

创新药周报20221016:

泽布替尼优效，看好国产BTK抑制剂

华创证券医药团队

找报告，上“数据理河”

微信小程序、知识星球、www.bj-xinghe.com、微信群（13462421224）同步分享更新

第一部分

01

本周创新药重点关注

02

国内创新药回顾

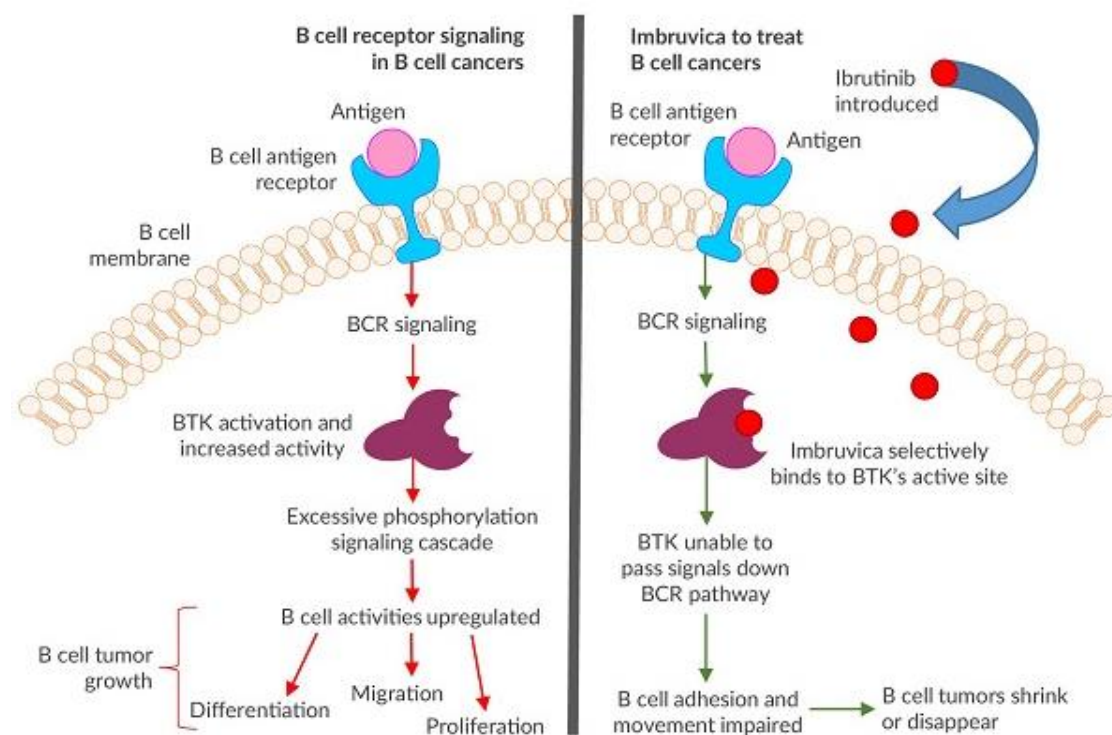
03

全球新药速递

BTK是治疗B细胞瘤的关键靶点之一

- 布鲁顿氏酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）是一种高度保守的非受体型酪氨酸激酶，属于TEC受体家族，其位于B淋巴细胞受体（BCR）下游，可通过介导多条信号通路活化从而调控B细胞的发育和成熟。B细胞在分化和活化的不同阶段发生恶性增殖会导致多种类型的B细胞淋巴瘤，如急性淋巴细胞白血病（ALL）、套细胞淋巴瘤（MCL）、边缘区淋巴瘤（MZL）等。BTK活化可通过级联磷酸化信号传导促进B细胞的增殖、分化和迁移，在B细胞淋巴瘤中发挥关键致病作用。抑制BTK活性可阻断BCR下游信号通路活化，造成B细胞黏附和迁移受阻，最终导致B细胞淋巴瘤的缩小或消失。

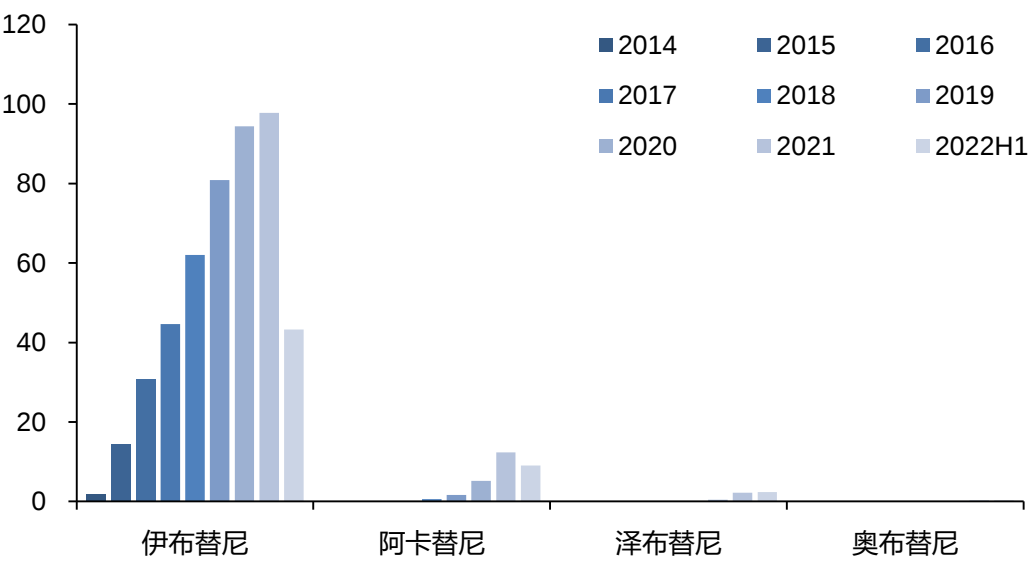
BTK抑制剂治疗B细胞瘤的作用机制



BTK抑制剂市场巨大，百亿市场空间持续增长

■ BTK是治疗B细胞淋巴瘤的有效靶点，目前全球共有5款BTK抑制剂获批上市。率先上市的伊布替尼（Ibrutinib）商业化放量迅速，2021年销售额达94.42亿美元。百济神州的泽布替尼和诺诚健华的奥布替尼也实现了销售额的迅速提升。2021年BTK抑制剂全球市场规模近110亿美元。根据弗若斯特沙利文预测，BTK抑制剂市场规模将持续高速增长，有望在2026年突破200亿美元。

已获批BTK抑制剂销售额（亿美元）



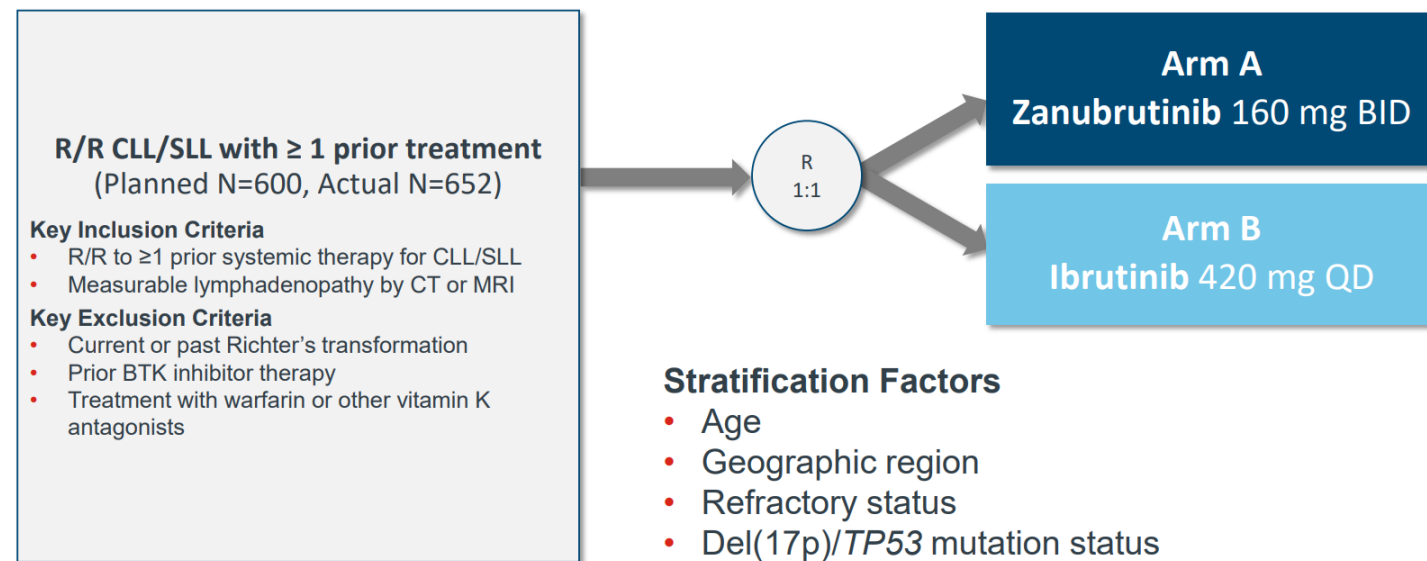
国内BTK抑制剂治疗血液肿瘤竞争格局（II期及以上）

药品名称	研发公司	适应症	研发阶段
伊布替尼	强生/艾伯维	慢性淋巴细胞白血病	获批上市
		套细胞淋巴瘤	获批上市
		巨球蛋白血症	获批上市
		边缘带B细胞淋巴瘤	III期
		弥漫性大B细胞淋巴瘤	III期
		滤泡中心淋巴瘤	III期
泽布替尼	百济神州	慢性淋巴细胞白血病	获批上市
		套细胞淋巴瘤	获批上市
		边缘带B细胞淋巴瘤	II期
		巨球蛋白血症	获批上市
		弥漫性大B细胞淋巴瘤	II期
奥布替尼	诺诚健华	慢性淋巴细胞白血病	获批上市
		套细胞淋巴瘤	获批上市
		边缘带B细胞淋巴瘤	NDA
		弥漫性大B细胞淋巴瘤	III期
		巨球蛋白血症	NDA
阿卡替尼	阿斯利康	慢性淋巴细胞白血病	III期
		套细胞淋巴瘤	III期
LOXO-305	礼来	慢性淋巴细胞白血病	III期
		套细胞淋巴瘤	III期
DTRMWXHS-12	导明医药	套细胞淋巴瘤	II期
		巨球蛋白血症	II期
CT-1530	赛林泰医药	套细胞淋巴瘤	II期

泽布替尼对比伊布替尼治疗成人R/R CLL/SLL取得PFS优效性结果

- 2022年10月12日，百济神州宣布宣布，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®（泽布替尼）对比亿珂®（伊布替尼），取得无进展生存期（PFS）的优效性结果。泽布替尼总体耐受性良好，本次分析显示的安全性结果与既往报告中一致。
- ALPINE是一项随机、全球3期临床试验旨在评估百悦泽®（泽布替尼）对比亿珂®（伊布替尼），用于治疗既往经治的复发或难治性CLL/SLL患者的效果。在该试验中，共入组了652例患者（其中60%在欧洲入组，17%在美国入组，14%在中国入组，9%在新西兰和澳大利亚入组），患者被随机分为两组，一组接受泽布替尼（160 mg，口服，每日两次）治疗，另一组接受伊布替尼（420 mg，口服，每日一次）治疗，直至患者出现疾病进展或不可接受的毒性。该试验的主要终点是总缓解率（ORR），关键次要终点包括无进展生存期（PFS）和房颤或房扑事件发生率；其他次要终点包括持续缓解时间（DoR）、总生存期（OS）以及不良事件发生率。今年4月，百济神州宣布了该研究的最终缓解评估结果，经IRC确认，泽布替尼显示了优于伊布替尼的ORR。
- 百济神州在美国递交用于治疗成人CLL/SLL患者的新适应症上市许可申请目前正在审评中，FDA对该项申请做出决定的目标时间为2023年1月20日。

ALPINE临床试验设计



泽布替尼对比伊布替尼治疗成人R/R CLL/SLL达到ORR主要终点

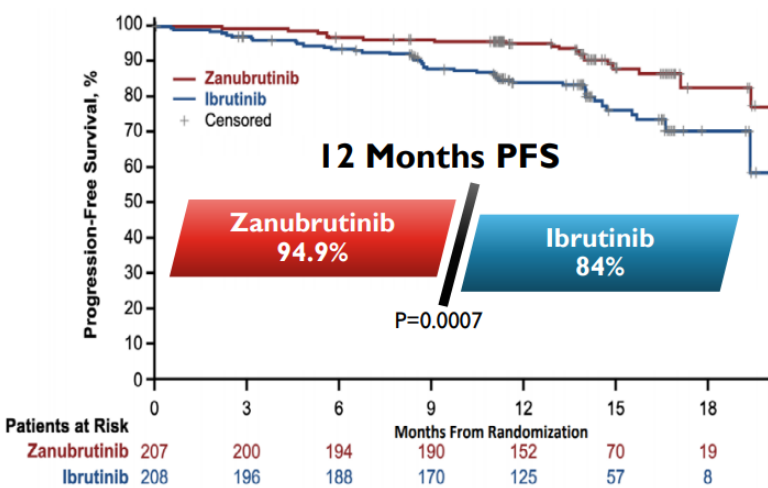
- 2022年4月11日，百济神州宣布了百悦泽®全球性 3 期临床试验ALPINE研究的最终缓解评估结果。此前在EHA 2021年会上公布的期中分析结果已显示百悦泽®在试验主要终点研究者评估的ORR上显示了优效性。此次最终缓解评估中，百悦泽®也达到了主要终点，在由IRC评估的ORR 方面展现了相比伊布替尼的优效性。试验的中位随访时间为 24.2 个月。百悦泽®对比伊布替尼，**ORR结果分别为80.4%和72.9%**（双侧 p 值=0.0264）。
- 安全性方面，百悦泽®总体耐受性良好，安全性结果与既往研究中的观察一致。预先指定的安全性分析表明，百悦泽®组的房颤或房扑发生率始终较低。在中位随访时间为24.2个月时，百悦泽® 组和伊布替尼组的房颤或房扑发生率分别为4.6%（n=15）和12.0%（n=39）。两个治疗组中各有 324 例患者，其中，百悦泽®组有 13.0%（n=42）患者因不良事件终止治疗，而这一数值在伊布替尼治疗组则为 17.6%（n=57）。百悦泽®与伊布替尼组中最常报告的 3 级及以上不良事件分别为中性粒细胞减少症（14.2% vs. 13.9%）、高血压（12.7% vs. 10.2%）、感染性肺炎（4% vs. 7.4%）、中性粒细胞计数降低（4.3% vs. 4.0%）、COVID-19 肺炎（4.3% vs. 3.1%）。

ALPINE临床试验中期分析结果

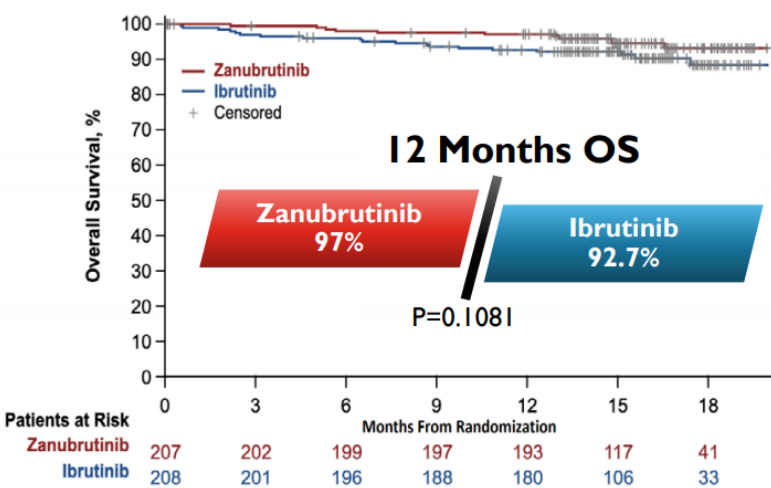
ORR by Investigator Assessment

	Zanubrutinib (n=207)	Ibrutinib (n=208)
Primary endpoint: ORR (PR+CR)	78.3%	62.5%
	P<0.001	
CR/CRi	1.9%	1.4%
PR	75.8%	61.1%
ORR (PR-L+PR+CR)	88.4%	81.3%

PFS by Investigator Assessment



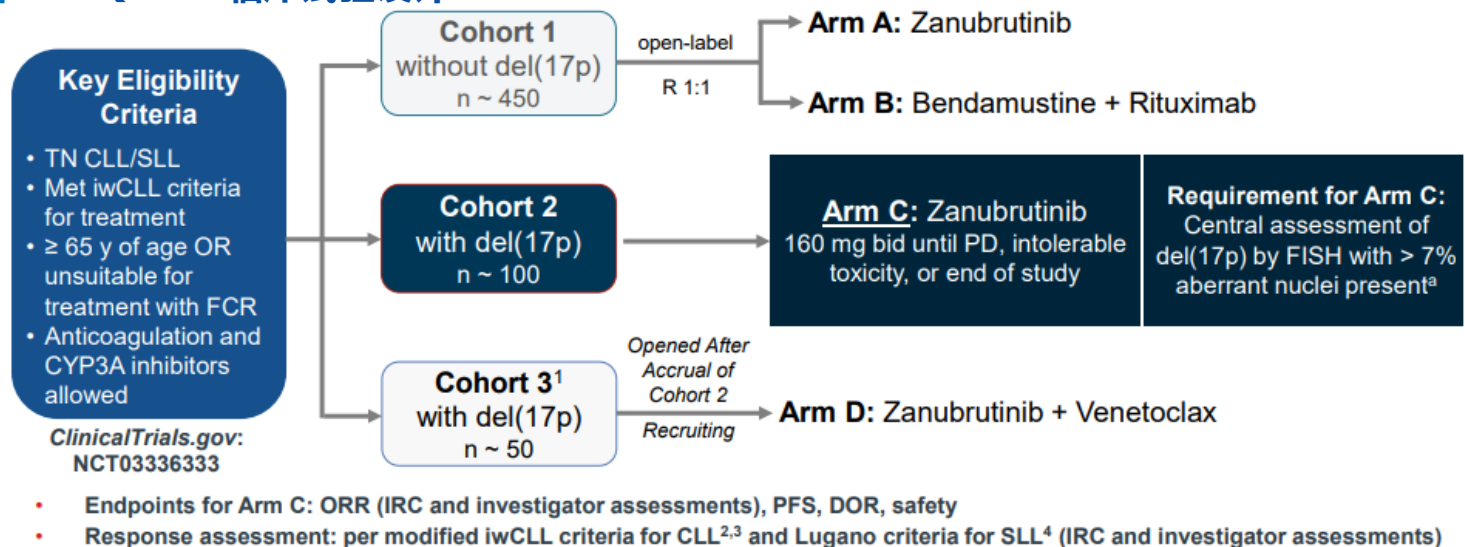
Overall Survival



泽布替尼对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗一线治疗CLL/SLL取得优效

- 2021年ASH年会上，百济神州以口头报告的形式公布了临床3期SEQUOIA试验数据，该试验对比了百悦泽®（泽布替尼）与苯达莫司汀联合利妥昔单抗（B + R）用于治疗初治CLL/SLL患者的效果，显示百悦泽®作为CLL患者的一线治疗对比B + R方案具有优效性。
- 在中期分析中，SEQUOIA随机队列1的数据达到主要终点，与B + R方案相比，百悦泽®在无进展生存期（PFS）方面取得了具有高统计学显著性的改善。A组（泽布替尼）和B组（BR方案）中位PFS（IRC评估）均尚未达到，A组2年PFS率较B组提升了16%（85.5% vs 69.5%），降低疾病进展风险达58%（HR 0.42，95% CI: 0.28 ~0.63），统计学差异非常显著（ $P < 0.0001$ ）。独立审查委员会（IRC）和研究者评估取得的疗效结果一致，风险比率（HR）均为0.42，且在不同特征的患者中均观察到该结果。在基于IRC和研究者的评估得出的总缓解率（ORR）方面，数据也显示了更好的疗效。与其在广泛的全球临床项目中观察到的数据相似，百悦泽®在CLL患者中总体耐受性良好。关键安全性指标房颤的发生率较低。
- 此外，正在进行的队列3（D组）在携带del（17p，一种高危特征）的CLL患者中评价百悦泽®与Bcl-2抑制剂维奈克拉的联合用药试验，其早期安全性结果也表明，联合治疗的耐受性良好。

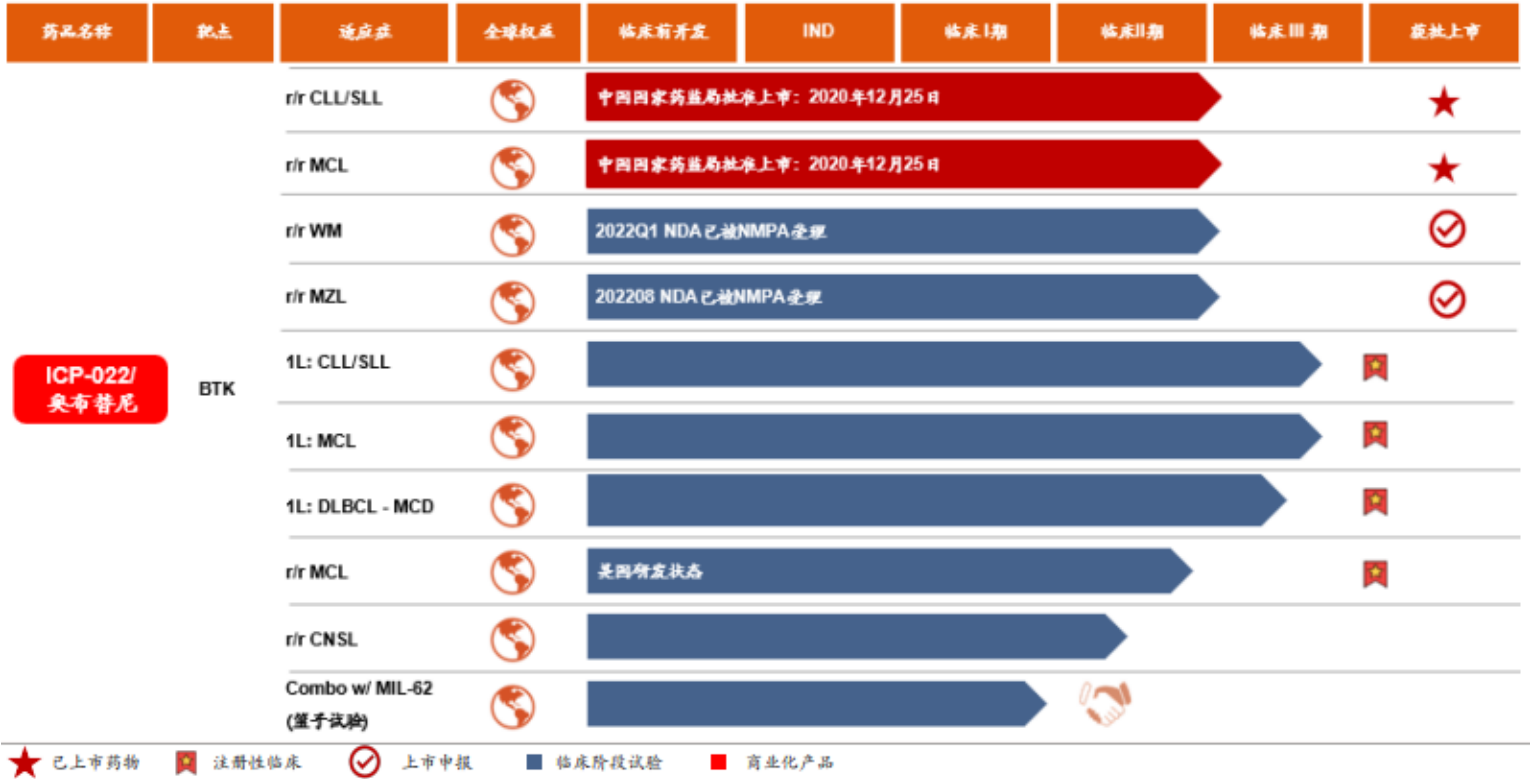
SEQUOIA临床试验设计



诺诚健华：潜在BIC BTK抑制剂奥布替尼

- 奥布替尼是诺诚健华研发的1类新药，是具高度选择性的新型BTK抑制剂，旨在用于治疗淋巴瘤及自身免疫性疾病。奥布替尼于2020年12月25日在中国附条件获批用于治疗复发/难治性CLL/SLL、以及复发/难治性套细胞淋巴瘤(MCL) 两项适应症。2021年底，奥布替尼被纳入国家医保。奥布替尼还获得了FDA授予的突破性疗法认定 (Breakthrough Therapy Designation) ，用于治疗复发/难治性套细胞淋巴瘤（R/R MCL）。
- 奥布替尼还在中国开展治疗边缘区淋巴瘤(MZL)、中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)、华氏巨球蛋白血症(WM)及弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)在内的多种B细胞淋巴瘤的临床试验。

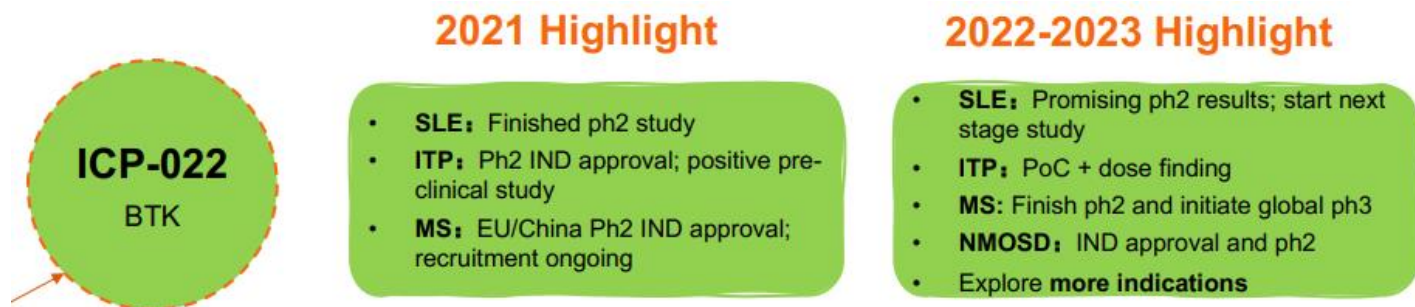
奥布替尼治疗血液瘤临床试验计划



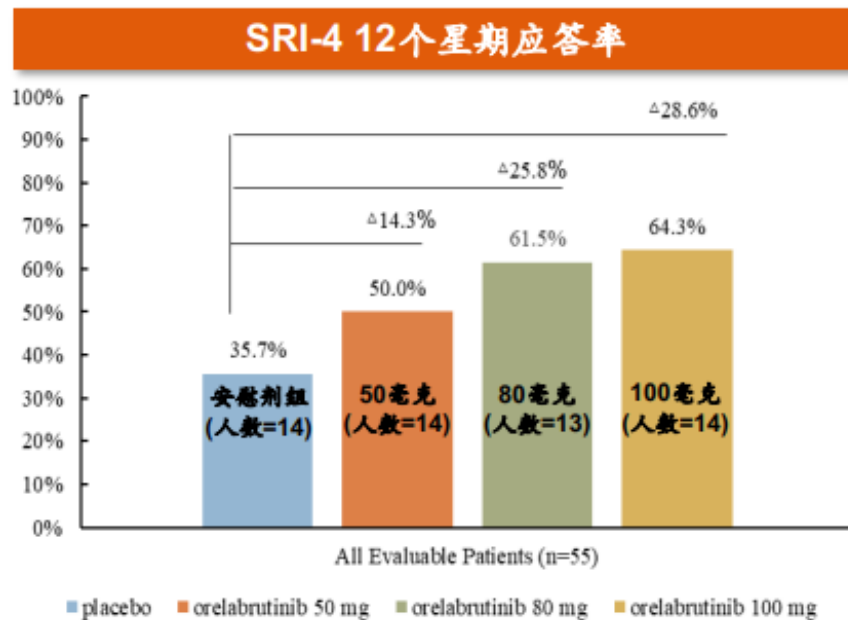
奥布替尼治疗自免疾病多项临床试验正在开展

- B细胞参与多种自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、多发性硬化、视神经脊髓炎频谱系疾病等，BTK作为B细胞受体信号通路中的一个关键激酶，参与调控B细胞参与的自免疾病发病过程。诺诚健华开展了多项临床试验探索奥布替尼在自免疾病中的治疗效果。
- 2022年3月，诺诚健华公布了奥布替尼治疗SLE的II期试验积极数据，奥布替尼既安全又具有良好耐受性，SLE反应者指数-4（SRI-4）应答率展现出剂量依赖性的显著改善，公司正在与CDE就奥布替尼用于治疗SLE的下一阶段开发程序进行最后阶段的讨论。
- 此外，与Biogen合作的治疗MS的II期试验正进展至患者招募的最后阶段。奥布替尼用于治疗原发性免疫性血小板减少症（ITP）的II期临床试验即将完成患者招募。治疗视神经脊髓炎谱系障碍（「NMOSD」）的II期临床试验已在中国启动。

奥布替尼治疗自免疾病临床试验进度



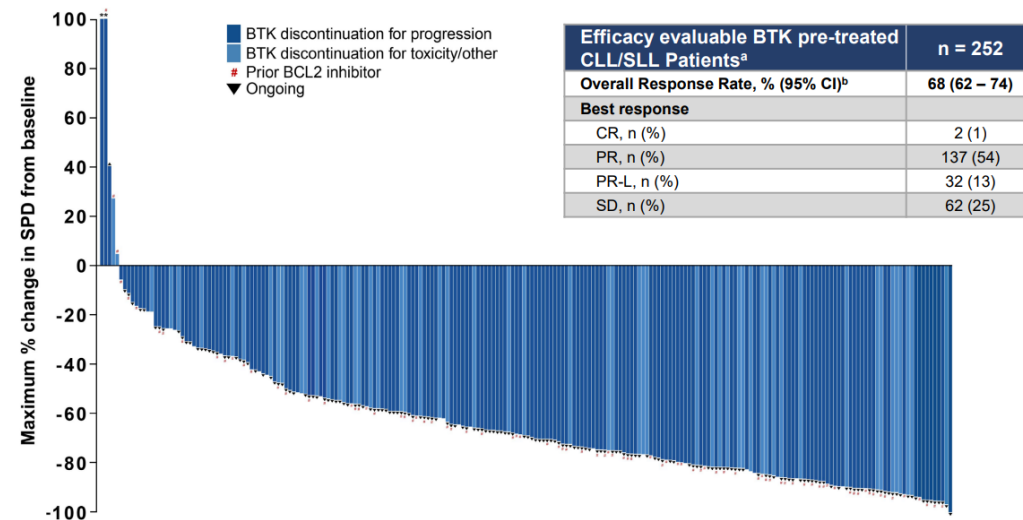
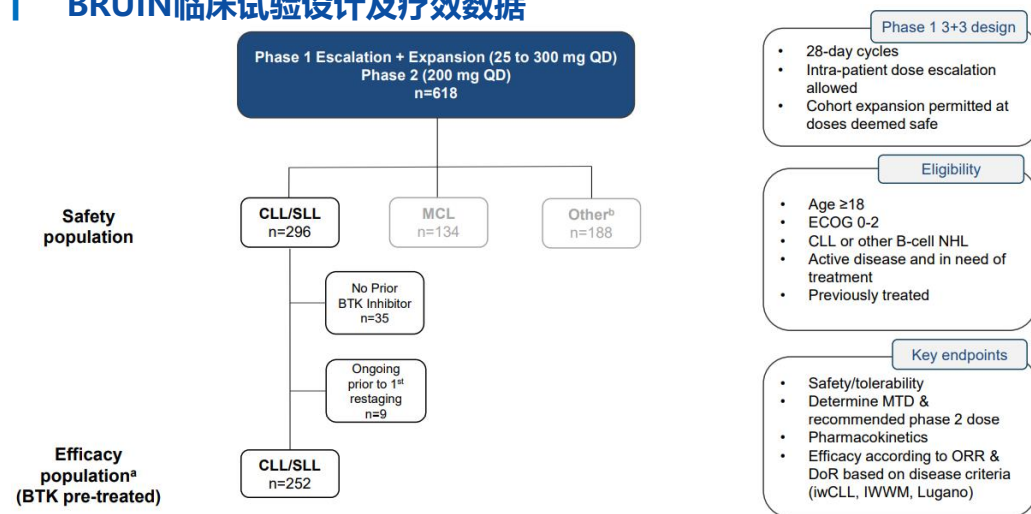
奥布替尼治疗SLE临床试验结果



礼来：新一代非共价BTK抑制剂LOXO-305

- LOXO-305是由礼来子公司Loxo Oncology研发的新一代非共价BTK抑制剂，与目前上市的共价BTK抑制剂不同，LOXO-305不与C481产生共价结合，因此不会受到耐药C481突变对活性造成的抑制，有望克服共价BTK抑制剂的耐药性。
- ASH 2021年会上，礼来公布了LOXO-305治疗经治的CLL/SLL临床I/II期试验BRUIN最新数据，该临床试验共招募了296例CLL/SLL患者，这些患者既往接受的系统性治疗中位线数为3线，接受过CD20单抗（88%）、化疗（79%）、BCL-2抑制剂（41%）、PI3K抑制剂（20%）、CAR-T（6%）和干细胞移植（2%）等多种疗法。对252例经过BTK抑制剂治疗的患者进行疗效评估的结果显示，ORR为68%（95%CI：62~74），其中2例CR、137例PR、32例部分缓解伴淋巴细胞增多（PR-L）、62例SD。截至数据截止日期，74%的患者仍在接受治疗。疗效可评估CLL/SLL患者的中位随访时间为9.4个月。在既往接受过BTK治疗的261例患者中，mPFS尚未达到，在既往接受过BTK抑制剂和BCL2抑制剂的108例患者中，mPFS为18个月。
- 安全性方面，所有入组的618例患者中，超过96%的患者接受了至少一次200 mg QD或以上剂量的LOXO-305，最常见的不良事件是乏力（23%）、腹泻（19%）、中性粒细胞减少（18%）和挫伤（13%），房性心律失常和出血分别为2%和8%。在1%的患者中观察到药物相关不良事件导致的永久停药。未报告剂量限制性毒性，未达到最大耐受剂量。

BRUIN临床试验设计及疗效数据



礼来：新一代非共价BTK抑制剂LOXO-305

- 2021年12月15日，礼来已向FDA滚动递交pirtobrutinib（LOXO-305）新药上市申请（NDA），用于治疗套细胞淋巴瘤。今年3月，信达获得Pirtobrutinib（LOXO-305）未来在中国大陆商业化权利的优先谈判权
- 目前，礼来/Loxo已经启动了5项大型的全球多中心关键III期临床，其中BRUIN CLL-321针对BTK抑制剂不耐受或治疗后疾病进展的CLL/SLL患者，计划入组250人，中国40人。BRUIN CLL-313针对初治CLL/SLL患者，与B+R方案进行头对头对比。而BRUIN MCL-321针对MCL患者，与已上市的3款BTK抑制剂伊布替尼、阿卡替尼和泽布替尼进行头对头比较。该临床试验全球计划入组500人，中国100人。

LOXO-305临床试验计划

Study	Indication*	Title	Phase	Patients	Primary Outcome**	Primary Completion	Completion
NCT04666038	Chronic Lymphocytic Leukemia	Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice (IdelaR or BR) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN CLL-321)	3	250	To evaluate progression-free survival (PFS) of LOXO-305 monotherapy (Arm A) compared to investigator's choice of idelalisib plus rituximab (IdelaR) or bendamustine plus rituximab (BR) (Arm B)	Jan 2024	Jun 2024
NCT05023980	Chronic Lymphocytic Leukemia	A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab (BR) in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN CLL-313)	3	250	To evaluate progression-free survival (PFS) of pirtobrutinib (Arm A) compared to bendamustine and rituximab (Arm B)	Nov 2024	Jul 2026
NCT04965493	Chronic Lymphocytic Leukemia	A Trial of Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab (PVR) Versus Venetoclax and Rituximab (VR) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (BRUIN CLL-322)	3	600	To evaluate progression-free survival (PFS) of pirtobrutinib plus venetoclax and rituximab (Arm A) compared to venetoclax and rituximab (Arm B)	Oct 2025	Jan 2027
NCT05254743	Chronic Lymphocytic Leukemia	A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN CLL-314)	3	650	Percentage of Participants Achieving Complete Response (CR) or Partial Response (PR): Overall Response Rate (ORR)	Mar 2028	Mar 2029
NCT04662255	Lymphoma, Mantle-Cell	Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL) (BRUIN MCL-321)	3	500	To compare progression-free survival (PFS) of pirtobrutinib as monotherapy (Arm A) to investigator choice of covalent BTK inhibitor monotherapy (Arm B) in patients with previously treated mantle cell lymphoma (MCL)	Apr 2025	Apr 2025

第二部分

01 本周创新药重点关注

02 国内创新药回顾

03 全球新药速递

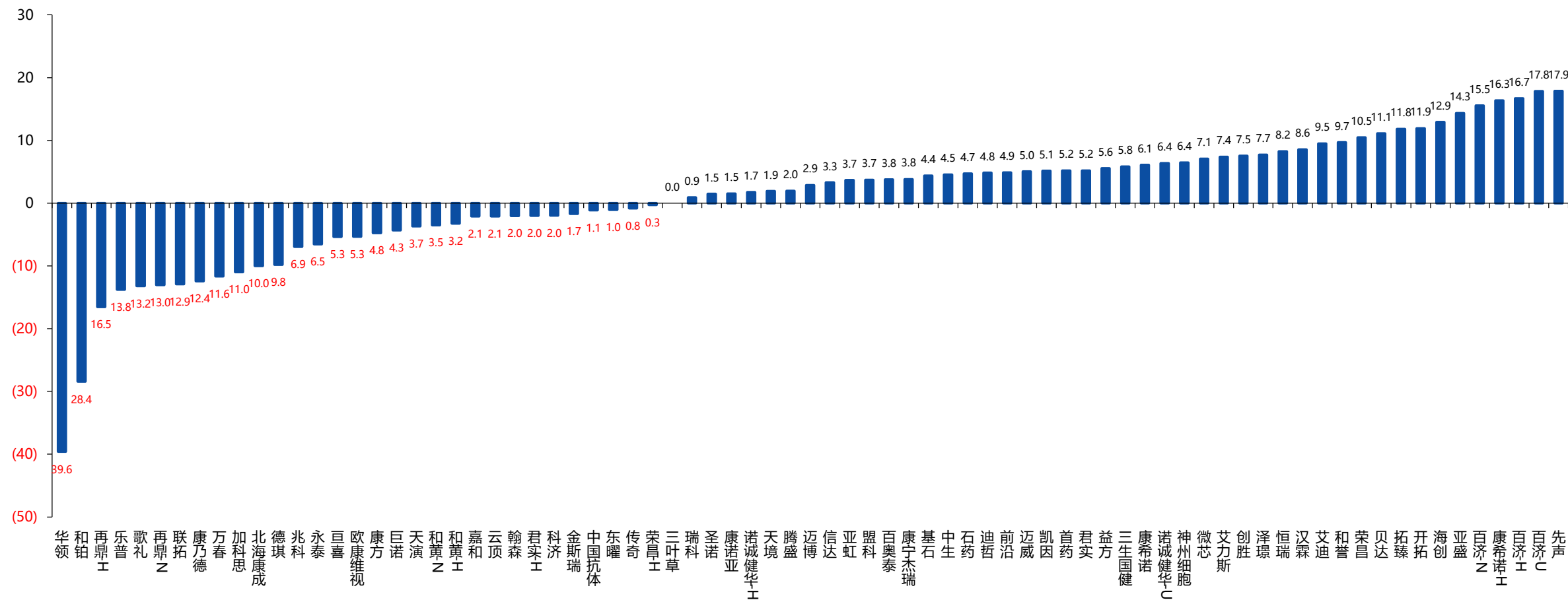
本周创新药企涨跌幅

涨幅前5分别为：

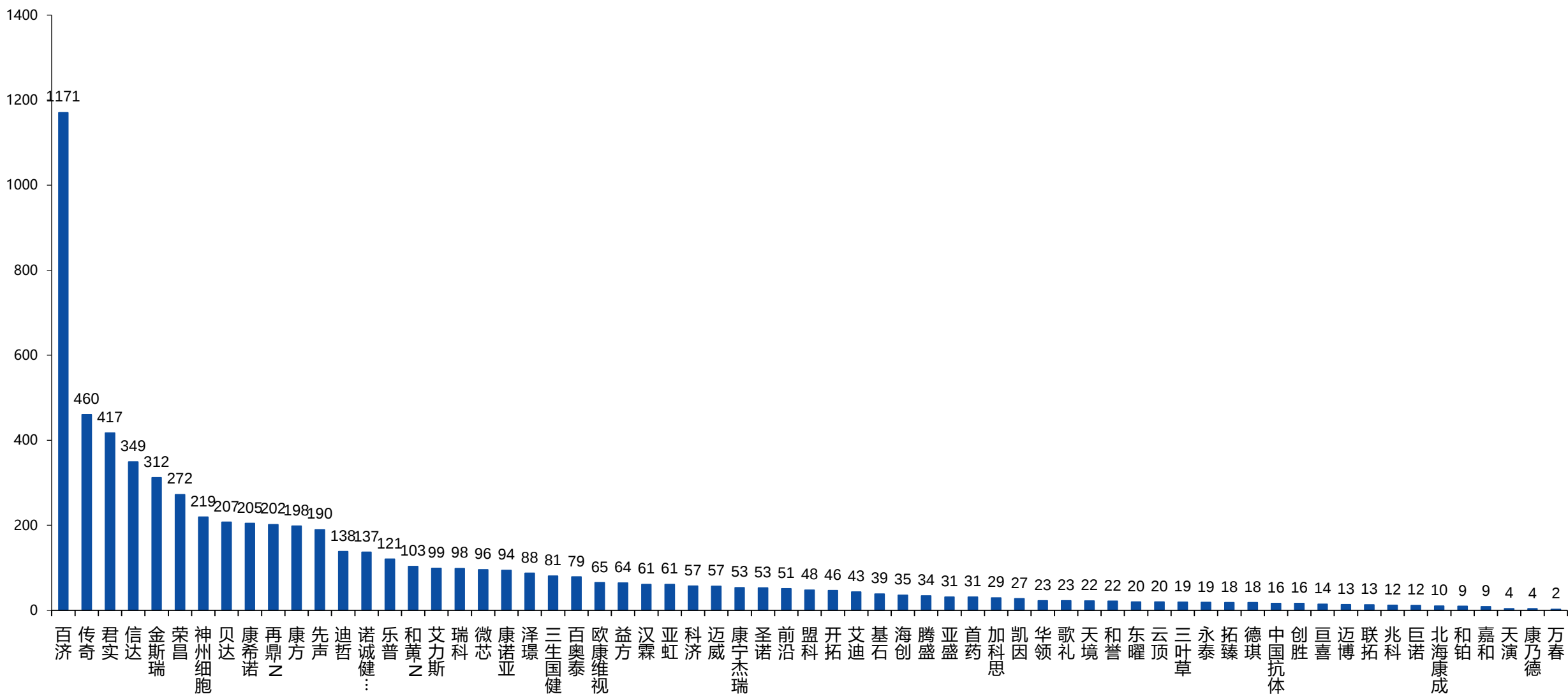
先声药业（+17.86%）百济神州-U（+17.84%）百济神州-B（+16.68%）康希诺生物-B（+16.34%）百济神州（+15.55%）

跌幅前5分别为：

华领医药-B（-39.59%）和铂医药（-28.42%）再鼎医药-SB（-16.51%）乐普生物-B（-13.76%）歌礼制药-B（-13.21%）



Biotech公司最新市值（亿元）



资料来源：Wind，截至2022-10-15，华创证券

本周国产创新药受理统计

■ 本周，国产新药IND数量为22个。

受理号	药品名称	企业名称	承办日期	受理号	药品名称	企业名称	承办日期
CXHL2200797	TB-B002D注射液	图微安创	2022/10/14	CXHL2200777	NM6603胶囊	藤济生物;	2022/10/11
CXSL2200516	PM8002注射液	普米斯	2022/10/14	CXHL2200774	GFH220胶囊	劲方医药	2022/10/11
CXHL2200794	[177Lu]Lu-XT033注射液	先通国际	2022/10/14	CXSL2200508	注射用SIM0237	先声药业	2022/10/10
CXSL2200512	自体抗CLL-1嵌合抗原受体T细胞注射液	百暨基因	2022/10/13	CXSL2200507	EMB-09注射液	岸迈生物	2022/10/10
CXHL2200791	NHL35700片	恩华药业;枢境生物;	2022/10/13	CXHL2200770	NTQ2494片	正大天晴	2022/10/10
CXHL2200790	C66胶囊	温州医科大学	2022/10/12	CXHL2200768	VG081821AC片	春禾医药	2022/10/10
CXHL2200788	HS-10390片	恒邦药业;翰森生物	2022/10/12	CXSL2200506	SIM0348注射液	先声药业	2022/10/10
CXHL2200785	VVN461滴眼液	维眸生物	2022/10/12	CXSL2200505	CG-BM1异体人骨髓间充质干细胞注射液	赛隽生物	2022/10/10
CXHL2200783	注射用DN015089	迪诺医药	2022/10/12	CXSL2200504	AK2017注射液	安科生物	2022/10/10
CXHL2200781	SYH2043片	石药集团	2022/10/12	CXHL2200766	RP902片	润佳医药	2022/10/10
CXSL2200509	人源化神经生长因子抗体注射液	三生制药	2022/10/11	CXHL2200765	TQB3616胶囊	正大天晴	2022/10/10

本周创新药交易事件

交易时间	主体方	合作方	交易类型	交易流向	权益地区	交易项目	交易适应症	药物作用机制	交易费用
2022-10-10	Evgen Pharma	Stalicia SA	许可	国外 to 国外	全球	磺胺葡聚糖 (临床II期)	精神分裂症 神经发育障碍	HDAC抑制剂 Nrf2刺激剂	预付款50万美元，总里程碑付款1.605亿美元
2022-10-10	百济神州	Immune-Onc Therapeutics	合作	国外 to 国内	中国	IO-108/202与 tislelizumab联合用药	肿瘤	LILRB拮抗剂	
2022-10-10	和铂医药	石药集团	许可	国内 to 国内	中国	巴托利单抗 (临床III期)	甲状腺相关性眼病 视神经脊髓炎	FCGRT拮抗剂	1.5亿元预付款及其他潜在里程碑付款，最高总额超10亿元人民币
2022-10-11	达石药业	映恩生物	许可	国内 to 国内		DS005 (临床前)	肿瘤	双抗ADC	
2022-10-11	PsychoGenics	Karuna Therapeutics	合作	国外 to 国外		利用机器学习识别和评估新候选药物	精神疾病		
2022-10-11	Nimbus Therapeutics	礼来	许可	国外 to 国外	全球	药物发现引擎设计和开发突破性药物	代谢疾病	AMPK激活剂	高达4.96亿美元的收入，包括研究经费和潜在的里程碑付款，以及净销售额的特许权使用费
2022-10-11	驯鹿医疗	Cabaletta Bio	许可	国外 to 国内	全球	fully-human CD19 binder	自身免疫疾病	靶向CD19的CAR-T产品	高达约1.62亿美元的总付款，包括前期付款以及最多两种产品的潜在开发和销售里程碑付款
2022-10-12	Moderna	默克	期权	国外 to 国外	全球	mRNA-4157/V940与 KEYTRUDA联合用药	黑色素瘤	免疫刺激剂	总金额高达2.5亿美元
2022-10-12	Mirati Therapeutics	Aadi Bioscience	合作	国外 to 国外		达格西布与西罗莫司联合用药	癌症	KRASG12C抑制剂 mTOR抑制剂	
2022-10-13	Xcell Biosciences	aCGT Vector	合作	国外 to 国外		为癌症患者开发个性化细胞和基因疗程	癌症	细胞/基因疗法	
2022-10-13	新芽基因	药明生基	合作	国内 to 国内		加速推进基因编辑药物研发	杜氏肌营养不良症		

- 【荣昌生物】泰它西普（RC18）获得美国FDA的颁发针对治疗重症肌无力(MG)的孤儿药资格认定。
- 【信达生物】1、NMPA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的肝细胞癌患者的治疗的新适应症上市申请。2、NMPA批准高选择性RET抑制剂塞普替尼的上市申请，用于治疗转染重排基因融合阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌等疾病。
- 【恒瑞医药】1、马来酸吡咯替尼片（80mg、160mg）的药品上市许可申请获NMPA受理，该药与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于治疗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。2、产品盐酸左布比卡因注射液（注射剂，10ml:75mg，化药）通过仿制药质量和疗效一致性评价，该药用于治疗外科硬膜外阻滞麻醉。
- 【复宏汉霖】汉贝泰（贝伐珠单抗注射液）新增宫颈癌及上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌两项适应症的补充申请获CDE受理。
- 【百济神州】1、在治疗既往经治的复发/难治性 CLL/ SLL患者的全球III期临床试验中百悦泽（泽布替尼）对比亿珂（伊布替尼），取得无进展生存期的优效性结果。2、百悦泽（泽布替尼胶囊）获得EMA人用药品委员会（CHMP）上市许可的积极意见，建议百悦泽用于治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）成人患者。
- 【华领医药】全球首创新药葡萄糖激酶激活剂华堂宁（多格列艾汀片）已获得NMPA的上市批准，适用于单独用药治疗未经药物治疗的2型糖尿病患者，或者在单独使用二甲双胍血糖控制不佳时，与二甲双胍联合使用，治疗成人2型糖尿病。
- 【歌礼制药】新冠口服RdRp抑制剂ASC10多剂量递增I期临床试验完成前3个队列24名健康受试者给药。

- 【和铂医药】1、授权恩必普药业在大中华区开发、生产与商业化巴托利单抗（HBM9161），许可费包括预付款1.50亿元，开发里程碑付款最多4.00亿元。2、基于观察到的疗效不足趋势，公司按照独立数据监察委员会的建议，结束于中国开展的特那西普(HBM9036)临床III期试验，不再入组新受试者。
- 【和黄医药】1、于中国启动索乐匹尼布用于治疗成人温抗体型自身免疫性溶血性贫血的II/III期临床试验。2、索维来溴尼（口服靶向脾酪氨酸激酶）治疗成年抗体自身免疫性溶血性贫血患者的II/III期试验于中国境内启动。
- 【药明巨诺】瑞基奥仑赛注射液（靶向CD19，CAR-T产品）获得NMPA批准用于治疗复发或难治性滤泡性淋巴瘤。
- 【联拓生物】将终止在中国开展的与infigratinib（FGFR拮抗剂）治疗一线胆管癌（CCA）全球III期临床试验相关的活动，并且不再计划在其许可区域内继续进行infigratinib在CCA适应症中的开发和商业化。
- 【加科思】与默克达成评估JAB-21822（KRAS G12C抑制剂）与西妥昔单抗（靶向EGFR单克隆抗体）联合疗法在KRAS G12C突变的结直肠癌患者中临床效果的临床试验合作协议。
- 【嘉和生物】GB263T（新型EGFR/cMET/cMET三特异性抗体）的I/II期临床试验已完成中国首例患者给药，用于晚期非小细胞肺癌和其他实体瘤患者的治疗。
- 【创胜集团】将于SITC 2022年会公布有关TST001 (Osemitamab) 和TST005（PD-L1/TGF- β 双重功能抗体）的临床研究介绍摘要。
- 【康方生物】依沃西（PD-1/VEGF，AK112）联合佐斯利单抗（CD73，AK119）治疗晚期实体瘤患者的疗效和安全性Ib/II期临床试验获得NMPA批准开展。

第三部分

01 本周创新药重点关注

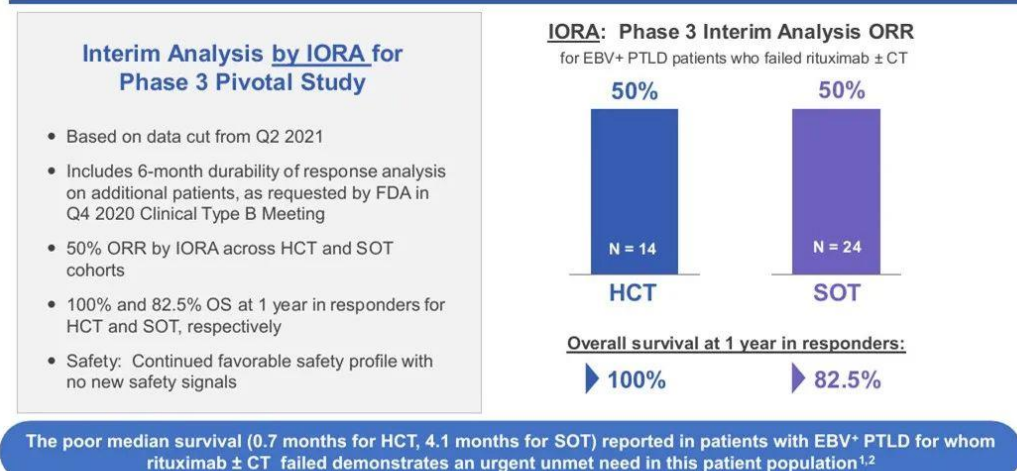
02 国内创新药回顾

03 全球创新药速递

现货型T细胞免疫疗法Ebvallo治疗EBV+PTLD获欧盟上市许可推荐

- 10月15日，Atara Biotherapeutics与Pierre Fabre联合宣布，其开发的现货型T细胞免疫疗法Ebvallo (tabelecleucel) 获得欧盟人用药品委员会 (CHMP) 上市许可推荐，用于治疗EB病毒 (EBV) 相关的移植后淋巴增殖性疾病 (EBV+PTLD)。病患包含曾至少接受过一次前期治疗的成人与2岁以上儿童患者。
- Ebvallo是一款现货型同种异体T细胞免疫疗法，以人类白细胞抗原 (HLA) 限定的方式靶向受EBV感染的细胞。该疗法除了针对利妥昔单抗治疗失败的移植后EBV+PTLD患者，还计划用于治疗包括鼻咽癌在内的其他EBV相关血液癌症和实体瘤。
- Ebvallo的上市申请是基于III期临床试验所获得的积极数据，去年底所公布的数据显示，截至2021年5月，在38例可评估患者 (24例SOT后，14例HCT后) 中观察到的平均客观缓解率 (ORR) 为50% (19/38, 95% CI: 33.4, 66.6)，包括完全缓解 (CR; n=5, SOT; n=5, HCT) 和部分缓解 (PR; n=7, SOT; n=2, HCT)。在19例获得缓解的患者中，11例患者的缓解持续时间 (DOR) 超过6个月，中位缓解持续时间尚未达到。安全性方面与之前发表的数据一致，未报告新的信号或问题。未发生移植物抗宿主病 (GvHD)、器官排斥、输注反应或与Ebvallo相关的细胞因子释放综合征等不良反应。

Tab-cel® Phase 3 ALLELE Data Presented at ASH 2021 Demonstrate 50% ORR and Impressive Overall Survival at 1 Year



ATARA BIO[®] HCT: allogeneic hematopoietic cell transplant; SOT: solid organ transplant; ORR: objective response rate (ORR) = complete response (CR) + partial response (PR); IORA = Independent Oncologic and Radiographic Assessment; OS = overall survival
1. Sanz J et al. ASH 2021. Abstract #1454. 2. Dharmadharka V et al. ASH 2021. Abstract #2528.

19

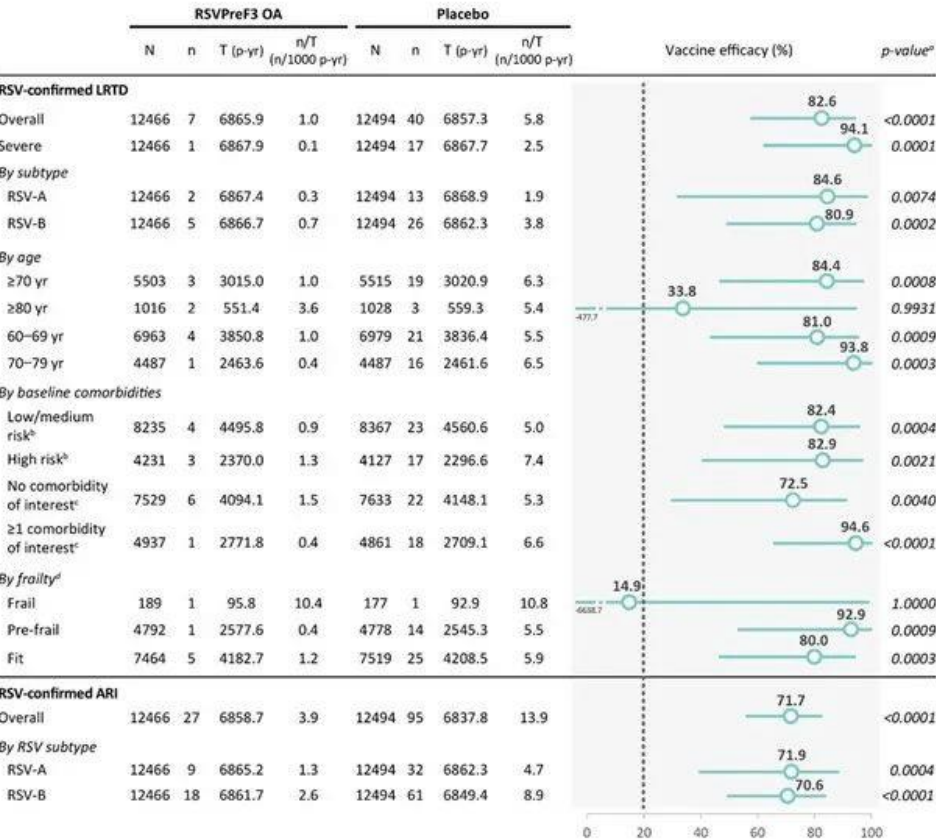
资料来源: <https://investors.atarabio.com/news-events/press-releases/detail/291/chmp-recommends-approval-of-atara-biotherapeutics>; Pierre Fabre官网; 华创证券

GSK候选RSV疫苗获III期试验积极结果

- 10月14日，GSK公布其在研双价呼吸道合胞病毒（RSV）候选疫苗，在关键临床III期试验中获得的积极结果。
- RSVPreF3 OA为GSK针对老年人的RSV候选疫苗，是由RSV融合前（prefusion）F糖蛋白（RSVPreF3）与GSK专有的佐剂组合而成。此融合前F糖蛋白为RSV病毒进入人体细胞所需。
- 这次公布结果的AResVi-006试验为随机、安慰剂为对照组的临床III期试验，共有来自17个国家共约2.5万名60岁以上成人参与。数据分析显示，试验达成主要终点，此RSV疫苗具有高达82.6%（96.95% CI：57.9-94.1）的总疫苗效力，可协助参与者避免RSV引起的下呼吸道疾病（感染人数，疫苗组：7/12466，安慰剂组：40/12494）。其他预定的次要终点的分析结果亦与此一致。疫苗预防严重性RSV下呼吸道疾病的效力，在那些存有像是心脏呼吸疾病与内分泌代谢等共病参与者中为94.6%（95% CI：65.9-99.9，感染人数，疫苗组：1/4937，安慰剂组：18/4861），而在那些年龄较大的参与者中（70-79岁）为93.8%（95% CI：60.2-99.9，感染人数，疫苗组：1/4487，安慰剂组：16/4487）。在此试验中，严重性RSV下呼吸道疾病定义为至少有2种下呼吸道症状，或是由研究员评估并经外部裁决委员会确认的严重症状。此外，此疫苗在预防A型（84.6%，CI：32.1-98.6）与B型（80.9%，CI：49.4-94.3）RSV感染亦展现一致的效力，在参与者身上皆可见中和抗体反应产生。

资料来源：<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-s-older-adult-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine-candidate/>；GSK官网；华创证券

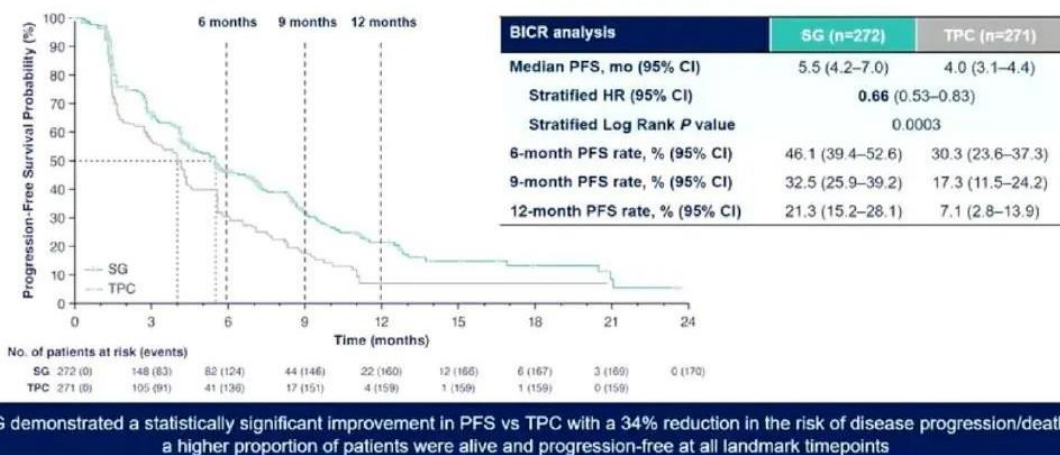
Figure 1. Vaccine efficacy against first episodes of RSV-confirmed LRTD and RSV-confirmed ARI (modified exposed set)



Cases reported up to the efficacy data lock point of 11 April 2022. N, number of participants in the modified exposed set; n, number of participants with ≥1 RSV-confirmed LRTD (identified by the adjudication committee) or ≥1 RSV-confirmed ARI; T, sum of follow-up time (from day 15 post-vaccination until first occurrence of the event, data lock point or drop-out); p-yr, person-years; n/T, incidence rate of participants reporting at least one event. Error bars represent 96.95% confidence intervals (CI) for primary objective (RSV-confirmed LRTD, overall) and 95% CI for other endpoints. ^aTwo-sided exact p-value conditional to number of cases comparing incidence rates. ^bCharlson comorbidity index: low/medium risk, participants with baseline comorbidity score ≤3; high risk, participants with baseline comorbidity score ≥3. ^cComorbidities of interest included chronic obstructive pulmonary disease, asthma, any chronic respiratory/pulmonary disease, chronic heart failure, diabetes mellitus type 1 or type 2 and advanced liver or renal disease. ^dFrailty status assessed using a gait speed test: frail, participants with a walking speed <0.4 m/s or not able to perform the test; pre-frail, participants with a walking speed of 0.4-0.99 m/s; fit, participants with a walking speed ≥1 m/s. Note: RSV subtype was unknown for 1 RSV-confirmed LRTD and 2 RSV-confirmed ARI episodes.

Trodelvy治疗HR阳性/HER2阴性转移性乳腺癌申请获FDA受理

- 10月12日，吉利德科学（Gilead Sciences）宣布美国FDA受理其抗体偶联药物Trodelvy（sacituzumab govitecan）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。
- 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。
- 这次sBLA的递交主要是基于TROPiCS-02临床III期试验结果。TROPiCS-02是一项全球性、多中心、开放标签的临床III期试验，共有543位HR阳性/HER2阴性转移性乳腺癌患者入组，以1:1的比例随机分配使用Trodelvy或医师选择的治疗方案。这些病患之前曾接受过内分泌疗法、CDK4/6抑制剂与2-4线化学治疗。在今年3月所公布的数据分析显示，Trodelvy治疗组患者在试验主要终点无进展生存期（PFS）上得到了统计学显著改善。
- 与接受医师选择化疗方案的对照组相比，Trodelvy组患者在疾病进展或死亡的风险上展现34%下降（中位无进展生存期：Trodelvy组vs.对照组=5.5 vs. 4个月，HR：0.66，95% CI：0.53-0.83，p=0.0003），并在死亡风险上相对于对照组有21%的下降（中位总生存期：Trodelvy组vs.对照组=14.4 vs. 11.2个月，HR：0.789，95% CI：0.646-0.964，p=0.02）。Trodelvy在安全性方面与之前试验结果一致，在此试验中没有发现新的安全性问题。



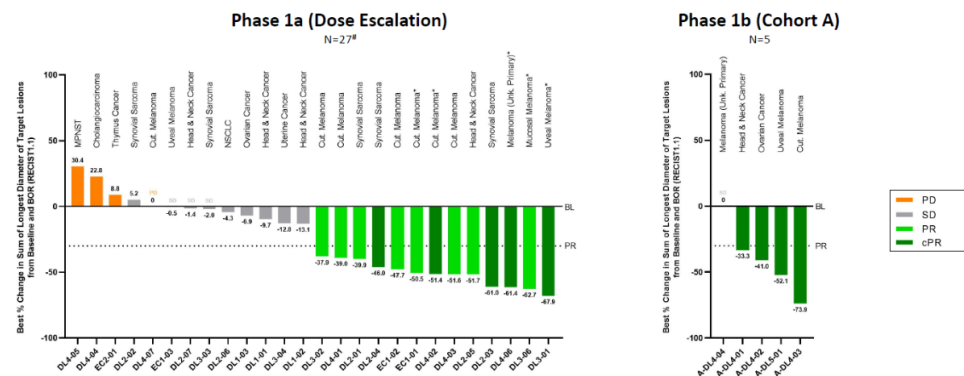
资料来源：<https://investors.gilead.com/news/news-details/2022/U.S.-FDA-Accepts-for-Priority-Review-the-Supplemental-Biologics-License-Application-for-Gileads-Trodelvy-for-Pre-Treated-HRHER2--Metastatic-Breast-Cancer/default.aspx>；吉利德官网；华创证券

TCR细胞疗法IMA203获I期试验积极结果

- 10月11日，Immatics公司公布了其靶向PRAME抗原的T细胞受体（TCR）细胞疗法IMA203的最新临床试验结果。
- Immatics公司的TCR细胞疗法IMA203靶向黑色素瘤中优先表达抗原（PRAME），这一抗原属于癌睾丸抗原类型，它们的特点是在多种实体瘤中经常会高度表达（包括非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈癌、肝癌等等），但是在除了睾丸以外的健康组织中几乎没有表达，因此有较高的安全性。Immatics公司采用其独有的细胞疗法生产平台，在6-10天内就可以完成T细胞的基因工程改造和生产。
- 在此前的剂量递增Ia期临床试验部分，低剂量的IMA203就表现出让肿瘤缩小的活性。Immatics公司在Ib期临床试验中采用了多种策略提高IMA203的效果，包括提高IMA203的剂量，改进IMA203的制造流程等等。试验数据显示，接受高剂量（超过10亿个TCR-T细胞）IMA203治疗的患者中，多种实体瘤患者获得确认客观缓解，其中包括黑色素瘤、头颈癌、葡萄膜黑色素瘤、卵巢癌、和滑膜肉瘤患者。在缓解持续时间方面，试验观察到高剂量治疗改善疗效持久性的早期信号。Ib期临床试验中接受治疗并获得初步缓解的4名患者中，缓解持续时间均超过12周并且仍然处于缓解期。

Best Overall Response

IMA203 Continues to Deliver Objective Responses in Major Solid Tumor Types



Confirmed objective responses across a broad spectrum of different tumor types such as cutaneous melanoma, uveal melanoma, head and neck cancer, ovarian cancer, synovial sarcoma

Data cut-off – 06-Sept-2022

11

* Maximum change of target lesions and RECIST 1.1 BOR at different timepoints; * Synovial sarcoma patient (DL3) PD at week 6 not shown as target lesions were not evaluable;

PD: Progressive disease; SD: Stable disease; PR: Partial response; cPR: Confirmed partial response; BL: Baseline

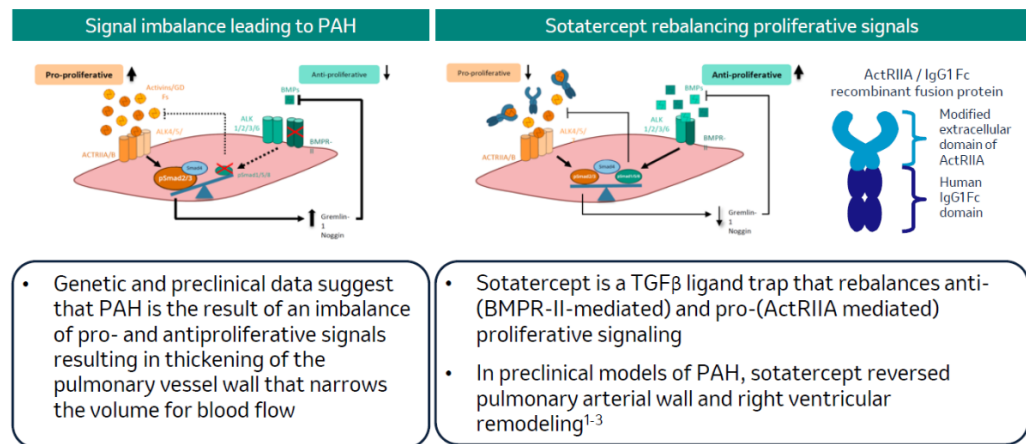
资料来源: <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/10/10/2530925/0/en/Immatics-Reports-Interim-Clinical-Data-Update-on-ACTengine-IMA203-TCR-T-Monotherapy-Targeting-PRAME.html>;

Immatics官网; 华创证券

Sotatercept治疗肺动脉高压获III期试验积极结果

- 10月11日，默沙东（MSD）宣布，其潜在“first-in-class”疗法sotatercept在治疗肺动脉高压的III期临床试验中达到主要临床终点。肺动脉高压是由于促进和抑制增生信号的不平衡导致肺动脉壁的血管增厚，限制血流，导致心脏右侧负担日渐加重，最终导致心力衰竭。
- Sotatercept是一款潜在“first-in-class”IIA型激活素受体（ActRIIA）融合蛋白。它将ActRIIA经过改造的细胞外域与抗体的Fc端融合在一起。它可以阻断激活素与细胞膜上的受体结合，从而降低激活素介导的信号传导。在临床前实验中它可以逆转肺动脉壁和右心室的重塑。它已经获得FDA授予的突破性疗法认定，这也是首款获得突破性疗法认定的肺动脉高压在研疗法。
- 在这项随机双盲，含安慰剂对照的关键性III期临床试验中，在接受治疗24周后，sotatercept与稳定背景治疗联用，与安慰剂相比，为患者的6分钟行走距离（6MWD）带来了统计显著并且具有临床意义的改善。除了达到主要终点，9项次要终点中8项表现出统计显著的改善。在安全性方面，sotatercept的整体安全性特征与II期临床试验中观察到的类似。

Sotatercept is a potential first-in-class activin receptor type IIA fusion protein



1. Humbert M, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 1204-15; 2. Cappellini MD, et al. Haematologica. 2019; 104: 477-84; 3. Yung L M, et al. Sci Transl Med. 2020; 12: eaaz5660.



资料来源：<https://www.merck.com/news/merck-announces-positive-top-line-results-from-pivotal-phase-3-stellar-trial-evaluating-sotatercept-for-the-treatment-of-adults-with-pulmonary-arterial-hypertension-pah/>；默沙东官网；华创证券

- 临床进度不达预期
- 新药销售不达预期

- 华创证券研究所
- 刘浩
- 医药研究员
- S0360520120002
- Email:liuhao@hcyjs.com

本材料仅供华创证券有限责任公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本材料而视其为客户。

本材料所载资料的来源被认为是可靠的，但本公司不保证其准确性或完整性。本材料所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布报告当日的判断。在不同时期，本公司可发出与本材料所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司在知晓范围内履行披露义务。材料中的内容和意见仅供参考，并不构成本公司对具体证券买卖的出价或询价。

本材料所载信息不构成对所涉及证券的个人投资建议，也未考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本材料中的任何意见或建议是否符合其特定状况，自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本材料中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的预期收入可能会波动。本材料版权仅为本公司所有，本公司对本材料保留一切权利。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用本材料的任何部分。如征得本公司许可进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华创证券研究”，且不得对本材料进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

证券市场是一个风险无时不在的市场，请您务必对盈亏风险有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。市场有风险，投资需谨慎。