

CAR-T 会重蹈替尼覆辙吗？ 看中国该药物发展

Juno Therapeutics 和药明康德在上海宣布成立合资公司药明巨诺，共同开展 CAR-T 和 TCR 疗法的研发和生产。 与此对应，国内目前正在开展的 CAR-T 临床试验项目至少有 33 个。CAR-T 热是什么原因造成的？国内 CAR-T 研发会重蹈“替尼大爆炸”的覆辙吗？

在中国，CAR-T 临床试验项目是时下非常热门的新药研究领域，对于行业人士早已不是新鲜词汇。众多的癌症患者和对新治疗手段的渴望，使得这项新技术成为众多医院和公司争相追逐的对象。根据 EP Vantage 最新统计的数据，Clinicaltrials.gov 登记的正在中国开展研究的 CAR-T 临床试验至少有 33 个（见下图）。

医院	合作方	研究抗原	试验数量
中国解放军总院	西比曼生物科技集团	CD19, CD20, CD30, CD33, CD133, CD138, meso	8
西南医院	-	CD19, CD20, CEA, Her2	4
复大肿瘤医院	-	CD19, Her2, EphA2	3
重庆新桥医院	-	CD19, CD22	3
北京医院	-	CD19, CD30	3
仁济医院	科济生物医药	EGFR, GPC3	2
仁济医院	上海吉凯基因化学技术有限公司	GPC3, meso	2
安徽武警总医院	博生吉医药科技	Muc1	2
吉林大学第一医院	北京多赢时代科技有限公司	CD19	2
第二军医大学	-	CD19	1
上海长海医院	上海吉凯基因化学技术有限公司	CD19	1
上海同济医院	-	CD19	1
深圳第二人民医院	-	CD19	1

图：在中国开展的 CAR-T 临床试验

值得关注的是，这些临床试验的合作方都是有故事的参赛者，而且很有可能在接下来成为各种销售授权、技术转让、PRE-IPO 等等事件的主角们；此外，靶点也非常重要。 可以看到，这些项目中不仅包括常见的靶点——用于血液癌症 CD19，还包括用于实体瘤的靶点以及 CAR 新结构和富集细胞群的研究。例如，重庆新桥 医院靶向于 CD22 的研究，该疗法类似于 Juno 的 JCAR018。

那么，国内 CAR-T 热是什么原因造成的？不妨冷思考一下，国内 CAR-T 研发会重蹈“替尼大爆炸”的覆辙吗？

1、参赛者陆续登场

2015 年初，西比曼生物科技集团（纳斯达克交易代码：CBMG）与解放军总医院韩卫东教授达成战略合作。两家机构正在合作开展多项用于血液肿瘤和实体肿瘤的 CAR-T 研究，靶向于多个抗原，包括 CD19、CD20、CD30、EGFR、CD33 和 CD138。

2015 年 3 月 25 日，西比曼对外公布了两项 CAR-T 疗法 I 期临床试验结果，受到国际关注。其中，CART-CD20 治疗 7 例化疗无效的晚期弥漫性大 B 淋巴细胞瘤（DLBCL）的 I 期研究（NCT01735604）结果显示，有效率高达 75%。另一项 CART-CD19 治疗 9 例成年人、化疗无效、复发的急性 B 系淋巴细胞性白血病的 I 期研究（NCT01864889）总有效率为 67.7%。

但是，一个月不到，4月7日，著名财经网站 Seeking Alpha 上一篇报道称，西比曼公司涉嫌诈骗指控，以及 CAR-T 试验患者死亡等问题导致公司在纳斯达克上市的股票价值下跌一半。

国内另一家重要的 CAR-T 公司是上海科济生物医药公司（CARsgen Therapeutics）。2015 年 9 月，科济与上海市肿瘤研究所就 CAR-T 等肿瘤免疫治疗签署了为期 5 年的战略合作协议。该公司称，目前有 7 个在研的 CAR-T 项目，其中 2 项正在开展临床研究。

早在 2015 年 3 月，科济就与上海仁济医院合作开展了 GPC3-CAR-T 用于难治、复发的肝细胞癌的 I 期临床试验（NCT02395250）。9 月公布的数据显示，接受治疗的 6 名患者中 2 名体内的肝癌标志物甲胎蛋白（AFP）下降了 90% 以上，其中 1 名患者 AFP 指标恢复正常。

科济公司的另一项 CAR-T 研究也是在上海仁济医院进行，是靶向于 EGFR，用于胶质母细胞瘤（NCT02331693）。

2016 年 4 月 8 日，Juno Therapeutics 和药明康德在上海宣布成立合资公司药明巨诺，共同开展 CAR-T 和 TCR 疗法的研发和生产。虽然 Juno 和药明康德还没有公布任何临床试验计划，但这两个重量级玩家的携手进入必将撼动国内当前的 CAR-T 市场。

2、Juno 是谁？从上海到西雅图

Juno 是美国著名的 T 细胞疗法公司，总部位于西雅图，其与药明康德合资成立的这家上海药明巨诺生物科技有限公司，将使用嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）和 T 细胞受体（TCR）技术，开发用于血液肿瘤和实体肿瘤的细胞免疫疗法。

根据协议，药明康德和 Juno 分别持有药明巨诺股权的 50%。Juno 的在研产品达到开发里程碑后，药明巨诺有权选择产品在中国进行开发和销售，Juno 因此获取相应的预付款或股权、里程金和产品上市后的销售提成。

药明巨诺的董事长为药明康德的董事长李革博士，CEO 为此前曾担任凯鹏华盈合伙人和安进中国总经理的李怡平。

药明巨诺的成立，不仅意味着国内又一家专注于 CAR-T 公司的出现，而且还可以看到，作为一家美国公司，Juno 也试图进入中国市场。

3、为什么中国有如此多 CAR-T

虽然 CAR-T 疗法非常昂贵，但并不影响这一疗法成为各家医院和公司争相启动的项目。原因只有一个——监管相对较松。与药物临床试验需要花好几个月甚至好几年等待 CFDA 的批准才能开展不同，CAR-T 疗法作为一种新型治疗技术，其临床试验的管理方是卫计委。一般来说，已经取得临床试验机构资质的三级甲等医院就能开展。所以，相对与药物研究，CAR-T 的临床试验反而相对廉价，且进入门槛低。

事实上，正因为如此，多年来国内各地不少医疗机构无视法规和科学界的警告，为绝望中的患者提供无效的治疗，并收取高额治疗费用。比如，各种五花八门的干细胞治疗。虽然，卫计委在去年出台了新法规，取消了第三类医疗技术临床应用准入审批，并发布了《干细胞临床研究管理办法（试行）》，但并没有专门针对 T 细胞疗法临床试验的法规对此进行监管。较低的监管门槛必然导致 CAR-T 研究在国内遍地开花。

另一方面，中国在审批新型生物治疗上又一向敢为人先。2003 年，全球首个基因药物赛百诺的今又生（重组人 p53 腺病毒注射液）获得批准；2005 年全球首个溶瘤病毒产品三维生物技术的安柯瑞（H101）获准上市。这让积极开发新型细胞疗法的公司们看到了成功获批投入商业化应用的希望。

被玩坏的替尼

眼下，最让朱迅头疼的是他接手审评的申报项目，“严重雷同得简直惨不忍说！”朱迅是国家新药评审委员会委员，另一个身份是创投机构的顾问。

公开资料显示，2014 年上半年申报的化药 1.1 类新品种中，比例最大的抗肿瘤药物已占据 1/4，几乎都叫“某某替尼”。在仿制药领域，替尼类药物的“人气”更旺，仅申报诺华的甲磺酸伊马替尼仿制药的企业就有八十多个。朱迅口中的“惨不忍说”，替尼类抗肿瘤药物首当其冲。

除了研发领域的拥挤以外，随着国产替尼类药物以备案采购的方式陆续登陆地方市场，替尼类药物的价格大战显露端倪，有企业毫不讳言欲采用低价策略与现有厂商竞争，江苏豪森的甲磺酸伊马替尼采购价格仅是诺华原研药的 1/10。不过，这似乎并不能冷却国人对替尼类药物的热情。这边厢几百个替尼类仿制药的申请还堆积在国家食药监局药品审评中心审评员的案头，那边厢针对不同作用靶点和适应证的替尼类创新药的申报如火如荼。至今，已有近 40 个 1.1 类替尼类药物正处于临床或申报临床阶段，这在其他药品申报领域较为罕见。

替尼渐欲迷人眼

替尼即酪氨酸激酶抑制剂，是一种小分子蛋白激酶抑制剂，它具有阻断一种或多种蛋白激酶的作用。

2002 年，诺华开发出的世界上第一个替尼类药——著名的格列卫（即甲磺酸伊马替尼）登陆中国，甫一上市即成为治疗 慢性粒细胞 白血病的特效药物。因其抗癌谱广、高靶向性、疗效显著、不良反应小等诸多临床优势，带动了整个替尼类药物逐渐成为各种肿瘤治疗一线用药。

其实，在业内人士眼中，替尼类药物为众多药企争相拼抢不足为怪。“作用靶点和作用机理经过临床研究得到证明，后续还不断有上市后再评价研究，开发的成功率相对更高，利润率高于其他类别的肿瘤药品，现在只要有能力做 1 类和 3 类新药的公司和研究机构，都一定有替尼项目。”一位业内人士对《E 药经理人》说。

十年间，国外有 16 种替尼类药物接连获批，几乎每年都有 1~2 个新的替尼类药物上市。伊马替尼上市当年的全球销售额已超过 5 亿美元，每年都为诺华带来不菲进账。国内靶向小分子新药研发起步较晚，2011 年，首个且唯一上市的治疗非小细胞 肺癌 的埃克替尼上市后两年的销售额分别为 3.1 亿和 4.8 亿元，优厚的回报点燃了一众企业掘金的激情。特别值得注意的是，政府对抗肿瘤新药的扶持也促使替尼类药物成为“香饽饽”。素有“国产易瑞沙”之称的埃克替尼的临床试验和生产批件分别在申报不到一年即获批，并且进入浙江等地医保目录。

农工党中央专职副主席兼秘书长何维曾是国家“重大新药创制”科技重大专项（以下简称“重大专项”）专家组组长。据他介绍，2008 年启动的“重大专项”主要放在恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、糖尿

病、精神性疾病、自身免疫性疾病、耐药性病原菌感染、肺结核以及病毒感染性疾病等领域，原则是满足老龄化社会的保健需求。不久前宣布其创新药阿帕替尼完成肺癌III期临床研究的恒瑞称，阿帕替尼的抗肿瘤作用优于同类药物 **PTK787**（诺华和德国先灵联合研发），属于“重大专项”类药物，享有快速审评的待遇。尽管有审批政策的驱动，加上“重大专项”政策的扶持，何维仍提醒医药企业，应适当调整研发立项的主攻方向，不要仅为了获得政府专项支持而申报。

根据国外研究资料显示，不同酪氨酸激酶抑制剂适应证大致确定，**Bcr-Abl** 抑制剂主要针对慢性粒细胞白血病；**VEGFR** 抑制剂主要针对 肾癌、肝癌、结直肠癌、胃癌、甲状腺癌；**PDGFR** 抑制剂主要针对胃肠道间质瘤、软组织肉瘤；**EGFR**、**ALK** 抑制剂主要针对肺癌；**HER2** 抑制剂主要针对乳腺癌；**B-Raf**、**MEK** 抑制剂主要针对恶性黑色素瘤；**JAK** 抑制剂主要针对类风湿性关节炎、骨髓纤维化等。

《E 药经理人》发现，排队申报中的国内替尼类药物 **VEGFR**、**EGFR** 抑制剂（含多靶点）占到大部分。国外已上市的二十多种替尼类药物，有一半几乎与国内企业研发方向重叠。国外在研热门 **ALK**、**Raf**、**MEK**、**JAK** 等抑制剂国内则十分鲜见。以 **VEGFR** 为例，FDA 已批准上市 7 个，部分已经或正在进入中国市场。很难说国家药品审评中心将如何面对国内这些千人一面的替尼类药物申请。

国内在研VEGFR抑制剂抗癌药				
通用名	靶点	主要适应症	厂商	状态
法米替尼	VEGFR/PDGFR/c-Kit抑制剂	肾癌、肺癌、肝癌	江苏恒瑞医药	2009年批准临床
索凡替尼	VEGFR/FGFR抑制剂	胃癌、肺癌、肠癌	和记黄埔医药	2010年批准临床
海郁替尼	VEGFR/PDGFR/c-Kit抑制剂	胃癌	江苏豪森药业	2010年批准临床
味唑替尼	VEGFR抑制剂	前列腺癌、黑色素瘤 结直肠癌	和记黄埔医药	2010年批准临床
安罗替尼	VEGFR/PDGFR/c-Kit抑制剂	甲状腺癌	江苏正大天晴	2011年批准临床
德立替尼	FGFR/VEGFR抑制剂	乳腺癌、肺癌	上海药物所	2012年批准临床
舒布替尼	VEGFR/PDGFR/c-Kit抑制剂	实体瘤	江苏正大天晴	2012年批准临床
麦他替尼	c-Met/VEGFR2抑制剂	胃癌、肝癌	江苏先声	2012年批准临床
噻尔非尼	VEGFR/PDGFR/c-Kit抑制剂	肿瘤	江苏先声	2012年批准临床
多纳非尼	VEGFR/PDGFR/Raf抑制剂	肾癌、肝癌	苏州泽瑞	2012年批准临床
他菲替尼	VEGFR/PDGFR/c-Kit抑制剂	肾癌、肝癌	江苏先声	2013年批准临床
宁格替尼	c-Met/VEGFR抑制剂	肿瘤	广东东阳光药业	2013年批准临床
西奥罗尼	VEGFR抑制剂	肿瘤	深圳微芯	2013年批准临床
CM082	VEGFR/PDGFR/c-Kit抑制剂	实体瘤	卡南吉医药	2013年批准临床
QLNC-3A6	VEGFR/PDGFR/c-Kit/Flt3抑制剂	实体瘤	齐鲁制药	2014年批准临床

替尼可以是金矿

有国外分析预测，到 2015 年，抗肿瘤靶向治疗药物市场规模将超过 500 亿美元，复合年增长率达 11%。替尼类药物已为行业专家视作临床用药的未来趋势，也是投资者眼中处于开发热潮中的“金矿”，这一点从陆续上市的各种替尼类药物畅销不衰可见一斑。

目前，国际市场上的替尼类药物开发者主要包括诺华、罗氏、辉瑞、葛兰素史克、默沙东、赛诺菲和拜耳等行业巨头。各大公司对替尼类新药的研发投入已累计高达百亿美元。中国工程院院士丁健认为，重大专项让大家的热情高涨起来，对于新药研发的重要性和艰巨性在政治层面得到广泛认可。“人才和资本我们都不缺，关键是你有没有好东西。”丁健强调，抗肿瘤药物远未满足差异化治疗的市场需求。

但是，替尼类药物的重复研发已让行业内外对“替尼”这个词产生了一种复杂的情绪。

误读来自于替尼的命名和靶点之间的关系，以及其是否仅为抗肿瘤药物所用。“小分子抑制剂都可以用替尼作为名称后缀，这与‘替丁’？‘拉唑’、‘沙坦’等作用于一个明确靶点的叫法完全不是一回事。不同的替尼也有抑制血管生成的、促进凋亡的、抑制分化的等功能。辉瑞的 **Xeljanz**（枸橼酸托法替尼）是作用于 **JAK** 的抑制剂，但它是类风湿性关节炎药物。现在开发最多的 **VEGFR** 抑制剂其抑制血管生成的功能也可用在眼科治疗领域。”一位药企的研发人员告诉《E 药经理人》。

资料显示，人体内存在大约 **500** 多种蛋白激酶，而某种蛋白激酶出现问题就会引发某种疾病，对症的抑制剂能控制疾病的发展或预防其发生。迄今为止，全球已上市的替尼类产品有 **20** 多种，绝大部分用于抗肿瘤。贝达药业 CEO 王印祥介绍，通过基因测序，已知有 **140** 多个靶点是跟肿瘤的发生相关的，但目前市场上的靶点抗癌药都聚焦在 **35** 个靶点上，还有 **110** 个靶点没有覆盖到。此外，仅适用于癌症的替尼类药物之间也存在疾病亚型、患者类型以及临床用药方案的差异。随着越来越多的适应证被发现，其发展空间不言而喻。

因此，“爆炸”的不是替尼类药物，只是中国企业的扎堆申报让人产生了错觉。

王印祥坦诚地说，他所研发的埃克替尼的靶点也不是新东西。“实际上，替尼有非常广阔的开发空间，但现在大家都集中在一起。那么，此刻最重要的是能否找到我们的药和别人的药在临床疗效上的区别。”

差异化 Me-too

原食药监局药品注册司司长张伟在 2012 年就曾指出，国内企业申报 **1.1** 类化学药仍然以跟踪创新为主，“要避免高水平新药研发出现低水平重复。”

“Me-too 新药模式实际上是以市场、销售的风险为代价换取研发的安全。”山东亨利药业总裁黄振华认为，Me-too 新药的挑战在于，在首创新药的马太效应优势影响下，新药研发低水平重复很难赢得与首创新药和首仿药的竞争。

虽然自主创新一直是中国药企的目标，但不可否认的事实是，目前国内的靶向新药依旧停留在对已上市药品的靶点做创新为主。放眼国际，FDA 始终将“满足临床需求为导向”贯穿其新药审评理念中，即是和已有药物相比能显着让患者获益、具有临床优势的藥物才能获得批准上市。作为中国现代新药研发最成功的案例，埃克替尼实现了我国临床研究的跨越。该药由全国最好的肿瘤医院牵头全程三期临床试验，完成了全球第一个激酶抑制剂（TKI）互为对照的注册 III 期临床试验；亚洲第一个激酶抑制剂（TKI）靶向抗肿瘤药；在中国第一次采用进口专利药做头对头双盲对照的 III 期临床试验等多个创举。坚持研发的高水准，再加上对比同类产品的价格优势以及政策支持，才保证了埃克替尼上市后保持竞争优势。

临床上缺乏区分的 Me-too 产品，即使上市也会很快被淘汰。以高品质的产品去争夺有限的医疗预算 是药企不得不做的选择。

有中小创新型本土企业感叹，好在跨国企业在中国市场的开发活动通常要滞后一两年，这也给中国药企的 Me-too 药开发留下更多的时间。此外，作为第 5 个上市的他汀类降脂药，立普妥创造的 15 年累计销量超过 1000 亿美元的神话也说明 Me-too 做到 Me-better 还可以比原研药更成功。瞄准现有药物耐药性、突变、安全性等科学问题，研发新一代药物一样有可能获得丰厚的回报，这是国内创新药企的信心源动力。

恒瑞医药副总经理张连山建议，中国药企应该专注中国发病率较高的病症来寻找未满足临床需求的新靶点。首先要对靶标机理与疾病的关系有足够的理解，才能保证选题科学。“还是那句话，做药要差异化。如果做不到这点，即使放到市场也没有办法成功。”正如即将上市的阿帕替尼，该药被业界视为继埃克替尼之后的第二个国产重磅产品。

在中国式 **Me-too** 这条路上，人人做替尼的同时，也有一些企业或科研机构开始开发全球制药的热门靶点，比如百济神州、中美华世通、中山康方、上海君实等都有了自己的 **PD-1**（程序性死亡受体 1）、**CTLA4**（细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4）等抑制剂；热门降脂靶点 **PCSK9** 也有西威埃医药、成都爱群等追随者；还有更多的企业和科研机构建立了 **ADC**（抗体药物偶联物）、双靶点抗体等新的技术平台。国内的新药开发已经开始向主流研发领域快速跟进。

“我预计，中国的新药研发在今后的 5~8 年会有一个井喷期。现在是最好的时间。”丁健说。