

生物产业动态

2018年 第十期

(总第一百二十二期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
全球最畅销药「修美乐」再添新适应症 治疗儿科葡萄膜炎	1
辉瑞最具潜力 10 大在研药物	3
全球 TOP10 药企在 CAR-T 领域的布局	7
权威机构预测：全球 CAR-T 细胞治疗市场将以超过 63%的复合年增长率增长	13
国内动态	14
289 目录药品一致性评价落地在即 过关率仅 6.57%	14
国内 500 亿降糖药物市场 仅两个药物通过一致性评价	16
首次全国范围内带量采购正在路上	21
卫健委药品新文件将出台：药占比未取消 将趋向精细化考核	22
专题报告——CAR-T 临床研究进展	26
盘点：新型 CAR-T 技术治疗实体瘤的临床研究进展	27

国际动态

全球最畅销药「修美乐」再添新适应症 治疗儿科葡萄膜炎

美国生物技术巨头艾伯维近日宣布，美国食品和药物管理局（FDA）已批准扩大 Humira（修美乐，通用名：adalimumab，阿达木单抗）治疗非感染性葡萄膜炎的适用人群，纳入 2 岁及以上儿童患者。

此次批准是基于一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照研究 SYCAMORE 的数据。该研究共入组了 90 例年龄在 2-18 岁的活动性幼年特发性关节炎（JIA）相关非感染性葡萄膜炎儿童患者。研究中，患者接受稳定剂量甲氨蝶呤（MTX）治疗的同时，以 2: 1 的比例随机分配接受每 2 周一次皮下注射修美乐（n=60，剂量根据体重调整：体重 < 30kg，剂量为 20mg；体重 ≥ 30kg，剂量为 40mg）或安慰剂（n=30），直至治疗失败或治疗至 18 个月，所有患者在随机化后进行为期 2 年的随访，主要终点是治疗失败时间（TTF），根据葡萄膜炎标准化命名（SUN）的眼内炎症多个要素进行确定，具体为患者从随机分组后到眼部炎症恶化或持续无改善或眼部并发症发生恶化的时间。

该研究原计划随机化治疗 114 例患者，但在治疗 90 例患者后，独立数据安全监测委员会（IDSMC）推荐提前揭盲。数据显示，当联合稳定剂量 MTX 治疗时，与安慰剂相比，修美乐显着改善了眼内炎症控制、显着推迟了治疗失败时间、将治疗失败风险显着降低了 75%：修美乐+MTX 治疗组失败率为 27%（n=16/60），安慰剂+MTX 治疗组失败率为 60%（n=18/30），数据具有统计学显着差异（HR=0.25，95%CI：0.12-0.49，p<0.0001）。不良事件发生率方面，修美乐组多于安慰剂组：10.07 次事件每患者年 [95%CI：9.26-10.89] vs 6.51 次事件每患者年 [95%CI：5.26-7.77]，严重不良事件发生率也多于安慰剂组：0.29 次事件每患者年 [95%CI：0.15-0.43] vs 0.19 次事件每患者年 [95%CI：0.00-0.40]。

用药方面，对于年龄 ≥ 2 岁的葡萄膜炎儿童患者，修美乐推荐剂量基于体重；而对于年龄 < 2 岁或体重 < 10kg 的儿童患者，目前还没有调查修美乐在这类患者群体中的疗效和安全性。除了非感染性葡萄膜炎之外，该药之前已获美国 FDA 批准的儿科适应症还包括 JIA 及克罗恩病。

葡萄膜炎是一组以葡萄膜（包括虹膜、脉络膜、睫状体）炎症为特征的眼部疾病，如果不及时治疗，可严重损害视觉，导致视力下降或失明，包括白内障、青光眼、黄斑囊样水肿。在全球范围内，非感染性葡萄膜炎是引发可预防性失明的第三大病因，据估计，该病已在 25%-30% 的葡萄膜炎儿童患者中造成严重视力损害。早期诊断和治疗对于维持患者视力非常重要。JIA 是与儿科葡萄膜炎相关的最常见系统性疾病，发生于超过 75% 的前葡萄膜炎儿科患者。

最新消息：艾伯维捍卫专营权实现 5 连胜，欧洲已有 3 款生物仿制药上市昨日(10 月 18 日)，艾伯维又与德国医药公司费森尤斯卡比(Fresenius Kabi)就后者开发的阿达木单抗生物仿制药 MSB11022 相关的知识产权诉讼达成了和解。根据和解协议条款，MSB11022 在欧洲市场获得欧盟委员会批准后即可上市，而在美国市场被允许最早可在 2023 年 9 月 30 日登陆市场。MSB11022 是费森尤斯卡比从德国默克集团以 1.5 亿预付款、5 亿美元里程碑金收购而来，2017 年 12 月在欧盟提交上市申请，目前正在接受欧洲药品管理局的审查，预计 2019 年上半年在欧洲上市。此次与费森尤斯卡比和解，也是艾伯维在捍卫修美乐专营权方面实现的 5 连胜。之前，艾伯维已先后与安进、三星 Bioepis、迈兰、山德士达成和解协议。（详见：艾伯维与第 4 家制药巨头签署 Humira 仿制药授权协议）

修美乐是全球首个人抗 TNF- α 单克隆抗体，通过中和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 发挥作用。TNF- α 是一种主要的免疫调节和前炎性因子，在多种自身免疫性疾病（如类风湿性关节炎）的炎症反应中发挥关键作用。自 2003 年 1 月获批上市以来，该药临床适应症一直稳步增加，目前全球范围内获批的适应症达 13 个，但不同国家和地区的适应症及适用年龄群有所不同，包括：类风湿性关节炎、斑块型银屑病、银屑病关节炎、脓疱型银屑病、强直性脊柱炎、放射学阴性中轴型脊柱关节炎、多关节幼年特发性关节炎、肠白塞病、非感染性葡萄膜炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、附着点炎相关关节炎、化脓性汗腺炎。

如此多适应证，也使修美乐成为一款超级重磅产品。自 2012 年以来已连续多年称霸全球最畅销药物宝座，2017 年销售额更是高达 184 亿美元。艾伯维拥有数十项专利来保护该药的专营权，这使得其他制药公司很难提起诉讼以及在不解决专利诉讼的情况下将产品推向市场。这直接导致尽管修美乐在美国市场的核心专利 2016 年已到期，但相关阿达木单抗生物仿制药上市时间被推迟至 2023

年。而在欧洲市场，Humira 已于 2018 年 10 月 16 日失去专利保护，近几日已有 3 款阿达木单抗生物仿制药上市，分别为安进 Amgevita、三星 Bioepis 的 Imraldi、山德士 Hyrimoz。（详见：挑战“药王”修美乐！3 款生物类似药正式开售）有分析师预测，在生物仿制药被市场快速吸纳之前，修美乐的销售峰值可能达到 210 亿美元。2024 年销售额仍将保持 153 亿美元。

辉瑞最具潜力 10 大在研药物

辉瑞是全球最大的制药公司之一，同时更是“全球最大以研发为基础的生物制药公司之一”。公司每年花费上百亿美元进行研发活动，截止 2018 年 7 月 31 日，辉瑞的研发管线药物有 98 个，其中 11 个处于申报阶段，30 个处于 III 期临床研发阶段。下面，将综合分析一下辉瑞最具潜力的 10 大在研药物。

10、Tanezumab

与传统止痛药不同，Tanezumab 是一种靶向于神经生长因子（NGF）的人源化单克隆抗体，通过选择性靶向结合并抑制 NGF 发挥作用。在机体受伤、炎症或处于慢性疼痛状态下时，体内 NGF 水平会升高，Tanezumab 通过选择性抑制 NGF 使得来自肌肉、皮肤和器官产生的疼痛信号不进入脊髓和大脑。Tanezumab 由辉瑞研制，礼来于 2013 年与辉瑞签署一笔高达 18 亿美元的协议，共同开发和商业化 tanezumab。2017 年 6 月，Tanezumab 被 FDA 授予快速审评资格。最近，Tanezumab 再传捷报，2018 年 7 月，辉瑞和礼来共同宣布，该药在用于骨性关节炎疼痛管理的 III 期试验中，达到了所有 3 项试验终点。

9、PF-04965842

2018 年 2 月，FDA 授予 PF-04965842 为治疗中重度特应性皮炎（AD）的突破性疗法。相关统计数据显示，全球约有 20% 的人会患特应性皮炎，其中又以儿童居多，此药若能成功开发，将会有广阔的市场。PF-04965842 是一种小分子选择性 JAK1 抑制剂。JAK1 与白细胞介素 IL-4，IL-13，IL-31 和干扰素 γ 等多种细胞因子分泌的调节相关，是治疗多种免疫失调疾病的靶点。据了解，PF-04965842 的 III 期临床研究已于 2017 年 12 月启动，是首个全球性的在 JAK1 特应性皮炎（JADE）中评估有效性和安全性的临床项目。

8、Avelumab

Avelumab 是一种靶向于 PD-L1 的全人源单克隆抗体，它是辉瑞与默克以及礼来共同开发，在美国已获批用于治疗转移性 Merkel 细胞癌以及晚期膀胱癌。事实上，Avelumab 最初被开发用于晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）的治疗，在 PD1 抗体 Opdivo, Keytruda 相继被批准治疗 NSCLC 的情况下，研发团队有理由相信 PD-L1 抗体也可能获得相似的治疗效果。而一项名为 JAVELIN 的早期临床研究结果也对这一设想给予了支持：中位随访 13 周，Avelumab 的 ORR 为 22.4%，中位无进展生存期(PFS)为 17.6 周。但是 2018 年 2 月辉瑞宣布 avelumab 的 III 期 JAVELIN Lung 200 研究未能到达主要终点；不过值得安慰的是对于 PD-L1 高表达（ $\geq 50\%$ ，占入组人数 40%）和 PD-L1 强表达（ $\geq 80\%$ ，占入组人数 30%）的患者，avelumab 对 OS 的改善效果优于多西他赛。因此有理由相信辉瑞可能将会改变临床研究方案，继续推进 Avelumab 治疗肺癌的上市。

7、Ertugliflozin

Ertugliflozin 是一种可口服 SGLT-2 抑制剂，用于 2 型糖尿病患者的治疗。2017 年 6 月，辉瑞宣布其两项 III 期临床研究已经达到主要终点，研究结果表明，ertugliflozin 不管作为单药还是与捷诺维[®] 作为复方制剂都有很好的治疗效果：其中一项数据表明 2 种口服剂量的 ertugliflozin（5mg 和 15mg，每天口服一次）均使糖化血红蛋白（A1C）实现了统计学意义的显著降低，达到了研究的主要临床终点。另一项数据显示，与 ertugliflozin 单药组、捷诺维[®] 的单药组相比，二者联合治疗组糖化血红蛋白（A1C）实现更大幅度的下降，达到了研究的主要终点。Ertugliflozin 的 VERTIS 临床项目共包括 9 个 III 期临床研究，涉及约 1.26 万例 2 型糖尿病患者，预计其将于 2019 年上市。值得一提的是，目前全球已有多达六种 SGLT-2 抑制剂上市，现有的 SGLT-2 抑制剂类药物已经显示出了治疗的优势，这在一定程度上为 ertugliflozin 较快的被医生和患者接受铺平了道路，但另一方面有说明此领域竞争相当激烈，ertugliflozin 上市后的销售前景并不乐观。

6、fidanacogene elaparvovec

fidanacogene elaparvovec 是创新型的基因治疗药物，含有一个生物工程化的腺相关病毒衣壳载体和一个经密码子优化的高活性人类凝血因子 IX 基因，进入患者体内后能持续产生内源性的因子 IX，从而省去长期注射 IX 因子的不便。

fidanacogene elaparvovec 被开发用于 B 型血友病的治疗，并早在 2016 年 7 月受 FDA 授予突破性药物资格 (BTD)。2018 年 7 月辉瑞与合作伙伴 Spark Therapeutic 联合宣布，启动一项开放标签、多中心、导入 III 期临床研究 (NCT-3587116)，评估实验性基因疗法 fidanacogene elaparvovec 作为一种因子 IX 预防性替代疗法在 B 型血友病常规护理中的有效性和安全性。此 III 期临床研究的启动是基于前期成功的 II 期临床研究：在用于 15 例重度或中度 B 型血友病 (FIX: C \leq 2%) 患者，其中包括 4 例已随访长达 2 年的患者，该临床研究数据显示， fidanacogene elaparvovec 一次输注能够实现持久的、治疗水平的凝血因子 IX 表达，并且没有报告严重的不良事件或血栓事件，说明此药物具有较大的开发潜力。

5、Glasdegib

Glasdegib 是一种 Smoothened 蛋白 (SMO) 受体抑制剂，通过破坏 Hedgehog 信号通路起到抑制肿瘤的作用，异常的 Hedgehog 通路激活被认为在多种类型癌症的发展中起作用，包括实体瘤和血液恶性肿瘤。目前，辉瑞正在开展一项名为 BRIGHT AML 1019 (NCT03416179) 的 III 期临床研究，评估 glasdegib 联合强化化疗或非强化化疗治疗新诊 AML 患者。2018 年 6 月，美国 FDA 已受理 glasdegib 的新药申请 (NDA) 并授予其优先审查资格，联合低剂量阿糖胞苷 (LDAC) 化疗，用于既往未接受治疗的 (初治) 急性髓性白血病 (AML) 成人患者的治疗。此次 NDA 的提交，是基于 II 期临床研究 BRIGHT 1003 的数据。数据显示，与对照治疗组相比，glasdegib 联合治疗组总生存期显著延长 (中位 OS: 8.8 个月 vs 4.9 个月)、死亡风险显著下降 49.9% (HR=0.501, 95%CI: 0.334-0.752, 单臂 p=0.0003)，达到了研究的主要终点。

4、Dacomitinib

Dacomitinib 是第二代泛-人类表皮生长因子受体 (pan-EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，与第一代 TKI 相比，第二代的优势在于一步促进药物与 EGFR 网络形成共价结合，从而不可逆地、完全中断信号传导，释放持续且广谱的抗癌活性。2018 年 4 月，FDA 已受理 Dacomitinib 的新药申请并授予优先审查资格，用于携带 EGFR 激活突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗。此次提交申请是基于一项关键性 III 期临床研究 ARCHER-1050 的积极数据。

研究数据显示,采用双盲独立中央审查,与 gefitinib 治疗组相比,Dacomitinib 治疗组无进展生存期(PFS)实现了统计学显著和临床意义的延长(14.7 个月 vs 9.2 个月)、死亡或疾病进展风险显著降低了 41%,达到了研究的主要终点。

前不久结束的 ASCO 年会上,辉瑞再公布了 III 期临床研究 ARCHER 1050 的第二个终点:dacomitinib 组的中位 OS 为 34.1 个月,相较对照组的 26.8 个月,改善超过 7 个月。在 30 个月时,dacomitinib 组的生存率为 56.2%,而对照组为 46.3%。这些数据将大大增加 dacomitinib 最终获批的可能性。

3、Lorlatinib

Lorlatinib(洛拉替尼)是一种新型、可逆、强效 ATP-竞争性小分子 ALK 和 ROS1 抑制剂,其对 ALK 已知的耐药突变均具有很强的抑制作用被称为第三代 ALK 抑制剂。与现有的 ALK 抑制剂相比,Lorlatinib 潜在的优势在于血脑屏障通透性更高,且对 TKI 耐药的 ALK 突变的治疗效果更好。2017 年 4 月,Lorlatinib 被 FDA 授予突破性药物资格,用于既往接受过一种或多种 ALK 抑制剂治疗,治疗后疾病进展的、ALK 阳性、转移性 NSCLC。这一资格的授予是基于一项正在进行的 1/2 期临床研究的疗效和安全性数据:在 41 例患者接受 Lorlatinib 治疗的 ALK 阳性患者中总应答率为 46%,3 例患者实现完全应答,16 例患者实现部分应答,中位 PFS 为 11.4 个月。2017 年 10 月,辉瑞公布了了 Lorlatinib 的 II 期临床试验完整数据,实验结果显示该药物在治疗 ALK 阳性和 ROS1 阳性的晚期 NSCLC 患者的肺肿瘤和脑转移上显示出有临床意义的活性。目前 III 期临床研究正在进行中。

2、Ibrance

Ibrance 是一种口服性 CDK 抑制剂,它是全球首个被批准上市的 CDK4/6 抑制剂。CDK4/6(细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6)是调节细胞周期的关键因子,能够触发细胞周期从生长期(G1 期)向 DNA 复制期(S1 期)转变,CDK4/6 抑制剂将细胞周期阻滞于 G1 期,从而起到抑制肿瘤增殖的作用。Ibrance 已经被批准治疗多种乳腺癌,之所以在此仍称其为“在研药物”,是因为辉瑞并没有停止对此药物的研究,继续拓展其适应症范围,截止 2018 年 7 月 31 日有 3 个 III 期临床项目正在进行中,研究 Ibrance 对高风险早期乳腺癌,HER2+ 乳腺癌等的治疗效果;另外还有多个 I 期临床项目,研究其对其他各种肿瘤的治疗效果。可

以预见未来几年 Ibrance 的适应症将不断扩大，其销售额也水涨船高，半年报显示，2018 年上半年销售高达 19.6 亿美元，预测其峰值销售额将超过 50 亿美元。

今年 8 月，辉瑞公司官网宣布，全球首个细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK4/6 抑制剂 Ibrance（哌柏西利，palbociclib，商品名：爱博新）在中国获批用于治疗激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌，应与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗。

1、Talazoparib

Talazoparib 是一款可口服的多 ADP 核糖多聚酶 (PARP) 抑制剂，PARP 参与单链 DNA 的修复，具有 BRCA1/2 突变的细胞对 PARP 抑制剂的毒性作用比较敏感。与已经上市的 PARP 抑制剂 olaparib 相比，前者可以“诱捕 PARP”，把 PARP 分子困在 DNA 上，阻断 DNA 的复制，因此理论上 Talazoparib 具有更强的抗肿瘤作用。此药是 2016 年 8 月辉瑞以 140 亿美元收购 Medivation 时获得的。2017 年 12 月，辉瑞公布了 talazoparib 治疗种系 BRCA 1/2 突变阳性 (gBRCA+) 局部晚期和/或转移性乳腺癌的 III 期 EMBRACA 研究的结果：与标准化疗方案相比，talazoparib 可显著延长患者的中位无进展生存期 (8.6 vs 5.6 个月)，疾病进展风险降低 46%。此外，talazoparib 治疗组客观缓解率是化疗组的 2 倍以上 (62.6% vs 27.2%)。安全性方面，talazoparib 治疗组严重不良事件的发生率为 31.8%，化疗组为 29.4%。talazoparib 治疗组因严重不良事件而中止治疗的患者比例为 7.75%，化疗组为 9.5%。综合来 Talazoparib 的临床效果还是相当令人满意的，其上市和销售的前景都比较乐观。

全球 TOP10 药企在 CAR-T 领域的布局

2017 年 8 月至今，FDA 一共批准了 4 种有别于传统意义上小分子化药和大分子生物药的治疗药品，分别是诺华 CAR-T 药物 Kymriah (tisagenlecleucel-T)、吉利德 (Kite) CAR-T 药物 Yescarta (axicabtagene ciloleucel)、Spark 基因疗法药物 Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) 以及小干扰 RNA (siRNA) 药物 Onpattro (patisiran)。

这些新“形态”的药品临床优势明显，但通常价格不菲，数十万甚至上百万美元的治疗费用并不能被多数患者所承受。即便这类新疗法的市场前景还不甚明朗，仍有众多的生物医药企业和投资机构笃信其产业价值，不惜重金投入。

譬如 Kymriah 和 Yescarta 今年上半年 0.28 亿和 1.06 亿美元的销售额虽没有与它们的耀眼光环相匹配，但目前全球 Top10 药企几乎都已经在细胞治疗领域进行布局。

辉瑞

2018 年 4 月，辉瑞宣布与 Allogene Therapeutics 结成联盟，进一步开发同种异体 CAR-T 疗法（通用型 CAR-T），同时辉瑞将获得 Allogene 公司 25% 的股份。值得一提的是，Allogene 由前凯特制药（kite）CEO 和另一位合伙人创建，致力于利用通用型 CAR-T 疗法治疗实体瘤和血癌，在 A 轮融资中获得 3 亿美元的现金融资。

协议声明，Allogene 将接收辉瑞 16 种临床前期 CAR-T 资产，授权自 Cellectis 和施维雅（Servier）公司；还有一项临床资产 UCART19，授权自施维雅公司，CD19 是目前正在开发的同种异体 CAR-T 疗法，用于 CD19 表达型血液恶性肿瘤的治疗。

辉瑞最初与施维雅公司合作开发 UCART19 以治疗急性淋巴细胞白血病（ALL），目前正处于 I 期研发阶段。Allogene 和施维雅公司希望在 2019 年启动 II 期研究。Allogene 公司拥有 UCART19 在美国的独家研发和经销权，而施维雅公司将拥有该疗法在其它国家的独家权利。

UCART19 使用的 TALEN®基因编辑技术，由 Cellectis 首创并持有知识产权。通过 2014 年达成的一项股权收购协议，辉瑞仍将继续持有 Cellectis 公司 8% 的股权。

诺华

2017 年 8 月，诺华开发的 Kymriah（Tisagenlecleucel）成为全球第一款上市的 CAR-T 细胞治疗产品。2018 年 8 月 28 日，Kymriah 获得了欧盟（EC）批准。9 月 5 日，英国国家卫生与临床优化研究所（NICE）也同意推荐 Kymriah，价格是 28200 英镑（约 37.3 万美元）。

同年 9 月 25 日，诺华宣布，计划未来四年内其总部瑞士裁减约 2200 个工作

岗位，主要涉及药品生产和市场部门，以提振盈利能力，和配合细胞与基因疗法生产基地工程的筹建。

9月27日，诺华与西比曼生物（CBMG）宣布达成战略许可和合作协议，为中国患者在华生产制造 CAR-T 细胞治疗药物。西比曼将负责在中国生产和供应 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah。诺华则拥有 Kymriah 营销许可的独家权利，并将主要负责中国的分销、产品注册及商业化方面的工作。

罗氏

2018年9月，罗氏宣布以7.58亿美元(8100万预付款+6.77亿里程碑付款)收购英国生物技术公司 Tusk Therapeutics。后者是一家私营的免疫肿瘤学公司，由大股东 Droia Oncology 风投公司于2014年成立，专注于发现和开发治疗性抗体，利用免疫系统的力量来改变癌症的治疗。该公司有两款分别靶向 CD25 和 CD38 先导抗体疗法。



Tusk 公司管线资产（来源 TuskTherapeutics 官网）

罗氏将负责在2019年底启动这款 CD25 靶向抗体治疗癌症患者的人体临床试验，这也是罗氏开发 CD25 靶向疗法的第二次尝试。之前，罗氏于1997年推出了一款用于器官移植(主要是肾移植)的靶向 CD25 的抗体药物 Zenapax(daclizumab, 达利珠单抗)，但因销量不佳，该产品已于2009年正式退市。

默沙东

默沙东并没有进行 CAR-T 细胞布局的企业，不过该公司最近布局了另外一种细胞疗法——NK 细胞疗法。

2018年10月，默沙东（MSD）与位于马萨诸塞州剑桥市的 Dragonfly Therapeutics 公司达成一项高达6.95亿美元的合作协议。

Dragonfly 成立于2015年，其拥有独特的技术平台 TriNKET (Tri-specific

NK cell Engagement Therapies) 可以通过自然杀伤 (NK) 细胞, 增强免疫疗法的适用范围与疗效。协议指出: 默沙东将基于该平台进行实体瘤癌症免疫疗法开发和市场推广。

赛诺菲

赛诺菲于 2011 年收购健赞 (Genzyme) 获得了细胞治疗和再生医学 (CTRM) 业务。不过在 2014 年, 赛诺菲将该业务以 650 万美元 (包括 400 万美元现金支付和 250 万美元的票据支付) 卖给了 AastromBiosciences。同时 Aastrom 还收购了赛诺菲位于美国和丹麦的全球制造和生产中心。

不过近两年来, 赛诺菲加大了在血液性疾病和免疫疗法方面的投入, 譬如今年年初, 赛诺菲先后以 116 亿美元和 39 亿欧元收购了血友病公司 Bioverativ 和纳米抗体研发公司 Ablynx。

赛诺菲的重要合作伙伴 Regeneron (合作开发 Cemiplimab 等药物) 在今年 8 月宣布了与 CAR-T 疗法的另一头部公司 bluebird bio 宣布进行合作, 将各自的技术平台应用于新型癌症免疫细胞疗法的发现、开发和推广。此前, Regeneron 已经联手 Adicet Bio 将开发新型 T 细胞疗法。因此, 赛诺菲是否将在 CAR-T 方面与 Regeneron 再度合作?

吉利德

2017 年 8 月 28 日, 吉利德以约 119 亿美元收购 Kite 制药。同年 10 月 18 日, FDA 批准吉利德 (Kite) 的药物 Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 上市, 是目前获得 FDA 批准的第二个 CAR-T 疗法。



Kite 制药 CAR-T 疗法管线

今年 8 月, Yescarta 获得 EMA 批准, 用于治疗经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)。

今年 1 月，吉利德还与平安创投等投资了对 T 细胞在体内激活和靶向的控制能力拥有的多项创新疗法的 Tmunity Therapeutics。

强生

2017 年 12 月，强生旗下制药公司——Janssen Biotech, Inc. (“杨森”)宣布与金斯瑞生物科技公司的子公司 Legend Biotech USA Inc. 和 Legend Biotech Ireland Limited (“传奇”)正式签订全球化合作协议，将支付传奇 3.5 亿美元，共同开发、生产和销售 LCAR-B38M，一款靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T)。

产品代码	适应症	临床前	Phase 1/2	Phase 2/3
LCAR-B38M	多发性骨髓瘤		■	
LCAR-B12L	弥漫大B细胞淋巴瘤		■	
LCAR-M21L	霍奇金淋巴瘤		■	
LCAR-B12L	急性淋巴细胞白血病		■	
LCAR-BNA	急性粒细胞白血病		■	
LCAR-M12G	胃癌		■	
LCAR-B53G	胶质母细胞瘤		■	
LCAR-B16H	未披露		■	
LCAR-G18C	未披露		■	

南京传奇产品管线

LCAR-B38M 是 CDE 受理评审的首个 CAR-T 疗法。根据协议，传奇公司将授予杨森公司全球许可，与其专家团队共同开发和商业化治疗多发性骨髓瘤的 LCAR-B38M。

GSK

2017 年 9 月，GSK 宣布与 Adaptimmune Therapeutics 启动合作，获得了 NY-ESO SPEAR T 细胞疗法的独家研发和推广权。后者公司的独特 SPEAR (Specific Peptide Enhanced Affinity Receptor) T 细胞平台能通过对 T 细胞的改造，靶向和摧毁包括实体瘤在内的多种恶性肿瘤。根据协议，GSK 将进行 NY-ESO SPEAR T 细胞疗法的进一步开发，适应症包括滑膜肉瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤等多种癌症。

2017 年 12 月，GSK 宣布，其针对 BCMA 靶点的 CAR-T 新药已经进入临床 II 期阶段，凭借高达 60% 的临床缓解率和 FDA 突破性疗法认定，处在以 BCMA 为靶点的 CAR-T 免疫领域领先地位。

艾伯维

2018 年 6 月 26 日，艾伯维 (AbbVie) 与 Calibr 宣布将合作开发主要针对实体瘤等肿瘤的 T 细胞疗法。后者是一家致力于开发下一代药物的非营利性转

化研究机构，拥有从早期发现到临床项目的广泛研发产品线，在研新药类型包括小分子、多肽、生物治疗药物和细胞疗法等。

根据协议，艾伯维将向 Calibr 支付长达四年的前期许可费，并获得 Calibr 可切换 CAR-T 平台的独家使用权。两家机构将共同合作开发针对由艾伯维确定的实体瘤靶点的 T 细胞疗法。

艾伯维还可以选择开发针对其提名靶点的其他细胞疗法，并获得正在开发的 Calibr 细胞治疗项目的许可（包括 Calibr 的主要候选药物），用于血液和实体癌症。Calibr 计划于 2019 年将候选药物推向临床研究。两家机构将分担临床前开发责任，艾伯维负责临床开发和推广，Calibr 有资格获得里程碑付款和特许权使用费。

安进

2018 年 6 月，安进公司(Amgen)和德克萨斯大学(The University of Texas) MD Anderson 癌症中心宣布签署了两项多年期合作协议，加速开发安进公司多个早期肿瘤疗法，治疗白血病，骨髓增生异常综合征，多发性骨髓瘤，小细胞肺癌和其他含小细胞组织的非肺癌疾病。

根据协议，双方合作的重点将放在安进公司的 BiTE, CAR-T 细胞和小分子项目。安进正在推进两种类型的 T 细胞疗法针对不同的靶点，或者在某些情况下针对相同靶点。在此之前，安进还与吉利德旗下的凯特制药合作，开发 CAR-T 细胞疗法。

结语

除了上述纳入 PharmExec（美国医药经理人杂志）2018 年全球制药企业最新排名 TOP50 榜单的前 10 家企业。还有多家企业在细胞治疗领域有所布局，譬如今年 1 月，新基宣布以约 90 亿美元收购 Juno Therapeutics。阿斯利康的 PD-L1 抑制剂 Durvalumab 也与 Juno 的在研 CAR-T 细胞产品 JCAR014 联合开展治疗非霍奇金淋巴瘤（NHL）的临床试验。Sangamo 宣布 8400 万美元收购 TxCell 和下一代细胞治疗技术等。

中国也已经有 5 家企业的 6 个项目获得中国国家药品监督管理局的品种，进入注册性临床试验。

国内获批临床的 CAR-T 细胞制剂

公司	药品	受理号	获批临床
南京传奇	LCAR-B38M CAR-T 细胞自体回输制剂	CXSL1700201	2018/3/20
药明巨诺	JWCAR029 (CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞)	CXSL1800002	2018/6/28
恒润达生	抗人 CD19 T 细胞注射液	CXSL1700193	2018/7/6
恒润达生	抗人 CD19 T 细胞注射液	CXSL1800019	2018/7/6
复星凯特	FKC876 (抗人 CD19 CAR-T 细胞注射液) [益基利仑赛 (拟定)]	CXSL1800059	2018/9/3
银河生物	抗 CD19 分子嵌合抗原受体修饰的自体 T 淋巴细胞注射液	CXSL1700122	2018/10/8

权威机构预测：全球 CAR-T 细胞治疗市场将以超过 63% 的复合年增长率增长

BUSINESS WIRE 于伦敦报道：根据最新的市场研究报告，Technavio 分析师预测在分析周期内全球 CAR-T 细胞治疗市场将以超过 63% 的复合年增长率增长。



Technavio 分析师预测，到 2022 年全球 CAR-T 细胞治疗市场将以超过 63% 的复合年增长率增长。（图示：BUSINESS WIRE）

企业发展趋势

合作研发是 2018-2022 年全球 CAR-T 细胞治疗市场的主要趋势之一。全球 CAR T 细胞治疗市场中的大多数疗法仍处于临床试验的早期阶段。目前，该研究由生物技术公司主导，这些公司没有获得完全开展研究所需的巨额资金。这些公司向制药公司许可分子或技术平台，或与他们或各种研究计划合作。

市场增长关键因素

据 Technavio 分析师称，促进全球 CAR-T 细胞治疗市场增长的关键因素之一

是 CAR-T 细胞治疗的有效性。

事实证明，CAR-T 细胞疗法比目前市场上可用于治疗癌症的其他疗法具有更高的疗效。CAR 整合至 T 细胞表面的能力，特别是当通过单克隆抗体递送时，促使 T 细胞更容易渗透到患者的致癌细胞中。

正在进行传染病和罕见疾病研究的 Technavio 高级分析师声称：“诺华开发的 CAR-T 细胞疗法 Kymriah，正在用于治疗各种其他癌症，如 CLL，多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤，其研究的主要目标旨在提高疗效，同时减少治疗的副作用。”

市场份额统计

这份全球 CAR-T 细胞治疗市场研究报告提供了抗原（CD19，CD22 和其他靶点）和区域（美洲，EMEA 和 APAC）的市场分析。它对影响市场的突出因素包括驱动因素，机遇，趋势和行业特定挑战等进行了深入分析。

报告指出：CD19 靶点的开发在 2017 年占据了最大市场份额，市场份额为 88% 以上。报告提示在整个预测期内，该抗原片段将会主导全球市场。

2017 年美洲市场份额占市场份额最大，占比超过 64%，其次是欧洲，中东、非洲以及亚太地区。尽管亚太地区占据了市场份额最小的份额，但预计其在预测期内的市场份额将大幅度增加。

国内动态

289 目录药品一致性评价落地在即 过关率仅 6.57%

原国家食药监总局要求，我国应在 2018 年底前完成 289 目录仿制药一致性评价。距离 2018 年年底仅剩不到 3 个月，对于 289 目录品种一致性评价而言是一件需要与时间赛跑的攻坚战。9 月 29 日，CDE 发布对企业在 289 基药品种一致性评价的申报与技术问题提出沟通、解决的途径，以确保做好 2018 年底前 289 基药品种一致性评价的阶段性的通知，看来不只企业在做最后的冲刺，CDE 也在积极出示攻略，帮助 289 目录药品快速通关。那么截止目前 289 目录药品一致性评价具体情况如何？哪些品种受青睐？哪些品种独家申报？又有哪些品种通过，通过了多少？且看下文。

19 个 289 目录品种通过一致性评价，完成率仅 6.57%

截止 9 月 29 日,据药智数据统计,CDE 受理一致性评价受理号共计 408 个,突破 400 大关,其中 289 目录品种受理号 177 个,占比 43.38%,涉及 92 家企业的 59 个品种,有 19 个品种已通过一致性评价。289 目录品种一致性评价完成率仅 6.57%,且只有 3 个品种通过企业数量达到 3 家,分别为苯磺酸氨氯地平片和头孢呋辛酯片和蒙脱石散;1 个品种 2 家通过,为卡托普利片;还有 15 个品种仅 1 家通过。

其中石药欧意的盐酸二甲双胍片属于海内外共线品种,于今年 7 月以优先审评快速批准上市,进入《中国上市药品目录集》,视同通过一致性评价,成为盐酸二甲双胍片首家通过一致性评价的企业,据药智药品注册与申报数据库显示,截止目前申报盐酸二甲双胍的一致性评价的企业共 5 家,北京四环制药首家申报,在时间上抢得先机,2018 年底前能否抢先通过,值得期待。

根据相关政策,原则上同品种药品通过一致性评价的生产企业达到 3 家以上的,在药品集中采购等方面不再选用未通过一致性评价的品种。对于盐酸二甲双胍片这个品种,目前就有 3 家企业将被淘汰,竞争激烈。那么其它品种竞争情况如何呢?

14 个 289 目录品种申报企业达 3 家,6 个还未有企业通过

除了盐酸二甲双胍片,据统计,截止 9 月 29 日,289 目录药品申报数量已达 3 家企业的有 14 个,涉及受理号 96 个。其中有 3 个品种最受欢迎,申报企业超过 10 家,苯磺酸氨氯地平片申报企业最多有 13 家,其次为蒙脱石散 11 家和阿莫西林胶囊 10 家,另外还有 6 个品种虽然申报企业已达三家,但是至今还没有企业通过一致性评价。

值得说明的是,头孢氨苄胶囊申报企业尽管有 4 家,但是,据药智数据显示,广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂申报的该品种未批准通过一致性评价。据悉是因白云山想要通过豁免 BE 实验实现弯道超车快速通过一致性评价,然而想法很美好,现实很残酷,CDE 认为其资料不充分,不能豁免,不予通过。接下来剩下的 3 家企业山东罗欣药业、湖南科伦制药、上海福达制药能否在剩下的 3 个月时间内突破,顺利通关?同时上海福达制药目前是申报时间最早的企业,能否借此机会首家通过抢占政策红利?我们静候佳音。

33 个品种独家申报,仅 5 个通过一致性评价

2家及以下的有45个品种，其中33个为独家申报，涉及27家企业的46个受理号，其中有5个品种已经通过，为苏州二叶制药阿奇霉素胶囊、石药欧意阿奇霉素片、浙江华海奈韦拉平片、重庆药友阿法骨化醇片和上海迪赛诺生物医药依非韦伦片，还有3个品种审评结论更新为“已发件”，为福州海王碳酸氢钠片、上海拜耳医药氯雷他定片和湖南洞庭盐酸阿米替林片，此外还有1品种未被批准通过一致性评价，为广州白云山的头孢拉定胶囊，未批准原因与头孢氨苄胶囊一致。

国内500亿降糖药物市场 仅两个药物通过一致性评价

2017年国家药监局发布了《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南》，从而掀开了一致性评价的序幕。从一致性评价总体通过情况看，截至2018年8月底，通过（含视同通过）一致性评价的品规有98个，涉及品种57个，其中通过（含视同通过）一致性评价的“289品种”品规数共有32个，涉及品种18个。

抗2型糖尿病通过评价的药物

在通过一致性评价药物中，扬子江药业集团广州海瑞药业的2型糖尿病治疗药物格列美脲片（佑苏），获得批准，正式通过仿制药质量和疗效一致性评价，成为全国首个通过仿制药质量和疗效一致性评价的格列美脲片。

另一个品种是二甲双胍片。2016年7月美国FDA批准了石药集团的二甲双胍片仿制药文号，从而为石药集团二甲双胍通过一致性评价打开了绿灯。2018年7月24日，石药集团的二甲双胍片获得注册批文，商品名“双乐欣”。石药集团的二甲双胍片属于海内外共线品种，获批上市后视同通过一致性评价。

我国糖尿病管理严峻

近年来，中国糖尿病呈现出快速增长态势，已从1980年糖尿病发病率0.6%增长到目前的11.6%。国家卫计委最新公布数据表明，我国糖尿病人群已达1.14亿人，其中2型糖尿病占糖尿病人群的近90%。在国家医保全面覆盖、市场刚性需求和新药上市的多重作用力下，抗糖尿病治疗市场已是国内外关注的热点之一。经全面梳理，2017年《国家医保目录》共收载2535个制剂药品，其中化学及生物药品制剂1297个，比2009版医保目录增加比例为13.77%，增加的药物侧重于临床价值高的新品种。

抗糖尿病用药，日趋完善

新版国家医保目录中，收录的糖尿病治疗药物 33 个，其中胰岛素类药物 12 个，2 型糖尿病降血糖药物 21 个。其中 2 型糖尿病降血糖新药增加了 8 个，从数量分析增幅达到 61.54%，构成了双胍类、磺酰脲类衍生物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂，噻唑啉二酮类（TZD，格列酮类）、二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂，人胰高糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂、醛糖还原酶抑制剂和非磺酰脲类促胰岛素分泌剂等 8 个小类。此外，还收录了痛性糖尿病外周神经病变用药。

降糖药需求旺盛

根据国际糖尿病联盟（IDF）最新糖尿病概览（Diabetes Atlas）数据显示，全球成年型糖尿病患者已有 4.15 亿人，同比第 6 版概览公布的数字增长了 19.6%。糖尿病已是全球蔓延的一种高发性慢性疾病，而最可怕的是老年性糖尿病并发症，将导致的人体器官组织的衰竭。在治疗的需求下，带动世界医药市场走向新高。

2017 年，全球糖尿病治疗药物市场已达到 600 多亿美元，其 TOP50 糖尿病治疗药物的销售额为 473.67 亿美元，同比上一年增长了 7.26%，占据了全球糖尿病药物市场 70% 以上。

国内糖尿病药物，终端超过 500 亿

国内公开数据显示，2017 年国内抗糖尿病药物销售终端市场已超过了 500 亿元，同比上一年增长了 6.95%。在中国医疗保障体系框架下，国家公立医疗机构是糖尿病用药的主体市场，份额占比合计 62%，零售终端市场占比为 24%，其它消费终端占据 14% 的份额。

随着国家医保控费等政策的逐渐落地，以及医药分家、药事费的实施、处方外流等政策的推进，医院渠道份额将逐年下降，基层医疗卫生机构得益于分级诊疗后有了全面推进，零售药店糖尿病市场份额将保持增长趋势，从而推动降糖口服药物市场的逐渐升温和更新换代。

国内重点城市公立医院，糖尿病用药逼近 40 亿大关

据米内网数据，2017 年我国重点城市公立医院糖尿病用药终端已近 40 亿大关，受药品降价和基层医疗卫生机构分级诊疗全面推进的影响，城市公立医院抗糖尿病药物增长率与上一年相比有所下降。

公立医院 2 型糖尿病口服药物 TOP10 品种是阿卡波糖、二甲双胍、格列美脲、

瑞格列奈、格列齐特、依帕司他、伏格列波糖、吡格列酮、西格列汀和沙格列汀；TOP10 品种用药金额为 19.08 亿元，同比上一年增长了 10.08%，占据了糖尿病治疗市场的 50%。

阿卡波糖代表， α -葡萄糖苷酶抑制剂领军

新版《ADA 糖尿病治疗指南》、《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）》和《AACE 糖尿病综合管理路径》一致建议早期血糖指数偏高或糖化血红蛋白较高人群在进行药物干预时，最先采用阿卡波糖及二甲双胍控制餐后及餐前血糖指数。

α -葡萄糖苷酶抑制剂是一类以延缓肠道碳水化合物吸收而达到治疗糖尿病的口服降糖药物。目前国内上市的主要品种是阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。米格列醇是新进入医保目录的品种，拓宽了临床用药选择。

据米内网数据，2017 年我国重点城市公立医院 α -葡萄糖苷酶抑制剂销售达到了 8.20 亿元规模，同比上一年增长了 4.75%。其中阿卡波糖占据 87.49%，伏格列波糖占据 10.34%，米格列醇占 2.17%。

阿卡波糖口服降糖领头羊

阿卡波糖是国内医院 2 型糖尿病人使用居首位的口服降糖药物。阿卡波糖是通过抑制 α -葡萄糖苷酶来降低餐后血糖。 α -葡萄糖苷酶是糖在消化道内转化为能量的必需物质，经其水解后被人体吸收利用，抑制消化道内的 α -葡萄糖苷酶的活性，可减缓寡糖、双糖转变为单糖的速度，阻断糖类吸收，在调解餐后血糖方面优于磺酰脲类、双胍类药物，尤其是能对减肥及心血管病人带来益处。

阿卡波糖是德国拜耳公司开发上市的药物，商品名为“拜糖平”。数据显示，2017 年全球拜糖平销售额为 5.63 亿美元，同比上一年增长率高达 13%。拜糖平的主要业绩收入来自国内及亚太地区市场，2017 年在中国业绩约 40 亿元。

据米内网数据，2017 年，我国重点城市公立医院阿卡波糖用药金额为 7.18 亿元，同比上一年增长率 7.72%。其中拜耳公司的拜糖平占据了 68.75%，中美华东的卡搏平占据了 29.02%，四川绿叶的阿卡波糖胶囊贝希占 2.23%。2017 年中国国内阿卡波糖市场已达到了 81.45 亿元，呈现出三足鼎立之势。

伏格列波糖、米格列醇升温

伏格列波糖与阿卡波糖作用机制相同，伏格列波糖腹胀副作用较低。在中国

上市时间较晚，产品推广力较弱，市场占有率较低，2017年我国重点城市公立医院伏格列波糖用药金额近1亿元，增长率缓慢。武田公司的“倍欣”占据了伏格列波糖市场的57.41%，国内晨牌药业、辰欣药业、苏州中化等16家生产伏格列波糖制剂，占据了42.59%的市场。

米格列醇是拜耳20世纪80年代初研究开发的一种新型降糖药，是一种新的小肠 α -葡萄糖苷酶抑制剂。米格列醇的结构与葡萄糖相似，能够可逆地竞争性抑制假单糖 α -葡萄糖苷酶，是蔗糖酶的高效抑制剂，且不抑制 α -淀粉酶的活性。其可逆竞争性抑制作用，延缓了葡萄糖的吸收过程，达到了均衡性吸收，从而平缓了餐后碳水化合物消化吸收所产生的尖锐血糖峰值。

2002年，德国Sanofi公司的米格列醇获准进入中国市场，商品名为“德赛天”（Diastabo）。由Bayer生产，注册期满后没有再注册。2004年10月25日，批准四川维奥的米格列醇上市，商品名奥恬苹。目前国内上市的还有浙江新昌制药的“来平”和山东新时代药业米格列醇“瑞舒”。

根据米内网数据，2017年我国重点城市公立医院米格列醇销售1776万元，同比上一年增长率16.08%。四川维奥的奥恬苹占59.65%，浙江新昌的“来平”占29.46%，山东新时代的“瑞舒”占10.88%。米格列醇进入新医保目录后，预计2018年市场将有较快的增长；给患者增大用药选择性，将与阿卡波糖、伏格列波糖形成 α -葡萄糖苷酶抑制剂三者竞争局面。

二甲双胍，老而弥坚

二甲双胍作为“降糖首选药”在临床治疗中广泛单独或合并使用。二甲双胍是国内医院销售额居第2位的口服降糖药物，原研药商品名为“格华止”。自二甲双胍问世后，应用于临床已有60年的历史，是全球治疗2型糖尿病最广泛的一线经典口服降糖药物，也是医学界深入探索在老年人更广泛适应症的药物。

二甲双胍可以促进周围组织对葡萄糖的摄取，有利于血糖的降低，在降糖方面具有优势，较少诱导低血糖症或体重增加的发生，同时具有逆转脂肪肝，改善胰岛素敏感性以及相关心血管疾病的作用，临床显示用于空腹及餐后高血糖者，而且具有良好的卫生经济学效益。

格华止是德国默克雪兰诺和美国百时美施贵宝（BMS）联合在全球市场开发的品种，BMS负责美洲和亚洲业务，2016年BMS正式剥离糖尿病业务后，德国默

克雪兰诺将深入开拓中国市场。2017 年默克雪兰诺的二甲双胍全球性销售额 6.62 亿欧元，同比上一年增长了 70.62%。

据米内网数据，国产二甲双胍单方制剂有 120 个生产批文，生产厂家较多，113 家需要进行一致性评价。临床用量较大的 0.5g 的二甲双胍片由 7 家生产，占据 80%以上的市场，而生产 0.25g 则有 100 多家仅占据不到 10%的市场，形成一种微妙的态势，或许是淘汰出局的重要因素。

2018 年 7 月 24 日，石药集团的二甲双胍片获得注册批文，商品名“双乐欣”。石药集团的盐酸二甲双胍片属于海内外共线品种，获批上市后视同通过一致性评价。随后 2018 年 9 月 12 日，浙江华海药业宣布其制剂产品二甲双胍缓释片获得美国 FDA 批准文号，将成为又一个视同通过一致性评价的品种。

2017 年我国重点城市公立医院二甲双胍用药金额为 3.74 亿元，同比上一年增长率 1.40%，2017 年中国国内二甲双胍市场已达到了 44.26 亿元。

TOP5 生产厂商品牌中原研常释片“格华止”占据 80.46%市场份额，北京利龄恒泰的二甲双胍肠溶片占据 3.61%，重庆康刻尔的缓释片“都乐宁”占据 3.40%，上海信谊的缓释片占据 2.28%，正大天晴的缓释片“泰白”占据 1.28%。在我国高血糖发生率持续增长下，二甲双胍缓释、控释制剂有着稳定的市场需求。

格列美脲通过一致性评价

格列美脲是德国 Hoechst Marion Roussel 研发的药物，1995 年 11 月获美国 FDA 批准上市，商品名为 Amaryl。2017 年赛诺菲的 Amaryl 全球性销售额为 3.37 亿欧元。

据米内网数据，2017 年我国重点城市公立医院格列美脲用药金额 1.94 亿元，国内总体市场达到了 24.06 亿元的规模。其中，赛诺菲占 80%以上的份额，其次为江苏万邦生化和石药集团中诺药业，而扬子江药业集团广州海瑞药业居第四位。此外是重庆康刻尔、山东新华、四川普渡、上海天赐福、贵州圣济堂等。

在通过一致性评价的药物中，扬子江药业集团广州海瑞药业的“佑苏”成为首个通关的格列美脲品种。据悉，国内需进行评价企业有 12 家，在医保控费以及对优质仿制药的鼓励政策下，扬子江药业集团广州海瑞药业的“佑苏”将有望领先国产格列美脲市场。

根据米内网数据，2017 年我国重点城市公立医院磺脲类降糖药物销售额

3.76 亿元，同比上一年增长率-5.71%，主要由格列美脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮和格列苯脲构成，第三代磺酰脲类药物格列美脲和格列喹酮具有作用强，起效快、作用维持时间短的特点，导致低血糖的可能性减小。

随着对糖尿病病理的不断深入了解，以及新的循证医学证据和新型降糖药的不断涌现，磺脲类是临床上 2 型糖尿病的一线用药；主要通过刺激胰岛素分泌而发挥作用，已成为国内外糖尿病指南推荐的核心治疗药物之一。

首次全国范围内带量采购正在路上

截至目前，CDE 承办的仿制药一致性评价受理号共计 412 个，涉及到 157 家制药企业的 148 个品种。根据《中国上市药品目录集》的数据，目前通过一致性评价或视同通过一致性评价的品规共计 97，已有三家通过一致性的品种为 5 个，属于 289 基药目录品种仅有 18 个品种的 32 个品规。

距离总局对 289 目录品种设定的一致性评价完成时限已不足 3 个月，剩下未完成的品种可要抓紧了。对于通过一致性评价的品种，多地正积极配合国家落地支持政策。一致性评价的完成似乎是一扇门，隔出了仿制药的两个世界。

最近，业内最为吸睛的莫过于国家医疗保障局牵头的 11 城市联合集中带量采购，以“国家”为单位进行药品的集中采购，实现药品的以量换价。

带量采购涉及范围

这一试点方案是国家医保局成立之后的首秀，属于国内第一次全国范围内的药品集中采购试点，涉及到北京、上海、天津、重庆、广州、深圳、沈阳、大连、厦门、成都、西安 11 个城市，这些城市累计用药金额约占全国公立医疗机构的 25%。

方案提出“不分质量层次，唯一中标，60%~70%市场份额”的思路，主要针对对于目前通过一致性评价的产品，33 个计划采购品种均只保留一家中标企业，采购量将覆盖试点区域的 11 个城市所有公立医疗机构年度用药总量的 60%~70%，对于最终能够进入采购清单赢得市场的仿制药而言将会是一次质的飞跃。

19 个独家通过一致性评价品种

33 个计划采购品种覆盖了 27 个口服制剂品种和 6 个注射剂品种。从目前仿制药一致性评价的进展情况来看，33 个品种中一致性评价通过企业只有 1 家的

品种有 19 个，涉及到 14 家制药企业，华海药业以 5 个品种折冠，齐鲁制药凭借 2 个品种位居其后，剩下的 12 家制药企业均有 1 个品种。

2017 年国内样本医院销售数据显示，19 个独家通过仿制药一致性评价的品种中样本医院销售额超过 1 亿元的有 14 个，其中不乏国内市场的重磅品种，诸如硫酸氢氯吡格雷、注射用培美曲塞二钠、氟比洛芬酯注射液、甲磺酸伊马替尼等大品种。

单从数量而言，华海药业、齐鲁制药均有望从此次带量采购中获益，益处究竟会有多大，目前尚不明朗，可能与最终的中标价格及拿下的市场份额直接相关；近期华海药业身陷缬沙坦原料药疑致癌杂质事件，对于未来业绩的影响尚有很大的不确定性。

另外，鉴于注射剂通过一致性评价的难度较大，未来数年内继续通过一致性评价同类品种的企业估计不会太多，此次带量采购中拥有独家注射剂品种的企业有望享受到较长的一致性评价红利，这类企业涉及到武汉大安、石药集团、四川汇宇、扬子江药业及普利制药等。

市场份额小的独家品种 受益潜力大

对于 19 个独家通过仿制药一致性评价的品种，具体情况又不同，尤其是当前市场份额小的品种，下表所列品种目前的市场份额均很低，最高为华海药业的福辛普利钠片，占比 17%。

据悉，根据采购方案，最终的采购品种均只保留一家中标企业，对于生产企业超过 3 家的品种，采取竞价方式，预计价格降幅在 40%左右；生产企业为 2 家的品种采取议价方式，预计降价 20%左右；仅有 1 家生产的品种，预计降价幅度约为 10%。

按照这种方式，下表中所列品种均有可能以较小的降价幅度进入采购名单中。另外，这些产品目前的市场份额均很低，增长空间潜力大且没有存量负担，凭借带量采购，或瓜分原研药物的市场或抢占国内未通过一致性评价品种的空间，均有望实现快速的市场增长。

卫健委药品新文件将出台：药占比未取消 将趋向精细化考核

《国家药品临床综合评价总体工作方案（2018-2020）（征求意见稿）》的制定完成，让药品临床综合评价工作有了正式的实施程序和时间表。2020年起，全国将建立约100个评价基地，年均产出10个以上重点药物主题的综合评价成果。受访专家表示，药占比管理或将走向精细化，回归医学规律，此外，对于通过一致性评价药品的市场也将是利好。

近日，健康点独家获得《国家药品临床综合评价总体工作方案（2018-2020）（征求意见稿）》（以下简称《征求意见稿》）。根据该文件，我国将全面建立临床用药综合评价体系，2020年起将建成约100个评价基地。提出多年的药品临床综合评价工作，在此征求意见稿中有了明确的框架和时间表。

10月15日召开的2018年全国药政工作会议上，开展药品临床综合评价也被明确为2018年药政工作的7项重点任务之一。

会议提出，研究建立综合评价结果产出的关联应用机制，特别是在基本药物遴选和动态调整、药品采购、临床合理使用等方面，让评价结果发挥基础支撑作用。

“国家药品临床综合评价工作的实施，会使药占比的管理从对医疗机构整体水平的控制转变为更加精细化的管理。”中国药学会药事管理专业委员会副主任委员、北京大学药学院药事管理与临床药学系主任史录文表示，未来临床用药将回归医学规律。

药占比考核走向精细化

《征求意见稿》显示，对国家药品临床综合评价成果应用实施的评估结果将用于药品费用负担控制、临床用药结构调整、基药和短缺药目录的遴选和调整、医药创新研发等等。专家委员会将对临床证据的评价结果和药品综合价值判断结果进行审阅，形成应用实施意见。

目前，我国通过控制医疗机构药占比等方式控制药品费用负担。

一位接近国家医保局决策层的医保专家曾告诉健康点，原国家卫生计生委设置药占比的初衷，是倒逼公立医院合理用药，出发点无可厚非，在实施初期，也有效控制了医院的过度治疗行为。一旦药占比贸然取消，药物滥用行为可能出现反弹。2015年，国务院明确要求在2017年将试点城市公立医院药占比（不含中药饮片）总体降到30%左右。

“多年的药占比控制，不但没有解决问题，反而产生了更多新问题。”中国医药生物技术协会副秘书长朱斐表示。为了应对“大处方”、药品价格虚高等问题的药占比控制手段，同时也导致了药品进得了医保进不了医院、医疗机构年底收紧用药、高耗材比等问题。

虽然近期业内流传药占比政策将松动的消息，但健康点近日采访的多位专家、官员表示：可能性不大。

药品临床综合评价工作的实施，“将促进药占比的控制回归医学规律”，史录文表示，药品评价结果的应用，将为患者精准的找到药品的合理使用方法、途径和时间，建立精准用药模型，修订完善用药指南。

通过药物临床综合评价，未来可以针对不同种类药品进行精细化的管理，史录文说道。

史录文希望，将来对更多药品、器械进行临床综合评价工作，并由此建立智能化的、全过程的疾病诊疗临床路径，通过对疾病的科学治疗，使临床用药趋于合理，节约医保资金。他认为，如能通过临床路径实现医疗机构的同质化服务，也将助益于分级诊疗政策的落实。

一位接近国家医保局的专家曾告诉健康点，药占比是遏制公立医院“以药补医”的过渡时期的产物，随着我国建立起药品价值的综合评价机制，药占比将不再必要，也将退出历史舞台。

值得一提的是，申报通过质量和疗效一致性评价的企业将迎来利好，史录文认为，由于药品临床综合评价从药品安全性、有效性、经济性、依从性等方面进行价值判断，未来在临床用药结构调整过程中，良币将驱逐劣币。

药品临床综合评价将“三步走”

2010年起，中国药学会、中华预防医学会等7个行业协会已经开展了以基药为主的药品临床综合评价工作。

“当时是科技部资助的‘十一五’、‘十二五’课题的部分项目。”当年组织并亲身参与该工作的史录文回忆道，当时开展的药品临床综合评价从药物特征、安全性、有效性、经济性、社会属性等五大方面进行，目的是帮助医务人员了解药物特性、寻找快速简单判断药物临床价值的办法以及进行一些科普工作、学术研究等。

史录文表示，当年的药品临床综合评价工作是学术性项目，而这一次，是政府主导、建立全国性的药品临床综合评价的体系。

《国家药品临床综合评价总体工作方案（2018-2020）（征求意见稿）》的发布，也意味着我国建设药物临床综合评价工作将会有具体的方案。《征求意见稿》显示，我国将建设国家药物和卫生技术综合评估中心（简称国家中心）、分中心与评价基地。这一任务，将分三步走。

由于药品临床综合评价以基药和特殊人群用药为重点。而在今年9月，基药目录刚刚经历过一轮调整，此次调整共调入药品187种，调出22种，目录总品种数量由原来的520种增加到685种。

面对如此庞杂的药品，国家卫生健康委员会药政司初步计划，将评价工作分为三步走：

第一步，首先遴选儿童用药、抗肿瘤用药和心血管用药3个用药领域，建设试点示范项目工程实验室和5个区域临床药品评价基地。同时，试点基地运行的制度基础也都将在2018年底前建立，包括评价体系总体架构、建设总体规划、评价方法体系等。

第二步，2019年，我国将完成上述3个用药领域的试点示范项目工程实验室，国家和区域评价基地将分别达到15和30个左右，初步完成3类重大疾病和10个基本药物主题的临床综合评价试点工作，并将收集临床和组学大数据，采用人工智能和生物信息技术，推动药物治疗精准化。

第三步，2020年起，将全面完成国家评价协调中心和评价专家委员会建设，在综合实力强的医疗机构或科研院校建立数个评价工程实验室，并在全国建立100个评价基地，能够年均产出10个以上重点药物主题的综合评价成果。

最终，将通过评估体系的技术产出，建立中国人群重大疾病的基于多组学的精准用药模型，实现疾病治疗的临床价值和社会价值最大化。

部门分工明确 企业、协会“打配合”

对于我国目前的药品评价工作，史录文用“散兵作战”来形容。

目前，国内一些行业协会、科研机构、大学、企业开展了药物评价工作，但这些工作都出于不同的目的，从不同维度进行评价。史录文指出，科研机构、大学更多出于学术研究目的，而企业多以拓展产品市场为动力。

“国家药品临床综合评价工作则以药品临床实际价值为导向”，史录文强调，此次工作由国家主导。

目前，国家药物和卫生技术综合评估中心已经依托国家卫健委卫生发展研究中心先期成立，其主要职责为负责组织、开展、推动药品临床应用综合评估等项目实施，统一规范并监督落实评估流程与方法、质控标准与程序，协调推动药品临床综合评估专业分中心开展评价业务。

而议题遴选、综合评价外部质控的工作将由国家药品临床综合评价咨询专家委员会和评审专家委员会负责。专家则由中华医学会等行业协会、企业协会、病友组织推荐，并由专门设立的国家药品临床综合评价协调委员会管理监督。

上述协调委员还将统筹规划评价体系和基地建设，并指导地方和医疗卫生机构开展评价工作。协调委员会的具体事务由国家卫健委药具管理中心承担。

实际承担评价工作的国家药物临床综合评价分中心和评价基地，将优先联合国家癌症中心、国家心血管病中心、国家儿童医学中心建设，随后将逐步在东、中、西部有工作基础和具备条件的单位设立区域分中心和区域评价基地。

国家卫生健康委员会的委属管医院、区域医疗中心和省级大型医院等现有设施和资源，将参与建立工程实验室和 100 个评价基地。

值得注意的是，《征求意见稿》明确了企业、行业协会、科研院所的角色。文件指出，第三方评估机构及团队可受邀参与评价项目，主要承担的职责为证据搜集查证、审核验证等事项，配合评价工作活动的实施。

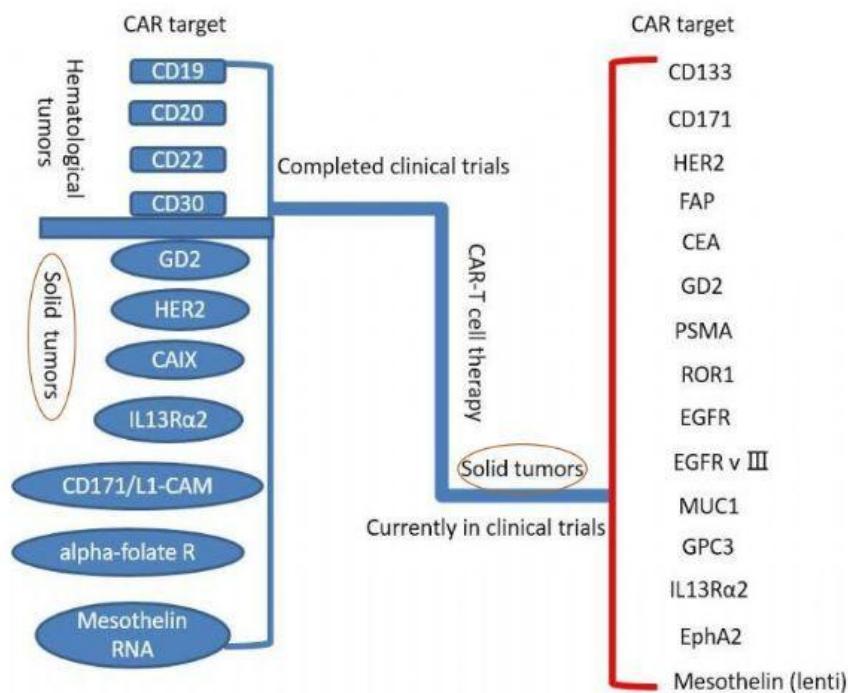
对此，史录文告诉健康点，目前该方案仍处于征求意见阶段，且仅规划至 2020 年，未来会有相应的配套办法出台，企业、协会等第三方机构也会有更多机制参与评价工作。不同于企业、科研机构的评价工作，政府主导的药品临床综合评价工作将回归药品临床价值。

此外，上述医保专家也指出，这次的综合评价工作具体指标还未明确，但不同的部门、机构、组织出发点不同，很难有一个通行的评价标准与之全部适应。医保部门更看重目录外的创新药，对于一些纳入医保目录的药品，已有一致性评价作为标准，且在市场的流通的药品都是证明过其安全性的。

专题报告——CAR-T 临床研究进展

盘点：新型 CAR-T 技术治疗实体瘤的临床研究进展

CAR-T 细胞疗法在血液肿瘤治疗中取得的空前成功激励着科研人员把这一技术扩展到实体瘤上，越来越多的针对实体瘤抗原的 CAR-T 细胞疗法临床试验相继开展：靶向神经节苷脂 GD2 治疗神经母细胞瘤，靶向间皮素治疗胰腺癌以及靶向癌胚抗原 (CEA) 治疗结直肠癌等。



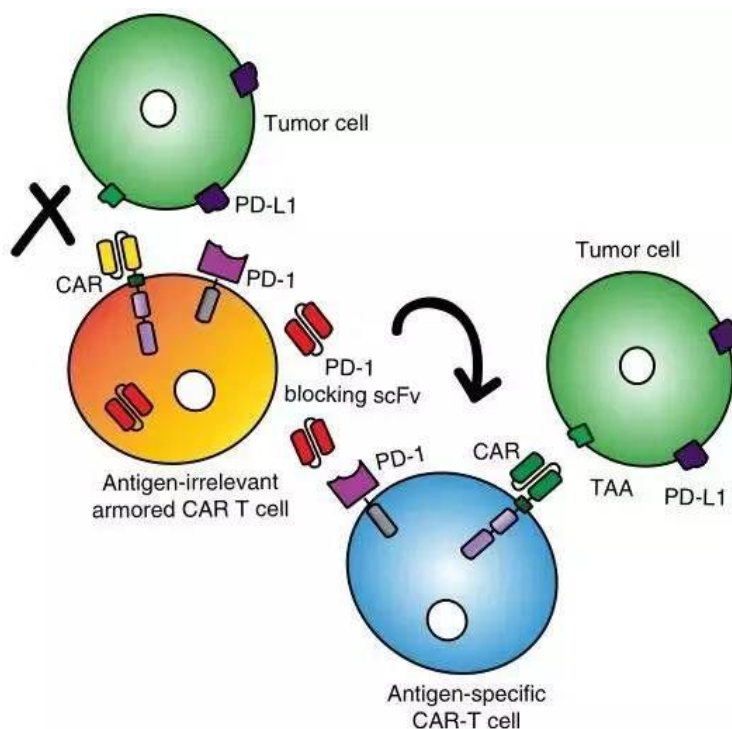
血液肿瘤和实体瘤：已完成和正在进行的 CAR-T 临床试验 (图片来源 Oncotarget)

然而，大多临床试验的初步结果却不尽如人意，有效性远远低于 CAR-T 治疗血液肿瘤，且常伴随毒性。尽管如此，众多的科研工作者对于 CAR-T 在实体瘤方面的尝试却从未停止，他们长期致力于 CAR-T 的改造和优化，以期将更多的适应症纳入到这一突破性技术的治疗范围中。

临床前研究阶段

1 装备迷你版 PD-1 抗体的 CAR-T

2018 年 8 月 13 日，由 Eureka Therapeutics (优瑞科公司) 和 MSK 共同合作的一项关于新型 CAR 设计的研究发表在 Nature 子刊《Nature Biotechnology》上。



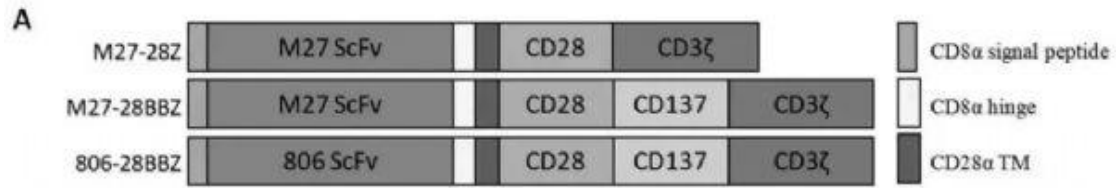
分泌 PD-1 单链抗体的装甲 CAR-T 细胞 (图片来源 nature)

论文中表明：新设计的 CAR-T 细胞能够分泌一种迷你版本的检查点阻断抗体 (ScFvs are smaller)，该抗体类似于 PD-1 抗体药物 Opdivo 和 Keytruda，能够结合一种被称为 PD-1 的蛋白质。基于此，MSK 联合优瑞科团队制作了两个版本的“装甲 CAR”。其中一个以 CD19 为靶点，CD19 在大多数 B 细胞血液肿瘤表面表达；另外一个是以 MUC16 为靶点，其在一些卵巢癌和胰腺癌中表达。

小鼠实体瘤模型显示，“装甲 CAR”在体内的持续时间均比标准 CAR 更长。同时，还产生了更好的治疗结果，相比较于传统 CAR，小鼠的寿命获得了显著延长。更重要的是，因为检查点药物直接释放到肿瘤中，激活附近的 T 细胞，从而创造了一个有利的旁观者效应。换句话说，就是 CAR-T 细胞能够获得其他 T 细胞的帮助以对抗肿瘤。

2 针对致命脑瘤的 EGFR/EGFRvIII 双靶点 CAR-T

2018 年 9 月，上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市肿瘤研究所癌基因及相关基因国家重点实验室的李宗海/蒋华课题组与科济生物医药团队合作在肿瘤领域国际著名学术期刊 Cancer Immunol Res 在线发表了题为《Selective Targeting of Glioblastoma with EGFRvIII/EGFR Bi-targeted Chimeric Antigen Receptor T Cell》的研究论文。



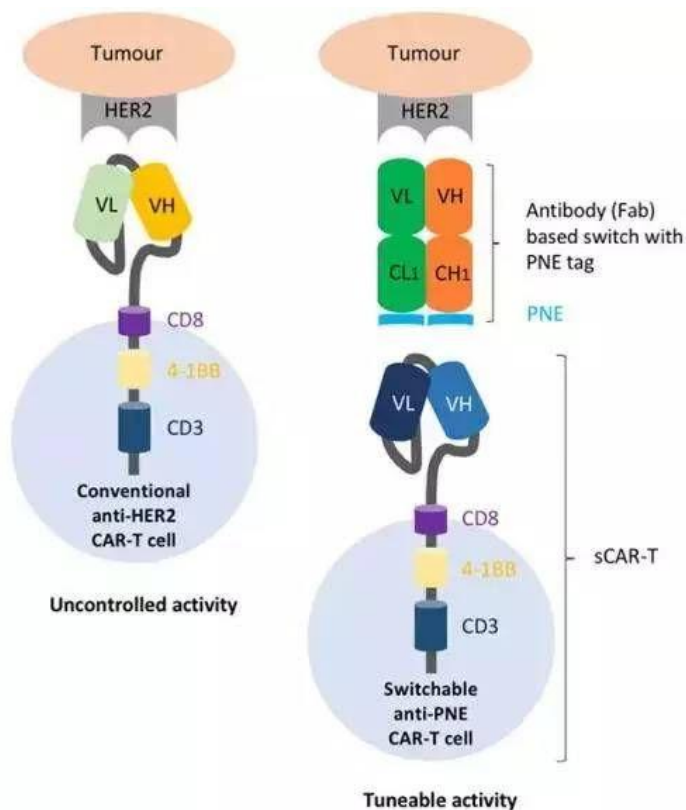
EGFR/EGFRvIII 双靶点 CAR-T 细胞的构建

在该项研究工作中，该团队开发了一个人源化抗体 M27，可以同时识别肿瘤细胞中的 EGFR 和 EGFRvIII，但不识别正常组织中的 EGFR，这样既做到一箭双雕，而且可以避免在靶脱瘤的毒副作用。体外试验表明，该 CAR-T 细胞对于 EGFR 或 EGFRvIII 高表达的肿瘤细胞可以有效杀伤，但对高表达 EGFR 的正常细胞如角质上皮细胞没有明显杀伤。

而进一步的动物实验表明，利用该单链抗体构建的 CAR-T 细胞可以有效清除颅内的 EGFRvIII 以及 EGFR 阳性胶质母细胞瘤。这些研究结果表明该 EGFR/EGFRvIII 双靶点的 CAR-T 细胞有望成为胶质母细胞瘤新的治疗手段。

3 可切换的 CAR-T 细胞治疗胰腺癌效果出色

2018 年 8 月 18 日，来自悉尼新南威尔士大学 (UNSW) 和加利福尼亚生物医学研究所 (CALIBR) 的研究团队带来了一项最新科研进展：新型 CAR-T 细胞注射到胰腺癌小鼠体内后，能够找到并识别所有的癌细胞，通过表面标记物粘附上它们，随后破坏癌细胞。



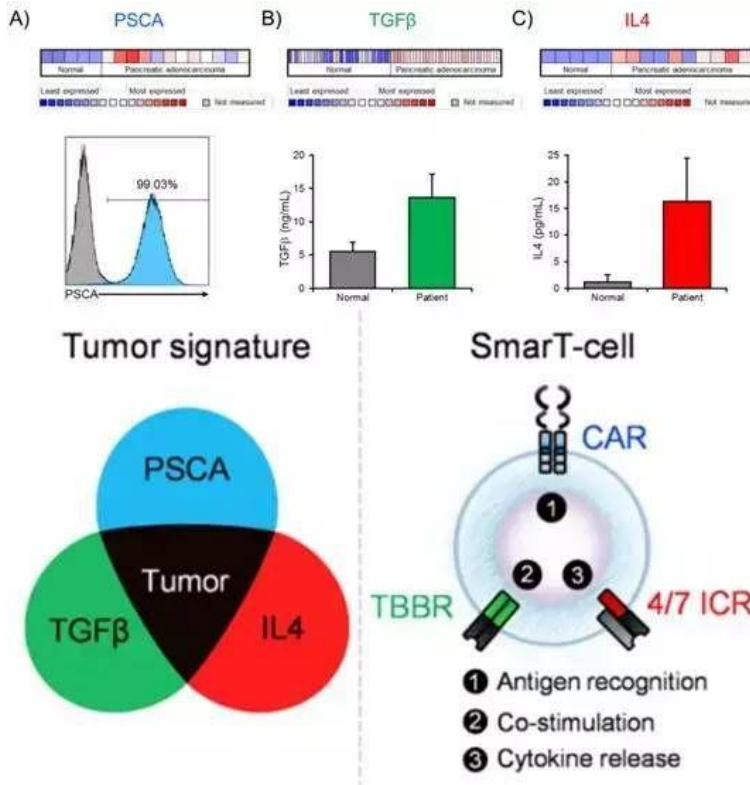
可切换的 CAR-T 细胞 + 针对 HER2 的开关控制(图片来源 Gut)

治疗效果非常显著，所有小鼠的癌细胞完全消失，包括已经扩散到肝脏和肺部的癌细胞，这项具有里程碑意义的研究发表在胃肠肝病学行业的顶级学术期刊 Gut 上。

这款 CAR-T 疗法将癌症靶标识别和随后的癌细胞杀伤分成了两个独立的过程。而且还首次引入了一项新技术，使 CAR-T 细胞的活性由肿瘤抗原特异性重组基于 Fab 的“开关”的剂量控制，可提供完全可控的免疫反应，以克服临床转化上的安全障碍。

4 三靶点 CAR-T 治疗胰腺癌

2018 年 6 月，来自贝勒医学院的细胞和基因治疗中心的研究团队发表在《Cancer Discovery》期刊上的一项研究表明：其开发的靶向三种抗原(PSCA、TGF 和 IL4)的新型 CAR(即 SmarT-细胞)。在临床前研究的测试中，表现出了增强的抗肿瘤活性和选择性，而且没有副作用。

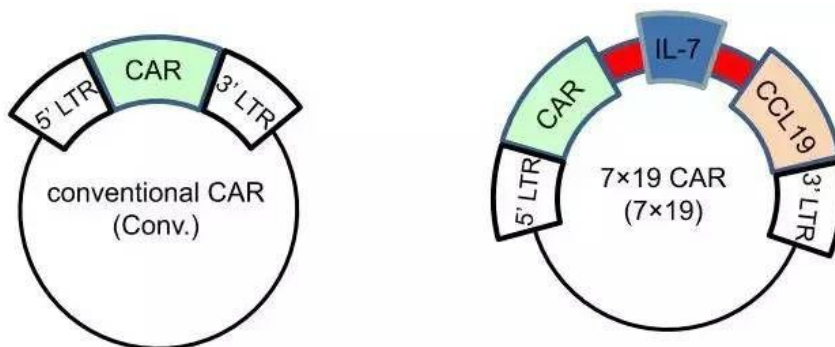


PSCA、TGF 和 IL4 在胰腺肿瘤部位过表达，经设计对胰腺肿瘤的独特特征应答的 SmarT-细胞的图示(图片来源 cancerdiscovery)

研究负责人表示，这项研究证明了重编程 T 细胞识别多个肿瘤表达的标记而非单个抗原标记物的可行性，从而使其修饰的细胞特异性靶向恶性组织，利用先进的基因工程方法，其团队设计的合成受体增强了细胞输注的有效性和安全性，这是 CAR T 细胞治疗成功的关键因素

5 消除多种实体瘤并预防复发的超级 CAR-T

2018 年 3 月，发表在顶级学术期刊《Nature Biotechnology》上的一项重磅研究表明：



左图表示正常的表达 CAR 的质粒，右图表示 CAR、IL-7、CCL19 共表达质粒(图片来源 nature)

日本科学家 Koji Tamada(玉田耕治)教授领导的研究团队通过将 IL-7 以及 CCL19 基因转入 CAR-T 细胞制备出了能够有效杀伤肿瘤的“超级 CAR-T 细胞(7×19 CAR-T)”。

相比较于常规的 CAR-T 细胞疗法,新一代 CAR-T 的抗肿瘤效果提高了至少 4 倍,能够让荷瘤小鼠几乎 100%生存。另外,在消除实体瘤 100 天之后,再次接种癌细胞,也无法形成肿瘤。

临床试验阶段

1 科济生物公布 CAR-Claudin 18.2 T 细胞治疗胃癌胰腺癌临床数据

2018 年 9 月,在美国波士顿举行的 CAR-TCR 峰会上,科济生物公布了其在研 CAR-Claudin18.2 T 细胞治疗胃癌/胰腺癌的临床数据。

接受治疗的 12 名患者中,8 名患者经历了不同程度肿瘤消退。特别是在一个经过改良的治疗亚组中,按照 RECIST 1.1 标准,6 名患者有 5 名达到客观缓解(其中 1 名待确认客观缓解),另外 1 名达到完全缓解。

2 优瑞科 T 细胞疗法治疗实体瘤试验结果积极

2018 年 9 月,在美国波士顿举行的 CAR-TCR 峰会上,优瑞科生物技术公司发布了针对甲胎蛋白阳性晚期肝细胞肝癌(一种最普遍的肝癌)患者的 ET140202 ARTEMISTM T 细胞免疫疗法的临床研究的初步安全性和疗效数据。

这一首次用于人体的验证性临床研究在中国西安交通大学第一附属医院开展。初步研究结果表明 ET140202 T 细胞免疫疗法没有观察到任何细胞因子释放综合症(CRS)以及药物相关的神经毒性,显示了良好的安全性。已经接受治疗的六位受试者中,有三位达到肿瘤消退。其中一名通过静脉输注用药的晚期患者治疗后观察到肿瘤完全消退。

3 全球首例神经母细胞瘤患者完成 CAR-NKT 细胞治疗

2018 年 9 月,Cell Medica 宣布全球首例儿童神经母细胞瘤患者已经成功接受了该公司在研的自体 CAR-NKT 疗法 CMD-501,同时这也是工程化 NKT 细胞疗法第一次应用于人体。

CMD-501(GD2-CAR NKT):通过对患者自身的 NKT 细胞(一种特殊类型的先天淋巴细胞,共享 T 细胞和 NK 细胞的特性)进行基因工程改造,使其靶向 GD2(一种几乎在所有神经母细胞瘤细胞表面均有表达的分子),结合基因工程嵌合抗原

受体 (CARs) 和 IL-15 细胞因子的分泌, 在免疫抑制肿瘤微环境下维持治疗细胞的活性。

临床前研究中已经显示, 这种工程化设计可以增加 CAR-NKT 细胞的持久性并改善它们在免疫抑制性肿瘤微环境中的有效性。

4 西雅图儿童医院启动创新 CAR-T 治疗实体瘤一期临床

2018 年 8 月, 针对复发或难治性非中枢神经系统表达 EGFR 蛋白的儿童和年轻人实体瘤患者, 西雅图儿童医院宣布开启了一项创新 CAR-T 临床试验 (NCT03618381), 代号为 “STRIVÉ-01”。

在这项试验中, CAR-T 细胞将靶向在大多数儿童肉瘤、肾癌和神经母细胞瘤中表达的 EGFR 蛋白。为了让 CAR-T 细胞顺利进入肿瘤微环境, 同时确保其能够在那里维持活性、正常扩增且长期存活。研究人员使用 EGFR806 抗体对 CAR-T 细胞进行武装, 希望有选择地发现并摧毁表达 EGFR 的实体肿瘤细胞, 并限制其对正常组织的毒性。

STRIVÉ-01 试验包括两个序贯治疗组: 其中第一个治疗组将接受 EGFR806 CAR-T 细胞疗法, 以评估这种疗法的毒性并确定最大耐受剂量。第一个治疗组结束后, 参加第二治疗组的患者会接受同时靶向 EGFR 和 CD19 的 CAR-T 细胞疗法。其中 CD19 是在 B 淋巴细胞表面表达的蛋白。

研究人员这样设计, 正是希望 CD19 靶点能够让 CAR-T 细胞不断与血液中的 B 淋巴细胞相互作用, 以促进靶向 EGFR 的 CAR-T 细胞的扩增和持续性。

5 MSKCC 开发的 CAR-T 一期临床彰显治疗实体瘤潜力

2018 年 5 月, 在芝加哥举办的第 21 届美国基因与细胞治疗年会 (ASGCT) 上, 来自 MSKCC 的 Prasad Adusumilli 博士介绍了 CAR-T (靶向间皮素 MSLN) 治疗间皮瘤的 I 期临床试验的早期结果, 这种难以治疗的癌症通常会影晌肺周围的胸膜组织。

研究人员使用第二代 CD28 共刺激 MSLN CAR 和 Icaspace-9 安全基因 (IcasM28z), 启动了 I 期临床试验 (NCT02414269), 以确定其治疗安全性以及胸腔内给予 CAR-T 细胞的最大耐受剂量。

临床结果显示: 12 例 MPD (恶性胸膜疾病) 患者 (包括 10 例 MPM, 1 例肺癌, 1 例乳腺癌), 其中一名在 CAR-T 细胞输注后 6 周成功接受了根治性手术切除。6

名患者(第 1 至 31 周)的外周血中检测到了 CAR-T 细胞。T 细胞持续存在与血清 SMRP 水平下降(与治疗前 > 50% 相比)以及成像研究(5 例患者)肿瘤消退的证据。

7 名患者接受了抗 PD-1 检查点抑制剂治疗(Keytruda)，治疗方案结束后，患者没有经历毒性反应。其中一名 MPM 患者的 PET 扫描显示完全缓解，该患者在 CAR-T 细胞输注后 8 个月保持临床上的良好状态，在 31 周时具有外周血和组织中 CAR-T 细胞持续存在的证据。

6 新一代 CART 治疗复发/难治性 IV 期肾细胞癌

2018 年 1 月，上海普珩生物技术有限公司宣布，用于治疗转移性肾细胞癌的两个新型肿瘤酸性微环境激活 CAR-T 产品临床试验信息正式公布在 clinicaltrials.gov 上(NCT03393936)。

该项题为“CCT301 CAR-T 治疗成人复发或难治性 IV 期转移性肾细胞癌的安全性和有效性”的临床试验是基于肿瘤酸性微环境激活技术平台开发的产品全球开展的首个人体临床试验，目前该临床试验已经在上海中山医院及中山医院南院——上海公共卫生临床中心开始临床招募和入组工作。

综上所述，我们相信，随着研究人员对肿瘤微环境以及其他影响 CAR-T 抗肿瘤作用的因素的研究越来越透彻，新型细胞疗法在实体瘤治疗领域一定会得到长足发展。而更好地了解 CAR-T 细胞持续的重要性也是未来研究的一个重点。毕竟，治疗的目的是为恶性肿瘤患者提供持久的、理想的永久性缓解。