

# 生物产业动态

2018年 第八期

(总第一百二十期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

<b>国际动态</b> .....	<b>1</b>
<b>吉利德 KITE、诺华 CAR-T 细胞产品同日在欧洲获得批准，聚焦全球化生产制造</b> .....	<b>1</b>
<b>2018 年最有价值的 15 个新药研发资产</b> .....	<b>2</b>
<b>盘点 2018 年 FDA 批准的 36 款首仿药</b> .....	<b>4</b>
<b>首款A特异性 PI3K 抑制剂：诺华公布其乳腺癌三期达终点</b> .....	<b>11</b>
<b>肝细胞癌药物治疗现状与前景</b> .....	<b>12</b>
<b>国内动态</b> .....	<b>20</b>
<b>仿制药的市场红利还能维持多久？</b> .....	<b>20</b>
<b>2017 年度中国医药工业百强榜发布</b> .....	<b>22</b>
<b>如何推动抗肿瘤药尽快上市？降低患者用药成本？</b> .....	<b>27</b>
<b>药品信息化追溯体系 2022 年基本全覆盖</b> .....	<b>29</b>
<b>专题报告—国际基因编辑科技发展报告</b> .....	<b>34</b>
<b>CAR-T 细胞治疗药物上市一年后的成绩单来了</b> .....	<b>34</b>
<b>肿瘤免疫治疗新贵，国产 CAR-T 进程加速</b> .....	<b>38</b>

## 国际动态

### 吉利德 Kite、诺华 CAR-T 细胞产品同日在欧洲获得批准，聚焦 全球化生产制造

当地时间 2018 年 8 月 27 日，诺华和吉利德 Kite 公司分别宣布欧盟委员会批准了各自的 CAR-T 细胞产品 Kymriah 和 Yescarta 上市！

Kymriah 现已被批准用于治疗 B 细胞前体急性淋巴性白血病(ALL)，且病情难治，或出现两次及以上复发的 25 岁以下患者以及作为三线疗法，治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)的成人患者。

Yescarta 获得了同样的 DLBCL 批准，以及用于先前接受过两次或以上的系统治疗的原发纵隔 B 细胞淋巴瘤(PMBCL)患者。

与此同时，监管部门的批准将推动 Kymriah 和 Yescarta 的销售，以及更大的制造需求。

8 月 27 日，吉利德 Kite 宣布，欧盟委员会(EC)已授予其 CAR-T 产品 Yescarta(axicabtagene ciloleucel)营销许可，用于治疗先前接受过两次或以上系统治疗的复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)和原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤(PMBCL)的成年患者。

值得注意的是，这是欧洲首个获批治疗两种侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 CAR-T 产品。营销许可批准 axicabtagene ciloleucel 可用于欧盟、挪威、冰岛和列支敦斯登的 28 个国家。

营销授权申请(MAA)基于 axicabtagene ciloleucel 的 ZUMA-1 试验数据的支持，该试验招募的为难治性侵袭性 NHL 的成年患者。

#### ZUMA-1 试验数据的支持

在单臂试验中，72%的患者接受单次输注 axicabtagene ciloleucel(n = 73/101)后，对治疗有反应。51%(n = 52/101)的患者达到完全缓解(由独立审查委员会评估，中位随访 15.1 个月)。在输注后一年，60%的患者存活(95%CI: 50.2, 69.2)，且中位总生存期(OS)暂未达到(95%CI: 不可估计[NE])。

安全性方面，在 ZUMA-1 中，12%的患者经历了 3 级或更高的 CRS，31%的

患者经历 3 级或更高的神经毒性。总体而言，98% 的患者从 CRS 和/或神经系统不良反应中恢复，且行业研究人员已经开发了治疗算法来管理患者在 axicabtagene ciloleucel 治疗方面经历的 CRS 和神经系统不良反应的一些症状。

### CAR-T 生产挑战

此外，伴随着两大 CAR-T 细胞产品在欧洲的获批，生产挑战也在增加，公司需要在制造能力和供应链物流方面进行大量投资。

而今年早些时候，吉利德透露已经在阿姆斯特丹史基浦机场附近租用了一家工厂，以支持 Yescarta 的生产制造。预计到 2020 年，这个近 120,000 平方英尺的场地将全面投入运营。

大约在同一时间，诺华预计欧洲患者将开始从该公司位于瑞士斯坦的制造工厂接收第一批 Kymriah。据该公司发言人称，诺华计划在未来三年内以交错方式向工厂注入 9000 万瑞士法郎 (9200 万美元)，可能会创造 450 个新的工作岗位。

另外，确保制造质量和能力对于所有药物类别都至关重要，但对于像 CAR-T 疗法这样的个性化药物来说尤其必要，因为供应链延迟或混淆会产生不可挽救的后果。

对此，诺华发言人表示，该公司已经在努力建立一个在欧盟提供 Kymriah 的选择治疗中心网络，这些中心需要接受培训，遵守细胞供应的质量标准以确保患者安全。但此时，公司无法评论哪些国家将拥有第一个合格的治疗中心。

## 2018 年最有价值的 15 个新药研发资产

卖方最有价值的研发资产				
产品	公司	状态	药物类别	当前净现值 (单位:10亿美元)
Aducanumab	百健	III期	抗β淀粉样蛋白单克隆抗体	11.5
VX-659/ tezacaftor/ ivacaftor	Vertex	III期	CFTR增效剂&矫正剂	10.4
JCAR017	新基	III期	抗CD19 CAR T细胞疗法	8.5
Upadacitinib	艾伯维	III期	Jak 1抑制剂	8.2
Lanadelumab	Shire	已提交	抗血浆激肽释放酶单克隆抗体	7.6
GSK2857916	葛兰素史克	II期	抗BCMA抗体药物偶联物	7.2
Oral semaglutide	诺和诺德	III期	GLP-1激动剂	6.6
Filgotinib	吉利德/ Galapagos	III期	Jak 1抑制剂	6.6*
Brolucizumab	诺华	III期	抗VEGF抗体片段	6.4
AVXS-101	诺华	III期	运动神经元基因疗法	5.9
Siponimod	诺华	III期	S1P 1&5调节剂	5.2
Risankizumab	艾伯维	已提交	抗IL-23单抗	5.1
GSK3174998	葛兰素史克	I期	抗OX40单抗	4.3
Ozanimod	新基	III期	S1P 1&5调节剂	4.2
Valoctocogene roxaparvovec	Biomarin	III期	AAV因子VIII基因疗法	4.2

\*NPV基于销售&特许权使用费合并计算。来源: EvaluatePharma.

全球医药健康领域领先的行业咨询及市场调研机构 EvaluatePharma 近日发布《2018 年最有价值的 15 个新药研发资产》(见表一),令人难以置信的是,尽管今年以来阿尔茨海默(AD) 新药研发领域已经历了多个重大挫折,但百健的 aducanumab 仍然以 115 亿美元的净现值(NPV) 高居榜首。而且在 2017 年的榜单(见表二)中,百健的 aducanumab 同样高居榜首。在过去的一年里,虽然几乎没有新的证据支持淀粉样蛋白假说,但业界对该新药项目的期望值仍在上升。

如果获得成功, aducanumab 的价值将比目前的预测值要高的多,但这似乎不大可能,因为目前靶向淀粉样蛋白的 AD 单抗药物均惨遭失败。针对卖方预期的一项分析表明,百健的 aducanumab 并不是唯一一个有着巨大期望值的资产,其他一些具有高估值的管线资产可能也很难实现。

上述分析是针对大型生物制药公司开发的新药项目并基于 EvaluatePharma 达成共识的卖方预期 NPV 获得。

上表中,不仅 aducanumab 估值很高,新基斥资 90 亿美元收购 Juno 公司获得的 CAR-T 细胞疗法 JCAR017 估值也很高,该药将成为继诺华 Kymriah 和吉利德 Yescarta 之后上市的第 3 个 CD19 靶向性 CAR-T 疗法,其当前 NPV 是诺华 Kymriah 的 2 倍,并与吉利德 Yescarta 持平。

此外,尽管缺席 CAR-T 领域,但英国制药巨头葛兰素史克(GSK) 仍有希望成为血液系统恶性肿瘤领域的强有力竞争对手。目前,该公司正在开发一款靶向 BCMA 的抗体药物偶联物(ADC) GSK2857916 来对抗当前红极一时的 CAR-T 疗法。GSK 认为,该药有望为多发性骨髓瘤的临床治疗提供一种更廉价和更方便的替代方案。(详见: ASCO 专访 | 葛兰素史克:跳出 CAR-T,研发多发性骨髓瘤新药)

GSK 曾在 2015 年肿瘤业务作价 160 亿美元出售给诺华,并宣布退出肿瘤领域。这一行为遭到行业的猛烈炮轰。不过,近两年该公司重塑肿瘤业务方面的努力也已获得回报,除了 GSK2857916 之外,该公司另一个资产——抗 OX40 单抗 GSK3174998 也出现了上述榜单中。但该资产目前仍处于 I 期临床,上市之路似乎还遥遥无期。

价格合适吗?

肿瘤学和罕见病是制药公司依然能获取高昂定价的领域。在这一分析中,多个资产都表现的很好。尽管如此,定价压力在所有治疗领域普遍均在增加,而这

可能会对上述几个资产带来影响。

例如，Vertex 公司必须小心地应对其囊性纤维化的专利权，该公司另一款三联疗法 VX-659/tezacaftor/ivacaftorone 已经处于 III 期临床并有望扩大患者群体，但该公司已经因为其现有 CF 药物的高价遭到猛烈抨击。

与此同时，Shire 公司遗传性血管性水肿（HAE）治疗药物 lanadelumab 的期望值也非常高，该药有望在本月早些时候获得 FDA 批准。但目前已有其他 HAE 产品上市，因此 Shire 公司的定价策略将是 lanadelumab 能否成功的关键。

A 型血友病是高昂疗法主导的另一个罕见病领域，主要产品为凝血因子替代疗法，而基因疗法很有可能会扰乱该市场，包括来自 BioMarin 公司的 valoctocogene roxaparvovec 和 Spark 公司的 8011。

此外，业界对 AveXis 公司的脊髓性肌萎缩（SMA）基因疗法 AVXS-101 也有很高的期望值。今年 4 月，诺华以 87 亿美元收购 AveXis 将该资产收入囊中。现在，诺华的任务不仅仅是让该资产获得监管批准，而且还要证明这 87 亿美元真金白银花的值。在 CAR-T 疗法 Kymriah 令人失望的商业表现之后，如果 AVXS-101 出现类似情况，将可能引发投资者对诺华推动尖端技术能力的质疑。

需要指出的是，上述大多数资产处于 III 期临床开发，但仍存在失败的风险。与商业发射和定价相比，能否成功通过 III 期临床并获得监管批准才是真正的挑战。例如，艾伯维 ADC 药物 Rova-T 和罗氏的 AMD 药物 lampalizumab 均上榜《2017 年最有价值的新药研发资产》，均在 III 期临床失败。但上榜多数项目都已获得了批准。

## 盘点 2018 年 FDA 批准的 36 款首仿药

仿制药指的是与品牌药在有效/关键成份，效力，剂型和服用方式都相同的仿制药品。美国 FDA 对仿制药的审评过程要确保仿制药在人体中的表现与仿制的品牌药相同，并且有和品牌药一样的适应症。而首仿药，顾名思义，指的是 FDA 批准的品牌药的第一款仿制品。因为第一款仿制药对大众健康有重要影响，美国 FDA 通常会优先审评这些仿制药申请。美国 FDA 在 2018 年已经批准了 36 款首仿药。下面我们来盘点一下迄今为止，哪些首仿药获得了 FDA 的批准：

仿制药：TemsiroLimus Injection

仿制的品牌药: Torisel

申请公司: Accord Healthcare

药物介绍: Temsirolimus 是一种雷帕霉素的衍生物。它是一种特异性 mTOR 抑制剂, 能够影响调控肿瘤细胞增殖和存活的蛋白合成。Temsirolimus 可以导致细胞周期停滞, 并且通过降低 VEGF 合成可以抑制肿瘤的血管增生。它能治疗晚期肾细胞癌。

仿制药: Budesonide Extended-Release Tablets

仿制的品牌药: Uceris

申请公司: Actavis Laboratories FL

药物介绍: Budesonide 是一种具备高局部活性的类固醇。这种药片配方让 budesonide 只在肠道释放, 从而起到持续抑制肠道炎症的作用。它被用于治疗轻度和中度溃疡性结肠炎。

仿制药: Hydroxyprogesterone Caproate Injection USP

仿制的品牌药: Makena

申请公司: Luitpold Pharmaceuticals

药物介绍: Hydroxyprogesterone 是一种黄体激素, 它可以模拟黄体酮在调节母体生殖系统方面的作用。它能用于降低婴儿早产风险。

仿制药: Buprenorphine and Naloxone Sublingual Film

仿制的品牌药: Suboxone

申请公司: Mylan Technologies 以及 Dr. Reddy's Laboratories SA (两家公司的仿制药申请同时获批, 后者有两个剂量)

药物介绍: 用于治疗阿片类药物上瘾。Buprenorphine 能够与阿片受体结合, 但是激活阿片受体的程度不如让人上瘾的海洛因等其它阿片类药物高, 因此可以作为替代疗法治疗阿片类药物上瘾患者。

仿制药: Ropivacaine Hydrochloride Injection USP

仿制的品牌药: Naropin (耐乐品)

申请公司: Inforlife SA

药物介绍: 用于局部麻醉。Ropivacaine 通过抑制神经的钠离子内流来阻断神经冲动的产生和传播, 从而达到局部麻醉效果。

仿制药: Esmolol Hydrochloride in Sodium Chloride Injection,

仿制的品牌药: Brevibloc

申请公司: Sagent Pharmaceuticals, Mylan Pharmaceuticals (两家公司的仿制药申请同时获批)

药物介绍: 用于治疗心动过速, 心律不齐, 发作性心房颤动, 和在心脏手术前控制血压。Esmolol 是一种生效非常快的 $\beta$  肾上腺素受体阻断剂, 它通过阻断交感神经系统的 $\beta$  肾上腺素受体降低心脏的收缩频率和力度。

仿制药: Clindamycin Phosphate and Benzoyl Peroxide Gel

仿制的品牌药: Onexton

申请公司: Taro Pharmaceuticals

药物介绍: 用于局部治疗 12 岁以上的寻常痤疮患者。Clindamycin 是一种抗生素, 通过与细菌的 50S 核糖体亚基结合来抑制细菌的蛋白合成。

仿制药: Oxybutynin Chloride Gel

仿制的品牌药: Gelnique

申请公司: Par Pharmaceutical

药物介绍: 用于治疗因为膀胱过于活跃导致的尿失禁、尿急和尿频。Oxybutynin 是一种竞争性毒蕈碱乙酰胆碱受体的拮抗剂, 它能够导致膀胱平滑肌的舒张, 从而提高膀胱容量。

仿制药: Tadalafil Tablets

仿制的品牌药: Cialis Tablets (西力士)

申请公司: Teva Pharmaceutical

药物介绍: 用于治疗男性性功能障碍和良性前列腺增生。Tadalafil 是一种磷酸二酯酶 5 抑制剂, 它可以提高平滑肌细胞中的 cGMP 浓度, 起到舒张血管的作用。

仿制药: Methylphenidate Hydrochloride for Extended-Release Oral Suspension

仿制的品牌药: QUILLIVANT XR

申请公司: Actavis Laboratories FL

药物介绍: 用于治疗注意缺陷多动障碍 (又名多动症)。Methylphenidate

阻断去甲肾上腺素和多巴胺的重吸收,从而提高这些神经递质在神经突出中的浓度,进而调控脑前额叶皮质的功能。

仿制药: Colesevelam Hydrochloride Tablets

仿制的品牌药: Welchol

申请公司: Impax Laboratories

药物介绍: 用于降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。Colesevelam 是一种胆酸螯合剂,它不会被人体吸收。在肠道中与胆酸结合后,colesevelam 和胆酸一起被人体排出。因为胆酸是由胆固醇分解生成的,清除胆酸有助于降低血液中的胆固醇水平。

仿制药: Phytonadione Tablets

仿制的品牌药: Mephyton

申请公司: Amneal Pharmaceuticals Company GmbH

药物介绍: 用于治疗低凝血酶原血症。Phytonadione 又称维生素 K,它参与肝脏对凝血因子的合成。这一药物可以补充血液中维生素 K 的水平,对因为维生素 K 缺失而导致的低凝血酶原血症有治疗作用。

仿制药: Succinylcholine Chloride Injection USP

仿制的品牌药: Quelicin

申请公司: Zydus Pharmaceuticals (USA)

药物介绍: 在全身麻醉中的辅助药物,用于松弛骨骼肌。Succinylcholine 能够与烟碱乙酰胆碱受体结合,导致肌肉长期处于去极化状态,从而无法被神经信号激活产生收缩。

仿制药: Phenylephrine Hydrochloride Injection USP (两个剂量)

仿制的品牌药: Phenylephrine Hydrochloride

申请公司: Cipla

药物介绍: 用于治疗因为血管舒张导致低血压。Phenylephrine 是一种 $\alpha$ 1 肾上腺素受体激动剂,它可以让血管收缩,从而提高血压。

仿制药: Hydromorphone Hydrochloride Injection USP

仿制的品牌药: Dilaudid

申请公司: Eurohealth International Sarl

药物介绍：止痛药。Hydromorphone 是一种纯 $\mu$  阿片受体激动剂，主要用于需要阿片类药物镇痛的患者。

仿制药：Miglustat Capsules

仿制的品牌药：Zavesca

申请公司：Amerigen Pharmaceuticals

药物介绍：用于治疗无法使用酶替代疗法的 1 型戈谢病 (Gaucher disease) 成人患者。戈谢病患者体内降解葡萄糖脑苷脂的酶活性缺失，导致葡萄糖脑苷脂在溶酶体中存积。Miglustat 是一种葡萄糖神经酰胺合成酶抑制剂，它能够降低葡萄糖脑苷脂水平，从而缓解患者症状。

仿制药：Loratadine Chewable Tablets USP

仿制的品牌药：Children's Claritin

申请公司：Sun Pharma Global FZE

药物介绍：治疗季节性过敏性鼻炎和特发性荨麻疹。Loratadine 是第二代组胺 H1 受体拮抗剂，它在拥有经典抗组胺效果的同时没有导致患者犯困的副作用。

仿制药：Ertapenem for Injection

仿制的品牌药：Invanz (怡万之)

申请公司：ACS DOBFAR SPA

药物介绍：广谱抗生素，用于治疗对它敏感的细菌感染。Ertapenem 是一种碳青霉烯类药物，通过与青霉素结合蛋白结合，影响细菌细胞壁合成。

仿制药：Everolimus Tablets

仿制的品牌药：Zortress

申请公司：West-Ward Pharmaceuticals International

药物介绍：免疫抑制药物，用于预防轻中度免疫风险的成年肾移植患者产生器官排斥现象。Everolimus 与 FKBP-12 蛋白相结合能够产生一种免疫抑制复合体，它能够抑制 mTOR 的活性，同时抑制抗原与干扰素引起的淋巴细胞激活和增生。

仿制药：Clozapine Orally Disintegrating Tablets

仿制的品牌药：Fazaclo

申请公司: Barr Laboratories

药物介绍: 用于治疗精神分裂症等精神病。Clozapine 能够与 5-HT<sub>2A/2C</sub> 受体亚型相结合并且抑制血清素功能, 它同时能够与几种多巴胺受体结合。它能够调节中脑边缘系统和脑前额叶皮质功能。

仿制药: Ropivacaine Hydrochloride Injection

仿制的品牌药: Naropin (耐乐品)

申请公司: Akorn

药物介绍: 局部麻醉剂。Akorn 公司的仿制药的剂量与上面 Inforlife SA 的仿制药不同。

仿制药: Cinacalcet Hydrochloride Tablets

仿制的品牌药: Sensipar Tablets

申请公司: Cipla, Aurobindo Pharma (两家公司的仿制药申请同时获批)

药物介绍: 用于治疗接受透析的慢性肾病患者的继发性甲状旁腺功能亢进, 也可以治疗甲状旁腺癌患者的高钙血症。Cinacalcet 是一种拟钙剂, 它能够以别构方式激活人体组织中钙敏感受体, 而甲状旁腺中的钙敏感受体是抑制甲状旁腺激素分泌的主要调节因子。Cinacalcet 能够降低甲状旁腺激素水平, 从而减低血液中的钙离子浓度。

仿制药: Baclofen Injection

仿制的品牌药: Gablofen

申请公司: Mylan Laboratories

药物介绍: 用于治疗重度脑源性或脊髓源性痉挛。Baclofen 是一种 GABA 衍生物。它能够刺激 GABA-B 受体, 从而减少肌肉痉挛的频率和力度。

仿制药: Desflurane USP

仿制的品牌药: Suprane

申请公司: Shanghai Hengrui Pharmaceuticals (上海恒瑞医药有限公司)

药物介绍: 吸入性全身麻醉剂。Desflurane 是一种高度氟化的甲基乙基醚, 它可以通过激活 GABA 受体, 引起细胞膜超极化等方式抑制神经信号的产生和传播, 从而起到麻醉作用。

仿制药: Sumatriptan and Naproxen Tablets

仿制的品牌药: Treximet

申请公司: Aurobindo Pharma

药物介绍: 用于治疗偏头痛。Sumatriptan 是一种血清素激动剂, 能够有选择性地激活 5HT<sub>1</sub> 受体, 导致血管收缩并且抑制痛觉神经活性。

仿制药: Trientine Hydrochloride Capsules USP

仿制的品牌药: Syprine

申请公司: Watson Laboratories

药物介绍: 用于治疗威尔逊病 (Wilson's disease)。威尔逊病是一种先天性铜代谢障碍性疾病。Trientine 是一种铜的络合剂, 它的作用与青霉胺相似, 可以促使铜通过肾脏排泄出体外。主要用于无法耐受青霉胺的威尔逊病患者。

仿制药: Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

仿制的品牌药: Viread

申请公司: Teva Pharmaceuticals USA, Aurobindo Pharma (两公司仿制药同时获批)

药物介绍: 抗病毒药物, 可用于治疗 HIV-1 病毒感染和慢性乙型肝炎。Tenofovir (替诺福韦) 是一种新型核苷酸类逆转录酶抑制剂, 能够抑制逆转录酶的活性, 从而阻碍逆转录病毒的复制。

仿制药: Levocetirizine Dihydrochloride Tablets USP

仿制的品牌药: Xyzal (优泽)

申请公司: Dr. Reddy's Laboratories

药物介绍: 用于缓解呼吸道过敏导致的症状, 例如流鼻涕、打喷嚏、流眼泪等等。Levocetirizine 是第三代组胺 H<sub>1</sub> 受体的特异性拮抗剂, 在具备抗组胺、抗炎症功能的同时没有镇静作用。

仿制药: Remifentanil Hydrochloride for Injection

仿制的品牌药: Ultiva Injection

申请公司: Fresenius Kabi USA

药物介绍: 用于全麻诱导和全麻中维持镇痛, 或者麻醉辅助剂。Remifentanil 是一种强力短效的合成阿片类麻醉药, 它通过激活  $\mu$  阿片受体起到镇痛作用。

仿制药: Potassium Chloride Extended-Release Tablets USP

仿制的品牌药：K-Tab

申请公司：Paddock

药物介绍：用于防治低血钾症。氯化钾缓释片的作用是补充血液中的钾离子水平。

## 首款 $\alpha$ 特异性 PI3K 抑制剂：诺华公布其乳腺癌三期达终点

8月23日，诺华制药宣布其全球临床3期试验SOLAR-1获得了积极的结果，该项研究中PI3K $\alpha$ 抑制剂BYL719 (alpelisib)用于PIK3CA突变型HR+/HER2-乳腺癌治疗的试验达到了主要终点，延长了患者的无进展生存期。详细研究结果将提交给即将召开的医学大会。

SOLAR-1是一项全球性的III期随机双盲安慰剂对照试验，研究了alpelisib联合氟维司群治疗PIK3CA突变绝经后女性和男性晚期或转移性乳腺癌的疗效及安全性情况，其中这些患者属于芳香化酶抑制剂治疗中或治疗后（联合或非联合CDK4/6抑制剂）出现进展的类型。入组的572名患者按照1:1随机接受alpelisib（300mg）+氟维司群（500mg）或安慰剂+氟维司群的治疗。研究中，alpelisib联合氟维司群治疗观察到的不良事件与此前研究观察到的不良事件大体一致。SOLAR-1试验将继续评估次要终点数据。诺华将根据这些结果开始与全球卫生当局进行讨论。

已有研究证实，PI3K通路在细胞代谢、生长、存活和运动等几个对癌症进展至关重要的过程中起着重要作用。乳腺癌PI3K通路的激活与对内分泌治疗的抵抗、疾病进展及预后不良有关。PI3K途径中的蛋白质由四个较小的亚型组成。其中，大约40%的晚期乳腺癌患者 $\alpha$ 亚型的基因突变被激活，称为PIK3CA突变。其他三种亚型的突变通常与晚期乳腺癌无关。目前，全球尚未有批准的PI3K抑制剂用于HR阳性晚期乳腺癌治疗。

Alpelisib是一种研究性的口服的 $\alpha$ 特异性PI3K抑制剂。在含有PIK3CA突变的乳腺癌细胞系中，已被证明可以抑制PI3K通路的潜力，并具有抗增殖作用。此外，具有PIK3CA突变的癌细胞对该药的敏感性高于那些在不同癌症范围内没有突变的癌细胞。

诺华癌症事业部全球产品开发负责人 Samit Hirawat 表示：“BYL719 是唯一

的 $\alpha$  特异性 PI3K 抑制剂，也是第一个显示出可以增加患者获益和患者可耐受的抑制剂。我们对 SOLAR-1 研究的结果感到鼓舞，期待将这些数据提交给即将召开的医学大会。”

## 肝细胞癌药物治疗现状与前景

日本卫材公司与默克公司于当地时间 2018 年 8 月 16 日发布消息称，FDA 日前批准了此两家公司联合开发的激酶抑制剂类抗肿瘤药物乐伐替尼(Lenvatinib, 商品名 Lenvima, 药用其甲磺酸盐胶囊剂)用于不可手术摘除的肝细胞癌的一线治疗，从而使乐伐替尼成为 FDA 近十年来批准的首个用于治疗这一适应证的药物。

肝细胞癌，简称 HCC。是最常见的原发性肝癌。根据中华人民共和国卫生部 2017 年颁布的《原发性肝癌诊疗规范（2017 版）》，原发性肝癌是我国目前第 4 位的常见恶性肿瘤及第 3 位的肿瘤致死病因，严重威胁我国人民的生命和健康。原发性肝癌主要包括肝细胞癌（HCC）、肝内胆管癌（ICC）和 HCC-ICC 混合型 3 种不同的病理类型，三者 in 发病机制、生物学行为、组织学形态、治疗方法及预后等方面差异较大，其中 HCC 占到 89%~90%。

HBV 感染是全球范围内确诊 HCC 病例的主要病因，其中以亚洲人群最为明显，而 HCV、酒精性肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）则是西方社会人群中 HCC 的主要病因、虽然 HCC 在原发性肝癌中占据很大的比例，但在 2018 年 8 月以前，获 FDA 批准用于 HCC 一线治疗的药物只有索拉非尼(Sorafenib, 商品名 Nexavar, 药用其甲苯磺酸盐的片剂)，而且索拉非尼在有效性与安全性方面均存在有诸多不尽如人意之处，因此 HCC 的预后面临着严峻的挑战。本文对索拉非尼与乐伐替尼在 HCC 治疗中的应用情况进行了简述，而且介绍了正处于临床试验阶段的代表性 HCC 药物。

### 一线治疗

#### (1) 索拉非尼

索拉非尼是拜耳公司开发的一种阻断 Raf 激酶、血管内皮生长因子受体（VEGFR）与血小板衍生生长因子受体（PDGFR）的多重酪氨酸激酶抑制剂。FDA 于 2007 年批准索拉非尼用于 HCC 的一线治疗，作为其批准依据的 SHARP 临床试验共纳入了 602 名肝功能有所保留的受试者，并在随机分组后分别采用索拉非尼

400mg QD 与安慰剂治疗。结果显示，与安慰剂相比，索拉非尼仅能带来中位的生存效益，两者的整体生存时间（OS）中位值分别为 10.7 个月与 7.9 个月（索拉非尼 vs 安慰剂，HR = 0.69；95%CI 0.55 - 0.87；p < 0.001）。索拉非尼的缓解率极低，仅有 7 名患者（2%）实现部分缓解。据报道，索拉非尼 HCV 导致的 HCC 患者的效益高于其对其他病因所致 HCC 患者的效益。SHARP 试验的探索性分析结果显示，HCV 所致 HCC 患者亚组中，索拉非尼的 OS 中位值是安慰剂的两倍（14.0 个月 vs 7.4 个月），相比之下，HBV 阳性患者亚组与酒精相关性 HCC 患者亚组内索拉非尼与安慰剂相比的优势则不那么明显，两个亚组内的 OS 中位值分别是 9.7 个月 vs 6.1 个月与 10.3 个月 vs 8.3 个月。索拉非尼会升高腹泻、减重、手-足皮肤反应与低磷血症的发病风险。SHARP 试验中的大部分受试者均为 Child-Pugh A 级患者；对于 Child-Pugh B 级肝癌患者而言，大部分医师均会调整其给药剂量；但对于 Child-Pugh B 级肝癌患者而言，则出于安全性考虑而不对其采用索拉非尼治疗。虽然索拉非尼在安全性与有效性上仍然存在有诸多不足，但仍然是近十年内唯一的用于晚期 HCC 全身治疗的药物，因此迫切需要改善 HCC 患者的治疗与护理水平。

根据 FDA 的橙皮书信息，索拉非尼在中国的化合物专利（CN00802685.8）有效期截至 2020 年 1 月，而其甲苯磺酸盐的晶型专利（CN200580040775.0）的有效期截至 2025 年 9 月。

根据拜耳公司的年报信息，2017 年索拉非尼的销售额为 8.34 亿欧元，同比下降 4.1%。拜耳公司将索拉非尼销售额的降低归因于需求降低与价格压力增加。此外，Mylan 制药已经于 2017 年针对索拉非尼在美国的专利提出了专利挑战，并提出了 ANDA 申请。

## （2）乐伐替尼

乐伐替尼是由卫材公司开发的新型酪氨酸激酶抑制剂，其作用靶点包括 VEGFR 1~3、成纤维细胞生长因子受体（FGFR 1~4）、PDGFR $\alpha$  与 RET。FDA 先于 2015 年 2 月批准乐伐替尼用于治疗局部复发性或转移性、进展性、放射性碘难治性的分化型甲状腺癌，而后又于 2016 年 5 月批准其与依维莫司联合，用于治疗先前接受过抗血管生成疗法的晚期肾细胞癌患者。

FDA 此次批准乐伐替尼扩大适应证的决定，系以 REFLECT 临床试验（304 号

研究)的数据为基础,该项临床试验以先前未接受治疗的且不可手术的肝细胞癌患者为对象,结果证实乐伐替尼用药患者的总生存时间(OS)非劣于索拉非尼,而前者的无进展生存时间(PFS)与客观缓解率(ORR)则统计学显著性地优于索拉非尼,从而达到了临床终点。

具体的, REFLECT 试验的结果显示,乐伐替尼组与索拉非尼组的 OS 分别为 13.6 个月与 12.3 个月(HR=0.92; 95%CI: 0.79~1.06), 到达了非劣性的临床终点。该项临床试验的次级终点指标结果如下表所示。

REFLECT 试验中,乐伐替尼组观察到的最常见的不良反应( $\geq 20\%$ )包括高血压、疲劳、腹泻、食欲降低、掌跖红感觉障碍综合征、蛋白尿、发声障碍、关节痛/肌痛、高血压、体重降低、出血事件、甲状腺功能低下与恶心;最常见的严重不良反应( $\geq 2\%$ )包括肝脑病(5%)、腹水(3%)与食欲降低(2%)。索拉非尼组最常见的不良反应( $\geq 20\%$ )的不良反应该包括掌跖红感觉障碍综合征、腹泻、疲劳、高血压、腹痛、食欲降低、皮肤、体重降低与关节痛/肌痛;最常见的不良反应( $\geq 2\%$ )包括腹水(2%)与腹痛(2%)。

另据路透社的消息,卫材公司于当地时间 8 月 18 日将乐伐替尼的价格定为 1.7 万美元/月,而此前的定价为 1.36 万美元/月(8mg、10mg 与 14mg)与 1.47 万美元/月(18mg、20mg 与 24mg)。路透社还表示,乐伐替尼有望于 2022 年实现 34.6 亿美元的销售额。

乐伐替尼在中国已经进入上市申请阶段(JXHS1700042),且被纳入优先审评,有望于获准上市。

乐伐替尼在中国申请的化合物专利(CN01819710.8)已授权,将于 2021 年 10 月届满,但其甲磺酸盐晶型专利(CN200480036184.1)的有效期截至 2024 年 12 月。

### (3) 其他疗法

数项研究评价了多种其他药物单独用药(如贝伐珠单抗、舒尼替尼与 brivanib)或联合索拉非尼(多柔比星、厄洛替尼)在 HCC 一线治疗中的有效性与安全性,但不幸的是,所有药物对患者生存情况的改善效果均不及索拉非尼单独用药的效果。其中,一项单组 II 期临床试验结果显示,抗 VEGF 的单克隆抗体贝伐珠单抗以 5mg/kg 或 10mg/kg 的剂量每两周给药一次,其客观缓解率(ORR)

与无进展生存时间（PFS）分别为 13%与 6.9 个月；一项 III 期、随机化、安慰剂对照的双盲临床试验结果显示，在索拉非尼的基础上添加厄洛替尼治疗，并不能改善 HCC 患者的生存情况，具体的，厄洛替尼联合索拉非尼与单用索拉非尼的 OS 中位值分别为 9.5 个月与 8.5 个月（HR=0.929；P=0.408）；一项纳入了 1073 名先前未接受过治疗的晚期 HCC 患者的 III 期临床试验结果表明，舒尼替尼组的生存情况劣于索拉非尼组（7.9 个月 vs 10.2 个月），而且会显著加剧不良反应。化疗在晚期 HCC 治疗中的效益尚不明了，其中多柔比星是最常用的化疗药物之一，其缓解率在 20%左右。然而，III 期的 CALGB 却未能证实多柔比星联合索拉非尼的效果优于单用索拉非尼的效果，再者的 OS 中位值分别为 10.5 个月与 9 个月。

## 二线治疗

### （1）靶向治疗

长期以来，索拉非尼是晚期 HCC 治疗的唯一药物，但一旦患者病情出现进展，或对索拉非尼出现不耐受性，医师则往往拿不出标准的治疗方案。化疗虽然在 HCC 二线治疗中的作用尚不明了，但仍然是医师不得不尝试的治疗方案之一，这种情况一直到 FDA 批准瑞戈非尼与纳武单抗用于接受索拉非尼后病情进展的患者的二线疗法时，才有所改观。一项 III 期随机化的 CELESTIAL 试验证实了 Cabozantinib 的整体生存效益，REACH-2 试验证实了 Ramucirumab 对伴有甲胎蛋白水平升高的 HCC 患者的整体生存效益。

#### ① 瑞戈非尼

瑞戈非尼是由拜耳公司开发的一种血管源性 VEGF 1~3、瘤原性与基质受体酪氨酸激酶抑制剂，最早于 2012 年 9 月获 FDA 批准用于转移性结肠癌的二线治疗。2017 年 4 月，FDA 以 III 期、随机化、双盲与安慰剂对照的 RESORCE 试验为依据，批准瑞戈非尼用于 HCC 的二线治疗。RESORCE 纳入的患者均对索拉非尼有良好的耐受性（停药前 28 天采用  $\geq 400\text{mg/d}$  的剂量至少治疗 20 天），而且肝功能均为 Child-Pugh A 级。共有 573 名患者接受了随机化分组与治疗，其中，瑞戈非尼组的 OS 值显著优于安慰剂组（10.6 个月 vs 7.8 个月；HR=0.63；95%CI：0.50~0.79；P<0.0001）。瑞戈非尼组最常见的 3 级或 4 级不良反应，包括高血压、手-足皮肤反应、疲劳与腹泻。由于该项研究仅纳入了采用索拉非尼治疗时病情出现进展，而且对索拉非尼的耐受性也有要求，因此，瑞戈非尼用于对索拉

非尼不耐受的患者时是否有效尚无定论。此外，该项试验还表明，如果在对不良反应予以有效控制的同时，按顺序采用多激酶抑制剂进行治疗，将有助于延长患者的生存时间。

瑞戈非尼在中国申请的化合物专利 CN200480021091.1 已获授权，其有效期截至 2024 年 7 月；瑞戈非尼以一水合物供药用，其晶型的中国专利 CN200780037680.2 也已获授权，有效期截止 2027 年 9 月。

根据拜耳公司的年报信息，2017 年瑞戈非尼的销售额为 3.15 亿美元，同比增长 14.5%。由于瑞戈非尼于 2017 年 4 月才获准用于 HCC 的二线治疗，因此其销售额主要由结肠癌与胃肠道间质瘤所贡献。

### ② Cabozantinib

Cabozantinib 是由 Exelixis 公司开发的一种 MET、VEGFR 与 AXL 抑制剂，已获 FDA 批准的适应证包括甲状腺髓样癌、肾细胞癌。

CELESTIAL 试验则以安慰剂为对照，评价了该药对先前接受过治疗的晚期 HCC 患者的有效性与安全性，而与 RESORCE 试验不同的是，CELESTIAL 并不要求受试者对索拉非尼耐受。共有 707 名患者接受了随机化分组与治疗，Cabozantinib 组与安慰剂组的 OS 中位值分别为 10.2 个月与 8.0 个月 (HR=0.76; 95%CI: 0.63~0.92; P=0.0049)，两组的 PFS 中位值分别为 5.2 个月与 1.9 个月 (HR=0.44; 95%CI: 0.36~0.52; P<0.0001)，Cabozantinib 的这两个指标均显著优于安慰剂组。Cabozantinib vs 安慰剂组最常见的不良反应包括：手-足皮肤反应 (17% vs 0%)、高血压 (16% vs 2%)、天冬氨酸转氨酶水平上升 (12% vs 7%)、疲劳 (10% vs 4%) 与腹泻 (10% vs 2%)。由于其改善 OS 与 PFS 的效果显著，Cabozantinib 有望获 FDA 批准用于 HCC 的二线治疗。

FDA 橙皮书中收录的 Cabozantinib 化合物专利 US7579473 未进入中国；Cabozantinib 药用其 S-苹果酸盐，但橙皮书中未收录晶型专利，而包含其 S-苹果酸盐的组合物的中国专利原案申请 CN201180044602.1 尚在审查阶段。

根据 Exelixis 的年报信息，2017 年 Cabozantinib 的全球销售额为 3.49 亿美元，同比增长 158%。

### ③ Ramucirumab

Ramucirumab 是一种与 VEGFR-2 受体结合并阻断后者活化的单克隆抗体。起

初一项纳入 42 名先前未接受过全身治疗的 II 期临床试验中, Ramucirumab 的 ORR 与 OS 中值分别为 10% 与 12 个月, 提示该药可产生中度的治疗活性。一项名为 REACH 的 III 期临床试验比较了 Ramucirumab 与安慰剂对先前采用过索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者的有效性与安全性, 两者的 OS 中位值分别为 9.2 个月与 7.6 个月, Ramucirumab 与安慰剂相比并无显著的优势。但随后的亚组分析结果显示, Ramucirumab 对确诊时甲胎蛋白 >400ng/mL 的患者的效益优于安慰剂。随后的 REACH-2 试验则纳入了 292 名基线甲胎蛋白升高且采用索拉非尼治疗后病情进展或对索拉非尼不耐受的 HCC 患者, 该试验显示, 与安慰剂相比, Ramucirumab 可显著改善患者的 OS (8.5 个月 vs 7.3 个月,  $P=0.01999$ )、PFS (2.8 个月 vs 1.6 个月,  $P<0.0001$ ) 与疾病控制率 (59.9% vs 38.9%,  $P=0.0006$ )。Ramucirumab 组最常见的不良反应包括高血压与低钠血症。

#### ④ 依维莫司

依维莫司是哺乳动物雷帕霉素靶分子 (mTOR) 抑制剂, mTOR 是细胞生长与血管生成重要的调控因素, 而这一通路在 HCC 患者中的表达率为 40%~50%。一项以采用索拉非尼治疗后病情进展或对索拉非尼不耐受的 HCC 患者为对象的大规模 III 期临床试验显示, 依维莫司与安慰剂的 OS 分别为 7.6 个月与 7.3 个月。

#### ⑤ 阿西替尼

阿西替尼是一种以 VEGFRs 为靶点的第二代酪氨酸激酶抑制剂。一项纳入了 202 名采用索拉非尼治疗后病情进展或对索拉非尼不耐受的晚期 HCC 患者对阿西替尼与最佳支持性护理方法进行了比较, 两者的 OS 中位值分别为 12.7 个月与 9.7 个月, 其差异无统计学显著性。

#### ⑥ Brivanib

Brivanib 是以 FGFR 与 VEGFR 受体酪氨酸激酶为靶点的选择性双重抑制剂, 其中 FGF 蛋白参与 HCC 的肿瘤生长与血管生成。III 期的 BRISK-PS 试验以先前采用索拉非尼治疗但病情进展或对索拉非尼不耐受的晚期 HCC 患者为对象, 评价了 Brivanib 与安慰剂了生存效益。结果表明, 再者的 OS 中位值分别为 9.4 个月与 8.2 个月 ( $HR=0.89$ ; 95% CI: 0.69~1.15;  $p=0.3307$ ), 其差异无统计学显著性。

### (2) 免疫疗法

在去过的数年内，免疫疗法给肿瘤的治疗带来了巨大的变化，就 HCC 领域而言，科研人员正在对包括肿瘤抗原疗法、免疫关卡（immune checkpoint）抑制剂与过继性细胞治疗（ACT）在内的多种免疫疗法进行研究，而且已有多个免疫关卡抑制剂获 FDA 批准用于治疗多种恶性肿瘤。

### ① 免疫关卡抑制剂

HCC 临床试验涉及的免疫关卡抑制剂包括纳武单抗、Pembrolizumab 与 Tremelimumab 等。

一项纳入 262 名 Child-Pugh A 级硬化的 HCC 患者的 I / II 期多队列临床试验（checkmate 040）对免疫关卡抑制剂纳武单抗进行了研究，其受试者同时包括了先前未接受过治疗与先前采用索拉非尼治疗但病情进展的受试者。该项试验的剂量爬坡期确证了 3mg/kg 剂量下的安全性，因此，在随后的试验中，纳武单抗即以 3mg/kg 的剂量每两周给药一次，而无论患者之前是否接受过治疗，纳武单抗的 ORR 均在 15%~20% 之间。69% 的应答者在 3 个月内实现缓解。该项试验还显示，实现 18 个月 OS 的受试者在先前未接受过索拉非尼治疗与先前接受过索拉非尼治疗的受试者中所占比例分别为 57% 与 44%，而且是否出现缓解与 HCC 病因或肿瘤细胞程序性死亡-配体 1（PD-L1）的表达情况无关。该项试验中纳武单抗的不良反应特征与先前其他试验的情况相似，主要是转氨酶水平与胆红素水平上升，另有 5% 的患者因为出现免疫介导的肝炎而需要全身的糖皮质激素治疗。目前，一项 III 期临床试验 NCT02576509 正在比较纳武单抗与索拉非尼用于晚期 HCC 一线治疗的有效性与安全性。

一项纳入 105 名受试者的单组、开放标签的 II 期 KEYNOTE-244 研究评价了另一种关卡抑制剂 Pembrolizumab 的有效性与安全性，其 ORR 值为 16.3%（95%CI 为 9.8~24.9%），一名患者完全缓解。中位 PFS 为 4.8 个月，但未到达中位 OS 值。实现 6 个月 PFS 与 OS 患者所占比例分别为 43.1% 与 77.9%

Tremelimumab 也是一种关卡抑制剂，同时还是一种抗细胞毒性 T-淋巴细胞相关性蛋白 4（CTLA-4）抗体。一项先导性的临床试验（NCT01008358）以伴有 HCV 感染的 HCC 患者为对象，对 Tremelimumab 进行了考察，其疾病控制率为 76.4%，疾病进展时间（TTP）为 6.5 个月。

### ② PD-L1 抑制剂

Atezolizumab 是一种 PD-L1 抑制剂, 一项 I b 期试验以先前未接受过治疗的不可手术的或转移性 HCC 患者为对象, 对 Atezolizumab 与贝伐珠单抗的联合用药进行了考察。患者每 3 周用 Atezolizumab 1200mg 与贝伐珠单抗 15mg/kg 注射一次, 直至病情出现进展, 或出现不可接受的毒性反应。中位随访时间 10.3 个月, 23 名可评价患者的 ORR 为 65%。最常见的治疗相关性 3~4 级不良反应是高血压。FDA 对这一联合疗法用于晚期或转移性 HCC 一线治疗的适应证认定为突破性疗法。一项 III 期 IMbrave150 (NCT03434379) 正在比较 atezolizumab/贝伐珠单抗与索拉非尼一线治疗局部晚期或转移性 HCC 患者的安全性与有效性。

### ③ CAR-T

嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 属于一种 ACT 免疫疗法, 其在难治性血液系统恶性肿瘤的治疗中已经取得了巨大的成功, 其中最令人瞩目的是 CAR-T 在治疗 B 细胞急性淋巴性白血病中的应用。肿瘤细胞表面许多表达异常的蛋白/抗原均可用作基因工程 T 细胞靶向肿瘤细胞的标记物。若 CAR-T 疗法的适用领域扩展至实体肿瘤, 则能极大地改观实体肿瘤的治疗现状, 但也面临前诸多挑战, 其中, 如何精确识别靶点抗原并设计具有高选择性的 CARs 则是 CAR-T 疗法临床应用的关键环节。多项研究正在考察 CAR-T 疗法在 HCC 与其他实体肿瘤的治疗中的应用前景, 甲胎蛋白 (AFP) 则是能使 CAR-T 疗法治疗 HCC 的特异性靶点抗原。AFP 是一种分泌型糖蛋白, 其通常会在包括儿科肝母细胞瘤与 HCC 在内的内胚源性肿瘤中均有过度表达的现象, 据报道还会促进细胞增殖并抑制细胞凋亡, 从而说明其在肿瘤进展中扮演着一定的角色。其他可能与 HCC 有关的肿瘤相关性抗原 (TAA) 包括 CEA、MUC1、MAGE-A1、NY-ESO-1、上皮细胞粘附分子 (EPCAM) 与热休克蛋白 70 (HSP70)。虽然 CART-T 疗法的应用前景良好, 但也面临着诸多的障碍。其中, CAR-T 细胞在肿瘤位点的定位与穿透不充分, 以及具有免疫抑制作用的肿瘤微环境导致 CAR-T 疗法的有效性偏低, 此外, 由于缺乏肿瘤特异性抗原, CAR-T 疗法会引起一系列的靶点外或肿瘤外严重不良反应。潜在的严重的细胞因子释放综合征 (CRS) 是与 CAR-T 相关的一种重大毒性反应。CAR-T 的特异性可通过双特异性的串联 CAR-T 予以增强, 而其在实体肿瘤中的定位与浸润效果可通过表达趋化因子受体 2 (CCR2) 型等功能性趋化因子受体而得以增强。此外, 采用糖皮质激素与 tocilizumab 等单克隆抗体则有助于 CRS 的治疗。

## 国内动态

### 仿制药的市场红利还能维持多久？

我们是仿制药大国，全国大小五六千家药企，生产销售的除了中成药就是仿制药，而药品市场规模则逐年增长，在全球仅次于美国，这种情况下，很多药企在过去数十年的发展过程中占尽市场红利，仿制药在市场上享受着原研药一样的待遇和销售额。

但最近几年明显日子不那么好过了，首先是国家医药产业战略的转变，支持创新药研发和仿制药一致性评价，目标是从制药大国转向制药强国，随着今年各省新一轮药品集中采购的启动，对通过仿制药一致性评价的药品政策支持将陆续落地，而达不到这一要求的众多药企的产品将出局各地省标。

而这还仅仅是仿制药企业面临的第一个挑战，仿制药利润的降低将是大部分企业面临的另一大挑战。

日本的仿制药企目前正面临这种窘境，上月 27 日，日本富士胶片控股宣布，将于 2019 年 3 月 31 日解散下属经营仿制药的富士制药工业株式会社，解散的原因是因为日本药品市场环境急剧变化，未来很难有稳定的收益。

富士制药工业成立于 2009 年 11 月，由富士胶片和三菱商事共同出资组建，2010 年 4 月正式营业，并在 2012 年和拜耳合作，销售其过专利期药品。

解散后，富士制药在销的 56 个产品，从今年 10 月 1 日起，将转移到东邦控股的医药品制造销售子公司共创未来药品，而富士制药和拜耳的合作也将于 9 月结束，10 月以后由拜耳继续销售，还有一些生物仿制药也在考虑转移给其他公司。

富士胶片控股今年 10 月份预计将再整合富士化学工业两家集团下公司，未来专注癌症、CNS、感染三个领域的新药开发。

富士不是第一个砍掉仿制药业务的企业，今年 3 月份，卫材宣布和日医工就仿制药板块达成重大合作，将自身的仿制药公司 Elmed 逐步交给日医工，Elmed 在 2019 年 4 月成为日医工的全资子公司，卫材退出仿制药的直接制造和销售。

而另一家日本药企田边三菱制药在上年 10 月份也将仿制药子公司田边制药

卖给了尼普洛，这个子公司已经在 2014 年和 2015 年连续两年出现运营赤字。

一边是日本政府强有力的对仿制药的支持，让日本仿制药市场扩大，在 2017 年 9 月仿制药的使用率是 65.8%，而日本政府的目标是，到 2020 年 9 月仿制药的使用率提高到 80% 以上，据日本调查公司富士经济预测，这将使仿制药市场从 2016 年的 8897 亿日元，到 2021 年达到 1 兆 2233 亿日元。

但另一边则是，仿制药公司的收益将迅速下降，一些有研发能力的制药公司退出仿制药的生产和销售。

日本三大仿制药公司东和药品、沢井制药、日医工近 5 年的营业利润率推移来看，沢井制药从 2013 年的 21.6% 到 2018 年的 13.2%，下降了 8.4%，日医工也降低了 2.5%，东和药品降低了 1.5%。

主要原因在于，日本在今年 4 月的药价改革中，对于上市已达 10 年以上的品牌原研药，药价将在 6~10 年内降至和仿制药相同价格或者 1.5 倍的价格。

那么问题就来了，如果仿制药和原研药价格一样，出于质量和安全考虑，医生和患者当然倾向于选择原研药，接下来仿制药企就必须选择相应降价以实现差异化竞争，药价进一步降低，这是政府期待看到的，但是仿制药药企的利润空间将会进一步压缩。

随着药价降低和药企间竞争加剧，利润越来越低，而对于提高产品质量进行的生产设备的投资都会成为企业沉重的负担。

虽然日本药企远远少于我国，但日媒已经指出业界重组的必要性，据日本厚生省截至 2017 年 4 月 6 日对 196 家药企的统计，日本三大仿制药公司东和药品、沢井制药、日医工拥有超过 500 种以上药品，但 50 种以下产品的企业有 154 家，占了整体的近 80%，仿制药小企业林立，对此，除了日媒外，日本仿制药协会去年也曾指出仿制药产业重组的可能性。

你看，这些和我们国内的情况是不是很相似，实际上随着全球人口走向老龄化，新药价格越来越贵，各国医疗支出都不堪重负，陆续都鼓励使用仿制药，然后出台的仿制药政策又刺激药企进行新一轮的竞争。

也许经过两三年的市场震荡后，当仿制药利润进一步降低，发生的情况就是一些小药企或退出，或被大仿制药企重组。

如果未来向这样发展，你需要提前考虑好的是，自己的位置将会在哪里？

## 2017 年度中国医药工业百强榜发布

2018 年 8 月，在第 35 届全国医药工业信息年会上，备受瞩目的“2017 年度中国医药工业百强榜”如期揭晓。此次榜单前十名企业与 2016 年座次也维持不变，扬子江药业集团继续夺得榜首，其次是广州医药集团有限公司、修正药业集团股份有限公司位列前二和第三。

根据中国医药工业信息中心的统计和分析，2017 年度百强榜上榜企业延续了一贯的强劲增长动力，以主营业务收入 10.2% 的增速突破 7,500 亿大关，虽然增速较上年同期下降 0.9 个百分点，但增长趋势仍基本保持平稳。同时随着供给侧结构性改革持续发力，2017 年百强企业实现利润总额 1521.4 亿元，同比增长 15%，增速较上年保持持平（2016 年为 15.1%），利润增速显著高于当年主营业务收入增速，反映出百强企业整体盈利水平提升，产业结构调整初见成效。

值得一题的是，华东地区作为我国最主要的产业集聚地，集中了大批优秀的制药企业，包括 43 家百强企业，更有 3 家企业荣登十强宝座。虽上榜企业数较上年同期减少 2 家，但主营业务收入总计高达 3206 亿元，占据全部上榜企业主营业务收入总收入的 43%，充分发挥了产业支撑作用。山东省聚集了最多数量的百强企业，共有 13 家企业上榜。

同时，北京市百强企业则以主营业务收入 1260 亿位列全国第一，再创新高，并且持续以 10.6% 的增速迅猛发展；紧跟其后的是江苏省的 12 家百强企业，共实现营收 1165 亿。未来产业结构调整深化和产业集聚作用的持续发挥，将会为百强企业的发展带来更多机会。

在研发方面，2017 年百强企业在研发方面的总投入突破 300 亿大关，达到了空前的 316 亿，占主营业务收入的比例提升至 4.2%，较上年提高了 0.6 个百分点；同时，百强企业中有 9 家企业的研发投入占比大于 10%，较上年显著增多 6 家。

2017 年百强企业在医药产业子行业的分布保持相对稳定，主营业务收入占比仍以化学药品制剂制造业和中成药制造业为主，占比分别达 66.1% 及 22.7%，基本与上年持平，化药制剂为当前医药产业的主要支柱；而主营业务收入增长率最高的则是中药饮片加工业和生物、生化制品制造业，均实现了一倍以上的高速增长，特别是中药饮片加工业，受中医药利好政策的顶层推动作用，主营业务收

入占比和上榜企业数均呈明显上升趋势，提升潜力正逐渐转化为巨大动力，中医药产业的前景值得期待。

2017 年度中国医药工业百强榜！

2017 年排序	企业名称
1	扬子江药业集团有限公司
2	广州医药集团有限公司
3	修正药业集团股份有限公司
4	中国医药集团有限公司
5	华润医药控股有限公司
6	上海医药（集团）有限公司
7	拜耳医药保健有限公司
8	山东齐鲁制药集团有限公司
9	辉瑞制药有限公司
10	江西济民可信集团有限公司
11	上海复星医药（集团）股份有限公司
12	威高集团有限公司
13	中国远大集团有限责任公司
14	江苏恒瑞医药股份有限公司
15	石药控股集团有限公司
16	山东步长制药股份有限公司
17	正大天晴药业集团股份有限公司
18	四川科伦药业股份有限公司
19	诺和诺德（中国）制药有限公司
20	赛诺菲（杭州）制药有限公司
21	天津市医药集团有限公司

22	江苏豪森药业集团有限公司
23	上海罗氏制药有限公司
24	珠海联邦制药股份有限公司
25	杭州华东医药集团控股有限公司
26	丽珠医药集团股份有限公司
27	中国北京同仁堂（集团）有限责任公司
28	鲁南制药集团股份有限公司
29	阿斯利康制药有限公司
30	人福医药集团股份公司
31	云南白药集团股份有限公司
32	华北制药集团有限责任公司
33	天士力控股集团有限公司
34	江苏济川控股集团有限公司
35	辅仁药业集团有限公司
36	西安杨森制药有限公司
37	山德士（中国）制药有限公司
38	新和成控股集团有限公司
39	哈药集团有限公司
40	山东罗欣药业集团股份有限公司
41	费森尤斯卡比（中国）投资有限公司
42	江苏康缘集团有限责任公司
43	先声药业有限公司
44	康美药业股份有限公司
45	瑞阳制药有限公司

46	北京泰德制药股份有限公司
47	赛诺菲（北京）制药有限公司
48	中美上海施贵宝制药有限公司
49	普洛药业股份有限公司
50	康恩贝集团有限公司
51	浙江华海药业股份有限公司
52	悦康药业集团有限公司
53	北京诺华制药有限公司
54	太极集团有限公司
55	中国通用技术（集团）控股有限责任公司
56	浙江海正药业股份有限公司
57	菏泽睿鹰制药集团有限公司
58	华立医药集团有限公司
59	深圳信立泰药业股份有限公司
60	山西振东健康产业集团有限公司
61	石家庄以岭药业股份有限公司
62	江苏苏中药业集团股份有限公司
63	上海创诺医药集团有限公司
64	绿叶投资集团有限公司
65	葵花药业集团股份有限公司
66	浙江医药股份有限公司
67	沈阳三生制药有限责任公司
68	东北制药集团股份有限公司
69	山东新华医药集团有限责任公司

70	深圳市东阳光实业发展有限公司
71	四川好医生药业集团有限公司
72	西安力邦医疗产业集团有限公司
73	长春高新技术产业（集团）股份有限公司
74	江苏奥赛康药业股份有限公司
75	天津红日药业股份有限公司
76	仁和（集团）发展有限公司
77	九芝堂股份有限公司
78	青峰医药集团有限公司
79	迪沙药业集团有限公司
80	江苏亚邦药业集团股份有限公司
81	贵州益佰制药股份有限公司
82	辰欣科技集团有限公司
83	惠氏制药有限公司
84	卫材（中国）投资有限公司
85	百特（中国）投资有限公司
86	吉林敖东药业集团股份有限公司
87	成都倍特药业有限公司
88	安斯泰来制药（中国）有限公司
89	哈尔滨誉衡集团有限公司
90	山西亚宝投资集团有限公司
91	浙江仙琚制药股份有限公司
92	成都康弘药业集团股份有限公司
93	京新控股集团有限公司

94	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司
95	北京四环制药有限公司
96	石家庄四药有限公司
97	山东齐都药业有限公司
98	安徽丰原集团有限公司
99	山东鲁抗医药股份有限公司
100	海口市制药厂有限公司

## 如何推动抗肿瘤药尽快上市？降低患者用药成本？

抗肿瘤药“药少”“药贵”是压在很多肿瘤患者心上的大石头，如何解决肿瘤患者用药难的问题？在药品审评审批环节如何推动抗肿瘤药尽快上市？如何降低患者用药成本？本报记者采访了药品审评中心有关专家。

**创新药：有突出治疗优势的进口抗肿瘤药加速上市**

2015年，原国家食品药品监管总局启动了药品审评审批制度改革，对临床急需的产品给予优先审评，大大缩短了审评审批时限。过去10年来，我国共批准38个抗肿瘤新药上市，包括34个国外原研产品的进口和4个国内自主研发的创新药，覆盖肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、白血病、淋巴瘤等多个肿瘤类型。

药审中心相关专家介绍，由于存在高度未满足的临床需求，在进口抗肿瘤药物的审评上，采取了相应的特殊审评审批政策，一些有突出治疗优势的抗肿瘤药物得以加速在中国上市，如治疗肝癌的索拉非尼、治疗肾癌的舒尼替尼、治疗肺癌的克唑替尼和奥希替尼等，均在距国外上市后一年左右的时间获批在中国上市。

不过，相比发达国家，我国批准上市的抗肿瘤药物还是存在较大差距。一是数量上的差距，二是时间上的差距。目前也正在探索如何加速国外已上市抗肿瘤新药在中国上市的审评审批路径，将首先针对临床急需、罕见的疾病用药进行基于境外数据的加速审批。同时，也鼓励开展全球同步研发，使中国患者可以尽早加入新药临床试验，获得有潜力新药治疗的机会。

同时，我国自主研发的抗肿瘤新药也取得了一定成绩。近年来共批准4个国

内自主研发的创新药，包括治疗肺癌的盐酸埃克替尼和盐酸安罗替尼、治疗胃癌的甲磺酸阿帕替尼、治疗外周 T 细胞淋巴瘤的西达本胺等，均具有重要临床意义。除了上述已经批准上市产品之外，目前也有近 10 个国内自主研发的创新药申报上市，包括当前研发最热的 PD—1 抑制剂，这些药品的上市将有望进一步解决临床需求。

药审中心相关专家表示，药审中心正在探索如何基于早期有限的数据和突出的临床疗效数据有条件批准上市的路径，以加速有潜力的新药及早用于患者。

**仿制药：推动更好更快上市以降低用药成本**

专家指出，尽管目前通过不同的绿色通道批准了多个原研药进口到我国，但是由于原研药定价较高，真正能够用得起的病人占少数，因此，我们也致力于推动抗肿瘤仿制药更好更快上市，以期通过市场调节，降低用药成本。

仿制药为具有与原研药品相同的活性成分、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的原料药及其制剂，其质量与疗效应保证与原研药一致，即可完全替代原研药发挥相同的作用。2011 年以来，我国共批准了 91 个抗肿瘤仿制药，例如伊马替尼、达沙替尼、吉非替尼、来那度胺、硼替佐米等，在原研产品专利到期后及时获批用于临床。

比如，吉非替尼片是由阿斯利康制药公司研发的可用于部分肺癌患者的分子靶向药物。原研药易瑞沙 5000 多元一盒，2016 年我国仿制药伊瑞可上市，售价是每盒 1600 元，倒逼易瑞沙降至每盒 2358 元。再比如，诺华公司开发的甲磺酸伊马替尼，可用于治疗费城染色体阳性的白血病和恶性胃肠道间质瘤，原研药格列卫 2008 年在国内上市时价格为 1.2 万元一盒，现在价格也在 1 万元左右，但同样的国产仿制品价格仅约 1000 元。可见，仿制药上市大大减轻了相关患者的经济负担。

药审中心相关专家介绍，目前药审中心正进行仿制药审评机制的改革，使得与原研产品质量和疗效一致的仿制药尽快上市。主要采取了以下措施：建立以药品上市许可持有人为责任主体的药品质量管理体系，有利于对仿制药从最初研发到上市生产使用等全过程实行药品全生命周期管理；遵循国际通用的技术指导原则，加强对生产工艺研究和生产过程控制，保证商业化条件下能够持续稳定生产质量符合要求的药品；制订上市药品目录集等。

同时,我国也鼓励已在欧盟、美国或日本批准上市的仿制药在国内共线申报,对于此类仿制药,可采用境外上市申报的技术资料申报,并可获得优先审评审批的资格。比如四川汇宇制药有限公司生产的注射用培美曲塞二钠,其2017年3月首先在英国获准上市,2017年9月作为优先审评审批品种获准国内上市。

## 药品信息化追溯体系 2022 年基本全覆盖

近日,国家药监局就《关于药品信息化追溯体系建设的指导意见(征求意见稿)》公开征求意见。

《意见稿》提出,明确重点、分步实施。各省(区、市)可结合监管实际制定实施规划,按药品剂型、类别分步推进药品信息化追溯体系建设。重点产品、重点企业应率先纳入追溯体系,并优先将基本药物、医保报销药物等消费者普遍关注的产品纳入追溯体系。2022年底基本完成药品信息化追溯体系全覆盖,药品追溯信息记录和凭证保存期限应不少于药品失效期满五年。

《意见稿》明确,持有人应履行药品信息化追溯管理责任,按照药品监督管理部门提出的编码要求,对产品各级销售包装单元赋以唯一追溯标识,以实现信息化追溯。药品零售和使用单位在采购药品时,应向上游企业索取相关追溯信息,并在药品验收时进行核对;持有人在销售药品时,应向下游企业或医疗机构提供相关追溯信息,以便下游企业或医疗机构验证反馈。持有人要能及时、准确获得所生产药品的流通、使用等全过程信息。

《意见稿》强调,药品追溯数据的所有权为“谁产生、谁所有”,未经所有方授权,药品信息化追溯系统运营者不得擅自向第三方泄露追溯信息。鼓励第三方按照合规合理方式,利用药品追溯数据,为社会服务。鼓励行业协会与持有人、药品经营企业探索药品追溯数据市场交易机制,建立药品追溯工作市场化长效机制。

《意见稿》不适用中药材、中药饮片、原料药和特殊包装制剂生产经营企业。

国家药品监督管理局办公室公开征求《关于药品信息化追溯体系建设的指导意见(征求意见稿)》意见

为贯彻落实《国务院办公厅关于加快推进重要产品追溯体系建设的意见》(国办发〔2015〕95号)、《食品药品监管总局关于推动食品药品生产经营者完善

追溯体系的意见》（食药监科〔2016〕122号），进一步推进药品追溯体系建设，建立来源可查、去向可追的药品信息化追溯体系，国家药品监督管理局起草了《关于药品信息化追溯体系建设的指导意见（征求意见稿）》，现向社会公开征求意见。

附件：关于药品信息化追溯体系建设的指导意见（征求意见稿）

为贯彻落实《国务院办公厅关于加快推进重要产品追溯体系建设的意见》（国办发〔2015〕95号）、商务部等部门《关于推进重要产品信息化追溯体系建设的指导意见》（商秩发〔2017〕53号）和《食品药品监管总局关于推动食品药品生产经营者完善追溯体系的意见》（食药监科〔2016〕122号）等文件规定，现就建立药品信息化追溯体系，提出如下指导意见。

### 一、指导思想

按照党中央、国务院决策部署，以保障公众用药安全为目标，加快推进药品信息化追溯体系建设，促进医药产业转型升级。以落实企业主体责任为基础，以实现“一物一码，物码同追”为方向，构建全品种全过程药品信息化追溯体系，健全药品信息化追溯标准规范，强化追溯信息互通共享，促进药品质量安全综合治理，提升药品质量安全保障水平。

### 二、工作目标

药品上市许可持有人（包括持有药品批准文号的药品生产企业，以下简称持有人）、经营使用单位通过信息化手段建立药品追溯系统，及时准确地记录、保存药品追溯信息，形成互联互通药品追溯信息数据链，实现药品流通全过程来源可查、去向可追；有效防范假劣药品进入合法渠道；确保发生质量安全问题的药品可召回、责任可追究。

药品生产、流通和使用等环节共同建成覆盖全过程的药品追溯系统，持有人、药品经营企业质量管理水平明显提升，药品监督管理部门的监管信息化水平和监管效率逐步提高，行业协会积极发挥药品信息化追溯体系建设的桥梁纽带和引领示范作用，社会公众对药品信息化追溯的认知度稳步提升，实现药品信息化追溯信息可自主查验。

### 三、基本原则

建立药品信息化追溯体系，应当遵循以下基本原则：

(一) 持有人、药品经营使用单位各负其责。持有人、药品经营使用单位是药品质量安全的责任主体，负有追溯义务。持有人承担药品追溯系统建设的主要责任，经营企业和使用单位积极配合持有人，建成完整药品追溯系统，履行各自追溯责任。

(二) 部门监督指导。药品监督管理部门根据有关法规与技术标准，监督持有人、药品经营使用单位建立药品追溯系统，指导行业协会在药品信息化追溯体系建设中发挥积极作用。

(三) 分类分步实施。充分考虑持有人、药品经营使用单位的数量规模和管理水平，以及行业发展实际，坚持企业建立的原则，逐步有序推进。

(四) 各方统筹协调。按照属地管理原则，在地方政府统一领导下，药品监督管理部门要注重同工信、商务、卫生健康、医保等部门统筹协调、密切合作，促进药品信息化追溯体系协同管理、资源共享。

#### 四、适用范围

本指导意见适用于持有人、药品经营使用单位建立药品追溯系统及药品监督管理部门的监督检查。本指导意见不适用中药材、中药饮片、原料药和特殊包装制剂生产经营企业。

#### 五、工作任务

(一) 编制统一信息化追溯标准。结合药品信息化追溯体系建设实际需要，国家药品监督管理局规划确立药品信息化追溯标准体系，明确基本要求，发布追溯体系建设导则（附件1）、统一药品追溯编码要求（附件2）、数据及交换标准。

(二) 企业建设信息化药品追溯系统。持有人、药品经营企业要遵守相关法规和技术标准，建立健全信息化追溯管理制度，切实履行主体责任。持有人、药品经营企业应当按照质量管理规范要求对相关活动进行记录，记录应当真实、准确、完整、防篡改和可追溯，并应按照监管要求，向监管部门提供相关数据；要通过药品追溯系统实现追溯信息存储、交换、互联互通，为社会公众提供信息查询。持有人可以自建药品追溯系统，也可以采用第三方技术服务机构的服务。药品经营使用单位配合持有人建设追溯系统，并将相应追溯信息上传到追溯系统。

持有人应履行药品信息化追溯管理责任，按照药品监督管理部门提出的编码

要求，对产品各级销售包装单元赋以唯一追溯标识，以实现信息化追溯。持有人在销售药品时，应向下游企业或医疗机构提供相关追溯信息，以便下游企业或医疗机构验证反馈。持有人要能及时、准确获得所生产药品的流通、使用等全过程信息。

药品批发企业在采购药品时，应向上游企业索取相关追溯信息，并在药品验收时进行核对；在销售药品时，应向下游企业或医疗机构提供相关追溯信息。

药品零售和使用单位在采购药品时，应向上游企业索取相关追溯信息，并在药品验收时进行核对；在销售药品时，应保存销售记录明细，并及时调整售出药品的相应状态标识。

鼓励信息技术企业作为第三方技术机构，为持有人、药品经营企业和使用单位提供药品追溯信息服务。

（三）推进追溯信息互联互通。国家药品监督管理局建立全国性药品追溯协同服务平台，不断完善药品追溯信息数据交换、共享机制。鼓励持有人、药品经营企业、使用单位、行业协会、第三方服务机构、行政管理部门通过药品追溯协同服务平台，实现药品信息化追溯各方互联互通。鼓励企业创新查询方式，面向社会公众提供药品追溯信息查询服务。

（四）拓展药品追溯信息价值。各级药品监督管理部门基于药品信息化追溯体系构建大数据监管系统，创新药品质量监管手段，探索实施药品全过程信息化、智能化监管，完善风险预警机制。充分发挥药品追溯信息在问题产品召回及应急处置机制工作中的作用，进一步挖掘药品追溯信息在监督检查、产品抽检和日常监管中的应用价值。

药品追溯数据的所有权为“谁产生、谁所有”，未经所有方授权，药品信息化追溯系统运营者不得擅自向第三方泄露追溯信息。鼓励第三方按照合规合理方式，利用药品追溯数据，为社会服务。鼓励行业协会与持有人、药品经营企业探索药品追溯数据市场交易机制，建立药品追溯工作市场化长效机制。

（五）建立数据安全机制。药品追溯各干系方应妥善保管药品追溯信息，明确保管人员职责，防止发生信息损毁、灭失等问题。追溯系统运营者应确保系统用户数据的隐私及安全。药品追溯信息记录和凭证保存期限应不少于药品失效期满五年。药品追溯系统所采集的信息，应从技术上、制度上保证不可篡改。为确

保药品追溯信息的真实、准确、完整和可追溯，持有人、药品经营企业宜选择第三方机构进行备份，并确保备份信息与原始信息一致。

（六）药品监督管理部门应指导和监督追溯体系建设。药品监督管理部门应履行指导和监管责任，根据监管需求，收集所需数据。省级药品监督管理部门应依照相关法律、法规与标准规定和本规定，结合行政区域实际，制定具体措施，明确各级责任。

地方药品监督管理部门应加强对持有人、药品经营使用单位建立信息化追溯系统情况监督检查，督促相关单位严格遵守追溯管理制度，建立健全追溯体系。对于没有按照要求建立追溯系统、追溯系统不能有效运行的，要依照相关法律法规等规定严肃处理。

## 六、有关要求

（一）明确重点、分步实施。各省（区、市）可结合监管实际制定实施规划，按药品剂型、类别分步推进药品信息化追溯体系建设。重点产品、重点企业应率先纳入追溯体系，并优先将基本药物、医保报销药物等消费者普遍关注的产品纳入追溯体系。2022年底基本完成药品信息化追溯体系全覆盖。

（二）加强引导、社会共治。要发挥行业自律和模范带头作用，探索建立药品信息化追溯体系建设的行业自身发展规划和信用管理制度；围绕追溯体系建设的重点难点和薄弱环节，开展形式多样的示范创建活动；要创新工作机制，调动各方面积极性。要加强地方监管部门的政策引导，督促企业落实主体责任，积极推动药品生产经营环节的信息化追溯体系建设，并适时对接国家信用体系。要加强舆论正面宣传，发挥媒体作用，培养公众的药品追溯意识，努力形成人人参与的良好工作氛围。

（说明：药品信息化追溯体系是药品上市许可持有人、经营企业、使用单位、药品监督管理部门、消费者等与药品质量安全相关的追溯干系方，通过信息化手段，对药品生产、流通、使用等各环节的信息进行追踪、溯源的有机整体。药品追溯协同服务平台是实现药品追溯系统互联互通的信息服务平台，可提供不同追溯系统的访问地址解析、药品追溯码编码规则的备案和管理，以及药品、企业基础数据分发等服务。）

# 专题报告—国际基因编辑科技发展报告

## CAR-T 细胞治疗药物上市一年后的成绩单来了

在 CAR-T 细胞治疗产品获批上市一周年之际，产品销售符合预期。包括下一代技术、医疗政策和新的市场进入者等在内的关键决定因素将影响竞争格局。

- 在 CAR-T 细胞治疗产品获批上市一周年之际，产品销售符合预期。包括下一代技术、医疗政策和新的市场进入者等在内的关键决定因素将影响竞争格局
- 最终确定但不完善的报销政策促进 CAR-T 治疗，推动 2019 年的销售提升
- 随着新批准产品的采用，下一代产品及其销售可能会在 4-7 年内受到更多竞争影响
- 关注 YESCARTA 的销量持平，KYMRIAH 在 B 细胞淋巴瘤中的渗透率，以及在 2019/2020 年 Liso-cel (JCAR017) 发布的 CAR-T 销量预警信号

### 背景介绍

随着该领域数百个正在进行的临床试验，大批涌入的新的市场参与者，CAR-T 细胞疗法已经成功在白血病和淋巴瘤的治疗中站稳脚跟。里程碑式的批准上市，数十亿美元的收购以及接近 50 万美元的治疗费用等信息，吸引了投资者的想象力，大量资本的加入运作，CAR-T 细胞疗法已然迅速成为了生物医药领域的重点突破方向。

继去年秋天 Gilead (GILD) 以 119 亿美元收购 Kite Pharma 以及 Celgene (CELG) 于 1 月份以 90 亿美元收购 Juno Therapeutics 之后，CAR-T 一度受到国际制药巨头的青睐。但是，据报道，CAR-T 细胞产品在 2017 年获得 FDA 批准上市后，只有少数患者接受了治疗，鉴于这些高价的收购，许多人对 CAR-T 疗法的商业前景表示担忧，特别是考虑到治疗成本高昂以及对治疗副作用的保留意见。

本文将就 CAR-T 作为商业产品的表现来分析，报告表明：

销售增长趋势是符合预期的，讨论了 CAR-T 在竞争环境中所面临的挑战，并强调了其未来的增长空间。

Anti-CD19 CAR-T 细胞治疗的竞争局面

**Competitive Profile for CD19-directed CAR-T therapies in r/r Lymphoma and Leukemia**

				
Name		Axicaptogene ciloleucel [YESCARTA]	Tisagenlecleucel [KYMRIAHA]	Lisocabtagene maraleucel
Costimulatory Domain		CD28	4-1BB	4-1BB
Manufacturing		No defined cell composition	No defined cell composition	Defined cell composition
DLBCL	Status	Approved (ZUMA-1) [Oct. 2017]	Approved (JULIET) [May. 2018]	Pivotal (TRANSCEND-001) est. 2019 approval
	N	101	81	88
	mF/U	15 months	9 months	6 months
	ORR	84 (82%)	34 (50%)	65 (74%)
	CR	59 (58%)	22 (32%)	46 (52%)
	Gr 3+ CRS	13%	23%	1%
	Gr 3+ NT	31%	18%	12%
ALL	Approval	Ph 1 (ZUMA-3/4)	Approved (ELIANA) [Aug. 2017]	
	N	24	75	-
	ORR	-	81%	-
	CR	17 (71%)	60%	-
	Gr 3+ CRS	28%	46%	-
	Gr 3+ NT	52%	13%	-
Manufacturing failures		1/111 (<1%)	11/117 (~9%)	-
Product Sales	1Q18	\$ 40 mn	\$ 12 mn	-
	2Q18	\$ 68 mn	\$ 16 mn	-

数据来源：ASC018, ASH17, New England Journal of Medicine, Quarterly Reports

以 CD19 为靶点的 CAR-T 疗法针对的血液肿瘤适应症，包括非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 和急性淋巴细胞白血病 (ALL)。其中前者的每年新发病例高达 75000 (DLBCL 有 26000 例)，复发率为 30-40% (DLBCL 为 40-50%)；后者每年新发病例大约 6000，复发率为 10-15%。具体数据如下图所示：

Indication 适应症	Annual new cases 每年新发病例	Relapse rates 复发率	r/r Population r/r 人数
DLBCL	~26,000	40-50%	11,700
ALL	6,000	10-15%	750

在 DLBCL 中，标准的一线治疗包括使用 R-CHOP 化疗方案，扩展治疗选择包括有和没有干细胞移植的挽救化疗。目前，CAR-T 被定位为移植后或不能移植的复发患者的治疗选择。按照当前的治疗价格 (373000 美元)，DLBCL 患者的潜在销售额约为 50 亿美元。

现如今，CAR-T 被批准用于二线或二线以后的治疗，例如正在进行的 ZUMA-7 试验(NCT03391466)正是评估 CAR-T 在二线治疗中的有效性。

作为唯一获得 FDA 批准用于治疗复发/难治性(r / r)ALL 的 CAR-T 产品，Gilead/Kite 在淋巴瘤治疗领域似乎已占了上风，但竞争对手来的似乎也有点快，听说诺华的 Kymriah 治疗淋巴瘤也快批了。而此前，诺华已经控制了 r / r ALL 中相对较小的市场。Juno/Celgene 则有望在 2019 年向 FDA 提交上市申请。

其中，作为后来者，Juno/Celgene 一直在向投资者强调，同时指出其在研 CAR-T 细胞产品治疗 NHL 的 TRANSCEND-001 临床试验中，神经毒性(NT)和细胞因子释放综合征(CRS)发生率都是最低的。

将最佳的安全性及迟到的市场准入相平衡，同时极有可能会与 Kymriah 和 Yescarta 展开价格竞争，让保险公司和医疗服务提供者对结果进行分析以决定可以覆盖或开出的治疗产品。

但由于缺乏直接交锋的数据，不同试验的根本差异，不同 CAR-T 细胞产品的安全性和有效性将始终存在模糊性。

#### 最终确定但不完美的报销政策

医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)于 8 月 2 日公布了 2019 年的最终住院预期支付系统(IPPS)，其中包括 CAR-T 治疗的报销。自 2018 年 10 月 1 日起，CAR-T 将归类到 MS-DRG 016——自体骨髓移植与 CC / MCC 或 T 细胞免疫疗法，包括基本支付 36000 美元和最大 NTAP(新技术附加付款)186500 美元。

对于该项政策，美国血液学会(ASH)随后发表了批评意见：

虽然这项最终政策相对于目前的 CAR-T 治疗，报销率有所改善，但 ASH 认为，由于医疗服务提供者和医院无法以此补偿率提供治疗，患者获得医疗服务的机会将受到损害，尤其是在其他 CAR-T 产品获得 FDA 批准后。

虽然有少数患者在门诊接受了 CAR-T 治疗，但绝大多数患者还是住院治疗的，这样可能会对治疗相关的不良反应给予更密切的关注。根据 CMS 指南，门诊管理的 CAR-T 报销比大规模购置成本高出 6%。

此外，在门诊患者中对需要在 72 小时内进入住院治疗的患者进行的治疗将在住院治疗期间进行计费，而这将使医疗服务提供者面临报销风险。

此外，安全性已经成为建立类似 T 细胞疗法之间治疗范式的关键考虑因素。

因此 Juno/Celgene 可能会通过 CMS 政策来推荐门诊治疗并促进 Liso-cel (JCAR017) 的采用率。而 Liso-cel 在最终的临床数据分析中保持应答率和持久性，对于 Celgene 掌握竞争地位显然是至关重要的。

当然，在最终分析 TRANSCEND-001 (NHL) 试验时，不良事件的概况不太可能发生显著变化，因为细胞因子释放综合征和神经毒性在 CAR-T 治疗输注的数天/周内就会表现出症状。

CAR-T 实际销售数据与预期一致。

在收购之前，Juno Therapeutics 和 Kite Pharma 分别发布了第三方投资银行 Morgan Stanley 和 Centerview Partners 的销售预测。这些预测是在给股东的信件中发布的，有利于拟议的收购。

Juno 和 Kite 公布的收入预测

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
JCAR017* Revenue (\$mn)	0	199	855	1,504	1,907	2,147	2,323	2,586	2,858	3,030
y/y growth (%)	-	-	330%	76%	27%	13%	8%	11%	11%	6%
Kite Pharma** total revenue (\$mn)	285	643	1,468	2,051	2,762	3,755	4,373	4,759	5,047	5,288
y/y growth (%)	-	126%	128%	40%	35%	36%	16%	9%	6%	5%

\*risk-adjusted estimate

\*\*non-risk adjusted estimate, includes all product revenues

数据来源：SEC Filings for Kite and Juno

KiteP 预测的 2018 年的销售额会达到 2.85 亿美元，前 2 年年增长率 125%。而实现这个目标至少需要 2018 年第一季度销售额达到 4 千万美元，每季度增值 22.5%。

CAR-T 第一年的销售额

Product	Company	1Q18	2Q18	Quarterly growth	est 3Q 2018***	est 4Q 2018***	est FY2018***
JCAR017	Juno/ Celgene	-	-	-	-	-	-
Kymriah	Novartis	\$12	\$16	33%	\$20	\$25	\$73
Yescarta	Kite/Gilead	\$40	\$68	70%	\$85	\$106	\$299

实际上，从 2018 年第一季度的 4 千万美元到第二季度的 6.8 千万美元，YESCARTA 的销售额已经超过了预期的增长率，而 KYMRIAH 的销售放缓可以归因于整体市场规模较小 (ALL) 等因素。

基于这些数据，YESCARTA 的销售额至少有望实现 Kite Pharma 在 2017 年制

定的收入增长模式。

15 年预测的自由现金流,以吉利德支付的实际金额为 7%的折扣率计算,Kite Pharma 公司的估值为 119 亿美元。当然,随着包括新一代 CAR-T 疗法在内的大量新技术的开发,这些预测在未来的 6-7 年是否能保持下去,我们并不好说。

毕竟,CAR-T 疗法的前途无可限量,新一代的产品更是充满了希望,随着新批准产品的推出,4-7 年后的销售可能会面临更激烈的竞争。

据 ASH 估计,大约有 400 个正在进行的评估 CAR-T 疗法的临床试验。其中除了针对实体肿瘤的新靶点外,下一代 CAR-T 产品设计分子开关、现成的(off the shelf)CAR-T 疗法和合成基因电路,而这些新的设计思路都有助于提高 CAR-T 治疗的安全性、有效性和可制造性。

如果下一代 CAR-T 成功了,那么通用 CAR-T 可能会清除第一代自体细胞治疗产品的领地。这包括 Cellectis/Allogene (CLLS)和 Gilead 在内的许多公司正在开发同种异体的“现成的”的 CAR-T 产品,这些产品是用捐赠者的细胞而不是病人的细胞来设计的,其得益于更短和更直接的制造过程。

虽然目前还没有明确的安全性和有效性的信号,很难预测这些产品的商业路径,但还是值得期待的。

## 肿瘤免疫治疗新贵, 国产 CAR-T 进程加速

在日益增长的病患需求、不断推进的监管制度和大量资金投入研发及合作的情况下,国内的细胞治疗产业发展迅速,目前已形成了近百家不同规模的公司。南京传奇生物的 CAR-T 疗法获得国内首个按药物申报的临床批件。截至 2018 年 5 月,另有 13 家企业的 19 个 CAR-T 项目临床申请获得 CDE 受理,绝大多数都是以 CD19 为靶点。预计未来 3-5 年,国产 CAR-T 产品将陆续上市。

### 1. CAR-T 细胞免疫疗法简介

CAR-T 细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy)指的是嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,是细胞免疫疗法的一种,也是目前临床上较为有效的治疗恶性肿瘤的方式之一。

#### 1.1 治疗原理及特点

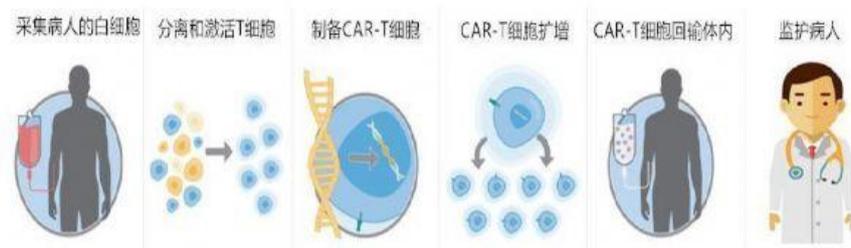
CAR-T 的治疗原理是从肿瘤患者外周血中分离出自身 T 细胞,通过基因转

导的方法,将能特异性识别肿瘤抗原的 CAR 结构转入 T 细胞,体外扩增培养后,回输患者体内,杀伤具有相应特异性抗原的肿瘤细胞。细胞免疫治疗的本质上是

通过人体自身免疫系统对病变组织进行攻击,故治疗效果更为显著,潜在的毒副作用相对更可控。因输入的免疫细胞可在患者体内增殖,故治疗的持久性也更有保障。

CAR-T 细胞免疫治疗在临床试验中显示出良好的靶向性、杀伤性和持久性,在治疗血液肿瘤方向有突破性进展,并且正在尝试用于实体瘤,具有广阔的发展空间。

图 1: CAR-T 细胞免疫治疗流程图



资料来源: Kite Pharma、长城证券研究所

## 1.2 较传统疗法优势显著

传统肿瘤治疗方法主要有:手术切除、放化疗、小分子靶向药物、单抗药物以及造血干细胞移植。其中,手术切除仅对早期患者有效,若癌细胞转移则效果不佳;放化疗较普遍,但选择性差,对正常组织损伤大;靶向药物(包括小分子和单抗)综合疗效较好,毒副作用相对较小,但也面临刺激肿瘤细胞基因变异、产生药物耐受性等问题。造血干细胞移植疗效迅速,但往往供体选择困难,且术后易发生排斥反应。细胞免疫疗法是肿瘤治疗最前沿领域,临床数据显示,相较其它肿瘤治疗方法,CAR-T 疗法具备以下多方面优势:

❖更“精准”:由于 CAR-T 细胞是应用基因修饰病人自体的 T 细胞,利用抗原-抗体结合的机制,能克服肿瘤细胞通过下调 MHC 分子表达以及降低抗原递呈等免疫逃逸。

❖更“灵活”:CAR-T 既可以利用肿瘤细胞的蛋白质抗原,又可利用肿瘤细胞的糖脂类非蛋白质抗原,扩大了肿瘤抗原靶点范围。

❖更“广谱”：鉴于很多肿瘤细胞表达相同的肿瘤抗原，针对某一种肿瘤抗原的 CAR 基因构建一旦完成，便可以广泛利用。

❖更“持久”：通过基因工程修饰可在 CAR-T 结构中加入促进 T 细胞增殖与活化的基因序列，能保证 T 细胞进入人体后还可以增殖。CAR-T 细胞具有免疫记忆功能，可以长期在体内存活。

表 1: 肿瘤治疗方式的比较

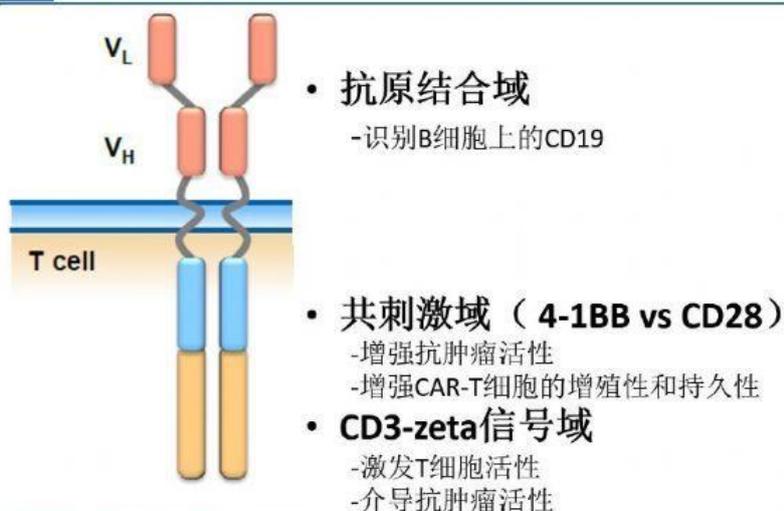
治疗方法	治疗优势	局限性	举例
手术	对早期肿瘤疗效好，中晚期手术也可以减小肿瘤负荷	对癌细胞转移效果不佳，甚至会发生促进癌症转移的情况	切除肿瘤或摘除腺体等
放疗	操作简单易行	毒副作用大，缺少组织特异性和选择性	α、β、γ 射线和各类 x 射线
化疗	对某些血液肿瘤效果显著；对某些实体瘤和转移灶也有疗效	毒副作用大，容易损伤正常组织，易产生耐药	紫杉醇等
小分子靶向药物	毒副作用小，口服给药，成本低廉	仅对部分患者有效，易产生耐药	吉非替尼等
单抗药物	特异性强，半衰期长	费用高昂，易产生耐药	赫赛汀等
造血干细胞移植	疗效迅速	供体选择困难，易产生排斥，易复发	骨髓移植
细胞免疫疗法	效果明显，产生长期疗效	费用高昂，细胞因子释放综合症、神经毒性，对实体瘤疗效不佳	CAR-T 等

资料来源：中华肿瘤防治杂志、抗癌健康网、长城证券研究所

### 1.3 目前上市产品

2017 年，FDA 批准了 2 个 CAR-T 产品上市：，诺华的 CAR-T 疗法 Kymriah (Tisagenlecleucel, CTL019)、，Kite Pharma 的 CAR-T 产品 Yescarta。2 个产品具有类似的结构。首先，都以 CD19 蛋白为靶点。CD19 在 B 细胞白血病和淋巴瘤中广泛表达，是 CAR-T 技术研究相对成熟也是研发最热门的靶点；其次，皆为第二代 CAR-T，相比第一代多了细胞内共刺激分子，有利于增强抗肿瘤活性，且 CAR-T 细胞的增殖性和持久性都更强。第二代 CAR-T 有较多的临床数据支持，稳定性高且技术工艺较为成熟，是目前的主流技术。未来，随着新结构在临床上的试验推广及生产工艺的改进，第三代、第四代 CAR-T 产品更为优良的疗效值得期待。

图 2: CAR-T 结构示意图



资料来源: 诺华官网, FDA, 长城证券研究所

表 2: 诺华和 Kite Pharma 的 CAR-T 产品对比研究

商品名	诺华		Kite Pharma
	Kymriah™	成人 DLBCL	Yescarta™
美国已获批准适应症	儿童/年轻成年 ALL	成人 DLBCL	成人 DLBCL, PMBCL & TFL
欧洲	已申报, 获优先审批	-	已申报, 获优先审批
关键临床试验	B2202	JULIET	ZUMA-1
参与人数	68	68	101
总缓解率	83%	50%	72%
中位总生存期	16.6 个月	尚未达到	7.9 个月
对照组中位总生存期	7.5 个月 (Binatumomab), 3 个月 (Clofarabine mono)	-	-
安全性	≥3 级细胞因子释放综合征 45%, ≥3 级神经毒性 11%	≥3 级细胞因子释放综合征 23%, ≥3 级神经毒性 18%	≥3 级细胞因子释放综合征 13%, ≥3 级神经毒性 31%
扩展适应症	FL (II 期), CLL (III 期), 与 Pembrolizumab 联用治疗 DLBCL (III 期), 第一次复发的 DLBCL (II 期)		Indolent NHL (II 期), DLBCL+PD-L1 mAb (I 期), MCL (II 期), 成人 ALL (I 期), 儿童 ALL (I 期)
价格	47.5 万美元		35.7 万美元
靶点	CD19		CD19
共刺激域	4-1BB		CD28
表达载体	慢病毒		逆转录病毒
结构	第二代		第二代
剂量(个细胞/kg 体重)	0.2-5.0 x 10 <sup>6</sup> (<50kg), 0.1-2.5 x 10 <sup>8</sup> (>50kg)		2 x 10 <sup>6</sup> 细胞/kg 体重, 最多 2 x 10 <sup>8</sup>
CAR-T 研发管线	MTV273 (MM, I 期, 以 BCMA 为靶点)		KITE-585 (MM, I 期, 以 BCMA 为靶点), KITE-718 (实体瘤, I 期, 以 MAGE A3/A6 为靶点, TCR)

注: ALL-急性淋巴细胞白血病, DLBCL-弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, FL-滤泡性淋巴瘤, MCL-套细胞淋巴瘤, MM-多发性骨髓瘤, NHL-非霍奇金淋巴瘤, PMBCL-原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤, TFL-转化型滤泡性淋巴瘤

资料来源: 诺华官网, Kite Pharma 官网, 长城证券研究所

## 2. 国内外研发动态

### 2.1 CAR-T

2017 年, CAR-T 研究进入白热化阶段, 主要由欧美制药企业引领。其中, 诺华、Kite Pharma 和 Juno Therapeutics 是该领域的三只领头羊, 无论从产品

研发、临床研究还是学术推广上都有较为深厚的积淀。

#### 诺华和 Kite Pharma

诺华和 Kite Pharma 处于全球 CAR-T 研发第一梯队，分别上市了全球首个和第二个 CAR-T 产品，在肿瘤免疫治疗上具有划时代的意义。两个企业均就已在美获批的适应症向欧洲 EMA 提交了 Kymriah 和 Yescarta 的上市申请，且就诸多其他适应症积极开展临床试验，若实验进展顺利，预计未来 5 年可获批治疗其他多种类型肿瘤。同时，两家公司也在开发针对其他靶点的 CAR-T 产品（见表 2），主要是以 BCMA 为靶点治疗多发性骨髓瘤，均处于临床 I 期。

#### Juno 和 Celgene

Juno Therapeutics 致力于肿瘤细胞免疫研究，是该领域的先驱公司之一，其 JCAR015 进度靠前，本有希望成为第一款获批的 CAR-T 产品。但在 2016 年 7 月和 11 月，相继有 3 名和 2 名急性淋巴细胞白血病患者在接受 JCAR015 治疗的 II 期临床试验时，因神经毒性引发的脑水肿死亡，临床试验叫停。在经历了几个月的研究分析后，公司并没能找到确切的原因，因此于 2017 年 3 月正式宣布放弃 JCAR015。竞争对手诺华和 Kite Pharma 获得领先。尽管 JCAR015 出师未捷，Juno 的 CAR-T 研发管线依然十分丰富。同样以 CD19 为靶点治疗非霍基淋巴瘤的还有 2 个产品—JCAR017 和 JCAR014，均处于临床 I 期。不同于 JCAR015 使用 CD28 作为共刺激结构域、逆转录病毒作为表达载体（类似 Kite Pharma 技术），JCAR017 和 JCAR014 均以 4-1BB 和慢病毒作为共刺激结构域和表达载体（类似诺华技术）。JCAR017 治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）的 I 期临床数据显示，3 个月和 6 个月内，分别有 74%和 50%的患者得到完全缓解，且 3 级或以上的细胞因子释放综合症和神经毒性的发生率仅为 1%和 14%，安全性良好。公司计划于 2018 年提交上市申请。

#### 2.2 未来的发展方向—新靶点、新适应症

目前，以 CD19 为靶点的 CAR-T 产品研究相对较深入，已上市的 2 个产品均是以 CD19 为靶点治疗血液肿瘤。全球来看，CAR-T 的研发管线迅速扩张，既包括新靶点的探索，如 BCMA、CD123、CD33 等；也包括新适应症的拓展，如由血液肿瘤向实体瘤进阶。全球已有多家公司的项目推进到了临床阶段，预计未来将陆续有针对不同肿瘤的 CAR-T 产品问世。

**表 5: 处于临床 I/II 期的 CAR-T 产品信息**

产品名称	公司	靶点	适应症
UCART19	Collectis/Pfizer	CD19	B 细胞性急性淋巴细胞性白血病
bb2121	Bluebird bio	BCMA	多发性骨髓瘤
LCAR-B38M	Nanjing Legend Biotech	BCMA	多发性骨髓瘤
AUTO2	Autolus	BCMA and TACI	多发性骨髓瘤
MB-102	Mustang Bio	CD123	急性髓细胞白血病&母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤
UCART123	Collectis	CD123	急性髓细胞白血病&母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤
CD33-targeted CAR	Ziopharm Oncology (Intrexon)	CD33	急性髓细胞白血病
BPX601	Bellicum Pharmaceuticals	PSCA	胰腺癌
CAR-EGFR/EGFRvIII T	CARsgen Therapeutics	EGFRvIII	胶质母细胞瘤
MB-101	Mustang Bio	IL-13R $\alpha$ 2	胶质母细胞瘤

### 2.3 国内发展逐渐步入正轨

伴随 CAR-T 在国际上的快速发展，我国细胞免疫疗法也大致经历了宽松放开（第一阶段）、“魏则西”事件后的短暂停滞（第二阶段）以及现在的大浪淘沙、行业洗牌（第三阶段）。行业有望向有序、规范、健康的方向稳步前进。

#### ❖ 第一阶段-全面放开、秩序混乱（2016 年以前）

由于 CAR-T 疗法具有特殊性，不同于常规药物，2009 年卫生部将免疫细胞治疗技术纳入可进入临床研究和应用的第三类医疗技术管理。由于监管体制相对宽松，部分医疗机构科室在没有经过卫计委批准的情况下，纷纷开展免疫细胞治疗项目，各种形式的临床试验和临床应用项目迅速增加。

#### ❖ 第二阶段-紧急叫停、举步维艰（2016 年）

2016 年 4 月，“魏则西”事件经过媒体宣传持续发酵，在社会上造成巨大影响，免疫细胞治疗技术的滥用引起监管部门高度重视。5 月，卫计委召开关于规范医疗机构科室管理和医疗技术管理工作的电视电话会议，明确要求所有类型的免疫细胞治疗技术停止应用于临床治疗，仅限于临床研究。包括 CAR-T 在内的免疫细胞治疗在国内进入停滞期。

#### ❖ 第三阶段-有序放开、步入正轨（2017 年至今）

2016 年 12 月，CDE 发布了关于《细胞制品研究与评价技术指导原则》（征求意见稿）的通知，根据征求意见稿，细胞制品未来将按药品评审原则进行处理。2017 年 12 月，《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》发布，提出

了细胞治疗产品从早期研发到生产、从药学研究、非临床研究，到临床研究阶段应遵循的一般原则和基本要求，初步规范了细胞治疗产品的研究、开发与评价方法，未来仍将逐步完善、细化与修订。指导原则框架和内容科学合理，符合细胞治疗产品作为药品研发的规律，这是行业的大洗牌，促使提高产业门槛和监管力度，一方面让缺乏核心技术、不符合水准的企业自行淘汰，另一方面鼓励合格研发机构的细胞治疗产品申报，进一步推动我国细胞治疗药品产业的发展和壮大。

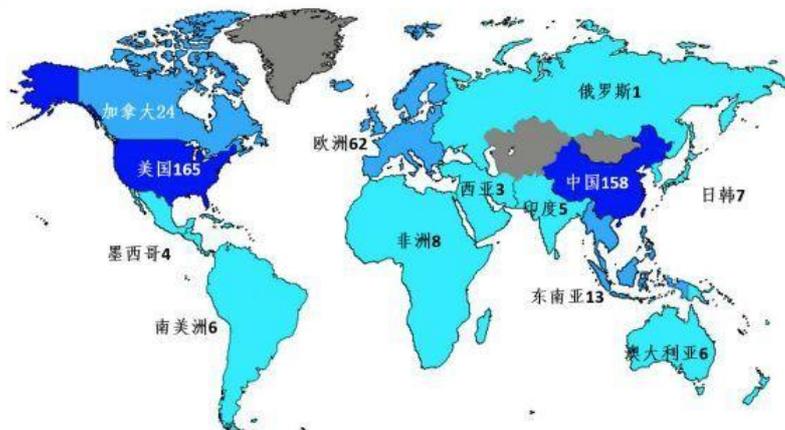
	三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知		
2016年12月	《国家卫生计生委医政医管局关于召开规范医疗机构科室管理及医疗技术临床应用管理视频会议的通知》	国家卫计委	叫停细胞免疫治疗临床应用，规定其仅限于临床研究
2016年12月	《细胞制品研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	CFDA	拟将细胞制品按药品评审原则进行处理
2017年10月	《治疗用生物制品注册分类及申报资料要求（试行）》	CFDA	明确了各种细胞治疗类产品申报分类，规范化监管
2017年10月	《药品注册管理办法（修订稿）》	CFDA	规定细胞治疗类产品可以按治疗用生物制品相应类别要求进行申报
2017年12月	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》	CFDA	将细胞制品按药品评审原则进行处理

资料来源：国家卫计委、CFDA、长城证券研究所

## 2.4 中国位列第一梯队，热门靶点竞争激烈

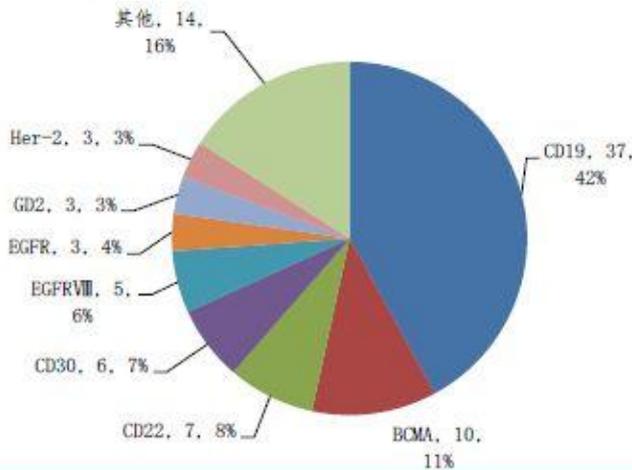
在全世界范围内，CAR-T 疗法的临床试验正在大幅增加。美国是开展 CAR-T 临床试验最早的国家，据 Clinic Trail.gov 的统计数据，截至 2017 年 4 月，美国登记开展 CAR-T 临床研究达 165 项，居全球首位。中国紧跟其后，共计登记开展了 158 项 CAR-T 研究，数量上仅次于美国，超过全球注册总数的 40%，并呈逐年递增趋势。

图 3：全球 CAR-T 临床项目分布图



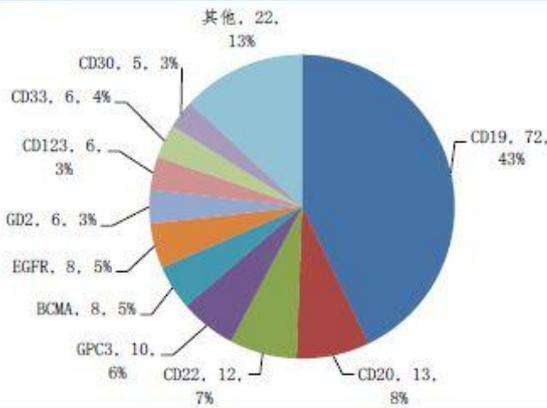
资料来源：Clinical Trials、长城证券研究所

图 4: 美国在研 CAR-T 靶点分布



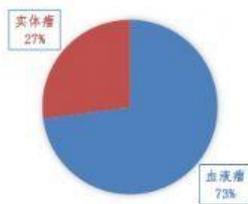
资料来源: Clinical Trails, 长城证券研究所

图 5: 中国在研 CAR-T 靶点分布



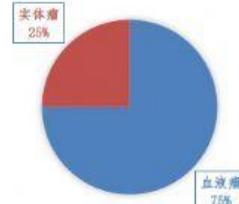
资料来源: Clinical Trails, 长城证券研究所

图 6: 美国在研 CAR-T 适应症分布



资料来源: Clinical Trails, 长城证券研究所

图 7: 中国在研 CAR-T 适应症分布



资料来源: Clinical Trails, 长城证券研究所

靶点决定适应症, 从适应症上看, 有 75% 的在研 CAR-T 项目拟用于白血病、淋巴瘤等血液肿瘤, 仅有小部分的在研项目针对肝癌、肺癌等实体肿瘤, 与美国在研 CAR-T 项目的适应症分布也非常类似。这是因为在早期的临床试验中, CAR-T 仅被证实可以显著改善晚期血液肿瘤患者的预后, 但在实体瘤上的突破直

到近几年才有所进展，各种实体瘤是 CAR-T 继血液肿瘤之后的重要发展方向。

## 2.5 多个产品临床申请获得受理，3 个纳入优先审评

在日益增长的病患需求、不断推进的监管制度和大量资金投入研发及合作的情况下，国内的细胞治疗产业发展迅速，目前已形成了近百家不同规模的公司，且有多家已建立产业化基地，覆盖了从细胞存储到细胞制剂制备、细胞治疗技术研究等各方面。CAR-T 细胞治疗在技术上愈发成熟、安全、高效，制备工艺和临床使用规程也将更加标准化、自动化、精准化。临床申报方面，南京传奇生物的 CAR-T 疗法获得国内首个按药物申报的临床批件。截至 2018 年 5 月，另有 13 家企业的 19 个 CAR-T 项目临床申请获得 CDE 受理，绝大多数都是以 CD19 为靶点。预计未来 3-5 年，国产 CAR-T 产品将陆续上市。

9	上海优卡迪生物	程序死亡受体 1 敲减的靶向 CD19 嵌合抗原受体工程化 T 细胞注射液	CD19	恶性肿瘤	2018/2/6	CXSL1800008	否	-
10	上海优卡迪生物	程序死亡受体 1 敲减的靶向 CD269 嵌合抗原受体工程化 T 细胞注射液	BCMA	多发性骨髓瘤	2018/2/6	CXSL1800009	否	-
11	北京艺妙神州	IM19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液 (IM19CAR-T 细胞注射液)	CD19	急性 B 淋巴细胞白血病	2018/2/13	CXSL1800017	否	-
12	上海恒润达生	抗人 CD19 T 细胞注射液	CD19	B 细胞淋巴瘤	2018/2/22	CXSL1800019	否	-
13	重庆精准生物	pCAR-19B 细胞自体回输制剂	CD19	B 细胞白血病	2018/2/26	CXSL1800021	否	-
14	上海斯丹赛	ICT19G1	CD19	B 细胞白血病	2018/3/1	CXSL1800020	否	-
15	西比曼生物	CBMCD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	CD19	B 细胞白血病	2018/4/18	CXSL1800035	否	西比曼

目前 CAR-T 是肿瘤精准治疗的热点前沿领域，国内有近百家不同规模的公司都在从事自主或合作研发，未来免疫细胞治疗将成为一片红海市场，最早上市的产品可占有抢占市场的先发优势。若能领先外资企业产品在国内上市，更有利于在激烈的市场竞争中立足。然而目前 CAR-T 细胞制备仍然依赖传统的人工操作，细胞质量和稳定性都难以保证，疗效也会因此大打折扣。CAR-T 按照药物申请上市，必然要通过生物制品质量控制，可预见自动化生产是未来的大趋势，一方面可满足监管机构对药品制备的要求，另一方面便于实施工艺优化，在大规模产业生产条件下（如数百上千份）降低生产成本，才能在竞争中立于不败之地。