

# 生物产业动态

2019 年 第十一期

(总第一百三十五期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

<b>国际动态.....</b>	<b>1</b>
<b>全球首个血友病基因疗法：BIOMARIN 公司 VALROX 治疗 A 型血友病申请上市，单次注射年出血率降低 96%.....</b>	<b>1</b>
<b>2019 年全球基因检测市场发展现状及趋势 .....</b>	<b>2</b>
<b>新一代 CAR 细胞疗法！武田与 MD 安德森达成战略合作，开发源于脐带血的即用型 CAR NK 细胞疗法! .....</b>	<b>5</b>
<b>高效根除幽门螺杆菌！三合一胶囊 TALICIA(奥美拉唑/阿莫西林/利福布汀)获美国 FDA 批准！ .....</b>	<b>7</b>
<b>国内动态.....</b>	<b>8</b>
<b>2019 年我国基因治疗载体行业发展现状.....</b>	<b>8</b>
<b>4+7 扩面落地日子临近！未过评品种基本没戏.....</b>	<b>10</b>
<b>百济神州宣布与安进公司建立全球肿瘤战略合作关系 .....</b>	<b>13</b>
<b>2019 全球生物技术公司 TOP25：恒瑞、药明康德等 5 家中国公司上榜！..</b>	<b>15</b>
<b>远离卒中与你有关！卒中治疗产业知多少？ .....</b>	<b>17</b>

## 国际动态

### 全球首个血友病基因疗法：BioMarin 公司 valrox 治疗 A 型血友病申请上市，单次注射年出血率降低 96%

BioMarin 是一家全球性的生物技术公司，专注于开发治疗严重且危及生命的罕见和超罕见遗传疾病的创新疗法。近日，该公司宣布，已向欧洲药品管理局（EMA）提交了一份营销授权申请（MAA），寻求批准其基因疗法 valoctocogene roxaparvovec（valrox，BMN270）成人患者的治疗。

值得一提的是，这是针对任何类型血友病基因治疗的第一份营销授权申请。若被 EMA 受理，BioMarin 公司预计该基因疗法的 MAA 将于 2020 年 1 月开始进行加速评估。此外，BioMarin 公司计划在年底前向美国食品和药物管理局（FDA）提交 valoctocogene roxaparvovec 的一份生物制品许可申请（BLA）。此前，valoctocogene roxaparvovec 已获 FDA 授予突破性药物资格（BTD）、获 EMA 授予优先药物资格（PRIME）、获 FDA 和 EMA 授予孤儿药资格。

A 型血友病也被称为因子 VIII（FVIII）缺乏或经典血友病，是一种由凝血因子 VIII 缺失或缺陷引起的 X 连锁遗传病，患者会反复发生持续或自发性出血，特别是在关节、肌肉或内脏器官中，长期可导致残疾。目前，重度 A 型血友病的护理标准是每周 2-3 次静脉输注凝血因子 VIII 的预防性治疗方案。

valoctocogene roxaparvovec 是一种基于腺相关病毒（AAV）的基因疗法，开发用于 A 型血友病的治疗。该药通过向患者体内递送凝血因子 VIII 功能基因，恢复 VIII 的产生，从而消除或减少静脉 VIII 输注需求。

BioMarin 公司全球研发总裁 Hank Fuchs 表示：“我们对研究的参与者表示感谢，他们在首批第一个参与者进入临床计划以来大约四年的时间内取得了这一进展，” M. D. 生物研究院院长 Hank Fuchs 说。我们对我们与全球卫生当局的接触程度感到非常高兴，因为这符合我们的信念，即基因治疗是下一轮创新浪潮，有可能成为治疗严重血友病 a 患者的一个有意义的进步。”

今年 5 月底，BioMarin 公司宣布，valoctocogene roxaparvovec 治疗重度

A 型血友病达到了美国和欧盟监管审查的预先规定的临床标准。截至 2019 年 5 月 28 日,在 III 期 GENEr8-1 研究的 20-patient 队列中,有 8 例患者在第 23-26 周时达到凝血因子 VIII 活性水平 $\geq 40$  国际单位/分升(IU/dL)的预先规定标准。

今年 7 月,在第 27 届国际血栓与止血学会(ISTH)2019 年大会上,BioMarin 公司公布了正在进行的 I/II 期研究 6e13 vg/kg 剂量队列的最新数据。

结果显示,单次给药 valoctocogene roxaparvovec 后,出血率控制和因子 VIII 使用减少在第三年继续维持。在研究开始前,患者平均年出血率(ABR)为 16.3 次、中位 ABR 为 16.5 次;三年后,平均 ABR 降至 0.6 次,中位 ABR 为 0。这意味着,患者的平均 ABR 降低了 96%,目标关节出血 100%消除。在三年内,患者平均年化因子 VIII 使用率也降低了 96%,所有患者继续保持无需因子 VIII 预防性治疗。患者因子 VIII 水平在三年内维持足以达到显著的止血效果。因子 VIII 的表达已经进入一个平稳期,下降的速度已经大大减缓,这可能实现持久的、长期的表达。

## 2019 年全球基因检测市场发展现状及趋势

全球龙头企业已经形成,但近几年创新基因测序设备出现“空窗期”,为我国实现技术赶超带来了新机遇。在细分领域端,肿瘤检测和大数据分析将会成为未来基因检测最具潜力的细分领域。

### 全球基因检测产业概况

根据 BBC Research 的统计,全球基因检测市场 2018 年达 117 亿美元,预计 2020 年将达 138 亿美元,市场增长迅速。随之,基因检测技术在 2010 年后,也呈现快速增长,以研发生产检测平台为经营主体的国际龙头企业已经形成。

同时,由于技术的快速进步,检测成本持续下降,为基因检测在更多场景上的应用实现可能。但近几年创新型基因测序设备问世频次逐渐放缓,出现“空窗期”。这为我国实现技术赶超带来了新机遇。

### 全球基因检测市场发展现状

#### (一) 全球龙头企业已经形成

基因检测的核心是检测平台技术,不管分子杂交、PCR、基因芯片,还是基因测序,均需要漫长的研发和应用过程。

目前，PCR 应用最为广泛，基因测序技术的应用前景最为乐观。而这类“高精尖”技术均掌握在国际龙头企业手中，如 Illumina、Thermo Fisher、Roche、LifeTechnologies、Agilent 等。这些龙头企业凭借其检测平台的技术优势和先发优势，快速在全球占领市场，并且以“仪器-试剂”捆绑的销售方式，持续盈利。

#### （二）近年来基因测序设备出现“空窗期”

基因测序平台研发生产技术含量极高，涉及到光学、半导体学、机械学、生物学、化学等科学。继二代测序技术爆发式发展后，虽然出现了第三代单分子测序技术，但是其始终未得到广泛应用。近 5 年来，新技术的涌现速度明显降低，出现新技术“空窗期”。这也为我国实现技术赶超带来了新机遇。

#### （三）更多的应用场景得以实现

基因检测成本呈现超摩尔定律的趋势下降。National Human Genome Research Institute 数据显示，2001 年平均每兆数据量基因测序成本是 5292.4 美元，单人类基因组测序成本是 9526.3 万美元。

自 2006 年新一代测序技术推出，平均每兆数据量基因测序成本下降至 581.9 美元，单人类基因组测序成本下降至 1047.5 万美元，2013 年下降至 5000 美元；2014 年 1 月，Illumina 推出 HiSeq X Ten 更是将单人类基因组测序成本降至 1000 美元以下。

价格下降让基因检测变得越来越简单。使之前很多难以实现的科学问题得到解决，能在更广阔的研究领域舞台上发挥作用，包括临床诊断，遗传检测，个人基因组等。在药物基因组学领域，帮助捕获范围更广的基因变异，监测实验变化，真正推动个体化医疗的实现。

在肿瘤治疗研究中，测序技术也会扮演更重要的角色，能够有效鉴定体细胞突变，获取样本的多种变异类型，助力癌症的治疗，以及药物的研发。在非医疗领域，基因检测有着广阔的市场前景，如食品鉴定、农牧业育种、司法鉴定、环境治理等。

#### （四）医疗领域是目前基因检测最大的细分市场

尽管未来几年面向科研服务仍是最大细分市场，但医疗应用已经成为最快增长点。在临床上主要应用于生育健康、肿瘤个体化诊断和治疗、遗传病、传染病

检测等领域。

其中生育健康领域应用最广，国内外无论在政策、规范还是产业布局上均比较成熟。在肿瘤检测、个体化用药领域中，基因检测随着应用技术、数据解读技术的不断深入，其市场发展空间越来越大。

全球基因检测产业发展趋势

（一）亚太地区将成为基因检测最重要市场之一

2015年1月底，美国总统奥巴马在2015年国情咨文演讲中宣布了美国的精准医学计划，目的是让所有人获得健康个性化信息。随后，中国科技部于2015年3月份召开了国家首次精准医学战略专家会议，并计划在2030年前投入600亿元加速中国精准医疗的行业发展。这为中国的基因技术行业的发展带来了政策保证。

此外，我国庞大的人口基数也是我国发展基因检测产业的巨大优势。根据火石数据库统计，目前我国基因检测产业共计1030家，近5年新成立公司487家，占比近50%。从Markets and markets公布的全球基因测序市场增长情况来看，亚太地区增速领先全球水平。俨然，以中国为主的亚太地区将成为基因检测重要的市场之一。

（二）龙头企业进行全产业链全布局

全球基因检测龙头企业主要以检测平台为经营主体，但近年来，随着检测应用场景的逐渐放开。

中下游的展现出巨大的市场前景，并且随着其数据的积累，未来的蓝海市场也将会十分广阔，龙头企业逐步开始向中下游开始布局。

（三）大数据分析将成为基因检测技术的“基石”

随着大数据时代的到来，未来的医疗一定是基于数据的。大数据的介入，会让整个医疗的对象不再是具体的个人，而是面对全民，对全部生长周期，对整个生命过程的健康评估，并对其进行预测和干预。

未来基因测序企业最首要的任务，是要完成海量数据的积累。除了基因组学、代谢组学、转录组学、蛋白组学，还要收集临床表型、临床病例甚至随访数据。并且，数据并非大的数据队列，除了海量数据的积累外，可靠而高效的样本管理、数据筛选也必不可少。

目前医疗仍以诊断治疗为主，而未来在大数据的加持下，也许整个医疗的过程将往前推移，以健康保证为主。基因（或者多组学）大数据的作用则是在某一个细分领域，对某一个病种或者人群进行分析和研究，建立更可靠的模型，再用这一套模型去覆盖更多未知的人群。基因组学作为底层最大的数据库，其价值是可以预见的。

随着基因技术的发展，在国内分子诊断及基因检测飞速发展之下，为实现国内疾病真正精准诊断，我国基因大数据计划及中国人群基因组数据库建设近年来发展迅速。2018年12月，华大基因临床出生缺陷疾病检测已完成超430万例无创产前基因检测，约占世界总量的三分之一。

#### （四）肿瘤诊断治疗将成为最具潜力市场

肿瘤是机体在各种致癌因素作用下，局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的控制增生所形成的新生物。随着全球癌症发病率逐步攀升，癌症负担正在不断加重，肿瘤诊断和治疗成为基因测序最具发展潜力的应用市场。

Illumina公司预测基因测序全球总市场容量为200亿美元，肿瘤诊断与治疗应用方向为120亿美元，占比为60%，是基因测序最大的应用市场。同时，麦肯锡预测基因测序技术在肺癌、肠癌、乳腺癌和前列腺癌等领域的渗透率将高于20%。

另外，由于肿瘤具有显著的个体差异，传统医疗方式在肿瘤治疗上具有局限性，而基因测序能够提供病患个体差异信息，并为肿瘤治疗提供指导，能够提高用药的安全性和有效性。

## 新一代 CAR 细胞疗法！武田与 MD 安德森达成战略合作，开发

### 源于脐带血的即用型 CAR NK 细胞疗法！

日本制药巨头武田（Takeda）与德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心近日联合宣布，双方已达成一项独家许可协议和研究协议，开发源于脐带血的嵌合抗原受体导向的自然杀伤（CAR NK）细胞疗法，用 IL-15 进行武装，用于治疗 B 细胞恶性肿瘤和其他癌症。

根据协议，武田将获得 MD 安德森癌症中心的 CAR NK 平台的使用权，以及开

发和商业化多达 4 个项目的专有权，包括一种 CD19 靶向性 CAR NK 细胞疗法、一种 BCMA 靶向性 CAR NK 细胞疗法。双方也将开展研究合作，以进一步开发这些 CAR NK 项目。其中，CD19 CAR NK 细胞疗法的关键性研究将在 2021 年启动。

武田将负责此次协议中相关 CAR NK 产品的开发、制造和商业化，MD 安德森将获得一笔预付款，并有资格获得每个靶点的开发和商业化里程碑款项，以及基于任何 CAR NK 产品净销售额的分层版税。

### 一种在门诊提供现成（即用型）CAR 的新方法

MD 安德森的同种异体 CAR NK 平台将 NK 细胞从脐带血中分离出来，并对其工程化处理，使其能够针对特定的癌症靶点。CAR NK 细胞利用逆转录病毒载体进行修饰，以递送基因并增强其攻击特定肿瘤的有效性。CD19 CAR 增加了细胞对 B 细胞恶性肿瘤的特异性，而免疫细胞因子 IL-15 增强了 CAR NK 细胞在体内的增殖和存活。

与目前利用患者自身经基因修饰的 T 细胞并需要多周制造过程的 CAR-T 细胞疗法不同，CAR NK 细胞旨在从非相关的供体来源制造并储存以供现成（off-the-shelf）使用，从而使治疗能够更快地交付。

CD19 CAR NK 预期可在门诊给药。在一项正在进行的 I/IIA 期临床研究中，用于治疗复发和难治性 B 细胞恶性肿瘤患者时，CD19 CAR NK 细胞治疗与严重的细胞因子释放综合征（CRS）或与现有的 CAR-T 疗法所观察到的神经毒性均无关。

MD 安德森的 CAR NK 平台开发由 Rezvani 博士领导，并由过继细胞治疗平台——慢性淋巴细胞白血病 Moon Shot®和 B 细胞淋巴瘤 Moon Shot®进一步支持，这些均为该机构 Moon Shots Program®的一部分。Moon Shots Program®是一项协作努力，旨在将科学发现迅速发展为拯救患者生命的有意义的临床进展。

### 武田：加快开发多个下一代 CAR 平台

除了 CAR NK 细胞疗法之外，武田及其合作伙伴正在研究多种方法来提高第一代 CAR-T 细胞疗法的安全性、有效性和可及性，包括  $\gamma$   $\delta$  CAR-T、诱导多能干细胞衍生 CAR-T、靶向实体瘤的 CAR-T、其他下一代疗法。

武田计划在 2020 财年末之前将 5 种肿瘤细胞疗法推进临床。这些平台正与合作伙伴共同开发，并利用武田转化细胞治疗引擎的专业知识，以克服许多制造方面的挑战。



## 高效根除幽门螺杆菌！三合一胶囊 Talicia(奥美拉唑/阿莫西林/利福布汀)获美国 FDA 批准！

RedHill Biopharma 是一家致力于开发和商业化胃肠道疾病治疗药物的生物制药公司。近日，该公司宣布，美国食品和药物管理局（FDA）已批准 Talicia（omeprazole magnesium/amoxicillin/rifabutin，奥美拉唑镁/阿莫西林/利福布汀，10mg/250mg/12.5mg）缓释胶囊，用于成人治疗幽门螺杆菌（H. pylori）感染。该药是一种新型、专有、固定剂量组合、全合一口服胶囊，由 2 种抗生素（利福布汀和阿莫西林）和质子泵抑制剂（PPI）奥拉美唑组成。

值得一提的是，Talicia 是批准治疗幽门螺杆菌感染的唯一一种基于利福布汀的疗法，旨在解决幽门螺杆菌对当前基于克拉霉素的标准疗法的高耐药问题。据估计，2009-2013 年间，幽门螺杆菌对克拉霉素的耐药性增加了一倍多。RedHill 公司预计在 2020 年第一季度将 Talicia 推向美国市场，该药将提供一种新的有效治疗方案，有望成为治疗幽门螺杆菌感染的一种新的一线标准护理药物。

幽门螺杆菌影响美国约 35% 的成年人，被归类为 I 类致癌物，是消化性溃疡、胃炎、非贲门癌发生的最强风险因素。Talicia 在美国市场的专利保护期直至 2034 年，由于此前被 FDA 授予了合格传染病产品（QIDP）资格，该药在美国享有额外 8 年的市场独占期。

此次批准，基于 2 项 III 期临床研究和 2 项药代动力学研究的数据。首个 III 期研究 ERADICATE-Hp 成功达到了优于历史标准护理根除率 70% 的主要终点，数据显示 Talicia 的根除率为 89.4% ( $p < 0.001$ )。确认性 III 期研究 ERADICATE-Hp2 也达到了主要终点，显示 Talicia 的根除率为 84%，而阳性药物对照为 58% ( $p < 0.0001$ )。

目前，幽门螺杆菌感染的标准护理是基于质子泵抑制剂、克拉霉素、阿莫西林或甲硝唑的三联疗法。由于抗生素耐药性的增加，目前的幽门螺杆菌标准疗法在约 25-40% 的患者中失败。Talicia 有潜力成为治疗幽门螺杆菌感染的一种新的一线标准护理疗法。

Talicia III 期研究的首席调查员、贝勒医学院医学分子病毒学和微生物学教授 David Y. Graham: “Talicia 为幽门螺杆菌感染患者提供了一个急需的新治疗方案, 具有良好的安全性和有效性, 不会受到克拉霉素或甲硝唑耐药性的影响。临床研究结果证实了 Talicia 根除幽门螺杆菌的高效性。Talicia 的临床研究发现利福布汀耐药率为零, 对克拉霉素的耐药率为 17%, 这是目前的标准护理大环内酯类抗生素, 这一数据与目前克拉霉素治疗在 25-40% 的病例中失败的数据一致。”

## 国内动态

### 2019 年我国基因治疗载体行业发展现状

自 1990 年全球首例基因治疗临床试验的成功开展揭开了基因治疗时代的序幕之后, 病毒载体的安全性问题却接连出现, 导致绝大多数基因治疗临床试验的中止。由病毒载体带来的致病风险成为阻碍基因治疗发展的严峻问题, 开发更加安全有效并能高效表达的载体成为基因治疗研究的关键。

#### 一、基因治疗常用载体概况

目前, 基因治疗主要采用病毒和非病毒两种载体形式。从长远看, 非病毒载体具有低免疫原型、低成本、易规模化等优点, 因而具有更好的临床应用前景, 但还存在较多未解决的问题, 如转染效率、细胞毒性、靶向性等, 因此当前大部分细胞和基因治疗项目所采用的载体都为病毒载体, 使用非病毒载体的项目大约仅占项目总数的 36.6%。

改造后的病毒载体去除了病毒本身的致病作用, 但保留了病毒的包壳以及在细胞中进行复制或整合的功能蛋白, 可通过基因重组技术与编码基因进行组装, 然后感染细胞以达到治疗目的。

目前最为常用的病毒载体包括腺相关病毒(Adeno-associated virus, AAV)、慢病毒(Lentivirus, LV)、腺病毒(Adenovirus, AdV)和逆转录病毒(Retrovirus, RV)等, 其他还有单纯疱疹病毒载体、痘苗病毒载体、溶瘤病毒载体等; 非病毒载体主要包括脂质体、质粒等。

#### 二、国内外基因载体 CDMO 平台

载体的构建包装和生产，在基因治疗产业链中处于中游。由于病毒载体的制造过程复杂、成本高昂，在技术水平上也要求更高的专业性，因此具有较高的准入门槛，市场格局较为稳定。

在这样的背景下，具有较强专业性、可以为病毒载体产品提供 GMP 生产资源的 CDMO 公司蓬勃发展起来，包括诺华、凯特这样的制药巨头，也纷纷将慢病毒和逆转录病毒载体的生产转向 CDMO。

#### （一）全球病毒载体 CDMO 代表性公司

主要有 Oxford BioMedica、Brammer Bio、Apceth、FujifilmDiosynth Biotechnologies、Lonza、Novasep、VGXI 等。

##### 1. Oxford BioMedica

作为慢病毒载体基因治疗的先驱，英国 Oxford BioMedica 公司是诺华的 CAR-T 产品 Kymriah 生产慢病毒载体的唯一供应商。此外，凭借其 LentiVector<sup>®</sup> 慢病毒载体递送技术，公司还与赛诺菲、GSK 等制药巨头保持着合作关系，为他们提供工艺开发和生物加工等服务。

##### 2. Brammer Bio

作为一家病毒载体 CDMO 公司，Brammer Bio 为开发基因疗法和基因修饰细胞疗法的制药公司提供外包研究和制药服务。2019 年 3 月，该公司被赛默飞世尔以 17 亿美元收购。

#### （二）国内病毒载体 CDMO 公司

目前，国内市场的行业集中度较低，且多数公司规模较小，技术和工艺水平有限，能够提供病毒载体产业化的企业较少，代表公司有和元上海、吉凯基因、汉恒生物、北京五加和等。

##### 1. 北京五加和

北京五加和是专业从事基因治疗药物核心技术研发和服务的生物高科技公司，其基因治疗 CDMO 平台服务范围包括科研服务、符合 GMP 要求的中试和临床级制品的制备、质量研究服务，满足客户从早期研发、新药临床试验申报(pre-IND)和 I/II 期临床试验(IND)的要求。涉及的载体种类包括腺相关病毒载体(AAV)、腺病毒载体(AdV)、单纯疱疹病毒载体(HSV)、慢病毒载体(LV)和质粒 DNA；全方位为基因治疗领域客户提供从工艺开发、小试、中试到临床样品生产的一体

化 CDMO 解决方案，加速基因治疗或细胞治疗药物上市。

## 2. 和元上海

和元上海是一家集基础研究服务、基因治疗药物研发和临床级重组病毒产业化制备三大发展方向于一体的高新技术企业。和元拥有基因治疗载体研发中心、SPF 级动物实验室、中试工艺开发与生产实验室，以及基于一次性技术的 GMP 级重组病毒车间，并依托先进的重组病毒产业化生产、病毒载体修饰改造与包装，CRISPR/Cas9 基因编辑、脑立体定位注射及成瘤模型构建等多种技术，为基因治疗行业的崛起提供有力平台。

2019 年 3 月 5 日，和元与 GE 医疗联手打造的基于一次性技术的病毒载体 CDMO 生产平台在上海张江正式开业运行，该平台是国内首个、近 4500 m<sup>2</sup> 基于一次性技术的 GMP 病毒生产平台，能够为基因治疗或细胞治疗相关药物研发提供 GMP 大规模生产一站式服务，生产一次就可以满足 150 名患者治疗所需药物载体量，一年能为 2000 名患者服务。

## 三、基因治疗领域重磅收购青睐 AAV

近几年，基因治疗领域并购案例不断，大型制药企业收购在研发管线上拥有较强竞争力的创新公司，基因治疗领域在小型初创公司不断激增的同时，也逐渐向着稳定的市场格局发展。从被收购标的来看，AAV 载体更受到收购方的青睐。

## 四、小结

纵观基因治疗的发展历史可以看到，基因疗法的发展必须要基于其在临床治疗方面的应用，因此，努力提高基因治疗的安全性和有效性是当前基因疗法发展的重中之重，其中尤以更安全高效的载体开发为最。未来，开发无细胞毒性、目的基因释放速度可控、可持续性作用及具备特异靶向性的新型载体，将是基因载体研究的方向。

# 4+7 扩面落地日子临近！未过评品种基本没戏...

自 9 月份 4+7 扩面中选结果出炉至今，关于 4+7 扩面讨论的话题就没有下过热度。2019 年仅剩下不到两个月，4+7 扩面落地将至，有关未中标企业的命运也成为业内关注的焦点。“未中标企业还剩下 30%~50% 的市场”，这个余量市场像是一个罗生门，正决定着相关药品市场份额以及未中标品种的命运...

## 原研 PK 仿制药，价格更低

4+7 集采联盟相关规则有提到“在申报价格不同的情况下，拟中选企业按申报价格由低到高依次交替确认供应地区，每个拟中选企业每次选择一个省（区），直至所有省（区）选择确认完毕。”

在硫酸氢氯吡格雷片 75mg 规格中，石药集团、原研赛诺菲、乐普给出的报价分别是 2.44/片、2.55/片、2.98/片。可以看到赛诺菲的原研药比乐普的仿制药报价更低，赛诺菲供应省（区）分别是宁夏、山东、广东、湖南等 8 个地区，而乐普药业供应省（区）分别是青海、江苏、湖北、广西、云南等 8 个地区。一个新的问题也随即出现，原研比仿制药价格更低，对于习惯用该药的患者可能更倾向用前者。

药品通用名	规格包装	拟中选企业	拟中选价格 (元)	供应省(区)	地区数量 (个)
硫酸氢 氯吡格雷片	75mg*14片	石药集团	34.12	海南、西藏、浙江、河南、安徽、四川、辽宁、吉林、黑龙江	9
	75mg*7片	赛诺菲	17.81	宁夏、山东、广东、湖南、江西、山西、内蒙古、贵州	8
	75mg*7片	乐普药业	20.85	青海、江苏、湖北、广西、云南、新疆(含兵团)、陕西、甘肃	8

赛诺菲的硫酸氢氯吡格雷片商品名为波立维，一直是全球抗血栓药物市场的明星产品，在中国也占据很大的市场。米内网数据显示，2018 年重点省市公立医院氯吡格雷品牌格局中，赛诺菲、信立泰、乐普药业三足鼎立，其中，赛诺菲占近 60% 的市场份额。

赛诺菲近日也公布了 2019 年第三季度财务业绩，在财报电话会议上，赛诺菲高管指出公司参与 4+7 扩面的策略是以量换价，并且从 2021 年起，公司的中国业务增长将会出现明显反弹。以波立维为例，4+7 全国扩面的中标价格将有利于扩大其市场份额。

再来看看氯吡格雷首年约定采购量，按照联盟地区集中采购文件要求，中选企业达 3 家的，约定采购量为首年约定采购量计算基数的 70%，氯吡格雷 75mg

三家采购量总计在 19196.89 万片。

氯吡格雷口服常释剂型首年约定采购量（单位：万片）						
序号	地区	规格	首年约定采购量计算基数	50%采购量	60%采购量	70%采购量
75mg总计			27424.11	13712.11	16454.48	19196.89
1	山西	75mg	1036.92	518.46	622.15	725.84
2	内蒙古	75mg	716.93	358.47	430.16	501.85
3	辽宁	75mg	547.80	273.90	328.68	383.46
4	吉林	75mg	614.52	307.26	368.71	430.16
5	黑龙江	75mg	409.94	204.97	245.96	286.96
6	江苏	75mg	1744.17	872.09	1046.50	1220.92
7	浙江	75mg	2962.70	1481.35	1777.62	2073.89
8	安徽	75mg	1937.84	968.92	1162.70	1356.49
9	江西	75mg	1102.60	551.30	661.56	771.82
10	山东	75mg	2701.11	1350.56	1620.67	1890.78
11	河南	75mg	3187.55	1593.78	1912.53	2231.29
12	湖北	75mg	1345.03	672.52	807.02	941.52
13	湖南	75mg	867.04	433.52	520.22	606.93
14	广东	75mg	2085.90	1042.95	1251.54	1460.13
15	广西	75mg	1242.93	621.47	745.76	870.05
16	海南	75mg	292.96	146.48	175.78	205.07
17	四川	75mg	767.31	383.66	460.39	537.12
18	贵州	75mg	525.20	262.60	315.12	367.64
19	云南	75mg	701.20	350.60	420.72	490.84
20	西藏	75mg	23.23	11.62	13.94	16.26
21	陕西	75mg	434.31	217.16	260.59	304.02
22	甘肃	75mg	426.28	213.14	255.77	298.40
23	青海	75mg	54.37	27.19	32.62	38.06
24	宁夏	75mg	432.81	216.41	259.69	302.97
25	新疆（含兵团）	75mg	1263.46	631.73	758.08	884.42

今年 6 月份，石药集团的硫酸氢氯吡格雷通过一致性评价，并且在 9 月底的 4+7 扩面里中标。信立泰被包括石药的三家挤掉中选资格，未来该品种原有的三足鼎立的局面会被改写。

#### 4+7 扩面下，未过评品种迎寒冬！

据不完全统计，截至目前，已有 19 个省（区）发文确定了 4+7 扩面的落地执行时间，预计今年底到明年初将全面开始执行国家试点扩围结果。对于约定采

购量之外的用量，多个省份发文指出各相关医疗机构仍可通过集采平台采购其他价格适宜的挂网品种，这么看来，拿氯吡格雷来说，选择上是可以多样化的。

首批 4+7 带量采购只允许一家企业中标，仅在执行两个月里，非试点与试点地区的中选药品价差问题突显，例如江苏一男子购买乙肝抗病毒药恩替卡韦分散片，试点地区和非试点地区之间价格相差 18 倍，这导致不少患者前往试点地区买药。随着 4+7 扩面，这一短期价格洼地现象将会消失。

伴随着明年 4+7 全国扩围的正式落地，关于集采联盟采购地区约定采购量之外的余量市场空间，成为行业热议的焦点。例如有行业人士认为未中标企业争夺剩下的 30%~50% 的市场，并不现实，因为未中标企业“不带量”，如果中标企业正好用一个采购周期完成采购量，那么没有中标的企业并没有采购的机会；如果中标企业三个月就完成了采购量，就会进入“混战时代”，未中标企业还有机会...

近日在北京举行的 4+7 政策研讨会上，某医院药剂科主任对 4+7 扩面给出了高瞻远瞩的建议，各医院对现行的 4+7 的执行，是依据上级部门所做的指标去落地的，如果在扩面时也给出指标，指标的制定建议不用今年的（因为 2019 年各医院的完成量有价格洼地的效应存在）。

不过值得注意的是，基于 4+7 对仿制药市场格局影响，行业人士表示余量市场给未中选企业，那也至少是过了一致性评价的。而且此次不少 4+7 扩围省（区）在确认落地时间同时明确，25 个带量采购品种过评企业达到 3 家以上的，在确保供应的情况下，不再采购未过评品种。

不管余量市场空间是多少，未过评品种基本上是没戏了。

## 百济神州宣布与安进公司建立全球肿瘤战略合作关系

百济神州（纳斯达克(8292.3602, -11.62, -0.14%)代码：BGNE；香港联交所代码：06160）与安进公司（纳斯达克代码：AMGN）今天宣布达成全球肿瘤战略合作关系。合作内容包括在中国开发和商业化安进的产品安加维®（XGEVA®）地舒单抗注射液、KYPROLIS®注射用卡非佐米和 BLINCYTO®注射用倍林妥莫双抗，以及在全球范围内共同开发 20 款安进抗肿瘤管线药物，其中百济神州将负责在中国的开发和商业化。与此同时，安进将以约 27 亿美元现金，或美国存托股(ADS)每股 174.85 美元的价格，购入 20.5% 的百济神州股份。

百济神州联合创始人、董事长兼首席执行官欧雷强先生表示：“此次与生物技术先锋及行业领军企业安进公司的合作，说明了安进公司十分认可百济神州在中国独特的临床开发实力，能够帮助加速全球药物开发进程。我们很高兴能与安进联手，对其广泛的抗肿瘤管线进行开发和商业化，旨在让世界各地的患者尽早获益。此外，战略联盟的达成将进一步拓宽由吴晓滨博士带领的中国商业化团队的产品组合，到 2020 年底我们将可能为癌症患者带来多达八款自主研发及授权引进的创新型产品。”

安进董事长兼首席执行官 Robert A. Bradway 评论道：“与百济神州达成的战略合作能使安进在全球人口最多的国家扩大影响，进而服务更多的患者。我们选择了一家极具创新力的战略合作者，是基于他们在中国的商业运营与临床开发覆盖，且按照国际质量标准执行。癌症在中国是第一大死亡原因，随着中国人口日趋老龄化，必然会上升为一个更加紧迫的公共健康问题。我们期待与百济神州的合作能够为中国以及全世界数百万的癌症患者的生活带来有意义的改变。”

#### **此次合作的关键内容包括：**

##### **(1) 已获批产品在中国的商业化**

——根据合作协议，百济神州将在中国就安加维（XGEVA）、KYPROLIS 以及 BLINCYTO 进行五年或七年的商业化经营；期间，双方将平分利润或亏损。商业化期满后，百济神州将有权保留一款产品，并获得未保留产品额外五年的在中国销售的特许使用费。

——安加维（XGEVA）地舒单抗注射液于 2019 年在中国获批用于治疗骨巨细胞瘤患者，目前正在针对骨转移癌症患者的骨骼相关并发症的预防进行开发。在中国，KYPROLIS 注射用卡非佐米用于治疗多发性骨髓瘤患者，以及 BLINCYTO 注射用倍林妥莫单抗用于治疗复发或难治性成年急性淋巴细胞白血病患者临床开发项目，目前都处于发展后期阶段。

##### **(2) 全球临床开发：**

——百济神州同意在全球范围内针对实体瘤以及血液瘤与安进共同开发 20 款安进抗肿瘤管线药物，包括其同类第一的在研 KRAS G12C 抑制剂 AMG 510 在内的小分子靶向药物，以及双特异性 T 细胞结合抗体（BiTE®）免疫疗法。

——安进与百济神州将共同承担在全球范围内的开发费用，其中百济神州将



在合作期间贡献包括开发服务和现金在内的总价值至多为 12.5 亿美元。百济神州有权获得每款产品（不包括 AMG 510）在中国以外的全球销售的特许使用费。

——每一款在中国获批的管线药物，百济神州将获得其批准后长达七年的商业化权利；期间，双方将平分利润或亏损。七年商业化期满后，百济神州有权获得五年在中国的特许使用费。

——百济神州有权保留大约每三款获批管线药物中的一款，总计至多六款（不包括 AMG 510），以在中国进行商业化；期间，双方将共同承担盈亏。

安进已同意以每股 ADS 174.85 美元的价格，较百济神州截至 2019 年 10 月 30 日在纳斯达克股票市场上 30 天交易量加权平均价相比溢价 36%，购入价值约 27 亿美元的百济神州普通股。安进将在百济神州董事会获得一个席位。

本次交易已获得双方公司董事会批准，在符合以下条件的情况下预计将于 2020 年第一季度完成：百济神州根据香港联合交易所上市规定获得多数股东批准、根据适用的反垄断法的等待期失效或终止、以及满足其他特定成交条件。百济神州已获得持有约 40% 已发行股份的股东承诺将对交易投赞成票。

摩根士丹利 (46.05, -0.21, -0.45%) 担任百济神州的财务顾问。Mintz Levin 律师事务所担任百济神州此次合作协议的法律顾问；高赢 (Goodwin Procter) 国际律师事务所担任百济神州股份购买协议的法律顾问；世达 (Skadden) 国际律师事务所担任百济神州香港联交所相关事务的法律顾问。

## **2019 全球生物技术公司 TOP25：恒瑞、药明康德等 5 家 中国公司上榜！**

近日，国外生物技术网站 GEN 发布《2019 年全球 25 大生物技术公司》(Top 25 Biotech Companies of 2019) 榜单，该榜单根据截至 2019 年 10 月 30 日的市值进行排名，数据来源于各大股票交易所或其他公开可用资源。

安进以 1265 亿美元的市值蝉联榜首，诺和诺德以 1035 亿美元排在第二位，排名较去年上升 1 位，CSL 则以 803 亿美元排在第三位，排名较去年上升两位。而吉利德科学则跌出前三甲，以 800 亿美元市值排在第四位。今年榜单中特别值得一提的生物技术公司——渤健，去年以 614.79 亿美元排在第 4 位，但自从阿尔茨海默氏症单抗药物 aducanumab 两项 III 期临床失败后，市值暴跌。今年 10

月 22 日,渤健宣布计划在 2020 年初向美国 FDA 提交 aducanumab 的上市申请后,股价在当天开盘前大涨 40%, 收盘当日股价上涨 26%。而在渤健股价飙升之后的 7 个交易日内,多数生物技术股票也出现了上涨。在今年的榜单中,该公司以 541 亿美元排在第 8 位,与去年同期相比仍下跌 12.0%。

在今年的榜单中,共有五家中国生物技术公司上榜,分别为:

恒瑞医药(市值 3988 亿元,排名第 7)

药明康德(市值 1335 亿元,排名第 14)

豪森药业(市值 1395 亿港元,排名第 16)

云南白药(市值 1073 亿元,排名第 19)

国药集团(市值 828 亿港元,排名第 24)

值得注意的是,去年榜单排名第 24 位的另一家中国生物技术公司华润医药集团今年未能上榜。

此外,韩国、比利时、丹麦分别有两家生物技术公司上榜。澳大利亚、印度、爱尔兰分别有一家公司上榜。榜单中的 25 家公司,美国境外的公司超过一半。市值方面,今年榜单中的 25 家公司总市值为 9636.7 亿美元,较去年增加 4.9%,这也是该榜单公司总市值自 2015 年(12250 亿美元)达到历史最高水平之后持续下跌(2016 年 10470 亿美元、2017 年 10070 亿美元、2018 年 9188.5 亿美元)以来的首次增长。

今年上榜的 25 家公司中,有 12 家市值增长、12 家市值缩水;豪森药业去年未上市,因此无法比较。

今年榜单排名第 25 位的公司迈兰市值 100 亿美元,而去年排名最低的公司百利高(Perrigo)市值 94 亿美元。排在第 26 位的公司 Alnylam Pharmaceuticals 在 10 月 30 日市值刚刚超过 97 亿美元,紧随其后的是 Neurocrine(89.74 亿美元)和梯瓦制药。其中,梯瓦制药在去年以市值 204 亿美元排在榜单第 15 位,但由于仿制药的巨大冲击,该公司截至今年 10 月 30 日市值已下跌 57.8%,至 86.35 亿美元。具体榜单如下:

14	22	药明康德	189	51.2%
15	21	Incyte	180	42.9%
16	--	江苏豪森药业集团	178	N/A
17	--	Seattle Genetics	169	101.2%
18	19	UCB	158	-5.7%
19	23	云南白药集团	152	38.1%
20	--	Genmab	141.4	76.2%
21	16	Sun Pharmaceutical Industries	141.3	-23.0%
22	17	BioMarin Pharmaceutical	132	-19.0%
23	--	Galapagos	114	107.3%
24	20	国药集团	106	-17.2%
25	18	Mylan	100	-37.1%

## 远离卒中与你有关！卒中治疗产业知多少？

今年是第十四个“世界卒中日”，卒中已经成了世界第二大死亡杀手，据世界卫生组织统计，全世界每六个人中就有一人可能罹患卒中，每六秒钟就有一人死于卒中，每六秒钟就有一人因为卒中而永久致残。

卒中也就是人们常说的“脑中风”，它是由于脑部血管突然破裂或是因血管阻塞，导致血液不能流入大脑引起的脑组织损伤。脑卒中已经成为严重影响了我国群众健康的重大疾病，可导致肢体瘫痪、语言障碍、吞咽困难、认知障碍、精神抑郁等，具有发病率高、复发率高、致残率高和死亡率高及经济负担重的特点。因此，治疗卒中刻不容缓，同时这也成了医药投资领域的一个风口。

### 人工智能牵手卒中检查会是投资的下一个风口吗？

当各行各业都在拥抱人工智能的时代，美国旧金山 Viz.ai 公司官宣，已获得 5000 万美元的 B 轮融资用于卒中治疗的人工智能软件。该软件经过深度学习

算法可以通过 CT 扫描识别可疑的大型血管阻塞 (LV0)，并在数分钟内向医生专家发出警报，在移动界面的过程中，医生可以实时联络以分析扫描并确定最合适的治疗方案。从而缩短治疗时间，争取最佳的治疗效果。

去年，Viz.ai 的首创产品获得了 FDA 的批准，目前该软件已经在全美 300 多家医院进行使用。值得注意的是，在今年 7 月份，美敦力 (Medtronic) 与 Viz.ai 公司达成协议，帮助推广销售该检测软件，美敦力的最终目标是在美国每一个中风中心安装该软件。

### 脑卒中药物市场谁才是真正的霸主？

脑卒中药物有着非常广阔的市场规模与无限的发展潜力，在全球急性缺血性中风药物市场上，辉瑞，阿斯利康，Biogen，赛诺菲，罗氏，拜耳，百时美施贵宝，勃林格殷格翰等知名药企彼此之间既是对手，又是合作伙伴。

中风用药市场以化学药占比大，其中氯吡格雷和奥拉西坦这两款药物明显占据优势，合占化学药市场三成以上的市场份额。氯吡格雷是一种 ADP 受体阻滞剂，它通过阻断 ADP 受体，抑制血小板聚集功能从而降低心脑血管疾病的发病率。赛诺菲开发生产的波立维则是这一款产品的领军者，占据全球氯吡格雷药物市场份额的 70%，我国国产品牌则主要包括硫酸氢氯吡格雷片 (深圳信立泰) 和硫酸氢氯吡格雷片 (乐普药业) 等。

奥拉西坦为神经兴奋药，用于脑损伤及引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗。这一产品中，广东世信药业的倍清星占比大，达 40% 以上；其次是哈尔滨三联药业有限公司的欧兰同，拥有比重 28% 左右。此外，哈药集团的奥拉西坦注射剂和胶囊剂合占比重也超过 20%。

### 打开卒中的正确急救方式

卒中的救治效果具有极强的时间依赖性，对于脑卒中患者而言，越早治疗效果越好，一旦发生脑卒中，需要尽快到最近的具备卒中救治能力的医疗机构进行规范救治。如果发现患者因脑卒中昏迷不醒，应将患者头侧向一边便于呕吐物流出，预防窒息。值得关注的是，我国国家卫生健康委脑防委已发布了“卒中急救地图” APP。

当然，比起治疗更有效的方式便是做好预防工作。脑卒中各个年龄段都可发病，要预防脑卒中，应做到以下几点：

- 1、科学饮食，三餐合理，少油少盐少糖。
- 2、坚持合理适度的运动，控制体重。
- 3、戒除烟酒，养成良好、规律的生活习惯。
- 4、定期体检，积极治疗“三高”及房颤等慢性疾病。
- 5、保持乐观、稳定的情绪。