

# 生物产业动态

2018 年 第十二期

(总第一百二十四期)

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>PD-1/L1 抑制剂一线治疗肺癌版图 KEYTRUDA 占山为王.....</b>	<b>1</b>
<b>ASH2018 热点合集：吉利德、诺华、新基均有重要突破.....</b>	<b>4</b>
<b>全球免疫肿瘤学（IO）新药研发概况：爆炸式增长、希望与挑战并存.....</b>	<b>6</b>
<b>CAR-T 药物上市后遇产业化生产瓶颈 实现自动化制造势在必行.....</b>	<b>11</b>
<b>国内动态.....</b>	<b>14</b>
<b>喜大普奔：我国首个自主研发 PD-1 单抗特瑞普利单抗获批上市.....</b>	<b>14</b>
<b>2018 年终盘点：那些经过一致性评价的药物.....</b>	<b>16</b>
<b>2018 医疗新风口：中医 AI STRONG 还是虚胖？.....</b>	<b>20</b>
<b>CDE 连续发布 36 个拟优先审评产品信息.....</b>	<b>22</b>
<b>全国辅助用药目录将出台 直接影响医师处方.....</b>	<b>24</b>

## 国际动态

### PD-1/L1 抑制剂一线治疗肺癌版图 Keytruda 占山为王

作为全球癌症死亡的主要原因，全球每年有 159 万人死于肺癌，平均每天 4350 例。肺癌主要分为非小细胞肺癌（NSCLC）和小细胞肺癌（SCLC）两种，其中 NSCLC 是最常见的类型，约占所有病例的 85%。大约 60% 的肺癌患者在确诊时，病情已经进入了晚期。晚期转移性（IV 期）肺癌患者的预后情况不佳，5 年生存率仅为 2%。

近年来，以 PD-1/L1 抑制剂为代表的免疫疗法彻底改变了肺癌的治疗模式。纵观市场，免疫治疗巨头默沙东的 Keytruda 和百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb）的 Opdivo 是该领域的佼佼者，而在一线治疗肺癌方面，前者已占山为王。

仅从默沙东每次公布 Keytruda 治疗肺癌的积极数据后，与百时美施贵宝的股价升降对比就可以看出这场争夺战的激烈程度。

今年 7 月，2018Q2 季度财务数据显示，Keytruda 销售额达到 16.67 亿美元，Opdivo 销售额达到 16.27 亿美元，Keytruda 以 0.4 亿美元的优势首次超过 Opdivo；10 月，2018Q3 季度财务数据显示，Keytruda 销售额达到 18.8 亿美元，Opdivo 销售额达到 17.9 亿美元，双方差距拉大到 0.9 亿美元。肺癌适应症上的强势表现对 Keytruda 销售额的上涨可谓功不可没。

#### 非小细胞肺癌（NSCLC）

在这场争夺战中，非小细胞肺癌（NSCLC）是最激烈的战场！目前战况如下图，Keytruda 在一线治疗 NSCLC 上的优势一目了然，Opdivo 和罗氏的 PD-L1 抑制剂 Tecentriq 均屈居二线治疗地位。

#### Keytruda 占山为王

2016 年 10 月，FDA 基于 KEYNOTE-024 研究数据批准 Keytruda 单药一线治疗 PD-L1 表达水平  $\geq 50\%$  且无 EGFR 或 ALK 基因突变的转移性 NSCLC。

2017 年 5 月，FDA 基于 II 期 KEYNOTE-021G 研究数据批准 Keytruda 联合化疗（培美曲塞+卡铂）一线治疗无 EGFR/ALK 突变的转移性非鳞状 NSCLC。今年 8

月，II 期 KEYNOTE-189 研究数据显示，Keytruda 联合化疗（培美曲塞+卡铂）一线治疗转移性非鳞状 NSCLC 显著降低患者死亡风险。

今年 10 月，FDA 基于 III 期 KEYNOTE-407 研究批准 Keytruda 联合化疗（卡铂+紫杉醇或白蛋白紫杉醇）一线治疗转移性鳞状 NSCLC，无论其肿瘤 PD-L1 表达状态如何。Keytruda 成为首个获批一线治疗鳞状 NSCLC 且无需考虑其 PD-L1 表达水平的 PD-1 抑制剂。

由此，Keytruda（单药/联合化疗）在一线治疗 NSCLC 占山为王，覆盖所有 NSCLC 患者的疗法，且不考虑 PD-L1 表达水平。

- 今年 7 月，Keytruda（派姆单抗）获得 CFDA 的正式批准，但目前仅用于一线治疗后发生进展的局部晚期或转移性黑色素瘤，一线治疗 NSCLC 的批准也将提上日程。

Opdivo 值得期待

今年 6 月，FDA 基于 Checkmate-227 研究已经接受 Opdivo 联合低剂量 Yervoy（ipilimumab）的补充生物制剂许可申请（sBLA），一线治疗肿瘤突变负荷（TMB） $\geq 10$  个突变/兆碱基（mut/Mb）的晚期 NSCLC 患者，目标行动日期为 2019 年 5 月 20 日。

- 今年 6 月，Opdivo（纳武单抗）获得 CFDA 的正式批准，用于二线治疗 EGFR 突变阴性和 ALK 阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 患者，是第一个在中国获批的 PD-1/PD-L1 抑制剂。

Tecentriq 崭露头角

本月初，FDA 基于 IMpower150 研究结果批准 Tecentriq 与贝伐珠单抗和化疗（紫杉醇+卡铂）联合使用，一线治疗无 EGFR/ALK 突变的转移性非鳞状 NSCLC 患者。

Imfinzi 割据一方

今年 2 月，FDA 宣布批准 Imfinzi 用于治疗不可切除的 III 期（局部晚期）NSCLC，且在铂类化疗和放疗同时治疗下病情没有进展的患者，无论其肿瘤 PD-L1 表达状态如何。这也是首个批准用于不可切除的 III 期 NSCLC 以减少癌症进展风险的疗法。9 月，NEJM 上公布的数据显示，在针对 III 期 NSCLC 的 Pacific 研究中，Imfinzi 显著延长了患者的 OS（总生存期），与标准疗法相比，将死亡风险

降低 32%。

大约三分之一的 NSCLC 患者确诊时为 III 期，但其中大多数患者的肿瘤已无法进行手术切除，这些患者的 5 年生存率徘徊在 15%~30%左右。几十年来，这些患者的标准治疗为以铂类药物为基础的同步放化疗，没有新的治疗手段。

#### M7824 或能驶上快车道

默克/辉瑞的 PD-L1 抑制剂 Bavencio 在 NSCLC 适应症上的表现不佳，但默克全资拥有的 M7824 可能是更有效的资产，在今年 5 月的 ASCO 年会上备受关注，在二线治疗晚期 NSCLC 显示优异的效果。

M7824 是一种靶向 PD-L1 和 TGF- $\beta$  的双特异性融合蛋白，能够同时阻断相互独立又彼此互补的 PD-L1 通路和 TGF- $\beta$  通路，进而促进免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤。现已迅速进入临床计划，目前共有 1, 316 名受试者。

默克对这款第二代免疫疗法似乎很有信心，包括在一线 NSCLC 上的押注，其中第二阶段的研究很快将开始测试 M7824 与 Keytruda 的头对头比较。该公司明确表示，除了将 Keytruda 带到自己的地盘之外别无选择，该研究的共同主要终点是在 PFS（无进展生存期）上击败 Keytruda。

#### 小细胞肺癌（SCLC）

不同于针对 NSCLC 开发药物的如火如荼，从上世纪八十年代开始，顺铂/卡铂+依托泊苷/依立替康的化疗方案就成为了小细胞肺癌(SCLC)患者的首选治疗。20 年来，关于该适应症的在研药物取得的进展更是少之又少，患者几乎没有其他治疗选择。

但大多数患者在接受治疗几个月内就会经历复发，之后便是一发不可收拾，IV 期 SCLC 在确诊后的 5 年生存率仅有 2%……

今年，这一领域的药荒终于被免疫疗法打破！基于 I/II 期 CheckMate-032 研究，FDA 批准 Opdivo 用于（二线）治疗既往接受过含铂方案化疗以及至少一种其他疗法后疾病进展的转移性 SCLC 患者，Opdivo 成为针对 SCLC 的首个且唯一获批的免疫治疗药物。

紧接着，明年可以期待的是 Tecentriq，并且将是一线治疗。本月初，罗氏旗下基因泰克（Genentech）宣布 FDA 基于 III 期 IMpower133 研究已接受该公司的补充生物制剂许可申请（sBLA），并授予 Tecentriq 联合化疗（卡铂+依托泊

昔) 一线治疗广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 患者的优先审评资格。预计 FDA 将在 2019 年 3 月 18 日之前做出批准决定。

## ASH2018 热点合集：吉利德、诺华、新基均有重要突破

一年一度的美国血液学会年会 (ASH2018) 上，各大药企总是给我们带来有趣的研究进展和发展故事，以下是为您整理的迄今为止会议上的一些热点新闻：

### 1、吉利德 Yescarta：难治性大 B 细胞淋巴瘤长期缓解率高达 83%

吉利德科学收购的 Kite 制药今年在会上公布了研究 ZUMA-1 为期两年的试验数据，该试验于 2017 年 10 月开展，其中难治性大 B 细胞淋巴瘤患者接受了一次 Yescarta 的注射，并进行了为期至少两年的跟踪随访。结果表明，在接受治疗两年后，患者 (n=101) 的总缓解率达到 83%，完全缓解率达到 58%。在中位随访期为 27.1 个月时，39% 接受治疗的患者仍然对疗法有响应。在接受疗法 12 个月对疗法有响应的患者中，93% 的患者在 24 个月后仍然对疗法保持响应。

吉利德 Oncology Therapeutics 副总裁兼细胞疗法负责人 Alessandro Riva 说，“这两年试验的积极数据是 Yescarta 的另一个重要里程碑，它延长了 ZUMA-1 中大量患者的生命，并且已经产生了重要的学习知识，为 CAR-T 疗法的进一步研究和开发提供了信息。”

### 2、诺华 CAR-T 疗法 Kymriah：急性淋巴细胞白血病完全缓解率高达 82%

诺华公司在关键性临床试验 ELIANA 和 JULIET 中，对患有复发或难治性急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的儿童和青年人接受 CAR-T 疗法 Kymriah 进行了长期分析。在 ELIANA 试验的 24 个月随访中，该疗法在很大一部分患者中显示出深度和持久的疗效反应，无需额外的治疗。在 79 名患者中，82% 的患者在输注后 3 个月内有完全缓解 (CR) 或完全缓解伴血细胞计数恢复不全 (CRi)，这些患者中 98% 的微小残留病灶显示为阴性 (MRD-)。JULIET 为期 19 个月的研究分析了 Kymriah 对复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 成人的疗效，全部患者曾进行过多轮化疗和不成功的干细胞移植，患者对该疗法表现出了长期疗效反应。随访至少 3 个月或随后停药的患者中位总反应率 (ORR) 为 54%。

3、新基/蓝鸟 CAR-T 疗法 bb21217：复发/难治性多发性骨髓瘤客观缓解率达 83%

新基和蓝鸟生物 bb21217 是用于复发/难治性多发性骨髓瘤 (MM) 的下一代抗 B 细胞成熟抗原 (BCMA) CAR-T 疗法, 与上一代 CAR-T 疗法相比, 提高了 CAR-T 细胞在人体中的持久性, 从而让这些细胞的疗效持续时间更长。正在进行的 I 期临床试验初步数据表明, 在 12 名接受 bb21217 的患者中, 83% (n=10) 的患者出现客观临床缓解。到数据收集截止日, 10 名产生响应的患者中 9 名患者的缓解得到维持, 其中 3 名达到 CR, 2 名达到非常好的部分缓解, 4 名达到部分缓解。

#### 4、新基 luspatercept: 使骨髓增生异常综合征患者 24 周无需输血

新基和 Acceleron Pharma 也发布了 III 期 MEDALIST 临床试验的数据, 该试验评估了 luspatercept 对于环状成纤维细胞阳性 (RS +) 骨髓增生异常综合征 (MDS) 相关贫血患者的疗效, 这些患者需要红细胞输血, 此前的治疗已经失败、不耐受或不符合促红细胞生成素治疗。新基公司历来的优势治疗领域都是血液学疾病, luspatercept 是一种新型融合蛋白, 可阻断 TGF  $\beta$  超家族红细胞生成抑制剂。该试验在前 24 周内达到了免于红细胞输血 (RBC-TI) 的主要终点, 并且持续了 8 周或更长时间。与安慰剂相比, 该药物的疗效具有统计学上的显著意义。Luspatercept 如果有延长生命期的治疗潜力的话, 将继续为新基血液学领域优势地位做出贡献。

#### 5、新基 Revlimid 联合利妥昔单抗: 显著改善复发/难治性惰性淋巴瘤无进展生存期

此外, 新基还公布了其 III 期 AUGMENT 试验的结果。结果显示, 与接受利妥昔单抗加安慰剂的患者相比, Revlimid(来那度胺)联合利妥昔单抗(rituximab)在复发/难治性惰性淋巴瘤中表现出优越的无进展生存期 (PFS) 改善。接受该组合疗法的患者中位无进展生存期达到了 39.4 个月, 而利妥昔单抗和安慰剂组的患者仅为 14.1 个月。总生存 (OS) 期是次要终点, 与对照组相比, 组合疗法组两年 OS 率为 93%, 而对照组为 87%。ORR 是另一个次要终点, 组合疗法组达到了 78%, 而对照组为 53%。

#### 6、Seattle Genetics 公司 Adcetris 联合 Opdivo: 治疗霍奇金淋巴瘤初步积极数据

Seattle Genetics 发布了 3 项针对 Adcetris (brentuximab vedotin) 和 Opdivo (nivolumab) 组合正在进行中的临床试验数据, 分别为: 1) 难治性或复



发性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤中组合的 II 期试验的初始数据；2) 难治性或复发性典型霍奇金淋巴瘤组合的 I/II 期临床试验数据；3) Adcetris、Opdivo 和苯达莫司汀联合用药治疗难治性或复发性典型霍奇金淋巴瘤儿童、青少年或年轻成人患者的 II 期试验初始数据。Adcetris 是一种将抗 CD30 单克隆抗体和微管破坏剂 MMAE 通过蛋白酶切割型连接键联接起来的抗体药物偶联物（ADC）。

Seattle Genetics 公司首席医疗官 Roger Dansey 表示，“Adcetris 的目标是确定最有效的治疗策略，以改善患者结果，且 Adcetris 和 Opdivo 的组合已经证明在霍奇金淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤中具有可耐受的安全性及治疗活性增强，在霍奇金淋巴瘤环境中，Adcetris 与 Opdivo 联用的试验数据继续支持我们在更多项目中对该组合方案进行研究。”

另有艾伯维 Imbruvica 单药治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 7 年临床研究随访结果，以及再生元双特异性抗体 REGN1979 治疗复发性或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 I 期数据，详见：艾伯维 Imbruvica 一线治疗慢淋 7 年生存率 80% 和双特异性抗体时代！再生元淋巴瘤药物总缓解率达 100%。

## 全球免疫肿瘤学 ( IO ) 新药研发概况：爆炸式增长、希望与挑战 并存

2011 年 3 月，百时美施贵宝肿瘤免疫疗法 Yervoy (ipilimumab, 易普利姆玛) 获美国 FDA 批准治疗黑色素瘤，标志着癌症免疫治疗革命的开端，并在近年来逐渐改变了癌症护理的临床模式。从那时起，至今已有 11 种新的癌症免疫疗法获得批准，这些新疗法很快成为了多种类型癌症的临床标准护理，为众多癌症患者带来了新的希望。

位于美国纽约的癌症研究所 (Cancer Research Institute, CRI) 成立于 1953 年，是一家全球领先的癌症免疫学研究机构，致力于癌症免疫研究已有超过 65 年的历史。2017 年 12 月，CRI 在国际经典肿瘤学临床期刊《肿瘤学年鉴》(Annals of Oncology) 上发表综述文章，介绍了全球免疫肿瘤学 (IO) 领域的新药研发进展。今年以来，CRI 又在《自然综述：药物发现》(Nature Reviews Drug Discovery) 上连续刊发 3 篇重磅综述文章，对全球 IO 领域的快速进展进行了仔细回顾和比较分析。



以下是新浪医药小编对这 3 篇文章要点进行的整理,部分结果根据 CRI 网站数据进行了更新。

### 一、全球免疫肿瘤学研发趋势

在今年 10 月发表于《自然综述: 药物发现》上的一篇文章中, CRI 对全球免疫肿瘤学研发情况进行了回顾和分析。以下是该文章中的主要内容。

#### 1. 全球 IO 管线资产大幅增加

在过去一年里(2017 年 9 月-2018 年 9 月), 全球 IO 管线资产数量增长了 67% (2017 年为 2031 个, 2018 年为 3394 个)。基于不同的作用机制, 这些 IO 管线资产可分为 6 大类:

- 1) T 细胞靶向免疫调节剂(例如, 靶向 PD-1 或 CTLA-4 的单抗类药物);
- 2) 其他免疫调节剂(例如, Toll 样受体[TLR]或干扰素- $\alpha$  / $\beta$  受体 1[IFNAR1]激动剂);
- 3) 癌症疫苗(例如, 卡介苗[BCG]);
- 4) 细胞疗法(例如, 嵌合抗原受体[CAR]或 T 细胞受体[TCR]T 细胞治疗);
- 5) 溶瘤病毒(例如, T-vec);
- 6) CD3 靶向性双特异性抗体(例如, blinatumomab)。

这 6 大类中, 细胞疗法增幅最大, 为 113%。溶瘤病毒增幅最小, 为 16%。其他几类中, T 细胞靶向免疫调节剂增幅 76%、其他免疫调节剂增幅 79%、癌症疫苗增幅 33%、CD3 靶向性双特异性抗体增幅 98%。

到 2018 年 9 月, 细胞疗法已超越癌症疫苗成为最大的 IO 类别, 管线资产数目为 864 个, 占有所有 IO 管线资产的 25%。此外, 在所有类别中临床前资产增幅均高于临床资产(临床前资产由 1067 个增加至 2107 个, 增幅 97%; 临床资产由 964 个增加至 1287 个, 增幅 34%), 表明基础性和临床前研究创新正在不断增加。

#### 2. IO 管线资产靶点增加

在过去一年里, IO 靶点数量增加了 50%, 目前全球 IO 管线资产涉及靶点数量为 417 个(2017 年涉及 273 个靶点), 排在前 5 位的分别为 CD19、PD1、PDL1、HER2 和 STAT3。有趣的是, 2017 年 IO 管线资产中一半集中在前 23 个靶点, 而在 2018 年一半集中在前 48 个靶点。

一般来说, 与未有药物获批的靶点相比已有药物获批的靶点研发吸引力会降

低。

例如，虽然细胞疗法管线资产在过去一年增加了 113%，但针对 CD19 靶点的细胞疗法仅增加了 37%，这也是目前已上市的 2 款 CAR-T 细胞疗法的靶点（诺华 Kymriah 和吉利德 Yescarta）。

相反，靶向新抗原（例如，通过单个患者的肿瘤生物信息学分析确定的靶点）的 IO 资产在过去一年里增加了 133%。

IO 靶点的增加在未来有望使更广泛的 IO 疗法获批上市。值得注意的是，在过去一年靶向非特异性肿瘤相关抗原（TAA）的 IO 资产减少（2017 年 271 个，2018 年 247 个），表明该领域正在朝着更加精准的方向前进。

## 二、PD1/L1 免疫检查点抑制剂全球临床试验概况

在今年 11 月发表于《自然综述：药物发现》上的一篇文章中，CRI 对全球 PD1/PDL1 检查点抑制剂的全球临床开发进行了回顾和分析。以下是该文章中的主要内容。

### 1. 临床试验大幅增加，PD-1/L1 组合疗法成主流

自 2006 年启动首个临床试验测试一种 PD-1 靶向单抗以来，美国 FDA 已批准了 6 个靶向 PD1 或其配体 PDL1 的单抗药物，用于治疗多达 14 种癌症类型以及一个与肿瘤类型无关的适应症。在 IO 领域，抗 PD1/PDL1 单抗是拓展免疫治疗方法的支柱。同时，测试抗 PD1/PDL1 制剂的活跃临床试验数量急剧增加，从 2006 年的 1 个增加至 2017 年 9 月的 1502 个（Ann. Oncol. 29, 84 - 89; 2017）。

而在过去的一年里（至 2018 年 9 月），全球范围内正在开展的 PD-1/L1 免疫检查点抑制剂临床试验增加了 748 个，目前已达到 2250 个。其中，正在评估 PD-1/L1 与其他癌症疗法组合方案的临床试验有 1716 个，共涉及 240 个不同的靶点，与 2017 年相比增加 75 个靶点。

### 2. CTLA4 成最热门的 PD-1/L1 组合靶点

1716 个组合试验中，有 339 个试验正在测试 PD-1/L1 制剂与抗 CTLA4 制剂的组合方案，这使得 CTLA4 成为了与 PD-1/L1 进行组合的最热门靶点。除了 CTLA4 之外，与 PD-1/L1 组合的其他常规疗法包括化疗（283 个试验）、放疗（114 个试验）、化放疗（58 个试验）、抗血管生成剂（针对 VEGF，52 个试验）。

有趣的是，在过去一年里启动的新的组合试验中，IDO1 抑制剂和 PARP 抑制

剂分别在 25 个和 23 个试验中被测试。

### 3. 测试癌症类型：肺癌、黑色素瘤、乳腺癌排在前三

PD1/L1 单药疗法及组合疗法临床试验中，排在前 5 位的癌症类型分别为：

肺癌（254 个试验）、黑色素瘤（139 个试验）、乳腺癌（106 个试验）、淋巴瘤（99 个试验）、头颈部癌（72 个试验）。

值得注意的是，过去一年里，涉及黑色素瘤的新临床试验数量增长减缓，可能是由于 Opdivo+Yervoy (OY) 组合疗法获批治疗黑色素瘤适应症所致；与此同时，OY 组合在临床试验中高达 58% 的缓解率数据，可能已为后续的新型组合方案设置了相当高的门槛。

### 4. 患者需求激增，招募率急剧下降

所有这些 2250 个单药和组合临床试验，合计需要招募 38.09 万例患者志愿者。过去 5 年中，对患者志愿者的需求大幅增加。例如，仅在 2017 年启动的新临床试验中，就需要入组总计 10.5489 万例患者。

经过对可获得患者招募数据的 533 个 PD-1/PD-L1 临床试验和 2781 个非 PD-1/PD-L1 临床试验的招募情况进行分析发现，过去 4 年里，PD-1/PD-L1 试验招募患者的速度一直都比其他干预肿瘤学试验要快。

然而，在近年来，PD-1/PD-L1 临床试验患者招募率已显著下降，从 2014 年的 1.15 例患者/每个临床网点/每个月，下降至 2018 年的 0.35 例患者/每个临床网点/每个月，下降幅度达 70%。

这种放缓可能是由于许多近年来批准的 PD1/PDL1 方案已迅速改变了临床护理标准，以及新的临床试验在相对较小且较固定的患者池中的招募竞争所致。

对 Citeline 或 Onfosario 临床试验数据库中有招募数据的 533 个 PD-1/L1 临床试验进行分析发现，不同类型癌症之间患者招募率存在明显差异。

间皮瘤患者招募率最高（1.2 例/网点/月），宫颈癌患者招募率最低（仅为 0.02/例/网点/月）。而临床试验数量前 3 位的癌症中，非小细胞肺癌招募率仅为 0.23、黑色素瘤为 0.46、乳腺癌 0.58。

## 三、全球细胞疗法临床开发概况

今年 5 月，CRI 在《自然综述：药物发现》发表的一篇文章中，对全球细胞疗法临床开发概况进行了回顾和分析（数据截止 2018 年 3 月）。不过，在最近

的 6 个月里，细胞疗法领域的研发工作突飞猛进，CRI 网站及时对相关数据进行了更新，以下是来自 CRI 网站的数据（截止 2018 年 9 月）。

### 1. 细胞疗法已跃居 6 大类 IO 之首

截至今年 9 月，CRI 追踪到 864 个细胞疗法，其中 4 个已获批准上市、9 个处于 III 期临床、227 个处于 II 期临床、176 个处于 I 期临床，448 个处于临床前开发。

过去一年，在 6 大类 IO 中，细胞疗法管线资产增幅最大，达到了惊人的 113%，目前资产总数已超越癌症疫苗，位居 6 类 IO 之首，而且还在快速增加。

### 2. 全球细胞疗法领域：美中 2 国领航

按地理位置划分，美国在细胞疗法领域继续保持领先地位，但中国发展势头非常强劲，位居该领域第二位。截止今年 3 月的数据显示，美国共有 344 种在研细胞疗法，中国共有 203 种在研细胞疗法。美中 2 国细胞疗法资产数量合计占到了全球细胞疗法资产的 73%。

### 3. CAR-T 细胞占据半壁江山

基于不同的作用机制，细胞疗法可分为 7 大类：CAR-T、TCR-T、靶向未指定的肿瘤相关抗原（TAA）或肿瘤特异性抗原（TSA）的自体循环 T 细胞、肿瘤浸润 T 细胞（TIL）、基于新技术（例如 ipsC, CRISPR 或  $\gamma \delta$  T 细胞）的 T 细胞疗法、源于自然杀伤（NK）或 NKT 细胞的细胞疗法、源于其他细胞类型（其他细胞疗法，例如，巨噬细胞或干细胞）的细胞疗法。

这 7 类细胞疗法中，CAR-T 占比超过一半，达到了 54%。按国家划分，美国有 171 个在研 CAR-T，占其在研细胞疗法的近 50%；中国有 152 个在研 CAR-T，占在研细胞疗法的 75%。

CD19 和 TAA/TSA 是最常用的靶点，分别有 116 个 99 个在研资产。其他的热门靶点包括 BCMA、GD2、HER2 和 NY-ESO-1。

### 后记：

近几年来，全球众多 IO 药物研发不仅在速度上而且在质量上都在迅速提升，为几乎所有类型的癌症患者带来了新的希望，包括许多罕见的癌症类型。当前，以 PD1/L1 为靶点的 IO 疗法在临床上已取得了巨大成功，并吸引着越来越多的研究团队进入 IO 领域。

然而，尽管 IO 靶点、新药数量、临床试验数量都在大幅增加，但有一个关键项却呈现出显著放缓，即患者招募。这种放缓的趋势，侧面反映了 IO 领域批准的新疗法（特别是 PD1/PDL1 疗法）正在迅速改变临床标准护理，同时也为 IO 领域飞速发展的新药研发提出了新的挑战，即迫切需要增加能够入组 IO 临床试验的患者数量。

针对这一问题，CRI 首席执行官和科学事务主任 Jill O’Donnell-Tormey 博士表示，“我们认为该领域有机会通过优先配置资源并将其导入以强有力科学证据为基础的临床试验、以及治疗有迫切医疗需求的患者，来解决 IO 试验患者招募速度放缓的问题。另一方面，行业、卫生保健提供者、政府和非营利组织应该鼓励和帮助患者积极参与临床试验，从而扩大患者志愿者的数量，而这似乎已成为当前 IO 临床试验的主要限制因素。”

## **CAR-T 药物上市后遇产业化生产瓶颈 实现自动化制造势在必行**

2017 年 8 月，诺华的 Kymriah 成为了全球首个获批上市的 CAR-T 疗法，从此这款疗法的使用情况和商业化备受关注。然而，自上市以来，Kymriah 的销售额 2018 年前三个季度的销售额仅为 4800 万元<sup>[3]</sup>。诺华公司曾表示，生产问题阻碍了 CAR-T 疗法 Kymriah 的商业推广，他们一直在不断改善制造工艺，希望实现大部分生产流程的自动化。

全球首个上市 CAR-T 药物商业化碰壁，让很多人意识到了优化制造工艺的重要性。2018 年 12 月，国内江南大学戴晓峰教授和解放军总医院韩为东教授联名在著名期刊《生物技术进展》(Biotechnology Advances)上发表了一篇与 CAR-T 制造相关的论文<sup>[1]</sup>，文中倡议使用封闭式自动化系统，并列举了当前市场上走在全球前沿的三个技术平台，包括国内生物技术公司博雅控股集团旗下 TG 医疗 (ThermoGenesis) 自主研发的 CAR-TXpress™ 平台、德国美天旎生物的 CliniMACS® Prodigy 和瑞士 Lonza 与 Octane Biotech 合作开发自动生物反应器 Co-coon™。





## 制造问题是整个行业的挑战

事实上，生产障碍不是诺华一个企业遇到的问题，而是整个行业面临的挑战。CAR-T 疗法由病人的免疫细胞制成，需要在体外通过基因工程技术使其表达能够锁定肿瘤细胞的受体，也就是给这些细胞装上“雷达”，使其能够识别肿瘤细胞，最后消灭肿瘤细胞。

然而，CAR-T 制造过程非常复杂，需要从病人身上取出血液，冷链保存并运送到制造中心，然后在实验室里重新编程和制造，再运送回病人体内进行输液。所有这些环节都要在尽可能短的时间内完成，以保证细胞的质量。

CAR-T 制造难题带来的影响十分显著，例如在 CAR-T 疗法 Kymriah 治疗急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤的研究中，7%~9%的患者由于生产失败而没能接受 CAR-T 细胞注射<sup>[2]</sup>。

CAR-T 细胞制造面临的另一个挑战是活细胞的比例。在诺华的案例中，虽然他们已经能够生产足够量的重编程细胞来制造 Kymriah，但与 CAR-T 细胞一起出现的还有失去活性的衰老细胞，这些细胞改变了 Kymriah 中活细胞的百分比，导致最终产品不符合标准。

事实上，这些只是 CAR-T 制造过程中面临的问题之一。由于 CAR-T 生产原料的多样性和现有的各种培养技术，基因修饰 T 细胞最终的质量变化仍然是一个有待解决的重要问题。标准化 CAR-T 制造成为了重要课题。

## 自动化制造势在必行

戴晓峰教授和韩卫东教授在最新论文中指出，从细胞制备、筛选、培养、扩展、转导到配方，自动化在标准化生产过程中有着特殊的用途。我国颁布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》也指出，细胞治疗研究者应不断优化制备工艺，减少物理、化学或生物学作用对细胞的特性产生非预期的影响，



尽量达到自动化、全封闭的生产。

根据外媒 FiercePharma 网站报道<sup>[3]</sup>，诺华正在努力解决制造问题，不断改进制造工艺以提高效率和减少产品的差异性。诺华方面还表示，他们正在追求 CAR-T 制造过程的自动化以增加一致性，同时确保一个安全和高质量的最终产品。同样，拥有全球第二款获批上市 CAR-T 疗法的吉利德旗下的 Kite 公司同样追求自动化制造，并且专注于新一代自动化制造系统。

CAR-T 细胞制造自动化已经成为了趋势。目前，已经有一些公司建立了自动化 CAR-T 细胞制造平台，其中不乏国内企业。从戴晓峰教授和韩为东教授的新论文中获悉，中国生物技术公司博雅控股集团建立了一个集临床级细胞分离、纯化、培养、洗涤和配方于一体的 CAR-TXpress™平台，这是一种紧凑的单元操作装置。

Comparisons among example platforms used for CAR-T cell manufacturing.

Platforms	Feature	
	Devices	Process stage
CAR-Txpress™ system (Boyalife)	X-LAB system (MNC isolation) (SysGen Inc.) X-BACS system (CD3+ cell selection) (SysGen Inc.) G-Box™ (Wilson Wolf) The X-WASH system (SysGen Inc.) BioArchive® System (Cesca Therapeutics Inc.)	Isolation Selection Expansion/Culture Formulation Cryopreservation
CliniMACS Prodigy® (Miltenyi Biotec)	All-in-one system composed of multiple functional modules.	
Cocon™ (Lonza Group Ltd. & Octane Biotech Inc.)	High throughput system composed of multiple all-in-one units.	

2017 年 7 月，博雅控股集团旗下美股上市公司赛斯卡医疗（Cesca）重组了自动化设备事业部，成立了全新的 ThermoGenesis（简称 TG 医疗）。目前 TG 医疗不仅已经完成了 CAR-TXpress™平台的建设工作，还完成了这一平台的一些核心自动化设备的 FDA 主文件备案，以便于细胞治疗技术临床开发机构在申报其临床试验新药申请 (IND) 中直接引用。今年 TG 医疗开始面向市场推出这一技术平台的相关产品系列。

同时，戴晓峰教授和韩为东教授还在文章中列出了德国企业和瑞士企业的相关技术平台。

德国美天旎生物自主研发的 CliniMACS® Prodigy 是一个集细胞分选、扩增、转导、培养等多功能于一身的高度自动化临床级别细胞制备平台，提供一种由多个功能模块组成的一体化系统。但其使用受到一些缺点的限制，例如成本高，长时间细胞培养期间其他功能部分不可用，以及需要定制供应商设计软件。

瑞士企业 Lonza 与 Octane Biotech 合作开发自动生物反应器 Co-coon™被称为 GMP-in-a-box 系统，这是一个由多个一体化单元组成的高通量系统，可以通

过可定制规模的高通量方式并行处理源细胞。

### 新挑战带来新机遇

随着自动化、封闭式技术的发展，合同定制开发与生产制造（CDMO）服务模式提高了细胞制造能力，使得细胞制造逐渐走向成熟<sup>[4]</sup>。CDMO 模式致力于解决细胞制造面临的问题，优化制造工艺、提高效率和产能，以及降低成本，这为 CAR-T 开发机构的发展带来了新机会。通过与 CDMO 合作，生物制药公司可以不进行集中生产也能推出产品。

2018 年 7 月，诺华与 CELLforCURE 公司达成 CAR-T 制造的合作协议，这也是欧洲地区金额最大的一桩细胞和基因疗法相关的 CDMO 合作协议<sup>[5]</sup>。据悉，诺华同样也专注于亚洲市场，并在日本采购了 CDMO 服务<sup>[6]</sup>。诺华正积极寻求通过外部合作伙伴和内部生产基地来增加制造能力的选择。

2018 年国内市场也开始出现了 CAR-T 疗法的 CDMO 服务模式，例如博雅控股集团通过旗下位于天津的英科赛尔（IncoCell）在亚太地区推动 CAR-T 细胞制造的 CDMO 服务，致力于利用 CAR-TXpress™平台帮助更多的 CAR-T 疗法走向成功。随着 CDMO 模式的兴起，CAR-T 疗法迎来了发展的新契机。

## 国内动态

### 喜大普奔：我国首个自主研发 PD-1 单抗特瑞普利单抗获批上市

12 月 17 日，我国首个自主研发的肿瘤免疫治疗药物 PD-1 单抗——君实生物的特瑞普利单抗注射液获国家药品监督管理局（NMPA）批准上市销售，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。特瑞普利单抗注射液的获批，填补了国产 PD-1 单抗的空白，更多中国患者将有机会获得国际先进水平的肿瘤免疫治疗。

黑色素瘤是一种恶化程度极高的皮肤肿瘤，进展快，易转移，严重威胁患者的生命健康。近四成患者初诊时，已为 III 期或 IV 期。长期以来，我国在晚期黑色素瘤治疗领域一直难有突破，化疗是主要的治疗方式但有效率较低。最重要的是，患者在化疗、靶向治疗等全身性治疗失败后，在 PD-1 单抗出现之前，我国没有有效手段显著延长患者生命。

而特瑞普利单抗注射液的获批为这些患者提供了处于国际前沿的肿瘤免疫疗法新选择。也就是说，晚期黑色素瘤患者接受系统性治疗失败后，特瑞普利单抗注射液治疗仍可以给患者带来临床获益！

特瑞普利单抗注射液（产品代号：JS001）的获批基于一项开放、单臂、多中心的II期临床研究，共纳入128例III期或IV期黑色素瘤患者，均为既往全身系统治疗失败后的不可手术或转移性黑色素瘤患者。

程序性死亡因子1（Programmed Death-1, PD-1）及其作用机制的发现，是人类抗癌史上的里程碑事件，今年的诺贝尔生理学或医学奖就“花落”这一研究领域。基于此研发的PD-1单抗，改变了肿瘤疾病的治疗模式。PD-1单抗通过激活人体自身的免疫系统来对抗肿瘤细胞——阻断肿瘤细胞诱导人体免疫细胞T细胞“休眠”的通路，从而部分恢复T细胞杀伤肿瘤细胞的功能，达到长期控制或消除肿瘤的效果，为“治愈癌症”带来曙光。同时，它还适用于多种肿瘤治疗。罹患晚期黑色素瘤且扩散到肝和脑的美国前总统卡特，就是通过PD-1单抗治疗实现癌细胞完全“消失”（磁共振成像显示查不到癌细胞）。

作为新型重组人源化PD-1单抗，特瑞普利单抗注射液在开发阶段即经历重重筛选。其与治疗靶点的亲和力和结合稳定性均达到国际先进水平，在体外和临床实验中展现了卓越的抗肿瘤疗效。临床数据显示其疗效可靠，安全性良好。

黑色素瘤是特瑞普利单抗注射液在国内获批的第一个适应症，鼻咽癌、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、胃癌、食管癌、肝癌等适应症未来也会陆续申请上市。目前，这些适应症正处于临床研究阶段。

北京大学肿瘤医院副院长、中国临床肿瘤学会（CSCO）秘书长郭军教授牵头领导了国内特瑞普利单抗注射液的注册临床研究。郭军教授表示：“近年来免疫治疗在多种肿瘤治疗领域均显示出令人惊喜的疗效，使得众多肿瘤患者重新燃起了对生命的渴望，但高昂的价格仍然使许多中国患者望而却步。随着我国拥有自主知识产权的PD-1单抗特瑞普利单抗获批上市，中国的肿瘤患者将有望以能够承担得起的价格得到目前国际最先进水平的免疫治疗。虽然特瑞普利单抗这次获批的适应症是黑色素瘤，但其实它在其他多种实体肿瘤的研究也正在进行之中，相信未来将会有更大范围的肿瘤患者因特瑞普利单抗而获益。”

君实生物首席执行官李宁博士表示：“近几年，肿瘤免疫治疗等疗法在黑色

素瘤治疗领域频频取得突破性进展，黑色素瘤从‘不治之症’转变为实体肿瘤治疗领域的‘试金石’。作为我国首个自主研发的肿瘤免疫疗法 PD-1 单抗，特瑞普利单抗的获批上市不仅为患者提供了效果好且更经济的肿瘤免疫疗法，也印证了中国企业在肿瘤领域的自主研发能力已达到国际领先水平。随着多个研究数据的公布，期待特瑞普利单抗为更多肿瘤患者带来好消息。特瑞普利单抗的获批上市只是君实生物在中国打响的‘第一炮’。我们作为一家创新驱动型生物制药公司，今后将在肿瘤、自身免疫性疾病、骨质疏松、心血管、偏头痛等领域继续开拓创新，秉行‘大人不华，君子务实’的价值观，践行‘为患者提供效果更好、花费更低的治疗选择’的使命，造福人类健康事业。”

## 2018 年终盘点：那些经过一致性评价的药物

作为一名药学专业的编者，记得一位药物化学领域的资深教授曾经对我们这些学生说，自己患有心脏病，一直以来都是服用国外原研药，从来不会服用国内企业生产的药物，因为根本不相信这些仿制药。试问，当一位资深的药物学领域的专家都不信任我国自己生产的药物，那民众如何信任这些药物呢？以至于我国仿制药面临着“安全但无效”的局面，为了扭转这一局面，原国家食药监总局(CFDA) 2016 年公布的《2018 年底前须完成仿制药一致性评价品种目录》要求，我国应在 2018 年底前完成 289 种仿制药的一致性评价，未能完成仿制药一致性评价的品种或将面临被踢出市场的命运。显而易见的是，一致性评价的贯彻实施，于民、于国都是利好，对于取得一致性评价的企业也是利好，但对于那些其药品未能通过一致性评价的企业却是严重的利空。那么下边编者就从药品生产企业的角度谈谈一致性评价的影响。

### 一致性评价对企业布局的影响

仿制药一致性评价是指对已经批准上市的仿制药，按与原研药品质量和疗效一致的原则，分期分批进行质量一致性评价，简而言之就是要求仿制药与原研药达到一致的水平。然而目前我国一致性评价的完成进展却很慢，目前的完成率仅为 5% 左右。究其原因，很大程度上与制剂工艺有关，对于同品种同规格的药物，即使仿制药和原研药在化学式及成分一致，但由于无法掌握原研药的制剂工艺，仿制药在体内释放、人体吸收及药代动力学特征等诸多方面劣于原研药。可见，

这场一致性评价的竞逐其实是一场企业内部综合研发能力的空前角逐。

下面我们来看看那些通过一致性评价的企业，以富马酸替诺福韦二吡啶酯片（吉利德原研）为例，已有三家药企完成一致性评价，分别为成都倍特药业、齐鲁制药及正大天晴；以蒙脱石散（法国益普生原研）为例，同样已有三家药企完成一致性评价，分别为南京先声药业、四川维奥制药和扬子江药业。可见，这些企业往往是那些自身研发实力较强的企业。这些事实均表明，研发创新始终是获取竞争优势的决定因素。仿制药企业应更加重视并加大抢仿力度，研发有技术壁垒的高仿产品，积极投入与扩大通过一致性评价的产品数量。

#### 一致性评价对销售行为的影响

未通过一致性评价的药物将难以进入政府药品集中采购的名单，特别是随着“4+7”城市药品集中带量采购的落地，那些未入选集中采购名单的企业及未入选品种的销售人员注定会受到冲击，如果这种集中带量采购模式得以推广，那么这种冲击将会越来越大，即丢失市场的医药代表到销售总监将难以幸免卷到裁员潮中去。但相反的是，那些创新药所需的一线具专业化推广能力的医药代表及医学市场部人员门槛将抬高，待遇也将进一步提升。

可见，一致性评价对制药企业销售行为的影响也是深远的，将有助于扭转长期存在的带金销售的乱相，促使企业更加注重产品本身的学术推广，有助于进一步提升制药企业医学部门及销售部门的整体实力。

#### 下边编者就为您重点列举一些通过一致性评价的品种及生产企业

截至目前，共有 71 家企业的 66 个药品通过一致性评价。在通过一致性评价的企业中，华海药业成为最大赢家，11 个品种通过一致性评价，其中 6 个品种入选 4+7 国家带量采购清单。石药集团、扬子江药业和复星医药尽管通过的品种数远远少于华海药业，然而它们的“289 目录”药品却是所有企业中通过最多的，均有 4 个品种过评，占各自企业通过品种数量的大半。

企业名称	通过受理号	通过品种	289目录
华海药业	17	11	3
石药集团	9	6	4
复星医药	7	6	4
扬子江药业	7	5	4
恒瑞医药	5	5	2



### 齐鲁制药

在所有申报一致性评价的企业中，齐鲁制药无论是从受理号还是从品种数来看，都是申报最多的企业，申报受理号达 44 个，品种数有 25 个，高居申报一致性评价申报企业榜首。

### 科伦药业

2018 年前 11 个月，科伦药业收获的药品批文最多，包括 15 个产品 19 个生产批件，获批药品基本以注射剂为主。获批药品中，中长链脂肪乳/氨基酸/葡萄糖电解质注射液和氨基酸葡萄糖注射液是科伦药业的独家产品，脂肪乳氨基酸/葡萄糖注射液是首仿药品，原研厂家为费森尤斯卡比。截至 2018 年 12 月 5 日，科伦药业及子公司在审的一致性评价补充申请有 16 个受理号，涉及 11 个产品。

12 月 4 日，科伦药业公告，公司的氢溴酸西酞普兰片(20mg)、盐酸克林霉素胶囊(0.075g、0.15g)通过仿制药一致性评价，其中氢溴酸西酞普兰片(20mg)为首家通过。

### 华海药业

在刚刚过去的“4+7”城市药品集中采购中，华海药业成为最大的赢家，预中标品种最多，包括厄贝沙坦口服、帕罗西汀口服、利培酮口服、厄贝沙坦氢氯噻嗪口服、赖诺普利口服、氯沙坦口服等 6 个药品预中标。

### 海思科药业

据统计，我国治疗乙肝用药的市场规模已从 2011 年的 68.81 亿元增长到 2015 年的 162.76 亿元，复合年均增长率为 22.4%，增速较快。预计到 2020 年我国乙肝用药市场规模将达到 200 亿元。根据 IMS 数据，近两年替诺福韦已成为中国增速最快的抗乙肝病毒药物。而作为慢性乙型肝炎治疗的一线药物，据米内网数据，恩替卡韦 2017 年市场销售总额高达 84.25 亿，虽然市场增速在逐年放缓，但是市场容量基数依然非常巨大。

海思科 11 月 22 日晚公告，全资子公司四川海思科于近日收到国家药品监督管理局核准签发的关于“恩替卡韦胶囊”的《药品补充申请批件》，通过仿制药质量与疗效一致性评价。国内已有超过 10 家企业生产销售恩替卡韦口服制剂，其中通过一致性评价的有正大天晴药业集团股份有限公司、江西青峰药业有限公司、四川海思科制药有限公司等企业。同时，安徽贝克生物制药有限公司的恩替



卡韦分散片(0.5mg)已经“审批完毕-待制证”，其审评结论为批准，这说明，恩替卡韦分散片过一致性评价的企业将再添一家，目前已有四家企业通过一致性评价。由以上信息可见，恩替卡韦和替诺福韦作为首选的口服抗病毒药物，目前均已四家通过一致性评价。

#### 上海复星

12月8日，复星医药旗下的控股子公司重庆药友制药有限责任公司的氯化钾颗粒通过仿制药一致性评价。截止目前，在中国大陆上市的氯化钾制剂还包括广州誉东健康制药有限公司的补达秀和日本大冢制药有限公司的氯化钾注射液。而本次通过一致性评价的复星医药的氯化钾颗粒为1g、1.5g，这两个规格均为氯化钾制剂首家通过一致性的产品。

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀钙片最初由英国阿斯利康公司研发，2003年在美国获批上市；2006年获批进入中国，商品名可定。截止目前，共有四家药企的瑞舒伐他汀通过一致性评价。分别为南京正大天晴瑞舒伐他汀钙片(10mg)首家通过一致性评价(2017年12月)；京新药业瑞舒伐他汀钙片(5mg、10mg)第二家通过一致性评价(2018年2月)；海正药业瑞舒伐他汀钙片(5mg、10mg)第三家通过一致性评价(2018年7月)；南京先声药业瑞舒伐他汀钙片(10mg)第四家通过一致性评价(2018年8月)。鲁南贝特和Lek Pharmaceuticals紧随其后。

#### 阿托伐他汀

北京嘉林药业近日收到国家药品监督管理局核发的阿托伐他汀钙片(10mg就20mg剂量)(商品名为阿乐)的《药品补充申请批件》，这意味着阿乐已正式通过仿制药一致性评价。据统计，阿托伐他汀总体市场已超百亿，其巨大的市场潜力、优越的竞争格局吸引着众多药企争相抢夺“入场券”，享受政策红利。截至目前，申报阿托伐他汀钙片一致性评价的药企有11家，只有北京嘉林药业和浙江新东港制药的阿托伐他汀通过了一致性评价。

#### 头孢呋辛酯

头孢呋辛酯是第二代头孢类抗生素，是头孢呋辛的前体药物，口服后迅速被胃肠道黏膜中的非特异性酯酶水解，释放出头孢呋辛而发挥药效。头孢呋辛酯由葛兰素史克研发，于1987年在美国上市。我国进口头孢呋辛酯片为葛兰素史克

的西力欣。

当前有 6 家企业申报了头孢呋辛酯片的一致性评价，其中，成都倍特药业、国药集团致君（深圳）制药及珠海联邦制药中山公司的头孢呋辛酯片已经通过一致性评价。

结语

仿制药的一致性评价，可以说是对历史的补课，是自我修正，可提升我国的仿制药质量和制药行业的整体发展水平，保证公众用药安全有效。具体到企业而言，则更应注意研发实力的提升，学术推广能力的提升。

## 2018 医疗新风口：中医 AI Strong 还是虚胖？

AI 是新兴事物，纵观当前 AI 与医疗行业的融合主要集中于西医领域，在传统中医领域缺乏突破。不过也有企业、医院利用大数据在悄然开始着人工智能和中医方面的融合。

人工智能和中医的结合会擦出怎样的火花？就当前人工智能和中医的发展形势，有人看好，也有人泼冷水！

布局中医 AI 他们在行动

日前，平安好医生发布消息称其自主研发的国内首个中医“智能闻诊”系统已正式上线，这套系统融合了 AI 医疗科技和传统中医理论，通过采集用户声音并进行 AI 分析，识别其是否属于气郁、气虚、阳虚等中医体质，可实现听音辨病。

广誉远掌门人郭家学在 2018 西普会上发言透露，他们计划打造一批人工智能中医，并将于今年底完成，这些 AI 中医汇集知名老中医的诊疗思想、辨证逻辑和处方经验，能辅助、能诊疗，也可以让更多普通医师融入名医的思维，进而提高诊疗能力。

此外，由浙江大学牵头浙江大学医学院附属第一医院、第二医院、邵逸夫医院、妇产科医院、儿童医院，以及浙江省肿瘤医院、上海交大附属儿童医院、广东省中医院、微医等机构发起的首个智能医疗行业联盟——医学人工智能联盟，2017 年就推出了华佗智能医生，这是以中医辨证论治为核心，将中医名医、名方经验凝聚成的一套中医人工智能诊疗应用。该项目据称已接入浙江 11 个地市

的 400 家中医馆，累计辅助开方量超过 160 万张。

从当前的情形来看，不管是新生代的互联网医疗企业，还是传统的中医药企业，亦或者是老牌中医医院，他们都在着力布局中医 AI，并在热火朝天地尝试着。

发展中医 AI 先解决这几个问题

有人看好中医 AI，也有人不好看。部分业内人士认为当前的中医 AI，算不上是真正的人工智能。

一位中医医生在圈子里一连发出了好几个疑问，他认为现在互联网+中医药还很初级，很多问题还没弄清楚的前提下智能决策系统、云计算、大数据等概念就开始运用了。大数据的逻辑性和中医原创思维真的能融合吗？数据的挖掘到底有没有价值还很难说，当前暴露的主要问题有数据库做得不精致、数据网络涵盖十分有限，维护不当等。所以，更别提到人工智能这一步了。西医那套智能决策诊断系统和智慧医生，与传统中医的思维模式都不一样，基于逻辑思维的计算机技术怎么能够往象数思维的中医上面沾边？（象数思维，是指运用带有直观、形象、感性的图像、符号、数字等象数工具来揭示认知世界的本质规律，通过类比、象征等手段把握认知世界的联系，从而构建宇宙统一模式的思维方式。）

当前市面上的中医 AI，声称自己的系统可以借助海量注册用户的大数据优势，通过采集用户个人病例、音频等样本，给全国各地中医的人工辨别打标后，供 AI 系统深度学习，经过持续研发，以保辨病的准确率，这些经过 AI 综合分析的用户数据，将会直接传送给后台的中医医生，并智能化推荐中药处方，供医生参考选择。

一位不愿透露姓名的行业人士表示，传统中医在看病过程中讲究辩证论治、辩证施治，每个人的病情不一样，个体差异化大，仅仅凭借收集到的大数据，作为诊断、开方工具，着实难让人信服。说能看病或者看好病，都未免太牵扯。

发展 AI 中医 当下能做什么改变？

掌握海量大数据对于 AI 来说，并非难事，但是如何运用好这些大数据，并且持续改进，让其更智能化、智慧化则不容易。

那么，发展 AI 中医，当下又可以做出哪些改变呢？

中国中医科学院中医药数据中心副主任李国正曾在采访中谈到过这一点。在

在他看来，中医需要大数据的支持，谈及深入助力中医智能化，他认为疗效是西医的判断标准，这在中医也一样。有了疗效评价标准化后，处方标准化、诊疗标准化也会相应得来。这些标准从何而来？具体来说还是从有价值的“数据”中获得。拿病历采集说，结构化的电子病历日趋完善和普及，让现代中医在诊疗过程中病历同样变成可数据化的内容。

## CDE 连续发布 36 个拟优先审评产品信息

2018 年接近尾声，4+7 带量采购横扫仿制药市场带来的激浪仍未消退，CDE 连续两天(12 月 24、25 日)一口气发布了 36 个拟优先审评的产品信息，给医药市场带来了新曙光。据米内网统计，36 个受理号涉及 24 个产品，涉及企业 20 家。其中，有 6 个国内创新药申请上市，10 个进口新药申请上市，创新药即将迎来收获期。

6 个国内创新药亮瞎眼，50 亿脑梗畅销药将迎新品

36 个拟优先审评的受理号中，有 9 个为国内新药上市申请，涉及 6 个产品。南京先声东元制药的依达拉奉右旋莰醇注射液、宜昌人福药业的注射用苯磺酸瑞马唑仑、百济神州(苏州)生物科技的赞布替尼胶囊以及正大天晴药业集团盐酸安罗替尼胶囊拟优先审评的理由为具有明显治疗优势创新药。

依达拉奉是一种脑保护剂(自由基清除剂)，用于改善急性脑梗塞所致的神经症状、日常活动能力和功能障碍。据米内网数据显示，2017 年在中国城市公立医院、县级公立医院、城市社区中心及乡镇卫生院(简称中国公立医疗机构)终端，依达拉奉的销售额超过了 55 亿元，主要产品为依达拉奉注射液，领军企业南京先声东元制药市场份额为 37.57%。目前该产品未有仿制药通过一致性评价，仅有南京先声东元制药的一致性评价补充申请在审评审批中。

研究表明，依达拉奉右旋莰醇注射液能够清除脑卒中后自由基，抑制炎症细胞因子表达，阻断自由基与炎性互生循环，发挥多机制协同作用。该产品较依达拉奉疗效提高 38%、剂量降至 1/10、治疗时间窗延长一倍疗效显著、安全性高，是用于脑卒中的新机制新药。

注射用苯磺酸瑞马唑仑是一种新型的超短效镇静麻醉药，具有水溶性以及半衰期短的特点，与同类产品相比起效更快，代谢迅速且代谢产物活性较低，可以

减少药物之间的相互作用,具有良好的有效性和安全性,该产品拟用于手术麻醉。据米内网数据显示,作为“麻醉药一哥”的宜昌人福药业 2017 年在中国公立医疗机构终端麻醉剂市场的销售额超过了 22 亿元,新品获批后将有助企业站稳 TOP1 地位。

赞布替尼胶囊是由百济神州自主研发,可阻断相关信号传递,抑制恶性增殖 B 细胞的生长并杀死肿瘤细胞。目前,全球已有两款 BTK 抑制剂上市,分别是来自强生/艾伯维的 Ibrutinib(伊布替尼)和阿斯利康的 Acalabrutinib(阿卡替尼)。伊布替尼于 2017 年 8 月获国家药监局批准,11 月正式上市。据 CDE 官网数据显示,百济神州(苏州)生物科技的赞布替尼(CXHS1800023)以及赞布替尼胶囊(CXHS1800024)在 2018 年 11 月已纳入优先审评。

正大天晴的 1.1 类新药盐酸安罗替尼胶囊得益于优先审评,于 2018 年 5 月获国家药监局批准上市,本次提交的为第三个适应症(推测为小细胞肺癌)的上市申请,据 CDE 官网数据显示第二个适应症用于治疗软组织肉瘤的上市申请也于 11 月纳入了优先审评。安罗替尼是新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可有效抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等激酶,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重功效。业内专家指出,安罗替尼有望成为晚期非小细胞肺癌患者三线治疗的标准用药。盐酸安罗替尼胶囊已进入新医保目录。

10 个进口新药申请上市,2 个儿童药,3 个单抗

带量采购政策启动后,药品创新再次引来国内制药企业的重视,药品上市获批速度也在加快。按照中共中央、国务院对深化药品审评审批制度改革的精神,国家药监局继续加快境外已上市新药在我国进口注册的速度,对治疗罕见病的药品和防治严重危及生命疾病的部分药品优化审评程序,简化上市要求,确保我国患者早日用上境外已上市新药。本次公示的拟优先审评的产品有 10 个为进口新药,其中涉及罕见病及儿童用药品 2 个。

Spinraza 注射液为全球首个用于治疗儿童和成人脊髓性肌萎缩(SMA)的新药,于 2016 年 12 月 23 日获 FDA 批准。据悉,SMA 是一种遗传性疾病,由于失去控制运动的下运动神经元而引起虚弱和肌肉萎缩,发病年龄、症状和进展速率具有广泛的变异性,Spinraza 被批准跨越脊髓肌肉萎缩患者范围使用。目前,该产品已在美国、欧盟、日本上市。



注射用阿加糖酶 $\beta$  的适应症为罕见病法布雷病，法布雷病为 $\alpha$ -半乳糖苷酶缺乏引起糖鞘脂代谢障碍，是一种罕见的遗传性疾病。

达雷木单抗注射液由强生公司开发，为首个上市的治疗多发性骨髓瘤的单克隆抗体药物，于 2015 年 11 月通过优先审评获得 FDA 批准上市。目前，在国内多发性骨髓瘤用药市场中，来那度胺和硼替佐米等一线用药已纳入了医保目录。

帕博利珠单抗注射液在 2018 年 7 月 26 日正式获国家药监局批准上市，在中国获批的适应症是晚期黑色素瘤治疗，主要用于治疗一线治疗(患者初次化疗或手术后的辅助化疗)已经失败，黑色素瘤不可切除或呈现转移性的患者。2018 年 11 月，帕博利珠单抗注射液的第二个适应症的上市申请被纳入优先审评，此次推测为第三个适应症的上市申请。

地舒单抗注射液适用于治疗有增加骨折危险的绝经后妇女的骨质疏松(有骨质疏松史或多发性骨折危险因素)或不能耐受现有其它骨质疏松治疗药的患者。该产品于 2010 年 5 月、6 月分别在欧盟和美国获批上市，欧盟还批准该产品用于治疗有增加骨折危险的前列腺癌男性患者激素缺失引起的骨质丢失。

再有 5 个仿制药国外转内销，东阳光药业占 3 个

《CFDA 关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告(2017 年第 100 号)》中提到，支持中国境内企业生产的在欧盟、美国或日本批准上市的药品在中国上市，由国家食品药品监督管理总局审评通过后，视同通过一致性评价。

2018 年，一致性评价进行得热火朝天，越来越多药企通过优先审评实现弯道超车。最新公示的 8 个拟优先审评的仿制药中，东阳光药业奥氮平口崩片、奥氮平片、苯磺酸氨氯地平片，恒瑞医药的苯磺顺阿曲库铵注射液以及华海药业的替米沙坦氢氯噻嗪片均已在美国上市，且采用同一生产线。

截至 2018 年 12 月 25 日，11 个国外上市产品通过优先审评通道，快速完成了审评审批，收录进了上市药品目录集，收录类别为按化学药品新注册分类批准的仿制药，视同通过一致性评价。其中，华海药业、恒瑞医药、石药集团、东阳光药业等国内龙头药企表现出色，后续有望获批更多产品。

## 全国辅助用药目录将出台 直接影响医师处方

国家级的辅助用药目录要来了，直接影响医师处方习惯。



随着各省市级别的辅助用药目录陆续下发后，国家级的辅助用药目录也终于来了。

12日，国家卫健委下发了《关于做好辅助用药临床应用管理有关工作的通知》（下文简称《通知》），要求制定省级辅助用药目录、国家级辅助用药目录，重点内容如下：

#### 一、制订全国辅助用药目录，按照使用金额高低排序

《通知》提到各省级卫生健康行政部门组织辖区内二级以上医疗机构，将本机构辅助用药以通用名并按照年度使用金额（2017年12月1日至2018年11月30日）由多到少排序，形成辅助用药目录，并上报省级卫生健康行政部门。每个医疗机构辅助用药品种原则上不少于20个。

各省级卫生健康行政部门汇总辖区内医疗机构上报的辅助用药目录，以通用名并按照使用总金额由多到少排序，将前20个品种信息上报国家卫生健康委。国家卫生健康委制订全国辅助用药目录并公布。

简单来说国家级辅助用药目录形成的流程是：

二级以上医疗机构制定辅助用药目录 —— 省级行政部门汇总管辖区医疗机构目录 —— 国家卫健委根据省级目录制定国家级目录。

#### 二、制订省级和各医疗机构辅助用药目录

各省级卫生健康行政部门在国家公布的辅助用药目录基础上，制订本省份辅助用药目录，省级辅助用药目录不得少于国家辅助用药目录。二级以上医疗机构在省级辅助用药目录基础上，增加本机构上报的辅助用药品种，形成本机构辅助用药目录。

其他医疗机构根据实际情况，在省级辅助用药目录的基础上，制订本机构辅助用药目录。

辅助用药的监控势必全国化，直接影响医师处方

按照《通知》要求，国家级辅助用药目录出台后，各省还在此基础上制定自己的辅助用药目录，最终落实到每个医疗机构都有自己的辅助用药目录。并且各级各类医疗机构要根据临床诊疗实际需求，制订本机构辅助用药临床应用技术规范。

一句话，以后医生要想用辅助用药目录里的药就没有那么容易了。

那么辅助用药目录会包含哪些药品呢？会不会有临床医师钟爱的品种呢？

我们从历年国家相关文件和地方曾发过的辅助用药目录上来看，营养类药物（含肿瘤辅助用药）、中药注射剂药品或将成为辅助用药的重点监控品种。

尤其是中药注射剂，它已经频频出现再各省的辅助用药目录中了，今年年初河南省郑州市的辅助用药目录就包含了多个临床常用的中药注射剂品种。

因为本次各级辅助用药目录的制定都是按照使用金额高低进行排序，所以临床医师常用的辅助药品种就是以后要限制的品种，大家要做好心理准备了。