

生物产业动态

2021年 第五期

(总第一百五十二期)

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：1.7 亿例！欧盟扩大辉瑞/BIONTECH MRNA 疫苗 COMIRNATY 授权：用于 12-15 岁青少年人群!.....	1
食管癌一线免疫治疗！默沙东 KEYTRUDA+化疗方案在欧盟即将获批：将成一线治疗新标准!.....	2
乙肝功能性治愈！新型双特异性蛋白免疫疗法 IMC-I190V 进入临床试验：重新定向 T 细胞，清除 HBV 感染的细胞!.....	4
1 型糖尿病重磅 预防性免疫治疗单抗 TEPLIZUMAB 获美国 FDA 委员会支持：疾病风险↓50%，发病推迟≥2 年!	7
国内动态.....	9
BCMA CAR-T 细胞疗法！强生/南京传奇 CILTA-CEL 获美国 FDA 优先审查：治疗多发性骨髓瘤!.....	9
NATURE 子刊：RAS 靶向药物研发新进展	11
NATURE：中国上市肿瘤新药的加速路径分析	14
国务院批复同意河南省开展跨境电子商务零售进口药品试点	16

国际动态

新冠疫情：1.7 亿例！欧盟扩大辉瑞/BioNTech mRNA 疫苗

Comirnaty 授权：用于 12-15 岁青少年人群！

目前，国外新冠肺炎疫情仍在迅速蔓延。根据百度《新型冠状病毒肺炎疫情实时大数据报告》，截止 2021 年 05 月 30 日 19 时，全球累计确诊超过 1.7 亿（1.7068 亿）例，死亡超过 354.9 万例。

近日，辉瑞（Pfizer）与合作伙伴 BioNTech 联合宣布，其 COVID-19 mRNA 疫苗 Comirnaty (BNT162b2) 在欧盟的有条件营销授权 (CMA) 已扩大至纳入 12-15 岁的青少年。在此之前，欧洲药品管理局（EMA）人用医药产品委员会（CHMP）发布积极审查意见，推荐批准 Comirnaty 用于这一年龄组人群。此次 Comirnaty CMA 适应症扩展，在欧盟所有 27 个成员国均有效。

Comirnaty 是第一个在欧盟获得授权的 COVID-19 疫苗，也是第一个将其 CMA 扩展到青少年的疫苗。Comirnaty 在欧盟成员国的分发和接种，将继续根据欧盟确定的人口和各个国家的指南来实施。

在美国方面，今年 5 月 10 日，FDA 批准扩大 Comirnaty 的紧急使用授权 (EUA)，纳入 12-15 岁青少年群体。值得一提的是，Comirnaty 是在美国被批准用于这一年龄组的首个 COVID-19 疫苗。此前，FDA 已授予 Comirnaty 用于 ≥16 岁人群进行主动免疫的 EUA。

BioNTech 首席执行官兼联合创始人 Ugur Sahin 医学博士表示：“今天，我们在欧盟扩展了 COVID-19 疫苗的授权，这是我们共同努力将疫苗接种计划扩大到尽可能多人群的又一个重要里程碑。向青少年提供疫苗将有助于重新开放学校，并有助于恢复正常的日常生活。”

辉瑞董事长兼首席执行官 Albert Bourla 表示：“这对青少年、父母和整个家庭来说都是一个有意义的时刻，他们正在寻求保护，免受这种病毒的侵害，恢复正常生活。我们赞赏该机构对我们临床试验数据的彻底和有效的审查，并期待看到欧洲各地有更多的人因今天的决定而接种疫苗。”

美国和欧盟监管机构的决定，均基于一项关键 3 期临床试验的数据。这是一项多国、安慰剂对照、观察者盲法试验，入组了 2260 名年龄在 12-15 岁之间的青少年受试者，这些受试者以 1:1 的比例随机分配，接种 Comirnaty (n=1131, 2 剂, 30 μ g, 间隔 21 天) 或安慰剂 (n=1129, 2 剂, 间隔 21 天)。

试验结果于 2021 年 5 月 27 日发表于国际医学期刊《新英格兰医学杂志》(NEJM)，文章标题为：Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents。数据显示：无论是否有先前 SARS-CoV-2 感染，疫苗在受试者中的效力均为 100%，并产生了强有力的抗体应答。该试验中，疫苗也显示出很好的耐受性。在接种第二剂疫苗后，这些受试者将继续接受额外 2 年的长期保护和安全性监测。

此外，评估 Comirnaty 在 6 个月至 11 岁儿童中的安全性和有效性的儿科研究正在进行中。辉瑞和 BioNTech 预计将在 9 月获得确定结果，并根据生成的数据，提交 2 个队列（包括 2-5 岁和 5-11 岁儿童）的紧急使用授权（如在美国）或有条件营销授权的变更（如在欧盟）。6 个月至 2 岁儿童队列的结果出炉和提交预计是在今年第四季度。

辉瑞/BioNTech 的 COVID-19 疫苗是基于 BioNTech 专有的 mRNA 技术，由 BioNTech 和辉瑞共同开发。BioNTech 是欧盟的营销授权持有人，在计划在美国（与辉瑞一起）、英国、加拿大和其他国家申请完全营销授权之前，是这些国家紧急使用授权（EUA）或同等授权的持有人。

目前，Comirnaty 疫苗尚未获得美国 FDA 批准或许可，但已获得 FDA 的紧急使用授权（EUA）：用于 ≥ 12 岁人群进行主动免疫，预防由新型冠状病毒（SARS-CoV-2）引起的新型冠状病毒肺炎（COVID-19）。

今年 5 月 7 日，辉瑞与 BioNTech 宣布，已启动向美国 FDA 滚动提交 Comirnaty 用于 ≥ 16 岁人群进行主动免疫的生物制品许可申请（BLA）。支持 BLA 的数据将在未来几周内以滚动形式提交至 FDA，并将要求进行优先审查。

食管癌一线免疫治疗！默沙东 Keytruda+化疗方案在欧盟即将

获批：将成一线治疗新标准！

默沙东 (Merck & Co) 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 Keytruda (可瑞达, 通用名:pembrolizumab, 帕博利珠单抗), 联合化疗 (铂+氟嘧啶), 一线治疗肿瘤表达 PD-L1 (合并阳性评分[CPS] ≥ 10) 的局部晚期不可切除性或转移性食管癌或 HER2 阴性胃食管交界处 (GEJ) 腺癌成人患者。在关键 3 期 KEYNOTE-590 试验中, 无论组织学或 PD-L1 表达状态如何, 与化疗相比, Keytruda+化疗显著延长了总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS)。

现在, CHMP 的意见将递交至欧盟委员会 (EC) 审查, 后者通常会在未来 2 个月内做出审批决定。如果获得批准, Keytruda+化疗方案将改变目前一线治疗局部晚期、不可切除或转移性食管或 GEJ 癌患者的治疗模式。

默沙东研究实验室临床研究副总裁 Scot Ebbinghaus 博士表示: “转移性食管癌患者, 目前的 5 年生存率只有 5%。在一线环境中迫切需要新的有潜力延长生命的治疗方案。今天 CHMP 对 Keytruda 的积极审查意见, 对于为欧洲患有某些类型胃肠道癌症患者来说是一个重要的进步。”

今年 3 月, 美国 FDA 已批准 Keytruda 联合化疗 (铂+氟嘧啶), 一线治疗不适合手术切除或根治性放疗的转移性或局部晚期食管癌或 GEJ 腺癌患者。在中国, Keytruda 被批准作为一种单药疗法, 二线治疗肿瘤表达 PD-L1 (CPS ≥ 10) 的复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌 (ESCC) 患者。

目前, 默沙东正通过其广泛的临床项目, 继续研究 Keytruda 在胃肠道癌症的多种环境和阶段的治疗潜力, 包括胃癌、肝胆癌、食管癌、胰腺癌、结直肠癌、肛管癌等。

CHMP 的积极审查意见, 基于关键 3 期 KEYNOTE-590 试验 (NCT03189719) 的数据。该试验评估了 Keytruda 联合化疗 (顺铂+5-氟尿嘧啶 [5-FU]) 一线治疗局部晚期不可切除性或转移性食管癌和 GEJ 癌患者。

数据显示, 在整个研究群体 (意向性治疗群体 [ITT]) 中, 无论组织学或 PD-L1 表达状态如何, 与化疗相比, Keytruda+化疗: (1) 显著延长总生存期 (中位 OS: 12.4 个月 vs 9.8 个月)、将死亡风险降低 27% (HR=0.73; 95%CI:0.62-0.86; $p < 0.0001$); (2) 显著延长无进展生存期 (中位 PFS: 6.3 个月 vs 5.8 个月)、将疾病进展或死亡风险降低 35% (HR=0.65; 95%CI:0.55-0.76; $p < 0.0001$); (3)

显著提高客观缓解率 (ORR: 45.0% vs 29.3%)、延长了缓解持续时间 (中位 DOR: 8.3 个月 vs 6.0 个月)。该研究中, Keytruda 的安全性与先前的研究报道的一致。

食管癌是一种侵袭性、毁灭性的恶性肿瘤, 死亡率高, 除化疗外几乎没有其他治疗选择。对于新诊断、之前未经治疗的患者, 迫切需要取得治疗进展。

根据 KEYNOTE-590 试验结果, Keytruda 是第一个联合化疗一线治疗食管癌与目前的标准护理化疗相比显示出优越 OS、PFS、ORR 疗效的抗 PD-1 疗法, 无论肿瘤组织学或 PD-L1 表达状态如何。

食管癌是一种特别难治疗的癌症, 从食道内层 (粘膜) 开始向外生长。食管癌主要有 2 种类型: 鳞状细胞癌和腺癌。在全球范围内, 食道癌是第七大最常诊断的癌症, 也是第六大癌症死亡原因。据估计, 2018 年, 全世界新增食管癌病例超过 57.2 万例, 死亡人数近 50.9 万人。在中国, 食管癌是第五大最常见的癌症, 也是第四大癌症死亡原因, 90% 的食管癌是鳞状细胞癌。

Keytruda 属于 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法, 通过提高人体免疫系统的能力来帮助检测和对抗肿瘤细胞。Keytruda 是一种人源化单克隆抗体, 阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用, 从而激活可能影响肿瘤细胞和健康细胞的 T 淋巴细胞。

截止目前, 在全球范围内, 已有 10 多款 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法获批上市, Keytruda 是该领域的领头羊, 已批准多个治疗适应症, 2020 年全球销售额达到 143.8 亿美元, 较上一年增长幅度达 30%。

默沙东拥有业界最大规模的免疫肿瘤学临床开发项目, 目前有超过 1400 个临床试验正在调查 Keytruda 在多种类型肿瘤和治疗背景中的作用。Keytruda 临床项目旨在了解该药在癌症中的作用以及可能预测患者从 Keytruda 治疗中受益的因素, 包括探索几种不同的生物标志物。

乙肝功能性治愈! 新型双特异性蛋白免疫疗法 IMC-I190V 进入

临床试验: 重新定向 T 细胞, 清除 HBV 感染的细胞!

Immunocore 是一家临床阶段的生物技术公司, 开创了一类新型 T 细胞受体

(TCR) 双特异性免疫疗法。近日，该公司宣布，评估 IMC-I109V 治疗慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染者 (CHB) 的首个人体临床试验已对第一例患者进行了给药治疗。这项试验是一项开放标签研究，将在非肝硬化、乙型肝炎抗原阴性、实现病毒抑制的 HLA-A*02:01 阳性慢性 HBV 感染者中评估 IMC-I190V 的安全性、抗病毒活性和药代动力学。

该研究的首席调查员、中国香港大学玛丽医院医学部胃肠病和肝病科主任袁孟峰 (Man-Fung Yuen) 教授表示：“我们的目的是，通过这项研究，获得进一步的数据，评估这种双特异性 T 细胞受体 (TCR) 的安全性和潜力，为慢性乙型肝炎患者提供功能性治愈。全世界大约三分之一的人口有过去或现在感染乙肝病毒 (HBV) 的血清学证据，2.4 亿人是 HBV 的慢性携带者。在慢性乙型肝炎 (CHB) 患者中，25% 会发展为原发性肝癌或肝硬化。目前的治疗方案需要终生坚持才能有效，因此迫切需要新的和创新的治疗方案。”

IMC-I190V 是一种新型双特异性蛋白免疫疗法，目前正被开发用于治疗慢性乙型肝炎 (CHB)。IMC-I190V 由 Immunocore 全资拥有，是采用该公司抗病毒免疫动员单克隆 T 细胞受体 (ImmTAV) 平台开发并进入人体临床试验的第一个候选药物。

ImmTAV (针对病毒的免疫动员单克隆 TCR) 分子是一种新型双特异性分子，与 ImmTAC (针对癌症的免疫动员单克隆 TCR) 分子一样，旨在使免疫系统识别并消除病毒感染的细胞。

目前，基于 ImmTAC 技术开发的创新疗法 tebentafusp 已处于 3 期临床，并在一线治疗转移性葡萄膜黑色素瘤 (mUM) 方面展现强大疗效：与研究者选定的治疗方案 (82% 为默沙东抗 PD-1 疗法 Keytruda [可瑞达]) 相比，tebentafusp 显著延长总生存期 (21.7 个月 vs 16.0 个月)、将死亡风险显著降低 49% (HR=0.51, $p < 0.0001$)。

IMC-I109V 是一种免疫治疗方法，旨在通过 T 细胞的重新定向，特异性地清除 HBV 感染的表达乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 的肝细胞。IMC-I109V 旨在通过招募非衰竭性 T 细胞 (non-exhausted T cell) 来消除含有共价闭合环状 DNA 或整合 HBV-DNA 的肝细胞，从而克服 T 细胞功能障碍。消除这些细胞是实现“功能性治愈”状态的必要条件。在乙肝治疗中，“功能性治愈”定义为：治疗后 6

个月检测不到 HBVDNA 以及持续的 HBsAg 丢失。

Immunocore 的目标是在慢性乙型肝炎 (CHB) 患者停止用药后, 实现血液循环病毒抗原和病毒复制标志物的持续丢失, 即所谓的“功能性治愈”。

ImmTAC (抗肿瘤免疫动员单克隆 T 细胞受体) 是 Immunocore 公司的核心技术, 这是一种新型的双特异性生物大分子, 由工程化改造的 T 细胞受体 (TCR) 以及抗 CD3 的 scFv 组成, 其中: 改造后的 TCR 能以显著提高的亲和力 (比抗原抗体亲和力高出 9 倍) 特异性识别并结合肿瘤细胞表面的抗原肽-人类白细胞抗原复合物 (pHLA), 抗 CD30 的 scFv 则能够吸引、招募 T 细胞至肿瘤细胞周围并激活 T 细胞发挥肿瘤杀伤作用。

ImmTAC 旨在通过结合 TCR 系统和抗 CD3 效应器功能来激活对癌细胞的高效特异性 T 细胞反应, 从而克服其他免疫肿瘤学药物的局限性。凭借 ImmTAC 技术, Immunocore 公司已与包括罗氏、葛兰素史克、礼来、阿斯利康在内的多家制药巨头达成了广泛的免疫肿瘤学合作。

tebentafusp (IMCgp100) 是临床推进最快的一种 ImmTAC, 旨在特异性靶向黑色素瘤相关抗原 gp100 并使 T 细胞直接针对癌细胞产生强效和特异性反应。目前, tebentafusp 治疗葡萄膜黑色素瘤 (UM) 已处于 3 期临床。

今年 4 月, tebentafusp 一线治疗转移性葡萄膜黑色素瘤 (mUM) 3 期 IMCgp100-202 临床试验 (NCT03070392) 的阳性结果公布。该研究在既往未接受治疗的 (初治) mUM 患者中开展, 共 378 例患者按 2:1 的比例随机分配至 tebentafusp (研究组) 或研究者选定的治疗选择 (对照组)。该研究中, 研究者选定的治疗方案包括: 达卡巴嗪, 抗 CTLA-4 疗法 Yervoy (ipilimumab, 易普利姆玛), 抗 PD-1 疗法 Keytruda (可瑞达)。研究主要终点是总生存期 (OS)。

结果显示, 在意向性治疗 (ITT) 人群中, 中位随访 14.1 个月, 与研究者选定方案 (82%患者接受 Keytruda, 12%患者接受 Yervoy, 6%患者接受达卡巴嗪) 相比, tebentafusp 显著延长总生存期 (21.7 个月 vs 16.0 个月)、将死亡风险降低了 49% (HR=0.51; 95%CI:0.36-0.71; $p<0.0001$)。tebentafusp 治疗组 1 年生存率为 73.2%, 而研究者选定方案组为 58.5%。

这些疗效数据证实了在既往接受过治疗 (经治) 的 mUM 患者中开展的 2 期 IMCgp100-102 研究中观察到的有希望的 OS 数据。此外, 与研究者选定方案组相

比, tebentafusp 治疗组疾病进展或死亡风险 (PFS) 显著降低了 27% (中位 PFS: 3.3 个月 vs 2.9 个月; HR=0.73; p=0.0139)。该研究中, 与治疗相关的不良事件是可控的, 并与提议的作用机制一致。

值得一提的是, 这是针对任何 TCR 疗法获得阳性结果的首个 3 期临床试验, 也是任何双特异性疗法在实体瘤中的首个阳性 3 期临床试验。mUM 患者预后很差, 几十年来情况没有明显改变。

基于 IMCgp100-202 研究的强劲疗效结果, Immunocore 公司将与美国 FDA 合作, 在 2021 年第三季度完成 tebentafusp 生物制品许可申请 (BLA) 的提交。如果获得批准, tebentafusp 将成为 40 年来治疗 mUM 方面第一个显著改善总生存期 (OS) 的新疗法。

1 型糖尿病重磅 预防性免疫治疗单抗 teplizumab 获美国 FDA

委员会支持：疾病风险↓50%，发病推迟≥2 年！

Provention Bio 是一家致力于开发创新疗法拦截和预防免疫介导疾病的生物制药公司。近日, 该公司宣布, 美国食品和药物管理局 (FDA) 内分泌和代谢药物咨询委员会 (EMDAC) 召开会议, 对 teplizumab 延缓或预防 1 型糖尿病 (T1D) 的生物制品许可申请 (BLA) 进行了讨论。在“申请人和 FDA 在背景文件和陈述中提供的信息是否表明 teplizumab 的益处大于支持批准延缓临床 1 型糖尿病的风险?” 这一问题上, 该委员会以 10 票赞成、7 票反对的投票结果, 支持 teplizumab 的益处大于风险。

teplizumab 是一种抗 CD3 单克隆抗体, 用于高危人群预防或延缓发生临床 1 型糖尿病 (T1D), 这里的高危人群是指体内存在 2 种或多种与 T1D 相关的自身抗体。如果获得批准, teplizumab 将成为第一种可预防/延缓高危人群发展为临床 T1D 的疗法, 这将是继一个世纪前胰岛素问世以来, T1D 治疗方面取得的第一个重大进展。

在美国, teplizumab 于 2019 年 8 月被授予了突破性药物资格 (BTD)。在欧盟, teplizumab 之前还被授予了优先药物资格 (PRIME)。PRIME 是欧洲药品管理局 (EMA) 推出的一个快速审批项目, 与美国 FDA 的 BTD 项目相似, 旨在加速医

药短缺领域重点药品的审评进程。

EMDAC 的建议是基于关键性 TN-10 研究的安全性和有效性数据。该研究中，在病程处于 2 期的 1 型糖尿病 (T1D) 症状前受试者中，与安慰剂相比，单个为期 2 周 (14 天) 疗程的 teplizumab 治疗，将胰岛素依赖性临床期疾病延迟了至少 2 年。EMDAC 成员承认早期 T1D 患者面临严重的未满足医疗需求，讨论了临床数据的优势和局限性，并就建议的适应症声明和潜在的上市后研究提出了意见。

目前，teplizumab 生物制品许可申请 (BLA) 正在接受美国 FDA 的优先审查，《处方药用户收费法》(PDUFA) 目标行动日期为 2021 年 7 月 2 日。FDA 在审查 BLA 时会考虑 EMDAC 的投票结果，尽管该机构没有义务遵循其咨询委员会的建议。此前披露的药代动力学 (PK) 可比性问题不是 EMDAC 会议期间讨论的主题。Provention Bio 公司重申了先前的指导意见，即 FDA 对 PK 可比性问题的考虑可能导致 BLA 批准时间表的延迟。

teplizumab 是一种研究性抗 CD3 单克隆抗体，开发用于拦截和预防临床 T1D。该抗体已在多项临床研究中进行了评估，涉及超过 1000 例患者，其中超过 800 例患者接受了 teplizumab 治疗。此前在新诊患者中开展的研究显示，teplizumab 持续证明了其保持 β 细胞功能和减少外源性胰岛素使用的能力。

teplizumab 的 BLA，基于 TrialNet 开展的 TN-10 研究 (“At-Risk”，NCT01030861) 的临床数据。该研究评估了 teplizumab 用于高危群体预防或延缓发生临床 1 型糖尿病 (T1D) 的疗效和安全性。结果显示，与安慰剂相比，单个为期 2 周 (14 天) 疗程的 teplizumab 治疗显著推迟了高危儿童和成人临床 T1D 的发病和诊断时间，T1D 发病率降低 50%，发病中位时间推迟至少 2 年。

这些数据清楚地显示，短期免疫治疗可以显著延缓 T1D 的临床发生，开发不需要连续治疗以影响自身免疫性疾病的免疫调节药物将是一个重大的模式转变。根据 TN-10 研究，teplizumab 是第一个可显著延迟 T1D 临床发病的免疫调节剂，有望干预并从根本上改变高危群体的 T1D 进展！

除了评估 teplizumab 用于 T1D 患者亲属中具有高风险个体预防 T1D 的潜力之外，Provention Bio 公司也正在评估 teplizumab 用于新诊断为胰岛素依赖性 T1D 患者的疗效 (III 期 PROTECT 研究)。

TN-10 研究共入组了 76 例年龄 8-49 岁的 “高危” 受试者，这些受试者是 1

型糖尿病患者的亲属、存在 2 种或多种 T1D 自身抗体和异常的葡萄糖代谢（血糖异常）、没有糖尿病、但有很高的风险发展为糖尿病临床疾病。72% 的受试者年龄在 18 岁以下。研究中，这些受试者随机接受 teplizumab 或安慰剂治疗。

研究结果已发表于国际医学期刊《新英格兰医学杂志》(NEJM)，文章标题为：An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes。数据表明，在高危儿童和成人中，与安慰剂相比，单个 14 天疗程 teplizumab 治疗显著延迟了临床 T1D 的发病和诊断，延迟的中位时间为 2 年。具体为，安慰剂组受试者临床诊断 T1D 的中位时间为 24.4 个月，相比之下，teplizumab 组受试者临床诊断 T1D 的中位时间为 48.4 个月 (HR=0.41; 95%CI:0.22-0.78; p=0.006)。在研究期间，安慰剂组有 72% 的患者出现临床糖尿病，teplizumab 组仅为 43%。研究中，teplizumab 的耐受性良好，安全性数据与先前对新诊患者的研究一致。

这项具有里程碑意义的突破性研究表明，可以使用免疫疗法，特别是 teplizumab，来预防或显著延缓临床 1 型糖尿病发作至少 2 年时间。更重要的是，研究中约 60% 的受试者在一个疗程的 teplizumab 治疗后没有出现 T1D，比例是安慰剂组的 2 倍。

teplizumab 是第一个显示可延迟 T1D 临床发病的免疫调节剂。其临床结果对于有患 1 型糖尿病风险的个人，如患者家属，具有真正的临床意义。延迟临床 T1D 的发病可能意味着疾病负担可能会推迟到患者能够更好地管理其疾病的时间，例如婴儿期、小学、高中甚至大学之后。teplizumab 上市后，临床医生将可以干预并从根本上改变这些高危受试者的 T1D 进展。

国内动态

BCMA CAR-T 细胞疗法 强生/南京传奇 cilta-cel 获美国 FDA

优先审查：治疗多发性骨髓瘤！

南京传奇生物科技 (Legend Biotech) 近日宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已受理 BCMA CAR-T 细胞疗法 ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, 前称 JNJ-4528/LCAR-B38M, LCAR-B38M CAR-T 细胞自体回输制剂) 的生物制品许可申

请 (BLA) 并授予了优先审查, 该药用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 成人患者。FDA 已将《处方药用户收费法》(PDUFA) 目标日期定为 2021 年 11 月 29 日。在 2019 年 12 月, FDA 授予 cilta-cel 突破性药物资格 (BTD)。今年 4 月, cilta-cel 的营销授权申请 (MAA) 已提交至欧洲药品管理局 (EMA), 之前 EMA 已授予其加速评估资格。

南京传奇生物科技首席执行官兼首席财务官黄颖博士表示: “根据迄今为止报道的研究数据, cilta-cel 在先前接受过多种疗法的多发性骨髓瘤患者中显示出巨大的前景。今天的优先审查, 标志着 cilta-cel 的又一个里程碑。我们期待着与杨森继续合作, 并与 FDA 合作, 为需要新治疗方案的患者带来这种变革性疗法。”

cilta-cel 是一款在研的 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 导向的嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法, 用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤 (RRMM)。cilta-cel 是一款自体 CAR-T 疗法, 患者自身的 T 细胞被重新编程以靶向并根除癌症。

cilta-cel 是一款独特的、结构上具有差异化的 CAR-T 细胞疗法, 包含一个 4-1BB 共刺激结构域和两个 BCMA 靶向单域抗体, 具有一种 CD8+T 细胞优先扩增的特征。CAR-T 细胞是一种通过利用患者自身免疫系统的力量来消灭癌细胞的创新方法。BCMA 是一种在骨髓瘤细胞上高度表达的蛋白质。

cilta-cel 由金斯瑞 (Genscript) 子公司南京传奇生物科技 (Legend Biotech) 设计和开发。2017 年 12 月, 强生旗下杨森生物科技与南京传奇签订了独家全球许可和合作协议, 开发和商业化 cilta-cel。在美国, FDA 于 2019 年 12 月授予 cilta-cel 突破性药物资格、2019 年 2 月授予孤儿药资格。在欧盟, 欧盟委员会 (EC) 于 2020 年 2 月授予 cilta-cel 孤儿药资格、2019 年 4 月授予优先药物资格 (PRIME)。在中国, 国家药监局于 2020 年 8 月授予 cilta-cel 突破性药物资格 (BTD)。

cilta-cel BLA 和 MAA 均基于 Ib/II 期 CARTITUDE-1 研究 (NCT03548207) 数据。这是一项正在进行的 Ib/II 期、开放标签、多中心研究, 正在评估 cilta-cel 治疗复发或难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 成人患者的疗效和安全性。该研究入组了 97 例患者, 这些患者先前接受的疗法中位数为 6 种 (范围: 3-18), 88% (n=85) 为三重难治、42% (n=41) 为五重难治、99% (n=96) 对最后一种疗法无效。该研

究中，成功为所有患者制备 cilta-cel。研究的 Ib 期部分主要目的是确定 cilta-cel 的安全性和剂量。II 期部分将评估 cilta-cel 的疗效，主要终点是总缓解率（ORR）。

2020 年 12 月初在第 62 届 ASH 年会上公布的最新数据显示：缓解随时间推移加深，中位随访 12.4 个月（范围：1.5-24.9），根据独立审查委员会（IRC）评估确定，97% 的患者实现缓解（ORR=97%），包括：67% 的患者实现严格的完全缓解（sCR=67%）、26% 的患者实现非常好的部分缓解（VGPR=26%）、4% 的患者实现部分缓解（PR=4%）。中位随访 12.4 个月时，中位无进展生存期（PFS）尚未达到，12 个月无进展生存率为 77%（95%CI:66-84）、12 个月总生存率为 89%（95%CI:80-94）。安全性方面， ≥ 3 级细胞因子综合征（CRS）发生率为 5%， ≥ 3 级神经毒性发生率为 10%。

该研究的最新长期随访数据，将在 6 月初举行的 2021 年 ASCO 年会上公布。

Nature 子刊：RAS 靶向药物研发新进展

RAS 是肿瘤患者中最常见的致癌基因之一，目前包括 KRAS、NRAS 以及 HRAS 三种亚型。其中，NRAS 突变多见于黑色素瘤和急性骨髓性白血病，HRAS 突变多见于膀胱癌和头颈癌，而 KRAS 突变比其他两种更常见，最常发生在肺癌、胰腺癌以及结直肠癌中，也成为了科学家们着力攻关的热点。RAS 曾被医学界称为“不可成药靶点”，科学家们在研究有效的 RAS 抑制剂方面已经摸索尝试了超过 30 年，直至近几年才获得了重大突破。

近日，Nature 子刊以题目为 RAS-targeted therapies 的海报形式发布了关于 RAS 靶向疗法的关键性进展，对针对 RAS 靶点的药物研发进程进行了梳理与盘点。

目前，RAS 抑制剂已开辟出多种疗法，通过直接或者间接方式防止 RAS 突变。本文将根据 Nature 的回顾梳理进行详细盘点。

一、直接靶向疗法

近年来，以 KRAS G12C 抑制剂为代表的直接靶向 RAS 疗法取得了重大进展。KRAS 基因突变主要集中在第 12，13 及 61 号密码子处，其中，第 12 号密码子的突变占到 80% 以上，包括 G12A、G12C、G12D、G12R、G12S 及 G12V，而 KRAS G12C

突变占有所有 KRAS 突变的 12%，并在非小细胞肺癌（NSCLC）中占主导地位。

KRAS G12C 抑制剂能共价结合带 G12C 突变的 KRAS，将 KRAS G12C 突变体锁死在失活状态。这一疗法首先在 Amgen 的 AMG 510 抑制剂上获得了重大突破，AMG 510 主要针对 NSCLC，已经在 2020 年底被 FDA 授予突破性疗法认定，且获得了优先审评和加速批准的资格，现已进入 III 期临床试验。同样在这一领域有所突破的是 Mirati，其抑制剂 MRTX849 可以通过与处于失活状态的 KRAS G12C 突变体的不可逆结合，将它们“锁死”在失活状态，从而抑制 KRAS 的信号通路。MRTX849 在 I/II 期临床试验中都展现了可喜的抗癌活性，已进入 III 期临床试验阶段。

二、间接靶向疗法

RAS 基因与 GTP 或 GDP 的结合能力都非常强，但是，当受体酪氨酸激酶被激活时，RAS 会从与 GDP 结合的失活状态转换为与 GTP 结合的激活状态，从而不断激活 RAF、MEK 及 ERK 等下游信号通路靶点，使得细胞不断增殖、分化、形成肿瘤。因此，间接靶向疗法通常是通过抑制其信号通路中的靶点来防止 RAS 与 GTP 结合的激活状态，本文将介绍几类热门疗法。

1. EGFR 抑制剂

RAS 基因位于 EGFR 的下游通路，它的激活会使得 EGFR 信号通路活化，在这一过程中，受体酪氨酸激酶将扮演关键角色——促进肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管的生成与转移。因此，EGFR 抑制剂将通过抑制 EGFR 受体酪氨酸激酶的活化，阻断其下游信号的转导，从而减少 RAS 的突变激活。

2. 靶向阻断 RAS 活化

以 KRAS 为例，KRAS 在失活与激活状态之间的转换受到两类因子的调节。一类是 GTP 酶激活蛋白（GAP），它会促进与 KRAS 结合的 GTP 水解成为 GDP，从而抑制 KRAS 的活性，让 KRAS 处于失活状态；另一类则是鸟嘌呤核苷酸交换因子（GEF），包括 SOS 蛋白以及 SHP2 蛋白，这类蛋白会催化 KRAS 与 GTP 的结合，从而促进 KRAS 突变的激活。因此，靶向阻断 RAS 活化的 GEF 抑制剂成为了抑制 KRAS 突变的重点。目前，抑制 GEF 主要是研发 SOS 抑制剂以及 SHP2 抑制剂。

● SOS 抑制剂主要通过干扰 RAS-SOS1 的相互作用以阻断 RAS 活化。勃林格殷格翰研发管线中的 BI-1701963 则为 SOS1 抑制剂，它通过与 SOS1 的催化区域

结合，阻断 SOS1 驱动的反馈，减少 KRAS 激活状态的形成。这一抑制剂的优点在于通过选择性地抑制 SOS1，可以不考虑 KRAS 突变类型，能够阻断多种 KRAS 突变体的活性。

● SHP2 抑制剂同样备受关注，SHP2 是一种蛋白酪氨酸磷酸酶，参与多种致癌细胞信号级联反应，它可以直接使 RAS 脱磷酸化，从而增强其与效应蛋白 RAF 的结合，激活下游 MEK/ERK 信号通路。靶向抑制 SHP2 既可减缓癌细胞生长，同时也调节免疫功能以激活其抗肿瘤作用。诺华的 TNO-155、加科思与艾伯维联合研发的 JAB-3068 以及赛诺菲与 Revolution 联合研发的 RMC-4630 均押注 SHP2 抑制剂赛道，且已经进入 I 期临床试验。

3. 抑制下游信号通路

失活的 RAS 被激活后，可以激活多条下游信号通路，其中包括 MAPK 信号通路、PI3K 信号通路以及 Ral-GEFs 信号通路等，这些信号通路在加速肿瘤细胞生存、增殖等方面的作用不可小觑。同时，因为直接靶向 RAS 的抑制剂研发设计难度较大，使得科学家们将目光对准其下游的信号通路，目前研究最集中的是 MAPK 通路（RAF-MEK-ERK）和 PI3K 通路（p110-AKT-mTOR）。

MAPK 通路中，RAF、MEK 和 ERK 蛋白中的任何一个因子功能异常，都会导致严重的肿瘤疾病。RAF 激酶包括 ARAF、BRAF 和 CRAF，其中，BRAF 作为 RAF-MEK-ERK 信号转导通路中的重要成员，介导 RAS 与 MAPK 相结合，调节肿瘤细胞增殖、分化和凋亡。当 BRAF 基因发生致癌性改变被激活时，会持续磷酸化 MEK 以及下游的 ERK，从而促进肿瘤细胞的生长、增殖及生存。

● 目前，针对 RAF 的抑制剂有 Belvarafenib、LXH254、Lifirafenib 等。其中 LXH254 是一种新型 RAF 抑制剂，能够抑制 BRAF 和 CRAF 二聚体和 BRAF 单体，但不能抑制 ARAF，主要用于晚期实体肿瘤中。

● 研究显示，MEK 抑制剂对于无论是 KRAS 还是 BRAF 突变导致的恶性肿瘤均有显著疗效，尤其是在 BRAF 突变（V600E）的肿瘤细胞株中，MEK 通路的负反馈机制不存在，使得此类瘤株对 MEK 抑制剂的敏感性大大增加。目前，罗氏的 Cobimetinib、诺华的 Trametinib 和 Array 的 Binimetinib 均为 MEK 抑制剂，其中，Array 的 Encorafenib 与 Binimetinib 联合用药已被用于治疗转移性黑色素瘤。

● ERK 激酶是 MEK 的唯一下游靶点，靶向于 ERK 靶点的抑制剂能够有效阻断 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路，同时能够有效逆转由上游 BRAF、MEK 突变而导致的耐药。Ulixertinib、LY3214996 均为 ERK 抑制剂，其中，Ulixertinib 已进入 I 期临床试验，作为 ERK1/2 激酶抑制剂，它在 BRAF 突变和 RAS 突变细胞系中显示了临床前抗癌活性。此外，国内的恒瑞医药、贝达药业以及德琪医药等，也均已宣布开展 ERK 抑制剂临床试验。

PI3K 信号通路对于 MAPK 信号通路有重要的补充作用，肿瘤细胞对于 MAPK 抑制剂的抗药性在很大程度上就来自于 PI3K 信号通路的激活。针对 PI3K 信号通路，拜耳的 Copanlisib 于 2017 年 9 月 14 日获美国 FDA 批准上市，用于治疗复发性滤泡性淋巴瘤，并且于 2020 年底被 CDE 纳入突破性治疗品种名单，且已在中国申报上市。

Nature：中国上市肿瘤新药的加速路径分析

Table 1 | Summary of expedited programmes in China

	Special Review	Priority Review ^a	Conditional Approval	Urgently Needed Overseas Drugs	Breakthrough Therapy
Effective period	October 2007–June 2020	November 2015–present	December 2017–present	October 2018–present	July 2020–present
Time of application	From IND application to NDA/BLA application	With NDA/BLA application	Discuss potential with the CDE during IND; determined during NDA review	With NDA/BLA application; the NMPA released the qualified drug lists	With or following IND
Drug type	New drugs (not yet launched in any countries)	New drugs (primarily)	New drugs	Overseas approved drugs	New drugs
Major characteristics of qualifying products	<ul style="list-style-type: none"> For conditions without effective treatments, such as AIDS /HIV, cancer, and rare diseases; Favourable non-clinical and clinical data 	<ul style="list-style-type: none"> Substantial clinical benefits For urgently needed conditions and diseases such as major infectious diseases and rare diseases New or modified drugs for pediatrics 	<ul style="list-style-type: none"> For serious or life-threatening diseases; Urgently needed drugs; Early clinical evidence and surrogate end point that is reasonably likely to predict clinical benefit 	<ul style="list-style-type: none"> For serious or life-threatening diseases; Efficacy superior to current SoC; Overseas data without potential ethnic differences 	<ul style="list-style-type: none"> For serious or life-threatening diseases; Preliminary clinical evidence that suggests substantial improvement over existing therapies
Benefits					
Shortening NDA review length	No*	No public time limit stipulated prior to June 2020; 130 working days (versus standard 200 working days, starting from July 2020)	Eligible for PR designation	3–6 months	Eligible for PR designation and rolling submission
Possible actions to efficient drug development in China	Receive more intensive guidance	No	Allow NDA approval based on surrogate end points or intermediate results; requirements for completion of post-marketing studies	Allow NDA filing with limited or no data in Chinese population	Receive more intensive guidance

清华大学陈晓媛研究员团队在 Nature Reviews Drug Discovery 杂志 (IF=64.797) 上发表了一篇题为《Characteristics of expedited programmes for cancer drug approval in China》的文章, 对中国 2016-2020 年批准的肿瘤药物进行了汇总分析, 着重讨论了中国药政改革中实施的一系列加速审评政策对肿瘤药物审评历程的影响。

本文数据主要基于医药魔方 PharmaGo、NextPharma 数据库, 也是陈晓媛研究员团队与医药魔方合作在 Nature Reviews Drug Discovery 杂志上发表的第 3 篇文章。

以下为论文原文翻译内容:

中国的药政改革引入了一系列药品加快审评审批路径 (expedited programmes), 以加速药物开发和审评。这些措施中, 包括 2015 年实施的对于具有显着临床获益药物缩短审评时间的优先审评 (Priority Review) 制度, 2017 年国家药品监督管理局 (NMPA) 发布实施的允许以替代终点或中间临床终点指标支持用于治疗严重或危及生命疾病的药物获得附条件批准 (Conditional approval) 的相关法规, 以及 NMPA 在 2018 年发布的允许基于其他国家/地区试验数据加速批准境外上市的临床急需新药在我国上市。

到目前为止, 抗癌药物占据了加速批准药物的大多数。在这里, 我们分析了这些加速审批方案对已批准肿瘤新药上市进度的影响, 例如, 审评时长和与美国相比的药品上市滞后时间。

2016-2020 年, 国内共批准了 52 种新的癌症药物。其中, 38 种在境外发现、14 种在国内发现; 44 种受益于至少一项快速程序 (图 1a)。如图 1b 所示, 加速程序加快了国产肿瘤新药的市场准入: 10 种以附条件批准和优先审评通道获批的药物, 从进入临床开发到首次获得批准的中位时间为 4.3 年; 而 4 种没有附条件批准 (仅有优先审评) 的国产药物的研发中位时间为 11.3 年。

中国监管改革的的目的之一是缩短新药上市时间滞后 (在此定义为从获得美国 FDA 新药批准到获得中国 NMPA 批准的时间差)。如图 1c 所示, 与常规批准药物相比, 优先审评通道和临床急需药物通道显着缩短了进口药品的审评时间 (时间差中位数分别为: 19.4 vs 12.2 vs 6.4 个月)。此外, 近十年来, 中国进口药品的开发和注册策略已经从“先在海外获批然后进行国内衔接研究”转变

为“在全球批准之前加入多中心临床试验”，以及在无潜在的种族差异的条件下，豁免中国临床试验（通常适用于已境外上市的临床急需产品）。

受这些政策变化的激励，2010–2020 年间中国批准的 43 种进口肿瘤新药相比美国上市时间的差距明显缩短，如 2006–2010 年在美国批准的进口肿瘤药的中美上市滞后时间中位数为 8.7 年，而 2016–2020 年在美国批准批准的肿瘤药物的滞后时间仅为 2.7 年（图 1d，补充图 1）。

2020 年 7 月，我国继续推出一项突破性疗法（BT）路径，授予初步证据显示具有明显临床优势的产品。获得认定的药物可在开发和注册中得到监管机构的深入指导。截至 2021 年 5 月 6 日，已有 27 款在研肿瘤新药获得突破性疗法认定，其中包括 18 种国产药物。预计，该路径将进一步激励我国抗癌药物研发的创新。

国务院批复同意河南省开展跨境电子商务零售进口药品试点

5 月 14 日，国务院发布一则关于同意在河南省开展跨境电子商务零售进口药品试点的批复通知。批复中指出，试点期为自批复之日起 3 年。试点品种为已取得我国境内上市许可的 13 个非处方药，试点期内原则上不再扩大试点目录。

同时，对纳入试点目录的药品，相关交易纳入个人年度交易总额管理，适用跨境电商零售进口商品单次、年度交易限值相关规定，在交易限值内，关税税率暂设为 0%，进口环节增值税、消费税暂按法定应纳税额的 70%征收。

原文如下：

国务院关于同意在河南省开展跨境电子商务零售进口药品试点的批复

国函〔2021〕51 号

河南省人民政府，市场监管总局、国家药监局：

你们关于在河南省开展跨境电子商务零售进口药品试点的请示收悉。现批复如下：

一、同意在河南省开展跨境电子商务零售进口药品试点，试点期为自批复之日起 3 年，请认真组织实施。

二、试点工作要以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，深入贯彻落实党的十九大和十九届二中、三中、四中、五中全会精神，认真贯彻落实“四个最严”要求，按照《中华人民共和国药品管理法》相关规定，在现有法律框架内

开展。试点品种为已取得我国境内上市许可的 13 个非处方药，试点目录由财政部、商务部、海关总署、税务总局、市场监管总局、国家药监局等部门联合印发，试点期内原则上不再扩大试点目录。

三、对纳入试点目录的药品，按照《关于跨境电子商务零售进出口商品有关监管事宜的公告》（海关总署公告 2018 年第 194 号）规定的通关管理要求开展进出口业务，在通关环节不验核进口药品通关单，参照执行跨境电商零售进口相关税收政策，相关交易纳入个人年度交易总额管理，适用跨境电商零售进口商品单次、年度交易限值相关规定，在交易限值内，关税税率暂设为 0%，进口环节增值税、消费税暂按法定应纳税额的 70%征收。

四、河南省人民政府要加强对试点工作的组织领导，认真落实属地监管责任，会同国务院有关部门研究细化试点方案和有关监管措施，加强进口药品质量监管，保障人民群众用药安全和合法权益。

五、国务院有关部门要按照职责分工，积极支持河南省开展试点，加强信息和数据共享，确保通关、质量监管等工作可操作、可落地。试点中的重大问题，河南省人民政府和市场监管总局、国家药监局要及时向国务院请示报告。