

生物产业动态

2021 年 第十一期

(总第一百五十八期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
高血压创新疗法！ALNYLAM 公布 RNAI 药物 ZILEBESIRAN 临床数据：6 月皮下注射一次，强效安全降低血压!	1
心衰重大突破！JARDIANCE(恩格列净)在美国进入优先审查：首个治疗整个心力衰竭疾病谱的疗法!	3
全球首个丁肝治疗药物：吉利德 HEPCLUDEX(BULEVIRTIDE)在美国申请上市，已在欧盟获批!	6
默沙东中国研发中心十年：守正出奇	7
国内动态.....	14
CDE 发布中国新药注册临床试验现状年度报告	14
零死亡！我国新冠特效药候选种子三期临床已揭盲，有望 12 月底前附条件上市	16
基石药业商业化进程“加速度” 就抗 CTLA-4 单抗 CS1002 与恒瑞医药达成大中华区战略合作.....	19
北交所开市，这 10 家医药企业已搭上“首班车”！	22

国际动态

高血压创新疗法！Alnylam 公布 RNAi 药物 zilebesiran 临床

数据：6 月皮下注射一次，强效安全降低血压！

Alnylam 是一家行业领先的 RNAi 治疗公司。近日，该公司在美国心脏病学会（AHA）科学会议上公布了 RNAi 药物 zilebesiran (ALN-AGT) 1 期研究的阳性结果。zilebesiran 是一种靶向血管紧张素原（AGT）的皮下注射 RNAi 药物，目前正被开发用于治疗高血压。

AGT 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）中最上游的前体，RAAS 是一个级联反应，在血压（BP）调节中发挥作用，其抑制具有公认的抗高血压作用。zilebesiran 可抑制肝脏中 AGT 的合成，可能导致 AGT 蛋白的持续降低，最终导致血管收缩剂血管紧张素（Ang）II 的持续降低。zilebesiran 利用 Alnylam 的增强稳定化学 plus（ESC+）GalNAc 共轭技术，使皮下给药具有更高的选择性和广泛的治疗指数。

结果显示，单剂量 zilebesiran 治疗可在 6 个月内持续降低血清血管紧张素原（AGT）和血压，支持每季度一次以及潜在的每半年一次给药频率。在 zilebesiran 峰值药效学效应下对低盐摄入的血压反应与增强药理学一致，未报告任何低血压不良事件。zilebesiran 与厄贝沙坦（irbesartan，一种口服肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂[RAASi]）联合应用使血压进一步降低，无肾毒性信号。zilebesiran 总体耐受性良好，无治疗相关严重不良事件或研究退出，支持对其继续开发。

该研究中，84 例高血压患者被随机分配进入单剂量递增队列（最大剂量 800mg；N=12/剂量队列；zilebesiran:安慰剂=2:1）。截至 2021 年 5 月 28 日数据截止日期，接受单剂量 zilebesiran ≥ 100 mg 的患者，从第 3 周开始血清 AGT 降低 $\geq 90\%$ ，并且持续到第 12 周。

在 800mg 剂量队列中，血清 AGT 降低 $> 90\%$ 在 6 个月期间维持。通过动态血压监测（ABPM）评估，在 AGT 基因敲除的同时观察到血压（BP）的剂量依赖性降低。在接受单剂量 zilebesiran ≥ 200 mg 治疗后，在第 8 周观察到 24 小时收缩压

(SBP) 平均降低 >10 mm Hg (毫米汞柱), 并且在 6 个月内保持有临床意义的血压下降。在接受单剂量 zilebesiran 800mg 治疗后, 在第 6 个月观察到 24 小时收缩压 (SBP) 平均降低 >20 mm Hg。接受单剂量 zilebesiran \geq 200mg 治疗的患者, 在 6 个月期间白天和夜间收缩压 (SBP) 持续下降, 舒张压 (DBP) 也有类似的改善, 这提供了早期证据, 表明 zilebesiran 能够在较长时间内实现强效血压控制的潜力。

正在进行的这项 1 期研究的其他部分, 评估了 zilebesiran 在低盐摄入期间或与口服 RAASi 厄贝沙坦联合使用时的安全性和耐受性。在控制盐饮食队列中, 12 例患者以 2:1 的比例随机接受 800mg zilebesiran 或安慰剂, 通过为期 2 周的低盐/高盐饮食子协议控制盐摄入量, 以评估 zilebesiran 在因低盐饮食引起的钠流失导致容量消耗期间的耐受性。

正如预期的那样, 所有低盐饮食患者在没有 zilebesiran 治疗的情况下, 观察到 24 小时平均 SBP/DBP 降低, 在转换为高盐饮食后逆转。当以 zilebesiran 治疗为背景进行评估时, 低盐饮食引起的血压变化比安慰剂组更为深刻, 这与强化药理学一致。在低盐饮食期间接受 zilebesiran 治疗的患者中没有发生低血压事件。高盐饮食显示出可调节 zilebesiran 降压效果, 这提供了早期证据, 证明这种标准干预可用于治疗潜在的低血压不良事件。

在 zilebesiran 附加 (add-on) 队列中, 10 例接受单剂量开放标签 800mg zilebesiran 的患者, 继续接受口服厄贝沙坦 300mg 为期 2 周。与厄贝沙坦联合用药可使 24 小时平均 SBP/DBP 再降低 6.4/3.2 mm Hg, 血清肌酐或钾无明显临床变化。

在 1 期研究的不同队列中, zilebesiran 被证明具有良好的耐受性、可接受的安全性, 支持其持续开发。在单剂量递增研究中, 大多数不良事件 (AE) 的严重程度为轻度或中度, 无需干预即可解决, 最常见的不良事件包括接受 zilebesiran 治疗的 56 例患者中有 5 例 (8.9%) 出现轻微和短暂的注射部位反应。在低盐队列和厄贝沙坦队列中, 所有不良事件的严重程度均较轻, 没有与低血压事件相关的不良事件。在所有队列中, 没有治疗相关的严重不良事件或血清 ALT、血清肌酐或血清钾的临床显著升高, 也没有患者因低血压而需要干预。

Alnylam 临床开发高级副总裁 Weinong Guo 医学博士: “高血压是世界范围

内心血管疾病的首要病因，包括心脏病发作、卒中和慢性肾脏病，也是导致过早死亡的主要风险因素。尽管有多种抗高血压疗法，但高血压和血压控制不佳的发病率在未来数年内预计将增加。患者坚持每日口服抗高血压药物仍然是一个挑战，需要开发新的治疗方法，通过较低的给药频率来提高患者的依从性，并帮助患者实现强效血压控制。我们相信，在AHA科学会议上报告的初步疗效和安全性研究结果支持了在更大规模的临床研究中进一步评估，包括2项KARDIA 2期研究，这2项研究正评估zilebesiran作为单一疗法，以及与标准护理抗高血压药物同时用药。”

心衰重大突破！Jardiance(恩格列净)在美国进入优先审查：首个治疗整个心力衰竭疾病谱的疗法！

勃林格殷格翰 (Boehringer Ingelheim) 与礼来 (Eli Lilly) 近日联合宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已受理 SGLT2 抑制剂 Jardiance (中文商品名：欧唐静，通用名：empagliflozin，恩格列净) 10mg 片剂的一份补充新药申请 (sNDA) 并授予了优先审查：该药是一种潜在的新疗法，用于心力衰竭成人患者降低心血管死亡和因心衰住院的风险，不论左室射血分数 (LVEF) 如何。如果获得批准，Jardiance 将成为第一个经临床证明的治疗整个心力衰竭疾病谱成人患者的治疗方法，无论射血分数如何。优先审查突显了心衰领域对新治疗方案的迫切需求。

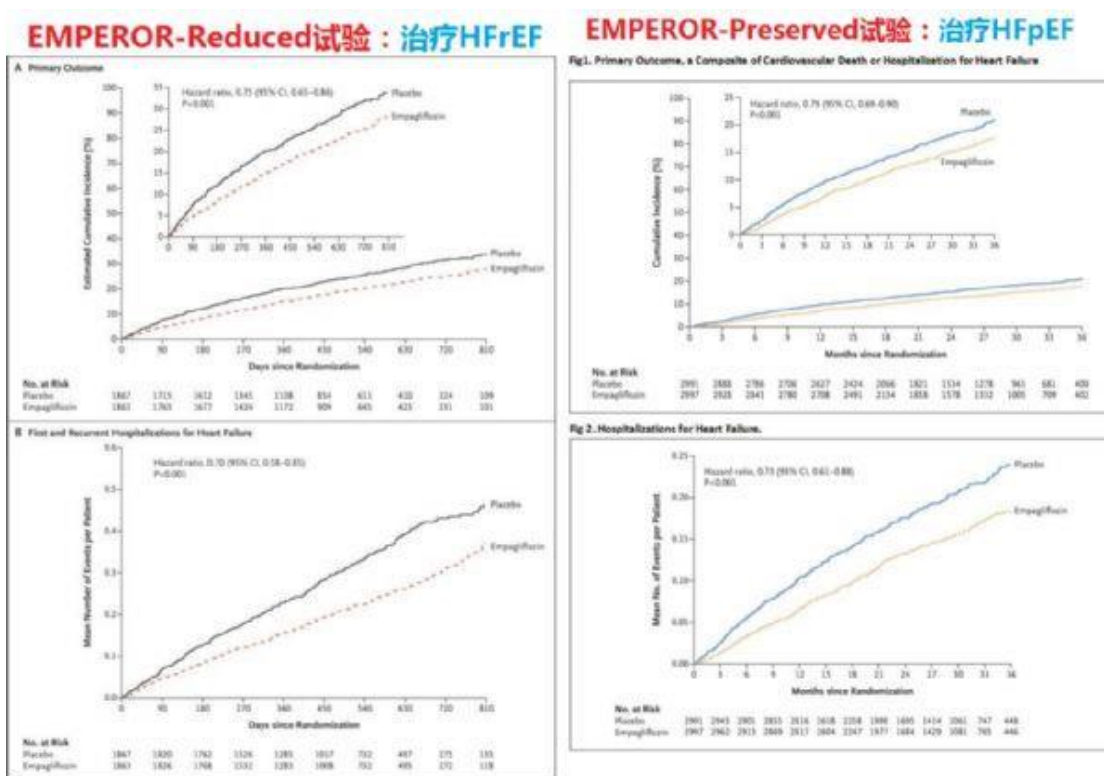
今年9月，美国FDA授予了Jardiance突破性疗法认定 (BTD)，用于治疗射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 成人患者。此前，FDA已授予Jardiance开发项目EMPEROR快速通道资格 (FTD)，以降低心血管死亡和因心衰住院的风险。EMPEROR项目包括EMPEROR-Reduced试验 (NCT03057977) 和EMPEROR-Preserved试验 (NCT03057951)。其中，EMPEROR-Reduced试验结果，构成了今年8月FDA批准Jardiance治疗射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 的基础。Jardiance不适用于HFpEF的治疗。

此次sNDA基于具有里程碑意义的3期EMPEROR-Preserved试验的结果。该试验评估了Jardiance治疗HFpEF成人患者的疗效和安全性。试验共入组了5988例心衰患者，4005例左室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$ ，1983例LVEF $< 50\%$ 。试验中，

患者被随机分配，接受每天口服一次 10mg 剂量 Jardiance (n=2997) 或安慰剂 (n=2991)，同时接受指南指导的心衰治疗。结果显示，该试验达到了复合主要终点：在 LVEF>40%的心衰成人患者中，与安慰剂相比，Jardiance 将心血管死亡或心衰住院的相对风险降低了 21%(绝对风险降低 3.3%)，疗效令人印象深刻。这种益处与射血分数或糖尿病状态无关。

在美国 600 多万例心力衰竭病例中，HFpEF 约占一半。目前临床上没有任何经批准的治疗方法能够显著改善 HFpEF 患者的预后。根据 EMPEROR-Preserved 试验的结果，Jardiance 是第一个在 HFpEF 成人患者中在统计学上显著改善心衰预后的疗法。此外，结合 EMPEROR-Reduced 试验的结果，Jardiance 是第一个也是唯一一个显著改善全谱心力衰竭患者预后的疗法，无论射血分数如何。

EMPEROR-Preserved 试验的关键次要终点分析表明：与安慰剂相比，Jardiance 还将首次和再次心衰住院的相对风险降低了 27%，并显著延缓了肾功能下降。该试验中，Jardiance 的安全性与该药已知的安全性基本一致。完整数据已在《新英格兰医学杂志》(NEJM)上发表，文章标题为:Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction。



EMPEROR-Reduced 试验（左）与 EMPEROR-Preserved 试验（右）主要终点和心衰住院结果

如果获得批准，Jardiance 将成为第一个在整个心力衰竭谱得到临床验证的治疗方法，将为心力衰竭患者提供一个从根本上改变未来的机会。在美国，有 600 多万人患有心力衰竭，其中大约一半患有 HFpEF，也称为舒张性心力衰竭。基于患病率、不良结局以及迄今为止缺乏临床证明的治疗方法，HFpEF 已被描述为心血管医学中最大的未满足需求。

EMPEROR-Preserved 试验的数据，补充了先前 3 期 EMPEROR-Reduced 试验的结果，后一项试验显示：（1）在射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）成人患者中，当联合标准护理时，与安慰剂相比，Jardiance 10mg 将心血管死亡或心力衰竭住院的复合相对风险显著降低了 25%，该结果在有和无 2 型糖尿病（T2D）的患者亚组中是一致的。（2）关键次要终点分析表明，与安慰剂相比，Jardiance 将因心力衰竭而首次和再次住院的相对分析降低了 30%，并显著减缓肾功能下降。

总之，这些研究证明了 Jardiance 对整个心力衰竭疾病谱（包括 HFrEF 和 HFpEF）患者的益处。基于 EMPEROR-Reduced 试验的结果，Jardiance 分别于 2021 年 6 月、2021 年 8 月在欧盟和美国获批新适应症：用于治疗射血分数降低的心力衰竭（HFrEF，收缩性心力衰竭）成人患者，降低心血管死亡和心衰住院风险，无论其是否患有 2 型糖尿病（T2D）。目前，Jardiance 治疗 HFrEF 新适应症也正在接受中国国家药品监督管理局（NMPA）的审查。

心力衰竭（HF）影响全球超过 6000 万人，治疗方面仍存在着显著未满足的医疗需求，因为大约一半的确诊者预计将在 5 年内死亡。HF 是 65 岁以上老年人住院治疗的首要原因。HF 是心脏病发作后最常见和最严重的并发症，发生在心脏不能向身体其他部位泵入足够的血液时。HF 患者经常会出现呼吸困难和疲劳，这会严重影响生活质量。

HF 患者通常也有肾功能受损，这可能对预后产生显著负面影响。HF 患者的死亡风险随着每次入院而上升。射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）发生在心肌不能有效收缩的情况下，与正常运转的心脏相比，从心脏泵入身体的血液更少。射血分数保留的心力衰竭（HFpEF）发生在心肌能正常收缩但心室中没有足够血液的情况下，与正常运转的心脏相比，进入心脏的血液更少。

EMPOWER 临床项目是所有 SGLT2 抑制剂中最广泛和最全面的一个，正在探索 Jardiance 对心肾代谢疾病患者生活的影响。

Jardiance（欧唐静，恩格列净）是一种口服、每日一次、高选择性 SGLT-2 抑制剂。新兴的 SGLT-2 抑制剂类药物已被证实能够阻断肾脏中葡萄糖的再吸收作用，将过多的葡萄糖排泄到体外，从而达到降低血糖水平的效果，而且该降糖效果不依赖于 β 细胞功能和胰岛素抵抗。除具有明确的降糖效果外，该药还能带来减轻体重、降低血压、降低尿酸的额外获益。Jardiance 安全性良好，可以减少糖尿病患者的心血管事件风险，是全球首个经研究证实能降低心血管病死亡风险的 2 型糖尿病药物。

Jardiance 于 2014 年 8 月获批上市，用于 2 型糖尿病患者的治疗。2016 年底，Jardiance 再获批准，用于并发心血管疾病的 2 型糖尿病患者降低心血管死亡风险。近年来，礼来-勃林格殷格翰联盟一直致力于开发这种药物用于治疗心力衰竭和慢性肾脏病。

全球首个丁肝治疗药物：吉利德 Hepcludex(bulevirtide)在美国申请上市，已在欧盟获批!

吉利德科学(Gilead Sciences)近日宣布，已向美国食品和药物管理局(FDA)提交了 Hepcludex (bulevirtide) 的生物制品许可申请 (BLA)，该药是一种潜在首创的抗病毒药物，用于伴有代偿性肝病的成人患者治疗慢性丁型肝炎病毒 (HDV) 感染。

如果获批，Hepcludex 将成为美国第一个治疗伴代偿性肝病成人患者 HDV 感染的药物方案。在欧盟，Hepcludex 已于 2020 年 8 月获得附条件批准上市，该药是欧洲第一个用于治疗伴代偿性肝病成人患者 HDV 感染的药物方案。

2020 年 12 月，吉利德宣布收购 MYR GmbH，将 Hepcludex 收入囊中。在该笔收购中，吉利德支付了 11.5 亿欧元现金。若 Hepcludex 获得美国 FDA 批准，吉利德将支付 3 亿欧元的里程碑付款。

此前，Hepcludex 已获得欧洲药物管理局 (EMA) 和美国食品和药物管理局 (FDA) 颁发的治疗 HDV 感染的孤儿药资格 (ODD)。此外，Hepcludex 还获得 EMA 授予优先药物资格 (PRIME)、获得 FDA 授予突破性药物资格 (BTD)。PRIME 项目与 BTD 项目相似，旨在加速医药短缺领域重点药品的审评进程，尽早使患者受益。获得 PRIME 或 BTD 资格认定的药物，必须有初步临床证据表明该药与现有治疗药

物相比在临床意义重大的终点方面有实质性的病情。

Hepcludex 代表了临床上最先进的丁型肝炎 (hepatitis D) 新疗法。该药的活性药物成分为 bulevirtide, 这是一款首创的 (first-in-class) 病毒进入抑制剂, 开发用于治疗慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 和丁型肝炎病毒 (HDV) 感染, 该药能抑制肝细胞表面的 HBV/HDV 受体 NTCP, 并防止再生细胞的感染和病毒在肝内的传播。

此次 BLA 提交, 基于已完成以及正在进行的 2 期临床研究 (MYR202 和 MYR203) 和正在进行的 3 期 MYR301 研究的结果。数据支持了 Hepcludex (2mg, 每日一次) 治疗 24 周的疗效和安全性, 显示: Hepcludex 治疗期间显著降低了病毒血症并改善了肝功能, 同时具有良好的耐受性和安全性。

3 期 MYR301 研究的中期结果表明: 经过 24 周治疗后, bulevirtide 2mg 治疗组有 36.7% 的 HDV 感染者实现病毒学和生化应答, bulevirtide 10mg 治疗组为 28%, 而未接受抗病毒治疗仅接受观察的患者组为 0%。与观察相比, bulevirtide 2mg 治疗 24 周具有统计学意义的疗效 ($p < 0.001$)。与观察组 (5.9%) 相比, bulevirtide 2mg 组有 >50% 的 HDV 感染者丙氨酸转氨酶 (ALT) 快速降低和正常化。这些结果加强了在已完成的 HDV 治疗 2 期研究中观察到的 bulevirtide 的疗效。

基于这些中期结果, bulevirtide 在治疗 24 周期间的安全性与之前完成的临床研究一致。未报告与 bulevirtide 相关的严重不良事件 (AE)、胆汁盐症状性升高或导致停药的 AE。观察到的最常见的不良事件是血液中胆汁盐水平升高 (可能影响超过 1/10 的患者)、注射部位反应 (可能影响高达 1/10 的患者) 以及停止 bulevirtide 后肝脏疾病恶化 (可能影响高达 1/10 的患者)。

默沙东中国研发中心十年：守正出奇

截至 2021 年 10 月 11 日, 肆虐全球快两年的新冠病毒已造成接近 2.4 亿人感染, 带走了近 500 万人的生命。而且这两个数字还没有要停下的势头。

新冠疫情, 像一块沉甸甸的石头, 压在全世界人的心头。不过最近终于又有了重大突破性的好消息, 全球第一款治疗新冠肺炎的口服抗病毒药物即将问世。

10月1日,默沙东宣布与 Ridgeback Biotherapeutics 合作开发的口服抗病毒药物 Molnupiravir 在对轻度或中度新冠肺炎患者开展的III期研究中,获得正面的中期分析结果,与安慰剂相比,降低患者住院或死亡风险约 50%。十天之后,10月11日,默沙东向美国食品药品监督管理局(FDA)提交了紧急使用授权(EUA)申请,并计划向全球多家监管机构提交上市申请。如果获得批准,Molnupiravir 有望成为首款治疗新冠肺炎的口服抗病毒药物。

这是一款全球瞩目,万众期待的药品。默沙东中国研发中心总裁李正卿近日接受专访时说,“我们正与监管部门沟通,看如何把这个创新的产品带到中国来”。

“同步创新”,力争与总部同步研发进度,使中国成为全球新药第一批获批上市的市场(First Wave Market),让全球的创新更早地惠及中国的患者,这是默沙东研发在中国发展的重要方向。

能够做到这一点,既得益于中国创新发展战略和新药审评审批政策的突破,也有默沙东中国研发中心长达十年的布局和耕耘。

十年耕耘,梅花香自苦寒来

成立于2011年的默沙东中国研发中心,今年迎来了十周岁的生日。

过去十年,默沙东中国研发中心从无到有,从不到200人的团队壮大到如今的1200多人,从只能跟随总部的研发脚步到拥有全球同步研发的话语权。

一直以来,默沙东中国研发中心始终坚守“中国患者需求至上”,在创新药法规政策还不明朗的时期持续投入,最终在政策红利的加持下,收获累累硕果,并多次创造了进口新药上市审批速度的纪录。

近5年,默沙东中国已经有近30个新的适应证和新药(含疫苗)获批;据业界数据显示,2010年,默沙东在中国跨国企业销售收入排第七位,2020年上升到第二位;销售收入从5亿多美元到如今近40亿美元。

十年前,跨国药企一度对中国市场充满期待,在中国设立研发中心曾是一股风潮。那时的中国,是高频出现在国际咨询公司报告中的“新兴市场”,被预估未来几年有近30%的年增长,前景无限。

然而,现实并未如咨询报告预判的那般美好,高速增长实现起来并不容易。彼时,中国做创新药的大环境也不甚理想,政策、法规还没有大的突破,当年高调亮

相的一批跨国药企研发中心或关闭,或裁撤,令人不禁唏嘘。高昂的时间、资金投入进去,迟迟未见理想中的回报,一些研发中心不得不黯然退场。

大家几乎同时起步,结局各有不同。为何默沙东研发中心能独树一帜?为何是它精准抓住了政策红利并稳步壮大?近日,我们对默沙东中国研发中心总裁李正卿博士做了深度专访,以期找到这一问题的答案。

“研发”就是默沙东的策略

从成立伊始,李正卿带领默沙东中国研发中心走了十年。他认为,默沙东中国研发中心能走到今天,得益于长远的眼光、清晰的战略和坚定的信心。

李正卿回忆,默沙东中国研发中心成立之初,所有人员加起来不到 200 人,团队的人才架构也不完整,真正有经验做临床研究的人员极少。另一方面,创新产品研发无法开展,基本都是总部的老产品。那时候,政策还不允许中国和全球同步研发做创新药,等一个临床试验批件需要 2 年时间,大家都等不起。

但默沙东坚定对中国研发的投入,原因来自两个方面:“第一,默沙东全球高管考察中国多次,看到中国本身经济、文化、人才各方面高速发展,他们认为医药行业的变化很快就会到来,中国的潜力很大;第二,默沙东中国研发中心布局清晰,团队虽然年轻,但热情高涨、积极上进。”李正卿总结道。

回到默沙东这家百年老牌药企的初心,利润从来都不是他们做药物研发首先要考虑的。

“我们应当永远铭记,药物是为人类而生产,不是为追求利润而制造的。只要我们坚守这一信念,利润必将随之而来。”默沙东创始人乔治·默克(George W. Merck)的这句话,对行业影响深远,至今仍是默沙东遵守的圭臬。而机会也一定偏爱早有准备的人。

2015 年,国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,创新药审评审批制度改革的大幕由此开启。2017 年 10 月,中共中央办公厅、国务院办公厅发布《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》,这一具有里程碑意义的文件推动了中国的药品审评和国际接轨。

在政策的东风到来之前,默沙东做了大量准备工作。比如 2014 年、2015 年期间广募业界顶尖科学家,做了人才储备,同时储备相应的产品线,制定了新产品的中国研发策略,这使得默沙东在新药审评审批改革后能抓住机遇,短时间将中

国患者亟需的药物和疫苗带到中国。

李正卿表示,默沙东是一家以研发为主导的公司,“研发就是默沙东的竞争策略,因而公司只做创新药物和疫苗,不做任何仿制药和生物类似药。把最新的科学转化成产品,满足未满足的临床需求就是我们的使命。”默沙东实验室从1933年建立,汇集了很多优秀的科学家、顶尖人才和一流设备,曾有多位科学家凭借在默沙东实验室工作或合作的科研成果获得诺贝尔奖,最近的一位,是2015年和中国科学家屠呦呦一起获诺贝尔生理和医学奖的威廉·坎贝尔博士。

默沙东始终在研发上投入巨大,仅去年一年的研发投入就累计达130多亿美金,研发投入销售占比高达28.3%,由此足以体现默沙东对研发和创新的重视。

默沙东速度:战略和人才

“HPV疫苗和肿瘤免疫药物的上市是这十年来最值得我们自豪的两件事情。”李正卿说,因为这两个产品真正满足了中国患者和大众迫切的健康需求。

2018年,默沙东的九价人乳头瘤病毒疫苗(九价HPV疫苗)在中国上市,从递交到最后获批,只用了9天时间,堪称火箭速度。相比而言,此前的四价HPV疫苗审批历时10年。

同样是2018年,当前全球销售额最高(2020年全球销售额已经达到143.8亿美元)的肿瘤免疫治疗药物——K药(帕博利珠单抗),从递交材料到最后获批只用了不到6个月的时间,“这个速度也是创纪录的”。其首个获批的适应证是黑色素瘤。这是2014年就定下来的策略,当时制定了“四大一小”的产品线策略:四个大的瘤种肝癌、胃癌、肺癌、食道癌,一个小瘤种黑色素瘤。

默沙东之所以能在新药审批速度上屡创纪录,得益于国家新药审评审批制度的大力改革,也与其自身的运筹密不可分。

恶性黑色素瘤是K药在中国获批的首个适应证。这一疾病在中国的病人数量很少,每年发病率大概是十万分之一,此前的治疗方案十分有限,鲜有制药企业投入研发。“单从商业角度,有些领域大规模的投入,不一定有很高的回报,但做创新是为了满足社会公共健康的需求,不能完全用商业的角度看待问题,大家都知道的电影《非诚勿扰》就讲过一个恶性黑色素瘤患者无药可治最终逝世的故事,每一个患者都是一个鲜活的生命,如何拯救鲜活的生命,给他们提供希望,是我们做工作的原始动力。”李正卿说道。

在临床试验的方案设计上,默沙东也独辟蹊径。由于黑色素瘤在中国属于较为小众的肿瘤领域,尽管随机对照临床试验(RCT)是评价药物疗效的金标准,但并不总是可行,而单臂临床试验(single arm trial),采用历史数据作为试验组的参照,能够更多考虑患者的伦理要求,并且在样本量和评价时长上节省大量的时间成本,加快临床研发的进程。

K 药获批的首个适应证便是基于单臂临床试验的结果,默沙东可谓开启了进口药启用单臂临床试验的先河,在那之后,大批药企采取跟随策略,纷纷效仿。

另一个让李正卿和团队感到自豪的事情是,因为研发中心的努力,目前中国的产品线,已完全实现从老产品到创新产品的成功转型。

2016年之后,默沙东中国新药产品获批进入收获期,至今5年时间,总共有30个新的适应证和新药获批。

“默沙东速度”还体现在优秀人才培养的搭建。

李正卿介绍,药物研发需要团队的整体配合,因而其打造了跨部门的合作团队。在默沙东中国内部,这一团队取名为“中国项目团队”,包括临床研究、注册、临床运营、统计、写作、数据、医疗事务、市场等,这个团队相当于一个驱动项目研发的平台,可以根据疾病领域来调配人员,让团队之间无缝连接。“我对项目的成败负总责,各个环节都是向我汇报,不是向总部汇报,这种模式下,做决定快、执行效率高。”

现在来看,默沙东中国研发中心可谓不负厚望,快速获批的产品在市场上也有了回报。销售收入从十年前的5亿多美元到今天的近40亿美元,在跨国药企中从排第七位升到第二位,与此同时,中国在默沙东全球的地位也上升到第二,业绩增长的核心动力正是源源不断满足大众和患者需求的创新产品。

默沙东总部也因此对中国研发中心有了更大的信心,就此形成了一个良性循环:每一年总部都能看到这里有更多的价值、更多的产出,继而给予更大的投入,有了更大的投入就会有更多产出,然后形成越来越大的价值链。

“目前中国有上百个临床试验正在进行中,基本上中国重要的想要做的,总部都会全力支持。”李正卿充满自豪之情。

丰富的新药研发管线

外界熟知,默沙东在疫苗和癌症领域投入大,产出多。但实际上,默沙东自身

的研发管线在多个疾病领域都有布局,成为多种原研药物的摇篮。

现在默沙东中国研发中心不只是一要做创新的产品,也要做到创新不落后于其他国家,尽量做到中美药品同步提供给患者,这也是默沙东中国研发中心 2025 年的一个核心战略,即希望做到“同步创新”。

在肿瘤领域,除了 K 药,默沙东正在做联合用药的探索,比如 K 药与 BTK 抑制剂(布鲁顿氏酪氨酸激酶)、ADC(耦联体药物)等做联合用药;还有一批正在做早期研发的新产品,目前重磅在研药品包括多个不同作用机理的创新产品(HIF-2 α , CTLA-4、BTK 抑制剂、LAG-3、TIGIT、RIG-I 和 STING)。

目前,默沙东在全球范围内针对 30 多种类型的癌症开展 1300 多项临床试验,打造了在肿瘤免疫治疗领域规模最大的临床研究项目。在中国有 60 余个,项目覆盖 18 个癌症种类,涉及肝癌、肺癌、胃癌、食管癌、乳腺肿瘤、妇科肿瘤、泌尿系统肿瘤等中国高发癌种。

在预防 HPV 感染方面,默沙东正在探索将这一疫苗从中国的女性人群拓展到男性人群的研究。HPV 不仅会引发宫颈癌,男性身上的尖锐湿疣、头颈癌等多种疾病都与 HPV 有关。

在预防儿童病毒感染方面,默沙东有预防轮状病毒感染导致急性肠胃炎的五价轮状病毒疫苗。另外,预防婴儿 RSV(呼吸道合胞病毒)感染的疫苗正处在研发过程当中。

其他慢性病领域,默沙东则有针对心衰的产品,近期正在做研究的有难治性咳嗽、非酒精性脂肪肝 NASH、精神分裂症等疾病领域。

在罕见病领域,默沙东一直有针对性针对肺动脉高压的产品,近期,又通过 115 亿美元收购了专注罕见病领域的 Accelaron 制药公司,壮大了其在罕见病领域的研发布局,进一步加强和平衡目前的研发管线。

更值得一提的是,默沙东在抗感染领域一直坚持做研发投入,这也是默沙东成立 100 多年来投资比较大的领域,覆盖 HIV、丙肝病毒、急性和重症感染等多个治疗领域。默沙东也是中国唯一一个拥有完整抗病毒、抗细菌、抗真菌三大条线药物,并在这三个领域持续投入研发的跨国医药企业。

抗感染类药物发展至今,很多企业因为耐药、利润空间小等原因,逐步放弃这一领域的投资,默沙东之所以坚持,与其自身的使命感密不可分。“以患者需求作

为我们第一原则,以满足临床需求作为我们研发的首要考量因素,企业需要担当一定的社会责任”。

新十年,新目标:更多、更快、更新

十年耕耘,硕果累累。如今,默沙东中国研发中心已规划好了新目标——“更多、更快、更新。”

“更多”是指拥有更多的选择权、更大的话语权。李正卿表示,以往默沙东在中国做研发是有选择性的,按照总部的要求按部就班。“现在则是中国决定哪些产品能做,哪些做不了。基本上全球的创新药在中国都要做。”

“更快”即“同步创新”,一方面,加速将全球已经获批的创新药物带入中国;另一方面,力争与总部同步研发进度,使中国成为全球新药第一批获批上市的市场(First Wave Market)。

“更新”是指中国研发从早期临床试验开始与全球同步,而不是加入后期的三期临床。同时建设新的研发能力,包括在生物信息学,生物标志物和伴随诊断领域的研究。目前,默沙东中国的产品研发部门已较为齐全,从早期、中期再到晚期研发(Late stage),涉及一个新药研发各个阶段的能力基本都具备,这在跨国药企在中国的研发中心里为数不多。

新十年,在默沙东中国研发中心的产品线部署明晰,分为三大部分:第一部分是早期研发,临床前与本土企业有很多合作,比如药明康德与康龙化成,默沙东与其合作多年,投入也较大。“有些全球新药其实起源于我们在中国的合作(早期原研药),比如治疗丙肝的药物择必达。”李正卿介绍说。

第二部分,深耕中国、服务全球。利用中国人才资源的优势,默沙东中国研发中心在量化科学(数据管理、生物信息学、统计)方面组建了一支专业团队,为全球研发做贡献。目前有近400人,这也是默沙东全球五大数据管理中心之一,不仅支持中国,还服务全球。

第三部分,满足中国未满足的医疗需求,了解中国及亚洲最常见疾病需求,制定更适合中国人群的研发策略,尽快把默沙东全球最前沿的科学、最创新的药物和疫苗带到中国来,让中国的患者和大众能够早日从中获益。

凡是过去,皆为序章。十周岁生日之后,默沙东中国研发的下一个十年已经启航——“希望与政府、其他跨国企业、本土企业一起携手,提升我们的整体研发

实力,提升中国新药的创新能力”,李正卿博士满怀信心,“共同为健康中国2030的宏伟目标做出我们的贡献。”

国内动态

CDE 发布中国新药注册临床试验现状年度报告

国家药监局药审中心发布《中国新药注册临床试验现状年度报告(2020年)》(以下简称《报告》),这是首次对中国新药注册临床试验现状进行全面汇总分析的一份报告。

该《报告》主要根据药物临床试验登记与信息公示平台2020年度登记的药物临床试验信息,从申办者类型、药物类型、试验品种、适应症、试验分期、特殊人群试验、临床试验的组长单位、启动耗时和完成情况等角度对临床试验的总体趋势变化、主要特点、突出问题等进行汇总分析。

据悉,2020年共登记临床试验2602项,较2019年总体增长9.1%(2386项)。其中,国内申办者占比超过70%,以在国内开展试验为主(91.6%),I期试验比例最高(43.7%)。

《报告》显示,中国新药临床试验的数量和药物品种的数量相较以往都大幅增加,同时1类新药占比较高,但药物靶点和适应症领域分布较为集中,显示我国药物临床试验迅速发展的同时存在临床试验同质化的问题。临床试验效率等分析结果显示我国临床试验存在获批后的实施效率不高、儿科药物临床试验占比较低、临床试验地域分布不均匀等挑战。

现节选关键信息见下,供读者参考:

药物品种特征分析:同质化问题明显

2020年,药物临床试验登记与信息公示平台共登记临床试验2602项,较2019年总体增长9.1%。化学药(约73.6%)和生物制品(23.8%)占比较高,其中新疗法在生物制品中的占比达到4.3%;化药、治疗用生物制品、预防用生物制品和中药的注册分类中占比最高的均为1类,分别为71%、65.4%、46.0%和61%;靶点同质化较为明显,主要为PD-1、VEGFR、PD-L1等,细胞治疗仍以CD19

靶点为主。

临床试验特征分析：儿科药物占比较低

分析 2020 年登记临床试验的主要特征发现，适应症主要集中在抗肿瘤和抗感染等领域；关于试验范围，仅在国内开展临床试验的药物高达 91.6%；关于临床试验分期，化学药和生物制品总体仍以早期研发为主，I 期临床试验占比分别为 50.4%和 38.3%。

受试者人群中，特定人群开展的临床试验相对较少，2020 年在老年人群和儿童人群开展的临床试验分别为 3 项和 33 项，仅占全年试验登记总量的 1.4%（36/2602）。

临床试验实施效率不高

2020 年度登记临床试验中，临床试验获批后一年内启动受试者招募的比例不足一半（45.4%）；2020 年完成的临床试验中仍以 I 期临床试验为主，平均完成时间为 95.7 天；完成的 III 期临床试验仅为 5 项，平均完成时间为 176.6 天。

2020 年度临床试验完成情况（即国内完成日期在 2020 年 1 月 1 日~2020 年 12 月 31 日期间，且国内首例 ICF 日期不为空）

《药物临床试验登记与信息公示管理规范（试行）》第二章第十五条指出：“临床试验完成后，申请人应在临床试验完成日期十二个月内在登记平台登记临床试验结果信息。对于支持上市申请的注册临床试验，建议在上市申请前完成临床试验结果信息登记（以发生时间较早者为准）。”

可想而知，2020 年度登记完成的 III 期临床试验仅为 5 项，大概率并非实际情况，国内临床试验公开制度的完善还有很长的路要走。

临床试验地域分布不均衡

我国临床试验机构资质从认证制改为备案制后，虽然鼓励更多医疗机构参与床试验，但临床试验地域分布仍然不够均衡。临床试验组长单位和参加单位仍以北京市、上海市、江苏省、广东省等为主。

2020 年 7 月，CDE 发布《药物临床试验登记与信息公示管理规范（试行）》，标志着国内临床试验的公开制度迈出重要一步。

本次公布的《中国新药注册临床试验现状年度报告（2020 年）》则是首次对

中国新药注册临床试验现状进行了全面汇总分析。

药审中心表示，后续将按年度报告新药注册临床试验情况，以中国新药注册临床试验登记数据为依托，聚焦监管创新，提高监管效能，在推动药品监管能力现代化中加强与业界沟通交流，增加信息透明度，助推中国新药临床试验高质量健康发展。

随着临床试验制度的进一步完善，我们相信，临床试验的规范化程度能不断改善，透明化程度会不断提升，更充分体现临床试验的价值。

零死亡！我国新冠特效药候选种子三期临床已揭盲，有望 12 月底前附条件上市

最新消息，由清华大学、深圳市第三人民医院和腾盛博药合作研发的新冠药物 BR11-196 和 BR11-198 联合用药临床 III 期已揭盲，给药组在治疗 28 天后实现零死亡，对照组 8 例死亡，详细结果会在近期对外公布。这也是目前我国进展最快的抗体药物，有望 12 月底前获得批准附条件上市。与欧美已获批紧急使用的新冠抗体药相比，该药是唯一进行了变异株感染者治疗效果评估并获得数据的。

自 2020 年初的新冠疫情发生以来，预防性质的疫苗+特效治疗药物始终视为疫情防控的重要手段，两者也在防治上发挥着“互补”的作用。新冠疫苗方面，全球已有多款疫苗获得不同程度的批准或授权，涉及 mRNA、灭活、腺病毒载体等多个技术路线。相比之下，新冠治疗药物大都处于研发阶段。

但在中外科学家们的不懈努力下，也是好消息不断！11 月相继获批的抗体及药物似乎让世界看到了战胜疫情的希望。

目前全球范围内已有多款不同类型的新冠治疗药物进入开发后期，如主要针对轻中症患者的新冠病毒中和抗体、主要针对重症患者的抗细胞因子受体/中和抗体、可针对轻中重症患者的小分子新冠药物（包括 RNA 聚合酶抑制剂、JAK 抑制剂、AR 拮抗剂、3CL 蛋白酶抑制剂等）等。跨国大企业率先撞线，我国科学家奋力追赶。

国内外新冠治疗药物进展如何？

中和抗体

Ronapreve

Ronapreve 由罗氏和再生元联合开发，是一款由两种靶向新冠病毒刺突蛋白不同表位的中和抗体构成的组合疗法，用于治疗不需要补充氧气且疾病恶化风险增加的成人和青少年患者（12 岁以上，体重至少 40 公斤），它同时获批用于在青少年和成人中预防 COVID-19。

III 期临床试验结果显示，与安慰剂相比，接受静脉注射 Ronapreve 的患者住院或死亡风险降低了 70%，这一组合同时患者的症状持续时间缩短 4 天。此外，Ronapreve 在预防新冠病毒感染方面也获得了良好的效果，在 III 期临床试验中，接受一剂皮下注射的志愿者，患上出现症状的 COVID-19 的风险降低 81%。

Regkirona

Regkirona 是由韩国 Celltrion 公司研发。Celltrion 公布的 Regkirona 全球 III 期临床试验数据显示，与安慰剂相比，接受 Regkirona 治疗的患者住院或死亡风险降低了 70%。在病情恶化风险增加的患者中，接受 Regkirona 治疗的患者中有 3.1%（14/446）住院、氧气治疗或在治疗后 28 天内死亡，而安慰剂组中这一数值为 11.1%（48/434）。

除了上述两款在欧盟获批的中和抗体，目前已被 FDA 授权紧急使用（EUA）或已递交 EUA 的中和抗体还有数款，包括礼来的 Etesevimab 和 Bamlanivimab 双抗疗法、葛兰素史克的 Sotrovimab、腾盛博药的 BR11-196/BR11-198 联合疗法、阿斯利康的 AZD7442。

礼来的 Etesevimab 和 Bamlanivimab 双抗疗法在今年 2 月获 FDA 紧急使用授权，数据显示 Etesevimab 和 Bamlanivimab 双抗体疗法可使 COVID-19 住院和死亡风险降低 70%。不过该双抗疗法对今年春天的 Gamma 和 Delta 变异毒株无效，曾在 6 月被美国监管部门停发，后又于今年 8 月恢复授权。

葛兰素史克的 Sotrovimab 于今年 5 月获 FDA 紧急使用授权，根据 III 期试验的中期数据显示，与安慰剂相比，Sotrovimab 治疗将高危门诊 COVID-19 成人患者住院或死亡的风险降低了 85%。此外，体外数据还表明，Sotrovimab 对所有已知病毒变体均保持活性，包括来自印度的变体。

腾盛博药的 BR11-196/BR11-198 联合疗法已于 10 月向 FDA 提交紧急使用授权。这款来自中国的联合疗法由清华大学和深圳市第三人民医院共同开发。

提交的 EUA 申请是基于美国国立卫生研究院 (NIH) 支持的 III 期临床试验积极结果。结果显示, 与安慰剂相比, BR11-196/BR11-198 联合疗法使临床进展为重度疾病高风险的 COVID-19 门诊患者住院和死亡风险降低 78%。该试验是目前在美国的唯一一个中国公司在进展中的大规模三期试验。该联合疗法有望成为国内第一个获批的新冠中和抗体药物。

阿斯利康的 AZD7442/AZD7442 是两个长效抗体 Tixagevimab (AZD8895) 和 Cilgavimab (AZD1061) 的组合, 是从感染新冠病毒的恢复期患者 B 细胞中提取。

根据 10 月公布的 AZD7442 的 III 期临床试验结果显示, 与安慰剂相比, 轻度非住院患者通过肌肉注射 600 毫克剂量 AZD7442, 发生重症或死亡的风险降低 50%; 在对出现症状五天内接受治疗的参与者进行的预先分析结果显示, 与安慰剂相比, AZD7442 将发生重症或死亡的风险降低 67%。

除了以上中和抗体, 处于临床 III 期或 II 期的在研产品还有来自 Tychan 的 TY027、Abpro 的 ABP-300、BMS 的 BMS-986414/BMS-986413、SAB 的 SAB-185、神州细胞的 SCTA01、博安生物的 LY-CovMab、济民可信的 JMB-2002 等。

小分子口服药

11 月 4 日, 美国药企默克宣布其小分子药物 Molnupiravir 获得英国药监局批准上市, 成为全球第一款获批用于治疗成人轻度至中度新冠感染的口服药物。

仅一天之后, 美国辉瑞制药披露其研发的新冠口服药 Paxlovid 临床试验结果, 在出现症状早期服用, 该药可降低新冠患者 89% 的住院或者死亡风险。

Molnupiravir

Molnupiravir 是默沙东与 Ridgeback Biotherapeutics 合作研发的一种口服核糖核苷类似物, 可抑制包括 SARS-CoV-2 (新冠病毒的致病因子) 在内的多种 RNA 病毒的复制, 用于治疗轻度到中度的新冠肺炎。

根据 10 月 1 日默沙东公布的三期临床中期数据显示, Molnupiravir 治疗组的住院或死亡率为 7.3% (28/385), 对照组的住院或死亡率为 14.1% (53/377), Molnupiravir 将住院或死亡的风险降低了约 50%。死亡率方面, 治疗组没有死亡, 对照组有 8 例死亡。

Paxlovid

Paxlovid 由辉瑞研发, 是一种专门设计的 SARS-CoV-2-3CL 蛋白酶抑制剂。

与默沙东的 Molnupiravi 不同的是, Paxlovid 是一个复方药, 含有 PF-07321332 和利托那韦两种药物成分。

11 月 5 日, 辉瑞宣布基于随机、双盲、2/3 期 EPIC-HR 试验的中期分析, 结果显示, 与安慰剂组相比, Paxlovid 将患者住院或死亡的风险降低了 89%。辉瑞已于 16 日向 FDA 提交了 Paxlovid 的紧急使用授权。

除了上述两款, 来自我国的普克鲁胺, 也是一款值得期待的抗新冠口服药。

普克鲁胺是由开拓药业研发的抗前列腺癌 1.1 类新药。其比恩杂鲁胺靶向活性更高, 有望成为第二代以雄激素受体为靶点的抗前列腺癌临床药物的最佳药物。

在今年 3 月, 开拓药业宣布在巴西进行的普克鲁胺治疗重症新冠患者的临床试验达到主要终点, 普克鲁胺可将重症新冠患者的死亡风险降低 92%, 并缩短平均住院时间 9 天。

AT-527 由 Atea 公司研发, 是一种 RNA 聚合酶抑制剂, 进入人体后可转化为游离碱 AT-511, 随后生成抗新冠病毒活性更高的三磷酸代谢产物 AT-9010, 体外抗新冠病毒活性较默沙东的 Molnupiravir 高 5-8 倍。

可惜的是, 10 月 19 日, 罗氏公布了 AT-527 二期临床最新数据, 结果显示, AT-527 治疗组 (550mg, bid) 总体人群第 29 天 SARS-CoV-2 病毒载量较基线的变化与安慰剂组相比并未明显降低, 仍有大约 2/3 的患者属于伴有症状的低住院风险患者, 未能到达研究的主要终点。

除了上述产品, 受关注的在研抗新冠病毒小分子口服药还有来自日本盐野义的 S217622、RedHill 的 RHB-107、君实生物的 VV116、美国 Enanta 的 EDP-235 等, 相关临床试验数据还有待披露。

基石药业商业化进程 “加速度” 就抗 CTLA-4 单抗 CS1002 与恒瑞医药达成大中华区战略合作

11 月 21 日, 港股上市创新药企基石药业 (2616, HK) 与国内龙头药企恒瑞医药 (600276. SH) 联合宣布, 双方就抗 CTLA-4 单抗 CS1002 达成大中华地区的战略合作及独占许可协议。

根据协议, 恒瑞医药将支付基石药业总计最高约 2 亿美元 (约 13 亿元人民

币)的首付款和里程碑付款,基石药业授予恒瑞医药针对抗 CTLA-4 单克隆抗体 CS1002 在大中华地区研发、注册、生产和商业化的独占权利,许可用途为所有人类和动物疾病。同时,基石药业将保留抗 CTLA-4 单抗 CS1002 在大中华区以外地区的开发和商业化权利。

此次战略合作是基石药业继今年两款同类首创药物上市后,又一加速更多创新肿瘤疗法推向市场的重要布局。基石药业与恒瑞医药强强联合,发挥各自在创新研发和商业营销的优势力量,加速肿瘤免疫骨架产品 CS1002 的后续开发和商业化进程,同时双方管线协同联合应用亦可最大化发挥其市场价值。

强强联合 加速产品开发与商业化

双方管线协同 联合应用最大化产品价值

在业内看来,本次合作是国内医药市场上又一次强强联合的双赢合作。恒瑞医药拥有国内首屈一指的肿瘤药物商业化团队,通过合作,基石药业不仅获得巨额资金,同时借助恒瑞医药在中国国内领先的开发与商业化能力,能够尽早将 CS1002 推向市场,使中国广大地区的不同肿瘤类型的患者获益,同时保留 CS1002 在大中华区以外地区的开发和商业化权利。

对此,基石药业董事长兼首席执行官江宁军博士表示,作为一家全球领先的民族制药企业,恒瑞医药拥有丰富的抗肿瘤药物管线和强大的商业化综合能力,将会最大化发挥 CS1002 在大中华地区的市场潜力。“此次基石药业与恒瑞医药的战略合作,是两家中国药企的强强联手,我们期待与恒瑞医药共同为患者带来更多高品质的肿瘤创新疗法。”

不仅如此,此次合作的 CTLA-4 是为数不多的经过临床验证的肿瘤免疫联合疗法的靶点。截至目前全球仅有一款抗 CTLA-4 单抗获批上市,为伊匹单抗,目前已在中国获批上市。EvaluatePharma 数据库数据显示,2020 年该品种全球销售额约 16.90 亿美元。并且,抗 CTLA-4 单抗与抗 PD-(L)1 单抗联合应用具有双免疫阻断机制,可发挥协同作用。目前已有多项临床研究证实,联合应用的疗效优于单药。

而 CS1002 是由基石药业自主研发的抗 CTLA-4 单抗,目前处于临床开发阶段。正在进行的 Ia/Ib 期研究结果表明,CS1002 联合 CS1003 (抗 PD-1 单抗)治疗的多种差异性给药方案都具有良好的耐受性,并且在经抗 PD (L)1 治疗失败的黑

色素瘤患者、经抗 PD (L)1 治疗失败的肝细胞癌患者和未接受过抗 PD(L)1 治疗的微卫星高度不稳定 (MSI-H) / 错配修复缺陷 (dMMR) 实体瘤患者中，均展示出了令人鼓舞的有效性，极有希望成为同类最佳品种。

恒瑞医药董事、高级副总经理、全球研发总裁张连山博士也表示，恒瑞医药拥有丰富的抗肿瘤产品，CS1002 则是管线布局的一个重要补充，具有重要的联合用药潜力，将进一步丰富我们的产品组合，强化服务患者能力。“基石药业是中国本土领先的创新生物制药企业，CS1002 优异的早期临床数据和具有差异化的给药方案进一步展示了其优秀的研发实力。我们对该产品的后续开发潜力充满信心，期待为中国患者带来更多创新肿瘤治疗选择。”

业内人士表示，恒瑞医药在国内肿瘤免疫治疗领域占据一哥地位，其卡瑞利珠单抗是国内获批适应症最多的抗 PD-1 抗体，并且还在就新的适应症开展临床研究。考虑到 PD-1 和 CTLA-4 双免疫检查点疗法的显著优势，卡瑞利珠单抗未来能够与 CS1002 在多个癌种的免疫治疗方面形成联合疗法，进一步巩固及拓展市场空间。

基石药业三次就自研新药展开战略合作

大阔步加速产品海内外商业化布局

自此，基石药业三大肿瘤免疫治疗骨架产品全部与跨国药企或国内龙头药企展开战略合作，在国内创新药企中再创纪录，其产品研发能力和管线布局能力得到充分肯定，同时也是基石药业又一加速更多创新肿瘤疗法推向市场、加速商业化进程的重要布局。

值得注意的是，该战略合作是基石药业第三次就自研新药管线与大型药企达成巨额授权交易。2020 年 9 月，基石药业与辉瑞就舒格利单抗（抗 PD-L1 单抗）在中国大陆地区的开发和商业化权利达成战略合作，总金额达到 2.8 亿美元。同年 10 月，基石药业将舒格利单抗（抗 PD-L1 单抗）和 CS1003（抗 PD-1 单抗）的海外开发与商业化权利授予 EQRx 公司，总金额达 13 亿美元。

2021 年是基石药业的商业化元年，目前已有两款同类首创药物在国内上市，即选择性 RET 抑制剂普吉华®（普拉替尼胶囊），和 PDGFRA 外显子 18 突变型胃肠道间质瘤（GIST）精准靶向药物泰吉华®（阿伐替尼片）。此外，公司另一款同类首创药物艾伏尼布处于优先审评阶段；并且，具有同类最佳潜质的同时覆盖 III

期和 IV 期非小细胞肺癌患者的舒格利单抗也即将获批上市。通过与辉瑞、EQRX、恒瑞等头部公司的战略合作，基石药业广泛开发的产品管线，将快速推进海内外的市场布局。

北交所开市，这 10 家医药企业已搭上“首班车”！

2021 年 9 月 2 日，习近平总书记在 2021 年中国国际服务贸易交易会全球服务贸易峰会上的致辞中宣布，将继续支持中小企业创新发展，深化新三板改革，设立北京证券交易所，打造服务创新型中小企业主阵地，此后北交所筹建工作迅速推进。

11 月 15 日，北交所正式开市，首批共有 81 家上市公司，其中 71 家平移于新三板精选层，另有 10 家公司为来自创新层的北交所新股。其中医药板块有 10 家，分别为永顺生物、诺思兰德、森萱医药、三元基因、鹿得医疗、生物谷、德源药业、梓潼宫、大唐药业、锦好医疗。

西药企业

永顺生物

永顺生物成立于 2002 年，深耕兽用生物制品领域，是一家集兽用生物制品研发、生产、销售、服务于一体的现代高新技术企业。目前，该公司已经成为国内兽用生物制品高端品牌的代表。公司研发生产的猪瘟活疫苗（传代细胞源），市场占有率将近 50%，居全国第一；猪瘟、猪丹毒、猪多杀性巴氏杆菌病三联活疫苗市场份额达 40%左右，居全国第一。

德源药业

德源药业是一家专注于内分泌治疗药物研发、生产、销售的医药制造企业，已被认定为“国家级高新技术企业”“国家级博士后工作站”“省级企业技术中心”“省级工程技术研究中心”和“省优秀企业技术中心”。公司在售产品 6 个，涉及糖尿病、高血压以及周围神经疾病等治疗领域，其中 4 个药品已通过国家仿制药一致性评价（均为全国首家通过）、2 个药品进入国家集中采购药品目录。

森萱医药

森萱医药主营业务为化学原料药、医药中间体及含氧杂环类化工中间体的研发、生产及销售。产品可分为含氧杂环类、醇钠类化工中间体和抗艾滋病类、巴

比妥类医药中间体。公司产品主要应用于药物合成、化学反应催化剂、化学溶剂等方面。

目前，森萱医药拥有 19 种国内原料药注册批件，其中 10 种原料药品种已获得国内 GMP 认证资质、5 种原料药品种已获得欧盟 CEP 认证资质，2 种原料药品种已获得澳大利亚 GMP 认证资质，4 种原料药产品已获得美国 DMF 注册文件，1 种原料药产品已获得美国 VMF 注册文件。公司已通过了美国 FDA 现场核查，公司产品远销欧洲、美洲、亚洲。

生物科技企业

诺思兰德

诺思兰德是一家以开发治疗用生物制品为主的研发型高科技企业，是国家火炬计划重点高新技术企业、北京科技研究开发机构、北京市裸质粒基因治疗药物工程技术研究中心、北京市生物医药产业 G20 创新引领企业。

公司药品研发管线丰富且具有较高的成熟度，目前在研 12 个生物工程新药对应 14 个适应症，并已有 3 个进入临床研究阶段。其中重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液、重组人白细胞介素 11 均已进入 III 期临床、重组人胸腺素 β 4 启动 II 期临床研究；多个眼科药物品种在陆续开发过程中。公司拥有授权专利 20 项，先后承担“重大新药创制”课题 8 项。

三元基因

三元基因是一家现代医药生物技术企业，主要从事研制、开发、生产和销售医药生物技术产品，包括基因工程药物、基因工程疫苗和诊断试剂，并从事与之相关的技术贸易与技术咨询服务业务。其主要产品重组人基因工程 α 1b 干扰素是中国第一个具有独立知识产权的基因工程一类新药，用于治疗多种病毒性疾病和恶性肿瘤。

目前，三元基因正在开发十余项课题，拥有多项具有国际先进水平的临床研究新药，拥有四十余项中国、美国等国家的发明专利。三元基因先后承担十余项国家级和北京市级组织的重大新药创新计划，获得十余项新药证书和生产批准文号。

医疗保健设备企业

鹿得医疗

鹿得医疗成立于 2005 年 1 月，公司自成立以来一直致力于家庭健康管理事业，主要从事家用医疗器械及保健护理产品的研发、生产和销售，主营产品有血压检测、雾化治疗、家庭护理、科室诊断等，产品包括：血压计、雾化器、听诊器、冲牙器等。

目前，在国际市场，鹿得医疗多项产品通过了欧盟 CE 认证、美国 FDA 认证、ISO13485 等多项国际认证，产品远销欧、美、亚、非等多个国家和地区，在国际市场具有较强的竞争力。在境内市场，公司的自主品牌“SCIAN 西恩”也取得一定的市场基础，先后获得“江苏名牌产品”、“江苏省著名商标”等荣誉称号。

锦好医疗

锦好医疗是一家医疗器械生产商，主营业务为医疗电子产品的研发、生产及销售，主要产品为助听器、雾化器、防褥疮气垫等，其中助听器是公司的主打产品。资料显示，2017 年至今，锦好医疗助听器产品的出口销售数量和出口销售金额占全国境内助听器产品出口数量和金额的比例逐年增长。2020 年全年，公司助听器出口销售数量占全国境内助听器出口销售数量的比例达 12.26%。

该公司主要以海外销售为主。公司的海外销售收入占主营业务收入的比例在 80%以上。其中，公司助听器出口 2020 年销售数量占全国境内助听器出口销售数量的比例已达 12.26%。

中药企业

梓潼宫

四川梓潼宫药业股份有限公司是以药品的研发、生产与营销为主的国家高新技术企业。“梓潼宫”品牌始于 1780 年清代乾隆年间，迄今已有 230 多年历史，是四川省制药行业的“中华老字号”。公司旗下拥有 2 个子公司、3 个生产基地。拥有 98 个药品生产批准文号，片剂、硬胶囊剂、散剂、搽剂、软膏剂等 8 个剂型、2 种原料药、32 种中药饮片炮制。公司现已获得新药证书 4 个、发明专利 8 个、实用新型专利 1 个、外观专利 10 个、注册商标 15 个。

大唐药业

大唐药业是呼和浩特旧城（归化城）诸多百年老药行在新中国成立后公私合营而成的制药企业，是国家重点中药生产企业，内蒙古自治区首家规模化蒙药生产企业，自治区高新技术企业。公司主营业务为中成药（含民族药）和化学制剂

药的研发、生产和销售，拥有 13 条生产线，可生产 18 个剂型 266 个药品文号。大唐药业集蒙药资源开发、特色专科药和大健康产品研发、生产和销售为一体，产品包括阿胶补血膏、阿拉坦五味丸、巴特日七味丸等。

生物谷

云南生物谷药业股份有限公司是国家高新技术企业，国家火炬计划重点高新技术企业，云南省重点制药企业，云南省首批创新型试点企业。公司致力于植物药的研究、开发、生产和销售，已经建成集原料种植、产品研发、产品生产、产品销售为一体的完整的产业链，在灯盏花药物的研发和规模化生产方面已达到行业领先水平。目前为止公司已拥有发明专利 38 件，并且全部获得授权。