

生物产业动态

2019 年 第四期

(总第一百二十八期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

| | |
|--|----|
| 国际动态..... | 1 |
| 2018 年十大畅销抗癌药物排行榜 ,预计 2022 年抗癌药物全球销售额将达 2000 亿美元 | 1 |
| 全球药物研发管线趋势报告：肿瘤管线占比达 29%，初创企业占据大半江山 | 4 |
| 2018 全球测序行业 10 大巨头：ILLUMINA 遥遥领先，赛默飞世尔第二.... | 10 |
| 从海外仿制药的市场格局看国内仿制药发展趋势 | 14 |
| 国内动态..... | 19 |
| 国内药物市场蓝海-自身免疫的药王 | 19 |
| MAH 制度对医药研发外包行业有何影响？ | 21 |
| 从 4+7 带量采购+ 医保中看原研药企的生存策略 | 24 |
| 药品管理法（修订草案）正式公布 | 26 |
| 从技术破冰到占领市场，路还远 | 29 |

国际动态

2018 年十大畅销抗癌药物排行榜，预计 2022 年抗癌药物 全球销售额将达 2000 亿美元

1997 年，抗癌药物紫杉醇成为第一个“重量级选手”，其销售额超过 10 亿美元。而 20 年后，根据 IQVIA 公司的人类数据科学研究所去年发布的一份报告，相较于 2013 年推出的新型癌症药物 7.9 万美元的年平均成本，2017 年推出的一种癌症药物的年平均成本则超过 15 万美元。

IQVIA 在《2018 年全球肿瘤药物趋势》(Global Oncology Drug Trends 2018) 的报告中指出，自 2012 年以来，美国在癌症治疗上的支出翻了一番，在 2017 年达到了近 500 亿美元，而世界其他地区的肿瘤药物总成本为 600 亿美元。美国癌症药物销售增长额的三分之二源于过去五年间推出的治疗方案，仅 2017 年该国就推出了 14 种新的癌症疗法。

更令人深思的是，IQVIA 预测到 2022 年，按照每年 12%-15% 的增长率，美国癌症药物销售额将再次翻倍，达到 1000 亿美元；美国以外地区也将与此相当。如此，全球癌症药物市场销售额在三年内将达到 2000 亿美元。

4 月 16 日，美国管理医疗杂志 (AJMC) 联合其价值导向医学研究所 (Institute for Value-Based Medicine) 在纽约怀特普莱恩斯举办了一场题为“在不断变化的价值导向医疗格局中提高肿瘤治疗质量”的专题讨论，参与者们提出了控制癌症药物成本所面临的挑战。

Crystal Run Health 公司肿瘤治疗模型部领头人曼努埃尔·C·佩里这样说道，“每月 1.8 万美元的药物开销是不切实际的。为实现病人免费用药，我们以及其他诊所必须克服药物报销的障碍；药品福利管理机构和制药公司需要更好的应对措施；政府如果未能与制药公司协商，应采取其他一些药物成本控制策略。为改变现状，我们必须考虑成本控制、（价值导向）实现途径以及将来可能产生的后果。”

GEN (Genetic Engineering & Biotechnology News) 本次列出的十大畅销抗癌处方药排行是根据生物/制药公司在新闻公告、年度报告、投资方材料及电

话会议中公布的 2018 年销售额或净销售额确定的。

在 GEN 之前列出的 2018 年 15 种畅销药物榜单中,超过一半的抗癌药物进入了本次十大畅销抗癌处方药排行榜,榜单中位列第三的药物 Revlimid 对应本次排行榜首位。

榜单排名 11 至 15 位及对应的药物为:武田制药与美国强生公司合作研发的 Velcade(硼替佐米)、因塞特公司与诺华公司合作研发的 Jakafi(或称 Jakavi)(鲁索替尼)、基因泰克公司(罗氏公司)研发的 Perjeta(帕妥珠单抗)、默沙东公司研发的 Gardasil/Gardasil9(加德西,一种宫颈癌疫苗)以及强生公司研发的 Zytiga(醋酸阿比特龙)。去年,这些药物销售额在 22.74 亿至 34.98 亿美元不等。

下面是十大畅销抗癌处方药排行榜的具体内容,分别按名称、研发商、药物类型、2018 年和 2017 年的销售额以及两年间的百分比变化列出。2018 年排行榜中的抗癌药物总销售额为 635.8 亿美元,较 2017 年的 541.26 亿美元增长了 17.5%。销售额增长的七家企业中,六家实现了两位数增长。

1 Revlimid

由赛尔基因公司研发

药物类型:沙利度胺类似物

2018 年销售额:96.85 亿美元

2017 年销售额:81.87 亿美元

变化百分比:18.3%

2 Opdivo

由百时美施贵宝公司(BMS)以及小野药品工业公司(Ono)合作研发

药物类型:程序性死亡受体-1(PD-1)抗体

2018 年销售额:75.70 亿美元(BMS:67.35 亿美元,Ono:8.35 亿美元)

2017 年销售额:57.63 亿美元(BMS:49.48 亿美元,Ono:8.15 亿美元)

变化百分比:31.4%

3 Keytruda

由默沙东公司研发

药物类型:程序性死亡受体-1(PD-1)抗体

2018 年销售额：71.71 亿美元

2017 年销售额：38.09 亿美元

变化百分比：88.3%

4 Herceptin

由基因泰克公司研发

药物类型：HER2/neu 受体拮抗剂

2018 年销售额：69.51 亿美元

2017 年销售额：69.83 亿美元

变化百分比：-0.5%

5 Avastin

由罗氏公司研发

药物类型：血管内皮生长因子抗体

2018 年销售额：68.22 亿美元

2017 年销售额：66.62 亿美元

变化百分比：2.4%

6 Rituxan/MabThera (利妥昔单抗)

由基因泰克公司以及 BiogenIdec 公司合作研发

药物类型：抗 CD20 抗体

2018 年销售额：67.5 亿美元

2017 年销售额：72.98 亿美元

变化百分比：-7.5%

(销售额不包括 Biogen 的部分，因为该公司只公开了 Rituxan 与奥滨尤妥珠单抗 Gazyva 税前利润之和，并没有单独列出 Rituxan。Biogen 报告称，2018 年两种药物的税前利润为 14.32 亿美元，2017 年税前利润为 13.16 亿美元。)

7 Imbruvica (依鲁替尼)

艾伯维 (AbbVie) 以及强生 (J&J) 合作研发

药物类型：激酶抑制剂

2018 年销售额：62.05 亿美元 (AbbVie:35.90 亿美元, J&J:26.15 亿美元)

2017 年销售额：44.66 亿美元 (AbbVie:25.73 亿美元, J&J:18.93 亿美元)

变化百分比:38.9%

8 Neulasta/Peglasta (乙二醇化非格司亭)

由安进公司 (Amgen) 以及协和发酵麒麟公司 (KyowaHakkoKirin) 合作研发
药物类型:白细胞生长因子

2018 年销售额:46.84 亿美元 (Amgen:44.75 亿美元, KyowaHakkoKirin:2.09 亿美元)

2017 年销售额:47.16 亿美元 (Amgen:45.34 亿美元, KyowaHakkoKirin:1.82 亿美元)

变化百分比:-0.7%

9 Ibrance (帕博西尼)

由辉瑞公司 (Pfizer) 研发
药物类型:激酶抑制剂

2018 年销售额:41.18 亿美元

2017 年销售额:31.26 亿美元

变化百分比:16.3%

(辉瑞表示, 尽管销售额较去年同期有所增长, 但针对 2017 全年销售额的一次性价格调整对 Ibrance 的国际销售额产生了负面影响, 这与在某些欧洲发达国家市场最终敲定的偿付协议有关。)

10 Xtandi (恩杂鲁胺)

由安斯泰来制药集团 (AstellasPharma) 以及辉瑞公司 (Pfizer) 合作研发
药物类型:雄激素受体抑制剂

2018 年销售额:36.24 亿美元 (Astellas:29.25 亿美元, Pfizer:6.99 亿美元)

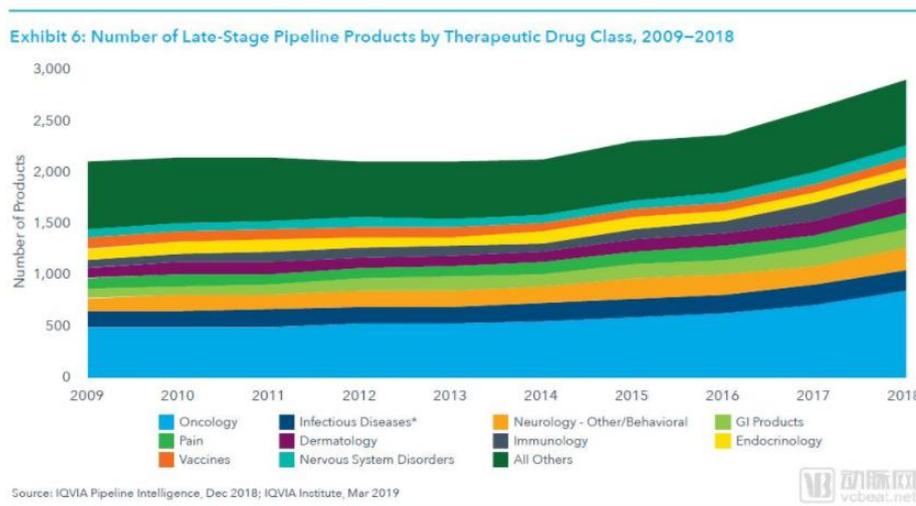
2017 年销售额:31.16 亿美元 (Astellas:25.26 亿美元, Pfizer:5.09 亿美元)

变化百分比:16.3%

全球药物研发管线趋势报告：肿瘤管线占比达 29%，初创企业 占据大半江山

2019年4月23日，整合信息技术与医疗服务供应商 IQVIA 发布了年度报告《药物研发变化格局，The Changing Landscape of Research and Development》，报告从创新力、药物增长驱动因素和临床试验生产力提升等角度，对全球在研药物进行梳理。动脉新医药 (biobeat1) 整理并编译了报告中临床药物管线发展的内容，旨在从全球药物管线聚焦的疾病、管线进度、在研企业、资本投入等的梳理中，探索全球药物管线的研发趋势。

在过去的四年里，临床后期管线数量稳步上升



2009年-2018年不同疾病领域的后期研发管线

我们把进入临床II期及其之后的管线定义为后期临床管线。2018年，后期临床管线数量达到2891个，比2017年上涨了11%，较2013年上涨39%，2013-2018年复合增长率约为7%。

肿瘤药物后期管线在2013-2018年间增长63%，占总后期管线增长的40%，到2018年，肿瘤产品管线占比达到29%。

神经类疾病或其他行为疾病主要包括脊髓性肌萎缩、认知障碍、失眠和癫痫等，这些疾病的药物管线占2018年总药物管线的8%，2013-2018年间，这类药物管线增长41%，仅2018年就新增33个新药管线。

在传染病领域，尽管2017年至2018年期间，部分管线研发失败，该领域的研究仍然非常活跃。在过去五年间，传染病药物后期管线增长了12%，占后期总管线的7%。

胃肠(GI)药物后期管线在过去五年增长了42%，占总后期管线的6%。该类管线的增长主要依赖非酒精性脂肪肝炎(NASH)后期管线的数量增长。目前，GI

后期管线中，NASH 药物总数为 32，罕见病药物克罗恩病有 12 种，溃疡性结肠炎有 19 种。

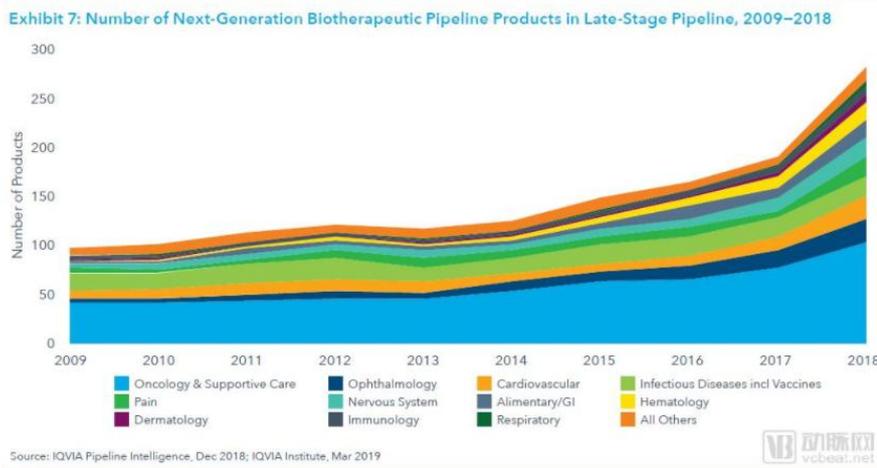
镇痛类药物在 2013-2018 年后期管线数量增长了 52%，其中，有 36 种是非麻醉性药物，这是因为阿片类药物危机以来，政府对阿片类药物实施了管控。

皮肤疾病后期管线自 2013 年以来增长了 61%，其中，有 19 种生物药用于治疗银屑病，这些药物既包括传统的药物糖皮质激素，也包括新型的靶向药物如修美乐。

在神经系统疾病后期管线中，有 47%与阿尔茨海默病相关，既有小分子药，也有生物药。

尽管临床后期的疫苗管线数量并没有增长，但在总管线中仍保持一定的份额。2018 年的疫苗后期管线数量较 2013 年下降了 4%，与 2017 年的数量相当。

生物治疗药物增长迅猛



2009-2018 年不同疾病领域下一代生物治疗药物管线数量

我们将下一代生物治疗药物 (NGB) 定义为细胞、基因和核苷酸药物，NGB 仅占后期研发管线的 10%，但自 2015 年以来，NGB 作为疾病治疗的新途径，近年来获得越来越多的关注和投资，管线数量从 2015 年的 120 个，上升到 2018 年底的 269 个，翻了一倍多。

目前 NGB 的最新发展是：近 80% 的 NGB 后期管线处于临床 II 期，2018 年有三个 NGB 上市，有望上市的 NGB 不到 20 个。

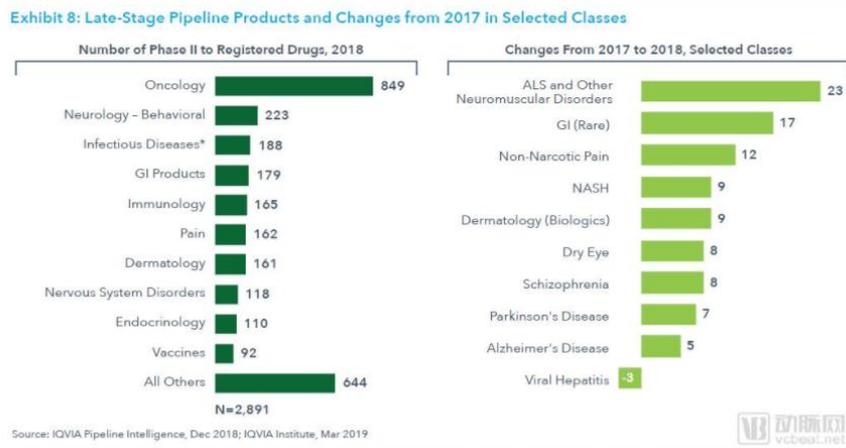
镇痛类药物涵盖了一系列基因靶向药物，其中包括成功上市的治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR) 的两种 RNAi 药物。

在 17 种血液疾病 NGBs 中，有 13 种是基因疗法，治疗领域包括血友病和地中海贫血；两种是基因编辑药物，其中一种基因编辑药物运用 CRISPR-Cas9 技术，治疗地中海贫血和镰状细胞性贫血。

神经系统疾病比如多发性硬化病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化病、阿尔茨海默病以及其他神经肌肉障碍疾病的 NGB 有 18 个，这个数字在 2009 年仅为 5 个。神经系统疾病 NGB 管线主要聚焦在帕金森病、阿尔兹海默病和脊髓性肌肉萎缩症上。

2018 年，肿瘤领域的 NGB 有 98 个，其次是眼科领域的 NGB（23 个），继首个眼科基因治疗药物 Luxturna 成功上市，全球药企也加快步伐，推进治疗视网膜色素变性和色盲领域的 NGB 研发。

临床后期阶段管线增长点主要来自细分领域特定疾病的管线增长



2017 年以来特定疾病领域后期研发管线数量变动图

2018 年临床后期阶段的药物共有 2891 种，其中肿瘤领域药物最多，有 849 种，较 2017 年上升了 138 种。

神经类药物管线主要涵盖有关行为健康的疾病，包括抑郁症、精神类疾病、多动症、药物成瘾以及药物依赖等疾病的治疗。这一系列管线也证明了阿片类药物带来的成瘾性危机。

2018 年，非麻醉性镇痛药仅增加了 9 种。当然，很大程度是由于政府对阿片类药物的管控。

肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 和其他肌肉骨骼类药物有 23 种，其中 7 种是 ALS, 4 种是亨廷顿氏舞蹈症。

尽管市场对新型抗生素和抗病毒的药物需求旺盛，但 2018 传染病药物管线较 2017 年有所降低。

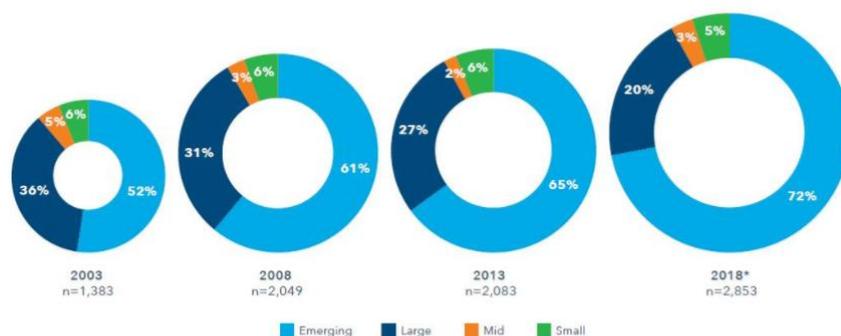
GI 管线既包括常规药物，如抗溃疡药，以及治疗罕见病的孤儿药物，针对特定病种的药物，如 NASH，这些管线数量也在持续增长。2018 年的 GI 管线中，有 18% 与 NASH 相关，较 2017 年的数字 14% 略有上升。NASH 的管线也反应了该药物仍供不应求，潜在的 NASH 疗法包括药物治疗、干细胞治疗和 RNAi 治疗。

皮肤科的管线越来越多，且管线更加专注于特定疾病。2018 年，皮肤科管线中有 14 种生物制品，数量是 2017 年的两倍，且管线也包含了生物仿制药。

病毒性肝炎的在研管线数量有所减少，可能的原因是近期该类药物已经部分上市。

新兴的生物制药公司现在占研发总管线的 70% 以上

Exhibit 9: Percent of Late-Stage Pipeline by Company Segment



Source: IQVIA Pipeline Intelligence, Apr 2018; IQVIA Institute, Mar 2019



按公司规模划分的后期管线百分比

IQVIA 首先对药企进行了分类，分成了大型制药公司、中型制药公司、小型制药公司和新兴生物制药公司。大型制药公司是指那些年销售额超过 100 亿美元的公司，而新兴生物制药公司，是指预计每年在研发上投入不到 2 亿美元，收入不到 5 亿美元的生物制药公司。

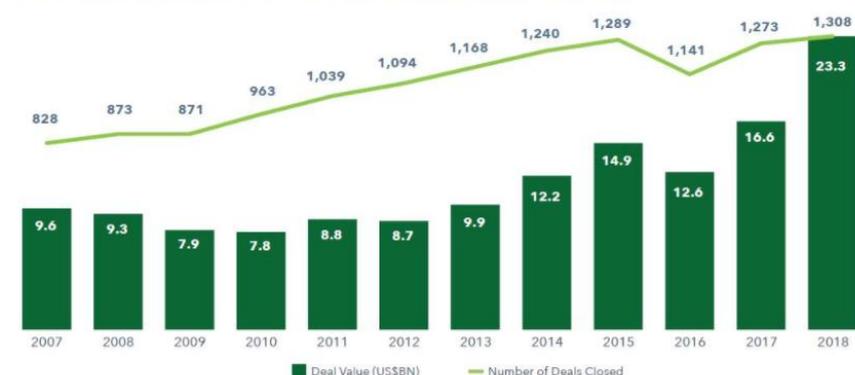
新兴生物制药公司研发管线占总数的比例，从 2008 年的 61%，提升到了 2018 年的 72%。10 年间，生物技术的蓬勃发展，催生了新兴生物制药公司的大量诞生，诸多新药也进入临床试验阶段。

而被挤占的份额就是大型制药公司的研发管线，10 年时间大型制药公司的研发管线从总比例的 31% 下降到 20%。

新兴生物制药公司的增长是由更小的新兴生物制药公司推动的，肿瘤和孤儿药物是增长最快的领域，其中最活跃的就是这些公司。并且，他们越来越不需要合作或被收购来开发他们的创新药物。虽然新兴生物制药公司的大部分资产在推出新产品之前就会被出售或许可，但 2018 年在美国推出的新药中，有 47% 是由新兴生物制药公司提供的。自 2013 年以来，新兴生物制药公司在研药物管线的绝对数量增加了 37%，不难预测，未来五年，这些公司的上市药物数量也将出现持续增长。

美国生命科学领域的风险投资活动交易额和交易数量持续上升

Exhibit 10: U.S. Venture Capital Deal Value in US\$Bn and Number of Deals Closed



Source: National Venture Capital Association. Accessed Dec 2018. Available from: <https://nvca.org/research/research-resources/>



美国风险投资交易额（单位：十亿美元）和成交数量

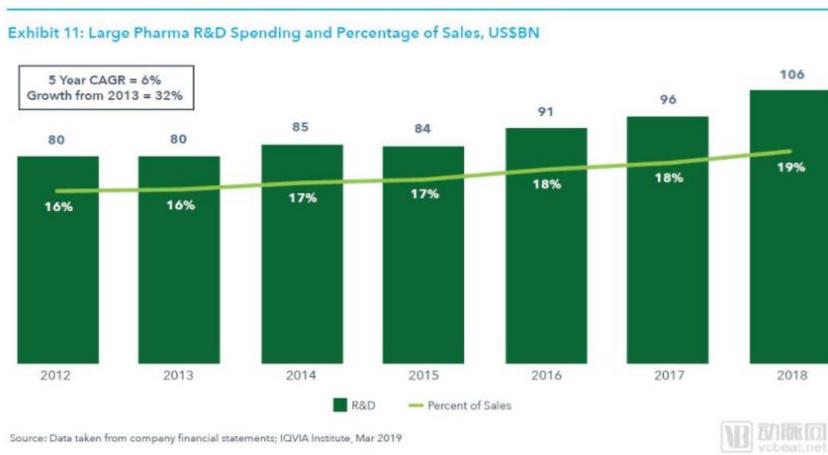
2018 年，美国完成了 1308 宗生命科学风险投资交易，总额超过 230 亿美元。生命科学领域的风险投资交易额在过去五年中急剧增长，五年复合年增长率为 19%。

这些对医疗创新的投资正在进入更广泛的疾病领域。

自 2007 年以来，风险投资交易一直在稳步增长，2016 年风险投资有所下降，部分原因是美国大选的不确定性。尽管 2016 年有所下降，但自那时以来，交易数量逐步反弹，并在 2018 年上升了 15%，达到峰值，2018 年的交易额比 2016 年翻了一番。

2018 年的增长部分是由于公开市场募股的强劲势头，包括第四季度的 10 大 IPO 中，有 7 家来自医疗行业。

2018 年，大型制药企业的研发支出首次超过 1000 亿美元



大型制药企业研发支出和销售额百分比（单位：十亿美元）

2018年，全球最大的15家制药企业的研发支出首次超过1000亿美元，在过去五年中增长了32%。大型制药企业报告的总开支从2013-2018年大幅增加，五年复合年增长率为6%。

同一时期，大型制药公司的研发占销售额的比例有所上升。2018年，研发占总销售额的19%，高于2013年的16%。

2018 全球测序行业 10 大巨头：Illumina 遥遥领先，赛默飞世尔第二

未来几年，NGS市场将以12.78%的复合年增长率增长，从去年的84.9亿美元增长到2025年的197亿美元

在成功实现1000美元测基因组的5年后，测序领域仍在努力将成本降至100美元，甚至低至10美元。

2018年测序公司中最接近100美元大关的是Veritas Genetics公司。去年11月，该公司将其myGenome Standard全基因组测序服务（包括对结果的解读）为全美前1000名客户提供了大幅折扣，比通常999美元价格下降80%。Veritas计划提供为期两天的优惠，但短短6个小时就吸引了1000名客户。Veritas的首席执行官Mirza Cifric在接受《连线》杂志采访时表示，“我们正在向医学界发出了一个明确的信号，即99美元测基因组将在3到5年内实现。可能有些人认为这还需要10年时间。”

然而，正如 GEN 在今年早些时候报道的那样，推动测序成本降低的竞争可能很快就会被另一种竞争所取代，即公司需要比拼整合更强大的数据解读工具、支持嵌入式应用程序和可耐受各种不利环境的能力。这将要求所有测序公司，尤其是排名前十的基因测序公司，在努力吸引客户的同时，不能只打价格战，特别是如果希望将业务扩展到研究实验室以外的临床中。

今年 3 月，Grand View Research 预测，未来几年，NGS 市场将以 12.78% 的复合年增长率增长，从去年的 84.9 亿美元增长到 2025 年的 197 亿美元，这不仅是因为临床应用的推动（例如将该技术应用于伴随诊断），还与向新兴国家扩张有关。

下面是 GEN 盘点的测序公司 TOP10，按收入排名：

10. Oxford Nanopore Technologies

2017 年收入： 1380 万英镑（合 1810 万美元）

Oxford Nanopore Technologies 在 2017 年的收入比 2016 年的 450 万英镑（590 万美元）高出三倍多。该公司在 2018 年期间还获得了两笔重大融资：2018 年 10 月份 Amgen 的 5000 万英镑（6560 万美元）股权投资，以及 2018 年 3 月完成的 1 亿英镑（1.312 亿美元）的融资。上个月，Clear Labs 同意将 Oxford Nanopore Technologies 的 GridION X5 DNA 测序技术整合到 Clear Safety NGS 平台，旨在为病原体和其他污染物进行食品安全检测。同样在 3 月份，Oxford Nanopore Technologies 的新 R10 纳米孔从内部使用发布到早期访问计划中，由此产生的反馈将影响该产品最终的大规模发布。

9. PacBio

2018 年收入： 7862.6 万美元

2 月 11 日，PacBio 最新公布了其年度收入，较去年同期的 9346.8 万美元下降了约 16%。PacBio 去年净亏损约 1 亿美元，高于 2017 年的 9,218.9 万美元。Illumina 公司将以 12 亿美元收购 PacBio，旨在通过 PacBio 的长读序列技术扩大其产品线，交易预计在 2019 年中完成。与此同时，PacBio 强调了对其单分子实时（SMRT®）测序技术的改进，包括启动了 SMRT Cell 8M 芯片和新平台 Sequel II 的早期试用计划，新一代的芯片将反应孔数量从 100 万提高到 800 万。

8. Macrogen

2018 年收入：1102.99 亿韩元(合 9706.6 万美元)

韩国测序公司 Macrogen 表示,在 2018 年年底,它位于其首尔总部和 Bundang 的 NGS 临床实验室和精准医学中心获得了美国临床实验室改进法案修正案(CLIA)认证。首席执行官 Kap-Seok Yang 于 12 月 20 日表示,“这为我们在全球医疗机构建立基因组大数据提供了优势。”去年,Macrogen 的这些实验室获得了美国病理学(CAP)认证,并比 2017 年增加了 8%的收入。3 月 19 日,Macrogen 与澳大利亚生物技术公司 Microba 合作,开发了一种鸟枪法宏基因组测序服务(shotgun metagenomics sequencing service),旨在分析肠道微生物组中的所有微生物,该服务从韩国开始,并扩展到包括美国在内的其他全球市场。

7. 金唯智 (Brooks Automation)

2018 财年收入：1.21 亿美元(截至 2018 年 9 月 30 日)

Brooks Automation 以约 4.5 亿美元现金收购了金唯智(GENEWIZ),交易于 2018 年 11 月 15 日完成。该公司收入从 2017 财年的 9100 万美元增长了约 33%,管理层预计本财年的收入将超过 1.4 亿美元。并购之后,该公司第一财季实现收入 3300 万美元,其中 1600 万美元归 Brooks Automation 所有。受 NGS 增长 30%和 Sanger 测序增长 15%的推动,这一增长率较去年同比增长了 20%。

6. QIAGEN

2018 年收入：1.4 亿美元

QIAGEN 在 2 月 5 日公布了 2018 年第四季度和全年的 NGS 销售情况,并承诺 2019 年的 NGS 销售额将达到 1.9 亿美元,增长 36%。去年,QIAGEN 推出了 QIAseq TMB Panel,旨在预测患者对免疫肿瘤药物的反应,以及 QIAseq FastSelect RNA Removal Kit,该试剂盒旨在更快、更简单地 RNA 测序准备文库。首席执行官 Peer M. Schatz 在公司 2018 年第四季度电话会议上告诉分析师,“我们全自动二代测序系统 GeneReader NGS,为临床检测提供了经济、优化的 NGS 自动化选择,2018 年的销售增长也证明了这一点。”

5. 10x Genomics

2018 年收入：1.46 亿美元

10x Genomics 显示,该公司收入同比增长最快,较 2017 年的 7100 万美元增长了一倍。今年 1 月份,10x Genomics 宣布了其 D 轮融资 3500 万美元,使其

总资本增加至 2.43 亿美元。Meritech Capital Partners 领投该轮融资，富达和富国银行参与其中。10x Genomics 通过推出六种新的主要产品和收购两家公司来扩大业务规模。该公司于 2018 年 8 月收购了表观遗传学公司 Epinomics，两个月后收购了空间基因组学技术开发商 Spatial Transcriptomics。

4. 安捷伦科技

2018 年收入：约 2.5 亿美元

安捷伦表示，NGS 相关的业务 2018 年年收入达到约 2.5 亿美元。这占了安捷伦诊断和基因组集团（DGG）2018 年收入（9.43 亿美元）的 26.5%。去年，安捷伦在高增长市场中确定了基于 NGS 的临床肿瘤学，其中 DGG 在这些市场中处于领先地位。安捷伦总裁兼首席执行官 Mike McMullen 2 月 20 日向分析师报告第一季度财报结果时表示，“我们 NGS 相关业务在本季度再次实现了两位数增长。”

3. 华大基因（BGI Genomics）

2017 年 Q4 和 2018 年 Q1-Q3 收入：24.63 亿元（3.66348 亿美元）。

BGI Genomics 计划将在 4 月 25 日之前公布 2018 年全年业绩，但该公司最近四个季度的业绩显示，较 2017 年的 20.95 亿元（3.116.07 亿美元）增长近 18%。BGI Genomics 表示，公司每年进行超过 100 万次无细胞 DNA 检测。在美国，BGI Genomics 提供人类全基因组测序，起价 600 美元。3 月 11 日，BGI Genomics 披露了计划将 Natera 的 Signatera molecular residual disease (MRD) 检测在中国商业化，并通过一项 5000 万美元的合作，在 BGI 测序仪器的特定市场开展生殖健康检测。

2. 赛默飞世尔科技（Thermo Fisher Scientific）

2017 年收入：“略低于” 4.1836 亿美元

Thermo Fisher Scientific 没有提供去年以来关于 NGS 业务收入的最新数据。该公司首席执行官 Marc N. Casper 对分析师表示，NGS 业务“仅占我们收入的不到 2%”。或许这一比例可能更高，因为该公司在 2018 年 1 月推出了 NGS 仪器的台式系列，即 Ion GeneStudio S5。Thermo Fisher 将 NGS 纳入其生命科学解决方案部门，该部门在 2018 年占该公司 243.58 亿美元总收入的 62.69 亿美元。Thermo Fisher 表示，临床 NGS 测序是生命科学解决方案第四季度增长的关键。

键驱动力之一，其他两项主要业务是生物生产和生物科学。

1. Illumina

2018 年收入：33.33 亿美元

Illumina 首席执行官 Francis deSouza 在年初 JPM 大会上告诉分析师，公司将继续努力把测序成本降低到 100 美元，但并未透露具体的时间。Illumina 认为，其仪器在临床环境，研究和应用市场中更广泛地使用助推了营收的增长：收入比 2017 年增长了 21%。Illumina vp 兼首席科学家 David Bentley 近日透露，一旦完成验证工作，公司计划今年将在英国的 100,000 Genomes 项目中从其 HiSeq 测序仪转变为其顶级的 NovaSeq 测序仪。

从海外仿制药的市场格局看国内仿制药发展趋势

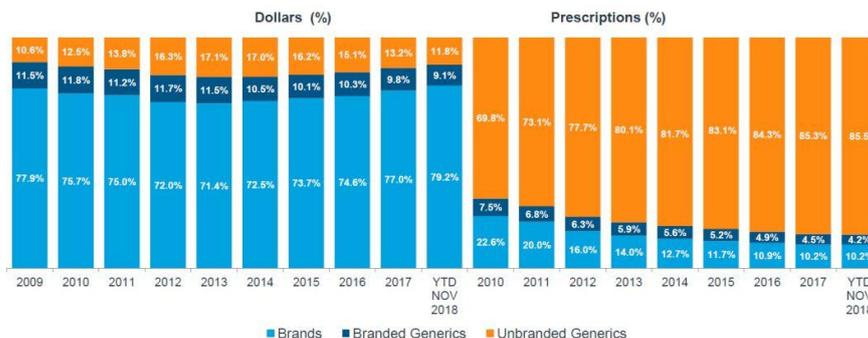
近日，IQVIA 发布了 2018 年度《仿制药及生物类似物的趋势、问题及展望》的报告。本文根据这份报告并结合其他资料和数据，描述国外仿制药市场的状态，并探讨国内仿制药市场的发展趋势。

一、仿制药以极小的开支解决了绝大多数临床用药需求

下图显示了美国市场仿制药在处方量和销售额上的占比：截止 2018 年 11 月份，无品牌仿制药(Unbranded Generics)的处方量在全部处方中的占比为 85.5%，但仅占销售额的 11.8%。这个数据甚至比 2017 年更为极端，2017 年无品牌仿制药的处方量占比是 85.3%，销售额占比是 13.2%；如果把时间提前到 2011 年，无品牌仿制药的处方量和销售额占比分别是 69.8%和 12.5%。可以说，仿制药以略多于一成的支出，解决了超过八成的临床用药需求。

85.5% of prescriptions are dispensed as unbranded generics

Unbranded and branded generics account for 20.8% of spending year to date



Source: IQVIA, National Sales Perspectives, National Prescription Audit, January 2019
Note: numbers may not add exactly to 100% due to rounding

二、仿制药价格极其低廉，为全社会节省了巨量开支

美国的仿制药价格在持续下跌，实际数据也证明了这一点。美国仿制药协会的报告提供了仿制药的价格指数图，非常清楚地显示了这一趋势：当药品专利到期后，仿制药企业涌入，带来了激烈的竞争，从而使这些药品的价格大幅下降，许多品种甚至降价超过 95%，变得非常低廉。例如下表中临床使用量巨大的阿托伐他汀、奥美拉唑、氨氯地平等品种，它们的价格下降了 97% 甚至 99%，为全社会节省了巨量的医药费用。正因如此，仿制药为美国节省了数千亿美元的药品费用开支。与十多年前相比，仿制药最初上市时的定价更低，而且降价速度和降价幅度都更大，这给了仿制药企业巨大的经营压力。

三、美国的仿制药市场高度集中

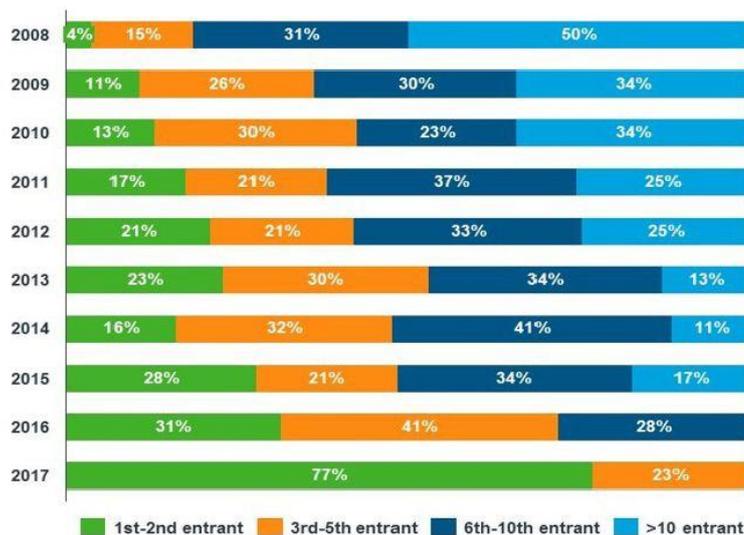
由于仿制药利润空间较小，对企业的经营能力要求较高。经过多年的竞争后，在成本、效率、销售、并购、法律等方面有优势的企业控制着绝大多数市场份额。根据 IQVIA 的数据，美国仿制药市场中，不计算折扣时，前十大药企占据 52.3% 的市场份额，前二十大药企则占据了 72.7% 的市场份额。

| Rank | Corporation | Non-Discounted Spend (US\$) | |
|---------------|----------------|-----------------------------|------------------|
| | | MAT NOV 2018 Total (BNs) | Market Share (%) |
| 1 | TEVA | \$6.4 | 11.5% |
| 2 | MYLAN LABS | \$5.6 | 10.0% |
| 3 | SANDOZ | \$3.8 | 6.8% |
| 4 | AMNEAL | \$2.8 | 4.9% |
| 5 | ENDO | \$2.2 | 4.0% |
| 6 | GREENSTONE | \$2.0 | 3.5% |
| 7 | SUN PHARMA | \$1.7 | 3.0% |
| 8 | HIKMA | \$1.7 | 3.0% |
| 9 | LUPIN | \$1.6 | 2.9% |
| 10 | FRESENIUS KABI | \$1.4 | 2.5% |
| TOP 10 | | \$29.2 | 52.3% |

| Rank | Corporation | Non-Discounted Spend (US\$) | |
|---------------|-------------|-----------------------------|------------------|
| | | MAT NOV 2018 Total (BNs) | Market Share (%) |
| 11 | ZYDUS | \$1.4 | 2.5% |
| 12 | DR REDDY | \$1.3 | 2.4% |
| 13 | PERRIGO | \$1.3 | 2.3% |
| 14 | PRASCO LABS | \$1.3 | 2.3% |
| 15 | APOTEX | \$1.2 | 2.1% |
| 16 | AUROBINDO | \$1.1 | 2.0% |
| 17 | ALVOGEN | \$1.0 | 1.8% |
| 18 | VALEANT | \$1.0 | 1.8% |
| 19 | GRIFOLS | \$1.0 | 1.7% |
| 20 | LANNETT | \$0.8 | 1.5% |
| TOP 20 | | \$40.6 | 72.7% |

印度药企在美国市场表现良好，这与印度药企有能力更早获得 FDA 的批准有关。从历年批准的仿制药数据看，印度药企可以斩获在一半左右的新获批仿制药，甚至抢得首仿。而上文的图表也清晰地说明了，越早上市，药价越高，因此能够赚得更丰厚的利润：

Figure: Order of Market Entry for Indian Players



Note - Companies entering in the same month have been ranked equally
Source: IQVIA MIDAS Data

不过，国内企业通过收购当地企业，并对接国内资源，也取得了一定的成绩。例如 Solco Healthcare 在 2018 年也取得了较高的增速：

Top 10 Corporations by Unbranded Generic Non-Discounted Spend and Unbranded Generic Unadjusted Script Growth (MAT NOV 2018)

| Non-Discounted Spend (US\$) | | | | Unadjusted Rx | | | |
|-----------------------------|------------------|-------------------------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------------------|----------------|
| Rank | Corporation | MAT NOV 2018 Abs Growth (MNs) | Growth (YoY Δ) | Rank | Corporation | MAT NOV 2018 Abs Growth (MNs) | Growth (YoY Δ) |
| 1 | GRIFOLS | \$510.6 | 110.6% | 1 | SOLCO HEALTHCARE | 33.0 | 56.0% |
| 2 | ZYDUS | \$370.7 | 36.4% | 2 | ACCORD HEALTHCARE | 32.2 | 36.8% |
| 3 | TRIGEN LABS | \$199.8 | 68.9% | 3 | ASCEND LABS | 30.3 | 79.1% |
| 4 | SHIRE | \$163.3 | 517.9% | 4 | LUPIN | 27.6 | 14.0% |
| 5 | TORRENT | \$130.9 | 54.4% | 5 | AUROBINDO | 27.1 | 13.3% |
| 6 | ASCEND LABS | \$130.6 | 58.9% | 6 | TORRENT | 23.5 | 46.6% |
| 7 | ALVOGEN | \$126.5 | 14.0% | 7 | UNICHEM | 21.9 | 56.8% |
| 8 | HIKMA | \$118.9 | 7.7% | 8 | LEGACY PHARM PKG | 17.3 | 25.4% |
| 9 | CIPLA | \$117.9 | 28.7% | 9 | ALEMBIC | 13.7 | 172.0% |
| 10 | SOLCO HEALTHCARE | \$113.7 | 74.6% | 10 | LANNETT COMP | 13.5 | 23.8% |
| TOP 10 | | \$1,982.8 | 37.5% | TOP 10 | | 240.2 | 29.8% |

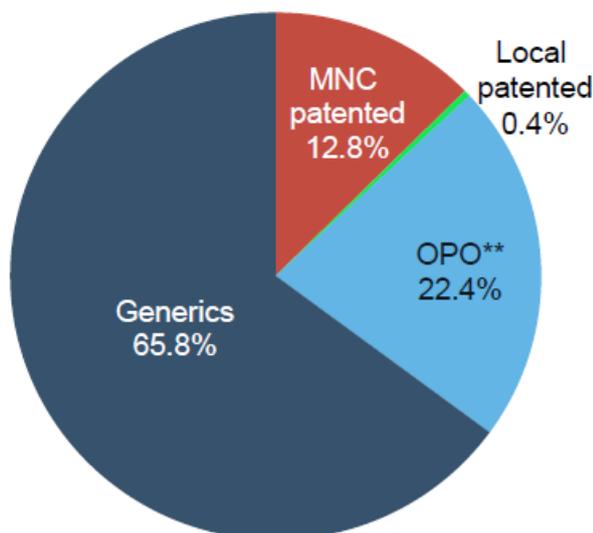
Source: IQVIA, National Sales Perspectives, January 2019



四、中国仿制药市场趋势

目前，中国的化药市场中，仿制药和专利过期的原研药仍占据绝大部分市场份额，这与美国市场形成了鲜明对比。

2017 China Western Medicine Market



Source: IQVIA data (hospital channel) and McKinsey Report. *IQVIA 3Q2018 MAT USD / RMB=6.7812 :1. OPO: Off Patent Originator; MNC: Multi-national Corporations

图中的“OPO”指专利过期的原研药。由上图计算，2017年仿制药和专利过期的原研药占据了国内化药市场88.2%的市场份额，这一数字也是国内医药市场发展程度较低的体现。由于国内仿制药质量参差不齐，质量较优的仿制药往往能在医保招标中高价中标；而随着一致性评价的开展，仿制药的质量得以提升，

国内动态

国内药物市场蓝海-自身免疫的药王

自身免疫市场成绩近年来节节攀升，增长迅速，潜力巨大，重磅药物频出。阿达木单抗继续领跑全球药物销售榜头名，延续了自己七冠王的辉煌。近两百亿美元的销售额前无古人，后无药难以企及。

TNF- α 抑制剂适应症横跨自身免疫十几个亚病种，在阿达木单抗引领下，当仁不让成为了自身免疫市场上的王者。2018 年五款 TNF α 单抗合计销售为 380 亿美元，不过专利到期、非 TNF α 单抗的强势崛起，TNF α 单抗内忧外患，尽显疲态。

依那西普和英夫利昔单抗已经有仿制药上市，强如阿达木单抗的重磅药在专利阻击战不免心力交瘁，欧洲市场业绩开始节节败退。

本文以自身免疫市场整体竞争、国内生物类似药的进展来简单分析国内自身免疫市场的走向。

市场：艾伯维研发的修美乐（阿达木单抗）是全球首个获批的全人源抗肿瘤坏死因子（TNF- α ）单抗，对类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、克罗恩氏病等多种自身免疫性疾病都显示出显著的疗效，迅速取代了糖皮质激素、非甾体抗炎药成为了临床的首选。凭借临床的优势，阿达木单抗已经拿下了 17 个自身免疫疾病适应症，自 2012 年以 92.65 亿美元销售额首次问鼎全球药品冠军后，就一直保持着高速增长的速度。2018 年更是拿下了 199.36 亿美元的成绩，比肿瘤市场最火爆的 Opdivo、Keytruda 销量总和还多了五十亿美元，市场号召力无出其右。

竞争：随着 IL-6 单抗、JAK 抑制剂、IL12、23 单抗、IL-17A 单抗等重磅药物在自身免疫市场的强势崛起，慢慢打破了 TNF- α 单抗一支独大的现状。而且这些药物增长迅猛，都颇具重磅药的气质。17 年非 TNF- α 抑制剂市场占比为 26.1%，预计到 2022 年有望达到 35-40%左右的水平。我们以自身免疫市场最常见的类风湿性关节炎（RA）、银屑病为例来看 TNF- α 单抗面临的竞争问题。

RA 市场中，TNF- α 抑制剂的主要特点是起效快、抑制骨破坏的作用明显、

患者总体耐受性好。不过大多抗 TNF- α 药物须与甲氨蝶呤联用才能获得更好的疗效，但部分患者对甲氨蝶呤却不耐受，不能显著改善患者症状。罗氏的 IL-6 单抗（托珠单抗）不需要联合甲氨蝶呤，可用于治疗一种或更多 TNF- α 拮抗剂治疗反应不佳的中度至严重-类风湿性关节炎成年患者，弥补了 TNF- α 抑制剂上述问题的空缺。而 RA 冉冉升起的小分子 JAK 抑制剂无疑又给了 TNF- α 抑制剂当头一棒。相比于 TNF- α 抑制剂的静脉给药，JAK 抑制剂最大的优势在于患者依从性高，价格上也更有优势。第二个 JAK 抑制剂巴瑞克替尼更是在头对头临床研究中打败阿达木单抗，成为了 RA 不容忽视的重磅药物。

而在银屑病市场中，TNF- α 抑制剂相比于众多白介素抑制剂临床疗效不占优。伴随着 IL12、23 单抗（乌司奴单抗）、IL-17A 单抗（苏金单抗）、IL-23 单抗（guselkumab）的相继上市，TNF- α 抑制剂无疑已经难以维持在银屑病的优势。庞大的自身免疫市场上暗潮汹涌，即使贵为药王的阿达木单抗在面临重磅迭出的后辈，也只能无奈：人生易老天难老。

专利：如果说上述药物的上市带来的是挑战，而专利的到期无疑是 TNF- α 抑制剂市场衰退的征兆。依那西普与英夫利昔单抗在生物类似物上市后，市场业绩接连下跌，不复当年之勇，未来三年内会陆续推出全球药物 TOP10 的争夺。虽然阿达木单抗也受制于专利到期。艾伯维公司一方面通过申请新的专利用途，延长专利保护期的长度，一方面和其他类似物竞品公司周旋（专利诉讼、合作等），在最主要的美国市场，直到 2023 年才有阿达木单抗的类似药上市。不过修美乐在欧洲、亚洲的化合物专利已经到期，目前欧洲市场已有多款生物类似药上市，修美乐被迫下调价格。受欧洲市场影响，修美乐销售增长率由 2017 年的 14.6% 下滑至 2018 年的 8.2%。

国内市场：相比于在全球市场的大杀四方、疯狂吸金，TNF- α 抑制剂在中国市场销售数据惨淡，乏善可陈。修美乐、依那西普、英夫利昔单抗都只拿下几亿人民币的成绩，市场推广接连受挫。而这里面最主要的原因是 TNF- α 抑制剂价格高昂，相比于国内低廉的非甾体抗炎药、糖皮质激素治疗方案，修美乐每个月的费用是前者的百倍。2018 年修美乐单支价格主要为 7600 元，按两周一剂的用量来计算，患者每年用药费用高达 20 万元。其次是国内获批适应症相比于国外

更少。修美乐自 2010 年在国内上市后至今仅获批了 3 个适应症：类风湿关节炎、强直性脊柱炎、成年中重度慢性斑块状银屑病。

国内 TNF- α 抑制剂在自身免疫市场销售额占比不超过 10%，考虑到修美乐等 TNF- α 抑制剂高昂的价格，TNF- α 抑制剂临床使用恐怕更要大打折扣。而随着国内众多药企生物类似物的报批，TNF- α 抑制剂有望进入医保目录中，国内百亿自身免疫市场容量得以释放。

百亿市场规模，生物单抗技术的迅猛发展，吸引着国内众多药企（三生国建、信达、复宏汉霖等）前赴后继的涌入抗体领域，这为 TNF- α 抑制剂后续进入医保目录奠定了基础。目前，国内对于阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗、利妥昔单抗的生物仿制都已经进入了晚期阶段。三生国建的依那西普已经上市，占据了国内 80-90% 的依那西普市场，复宏汉霖的利妥昔单抗 2019 年获批上市，用于非霍奇性淋巴瘤三个适应症的治疗，暂时没有获批 RA 等自身免疫适应症。

而对于全球药王——修美乐的仿制，国内申报更是进入了白热化的阶段。其中，百奥泰、海正药业、信达生物、复星医药（复宏汉霖）相继提交的阿达木单抗注射液上市申请，均已获 CDE 受理，而百奥泰的生物类似物是进展最为迅速的有望在今年获批上市，或许国内自身免疫的生物治疗浪潮也会随着而来，湍流不息。

MAH 制度对医药研发外包行业有何影响？

MAH 制度的核心是将药品上市许可与药品生产许可分离，让医药市场各要素灵活流动，对医药研发外包（CRO）的影响尤为显著。

一、MAH 制度的特点

药品上市许可持有人（MAH）制度是国际较为通行的药品上市、审批制度，是一项与世界接轨的制度，在一定程度上可以缓解“捆绑”管理模式下出现的问题，从源头上抑制制药企业的低水平重复建设，提高新药研发的积极性，促进委托生产的发展，推进我国医药产业快速发展。

图 1 MAH 制度核心流程

MAH 制度核心是将药品上市许可与药品生产许可分离，允许药品生产企业、研发机构或科研人员成为独立的药品上市许可持有人（药品上市许可证明文件的

持有者), 有权自行或委托其他药品生产企业生产药品, 并对生产、销售的药品质量承担主要法律责任。

MAH 实施效果显著, 截至 2018 年 11 月 13 日, 在医药研发最为活跃的上海市, 共受理 43 家申请人申报的 114 件 MAH 试点申请 (68 个品种), 其中 30 个一类创新药。浦东 35 家企业申报了 54 个品种, 31 家企业 46 个品种来自张江。据悉, 国家每批准的 3 个一类新药中, 就有 1 个来自张江。

二、CRO 的特点

生物医药研发外包 (CRO) 企业通常由熟悉药物研发过程和注册法律法规的专业化人才组成, 具备规范的服务流程, 在一定区域内拥有合作网络, 可以在较短的时间内完成客户所需的专业化研究服务, 来降低医药企业新药研发的风险。

CRO 企业处于医药研发产业链的核心地位

CRO 是药物研发产业链不可或缺的环节, 特点是专业化和高效率, 有利于提高医药企业资源集中度, 形成企业内部的规模优势。经过十几年的发展, CRO 服务领域基本覆盖了研发的各阶段和领域, 成为全球制药企降低药物研发成本、缩短药物研发周期、实现药物快速上市的重要途径。

三、MAH 对 CRO 行业的影响

MAH 制度最大意义在于让医药市场要素灵活的流动, 通过委托授权其他生产企业生产或销售经营企业来进行销售。这是一场触及药品权利持有本质的变革, MAH 制度的出台将使得药品核心权益所属在法律层面得以进一步明确, 未来中国医药生态环境下研发、生产和销售等各领域企业生产关系与市场结构的巨大变化。

由于 MAH 实现了所有权和生产的分离, 大大的激发了研发人员的积极性, 对医药研发外包 (CRO) 的影响尤为显著, 主要有如下几点:

1、有效避免卖青苗, 鼓励药物创新、调动药品研发机构和科研人员研究的积极性, 加速新药投入市场的速度, 从而加速 CRO 行业发展。

MAH 意味着科研人员和院所可以在没有 GMP 工厂的情况下持有药证, 有利于创新和资源优化。鼓励研发机构和科研人员从事药物创新, 取得药品上市许可, 将改变原有制度下科研人员只能通过技术转让、隐名持股获得短期利益或者隐名利益的尴尬局面, 有效激发市场活力。

同时, 研发企业和科研人员可持有药品批准文号分别委托药品生产企业和药

品经营企业生产、销售，直接获得收益，形成稳定的投资关系和较好的投资回报预期，这极大地调动了研发机构和科研人员药物研发创新的积极性，有助于加快提升我国药品产业的国际创新力和竞争力。

此外，能节省大量新建生产线的费用，这也是以研发能力为核心的创新药企最看重的因素之一。

2、实现所有权和生产的分离，加速本身具备研发能力但不具备生产能力的 CRO 企业从研发外包服务商转型为专业医药研发机构/制药企业。

CRO 企业对药品研发、审批、上市全流程比较熟悉，也有相关的技术实力和行业资源，有可能通过自主研发获得产品批文，进而利用 MAH 制度委托 CMO 企业进行生产、借助 CSO 企业进行销售，实现 CRO、CMO、CSO 有机串联。

通过这种方式介入药物研发的 CRO 企业，很可能往药厂方向转型，从服务商转型为专业医药研发机构/制药企业，以完善商业模式，增加企业盈利可能性。部分原从事老三类批件转让的 CRO 企业，积累了大量的药物开发经验，由于老三类化药失去新药的政策红利，开始逐步向 CRO 药厂转型。

最初就立志于新药研发的企业在新产品未上市获取收入前，主要通过提供 CRO 服务赚取部分收入，以弥补企业开支成本。在 MAH 制度下，CRO 企业将完全自主拥有品种权益，相应也承担较大的产品开发、生产和销售的风险。

3、自主创新能力将日益成为 CRO 企业的核心竞争力。

该制度对致力于医药研发服务的 CRO 企业提出了更高要求，同时提供了千载难逢的发展契机，真正具有创新能力和创新产品的 CRO 企业将是本次新政的最大受益者，也将带动整体医药行业创新的大发展。发展型企业将逐渐壮大，组建质量管理部，对产品从研发设计、到放大转移、到生产和到流通各环节的质量负责。

4、MAH 增加 CRO 企业的选择性多样性

MAH 制度实施使得具备研发实力的 CRO 企业品种的开发策略更加丰富，企业会根据品种情况，进行独立开发，在研发阶段寻找合作伙伴或考虑出让知识产权使用权。

5、MAH 将提高 CRO 行业的集中度和医药研发行业的资源配置，纵向一体化综合性 CRO 将更具竞争优势。

MAH 实现了所有权和生产的分离后，CRO 业务纵向一体化趋势明显加速。能

够提供一站式全流程服务的纵向一体化 CRO 企业抗风险能力较强，同时可以抓住多种有利时机，更能赢得客户信赖。打造完整的研发产业服务链既能满足研发服务日益增长的需求，也能提升一体化 CRO 企业竞争力和盈利能力。

6、MAH 将加速形成 CRO 一站式服务

MAH 让擅长药物研发的 CRO 企业可以申请成为持有人，进行药品生产，也可以通过并购重组可以补充生产短板，向上下游延伸，为客户提供涵盖研发全产业链的一站式服务，提高自身服务能力和客户黏性。各纵向一体化较强的 CRO 企业也会倾向于 CRO 链上下游强强合作为客户提供全链一站式服务。

四、小结

MAH 制度的核心是将药品上市许可与药品生产许可分离，让医药市场各要素灵活流动，其对 CRO 的主要影响有以下三点：

(1) 将加速新药投入市场的速度，加速 CRO 行业发展，使得 CRO 企业品种开发策略更加丰富：可以独立开发、在研发阶段就寻找合作伙伴和考虑出让知识产权使用权。

(2) CRO 企业可以通过自主研发获得产品批文，从研发外包服务商转型为专业医药研发机构/制药企业。还可以利用 MAH 制度委托 CMO 企业进行生产、借助 CSO 企业进行销售，实现 CRO、CMO、CSO 有机串联。

(3) MAH 将提高 CRO 行业集中度，有利于医药研发产业结构的调整和资源配置，提高集中度，纵向一体化综合性 CRO 将更具竞争优势，通过并购重组加速 CRO 一站式服务的兴起。

MAH 制度可提高研发人员的积极性，CRO 企业的选择更灵活，商业模式也更加多样。实施 MAH 将加速 CRO 行业各要素的整合，提高整个行业的竞争力。

由于 MAH 仍处于试点期，各试点省份对于相关政策的理解和处理有所差别，给 MAH 试点跨区企业实际运作带来一定的困扰，急需建立跨地区 MAH 监管协作机制。目前各地都在积极探索如何做到主体责任明晰，控制药品质量风险，建立药品质量保险制度，MAH 对 CRO 的影响也有待市场进一步检验。

从 4+7 带量采购+医保中看原研药企的生存策略

近日，原研药在各地降价的消息陆续传来。诺华甲磺酸伊马替尼片 (0.1g*60

片) 在多地下调价格, 从 9998 元/盒降为 7182 元/盒, 降幅达 28%; 西安杨森制药的卡格列净片与上海勃林格殷格翰药业的恩格列净片在辽宁主动申请降价, 降价幅度在 40%左右. 原研药纷纷降价背后, 少不了这些政策的影响。

4+7 带量采购+医保 原研药企嗅到了生存危机

最近一段时间, 原研药降价趋势明显, 其中最引人瞩目的当属诺华原研的甲磺酸伊马替尼片(格列卫), 作为《我不是药神》中“格列宁”的原型, 格列卫已经在包括上海、陕西、辽宁、云南、甘肃、安徽、海南、黑龙江等地下调价格, 格列卫 0.1g*60 片规格由 9998 元/盒降为 7182 元/盒。

导致其大面积的降价原因之一就是 4+7 带量采购了。

据了解, 4+7 带量采购 25 个中选品种中, 国产仿制药甲磺酸伊马替尼片入围, 由江苏豪森生产, 价格为 623.82 元/盒。这款包装规格为 100mg*60 片, 也在医保范围内。按照医保报销平均值 60%计算, 每 60 粒的价格在 374 元左右。这样算下来, 比印度生产的 120 粒售价为 900 元~1000 元的仿制药还便宜。

Insight 数据库显示, 甲磺酸伊马替尼片国内获批上市的企业 4 家, 诺华、豪森、正大天晴和石药欧意。其中, 诺华制药的格列卫所占份额高达 80.29%。江苏豪森制药的昕维市场份额为 10.97%, 剩下的市场则被正大天晴的格尼可和石药欧意的诺利宁瓜分。近几年伊马替尼销售额呈快速增长态势, 2017 年样本医院销售额达 7.03 亿元, 同比增长 14.45%, 增速有提升态势。

诺华原研药格列卫已过专利期, 国内除已经上市的仿制药企业外, 当前深圳信立泰、齐鲁、南京优科等多个企业, 皆已完成 BE 临床试验。随着更多的国产仿制药获批上市, 以及 4+7 带量采购的扩大, 可以预见的是格列卫的用药市场将会迎来大洗牌。

他们在向医保目录抛出“橄榄枝”

从上可知, 药品的市场份额除了受 4+7 带量采购的影响, 还将深深受医保目录的影响。

3 月 13 日, 国家医保局宣布今年将调整医保目录的消息, 并且优先考虑国家基本药物、慢性病用药等。十三届全国人大二次会议期间, 国务院总理李克强在会见中外记者并答记者问时也表示, 今年要把高血压、糖尿病慢性病患者用药的 50%纳入报销。

在政策利好情况下，为了获得更多的用药市场，分析人士指出部分该药品领域的药企已经开始在采取行动。

4月2日，辽宁省药品和医用耗材集中采购网发布公告称，西安杨森制药的卡格列净片（怡可安）与上海勃林格殷格翰药业的恩格列净片（欧唐静）在辽宁主动申请降价。公告显示，西安杨森制药有限公司生产（投标）的卡格列净片（流水号：221398，规格：100mgX10片/盒）由原来159.60元/盒调整到96.00元/盒；上海勃林格殷格翰药业有限公司生产（投标）的恩格列净片（流水号：221333，规格：100mgX10片/盒）由原来165.17元/盒调整到97.50元/盒。

卡格列净片和恩格列净片均为钠-葡萄糖协同转运蛋白2（SGLT2）抑制剂类药物，是近年来全球范围内糖尿病药物市场的重磅产品。据E药经理人观察，这两款药不属于4+7中标品种，也不属于被列入专项集采的抗癌药，市场上也没有参与竞争的仿制药品，此次降价幅度在40%左右，极有可能是在为进入医保目录做准备。因为，医保目录调整原则中就有提到是临床需求量大的品种，并且药价是医保可以承受的。

药品管理法（修订草案）正式公布

全国人民代表大会宪法和法律委员会关于《中华人民共和国药品管理法（修正草案）》修改情况的汇报

常委会第六次会议对药品管理法（修正草案）进行了初次审议。会后，法制工作委员会将修正草案印发各省（区、市）人大、立法联系点和中央有关单位等征求意见，在中国人大网公布草案全文，公开征求社会公众意见；到北京、天津、重庆、河北等地调研，实地了解药品专业技术机构、药品上市许可持有人和生产经营企业、医疗机构情况；宪法和法律委员会、教育科学文化卫生委员会和法制工作委员会召开座谈会，听取部分全国人大代表、中央有关部门、药品专业技术机构、高等院校及相关专家、药品上市许可持有人和生产经营企业、医疗机构等各方面的意见；并就修正草案中的主要问题，与有关部门交换意见，共同研究。宪法和法律委员会于3月28日召开会议，根据常委会组成人员的审议意见和各方面意见，对修正草案进行了逐条审议。教育科学文化卫生委员会、司法部、国家卫生健康委员会、市场监督管理总局、国家药品监督管理局的有关负责同志列

席了会议。4月12日，宪法和法律委员会召开会议，再次进行了审议。现将药品管理法（修正草案）主要问题的修改情况汇报如下：

一、有的常委委员、部门、专家和社会公众提出，药品管理法自2001年修订后，没有进行大的修改，修正草案主要是对实行药品上市许可持有人制度等作出规定，其他有些规定也应根据药品行业发展和监管需要进一步修改完善。**建议将药品领域改革成果和行之有效的做法上升为法律，按照药品全过程、全链条管理要求完善有关规定，对存在的突出问题及时予以规范，将修正草案改为修订草案。**同时，要处理好与正在制定的疫苗管理法的关系。宪法和法律委员会经研究，建议采用修订方式对药品管理法进行修改，按照药品研制与注册、药品生产、药品经营、药剂管理、上市后管理等环节调整结构，**并将有些涉及疫苗管理的内容纳入疫苗管理法。**

二、有的常委委员、地方和专家提出，应当在总则中体现药品管理的基本要求。宪法和法律委员会经研究，建议增加规定：**药品管理应当以人民健康为中心，建立科学、严格的监督管理制度，全面提升药品质量，保障用药安全、有效、可及。**（修订草案第三条）

三、有的常委委员、部门、专家和社会公众提出，药品管理工作需要各方面共同参与、齐抓共管、形成合力，建议增加有关社会共治的内容。宪法和法律委员会经研究，建议增加规定：一是各级政府、新闻媒体应当加强药品安全的宣传教育和知识普及工作。二是发挥药品行业协会作用，加强行业自律。三是对在药品研制、生产、经营、使用和监督管理活动中做出重大贡献的单位和个人给予表彰、奖励。（修订草案第十二条、第十三条、第十四条）

四、有的常委委员、部门和社会公众提出，应当有针对性地鼓励新药研制；临床试验是药品研制的关键环节，应当对伦理审查、保障受试者合法权益、适当扩大受试者范围作出规定。宪法和法律委员会经研究，建议增加规定：**一是支持以临床价值为导向的药物创新研究。二是开展药物临床试验应当符合伦理原则，明确伦理委员会的职责。三是开展药物临床试验应当如实说明风险，取得受试者同意，保护受试者合法权益。四是对正在开展临床试验的符合条件的药物，经审查可免费用于临床试验机构内的其他病情相同的患者。**（修订草案第十五条、第十八条、第十九条、第二十条）

五、有些常委委员、部门、地方和社会公众提出，修正草案对药品上市许可持有人的责任规定得不够全面、清晰，应当进一步明确药品上市许可持有人在各个环节的责任。宪法和法律委员会经研究，建议对药品上市许可持有人作专章规定，增加规定：一是药品上市许可持有人应当对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告与处理等承担责任。二是药品上市许可持有人应当建立药品质量保证体系，配备质量负责人独立负责药品质量管理。三是药品上市许可持有人应当与受托进行药品生产、经营、储存、运输的企业签订协议，保证这些企业持续具备质量保障和风险管理能力。（修订草案第二十六条第二款，第二十七条，第二十八条第二款、第三款，第三十条第二款，第三十一条）

六、有的常委委员、部门和社会公众提出，应当明确药品注册申请的要求，对附条件批准临床急需的治疗严重疾病的药品作出规定，允许药品注册证书转让，加强药品生产过程中的变更管理，规范网络销售药品行为。宪法和法律委员会经研究，建议增加规定：一是申请人应当提供真实、充分、可靠的研究数据、资料和样品，证明药品的安全性、有效性和质量可控性。二是对符合条件的急需药物可以附条件批准。三是经过批准，药品上市许可持有人可以转让药品注册证书，并明确受让方的条件和义务。四是对药品生产过程中的变更实行分类管理，重大变更应当审批，其他变更应当备案或者报告，并应当对变更事项的影响进行全面评估、验证。五是药品网络销售第三方平台提供者应当备案，履行资质审查、制止和报告违法行为、停止提供网络销售平台服务等义务，并明确不得通过药品网络销售第三方平台直接销售处方药。（修订草案第二十一条第二款、第二十三条、第三十六条、第四十一条、第五十八条）

七、有的常委委员、部门和地方提出，加强药品上市后管理，是不断提高药品质量、保障药品安全的重要环节，建议进一步完善相关内容。宪法和法律委员会经研究，建议对药品上市后管理作专章规定，增加规定：一是药品上市许可持有人应当主动开展药品上市后研究。二是药品上市许可持有人应当开展不良反应监测，对已识别风险的药品及时采取风险控制措施。三是药品上市许可持有人应当对附条件批准的药品采取相应风险管理措施，在规定期限内完成相关研究工作。（修订草案第七十二条、第七十四条、第七十七条）

八、有些常委会组成人员、地方和社会公众提出，药品价格虚高和供应短缺是药品领域的突出问题，建议采取措施加强药价监管，保障药品供应。宪法和法律委员会经研究，建议增加规定：一是国家对药品价格进行监测，必要时开展成本价格调查，加强药品价格监督检查，依法查处药品价格违法行为，维护药品价格秩序。二是国家实行短缺药品预警和清单管理制度。三是国家鼓励短缺药品的研制和生产，对临床急需的短缺药品及原料药予以优先审评审批。四是国务院有关部门可以对短缺药品采取适当的生产、价格干预和组织进口等措施，保障药品供应。五是药品上市许可持有人、药品生产经营企业应当履行社会责任，保障药品的生产和供应。（修订草案第七十八条、第八十八条、第八十九条第一款、第九十条、第九十一条、第九十二条）

九、有的常委委员、地方和社会公众提出，应当进一步加大对药品违法行为的处罚力度，提高违法成本，严惩重罚，形成震慑。宪法和法律委员会经研究，建议作如下修改：一是增加应受处罚的行为种类。对未按照规定开展药品不良反应监测或者报告，境外企业在中国境内设立的药品上市许可持有人代表机构或者指定的企业法人未依法履行相关义务，药品网络销售第三方平台未履行资质审查、报告违法行为、停止提供网络销售平台服务等义务以及编造、散布虚假药品安全信息四类违法行为，增加规定相应的法律责任（修订草案第一百一十八条、第一百二十一条、第一百二十二条、第一百三十八条）。二是加大处罚力度。对无证生产经营药品、生产销售假药劣药、违反药品生产质量管理规范或者药品经营质量管理规范等违法行为，提高罚款额度。落实处罚到人，对从事生产销售假药劣药单位的法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，增加依法追究刑事责任的规定；对依法不认为是犯罪或者不构成犯罪的，增加可以给予行政拘留的规定（修订草案第一百零九条、第一百一十条、第一百一十一条、第一百一十二条第一款等）。三是增加惩罚性赔偿。生产假药、劣药或者明知是假药、劣药仍然销售，造成死亡或者健康严重损害的，受害者可以主张相应的惩罚性赔偿。（修订草案第一百三十六条第二款）

此外，还对修正草案作了一些文字修改。

从技术破冰到占领市场，路还远

关键核心技术在别人手里的苦楚，生物行业中仪器制造领域的专家并不陌生，据统计，基因测序仪巨头企业 Illumina 在基因测序仪核心技术领域的专利数高达五位数。有专家表示，其专利保护已经系统、致密地将核心技术围得像“铁桶套铁桶”。

“关键核心技术是国之重器”“培育一批尖端科学仪器制造企业”……2018年7月，中央财经委员会第二次会议上，习总书记对高精仪器行业提出了更高的要求 and 目标。

如何突出重围？即使技术破冰，仍旧需要成熟产品，提高市场占有率，走出核心技术之“困”的测序上游产业又如何应对发展中的“惑”？

自主破冰只是起点

2012年，一直购买 Illumina 仪器的华大基因忽然发现试剂耗材报价涨了好几倍，新仪器难以购买，老仪器也不再维修。对方甚至对华大的发展“指手画脚”，“华大希望将基因组计划中获得的技术和成果向医学临床转化，而要推进临床就需要获得仪器所属企业的许可和支持。”华大智造 COO 蒋慧说，对方却并不支持华大。

直到2013年，事情出现了转机。在美国基因测序领域排名第三的 Complete Genomics 公司有出售计划，华大决定抓住这个机会，通过收购解决专利问题，实现核心工具能力自主化和可控。

“我们很庆幸那时当机立断完成收购。”华大集团执行副总裁朱岩梅表示，这一收购不仅改变了华大被挟制的局面，还让中国的高通量测序仪核心技术实现从无到有。

“那个时候我们拿到的样机重达2吨，是个名副其实的‘黑铁塔’。”蒋慧回忆，为了让样机能够量产，团队做了大量工作。两年后，市场上出现了中国自己的仪器。随后，专事测序仪研发的华大智造成立。2018年10月25日，华大智造发布的 T7，日产出数据 6Tb，成为目前产出数据最快的测序仪。

产出高精密的测序仪，还要配备有效的试剂盒，以及成套的解决方案。”蒋慧说，华大后续开发了纳米球技术，能够实现测序扩增前的原版“影印”；找到万里挑一的测序酶，使生化反应时间可以缩短到1分钟内……

“用技术创新挑战‘寡头’，提升测序仪能力和标准。”蒋慧表示，从企业

自身来说，修炼“内功”是推动建立成熟的基因检测服务网络、对接好下游测序和场景落地企业的前提。

2018年，有媒体发布产业布局图显示，在上游仪器、试剂、软件三方面均有研发和生产能力的，Illumina 和华大均在列。华大成为实现测序仪量产的中国企业。这种转变得到了国际市场的认可，瑞典皇家工程院院士 Mathias Uhlen 评价：“项目中产出的数据质量很令人满意，事实上这也是我们见过的最好的数据。”

中国电子科技集团第 41 研究所首席科学家年夫顺此前接受人民日报专访时表示：预计我国科学仪器成果未来几年将进入重要的推广应用阶段，将缓解我国对国外高端科研仪器的依赖。相关业内人士表示，也有不少企业正在调研或推进新一代基因测序仪的生产，据估测，目前国内有近十家企业在试水高通量之后的更新一代技术。

走出推广应用的“怪圈”

在谈到突破“卡脖子”技术时，中国科学院院士倪光南曾指出：当自主技术形成的产品已经从“不可用”到“可用”，需在应用中“练兵”，才能从“可用”向“好用”发展。

重要的推广应用阶段即将到来，市场却似乎没有准备好：一边为科技创新欢欣鼓舞；一边却在试用新产品时心存疑虑。最令创新者心寒的是使用方的“三不”态度：不接受、不关心、不试用。新技术有了，如果五六年不使用，国外有了新的迭代，再新的技术也会落后。

对此，有业内专家表示，一方面，研发方要有工匠精神，对仪器工程化、可靠性的研究仍应该持续加强；另一方面，使用方应动态判断，如果国内仪器已经与国际持平，应大胆采购。

事实上，政府出台了多项鼓励政策推进重大技术装备首台套的落地，例如对属于国内首台（套）重大技术装备按不超过市场销售单价 60% 的封顶补助，有的地方政府还引入了市场化的保险制度，并为企业补贴保险费用。

“理论上，有国家经费支持的设备采购应坚持‘有国产不进口’的原则，但在实际操作中，对是否有国产的前提判断艰难、甚至微妙。”一位不愿透露姓名的专家表示。

国产仪器应用进入一个“怪圈”——推广难、用户少，研发企业难以根据反馈改进，使产品追不上世界最高品质，产品品质的差距又造成了应用推广的困境。科技创新的“练兵场”似乎被一种固执的偏见封锁了。“进口用得好好的”这种信念也带来惰性。华大基因在科研项目的招标中也遭遇过类似的拒绝，“有高校院所，在设置应标门槛时增加限制，有明显指向性和排他性，使得只有特定企业能进入投标程序。”朱岩梅说。

“练兵场”的开放将有益于整个测序产业生态的建立，而充分的竞争是健康生态的基础。“拥有了中国独立自主的仪器，完全可以建立健康发展的测序生态。”朱岩梅希望，对于测序仪产业来说，近九成的测序数据从国外垄断企业产出的现状能够改变。