

21CC(cancercare), 我们关注与癌症相关的一切! 21世纪新健康研究院创新资讯栏目——21CC肿瘤情报, 梳理一周肿瘤资讯, 全面聚焦癌症防治, 早发现早诊断早治疗, 与君健康同行。

一、 新药 (新适应症 / 技术) 获批

- 信达生物宣布抗肿瘤药物塞普替尼国内获批

10月10日, 信达生物发布公告, 抗肿瘤药物塞普替尼获国家药监局批准上市。2022年3月, 信达生物与礼来制药进一步深化肿瘤领域的战略合作, 其中包括信达生物从礼来获得塞普替尼在中国的独家商业化权利, 全权负责塞普替尼的定价、进口、营销、分销和销售推广。

塞普替尼是一种强效、高选择性、口服RET酪氨酸激酶抑制剂, 于2020年5月获得美国FDA批准, 成为全球首个获批的高选择性RET抑制剂。2021年11月, 国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 受理了塞普替尼的上市申请, 该申请被纳入优先审评审批程序, 加速了塞普替尼的获批进程。此次在中国获批是基于全球研究LIBRETTO-001的数据和LIBRETTO-321研究中国人群数据。

- 信达生物雷莫西尤单抗新适应症获批

10月10日, 信达生物发布公告, 国家药品监督管理局已经正式批准抗血管生成药物希冉择®

(雷莫西尤单抗) 用于既往接受过索拉非尼治疗且甲胎蛋白 (AFP) ≥ 400 ng/mL的肝细胞癌 (HCC) 患者的治疗的新适应症上市申请 (sNDA) 。

希冉择® (雷莫西尤单抗) 由礼来制药研发, 于2022年3月已在中国大陆获批联合紫杉醇用于在含氟尿嘧啶类或含铂类化疗期间或化疗后出现疾病进展的晚期胃或食管结合部腺癌患者的治疗, 是国内首个且唯一被批准用于晚期胃癌二线治疗的靶向药物。2022年3月, 信达生物与礼来制药进一步深化肿瘤领域的战略合作, 获得希冉择® (雷莫西尤单抗) 在中国的独家商业化权利, 全权负责希冉择® (雷莫西尤单抗) 的定价、进口、营销、分销和销售推广。

- 颅内动脉瘤手术计划软件获批上市

近日, 国家药品监督管理局经审查, 批准了强联智创 (北京) 科技有限公司生产的

“颅内动脉瘤手术计划软件” 创新产品注册申请。

该产品由应用程序和授权文件组成，软件功能模块包括数据加载、显示交互、数据管理、数据处理和日志。产品用于脑血管病患者X射线血管造影三维体层图像的显示、分割、测量和处理，辅助医生在神经介入手术时进行动脉瘤弹簧圈栓塞用的微导管路径和塑形规划。

该产品利用医学图像处理技术对颅内动脉瘤患者的X射线血管造影三维体层图像进行处理，实现三维血管重建、动脉瘤分割和自动测量及微导管路径和塑形针形状规划，帮助医生进行术前方案规划。与传统神经介入手术方式相比，该产品可以提升微导管一次性到位率，缩短微导管输送时间，降低术中微导管反复推送对血管刺激导致的并发症发生概率，减少医生、患者X射线辐射时间。

- 协和麒麟莫格利珠单抗注射液获批，用于皮肤T细胞淋巴瘤

10月14日，国家药监局官网公布的药品批准证明文件显示，协和麒麟申报的莫格利珠单抗注射液获批上市。莫格利珠单抗是由协和麒麟研发的人源化CC趋化因子受体4 (CCR4) 单克隆抗体。

根据国家药监局官网信息，莫格利珠单抗注射液此次在中国获批的适应症为两类常见的皮肤T细胞淋巴瘤。皮肤T细胞淋巴瘤是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤，以T淋巴细胞单克隆扩增为特征，可累及淋巴结、骨髓和内脏器官。莫格利珠单抗是首个在美国获批上市的靶向CCR4的生物制品，曾获美国食药监局 (FDA) 突破性疗法认定和优先审评资格。2012年在日本上市，2018年在美国和欧盟上市。

- 中国首个膀胱癌甲基化检测试剂盒获批

10月8日，广州达健生物科技有限公司研制的“人Twist1基因甲基化检测试剂盒（荧光PCR法）”，经国家药品监督管理局（NMPA）批准上市（注册证号：国械注准20223401301），这是NMPA批准的基因甲基化检测技术用于初诊膀胱癌辅助诊断的全国首产品首证。

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一，占泌尿系肿瘤的首位。根据国家癌症中心2022年2月发布的最新全国癌症统计数据 2016年我国膀胱癌发病率为 5.95/10万，死亡率为2.44/10万，且随着经济发展其发病率和复发率呈逐年增加的趋势。

二、研发 / 临床/市场进展

- 百济神州泽布替尼胶囊取得无进展生存期 (PFS) 优效性结果

10月12日，百济神州公告，公司公布自主研发产品BTK抑制剂百悦泽 (泽布替尼胶囊)在全球3期ALPINE试验的一项终期分析中，经独立评审委员会(IRC)及研究者评估，百悦泽对比亿珂 (伊布替尼)，取得无进展生存期(PFS)的优效性结果。百悦泽总体耐受性良好，本次分析显示的安全性结果与既往报告中一致。

- 恒瑞医药吡咯替尼新适应症上市申请获受理，拟用于乳腺癌一线治疗

10月10日，恒瑞医药发布消息称，近日收到国家药品监督管理局下发的《受理通知书》，公司提交的马来酸吡咯替尼片的药品上市许可申请获国家药监局受理。申请上市的适应症为：吡咯替尼与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于治疗表皮生长因子受体2 (HER2) 阳性、晚期阶段未接受过抗HER2治疗的复发或转移性乳腺癌患者。

据介绍，吡咯替尼是恒瑞医药自主研发的小分子、不可逆、泛ErbB受体酪氨酸激酶抑制剂，也是中国首个自主研发的HER1/HER2/HER4靶向药物。

- 复宏汉霖贝伐珠单抗注射液sNDA获国家药品监督管理局受理

10月11日，复宏汉霖宣布公司自主开发的汉贝泰® (贝伐珠单抗注射液) 补充申请 (sNDA) 获国家药品监督管理局 (NMPA) 受理，分别用于宫颈癌，上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗。这是继复发性胶质母细胞瘤、肝细胞癌之后，复宏汉霖今年针对汉贝泰®在国内申报的另两项妇科肿瘤新适应症，以期惠及更广泛的患者群体。

据介绍，汉贝泰® (贝伐珠单抗注射液) 是复宏汉霖自主研发的贝伐珠单抗生物类似药，于2021年11月正式获得国家药品监督管理局 (NMPA) 上市注册批准，由公司自建商业化团队主导中国市场的销售推广。目前汉贝泰®已获批用于治疗：转移性结直肠癌；晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌。

- 吉利德ADC药物获美国FDA优先审评资格

10月12日，吉利德科学宣布美国FDA接受其抗体偶联药物Trodelvy的补充生物制品许可申请 (sBLA) ，用以治疗接受过多种前期治疗的HR阳性/HER2阴性转移性

乳腺癌患者。此外，FDA亦授予此申请优先审评资格，预计于2023年2月之前做出回复。

Trodelvy是一种靶向Trop-2的“first-in-class”抗体偶联药物。Trop-2是一种在多种肿瘤类型中高度表达的细胞表面抗原，包括90%以上的乳腺癌和膀胱癌。Trodelvy的设计将拓扑异构酶抑制剂SN-38通过一款可水解的连接子与单克隆抗体连接在一起。这种独特的组合将强效活性递送到表达Trop-2的细胞和微环境。它已经获得美国FDA的批准，治疗经治三阴性乳腺癌和膀胱癌患者。

- 众生药业抗肿瘤创新药ZSP1241晶型专利在美国获授权

10月11日，众生药业发布公告，收到美国专利商标局颁发的专利证书。专利名称：SALT FORM AND CRYSTAL FORM OF COMPOUND AS FGFR4 INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREOF（一种作为FGFR4抑制剂化合物的盐型、晶型及其制备方法）。

此专利是众生药业在抗肿瘤领域布局的创新药ZSP1241项目的晶型专利，属于该项目的核心专利。ZSP1241是其研发的具有明确作用机制并具有自主知识产权的创新药物，ZSP1241体内外强效，在多种肝癌、胃癌人源肿瘤细胞系异种移植（CDX）或者人源肿瘤组织来源移植瘤（PDX）模型上展现显著抗肿瘤作用，且可通过与索拉非尼联合使用增强疗效。

三、肿瘤投融资与企业动态

- 默沙东将支付2.5亿美元，与Moderna联合开发mRNA癌症疫苗

10月13日，默沙东（MSD）与Moderna联合宣布，根据两家公司现有的合作与授权协议，默沙东已选择与Moderna联合开发与商业化个性化癌症疫苗（PCV）mRNA-4157/V940。目前这一疫苗正在与默沙东的PD-1抗体Keytruda（pembrolizumab）联用，在2期临床试验中作为辅助疗法，用于治疗高风险黑色素瘤患者。根据协议，默沙东将支付Moderna达2.5亿美元资金。

- 临床药物研究生物技术公司Radio Medix获4000万美元A轮融资

近日，主攻临床药物研究的生物技术公司Radio Medix宣布：与Portland Investment Counsel Inc.达成4000万美元的A轮融资股权投资协议。总部位于德

克萨斯州休斯顿的Radio Medix主要研发癌症诊断、监测和治疗的创新靶向放射性药物研究，致力于拓展靶向Alpha治疗（TAT）产品管线，研发针对罕见癌症的临床放射性药物。

本次资金将用于研发该公司的旗舰放射药物 AlphaMedix™，一种铅212标记生长抑制素的类似物靶向剂，用于治疗转移或无法手术的神经内分泌肿瘤。该药已于在2021年Q4启动了II期临床试验。

- 拜耳子公司9.3亿美元助力精准药物开发

近日，拜耳旗下的Vividion Therapeutics与Tavros Therapeutics联合宣布，两家公司达成一项战略合作协议，将在起初的5年期间，共同发现或靶向4个肿瘤学靶点。

根据此协议，Tavros将会自Vividion获得1750万美元的预付款，并根据之后临床前、临床与商业开发里程碑，获得约4.3亿美元的款项。而Vividion的母公司拜耳亦有权利选择在此合作之上，选择最多5个额外的靶点，这将可能给Tavros带来高达约4.8亿的资金。

- 加科思与默克达成JAB-21822与西妥昔单抗联合用药合作

10月13日，加科思宣布与默克达成临床试验合作伙伴关系，就加科思KRAS G12C抑制剂JAB-21822与默克的表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂爱必妥（西妥昔单抗注射液）联合治疗展开临床研究。

这项临床研究将用于评估JAB-21822与西妥昔单抗联合疗法在KRAS G12C突变的结直肠癌患者中的临床效果。加科思是这项联合用药研究的发起者，基于协议，默克将提供中国和欧洲联合用药试验用的西妥昔单抗。

四、21CC一周观点

- 恒瑞医药、药明康德等多股涨停，医保局释放利好消息引发医药板块普涨？

10月14日，医药板块出现罕见集体大涨，极大提振了资本市场信心。截至收盘，A股恒瑞医药、长春高新、药明康德、四环生物等涨停，君实生物涨7.99%；港股药

明生物、亚盛医药、康希诺生物、信达生物、药明康德等涨超10%。

对于此前一直处于调整的医药板块来说，今日普涨到底是触底反弹还是开启价值回归之路？

不过，从市场消息层面来看，这波行情或许与近日“创新药新增适应症医保谈判准入”利好消息有关。10月12日，国家医保局公开发布《国家医保局对十三届全国人大五次会议第1599号建议的答复》。针对全国人大代表、恒瑞医药董事长孙飘扬提出的“完善多适应症创新药新增适应症医保准入规则的建议”，国家医保局在回复中指出：“特别需要说明的是，2022年国家医保目录调整谈判药品续约过程中，我们充分考虑相关方面的意见建议，将新增适应症纳入简易续约考虑范围，简化流程、提高效率，这与您的建议思路基本一致。”

对此，有业内人士分析认为，国家医保局此次回复意味着在新一轮的国家医保谈判中，相关产品再次降价的幅度不会太大，按照简易续约程序，降幅最多可能只有25%。此外，在今年的国家医保谈判中，部分新增适应症的创新药有望不用重新谈判，而是通过“简易续约”规则直接纳入医保。

西南证券分析认为，根据国家医保局此前首次公布的《谈判药品续约规则》规则二的“简易续约”降幅规则，独家产品降价压力相对缓和。这对未来企业药品定价有指导意义。医保目录调整规则对独家品种仍有降价压力，但非独家产品企业价格战竞争激烈。从2022年医保药品目录调整的申报规则上看，适应症或功能主治发生重大变化的药品也可进行申报，鼓励企业加大创新力度以增加患者用药福利，而不是一味模仿，造成行业资源浪费价格内卷。

六、肿瘤知识点 - 热门靶点解析

21CC将继续推出中国医药创新促进会抗肿瘤药物临床研究专业委员会与北京市希思科临床肿瘤学研究基金会联合发布的《2021年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》的热门靶点研究内容。上述协会、基金会旨在通过年度评述推动投资人和研发机构合理投入与研发，对热门领域避免过度投入导致“高水平重复”现象出现，同时对能够填补临床空白的创新领域给予关注，从而优化新药研发资源配置，便于中国医药创新产业可持续发展。

c-KIT

1. 靶点机制

c-Kit 是编码受体酪氨酸激酶蛋白的基因，称为酪氨酸蛋白激酶KIT、CD117(分化

簇117)或肥大/干细胞生长因子受体(SCFR)。c-KIT 蛋白通过激活各种信号通路,对细胞的增殖、分化、存活及迁移起着重要的作用。KIT 属于III型受体酪氨酸激酶,它与干细胞因子(SCF)结合,当该受体与SCF 结合时,c-KIT 会发生二聚化,二聚化的单体相互在Y568、Y570 和/或Y823 发生自身磷酸化激活其内在的酪氨酸激酶活性,进而磷酸化并激活信号转导分子,从而激活下游信号通路,引起细胞生长和分化。一些含有SH2 和蛋白酪氨酸结合域的蛋白,如蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-1,细胞因子抑制剂6(suppressor of cytokine signaling 6)等,是c-KIT 活性的负调控蛋白。已有研究表明,c-KIT 的功能丧失突变会导致耳聋、便秘等;而获得功能的突变则与胃肠基质瘤(GIST)、套细胞淋巴瘤(MCL)、急性髓系白血病(AML)等疾病有关。临床上已广泛使用针对酪氨酸激酶的小分子抑制剂来治疗各种癌症,如伊马替尼、多选择性激酶抑制剂索拉非尼班舒尼替尼,也将c-KIT 包含在其靶标范围内。

2. 临床研究申报现状

伊马替尼是全球首个小分子酪氨酸激酶抑制剂,其主要作用靶标为c-KIT 受体及各种ABL 受体、血小板衍生生长因子(PDGF)受体,2001 年5 月,美国FDA 仅用2 个半月的时间就加速批准了伊马替尼用于治疗晚期费城染色体阳性的慢性粒细胞性白血病(CML),并随后通过加速批准途径批准伊马替尼治疗晚期或转移胃肠道间质细胞肿瘤(GIST),伊马替尼的成功上市,开创了肿瘤靶向药物治疗的先河,揭开了小分子酪氨酸激酶抑制剂抵抗肿瘤的序幕,引领了全新的抗癌时代。伊马替尼上市后,国内超30 家企业布局伊马替尼仿制药,2013 年,江苏豪森、正大天晴、连云港润众制药率先开启征程,通过一致性评价并获批肥大细胞增生症、纤维肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性髓系白血病、胃肠道间质瘤多项适应证,2014 年起,石药集团、齐鲁制药、国药一心制药有限公司紧随其后,通过一致性评价并获批慢性髓系白血病,胃肠道间质瘤等多项适应证。截至目前,国内已有7 家企业上市伊马替尼仿制药,包括片剂、胶囊多种剂型。同时仍有多款伊马替尼仿制药在研或递交上市申请中。

此外,多款特异性c-KIT 抑制剂已进入临床研究阶段,如Bezuclastinib(PLX-9486)、KTN-0158、JSP-191、BLU-263、CDX-0159,共有11 项临床研究在海外进行中,其中除Bezuclastinib、BLU-263 进展较快已进入III期阶段外,大多为I期临床研究。III期研究或II/III期研究如Bezuclastinib 联合舒尼替尼对比舒尼替尼在局部晚期、不可切除或转移性胃肠道间质瘤受试者中的随机、开放、多中心、III期临床研究;BLU-263 治疗惰性系统性肥大细胞增多症的随机、双盲、安慰剂对照II/III期研究。I~II期研究如评估KTN0158 在KIT 阳性晚期实体瘤成人患者中的安全性、耐受性和药代动力学的开放、剂量递增、扩增、I期研究;JSP 191 在接受造血细胞移植的急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征患者中的临床研究;一项随机、双盲、安慰剂对照、单次递增剂量皮下CDX-0159

的I期研究，以评估健康受试者的安全性、药代动力学和药效学等。

3. 简评

截至目前，特异性c-KIT 抑制剂还没有进入中国临床研究，但临床前研究已获得成果，如国内自主研发的新型c-KIT 激酶耐药突变(c-KIT T670I)选择性小分子抑制剂CHMFL-KIT-033在胃肠道间质瘤小鼠模型上呈现了剂量依赖性抗肿瘤效果，这为开发c-KIT选择性抑制剂提供了概念性验证。

甲磺酸伊马替尼上市10多年来，一方面虽改善了患者的生存和预后，但另一方面也出现了部分患者不能耐受或出现耐药等反应,这就导致后续的用于对甲磺酸伊马替尼耐药或不能耐受患者治疗的达沙替尼、尼洛替尼、波舒替尼的相继获准上市，目前已上市的覆盖c-KIT 靶点的激酶抑制剂多为ATP 竞争抑制剂，在临床应用中，也有约50%的肿瘤患者会出现耐药，如何实现更多好的耐药性突破，通过变构，共价分子等等进行调控以克服耐药性，是激酶抑制剂研究领域的重要课题。此外，现有药物与火热的肿瘤免疫治疗治疗结合起来，实现多维度治疗，为癌症患者提供更多可选择治疗方案也是重要的研究方向。

(审校:北京大学肿瘤医院张小田)