

# 生物产业动态

2020年 第五期

(总第一百四十一期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

<b>国际动态.....</b>	<b>1</b>
<b>糖尿病重磅！全球首个口服 GLP-1 降糖药：诺和诺德 RYBELSUS(索马鲁肽，片剂)获日本批准！ .....</b>	<b>1</b>
<b>新型抗生素！全球首个铁载体头孢菌素 FETROJA 获美国 FDA 优先审查，治疗医院内肺炎(NP)！ .....</b>	<b>3</b>
<b>抗 CD19 CAR-T 细胞疗法！百时美 LISO-CEL 在日本申请上市，或成日本第 3 款 CAR-T 疗法！ .....</b>	<b>5</b>
<b>诺和诺德公布每周一次长效基础胰岛素 II 期临床结果.....</b>	<b>7</b>
<b>国内动态.....</b>	<b>8</b>
<b>中国原研创新药在全球肝癌治疗领域取得重要进展.....</b>	<b>9</b>
<b>四款重磅抗癌药今日在中国获批 来自默沙东、恒瑞、安进、信达 .....</b>	<b>10</b>
<b>24 年小细胞肺癌(SCLC)首个新化学实体！绿叶制药合作创新药 ZEPZELCA(LURBINECTEDIN)获美国 FDA 批准！ .....</b>	<b>13</b>
<b>百济神州在欧洲申报泽布替尼上市申请获受理.....</b>	<b>15</b>

## 国际动态

### 糖尿病重磅！全球首个口服 GLP-1 降糖药：诺和诺德

#### Rybelsus(索马鲁肽，片剂)获日本批准！

诺和诺德(Novo Nordisk)近日宣布,日本厚生劳动省(MHLW)已批准 Rybelsus (oral semaglutide, 口服索马鲁肽)片剂,用于治疗 2 型糖尿病成人患者。该药每日口服一次,在日本被批准 3 种治疗剂量(3mg、7mg、14mg)。诺和诺德现在将启动药品报销谈判,并预计之后在日本推出 Rybelsus。诺和诺德和默沙东将在日本共同推广 Rybelsus。

Rybelsus 是全球第一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。Rybelsus 是 semaglutide 口服制剂的英文商品名。除了日本之外,截至目前,Rybelsus 已在美国、欧盟、瑞士、加拿大获得批准:作为饮食控制和运动的辅助手段,以改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。

Rybelsus 在日本的监管批准,基于 PIONEER 临床试验项目的数据,这是一个全球临床开发项目,包括 8 个全球、2 个日本 IIIa 期试验,涉及超过 9500 例 2 型糖尿病成人患者,其中约 1300 例来自日本。经批准的标签反映了日本患者研究的数据,显示:(1)每日一次 Rybelsus 7mg 与每日一次利拉鲁肽(liraglutide) 0.9mg 的降糖效果具有可比性;(2)每日一次 Rybelsus 7mg 与每周一次度拉鲁肽(dulaglutide) 0.75mg 的降糖效果具有可比性;(3)每日一次 Rybelsus 14mg 与利拉鲁肽和度拉鲁肽相比可显著降低血糖水平。在日本,利拉鲁肽和度拉鲁肽是最为广泛使用的 2 款注射用 GLP-1 受体激动剂。

诺和诺德执行副总裁兼首席科学官 Mads Krogsgaard Thomsen 表示:“我们对 Rybelsus 在日本获得批准感到非常兴奋,该药为 2 型糖尿病患者提供了首个也是唯一一个口服 GLP-1 药物。为 2 型糖尿病患者提供有效和方便的治疗选择至关重要,因为目前仍有数百万人无法通过口服降糖药达到目标血糖水平。”

semaglutide (索马鲁肽)是一款胰高血糖素样肽-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。

诺和诺德针对 semaglutide 开发了注射制剂（Ozempic）和口服制剂（Rybelsus）。

——Ozempic (semaglutide, 注射制剂): 是每周一次的皮下注射制剂 (0.5mg 或 1mg)，适用于：(1) 作为饮食调整和运动的辅助手段，以改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制；(2) 用于存在心血管疾病（CVD）的 2 型糖尿病成人患者，降低发生主要不良心血管事件（MACE，包括心血管死亡、非致死性心脏病发作、非致死性卒中）的风险。

Ozempic 于 2017 年 12 月首次获得美国 FDA 批准，目前已在 25 个国家上市销售。该药第二个适应症于 2020 年 1 月获得美国 FDA 批准，来自心血管结局试验（CVOT）SUSTAIN 6 的数据显示：在心血管（CV）高风险的 2 型糖尿病患者中，当联合标准护理时，与安慰剂相比，Ozempic 将 MACE 复合终点风险在统计学上显著降低了 26%。

——Rybelsus (semaglutide, 口服片剂): 是一种每日一次的口服制剂，其中含有促进吸收的赋形剂 SNAC，该药适用于：作为饮食调整和运动和辅助药物，改善 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。Rybelsus 是全球第一款也是唯一一款口服版 GLP-1 受体激动剂，每日服药一次，治疗剂量有 2 种：7mg 和 14mg。

在美国，Rybelsus 的标签于 2020 年 1 月更新，纳入了证明 CV 安全性的 PIONEER 6 CVOT 的额外信息，该试验在 CV 高风险的 2 型糖尿病患者中开展，数据显示，当联合标准护理时，与安慰剂相比，Rybelsus 达到了复合 MACE 终点非劣效性的主要终点，证明了 CV 安全性。研究中，经历了至少一次 MACE 的患者比例，Rybelsus 组为 3.8%，安慰剂组为 4.8%。

此外，诺和诺德也正在开发每周一次的皮下注射（SC）semaglutide 2.4mg，用于肥胖症成人的体重管理。semaglutide 是一种 GLP-1 激素类似物，可通过减少饥饿感、增加饱腹感，从而帮助人们吃得更少、减少卡路里的摄入，从而诱导减肥。

本月中旬，诺和诺德宣布 semaglutide 减肥功效 III 期 STEP 项目成功完成，

该项目包括 4 个 IIIa 期临床试验。在这些试验中，semaglutide 显著降低了体重，最高幅度达 18.2%。

## 新型抗生素！全球首个铁载体头孢菌素 Fetroja 获美国 FDA 优先审查，治疗医院内肺炎(NP)！

日本药企盐野义 (Shionogi) 近日宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已受理新型抗菌药 Fetroja (cefiderocol, 头孢地尔) 的补充新药申请 (sNDA) 并授予了优先审查，并已指定处方药用户收费法 (PDUFA) 目标日期为 2020 年 9 月 27 日。该 sNDA 寻求批准 Fetroja 一个新的适应症，用于治疗医院获得性细菌性肺炎 (HABP) 和呼吸机相关细菌性肺炎 (VABP) 成人患者。HABP 和 VABP 有时也被称为医院内肺炎 (NP)。

Fetroja 是第一个获得监管批准的具有铁载体功能的抗生素，能够克服革兰氏阴性菌针对抗生素的多种耐药机制。在美国，Fetroja 于 2019 年 11 月获得批准，用于治疗选择有限或没有治疗选择的 18 岁及以上成人患者，治疗由下列易感革兰氏阴性微生物引起的复杂性尿路感染 (cUTI, 包括肾盂肾炎): 大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌复合菌。在欧盟，Fetroja (cefiderocol) 于今年 4 月获得批准，用于治疗方案有限的成人患者 (18 岁及以上) 治疗由需氧革兰氏阴性菌导致的感染。

cefiderocol 是全球第一个利用细菌自身的铁吸收系统进入细菌细胞的铁载体头孢菌素，其方式类似于“特洛伊木马 (Trojan horse)”。cefiderocol 针对广谱需氧革兰氏阴性病原体具有广泛的体外抗菌活性。

来自 cefiderocol 多国监测研究的数据显示，cefiderocol 在体外对广谱需氧革兰氏阴性病原体 (包括世界卫生组织列出的全部三种关键优先病原体: 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、难治性耐碳青霉烯肠杆菌) 以及嗜麦芽窄食单胞菌具有广泛的强效抑制作用。此外，cefiderocol 还对可产生多种耐药酶 (如超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 [ESBL], AmpC  $\beta$  内酰胺酶 [AmpC], 丝氨酸碳青霉烯酶和金属碳青霉烯酶) 的某些细菌具有强劲的体外抗菌活性。

此次 sNDA 基于 III 期 APEKS-NP 研究的结果。这是一项国际多中心、双盲、

随机、非劣效研究，旨在评估 cefiderocol 治疗由革兰氏阳性病原体引起的包括医院获得性细菌性肺炎（HABP）、呼吸机相关细菌性肺炎（VABP）、医疗保健相关细菌性肺炎（HCABP）在内的医院内肺炎（NP）的疗效和安全性。研究中，患者以 1:1 的比例随机分配，接受 cefiderocol（每 8 小时一次，每次 3 小时内静脉输注 2g）或大剂量美罗培南（meropenem）（每 8 小时一次，每次 3 小时内静脉输注 2g），住院治疗 7-14 天。此外，2 个治疗组额外给予利奈唑胺（linezolid）治疗至少 5 天，以提供对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）和革兰氏阴性菌的覆盖。在治疗结束后 28 天对安全性进行调查，除非出现持续的严重不良事件。

结果显示，该研究达到了非劣效性主要终点：在改良意向性治疗（mITT）群体中，开始研究药物治疗后第 14 天，cefiderocol 治疗组与大剂量美罗培南治疗组在全因死亡率（ACM）方面具有非劣效性（ACM：12.4%[18/145] vs 11.6%[17/146]；差异:0.8, 95%CI:6.6, 8.2）。此外，cefiderocol 与大剂量美罗培南相比也达到了多个关键次要终点，包括治愈访视（test-of-cure, TOC，定义为完成治疗 7 天后）时的临床结果（64.8% vs 66.7%；差异:-2.0, 95%CI:-12.5, 8.5）和微生物根除率（47.6% vs 48%；差异:-1.4, 95%CI:-13.5, 10.7）、第 28 天全因死亡率（21.0% vs 20.5%；差异:0.5, 95%CI:-8.7, 9.8）。

此外，研究结果还显示，cefiderocol 治疗组与大剂量美罗培南治疗组在改良意向性治疗（mITT）群体中对主要目标病原体的临床治愈率相似：肺炎克雷伯菌（64.6%[31/48] vs 65.9%[29/44]；差异:-1.3, 95%CI:-20.8, 18.1）、大肠埃希氏菌（63.2%[12/19] vs 59.1%[13/22]；差异:4.1, 95%CI:-25.8, 33.9）、铜绿假单胞菌（66.7%[16/24] vs 70.8%[17/24]；差异:4.2, 95%CI:-30.4, 22.0）、鲍曼不动杆菌（52.2%[12/23] vs 58.3%[14/24]；差异:-6.2, 95%CI:-34.5, 22.2）。

研究中，没有观察到以外的安全信号，cefiderocol 治疗组与大剂量美罗培南治疗组之间治疗出现的不良事件（TEAE）发生率相似：TEAE（87.8% vs 86.0%）、治疗出现的严重不良事件（SAE：36.5% vs 30.0%）、药物相关 SAE（2.0% vs 3.3%）、因 TEAE 导致的停药（8.1% vs 9.3%）、导致死亡的 TEAE（26.4% vs 23.3%）。

Fetroja 的活性药物成分为 cefiderocol，这是一种新型的铁载体头孢菌素，具有独特的穿透革兰氏阴性菌（包括多药耐药菌）细胞膜的作用机制，具有克服

碳青霉烯类抗药性三种主要机制（孔蛋白通道改变、 $\beta$ -内酰胺酶失活、外排泵过量产生）的独特能力。cefiderocol 与三价铁结合，并通过细菌铁转运蛋白，通过细胞膜外膜被主动运输至细菌细胞内。这种特洛伊木马策略允许 cefiderocol 在细菌细胞周质中达到更高的浓度，在周质空间中与青霉素结合蛋白结合并抑制细菌细胞壁的合成。

体外研究显示，cefiderocol 对世界卫生组织（WHO）确定的具有最高优先权的所有革兰氏阴性菌具有强劲活性，包括关键的耐碳青霉烯革兰氏阴性非发酵鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌、难治性耐碳青霉烯肠杆菌科。cefiderocol 开发用于死亡率很高且存在严重未满足医疗需求的疾病领域。

抗生素耐药性（AMR）是一个急需解决的健康负担。仅在美国和欧洲，每年就有 5.6 万人死于抗生素耐药感染。如果不采取任何措施，每年将有 1 千万人死于抗生素耐药感染，到 2050 年，全球经济负担将 100 万亿美元。

基于穿透革兰氏阴性菌细胞壁的独特方式，以及克服细菌对抗生素多种耐药机制的能力，Fetroja 上市后，将帮助填补一个非常重要的未满足医疗需求。

## **抗 CD19 CAR-T 细胞疗法！百时美 liso-cel 在日本申请上市， 或成日本第 3 款 CAR-T 疗法！**

百时美施贵宝（BMS）日本子公司 Bristol-Myers Squibb K.K. 近日宣布，已在日本提交了 lisocabtagene maraleucel (liso-cel, JCAR017) 的上市申请。此次申请在再生医学产品类别下提交，liso-cel 是一种自体、CD19 导向、嵌合抗原受体（CAR）T 细胞疗法，由纯化的 CD8+ 和 CD4+ T 细胞以特定比例（1:1）组成，用于治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤（R/R LBCL）成人患者。

此次申请基于一项针对复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）患者开展的海外 I 期临床试验（TRANSCEND NHL 001）以及一项涉及日本患者、涵盖复发或难治性侵袭性 B-NHL 的全球 II 期研究的安全性和疗效数据。2018 年 10 月，liso-cel 在日本被授予了治疗侵袭性 B-NHL 的孤儿药资格。

在日本，liso-cel 预计将成为继诺华 CD19 CAR-T 细胞疗法 Kymriah (tisagenlecleucel) 和第一三共制药的 CD19 CAR-T 细胞疗法 Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 之后批准上市的第三个 CAR-T 细胞疗法。

去年3月，Kymriah 获得日本批准，并于2个月后被列入日本国民健康保险（NIH）。而第一三共的 Yescarta 是从吉利德旗下细胞治疗公司 Kite Pharma 授权获得，于今年3月在日本提交了上市申请。

目前，liso-cel 也正在接受美国 FDA 的审查。今年5月初，该药生物制品许可申请（BLA）的处方药用户收费法（PDUFA）目标日期被延长了3个月，至2020年11月16日。原因是在提交以及 BLA 被受理之后，根据 FDA 的要求，BMS 向 FDA 提交了额外的信息，这些信息被认为是对 BLA 的一个重大修改，FDA 需要额外的时间进行审查。

TRANSCEND NHL 001 试验共入组了 269 例复发/难治性 LBCL（包括 DLBCL）患者，评估了 liso-cel 的安全性和疗效。数据显示，在疗效可评估（n=256）患者中，liso-cel 治疗的总缓解率（ORR）为 73%（187/256，95%CI:67-78），完全缓解率（CR）为 53%（136/256，95%CI:47-59）。缓解在所有患者亚组中相似。中位随访 12 个月（95%CI:11.2-16.7），中位缓解持续时间（DOR）尚未达到（95%CI:8.6-NR）。中位无进展生存期（PFS）为 6.8 个月（95%CI:3.3-14.1）、中位总生存期（OS）为 21.1 个月（95%CI:13.3-NR）。病情获得完全缓解的患者中，中位 PFS 和 OS 尚未达到，在 12 个月时，有 65.1% 的患者病情没有进展、有 85.5% 的患者存活。

研究中，在所有患者中，有 79%（213/269）的患者经历  $\geq 3$  级治疗期间出现的不良事件（TEAE），包括中性粒细胞减少（60%，161/269）、贫血（38%，101/269）和血小板减少（27%，72/269）。任何级别的细胞因子释放综合征（CRS）发生在 42%（113/269）的患者，中位发病 5 天，3 级或更高级别的 CRS 发生在 2%（6/269）的患者中。30%（80/269）的患者出现神经系统事件（NEs），10%（27/269）的患者出现 3 级或 3 级以上 NE。分别有 19% 和 21% 的患者接受了 tocilizumab 和皮质类固醇治疗。

liso-cel 由 Juno 研制，新基于 2018 年 1 月斥资 90 亿美元将 Juno 收购。2019 年 1 月初，BMS 宣布以 740 亿美元收购新基。在经历一系列波折后，这笔巨额收购最终于 2019 年 11 月成功完成。

liso-cel 是一种针对 CD19 抗原、以 4-1BB 为共刺激区的 CAR-T 细胞疗法，其中 CD4+ 和 CD8+ CAR-T 细胞具有精确的 1:1 比例。liso-cel 代表了目前潜在同



类最优 (best-in-class) 的 CD19 定向 CAR-T 疗法, 之前已被美国 FDA 授予突破性药物资格。

liso-cel 与已上市的 2 款 CAR-T 细胞疗法 Kymriah (诺华) 和 Yescarta (吉利德) 靶向的是同一个靶标, 但是接受 liso-cel 治疗的患者在进行嵌合抗原受体 (CAR) 转导之前, 就预先将 CD4 细胞与 CD8 细胞进行了分离, 经过分别转导的细胞随后以特定的 1:1 比例重新回输给患者, 比其他 CAR-T 疗法的安全数据要更好, 比如细胞因子风暴的概率更低。

在美国, liso-cel 原本有望成为第 3 个上市的 CAR-T 细胞疗法。但由于其 BLA 审查周期被延长了 3 个月, 这将使得吉利德旗下 T 细胞治疗公司 Kite Pharma 的另一款 CAR-T 细胞疗法 KTE-X19 有机会超越 liso-cel 率先获得 FDA 批准。目前, KTE-X19 正在接受 FDA 的优先审查, PDUFA 目标日期为 2020 年 8 月 10 日。

KTE-X19 是一种自体、抗 CD19、CAR-T 细胞疗法, 申请用于治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤 (R/R MCL) 成人患者。在美国和欧盟, KTE-X19 之前分别被授予了突破性药物资格 (BTD) 和优先药物资格 (PRIME)。MCL 是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤 (NHL), 起源于淋巴结“套区”的细胞, 通常影响 60 岁以上的男性。

如果获得批准, KTE-X19 将成为第一种治疗 MCL 的 CAR-T 细胞疗法。KTE-X19 采用了 XLP 制造工艺, 包括 T 细胞筛选和淋巴细胞富集。对于有循环淋巴母细胞证据的某些 B 细胞恶性肿瘤, 淋巴细胞富集是一个必要步骤。

来自 II 期临床研究 ZUMA-2 的数据显示, 在复发或难治性 MCL 成人患者中, KTE-X19 单次输注后中位随访 12.3 个月, 总缓解率 (ORR) 为 93%, 完全缓解率 (CR) 为 67%。安全性方面,  $\geq 3$  级细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经系统事件分别出现在 15%、31% 的患者中, 无 5 级 CRS 或神经系统事件发生。

## 诺和诺德公布每周一次长效基础胰岛素 II 期临床结果

近日在美国糖尿病协会 (ADA) 第 80 届科学会议上, 诺和诺德公布了在研、每周一次长效基础胰岛素 insulin icodec 一项 II 期临床试验的结果。数据显示, 在 2 型糖尿病成人患者中, insulin icodec 与每日一次甘精胰岛素产品来得时 (Lantus, U100) 取得了相似的血糖控制并具有相似的安全性。

这是一项 26 周、随机、双盲、双模拟临床试验，共入组 247 例先前没有接受过胰岛素治疗（insulin-naive）、接受二甲双胍联用或不联用一种 DPP-4 抑制剂（MET±DPP-4i）治疗但血糖水平控制不佳的 2 型糖尿病成人患者。研究中，患者随机分配，接受每周一次 insulin icodec 或每日一次甘精胰岛素 U100 治疗。主要终点是从基线检查到治疗第 26 周糖化血红蛋白（HbA1c）水平的变化。次要终点包括从基线检查到治疗第 26 周空腹血糖（FPG）的变化和低血糖发作。

主要终点结果显示，insulin icodec 组与 U100 组 HbA1c 从基线至治疗第 26 周的变化相似（-1.33% vs -1.15%， $p=0.08$ ）。次要终点结果显示，insulin icodec 组与 U100 组 FPG 从基线至治疗第 26 周的变化也相似（-58mg/dL vs -54mg/dL），但 insulin icodec 组 9 分血糖自我监测结果从基线至治疗第 26 周的平均值变化更大（-7.9mg/dL， $p=0.01$ ）。

低血糖事件方面，insulin icodec 组和 U100 组的情况相似：观察到的 2 级（ $<54\text{mg/dL}$ ）和 3 级（严重）低血糖事件发生率，insulin icodec 为 52.5 个事件/100 患者年，U100 为 45.6 个事件/100 患者年。

研究中没有发现与 insulin icodec 相关的新的安全性问题。Insulin icodec 组与 U100 组发生不良事件的患者比例相似。

Insulin icodec 是一种在研长效基础胰岛素类似物，半衰期长达 196 小时。在注射进入人体后，insulin icodec 可与白蛋白紧密但可逆结合，导致一周内血糖持续、缓慢、稳定地下降。

此次公布的数据解决了诺和诺德在首次提出每周一次胰岛素想法时，许多人提出的一个关键问题：减少给药频率是否会导致更高的低血糖风险。

诺和诺德已计划在今年晚些时候启动 insulin icodec 的 III 期临床开发项目，重点针对胰岛素初治患者群体，同时也将考察患者对这种给药频率更低的胰岛素产品的接受程度及坚持治疗的持久性。

如果上市，insulin icodec 作为一款每周仅给药一次的长效基础胰岛素类似物，将为 2 型糖尿病患者提供一种新的治疗选择，可以将基础胰岛素的注射次数降低至每周 1 次。

## 国内动态

## 中国原研创新药在全球肝癌治疗领域取得重要进展

肝癌是全球常见肿瘤之一，在中国尤其高发。每年全球肝癌新发病例数达 84.1 万，死亡 78.4 万，而中国肝癌的年新发病例与死亡病例均占世界一半，分别高达 46.6 万和 42.2 万，居于世界前列。多数肝癌患者患有肝炎、肝硬化、肝功能异常等肝病，导致肝癌起病隐匿、进展迅速，诊断时即为中晚期，丧失了手术和其他局部治疗的最佳时机。由于治疗棘手，肝癌不仅预后情况差，而且将给患者、家庭及社会带来巨大的疾病负担。

多纳非尼一线治疗晚期肝细胞癌的临床研究—ZGDH3 研究最新成果，在 5 月 30 日举行的第 56 届美国肿瘤学会年会（ASCO2020）上，由苏州泽璟生物制药股份有限公司通过口头报告形式向全世界发布，该研究证明多纳非尼在肝癌治疗方面取得突破性进展。

多纳非尼由中国自主研发，ZGDH3 研究是由中国学者主导进行的一线治疗晚期肝细胞癌的大型注册临床研究，其结果在 ASCO2020 上得到国内外学术界的高度认可，是国家重大新药创制专项药物多纳非尼研发历程中的里程碑事件，也是近十年来中国原研创新药在全球肝癌治疗领域迈出的重要一步。

ZGDH3 研究牵头人之一、四川大学华西医院毕锋教授表示，长期以来肝癌治疗充满了挑战，2007 年前对于晚期肝癌或手术和消融治疗后复发的肝癌只能对症治疗，患者中位自然生存期仅 100 天左右。近十年来肝癌的研究突破十分有限，即使目前非常火热的肿瘤免疫治疗在肝癌领域里的疗效也差强人意。中国是肝癌大国，中国肝癌患者与欧美国家病例有高度的异质性，不能照搬国外治疗经验，对治疗肝癌新药的研发探索日益迫切，多纳非尼正是在这样的思考中开始的。作为中国自主研发、且由中国学者主导的创新药物一线治疗晚期肝细胞癌的大型注册临床研究，ZGDH3 研究从本届 ASCO 年会共 6300 多份投稿中脱颖而出，被列为大会口头报告，代表了国际学术界对该研究的高度认可。

ZGDH3 研究牵头人之一、南京金陵医院秦叔逵教授表示，2007 年索拉非尼问世后肝癌分子靶向治疗取得了一定进步，但医学界期待着能有更多更好的分子靶向药物问世，但在已公布的一线治疗晚期肝癌的所有研究当中，与索拉非尼进行头对头的单药比较研究都未获得成功。

秦叔逵教授介绍，ZGDH3 研究是中国首个完成的、用于评估国产靶向新药一线治疗晚期肝细胞癌的 II、III 期临床试验，共入组 668 例中国肝癌患者，是迄今为止中国患者入组病例数最多的一线晚期肝癌临床试验。研究结果表明：主要终点总生存期（OS）多纳非尼组优于对照索拉非尼组，在多纳非尼组达到了 12.1 个月，而索拉非尼组是 10.3 个月，相差 1.8 个月。安全性方面两组的不良反应谱基本相似，多纳非尼组显示出较索拉非尼组更优的总体安全性趋势。

秦叔逵教授说，“国产创新药多纳非尼在与索拉非尼头对头的试验中以更小的治疗剂量达到了优效的试验结果，是国产创新药物在肝癌治疗领域中的重大突破，也为未来肝癌联合治疗奠定了很好的基础。”泽璟制药董事长盛泽林博士表示：在国家重大新药创制专项等的支持下，ZGDH3 研究令人鼓舞的试验结果并在 ASCO2020 上公布，期望多纳非尼能够尽快获批上市，帮助更多的中国肝癌患者战胜疾病。

## 四款重磅抗癌药今日在中国获批 来自默沙东、恒瑞、安进、信达

中国国家药监局（NMPA）刚更新的批件信息显示，有四款重磅抗癌药获批上市，分别为恒瑞医药的卡瑞利珠单抗，默沙东（MSD）的 Keytruda（帕博利珠单抗），安进（Amgen）公司的地舒单抗（denosumab）和信达生物的贝伐珠单抗。这 4 款药物均为抗癌领域的重磅创新产品。

### 1、默沙东：Keytruda

默沙东公司开发的重磅 PD-1 抑制剂 Keytruda（帕博利珠单抗，pembrolizumab）今日在中国获得一项新适应症上市批准。根据公开信息，该适应症可能为二线治疗食管癌。这是 Keytruda 在中国获批的第五项适应症。

Keytruda 此前已在中国获批 4 项适应症。2018 年 7 月，该药首次在中国获批，用于一线治疗转移性黑色素瘤。在 2019 年，Keytruda 又在中国收获三个 NSCLC 领域的适应症，分别为：一线治疗 EGFR 阴性和 ALK 阴性的转移性非鳞状 NSCLC、一线治疗 PD-L1 表达阳性且无特定基因突变的局部晚期或转移性 NSCLC、以及一线治疗转移性鳞状 NSCLC。

在中国境外，Keytruda 每年都有新适应症获批，包括头颈部鳞状细胞癌、浸润性膀胱癌等十余个癌种。它还是美国 FDA 批准的首款“不限癌种”疗法，于 2017 年获批用于治疗 MSI-H 或 dMMR 实体瘤。近日其在美国获得第二项“不限癌种”适应症，用于单药治疗肿瘤突变负荷高（TMB-H）且既往治疗后疾病进展的无法切除或转移性实体瘤患者，无需考虑癌症类型。

## 2、恒瑞医药：卡瑞利珠单抗

恒瑞 PD-1 单抗卡瑞利珠单抗本次获批两项新适应症，分别为：二线治疗晚期食管鳞癌、以及卡瑞利珠单抗联合培美曲塞加卡铂一线治疗晚期或转移性非鳞非小细胞肺癌。

卡瑞利珠单抗是恒瑞医药自主研发并具有知识产权的人源化 PD-1 单克隆抗体，该药于 2019 年 5 月首次在中国获批上市，治疗复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤。今年 3 月，该药又在中国获批用于接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗，是中国首个获批肝癌适应症的 PD-1 抑制剂。本次获批意味着，卡瑞利珠单抗已在中国获批四个适应症。

据介绍，卡瑞利珠单抗单药二线治疗晚期食管鳞癌的适应症申请是基于一项名为 ESCORT 的随机、开放、化疗药对照的多中心 3 期临床研究。该研究结果显示：对于既往一线化疗失败的晚期或转移性食管鳞癌患者，接受卡瑞利珠单抗单药治疗对比研究者选择的化疗，可显著提高患者生存期。

卡瑞利珠单抗晚期或转移性非鳞 NSCLC 的适应症申请是基于一项在中国晚期或转移性非鳞癌非小细胞肺癌（EGFR/ALK 基因野生型）患者中的 3 期临床研究。根据 SHR-1210-III-303（CameL 研究）的结果：与单纯化疗相比，卡瑞利珠单抗联合化疗（培美曲塞+卡铂）治疗驱动基因阴性（EGFR 和 ALK）的晚期非鳞 NSCLC 患者，可显著延长的无进展生存期（11.3 个月 vs 8.3 个月）；同时，联合治疗组 ORR（60.0% vs 39.1%）、DCR（87.3% vs 74.4%）、DoR（17.6 个月 vs 9.9 个月）和中位 OS（未达到 vs 20.9 个月）均比单纯化疗组更优。

## 3、安进：地舒单抗

地舒单抗（denosumab）是安进公司开发的一种新型 RANKL 抑制剂，对可溶性、跨膜形式的人 RANKL 具有高度亲和力和特异性。在全球范围内，地舒单抗已获批治疗骨巨细胞瘤、恶性肿瘤引起的高钙血症、多发性骨髓瘤患者骨骼相关事

件的预防等多种适应症。根据安进公司 2019 年报，地舒单抗去年全球销售额为 19.35 亿美元，同比增长 8%。

在中国，地舒单抗是第一批临床急需境外新药之一，并于 2019 年在中国加速获批，用于骨巨细胞瘤不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的成人和骨骼发育成熟的青少年患者治疗，是首个在中国获批用于骨巨细胞瘤治疗的药物。目前，安进也在探索地舒单抗治疗其它适应症的效果。今年 2 月，地舒单抗在中国获批一项临床试验，针对的是一项新适应症——“用于多发性骨髓瘤患者和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件的预防。”

值得一提的是，2019 年 11 月，百济神州与安进达成全球肿瘤战略合作。根据该合作条款，百济神州将负责安进在中国已获批或已申报的三款肿瘤药物在中国的商业化和开发。其中就包括安加维（地舒单抗）。

#### 4、信达生物：贝伐珠单抗（IBI-305）

信达生物于 2019 年 1 月提交贝伐珠单抗注射液的上市申请并获得 CDE 受理，该申请在同年 3 月被纳入优先审评。根据此前信达生物公告，该药本次获批的适应症是非鳞状非小细胞肺癌，本次获批也意味着它成为了第二款在中国获批上市的贝伐珠单抗生物类似药。

IBI-305 是信达生物研发的重组抗血管内皮生长因子(VEGF)人源化单克隆抗体注射液，用于非小细胞肺癌和结直肠癌等恶性肿瘤。根据公告，信达生物制药以原研药贝伐珠单抗注射液作为对照，开展了 IBI-305 在健康受试者中的药代动力学比对研究和在晚期非鳞状非小细胞肺癌患者中的安全性及有效性比对研究，以评价 IBI-305 与原研药贝伐珠单抗注射液的临床相似性。临床结果显示，该两项主要的比对研究均达到预设等效标准。

贝伐珠单抗原研产品为罗氏(Roche)旗下安维汀，自 2004 年获批上市以来，已在全球范围内获批治疗结直肠癌、乳腺癌、脑癌(胶质母细胞瘤)、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、非鳞状非小细胞肺癌等多种癌症。根据罗氏的财报，2019 年，安维汀全球销售额为 74.9 亿美元，位列全球前 10 大畅销药物之列。该药于 2010 年在中国获批上市，目前已进入国家医保目录。

2019 年 12 月，齐鲁药业的贝伐珠单抗注射液（商品名：安可达）获 NMPA 批准上市，成为在中国获批的首个贝伐珠单抗生物类似药。今日，信达生物

IBI-305 获批意味着，中国迎来了第二款贝伐珠单抗生物类似药。

祝贺以上企业的抗癌疗法获批新适应症，这些药物给癌症患者带来了新的治疗方案，希望它们能够造福更多患者。

## 24 年小细胞肺癌(SCLC)首个新化学实体！绿叶制药合作创新药

### Zepzelca(lurbinectedin)获美国 FDA 批准！

绿叶制药集团（Luye Pharma）合作伙伴 PharmaMar 是一家在发现和开发创新型海洋衍生抗癌药方面全球领先的生物制药公司。近日，PharmaMar 与 Jazz 制药公司联合宣布，美国食品和药物管理局（FDA）已批准 Zepzelca（lurbinectedin），用于接受含铂化疗期间或之后疾病进展的转移性小细胞肺癌（SCLC）患者。基于总缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR），Zepzelca 通过加速审批程序获得批准。该适应症的持续批准可能取决于验证性试验中对临床益处的验证和描述。

lurbinectedin 是 PharmaMar 研发的海鞘素衍生物，为肿瘤创新药。目前，绿叶制药与 PharmaMar 在华合作共同开发该药物。绿叶制药拥有该药物在中国开发及商业化的独家权利，包括小细胞肺癌在内的所有适应症；并可要求 PharmaMar 进行该药物的技术转移，由绿叶制药在中国生产。

Zepzelca 将于 7 月初在美国上市。2019 年 12 月，PharmaMar 与 Jazz 签订了一份总额高达 10 亿美元的独家许可协议，该协议于 2020 年 1 月生效，授予了 Jazz 在美国市场商业化 lurbinectedin 的权利。此次加速批准，Jazz 将向 PharmaMar 支付一笔 1 亿美元的里程碑款项。如果 Zepzelca 获得完全批准，PharmaMar 还将获得额外 1.5 亿美元的付款。

FDA 批准 Zepzelca，基于一项开放标签、多中心、单臂 II 期单药治疗篮式研究的数据。该试验共入组 105 例铂敏感和铂耐药复发性小细胞肺癌（SCLC）成人患者。研究者评估的结果显示，lurbinectedin 单药治疗复发性 SCLC 的总缓解率（ORR）为 35%、中位缓解持续时间（DOR）为 5.3 个月；独立审查委员会（IRC）评估的 ORR 为 30%、中位 DOR 为 5.1 个月。该研究结果已于今年 5 月发表于《柳叶刀肿瘤学》。

美国国家癌症研究所（NCI）小细胞肺癌联合会首席研究员、纪念斯隆·凯特林癌症中心胸科肿瘤服务主任 Charles Rudin 博士表示：“很高兴看到一种新的治疗药物可用于治疗复发性小细胞肺癌（SCLC）。lurbinectedin 是 1996 年以来第一个被批准用于二线治疗 SCLC 的新药。SCLC 仍然存在着重大的未满足医疗需求。我们肿瘤社区的许多人都欢迎 lurbinectedin 作为复发性 SCLC 患者的一个新的标准方案。”

Lurbinectedin (Zephyre®) 是海鞘素衍生物，为 RNA 聚合酶 II 的抑制剂，能够与 DNA 双螺旋结构上的小沟共价结合，通过阻滞 RNA 聚合酶 II 与 DNA 的结合，并降解 RNA 聚合酶 II 的催化亚基 RPB1，从转录的起始至延长阶段发挥抑制转录活性，使肿瘤细胞在有丝分裂过程中畸变、凋亡、最终减少细胞增殖。

小细胞肺癌（SCLC）占全部肺癌患者的 10%-15%左右，是比非小细胞肺癌（NSCLC）侵袭性更强、更难治疗的一种肺癌类型，5 年生存率仅为 5%-10%。尽管小细胞肺癌对初始化疗和放疗具有较高的敏感性，但在初始治疗失败后，大多数患者最终死于复发转移，预后差。

根据 PharmaMar 去年 12 月发布的公告，小细胞肺癌的新药进展缓慢，该领域在过去 20 多年来尚未出现实质性变化，1996 年获批治疗复发性小细胞肺癌的药物拓扑替康（topotecan, Hycamtin）是美国 FDA 在过去 20 多年来批准的最后一个新化学实体。如果获得批准，Lurbinectedin (Zephyre®) 将成为过去 20 多年来治疗小细胞肺癌的首个新化学实体。

不过，根据国外生物技术网站 FierceBiotech 的报道，PharmaMar 对小细胞肺癌药物创新方面的描述存在错误。近年来，百时美施贵宝和默沙东的 2 款 PD-1 肿瘤免疫疗法 Opdivo（中文商品名：欧狄沃，通用名：nivolumab，纳武利尤单抗）和 Keytruda（中文商品名：可瑞达，通用名：pembrolizumab，帕博利珠单抗）分别获得了美国 FDA 批准，用于治疗：接受含铂化疗和至少一种其他疗法后病情进展的小细胞肺癌患者。

因此，小细胞肺癌患者可以选择接受检查点抑制剂治疗。不过，Opdivo 和 Keytruda 治疗小细胞肺癌的总缓解率低于 lurbinectedin 达到的 35%。尽管交叉试验比较的不可靠性使得这种差异的意义不明确。但 PharmaMar 公司也有早期证据表明，lurbinectedin 对先前接受过免疫肿瘤学疗法治疗的患者也有效。



绿叶制药此前表示，希望通过与 PharmaMar 的合作进一步拓展自身在肿瘤领域的研发产品线，也希望通过该创新药为广大中国医生和患者提供新的治疗选择。肿瘤领域是绿叶制药聚焦的核心治疗领域之一，公司凭借自主研发与合作研发的方式，深度布局该治疗领域的全球产品线，目前已有十余个创新制剂和创新药，分别在中国和海外处于不同临床阶段。

## 百济神州在欧洲申报泽布替尼上市申请获受理

6月18日，百济神州宣布欧洲药品管理局（EMA）已确认受理百悦泽（泽布替尼）的上市许可申请（MAA），适用于既往接受过至少一项疗法的华氏巨球蛋白血症（WM）患者或作为不适合化学免疫疗法 WM 患者的一线治疗方案。目前，百悦泽在美国和中国以外国家地区尚未获批。

华氏巨球蛋白血症（WM）是一类罕见淋巴瘤，约占所有非霍奇金淋巴瘤的1%，通常在确诊后进展缓慢。在欧洲，每100万男性中约有7例WM患者、每100万女性中约有4例患者。

百悦泽（泽布替尼）是一款由百济神州科学家自主研发的布鲁顿氏酪氨酸激酶（BTK）小分子抑制剂，目前正在全球进行广泛的关键性临床试验项目，作为单药和与其他疗法进行联合用药治疗多种B细胞恶性肿瘤。

百济神州血液学首席医学官黄蔚娟医学博士表示：“这是我们向EMA递交的首项申请，也是针对WM适应症的首项药品注册申请，在百悦泽？的开发历程中具有重要意义。在公司开展的头对头 ASPEN 临床试验中，百悦泽？对比第一代BTK抑制剂伊布替尼，在WM患者中证实有效并在安全性及耐受性上产生了具有临床意义的改善。在中国和美国，百悦泽？已在其他适应症中获批，我们也很高兴能够继续推动这项广泛的全球开发项目以帮助B细胞淋巴瘤患者。”

黄蔚娟医学博士补充道：“WM通常出现在年龄较大的患者中，百悦泽？对比伊布替尼在心血管疾病安全性上更有优势，我们希望这一点能够帮助百悦泽成为欧洲WM患者的首选治疗方案。”

百济神州高级副总裁、全球药政事务负责人闫小军女士评论道：“我们很高兴能够完成公司自主研发的BTK抑制剂百悦泽的首项EMA注册申请，也期待在这项针对华氏巨球蛋白血症的上市申请审评过程中与EMA进行沟通交流。我们要感

谢参与临床试验的众多患者和研究人员，以及致力于将这款潜在的新一代治疗方案带给广大患者的百济神州团队。”

该项 MAA 中的临床数据包括在 2020 年美国临床肿瘤学会（ASCO）线上会议以及第 25 届欧洲血液学协会（EHA）线上年会中公布的用于评估泽布替尼对比伊布替尼用于治疗复发/难治性（R/R）或初治（TN）WM 患者的随机、开放性、多中心的 ASPEN 3 期临床试验（NCT03053440）。MAA 的安全性数据来自在 6 项临床试验中接受百悦泽<sup>®</sup>治疗的 779 例 B 细胞恶性肿瘤患者。

百悦泽于 2019 年 11 月 14 日获得美国食品药品监督管理局（FDA）加速批准用于治疗既往接受过至少一项疗法的套细胞淋巴瘤（MCL）患者。该项加速批准是基于总缓解率（ORR）。针对该适应症的持续批准将取决于验证性试验中临床益处的验证和描述。2020 年 5 月，百悦泽<sup>®</sup> 在中国获批用于治疗既往至少接受过一种治疗的成年套细胞淋巴瘤（MCL）患者、既往至少接受过一种治疗的成年慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。