

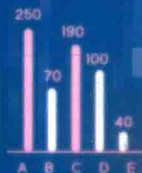
精准 医疗专利 前瞻

马秋娟 主编



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位



精准 医疗专利 前瞻

马秋娟 主编



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位

图书在版编目 (CIP) 数据

精准医疗专利前瞻/马秋娟主编. —北京: 知识产权出版社, 2018. 9

ISBN 978 - 7 - 5130 - 5865 - 0

I. ①精… II. ①马… III. ①医学—专利—研究 IV. ①R - 18

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 220538 号

内容提要

随着个体化医疗技术、生物信息学与大数据科学交叉应用的快速发展, 精准医疗新型技术逐步成熟, 本书针对 CAR-T 细胞治疗、CRISPR/Cas 基因编辑和 PD-1 抗体三大技术, 从专利的角度出发, 介绍了三大技术的发展、主要专利申请人、专利布局及上市产品情况, 对我国在医药领域取得突破具有重要借鉴意义。

责任编辑: 王玉茂

装帧设计: 韩建文

责任校对: 谷 洋

责任印制: 刘译文

精准医疗专利前瞻

马秋娟 主编

出版发行: 知识产权出版社有限责任公司

社 址: 北京市海淀区气象路 50 号院

责编电话: 010 - 82000860 转 8541

发行电话: 010 - 82000860 转 8101/8102

印 刷: 北京嘉恒彩色印刷有限责任公司

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

版 次: 2018 年 9 月第 1 版

字 数: 350 千字

ISBN 978-7-5130-5865-0

网 址: <http://www.ipph.cn>

邮 编: 100081

责编邮箱: wangyumao@cnipr.com

发行传真: 010 - 82000893/82005070/82000270

经 销: 各大网上书店、新华书店及相关专业书店

印 张: 19.5

印 次: 2018 年 9 月第 1 次印刷

定 价: 80.00 元

出版权专有 侵权必究

如有印装质量问题, 本社负责调换。

本书编委会

主 编 马秋娟

编 委 (按姓氏笔画排序)

卫 军 王 静 王 璟

李子东 张秀丽 黄 磊

《精准医疗专利前瞻》课题研究团队

一、课题承担部门

国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心医药部

二、课题负责人

马秋娟

三、课题研究人员

王 璟	张秀丽	黄 磊	马 骞	毛舒燕	王溯铭	刘春杰
曲 凯	李 宁	李煦颖	李子东	陈彦闯	郭婷婷	武雪梅
张锦广	高 雅	徐 俊	彭海航	靳春鹏	廖文勇	

四、撰写分工

第一篇 CAR-T 细胞治疗技术

郭婷婷	主要执笔第1章、第3章第3.2节、第5章第5.2节
陈彦闯	主要执笔第2章、第5章第5.4节
廖文勇	主要执笔第3章第3.1节，参与执笔第6章
刘春杰	主要执笔第3章第3.3节、第5章第5.1节
李 宁	主要执笔第3章第3.4~3.5节、第5章第5.3节
王溯铭	主要执笔第4章，参与执笔第3章第3.2节
王 璟	主要执笔第6章，参与执笔第1章

第二篇 CRISPR/Cas 基因编辑技术

彭海航	主要执笔第1章
靳春鹏	主要执笔第2章
毛舒燕	主要执笔第3章3.1节
高 雅	主要执笔第3章3.2节
徐 俊	主要执笔第3章3.3节

张锦广 主要执笔第4章

黄磊 主要执笔第5章，参与执笔第2章

第三篇 PD-1 抗体技术

张秀丽 主要执笔第1章，参与执笔第5章

马骞 主要执笔第2章，参与执笔第3章、第4章

曲凯 主要执笔第3章第3.1~3.2节

武雪梅 主要执笔第3章第3.3~3.5节

李子东 主要执笔第4章

李煦颖 主要执笔第5章

统稿：马秋娟 王璟 张秀丽 黄磊

审稿：马秋娟

校稿：马骞 高雅 郭婷婷

前 言

在与人类健康密切相关的药品研发领域，专利保护制度对于科研领域的系统性升级以及基础性平台技术的创新激励作用特别显著。如果没有专利制度，该领域的规模化技术创新几乎是不可能产生的。正是 20 世纪 60 年代提出的基于基础研究 - 发现 - 设计 - 临床前开发 - I、II、III、IV 期临床研究等过程的新药研发模式，以及 20 世纪中后期，主要发达国家开始对药品实施的专利保护，共同推动了新的化合物不断被发现和筛选验证，促进了大量针对常见病、多发病的“重磅炸弹”级药物研发成功，极大地改善了公众健康，并产生巨大的经济效益。

但近 20 年来，随着发生机制复杂的慢性病、恶性肿瘤等逐渐成为影响人类生命健康的主要疾病，新药物靶点的发现并未带来药物创新率的大幅提升，国内外创新药研发难度加大，研发成本增高，基于个体差异导致的药物有效性、安全性、可重复性的问题凸显。2015 年启动并在世界范围内掀起关注热潮的“精准医学计划”正是希望“引领一个医学新时代”，在对人、病、药深度认识的基础上，为癌症找到更多更好的治疗手段，为缺乏有效治疗手段的疾病提供有价值的信息，寻找到突破性的治疗药物。

细胞治疗技术、基因治疗技术以及基于组学的高通量解析指导下的个体化靶向新药创制是当前精准医疗研究的热点。2017 年 5 月，FDA 批准首款不依照肿瘤发病部位，而是依照肿瘤生物标志物进行区分的抗肿瘤疗法：将 PD-1 单抗药物 Keytruda 用于治疗带有微卫星序列不稳定或 DNA 错配修复缺陷的实体瘤患者，被称为精准医疗的里程碑事件。CAR-T 细胞治疗产品 Kymriah 和 Yescarta 的获批，以及 CRISPR/Cas 编辑技术在用于先天性黑朦症治疗中的推进，也均预示着突破传统疾病治疗模式的精准医疗正从理论走向临床。

不仅如此，由于癌症等疾病发生的机制非常复杂，在形成实性肿块以前，与癌症相关的基因突变过程可能已经发生，传统的以临床表征进行分型的方式难以跟上医学的发展进程，新的分子标志物也并不必然意味着能够划分出适用于某种特定药物的新群体。根据近 20 年的专利数据统计，乳腺癌的精准医疗方向逐渐将重点从诊

断分型转移出来,向预后及预测治疗响应的方向发展。随着精准医疗的迅速发展,诊断分型方法、预后及预测治疗响应、针对新的分型体系的药物用途或施药方案是否能受到我国专利法的保护也引起了业内的关注,或将成为未来研究的热点之一。

新药要超过老药,需要有更高的疗效、更低的不良反应。高度确证的生物标记物的使用或联合使用,已知药物的适应症的拓展,多种药物的联合治疗,在药物设计及新药开发早期就开展基于不同患者群体基因多态性的药物代谢研究及预后评估研究,提供针对合适的群体、在合适的时间提供特定剂量的非常个体化的医疗方案,可能是降低新药开发成本的选择。但每年成千上万的新化合物、新药物靶点的发现,以及由于巨大的潜在经济利益的推动,在研究阶段表现出些微优良效果即进行专利申请以求保护的现实情况,使得规避密集的知识产权风险也成为新药开发过程中增加经济成本、耗费时间和精力问题。

本书通过检索、调查分析、案例筛选等研究过程,对精准医疗热点领域 CAR-T 细胞治疗技术、CRISPR/Cas 基因编辑技术以及 PD-1 抗体靶向药物的专利申请布局、创新集聚情况、关键技术的发展脉络、重点产品临床申报状态、专利诉讼竞争态势以及平台技术的专利垄断与公众利益的平衡等进行了研究和总结。在第一部分 CAR-T 细胞治疗技术中,着重分析了重要靶点的相关专利信息,剖析了用于克服免疫因子风暴、损伤正常组织、肿瘤逃逸等副作用而进行的涉及结构、元件改造的专利技术脉络,并对临床安全性、可控性进行了探讨。在第二部分 CRISPR/Cas 基因编辑技术中,以国际前沿新创公司的专利布局和技术转化为切入点,深入分析了在技术研发和产业化过程中的合作创新的专利保护模式,并从受到业内广泛关注的美国麻省理工学院布罗德研究所张锋和美国加州大学伯克利分校詹妮弗杜德娜的专利争夺战解析专利申请文件的撰写、审查、异议及诉讼策略。在该部分,特别分析了生物领域 20 世纪影响最为深远的平台技术发展过程中,专利保护和运用的历史事例,探讨平台技术的基础性专利带来的行业垄断性与公众利益的平衡。在本书的第三部分,则以极具应用前景的肿瘤靶向抗体药物为主,针对全球涉及 PD-1 抗体的专利申请进行深入解读,梳理核心专利技术后续的发展脉络,探索重点产品的技术突破方向,解析围绕产品构建专利布局壁垒的策略和方式,并依据专利文献及非专利文献的竞合对技术演进的方向尝试进行前瞻性的分析。

精准医疗是应用现代遗传技术、分子影像技术和生物信息技术,结合患者生活环境和临床数据,实现精准的疾病分类、诊断、给出具有个性化的治疗方案。各种组学技术是精准医疗发展和得以实现的基础。多年的发展,使得我国基因组学、蛋白质组学、代谢组学技术高速发展,业已迈入世界前列,具备了破译遗传学信息,根据特有的基因或蛋白质信息制定出针对个人的治疗决策的基础。随着个体化医疗

技术、生物信息学与大数据科学交叉应用的快速进步，精准医疗新型技术逐步成熟，致力于早期诊断、精确治疗和用药、准确预后评估的新型医疗产业也逐渐被催生开启。

医学史上曾出现改变疾病诊疗范式的大事件，例如外科手术的发明、抗生素的发现、医学影像技术的使用等。而今，新的基因编辑技术、工程 T 细胞和靶向药物取得的进展，预示着突破性的精准医疗时代即将到来。值此机遇与挑战并存之际，国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心医药部组织基因工程、生物工程的优秀审查员团队历时三载，倾力研究，撰写并完成本书，希望能够使读者从中对精准医疗热点技术的专利保护现状和发展前瞻获得更深的感悟和体会。

由于水平有限，书中疏漏之处在所难免，敬请读者批评指正。

本书编委会

目 录

第一篇 CAR-T 细胞治疗技术

第 1 章	CAR-T 技术的故事	(3)
第 2 章	CAR-T 技术的临床试验	(7)
2.1	CAR-T 技术临床试验注册	(7)
2.2	CAR-T 技术临床试验地域分布	(8)
2.3	CAR-T 技术临床试验主要实施机构	(9)
2.4	CAR-T 技术临床试验临床阶段	(10)
2.5	CAR-T 技术临床试验靶点	(10)
2.6	细胞治疗产品的监管和药品开发激励政策	(12)
2.7	临床试验的现状和进展	(19)
第 3 章	CAR-T 技术全球专利分析	(20)
3.1	CAR-T 技术全球专利分析	(20)
3.2	主要靶点专利分布	(23)
3.3	CAR 结构改造	(32)
3.4	T 细胞改造	(39)
3.5	联合用药	(45)
第 4 章	CAR-T 技术中国专利分析	(50)
4.1	中国专利布局分析	(50)

4.2	CAR 结构改造的专利分析	(54)
4.3	CAR-T 技术商业化之路的思考	(56)
第 5 章	主要市场主体	(58)
5.1	诺华公司	(59)
5.2	Cellectis 公司	(67)
5.3	Juno 公司	(72)
5.4	Kite 公司	(80)
第 6 章	结论和建议	(88)
6.1	主要结论	(88)
6.2	建 议	(91)

第二篇 CRISPR/Cas 基因编辑技术

第 1 章	CRISPR/Cas 技术概述	(95)
1.1	研究背景	(95)
1.2	技术发展历程及其应用前景	(97)
1.3	行业需求	(99)
第 2 章	CRISPR/Cas 技术专利分析	(102)
2.1	全球专利申请	(102)
2.2	全球技术产出地和目标地	(104)
2.3	中国技术产出地	(105)
2.4	主要申请人	(105)
2.5	技术关注度	(107)
2.6	启示与建议	(115)
第 3 章	创新主体的专利布局和技术转化	(117)
3.1	领跑者之间的竞争	(118)
3.2	三大上市公司	(128)
3.3	国内创新主体概况	(142)

第 4 章 CRISPR/Cas 技术专利纷争	(164)
4.1 技术缘起	(165)
4.2 专利产生	(166)
4.3 专利授权	(167)
4.4 专利权异议	(169)
4.5 专利诉讼	(171)
4.6 启示与建议	(171)
第 5 章 生物基础性专利的利益平衡	(173)
5.1 基础性专利	(173)
5.2 生物基础性专利的利益平衡	(175)
5.3 CRISPR/Cas 技术专利的利益平衡	(186)
5.4 启示与建议	(189)

第三篇 PD-1 抗体技术

第 1 章 PD-1 抗体技术概况	(193)
1.1 PD-1 抗体及其配体	(193)
1.2 上市药物	(194)
1.3 国内 PD-1 抗体发展状况	(199)
1.4 相关政策及法律法规	(200)
1.5 启示与建议	(201)
第 2 章 PD-1 抗体专利分析	(204)
2.1 全球专利申请	(204)
2.2 中国专利申请	(206)
2.3 重要竞争者	(208)
2.4 PD-1 抗体专利技术全景	(211)
2.5 启示与建议	(219)

第3章 PD-1 抗体第一梯队产品专利策略	(220)
3.1 Nivolumab 的市场情况与专利策略	(220)
3.2 Pembrolizumab 的上市情况与专利策略	(229)
3.3 默沙东(美国)与百时美施贵宝的专利纷争	(238)
3.4 专利策略对比分析	(242)
3.5 启示与建议	(245)
第4章 PD-1 抗体第二梯队产品以及国内产品专利策略	(248)
4.1 Atezolizumab 的专利策略	(248)
4.2 Durvalumab 的专利策略	(254)
4.3 Avelumab 的专利策略	(259)
4.4 国内重要 PD-1 抗体专利申请	(262)
第5章 PD-1 抗体药物前瞻性分析	(268)
5.1 PD-1 技术非专利之花结出专利之果	(268)
5.2 百时美施贵宝的 Nivolumab 药物联用策略	(278)
5.3 启示与建议	(295)

第一篇

CAR-T 细胞治疗技术

第 1 章 CAR - T 技术的故事

肿瘤是导致人类死亡的首要疾病之一。目前，治疗肿瘤的方法主要有外科疗法（手术切除）、化学疗法（化疗）、放射疗法（放疗）、中医药疗法、现代微创疗法及生物疗法。作为肿瘤生物疗法的代表，嵌合抗原受体 T 细胞（以下简称“CAR - T”）疗法自诞生起就受到了极大的关注，随着近几年医疗技术的飞速发展，CAR - T 经常出现在各大网站的头条。那么，究竟什么是 CAR - T 疗法？

CAR - T 技术，全称为嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy）。与传统的药物相比，CAR - T 技术是一种疗法，而不是一种药。典型的 CAR - T 治疗流程主要包括①分离：从患者体内分离 T 细胞；②修饰：采用基因工程技术在 T 细胞中导入识别肿瘤并同时激活 T 细胞的嵌合抗原受体（CAR）基因；③扩增：体外培养，大量扩增 CAR - T 细胞；④回输：将扩增后的 CAR - T 细胞回输到患者体内；⑤监控：严密监护患者，控制副反应。整个疗程持续 3 周左右。^[1]

回顾 CAR - T 技术的发展历程，在 30 年之前，有“CAR - T 之父”之称的供职于德国洪堡大学的以色列教授 Zelig Eshhar 创造性地提出，将针对肿瘤抗原单克隆抗体的可变区和 T 细胞受体（TCR）的亚基构建融合蛋白，重新定向 T 细胞的免疫反应，由此拉开了嵌合抗原受体 T 细胞（CAR - T）免疫疗法的序幕。随后几年间，Eshhar 教授团队制备了第一代 CAR - T 细胞，由识别肿瘤表面抗原的单链抗体（scFv）和胞内信号结构域（通常为 CD3 ζ 或 Fc ϵ RI γ ）组成。体内研究表明，第一代 CAR 修饰的 T 细胞在体内扩增能力很有限，^[2]对肿瘤细胞的杀伤能力有限。

根据 T 细胞免疫的双信号理论，T 细胞免疫应答的激活不仅需要 MHC 的第一信号作用，还需要共刺激因子及其配体所构成的第二信号作用。因此，为了提高 CAR - T 细胞的肿瘤杀伤作用，研究人员在第二代 CAR 结构中引入了共刺激分子，并且在第二代 CAR 的基础上进一步引入第二个共刺激分子构成了第三代 CAR，经改造后的 CAR - T 细胞具有更强的增殖能力和肿瘤细胞毒性。随后，科学家们在传统的三代 CAR - T 细胞基础上不断改进，开发了第四代、第五代 CAR - T 细胞。第四代 CAR - T

细胞是将细胞因子受体的胞内段嵌入 CAR 结构中,其可在激活时分泌细胞因子,同时能够号召其他免疫细胞(巨噬细胞或 DC)攻击肿瘤细胞并调节肿瘤微环境。第五代 CAR-T 细胞为通用型 CAR-T 细胞,其采用 ZFNs、TALENs 以及 CRISPR/Cas9 等基因编辑工具,敲除异体 T 细胞上的 TCR、MHC 以及相关信号通路基因,获得了能够防止异体型 CAR-T 的宿主排异反应的通用型 CAR-T (UCAR-T) 细胞。

2017 年被视为细胞免疫治疗元年。同年 8 月,诺华(Novartis)公司的产品 Kymriah (曾用名 CTL019) 获批上市,其适应症为儿童及青少年的急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL),该产品售价为 47.5 万美元;同年 10 月,凯特(Kite)公司的产品 Yescarta 获批上市,用于复发性或难治性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)成人患者的治疗,其产品售价为 37.3 万美元。两款产品的上市极大地推动了细胞免疫治疗的研究热情。

在美国新泽西州 Morris Plains 市的诺华工厂中,技术人员正在加足马力对 Kymriah 进行批量生产。将取自患者的 T 细胞进行基因修饰,通过慢病毒载体导入嵌合抗原受体(CAR)新基因,其包括识别 CD19 的鼠单链抗体片段,采用可增强细胞扩增及持久性的 4-1BB 共刺激因子,CAR 基因的导入可以指导 T 细胞锚定并杀死表达特定的 CD19 抗原的白血病细胞。改良后的 T 细胞进行体外扩大培养,便得到了私人订制的 Kymriah 产品。结果显示,有 83% 接受 Kymriah 治疗的患者在输注后 3 个月内达到了完全缓解。^[3]与此同时,采用 Kymriah 治疗也存在潜在的严重不良反应,例如,可能产生细胞因子释放综合征(CRS)或神经毒性^[3]。因此,只能通过被称为 Kymriah REMS 的风险评估和缓解策略下的受限计划才能获得使用 Kymriah。FDA 要求医院及其使用 Kymriah 的相关诊所获得专门的认证,需要对 Kymriah 处方开具、分发和管理人员进行培训,以便识别和管理 CRS 及神经毒性事件。

Yescarta 的获批使得儿童和成人白血病患者都有了相应的 CAR-T 疗法。Yescarta 所针对的肿瘤表面抗原也是 CD19,其 CAR 结构中识别 CD19 的单链抗体片段与 Kymriah 相同,均为 FMC63,仅在铰链区及共刺激因子结构域有所不同,其采用了 IgG1 铰链区以及 CD28 共刺激因子结构域。研究表明,Yescarta 的完全缓解率可达到 51%。^[4]与 Kymriah 类似,Yescarta 也存在细胞因子释放综合征和神经系统毒性的潜在副作用,同样需要使用 Yescarta 的医院和诊所获得专门的认证。目前,凯特公司正与 Gilead 合作优化生产工艺以进一步简化生产流程,缩短生产周期,从而为患者提供更好的服务。

CAR-T 疗法在欧美市场大放异彩的同时,我国国内研究机构也在紧锣密鼓地进行研究与专利布局。2018 年 3 月 13 日,金斯瑞生物科技发布公告,旗下子公司南京传奇正式收到 CFDA 授出的有关 LCAR-B38M CAR-T 用于自体回输的临床试验批