

生物产业动态

2020年 第八期

(总第一百四十四期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
新冠疫情：3033 万！礼来与安进强强联合：生产中和抗体供应全球，预防&治疗 COVID-19！	1
4 款创新药在中国获批 来自信达、赛诺菲、阿斯利康和诺爱药业	2
白血病告别化疗！强生 IMBRUVICA(伊布替尼)联合利妥昔单抗一线治疗 CLL 获欧盟批准！	4
全球首个软骨发育不全症药物！BIOMARIN 公司 C 型利钠肽类似物 VOSORITIDE 显著提高年化生长速度！	6
国内动态	8
国内首家！君实生物抗 PD-1 疗法特瑞普利单抗(拓益®)获美国 FDA 突破性疗法认定：治疗鼻咽癌！	8
肝癌重磅！信达生物达伯舒®联合达攸同®一线治疗晚期肝细胞癌 III 期研究获得成功！	9
全球干细胞存储市场将迎来新一轮爆发	11
全球骨髓浓缩物市场最新报告 细胞疗法成为骨科市场的新主流	13

国际动态

新冠疫情：3033 万！礼来与安进强强联合：生产中和抗体供应全球，预防&治疗 COVID-19！

当前，国外新冠肺炎疫情仍在迅速蔓延。根据百度《新型冠状病毒肺炎疫情实时大数据报告》，截止 2020 年 09 月 18 日 09 时，全球累计确诊超过 3033 万例，死亡超过 95 万例。

目前，有多家制药巨头正在开发抗体疗法，来预防和/或治疗 COVID-19，包括阿斯利康的抗体鸡尾酒疗法 AZD7442、罗氏/再生元抗体鸡尾酒疗法 REGN-COV2、礼来中和抗体 LY-CoV555 等。

近日，礼来 (Eli Lilly) 与安进 (Amgen) 近日宣布一项全球抗体制造合作，以显著提高礼来潜在 COVID-19 抗体疗法的全球供应能力。目前，礼来正在研究数种潜在的中和抗体，用于预防和/或治疗 COVID-19，或作为单药疗法，或作为联合疗法。

通过此次合作，如果礼来的一种或多种抗体疗法在临床试验中获得成功，并获得监管部门的批准，2 家公司将有能力迅速扩大生产规模，为全球更多的患者提供服务。

礼来首席科学官、礼来研究实验室总裁 Daniel Skovronsky 医学博士表示：“根据我们最初的临床研究，我们认为包括 LY-CoV-555 在内的病毒中和抗体可能在抗击 COVID-19 中发挥重要作用。通过与安进的合作，提高我们中和抗体的生产能力是下一步的关键，我们希望即使在明年，我们也能一起生产数百万剂量的抗体。”

安进运营执行副总裁、研发执行副总裁 Esteban Santos 表示：“我们对礼来的数据印象深刻，尤其是住院率的下降，并对这些中和抗体作为治疗 COVID-19 的潜力充满期待。我们很自豪能与礼来合作，利用我们在抗体研发方面的深厚技术专长，尤其是在扩大规模和生产复杂生物制剂方面的强大能力。这是我们行业紧密合作抗击这种毁灭性疾病并帮助世界各地的患者获得新疗法的又一个

例子。”

LY-CoV555 是一种针对 SARS-CoV-2 棘突蛋白的强效、中和性 IgG1 单克隆抗体，旨在中和病毒，阻止病毒附着和进入人体细胞，潜在地预防和治疗 COVID-19。LY-CoV555 源自于礼来与 AbCellera 开发抗体疗法预防和治疗 COVID-19 的研究合作。在 AbCellera 发现并由 NIAID 疫苗研究中心的科学家们进行测试之后，礼来的科学家们在不到 3 个月的时间里迅速开发了这款抗体，该抗体是从美国第一批 COVID-19 康复患者身上采集的一份血液样本中鉴定出来的。

目前，礼来已成功地完成了一项针对 COVID-19 住院患者的 I 期研究（NCT04411628），并正在进行长期随访。BLAZE-1，一项针对最近在门诊被诊断为 COVID-19 患者的 2 期研究（NCT04427501）正在进行中。根据目前的趋势，入组人数预计将在 9 月完成，随后不久将公布初步数据，并将在第 4 季度公布完整数据。LY-CoV555 在所有试验剂量下都具有良好的耐受性，迄今为止尚未观察到药物相关的严重不良事件（SAE）。

今年 8 月初，礼来宣布启动 III 期 BLAZE-2 试验，评估 LY-CoV555 用于美国长期护理机构（专业护理机构，通常指疗养院和辅助生活社区）的居民和工作人员，预防新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染和新型冠状病毒肺炎（COVID-19）。SARS-CoV-2 是引起 COVID-19 的病毒。SARS-CoV-2 在长期护理机构的居民中迅速传播，加之老年人死亡率较高，这就迫切需要治疗方法来预防这一脆弱人群中的 COVID-19。

这是同类首个 COVID-19 研究，将入组 2400 名长期护理机构的居民和工作人员，将利用定制的移动研究单元来进行现场研究。在美国，超过 40% 的冠状病毒死亡与长期护理机构有关，迫切需要治疗策略来来预防这一脆弱人群中的 COVID-19。

4 款创新药在中国获批 来自信达、赛诺菲、阿斯利康和诺爱药业

9 月 3 日，根据 NMPA 药品批件发布通知显示，4 款创新药获批中国上市，分别为信达生物的阿达木单抗注射液、阿斯利康的替格瑞洛分散片、赛诺菲的甘精胰岛素注射液和诺爱药业的艾度硫酸酯酶 β 注射液。

1、信达生物阿达木单抗注射液

阿达木单抗注射液（IBI-303）为一种抗-TNF- α 单克隆抗体，曾获中国国家重大新药创制专项支持。此次获批为国产第 3 家阿达木单抗，原研艾伯维的阿达木单抗最初于 2010 年获批进口，用于治疗类风湿性关节炎，随后又获批扩大适应症至强直性脊柱炎、斑块状银屑病、多关节型幼年特发性关节炎、克罗恩病、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎等。此次信达生物阿达木单抗注射液获批适应症预计为强直性脊柱炎。

2、赛诺菲的甘精胰岛素注射液

甘精胰岛素注射液（商品名来优时，Toujeo）是赛诺菲研发的独特缓释机制品种，用于需要胰岛素治疗的成人 2 型糖尿病。其皮下注射后胰岛素释放更加缓慢和稳定，使血糖控制更平稳有效的。

此次来优时在华获批基于名为“EDITION AP”的 3 期临床研究，该研究共入组 604 名成人 2 型糖尿病患者，研究达到主要终点，证实了来优时在成人 2 型糖尿病治疗中的有效性与安全性。

北京大学人民医院内分泌科主任纪立农教授指出：“来优时的药物作用机制赋予了其良好的控糖平稳性，有助于患者更积极并及时的进行剂量调整优化；加之其使用的灵活性，能够满足不同患者的临床需求，提升患者依从性，进而实现血糖的长期有效控制。来优时的获批为我国与糖尿病战斗的武器库中又增添了一件精良的武器，将帮助我国广大接受胰岛素治疗的患者进一步提高控糖达标率。”

3、诺爱药业的艾度硫酸酯酶 β 注射液

艾度硫酸酯酶 β 注射液是一种用于治疗亨特综合征的重组人艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶（IDS）酶替代疗法，由 GC Pharma 开发，已在全球十多个国家上市。2019 年 9 月，该药在中国递交的新药上市申请（JXSS1900046）获优先审评资格。

亨特综合征（黏多糖贮积症 II 型，MPS II）是一种遗传性溶酶体贮积症，由 2-硫酸酯酶缺乏引起，2-硫酸酯酶是分解体内称为糖胺聚糖（GAGs）所需要的一种酶。该病目前尚不能治愈，标准疗法为酶替代治疗或姑息疗法。亨特氏综合征已被列入我国《第一批罕见病目录》，但目前我国没有批准治疗亨特综合征的治疗方案。

4、阿斯利康替格瑞洛分散片

替格瑞洛是一种小分子 ADP 受体（P2Y₁₂）抑制剂，最初于 2012 年获批中国

上市，用于治疗急性冠状动脉综合征。此次获批上市的为该药的新剂型，分散片旨在为吞咽困难或只能通过插管法治疗的患者提供一种新选择。当患者需要急性用药时，分散片无需压碎药片或者寻找饮用水。

白血病告别化疗！强生 Imbruvica(伊布替尼)联合利妥昔单抗一线治疗 CLL 获欧盟批准！

强生（JNJ）旗下杨森制药近日宣布，欧盟委员会（EC）已批准 Imbruvica（ibrutinib，依鲁替尼），联合利妥昔单抗（rituximab），一线治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）成人患者。该批准基于 III 期 E1912 研究（NCT02048813）的结果，数据显示，年龄≤70 岁、先前未接受治疗的 CLL 患者中，与化学免疫治疗方案（氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗，FCR）相比，Imbruvica+利妥昔单抗方案（IR）显著延长了无进展生存期（PFS）。

今年 4 月，Imbruvica 获得美国 FDA 批准，联合利妥昔单抗一线治疗 CLL 或小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）成人患者。这一里程碑标志着自 2013 年首次批准以来，FDA 在 6 个不同疾病领域对 Imbruvica 的第 11 次批准、CLL 治疗方面的第 6 次批准，CLL 是成年人群体中最常见的白血病类型。

从历史上看，在先前未接受过治疗的 CLL 患者中，采用 FCR 的化疗方案一直是一线治疗标准。IR 是一种非化疗联合治疗方案，可以延长病情缓解期，同时减少化疗相关的副作用。IR 方案将为一线治疗 CLL 提供一个重要的新选择。

Imbruvica 是一种每日口服一次的首创布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）抑制剂，由艾伯维旗下公司 Pharmacyclics 与强生旗下杨森生物技术公司联合开发和商业化。截至目前，Imbruvica 在已批准的适应症中被用于治疗全球超过 20 万名患者。

E1912 研究共评估了 529 例年龄≤70 岁、先前未接受治疗的 CLL 患者。研究中，这些患者随机分为 2 组：（1）IR 方案组（n=354）接受 6 个周期 Imbruvica+利妥昔单抗治疗、随后接受 Imbruvica 单药治疗直至疾病进展或不可接受的毒性作用；（2）FCR 方案组（n=175）接受 6 个周期的 FCR 方案治疗。研究主要终点是无进展生存期（PFS）、次要终点是总生存期（OS）。

中位随访 37 个月，IR 组 PFS 时间更长：IR 组疾病无进展生存率为 88%、FCR 组为 75% (HR=0.34, 95%CI:0.22-0.52, $p<0.0001$)。此外，IR 组在 OS 方面也表现出显著优势。主要研究结果先前已发表于《新英格兰医学杂志》(NEJM)。4 年随访结果在 2019 年美国血液学会(ASH)年会上公布，维持了最初的治疗效益。中位随访 48 个月，与 FCR 方案组相比，IR 方案组显示出持续的卓越 PFS 益处 (HR=0.39[95%CI:0.26-0.57], $p<0.0001$)、疾病进展或死亡风险降低 61%。此外，与 FCR 方案组相比，IR 方案组显示出持续的卓越 OS 益处 (HR=0.34; 95%CI:0.15-0.79; $p=0.009$)、死亡风险降低 66%。

杨森研发公司肿瘤学临床开发及全球医疗事务副总裁 Craig Tendler 博士表示：“Imbruvica 是迄今为止研究最全面的 BTK 抑制剂，在 CLL 的 8 个阳性 3 期试验中随访时间最长，被公认为 CLL 患者治疗方面的一个重要进展。这一最新里程碑凸显了我们致力于研究 Imbruvica 的全部潜力，并致力于开发能够改变 CLL 诊断对患者未来意义的方案。”

Imbruvica 是一种每日口服一次的小分子药物，主要通过阻断癌细胞增殖和转移所需的布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 发挥抗癌作用。BTK 是 B 细胞受体信号复合物中的一个关键信号分子，在恶性 B 细胞的存活和转移以及其他多种严重致衰性疾病中发挥了重要作用。

Imbruvica 能够阻断介导 B 细胞不受控制地增殖和扩散的信号通路，帮助杀死并降低癌细胞数量，延缓癌症的恶化。在临床试验中，单药及组合疗法针对广泛类型的血液系统恶性肿瘤展现出了强大的疗效。

自 2013 年上市以来，Imbruvica 在 5 种 B 细胞血液癌症以及慢性移植抗宿主病 (cGVHD) 在内总共 6 种疾病领域获得了 11 项 FDA 批准：伴或不伴 17p 删除突变(de117p)的慢性淋巴细胞白血病(CLL)、伴或不伴 17p 删除突变(de117p)的小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)、Waldenstrom 巨球蛋白血症 (WM)、既往已接受治疗的套细胞淋巴瘤 (MCL)、需要系统治疗并且至少接受过一种抗 CD20 疗法的边缘区淋巴瘤 (MZL)、对一种或多种系统疗法治疗失败的慢性移植抗宿主病 (cGVHD)。

目前，艾伯维和强生正在推进一个庞大的 Imbruvica 临床肿瘤开发项目。业界对 Imbruvica 的商业前景非常看好。今年 1 月，国际顶级期刊《自然-药物发

现综述》上发表的一篇文章 (Top product forecasts for 2020) 预测: Imbruvica 在 2020 年的全球销售额将达到 68.18 亿美元。医药市场调研机构 EvaluatePharma 于 6 月底发布预测报告, 随着市场的不断渗透及适应症的不断增加, Imbruvica 在 2026 年销售额将达到 107.22 亿美元, 成为全球第五大畅销药。

全球首个软骨发育不全症药物 !BioMarin 公司 C 型利钠肽类似物 vosoritide 显著提高年化生长速度 !

BioMarin 公司近日宣布, 评估 vosoritide (伏索利肽, BMN111) 治疗 5-18 岁儿童软骨发育不全症 (achondroplasia) 的一项随机双盲安慰剂对照 3 期试验的详细结果已发表于《柳叶刀》(The Lancet)。该研究为软骨发育不全症的精准治疗提供了第一个强有力的证据: vosoritide 有潜力从根本上改变受累儿童的临床管理、生长轨迹和治疗建议。

数据显示, 经过一年治疗后, 经安慰剂校正后, 接受 vosoritide 治疗的患者在年化生长速度 (AGV, 增加 1.57 厘米/年, $p < 0.0001$) 和身高 Z 评分 (增加 0.28 分, $p < 0.0001$) 较基线有统计学意义的显著增加, 且不良反应相似。预先指定的亚组分析显示, 与安慰剂相比, vosoritide 治疗使 AGV 和 Z 评分持续增加。

vosoritide 是一种 C 型利钠肽 (CNP) 类似物, 每日皮下注射一次, 用于治疗儿童软骨发育不全症, 这是人类中最常见的不成比例的身材矮小。目前, vosoritide 正在接受欧盟和美国的监管审查, 之前已被授予孤儿药资格 (ODD)。如果获得批准, vosoritide 将成为第一个治疗软骨发育不全症的药物。该药可治疗疾病的根本原因, 代表着一个重大医学突破, 有潜力对患者的生活产生有意义的影响。

这项全球性 3 期研究共入组了 121 例年龄在 5-14 岁、生长板依然开放的软骨发育不全症儿童患者, 评估了 vosoritide 与安慰剂的疗效和安全性。这些患者在进入 III 期研究之前, 至少完成了 6 个月的基线研究, 以确定其各自的基线生长速度。在 III 期研究中, 患者随机分配, 接受为期一年 (52 周) 的 vosoritide

(15ug/kg/天,皮下注射)或安慰剂治疗。主要终点是,与安慰剂相比,vosoritide 治疗的儿童在治疗 52 周时年化生长速度 (AGV) 相对基线的变化。该研究的患者将继续在一项正在进行的开放标签扩展研究中进行评估,在后一项研究中,所有患者都接受 vosoritide 治疗,直至参与研究的患者达到最终成人身高。

《柳叶刀》上发表的结果显示,研究达到了主要终点:治疗一年后,vosoritide 组与安慰剂组经校正的 AGV 平均差异为 1.57 厘米/年、有利于 vosoritide (95%CI:1.22-1.93, $p < 0.0001$)。AGV 相对基线变化的亚组分析结果与治疗组之间的总体平均差异一致,有利于 vosoritide。

此外,对基线检查时身高 Z 评分变化的次要终点进行了预先指定的分析。结果表明,vosoritide 组和安慰剂组儿童的身高 Z 评分变化的校正平均差为+0.28,有利于 vosoritide (95%CI:0.17-0.39, $p < 0.0001$)。亚组分析的结果是一致的。

在这项 52 周研究中,接受 vosoritide 治疗的儿童上下半身比例没有不良影响或显著改善。正如预期的那样,由于随访的持续时间,没有发现与更广泛的健康结果(如生活质量、日常生活活动、医疗和外科干预的频率和类型)相关的次要终点有统计学意义的变化。需要更长的治疗周期或更早的治疗开始来检测这些变化。因此,开放标签扩展 3 期研究将继续评估 vosoritide 的益处和危害的平衡,直到这项研究中的儿童达到最终的成人身高。

安全性方面,vosoritide 总体上耐受性良好,大多数不良事件(AE)是轻微的,没有严重不良事件报告为研究药物相关。注射部位反应是最常见的药物相关不良事件,而且都是短暂的。没有观察到临床显著的血压下降,没有观察到新的安全发现。

软骨发育不全症是人类中最常见的不成比例的身材矮小,其特征是软骨内骨化减慢,导致长骨、脊柱、面部和颅底不成比例的短小和结构紊乱。这种情况是由成纤维细胞生长因子受体 3 基因 (FGFR3) 突变引起的,FGFR3 是骨生长的负调节因子。除了不成比例的身材矮小,软骨发育不全症患者可能会经历严重的健康并发症,包括大孔压迫、睡眠呼吸暂停、弯腿、面部发育不全、下背部永久性摆动、椎管狭窄和反复的耳部感染。其中一些并发症可能导致需要进行侵入性手术,如脊髓减压和伸直弯曲的双腿。此外,研究显示每个年龄段的死亡率都在增加。超过 80%的软骨发育不全症儿童的父母都是中等身材,并且疾病是由自发基

因突变所引起的。

vosoritide 是一种从天然人肽中衍生出来的 C 型利钠肽 (CNP) 类似物, 是一种有效的软骨内骨化刺激剂。天然人肽是骨骼生长的正向调节因子。vosoritide 与特定受体结合, 启动抑制过度活跃的 FGFR3 通路的细胞内信号。

目前, vosoritide 正被评估用于生长板 (growth plate) 仍处于“开放”状态的儿童, 通常是 18 岁以下的儿童, 这些患者约占软骨发育不全症患者的 25%。在美国、欧洲、拉丁美洲、中东和大部分亚太地区, 目前还没有获得监管批准用于治疗软骨发育不全症的药物。

国内动态

国内首家！君实生物抗 PD-1 疗法特瑞普利单抗(拓益®)获美国

FDA 突破性疗法认定：治疗鼻咽癌！

君实生物 (TopAlliance Biosciences) 近日宣布, 美国食品和药物管理局 (FDA) 已授予其自主研发的抗 PD-1 单抗特瑞普利单抗 (拓益®, toripalimab) 治疗鼻咽癌的突破性疗法认定 (BTD)。这将能够显著地支持并加速特瑞普利单抗在美国的商业化开发计划。

值得一提的是, 特瑞普利单抗是首个获得 FDA 突破性疗法认定的国产抗 PD-1 单抗, 这是继 2020 年 5 月特瑞普利单抗治疗鼻咽癌获得 FDA 授予孤儿药资格认定之后的又一个重要监管里程碑。今年 3 月, 特瑞普利单抗联合阿昔替尼治疗黏膜黑色素瘤也获得 FDA 授予孤儿药资格认定。

BTD 是 FDA 在 2012 年创建的一个新药评审通道, 旨在加快开发及审查用于治疗严重或危及生命的疾病并且有初步临床证据表明与现有治疗药物相比能够实质性改善病情的新药。获得 BTD 的药物, 在研发时能得到包括 FDA 高层官员在内的更加密切的指导, 保障在最短时间内为患者提供新的治疗选择。

在中国, 2020 年 4 月, 君实生物向国家药品监督管理局 (NMPA) 递交的特瑞普利单抗用于治疗既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移鼻咽癌新适应症上市申请获得受理, 并于 7 月被 NMPA 纳入优先审评程序。这也是全球

首个抗 PD-1 单抗治疗复发/转移性鼻咽癌的新药上市申请。此外，特瑞普利单抗联合化疗作为复发或转移性鼻咽癌患者一线治疗方案的 3 期临床研究 JUPITER-02 研究（NCT03581786）已完成入组。

鼻咽癌是一种发生于鼻咽部粘膜上皮的恶性肿瘤，多发生于鼻咽顶壁及侧壁，尤其是咽隐窝。在 2018 年，全球有 12.9 万新发病例。在中国，鼻咽癌是常见的恶性肿瘤之一，中国人群的鼻咽癌发病明显高于世界平均水平，且具有明显的地域高发现象，其中，广东地区的鼻咽癌年发病率为（20-40）/10 万。

早期鼻咽癌患者治疗效果良好，90%可以治愈或者长期无瘤生存，但早期鼻咽癌缺乏特异性的临床症状，临床约 80%患者临床确诊时大多已进入中晚期，出现淋巴结转移或远处转移。发生远处转移后，5 年生存率不足 50%。

在全球范围内，目前已有 10 多款 PD-(L)1 疗法获得批准，其中已有 8 款在中国获批。君实生物的特瑞普利单抗（拓益）于 2018 年 12 月获得 NMPA 批准上市销售，成为中国首个自主研发的 PD-1 单抗，该药适应症为：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。

2020 年 5 月，特瑞普利单抗用于治疗既往接受过治疗的局部进展或转移性尿路上皮癌（UC）患者的新适应症上市申请获得 NMPA 受理。

特瑞普利单抗自 2016 年初开始临床研发，至今已在全球开展了 30 多项临床研究，涉及 10 多个适应症。

肝癌重磅！信达生物达伯舒®联合达攸同®一线治疗晚期肝细胞癌 III 期研究获得成功！

信达生物制药（Innovent Biologics）近日宣布：评估 PD-1 抑制剂达伯舒®（Tyvyt®，通用名：sintilimab，信迪利单抗注射液）联合达攸同®（贝伐珠单抗注射液）一线治疗晚期肝细胞癌（HCC）的一项随机、开放标签 III 期临床研究（ORIENT-32）在期中分析时达到了预先定义的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）主要研究终点。特别值得一提的是，这是 PD-1 抑制剂联合疗法一线治疗晚期 HCC 达到主要研究终点的全球首个 III 期研究。

达伯舒®由信达生物与礼来联合开发。根据独立数据监察委员会（IDMC）进

行的期中分析，与索拉非尼（sorafenib）单药治疗相比，达伯舒®与达攸同®联合治疗显著延长了无进展生存期（PFS）和总生存期（OS），达到预设的优效性标准，安全性特征与先前报道的达伯舒®和达攸同®的研究一致，没有新的安全性信号。该研究结果将于近期在学术会议上公布。

根据 IDMC 的建议，信达生物计划就递交达伯舒®联合达攸同®用于一线治疗晚期 HCC 的新适应症上市申请与国家药品监督管理局(NMPA)药品审评中心(CDE)进行沟通。

肝癌是全世界范围内常见的消化系统恶性肿瘤，中国的肝癌患者占全球数量的一半左右，肝癌严重地威胁我国人民的生命和健康。肝癌的病理类型主要是肝细胞癌（HCC），占 85%-90%；还有少数为肝内胆管癌（ICC）和 HCC-ICC 混合型等。在我国，HCC 主要由乙型肝炎病毒（HBV）和/或丙型肝炎病毒（HCV）感染引起。

达伯舒®（信迪利单抗注射液）是信达生物和礼来制药在中国共同合作研发的具有国际品质的创新生物药。该药获批的第一个适应症是复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤，并入选 2019 版中国临床肿瘤学会（CSCO）淋巴瘤诊疗指南。2019 年医保国谈中，达伯舒®是唯一进入国家医保的 PD-1 抑制剂。

2020 年 4 月，NMPA 正式受理达伯舒®（信迪利单抗注射液）联合力比泰®（注射用培美曲塞二钠）和铂类化疗一线治疗非鳞状非小细胞肺癌的新增适应症申请。2020 年 5 月，达伯舒®（信迪利单抗注射液）联合健择®（注射用吉西他滨）和铂类化疗一线治疗鳞状非小细胞肺癌的 III 期研究达到主要研究终点，达伯舒®（信迪利单抗注射液）单药二线治疗晚期/转移性食管鳞癌的 ORIENT-2 研究也达到主要研究终点。

2020 年 8 月，NMPA 正式受理达伯舒®（信迪利单抗注射液）联合健择®（注射用吉西他滨）和铂类化疗一线治疗鳞状非小细胞肺癌的新增适应症申请。

达伯舒®（信迪利单抗注射液）是一种人类免疫球蛋白 G4（IgG4）单克隆抗体，能特异性结合 T 细胞表面的 PD-1 分子，从而阻断导致肿瘤免疫耐受的 PD-1/程序性死亡受体配体 1（Programmed Death-Ligand 1, PD-L1）通路，重新激活淋巴细胞的抗肿瘤活性，从而达到治疗肿瘤的目的。

目前有超过 20 项临床研究（其中 10 多项是注册临床试验）正在进行，以评

估信迪利单抗在各类实体肿瘤和血液肿瘤上的抗肿瘤作用。信达生物同时正在全球开展信迪利单抗注射液的临床研究工作。

达攸同®为贝伐珠单抗注射液生物类似药，又名重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液。VEGF 是一种血管生成过程中重要的因子，在多数人类肿瘤内皮细胞中高表达。原研药贝伐珠单抗注射液（中文商品名：安维汀®）自上市以来，全球已获批其用于治疗包括非小细胞肺癌、转移性结直肠癌、胶质母细胞瘤、肾细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌等多个实体瘤，其显著的疗效和良好的安全性已得到普遍认可。

全球干细胞存储市场将迎来新一轮爆发

近年来，干细胞疗法在整个生物制药行业中获得了极大的关注，被认为具有潜力解决当前未得到满足的临床需求。近期，全球市场调研机构 MRI（Market Research Intellect）分析了 2020 年全球干细胞行业的发展现状，并重点关注了包括博雅在内的四家知名干细胞机构。

利用干细胞库进行干细胞制剂的标准化制备和应用已经成为了国际的主流趋势。干细胞库的建设也成为了各国大力发展的领域。博雅是通过 AABB 标准、NRL 和 CAP 能力检测、中检院质量检定的临床级干细胞库，并拥有了集采、储、研、疗于一体的全新干细胞产业链，近年来相继被国内外市场调研机构关注。随着人们对干细胞存储意识不断增强、干细胞治疗的临床应用越来越多、再加上世界范围内干细胞库基础设施的增加等，全球干细胞市场的扩张拥有了很好的机会。2020 年新冠疫情的爆发，为干细胞行业带来了新的契机，也给干细胞生产及存储市场的发展带来了影响。

生产及需求增加：干细胞存储市场迎来巨大的增长

干细胞存储是将干细胞从不同的人体组织中分离培养出来后，再经过检测鉴定，然后将其冻存于-196℃的深低温中，以便于在临床需要时可以将干细胞复苏用于给病人回输，达到治疗疾病的目的。

根据国际调研机构发布的报告，到 2027 年，全球干细胞存储市场将见证巨大的增长。2019 年全球干细胞存储市场规模为 26.2 亿美元，预计 2027 年将达到 103.1 亿美元，2020 年到 2027 年复合年增长率为 20.17%。

自新冠肺炎疫情爆发以来，已蔓延到全球 210 多个国家和地区，对全球的影响已经开始显现，并对干细胞存储行业也将产生影响，主要包括对生产和需求的影响、对供应链及其市场的影响、对企业和金融市场的影响等。

人们对癌症、造血系统紊乱和退化性疾病等的认识日益增强，推动了全球干细胞生产及存储市场的增长。同时，研究及开发项目的增多有望进一步加速干细胞生产及存储市场的增长。根据美国临床试验注册中心 ClinicalTrials.gov 上的数据，新冠疫情爆发之后，截止目前已经新增了 70 余项干细胞治疗新冠肺炎相关项目登记注册，截止目前全球共有 8110 个干细胞研究项目登记在该系统，干细胞研究及开发势不可挡。

预计在不久的将来，全球干细胞生产及存储市场将迎来巨大的增长。根据 Data Bridge 市场研究公司的分析，到 2027 年全球细胞生产市场将达到 185.9 亿美元，在 2020 年至 2017 年期间复合年增长率为 6.42%。

自动化技术为细胞生产和存储提供保障

细胞的生产制造及存储涉及到细胞的活性和稳定性，是一个对质控有严格要求的繁琐过程。从产品角度，全球干细胞生产市场分为四大类，即干细胞培养、耗材、仪器设备和干细胞系。仪器设备包括生物反应器&孵化器、细胞分离设备以及其他仪器设备。

从细胞分离、深低温保藏到出库，整个过程都十分关键，其中所使用到细胞分离和低温保藏等技术设备以及操作流程对整体存储质量至关重要。近年来，整个干细胞行业对制造相关设备平台和服务的需求不断增加，其中最明显的一个趋势是市场对自动化细胞分离设备的需求增加。全球市场研究与咨询机构 Roots Analysis 发布的报告指出，自动化已经成为细胞制造的关键推动因素，并重点关注了作为全球自动化细胞处理市场主导者之一的博雅控股集团旗下 TG 医疗。

TG 医疗专利的自动化全自动干细胞分离系统 AXP®拥有着全球 60%的市场份额，全球第一家脐血库纽约血库、美国最大的脐血库 CBR、中国脐带血库企业集团等世界知名机构都在使用全自动干细胞分离系统 AXP®，该系统也被认为脐带血减容加工的黄金标准，支持者全球上百家顶级干细胞机构的发展，为全球上百万家庭的干细胞存储提供技术保障。同时，TG 医疗为全球干细胞存储市场提供专利的全自动液氮存储系统 BioArchive®系统，该系统已被用于多个 BLA 细胞制

品的 FDA 申报。在细胞药物时代，BioArchive®是高端样本的品质保障，其应用会随着临床级细胞制品的更为广泛使用而进入各家医院。目前，TG 医疗的细胞处理自动化技术设备板块业务正在全球拓展，不断满足行业对自动化细胞制造的需求。

干细胞存储多元化发展

根据《细胞存储产业发展研究报告（2018）》，我国目前干细胞存储以新生儿围产期组织干细胞存储为主。随着干细胞技术的发展，造血干细胞之外的干细胞的临床潜力渐渐被证实，针对其他类型的干细胞存储机构也应运而生，例如间充质干细胞存储。当前全球获批上市的干细胞药物中，绝大多数属于间充质干细胞，这也是间充质干细胞存储快速发展的原因。

全球市场调研机构 ARC (Analytical Research Cognizance) 发布的最新报告显示，近年来，全球间充质干细胞市场发展迅速，平均增长率为 6.2%。2018 年，全球间充质干细胞市场值为 1.7 亿美元，预计至 2024 年底将达到 2.2 亿美元，2019 年至 2024 年间复合年增长率为 4.3%。未来几年亚太地区将占据更多的市场份额，尤其是中国。

间充质干细胞广泛存在于人类组织和器官中，尤其在胎儿的围产组织(胎盘、脐带、羊膜等)中含量非常丰富，免疫原性很低，具有十分广阔的临床应用前景。

全球骨髓浓缩物市场最新报告 细胞疗法成为骨科市场的新主流

骨髓浓缩物因富含大量的干细胞和生长因子而被广泛应用于骨科、重症下肢缺血等相关学科的临床中。根据全球市场情报公司 TMR (透明度市场研究机构) 发布的最新报告，2016 年全球骨髓浓缩物市场值约为 1.3 亿美元，在 2017 年至 2025 年期间预计将以 5.0% 的复合年增长率稳定增长。近年来，骨科疾病和运动损伤的患病率及发病率增加、骨科行业的高速发展以及骨髓浓缩物产品在骨科领域的广泛应用，再加上细胞处理及制备技术的进步，推动了全球骨髓浓缩物市场的发展。

报告指出，这一市场由一些主要参与者主导，包括全球领先的医疗设备制造商——泰尔茂株式会社、全球细胞&基因治疗领域细胞制造平台及服务关键解决

方案供应商——博雅控股集团旗下美股上市公司 TG 医疗（原名赛斯卡医疗）、知名脊柱植入物制造商 Globus Medical、Arthrex 等。这些市场主导者通过投放新技术产品及开展战略合作等途径对全球骨髓浓缩物市场发展产生重要的影响。

全球骨髓浓缩物市场概况

骨髓浓缩物是将骨髓经过离心、分离后获得的有核细胞的浓缩物，其内富含间充质干细胞。报告指出，全球骨髓浓缩物市场应用领域可分为骨外科、伤口愈合、慢性疼痛、周围性血管疾病、皮肤病变及其他。

由于全球老龄化的加剧以及骨关节炎发病率的上升，未来骨科疾病的应用将主导整个骨髓浓缩物市场。随着行业的蓬勃发展、技术的进步以及可支配收入的增加，未来皮肤病学领域预计将以最高的复合年增长率增长（6.0%）。人皮肤中的成纤维细胞和角化细胞的再生能力已经被用来开发细胞疗法，同时科学家们正在研究骨髓源性皮外细胞在皮肤再生中的可塑性，这些都将加速细胞疗法在皮肤病学领域的应用。

从终端用户来看，全球骨髓浓缩物市场又可分为医院与诊所、制药与生物技术公司、研发外包机构（CRO）和合同制造组织（CMO）以及学术研究机构。近年来市场主导者为医院和诊所，未来这种主导趋势预计将继续维持。随着生物技术企业数量的增长以及市场参与者之间的合作增加，生物技术及制药版块将成为医院及诊所之后的第二大主导市场。

从地区来看，全球骨髓浓缩物市场可分为北美、欧洲、亚太地区、拉丁美洲、中东及非洲。基于新设备的技术进步及批准上市、以及人们对细胞治疗的认识提升，再加上骨科手术的需求量增加，北美地区占据了全球骨髓浓缩物主要市场份额。而亚太地区骨科市场目前正处于一个关键时期，2016 年该市场值约 1900 万美元，未来有望实现大规模的增长。亚太地区的骨科市场，包括骨移植、脊柱和骨替代物，预计增长速度将是整个骨科市场的两倍以上，这将进一步促进该地区骨髓浓缩物市场的增长。

印度和中国是全球增长最快的两个经济实体，成功渗透到这些地区将为企业带来更多的市场发展机会。这份报告特别关注了 TG 医疗在这一领域的布局，目前博雅控股集团正在中国、印度、新加坡及菲律宾分销 TG 医疗自主研发的手术室即时应用系统的整体解决方案。

近年来,手术室即时应用系统的发展与应用进一步推动了骨髓浓缩物的临床应用发展。2017年,基于博雅控股集团旗下TG医疗的快速干细胞即时输注系统制备的骨髓来源干细胞治疗重症下肢缺血具有安全性和有效性得到证实,这一系统可以优化细胞制备过程,提高细胞的获得率和质量;改善患者预后。相关研究结果发表在了学术期刊《国际干细胞研究》上。据悉。目前国内一些医院也采用博雅旗下的手术室即时系统进行了自体骨髓干细胞移植治疗下肢缺血性疾病的临床研究,并取得了令人振奋的疗效。

骨替代材料的“铂金标准”

骨髓浓缩物被认为是骨替代材料的“铂金标准”。研究发现,骨髓浓缩物中的细胞、前体细胞、生长因子、血小板等对骨再生发挥重要的作用。例如骨髓浓缩物中的内皮细胞在血管再生中扮演重要的角色;骨髓浓缩物中含有的大量生长因子能作用于成骨细胞和破骨细胞,调节骨改建过程,促进新骨生成;骨髓浓缩物中的血小板能为间充质干细胞提供更快更有效的骨再生环境。

根据联合国和世界卫生组织的调查结果,全球超过4亿人患有关节炎,如此庞大的患者群体背景推动着骨科领域的发展。骨髓来源干细胞治疗被认为是一种有前途的先进疗法,可以将骨科疾病的伤口愈合时间从手术治疗所需的4到6个月缩短到5到6周。愈合时间的缩短是推动骨髓浓缩物市场发展的因素之一。

近年来,骨髓浓缩物处理及制备技术的进步为医院及诊所提高骨科治疗临床效果提供了有效选择。2019年2月美国骨科治疗管理中心(OCM)通过骨髓细胞手术室即时分离系统PXP®实现了手术室环境的高效、高质量自体骨髓干细胞制备。该系统是博雅控股集团旗下TG医疗推出的用于外科中心或诊所手术室即时系统的自动化、封闭式自体骨髓细胞快速处理系统,能够从骨髓抽取物中提取出精确数量的细胞浓缩物,可在20分钟内完成骨髓单个核细胞、CD34+祖细胞和血小板的高浓度富集,同时污染性红细胞的去除率达到98%以上。报告指出,先进的骨髓细胞处理及制备解决方案有望在不久取代过去传统的工艺。目前PXP®系统已经在美国、加拿大、泰国等地区上市,为全球更多地区的骨科临床发展提供服务。

总结

骨髓浓缩物市场是一个新兴市场,经过30年至40年的研究与发展,各种干细胞治疗及相关技术设备渐渐走向商业化。骨髓浓缩物、富血小板血浆及干细胞

衍生物的出现，正在成为未来医疗的新趋势。随着个性化医学的发展，全球对细胞治疗的临床需要越来越显著，细胞治疗临床应用的放开趋势也愈加明显。随着细胞治疗临床应用的逐渐覆盖，医疗机构对基于自动化技术的新一代细胞处理及制备解决方案的需求会日益剧增，而这些技术平台也将对细胞疗法走向成功产生重要的影响。