

生物产业动态

2022 年 第十一期

(总第一百七十期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
新冠口服药！盐野义 3CL 蛋白酶抑制剂 XOCOVA 获日本紧急批准：治疗轻中度 COVID-19!.....	1
首个 A 型血友病基因疗法！BIOMARIN 公布 ROCTAVIAN(VALROX)美国审查最新进展，已在欧盟获批!.....	3
HER2 阳性晚期胃癌新药！欧盟 CHMP 推荐批准 ENHERTU：欧洲 10 多年来首个 HER2 靶向药!.....	5
首个 B 型血友病基因疗法！美国 FDA 批准 HEMGENIX：一次性输注，持久降低年出血率!.....	8
国内动态.....	11
复旦大学邵黎明：“创新”中的中国制药产业.....	11
袁建伟：创新药投资下一程，首先要清楚“想赚谁的钱”.....	16
银屑病赛道下半场：本土药企即将进入，谁将胜出？.....	25
张江细胞和基因产业园将拓展 100 万平方米，全面助力细胞基因产业发展..	30

国际动态

新冠口服药！盐野义 3CL 蛋白酶抑制剂 Xocova 获日本紧急批准：治疗轻中度 COVID-19!

日本药企盐野义 (Shionogi) 近日宣布，其新冠肺炎口服抗病毒药物 Xocova (ensitrelvir fumaric acid, 代码: S-217622, 以下简称“ensitrelvir”) 125mg 片剂已获得日本厚生劳动省 (MHLW) 紧急监管批准：用于治疗新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染。该批准是通过《药品和医疗器械法案》第 14-2-2 条规定的紧急监管批准制度授予的。根据盐野义与 MHLW 于 2022 年 3 月签署的 Xocova 国内供应基本协议，日本政府与 MHLW 签订的购买 100 万疗程 Xocova 的合同现已生效。

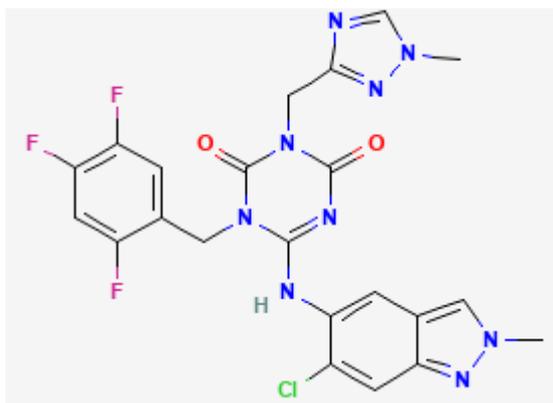
Xocova 是一种口服抗病毒药物，每日一次为期 5 天疗程，用于治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)。Xocova 是北海道大学与盐野义联合研发的一种 3CL 蛋白酶抑制剂。3CL 蛋白酶对新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的复制至关重要。ensitrelvir 通过选择性抑制 3CL 蛋白酶，抑制新冠病毒的复制。

根据 2/3 期临床试验 2b 期部分获得的结果，盐野义于 2022 年 2 月 25 日在日本申请了生产和销售申请，要求在“有条件批准系统”下进行审查。5 月 27 日，盐野义根据《药品和医疗器械法案》修订后新设立的“紧急监管审批制度”重新提交了申请，要求进行审查。7 月 20 日，日本药理学事务和食品卫生理事会会议审议了 Xocova 的紧急批准，并根据盐野义所提交的研究 3 期部分的结果继续进行了审查，该 3 期部分结果证实，研究达到了主要终点。

值得一提的是，Xocova 是日本新的紧急批准制度下批准的第一种药物。盐野义首席执行官 Isao Teshirogi 博士表示：“我们很自豪能够迈出这一里程碑式的一步，这标志着我们开始为民众从 SARS-CoV-2 感染中康复做出真正的贡献。盐野义将继续努力，不仅在日本，而且在全世界，包括中低收入国家 (LMIC)，提供治疗 SARS-CoV-2 感染的新选择。”

盐野义将继续致力于获得 Xocova 的完全批准，并继续寻求全球注册，包括与 Medicines Patent Pool (药品专利池) 合作，以提供 LMIC 准入，并扩大和

加强盐野义的制造和全球供应链。



ensitrelvir 化学结构式（图片来源：pubchem）

MHLW 授予 Xocova 紧急监管批准，基于在亚洲（主要是日本）有轻度/中度症状的 COVID-19 患者中开展的 2/3 期研究的 2 期部分（497 例，包括 2a 期和 2b 期部分）和 3 期部分（1821 例）的结果，这些结果证实了 Xocova 的预期疗效及可接受的安全性。

Xocova 是第一种在奥密克戎(Omicron)变体流行期间、在轻中度 SARS-CoV-2 感染患者(无论风险因素或疫苗接种状态如何)中同时显示出对 5 种典型 Omicron 相关症状（主要终点）具有临床症状疗效和抗病毒疗效（关键次要终点）的抗病毒药物。

先前公布的 2 期临床试验数据显示，接受 ensitrelvir 治疗的患者在第 4 天（第 3 次给药后）病毒滴度和/或病毒 RNA 显著快速降低。此外，在体外初步研究中，ensitrelvir 对奥密克戎（Omicron）子变体 BA.2 和其他现有变体具有相似的抗病毒活性。

Xocova 2/3 期研究的 3 期部分在 1821 例有轻度/中度症状的 COVID-19 患者中开展，评估了 ensitrelvir（2 个剂量组；高剂量和低剂量）与安慰剂，每天口服一次，持续治疗 5 天，对 COVID-19 临床症状的消除情况。该研究在日本、韩国、越南共入组了 1821 例患者，不论其 COVID-19 进展的危险因素如何。大多数患者以前接种过疫苗。

该研究的主要终点是：在症状出现后 72 小时内随机化的患者中，首次消除 5 种主要 COVID-19 症状（鼻塞或流涕、喉咙痛、咳嗽、发热或发烧、低能或疲劳）的时间，这些症状是新型冠状病毒（SARS-CoV-2）奥密克戎（Omicron）变体感染的特征。这 5 种评估症状，是经过咨询医学专家和监管机构（包括日本厚

生劳动省 [MHLW]、日本药品和医疗器械署 [PMDA]、美国食品和药物管理局 [FDA]) 并根据其科学和医疗有效性进行选择的。

数据显示,在这一人群中,与安慰剂相比,低剂量 ensitrelvir (日本提交批准的剂量水平)治疗组 5 种新冠肺炎症状首次消除的中位时间显著缩短:167.9 小时 vs 192.2 小时,差异=24 小时,具有统计学意义 ($p=0.04$)。

此外,在第 4 天(第 3 次给药后)病毒 RNA 减少的关键次要终点方面:与安慰剂相比,ensitrelvir 在病毒 RNA 最小二乘均值变化方面显示出显著差异 ($p<0.0001$);与安慰剂相比,减少了 1.4 \log_{10} 拷贝/mL 以上,与之前的研究中观察到的结果相似。安全性方面,2 种剂量的 ensitrelvir 均具有良好的耐受性,研究中没有严重的不良事件或死亡。在低剂量组中,最常见的治疗相关不良事件是高密度脂蛋白降低和血甘油三酯升高,如之前的研究所观察到的。

首个 A 型血友病基因疗法 BioMarin 公布 Roctavian(valrox) 美国审查最新进展,已在欧盟获批!

BioMarin 制药公司近日公布了美国食品和药物管理局 (FDA) 对基因疗法 Roctavian (valoctocogene roxaparvovec, valrox, BMN270) 生物制品许可申请 (BLA) 审查的最新进展:这是一种一次性基因疗法,用于治疗重度 A 型血友病成人患者。FDA 最近通知 BioMarin,经过进一步考虑,现在该机构不再计划召开咨询委员会会议,讨论目前正在审查的 Roctavian BLA。此前, FDA 曾向 BioMarin 表示,计划召开咨询委员会会议来讨论 BLA,但没有指定日期。目前, BioMarin 正在等待 FDA 对公司位于加利福尼亚州诺瓦托的基因疗法制造基地进行预先指定的批准前检查 (Pre-License Inspection, PLI)。

如果获得批准, Roctavian 将成为美国第一个治疗重度 A 型血友病的基因疗法。此前, FDA 已授予 valrox 突破性疗法认定 (BTD)、再生医学先进疗法认定 (RMAT)、孤儿药资格 (ODD)。

2022 年 9 月, BioMarin 向美国 FDA 重新提交了 Roctavian BLA,其中包括了对美国 FDA 于 2020 年 8 月 18 日发布的关于 valrox 的完整回复函 (CRL) 的回复,以及后续反馈,包括全球 GENEr8-1 3 期临床研究的 2 年结果,以及正在进行的 1/2 期剂量递增研究 5 年随访的支持性数据。

重新提交的资料包括来自 valrox 临床开发项目的大量数据，该项目是 A 型血友病基因治疗研究中最广泛的项目，包括全球性 GENEr8-1 3 期研究的 2 年结果。GENEr8-1 3 期研究表明，出血控制稳定持久，包括平均年化出血率（ABR）和平均年化因子 VIII 输注率降低。此外，数据包还包括正在进行的 1/2 期剂量递增研究中 6e13 vg/kg 剂量队列 5 年随访的支持性证据。重新提交的资料还包括计划对所有临床试验参与者进行随访长达 15 年的一项长期扩展研究，以及 2 项批准后注册研究。

今年 11 月初，BioMarin 发布公告称，FDA 计划对公司位于加利福尼亚州诺瓦托的基因疗法制造基地进行预先指定的批准前检查（PLI）。正如预期的那样，FDA 还要求公司提交正在进行的 3 期 GENEr8-1 研究的 3 年数据分析结果。虽然 FDA 没有告知对 Roctavian BLA 当前的《处方药付费者申报法案》（PDUFA）目标日期 2023 年 3 月 31 日进行更改，但该机构表示，提交这些结果可能符合重大修正（Major Amendment）的要求。FDA 将在做出此决定之前评估所提交的额外数据，如果确定符合重大修订，PDUFA 日期将会延长 3 个月。

Roctavian 是全球第一个获得监管批准的 A 型血友病基因疗法。2022 年 8 月，Roctavian 在欧盟获得附条件批准（CMA）：作为一次性输液（one-time infusion），用于治疗重度 A 型血友病成人患者，具体为：无因子 VIII 抑制剂史且未检测到腺相关病毒血清型 5（AAV5）抗体的重度 A 型血友病成人患者。

Roctavian 在欧盟的批准上市，标志着 A 型血友病治疗的一个重大里程碑，这种开创性的疗法，有潜力使患者实现“一劳永逸”的效果。据估计，在欧洲、中东、非洲，有超过 20000 名成人受到重度 A 型血友病的影响。

A 型血友病也被称为因子 VIII（FIII）缺乏或经典血友病，是一种由凝血因子 VIII 缺失或缺陷引起的 X 连锁遗传病，患者会反复发生持续或自发性出血，特别是在关节、肌肉或内脏器官中，长期可导致残疾。目前，重度 A 型血友病的护理标准是长期终身静脉输注凝血因子 VIII，以维持血液中有足够的凝血因子 VIII，以防止出血。

Roctavian (valrox) 是一种基于腺相关病毒（AAV）的基因疗法，通过单次输注，治疗重度 A 型血友病患者。该疗法通过递送凝血因子 VIII 的功能性基因，使患者身体能够自行产生 VIII 因子，从而减少持续预防性治疗（静脉输注

因子 VIII) 的需求。

在欧盟, Roctavian 的监管批准基于 valrox 临床开发项目的全部数据。该项目是 A 型血友病基因治疗研究中最广泛的项目, 包括全球性 GENEr8-1 3 期研究的 2 年结果, 以及 1/2 期剂量递增研究 6e13 vg/kg 剂量组随访 5 年、4e13 vg/kg 剂量组随访 4 年的数据。

2022 年 5 月底, BioMarin 公布了 1/2 期研究的最新结果, 该研究代表了 valrox 的最长临床观察期, 分别对 6e13 vg/kg 剂量组随访了 6 年、4e13 vg/kg 剂量组随访了 5 年。结果显示, valrox 具有持续的止血效果。

来自 6e13 vg/kg 剂量组随访 6 年的结果表明: 在数据截止时, 该剂量组所有患者均未使用预防性因子 VIII 治疗, 平均累积年化出血率 (ABR) 仍然低于 1, 并大大低于基线水平; 与基线相比, 第 6 年的 ABR 为 0.7, 6 年内平均累积 ABR 减少 95%, 因子 VIII 使用减少 96%。

来自 4e13 vg/kg 剂量组随访 5 年的结果表明: 在数据截止时, 该剂量组所有患者均未使用预防性因子 VIII 治疗。在数据截止前 6 个月, 一名患者暂时恢复预防性因子 VIII 治疗了一个月, 之后在最后一次随访中无出血。与基线相比, 4e13 vg/kg 剂量组第 5 年的平均 ABR 为 0.7, 5 年内平均累积 ABR 减少 91%, 因子 VIII 使用减少 93%。

6e13 vg/kg 剂量组和 4e13 vg/kg 剂量组中因子 VIII 活性水平的轨迹与最近几年的观察结果相符。

HER2 阳性晚期胃癌新药! 欧盟 CHMP 推荐批准 Enhertu : 欧洲 10 多年来首个 HER2 靶向药!

阿斯利康 (AstraZeneca) 与合作伙伴第一三共制药 (Daiichi Sankyo) 近日联合宣布, 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, 建议批准 HER2 靶向抗体偶联药物 (ADC) Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan): 作为一种单药疗法, 用于治疗先前已接受过曲妥珠单抗 (HER2 靶向单抗) 方案的晚期 HER2 阳性胃或胃食管交界 (GEJ) 腺癌成人患者。Enhertu 由阿斯利康与第一三共联合开发和商业化。

在许多欧洲国家, 胃癌通常在晚期被诊断出来, 患者面临着高死亡率。如果

获得批准,Enhertu将是十多年来欧盟首个用于晚期胃癌患者的HER2靶向药物。

目前,Enhertu已在美国和其他一些国家被批准用于治疗局部晚期或转移性HER2阳性胃癌。

EMA CHMP的积极审查意见,基于2项2期临床试验(DESTINY-Gastric01, DESTINY-Gastric02)的结果。胃癌的预后不佳,尤其是在疾病的晚期时,只有5%-10%的患者存活5年。约五分之一的胃癌被认为是HER2阳性。HER2阳性晚期或转移性胃癌的推荐一线治疗方案是化疗+曲妥珠单抗(HER2靶向单抗)联合治疗。虽然HER2靶向疗法在一线转移性胃癌治疗中的益处已得到充分证实,但疾病最终会进展,二线治疗选择有限,迫切需要新的HER2靶向疗法。

Enhertu是第一个被批准治疗HER2阳性胃癌的ADC药物,该药分别于2020年9月、2021年1月在日本、美国获得批准,用于治疗HER2阳性转移性胃或GEJ腺癌患者。值得一提的是,Enhertu是第一个显示在先前接受过化疗和抗HER2疗法治疗的HER2阳性转移性胃癌患者中与化疗相比显著延长总生存期(DESTINY-Gastric02试验结果,中位OS:12.5个月 vs 8.4个月)的HER2靶向疗法。根据临床试验中令人信服的强劲疗效,Enhertu将成为这类患者临床治疗的新护理标准。

DESTINY-Gastric02是第一个专门评估Enhertu治疗西方胃癌患者的试验。数据显示,在先前接受过一种曲妥珠单抗方案治疗的HER2阳性转移性和/或不可切除性胃或胃食管连接部(GEJ)腺癌患者中,Enhertu治疗提供了具有临床意义且持久的肿瘤缓解。

2021年ESMO大会上公布的数据显示:在初步分析中,经独立中心审查(ICR)评估,Enhertu(6.4 mg/kg)治疗确认的总缓解率(ORR)为38%。中位随访5.7个月后,中位缓解持续时间(DoR)为8.1个月。

2022年ESMO大会上公布的**最新数据显示**:中位随访10.2个月,经ICR评估,Enhertu治疗确认的ORR为41.8%。中位缓解持续时间(DOR)为8.1个月,中位总生存期(OS)为12.1个月。里程碑12个月生存率为50.6%。

DESTINY-Gastric01是一项开放标签、随机2期试验,入组了187例(包括日本149例)HER2阳性晚期胃癌或胃食管交界腺癌(定义为:IHC3+或IHC2+/ISH+)患者,这些患者先前接受过2种或多种方案(包括5-FU、含铂化疗、曲妥珠单

抗)但病情进展。研究中,患者以 2:1 的比例随机分配,接受 Enhertu(6.4mg/kg)或研究调查员选择的化疗(紫杉醇或伊立替康单药治疗),每三周一次。

该试验的**最新结果显示**: Enhertu 组的 ORR 为 51.3%、化疗组为 14.3%。Enhertu 组与化疗组相比死亡风险降低 40%(HR=0.60;95%CI:0.42-0.86;p=0.01)。Enhertu 组的中位 OS 为 12.5 个月、化疗组为 8.9 个月。此外,经 ICR 评估,Enhertu 组确认的 ORR 为 42.0%,化疗组为 12.5%。

胃癌是全世界第五大常见癌症,也是第四大癌症死亡原因。晚期或转移性疾病患者的 5 年生存率仅为 5%-10%。在 2020 年,全球胃癌新发病例约 100 万例、死亡 76.8 万例。胃癌通常在晚期确诊,但即使在疾病早期确诊,存活率仍然很低。

大约五分之一的胃癌为 HER2 阳性。HER2 是一种酪氨酸激酶受体促生长蛋白,表达于许多类型的肿瘤细胞表面,包括乳腺癌、胃癌、肺癌和结直肠癌。HER2 过表达可能与被称为 HER2 扩增的特定 HER2 基因改变相关。

对于 HER2 阳性的晚期或转移性胃癌,推荐的一线治疗方案是化疗+曲妥珠单抗联合疗法。曲妥珠单抗是一种抗 HER2 药物,已被证实与化疗联合用药可改善患者生存。对于转移性胃癌患者,在使用曲妥珠单抗为基础的方案进行初始治疗后如果发生进展,治疗选择是有限的,并且在世界上许多地区没有其他 HER2 靶向药物可用。

Enhertu 是一种新一代抗体药物偶联物(ADC),通过一种 4 肽链接子将靶向 HER2 的人源化单克隆抗体 trastuzumab(曲妥珠单抗)与一种新型拓扑异构酶 1 抑制剂 exatecan 衍生物(DX-8951 衍生物,DXd)链接在一起,可靶向递送细胞毒制剂至癌细胞内,与通常的化疗相比,可减少细胞毒制剂的全身暴露。

2019 年 3 月,阿斯利康与第一三共达成了一项总价值高达 69 亿美元的免疫肿瘤学合作,共同开发 Enhertu,用于治疗各种 HER2 表达水平或 HER2 突变的癌症患者,包括胃癌、结直肠癌、肺癌,以及 HER2 低表达的乳腺癌。根据协议,双方将在全球范围内共同开发和商业化 Enhertu,第一三共保留日本市场的独家权利,同时将全权负责制造和供应。

截至目前,Enhertu 已被批准,用于治疗:HER2 阳性乳腺癌、HER2 低表达乳腺癌、携带激活型 HER2 突变的非小细胞肺癌(NSCLC)、HER2 阳性胃癌。

首个 B 型血友病基因疗法！美国 FDA 批准 Hemgenix：一次性输注，持久降低年出血率！

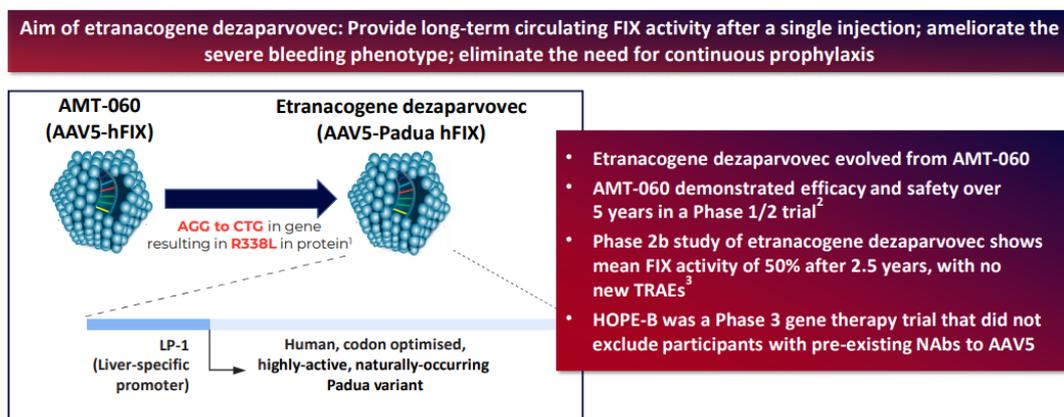
杰特贝林（CSL Behring）与合作伙伴 UniQure 近日联合宣布，美国食品和药物管理局（FDA）已批准 B 型血友病一次性基因疗法 Hemgenix（etranacogene dezaparvovec-drlb）：这是一种基于腺相关病毒 5（AAV5）的基因疗法，用于治疗目前正在使用凝血因子 IX 预防性治疗、目前或先前有发生危及生命的出血、或反复出现严重自发性出血发作的 B 型血友病（先天性因子 IX 缺乏症）成人患者。

在正在进行的 HOPE-B 临床试验中，Hemgenix 通过一次性输注治疗，降低了年出血率，94% 的患者停用凝血因子 IX 预防性治疗、并保持无预防性治疗。随着 Hemgenix 的批准，CSL 现在将为 B 型血友病患者群体提供更全面的治疗组合，开创了治疗选择的新时代。

值得一提的是，Hemgenix 是第一款被批准用于治疗 B 型血友病的基因疗法。这一历史性的批准将从根本上改变这种终身性疾病的治疗模式。Hemgenix 在提高 B 型血友病患者的平均因子 IX 活性和止血保护方面是独特的：一次性输注后数年，通过使机体持续产生因子 IX，提高和维持血液中因子 IX 水平，减少每年出血发生率，减少或消除预防性治疗的需求。

Hemgenix 是一种一次性基因治疗产品，通过静脉输注一次性给药。Hemgenix 由携带凝血因子 IX 基因的 AAV5 病毒载体组成。该载体将因子 IX 的 Padua 基因变体（FIX Padua）携带到肝脏的靶细胞中，产生比正常因子 IX 活性高出 5-8 倍的因子 IX 蛋白，提高血液中因子 IX 水平，从而限制出血发作。该 AAV5 载体保留在肝脏的靶细胞内，但通常不会整合进人体自身的 DNA 中。一旦输注后，该 AAV5 载体允许肝细胞产生稳定水平的因子 IX。监管方面，Hemgenix 已获得美国 FDA 授予优先审查、孤儿药资格（ODD）、突破性药物资格（BTD），已获欧洲药品管理局（EMA）授予优先药物资格（PRIME）和加速评估资格。

AIM OF GENE THERAPY AND ETRANACOGENE DEZAPARVOVEC



AAV, adeno-associated virus; FIX, factor IX; hFIX, human factor IX; NAb, neutralising antibody; TRAE, treatment-related adverse events.
1. Von Drygalski A et al. *Blood Adv* 2019; 3:3241–3247; 2. Miesbach W, et al. *Blood* 2018; 131:1022–1031; 3. Gomez E, et al. *ISTH* 2021; Poster #LPB0020.

基因疗法 Hemgenix (etranacogene dezaparvec) (图片来源于 uniQure)

B 型血友病是一种罕见的终生出血性疾病，由单一基因缺陷引起，导致凝血因子 IX（一种主要由肝脏产生的蛋白质，有助于血液凝结）的产生不足。中至重度 B 型血友病的治疗包括预防性输注凝血因子 IX 替代疗法，以暂时替代或补充低水平的凝血因子，虽然这些疗法是有效的，但 B 型血友病患者必须遵守严格的终生输液计划。患者还可能会因该疾病而出现自发性出血、活动受限、关节损伤或剧烈疼痛。对于符合资格的 B 型血友病患者，Hemgenix 一次性输液能够在患者体内持久产生凝血因子 IX，从而降低出血风险。

FDA 生物制品评估与研究中心主任 Peter Marks 博士表示：“血友病基因治疗研究已有 20 多年。尽管血友病治疗取得了进展，但出血事件的预防和治疗会对患者的生活质量产生不利影响。今天的批准为 B 型血友病患者提供了一种新的治疗选择，并代表着开发创新疗法方面的重要进展。”

HOPE-B 试验的首席研究员、密歇根大学博克瑟儿科研究教授和病理学教授 Steven Pipe 博士表示：“Hemgenix 在提高 B 型血友病患者的平均因子 IX 活性和止血保护方面是独特的，今天的批准将从根本上改变这种终身疾病的治疗模式。作为一名临床医生，我期待能够提供一种新的治疗方案，帮助接受 Hemgenix 治疗的患者摆脱常规输液计划，而许多 B 型血友病患者正是依靠这种计划来保护他们免受这种疾病的致衰性影响。”

Table 3: Summary of Uncontaminated Factor IX Activity Over Time Following Administration of 2×10^{13} gc/kg of HEMGENIX [FAS; One-Stage (aPTT-Based) Assay]

	Factor IX Activity in % (One-stage)		
	Subject Number (*n)	Median (Min, Max)	Mean (SD)
Week 3	43	23.7 (4.9, 56.7)	26.8 (12.7)
Month 3	51	33.8 (7.6, 91.0)	36.8 (18.2)
Month 6	51	37.3 (8.2, 97.1)	39.0 (18.7)
Month 12	50	39.9 (5.9, 113.0)	41.5 (21.7)
Month 18	50	33.6 (4.5, 122.9)	36.9 (21.4)
Month 24	50	33.9 (4.7, 99.2)	36.7 (19.0)

Abbreviations: SD = Standard Deviation; FAS = Full Analysis Set including all 54 subjects dosed; Min = Minimum; Max = Maximum. Uncontaminated Factor IX activity values exclude measurements within five half-lives of Factor IX replacement therapy. *Contaminated and missing values are not shown here. Specifically, the number of subjects excluded for contamination with Factor IX replacement therapy at Week 3, Month 3, Month 6, Month 12, Month 18, and Month 24, were 10, 3, 3, 3, 3, 2, respectively

Table 4. Total Bleeding Events and ABRs (Full Analysis Set: N=54)

	Lead-in Period ^a	Months 7 to 18 ^b after HEMGENIX treatment
All Bleeds	136	96 ^c
Follow-up time (Person-Year)	33	52
Mean Adjusted ABR (95% CI) ^d	4.1 (3.2, 5.4)	1.9 (1.0, 3.4)
Subjects with Bleeds	40 (74%)	20 (37%)
Subjects with Zero Bleeds	14 (26%)	34 (63%)
Observed Spontaneous Bleed Count (Proportion of total bleeds) ^e	50 (37%)	14 (26%)
Observed Joint Bleed Count (Proportion of total bleeds) ^e	77 (57%)	19 (35%)

Abbreviations: ABR = Annualized Bleeding Rate; CI = Confidence Interval

^a During the observational lead-in period subjects used their individualized approach to Factor IX prophylaxis derived prior to enrollment in the study, rather than a standardized approach to Factor IX prophylaxis. Not all subjects complied with their prescribed prophylaxis regimen during the lead-in period.

^b Efficacy evaluation started from Month 7 after HEMGENIX treatment, to allow Factor IX expression to reach a steady state.

^c An ABR of 20 was imputed for the period when three subjects were on continuous prophylaxis.

^d Non-inferiority comparison and mean ABR estimates were based on a repeated measures generalized estimating equations negative binomial regression model.

^e For spontaneous and joint bleed counts, no imputation was done for the three subjects receiving continuous prophylaxis during Months 7 to 18.

HOPE-B 试验结果（图片来源于：Hemgenix 美国处方信息）

B 型血友病 (Hemophilia B) 是一种遗传性出血疾病，由凝血因子 IX 缺失或水平不足引起，凝血因子 IX 是一种产生血凝块止血所需的蛋白质。B 型血友病的症状可能包括：受伤、手术或牙科手术后长时间或严重出血；在严重的情况

下，出血事件可以在没有明确原因的情况下自发发生。长时间的出血会导致严重的并发症，如关节、肌肉或内脏器官（包括大脑）出血。

大多数患有 B 型血友病并出现症状的患者都是男性。B 型血友病在人群中的流行率约为 40000 分之一；B 型血友病约占血友病患者总数的 15%。许多女性携带者没有症状。然而，估计 10-25% 的女性携带者症状轻微；在极少数情况下，女性可能出现中度或重度症状。

B 型血友病的治疗通常包括替换缺失或不足的凝血因子，以提高机体止血和促进愈合的能力。严重的 B 型血友病患者，通常需要静脉（IV）输注因子 IX 替代品的常规治疗方案，以维持足够的凝血因子水平，防止出血发作。

此次批准，得到了正在进行的 HOPE-B 临床试验的结果支持。这是迄今为止规模最大的 B 型血友病基因治疗试验。研究结果表明，患者在一次性输注 Hemgenix 之后，6 个月时体内产生了 39% 的平均因子 IX 活性、24 个月时产生了 36.7% 的平均因 IX 活性。输注后 7 至 18 个月，与因子 IX 预防性替代治疗的 6 个月导入期相比，所有出血的平均调整年化出血率（ABR）降低了 54%（4.1 至 1.9），94%（54 名患者中的 51 名）接受 Hemgenix 治疗的患者停止使用预防性治疗，并且之前没有接受过连续的常规预防性治疗。该试验中，最常见的副作用（发病率 $\geq 5\%$ ）是肝酶升高、头痛、特定血液酶水平升高、流感样症状、输液相关反应、疲劳、恶心和感觉不适。

国内动态

复旦大学邵黎明：“创新”中的中国制药产业

复旦大学药学院邵黎明教授在 Nature 系列综述期刊 Nature Reviews Drug Discovery 上发表了题为：Innovation in the Chinese pharmaceutical industry 的文章。该文章回顾了过去的十年中国制药行业创新发展，并对比了排名前 20 的中国制药公司和排名前 20 的跨国制药公司研发管线，帮助更清晰的了解中国制药行业在创新研发方面的全球地位。

nature reviews drug discovery

[nature](#) > [nature reviews drug discovery](#) > [from the analyst's couch](#) > article

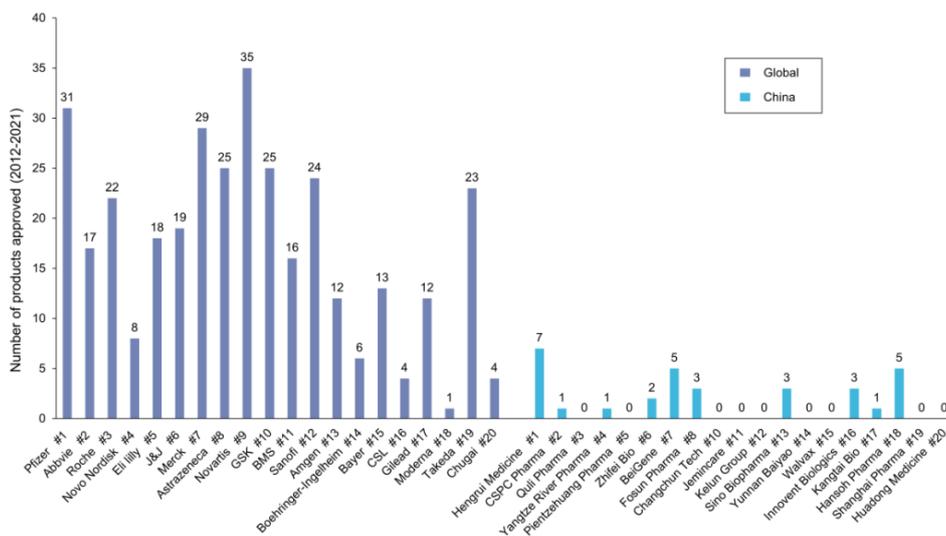
FROM THE ANALYST'S COUCH | 27 October 2022

Innovation in the Chinese pharmaceutical industry

[Linghui Kong](#), [Qiu Li](#), [Kenneth I. Kaitin](#) & [Liming Shao](#) 

在过去的十年里，中国制药行业始终将药物创新作为首要任务。驱动因素包括新的医疗需求、快速的市场增长和监管体系改革。然而，尽管中国目前是世界第二大制药市场，但大多数中国制药公司仍处于创新药物研发的起步阶段。在这里，从中国的前 20 家制药公司和国际上的前 20 家跨国制药公司研发管线的比较，我们必须清醒地认识到中国制药行业在创新研发方面与全球的差距。

首先来看获得批准的创新药物，下图为中国和跨国制药公司在 2012 至 2021 的 10 年期间投放市场的创新药物数量。在此期间，排名前 20 位的跨国制药公司中有许多公司拥有超过 15 种批准药物，投放市场的总数为 313 种。相比之下，在同一时期，中国公司总共只有 31 项批准药物。

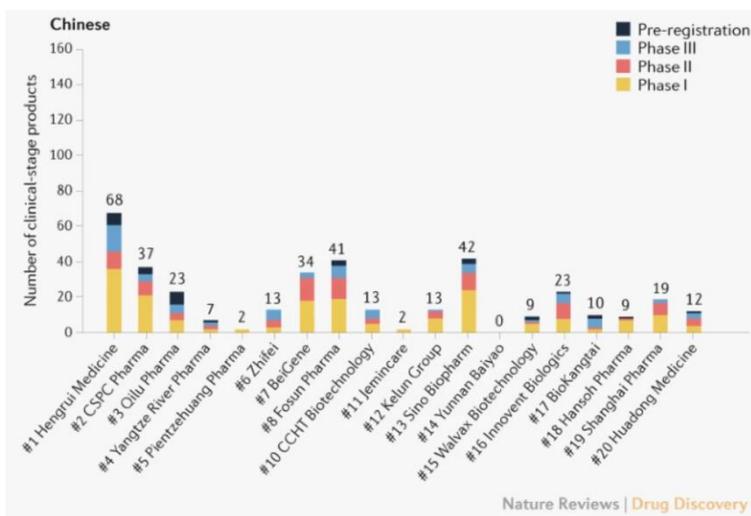
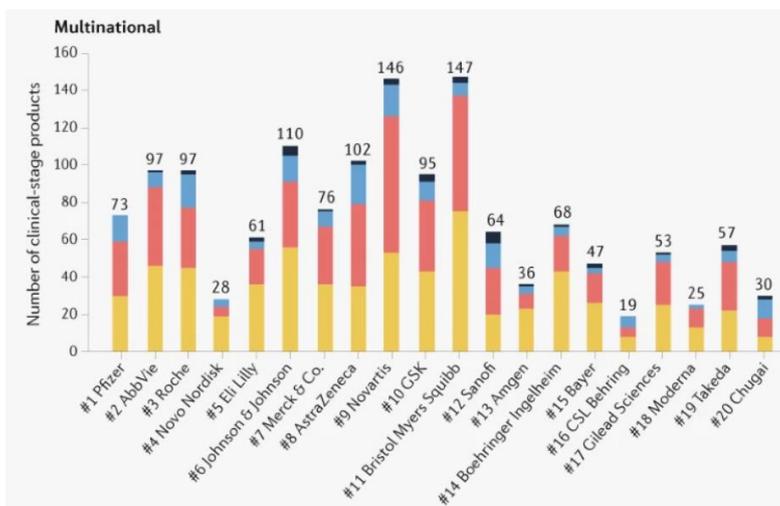


20 家跨国制药公司分别是：辉瑞、艾伯维、罗氏、诺和诺德、礼来、强生、默克、阿斯利康、诺华、GSK、BMS、赛诺菲、安进、勃林格殷格翰、拜耳、CSL、吉利德、Moderna、武田、中外制药。

20 家中国制药公司分别是：恒瑞、石药、齐鲁、扬子江、片仔癀、智飞、百济神州、复星、长春高新、济民可信、科伦、中国生物制药、云南白药、沃森、信达、康泰生物、豪森、上海医药、华东医药。

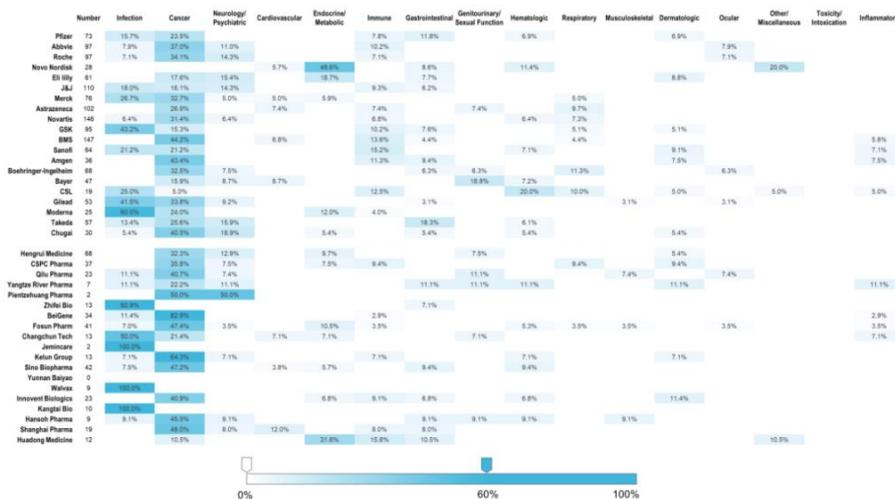
相对而言，中国和跨国公司在临床阶段产品数量上的差距较小。两个因素促成了中国临床阶段产品的快速增长。

首先，传统制药公司，如江苏恒瑞和石药集团，正在将重点从制造转移到创新药物开发。值得注意的是，恒瑞医药的临床阶段产品数量（66 种）达到了全球前 20 家公司的平均水平。第二，领先的创新研发驱动型制药公司，如百济神州、复星医药和中国生物制药，已成为中国医药行业的中坚力量。

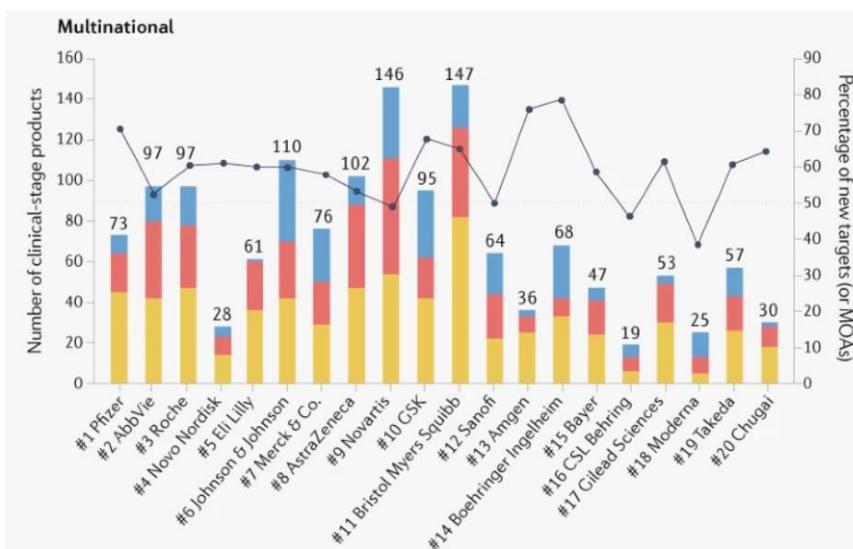


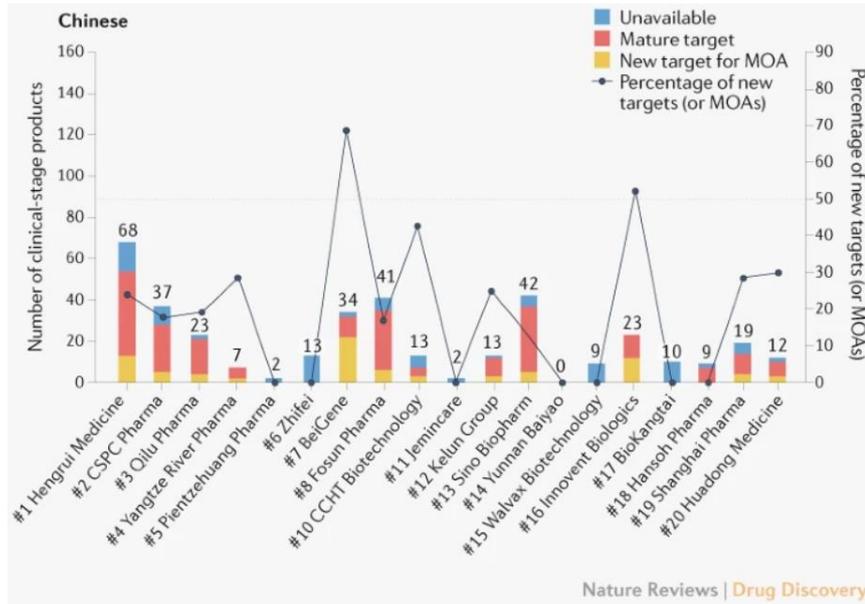
从治疗领域来看,与中国公司相比,顶级跨国制药公司的产品线更加多样化,针对一系列治疗领域。相比之下,许多中国公司倾向于专注于单一的治疗领域。

就研发重点而言,肿瘤学在中国和跨国制药公司中都处于领先地位。在前20家跨国公司中,有12家公司的肿瘤是其临床管线中最大的治疗领域,占有候选药物的20-40%。对于中国公司而言,前20家公司中有9家公司的肿瘤药物比例超过40%,百济的比例最高达到83%。传染病、神经病学、免疫学和呼吸系统领域的候选药物在跨国公司的管道中比在中国公司中更常见。

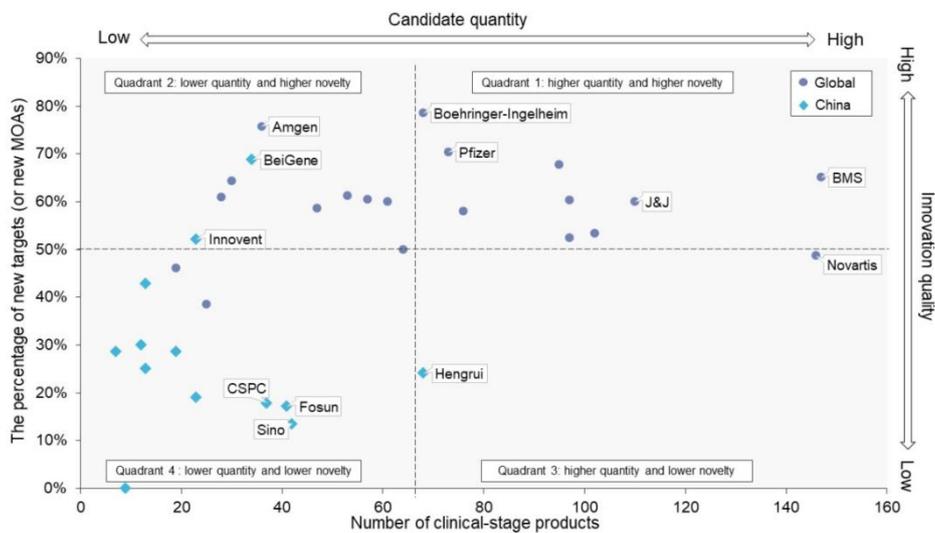


从创新药物靶点来看,几乎所有排名前20位的跨国制药公司中,管线中50%以上的药品有新的MOA。相比之下,在排名前20的中国公司中,只有百济神州和信达生物的管线中一半以上的产品具有新的MOA。对于其他中国公司来说,新MOA的比例不到30%





最后，使用四象限的二维图评估了每家公司在创新研发方面的定位。前 20 名跨国公司中有近一半（9 家）位于右上象限（新 MOA 的比例较高，临床阶段产品的数量较高），而中国前 20 名公司中的大多数位于左下象限（新型 MOA 的百分比比较低，临床阶段产品的数量较低）。例外是百济神州、信达和恒瑞。



可以看出，大多数中国顶级制药公司在投资新的靶标或机制方面处于滞后状态，这可能反映了在追求创新研发方面相对保守、规避风险的做法。尽管如此，创新研发的前景可能会随着时间和战略规划而发生变化。

目前，中国制药公司的“创新”之路有两条可能的路径。首先，更多的公司可以效仿生物技术公司百济神州和信达，也就是说，依托公司现有的研发能力和优势，扩大原创研究。在短期内，这种方法可能不会产生大量新的候选产品，但

随着时间的推移,它将使公司能够在管线相对新颖性方面与全球行业竞争。其次,历史上专注于仿制药的中国领先制药公司可以利用其充足的资金和管理能力的优势,针对风险较小、更成熟的药物靶标开发更新颖的药物,从而在临床阶段产品的数量方面与跨国公司竞争。

在加速从制药制造基地转变为全球制药研发的竞争力量的同时,中国制药行业仍处于转型的早期阶段。创新研发方面的这种差异至少在未来十年内可能会持续下去,因为中国领先企业的研发能力仍然有限,而且规避风险的研发文化仍然存在。为了在全球舞台上竞争,持续投资、整合和结构变革以提高效率是重要的潜在解决方案。此外,在政策面,中国的药品监管改革强调以患者为中心的临床价值,这应该会促使企业更多地优先考虑“创新”的质量。

袁建伟：创新药投资下一程，首先要清楚“想赚谁的钱”

2022年,资本寒冬席卷创新药产业,最直观的体现是 Biotech 公司融资数量少了,金额也小了。在这样的大环境下,行业整体已然不是去年那种势如破竹的气氛,冷静下来的“创新药人”进入了自 2015 年以来最深刻的反思期。Biotech 开始反思究竟怎么做才是真正的做创新药?投资者开始反思,究竟怎么投才是理性有效的投资?

那么,往未来看,究竟什么样的创新药项目才是值得投资的?究竟应该如何把握未满足的临床需求?究竟哪些技术才是值得追捧的热门技术?中国的创新药研发投资生态究竟如何才能更加健康、更加高效?近日,医药魔方 Pro 有幸与祥峰投资合伙人袁建伟深入探讨了这些问题。

袁建伟,现任祥峰投资医疗合伙人,先前曾任职于通和毓承、复星医药、葛兰素史克中国研发中心。重点关注医疗创新型公司的投资,主要投资领域覆盖药物开发、医疗器械、精准医疗及数字化医疗等。代表案例:普灵生物,源健优科,锐健医疗,普济生物,滨会生物,橙帆医药,华夏英泰,星亢原,基石药业,Grail,Viela, EXO Therapeutics, 翼思生物等。袁建伟先后获中科院免疫学硕士学位及复旦大学 MBA 硕士学位。

2020 年加入祥峰投资的袁建伟已深耕创新药投资多年,而在成为投资人之前,他曾是一名“新药研发人”,在 GSK 中国研发中心参与过诸多神经系统疾病

的靶点验证、药物评估与开发。作为中国创新药研发及投资产业从 2013 年之前的鲜有人问津，到 2015 年的升温，再到 2021 年的“沸腾”这样翻天覆地变化的见证者，袁建伟在访谈中分享了他对一些问题的独特见解。

他说：“2022 年，行业投资节奏收紧不完全是资本寒冬导致的，也与创新药项目发展的长周期规律密不可分。2021 年，医疗创新公司整体估值较高。到了今年，企业需要用一些关键数据来支撑估值，而创新研发本身就是进行不断打磨和探索的试错过程，获得关键数据以及实现里程碑需要一定的时间，因此，投资者的动作结合外部环境慢下来也是合情合理的。”

对于接下来中国创新药投资究竟应该如何做，袁建伟提出了一个非常有启发性的问题：做创新药投资究竟是想赚谁的钱？“我们今天投资去做创新药，目标到底是去赚人的钱，还是去赚上帝的钱？其实这是要好好思考的一个问题。这个问题的答案会影响投资人的心态与策略，进而影响塑造这个行业的方式和手段。”他说道。

今年的寒冬，只是相对概念

医药魔方 Pro：为什么这场资本寒冬会在 2022 年这样一个时间点到来？整个投资热潮急转直下是什么时候？

袁建伟：这个问题我想从三个维度来回答。首先是资金的上游。不久前，祥峰投资的第五期美元基金首轮关闭，规模达 5 亿美元，虽然消息是上个月宣布的，但其实募资从去年下半年就开始启动了。那个时候，我们已经隐约感觉到了一些美元资金对中国市场的疑虑。虽然那时几乎每天都能看到创新医疗企业融资新闻，甚至一些企业一年内连续融资两次、三次，但其实已经开始有一点“外冷内热”了。GP 毕竟用的是 LP 的钱来投资，因此，当 LP 对于中国市场的信心生变时，就预示着未来的一两年单纯从资金供给的角度可能要发生一些变化。

再来是二级市场。不管是美股，科创板还是港股，大家都比较看重企业的盈利能力。即使一些 Biotech 公司是按照 18A 的规则上市，当资本回调的时候，有收入能力的公司还是会比处于临床阶段的公司有更好的流动性和市场价值认定。从去年第四季度开始，二级市场的表现已经非常充分地反映了这一点。二级市场对国内医疗创新的定价显现出了新的态度。

最后，政策方面，《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》等

文件（2021 年 11 月印发）都反映了，国家对创新药的定义已经非常明确更多关注产品能不能提供临床价值增量，创新药有了更加务实的定义。因此，从去年下半年开始，不管是资本层面，还是政策层面，都能明显感觉到开始“脱虚向实”。

一级市场方面，我个人的观察首先是估值的倒挂。美股从去年开始就已经发生了显著的回调，今年上半年，美股 Biotech 大多数估值直奔“地板”，没有太多反弹的余地。而反观国内同类公司，不管是管线进度，还是账上现金，可能都是国外对标企业更胜一筹，而国内 Biotech 估值已经超过了国外对标公司一大截。在这种背景下，一级市场也有一些比较明显的变化。

因此，总结来看，创新药投资寒冬到来的迹象是清晰可循的。

医药魔方 Pro：这个寒冬，您觉得“冷”吗？

袁建伟：所谓的资本寒冬，它是一个相对概念，如今的这个“寒”相对的是去年的“热”。我从 2014 年开始进入医疗投资行业，要说“冷”，其实我觉得 2013 年前才是最“冷”的，那个时候，无论是从需求端（想要和有能做创新药的人和公司非常少）还是供给端（着力创新药投资的机构和体系也极其匮乏），包括退出端（并没有如今的港股 18A、科创板等退出通道），都没有如今这样的市场。所以说，今年的“冷”冷不过 2013 年之前，只是过去的五六年，中国医疗市场的“游戏规则”发生了很大的变化，给了人们足够的信心和希望。所以，从我的角度，目前算不上是什么“寒冬”，而是一个理性的回调避免信心和投资大环境的硬着陆。放在 5 年或者更长的时间轴上看整体依然是向上的，只是大家目前在探索如何向上方面迷茫或有分歧，不愿意放弃自己的路径依赖。

医药魔方 Pro：今年有投资人称，估值 10 亿以上的项目就不看了。有这种现象吗？为什么这么做？

袁建伟：这个 10 亿倒也不是真正意义上的 10 亿，它反映的是投资人的投资心态和投资重点的变化，说明投资者更加关注公司的基本面要和估值相匹配。实际上，投估值 10 亿以下的项目也没那么容易，这类投资起步容易，但难点是在后面的发展，遇到的问题也是“First in Class”问题，投资人需要更多的参与以及赋能。

医药魔方 Pro：今年，您出手的话，会从哪些维度去评估标的公司？有人说，现在 Biotech 的现金流是金标准？

袁建伟：我对这个问题的回答前两点可能有些“老套”，就是之前大家常说的团队和创新能力。从人的角度，任何一个成功的公司，回头总结会发现都有一个非常强大的灵魂人物。无论是研发型的公司，还是服务型的公司，都需要有一个真正的灵魂人物能够在公司的发展过程中，特别是在公司比较危难的时候，起到挑大梁的作用。

从创新能力的角度，祥峰投资早期创新公司时，非常关注其技术的底层逻辑。我们比较特别的一点是，条件允许的情况下，会通过亲自做实验的方法（参与实验过程中我们能够参与的环节）来进行验证。通过这种策略，我们不仅能够更好地判断这些技术的落地性，同时也可以观察技术团队在遇到问题时是如何应对的，这也是对团队解决问题能力的一种尽调。当然，创新公司未来的发展还有很多不同层面的制约要素，但至少从投资早期阶段，我们还是希望至少抓到技术底层的稳定性。

除了人和技术，能够影响我们投资决策的另一个重要因素是一家公司核心价值的“商业化潜力”。举例来说，当我们希望与科学家以其创新技术或成果共同孵化一家公司时，我们会在非常早期就一起评估商业化潜力和路径，而不仅仅是产业化（更侧重研发落地、临床转化）潜力。公司本质上是一个商业行为的载体。单产品的公司或技术平台型公司的定位决定了公司商业行为的路径会有根本的不同，公司发展路径，产品线风险控制需要根据资金和人才配置量体裁衣的来设计。创始人在创业之初需要深刻理解这个问题的重要性，这对企业的发展战略影响深远。企业家要求投资者需要前瞻性看问题，创业者也同样需要。

投资节奏收紧，不仅是寒冬效应

医药魔方 Pro：相比 2021 年，祥峰投资 2022 年在医疗赛道的投资节奏还是明显收紧的。这背后的原因有哪些？今年到目前为止，没有看到祥峰投资中国基金(Vertex Ventures China) 官宣国内新的创新药投资标的，是一个没选中吗？

袁建伟：在去年火热的市场环境下，想要去理性投资，控制估值是非常困难的。在这样的情况，我们的策略是：（1）领投早期创新项目，甚至是帮助创始人做一些深度孵化型的投资；（2）基于数据与科学来布局创新型企业，形成对外合作的接口；（3）关注医疗科技的上下游链条以及衍生领域。

今年我们有一个重要任务是“企业赋能”。由于我们先前投的很多项目都是

属于极早期的项目，我们非常希望能够尽自己的所能去帮助企业成长，因此，我们参与了大量的投后管理工作，这确实增加了很多额外的工作量，投资速度会发生适当的调整。

从行业宏观环境来看，去年很多公司在融资层面是非常成功的，融资后企业需要用一些关键数据来支撑估值，而创新研发本身就是进行不断打磨和探索的试错过程，获得关键数据以及实现里程碑需要一定的时间，我们需要观察这些企业的业绩兑现能力，加之外围市场的估值在下降。因此，投资者的动作结合外部环境慢下来也是合情合理的，但是我们一直在行动。

虽然 2022 年目前尚无官宣标的，但其实今年也一直在积极布局，很快我们投资的一家创新药研发公司将浮出水面，请大家拭目以待；另外，我们还在自身免疫病创新药物研发、医疗器械等细分领域进行积极的探索和尝试。希望我们能够为患者，为市场带来满意的答卷。

医药魔方 Pro：整体而言，祥峰投资 2022 年的投资理念较过去几年，有没有实质性的改变？

袁建伟：从最底层的投资理念来讲，祥峰基本上还是比较稳定的。一个是基于对行业的理解，前瞻性投资以技术来驱动的商业公司；另一个是尽量做到逆向思维不跟风。

祥峰投资中国基金 (Vertex Ventures China) 2008 年开始做中国的科技投资，2013 年在互联网电商蓬勃发展的时代，祥峰反而布局了一家锂金属电池初创公司 SES，当时大众对锂金属电池的未来还不是很清晰，祥峰对新能源行业发展有深入的研究和前瞻性的判定，在这个项目上非常看重创始人深厚的技术积累。如今 SES 今非昔比，成为了很多国际车企的重要合作者，今年 2 月 SES 在美国上市，公司进入了新的阶段。创新药方面，祥峰投资在 2015 年之前就投资了微芯生物（祥峰投资是微芯生物的 A 轮投资方），随着公司取得一系列重大进展，在 2015 年祥峰继续加大对微芯生物的投资力度，而那个时候，市场上的主流依然是仿制药。创新药无论是质量还是资本退出环境在那个时候都很难与今天相比。微芯生物如今的创新药远销国外，是创新药的第一波受益者。公司于 2019 年 8 月上市，是科创板创新药第一股，祥峰投资目前仍是微芯生物流通股持股比例非常高的一个机构。

回过头来看，无论是之前的 SES，还是微芯生物，以及大量的其他投资案例，祥峰投资显著的成绩都是通过逆向思维抓住大势，依据技术的理解投资在早期阶段并长期持有，最终被投公司都是通过做出产品（而不是上市）构建较大的商业体系。我们是这种投资理念的受益者，会不忘初心。

医药魔方 Pro：现在很多人讲“未满足的临床需求”，祥峰投资是如何把握“未满足的临床需求”的？

袁建伟：医疗行业很多未满足的临床需求是显而易见的。不是看不到，想不到，而是做到很难。以细胞治疗为例，实体瘤瓶颈、高昂药价，这些未满足的临床需求众所周知；再比如核酸药物，如何改善递送也是业界公认的挑战。疾病方面，包括自身免疫性疾病在内，很多疾病都存在巨大未满足的临床需求。所以说，如何甄别能够解决这类需求的团队或公司是投资界的“未满足需求”。

医药魔方 Pro：最近两年，“投资机构”联合“科学家”创业的案例越来越多。如果您选合作的科学家，怎么选？

袁建伟：从我个人的角度，如果选择合作的科学家，我可能主要会从两个维度进行考虑。一方面是科学家的能力水平；另一方面是科学家做事情的气度。

能力水平是一个非常综合的角度：（1）我们首先希望科学家能够对他所在的领域多年深耕，对自己的理论和发明有着非常深刻且独到的洞见；（2）尽管具备洞见，但需要注意洞见的正确不意味着公司的发展会一帆风顺，需要足够的适应力，逐步提升商业化思维的能力。一定不能把公司做成是科学家实验室一个外延，特别是公司成长的早期，非常要求科学家能够随着公司的快速发展变化调整思路，在思想上有足够的弹性空间。

另一方面，一项技术从实验室走出来进入到工业化，最终实现商业化这条路非常漫长，未来一定是专业分工。科学家创业要做好股权和激励的设计，认识到技术与临床之间的距离往往非常大，要吸引具有不同工业背景的人才来解决工业化思维的短板；更重要的是能够与这些不同想法的人做到兼容和吸收。

投资热潮之下，“有弊”也“有利”

医药魔方 Pro：过去几年的创新药投资，内卷、资本游戏等现象饱受诟病，那从一个相反的方向来看，过去几年的投资热潮给创新药行业带来了哪些积极的改变？

袁建伟：其实我的确挺希望向市场传递这种积极变化。总体来看，过去几年的创新药投资热潮给整个行业带来以下几方面的积极影响：

首先是“做药的人才”。2015 年之前，在中国做创新药，可以说是“既没有鸡也没有蛋”。那时，尽管一些 MNC 的高管有研发经验、公司管理经验，但是创业这个话题对所有人都是新的；尽管我们的医药行业人才有药物研发的经验，但是怎么在一家创业公司的环境下去做创新药，在没有标准答案的情况下仅仅依托于药物研发创新的经验是不够的。那个时候大多数人对传统药物的理解很多，但细胞治疗、基因治疗还是非常新的概念。反观今天，我们创新药产业已经积累了非常丰富的人才，创新理念也比以前成熟非常多。我认为，这些人才会在我们未来创新药产业的发展和价值创造中起到至关重要的作用。

其次是“创新药投资环境”。我 2014 年进入医疗投资行业，在那之前，想要从医药创新的角度去找投资相关的工作非常难。同样的，在 2015 年之前，即便有少数人想要去做创新药，也很难融到钱。而经过过去七八年的发展，现在的创新药投资环境已经发生了翻天覆地的变化，不光做创新药的投资机构数不胜数，各家机构的投资团队也越来越专业化。很高兴看到，创始人能够在资本界找到越来越多的知音，彼此帮助，共同成长。以祥峰为例，我们的团队中有很多毕业于国内、国际知名高校的科学家，这样的团队配置在以前是不可想象的。

再而，是国家层面对创新药的支持。2015 年之前，每年压在 CDE 上万件仿制药申报材料。如今，不管是政策支持，还是监管方面，都更加接近全球先进体系的标准，甚至在一些地方有了不错的创新，比如允许基因和细胞疗法通过 IIT 手段来开展临床研究极大地推进了国内基因细胞治疗的发展。在创新药投资热潮的推动下，国家层面对创新药的理解和支持也达到了前所未有的高度。

最后是科研转化。在这波投资热潮来袭之前，国内高校机构的科学家，对于将技术进行转化，围绕技术做公司，这方面的想法是要远远落后于他们实验室条件的先进程度的。但是今天，我们看到，很多研究团队立项的落脚点、关于产业转化的想法已经发生了根深蒂固的变化。资本圈行业会议的内容与前几年相比，学术的味道越来越重，药的味道也越来越重。国家也出台了相应的政策，鼓励及支持科研人员在职或离岗创业，这些改变让更多科学家能够更加大胆放心地去做创新药。

所以，总体来看，虽然过去几年创新药投资领域吹起了一系列泡沫，但实际上，在这波投资热潮的带动下，整个行业是有多方面显而易见的积累和变革的。而这些积累和变革，其实已经为未来创新药产业真正走上“创新”这条路奠定了坚实的基础。温和的泡沫是好的，风雨之后终有彩虹，因此，我对中国医疗的创新充满信心。

医药魔方 Pro: 经过过去七八年的发展，您认为，中国的创新药研发目前总体处于怎样的阶段？5-10年后，中国的创新药产业会是怎样的景象？

袁建伟：我认为目前是处于医药创新 1.5 阶段。创新药行业已经从 2015 年的有标准答案的创新仿制阶段，进入了没有标准答案的创新跟进阶段，即 1.5 阶段。总体上，我们和发达市场的差距依然巨大，但是趋势上加速缩小，fast follow 夹杂创新，确定性的东西越来越少，靠自己的东西越来越多。宏观上看，这是一个甜蜜的痛苦过程。

至于未来 5-10 年会有怎样的突破，其实很难判断，我国的创新药产业发展太快了，每一年的变化都很大。可以预见的是，未来几年，会是行业大浪淘沙的一个重要时间，整个行业不管是早期投资、监管还是二级市场都在追求脱虚向实。创新的赛道不再会有大块的系统性机会，而是开始注重在细分市场精耕细作和产业分工。工匠精神会受到市场更多的奖励，药企的合作会成为主流，整体上会越来越接近欧美体系。

医药魔方 Pro: 过去几年，有些 Biotech 把公司上市当作目标和一种“成功”。您如何定义一家 Biotech 的成功？

袁建伟：Biotech 上市确实是阶段性成功，但只是企业发展的新起点而不是终点，对企业是这样，对投资者同样适用。

医疗科技产业化本质上是一种失败风险极大的“社会行为”。药物开发成功的受益者最终是社会大众，那么社会大众也理应成为这种风险的最终承担者。社会大众有很好的风险分散与缓冲能力，一个药物开发失败的损失平摊在每一个人的头上几乎可以忽略不计，但是成功却可以让一部分患者颇为受益，这是多么美妙的一个体系。Biotech 上市本质上是社会大众承担这种风险的一种有效方式。资本的角色则是增效，让那些真正值得去冒的“险”走出来去接受检验，做好社会大众的守门人。从这个角度看，Biotech 用新的方法解决未被满足的需求，把

这些项目推到临床试验阶段，尤其是后期临床（II 期或者 III 期）去接受社会的检验，就已经算是“小有所成”了。进一步的则是更关注项目是否具有“真正的价值”以及是否能成药。前者是“人”的事，后者是“天”的事。

我曾经认为 Biotech 的成功就是把药做出来，但现在看来这是比较粗犷而狭隘的。IPO 是发展到一定阶段水到渠成的结果，急功近利去上市所经历的痛也要留下痕迹。

赚人的钱，还是赚上帝的钱？

医药魔方 Pro：您是从做药物研发转为做投资人的，最近几年，行业里投资人创业的案例也不少。未来 3-5 年，您会坚定地继续做投资人吗？为什么？

袁建伟：过去几年，投资人选择创业和 timing 是有关系的。过去几年的阶段性的机会存在于确定性较高的产品开发（很多产品是国外已经验证有或者接近有标准答案的）和资本市场的泡沫，相对来说用资本的速度和势能来做有确定性的公司不失为一种选择。但是现在，确定性的东西越来越少了，所以适合投资者去抓住的机会比以前少很多，尤其是当整个 Biotech 开始走向精益求精这条路的时候。我认为投资人创业依然会持续出现，但角色和分工会有很大的不同。

基金的成功是来自于企业的成功，好的基金只是选对了企业。就我个人而言，越是深入地参与到公司的孵化中，越是认识到自己的不足和局限。深知企业运营的实操性和落地性之复杂。我更希望能够通过投资来帮助更多的企业，需要的时候，做到责无旁贷。成长之后，不添乱便是极好。

医药魔方 Pro：《创投眼》栏目设立的初衷就是传递创业者、投资者的需求。从您或者祥峰投资的角度，现在最迫切的需求是什么？

袁建伟：从基金的角度，希望更多优秀创业者能够通过祥峰的平台获得启发，“牵手”祥峰，携手并进，共同成长。对我个人来讲，我希望能够有更好的前瞻性视野，不断提升自己的高度和耐力，更好地服务创业者。

医药魔方 Pro：访谈接近尾声，有您特别想分享但没有被问到的问题吗？

袁建伟：这次的交流主要是集中在创新药的环节，同样的思路如果放在大健康的视角下可能会显得有些狭隘，适用性也不一定强，还请大家多指正。投资做药其实是一个非常特别的领域，因为这个事和人的生命相关，实现商业价值是以患者受益为基础的。我们今天投资去做创新药，我们的成功如何定义？目标到底

是去赚人的钱，还是去赚上帝的钱？这是我希望与同行投资者们一同探讨的问题。

银屑病赛道下半场：本土药企即将进入，谁将胜出？

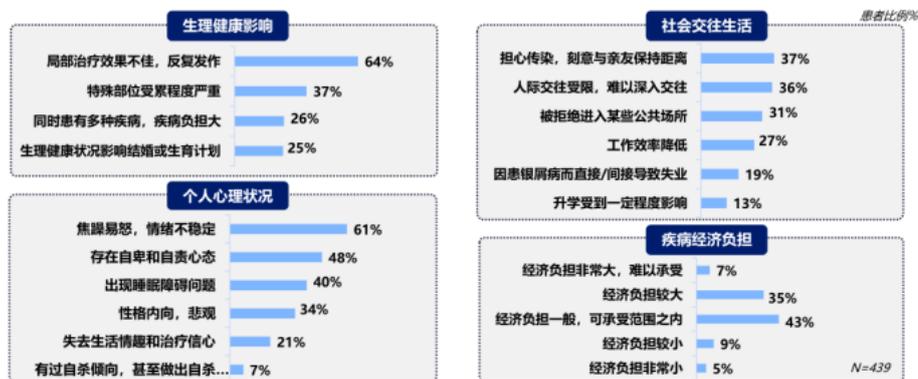
银屑病是一种广泛流行的自身免疫性疾病，影响全球至少 6000 万人口[1]，仅中国就有超过 650 万人患病[2]。由于进展缓慢，绝大部分患者需长期治疗，甚至终身用药，因此银屑病也会被称为“不死的癌症”。

为促进世界对银屑病及患者的关注和正确认识，呼吁人们给予银屑病患者应有的重视和尊重。自 2004 年起，每年的 10 月 29 日被确立为“世界银屑病日”（World Psoriasis Day, WPD）。今年，世界银屑病日的主题为“United we tackle Mental Health, 我们携手并肩，改善心理健康”。目的是号召全社会齐心协力，打破狭隘的“美丑”标准，停止污名化，重视银屑病患者心理疾病的预防和诊断，为所有银屑病患者共筑健康和幸福的未来。

今年银屑病日主题之所以被定为“改善心理健康”，是因为银屑病并不只是皮肤病，它还是一种系统性疾病。越来越多的研究表明：银屑病患者普遍伴有焦虑、睡眠障碍、抑郁症、社交障碍，甚至自杀倾向。在全球范围内，每 10 名银屑病患者中就有 1 人被诊断为抑郁症，每 5 人就有 4 人经历过侮辱和歧视。

2018 年发布的《中国银屑病疾病负担和患者生存质量调研项目研究报告》显示，银屑病还是一种社交障碍性疾病，在过去一年有近 89% 的患者表示有精神压力，78% 的患者遭受过歧视；更令人触目惊心的是，34% 的患者因患银屑病有自杀念头，5% 的患者曾实施过自杀行为[3]。

另一项针对中国银屑病患者的调查问卷结果显示，近 1/3 的患者被拒绝进入某些公共场所，有近 19% 的患者因银屑病而直接/间接失业[4]。



以上种种数据都表明，银屑病不仅对患者个人的生理、心理都会造成严重伤害，同时还因为患者群体庞大而产生了巨大的家庭照护和国家公共卫生负担。因此，银屑病的临床治疗对于新型的治疗药物或手段一直存在迫切的需求。

银屑病治疗手段持续升级换代

银屑病根据体表受累面积、银屑病皮损面积和严重程度可以分为轻度、中度和重度，对应的患者比例分别大约为 40%，40%和 20%。银屑病的严重程度不同，治疗方法也不一样。

轻度银屑病一般皮损累及体表面积 $<3\%$ ，以外用药物治疗为主；中度银屑病一般皮损累及体表 3%-10%之间，在外用药的基础上，加用紫外线疗法或口服维甲酸或免疫抑制剂。重度银屑病皮损累及体表面积 $>10\%$ ，或伴发关节受累、呈脓疱型或红皮病型，此时的主要治疗是系统应用免疫抑制剂（如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等、环孢素）、维甲酸或糖皮质激素。

不过，这些传统的治疗方式难以取得良好稳定的疗效。我国近 62%以上的患者对银屑病治疗结果不满意。一是因为药物的效果弱、毒性大、副作用多，患者无法耐受，二是因为部分药物容易致畸，难以达到患者预期的治疗效果。

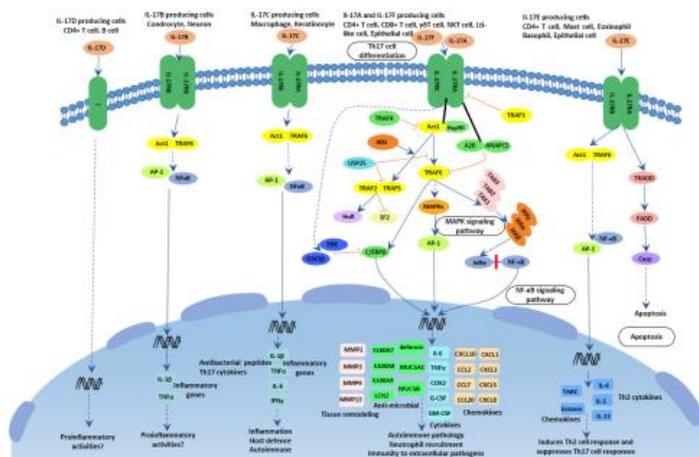
随着疾病机制研究的深入以及业界对银屑病临床需求的重视和研发资源投入，银屑病治疗手段一直在升级迭代。特异性更强、疗效和安全性更优的药物持续出现。比如 IL-17 抑制剂，IL-12/23 抑制剂，口服的 TYK 抑制剂，极大的满足了临床患者对创新疗法的需求，也驱动了市场的快速增长。据 IQVIA Forecast Link 预测，2020 年到 2029 年，全球银屑病药物市场规模将以年复合增长率(CAGR) 3%的增速达到 335 亿美元[5]。

尤其是 IL-17 抑制剂自上市以来，销售收入实现快速增长，诺华 Cosentyx（司库奇尤单抗）2021 年全球销售额达到 47.18 亿美元，礼来 Taltz (ixekizumab) 自 2018 年上市以来，短短 4 年后也成长为年销售额 22 亿美元的重磅炸弹。

2019 年 4 月，Cosentyx 在中国获批上市，2020 和 2021 年中国销售额分别达到 5 亿元和 15 亿元。以 Cosentyx 4.04 万元的年治疗费用计算，2021 年约 3 万多名患者足疗程接受治疗，其市场渗透率不足 1%。这说明中国银屑病市场仍存在较大未被满足的临床需求。

IL-17 革新中重度银屑病治疗格局

白细胞介素 17A (IL-17A, 又称 IL-17) 是重要的促炎因子, 在银屑病这类自身免疫性疾病患者体内大量表达。IL-17A 通过与 IL-17RA (IL-17A 受体) 结合, 诱导白细胞介素-6 (IL-6)、趋化因子 CXCL1 等下游细胞因子或趋化因子的释放, 继而诱发炎症产生或放大炎症症状。研究表明, 抑制 IL-17 可阻断下游信号的传递, 从而间接抑制炎症因子的释放, 起到疾病治疗作用。



IL-17 通路 (来源: Cusabio)

IL-17 单抗的靶标特异性强, 在临床试验中也显示出对银屑病出色的治疗效果。国外一项名为 UNCOVER-J 的研究中, 研究机构对使用依奇珠单抗的患者进行了跟踪走访, 该研究数据显示, 在使用依奇珠单抗注射液治疗 16 周后, 97% 的患者实现 PASI 75(皮损面积和严重程度缓解 75%以上), 87% 的患者实现了 PASI 90, 40% 的患者实现了 PASI 100。使用依奇珠单抗注射液治疗 1 周即可实现皮损和瘙痒症状显著改善; 治疗 60 周时, 55% 的患者达到 PASI 100, 持续用药, 皮损清除效果可稳定维持至少 4 年[6]。

过去近 30 年, 银屑病治疗以皮损面积和严重程度缓解 (PASI) 作为疗效评估的“金标准”, 指数越高, 说明疗效越明显。传统系统治疗药物的疗效目标以 PASI 50、PASI 75 居多, 随着 IL-17 等新型生物制剂的问世, 银屑病的治疗目标也在不断刷新。2017 意大利中重度银屑病的系统性治疗指南提出, 对于重症患者, 应追求 PASI 90 或更大程度的改善[7]。而《英国皮肤科医师协会 (BAD) 银屑病生物制剂治疗指南》、《法国系统治疗中重度银屑病治疗指南》等各大权威指南均提出了更高的治疗目标 PASI 100, 即所有的皮损都清除[8, 9]。目前 IL-17A 抑制剂的疗效已在银屑病领域得到广泛临床验证, 并成为了指南推荐中重度银屑病患者的一线治疗选择[7]。

总之，自以 IL-17 为代表的新疗法批准治疗银屑病以来，患者的临床获益和生活质量均有了显著提高。尤其是 2019 年以来，多款 IL-17 抑制剂在中国上市，这为中国中重度斑块型银屑病患者实现皮损清除达到 90% (PASI 90) 的目标带来革命性的变化。

国产 IL-17 新药即将入局，进一步提高药物可及性

近两年，国内批准了多款 TNF- α 抑制剂类生物类似药，如英夫利西单抗和阿达木单抗，提高了银屑病患者的药物可及性，不过这类产品在疗效方面远不及 IL-17 类药物[10-12]。目前国内获批上市的 IL-17 类创新型银屑病药物来自外资药企，虽然进口产品逐渐被纳入医保目录，价格大幅压缩，但是患者的经济负担也还是较重。以司库奇尤单抗为例，其为医保乙类药品，年治疗费用约为 4.04 万元，假设医保报销 70-80%，患者仍需承担 0.81-1.21 万元/年。

国内已获批上市的 IL-17 类生物制剂

药物名称	公司	美国单价 (美元/支)	医保执行时间	中国价格 (元/支)
司库奇尤单抗	诺华	6471.27	2021.3	1188
布罗利尤单抗	协和麒麟	9812.82	/	/
依奇珠单抗	礼来	6272.8	2022.1	1218

注：美国单价来源见参考资料[13]

在这样的情况下，国产的银屑病创新生物制剂值得期待。一方面，进口产品后续价格下降空间较小，需要国产生物制剂的出现来打破目前的价格平衡，使价格进一步下沉，共同惠及基层患者群体。另一方面，在技术、资本、政策等利好推动下，中国生物医药产业已经进入迅速发展期。据估计，到 2025 年，中国单抗市场规模将达到 1810 亿元，5 年复合增长率为 34.58%。这意味着国产生物制剂将与进口产品同台竞技，共同抢占巨大市场机会。

基于未满足的临床需求和巨大市场前景，多家国内企业确实在致力于开发具有自主知识产权的国产银屑病新药。由医药魔方数据库可知，开发 IL-17、IL-23、IL-36 单抗的国产企业包括智翔金泰、恒瑞、信达、君实、康方生物等。

通用名	企业	靶点	企业进度
Xeligekimab	智翔金泰	IL-17A	Phase III
Vunakizumab	恒瑞医药	IL-17A	Phase III
608抗IL-17A	三生国健	IL-17A	Phase II
AK111	康方生物	IL-17A	Phase II
HB0017	华奥泰生物	IL-17	Phase II
IBI112	信达生物	IL-23p19	Phase II
JS005	君实生物	IL-17A	Phase II
LZM012	丽珠单抗生物	IL-17F; IL-17A	Phase II
HB0034	华奥泰生物	IL-36R	Phase I
HY1770	苏州沪云	IL-17F; IL-17A	Phase I
NBL-012	新石生物	IL-23p19	Phase I
QX004N	荃信生物	IL-23p19	Phase I
izokibep	英迈生物	IL-17A	Phase II
QX002N	荃信生物	IL-17A	Phase I
Imsidolimab	百利佳生医药	IL-36R	批准临床
NVS451融合蛋白	国药中生生物技术	IL-17	批准临床

在 IL-17 赛道，目前尚无国产新药获批上市，从开发进度来看，智翔金泰自主研发的 Xeligekimab（赛立奇单抗，GR1501）和恒瑞医药的 Vunakizumab 均已进入 III 期阶段，二者有望成为首批上市的国产 IL-17A 单抗产品，为国内银屑病患者带来更多的治疗选择。

总结

IL-17 从首次被发现到首个靶向药获批上市并成长为重磅炸弹用了 30 年时间。这也给银屑病等自免疾病患者带来了更好的治疗手段和选择。如今这类药物已经成为中重度银屑病患者的重要系统性治疗药物之一。不过，对于我国患者而言，进口产品价格高昂，基层渗透率低，治疗需求远未得到满足。期待国产新药的上市，惠及更多国内患者。

张江细胞和基因产业园将拓展 100 万平方米，全面助力细胞基因产业发展

近年来，生物医药产业蓬勃发展，细胞和基因治疗则是其中最具热度、最受关注的研究领域之一，各类创新成果持续涌现，并加速向生产力转换。

2022 年 11 月 16 日，由上海市张江科学城建设管理办公室指导，上海张江（集团）有限公司主办，上海国际医学园区集团有限公司、上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市免疫治疗创新研究院共同承办，上海市细胞免疫治疗专委会、上海市细胞与基因治疗专委会支持的“2022 第三届张江细胞与基因产业国际峰会”在张江科学会堂举办。

美国国家科学院院士、美国宾夕法尼亚大学终身教授 Carl H. June，慕尼黑工业大学病毒学研究所、德国环境与健康研究中心病毒研究所所长 Ulrike Protzer，中国工程院院士田志刚等在线出席本次大会。中国工程院院士顾晓松、中国科学院院士董晨、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员惠利健等专家，国家药监局药品审评检查长三角分中心、上海药品审评核查中心等政府监管机构，以及众多企业代表、行业专业人士共同出席本次大会。

为加快前沿创新、进一步促进前瞻性研究成果转化，此次大会聚焦细胞与基因治疗领域，重点关注合成免疫学与 NK 细胞治疗、组织工程再生医学、细胞治疗的科学原理和产业逻辑、细胞治疗产品的监管、细胞与基因治疗产品的国际化发展、实体肿瘤免疫细胞治疗、罕见病基因治疗、mRNA 技术、基因编辑等议题，共同探讨细胞、基因治疗从技术、临床到产业化、监管等方面的全链条发展蓝图。

同时，本次大会还邀请行业内众多头部企业和专家就细胞、基因药物与全球接轨，CAR-T、TCR-T、TIL、UCAR-T 治疗实体瘤的挑战，基因治疗由罕见病向常见病的进军等主题话题开展了热烈的讨论与头脑风暴。

加快推动创新成果转化，生物医药“明日之星”活力四射

为进一步推动细胞、基因创新创业项目的转化落地，本次峰会特别举办了“生物医药‘明日之星’第二季评选活动暨 2022 第二届张江细胞与基因治疗产业创新创业大赛”，这也是继 2021 年后再度举行。生物医药“明日之星”活动是一次全新的探索，是在当前全球生物医药产业竞争阶段前移、技术迭代加速、

研发周期缩短的背景下，上海生物医药产业促进工作的应对举措，核心是：通过主题鲜明的发起、靶向精准的遴选、科学专业的评选、资源集成的扶持，更早发现、更早扶持在上海或有志于来上海发展的，具有技术突破、产业引领、巨大市场潜力的生物医药明日之星。

本次大赛由上海市生物医药产业发展领导小组办公室作为指导单位，上海市生物医药产业促进中心和上海张江（集团）有限公司联合主办，先后吸引了来自全国各地细胞、基因领域 30 多个项目申报，经初步评选，最终涉及通用型免疫细胞治疗、NK 细胞疗法、抗体偶联核酸药物、新生抗原基因芯片、mRNA 技术、基因编辑、溶瘤病毒疫苗等领域的共计 11 个项目参与最终评选。

《浦东新区促进细胞和基因产业发展行动方案（2023-2025）》发布，加速张江细胞和基因产业园引领建设

11 月 15 日，在“2022 张江生命科学国际创新峰会”上《浦东新区促进细胞和基因产业发展行动方案（2023-2025）》正式发布。

该方案总体目标致力于打造比肩国际的细胞和基因产业地标，为建设世界级生物医药产业集群提供更加有力的战略支撑。到 2025 年争取新增创新产品 4 至 5 个，其中 1 至 2 个进入国际主流市场，培养基关键材料基本实现国产化，若干专用科学仪器和关键设备工艺取得突破，产业规模达到 100 亿元以上，新增全产业链上市企业 5 家以上。方案具体包括创新领航行动、生态优化行动、赋能提效行动、能级提升行动、产医融合行动、空间扩容行动 6 大行动方案。作为上海、浦东细胞、基因产业发展的核心承载区，张江细胞和基因产业园将拓展 100 万平方米的空间载体，形成“孵化-加速-中试-总部+研发+产业化”空间接力。

目前张江细胞和基因产业园内已汇聚超过 100 家细胞、基因上下游相关企业。据不完全统计，截至今年 8 月，在全国已批准的细胞和基因药物临床试验项目中，张江占比上海 2/3、全国 1/3，包括中国首款和第二款 CAR-T 产品都诞生在张江，同时，越来越多的技术成果取得突破，如原启生物的自体 GPRD5D 靶向的 CAR-T 细胞产品 OriCAR-017 和优卡迪具有沉默白介素 6 表达功能的靶向 CD19 基因工程化自体 T 细胞注射液均被美国 FDA 授予孤儿药资格认定，微知卓生物的血浆生物净化柱为国内首个获批临床试验的生物人工肝，天泽云泰的 VGR-R01 注射剂为全球首个申报结晶样视网膜变性适应症临床试验的新药。

中国工程院院士顾晓松表示，张江有 30 年的生物医药产业发展基础，同时科技人才多、科研院所多、创新平台多，再加上长三角一体化的优势，整体产业发展氛围很好，这些为新技术创新和产品研发提供了良好的支撑。目前，顾晓松院士团队已有包括组织工程神经、外泌体干细胞治疗退行性关节炎等项目在张江开启项目转化与落地工作。

未来，张江细胞和基因产业园将进一步聚焦细胞、基因创新企业、研究机构、临床应用中心的集聚；重点加强在基因编辑、病毒载体、细胞系等具有底层技术、关键原材料开发能力的创新企业和研究机构的支持，并探索合成生物学与细胞、基因联动发展。同时，在 11 月 15 日发布的《浦东新区加强产医融合促进生物医药产业高质量发展的若干举措》的支持下，加速拓展包括临床研究服务平台、医学伦理互认、医疗创新产品临床应用等产医融合服务生态建设，最终集合各方资源共同打造“底层技术+源头创新+产业基石”的发展体系。

上海张江（集团）有限公司党委书记、董事长袁涛表示：“未来我们希望能将张江细胞和基因产业园打造成为中国细胞与基因产业核心区，世界一流的细胞与基因产业科技创新中心和技术策源地，同时依托上海国际化、产业化的优势，加强国内外细胞、基因领域的学术交流、科技合作、产业互通，将张江细胞和基因产业园塑造成为中国细胞、基因产业与世界细胞、基因产业双向互动的桥头堡，推进张江生物医药产业迈向更高层次，助力上海、浦东生物医药产业高质量发展。”