

生物产业动态

2016年 第一期

(总第八十九期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
ILLUMINA 携手盖茨、贝佐斯，想把癌症扼杀在摇篮里.....	1
不差钱：制药界并购、合作频繁	2
生物制药业成为 2015 年全球股市大赢家，礼来、BMS 领衔	4
2015 获批上市新药哪些会成“重磅炸弹”？	7
大脑芯片首次进行人类测试	12
【重磅】2016 新药研发大预言	14
国内动态.....	17
2015 年食品安全热点：微生物受关注 对添加剂的认知趋于理性	17
单细胞测序助力中科院刊发《SCIENCE》表观遗传研究取得重大突破	19
国内最大笔医疗投资，万达 150 亿建 3 座国际医院	20
回顾“历史”看“中美制药行业临床数据造假的异同点”	21
2015 年我国新药申报和审结现状对比.....	24
专题报告——互联网+	27
深度好文！“互联网+”为移动医疗提供的七大有力武器！	27
“互联网+”医疗要过几道坎.....	34

国际动态

ILLUMINA 携手盖茨、贝佐斯，想把癌症扼杀在摇篮里

目前医学界的主流观点认为，如果能够在癌症发病的早期发现它（对医生而言，就是没有临床表现；对患者而言，就是还没有啥感觉），将会大大的延长患者的存活期，甚至可以将它治愈。因此，目前指导癌症诊疗的意见是：早预防，早发现，早治疗。这就是所谓的“三早”。

实际上，科学家从没有停止寻求对癌症有警示作用的肿瘤标志物。当然，他们也有所收获，但是大部分的肿瘤标志物不仅不能预警早期癌症，甚至连灵敏性和特异性都存在问题。真是让人沮丧。

对于早期的肿瘤组织而言，会有少量的肿瘤细胞死亡破裂，细胞内的 DNA 会释放到血液中，血液基因检测技术恰好通过这些游离的 DNA 判断人体是否患癌。随着基因测序技术的发展，一种叫做 ctDNA（circulating tumor DNA，循环肿瘤 DNA）的检测技术为癌症的早诊带来了新的希望。

尽管目前已经有 Pathway Genomics 在从事于癌症早期检测的业务，但是 Illumina 的 CEO Jay Flatley 认为，目前地球上应该只有 Illumina 有实力去开展癌症早诊的研究，并将它市场化。

Flatley 说到做到，1 月 10 日，Illumina 宣布组建血液基因检测公司 Grail，企图通过对血液中 DNA 片段深度测序，发现没有临床表现的早期癌症。Illumina 联合微软创始人比尔盖茨和亚马逊创始人杰夫贝佐斯，共同为 Grail 注入 1 亿美元的 A 轮投资。

大概有四个原因促成 Illumina 创办 Grail。

其一，全基因组测序的价格已经下降到 1000 美元之下，在未来的一两年，这一价格应该会很快降低到普通消费者可以接受的水平。

其二，Illumina 作为目前世界上最大的测序仪生产公司，每年仅测序仪器和耗材的销售额就超过 20 亿美元，财力十分雄厚，而且 Grail 可以直接使用 Illumina 的测序平台，这会大大降低研发成本。

其三，市场有巨大的需求。据世界卫生组织统计，世界上癌症的发病人数逐年增多，有研究表明癌症的筛查对癌症发病率的降低起到了一定的作用。

其四，癌症早期筛查如若成功，必定会受到政府部门的大力支持，因为早期的癌症可以通过相对简单的手术或者化疗治愈。这样每年可以为政府节约一大笔投入到新药研发和患者护理中的费用。

当然，Illumina 创办 Grail 并非一时心血来潮，早在 2015 年 9 月 Illumina 就与纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering, MSK）开展合作，已经透漏出 Illumina 要介入癌症早期检测的决心。

Illumina 和 MSK 认为，传统的组织活检虽然也可以获取肿瘤细胞的 DNA，但是这种侵入性的活检存在一定的风险；另外这种组织活检多用于癌症的治疗指导、疗效分析和预后，不能作为早期诊断的工具。

然而，ctDNA 与癌症之间的关系实际上也没有建立。这也是 FDA 叫停 Pathway Genomics 面向消费者癌症检测的原因。

Illumina 与 MSK 合作正是要建立 ctDNA 与早期癌症之间的模型。根据二者合作协议，MSK 主要收集合适的检测样本，Illumina 负责测序和数据分析。作为 Grail 的现任掌门人，Flatley 表示，Grail 将在接下来的数年内完成数万人的基因测序，累计要达到 40 万人的样本量。Flatley 希望通过这些数据分析出早期癌症与 ctDNA 之间的关系。

通过分析 Grail 要做的事情，我们就不难理解为什么 Flatley 说 Illumina 是唯一有实力开展癌症早诊研究的公司了。Illumina 拉微软和亚马逊入伙，应该也是为了利用它们的计算机技术和数据分析技术。

MSK 的 José Baselga 说，MSK 和 Illumina 现在做的事情如果成了，会使癌症的治疗发生根本性的变化。Baselga 表示，可以筛选所有癌症的产品会在 2017 年开展临床试验，预计于 2019 年面市，但是在这之前，会先推出肺癌和乳腺癌的检测产品。

Flatley 在接受采访时百感交集的说：“我们现在有一种强烈的紧迫感，我们要尽快将产品推向市场，如果按照我们预计的方向发展，我们会拯救数百万人的生命。”

不差钱：制药界并购、合作频繁

今天制药界大量现金换手，交易频繁。最大的一宗是罕见病大佬沙尔 320 亿美元收购刚刚从 Baxter 分出的 Baxalta。赛诺菲继去年 18 亿美元和再生元联手研发后，今天分别和 Warp Drive Bio 和 Innate Pharm 签署了 7.5 亿美元和 4 亿欧元的研发合作协议。诺华则斥资 1.7 亿美元联手 Surface Oncology，罗氏 5.35 亿美元收购 Tensha，默沙东收购 IOmet 但未公布交易细节。不仅大药厂积极收购，雀巢健康也以 19 亿美元的大手笔收购 Seres，而年纪轻轻的 Juno 则以 1.25 亿美元收购 AbVitro。制药工业真是不差钱。

制药行业结构复杂，运作周期很长，但市场和研发形势变换莫测。错过或迟到一次大潮的代价十分沉重，所有没有第一代免疫疗法的企业都有切肤之痛。而现在像 IO 这样的大潮来的猛，去的快，给厂家判断的时间很短。仅仅三年，PD-1 市场已经瓜分完毕，HCV 市场的瓜分也基本是这个速度。所以为避免被下一次大潮所抛弃，收购和合作对任何药厂都是必须做的事情。

先进技术或技术平台是收购的主要动机。Warp Drive Bio 是比较耀眼的生物制药公司，他们有两个主要技术平台。一个是所谓的 SMART 平台，简单地说是通过小分子激活无法用小分子调控蛋白的内源性配体，所谓借刀杀人。比如 Rapamycin 和 FKBP12 结合后会和 mTOR 高强度、高选择性地结合，抑制其活性。但 mTOR 本身因为口袋太平无法用小分子有效调控。据他们估计有 10%的蛋白能用小分子调控，10%能用生物大分子调控的蛋白在细胞表面，高达 80%的蛋白无法用现有药物调控。他们另一个平台是根据天然产物基因分析寻找新型抗生素。很多天然产物基因存在，但在发酵过程中不表达，所以传统的天产分离只能找到含量较高的类似物。他们这个平台可以找到化学合成困难而发酵表达又很少的天然产物。

免疫疗法技术依然是主要收购对象。Innate 的核心技术是双特异抗体，把 NK 细胞和肿瘤细胞链接起来。去年安进上市的第一个双特异抗体 Blincyto 是利用 T 细胞。Surface Oncology 的技术可以提高肿瘤抗原的摄取和呈现、抑制免疫抑制细胞功能。IOmet 关注的似乎是以 IDO 为核心的氨基酸代谢途径，而 AbVitro 则有在单细胞水平高通量测序抗体和 T 细胞受体的技术平台。

Tensha 的主要项目是表观遗传蛋白 BET 抑制剂，这是表观遗传领域最为热门的一个项目，来自即将接替 Fishman 掌管诺华研发的 Jay Bradner 实验室。

Seres 的产品并非传统药物，而是一些肠道细菌混合物，用于治疗胃肠菌群失调。食品公司雀巢从这个角度进入药物市场顺理成章。

沙尔对 Baxalta 一厢情愿已经很久，据说 Baxalta 从 Baxter 分离不到一个月沙尔就抛出橄榄枝。但 Baxalta 对几个 offer 都不冷不热，并于上周花了 17 亿美元收购了 Symphogene 的免疫疗法产品线。但沙尔并未放弃。我很丑，可是我很温柔。而且沙尔总部在爱尔兰，税收优势对 Baxalta 也有一定吸引力。

赛诺菲的收购值得再说一句。按理说他们即不差钱，也不缺人才，但他们似乎对自己的研发体制失去了信心。先是把肿瘤研发外包给再生元，今天又再度大手笔外包肿瘤、抗生素研发。上一个赛诺菲大型药物是波立维，他们似乎在收购研发文化。技术、人才、产品、企业文化、税收都成了稀有物种，制药工业穷的只剩钱了？

生物制药业成为 2015 年全球股市大赢家，礼来、BMS 领衔

人类已经无法阻止生物技术股票牛市的脚步，只能退而求其次希望生物技术股票继续保持住这种牛势。但 2015 年第二季度出现了一场血淋淋的教训，大大小小的生物技术公司的股票在低位运行并且持续不断地剧烈震荡，直到年末才略微翻红。

与前年不同，在 2015 年年中的生物技术股票的一轮疯狂牛市后，投资者们的热情被用尽，生物技术股票开始走低，斩去了今年以来的所有盈利，2015 年的信任危机意味着美国纳斯达克生物技术指数仅能维持在 6 月的峰值，这其中当然包括了一批大赢家和输家，但是，考虑到其他许多大盘指数下跌，生物技术股票仍然是一种体面的投资。

当然，2015 年对于那些在 2 至 3 年前买入生物技术股票的投资者来说是一个最佳的时机，他们获得的收益将创造自 2013 年至 2014 年的新高。其中，3 年前买入美国纳斯达克生物技术指数股票型基金的投资者，如果在 7 月份出手的话，将获得 3 倍的收益。

实际上，2015 年全年美国纳斯达克生物技术指数仅 11% 的涨幅被投资时间不到 5 年的投资者们认为是一种失败。而对于那些经历过上一轮牛市的投资者来说，

可能会更加乐观一点，毕竟 2001 年末至 2011 年末，美国纳斯达克生物技术指数仅累计上涨了 7%。

股票指数	2015 年增幅
纳斯达克生物技术指数 (美国)	34%
标准普尔制药指数 (美国)	3%
道琼斯制药和生物技术指数 (美国)	4%
标准普尔 500 指数	-1%
道琼斯工业指数	-2%
道琼斯斯托克医疗保健指数(欧洲)	16%
汤森路透欧洲医疗保健指数 (欧洲)	0%
欧洲斯托克 50 指数	5%
英国富时 100 指数	-5%
东京制药指数 (日本)	33%

大型制药公司中的赢家

对于代表美国道琼斯制药指数的大型制药公司来说，2015 年这一指数仅上涨了 4%，但相比于 2015 年全年下跌 2.3% 的美国道琼斯工业平均指数，这一年还是温和的。对于传统的大型制药公司来说，赢家和输家虽然数量相当，但是赢家的体量超过了输家。

其中，最近刚发布 2016 年公司指引的礼来是最大的赢家，2015 年股票价格上涨了 22%，考虑到该公司主要的内外部研发项目并不能总是击中目标的情况，这给了人们一种意料之外的惊喜。5 月至 6 月，当投资者们期待抗淀粉样β 蛋白单抗 solanezumab 用于治疗阿尔茨海默病的 Expedition-EXT 临床试验鼓舞人心数据即将公布的时候，礼来的股票大涨，。

百时美施贵宝拥有增长最快的 PD-1 肿瘤免疫治疗药物 Opdivo(nivolumab) 和其一系列扩大适应症的复方制剂的临床试验，因为该公司凭借 17% 的涨幅，当之无愧地占据第二名。

2015 年大型制药公司股价的赢家和输家

公司	股价 (本国货币)			市值 (亿美元)	
	2014 年	2015 年	变化率	2015 年	12 个月的变化率
赢家前 3 强					
礼来	68.99 美元	\$84.26 美元	22%	934	16.6
百时美施贵宝	59.03 美元	\$68.79 美元	17%	1148	16.8
赛诺菲	75.66 欧元	78.60 欧元	4%	1152	(12.1)
输家前 3 名					
阿斯利康	70.38 美元	33.95 美元	(52%)*	858	(3.1)
艾伯维	65.44 美元	59.24 美元	(9%)	968	(7.4)
诺华	92.66 美元	86.04 美元	(7%)	2303	18.3

2015 年，尽管赛诺菲的糖尿病治疗业务面临重压，但该公司还是重新赢得了投资者们的青睐。但是在新任 CEO Olivier Brandicourt 的带领下，开展了一些授权和更多并购的意图让股东们重新拾获信心，及该公司在面临后来得时（Lantus、甘精胰岛素）时代的挑战时能完成华丽的转身。

从输家的角度来看，即使按照 1 股换 2 股来计算，英国制药巨头阿斯利康仍然是最大的输家，2015 年该公司股价暴跌了 52%。考虑到艾伯维在丙肝市场的表现不错，并已经通过并购 Pharmacyclics 获得用于治疗套细胞淋巴瘤的抗肿瘤新药依鲁替尼（Imbruvica、Ibrutinib），该公司股价下跌 9% 实在是在人们的意料之外，看起来还是修美乐（Humira、阿达木单抗）生物类似药入市所导致的不确定性看起来给艾伯维的股票造成了重创。

诺华股价下跌 7% 同样令人费解，尤其是该公司已经成功登上了全球制药业销售冠军的宝座，且 2015 年还上市了备受瞩目的慢性心衰药物 Entresto（沙库必曲、缬沙坦复方制剂）。诺华在呼吸系统治疗药物市场面临的价格压力可能是一个诱因，其中慢性阻塞性肺病治疗药物茛达特罗、格隆溴铵复方制剂（Ultibro）、格隆溴铵（Seebri）和茛达特罗（Arcapta）2020 年的销售预测在过去的 18 个月内已经被削减至 8.36 亿美元。

其他大鱼

在其他大型传统生物制药公司中，诺和诺德表现非常抢眼，股份飙升了 54%，市值增加了 300 亿美元。其中大部分盈利来自于年初，诺和诺德宣布已经全部收集齐了向 FDA 递交长效胰岛素德谷胰岛素（Tresiba）所必须的心血管方面安全性临床试验数据，于 2015 年 3 月 27 日向 FDA 提交了上市申请，并最终于 2015 年 9 月 30 日获得 FDA 的批准。

2015 年其他大型制药公司股价的赢家和输家

公司	股价 (本国货币)			市值 (亿美元)	
	2014 年	2015 年	变化率	2015 年	12 个月的变化率
赢家前 3 强					
诺和诺德	260.3 丹麦克朗	399.9 丹麦克朗	54%	124.1	30.5
再生元	410.25 美元	542.87 美元	32%	55.5	14.6
CSL	86.68 澳元	105.31 澳元	21%	40.3	(1.0)
输家前 3 名					
百特国际	73.29 美元	38.15 美元	(48%)*	20.9	(18.9)*
瓦兰特	143.11 美元	101.65 美元	(29%)	34.7	(13.4)
夏尔	212.54 美元	205 美元	(4%)	40.5	(1.3)

再生元凭借 32% 的涨幅位居第二，这主要是得益于与赛诺菲合作研发的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin-9 型 (PCSK9) 抑制剂 Praluent (alirocumab) 在 2015 年 6 月 25 日成功上市，与此同时，该公司与赛诺菲合作的其他项目在商业和临床研究上表现也比较出色。

与在大型制药公司排名中的输家阿斯利康一样，百特国际股价暴跌 48% 是受外部因素影响，主要是由于其旗下的生物制药业务 Baxalta 被剥离出来成立一个单独的公司。与此同时，瓦兰特的股价深受其定价行为被披露所带来的冲击，跌幅也达到了 29%。夏尔求购 Baxalta，却不合时宜的遇上夏季股市的动荡，并且也没有获得该公司所期望的股东支持，因此成为输家第三名。

总体说来，在一个原本对上市投资嗤之以鼻的平淡年份，2015 年纳斯达克生物技术指数增长了两位数，还是增加了收益。2016 年生物制药业能否保持增长目前尚不明朗，毕竟 2015 年的最后 6 个星期对 2016 年并没有给出明确的迹象。

2015 获批上市新药哪些会成“重磅炸弹”？

2015 年早些时候，汤森路透 Cortellis 竞争情报对“值得期待的药物”(Drugs To Watch) 做出预测，预计 2015 年进入市场、有望成为“重磅炸弹”的药物超过 2014 年。2015 年获批/上市药物中，2019 年销售额预计超过 10 亿美元的共 11 种(2014 年仅有 3 种)。而就目前情况看，除了预期所列药物外，还有其他几种 2015 年获批和(或)进入市场的药物有望在今后 5 年内跻身“重磅炸弹”药物行列。

2015 年获批的未来“重磅炸弹”药物

百时美施贵宝公司治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肾细胞癌 (RCC) 的 Opdivo (nivolumab) 仍列榜首，其 2019 年预期销售额达 78.78 亿美元，对其

他“重磅炸弹”药物的预测稍有波动。2015年早些时候，对 Repatha 和赛诺菲/Regeneron 的 Praluent (alirocumab, 用于高胆固醇血症治疗) 的销售额预计超过 40 亿美元，仅次于 Opdivo 位居第 2 位。而现在对该药的销售额预测下调到 22.54 亿美元 (排第 5 位)。辉瑞获批的治疗乳腺癌的药物 Ibrance (palbociclib), 销售额预测从 27.56 亿美元上升到 45.71 亿美元 (排名从第 4 上升到第 2 位)。诺华 (Novartis) 公司用于慢性心衰治疗的 Sacubitril and Valsartan (商品名: Entresto), 销售额预测从 37.31 亿美元上升到 40.44 亿美元 (排名保持第 3 位), Vertex 用于囊性纤维化的 Orkambi (lumacaftor+ivacaftor) 紧随其后, 销售额预测上升到 39.36 亿美元 (排名从第 5 上升到第 4 位)。

“重磅炸弹”药物预测榜单中的其他药物还有: 艾伯维 (AbbVie) 全口服丙肝鸡尾酒 Viekira Pak (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 和 dasabuvir) (预测销售额 22.18 亿美元, 排名维持第 6 位不变), Amgen 和 Astella 制药研发的抗高胆固醇血症药物 Repatha (evolocumab) (预计销售额 18.36 亿美元, 维持第 7 位), 诺华制药牛皮癣和银屑病关节炎单抗药物 Cosentyx (secukinumab) (预计销售额 15.87 亿美元, 排名从 11 位升至第 8 位), 赛诺菲治疗糖尿病的 Toujeo (新一代甘精胰岛素) (预测销售额 14.53 亿美元, 排名从第 10 上升至第 9 位), 大冢制药有限公司和 H. Lundbeck 开发抗精神分裂和抑郁症药物 Rexulti (brexpiprazole) (预测销售额 14.03 亿美元, 从第 9 位降至第 10 位), 默沙东 (Merck & Co) 抗人乳头瘤病毒感染 Gardasil 9 (9 价 HPV 疫苗) 的最新预测将在今年 12 月份披露, 原预测排名为第 9 位。

除了“Drugs To Watch”预测的药物, 另外 3 种预计在 2019 年销量超过 10 亿美元的治疗多发性骨髓瘤的新药为: Janssen Biotech 公司研发的 Darzalex, 武田药品工业株式会社开发的 Ninlaro, 百时美施贵宝 (BMS) 与艾伯维 (AbbVie) 合作开发的 Empliciti。此外, 勃林格殷格翰&礼来糖尿病联合制剂 Glyxambi 预计销量也进入“重磅炸弹”榜单。

所有这些药物的预测销量将在 2020 年持续攀升 (除 Viekira Pak)。

OPDIVO 获批用于 NSCLC 和 RCC 治疗

Opdivo 继续领跑肿瘤免疫治疗领域, 继批准用于黑色素瘤治疗后, 再获批用于 NSCLC 和 RCC 治疗。2015 年 10 月, Opdivo 在美国获准用于与

Yervoy (ipilimumab) 联用或单药治疗初治 BRAF V600 野生型不可切除或转移性黑色素瘤患者。基于与标准治疗相比的总生存率改善, 该药还批准用于非初治转移性鳞癌 (2015 年 3 月) 和非鳞状 NSCLC (2015 年 10 月)。分别在转移性鳞状和非鳞状难治性 NSCLC 患者中进行的 CheckMate-017 和 CheckMate-057 研究显示, 用药后死亡风险分别降低 41% 和 27%。值得注意的是, 与默沙东 PD-1 抑制剂 Keytruda (pembrolizumab) 相比, Opdivo 用药人群更广, 而前者虽然先一步获批治疗鳞状和非鳞状非小细胞肺癌 (2015 年 10 月上旬), 但治疗人群却局限于 PD-1 阳性患者二线用药。此外, 2015 年 11 月 Opdivo 批准成为首个且唯一一种显著提高初治晚期肾细胞癌患者总体生存率的 PD-1 抑制剂, CheckMate-025 临床试验显示, 用药人群中位总生存率为 25 个月, 显著长于对照标准治疗 Afinitor (依维莫司) 组的 19.6 个月。2015 年上半年对其在 2019 年的销售量预测为 56.84 亿美元, 到 2015 年 12 月份, 该预测值已经上升到 78.78 亿美元, 同时对其 2020 年的销售量达 96.42 亿美元。直接竞争产品 Keytruda 在 2020 年的销售量预计为 46.46 亿美元。

IBRANCE 适应症有望扩大

2015 年 “Drugs To Watch” 发布时, 基于 PALOMA-1 II 期临床试验数据, 辉瑞首个 CDK4/6 抑制剂 Ibrance 于 2015 年 2 月加速批准后上市, 用于 (与芳香化酶抑制剂来曲唑联用) 治疗绝经后 ER+HER2-晚期乳腺癌, 其 2019 年销量预测为 27.56 亿美元。首个 III 期临床试验 PALOMA-3 数据显示, ER+HER2-晚期乳腺癌复发或在内分泌治疗中进展的患者中, Ibrance+氟维司群组中位无进展生存期较安慰剂+氟维司群组延长 5.4 个月, 该获益与月经状态无关。2015 年 12 月提交补充新药申请 (sNDA), 如获通过, 将进一步扩大 Ibrance 适应症。Ibrance 的 2019 年销售量预期为 45.71 亿美元, 2020 年将进一步增加到 48.29 亿美元。

ENTRESTO 获批刺激心衰药物市场

2015 年诺华新药 Entresto 通过 FDA 审批, 该药联合通过抑制脑啡肽酶 (sacubitril) 发挥心脏保护作用 and 血管紧张素拮抗剂的降压作用 (缬沙坦)。2015 年 11 月该药随后通过欧盟审批, PARADIGM-HF 临床试验数据有利支持其较依那普利降低心血管死亡风险 (达 20%)、因心衰住院的风险 (21%) 和全因死亡率 (16%)。对于诊断后 5 年内死亡率高达 50% 的疾病来说, Entresto 上市有力填补了心衰市

场需求。缺乏有效降低死亡的治疗选择使得 Entresto 有望成为重磅药物。2015 年早期预测其 2019 年销售额 37.31 亿美元，2015 年 12 月预测中该数值上调到 40.44 亿美元，2020 年这一数值预计将进一步增加到 49.78 亿美元。

ORKAMBI 打入囊性纤维化市场

2015 年 7 月，Vertex 的 Orkambi 成为首个通过批准的以双拷贝 F508del 突变的囊性纤维化致病机制为靶点的药物。基于 TRAFFIC 和 TRANSPORT 研究，FDA 批准 Orkambi 用于 12 岁及以上 CFTR 基因存在双拷贝 F508del 突变的囊性纤维化患者的治疗。2015 年 11 月 EMA 也批准 Orkambi 这一适应症。F508del 突变是最常见的囊性纤维化突变，目前尚无可治愈的治疗选择。Vertex 预计将从 Orkambi 获得显著收益，2019 年销量预计为 39.36 亿美元（高于 2015 年早期预测的 27.37 亿美元），2020 年预计达 46.49 亿美元。

VIEKIRA 存在严重肝脏损伤风险

“Drugs To Watch”中讨论的“重磅炸弹”候选药物中，唯一一个 2020 年销量预测低于 2019 年的药物是艾伯维全口服不含干扰素的丙肝鸡尾酒药物 Viekira Pak，该药物联合 NS3/4A 蛋白酶抑制剂 paritaprevir（原 veruprevir），增强剂 ritonavir 和 NS5A 抑制剂 ombitasvir，与 NS5B 蛋白酶 dasabuvir 合并给药。2015 年 1 月 Viekira Pak 联合 ribavirin 和不联合 ribavirin 的处方在美国和欧盟上市治疗基因型 1 丙肝群体，并于 2014 年 12 月和 2015 年 1 月，分别通过欧盟审批，用于基因型 1 和基因型 4 丙肝治疗。2015 年 7 月，paritaprevir、ritonavir 和 ombitasvir 与 ribavirin 联用的方案在美国通过审批，商品名为 Technivie，治疗基因型 4 型 HCV。该药未来可能成为 Viekira Pak 的又一竞争药物，销售额预计为 17.49 亿美元，但较 2019 年的预测 22.18 亿美元有所降低，该数值又低于 2015 年早期的预测（25 亿美元）。

COSENTYX、TOUJEO 和 REXULTI 批准上市

诺华公司首个 IL-17A 抑制剂 Cosentyx 2015 年批准上市，该药用于治疗牛皮癣和银屑病关节炎（目前美国尚未批准银屑病关节炎适应症）。大冢制药有限公司和 H. Lundbeck 开发的 Rexulti (brexpiprazole) 同年批准上市，该药为主要抑郁障碍和精神分裂症患者的 5-羟色胺多巴胺活性调节剂。此外，赛诺菲的高浓度甘精胰岛素制剂 Toujeo 被认为是甘精胰岛素来得时 (Lantus) 的进级产品，治

疗 I 型和 II 型胰岛素。最新预计 3 种药物 2019 销量分别为 15.87 亿美元、14.53 亿美元和 14.03 亿美元,2020 年 3 种药物的预计销量均高于 2019 年,分别为 18.55 亿美元、17.10 亿美元和 18.35 亿美元。

三种治疗多发性骨髓瘤的候选“重磅炸弹”药物

2015 年 11 月的短短几周内, FDA 批准了 3 个治疗多发性骨髓瘤的新药, 均比预期早了几个月, 且都是用于治疗多发性骨髓瘤这一高度难治性疾病的晚期后续治疗。2015 年 9 月强生公司提交生物制品许可申请(BLA)后, 2015 年 11 月中期, Darzalex 即获批成为首个人源 CD38 单克隆抗体药物, 比设定的 2016 年 3 月的 PDUFA 日期提前数月。Darzalex 经 FDA 加速审批, 批准用于接受至少 3 种治疗后失败的多发性骨髓瘤患者, II 期 SIRIUS 临床试验中, 接受过包括蛋白酶抑制剂和免疫调节剂在内中位既往 5 种治疗的患者群中缓解率达 29.2%。

Darzalex 获批几天后, 武田制药的 Ninlaro 通过审批, 成为首个获批用于多发性骨髓瘤治疗的口服蛋白酶抑制剂。Ninlaro 获批与 Revlimid 和 dexamethasone 联合用于接受过至少 1 种既往治疗的患者。

Ninlaro 获批仅一周后, FDA 又批准了百时美施贵宝和艾伯维(AbbVie)联合开发 Empliciti(通用名 elotuzumab), 该药与 Revlimid 和 dexamethasone 联合治疗接受过一线到三线治疗多发性骨髓瘤患者。Empliciti 是首个且唯一一种治疗多发性骨髓瘤的免疫刺激抗体, ELOQUENT-2 研究数据显示, 较 Revlimid 和 dexamethasone 治疗组相比, Empliciti 加 Revlimid 和 dexamethasone 治疗组疾病进展或死亡风险降低 30%。该 BLA 于 2015 年 9 月提交。

Darzalex, Ninlaro 和 Empliciti, 2019 年预计销量分别为 12.87 亿美元、12.43 亿美元和 11.93 亿美元, 2020 年销量预计进一步增加到 17.50 亿美元、12.71 亿美元和 13.91 亿美元。

糖尿病治疗药物 GLYXAMBI

勃林格-礼来在美国推出的糖尿病复方新药 Glyxambi 也是 2015 年获批、预计 2019 年销量超过 10 亿美元的“重磅炸弹”候选药物之一。Glyxambi 于 2015 年 2 月通过 FDA 批准, 其 III 期临床试验数据显示, 与 2 种药物单独用药相比, 给药 52 周时固定剂量联合用药在降低 HbA1c 上效果更佳。该药 2019 年和 2020 年销售额预期值分别为 10.77 亿和 14.37 亿美元。

大脑芯片首次进行人类测试

每年都有数以百万计的人经历着失忆的痛苦。原因有很多：比如大量退伍军人和足球运动员的创伤性脑损伤，比如老年人的脑中风和老年痴呆症；甚至我们所有人都会经历的大脑正常老化。记忆的丧失似乎不可避免，但是一位特立独行的神经科学家正致力于电子疗法。由 DARPA 资助的南加州大学生物医学工程师 Theodore Berger 博士，正在测试一个增强记忆的植入设备，该设备能模仿形成新长时记忆时的信号处理过程。

这一革命性的植入式设备已经有助于小鼠和猴子的记忆编码（memory encoding），现在它正在人类癫痫症患者身上进行测试，这是令人非常兴奋的开端，会加速记忆修复领域的快速发展。然而，为了达到这一目标，团队的首要工作是破解记忆编码。

解码记忆

一开始，Berger 就知道他所面临的是个大问题。他们不追求匹配记忆处理过程中的每个细节，但至少要提出一个合适的模型。当然人们会问：你能用一台设备来模拟它吗？你能让这一设备在任意的大脑中运行吗？正是这些事情让人们认为我疯了。他们认为这太难了。Berger 说，但研究是团队迈出了坚实的第一步。

海马体是深埋在大脑褶皱和沟回中的一个区域，是将短时记忆转化为长时记忆的关键部位。在海马体的中心，记忆是由特定数量的神经元在一定时间内产生的一系列电子脉冲。这点非常重要，这意味着该过程可以化简为数学方程，并形成计算框架。对于这一问题的探索，Berger 并不孤独。

通过追踪动物学习时的神经元激活情况，神经科学家们开始破译海马体中支持记忆编码的信息流。这一过程的关键点是从 CA3 区（海马体的输入端）传输到 CA1（海马体的输出端）的强烈电子信号。记忆受损的人脑中，这一信号会受阻，因此如果能用硅芯片重新创造它，我们就能重塑（甚至增强）记忆。

缩小差距

这一大脑的记忆编码很难破解，原因在于神经网络的非线性特性：信号经常有噪音且同时在不断重叠，这就导致某些输入信号被抑制或增强。在一个有成百上千个神经元的网络中，任何微小的改变都会被放大从而导致输出的巨大变化。

这就像个混沌的黑盒子。然而，在现代计算技术的帮助下，Berger 认为他掌握了大概的解决方案：用其数学定理为芯片编程，然后看看大脑是否能接受该芯片作为替代物或者记忆模块。

团队首先用小鼠进行简单的任务。他们训练小鼠推两个控制杆来获得美味食物，然后记录当小鼠选择了正确的控制杆时，其海马体内从 CA3 区到 CA1 区的一系列电子脉冲。他们详细记录了将短时记忆转化为长时记忆的信号转换方式，然后用这些信息（记忆本质是电子信号）来编程外部记忆芯片。

然后他们给小鼠注入一种能暂时阻断其形成与存储长时记忆能力的药物，使得小鼠忘记了推哪个控制杆能找到食物这件事。然后他们将微电极植入其海马体内，之后用记忆编码向 CA1 区（输出端）放出脉冲。结果十分有效，通过外部记忆模块，小鼠重新获得了选择正确控制杆的能力。

受到好结果的鼓励，Berger 接下来在猴子身上试验了记忆植入物，这次所关注的大脑区域叫做前额叶皮层（prefrontal cortex），该区域的功能是接收和调节由海马区编码的记忆。

将电极植入猴子的大脑中，团队给猴子看了一系列半重复图像，然后捕捉猴子认出之前看过的图像时的前额叶皮层的活动。然后，他们用大量的可卡因抑制大脑特定区域阻断猴子的记忆。然后，研究者用由记忆编码编程的电极引导大脑信号处理过程回归正轨，猴子的记忆力明显提升。一年后，团队进一步确认了他们的记忆植入物能拯救由于海马体受损而记忆缺失的猴子。

人类记忆植入物

去年，该团队开始谨慎地在人类志愿者身上测试其记忆植入物。由于大脑手术有风险，团队招募了大脑中已有用来追踪癫痫发病根源植入电极的 12 名癫痫患者。癫痫反复发作会慢慢损坏海马体中形成长时记忆的关键部位，因此如果植入物能起作用，对这些患者也有好处。

团队让志愿者看一系列图片，90 秒之后让他们回忆之前所看到的图片。随着志愿者们不断进行训练，团队记录了 CA1 区和 CA3 区的放电模式。利用这些数据，团队开发出一种算法（一个特殊的人类记忆编码），可以预测根据 CA3 区的输入，CA1 区细胞的活动模式。与大脑的实际放电模式相比，该算法的预测正确率大约 80%。

虽然这并不完美，但这是个很好的开始。利用这一算法，研究者开始用输入信号的类似物来刺激输出细胞。虽然助理教授宋冬承认他们已经用该方法治愈了一位女性癫痫患者，但他依旧十分谨慎，只说虽然看到了希望，但说成功还为时尚早。由于海马体不像运动皮层与身体不同部位有清晰的对应关系，其活动并不能被明显地看到，因此宋的谨慎十分必要。

很难解释为什么刺激输入端会得出可预测的结果，也很难说这样的植入物能拯救那些由于海马体输出端受损而记忆缺失的人。RIKEN 脑科学研究所 McHugh 博士说，但数据是令人信服的。而且，Berger 欣喜若狂道：我没想到这可以用于人类大脑。但工作还远未完成。未来几年内，Berger 想看看芯片是否能在不同的情况下帮助重建长时记忆。毕竟目前该算法只是基于团队所记录的一种特殊情况，它对不同类型的输入是否都有效呢？Berger 认为有可能且依旧充满希望，也认为他们会发现一个完美适应大多数条件的模型，毕竟大脑受限于其自身的生理结构，因此海马体中的电信号处理模式就那么多。我们的目标是提高记忆严重受损的人的生活质量，Berger 说，如果我能恢复其形成长时记忆一半的能力，我会高兴得要命，大部分患者也会十分开心。

【重磅】2016 新药研发大预言

2015 年 FDA 批准的新分子药物 (NME) 创历史纪录，仅比因为实行 PDUFA 清理大量积压审批的特殊年份 1996 年低。技术在快速成熟，研发策略、市场需求、监管和支付政策三方的磨合比十年前显着改善，这令 2016 年充满希望。虽然物理大师波尔曾经说过“预测很难”，尤其是未来，但是未来就是用来预测的。制药工业的 2016 年将在哪些方面发生重大事件呢？

I0 继续最热、多点开花

肿瘤免疫疗法 (I0) 无疑将是 2016 年最具看点的领域。一是多数投资者认同这个治疗策略，所以仍然会有大量资本流入；二是这个领域十分复杂，仍有大量意外发现在等待制药行业。

I0 领域最成熟的哨卡抑制剂的适用范围会被更清晰地定义。除了已经成为黑色素瘤的一线药物，PD-1 抗体很有可能进入肺癌一线治疗，Opdivo/Yervoy

组合明年有望成为第一个无化疗肺癌一线疗法。另外，PD-1 抗体以及它们与其它传统疗法组合的适应症可望扩展到多种血液和实体肿瘤。

明年制药界很可能找到 CAR-T 在实体瘤应答的关键因素。肿瘤治疗极少有 CAR-T 这样的颠覆性线索，因此制药界掘地三尺也会找出实体瘤的应答密码。即使 CAR-T 最后证明无法治疗实体肿瘤，制药工业不花几百上千亿美元之前决不会善罢甘休。

小分子免疫疗法将开始成为主流。虽然最领先的 IDO 和 STING 并不一定成功，但与 CAR-T 一样，小分子免疫疗法会得到制药工业最强力的支持。大家可以期待大量 T 细胞激活剂进入临床。

CRISPR-Cas9 是今年最受关注的新技术。明年 CRISPR-Cas9 技术会被快速优化，变得更加精准、编辑效率更高。这个技术不仅会被广泛用于靶点确证，在 CAR-T 等细胞疗法和基因疗法中也会成为重要工具。

但是，这种威力巨大的治疗手段，安全性是个巨大隐患。虽然现在 CRISPR-Cas9 还主要用于体外细胞，但已有报道有些病毒载体 CRISPR-Cas9 可以通过吸入编辑小鼠基因组而制造肺癌模型，这无疑是比较雾霾和吸烟更危险的致癌因素。CRISPR-Cas9 带来的伦理问题也已经引起各国关注。对 CRISPR-Cas9 技术使用和产品储存监管将是 2016 年的一个议程。

此外，CRISPR-Cas9 是 10 年之内继 ZFN 和 TALENs 之后第三个被发现的基因剪辑修复技术，所以难以想象 CRISPR-Cas9 之后再无新发现。现在学术界会全力寻找新的基因技术，比 CRISPR-Cas9 威力更大的体系有可能在短期内出现。

可能失败的开拓者

除了免疫疗法，明年影响最大的在研产品应该是礼来的阿尔茨海默病药物 Solanezumab、Intercept 的 NASH 药物 OCA，以及诺华的心衰药物 Serelaxin。遗憾的是，这三种药物明年即将结束的关键 III 期临床都有较大可能失败。

粉状蛋白假说在 bapineuzumab、solanezumab、和 semagacestat 多个临床试验失败后将面临终审判决。如果 Solanezumab 的 EXP3 试验失败，不仅礼来、百健、罗氏这些开发粉状蛋白抗体的厂家会受到重创，默沙东、阿斯列康等厂家的 BACE 抑制剂也会受到更深质疑。甚至整个 AD 领域都将需要重新布局，Tau 或许会取代粉状蛋白成为新核心。

NASH 是今年非常活跃的一个领域，多个大药厂进入这个潜在的巨大市场。但是，我们对 NASH 的理解还很粗糙。OCA 的 III 期临床的两个一级终点有一个在 II 期临床没有达到，一个只有微弱改善，OCA 对 LDL 的负面影响也是一个潜在危险，所以在更复杂的 III 期临床中 OCA 失败的几率很大。

Serelaxin 情况类似，虽然获得 FDA 突破性药物地位，但第一个 III 期结果扑朔迷离，业界似乎已经忘了这个曾经明日之星 2016 年还有话要说。

失败是开拓者必须付出的代价，但未来只属于开拓者。

一触即发者

抗衰老药物研发可能开始被制药工业接受，而中枢神经药物可能会重返新药主战场。

衰老是多种慢性病的主要风险因素，现在抗衰老基础研究和临床开发路径逐渐明晰，所以会有更多药厂接受这个方向和策略。中枢神经被遗弃多年，但由于是致残的主要病因，依然是个巨大的市场。现在已经有学者和消费者组织呼吁药监部门给予中枢药物优惠审批政策，而基础研究也在快速跟进。一两个催化事件就可以快速把投资者吸引到这个领域。

与巴西队每届世界杯都是夺冠热门一样，抗生素每年都可能突然成为研发热门，但前提是人们对超级耐药细菌的恐惧达到一定阈值。今年中国发现含 MCR-1 基因的革兰氏阴性菌对多粘菌素已经耐药，突破现有抗生素的最后防线。

艰难摸索者

基因疗法、RNA 药物可能还得继续艰难地探索。蓝鸟的贫血疗法似乎在向中值回归，心衰的基因疗法也面临层层风雨。DNA 修复效率依然是个技术障碍，即使能够有效修复变异 DNA，也不一定如原来想像的那样可以一劳永逸。DMD 的两个药物上市基本无望，可怜的小患者要为我们的“无能”继续买单。Isis 改名 Ionis 虽然不会再与滥杀无辜有肤浅的关联，但开发救死扶伤的 ASO 药物却依然是困难重重。

新药上市承压

2016 是美国大选年，在选民压力下某些限制药价政策有可能有根本性进展。现在美国参议院已有一些动议，但通过共和党控制的众议院难度不小。最有可能的形式是允许老年医保 (Medicare) 与药厂讲价或允许药房从国外进货。

虽然讲价还价和全球自由贸易合情合理,但由于 Medicare 的超级购买能力,药厂在讨价还价中完全是弱势群体。多数新药在美国开发、基础研究也主要由美国纳税人支持,但美国药价却高于其它国家至少 2 倍以上的确不合理。但是,允许国外供货会降低美国药价,同时也不可避免地提高其它国家药价,而厂家的总回报是资本投入的前提。

value-based medicine 可能开始普及,翻译成大白话就是“不甜不要钱”,支付部门只支付在患者中产生应答的新药。受到冲击最大的将是 me-too 药物和虽然机理新颖但价值有限的药物,而 PCSK9 抑制剂和心衰药物 Entresto 也可能因为使用人数巨大而受到支付部门的严格控制。这些限制药价的政策如果明年成为现实,全球新药上市速度将会放缓。

结语>>>

新药的开发周期虽然漫长,但新药的热点转移却相对迅速,明年和今年的关注领域可能有较大差异。

“意外发现”是新药的一个永恒特性,明年也不会成为“意外发现”的意外。复杂技术和激烈竞争的最后结果是价值一目了然的新药。

国内动态

2015 年食品安全热点 :微生物受关注 对添加剂的认知趋于理性

1 月 12 日,由国家食品药品监督管理总局、中国科学技术协会指导,中国食品科学技术学会主办的“2015 年食品安全热点科学解读媒体沟通会”上,对“食品安全法”、“转基因”、“红肉、加工肉制品致癌”等 12 个食品安全热点进行了科学解读。

2015 年,在国家食品药品监督管理总局食监三司的支持下,中国食品科学技术学会全年对 27 个食品安全热点问题进行了跟踪与解析。期间,55 位食品及营养领域的权威专家参与其中。

通过分析发现,在这 27 个食品安全热点分布领域中,共涉及到微生物等 7 个主要领域,其中出现频次较高的热点领域包括 5 个,依次为微生物、乳制品、

保健食品、食品添加剂、肉制品。从对热点判定的变化可知，27个热点中，不属于食品安全事件的热点有16个，占59%；属于食品安全事件的热点有6个，占22%；针对潜在风险的预警提示有5个，占19%。

中国食品科学技术学会理事长孟素荷表示，中国食品科学技术学会在做这项工作的过程中，严守专业、客观公正的科技界立场，跨部门、跨行业地利用全国资源，只谈“是什么”、“为什么是这样”、“怎样解决”，以表达“科技界共识”。形成对重要的食品安全舆情热点的科学评估，也提升了公众对中国食品安全现状的认知。

从整体趋势来看，微生物、乳制品、肉制品等成为关注度较高的领域。同时，媒体及公众对食品安全热点的关注点也在不断变化与延续，从2011年的方便食品与非法添加，到2013年的原料污染与恶意造假，再到2015年关注微生物污染与营养健康。

对于关注度较高的领域，自2014年开始，微生物污染就成为了食品安全领域的头号焦点问题，而这种现象与全球食品安全面临的问题相吻合。

违规超范围添加仍是顽疾，但对食品添加剂的认知趋于理性，对食品添加剂的公众科普已显效果。去年27个热点中的6个食品安全事件中，2件是由于违规超范围使用食品添加剂导致的，占到食品安全事件的三分之一。相比之下，2014年38个热点中涉及到食品添加剂的热点有6个，但都不属于食品安全事件。

乳品安全仍然得到广泛关注，27个热点中涉及乳及乳制品的热点问题5个，占18.5%，但均不属于食品安全问题。关于“常温乳酸菌饮料”、“生鲜奶”等热点均为乳品相关问题，既涉及到乳制品的微生物污染(肉毒杆菌)，又涉及到化学污染(硫氰酸钠)，还首次出现了风险预警(“生鲜奶”)。

2015年展现的一个新特征是关注点开始由食品安全转向对食物的营养健康评价。这在公众对比如褪黑素、膳食补充剂、银杏叶提取物等保健食品，以及对糖等常见基础食品原料的关注上得以体现。

孟素荷认为，2015年我国食品安全在整体上呈现了进步，但同时也面临着挑战，中国对食品安全的监管渐趋成熟，以“风险预防”为目标的规范化长期化的抽检工作，为体量庞大的中国食品安全摸清底数、对症下药作出贡献。首

次将“风险交流”列入政府日常管理中，在“透明产生信任”中，形成对食品安全科学认知的引导力量。

同时，中国食品工业的食品安全水平也在逐步提升。食品药品监督管理总局发布的 2015 年上半年食品安全监督抽检情况表明，肉蛋奶等制品的产品合格率明显提升。但是原料污染导致的食品安全问题，是短期内难以有效化解的最大挑战。

单细胞测序助力中科院刊发《science》表观遗传研究取得重大突破

单细胞测序解决了用组织样本测序或样本稀少时无法解决的细胞异质性难题，正日益成为科研热点，尤其是在生殖领域的研究中大放异彩。近日，安诺基因与动物所周琪、段恩奎研究组以及上海生命科学院营养所翟琦巍研究组合作，在高脂饮食诱导的父代肥胖小鼠模型中，发现一类成熟精子中高度富集的小 RNA (tsRNAs) 可为一种表观遗传信息的载体，将高脂诱导的父代代谢紊乱表型传递给子代，成果发表于 Science。

很多证据表明，上一代在环境压力下产生的某些获得性性状可以“记忆”在配子中并遗传给下一代。随着人类生活环境和生活/饮食习惯的巨大改变，这种获得性遗传形式对人类繁衍及子孙健康具有深远的影响。这种获得性性状的跨代遗传涉及 DNA 序列之外的表观遗传信息在配子中的存储及传递，而破解这些表观遗传信息是本领域的一个主要挑战。

动物所科学家于 2012 年在哺乳动物成熟精子中首次发现了一类进化上保守、来源于 tRNA5' 端序列、且高度富集在 30-34nt 的新型小 RNA—tsRNAs (tRNA-derived small RNAs)，这种 tsRNAs 可作为一种父源信息在受精时进入卵子 (2012, Cell Res)。随后进一步发现 tsRNAs 可通过序列上的核酸修饰维持其稳定性，且在机体应激等情况下发生敏感变化 (2014, J Mol Cell Biol)，故推测 tsRNAs 及其 RNA 修饰可能作为一种表观遗传信息的载体，将环境诱导的获得性性状经配子（精子）传递到子代。

本研究中，研究组通过将高脂饮食诱导的肥胖小鼠的精子总 RNA 注射进正常的受精卵，发现其出生的子代小鼠在正常饮食下也会出现类似于父代肥胖小鼠的

糖代谢紊乱,这提示肥胖小鼠精子 RNA 中携带有传递父代获得性性状的表观遗传信息。进一步分析发现:父代肥胖小鼠模型中精子 tsRNA 的表达谱以及 RNA 修饰谱均发生了显著的变化。通过分离肥胖小鼠精子中的 tsRNA 片段并注射到正常受精卵内,发现 tsRNA 能象总 RNA 一样诱导子代代代谢紊乱,而注射其它片段的精子 RNA 则不能引发代谢紊乱。这些证据提示精子 tsRNAs 对介导获得性性状的跨带传递是至关重要的。

进一步检测发现,注射肥胖小鼠精子 tsRNA 的早期胚胎以及后代小鼠胰岛的转录组发生了明显变化,变化基因集中在代谢通路上;但这些变化与基因 CpG 岛的 DNA 甲基化程度并不相关,提示精子 tsRNA 的作用并非通过调节 DNA 甲基化来实现。

本研究从精子 RNA 角度为研究获得性性状的跨代遗传现象开拓了全新的领域,未来关于精子 tsRNA 及其修饰谱在早期胚胎发育调节中的作用机制将是领域内亟待解决的关键问题。

文章于 2015. 12. 31 在 Science 杂志在线发表: Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. Science. Published Online December 31 2015. DOI: 10.1126/science.aad7977.

Science 同时发表了题为 Are you inheriting more than genes from your father? 的专题点评。

本研究获得了中国科学院、科技部以及国家基金委的支持。

国内最大笔医疗投资, 万达 150 亿建 3 座国际医院

6 日, 万达集团与英国国际医院集团 (International Hospitals Group Limited, 简称 IHG) 在北京签订合作协议。万达将总投资 150 亿元, 在上海、成都、青岛建设三座综合性国际医院, 由 IHG 运营管理并使用 IHG 品牌 (中文名为“英慈万达国际医院”)。这是中国企业在医疗行业的最大一笔投资, 也是 IHG 首次在中国运营管理医院项目。

IHG 是全球顶尖国际医疗集团, 成立于 1978 年, 总部设在英国, 已在全球超过 50 个国家管理 450 多个医疗项目, 客户包括 22 个国家政府、联合国、世界银行以及全球的高端客户群。

万达投资的三座综合性国际医院的硬件、医疗和运营水平都达到国际一流。上海英慈万达国际医院拥有床位 1000 张，投资 80 亿元；成都英慈万达国际医院拥有床位 500 张，投资 50 亿元；青岛英慈万达国际医院拥有床位 200 张，投资 20 亿元。三座医院均按照国际顶尖标准设计建造，IHG 将确保三座医院的运营通过 JCI（国际医疗卫生机构认证联合委员会）等国际医疗机构认证。

青岛英慈万达国际医院位于东方青岛影都内，目前已开工建设，计划 2018 年 7 月开业；成都英慈万达国际医院位于天府新区秦皇寺中央商务区，占地 500 亩，将于 2016 年一季度开工；上海英慈万达国际医院也将于 2016 年内开工。IHG 将委派世界一流外籍专家担任医院院长，为医院配备一定比例的高水平外籍医生和专业医疗团队，使之达到国际高端医院的医疗水平和运营水准。

IHG 亚洲区主席 Chester King 表示，万达集团是中国最受人尊敬、最具实力的民营企业，与万达合作，将帮助 IHG 快速进入蓬勃发展的中国医疗健康市场。IHG 将把自己多年成功的医院管理方法、经验带到中国，努力打造国际医院的典范，为中英两国经贸往来做出贡献。

万达集团董事长王健林表示，引进顶级综合性国际医院是万达在中国的创新，不仅满足高端人群对健康医疗的需求，也使所在城市医疗水平达到国际一流，带动中国高端医疗水平提升。

回顾“历史”看“中美制药行业临床数据造假的异同点”

简要回顾 2015 中国制药行业临床数据造假以及 1989 美国仿制药丑闻

刚刚过去的 2015 年，如同 2007 年一样，注定会成为我国仿制药行业不平凡的一年。所谓“史上最严”的临床试验数据核查工作，撕开了我国仿制药行业临床数据造假行为的面纱。行内造假的心照不宣与社会对我国仿制药质量的惊恐形成了赤裸裸的对比，这不得不使人们开始怀疑我国药品行业的监管力度以及制药企业的诚信问题。

积蓄已久的药品临床试验数据造假会是“中国特色”吗？仔细回顾药品行业历史，不难发现，早在近 30 年前，美国的那场仿制药丑闻事件，与今日我国药品行业临床试验数据造假成风竟有些大同小异。

1989 年美国仿制药申请中的欺诈和虚报行为导致数百个 ANDA 最终被撤回, 22 家公司和 70 名个人 (制药公司和 FDA 雇员) 受到刑事定罪, 此事亦导致美国公众对仿制药和 FDA 监管药品行业能力的信任严重动摇。

通过对比中美两国制药行业数据造假的异同点, 有利于我国吸取更多经验引导行业走上正轨, 与此同时, 也利于制药行业自觉规范自己的行为。

中美两国临床试验数据造假的相同点

1. 利益驱使

89 年美国仿制药丑闻起源于制药公司迈兰。其药品申报靠前, 却迟迟不见批准, 而其竞争对手公司的药品申报较晚, 却连续获得批准。迈兰公司通过雇用私人侦探对包括 FDA 仿制药评审室技术方面的官员在内的行政官员进行调查, 发现原来是一些仿制药生产公司在申请材料中申报假数据, 并欺骗和贿赂 FDA 评审官员, 得到了审批上的优惠。面对大量的研发投入却被别人弄虚作假而捷足先登, 迈兰公司自然不会善罢甘休, 由此美国仿制药丑闻被公布于众。

而我国目前的审批顺序也是按“先报先审”, 能得到首仿或进入第一梯队, 往往预示着该品种日后对公司的回馈 (当然, 你的销售团队要足够强大, 否则被别人后来居上就丢人了)。而没有进入前几名的企业, 前期的研发成本也就打了水漂, 即使最终通过了审批并得到了批件, 也很难在相同品种的市场中占有一席之地。现在一个仿制药品种从立项到资料申报再到临床试验, 往往会有上千万的投入, 如此巨大的投入有时不得不逼着企业走歪门邪道, 投机违法也就顺理成章了。而至于贿赂审评官员, 小编猜测自“郑筱萸案”后, 目前我国 CFDA 还是值得信赖的。

2. 法律法规不完善, 惩罚力度不够

美国仿制药丑闻, 引发了公众对 FDA 的不信任, 这更多来源于法律法规的不完善与惩罚力度不够, 让一些制药公司的犯罪成本降低。丑闻发生前, FDA 对数据造假、行贿的公司及当事人并没有明确的惩罚政策, 这让许多公司敢于大胆冒险尝试。《仿制药实施法案》的出台, 拉开了美国对仿制药严格监管的序幕。

我国自 2007 年对药品注册要求提升后, 仿制药质量的准入门槛得到大幅提高, 这让我国仿制药在技术层面上得到了质的飞跃, 许多品种的质量已经可与国际大型制药公司媲美。但相应的法律法规还不够明朗, 惩罚力度不够, 这样无法

从根本上杜绝造假、行贿等危害仿制药行业发展的行为。2015 年 CFDA 对药品行业的整顿，势必会起到一定的约束作用，但为了长治久安，一部法律的出台更是让人期待。

3. 造假手段、方式

美国仿制药丑闻的造假手段和方式主要集中在生物等效性试验方面。如用购买到的专利

品牌药冒充自己生产的仿制药进行生物等效性试验。此外，还公然将改头换面的专利品牌药，代替自己的仿制药样品送交 FDA 检验。

我国 2015 年临床数据造假也集中在生物等效性环节，相比于美国购买原研药品来开展仿制药生物等效性工作，我国的生物等效性实验数据造假更是五花八门。“选择性使用数据”、“试验用药品不真实”、“虚假数据”、“修改数据”、“原始记录不完整”、“数据不可溯源”、“隐瞒弃用试验数据且未给出理由”、“临床试验过程不可溯源”等等。

中美两国临床试验数据造假的不同点

1. 数量范围不同

美国仿制药丑闻最终结果为，数百个 ANDA 最终被撤回，22 家公司和 70 名个人（制药公司和 FDA 雇员）受到刑事定罪。而截至到目前为止，国内已有上百家企业主动撤回注册申请，而主动撤回的注册申请数量“破千”指日可待。我国药审中心主要承担国内仿制药企业的药品注册申请，而美国 FDA 面对的却是全球的注册申请，由此可见，我国此次药品临床数据造假规模着实惊人。

2. 重灾区不同

美国仿制药丑闻的重灾区主要集中在生物等效性方面，试验制剂来源于原研制剂，主要是在真实性方面进行造假。而我国临床试验数据造假在真实性、规范性、完整性等方面均有问题。真实性方面编造数据、篡改数据、瞒报数据、原始数据无法溯源、试验用药品不真实等等。规范性、完整性等方面如实验数据缺失、违反 GCP 相关规定的行为等等。

3. 操作手段方式中的技术含量不同

美国仿制药丑闻案主要是药品来源方面存在问题，原研药与原研药一起做生物等效性实验，结果自然是令人满意的，这很容易蒙蔽 FDA 审评工作人员。我国

数据造假方面相对而言就比较低端了。数据的规范性和完整性方面出现问题，比比皆是，这些面子工程都不舍得做，其仿制药质量可想而知。有些数据造假的例子甚至可笑至极，企业竟然拿自己的受试样品作为参比样品进行试验，这简直是在和药审中心的老师们开玩笑。

通过美国 FDA 对丑闻的补救工作来思考我国下一阶段药监工作

在这里，生物谷小编认为一部严格的法律出台是最有效的解决办法。

1993 年，美国颁布了《仿制药实施法案》，修正了《食品、药品和化妆品法》，为防止药品注册申报材料的作弊提供了预防措施，并授权 FDA 可矫正任何犯罪行为，规定了强制性永久撤销作弊人员在制药行业的从业资格。

不久前，国家食品药品监管总局、公安部、高法院、高检院、国务院食品安全办联合印发了《食品药品行政执法与刑事司法衔接工作办法》，五部门联合工作自然使食药总局在打击违法犯罪力度方面得到提升。这不仅仅是给予了食药总局更多的权利，也是国家整顿药品行业的决心。虽然，一部优秀的法案出台不能急于求成，但《工作办法》毕竟不能与法律相提并论，行业的肃清有待于一部严格的法律出台。

2015 年我国新药申报和审结现状对比

我国年累计申报量指的是最近一年的国内累计申报量，不包括补充申请和复审数据。我国年累计审结量指的是不包括补充申请和复审的最近一年的国内累计审结数据。通过年累计申报量和年累计审结量可以看出我国申报和审结趋势。

截止至 2015 年 1 月 1 日，咸达数据 V3.2 发现我国 2013 年申报量为 3944 个，2014 年 1 月起年累计申报量升至 4000 个以上，整体维持上升趋势直到 2015 年 4 月年累计申报量更是超过 5000 个，2015 年 7 月年累计申报量到达最高峰值 5283 个，然后年累计申报量开始下降。2015 年申报量为 4890 个，较 2014 年 4724 个增长 3.5%。

我国 2013 年审结量为 2334 个，直到 2015 年 4 月都是维持非常稳定的年累计审结量在 3000 个以下的水平。2015 年 5 月当月的审结量为 1367 个，拉动了 2015 年 5 月的年累计审结量超过 3000 个达 3758 个，年累计审结量一直保持增长的趋势，2015 年 8 月年累计审结量超过 4000 个，2015 年 11 月年累计审结量

第一次超过年累计申报量且年累计审结量超过 6000，2015 年审结量为 8482 个，较 2014 年的审结量 2641 个增长了 221%。以上数据可以看出 CDE 的审结速度加快。

2015年申报量vs审结量



化药

化药 2013 年申报量为 3627 个，一直保持上升趋势，2014 年 6 月年累计申报量超过 4000，2015 年 7 月同样到达年累计申报的最高峰值为 4977 个，开始下滑，2015 年申报量为 4609 个，较 2014 年申报量 4440 增长 3.8%。

化药 2013 年审结量为 963，直到 2014 年 10 月年累计审结量都在 1000 个以下，2014 年 11 月年累计审结量升至 1044，2015 年 10 月年累计审结量升至 2716 个，11 月为 4393 个，2015 年审结量为 6699 个，化药第一次年审结量高于年申报量，年审结量增长率更是高至 517%。

2015年中药申报量vs审结量



中药

中药方面，2013 年申报量为 143 个，年审结量为 160 个，年审结量高于年申报量。2014 年 1 月至 2015 年 4 月年累计申报量和年累计审结量都在 100~150 个左右，2014 年年累计审结量和年累计申报量互有高低但通常是年累计审结量

低于年累计申报量，2015 年 1 月起年累计审结量高于年累计申报量且年累计审结量保持上升趋势，年累计申报量则维持下降的趋势，2015 年申报量更是降到 85，较 2014 年申报量下降 28.6%。2015 年中药审结量则首次升到 300，较 2014 年审结量 112 个增长 168%。



生物制品

生物制品是“十三五”医药制造等重点规划类别。咸达数据 V3.2 发现生物制品的年累计申报量一直维持 150 个至 190 个之间，2015 年 11 月是年累计申报量最高值为 186 个。2013 年审结量是 68 个，此后一直维持上升，2014 年 10 月年累计审结量升至 100 个以上，2015 年 11 月也是累计审结量三年的最高值为 188 个也是首次年累计审结量超过年累计申报量。但是 2015 年年审结量 172 个低于年申报量 179 个。2015 年生物制品的年申报量增长率为 17%，而年审结量增长率为 33%。



重大专项

2013 年重大专项年申报数量为 47 个，2014 年重大专项年申报数量为 57 个，重大专项年累计申报量在 2013 年 12 月至 2015 年 7 月期间通常都是 41~66 之间

范围，然而 2015 年 8 月起重大专项年累计申报量跌到 40 个以下，2015 年重大专项年申报数量为 37 个，较去年同期下降 35%。2013 年审结量为 43 个，2014 年审结量降到 39 个，2013 年 12 月至 2015 年 3 月年重大专项年累计审结量从来没有突破 45。2015 年 4 月重大专项的审结量首次突破 50，更是首次年累计审结量超越年累计申报量，之后年累计审结量整体趋势上升，2015 年审结量更是升至 74，年增长率 89.7%。



特殊审批品种

特殊审批品种方面，咸达数据 V3.2 发现年累计申报量一直保持整体平稳增长偶尔小有波折的态势，2013 年特殊审批申报量为 144 个，2014 年为 162 个，2015 年为 179 个，2015 年年增长率为 10.5%。特殊审批品种 2013 年审结量为 100，2014 年至 2015 年 3 月年年累计审结量在 110 至 85 之间幅度波动。2015 年 4 月后开始增长，2015 年特殊审批品种的审结量升至最高值 164，年增长率为 78%，但仍低于特殊审批品种的年申报量。

总结

从趋势上看，审结和申报在 2015 年 8 月之后呈现两种不同的趋势：2015 年 8 月国务院提出解决积压药品审评审批任务后，CDE 整体审结情况大有改善，年累计审结数量呈现上升趋势。由于审批政策不明朗，许多企业选择观望态度，重新评估各自的产品立项计划，2015 年 8 月后年累计申报量呈现稳定偏下降趋势。

专题报告——互联网+

深度好文！“互联网+”为移动医疗提供的七大有力武器！

国务院发文表态支持“互联网+”，带来相关政策支持的同时，也提出了不少新任务。完成所提任务的难度如何？移动医疗又该怎么借助“互联网+”东风，实现循序推进？快来看“互联网+”为移动医疗提供的七种有力武器！

武器之一：以线上线下连接解决患者“心塞”难题

“互联网+”可以解决医疗行业哪些“心塞”问题？超过 7000 个医疗政务微信公众号正在帮助众多医疗机构优化医疗流程、提高医疗效率，直击“三长一短”、医患关系紧张、三甲医院人满为患、看病贵、看病没“售后服务”等“心塞”问题。“互联网+”医疗有助于优化就医体验。预约挂号、分诊导诊、检查检验报告查询、支付结算等就医全流程的互联网化与再优化，能够有效节省排队候诊时间，进而缩短看病出行时间。同时还能有效分流医院挂号窗口和缴费窗口的压力。

“互联网+”医疗有助于改善医患关系。移动健康管理、在线问诊等可以让医生在线充分倾听患者需求。电子病历记录、电子处方等技术有助于患者获得更高质量的诊疗服务，从而提高患者满意度。

“互联网+”医疗有助于改变健康管理方式。可穿戴设备、健康管理软件等为互联网+医疗提供了全新的技术手段，可以帮助消费者持续了解自身的健康状况，从而调整生活习惯、加强身体锻炼、做好疾病预防。这又能够提高全民健康水平，减少医院看病次数，帮助降低医疗机构压力。

“互联网+”医疗有助于降低医疗成本。基于远程医疗、可穿戴设备等技术，患者可及时获得医疗信息与医疗支持，主治医生可对患者情况进行持续跟踪、合理用药，可有效降低患者的就医频次和医疗费用。

武器之二：由慢病管理切入“60+”医疗健康服务市场

什么是互联网医疗的“60+”市场？大健康产业顶层设计专家罗百辉表示，随着互联网医疗产业的不断扩大，直接或间接服务 60 岁以上人群的初创项目，正越来越多地吸引各方主体参与。面向“60+”消费者的慢病管理、健康服务、养老服务，逐渐成为互联网医疗的重点。

“60+”医疗健康服务是庞大市场。“60+”医疗健康服务是指面向 60 岁以上人群提供的互联网医疗产品与服务。自 1964 年起，中国老龄化曲线一路向上。截至 2014 年底，中国 60 周岁以上人口达到 2.12 亿，占总人口的 15.5%，

成为世界上第一个老年人口破 2 亿的国家。人口老龄化将对健康养老服务、医疗保健的需求明显增加。据统计，老年群体对医疗健康的需求是青年人的 3-5 倍。

慢病管理是“60+”的刚需市场。慢性病是占用医疗资源最高的疾病之一，约占 70%的医疗卫生费用。而老龄人口是慢性病的主要群体。据 BCG 和 SwissRe 联合发布的报告预测，65 岁以上老龄人口患冠心病、高血压、糖尿病、哮喘、关节炎等慢性疾病的概率是 15~45 岁人口的 3~7 倍。中国 60%以上老人患有慢性疾病，人口超过 1 亿。基于互联网进行慢病管理，对降低医疗成本具有明显优势。例如，美国糖尿病患者研究表明，慢病管理可使医疗费用降低 42%。因此，面向老年人口的远程检查和监测、生活方式管理、可穿戴式给药、药物依从性管理等医疗健康服务将有广阔的发展空间。腾讯于年初推出的血糖仪“糖大夫”正是这样一款医疗设备，通过将设备测得的血糖数据同步到微信上，从而达到远程及时监控父母血糖水平的目的。

但需要注意的是，相比年轻群体，老龄人口对互联网普遍存在认知和应用障碍。CNNIC 报告显示，截至 2014 年底，中国 60 岁及以上的网民仅占网民总数的 2.4%。这就需要在产品研发和市场推广中针对老龄人口特点加强用户宣传与培育。

武器之三：瞄准细分领域升维发展医疗可穿戴设备

可穿戴设备在医疗领域有哪些玩法？可穿戴设备的医学价值日渐凸显。用户认知率的提高直接拉动我国可穿戴设备市场在 2014 年实现了 200%以上的增长，销售额达到 45.5 亿元。健康监测设备品牌 Fitbit 上市首日股价暴涨 50%更增强可穿戴设备在医疗健康领域的发展信心。2014 年，我国互联网医疗 14%的融资资金投向了可穿戴设备。互联网艾美仕咨询(IMS)报告称，健身和医疗可穿戴设备将在可穿戴设备市场占据 60%乃至更多份额。瑞士公司 Soreon 研究预测，到 2020 年可穿戴设备能帮助挽救 130 万人的生命。

我国现阶段医疗可穿戴设备功能不强。国内医疗健康可穿戴设备已超过 150 款，主要面向大众、儿童、老人、女性、婴幼儿和孕妇等群体，提供对运动、睡眠、体温、心率、血压、皮肤水分、孕妇胎心、脑电、体围等体征数据的记录和监测功能。由于缺乏“杀手级”应用，现有设备的同质化竞争问题突出。其中重要原因在于现有可穿戴设备的医学价值相对较小，没有契合用户刚需，导致用户参与度不高。

未来医疗可穿戴设备的创新方向。从国外发展情况看，医疗可穿戴设备往往专注于医疗技术细分领域的产品创新和应用。1. 记录更精细化体征数据的可穿戴设备。除了记录常规体征数据外，还可记录皮肤温度、眼球活动等数据。2. 具备血糖、甲状腺、眼部疾病等检测功能。例如 ScrippsHealth 公司的纳米传感器可通过注射进人体来检测患者的血糖水平。3. 具备生物识别、提醒功能。Bionym 公司研发的 Nymi 腕带可以通过心跳数据来生成唯一的 ID 并解锁设备；LirScientific 公司研发的 Brightly 设备通过生物传感器提醒慢性病尿失禁患者应该小便的时间。4. 针对特定人群的可穿戴设备。比如适合老年人使用的健康腕带，能帮助父母监测宝宝睡眠、心率等信息的婴儿脚环等。

武器之四：将医疗数据转化成生产力

“互联网+”医疗，可以共享、开放哪些数据？人工智能系统 Watson 在“阅读”全部 7 万份相关数据资料基础上，短时间内发现了 8 个新的标靶药物。而靠人工研究，全世界所有肿瘤研究人员每年可能仅能发现一个新的潜在标靶药物。

医疗数据爆发式增长，并呈现复杂多元特征。传统意义上，医疗数据包括病人基本数据、入出转院数据、电子病历、诊疗数据、护理数据、医学影像数据、医学管理、经济数据等产生于医院的临床数据。随着智能设备和电子病历普及引发医疗数据呈现几何倍数增长，医疗数据更包含了可穿戴设备收集的自我量化数据、网络数据、医学研究或疾病监测的数据等所有与医疗健康相关的数据。这些数据与个人生命息息相关，不仅重要、敏感，而且更具复杂性和多样性。据统计，到 2020 年，全球医疗数据将急剧增长到 35ZB，相当于 2009 年数据量的 44 倍增长。基于如此庞大的数据进行分析、应用对临床操作、付款/定价、药物研发、公众健康等都有着巨大的作用。麦肯锡在其研究中指出，排除体制障碍，大数据分析可以帮助美国的医疗服务业一年创造 3000 亿美元的附加价值。

我国医疗数据共享、开放面临“三座大山”。一是数字化程度不高导致“原材料”缺乏。我国医疗行业每年的 IT 投入规模仅占卫生机构支出的 0.8% 左右，远低于发达国家 3%-5% 的水平。电子病历、影像存储和传输系统、体检中心管理系统等临床信息系统的实施比例均不足 50%²。二是标准不统一导致数据无法流动。由于数据采集交换标准、接口不统一，医院内部及医院之间多无法实现互联互通，医疗数据的离散分布削弱了医疗系统的数据整合和挖掘能力。三是隐私壁

全导致数据无法大规模使用。医疗记录、疾病档案往往涉及个人隐私，但如何对数据进行脱敏和规范管理，以保证在不泄露个人隐私的前提下实现医疗数据的深度应用，还缺乏完善的制度保障。

我国或许可以这样开放共享医疗数据？一是医疗服务消费者端数据的标准化与开放共享。这涉及患者满意度调查、药物不良反应、可穿戴设备采集的健康数据等。FDA(美国食品药品监督管理局)向社会开放的第一批数据就是 2004-2013 年 FDA 收到的药物不良反应的数据。对医生进行评价和的医疗领域的“大众点评”网站在美国已有 40-50 家。二是基于医联体、医生集团等实现区域数据共享。医联体通过纵向医疗数据的打通共享，有利于抑制医院过度医疗、重复检查、重复用药。自 2008 年至 2014 年 2 月底，上海医联工程的实施为病人累计节约近 8000 万元的医疗费用。三是鼓励互联网公司与医疗机构合作共享数据。腾讯近期与贵州百灵达成“互联网+慢性病医疗服务”战略合作，双方将依托腾讯丰富的用户数据基础，构建慢性病用户大健康数据中心，贵州百灵则基于这些数据研发、生产、临床检测相关药物，为患者提供全面的远程医疗咨询、管理与诊疗服务。

武器之五：鼓励医生/医院主动拥抱互联网

互联网+医疗，是谁羁绊了你飞翔的翅膀？医生资源有限，即便是“互联网+”也难以逾越知识密集型的专业壁垒。互联网通过降低信息不对称虽然可以提高医疗资源和患者需求之间的匹配效率，但无法在短时间内快速增加医疗资源——特别是医生——供给。因为医疗行业属于知识密集型行业，具有较高的专业壁垒。相比英国每 10000 病人配有 27.4 名医生的水平，我国仅能达到 17.4 人，优质的医生资源极度稀缺。通过先进的科技手段提高医生的工作效率，虽可以在一定程度上弥补医生的短缺，但仍是医生的参与为首要条件。因此，如果“互联网+”医疗，没有医生/医院的深度介入，医疗资源分布不均等问题就得不到实质解决。

医生/医院需主动拥抱互联网，推动“互联网+”向诊疗环节渗透。美国政府很早就从政策和财务两方面鼓励互联网等信息技术在医疗中的应用，以提升医疗服务质量和减少浪费。医生/医院的强力驱动，催生出一大批为之服务的业态和公司。在美国移动医疗的七大商业模式中，为医生/医院提供“互联网+”服务是主流模式。全球第一家上市的移动医疗公司 Epocrates 通过智能手机 App

为医生提供全面的用药和临床参考，其用户覆盖了全美 80% 的临床医生。加拿大创业公司也多以为医生提供诊断服务为主，例如 Cogniciti(检测老年痴呆症)、Eyeread(诊断儿童学习障碍)、Figure1(医学图像和病历数据库)。调研公司 AlliedMarketResearch 经统计，诊断、监测和治疗三项服务在全球移动健康服务领域已经占到了该市场 74% 的份额。

国外版的“互联网+”医疗，我们可以借鉴什么？

国外面向医院、医生、零售药房、制药企业的“互联网+”医疗创新加速涌现和迭代，在提高医生工作效率、扩展服务时空性、最大化医疗资产利用率、加快新药研发速度等方面表现突出。

借鉴 1: Epocrates: 为医生提供手机端的临床信息

Epocrates 成立于 1998 年，是全球第一家上市的移动医疗公司。其服务形式是为医生提供手机上的临床信息参考，其主打产品是药品和临床治疗数据库。公司用户超过 100 万人，约有 80% 的美国医生使用该 Epocrates 的产品。这款软件有着数以千计的处方药和非处方药信息，包括药效、副作用、剂量、药物相互作用、价格、医保情况等，可为医护人员提供便利的查询功能，并且还有许多其他专业医疗功能，甚至还能通过软件进行医疗计算。基于 Epocrates 服务，医生每天可节省 20 分钟以上的临床决策时间。

借鉴 2: 在零售药房开诊所

美国最大的零售药房西维斯(CVSCaremarkCorp)首创在零售药店里开展 MinuteClinics 小诊所服务，主要为消费者提供三大类疾病诊疗服务：普通疾病服务，轻微外伤以及皮肤病服务，面向慢性病患者的健康状况监测服务。每个诊所配有一套计算机辅助决策系统和一位有经验的医生。医生不需要在诊所办公，护士或实习医生有问题可随时打电话求助。病人的每次就医信息，都会被记录下来。患者的电子病历也可以与其他医疗机构共享。沃尔格林(Walgreens)、克罗格、沃尔玛等也都开设了类似 CVS 的服务。这类店内诊所不需要预约或等很长时间，而且服务周到、成本更低。全美 10% 的儿童和 16% 的成人都使用过这类服务。

借鉴 3: 医疗设备领域的“Uber”

Cohealo 是一家总部位于佛罗里达州的医疗初创企业，成立于 2012 年。他们开发了一系列技术与工具，帮助医院最大化地使用其最昂贵的医疗设备。公司

发现设备每提高 5% 的使用效率，可降低 20% 的设备成本。因此该公司致力于帮助医院最大化现有资源设备的使用效率，从而提高服务质量和盈利水平。该公司目前在 4 个领域为医院提供解决方案：Cohealo+C-Suit，Cohealo+Finance，Cohealo+Clinical，Cohealo+SupplyChain。主要通过连接所有的设备以消除出租或购置设备的冗余量。号称“医疗设备领域的 Uber”的 Cohealo 于 2013 年 10 月拿到了 150 万美元的种子融资。

借鉴 4：Mousera：重新定义新药研发模式

塔夫茨(Tufts)药物开发研究中心数据显示，一款新药从研发到 FDA(美国食品药品监督管理局)批准，平均成本高达 25 亿美元。其中较高的药物失败率在很大程度上拉高了研发成本。而旧金山湾区医疗创业公司 Mousera 正致力解决“药物研发数据收集和分析方式落后”的痛点问题，从而提升数据价值，加速临床前药物的发现和开发。基于 Mousera 的平台，研究人员可以设计、运行和分析实验，并迅速获得结果，更准确地预测药物对人体的作用。目前该公司已进入 B 轮融资阶段，获得 2000 万美元的融资。

武器之六：用资本驱动以医疗资源为核心的新业态发展

“互联网+”医疗的吸金力量有多强大？尽管对医疗创业项目的大多数投资都处于烧钱阶段，但投资者普遍认为这只是黎明前的“战略性亏损”，对医疗健康的投资热情丝毫未减。据不完全统计，2015 年上半年，我国医疗健康市场共发生 66 笔融资，已披露融资规模达 34 亿元。

“互联网+”医疗资本价值高涨，2014 年创近 10 年新高。2010 年起，各路资本大规模涌入医疗健康行业。2014 年，融资数量和融资金额均创新高，全年披露融资金额超过 77 亿元。2015 年 1-6 月医疗健康募集的资金更是 2013 年全年的 2 倍。其中医药电商“壹药网”凭借 C 轮融资 4.5 亿元的佳绩，成为目前单笔融资额最高的项目。

医药电商、健康管理、医疗信息化是资本热捧的三大细分领域，多处于成长初期。按各领域披露额看，2015 年上半年，医药电商融资 14.6 亿元(7 笔交易)，健康管理融资 9.9 亿元(30 笔交易)，医疗信息化融资 5.3 亿元(7 笔交易)，分列前三。医疗健康硬件、辅助医生治疗的软件的投资规模约 6000 万元，相对较低。

从投资轮次看，“互联网+”医疗仍处于发展初期，84%以上的融资属种子天使和 A 轮，B、C 轮及以上轮次投融事件较少，仅有 9 笔。

投资重点应由以消费者为核心向以医疗资源为核心的互联网医疗创业项目转移。目前资本市场上的项目多以消费者为核心，提供挂号预约、在线咨询、健康社区、慢病自我管理等功能。这些项目普遍面临商业模式不清晰、用户粘性不高、可持续性不强等问题。反观国外互联网医疗的融资项目，除了以消费者为核心的健康 IT 项目外，还有很多以医生为核心的创业项目，涵盖辅助诊断工具、管理患者、监测药品不良反应、临床会诊、与患者沟通、医学研究等功能。这些应用可以帮助医生提高诊断效率和水平、降低医疗成本。医生应用的积极性高，进而导入 C 端用户，从而双向增强医生和消费者的参与度和粘性，进一步凸显互联网+的价值。

武器之七：推动政策同步突破

互联网+医疗可以形成多大的增量市场？大健康产业顶层设计专家罗百辉认为，互联网+医疗是一个规模以百亿元计算的庞大市场。医疗体制改革加速、资本密集涌入、信息技术的快速发展以及需求的加速释放等多因素叠加推动下，移动医疗健康设备、互联网医疗健康服务、在线诊断产品和服务、医药电商等细分市场将逐步放开，形成产业规模。数据显示，2014 年中国互联网医疗市场整体规模为 113.9 亿元，2017 年将达到 365.3 亿元，有望成为仅次于美国的全球第二大医疗健康市场。

但是，我国现有医疗体系下，医院和医生普遍缺乏基于“互联网+”提高诊疗质量、降低医疗成本的动力，医药电商、远程医疗、在线诊断、“互联网+”慢病管理等细分市场的发展也需要医药分离、自由职业、医保支付改革、数据共享等政策的同步落地。因此，解决现有医疗体系面临的本质问题，“互联网+”医疗百亿级市场的解封，都需要政策上的同步突破。

“互联网+”医疗要过几道坎

当“互联网+医疗”的概念风生水起，当互联网的创业者争抢着跨界、融合，一些先行者和旁观者提醒大家“冷静”。他们说，“互联网+医疗”要迈上快车道，不仅需要解决技术上的难题，更要解决法律和受众体验的考验。

【法律坎】 目前，我国《执业医师法》和《互联网医疗保健信息服务管理办法》明确规定，不得从事网上诊断和治疗活动，医师经注册后可以在医疗机构内执业，禁止未经亲自诊查、调查，签署诊断、治疗、流行病学等证明文件。但在网络医疗行为中，医师无需面对面亲自诊断病人正是其最大特点，实施网络诊疗活动将存在巨大的法律风险。

【医患坎】 由于医务人员无法亲自诊查，医患不能面对面充分交流，可能导致双方对治疗方案和替代性方案利弊讨论不够充分，不能确保患者在充分知情的情况下签署知情同意书，这样也会面临医疗风险。同时，受患者接受度和对医疗质量、医疗安全的担忧，网络医疗面临的医疗纠纷和医患矛盾可能更加突出。

【隐私坎】 目前国际上都没有标准来保护通过电子手段收集的患者个人信息，也没有强制执行机制追责违规从业人员，患者隐私暴露的风险大大增加。

【受众坎】 目前，“互联网+医疗”的商业模式普遍依靠服务赚钱，按次或时间收费。在中国，服务不值钱，普通患者只相信名医，只相信大医院，如果服务是顶尖专家提供，会好些，但也不会有多少。在技术问题上，智能手机普及的时代，移动医疗一定要依靠手机来做，与运营商捆绑，收取月服务费，增加终端用户成本，难以做大市场。此外，中国严重的医患纠纷也让医生不敢采用新手段。