

# Biotech寒冬再遇“黑天鹅”

◎ 记者 唐菁阳

今年以来,全球的 Biotech 本就进入了寒冬,而种种黑天鹅事件的发生,更让他们雪上加霜。

在 FDA 发布有关 CAR-T 疗法的调查公告,以及三条核心管线被叫停后,港股 Biotech 科济药业的股价从 11 月 28 日至今已跌去超 40%。压力之下,公司于 12 月 18 日发布了增持公告。

其中提到,主要股东益杰生物及其一致行动人拟于本公告日期起 12 个月内,在公开市场收购公司股份,预计增持股份不超过公司已发行股本总额的 2%。然而二级市场持续看衰,截至 12 月 18 日收盘,科济药业报收 6.38 港元,日跌 4.2%。

## “种子”管线被叫停

11 月末,“百万 CAR-T”疗法遭遇黑天鹅事件。FDA 方面表示,已收到接受靶向 BCMA 或 CD19 自体 CAR-T 细胞免疫治疗患者患有 T 细胞恶性肿瘤(包括嵌合抗原受体 CAR 阳性淋巴瘤)的报告。随后对已在美国获批的百时美施贵宝、传奇生物、强生、诺华以及吉利德旗下的共计 6 款产品展开了调查。

事件发生后,多家药企火速回应称:暂未发现旗下药品与继发性恶性肿瘤之间的因果关系。除了拥有 CAR-T 疗法上市产品的药企,仍处于研发阶段的 Biotech 也成为了“热锅上的蚂蚁”,首当其冲的就是拥有众多 CAR-T 在研管线的港股企业科济药业。

在 FDA 调查公告发布的次日,科济药业股价大跌 23.29%,而这仅仅是个开始。尽管科济药业并不是 FDA 这次的调

CAR-T 细胞疗法							
候选产品 <sup>1</sup>	技术	靶点	适应症	临床前	I 期	II 期/III 期 <sup>2</sup>	BLA/NDA
泽沃基奥仑赛注射液 Zevor-cel(CT053) <sup>3</sup>	常规技术	BCMA	多发性骨髓瘤	LUMMICAR 1 (中国)	■		
			多发性骨髓瘤	LUMMICAR 2 (美国、加拿大)	■		
			多发性骨髓瘤	IT (中国)	■		
CT041	常规技术	Claudin18.2	胃癌	ST-01 (中国)	■		
			胃癌、胰腺癌	ST-02 (美国、加拿大)	■		
			胰腺癌 (辅助)	ST-05 (中国)	■		
			胃癌、胰腺癌等	IT (中国)	■		
CT011	常规技术	GPC3	肝癌	(中国)	■		
CT0180	sFv-E	GPC3	肝癌	IT (中国)	■		
CT0181	sFv-E	GPC3	肝癌	IT (中国)	■		
CT0590	THANK-uCAR <sup>®</sup>	BCMA	多发性骨髓瘤	IT (中国)	■		
CT048	CycloCAR <sup>®</sup>	Claudin18.2	胃癌、胰腺癌	IT (中国)	■		
CT071	CARcelerate <sup>™</sup>	GPC3	多发性骨髓瘤、原发性浆细胞白血病	(美国)	■		
			多发性骨髓瘤、原发性浆细胞白血病	IT (中国)	■		
KJ-C2113	CycloCAR <sup>®</sup>	间皮素	实体瘤		■		
KJ-C2114	THANK-uCAR <sup>®</sup>	未披露	实体瘤		■		
KJ-C2320	未披露	未披露	急性髓系白血病		■		

数据来源:公开资料

查对象,公司方面也发声明称,此次事件对公司产品的研发和商业化没有实质影响。

但到 12 月 12 日,科济药业突然发布公告称,公司于 12 月 11 日晚收到美国 FDA 通知,要求暂停 CT053、CT041 和 CT071 三款产品在美临床试验,等待北卡罗来纳勒姆生产基地进行检查后得出结论。

从公告来看,这三条管线被停的原因在于 CMC 相关问题。CMC 指的是医药产品的开发、许可、制造和持续营销中的化学、制造和控制流程。具体是否与此前 FDA 对 CAR-T 疗法的调查有关,FDA 未有表示。

科济药业方面则在电话会议中提到,FDA 指出的具体问题在于,有些员工

培训等遗留问题需进行合规完善,并非针对工艺问题。但无论如何,相较于 FDA 此前发布的调查公告,这三款产品管线的停止显然是对科济药业的更重一击。

## 解除时间未知

科济药业在最近的电话会中透露,临床暂停后公司在同步并行对 FDA 发现的问题进行整改,大约在 3 周(15 个工作日)后将提交给 FDA 整改方案,等待 FDA 认可该方案,具体解除时间尚不能给出明确指引,可长可短。时间越久对科济药业就越不利,特别是此次被停掉的管线中包含了科济药业目前最有望获批的产品。

CT053(泽沃基奥仑赛注射液)是一

种用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤的自体 BCMA CAR-T 细胞候选产品,目前已在进入上市注册申请(NDA)阶段。并且后续的商业化也已经在今年 1 月,同华东医药全资子公司华东医药(杭州)签订了产品独家商业化合作协议。华东医药(杭州)获得泽沃基奥仑赛注射液于中国大陆的独家商业化权益。本次交易共计涉及 12.25 亿元。

CT041 是一种用于治疗胃癌、胰腺癌及其它实体瘤的、靶向 CLDN18.2 的自体 CAR-T 细胞候选产品,也是全球首个进入确证性临床试验的实体瘤 CAR-T 候选产品。目前 CT041 已经进入了 II 期临床试验阶段。

第三款被停掉的 CT071 于 12 月 4 日获得了 FDA 的 IND 申请,是一种靶

向 G 蛋白偶联受体 C 组 5 成员 D (GPC5D) 的自体 CAR-T 细胞候选产品,用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤(MM) 或复发/难治原发性浆细胞白血病(PCL)患者。

三条核心管线被叫停后,第一个需要拉响警报的就是公司的现金流,特别是对于科济药业这样倾全力压注在一个研发方向的企业。

公开资料显示,科济药业是一家在中国及美国拥有业务的生物制药公司,主要专注于治疗实体瘤和血液恶性肿瘤的创新嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法。

半年报数据显示,截至今年 6 月 30 日,科济药业净亏损 4.04 亿元,亏损幅度扩大 7.45%;资金方面,科济药业目前的现金及现金等价物为 16.84 亿元,再加上公司账上的定期存款,总计约有 21.74 亿元资金可用。但按照科济药业今年上半年的净亏损和 3.23 亿元的研发支出推算,科济药业在没有药品落地,没有收入的情况下,仅靠目前所有资金将难以维系。

## Biotech 如何破局

“十年时间,十亿美元”,是业内对新药研发投入的总结。目前来看,无论是时间还是金钱,留给 Biotech 的都不多了。今年以来,Biotech 以及市场的投融资热情趋向冷淡,“热钱”一瞬而过,整个行业进入了资本寒冬。

据动脉网统计,2023 年前三季度,全球与中国生物医药领域的投融资节奏均明显放缓。融资事件上,全球共计发生 400 件,同比微增 3%;中国共计发生 128 件,同比下降 24%。融资额度上,全球总额 2587.98 亿元,同比下降 40%;中

国总额 361.74 亿元,同比下降 54%。此外,全球已有多家 Biotech 公司退出市场,截至目前,今年倒闭的美股上市 Biotech 数量已经超过 30 家。

Biotech 公司的融资历程,也充分体现了近年来资本市场发生的天翻地覆的变化。据国内某 Biotech 公司的 CEO 讲述,4 年前公司刚成立的时候,天使轮以及 A 轮融资都非常容易,当然公司自身也做好了技术和平台的准备,比较有吸引力;但从 B 轮融资也就是 2022 年初起,整个融资市场的估值就被压得非常严重;今年 C 轮融资时,各个投资人的态度就更是谨慎,对于产品和试验数据资料的要求也更高。但 CEO 认为,越是在这种情况下,Biotech 越要静下心来,提升公司的研发实力。

研发实力只是基础,想要真正在当下破局,商业化和海外市场同样需要重视。以科济药业为例,虽然公司在半年报中提到未来商业化会考虑自建团队或是交由外部公司。但从其具体落实情况来看,泽沃基奥仑赛注射液在中国大陆和韩国的商业化分别交给了华东医药和 HK.Inno.N Corporation。

科济药业方面也曾表示,如若无法取得额外融资,将对药品的商业化工作产生不利影响。不只是科济药业,商业化始终是众多 Biotech 公司的痛点。融资难的大背景正逼迫着 Biotech 公司自建商业化团队,成长为 Biopharma。

此外,有券商分析师指出,目前国内 Biotech 需求明显下行且暂未看到明确拐点,相比之下,海外融资虽有下滑但仍较为顺畅,且海外市场空间足够大,国内企业靠王牌产品出海,有望逐步打开成长天花板。而从今年以来频频出现的跨国管线授权来看,2024 年或有望进入 Biotech 出海的收获期。

# 国产 HPV 疫苗激战收场

◎ 记者 唐菁阳

临近年末,国产 HPV 疫苗市场依然消息不断。

12 月 19 日,万泰生物盘中 10% 涨停;另一家疫苗龙头智飞生物却在盘中跌超 5%。截至当日收盘,智飞生物报收 58.81 元/股,跌 3.26%。消息面上,有投资者认为此次股价波动与万泰生物前段时间在投资者平台上披露的九价 HPV 疫苗 III 期试验进展有关。

目前来看,国内九价 HPV 市场上依然由智飞生物独家代理的默沙东疫苗独占,如今万泰生物的九价 HPV 疫苗 III 期临床试验已经接近尾声,是否将威胁智飞生物的地位? 而智飞生物又能否破局?

## III 期临床试验接近尾声

万泰生物在 12 月 14 日回复投资者提问时表示,公司九价 HPV 疫苗 III 期主临床试验 V8 期访视的现场工作已完成,正在进行标本检测工作。按照此前披露的方案设计,万泰生物九价 HPV 疫苗 III 期主临床试验在 V8 之前每间隔半年访视 1 次,V9-V12 每间隔 12 个月访视 1 次。

此外,万泰生物的九价 HPV 疫苗作为迭代疫苗,根据《人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则(试行)》,可以在 12 个月持续感染后附条件申请上市。公司方面表示,待 V8 临床现场工作全部结束并完成相关所需检测后,公司将根据病例累积情况,在满足指导原则要求情况下第一时间申报。

《国际金融报》记者联系万泰生物证券部,询问九价 HPV 疫苗的上市计划,对方未给出正面回复。但根据《药品注册管理》的规定,药企提交 NDA 申请后,药品审评中心会根据药品注册申报材料、核查结果、检验结果等,对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评。整个流程结束,一般需要 2-3 年的时间。

尽管九价 HPV 疫苗的上市时间仍未可知,但上述消息释放的信号足以让万泰生物的投资者沸腾。万泰生物的股价已经从 12 月 1 日的 49.35 元,涨到 12 月 19 日的 57.62 元。

## 业绩承压下的新出路

与火热二级市场形成对比的是万泰生物近年来逐渐冷却的业绩。作为国内疫苗龙头,万泰生物拥有 HPV、新冠肺炎两大热门赛道产品,营业收入一度从 2019 年的 11.84 亿元涨到 2022 年 111.9 亿元,实现了超八成的增长。2019 年-2022 年万泰生物的归母净利润分别为 2.09 亿元、6.77 亿元、20.21 亿元、47.36 亿元。

随着近年来,部分省市将二价 HPV 疫苗纳入集采,以及新冠疫情的红利消退,万泰生物的两大大核心产品收入增长集体失速。

具体来看,万泰生物的二价 HPV 疫苗早已失去一家独大的地位,沃森生物的沃泽惠正与其瓜分竞标市场,最终的结果只能是价低者得。以 7 月底广东省发布的公费二价 HPV 疫苗中标结果为例,万泰生物的馨可宁以 116 元/支的价

万泰生物部分在研疫苗管线 (截至2023年6月30日)	
疫苗名称	试验阶段
九价 HPV 疫苗	III 期临床试验
传统冻干水痘减毒活疫苗	
新型冻干水痘减毒活疫苗	
鼻喷新冠疫苗	I 期临床试验
20 价肺炎疫苗	
XBB 突变株疫苗	已完成临床前研究,正在进行临床申报资料
重组带状疱疹病毒疫苗	临床前研究
重组三价轮状病毒亚单位疫苗	
第三代 HPV 疫苗	
四价肠道病毒灭活疫苗	
鼻喷三价新冠-三价流感病毒疫苗	

数据来源:万泰生物半年报

制表:唐菁阳

格中标,相比自费的 329 元/支,降幅高达 64.7%,只有自费价格的三分之一左右。此外,默沙东九价疫苗扩龄后,二价 HPV 疫苗在年龄覆盖范围上的优势也已经丧失。

新冠疫苗方面,基于我国防疫政策变化以及鼻喷新冠疫苗项目未来收益的综合判断,万泰生物对 2022 年度已经资本化的和未来发生的鼻喷新冠疫苗研发支出在 2022 年度及 2023 年发生当期全部费用化。

因此,在最新的三季报中,万泰生物的营收和净利润双双大幅下滑。今年前三季度,万泰生物实现营收 49.69 亿元,同比下降 42.56%;归母净利润 18.08 亿元,同比下降 54.15%。从目前万泰生物的在研疫苗管线来看,如果九价 HPV 疫

苗能够抢占时间,先于其他国内竞争对手上市,或可成为公司新的业绩支柱。

## 地位不保后如何破局

万泰生物涨停的同时,另一家疫苗龙头智飞生物却在 12 月 19 日盘中跌超 5%。智飞生物是默沙东九价 HPV 疫苗在国内的独家代理商,也是目前国内唯一一款获批九价 HPV 疫苗的拥有者。

智飞生物也同样是新冠疫情红利的受益者,公司旗下的重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)(商品名:智克威得)于 2021 年 3 月获批紧急使用,2022 年 3 月获批国内附条件上市,成为首个获批的国产重组新冠病毒蛋白疫苗。

2019 年-2022 年间,智飞生物的归

母净利润分别为 23.66 亿元、33.01 亿元、102.1 亿元、75.39 亿元。其中 2022 年营业收入为 382.64 亿元,同比增长 24.83%。对于增收不增利的局面,智飞生物方面表示,受客观因素影响,公司部分产品的市场需求和竞争格局发生了较大变化,其销量与去年相比有明显下降。

年报数据显示,2022 年智飞生物自主产品的营业收入出现了大幅下滑。其自主产品的营业收入为 32.85 亿元,同比下降 66.12%;毛利率为 86.48%,同比下降 4.04%。而代理产品虽然毛利率也略有下降,仅为 28.66%,但营收整体增长超 70%,达到了 349.75 亿元,占总营收的 91.4%。

无论是从疫苗的签发量还是业绩来看,代理产品都是智飞生物的营收支柱。

默沙东九价 HPV 疫苗的扩龄,让智飞生物今年上半年的接单量实现 57.85% 的增长。但这也让智飞生物一度陷入争议,被指凭借代理生意“躺赚”。如今万泰生物九价 HPV 疫苗已完成 III 期临床试验的关键阶段,智飞生物在 9 价 HPV 市场上的独占格局即将被打破,二级市场自然看衰。

智飞生物方面也在寻求新的业绩增长点。公司先在今年 10 月宣布,与 GSK 达成合作,成为后者的重组带状疱疹疫苗在国内(不含港澳台)的独家进口商和经销商。未来 3 年内,双方每年的最低年度采购金额分别为 34.4 亿元、68.8 亿元和 103.2 亿元。此外,智飞生物还将成为 GSK 的 RSV(呼吸道合胞病毒)老年人疫苗的独家开发和商业化合作伙伴。

公司在 11 月 23 日发布公告称,拟以现金收购智睿投资和张高峡持有的宸安生物 100% 股权并签署股权收购意向性协议。收购完成后,宸安生物将成为智飞生物的全资子公司。智飞生物的业务版图延伸覆盖至糖尿病、肥胖等代谢类疾病领域,并以宸安生物为主体拓展进入治疗类生物制药领域。

但值得注意的是,宸安生物本就是由智飞生物实控人控制的企业,此次收购更多的目的在于让智飞生物搭上 GLP-1 概念的便车。从公开信息看,宸安生物共有 6 款候选药物进入临床阶段,其中,重组利拉鲁肽注射液、德谷胰岛素注射液已完成临床 III 期,位于申报上市阶段;重组司美格鲁肽注射液已在临床 III 期阶段。虽然研发阶段均在国内同类产品处于前列,但想要真正地落地并实现盈利,仍需要一段时间。