

生物产业动态

2019年 第九期

(总第一百三十三期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
超级重磅！全球首个口服版 GLP-1 降糖药 RYBELSUS (SEMAGLUTIDE 片)	
获美国 FDA 批准！	1
干货满满！罗氏公布最新研发布局.....	2
FDA 批准的癌症用药 十年来占比翻倍	8
三合一降糖药！阿斯利康 QTRILMET (二甲双胍/沙格列汀/达格列净) 获欧盟	
CHMP 推荐批准！	10
国内动态.....	11
内外因“双轮驱动”下 中国创新药能否弯道超车？	11
MAH 首入《药品管理法》 试点已三年的 MAH 制度 尴尬境地如何破？	14
东阳光药首个 1 类新药申请上市	20
国产 CAR-T！首创 FAST CAR-19 治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病完全缓解率	
95.8%，制备仅需 1 天！	23
半年销售额双双突破 3 亿元！国产 PD-1 单抗产品销售预热.....	24

国际动态

超级重磅！全球首个口服版 GLP-1 降糖药 Rybelsus (semaglutide 片) 获美国 FDA 批准！

糖尿病巨头诺和诺德(Novo Nordisk)近日宣布,美国食品和药物管理局(FDA)已批准 Rybelsus (semaglutide, 索马鲁肽片剂), 结合饮食控制和运动, 以改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。Rybelsus 是口服版 semaglutide 在美国市场的品牌名, 特别值得一提的是, 该药是全球首个也是唯一一个口服胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂药物。诺和诺德已计划在今年第四季度将 Rybelsus 推向美国市场, 该药每日口服一次, 批准的治疗剂量有 7mg 和 14mg。

今年 3 月, 诺和诺德向 FDA 提交了 Rybelsus 治疗 2 型糖尿病成人患者的新药申请, 并使用了一张优先审评券 (PRV) 来加速审查, 将审查时间由标准的 10 个月缩短至了 6 个月。目前, Rybelsus 也正在接受多个监管机构的审查, 包括欧洲药品管理局 (EMA) 和日本药品医疗器械管理局 (PMDA)。

此次 Rybelsus 批准, 基于来自 PIONEER 临床项目的数据, 该项目包括 10 项临床研究, 共入组 9543 例 2 型糖尿病患者。该项目数据显示, 与 sitagliptin (西格列汀, DPP-4 抑制剂)、empagliflozin (恩格列净, SGLT-2 抑制剂)、liraglutide (利拉鲁肽, GLP-1 类似物)、安慰剂相比, Rybelsus 治疗的患者血糖水平降低幅度更大。此外, 与大多数对照药物相比, Rybelsus 显示出平均体重下降更大, 可使体重减少 4.4 公斤。该项目中, Rybelsus 具有安全和良好耐受特征, 最常见的不良事件为轻度至中度恶心, 随着时间的推移, 恶心程度逐渐减轻。

诺和诺德执行副总裁兼首席科学官 Mads Krogsgaard Thomsen 表示, “我们非常兴奋, 现在可以在美国市场推出首个口服 GLP-1 降糖药, 该药可为 2 型糖尿病成人患者提供一个新的治疗选择。诺和诺德拥有为糖尿病患者开发创新注射剂药物的悠久历史, 随着 Rybelsus 的批准, 我们现在能够将我们的创新引入口服降糖药市场。”

目前,口服版 semaglutide 以及皮下注射版 semaglutide(品牌名:Ozempic)用于 2 型糖尿病成人患者降低心血管 (CV) 风险的新药申请 (NDA) 和补充新药申请 (sNDA) 正在接受 FDA 的审查,这 2 份申请的审查时间为标准的 10 个月,预计 2020 年 1 月获得审查结果。

口服 semaglutide 和 Ozempic 降低 CV 风险适应症申请,基于 2 项心血管预后研究 (CVOT) 的结果。这些研究在心血管事件高风险的 2 型糖尿病成人患者中开展,评估了将 semaglutide 或安慰剂添加至标准护理时对心血管事件风险的影响。来自 PIONEER 6 研究的数据显示,当联合标准护理时,与安慰剂相比,口服 semaglutide 将心血管风险降低了 80%。来自 SUSTAIN 6 研究的数据显示,当联合标准护理时,与安慰剂相比,Ozempic 将主要不良心血管事件 (MACE) 复合终点风险降低了 26%。

semaglutide (索马鲁肽) 是一款新的长效胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,以葡萄糖浓度依赖性机制促胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌,可使 2 型糖尿病患者血糖水平大幅改善,并且低血糖风险较低。同时,semaglutide 还能够通过降低食欲和减少食物摄入量,诱导减肥。除此之外,semaglutide 还能够显著降低 2 型糖尿病患者重大心血管事件 (MACE) 风险。

2017 年 12 月初,每周一次皮下注射剂型 semaglutide (品牌名:Ozempic) 获得美国 FDA 批准,用于 2 型糖尿病成人患者的治疗。在今年上半年,Ozempic 的销售额达到了 5.62 亿美元,预计全年销售将突破 10 亿美元大关。医药市场调研机构 EvaluatePharma 预测,Ozempic 在 2024 年的全球销售额预计将达到 52.8 亿美元,仅次于礼来的 GLP-1 激动剂 Trulicity (2024 年销售额预期 71.3 亿美元)。

口服版 semaglutide (品牌名:Rybelsus) 是一种每日口服一次的片剂,其中含有促进吸收的赋形剂 SNAC。作为全球首个口服版 GLP-1 受体激动剂,Rybelsus 具有非常好的商业前景,EvaluatePharma 预测,Rybelsus 在 2024 年预计销售额将达到 32.3 亿美元。

干货满满！罗氏公布最新研发布局

今日,罗氏 (Roche) 公司举行了的“罗氏医药日” (Roche Pharma Day)

活动。这是罗氏公司每年一度向投资者阐明公司未来研发重点，更新研发管线后期项目最新进展，以及介绍该公司热点项目的重要投资者活动。在本年度的“罗氏医药日”上，罗氏的高管们不但介绍了研发管线的最新进展，而且分享了对医药领域大环境变化的理解和该公司的对策，更重点强调了数字化技术在神经科学方面的应用。今天药明康德内容团队将与读者分享罗氏医药日的精彩内容。

医药行业大环境的变化和罗氏的开发策略

罗氏首席执行官 Bill Anderson 先生表示，现今的世界人口老龄化日益显著，虽然医药领域的进步迅速，仍然有很多未竟医疗需求。然而，医药的可及性问题不论是在发达国家还是发展中国家都变得更为尖锐。所以世界对医药行业的需求是：开发更多和更好的创新疗法，但是它们的成本需要受到控制。这也是罗氏药物开发的目标：如何在控制成本的同时，为社会提供更多更好的创新疗法。此外，亚洲将在医药行业的发展中起到举足轻重的作用，而数字健康将成为驱动创新的重要因素。

Anderson 先生同时表示，数字化科技和大数据将对罗氏的整个医药价值链产生重大影响。在这方面，罗氏已经通过收购 Foundation Medicine 和 Flatiron 等公司在基因组学、真实世界数据（RWD），和数字生物标志物（digital biomarkers）等领域布局。该公司有信心通过对数字化科技和大数据的学习，迎接这一新趋势给医药行业带来的挑战。

罗氏后期临床研发项目进展

罗氏首席医学官 Sandra Horning 博士介绍了罗氏处于后期临床开发阶段的项目进展。她提到罗氏秉承创新理念，从 2013 年至今，总计获得 26 项突破性疗法认定，而从 2013 年到 2017 年，获得突破性疗法认定的研发项目中 95% 获得了 FDA 的批准。

同时罗氏致力于缩短研发时间，Horning 博士介绍了该公司缩短研发过程的几个策略：

利用从 1b/2 期临床试验中获得的革命性数据（transformational data），获得加速批准或条件性批准（例如 Venclexta 与 azacitidine 联用一线治疗急性髓系白血病）。

创新临床试验设计：直接从 1 期临床试验跃至 3 期临床试验。

加快申请递交步骤。

血液学药物研发管线

罗氏在血液学方面具有独特的优势，该公司有 7 款获批或处于后期临床研发阶段的创新药物，它们具有 5 种不同的作用机制和 4 种不同的平台技术。这些药物为罗氏开发创新组合疗法提供很多选择。

例如，Venclexta (Bcl2 抑制剂) 和 Gazyva (抗 CD20 抗体) 组合在一线治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者时，在无进展生存期 (PFS) 和微小残留病 (MRD) 上获得了出色的结果。这款非化疗组合疗法将患者疾病进展和死亡风险降低 67% (HR=0.33)，在递交监管申请后 10 周就通过 FDA 的实时肿瘤学审评 (RTOR) 试点项目获得了批准。

Horning 博士还介绍了罗氏的 CD20/CD3 双特异性抗体的研发进展。该公司的 CD20/CD3 双特异性抗体包括两种结构的候选药物，其中 mosunetuzumab 的抗 CD20 片段与抗 CD3 片段的比例为传统的 1:1。而另一款双特异性抗体的抗 CD20 片段与抗 CD3 片段的比例为 2:1。Horning 博士表示，这种设计可以让双特异性抗体具有更高的效力、亲和力，在细胞表面抗原表达量更少的情况下也可以起作用。

目前这两款双特异性疗法在多项临床试验中，作为单药或者与其它疗法联用，治疗不同类型的非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。在 1 期临床试验中，mosunetuzumab 能够给复发/难治性 (R/R) 侵袭性 NHL 和滤泡性淋巴瘤 (FL) 患者带来长久的完全缓解。这些患者中有的已经接受过 CAR-T 疗法并且疾病继续进展。

而抗 CD20/抗 CD3 比例为 2:1 的双特异性抗体在治疗 R/R 侵袭性 NHL 患者时也表现出良好的疗效和安全性，总缓解率 (ORR) 达到 58%，完全缓解率 (CR) 达到 39%。

Horning 博士介绍的另一款在研疗法是 MDM2 拮抗剂 idasanutlin。这款小分子药物通过与 MDM2 蛋白结合，防止 MDM2 介导的抑癌蛋白 p53 的降解，从而恢复 p53 的转录活性，增强 p53 介导的肿瘤细胞凋亡。这款具有创新作用机制的药物在 1 期临床试验中已经表现出良好的活性。罗氏正在进行 3 期临床试验，检验这一候选药物与 cytarabine 联用，治疗 R/R 急性髓系白血病 (AML) 患者的疗效。同时，罗氏也在探索这一候选药物与其它药物联用，治疗不同 AML 患者的疗效。

这也再度体现了拥有多种具有不同作用机制创新疗法为开发组合疗法带来的优势。

乳腺癌研发管线

在乳腺癌领域，罗氏的 PD-L1 抑制剂 Tecentriq 与化疗联用，正在成为一线治疗三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者的标准疗法 (SOC)。它能够提高 PD-L1 阳性 TNBC 患者的 PFS 和总生存期。目前，Tecentriq 在多项临床试验接受检验，在不同环境下治疗 TNBC 患者，包括作为新辅助疗法。

另一款治疗 TNBC 患者的在研疗法是 AKT 激活亚型的高度特异性口服抑制剂 ipatasertib。它可以通路阻断 PI3K/AKT 信号通路来防止癌细胞生长和生存。罗氏在使用 Foundation Medicine 的分子诊断技术，发现在 PI3K/AKT 信号通路中出现突变的癌症患者 (包括 PI3KCA, AKT1, PTEN 基因变异) 进行治疗。在名为 LOTUS 的 2 期临床试验中，这一疗法在治疗通过分子诊断筛选的 TNBC 患者时，将疾病进展和死亡风险降低 56% (HR=0.44)。

这款在研疗法同时作为一线疗法，在治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者的临床试验中表现出积极疗效。而且，PTEN 基因缺失 (导致 PI3K/AKT 信号通路激活) 患者对它的反应更为明显。

在靶向疗法方面，罗氏的 RG6114 是一款潜在 “best-in-class” PI3K 抑制剂。它对 PI3K α 具有更高的特异性，因此具有更好的安全性特征。而且，它可以导致 PI3K α 突变体被降解，从而提供强力持久的抑制效果。这款新药在 1 期临床试验中的表现非常积极，罗氏将直接跳过 2 期临床试验，在今年晚些时候开展 3 期临床试验，检验它在治疗携带 PI3KCA 基因突变的 HR 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌患者中的疗效。

另一款针对 HR 阳性乳腺癌患者的在研疗法是特异性雌激素受体降解剂 RG6171。这是罗氏开发的第三代分子，不但降解雌激素受体 (ER) 效力强劲，而且具有非常好的药代动力学特征。在动物模型中，它可以通过降解 ER，抑制肿瘤生长，提高 CDK4/6 抑制剂的疗效。RG6171 也已经取得了积极的 1/1b 期临床结果，罗氏准备直接启动 3 期临床试验，检验它与其它药物联用，治疗 HR 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌患者时的疗效。

肺癌研发管线

罗氏日前宣布，Tecentriq 作为一线疗法，在单药治疗 PD-L1 阳性非小细胞肺癌的 3 期临床试验中达到了试验的主要终点。这一试验的详细数据将在月底开幕的 ESMO 大会上宣布。

罗氏的药物管线中拥有多款可以治疗 NSCLC 患者的靶向疗法和免疫疗法。然而，大约有 30% 的患者没有足够的肺组织来进行基于组织活检的分子诊断，他们无法从多种靶向药物中获益。因此罗氏设计的 B-FAST 3 期临床试验将使用 Foundation 公司的液体活检技术来对患者的分子生物标记物进行检测，并且依据液体活检的结果对患者进行分类，给予他们个体化的治疗。同时这一临床试验将纳入一个基于真实世界数据（RWD）的患者队列。Horning 博士表示，这是第一项基于液体活检注册患者的前瞻性临床试验，其结果将在 ESMO 年会上公布。

在 ESMO 年会上，罗氏也将公布 Rozlytrek 的最新临床试验结果。这款 NTRK，ROS1 抑制剂已经获批治疗 ROS1 阳性的转移性 NSCLC 患者。它同时获得批注作为“不限癌种”疗法，治疗携带 NTRK 基因融合的实体瘤患者。

罗氏肿瘤学研发的一个主要方向是作为辅助/新辅助疗法（adjuvant/neoadjuvant），治疗更早期的癌症患者。该公司在多个癌症种类中开展了临床试验，预计在 2020 年将获得初步结果。

Horning 博士在总结罗氏肿瘤学研发管线进展时，提到该公司具有多种技术平台，能够从不同角度对癌症发起“进攻”。她也回顾了罗氏癌症免疫疗法在过去几年里的迅速发展，从第一波的单药癌症免疫疗法，扩展到第二波的免疫疗法与现有疗法的组合。如今这一领域的第三波发展带来了具有创新结构和创新靶点的免疫疗法和组合疗法。她认为，未来我们将向真正的个体化疗法进军，依据患者的特定免疫特征（包括使用 RNAseq 等手段发现他们携带的新抗原），选择最适合他们的治疗模式。

神经科学药物开发和数字生物标志物的影响

神经科学和罕见病研发管线

罗氏神经科学和罕见病临床开发全球负责人 Paulo Fontoura 博士介绍了罗氏的神经科学和罕见病研发管线。他表示，罗氏拥有一个非常差异化的研发管线，其中，治疗脊髓性肌肉萎缩症（SMA）和 risdiplam 和治疗视神经脊髓炎谱系障碍（NMOSD）的 satralizumab 将在今年递交上市申请。

Risdiplam 是一款口服 SMN2 基因剪接调节剂，它通过调节 SMN2 基因的剪接过程，提高 SMN 蛋白在中枢神经系统（CNS）和外周的表达。对于一些严重 SMA 患者来说，他们可能因为身体原因，无法接受其它 SMA 的治疗方法，因此一款口服疗法能够为他们的治疗带来便利。目前，这款在研新药在 3 期临床试验中治疗多种疾病严重程度不一的 SMA 患者。已有临床试验结果表明，它在治疗 1 型 SMA 婴儿患者时表现出优异的疗效，90.5% 的患者在接受治疗后仍然存活并且无需永久呼吸辅助。在接受高剂量 risdiplam 治疗的患者中，41% 的患者能够自己坐起来，59% 的患者运动能力评分显着提高。

而且，在治疗年龄更大的 2 型和 3 型 SMA 患者的临床试验中，risdiplam 同样可以显着提高患者的运动能力评分。

Satralizumab 是一款抗 IL-6 单克隆抗体。它不但能够最大限度地抑制 IL-6 信号通路，而且可以影响 B 细胞生成抗 AQP4 蛋白的自身抗体。抗 AQP4 蛋白的自身抗体是 NMOSD 的致病重要因素。

在临床试验中，satralizumab 作为单药疗法或与其它疗法联用，都表现出良好的疗效。作为标准疗法之外的附加疗法，satralizumab 在 AQP4 阳性患者中能够将疾病复发风险降低 79%。高达 91.5% 的 AQP4 阳性患者在接受治疗后的 48-96 周之间没有出现复发。罗氏认为，这款疗法可能成为治疗 NMOSD 的一线标准疗法。

罗氏还与 Ionis Pharmaceuticals 公司合作，开发一款治疗亨廷顿舞蹈症（Huntington's disease）的反义寡核苷酸（ASO）疗法。这款 ASO 疗法通过与表达亨廷顿蛋白的 HTT 基因的 mRNA 相结合，抑制亨廷顿蛋白的表达。患者只需要每两个月接受一次治疗，就可以将携带突变的亨廷顿蛋白控制在产生疗效的水平。目前，检验这一疗法的 3 期临床试验正在进行中，第一名患者已经入组。

该公司还开发了一款靶向突触核蛋白（synuclein）聚合体的单克隆抗体 prasinezumab。它可能抑制具有毒性的突触核蛋白在神经元之间的传播，从而起到保护神经的作用。Prasinezumab 已经完成 1 期临床试验，2 期临床试验的结果预计在 2020 年获得。这项临床试验的独特之处在于使用数字临床终点来检测患者的症状变化。

数字生物标志物对神经科学药物开发的影响

Fontoura 博士尤其强调了数字生物标志物在治疗神经疾病的药物开发方面的重要性。他认为，困扰神经疾病药物开发的一个难点是对临床终点的检测非常困难。通常检测结果噪声很大，主观性很高，因此，要判断一款新药是否起作用，可能需要耗时很长，患者数量非常大的临床试验。如果能改变这一现状，不但对患者诊断和治疗，也对新药开发将产生显著影响。

罗氏的策略是通过利用高科技产品，尤其是可穿戴设备，以更高的频率从患者那里获得更高质量的数据，通过分析这些数据来提供临床洞见。

为了说明数字生物标志物的优越性，他举了一个浅显的例子。他说，假设一个患者一年 365 天中通常只接受两次随访，然而他的症状每天都在变化，而患者通常只能记住一周内自己症状的变化，那么每年两次的随访对患者疾病变化的了解非常有限，并且可能不具有代表性。这对于药物开发人员来说是一场灾难。而解决这个问题的方法，他说，是在每个患者的口袋里“放一个神经内科学家”。

罗氏的 Floodlight 智能手机软件能够对患者的多个指标进行被动和主动测试，从而构建新的临床终点，改善对患者的治疗模式和药物开发模式。目前，Floodlight 构建的临床终点的有效性正在治疗多发性硬化症患者和帕金森患者的临床试验中接受检验。

在治疗帕金森患者的临床试验中，数据显示患者使用手机软件的依附性很高，检测的可重复性很高，更重要的是手机软件产生的临床终点与传统临床终点也具有 consistency。罗氏将在所有神经疾病的药物研发过程中采用数字生物标志物。Fontoura 博士表示，数字生物标志物的广泛使用将有可能为神经疾病的药物研发带来革命性的变化。

最后，罗氏的高管表示，罗氏将基于“跟随科学的指引，以患者为中心”的理念，加快创新疗法的开发，为更多患者造福。

FDA 批准的癌症用药 十年来占比翻倍

近日，知名的塔夫茨大学药品研发研究中心（The Tufts Center for the Study of Drug Development, CSDD）发布报告，分析了从 1980 年至 2018 年，FDA 批准癌症用药的情况。报告回顾了近 40 年间癌症用药的获批动态，同时剖析和总结了近年来癌症用药获批呈现爆发式增长的原因和面临的挑战。

从“10年4个”到“1年16个”

从1980年到2018年，FDA一共批准126个治疗实体瘤和血液系统癌症的药物。上世纪80年代，十年间FDA只批准了4个癌症用药。到了2018年，FDA批准的59个新药中，癌症用药占16个。获批新药中，癌症用药的占比也节节上升，从2010年以来，获批的癌症用药占了所有获批新药的27%，与前一个十年相比，这一占比翻倍。

癌症用药开发的成功率，近年来呈现爆发式增长。原因在于医药公司采取了开发药物的新路径，关注癌症治疗的新机制，并采用比过去的设计更有效的临床试验来验证这些机制。另一方面，多年来，FDA一直在努力加快药品上市速度，满足未竟的医疗需求。这些因素综合到一起，聚集成合力，就涌现出大量的癌症用药。

研发时间增加，审评时间缩短

根据Tufts报告，1999年至2018年间，癌症用药的研发时间比其它新药的研发时间长9%，但新的癌症用药更有可能获得FDA加快审批流程的多种认定，包括孤儿药资格和优先审评。因此与其它药品相比，在过去20年间，FDA审批癌症用药的平均时间缩短48%。对不同种类的癌症用药来讲，血液系统癌症用药的临床研发和审批时间为8.8年，实体瘤用药为7.5年，前者比后者长17%。

研发手段进步

报告分析认为，通过确定治疗癌症基因突变的新靶点，开发针对癌症基因突变的药物，然后围绕最有可能对这些药物产生响应的患者设计临床试验，医药行业已经取得长足进步。这些努力已经获得回报，使得患者可以有更多选择。

FDA对癌症药物的快速审评，是推动医药行业关注激酶抑制剂的主要因素之一。事实上，77%的激酶抑制剂通过FDA优先审评通道审评，有的还获得了突破性疗法认定，进一步加快审批速度。

研发成本不菲

癌症用药开发热的另一面是，对于研发这些药品的医药公司来讲，新药研发成本不菲。根据2016年发表的研究结果，开发一个新药的成本约为26亿美元。尽管对这一估算存在争议，但新药研发成本高企，是不争的事实。

医药公司需要在上市后收回这些成本，有时会给支付方与患者带来较大负担。

2018年,癌症用药支出连续第五年以两位数增长。2018年获批的15种癌症用药,每年药费的中位数达14.9万美元。

目前,医药公司将继续响应对创新抗癌药物的需求,但在争相投入的同时,必须应对来自于多方面的成本压力。除了控制开发成本的挑战外,癌症用药开发商还面临其它挑战,包括在罕见癌症临床试验中,如何招募足够数量的患者?此外还有来自于支付方、控制药价、控制药品支出等方面的挑战。

从上世纪80年代10年获批4个,到2018年1年获批16个,获批上市销售的癌症用药增多,反映了医药科技和监管机构的进步,给患者带来更多的用药选择。在满足未竟医疗需求的同时,如何让患者用得到好药,用得起好药,也是各方共同面临和需要解决的问题。

三合一降糖药!阿斯利康 Qtrilmet (二甲双胍/沙格列汀/达格列净) 获欧盟 CHMP 推荐批准!

阿斯利康(AstraZeneca)近日宣布,欧洲药品管理局(EMA)人用医药产品委员会(CHMP)已发布积极审查意见,推荐批准 Qtrilmet(盐酸二甲双胍、saxagliptin、dapagliflozin)改良释放片,用于2型糖尿病成人患者的治疗。

Qtrilmet是一种三合一片剂,每日口服一次,由选择性钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂Forxiga(dapagliflozin,达格列净)、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂Onglyza(saxagliptin,沙格列汀)和盐酸二甲双胍缓释剂组成。

在美国,Qtrilmet已于今年5月获FDA批准以品牌名Qternmet XR上市销售,辅助饮食控制和运动,改善2型糖尿病成人患者的血糖控制。

具体而言,CHMP建议批准Qtrilmet用于:(1)当二甲双胍(联用或不联用SU)与saxagliptin或dapagliflozin联用不能提供充分血糖控制的2型糖尿病成人患者;(2)已经在接受二甲双胍、saxagliptin、dapagliflozin联合治疗方案的2型糖尿病成人患者。

CHMP的积极意见,基于来自5项III期临床研究的数据。这些研究评估了Farxiga与Onglyza以及背景二甲双胍联合用药方案,治疗血糖未充分控制的2型糖尿病成人患者。这些研究的主要终点是在第24周或52周HbA1c(平均血糖

水平) 从基线的平均变化。

结果显示, 在上述临床研究中, Forxiga+Onglyza+二甲双胍组合, 在降低HbA1c 方面疗效优于 Forxiga+二甲双胍、Onglyza+二甲双胍、格列美脲+二甲双胍。Forxiga+Onglyza+二甲双胍组合(联用或不联用磺脲类药物[SU]) 在降低HbA1c 方面疗效非劣效于胰岛素+二甲双胍组合(联用或不联用SU)。在这些研究中, 每个药物的安全性与其已知的安全性特征一致。

国内动态

内外因“双轮驱动”下中国创新药能否弯道超车？

2016年, 我国药品监管机构首次正式提出“创新药”概念, 定义为“在中国境内外未上市的药品”, 范围由“中国新”转变为“全球新”。而国内市场需求端的扩容, 也刺激着创新药进入新的发展高潮。

近年来, 我国在政策层面对医药创新的支持力度不断加大。2012年国务院发布《关于深化科技体制改革加快国家创新体系建设的意见》, 明确指出支持医药创新, 并将生物医药行业作为重点的战略性新兴产业。2017年10月, 中国中央和国务院发布《关于深化审评审批制度改革, 鼓励药品医疗器械创新的意见》。另外《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020年)》也将重大新药创制列为16个重大专项之一。

此前, 研发客发布了一份《中国生物医药产业发展蓝皮书》。该蓝皮书从资本市场的角度去剖析我国生物医药产业的现状和发展, 并提出以下观点:

1、技术创新和提升始终是行业发展最基本的驱动力之一。近年来生物医药公司纷纷增加了在研发上的投入, 而其中癌症治疗相关的新技术长期占据着研发热点的头把交椅;

2、从全球来看, 未来生物医药行业在公开市场可能会进入一个调整期。那些高质量的公司依然会受到青睐, 但缺乏真正好产品的公司将会比较艰难;

3、目前, 我国的生物医药行业总体上还是属于跟随性、模仿性创新, 存在“一窝蜂”的现象。国家及各级地方政府需要对该现象加以重视, 需要通过行政和财政的手段, 引导企业关注临床需求, 寻找到市场真正需要的产品。

创新驱动的中国医药新征程

据广州标点医药信息有限公司（PICO）数据，2018年我国三大终端六大市场药品销售额实现17131亿元，同比增长6.3%，是仅次于美国的全球第二大医药市场。然而，我国医药企业的研发投入仅占全球的6%，与美国相距甚远。这是由于长期以来我国药企的药物以仿制药为主，创新药极少。

现阶段，国家政策的鼓励，引发了开发创新药的热潮，每年新药申报数量迅速增长，我国正在从“仿制大国”向“创新药大国”演进。未来随着国家和地方一系列鼓励创新的政策激励、资本支持和需求引导，越来越多的开发创新药的企业将脱颖而出。

整体来说，我国医药企业布局创新药的时间并不长，创新药企业的发展模式大致可分为三类：由仿到创、自主创新、授权引入。

“由仿到创”是指有一定规模的传统仿制药生产企业逐步转型研发创新药物。这类公司很多都是大型制药企业，具备一定的技术实力和资金保障，同时也有很好的市场布局，向创新药转型以适应新的市场需求，获得更高的利润率和销售额。代表企业有：恒瑞医药、绿叶制药等。

“自主创新”是指专门为研发创新药而成立的企业，这类企业通常较为年轻，由海外归国人员或者原跨国公司研发中心技术人员创办，依赖于资本的投资进行创新药的开发。目前，这类新兴创新药企绝大部分还没有产品上市，不过已初具规模，不少公司已经成功上市。代表企业有：百济神州、君实生物、信达生物等。

“授权引入”是指企业的在研产品线主要是通过通过与海外公司或者科研院所达成授权合作交易或公司并购，来获得药物在国内或者全球的开发和商业化权益，而非自主开发。这类企业通常具有临床开发人才，通过资本融资开展交易，迅速丰富自己的研发管线，加快研发速度。这类新药开发模式也被成为VIC模式，即风险投资（Venture Capital）、知识产权（Intellectual Property）和合同研发组织（Contract Research Organization）三者结合。代表企业有：再鼎医药、华领医药等。

资本聚焦加注创新药领域

近年来，随着越来越多的高创新能力的公司不断出现，创新药领域正成为资本市场的投资热点。根据清科研究中心的《2018中国创新药产业投资研究报告》，

2013 年至 2018 年上半年，我国创新药领域的投资金额和数量均快速上涨，累计披露的投资金额达到 486 亿元，投资数量达 297 起。

创新药领域成为资本市场的热点主要原因是政策的推动、技术的革新和市场需求。从政策层面看，国家和地方出台一系列鼓励创新的政策，并予以相应的扶持和优惠措施，鼓励海外回国人才自主创业。此外，审评审评速度加快、流程简化，都客观上促进了创新药的开发和针对该领域的投资。最近几年，国际上在医药领域尤其是在化学靶向药和生物药领域的技术突破，为创新药的研发提供了坚实的基础。

另一方面，随着人口老龄化，恶性肿瘤等诸多疾病发病率上升，患病人数增加，市场对创新药的需求急速增长。进而使投资研发驱动型企业的付出得到肯定，成为各投资机构的追逐对象。

从整体投资情况看，2014 年我国创新药领域投资开始爆发，当年投资金额达到 85.6 亿元，是上一年的 4.2 倍；投资数量 35 起，增加 84.2%。2015 年虽然投资金额有所回落，不过始终维持一定的增幅。到 2018 年市场再度爆发，仅上半年的投资金额就超过了前一年的全年总数。

创新药的开发时间长，支出资金大，但一旦成功，回报丰厚。最近几年，一些有代表性的优秀创新药企业均获得投资机构的青睐，获得多轮投资，以支持其新药研发。

在创新药企业的投资上，资本方普遍青睐于相对成熟的企业，即药品研发已经进入后期阶段，或即将上市的企业。目前，到公开市场上市（IPO）是资本方最重要的退出方式。港交所、美国纳斯达克接受尚未盈利、未来有确定性回报的创新药企上市，因而成为我国创新药企 IPO 的重要选择。另外，近期大热的科创板也吸引了众多医药企业踏上 IPO 道路。

双因素推动我国生物医药行业高速发展

未来我国生物医药行业将受到外在和内在的双重因素推动，持续高速发展。

从外在因素看，随着我国进入老龄化社会，患病率和患病人数不断增加，医疗需求也随之增加。据中国统计年鉴数据显示，1999 年开始，我国 60 岁以上人口超过 10%，并持续增加。与之相对应，我国居民消费中医疗支出也随之不断增加。

与此同时，人民生活水平的提高和经济条件的改善，对医疗服务的需求大幅增长，医疗保健支出占中国居民人均支出的比例从 2013 年的 6.9% 增加至 2017 年的 7.9%，且还在继续增加中。

内在因素方面，随着仿制药一致性评价和各级药品集中采购的开展，我国对药品质量的要求越来越严格，同时带量采购又压低了药品的价格，使得药品的利润空间被压缩，迫使传统企业往创新药方向转型。

此外，国家一系列鼓励药物创新政策的发布以及一批海外人才回国创业，催生出一大批专门开发创新药的初创企业。2015 年开始的药品和医疗器械审评审批改革，以及 2017 年开始的国家医保目录动态调整，也进一步促进创新产品的开发，加速创新医药产品进入市场，推动生物医药行业的高速发展。

MAH 首入《药品管理法》 试点已三年的 MAH 制度 尴尬境地 如何破？

随着新修订的《药品管理法》正式施行在即，首次专门以一个章节的篇幅被纳入的药品上市许可持有人制度（MAH）无疑成为行业关注的重心。如果从 2016 年 6 月 6 日作为试点日起计算，药品上市许可持有人在国内外已经试点三年了。三年间，MAH 试点的现状如何？今后又将沿着什么样的方向发展？这可能是最详细的一篇解读。

开展药品上市许可持有人制度试点是药品审评审批制度改革的一项重要内容，对于鼓励药品创新、提升药品质量具有重要意义。随着《中华人民共和国药品管理法》修正，我国将全面推行药品上市许可持有人制度，药品上市许可持有人对药品安全、有效和质量可控承担法律责任。

MAH 制度对企业的影响

01. MAH 试点的现状

若从 2016 年 6 月 6 日作为试点日起计算，药品上市许可持有人在国内外已经试点三年了。那么 MAH 试点的现状如何呢？

1. MAH 主要用于集团内生产线整合

查询已上线的药品上市许可持有人数据库，大部分的药品上市许可持有人和

生产厂家基本一致，生产厂家和药品上市许可持有人不一致大部分都是生产厂家属于药品上市许可持有人的子公司或被并购的公司。例如齐鲁制药委托齐鲁安替（临邑）制药生产罗哌卡因原料药，江苏艾迪委托扬州艾迪生产肌昔片，广州香雪委托全资子公司广东化州中药厂生产川贝枇杷糖浆等产品。特一药业委托台山市新宁生产碱式碳酸铋片等产品。

实际上 MAH 的首个药品上市许可持有人制度试点品种、首个创新药品种、全国第一家整体搬迁情形获批药品上市许可持有人的药品生产企业都属于集团内生产线重新整合。像上海安必生那样研发机构持有药品上市许可并委托非同一集团内生产企业生产的案例在试点三年内案列非常少，药品上市许可持有人鼓励研发的激励成效一般。

MAH 首个案例：我国首个药品上市许可持有人制度试点品种：2016 年 12 月，由山东省齐鲁制药有限公司研发的抗肿瘤新药吉非替尼及片剂经国家食品药品监管总局批准取得持有人文号。

我国首个药品上市许可持有人制度试点创新药品种：2017 年 3 月，浙江医药股份有限公司的苹果酸奈诺沙星原料药及其胶囊剂（商品名：太捷信）经国家食品药品监督管理总局批准取得了药品上市许可持有人文号。

全国第一家整体搬迁情形获批药品上市许可持有人的药品生产企业：广州白云山奇星药业有限公司。2017 年 7 月，广州白云山奇星药业有限公司成为华佗再造丸等 75 个品种获批药品上市持有人。

国内首家药品研发机构持有药品上市许可：2018 年 6 月 28 日上海安必生制药技术有限公司申报的孟鲁司特钠咀嚼片和普通片获得国家药品监管局批准，杭州民生滨江制药有限公司是该品种的受托生产企业。

2. 跨省区域的 MAH 难以实施

十个试点区域基本上都是根据当地的药品上市许可持有人制度试点工作实施方案实施的，但是实际上各省局对政策的把握度不一。

上海和江苏是积极推动药品上市许可持有人的省份，早在 2016 年 10 月 25 日，上海市食品药品监督管理局《关于上海市已申请参加药品上市许可持有人制度改革试点品种名单的公告（2016 年 10 月 25 日）》就已经公布申请参加药品上市许可持有人制度改革试点品种名单。

江苏省更是建立了江苏省药品上市许可持有人试点工作信息平台，以推进食品药品监管部门、MAH 持有人、受托企业之间信息共享，促进 MAH 制度下医药产业资源的配置，该平台于 2017 年 4 月 25 日正式上线运行，参与试点的申请人可以通过微信搜索公众号“江苏省 MAH 试点工作信息平台”申请注册。

2019 年 3 月 28 日，《广东省药品监督管理局关于推进药品上市许可持有人制度试点工作有关事项的通知》试行持有人生产质量管理报告制度。持有人在品种生产或委托生产过程中，需按品种建立生产质量管理报告系统，实现对品种档案的电子化动态管理。通过对品种生产数据的电子化管理并辅以传统纸质记录的方式，向监管部门报告持有人主体责任的落实情况。但此制度只有广东适用。

各省对 MAH 理解不同导致跨区域的 MAH 难以实施。2018 年长三角曾制定《江浙沪药品上市许可持有人跨省委托监管规定（试行）》和《江浙沪药品检查能力建设合作备忘录》，曾一度视为撬动长三角的跨省委托事宜的突破口。但是上述三省的官方网站的正式文件迟迟未能下达。除了长三角，其余省份更未见跨省合作的趋势。

2016 年 8 月，上海市食品药品监督管理局制订的《上海市开展药品上市许可持有人制度试点工作实施方案》经过市政府同意正式挂网，上海市食药监管局还同时发布了《药品上市许可持有人申请办事指南》，并提出上海市将全力推进药品上市许可持有人制度改革试点落地。根据上海《药品上市许可持有人申请办事指南》“为有效落实持有人对受托生产企业的管理，强化事中事后监管，切实保障试点品种药品的质量安全，根据产品风险程度，对受托生产企业能否跨试点行政区域实行分类管理，对风险程度高的试点品种，受托生产企业原则上应为本市药品生产企业”。这意味着上海市内的风险程度高的品种不能跨区域委托生产。

3. 政策之间的冲突：药品流通监督管理办法和两票制

《药品流通监督管理办法》的第九条提到，药品生产企业只能销售本企业生产的药品，不得销售本企业受委托生产的或者他人生产的药品。

《药品上市许可持有人制度试点方案》中提到药品上市许可持有人不具备相应生产资质的，须委托试点行政区域内具备资质的药品生产企业生产批准上市的药品。持有人具备相应生产资质的，可以自行生产，也可以委托受托生产企业生产。持有人应当委托受托生产企业或者具备资质的药品经营企业代为销售药品，

约定销售相关要求，督促其遵守有关法律法规规定，并落实药品溯源管理责任。

于是药品上市许可持有人试点区域所生产的产品在一些非药品上市许可持有人试点区域参与招标采购时往往不被药品招标采购部门认可生产企业（非药品上市许可持有人）拥有销售权益。

2018年《国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人试点工作药品生产流通有关事宜的批复》（国药监函〔2018〕25号）提到持有人可委托合同生产企业或者药品经营企业销售所持有的药品。持有人可自行销售所持有的药品。持有人的资质证明文件可作为产品销售的资质证明文件。

资质证明文件如何制定？安必生作为全国首个案例，上海发布了《上海市食品药品监督管理局、上海市工商行政管理局关于药品上市许可持有人销售所持有药品资质问题的通知》，持有人凭《药品注册批件》或《药品补充申请批件》，向工商（市场）部门申请变更登记增加“药品委托生产（详见药品上市许可持有人药品注册批件）”经营范围即可证明其是药品上市许可持有人，拥有自行销售所持有的药品的资质。

值得注意的是，许多非试点区域认为经营范围为药品批发或药品生产才允许流通招标采购，“药品委托生产（详见药品上市许可持有人药品注册批件）”并不被认可，其中最关键点就是个别区域不能理解上市许可持有人承担生产、流通的责任，评判上市许可持有人是否拥有销售资质依然以《药品流通监督管理办法》为准——上市许可持有人是否拥有GSP证。此外，此经营范围也不能被税务部门认可获取销售药品的税务票据，这就会面临“两票制”的票据问题。

“两票制”的第一票如何认定也是药品上市许可持有人常常要面对的，两票制的第一票的认定通常都是“生产企业”，不少省市都认可药品上市许可持有人如不具备药品经营资质，无论是委托经食品药品监管部门批准生产其药品的生产企业代为销售药品；还是另委托1家药品流通企业代为销售药品，并且委托生产企业与药品上市许可人及受委托药品流通企业之间没有发生购销行为的，委托销售的企业（全国仅限1家企业）可视为“生产企业”，与药品上市许可持有人之间都可以算做1票。

个别区域的流通管理部门认为委托生产企业和药品上市许可持有人之间存在“委托生产”的贸易关系，不应视为1票，将药品上市后的流通的票数认定和

上市前的委托生产关系混为一谈。

上述政策冲突往往出现在执行部门对不同法规的理解,在执行时以哪个法规为优先。

02. MAH 试点到全国启动时间表

2015年8月国务院印发的《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号),提出开展上市许可持有人制度试点。

2015年11月4日,第十二届全国人民代表大会常务委员会第十七次会议审议通过《关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》,授权国务院在北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、四川十个省、直辖市开展药品上市许可持有人制度试点,允许药品研发机构和科研人员取得药品批准文号,对药品质量承担相应责任,自2015年11月5日起施行授权,试点期限为三年,即2018年11月4日终止。

直到2016年6月6日,国务院办公厅才发布了《关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》(国办发〔2016〕41号),药品上市许可持有人制度试点自方案印发之日正式启动。

鉴于上市许可持有人制度试点原计划实施至2018年11月4日。理论而言试点结束后应该是全国全面实施药品上市许可持有人制度,实施的着力点为《药品管理法》等相关法规条例修订完毕。但是第十三届全国人民代表大会常务委员会第六次会议决定:将2015年11月4日第十二届全国人民代表大会常务委员会第十七次会议授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点工作的三年期限延长一年,即延期至2019年11月4日。

2019年4月26日,第十三届全国人大常委会第十次会议对《中华人民共和国药品管理法(修订草案)》进行了审议。中国人大网公布了《中华人民共和国药品管理法(修订草案)》,征求意见截止日期为2019年5月25日。据新华网报道,有部门、地方和公众提出,修正草案对药品上市许可持有人的责任规定得不够全面、清晰。

为进一步明确药品上市许可持有人在各个环节的责任,修订草案增加规定:药品上市许可持有人应当对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应检测及报告与处理等承担责任。药品上市许可持有人应当建立药品

质量保证体系。药品上市许可持有人应当与受托进行药品生产、经营、储存、运输的企业签订协议，保证这些企业持续具备质量保障和风险管理能力。

2019年8月2日，药品上市许可持有人数据库上市。鉴于《中华人民共和国药品管理法（修订草案）》提到“取得药品注册证书方可成为药品上市许可持有人”，该数据库只有已上市药品批文的数据库，暂无注册过程中如临床试验申请、药品上市申请中申请为药品上市许可持有人的数据。截至2019年7月底，共纳入上市许可持有人品种3239个（以药品批准文号计），上市许可持有人主体156个。河北省是备案品种数最多的省份。

2019年8月15日，全国人民代表大会官网发布了十三届全国人大常委会第十二次会议8月22日至26日在北京举行的报道，会议将审议《药品管理法修订草案》。8月22日下午，十三届全国人大常委会第十二次会议分组审议药品管理法修订草案，许多委员建议通过。8月26日晚间，全国人民代表大会公布了期待已久的新修订《药品管理法》。新版《药品管理法》专设第三章“药品上市许可持有人”，对持有人的条件、权利、义务、责任等做出了全面系统的规定。

03. MAH 政策落地

1. 明确药品上市许可持有人的生产/经营资质要求

药品上市许可持有人的全生命周期管理——药品研制、生产、经营、使用全过程。药品上市许可持有人可以自行生产药品，也可以委托药品生产企业生产。

药品上市许可持有人是否可自行生产药品或委托生产，是否可自行经营药品或委托药品经营企业经营在“修订稿”得到确定：自行生产或自行经营药品都需要相关的资质，也就是说药品上市许可持有人必须拥有GMP证和GSP证才可以自行生产或自行经营。

委托生产则需要委托符合条件的药品生产企业，并与其签订委托协议和质量协议。委托经营的，则需要委托符合条件的药品经营企业，并与其签订委托协议。涉及委托储存、运输药品的，药品上市许可持有人需要对受托方的质量保障能力和风险管理能力进行评估，与其签订委托协议，明确药品质量责任、操作规程等内容，并对受托方进行监督。然而委托协议和质量协议应如何制订，哪些条款必须在协议上体现，暂无固定模版。

此外“修订稿”还明确了药品上市许可持有人不得通过药品网络销售第三方

平台直接销售处方药。

2. 药品上市许可持有人变更要总局批

根据 MAH 试点法规，集团内生产线重新整合的操作方式如下：药品生产企业集团公司可以将各控股子公司的药品批准文号集中到集团公司持有，成为持有人。集团公司按各控股子公司生产加工能力将产品进行调配整合，使各子公司成为有特点、有优势、有规模的生产基地，集团公司对各子公司实行统一的质量管理体系，集团公司对所有上市的产品质量负全部责任。集中到集团公司持有的药品批准文号，由转入方所在地的省级食品药品监管部门审核，报食品药品监管总局批准，产品转出方所在地的食品药品监管部门要给予支持。

根据“修订稿”要求，变更药品上市许可持有人必须经国务院药品监督管理部门批准。则意味着在 MAH 全面推开的前面几年，都会由总局负责管理各控股子公司的药品批准文号集中到集团公司持有的变更。

3. 药品上市许可持有人要建立药品质量追溯制度、药品警戒制度

根据“修订稿”，药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业和医疗机构将要建立并实施药品质量追溯制度，保证药品可追溯。2019年4月28日，国家药品监督管理局官网发布《关于发布〈药品信息化追溯体系建设导则〉〈药品追溯码编码要求〉两项信息化标准的公告(2019年第32号)》，正式确定药品信息化追溯体系应包含药品追溯系统、药品追溯协同服务平台和药品追溯监管系统。

药品上市许可持有人需要建立药品警戒制度即开展药品不良反应监测并且报告不良反应。未按照规定开展药品不良反应监测或者报告不良反应的药品上市许可持有人，逾期不改正的，处以五十万元以上二百万元以下的罚款。

药品上市许可持有人还应当主动开展药品再评价：特别是根据科学研究的发展，对药品的安全性、有效性有认识上的改变；发现新的潜在风险或者风险改变的；通过药品不良反应及其他与用药有关的有害反应监测、风险评估等发现药品可能风险大于获益的。

东阳光药首个 1 类新药申请上市

8月19日，东阳光药发布公告称，公司自主研发及开发的抗丙型肝炎新药磷酸依米他韦已经向国家药品监督管理局递交新药上市申请，预计将在2019年

第三季度内获得受理。

据了解，磷酸依米他韦是东阳光药自主研发的国家 1 类抗丙肝口服直接抗病毒药物（DAA 药物）。在中国大陆地区完成的 II 期及 III 期临床试验数据显示，该新药针对基因 1 型无肝硬化丙肝患者疗效显著，SVR12（12 周持续病毒应答率）达 99.8%，且用药安全性及耐受性良好。

咨询公司弗若斯特沙利文及中国疾控中心数据显示，2017 年中国国内丙肝患病率约为 1.82%，即存量患者数量约为 2520 万人，且每年新发病患约 20 万人。

此外，根据艾美仕数据显示，2018 年国内 DAA 药物销售金额为 413.45 万美元，较 2017 年增长率为 724%，其中 2018 年国内 DAA 药物销售金额占抗丙肝类药物销售金额的份额仅为 0.44%，这意味着磷酸依米他韦具有可观的增长潜力。

东阳光药方面亦透露，磷酸依米他韦是公司首个递交上市申请的国家 1 类新药，同时也是将在中国国内实现商业化的首批国产自研 DAA 药物。如顺利通过上市审评审批，将成为公司在抗丙肝治疗领域的主打产品之一。

一位业内人士告诉新浪医药，磷酸依米他韦作为其 1 类新药一旦上市，所带来的积极影响远不止营收的增加，也非公司产品组合的进一步丰富，更像是一种象征意义，意味着东阳光药有能力摆脱“神药”可威一家独大所带来的隐忧。

一品独大

对于东阳光药而言，凭借抗流感药物可威（磷酸奥司他韦）而广为人知，业绩更是接连呈现爆发式增长。

新浪医药观察到，7 月 23 日，东阳光药发布公告，预期该公司截至 2019 年 6 月 30 日止 6 个月的公司权益股东应占溢利，较截至 2018 年 6 月 30 日止六个月取得不低于 60% 的增长，而其中最主要的原因便是核心产品可威销售额的持续增长。

回顾东阳光药 2018 年业绩，实现营业收入 25.1 亿元，同比增长 56.75%；净利润 9.01 亿元，同比增长 43.85%。说到底，仍是可威的功劳。从产品结构看，抗病毒用药可威（磷酸奥司他韦胶囊及颗粒）营业额占公司总营业额比例为 89.50%，实现销售收入 22.47 亿元，同比增长 60.35%。

可以说，可威作为东阳光药的主打产品，营收和利润均占到了公司总额的九成左右。但这并非毫无隐忧，核心产品促进业绩快速增长固然美好，但一品独大

的隐患，既包含着对产品后续乏力的猜疑，亦容易传导市场的“悲观情绪”。

好业绩带来“坏股价”成为例证。7月23日，东阳光药发布盈利预喜公告，不低于60%的增长，却换来股价低开，半小时内最低报40港元。事实上，类似情况并非首次出现。此前，4月28日，东阳光药披露一季度业绩时，即遭遇净利润7.76亿元，次日公司股价跳水，后以跌近4个点收盘的情况。

双管齐下

在此情况下，东阳光药并非没有意识到自身问题，为破解一品独大隐患，公司在抗病毒、抗肿瘤、内分泌及代谢系统等领域布局多个新产品，同时，东阳光药也积极推进一致性评价工作，目前已有多个品种首家过评。

从新产品布局来看，目前，东阳光药产品线丰富且呈现逐年递增态势，布局的领域主要为抗感染、抗肿瘤、内分泌及代谢疾病。且2018年研发投入达2.24亿元，占总营收比例为8.93%，同比增长131.24%。

抗感染领域，除却此次抗丙型肝炎新药磷酸依米他韦成为首个递交上市申请的国家1类新药外，东阳光药自主研发的首个抗乙肝病毒核衣壳1.1类新药莫非赛定，获得国家“十一五”新药创制重大专项支持，临床II期和III期试验正在加快推进中。

抗肿瘤领域，截至目前，东阳光药已有5个1类新药进入临床研究，其中4个1类新药进入I期临床。

在代谢领域与免疫疾病领域，东阳光药已有5款胰岛素产品进入临床研究，涵盖第二代和第三代胰岛素。其中重组人胰岛素进展最快已申报上市，预计2019年获批；精蛋白重组人胰岛素、甘精胰岛素处于临床III期阶段。此外，免疫疾病领域药物伊非尼酮也已进入临床I期研究。

从仿制药布局来看，截止2018年12月31日，东阳光药在研仿制药项目达252个。除了按照一致性评价补充申请提交申请的常规做法，东阳光药更“钟意”于另辟蹊径，通过“国外转报国内”的方法实现弯道超车。

据米内网数据库，从常规过评情况看，截至2019年3月，包括磷酸奥司他韦胶囊通过一致性评价，公司共有5个品种首家通过或视同通过一致性评价。

除了上述之外，东阳光药于2018年7月收购集团海外制剂资产6个，2019年2月又拟收购27个，品种涵盖神经系统用药、降压药、糖尿病用药、血脂调

节等大病种领域，包括氯吡格雷、阿托伐他汀、琥珀酸美托洛尔等重磅仿制药及难仿品种。

据悉，海外转国内获批后视同通过一致性评价，目前东阳光药已有克拉霉素片、左氧氟沙星片、莫西沙星片获批。且公司对于拟新收购进来的 27 个仿制药的定位很清晰，希望能够抓住带量采购给仿制药带来的机遇。

Insight 数据库预测称，2019 年下半年将有 2 个重磅仿制药将会上市，即利格列汀片与恩他卡朋片，两种药物目前均只有广东东阳光提交了上市申请。

东阳光药官网显示，预计到 2020 年，公司将新增 2-4 个新药、3-5 个生物药、3-6 个美国首仿药、70-100 个国内外高端仿制药上市。如诺上述说法实现，则将为东阳光药提供更大的想象力。

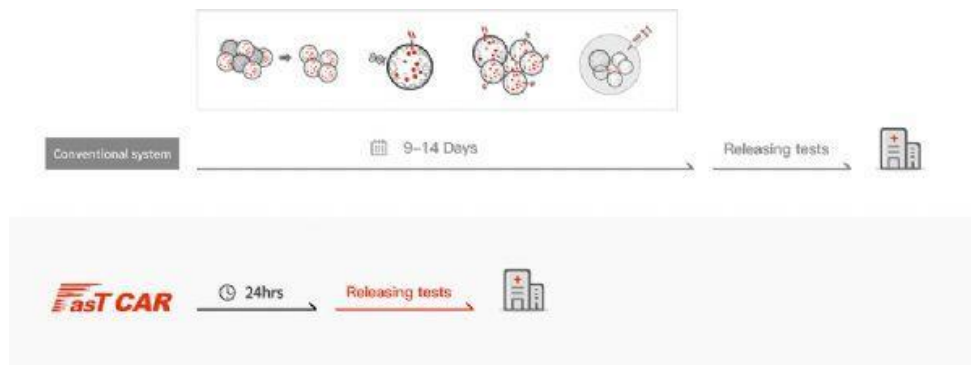
国产 CAR-T ! 首创 FasT CAR-19 治疗 B 细胞急性淋巴细胞白

血病完全缓解率 95.8% , 制备仅需 1 天 !

亘喜生物科技集团 (Gracell Bio) 是一家位于上海的临床阶段免疫细胞治疗公司。近日，该公司公布了一项多中心试点研究的阳性结果，该研究旨在评估其首创 (first-in-class) FasT CAR-19 (GC007F) 研究性细胞基因疗法的安全性和疗效。结果在 9 月 10-13 日在波士顿举行的 CAR-TCR 峰会上公布。

目前，抗 CD19 CAR-T 生物过程平均需要 2 周时间来生产、7 天时间才能通过质量检测。然而，Gracell 公司的 FasT CAR 解决方案，通过对患者 T 细胞进行基因修饰以表达 CD19 特异性嵌合抗原受体 (CAR) 的定制治疗，制备时间可缩短至一天，制造成功率为 26/26 (100%)，没有 1 例受试者产品制备失败。

FasT CAR 技术也可用于其他免疫细胞项目，如治疗多发性骨髓瘤 (MM) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。利用这些优点，FasT CAR-19 具有高度的成本效益，并且具有相当大的潜力在 CAR-T 治疗复发性或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (r/r B-ALL) 中成为一种新的标准。



FasT CAR 技术相对于常规 CAR 技术的优势：生产时间由 9-14 天缩短至 1 天。这项多中心研究入组了 26 例年龄在 14-70 岁之间的青少年和成人患者，他们都患有 r/r B-ALL，并且对先前的多个治疗方案都没有反应。截至 9 月 4 日，所有患者在淋巴消耗性化疗后接受一次 FasT CAR-19 的输注。FasT CAR-19 的剂量从低到高，分别相当于 B-ALL 常规 CAR-T 治疗剂量的 1/30-1/10。

在 28 天的随访中，对 24 例接受治疗的患者进行了疗效评估，其中：23 例（95.8%）取得了有或无完全血细胞计数恢复的完全缓解（CR/CRi）；21 例（87.5%）检测不到微小残留病（uMRD，骨髓中可检测到的白血病细胞 < 1/10000 个白血细胞）。

在超过三个月的持久缓解期内，FasT CAR-19 表现出良好的持久性。在安全性方面，26 例患者均能耐受不同剂量的 FasT CAR-19 单次输注。最常见的安全性问题是细胞因子释放综合征（CRS）和免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS），观察到的为轻度至中度副作用。

与高剂量组相比，低至中剂量组的患者出现轻度不良反应。在低至中剂量组的 20 例患者中，只报告了 2 例（10%）3 级 CRS 和 2 例（10%）可管理的 3 级 ICAN；而在高剂量组的 6 例患者中，有 5 例（83.3%）3 级 CRS 和 1 例（16.7%）1-2 级 ICAN，表明存在剂量限制性毒性。

Gracell 首席执行官曹卫博士表示：“我们非常兴奋地看到，在这项研究中，难治性或复发性 B-ALL 患者从 FasT CAR-19 治疗中获得了实质性的临床益处。使用 FasT CAR 平台制造的 Dual CAR-T 细胞有可能提供更多的临床益处。下一阶段将是通过首次人体试验来释放这些益处。”

半年销售额双双突破 3 亿元！国产 PD-1 单抗产品销售预热

2018年12月，君实生物特瑞普利单抗和信达生物信迪利单抗相继获批，成为首批上市的国产PD-1单抗。近期，信达生物和君实生物先后发布了2019年半年度报告，特瑞普利单抗和信迪利单抗的销售额双双突破了3亿元，值得关注。

信达生物信迪利单抗上半年销售3.31亿元

8月28日，信达生物发布的报告显示，2019年上半年公司实现营业收入4.40亿元。信达生物首个商业化药物产品信迪利单抗注射液自2019年3月9日开始销售，商品名为达伯舒，上半年的销售收入为3.31亿元，约占了公司总收入的79%。目前信达生物销售团队规模为400人，上半年达伯舒的销售和市场推广费约为2.80亿元。

2019年上半年，信达生物研发开支达到6.71亿元。目前研发管线储备了21款创新药物，覆盖了抗肿瘤、代谢疾病等治疗领域。其中，3款生物类似药（IBI-301/IBI-303/IBI-305/）的上市申请已先后获得了NMPA受理并被纳入优先审评，16款在研药物已进入临床开发阶段。

君实生物特瑞普利单抗上半年销售3.08亿

8月29日，君实生物发布的报告显示，2019年上半年公司实现营业收入3.09亿元。特瑞普利单抗已于2019年2月底实现全国销售，并且已经建立起覆盖全国各主要大中城市的销售网络，其收入总额达到3.08亿元，是君实生物当前的主要收入来源。目前，君实生物销售团队的规模为250人，上半年拓益的销售和分销开支约为1.11亿元。

2019年上半年，君实生物研发费用达到3.69亿元。目前研发管线储备了19项在研药品，包括了17个创新药和2个生物类似药品种，覆盖了抗肿瘤、代谢疾病、炎症或自身免疫性疾病及神经性疾病药品领域。

产能情况

信达生物第一期信迪利单抗的生产线包括了3条1000L的生物反应器，在第二期生产线中，信达生物新增的6套3000升不锈钢生物反应器已完成GMP调试和认证，未来的总产能将提高至21000升。

在产能方面，君实生物现有单抗产能1500L。2019年上半年，君实苏州众合生产基地完成了技术改造升级，新增3个500L发酵罐，产能扩大至3000L，新增产能已通过政府药监部门备案，投入商业化生产。

国内在研适应症临床布局

从临床布局来看，信达生物信迪利单抗在国内已登记的临床试验共计 17 项，其中 7 项 III 期临床。在研的临床试验重点布局了信迪利单抗用于肺癌治疗的适应症，目前非小细胞肺癌一线及二线均处于临床 III 期，EGFR 阳性非小细胞肺癌二线采用联合贝伐单抗/化疗方案处于临床 III 期。信迪利单抗的联合用药治疗方案以联用化疗药物为主，与靶向药的联用较少。

君实生物特瑞普利单抗在国内已登记的临床试验共计 13 项，其中 5 项 III 期临床。君实生物优先开发了特瑞普利单抗用于黑色素瘤及鼻咽癌治疗的适应症，还布局了恒瑞医药与信达生物没有涉足的三阴乳腺癌、神经内分泌瘤等适应症，其临床开发模式避开了与国内同类产品的激烈竞争，未来也有望凭借对小众市场的提前布局享受先发优势。

国内 PD-1 单抗市场的黑马型潜力品种

8 月 22 日，恒瑞医药在世界肺癌大会公布了卡瑞利珠单抗联合卡铂与培美曲塞用于非小细胞肺癌一线治疗 III 期研究(名称:NCT03134872)的中期数据。从公布的结果来看，卡瑞利珠单抗的临床效果可与默沙东的 Keytruda 媲美，达到了国际一流水准，有望成为首款获批用于治疗肺癌的国产 PD-1 单抗。

从全球 PD-1 单抗销售 TOP2 产品 Keytruda 和 Opdivo 的竞争格局来看，率先拿下肺癌适应症都能够实现销售上的迅速增长。以默沙东 Keytruda 为例，2019 年上半年，Keytruda 销售收入达 49 亿美元，较去年同期增长近 57%。在美国市场中，来自肺癌适应症的销售收入超过 31 亿美元，贡献了销售额的 65%。

恒瑞医药卡瑞利珠单抗是第三家获批上市的国产 PD-1 单抗，首个获批适应症为经典型霍奇金淋巴瘤，已申报了第二个适应症晚期肝细胞癌。7 月，卡瑞利珠单抗开始上市销售。未来，若用于肺癌一线治疗的 III 期临床试验顺利完成，卡瑞利珠单抗有望成为拿下肺癌一线治疗的首个国产 PD-1 单抗。

作为国产 PD-1 单抗的后来者，以诸多优势适应症为基础，凭借恒瑞医药强大的销售能力，卡瑞利珠单抗有潜力后来居上，成为国内 PD-1 单抗领域的黑马，刷新国产产品的销售记录。