

11 月全球新药月度报告

Insight / December, 2022

目录

Contents

01 全球新药进展概览

02 全球获批的新药

03 全球申请上市的新药

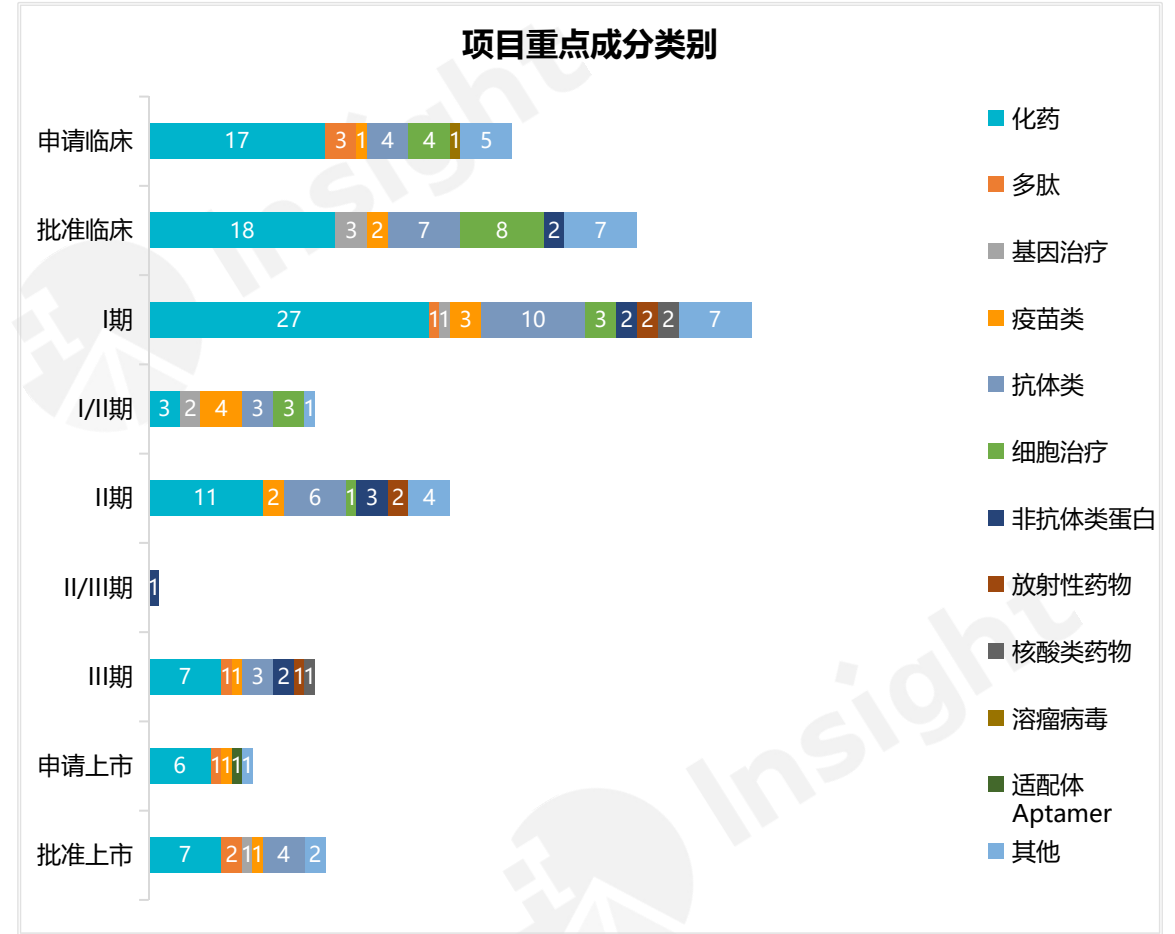
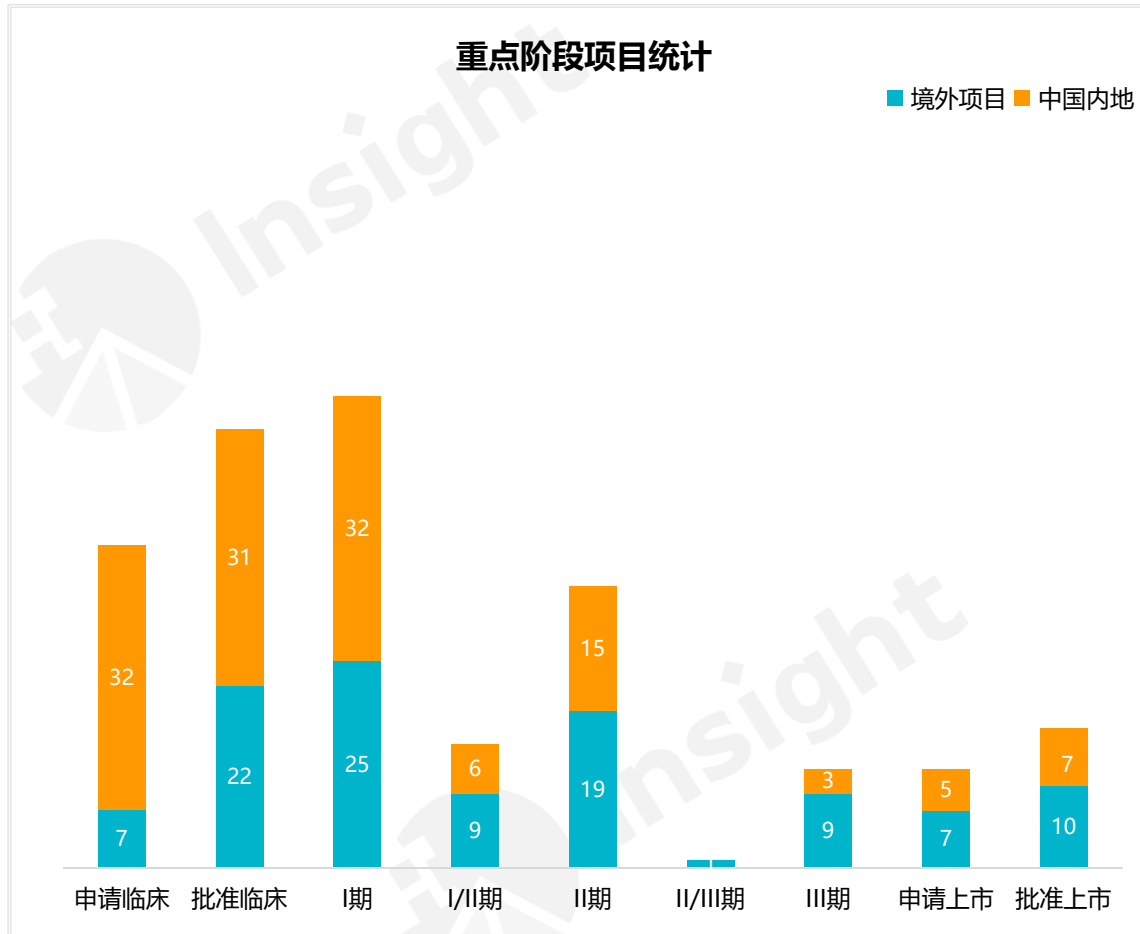
04 重点临床试验与结果

05 研发进度终止的新药

01

全球新药进展概览

全球新药 11 月进展到最新阶段的重点项目



- 11 月共 228 个项目推进到最新的阶段，其中进入临床及后续阶段的项目（148 个项目），中国内地占比 45.9%（68 个项目）
- 成分类别上，占比前三的分别是化药 42%，抗体类药物 16%，细胞治疗类药物为 8%

数据来源：Insight 数据库

数据说明：【申请临床/批准临床】进度根据国内外公开渠道披露信息统计整理

筛选方法：【全球最高状态时间】为 1101-1130，【全球最高状态】去除【临床前、临床中(分期未知)、临床 0 期】；项目统计中在中国内地和境外存在的临床前/临床 0 期非最高进度不展示

02

全球获批的新药

重点获批新药清单（部分）

11 月据 Insight 数据库统计，全球获批上市 71 款新药（包括新药、改良新和生物类似药）。下表展示了部分重点获批新药，完整清单获取方式详见文末。

疾病领域	药品名称	成分类别	靶点	企业	适应症	地区	获批时间	是否首次获批
肿瘤	林普利塞	化药	PI3Kδ	瓊黎药业, 恒瑞医药	滤泡性淋巴瘤	中国	2022-11-09	是
	Mirvetuximab soravtansine	抗体偶联物 (ADC)	FRα	ImmunoGen	卵巢上皮癌 输卵管癌 腹膜癌	美国	2022-11-14	是
感染性疾病	Ensirelvir	化药	3CLpro	盐野义制药	2019 冠状病毒病	日本	2022-11-22	是
	Rebyota	微生物相关	/	辉凌制药	艰难梭菌感染	美国	2022-11-30	是
内分泌和代谢系统疾病	Teplizumab	单特异性抗体	CD3	Provention Bio	1 型糖尿病	美国	2022-11-17	是
血液系统疾病	Etranacogene dezaparvovec	基因治疗	FIX	CSL, uniQure	B 型血友病	美国	2022-11-22	是
	羧基麦芽糖铁	化药	/	CSL Vifor	缺铁性贫血	中国	2022-11-28	是
精神障碍疾病	托鲁地文拉法辛	化药	SLC6A4 SLC6A2 SLC6A3	绿叶制药	抑郁症	中国	2022-11-03	是

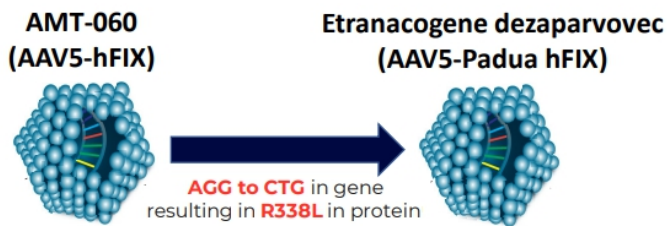
Etranacogene dezaparvovec—首款治疗 B 型血友病成人患者的基因疗法

2022 年 11 月 22 日，FDA 批准 CSL 和 uniQure 的 Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix, AMT-061) 用于治疗 B 型血友病成人患者。Hemgenix 将腺相关病毒 AAV5 作为载体，携带编码凝血因子 IX 基因变体 (FIX-Padua) 递送到患者体内。

■ B 型血友病治疗现状

在出血性疾病患者中，B 型血友病占 15%，主要为男性患者，发病率大约为四万分之一。B 型血友病最常见的治疗方法是终生预防性静脉注射 FIX 以维持患者 FIX 的正常水平。基因治疗提供致病基因的功能性拷贝，可以有效地治疗该疾病。

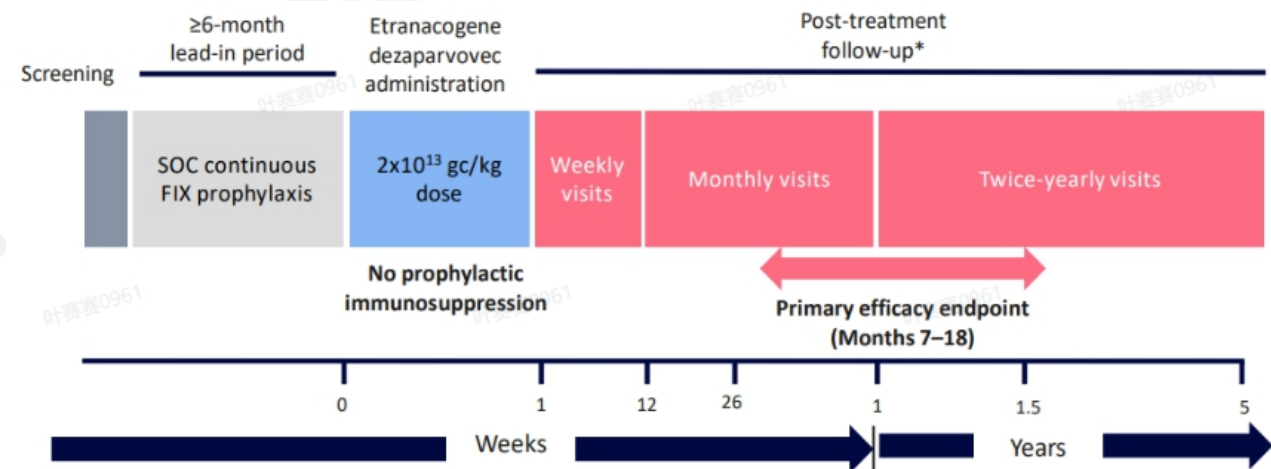
■ AMT-061 结构设计



AMT-061 是在前一代 AMT-060 的基础上将 338 位点的 ACG 变为 CTG，突变后的 Padua hFIX 活性比野生型 hFIX 活性提高 8-9 倍。

关键临床结果

本次获批基于一项多中心、开放标签、单臂 III 期的 HOPE-B 临床试验结果。研究共纳入 54 名 B 型血友病患者，接受剂量为 2×10^{13} gc/kg 的单次静脉输注，其中 53 名患者完成了 18 个月的随访。



- 主要终点：在给药 18 个月时，接受 AMT-061 治疗患者的 ABR 相比接受导入期 6 个月预防疗法降低了 64% (4.19 vs 1.51, $p=0.0002$)，显示出了统计学意义的差异。
- 98% 接受 AMT-061 治疗的患者保持了稳定的 FIX 活性水平，可以停止使用预防药物。

B 型血友病基因疗法的竞争格局

据 Insight 数据库统计，目前全球在研 B 型血友病的新药共计 61 款，其中基因疗法为 22 款（占比 36%）。下表展示的是进入临床阶段且近 5 年内仍然活跃的基因疗法。

药品名称	研发机构	病毒载体	全球最高状态	最新活跃时间
Etranacogene dezaparvovec	uniQure, CSL	AAV5	批准上市	2022-12-10
fidanacogene elaparvovec	罗氏, 辉瑞	AAV2	临床 III 期	2022-02-09
AskBio009	Asklepios BioPharmaceutical	AAV8	临床 I / II 期	2022-12-12
AMT-060	uniQure, 凯西制药	AAV5	临床 I / II 期	2021-04-15
DTX101	Ultragenyx	AAVrh10	临床 I / II 期	2021-11-06
FLT180a	Freeline Therapeutics	AAV3	临床 I / II 期	2022-10-05
CB 2679d-GT	Catalyst Biosciences	AAV	临床 I / II 期	/
SB-FIX*	Sangamo Therapeutics	AAV2/6	临床 I 期	2021-05-04
BBM-H901	信念医药	AAV	临床 I / II 期	2022-07-01
VGB-R04	天泽云泰	AAV	临床 I / II 期	2022-05-31
ZS801	至善唯新	AAV	临床 I / II 期	2022-11-09
YUVA-GT-F901	深圳市免疫基因治疗研究院	慢病毒	临床 I 期	2019-05-26

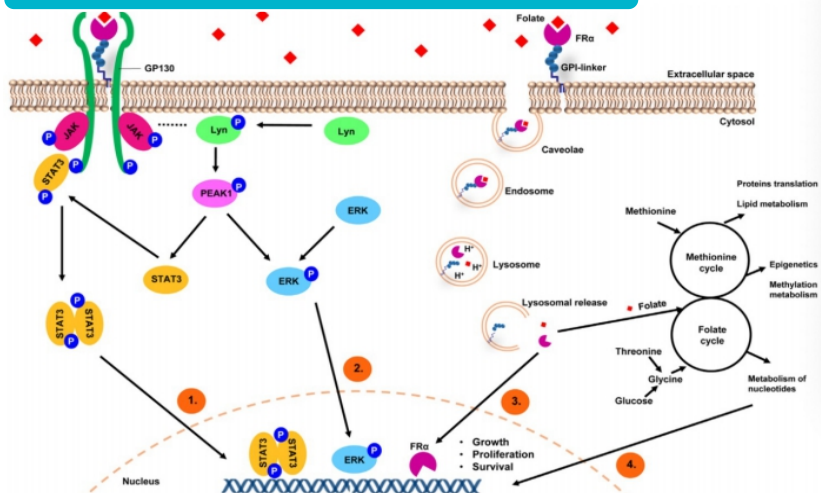
备注：最新活跃时间指 Insight 从各种可信的信息渠道获得的项目最新活跃时间（注册、试验进度、结果、交易、重要新闻等），临床前的进展暂时不纳入最新活跃时间的范围。*：研发项目终止

- 罗氏/辉瑞的 fidanacogene elaparvovec (SPK-9001) 采用 AAV2 作为载体，比 AMT-061 更早开发，但目前仍处于临床 III 期
- 国内玩家信念医药/信致医药、天泽云泰和至善唯新的治疗 B 型血友病的基因疗法已进入临床 I / II 期
- SB-FIX 是首个使用锌指磷酸酶 (Zinc finger nuclease, ZFN) 基因编辑技术的基因疗法，但已被终止开发
- 除深圳市免疫基因治疗研究院采用慢病毒作为载体外，其余均采用 AAV 作为载体 (AAV 不同血清型的主要区别在于衣壳蛋白 Cap 基因的不同，不同血清型对组织亲和性不同)

Mirvetuximab soravtansine—全球首款靶向叶酸受体 α (FR α) ADC

2022年11月14日, ImmunoGen 公司的靶向 FR α 的 ADC 药物 Mirvetuximab soravtansine (ELAHERE™) 获 FDA 加速批准, 用于治疗 FR α 阳性、铂耐药上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成年患者, 这些患者既往已接受 1 至 3 种全身治疗方案。2020 年 10 月 20 日, 华东医药与 ImmunoGen 达成协议, 获得该产品在中国的开发和商业化权益。

FR α 介导的叶酸内化和肿瘤信号传导调节



1. 叶酸与 FR α 结合可通过 GP130 共受体介导的 JAK 依赖过程诱导 STAT3 激活。
2. FR α 可以与 LYN 酪氨酸激酶形成大分子复合物, 后者可调节 PEAK1 的磷酸化以促进 ERK 和 STAT3 的激活。
3. GPI 锚定的 FR α 被内化在小窝囊泡中并形成早期内体, 其经历酸化并随后与溶酶体融合以释放 FR α 和叶酸。然后 FR α 易位到细胞核并直接充当转录因子。
4. FR α 作为叶酸转运体; 快速增殖的细胞需要摄入足够的叶酸, 以进行单碳代谢反应和 DNA 的生物合成、修复和甲基化。

关键临床试验 ORAYA (NCT04296890)

试验设计 (单臂, N=106)

- 入组标准: FR α 阳性铂耐药卵巢癌患者, 平均接受过 3 线治疗, 且全都接受过贝伐珠单抗治疗
- 给药方案: 患者在每 21 天周期 (C) 内 (Q3W) 的第 1 日接受单剂 Mirvetuximab soravtansine (6 mg/kg AIBW) 给药。

试验结果

- ORR: 32.4%, 包括 5 名患者完全缓解。
- Median DOR: 6.9 个月。
- 安全性: 常见的治疗相关不良反应都是低级别并且可逆的, 包括视线模糊、角膜疾病和恶心。总的来说, ELAHERE 的耐受性良好。

Efficacy Endpoints Assessed by Investigator and BICR

Endpoints	Investigator-Assessed (N=105)	BICR-Assessed (N=95)
ORR, n (%)	34 (32.4)	30 (31.6)
95% CI	[23.6, 42.2]	[22.4, 41.9]
Best overall response, n (%)		
Complete response	5 (4.8)	5 (5.3)
Partial response	29 (27.6)	25 (26.3)
Stable disease	48 (45.7)	53 (55.8)
Progressive disease	20 (19.0)	8 (8.4)
Not evaluable	3 (2.9)	4 (4.2)
mDOR,* months	6.9	11.7
95% CI	[5.6, 8.1]	[5.0, NR]
mPFS, months	4.3	5.5
95% CI	[3.7, 5.1]	[3.8, 6.9]

FR α 靶点肿瘤领域竞争格局

据 Insight 数据库统计，近 5 年内全球开发进入临床阶段的靶向 FR α 的肿瘤治疗药物共 9 款。主要以抗体偶联药物（ADC）为主。

药品名称	研发机构	成分类别	全球最高状态	适应症	最新活跃时间
Farletuzumab Ecteribulin	卫材, 百时美施贵宝, Morphotek	抗体偶联物 (ADC)	II 期	非小细胞肺癌腺癌, 卵巢癌, 输卵管癌, 腹膜癌	2022-11-23
IMGN151	ImmunoGen	抗体偶联物 (ADC)	I 期	输卵管癌, 子宫内膜癌, 腹膜癌, 卵巢上皮癌	2022-08-23
STRO-002	Sutro Biopharma, 天士力	抗体偶联物 (ADC)	I 期	卵巢癌, 输卵管癌, 子宫内膜癌, 腹膜癌	2022-03-22
ELU001	Elucida Oncology	其他偶联药物	I / II 期	实体瘤	2022-11-08
ITIL-306	Instil Bio	TIL 细胞疗法	I 期	非小细胞肺癌, 卵巢癌, 肾细胞癌	2022-10-31
CBP-1008	同宜医药	小分子偶联药物	II 期	乳腺癌, 卵巢癌, 输卵管癌, 腹膜癌, 卵巢上皮癌	2022-11-17
CBP-1018	同宜医药	小分子偶联药物	I 期	实体瘤	2022-11-17
PRO1184	普方生物	抗体偶联物 (ADC)	I / II 期	非小细胞肺癌, 间皮瘤, 卵巢癌, 子宫内膜癌, HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌, 三阴性乳腺癌	2022-11-28
BAT8006	百奥泰	抗体偶联物 (ADC)	I 期	实体瘤	2022-07-11

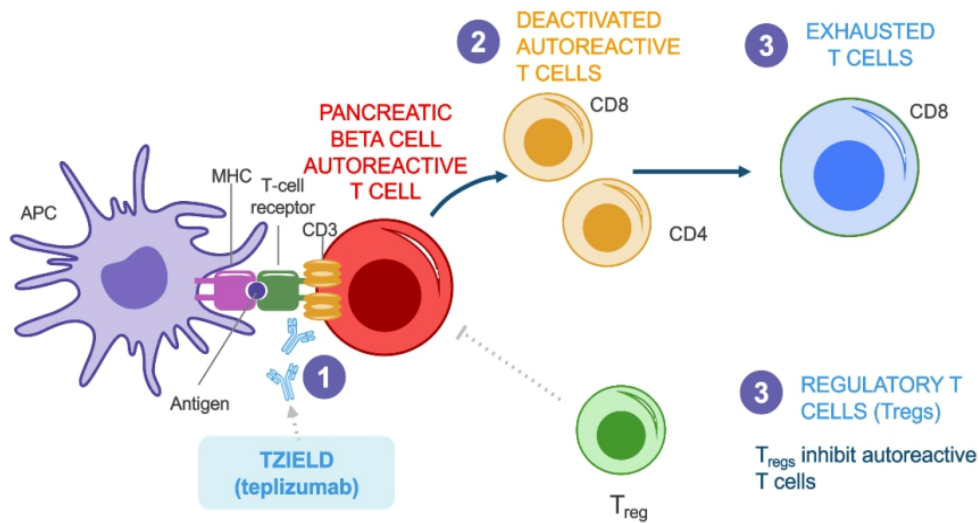
- FR α 靶点的难度较高，全球范围内研发的企业也较少，此前布局的巨头希数折戟。默沙东、卫材等顶级药企开发的相关小分子偶联药物、单抗均宣告临床失败。例如：2013 年，卫材的 FR α 单抗法利珠单抗（Farletuzumab）因 III 期临床试验未达到主要研究终点，后来转而选择开发 FR α -ADC 药物 Farletuzumab Ecteribulin。
- ADC 成为该靶点的救命稻草，目前全球有 9 个 FR α -ADC 在研项目，其中有 5 款进入临床阶段。
- 国内 FR α -ADC 的在研项目中除华东医药、天士力以授权的方式引进外，百奥泰及普方生物均为自主研发，且均进入临床开发阶段。

Teplizumab—全球首款延缓 1 型糖尿病药物获批上市

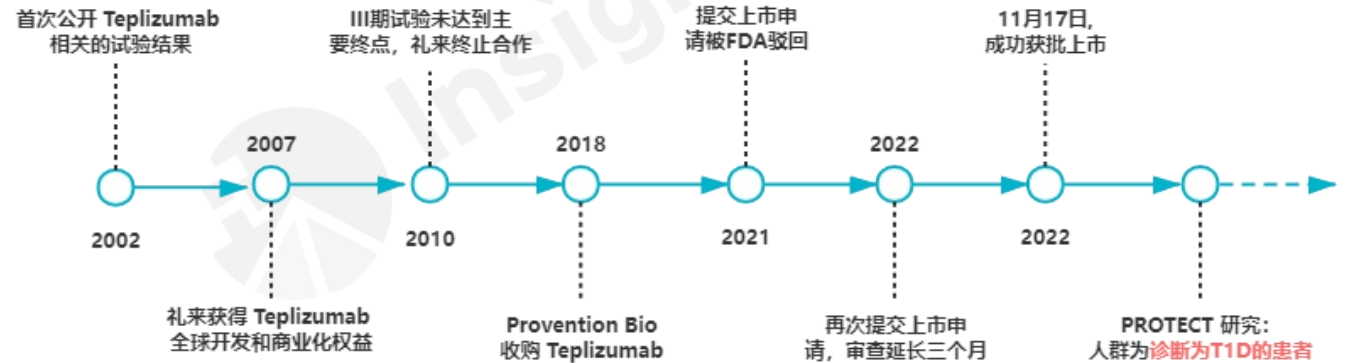
2022 年 11 月 17 日，Provention Bio 的 CD3 单克隆抗体 Teplizumab 获得 FDA 批准上市，用于延缓成人及 8 岁以上人群的 1 型糖尿病（T1D）疾病进程。

■ 作用机制

- 1 型糖尿病是 T 细胞和其他免疫细胞浸润及攻击胰岛 β 细胞致胰岛 β 细胞破坏，进而发展为胰岛素缺乏的一种器官特异性自身免疫性疾病。
- Teplizumab 通过与效应 T 细胞表面的 CD3 结合，抑制 T 细胞对胰岛 β 细胞的攻击，从而保护胰岛 β 细胞不受破坏。



研发历程



临床结果

- 76 例高危但尚未被诊断为 T1D 的受试者。
- Teplizumab 组 N=44；安慰剂组 N=32。
- 患者年龄范围在 8-49 岁，其中 72% 的受试者 ≤ 18 岁；

指标

结果(Teplizumab vs Placebo)

诊断为 3 级 T1D 中位时间	50 个月 vs 25 个月
诊断为 3 级 T1D 人数占比	45% vs 72%
安全性	淋巴细胞减少症：73% vs 6%；皮疹：36% vs 0%；白细胞减少症：21% vs 0%；头痛：11% vs 6%。

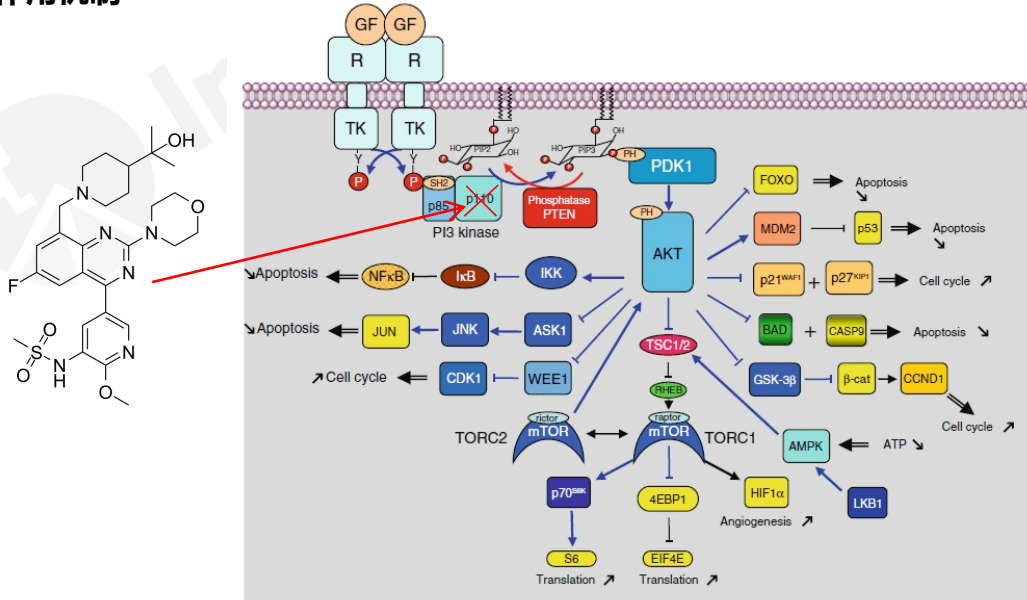
结果表明，Teplizumab 可延缓临床 1 型糖尿病发作至少 2 年时间，安全性和耐受性良好。

林普利塞—首个获批的国产 PI3Kδ 选择性抑制剂

2022 年 11 月 9 日，瓊黎药业的林普利塞片（因他瑞®）获得 NMPA 附条件批准上市，适用于既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治滤泡性淋巴瘤成人患者。

2021 年 2 月 9 日，恒瑞医药宣布对瓊黎药业进行 2000 万美金股权投资，并获得林普利塞在大中华地区的联合开发权益以及独家商业化权益。

■ 作用机制



- 磷脂酰肌醇-3-激酶的 δ 亚型 (PI3Kδ, p110δ) 由基因 PIK3CD 编码，主要在白细胞中表达，PI3Kδ 作为催化亚基，与调节亚基 (p58) 共同组成磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)，把底物二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP2) 转化为三磷酸磷脂酰肌醇 (PIP3)，PIP3 则通过信号传递使 AKT 通路激活。
- 林普利塞选择性抑制 PI3Kδ，降低 AKT 蛋白磷酸化水平，从而诱导细胞凋亡以及抑制恶性 B 细胞和原发肿瘤细胞的增殖。

■ 临床试验结果

此次获批基于一项单臂、开放、多中心 II 期临床试验 YY-20394-002 (CTR20182094) 的结果。

试验设计:

Oral 20 mg/片*4, QD, 28 天为一周期直至进展或毒性不可耐受。

试验终点	试验结果
ORR	79.8%
DCR	96.6%
OS(12-month)	91.4%
mTTR	1.9 months
mPFS	13.4 months
mDOR	12.3 months

■ 其他在研适应症

适应症	临床阶段	临床登记号	试验方案
T/NK细胞淋巴瘤	II期	CTR20210333	单臂, 单药
		NCT05274997	单臂, 单药
胸腺癌	II期	CTR20211436	单臂, 单药
弥漫性大B细胞淋巴瘤	I/II期	NCT04500561	单臂, 与奥沙利铂+吉西他滨联用
B细胞非霍奇金淋巴瘤	I/II期	NCT04948788	林普利塞+SHR1459 联用, 对照组: 奥沙利铂+吉西他滨
外周T细胞淋巴瘤	I期	CTR20191963	单臂, 单药
实体瘤	I期	CTR20191439	单臂, 单药
		CTR20220783	单臂, 与卡瑞利珠单抗联用

PI3K 抑制剂监管政策趋严

据 Insight 数据库统计，当前 PI3K δ 靶点项目超过 70 个，其中有 5 款药物已获批上市，2 款已提交 NDA。下表为 PI3K δ 抑制剂各适应症在中美 NDA 及获批情况。

药品名称	研发机构	靶点	适应症	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	备注	
艾代拉利司	吉利德	PI3K δ	滤泡性淋巴瘤										#	首个该靶点获批药物，但由于存在严重的肝脏毒性、腹泻和结肠炎、肺炎以及肠穿孔等毒副作用，FL 和 SLL 适应症被撤市。	
			小淋巴细胞淋巴瘤												#
			慢性淋巴细胞白血病												
库潘尼西	拜耳	PI3K α PI3K δ	滤泡性淋巴瘤											获得 CDE 优先审批，目前处于暂停状态 (JXHS2100032)。	
			B细胞非霍奇金淋巴瘤												/
度恩西布	Infinity, Verastem, 艾伯维, 益力多, 石药集团, 赛诺菲, Secura Bio	PI3K γ PI3K δ	滤泡性淋巴瘤										#	NMPA 附条件批准用于滤泡性淋巴瘤，该适应症已于 2021 年 12 月 3 日在美国撤市。2022 年 9 月，FDA 组织专家讨论后认为度恩西布在 CLL/SLL 中的风险大于益处，度恩西布可能完全撤出美国市场。	
			小淋巴细胞淋巴瘤												
			慢性淋巴细胞白血病												
林普利赛	瓊黎药业, 恒瑞医药	PI3K δ	滤泡性淋巴瘤										*	/	
Umbralisib	Rhizen, TG Therapeutics	PI3K δ CSNK1E	滤泡性淋巴瘤										#	基于 III 期 UNITY-CLL 试验的总生存期(OS)数据，CLL/SLL 上市申请被撤回。受此影响，获得加速批准的 FL 和 MZL 适应症也被撤市。	
			边缘区淋巴瘤												#
			小淋巴细胞淋巴瘤												*
			慢性淋巴细胞白血病												*
Parsaclisib	Incyte, 信达生物	PI3K δ	套细胞淋巴瘤										*	/	
			边缘区淋巴瘤											*	/
			滤泡性淋巴瘤											*	/
Leniolisib	诺华, Pharming	PI3K δ	激活PI3K-delta综合征										CDE 授予突破性治疗认定。获得 FDA 优先审评。		

批准上市

申请上市

加速审批后撤市

* 撤回上市申请

- PI3K 抑制剂的毒性问题向来是监管机构关注的重点，多项临床试验结果显示 PI3K 抑制剂毒性可能导致血液肿瘤患者预期寿命缩短。
- 目前 PI3K 抑制剂的临床试验大部分均为单臂试验，FDA 认为这样缺少阳性药对照的非随机试验难以评估药物的毒性，计划之后不再接受仅有 PI3K 抑制剂单臂试验结果的申请。例如，Incyte 已撤回仅有单臂试验结果的 Parsaclisib 的 NDA。

03

全球申请上市的新药

重点申请上市清单 (部分)

11 月据 Insight 数据库统计，全球申请上市 39 款新药（包括首次申请和新适应症申请）。下表展示了部分重点申请上市新药，完整清单获取方式详见文末。

疾病领域	药品名称	成分类别	靶点	企业	适应症	地区	申请时间	是否首次申请
肿瘤	特瑞普利单抗	单特异性抗体	PD-1	君实生物	鼻咽癌, 食管鳞癌	EMA 英国	2022-11-15 2022-11-24	否
	贝伐珠单抗-bvzr	单特异性抗体	VEGF	辉瑞制药	乳腺癌	日本	2022-11-22	否
	普拉替尼	化药	RET	罗氏制药	甲状腺癌	EMA	2022-11-03	否
	米托坦	化药	/	杰谛医药	肾上腺皮质癌	中国	2022-11-10	否
感染性疾病	GSK 3844766A	预防性疫苗	RSV F protein	葛兰素史克	呼吸道合胞病毒感染	美国	2022-11-02	否
	Rezafungin	化药	Glucan synthase	NAPP PHARMACEUTICALS	侵袭性念珠菌病	英国	2022-11-16	否
神经系统疾病	利扎曲坦	化药	HTR1B HTR1D	IntelGenx	偏头痛	美国	2022-11-22	否
	异氟烷	化药	/	人福医药	全身麻醉诱导	中国	2022-11-17	是
循环系统疾病	替奈普酶	酶	PLAT	石药集团	缺血性卒中	中国	2022-11-16	是

Avacincaptad pegol—首款申请上市治疗地图状萎缩 (GA) 的 C5 抑制剂

2022 年 11 月 3 日, Iveric Bio 已向 FDA 提交了 Avacincaptad Pegol 的滚动审查上市申请的第一部分, 用于治疗 GA; 目前还未有批准上市用于治疗 GA 的药物。

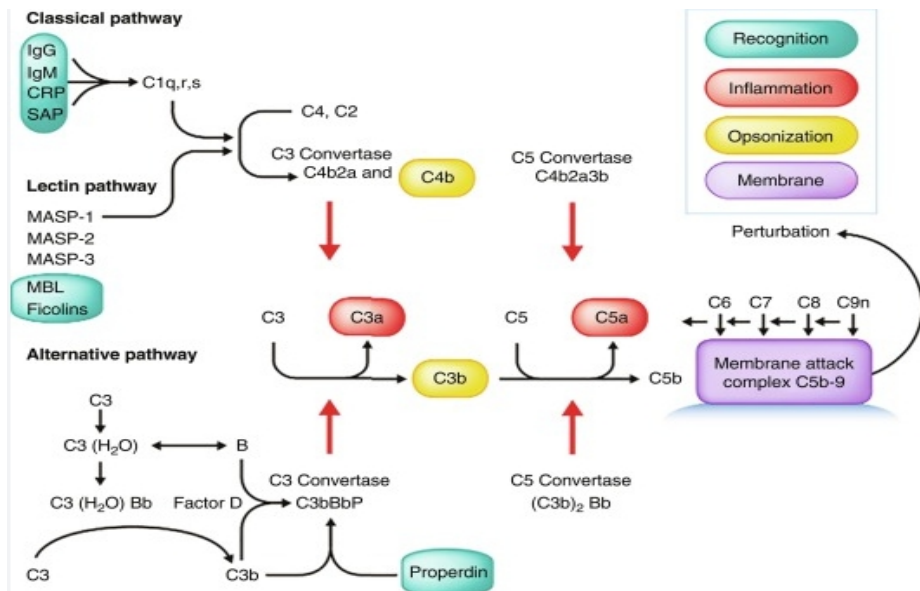
GA 病理特征

由光感受器、视网膜色素上皮 (RPE) 和下方脉络膜毛细血管的丧失, 导致视网膜外层萎缩性病变和不可逆的视觉功能丧失。

GA 主要发病机制之一 (补体功能障碍)

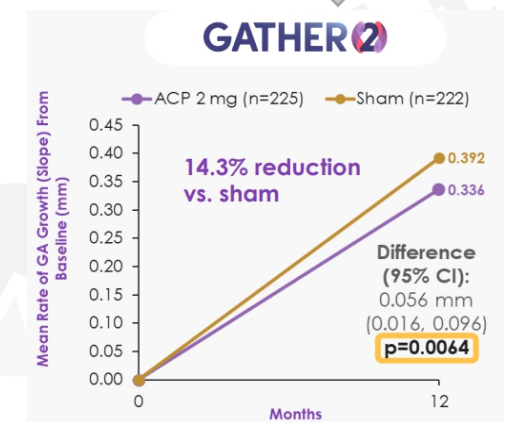
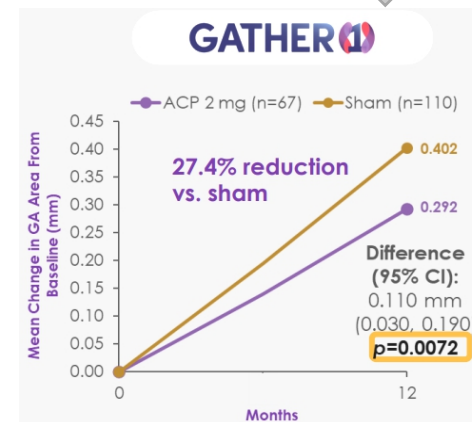
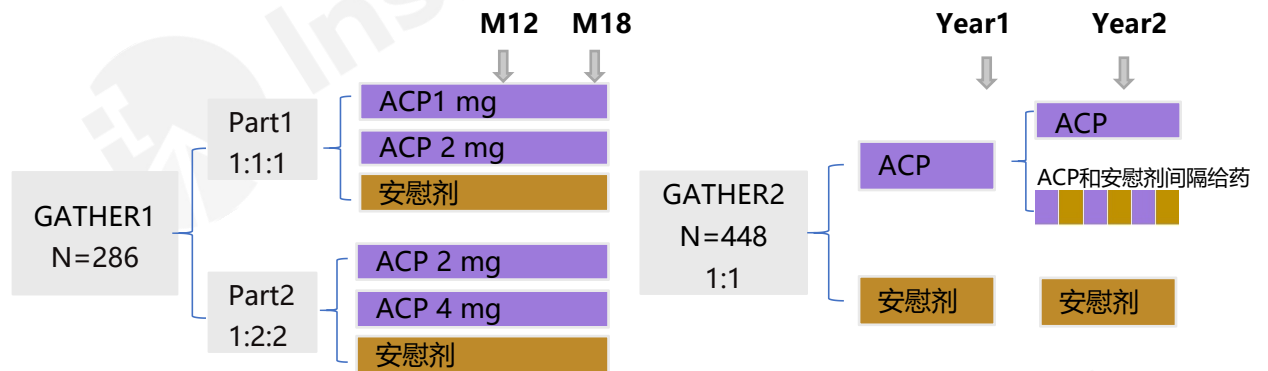
补体系统三大途径: 经典途径、替代途径、凝集素途径

补体途径关键步骤: C3 由补体因子 B、D 或 C3 转化酶催化形成 C5 转化酶, C5 转化酶将 C5 切割成 C5a 和 C5b, C5b 募集 C6、7、8 和 9, 形成膜攻击复合物 (MAC), 在细胞膜上形成孔洞, 导致细胞裂解和死亡



关键临床结果

Avacincaptad pegol (ACP) NDA 基于 GATHER1 和 GATHER2 两项关键 III 期临床试验



主要终点 (治疗 12 个月 GA 的面积)

GATHER1: 27.4% reduction (vs 安慰剂); GATHER2: 14.3% reduction (vs 安慰剂)

地图状萎缩在研疗法

- ▶ 治疗 GA 的在研疗法有补体途径抑制、视循环调节，细胞疗法，神经保护等；进入 II 期临床及以上阶段的项目共 17 款，其中 8 款项目临床表现不佳，1 款多年未进展；
- ▶ 补体途径抑制疗法研究最多进展最快，有两款申请上市产品，Apellis 的 Pegcetacoplan 先前已获批用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症，其用于治疗 GA 适应症于 2022 年 6 月递交上市申请；另外有 4 款单抗均临床疗效不佳，分别是默沙东的 C3 单抗、诺华的 C5 和 Properdin 单抗，罗氏的 CFD 单抗产品。

作用机制	药品成分	成分类别	靶点	研发机构	适应症阶段	现有临床表现
补体途径抑制 (1) 抑制补体：抑制 C3 或 C5 从而抑制补体系统活化途径 (2) 抑制补体因子：间接抑制补体活化途径 (3) 激活/产生补体抑制因子：通过产生补体抑制因子 CFI，抑制补体系统活化途径	Pegcetacoplan	化药	C3	Apellis, 苏庇医药, SFJ	申请上市	安全有效
	NGM621	单抗	C3	默沙东, NGM	II 期	疗效不佳
	Avacincaptad pegol	适配体	C5	IVERIC bio, Archemix	申请上市	安全有效
	Tesidolumab	单抗	C5	诺华, MorphoSys	II 期	疗效不佳
	Lampalizumab	单抗	CFD	罗氏	III 期	疗效不佳
	Danicopan	化药	CFD	阿斯利康	II 期	-
	ISIS 696844	ASO	CFB	罗氏, 葛兰素史克, Ionis	II 期	-
	ANX 007	单抗	C1q	Annexon	II 期	-
	CLG 561	单抗	Properdin	诺华, 爱尔康, MorphoSys	II 期	疗效不佳
	GT005	基因治疗	CFI	诺华	II 期	初步安全
视循环调节 ：抑制视循环中毒副产物的产生与聚积	ALK-001	化药	Vitamin A	Alkeus	III 期	-
	Emixustat (适应症终止)	化药	/	大冢, Acucela, Kubota	II/III 期	疗效不佳
细胞疗法 ：注射干细胞，修复视网膜色素上皮 (RPE)	OpRegen	干细胞治疗	/	罗氏	II 期	初步安全有效
	HuCNS-SC (多年未进展)	干细胞治疗	/	Stem Cell Medicine	II 期	-
神经保护 ：抗氧化剂、神经营养因子和过氧化氢酶通过神经保护途径保护光感受器免受损害	AL8309B (坦度螺酮)	化药	HTR1A	诺华, 爱尔康	III 期	疗效不佳
抑制细胞蛋白降解 ：通过抑制丝氨酸蛋白酶 (HTRA1) 从而抑制胞外基质蛋白的分解和消除，防止光感受器和 RPE 萎缩	RG6147 (项目终止)	单抗	HTRA1	罗氏	II 期	获益有限
抗淀粉样蛋白 ：抗淀粉样蛋白沉淀产生	GSK933776	单抗	Aβ	葛兰素史克	II 期	疗效不佳

11 月和 12 月 FDA 新药 PDUFA 清单

根据 FDA 公布的新药申请 PDUFA 日期，下表汇总了近两个月 FDA 会做出审评决定的药品清单（包括新药和改良新），2022 年 12 月份预计有 4 款药品，2023 年 1 月份预计有 11 款药品会迎来 FDA 审评结论。

药品成分	成分类别	研发机构	申报适应症	PDUFA 日期
Adagrasib	化药	Mirati Therapeutics, 再鼎医药	非小细胞肺癌	2022-12-14
特瑞普利单抗	单特异性抗体	君实生物, Coherus BioSciences	鼻咽癌	2022-12-23
Lenacapavir	化药	吉利德	HIV 感染	2022-12-27
乌妥昔单抗	单特异性抗体	TG Therapeutics	多发性硬化	2022-12-28
NexoBrid	生物药	MediWound	烧伤	2023-01-01
仑卡奈单抗	单特异性抗体	卫材药业	阿尔兹海默病	2023-01-06
阿柏西普	抗体类融合蛋白	再生元制药	早产儿视网膜病变	2023-01-09
沃诺拉赞	化药	Phathom Pharmaceuticals	反流性食管炎, 胃灼热	2023-01-11
苯丁酸钠-ACER-001	化药	Acer Therapeutics	尿素循环障碍	2023-01-15
图卡替尼	化药	Seagen	结直肠癌	2023-01-19
泽布替尼	化药	百济神州	慢性淋巴细胞白血病, 小淋巴细胞淋巴瘤	2023-01-20
Tofersen	ASO	Ionis Pharmaceuticals	肌萎缩侧索硬化症	2023-01-25
帕博利珠单抗	单特异性抗体	默沙东	非小细胞肺癌的辅助治疗	2023-01-29
瑞卢戈利+雌二醇+炔诺酮	化药	Myovant Sciences	子宫肌瘤	2023-01-29
omidubicel	干细胞治疗	Gamida Cell	血液肿瘤	2023-01-30

- 特瑞普利单抗将在本月迎来 FDA 的最终监管决定。君实生物在今年 5 月收到 CRL 要求“质控流程变更”后，于 7 月再次提交了 BLA。

04

重点临床试验与结果

重点发布结果的临床试验 (部分)

11 月 Insight 数据库共收录 464 个临床试验结果。下表展示部分重点临床试验，更多数据可通过 Insight 数据库查询。

登记号/试验代号	申办者	用药方案	靶点	成分类别	适应症	分期	主要终点有效性结果	结果倾向性
NCT03802591 (GEMSTONE-303)	基石药业	舒格利单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	PD-L1	单特异性抗体	胃/胃食管交界处腺癌 (一线)	III期	mPFS: 7.6 vs 6.1 months mOS: 14.6 vs 12.5 months	积极
NCT03504397 (SPOTLIGHT)	安斯泰来	Zolbetuximab+化疗 vs 安慰剂+化疗	CLDN-18.2	单特异性抗体	胃/胃食管交界处腺癌 (一线)	III期	达到主要终点 (OS)	积极
NCT03675737 (KEYNOTE-859)	默沙东	帕博利珠单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	PD-1	单特异性抗体	胃/胃食管交界处腺癌	III期	达到主要终点 (OS)	积极
NCT04162210 (DREAMM-3)	葛兰素史克	Belantamab mafodotin vs 泊马度胺, 地塞米松	BCMA	抗体偶联物	多发性骨髓瘤	III期	mPFS: 11.2 vs 7 months ORR: 41% vs 36%	不佳
NCT03152318	Candel Therapeutics	CAN-3110	/	溶瘤病毒	胶质瘤	I 期	mOS: 11.6 months	积极
2020-003996-16 (GOBLET)	Oncolytics Biotech	Pelareorep+阿替利珠单抗+化疗 vs 历史对照	/	溶瘤病毒	胰腺导管腺癌 (一线)	I / II期	ORR: 69% vs 25%	积极
NCT03995108 (4WHIM)	X4 Pharmaceuticals	Mavorixafor vs 安慰剂	CXCR4	化药	WHIM 综合征	III期	TAT-ANC(≥ 500 Cells/ μ L): 15.04 vs 2.75 h	积极
NCT05108922 (TRAILBLAZER-ALZ 4)	礼来	Donanemab vs Aducanumab	A β	单特异性抗体	阿尔兹海默病	III期	amyloid plaque clearance(6-month): 37.9% vs 1.6%	积极
NCT03887455 (Clarity AD)	卫材, 渤健	仑卡奈单抗 vs 安慰剂	A β	单特异性抗体	阿尔兹海默病	III期	CDR-SB : 1.21 vs 1.66	积极
NCT03444870 NCT03443973 (GRADUATE I/II)	罗氏	甘特珠单抗 vs 安慰剂	A β	单特异性抗体	阿尔兹海默病	III期	CDR-SB(GRADUATE I): -0.31 CDR-SB(GRADUATE II): -0.19	不佳

GEMSTONE-303—首个胃/胃食管交界处腺癌 PD-L1 单抗阳性结果

2022 年 11 月 11 日，基石药业宣布，择捷美®（舒格利单抗注射液）联合化疗一线治疗无法手术切除的 PD-L1 表达≥5% 的局部晚期或转移性胃/胃食管交界处腺癌的 GEMSTONE-303 研究达到主要终点之一：无进展生存期（PFS）。GEMSTONE-303 研究为一项多中心、安慰剂对照的三期注册性临床试验。

GEMSTONE-303 (NCT03802591)

入组标准：

- 不可切除的局部晚期或转移性胃癌或胃食管交界处癌，且经组织学证实为腺癌为主；
- 不得接受过晚期或转移性胃癌的全身治疗（包括 HER2 抑制剂）；
- ECOG PS 0-1；
- PD-L1 在肿瘤组织中的表达≥5%（包括 PD-L1 在肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞中的表达）。

试验组

舒格利单抗+CAPOX

对照组

安慰剂+CAPOX

主要终点：

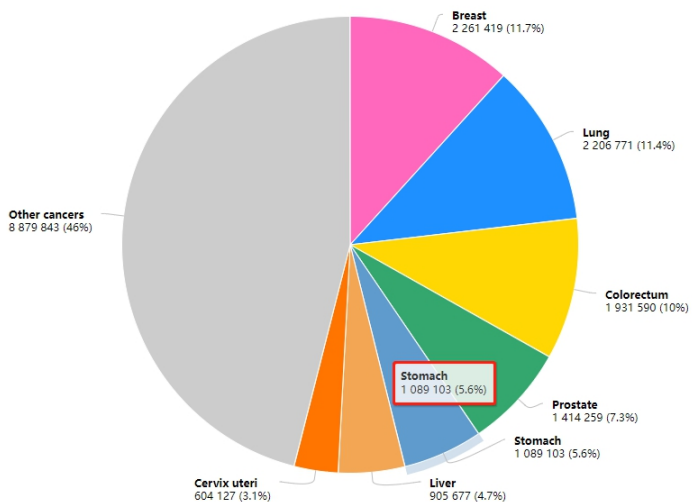
研究者评估的 PFS 和 OS

关键临床结果

择捷美®联合化疗显著改善无进展生存期，将疾病进展或死亡风险降低 34%；总生存期呈现明显获益的趋势。在所有预设亚组中均观察到临床获益。

	试验组	对照组
干预方案	舒格利单抗+CAPOX	安慰剂+CAPOX
mPFS	7.6 个月	6.1 个月
	HR=0.66 (95% CI: 0.54, 0.81), p < 0.0001	
mOS	14.6个月	12.5个月
	HR=0.75 (95% CI: 0.59, 0.96)	
安全性	安全性与既往报道的舒格利单抗相关临床研究结果一致，未发现新的安全性信号。	

Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages



胃癌是全球常见的癌症之一，根据 GLOBOCAN 2020 数据显示，2020 年全球胃癌新发病例为 108.9 万例，死亡病例为 76.9 万例。胃腺癌的发生率占胃恶性肿瘤的 90% 以上，胃食管结合部腺癌的发病率近年来也呈上升趋势。

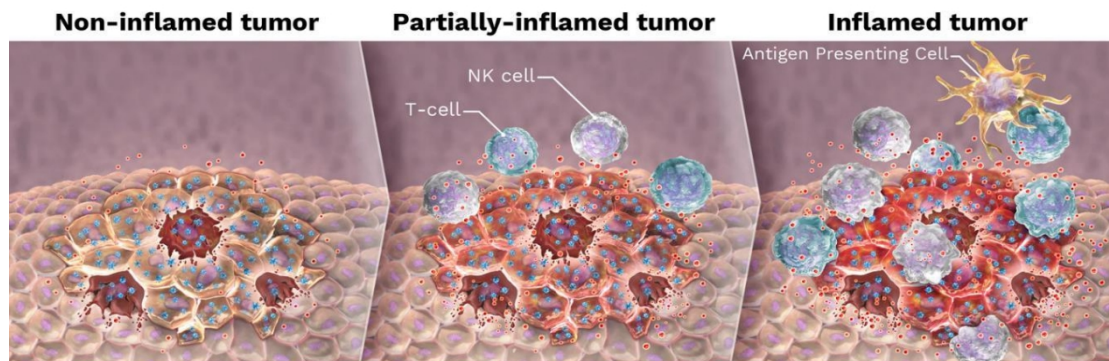
GOBLET——一线治疗胰腺导管腺癌中期结果 ORR 几乎达标准治疗的三倍

GOBLET 是一项开放标签、多队列、1/2 期研究，旨在评估 pelareorep 联合阿替利珠单抗+/-化疗在 4 种不同胃肠道癌症适应症中的安全性和有效性，现公布了一线晚期/转移性胰腺导管腺癌（PDAC）队列的中期结果。与 PDAC 一线标准疗法（吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇）的历史对照组相比，ORR 几乎达三倍。

Pelareorep

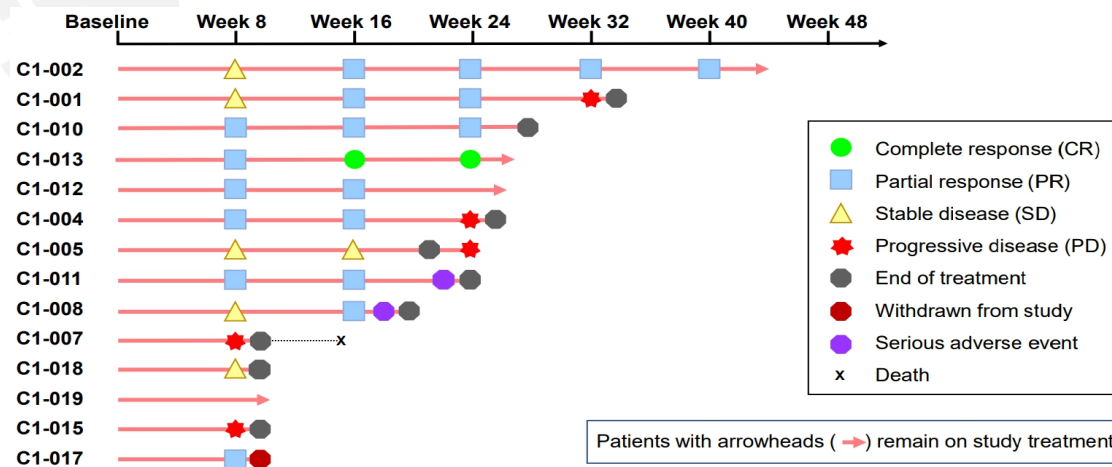
Pelareorep：一种天然存在的非致病性双链 RNA (dsRNA) 病毒（称为呼肠孤病毒）的专有分离物。

- 三种作用机制：**
- ① 选择地感染并溶解癌细胞；
 - ② 激活先天免疫；
 - ③ 激活适应性免疫。



关键临床结果

有效性：13 名可评估患者的最佳反应：CR=1、PR=8、SD=2 和 PD=2。
ORR 和临床受益率（CBR）分别为 69% 和 85%。



安全性：该治疗组合的耐受性良好，无严重不良反应。（数据截止 2022 年 10 月 12 日）

- PDAC 队列（队列 1）已超过协议规定的第 1 阶段 ORR 3/12 的成功标准；
- **69% 的 ORR**，远高于先前其它 3 期研究中接受吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇治疗 PDAC 患者的历史缓解率（ORR~25%）；
- 治疗组合具有良好的耐受性，观察到的 AE 特征与之前 pelareorep+/-化疗研究中观察到的有利的安全性特征一致。

2022 年 12 月 1 日，FDA 授予 pelareorep 联合阿替利珠、吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期/转移性 PDAC 快速通道资格。

4WHIM—首个持久改善 WHIM 综合征的口服疗法

2022 年 11 月 29 日, X4 Pharmaceuticals 宣布国际多中心试验 4WHIM 的积极顶线结果, 每日一次口服 Mavorixafor 治疗 WHIM 综合征的关键 III 期试验。该试验达到了主要终点和第一个关键次要终点, 与安慰剂相比, Mavorixafor 在绝对中性粒细胞 (P<0.0001) 和绝对淋巴细胞计数 (P<0.0001) 方面实现了统计学显著和临床相关的更长时间高于阈值水平, 且在试验中普遍耐受良好。X4 预计第一季度递交 NDA 申请。

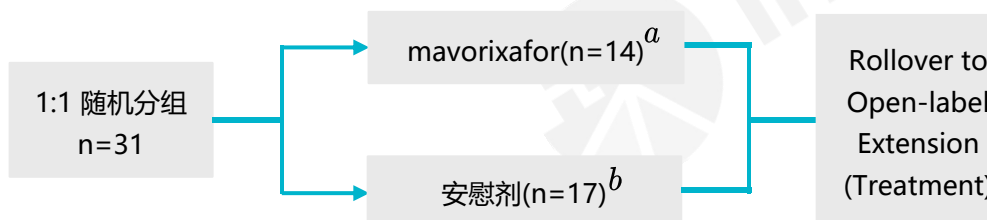
■ 背景介绍

- WHIM 综合征是一种原发性免疫缺陷, 通常由 CXCR4 突变引起, 导致免疫细胞成熟和运输失调。目前, 还没有批准的 WHIM 综合症治疗方法;
- Mavorixafor 是一种口服 CXCR4 拮抗剂, 可直接抑制 WHIM 综合征发病机制中 CXCR4 增强的信号传导。

患者基线

	试验组	对照组
青少年(12-18 岁)	7 pts	8 pts
成年人(≥18 岁)	7 pts	9 pts
女性人数	9 pts	9 pts
既往免疫球蛋白治疗	6 pts	8 pts
ANC (cells/mL)	14 pts	17 pts
ALC (cells/mL)	14 pts	17 pts

4WHIM 试验设计



- 成年患者每天口服 400 mg, 体重 > 50 kg 的 12-17 岁青少年患者每天口服 400 mg, 而体重 ≤ 50 kg 的患者每天口服 200 mg;
- 患有严重感染的参与者如果符合独立裁决委员会确定的预先指定条件, 可以提前释放并加入开放标签扩展。

关键顶线结果

- 达到 TAT-ANC 的主要终点 (P<0.0001) - 具有临床意义的严重慢性中性粒细胞减少症的纠正;
- 超过 52 周的治疗显示 TAT-ANC 反应的持久性;
- 达到 TAT-ALC 的第一个次要终点 (P<0.0001) - 具有临床意义的淋巴细胞减少校正;
- 超过 52 周的治疗显示 TAT-ALC 反应的持久性;
- Mavorixafor 总体耐受性良好, 未报告与治疗相关的严重不良事件。

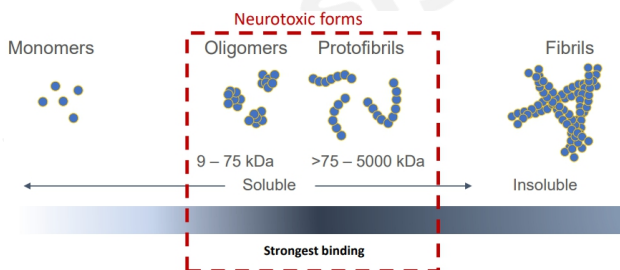
指标/干预药	Mavorixafor	安慰剂
(TAT-ANC, ≥ 500 Cells/μL)-主要终点	15.04 hours	2.75 hours
(TAT-ANC, ≥ 1000 Cells/μL)-次要终点	15.80 hours	4.55 hours
AE	100%	100%
Treatment-related TEAE	50%	18%
SAE	36%	12%
Treatment-related Serious AE	0%	0%
Discontinuations due to AE	0%	0%
Treatment-limiting toxicity	0%	0%

3 款靶向 Aβ 的 AD 药物的临床试验结果——喜忧参半

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 俗称老年痴呆，是一种多发于 65 岁以上老人的神经系统退行性疾病。β 淀粉样蛋白假说是 AD 的主流发病机制，然而近期对于「是否因果弄反」争议不断。本月有多款靶向 β-淀粉样蛋白的单抗药重磅结果公布。

仑卡奈单抗 (渤健/卫材) : Clarity AD

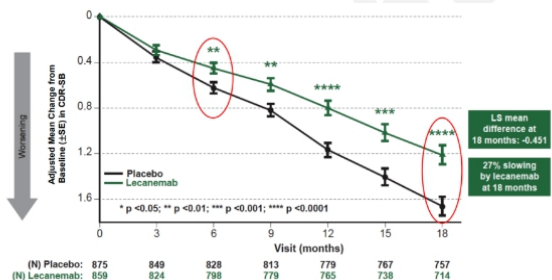
积极



- ✓ 独特选择性，靶向 Aβ 的「原纤维」形式（即将固结成斑块但尚未形成的纤维束）；
- ✓ PDUFA 日期 2023 年 1 月 6 日，有望获批。

• **试验方案:** III 期; N=1795; 仑卡奈单抗 vs 安慰剂 (1:1); 10 mg/kg 静脉注射, 两周一次; 18 个月后进入开放标签阶段。

• **有效性:** 18 个月时达到所有主要和关键次要终点, 主要终点 18 个月 CDR-SB 较基线的变化分别为 1.21 和 1.66 分, 绝对差值-0.45 分, 下降速度放缓 27%。



• **安全性:** 总体耐受性良好, 最常见不良事件是注射部位反应 26.4% vs 7.4%, ARIA-H 17.3% vs 9.0%, ARIA-E 12.6% vs 1.7%。

Donanemab (礼来) : TRAILBLAZER-ALZ 4

积极

✓ 靶向改良型β淀粉样蛋白 N3pG。

- **试验方案:** III 期; N=148; Aducanumab 对照头对头; IV, 四周一次, 持续 18 个月。

6个月结果	Donanemab	Aducanumab
脑淀粉样蛋白斑块清除比例	37.9% (25/66)	1.6% (1/64)
中等tau蛋白亚组清除比例	38.5% (10/26)	3.8% (1/26)
脑淀粉样蛋白较基线降低	65.2%	17.0%
安全性 ARIA	25.4%	26.1%

甘特珠单抗 (罗氏) : GRADUATE I/II

不佳

✓ 靶向聚集形式的 β-淀粉样蛋白

- **试验方案:** N=1965; 甘特珠单抗 vs 安慰剂 (1:1); 皮下给药; 两周一次
- **有效性:**
 - a) CDR-SB 相对基线的评分变化均无统计学意义 (GRADUATE I: -0.31, p=0.0954; GRADUATE II: -0.19, p=0.2998);
 - b) 甘特珠单抗治疗使认知功能下降相比安慰剂分别减缓 8% 和 6%;
 - c) 去除 β 淀粉样蛋白的水平低于预期。

首次进入 III 期临床的新药

据 Insight 数据库, 2022 年 11 月全球进入临床 III 期的新药项目有 18 个, 详细信息见下表。

药品成分	成分类别	靶点	研发机构	III期临床适应症	进入临床III期时间	临床登记号
TNM002	单特异性抗体	Tentoxylysin	泰诺麦博	破伤风	2022-11-21	CTR20223067
CBP-201	单特异性抗体	IL4R	康乃德	特应性皮炎	2022-11-06	NCT05614817
重组新冠疫苗-ZF2202	预防性疫苗	SARS-CoV-2 S protein	智飞生物	2019冠状病毒病	2022-11-11	NCT05616754
狂犬病疫苗-Vero细胞	预防性疫苗	/	瑞贝斯药业	狂犬病	2022-11-04	CTR20222527
RAY1216	化药	3CLpro	众生药业	2019冠状病毒病	2022-11-04	NCT05620160
司美格鲁肽	多肽	GLP1R	丽珠集团新北江制药	2型糖尿病,降低心血管风险	2022-11-18	CTR20222962
金草	中药	/	康辰药业	慢性盆腔疼痛	2022-11-07	CTR20222693
阿塞西普	抗体类融合蛋白	APRIL BAFF	默克, 百时美施贵宝, Vera Therapeutics	狼疮性肾炎	2022-11-02	NCT05609812
A型肉毒杆菌毒素-ATGC-110	其它蛋白	/	ATGC Co.	面部皱纹	2022-11-13	NCT05623410
KP-100LI	其它蛋白	/	Kringle Pharma	声带瘢痕	2022-11-16	NCT05627648
[68Ga]CBP8	诊断用放射性药物	COL1	Massachusetts General Hospital, Brigham and Women's Hospital	心肌纤维化 (PET显像)	2022-11-09	NCT05619302
Povorcitinib	化药	JAK1	Incyte Corporation	化脓性汗腺炎	2022-11-10	NCT05620836 NCT05620823
XEN1101	化药	KCNQ2 KCNQ3	1st Order, Xenon	局灶性癫痫发作	2022-11-06	NCT05614063
Nemtabrutinib	化药	BTK BTK C481S	ArQule, 默沙东制药	慢性淋巴细胞白血病	2022-11-14	NCT05624554
赛洛西宾-COMP360	化药	/	ATAI Life Sciences, Compass Pathways	难治性抑郁症	2022-11-14	NCT05624268
维生素B复合物	化药	/	宝洁公司	周围神经病变	2022-11-07	NCT05619328
类固醇	化药	/	Radboud University	中心性浆液性脉络膜视网膜病变	2022-11-21	NCT05633576
Bepirovirsen	ASO	HBV Antigen	葛兰素史克, Ionis Pharmaceuticals	乙型病毒性肝炎	2022-11-21	NCT05630807 NCT05630820

- 众生药业正在推进其 3CL 蛋白酶抑制剂 RAY1216 用于治疗轻型和普通型 SARS-CoV-2 感染患者的 III 期临床研究
- 智飞生物的针对 Omicron 和 Delta 毒株的新冠疫苗 ZF2202 在乌兹别克斯坦启动了国际 III 期临床试验

重点获批临床试验（部分）

11 月据 Insight 数据库统计，CDE 获批准临床试验新药共 90 个。下表展示部分重点新批准临床试验（包括部分 FDA 批准试验）。

批准地区	药物名称	成分类别	研发机构	靶点	适应症	批准日期
中国	MK-2060	单特异性抗体	默沙东	FXI FXIa	血栓形成	2022-11-28
	TC-N201	TCR-T	天科雅	/	实体瘤	2022-11-28
	KMHH-03	化药	康明海慧	/	乳腺癌	2022-11-15
	AK130	抗体类融合蛋白	康方生物	TIGIT TGFB	肿瘤	2022-11-15
	LM-305	抗体偶联物	礼新医药	GPRC5D	多发性骨髓瘤	2022-11-11
	JS014	抗体类融合蛋白	君实生物	Albumin IL21R	肿瘤	2022-11-08
	JCXH-211	mRNA	嘉晨西海	IL12	实体瘤	2022-11-09
美国	HB0045	/	华海药业	CD73	晚期实体瘤	2022-11-24
	KH631	基因治疗	康弘药业	/	湿性年龄相关性黄斑变性	2022-11-22
	GMA131	单特异性抗体	鸿运华宁	EDNRA	糖尿病肾病	2022-11-11
	VGR-R01	基因治疗	天泽云泰	CYP4V2	结晶样视网膜营养不良	2022-11-01

05

研发进度终止的新药

研发进度终止的新药

据 Insight 数据库统计，11 月肿瘤领域共有 15 款项目研发终止，其中 1 款已经进入申请上市阶段，5 款进入 II 期临床，另有 9 款进入 I 期临床。

研发机构	药品名称	成分类别	靶点	最高阶段	最高阶段适应症	终止原因
ERYtech Pharma	Eryaspase	酶	Asparagine	申请上市	急性淋巴细胞白血病	疗效不佳
NextCure	NC318	单特异性抗体	SIGLEC15	II 期	非小细胞肺癌	疗效不佳
NightHawk	Viagenpumatulcel-L	细胞治疗	/	II 期	非小细胞肺癌	研发策略调整
	PTX-35	单特异性抗体	TNFRSF25	I 期	实体瘤	研发策略调整
葛兰素史克	乐基仑赛	TCR-T	NY-ESO-1	II 期	滑膜肉瘤, 粘液样脂肪肉瘤, 非小细胞肺癌	未知
	GSK3845097	TCR-T	NY-ESO-1	I 期	肿瘤	未知
	GSK3901961	TCR-T	NY-ESO-1	I 期	肿瘤	未知
	IDE-397	化药	MAT2A	I 期	实体瘤	未知
阿斯利康	AZD 5991	化药	MCL1	I/II 期	血液肿瘤, 急性髓系白血病	未知
	MEDI1191	mRNA	IL12	I 期	实体瘤	未知
Precision Biosciences	PBCAR-269A	CAR-T	BCMA	I/II 期	多发性骨髓瘤	研发策略调整
Prelude Therapeutics	PRT811	化药	PRMT5	I 期	胶质瘤, 实体瘤, 中枢神经系统淋巴瘤	疗效不佳
	PRT 543	化药	PRMT5	I 期	实体瘤, 弥漫性大B细胞淋巴瘤, 套细胞淋巴瘤, 骨髓增生异常综合征, 急性髓系白血病, 慢性粒单核细胞白血病	疗效不佳
Neoleukin Therapeutics	NL-201	其它蛋白	IL2/15R β γ c	I 期	实体瘤	研发策略调整
2Seventy Bio	bb21217	CAR-T	BCMA	I 期	多发性骨髓瘤	未知

- ERYtech 因 FAD 要求提供更多研究数据，于 2022 年 8 月撤回 Eryaspase 治疗急性淋巴细胞白血病 BLA，加上此前其胰腺癌 III 期试验失败经历，决定彻底终止该项目
- 葛兰素史克从管线移除了 4 个项目，其中 3 个项目是靶向 NY-ESO-1 的 TCR-T 产品
- 两款靶向 BCMA 靶点 CAR-T 产品终止开发，Precision 因靶向 BCMA 靶点治疗多发性骨髓瘤赛道竞争激励，决定放弃 PBCAR-269A

研发进度终止的新药

据 Insight 数据库统计, 11 月除肿瘤外其他领域共有 14 款项目研发终止, 其中 7 款抗感染药物, 3 款骨骼肌肉领域药物; 另有 5 款项目, 项目的某一适应症终止。

研发机构	药品名称	成分类别	靶点	最高阶段	最高阶段适应症	终止原因
再生元	REGN1908-1909	单特异性抗体	Fel d 1	III期	猫过敏	疗效不佳
	Fasinumab	单特异性抗体	NGF	III期	下背痛, 骨关节炎	未知
Bioventus	PTP-001	胎盘组织制剂	/	II期	膝骨关节炎	研发策略调整
BioCryst	BCX9250	化药	ACVR1	I期	进行性骨化性纤维发育不良	研发策略调整, 财务问题
Summit Therapeutics	Ridinilazole	化药	/	III期	艰难梭菌感染	未知
Inovio	INO-4700	DNA疫苗	MERS-CoV S protein	II期	中东呼吸综合征冠状病毒感染	疗效不佳
	INO-4500	预防性疫苗	/	I期	拉沙热	疗效不佳
Arbutus Biopharma	AB-836	化药	HBC	I期	乙型病毒性肝炎	安全性问题
Atossa Therapeutics	AT-301	化药	/	I期	2019冠状病毒病	研发策略调整
Appili Therapeutics	T-2307	化药	/	I期	真菌感染	研发策略调整
	ATI-1503	化药	/	临床前	细菌感染	研发策略调整
阿斯利康	MEDI8367	单特异性抗体	ITGB8	I期	慢性肾脏病	未知
葛兰素史克	GSK3884464	/	/	I期	心力衰竭	未知
Sana Biotechnology	SC187	干细胞衍生心肌细胞	CD22	临床前	心力衰竭	未知
Mirum	Volixibat	化药	ASBT	II期	妊娠期肝内胆汁淤积症*	招募困难
富士胶片	法匹拉韦	化药	RdRp	批准上市	2019冠状病毒病 (申请上市) *	未知
Eloxx Pharmaceuticals	Exaluren	化药	Ribosomal protein	II期	囊性纤维化*	疗效不佳
Passage Bio	PBKR03	基因治疗	GALC	I / II期	球状细胞脑白质营养不良*	研发策略调整
Surface Oncology	SRF388	单特异性抗体	IL27	II期	肾细胞癌 (临床前) *	研发策略调整

Thank You.

声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告



扫码加 Insight 助手微信，
领取完整数据清单