

生物产业动态

2018年 第五期

(总第一百一十七期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
25 年来美国最畅销药物 TOP10	1
GEN 盘点 25 款大有前途的基因疗法！诺华、GSK、蓝鸟生物	2
2018 最畅销心血管药物 TOP10	13
2024 年全球医疗 AI 市场将超 100 亿美元，美英中 3 国领跑	15
国内动态	17
罗氏牵手迪安诊断，引入“全面基因组测序分析服务”，共同推动中国肿瘤个体化诊疗进程	17
复星医药利妥昔单抗完成 III 期临床试验 有望三季度获批上市	18
传奇生物宣布针对多发性骨髓瘤的 CAR-T 免疫细胞疗法 JNJ-68284528 的临床试验申请获 FDA 许可	19
国务院再出手，医械行业颠覆性变革！	21
抗癌药降价，中国在做这些事	24
专题报告—2018 年全球生命科学发展趋势	26
德勤报告：2018 年全球生命科学发展趋势	26

国际动态

25 年来美国最畅销药物 TOP10

25 年美国最畅销药物 10 强榜

以下是排名情况（1992~2017 年销售，单位：亿美元）：

公司	药物	适应症	销售
辉瑞	立普妥	高胆固醇血症、冠心病	946.7
艾伯维	修美乐	自身免疫性疾病	757.2
阿斯利康	耐信	胃食管反流性疾病、消化性溃疡和十二指肠溃疡	724.5
葛兰素史克	舒利迭	哮喘和慢阻肺	690.8
安进	恩利	自身免疫性疾病	677.8
安进	Epogen	贫血	556.3
强生	类克	自身免疫性疾病	546.7
大冢/ 施贵宝	安律凡	精神分裂症、双向情感障碍、 抑郁症和孤独症	513.4
安进	Neulasta	化疗，促进白细胞生成	474.0
赛诺菲/ 施贵宝	波立维	心脏病发作和中风	464.8

昔日霸主立普妥 VS 后晋王者修美乐

立普妥

辉瑞公司的立普妥（阿托伐他汀）是迄今为止最畅销的药物，由华纳·兰伯特公司研发，是继山德士的来适可（氟伐他汀）以后第二个人工合成的他汀类药物，1996 年获得 FDA 批准上市，2000 年，辉瑞斥资 900 亿美元并购华纳·兰伯特公司，获得这个重磅产品。

当时，默沙东对自己的他汀类药物舒降之（辛伐他汀）做了一个 4S 研究显示，他汀类药物不仅能降低胆固醇，还能降低心脏病发作的几率，但默沙东对此并没有重视，而辉瑞意识到了这一点的重要性，降低胆固醇明显可以降低冠心病患者的死亡率和发病率，并通过大规模的临床试验证明了立普妥的价值，与此同时，公众也意识到了有害的胆固醇和心脏病风险之间的潜在联系，加上辉瑞强大商业推广能力以及 FDA 在 1997 年放宽了对处方药广告的限制，共同把立普妥

推上了王者宝座。

在每年数十万的患者临床证据支持下，他汀类被列为冠心病初级和二级预防药物，尽管在 2011 年立普妥专利到期，但依然销售强劲，2017 年在美国的销售额为 19.2 亿美元。

修美乐

修美乐（阿达木单抗）是第一个由 FDA 批准的全人源单克隆抗体，2002 年 12 月，首先获 FDA 批准用于治疗类风湿性关节炎，2010 年 8 月 7 日，修美乐正式在中国上市。

修美乐能够接棒立普妥再次创造药物销售奇迹，成为新时代的王者，原因主要两个，一个是自身扎实的产品实力，获批适应症众多，在全球范围内，自 RA 以后，又陆续获批强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎、幼年特发性关节炎、克罗恩病等适应症。

第二个原因就是涨价。据美国富国银行分析师大卫·马里斯（David Maris）的数据，在过去的五年里，它的价格已经上涨了一倍多。

2014 年，修美乐打破了由立普妥创造的单年最高销售记录，而立普妥连续 10 年全球销售第一的记录尚未打破。

不过，截至 2017 年，修美乐也已经连续 6 年占据全球药物销售榜首，由于艾伯维为阻止其他生物仿制药企业在修美乐专利到期之后抢占市场，特意针对类风湿性关节炎和牛皮癣等适应症注射方法申请了两个专利，并分别把专利时间延长至 2022 年和 2023 年，解决了专利问题的修美乐，相信继续雄踞榜首大卖 4 年完全没有问题。

而在累计销售额方面，据 Informa 预测，2019 年修美乐将会超过立普妥。

GEN 盘点 25 款大有前途的基因疗法 诺华、GSK、蓝鸟生物……

近日，行业媒体 GEN 网站统计了基因治疗发展的程度。据 Informa Pharma Intelligence 的 Trialtrove 数据库记录，目前有 729 种基因疗法，其中近三分之二（461 种）为临床前研究。这些疗法已经在 1,855 项临床试验中进行了评估，大部分为早期阶段。

基因治疗扎堆最多的治疗领域是肿瘤学，1,855 项试验里有 1,254 项（三分

之二);其次是心血管疾病,214项试验(11.5%);之后是传染性疾病(6.5%)。Informa Pharma Intelligence 估计,未来基因疗法的发展在2个方面会有所增加。第一,临床试验会增加。部分原因是由于FDA通过《21世纪治愈法案》,正加紧推进再生医学先进疗法(regenerative medicine advanced therapies, RMAT)的研发和上市。第二,基因疗法的开发者数量会增加。据ARM统计,数量已经从2014年的69个增长到今天的255个。以下为25个“大有前途”的基因治疗候选药物名单:

Axalimogene filolissbac (ADXS11-001) 和 ADXS-DUAL

公司: Advaxis

适应症: 转移性宫颈癌

机制: 治疗实体肿瘤减毒李斯特菌的靶向免疫疗法。DXS-DUAL 是第二代 axalimogene filolissbac。

试验: 在高风险的局部晚期宫颈癌受试者中进行 ADXS11-001 的研究 (AIM2CERV; NCT02853604; III 期)

更新: Advaxis 正在评估 axalimogene filolissbac 与 Bristol-Myers Squibb 的 Opdivo® (nivolumab) 和 AstraZeneca 的 Imfinzi® (durvalumab) 联合使用。3月12日,Advaxis 公司承认,在一名患者于2月份死亡后,FDA 暂停了 axalimogene filolissbac / Imfinzi 的 I / II 期研究。

AMG0101 (AMG0103)

公司: AnGes, Shionogi (全球皮肤病许可证), MEDRx 和 Alfresa Pharma

适应症: 特应性皮炎[日本];慢性椎间盘源性下腰痛(DLBP)[美国]

机制: NF-κB Decoy 寡核苷酸是 NF-κB 的一种特异性抑制剂,作用于机体免疫炎症反应的基因簇。通过软膏治疗特应性皮炎,以及通过注射治疗椎间盘源性低腰痛。

试验: 特应性皮炎 III 期临床;AMG0103 在慢性椎间盘源性腰痛受试者中的应用 (NCT03263611; Ib)

更新: 截至4月12日,AnGes 表示,特应性皮炎 III 期临床以失败告终。

AMT-061

公司: uniQure

适应症：血友病 B

机制：AMT-061 由 AAV5 载体与 FIX-Padua 变体联合组成

试验：AAV5-hFIXco-Padua 的剂量确认试验（NCT03489291；II 期）

更新：II 期研究尚未招募患者。uniQure 曾宣布计划在 2017 年 10 月 19 日将 AMT-061 推进到一项关键性研究中。

AVXS-101

公司：AveXis（被诺华收购）

适应症：脊髓性肌萎缩症（SMA）

机制：使用腺相关病毒（AAV9）载体技术将人 SMN 基因的功能性拷贝递送至患者自身细胞的细胞核中。该基因旨在补充细胞的 SMN 蛋白质的产量，从而将产量提高到足够的水平。

试验：在散发性 SMN2 脊髓性肌萎缩症 (SMA) 中静脉注射 AVXS-101 的预对比研究（SPRINT；NCT03505099；III 期）；脊髓性肌萎缩 1 型患者的单剂量基因治疗临床试验（STRIVE-EU；NCT03461289；III 期）；脊髓性肌萎缩 1 型患者的基因治疗临床试验（STRIVE；NCT03306277；III 期）

更新：4 月 25 日，AveXis 表示，3 期 SPRINT 试验中已经为首位参试患者完成了给药。一天前，AveXis 公布了 STRIVE 试验的初步结果，显示所有 6 名患者都活着。此外，SMA 1 型 AVXS - 101 第一阶段试验的 24 个月随访数据显示，所有 15 名患者均存活且无需永久通气。。

CG0070

公司：Cold Genesys

适应症：非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）、肌肉浸润性膀胱癌（MIBC）

机制：一种溶瘤病毒可以直接靶向癌细胞，通过双重机制杀死肿瘤细胞，首先在细胞内增殖以干扰肿瘤细胞生长途径，然后表达基因 GM-CSF，使体内的树突状细胞和 T 细胞加入战斗。

试验：CG0070 溶瘤病毒方案对卡介苗（BCG）治疗无应答的高等级非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）的安全性和有效性（BOND2；NCT02365818；II 期）

更新：去年，Cold Genesys 报告了 BOND2 的一线结果，其中 6 个月的完全响应率为 46.7%。

E10A

公司：广州达博生物制品有限公司

适应症：头颈部鳞状细胞癌

机制：E10A 使用内皮抑素基因来抑制血管生成，阻断肿瘤的营养供应，从而使肿瘤缩小。该基因被整合到注射到肿瘤中的腺病毒载体中。载体感染肿瘤细胞，将内皮抑素基因递送到细胞内。

试验：E10A 用于治疗头颈部鳞状细胞癌（NCT02630264；III 期）

更新：NCT02630264 状态未知。

Generx® (alferminogene tadenovec, Ad5FGF-4)

公司：Angionetics, 华邦生命科学, Gene Biotherapeutics (原 Taxus Cardium 制药集团)

适应症：治疗因深度冠状动脉疾病导致的心肌缺血的微血管供血不足和症状性慢性心绞痛患者

机制：Generx 由人类成纤维细胞生长因子-4 (FGF-4) 基因、CMV 启动子序列和信号肽组成，封装在人血清型 5 腺病毒中。Generx 是通过 Angionetic 优化的心脏导管技术输送到心脏，通过柯萨奇腺病毒受体与心脏细胞结合，并用 FGF-4 基因转染细胞。

试验：Ad5FGF-4 在由心肌缺血引起的顽固性心绞痛患者中的应用研究（AFFIRM；NCT02928094；III 期）

更新：截止到 1 月 10 日，NCT02928094 尚未招募患者。

GSK2696274

公司：葛兰素史克 (GSK) 和 Ospedale (医院) San Raffaele-Telethon 基因治疗研究所 (OSR-TIGET)

适应症：异染性脑白质营养不良 (MLD)

机制：用自体分化 34+ (CD34+) 细胞转导含有人芳基硫酸酯酶 A (ARSA) 互补脱氧核糖核酸 (cDNA) 的慢病毒载体。

试验：冷冻保存的 GSK2696274 用于治疗异染性脑白质营养不良的安全性和有效性研究 (MLD；NCT03392987；III 期)

更新：4 月 12 日，GSK 宣布将其罕见疾病基因治疗组合转让给 Orchard

Therapeutics, 以换取收购方的 19.9% 股权、未公开的里程碑付款、特许权使用费以及 Orchard 董事会席位。该产品组合包括 GSK269274, 另一种临床候选药物 GSK269275 以及欧洲批准的基因疗法 Strimvelis™。

GSK296275

公司: 葛兰素史克 (GSK) 和 Ospedale (医院) San Raffaele-Telethon 基因治疗研究所 (OSR-TIGET)

适应症: Wiskott Aldrich 综合征 (WAS)

机制: 从骨髓中或外周血中提取的自体造血干细胞进行基因改良, 并以慢病毒载体进行转导。

试验: Wiskott-Aldrich 综合征的基因治疗 (TIGET-WAS; NCT01515462; 第 II 期)

更新: 4 月 12 日, GSK 表示宣布将其罕见疾病基因治疗组合转让给 Orchard Therapeutics, 以换取收购方的 19.9% 股权、未公开的里程碑付款、特许权使用费以及 Orchard 董事会席位。该产品组合包括 GSK269275, GSK269274 和欧洲批准的基因疗法 Strimvelis™。

GS010

公司: GenSight Biologics

适应症: 由 ND4 基因突变引起的 Leber 遗传性视神经病变 (LHON)

机制: AAV2 介导 ND4 基因

试验: GS010 用于治疗由于 ND4 突变引起 LHON 发病至 6 个月的视力丧失的疗效研究 (RESCUE, NCT02652767; 第 III 期); GS010 治疗由于 ND4 突变引起 LHON 发病 7 个月至 1 年的视力丧失的疗效研究 (REVERSE, NCT02652780); GS010 治疗由于 ND4 突变导致 LHON 发作 1 年后视力丧失的疗效和安全性研究 (REFLECT, NCT03293524; III 期)。

更新: GenSight 于 4 月 2 日表示, 临床 3 期试验 REVERSE 未能达到其主要终点。

Lenti-D

公司: 蓝鸟生物

适应症: 脑部肾上腺脑白质营养不良 (CALD)

机制: 将患者自身的干细胞移植到含有功能性拷贝的 ABCD1 基因中, 该基因旨在产生功能性肾上腺脑白质营养不良蛋白 (ALDP)。

试验: 用 Lenti-D 慢病毒载体转导的造血干细胞治疗脑性肾上腺脑白质营养不良的疗效和安全性的 II / III 期研究 (Starbeam 或 ALD-102, NCT01896102; II / III 期) ; Lenti-D 药物治疗脑部肾上腺脑白质营养不良患者的长期随访 (NCT02698579) 。

更新: 蓝鸟生物在 2 月 21 日表示, 它计划在 2019 年在 CALD 向欧洲提交批准 Lenti-D 的申请。该公司 10 月在《新英格兰医学杂志》上发布了来自 Starbeam 研究的中期数据。研究显示, 截至 2017 年 4 月 25 日, 在 Lenti-D 注入的 17 例患者中有 15 例 (88%) 在 24 个月后仍然存活并且没有出现重大功能障碍。

LentiGlobin™ (BB305)

公司: 蓝鸟生物

适应症: 输血依赖性 β 地中海贫血 (TDT, 也称为 β 地中海贫血), 严重镰状细胞病。

机制: 将功能性人 β -珠蛋白基因体外插入患者自身的造血干细胞, 然后进行自体干细胞移植。

试验: 一项研究评估 LentiGlobin®BB305 药物产品在不具有 β^0/β^0 基因型的输血依赖性 β 地中海贫血受试者 LentiGlobin®BB305 药物治疗不具有 β^0/β^0 基因型的输血依赖性 β 地中海贫血的疗效和安全性研究 (Northstar-2 或 HGB-207, NCT02906202; 阶段 III) ; LentiGlobin®BB305 药物治疗具有 β^0/β^0 基因型的输血依赖性 β 地中海贫血的疗效和安全性研究 (Northstar-3 或 HGB-212, NCT03207009; III 期) 。

更新: 4 月 18 日, 蓝鸟生物在《新英格兰医学杂志》发布了 LentiGlobin 的 I / II 期临床中期数据。大多数研究的 22 名患者在两年后仍然不需要输血。2 月 21 日, 蓝鸟生物表示计划在 2018 年下半年向欧洲申请 LentiGlobin 治疗 TDT 和非 β^0/β^0 基因型的批准。

LYS-SAF302

公司: Lysogene

适应症: 粘多糖病 IIIA (MPS IIIA), 也被称为 Sanfilippo A 型综合征

机制: AAVrh10 病毒含有通过注射直接施用于脑的 N-磺基葡糖胺磺基水解酶 (SGSH) 基因的健康副本, 旨在刺激分解硫酸乙酰肝素的酶的产生, 从而减缓或

阻止疾病进展。

试验: 计划阶段的 II / III 期关键试验(未在截止日期前在 ClinicalTrials.gov 列出); 国际关键观察研究 (SAMOS)

更新: Lysogene 在 4 月 16 日表示, 计划在 2018 年下半年启动 LYS-SAF302 的关键 II / III 期试验。

Nadofaragene firadenovec / Sny3 (rAd-IFN / Syn3, Instiladrin®)

公司: FKD, Ferring 制药公司

适应症: 芽孢杆菌 (卡介苗) -不良或复发的非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC)

机制: 用腺病毒载体将干扰素 α -2b (IFN α 2b) 基因递送至膀胱, 从而刺激膀胱产生干扰素 α -2b, 并产生增强的抗肿瘤活性。

试验: 用于评估 Instiladrin®在高级卡介苗 (BCG) 无反应性 NMIBC (NCT02773849; III 期) 患者中的研究

更新: 5 月 3 日, Ferring 制药公司收购了 FKD 的 Nadofaragene firadenovec / Sny3 全球商业化权利。

Nexagon

公司: OcuNexus Therapeutics

适应症: 对当前标准护理治疗无反应的持续性上皮缺陷

机制: 天然的、未修饰的寡核苷酸 (30-mer), 下调了主要细胞缝隙连接蛋白 Connexin43 (Cx43) 的表达。 Nexagon 是在置于接触透镜或羊膜下的热凝胶中形成的, 以确保与角膜/结膜表面接触, 以便有足够的时间将活性药物送入细胞。

试验: 详细信息不可用

更新: 根据该公司和去年发布的一项研究, Nexagon 正处于第三阶段。OcuNexus 已经与 FDA 进行了讨论, 旨在最终完成一个临床开发计划, 将 Nexagon 推进至关键试验阶段。

NSR-REP1

公司: Nightstar Therapeutics

适应症: 脉络膜血症

机制: 含有重组人互补 DNA (cDNA) 的 AAV2 载体, 用于在眼内产生 REP1。NSR-REP1 是通过手术注射到视网膜下腔给药。

试验: 视网膜基因疗法治疗脉络膜血症的安全性研究 (GEMINI; NCT03507686); AAV2-REP1 治疗脉络膜血症的有效性和安全性 (STAR; NCT03496012)

更新: Nightstar 在 4 月 3 日表示, 预计 STAR 试验将在 2019 年上半年正式投入使用。

OXB-301 (TroVax®; MVA-5T4)

公司: 牛津生物医药

适应症: 卵巢癌、结肠直肠癌

机制: 含有减毒的痘苗病毒安卡拉 (MVA) 的癌症疫苗作为活性成分。OXB-301 被设计用于传递 5T4 肿瘤抗原基因, 旨在通过刺激免疫系统来破坏癌细胞。

试验: TroVax®与安慰剂在复发性无症状卵巢癌中的活性 (TRIOC; NCT01556841; 第二期)

更新: 去年, 牛津生物医药宣布了 TroVax 和低剂量环磷酰胺治疗晚期结直肠癌的 I / II 期临床试验 “令人鼓舞的结果”, 并在治疗第 43 天产生了 “显著的抗 5T4 免疫应答”。

Pexa-Vec (Pexastimogene devacirepvec; JX-594)

公司: SillaJen, Transgene, Beijing Shenogen Pharma Group, 李氏制药, GC Pharma

适应症: 肝细胞癌

机制: 惠氏菌株牛痘病毒直接裂解肿瘤细胞, 刺激抗肿瘤免疫。

试验: 比较基于痘苗病毒的免疫疗法加索拉非尼 vs 单独加索拉非尼的肝细胞癌研究 (PHOCUS; NCT02562755; III 期)

更新: Pexa-Vec 也用于 AstraZeneca 的 Imfinzi®(durvalumab)和 tremelimumab (NCT03206073) 难治性结直肠癌 I / II 期临床研究; I 期用百时美施贵宝叶尔沃伊 (ipilimumab) 治疗转移性/转移性实体肿瘤的研究; NCT02977156); BMS' Opdivo® (nivolumab; NCT03071094) 的晚期肝细胞癌 I / II 期研究; 和用 Regeneron Pharmaceuticals 的 REGN2810 (NCT03294083) 在肾细胞癌中进行的 I 期研究。

ProstAtak®

公司: Advantagene

适应症: 前列腺癌、肝细胞癌、胰腺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)

机制: ProstAtak 基于 Advantagene 的基因介导的细胞毒性免疫疗法 (GMCI™) 技术平台, 由 aglatimagene besadenovec 和伐昔洛韦组成。最初在肿瘤部位注射的是 aglatimagene besadenovec (AdV-tk), 这是一种源自腺病毒的基因载体, 并被设计用于将源自单纯疱疹病毒的胸苷激酶 (tk) 基因传递给靶细胞。然后靶组织和细胞产生 TK 蛋白。

试验: 用于局部前列腺癌的 ProstAtak®免疫治疗与标准放射治疗的 3 期研究 (PrTK03; NCT01436968; III 期); ProstAtak®免疫治疗在前列腺癌主动监测中的随机对照试验 (ULYSSES; NCT02768363; II / III 期); ADV-TK 基因治疗改善晚期 HCC 的肝移植疗效的多中心 RCT (NCT03313596; III 期)

更新: 4 月 27 日, Advantagene 表示与 Bristol-Myers Squibb (BMS) 合作, 评估 ProstAtak 和 BMS' Opdivo® (nivolumab) 的组合, 在新诊断的恶性胶质瘤患者接受标准的手术和放射治疗。

RT-100 (AC6 基因转移)

公司: Renova Therapeutics

适应症: 心力衰竭和射血分数下降 (HFrEF)

机制: RT-100 在心脏导管插入过程中直接输入心脏供血动脉。编码人 AC6 的基因通过改良的腺病毒载体传递, 该病毒载体可以进入细胞, 但不能自我复制 (Ad5. hAC6)。

试验: 减少左心室射血分数心衰患者的 AC6 基因转移 (FLOURISH; NCT03360448) (III 期)

更新: 截至 4 月 10 日, NCT03360448 活跃, 但尚未招募患者。

Toca 511 (vocimagene amiretrorepevec) 和 Toca FC

公司: Tocagen, ApolloBio

适应症: 复发性高级别胶质瘤 (II / III 期); 转移性实体瘤, 包括结直肠癌、肾细胞癌、黑色素瘤、胰腺癌、肺癌和乳腺癌 (I 期); 新诊断的高级别胶质瘤 (临床前)

机制: 由两部分组成的癌症免疫治疗。Toca 511 是一种注射型逆转录病毒复制载体 (RRV), 编码前体激活酶胞嘧啶脱氨酶 (CD)。Toca FC 是前体药物 5-

氟胞嘧啶(5-FC)的口服缓释制剂,当它遇到 CD 时,被转化为 5-氟尿嘧啶(5-FU)。

试验: Toca 5 试验: Toca 511 和 Toca FC 与复发性高级别胶质瘤患者的标准护理 (Toca 5; NCT02414165) ; Toca 511 与 Toca FC 联合用于实体瘤或淋巴瘤患者的安全性研究 (Toca 6; NCT02576665) ; Toca 511 与 Toca FC 联合用于新诊断的高级别胶质瘤患者的安全性的研究 (Toca 7; NCT02598011) 。

更新: 在 4 月 19 日, Tocagen 授予 ApolloBio Toca 511 和 Toca FC 在大中华地区的独家使用权, 这笔交易可能为 Tocagen 带来高达 1.27 亿美元的交易。

Valoctocogene Roxaparvec (原 BMN 270)

公司: BioMarin 制药

适应症: 血友病 A

机制: AAV 因子 VIII 载体

试验: 单臂研究评估 Valoctocogene Roxaparvec 在血友病 A 患者中的功效和安全性 (BMN270-301, 也称为 GENEr8-1; NCT03370913) ;单臂研究以 4E13vg / kg 剂量评估 Valoctocogene Roxaparvec 在血友病 A 患者中的功效和安全性 (BMN270-302, 也称为 GENEr8-2; NCT03392974)

更新: BioMarin 在 4 月 25 日表示, 计划在不久的将来完成第一例 GEN08-1 患者给药。

VB-111 (ofranergene obadenovec)

公司: Vascular Biogenics, 作为 VBL Therapeutics 运营; NanoCarrier (日本权利)

适应症: 实体瘤, 包括复发性铂类耐药卵巢癌 (III 期)

机制: 靶向抗癌基因生物制剂, 每两个月静脉输注一次。 VB-111 是通过 VBL 的血管靶向系统 (VTSTM) 开发而来的。VBL 表示, 该机制将肿瘤血管系统的阻断与抗肿瘤免疫应答相结合。

试验: VB-111 结合紫杉醇 VS 紫杉醇治疗复发性铂类耐药卵巢癌研究 (OVAL; NCT03398655) (III 期)

更新: 3 月 8 日, VBL 承认, 在 III 期 GLOBE 研究中评估与 Roche / Genentech 的 Avastin® (贝伐珠单抗) 联合治疗复发性成胶质细胞瘤 (NCT02511405) 患者的研究中, VB-111 未能达到其主要终点。

VGX-3100

公司: Inovio 制药, ApolloBio

适应症: 宫颈高度鳞状上皮内病变 (HSIL)

机制: 设计用于治疗由人乳头瘤病毒 (HPV) 引起的癌前和癌症的免疫疗法;

Inovio 表示, VGX-3100 是第一个针对 HPV 相关宫颈癌前病变的免疫治疗。使用 ASPIRE™ (抗原特异性免疫应答) 技术, VGX-3100 包含针对 HPV 16 型、18 型的 E6、E7 蛋白的 DNA 质粒。使用 CELLECTRA®5PSP 电穿孔技术肌肉注射 VGX-3100。

试验: REVEAL 1 (评估 VGX-3100 和电穿孔治疗宫颈 HSIL) (REVEAL 1; NCT03185013) (III 期)

更新: 今年 3 月, ApolloBio 与 Inovio 达成协议, 在中国、香港、澳门和台湾地区开发 VGX-3100。ApolloBio 同意向 Inovio 支付 2300 万美元的预付款、高达 2,000 万美元的里程碑支付以及专利使用费。VGX-3100 也在两项 II 期试验中。

VM202

公司: ViroMed, Beijing Nuosilandi Biotechnology, Reyon Pharmaceutical

适应症: 痛性糖尿病周围神经病 (DPN) [美国和韩国]; 糖尿病慢性非愈合性缺血性足溃疡 [美国]; 严重肢体缺血 [中国]; 肌萎缩性侧索硬化 (ALS) [美国]; 急性心肌梗塞 [韩国]

机制: 设计用于表达 HGF (肝细胞生长因子)、HGF728 和 HGF723 的基于 DNA 的药物

试验: VM202 治疗慢性非愈合性足溃疡的安全性和有效性研究 (NCT02563522; III 期); 治疗痛性糖尿病神经病变 (NCT02427464; III 期); 促进 PAD 功能的肝细胞生长因子 (HI-PAD; NCT03363165; II 期)

更新: 4 月 17 日, ViroMed 表示, DPN 的第二个 III 期试验在美国获得批准。一天前, ViroMed 发表了一项研究结果, 该研究显示 VM202 减轻了小鼠慢性收缩损伤模型的神经性疼痛症状。

备注

ARM 列表中没有包括的两个基因治疗候选药物, 第一种是 TransVax™, 其合作开发商 Vical 淘汰了一半以上的员工, 并在第 III 阶段 HELIOS 试验失败后停止开发。另一种是 Amgen 公司的 Imlygic® (talimogene laherparepvec), 在 2015

年初步批准后正在进行其他黑色素瘤适应症试验(NCT02263508 和 NCT02211131)。

2018 最畅销心血管药物 TOP10

以下是该榜单中每个药物的销售情况。

1、Crestor

Crestor 是一款他汀类降脂药，这是一种选择性、竞争性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。HMG-CoA 还原酶负责在肝脏中生产胆固醇，Crestor 可通过抑制 HMG-CoA 来起到降低血液中胆固醇水平的作用。

该药由阿斯利康与盐野义及 Chiesi 联合销售，2016 年销售额 38.7 亿美元，2017 年为 26.6 亿美元，下降 31.26%。

2、Vytorin

Vytorin 是一款降脂复方药物，由临床广泛应用的 2 种降脂药 Zetia（依折麦布）和 Zocor（辛伐他汀）组成，适用于高胆固醇血症患者的治疗。Vytorin 具有双重作用机制，在抑制胆固醇在肝脏合成的同时，抑制胆固醇在小肠的吸收，可强效降低 LDL-C 达 50%以上。

该药由默沙东销售，2016 年销售额为 37 亿美元，在 2017 年下降为 21 亿美元，同期下降 43.24%。

3、Bystolic

Bystolic 是一款高血压治疗药物，这是一种新型 β 受体阻滞剂，于 2007 年 12 月获 FDA 批准，单药或联合其他药物用于治疗高血压。药理研究表明 Bystolic 具有强效的拮抗 β -肾上腺素受体和弱的 β_2 肾上腺素受体作用，同时具有舒张血管效应。

该药由艾尔健与 Menarini 销售，2016 年销售额为 9.3 亿美元，2017 年为 1.3 亿美元，增长 21.5%。

4、Letairis

Letairis 是一款肺动脉高压治疗药物，该药是一种内皮缩血管肽受体拮抗剂，于 2007 年首次获批上市单药治疗肺动脉高压，2015 年再获批与他达拉非联合用药。

该药由吉利德科学和葛兰素史克销售，2016 年销售额为 10.4 亿美元，2017

年为 12.3 亿美元，增长 8.65%。

5、Brilinta

Brilinta 是一款口服抗血小板药物，属于可逆性血小板二磷酸腺苷（ADP）受体拮抗剂，旨在阻止血小板黏结在一起，避免形成可能导致心脏病发作和中风的血液凝块。该药于 2011 年 7 月首次获 FDA 批准上市，目前已获批多个适应症，包括急性冠脉综合征（ACS）。

该药由阿斯利康销售，2016 年销售额为 8.4 亿美元，2017 年为 10.8 亿美元，增长 29%。

6、Ranexa

Ranexa 是一款治疗心绞痛的药物，该药是一种哌嗪类衍生物，通过改变心肌能量代谢方式而减少心肌需氧量，其作用特点是抑制脂肪酸（FA） β 氧化，进而活化丙酮酸脱氢酶（PDH），增加葡萄糖氧化，因为葡萄糖氧化能使每单位氧比脂肪酸氧化产生更高能量，因而能使心脏做更多功，发挥抗缺血和抗心绞痛作用。

该药由吉利德科学与 Menarini 销售，2016 年销售额 7.5 亿美元，2017 年为 8.1 亿美元，增长 8%。

7、Edarbi

Edarbi 是一款高血压药物，该药是一种血管紧张素 II 受体阻滞剂（ARB），通过选择性阻断血管紧张素 II 与 AT1 受体结合，从而阻断血管紧张 II 引起的血管收缩、醛固酮分泌等升血压效应，其作用不依赖于血管紧张素 II 合成途径，故避免了 ACEI 对缓激肽水平的影响，几乎没有干咳等副作用。Edarbi 于 2011 年获得美国 FDA 批准上市，临床试验中疗效击败诺华 Diovan 和第一三共 Benicar。

该药由武田和 Arbor Pharma 联合销售，2016 年销售额 6.2 亿美元，2017 年为 6.9 亿美元，增长 11.29%。

8、Remodulin

Remodulin 是一款肺动脉高压药物，该药可补偿天然的前列腺环素（血管扩张剂）的缺乏。肺动脉高压患者肺和心脏之间动脉压力非常高，患者活动时会出现气短，最终导致心衰。该药能直接扩张肺及全身动脉血管，抑制血小板聚集，

具有抗血小板作用，可明显改善肺动脉高压患者的呼吸困难指数、肺动脉高压症状和体征以及血流动力学参数。

该药由 United Therapeutics 和 Mochida Pharma 开发，2016 年销售额为 6.1 亿美元，2017 年为 6.7 亿美元，增长 9.83%。

9、Xarelto

Xarelto 是一款口服抗凝血剂，该药是一种 Xa 因子抑制剂，能选择性阻断 Xa 因子的活性位点发挥作用。Xarelto 是全球用药最广泛的非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝剂（NOAC），已获批多种适应症，与其他 NOAC 相比，该药能够为广泛的患者群体提供帮助，预防多种静脉和动脉血栓栓塞疾病。

该药由拜耳和强生销售，2016 年销售额 6 亿美元，2017 年为 7.1 亿美元，增长 16.39%。

10、Opsumit

Opsumit 是一款肺动脉高压药物，由强生在 2017 年 1 月豪掷 300 亿美元收购瑞士药企 Actelion 后获得，该药是一种双效内皮素（ERA）受体拮抗剂，能够松弛肺动脉并降低血压。在美国，该药于 2013 年 10 月获美国 FDA 批准上市，作为一种每日一次的口服药物，用于肺动脉高压的治疗。

近年来，Opsumit 销售额稳步增加。该药从 2017 年起由强生销售，去年销售额为 5.7 亿美元。

2024 年全球医疗 AI 市场将超 100 亿美元，美英中 3 国领跑

报告指出，高昂的初始资本需求和维护维修费用以及 AI 可能扰乱行业并导致大规模失业的担忧，阻碍了 AI 的早期采用。然而，随着人们对这些技术所带来的好处日益了解，AI 在医疗领域的应用正越来越广泛，例如药物研发和医学影像学等方面。

报告还指出，临床研究和机器人个人助理方面的创新将驱动医疗 AI 市场的增长。此外，AI 在基因组学和精准医疗领域的日益广泛应用，将极大地促进个体化治疗的发展，以满足患者的个性化需求。当前，医疗领域的大数据分析应用正在以惊人的速度发展，不断增加的海量医疗数据，使得人们越来越需要利用 AI 技术来进行数据挖掘并提供更高效的医疗保健服务。与此同时，AI 技术在疾病

诊断和监测方面的应用也将有利推动医疗 AI 市场的发展。

按应用划分，药物研发在全球医疗 AI 市场中的份额最大，2016 年的占比在 35%。在未来几年，随着 AI 技术在靶标识别、药物发现和设计、化合物高效筛选等方面发挥日益重要的作用，药物研发在预测期内预计将以超过 40% 的 CAGR 飞速发展，成为最大的细分市场。

此外，在预测期内，医学影像预计将同样以超过 40% 的 CAGR 发展，在 2024 年的市值将超过 25 亿美元，成为第二大细分市场。与放射学相比，AI 在医学影像学中应用的日益增加能够在非常早期的阶段改善肿瘤诊断。AI 利用深度学习技术可提供卓越的性能，使之成为医学影像和诊断行业的游戏规则改变者。已有多项研究指出，应用 AI 能使临床医生在 CT 扫描、核磁共振扫描及医学图像存档与通讯 (PAC) 方面诊断准确率有效提高 60%-70%。

按区域划分，在 2016 年，美国医疗 AI 市场规模超过 3.25 亿美元，约占全球医疗 AI 市场的 42%，该地区在预测期内的 CAGR 将达到 35%。创新医疗技术的采用（如大数据分析）和有利的政府举措将推动行业的发展。目前，美国联邦政府正在鼓励通过各种举措和政策使用数据分析，以降低成本和提高医疗服务质量。英国预计将引领整个欧洲地区的医疗 AI 市场，在 2024 年的市场规模将超过 8 亿美元。在过去几年中，英国良好的营商环境刺激了大量 AI 初创企业的成长。利用 AI 加速基因组学领域的研发步伐也将促进整个欧洲医疗 AI 产业的扩张。

在预测期内，中国的医疗 AI 市场发展速度最快，CAGR 将超过 45%。大数据分析方面的科学进步以及 AI 技术在医疗保健领域的日益广泛应用将推动该地区的产业发展。此外，利用 AI 技术改善医疗服务的有利政府倡议将进一步推动行业发展。

报告还指出，当前医疗 AI 市场的一大特点是高度分散，在过去的 3-4 年里，该领域已涌现出了大量的行业参与者和初创企业，但目前还很少有创新企业成为该领域的领袖。当前，医疗 AI 行业中比较有名的公司包括 IBM 沃森健康、iCarbonX、Pathway Genomics、AiCure、Atomwise 和 Cyrcadia Health。

报告指出，AI 技术的不断创新是该行业参与者获取显著市场份额的主要战略。

国内动态

罗氏牵手迪安诊断，引入“全面基因组测序分析服务”，共同推动中国肿瘤个体化诊疗进程

罗氏公司(以下简称“罗氏”)4月27日宣布,罗氏及其控股公司 Foundation Medicine, Inc., 已与迪安诊断技术集团股份有限公司(以下简称“迪安诊断”)签订了合作协议,将共同携手推动中国肿瘤个体化治疗进程。

根据该合作协议,迪安诊断将成为 Foundation Medicine 肿瘤全面基因组测序分析技术在中国市场的独家合作伙伴,为肿瘤全面基因组测序分析技术构建服务平台,而罗氏将与迪安诊断共同推动上述产品在中国市场的商业化进程。三方将充分利用各自的优势资源,全面推动国际领先基因测序技术在中国肿瘤诊疗领域的临床应用,共同推动肿瘤个体化医疗的新标准,提高肿瘤诊疗的整体效率。

FoundationOne 是这一合作框架下推出的首个产品,这也是国内首个针对实体肿瘤患者的全面基因组测序分析服务(Comprehensive Genomic Profiling, 简称 CGP)。患者只需通过一次检测,即可得到 FoundationOne 呈现的全面基因组图谱分析报告。这一报告将为临床医生的治疗决策提供患者的全面分子信息,发现更多的治疗选择,帮助制定更有针对性的临床治疗方案。

作为全球领先的生物技术公司,罗氏早在 2006 年就将个体化医疗作为集团的核心战略。2015 年,罗氏控股全球领先的分子信息技术公司 Foundation Medicine,加速在分子信息领域的研究和发展,提升临床试验和基因组分析能力,积极开拓个体化医疗的未来。

“深耕中国的二十年来,罗氏始终不遗余力地通过引进各类创新药物帮助中国患者抗击疾病,延长生命。”罗氏制药中国总经理周虹女士表示,“罗氏充分意识到精准治疗离不开更精准的诊断,作为肿瘤领域和个体化医疗的领导者,我们有责任让中国患者尽快受益于先进的肿瘤全面基因测序技术。我们很高兴能与国内领先的医学诊断机构迪安诊断达成战略合作,引进先进的基因测序技术,为中国人民实现‘早日攻克癌症’的目标提供技术支持。”

迪安诊断董事长陈海斌表示:“肿瘤个体化诊疗正成为中国精准医疗领域的

关键议题，并将引领我国医疗未来的发展方向。多年来，迪安诊断积极打造精准诊断平台，包括覆盖生殖、肿瘤、遗传病诊断的基因测序平台以及生物质谱平台。我们深知推动精准医疗在中国的发展，提高中国的临床诊断水平，就要与那些志同道合者一起合作。迪安诊断与 Foundation Medicine 及罗氏牵手，共同推进 Foundation Medicine 全面基因组测序分析技术（CGP）在中国临床诊治上的应用，正是基于这一思考。”

恶性肿瘤是严重威胁人类健康与社会发展的重大疾病。国家癌症中心公布的最新数字显示，每 10 万人中就有约 278 人被确诊为新发病例，约 167 人死于癌症；每一分钟就有 7 人被诊断为恶性肿瘤，4 人死于癌症，造成诸多家庭的破碎，也给社会公共卫生体系带来沉重负担。“健康中国”战略规划明确要求：到 2030 年，要将我国癌症的总体 5 年生存率进一步提高 15%。2017 年，李克强总理明确提出“集中优势力量攻关疑难高发癌症”的目标，要求坚持以人民为中心的发展思想，努力攻克影响人民群众健康的难题。

实体肿瘤全面基因组测试技术的应用，将打破“头痛医头，脚痛医脚”以及“一种药物对应一种检测”的传统肿瘤诊疗模式，建立中国肿瘤个体化诊疗的新标准，还将逐步形成中国肿瘤大数据，为远期的癌症诊疗攻坚提供支持，使中国实体肿瘤诊疗与国际接轨进入高效、精准的个体化时代。

应用基于杂交捕获（Hybrid Capture）的二代测序技术（NGS），Foundation Medicine 提供的基因组测序分析方法能检测已知癌症相关基因中的所有四种基因变异以及两种基因标签，识别有可能被其他检测方法遗漏的临床相关的基因变异以及相关的治疗方案。Foundation Medicine 采用的技术平台和分析方法已经得到分析验证，经同行评议的验证结果发表在全球领先的科学期刊《Nature Biotechnology》上。迄今为止，全球共有超过 18 万名患者从中获益。

据悉，迪安诊断后续还将引进 Foundation Medicine 的先进技术，预计于 2019 年陆续推出另两款分析分子信息产品。

复星医药利妥昔单抗完成 III 期临床试验 有望三季度获批上市

5 月 24 日晚，复星医药发布公告称，控股子公司上海复宏汉霖生物技术股份有限公司（以下简称“复宏汉霖”）研制的利妥昔单抗注射液（生物类似药，

原名为重组人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液) 用于治疗非霍奇金淋巴瘤适应症完成临床 III 期试验。

利妥昔单抗注射液作为复宏汉霖自主研发的大分子生物类似药, 主要适用于非霍奇金淋巴瘤、类风湿性关节炎的治疗。

该新药临床 III 期试验是在初治 CD20 阳性弥漫型大 B 非霍奇金淋巴瘤 (DLBCL) 的患者中开展的一项随机、双盲、平行对照的多中心 (33 家) 临床研究。该试验主要用于比较该新药与中国境内 (不包括港澳台地区) 已上市的原研药 (即上海罗氏制药有限公司的美罗华?) 联合 CHOP 化疗方案的疗效、安全性、免疫原性、药代动力学, 是证明该新药和原研药 (美罗华?) 生物相似性最重要的试验之一。

试验结果显示, 利妥昔单抗注射液与原研药 (美罗华) 在治疗 CD20 阳性弥漫型大 B 非霍奇金淋巴瘤 (DLBCL) 初治患者的临床试验主要终点、次要终点 (安全性、免疫原性、药代动力学) 均达到预设标准。

据了解, 2017 年 10 月, 该新药用于治疗非霍奇金淋巴瘤适应症获国家食药监总局药品注册审评受理。2018 年 1 月, 国家食药监总局药品审评中心发布“拟纳入优先审评程序药品注册申请的公示 (第二十六批)”, 该新药纳入优先审评程序药品注册申请名单。

中泰证券研究所预测, 利妥昔单抗已经纳入优先审评, 有望于今年三季度获批上市, 成为国内首个获批上市的生物类似药, 市场潜力超 30 亿元。

截至 2018 年 4 月, 复星医药针对该新药 (包括非霍奇金淋巴瘤适应症及类风湿性关节炎适应症) 已投入研发费用人民币约 3.3 亿元。

除了此次利妥昔单抗 III 期临床试验成功外, 公开资料显示, 复星医药曲妥珠单抗、阿达木单抗处于 III 期临床阶段, 有望于 2018 年提交上市申请, 2019 年获批上市; 贝达珠单抗处于 III 期临床试验。目前, 复星医药共有 8 个产品获批临床, 包括 5 个生物类似药和 3 个生物创新药, 是为数不多的同时拥有抗 PD-1 单抗和抗 PD-L1 单抗的企业。

传奇生物宣布针对多发性骨髓瘤的 CAR-T 免疫细胞疗法

法 JNJ-68284528 的临床试验申请获 FDA 许可

即将进行试验的 LCAR-B38M CAR-T 细胞疗法 (JNJ-68284528) 是 Janssen 与传奇全球战略的合作的一部分。

2018 年 5 月 30 日于纽约皮斯卡塔韦, 金斯瑞生物科技(股票代码 HK. 1548) 之子公司传奇生物宣布美国食品药品监督管理局 (FDA) 授权传奇生物的合作伙伴——Janssen Biotech, Inc. (“Janssen”) 就其针对复发/难治性多发性骨髓瘤患者的 CAR-T 细胞疗法 LCAR-B38M (JNJ-68284528) 开展 1b/2 期临床试验, 以评估该产品的安全性和有效性。预计 1b/2 的临床试验将于 2018 年下半年开始招募病人。1b/2 期研究 (68284528MMY2001) 是传奇与 Janssen 在 2017 年达成的共同开发针对多发性骨髓瘤的 CAR-T 细胞疗法全球战略合作的一部分。

LCAR-B38M (JNJ-68284528) 是一种以 B 细胞成熟抗原 (一种在成熟 B 淋巴细胞和恶性浆细胞表面表达的分子) 为靶点的自体 CAR-T 细胞疗法。这一试验中的疗法所表达的嵌合抗原受体 (CAR) 与传奇公司在中国多个中心进行的首次应用于人体的临床研究 (Legend-2) 上使用的嵌合抗原完全一致。

此次 1b/2 期所进行的非盲、多中心研究将评估 JNJ-68284528 对治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的成年患者的安全性和有效性。1b 部分研究的主要目的是测试药物的安全性以及确定 JNJ-68284528 的使用剂量, 试验的使用剂量来源于在 Legend-2 临床研究中所使用的剂量。而 2 期研究的主要目的是评估 JNJ-68284528 的有效性 (主要临床终点为总体反应率 (部分反应或更好效果) 遵循国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 定义的响应标准)。

“这是激动人心的一刻, 我们与战略合作伙伴 Janssen 共同庆祝这一重要的里程碑的达成” 金斯瑞生物科技首席执行官章方良博士说到, “将这一重要的可选疗法尽快提供给病人是我们的目标, 我们对 Janssen 与传奇团队通过不懈努力取得的进步感到非常欣喜”。

“这一里程碑见证了我们与杨森合作 6 个月以来取得的巨大进展, 双方团队通过高效和默契的合作正推进该项目迅速前进”, 传奇生物的首席执行官许远博士如是说。

关于 LCAR-B38M

LCAR-B38M 是由传奇生物开发的一款双靶位嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 免疫细胞疗法产品。通过基因技术改进从病人体内提取的自体 T 细胞, 从而让嵌

合抗原受体表达在 T 细胞表面，使得 CAR-T 细胞能够特异性识别并结合多发性骨髓瘤细胞的生物标识蛋白 BCMA 并杀死癌症细胞。

关于传奇生物

传奇生物是金斯瑞生物科技股份有限公司（股票代码 HK. 1548）的子公司，在美国、香港、爱尔兰及中国南京设有子公司或分支机构。传奇生物专注于 CAR-T 细胞疗法平台的开发并拥有相关自主知识产权。公司研发的 LCAR-B38M 产品在一系列针对复发/难治性多发性骨髓瘤的临床前研究中脱颖而出，表现了突出的总体反应率。目前传奇生物在全球有超过 200 名雇员在进行持续研发，以求将革命性的 CAR-T 及其他形式的细胞疗法提供给广大癌症患者。

关于金斯瑞

金斯瑞生物科技股份有限公司（股票代码：HK. 1548）在全球包括美国、香港、爱尔兰、荷兰、日本及中国等地设有运营实体，为基础生命科学、转化医学及包括临床前抗体药开发在内的生物医药领域的研发人员提供试剂服务。公司多样化的服务组合涵盖为研发提供的基因合成及分子生物学服务、多肽合成、蛋白表达、蛋白工程、定制化抗体开发、体内及体外药效评估以及多种目录产品等。另外，集团旗下有两个迅速发展并在各自领域取得突破进展的子公司，品牌名称为百斯杰生物与传奇生物，分别专注于工业酶及特定的免疫细胞疗法。

国务院再出手，医械行业颠覆性变革！

注册与生产许可分离，再有两省获准试点

日前，国务院印发《进一步深化中国（广东）、（天津）、（福建）自由贸易试验区改革开放方案》，对三地自贸区下一步的改革方向做出了具体部署。

值得注意的是，对广东和天津自贸区，国务院分别提出：

允许广东自贸试验区内医疗器械注册申请人委托广东省医疗器械生产企业生产产品；

允许天津自贸试验区内医疗器械注册申请人委托天津市医疗器械生产企业生产产品。

由此，“证照分离”，旨在促进创新研发和专业化、规模化生产的医疗器械注册人制度改革，已被获准由上海扩展到广东和天津两地去。

2014年10月起实施的《医疗器械生产监督管理办法》明确规定，拿到医疗器械注册证才能申请第二类、第三类医疗器械的生产许可证，而取得生产许可才能生产、受托生产相应医疗器械。也即把注册与生产许可捆绑在一起，必须由一个主体来完成。

医疗器械注册人制度改革，则直接突破了上述政策，允许企业、机构和人员单独申请医疗器械注册证，再以注册人的身份委托其他企业生产相应医疗器械。也即注册和生产许可可以不由一个主体来完成。

去年起，经国务院批准，上海自贸区在全国率先启动了医疗器械注册人制度改革，行业大变局也由此开启。

上海的改革，迄今已有落地成果。而广东和天津两地自贸区的加入，则将加速医疗器械注册人制度对行业的颠覆性影响。

美敦力、微创“吃螃蟹”，全球代工巨头也来了

上海医疗器械注册人制度改革后，首个成功吃到螃蟹的是上海微创。上海远心医疗科技有限公司委托上海微创电生理医疗科技股份有限公司生产单道心电图记录仪，委托方与受托方均是上海微创集团旗下的子公司。

近日，上海市药监局公开了美敦力最新获证的手术动力系统的产品注册证信息详情。而相关信息显示，美敦力的该产品采取的也是委托生产模式，结出了上海市医疗器械注册人制度改革的又一硕果。

与上海微创不同的是，美敦力的委托生产方为捷普科技(上海)有限公司(以下简称“捷普上海”)，这是一家专业的第三方代工企业。由美敦力(上海)管理有限公司以注册证持有人的身份委托捷普代工生产“沪械注准”号的美敦力品牌医疗器械产品。

全球电子产品代工企业，排名前三的分别是：富士康(鸿海)、伟创力、捷普。

捷普集团，总部位于美国，世界500强，2017财年销售额191亿美元。捷普上海是捷普集团旗下子公司，成立于2002年，外商独资，目前是捷普集团研发的亚太区总部、在中国大陆的几大生产基地之一、及在亚洲区的医疗产品生产基地。

据悉，捷普上海有为GE、飞利浦、雅培、波科、强生、美敦力(含柯惠)

等全球医疗器械巨头提供电子电路板部件及系统的开发设计服务。

另据中国医保商会的数据，中国医用耗材出口企业十强榜单上也一直有捷普上海的存在。

作为排名第三的全球代工巨头，捷普上海有较强的生产能力，但研发能力相对有限，难以申请到医疗器械注册证，此前受政策局限难以面向国内委托生产市场开展业务，其业务集中面向国际市场。

医疗器械，外包时代来了！

上海的改革，允许产品在孵化阶段就委托生产，允许注册人多点委托生产，允许不具备生产资质的受托企业提交注册人的医疗器械注册证申请生产许可。上述细化改革措施，即将试行医疗器械注册人制度改革的广东和天津，未知是否会效仿施行，还要看两地进一步拿出来的政策。

不过，从上海的实践来看，医疗器械注册人制度改革，已经为行业带来改变了。

上海微创的试点，较大规模的医疗器械企业集团内部资源得以整合、优化。美敦力与捷普上海的试点，则更具可复制性，换个委托方，换个受托方，在医疗器械注册人制度之下，理论上同样可行。

这一合作模式，或将作为一个开端，开启外资械企在中国本土化的新路径。更深远的影响在于，随着医疗器械注册人制度的蔓延落地，行业的研发、生产格局均将被改变，专业的研发型企业 and 机构，以及专业的代工生产企业会更多涌现，外包服务成为不可逆转的行业发展趋势。

这其中，已有的医疗器械生产企业将逐渐分化，一部分向前者靠拢，一部分则向后者靠拢，行业分工更为合理，企业专业化能力更强，但差距也将被拉得更大，站在顶端的企业实力越来越强。

而如捷普一样的非传统械企、专业的第三方代工企业，也或将更多渗透到中国医疗器械生产领域来，成为业内一股不可忽视的力量。

全球电子产品代工三巨头：富士康、伟创力、捷普。

伟创力早在 2010 年就已向医疗器械代工领域突破。伟创力中国在苏州和广东均建有医疗器械产品生产线，合作客户包括强生、雅培、施乐辉、美敦力、Insulet 公司等。全球 70% 的血糖仪，据说均是伟创力 OEM 代工的。

捷普上海向医疗器械代工领域突破也是几年前就开始的事。

富士康，近年来一直在全球寻求医疗设备产品代工供应商，与美国 Sotera 公司和瓦里安等建立了合作关系。

相比消费电子产品代工仅 4%-7%的利润率，医疗设备代工超过 20%的利润率，及更快的市场增幅，对第三方的代工企业吸引力不小。

向医疗器械代工领域更多延伸、转型，是不少专业代工企业的共同做法。而随着国内医疗器械代工政策的放开，医疗器械的外包时代将加速来临！

抗癌药降价，中国在做这些事

事实上，近年来中国一直从多环节、多渠道压减进口抗癌药品价格。从国家谈判让“救命药”降价入医保目录，到抗癌药实现零关税等举措，“政策组合拳”让癌症患者吃不起药的痛点得到了一定缓解。但要真正实现医疗费用降低的长远目标，还需要从壮大国产仿制药和创新药上持续发力。

零关税

此次抗癌药进口关税调整后，除境外没有生产的安宫牛黄丸等中国的特产药品、部分生物碱类药品等少数品种外，绝大多数进口药品，特别是有实际进口的抗癌药均将实现零关税。

根据国家癌症中心发布数据显示，中国每年新发癌症病例达数百万。目前，中国抗肿瘤药市场规模超过千亿元，但约一半依赖进口。由于进口药品价格昂贵，一般患者很难承受。

零关税后，进口抗癌药的价格将发生怎样的变化？此前有专家表示，这一政策将使进口抗癌药降价至少 20%。

根据国务院发布的税率调整目录显示，此次零关税涉及的抗癌药主要以化疗药物为主。目前，我国对于进口药品的最惠国税率在 3%—6%之间，而药品增值税普通税率为 16%。按照国务院常务会议要求，在零关税的基础上，再“较大幅度降低抗癌药生产、进口环节的增值税税负”，确实有望实现降价 20%的预估。

事实上，零关税只是抗癌药降级的起点之一。上个月，国务院总理李克强在上海考察时强调，不光要把关税降下来，更要多部门联动，从生产、流通、原料进口等各方面综合施策，真正把药品价格降下来。

对此，中南财经政法大学税务系教授、博士生导师李波表示，税收是价格调控的手段之一，但决定药价的因素还有很多，比如代理层级、是否垄断供应等。进口抗癌药实施零关税后，进口成本会同步降低，但进入国内市场后，还需要相关主管部门加强监管，让患者真正得实惠。

进医保

除了降低药品税负外，将更多的救命药或基本药物纳入医保，让患者分享基本药物带来的福利，是更加暖民心、惠民生的举措。

去年7月，人力资源和社会保障部公布了36种药品进入医保目录后的价格谈判结果。与此次零关税药品主要为化疗药物不同，经谈判进入医保的“救命药”中，大多是患者热盼的靶向药。与2016年平均零售价相比，谈判药品平均降幅达44%，最高降幅达70%。

一个直观的数据是，用于治疗乳腺癌的进口注射药赫赛汀，此前仅一支的零售价格就高达2万多元，患者年均药品费用23万余元；而进入医保后，每支的支付标准降至7600元，年均药品费用约9万。数据显示，去年1年，赫赛汀在全国重点城市公立医院用药销售额近8亿元，同比增长率达28.36%。

让更多的抗癌“救命药”进入医保目录，是保障百姓用药的关键所在。受访专家表示，希望有更多创新药通过支付能力综合评估和临床疗效评估尽快进入医保，提供给医患双方使用。

此前的国务院会议上强调，要抓紧研究将进口创新药特别是急需的抗癌药及时纳入医保报销目录。国家卫健委相关负责人也透露，下一步药品监管、卫生健康等多部门将出台配套综合措施，规范集中采购环节、加快入医保目录谈判等，全链条理顺临床急需药品生产流通使用秩序。

值得一提的是，正在酝酿中的《中华人民共和国基本医疗卫生与健康促进法（草案）》特别提出，基本药物全部纳入基本医疗保险药品报销目录，实行最优惠的报销政策。同时加强价格监督检查，强化反垄断执法，查处不正当竞争行为，规范药物价格秩序，保护药物市场公平竞争。

促仿制

北京大学国家发展研究院教授李玲指出，目前我国肿瘤药市场中，具有较好疗效的药品大多被进口药企垄断。要想真正从根本上降低药价，关键在于提升

国内药企的创新能力。

有分析认为，国内药企近年来虽然也在加大抗癌药的研发力度，但成效不佳，仿制药生产能力有限。这导致外企在中国癌症药品市场缺乏竞争对手，在一定程度上助推了昂贵的价格。

专家表示，从长远来看，真正降低老百姓医疗费用，需要做强国产药，可以从发展仿制药开始，鼓励国内企业“对标”国际企业。

事实上，近年来，中国已开始启动仿制药质量和疗效一致性评价，督促仿制药与国际标准“对标”，以实现进口原研药的国产替代，降低国民医药费用。今年年初，原国家食药监总局发布首批 17 个通过仿制药一致性评价品种规格目录。专家表示，这为中国仿制药达到国际主流药品市场的药品质量奠定了制度基础和标准，对满足公众用药的可及性、降低医疗费用具有重大意义。

专题报告—2018 年全球生命科学发展趋势

德勤报告：2018 年全球生命科学发展趋势

健康生命科学 (Health life sciences) 是指应用生物学和技术来促进健康护理，包括制药、医疗技术、基因组学、诊断学、数字医疗等等。这一板块产品种类繁多，包括药品、医疗技术、诊断和数字工具等。目前，生命科学领域市场最大的部分仍为制药行业。

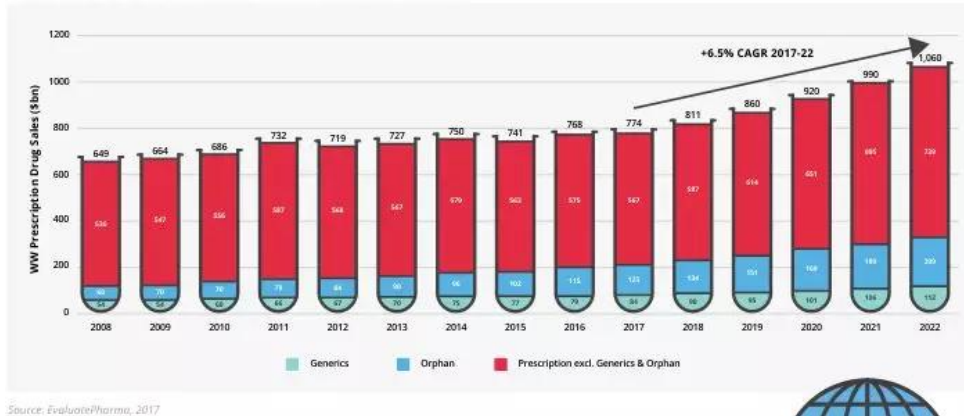
目前，生命科学行业公司正在通过拥抱这些新技术（包括 3D 打印、人工智能、云计算、大数据、物联网、区块链、连续制造技术、机器人流程自动化、数字医疗、基因疗法、CAR-T 等等）以及建立以患者为中心的文化为未来做准备。战略联盟和新的经营模式也将有助于整个行业的增长。但增长的同时，也出现了一些不确定性，包括定价压力、基于价值的契约、地缘政治气候和政策的变化。但是，生命科学行业公司正在积极采取措施迎接这些挑战。

在报告中，德勤分析了全球生命科学行业的经济发展趋势，并探讨了生命科学公司应如何拥抱新技术、成长并赢得未来发展。以下内容是德勤关于全球生命科学行业经济发展趋势的分析。

全球处方药销售将快速增长， 2022 年达到 10600 亿美元

在经历缓慢复苏之后，全球处方药销售预计将以 6.5% 复合年增长率 (CAGR) 快速增长，到 2022 年达到 1060 亿美元。相比之下，2012-2016 年期间的 CAGR 仅为 2.2%，而在之前的 2004-2008 年期间 CAGR 则高达 8.6%。然而，这一强劲增长势头可能会受到定价压力以及第二波专利悬崖的影响而有所缓和。

Figure 1. Worldwide total prescription drug sales, 2008-2022



Source: EvaluatePharma, 2017

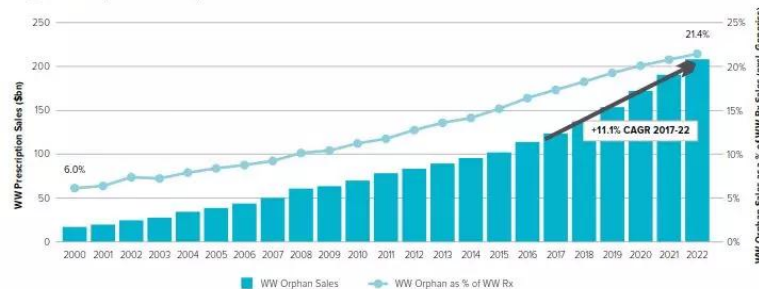
大多数以研究为基础的制药公司收入和利润将继续上升。未来几年，除了委内瑞拉，每个市场的处方药销售预计都将增长。消费方面的复苏将得到仿制药市场的进一步巩固以及对高价医药产品（包括孤儿药）预算增加的推动。仍有一些公司将苦苦挣扎于专利悬崖，预计在 2022 年，将有高达 1940 亿美元的处方药销售额会受到影响。整个行业将继续依赖新兴市场的增长。全球排名前 20 医药市场中，有 8 个新兴国家得益于日益壮大的中产阶级，在不久的将来，中国预计将进入前 3 名。然而，政府主导的降低医疗保健支出可能会约束市场的增长。

孤儿药市场在未来 5 年将翻一番

在接下来的 5 年，孤儿药市场预计将翻一番，在 2022 年达到 2090 亿美元。预计这些高成本的、专用药品已经、并将继续面临政策制定者的定价审查。在 2016 年，美国销售排名前 100 的药品中，孤儿药的平均治疗成本是每例患者每年 14.0443 万美元，而非孤儿药仅为 2.7756 万美元。

Worldwide Orphan Drug Sales & Share of Prescription Drug Market (2000-2022)

Source: EvaluatePharma February 2017



根据 FDA，在 2017 年有 75 个孤儿药获批，而在 2016 年和 2015 年分别为 27 个和 56 个。在美国，2016 年最畅销的 50 种孤儿药的平均销售额约为 6.37 亿美元，尽管只有大约 600 种孤儿药获批，但有多达 7000 种疾病被定义为罕见病。重大的科学进步将使得更多的罕见病被发现，以及更多的孤儿药寻求监管批准，同时也将面临着更大的定价压力。

新的美国税法的通过，将生物制药公司的孤儿药研发负担有效降低了 40%。然而，这一降低并不大可能改变生命科学公司的战略。孤儿药市场是一个解决未满足医疗需求的战略市场，关键的好处不仅仅是税收抵免，还有其他重要方面，如 7 年的市场独占权、更快的 FDA 审查和费用豁免等等。

生物制剂在全球医药市场占比将超过 1/4，生物仿制药在研数量中国第一

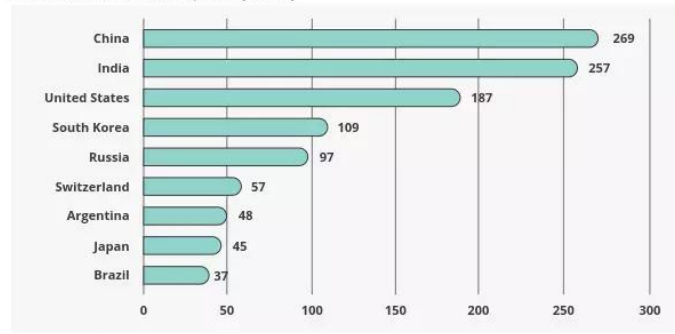
过去几年，生物制剂在药品市场中已获得了显著增长。在 2013 年，生物制剂全球销售额为 1500 亿美元，而到 2020 年，这一数字预计将达到 2900 亿美元，在全球药品市场中的占比预计将超过四分之一，达到 27%。与之而来的是，行业最畅销的生物制品将面临生物仿制药冲击带来的收入损失。对生物制剂支付能力及药品可及性方面的不足，将有力推动生物仿制药市场的增长，尤其是新兴国家地区。在欧盟，目前各国都在积极寻求通过生物仿制药来节省医疗成本，尽管目前生物仿制药的市场份额仍较低。价格方面，通常情况下，生物仿制药比品牌生物制剂低大约 30%。

在美国市场，对生物仿制药销售方面最大的影响是，预计在截止 2020 年的未来 2 年内，将有 25-30 个生物仿制药上市。然而，由于没有明确的调控途径，在美国也存在着逆风向。在研生物仿制药数量方面，亚太地区最多。按国家计，

中国以 269 的数量位列第一。中国有潜力成为生物仿制药的前沿市场。生物仿制药的增长将有效提高生物制剂的使用，同时将推动整个行业进入一个创新期。生产制造技术方面的进步也正在被用于生物仿制药的生产。在未来几年，生物仿制药生产预计将占到一些公司全球生物制造容量的 10%。

Figure 3. Country rank by biosimilar pipelines

Number of biosimilars in development by country



Source: Thomson Reuters

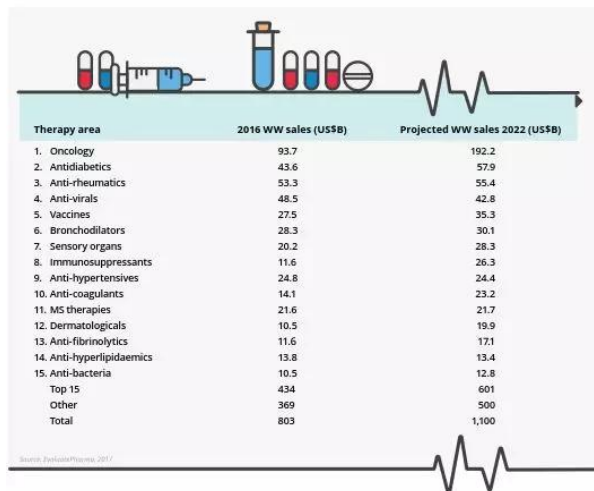
仿制药市场容量占比将继续维持在 80%以上

在 2022 年，仿制药销售预计将占到全球医药总销售额的 29.2%，在 2017 年这一占比大约为 28%。新兴市场和美国因继续削减医疗支出，将有力推动仿制药需求的增长。市场容量方面，目前仿制药在全球药品容量的占比超过了 80%，随着更多药物专利到期，这一比例预计将继续保持增长。许多重磅药品正在面临专利悬崖，其中有相当数量是生物制剂。

肿瘤学仍将是重点治疗领域

在销售方面，肿瘤学将继续领航治疗领域，到 2022 年，预计将占到处方药和 OTC 销售额的 17.5%，超过了紧排其后的 3 大治疗领域之和。除了肿瘤学，15 大治疗类别中最大的年复合增长率（CAGR）将来自于免疫抑制剂、皮肤用药和抗凝血剂。

Figure 4. Top 15 prescription drug & OTC therapy categories by worldwide sales, 2016-2022

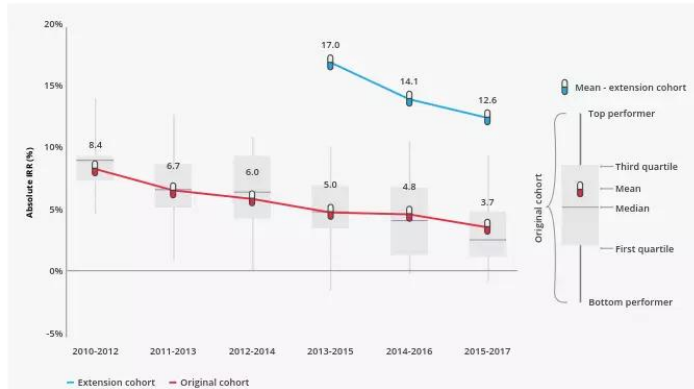


个体化药物将以整个行业 2 倍的速度增长

在未来几年，全球个体化医药市场预计将以 11.8% 的 CAGR 增长，在 2022 年将达到 24000 亿美元，其增长速度几乎是整个医疗保健领域 5.2% 的 CAGR 一倍以

上。这一增长，将由技术以及更有效和能提供更多价值的靶向疗法领域的进步所推动。个体化医疗的关注重点将是预防和早期干预，而不是治疗晚期疾病。超过40%的化合物和70%的肿瘤学化合物有潜力成为个体化药物。现实世界数据和人工智能（AI）技术正在加速更有成效的分子和化合物的开发。

Figure 2. Three-year rolling average returns on late-stage portfolio, 2010-2017

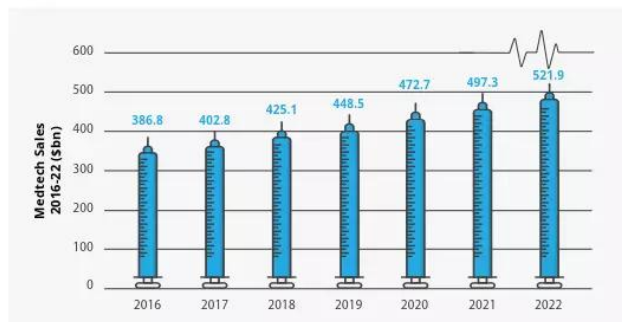


重大新药创新将更多地来自小公司

在未来5年，全球制药和生物技术研发（R&D）预计将以2.4%的CAGR增长，这一数字略低于2008-2016年期间的2.5%。在2022年，总的研发支出预计将达到1810亿美元，而2016年的数字为1567亿美元。重大的新药创新将越来越多地来自专注于发现新药的小型利基（niche）公司，进入市场的新药中，来自大型制药公司的比例将不足四分之一。

整个行业预计将继续面临研发收益方面的挑战。将一种资产推向市场的成本在2017年达到了创记录水平，许多大型制药公司将继续面临仿制药的竞争。随着药品审批数量的增加以及审批速度的加快，引发定价竞争将是研发方面面临的一个新常态，这也意味着留给制药商获取实质性利润的时间更少。在2018年，美国FDA承诺在审批方面将进一步提速，但加速审批的风险最后可能变成药品在医药市场中的灾难。

Figure 5. Global medtech sales (US\$B), 2016-2022



Source: Farnam-MedTech, 2017

体外诊断仍将保持医疗技术领域最大板块

未来几年，全球医疗器械销售额预计将以 5.1% 的 CAGR 增长，到 2022 年达到 5219 亿美元。体外诊断是预期将保持最大的医疗技术板块，到 2022 年的年销售额将达到 700 亿美元。排在第二位的是心脏病学，到 2022 年的销售额预计将达到 620 亿美元，之后是诊断成像 480 亿美元、骨科 440 亿美元。在 2022 年，全球排名靠前的 10 家公司预计在医疗技术市场中占据 37% 的份额。全球医疗技术研发支出预计将以 3.7% 的 CAGR 增长，从 2017 年的 270 亿美元增长到 2022 年的 335 亿美元。

研发投入在销售额中的占比预计将下降，从 2016 年的 6.9% 下降至 2022 年的 6.4%。最近的美国税改中，医疗器械消费税的废除并不包括在内，医疗技术行业认为，这一税收对医疗创新具有显著的负面影响。然而，该行业将继续推行替代性的立法措施。

非传统、技术导向的邻接将是生命科学并购战略的重要方向在 2017 年，生命科学的交易价值较 2016 年进一步下降，原因是全球经济和政治的不确定性。在 2017 年所达成的大额交易，倾向于专注传统的收购方式，即被收购方在收购方的核心竞争力之内。根据汤姆森路透社的数据，到 2017 年第三季度最大的交易是贝克顿狄金森 (BD) 在 4 月份以 242 亿美元收购华润巴德 (CR Bard)。生物技术行业则是吉利德 111 亿美元收购凯特制药 (Kite)，制药行业则是赛默飞世尔科技 72 亿美元收购 Patheon NV。

在 2018 年，生命科学交易容量和交易价预计都将有所上升，大宗交易数量也会增加，原因包括：（1）美国税改的通过、英国脱欧的进展、关于来自中国境外交易相关政策的成熟已扫除了 2017 年制约生命科学并购的一些不确定性。美国税制改革为海外资金遣返提供了一些激励措施，这将能刺激并购交易的附加值。（2）资本市场依然坚挺：在 2016 年，横跨各行业的暗淡并购交易环境，抑制了通过并购交易创造价值的需求。（3）生命科学各环节仍然支离破碎，可通过进一步的行业整合来获得附加值。

在 2018 年，对生命科学公司而言，非传统的、技术导向的邻接 (adjacency) 代表着并购战略的一个重要方面。技术与其他环节的融合已经受到来自技术

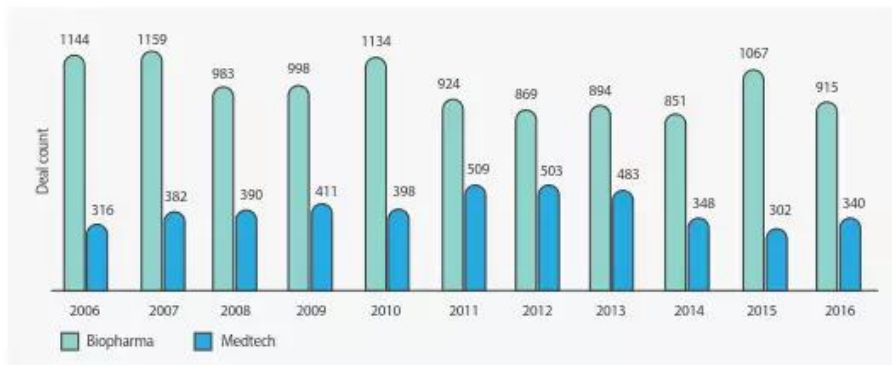
行业参与者本身的有力推动。不过，受技术进步和技术投资的驱动，预计消费者健康、保健计划、医疗技术、制药各环节的参与者将积极地寻求并购交易。

技术领域的指数进步促使医疗技术领域创新时机成熟

在 2017 年，医疗技术风险融资交易的总价值涨幅较大，尽管交易数量有所下降。寻找新的技术来加速未来增长对于大型的成熟的医疗技术公司而言是一个挑战。

技术领域的指数进步已使得医疗技术领域的创新时机成熟。传感器、分析、人工智能、其他数字健康技术正在与医疗技术融合。医疗技术公司有机会创造新的商业模式，从产品开发商转变为解决方案提供商。与传统的医疗技术相比，数字医疗技术似乎正在吸引更多的风险投资，同时也正在吸引着新类型的组织投资该领域。大型医疗技术公司合作伙伴关系正变成传统风险资本投资的替代品。不过，生物制药范畴的伙伴关系交易总量将是医疗技术伙伴关系的 3 倍。

Figure 6. Biopharma has almost three times the partnership activity as meditech



Source: Dealogic database includes VC co-development, co-managing, and financing deals. Source: "Out of the valley of death: how can biopharma, corporations, and investors navigate early-stage medtech innovation," Deloitte Center for Health Solutions, 2017.