

生物产业动态

2017 年 第五期

(总第一百零五期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
抗癌药市场大起底，全球 TOP10 都有谁？	1
德勤最新数据：一个新药平均成本\$15.4 亿，耗时 14 年	4
近 10 年全球医药收购 TOP10：总额 4300 亿美元	5
里程碑！FDA 批准首个不区分肿瘤来源的抗癌疗法	8
国内动态	10
中国首个牛樟芝国际贸易中心落地上海洋山自由贸易港	10
基因医疗将获国家系列政策支持，相关市场规模将破万亿	11
十三五生物技术创新专项规划：产业占 GDP 比重超 4%	13
卫计委整顿互联网医院：15 日内必须全部注销，重新注册！	14
CFDA 改革步伐空前！彻底取消临床试验机构认证，接受境外临床数据	17
专题报告——关注“两票制”	25
全国“两票制”政策颁布半年，各地落实情况如何，出现了哪些新问题？ ...	25

国际动态

抗癌药市场大起底，全球 TOP10 都有谁？

2015 年，包括传统疗法和新型疗法在内的整体癌症治疗市场空间为 830 亿美元，其中癌症新型疗法占了 559 亿美元，相比 2010 年增长了 55%，2020 年有望以 12.4% 的年复合增长率达到 1003 亿美元的市场规模。

而这部分市场已经成了 21 世纪专注于癌症治疗的制药企业厮杀的战场所在。

新型疗法以酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体、治疗性疫苗为代表，尤其是治疗性疫苗，预计未来将以每年 51% 的速度增长。

巨大的市场蛋糕吸引了诸多入局者，虽然，目前只有少数制药企业在癌症新疗法领域取得显著进展，但主要研发机构已经遍布全球，他们掌握着未来的抗癌药市场竞争格局。其中，有以罗氏为代表的在研项目超过 55 个，也有以 Juno 为代表的专注于 CAR-T 细胞疗法。

制药企业癌症新疗法在研项目数量

罗氏	55
AZ	43
BMS	38
诺华	37
辉瑞	26
拜耳	23
新基	18
武田	14
强生	11
阿斯泰来	5

罗氏

罗氏制药专注于制药和诊断，在生物药和靶向治疗高度未满足的医疗需求等创新药领域处于领导地位。从产品研发管线来看，罗氏的主要关注点是肿瘤领域，大部分新分子以癌症为适应症，其他领域包括流感、神经科学和感染等。在研新产品有 66 项，拥有 88600 名员工。

阿斯利康

阿斯利康的产品在全球超过 100 个国家进行销售，全球雇员超过 57500 人，

大部分位于欧洲和美洲。2014 年全球销售金额超过 260 亿美元。目前，阿斯利康拥有 850 项合作协议和 118 个在研开发项目。部分协作项目的合作伙伴包括如 Array BioScience 和 Astex Pharmaceutical 等其它抗肿瘤药药物研发机构。

BMS

百时美施贵宝公司成立于 1933 年，共有员工约 27000 名，在动脉粥样硬化血栓形成、癌症、糖尿病、肝炎、艾滋病、肥胖、精神疾病、风湿性关节炎和实体器官移植排斥反应等多领域进行广泛研发。2014 年公司的销售额约为 160 亿美元，研发费用约为 45 亿美元。2010 年，百时美施贵宝收购了 ZymoGenetics，其总部在美国从事早期免疫肿瘤项目研发和制造。

诺华

诺华公司业务遍及全球 140 多个国家，拥有 12 万员工。生物制剂和靶向治疗在诺华的业务占比逐渐增加。2008 年 7 月，诺华与生物技术公司 Lonza 达成合作关系，以期加速诺华生物制剂管线的发展，同时大力投资主营仿制药业务的子公司山德士，获得更多现有生物制剂的仿制药。现有癌症新疗法产品包括依维莫司、奥法木单抗、格列卫、阿地白介素、曲美替尼、达拉菲尼、尼罗替尼、拉帕替尼、帕唑替尼。

辉瑞

辉瑞成立于 1942 年，是一家以研发为基础的全球生物制药公司。2009 年 10 月，辉瑞完成了对惠氏的收购，获得了惠氏的消费者部门和生物制药管线，促进辉瑞产品管线的多元化发展，同时剥离动物健康和营养业务，更加专注于人类健康领域。通过并购，辉瑞向多领域扩展，如通过收购赫升瑞进军注射剂和生物类似药领域。

拜耳

拜耳的历史可追溯至 1863 年。现在全球约有 11.9 万名员工，主要分部包括：医药保健、作物科学和材料科学。其研发通过合作或内部独立完成，研发机构遍布全球，包括加州、田纳西州和德国。

新基

公司总部位于新泽西州，同时活跃在欧洲、美国、亚洲和澳大利亚等 50 多个国家，开发包括骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、乳腺癌和胰腺癌在内的多种抗肿瘤

产品。目前约有 300 个产品位于临床试验阶段，有几款产品已经上市，销售金额支持了公司四年的发展和 6500 名员工的生计。

强生

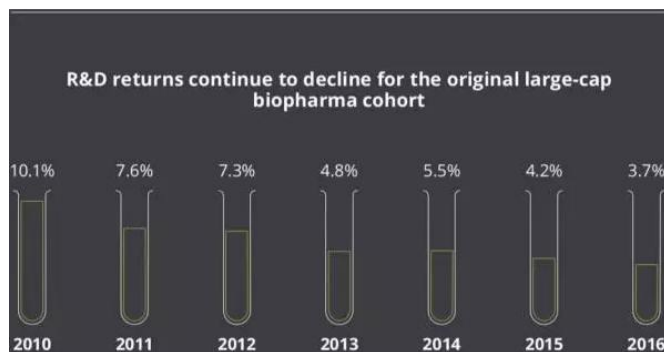
强生集团成立于 1887 年，在全球拥有 127000 名员工和 265 家分公司，专注专业医疗护理和消费者健康服务。

除此之外，还有很多研发机构在进行着探索。他们大多比较年轻，有些是由全球性企业合作支持的研发机构，有些是创业者。

公司名称	研究方向
ZioPharm	癌症生物等效物
VBL Therapeutics	癌症和免疫炎症疾病新疗法
Tacogen	基于基因治疗技术的选择性免疫治疗。专注于脑癌或存在脑转移风险的其他癌症
宝生物工程株式会社	基因疗法
Sevion	癌症和免疫疾病治疗产品
Seattle Genetics	靶向抗肿瘤产品
OncoSec	基于实体瘤的免疫脉冲治疗技术，致力于寻找用人体自身免疫系统治疗癌症的创新疗法
OncoMed	肿瘤干细胞新疗法
Oncolytics	致力于研发基于人类呼肠孤病毒（一种溶瘤病毒）的产品候选REOLYSIN
Northwest Biotherapeutics, Inc.	增强机体免疫系统对抗癌症的免疫治疗产品
MultiVir	免疫基因治疗和新型肿瘤抑制技术
MOMOTARO-GENE	肿瘤抑制基因
Millennium	推进肿瘤治疗和创新
MedImmune	靶向疗法、肿瘤干细胞、溶瘤病毒、其他技术
MaxiVax	治疗癌症的先进方法
Karyopharm	化合物研发
朱诺	嵌合抗原受体（CAR）和高亲和力T细胞受体（TCR）技术识别和杀伤肿瘤细胞
Inovio	癌症、肝炎、艾滋病、埃博拉病毒和中东呼吸综合征等疾病的靶向疗法
Incyte	肿瘤炎症、肿瘤免疫和靶向治疗等领域的抗肿瘤产品
Immunomedics	癌症或其他疾病的单克隆抗体药物研发
Genprex	肿瘤抑制疗法
Gamida Cell	细胞疗法
Galena	癌症免疫疗法
Gold Genesys	溶瘤细胞疫苗
卫材	遗传学或个性化的抗肿瘤药物研发
第一三共	生物技术领域
蓝鸟科技	严重遗传或孤儿疾病基因疗法研发
BioCancell Therapeutics	提供维持健康组织无损，同时靶向肿瘤的基因药物
Bellicum	癌症和遗传性血液孤儿病新疗法临床研究
Adtex Pharmaceuticals	使用片段筛选研发系统
Array Biopharma	靶向疗法
Apceth GmbH & CO.KG	使用成人间充质干细胞作为细胞治疗平台，适用于疗法受限或缺乏的疾病。
Altor Bioscience	拥有3个支持技术平台：STAR平台、组织因子拮抗剂平台和IL-15超兴奋剂及支架技术
Advantagene	以基因介导细胞毒性免疫疗法（GMCI）为基础的基因生物疗法
Adaptimmune	以T细胞受体（TCR）技术为主的T细胞疗法
Acerta-Pharma	肿瘤和自身免疫性疾病
Eisai	基于遗传学或个性化的抗肿瘤药物研发
波士顿生物医药	靶向肿瘤干细胞途径的先进癌症治疗
安进	溶瘤细胞免疫疗法

德勤最新数据：一个新药平均成本\$15.4 亿，耗时 14 年

根据德勤会计师事务所最新发布的一份研究报告，对 12 家大型制药企业的持续追踪结果显示，制药巨头的研发效率仍很低迷，投资回报率从 2010 年的 10.1% 下降至今年的 3.7%。而且更严峻的是，制药巨头的管线中处于后期阶段的药物不足，意味着 FDA 在未来几年批准的新药数量仍可能会保持在较低水平。



来源：Deloitte 2016

与此同时，研发一个新药的平均成本已经从低于 12 亿美元增长至 15.4 亿美元，而且需要耗时 14 年才能推出一个新药。

中小型生物制药公司的研发效率也开始下降，投资回报率从 2013 年的 17.4% 下降至今年的 9.9%，不过仍是大型公司的 3 倍左右。

德勤合伙人之一 Colin Terry 介绍说：“制药行业投资回报率下降的主要原因是近几年上市的新药不能像以前一样卖到很好的价格。价格问题是制药行业面临的最大挑战。大多数制药公司尽管也在持续推出新药，但想达到过去那样历史销售峰值已经很困难了。”

实际上，新上市药物的平均销售峰值在今年只有 3.94 亿美元，远低于 2010 年的 8.16 亿美元，平均逐年下降 11%。换句话说，制药公司目前研发投入巨大，却不能实现对等的回报。

所以，现在的问题关键不是制药公司缺少开发新药的动力或者资金投入，而是研发效率低下。

大型制药公司解决这个问题的好办法或许是采取“think small, win big”的策略，专注于自己的核心优势领域。这一趋势在近两年已经体现得越来越明显。比如 GSK 打包出售肿瘤产品，BMS 先后打包出售了糖尿病和艾滋病资产。

解决这个问题的另一个方法就是并购，从外部引起产品，扩充管线。这也是大型制药公司比较喜欢的一种模式。下图就很好体现了大型制药公司对待内部研发的不同态度。



来源: Leon Markovitz, dadaviz

因为大型制药公司当前管线中处于后期的产品大多是 2000s 末引进的，已经到了需要更新管线的时候，可以预见，2017 年从外部引进创新药物或交易并购的活动将会更加频繁。

近 10 年全球医药收购 TOP10 : 总额 4300 亿美元

EvaluatePharma 网站最近统计了过去十年来全球医药收购 TOP10，这十大交易总金额高达 4300 亿美元，其中近 10 年来交易收购第一大案为 Actavis 以 705 亿美元收购艾尔建。



1, Actavis 705 亿美元收购艾尔建

2014 年 11 月 17 日, 曾经的全球第二大仿制药生产商 Actavis 宣布将以 660 亿美元的现金加股票的方式出价收购 Allergan, 两家公司的合并将会在销售额上跻身全球前十大制药公司。在此之前, 阿特维斯与加拿大制药公司 Valeant 展开了激烈的争夺战, Valeant 报价 530 亿美元, 但最终还是不敌 Actavis。

2015 年 6 月, 这笔交易正式完成, 阿特维斯 (Actavis) 以 705 亿美元的总价完成对艾尔建 (Allergan) 的收购。收购后的公司改名为 Allergan。不过, 在加拿大和美国的仿制药业务仍将保留 Actavis 的名称, 原因是老客户已经能够熟知了这个名字。

2, Pfizer 680 亿美元收购 Myeth (惠氏)

2009 年 1 月 26 日, 当时已经是世界最大制药企业的辉瑞公司宣布将以 680 亿美元的价格收购竞争对手惠氏公司, 以促进其业务的多元化。这项交易将以现金加换股方式进行, 每股惠氏普通股将转换成 33 美元现金和 0.985 股辉瑞普通股, 共计每股支付约 50.19 美元, 约溢价 15%。通过收购, 辉瑞将重磅药物 Enbrel 和肺炎球菌联合菌苗沛儿收入囊中, 以有效弥补立普妥(2011 年专利到期) 专利到期留下的业绩缺口。

本次交易与 900 亿美元并购华纳·兰伯特公司、600 亿美元并购法玛西亚并列为辉瑞历史上的 3 大收购。

3, Novartis 516 亿美元收购 Alcon

诺华收购 Alcon 是分 3 步逐步完成: 第一步, 2008 年 7 月 8 日, 诺华公司以约 104 亿美元现金交易方式从雀巢公司收购爱尔康 25% 股份; 第二步, 2010 年 8 月, 以 283 亿美元向雀巢收购眼部爱尔康 52% 股份, 第三步, 以 129 亿美元买断了爱尔康剩余的股份。

通过收购爱尔康, 诺华获得了眼科药品、手术仪器以及隐形眼镜等多种产品。不过因为持续下跌的销售额, 诺华已有意出售爱尔康止损。

4, 罗氏 468 亿美元收购基因泰克

2009 年 3 月, 罗氏制药与基因泰克 (Genentech) 宣布双方已经达成友好并购协议, 罗氏制药将以每股 95 美元的价格收购基因泰克 44% 的剩余股份, 交易总额为 468 亿美元, 将以全现金的方式进行。加上之前拥有的 56% 的股份, 罗氏将

基因泰克收入账下。成为全美第 7 大制药公司。

早在 1990 年，罗氏以 21 亿美元低价控股基因泰克并推动其在纽交所上市，多年来，罗氏从基因泰克获取先进生物技术，基因泰克则借助罗氏雄厚财力和临床研发经验。收购前，罗氏约 40% 的营收来自基因泰克的药品销售，一旦罗氏制药拥有全部股权，将取得取得畅销抗癌药物的控制权。

5, 默沙东 411 亿元收购 Schering-Plough

2009 年 3 月，默沙东 (Merck) 同意以 411 亿美元的价格收购美国制药商先灵葆雅 (Schering-Plough Corp) ，支付方式为现金加股票，此次收购溢价约 34%。在此之前两家公司之间早已存在合作伙伴关系——共同销售降胆固醇药物 Vytorin 以及 Zetia，此次交易比辉瑞宣布收购惠氏仅晚 2 个月。

6, Teva 405 亿美元收购艾尔建

2015 年 7 月，以色列制药巨头梯瓦与美国艾尔建 (Allergan) 达成协议，将以约 405 亿美元的价格收购 Allergan 旗下非专利药业务。在其对 Allergan 的收购对价中，将以现金支付 337.5 亿美元，其余部分将以价值 67.5 亿美元的 Teva 股份进行支付。

在此 之前，TEVA 曾向美国最大和世界第三大仿制药商迈兰 (Mylan) 发起了一项高达 401 亿美元的收购要约，但 Mylan 以收购金额太低，并且公司文化差异太大、难以合并为由，否决了这项收购要约。

据悉，Teva 为了达成对 Allergan 的并购，出售了 79 款产品给 11 家不同的公司，包含麻醉、抗生素、减肥、口服避孕等药品，以取得美国公平交易委员会 (FTC) 对本次并购案的核准。

7. Shire 320 亿美元收购 Baxalta

2016 年 1 月，英国制药巨头 Shire 已与美国罕见疾病制药商 Baxalta 达成协议，将以 320 亿美元的价格对 Baxalta 进行收购。这将成为 2016 年制药行业的第一单大型并购交易。shire 也由此一跃成为罕见病药物领域的领军企业。

8, 强生 300 亿美元收购 Actelion

2017 年 1 月，强生宣布以 300 亿美元收购欧洲最大生物制药公司 Actelion Pharmaceuticals，合每股 280 美元，溢价约 23%。此外，收购后 Actelion 的研发部门将独立成为新的上市公司并转让给 Actelion 股东，强生则持有该公司

16%的股份。

收购完成后，强生将获得 Actelion 旗下的 Tracleer、Opsumit 和 Uptravi 等治疗肺动脉高压的药物。

9, Actavis 280 亿美元收购 Forest

2014 年 2 月 18 日，阿特维斯以 280 亿美元收购森林实验室，较该股先前收盘价溢价 25%。美国制药商森林实验室公司以生产阿兹海默症等特殊药品闻名。

10, Bayer 213 亿美元收购 Schering AG

2006 年，拜耳以 213 亿美元击败“搅局者”德国默克 (Merck KGaA)，成功将本国老三先灵制药 (Schering AG) 拿下，蹿升为世界第七大制药商，得以与美国辉瑞和英国葛兰素史克等巨头抗衡。2007 年，拜耳全面接管 Schering AG 成立 Bayer Schering Pharma。

里程碑！FDA 批准首个不区分肿瘤来源的抗癌疗法

5 月 23 日，据官网消息，美国 FDA 批准了默沙东公司的“明星”PD-1 抗体 Keytruda 用于治疗携带一种特定基因特征的任何一种实体瘤。这是美国 FDA 批准的首款不依据肿瘤来源，而是依据生物标志物进行区分的抗肿瘤疗法。

具体来说，Keytruda 被批准用于治疗携带微卫星不稳定性高 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 的成人和儿童实体瘤患者。这些患者的肿瘤不可切除或出现转移。这一适应症覆盖了先前治疗后病情进展的、没有满意替代治疗方案的实体瘤患者，以及接受某些化疗药物治疗后病情进展的结直肠癌患者。

首款依据生物标志物批准的抗肿瘤疗法

FDA 药物评价和研究中心血液学和肿瘤药物办公室主任、肿瘤创新中心主任 Richard Pazdur 博士表示：“这是抗癌史上一个重要的首次。到目前为止，FDA 一直依据癌症的发病部位批准治疗方法，如肺癌、乳腺癌。现在，我们第一次基于肿瘤生物标志物而不是肿瘤原始位置批准了一个新药。”

MSI-H 和 dMMR 肿瘤会影响细胞内 DNA 的正常修复。携带这些生物标志物的肿瘤最常见于结直肠癌、子宫内膜癌和胃肠道癌，其次是乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、甲状腺癌等。大约 5% 的转移性结直肠癌患者存在 MSI-H 或 dMMR 肿瘤。

为了验证 Keytruda 治疗携带 MSI-H 或者 dMMR 实体瘤患者的有效性和安全性, 研究团队开展了 5 项临床试验, 共招募了 149 名癌症患者, 涉及 15 种肿瘤类型。其中, 最常见的癌症是结直肠癌、子宫内膜癌和其它消化道癌症。结果显示, 39.6% 的患者达到了完全或部分缓解。78% 的患者药物响应持续了 6 个月以上。

Keytruda 是针对 PD-1/PD-L1 细胞通路发挥作用。通过阻断这一途径, Keytruda 可以帮助人体免疫系统对抗癌细胞。FDA 先前已批准 Keytruda 用于治疗转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌、复发或转移性头颈癌、经典型霍奇金淋巴瘤以及尿路上皮癌。值得注意的是, Keytruda 通过加速审批途径获批了上述新适应症, 还需要进一步的研究来验证和描述其预期的临床益处。相关研究正在额外携带 MSI-H 或 dMMR 肿瘤的患者中进行。

在 PD-1 抗体领域, 默沙东与“老对手”BMS 一直处在激烈竞争的状态。尽管目前在销售额上还没有赶超 BMS 公司的 PD-1 抗体 Opdivo, 但是在适应症的数量上已经追平。两家公司的 PD-1 抗体都已拿下 6 大适应症。

加速批准 Keytruda 一线治疗膀胱癌

值得注意的是, 继被批准用于非小细胞肺癌的一线治疗后, Keytruda 还在本月被批准用于尿路上皮癌一线治疗。

具体来说, 5 月 18 日, 默沙东宣布 FDA 批准 Keytruda 用于治疗特定类型的膀胱癌患者, 包括一线治疗不合适铂类药物化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌, 以及二线治疗铂类药物化疗后疾病进展或术前/术后接受铂类药物化疗 12 个月内疾病恶化的局部晚期或转移性尿路上皮癌。

一项代号为 KEYNOTE-052 的多中心、开放标签、单臂研究在 370 例不适合铂类药物化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中评估了 Keytruda 的疗效和安全性。结果显示, ORR 为 29%, 其中完全缓解 7%, 部分缓解 22%。中位随访时间 7.8 个月, 中位应答持续期数据尚未成熟 (1.4+~17.8+个月)。安全性方面, 因不良反应终止治疗的患者比例为 11%。

首个肺癌抗 PD-1 免疫联合疗法

同样在本月, 默沙东宣布, FDA 已批准 PD-1 单抗 Keytruda 联合化疗药培美曲塞和卡铂 (PEM/carbo) 用于转移性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一线治疗, 且不受 PD-L1 表达量的限制。FDA 根据肿瘤反应率和无进展生存期 (PFS) 数据

加速审批该适应症。这是 FDA 首次批准 PD-1 单抗作为转移性 NSCLC 组合疗法。

三线治疗胃癌获 FDA 优先审评

除了已获批的适应症，Keytruda 在新适应症方面也有好消息。据悉，Keytruda 用于三线治疗复发性或晚期胃癌、胃食管交界腺癌的补充申请（sBLA）已被 FDA 受理，并获得优先审评资格，预定审评时间（PDUFA）为 2017 年 9 月 22 日。

Keytruda 单药用于胃癌的给药方案为每 3 周皮下注射 200mg，此次申请是基于 II 期临床 KEYNOTE-059 的一项队列研究。该试验研究了 KEYTRUDA 用于经两次或两次以上化疗的复发或晚期胃癌/胃食管交界腺癌的安全有效性，研究结果将在今年 6 月份在芝加哥举行的美国临床肿瘤学会年会上公布。

PD-1/PD-L1 市场的“五大玩家”

PD-1/PD-L1 抗体是最有“钱途”的抗癌免疫疗法之一。今年 1 月，Research and Markets 发布的一项报告显示，2016 年 PD-1 和 PD-L1 抑制剂市场预计为 49.26 亿美元，2017-2025 年这一市场预计将以 23.4% 的复合年增长率增长。目前，已有 PD-1/PD-L1 产品获批上市的公司包括默沙东、BMS、罗氏、辉瑞/默克以及阿斯利康。

最近，除了默沙东好消息不断外，辉瑞/默克的 PD-L1 单抗 Bavencio 也收获了第 2 个适应症。FDA 已加速批准 Bavencio 注射液用于二线治疗铂类药物化疗后疾病进展或术前/术后接受铂类药物化疗 12 个月内疾病恶化的局部晚期或转移性尿路上皮癌。今年 3 月，Bavencio 收获的首个适应症是转移性默克尔细胞癌。

此外，本月，FDA 批准了第 5 个 PD-1/PD-L1 抗体上市，即阿斯利康公司的 PD-L1 抗体药物 Durvalumab。该药被批准用于治疗在完成或进行以铂为基础的标准方案治疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。同时，近日，Durvalumab 在肺癌治疗方面也取得了积极的结果。

国内动态

中国首个牛樟芝国际贸易中心落地上海洋山自由贸易港

牛樟芝是源自于台湾地区的中草药，牛樟芝又名牛樟菇，是 1990 年才被生化界发表的新种，被列为一级保育类植物；其生长区域为台湾山区海拔 450-2000 米山林间，只生长在台湾特有百年以上的牛樟树树干腐朽之心材内壁，或枯死倒伏之牛樟树木材潮湿表面，是世界上最珍贵的药用菇菌，其独特多元的成分，对人体健康机能维持有众多的帮助，仅仅 10 来年的时间，其成分作用在国内与国际间相关的研究报告已多达近 300 篇，相信随着牛樟芝的引入，势必会吸引更多国内专家学者参与其中。这股风靡东南亚、港澳台地区数十年的热潮必将席卷中国大地。

上海自贸区牛樟芝国际贸易中心，现设有牛樟芝原料国际报价系统、牛樟芝技术移转交易、牛樟芝环控养殖技术及产品整体输出、牛樟芝专案投资与合作、牛樟芝产品品质追溯体系、科技创新及孵化、大学生创业等七大模组；并且以牛樟芝国际贸易中心作为宣传阵地，为中国大陆消费者提供免费、专业的参观、展示和科普服务，培养合理地消费需求，进行理性地消费，一举解决牛樟芝充斥在国内的乱象，真正树立牛樟芝的国际形象。

上海自贸区牛樟芝国际贸易中心的建立得到了上海自贸区管委会洋山办、洋山海关、洋山国检及上海自贸区联合发展有限公司等单位领导的大力支持，2017 年 5 月 18 日在洋山国贸大厦举办首届牛樟芝产业发展论坛暨中心开业仪式，上海自贸区管委会洋山办主任唐薇薇、上海自贸区联合发展有限公司总经理朱俊发言并表示祝贺。

基因医疗将获国家系列政策支持 ， 相关市场规模将破万亿

记者日前获悉，我国将进一步推进基因技术基础设施建设，并以多项举措推进相关技术在医疗领域的应用。

国内多家企业负责人和研究机构表示，基因检测、基因编辑等技术已进入成熟期，并开始逐渐应用于疾病筛查、癌症治疗、慢性病治疗等领域。预计到 2030 年，相关市场规模有望突破万亿大关。

据了解，今年年内，我国将正式启动国家基因库二期工程建设，预计 5 年内基因数据总量超过美欧日三大基因库总和。同时，我国将加速建立从基因检测到个体化精准免疫的基因技术体系和基础设施。此外，我国将出台相关政策，对经

确定为创新医疗器械的基因检测产品等，按照创新医疗器械审批程序优先审查，加快创新医疗服务项目进入医疗体系，促进新技术进入临床使用。

事实上，我国对基因技术在医疗领域的发展和高度应用高度关注。此前出台的《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》（以下简称“《规划》”）和《中国制造 2025》重点领域技术路线图，都对未来我国基因技术的发展和高度应用，做出了系统性的规划和政策支持。例如，《规划》提出，要在相关技术突破的前提下，加速基因技术在疾病筛查、癌症治疗、慢性病治疗等领域的应用。

相比传统医疗手段，以基因技术为基础的基因治疗手段更具针对性，能够获得较为理想的治疗效果，并能大大减轻患者痛苦，其应用被业内普遍看好。目前，多项基因医疗技术均已取得重大进展，并有望在近期进入应用阶段。海银资本合伙创始人王煜全预测，关键性的基因医疗技术将在今明两年取得突破，并在未来三年内进行商业应用。

华大基因股份有限公司执行总裁尹烨说，以基因检测技术为基础的疾病筛查将率先得到应用，无创产前基因检测将是未来第一个在医疗领域商业化的应用。对孕妇来说，这一应用能替代羊水穿刺，筛查出胎儿的出生缺陷和罕见病。根据《中国出生缺陷防治报告(2012)》数据，我国大约每年有 1700 万新生儿出生，其中出生缺陷总发生率约为 5.6%，属出生缺陷高发国家。随着基因检测技术的应用，新生儿出生缺陷率有望下降。

在癌症治疗领域，基因医疗技术同样有着广阔的应用前景。四川大学华西医院肿瘤学家卢铀教授及其研究小组已获准利用相关基因编辑技术，临床试验治疗肺癌。此外，美国、欧洲、日本的医疗团队，也在着手利用相关技术尝试进行各类癌症治疗。业内认为，一旦相关临床试验获得成功，将促使相应的基因医疗快速应用，并有望大大改善现有癌症治疗情况。

此外，在慢性病治疗领域，基因医疗同样被寄予厚望。目前，德国的相关医疗研究机构，正在利用基因技术，配合干细胞治疗等手段，对糖尿病患者进行治疗。业内认为，保守估计我国现有糖尿病患者 1 亿人左右，并有超过 4 亿人为糖尿病高危人群。此外，我国高脂血症、冠心病、肾病等慢性病患者同样人数众多。这意味着，相应的医疗应用前景将非常广阔。

更为重要的是，基因医疗被业内公认为未来精准医疗和生物医药产业发展的

基石。国家基因库执行主任徐讯表示，基因检测、基因编辑等技术将会大大推进精准医疗的发展，同时会让新药研发更具针对性，研发进程也会大大缩短。

国家建设强国战略咨询委员会也表示，基因医疗的发展和应用，关系到精准医疗、生物医药等产业的发展，其应用不但会对上述产业产生积极推动，还会促进我国未来医疗健康产业的整体发展。

中金证券、中泰证券等券商研报认为，我国在疾病筛查、癌症治疗、慢性病治疗等领域需求巨大。随着基因医疗进入临床应用，上述三大领域和相关市场将率先进入快速成长期，预计总市场规模到 2020 年将达到 3000 亿元。

前瞻产业研究院等第三方机构研究显示，目前我国基因医疗技术和产业应用发展势头良好，前期应用价值巨大的基因检测领域已涌现出上游设备耗材供应商、中游测序服务和数据服务公司、下游医院药企在内的多家企业，产业已基本成型。在国家相关政策的支持下，基因医疗的应用进程将加快，精准医疗、生物医药等产业有望因此崛起。此前国务院印发的《“健康中国 2030”规划纲要》提出，到 2030 年我国健康服务业总规模将达到 16 万亿元。以此预测，到 2030 年基因技术医疗应用如果能够占据 10% 左右的市场份额，相关市场总体规模就将突破万亿元。

十三五生物技术创新专项规划：产业占 GDP 比重超 4%

从科技部网站获悉，为加快推进生物技术与生物技术产业发展，科技部制定并印发《“十三五”生物技术创新专项规划》。

规划提到，总体目标是：面向经济社会发展主战场，面向国家重大战略需求，面向世界科技前沿，到 2020 年，实现本领域整体“并跑”、部分“领跑”。基础研究取得重大原创性成果，突破一批核心关键技术，完善生物技术标准体系，培育一批具有重大创新能力的企业，基本形成较完整的生物技术创新体系，生物技术产业初具规模，国际竞争力大幅提升。

为实现总体目标，规划提出，在“十三五”期间，将形成“提升生物技术原创性水平”、“打造生物技术创新平台”、“强化生物技术产业化”三大具体指标体系。

在提升生物技术原创性水平上，将重点发展 20-30 项引领性新技术，开发 30-50 个重大战略新产品，突破 50-80 项重大应用关键技术，推动建立生物技术领域基础通用国家标准。

在打造生物技术创新平台上，将推动建设以绿色生物制造、创新药物研发、生物医学工程为重点的若干生物技术创新中心；建设国家生物信息中心、人类遗传资源库、生物和医学大数据等战略资源平台。

在强化生物技术产业化上，将加快生物技术专业化高新园区建设，打造 10-20 个产值过 100 亿的生物医药专业园区及 5-10 个产值过 100 亿的生物制造专业园区；生物技术产业在 GDP 中的比重超过 4%，使生物技术产业竞争力进一步得到提升。

规划还表示：“十二五”以来，中国的生物技术进入了从“量的积累”向“质的飞跃”、“点的突破”向“系统能力提升”的重要时期，从以“跟跑”与“并跑”为主，向“并跑”与部分领域进入“领跑”转变。中国已连续 5 年在论文发表量和专利申请量方面位居全球第 2 位，仅 2015 年发表的生命科学论文就达 8 万多篇，申请生物技术专利 2 万多件。

卫计委整顿互联网医院：15 日内必须全部注销，重新注册！

近日，一份来自卫计委的文件《关于征求互联网诊疗管理办法（试行）（征求意见稿）和关于推进互联网医疗服务发展的意见（征求意见稿）意见的函》（下称《意见》）在网上流传。根据这份文件，便诞生了以“互联网医院两周内全部注销”为主题的多篇文章，并且在社交媒体中刷屏。那么这份文件的具体内容是什么？互联网医院真的要全部注销了吗？

据了解，这份文件有 39 项条例，从互联网诊疗活动准入的要求、医疗机构执业规则、互联网诊疗活动监管以及相关法律责任明细 4 个方面提出了具体的要求。调查还发现，之所以有人发出“互联网医院两周内全部取消”的声音，是因为这份文件的第 37 条指出，本办法发布前设置审批的互联网医院、云医院、网络医院等，设置审批的县级以上地方卫生计生行政部门应当在本办法发布后 15 日内予以撤销，并按照本办法规定重新对其互联网诊疗活动实施管理。

不过，这份文件并不意味着国家对“互联网医院”发展趋势一棍打死，而是

明确了互联网医院发展的底线，对入门门槛进行了规范。

对互联网诊疗实行严格准入管理

文件明确了互联网诊疗的定义。本办法所称互联网诊疗活动是指利用互联网技术为患者和公众提供疾病诊断、治疗方案、处方等服务的行为。文件的第 2 章明确规定了互联网诊疗活动的准入。

互联网诊疗活动应当由取得《医疗机构执业许可证》的医疗机构提供。未经国务院卫生计生行政部门颁布相应医疗机构类别和医疗机构基本标准，县级以上地方卫生计生行政部门不得擅自设置审批虚拟医疗机构。医疗机构开展互联网诊疗活动应当由核发其《医疗机构执业许可证》的卫生计生行政部门备案同意，并在《医疗机构执业许可证》副本注明。医疗机构开展互联网诊疗活动应当与其诊疗科目相一致。未经卫生计生行政部门核准的诊疗科目，医疗机构不得开展相应的互联网诊疗活动。开展互联网诊疗活动的医疗机构应当使用《医疗机构执业许可证》名称。不得使用互联网医院、云医院、网络医院等名称。

互联网诊疗活动执业规则

文件规定，医疗机构开展互联网诊疗活动，应当具备满足互联网技术要求的设备设施、信息系统、技术人员以及信息安全系统，符合国家信息安全等级要求。远程医疗服务由医疗机构按照《关于推进医疗机构远程医疗服务的意见》实施，签订远程医疗服务协议，承担相应法律责任。慢性病签约服务由基层医疗卫生机构组织家庭医生，利用互联网技术为签约的慢性病患者提供基本医疗服务。医疗机构不得对首诊患者进行互联网诊疗活动。当患者出现病情变化需要医务人员亲自诊查时，医疗机构及其医务人员应当立即终止互联网诊疗活动，引导患者到医疗机构就诊。

医疗机构开展互联网诊疗活动应当符合医疗卫生管理要求，建立医疗质量和医疗安全规章制度。医疗机构开展互联网诊疗活动应当按照《医疗机构病历管理规定》和《电子病历基本规范（试行）》，为患者建立电子病历，并按照规定进行管理。医疗机构开展互联网诊疗活动应当严格遵守《处方管理办法》，由医生开具电子处方并经药师审核。医疗机构开展互联网诊疗活动时，不得开具麻醉药品、精神药品等特殊管理药品处方。医疗机构应当严格执行信息安全和医疗数据保密制度，妥善保管患者信息，不得买卖、泄露患者信息。发生患者信息和医疗

数据泄露后，医疗机构应当及时向主管的卫生计生行政部门报告，并立即采取有效补救措施。医疗机构开展互联网诊疗活动应当符合分级诊疗相关规定，与其功能任务相适应。

文件鼓励医联体内利用互联网诊疗活动促进优质医疗资源下沉。三级医院开展的互联网诊疗活动主要是与下级医疗机构、基层医疗卫生机构之间的远程医疗服务，为基层医疗卫生机构开展的互联网诊疗活动提供技术支持。

互联网诊疗活动监督管理

医疗机构应当加强互联网诊疗活动管理。医务人员开展互联网诊疗活动应当依法取得相应执业资质，并经其执业注册的医疗机构同意。医疗机构应当使用在本机构执业注册的医务人员开展互联网诊疗活动。县级以上地方卫生计生行政部门应当加强对医疗机构开展互联网诊疗活动的监督管理。县级以上地方卫生计生行政部门发现医疗机构未按照本办法规定，违规开展互联网诊疗活动，或者开展的互联网诊疗活动危及医疗质量、医疗安全的，应当责令医疗机构立即停止互联网诊疗活动。

县级以上地方卫生计生行政部门应当向社会公布监督电话或者其他监督方式，及时受理和处置违法违规互联网诊疗服务举报，发现不符合本办法规定的机构和个人开展互联网诊疗活动的，应当及时告知相关主管部门，并会同相关主管部门处置。下级卫生计生行政部门未按照《医疗机构管理条例》和本办法规定，批准设置虚拟医疗机构，或者违规备案互联网诊疗活动的，上级卫生计生行政部门应当及时予以纠正，并向社会公示。县级以上地方卫生计生行政部门应当充分发挥社会组织作用，加强对互联网诊疗活动的监督和自律。

法律责任

文件规定，未经卫生计生行政部门备案擅自开展互联网诊疗活动的、未经卫生计生行政部门核定相应诊疗科目擅自开展互联网诊疗活动的、使用未取得合法执业资质人员开展互联网诊疗活动的、未建立互联网诊疗活动医疗质量和医疗安全管理制度、未按照规定建立和保管互联网诊疗活动电子病历的、未按照规定开具互联网诊疗活动电子处方的、未按照规定建立互联网诊疗信息安全制度的、未执行信息安全和医疗数据保密制度，非法买卖、泄露患者信息和医疗数据的、以及省级以上卫生计生行政部门规定的其他情形，由卫生计生行政部门给予警告，

责令其立即改正；情节严重构成犯罪的，移送司法机关追究刑事责任

医疗机构出现其他违反《医疗机构管理条例》等规定的行为的，由卫生计生行政部门按照《医疗机构管理条例》等相关规定予以处理。医务人员开展互联网诊疗活动出现违反《执业医师法》、《护士条例》规定的行为的，由卫生计生行政部门按照《执业医师法》、《护士条例》予以处理。医务人员经医疗机构同意开展互联网诊疗活动发生医疗纠纷时，按照《中华人民共和国侵权责任法》及医疗卫生管理法律法规予以处理。

医务人员未经医疗机构同意，擅自开展互联网诊疗活动的，按照民事和刑事法律法规，承担相应的法律责任。医疗机构和卫生计生行政部门未按照本办法规定履行监管职责，造成严重后果的，对主管人员和直接责任人员，由其所在单位和主管部门依法依规给予处分。

本次意见征求稿一旦颁布，将标志着互联网医疗时代的真正到来。除了对一些不符合目前中国医疗体系的做法做了规定外，总的来看是积极的鼓励的。互联网+医疗模式将会在法律的光辉下进行，终于做到有法可依了。

CFDA 改革步伐空前！彻底取消临床试验机构认证，接受境外临床数据

2017年5月11日，CFDA以改革的名义，于同一天针对药品医疗器械产业结构调整和技术创新发布3大相关政策——《关于鼓励药品医疗器械创新改革临床试验管理的相关政策》、《关于鼓励药品医疗器械创新实施药品医疗器械全生命周期管理的相关政策》、《关于鼓励药品医疗器械创新加快新药医疗器械上市审评审批的相关政策》。

这些政策均以征求意见稿的方式公开，旨在进一步提高产业竞争力，满足公众临床需要。

《关于鼓励药品医疗器械创新改革临床试验管理的相关政策》

改革一、临床试验机构资格认定改为备案管理

取消临床试验机构的资格认定。具备临床试验条件的医疗机构在食品药品监管部门指定网站登记备案后，均可接受申请人委托开展临床试验。

鼓励社会资本投资设立临床试验机构，提供临床试验专业服务。**临床试验主**

要研究者须具有高级职称，参加过 3 个以上临床试验。临床试验申请人可聘请第三方对临床试验机构是否具备条件进行评估认证。

临床试验机构实施备案管理后，食品药品监管部门要加强对临床试验项目进行现场检查，检查结果向社会公开。未能通过检查的临床试验项目，相关数据将不被食品药品监管部门接受。临床试验机构管理规定由食品药品监管部门会同卫生计生部门制定。

改革二、支持研究者和临床试验机构开展临床试验

支持医疗机构、医学研究机构、医药高等院校参与临床试验，将临床试验的条件与能力纳入医疗机构等级评审、临床重点学科认定的重要指标。

具体而言，鼓励三级甲等医疗机构、省属及以上高等本科医学院校的附属医院承接临床试验工作。对开展药物临床试验的医疗机构建立单独评价考核体系，仅用于开展临床试验的病床不计入医疗机构总病床，不规定病床效益、周转率、使用率等考评指标。鼓励医疗机构设立专职临床试验部门，配备职业化的临床试验人员。鼓励临床医生参与药品医疗器械技术创新活动。允许境外企业和科研机构在中国开展药物 I 期临床试验。开展临床试验的医务人员在职务提升、职称晋升等方面与临床医生一视同仁。结合完善单位绩效工资分配激励机制，保障临床试验研究者收入水平。

改革三、完善伦理委员会机制

临床试验需符合伦理道德标准，保证受试者在自愿参与之前被告知足够的试验信息，理解并签署《知情同意书》，确保受试者的安全、健康和权益受到保护。开展临床试验的医疗机构要成立伦理委员会，负责审查临床试验方案并作出批准、要求修改或不批准的决定，负责对临床试验进行定期审查和实时监督并接受监管部门的检查，负责本机构研究者资质的审核和监督。各地区可根据需要设立区域性伦理委员会，负责审查、监督医疗机构承担的临床试验项目和监督研究者的资质，负责审理研究者和申请人的上诉，负责区域内医疗机构伦理委员会的工作指导。卫生计生部门、中医药管理部门和食品药品监管部门要加强对伦理委员会工作的管理指导和业务监督。

改革四、提高伦理审查效率

申请人在向审评机构提出临床试验申请前，应先将临床试验方案交由伦理委

员会审查批准。在中国境内开展多中心临床试验的，经组长单位伦理审查后，其他成员单位伦理委员会可认可组长单位的审查结论，不再重复审查。

国家医学临床研究中心及获得国家科技重大专项和国家重点研发计划支持的临床试验机构，应整合资源建立统一的伦理审查平台，逐步推进伦理审查互认。

改革五、优化临床试验审查程序

建立和完善申请人与审评机构的沟通交流机制。开展 I 期和 III 期药物临床试验前，须经申请人与审评机构会议沟通后正式申请和受理。开展需审批的医疗器械临床试验前，须经申请人与审评机构会议沟通后正式申请和受理。审评机构自受理之日起 60 个工作日后，没有给出否定或质疑的审查意见即视为同意，申请人可按照递交的方案开展临床试验。

临床试验期间，发生临床试验方案变更、重大药学变更或非临床研究安全性问题的，申请人应及时将变更情况报送审评机构。发现存在安全性及其他风险的，申请人应及时修改临床试验方案、暂停或终止临床试验。审评机构要加强对临床试验全过程的审查、监督，组织对正在开展的临床试验进行现场核查，审评过程中可以组织对临床试验数据进行有因检查。

改革六、接受境外临床试验数据

申请人在境外取得的临床试验数据，符合中国药品医疗器械注册相关要求的，经现场检查后可用于在中国申报注册申请。

境外企业在中国进行的国际多中心药物临床试验，符合中国药品注册相关要求的，完成国际多中心临床试验后可以直接提出上市申请。

在中国首次申请上市的药品医疗器械，申请人应提供不存在种族差异的临床试验数据。申请人在欧洲药品管理局、美国和日本获准上市仿制药的生物等效性试验数据，符合中国药品注册相关要求的，经现场检查后可用于在中国申报仿制药注册。申请人在境外获准上市的医疗器械，除需进行临床试验审批的第三类医疗器械外，在境外获准上市时提交的临床试验数据，可作为临床试验资料用于在中国申报医疗器械注册。

改革七、支持拓展性临床试验

对于正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的药物医疗器械，经临床试验初步观察可能获益，且符合伦理要求的，经知情同

意后可用于其他患者,其安全性数据可用于支持审评审批。拓展使用的试验药物,仅限在开展 II、III 期临床试验的机构使用,使用人数不得超过临床试验规定的受试者数量。

《关于鼓励药品医疗器械创新实施药品医疗器械全生命周期管理的相关政策》

改革一、落实上市许可持有人法律责任

根据 2015 年 11 月全国人大常委会关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定,在北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、四川十个省(市)内注册登记的持有药品批准文号的生产企业(以下简称上市许可持有人)需对药品临床前研究、临床试验、加工制造、原辅料质量、经销配送、临床指导用药以及不良反应报告等承担全部法律责任。上市许可持有人要确保提交的药品上市申请临床试验数据真实、完整、可溯源;确保原辅料及包装材料质量可靠;确保药品生产工艺与批准工艺一致和生产过程持续稳定合规;确保销售的各批次药品与申报批准的样品质量一致;确保及时向监管部门报告药品使用过程中发生的药品不良反应并提出改进措施。受药品上市许可持有人委托进行研发和临床试验的专业公司、研究者,受持有人委托的制造代加工企业和物流分销企业,对批准上市的药品承担法律法规规定的责任和协议约定的责任。

要总结药品上市许可持有人试点经验,结合《中华人民共和国药品管理法》的修订,将上市许可持有人制度在全国的药品和医疗器械许可(注册)人中普遍实行。

改革二、完善药品医疗器械不良反应/事件报告制度

在现有主要由医疗机构报告不良反应/事件制度基础上,建立上市许可持有人为主体的不良反应/事件报告制度。所有上市许可持有人均需对上市药品医疗器械进行持续研究,评估风险情况,及时报告使用过程中的不良反应/事件,承担所生产的药品医疗器械不良反应/事件报告的责任,并根据不良反应/事件提出完善质量控制措施,提出修改说明书及标签申请。隐瞒不报或逾期报告的,医疗机构报告、患者举报而上市许可持有人未报告的,监管部门要对上市许可持有人从严惩处。审评机构对企业报告的不良反应/事件,应组织力量进行调查分析,责令企业提出改进措施和修改说明书及标签申请。

改革三、开展上市注射剂再评价

按照《药品管理法》相关规定，需要根据注射剂药品科学进步情况，对已批准上市注射剂安全性、有效性和质量可控性开展再评价。生产企业须将批准上市时的研究情况、上市后跟踪研究情况等进行分析，开展产品成分、作用机理和临床试验研究，评估其安全性、有效性和质量可控性。力争用 5 至 10 年左右时间基本完成已上市注射剂再评价工作。通过再评价的，享受化学仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价的相关政策。继续做好仿制药口服制剂一致性评价工作。

改革四、完善医疗器械再评价制度

对于已注册上市销售的医疗器械，根据科学研究发展对其安全、有效发生认识改变的，注册文件持有人须及时进行自我评价并完善改进；对于不良事件暴露出的问题及质量缺陷，要主动开展再评价，并对存在的问题提出整改措施。上述再评价结果和整改措施需及时报告原注册机关，经原注册机关批准后实施。再评价结果表明已注册的医疗器械不能保证安全、有效的，注册文件持有人应申请注销医疗器械注册证。隐匿再评价结果、应撤销而未提出撤销申请的，原注册机关直接撤销注册证并对注册人立案调查、依法查处。

改革五、严肃查处临床试验数据造假行为

临床试验项目甲乙双方协议签署人和临床试验项目研究者是临床试验数据的第一责任人，需对临床试验数据可靠性承担全部法律责任。药品医疗器械审评、检查机构发现申报资料存在真实性问题的，要及时立案调查。对于弄虚作假、提供严重失实报告的药物非临床研究或者临床试验研究机构责任人，以及弄虚作假、提供虚假的非临床研究或者临床试验报告责任人，骗取批准证明文件并生产、销售药品医疗器械的注册申请人，以及相关的合同研究组织责任人，依法追究相关法律责任。对拒绝、逃避、阻碍检查的，依法从重处罚。申请人主动发现并向监管部门报告的，可减免处罚。

改革六、规范学术推广行为

医药代表负责新药学术推广，向临床医生介绍新药知识，听取新药临床使用中的意见。

禁止医药代表承担药品销售任务，禁止医药代表私下与医生接触，禁止医疗

机构任何人向医药代表、药品生产经营等企业人员提供医生个人开具的药品处方数量。医药代表在医疗机构的学术推广活动应公开进行，并在医疗机构指定部门备案。医药代表误导医生使用药品和隐匿药品不良反应的，应严肃查处。上市许可持有人（药品生产企业）需将医药代表名单在食品药品监管部门指定的网站备案，向社会公开。未经备案公开、以医药代表名义进行药品经营活动的，由有关部门对相关企业和医药代表按非法经营药品查处。

改革七、加强审评检查能力建设

将药品医疗器械审评纳入政府购买服务范围，为申请人提供规范高效的审评服务。加快审评审批信息化建设，制定药品医疗器械注册电子提交技术要求，完善电子通用技术文档系统，逐步实现各类注册申请的电子提交和审评审批，提升审评审批的质量和效率。建立上市药品医疗器械品种档案。

改革八、改革药品临床试验样品检验制度

临床试验样品由申请人所属技术研究部门或委托药品检验机构出具检验报告，连同样品报送审评机构。在审评和核查过程中，申请人或上市许可持有人需保证其临床试验样品与提供的申报样品质量和疗效一致。

改革九、落实从研发到使用全过程检查责任

建立基于风险和审评需要的临床试验项目检查模式，加强现场检查和有因核查。药品医疗器械研发过程和《药物非临床研究质量管理规范》、《药物临床试验质量管理规范》执行情况由国家食品药品监管部门组织检查；药品医疗器械生产过程和生产质量管理规范执行情况，由省级以上食品药品监管部门负责检查；药品医疗器械经营过程和经营质量管理规范执行情况，由市县级食品药品监管部门负责检查。检查过程中发现数据不真实、不完整、不可溯源的，应及时采取风险控制措施并依据《中华人民共和国药品管理法》、《医疗器械监督管理条例》及相关质量规范予以行政处罚；涉嫌犯罪的，移交公安机关，追究刑事责任。所有处罚均需处罚到责任人。检查及处罚结果及时向社会公开。

改革十、建设职业化检查员队伍

依托现有资源加快检查员队伍建设，形成以专职检查员为主体、兼职检查员为补充的职业化检查员队伍。各地区要在现有机构和编制框架内建立与监管任务相适应的职业化检查员队伍，确保能够履行监管职责。实施检查员分级管理制度，

强化检查员培训，加强检查装备配备，提升检查能力和水平。

改革十一、加强国际合作

深化多双边药品医疗器械监管政策与技术交流，积极参与国际规则和标准的制修订，逐步实现审评、检查、检验标准和结果的国际共享与互认。

《关于鼓励药品医疗器械创新加快新药医疗器械上市审评审批的相关政策》

改革一、加快临床急需药品医疗器械审评审批

对于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的药品医疗器械以及其他解决临床需求具有重大意义的药品医疗器械，临床试验早期、中期指标显示疗效并可预测其临床价值的，可有条件批准上市。申请人要制定风险管控计划，按要求开展确证性临床试验并完成批件中规定的研究内容。鼓励创新药物和医疗器械的研发，对列入国家科技重大专项和国家重点研发计划支持的创新药物和医疗器械，给予优先审评审批。

改革二、支持罕见病治疗药物和医疗器械研发

由卫生计生部门公布罕见病目录，建立罕见病患者注册登记制度。罕见病治疗药物和医疗器械申请人可提出减免临床试验申请，加快罕见病用药医疗器械审评审批。对于国外已批准上市的罕见病治疗药物和医疗器械，可有条件批准上市，上市后在规定时间内补做相关研究。

改革三、严格注射剂审评审批

严格控制口服制剂改注射剂，凡口服制剂能够满足临床需求的，不批准注射制剂上市；严格控制肌肉注射制剂改静脉注射制剂，凡肌肉注射制剂能够满足临床需求的，不批准静脉注射制剂上市。大容量注射剂、小容量注射剂以及注射用无菌粉针之间互改剂型的申请，无明显临床优势的不予批准。

改革四、调整药用原辅料及包装材料管理模式

制定药用原辅料和包装材料备案管理办法，建立药用原辅料和包装材料备案信息平台，相关企业按要求提交备案资料并对备案信息的真实性负责。药品审评机构对在信息平台备案的药用原辅料和包装材料，与药品注册申请一并审评审批。药品生产企业对所选择的药用原辅料和包装材料的质量负责。

改革五、完善药品医疗器械审评制度

形成审评为主导、检查检验为支撑的技术审评体系。建立以临床医学专业人

员为主，药学、药理毒理学、统计学等专业人员组成的药品审评团队负责新药审评；建立由临床医学、临床诊断、机械、电子、材料、生物医学工程等专业人员组成的医疗器械审评团队负责创新类医疗器械审评。建立项目管理人制度，负责申请人与审评员会议沟通组织工作，禁止审评人员私下与申请人沟通。建立项目审评过程中审评员与申请人会议沟通制度，I期临床试验申报前、II期临床试验结束后III期临床试验开始前和III期临床试验结束后申报生产上市前三个重要节点，必须召开申请人与审评员会议进行充分讨论交流。审评期间，可以应申请人请求安排会议交流。建立专家咨询委员会制度，重大技术性争议问题由专家咨询委员会公开论证，听取申请人、审评员双方意见后提出意见，供决策参考。审评机构的审评结论全部向社会公开（涉及企业生产工艺及参数的商业秘密除外），接受社会监督。统一二类医疗器械审评技术标准，创造条件逐步实现国家统一审评。

改革六、支持新药临床应用

鼓励医疗机构优先采购和使用疗效明确、价格合理的新药。研究完善医疗保险药品目录动态调整机制，探索建立医疗保险药品支付标准谈判制度，支持创新药按规定纳入基本医疗保险支付范围。各地可根据疾病防治需要，组织以省（自治区、直辖市）为单位的集中采购。

改革七、支持中药传承和创新

贯彻落实《中华人民共和国中医药法》的有关规定，妥善处理保持中药疗效优势与现代药品开发要求的关系，妥善处理传统用药模式与现代用药需求的关系，建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系。创新类中药，按照“新疗效”标准审评审批；改良型中药新药，应能体现临床应用优势；经典名方类中药，按照简化标准审评审批；天然药物，按照现代医学标准审评审批。开展中药上市价值评估及资源评估，引导以临床价值为导向的中药新药研发，促进中药资源可持续利用。加强中药质量控制，提高中药临床研究能力。鼓励运用现代科学技术研究开发传统中成药，支持以中药传统剂型为基础研制中药新药，促进中药产业健康发展。

改革八、建立基于专利强制许可的优先审评审批制度

根据《中华人民共和国专利法》相关规定，为维护公共健康、在公共安全受到重大威胁情况下，申请人可向知识产权部门提出强制许可申请，知识产权部门

决定实施药品专利强制许可的，药品审评机构对获得强制许可的注册申请优先审评审批。公共安全受到重大威胁的情形和启动强制许可的程序，由卫生计生部门具体规定。

专题报告——关注“两票制”

全国“两票制”政策颁布半年，各地落实情况如何，出现了哪些新问题？

日前，国务院办公厅发布《深化医药卫生体制改革 2017 年重点工作任务的通知》（下称《通知》），列出了 14 项今年要研究颁布的文件，以及多达 56 项的工作任务，全面设计了“医改”今年要完成的目标。

该《通知》从产业链上游的药械临床监管、一致性评价，流通领域的两票制到医疗服务体系的分级诊疗、家庭医生、医联体以及最终的医疗支付等均有涉及，并划定了时间表和路线图。新一轮全国“医改”进入第三个年头，除了综合医改试点省份之外，医改定策部门要求把范围再扩大，鼓励“其他地区进行积极尝试”。

“医改”是个系统性工程，《通知》中的任何一个点都可以独立成篇讨论。但从产业链关系来说，“三医联动”首先就是医疗和医药的联动，本轮综合医改也是以“破除以药养医”为重要抓手在推进。

而“两票制”正是破除以药养医的直接落地方式，于此，分析两票制在全国落实情况，不失为解读“医改”的独特视角。

两票制是什么、为什么？

在与业内人士交流的过程中，动脉网发现，药品生产流通使用各个环节对两票制的看法不尽相同。比如药企认为“两票制对财务处理能力提出了要求，要转变营销策略，加速对终端的覆盖”，流通企业认为“实施之后看起来过程更简单了，但是原有的业务体系没有变，只能在监管层面做到尽量合规”，院方则表示“药品收入本来就不是医院的利润来源，如果行政要求，可以把药品从医院剥离出去”。

以上也可以看出，不同角色对于“两票制”的看法不一，而且往往是从自身

利益出发在解读政策，首先想到的是政策能够影响什么，再就是如何应对。所以系统看“两票制”的目的是什么，还应该看监管层的“顶层设计”。

去年12月26日颁布的《关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见（试行）》对于两票制的目的是这样表述的“（两票制）是规范药品流通秩序、压缩流通环节、降低虚高药价的重要抓手，是净化流通环境、打击“过票洗钱”、强化医药市场监督管理的有效手段，是保障城乡居民用药安全、维护人民健康的必然要求。”

逐条来看，两票制要重新梳理药品流通秩序，打击过票洗钱，最终的目的是“降低虚高药价”，意即此前的流通体系推高了药价。这个目标成立的基础是原有的流通体系推高了药价，但实际情况远比这复杂。

从深层次的角度看，药价虚高既有制度设计上的缺陷，也有行业和制度上的原因，并且后两者的作用更明显。此前动脉网在《从医药代表转型，看一颗药的奇幻之旅》曾提到，在公立医疗体系内，药品从生产企业到最终消费者手上，要经过经销商、代理商，并通过集中招标，最终由医生的处方体现为药物的消费，涉及的环节多，牵涉的利益广，与一般的商品流通存在很大的差异。

就这几个点来说，每类角色都有足够的理由对“两票制”做出不同的解读。比如药企认为其产品并非市场上的独家，要实现对终端的覆盖免不了将利益分成；商业公司则认为其掌握了医疗终端的资源，也需要从药品的利润中获得收益；医疗机构和医生则认为，其常规收入不符合劳动付出，额外利益是一种补偿机制。一张流传甚广的利益分配图谱说明了医药产业链上下游对药品额外利益的分配机制，从药企开始，配送商、招标部门、院方、医生、统方部门、医药代表、过票公司等也都参与其中。

生产成本、税收及利润	配送成本、税收及利润	医药招标部门	院方	医生	统方	医药代表	过票公司
27%	8%	3%	2%	35%	3%	12%	10%
可见35%		灰色65%					

数据来源于网络，动脉网搜集整理

那么这里就有必要探讨这种利益分配机制形成的原因。首先，药企和商业公司获得了“超额”利润，但利益分配的大头却是在医生、医药代表和过票公司身上，这也和外界一般的印象相左。但是从药品这一特殊商品的消费流程上说，不

向一般消费品由使用者决定，消费的决策权在于医生手上，所以医生有理由拿走三分之一以上的超额利润。

此前甚嚣尘上的“医药代表案”把矛盾的焦点着力在医药代表身上，认为其是推高药价主要推手。但是，别忘了医药代表们是在为谁工作，可以说是国内医药行业不正常的竞争导致了这种非常规手段提高销量的方法。

这里更深层次的原因是国内药企在产品上缺乏竞争力(这种不正常的营销行为国内药企占绝大多数，至少也是始作俑者)，在国内药企技术上和产品上没有竞争力的情况下，灰色营销行为无法避免。

两票制是什么，就是在公立医院药品采购中实行“两票”——从药企到流通企业一票，从流通企业到医疗机构一票，最直白的解读方式是，药品流通过程要做到“账面合规”。

但是仅做到账面合规就足够了吗，可能要打一个问号。业内“心照不宣”的是即便减少流通的环节避免了开票行为，但是在原有的流通结构之下，利益结构并不会太大的改变。

最没有意外的是，关联方已经找到了对策，比如药企的高开、代理公司把自然人吸收为员工等。

甚至有评论认为，在新的监管体系之下，既要保证原有利益分配，又要符合监管需求，最终的指向只能是把为了合规多出来的成本转嫁到最终消费者身上，一句话就是，“两票制”最大的障碍是破除原有的利益结构。

各地两票制落地情况如何

中医里有对“沉疴”有几种治疗方案，或猛药祛病灶，或温方缓缓疗疾。对于药品流通环节存在的问题进行清理整治也一样，有慢方也有猛药。

《通知》对两票制在全国推行的时间安排是，2017 年年底前，综合医改试点省份和前四批 200 个公立医院综合改革试点城市所有公立医疗机构全面执行“两票制”，鼓励其他地区实行“两票制”。

而据动脉网统计，截至 5 月中旬，全国已有 16 个省（直辖市/自治区）确定执行两票制，4 个省表示将在今年剩下时间内执行两票制，另有 12 个省（自治区）还在等待具体的时间规划。

这里我们要先明晰一个概念是，综合试点省份和需实行两票制的省份有很大

的重叠，将两组清单对比起来看，可以明晰两票制的实施范围。

首先是综合医改试点省份

第一批：江苏、安徽、福建、青海

第二批：上海、浙江、湖南、重庆、四川、陕西、宁夏

第三批：广东、江西、甘肃、吉林（尚未批复）

再是两票制在全国的落地省市

已经实施：北京、山西、陕西、河北、湖南、甘肃、四川、重庆、青海、宁夏、安徽、福建、辽宁、海南、浙江、西藏

年内实施：广东、上海、天津、吉林

尚待规划：内蒙古、黑龙江、湖北、江苏、江西、山东、河南、贵州、广西、云南、新疆

这里我们挑选几个省市两票制执行情况进行讨论，已经实施和尚待具体规划的省市都会涉及，可以看到两票制在执行层面遇到的问题，以及各产业参与方对两票制的态度。

首先是福建。福建全国医改的样本城市，其医改经验也被广泛提及，福建开展两票制也较早，从 2009 年就开始推行两票制政策。福建两票制的做法是，在公立医院药品采购中明确由生产企业直接投标，绕开中间环节，实行统一采购、统一定价、统一配送。明确配送费控制标准，减少流通环节，挤掉药价虚高水分，有效打击药品流通的底价包销、过票洗钱等行为，有效控制药品的虚高价格。福建的两票制实施有三点经验，分别是遏制挂票、走票行为；提高药品配送集中度，降低配送费用；多方治理组合拳，遏制流通乱向。

福建医改监管部门在验证两票制时有以的一个硬性逻辑，即通过第一票和第二票的差价来判断企业的执行情况是否合理，如果两票之间差价很大，则证明相关环节在执行过程当中进行了规避处理，监管部门知悉之后，会深入调查。

其二是把药品的配送集中起来，将福建全省划定为数个采购片区，配送片区和医保基金统筹，规定每个采购片区的配送企业不超过 10 个。通过这种做法，福建全省的配送企业从原来的 200 多家减少到 62 家，大幅提高了药品配送企业的集中度，有效控制了药品流通成本。有数据支撑的，福建全省的药品配送费用由此前 5%-8%降低至 3%-5%，平均降低了 2 个百分点。

其三是由医保部门牵头，从医疗保障基金政策指定、医疗基金监督管理、医疗服务价格谈判、联合采购配送和结算等入手，辅以医保医师管理，控制其处方额度和量。同时，福建拟改变药品采购规则，从招标采购转变为联合限价阳光采购。

第二个值得讨论的城市是北京。在北京市政府发布的《医药分开综合改革实施方案》当中，关于两票制是这么表述的：落实药品购销“两票制”（生产企业到流通企业开一次发票，流通企业到医疗机构开一次发票）。

同时鼓励和规范集团采购、医疗联合体采购和区域联合采购，进一步提高医疗机构在药品集中采购中的参与度，降低药品、耗材价格。

药品采购全部在政府搭建的网上药品集中采购平台上进行，药品采购价格实现与全国省级药品集中采购最低价格动态联动。

公开公立医疗机构药品采购品种、价格、数量和药品调整变化情况，确保药品采购各环节在阳光下运行。

当然，北京实行的“阳光采购”主要目的是为了降低药品采购的价格，其定价标准是“全国集采最低价”，意味着在动态调整框架之下，药价会持续下降，这会参与北京招投标的医药工业商业企业很大压力。

综合福建和北京两票制实施情况来看，基本可以概括已实施两票制省市具体的操作路径。比如从票据票入手，要求“票货款”一致，两票比对，并从医保支付、医生处方管理等方向入手，遏制违规行为，加上从集中采购到阳光采购的过度，全面控制药价，通过控制药价的方式重塑药品利益空间，让参与方“主动求变”。

两票制还有哪些问题没解决？

前面提到，两票制的主要目的是“降低药价虚高”，从福建、北京实施的案例也可以看出，除了两票制之外，监管层也辅以了各种政策来契合两票制推行，并取得了一定的成效。

系统来看，药价虚高可以说是我国药品供需体系不完善的一个缩影，利益链条长，参与方多，分配机制已经形成了行业默契，牵一发而动全身。

有数据显示，公立医院药品采购当中，虚高的药价能够占到总价的30%以上，该“超额”部分由医保基金、患者、保险等部门承担。尤其是医保基金，在当下

医保基金紧张甚至赤字的情况下，能够通过过程控制降低负担显得尤为重要（这也是福建两票制实施过程当中有医保部门参与的原因）。

从控制药价虚高的角度来看，两票制绝不能成为唯一的抓手。

从我国药企的竞争情况来看，造成其“销售导向”的主要原因是产品的竞争力不足，只能通过资源换渠道的方式进入市场。并且在形成路径依赖之后，这种格局很难改变。

回顾“医药代表”的历史，也能佐证这一点，在外资药企进入中国时，鲜见商业贿赂行为——其主要靠学术推广，等到内资药企开始发展，行业贿赂开始拔苗。到内资药企开始成为市场主流的时候，医药流通中的商业贿赂已经成为了行业“潜规则”。

在两票制推行之后，药企也找到了一些“破局”的方式。比如把生产企业注册地移至税收低的地区——通过税收优惠的方式弥补两票制砍掉的商业利润——保证原有的利益关联方的可分配利润不变。

或者进行所谓的销售外包（CSO）以实现票据处理的合规，把医药代理自然人组成公司，将渠道费用转化为“咨询费用、市场费用”等。这一套流程实际上还是换汤不换药，尽管看起来合规了，但是原有的利益体系被保存下来，破除药品过程溢价并不能得到落实。

另外全国两票制政策中对两票制中“第一票”的界定是工业企业到流通企业，但是各地分开出台的政策对于此又有不同解读，比如重庆将国内总代视为一票，浙江把药品上市许可持有人视为一票等。

另外如基层医疗（也属于公立医疗体系）能不能增加一票，这些都有待实际操作中去探索，全国“两票制”也还有很大的调整方向。

实际上，对于两票制的实施，医疗机构、医生等或有不同的看法。在“医药分开”大背景下，药品供给逐渐成为医院的负担，医院有意愿将药品转移到院外，一些合办药房或者指定药房开始出现。

在这种格局下，合办或指定药房的处方流转同样可以成为利润源头，并且不在公立医疗监管框架体系之下，实施起来更为隐秘且难于追踪。

利润分配的受益主体——医生可能更有话说，以现状而言，存在其劳动量和受益不匹配的问题，两票制要重点打击的灰色受益或为其利益补偿。

事实上，在很长一段时间内，监管层也知晓这种补偿通道。但存在的问题是监管层很难将这部分利益纳入监管框架之下——医疗人员待遇是一个老生常谈的问题，由于其公立性质，医疗人员的待遇很容易被拿来与其他事业单位编制人员比较。

所以在北京医改当中，提高了“体现医护人员劳务价值”——诊疗费。当下这个费用的支付方还是以医保为主，三级、二级、一级医院的平均报销金额分别为40、30、20左右。

尽管目前还没有北京医改公布的医保支出数据，但是最终的指向只能是上涨。一方面看，通过两票制等方式想砍掉医疗人员的额外收益，另一方面想通过提高诊疗费作为补偿，可以肯定的是这两者数据绝对存在大小量级的关系，所以很难确定最后的走向。

可以确定的是，在“医改”持续深入推进的过程当中，两票制只是一个先导政策。本轮改革的最终目的，是完善药品的供给体系，避免灰色行为滋生的渠道竞争；

其次是提升医疗人员的待遇，杜绝其合理化灰色行为的动机；体现在患者层面，就是以合理的付出（包括医保支付和个人支付）享受到有价值的医疗服务。前路尚远，“三医联动”等政策蔚为关键，作为行业参与者，应该明晰两票制在医改当中所处的节点，正确应对，这或许是当下最该解决的问题。