

生物产业动态

2018年 第九期

(总第一百二十一期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
第 6 款 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法闪亮登场 !赛诺菲/再生元 LIBTAYO 获美国 FDA 批准.....	1
诺华 CAR-T 细胞疗法 KYMRIAH 与西比曼达成战略合作协议.....	2
FDA14 日批准新型免疫毒素 治疗罕见白血病	4
CSCO 罗氏发布多领域肿瘤临床数据刷新标准	5
国内动态.....	8
行家关注的一致性评价药品 TOP10 进度	8
百亿碳青霉烯类抗生素市场将迎国产 1 类新药	11
全球 25 大药企排名新鲜出炉 江苏恒瑞医药榜上有名	13
人工智能在中医药产业发展中的不同阶段和临床应用	16

国际动态

第 6 款 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法闪亮登场！赛诺菲/再生元

Libtayo 获美国 FDA 批准

法国制药巨头赛诺菲 (Sanofi) 与合作伙伴再生元 (Regeneron) 近日宣布, 双方联合研制的 PD-1 肿瘤免疫疗法 Libtayo (cemiplimab-rwlc) 已获美国 FDA 批准, 用于治疗转移性皮肤鳞状细胞癌 (CSCC) 患者, 以及用于治疗不适合根治性手术或根治性放疗的局部晚期 CSCC 患者的治疗。Libtayo 由此成为美国市场中首个获得监管批准治疗晚期 CSCC 的药物。

FDA 批准 Libtayo 是基于开放标签、多中心、非随机 II 期研究 (Study 1540) 以及来自 I 期研究 (Study 1423) 2 个晚期 CSCC 扩展队列的汇总分析数据。此次分析共纳入了 75 例转移性 CSCC 患者和 33 例局部晚期 CSCC 患者。数据显示, Libtayo 治疗确认的客观缓解率为 47% (95%CI:38-57), 其中完全缓解率为 4%, 所有完全缓解均发生在转移性 CSCC 患者中。在最后一次评估时, 有些患者持续缓解时间超过 15 个月, 有 61% 的患者缓解持续至少 6 个月。安全性方面, 最常见的不良反应包括: 疲劳、皮疹和腹泻。

Efficacy Endpoints*	Metastatic CSCC (n = 75)	Locally Advanced CSCC (n= 33)	Combined CSCC (n = 108)
Confirmed ORR			
ORR (95% confidence interval [CI])	47% (35, 59)	49% (31, 67)	47% (38, 57)
Complete response rate [†]	5%	0%	4%
Partial response rate	41%	49%	44%
DOR			
Range in months	3-15+	1-13+	1-15+
Patients with DOR ≥ 6 months, n (%)	21 (60%)	10 (63%)	31 (61%)

+Denotes ongoing at last assessment

*Median duration of follow-up: metastatic CSCC: 8.1 months; locally advanced CSCC: 10.2 months; combined CSCC: 8.9 months

[†]Only includes patients with complete healing of prior cutaneous involvement; locally advanced CSCC patients in EMPOWER-CSCC-1 required biopsy to confirm complete response.

CSCC 是一种常见的恶性肿瘤, 在美国, 每年约导致 7000 例患者死亡。该病也是第二大最常见类型皮肤癌, 约占美国所有皮肤癌病例的 20%。在早期阶段时,

CSCC 可通过根治性手术或放疗治愈，具有良好的预后。然而，当 CSCC 侵入深层皮肤或邻近组织（局部晚期 CSCC）或扩散到身体其他远端部位（转移性 CSCC），临床治疗选择非常有限。Libtayo 将为这类患者提供一种重要的治疗方案，有望解决该类患者中存在的显著未满足医疗需求。

Libtayo 属于 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法，采用再生元专利化的 Velocimmune 技术平台创造并优化，目前正在再生元与赛诺菲的全球合作协议框架下进行联合开发，用于多种类型癌症的治疗，包括 CSCC、非小细胞肺癌（NSCLC）等。

值得一提的是，此次批准，也使 Libtayo 成为全球第 6 款 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法。该领域之前已有 5 种药物上市，包括默沙东 Keytruda、百时美施贵宝 Opdivo、罗氏 Tecentriq、阿斯利康 Imfinzi、辉瑞/默克 Bavencio。

当前，默沙东 Keytruda 是 PD-(L)1 领域的绝对霸主，在肺癌治疗领域的地位无人能够撼动。不过最近，罗氏和阿斯利康分别公布了 Tecentriq 一线治疗广泛期小细胞肺癌(SCLC)以及 Imfinzi 治疗非转移性 III 期非小细胞肺癌(NSCLC) 的最新数据，有望进一步拓展双方在肺癌细分市场的优势。

诺华 CAR-T 细胞疗法 Kymriah 与西比曼达成战略合作协议

2018 年 9 月 27 日，诺华公司与西比曼生物科技集团（CBMG）于今日宣布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。

⊕ 诺华以 4,000 万美元收购 CBMG 的 1,458,257 股股票，对其开展股权投资，股票价格为每股 27.43 美元

⊕ CBMG 将授权诺华公司在全球范围内使用其特定专有技术

⊕ CBMG 将在中国生产和供应 Kymriah®（tisagenlecleucel）

CBMG 将负责在中国生产和供应 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah®（tisagenlecleucel）。诺华公司则拥有 Kymriah®（tisagenlecleucel）营销许可的独家权利。

在达成许可和合作协议后，CBMG——这家从事癌症免疫疗法和退行性疾病干细胞/“>干细胞疗法临床研究的生物制药公司——将以每股 27.43 美元的价格向诺华公司出售约 9% 的股权，获得 4,000 万美元的股权收购款。诺华公司将在全球范围内获得部分 CBMG CAR-T 相关技术的免许可费知识产权。CBMG 将获得基

于产品净销售额的个位数逐步上升百分比合作付款，同时 CBMG 也将从诺华公司获得制造成本的加成。未来，CBMG 将主要负责制造工艺，诺华公司则拥有 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。

西比曼刘必佐，“与诺华公司的此次合作反映了我们的共同承诺，将上市的 CAR-T 细胞疗法 Kymriah®带给需求患者人数位居全球之首的中国。Kymriah®目前是一种获得美国、欧盟和加拿大，用于两种难以治疗的癌症的创新治疗方案，”CBMG 首席执行官刘必佐表示，“我们希望与诺华公司一起，为中国患者带来首例 CAR-T 细胞疗法。此外，我们还继续专注于开发 CBMG 的一系列免疫肿瘤资产。”

诺华肿瘤细胞与基因事业部高级副总裁兼全球业务负责人帕斯卡尔·塔永 (Pascal Touchon)， “诺华致力于为罹患恶性血液肿瘤，而目前仅有有限治疗方法的儿童和成人患者带来新的治疗方法和希望。我们很荣幸能与 CBMG 在中国展开合作，提升我们的 Kymriah®制造能力，以期让更多需要治疗的患者能够顺利的获得这种创新型一次性治疗方法的机会。”

关于 Kymriah

Kymriah 是一种 CAR-T 的免疫细胞疗法，由宾夕法尼亚大学和诺华公司共同研发的革命性免疫细胞疗法。2017 年 8 月，Kymriah 已通过美国食品和药物管理局 (FDA) 的正式上市批准。

2018 年 5 月 2 日，美国 FDA 批准了诺华的 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah (tisagenlecleucel, CTL019) 第二个适应症，以用于治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者 (先前接受过两次或以上的系统治疗)，其中包括最常见的非霍奇金淋巴瘤形式—弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 以及起因于滤泡性淋巴瘤 (FL) 的高级别 B 细胞淋巴瘤和 DLBCL。

关于西比曼

西比曼是主要从事癌症免疫疗法和退行性疾病干细胞/干细胞疗法开发的临床阶段生物制药公司，中国的 GMP 设施由 12 条独立的细胞生产线组成，其设计和管理均符合中国和美国的 GMP 标准。目前，西比曼在上海已经与多个企业进行了合作，如与 GE Healthcare 开设的“细胞治疗联合实验室”、与赛默飞世尔科技开设“联合细胞治疗技术创新和应用中心”；同时，西比曼产品系列包

括针对 CD20⁻、CD22⁻ 和 B 细胞成熟抗原特异性 CAR-T 化合物的临床前化合物，以及 T 细胞受体和肿瘤浸润淋巴细胞技术。

FDA14 日批准新型免疫毒素 治疗罕见白血病

9 月 14 日，美国 FDA 宣布，批准阿斯利康公司（AstraZeneca）的 Lumoxiti（moxetumomab pasudotox-tdfk）静脉注射剂用于治疗复发性或难治性毛细胞白血病（hairy cell leukemia, HCL）成人患者。这些患者已经至少接受过两种全身性治疗，其中包括嘌呤核苷类似物（purine nucleoside analog）疗法。Lumoxiti 是一种靶向 CD22 的细胞毒素，这是治疗 HCL 患者的第一例细胞毒素疗法。

HCL 是一种罕见的，生长缓慢的血癌，它是由于骨髓生成过多的 B 淋巴细胞而造成的。随着白血病细胞的增多，健康白细胞、红细胞和血小板生成的数量下降。HCL 可能导致严重甚至致命的健康状况，包括感染、出血和贫血。虽然很多患者最初会对疗法产生反应，但是高达 40% 的患者会复发，复发患者的治疗选择非常有限。

Lumoxiti 是一种靶向 CD22 的重组免疫毒素（immunotoxin）。免疫毒素综合了抗体能够靶向运送药物的特异性和毒素杀死肿瘤细胞的效力。Lumoxiti 将 CD22 抗体与抗原结合的部分与一种毒素融合在一起。CD22 是只在 B 淋巴细胞中表达的跨膜蛋白，它在 HCL 细胞表面的受体密度更高，因此是治疗这一癌症的重要靶点。在与 CD22 结合后，这一分子会进入细胞，被处理并且释放出毒素蛋白，它会抑制蛋白转译，从而导致细胞凋亡。Lumoxiti 已经获得 FDA 授予的孤儿药资格，快速通道资格和优先审评资格。

FDA 的批准是基于一项单臂，开放标签的多中心临床 3 期试验。总计 80 名 HCL 患者接受了 Lumoxiti 的治疗，他们至少接受过 2 种全身性疗法的治疗，其中包括嘌呤核苷类似物疗法。这一试验的主要终点为持久的完全缓解（CR），定义为在达到完全缓解后继续维持缓解超过 180 天。30% 参加试验的患者达到持久的 CR，总缓解率（包括部分缓解和完全缓解）为 75%。

“Lumoxiti 填补了 HCL 患者未满足的医疗需求，他们在使用其它 FDA 批准的疗法后疾病继续恶化，” FDA 肿瘤卓越中心主任 Richard Pazdur 博士说：

“美国国家癌症研究所进行的重要研究，带来了这一罕见血癌新疗法的研发和临床试验。”

阿斯利康公司的执行副总裁兼全球肿瘤学部负责人 Dave Fredrickson 先生说：“今天 FDA 批准 Lumoxiti 对 HCL 患者来说是一个重要的里程碑。对于这些患者来说，这一批准是 20 多年来第一款 FDA 批准的针对他们疾病的疗法。”

CSCO | 罗氏发布多领域肿瘤临床数据刷新标准

2018 年，罗氏制药在肺癌、乳腺癌、肝癌、胃肠癌、淋巴瘤等领域的新药研发取得可喜进展，最新公布的试验数据证明，罗氏多款抗肿瘤药物能显著延长患者生存期，降低复发或死亡风险：

ALEX III 期研究结果开启靶向治疗新时代，Alectinib（阿来替尼）用于治疗 ALK 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 中位无进展生存期达 34.8 个月 NEJ026 研究：贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗 EGFR 活化突变 NSCLC 患者，中位 PFS 达到 16.9 个月，显著优于单药组，且耐受性良好。

贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗 EGFR 活化突变晚期非小细胞肺癌患者 III 期 (NEJ026) 研究数据，结果显示联合治疗组中位 PFS 达到 16.9 个月。

APHINITY 研究：帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗组较安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗组复发或死亡风险降低 19%。

PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 联合贝伐珠单抗用于治疗晚期肝细胞癌 Ib 期研究：总体缓解率为 61%。

Polatuzumab 联合 BR 化疗方案 2 期 G029365 研究：复发难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者延长了 4 个月和 7.1 个月的无进展生存期和总生存期。

AXEPT 研究 mXELIRI 方案改写 Pan-Asian ESMO 和 CSCO 结直肠癌指南晚期二线治疗。

肺癌：晚期非小细胞肺癌变为慢性病已成为现实

今年 8 月，国家药监局正式批准阿来替尼（商品名安圣莎？）用于治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)，为该人群患者带来了全新治疗选择。根据国际临床研究 ALEX 结果，阿来替尼用于一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC，将中位无进展生存期 (PFS) 时间延长到 34.8 个月，是现有

标准治疗方案近 3 倍，疾病进展或死亡风险降低 57%，开创了晚期肺癌治疗的新高度，意味着把晚期肺癌变成“慢性病”已经成为现实。

免疫治疗领域，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的第一个 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 临床研究取得突破性进展。研究证实 Atezolizumab 联合抗血管生成药物贝伐珠单抗和化疗无论在总生存期还是无进展生存期均明显优于目前的一线标准治疗贝伐珠单抗联合化疗，特别对于表皮生长因子受体 (EGFR) 或 ALK 阳性和肝转移的人群，疾病死亡风险降低 46%，可成为晚期非鳞 NSCLC 一线治疗的新标准。

抗肿瘤血管生成是一种全新的靶向治疗策略，通过改善肿瘤周围的微环境，阻断营养肿瘤的血管生成。相关研究数据结果显示，抗血管生成药物贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗 EGFR 活化突变晚期 NSCLC 患者是重要的治疗选择，其中位无进展生存期 (PFS) 达到 16.9 个月，且耐受性良好。

乳腺癌：HER2 阳性乳腺癌双靶向疗法患者获益更大，三阴性乳腺癌治疗有望取得突破

众所周知，乳腺癌并非一种单一疾病而是一类疾病，需规范个体化“分型”治疗。HER2 阳性和三阴性乳腺癌 (TNBC) 是两种预后相对较差的亚型，新个体化治疗方案让这些患者获益。

全球 APHINITY 研究证实，靶向药物帕妥珠单抗联合标准曲妥珠单抗和化疗用于 HER2 阳性早期乳腺癌患者辅助治疗时，复发或死亡风险降低 19%，且对于高风险患者获益更大。据悉，今年 8 月，罗氏制药已向国内药监部门递交了相关申请，将为 HER2 阳性乳腺癌患者带来福音。

免疫治疗领域，全球首个在转移性三阴乳腺癌 (mTNBC) 患者人群中公布阳性结果的 III 期免疫治疗研究结果显示了良好效果及安全性，PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 联合化疗白蛋白结合型紫杉醇 (Abraxane) 可显著降低一线转移性或不可切除性局部晚期 TNBC 患者的疾病进展或死亡风险。

淋巴瘤：全新在研药物为复发难治性细胞淋巴瘤患者带来希望

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 中发病率最高的恶性肿瘤。复发难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后极差，而且因受到诊疗水平、耐受性和社会经济等因素的制约，约 50% 的患者无法接受移植治疗。这部分不适

合移植的 R/R DLBCL 患者，因缺乏有效的治疗药物而失去治疗机会。

Polatuzumab vedotin 的出现为复发难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者带来希望。Polatuzumab vedotin 是 CD79b 单克隆抗体联合抗有丝分裂药物 MMAE 的耦联物。研究证实，对于不适合移植的 R/R DLBCL，对比单纯 BR 方案（苯达莫司汀和美罗华组合的化疗方案），Polatuzumab vedotin 联合化疗方案使患者延长了 4 个月和 7.1 个月的无进展生存期和总生存期。Polatuzumab 已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予突破性疗法 (BTD) 认定，被欧洲药物管理局 (EMA) 授予优先药物 (PRIME) 认定，预计将于 2019 年在海外获批。

结直肠癌：低危 III 期结直肠癌化疗缩短三个月

化疗在晚期结直肠癌的综合治疗中占据重要地位。作为一种新型口服化疗药物，卡培他滨与持续静脉滴注的氟尿嘧啶 (5-FU) 疗效与安全性相当，但使用更方便。奥沙利铂联合化疗方案是 III 期结直肠癌的辅助治疗标准方案。但奥沙利铂治疗相关的神经毒性却将伴随患者余生。有研究证实 III 期低危结直肠癌患者化疗可缩短为三个月，减少对患者的损伤。

研究表明使用 3 个月卡培他滨联合奥沙利铂 (CAPOX) 方案，其疗效不亚于六个月亚叶酸钙、5-FU 联合奥沙利铂 (FOLFOX) 方案，但神经毒性降低一半以上。为此，2018CSCO 结直肠癌指南也做了相应修改：III 期低危患者 (T1-3N1) 可考虑 3 个月的 CAPOX 方案辅助化疗。

对于转移性结直肠癌 (mCRC) 的二线治疗，研究显示，伊立替康联合卡培他滨 (mXELIRI) 方案在亚洲人群中二线治疗中的疗效不劣于标准化疗方案亚叶酸钙、5-FU 和伊立替康联合化疗 (FOLFIRI) 且安全可控。Pan-Asian ESMO 指南和 2018CSCO 结直肠癌指南由此首度纳入 mXELIRI+/-Bev 剂量调整方案作为推荐的二线治疗方案。

胃癌：新治疗方案有效提升患者生存率

胃癌患者在接受治疗前应接受 HER2 检测已成为共识。HER2 阳性胃癌患者一般预后较差，需进行抗 HER2 治疗。曲妥珠单抗是国内最早获得批准治疗胃癌的靶向药物，化疗联合曲妥珠单抗可显著延长 HER2 阳性的晚期胃癌总生存期。一项中国多中心研究给出了更优策略，多西他赛及卡培他滨联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者，OS 和 PFS 达到 20.9 个月及 8.1 月，均好于之前方案研

究结果，且安全性良好，为 HER2 阳性乳腺癌患者带来新的治疗方案。

在临床实际当中，初诊即为局部晚期的胃癌患者大概占全部的 70%左右，这类患者单独手术疗效不佳，需要围手术期的辅助治疗。研究证实，卡培他滨联合奥沙利铂 (XELOX) 方案围手术期治疗可切除胃癌的疗效和安全性令人满意，可以推荐其用于术前新辅助治疗。

肝癌：免疫治疗与靶向联合用药将大幅提升缓解率

“起病隐匿”是肝癌最显著的特征，80%的患者一经发现就已属晚期，只能通过化疗、靶向治疗等手段治疗。然而，肝癌靶向治疗药物一直效果不尽如人意，免疫治疗药物加靶向药物联合治疗的方案将改变肝癌治疗“一药难求”的局面。PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 联合贝伐珠单抗用于晚期肝细胞癌一线治疗的研究显示：35 例可评估患者当中，中央独立影像学评估有 2 例达到完全缓解，16 例部分缓解，确认总体缓解率为 51%，显示了良好早期疗效和安全性。

国内动态

行家关注的一致性评价药品 TOP10 进度

一致性评价一直是行业人士比较关注的话题，小编根据用户在药智一致性评价进度数据库对一些药品搜索频次情况，对排名前 10（同药物活性成分选择其中搜索频率最高的剂型）的药品进行了整理简析。

TOP1 阿莫西林胶囊

2018 年 4 月 8 日珠海联邦制药（中山）获批

2016 年至今此药进行一致性评价的企业有 61 家，25 家进行了 BE 备案，25 家企业开展 BE 实验，完成 BE 的有 14 家，目前进行申报的有 8 家企业，获得批准只有珠海联邦制药。

阿莫西林胶囊主要用于敏感菌（不产 β 一内酰胺酶菌株）所致下列感染：儿科抗生素，主要用于中耳炎、鼻窦炎、咽炎、扁桃体炎、泌尿生殖道感染、皮肤软组织感染、急性支气管炎、肺炎等下呼吸道感染。

TOP2 瑞舒伐他汀钙片

2017 年 12 月 29 日南京正大天晴制药获得批准，2018 年 2 月 24 日浙江京新

药业获得批准，2018年7月24日浙江海正药业获得批准。

2016年至此药今进行一致性评价的企业有5家，且均完成了BE后进行申报，目前获得批准的企业分别是南京正大天晴制药、浙江京新药业及浙江海正药业，南京先声东元制药和鲁南贝特制药还未获得批准。

瑞舒伐他汀钙片主要用于经饮食控制和其它非药物治疗（如：运动治疗、减轻体重）仍不能适当控制血脂异常的原发性高胆固醇血症（IIa型，包括杂合子家族性高胆固醇血症）或混合型血脂异常症（IIb型）。也适用纯合子家族性高胆固醇血症的患者，作为饮食控制和其它降脂措施（如LDL去除疗法）的辅助治疗，或在这些方法不适用时使用。

TOP3 盐酸二甲双胍片

盐酸二甲双胍片目前石药欧意申请的仿制药获批，为中美共线产品获得批准，视同通过一致性评价。

2016年至今进行一致性评价的企业有51家，其中49家进行了参比备案，28家进行了BE备案，29家企业开展BE实验，完成BE的有19家，目前进行申报的有5家企业，分别是北京四环制药、广东华南药业、贵州天安药业、北京京丰制药及上海信谊天平药业。

盐酸二甲双胍片主要用于单纯饮食控制不满意的II型糖尿病病人，尤其是肥胖和伴高胰岛素血症者，用本药不但有降血糖作用，还可能有减轻体重和高胰岛素血症的效果。对某些磺酰脲类疗效差的患者可奏效，如与磺酰脲类、小肠糖苷酶抑制剂或噻唑烷二酮类降糖药合用，较分别单用的效果更好。亦可用于胰岛素治疗的患者，以减少胰岛素用量。

TOP4 苯磺酸氨氯地平片

2018年2月24日江苏黄河药业获得批准、2018年6月28日扬子江药业集团上海海尼药业药业获得批准、2018年8月7日华润赛科药业获得批准。

2016年至今进行一致性评价的企业有45家，其中43家进行了参比备案，29家进行了BE备案，28家企业开展BE实验，完成BE的有15家，目前进行申报的有11家企业，3家企业获得批准，分别是江苏黄河药业、扬子江药业集团上海海尼药业药业、华润赛科药业。

苯磺酸氨氯地平片主要用于（1）高血压（单独或与其他药物合并使用）。

(2) 心绞痛：尤其自发性心绞痛（单独或与其他药物合并使用）。

TOP5 阿奇霉素片

2018 年 4 月 8 日石药集团欧意药业获得批准

2016 年至今进行一致性评价的企业有 36 家，其中 35 家进行了参比备案，7 家进行了 BE 备案，4 家企业开展 BE 实验，完成 BE 的只有 1 家，目前进行申报的有 1 家企业，石药集团欧意药业参比备案后直接进行申报，于 2018 年 4 月 8 日获得批准。

阿奇霉素片主要用于化脓性链球菌引起的急性咽炎、急性扁桃体炎；敏感细菌引起的鼻窦炎、中耳炎、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作；肺炎链球菌、流感嗜血杆菌以及肺炎支原体所致的肺炎；沙眼衣原体及非多种耐药淋病奈瑟菌所致的尿道炎和宫颈炎；敏感细菌引起的皮肤软组织感染。

TOP6 厄贝沙坦片

2017 年 12 月 29 日海正辉瑞制药、浙江华海药业获得批准

2016 年至今进行一致性评价的企业有 9 家，其中 8 家进行了参比备案，5 家进行了 BE 备案并开展 BE 实验，完成 BE 的只有 3 家，目前进行申报的有 5 家企业，扬子江药业直接进行了申报，海正辉瑞制药及浙江华海药业参比备案后直接进行申报，于 2017 年 12 月 29 日 2 家企业都获得批准。

TOP7 阿托伐他汀钙片

2018 年 5 月 14 日北京嘉林药业获得批准、2018 年 7 月 13 日浙江新东港药业获得批准

2016 年至今进行一致性评价的企业有 4 家，分别是北京嘉林药业、浙江新东港药业、上海诺华贸易及辉瑞制药，目前从参比备案到 BE 备案到开展 BE 到完成 BE 并进行申报获得批准的企业 2 家。

阿托伐他汀钙片主要用户原发性高胆固醇血症患者，包括家族性高胆固醇血症（杂合子型）或混合性高脂血症（相当于 Fredrickson 分类法的 IIa 和 IIb 型）患者，如果饮食治疗和其它非药物治疗疗效不满意，应用本品可治疗其总胆固醇升高、低密度脂蛋白胆固醇升高、载脂蛋白 B 升高和甘油三酯升高。在纯合子家族性高胆固醇血症患者，阿托伐他汀钙可与其它降脂疗法合用或单独使用（当无其它治疗手段时），以降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇。

TOP8 吲达帕胺片

吲达帕胺片目前无企业获得批准一致性评价。

2016 年至今进行参与一致性评价企业有 20 家,进行参比备案的企业 18 家,进行 BE 备案的有 10 家,开展 BE 的企业 14 家,完成 BE 的 7 家,进行申报的有 4 家,分别是重庆药友制药、广东安诺药业、天津太平洋制药及国药集团工业。

吲达帕胺片主要用于治疗高血压。

百亿碳青霉烯类抗生素市场将迎国产 1 类新药

近日,四环医药发布公告称,该集团自主研发的 1 类创新药百纳培南已正式进入中国 II 期临床试验。据悉,百纳培南是国内第一个自主创新的碳青霉烯类抗生素,已获得的临床及临床前研究数据显示,百纳培南具有良好的抗菌活性和安全性,半衰期长,支持每日一次给药,明显优于同类已上市药物。米内网数据显示,2017 年中国公立医疗机构终端碳青霉烯类的市场规模已经上涨至 97 亿元, TOP4 企业包括了默沙东、日本住友制药、深圳海滨制药、正大天晴药业集团,其销售额均超过 10 亿元。

碳青霉烯类有望成为全身用抗菌药中第五个百亿市场

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、城市社区中心以及乡镇卫生院(简称中国公立医疗机构)终端,全身用抗感染药物的市场规模已经上涨至 1919.7 亿元,增长率为 4.04%。在“限抗令”的影响下,全身用抗菌药的销售额增速继续放慢,仅为 2.14%,但市场份额仍占超过八成。其中,头孢类、青霉素类、喹诺酮类抗菌药、大环内酯类和林可胺类四个小类的市场规模已超百亿,而碳青霉烯类则以接近 97 亿元排在第五,市场份额从 2013 年的 4.37%上涨至 2017 年的 6.20%。

从市场格局来看,碳青霉烯类产品的主要市场仍是城市公立医院以及县级公立医院,其中城市公立院所占份额保持在 80%以上。

TOP4 企业销售额均超 10 亿,合计市场份额超六成

在中国公立医疗机构终端,碳青霉烯类 TOP4 企业分别是默沙东、日本住友制药、深圳海滨制药、正大天晴药业集团,2017 年四大企业的碳青霉烯类产品在中国公立医疗机构终端的销售额为 21 亿元、15.7 亿元、12.1 亿元和 11.4 亿

元，合计市场份额为 62.18%。

2017 年在中国公立医疗机构终端销售额超过 10 亿元的碳青霉烯类品牌包括了默沙东的注射用亚胺培南西司他丁钠、日本住友制药的注射用美罗培南、深圳海滨制药的注射用美罗培南以及正大天晴药业集团的注射用比阿培南。

亚胺培南西司他丁钠是默沙东在 1979 年研制开发，于 1985 年在德国首次上市，1985 年 11 月 26 日在美国批准上市。该产品在国内上市后一直占据着碳青霉烯类品牌的榜首位置，2017 年在中国公立医疗机构终端的销售额超过 19 亿元，市场份额接近 20%。

美罗培南是第二代碳青霉烯类广谱抗生素，也是第一个可单独使用的碳青霉烯类抗生素。美罗培南由日本住友制药公司与英国 ICI 制药公司开发，1994 年最早在意大利上市，1999 年进入中国市场。美罗培南在国内开发较早，是国内目前批文最多、应用最广泛的一个品种，2017 年在中国公立医疗机构终端的销售额超过 49 亿元，领军企业日本住友制药与深圳海滨制药的市场份额分别为 32.01%、23.94%。

比阿培南是由日本 Lederle 公司和美国氰氨公司于 1989 年开发，2002 年在日本上市，2008 年进入中国市场。2017 年在中国公立医疗机构终端的销售额接近 17 亿元，领军企业为正大天晴药业集团，所占的市场份额超过 67%。

1 类创新药百纳培南、艾帕培南均获批临床

四环医发布公告称，百纳培南是国内第一个自主创新的碳青霉烯类抗生素，已获得中国、美国专利授权，临床上拟用于治疗产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)细菌引发的感染，以及多种复杂性感染等。目前百纳培南已正式进入中国 II 期临床试验，此次试验为一项多中心、随机、双盲、阳性对照的 II 期临床试验，以评估该新药治疗复杂性尿路感染(包括肾盂肾炎)的安全性和有效性，拟入组约 120 例患者。

已获得的临床及临床前研究数据显示，百纳培南具有良好的抗菌活性和安全性，半衰期长，支持每日一次给药，明显优于同类已上市药物。该新药广谱、强效的抗菌活性与美罗培南、厄他培南可比，其中对肠杆菌属的抗菌活性优于亚胺培南。

2008 年，四环医药收购山东轩竹医药科技有限公司的 60% 股权，以提高集团

研发创新药物的能力。2012年，四环医药继续收购山东轩竹余下40%权益，至此，山东轩竹成为该集团的全资附属公司。据米内网数据显示，山东轩竹获批临床的1类碳青霉烯类抗生素除了百纳培南外，还有艾帕培南。

结语

碳青霉烯类药物的抗菌谱广、抗菌活性强，对呼吸系统感染、败血症、泌尿系统感染、生殖系统感染以及胆道感染、腹腔感染、皮肤软组织感染等都有很好的疗效。尽管碳青霉烯类药物是抗菌谱最广的一类抗生素，但其研究开发速度比较缓慢，而抗生素的广泛应用也使得细菌的耐药性不断增加，给临床抗感染治疗带来新的挑战。市场规模不断上涨，也令新药上市后的爆发力备受关注，尽管百纳培南目前在临床阶段，但也为国内全身用抗细菌药市场带来了新希望。

全球 25 大药企排名新鲜出炉 江苏恒瑞医药榜上有名

日前，全球知名的数据统计与分析机构 GlobalData 依照 2018 年上半年的市值，公布了全球 25 大药企名单，强生、辉瑞、以及罗氏位列前三。值得一提的是，在这份榜单中，我们也看到了江苏恒瑞医药的名字，这是唯一一家跻身该榜单的中国医药企业。

正如 GlobalData 所指出的那样，这些大型医药企业在 2018 年，都有着不少动态，也取得了喜人的成绩。我们将用两篇文章，为各位读者朋友们整理这些药企在 2018 年取得的进展。

强生（J&J）

强生公司今年有多款药物获批，涉及多个不同的疾病领域。其中于今年 2 月获批上市的 Erleada 是首款治疗非转移性前列腺癌的新药，7 月获批的 Symtuza 则能治疗 HIV-1 感染。

在研发方面，其泛 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂 erdafitinib 已获得美国 FDA 颁发的突破性疗法认定，有望治疗转移性尿路上皮癌。而其一款广受关注的抗抑郁药 esketamine，也于本月递交了上市申请。此外，强生还与 Theravance Biopharma 达成了 10 亿美元的研发合作，治疗炎症性肠病。

辉瑞（Pfizer）

今年辉瑞最受人关注的新闻之一，便是这家知名药企对公司架构做出的调整。

调整之后，辉瑞将专注创新药、仿制药、消费者医疗健康三大领域，更好地满足其在全世界的业务发展需求。

在新药研发方面，辉瑞有多款药物获得 FDA 颁发的突破性疗法认定，这包括了其 20 价肺炎链球菌疫苗 PF-06482077、乙型脑膜炎球菌疫苗 Trumenba、治疗肺癌的 Xalkori、治疗特应性皮炎的 JAK1 抑制剂 PF-04965842、以及治疗斑秃的 JAK3 抑制剂 PF-06651600。

在其他临床研发领域，辉瑞也进展颇丰。今年 4 月，其非小细胞肺癌新疗法 dacomitinib 获优先审评资格，有望本月获批；其骨关节炎新药 tanezumab 抵达所有 3 期临床终点；其治疗杜氏肌营养不良的基因疗法临床项目也正式启动。

除此之外，辉瑞还积极布局多个新兴领域，譬如蛋白降解疗法（与 Arvinas 合作，8.3 亿美元）、mRNA 流感疫苗（与 BioNTech 合作，4.25 亿美元），以及人工智能研发新药（与 Atomwise 合作）。

罗氏 (Roche)

罗氏的重磅免疫疗法 Tecentriq 在今年可谓是亮点不断。它与化疗组成的联合疗法在三阴性乳腺癌和小细胞肺癌中都达到了 3 期临床的共同终点，其与 Avastin 组成的联合疗法也获得了美国 FDA 的突破性疗法认定，治疗肝细胞癌。

Tecentriq 之外，罗氏还在多个疾病领域取得了喜人进展。其重磅抗流感新药 Xofluza (baloxavir marboxil) 在日本获批；其自闭症新药 balovaptan、预防食物过敏的新药 Xolair、以及血友病疗法 Hemlibra 纷纷获得突破性疗法认定；而其亨廷顿病新药也在早期临床试验中证明了自己的潜力。

除了临床研发上的进展，罗氏在今年给我们带来了许多重磅收购与研发协议。今年早些时候，罗氏以 19 亿美元收购 Flatiron Health，并以 24 亿美元完成了对 Foundation Medicine 的收购。最近，它则与 MacroGenics (3.8 亿美元) 和 PureTech (10 亿美元) 达成协议，开发 DART 疗法，以及递送核酸疗法的外泌体技术。

诺华 (Novartis)

诺华的 CAR-T 疗法 Kymriah 在今年斩获了第二个适应症，治疗大 B 细胞淋巴瘤。此外，其 Tafinlar 与 Mekinist 联合疗法也获得了 FDA 的批准，治疗 BRAF V600 突变黑色素瘤。

临床研发方面，其 PI3K 抑制剂 alpelisib 抵达 3 期临床终点，有望于近期递交上市申请。诺华的另一款引人注目的药物 canakinumab 则在临床分析中表明可以减少一半痛风发作。

此外，今年诺华以 87 亿美元收购基因疗法公司 AveXis，体现了其在这一新兴领域的进一步布局。

默沙东 (MSD)

默沙东的诸多进展与其重磅疗法 Keytruda 有关。今年，它获批治疗原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL) 与难治或转移性宫颈癌。它还获批与 Alimta 和化疗联用，一线治疗非小细胞肺癌，这是通过 FDA 今年早些时候颁布的“实时肿瘤学评估” (Real-Time Oncology Review, RTOR) 试点项目而授予的。

此外，Keytruda 还在单药一线治疗非小细胞肺癌、梅克尔细胞瘤、以及肝细胞癌上获得了优先审评资格。其与 Lenvima 组成的联合疗法也获得了 FDA 的突破性疗法认定，治疗肝细胞癌，以及肾细胞癌。

Keytruda 之外，默沙东也取得了不少优异进展。其新药 Pifeltro 在 8 月获批，治疗 HIV-1 感染。药明康德协助默沙东研发的 Zepatier (择必达) 也在今年获国家药品监督管理局批准。其 9 价 HPV 疫苗 Gardasil 获 FDA 优先审评，预防 HPV 相关癌症。

默沙东也通过研发合作与收购，来深耕癌症新药研发。今年，这家公司与 Moderna (1.25 亿美元) 和卫材 (60 亿美元) 达成合作，分别研发癌症疫苗与其他抗癌组合。而它对 Viralytics 的 3.94 亿美元收购，则体现了其在溶瘤疗法上的关注。

艾伯维 (AbbVie)

今年 7 月，艾伯维新药 Orilissa 获美国 FDA 批准上市，治疗子宫内膜异位。其重磅疗法 Imbruvica 与 Rituxan 组成的联合疗法也获得批准，治疗华氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, WM)。这也是 Imbruvica 在过去五年里获得的第九项批准。

艾伯维的两款在研新药也在今年取得了积极进展，其银屑病疗法 risankizumab 最近公布了多项 3 期临床结果，特异性皮炎疗法 upadacitinib 也在今年获得了突破性疗法认定。

研发合作方面,艾伯维与Calico达成了10亿美元的合作,进军抗衰老领域。而其与Voyager Therapeutics达成的2.24亿美元合作,也预示着艾伯维对神经退行性疾病的看重。

安进 (Amgen)

今年5月,安进的偏头痛新药Aimovig获得美国FDA的批准上市,这也是首款针对CGRP通路的偏头痛预防性疗法。此外,其在研新药romosozumab也于今年7月向美国FDA递交了上市申请,有望获批治疗骨质疏松症。

诺和诺德 (Novo Nordisk)

诺和诺德在今年取得的诸多进展都和糖尿病有关。其口服索马鲁肽在3a期临床试验里取得了积极进展,能有效降低HbA1c。此外,这家公司也分别与Kallyope和reMYND展开合作。与前者的合作将带来创新肥胖症和糖尿病疗法,与后者的4.13亿美元合作则将专注于糖尿病。

雅培 (Abbott)

今年,雅培有多款医疗器械获得美国FDA的批准,这包括了一款血糖监控系统,一款心脏瓣膜修复装置,一款应用于儿童的心脏瓣膜。

拜耳 (Bayer)

拜耳的血友病新疗法Jivi于今年8月获得美国FDA的批准。其与Loxo Oncology带来的重量级抗癌疗法larotrectinib则获得了FDA的优先审评资格,有望在今年11月26日前获批。

人工智能在中医药产业发展中的不同阶段和临床应用

随着人工智能技术在生命科学领域的作用越来越明显,中医药产业在人工智能的潮流中迎来新的发展良机。

人工智能是研究、开发用于模拟、延伸和扩展人的智能的理论、方法和技术及应用系统的一门新的技术科学。

国务院发布的《新一代人工智能发展规划》明确表示,人工智能发展进入新阶段,已经成为国际竞争的新焦点,成为经济发展的新引擎,将带来社会建设的新机遇,同时发展的不确定性也将带来新挑战。

目前,人工智能技术在生命科学领域已经取得了实际应用,如智能医学影像

识别、病理人工智能辅助诊断、智能健康管理、智能药物研发、智能诊疗、智能手术导航系统和健康大数据等方面。

1. 中医药有着悠久的发展历史、丰富的实践经验和海量的文献，但资源挖掘利用不足，将直接影响发展和传承效率。中医与西医的发展模式大相径庭，西医从实验数据中归纳提炼经验，再通过时间检验、修正、发展成理论；而中医则是在临床试验中不断总结、摸索，经验极具个性化，总体发展缓慢且困难。

长期以来，我国中医药工作面临两“难”：一难是名老中医临床经验传承与发展；二难是提升基层中医药服务能力。名老中医学术经验的传承效率不高，传统的师带徒模式成长周期长、培养人才数量少，难以满足临床需求。此外，临床产生的大量中医药诊疗数据，尤其是中西医诊疗的综合信息资源整体利用度不高，存在数据资源浪费情况。

随着人工智能技术在生命科学领域的作用越来越明显，中医药产业在人工智能的潮流中迎来新的发展良机。

人工智能的理念和技术在中医药的传承和发展中，可分为三个阶段：一是人工智能技术挖掘中医药数据；二是人工智能技术辅助中医诊疗及辅助学习系统；三是中医药人工智能技术融入全生命周期健康维护。

第一阶段：人工智能技术挖掘中医药数据

将众多中医古籍、临床资料数字化，大力挖掘相关数据并进行分析，形成经验，辅助临床诊疗工作。

中医药数据挖掘已被广泛应用于中医药古籍的检索和名老中医经验的挖掘整理中。目前常用的方法包括频数分析、关联分析、复杂网络分析、聚类分析等。大数据技术促进了传统中医药典籍电子化，如《中华医典》等书籍和数据库，这有助于充分挖掘历代中医药知识。同时，中医药现代化研究也积累了大量中药和方剂的药理研究资料和作用机制的资料，形成了标准的数据库。

目前，中医药标准化工作已经完成对中医疾病病名、证候、中药药名、方剂名等的标准构建。但是面对中医药数据的复杂性，传统的统计分析工具和简单的数据挖掘技术已经不能满足中医药信息化发展的需求，因此需要人工智能的深度进一步对大数据进行分析和处理。

第二阶段：人工智能技术辅助中医诊疗及辅助学习系统

人工智能技术拥有独立自主的诊疗功能,通过大数据学习可达到与临床专家高度匹配的诊疗结果,此时人工智能技术在临床辅助诊疗中可发挥一定的主动性。同时,还可利用已达到中医临床专家水平的人工智能技术培养中医人才,提高中医药传承效率,促进中医药传承。

在中医智能诊断方面,目前四诊客观化的研究已经取得阶段性成果。脉诊和舌诊的客观量化已经有了长足进步,这或将改变传统诊断受医师主观意识、经验积累影响,以及受限于环境因素,缺乏客观指标而难以重复的问题。

第三阶段:中医药人工智能技术融入全生命周期健康维护

人工智能技术将中医全面融入生活,从健康管理、诊断、治疗等方面全方位服务患者,相应的人工智能技术能独立完成临床任务。

在数据挖掘和辅助诊疗及辅助学习相关技术均比较成熟的状态下,进一步将中医药领域的人工智能技术融入健康管理,真正应用于相关疾病的一级预防及二级预防中,充分发挥中医药治未病的理念,使中医药理念融入到日常生活中。

中医对于未病的理解更深入,不同于现代医学主要针对某一种或某几种常见疾病的健康管理,中医是通过对不同个体的望闻问切,然后根据个体的体质及相关危险因素选用针对性的干预措施,以实现整体调节,可更好实现“未病先防、既病防变、愈后防复”。

基于人工智能技术建立中医药健康管理云平台可以实现高效的人机对话并进行相关信息的处理分析,能根据每个人的不同体质状况给出相应的健康处方,对不同体质个体进行相应的调整改善,做到精准化个体化医疗保健,同时跟踪随访、收集健康大数据,开发并完善疾病预测模型和疾病筛查模型的建模策略与方法。

2. 当前,我国中医人工智能正处于第二个阶段的研究发展中。

辅助诊疗系统是人工智能在医疗领域的最大应用场景,在中医领域亦然。目前,部分企业研发的中医智慧化诊疗系统已经初具临床应用价值。

1. 悬壶台中医辅助诊疗系统

这是由微医联合莲芯健康共同开发的,运用“中医辨证论治系统”结合互联网、人工智能技术,搭建的悬壶台——中医健康信息云平台,提供中医电子病历、辅助开方、心脑血管疾病、中医药知识库、中医治未病、集成 HIS 系统串联服务,

普及和提升各级医疗卫生机构的中医药服务能力和诊疗水平。

该平台已接入 320 多家医疗机构，多家区域医疗平台，累计处方量达 2200 万余张。

2. 中医综合诊断系统

由芜湖圣美孚科技有限公司研发的“中医综合诊断系统”，有五大组成模块，分别是中医脉象诊断系统、舌面象诊断系统、中医体质辨识系统、个性化养生调理系统，经典处方系统。

该产品以中医脉象诊断为基础，采用全自动气体加压方式，中医脉象诊断，利用计算机，通过袖带式传感器，在桡动脉寸、关、尺三个部位检测脉象信号，模仿中医医师指法，按照中医举、按、寻的诊脉过程，浮、中、沉散布全自动气体加压取脉，采集八个不同压力段的脉象波形自助选择最佳压力波形，并将脉象的位、数、形、势和脉图的各项参数自动分析，以判定出 28 类脉。

该产品采用专业拍摄光源，运用计算机标准化技术，对舌（舌色 14 种、舌络 3 种、舌形 9 种、舌态 5 种、苔色 4 种、苔质 12 种），对面（唇色 6 种，面色 17 种，面部光泽 3 种，局部特征 3 种）进行信息采集和分析，按照中华中医药学会标准 ZYYXH/T157-2009《中医体质分类与判定》的要求进行问诊，并对 9 种基本体质及 44 种复合体质进行自动判别。

3. 乌镇国医云脑

“乌镇国医云脑”由道生医疗、金灯台信息与泰坤堂共同搭建，由“道生中医云脑”的核心技术汇聚成果，它以四诊仪为载体，以海量中医药大数据、中医特色机器学习算法、强大云计算能力为基础技术要素，具备了感知、连接、语言、决策 4 大中医人工智能能力，能够读懂中医语言，像中医师一样思考，像名医导师一样给出答案，是基层年轻中医师的最强中医外脑，是中医领域目前最前沿的人工智能创新成果。

目前，该系统已在国医大师刘敏如女科医系“起伏脉”临床经验研究、名中医俞瑾 PCOS 分型诊治研究、名老中医张云鹏脂肪肝诊治经验智能挖掘、名中医王翘楚失眠诊治经验智能挖掘等领域开展应用。

在进行中医相关人工智能研究时，中医领域人才需要与人工智能专家紧密结合，使相关人工智能技术保留中医药精髓，贴近临床实际需求。

此外，中医药大数据分析和机器学习需要真实可靠的数据，而无论是作为输入的症状、体征、检测指标还是作为输出的疾病种属、证候类型以及最终的诊疗方案，都应该采用统一的、尽可能规范化、客观量化的体系及规则进行标定。