

今年,这些国产药闯入FDA

记者 唐青阳

2023年被称作国产生物医药产业的出海元年,时至2024年,这股热潮依旧。

据《国际金融报》记者统计,过去两个多月里,至少有11家国内药企成功在美国食品药品监督管理局(FDA)取得新进展(包括临床试验批准、快速通道资格认证、上市批准等)。

肿瘤用药热度依旧

从PD-1到ADC,肿瘤用药始终是业内关注的焦点。其中,全球发病率第二位和死亡率第一位的肺癌治疗领域是药企研发的必争之地。据了解,在新诊断的肺癌病例中有80%—85%为非小细胞肺癌(NSCLC)。且NSCLC患者的5年生存率仅在15%,约70%的NSCLC患者确诊时即为晚期。

3月11日,科伦药业发布公告称,公司控股子公司科伦博泰主要产品A400获得FDA授予的快速通道资格认定,用于治疗RET融合阳性非小细胞肺癌。目前,科伦博泰正在中国开展A400针对RET阳性非小细胞肺癌的关键临床研究。

同在3月,汇宇制药的多西他赛注射液新药简略申请(ANDA)获得FDA批准。用于局部晚期或转移性乳腺癌、非小细胞癌,对头颈部癌、胰腺癌、胃癌、黑色素瘤、软组织肉瘤有一定疗效。汇宇制药的多西他赛注射液研发成功后已进行多国注册申报,已分别在中国、英国、德国等国家获得上市许可。

恒瑞医药的HER3 ADC创新药注射用SHR-A2009也于今年1月获FDA授予快速通道资格,适应症治疗经第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂和含铂化疗后疾病进展的EGFR突变的转移性非小细胞肺癌。

从恒瑞医药方面披露的信息来看,EGFR突变比例在亚裔NSCLC患者中



图虫创意图

高达40%。对于EGFR突变晚期NSCLC患者,EGFR受体酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是目前的一线标准治疗方案。但在接受EGFR-TKI治疗后患者易发生耐药,而HER3于EGFR-TKI治疗后进展的EGFR突变非小细胞肺癌患者是一种有前景的治疗方法。

此外,在肿瘤用药领域近期还有迈威生物自主研发的靶向Nectin-4 ADC创新药获FDA授予快速通道认定用于治疗晚期、复发或转移性食管鳞癌;先声药业自主研发的抗肿瘤新药SIM0500新药临床试验申请获FDA批准;百济神州的泽布替尼拿下第5项B细胞恶性肿瘤适应症,用于联合抗CD20单抗克隆抗体奥妥珠单抗,治疗既往经过至少二线系统治疗的复发或难治性(R/R)滤泡性淋巴瘤(FL)成人患者。

聚焦新风口

除了始终保持高热度的肿瘤药,《国

际金融报》记者注意到,还有部分风口领域的药品也在FDA认证方面实现新突破。

以辅助生殖领域为例,早自去年末国内就有多方建议,将辅助生殖纳入医保。中国人口协会此前发布的《中国不孕不育现状调研报告》显示,我国育龄夫妇中不孕不育患者超过5000万,占育龄人口的12.5%至15%。辅助生殖市场持续扩大,根据弗若斯特沙利文报告,2020年我国辅助生殖市场规模为434亿元,预计到2025年我国辅助生殖市场规模将达到854亿元。

长春高新于1月17日发布公告,称控股子公司金赛药业注射用GenSci125项目将在美国开展I期临床试验。从公告信息来看,该药物的适应症为辅助生殖技术中的黄体补充或替代,而黄体酮是临床维持妊娠常用且必需的。金赛药业方面表示,注射用GenSci125为公司自主研发,是FDA准予临床研究的首家注射用长效黄体酮周制剂,与注射

用短效黄体酮制剂相比可以显著降低临床给药次数。

核药作为日渐爆发的另一风口,也愈发受国内外药企的青睐。从核药先行者诺华的经验来看,诺华2018年通过收购获得两款重磅治疗用放射性药物镭[177Lu]-奥奥曲肽(商品名:Lutathera)和镭[177Lu]-vipivotide tetraxetan(商品名:Pluvicto)后,一直居于业内领先地位。2023年,Lutathera和Pluvicto分别实现了6.05亿美元和9.8亿美元营收。

国内方面,东诚药业1月26日公告称,公司下属子公司蓝纳成新加坡收到FDA核准签发的关于68Ga-LNC1007注射液的药品临床试验批准通知书,并将于近期开展I期临床试验。东诚药业表示,68Ga-LNC1007注射液在肺癌、乳腺癌、肾细胞癌、食管癌、胰腺癌、卵巢癌等肿瘤中可能具有更好的肿瘤成像能力,有望在未来临床中用于多种实体肿瘤的诊断。

出海药企业绩如何

天风证券杨松团队表示,发达国家更为广阔的市场规模、中国药企出海竞争力的提升,以及海外收入逐步进入稳定增长通道等因素驱动着药企选择出海。而出海“领头羊”们在2023年所取得的成绩也更加鼓舞了国内创新药企的出海信心。

百济神州2023年度的美股业绩报告及A股业绩快报显示,公司全年营业收入为174.23亿元,较上年同比增长82.1%,其中产品收入155.04亿元,同比增长82.8%。全年归母净利润为-67.16亿元,较2022年的-136.42亿元已大幅收窄。百济神州方面表示,公司营业收入增加主要得益于核心市场产品销售额的增长。其中BTK抑制剂泽布替尼(商品名“百悦泽”)全球销售额达13亿美元,突破十亿美元大关,成为国内首个“十亿美元分子”也就是业内所说的“重磅炸弹”。

和铂医药也在今年1月宣布,公司

首次实现年度盈利,2023年预计总盈利约1800万美元。公司方面表示,扭亏为盈的原因之一就在于公司与全球制药公司保持战略合作伙伴关系。

据了解,2023年12月,和铂医药曾宣布,其全资子公司诺纳生物与Seagen就ADC管线HBM9033的全球临床开发及商业化订立许可协议。而辉瑞在此前刚刚完成对Seagen的收购。根据双方协议,诺纳生物将获得5300万美元预付款和近期付款,以及最高达10.5亿美元的里程碑付款。此外,诺纳生物还有资格从净销售额中获得从高个位数到高十位数不等的分级特许权使用费。

出海是机遇也是挑战。海外药品价格的确有更为明显的价格溢价空间和强大的市场吸引力,而想要真正闯入海外市场也绝非易事。头豹研究院《2023年中国药企出海的机遇和挑战市场研究报告》指出,“出海”意味着进入全球竞争,技术壁垒是主要的竞争利器。而药物试验和临床数据等需要经FDA等权威机构的严格认证和获批,出海“征途”道阻且长。

2024年以来闯入FDA的部分国产药			
企业	药品	适应症/临床试验	进展
科伦药业	A400	治疗RET融合阳性非小细胞肺癌	FDA快速通道资格认定
普利制药	苯磺顺阿曲库铵注射液	用于辅助成人及1个月到12岁儿童患者气管插管的全身麻醉;椎管内或硬膜外注射用于成人及2到12岁儿童患者手术期间的骨骼肌松弛;成人TCC的机械通气	FDA上市许可
汇宇制药	多西他赛注射液	用于局部晚期或转移性乳腺癌、非小细胞癌,对头颈部癌、胰腺癌、胃癌、黑色素瘤、软组织肉瘤有一定疗效	新药简略申请获FDA批准
迈威生物	注射用TW3711(抗体偶联药物)	晚期恶性肿瘤	临床试验申请获FDA许可
恒瑞医药	SHR-A1912(CD79b)抗体偶联药物	用于治疗既往接受过至少2线治疗的复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤(R/R DLBCL)	FDA授予快速通道资格
东诚药业	68Ga-TNC1007注射液	拟用于诊断FAP和αvβ3阳性的成人实体瘤	获FDA批准开展临床试验
长春高新	注射用GenSci125项目	辅助生殖技术中黄体补充或替代	获FDA批准许可
健友股份	奥沙利铂注射液	用于原发性完全切除的III期结肠癌患者的辅助治疗和晚期结肠癌的治疗	获FDA签发
加科思	PG3 Y220C高活剂AB-30300	将在美国开展I/IIa期晚期实体瘤临床试验	获FDA批准新药临床试验申请
百济神州	泽布替尼	用于联合抗CD20单抗克隆抗体奥妥珠单抗,治疗既往接受过至少二线城市治疗的复发或难治性(R/R)滤泡性淋巴瘤(FL)成人患者	FDA授予加速批准
先声药业	STM0500	拟开展用于复发或难治性多发性骨髓瘤患者的临床试验	新药试验申请获FDA批准

数据来源:企业公告 制图/整理:唐青阳

首个NASH新药获批

记者 唐青阳

同阿尔茨海默症(AD)一样,非酒精性脂肪性肝炎(NASH)药物虽然一直是各大药企的研发热点,但由于其发病机制复杂,大药厂们相继折戟,鲜有成果。

值得庆幸的是,这两个被业内视作“研发天坑”的领域在过去一年内都取得了突破性进展。先是去年7月卫材和渤健共同研发的Leqembi成为首个获美国食品药品监督管理局(FDA)完全批准的AD新药。近期,首款获FDA批准上市的NASH药物也成功出现。

3月14日,FDA在官网宣布,批准Rezdiffra用于治疗伴有纤维化的非酒精性脂肪性肝炎的患者。

首个“撞线”产品出现后,势必将在这片百亿蓝海市场上激起千层浪。

首个“撞线”产品出现

NASH是非酒精性脂肪性肝病(NAFD)的严重类型,被定义为5%以上的肝脏脂肪变性,合并炎症、肝细胞损伤,伴或不伴纤维化。疾病进展后期有引起肝硬化、肝脏衰竭甚至肝癌的可能性。

据FDA介绍,NASH通常与其他健康问题有关,如高血压和2型糖尿病。美国约有600万至800万人患有

NASH,伴有中度至晚期肝纤维化,预计这一数字还会增加。遗憾的是,在过去几十年里,未能出现获得验证的NASH治疗方案,医生通常只能建议患者进行减重。

FDA药物评估与研究中心免疫学和炎症办公室代理主任尼古拉·尼科洛夫(Nikolay Nikolov)博士表示,以前,NASH患者也有明显的肝脏瘢痕形成,但没有可以直接解决肝损伤的药物,而Rezdiffra的批准将首次为这些患者提供除饮食和锻炼外的治疗选择。

临床数据方面,在一项为期54个月的随机双盲安慰剂对照试验中,根据对12个月时替代终点的分析,评估了Rezdiffra的安全性和有效性。

针对Rezdiffra的实验结果,FDA认为,一部分患者在仅接受一年治疗后就出现了这些变化是值得注意的,因为疾病通常进展缓慢,大多数患者需要数年甚至数十年才能出现进展。

FDA同样也提示,Rezdiffra最常见的副作用包括腹泻和恶心。如果患者在接受Rezdiffra治疗时出现肝功能恶化的迹象或症状,则应停止使用。并且,FDA是根据加速审批途径批准了Rezdiffra,上述54个月的临床试验还在进行中,将用于评估Rezdiffra治疗54个月后的临床受益情况。



图虫创意图

众多大药厂折戟

一直以来,NASH都存在巨大的临床需求。除上述FDA披露的数据外,《柳叶刀-胃肠病学和肝脏病学》一项针对全球NAFLD流行病学系统性回顾和荟萃分析显示,据估算,全球NAFLD的总患病率为32.4%,且一直呈增长趋势,超重和肥胖者(51.6%)明显高于体重健康或偏轻人群(14.4%),50岁以上人群(49.2%)明显高于50岁以下人群(34.6%)。

但为何在这样的临床需求驱动下,至今才出现第一款获得FDA批准的药

适应症药物。2023年5月,FDA曾就该药物召开胃肠道药物专家咨询委员会(GIDAC)。

会议上审查了该药物批准的两个关键问题,最终认为奥贝胆酸在II期或III期纤维化NASH患者中的益处不大于风险。胃肠道药物专家咨询委员会反对加速批准奥贝胆酸作为第一款NASH药物,并且认为FDA需推迟奥贝胆酸的审批,以等待更多的关键数据。

对于NASH药物研发的难度,光大证券分析师林小伟认为,NASH相关药物研发至今已接近40年,但多家国际药企巨头在此折戟沉沙,主要源于,一方面,NASH发病机理复杂,且肝部是代谢中枢,缺乏有效且安全的靶点;另一方面,对临床终点的认定较严格,且需要肝穿刺的病理学评价。

开启百亿美元市场

首个NASH新药的“撞线”,让业内对这一领域的研发重现希望。国内方面,已有歌礼制药、海思科、信达生物、众生药业等公司在NASH领域积极布局管线。

歌礼制药今年1月公告称,旗下第一款用于治疗NASH的药物ASC41的II期临床试验取得了积极的期中结果。众生药业的ZSP1601片是首个完成健康人药代及安全临床研究的用于治疗NASH的国内创新药项目,目前已完成

Ib/IIa期临床研究,达到主要研究终点。

同时,国外药企正在拓展GLP-1药物在NASH治疗领域的应用。《国际金融报》记者就NASH管线进展情况询问勃林格殷格翰,公司相关人士分享的资料显示,勃林格殷格翰于今年2月27日宣布,旗下的Survodutide在II期试验中与安慰剂相比,经过48周的治疗后达到了主要和关键的次要终点。且Survodutide是首个在NASH II期试验中显示出这种获益水平的此类药物。

2023年2月,礼来宣布替尔泊肽(Tirzepatide)治疗NASH的II期SYNERGY-NASH研究达到了主要终点。结果显示,在治疗第52周时,替尔泊肽组有73.9%的患者达到了NASH消退且纤维化程度未恶化,而安慰剂组这一比例为12.6%。

还有诺和诺德的司美格鲁肽(Semaglutide)已在中国启动治疗NASH的III期国际多中心临床研究,其II期研究显示,66.7%的NASH症状得到消除,只有5.8%的患者肝纤维化出现进展(安慰剂组为21.4%)。

弗若斯特沙利文预测,到2025年,全球NASH药物市场将达到107亿美元,2030年达到322亿美元,期间复合年化增长率高达41.8%和24.6%,市场空间极为庞大。如今首个NASH新药上市,这一百亿美元市场正蓄势待发。