

第 71 期

2018 年 12 月 24 日

生物产业信息 E-讯刊



深圳市生命科学与生物技术协会

深圳市艾卫德创客发展促进中心

广东生物医药产业技术创新联盟

深圳市体外诊断产业技术创新战略联盟

目 录

一、新药上市.....	2
二、临床试验进展.....	3
三、投融资讯.....	4
四、政策法规.....	5
1、国家医保局：DRGs 付费国家试点城市开始申报！	5
2、深圳公立医院全面取消耗材加成，看病调价 974 项.....	5
3、4+7 带量采购预中标结果出炉 最大降价幅度超 90%.....	6
4、国家卫健委：2020 年底将基本消除碘缺乏病等主要流行地方病.....	7
5、国家卫健委公布首批 231 家肿瘤多学科诊疗试点医院.....	7
五、科研进展.....	7
1、最新研究：科学家借助循环肿瘤细胞移植模型揭示三阴性乳腺癌的转移机制	7
2、Science 评 2018 年度十大科学突破，“基因编辑”入负面事件.....	8
3、2018 全球癌症统计数据出炉，肺癌发病率和死亡率位列第一.....	9
4、一文看懂肿瘤免疫疗法四大最新进展.....	10
5、大幅改善 CAR-T 癌症治疗效果，梅奥诊所公布最新临床前研究成果	11

一、新药上市

商品名	通用名	企业	适应症	批准单位	时间	备注
Dengvaxia		赛诺菲	登革热疫苗	EC	2018年12月	四价减毒活疫苗，预防由所有4种血清型登革热病毒所引起的登革热疾病
Kisqali	ribociclib	诺华	乳腺癌	EC	2018年12月	扩大 Kisqali 适应症
Suglat	伊格列净 L-脯氨酸	安斯泰来	1 型糖尿病	日本 PMDA	2018年12月	Suglat 于 2014 年 1 月获批 2 型糖尿病适应症
Visanne	dienogest	拜耳	子宫内膜异位症 (EMs)	NMPA	2018年12月	新型选择性孕激素受体激动剂
Bevespi Aerosphere	格隆溴铵/富马酸福莫特罗	阿斯利康	缓解慢性阻塞性肺病 (COPD) 成人患者	EC	2018年12月	之前，该药已获美国、加拿大、澳大利亚、土耳其、中国台湾批准，作为一种双效支气管扩张剂，用于 COPD 患者的长期维持治疗
拓益	PD-1 单抗	君实生物	既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤	NMPA	2018年12月	
Perjeta	帕妥珠单抗注射液	罗氏	具有高复发风险的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗	NMPA	2018年12月	进口注册
爱瑞卓	roxadustat	阿斯利康	正在接受透析治疗的患者因慢性肾脏病(CKD)引起的贫血	NMPA	2018年12月	全球首创

商品名	通用名	企业	适应症	批准单位	时间	备注
Nplate	romiplostim	安进	免疫性血小板减少症（ITP）	FDA	2018年12月	免疫性血小板减少症（ITP）持续至少6个月并且对皮质类固醇、免疫球蛋白或脾切除术应答不足的1岁及以上儿科患者
Vemlidy	富马酸丙酚替诺福韦片	吉利德	慢性乙型肝炎成人及青少年患者的治疗	NMPA	2018年12月	10年来中国市场批准治疗乙肝的首个新口服药物
Harvoni	来迪派韦 90mg/索磷布韦 400mg	吉利德	治疗 1-6 型慢性丙型肝炎病毒感染的成人及 12-18 岁青少年患者	NMPA	2018年12月	
Descovy	恩曲他滨/丙酚替诺福韦	吉利德	治疗成人和青少年的 HIV-1 感染	NMPA	2018年12月	

二、临床试验进展

药品名	企业	适应症	临床试验结果
Roxadustat III 期	阿斯利康	慢性肾脏病（CKD）	OLYMPUS（非透析依赖）和 ROCKIES（透析依赖）均达到了主要终点
Lynparza III 期	阿斯利康	复发性 BRCA 突变晚期卵巢癌	ORR、PFS、OS 达到了主要终点
satralizumab III 期	罗氏	视神经脊髓炎谱系障碍（NMOSD）	与安慰剂组相比，satralizumab 治疗组复发风险实现了统计学意义的显著降低。
PB272 (neratinib) III 期	Puma	HER2 阳性乳腺癌	显著延长无进展生存
fremanezumab IIIb 期	梯瓦	预防性治疗偏头痛	与安慰剂相比，接受 fremanezumab 治疗的患者表现出显著改善
Tremfya (guselkumab) III 期	杨森	治疗成人中度至重度斑块状银屑病	疗效优于目前银屑病的标准疗法

药品名	企业	适应症	临床试验结果
SPN-812 III 期	Supernus Pharmaceuticals	儿童注意力缺陷 多动障碍 (ADHD)	主要终点为在试验结束时 ADHD RS-5 评分与基线相比的变化。SPN-812 治疗的患者在 6 周后评分下降分别为 16.6 ($p=0.0004$) 和 17.7 ($p<0.0001$), 而安慰剂组评分下降 10.9
Talicia III 期	RedHill	治疗幽门螺杆菌 感染	Talicia 治疗组有 84% 的患者根除了幽门螺杆菌, 对照组为 58%, 数据具有高度统计学显著差异 ($p<0.0001$)
Kadcyla III 期	罗氏	治疗 HER2 阳性 早期乳腺癌	与赫赛汀相比, Kadcyla 显著降低 iDFS 50% ($HR=0.50$, 95% CI 0.39-0.64, $p<0.0001$)
ALKS 3831 III 期	Alkermes	治疗精神分裂症	ALKS 3831 能够提供奥氮平的强力抗精神分裂疗效, 并且显著改善了对患者体重的影响
Rxulti II 期	大冢	创伤后应激障碍 (PTSD)	与安慰剂组相比, brexpiprazole+舍曲林联合治疗组 PTSD 症状 (采用 CAPS-5 总分评价) 表现出显著改善 ($p<0.01$)

三、投融资资讯

序号	企业	领域	领头机构	融资金额	投资阶段
1	恺伟生物	靶点蛋白研发平台	德晖资本	3000 万人民币	Pre-A
2	医华移动	医学信息服务平台	恩华药业	1500 万人民币	战略投资
3	至本医疗	二代测序检测技术	远翼投资	未公开	B 轮
4	西藏 莱美德济	医药用品批发商	莱美药业	未公开	战略投资
5	领星生物	肿瘤精准医疗服务 平台	挚信资本	3000 万美元	A+轮
6	华得森生物	外诊断试剂生产原料	点石医械基金	5000 万人民币	A 轮
7	格源致善	肿瘤疫苗	合力投资	数千万人民币	天使轮
8	良医汇	肿瘤领域的教育和 科普平台	丹麓资本	数千万人民币	B 轮
9	合源生物	细胞治疗	丹麓资本	1.63 亿人民币	A 轮
10	优亿医疗	可视化喉镜设备	毅达资本	数千万人民币	战略投资

序号	企业	领域	领头机构	融资金额	投资阶段
11	赛赋医药	临床前 CRO	宁波展旭	未公开	C 轮
12	安钛克医疗	医疗器械及设备研发	鼎心资本	数千万人民币	A 轮
13	康沣生物	冷冻消融设备和导管	比邻星创投	数千万人民币	A+轮
14	裕策生物	肿瘤精准免疫治疗	IDG 资本	2 亿人民币	B 轮
15	凯联医疗	承接海外的技术转移与跨境投资业务	斯道资本	5000 万人民币	B 轮
16	安杰思医学	微创介入诊疗领域	元生创投	数千万人民币	A 轮
17	暖阳医疗	肿瘤患者咨询服务平台	华旦碧峰	数百万人民币	天使轮
18	冬泽特医	特殊医学用途配方食品	投资方未披露	2000 万人民币	A 轮
19	泽德医药	创新药物	赛伯乐投资	未公开	A 轮
20	创怀医疗	移动智能医疗产品	蓝色彩虹科技	数千万人民币	A 轮
21	复诺健	肿瘤免疫创新药物研发	国药资本	1000 万美元	战略投资
22	领晟医疗	新靶点创新药研发	深圳瑞享源	未公开	A+轮

四、政策法规

1、国家医保局：DRGs 付费国家试点城市开始申报！

20 日，国家医保局发布《关于申报按疾病诊断相关分组付费国家试点的通知》，通知指出，正在研究制定适合我国医疗服务体系和医保管理能力的按疾病诊断相关分组（DRGs）标准，并在部分城市启动按 DRGs 付费试点，各省级医保部门应提交书面申请，该局将综合评估后确定国家按 DRGs 付费试点城市，并开展后续工作。原则上各省可推荐 1-2 个城市（直辖市以全市为单位）作为国家试点候选城市。

原文出处：<https://news.yaozh.com/Detail/index/id/25172.html>

2、深圳公立医院全面取消耗材加成，看病调价 974 项

近日，深圳市发改委、市卫计委和市人社局联合印发了《关于开展我市公立医院第三阶

段医疗服务价格调整工作的通知》，启动第三阶段医疗服务价格调整。12月20日起，深圳全市所有公立医院——全面取消耗材加成（只按进货价收费），同时调整974项医疗服务的价格（有升有降）。

本轮调整后，患者的支出预计可减少7200万元！患者门诊次均费用、住院平均床日费用分别下降0.36%和0.80%。与此同时，医护人员也会从中受益。因为这轮调价提高了长期偏低的624项服务价格，这些项目都主要依赖医务人员的“大脑”和“双手”，体现的是技术和劳务价值，比如手术、治疗、护理类。提价后，医护人员“身价”将会提高。

原文出处：http://www.szhfpc.gov.cn/gzcy/ywzs/xzsx/201812/t20181218_14920658.htm

3、4+7 带量采购预中标结果出炉 最大降价幅度超 90%

今日，4+7 带量采购预中标结果公布，中选品种大幅度降价。其中恩替卡韦降价90%，恒瑞厄贝沙坦降价60%。京新药业氨氯地平以0.14元的价格获得预中选资格。正大天晴恩替卡韦分散片以0.62元的价格获预中选资格。

华海药业中标厄贝沙坦口服、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、氯沙坦口服等药品，成为中标最多的企业。此外，京新药业、石药集团、扬子江药业都有多个产品入围。而跨国药企仅阿斯利康、百时美施贵宝入围。带量采购正式文件中并没有提及采购量占比，且采购量有所下降。

此次带量采购首先在11个城市试点，包括北京、上海、天津、重庆4个直辖市和广州、深圳、沈阳、大连、西安、成都、厦门7个城市。

银河证券测算的结果显示，本次集采量占试点城市用药需求总量的30%至50%。天风证券研究所测算显示，

2017年全国西药销售规模1.46万亿元，本次试点采购的11个城市，北京、上海、天津、重庆四地合计销售规模3018亿元，占全国比例超过20%。考虑到其他省份仅广州、深圳、成都药品销售规模较大，预计影响全国30%的药品市场。如果按照60%至70%的带量采购规模，中标企业将获得全国约12%至21%的市场。

原文出处：<http://finance.eastmoney.com/a/201812061000818839.html>

4、国家卫健委：2020 年底将基本消除碘缺乏病等主要流行地方病

防治与消除地方病事关脱贫攻坚与人民健康，国家卫生健康委员会等十部门近日联合印发《地方病防治专项三年攻坚行动方案（2018—2020 年）》，明确开展重点防控措施强化行动等任务，助力脱贫攻坚。记者从国家卫健委了解到，目前，全国 94.2% 的县已消除碘缺乏病状态，预计到 2020 年底，将基本消除主要流行地方病。

原文出处：http://www.sohu.com/a/281957498_362042

5、国家卫健委公布首批 231 家肿瘤多学科诊疗试点医院

4 日，国家卫生健康委员会公布了首批确定的 231 家医院肿瘤(消化系统)多学科诊疗试点医院，此批试点医院是为提高国内肿瘤规范化诊疗水平，落实《进一步改善医疗服务行动计划（2018—2020 年）》、《关于开展肿瘤多学科诊疗试点工作的通知》有关工作安排，经省级卫生健康行政部门遴选、推荐及专家审核、国家卫健委确定的具有肿瘤诊疗相关专科的三级综合医院和肿瘤专科医院。

而在今年 8 月，国家卫健委公布了 2018-2020 年在全国范围内开展肿瘤多学科诊疗试点工作的工作方案。通过开展肿瘤多学科诊疗试点工作，发挥试点医院的带动示范作用，以点带面，逐步在全国推广多学科诊疗模式，促进各专业协同协调发展，提升疾病综合诊疗水平，改善患者就医体验，进一步增强人民群众获得感。首先选择消化系统肿瘤开展试点工作，并逐步扩大病种范围。

根据该方案，试点医院重点要将个体化医学、精准医学、快速康复理念融入肿瘤的诊疗，通过建立肿瘤多学科诊疗标准化操作流程，加强对医务人员和患者的宣教，提高肿瘤诊疗水平和效率。为病人提供科学、适宜的治疗方案，改善肿瘤患者生存质量

原文出处：http://health.china.com.cn/2018-12/06/content_40603964.htm

五、科研进展

1、最新研究：科学家借助循环肿瘤细胞移植模型揭示三阴性乳腺癌的转移机制

众所周知，三阴性乳腺癌（Triple-negative breast cancer, TNBC）是具有高转移性的恶性肿瘤，并且没有可用的分子靶点。2018 年 11 月，来自西班牙圣地亚哥大学医学院等多个研

究机构的学者在《International Journal of Cancer》上发表研究成果，首次使用来自于转移性 TNBC 患者的循环肿瘤细胞（CTC），建立了异种移植模型（CTCs derived xenografts, CDX）。通过对模型的深入研究，发现 WNT 信号传导是该肿瘤生物学相关的主要机制；并且，MELK 的过表达与和较差的患者存活率相关。总体而言，该研究表明来自 TNBC 患者的 CTC 具有致癌性，并且提示 CDX 可以作为提供肿瘤进展信息的有用模型。

此次研究共有 32 位三阴性乳腺癌的患者参与，并且有 22 位年龄适配的健康志愿者参与作为对照（此实验通过了伦理委员会的审查，每位参与者都签署了知情同意书）。研究人员分一次或多次收集了每位参与者的外周血用于 CTC 的搜集。其中，一位 43 岁的患者（编号 #20）在肿瘤转移初期每 7.5ml 血中检测出 5 个 CTC 单细胞；经过一年的放化疗，病情发生进展，再次检测时发现每 7.5ml 血液中有高达 969 个 CTC 单细胞和 74 个细胞团。除此之外，此患者的 FFPE 组织标本（包括手术和化疗前和转移后）也同时被收集。

总体而言，该研究通过对来自 TNBC 患者的 CTCs 以及 CDX（CTCs Derived Xenograft）分子分型的分析，为三阴性乳腺癌的转移机制提供了重要的数据，并且提示 CDX 可以作为提供肿瘤进展信息的有用模型。上海立迪具有成熟的 CTC 检测平台，可为潜在的转移性肿瘤提供线索，为早期针对性治疗提供可能。另外，上海立迪对于利用患者 CTC 建立 CDX 模型具有丰富的经验，囊括胃癌，肺癌和卵巢癌等多种癌种。上海立迪保持开放的态度，期待和更多的医生学者合作进行科研探讨，为患者带来希望。

原文出处：Pereira-Veiga, T., Abreu, M., Robledo, D., Matias-Guiu, X., Santacana, M., Sánchez, L., ... Costa, C. (2018). CTCs-derived xenograft development in a Triple Negative breast cancer case. *International Journal of Cancer*. doi:10.1002/ijc.32001

2、Science 评 2018 年度十大科学突破，“基因编辑”入负面事件

12 月 21 日，顶级期刊 Science 评选出“2018 年度十大科学突破”，其中 7 项成果与生物医学领域相关，而“追踪单细胞发育谱系”（Development cell by cell）荣登年度突破之首。

这份榜单末尾，有一个特殊版块——“负面事件”（BREAKDOWNS），上月争议得沸沸扬扬的“首例基因编辑婴儿”事件因为道德、伦理担忧而被纳入其中。

单个细胞的发育过程

一个受精卵究竟是如何产生构成完整身体的多种细胞类型、组织和器官的？这是生物学领域最大的谜题之一。如今，结合单细胞测序技术和新型计算工具，来自哈佛大学、Broad

研究所等机构的科学家们提供了关于这一过程最详细的图片。4 月 26 日, Science 杂志用 3 篇论文报道了这一突破性成果。

我们知道, DNA 是协调细胞增殖、分化的基础。所以, 靶向单细胞内的基因(何时表达、诱导细胞分化), 最终能够拼凑出胚胎发育的细节。

具体而言, 这一探究过程分成了“三部曲”: 首先, 研究团队从生物体中分离出数千个完整的细胞; 随后, 对每个细胞的遗传物质进行有效的测序; 最后, 利用计算机或细胞标记工具, 重建这些细胞的时间与空间关系。

得益于这一系列技术, 科学家们描绘出胚胎发育的惊人细节, 以前所未有的清晰度, 看清单个细胞的发育过程。他们已弄清楚扁虫、青蛙、斑马鱼等多种动物的发育过程, 证实斑马鱼最初的单细胞胚胎能够产生 25 种主要的细胞类型。

原文出处: <http://www.biodiscover.com/news/research/732622.html>

3、2018 全球癌症统计数据出炉, 肺癌发病率和死亡率位列第一

近日, 美国癌症学会官方期刊发表了《2018 年全球癌症统计数据》报告, 这篇文章评估了 185 个国家中的 36 种癌症发病率和死亡率。

有这样几个数据值得注意:

1. 2018 年全球将有大约 1810 万癌症新发病例和 960 万癌症死亡病例。
2. 新增 1810 万癌症病例中, 亚洲占据近一半, 960 万癌症死亡患者中, 亚洲占近七成。
3. 肺癌依旧是发病率(11.6%)和死亡率(18.4%)第一位的恶性肿瘤。发病率其次为女性乳腺癌(11.6%)、前列腺癌(7.1%)、结直肠癌(6.1%); 死亡比例其次为结直肠癌(9.2%)、胃癌(8.2%)、肝癌(8.2%)。
4. 患癌后, 男性死亡率远高于女性! 1810 万新增癌症病例中有 950 万为男性, 亚洲男性占发病总数的近一半; 死亡率达 60%。女性共有 860 万新增癌症患者, 发病率亚洲女性占 47.5%, 死亡率略过一半。
5. 中国癌症发病率、死亡率全球第一! 1800 万新增癌症病例及 960 万癌症死亡病例中, 我国新增病例数占 380.4 万例、死亡病例数占 229.6 万例。相比于其他国家, 我国癌症发病率、死亡率全球第一!

原文出处: <http://www.biodiscover.com/news/research/732614.html>

4、一文看懂肿瘤免疫疗法四大最新进展

1. 国产首个 PD-1 新药上市，君实特瑞普利单抗获批治疗恶性黑色素瘤

12 月 17 日，国家药品监督管理局网站发布公告称，有条件批准首个国产 PD-1 单抗——特瑞普利单抗注射液（商品名：拓益）上市。特瑞普利单抗是君实生物及其子公司苏州众合生物医药自主研发、具有完全自主知识产权的生物创新药，用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤。特瑞普利单抗是君实生物第一款获批上市的产品，也是国内首个获批的 PD-1 单抗。在全球领域，多家跨国医药公司已经有 3 款 PD-L1 抑制剂药获批上市，并显示出显著功效。国内诸多创新药研发公司也均在这一领域布局。特瑞普利单抗首先获批，也意味着，君实生物成为国内首家 PD-1 单抗获批的企业。据悉，除了恶性黑色素瘤这个适应症，君实生物还正与中国众多临床试验中心的 KOL 及 PI 合作，进行包含尿路上皮癌、胃癌、食管癌及鼻咽癌等肿瘤适应症 2 期和 3 期临床试验。除单药治疗外，PD-1/L1 抑制剂亦于联合治疗方面显示出巨大潜力。除转移性粘膜黑色素瘤的 JS001+阿昔替尼联合治疗临床试验外，公司也正在与合作伙伴公司一起开发其他联合疗法。

2. 溶瘤病毒、MEK 抑制剂、PD-1 单抗三强联合，黑色素瘤治疗有效率近 100%

近日，美国麻省总医院的研究团队在《Science Translational Medicine》上发表实验结果，溶瘤病毒 T-VEC 与 MEK 抑制剂组合使用，显著加强治疗反应和肿瘤杀伤效果；再加入 PD-1 阻断剂，有效率进一步提升，几乎达到 100%。靶向分子疗法、免疫检查点抑制剂、溶瘤病毒，三种治疗恶性黑色素瘤的新型疗法首次联手，在细胞实验和动物模型中表现出引人注目的治疗效果。值得一提的是，该项研究用到的三种药物分别都已获得 FDA 批准。其中安进公司的 T-VEC 是首个、也是目前唯一获 FDA 批准的溶瘤病毒类疗法，该药通过审批的关键临床试验正由彼时在 Rutgers 癌症研究所的 Kaufman 博士负责。

3. 新免疫组合疗法为抗 PD-1 疗法无效患者带来希望

Idera Pharmaceuticals 公司公布了该公司的在研疗法 tilsotolimod 与 Yervoy(ipilimumab) 联用治疗转移性黑色素瘤患者的 1/2 期临床结果。在这些对 PD-1 抑制剂产生抗性的黑色素瘤患者中，这一创新组合疗法达到 32.4% 的总缓解率，76.5% 的患者的疾病得到控制。Tilsotolimod 是该公司开发的肿瘤内递送 TLR9 激动剂，而 ipilimumab 是靶向 CTLA-4 的免疫检查点抑制剂。目前的免疫检查点抑制剂只在部分患者中生效，其中的一个原因可能是很多患者本身的免疫反应不强，导致无法从检查点抑制剂疗法中获益。在肿瘤中注射 tilsotolimod 能够有选择性地激活肿瘤特异性 T 细胞，同时限制对健康细胞的毒性。

4. 新基从 Dragonfly 获得 2 款基于 NK 细胞的免疫疗法研发授权

12 月 13 日,位于马萨诸塞州剑桥市的 Dragonfly Therapeutics 公司宣布,新基(Celgene)公司将获得 Dragonfly 两个免疫候选药物的研发授权,并支付给 Dragonfly 共计 2400 万美元的预付款,以及未来潜在里程碑付款及销售分成。2017 年 6 月,两家公司签订了一项战略合作协议,利用 Dragonfly 独有的 TriNKET(三特异性,天然杀伤细胞接合器疗法, Tri-specific, NK cell Engager Therapies)技术平台,共同发现、开发和推广针对急性骨髓性白血病,多发性骨髓瘤和其它血液系统癌症的创新疗法。Dragonfly 的 TriNKET 平台生成的结合器两端分别与表达在 NK 细胞和肿瘤细胞表面的蛋白相结合,进而激活 NK 细胞。本次新基获得的候选药物用于治疗血液癌症。新基相信 TriNKET 候选药物能以一种新的免疫肿瘤学作用机制,给癌症患者带来激动人心的治疗机会。

原文出处: <http://www.biodiscover.com/news/research/732612.html>

5、大幅改善 CAR-T 癌症治疗效果,梅奥诊所公布最新临床前研究成果

2018 年 12 月 3 日,在圣地亚哥举行的 2018 年美国血液学会年会上,梅奥诊所的研究人员展示了他们关于改善嵌合抗原受体疗法(CAR-T 细胞疗法)治疗癌症的临床前研究成果。研究人员开发了两种新的治疗策略,可以提高 CAR-T 细胞疗法的癌症治疗效果,相关研究成果也已经在 Blood 杂志上发表。

Sterner 和她的同事尝试开发一项减少与 CAR-T 细胞治疗相关的严重毒性的治疗策略。该策略涉及阻断由 CAR-T 细胞产生的 GM-CSF 蛋白。

“当我们阻断 GM-CSF 蛋白时,我们发现我们可以降低临床前模型中的治疗毒性,” Sterner 说,“我们还能够证明 CAR-T 细胞在 GM-CSF 蛋白被阻断后效果更好。”

之后,研究人员又使用称为 CRISPR 的基因编辑技术,来制造不分泌 GM-CSF 蛋白的 CAR-T 细胞。研究人员表示,这些改良的 CART 细胞比普通的 CAR-T 细胞更有效。

根据这一发现,研究小组正在进行 CAR-T 细胞治疗期间 GM-CSF 阻断抗体的 II 期临床试验。如果试验结果与早期发现一致,则该疗法可成为梅奥诊所 CAR-T 细胞治疗期间的标准治疗。

原文出处: <http://www.biodiscover.com/news/research/732436.html>