

# 首个国产PD-1闯美国

## “比预期晚了一年”

从早期研发到申报、临床开发再到美国获批,特瑞普利单抗花了10年多的时间。2012年12月立项,2015年12月,特瑞普利单抗获国家药监局IND(临床试验)批准,第一例鼻咽癌患者于2016年5月入组。2018年3月,特瑞普利单抗IND获FDA批准。特瑞普利单抗二线+鼻咽癌适应症、特瑞普利单抗一线鼻咽癌分别于2020年8月、2021年8月被FDA授予突破性疗法认定。

在国内市场,特瑞普利单抗获批的第一个适应症为用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。2018年,这则源自国家药监局的官宣让君实生物成为PD-1单抗领域首个获批的国内厂商。

与传统癌症治疗的化疗方法不同,PD-1/PD-L1免疫疗法作为新一类抗癌免疫疗法,旨在充分利用人体自身的免疫系统抵御、抗击癌症。特瑞普利单抗获批后,信达、百济以及恒瑞的抗PD-1单抗相继获批,成为最初的国产PD-1“四小龙”。而如今,抗PD-1单抗已是一片红海市场,获批上市的国产药物达到10余款。

出海也由此成为各厂商内卷下的探索之路。2021年2月,特瑞普利单抗晚期三线鼻咽癌适应症获国家药监局批准上市。同年,特瑞普利单抗在美国的首个上市申请(BLA)递交,君实生物敲定了美国和加拿大的开发和商业化合作伙伴——Coherus BioSciences(NASDAQ:CHRS)。

国产抗PD-1单抗——特瑞普利单抗注射液终于敲开了美国食品药品监督管理局(FDA)的大门。在中美两个市场,君实生物作为中国生物制药企业都率先撞线。“多年努力得到了希望的结果,心情非常激动。”10月30日,君实生物首席执行官李宁博士这样告诉北京商报记者。

此次特瑞普利单抗注射液在美获批的适应症为鼻咽癌,成为FDA批准的首个鼻咽癌治疗药物。该病在欧美国家的年发病率只有1/10万,产品获批能为君实生物带来多大商业化回报仍待检验。虽然特瑞普利单抗在美获批时间比内部预期晚了一年,但对中国自主创新生物药而言,登陆美国市场无疑是新的起点。

在2022年4月之前,FDA须给出是否批准的结论,这也是特瑞普利单抗的最终审评日期。不过,到了2022年5月,君实生物公告称,收到FDA寄发的一封关于特瑞普利单抗BLA的完整回复信,回复信要求进行一项公司认为较容易完成的质控流程变更。

“从预期来说,我们一年前就期待它(拿到FDA批件)的落地。因为旅行限制的原因,现场核查时间推迟。在这之前,我们一直有预期,并觉得一定能成功。”李宁说道。

在美国注册申报工作中,据君实生物高级副总裁姚盛博士介绍,为确保及时交付高质量的BLA,君实生物各职能部门和外部顾问密切合作,起草、审核、批准文件超2000份,超300名的全职员工参与BLA的准备和辩护,与FDA举行了超10次的正式和非正式会议,包括讨论如何克服与新冠疫情相关的GMP检查旅行限制的会议等。

2023年5月15日-26日,3名FDA检查员开展了10天现场动态检查,检查期间生产2批原液和一批制剂。在FDA批准前检查(PLI)中,君实生物准备了超400项的工作任务,包括回顾了四年(2019 Q1-2023 Q1)偏差、OOS(偏差调查)和变更,翻译了超2000份超

1000万字文件,并建成双语化文件体系等。

特瑞普利单抗此次BLA的批准主要基于JUPITER-02(一项针对一线治疗鼻咽癌的随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心III期临床研究,NCT03581786)及POLARIS-02(一项针对二线及以上治疗的复发或转移性鼻咽癌的多中心、开放标签、II期关键注册临床研究,NCT02915432)的研究结果,获批的2项适应症覆盖了复发/转移性鼻咽癌的全线治疗。这是美国首个且唯一获批用于鼻咽癌治疗的药物,填补了美国鼻咽癌的治疗空白。

## 小适应症能否带来大市场

除了“首个国产PD-1单抗产品”“首个在美获批的国产PD-1单抗产品”等身份外,特瑞普利单抗于君实生物而言,还是公司首个实现商业化的产品。

特瑞普利单抗为君实生物贡献了超六成的收入,亏损仍是摆在君实生物面前的现实考题。2023年前三季度,君实生物实现营收9.86亿元,同比减少19.04%,公司整体亏损超10亿元。总营收中,君实生物来自商业化药品

销售的收入为8.92亿元,同比增长约67.8%。其中,特瑞普利单抗销售收入约6.68亿元,新冠口服药氢溴酸氘瑞米德韦片销售收入约1.24亿元,阿达木单抗注射液销售收入约9940万元。

于国内市场,抗PD-1单抗竞争激烈,价格不断下探,成为“内卷之王”。在“四小龙”后,康方生物、誉衡生物、乐普生物以及复宏汉霖相继上市。丁香园insight数据库显示,康方生物的抗PD-1单抗产品派安普利单抗单抗治疗三线及以上鼻咽癌适应症也在中美分别提交新药上市申请。

新冠口服药的需求渐渐退去,而国内在研阿达木单抗企业数量超过20家,君实生物另外两款药物也面临挑战。原研药阿达木单抗修美素有“药王”之称,君实生物阿达木单抗注射液现已获批用于治疗克罗恩病、葡萄膜炎、多关节幼年特发性关节炎、儿童斑状银屑病、儿童克罗恩病适应症、类风湿关节炎、强直性脊柱炎及银屑病,拿满了8项适应症,但国内已获批上市的阿达木单抗共计7款,价格战在所难免。

此次特瑞普利单抗获批的鼻咽癌适应症在欧美市场算小适应症。数据显示,该病在欧

美国家的年发病率为1/10万。在美国的存量患者约1万例,每年新增患者约2000例。该疾病发病地域特征明显,在中国南部、东南亚等地尤其高发。中国的新发病例约占全球的一半。

姚盛表示,君实生物在全球有多个合作方,鼻咽癌主要的发病区是中国南部以及东南亚地区,通过和Dr. Reddy's以及康联达两个合作方的合作,特瑞普利单抗的销售几乎可以覆盖整个东南亚地区。“我们接下来的工作会着重推动其在东南亚地区的尽快上市,这些地区的上市要求主要是美国获批,从流程上来说,主要就是注册流程,在这些地区的获批之后,大概可以覆盖全球80%的鼻咽癌患者。”

Coherus BioSciences在电话中称,美国每年都有约2000名病人被诊断出鼻咽癌,这些患者都能触及到,预计在鼻咽癌适应症上,销售峰值将达到2亿美元。

特瑞普利单抗获批的重要意义还在于这是FDA批准上市的首个中国自主研发和生产的创新生物药。在此之前,我国陆续有创新药登陆美国市场,分别为百济神州BTK抑制剂泽布替尼、传奇生物CAR-T疗法西达基奥仑赛,集中在化药创新药和细胞免疫疗法。

君实生物首席质量官王刚博士表示,单抗产品在中国起步较晚,过去十年间,逐步发展。从时间表来说,君实生物的速度还算比较快。“但更希望君实的出海仅是迈出了第一步,未来有更多的产品,尤其是中国生物制药行业有更多的产品‘入海’。”

北京商报记者 姚倩



**开栏的话** 从来没有一个“金九银十”被市场按周来关注。“认房不认贷”后的两个月里,市场走出了从看似快速引爆到趋于稳定的走势。随着最初集中释放期的结束,关于政策作用是否结束的讨论也不断升温。市场是否真的到了底?需求又是否还存在?身处市场之中的买房人、操盘手、经纪人又都经历了怎样的心路历程?“金九银十”收官之际,北京商报对话买卖双方,对过往,希望还原市场两个月的真实状态;对未来,他们又有哪些期待?

# “到访量带来的需求,会在未来陆续释放”

不同于市场存在的普遍悲观,作为一名一线操盘手,来自龙湖的张桐对楼市今年的“金九银十”更淡定:优质项目300%的成交增量,坐实了今年楼市“金九银十”高开;尽管随着积压需求的逐步释放,10月开始市场的回落状态比较明显,但不可否认,“认房不认贷”政策还是激活了市场需求。

张桐也用一线第一手数据解释了为什么到房率提高、转化率却下降:政策带动了部分没有急迫购房需求的客户入市,这部分群体的落签速度要慢一些。用他的话说,对于当下的市场,“抓住确定的”是买卖双方能做的。

来说,改善型项目的转化率都在10:1左右,也就是到访100组客群,大概可以成交10组,政策出台后,项目到访客群在每周400组左右,以单周成交计算,目前的转化率在12:1的状态。

“我们项目本身更多针对改善客群,现在的购房者普遍目标比较明确,有需求才会花时间去了解。政策虽然拆分出真正有需求的客户,但一些观望的客户也‘闯’了进来,他们的成交周期会长一些。”张桐总结称,“金九银十”的到访总量是提升的,转化率虽稍微有所下降,但总成交量是有提升的。

## 扩大“需求池”

然而在市场层面,9月北京楼市的利好行情并未延续,从9月下旬开始,市场热度开始回落。进入10月,政策影响持续减弱,国庆黄金周期间北京楼市成交未达预期。诸葛找房数据显示,今年“双节”期间,北京新建商品住宅成交116套,日均成交量为15套,较去年假期下降48.2%。

面对恢复冷静的市场,张桐也给出了自己的看法:市场还不到“熬”的时候,只是一些需求释放要慢一些。

“新房也好,二手房也好,总体提振需要信心和购买逻辑,首先需要扩大‘需求池’。”根据张桐给出的逻辑,如果池子变大之前,只有10个人去买房,那不管什么政策都无法施展。当市场有1000个人买房时,这样一个“需求池”的市场,肯定比10个人的要好。“2022年好多客户都说,‘我不知道北京楼市行不行,反正我肯定不行了’。大的池子缩量之下,北京楼市去年的冷也在情理之中。”

从这个层面来看,“认房不认贷”政策出台其实是起到扩大“需求池”的作用,它实际上带来了客户的增量,目前虽然趋于平缓,但

还是超过了9月之前的水平。9月初表现得特别好,是之前被限制需求的集中释放,把一些“急迫”人群释放出来了,因此也造成前两周的高增长,或者说“火爆”的场面。

“房地产从业者都清楚,任何一个新政策出台,都不可能带来一个特别高的持续效果,但是它必然会带来一些市场的关注。”张桐直言,自己和同行近期接触的一些客户,并不是因为政策因素才出来看房的,只是觉得,有政策加持之后,市场可能会好一些。“政策所带来的市场这样一个表现状态,它的带动效果,才是我们愿意看到的。”

## 更重要的是抓住确定性

在宏观经济面临压力、房地产行业持续下行、购房者置业信心消退等多重背景下,也给张桐等房产一线从业者带来了更多压力。面对如此状况,他们又该怎么做呢?

“作为开发商,要做的不只是预判政策走势,更多的也是对于市场的解读,要抓住确定性。”张桐直言,御湖境之所以落地顺义,现在还上新御湖境二期,也是因为顺义主城区多年新增供应较少,尤其是改善型需求已经积累了一定的量,这部分需求,哪怕没有政策加持,也会有一个较好的释放,这方面才是开发企业所能把握的。大周期和小趋势之下,要抓住确定性。

此外,项目品质也是开发商所能把握的确定性。“房子是大宗消费,也是生活幸福度的重要指标。如果房子户型差、质量低,小区物业服务不好,周边配套也不健全,购房者是会‘挑剔’的。”在张桐看来,行业品质“卷”起来是好事,专注品质的开发商才能走得远。“尤其是当房子回归居住属性之后,给客户提供一个舒适的好产品,显得尤为重要。”

北京商报记者 王寅浩



一般来说

改善型项目的转化率都在10:1左右

政策出台后

项目到访客群在每周400组左右,以单周成交计算,目前的转化率在12:1的状态

今年“双节”期间,北京新建商品住宅成交116套,日均成交量为15套,较去年假期下降48.2%

## 成交量“低-高-低”

“销售疲软、不及预期,哪怕市场开始回归冷静,但‘金九银十’到访量的明显增长,这是一个实实在在的情况。”自去年末入市后,张桐和他所操盘的龙湖御湖境也先后经历了北京楼市的冷与热。对于北京楼市新的变化,张桐也表示肯定,用他的话说,新政释放前后,市场成交量经历了“低-高-低”的过程,但到访量带来的置业需求,会在未来陆续释放。

据张桐介绍,“金九银十”的市场有两个“明显”:9月前两周成交明显,市场整体表现不错,项目成交有接近300%的增量。但随着积压需求的逐步释放,10月开始市场的回落状态也比较明显。

但不可否认,“认房不认贷”政策还是激活了市场需求。“如果对6、7月的市场有关注,当时的市场状态是特别冷的,那时的客户量、

到访量、成交量都呈现一个快速下滑的态势。北京因为新房项目比较多,7月底整个新房市场的掉量是十分厉害的。”张桐说道。

在张桐看来,“认房不认贷”是针对北京楼市变化的调节性政策。从大的市场状况来看,政策出台后,刚需和改善都有大幅度提升。刚需激活后,是自己在外地有贷款,“认房不认贷”出台后,手里的房子从二套变首套的那一部分人;而改善型需求激活的,是自己在北京已经有套房子,面临换房需求,但苦于高首付的压力,“一卖一买”也是二套变首套的过程。

其实近两年,房地产市场整体都不太好,包括北上广深等一线城市,市场也没有一个好的“持续期”,利好政策不断出台影响市场变化,而针对性才是政策调整的意义。“如果是单纯的降低利率,对这波释放客群的影响并不大,‘认房不认贷’才是解决核心的问题。”张桐直言。

## 观望客户拉低转化率

新政出台初期,各种“一周卖之前两个月的量”屡见报道,“金九银十”也开了一个好头。然而在集中“跑量”后,也出现一些购房者因“不冷静”而退房的情况。对于项目到访转化率,张桐也给出了一个颇为客观的数据:以御湖境项目9月为例,龙湖统计过9月一个月的到访量,与7、8月的单月进行对比,基本上涨60%左右,到访量扩至1.6倍。

但据张桐介绍,因到访量集中爆发,项目转化率也随之出现些许下降。分析背后的原因,张桐直言,转化率的下降,是因为政策所带动的有部分“看热闹”的客群,当下没有急迫的购房需求,只是因为有所关注,想要走出来看看。或者还存在一些抱着“捡漏”心态的客群,怕市场因为政策涨,又怕自己错过了“捡漏”的时机。

张桐也给北京商报记者算了笔账,一般