未知     | 适应症研发终止 |
| 默沙东                    | V184                        | 预防性疫苗   | /             | II 期       | 基孔肯亚出血热                     | 其他     | 项目研发终止  |
| Galapagos              | GLPG4399                    | 化药      | SIK3          | I 期        | 类风湿关节炎                      | 未知     | 项目研发终止  |
| Graphite Bio           | nulabeglogene autogedtemcel | 基因治疗    | /             | I / II 期   | 镰状细胞病 *                     | 研发策略调整 | 适应症研发终止 |
| Pharnext               | 阿坎酸+巴氯芬-PXT-864             | 化药      | GABBR GRIN    | II 期       | 阿尔兹海默病 *                    | 研发策略调整 | 适应症研发终止 |
| Aristea Therapeutics   | Vimnerixin                  | 化药      | CXCR2         | II 期       | 掌跖脓疱病, 化脓性汗腺炎, 家族性地中海热, 白塞病 | 安全性问题  | 项目研发终止  |

\*: 终止适应症

06

## 重点医药交易

2 月据 Insight 数据库统计，共收录 75 条药品交易（不包括终止交易）。下表展示交易额 TOP10（仅统计新药、改良新、生物类似药，未披露金额的不计入）。

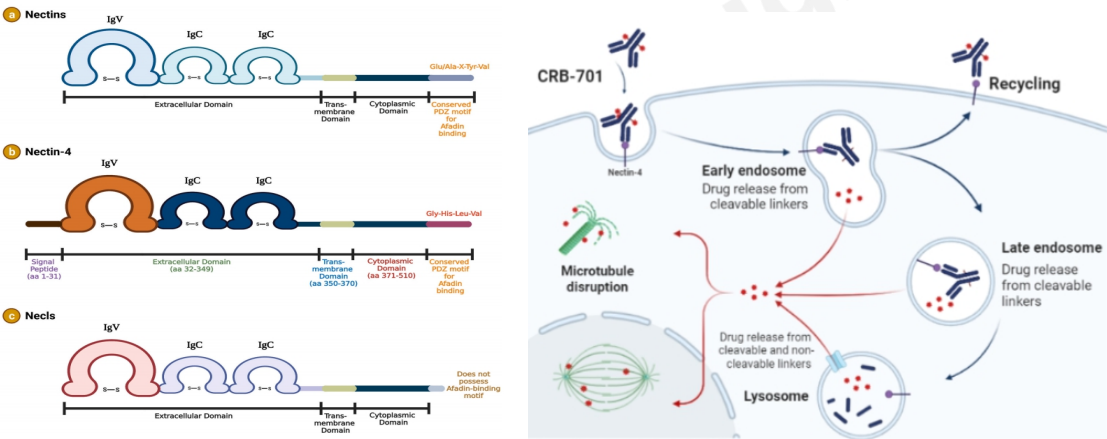
| 交易时间       | 交易类型            | 转让方                     | 受让方                    | 药品               | 成分类别            | 靶点           | 交易金额                                                    |
|------------|-----------------|-------------------------|------------------------|------------------|-----------------|--------------|---------------------------------------------------------|
| 2023-02-23 | 授权/许可           | 康诺亚生物                   | 阿斯利康                   | CMG901           | ADC             | CLDN-18.2    | 首付款：63 百万美元，里程碑付款：1100 百万美元                             |
| 2023-02-16 | 授权/许可           | AQILION AB              | 默克                     | TAK1(aqilion)    | 化药              | MAP3K7       | 首付款：10 百万欧元（10.91 百万美元）<br>里程碑付款：950 百万欧元（1036.83 百万美元） |
| 2023-02-13 | 授权/许可           | 恒瑞医药                    | Treeline Biosciences   | SHR2554          | 化药              | EZH2         | 首付款：11 百万美元，里程碑付款：695 百万美元<br>特许权使用费：10%-12.5%          |
| 2023-02-13 | 授权/许可           | 石药集团                    | Corbus Pharmaceuticals | SYS6002          | ADC             | Nectin-4     | 首付款：7.5 百万美元，里程碑付款：685 百万美元                             |
| 2023-02-23 | 合作，授权/许可，<br>期权 | Capsida Biotherapeutics | 艾伯维                    | 三个眼科基因药物         | 基因治疗            | 未知           | 首付款：70 百万美元，里程碑付款：595 百万美元                              |
| 2023-02-14 | 授权/许可           | 和铂医药                    | Cullinan Oncology      | HBM7008          | 双特异性抗体          | 4-1BB, B7-H4 | 首付款：25 百万美元，里程碑付款：600 百万美元<br>特许权使用费：20%                |
| 2023-02-24 | 授权/许可，合作        | Destiny Pharma          | Sebela Pharmaceuticals | 无毒艰难梭菌           | 微生物相关           | 未知           | 交易总额：570 百万美元<br>首付款：1 百万美元，里程碑付款：569 百万美元              |
| 2023-02-15 | 转让/收购           | Emergent BioSolutions   | Bavarian Nordic        | Vaxchora Vivotif | 预防性疫苗，<br>微生物相关 | 未知           | 交易总额：380 百万美元<br>首付款：270 百万美元，里程碑付款：110 百万美元            |
| 2023-02-22 | 授权/许可，期权        | Cue Biopharma           | 小野制药                   | CUE-401          | 抗体类融合蛋白         | IL2R, TGFBR  | 交易总额：220 百万美元                                           |
| 2023-02-06 | 授权/许可           | aTyr Pharma             | 杏林制药                   | Efzofitimod      | 抗体类融合蛋白         | NRP2         | 首付款：20 百万美元，里程碑付款：155 百万美元                              |

重磅交易—石药 Nectin-4 ADC 成功出海

2023 年 2 月 13 日，石药集团旗下子公司石药巨石生物已与 Corbus Pharmaceuticals 订立独家授权协议，将 Nectin-4 ADC 药物 SYS6002 在美国、欧盟国家、英国、加拿大、澳大利亚、冰岛、列支敦士登、挪威及瑞士的开发及商业化授权给 Corbus。

Nectin-4

- Nectin-4 是一种 55.5 kDa 的蛋白质，由 510 个氨基酸组成，具有 Nectin 家族典型的三域结构：①细胞区域，由三个保守环（一个 IgV 环和两个 IgC 环）组成；②跨膜域；③细胞质域，包含一个 afadin 结合模块。
- Nectin-4 在正常的胚胎和胎儿组织中含量很高，成年后下降。其在多种肿瘤细胞中过度表达，如尿路上皮癌、乳腺癌、胰腺癌、三阴乳腺癌等，可通过激活 PI3K/AKT 途径促进肿瘤细胞增殖、分化、迁移、侵袭等。
- SYS6002 能将有效的有丝分裂抑制剂 MMAE 针对性地导向 Nectin-4 表达的癌细胞，而其连接子的稳定性有助于将高浓度的 MMAE 送达肿瘤中，并同时通过减少不良的全身暴露量而将副作用减低。



▼ 进入到临床阶段的 Nectin-4 药物

| 药品成分                     | 成分类别     | 研发机构                         | 全球最高状态      | 适应症                    |
|--------------------------|----------|------------------------------|-------------|------------------------|
| Enfortumab vedotin       | ADC      | 安斯泰来制药, Seagen               | 批准上市        | 尿路上皮癌                  |
| 9MW2821                  | ADC      | 迈威生物<br>中科院上海药物研究所           | 临床 I / II 期 | 实体瘤                    |
| BT7480                   | 多肽       | Bicycle Therapeutics         | 临床 I / II 期 | 实体瘤                    |
| BT8009                   | PDC      | Bicycle Therapeutics         | 临床 I / II 期 | 肿瘤                     |
| SBT6290*                 | ADC      | Silverback Therapeutics      | 临床 I / II 期 | 尿路上皮癌, 三阴性乳腺癌, 非小细胞肺癌等 |
| BAT8007                  | ADC      | 百奥泰                          | 临床 I 期      | 实体瘤                    |
| SYS6002                  | ADC      | 石药集团, Corbus Pharmaceuticals | 临床 I 期      | 实体瘤                    |
| Nectin4/FAP靶向CAR-T(浙江启新) | CAR-T    | 启新生物                         | 临床 I 期      | 实体瘤                    |
| 68Ga-N188                | 诊断用放射性药物 | 北京大学第一医院                     | 临床中 (分期未知)  | PET显像                  |
| SKB410                   | ADC      | 科伦博泰                         | 批准临床        | 实体瘤                    |

\*项目研发终止

# 重磅交易—阿斯利康获康诺亚 CLDN18.2 ADC 全球权益

2023 年 2 月 23 日，康诺亚宣布已与阿斯利康达成交易，将 CLDN18.2 ADC 项目 CMG901 的研发、注册、生产和商业化全球独家权益授权给阿斯利康。该药已被FDA 授予孤儿药认定及快速通道资格，同时获 CDE 突破性治疗药物认定，用于治疗经一线及以上治疗失败或不能耐受的 CLDN18.2 阳性晚期胃癌。

| 交易时间       | 转让方                                | 受让方                | 药品成分     | 成分类别   | 全球最高研发状态    | 交易金额                                         |
|------------|------------------------------------|--------------------|----------|--------|-------------|----------------------------------------------|
| 2023-02-23 | 康诺亚生物                              | 阿斯利康               | CMG901   | ADC    | 临床 I 期      | 首付款：63 百万美元<br>里程碑付款：1100 百万美元               |
| 2022-07-28 | 石药巨石生物制药                           | Elevation Oncology | SYSA1801 | ADC    | 临床 I 期      | 首付款：27 百万美元<br>里程碑付款：1168 百万美元               |
| 2022-07-26 | 科伦博泰                               | 默沙东                | SKB315   | ADC    | 临床 I 期      | 首付款：35 百万美元<br>里程碑付款：901 百万美元                |
| 2022-05-05 | 礼新医药                               | Turning Point      | TPX-4589 | ADC    | 临床 I / II 期 | 交易总额：1000 百万美元<br>首付款：25 百万美元，里程碑付款：195 百万美元 |
| 2022-04-06 | 和铂医药                               | 阿斯利康               | HBM7022  | 双特异性抗体 | 临床前         | 首付款：25 百万美元<br>里程碑付款：325 百万美元                |
| 2021-08-17 | NovaRock Biotherapeutics<br>(石药集团) | Flame Biosciences  | NBL-015  | 双特异性抗体 | 临床 I 期      | 首付款：7.5 百万美元<br>里程碑付款：632.5 百万美元             |
| 2018-07-26 | 天境生物                               | ABLBio             | ABL503   | 双特异性抗体 | 临床 I 期      | 首付款：2.5 百万美元<br>交易总额：100 百万美元                |

- 目前已有 7 款 CLDN18.2 靶点相关药物成功出海，ADC 占据 4 款，且均已进入到临床研究中，其中礼新医药的 TPX-4589 进展最快，已进入临床 I / II 期。
- 阿斯利康共引进两款靶点为 CLDN18.2 不同类别的药物，以拓宽其在消化道肿瘤领域的产品管线。

# 终止交易—渤健制药终止与诺诚健华关于奥布替尼的许可协议

2 月据 Insight 数据库统计，全球共发生十起终止交易，涉及企业包括多家大型 MNC，较受关注的有诺诚健华与渤健制药的终止交易：

2 月 15 日，渤健制药终止了与诺诚健华关于 **BTK 抑制剂奥布替尼** 的许可协议。这项合作于 2021 年 7 月达成，渤健获得了奥布替尼在**多发性硬化领域**的全球独家权利以及某些**自身免疫性疾病**的分地区权利，诺诚健华则保留肿瘤领域的全球独家权利，交易总金额包括 **1.25 亿美元**的首付款（已支付）和 **8.125 亿美元**的里程碑付款。

| 2013     | 2017      | 2019     | 2020       | 2023     |
|----------|-----------|----------|------------|----------|
| 伊布替尼     | 伊布替尼      | 泽布替尼     | 替拉鲁替尼      | 吡托布鲁替尼   |
| 批准上市-FDA | 批准上市-NMPA | 批准上市-FDA | 批准上市-PMDA  | 批准上市-FDA |
|          | 阿卡替尼      |          | 奥布替尼, 泽布替尼 |          |
|          | 批准上市-FDA  |          | 批准上市-NMPA  |          |

目前全球共有六款 BTK 抑制剂批准上市，其中境内获批三款；除伊布替尼（获批适应症包括移植物抗宿主病）外，其余所有 BTK 抑制剂获批适应症都集中在血液肿瘤领域，暂无在自免领域获批的同靶点药物。

\*境内上市

| 药品成分   | 研发机构   | 全球获批适应症                      |
|--------|--------|------------------------------|
| 伊布替尼*  | 艾伯维/强生 | MCL, CLL/SLL, WM, MZI, cGVHD |
| 阿卡替尼   | 阿斯利康   | MCL, CLL/SLL                 |
| 奥布替尼*  | 诺程健华   | MCL, CLL/SLL                 |
| 泽布替尼*  | 百济神州   | MCL, WM, MZI, CLL/SLL        |
| 替拉鲁替尼  | 小野制药   | PCNSL, WM, SLL               |
| 吡托布鲁替尼 | 礼来     | MCL                          |

2022 年 12 月 23 日，FDA 因**肝损伤**问题对奥布替尼用于治疗多发性硬化症实施部分临床搁置，公司公告称该研究已完成大部分受试者招募，受影响患者有限。

数据来源：Insight 数据库；企业公告

RMS：复发型多发性硬化症，PPMS：原发进展型多发性硬化症，NRSPMS：非复发型继发型多发性硬化症，MCL：套细胞淋巴瘤，CLL：慢性淋巴细胞白血病，SLL：小淋巴细胞淋巴瘤，WM：华氏巨球蛋白血症，MZI：边缘区淋巴瘤，cGVHD：移植物抗宿主病，PCNSL：中枢神经系统淋巴瘤

据 Insight 数据库统计，目前在研 BTK 抑制剂中，共有四款产品的多发性硬化试验进展到临床 III 期，其中赛诺菲也曾陷肝损伤风波。

\*暂停试验

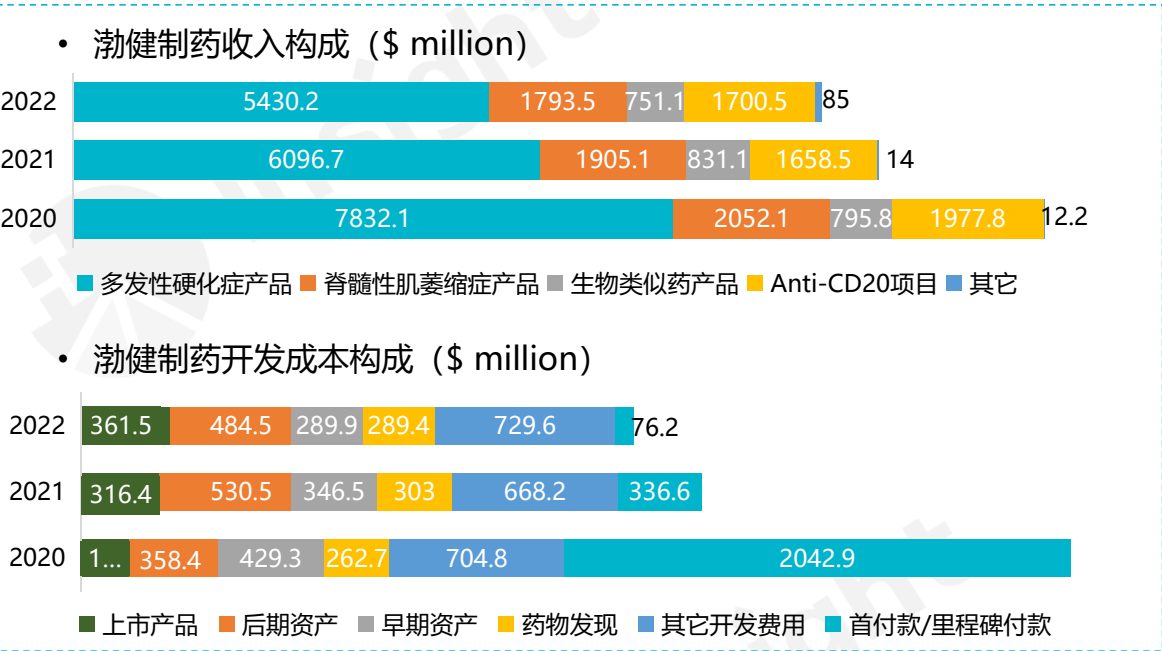
| 药品成分         | 研发机构 | 登记/代号            | 适应症    | 临床试验进展     |           |
|--------------|------|------------------|--------|------------|-----------|
|              |      |                  |        | 开始时间       | 当前入组/目标入组 |
| Remibrutinib | 诺华   | NCT05147220      | RMS    | 2021-12-16 | 92/800    |
|              |      | FENhance         | RMS    | 2021-03-17 | 26/736    |
|              |      | FENtrepid        | PPMS   | 2020-10-26 | 未披露/946   |
| Tolebrutinib | 赛诺菲  | GEMINI 1/2       | RMS    | 2020-06-11 | 招募完成      |
|              |      | PERSEUS*         | PPMS   | 2020-08-13 | 69/990    |
|              |      | HERCULE*         | NRSPMS | 2020-09-24 | 1131/1290 |
| Evobrutinib  | 默克   | EVOLUTIONRMS 1/2 | RMS    | 2020-06-12 | 招募完成      |

2022 年 6 月 30 日，FDA 因肝损伤暂停了赛诺菲 **Tolebrutinib** 在多发性硬化症（PERSEUS/HERCULE）和重症肌无力（URSA）开展的 III 期临床试验；

默克 2021 年 10 月公布的 **Evobrutinib** 的 II 期试验结果中提到服药后不良反应包括丙氨酸转氨酶（主要存在于肝脏）的增加（2.9% versus 1.5% placebo）。

# 终止交易—渤健制药终止与诺诚健华关于奥布替尼的许可协议

渤健制药拥有多款上市产品，因竞争因素，多发性硬化药物的收入受到了影响。



2021 年致股东的信中，渤健 CEO 提到未来的工作将基于四个战略支柱：神经科学领域；免疫学资产；生物类似药；数字生命科学领域，下表展示了部分重点产品进展：

| 药品成分        | 疾病领域 | 靶点     | 适应症在研状态（不包括临床前）                                         | 相关进展                                                              |
|-------------|------|--------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 仑卡奈单抗       | 神经系统 | Aβ     | 批准上市: 阿尔兹海默病<br>申请上市: 轻度认知障碍                            | 2022.9 公布轻度认知障碍 III 期积极结果，2023.1 FDA 授予加速审批资格                     |
| Zuranolone  | 神经系统 | GABR   | 申请上市: 重度抑郁症,产后抑郁<br>临床 III 期: 失眠症<br>临床II期: 特发性震颤,帕金森病等 | 2022.2 宣布抑郁症 III 期积极结果，2022.12 向 FDA 提交 NDA 申请，2023.2 FDA授予优先审评资格 |
| BIIB104     | 神经系统 | AMPA   | 临床 II 期: 认知障碍<br>临床 I 期: 精神分裂症                          | 2022.7 宣布未达到 II 期终点，终止该项目                                         |
| Litifilimab | 免疫系统 | CLEC4C | 临床 III 期: 系统性红斑狼疮<br>临床 II/III 期: 皮肤型红斑狼疮               | 2022.7 发布 II 期 SLE 与 CLE 的积极结果，2022.10 II/III 期首例 CLE 患者入组        |

| 自免领域研发进度 | 剂量拓展    |          | 关键性临床    |         |
|----------|---------|----------|----------|---------|
|          | Phase 1 | Phase 2a | Phase 2b | Phase 3 |
| 系统性红斑狼疮  |         |          |          |         |
| 多发性硬化症   | 国际多中心   |          |          |         |
| 血小板减少性紫癜 |         |          |          |         |
| 视神经脊髓炎   |         |          |          |         |

据诺诚健华官网，在**自免领域**，目前**奥布替尼**针对系统性红斑狼疮的 II 期试验已展示积极结果：「SLE Responder Index (「SRI」)-4 response rates increased in a dose dependent manner」，目前正在大陆开展 IIb 期临床试验；

针对复发缓解型多发性硬化患者 (RRMS) 的 II 期临床试验 (CTR20211898; NCT04711148)，诺诚健华预计于 **2023 年第二季度**公布中期分析结果。

# Thank You.

## 声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告



扫码加 Insight 助手微信，  
领取完整数据清单