

生物产业动态

2016 年 第六期

(总第九十四期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
2015 年在华跨国药企药品终端销售额 TOP10 (亿元)	1
澳大利亚将全面禁止化妆品动物实验	5
从全球三大 CRISPR 技术公司进展看生物医疗投资	7
基因治疗新篇章！葛兰素史克干细胞基因疗法 STRIMVELIS 获欧盟批准治疗 ADA-SCID	11
国内动态.....	12
抗体药成未来生物医药“潜力股”	12
中国：一个超级 DNA 测序大国 如今将转战精准医学研究领域.....	15
医疗服务创新的标准和边界	18
CFDA 批准台湾太景新抗生素产品 TAIGEXYN ，系台企研发获准大陆销售的首 个 1.1 类新药.....	20
专题报告——丙肝药物.....	21
国产丙肝药物的未来世界 谁与争锋	21

国际动态

2015 年在华跨国药企药品终端销售额 TOP10 (亿元)

今年以来，外资药企产品降价压力陡增，先有浙江、湖南、福建等地药品招标过程中，外资药企大范围弃标，后有首批国家药品价格两款外资原研药大幅降价 50%以上。在国内医保控费的大背景下，药品降价对外资药企的冲击首当其冲。

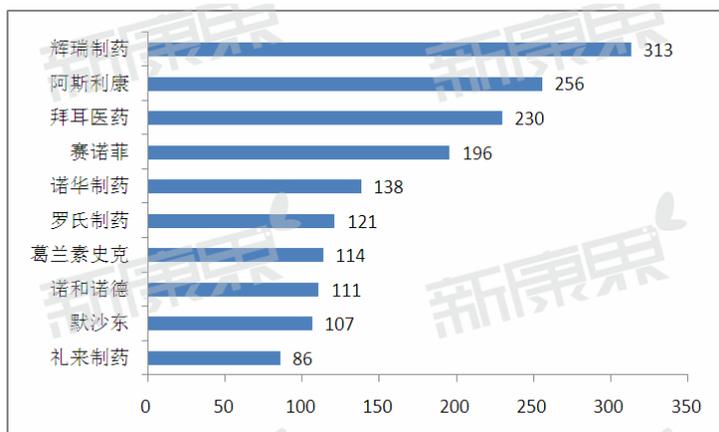
2016 年初，治疗罕见病的肺动脉高压进口靶向药物“全可利”主动降价 80%，从每盒 19980 万降到每盒 3996 元，不仅成为价格降幅最大的药品，也打破了进口专利药一直以来的“贵族药”坚冰，成为中国医药市场的标志性事件，而更多跨国药企正走在大幅降价的路上。

实际上，跨国药企在华表现如何呢？

根据各大外资药企对外公布的情况，2015 年赛诺菲在华销售额实现了 20% 的增长，辉瑞则获得了 10% 的增长，默沙东实现 2015 年全年 8% 的销售增长。礼来全年销售增长 2%。表现好坏不一，从跨国药企在华销售额靠前的 10 家药企来看，销售额增长幅度主要集中在 5%-10%。这与中康资讯此前发布的全年药品终端销售 7.6% 基本吻合。

从国内药品终端销售的角度来看，外资药企在华销售依然稳健，在中康资讯发布的 2015 年年度制药工业排行榜中，排名前 100 的外资药企就多达 20 家。其中有 4 家位列前十名。辉瑞制药以年销售额(以终端零售价计算)高达 313 亿元，位居榜首。

2015 年在华跨国药企终端药品营收 TOP10 (亿元)



数据来源：中康 CMH，销售额以终端零售价计算

多年来，外资药企凭借原研药单独定价优势，在中国主要大城市等级医院销售势头锐不可挡。相较而言，外资药企的创新药在国内销售表现并不亮眼，这与国内平均消费水平低、医保支付制度有很大关系。

据了解，在中国，临床使用的 60-70 种专利药以及 150-160 种专利过期但无仿制的独家药，大多属于外资药企产品。有研究显示，创新药在中国最高零售限价，有三分之一高于国际公开价格。这种优势一直保持多年，但是在国内医保控费的背景下，外资药企原有的战略模式遇到了瓶颈。这从近年来外资药企在华销售增长幅度逐年下滑可以看出。

相比国内企业而言，尽管出现了 2013 年的行贿事件、2014 年的裁员风波，以及 2015 年的大规模弃标事件，外资药企整体发展依然比较稳健。除了 GSK 业绩出现较大波动以外，其他外资企业在华依然滋润。

但是，今年形势与以往大不相同，先后有多家药企原研产品，通过主动或谈判的方式大幅降价，这对那些降价持观望态度的药企可能造成冲击，一方面，国家医保控费的各项细则一一落实到位，在国内仿制药一致性评价渐行渐近，越来越多的优质仿制药竞争下，大批原研药降价之路只有一层纸的距离。

当然，为了应对原研药销售下滑带来的冲击，除了降价换市场，不少外资药企纷纷调整中国的市场策略，包括渠道转移、加快新药引进以及开拓本土并购。

价格策略降价换市场

据不完全统计，中国发改委先后下调药品价格近 30 次，但是每次原研药都毫发无伤。这其中有相关政策的保护的因素，也有大多数国内企业在仿制药一致性评价方面落后的因素有关。

原研药降价的转折点是葛兰素史克事件之后，包括外资药企在内的合规压力剧增，药企本身也感受到这种模式的不可持续。但市场环境并未完全改变，外资药企相对其本土竞争对手，在合规的限制下，压力山大。

随着医保资金的压力越来越多，近年来国家对医院药费的控制越来越严格，包括国务院规定 2017 年公立医院药占比不超过 30%，各类辅助用药、高价药以及中药注射剂等品种受到严格监控。除此之外，市场也一直呼吁取消原研药单独定价，早在 2011 年发改委就取消了 19 种外资原研药的单独定价。

2016 年外资降价药品

产品	企业	降价幅度	降价缘由
全可利	爱可泰隆	80%	主动降价
吉非替尼	阿斯利康	55%	谈判降价
韦瑞德	GSK	67%	谈判降价

2015 年 7 月，葛兰素史克对外宣布，对其 3 款乙肝抗病毒药物实施降价，降价幅度为 20-30%，此消息引发业界对跨国药企药品价格关注和热议。早在去年 5 月，国家发改委等多部门联合发布《关于引发推进药品价格改革意见的通知》，同月国家卫计委牵头起草了《建立药品价格谈判机制试点工作方案》，这意味着，定价方式的改革，将会对掌握绝大多数的原研药的跨国药企，带来极大的压力。

而在去年年底，由爱可泰隆公司研制生产的肺动脉高压治疗药波生坦，2016 年 1 月 1 日起将由 19980 元/盒降至 3998 元/盒（规格为 125mg*56 片/盒），降价幅度达 80%。在国内仿制药还没有上市之前，爱可泰隆主动大幅降价，一方面寄希望于进入国家医保目录，另一方面也可以在仿制药未上市之前，抢占主要市场份额。可谓一举两得。

而今年公布的三个重大疾病用药谈价谈判降价，其中阿斯利康的吉非替尼、葛兰素史克的韦瑞德都属于外资原研药，从降价幅度来看，两家药企可以说是下了血本，分别下降了 55%，67%。此次谈判结果也仅仅是开始，未来或有更多企业跟进。

不过，外资企业降价销售，过去的经验提示药价越低未必销量越好，此次药价谈判能否大幅拉动销量还有待证实。目前，很多药企仍在观望。政策并不明朗前，按兵不动是大多数企业的选择，当然也有跨国药企表示，专利到期也不会降价，会采用停止生产由仿制药来代替的策略。

渠道策略渠道下沉

在目前的医改变革下，外资药企面临处方药价格下滑和合规限制的双重压力，难以避免处方药营收增幅下滑的趋势。在市场没有能进入药品和服务真正分开的良性循环之前，外资药企将不得不寻找新的方式，弥补处方药市场营收增幅的下滑。

从市场准入来看，外资药企多年来的主打市场依然是城市等级医院，而在近年来，城市等级医院的增速已经明显落后于零售药店和县域等级医院、城市基层

医院。此前中康 CMH 发布的 2015 年中国药品市场报告，2015 年城市等级医院的药品销售增速 5.8%，而零售药店同比增长了 11.6%，县域等级医院和城市基层医院分别增长了 11.1% 和 9.7%。

外资药企虽然在主要城市的等级医院积累了一定的学术资源，但是在零售药店、城市基层医院和县域等级医院的资源却相对薄弱。而在国家倡导分级诊疗的背景下，基层医院以及零售药店的销售有望承接部分城市等级医院外流的处方，这对外资企业也形成了一定的吸引力。

其实，五六年前包括辉瑞、默沙东等企业都尝试了基层市场运作，甚至组建了基层队伍，但是整体效果都并不好，有几方面的原因造成，一是基层市场规模尚小，二是国内企业竞争激烈，三是市场操作难度过高。但是如今市场环境发生了很大的变化，这种变化切实提高了基层的吸引力。

2014 年 12 月，阿斯利康宣布，中国本土职业经理人王磊成为中国内地及香港地区总裁。他的重点工作是拓展基层医疗市场，为此，2015 年初，阿斯利康专门成立了设在商务部下的县域医院团队，负责商业渠道开拓。

2015 年，赛诺菲也将对县级医院市场的覆盖列为其年度战略重点。据赛诺菲亚洲区高级副总裁龙贤礼公布的信息，目前赛诺菲已经覆盖了 1500 个县，并拥有超过 1000 名工作人员。

而默沙东和辉瑞等企业则选择了加大零售药店的投入，默沙东公司就专门成立了零售药店的开发团队。一直以来，外资药企对零售药店的定位都是 OTC 品牌的营销终端，但是随着处方药在院内销售增长乏力的情况下，更多企业将零售药店也作为处方药销售的一个终端培养。

产品策略加快新药引进

总体而言，跨国药企的新药在国内销售并不乐观，正如上所述，国内的消费水平不高，而医疗报销额度有限，而新药一般价格高昂。但是放眼全球研发领域，药物的创新，特别是对于未满足临床需求的肿瘤、糖尿病等领域的创新药研发，一直是制药公司追逐的热点，而中国市场对这些重磅领域药物则需求强劲。

据了解，目前外资药企的新药占到了同期中国市场所有上市创新药物的 80% 以上。近年来，国内企业创新有所加快，而同时，跨国药企业在加快原创新药在

国内上市的步伐。在不久前公布的拟纳入优先审评程序药品注册申请的 19 个品种中，有 12 个就是外资药企申报的。

多年来，外资药企原创新药进入国内的步伐较慢，这与我国药品注册审批进度较慢有很大关系，但是去年以来，国内药品审批注册大改革下，未来药品注册审评加速是显而易见的。考虑到原研药品销售增长乏力、新渠道拓展困难，加快引进新药成为很多跨国药企的选择之一。

看上中国研究能力的外资企业越来越多，跨国药业巨头们正努力在中国的实验室里研发新药，或者在中国成立研发中心。

在这个月初，跨国药企诺华投资 10 亿美元、在上海建设的研发园区正式公开亮相。据了解，诺华上海研发园区的新药研发项目主要针对中国及亚洲地区的高发疾病，一是癌症领域，包括肺癌、肝癌、胃癌及鼻咽癌；二是肝病领域，包括慢性肝炎引起的肝纤维化、肝硬化和非酒精性脂肪性肝病。目前，逾千名员工在此工作，其中包括约 600 名研发人员。

礼来、阿斯利康、罗氏、拜耳、默沙东、默克雪兰诺等大型跨国药企也早在国内北京、上海等多地建立了新药研发中心。

澳大利亚将全面禁止化妆品动物实验

化妆品行业的动物实验一直颇受争议。

近日，澳大利亚政府宣布，将从明年七月起禁止销售曾进行过动物实验的化妆品，其中包括香皂、洗发露、香水等常见生活用品。此前，欧盟、以色列与印度等地已经相继颁布了类似禁令，澳洲政府的这项举措让澳大利亚站到了全面禁止化妆品动物实验的统一战线。

化妆品行业动物实验长期以来一直受到欧美动物保护组织的关注，许多动物福利机构与大部分澳洲民众对澳洲政府的这项禁令表示欢迎与支持。英国防止虐待动物协会（RSPCA）的首席科学家 Jones 博士指出，每年约有 27000 只动物被用于化妆品及其成分的试验。这些动物实验备受争议，例如在 Draize 测试法中，实验人员会将睫毛膏等化妆品直接滴入兔子等动物的眼睛，以测试化妆品成分的刺激性。在 Jones 看来，化妆品行业的这些动物实验残忍且没有必要。Nexus Research 机构在 2013 年的一项民调显示，85%的澳洲民众不赞成在化妆品研发

过程中进行动物实验，81%的民众支持国家颁布法令禁止经过动物实验的化妆品进入销售市场。

澳洲政府此项禁令也响应了 BeCrueltyFree 运动的号召。全球 BeCrueltyFree 运动始于 2012 年，旨在制止化妆品行业的动物实验，其成员包括澳大利亚、巴西、加拿大、中国、印度、日本、韩国、新西兰、中国台湾、美国。纵观全球，欧盟、伊朗、挪威、印度与新西兰等国目前已经全面禁止了化妆品动物实验，美国、加拿大、俄罗斯等国的相关法规正处于提案阶段，韩国等国将有条件地禁止化妆品动物实验。

对于如何保证化妆品安全性的问题，澳大利亚长期致力于减少动物实验的 humane research 机构在报道中指出，通过使用广泛认可的成分、结合新型非动物实验方法，澳洲众多化妆品企业在宣布停止动物实验后，仍能生产出新颖、安全、有效的美容产品。

然而，化妆品业界对是否停止动物实验的争论却从未停止。在 2013 年欧盟全面禁止销售涉及动物实验的化妆品时，欧洲化妆品协会负责人就指出，该新规将会对欧洲化妆品制造产业的研发实力造成负面影响。

更大的争议主要还是集中在化妆品的安全问题上。自从在 2003 年最先倡导禁止化妆品动物实验之后，欧盟就一直致力于替代方法的开发。在 2007 年到 2011 年间，欧盟投资了近 2.4 亿欧元来寻找替代动物实验的方法，但开发进程却仍不容乐观。据欧盟的官方报告，以 2009 年为最后期限的 7 个毒理学终点中，只有 4 个比较成功，而以 2013 年为最后期限的 3 个毒理学终点均无验证过且可用的替代方法，其中包括了变态反应和致癌等重复毒性、生殖毒性、毒代毒理。尽管如此，迫于动物保护协会等集团的压力，欧盟仍坚持从 2013 年开始全面禁止化妆品产业动物实验、全面禁止销售进行过动物实验的化妆品，成为全球最大的零动物实验的化妆品市场。

《环球时报》曾采访过一名中国化妆品业内人士，该业内人士表示，在过去，化妆品的成分测试是参照药品标准进行的，在投入市场前会先进行动物实验。尽管动物实验的结果本身也具有不确定性，但要想证明替代方法能够达到动物实验一样的可靠性，必须经过长期大批量的重复测试，而业界提出的几种替代方法还未达到这个可靠程度。

中国目前仍强制要求进口化妆品和特殊用途化妆品进行动物实验，为此，一些化妆品公司拒绝在我国销售产品。针对世界上主要经济体和主要市场陆续禁止化妆品动物实验的情况，有学者建议，相比于欧盟、印度“一刀切”禁止各种化妆品动物实验，我国应更多地考虑安全性评价的实际需要，逐步采纳经过验证的替代方法，并逐步禁止对应的化妆品动物实验。

此外，据澳大利亚《时代报》本月报道，香奈儿、雅诗兰黛、联合利华、露华浓、强生等化妆品产业国际巨头仍在进行动物实验。联合利华的发言人曾表示，联合利华公司已采用了许多非动物实验方法为消费者评估产品安全，而且将会不断研发新方法，直至能完全替代动物实验；去年年末，有动物保护组织将雅诗兰黛、露华浓等公司从 CrueltyFree 名单中划去，其原因是这些公司的部分化妆品既在英国销售，又同时接受中国政府要求的独立动物实验。

值得注意的是，虽然众多欧美动物保护组织高度关注化妆品动物实验，但是其实该问题的规模非常有限。据欧盟统计，在欧盟，每年有 1.1 千万只动物用于实验，而化妆品动物实验仅占其中的 0.35%。政府统计显示，在 2013 年化妆品实验被禁止后，英国动物实验相比上年增长了 8%，为三十多年来最大增幅。因而，有学者质疑化妆品动物实验禁令不过是掩饰实验动物保护恶化的表面文章而已。此次澳洲政府的新举措也并未涉及临床医学、药物开发、医学研究等领域中的动物实验。

不同于药物、医疗器械，化妆品并非人类生命的必要元素。在人类追求外在美的过程中，是否应该以其他生命的痛苦为代价？当这一问题上升至伦理道德高度后，我们似乎就很难再给出一个合适的答案。但毫无疑问的是，研发非动物实验的新型替代方法已经成为化妆品产业的整体趋势，在替代方法不断成熟的过程中，化妆品动物实验也将逐步减少。与此同时，我们应该倡导遵循动物实验原则，例如替代（Replacement）、减少（Reduction）、优化（Refinement）的 3R 原则，在药物开发、医学研究等各个领域保障实验动物福利，规范动物实验行为。

从全球三大 CRISPR 技术公司进展看生物医疗投资

全球市场上，居于 CRISPR 领域前三的公司分别是 Editas Medicine，Intellia Therapeutics 和 CRISPR Therapeutics。过去三年间，这三家公司累

计融资额超过 6.6 亿美元，并通过和诺华、拜耳等知名药企的合作而获得逾 5 亿美元的收入。

CRISPR/Cas9 基因修改技术的发明正如当年 PCR 技术的问世一样，不仅为学术界打开了一扇新的大门，也受到了大众媒体的持续关注。CRISPR/Cas9 技术可以对基因进行定点的修改、敲除、敲入等。更重要的是，CRISPR 对基因的修改可以以高通量（high throughput）的方式进行，而且操作简便、成本也较低。这些特点使得 CRISPR/Cas9 成为基因修改的不二选择。MIT Technology Review 因此将 CRISPR/Cas9 技术称为“世纪发明”。

CRISPR/Cas9 技术在生物和医疗领域可能产生的颠覆性作用自然也受到了投资圈的追捧，海量资本涌入了相关技术的创业项目。目前市面上居于领先地位的有三家公司，分别是 Editas Medicine, Intellia Therapeutics 和 CRISPR Therapeutics。过去三年间，这三家公司通过股权投资累计融资超过 6.6 亿美元。此外，通过和诺华、拜耳等知名药企的合作而获得了超过 5 亿美元的收入。

Editas Medicine 在 2016 年 2 月成功 IPO，融资 9400 万美元；2016 年 5 月，在成立仅仅两年而且尚未有任何产品进入临床实验的情况下，Intellia Therapeutics 成功在纳斯达克 IPO。因受到市场的追捧，IPO 的每股价格为预估区间的上限——18 美元。通过 IPO，Intellia Therapeutics 共计融资 1.63 亿美元。截至 6 月 2 日，Intellia Therapeutics 的市值已经超过了 10 亿美元。而 CRISPR Therapeutics 据传也要在近期 IPO。

虽然这三家公司都处于临床前阶段，但是三家公司在不同领域已经展开初见成效的研发计划。

Editas Medicine 主要关注眼部疾病，例如勒伯尔氏先天性黑蒙；血液类疾病，例如血色素疾病；T 细胞，例如嵌合抗原受体 T 细胞（CARTs）等。

Intellia Therapeutics 主要关注体内疗法，例如转甲状腺素蛋白淀粉样变性、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症和乙肝病毒；体外疗法，例如血液干细胞移植和 CARTs 等。

CRISPR Therapeutics 主要关注失明、血液类疾病、先天性心脏病以及囊肿性纤维化。

风口是技术的“厚积薄发”

CRISPR/Cas9 技术在资本市场中走得如此之快，一方面是因为该技术未来在医疗领域的广阔前景；另一方面也是因为相关学术研究领域“厚积薄发”才将 CRISPR/Cas9 推向了风口。

首先，任何学术研究都是基于前人的成果。CRISPR/Cas9 不是世界上第一个基因修改技术。第一代基因修改技术是 1990 年代早期出现的 zinc finger nucleases (ZFN)。1995 年 Sangamo Biosciences 以此技术为基础成立，尝试用 ZFN 研发临床治疗手段。Sangamo Biosciences 于 2000 年在纳斯达克上市。第二代基因修改技术 Transcription activator-like effector nucleases (TALEN) 2010 年问世。法国的 Cellectis 利用此技术开发了肿瘤免疫项目，并以此获得了辉瑞制药的资金支持。

不过，这些技术自身都有局限性，比如技术过于复杂、成本过高、精准度较低等，都阻碍了它们在科研和临床上的应用。但是，过去这 20 多年的学术研究毫无疑问为 CRISPR/Cas9 的问世打下了坚实的基础。

其次，CRISPR/Cas9 也搭了其他相关领域的顺风车，比如细胞移植，例如干细胞移植和嵌合抗原受体 T 细胞 (CART)；基因疗法、核酸投递技术（如纳米颗粒）等。这些相关领域的研究也有近 20 年的历史，但是直到最近五年才出现提速。2010 年以后，诺华等药企巨头开始进入 CART 领域而 Bluebird 等开始进军基因疗法。RNA 投递技术的成熟也有赖于诺华等巨头数十亿美元的持续投资。这些领域的突破和 CRISPR/Cas9 遥相呼应、相互加持，形成了一个共荣共生的生态圈。

从风险投资的角度来看，一个项目的成功绝不仅仅因为赶上了“风口”；打铁还需自身硬，特别是生物医学这种“纯技术活”。

以 Intellia Therapeutics 为例，它的成功大致可归结为四个原因：

首先是扎实的学术研究：Intellia Therapeutics 的联合创始人之一为加州大学伯克利分校的 Jennifer Doudna 教授。Doudna 教授领导的科研小组在 2012 年于国际顶尖学术期刊 Science 上发表了 CRISPR/Cas9 技术。Doudna 教授因此被认为是该领域的奠基人和领军人物、诺贝尔奖的有力竞争者。

其次是出色的领导团队：Intellia Therapeutics 的 CEO 为 Nessim Birminghman 博士。Nessim 先后创立了多家生物技术公司，并在多个生物医疗投

资基金担任合伙人，他在学术、投资、创业等领域的经验和人脉为 Intellia Therapeutics 的迅速发展提供了巨大的助力。CMO John Leonard 曾任 Abbott 的研发总监。

第三是慎选投资人：自创立之初，Intellia Therapeutics 就对投资人“精挑细选”，只有那些认同公司理念并愿意长期与公司风雨同舟的投资人才被接纳。Intellia Therapeutics 的投资人包含了 Fidelity、OrbiMed 等知名风险投资机构，也有诺华等产业资本。这样的投资人组合使得即便现在生物医药 IPO 市场比较萧条，Intellia Therapeutics 仍然可以让市场对其充满信心、顺利 IPO。

最后是善用产业资本：Intellia Therapeutics 从成立起就和诺华建立了广泛的合作。诺华领投了 Intellia Therapeutics 的 A 轮。除了从诺华获得 5000 万美元的资本注入，Intellia Therapeutics 也通过与诺华的技术合作获得了大量的专利授权，例如用于投递的 lipid nanoparticles 技术、体外血液干细胞培植技术等。此外，Intellia Therapeutics 通过与 Regeneron 的合作获得了 5000 万美元的股权投资、7500 万美元的技术专利费以及可达 3.2 亿美元的产品研发费用。这些与药企巨头的合作不仅仅是带来了充足的资本和重要的技术合作，也为二级市场打了一剂强心针，为日后的 IPO 提早做好了布局。

说到 CRISPR/Cas9 就不能不提有关其知识产权归属的争议。相关的法律诉讼仍然在进行中，其中的谁是谁非现在还不好下断言。高科技领域的知识产权归属从来不是一个黑白分明的事情。IT 行业中苹果、三星等互相指责对方侵犯其知识产权。同样的，在生物技术领域重要的知识产权的归属也一直伴随着争议。例如，为了获得 EPO(一种治疗贫血的药物)的所有权，Amgen 和 Genetics Institute 在 1980 年代末对簿公堂，争夺重组蛋白表达(recombinant protein expression)相关的知识产权。1989 年波士顿联邦地方法院判决双方都享有该项专利而且都侵犯了对方的知识产权；1991 年联邦第一上诉法院却推翻了波士顿联邦地方法院的判决，将该知识产权授予了 Amgen。同样的，MedImmune 和 Genetech 也曾为了单抗(monoclonal antibody)相关知识产权打了多年官司。

生物技术早期投资的三要素

从 CRISPR/Cas9，特别是 Intellia Therapeutics 的成功案例，我们可以总结出生物技术（早期）项目投资的三个特点：

1. 学术积累：生物医学技术极为复杂，加上学术研究本身存在的一些主客观问题，使得行业中的项目技术鱼龙混杂，没有在学术界经过多年严格的科研训练是很难看出其中的猫腻。而且，也只有对学术研究最前沿有个全面的掌握才能准确的判断出下一个“风口”在哪儿，否则只能拾人牙慧。

2. 管理团队：不同于 IT 项目，生物技术项目经常是先有技术、后有公司、最后才有 CEO。因此，如何找到一个有经验的 CEO 是项目成败的关键。

3. 投资人：从第一轮融资的时候就要为日后的 IPO/并购铺路。应选择那些不仅能出钱、还能出力，资源互补，愿意长期持有的投资人。并应在适当时机引入产业资本，这对 IPO 的成功有非常大的帮助。

基因治疗新篇章！葛兰素史克干细胞基因疗法 Strimvelis 获欧盟批准治疗 ADA-SCID

英国制药巨头葛兰素史克 (GSK) 基因疗法 Strimvelis 近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧盟委员会 (EC) 已批准 Strimvelis 用于腺苷脱氨酶 (ADA) 缺乏性重度联合免疫缺陷症 (ADA-SCID) 儿科患者。ADA-SCID 是一种非常罕见的疾病，患者出生时便不具备健康、健全的免疫系统功能，导致对日常感染失去抵抗力。据估计，在欧洲，每年大约确诊 15 例 ADA-SCID 儿科患者。Strimvelis 的获批，开启了罕见遗传性疾病临床治疗的新篇章。

Strimvelis (自体 CD34+细胞转导表达腺苷脱氨酶 (ADA)) 是首个离体 (ex-vivo) 干细胞基因疗法，也是全球获批的首个用于儿科患者的纠正性基因疗法，用于无合适人类白细胞抗原 (HLA) 相匹配干细胞捐献者的 ADA-SCID 患者的治疗。

Strimvelis 的获批，是基于来自 18 例儿科 ADA-SCID 患者接受 Strimvelis 治疗的数据。一项关键性研究 (n=12) 中，所有儿科 ADA-SCID 患者接受 Strimvelis 治疗后 3 年的存活率达 100%；上市许可申请纳入的 18 例接受 Strimvelis 治疗的 ADA-SCID 患者目前仍然存活，中位随访时间为 7 年。完整的数据分析已于近日发表于国际期刊《血液》(BLOOD)。

Strimvelis 只需给药一次，而且不依赖于第三方捐献者，因此不存在因排斥 (移植物抗宿主病) 引发的免疫不相容风险，这是骨髓移植治疗中常见的副作

用。Strimvelis 基因疗法，首先从患者的骨髓中取出干细胞，通过转导将一个正常拷贝的 ADA 基因导入干细胞，然后采取静脉输注将干细胞重新导入患者体内，之后一部分干细胞会归巢至骨髓。采取 Strimvelis 治疗时，为了提高基因修饰后干细胞的定植，患者事先需要进行低剂量化疗治疗。

国内动态

抗体药成未来生物医药“潜力股”

在日前举办的 2016 年大连国际 DNA 和基因组活动周论坛中记者了解到，在“十三五”医药生物产业规划的推动下，我国抗体药物虽迎来发展机遇期，但仍在知识产权、检测标准、成本控制等方面受到制约，亟待大力创新，规范发展，实现产业转型升级。

抗体药物成生物医药“潜力股”

抗体是指机体在抗原性物质刺激下，由 B 细胞分化成浆细胞所产生的、可与相应抗原发生特异性结合的免疫球蛋白。通过与抗原(包括外来的和自身的)相结合，抗体可有效清除侵入机体的外源微生物并中和它们所释放的毒素，清除某些自身抗原，以维持机体正常平衡。由抗体物质组成的药物就是抗体药。抗体针对相应抗原具有高特异性和高亲和力的特性，使得其在疾病的诊断和治疗中显示出其他类型药物无可比拟的优势。

目前全球抗体药物市场增长势头强劲，1997 年全球抗体药物市场规模只有 3.1 亿美元，2010 年已达到 480 亿美元。业内统计显示，2015 年全球抗体药物市场规模已达到 680 亿美元，且年增长速度较高，如日本抗体医药 2014 年比 2013 年度增长幅度高达 555 亿日元。

数据显示，在 21 世纪前十年，抗体药物在全国生物制药中的市场份额从 10.5% 上升到 56.4%，被业内认为是生物制药产业中最为活跃的组成部分，已成为未来生物医药领域发展的“潜力股”。

在临床实践中，抗体药物也呈现愈发活跃的状态。《2015——2020 年中国单抗市场竞争现状及前景趋势报告》显示，2013 年全球前十大重磅畅销药中，6

个都是抗体药物。美国詹森研究开发有限责任公司副总裁威廉·R·斯特罗尔表示，过去十年间，多种抗体治疗方法和新平台已被设计研发，未来抗体治疗的范围将进一步扩大。“目前一些针对免疫肿瘤学的抗体已被研发，即将进入临床，为癌症患者、免疫功能紊乱、代谢障碍等患者提供更多治疗方法。”

抗体药产业在全球蓬勃发展的同时，中国内地近年来也持续发力：从 2007 年抗体药物市场规模的 2.3 亿元，增长到 2010 年的 10 亿元。随着“十二五”、“十三五”医药生物产业规划的推动，制药技术迅猛发展的拉动下，目前国内抗体药物产业发展迅速，已形成以北京、上海、西安、武汉等为中心的产业基地。

虽然中国抗体药物相对基数小，但是发展潜力巨大。目前，我国国产单抗药物主要为仿制药。在进口药占主导、药品专利到期创造的窗口机遇期，将倒逼国产药比例将有所提升。2015 年有 640 亿美元的生物专利药到期，其中抗体药物占比高达 48%。业内普遍认为，中国“仿制”抗体药物将迎来一个发展机遇期。

国内抗体药产业化发展仍受制约

专家指出，虽然国内制药企业在抗体药物研制方面取得有效进展，但仍存在一定制约。

缺少自主知识产权。中国科学院过程工程研究所国家生化工程技术研究中心首席科学家苏志国指出，目前中国 90% 以上的抗体药物都是仿制国外，国内缺少自主知识产权的细胞株以及技术，包括设备、材料、工艺等都是采用国外进口，缺乏创新。

华东理工大学生物反应器工程国家重点实验室教授谭文松也表示，我国受到产能和成本制约，动物细胞培养生产工艺技术落后，且无血清培养基、生物反应器和原辅料等过分依赖进口，表达产物质量低、标准缺失，且分工不够明确，产学研用合作严重不足。

纯化工艺成本过高。在生物技术药物产业发展中，生产制造规模和产品纯度的要求越来越严格。随着生物药物被批准和投入生产的数量增多，临床使用量持续加大，对生产制造纯化工艺的效能和成本要求也早随之提高。业内人士指出，目前抗体药物开发中，约 60% 的资金被投入在下游纯化工艺建设，药物制造成本可达到售价的 20% 到 25%。

上海交通大学生物制药实验室主任李秀荣认为，下游纯化成本扩张，也为生物制药企业的运转增加了压力。如果生产中可以减少纯化步骤，研究高质量纯化工艺，缩短生产周期，降低生产成本，提高生产效率，生物技术药物制造将会更加“轻装上阵”。

药物质量检测标准尚未成熟。抗体药物检测标准的建立和验证，是药物最终获得批准并进入生产沟通的核心环节，质量分析检测贯穿全流程。据介绍，目前我国符合标准的抗体药物质量标准尚未完全成型，主要沿用欧美标准，仍然需要学界和产业界积极配合。

“除了标准不成熟，更重要的是我们的抗体药物企业都是等着国家检查，缺乏自查自纠的安全意识。”苏志国表示，目前美国已经提出了质量设计的挂念，但中国的企业相对缺乏对质量重要性和安全性的认识。“安全是根本。如果药物安全无法得到保障，那产业化就将无法实现，国内抗体药物将在全球继续处于跟跑位置。”

加强创新促国产抗体药产业转型升级

“我们是生物医药的仿制药大国，进口药比国产药贵几倍。为什么医院碰到疑难杂症，还是青睐进口药？很大一部分原因，就是因为进口药比国产仿制药的有效性更强。”苏志国认为，加强创新、提高核心竞争力，是中国抗体药物发展的未来方向。

专家表示，大部分抗体药物属于高精尖药物范围，诊疗类似癌症等疑难重症，感冒药等常见药物的“价格战”套路并不适用，应从提高质量、加大创新力度入手，整体提高抗体药物的产业能力。

苏志国建议，国家、企业、科研单位等宜建立创新联盟，从国家层面鼓励新药创制，鼓励新抗体的研制，并重视知识产权，尽快实现细胞株、装备、消耗材料等内容的研发，以实现技术国产化，起到可以支撑的技术平台作用。

专家指出，在抗体药物创新中，动物细胞的大规模培养技术已成为各个国家生物医药产业化的核心竞争点。谭文松指出，我国动物细胞工程行业起步较晚，目前上市产品数量和种类少，工业化生产规模小。建议国家加大力度促进细胞株的代谢工程改造，并加强对细胞培养过程的理解和优化，提高抗体表达速率，开发高产量、高质量的细胞培养工艺，以补齐短板，实现行业转型升级。

中国：一个超级 DNA 测序大国 如今将转战精准医学研究领域

6 年前，中国成为 DNA 测序的全球领导者，而这多数归功于华大基因（BGI）公司的贡献，位于深圳的华大基因公司已经购买了 128 台全球最快的测序机器，而公司解析 DNA 的能力已经超过全球 50%，BGI 组成了一支非常年轻的生物信息学家团队，并且同全球的研究者进行合作，如今已经发布了从古人类到大熊猫等各个物种的测序结果，同时公司也因作为一个巨大的基因组工厂而获得了众多的声望。

6 年后，公司的境况发生了完全不同的变化，公司最著名的科学家和先见型领袖王俊去年 7 月份离开华大基因，给公司带来主导地位的机器也已经过时了，去年 11 月，公司试图开发的具有工业规模的全基因组测序仪也遇到了障碍，迫使公司不得不对美国的子公司进行裁员；与此同时，竞争性系统—Illumina 公司的 X 系列（Illumina's X series）一直处于畅销之中，其加速了全球测序的速度并且降低了测序的价格。

在配备最新的测序仪后，BGI 的竞争对手就慢慢出现了，最引人瞩目的竞争对手就是 2011 年创立于北京的诺禾致源 (Novogene) 公司，该公司由 BGI 前副总裁李瑞强创建；尽管目前 BGI 再也不可能具有此前在测序领域的无竞争优势，但公司声称他们依然具有世界上最快速的测序能力以及对科学的强大野心，其中就包括对百万人、百万之物以及百万微生物群落系统的基因组进行测序；如今中国已经成为一股测序力量重新开始的诞生地。

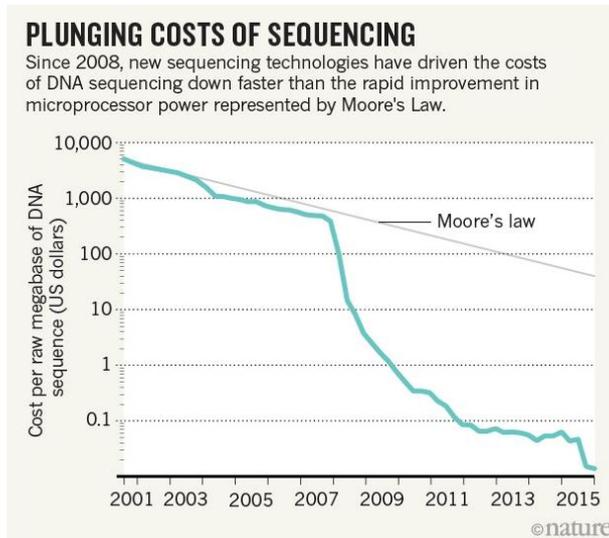
市场驱动往往是一个数十亿美元的市场，今年 3 月份中国已经宣布计划进行 15 年的精准医疗计划，这一计划将同美国进行的类似计划形成竞争关系；如果研究者们这些努力可以达到他们的目标，那么未来医生们就可以利用个人的基因组和生理学特性来筛选出针对个体疾病的最佳疗法，如今测序公司的目的就是大量基因组数据转化成为医疗福利。

为了做到这一点，仅有测序数据是远远不够的，因此中国一些公司就开始进行强有力的测序工作来揭示生活方式因子比如饮食的重要性，从而来理解个体疾病的风险并且帮助寻找新型治疗疾病的疗法。“相比美国而言，中国拥有大量的精准医学研究项目，”药明康德 WuXiNextCODE 公司的运营主管兼联合创始人 Hannes Smarason 说道。

机器的崛起

测序背后的新能量在很大程度上要归功于一种机器，那就是 Illumina 公司的 HiSeq X Ten，该机器之所以这样命名是因为其是 10 台 HiSeq X 测序仪作为一个平台系统出售，若同时运行 10 台仪器，每年对超过 18,000 个人类基因组进行测序。2014 年当该测序系统上市后，对人类基因组进行的一组测序就要花费将近 1000 美元，这就让很多同 BGI 竞争的公司看到了机会和希望。

而诺禾致源就是第一家公司，其遵循同 BGI 相类似的模式，创始人李瑞强曾经组建了一个强大的生物信息学家研究小组，专门进行测序和序列数据的解读分析，作为对金丝猴、棉花及其它植物和动物的合作基础研究项目的一部分；利用相同的机器，其它公司比如药明康德公司和云健康基因科技公司都将目光聚焦于为制药或个人基因组学公司提供测序服务。



测序的成本大幅下降 Source: NHGRI

目前测序服务行业的增长正处于加速阶段，诺禾致源在今年 4 月份又购置了第二套 X Ten 系统，云健康总裁金刚博士表示，公司今年将会再增加两套测序系统，截至今年年底，中国将会拥有至少 70 台测序仪，截止到去年年底，Illumina 公司已经在全球销售了 300 台测序仪。

BGI 公司一直在努力跟上测序的节奏，2013 年它们在加州山景城 (Mountain View) 收购了 Complete Genomics 公司，目的在于创建可以在内部使用的先进测序机器并且进行销售，BGI 公司将这种超级测序仪称之为 Revolocity，其可以同 HiSeq X 相匹敌；去年 11 月，在仅售出三个订单后 Revolocity 的销售就突然停止了，目前 BGI 只剩下老一代的 Illumina 公司的 128 台 HiSeq 2000 测序仪。

中国目前在全球的测序份额为20%到30%，即便BGI在全盛时期也仍然很低，但预计中国测序未来的增加将会很快，“测序能力的迅速增长将无处不在，相比世界上其它地方而言中国增速非常之快，” DNAnexus 公司的行政总裁 Richard Daly 说道，该公司目前为大规模的基因组测序提供云平台服务。

当然 BGI 公司还有另外一手，BGISEQ-500 是它们设计的一种实验室桌面工具，其设计同样是基于 Complete Genomics 的技术，而且今年 BGISEQ-500 已经开始陆续生产发货；华大基因全球研发主管何亦武表示，用该系统对人类基因组进行测序需要花费 1000 美元，而且其规模小巧便于使用，可以满足中国目前兴起的对临床测序的需求，他大胆预测，在未来几年里公司将会把对人类基因组测序的价格降低到 200 美元，如今中国是进行生物医学研究最让人激动的地方。

基因组全体化 (Genomes en masse)

精准医学计划的发布可以通过中国的测序巨头激起一层兴奋的涟漪，而用于改善技术、测序及数据共享、分析的钱将超过百万人类基因组研究，以及开发新型药物和诊断技术、个体化医学服务的花费；在金钱利益的驱动下，医院和临床医生们都开始同测序公司合作。

进行百万人类基因组计划研究会拆分成多个研究，而且该研究将包括 5 万名患者，这些患者包括代谢性疾病、乳腺癌、肠道癌症及其它状况的患者等，同时还有代表中国北部、中部及南部同等年龄组的研究对象，研究者的目的是观察不同亚群患者的不同遗传背景。类似的研究计划同样在别的国家也正在研究，比如英国进行的对 10 万个基因组的测序研究，以及美国花费 2.15 亿覆盖 100 万个基因组的相关研究。

有观察者表示，中国在这一方面具有一定优势，这不仅仅是公司得到了政府的大力支持的原因；在未来 5 年里，政府希望在国家的医疗保险目录上增加多个精准药物及分子诊断产品，从而确保公司的研究成本可以被收回；在美国，开发新产品的生物技术公司都难以获得保险公司的保障以及政府的相应支付，目前很多公司在中国进行测序及投资的意愿都比较强烈。

9 月，华大基因公司将打开中国的基因库，位于深圳的这个占地 5 公顷的设备站收藏着数百万个来自人类、动物、植物以及微生物的样本数据，中国政府将该样本库委托于华大基因，该样本库可以为全球的科学家提供可用的样本及数据

供研究之用。目前华大基因公司自身也已经拥有包含 100 万个人类基因组的数据库，这将在某种程度上同国家项目重叠；Daly 表示，我们也将快速达到这样的程度，因为目前我们已经同政府、医院、大学建立了合作关系，因为我们有自己的测序仪，因此我们很有信心超越其他研究团体。

华大基因前 CEO 王俊博士表示，深入理解一百万人机体的基因组是一项非常重大的挑战；如今王俊博士在深圳创立了碳云智能科技有限公司，公司计划收集超过 100 万人的测序数据以及其它的生物信息，比如机体蛋白和代谢物水平的改变情况、大脑成像结果、利用生物成像监测机体葡萄糖水平，甚至利用智能马桶来实时监测个体的尿液和粪便等；他将这种称之为“数字化的你”（digital form of you），目前他计划利用人工智能来整合所有的数据，从而提供可以针对个体基因和生理性状态的医疗护理策略，在不到 1 年的时间内王俊已经募集到了 1 亿美元的投资，其中就包括腾讯公司，而这将可以帮助王俊建立数据收集平台。

目前中国正在积极探索基因组学如何惠及人类健康；3 月份华大基因公司进行了第一百万个 NIFTY 测试，这项检测主要是对母亲血液中的循环的胎儿 DNA 进行检测来帮助检测胎儿的染色体异常等情况，比如唐氏综合征；中国目前的允许生育第二个孩子的政策也就认为可以加速诸如这种检测的需求；当然进行癌症的遗传特性检测目前也马上步入正轨；云健康公司去年就向中国 100 多个基因公司提供了 1.5 万份肿瘤样本的基因组数据以帮助后期进行疾病的诊断及患者最佳化疗药物的选择，昂贵的基因检测市场正在与国家的中产阶级相一致；目前在中国收入在 5 万美元以上的大约有 1 亿人（中高收入阶层人群）。

对于王俊而言，测序研究只是一顶老帽子了，而基因组学更加重要，但他表示，这只是其中一个谜团而已，所有的复杂形状，所有的神经变性障碍、癌症、糖尿病的发病，都是远远超过遗传学所能理解的，如果我们谈论基因组学，那么对于没有临床信息的大量数据显然似乎是并不够的。

医疗服务创新的标准和边界

伴随着互联网的发展，医疗服务领域的创新获得了极大的增长，这虽然增加了原来割裂的服务体系的碎片化，但也让市场看到了些许的希望，特别是与线下医疗服务创新的缓慢发展相比，线上的创新获得了空前的关注。但是，创新要获

得市场的认可并不容易，特别是在医疗服务领域，创新是必须符合医疗服务的内在价值和外在边界的。

医疗服务是一项非常琐碎和细致的工作，加上第三方支付方的支付和监管，医疗服务事实上是围绕着标准并有着明确的边界。整个医疗服务的运行是有着一整套完整的标准，所有的交易都是围绕着标准来展开的，任何试图绕开这套标准的创新都无法真正实施，这无疑等于拽着自己的头发离开地面。如果真的想绕开现行的标准，那就是跃出了体系的边界再造一套新的医疗服务标准，但对于轻资产运营的医疗服务公司来说是根本没有可能的。

因此，医疗服务领域的创新是有着很大的瓶颈，很多看上去很美的模式都无法回避现实问题。从本质上来说，线下医疗服务创新进程的缓慢是有其原因的，并不是技术性手段或者商业模式就能轻而易举去改变的。标准给所有医疗服务都明确了边界，要创新难免要逾越边界，但正如上述所作的分析，跨越边界必须要有自己的全新标准来支撑，也要有自己全新的区域医疗服务网络来支撑。如果没有支付和服务的体系支撑，任何所谓的创新都必将失败。比如，过去 10 年发展起来的高端医疗服务正是得到了高端医疗保险的支撑才获得了一定的发展。而高端医疗保险是明确有着一套自身的支付标准来和医疗服务合作规范的，虽然这个标准其实非常脆弱，无法帮助支付方去约束服务方，但毕竟这样一套标准还是支撑了一个狭小的市场。

对于线上的医疗服务来说，其主要的业务都建基于公立医疗体系内，意图在公立体系内开发出一套与现有体系完全不同的标准和服务，这违背了根本的常识。这样的创新从出生就注定无法展开。因此，线上医疗服务的创新要真正展开只能等待线下医疗服务的变革，这分为两部分，一是公立体系的变革，二是在区域市场的体制外医疗服务体系构建。公立体系变革耗时较长，且充满诸多的变数，如果要依赖于其上，除了等待变革别无他法，而这对商业化的公司来说是无法接受的。如果要在体制外再构建一个区域化的市场，需要商保和服务方共同推动，但这又谈何容易，也绝非一朝一夕就能完成的，依然是一个逐步推进的过程。

因此，对于线上医疗创新来说，一切都必须等待线下的创新，而线下的创新无论是体系内还是体系外，都是需要较长时间去推动。这也就意味着线上医疗创新在中期内都不会取得突破。回过头来看线下的医疗创新却也不是那么清晰，因

为当前医疗服务市场的复杂性是非常高的，并不是简单的行政命令或资本堆积就能突破的，而是需要理顺其中的关系，找到整个脉络的各个节点，通过组合性策略层层推进，才能真正在局部地区获得进展。

线下的医疗服务创新最大的阻碍是医疗服务体系的过于强势，无法发挥支付方的控费动能，也就无法去约束医疗服务体系中出现的怪象和乱象。要改变这一现状就必须提升支付方的能力，在精细化监管下改变现行医疗服务运营模式，从而从根本上推进医疗服务的转型。但面对盘根错节的利益关系网络，这样的改革是非常具有挑战性的，不仅需要决心和各类政策的有效落实，更需要良好的技巧来化解问题。总体上来看，医疗改革是一个长期的工程，不是一蹴而就的，服务创新都是伴随变革而壮大的。因此，在局部地区，线下的医疗变革可能会带动部分的创新落地，但在整体标准和框架没有改变的前提下，这类创新仍非常孱弱，难以获得大规模的发展。

如果在体制外重新构建一套标准并配以相关的医疗服务或许会是一条新的路径，但这同样受制于支付方的支撑挑战。中国的商业健康险发展长期以来面临很大的困境，主要原因是在全民医保的市场现状下，用户对保障型产品的购买意愿一直较低。支付方的支撑并不是意愿度的问题，而是用户量不足。因此，目前唯一发展起来的是针对高端人群的狭小的医疗服务市场。不过，随着中端人群优质医疗服务需求的上升，体制外的医疗服务或许可以获得一定的发展，但发展的前提是制定自身的标准，并获得部分区域的服务网络支撑。如果真能走出一条这样的路径，具有一定规模的线上服务创新也可能会获得展开。

CFDA 批准台湾太景新抗生素产品 Taigexyn , 系台企研发获准大陆销售的首个 1.1 类新药

国家食品药品监督管理总局（CFDA）近日批准台湾太景（TaiGen）生物科技公司开发的新型抗生素产品 Taigexyn（nemonoxacin，奈诺沙星）胶囊在大陆地区销售，该药是由台企研发获准在大陆销售的首个 1.1 类新药，同时也是 CFDA 自 2015 年 7 月发布史上最严新药临床数据自查令以来获批的首个新药。根据 2012 年 6 月达成的一项合作协议，浙江医药股份有限公司将全权负责 Taigexyn 在中国大陆的生产和销售，该公司已计划在 2016 年下半年将产品推向市场。

之前, Taigexyn 250mg 胶囊已于 2014 年 3 月获台湾食品药品监督管理局(TFDA) 批准用于社区获得性细菌性肺炎 (CAP) 的治疗。此次 CFDA 批准, 也标志着 Taigexyn 获得的第二个市场批准, 将进一步扩大该产品的商业前景。除了口服制剂, 太景拟在 2016 年下半年向 CFDA 提交静脉注射制剂的上市申请。

太景董事长兼首席执行官许明珠博士表示, 中国大陆是全球最大的抗生素市场, 年销售额超过 120 亿美元。Taigexyn 针对耐药菌的优异表现及产生耐药抵抗的低倾向性, 使其成为抗击耐药菌问题的一种非常有价值的工具。

Taigexyn 是一种新分子实体 (NCE), 这是一种广谱、非氟化喹诺酮类抗生素, 可同时口服和静脉给药。Taigen 已完成了数个多国多中心临床试验, 证实了 Taigexyn 的疗效和安全性。在临床试验中, 该药已表现出对耐药细菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐喹诺酮类金黄色葡萄球菌、耐喹诺酮类肺炎链球菌的抗菌活性。

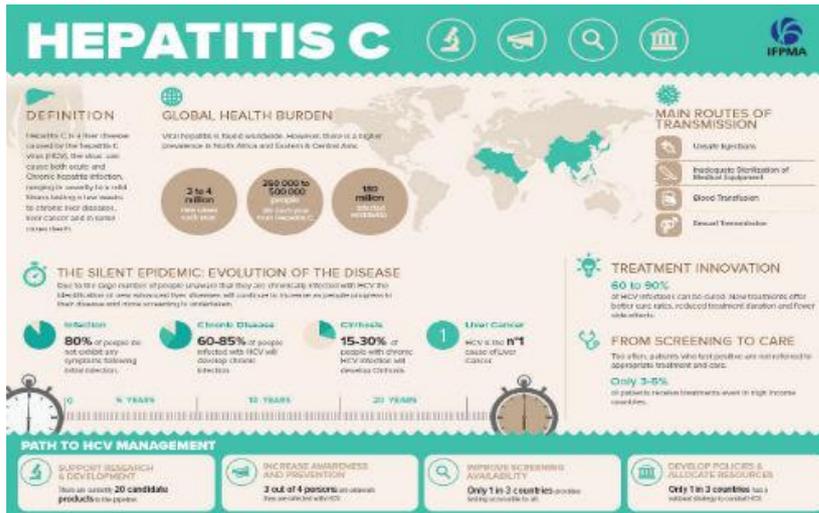
在美国, FDA 于 2013 年 12 月授予 Taigexyn 用于治疗社区获得性细菌性肺炎 (CAP) 和急性细菌性皮肤及皮肤结构感染 (ABSSSI) 的合格传染病产品 (QIDP) 资格认定和快速通道地位。

除了 Taigexyn 之外, 太景还有 2 个内部研发的新化学实体 (NCE) 处于临床开发: (1) TG-0054 是一种趋化因子受体拮抗剂, 用于干细胞移植和化疗增敏; (2) TG-2349 是一种慢性丙型肝炎 (HCV) 蛋白酶抑制剂, 用于治疗慢性肝炎感染。

专题报告——丙肝药物

国产丙肝药物的未来世界 谁与争锋

丙型肝炎, 简称丙肝, 是一种由丙型肝炎病毒 (HCV) 感染引起的病毒性肝炎。下图由国际制药商协会联合会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations) 绘制而成, 图中包含了丙肝是如何传播的, 如何抑制丙肝, 丙肝在全球的现状等信息。



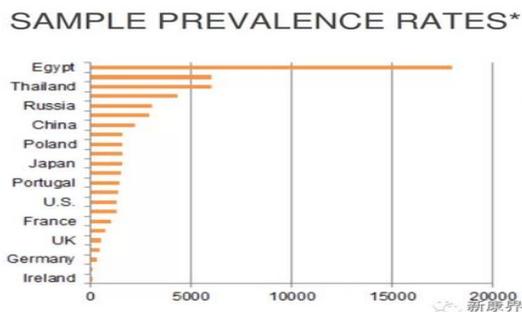
全球约有 1.8 亿人感染 HCV，每年新增感染病例约 300 万-400 万，每年因丙肝死亡的人数有 35 万-50 万人。我国有超过 4000 万人携带该病毒。

丙肝的潜伏期为 2 周到 6 个月，所以 80% 的患者在感染丙肝病毒后不会出现任何症状，但暗地里病毒依然在作恶，渐渐地侵蚀肝脏。感染丙肝病毒后，约 15% 的人可以自行清除病毒，但 85% 的急性患者会进展为慢性丙肝。如果没经治疗，10%-15% 的患者在感染后 20 年左右发展为肝硬化，晚期肝硬化进一步发展可导致肝衰竭或肝癌。

丙肝病毒是一种血液传播病毒，其感染途径与乙肝类似，一般通过血液、性接触和母婴三种途径传播，其中血液传播是丙肝最主要的传播途径。根据《中国医学论坛报》介绍，需要进行丙型肝炎筛查的人群主要有 12 类，如果自身符合其中一项或几项条件的，则最好尽早到医院进行丙型肝炎筛查。

感染 HCV 的患者有 60%-90% 能够被治愈。一些最新的治疗方法提供了更好的治愈率，降低了治疗所需的时间和副作用。然而，令人惋惜的是，即便在丙肝流行的国家也只有 3%-5% 的人能够接受到合理的治疗。

部分国家丙肝发病率（单位：1/100000）



数据显示，目前全球发病率最高的国家是埃及，目前全球每年新增病例 350 万，每年死于丙肝的患者达 35 万。鉴于目前丙肝或者者的主要集中在发展中国家。

国内丙肝市场

Datamonitor Healthcare 公司流行病学专家 Sabada Dube 称，尽管当前临床已获得突破进展，但在世界各地，丙型肝炎仍然是一个巨大的公共健康问题。目前，在美国、日本、5 大欧盟主要市场（法国、德国、意大利、西班牙、英国），约有 700 万丙型肝炎患者。除日本外，这些市场的患者人数预计将增加。

据前瞻产业研究院发布的《2014-2018 年中国医药行业市场前瞻与投资战略规划分析报告》数据显示，2013 年全球丙型肝炎市场规模约为 47 亿美元，在丙肝“神话” Sovaldi 的强力推动下，2014 年丙肝市场规模保守估计将达到 160 亿美元（其中 Sovaldi 保守估计 125 亿美元），按照业内人士的乐观估计，这一数字将高达 190 亿美元（其中 Sovaldi 乐观估计 150 亿美元）。

美国药品及医疗保健品市场调研公司 DecisionResources 预测中国的 HCV 市场价值将从 2010 年的 1.37 亿美元增至 2015 年的 2.47 亿美元，折算成人民币约 15 亿元市场容量。庞大的丙肝患者人群、政府主导的全民医疗保险覆盖范围扩大及重大疾病高额治疗费用逐步纳入医保报销的趋势，使得中国丙肝市场增长潜能十足。

HCV 的治疗变迁

以 2011 年第一代 DAA 上市为界，丙肝治疗经历了两个不同的时代。

1989 年普通干扰素被批准用于治疗丙肝，从此开始了丙肝治疗的干扰素时代。后来随着利巴韦林的加入和长效干扰素的出现，丙肝治愈率得到了显著提升，并在此基础上形成了各国一致推荐的标准治疗方案（SOC）：长效干扰素+利巴韦林。但这一标准治疗方案仍然存在着治愈率较低、患者耐受性差、治疗周期长（48 周~72 周不等）等问题。

2011 年，第一代 DAA 获批上市，代表着丙肝治疗 DAA 时代的到来。在原有标准治疗方案的基础上，通过添加一种或两种 DAA，不仅大幅提高了治愈率，也显著地缩短了治疗周期（24 周~48 周）。2013 年年底，以美国吉利德公司索菲布韦为代表的第二代 DAA 获得 FDA 批准上市，标志着人类在攻克丙肝方面取得了突破性的进展。与此同时，索菲布韦的出现也使得全口服免干扰素治疗方案成为

现实，对于特定基因分型的丙肝患者，彻底抛弃干扰素而仅仅通过口服药物即可治愈。

在欧美等国家和地区，以 DAA 为核心的三联方案和全口服免干扰素方案已逐步取代标准治疗方案而成为主流，美国肝病学会、欧洲肝病学会也已分别在其最新的《丙型肝炎治疗指南》对 DAA 方案进行推荐。

遗憾的是，由于我国 DAA 的研发起步较晚，目前在国内还没有 DAA 上市，《中国丙型肝炎治疗指南》也还停滞在 2008 版上。按照该指南，我国丙肝标准治疗方案仍然是以干扰素与利巴韦林联合用药为主，尽管其治愈率仅为 44%~70%。

获 FDA 批准的 HCV 药物

药物	公司	机制	疗程	HCV SVR 率	总费用
					(万美元)
派罗欣/利巴韦林	罗氏	多机制	48 周	40%	3
Incivek/ 派罗欣 /利巴韦林	Vertex	NS3	24-48 周	75%-80%	8.6-10.6
Victrelis/派罗欣 /利巴韦林	默沙东	NS3	24-48 周	70%-75%	6.5-9.6
Sovaldi/ 派罗欣 /利巴韦林	吉列德	NS5B	12 周	90%	9.4
Olysio/ 派罗欣 /利巴韦林	强生	NS3	24-48 周	80%	8.6-10.6
Harvoni	吉列德	NS5B/NS5A	8-12 周	94%-99%	6.3-9.4
Sovaldi/Olysio	吉列德/强 生	NS5B/NS3	12 周	93%	15

注：HCV SVR 率基于初治 HCV-1 患者，无肝纤维化或其他并发症如 HIV。

- 2011 年：VICTRELIS (boceprevir) 800mgTID+利巴韦林+ α -干扰素

- 适用于基因 1 型，初治或先前治疗失败的患者这种疗法缩短了治疗的时间（缩短为 24 周或 32 周）
- 能持续降低病毒载量
- 2011 年：INCIVEK (telaprevir) 750mgTID+利巴韦林+ α -干扰素
- 适用于基因 1 型，初治或无效，复发或部分反映的患者
- 显著缩短治疗时间（12 周）
- 显著提高了药物的应答率
- 2013 年：OLYSIO (simeprevir) 750mgTID+利巴韦林+ α -干扰素
- 适用于基因 1 型，初治或复发或伴有肝硬化的患者
- 显著缩短治疗时间（12 周）
- 2013：SOVALDI (sofosbuvir) 400mg 一天一次
- 适用于基因 1、3 型，初治，复发或伴有肝硬化的患者
- 显著缩短治疗时间（12 周或 24 周）
- 2014：HARVONI (sofosbuvir+ledipasvir) 一天一次
- 将治疗时间缩短到 8 周以内治愈率提高到 90%
- 2014：OLYSIO+SOVALDI 口服一天一次
- 将治疗时间缩短到 8 周以内
- 治愈率提高到 90%

据了解，目前国内研发丙肝 DAA 的企业约有五、六家，主要分为两类。其中科伦药业、江苏豪森等从事索菲布韦仿制药的研发。但由于专利保护的限制，上述申报厂家只有在索菲布韦相应专利失效后才能生产和销售。

另一类企业专注于自主研发有知识产权的抗丙肝药物，CFDA 有记录的国内自主研发丙肝 DAA 的企业只有三家：东阳光、银杏树和歌礼。如 NS3/4A 蛋白酶抑制剂，包括苏州银杏树的赛拉瑞韦、杭州歌礼从 Roche 引进的 danoprevir (ASC08)、正大天晴从 BioLineRx 引进的 BL-8030。另外广东东阳光申报了 NS5A 抑制剂依米他韦，杭州歌礼也在今年 4 月份申报了 NS5A 抑制剂 ASC16。

东阳光药业——依米他韦

1997 年东阳光集团在深圳成立，并于 2002 年进入制药领域。2015 年 6 月广东东阳光药业有限公司计划在松山湖继续做大做强，投资 32.2 亿元，建设药业

项目总部、研发总部、销售总部和单抗原料及制剂厂，将把乙肝、丙肝、胰腺癌、脑肿瘤等新药海外授权交易额及纳税地放在松山湖，预计达产后产值可达百亿元。东阳光药业的 1.1 类新药 NS5A 抑制剂依米他韦（Yimitasvir）项目获国家十二五新药创制重大专项资助，于 2014 年 11 月临床获批。

银杏树——赛拉瑞韦

苏州银杏树秉承银杏树稳健致远，融合有为的特质，专注于发现和开发关键治疗领域创新药物，填补市场空白，造福人类健康。据了解，2015 年 5 月 29 日，银杏树的 1 类新药赛拉瑞韦片 I 期临床研究在湘雅医院 I 期临床研究室启动。赛拉瑞韦片是第二代蛋白酶抑制剂，临床适应症是治疗 HCV 感染引起的慢性丙型肝炎，其作用靶点——HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂。该研究已获得国家食品药品监督管理总局的药物临床试验批件，批准该药进行临床研究。

歌礼——ASC08、ASC16

中国本土创新药物开发企业歌礼 6 月 24 日宣布，公司全口服免干扰素慢性丙肝治疗方案的临床试验申请已分别获国家食品药品监督管理总局（CFDA）和我国台湾“卫生福利部食品药物管理署”（TFDA）受理。该方案由公司的两个直接抗病毒药物（DAA）ASC16 与 ASC08 为核心组成，是中国本土企业研发的第一个全口服免干扰素丙肝治疗方案。

中国工程院院士、中华医学会肝病学会名誉主任委员、北京大学医学部教授庄辉此前评论说，“全口服免干扰素方案是 2014 年国外丙肝治疗领域的新突破，但目前中国还没有 DAA 上市，更无全口服免干扰素慢性丙肝治疗方案。我们非常高兴歌礼在国内首家推出全口服免干扰素治疗方案，说明国内制药企业在 DAA 丙肝治疗领域的研究已经与国际接轨，对推进我国丙肝防治具有重要意义。”

ASC08 是歌礼开发的具有自主知识产权的 DAA，属于第二代丙肝病毒（HCV）NS3/4A 蛋白酶抑制剂，对 HCV 基因 1 型患者疗效显著。截止到 2015 年 3 月，ASC08 已在中国大陆地区以外的其他国家和地区完成了 34 个 I 期和 II 期临床试验，共计入组 2400 例受试者。近期在台湾地区完成的 ASC08 与长效干扰素和利巴韦林联合应用的 II 期临床试验结果显示，经 12 周治疗后，初治的 HCV 基因 1 型非肝硬化患者的治愈率（SVR12）达 94%，基因 1b 型非肝硬化患者获得 100%治愈率。

此临床研究报告已在第 24 届亚太肝病学会学术年会上正式发布并获大会主席特邀主题报告荣誉。

ASC16 属于 DAA 中的 HCV NS5A 抑制剂，与包括 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂在内的其他抗 HCV 的 DAA 有协同或叠加作用。已在欧美完成的 IIa 期临床研究结果显示，ASC16 与包括 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂在内的其他 DAA 联合，组成的全口服免干扰素治疗方案具有治愈率高及安全性良好的特征，经 12 周治疗后，难治型 HCV 基因型 1a 患者的治愈率高达 92%。

歌礼声音

与国内企业相比，歌礼是唯一同时具有两个针对不同靶点 DAA 的企业，且两个 DAA 均已做过临床实验，拥有人体数据，其安全性和有效性已经得到验证。尤其是 ASC08，由于已经在台湾完成二期临床试验，从而成为世界上首个具有中国人群数据的 DAA。国内其他厂家均只有一个 DAA，无法组成全口服免干扰素方案。与国际巨头的同类产品相比，就已有数据来看，歌礼产品的安全性、有效性均不亚于它们。2015 年 3 月亚太肝病学会年会上歌礼 ASC08 与吉利德、施贵宝的产品一起获得大会主席特邀主题报告荣誉，也充分体现了国际权威机构和专家对 ASC08 的一致认可。由于歌礼是本土企业，重点关注中国的患者和市场，在报批进度上会领先于国外厂家。吉利德、艾伯维虽已在国内开展临床，但均为国际多中心试验。由于三报三审批的限制，国际多中心临床数据能否用于替代未来在中国申请上市的临床数据目前还无法保证，未来在申请国内上市的时候很可能需要在国内重新做临床，从而导致其上市日期大大滞后。

因此，歌礼极有可能成为在中国首个推出 DAA 三联治疗方案和全口服免干扰素方案的企业，为国内数以千万计的丙肝患者提供世界最前沿的、价格合理的先进治疗方法。