

生物产业动态

2020年 第四期

(总第一百四十四期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
全球首个 BCMA CAR-T 细胞疗法！百时美施贵宝 IDE-CEL 治疗多发性骨髓瘤 (MM)在欧盟进入加速评估！	1
帕金森重磅新药！美国 FDA 批准 KYNMOBI(阿扑吗啡舌下膜剂)：15 分钟起效，OFF 事件唯一按需舌下疗法.....	3
肺癌一线免疫治疗！BMS 明星免疫组合 OPDIVO+YERVOY 获美国 FDA 批准第 5 个适应症，显著延长生存期！	5
超重磅！阿斯利康降糖药 FARXIGA(达格列净)获美国 FDA 批准：全球首个治疗心力衰竭的 SGLT2 抑制剂！	7
国内动态.....	10
16 家中国医药企业入榜《福布斯 2020 全球上市企业 2000 强》，国药控股、上海医药、恒瑞.....	10
国产抗 PD-1 疗法！君实生物特瑞普利单抗(拓益®)尿路上皮癌(UC)新适应症申请获国家药监局受理！	12
三代试管婴儿 PGS 获批上市，配套 40 万保险，开辟 NIPT 外的第二生育健康市场!.....	14
ADC 药物研发的关键四要素及发展趋势	17

国际动态

全球首个 BCMA CAR-T 细胞疗法 !百时美施贵宝 ide-cel 治疗 多发性骨髓瘤(MM)在欧盟进入加速评估 !

百时美施贵宝 (BMS) 与合作伙伴蓝鸟生物 (Bluebird Bio) 近日联合宣布, 欧洲药品管理局 (EMA) 已受理 idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) 的营销授权申请 (MAA)。EMA 已确认 MAA 的完整性, 并已启动集中审查程序。今年 3 月, ide-cel 被 EMA 授予了加速评估资格, 其 MAA 审查周期将缩短至 150 天。

ide-cel 是一种研究性 B 细胞成熟抗原 (anti-BCMA) 导向的嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法, 开发用于复发性/难治性多发性骨髓瘤 (R/R MM) 患者的治疗, 具体为: 用于既往接受至少三种疗法 (包括免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、抗 CD38 抗体) 的 MM 成人患者。

今年 3 月, BMS 和蓝鸟生物向美国 FDA 提交了 ide-cel 用于相同适应症的生物制品许可申请 (BLA)。但值得注意的是, 今年 5 月中旬, FDA 发布了一份拒绝受理通知书 (refusal-to-file letter), 拒绝受理 BLA。经过初步审查后, FDA 认为 BLA 中的化学、制造和控制 (CMC) 模块需要进一步细节来完成审查。但该机构没有要求提供额外的临床或非临床数据。BMS 计划在 2020 年 7 月底之前重新提交 BLA。

ide-cel 监管申请文件基于关键 II 期 KarMMa 研究的结果。该研究中, 128 例先前接受过至少 3 种疗法且对最后一种疗法无效 (根据国际骨髓瘤工作组 [IMWG] 的定义, 治疗 60 天内对治疗无应答或病情进展) 的过度预治疗 (heavily pre-treated, 即先前接受过多种疗法) 复发和难治性多发性骨髓瘤患者接受了 ide-cel 剂量水平为 $150-450 \times 10^6$ CAR+ T 细胞治疗。这些患者, 先前接受过的治疗方案中位数为 6 种, 84% 的患者对所有三种常用治疗方案均难治, 包括免疫调节剂 (IMiD)、蛋白酶体抑制剂 (PI) 和抗 CD38 抗体; 94% 的患者对抗 CD38 抗体难治。中位随访时间为 13.3 个月。

该研究研究达到了总缓解率 (ORR) 的主要终点和完全缓解率 (CR) 的关键次要终点。安全性结果与先前报道的 ide-cel 数据一致。数据显示: 所有剂量水

平的总缓解率(ORR)为 73%,其中 33%的患者获得完全缓解(CR)或严格缓解(sCR)。中位缓解持续时间(DoR)为 10.7 个月,有 CR 或 sCR 的患者中位 DOR 为 19.0 个月。中位无进展生存期(PFS)为 8.8 个月,有 CR 或 sCR 患者的中位 PFS 为 20.2 个月。所有达到 CR 或 sCR 且可评估最小残留病(MRD)的患者均为 MRD 阴性。

各亚组间观察到一致的临床意义的益处,几乎所有亚组的 ORR 均为 50%或以上,包括老年和高危患者。总生存期(OS)数据继续趋于成熟,所有剂量水平的估计中值 OS 为 19.4 个月,12 个月存活率为 78%。结果支持 ide-cel 在 $150-450 \times 10^6$ CAR+T 细胞的目标剂量水平上的有利风险预测。详细数据将在 5 月 29 日举行的美国临床肿瘤学会(ASCO)2020 年虚拟科学项目上报告。

百时美施贵宝细胞疗法开发高级副总裁 Stanley Franke 医学博士表示:“欧洲是多发性骨髓瘤发病率最高的地区之一,病情复发且对标准治疗方案无效的患者需要新的治疗方案来改善预后。我们将继续与 EMA 合作,将 ide-cel 带给正在与这种侵袭性血癌作斗争的欧盟患者。”

ide-cel 是第一个提交监管审批针对 BCMA 靶点以及用于治疗 MM 的 CAR-T 细胞疗法。BCMA 是一种在多发性骨髓瘤(MM)癌细胞上广泛表达的蛋白质,这使其成为治疗这种侵袭性血液癌症的重要潜在靶点。

ide-cel 的原理是在患者的 T 细胞上嵌合 BCMA 的受体,其制备过程为:从每例患者的血液中分离获得 T 细胞,使用编码 BCMA 抗原受体的慢病毒载体对 T 细胞进行修饰,使 T 细胞表面表达 BCMA 受体。治疗时,MM 患者先接受 2 种化疗药物(环磷酰胺和氟达拉滨)预处理,以杀死患者体内现有的 T 细胞,随后输注 bb2121,一旦输注回患者体内,ide-cel 就开始寻找并杀死表达 BCMA 的细胞。

此前,ide-cel 在 2017 年 11 月被美国 FDA 授予了治疗 R/R MM 的突破性药物资格(BTD),并且被欧盟 EMA 授予了治疗 R/R MM 的优先药物资格(PRIME)。ide-cel 是百时美施贵宝和蓝鸟生物共同开发、共同推广和利润分享协议的一部分。双方的 ide-cel 综合临床开发项目包括用于早期治疗 MM 的多项临床研究(KarMMa-2、KarMMa-3、KarMMa-4),包括新诊 MM。

除了 ide-cel 之外,BMS 和蓝鸟生物也正在开发第二代 anti-BCMA CAR-T 疗法 bb2127,这是在第一代 CAR-T 疗法 ide-cel 基础上进一步开发的产品,结合

了一种 PI3K 抑制信号，可生产出一种富集“记忆 T 细胞”的 CAR-T 产品，这是一种寿命更长、更强效的 T 细胞亚群，具有改善的抗肿瘤活性。

多发性骨髓瘤(MM)是仅次于非霍奇金淋巴瘤的第二大常见血液学恶性肿瘤。近年来，尽管在化疗、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂沙利度胺衍生物和 CD38 靶向抗体方面取得了很大的进展，但几乎所有患者最终仍会复发。因此，对新治疗方案存在着迫切需求。MM 市场预计 2027 年将达到 290 亿美元。

BCMA 是一种极其重要的 B 细胞生物标志物，广泛存在于 MM 细胞表面，近年来已成为 MM 和其他血液系统恶性肿瘤的一个非常热门的免疫治疗靶点。目前，针对 BCMA 开发的免疫疗法超过 20 种，主要分为 3 类：嵌合抗原受体 T 细胞疗法（CAR-T，BMS/蓝鸟生物、诺华为代表）、双特异性抗体（BsAb，安进为代表）、抗体药物偶联物（ADC，葛兰素史克为代表）。

今年 1 月和 2 月，葛兰素史克（GSK）B 细胞成熟抗原（BCMA）靶向抗体药物偶联物（ADC）belantamab mafodotin（GSK2857916，2.5mg/kg 剂量）分别获得了美国 FDA 的优先审查、欧盟 EMA 的加速评估，用于治疗既往已接受过多种疗法（包括一种免疫调节剂、一种蛋白酶体抑制剂、一种抗 CD38 抗体）的复发或难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）患者。

belantamab mafodotin 有潜力成为上市的首个 BCMA 靶向疗法。2017 年，belantamab mafodotin 获美国 FDA 授予突破性药物资格（BTD）以及欧盟 EMA 授予优先药物资格（PRIME），成为被授予 BTD 和 PRIME 的首个 BCMA 靶向制剂。来自关键 II 期 DREAMM-2 研究的数据显示，在既往过度预处理（接受过的治疗方案中位数：7 种）的 R/R MM 患者中，belantamab mafodotin 2.5mg/kg 剂量组的总缓解率（ORR）为 31%（n=30/97），3.4mg/kg 剂量组的 ORR 为 34%（n=34/99），数据具有临床意义。来自 DREAMM-1 研究的数据显示，在 BCMA 阳性 R/R MM 患者中，belantamab mafodotin 治疗的 ORR 达到了 60%。

帕金森重磅新药 美国 FDA 批准 Kynmobi(阿扑吗啡舌下膜剂)：

15 分钟起效，OFF 事件唯一按需舌下疗法

日本住友制药美国子公司 Sunovion Pharma 公司近日宣布，美国食品和药物

管理局 (FDA) 已批准 Kynmobi (apomorphine HCl, 盐酸阿扑吗啡) 舌下膜剂 (sublingual film, APL-130277), 用于帕金森病 (PD) 患者运动症状波动 (motor fluctuations, 即: OFF episodes, “OFF” 事件) 的急性间歇治疗。Kynmobi 在舌下溶解, 可帮助 PD 患者根据需要改善其 OFF 症状。

值得一提的是, Kynmobi 是第一个也是唯一一个快速、按需治疗帕金森病 OFF 事件的舌下疗法, 一天最多可以使用 5 次。在 III 期研究中, 与安慰剂相比, Kynmobi 治疗的患者在 30 分钟内运动症状有显著改善。在美国, FDA 在 2016 年 8 月授予了 APL-130277 快速通道地位。

帕金森病 (PD) 是一种慢性神经退行性疾病, 其中产生多巴胺的细胞丢失。据预测, 到 2030 年, 美国 PD 患者总数将达到 120 万。在确诊后的 4-6 年内, 无论疾病严重程度如何, 高达 60% 的 PD 患者会经历 OFF 事件。

OFF 事件是在口服左旋多巴/卡比多巴控制病情的情况下, 帕金森病症状的再次出现或恶化, 其部分特征包括震颤、僵硬、运动迟缓或其他症状。这些破坏性的事件可以在早上醒来时发生, 并贯穿一整天。OFF 事件是帕金森病常见且具有挑战性的一部分, 其发作的不可预测性会对帕金森病患者及其护理人员的日常生活造成极大的挑战和破坏。

Sunovion 公司预计, Kynmobi 将于 2020 年 9 月在美国上市。Sunovion 公司总裁兼首席执行官 Antony Loebel 表示: “FDA 对 Kynmobi 的批准, 为经历 OFF 事件及相关日常活动中断的帕金森病患者扩充了治疗选择。我们很高兴为帕金森病社区提供一种新的治疗方案, 我们相信这为患者提供了一种方便的疗法, 使他们能够迅速改善受损的运动, 并在需要时更好地控制他们的运动症状。”

Kynmobi 舌下膜剂是一种新剂型的阿扑吗啡 (apomorphine), 后者是一种多巴胺 D2 受体激动剂, 用作 OFF 事件的急救药品, 在美国批准的剂型为皮下注射液。

Kynmobi 是一种舌下膜剂, 通过简单的舌下含服给药, 该药是第一个也是唯一一个针对帕金森病 OFF 事件的快速、按需治疗的舌下疗法, 一天最多可以使用 5 次。

发表于《柳叶刀神经病学》上的 III 期临床试验结果表明, 在治疗第 12 周, 帕金森病患者在服用 Kynmobi 后 30 分钟运动症状显著改善, 与安慰剂相比, 国

际运动障碍学会统一帕金森病评定量表 (MDS-UPDRS) 第三部分 (运动功能检查) 评分平均降低 7.6 分。给药后 15 分钟, 临床症状开始好转。此外, 与接受安慰剂的患者相比, 接受 Kynmobi 治疗的患者在 30 分钟内出现完全缓解的比例显著更高。研究中, Kynmobi 的耐受性良好, 最常报告的由治疗引起的不良事件 (发生在 5% 以上的患者中, 发生率高于安慰剂) 包括恶心、口咽反应、嗜睡和头晕。

目前, Kynmobi 正被开发作为一种速效药物, 用于所有类型 “OFF” 事件的按需治疗, 包括清晨 OFF 事件、不可预测的 OFF 事件、剂末效应 OFF 事件。Kynmobi 舌下含服的给药方式不仅解决了皮下注射所带来的各种问题, 而且还能更加迅速地稳定帕金森症的 “OFF” 症状, 安全性也大幅提高。

帕金森病治疗方面, 近年来已有数款药物获批上市, 包括: (1) Acorda 公司的药物-设备 Inbrija, 用于接受卡比多巴/左旋多巴治疗的 PD 患者 “OFF” 事件的间歇性治疗, 这是首个吸入性左旋多巴产品, 由患者自己手持操作给药。(2) 协和麒麟的 Nourianz (istradefylline 片剂), 作为左旋多巴/卡比多巴的附加疗法, 用于正在经历 OFF 事件的 PD 成人患者, 该产品从最初被 FDA 拒绝批准到最终获得批准, 前后经历了长达十一年之久。(3) 卫材/明治的 Xadago/Equifina (safinamide), 该药是一种新型选择性 MAO-B 抑制剂, 用于正在接受一种含左旋多巴药物治疗的帕金森病患者, 改善疗效减退现象 (wearing-off phenomenon)。(4) Neurocrine Biosciences 公司 Ongentys (opicapone), 该药是一种新型、每日一次、口服选择性儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂, 作为左旋多巴/卡比多巴的一种辅助疗法, 用于治疗正在经历运动波动 (OFF 事件) 的帕金森病患者。

值得一提的是, Ongentys 是第一个也是唯一一个被批准的每日一次 COMT 抑制剂, 将提供一种新的治疗方案来延长左旋多巴/卡比多巴的疗效。

2018 年 1 月, 复星医药以 1800 万美元从 BIAL 公司授权获得了 Ongentys (opicapone) 在中国市场的独家权利。据国内研究表明, 我国 65 岁以上人群总体帕金森患病率约为 1700/10 万, 年新发病例数近 10 万。

肺癌一线免疫治疗 ! BMS 明星免疫组合 Opdivo+Yervoy 获美国 FDA 批准第 5 个适应症, 显著延长生存期 !

百时美施贵宝 (BMS) 近日宣布, 美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准抗 PD-1 疗法 Opdivo (欧狄沃, 通用名: nivolumab, 纳武利尤单抗) 3mg/kg 与抗 CTLA-4 疗法 Yervoy (ipilimumab, 易普利姆玛) 1mg/kg 组合疗法, 用于一线治疗无 EGFR 或 ALK 基因组肿瘤畸变、肿瘤表达 PD-L1 ($\geq 1\%$) 的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。

Opdivo+Yervoy (OY 组合) 是美国 FDA 批准的第一个也是唯一一个双重免疫疗法。此次批准, 也标志着 OY 组合在美国监管方面获批的第 5 个适应症。

Opdivo+Yervoy 组合中的 2 种疗法具有潜在的协同作用机制, 针对 2 个不同的免疫检查点 (PD-1 和 CTLA-4), 并以互补的方式发挥作用。截至目前, Opdivo+Yervoy 组合已获 FDA 批准用于治疗 5 种类型的癌症 (黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌)。

此次批准, 基于 III 期 CheckMate-227 试验的第 1a 部分 (Part 1a) 结果。这是一项全球性、多部分、开放标签、随机试验, 在先前未接受过化疗 (化疗初治) 的 IV 期或复发性 NSCLC 患者中开展。该研究包括 2 个部分: (1) 第一部分: 1a 部分比较 Opdivo (3mg/kg) 联合 Yervoy (1mg/kg)、Opdivo 单药疗法、化疗治疗肿瘤表达 PD-L1 的患者; 1b 部分比较 Opdivo 联合 Yervoy、Opdivo 联合化疗、化疗治疗肿瘤不表达 PD-L1 的患者; (2) 第二部分: 比较 Opdivo 联合化疗、化疗, 无论 PD-L1 表达如何。

来自 1a 部分的结果显示: 一线治疗肿瘤表达 PD-L1 $\geq 1\%$ 的 NSCLC 患者 (无论肿瘤组织学如何), 最小随访 29.3 个月, 与化疗组 (n=397) 相比, Opdivo+Yervoy 组 (n=396) 在总生存期 (OS) 方面表现出优越性 (中位 OS: 17.1 个月 vs 14.9 个月; HR=0.79, 95%CI: 0.67-0.94, p=0.0066)。该试验中, Opdivo+Yervoy 组和化疗组的 1 年生存率分别为 63%、56%, 2 年生存率分别为 40%、33%, 第三年 (中位随访 43.1 个月) 生存率分别为 33%、22%。

根据盲法独立中心审查 (BICR) 的评估, 最小随访 28.3 个月, Opdivo+Yervoy 组确认的总缓解率 (ORR) 为 36% (完全缓解 [CR]=5.8%、部分缓解 [PR]=30.1%)、化疗组确认的 ORR 为 30% (CR=1.8%、PR=28.2%)。在病情有缓解的患者中, Opdivo+Yervoy 组的中位缓解持续时间 (DOR) 为 23.2 个月 (95%CI: 15.2-32.2)、化疗组为 6.2 个月 (95%CI: 5.6-7.4)。ORR 和 DOR 均为预先指定的描述性分析。

这些结果代表了首次一种双重免疫肿瘤学（I-O）疗法一线治疗 NSCLC 在总生存期（OS）方面疗效优于化疗。Opdivo+Yervoy 组合方案的安全性与之前的 NSCLC 研究一致，没有观察到新的安全信号。

Opdivo 和 Yervoy 均为肿瘤免疫疗法（I-O），通过靶向免疫系统中不同的调控元件，利用人体自身的免疫系统对抗肿瘤，其中 Opdivo 靶向阻断 PD-1/PD-L1 通路，Yervoy 则靶向阻断 CTLA-4。

截至目前，Opdivo+Yervoy 免疫组合疗法已获批准用于 5 个适应症：（1）一线治疗肿瘤表达 PD-L1（ $\geq 1\%$ ）、无 EGFR 或 ALK 基因组肿瘤畸变的转移性 NSCLC 成人患者；（2）治疗不可切除性或转移性黑色素瘤；（3）一线治疗中高危晚期肾细胞癌（RCC）患者；（4）治疗微卫星不稳定性高（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）转移性结直肠癌（mCRC）儿童（ ≥ 12 岁）和成人患者；（5）治疗先前已接受过索拉非尼（sorafenib）的肝细胞癌（HCC）患者。

Opdivo 于 2014 年 7 月在日本率先获得批准，是全球获批的首款 PD-1 免疫疗法。通过利用人体自身免疫系统对抗癌症，Opdivo 已成为多种癌症的重要治疗选择。

在中国，Opdivo（欧狄沃）于 2018 年 6 月获批上市，成为中国市场首个免疫肿瘤（I-O）治疗药物。截至目前，Opdivo 在中国已获批 3 个适应症，包括：非小细胞肺癌（NSCLC）、头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）、胃/胃食管交界腺癌。

超重磅 阿斯利康降糖药 Farxiga(达格列净)获美国 FDA 批准：

全球首个治疗心力衰竭的 SGLT2 抑制剂！

美国食品和药物管理局（FDA）近日批准阿斯利康（AstraZeneca）降糖药 Farxiga（中文商品名：安达唐，通用名：dapagliflozin，达格列净）一个新的适应症，用于射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）成人患者（伴或不伴 2 型糖尿病），以降低心血管（CV）死亡和心衰住院的风险。该适应症通过 FDA 的优先审查程序获得批准。

Farxiga 是一种首创的、每日口服一次的选择性钠葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂。值得一提的是，Farxiga 是第一个被批准用于治疗心力衰竭

的 SGLT2 抑制剂，具体为：纽约心脏病协会（NYHA）功能分级为 II-IV 级心力衰竭且射血分数降低的成人患者。来自里程碑 III 期 DAPA-HF 试验的数据显示，在 HFrEF 成人患者（伴或不伴 2 型糖尿病）中，当联合标准护理时，与安慰剂相比，Farxiga 提高了生存率并减少了住院治疗的需求，将 CV 死亡和心衰恶化（心衰住院、紧急心衰就诊）复合终点的风险显著降低了 26%。

2019 年 9 月，FDA 授予了 Farxiga 快速通道资格（FTD），用于 HFrEF 或射血分数保留的心力衰竭（HFpEF）成人患者，降低心血管（CV）死亡或心衰恶化的风险。2019 年 8 月，FDA 还授予了 Farxiga 另一个 FTD，用于伴或不伴 2 型糖尿病的慢性肾脏病（CKD）患者，延缓肾功能衰竭进展以及预防 CV 和肾脏死亡。

在美国，Farxiga 之前还被批准作为一种单药疗法以及作为组合疗法的一部分，用于 2 型糖尿病成人患者，改善血糖控制。2019 年 10 月，FDA 还批准 Farxiga 用于存在 2 型糖尿病、存在心血管疾病或多个 CV 风险因素的患者，降低心衰住院风险。

FDA 药物评价和研究中心心内科和肾脏科主任 Norman Stockbridge 医学博士表示：“心力衰竭是一种严重的健康状况，导致八分之一的美国人死亡，并影响了近 650 万美国人。此次最新批准，将为射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）患者提供一种额外的治疗选择，可以提高生存率，减少住院的需要。”

此次批准，基于里程碑 III 期 DAPA-HF 试验的结果。该研究结果已于 2019 年 9 月发表于《新英格兰医学杂志》（NEJM）。结果显示，在射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）患者（有或无 2 型糖尿病）中，当联合标准护理时，与安慰剂相比，Farxiga 降低了 CV 死亡或 HF 恶化复合结局的发生率。

DAPA-HF 是评估一种 SGLT2 抑制剂联合标准护理药物（包括血管紧张素转化酶[ACE]抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂[ARB]、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂[MRA]和脑啡肽酶抑制剂）治疗 HFrEF 成人患者（伴有和不伴有 2 型糖尿病）的首个心力衰竭结局研究。这是一项国际性、多中心、平行组、随机、双盲研究，在射血分数降低（LVEF \leq 40%）的心衰患者（HFrEF）中开展，包括伴有和不伴有 2 型糖尿病的患者。研究评估了每日一次 10mg 剂量 Farxiga 与安慰剂，联合标准护理治疗的疗效和安全性。研究的主要终点是心衰恶化事件（住院或等效事件，例如紧急心衰就诊）或心血管（CV）死亡的时间。

结果显示,研究达到了主要复合终点:与安慰剂相比, Farxiga 将心血管(CV)死亡或心衰恶化复合终点的风险显著减少了 26% ($p < 0.0001$),并显示出复合终点的每个单独组分风险都减少了,具体数据为:将发生首次心衰恶化的风险降低了 30% ($p < 0.0001$)、将心血管死亡风险降低了 18% ($p = 0.0294$)。Farxiga 对主要复合终点的影响在所研究的关键亚组中大体一致。此外,结果还显示:堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ)测量的患者报告结果显著改善,全因死亡率名义上显著降低 17% (每 100 患者年发生一次事件的患者为 7.9 vs 9.5),数据有利于 Farxiga。该研究中, Farxiga 的安全性与该药已确定的安全性一致。容量不足 (7.5% vs 6.8%) 和肾脏不良事件 (6.5% vs 7.2%) 的患者比例与安慰剂相当,这是在治疗心力衰竭时通常关注的事件。两个治疗组的重大低血糖事件 (0.2% vs 0.2%) 都很少见。

心力衰竭(HF)是一种危及生命的疾病,在该病中,心脏不能向身体泵入足够的血液。心衰影响到全球约 6400 万人(其中至少一半射血分数降低),这是一种慢性、退行性疾病,其中一半的病人将在确诊 5 年内死亡。心衰仍然与男性(前列腺癌和膀胱癌)和女性(乳腺癌)中最常见的癌症一样致命。心衰是 65 岁以上患者住院治疗的主要原因,代表了一个重大的临床和经济负担。

Farxiga 的活性药物成分为 dapagliflozin(达格列净),该药是一种首创的、每日口服一次的、选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT2)抑制剂,已被批准用于 2 型糖尿病成人患者改善血糖控制。该药独立于胰岛素发挥作用,在肾脏中选择性抑制 SGLT2,可帮助患者从尿液中排出多余的葡萄糖。除了降糖之外,该药还具有减肥和降低血压的额外益处。

阿斯利康正在推进 dapagliflozin 一个庞大的临床开发项目,涉及超过 35 个已完成或正在进行的 IIb/III 期临床研究,入组患者超过 3.5 万例,并有超过 250 万患者年的临床使用经验。

值得一提的是,2019 年 3 月,Forxiga(dapagliflozin 的欧洲商品名)获欧盟和日本批准新适应症:作为胰岛素的口服辅助治疗药物,用于 1 型糖尿病(T1D)成人患者的治疗。该药是欧洲批准治疗 T1D 的首个 SGLT2 抑制剂,也是阿斯利康获得监管批准的首个 T1D 药物。该药具体适应症为:作为胰岛素的口服辅助治疗药物,用于接受胰岛素治疗但血糖水平控制不佳并且身体质量指数(BMI)

≥27kg/m²（超重或肥胖）1型糖尿病（T1D）成人患者，改善其血糖控制。但在美国方面，该药治疗 T1D 因糖尿病酮症酸中毒（DKA）风险于 2019 年 7 月被 FDA 拒绝批准。

在中国，dapagliflozin（中文品牌名：安达唐）于 2017 年 3 月获批，作为一种单药疗法，用于 2 型糖尿病成人患者改善其血糖控制。此次批准，使 dapagliflozin 成为中国市场批准的首个 SGLT2 抑制剂。该药是一种口服片剂，每片含有 5mg 或 10mg 达格列净，推荐起始剂量为每次 5mg，每日早上服用 1 次。

国内动态

16 家中国医药企业入榜《福布斯 2020 全球上市企业 2000 强》， 国药控股、上海医药、恒瑞...

近日，《福布斯》发布了 2020 年“全球上市公司 2000 强”榜单。美国有 588 家企业上榜，居世界各国榜首；中国共有 367 家企业上榜，中国内地、中国香港和中国台湾分别为 266 家、58 家和 43 家。

《福布斯》“全球上市公司 2000 强”榜单被称为全球最权威、最受关注的商业企业排行榜之一，依据企业的销售额、利润、总资产、市值等四大指标，综合评选出全世界规模最大、影响力最强、价值最高的企业。

福布斯 2020 全球企业 2000 强榜中指出，2020 年上榜企业的营收总额为 42.3 万亿美元，利润总额为 3.3 万亿美元，资产总额为 201.4 万亿美元，市值总额为 54.3 万亿美元。企业销售额和资产数字高于去年，但是利润和市值降低。

虽然市场下行，但是药品和生物科技企业影响最小。上榜的医药企业中，国际医药巨头排名洗牌，辉瑞制药“痛失”第一，取而代之的是美国药店零售巨头 CVSHealth。

福布斯 2020 全球企业 2000 强榜医药企业榜

排名	公司	国家和地区
40	CVS Health	美国
49	辉瑞制药	美国
68	诺华	瑞士
74	罗氏	瑞士
92	默沙东	美国
97	葛兰素史克	英国
102	拜耳	德国
117	赛诺菲	法国
119	艾伯维	美国
136	Walgreens Boots	美国
138	百时美施贵宝	美国
162	安进	美国
186	吉利德科学	美国
221	礼来	美国
237	阿斯利康	英国
333	诺和诺德	丹麦
366	Biogen	美国
443	美源伯根	美国
490	武田制药	日本
535	麦克森	美国
547	安斯泰来制药	日本
556	国药控股	中国内地
561	艾尔建	爱尔兰
580	大冢控股	日本
614	第一三共	日本
783	梯瓦制药	以色列
796	亚力兄制药	美国
812	硕腾	美国
898	Iqvia Holdings	美国
915	Vertex	美国
1009	上海医药	中国内地
1038	Illumina	美国
1061	卫材	日本
1066	恒瑞医药	中国内地
1089	华润医药	中国香港
1102	优时比	比利时
1104	迈兰	英国
1344	云南白药	中国内地
1483	太阳药业	印度
1589	小野药品	日本
1593	石药集团	中国香港
1604	诺维信	丹麦
1617	翰森制药	中国内地
1656	中国生物制药	中国香港
1746	药明康德	中国内地
1794	智飞生物	中国内地
1821	药明生物	中国内地
1840	复星医药	中国内地
1903	九州通	中国内地
1929	广州白云山医药集团	中国内地

值得提及的是福布斯 2020 全球企业 2000 强榜中，中国有 16 家医药企业入榜，其中，国药控股以营业额 615 亿美元、利润 9.044 亿美元、资产 387 亿美元、

市值 84 亿美元排名榜单第 556 位，位列中国医药企业榜首；上海医药以营业额 270 亿美元、利润 5.923 亿美元、资产 197 亿美元、市值 50 亿美元排名榜单第 1009 位，位居中国医药企业第二；恒瑞医药以营业额 34 亿美元，利润 7.824 亿美元，资产 41 亿美元，市值 580 亿美元排名榜单第 1066 位，较 2019 年大幅上升了 147 位，位居中国医药企业第三；此外，翰森制药、药明康德、智飞生物、爱尔眼科医药为今年新上榜的医药企业。

福布斯 2020 全球企业 2000 强榜中国医药医疗榜

福布斯榜单排名	福布斯榜单中国医药企业排名	公司	国家和地区
556	1	国药控股	中国内地
1009	2	上海医药	中国内地
1066	3	恒瑞医药	中国内地
1089	4	华润医药	中国香港
1129	5	迈瑞医疗	中国内地
1344	6	云南白药	中国内地
1593	7	石药集团	中国香港
1617	8	翰森制药	中国内地
1656	9	中国生物制药	中国香港
1746	10	药明康德	中国内地
1794	11	智飞生物	中国内地
1821	12	药明生物	中国内地
1840	13	复星医药	中国内地
1840	14	爱尔眼科	中国内地
1903	15	九州通	中国内地
1929	16	广州白云山医药集团	中国内地

国产抗 PD-1 疗法！君实生物特瑞普利单抗(拓益®)尿路上皮癌

(UC)新适应症申请获国家药监局受理！

君实生物近日宣布，国家药品监督管理局（NMPA）已受理抗 PD-1 抗体药物特瑞普利单抗（商品名：拓益）用于治疗既往接受过治疗的局部进展或转移性尿路上皮癌（UC）患者的新适应症上市申请。

尿路上皮癌（UC）是全球范围内最常见的泌尿系统癌症。早期以手术治疗为主，对于不能手术的局部进展或转移性尿路上皮癌患者，以铂类为基础的化疗是其标准的一线治疗，随着化疗敏感性下降，会导致肿瘤复发和疾病进展。对于此类标准治疗后出现疾病进展的晚期尿路上皮癌患者，目前国内治疗手段非常有限。

值得一提的是，今年4月，百济神州抗PD-1抗体药物百泽安®（通用名：替雷利珠单抗注射液）获得NMPA批准，用于治疗接受含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性PD-L1高表达的UC患者。2019年12月底，百泽安®获NMPA批准，用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤（R/R cHL）患者。

在全球范围内，目前已有11款PD-(L)1疗法获得批准，其中已有8款在中国获批。这11款疗法中，已有6款获批尿路上皮癌（UC）适应症。值得一提的是，百泽安®是国内首个被批准治疗UC的抗PD-(L)1疗法。

产品	公司	中国批准	通用名	靶点	UC	批准日期	国内UC	UC注册数据
Keytruda 可瑞达	默沙东	√	帕博利珠单抗	PD-1	√	2017.05		二线治疗：ORR=21%（化疗组11%，p=0.002），中位OS=10.3个月（化疗组=7.4个月，HR=0.73，p=0.004）；中位PFS无差异。 一线治疗：中位随访7.8个月，ORR=28.6%，中位DOR未达到（范围：1.4+至17.8+）。
Opdivo 欧狄沃	百时美施贵宝	√	纳武利尤单抗	PD-1	√	2017.02		二线治疗：ORR=19.6%，中位DOR=10.3。
Tecentriq 特善奇	罗氏	√	阿特珠单抗	PD-L1	√	2016.05		二线治疗：ORR=14.8%，中位DOR未达到（范围：2.1+至13.8+）
英飞凡 Imfinzi	阿斯利康	√	度伐利尤单抗	PD-L1	√	2017.05		二线治疗：ORR=17.0%，中位DOR未达到（范围：0.9+至19.9+）。 PD-L1高表达患者ORR=26.3%，低表达患者ORR=4.1%
Libtayo	赛诺菲/再生元		cemiplimab	PD-1				
Bavencio	辉瑞默克		avelumab	PD-L1	√	2017.05		二线治疗：随访≥13周，ORR=13.3%；随访≥6个月，ORR=16.1%； 治疗至缓解中位时间=2个月。中位DOR未达到（范围：1.4+至17.4+）
Forteca	BIOCAD		pcolgalimab	PD-1				
拓益	君实生物	√	特瑞普利单抗	PD-1				二线治疗：ORR=25.7%；PD-L1阳性患者ORR=41.3%，OS数据尚未成熟。
达伯舒	信达生物	√	信迪利单抗	PD-1				
艾瑞卡	恒瑞医药	√	卡瑞利珠单抗	PD-1				
百泽安	百济神州	√	替雷利珠单抗	PD-1	√	2020.04	√	二线治疗，PD-L1阳性患者，中位随访≥8个月，ORR=24.8%

君实生物的抗PD-1抗体药物特瑞普利单抗（商品名：拓益）于2018年12月获得NMPA批准上市销售，成为中国首个自主研发的PD-1单抗，该药适应症为：用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。特瑞普利单抗注射液的获批，填补了国产PD-1单抗的空白，更多中国患者将有机会获得国际先进水平的肿瘤免疫治疗。

今年4月底，NMPA受理特瑞普利单抗（商品名：拓益）用于治疗既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌（NPC）患者的新适应症上市申请。这也是全球首个抗PD-1单抗治疗复发/转移性鼻咽癌的新药上市申请。

此次 UC 新适应症的上市申请，基于 POLARIS-03 研究 (NCT03113266)，为一项开放性、单臂、多中心、II 期关键注册临床研究，旨在评估特瑞普利单抗治疗标准治疗失败后的局部进展或转移性膀胱尿路上皮癌患者的安全性和有效性，由北京大学肿瘤医院郭军教授与上海交通大学医学院附属仁济医院黄翼然教授共同牵头。

在今年 2 月举办的美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统肿瘤研讨会 (ASCO GU) 上，POLARIS-03 研究公布了临床入组结束后的分析数据，研究共入组 151 例局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。至数据截止日，独立评估结果显示，在符合评估条件的 148 例患者中，总体客观缓解率 (ORR) 为 25.7%，PD-L1 阳性患者 (46 例，31.1%) ORR 达到 41.3%，OS 数据尚未成熟，安全性数据与特瑞普利单抗过往报道基本一致。本研究的更新数据将在近期国际学术大会 ASCO 年会上公布。

君实生物首席执行官李宁博士表示：“继上周取得鼻咽癌适应症的上市受理后，特瑞普利单抗达成又一里程碑，标志着我们针对黑色素瘤、鼻咽癌、尿路上皮癌等‘细分领域’适应症的布局已进入新的阶段。对于二线治疗晚期泌尿系统肿瘤，免疫疗法已在全球范围内显示出了一定优势。POLARIS-03 研究是一项针对晚期尿路上皮癌总体人群的 II 期临床研究。今年国际大会上发表的研究结果显示，无论患者的 PD-L1 表达状态如何，二线接受特瑞普利单抗治疗均有获益，其表现不亚于任何 PD-1/PD-L1 二线治疗晚期尿路上皮癌研究。我们正与监管部门积极合作，希望尽早为晚期尿路上皮癌患者提供更多治疗选择。”

三代试管婴儿 PGS 获批上市，配套 40 万保险，开辟 NIPT 外的第二生育健康市场！

生殖健康关系到国计民生，是民族繁衍、国家兴旺的重要基础。国家卫计委发布数据显示，中国育龄夫妇的不孕不育率从 20 年前的近 3% 攀升到近年的 15% 左右，患者人数超过 5000 万，其中超过 1000 万的患者须借助辅助生殖技术实现生育。

无创产前基因检测 (NIPT) 是我国首个获得三类医疗器械注册资质并获准临床上市的产品。与 NIPT 类似，胚胎植入前遗传学诊断/筛查 (PGD/PGS) 也是基

于高通量测序技术的染色体筛查和诊断技术，那么目前该技术发展如何？国家又是如何监管的呢？

PGS 的国家监管流程

从国家药品监督管理局了解到，我国 2016 年将 PGS 归为第三类医疗器械进行监督管理。三类医疗器械是最高级别的医疗器械，也是必须严格控制的医疗器械，生产需由国务院药品监督管理部门审查批准，并发放产品注册证书。PGS 被界定为第三类医疗器械产品，这意味着，任何在医院中使用的 PGS 产品必须达到国家三类医疗器械的标准，并获得三类医疗器械注册证，产品开发依托的平台也必须获得三类医疗器械注册证。

合规产品破三代试管临床应用窘境

对于我国超过 1000 万的不孕不育患者来说，辅助生殖技术是他们圆生育梦的最后希望，三代试管技术有望让更多的家庭成功生育健康宝宝。然而，由于此前三代试管临床应用领域合规产品的空白，各家机构 PGS 检测试剂盒主要采用科研试剂进行开展，因为各家试剂质量良莠不齐、缺乏监管，患者纠纷事件屡屡发生。

近日，国家药品监督管理局批准了国内首个三代试管 PGS 检测试剂盒（国械注准：20203400181）上市，打破这一尴尬局面。该产品是由苏州贝康医疗器械有限公司研发，历经 4 年多中心临床试验，累计完成了近万例胚胎样本的检测。临床数据统计显示，该 PGS 产品的应用能够将试管婴儿平均妊娠率提升至 72%，流产率降低至 6.9%。该产品的获批上市，意味着我国摆脱了长久以来在三代试管临床应用领域无合规产品可用的窘境，三代试管婴儿正式进入合规化、有证时代。可以预见，国家药监局将会进一步加强对三代试管 PGS 检测试剂盒的严格监管。

“检测+保险”

双重保障，安心备孕

生殖健康关系到国计民生，是民族繁衍、国家兴旺非常重要的组成部分。贝康医疗创新生产的这一产品不但能实现“能生”，还能在一定程度上做到“优生”，帮助更多的家庭能够享受到合规的三代试管 PGS 检测。近日，苏州贝康医疗器械有限公司与阳光财产保险股份有限公司达成战略合作，为使用国内首个获得注册

证的三代试管 PGS 产品（国械注准：20203400181）的家庭提供高达 40 万元的商业保险，即为由于检测问题导致流产、出生缺陷的家庭提供 40 万元的保险保障。这不仅能够让更多家庭享受到合规的三代试管 PGS 检测产品，还能让这些家庭在诊疗上获得更多保障。

保险作为一道保障措施，未来有望覆盖辅助生殖领域的各个环节，最终惠及更多的不孕不育家庭。这种配套完善的商保体系，也将有助于提高辅助生殖在公众的接受程度。相信，未来我国的三代试管临床应用将不断走向成熟化、正规化和产业化发展的道路，国内的不孕不育患者群体也无需再花费巨额资金和精力前往海外“求子”，这些夫妇在国内就可以享受到有着多重技术保障、医疗保障的三代试管医疗服务。

PGS 是以提高试管婴儿植入率和活产率为目的的早期产前筛查方法，对避免反复流产、降低遗传患儿的出生以及临床体外辅助生殖有重大意义。随着技术的发展及应用，PGS 临床应用价值越来越明显，市场需求也不断扩张。创新医疗器械特别审批是 PGS 产业化的必经之道，也是国家对 PGS 产业的主要监管流程，未来进入临床的 PGS 产品必须符合国家的监管标准，未获得医疗器械注册证的产品将很难进入市场。

对于该领域未来发展，从市场层面来看，PGS 临床应用价值越来越明显，市场需求正在不断扩张，已成为辅助生殖最有发展前景的领域之一。从技术角度分析，随着测序技术成本大幅度降低、遗传学机制研究的推进以及生物信息数据分析的深入，NGS 技术对试管婴儿的开展提供更广泛的临床价值和更大的市场空间。在国家法规监管层面，三代试管婴儿已正式进入合规化、有证时代，摆脱了长久以来无合规产品可用的窘境。除此之外，辅助生殖与保险的有力结合也在一定程度上给这些家庭在三代试管婴儿诊疗上多了一份保障。

虽然挑战与机遇扑面而来，但我们有理由相信未来 PGD/PGS 产业前景可期。

关于贝康医疗

苏州贝康医疗器械有限公司是苏州园区高科技领军企业，致力于高通量测序技术在生育健康领域的研发和临床应用，目前拥有 1500m² 的生产中心，3000m² 的研究中心以及 4000m² 的医学中心。在全国运营了 4 个独立医学检验实验室，在多个省份建立了 30 多个联合实验室，与国内 200 多个医疗机构开展了业务合

作，在香港建立了 1 个国际检验实验室，与意大利、加拿大及东南亚等多个海外医疗机构开展了业务合作。

ADC 药物研发的关键四要素及发展趋势

ADCs (antibody-drugconjugates) 技术是通过 linker 将单抗和药物分子偶联在一起，利用抗体的特异性靶向运输药物分子到靶组织发挥作用，降低药物的系统性毒副作用，提高药物治疗窗和拓展抗体治疗潜能[1]。血液中循环的 ADC 与靶抗原结合后，通过网格蛋白介导的内吞作用被内化。内化的复合物随后进入内体-溶酶体途径，大多数情况下，先被转运至早期的内体，然后转运至溶酶体。酸性环境和蛋白水解酶会导致包含 ADC 的溶酶体降解，从而使细胞毒性药物释放到细胞质中。释放的细胞毒性药物随后流出到细胞质中，通过 DNA 插入或抑制微管合成等方式诱导细胞凋亡。因此正确的靶标、抗体、linker 以及 cytotoxic payloads 成为影响 ADCs 药物的四个关键因素。

1、ADC 药物的核心四要素

1.1 正确靶标(Target) 的选择

ADC 的成功开发依赖于抗体对靶抗原的特异性结合，理想的 ADC 靶标是在肿瘤细胞表面高表达，在正常组织低表达或不表达，或至少限定在特定的组织中，例如 CD138, 5T4, mesothelin, leukemia 和 CD37。在正常组织表达的靶标会摄入 ADC 药物，不仅导致“脱靶”毒性效应，而且降低癌组织内富集的 ADC 剂量，降低 ADC 药物治疗窗。

有效的 ADC 活性与细胞表面的抗原数量相关，研究证明，实现有效的 ADC 活性，细胞表面至少需要 10^4 的抗原才能确保致死剂量的细胞毒性药物被递送到细胞内部。由于肿瘤细胞表面上抗原的数量有限（平均每个细胞表面约 $5,000$ 至 10^6 数量的抗原），而且大多数临床阶段的 ADC 药物平均 DAR 为 3.5 至 4，所以 ADC 药物传递到肿瘤细胞内的很少。这也被认为 ADC 合并常规细胞毒性药物如甲氨蝶呤，紫杉醇和蒽环类抗生素的临床失败的主要原因之一。

除了特异性和足够的表达，最佳的靶抗原还应引起有效的 ADC 内化。抗体与靶细胞表面抗原的结合可以触发抗体-抗原复合物进入细胞的内化路径，从而实现药物的细胞内递送。

目前，白细胞表面分化抗原是最先广泛采用的 ADC 靶标，目前处于临床开发阶段的 20 种 ADC 药物的靶标有 10 种（CD33, CD30, CD79b, CD22, CD19, CD56, CD138, CD74）是白细胞表面抗原。许多 ADC 药物靶向白细胞表面抗原在很大程度上是由于这些抗原在肿瘤组织中高表达，在正常的造血组织中不表达，或表达水平极低。

除此之外，一些实体瘤表面受体分子逐渐被发现是合适的临床 ADC 靶标，如针对前列腺癌上的 PSMA，表皮生长因子受体 EGFR 和卵巢癌组织 nectin 4 等等 ADC 药物都进入临床 II 期。2013 年 FDA 批准上市的 Kadcyra，靶标为 HER2。2019 年 FDA 批准上市的 Padcev，靶标为 NECTIN4，是第二个获批上市治疗实体瘤的 ADC 药物靶点。

1.2 抗体的选择

抗体分子的高度特异性是实现 ADC 药物疗效的基本要求，从而将细胞毒剂集中在肿瘤部位。依赖高亲和力的特异性抗体，除了避免对健康细胞的毒性外，缺乏肿瘤特异性的抗体可能会被循环系统消除，导致 ADC 药物还未到达肿瘤组织就已“消耗殆尽”。为此，通常将细胞毒性药物附着于 mAb 的 Fc 部分或恒定区，以防对抗原的检测和结合产生影响。

由于这些 150kDa 的抗体分子不仅包含多个天然位点进行缀合，而且还可以被修饰用于其他反应位点，目前所有的 ADC 抗体都是 IgG 分子。IgG 分子的优势在于其对靶抗原的高亲和力和在血液中较长的半衰期，这导致其在肿瘤部位的积累增加。与其它 IgG 分子相比，IgG1 和 IgG3 的抗体依赖性细胞毒性（ADCC）和补体依赖性细胞毒性（CDC）要强的多，但由于 IgG3 具有较短的半衰期，所以不是 ADC 药物的理想选择。另外与 IgG2 和 IgG4 相比，IgG1 在胞内形成的铰链容易还原，因此基于半胱氨酸生产的 ADC 药物难以生产。因此，由于 IgG1 具有相对强的 ADCC 和 CDC，半衰期长，易于生产等特点，目前大多数 ADC 药物是采用 IgG1 支架构建。

ADC 的免疫原性是循环半衰期的主要决定因素之一。早期的 ADC 使用鼠单克隆抗体引起人体强烈的，急性的免疫反应（HAMA），目前大多数 ADC 均采用人源化抗体或完全人源化抗体。

总体而言，用于 ADC 体系结构的理想 mAb 应该是能够选择性结合肿瘤细胞而

不与健康细胞发生交叉反应的人源化或完全人源化 IgG1 分子。此外，ADC 内在化可能是成功治疗的重要而非绝对因素。

1.3 毒素分子 (Payload) 的选择

毒素分子是 ADC 药物研发成功的关键因素，注射入体内的抗体仅仅只有很小的一部分聚集在实体瘤组织中，因此首先具备亚纳摩尔级别的毒性分子 (IC50 值在 0.01-0.1nM) 才是合适的 payloads。另外，毒性分子必须具有可偶联的合适的功能基团，强大的细胞毒性，具有疏水性，且在生理条件下非常稳定。

目前用来进行 ADC 药物研发的毒性分子可分为两大类：微管抑制剂和 DNA 损伤剂，其它小分子，如 α -amanitin (选择性 RNA 聚合酶 II 抑制剂) 也在研究中[12]。前者以 Seattle' s Genetics 的 MMAE, MMAF (free drug IC50: 10⁻¹¹-10⁻⁹M) 和 ImmunoGen' s 公司开发的 DM1, DM4 (free drug IC50: 10⁻¹¹-10⁻⁹M) 为代表。后者以 Calicheamicin, duocarmycins, Spirogen' s 公司的 PBD (free drug IC50<10⁻⁹M) 为代表，这些毒素都有相应的 ADC 药物在临床阶段进行探索开发。很多公司也在纷纷开发自己的 payloads，例如 Nerviano Medical sciences、MersanaTherapeutics 等公司。

1.4 连接分子 (Linker) 的选择

尽管根据肿瘤细胞的类型选择特异性抗体和 payloads 很重要，但就药代动力学，药理学和治疗窗口来说，通过选择合适的 linker 来约束抗体和 payloads 是成功构建 ADC 的关键，理想的 linker 必须满足以下条件：(1) linker 需要在血液循环系统中稳定存在，而定位在肿瘤细胞内或附近时能快速释放活性 payloads，linker 的不稳定性会导致 payloads 的过早释放，造成对正常组织细胞的损伤。也有一项临床研究显示，没登素生物碱的 ADC 稳定性于不良反应呈相反的关系。因此，对于抗体，肿瘤组织和 payloads 的组合，确定具有最佳稳定性的 linker 非常重要。(2) ADC 一旦被内化到靶肿瘤组织中，linker 需要具有被快速裂解并释放毒性分子的能力。(3) 疏水性也是 linker 考虑的一个重要特性，疏水性连接集团和疏水性 payloads 通常会促进 ADC 小分子的聚集，从而引起免疫原性。

目前根据是否将 linker 分为两大类：一种为可切割 linker (acid-labile linkers, protease cleavable linkers, disulfide linkers)，ADC 药物的主

要类型；另一种为不可切割的 linker，区别在于是否会在细胞内被降解。

设计的可切割的 linker 是利用其在血液系统和肿瘤细胞的环境差异，例如，酸敏感 linker 通常在血液中非常稳定，但在低 PH 值的溶酶体中不稳定，并快速降解，释放游离活性毒分子 (Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin))。同样，对蛋白酶敏感的 protease cleavable linkers 在血液中很稳定，但在富含蛋白酶（识别其特定蛋白序列的）的溶酶体中，迅速被切割释放出活性毒分子，正如 Val-Cit 二肽交联键被胞内 cathepsins 酶迅速水解 (Adcetris (brentuximab vedotin))。设计的二硫键交联的 linker 利用胞内还原谷胱甘肽的高水平表达，还原二硫键在胞内释放出毒性分子 (IMGN-901 (anti-CD56-maytansine))。

不可裂解 linker 由抗蛋白酶降解的稳定键构成，在血液中非常稳定，其依赖 ADC 抗体成分被胞质和溶酶体蛋白酶完全降解，最终释放出与降解抗体衍生的氨基酸残基相连的 payload 来杀伤癌细胞（例 ado-trastuzumab emtansine, T-DM1, 或 Kadcylla）。同时不可切割 linker 的 ADC 药物在胞外不能释放，不能靠“旁观效应”杀死附近癌细胞。

当然，选择何种类型的 linker 与靶标选择密切相关。在具有可切割 linker 的 ADC 药物中，靶标为 B 细胞抗原 (CD19, CD20, CD21, CD22, CD79B, CD180) 的，被证实在体内非常有效。相反，带有不可切割 linker 的 ADC 药物中，被证实在体内内吞并快速转运到溶酶体的靶标包括 CD22, CD79b。

保证游离药物在肿瘤细胞内特异释放是选择 Linker 的最终目标，同时对药物毒性的控制也非常重要。最终要通过 case by case 的分析来决定如何优化选择合适 linker，靶标和毒物分子来平衡 ADC 药物的有效性和毒性。

2、ADC 药物发展史看核心四要素的变迁

肿瘤药物的开发可追溯至二十世纪中期，人们发现氮芥通过靶向快速分裂的癌细胞来破坏个体的骨髓和淋巴组织。这类药物包括叶酸和嘌呤类似物（甲氨蝶呤和 6-巯基嘌呤），微管聚合抑制剂/促进剂（长春花生物碱和紫杉烷类）和 DNA 破坏剂（蒽环类和氮芥类）[2]。由于早期的肿瘤治疗药物不仅靶向癌细胞而且对体内所有的分裂细胞都具有杀伤作用，导致患者发生严重的副作用，这大大限制了给药剂量，药物的治疗指数（最大耐受剂量/最小有效剂量）很低，疗窗口狭窄。ADC 药物可能实现选择性地将有毒化合物递送至特异性的癌细胞。

2.1 第一代 ADC 药物

在第一代 ADC 药物中，丝裂霉素 C，伊达比星，蒽环类，N-乙酰马法兰，阿霉素，长春花生物碱和甲氨蝶呤等抗肿瘤药物主要通过不可裂解的连接物（酰胺或琥珀酰亚胺）与鼠单抗偶联。

2000 年美国 FDA 批准首款抗体偶联药物 Gemtuzumab Ozogamicin（商品名 Mylotarg，惠氏，辉瑞子公司），靶点为 CD33，Gemtuzumab Ozogamicin 由三部分构成：1）重组人源化 IgG4 kappa 型单抗 Gemtuzumab；2）具有细胞毒性的 N-乙酰基 γ 卡奇霉素；3）由 4-(4-acetylphenoxy)-butanoic acid (AcBut) 和 3-methyl-3-mercaptopbutane hydrazide (dimethylhydrazide) 组成的酸裂解型双功能 Linker 分子。Linker 分子将卡奇霉素共价连接到单抗，药物抗体比率 ADR 平均为 2~3。该药物被靶细胞内吞后，通过水解 linker 释放卡奇霉素，诱导双链 DNA 断裂，致使细胞周期停滞并凋亡。该药用于治疗 CD33 阳性的急性骨髓性白血病。

随后发现，与其它抗癌药物比较 Gemtuzumab Ozogamicin 没有显著的临床优势，而且具有严重的肝毒性。2010 年，Gemtuzumab Ozogamicin 上市 10 年后，主动撤出市场。Gemtuzumab Ozogamicin 潜在的治疗缺陷包括，连接物具有不稳定性，约 48 小时释放 50% 的化学药物；药物中的卡奇霉素具有高度疏水性，与单抗结合率为 50%，毒性高，CMC 较差。此外，也有研究证明单抗 Gemtuzumab 可通过外排泵（MDR1 和 MRP1）从细胞中清除出去，与其它抗癌药物比较没有显著的临床疗效。

2.2 第二代 ADC 药物

经过近 10 年单抗药物的迅猛发展，以及更有效的抗癌小分子药物被陆续发现（100-1000 倍）。第二代 ADC 药物比第一代具有更好的 CMC 特性。第二代药物代表包括 Brentuximab vedotin, Ado-trastuzumab emtansine, Inotuzumab Ozogamicin。

然而，第二代药物存在治疗窗口狭窄的问题，主要原因在于低脱靶毒性，与非结合小分子药物的抗体竞争肿瘤靶点。第二代具有不同药物抗体比率（DAR）0-8。通常 DAR 超过 4，会显示低耐受性，血浆清除效率高和体内作用效能低[3]。例如 Brentuximab vedotin 为 4，Ado-trastuzumab emtansine 为 3.5，

InotuzumabOzogamicin 为 6。

1) Adcetris

Brentuximab vedotin(商品名 Adcetris)由 Seattle Genetics 和 Millennium (武田制药的子公司)联合研发,2011 年 8 月获美国 FDA 批准上市,靶点为 CD30,由三部分构成: 1) 靶向 CD30 的嵌合型 IgG1 kappa 单抗 Brentuximab; 2) 微管抑制剂 MMAE (monomethyl auristatin E); 3) 蛋白酶裂解型 linker 分子 maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-p-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC)。Linker 通过半胱氨酸残基将 MMAE 共价偶联到单抗, 药物单抗比率 DAR 平均为 3~5。Brentuximab vedotin 被靶细胞内化后, 通过蛋白酶裂解下来的 MMAE 可结合微管蛋白并破坏细胞的微管网络, 导致细胞周期停滞和细胞凋亡。适应症为霍奇金淋巴瘤、系统性间变性大细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和蕈样真菌病。

2) Kadcylla

Ado-trastuzumab emtansine (商品名 Kadcylla) 由基因泰克(罗氏的子公司)研发, 2013 年 2 月获得美国 FDA 批准上市, 靶点为 HER2, 由三部分构成: 1) 靶向 HER2 的曲妥珠单抗; 2) 稳定的硫醚类连接物 MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate); 3) 美登素衍生物类型的微管抑制剂 DM1。MCC-DM1 复合物称之为 emtansine。药物抗体比率 DAR 平均值为 3.5。Ado-trastuzumab emtansine 通过抑制 HER2 信号通路和破坏微管网络诱导细胞周期停止和凋亡。适应症为 HER2 阳性且之前至少接受过曲妥珠单抗、taxane 单独或联合治疗的转移性乳腺癌。

3) Besponsa

Inotuzumab Ozogamicin(商品名 Besponsa)由辉瑞公司和优时比联合开发, 2017 年 6 月获得欧洲药物管理局(EMA)批准上市, 2017 年 8 月获美国 FDA 批准上市, 靶点为 CD22, 由三部分组成: 1) 重组人源化 IgG4 kappa 型单抗 Inotuzumab; 2) 可引起胞内双链 DNA 断裂的 N-乙酰-γ-卡里奇霉素 (N-acetyl-gamma-calicheamicin); 3) 酸不稳定性的可裂解型 linker 分子, 即由 4-(4-acetylphenoxy)-butanoic acid (AcBut) 和 3-methyl-3-mercaptopbutanehydrazide (也称为 dimethylhydrazide) 形成的缩

合物。linker 分子将载荷 N-乙酰- γ -卡里奇霉素偶联到单抗上，每个单抗的平均有效载荷为 6 个，分布范围为 2~8 个。当 Inotuzumab Ozogamicin 结合于 B 细胞上的 CD22 抗原时，它被内化至细胞，其中的细胞毒性剂被释放从而破坏细胞。适应症为单一疗法用于治疗成人的复发或难治性 CD22 阳性的 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病（ALL），适用于至少接受过一种酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗失败的患有费城染色体阳性（Ph+）的复发性或难治的 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病（ALL）的成人患者。

2.3 第三代 ADC 药物

第三代药物的关键是位点特异性结合，可确保具有明确 DAR 的抗体偶联药物，另外在抗体优化，连接物，结合小分子药物方面可以显著改善 ADC 药物的治疗作用。代表药物分别是 Polatuzumab vedotin, Enfortumab vedotin, Fam-trastuzumab deruxtecan。通过小分子药物与单抗特异性结合，从而开发 DAR 值为 2 或 4 的抗体偶联药物，没有增加药物毒性和未结合的单抗，显著改善药物的稳定性和药代动力学，增加药物活性和对具有较低抗原水平细胞的结合活性。

1) Polivy

Polatuzumab vedotin（商品名，Polivy），2019 年 6 月获美国 FDA 批准上市，最初由基因泰克（罗氏的子公司）和 Seattle Genetics 共同开发，之后日本中外制药（罗氏控股）获得药物的研发授权。靶点为 CD79b，由三部分构成：1) 靶向 CD79b 的重组人源化 IgG1 kappa 单抗 Polatuzumab；2) 可裂解型 mc-val-cit-PABC

（maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-paminobenzyloxycarbonyl）类 Linker；3) 小分子药物 MMAE（一甲基奥瑞他汀 E）。抗体和 MMAE 经 Linker 共价偶联在半胱氨酰上，DAR 平均值为 3~4，被批准与苯达莫司汀与利妥昔单抗联合使用，用于治疗难治的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤成人患者。

2) Padcev

Enfortumab vedotin（商品名，Padcev）由 Agensys（安斯泰来的子公司）和 Seattle Genetics 共同研发，2019 年 12 月获美国 FDA 批准上市。靶点为结合素 4（NECTIN4），Enfortumab vedotin 由三部分组成：1) 重组全人源 IgG1 kappa

型单抗 enfortumab; 2) 可裂解型 mc-val-cit-PABC 的 Linker 分子, 即 maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-p-aminobenzyloxycarbonyl 型; 3) 小分子药物 MMAE, 一甲基澳瑞他汀 E.MMAE 通过 Linker 偶联到单抗的半胱氨酰上, 药物单抗比率 DAR 平均为 3.8: 1。被批准用于既往接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂和含铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌的成人患者。

3) Enhertu

Fam-trastuzumab deruxtecan (商品名, Enhertu), 2019 年 12 月获美国 FDA 批准上市, 由第一三共开发。Fam-trastuzumab deruxtecan 是一种靶向于 HER2 的抗体偶联药物, 由三部分构成: 1) 重组人源化 IgG1 kappa 型抗 HER2 单克隆抗体 trastuzumab; 2) 组织蛋白酶 B 可裂解的四肽 GGFG 分子型 Linker; 3) 有效负载为拓扑异构酶 I 抑制作用的喜树碱衍生物。有效负载通过 linker 偶联到单抗的半胱氨酰上, 平均 DAR 值为 8。被批准用于既往接受至少 2 种抗 HER2 治疗的不可切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者的治疗。