

生物产业动态

2019 年 第十二期

(总第一百三十六期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
盘点 2019 年干细胞治疗糖尿病 7 大进展	1
生物制药领域最具价值新药研发项目 TOP10	4
FDA 批准首个埃博拉病毒疫苗上市	8
医疗器械八强争夺赛：美敦力领跑并购马拉松，强生、飞利浦紧跟	10
国内动态	14
2019-中国生物类似药元年	14
我国首个贝伐珠单抗生物类似物获批，安可达®上市	16
划时代！国内自主研发创新药有望升级“鸡尾酒”疗法	19
中外企业激战中国丙肝药物市场	21
解析我国部分热门城市生物医药产业发展扶持政策	24

国际动态

盘点| 2019 年干细胞治疗糖尿病 7 大进展

2019 年，美国《时代》周刊将干细胞治疗糖尿病纳入改变未来十大医疗的 12 大创新发明列表中。今年，国内媒体诸如文汇报也发布，“黄斑变性、糖尿病、帕金森病、脊髓损伤等疾病，既是困扰医学界的难题，也给患者带来了极大痛苦，能带来突破性治疗进展的，非干细胞治疗莫属”。

糖尿病是一种拥有上亿病人群体的疾病，近年来患病人数在全球范围内持续增长。根据统计，2017 年全球患病人数约为 4.25 亿，预计到 2045 年将达到 6.29 亿。糖尿病是由于胰岛素分泌不足或胰岛素功能障碍引起的代谢紊乱，伴随严重的肾衰竭、失明、糖尿病足、高血压和心血管疾病等并发症，是导致死亡的最重要原因之一。

糖尿病的日常监控从过去的“每日餐前来一针”发展到了“人工智能控制的胰岛泵”，然而胰岛素依赖性治疗仍然是治标不治本，或者说，传统的胰岛素补充并不能实现根本性治疗，并且对糖尿病并发症的控制力也不足。而干细胞成为糖尿病医学发展的新趋势。

干细胞治疗糖尿病的可行性已经被多个临床前、I、II 期临床试验所证实，干细胞分化的胰岛细胞能够成功分泌胰岛素，控制血糖。那么，在 2019 年，干细胞治疗糖尿病取得了哪些进展？又克服了哪些临床发展障碍？

进展一：资本融资创新高

近年来，资本热忱与干细胞治疗糖尿病领域，推动了干细胞治疗糖尿病创新疗法从概念阶段走向临床。在过去的两年里，干细胞治疗糖尿病领域均有上亿美元的融资事件发生。例如 2017 年年底，美国生物技术新锐 Semma Therapeutics 融资 1.14 亿美元用于开发 I 型糖尿病的干细胞疗法；2018 年下半年美国圣地亚哥的糖尿病再生医学公司 ViaCyte 获得超过 1 亿美元的融资……

2019 年，资本对干细胞治疗糖尿病的追逐只增不减，并且再创新高。

年初，日本最大的金融机构三菱日联资本也对干细胞治疗糖尿病注入了资金，支持日本第二大制药企业第一三共（Daiichi Sankyo）与东京工业大学合作开发

的 I 型糖尿病干细胞疗法。他们的目的是开发出 I 型糖尿病患者终身注射胰岛素的替代方案。

年中的时候，福泰制药以 9.5 亿美元收购开发糖尿病干细胞疗法受到很大的关注，也进一步反映了干细胞治疗糖尿病的发展前景。福泰制药是囊性纤维化治疗领域的全球领导者，以 9.5 亿美元收购生物技术公司 Semma Therapeutics，这家公司开创性地使用干细胞衍生的人类胰岛作为治疗 1 型糖尿病的潜在治愈性疗法。今年，这家公司在国际干细胞研究学会全体会议上公布成功完成了该疗法的临床前概念性验证。

进展二：临床新数据

近年来，干细胞治疗糖尿病的初步有效性和安全性已经在多个临床试验中得到证实。今年临床研究输出的一些数据，仍然会让人对这一领域有新的认识。例如这样一组数据：与胰岛素强化治疗相比，细胞治疗改善了 96% 的患者的生活质量。对于 I 型糖尿病患者，将多能干细胞分化成功能性 β 细胞可以提供胰岛素独立性，这种方法可以减少大多数患者在胰岛素强化治疗最终面临的临床并发症。这是发表于《生物技术杂志》(Biotechnology Journal) 上数据。

再如这样一组数据：4 名严重肢体缺血糖尿病患者接受了连续 3 次（每隔 4 周）胎盘间充质干细胞肌注射治疗，在胎盘间充质干细胞注射期和 24 周的随访期中，没有严重的不良事件发生。胎盘间充质干细胞治疗 24 周后患者的临床缺血特征得到了改善。这些结果发表在了 Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 杂志上。

进展三：新药测试与临床招募

近年来干细胞治疗糖尿病的新药开发已经进入到临床试验阶段。2017 年，知名国际化杂志《新科学家》(NewScientist) 报道了 2 名 I 型糖尿病病人已经接受研干细胞药物 PEC-Direct 测试，目的是在血糖水平上升时释放胰岛素来恢复血糖水平。

今年治疗糖尿病的干细胞新药测试也在推进中。年初，欧洲又有一名 I 型糖尿病病人接受了低剂量人类干细胞衍生候选药物 PEC-Direct 的测试。这也是欧洲第一批接受在研干细胞药物 PEC-Direct 治疗的糖尿病病人。

在国内，目前有 2 项干细胞治疗糖尿病肾病相关的项目完成了备案，分别为近期启动的由东方医院、解放军总医院、瑞金医院三方承担的《脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病肾病的多中心临床研究》以及昆明市延安医院的《脐带间充质干细胞治疗糖尿病肾病》。

今年《脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病肾病的多中心临床研究》启动会已经成功召开，同时还公布了该项目受试者的主要纳入标准。项目的启动以及招募信息的发布，正是这类疗法实质性进展的表现。

进展四：解决胰岛细胞数量不足的难题

科学研究表明，胰岛细胞移植有潜力成为 I 型糖尿病永久性疗法。干细胞能够分化成胰岛细胞，而如今仍需要解决的是如何生产足够数量的能够响应葡萄糖调节需要的胰岛细胞。

今年，两项新发表的研究成果为解决这一问题提供了新思路。

其中发表在《自然》杂志上的研究与如何提高产量以及提高胰岛细胞的纯度有关。科学家发现干细胞定向分化来的 β 细胞上有一种特殊蛋白（CD49a）高度表达，并通过携带 CD49a 抗体的藻红蛋白微珠成功富集 β 细胞，提高了产量。另一项发表在《干细胞转化医学》上的研究通过调整诱导人干细胞产生分泌胰岛素的 β 细胞的配方，由此产生的 β 细胞对血液中的葡萄糖水平波动更敏感。这两项研究有望帮助科学家解决胰岛 β 细胞量不够以及敏感度的问题，而这两个问题也是提高治疗效果需要攻克的问题。

进展五：解决免疫排斥难题

干细胞治疗糖尿病的发展需要解决的一个问题是如何解决免疫排斥的问题。科学家们在探索如何解决免疫系统排斥问题的过程中做了很多尝试，比如将细胞封装在“绝缘袋”（一种可以避免免疫排斥的装置），但这又会产生新的问题：植入物周围形成的瘢痕组织阻碍了细胞的工作。疤痕组织或纤维化是移植物周围已知的失败点，给细胞带来了屏障，会导致植入物周围细胞的存活率降低。

今年，科学家们在这个问题上有了新突破。

新锐公司 Encelling 正在开发一种细胞封装技术，这项技术最初是由加州大学旧金山分校的教授开发，现正由这家新锐公司进行产品化。他们开发了一种类似于“小袋子”的装置，由超薄纳米孔膜制成。“小袋子”可以保护 β 细胞不受

免疫系统的影响，同时让它们分泌胰岛素发挥作用。科研人员将干细胞衍生的 β 细胞放入“小袋子”里，然后将其植入皮下，这些细胞就会通过分泌胰岛素来响应血液中葡萄糖水平的变化。这种装置具有灵活性，例如可以将它们放置到人为容易接近的位置，并且还可以在“袋子”中添加新的细胞。

此外，科学家还利用基因编辑技术来解决免疫排斥问题。在欧洲糖尿病研究协会第 55 届年会上，致力于开发糖尿病干细胞疗法的美国加州企业 ViaCyte 公开了相关数据，用于生产临床试验使用的胰岛祖细胞的多能干细胞系（CyT49）可以被成功编辑。他们利用基因编辑技术，敲除 CyT49 多能干细胞系中的一种微球蛋白基因，这种基因与 T 细胞攻击有关。这么做的目的是为了为了保护胰岛细胞免受排斥。

进展六：开发“新式胰岛”干细胞疗法

今年美国盐城湖的生物技术团队展示了一种“新式胰岛”干细胞疗法，将间充质干细胞与胰岛细胞共同聚集培养，形成三维细胞团。

在腹腔内注射单剂量的“新式胰岛”可以给机体提供长时间的血糖控制，并且过程中患者能免于使用抗免疫排斥药物或胰岛细胞包封系统。该团队正在准备进行 FDA 的新药试验申请，以求开展对 I 型糖尿病患者进行“新式胰岛”干细胞治疗的临床试验。

进展七：开发“超级胰岛”

为了提高胰岛移植中因炎症、缺血和血管生成不良而降低的移植成功率和移植细胞的存活率，日内瓦的研究人员试图创造出比天然胰岛更能承受移植压力的更健壮的“超级胰岛”。

研究人员提出了将取自人胎盘内膜壁的羊膜上皮细胞加入胰岛细胞的想法。试验结果证明羊膜上皮细胞能够促进胰腺细胞的功能，即根据血糖水平的波动产生激素。该项试验成功制造了具有活性和生理功能的胰岛，研究结果将在《自然通讯》中发表。

生物制药领域最具价值新药研发项目 TOP10

全球知名生命科学行业市场咨询公司 Evaluate 旗下 EP Vantage 近日发布报告，对生物制药领域最有价值的 TOP10 新药研发项目进行了分析，以下是每个药

物的简答介绍。

1、Tirzepatide

该药是由礼来开发的一款大分子多肽类药物，具有胃抑制多肽（GIP）受体和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）双重受体激动剂的功效。GIP 和 GLP-1 皆为肠道分泌的能够促进胰岛素分泌的激素。今年 ADA 大会上公布的数据表明，在 2 型糖尿病患者中，该药在有效降低血糖的同时，显著降低了体重，并具有改善的胃肠道副作用。此外，该药还改善了 NASH 标志物。

来自关键性 SURPASS 项目的数据预计将在 2020 年底之前公布。礼来还计划在明年将另一款 GIP/GLP/胰高血糖素三重激动剂推进至 II 期临床。竞争对手诺和诺德也在开发这一机制的新药，来自 NN1706 的 I 期数据预计很快发布。从现有数据来看，多重受体激动剂在降糖、减重方面效果较单纯的 GLP-1 激动剂更为优秀。有分析师指出，多靶点受体激动剂将是 2020 年糖尿病领域需要关注的一个焦点。

2、BMS-986165

该药是由百时美施贵宝开发的一种新型、口服、选择性 TYK2 抑制剂，其独特的作用机制不同于其他激酶抑制剂，目前该药处于 III 期临床，用于治疗银屑病和多种自身免疫性疾病。TYK2 是一种细胞内信号激酶，介导细胞因子驱动的免疫和促炎信号通路，这些通路在免疫介导性疾病的慢性炎症循环中发挥着至关重要的作用。

说起该药就不得不提新基的另一款药物 Otezla。今年 6 月底，为通过美国的反垄断审查，BMS 决定将 Otezla 出售，今年 10 月安进以 132 亿美元接手。在银屑病方面，Otezla 被认为是一种更安全但不太有效的选择，BMS 认为 BMS-986165 具有更好的商业前景。目前，辉瑞和强生也在开发 TYK2 抑制剂，这也是自身免疫性疾病领域在 2020 年需要重点关注的一个新机制。

3、TransCon hGH

该药是由 Ascendis 公司开发的一种长效人生长激素（hGH），用于治疗儿童生长激素缺乏症（GHD），这是一种由垂体分泌的生长激素不足引起的疾病，患儿不仅身材矮小，而且还存在代谢异常、心理社会挑战、认知缺陷和生活质量差等问题。几十年来，GHD 的护理标准一直是每天皮下注射一次 hGH，以改善生长

和代谢影响。对于护理者和患者来说，每天注射的治疗负担很高，这导致依从性差，降低了整体治疗效果。

该药采用 TransCon 技术开发，能够以可预测的速度在一周内持续释放未经修饰的生长激素，这种生长激素与日常治疗中使用的每日一次 hGH 一样。在 III 期临床中，该药每周一次皮下给药疗效优于每日一次 hGH (11.2cm/年 vs 10.3cm/年, $p=0.0088$)。2018 年，Ascendis 与维梧资本合资创立维升药业，在大中华区开发 TransCon 技术产品。今年 10 月，TransCon hGH 获 NMPA 批准，在中国启动 III 期临床研究。

4、Bempegaldesleukin (NKTR-214, bempeg)

该药是由 Nektar Therapeutics 公司开发的免疫刺激剂，这是一款 CD122 偏向性 IL-2 通路激动剂，通过靶向存在于自然杀死细胞 (NK cell)、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞表面的 CD122 特异性受体，刺激体内的这些抗癌免疫细胞的增殖。在前临床研究中，NKTR-214 展现了多类型肿瘤治疗潜力。

目前，Nektar 已与辉瑞/默克、百时美施贵宝、默沙东、礼来等药企展开了合作，评估 bempeg 联合免疫检查点抑制剂，治疗多种实体瘤。其中，bempeg 联合 Opdivo 治疗黑色素瘤、肾细胞癌已进入 III 期临床，治疗尿路上皮癌进入 II 期临床。今年 11 月 SITC 年会上公布的数据显示，bempeg+Opdivo 一线治疗转移性黑色素瘤的总缓解率达到了 53%。

5、SAGE-217

该药由 Sage Therapeutics 开发，这是一种新一代的正向别构调节剂，对调节中枢神经系统具有重要意义的 GABA 受体具有更好的选择性，目前治疗产后抑郁症 (PDD)、重度抑郁症、难治性抑郁症、重度抑郁症合并失眠症均已进入 III 期临床。

今年 12 月初，SAGE-217 治疗重度抑郁症的 III 期临床研究 MOUNTAIN 失败，导致公司市值蒸发数十亿美元。不过，行业分析师对该药治疗其他适应症仍然抱有信心，特别是 PDD。今年 3 月，Sage 公司药物 Zulresso 获得美国 FDA 批准，成为全球首个也是唯一一个被批准专门治疗 PDD 的药物。不过，Zulresso 通过静脉输注给药，SAGE-217 通过口服给药，如果上市，将进一步巩固 Sage 在 PDD 领域的统治地位。

6、Tezepelumab

该药由安进开发，是一款首创抗 TSLP 单抗，目前处于 III 期临床，治疗哮喘。TSLP 是一种针对促炎性刺激产生的上皮细胞因子，在气道炎症的发生和持续中起着关键作用。TSLP 驱动下游 T2 细胞因子的释放，也能激活参与非 T2 驱动炎症的多种类型细胞。由于参与炎症级联反应的早期上游活动，TSLP 已被确定为治疗广泛哮喘的一个重要靶点。阻断 TSLP 可阻止免疫细胞释放促炎细胞因子，从而预防哮喘恶化、改善哮喘控制。

目前，已上市的哮喘生物制剂仅适用于某些类型的哮喘（即亚组患者），如嗜酸性粒细胞哮喘。tezepelumab 能特异性地结合人 TSLP 并阻断其与受体复合物的相互作用，由于作用于炎症级联反应的早期上游，该药有潜力用于广泛的重度不受控哮喘患者，不论患者表型或 T2 生物标志物状态。此前，该药已被 FDA 授予突破性药物资格。如果上市，该药的治疗人群将远大于现有的哮喘生物制剂。

7、Mirikizumab

该药由礼来开发，这是一种人源化 IgG4 单克隆抗体，靶向结合 IL-23 的 p19 亚基，开发用于治疗多种免疫性疾病；其中，治疗银屑病、溃疡性结肠炎、克罗恩病均已进入 III 期临床。

目前，市面上已有多款 IL-23 抑制剂，包括强生 Stelara 和 Tremfya、太阳制药 Ilumya、艾伯维 Skyrizi。这 4 款药物中，仅 Stelara 获批克罗恩病。有分析师认为，在银屑病方面，mirikizumab 有潜力成为登录市场的第 5 款 IL-23 抑制剂。但在免疫性肠道疾病（包括克罗恩病和溃疡性结肠炎）方面，该药有更大的机会实现超越，这也将是礼来开发的一个重要疾病领域。

8、mRNA-2752

该药由生物技术“独角兽”Moderna 公司开发，这是一款创新性的 mRNA 疗法，能够将缺乏免疫反应性的“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤。mRNA-2752 通过局部（瘤内）注射给药，可编码三种免疫调节剂，包括两种分泌型细胞因子 IL-23 和 IL36 γ 以及一种 T 细胞受体膜结合的共刺激分子 OX40L。该药可在肿瘤周围产生高浓度的免疫调节剂，改变“冷”肿瘤的微环境，诱导产生广泛的免疫应答，促进注射部位和远端肿瘤的消除。

尽管目前尚处于 I 期临床，但一些大胆的分析师已经开始为该药描绘广阔的

美好前景。特别值得一提的是，该药是此次 TOP10 资产中唯一一个处于 I 期临床开发的药物。在 2020 年，Moderna 公司将发布临床数据，这将帮助为该药的前景提供更为清晰的画面。

9、Efgartigimod

该药是行业领先的抗 FcRn 项目，由比利时制药公司 Argenx 开发，这是一种首创的抗 FcRn 抗体片段，采用 ABDEG 技术开发，靶向结合 IgG 回收受体 FcRn，防止 IgG 的回收，从而使 IgG 更快耗竭、促进 IgG 清除。目前，该药被开发用于治疗高水平致病性 IgG 介导的多种严重自身免疫性疾病，如重症肌无力（MG）、免疫性血小板减少症（ITP）、寻常天疱疮（PV）、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病。其中，治疗重症肌无力（MG）已进入 III 期临床。在 II 期临床中，efgartigimod 治疗 MG、ITP、PV 均取得了非常好的疗效数据。

值得一提的是，在《2018 年最有价值尚未合作的 15 个新药研发资产》中，efgartigimod 以 64 亿美元的净现值位居榜首。今年 11 月，Argenx 公司发售 460 万普通股，募集了 5.5 亿美元。这似乎意味着，在开发 efgartigimod 的道路上，该公司执意将独自前行。

10、RG7828

RG7828 (mosunetuzumab) 是一种人源化全长 T 细胞依赖性双特异性抗体，靶向 B 细胞上的 CD20 和 T 细胞上的 CD3，这种双重靶向可激活和重新定向患者体内的 T 细胞，通过向 B 细胞内释放毒性蛋白来消除目标 B 细胞。目前，该药处于 II 期临床开发，用于治疗多种血液系统恶性肿瘤。

在今年 12 月份举行的 ASH 年会上，mosunetuzumab 成为了行业关注的焦点——在预后极差的复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（R/R B-NHL）患者、包括接受 CAR-T 疗法后复发的患者中，mosunetuzumab 表现出了强劲、持久缓解。这是一项真正意义上的重大进展，切实地威胁到了正在开发的更为复杂的细胞疗法。会上数据显示：在惰性 NHL 患者、侵袭性 NHL 患者中，总缓解率（ORR）分别为 62.7%、37.1%，完全缓解率（CR）分别为 43.3%、19.4%；在接受 CAR-T 细胞疗法复发的患者中，ORR 为 38.9%、CR 为 22.2%。

FDA 批准首个埃博拉病毒疫苗上市

日前，美国 FDA 宣布，批准默沙东（MSD）公司的 Ervebo 疫苗上市，用于预防在 18 岁以上的人群中预防由于扎伊尔埃博拉病毒（Zaire ebolavirus）感染导致的埃博拉病毒病（Ebola virus disease, EVD）。这是 FDA 批准的首个预防埃博拉病毒病的预防性疫苗。FDA 与默沙东公司密切合作，在不到 6 个月的时间内完成了对 Ervebo 安全性和有效性的评估。今年 11 月，Ervebo 已经获得欧盟的有条件批准上市。

EVD 具有传染性，可以通过与被感染的野生动物或患者的血液、体液以及组织接触传播。被这些液体污染的被褥和衣物等物品也是导致传染的重要原因。EVD 患者的护理人员是最容易受到感染的高危人群。2014-2016 年，EVD 在西非国家出现大爆发，超过 11000 名患者因为 EVD 而去世。目前刚果共和国（DRC）正在经受世界上第二大 EVD 爆发。在 2018 年，世界卫生组织和 DRC 开始使用 Ervebo 帮助控制疾病爆发。

Ervebo 是一种经过基因工程改造的减毒活疫苗，由改造过的水疱性口炎病毒（VSV）和埃博拉病毒表面的重要糖蛋白组成。它最初由加拿大国家微生物实验室（Canada's National Microbiology Laboratory）的科学家研制成功。默沙东后来获得了开发这一疫苗的权益。这款疫苗曾获得美国 FDA 授予的优先审评资格和突破性疗法认定。

Ervebo 的获批得到了 2014-2016 年在几内亚 EVD 爆发时开展的一项研究的支持，该研究在 18 岁以上的个体中开展。本研究是一项随机分组疫苗接种研究，其中 3537 名埃博拉病毒暴露人员和接触经实验室确诊 EVD 的暴露人员，接受了“立即”或 21 天“延迟”接种 Ervebo。在对“即时”接种组的 2108 名个体和“延迟”接种组的 1429 名个体的 EVD 病例的比较中，Ervebo 被确证在“即时”接种组中未观察到 EVD 症状发作病例，接种后 10 天（含）以上没有出现埃博拉病例记录，100%有效；与之相比，在 21 天“延迟”组中观察到 10 例 EVD 病例。“埃博拉病毒病是一种罕见但严重的疾病，通常是致命的，没有国界。疫苗对于预防埃博拉病毒的爆发和阻止埃博拉病毒的扩散是必不可少的。”FDA 生物制品评价和研究中心的主任 Peter Marks 博士表示。

医疗器械八强争夺赛：美敦力领跑并购马拉松，强生、飞利浦紧跟

据 EvaluateMedTech 预测，到 2020 年，全年医疗器械市场将达 4775 亿美元。尽管市场馅饼令人垂涎，但不得不承认，现今全球医械市场仍然由几家国际性大公司主导。

2019 年年中，医械领域的大公司陆续发布 2018/2019 财年年报，为此动脉网在 Medical Design&Outsourcing 发布的医疗器械公司 TOP100 榜单上进行精简，取排名前 8 的公司制成医械八强榜与其做交叉比对。

值得一提的，纵观这 8 家的企业的发展历程，会发现大多遵循技术起家、扩大市场、并购转型的发展模式。通过梳理这八家企业在资本市场的活动，我们也试图回答为什么医械巨头到发展后期都无一例外成了“购物狂”。

全球医械巨头8强			
排位	企业	营收/2018财年	国籍
1	美敦力 (Medtronic)	305.57亿美元	美国
2	强生 (Johnson&Johnson)	269.94亿美元	美国
3	丹纳赫 (Danaher)	198.93亿美元	德国
4	GE医疗 (GE Healthcare)	197.84亿美元	美国
5	皇家飞利浦 (Royal Philips)	181.20亿美元	荷兰
6	费森尤斯 (Fresenius)	165.47亿美元	德国
7	西门子 (Siemens Healthineers)	152.58亿美元	德国
8	卡地纳 (Cardinal Health)	136.81亿美元	美国

巨头们都在买什么

美敦力——医械龙头，蝉联榜首

从 2017/2018 财年到 2018/2019 财年，榜单中的不少巨头都或多或少经历了业务调整（如巩固原主营业务、剥离副业等等），营收相比上一财年甚至年初预期出现了变动。而这些变化可以在巨头们 2018 年至今的商业活动中窥见一斑。

美敦力——医械龙头，蝉联榜首

即便美敦力近日在业务上有所剥离，在 2017 年到 2019 年间，公司仍是以并购为重的。从几起并购业务来看，一方面，美敦力依然注重骨科与外科领域的业务，并通过收购加以巩固；另一方面，美敦力进军手术机器人的趋势已经非常明朗。

强生——进军 AI 医疗+手术机器人

自 2017 年开始,强生就在不断扩充对医疗器械公司的并购清单。到 2019 年初,强生共完成了 9 笔收购,其中最引人瞩目的莫过于以 34 亿美元收购外科手术机器人公司 Auris Health。虽然 Auris 目前商业化的产品还只能应用于肺癌,但是强生收购的主要目的是为之前收购的 Orthotaxy 骨科辅助手术机器人做补充。

在强化器械板块的同时,强生也正在加速剥离其他业务,开始器械“大甩卖”。

自 2017 年开始,强生先后宣布停止运营并退出 Animas 胰岛素泵业务、Codman 神经外科手术业务。到目前为止,强生剥离了诊断业务、心血管支架业务、糖尿病业务和灭菌消毒业务后,其器械业务板块停留在了骨科、外科、眼科方面,并重点发展手术机器人技术。

以上举措不难看出强生器械进军 AI 医疗器械特别是手术机器人领域的决心。

丹纳赫——生命科学领域成主要发力点

1969 年,丹纳赫的前身 DMG 房地产信托投资基金成立;1986 年,公司改名丹纳赫,通过并购一步步实现了战略转型。丹纳赫的并购战略可以划分为四个阶段:以财务为导向、以业务为导向、以平台为导向和以提升行业影响力为导向。

需要特别提及的是,在第三阶段的 2004 年,丹纳赫通过收购 Radiometer 进入了医疗诊断领域。2005 年,丹纳赫收购 Leica Microsystems 进入生命科学领域。通过这两次收购,丹纳赫建立起了自己的医疗诊断平台和生命科学平台,准备好了日后高速增长的动力引擎,并围绕这两个版块进行了一系列动作。

从 1981 到 2019 历经 47 次收购的丹纳赫即使在医械巨头中也可谓收购达人。特别是 2019 年对 GE 生命科学部门的生物制药业务 (BioPharma) 的收购,不仅让丹纳赫股价大涨,也让公司在 2019 年全年营收有望达到 95 亿美元,这将促使生命科学平台大幅超过医疗诊断平台的营收,成为丹纳赫最重要的业务平台。

GE 医疗——剥离业务+并购公司,并行的发展战略

相比 GE 医疗在收购方面的发力,其在剥离业务方面甚至更值得一提。2019 年开年,丹纳赫公司宣布将以 214 亿美元收购 GE 生命科学部门的生物制药业务 (BioPharma)。该业务在 2018 年产生了约 30 亿美元的收入。受到该消息的刺激,GE 股票当天开盘涨了超过 11%。

不管是被剥离的 BioPharma 业务,还是被保留的 Pharmaceutical Diagnostics 业务,两者都是 GE 收购来的。比起 GE 的核心业务医学诊断影像,

生命科学领域的业务都是相当晚才并入 GE 医疗。因此，BioPharma 业务能够跟丹纳赫的生命科学业务强强联合；而留下来的业务，可以为 GE 的影像设备继续提供配套的造影剂和分子成像耗材。而 GE 医疗也因此的股票市场上受惠。

飞利浦——数字健康时代到来

自 2017 年初以来，飞利浦进行了 18 次医疗技术收购，并在向医疗健康领域的技术供应商转型。在 2017 年-2018 年间，飞利浦的收购方向除了医学影像科技外，还发力数字健康（如移动医疗 App 开发商、远程家庭护理监控平台等）、大数据医疗管理等综合性医疗服务领域。

飞利浦在医疗健康方面的转型有三个方面特征：第一，飞利浦逐步转化整合产品线形成主题，这个转型使得运作变得更整体化，更注重运作效率，去围绕相关主题运营；第二，已减少其对非医疗保健业务的兴趣，现在已经完全被业界认可为一个健康科技企业；第三，飞利浦从一个侧重设备和硬件的厂商，转化成一个在原有先进设备基础上，针对病人的关怀全程和疾病周期来形成解决方案的企业。

费森尤斯——透析领域称王的医械巨头

位于德国的费森尤斯历史悠久，最早甚至可以追溯到 15 世纪。1912 年，赫希药房的老板兼药剂师，爱德华·费森尤斯，正式成立了医药生产企业费森尤斯，主要负责生产特殊药剂，如治疗方案、血清试剂和鼻炎软膏等。1933 年至 1934 年间，到 20 世纪 50 年代，费森尤斯新建了静脉注射用具的生产线。

从 1966 年起，公司的透析设备和透析器开始销售至各国外厂商，并在这一领域占得可观的市场份额。20 世纪 70 年代，费森尤斯生产出全球第一台容量平衡腔控制超滤的血液透析机，并以此为契机逐步发展。目前费森尤斯已是全球领先的透析产品和服务供应商。

从 20 世纪开始，费森尤斯也和其他医械巨头一样走上并购的道路，除了收购可巩固主业的透析公司外，还开始收购医院等综合医疗服务提供商，以为公司全面转型做好准备。

西门子——影像业务是营收主力，诊断业务潜力大

靠医学成像设备发家的西门子医疗，其医学影像部门的核心地位不言而喻。西门子医疗在战略调整前，拥有影像诊断（包括超声诊断）、先进治疗和医学诊

断三大业务，其中影像业务的营收远远高于另外两个部门。

在临床治疗方面，其 2019 年第一季度业绩较 2018 年同期有所下降。西门子医疗主要聚焦于心血管和肿瘤领域的治疗，但目前业务产品线并不多，考虑到“诊疗一体化”具有广阔前景，其资金投入或将加大。

此外，西门子医疗通过巨额收购建立了医学诊断产品线，成为了全球第二大的医学诊断公司，仅次于罗氏。医学诊断业务营收虽不如影像庞大，但行业整体增长率可与之比肩。西门子医疗额外看重 Atellica 解决方案，表示将在 2019 年对其进行优化以降低成本。

卡地纳——低调的多元化巨头

卡地纳的业务由四大部分组成，一是大规模药品供应和经销业务部。二是医疗产品和服务部。三是医药技术和服务部。四是自动化和信息服务部。其中，医药和医疗器械的销售仍然占到为其总营业额的 95%以上。

于此同时，和众多医械巨头的发展方式一样，卡地纳也是通过并购大量的企业而迅速成长的，而业务范围之广超过了众多的以多元化著称的公司。

通过并购，卡地纳从单纯的医药医械批发商转变成全行业的服务商，为产业链上各个环节提供“引发惊喜”的服务，并通过这种服务，开创出一个前所未有的市场。

为什么巨头都成了并购狂

纵观医械八强的发展历史，会发现一次次规模、业务的扩张和数条战略性发展方针同时贯穿并都绕不开并购这一举措。

以美敦力为例，自上世纪 90 年代以来，美敦力完成了近 100 项并购交易，披露总规模超 730 亿美元，其中的几起并购还对美敦力的发展起了关键性的作用，让美敦力的旧有业务得到质的飞跃。

据此，我们可以梳理出医疗器械巨头典型的发展路径：

1. 发展初期，公司大多以技术研发作为主要驱动力；
2. 技术与产品成功落地后，公司开始实现市场营销规模化；
3. 出于战略考量，公司开启了医疗器械巨头的必走之路——并购。总体来看，以技术驱动的医疗器械公司想要在行业称王必经整合之路。

对于这些巨头们而言，在历经技术驱动的洗礼、自身业务发展成熟和市场规

模化之后，一方面会开始侧重市场端，却在研发方面则面临“船大难掉头”的局面。要想巩固自己的地位，避免被中小型创新公司颠覆，并购成了传统医械巨头们打破产品技术分割的直接手段。

国内动态

2019-中国生物类似药元年

2019年已然步入尾声，回首2019年，许多进展值得深入思考，如：1. 首款生物类似药汉利康获批上市，中国进入生物类似药时代；2. 一致性评价进展显著，一致性评价后的集采扩面；3. 新版《药品注册管理办法(征求意见稿)》公布，《突破性治疗药物工作程序》和《优先审评审批工作程序》发布；4. 医保目录和医保谈判全部完成，降价降价降价成为一个关键词；5. 诺西那生钠、度拉糖肽、司库奇尤单抗、地舒单抗、达雷妥尤单抗、贝利尤单抗等39款创新药获批，其中进口药物33款，6款国产药品。

本文将关注创新药和生物类似药的审评审批情况。2018-2019两年，国家药品监督管理局批准药物的数量在大幅增加，新药获批数量均超40款。截止2019年12月05日，NMPA在2019年已经批准39款创新药上市，同时，阿斯利康PD-L1单抗Durvalumab和百济神州PD-1单抗替雷利珠单抗技术审评完成，已经开始行政审批，预计2019年年底均会获批上市。

生物类似药方面，中国生物类似药以汉利康（利妥昔单抗）为始，格乐立（阿达木单抗），贝伐珠单抗（QL1101）等等多个生物类似药均将在2019年先后获批上市，毫无疑问，2019年是中国生物类似药元年。

一. 审评在明显提速：临床急需新药正在加速药物中国上市进程

2017年，2018年，2019年中国国家药品监督管理局均批准了约40款创新药物上市，这明显加速了药物的中国上市进程。

从2018年，2019年药物获批上市数据来看，临床急需境外新药名单的确在加速进口创新药的国内上市进程。特别的，从2019年看，纳入临床急需药物，1. 药物中国审评审批周期普遍 < 6个月，这在2018年之前，是无法想象的，尤其是诺西那生钠这类罕见病药物；2. 同时，药物中国可及性在改善，全球新药

物中国获批时间差在缩短,纳入临床急需境外新药,这个 gap 平均为 4 年;3. 2019 年获批,未纳入临床急需的,这个 gap 约为 6.44 年。

二. 中国创新药: 仍缺乏真正意义上的 first-in-class

截至目前,2019 年国家药品监督管理局已获批上市的创新药中,进口药 33 款,6 款国产药品。然后,获批上市的 6 款药物中,仍无 first-in-class,特瑞普利单抗为代表的 PD-1 单抗可算是 fast-follower!

三. 2019 年进口药: 多个 first-in-class | best-in-class 进入中国

33 款进口药物中,得益于近年罕见病药物和临床急需境外新药审评审批改革的推进,

1. 诺西那生钠、依洛硫酸酯酶 α 、重组带状疱疹疫苗、芬戈莫德等罕见病药物快速进入中国,可及性明显改善,这是具有重大意义的;

2. 丙肝、艾滋病 best-in-class 药物中国获批上市,2018 年-2019 年,中国快速获批上市了多款丙肝 DAA 药物,艾滋病 TAF,整合酶抑制剂 STR 方案,其中,丙肝 best-in-class 艾诺全,艾滋病单一片剂 best-in-class 必妥维中国已获批;

3. 糖尿病畅销药物度易达中国获批上市,目前,GLP-1R 激动剂度易达仍是全球最畅销的一款超级重磅炸弹;

4. 贝利尤单抗是全球首个 BAFF 人源化 IgG2 λ 单克隆抗体,现有 SLE 治疗选择不多,贝利尤单抗联合标准治疗法用于治疗自身抗体阳性的成人活动性 SLE 患者具有良好的获益风险比。这是一个突破;

5. 银屑病、类风湿关节炎重磅药物司库奇尤单抗、依奇珠单抗、巴瑞替尼获批。2017 年以来,中国国内自身免疫疾病重磅创新治疗药物的可及性已经大大改善,IL-12/23 单抗,IL-17 单抗,JAK 类药物国内已获批,药物竞争格局正在发生剧变。

6. 多发性骨髓瘤治疗药物也在快速可及,伊沙佐米、达雷妥尤单抗国内可及。

四: 生物类似药元年: 中国正式进入生物类似药时代

2019 年 02 月,生物类似药汉利康(利妥昔单抗)获批上市,第一个严格按照《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》获批的药物,汉利康的开发

和商业化见证了中国生物类似药产业的发展。生物类似药的获批上市助力药物可及，1398 元/100mg：10ml，相比原研大幅降价！

截至目前，利妥昔单抗生物类似药 1 款获批、1 款上市技术审评；阿达木单抗生物类似药 1 款获批上市，1 款行政审批，3 款技术审评；贝伐珠单抗生物类似药 1 款启动行政审批，1 款技术审评中；曲妥珠单抗生物类似药 2 款均处于技术审评中。

2020 年，中国生物类似药至少会达到 11 款，生物类似药时代将蓬勃发展。

我国首个贝伐珠单抗生物类似物获批，安可达®上市

12 月 9 日，齐鲁制药有限公司研制的贝伐珠单抗注射液（商品名：安可达®）上市注册申请获得国家药品监督管理局批准。该药是国内首家以原研贝伐珠单抗为参照药、按照生物类似药途径研发和申报生产的产品，是国内获批的首个贝伐珠单抗生物类似药，主要用于晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌、转移性结直肠癌患者的治疗。

安可达获批，意味着齐鲁制药历时近 10 年科研攻关的重磅产品——重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液（商品名：安可达）即将进入临床使用，将提高该类药品的可及性，为国内患者治疗提供了新的选择，惠及众多患者！

抗肿瘤血管生成，贝伐珠单抗应用广泛

多种恶性肿瘤的发生、发展与血管新生“形影不离”，血管的新生可为肿瘤的快速生长和转移提供补给。在此过程中，血管内皮生长因子（VEGF）这一信号通路在其中起着关键作用。VEGF 是肿瘤血管生成的上游因子，通过与其受体相互作用而调节血管生成，是肿瘤血管新生的关键调节因素。随后，在大量学者、研究者的努力下，经过漫长的研发过程，可阻断 VEGF 与其受体结合的抗肿瘤血管生成药——贝伐珠单抗问世，打开了肿瘤靶向治疗的“大门”、开启了肿瘤治疗的新时代。

贝伐珠单抗是利用重组 DNA 技术制备的一种人源化单克隆抗体 IgG1，通过与人血管内皮生长因子（VEGF）结合并阻断其生物活性；抑制 VEGF 与其受体结合，阻断血管生成的信号传导途径，抑制肿瘤细胞生长。贝伐珠单抗主要通过三大方式发挥抗肿瘤作用，即现有的血管系统退化、抑制新生血管生成、抗血管通

透性。由于其独特的作用机制，贝伐珠单抗不仅联合化疗药物提高疗效，还可以与多种分子靶向药物、生物免疫药物联合应用。

作为抗肿瘤血管生成的重要药物之一，贝伐珠单抗被应用于多种恶性肿瘤的治疗。截至今日，贝伐珠单抗在世界范围内被批准用于包括转移性结直肠癌、非小细胞肺癌（NSCLC）、胶质母细胞瘤、肾细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌等多种实体瘤的治疗，是全球首个可广泛用于多种瘤的抗血管生成药物。

贝伐珠单抗“中国版”获批，安可达®更具经济学优势

目前，由于肿瘤属于高负担疾病，我国政府近年来通过一系列举措使抗肿瘤药从完全自费到部分品种地方医保覆盖、国家医保谈判进入医保，在一定程度上缓解了患者的经济压力。然而，对于在经济欠发达地区或需要长期用药的患者来说，经济负担仍较沉重。

作为罗氏单抗三巨头之一，贝伐珠单抗称霸销售榜多年，2018 年全球市场销售额约为 68.49 亿瑞士法郎。Insight 销售数据库显示，国内贝伐珠单抗 2017 年销售额约为 15 亿元。据 PDB 数据库显示，2016 年国内 22 家样本医院贝伐珠单抗用量不足 10 万支。2017 年底，随着专利保护期将至、国内生物类似药即将上市，进口贝伐珠单抗在通过国家谈判大幅降价并进入国家医保目录，贝伐珠单抗的价格明显下调，从每瓶（100mg/4ml）5210 元降为 1998 元。

在国家鼓励药械创新、鼓励生物类似物研发等政策支持下，尤其是明确提出“药物审批时应当重点关注：生物类似药与原研药质量和疗效的类似”后，齐鲁制药等中国企业加速向生物药领域进军。2010 年，齐鲁制药立项开发贝伐珠单抗生物类似药（安可达）；2018 年 8 月 15 日，齐鲁制药申报的重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液获得国家药品监督管理局药品审评中心受理承办；2018 年 10 月作为国家重大专项品种被 CDE 纳入优先审评药品名单中，进入了加速上市序列。十年磨一剑，2019 年 12 月，经过严格的临床核查和注册生产现场动态核查，最终获得批准上市，成为首个国产贝伐珠单抗生物类似物。

据悉，安可达®的定价低于原研药。由此可见，贝伐珠单抗生物类似药不仅为临床医生和肿瘤患者提供新的用药选择，而且更具药经济学优势，有望减轻国家医保负担，提高药物可及性，进一步降低患者及其家属的经济负担。

安可达与原研药等效，结构、质量、活性、临床疗效及安全性与原研一致

安可达的效果如何？

首先，齐鲁制药严把质量关：由齐鲁制药集团研发的贝伐珠单抗生物类似物（代号：QL1101；商品名：安可达®）严格按照我国 NMPA 颁发的生物类似药标准进行研究、申报和审评审批。近百项药学研究及评价表明，QL1101 各项药理学分析结果与原研药贝伐珠单抗高度相似。而非临床研究及评价显示，QL1101 具有与原研贝伐珠单抗相似的药效动力学结果；同样地，QL1101 的药代动力学曲线也与原研贝伐珠单抗高度吻合。

其次，研究证实与原研药等效：上海交通大学附属肺科医院韩宝惠教授牵头的 QL1101-002 随机、双盲、多中心、头对头 III 期临床研究结果在（ESMO Asia 2018）上发布。研究发现，QL1101 与原研药贝伐珠单抗在疗效、安全性、免疫原性等方面具有等效性。

最后，疗效和安全获得专业认可：QL1101 经过药品注册申请表新版报盘程序（NMPA）严格的评估程序及严谨的临床研究证实，在结构、质量、活性、临床疗效及安全性方面具有与原研药贝伐珠单抗的一致性，上市即享有等同原研药在我国获批的全部适应症。

贝伐珠单抗被多个指南纳入，一二线治疗延缓疾病进展

鉴于抗肿瘤血管生成的作用机制，贝伐珠单抗被广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗。截至今日，贝伐珠单抗在世界范围内被批准用于包括转移性结直肠癌、非小细胞肺癌（NSCLC）、胶质母细胞瘤、肾细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌等多种实体瘤的治疗。

在常见的消化道肿瘤——结直肠癌治疗方面，贝伐珠单抗的应用已是“老生常谈”。已有多项研究表明，在传统 FOLFOX 化疗方案基础上联合贝伐珠单抗，可显著延缓晚期结直肠癌患者的疾病进展、延长生存期，是目前晚期结直肠癌的标准一线治疗方案。更为重要的是，血管新生是伴随肿瘤生长持续存在的，因此，一线治疗后出现进展的晚期结直肠癌患者，二线继续使用贝伐珠单抗联合交替化疗方案进行跨线治疗，有相关研究表明，可使患者持续获益。

而在肺癌治疗方面，同济大学附属上海市肺科医院周彩存教授牵头开展的 BEYOND 研究，首次证实贝伐珠单抗联合含铂化疗一线治疗中国非鳞 NSCLC 患者可带来具有临床意义的无进展生存期（PFS）以及总生存期（OS）延长。该结果

发表于 JCO 杂志, 奠定了贝伐珠单抗在中国晚期或复发的非鳞 NSCLC 患者一线治疗中的重要地位。且研究表明, 贝伐珠单抗在 EGFR 突变人群中同样具有治疗优势。

如今, 贝伐珠单抗的疗效和安全性已得到大量临床研究的证实, 在多个瘤种中的应用, 被国内外众多指南、诊疗规范纳入, 并依据临床研究证据级别进行相应等级的推荐。可以说, 贝伐珠单抗的出现为广大肿瘤患者提供了新的治疗选择, 开创了肿瘤治疗的全新格局。

划时代！国内自主研发创新药有望升级“鸡尾酒”疗法

这个类型药，时隔 30 年终于再出创新

11 月 30 日, 疾病预防控制局发表数据: 2019 年 1—10 月, 全国共检测 2.3 亿人次, 新报告发现感染者 13.1 万例, 新增加抗病毒治疗 12.7 万例, 全国符合治疗条件的感染者接受抗病毒治疗比例为 86.6%, 治疗成功率为 93.5%。截至 2019 年 10 月底, 全国报告存活感染者 95.8 万, 整体疫情虽持续处于低流行水平, 但是每年感染人数仍逐年上升。

治疗艾滋病的有效方式为抗逆转录病毒治疗, 俗称“鸡尾酒疗法”, 拉夫米定 (3TC) 是“鸡尾酒疗法”中的核心药物。据统计, 目前全世界大概 3000 万人在使用 3TC, 同时我国在抗艾滋病毒治疗中的使用率达到百分之百。

3TC 已经诞生 30 年, 同类品种里至今再也没有创新药出现, 由此其服用剂量大、容易产生耐药性等诸多先天缺陷一直没有得到解决。

划时代，国产创新药出现

近日, 一个国内首个拥有自主知识产权、获得国家“重大新药创制”科技重大专项立项支持、正以 II 期临床数据有条件提前申报上市, 即将开展 III 期临床试验的抗艾滋病毒口服药物——阿兹夫定, 引起了行业关注, 并有望结束这一领域 30 年无创新药上市的局面。

剂量小，口服方便

阿兹夫定 I 期、II 期临床试验结果显示, 阿兹夫定与 3TC 的治疗效果相当, 而其剂量只有 3TC 的百分之一, 其剂量优势显著。

3TC 一片大概三百毫克, 一天服用一次, 一方面患者成本比较高, 同时服用

非常不方便，而阿兹夫定服用剂量为 3 毫克，省去了一百倍的剂量但是效果相当，完全能体现出它的高效性。

有专家表示，阿兹夫定的出现具有划时代的意义，并且有望替代 3TC、成为鸡尾酒疗法中新的核心药物。

对拉米夫定耐药患者，依然有效

众所周知 3TC 产生耐药比较快。

相比较使用很多年的拉米夫定、产生很多耐药性，在临床前的抗耐药研究结果表明，阿兹夫定对拉米夫定耐药细胞株仍然有效，也就意味着，对拉米夫定产生耐药性的患者，服用阿兹夫定仍有治疗效果。

长效，艾滋病有望可预防

体外抗病毒试验结果表明，阿兹夫定抑制病毒复制的半数有效剂量是 0.03nM，而在剂量达到 10 万 nM 时，对细胞仍没有明显的毒副作用，显示出很高的选择性。

另外，在猕猴和比格犬的药代动力学结果表明，在艾滋病病毒的靶细胞，外周血单核细胞内的有效药物浓度在用药后 5 天内维持在 1.35pM 以上，足以有效抑制艾滋病病毒的复制。

并且在体外实验时把阿兹夫定预先加入细胞内，四天以后再加入病毒，依旧 100%的抑制，专家表示，这个药下一步将开发口服长效，暴露前预防的方向。这预示着阿兹夫定有望成为长效的口服艾滋病治疗药物，也有可能对艾滋病的预防起到关键作用。

服务中国，指向全球市场

阿兹夫定由河南真实生物科技有限公司研发，对于研发这个药品的初衷。企业方面表示，主要是为了给中国病人提供更好、更安全的药物。

目前我国所用“鸡尾酒疗法”全部为进口原研药或国产仿制药，并且现有抗病毒药物存在不良反应、抗药性等问题。尽管艾滋病患者可以终身免费领取抗病毒药物，但药物副作用长期折磨，以及自费药昂贵的价格，不少人会选择跨境代购，非法渠道，某种程度上为患者的生活增加了不确定性的风险。

目前国内对于创新药的研发热情，企业家和科学家并非都是为了盈利的唯一目的，促使他们走出第一步的初心，还是深感中国创新药和世界高水平的差距，

才决心为中国探索新药研发，给中国病人更好、更安全的药物。

当然，企业也并不忌讳阿兹夫定的经济回报，阿兹夫定具有广谱性除了抗病毒药物的适应症，阿兹夫定还具有淋巴靶向；企业对淋巴瘤/多发性骨髓瘤，跟淋巴有关的肿瘤进行体外实验，做了 20 几个不同的淋巴株实验数据证明其活性是很好的，将来会在这些领域进行深入的研究。

即便是艾滋病，其定位的市场也是全球化的操作，其双靶点、剂量小、安全、长效的优势在欧美，非洲等地区都会产生非常明显的经济价值。

中外企业激战中国丙肝药物市场

在刚刚过去的世界肝炎日期间，利好消息传来——可以治愈丙型肝炎（下称“丙肝”）的丙沙通有望进入国家医保目录，这无疑可以再度提振中国整个丙肝药研发市场，提高丙肝药物的可及性。

近年来，中国丙肝药市场发展已进入提速阶段，跨国药企加快引进新丙肝药物，本土药企也扎堆申报丙肝药临床研发。药企们加快布局步伐、竞争日趋白热化背后，一方面鉴于中国大量丙肝患者的潜在需求以及发达国家丙肝药物需求减少；另外一方面则受益于中国政府相关政策的利好推动。

国内外药企蜂拥进入丙肝药市场，繁华背后暗藏危机。

巨大需求与降费诱惑

丙肝（HCV）是一种由丙型肝炎病毒引起的广泛传染性肝脏疾病，常见的传播途径为不安全的医疗程序、使用未经妥善消毒的医疗设备即输送未经筛查的血液以及血液制品。丙肝是中国慢性肝病的主要病因之一，包括肝硬化和肝癌。中国丙肝患者基因型复杂，主要分为 6 种，还有多个亚型，每种基因型对应不同的治疗方案，这也给治疗带来更高难度。

中国正面临丙肝患者数量正不断增加的局面。2017 年，中国大概有 2520 万丙肝患者，是世界上最大的丙肝患者人群。但由于缺乏有效疗法，2017 年中国的丙肝治疗率远低于发达国家，仅有 0.3% 的治疗率，治愈率则微乎其微。

从 2017 年起，跨国药企、中国本土药企纷纷将目光锁定中国丙肝治疗市场。2017 年 5 月份，百时美施贵宝的盐酸达他韦片和阿舒瑞韦软胶囊获批在中国上市，用于成人慢性丙型肝炎的联合治疗，这是中国市场出现的首个丙肝口服 DAA

药物。

DAA 药物是直接作用于参与丙肝复制过程以防止进一步病毒感染的蛋白抑制剂。国际上传统的丙肝治疗方案主要采用干扰素，该药物的特点是需要注射，由此容易导致患者顺从性差，口服 DAA 药物则改变了这一特性。

继百时美施贵宝之后，越来越多的外企相继将相关的 DAA 药物引进中国。2018 年 7 月，吉利德三代丙肝药丙通沙获批在中国上市，也是中国首个泛基因型丙肝药物，即适用全部 6 个丙肝病毒基因型。今年 5 月，艾伯维的艾诺全获批在中国上市，它同样适用于泛基因型的丙肝患者。艾诺全也是目前所有 DAA 疗法中服用时间最短的药物。紧接着，今年 6 月份，吉利德第四代丙肝药“Vosevi”在中国提交免临床上市申请，该款药物早在 2017 年获得美国 FDA 批准上市。若这次获批的话，意味着吉利德旗下的丙肝药物都将进入中国。

中国本土药企方面，2018 年 6 月，由歌礼制药（01672.HK）研发的中国首个本土原研丙肝 DAA 药物——达诺瑞韦也正式上市。

国内外药企加快布局中国丙肝市场，源于多种因素，这其中既考虑到中国市场的潜力，也得益于中国政策的鼓励。

中国政府在采取多种措施提高对丙肝的防治意识，国家卫健委已颁布《丙型肝炎病毒筛查与管理》标准，其中规定了丙型肝炎感染的分类、医院和医疗机构专科医生筛查及管理丙型肝炎患者的程序。

与此同时，医保支付的支持有望成为可能。德邦证券在近期发布的研报中表示，根据目前国家医保政策的导向，明确有效的药物应该被纳入基药目录和医保目录中，治愈率接近 100%的丙肝抗病毒药物（DAA）尤其如此。目前的小分子抗病毒药物价格普遍较高，很多人负担不起，急需国家层面给予支持。

以上述提及的丙沙通为例，中国市场售价一瓶 2.32 万元（28 片），以 12 周标准疗程来计算，患者一个疗程需花费 6.96 万元。如果该药可以纳入国家医保目录的话，将大幅减轻中国丙肝患者的医药负担，成为数千万丙肝患者的福音，相关药企也将获得丰厚的回报。

传染病药物萎缩趋势

扎堆布局中国丙肝药市场的药企们，已有一些提前布局的开始享受红利。歌礼制药研发的达诺瑞韦，在 2018 年 6~12 月短短几个月上市期间，已产生销

售额 7230 万元。歌礼制药方面表示,随着达诺瑞韦的顺利推出,截至 2018 年底,集团已建立起一个成员约 150 人的商业化团队,覆盖位于中国丙型和乙型肝炎作为广泛的战略地区内超过 1000 家医院。与此同时,该药亦分销至 207 间高值药品直送(DTP)药房。

除了歌礼制药外,还有越来越多的中国药企试图加入这场丙肝抗战。在全球 DAA 丙肝药领域,吉利德的第一代丙肝药索非布韦(Sovaldi)2013 年在美国问世,具有里程碑式的意义,该药物的出现,使得丙肝治愈成为了现实。索非布韦曾是吉利德名副其实的印钞机,2014 年上市首年销售收入实现惊人的 102.83 亿美元。

目前吉利德索非布韦的专利在中国存有纷争,而中国有多家本土药企已在着手开发相关索非布韦仿制药,这其中涵盖了正大天晴、东阳光药(01558.HK)、广生堂(300436.SZ)、石药集团(01093.HK)等。

可以说,中国的整个丙肝药物竞争已进入到白热化状态,赛道也变得越来越拥挤,谁能最终胜出仍充满诸多不确定性。

另外,诸多药企蜂拥而上,并非没有市场危机。丙肝属于传染病范畴,治愈患者意味着传染源减少,市场将越做越小。事实上,随着欧美市场丙肝患者被大规模治愈,药物需求就出现饱和萎缩趋势,这也导致全球丙肝市场的萎缩。

根据 IQVIAMIDAS 数据,2014 年~2018 年这 5 年间,全球丙肝市场从 143 亿美元暴涨至 287 亿美元,之后又因为价格竞争和患者池的减少而急剧缩减至 166 亿美元,整整缩水超过 40%。某种程度上,2017 年多家跨国丙肝药企争相转战中国市场,也跟欧美丙肝药需求下降有关。

对此,中国本土药企不得不警惕。研发出治愈性疾病药品的企业,应该充分考虑如何在逐渐萎缩的市场空间中快速迭代产品,在预见市场萎缩风险时,思考是否能快速利用已有的研发资源和商业资源在相近的尚未被治愈的疾病领域中有所作为。

以歌礼制药为例,作为中国本土丙肝药霸主,除了开发丙肝药外,亦在同时研发乙肝、艾滋、肿瘤、脂肪肝等相关药物。把鸡蛋分散在多个篮子里,是竞逐丙肝药物市场的中国药企必须做的事。

解析我国部分热门城市生物医药产业发展扶持政策

整理分析了 1000 多条生物医药产业专项发展政策，从中找筛选出近两年扶持力度较大的政策，并摘选分析了其中对于创新药和器械扶持部分的政策内容。

政策文件概况

通过筛选 2018—2019 年扶持力度较大的生物医药产业专项发展政策，发现以下政策在医药产业创新的不同阶段给予了支持。

创新药械扶持政策

与其他产品研发相比，药品和器械的创新门槛更高、周期更长、风险更高，也因此，药械领域的政策扶持力度更大的，这也是企业最需要的。值得一提的是，苏州和成都的政策在临床 I 期、II 期和 III 期，以及在进入临床和完成后都给与研发补贴支持。

上市许可持有人扶持政策

上市许可持有人制度作为一种创新机制，能够加快研发创新型企业的发展速度。2016 年 6 月 6 日试点开始，我国即将全面推广该制度的落地。因此，不管是对于委托持有方，还是有承接生产能力方，都将会是利好消息。地方政府有针对性的出台扶持政策，有利于加快研发创新团队的市场化，同时对于生产型的被委托企业，都能够尽快借助早期机会做大做强，快速占领市场份额，形成规模效应。

药品一致性评价扶持政策

仿制药一致性评价政策的出台，可以说是改变了国内数千家的药企命运。众多的中小型仿制药企在关停、重组合并的夹缝中求生。但仿制药品对于地方来说任然是可以重点发展的领域，因为一旦通过一致性评价，在集采模式下，企业也可以快速的获得巨大的市场份额，因此也值得地方政府出台对应的扶持政策。

服务支撑体系扶持政策

生物医药产业作为高精尖领域，尤其依赖整个产业生态资源。因为很多药品或者器械的研发都需要高端仪器设备才能够开展，高端公共研发平台又呈现投资大的特点，一般的研发创新团队不可能把自己所需要的实验环境全都搭建，其次是研发的资源。因此政府的扶持政策就显得尤为重要。

从扶持政策内容来看，深圳、成都和苏州的扶持支撑体系是做得最为全面的，涵盖了对公共平台、临床资源、第三方机构、机构资质、金融服务和行业协会等方面的支持，值得其他要重点发展生物医药产业的城市地区借鉴。

人才引进扶持政策

人才是产业发展的基础，就从各城市的专项发展政策来看，成都市和苏州市在专项政策中所提到的人才引进扶持政策是最全的。但不排除其他城市单独的出台人才引进政策，以吸引高端人才。从人才引进扶持方面，涵盖了安家补贴、薪酬补贴、佣金补贴、引才奖励、购房补贴、贡献奖励、人才落户、医疗保障、配偶就业、子女教育等方面的措施，可以说是全方面为人才在当地的生活提供保障措施，让人才能够更专心于工作。

“一事一议”扶持政策

虽然每个地方都有“一事一议”的说法，但从梳理的政策内容来看，深圳市、苏州市、石家庄高新区和珠海市金湾区明确约定可以“一事一议”的事项，让具体负责招商引资的工作人员能够有法可依。企业在投资选址的时候更有保证，不用担心部分扶持最后变成没有政策依据兑现的尴尬局面。

从政策内容来看，苏州市给出的范围会比较大，涵盖了产业化、创新机构、人才引进和公共平台几个方面，都作为重点扶持的，也可以看出苏州在打造产业生态上给出了更弹性的扶持政策，以吸引相关的科研机构、公共平台等方面入驻。

此外，在几个城市我们也都可以看到，都把公共基础平台作为“一事一议”的范围，这也反应出各城市还是非常关注基础平台建设，以降低企业创新门槛。

资金扶持力度

如果单纯的从给钱的力度来看，深圳无疑是最具实力，给钱最多的城市。但就从给出的扶持政策来看，每个城市、区重点扶持的方向也会有所不同，总体上来看集中在产业化获利方面，因为产业化方面会有比较大的固定资产投资，能够比较好的带动地方经济增长，政府从产业化成果角度来看也可以获得比较好的税收回报。其次是在创新药械高地方面，几个城市都将 1 类新药作为重要扶持方向。

小结

综上所述，这些专项政策分别在医药产业创新的不同阶段给予了支持，具有非常明确的针对性，同时我们也发现苏州和成都等城市均出台了支持民间协会、

联盟的相关政策，并鼓励民间机构多在当地举办有品牌影响力的会议活动，以此加大当地产业宣传力度，让更多的企业家、科学家和创业者了解当地情况，通过会议活动集聚人才和资源。

从企业角度看，当然希望获得政府尽可能多的资金补贴支持。但实际上，企业在进行选址投资时，不仅看当地政府可以给到的资金补贴，还会考虑产业生态、园区服务、人才可获得性、营商环境、区位优势和市场资源等多方面因素。因此，对于政策制定者来说，仍需结合当地产业资源要素，有针对性的给予企业扶持。尤其是在构建产业生态方面，是地方政府需要重点考虑的。