

生物产业动态

2016 年 第八期

(总第九十六期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
抗病毒药物市场继续扩容，十大畅销品种优势解密	1
CELL STEM CELL：科学家揭秘干细胞疗法市场乱象	4
图解风投最看好的生物科技领域	5
PERFICIENT：2016 年互联网医疗指南十大必读趋势	8
国内动态	16
辅助用药寒冬来临？60 家涉及辅助用药上市药企业绩或下滑！	16
中国药企最大规模海外并购诞生 复星医药 90 亿+收购印度 GLAND PHARMA	18
精准医学政策的“铿锵进行时”	19
3D 生物打印在生物工程方面的 5 个应用，未来可实现部分器官修复	21
专题报告——胰岛素市场与研发前沿	25
胰岛素市场格局和研发前沿全景报告	25

国际动态

抗病毒药物市场继续扩容，十大畅销品种优势解密

相关数据显示，2015 年全球抗感染类药物年销售额达 1084 亿美元，2016 年将达 1262 亿美元，2021 年将增至 1832 亿美元，该市场复合增长率为 7.7%。驱动这一市场增长的主要因素是抗病毒药物的高速发展，基于此，笔者对 2015 年全球最畅销的十大抗病毒药物进行梳理。

2015 年抗病毒药物 TOP 10 品种中共有 6 个抗艾滋病药物和 4 个抗丙肝药物；有 4 个单方制剂、6 个复方制剂；有 6 个归属于吉利德，另外 4 个分别归属于强生、默沙东、艾伯维和百时美施贵宝。（详见表 1）

表 1 2015 年全球十大最畅销抗病毒药物一览(单位:百万美元)

排名	商品名	通用名	生产商	FDA 批准时间	适应症	2015 年销售额	同比增加(%)
1	Harvoni	雷地帕韦/索非布韦	吉利德	2014-10-10	丙型肝炎	13864	552
2	Solvadi	索非布韦	吉利德	2013-12-06	丙型肝炎	5276	-49
3	Truvada (舒发泰)	恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯	吉利德	2004-08-02	艾滋病病毒感染	3852	5
4	Atripla	依非韦仑/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯	吉利德/百时美施贵宝	2006-07-02	艾滋病病毒感染	3134	-10
5	Prezista (毕力)	达芦那韦	强生	2006-06-23	艾滋病病毒感染	1863	-1
6	Stribild	考比司他/埃替拉韦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯	吉利德	2012-08-27	艾滋病病毒感染	1851	52
7	Viekira Pak	奥比他韦/帕利普韦/利托那韦	艾伯维	2014-12-19	丙型肝炎	1639	3314.58
8	ISENTRESS (艾生特)	拉替拉韦/Raltegravir	默沙东	2007-10-12	艾滋病病毒感染	1511	-10
9	Complera (康普莱)	恩曲他滨/利匹韦林/富马酸替诺福韦二吡呋酯	吉利德/强生	2011-08-10	艾滋病病毒感染	1427	16
10	Daklinza	达卡他韦	百时美施贵宝	2015-07-24	丙型肝炎	1315	554

新药搅动抗病毒药格局

据世界卫生组织(WHO)统计，全球丙型肝炎(HCV)的感染率约为 3%，共约 1.8 亿人患有丙肝。在美国，丙肝患者约有 320 万人；中国丙肝患者人数约 4000 万人。据悉，感染丙肝病毒 20~30 年后约有 10%~20%的患者发展为肝硬化，1%~5%的患者会因发生肝细胞癌(HCC)而死亡。

近年来，随着抗丙肝类药物和新一代抗艾滋病药物横空出世，抗病毒药市场格局悄然发生变化。特别是抗丙肝药物 Solvadi 的问世彻底对传统丙肝“金标准”治疗方案进行了一次革命。随着 Solvadi 升级版 Harvoni 的推出，丙肝治愈成为可能。

尽管目前尚无一种药物能够彻底治愈艾滋病，但经医学界近 10 多年的努力，艾滋病治疗取得了许多突破。特别是随着抗逆转录酶药物的发展，以及以多种药物联合应用为特征的高效抗逆转录病毒治疗（俗称“鸡尾酒疗法”）的提出及临床应用使得艾滋病从一种令人恐惧的疾病变为一种可管理的慢性病。幸运的是，坚持接受抗艾滋病药物治疗的艾滋病毒感染者不仅能够保持良好的生活和工作状态，而且还延长了生命。

Evaluate Pharma 估计，2015 年丙肝治疗领域已经成为排名继糖尿病、高血压、类风湿性关节炎和艾滋病之后十大治疗领域之一，抗丙肝药市场规模已从 2013 年的 50 亿美元飙升至 2015 年的 240 亿美元。数据显示，2015 年全球抗艾滋病药物市场规模已达 242.3 亿美元，占抗病毒类药物市场 43%。相关数据还预测，到 2019 年全球抗艾滋病药物市场规模有望达 250 亿美元。

抗丙肝药及抗艾药驱动

笔者统计发现，2015 年全球 10 大最畅销抗病毒药市场总值达 357.21 亿美元，占本年度抗感染类药物销售额的 32.95%。其中，4 大抗丙肝药物市场总值为 220.9 亿美元，占本年度抗丙肝药物销售额的 92.0%。6 大抗艾滋病类药物市场总值为 136.31 亿美元，占本年度抗艾滋病药物销售额的 56.3%。

总之，抗丙肝药物和抗艾滋病药物市场增值是驱动全球抗病毒药物市场增长的主要因素。随着新型抗丙肝类药物的问世，以及新型抗艾滋病药物和多种不同作用机理抗艾滋病药物复方制剂的诞生，全球抗病毒药物市场将继续扩容。

Harvoni:

抗丙肝一线药物销售亮眼

Harvoni 是 Solvadi 的升级版。Harvoni 是首个获批用于治疗慢性 HCV 基因型 1 感染的二联复方片剂，也是首个获批无需联合干扰素或利巴韦林治疗的全口服抗丙肝药物。Harvoni 由雷地帕韦和索非布韦组成。目前，雷地帕韦尚未获批单独使用，索非布韦已于 2013 年 12 月 6 日获批上市。临床研究证实，Harvoni 对索非布韦/利巴韦林治疗后病毒复发性丙型肝炎患者有效。

Harvoni 不仅可避免干扰素治疗时带来的副作用，还能安全治疗甚至治愈丙型肝炎，且大大降低耐药的发生。Harvoni 已成为当今治疗丙型肝炎的一线药物。

来自 Evaluate Pharma 的数据显示，2015 年 Harvoni 全球销售额达 138.6 亿美元，同比增长 552%。

目前国内已有南京正大天晴和北京万生药业向 CFDA 提出雷地帕韦/索非布韦片的注册申请(受理号分别为：CXHL1501606 和 CXHL1501160)，目前正处于待审评阶段。不过原研公司已向 CFDA 提出有关本品的进口注册，并已于 2016 年 2 月获临床批文。本品登陆中国市场指日可待。

Solvadi:

明星品种遇仿制热潮

Solvadi 的活性成分是索非布韦，由吉利德开发。Solvadi 上市后第一年全球销售额竟高达 102.83 亿美元。Solvadi 是首个获批用于丙肝的全口服药物。可以说，Solvadi 是一个具有突破性、革命性的抗丙肝药物，该药的问世改变了丙肝的临床治疗格局。

来自 Evaluate Pharma 的数据显示，2015 年 Solvadi 全球销售额为 52.7 亿美元，同比增长 49%。据悉，精鼎医药研究开发(上海)有限公司和香港吉立亚科学有限公司均已向 CFDA 提出索非布韦的进口注册(受理号分别为：JXHL1300302 和 JXHL1500130)。其中，精鼎医药已获临床批文。

与此同时，国内掀起一股索非布韦仿制高潮。迄今，国内已有北京万生、正大天晴、四川科伦和石药集团中奇制药等多家企业开发的索非布韦片获得临床批文。可见，国内索非布韦市场未来竞争激烈。

Truvada:

国内获批适应症有望扩大

Truvada(舒发泰)是一种由核苷类逆转录酶抑制剂恩曲他滨 200mg 和核苷类逆转录酶抑制剂富马酸替诺福韦二吡呋酯组成的二联复方片剂。

早在 2004 年 FDA 就已批准 Truvada 与其它抗病毒药物联用治疗成年和 12 岁或以上儿童 HIV 感染。2012 年 7 月，FDA 又批准口服一日一次的 Truvada 用于成人 HIV 病毒暴露前预防(PrEP)。Truvada 是首个获批用于处于 HIV 感染但未感染的个体以及可能与 HIV 感染者发生性行为个体的治疗药物。临床研究结果显示，Truvada 可使 HIV 感染者性伴侣的发病率下降 75%。Truvada 对 HIV 预防具有划时代的里程碑式意义。

来自 Evaluate Pharma 的数据显示，2015 年 Truvada 全球销售额为 38.5 亿美元，同比增长 5%。CFDA 已于 2012 年 12 月批准本品进口(商品名：舒发泰)，但获批适应症仅为：适用于与其他抗逆转录病毒药物联用，治疗成人和 12 岁(含)以上儿童的 HIV-1 感染。不过，2015 年 10 月香港吉立亚科学有限公司向 CFDA 提出有关本品的补充申请(受理号：JYHB1501489)，不排除本次补充申请为适应症扩大，也即用于成人 HIV 病毒暴露前预防。此外，国内已有包括四川海思科在内的多家企业向 CFDA 提出有关本品的注册申请，目前均处于待审评阶段。

Prezista:

国内市场尚处培育期

Prezista(辈力)的主要活性成分为达芦那韦。研究结果表明，达芦那韦较第一代蛋白酶抑制剂茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦等更具活性。达芦那韦适用于感染了艾滋病病毒但服用现有抗逆转录病毒药物未见疗效的成年患者，也用于治疗 3 岁以上儿童的 HIV-1 感染。达芦那韦需与利托那韦或其它抗逆转录病毒药物联合用药。

来自 Evaluate Pharma 的数据显示，2015 年辈力全球销售额达 18.6 亿美元，同比增长-1%。达芦那韦目前尚未国产化，CFDA 已于 2008 年 9 月 2 日批准原研公司的辈力进口中国。尽管达芦那韦已成为全球最畅销的抗艾滋病药物，但其在中国市场表现平平，至今仍处于市场培育阶段。

Cell Stem Cell : 科学家揭秘干细胞疗法市场乱象

来自爱尔兰、新加坡、澳大利亚、德国、意大利、日本和美国等经济发达国家有着最高人均数量、且直接面向消费者从事干细胞疗法的诊所；近日一项刊登于国际杂志 *Cell Stem Cell* 上的研究报告中，研究者揭示了来自 417 个打着干细胞疗法广告的特殊网站中黑暗的营销实践及可疑的索赔状况，有专家认为这是行业监管不力萌生的一种新型产业。

来自悉尼大学的研究者 John Rasko 说道，在行业监管不力的早些时候，这些诊所往往位于发展中国家，在发展中国家，法律薄弱及执法不严往往使得相关经营的企业相对不会受到惩罚。此前研究者认为，在线提供的干细胞疗法服务往往会在东南亚、俄罗斯和东欧等国家得到极大地推动促进。近年来，一些富裕的

国家，比如澳大利亚、德国、意大利、日本及美国等国家都有诊所利用了监管中的缺失来大行其道。

多年以来，干细胞专家一直呼吁停止在澳大利亚让医生进行成本高昂、未经证实且有潜在危险的干细胞疗法的漏洞；研究者认为，适用于机体自身干细胞的漏洞往往用于自体干细胞移植中，澳大利亚新南威尔士州的医学委员会、澳大利亚科学院和国家卫生及医学研究委员会计划进行严格的监管，但澳洲治疗产品管理局（TGA）目前还没有做出最终的决定。

研究结果显示，大部分的网站（83%）都能够提供成体干细胞，其次为未指定类型的干细胞（13%的网站），其余的网站则可以提供胚胎干细胞、诱导多能干细胞或胎儿干细胞（8%）或羊膜干细胞（1%），大约有一半网站（52%）并未指明这些细胞的供体来源。研究者指出，很多网站在医疗条件上频繁表现出不严密的特点，这些网站会跨站点提供一些干预措施以及利用一些不一致的术语或疾病的分类。部分网站常常打着抗衰老/护肤的干细胞疗法为幌子（47%），这就提示营销者常常会提供一些生活方式或审美上的干预，而不是严格的医学关切。

而且这样的声明通常并没有随机的证据以及受控的独立临床试验来支持，而且通常缺少来自监管机构的市场授权。目前从事直接面向消费者的干细胞疗法的诊所的数量正在以势不可挡的速度出现，在美国有 187 家，印度 35 家、墨西哥 28 家、中国 23 家、澳大利亚 19 家以及英国 16 家；考虑到人口（每千万居民），在经济发达的国家中，澳大利亚（8.1）仅次于爱尔兰（11.2）和新加坡（10.0）。

图解风投最看好的生物科技领域

根据最新统计显示，肿瘤领域是最热门的疾病(Therapeutic Area)投资领域，在 2015 年到 2016 年上半年的时间内，在肿瘤诊疗领域共吸引了 62 个投资项目，吸金 24.19 亿美元。

肿瘤药开发除了在投资金额和项目数目上占绝对优势，风险投资者支持的生物技术企业无论是通过并购，合作交易，还是上市退出渠道，无论是交易数目还是交易的价值，肿瘤药研发投入均为最多最高。

据统计，在过去 18 个月所作的交易，大约三分之一是肿瘤诊断治疗产品的开发，总交易金额达到 24 亿美元，占生物科技投资总金额的 36%。这是从 60 多

位业内顶级投资人所完成的交易中统计所得的数据. 业内人士认为, 这种趋势和格局在未来几年, 基本不会改变.

毫无疑问, 肿瘤药开发长盛不衰, 热度不减, 在过去十年, 肿瘤药开发一直是最热门的投资领域. 这不仅仅是因为肿瘤诊疗的临床需求远远没得到满足, 市场与销售增长高于其他领域, 药厂在这个领域很愿意花重金自主研发, 或通过外部合作与并购. 资本市场也比较看好这个领域的投资. 所以这个领域投资热度至今仍持续不减.

除了占绝对优势的肿瘤领域, 其他投资者投资的领域和金额如下图所示:

风投项目和金额一览 (2015年-16年上半年)



此外, 平台技术公司共有 22 项, 吸金 9.14 亿美元.

为什么肿瘤药让投资人情有独钟?

因为投资者的兴趣与关注点多半会追随资本市场的热点和退出(exit)。投资者对投资标的物的价值提升, 可变现机会和投资收益极为关注. 哪些项目或资产, 容易被收购, 或上市 IPO。哪些能得到大药厂青睐, 他们就投这些项目和题材.

在投资人看来，任何投资均有风险和周期过长，流动性差的问题。而肿瘤药的开发，由于临床伦理的考虑，在临床一期就是直接在病人身上试验，能看到一些苗头，所以会让投资者比较快地就能掌握主动权，决定是否继续跟进和支持。新的投资者也会随着临床进度，参与后续融资。

此外，美国药监局 FDA 加快审批和授予创新型药物绿色通道，有不少都给了肿瘤药项目。所以从投资周期，企业增值和投资退出角度，也是有较快和较大的动态变化。

投资建议

投资者应继续关注在这一领域的可投项目和企业。

因为这一领域的临床刚性需求很大，开发成功的产品一般定价较高。而投资企业的资本退出渠道也比较多和顺。就连临床前的新药项目和公司，有时也能卖出好几亿，甚至十几亿美元的好价钱。

所以当—个投资基金在计算投资回报 ROI 时，肿瘤领域的项目，往往会比其他任何产品和治疗领域要来得高。从 2014-2015 年以来，募集的基金在抗肿瘤产品方面继续布局和投资，今年上半年的投资热度也不减。

神经系统疾病“物以稀为贵”

几年前，一些跨国药厂从神经科学以及在该领域的疾病治疗药物退出，使得该领域门槛提高。物以稀为贵，这让不少生物科技创业者和投资人嗅到好的机会。比较专业和有胆略的风险投资者，乘势杀入该领域，充分利用最新的研究成果和科学发现，投资好多家初创型企业，有的初创生物科技企业，从一开局就得到很大的资金承诺。

比如主做神经系统退化的疾病的 Denali Therapeutics，A 轮融资就得到令人大跌眼镜的 2.17 亿美元。

大笔资金的长期承诺和投资使这些企业可放开手脚，做一流的新药研发，不必担心有上顿没下顿的饥饿生活。其实类似这些重金投入的企业，均是几家投资机构主动型投资，联手业内大佬，共同创办企业，搏很大的一个机会。

因为人口老龄化，中枢神经系统（CNS）的疾病会越来越多，需求会飙升。而这方面的药品还十分缺乏，尽管开发周期会比肿瘤药长，但一旦开发成功，前景不可估量。

位于挪威的 VC 基金， Forbion Capital Partners 最近刚募集 2 亿多美元，并决定将重点关注 CNS 领域。因为该基金的主要合伙人认为，随着老龄化和科技认知进步，神经系统疾病将迎来黄金般的投资机会。

新的神经科学领域投资热，也许要归咎于以下几个原因：

1. 部分生物技术公司加大对该领域的投资，比如百健强化其神经科学研发部，诺华重建其神经科学药物发现项目部；
2. 若干 CNS 生物科技公司，顺利募集到钱，其中包括 Sage Therapeutics, Voyager Therapeutics 和 Denali Therapeutics；
3. 几家大药厂也增加这方面的研发投入；
4. 并购热也带来好几单与该领域的资产并购或合作开发的大手笔交易。

著名的 VC 投资人 Adam Rosenberg 曾经大胆预测，未来五十年后也许我们见不到老年痴呆患者。这并非我们完全征服和治愈该疾病，而是我们对这类疾病有了更精准的了解和诊断。

或许，老年痴呆这一疾病的统称将被更细化和专业的术语来定义，从而在疾病预防，治疗和管理上有大的突破。

这些趋势都表明，投资者对神经科学重燃兴趣和期盼。

Perficient : 2016 年互联网医疗指南十大必读趋势

Perficient 近期发布了 2016 年互联医疗发展十大趋势的报告，了解这些趋势不仅能帮助医疗机构在这个用户至上的时代中生存下来，同时对其可持续发展也大有裨益。

1、远程医疗之年

在美国俄亥俄州的辛辛那提市，有一位每月都要两次乘坐超级巴士去芝加哥的男子，与其他被超级巴士上免费 Wi-Fi 和充电插口所吸引的乘客不同，这位男子乘坐超级巴士的目的是往返 12 小时去找一位可以治疗他所患疾病的专家就诊。

在宾夕法尼亚州的农村，一名中年女子被诊断出患有四级胶质母细胞瘤，并且医生告诉她只能坚持 3-6 个月的时间了。她希望能在家人的陪伴下度过最后的日子，但是离她家最近的医院都有 1 个小时车程，所以在最后对抗病魔的过程中，她的家人只能全天轮流照顾她。

在加利福利亚州，一位年轻的自由职业者承受着养家的巨大经济压力。他家使用的是高免赔额的健康保险计划，但是他发觉在忙碌的日程安排中，抽出时间坐在候诊室里等候做预防保健或与医生商量正确地管理糖尿病是一件很困难的事。

以上三个现实生活中的案例将我们带到互联医疗的核心地带，即一种利用科学技术提供远程医疗保健服务的模式。

近几年，互联医疗领域的投资持续增长，医疗保健技术的创新为数百万病人提供了新型的治疗方案。随着健康计划和医疗保健机构的深入合作，报销制度也在日益成熟，因此远程医疗服务越来越受欢迎，于是今年将继续保持这样的增长趋势。

为了更好的利用远程医疗，我们必须了解以下两件关键的事情：

其一是医疗机构的数字化变革，让患者和医生共同参与治疗的过程。

其二是“医疗无处不在”的核心是数字化变革。事实上，医疗机构对“医疗无处不在”是否准备充分可以直观地从机构的数字化变革的成熟曲线上看出。这需要检验七个维度：1) 对患者/成员的洞察；2) 策略；3) 设计过程；4) 技术；5) 度量标准；6) 运营；7) 文化

通过对7个维度的考察即可评估出医疗机构的准备是否充分，同时也能看出他们是否能制定出未来发展的计划和方案。

互操作性和数据交换标准的应用

数字化改革有助于数字技术在医疗护理过程中的运用，比如电子健康档案和电子信息交换技术，毫无疑问都得益于互操作性和数据交换标准的应用。

远程医疗所需的数据收集设备与双向标准的信息联系紧密，在未来互操作性可将实时的、关键的医疗数据聚集成一个网络，这将会成为医疗保健领域的革新，也能为医疗机构提供医疗服务提供新的方法。

远程技术解决了世界范围内各个地方之间因距离产生的医疗难题，在未来有望实现抑制医疗耗费成本的增长。就上文提到的三个案例来看，远程医疗能使辛辛苦苦那提的患者与芝加哥的医生远程地共享医疗数据，虚拟化问诊可以为他提供了和医生见面且免去长途跋涉的机会。

远程患者病情监测被证实治疗癌症和偏远地区患者就诊上极为高效。此外，远程医疗还可以帮助忙碌的父亲治疗慢性糖尿病，为他的健康身体提供预防护理。鉴于此，我们认为 2016 年医疗行业最大的变革将体现在远程医疗上。

案例分享

北加州的 Kaiser Permanente 医疗中心是美国实行非盈利型健康计划最大的机构之一，他们希望通过自动化服务流程使越来越多的患者获得医疗服务的方式更简单，从而减少护士和其他工作人员工作负担。

如果病人能使用在线问诊的方式，就可以采用自助症状检查的方案给护士和医生发送检测报告，报告中会清晰地显示出需要复诊才能确诊的病例，这样的方式会比护士通过电话与患者交流更加高效。目前已有超过 90% 的患者表示更加青睐在线问诊的方式，并且在以后会继续使用。自动化流程服务的第一步每年就可节省 50 万美元的医疗成本。

2、市场驱动患者参与积极性的提高

随着一些有意义的技术出现，以患者为核心的医疗科技还有很多待改进之处。毕竟，实施病人信息门户系统最重要的是将这些有意义的技术与电子健康档案的使用相结合。

根据研究显示，医疗技术人员常常假想患者对参与他们的健康管理有着极大的热情，可事实上这是错误的假设。在思考自己对什么技术始终保持极大的热情时，我们并不会站在系统开发者的角度去思考。那为什么这些技术能让我们参与进来？

因为它们是为我们而设计的。开发者们会考虑如何将科技创新的模式嵌入到人们的日常生活中因而将人们的看法考虑在内，因此科学技术的发展源自大众的生活经验，相应的技术成果也会改变人们的生活习惯。也就是说，这些技术能取得成果是因为受到了市场的驱动。

因此，我们需要将注意力转向以提高患者参与度为核心的市场驱动方向。最值得注意的两点是：1) 弯曲成本曲线 2) 改善绩效激励成果

在这两方面我们可以使应用科学技术来激励和推动医疗消费行为，以满足市场驱动的目标。

我们还发现，提高患者参与度的核心内容也开始向医疗保健中的设计思维转变。什么是设计思维？即颠覆传统技术解决方案的发展思路，在旧的思维模式下，提出新的观点，解决方法也就应运而生了。

在将新技术推广至患者群体之前，必须了解如何为那些缺乏参与热情的患者提供解决方案，这一点需要机构战略性地思考。

一些医疗保健机构，比如 Florida Blue 和 Marshfield Clinic 很早就成功地被市场驱动。他们把用户调查作为解决方案的基础，利用调查结果去了解患者的真正需求，而不是向他们灌输“这就是你们需要的”的想法。

这样的策略性解决方案会增加患者的能动性，为了自身利益，患者将弯曲成本曲线，因为条件允许他们这样做。

案例分享

医疗卫生系统为一个“患病”网站开药——客户的公众网站操作困难并且缺乏吸引力，已经过时。于是重新开发了一个包括新网站在内的数字系统，新网站加强了搜索功能：搜索引擎优化地址、灵活的网站导航。这个网站有活力、吸引力，在台式电脑、平板电脑和手机上都可提供无缝的最佳浏览体验。

网站做到了以下六点：

- 1、提高品牌知名度和用户忠诚度，同时激发了患者参与积极性；
- 2、加强发布工作流的能力，让内容作者可以参与并减轻对技术用户的依赖；
- 3、公司能够有效地吸引手机用户并传递信息给多种设备的用户；
- 4、提供升级的、互动式的用户体验；
- 5、作为交流沟通的工具去吸引现有用户和整个社区的潜在用户；
- 6、充当“数字化大门”的角色，赢得潜在用户。

3、以治疗结果为根本的护理会一直存在

我们将注意力转向现存的、更长远患者健康状况管理方案，这样的方案注定会取得成功。以结果为根本的护理就是这样的方案，包括纵向的、以患者为主的护理计划，并将在患者信息门户系统的未来发展中留下深刻印记。

纵向医疗保健计划符合以治疗结果为根本标准，这是一个护理团队的全体成员，包括患者在内都能参与其中的计划。据 Chilmark Research 提出，长期护理计划仅在理论上成立。

但是按照目前的情况来看,实施这些计划仍然需要依靠书面沟通和电话交流。因此,患者很难有机会真正参与到这样的计划中。

护理计划有一个触及核心的重要目标,即希望得到覆盖整个护理阶段的数据,最终打破传统实体商户的局限,观察并记录日常护理的情况,通过这样的方法能展示患者的健康情况以及如何长期改善和保持健康的方法的全貌。

此外,实现此护理计划有两种不同的途径,并最终殊途同归:互用性与数字化护理计划和通过门户连接患者。

以患者为中心的数字化护理计划还在发展完善中,距离真正实现仍需几年时间。然而,我们可以将目光投向已经在护理模式上取得成功的医疗卫生系统,其成功地将患者信息整合并增加了对用户数字化参与度的投资。

例如 New York Health&Hospitals 为了解患者数据做出巨大投资、Hospital Corporation of America (HCA) 克服重重困难为全国各个群体的患者创造医疗门户网站。

互用性与数字化护理计划

将数据融入到医疗护理门户网站是大势所趋,但这并不是件容易的事,因为近几年行业内的并购事件使数据系统变得更加复杂。虽然如此,医疗行业在未来几年内仍会加大力度发展数字化护理计划,让医疗服务提供者能够在护理阶段与患者信息化协同发展。

以结果为根本的护理有望帮助患者成为护理团队最重要的成员。具有挑战性的是,患者不能自主地进行纵向的医疗保健计划。我们正将患者的数字参与渗透到以结果为根本的护理的新浪潮中。这样一来,护理门户网站中的电子护理计划就能够顺利运作,并通过护理门户网站最终深入于患者体验中。

案例分享

升级版护理门户网站提供了无缝个性化体验——某大型医疗保健服务机构需要建立一个护理门户网站以满足日常运营所需,同时提高患者的整体用户体验。最终设计了一个能传递患者个人体验、整合各医疗系统的数据还能让患者随时随地管理他们的健康状况的方案。

以 RESTful API (目前比较成熟的一套互联网应用程序的 API 设计理论) 为基础的方案提高了该项目的响应速度,在查询医生、预约医生和支付账单方面的

整体用户体验都有所提升。除了重点满足患者的需求外，护理门户网站也达到了美国联邦政府“有意义使用”政策关于保存、调用和传送患者电子健康档案的要求。

4、大型医疗机构兼并影响用户体验

医疗保险的话题在 2015 年被广泛热议，其中最热门的当属一系列大型机构兼并造成的医疗行业整合。Aetna 收购 Humana，Anthem 收购 Cigna 以及 UnitedHealth 公司都进行了各自的整合。然而，医疗行业的整合并不仅限于行业巨头，中小型医疗机构也加入到兼并浪潮中。

我们希望了解大型医疗机构的兼并将对用户体验产生什么影响，并从健康计划的成本角度对兼并影响进行猜想。有些人认为行业巨头兼并会增强投保人的议价能力，使医疗计划的费用上升。有些人则认为兼并造成的成本节约确实会减少医疗计划的费用。

还有少数人关注着医疗行业的进入壁垒以及“Geico for healthcare”进入医疗保险行业的可能性。而我们更关注医疗保险交易流程之外的变化。那么，医疗行业巨头兼并究竟会给用户体验带来什么影响呢？

可以根据用户体验的投资放缓或者停滞情况做出假设，短期内投资者仍会持观望态度，直到兼并后的医疗系统开始有效运行。因此，大型医疗保险公司正把机会留给进入行业的新企业。

如果行业巨头兼并后需要更多时间进行系统整合，那么将有更多的竞争对手加入医疗保险行业。如果这些新企业能提供更优质的用户体验，那么我们将见证这个行业戏剧性的变动。

由于医疗保险产品都大同小异，医疗机构应该采用差异化方案，既然最终选择权在客户的手中，留住客户的同时帮助客户从医疗成本的角度做出理智的选择则非常关键，下列有几项策略可供参考：

健康策略

健康策略是一项越来越受欢迎的差异化策略。例如 Humana 保险公司的 Humana Vitality 健康项目，旨在发明并应用数字化工具关爱用户的健康。为了深化健康策略，Humana 公司最近宣布将和 Weight Watchers、Kurbo Health 合作推出减肥项目。

用户 360 策略

根据零售行业的经验，保险公司应用医疗计划的数据并将它们整合到一个客户数据库中，以便统一整理各触点的客户信息，识别并重点关注会员计划中最有价值的客户，通过个性化服务吸引客户，成立预测分析项目促进交叉营销和向上营销，最后提供闭环分析和持续优化服务。

远程医疗

从远程医疗的角度来看，医疗保险行业出现了一些有趣的现象。医疗保健机构在报销上遇到了难题，为了增加紧急护理的收入、降低护理成本，医疗保险公司提供了紧急护理和急诊部的远程医疗服务。去年，包括 UnitedHealthcare 和 Horizon Blue Cross Blue Shield 等医疗保险公司都加大了对远程医疗的投资。

无论用哪种策略去提升用户体验，最关键的是，2016 年用户体验将成为行业焦点。

案例分享

大型医疗计划——患者门户升级以满足行业改革的需求

受到医疗护理行业改革和客户期望转变的影响，东南部最大的医疗机构需要升级患者门户。通过我们的设计，体系构建和传递等一系列工作，用户能得到个性化、持续化的服务。

主要特征包括：单点登录、研究分析、问卷调查、社会化媒体、出色的商务能力、提高问题解决能力、增加点击量。成果数据如下：访问人数增加了 3 倍，100% 正常运行时间，购物车丢弃情况降低了 17%，移动销售的销售转换率达到 11%。

5、以患者为中心的活动监控

评估服务质量的能力正不断增强。远程医疗的核心是“让医疗无处不在”，通过可穿戴设备、智能手机技术、环境传感器和生物计量学，实时连续地追踪那些应用广泛的产品。这些能体现运用信息方案治疗疾病的优势。随着收集的医疗计划数据越来越多，应用已有数据进行客观初步预测会对医疗保健产生重大影响。

例如，在 2014 年，梅奥诊所的一项研究表明：使用手机 APP 记录体重和血压的心脏复健患者，患心血管疾病和 90 天内复发住院率都大大降低。根据调查

发现，与只做复健的患者高达 60%的复发住院率相比，APP 用户的复发住院率仅为 20%。远程医疗为弱势群体提供了许多低价治疗机会。

毫无意外地，美国国立卫生研究院将远程医疗列入到近期十四大目标的行列中。在继续讨论领先的医疗机构通过手机远程联结患者群体之前，让我们先看看以下行业应用：

提醒服药的手机应用

应用提供商与医疗机构一起制定策略：进行电子护理的同时，首先保证提醒服药手机应用的创新开发。医疗数据（呼气分析、尿液样本等）收集感应器的使用会促进这一趋势的发展。

互动式疗法

得益于语音识别和人工智能的发展，移动设备的互动式界面日趋成熟。这些成果将对高科技数字化医疗产生重大影响，例如用互动系统对门诊病人进行教学指导。

移动化预测分析

医疗计划早已采用预测分析的方法，这一方式在医疗机构之间也势头正盛，可视化数据服务和远程医疗相结合将会产生巨大的影响。

垂直化数字医疗计划

在医疗护理中引入数字化护理计划并通过患者门户联结患者群体都将在未来几年内实现。想象一下，当能够应用移动通信技术同步患者的日常生活，获得患者治疗依从将会变得轻而易举。简单的短信通知功能都对成果导向护理产生巨大的影响。但是，还有四个需要克服的障碍：

一、数据完整性

移动医疗目前主要依靠主动报告的数据，带来了数据有效性的挑战。要克服这个挑战，未来几年内必须时刻关注生物计量 APP 的发展动态。

二、适用性

早期移动医疗和远程医疗进入医疗行业时，不少机构忽视了“医疗无处不在”政策推行过程中的患者体验。为了取得客户的青睐和有效数据，必须确保患者即使在旅行途中也能收到通知。

克利夫兰医院的 Cynthia Deyling 医生表示：“有时，住院复诊在临床治疗中是适当和必要的。与其他医院和医疗系统一样，克利夫兰医院致力于通过加强患者指导、追踪、交流和协调配合治疗，减少可避免的住院复诊情况。”

三、一体化

最近，医疗设备和电子健康记录一体化在远程医疗领域快速发展。但在发展过程中，情况会变得更加复杂，随之而来的是更复杂的一体化和互用性问题。

四、数据安全

随着移动医疗和互联网使用的增加，必须提高对网络安全的警惕。发展远程医疗对我们来说还仍重道远。

但有一件事是值得注意的：要做到真正的高效率，未来远程医疗应用必须以患者为中心，超越“有意义的使用”政策并改善手机应用目前的操作界面。

案例分享

长老会医疗服务机构——用个性化和数字化体验改变患者的医疗之路长老会医疗是一个非盈利性的私立医疗机构，希望为患者推出一个叫“One PHS”的项目。

在数字化转型中，患者体验的各个方面都处于领先，包括响应式网站、手机应用、患者体验，医疗计划购买工具和综合门户网站等。通过启用平台和整合用户体验设计等 UX 策略，“One PHS”项目正逐步实现。

国内动态

辅助用药寒冬来临？60 家涉及辅助用药上市药企业绩或下滑！

光大证券的报告显示，有超 60 家医药上市公司的产品涉及辅助用药，其中不乏一些知名的大药企。随着医保控费压力的增大，辅助用药的寒冬悄然走近。

北京鼎臣医药管理咨询负责人史立臣表示，目前辅助用药的市场非常庞大，很多医院销售量排前十的大都是辅助用药。辅助用药占医院用药的比例有的甚至高达 60%至 70%。

然而，这种现象却区别于其他多数国家。香港艾力彼医院管理研究中心主任庄一强博士表示，从全世界整体来看，应该是治疗性用药为主，而辅助用药的比例在 20%以下。但在我国“以药养医”的模式下，一些辅助用药成为大处方的首选药，在一些治疗癌症晚期的用药中，辅助用药的比例甚至高于主要治疗用药，且价格不菲。

不过，辅助用药的黄金时代面临终结。近年来，监管部门开始对辅助用药开刀，除了降低药占比之外，包括北京、云南省、内蒙古自治区等在内的地区都公布了辅助用药目录、重点药品监控目录，以实现控制辅助用药的比例和金额，降低医保支付的压力。

辅助用药市场遭严控

按照国家卫计委、发改委等部门联合发布的《关于控制公立医院医疗费用不合理增长的若干意见》，公立医院药品收入占医疗收入比重逐年下降，力争到 2017 年试点城市公立医院药占比（不含中药饮片）总体下降到 30%左右。

辅助用药成为监管部门重点监控的药品类型。对于为何监管部门“磨刀霍霍”指向辅助用药，一位行业人士向记者表示：“在以药养医的背景下，医生是不敢多开纯治疗性药物的，治疗性药物稍微开过量，毒副作用就会体现出来。医生敢多开的只有辅助用药，增加一倍剂量、两倍剂量问题不大。所以说，辅助用药销量较大。”

庄一强博士认为，受制于医保控费，监管部门肯定是要砍掉那些“安全无效”的辅助用药。

史立臣向记者介绍，目前辅助用药主要集中在中药注射剂、中药口服药等，以及一些维生素注射剂等。在大的政策环境背景下，控制辅助用药将在全国全面铺开。

近日，内蒙古自治区卫生计生委下发了《关于进一步规范医疗机构辅助用药管理的通知》，该通知指出，“一些价格高、用量大、辅助性治疗药品的使用管理存在疏漏，不同程度存在不合理用药行为。”

内蒙古自治区卫计委明确辅助用药属性，即“临床辅助用药是指有助于增加主要治疗药物的作用或通过影响主要治疗药物的吸收、作用机理、代谢以增加其疗效、降低毒副作用的药品；或有助于疾病或机体功能紊乱的预防和治疗药品。

主要分为增强组织代谢类、活血类、神经营养类、维生素类、电解质类、自由基清除剂、免疫调节剂、新型糖类输液类、肠内外营养类、其他类等十类”。

此外，内蒙古自治区卫计委还建立了自治区重点管理辅助用药目录，制定临床使用目录，实行严格分级使用管理等。

据了解，包括北京、安徽、云南、四川、广西等地都公布了各自地区的辅助用药目录、重点药品监控目录。

转攻院外销售

光大证券在发布的一份报告中称，我国各级医院的医保控费力度、控费范围还将持续扩大，疗效确切、符合临床路径、刚性治疗需求的医保专科处方药才能在医院立于不败之地，而越来越多的辅助治疗药品将被挤出医院。

光大证券的上述报告显示，有超 60 家医药上市公司的产品涉及辅助用药，其中不乏一些知名的大药企。分析人士认为，如若这一政策被严格执行，多家医药上市公司业绩或将受到影响。

对此，史立臣认为，这和药品生产企业的院外销售能力有关。“尽管监管部门对辅助用药严以控制，但很多医疗机构并不愿意放弃药品销售带来的高回报。”

虽然政策趋严，但上有政策、下有对策。据了解，为了降低药占比，一些医院采取和院外销售终端合作的方式进行药品销售。此外，一些医院干脆将社会药房开到了医院内部。“如果这些药企的院外销售能力很强，业绩应该不会受到太大的影响”，史立臣认为，在多地控制辅助用药的背景下，企业如若想维持原有的业绩，需具备强大的院外销售的整合能力。

庄一强还向记者介绍，有些医疗机构降低药占比的方式是提高检查等费用，并没有降低药品的总价值，这样做虽然降低了药占比，但费用并没有降低。

庄一强认为：“监管部门在政策的执行过程中，除了看医疗机构的药占比，还要看药品销售的总额；不仅要看耗材占比，也要看耗材销售的总量。此外，在药品销售总额里，还要看主辅药的比例。”

中国药企最大规模海外并购诞生！复星医药 90 亿+收购印度

Gland Pharma

复星医药 7 月 28 早上发布公告宣布临时停牌，称“随后将发布一项载有内幕消息的公告”。尽管复星最终公告尚未发布，但各种外媒报道和小道消息关于复星医药将斥资 14 亿美元（约合人民币 93 亿元）收购印度 Gland Pharma 公司 96% 股权的消息已经满天飞，加上复星宣布将公布重大消息，相信此笔交易已属板上钉钉之事。

复星医药早在 5 月 16 日便发布公告，称其全资子公司复星实业（香港）有限公司（简称“复星实业”）拟参与竞购 Gland 约 96% 的股权。只不过当时处于非排他性竞标阶段，复星医药未对竞标详细条款、目标公司具体运营及财务状况进行披露。

之后有消息传出 Baxter 也向 Gland 提出了为 11 亿美元的竞购报价，另外，私人股权投资公司 Advent 也参与了竞购。

经济时报（The Economic Times）6 月 5 日援引知情人透露的消息报道，复星医药已将对印度 Gland 制药公司 96% 股权的收购报价提高至 12.7 亿美元，成为所有竞购方中报价最高的一个。如今，复星的最终收购费用被报道为 14 亿美元。

私募股权巨头 KKR 曾于 2013 年 11 月花费 1.91 亿美元收购了 Gland 未披露的股份，当时对 Gland 的估值为 6~6.5 亿美元。

如果复星此次收购 Gland 获得双方的政府监管机构批准，将成为中国药企首笔 10 亿美元+海外并购交易，也将是迄今为止中国药企最大规模的海外并购交易。

Gland 成立于 1978 年，总部位于印度海德拉巴，主要从事注射剂药品的生产制造业务。Gland 是印度第一家获得美国 FDA 批准的注射剂药品生产制造企业，并获得全球各大法规市场和半法规市场的 GMP 认证。Gland 目前主要通过共同开发、引进许可，为全球各大型制药公司提供注射剂仿制药品的生产制造服务等。

复星医药收购 Gland 制药公司主要是为了提高研发生产能力和国际化程度。自 2010 年以来，复星医药已经完成了大大小小 17 笔并购，交易总额 17 亿美元。复星医药 2015 年的营业收入为 126.09 亿元，研发支出 8.3 亿元。

精准医学政策的“铿锵进行时”

伴随对基因测序、精准医学认识的不断加深，从“十三五”规划纲要到有关部门政策部署，近年来，我国加快了促进精准医学发展的步伐，新华社记者对此进行盘点。

2014年3月，国家卫计委医政医管局发布通知开展高通量基因测序试点，明确试点的项目包括产前筛查和产前诊断、遗传病诊断、肿瘤诊断与治疗、植入前胚胎遗传学诊断等。

2014年6月，国家食品药品监督管理总局经审查，批准了BGISEQ-1000基因测序仪、BGISEQ-100基因测序仪和胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）检测试剂盒（联合探针锚定连接测序法）、胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）检测试剂盒（半导体测序法）医疗器械注册。这是国家食品药品监督管理总局首次批准注册的第二代基因测序诊断产品。

2015年1月，国家卫计委妇幼保健服务司发布《关于产前诊断机构开展高通量基因测序产前筛查与诊断临床应用试点工作的通知》，批准109家医院开展高通量测序无创产前筛查临床试点，主要以医疗机构为主。

2015年1月，国家卫计委妇幼保健服务司发布《关于辅助生殖机构开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断临床应用试点工作的通知》，审批通过了13家医疗机构开展高通量基因测序植入前遗传学诊断临床试点。

2015年3月，国家卫计委医政医管司发布《关于肿瘤诊断与治疗专业高通量基因测序技术临床应用试点工作的通知》，并公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年4月，国家卫计委临检中心发布《关于开展肿瘤诊断与治疗高通量测序检测（多基因检测）室间质量评价预研的通知》，表示将开展该项目室间质量评价的预研，对全国各相关实验室进行调查。

2015年5月，国务院发布《关于取消非行政许可审批事项的决定》，取消第三类医疗技术临床应用准入审批，包括造血干细胞移植、基因芯片诊断、免疫细胞治疗等第三类医疗技术临床应用。

2015年6月，《国家发展改革委关于实施新兴产业重大工程包的通知》发布，将基因检测技术应用示范中心纳入六大重点工程领域之一的“新型健康技术惠民工程”中。

2015 年 7 月，卫计委医政医管司印发《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南（试行）》，进一步提高临床实验室开展药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术，以及肿瘤个体化用药基因检测技术的规范化水平。

2015 年 8 月，国家自然科学基金委员会公布 2015 年申请项目评审结果，第三军医大学的“中国一万例耳聋样本大规模平行测序数据分析及三个新致聋基因的鉴定与致病机理研究”项目，北京大学的“人体基因组嵌合突变鉴定与定量的生物信息新方法开发及突变规律挖掘”等项目获得支持。

2015 年 8 月，湖南省人民政府办公厅印发《湖南省促进基因检测技术应用若干政策（试行）》的通知，旨在推动全省基因检测技术的发展和普及，推动基因检测技术在重大疾病防治上的应用，促进健康惠民。

2015 年 9 月，贵州省政府印发《支持基因检测技术应用政策措施（试行）》，提出要探索建立财政补贴、医保报销和个人自付共同承担的基因检测付费机制，并加快推动治疗药物基因检测、罕见病基因检测按规定纳入医保支付范围。

2016 年 1 月，中科院宣布启动“中国人群精准医学研究计划”，将在 4 年内完成 4000 名志愿者的 DNA 样本和多种表现型数据的采集，并对其中 2000 人进行深入的精准医学研究。

2016 年 3 月，“基因组学”列入“十三五”规划纲要草案：“战略性新兴产业发展行动”中提出“加速推动基因组学等生物技术大规模应用”。

2016 年 4 月，国家发改委办公厅下发有关复函，批复在全国建设 27 个基因检测技术应用示范中心，从国家战略层面上加速推动我国基因产业规范化和跨越式发展，旨在大力发展基因检测技术，提高出生缺陷疾病、遗传性疾病、肿瘤、心脑血管疾病、感染性疾病等重大疾病的防治水平，全面提高人口质量。

2016 年 6 月，国家卫计委医药卫生科技发展研究中心在网站上对国家重点研发计划“精准医学研究”2016 年度项目安排进行公示，“临床用单细胞组学技术研发”“心血管疾病专病队列研究”等 61 个项目入选。

3D 生物打印在生物工程方面的 5 个应用，未来可实现部分器官修复

医疗健康的发展得益于科技的助力，比如有了 3D 打印，身体器官的定制修复可以更容易实现了。生物工程学家预计，将来或可利用它制造真实的细胞材料。此类技术可以成为个性化生物医学设备、组织工程皮肤、软骨和骨骼，甚至是可工作膀胱的基础。近期发表于《生物技术动向》的特刊中，研究者对 3D 生物打印的进展及未来几年甚至几十年可能实现的设想，进行了梳理与思考。

定制芯片器官

模拟人体组织结构和功能的 3D 微工程系统——“芯片器官”，是廉价、高效、个性化医疗竞赛中的强有力竞争者。肺，肠和胰腺组织已经可以由芯片上的人体干细胞生长而得，这使得研究者能够了解不同病人的这些细胞的生理区别，并进行药物筛选。芯片器官制造的挑战在于快速扩展技术的应用，而 3D 打印则可以减少建立、引导及满足芯片需求过程中所必需的劳动力和费用。

“3D 打印微流体制造和生物打印 3D 组织的交集在单步芯片器官工程方面大有前途，并且能够在研究过程中，实现更大的灵活性和生产量。”来自康涅狄格大学，从事 3D 打印在微流体和芯片器官方面新应用研发工作的助理教授 Savas Tasoglu (@SavasTasoglu) 说到，“在未来的研究中，更先进的可打印一系列粘性材料的 3D 生物打印机，将应用于打印和制造微流体平台及设备内部模式化的复杂组织。此类封闭整合系统，将极大地简化芯片器官模型的制造并使芯片器官的设计迭代得更快。”

3D 打印技术在微流体设备制造以及生物印刷的应用中不断取得成功，伴随这两个领域的迅速革新，未来几年里，3D 打印将很可能成为芯片器官工程的工具。目前，生物相容性打印材料的可用性限制了微流体通道和生物打印组织的结构尺寸。然而，随着 3D 打印分辨率的迅速改善，即使是低成本的消费级 3D 打印机，也有可能在今后的将来解决这个问题。

制造皮肤

研究发现，由接种在胶原胶体表面的细胞打印而成的皮肤，在培养后 10 天出现了细胞间连接和生物学上正常细胞的标志物。在另一项研究中，研究者可以在这层细胞之上种植血管。由此看来，皮肤生物打印要比想象中更接近现实，但在足以帮助患者尤其是烧伤和慢性创面患者的设计方案上，研究者们的考虑还处于初步发展阶段。

皮肤是一个复杂的器官,有着包含多种类型细胞的明确定义的空间结构。“目前已经实现了利用复杂机器来控制制造组织的工程构图,”南洋科技大学及新加坡科学技术研究所的 Wei Long Ng 及其合作者得出一个结论,“尽管利用生物打印制造出具有等同于真实皮肤完整功能性能的皮肤,这一最终目标尚未实现,但生物打印在皮肤组织工程的诸多重要方面,包括生成着色和/或老化皮肤模型,脉管网络和毛囊等方面有较大潜力。”总体而言,比较简单的包括角蛋白细胞和成纤维细胞的皮肤构建体,已经利用生物打印技术被成功制造出来。在“体内”研究中,这些皮肤构建一定程度上显示出了与天然皮肤及其功能的相似之处。

对于生物打印领域的当前状态,3D 皮肤构建体可以构建基于成像数据和与其它相对难度较低的较厚组织与器官。正如在以前的研究显示,技术成熟后,打印皮肤结构将与天然皮肤组织十分相似。皮肤生物打印的进一步发展,未来将能够实现为患者伤口按需定制符合自体皮肤的构建体,另一个有趣的应用是在伤口治疗中,进行皮肤原位生物打印。

商业化和监管方面,组织工程和再生医学(TERM)的规例监管流程和多样性构成了 TERM 发展的巨大挑战。打印结构的成功商业化在很大程度上取决于监管和拨款的批准。3D 打印皮肤构建体,包含着不同的生物材料、细胞和生长因子,监管部门批准的困难在于临床研究不断增加的复杂性和潜在的危害,重要的标准如质量把控和制造程序,对于生物打印来说都是至关重要的。

面部重建

尽管骨骼、软骨、皮肤、肌肉、血管和神经都已经可以在实验室中实现打印,构建更复杂的可供患者移植图样的方法仍在研发过程中。颅面重建可帮助患有癌症或面部受伤的人群,并且针对这些细胞类型的工作已经完成,所以显然,该技术值得进一步投入研发。在短期内,3D 打印支架可用于改善下颌或面部其他区域的点状缺陷。

不同的生物打印技术都有成功的希望,但由于每个组织目前需要特定的技术,多细胞组织构建物的打印是困难的。“由于对长期(预)临床研究、智能聚合物和最重要的生物打印架构的优质制造产品的需求,该技术仍有很长的路要走。”阿姆斯特丹自由大学医学中心的外科医生 Dafydd Visscher 及其同事说。

“可以将细胞输送至组织如皮肤和软骨中的手持生物打印设备,可能成为一种用于治疗外部颅面组织的前景广阔的方法,” Dafydd Visscher 说,“现在,尽量优化生物打印技术,增强颅面区域组织的自我修复能力,应成为生物打印临床应用中合理的第一步。”

多器官药物筛选

3D 生物打印证明了精确模型可以改善我们评估新药物的方式,例如生成由多种类型细胞组成的“类器官”,以及具有工程血管的肿瘤模型。此类措施可在多个器官中实时快速监测药物的相互作用,但可能需要多次迭代以实现这一目的,例如加入血管、连接器官模型。

“随着新的高级生物打印技术的发展,制造生理相关的组织模型将成为今后十年里药物研发的重要工具,” 滨州大学的 Ibrahim Ozbolat 和 Weijie Peng 及 Jackson 基因组医学实验室的 Derya Unutmaz 说。“与其他 3D 生物制造和支持技术整合之后,在芯片上生物打印器官/人类模型和微阵列会大大降低新疗法在预临床试验中的淘汰率,并大大缩短新药的研发过程。”

生物打印组织模型以及微阵列在制药尤其是药物动力学、毒性和抗肿瘤试验等方面,是一项很有前景的技术。3D 生物打印组织模型和药物用途的微阵列,不涉及较易泄露有价值的相关临床数据的安全性和伦理问题的限制。商业产品如生物打印微肝和-kidney 阵列最近已引起了几家公司的兴趣。

插入式血管

生物工程组织内制造 3D 血管网络,对于移植后确保组织存活及精确复制人类形态是必要的。它专注于堆叠 2D 细胞层或生物打印 3D 网络,这使得高水平的空间控制得以进行。然而,制造具有血管网络的可直接与患者动脉或静脉相连的组织是一大挑战。

“目前,血管形成被认为是将组织工程大规模转换为临床应用的主要障碍之一。” 麻省理工学院及哈佛大学的生物工程师 Jeroen Rouwkema 和 Ali Khademhosseini 说,“显然,在工程组织内进行有效构图的方法,实现了对血管结构初始组织最高水平的控制。”

当谈及工程组织的血管网络,认识到质量比数量更重要的是尤其需要重视的。关键的不是组织中的给定体积的血管结构数量,而是通过血管网络灌注的血流量

和该血液在组织体积中的分布。因此，血管网的良好组织与成熟才是重要的。在研究中，如果血管生成受到过度刺激会导致血管数量过多，示踪剂灌注实验表明，这样的血管灌注效果是很差的。

专题报告——胰岛素市场与研发前沿

胰岛素市场格局和研发前沿全景报告

2015 年全球胰岛素市场约 220 亿美元，三代胰岛素占 80%。国内胰岛素市场约 70 亿元人民币，相当于所有抗体药物的市场容量总和，外企占据三分之二市场份额。欧美发达国家正积极开发下一代胰岛素产品，国内则众多药企大力布局三代胰岛素，注重产业化的布局。潜在的恶性竞争呼之欲出，本文介绍胰岛素市场价格格局和研发前沿，希望带来新的思考。

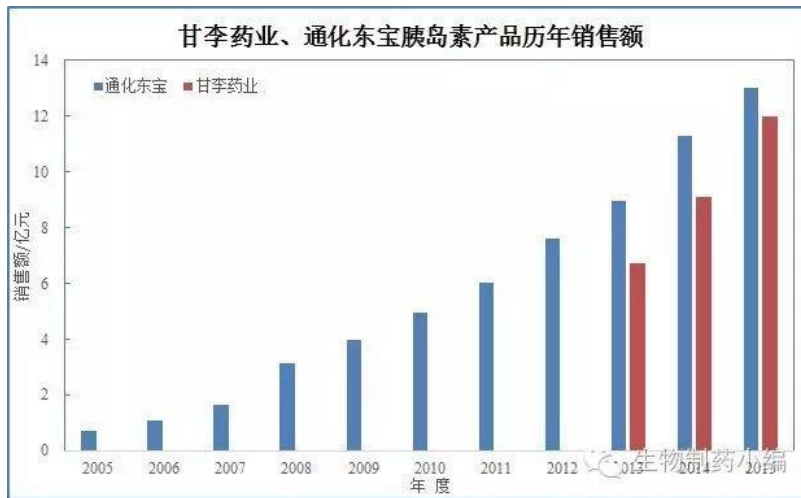
一、胰岛素市场简介

胰岛素是重组蛋白药物市场容量最大的细分市场，2015 年全球胰岛素市场容量为 220 亿美元，其中三代占到 80%，基本由诺和诺德、赛诺菲、礼来三家巨头垄断。2015 年国内胰岛素市场容量为 70 亿元人民币，三代胰岛素不到 40%但增速更快。国内市场，外企占到三分之二市场份额，国产产品约 26 亿，通化东宝、甘李分占二代、三代胰岛素市场。

表一 2015 年全球糖尿病药物销售排行

序号	商品名	企业	销售额/亿美元					
			2010	2011	2012	2013	2014	2015
1	Lantus	赛诺菲	47.90	50.72	66.48	72.29	84.31	70.93
2	NovoLog	诺和诺德	20.54	22.32	27.63	28.62	28.46	30.79
3	humalog	礼来	20.54	23.68	23.96	26.11	27.85	28.42
4	Levemir	诺和诺德	11.88	13.39	17.23	19.61	23.19	27.19
5	Novolin	诺和诺德	20.42	18.80	19.90	18.46	16.80	16.69
6	NovoMix	诺和诺德	13.50	14.43	16.45	16.58	16.10	16.56
7	humilin	礼来	10.89	12.49	12.39	13.16	14.00	13.07
8	Apidra	赛诺菲	2.41	3.18	3.08	3.64	4.47	4.17
9	Tresiba/Ryzodeg/Xultophy	诺和诺德	0	0	0	0.24	1.07	2.14
10	Toujeo	赛诺菲	0	0	0	0	0	1.82
11	Insuman	赛诺菲	0	1.71	1.80	1.67	1.82	1.57
12	Basaglar	礼来	0	0	0	0	0	0.22
13	Afrezza	赛诺菲	0	0	0	0	0	0.08
合计			148.08	160.72	188.92	213.38	218.07	213.64
年均增长率				8.54%	17.55%	6.07%	8.83%	-2.03%

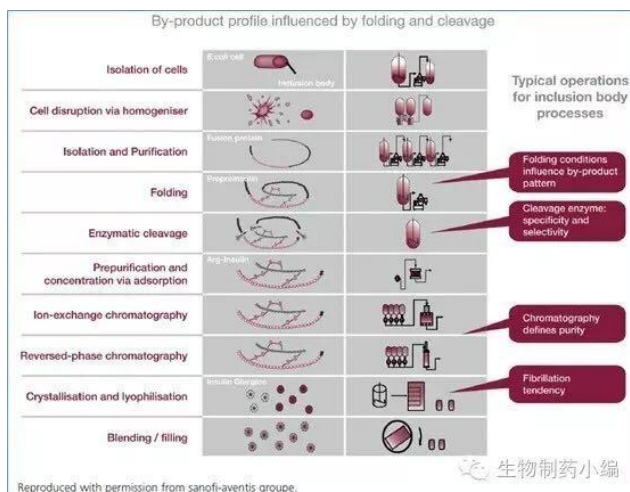
胰岛素产品有其特殊性：结构相对简单、长期用药、患者基数大、市场大、单适应症、价格不高等。国内胰岛素市场基本相当于所有抗体药物的销售额总和，由此吸引众多厂家加入到该领域的研发竞争中。据不完全统计，布局胰岛素的国内企业有：通化东宝、甘李、珠海联邦、万邦、东阳光、誉衡（拜通重和林）、海正、四环、普罗吉、双鹭、辅仁、新时代、天麦、赛真拜通、恒瑞、正大天晴、博鳌、科兴、未名、富进、泰格、健亚生物、哈药生物（口服胰岛素）、一就生物、通化金马（口服）等 20 余家。



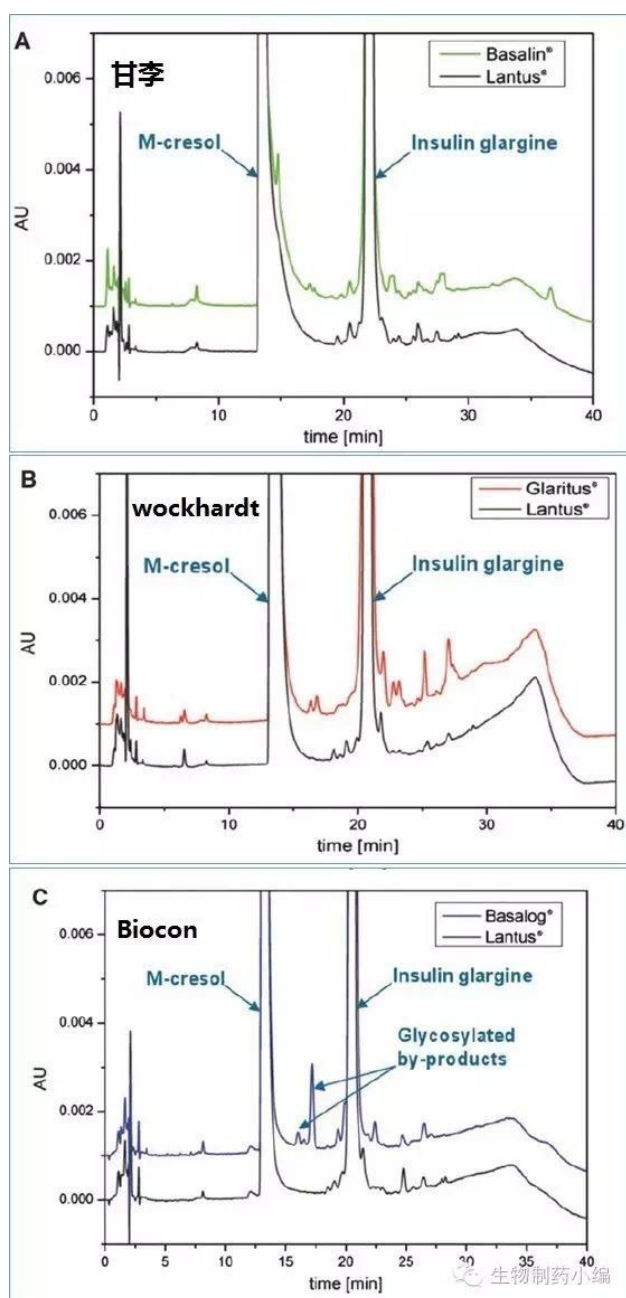
国际上，礼来、赛诺菲等巨头也竞相投入胰岛素仿制药的开发。同时，众多药企则瞄准了新型胰岛素的开发。

二、甘精胰岛素类似药

甘精胰岛素为赛诺菲开发，2015 年销售额 70 亿美元，随着专利期满，多家药企争相开发类似药。根据赛诺菲发布的信息，其甘精胰岛素用大肠杆菌表达，经过复性、纯化等工艺得到高纯度的产品。



礼来甘精胰岛素已经在欧美日等主要市场上市，默克的甘精胰岛素已经完成三期临床，今年3月末，印度 Biocon 的甘精胰岛素成功在日本上市。甘李药业为该领域有个重要竞争者，甘精胰岛素已经在美进行一期临床。从赛诺菲早年发表的文献来看，甘李药业的长秀霖（Basalin）纯度最高不低于来得时。印度两家企业 Wockhardt、Biocon 的纯度则明显低于来得时，Wockhardt 采用毕赤酵母表达，Biocon 采用酿酒酵母表达，Biocon 产品中含有明显的糖基化修饰胰岛素杂质。如此来看，甘李药业与印度和欧美药企相比，同时具备质量优势与成本优势，有望为中国生物制品开拓欧美日发达市场贡献主要力量。



三、胰岛素研发前沿

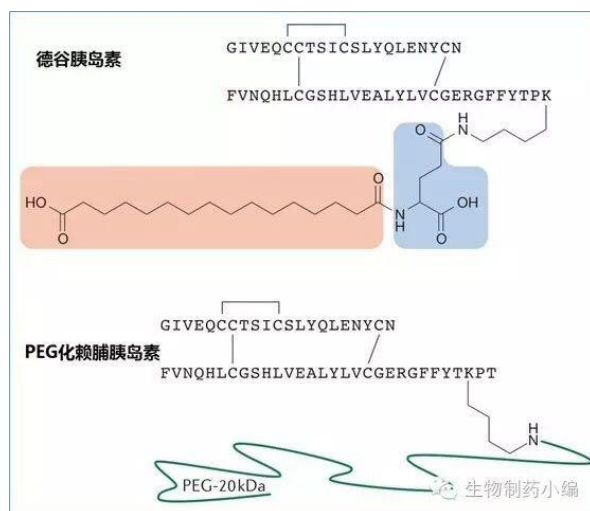
新型胰岛素研发以制剂创新和超长效胰岛素为主：制剂创新以口服胰岛素、透皮贴剂、基础胰岛素与速效胰岛素的复方制剂、基础胰岛素与 GLP-1 受体激动剂的复方制剂为主；超长效胰岛素则以开发一周一次胰岛素为目标。

表二 主要在研胰岛素类药物统计

代码	企业	类别	技术平台	研发阶段
德谷胰岛素	诺和诺德	长效一天一次	脂肪酸链修饰	上市
PEG 化赖脯胰岛素	礼来	长效一天一次	20K PEG 化	三期停止
Afrezza	Mankind	吸入	拇指大小	上市后销量不佳
Dance-501	Dance Biopharm	吸入	口袋大小	二期
ORMD-0801	Oramed	口服	POT	二期
NN1953	诺和诺德	口服	GIPET	二期
NN1957	诺和诺德	口服	GIPET	一期
U-Strip	Transdermal	透皮贴剂	超生触发	未披露
AB101	AntriaBio	超长效一周一次	5K PEG/PLGA 微球	临床前
TransCon	Ascendis	超长效一周一次	PEG 水凝胶固定	二期
HM12470	韩美	超长效一周一次	LAPS: Fc 偶联	一期
PE0139	PhaseBio	超长效一周一次	ELP: 黏性蛋白融合	二期
NN1436	诺和诺德	超长效	未披露	一期
NN1438	诺和诺德	超长效	未披露	一期
BC Combo	Adocia	甘精/赖脯 复方	Biochaperon	二期
Ryzodeg	诺和诺德	德谷/门冬		上市
IdegLira	诺和诺德	德谷/利拉鲁肽		上市
LixiLan	赛诺菲	甘精/利西拉来		上市
Insulin 327	诺和诺德	肝脏选择性		实验性
INS-A、INS-B	诺和诺德	受体选择性		实验性
PBA insulin	MIT	葡萄糖依赖型		实验性

3.1 德谷胰岛素和 PEG 化赖脯胰岛素

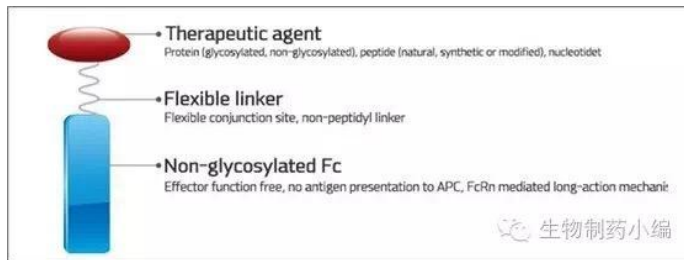
德谷胰岛素采用脂肪酸链修饰技术，诺和诺德应用此技术的产品还包括利拉鲁肽、地特胰岛素、索玛鲁肽等，PEG 化赖脯胰岛素则应用 PEG 化技术，但该项目目前已经停止。



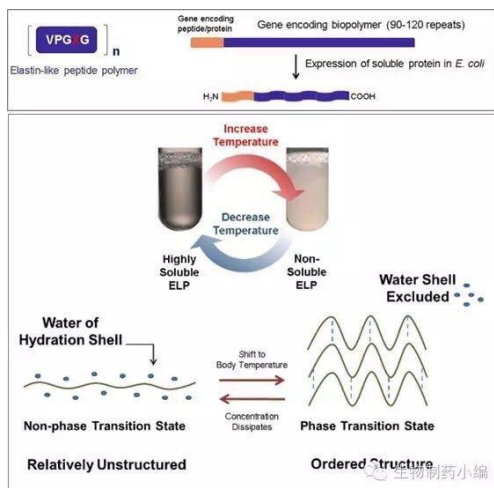
3.2 一周一次胰岛素

胰岛素属于长期用药，现有最成功的基础胰岛素为甘精胰岛素，仍存在优化空间。一周一次胰岛素现有 3 种主要的技术平台：韩美 LAPS、PhaseBio 的 ELP、AntriBio 的 PEG/PLGA 微球。

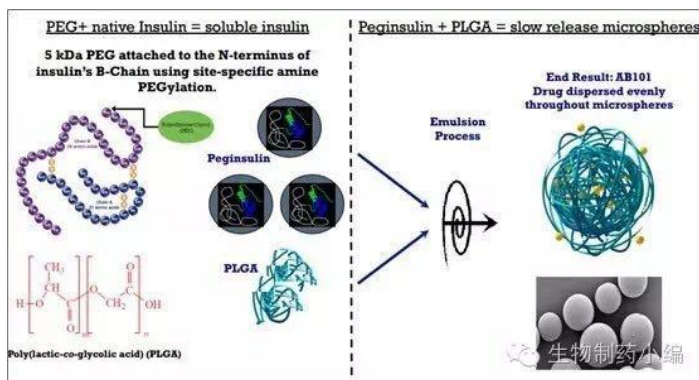
韩美的 LAPS 技术利用 Fc 偶联，特殊之处在于 Fc 由大肠杆菌表达，无糖基化修饰，体外经 linker 与胰岛素进行化学偶联。



PhaseBio 的 ELP 采用的弹性蛋白的可逆相变性质，将其与胰岛素融合，皮下 37°C 条件形成沉淀缓慢释放。



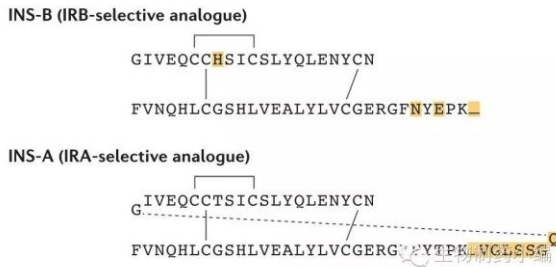
AntriaBio 则柔和了两种长效化技术：PEG 化修饰和 PLGA 微球缓释。



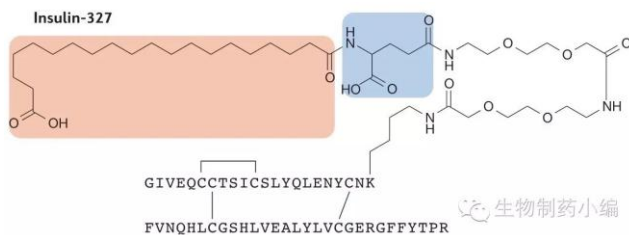
3.3 肝脏选择性胰岛素和受体选择性胰岛素

生理合成的胰岛素有 50%会集中到肝脏消耗，周围组织和器官的胰岛素浓度则比较低。而皮下注射的胰岛素则在周围组织含量高。开发肝脏选择性的胰岛素类似物，是源于科学家相信模拟生理状态的胰岛素分布有利于胰岛素的应用安全性。

Insulin-327 即为一种肝脏选择性的胰岛素类似物。在狗皮下注射后会形成肝脏-周围组织的浓度差分布。

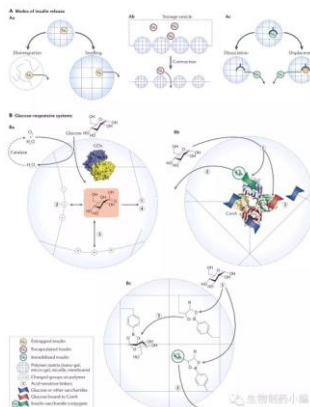


INS-A/INS-B 为受体选择性的胰岛素类似物，由诺和诺德开发。胰岛素有两种受体：IRA、IRB。IRB 通常调控糖代谢，而 IRA 更多与有丝分裂作用调控相关。由此，可能带来不同的药理效果。

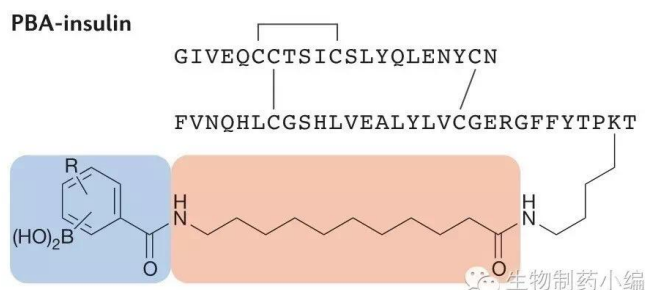


3.4 葡萄糖反应系统

另一种模拟生理状态的治疗方式是设计一种针对血糖反应的系统，直接模拟生理状态的胰岛素释放。现有的胰岛素感应系统分为三类：基于葡萄糖氧化酶（GOx）、伴刀豆凝集素 A（ConA）、苯基硼酸（PBA）。



MIT 基于 PBA 和类似于诺和诺德的脂肪酸链修饰技术，设计了一种血糖反应性的长效胰岛素类似物 PBA-Insulin。血糖低时，PBA-Insulin 形成聚集物无活性，血糖高与 PBA 反应后，PBA-insulin 会解聚，形成有活性的胰岛素。

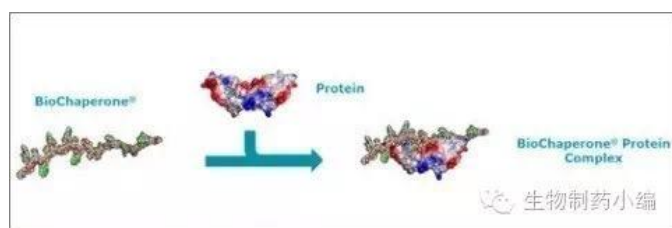


3.5 口服胰岛素

口服胰岛素的开发由以色列 Oramed 公司和丹麦诺和诺德领先，均处于二期研发阶段。其中诺和诺德的 GIPET 技术来自 Merrion。

3.6 复方制剂

不同于欧美市场，中国市场预混胰岛素比例尤其高，主要是减少一针注射的便利性。预混胰岛素使用速效胰岛素或人胰岛素使用鱼精蛋白，鱼精蛋白与胰岛素结合沉淀达到长效作用。但存在作用时间仍不够长，且沉淀变异性较大等缺点。长效胰岛素以甘精胰岛素最成功，但其等电点接近中性，无法与速效胰岛素制成复方制剂，因而发展受到制约。Adocia 发明了 Biochaperone 技术，小分子伴侣可物理性与胰岛素结合，如甘精胰岛素与该小分子伴侣结合后，在中性仍可溶。



随着诺和诺德开发出独特机制的德谷胰岛素，与速效胰岛素复方制剂变得容易。德谷/门冬复方制剂已上市。

GLP-1 的给药频率多为一天一次，且有减轻体重效果，非常适合与基础胰岛素制成复方制剂，目前诺和诺德德谷/利拉鲁肽 (IdegLira)、赛诺菲的甘精/利西拉来复方制剂均已上市 (LixiLan)。

四、点评展望

一周一次胰岛素为下一代胰岛素的主要突破口，有望改变胰岛素市场格局。尽管处于早期研究存在一定风险，但相对口服胰岛素而言可行性更大且替代一天一次胰岛素的可能性比较大。

国内虽有多家企业投入胰岛素领域的开发，但基本停留在三代胰岛素，尤以甘精胰岛素、赖脯胰岛素、门冬胰岛素、地特胰岛素等为主，未来竞争格局可能陷入无序竞争和价格战，质量关和成本关会显得尤为重要，此外作为慢病大品种药物，市场拓展和规模效应很重要，效益会来的更慢。（欧美市场经验已经证明，生长激素等长期用药品种市场渗透率更慢）

最后，相比抗体药物，国内企业跟踪胰岛素研发前沿的热情并不高，这与三代胰岛素的剧烈竞争形成鲜明对比，建议有能力、有资本的企业，可以提前布局，通过自主开发或者 License in 引入下一代胰岛素品种，占据制高点。如赛诺菲 42 亿美元大手笔引入韩美的一周一次胰岛素和 GLP-1 受体激动剂，阿斯利康 4000 万美元领投 PhaseBio 一周一次胰岛素和 GLP-1 受体激动剂。

胰岛素市场巨大，机会颇多，但面临激烈竞争，仍须寻求差异化布局以求占据竞争高点。至少从目前看，十几家完成和启动产业化项目的企业，其预期生产能力已经接近甚至超过全球市场胰岛素原料药 8-10 吨的需求量。