

生物产业动态

2016 年 第十一期

(总第九十九期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
克利夫兰诊所：2016 十大医疗科技创新	1
展望：2022 年 10 大医疗器械领域及公司	3
吸金和炒作？NATURE 最新报告揭秘“液体活检”商业化迷局	4
27 年、30 亿美元！礼来的抗痴呆药物还是失败了	12
国内动态	14
上线新型国产测序仪，华大基因再攻上游垄断	14
卫计委全国通报：四款新药获重大进展！	16
MAH 试点迎首批“吃螃蟹”企业，仿制药或先见成效	18
【未来器械趋势】未来中国医疗器械领域投融资的六大趋势	20
蓝皮书：2015 年中国互联网医疗市场规模达 157.3 亿元	21
专题报告——基因测序产业	22
【深度报告】我国基因测序产业处于初期布局阶段	22

国际动态

克利夫兰诊所：2016 十大医疗科技创新

一百多名医生和科学家，从超过 150 个的提名中，选出了十项兼有显著临床意义和商业价值，并且惠及广大病患的创新成果。Cleveland Clinic 主办的第 14 届国际医疗创新峰会上，医疗界十大年度创新排行榜公布。

No. 1 预防流行病的疫苗

2014 年非洲埃博拉疫情和美国细菌性脑膜炎球菌（脑膜炎球菌 B）的爆发，对疫苗的迫切需要，促使科学家，医生和公共卫生官员以更快的速度开发安全而高效疫苗。

如今医生，科学家，公司和政府机构以前所未有的速度创新，并将新疫苗迅速从实验室研究转移到包括大量人群的临床测试。

No. 2 基于基因组学的临床试验

基于基因组学的临床试验正在加速新的靶向治疗的发展。参照遗传图谱，缩短了招募患者所需的时间，并增加了患者从靶向治疗中受益的机会。

No. 3 CRISPR 基因编辑技术

不久以前，改变生物体包括人类胚胎的 DNA，还只出现在科幻片里。一种称为 CRISPR 的新技术不仅证明它是可能的，而且与以前的基因编辑相比，非常容易，非常便宜。

CRISPR，全名：Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats，被誉为完全消灭遗传疾病的途径，全世界为之兴奋。CRISPR 只需要 30 美元的成本，利用一个叫 Cas9 的酶，相关临床试验最快今年就开始。

No. 4 污水转化为可饮用水

大约 10% 的疾病由污水导致。据估计，世界上每天有超过 7 亿人口饮用不安全的水，根据世界卫生组织的统计，发展中国家每年有 100 多万五岁以下的儿童死于受污染的水和极差的卫生条件。这个净水系统一次可以产出够十万人饮用的净水。

No. 5 无创游离细胞胎儿 DNA 检测

孕期健康市场已经增长到近 20 亿美元。为了确保胎儿的健康，父母们越来越多地投资于书籍，饮食，瑜伽课程等等。然而，遗传疾病如唐氏综合征，爱德华综合征和帕托综合征不受母亲的控制。

目前的初步检测方法主要是血液检查和超声。由于假阳性偏高，往往需要更侵入的手段来核实，比如羊水穿刺和绒毛取样。而后者不仅会增加流产机率而且对孕妇来说是很大的精神压力。

新的无创无细胞检测，直接测试母血中的胎儿 DNA，显著降低了假阳性，给准父母们更多的确定性。

No. 6 基于蛋白标记物的癌症筛查

为了理解癌症的风险，科学家多年来专注于血液或尿液中单个蛋白质的浓度变化，或者基因突变。然而，相对较差的灵敏度，特异性和预测值限制了这些测试的诊断准确度和临床效用。

这种新的筛查锁定某些蛋白的结构变化，即时追踪，并能分辨哪些来自正常细胞哪些来自癌细胞。早期试验结果令人鼓舞，百分百的灵敏性，很高的特异性。便宜而准确，新的检测平台正在进驻美国各大实验室。

No. 7 行动自如的智能假肢

多年来，假肢已经能够模仿一些自然运动，并且大大提高了截肢者和瘫痪者的生活质量。最近研究发现大脑指挥肢体运动的神经信号可以被电脑解码。在脑子里植入一个芯片，就有可能自如地控制轮椅和假肢。

短短几年，智能假肢从是否可能变成了何时实现？随着更多的资金投入和技术突破，专家们相信，答案是，现在。

No. 8 首个女性性欲障碍的药物

性欲与性能力不同。市场上已经有好几种药物可以解决男性性功能障碍。但是没有一个是针对女性性欲低下的问题。跟男性的类似问题一样，这也是一种病，叫做 hypoactive sexual desire disorder (HSDD)。每十个绝经期前的女性中，就有一个有这样的问題。

2015 年，FDA 批准了氟班色林，第一种用于治疗女性性欲障碍 (HSDD) 的药物。通过调节多巴胺等神经递质，有望恢复女性患者的性欲到原来的水平。

No. 9 无隙远程监控

可穿戴技术市场近年来一直飙升。最近的一项研究估计，20%的美国成年人正在使用某一种设备，收集从运动到睡眠习惯，到心率和血压的数据。

数以百万计的病患可以直接受益于可穿戴设备，这些设备监测你的每次呼吸，心跳，出汗或身体化学变化。在许多情况下，对这些改变的反应意味着生或死。新的无缝远程监控设备，分分钟收集数据，准确分析后直接传送给医生和患者，拯救生命。

No. 10 脑血管血栓回收支架

缺血性中风后的几小时至关重要的。血管内的凝块必须在 3-6 小时内去除，以防止长期残疾，脑损伤或死亡。多年来，FDA 批准的用于去除凝块的治疗是组织纤溶酶原激活剂(tPA)。这个通过静脉递送的药物行进到凝块并溶解之，恢复脑血流。然而，tPA 只在不到三分之一的患者中有效。

多年来科学家和医生一直在寻找增援。血栓回收支架貌似可以安全地帮助 tPA 消除主要脑血管的凝块。临床试验发现，tPA 加血栓回收支架，疗效明显好于只用 tPA 的治疗。

展望：2022 年 10 大医疗器械领域及公司

著名咨询公司 Evaluate 旗下的 EvaluateMedTech 近日发布了一项对 2016 年医疗器械行业的总结以及对 2022 年的展望，报告称 2015-2022 年医疗器械市场的年复合增长率预计约为 5.2%，2022 年全球医疗器械市场总容量将达到 5298 亿美元。

十大领域

在医疗器械销售领域方面，体外诊断仍将是最大的一块，预测到 2022 年市场份额将达 708 亿美元，占据医疗器械总市场的 13%。其中，罗氏仍然将是体外诊断领域的领导者，其 2022 年的销售额将达到 128 亿美元。而仅次于体外诊断的是心血管方面，预测 2022 年全球市场将超过 600 亿美元。这方面无可争议的老大是美敦力，其销售额将达到 141 亿美元。内镜检查方面的器材市场增长较快，预测未来几年的复合增长率达到 6.8%。

2022年10大医疗器械领域/亿美元				
TOP	领域	2015年	2022年	年复合增长率
1	体外诊断	484	708	5.60%
2	心血管	421	623	5.80%
3	诊断影像	389	503	3.70%
4	骨外科	340	441	3.80%
5	眼科	249	371	5.90%
6	整形手术	202	281	4.80%
7	内镜检查	164	260	6.80%
8	药物传递	176	245	4.80%
9	牙科	124	183	5.70%
10	伤口护理	124	170	4.60%

十大公司

而在公司方面，美敦力仍将保持全球医疗器械销售额的头名，而且优势越来越大，其未来几年的复合增长率接近 5%，到 2022 年销售额将达到 399 亿美元，强生紧随其后，销售额也将超过 300 亿美元，强生不愧为全球最大的医药公司，在 EvaluatePharma 发布的全球处方药销售额中强生以 398 亿美元位列第 5 位。而另外一家在制药和医疗器械方面都堪称巨头的公司是罗氏，其医疗器械 2022 年销售额预测将约为 148 亿美元，制药方面优势则更为明显，罗氏最近几年药物销售额增长较快，到 2022 年或将成为全球处方药销售首位。

2022年10大医疗器械公司/亿美元					
排名	公司	国家	2015年	2022年	年复合增长率
1	美敦力	美国	288	399	4.80%
2	强生	美国	251	306	2.90%
3	西门子	德国	148	176	2.50%
4	史塞克	美国	99	160	7.10%
5	飞利浦	荷兰	127	158	3.20%
6	罗氏	瑞士	112	148	4.10%
7	BD	美国	92	147	6.90%
8	雅培	美国	96	127	4.10%
9	通用电气	美国	95	119	3.30%
10	波士顿科学	美国	75	113	6.00%

吸金和炒作？Nature 最新报告揭秘“液体活检”商业化迷局

设想一次简单的抽血就能诊断癌症，是多么好的一件事情。这种想法也吸引了大量的商业新手。近年来，通过液体活检来诊断癌症吸引了大量的金钱和炒作，初创企业获投资基金是很常见的事情，研究者在著名期刊上“吹捧”液体活检也已经不足为奇。

今年年初，Illumina 宣布创建新公司 Grail，致力于开发一种不超过 1000 美金的血液检测，用于多类型癌症的早期筛查。总部位于旧金山的 Grail，已经

获得知名投资者（如亚马逊的 Jeff Bezos 和微软的 Bill Gates）超过 1 亿美元的投资资金。沿着海岸线的 Pathway Genomics 公司也已经布局了 9 种癌症驱动基因的血液循环肿瘤 DNA (ctDNA) 检测市场。Guardant Health 公司已经宣布计划在年底公布其多组别多位点伞式试验的初步数据（分析 ctDNA），他们利用成像以及其他技术来检测患者的血液，从而早期诊断癌症和分析个体的癌症危险因素。

然而，评论家认为，对于健康人而言，这种癌症筛查仍然是弊大于利，除非技术在灵敏度和可选择性上有所提高。罗氏医疗诊断的全球研究主管 Walter Koch 说，“癌症早期筛查还面临着很大的挑战……我担心没有充足的临床数据来证实它的发展空间如人们所想的那样大。”

尽管如此，液体活检仍然形成了一定的产业规模。根据 Nature Biotechnology 杂志统计的数据，目前国外在临床上使用的液体活检商业平台不少于 15 个。

Company	Product	Technology	Status ^a
ApoCell	ApoStream	Dielectrophoresis field flow fractionation, cell enrichment device	In the field since 2011, CLIA-certified laboratory
Cynvenio	ClearID test and Concordia liquid biopsy platform	NGS both CTCs and ctDNA for 50 variants (ClearID); antibody based microfluidic cell capture (Concordia)	Service provider and instrument/kit provider through ThermoFisher
Epic Sciences	Epic AR-V7	Immunofluorescence assays, DNA FISH, NGS	Limited marketing in 2016, wider marketing expected in 2017, CLIA-certified laboratory
Exosome Diagnostics	ExoDx Lung (ALK) test	Analyzes RNA extracted from exosomes	Marketed as LDT since January 2016, CLIA-certified laboratory
Foundation Medicine	FoundationAct	62 genes and 6 gene fusions from ctDNA	For research use since 2015, clinical use 2016 as LDT, CLIA-certified laboratory
Genomic Health	Oncotype SEQ	NGS of blood-based ctDNA ¹⁷ to detect select actionable genomic variants in cancers of lung, breast, colon, melanoma, ovarian, GIST	Marketed since 2016 as LTD, CLIA-certified laboratory
Guardant Health	Guardant360	Blood-based digital sequencing of gene panel of 70 single base mutations, 18 amplifications, 6 gene fusions, 3 indels	Marketed since February 2014 as LDT, CLIA-certified laboratory
MolecularMD (Portland, Oregon)	LiquidDx	ctDNA by digital PCR, NGS or allele-specific PCR of 35-gene panel of cancer hotspots, entire coding regions, copy number variants	Marketed since 2013 as LDT CLIA-certified laboratory
Personal Genome Diagnostics	PlasmaSELECT, MetDETECT	NGS of ctDNA for coding region 64 cancer genes (SELECT); Met tyrosine kinase receptor locus (DETECT)	Marketed since 2015 as LDT, CLIA-certified laboratory
Resolution Bio (Seattle)	ctDxLung ctDx ALK	All actionable mutations for lung detected on multi-gene panel ALK underdevelopment for multiple tumor types	Available since 2015 as service, CLIA-certified laboratory, kits under development
Roche Molecular Diagnostics	Cobas EGFR Mutation test v2	PCR amplification of ctDNA to identify 42 EGFR mutations	FDA approved as companion diagnostic for Tarceva (erlotinib) (and Tagrisso (osimertinib) NSCLC in 2016
Trovagene (San Diego)	Trovera	BRAF, KRAS, EGFR ctDNA test in urine and blood	Marketed urine-based KRAS test in 2014 as an LDT, CLIA-certified laboratory
Veridex/Johnson & Johnson	CellSearch	Turnkey system for isolating and counting EpCam ⁺ cells from blood	FDA 501K clearance for cancers of breast since 2004, prostate since 2007, colon since 2008

图表来源: Nature Biotechnology 官网

商机始于寻找癌细胞

癌症诊断的黄金标准——组织活检并不是没有缺点。它属于侵入性技术,给病人带来很多痛苦,而且对于一些癌症而言,组织活检相当困难,甚至是不可能的。此外它往往还伴有副作用或感染的风险。在许多情况下,肿瘤具有异质性,组织活检并不总能够提供足够的样本来分析完整的肿瘤突变范围以及潜在的病理,尤其是当恶性肿瘤已经发展成为转移性疾病时。更重要的是,组织活检反映的只是肿瘤在单一时间的特征。接受治疗后,原来的活检信息可能已经过时,不能准确地反映肿瘤遗传信息随时间的变化。

液体活检与之相反。通过血液检测,可以了解患者的肿瘤在不同时间中的状态。血液检测还能追踪肿瘤耐药性的发展,揭示残留病灶是否存在或者预示肿瘤是否复发。“如果临床医生最终能够将这些检测结果用到癌症的靶向治疗中,也许晚期癌症有望变成可控的慢性疾病,就如艾滋病一样”, Guardant Health 公司的 CEO Helmy Eltoukhy 表示。

研究人员早在几十年前就已经知道,肿瘤脱落的细胞以及癌细胞凋亡脱落的 DNA 片段会流入到血液中;活的癌细胞也会脱落小囊泡,包含有 DNA、RNA 和蛋白质,也被称为外泌体。根据 Murali Prahalaad 公司的 CEO 所述,“虽然这种脱落发生的概率很小,大概十亿个血细胞中只有一个,但循环肿瘤细胞(CTC)被认为是疾病转移的主要形式。随着时间推移,这些细胞建立了转移性位点。转移性位点流入循环系统中推动疾病的发展。”

最早进入液体活检商业市场的是 Veridex 公司的 CellSearch 循环肿瘤细胞检测方法。CellSearch 检测方法 2004 年获美国 FDA 批准用于转移性乳腺癌,2007 年获批准用于转移性结直肠癌,2008 年获批准用于转移性前列腺癌。CellSearch 检测方法相对狭窄,它只能检测到上皮细胞黏附因子阳性(EpCAM+)以及白细胞共同抗原阴性(CD45-)的细胞。CellSearch 检测方法采用一种可与铁微粒相结合的抗体(称为铁磁流体),这种抗体/铁磁流体同 CTC 有极强的特异性结合能力,结合后再应用强力磁体将这些 CTC 从血液样本中提取出并进行生物或化学染色。CellSearch 系统就是通过这种方法来选择 EpCAM+和 CD45-细胞。

然而,使用一个抗体来对付单一的标志物如 EpCAM,这并不理想。非上皮性

肿瘤或者其他脱落 EpCAM 的肿瘤往往能逃脱这种检测方法。哈佛医学院的 Mehmet Toner 开发了一种替代方案。Toner 相信在草堆中寻找一根针，最好的办法是拆除草垛。他的研究团队与马萨诸塞州综合医院的 Daniel Haber 合作，致力于开发微流控技术，研究项目由 Johnson & Johnson 支持。

其他公司也正在利用癌细胞的不寻常特征来将其与典型的血细胞分离。美国加州的 Vortex Biosciences 公司拥有一个具有专门通道结构的微流控设备。该设备可以捕获较大的肿瘤细胞，同时允许较小的血细胞通过。他们计划将在 2017 年第一季度将该设备带入市场。休斯敦的 ApoCell 公司利用细胞的介电性能将癌细胞从其他血细胞中分离出来。

Epic Sciences 公司同样也对 CTCs 广撒网。他们结合细胞形态学、蛋白质生物标志物分析和专有算法开发了成像平台，用来追寻 CTCs 的踪影，另外他们还与生物制药伙伴合作设计药物研发实验。Epic Sciences 公司已经开发出了前列腺癌临床检测方法——Epic AR-V7，该方法将通过 Genomic Health of Redwood City 协议在美国实现商业化。

ctDNA 测序拓展了技术和市场的发展空间

分离 CTCs 给市场带来了很多的商业机会，因为同种样本可以有很多种检测方法。但从筛选角度来看，超越细胞可能会给临床液体活检带来更简单且更可靠途径。随着肿瘤细胞死亡，它们的 DNA 片段会被释放到血液中。这些序列中的突变可以帮助研究人员拼凑出肿瘤细胞的遗传图谱，且 ctDNA 的材料来源会更加丰富。

MD 安德森癌症研究中心临床研究员 John Heymach 曾致力于 CTCs 和 ctDNA 的研究，但他认为从临床常规使用角度来看 ctDNA 更有优势：原材料无需新鲜且更适合高通量的方法，检测时耗时耗力更少。

2014 年开始进入市场的 Guardant360 检测方法，主要针对四种突变类型：单核苷酸变异、拷贝数变异、融合和插入/缺失，这只是利用二代测序或 PCR 技术来检测 ctDNA 基因突变的其中一个例子。Illumina 旗下的 Grail 采取了同样的策略——基于 ctDNA 的癌症早期检测多基因 panel。纪念斯隆-凯特林癌症中心的 José Baselga 说，“无论是从广度还是深度，这将是一场激烈的测序。”

今年 5 月份，Foundation Medicine 推出了液体活检平台——FoundationAct，

该平台利用二代测序技术来检测 62 个相关基因所有类型的变异。今年 4 月份美国癌症研究协会年会上公布了多种癌症的 400 多份样本的分析数据，揭示了 98% 的敏感性，也就是说如果患者的一个突变在检测极限之外，那么它被检测的概率为 98%。

Stephens 指出，即使是黄金标准，福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）的组织活检也存在局限性。他们发现三分之一的表皮生长因子受体基因突变和三分之一的间变性淋巴瘤可能无法被当前的方法检测到，这也体现出了 FFPE 诊断难以在一些癌症中执行，这又增加了对 ctDNA 技术的需求。不过不同肿瘤患者的 ctDNA 可检测性不同。

商业价值一：检测肿瘤或颠覆黄金标准

到目前为止，大多数液体活检的研究都集中在晚期、转移性疾病的患者。与早期癌症患者相比，这类患者往往有更多的肿瘤，它们释放到血液中的细胞和核苷酸更容易被检测到。

灵敏度是一个很关键的问题。相比之下，检测的特异性目前已经非常高了。“如果液体活检检测到一个突变，那么突变存在的可能性会很大”，Heymach 说。但在这里需要给大家一个警告：组织活检和液体活检不一定呈现的是同一个肿瘤的特征。组织活检、ctDNA 以及 CTC 中的 DNA 分析结果表明，不同活检类型的突变检出率相似，但不一定检测到同种突变，虽然有重叠，但重叠率不会达到 100%。结果的不一致性可能源于肿瘤组织活检与液体活检的时间差异。今年 6 月份，Guardant 在美国临床肿瘤学会年会上公布了超过 15000 名患者的液体活检试验结果。在 400 份样本中，组织活检和液体活检（ctDNA）结果的匹配度为 87%，灵敏度达 90% 以上。但液体活检的阴性结果并不排除癌症的可能性。液体活检或许并不是某类癌症的最佳选择。在 Guardant 的研究中，晚期癌症组中超过 15% 的患者血液中检测不到 ctDNA，包括胶质母细胞瘤患者。可能是脑血屏障阻止了 ctDNA 进入外周血，从而降低了检测的灵敏度。

“该领域仍需要整理”，Personal Genome Diagnostics 联合创始人、约翰霍普金斯大学的 Victor Velculescu 说，“从这个领域我们了解到，任何分析都不是完美的。”尽管肿瘤组织活检始终很重要，但他认为液体活检会是一个特别的方式来追踪肿瘤随时间的变化，而且还属于无创性技术。

然而，并不是每个人都相信肿瘤组织活检和液体活检结果的差异会给新技术的发展带来障碍。肿瘤组织活检存在的误差、偏差和时间滞后性，作为检测的黄金标准，Baselga 质疑它的结果是否真的能代表肿瘤的真实病理。相反，他更希望研究 ctDNA 水平和治疗反应之间的关系，而不是比较 ctDNA 和肿瘤组织活检。

商业价值二：给临床治疗带来有用信息

根据 Heymach，检测生物标志物只是液体活检的一部分，更难的问题在于该如何处理这些信息。许多遗传标记可以预测复发，但不一定能改变治疗。Janssen Diagnostics 的首席医疗官 Jorge Villacian 说，“结果依赖于很多东西，而最重要的是新疗法的可用性。”

去年 12 月份，在 San Diego 乳腺癌研讨会上，Baselga 及其团队表明在不久的将来液体活检将开始引导疗法。他们开展的 BELLE-2 试验研究了 PI3K 途径对雌激素受体阳性的晚期乳腺癌患者的影响，利用液体活检来寻找血液中 PI3K 突变的催化亚基 (PIK3CA)。在 587 名患者中，他们检测到了 200 名存在该突变，并给这 200 名患者施以 buparlisib+ Faslodex（雌激素抗体药物）联合疗法。与单独使用 Faslodex 疗法相比，采用联合疗法的患者无进展生存期 (PFS) 从 3.2 月增加到了 7 月。Baselga 指出，“ctDNA 突变的存在是最好的预测。”然而，肿瘤组织活检出现 PI3K 突变的患者使用联合疗法后，并未得到相同的改善。这也体现出了生物复杂性还面临着很大的挑战。

涉及 193 名患者的一项前瞻性研究使用 Epic Science 公司的 CTC 技术来检测雄激素受体剪接变异体 7 (AR-V7)。AR-V7 也被认为是转移性前列腺肿瘤抵抗雄激素受体信号抑制剂的生物标志物。数据显示，AR-V7 有较差的疾病预后，但对紫杉醇化疗的反应优于雄激素受体信号抑制剂，例如 Zytiga 和 Xtandi7。

Pathway Genomic 公司的首席医疗官 Glenn Braunstein 说，“病人的结果是个很关键的问题，如果我们或者其他公司提供的 ctDNA 检测真的有用，那么我们将看到所有患者治疗结果的改善。”

目前，一些试验正在观察 ctDNA 检测的长期结果。在市场上使用二代测序来检测 ctDNA 和 CTCs 的 Cynvenio 公司（美国加州）已经启动了一项试点检测研究，专门针对正在接受治疗的三阴性乳腺癌患者。他们通过检测 ctDNA、CTCs 和自然杀伤细胞来监测疾病是否会复发。另外，Pathway Genomics 公司目前正

在招募临床试验志愿者，他们设计了为期 5 年的追踪试验。这些研究者们都希望后期的长期大型试验得到更多的支持。

商业价值三：癌症早期检测是终极奖杯

对于晚期恶性肿瘤患者，液体活检仍然还存在很多障碍，但与癌症早期检测面临的挑战相比，这些障碍会变得很苍白，癌症早期检测也将是液体活检的终极奖。

癌症早期检测可能会带来不必要的压力，会导致一些潜在疾病的干预措施，但是这些潜在疾病可能不会出现。早期诊断也许只能意味着病人被诊断得更早，但并不代表能活得更长，这种现象也被称为“领先时间偏倚(lead-time bias)”。Velculescu 说，“对于早期检测，我们并没有充分了解这些方法的用处以及强大之处。例如，如果临床医生在液体活检中发现了一些东西，他们不一定知道下一步该做什么，因为检测并没有告诉他们潜在的肿瘤在哪里。”

Pathway Genomics 公司的 Braunstein 承认，这种类型的早期检测可以给病人一些虚假的安全感。他们的检测方法对 I 期癌症的 ctDNA 突变检测率为 17%，对 4 期患者的突变检测率为 50%。“在临床试验中，我们试图强调一个低水平的阳性并不意味着就患癌症。”一个低水平的阳性检测可能需要在三个月内进行第二次检测，或者进行成像检测等。他预计，ctDNA 可能会经历其他检测技术如 PSA 所面临的挑战。

液体活检存在的一些局限性可能取决于肿瘤生物标志物。Guardant 公司的 Eltoukhy 说，“不同癌症会有不同的临床敏感性。例如晚期脑癌的敏感性比其他类型的肿瘤要低。从生物标志物的角度，我们很快就会看到疾病早期阶段的分叉。”

加州圣地亚哥穆尔斯癌症中心的 Razelle Kurzrock 说，“如果游离 DNA 出现异常，我们并不知道这意味着什么。我们知道良性病变看起来很像驱动突变。”尽管有批评的态度，Kurzrock 仍呼吁技术的变革，并与 2016 年在圣地亚哥创办了 CureMatch 公司，致力于推进液体活检技术在精准医学中的应用。

早期检测率并不会达到 100%。在 I 期或 II 期癌症，它可能只达到 30%到 40%。Personal Genome Diagnostics 公司的联合创始人、约翰霍普金斯大学医学院的 Luis Diaz 估计，即使一个检测只能捕获到一半患者的疾病症状，它每年也能诊

断 20% 的癌症。

即使存在这些挑战，大多数研究人员仍认为液体活检在癌症早期筛查领域具有潜在的价值。Velculescu 说，“我相信这是几年的问题，而不是几十年的问题。……我们将开始看到人们使用这种方法来识别高风险人群。”

商业化的大挑战：监管和保险

即使病人的试验结果数据仍然很模糊，一些公司还是将液体活检推向商业化，纷纷在研究或者临床试验中布局市场，或者把目标定向诊所。在国外，大多数公司选择了 LDTs 模式（Laboratory Developed Tests, LDTs），而 LDTs 是由临床实验室改进修正案（CLIA）管理。CLIA 的规则是确保检测方法在实验室中的准确性和可靠性，并未对检测结果的临床有效性进行保障。

不过 FDA 也开始有了一些动作，表示将扩大对 LDTs 的监督，尤其是针对一些复杂的、有望用于指导治疗决策的检测方法。例如，FDA 对 LDTs 出台了建议指南，将用于癌症早期诊断的 ctDNA 检测归为高风险方法，因为检测结果可能导致后续的一系列检测，并且可能与治疗决策有关。

去年 9 月份，Pathway Genomics 公司的 CancerIntercept 检测方法受到了 FDA 的警告。FDA 强调了直接面向消费者的营销以及他们的早期癌症检测方法缺乏临床数据支撑。自那以后，Pathway Genomics 公司改变了策略，如今 CancerIntercept 检测方法以高风险癌症筛查工具的形式提供给临床医生，主要针对具有家族史或吸烟的高危人群。

Guardant360 检测方法以 LDTs 的形式在市场上竞争了两年，然而它的供应商正积极参与 FDA 的监管，Eltoukhy 说，“我们应该在不扼杀创新和进步的情况下让技术真正落实。但如果监管门槛很低，会收到很多临床医生和纳税人的投诉。坦率的说，这还只是噪音的一小部分。”今年 6 月份，罗氏基于 PCR 的 EGFR 突变检测 V2 获得了 FDA 的批准，它也是首个获批准的可用于辅助临床决策的液体活检试验。

监管并不是这个领域面临的唯一挑战。液体活检成功商业化后，使用者不得不为其付费。公司面临的大挑战是如何为昂贵的诊断测试铺一条保险报销的途径，他们需要临床证据来确保新技术的保险报销，因而更高的监管门槛可能对行业的发展更好。

癌症药物疗程通常为六位数。当考虑使用联合疗法时，液体活检可以为临床医生提供工具来选择治疗方案和检测治疗结果。但目前报销是诊断公司面临的大问题。Pralhad 说，“很奇怪，为何对昂贵药物的报销质疑远远不如对药物反应检测方法的质疑。”

价格需要往下降，特别是随着时间推移而开展的多重检测。筛查试验必须符合成本效应。许多家庭在癌症周期中会面临财务问题。如果一组测试一年只花几百美元，对于大多数人来说，它是一个可管理的费用，这样才能让更多人负担得起。

27 年、30 亿美元！礼来的抗痴呆药物还是失败了……

11 月 23 日，礼来（Lilly）宣布，其阿尔兹海默症新药 Solanezumab 在 III 期试验中未达到临床终点，试验失败。同一天，CAR-T 领域的先锋 JUNO 也因为再现致死病例而主动暂停 CAR-T 疗法 JCAR015 代号为 ROCKET（火箭）的 II 期研究。

一而再再而三，Solanezumab 还是失败了

Solanezumab 是礼来研发的一款靶向淀粉样蛋白（A β ）的药物，通过在 A β 蛋白聚集成斑之前对其进行清除，从而阻止病情发展，致力于治疗早中期阿尔兹海默症。现在，临床 III 期的失败使得礼来宣布，放弃将其作为治疗轻度阿尔兹海默症的药物。

回顾 Solanezumab 的研发之路，颇为坎坷。早在 2012 年，Solanezumab III 临床试验就已经惨遭失败。虽然药物能够很好地与 A β 结合防止其聚集，但是并不能改善轻度至中度 AD 患者的认知能力。考虑到轻度阿尔兹海默症患者用药后效果良好，所以礼来并没有放弃它，决定再次开展扩展性研究 Expedition Ext。

扩展性试验进行了两年，可惜 2015 年 Solanezumab 依然未交出满意的答卷，其试验结果再次未达到审批标准。虽然获得了积极的临床响应，但是在统计学上仍未达到主要临床终点，只是在一定程度上提高了早期患者的认知能力。

但是这一失败并没有影响礼来及投资者的热情，随后它又启动了新一轮大型后期临床试验“EXPEDITION3”，并在 2016 年 3 月中旬将认知能力调整为试验的首要指标，而行为能力降为次要指标。

然而，预计年底出结果的试验，却惨遭折戟。昨日，礼来宣布，Solanezumab 在超 2100 位轻度患者的治疗过程中，虽然减慢了认知衰退，但是其结果与安慰剂相比并没有表现出显著差异。

淀粉样蛋白，这条清除之路是否正确？

Solanezumab 的失败不得不让我们再次思考： $A\beta$ 是否是 AD 的致病物质？不少专家认为， β -淀粉样蛋白是疾病的结果，并不是致病原因。德克萨斯大学的神经学家 George Perry 认为：“淀粉样蛋白假说是错误的。25 年前，它或许是一个合理的、简单的假设，但是现在它将不再正确。” Feinstein 医学研究所致力于阿尔兹海默症领域的研究员 Peter Davies 表示：“淀粉样蛋白抗体试验的一次次失败意味着我们选择了错误的道路。”

但是，“淀粉样蛋白假说”的支持者们却坚持认为，Solanezumab 试验之所以失败，是因为其特定的工作方式，与淀粉样蛋白致病本身无关。德国神经退行性疾病中心慕尼黑分所负责人 Christian Haas 解释：“抗体靶向血液和脊髓液中的可溶性淀粉样蛋白，所以它很有可能无法有效清除大脑中的病变蛋白。”

Aducanumab 也是一种靶向 $A\beta$ 的单克隆抗体，由百健和剑桥大学合作研发。8 月 31 日，aducanumab 的临床中期数据（Ib 期）发表在《Nature》期刊，揭示其能够有效减缓早期阿尔兹海默症患者认知能力的衰退。虽然，aducanumab 的两项临床 III 期试验仍然在进行中，且存在副作用问题。但是，不少专家认为这是目前为止最引人注目的临床结果。

27 年、30 亿美元，礼来的下一步？

礼来扎根攻克阿尔兹海默症已经有 27 年历史，期间共投入 30 亿美元。Solanezumab 失败的消息一出，礼来的股价就下跌了 16%。同时，这一结果也影响了其他致力于阿尔兹海默症领域的公司，例如百健。

目前，Solanezumab 仍然有两个试验正在进行中，主要致力于罕见遗传性阿尔兹海默症以及预防老年痴呆。很多临床医生认为，即便是发病初期治疗，对于逆转神经损伤而言都已经太迟了。波士顿布莱根妇女医院的神经学家 Reisa Sperling 表示：“Solanezumab 的失败再一次让我相信，我们应该在痴呆病症出现之前就采取措施。”她的团队正在验证，Solanezumab 是否能够防止没有表现出痴呆症状患者的病情发展，这些患者的大脑中已有淀粉样蛋白沉积。目前该试验

已经招募到 800 名参与者，由美国国家卫生研究院（NIH）和礼来资助。

除了淀粉样蛋白，科学家试图将靶点“往前移”。他们注意到 BACE 酶，一种负责将淀粉样蛋白前体蛋白降解成淀粉样蛋白的关键酶类。包括礼来、阿斯利康、默沙东及百健等公司在内都有布局 BACE 酶抑制剂的产品线。

这里面值得一提的是，默沙东的 BACE1 抑制剂 Verubecestat 在这个月初刚刚获得好消息，其在动物和临床初期试验中都达到了良好的治疗预期，并成为首个临床 III 期的 BACE1 抑制剂。此外，还有一款靶向另一个重要致病蛋白 Tau 蛋白的药物正处于临床后期，预计下个月出临床报告。

无论 solanezumab 去向如何，礼来并没有放弃继续在阿尔兹海默症领域努力。

国内动态

上线新型国产测序仪，华大基因再攻上游垄断

推出超级测序仪 Revolocity、BGISEQ-500 之后，2016 年 11 月 5 日，在第十一届国际基因组学大会（ICG-11）上，华大基因发布了其自主研发的高通量台式测序系统 BGISEQ-50。

据悉，BGISEQ-50 将会成为在全世界范围内同类型基因测序仪价格上最具竞争力的一款。该系统将于今年 12 月 25 日开始接受预定，并计划于 2017 年 2 月 14 日实现交付。

华大基因执行副总裁、华大智造执行总裁牟峰表示：“BGISEQ-50 的诞生，标志着我国已完全具备了自主可控的核心测序技术和能力，将加速推动以基因科技为支撑的生命数字化建设。与此同时，华大基因将提供开放性平台，期待多方合作，共同开发基于基因科技的更多应用平台。”

第三款国产测序仪

资料显示，BGISEQ-50 系统沿用了先进的联合探针锚定聚合技术（cPAS）和 DNA 纳米球（DNB）核心测序技术，采用高精密度部件，内置独立的样本加载试剂槽和全自动试剂针穿刺系统，在简约化的结构中自动集成样品加载、测序和分析等多项功能。

据华大基因项目负责人之一刘健介绍，BGISEQ-50 采用智能化图标触控式操作系统，兼容全自动样本追踪管理，提供最为优化的流程指引，测序操作极其简单。

“分别将预制的一体化测序试剂盒和高精度微加工的卡片式测序芯片装入机体，点击‘测序’按钮，10 小时即可自动完成样本加载和测序，支持无人值守模式，应用分析一步到位。配备可选的自动化样本制备系统，18 小时即可完成包括样本制备在内的全流程。”刘健说道。

去年 6 月，华大基因推出首款自主知识产权的超级测序仪 Revoloccity，该测序仪提供总体解决方案，包括最后的信息分析、数据挖掘。其主要定位是面向大型国家级研究中心，价格为 1200 万美元。

随后，去年 10 月 24 日举办的第十届国际基因组学大会（ICG-10）上，华大基因再次发布其自主研发的新型桌面化测序系统 BGISEQ-500 正式上线。

不同于 Revoloccity，BGISEQ-500 小巧便捷，适合一般的实验室和产业化公司，其定价也比同类测序仪的价格低三分之一。

并购攻克上游研发

在基因组学应用的产业链上，上游为测序仪器、设备和试剂供应商；中游为基因测序与检测服务提供商；下游为使用者，包括医疗机构、科研机构、制药公司和受检者。

其中，国内基因公司在中下游领域竞争优势明显。位于中下游第一方阵的企业包括四家：华大基因、贝瑞和康、达安基因、博奥生物。

但上游长期被外资厂商垄断。根据 Genomeweb 对全球测序仪器市场调查结果显示，数家美国公司占据了绝大部分市场份额，其中 Illumina 占据了全球测序仪器市场 71% 的份额，

华大基因研究院院长徐讯此前向记者坦言：“其实华大往上游走的一个很重要原因，是我们确实遇到了技术壁垒，比如最新的技术上游厂商不给你。这个限制现在依旧存在，可能还比以前更严重。”

为了冲破上游垄断，华大基因选定了通过收购实现测序仪器国产化的路径，并在 2013 年完成对 CG 的全额收购。彼时，CG 只是一家一百多人的小公司，还面对约 5000 万美元的负债。

收购的效果立竿见影。

华大基因透露，自 2015 年底开始接受预订以来，其订购量已突破 500 台，完成超过 112,000 例实际样本测试。2016 年 10 月，BGISEQ-500 获得国家食品药品监督管理总局医疗器械注册证。

值得注意的是，除了华大基因通过收购布局上游，市场上还存在两种破除外资垄断上游设备市场的方式：第一种是本土企业联合外资基因检测设备生产商，采用贴牌的合作模式；第二种是完全自主研发、生产。

贴牌模式的典型代表是达安基因联合 Life Technologies 合资成立广州立菲达安诊断产品技术有限公司、贝瑞和康联合 Illumina。

自主研发的代表是中科紫鑫。去年 8 月，中科紫鑫正式推出国内首款自主知识产权的测序仪——BIGIS，成功解决了“读长较短”的技术难题。目前，该测序仪已处于筹划批量生产阶段。

卫计委全国通报：四款新药获重大进展！

苹果酸奈诺沙星胶囊，获准上市

消息称，国家食品药品监管总局日前公布，针对高度耐药“超级细菌”感染的 1.1 类新药“苹果酸奈诺沙星胶囊”已正式获批上市。

该药是新型无氟喹诺酮药物，由浙江医药股份有限公司与太景医药研发（北京）有限公司合作研制，其 I~III 期临床试验及疗效评价均由国家重大新药创制专项支持的复旦大学附属华山医院药物临床试验质量管理规范（GCP）平台负责牵头完成。

该药临床试验率先按国际规范化要求，在给出最优方案同时还针对特殊人群制定给药方案，使药物临床应用更为合理且有望进入国际市场。

抗癌新药艾维替尼，启动 II 期临床研究

在新药创制科技重大专项计划支持下，杭州艾森医药研究有限公司研发的抗癌新药艾维替尼日前启动了 II 期临床研究。

艾维替尼拥有自主知识产权，已在中美两国同步开展临床研究，是国内首个进入临床研究的第三代 EGFR 精准靶向新药，较前代 EGFR 抑制剂毒副作用小、抗耐药性强，可用于治疗耐药的晚期肺癌。

以上两品种已审议通过新药创制专项 2017 年申报指南，同意再次报送科技部、发展改革委和财政部三部门审定。

康柏西普眼用注射液，进入美国 III 期临床

日前，由新药专项支持，成都康弘生物科技有限公司开发的国家一类生物新药“康柏西普眼用注射液”获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准，可直接在美国开展治疗湿性年龄相关性黄斑变性的 III 期临床试验，标志康柏西普进军国际市场过程中，在质量标准、药物疗效和安全性等方面已获肯定。

派格宾：打破国际垄断，获准上市

10 月 15 日，具有自主知识产权并能有效治疗病毒性肝炎的长效干扰素“派格宾”正式面向全国上市。在新药专项“十一五”、“十二五”连续滚动支持下，厦门特宝生物工程股份有限公司突破大分子药物长效修饰技术，成功研制出“派格宾”，打破了国外同类制品垄断，大幅降低广大肝炎患者的药物负担，具有良好的经济和社会效益。

传染病防治专项，两项研究获新突破

粘膜免疫调节剂“壳聚糖”

在重大传染病防治科技重大专项支持下，上海生物制品研究所有限责任公司研究发现粘膜免疫调节剂“壳聚糖”经鼻粘膜途径给药后，可保护小鼠免受甲型 H7N9 流感病毒攻击并可持续效果 10 天，还可保护小鼠免受另外三种甲型流感病毒（PR8、2009 H1N1 和 H9N2）的致死量攻击。

该研究结果是抗流感病毒感染研究领域中的重要突破，为应对各种突发急性传染病提供新策略。

该研究已审议通过传染病防治专项 2017 年申报指南，同意再次报送科技部、发展改革委和财政部三部门审定。

新型蝙蝠冠状病毒

9 月 27 日，在重大传染病防治专项支持下，中国疾控中心病毒病所实验室联合云南省疾控中心和华大基因，鉴定出一种新型蝙蝠冠状病毒，显示了我国在病原体筛选和测定技术能力上的提高。

该研究结果有助于了解潜在致病病毒的产生来源及跨物种传播风险，对人类预防监控重大感染性疾病具有重要作用。

MAH 试点迎首批“吃螃蟹”企业，仿制药或先见成效

《上海市已申请参加药品上市许可持有人制度改革试点品种名单》公告显示，截至 2016 年 9 月 30 日，有 9 家药物研发机构、11 家药品生产企业向上海食药监局递交了 12 个品种参加药品上市许可持有人制度改革试点的申请资料，不少研发水平先进的药企均拿到了入场券。

创新药和仿制药并重

在入选的申请企业中，可以看到不少在新药研发领域的熟悉面孔，如百济神州、再鼎、和记黄埔等，科研院所成为申请人的则是由中国科学院上海药物研究所和上海泽哲投资管理有限公司联合创办的上海海和药物研究开发有限公司。受托生产企业中，则有勃林格殷格翰生物药业、合全药业、民生滨江、欧米尼、绿谷制药等，而受托企业并非都在上海当地，有部分来自其他试点省份城市。

在国药控股高级顾问干荣富看来，这些申请者和受托企业境外控股、台港澳合资的公司比较多，如和记黄埔、上海欧米尼以及苏州欧米尼等；有同一法人代表优秀研发企业，如迪赛诺与上海创诺；也有其子公司与国内大流通公司合作的，如国药控股与和记黄埔。

其中，创新药和仿制药比例相当，分别有 1 个生物药、5 个 1 类化药和 6 个仿制药。百济神州用于治疗晚期实体肿瘤的 PD-1 单抗 BGB-A317 早在 2016 年 9 月 12 日便获得了 CFDA 颁发的药物临床试验批件，中国大陆成为继澳大利亚、新西兰、美国和中国台湾地区之后 BGB-A317 获得临床试验许可的第五个地区。而华领医药技术有限公司的 HMS5552 及其片剂在 9 月份完成了 II 期临床试验。据了解，由于罗氏因战略调整决定放弃糖尿病领域治疗药物开发，华领医药便从罗氏获得 HMS5552 的全球开发授权。而仿制药方面，研发药物领域涉及哮喘、慢性肾功能衰竭等。

“这些获得 MAH 试点的品种符合当前国内疾病治疗的发展方向，如免疫治疗、肿瘤药物、哮喘和糖尿病等，但各自依旧处于不同的临床研究阶段，所以能否到最后研发上市，还存在一定的风险。”干荣富提到。他也看好 BGB-A317 注射液、HMS5552 及其片剂、ZL-2303 盐酸盐等的市场前景，猜测再鼎和凯莱英合作的 ZL-2303 盐酸盐有可能会以原料药的形式出口。而从欧米尼和上药创诺制药有限公司都在同一个公司体系下生产和研发，则可以看出公司的目的在于获得更大的市

场话语权。

合作水到渠成

MAH 制度试点工作的开展显得很自然。从选择品种申报成为申请人、找到受托生产企业完成临床试验，到商业化生产、购买商业保险或者提供担保协议，经过一番询问，受访企业表示“这一切都顺其自然”。申请人找到合作企业，大多是之前便已经有过合作的生产企业，在 MAH 制度下，企业之间建立长期合作的信任关系显得尤为重要。

作为药明康德的子公司，合全药业本次有三个合作项目进入了名单。合全药业首席执行官陈民章博士接受《医药经济报》记者采访表示：“由于公司此前一直在给国外的大药企生产原料药，质量管理体系达到了国际标准，所以和国内的新药研发公司也有长期的合作关系。本次 MAH 制度试点，我们和国内的新药研发关于后续的商业化合作也就水到渠成了。”

在陈民章看来，这便是参与 MAH 试点对委托生产的企业来讲，最大的不同。除了往常的在不同的临床试验阶段小试、中试的合作，未来还可以顺理成章地协助企业完成这些公司产品上市后的生产，研发公司不需要去改变生产地点。

据了解，2016 年初，该公司建设中的常州基地开始进行第一个车间的试运行，该车间总反应体积 220 立方米，将主要用于 GMP 产品的商业化生产。

而根据上海市《药品上市许可持有人申请办事指南》规定，申报成为持有人的企业需要提交药物临床试验风险责任承诺书、担保协议或保险合同、药品质量安全责任承诺书等资料。故本次 12 家企业分别以签署保险合同，或者提供担保协议来保证企业的质量安全责任承担能力。据了解，目前有 3 家企业与安达保险签署了保险合同，另有 2 家企业尚处在谈合作的阶段。其相关负责人提到，政府让企业提供担保协议或者购买商业保险，目的在于提示企业要有承担风险的能力。目前部分企业仅购买产品责任险是不够的，需要专业的针对生命科学领域的险种。MAH 制度试点让不少的保险公司蠢蠢欲动，有消息称，人保和太平洋保险两家公司目前也在设计专门针对生命科学领域的险种。

仿 VS 创，谁先见成效？

此前，坊间流传京津冀关于 MAH 制度试点内部会议的内容，还处于临床试验阶段的试点品种，能否在规定时间内实现上市，是目前业内所关注的。“这个还

要看政府给 MAH 制度试点快速审批的进度了。”上述企业负责人告诉记者，“现在真正能够见成效的估计是仿制药。”

他认为，新批的仿制药是通过了一致性评价的，在临床上可以和原研药替换，有现实意义，减少国家医保负担和老百姓的负担。如果能够让仿制药获批，临床上替代专利过期的原研药都是好事，能够促进有实力的研发单位做一些有疗效的药，让老百姓早点用上便宜、有疗效的药物。

同时，鼓励创新依旧是主调。从名单看，申请企业性质属于合资和外资的很多，而受托生产企业则合资和国企都有，但这些企业都是国内当前研发能力和生产水平较为先进的，也能看出上海市对创新的鼓励。

申请企业的品种大多处在临床研究阶段，此前也有科研机构告诉记者，产品研发到一定阶段后，考虑自身条件，还是会倾向于将产品转让。而干荣富也分析，MAH 制度下，应该还是会有企业选择转让品种，那么由于研发企业的前期投入，如果产品进行了转让，那么一旦品种上市，将会有一定的利润分成。

MAH 制度如在全国铺开，一开始也会经历多个公司和科研机构作为产品持有人，但经过一段时间的市场竞争后，小型的研发公司会被大公司兼并，或者小公司逐渐发展壮大，拥有自己的生产线，MAH 制度在中国更重要的意义在于，企业之间或者集团内部之间实现批准文号的自由转移和资源的合理配置。

这一点，从此次试点品种名单企业分布也能看出。上海创诺制药集团和欧米尼医药也是利用批文可以自由转移的优势，合理配置公司内部资源。

【未来器械趋势】未来中国医疗器械领域投融资的六大趋势

1 企业国际化

首先，最近几年行业政策的改革方向基本向着更高的国际通行水平靠拢，为未来几年国内企业走向国际打下了一定的基础。国内市场毕竟有限，国内企业的国际化是一个必然的趋势，优秀的产品会不断深入发展中国家，甚至进入欧美发达国家的本土市场。在这一过程中，国际化的并购是不可或缺的手段，而企业自身的管理水平、国际化程度和质量体系的建设是决定并购成败的关键因素，成功完成这一过程的企业会从中脱颖而出。

2 兼并收购

其次，国内企业的兼并收购大潮即将开始。国内医疗器械领域不论是生产企业还是流通企业的数量都远远大于欧美发达国家，而且普遍规模小，领域单一，未来在监管、运营、融资、营销等各方面的准入标准会因为巨头的崛起而越来越高，对小企业形成挤压，因此企业主动地抱团和被动地被收购都是必然的趋势。而从一级市场上来说，这几年的投资较为活跃，如果未来国内上市的标准没有大幅度的放宽，可以预期最终通过上市退出的企业数量有限，而在广大未能通过上市退出的企业中，不乏创新程度很高，但是销售渠道有限的优秀企业，这也会从供需两个方面刺激并购交易的增长。

3 IVD 成为并购热点领域

2014-2015 年交易规模在 5000 万美元的投资并购案例中，IVD 所占比例分别为 1/4 和 1/3，成为近年并购最为活跃的细分领域。具体来看，投资对象包含了血液检测、DNA 检测和细胞分析等，主要集中在 IVD 试剂方面。

4 非医药行业资本进入

2015 年涌现出一些其他行业企业斥巨资进入医疗器械相关市场，如华业资本（600240，股吧）收购重庆捷尔医疗、运盛医疗（600767，股吧）收购北京麦迪克斯等，说明了医疗器械行业存在巨大市场潜力。

5 投资并购更频繁，投入资金更大

2013-2015 年，境内发生的医疗器械并购案例分别为 45、69 和 80 起，显示出投资并购交易数量逐年增加；5000 万美元以上的交易分别有 2 起、8 起和 15 起，说明并购投入资金规模越来越大。医疗器械行业处于发展阶段，进一步的行业整合不可避免，企业投融资和并购将会更加频繁。

6 医疗器械上市公司成为医疗器械领域投融资的主力

实际上，众多的上市公司已经纷纷成立了自己的并购基金，有的还依靠自身在当地的积累，开始建设孵化器，让创新企业分享自己的注册、生产和流通资源，但是目前大家都在摸索的状态，很多企业还在寻找适合自己的投融资参与方式，未来随着上市公司对这一过程逐渐熟悉，形成了各自独特的风格之后，规模化的投融资会更上一个新台阶。

蓝皮书：2015 年中国互联网医疗市场规模达 157.3 亿元

中国首部互联网医疗蓝皮书《中国互联网医疗发展报告(2016)》11月1日在北京发布。蓝皮书指出,2014年中国互联网医疗市场规模达114亿元(人民币,下同),2015年市场规模已达157.3亿元,增长率为37.98%,其中移动医疗市场规模达42.7亿元,增长率为44.7%。

蓝皮书认为,高增长背后的深层次原因主要是传统医疗服务无法有效满足广大患者乃至医生的需求及存在需求对接问题,这些问题通过互联网得到了一定的改善。

据中国互联网络信息中心发布的《第37次中国互联网络发展状况统计报告》,截至2015年12月,中国互联网医疗用户规模为1.52亿人,占网民的22.1%,相比于其他网络应用,互联网医疗的使用习惯仍有待培养。其中,诊前环节的互联网医疗服务使用率最高——在线医疗保健信息查询、在线预约挂号和在线咨询问诊应用总使用率为25.3%;医药电商使用率占网民的4.6%;而在慢病管理、预约体检、健康保健等领域,使用率都低于1%。

蓝皮书表示,虽然移动医疗市场备受关注,但使用过移动医疗产品的手机网民用户仅占网民总人数的两成,仍有近八成的用户从未使用过移动医疗相关产品。从这方面看,相较于移动购物、移动社交而言,移动医疗还有相当巨大的市场可拓展。

蓝皮书认为,2015年中国互联网医疗得到了极大发展,规模不断增长,模式不断创新,在医疗领域的话语权和影响力也日益扩大。从中国基本国情出发,互联网医疗不太可能出现“颠覆性”产业重构,结合实际国情和法律体系,互联网医疗将以一种温和的、循序渐进的方式充实和完善现有医疗服务体系。

专题报告——基因测序产业

【深度报告】我国基因测序产业处于初期布局阶段

银河证券历时两个多月,对基因测序行业政策环境,技术趋势及行业巨头的商业模式和投资逻辑进行了深入全面的分析,并发布了《基因测序的发展趋势与商业模式——探讨精准医疗系列报告之(一)》的深度调研报告。核心观点分为五

大章节，本文为最后一章。

政府鼓励发展基因测序，配套认证体系有待建立

基因测序相关政策东风频吹，临床级产品受政府试点和监管

政策东风频吹规范基因测序行业，临床级产品受卫计委、药监局的试点牌照监管。2014 年之前，中国没有对基因测序产品相关政策规定。2014 年初，继 cFDA 将测序产品归为第三类医疗器械后，全部基因测序产品被迅速叫停。随后，cFDA 和卫计委逐渐规范基因检测产品市场，并于 14 年 6 月和 11 月先后批准了华大基因和达安基因的 NIPT 产品上市。并在 2015 年 4 月前陆续下发遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学和肿瘤诊断高通量测序试点牌照，继而于 2015 年 7 月印发肿瘤个体化用药基因检测技术、药物代谢酶和药物靶点基因检测技术指南，意味着基于基因测序的精准医疗有望获实质性进展。继 cFDA 和卫计委发布支持性政策，发改委也从国家层面上引导推进我国基因测序的发展。

时间	颁发部门	政策核心内容
2014.1	CFDA	明确测序产品为第三类医疗器械
2014.2	CFDA & 卫计委	叫停基因测序相关的临床服务
2014.3	卫计委	通知可进行基因测序试点申报和仪器注册
2014.3	CFDA	进口第三类医疗器械需获生产国家认证
2014.6	卫计委	授权首批个体化医学检测试点单位
2014.6	CFDA	批准华大基因二代基因测序诊断 NIPT 产品上市
2014.11	CFDA	批准达安基因的二代基因测序诊断 NIPT 产品上市
2014.12	卫计委	确定第一批高通量测序技术临床试点单位，开展遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学试点工作
2015.1	卫计委	正式批准 108 家医疗服务机构开展 NIPT 高通量测序技术临床试点
2015.1	卫计委	审核通过 13 家机构开展植入前胚胎遗传学诊断临床试点
2015.3	卫计委	发布了第一批肿瘤诊断与治疗项目高通量基因测序技术临床试点单位名单
2015.3	CFDA	批准贝瑞和康的二代基因测序诊断 NIPT 产品上市
2015.4	卫计委	下发首批肿瘤诊断高通量测序试点牌照通知
2015.6	发改委	重点发展基因检测等新型医疗技术，快速推进基因检测临床应用以及基因检测仪器试剂的国产化，3 年建设 30 个基因检测技术应用示范中心
2015.7	卫计委	印发肿瘤个体化用药基因检测技术指南
2015.7	卫计委	印发药物代谢酶和药物靶点基因检测技术指南
2015.7	中国保监会	高性能医疗器械被确定为国家“十三五”发展规划重点突破领域

表 10. 中国基因测序相关政策梳理

我国消费级测序产品的配套监管和认证体系有待建立

消费级测序产品，是指导医生设计诊疗方案而非临床应用，故不受卫计委、药监局的监管。但由于缺乏有效监管，该领域呈现混杂的状况，实验手段、解读方法和结果等未获得有效约束，消费者也难以知晓不同公司检测结果的准确性、价格的合理性等。我国亟需建立该类测序产品的监管和认证体系。

美国基因测序产业由医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）、食品及药品管理局

(FDA) 和联邦贸易委员会 (FTC) 共同监管。CMS 主要通过《临床实验室改进法案修正案》(CLIA) 监管消费级和科研级应用, FDA 负责临床级产品的审批, FTC 负责监管其中错误和有误导性的产品宣传。

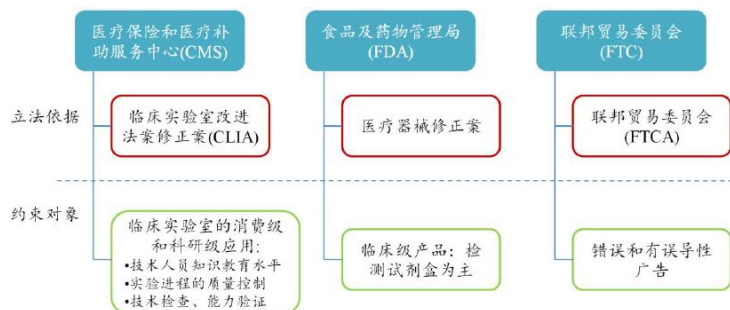


图 26. 美国对基因测序行业的监管部门职能区分

第三方医学实验室是美国医疗体系中重要的部分, 据悉每年有近一半的临床样本是在第三方实验室里完成。同时, 美国有近 80% 的实验室通过了 CLIA 认证, 意味着这些临床实验室试验结果的准确性、可靠性和时效性都将得到 CLIA 认可, 从而为其承接更多临床试验项目铺平道路, 也意味着 CLIA 实验室能够根据市场的现实需求, 快速地开发实验室自建项目 (Laboratory Developed Test), 并通过在临床上的应用给予可靠的临床指导。CLIA 认证自从 1992 年实行来, 全美共有 23.2 万家实验室获得该项资质。一些新型的创新技术正是通过这样的实验室服务于临床。我国仅有药明康德一家公司获得美国 CLIA 认证。

我国基因测序产业处于初期布局阶段

中国的基因测序产业尚处于起步阶段, 技术和政策层面尚未成熟。行业领头羊为华大基因, 来自华大的人支撑国内基因行业的发展。上市公司中, 多家公司通过并购参与基因测序板块的一部分业务, 积极地在产业链的上中下游布局。并且除 NIPT 市场成熟度较高外, 肿瘤诊断和个性化治疗、胚胎植入前遗传学筛查和诊断和遗传病诊断还没能形成成熟的市场, 相关的诊断和治疗不能成为医疗行业的标准, 仍需较长时间的累积与发展。

国内公司: 处于产业发展初期, 积极布局基因测序领域

产业链	时间	公司/意图	投资行为	被投资/收购公司性质
全产业	2014.10	达安基因：在建测序平台，研发全新测序产品	参股子公司在建一代和三代的基因测序平台，且正与美资公司合作研发的针对肿瘤标志物检测的一代基因测序平台的产品	直接面向医院临床客户，更贴近市场
上游	2015.8	紫鑫药业：上游测序仪器和试剂国产化	中国第一款具有自主知识产权的国产测序仪 BIGIS 系统正式问世	填补了我国在基因测序产业链上游的空白
中下游	2014.8	北陆药业：涉足癌症基因测序	向南京世和基因生物技术有限公司增资 3000 万元，认购其增资后 20% 的股权	从事与癌症用药相关的基因检测技术服务业务，包括癌症基因检测、罕见病基因检测、科研测序等服务
中下游	2014.7	中源协和：借助 30 万新生儿干细胞样本发力基因测序领域	投资近 5000 万元，筹建基因检测相关技术研究公司	建设新生儿耳聋基因筛查技术平台、建立中国人群肿瘤及其他常见病易感基因数据库等
中下游	2015.1	迪安诊断：进军遗传检测领域，获取肿瘤试点资格	2.5 亿元收购博圣生物，全资子公司取得第一批肿瘤诊断与治疗项目高通量基因测序技术临床应用试点资格	博圣生物业务主要为优生遗传检测领域
下游	2014.12	仟源医药：绝地转型，涉足婴儿基因保存领域	出资 1 亿元收购恩氏基因 80% 股权	涉足基因保存技术，为未来基因测序和基因治疗提供样本和依据
下游	2015.1	荣之联：累积基因组大数据	募集资金总额近 10 亿元用于支持分子医疗的生物云计算项目与基于车联网多维大数据的综合运营服务系统项目的建设	面向华大提供数据分析服务，从而使得公司进入基因检测业务层面，今后基因测序技术成熟后会逐步面向医院或者个人
中下游	2015.9	汤臣倍健：高温价进入基因测序中下游领域	投资 8760 万元入股上海凡迪生物科技有限公司，获得约 19% 股权	上海凡迪拥有第三方独立医学检验资质，并与湘雅医学检验所达成战略合作。目前主推业务是 NIPT 和单基因遗传病，以及个性化用药等
中下游	2014.6	千山药机：发力基因检测领域	先后两次共计 1.02 亿元收购湖南宏源基因生物科技有限公司 79.73% 的股权	多种疾病基因检测芯片
	2015.1		拟使用自有资金不超过 6000 万元收购上海申友生物技术有限责任公司 51% 以上的股权	高通量测序技术平台的体外诊断试剂研发、生产和销售
中下游	2015.8	新开源：转型进入癌症诊断与个性化治疗	8320 万元收购上海晶能生物 100% 股份	基因测序服务公司
	2015.8		2.6 亿元收购阿尔医疗 100% 股份	肿瘤早期筛查
	2015.8		2 亿元收购三济生物 100% 股份	个性化治疗、伴随诊断

表 14. 国内公司在基因测序领域的商业模式

1、达安基因：在建测序平台，研发全新测序产品

达安基因股份有限公司依托中山大学雄厚的科研平台，是以分子诊断技术为主导的，集临床检验试剂和仪器的研发、生产、销售以及全国连锁医学独立实验室临床检验服务为一体的生物医药高科技企业。

公司于 2014 年 11 月胎儿染色体非整数倍 21 三体、18 三体和 13 三体检测试剂盒和基因测序仪获批。公司投资者关系部相关人士称，目前有两家参股的子公司分别在建一代和三代的基因测序平台，且正在与美资公司合作研发的针对肿瘤标志物检测的一代基因测序平台的产品，达安基因的基因测序平台直接面向医院临床客户，更贴近市场。

2、紫鑫药业：上游测序仪器和试剂国产化

紫鑫药业所处行业为中成药、人参产业和基因测序仪三大产业，在董事会战略方针中，基因测序产业被明确为企业发展的排头兵。

2015年8月7日，该公司与中科院北京基因组研究所合作开发的中国第一款具有自主知识产权的实用型国产测序仪 BIGIS 系统正式问世（数据通量与罗氏 454 相当），填补了我国在基因测序产业链上游的空白，标志着国产测序仪将开始大规模多领域的测序应用。

3、北陆药业：涉足癌症基因测序

北京北陆药业股份有限公司成立于1992年9月，主要从事医药产品的研发、生产及销售。

2014年8月，该公司向南京世和基因生物技术有限公司增资3000万元，认购其增资后20%的股权。南京世和主要从事与癌症用药相关的基因检测技术服务业务，包括癌症基因检测、罕见病基因检测、科研测序等服务和相关技术支持。目前北陆药业正积极协助世和基因尽快取得基因测序试点资格，希望借此身披“基因测序”的外套。

4、中源协和：借助30万新生儿干细胞样本发力基因测序领域

中源协和是中国干细胞产业链的整合者，拥有全国最广的干细胞存储网络，目前公司已拥有30万新生儿的干细胞存储。只要能实现对这些新生儿患病情况的追踪，这些干细胞样本有非常巨大的潜力会成为一个精确分类的基因组数据库，将为中源协和进入基因测序行业提供得天独厚的优势。

2014年6月，中源协和以8亿元收购上海执诚生物，迈入诊断试剂领域。7月，中源协和投资近5000万元，筹建基因检测相关技术研究公司，主要致力于建设新生儿耳聋基因筛查技术平台、无创产前筛查技术平台、建立中国人群肿瘤及其他常见病易感基因数据库等领域。

5、迪安诊断：进军遗传检测领域，涉足肿瘤基因测序

迪安诊断技术股份有限公司成立于2001年，是以提供诊断服务外包为核心业务的独立第三方医学诊断服务机构。公司目前确立了“一个核心、二维创新、三大平台”的建设思路，即以诊断服务为核心进行产业链上下游纵向延伸与多领域检测平台横向延伸，实现技术与商业模式的二维创新，设立第三方综合诊断平台、智慧医疗平台和健康产业投资平台。

2015年1月，迪安诊断2.5亿元收购博圣生物，进军优生遗传检测领域。同年4月8日，迪安诊断全资子公司杭州迪安医学检验中心取得了第一批肿瘤诊

断与治疗项目高通量基因测序技术临床应用试点资格，虽然后续卫计委取消了第三类医疗技术应用准入审批，但迪安诊断作为第一批获得试点资格的公司，其在肿瘤测序领域的布局可见一斑。

6、仟源医药：绝地转型，涉足婴儿基因保存领域

仟源医药是一家集研发、生产和销售为一体的医药上市公司。公司自成立以来，致力于提供解决细菌耐药问题的抗感染综合产品和方案，重点产品包括注射用美洛西林钠舒巴坦钠、磷霉素氨丁三醇散等。自限抗政策执行以来，公司原有主业抗生素受到抑制。自 2013 年并购海力生和保灵集团，进入儿童产品和孕妇保健品领域。

2014 年收购杭州恩氏基因，进入基因保存领域。基因保存技术的价值在于保存基因完整状态，同时为未来基因测序和基因治疗提供样本和依据，为企业后续进入基因测序领域提供支持。

7、荣之联：累积基因组大数据

荣之联成立于 2001 年，是国内领先的信息技术服务提供商，致力于融合云计算、大数据技术，推动企业信息资源创新应用。其现有业务由云计算和 IT 服务、大数据和物联网、生物云等三大业务板块组成。

2015 年 1 月，荣之联非公开发行股票募集资金总额不超过 10 亿元用于支持分子医疗的生物云计算项目与基于车联网多维大数据的综合运营服务系统项目的建设。公司此前是 IT 服务外包厂商，跟华大基因合作多年，为其提供生物云计算数据中心的系统集成以及相关 IT 服务。目前普遍认为该平台初期主要是面向华大这样的基因测序公司提供数据分析服务，从而使得公司进入基因检测业务层面，今后基因测序技术成熟后会逐步面向医院或者个人。

8、汤臣倍健：高溢价进入基因测序中下游领域

汤臣倍健是中国保健行业第一家 AAA 信用等级企业。秉持“取自全球，健康全家”的品牌理念，汤臣倍健建立了全面、科学的膳食补充体系，致力于成为膳食补充剂行业的领导企业。

2015 年 9 月 7 日，汤臣倍健决定使用自有资金 8760 万元投资入股上海凡迪，交易完成后汤臣倍健将持有上海凡迪 19.0435% 股权。上海凡迪专注于基于基因测序技术提供安全、准确、快速的基因检测服务，该公司拥有第三方独立医学检

验资质，同时与中南大学湘雅医学检验所达成战略合作，主推业务为推广 NIPT 和单基因遗传病，以及个体化用药等基因检测服务。此次交易是汤臣倍健利用资本市场整合外部资源打造大健康生态圈的举措之一，交易后双方将整合资源并不断投入基因测序等代表未来方向性的新技术。

9. 千山药机：发力基因检测领域

千山药机主要从事制药机械、医疗器械装备等包装机械、医疗器械产品的制造、销售及进出口业务，是国内主要的注射剂生产设备供应商。2014 年 3 月和 6 月，千山药机通过两次共计 1.02 亿元收购湖南宏灏基因生物科技有限公司 79.73% 的股权。2015 年 1 月拟使用自有资金不超过 6000 万元收购上海申友生物技术有限责任公司 51% 以上的股权，标志着公司迈入基因检测领域。

湖南宏灏基因生物科技有限公司主营业务为多种疾病的基因检测芯片技术，其高血压基因检测芯片为全国独家产品，具备广阔市场前景。更重要的是，在疾病基因检测芯片研发过程中，其积累了大量的临床数据，可为千山药机后续发展基因测序产品提供坚实的基础。

上海申友股东上海人类基因组研究中心是国家在人类基因组研究开发领域的重要基地，具有雄厚的科研实力。上海申友在人体相关基因信息基础上开展“个体化医疗”和“个体化保健”，其主营基于荧光定量 PCR 技术、传统测序及高通量测序技术的体外诊断试剂的研发、生产销售以及相关检测服务。

10. 新开源：传统企业转型进入癌症诊断与个性化治疗

2014 年 11 月 17 日，停牌达半年之久、生产功能性高分子 PVP 材料的新开源宣布拟通过向特定对象非公开发行股份方式分别以 2.6 亿元、2 亿元和 8320 万元收购呵尔医疗、三济生物和上海晶能生物 100% 股权。

呵尔医疗主要从事肿瘤早期诊断业务，该公司“SPICM-DNA 型全自动细胞肿瘤筛查分析系统”是目前具有国际先进水准的宫颈癌早期检测系统，可扫描每个脱落细胞、精准测量细胞中 DNA 的含量。

三济生物作为国际个体化医学联盟首个中国成员，是国内唯一专门从事药物基因组学临床应用推广的企业，也是国内个性化治疗领域的导航企业。该企业围绕药物基因组学进行伴随诊断试剂的研发、生产和学术推广，专注于个性化医学临床协作和实际应用。

上海晶能生物从事 NGS 测序科技服务多年。是国内华东地区第一批提供 NGS 测序和基因芯片技术的应用和推广、生物信息分析服务等技术服务的企业。目前公司已建立起高通量测序平台、基因芯片平台、单分子光学图谱平台等在内的六大技术平台，能够为客户提供基因组学研究服务、生物信息分析服务、分子生物学技术服务等多样化的基因测序技术服务。

国内商业模式探讨

1、测序仪器和试剂：力争非核心测序耗材国产化

中国制造业水平偏低导致国产化测序仪器很难达到欧美同类水平，争取将非核心测序耗材国产化将是中国企业向上游市场拓展的主流方向。Illumina 在 2015 年第二季度财务报告显示，耗材收入为 3.03 亿美元，占总收入的 50% 以上，足以看出测序服务公司在测序耗材上的耗费之多。除测序芯片等核心耗材外，试剂耗材在短期内国产化可能性较大，前达安基因、紫鑫药业正在涉足该领域。

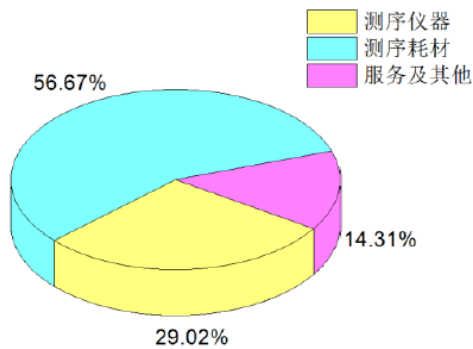


图 30. Illumina 营业收入占比

2、分析技术：现有数据分析方法壁垒较低，应积极抢夺基因组数据资源发展高级分析方法

现有的数据分析方法以高校科研机构发布的分析软件为主，壁垒较低。虽然相关软件已严令禁止未经允许的任何商业性质行为，但由于研究成果公开源代码，分析服务商可以通过付费或者自行修改源代码的方式提供类似的分析服务。

为开发高精度的分析软件，通过大量样本构建学习集训练模型参数是必要条件，因此海量基因组数据样本是保证基因测序分析结果精确度和有效性的必要前提。数据库中样本量的大小对算法的建模和参数训练起到至关重要的作用，样本量越大，数学模型的残差越小，置信度越高，从而全基因组数据的分析结果才更加可信。据推算，分类样本量达到百万级别是一个理想的完美状态。因此如何收

集更多的样本，并对样本进行合理分类和存储才是下游分析技术中的核心所在。华大基因、贝瑞和康、荣之联、中源协和、仟源医药和新开源等公司在累积基因组样本中具有更高的壁垒。

3、基因测序产品：CFDA 审批是关键，销售渠道很重要

国内基因测序市场目前仍处于发展初级阶段，基因测序服务和分析产品被归类为第三类医疗器械产品，同时国内缺乏像美国 CLIA 对医疗机构认证的标准。因此如未获 CFDA 批准，测序产品将难以获得较大市场。

测序产品的销售渠道也是关键问题，北陆药业、千山药机、迪安诊断、汤臣倍健具有先发优势，需重点与医疗机构、保险公司和药厂的合作情况。作为第三方检验中心，与医疗机构的合作是双赢的。一方面，医疗机构可以为基因测序服务机构提供源源不断的病人样本，在盈利的同时能够对公司的基因组数据库进行有效的扩充，提高自身壁垒。另一方面，检测结果可以为医师提供更有效的个性化医疗方案。如“他莫昔芬”是一种广泛用于治疗乳腺癌的药物，但由于部分患者体内酶不能发挥作用，导致它对 20%的服用者疗效甚小。而且为医药费买单的保险公司也可以通过基因测序的结果进行风险规避，减少不必要的医药支出。

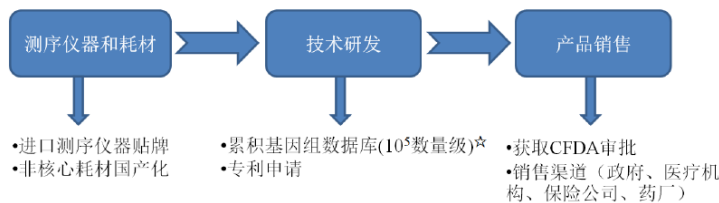


图 31. 国内基因测序商业模式设想

我们认为疾病预防和诊断的精确程度将成为产业链的核心价值。将样本基因型与表型相关联，并在此基础上融合临床检验、影像学等数据将成为产业链的关键问题。改进测序技术提高序列长度、获取基因组数据和对应临床数据的能力将决定公司在产业链中的话语权。