

生物产业动态

2017 年 第十一期

(总第一百一十一期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
2017 全球市值最高药企 TOP10 , 强生仍是 NO.1.....	1
2018 年 , 医疗行业将面临的十大挑战.....	2
2017 年各国生物制药行业竞争力排行榜 , 中国属新兴市场.....	4
深度剖析 : 医药全球化的三大趋势.....	7
国内动态.....	10
三生制药华南总部落户松山湖——生物技术产业助力广深科创走廊建设	10
下一代测序技术临床应用现状和发展趋势.....	13
【糖尿病日】糖尿病市场全景 : 国内外 TOP 10 品种对比.....	16
融资超过 20 亿 ! 探秘疯狂融资背后 , 肿瘤检测的吸金逻辑.....	22
专题报告—生物类似药.....	26
国内生物类似药空白市场有望打破.....	26
生物类似药的市场发展与面临的挑战	29

国际动态

2017 全球市值最高药企 TOP10 , 强生仍是 No.1

11 月中旬, GEN 网站刚刚推出过“2017 市值最高的生物技术公司 TOP25”榜单, 安进以 1290.9 亿美元的市值稳居第一, 吉利德位居第二。

现在, GEN 又最新发布“2017 年全球市值最高的制药企业 TOP10”名单, 并总结: 成绩比 2016 年好!

总市值: 2017 好于 2016!

总体而言, 10 家药企的总市值达到 1.722 万亿美元, 相比于去年的 1.568 万亿美元, 上涨了 9.8% (比 2015 年的 1.626 万亿上涨了 5.9%)。

截止 2017 年 11 月 9 日, 纽约证交所 ARCA 制药类指数同比上涨 7.8%, 达到 535.86 美元; PowerShares 动态医药 ETF (PJP) 也同样出现了涨幅, 达到 62.91 美元; iShares 美国生物科技交易所交易基金 (IHE) 在过去 12 个月增长了 3.5%, 达到 150.31 美元。

GEN 分析, 一帆风顺的背后有 5 个关联因素: 大多数畅销药物销量持续增长; FDA 获批药物数量上升; 特朗普政府对于公司推行的减税计划; 任何旨在降低处方药价格的政策尚未落实; 制药企业从重磅交易转向小型的“闪电式”收购项目。

强生依然第一, GSK 跌出榜单

对比 2016 年 TOP10 榜单, 有 9 家企业依然成功位列 2017 名单中, 除了葛兰素史克 (GSK, 市值为 872.9 亿美元, 比去年下降了 16%), “后来居上”的是礼来 (Eli Lilly, 去年以 866.3 亿美元的市值排名第 11 名)。

再细看今年的榜单, 除了默克 (Merck & Co.) 之外, 所有公司的市值都比去年同期有所增长。2017 年 10 月 27 日, 默克公布第三季度成绩: 相比于 2016 同季度的 105.36 亿美元下降至 103.25 亿美元 (降低了 2%)。默克的销售业绩也下降了 3%, 至 92 亿美元。这很大程度上与其降胆固醇药物 Zetia (ezetimibe)、Vytorin (ezetimibe/simvastatin) 先后失去美国独占市场、旗下抗生素产品 Cubicin 以及抗炎药物 Remicade (infliximab) 面临同类仿制药竞争有关。

以下是截止到 11 月 9 日, GEN 网站统计的全球市值最高的 10 家制药企业名

单:

排名	2017		2016		股票代码
	公司	市值 (10亿\$)	市值 (10亿\$)	排名	
1	强生 (Johnson & Johnson)	378.61	321.77	1	NYSE (JNJ)
2	诺华 (Novartis)	215.87	208.48	2	SIX Swiss Exchange (NOVN)
3	辉瑞 (Pfizer)	208.07	206.47	3	NYSE (PFE)
4	罗氏 (Roche)	198.61	171.88	4	SIX Swiss Exchange (ROG)
5	艾伯维 (AbbVie)	153.59	103.15	7	NYSE (ABBV)
6	默克 (Merck & Co.)	152.31	170.92	5	NYSE (MRK)
7	赛诺菲 (Sanofi)	114.74	101.55	8	Euronext Paris (SAN)
8	拜耳 (Bayer)	106.57	87.64	10	XETRA (BAY)
9	百时美施贵宝 (Bristol-Myers Squibb)	101.27	92.67	9	NYSE (BMY)
10	礼来 (Eli Lilly)	92.29	86.63	11	NYSE (LLY)

数据整理自 GEN 官网

2018 年，医疗行业将面临的十大挑战

伴随全球医疗保健支出的显著增长，全球医健行业的呈快速稳定发展态势。医健行业的发展主要得益于全球人口（尤其是老龄化人口）的增长、城市化进程的加剧以及慢性疾病与并发症治疗需求的增加。另外，行业的稳步增长与临床研发与创新、政府扶持、临床治疗可及性改善等因素也息息相关。虽然行业在增长，但是医健行业的发展仍需面对很多挑战和阻碍。

根据 WHO 的行业分析数据，全球医疗健康产业的支出所占的 GDP 份额将由 2015 年的 10.4% 上升至 2020 年的 10.5%，同时到 2020 年，全球医疗健康支出将从 2015 年的 7 万亿升至 8.7 万亿，年均复合增长率为 4.3%。

随着全球医疗健康产业持续稳定增长，也要看到繁荣背后会影响未来医健行业发展的抑制因素。根据最近由 Healthcare Executive Group 进行的一项调查：2018 年里，临床数据分析、人口卫生服务机构状况和基于疗效的支付体系将是该年度里排在前三位的行业挑战。

下面这 10 项条目是来自各个医疗公司领导人确认和认同的来年挑战：

1、临床及大数据分析

大数据和临床研究数据在未来将会更大程度地用于改善患者的治疗研究中。制药公司需要向患者提供相应服务以让患者更好的收集、分析和理解他们自己的健康数据和健康状况，增强患者在临床中的参与度，而这也是医药行业主要的挑战。医疗健康公司需要建立一个用于收集和分析医疗健康数据及健康状况的完善安全的数据库，用于满足患者的临床需求。

2、卫生服务机构关注点

无论是政府机构还是行业公司都应该将人口健康战略付诸于实践，同时还要明确影响健康的社会性因素。政府、纳税人和医健提供者正在逐渐认识到，为了更好地管理人口健康及遏制医疗成本上涨，整个行业需要更多地关注健康相关的社会影响因素。

3、基于治疗价值的支付体系

伴随医疗费用持续增长的压力，医疗健康公司需要通过特定的方式降低自己的医疗成本并改善医疗服务质量。基于疗效的付费模式具有颠覆传统的医疗及商业模式的潜力。建立基于临床治疗效果的支付体系和相应的数据基础设施以最大化基于价值的医疗报销途径，这在未来将变得越来越重要。

4、提高成本透明度

从立法或者消费者角度来看，都希望可以加强医疗健康服务及产品的透明度。公司应该致力于透明度的提高同时避免频繁涨价，这将可以重建消费者、临床医生及医疗保险公司对企业的信任，医疗健康公司同时也要向立法者作出成本透明度承诺。成本控制将始终是未来医疗健康行业发展的最主要障碍。

5、消费者获得整体健康

医疗卫生范畴不仅包含老百姓的幸福状况，同时也包含他们的社会和经济环境。加强基于疗效的付费模式旨在促进医疗卫生机构避免可能发生的高昂的医疗问题并提高人口的整体健康状况。医疗健康行业的参与者需要了解每个群体的独特的饮食需求。

6、网络安全

保证每一个病人就医信息的安全是非常重要的。根据最近美国政府的一项关于改善医健行业网络安全的报告，其中研究者总结了六项关键的急需解决问题：

定义和简化领导力、医疗健康网络安全的管控和期待；医疗设备和医疗信息技术安全与适应力的改善；加强必要的医疗队伍能力，以确保他们拥有足够的网络安全意识和技术能力；通过网络安全意识和教育手段提高应急能力；创造用于保护研发成果及知识产权的机制；提高行业风险、威胁相关的数据共享。

7、医疗改革

随着政府官员不断的提出废除、更换或修改现行医疗法律的计划，拥有一个标准化、一致的、可保证当今高度监管下全球医疗健康环境合规性的方法变得尤为重要。各种规模的机构将继续去遵守非常复杂的和不断变化中的全球、区域性以及特定的行业法规。

8、移动健康技术的应用

电子技术可以被特别用于改善疾病管理和数据收集。医疗健康公司应该考虑建立一套纳入了非传统因素以及医疗实践之外知识来源的生态系统。公司还应该考虑在规模投入之前建立试点机制，积极接受变化，评估新的收入来源。

9、药品成本过高

医疗健康公司正在寻求策略以解决处方药物成本的增加问题，这也是整个行业最大的挑战。医疗健康公司应该将成本透明化并避免频繁的价格上涨，用来重新建起患者、临床医生及保险公司对医疗提供者的信任。

10、改善患者体验

健康和安全保障服务、患者门户网站、健康教育资料是改善患者参与度的关键要素。医疗保健公司应该对医健工具和流程进行更多的投入，以更好地了解目标市场和客户群体需求，改善患者体验，与如今的高知情医健消费者建立更友好的关系。

2017 年各国生物制药行业竞争力排行榜，中国属新兴市场

近日，咨询公司 Pugatch Consilium 发布了一份《2017 年全球各主要经济体生物制药行业竞争力及投资环境指标》(Biopharmaceutical Competitiveness & Investment, BCI) 的研究报告。研究发现各经济体在创新方面推出不同政策是影响生物制药竞争能力和投资环境发展的主要因素，那些较早出台明确政策鼓励创新的国家均走在生物制药领域的前列。中国在这份榜单中处于中下游的位置，

一方面说明中国的生物制药行业创新和竞争力还比较低,另一方面也表明中国医药行业的发展潜力巨大。

这项研究报告是从5个方面对世界各主要经济体的BCI进行评分,满分是100分。5个方面分别是:科技实力及基础设施、临床研究情况和框架体系、监管体系(药物审批、质量控制和药物警戒性)、市场准入及资金供应、知识产权保护情况。问卷的调查对象是跨国生物制药公司的中高级以上的管理者,对各经济体影响生物行业创新能力和投资环境各种因素都有很深入的认识,所以调查问卷可以在很大程度上反映真实情况。

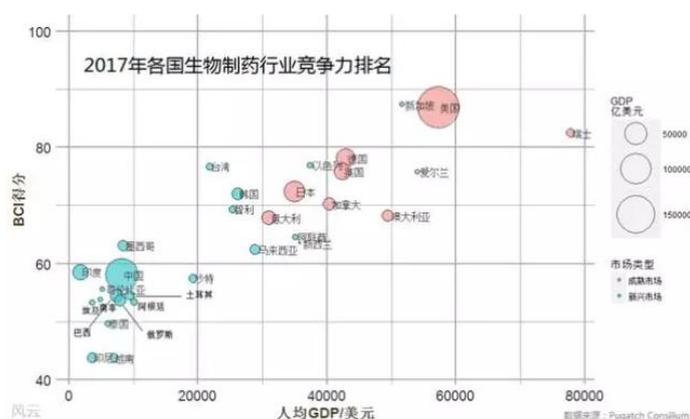
Pugatch Consilium公司根据调查结果,用统计学方法对各国生物制药行业竞争力及投资环境(BCI)进行量化,得分排行榜如下:

2017年生物制药行业竞争能力及投资环境排名

TOP	经济体	BCI得分	市场类型
1	新加坡	87.36	新兴市场
2	美国	86.89	成熟市场
3	瑞士	82.49	成熟市场
4	德国	78.11	成熟市场
5	以色列	76.97	新兴市场
6	台湾	76.76	新兴市场
7	英国	75.88	成熟市场
8	爱尔兰	75.8	成熟市场
9	日本	72.42	成熟市场
10	韩国	72	新兴市场
11	加拿大	70.27	成熟市场
12	智利	69.39	新兴市场
13	澳大利亚	68.22	成熟市场
14	意大利	67.9	成熟市场
15	阿联酋	64.64	新兴市场
16	新西兰	63.51	成熟市场
17	墨西哥	63.08	新兴市场
18	马来西亚	62.44	新兴市场
19	印度	58.58	新兴市场
20	中国	58.04	新兴市场
21	沙特	57.5	新兴市场
22	哥伦比亚	55.6	新兴市场
23	巴西	54.5	新兴市场
24	土耳其	54.48	新兴市场
25	南非	53.82	新兴市场
26	俄罗斯	53.68	新兴市场
27	阿根廷	53.4	新兴市场
28	埃及	53.32	新兴市场
29	泰国	49.64	新兴市场
30	印尼	43.82	新兴市场
31	越南	43.75	新兴市场

在调查中，将经济体分为成熟市场和新兴市场。所谓成熟市场是指从 19 世纪第二次工业革命就开始进行工业化的国家，而新兴市场是指在二战后才开始进行工业发展的国家（由于成熟市场和新兴市场的评分标准稍有不同，如果按照同一标准，新兴市场国家的评分会略微降低）。其中，一些新兴市场经济体如新加坡、以色列等在生物制药竞争力方面已经走在了世界的前列。

为了探究生物制药行业竞争力、投资环境和各经济体经济发展水平、市场容量的关系，笔者将这三者显示在一张气泡图上：以人均 GDP 作为考量经济体发展水平的指标（横轴），以 BCI 得分作为纵轴，以总 GDP 作为市场容量的指标（气泡大小）。



Pugatch Consilium 报告指出各国对生物制药行业创新方面不同的政策是影响 BCI 主要因素。经济基础决定上层建筑，各国的不同政策在很大程度上是由其经济发展状况决定。因此，从上图上看到经济发展状况（人均 GDP）与 BCI 基本是呈现正相关关系的。而另一方面，各经济体的 BCI 指标与其市场容量（总 GDP）几乎没有什么关系，我们可以看到 GDP 总量很大的中国，印度、巴西、俄罗斯等大国落在了后面。

生物制药是后工业革命发展起来的新兴产业，因此它可以在相当程度上摆脱工业发展基础的影响而迅速发展起来，如以色列、新加坡、韩国、台湾等新兴经济体都有着很强的生物制药竞争力和良好的投资环境，报告指出这些 BCI 排名靠前的国家都出台了相关政策，设立了大量的专项基金来支持和刺激生物制药创新和科技转化。相反 BCI 排名靠后的新兴国家在这些方面做得远远不够，这些国家大部分有一项共同点就是不断提高专利申请的标准，其他不利的政策还包括带有地方保护主义色彩的政策等。

在这份榜单中，中国排在了较低的位置，那么制约中国生物制药行业竞争力

的因素都有哪些，如何才能提高竞争力及投资环境呢？Pugatch Consilium 根据问卷调查总结出了一些要点：

什么影响了中国生物制药公司竞争能力？（2017 年）

	不利因素	有利因素
科技能力和基础设施	公共科技基础设施利用度不够，应放开公共科研设备，使更多的民营生物公司获益。	生物制药创新能力正在快速增强
临床研究现状和框架	尽管CFDA出台的一系列措施将显著优化临床研究框架，但是临床审批过慢、管理过于复杂等问题仍然严重。	临床研究费用较低，容易募集到临床研究参与者，临床研究能力等到了相当的提升。
监管体系	新药审批过程中的质量控制能力较低，审批速度缓慢。	CFDA开始进行相关改革，比如对于一些国外已经上市的药物接受国外临床研究数据、优先审评以及上市后的监管等。
市场准入及资金供应	医保药物价格监控较严，药品价格和医疗保险体系透明度低。	
知识产权保护情况	RDP清晰度不够，生物制药公司对专利的研究不够，对可专利性、专利的联动机制认识不清。	国家对此领域重视度提高，或将出台改革方案。

深度剖析：医药全球化的三大趋势

现阶段有近 60-70%的医疗保健市场仍由北美市场主导，而有许多小型生物制药公司也不愿脱离包括美国、欧洲、日本在内的成熟市场。

然而，随着这些地区的价格压力日益增加，以及人口迅速增长（包括全球老龄化），意味着大型制药公司需要寻找未被开发的新市场。这些市场不仅可以提供许多机会，也带动了更多医疗基础设施的兴起以及对创新药的更多需求。

但是，在单个地理区域以外的市场销售药物变得愈加艰难。因为这些地方的监管制度各不相同，支付系统也不同，就需要不同的营销方式。即使现阶段面临着诸多挑战和障碍，但亦无法阻止医药正成为全球化经济的趋势。

1、对中国的投资以及来自中国的投资

中国正在逐渐成为生物技术强国，投资也在不断增加。但根据安永全球生命科学负责人 PamelaSpence 的观点，进入中国的投资反而并不及从中国流出的投资，这一点耐人寻味。

PamelaSpence 指出，中国在美国市场的私募资本正在不断增加，私募资本正在由东方向西方流动。根据投资银行华兴资本的数据，在 2016 年有 37 笔生物

技术和制药交易涉及中国的公司，总价值达 68 亿美元，其中包括中国公司收购美国或欧洲的生物制药公司。

Pamela Spence 还表示，公开市场对制药公司而言越来越难，要求也越来越高，因此许多医疗保健公司转向了具有长期投资远见的私募资本。这笔资金主要来自私人股本基金和主权财富基金，进入正在积极推进个性化医疗以及专注于生物及医疗技术的公司。

《安永 2017 超越国界》（EY 2017 Beyond Borders）报告指出，信达生物在 2016 年底完成了总额高达 2.6 亿美元的 D 轮融资，这是有史以来由中国生物技术公司进行的最大规模融资，而且获得了私人股本和风险资本的疯狂追捧。

中国生物技术企业在美国市场的活动正逐渐增多，例如，再鼎医药于今年 9 月在纳斯达克上市，募集资本 1.725 亿美元。百济神州是于 2016 年亮相美国市场的首批公司之一，募资超 1.5 亿美元。

中桥资本总经理 Sean Cao 表示，作为一家没有收入的中国公司，是很难获得中国以外市场的资本。我们获得资金的时间通常是几个月，有时甚至半年。

不过，对资本的限制并非唯一的挑战。中国倾向于本土企业，之前的监管制度也主要面对中国的企业。这种情况已悄然改变，如 CFDA 调整了进口药品注册管理有关事项，鼓励国外在研新药在国内同步开展临床试验，缩短新药境内外上市的时间间隔，这对于国际制药企业的创新是很大的鼓励。

2、临床试验透明度提高到新的水平

在不同的地区寻求监管批准，意味着制药公司必须同时在不同的国家开展临床试验。但几乎所有的国家都有自己的临床试验披露网站，例如 clinicaltrials.gov，关于数据报道也有自己的规则。这些网站曾是制药公司和研究人员负责张贴正在开展的临床研究的摘要及临床协议，以便一旦结果在科学期刊上发表后，可以访问。但是，随着临床试验所提出的更全面和更透明的数据公开，导致这些网站不断涌现，目前全球已有近 90 家。

现在，这些网站包括文章摘要、临床试验协议、最终试验结果以及统计分析等内容。由于信息繁多，大部分制药公司都拥有一个 15-20 人的全职团队，其职责就是专门在这些网站上披露临床信息。

TrialScope 首席战略官 Thomas Wicks 表示，全球数据透明化的挑战是，虽

然这些网站的规则大致相同，但具体要求却不同。Wicks 解释称，这些网站的框架类似，需要把各种各样的信息包含在一个报告里，但各网站的具体数据随着国家监管规则的不同而不同。目前，针对跨网站的数据还没有标准，这使得制药公司面临着一项艰难的任务，而对于外行人来说，访问网站更是复杂。

制药行业正在努力解决这一问题，纳入一个基本的语言数据摘要，使非专业人士访问时能更容易地阅读，同时有意义、准确但并不作为宣传。

这一点变得越来越重要，因为现在越来越多的患者浏览这些类型的网站来寻找参与临床试验。此外，这些网站也已成为制药公司向参与者传达临床试验结果的重要工具。

3、商业化方面的挑战

目前全球有近 200 个国家，拥有各自的法规和需求，制药公司在多个市场同时推出药物面临着巨大的困难。ZS Associates 生物制药实践管理主管 Pratap Khedkar 表示，由于这些原因，制药公司通常把这些国家纳入基于 4-5 个标准的不同篮子里。这些标准中最简单的是市场规模和复杂程度，如更高级的市场美国、英国和日本，与一个新兴市场中东和拉美，商业战略截然不同。

另一个影响药物上市的因素是谁才是最强大的利益相关者。例如在印度和中国，医生在决定治疗进程中发挥了巨大的作用，而在美国，由于处方药 DTCA（面向消费者的处方药广告，全球只有美国和加拿大被允许）发挥的作用，使美国患者更清楚他们的治疗选择和药物用途，这一决策权尽管仍然是医生主导，但正在逐渐削弱。

任何市场中最大的利益相关方都是付款人。美国的支付系统主要依赖私人保险公司，英国是单一的支付系统，中国是由政府管理，而印度有一种现金模式，即患者从口袋中掏钱支付。

付款系统的类型、消费者的权利、医生的影响，在不同国家都是不同的。Khedkar 表示，像美国市场，最大的问题是如何在数字化方面加大投资，同时降低医药代表支出，以及保持付款人愉悦并使其在处方集中占据地位。

另一方面，探索欧洲不同市场的相似性也是有利的，但这些市场中，许多市场缺乏医生级别的数据，使得制药公司难以准确地确定目标。然而，印度和中国这些国家中，仍存在着因数字不安全性所带来的一些挑战。

国内动态

三生制药华南总部落户松山湖——生物技术产业助力广深科创走廊建设

近日，三生制药通过招拍挂市场，在松山湖再拿下一块工业用地，这意味着国内生物制药领域领头羊位置的三生制药在松山湖的布局又加重砝码。三生制药相关负责人表示，通过在松山湖增资扩产，总投资超过 20 亿元，将原来的松山湖基地全面升级为三生集团华南区总部。

作为承担着东莞布局广深科创走廊创新发展两大核心引擎之一的松山湖，近年来，生物技术产业快速发展，园区内已经形成了生物技术产业链，产业集聚效应初显。松山湖将大力发展生物技术产业等主导产业，打造全球性科技园区、国家科技创新策源地，努力成为广深科技创新走廊上的一个璀璨明珠。

项目将承担生物制药行业最前沿的

新药项目研发与产业化功能

今年 7 月，中国医药工业信息中心公布了“2016 年度中国医药工业百强榜”及“2017 年中国医药研发产品线最佳工业企业”名单，三生制药成为连续两届上榜的唯一一家国内生物制药公司。

三生制药是集生物药品的研发、生产和销售一体化的生物制药集团，是最早登陆美国股票市场的中国生物医药公司。其后，随着集团发展战略调整，在美国完成私有化之后，于 2015 年在香港上市（股票代码为 01530），目前市值近 400 亿。拥有包括沈阳三生制药有限责任公司、三生国健药业（上海）股份有限公司、浙江万晟药业有限公司、深圳赛保尔生物药业有限公司、意大利 Sirton 制药公司、加拿大 Therapure Biomanufacturing 公司等多家生物制药子公司，专注于开发重组或基因工程蛋白类药物、单克隆抗体，以满足临床治疗肾病、肿瘤、自身免疫性疾病、抗器官移植排斥反应等重大疾病领域的药物需求。集团上市产品约 30 种（包括 7 种生物药品），在研产品 26 种（其中 16 种国家一类新药），覆盖肿瘤、自身免疫、肾科、代谢及皮肤科多种领域。集团国际化战略推进迅速，药品销售到海外 20 多个国家，新的合作开发与生产 CDMO 等运营模式已开始运作。

近年来，集团积极开展国内国外并购，通过整合形成了新的增长点与竞争优势。三生制药是国内制药企业最早与国外制药公司开展商业与项目合作的企业之一，吸引了一批海内外行业拔尖人才加入公司研发、运营、管理团队。目前三生制药国内外市场年销售增长强劲，核心竞争力进一步增强，是当之无愧中国领先的生物制药企业，具有巨大的发展空间和行业引领性。

引进三生制药对于松山湖树立生物医药企业标杆，做大产业规模，具有重大意义。作为其在华南地区的总部，承担着三生制药扩大在华南地区的布局和影响力的重担，松山湖的广东三生制药未来将承接包括国家一类新药在内的代表生物制药行业最高端、最前沿技术的新药项目研发与产业化。

此次增资扩产后，三生制药在松山湖的投资将超过到 20 亿元，占地面积也由原来的 80 亩拓展到近 120 亩。项目将涵盖研、产、销全产业链，整合发挥三生集团国内国外两种资源，充分利用国内国外两个市场，在支撑集团全面腾飞的同时，积极为松山湖、为东莞乃至为广东省经济发展做贡献。同时，广东三生制药将设立研发中心，建设三生制药的华南总部基地。广东三生制药将承接重组人促红素 (rhEPO)、单克隆抗体等生物技术产品等代表生物制药行业最高端技术的新药研发项目。新增项目将拟建成亚洲最大的，符合欧盟现行 GMP 标准的重组人促红素 (rhEPO)、二代重组人促红素、低分子肝素钙、单克隆抗体和磺达肝癸钠等产品的研发与产业化基地。

广东三生制药相关负责人表示，公司将利用三生制药的技术优势与东莞市生物技术产业发展有限公司（以下简称“市生技公司”）的优质资源进行整合，共建生物技术公共服务平台。

松山湖生物技术产业集聚发展

刚刚召开的党的十九大报告指出，未来将促进我国产业迈向全球价值链中高端，培育若干世界级先进制造业集群。深化科技体制改革，大力发展健康产业，建立以企业为主体、市场为导向、产学研深度融合的技术创新体系。生物技术产业作为大健康产业体系中的一部分，是 21 世纪的朝阳和前沿产业，也是东莞未来着力打造的重要战略性新兴产业。

10 月 12 日，东莞召开推进广深科技创新走廊建设工作动员会，确定了以松山湖为其中一核的“一廊两核三带多节点”的创新发展空间格局。广深科技创新

走廊，是广东对接全球创新体系的门户。作为广深科技创新走廊的腹地，东莞集聚着大批制造企业和工业园区，是创新技术转化的主要场所。广深科技创新走廊建设的一大关键是，东莞能否承接广深两地创新资源并将其有效转化，并与广深产生高水平的发展呼应和创新互动，这决定着广深科创走廊的组合效应能否顺利显现。

松山湖作为承载着东莞创新发展两大核心引擎之一，近年来吸引了不少科技创新企业入驻发展。其中，作为东莞市生物技术产业的集中地，松山湖两岸生物技术产业合作基地（以下简称“生技基地”）已累计引进生物技术产业项目超过260个，包括东阳光药业总部等龙头企业投产后预计产值超200亿元。生物技术产业已经成为松山湖产业发展的一张靓丽名片。

目前，在生技基地内，初步显现产业集聚效应，形成了生物技术产业链。如医疗器械领域引进了现代牙科、普门科技、安特高科、上海医药、香港无创、（台湾）晋弘科技；医疗保健领域引进了盛元中天、健林生物、劲创生物、（台湾）金颖生技、容大生技等企业；干细胞与再生医学领域引进赛尔、麦亘和佰鸿集团；体外诊断领域引进了博奥生物、菲鹏生物、（台湾）亚诺法、理邦仪器、优尼德等企业；生物医药领域引进了东阳光药业、三生制药、红珊瑚和安迪科正电子等企业。

为更好的培育和发展东莞生物技术产业，助力企业的发展，基地整合政府、高校、市场及金融等各方资源，逐步建立起政、学、研、产、检、销一体的生物产业链。包括：东莞中山大学研究院、广东医科大学、华南协同创新研究院、广州中医药大学研究院等一批生物技术教学和科研机构；广东省医疗器械检测中心分中心、东莞食品药品检测中心、联捷药物全分析平台、南方医科大学动物实验基地、小动物实验动物模型公共服务平台、松山湖生物医药孵化器、松山湖保健品分析中心、广东省医学分子诊断重点实验室、生物医药及生物活性蛋白公共服务平台等9大生物产业公共平台；东莞市产业母基金和松山湖基金小镇的百亿级规模资金支持等金融支持。

面对生物技术产业正在全球掀起的新一轮产业机遇，生技基地一名相关负责人表示，接下来，基地将继续瞄准国内外优质生物技术项目，继续加大招商引资力度，通过参加行业大型活动，提升生技基地的影响力，加强与全国性协会或行

业组织对接交流。同时通过制订产业扶持政策、完善产业配套和打通融资渠道等措施，缩短生物技术项目的研发周期、加快产业化步伐，迅速扩大产业规模；打造生物医药龙头企业，辐射带动产业整体发展，提升产业比重和影响力。

基地还将探索创新财政资金支持方式，利用奖励引导、资本金注入、应用示范补助等方式，支持应用示范和公共服务平台建设等具有较强公共服务性质的项目，并重点支持一批重大创新药物及医疗器械产业化项目落地、发展。同时，充分发挥市生技公司市场化主体的灵活性，通过合作共建、股权直投、基金投资等创新方式支持一批优质生物项目落户。积极尝试设立产业投资基金，引导社会资本参与，优化投资方式，覆盖企业种子期、初创期、成长期及成熟期等不同阶段的投资支持。积极推进有条件的生物技术企业挂牌新三板、主板上市等，并推动行业内的并购、重组，优化产业结构。

下一代测序技术临床应用现状和发展趋势

自 DNA 双螺旋结构解析开始，人们在探究健康与疾病基因组复杂性与差异性上付出巨大努力，测序通量限制和高昂成本成为人们深入分析基因组的首要障碍，2005 年推出高通量测序技术初步解决了这个问题，人类基因组测序成本迅速下降，由此产生一个新名词：下一代测序(next-generation sequencing, NGS)。在过去十多年，NGS 不断进化，人类基因组测序成本已经下降至 1 000 美元/人。

一、NGS 技术平台、发展趋势及临床应用现状

国内临床应用短读长 NGS 技术主要基于边合成边测序(sequencing-by-synthesis, SBS)的 Life 平台和 Illumina 平台。Life Ion-Torrent 平台采用单核糖核酸增加(single-nucleotide addition, SNA)方法，Illumina 平台依赖于循环可逆终止(cyclic reversible termination, CRT)技术。尽管短读长 NGS 平台总体准确率较高(>98%)，但读取高 AT 或高 GC 片段错误率仍差强人意。由于基因组包含重复序列、结构变异及拷贝数变化，短读长测序平台解析这些信息存在固有缺陷，近几年相继推出基于单分子测序和合成法测序第三代测序。PacBio Biosciences 单分子实时测序，其 PacBio RS II 平均测序读长 10 000~15 000 bp。2014 年，另一种基于纳米单分子测序技术原型机—MinION 诞生，平均测序读长>10 000 bp。合成法长读长测序平台发展有 2 个系统：Illumina 长

片段合成系统与 10×Genomics 乳液系统。第三代长读长测序平台单个碱基错误率较高。

NGS 技术广泛应用于常规临床实践，应用领域包括无创产前检测 (noninvasive prenatal test, NIPT) 和胚胎植入前遗传学诊断/筛查 (preimplantation genetic diagnosis/preimplantation genetic screening, PGD/PGS)、遗传病、肿瘤、药物基因组等。2014 年 6 月，国家食品药品监督管理总局批准首个 NGS 诊断产品用于胎儿染色体非整倍体检测。NIPT 是国内 NGS 应用最为成熟的领域。NGS 应用于 PGD/PGS 优点在于能够利用单一平台实现单基因病和染色体异常分析。2014 年 9 月我国诞生世界首例应用多重退火成环循环扩增技术进行胚胎全基因组扩增 NGS 测序试管婴儿。随着检测费用降低和基因解读能力提高，NGS 应用遗传病特别是罕见病，已经由基因组合向全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 和全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 转变。2010 年，应用 WES 技术仅通过 4 个病例 WES 即发现米勒综合征致病基因 DHODH。2016 年一项前瞻性研究评估证实单病例 WES 作为一线分子检测技术用于新生儿单基因疾病诊疗临床效用性。2016 年另一项涉及 54 个国家 1 000 个家庭研究表明，WGS 对未确诊疾病诊断率比经典遗传诊断方法还高。

目前肿瘤 NGS 检测主要应用于遗传性肿瘤综合征筛查和体细胞突变分析。NGS 使肿瘤防治措施前移至预防阶段。大量研究证实某些遗传性肿瘤与关键基因突变相关，2017 版美国国立综合癌症网络指南指出可利用 NGS 检测相关基因突变并行遗传咨询。如与遗传性乳腺癌和卵巢癌、林奇综合征和神经纤维瘤等相关高外显率基因突变等，此外还有一些中等外显率和低外显率基因。NGS 在体细胞突变分析领域应用最为广泛，通过 NGS 分析肿瘤起始、发展和转移阶段遗传变异及相关驱动突变和伴随突变，有助于肿瘤患者分类、预后、靶向治疗、耐药性分析。国际上相继成立多个测序计划致力于破译癌症细胞突变模式。癌症基因组计划已经发掘近 500 万个肿瘤体细胞基因突变，并建立了全世界最大、最广泛的癌症体细胞突变数据库。这些大量前期工作为后续 NGS 临床应用打下坚实基础。如今临床利用肿瘤热点突变基因组合，可在 1 d 内对几百个肿瘤相关基因几千个热点突变位点进行快速检测。

肿瘤液体活检和单细胞测序是 NGS 应用新方向。肿瘤患者外周血含有循环肿

瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)或者游离肿瘤 DNA(circulating tumour DNA, ctDNA)。CTC 和 ctDNA 取材便利,适用于肿瘤个体化诊断、预后、复发风险评估。2014 年一项非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者血浆 ctDNA NGS 检测发现,对 II~IV 期 NSCLC 检测敏感性 100%。由于常规测序样品来源均是多细胞混合 DNA,得到的序列信息是一群细胞基因信息平均值,或其中占优势数量细胞 DNA 信息,而单个细胞特性被忽视。单细胞 NGS 测序能够揭示细胞个体间差异,可为肿瘤分子分型和个体化治疗提供精细化指导,有助于准确理解肿瘤内部异质性和肿瘤演进。

越来越多证据表明,在相关药物代谢通路,编码药物代谢酶或相关蛋白基因遗传变异决定个体药物反应或药物敏感性。不同患者对同一药物毒性和疗效有不同反应。临床药物基因组学发展日新月异。截至目前,美国食品药品监督管理局公布了 140 余种药物,建议通过遗传信息指导其合理使用,美国临床遗传药理学应用委员会发布了 35 个药物临床药物基因组学应用指南。目前个体化用药主要针对某种药品开展一个或少数几个基因分型筛查。例如某些针对表皮生长因子受体靶向药基因突变检测、铂类药物相关敏感性基因检测和细胞色素 P450 家族基因如 CYP2D6 分型检测等。影响药物代谢或敏感性基因很多,应用 NGS 技术可以得到单个患者成百上千个基因分型结果,全面指导其用药。

二、NGS 技术临床应用质控问题的现状和解决办法初探

NGS 检测比常规分子检测复杂,实验操作部分和生物信息分析部分包括众多实验处理和分析程序。从样本制备到数据分析,NGS 过程每一步都可能混入错误,因此凸显临床检测质控重要性。2015 年,国家卫生计生委临床检验中心 NGS 检测体细胞突变有效性室间质评结果分析表明,64 家参评实验室仅 33 家检测性能达到标准,只有 17 家实验室能正确识别基因组合所有突变,充分反映 NGS 检测过程复杂性和制定统一检测规范迫切性。目前 NGS 缺乏统一行业规范和检测标准,导致不同实验室不同平台检测结果无法比较。需要对 NGS 实验操作部分和生信分析部分建立执行标准和质控监测事项。包括建立标准操作流程、验证流程、质量管理体系、数据可靠性验证等。生物信息分析部分应包括:变异结果描述、附带结果报道、数据储存和版本可追溯性等。此外,标准品应用应贯穿在 NGS 检测整个流程。

三、NGS 技术临床应用数据分析要点和报告内容及格式要求

NGS 实验室对变异结果描述及报告需遵循专业组织建议与指导。建议遵循人类基因组变异协会命名指南和美国医学遗传学与基因组学学会遗传疾病变异分类指导。为避免结果混淆，在撰写临床结果报告时，需要详细列出每个变异位点对应的转录本版本号及蛋白编号。在描述疑似致病性变异时，需充分考虑疾病表型、不同人群发病率、外显率及功能学实验，并需要充分利用一些公共数据库。对于一些外显子组或基因组检测来说，评估一个基因对疾病影响程度，了解不同变异类型对疾病贡献度及这些变异遗传模式至关重要。报告内容和格式要求可参考中国医师协会检验医师分会发布的《临床基因检验诊断报告模式专家共识》、美国分子病理学会、美国临床肿瘤学会和美国病理学会专家共识以及欧盟 NGS 诊断指南。NGS 检测报告清晰性和一致性至关重要，应准确客观地描述所检验结果，避免引起歧义。内容总体应该明确简洁并具有充分解释。

四、我国 NGS 技术发展需要注意的几个问题

当前国内 NGS 技术硬件和国外发展同步，但软件建设滞后，硬件建设可以通过购买迅速完成，软件建设需要长时间积累。软件建设包括适合国内国情的规范的检测指南，合理有效的监管措施，完善数据库系统以及符合患者需求的遗传咨询体系等。此外，为保证临床和检测实验室沟通顺畅，需要积极提倡中文人类表型标准用语。随着基因测序技术飞速发展，获取基因数据越来越便捷，与之对应表型信息采集效率滞后。由于临床医学历史悠久，疾病命名和分类复杂多样；很多疾病存在临床变异性，不同医师对于患者描述也存在差异。模糊表型信息与基因数据连接存在障碍，给基因数据解读带来困难。

五、展望

随着 NGS 技术不断改进，高通量长读长 NGS 将是大势所趋，检测对象将逐渐从 DNA 层面向 RNA 层面转移。新一代 NGS 检测灵敏度、准确性和操作便捷性将大大提高。我们有理由相信随着检测费用持续下降、测序方法优化升级、数据解读能力智能化以及临床经验不断积累，人员培训、数据处理、质量控制、伦理等问题都将迎刃而解，NGS 技术将会逐渐成为临床主要且常规的检测项目。

【糖尿病日】糖尿病市场全景：国内外 Top 10 品种对比

11月14日是联合国糖尿病日。据统计，全球目前约有4.2亿糖尿病患者，预计到2040年，患病人数将达到6.42亿。糖尿病的广泛流行，给个人和社会带来了巨大经济负担。

糖尿病是最常见的慢性疾病之一，分为1型和2型，2型糖尿病是糖尿病的主体，占比约为90%，2型糖尿病的高发推动了糖尿病药物市场不断增长。临床上糖尿病药物主要包括胰岛素类、 α -糖苷酶抑制剂、磺酰脲类、双胍类、格列奈类等，以及DPP-4、GLP-1、SGLT-2新靶点为代表的新型药物。

据IMS Health预测，糖尿病药物市场到2018年将达780亿美元，该治疗领域在发达国家市场及新兴市场潜力巨大。

目前，全球市场上DPP-4、GLP-1与SGLT-2等新靶点糖尿病药物在临床上得到广泛应用，搅动市场格局变化。2017年，国内已有3个SGLT-2抑制剂产品获批进口，分别是达格列净、恩格列净以及卡格列净。这些新产品的上市，也意味着外资新药提速引进中国。

全球市场

2016年，全球糖尿病药物市场规模超过600亿美元，仅次于肿瘤用药居第二位。

Top 10 品种占近半份额

2016年全球Top 10糖尿病药物销售额总计271.4亿美元，占据该市场近一半的份额。具体品种分别是甘精胰岛素(销售额为61.1亿美元，下同)、门冬胰岛素(29.6亿美元)、赖脯胰岛素(27.7亿美元)、地特胰岛素(25.3亿美元)、人胰岛素(13.7亿美元)、西格列汀(39.1亿美元)、西格列汀/二甲双胍(22.0亿美元)、利拉鲁肽(29.7亿美元)、度拉糖肽(9.2亿美元)，以及卡格列净(14.1亿美元)。



图1 2016年全球糖尿病药物Top10销售额

从药物类别来看，Top10 品种中胰岛素类有 5 个产品，销售额总计 157.4 亿美元，在十强榜中占据 58.0%;DPP-4 抑制剂有 2 个产品，销售额总计 61.1 亿美元，占比为 22.5%;GLP-1 受体激动剂也有 2 个产品，销售额总计 38.9 亿美元，占比为 14.3%;SGLT-2 抑制剂仅有卡格列净，在十强榜中占据 5.2%。

从市场格局来看，全球糖尿病市场主要由诺和诺德、赛诺菲、默沙东、礼来、强生等医药巨头主导。在 Top10 品种榜中，诺和诺德的门冬胰岛素、利拉鲁肽、地特胰岛素 3 个产品占 31.2%的份额;赛诺菲的甘精胰岛素占 22.5%;默沙东的西格列汀及西格列汀/二甲双胍 2 个产品占 22.5%;礼来的赖脯胰岛素、人胰岛素、度拉糖肽 3 个产品占 18.6%;强生的卡格列净占 5.2%。

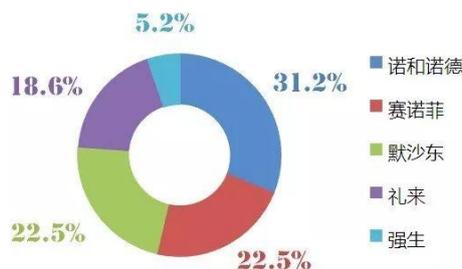


图 2 2016 年全球糖尿病药物 Top10 厂家格局

目前糖尿病药物市场竞争激烈，胰岛素为该领域市场规模最大的药物种类，DPP-4、GLP-1 及 SGLT-2 类药物为近年的市场热点。近年来，胰岛素与新靶点降糖药均在寻找新的增长点。其中，后者近两年市场增长较快，特别是 GLP-1 受体激动剂。随着临床证据日益增多，GLP-1 受体激动剂的地位正在逐步提升，已成为目前增长势头最好的注射类降糖药。

国内市场

相比全球市场，我国的胰岛素与口服降糖药市场占有率较大，新型口服降糖药不占优势。随着新靶点糖尿病药物专利到期、进口产品审批加快、仿制药企业加入，以及医保政策的推动，新品种有望尽快推动市场格局变化。

据国内样本医院数据，2005-2014 年糖尿病市场增速较快，2015-2016 年增速放缓。2016 年样本医院糖尿病药物销售额为 45.8 亿元，较上一年同比增长 6.7%。

Top 10 品种占六成份额

2016年，样本医院糖尿病前十品种总金额在该用药领域中占比64.2%。其中，口服血糖调节药5个，分别为阿卡波糖(样本医院销售额为7.9亿元，下同)、二甲双胍(4.5亿元)、格列美脲(2.4亿元)、瑞格列奈(2.1亿元)、格列齐特(1.6亿元)；胰岛素类4个，分别为甘精胰岛素(5.0亿元)、门冬胰岛素(4.5亿元)、精蛋白锌胰岛素(2.6亿元)、赖脯胰岛素(1.7亿元)；糖尿病综合征用药1个，即硫辛酸(3.0亿元)。增长较快的有甘精胰岛素(同比增长10.4%，下同)、二甲双胍(14.8%)、赖脯胰岛素(10.5%)。

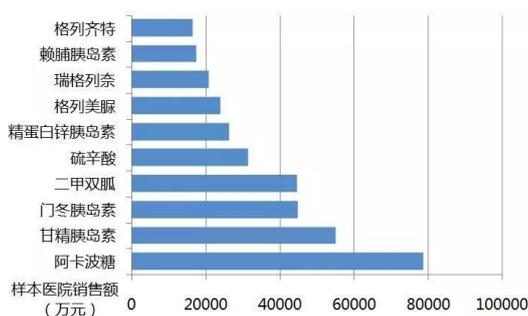


图3 2016年样本医院糖尿病药物Top10用药金额

2016年，糖尿病药物样本医院用药金额排名前5的企业分别是诺和诺德、赛诺菲、拜耳、施贵宝、礼来。其中诺和诺德产品的用药金额占比1/4。目前，国内糖尿病市场主要由国外企业垄断，国内企业竞争力相对薄弱。值得一提的是，国产降糖药也逐渐在该用药领域中崭露头角，如杭州中美华东制药的阿卡波糖片、甘李药业的重组甘精胰岛素注射液、通化东宝药业的重组人胰岛素注射液。其中，前两者已在市场占有一席之地。

传统药物主导市场

从药物类别看，传统的胰岛素类和 α -糖苷酶抑制剂在国内糖尿病市场占据主导地位。值得关注的是，GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂两类新靶点药物市场占比在逐年提升。

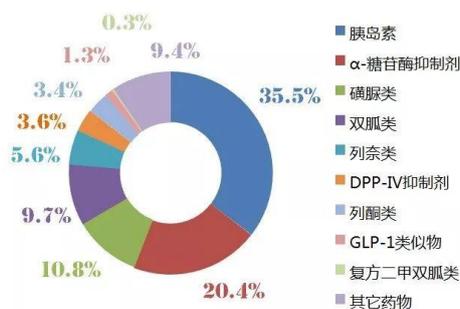


图4 2016年样本医院糖尿病市场药物格局

胰岛素类：2016 年，进入样本医院的胰岛素类产品有 7 个，销售额总计 16.2 亿元，同比增长 6.6%。其中，前 5 品种销售额为 15.3 亿元，分别是甘精胰岛素、门冬胰岛素、精蛋白锌胰岛素、赖脯胰岛素、地特胰岛素。除精蛋白锌胰岛素销售额有所下降外，其它 4 个产品增速较快，拉动了胰岛素类市场的增长。

α -糖苷酶抑制剂：2016 年，进入样本医院的 α -糖苷酶抑制剂有 3 个，销售额总计 9.3 亿元，同比增长 3.6%。产品分别是阿卡波糖、伏格列波糖(样本医院销售额为 1.3 亿元，下同)、米格列醇(1530 万元)。其中，阿卡波糖占据绝对优势。从 2005-2016 年销售趋势来看，阿卡波糖在国内市场呈现较快的增长态势，一直占据着口服降糖药的头把交椅。

磺脲类：2016 年，进入样本医院的磺脲类产品有 5 个，销售额总计 4.9 亿元，同比增长 2.0%。从 2005-2016 年销售趋势来看，表现较好的产品为三代的格列美脲，其市场份额一路上扬，增长迅猛，占据磺脲类近一半的市场。其它产品除格列齐特以外，格列吡嗪、格列喹酮呈缓慢下降趋势，三代取代二代的趋势较为明显。

双胍类：2016 年，进入样本医院的双胍类产品有 1 个，销售额为 4.5 亿元，同比增长 14.8%。双胍类作为历史最悠久的糖尿病治疗药物，临床中广泛应用于 2 型糖尿病及糖尿病前期的治疗。二甲双胍是双胍类的典型代表，虽属经典老药，但历年来保持稳定增长。

格列奈类：2016 年，进入样本医院的格列奈类产品有 3 个(瑞格列奈、那格列奈、米格列奈)，销售额总计 2.6 亿元，同比下降 7.7%。瑞格列奈在格列奈类市场上占据绝对优势，2015-2016 年市场放缓，略有下降。

格列酮类：2016 年，进入样本医院的格列酮类产品有 2 个，销售额总计 1.6 亿元，同比增长 4.5%。2005-2009 年罗格列酮占据优势，2010-2016 年被吡格列酮反超。格列酮类为较新的一类降糖药，2005-2009 年，吡格列酮、罗格列酮增长迅猛，但由于“文迪雅事件”波及，我国也限制罗格列酮片及其复方制品的使用范围。2010-2016 年，罗格列酮经过快速下滑后，目前市场处于平稳期。

口服复方制剂：2016 年，进入样本医院的口服复方制剂有 5 个，销售额总计 1620 万元，同比大增 77.9%，市场体量较小但增长较快。产品分别是二甲双胍吡格列酮、二甲双胍格列吡嗪、二甲双胍罗格列酮、二甲双胍格列本脲、二甲

双胍格列齐特。其中，二甲双胍吡格列酮销售额最大，为 1282 万元。近几年来，其它产品销售额不大，市场表现平平。

新品种增速加快

近年来，在国内糖尿病新药开发领域，最热门的新靶点糖尿病药物为肠促胰岛素类产品。肠促胰岛素类可分为 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂两类，这两类药物目前国内市场增长较快。

DPP-4 抑制剂：2016 年，样本医院 DPP-4 抑制剂销售额为 1.7 亿元。单方制剂有西格列汀(2016 年样本医院销售额为 6161 万元，下同)、沙格列汀(4598 万元)、维格列汀(2798 万元)、利格列汀(1149 万元)、阿格列汀(438 万元);复方制剂有西格列汀二甲双胍(1355 万元)、二甲双胍维格列汀(35 万元)。销售较好的 3 个产品分别是默沙东的西格列汀、百时美施贵宝的沙格列汀，以及诺华的维格列汀。DPP-4 抑制剂为新一代的口服降糖药物，目前在临床已逐步应用，其总体效果较好，可作为重要的降血糖辅助用药，发展前景较好。与 GLP-1 受体激动剂相比，其优势在于口服有效。



图 5 2010-2016 年 DPP-4 抑制剂样本医院市场销售趋势

GLP-1 受体激动剂：2016 年，样本医院 GLP-1 受体激动剂销售额为 6126 万元，其中百特的艾塞那肽销售额为 3166 万元，诺和诺德的利拉鲁肽销售额为 2960 万元。随着临床证据日益增多，GLP-1 类似物的地位逐步提升，市场前景看好。

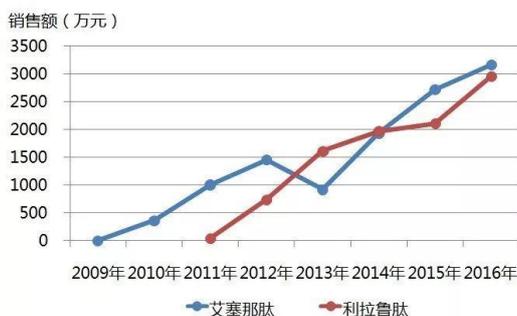


图 6 2009-2016 年 GLP-1 受体激动剂样本医院市场销售趋势

SGLT-2 抑制剂：2017 年，国内已有 3 个 SGLT-2 抑制剂获批进口，分别是阿斯利康的达格列净(安达唐)、勃林格殷格翰的恩格列净(欧唐静)，以及强生的卡格列净(怡可安)。随着更多降糖新药登陆中国，国内糖尿病市场格局也在悄然发生变化。

结语

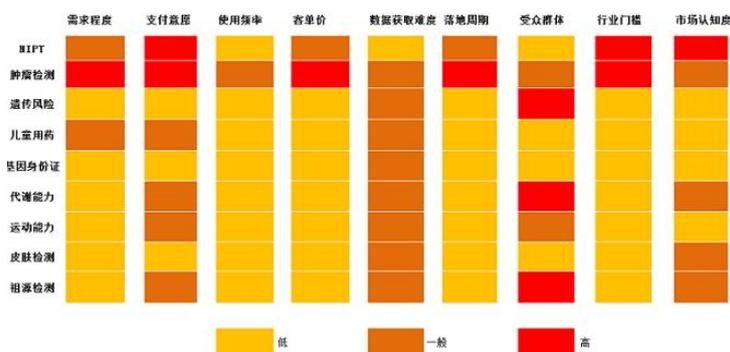
我国糖尿病患者群体庞大，市场还有巨大的增长空间，当前主要还是以胰岛素和口服降糖药为主导，随着新型降糖药 GLP-受体激动剂、DPP-4 抑制剂以及 SGLT-2 抑制剂等市场地位不断提升，将推动市场格局变化。

融资超过 20 亿！探秘疯狂融资背后，肿瘤检测的吸金逻辑

监管上，有了 NIPT 的先例，肿瘤临床检测的审批和管理程序似乎是有了参照。大规模的融资后，行业是否会像 NIPT 一样进入有序发展，这些企业的融资是在因为马上要爆发，还是暴风雨之前的筹谋？

如果把整个基因检测分成三块，以 NIPT、肿瘤液体活检为代表的临床检测一定在内环，健康管理类和泛娱乐类型的检测则分别占据在二环和三环。相比其他两类检测，临床检测这一环的检测要严肃许多，门槛也更高。大额融资也基本都发生在这一环节。

行业高，监管严，如果是需求快节奏的回报比，似乎大众化的产品要更快些，资本为什么要把大把的钱投进去呢。来看这个模型。



本模型以行业整体水平为标准

产品能否在市场上立足，与市场需求程度有很大关系。市场是否有真实需求，是否存在可替代产品，是否有人愿意买单？能够回答这些问题，千里马才能够找到伯乐。而产品市场的大小，则与受众群体大小、产品是使用频次、客单价水平

下用户的付费意愿相关联。

相比 NIPT，肿瘤检测是更大的市场

从这个模型可以看出，NIPT 和肿瘤（包括肿瘤早筛和肿瘤临床检测）是比较理想的领域。NIPT 的落地周期和技术门槛都要稍低，这个领域在肿瘤临床检测之前成型。但相比 NIPT，肿瘤液体活检的受众群体更广泛，需求程度也更加强烈。

在可替代产品上，NIPT 类似的临床技术还有传统唐筛和羊水穿刺。传统唐筛准确性较差，羊水穿刺风险较高，相比之下，NIPT 技术具有优越性。

但 NIPT 只针对备孕或者孕期人群，受众较、使用频次低，整体市场不算太大。并且，NIPT 检测之后不涉及相应的治疗环节，不容易形成产业闭环。

反观肿瘤检测，临床上其他手段有放射学、生化检测、病理学、组织学、质谱学等，但除了组织活检以外，没有技术能够对肿瘤进行分子层面和遗传层面的检测或分析。但组织活检的创伤性较大，如果要在治疗期间对或后期对肿瘤用药情况和复发情况进行检测，组织活检并不是一个容易操作的手段。

疯狂吸金背后的逻辑

对技术型企业而言，产品转化和规模化过程都需要大量的资金。2015 年的肺癌诊断指南中以及将液体活检列入指标，也就是说这已经是一个被临床所认识和接受的产品。随意进入到一家液体活检企业的网站，发现几乎都有临床级别产品的宣传和介绍（早筛类除外）。

但这些公司的产品真的落地了吗？其实还没有.....

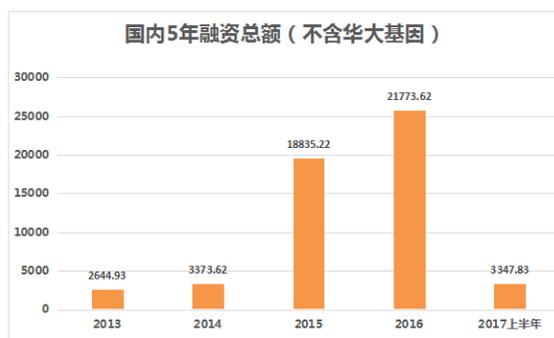
目前所有的企业采用的都是服务模式，即通过与医院共建或者以第三方服务的形式，与医院展开科研上的合作和服务。企业不能与医院展开商业化的合作，也不能提供实质性的产品。

2014 年“叫停文件”中，除了针对 NIPT，其实也叫停了临床级别的肿瘤检测产品。随后的试点文件中，也有针对肿瘤的试点。到这个时间段，肿瘤和无创的监管还是同步的。但随后无创产品试剂盒陆续获批、无创试点取消，而肿瘤检测却没有新的动向。

商业化的临床检测需要满足两个条件：检测机构必须有第三方医学检验所资质，检验过程中所用到的仪器、试剂耗材必须经过国家食品药品监督管理总局（C

FDA)批准。目前大部分从事肿瘤检测到企业都拿到了第三方医学检验所的资质，市场上也有仪器获批。但目前 CFDA 还没有批准任何一家企业的诊断试剂盒产品，试点也还没有取消。

当然，这并不是因为 CFDA 对这项技术的否定，而是因为肿瘤本身的复杂性。既然已经开始管理类，说明最后还是会的。因此，一些倾向早期项目的资本便在这一时间段开始布局。因此，2015 年、2016 年两年这一领域融资总额出现了一次猛增。



图片来自动脉网 2017 年 6 月的投融报告

另一方面，由于没有产品落地，CFDA 什么时候能批也是未知数。因此，也有一部分资本持观望态度。

CFDA 释放利好信号，第二轮融资热潮来临

目前市场上尚未有一家企业的 NGS 肿瘤检测试剂盒获得 CFDA 的批准，如同当时 NIPT 的市场格局一样，率先获得审批的企业一定能够占据先机。

早在 2015 年，燃石医学、诺禾致源等几家业内领先的企业就已经向 CFDA 提交了试剂盒产品的申请。但直到 2016 年底，CFDA 才开始释放利好信号。

2016 年 9 月，燃石医学的试剂盒产品率先获得国家食品药品监督管理总局（CFDA）医疗器械技术审评中心批准进入《创新医疗器械特别审批程序》。这个消息不仅让燃石医学兴奋，对整个行业来说也是个天大的喜讯：监管部门终于受理了！

这个信号也让行业再次掀起了一股融资热潮。一些此前处于观望态度的机构，也开始抓紧时间布局。

截止到 2017 年 9 月份，这个领域一共有超过 15 起融资事件，融资总额超过 13 亿人民币。如果再加上安诺优达这一轮的融资，该领域今年的融资总额已经

在 20 亿左右，并且还有几家大额融资尚未公布。

查阅今年液体活检企业的融资新闻，大多数企业都提到了一个词“检验试剂盒”产品的申报。动脉网认为这是大规模企业商业模式转变的一个信号，目前了解到的所有企业都在进行试剂盒产品的申报或者准备工作。其中，燃石医学、诺禾致源、世和基因、艾德生物、飞翔生物五家企业的试剂盒产品已经进入 CFDA 创新医疗器械特别审批程序。

企业名称	产品名称	进入审批时间
燃石医学	人 EGFR/ALK/BRAF/KRAS 基因突变联合检测试剂盒（杂交捕获测序法）	2016.9
艾德生物	人类癌症多基因突变联合检测试剂盒（可逆末端终止测序法）	2017.3
世和基因	肿瘤靶向药物基因突变检测试剂盒（高通量测序法）	2017.4
诺禾致源	人 EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1 基因突变检测试剂盒（半导体测序法）	2017.4
飞翔生物	人类肿瘤多基因变异检测试剂盒（半导体测序法）	2017.9

数据来源：国家食品药品监督总局医疗器械技术审评中心

此前，几乎所有的企业采用的都是服务模式，即通过与医院合作建立实验室，或者合作的模式，通过医院给到样本，然后企业对样本检测。

如果试剂盒产品会怎么样呢？单一的服务模式就变成了“服务+产品”模式。除了为医院提供检测服务之外，企业还可以有产品输出。有能力和资质的医院可以自行购买仪器、试剂，自建实验室。就好比无创产前正式监管之后贝瑞和康所采用的 IVD 模式。

试剂盒产品获批不仅能让让中游企业解锁商业化检测，一定程度上还可为上游仪器市场带来一波红利。

未来可能

肿瘤的市场格局、监管方式都有相似之处。率先得试试试剂盒产品的企业将获得一定的市场先机。但随着获批的企业越来越多，市场格局将发生变化。企业或通过政府招标、或与医院直接合作的方式进入临床，如果企业在渠道上占据绝对优势，将来后来居上也是很有可能的事情。

不同的是肿瘤的检测比染色体异常疾病的检测更加复杂。染色体异常疾病只需在染色体层面检测，肿瘤则是受多个基因调控的复杂性疾病，目前我们对这些基因表达的掌握程度也不如染色体疾病成熟。这个领域是基因检测领域的“高海拔”技术领域，技术能力、产品与市场的契合程度也将成为竞争要素。

同时，肿瘤临床检测的受众人群更广、使用频率也更高。这个市场更大。

NIPT 行业中，华大基因、贝瑞基因、达安基因、博奥生物、安诺优达几乎占领了全部市场，很难有企业能够在这些企业面前形成强大的竞争力。但肿瘤领域却不同，除了华大、贝瑞基因、艾德生物、诺禾致源等上市公司和独角兽企业，

还涌现出了燃石医学、世和基因、思路迪三巨头；以及泛生子、元码基因、海普洛斯、吉因加、鹧远基因等极具影响力的领先企业。

除了巨头布局之外，肿瘤检测领域还有更多强有力的挑战者，想必日后的市场格局要远比 NIPT 市场复杂。

另外，目前大部分企业涉足仪器市场的可能性也不大。NIPT 行业中，由于此前并未有仪器获得 CFDA 批准，上游空间还很大，这些企业会选择试剂盒产品和仪器同时布局。但如今，华大基因、贝瑞基因、博奥生物、达安基因以及安诺优达的测序仪相继获批，并且以华大基因为代表的企业正在开发更多更具临床普适性的测序仪产品。

行业分工越来越明显，加之肿瘤检测的技术门槛足够高，企业花费精力布局仪器市场的可能性不大。

结语

除了政策和市场推动，这一轮融资热潮与技术的进步也分不开。正是由于技术的不断发展和成熟，才使得行业逐渐获得了监管部门和市场的认可，才有了龙头企业的上市。而他们的认可又将发过来推动行业发展，从而为技术创新提供支持。

专题报告—生物类似药

国内生物类似药空白市场有望打破

随着原研生物药专利到期及生物技术的不断发展，以原研生物药为基础开发的生物类似药进入发展快车道。

A 股上市公司复星医药最新公告称，控股子公司复宏汉霖一款用于非霍奇金淋巴瘤治疗的生物类似药，近期获国家食药监总局药品注册审评受理。在业内看

来，该药有望冲刺 2015 年《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》发布后国内第一个上市的生物类似药。在国家鼓励生物类似药研发的政策红利下，中外药企纷纷加速在中国的市场布局。

国内空白有望被打破

据上述指导原则介绍，生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药（通常为原研产品）具有相似性的治疗用生物制品。由于生物类似药可以更好地满足公众对生物治疗产品的需求，有助于提高生物药的可及性和降低价格，许多国家都十分重视生物类似药的研发和管理工作，全球已有 20 余个国家或组织制定了生物类似药相关指南。

不过，由于生物结构和技术生产远比化学仿制药复杂，生物类似药在全球范围内属于起步阶段，尤其是抗体类生物类似药，欧美国家批准的不超过 10 个，在中国还是空白。

近期，复星医药控股子公司复宏汉霖生物宣布，公司研制的利妥昔单抗注射液（一款生物类似药，即重组人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液）获国家食药监总局药品注册审评受理。该药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。

公开资料显示，2003 至 2013 年间，恶性淋巴瘤的发病率约为 6.68/10 万，位列所有恶性肿瘤发病率第八位。从疾病分类上看，淋巴瘤通常分为两大类：霍奇金氏淋巴瘤（占有淋巴瘤的 10%）和非霍奇金氏淋巴瘤（占有淋巴瘤的 90%）。

截至 2017 年 10 月 30 日，在中国境内（不包括港澳台地区）上市的利妥昔单抗注射液仅有上海罗氏制药有限公司的美罗华。据咨询机构 IMS 统计，2016 年利妥昔单抗注射液在中国境内销售额约为 15 亿元。不过，利妥昔单抗的高昂费用（平安证券研报显示其中标价在 3400 元/0.1mg、16000 元/0.5mg 以上）让很多患者无法承担，也有不少患者家庭因为治疗背上非常沉重的经济负担。

值得注意的是，一旦国产利妥昔单抗上市，质优价廉的生物类似药将迅速覆盖有实际用药需求但是不能负担药价的患者。中国临床肿瘤学会基金会理事长秦叔逵表示，随着生物类似药在国内不断上市，既为临床医生提供更好的选择，也让更多的患者能够接受治疗。

中外药企抢占生物类似药市场

统计显示，2016 年全球销售排名前十大药品中有 7 个生物药，其中 6 个是单抗，单抗之王修美乐（阿达木单抗）的销售额达 160 亿美元，这样的市场空间吸引了中外药企的关注。

相比 2013-2015 年是非单抗生物药专利的集中到期时间，2016-2020 年将迎来单抗生物药的专利到期高峰，全球范围内生物类似药的大市场即将来临。值得注意的是，除了国内的复宏汉霖、中信国健、信达生物等药企，安进、诺华（山德士）、辉瑞等跨国医药巨头也是生物类似药市场的重要参与者。

从各大公司的在研管线看，生物类似药研发集中在阿达木单抗、英夫利昔单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗等专利已经或即将过期的大品种单抗上。市场预计，2020 年全球生物类似药市场空间可达 350 亿美元。

与化学仿制药相比，生物类似药的技术门槛和投资门槛都要高出很多。复星医药公告显示，截至 2017 年 9 月，针对利妥昔单抗已投入研发费用约 2.9 亿元。自 2010 年成立以来，复宏汉霖累计投入约 8.64 亿元用于单抗产品的开发，除了利妥昔单抗（HLX01 项目），公司的 HLX02 项目（罗氏赫赛汀的生物类似药）已经在欧盟波兰以及乌克兰展开乳腺癌三期临床研究。

除了自己干，也有国内药企选择与国外巨头联手。近日，先声药业和美国安进宣布启动生物类似药战略联盟，一次性将多个单抗品种的生物类似药引进中国，进行共同研发和商业化，这是中美药企在生物类似药领域第一次展开较大规模的合作。

双方的合作药物，包括治疗类风湿疾病的阿达木单抗和治疗肿瘤的贝伐珠单抗。这两款生物类似药是美国 FDA 批准的各自品类的第一款生物类似药。安进中国区总经理张文杰表示，这项合作融合了安进公司长期以来在生物药研发和生产方面的专长和优势，以及先声药业在风湿免疫、肿瘤疾病领域的本土开发注册经验和强劲的市场推广能力。

不断激发市场创新活力

生物类似药在国内的蓬勃发展，得益于国内不断推进的药审改革。

近年来，国家食药监总局相继实施药品上市许可持有人制度试点、化学药注册分类改革、仿制药质量和疗效一致性评价、优先审评审批、临床试验数据自查核查等一系列重大举措，在医药行业掀起了一股改革浪潮。

生物类似药是改革的重点。2015 年《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》发布，对生物类似药的申报程序、注册类别和申报资料等相关注册要求进行了规范。2016 年的《药品注册管理办法（修订稿）》提出，“药品上市申请的审批，应当重点关注：生物类似药与原研药质量和疗效的类似”。

国内医保也为生物类似药打开了大门。2017 年 4 月人社部发布通告，确定了 2017 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录谈判范围。在 44 个药品中，涉及单抗的有 7 个，显示出医保部门对单抗类药物临床价值的充分认可。

复星医药表示，目前已在美国硅谷成立了三个医药研发实验室，与国内的上海、重庆连接成无缝合作的全球研发网络。基于这个研发网络，目前复星在肿瘤、自身免疫性疾病方面，有 8 个产品获 11 个全球临床批件。肿瘤药龙头恒瑞医药也在持续加码研发投入，财报显示 2017 年上半年公司累计投入研发资金 7.8 亿元，同比增长 60%，基本形成了每年都有创新药申请临床的良性发展态势。

中国医药创新促进会执行会长宋瑞霖指出，监管部门的新政激发了整个医药行业的活力，同时推动了本土企业国际合作和国际企业加快进入中国市场的步伐。通过在合作中推动监管水平与国际水平接轨，将提升我国生物医药行业的整体水平。

生物类似药的市场发展与面临的挑战

2016 年最畅销的 10 种药品，每一种的销售额都在 50 亿美元以上，其中绝大多数都是生物制品。随着降低医疗费用的压力日趋增大，催生了对成本更低的生物制药的需要，从而对生物类似药也有了更大的需求，所谓的类似药就是与某种已经批准上市的生物制品类似的生物药品。第一个生物类似药是欧盟 2006 年 4 月批准上市的，但此后便裹足不前，原因就是生物类似药与其非常很复杂的参照产品（原研药）要有一样的疗效和安全性，这就导致初期批准上市步伐很缓慢。欧洲 2017 年全球生物类似药大会于 2017 年 9 月在伦敦举行，大会汇聚了来自制药行业、监管和医疗事务管理部门的众多专家，共同讨论生物类似药行业的最新发展和所面临的挑战。

生物类似药市场及其面临的挑战

与会代表们感受到，近年来，总的趋势是生物类似药的境况越来越好。到目前为止，大量临床试验数据的统计分析表明，生物类似药是安全的和有效的，生物类似药已越来越被有关各方所接受。美国和欧盟生物类似药开发与使用的步伐在不断加快，特别是第一个单克隆抗体生物类似药获批以来（欧盟 2013 年 9 月英利昔单抗生物类似药 Remsima 和 Inflectra 获批），但美国仍然是落后于欧盟。2015 年 FDA 批准第一个生物类似药之后，迄今为止美国仅有 7 个生物类似药获批，而欧洲在 EMA (欧洲药品管理局) 批准首个生物类似药后的 11 年里，获批的生物类似药数量已接近 40 个。由于广泛的宣传教育和了解，且随着产品质量及其临床数据促使人们对生物类似药与原研药一样好的信心不断提升，生物类似药的采用速度有明显加快的势头。随着欧洲最近推出生物类似药依那西普和利妥昔单抗，单克隆抗体会继续主宰生物类似药市场，本次大会高度关注未来两年有望更多振奋人心的产品推出，特别期待的是预计将于 2018 年 10 月在欧洲推出的阿达木单抗生物类似药。今后两年有可能进入欧盟市场的其它产品包括曲妥珠单抗、贝伐单抗、门冬胰岛素和依库单抗的生物类似药。

尽管取得了上述进展，但仍存在一些挑战，包括：严格的监管要求，对患者和医生的继续宣教，原研药和生物类似药之间的切换问题，了解竞争对手的动向，以及投资组合的结构等，这些都是应该长期关注的。生物类似药领域正在迅速变化的热点话题是：适应症的外延、可互换性、免疫原性、可追溯性和风险管理。定价是一个颇有争议的问题，而在一些受资源限制的国家，主要是一些小国，积极降价是关键；美国和 5 大经济体（法国、德国、西班牙、意大利和英国）预计不会出现如此大幅度的降价。然而，专家强调，对于生物类似药成功的关键不只是价格，而是价值定位，以患者为中心的医疗才是重点。大会对不同的定价模型进行了讨论，包括风险共担协议，例如，如果能完全切换到生物类似药品，生物类似药开发商会给医院相当大的折扣。

会议也谈到了药店的作用和亚马逊计划进入处方药零售业的影响。生物类似药行业已经加强了临床医师、药师之间的对话，亚马逊有望成为碎片化的美国市场上唯一的分销渠道。药剂师将继续发挥其重要的教育和培训作用，这是生物类似药为人们所广泛接受的关键所在。

热门话题：互换性与切换

由于在切换研究中使用美国参照药品的要求，因而，大样本的大小、与每个分子无关的复杂的药物动力学采样，以及应用和成本等问题得到高度关注。如果遵从该指南，大约需要 500 名患者参加为期 45 周的研究。然而，人们举了勃林格殷格翰公司的可互换性研究 VOLTAIRE-X 的例子，该项研究是将勃林格公司的阿达木单抗生物类似药 BI-695501 与修美乐（Humira）进行比较。VOLTAIRE-X 是美国第一个调查阿达木单抗生物类似药候选药的可互换性研究，将招募 240 名患者，明显少于 FDA 指南所希望的患者人数。会议对 FDA 这一指南的讨论结论是，可互换性研究可以做，但指南不应逐字照搬，而应该允许质疑并与 FDA 展开讨论。

虽然 FDA 提供了一个获得互换性选定的路径，但 EMA 认为，欧盟批准的生物类似药即为参照产品的一种替代治疗选择，支持欧盟许可的生物类似药具有可互换性。欧洲第一个旨在产生安全性和有效性数据的研究是 NOR-SWITCH，该研究的目的是要让医生们放心：首个被批准的生物类似药单克隆抗体英夫利昔单抗与原研药瑞米凯德（Remicade）的效果一样好。结果表明，从英夫利昔单抗原研药切换到英夫利昔单抗的生物类似药并不比继续用英夫利昔单抗原研药治疗的效果差，因而证实了所有适应症的数据外延是稳健的、安全的。已经进行的其它切换研究有：阿达木单抗原研药修美乐（Humira）与阿达木单抗生物类似药阿木洁维塔（Amjevita）；依那西普原研药恩博（Enbrel）与依那西普生物类似药依瑞滋（Erelzi）。

不过，临床医生认为可互换性是质量好的标志，但许多与会代表并不认同这一点。他们认为可互换性没有什么大不了的，重点应该放在实际数据上。

早期的研究证实了英夫利昔单抗原研药与生物类似药之间的类似活性

导致英夫利昔单抗生物类似药 Remsima 和 Inflectra 获批的可比性概念也是这次会议热议的话题。可溶性 TNF- α 介导炎症性肠病的作用机理是通过促炎性细胞因子。生物类似药在中和可溶性 TNF- α 时类似于原研药，抑制促炎细胞因子并诱导 Caco-2 细胞凋亡。研究还表明，通过外周血单核细胞中跨膜 TNF- α 介导反向信号诱导细胞凋亡，强化调节性巨噬细胞的诱导并抑制 T 细胞增殖，而不产生任何显著的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。这些研究显示，生物类似药和原研药的高度相似的生物活性支持批准结果和炎症性肠病的适应症外延。

孤儿药的生物类似药问题

在孤儿药症方面，虽然直截了当地讲进行生物类似药与原研药的非临床分析可比性研究，但也有其它方面的难题，比如，要求用原研药试验的同一组患者需要与病情不严重的患者进行比较，由于疾病的罕见性，要求就适应症的外延对健康志愿者进行更多的研究。另一难题是，尚未制定出孤儿药的生物类似药指南，而 FDA 似乎是要求某种形式的三期试验，但 EMA 表示，需要进行充分的非临床药物动力学研究，但没有必要进行三期临床试验。会议对孤儿生物类似药所涉及的经济问题进行了讨论，相对于原研药，孤儿药的生物类似药成本有望降低约 20 倍。实施独特的患者援助计划也被认为是在孤儿药领域取得成功的关键。

总结

在欧洲 2017 年全球生物类似药大会上，与会代表就许多话题展开了争论。可互换性是一个反复出现的议论主题，因为医生们认为，如果一个产品是可互换的，那就更好了，而许多与会代表却对此观点存有争议。尽管越来越多的人认识到，生物类似药能够对患者提供安全有效的治疗和由于较低的价格及对原研药构成的定价压力而给患者带来了更多的用药机会，但对于所有利益相关者进行宣传教育仍然是非常重要的。然而，诸如严格的监管要求等因素仍然具有很大的挑战性。与会代表认为，直接与监管部门进行对话和与监管部门共同努力对于生物类似药行业的发展成功，至关重要；重点关注患者医疗，而不仅仅是价格，这是区别于竞争对手的关键。