

生物产业动态

2022年 第二期

(总第一百六十一期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
新冠疫情：4.28 亿例！赛诺菲与葛兰素史克公布 COVID-19 疫苗基础免疫和加强针临床试验数据!	1
食管鳞状细胞癌(ESCC)免疫治疗！欧盟 CHMP 推荐批准 OPDIVO+化疗：一线治疗，显著延长生存期!	2
10 年来首个系统性红斑狼疮(SLE)新药！欧盟批准阿斯利康 SAPHNELO：首个 I 型干扰素受体抗体!	3
HIV 新药！吉利德 BIKTARVY(必妥维®)在初治 HIV-1 成人中治疗 5 年显示高疗效持久病毒抑制，已在中国上市!	6
国内动态	8
寒风下创新药企的突围之路：高筑墙，广积粮，缓称王	8
急性髓性白血病患者福音！基石药业拓舒沃®（艾伏尼布片）中国获批上市 系国内首个 IDH1 抑制剂	14
百济神州困局：首席研发三年两换人；账面亏损 27 亿	16
北京放大招助力生娃，16 项试管婴儿项目首进北京医保！	18

国际动态

新冠疫情：4.28 亿例！赛诺菲与葛兰素史克公布 COVID-19 疫苗基础免疫和加强针临床试验数据！

根据百度《新型冠状病毒肺炎疫情实时大数据报告》，截止 2022 年 02 月 23 日 22 时，全球累计确诊超过 4.2 亿例（4.2877 亿），死亡超过 592 万例。

葛兰素史克（GSK）与赛诺菲（Sanofi）近日联合宣布，将提交 Sanofi-GSK 疫苗全球性 VAT02 加强针（booster）试验的最终数据，以及 VAT08 3 期基础免疫（primary series）疗效试验的数据，作为这款 COVID-19 疫苗监管授权的基础。

基于冰箱温度稳定佐剂蛋白的 Sanofi-GSK 疫苗的公共健康利益相关性，得到了强有力的免疫应答诱导和在多种环境下的良好安全性的有力支持。

来自全球性 VAT02 加强针试验的最终分析数据显示，在已接种一系列已获授权的 mRNA 疫苗或腺病毒疫苗基础免疫的受试者中，Sanofi-GSK 加强针疫苗在各种疫苗平台和年龄组中诱导的中和抗体水平显著增加了 18-30 倍。当 Sanofi-GSK 疫苗被用于 2 针基础免疫接种、之后再接种一剂加强针，诱导的中和抗体水平比加强前水平增加了 84-153 倍。

Sanofi-GSK 疫苗用于 2 针基础免疫接种时，可产生高水平的中和抗体，GMT 达到 3711 单位。为了进行比较，将来自同一年龄段、已接种 2 剂一款已批准高效 mRNA 疫苗的志愿者的一组血清，在同一实验室中进行同时测量，显示 GMT 为 1653 单位。

来自 VAT08 3 期基础免疫疗效试验的数据显示，在血清学阴性人群中，2 针 Sanofi-GSK 疫苗预防任何有症状 COVID-19 疾病的有效率为 57.9%（95%CI:26.5, 76.7）。在血清学阴性人群中，Sanofi-GSK 疫苗预防重症和住院的有效率为 100%（接种第 1 剂后：0 例 vs 10 例；接种第 2 剂后：0 例 vs 4 例），预防中度至重度疾病的有效率为 75%（3 例 vs 11 例）。虽然测序仍在进行中，但早期数据表明，与预期的疫苗效果相一致，预防任

何德尔塔（Delta）变异株相关有症状 COVID-19 疾病的有效率达到了 77%。

在这 2 项研究中，Sanofi-GSK 疫苗作为 2 剂基础免疫和作为 1 剂加强针免疫，在年轻人群和老年人群中耐受性良好，没有安全问题。

葛兰素史克与赛诺菲正在与包括美国 FDA 和欧盟 EMA 在内的监管机构进行讨论，并计划提交 Sanofi-GSK 疫苗生成的全部数据，以支持监管授权。

食管鳞状细胞癌(ESCC)免疫治疗！欧盟 CHMP 推荐批准

Opdivo+化疗：一线治疗，显著延长生存期！

百时美施贵宝（BMS）近日宣布，欧洲药品管理局（EMA）人用医药产品委员会（CHMP）已发布一份积极审查意见，推荐批准抗 PD-1 疗法 Opdivo（欧狄沃，通用名：nivolumab，纳武利尤单抗）联合化疗（含氟尿嘧啶+顺铂）：一线治疗肿瘤表达 PD-L1 \geq 1%的不可切除性晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）成人患者。

CHMP 的意见将递交至欧盟委员会（EC）审查，后者预计将在 2022 年第二季度做出最终审查决定。如果获得批准，Opdivo+化疗将为上述患者群体带来一种有希望的治疗选择。来自 3 期临床试验的结果显示，与化疗相比，Opdivo+化疗联合用药一线治疗显著延长了总生存期（OS）。

CHMP 对 Opdivo+化疗方案的积极审查意见，基于关键 3 期 CheckMate-648 试验的结果。预先指定的中期分析显示：在肿瘤表达 PD-L1 \geq 1%的不可切除性晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）成人患者中，与化疗（含氟尿嘧啶+铂）相比，Opdivo+化方案治疗使总生存期（OS）取得统计学意义和临床意义的改善（中位 OS：15.4 个月 vs 9.1 个月；HR=0.54；99.5%CI:0.37-0.80； $p<0.001$ ）。

此外，在肿瘤表达 PD-L1 的患者中，通过盲法独立中心审查（BICR），与化疗相比，Opdivo+化疗方案治疗使主要终点无进展生存期（PFS）有统计学意义和临床意义的改善、客观缓解率（ORR）有临床意义的增加。该研究中，Opdivo+化疗方案的安全性与之前报道的研究一致。

食管癌是全球第八大常见癌症和第六大癌症死亡原因，2020 年新增病例约 60.4 万例，死亡人数超过 54.4 万。食管癌最常见的 2 种类型是鳞状

细胞癌（ESCC）和腺癌，它们分别约占所有食管癌的 90%和 10%，尽管食管癌的组织学可能因地区而异。ESCC 的总体负担集中在亚洲，在 2020 年发生病例占全球病例的约 80%。大多数食管癌病例是在晚期诊断出来的，影响患者的日常生活，包括他们的饮食能力。ESCC 最常发生在食管的上部和中部，而腺癌则始于食管分泌粘液腺的细胞，最常发生在食管的下部。

Opdivo 属于 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法，旨在利用人体自身的免疫系统抵御癌症，通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路使癌细胞死亡，具有治疗多种类型肿瘤的潜力。截止目前，Opdivo 已获批多种癌症适应症。

食管癌方面，Opdivo 已获批 3 个治疗适应症，具体为：（1）用于治疗接受氟嘧啶和铂类化疗后的不可切除性晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）患者，无论 PD-L1 表达水平如何；（2）用于辅助治疗接受新辅助放化疗（CRT）和完全切除术后有残留病理疾病的食管或胃食管连接部（GEJ）癌成人患者；（3）联合氟嘧啶和铂类组合化疗，一线治疗晚期或转移性胃癌（GC）、胃食管连接部（GEJ）癌、食管腺癌（EAC）成人患者，无论 PD-L1 表达状态如何。

10 年来首个系统性红斑狼疮(SLE)新药！欧盟批准阿斯利康

Saphnelo：首个 I 型干扰素受体抗体！

阿斯利康(AstraZeneca)近日宣布，单抗药物 Saphnelo(anifrolumab)已在欧盟获得批准：作为一种附加疗法，用于治疗尽管接受标准治疗但仍有中度至重度、活动性、自身抗体阳性、系统性红斑狼疮（SLE）成人患者。在美国，Saphnelo 于 2021 年 8 月获得批准，用于治疗正在接受标准治疗的中度至重度 SLE 成人患者。

Saphnelos 是 10 多年来在美国和欧盟获批的第一种治疗 SLE 的新疗法，也是唯一一个适应症不限于高疾病活动度 SLE 患者的生物制剂。Saphnelo 是一种首创的（first-in-class）I 型干扰素受体（IFNAR）抗体。I 型 IFN 在狼疮的病理生理学中起着核心作用，I 型 IFN 信号的增加与疾病活动性和严重性的增加相关。

SLE 是最常见的狼疮类型，美国大约有 30 万患者、欧洲大约有 25 万患

者，大多数是 15 岁至 45 岁之间确诊的女性。该病是一种复杂的自身免疫疾病，可影响任何器官，患者通常会经历疾病控制不足、长期器官损害、以及与健康相关的生活质量低下。2011 年 3 月，葛兰素史克 Benlysta（中文商品名：倍力腾，通用名：belimumab，贝利尤单抗）获得美国 FDA 批准，成为继 1955 年羟氯喹被批准之后，近 60 年来第一个治疗 SLE 的疗法。在欧盟，Benlysta 于 2011 年 7 月获得批准。

Saphnelo 的活性药物成分为 anifrolumab，这是一种全人单克隆抗体，与 I 型干扰素受体亚基 1 结合，阻断包括 IFN α 、IFN β 和 IFN- ω 在内的所有 I 型干扰素的活性。I 型干扰素是参与炎症通路的细胞因子。60%-80% 的 SLE 成人患者具有升高的 I 型干扰素基因标志（gene signature），该基因标志已显示与疾病活动相关。临床数据显示，通过靶向 I 型干扰素受体，Saphnelo 治疗显著降低了 SLE 患者疾病活动度。

此次批准基于 Saphnelo 临床开发项目的疗效和安全性数据，包括 2 项 TULIP 3 期试验和 1 项 MUSE 2 期试验。TULIP-2 试验结果于 2020 年 1 月发表于《新英格兰医学杂志》（New England Journal of Medicine），TULIP-1 试验结果于 2019 年 12 月发表于《柳叶刀-风湿病学》（The Lancet Rheumatology），MUSE 试验结果于 2016 年 11 月发表于《Arthritis & Rheumatology》。

在这些试验中，患者均接受标准治疗，与安慰剂组相比，Saphnelo 治疗组有更高比例的患者经历了包括皮肤和关节在内的整个器官系统疾病活动的减少，并实现了口服皮质类固醇（OCS）使用的持续减少。在这 3 项临床试验中，接受 Saphnelo 治疗的患者中，更常发生的不良反应包括鼻咽炎、上呼吸道感染、支气管炎、输液相关反应、带状疱疹和咳嗽。

SLE 的治疗目标是减少疾病活动，防止疾病本身或药物对器官的损害，特别是类固醇，以提高生活质量。Saphnelo 将为狼疮社区提供一种有效的新治疗方法，在减少皮质类固醇使用的同时，显著改善整体疾病活动。这种开创性的药物，有潜力有意义地改善 SLE 患者的生活。

目前，Saphnelo 皮下制剂治疗 SLE 的 3 期试验已经启动。阿斯利康还计划开展多项 3 期研究，评估 Saphnelo 治疗狼疮性肾炎、皮肤红斑狼疮和

肌炎。

SLE 是一种慢性自身免疫性疾病，免疫系统攻击机体健康组织，如果病情得不到控制，将会导致一系列症状，包括疼痛、皮疹、疲劳、关键肿胀、发烧、长期器官损伤，甚至过早死亡，该病同时也会对患者的身心健康造成巨大影响。据估计，全球有大约 500 万狼疮患者，传统的治疗方法包括类固醇和免疫抑制剂。

2011 年，葛兰素史克 Benlysta（倍力腾，通用名：belimumab，贝利尤单抗）获美国和欧盟批准用于治疗自身抗体阳性 SLE 成人患者，成为近 60 年来第一个治疗 SLE 的新药。2020 年 12 月和 2021 年 5 月，Benlysta 获美国和欧盟批准，用于治疗狼疮性肾炎（LN）。随着 LN 新适应症的获批，Benlysta 成为了第一个也是唯一一个同时被批准用于治疗 SLE 和 LN 的生物制剂，

Saphnelo 与 Benlysta 作用机理不同，后者是首个 B 淋巴细胞刺激因子（BLyS）特异性抑制剂，能阻断可溶性 BLyS（一种 B 细胞生存因子）与 B 细胞上的 BLyS 受体的结合。Benlysta 与 B 细胞不直接结合，但通过与 BLyS 结合，Benlysta 可抑制 B 细胞（包括自身反应性 B 细胞）的生存、减少 B 细胞向制造免疫球蛋白的浆细胞的分化。Benlysta 能够减少导致狼疮患者病情加重的异常 B 淋巴细胞的数量，这些异常的 B 淋巴细胞会导致免疫系统产生细胞错误攻击血管和自身其他健康组织，从而引起狼疮和其他免疫系统疾病。

在中国，Benlysta（商品名：倍力腾）于 2019 年 7 月获得 NMPA 的上市批准。作为全球首个获批应用于治疗 SLE 的生物制剂，倍力腾此次在中国被批准与常规治疗联合，适用于在常规治疗基础上仍具有高疾病活动的活动性、自身抗体阳性的 SLE 成年患者。贝利尤单抗是一种全人单抗，静脉给药，抑制 B 细胞增殖及分化，诱导自身反应性 B 细胞凋亡，从而减少血清中自身抗体，达到治疗 SLE 目的。

值得一提的是，2021 年 3 月，荣昌生物制药宣布：全球首个用于治疗系统性红斑狼疮（SLE）的“双靶”一类生物新药——泰爱（通用名：泰它西普）获得国家药监局上市批准，也是 60 年来首个在我国获批上市的国产

双靶点 I 类新药。

泰它西普的特别之处在于，它可以同时靶向 BlyS 和 APRIL 这 2 个关键细胞因子。研究发现，BlyS 和 APRIL 是异常 B 细胞成熟分化的关键因子，且 SLE 患者体内的 BlyS 和 APRIL 水平，决定着疾病的严重程度。通过抑制 BlyS 和 APRIL，能够完整抑制异常 B 细胞的信号通路，有效降低机体的自身免疫反应，达到治疗 SLE 的目的。

HIV 新药！吉利德 Biktarvy(必妥维®)在初治 HIV-1 成人中治疗 5 年显示高疗效持久病毒抑制，已在中国上市！

吉利德科学 (Gilead Sciences) 近日在 2022 年第 29 届逆转录病毒和机会感染会议 (CROI 2022) 上公布了三合一复方新药 Biktarvy (中文商品名：必妥维®，通用名：比克恩丙诺片，比克替拉韦 50mg/恩曲他滨 200mg/丙酚替诺福韦 25mg, BIC/FTC/TAF) 2 项随机、双盲、阳性药物对照 3 期研究 (研究 1489 和研究 1490) 开放标签扩展部分 (OLE) 的累积 5 年结果。这 2 项研究在先前未接受 HIV 药物治疗的(初治)HIV-1 成人感染者中开展，将 Biktarvy 与含多替拉韦 (dolutegravir, DTG) 方案进行了对比。

新的长期数据进一步显示，在与 Biktarvy 相关的最终耐药性分析人群中，Biktarvy 治疗初治 HIV-1 成人患者具有持续的疗效和安全性，治疗 5 年显示出高效和持久的病毒学抑制，Biktarvy 继续显示出很高的抗药性屏障，因检测到耐药性而导致治疗失败的病例数为 0。这些数据加强了 Biktarvy 作为单片方案帮助满足不同 HIV 感染者群体长期治疗需求方面的潜在作用。

2 项研究中，1274 例初治成人患者被随机分配，接受 Biktarvy 或多替拉韦/阿巴卡韦/拉米夫定 (50/600/300 mg, DTG/ABC/3TC) (研究 1489) 或 DTG+恩曲他滨/丙酚替诺福韦 (50/200/25 mg, F/TAF) (研究 1490) 治疗。2 项研究的主要终点均为治疗第 48 周的病毒学抑制率。之前已公布的数据显示，2 项研究均达到了治疗第 48 周疗效非劣性主要终点。

此次会上公布的数据显示，通过 5 年的随访，启动 Biktarvy 治疗并继续参与研究的患者中，超过 98% 的患者 (第 240 周，1489 研究中 n=208/213，

1490 研究中 n=218/219, 缺失等于被排除分析) 实现并维持了无法检测到病毒载量 (HIV RNA < 50 拷贝/毫升)。通过 5 年的分析, 在 2 项研究的最终耐药性分析人群中, 检测到的因出现耐药而导致治疗失败的病例数为 0, 进一步证明了 Biktarvy 在初治 HIV-1 成人患者中的疗效和耐受性。

数据支持长期使用 Biktarvy, 代谢、骨骼和肾脏标记物没有显著变化。在研究患者中, 从基线到第 240 周的体重变化中位数为 6.1 kg, 与之前提供的数据一致。研究 1489 还表明, 5 年内对骨密度 (BMD) 结果的影响很小。在第 240 周, Biktarvy 治疗的患者髌部和脊柱 BMD 的平均百分比变化分别为 -0.29% 和 -0.23%。在这 2 项研究中, 5 名患者 (n=5/634) 经历了导致停药的研究药物相关不良事件 (AE)。此外, 在 240 周内, 2 项研究均观察到 eGFR 在数值上的微小中位数变化和稳定的 TC:HDL 比值。

Biktarvy 是一种每日口服一次的单一片剂方案 (STR), 用于治疗 HIV-1 感染。该药结合了新型整合酶链转移抑制剂 (INSTI) bictegravir (BIC) 的效力和已上市药物 Descovy (emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg, FTC/TAF) 已被证明的疗效和安全性, 后者是 HIV 临床治疗指南推荐的双效核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI) 骨架疗法。在 3 期临床研究中, 用于治疗既往未接受治疗 (初治) 的患者以及实现病毒学抑制并切换治疗方案 (经治) 的患者时, Biktarvy 均实现了非常高的病毒学抑制率, 并且没有发生治疗出现的耐药性。

在美国, Biktarvy (BIC/FTC/TAF, 50mg/200mg/25mg) 于 2018 年 2 月获批上市, 该药目前的适应症为: 作为一种完整方案, 用于治疗 HIV-1 感染的儿科患者 (体重 \geq 25 公斤) 和成人患者, 这些患者无治疗失败史, 并且不存在已知的对 Biktarvy 每个组份耐药相关的突变。具体为: (1) 无抗逆转录病毒治疗史的患者; (2) 接受稳定的抗逆转录病毒方案已实现病毒学抑制的患者, 取代其当前的抗逆转录病毒方案。需要指出的是, Biktarvy 的药物标签附有一则黑框警告, 提示治疗后乙型肝炎急性恶化的风险。

2021 年 10 月, 美国 FDA 批准 Biktarvy (BIC/FTC/TAF, 30mg/120mg/15mg, 低剂量片剂) 用于体重至少 14 公斤至 25 公斤以下、已实现病毒学抑制、

或刚开始接受抗逆转录病毒药物（ARV）治疗的 HIV-1 儿童感染者。为体重至少 14 公斤的儿童提供单片抗逆转录病毒疗法是一个具有拯救许多生命潜力的重要里程碑。此次批准扩大了 Biktarvy 的适应症，将感染 HIV-1 的婴幼儿包括在内，这将有助于减少成人群体和儿童群体之间获取 HIV 治疗方案的差距。

在中国，Biktarvy（必妥维®）于 2018 年 10 月获得香港批准，于 2019 年 8 月获得大陆批准。必妥维®在中国适用于作为完整方案治疗人类免疫缺陷病毒 1 型（HIV-1）感染的成人，且患者目前和既往无对整合酶抑制剂类药物、恩曲他滨或替诺福韦产生病毒耐药性的证据。

国内动态

寒风下创新药企的突围之路：高筑墙，广积粮，缓称王

过去的三个月里，中国生物医药行业的全球化步伐看上去有些蹒跚。

不论是万春医药普那布林的上市申请被驳回，还是 FDA 肿瘤卓越中心主任 Richard Pazdur 博士的多番表态，都在传递一个明显的信号：全球新药审批的风向已变。而就在 2 天前，药明生物被美国商务部列入“未经核实名单（UVL）”，让刚过完农历新年的中国药企感受到了刺骨寒风。

资本市场反应剧烈，经历 2020 年的火爆行情后，生物医药行业从去年下半年起迎来了一波幅度非常大的估值回归。下跌逻辑不难寻找：医保谈判“灵魂砍价”的内忧未解，国际化步伐受阻的外患又来，行业估值逻辑不复从前。

时间倒回 7 年，中国生物医药产业赶上了好时代——药政、市场、准入、医保……一系列的改革吸引人才和资本涌入医药产业，产业竞速也从逐鹿中原到扬帆出海。

千帆出海，谁将提前抵岸？

元末纷繁的起义军混战中，谋士朱升给朱元璋“高筑墙，广积粮，缓称王”的建议。如果把这套理论平移到今天的生物医药行业似乎也不违和：

通过差异化创新提升管线护城河；储备现金、技术平台和海外市场的经验；摆脱言必称“同类最优”（Best-in-Class, BIC）或者“全球首创”

（First-in-Class, FIC），踏实地去参与全球竞争。

一、高筑墙：用差异化优势构筑创新管线

CDE 去年下半年发布的《中国新药注册临床试验现状年度报告（2020 年）》侧面显示了中国临床试验同质化问题有多严重。

临床试验数量最多的前 10 位靶点依然是 PD-1、VEGFR 等耳熟能详的靶点，其中 PD-1、VEGFR、PD-L1 等靶点的品种开展的临床试验均超过 60 项，PD-1 靶点的临床试验的数量更是将近 100 项。而前 10 位靶点中有 9 个靶点的药物适应症领域集中在同一适应症领域。



CDE：临床研究药物品种前十位靶点及适应症领域分布

同质化的结果必然就是内卷，从临床试验阶段，就开始“卷”，接着从国内“卷”到国外。连 FDA 都坐不住了。

按照监管层释放的政策信号，以后新报 PD-1 需要选择已获批 PD-1 进行头对头试验，如果这能让以后无意义的同质化创新越来越少，让开发出 FIC 甚至 BIC 的企业最终脱颖而出，实现产品的商业化价值，善莫大焉。

具有市场潜力的靶点大家其实都清楚，但针对不同靶点，成药难度不可同日而语，比如被认为是继 PD-1/PD-L1 后下一个大热的免疫检查点，靶向 CD47 药物的研发难度显著高于抗 PD-1 单抗。因为 CD47 在正常细胞中有广泛表达，4 个亚型在不同组织器官中的形态也不同，决定了药物开发需要避免诱导相应组织器官毒性，谨慎选择抗体亚型。

祸兮福之所倚。针对 CD47-SIRP α 通路的药物开发，虽然不得不应对较多挑战，但客观上也确实避免了盲目竞争的红海。这也正是天境生物能将来佐利单抗（TJC4）卖给艾伯维的权益能做到总额接近 30 亿美元的背后逻辑。

FIC 就是最深的护城河吗？也可能未必。比如天境目前在研管线中两个最有价值的产品：来佐利单抗和尤莱利单抗（TJD5），都不一定是 First in Class，但是凭借来佐力单抗对红细胞毒性的解决，尤莱利单抗对“钩状效应”的避免和与 PD-L1 的联用优势，就有了成为 BIC 的潜力。纵观各大靶点的发展史，BIC 产品往往出现在后来者之中，BIC 产品的市场空间也普遍高于 FIC 产品。为什么？因为 BIC 往往可以通过更巧妙的差异化设计来完美平衡药物的安全性与疗效，成为真正的“十亿美元分子”。

二、广积粮：用正确的方式过冬

作为“坡长雪厚”的代表性赛道，生物医药板块近一年来俯冲幅度令人生畏：港股和美股腰斩个股不胜枚举，科创板首日破发成为常态。

“凛冬已至”，首先在心理上要做好过冬的准备。

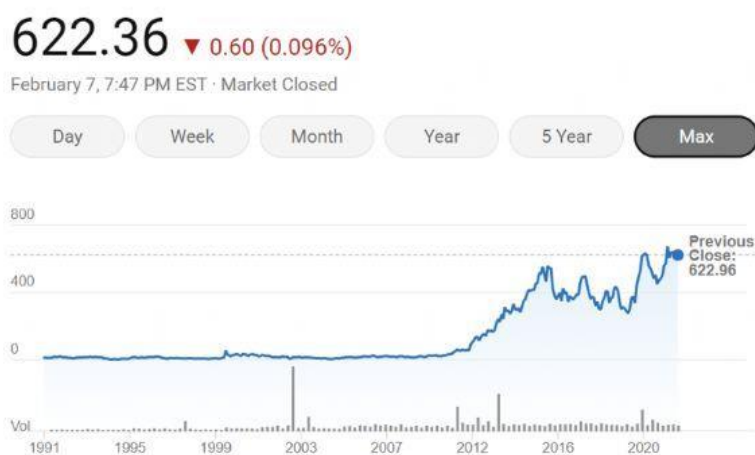
熟悉美国 biotech 公司资本市场历史表现的人，不应该对这样级别的市场波动大惊小怪。1992 年的时候，美国的 biotech 公司也遭遇了一轮泡沫破裂。BTK 生物科技指数 (NYSE Arca Biotechnology Index Index) 从 1992 年 1 月 223.92 点，跌至 1995 年 3 月的 77.56 的低点，直到 1999 年才终于涨回 7 年前的水平。而今天这个指数是多少呢？截至 2 月 7 日收盘，BTK 指数已经冲破 5000 点大关。



BTK 指数走势图

著名生物医药行业投资人、Casdin Capital 的创始人 Eli Casdin 直言，“纵观生物医药行业的历史，一直就是在泡沫化和萧条化间反复横跳（either a bubble or a disaster）”。

一些公司在凛冬中活了下来，通过坚持长期主义做到了一鸣惊人。例如 1988 年成立的再生元（Regeneron），在 1991 年的时候还没有任何产品进入临床研究阶段，在 90 年代中期先后遭遇临床项目失败，股价在 1994 年底跌至 3 美元，不足 1991 年时的六分之一。相比同时代其他创新药公司平均“十年磨一剑”，再生元用了将近 20 年，才拿下 FDA 批准的一款新药。然而从 2015 年之后，再生元公司几乎每年至少有一款新药（新适应症）获得 FDA 批准，如今已经跻身全球药企 TOP30。



再生元上市以来股价走势图

另一方面，硬件储备也需要囤积过冬的粮草。

首先，现金流会很重要。坚信春天的到来前提是熬过冬天。《自然·生物技术》杂志去年在一篇评论生物医药行业泡沫的文章中所说：“现金流状态更好的公司可以有更多犯错的机会。它们可以爬起来弹落身上的灰，然后多试一次。”

能够有效通过对外授权的公司也会获得更多比较优势。毕竟 Out-license 可以帮助公司不断优化自身管线结构，将有限的资源集中到协同性更强、更符合公司长期发展目标的产品上。对外授权获得的收入能够增加公司现金流入，为在研产品的推进提供支持。像天境生物这样，连

续两年都有创纪录 Out-license 的公司（2020 年 9 月与艾伯维就来佐利单抗 的授权，2021 年与济川药业就长效重组人生长激素的产品授权）就会有更多的过冬粮食。

除了资本积累，技术平台的积累同样重要。等春天到来，这些平台技术将萌发新的力量。

常见的抗体结构、生产制备已经无法满足临床治疗的需要。开发新一代创新抗体，有赖创新的技术平台。近年来，头部创新药企都开始战略前移，愈发重视创新技术平台的积累。比如天境生物累积的 Complix 的穿膜抗体 技术（CPAB）、亲和力生物的隐蔽抗体（前抗体）技术、自复制 mRNA 技术；信达引进罗氏发现和开发特定 2:1 T 细胞双特异性抗体的技术；君实披露了自研 ADC 研发平台和 siRNA 药物研发平台。

最后，对新药的全球临床运营和注册能力也将成为“基本功”，能执行真正的 MRCT，具有敏锐的政策风向捕捉能力，在临床策略中体现出对审评政策变化的预见。

三、缓称王：做真正的远行者

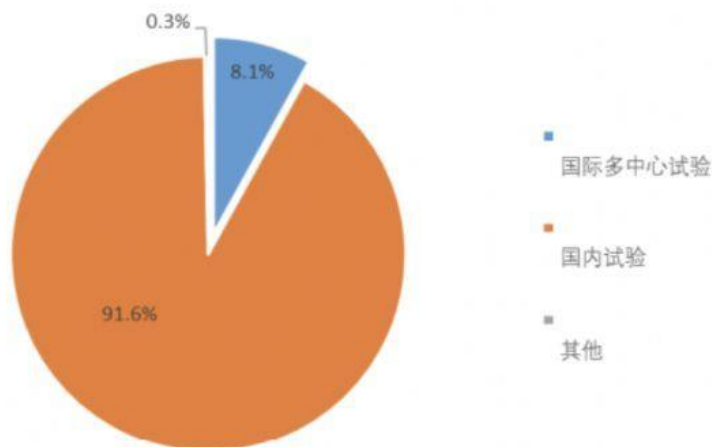
医保谈判给创新药价格带来的不确定性，同一靶点过度竞争导致的红海市场，使得未来创新药价值相当大一部分要在海外实现，因此，只有具备足够强的国际化能力，才能发挥出创新产品的最大价值。这也是管理层的殷切期望。

不久前工信部、发改委、国家医保局等 9 个部委颁布的《“十四五”医药工业发展规划》对到 2025 年医药工业的发展目标设定中，明确提到了“形成一批研发生产全球化布局、国际销售比重高的大型制药公司。”

《庄子》中说：“适莽苍者，三餐而反，腹犹果然；适百里者，宿舂粮；适千里者，三月聚粮。”如果中国的生物医药产业志行千里，真的需要做足细功夫，下好精准棋。

与其纠结 FDA 缘何态度生变，自省和反思或许更有意义。

根据 CDE《中国新药注册临床试验现状年度报告（2020 年）》显示，2020 年的中国药物临床试验仍以国内临床试验为主，占比达 91.6%（2384 项），国际多中心试验仅占 8.1%（210 项）。



CDE：2020 年药物临床试验分类统计

《“十四五”医药工业发展规划》也谈及海外临床数据的重要性，提出：“支持企业开展创新药国内外同步注册，开展面向发达国家市场的全球多中心临床研究，在更广阔的空间实现创新药价值。”

管理层的意思很明确：想出海，你得先支棱起来啊！

同批正在等待出海审批的百济神州替雷利珠单抗，受理依据是临床入组患者由 512 例来自亚洲、欧洲和北美的 11 个国家或地区组成，业内评估认为受到的审评政策影响相对会小一点。

比如天境生物的来佐利单抗（TJC4）在肺癌、卵巢癌、结直肠癌等 9 个适应症皆有美国患者入组。CD73 单抗尤莱利单抗（TJD5），在美国和中国都开展了临床研究，其中在美国开启的是尤莱利单抗联合阿替利珠单抗治疗特定晚期实体瘤的 II 期临床“篮式”研究，计划入组包括多个肿瘤类型的 60 名患者。

退一步说，创新产品优先在美国开展早期临床具备多重优势。美国临床取得早期数据后，有望加速国内临床进程。有了美国早期临床数据的支持后，国内 CDE 对 I 期临床的要求，相比仅在国内开展 I 期，会相对更低，主要体现在 I 期临床入组人数的要求等方面。如天境的来佐利单抗，在具备美国临床数据后，在国内的 I/II 期临床，仅完成 4 人的 I 期试验后就得以进入 II 期阶段。

2011 年，中国所用的创新药没有一个具有自主知识产权，到了 2021 年，中国的创新药占全球创新管线的 14%，全球排名仅次于美国，超越了日

本、德国等传统制药大国。中国正在为全球医药事业的发展贡献着不容忽视的力量。

所有 biotech 从业者应该有这个信心：和许多其他行业一样，通过技术创新和基础科学的进步，中国生物医药行业的质量和技术含量在竞争中不断淬炼，在全球价值链上不断攀升，进一步渗透进发达国家主导的生物医药国际分工体系，是时间问题，而不是能否问题。

急性髓性白血病患者福音！基石药业拓舒沃®（艾伏尼布片） 中国获批上市 系国内首个 IDH1 抑制剂

急性髓系白血病 (AML) 是成人白血病中最常见的类型，多发生于 65 岁以上的中老年人，由于疾病进展迅速预后较差，一直被称为中老年人的“噩梦”。尤其是携带 IDH1 突变的 AML 患者，一直缺乏有效的治疗方案。

2022 年 2 月 9 日，港股创新药企基石药业 (2616.HK) 宣布，中国国家药品监督管理局 (NMPA) 已批准同类首创药物拓舒沃® (艾伏尼布片) 的新药上市申请，用于治疗携带 IDH1 易感突变的成人复发或难治性急性髓系白血病 (R/R AML) 患者，为该患者人群提供新的精准治疗选择。

对此，基石药业首席医学官杨建新博士表示：“我们高兴地看到拓舒沃®在中国大陆获批用于治疗 R/R AML 患者。作为国内首个以及唯一获批的 IDH1 抑制剂，拓舒沃®在携带易感 IDH1 突变的 R/R AML 患者中显示了明确的疗效和可控的安全性。”

拓舒沃®安全性有效性优异 填补临床治疗空白

近年来，随着我国人口老龄化进程的加快，AML 发病率呈逐年上升趋势，每年约有 7.53 万白血病新发病例，其中 AML 患者的占比约为 59%，而在这些患者中约 6~10% 携带 IDH1 突变。由于病情进展迅速，大多数患者最终会对治疗产生耐药或复发，发展为复发或难治性急性骨髓性白血病，五年生存率仅有 29%。

目前，临床上通常采用强烈化疗、大剂量化疗，然后再结合造血干细胞移植疗法综合治疗 AML，但由于化疗的副作用以及患者生物学的原因，导致年老 (60 岁以上) 患者等一些不适用于强化化疗的患者无法从该疗法中

获益，这部分患者迫切地需求更安全有效的治疗方案，尤其对于携带 IDH1 突变的 AML 患者，国内此前也尚无靶向精准治疗药物可供选择。

拓舒沃®是一种针对 IDH1 突变酶的口服靶向抑制剂，可以促进 AML 细胞的分化，从而发挥抗肿瘤效应。此次适应症的获批是基于一项名为 CS3010-101 的研究，研究显示拓舒沃®在治疗携带 IDH1 易感突变的成人 R/R AML 中国患者中表现出优异的临床疗效，耐受性良好，安全可控，研究成果已于 2021 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 年会以优选口头报告形式公布。2020 年，拓舒沃®被中国国家药品监督管理局药品审评中心纳入“临床急需境外新药名单（第三批）”，获得快速通道审评审批资格。同时，作为全球同类首创的强效、高选择性口服 IDH1 抑制剂，拓舒沃®以其明确的临床优势，入选了 2020 版《CSCO 恶性血液病诊疗指南》。

“一直以来，现有的针对 IDH1 突变的 AML 患者的治疗手段有限，五年生存率较低，患者生活质量较差。作为国内首个获批的 IDH1 抑制剂，我们欣喜地看到拓舒沃®在针对 IDH1 突变的 AML 患者中展现了良好的疗效与安全性。相信拓舒沃®的获批将会为更多的 AML 患者带来创新的精准治疗方案，帮助他们提高生活质量并延长生命。” CS3010-101 主要研究者、中国医学科学院血液病医院王建祥教授表示。

此外，拓舒沃®用于治疗初治 IDH1 突变的成人 AML 患者的全球 III 期研究 AGILE 的数据显示，与安慰剂联合化疗药物阿扎胞苷相比，拓舒沃®联合阿扎胞苷显著改善了先前未经治疗的 IDH1 突变 AML 患者的无事件生存期和总生存期，相关重磅数据已于美国血液学会 (ASH) 第 63 届年会上公布。基石药业首席医学官杨建新博士表示未来计划与 NMPA 展开沟通，尽早将这一创新疗法带给更多中国患者。

值得一提的是，拓舒沃®已在美国获批用于单药治疗 IDH1 突变的复发或难治性 AML 成人患者、新诊断的年龄 ≥ 75 岁或因合并症无法使用强烈诱导化疗的 IDH1 突变 AML 成人患者，以及既往接受过治疗的 IDH1 突变局部晚期或转移性胆管癌成年患者。此外，拓舒沃®用于治疗脑胶质瘤患者的研究也正在进行中，已展现出可观的治疗潜力。

优质产品+强大商业化能力 基石药业加速惠及中国患者

拓舒沃®是基石药业在一年内成功获批上市的第四款创新药，从新药上市申请获得受理到成功获批仅用了 6 个月的时间，且在获批前已在推动药物可及性方面取得重大突破，艾伏尼布作为 75 种海外特药之一被纳入北京普惠健康保险，又作为 25 种国内药品之一被纳入海南乐城全球特药险，进一步体现出基石速度。

除拓舒沃®外，基石药业已在 2021 年上市三款药物，分别为用于治疗 RET 基因融合阳性非小细胞肺癌患者的选择性 RET 抑制剂普吉华®（普拉替尼胶囊）、用于治疗 PDGFRA 外显子 18 突变胃肠道间质瘤（GIST）的精准靶向药物泰吉华®（阿伐替尼片）、联合化疗获批一线治疗转移性鳞状和非鳞状 NSCLC 患者的 PD-L1 抗体择捷美®（舒格利单抗注射液）。

实际上，为了更好地满足患者需求，填补临床治疗空白，基石药业以肿瘤免疫治疗联合疗法为核心，建立了一条 15 种肿瘤候选药物组成的丰富产品管线，其中 7 款处于商业化/晚期研究阶段。除上述获批适应症外，普吉华®用于 RET 突变 MTC 和 RET 融合阳性甲状腺髓样癌患者、择捷美®作为巩固治疗用于同步或序贯放化疗后未发生疾病进展的不可切除的 III 期 NSCLC 患者的上市申请均已获得中国国家药品监督管理局受理，预计将于不久的将来让患者获益。

不仅是药品上市速度，基石药业推动药品可及的速度也创下业内标杆。目前，基石药业已与医院、药房及其他医疗服务提供方携手合作打出“组合拳”，产品已覆盖 130 多个城市的 400 多家医院。与此同时，为了让创新药物惠及更多患者，基石药业还在积极探索商业保险、惠民险、患者救助等创新支付方式以减轻患者经济负担，从而惠及更多患者。

百济神州困局：首席研发三年两换人；账面亏损 27 亿

何时盈利，仍是摆在百济神州面前的一道难题，这家公司首发上市时曾遭投资者弃购超百万股。自前百济神州免疫肿瘤学首席医学官 Amy C. Peterson 2019 年离职，三年内该岗位负责人两度换人。

此外，因持续亏损，百济神州登陆科创板后股价持续下滑，上市首日跌破首发价格。按照 2022 年 2 月 11 日百济神州 114.73 元每股收盘价计算，

则参与该公司首发战略配售的机构，账面亏损金额约 27.25 亿元。

核心研发首席三年两度换人

2022 年 2 月 12 日，百济神州发布《关于公司核心技术人员职务调整的公告》称，该公司核心技术人员 Yong Ben（贲勇）已于 2021 年 8 月向公司提出离职申请，且其于美国当地时间 2022 年 2 月 9 日起不再担任公司免疫肿瘤学首席医学官职务。

百济神州表示，贲勇将继续在该公司担任全球研发负责人的特别顾问，以协助实现新任免疫肿瘤学首席医学官到任初期相关工作的平稳过渡，预计任期至 2022 年 6 月 30 日，该公司不再将贲勇认定为核心技术人员。“贲勇的职务调整不会对公司的研发活动和生产经营产生实质性不利影响，不会影响公司拥有的核心技术。”

根据百济神州招股书，贲勇拥有博士学位，美国国籍，拥有 20 多年的肿瘤学经验，自 1995 年至 2000 年在北京协和医院担任外科肿瘤学医师，2006 年至 2012 年担任辉瑞全球医学监察，曾负责阿西替尼（Axitinib）在肾癌领域获批的相关工作。

资料显示，贲勇于 2019 年 2 月起加入百济神州并担任免疫肿瘤学首席医学官，主要负责百济神州实体瘤项目全球临床研发。值得注意的是，受限于美国加利福尼亚州相关法律的规定，贲勇离职后无竞业限制义务。截至职务调整时，贲勇直接持有百济神州已于境外发行的 2171 股普通股，以及依据公司股权激励计划享有约定的受限制股份单位及购股权。

贲勇职务调整后，自美国当地时间 2022 年 2 月 9 日起，Mark C. Lanasa 任公司免疫肿瘤学首席医学官。Mark C. Lanasa 博士在加入百济神州前在阿斯利康担任副总裁、肿瘤学后期开发全球临床负责人职务。

根据百济神州招股书，该公司已有 11 款自主研发药物进入临床试验或商业化阶段，其中有 3 款药品获批上市，分别为百悦泽（泽布替尼胶囊）是第一个获美国 FDA 批准和第一个获得突破性疗法认定的中国自主研发的抗癌药；百泽安（替雷利珠单抗注射液）与诺华的合作为迄今为止中国药物授权交易首付款金额最高的合作；百汇泽（帕米帕利胶囊）是中国首款获批用于治疗涵盖铂敏感及铂耐药伴有胚系 BRCA 突变的复发卵巢癌 (OC) 患

者的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂。

贲勇主要负责百泽安、百汇泽两款已获批且已商业化药品的临床开发工作，该等药品的多数重要适应症已获批或处于临床后期开发阶段。因此，贲勇对于百济神州核心产品商业化临床开发影响极大。

追溯到 2019 年，百济神州此前的免疫肿瘤学首席医学官 Amy C. Peterson 于 2019 年离职。短短三年，首席研发两度换人。

股价持续低迷，账面亏损 27 亿

2019 年末至 2021 年末，百济神州研发人员数量分别为 1470 人、2076 人、2949 人，占员工总人数的比例分别为 43.8%、40.3%、36.7%。2019 年至 2021 年上半年，百济神州营业收入分别为 29.54 亿元、21.2 亿元、48.91 亿元，研发投入占营业收入比例分别为 223.03%、421.78%、84.88%。

何时盈利，仍是摆在百济神州面前的一道难题。2019 年至 2021 年上半年，百济神州扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净利润亏损金额，分别为 71.19 亿元、117.39 亿元、25.07 亿元。截至 2021 年 6 月 30 日，该公司累计未分配利润为-300.76 亿元。持续亏损，让百济神州股价持续下滑。

百济神州于 2021 年 12 月 15 日登陆科创板，该公司首次发行价格为 192.6 元每股。上市首日，百济神州就破发，盘中最高价为每股 176.96 元。随后，该公司股价持续下滑，2022 年 2 月 11 日，百济神州收盘于每股 114.73 元，相对于上市首日最高价，该公司市值蒸发约 828.9 亿元。

根据百济神州《首次公开发行股票并在科创板上市发行结果公告》，该公司首发最终战略配售 0.35 亿股，涉及 15 投资机构，战略配售股限售期最短为 12 个月。2022 年 2 月 11 日百济神州的 114.73 元/股收盘价，距离该公司首次发行价格 192.6 元/股，尚有每股 77.87 元的距离。以此计算，则参与百济神州首发战略配售的上述机构，账面亏损金额高达约 27.25 亿元。

北京放大招助力生娃，16 项试管婴儿项目首进北京医保！

2021 年 5 月 31 日，中共中央政治局召开会议，会议指出，进一步优化

生育政策，实施一对夫妻可以「生育三个子女政策」及配套支持措施，有利于改善我国「人口结构」、落实积极应对「人口老龄化」国家战略、保持我国人力资源禀赋优势。

2022年1月17日，国家统计局发布2021年人口数据。数据显示，2021年末全国人口(包括31个省、自治区、直辖市和现役军人的人口，不包括居住在31个省、自治区、直辖市的港澳台居民和外籍人员)141260万人，比上年末增加48万人。

人口一年增长48万，这一数据意味着什么？事实上，最近数年，我国人口增长几乎呈现“断崖式”下跌。2016年，我国人口较上一年增长906万。随后的2017年，这一数据下降到779万。2018年，我国人口增长为530万，2019年为467万。2020年，我国人口增长仅为204万，2021年进一步下跌到48万。

政治中心的北京，人口普查结果如何

根据《北京市第七次全国人口普查公报》此前公布的数据(图1所示)，2020年11月1日零时，北京全市常住人口为2189.3万人，与2010年(第六次全国人口普查数据，下同)的1916.2万人相比，十年间增加了228.1万人，平均每年增加22.8万人，年平均增长1.1%，比2020年到2010年的年平均增长率3.8%下降2.7个百分点。数据表明北京常住人口增长有所放缓。

常住人口中，外省市来京人口为841.8万人，占常住人口的38.5%。与2020年相比，增加137.3万人，增长19.5%，年均增长1.8%，在常住人口中的比重上升2.6个百分点。

政策风向标的北京，如何应对人口问题

2022年2月21日，北京市医疗保障局发文(图2所示)，规范调整本市公立医疗机构63项医疗服务价格项目，同时明确基本医疗保险和工伤保险报销政策，其中就有16个辅助生殖技术项目！



图 2. 北京市医疗保障局发文（图源：北京市医疗保障局官网）

在规范调整 63 项医疗服务项目价格的同时，北京市医保局、北京市人社保局同步配套了医保及工伤报销政策。其中，为实施积极生育支持措施，通过组织专家论证，在费用可控、确保医保基金可承受的基础上，将门诊治疗中常见的宫腔内人工授精术、胚胎移植术、精子优选处理等 16 项涉及人群广、诊疗必需、技术成熟、安全可靠的辅助生殖技术项目纳入医保甲类报销范围。

表 1. 16 项辅助生殖技术明细

序号	项目名称	项目价格(元)	计价单位	医保类别
1	体外受精胚胎培养	1566	日	甲，限门诊
2	囊胚培养	1360	次	甲，限门诊
3	冷冻胚胎培养	1244	次	甲，限门诊，限复诊周期
4	睾丸/附睾精子分离	718	次	甲，限门诊，限梗阻性无精者
5	精液冷冻复苏	800	次	甲，限门诊，限供精人工授精技术
6	精子优选处理	750	次	甲，限门诊
7	精子优选处理-密度梯度离心法	750	次	甲，限门诊
8	胚胎单基因病诊断	5050	每个胚胎	甲，限门诊，限夫妻一方为单基因病患者或夫妻双方是同一单基因病的携带者，曾孕育或具有生育致畸、致死、致残的单基因病患儿高风险的夫妻
9	胚胎形态学评估	410	次	甲，限门诊
10	染色体疾病的植入前胚胎遗传学检测	3750	每个胚胎	甲，限门诊，限夫妻任一方或双方携带染色体结构异常，包括相互异位、罗氏易位、倒位、复杂易位、致病性微缺失或微重复等
11	胚囊/卵裂球/极体活检术	1560	每个胚胎 每个卵	甲，限门诊，限夫妻一方为单基因病患者或夫妻双方是同一单基因病的携带者，曾孕育或具有生育致畸、致死、致残的单基因病患儿高风险的夫妻；限夫妻任一方或双方携带染色体结构异常，包括相互异位、罗氏易位、倒位、复杂易位、致病性微缺失或微重复等
12	促排卵治疗综合评估	180	次	甲，限门诊
13	经阴道穿刺采卵术	2400	次	甲，限门诊
14	宫腔内人工授精术	1287	次	甲，限门诊
15	胚胎移植术	2300	次	甲，限门诊
16	卵母细胞胞浆内单精子注射	3346	次	甲，限门诊

数据来源：北京市医疗保障局 | 制表：生物探索编辑团队

政策导向利好三代试管，企业布局往往先人一步

16 项辅助生殖技术中涉及到第一代、第二代、第三代试管婴儿中多个检测项目，其中三代试管婴儿检测包括“胚胎单基因病诊断”和“染色体疾病的植入前胚胎遗传学检测”，至此三代试管婴儿三项检测项目中有两项进入医保范畴，而临床的实际检测，这两项的检测都会做胚胎植入前染色体非整倍体检测，目前胚胎植入前染色体非整倍体已纳入国家三类医疗器械监管。

在市场方面，贝康医疗（图 3 所示）的胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒获得国内首个 PGS 三类医疗器械注册证（国械注准：20203400181）。根据贝康招股书可知：贝康医疗专注基因科技在生育领域的应用和研究，聚焦于生育力的评估、保存以及治疗这一生育发展线，打造了全流程自动化、信息化存储解决方案，布局新的产业链，构建了一套完整的生物样本存储体系。

辅助生殖项目由于医保助力，将会有越来越多的精子样本和胚胎样本需要冷冻保存，此次“冷冻胚胎复苏”和“精液冷冻复苏”项目也同时被纳入医保，该政策一旦实行，临床胚胎植入前染色体非整倍体检测量也定会大幅增长。