生物产业动态

2018 年 第六期

（总第一百一十八期）

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态..... 1

全球 CAR-T 代表企业细胞制备工厂都建在哪..... 1

默沙东 KEYTRUDA 获美国 FDA 批准，成首个治疗纵膈大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）的 PD-1 免疫疗法..... 4

艾滋病福音！吉利德三合一 HIV 新药 BIKTARVY（BIC/FTC/TAF）获欧盟批准..... 6

2018 最畅销心血管药物 TOP10 7

国内动态..... 10

国务院再出手，医械行业颠覆性变革！ 10

药明生物宣布投资 6000 万美元在美国新建生产基地 12

一致性评价后，12 药品被报全国最低价！10 省价格政策汇总..... 14

港交所 IPO 绿色通道开启！生物科技公司赴港上市潮来了？ 17

国际动态

全球 CAR-T 代表企业细胞制备工厂都建在哪

Gilead/Kite Pharma——新增 117000 平方英尺细胞工厂，2020 年全面投入运营

2018 年 5 月，Gilead 宣布，将在荷兰的阿姆斯特丹机场为其 CAR-T 细胞产品 Yescarta 找到一个新的欧洲制造点。

作为 Gilead 的子公司，致力于开发个性化疗法的 Kite 表示，它已经在荷兰霍夫多普 SEGRO Park 阿姆斯特丹机场租赁了的 117000 平方英尺的工厂设施。虽然没有说明它将投资多少生产业务，但表示它预计在 2020 年全面投入运营时将有 300 名员工。

除了阿姆斯特丹生产基地之外，Kite 还表示，它最近从安斯泰来制药(Astellas Pharma)获得了位于加利福尼亚州圣莫尼卡的一处新场地，将用于细胞产品的临床制造以及研究和开发。另外，它还在马里兰州的盖瑟斯堡(Gaithersburg)找到了一个面积达 26000 平方英尺的工厂，将用它来支持与国家癌症研究所(NCI)达成的新协议。该计划旨在开发针对患者特异性肿瘤新抗原的过继细胞疗法。

诺华——首个获 FDA 批准的符合 GMP 的细胞治疗中心

早在 2012 年，诺华就从 Dendreon 那里以 4300 万美元收购了新泽西制造工厂，雇佣了 100 名员工。另外，诺华还在海外开展了 CAR-T 细胞的生产，例如，2015 年，公司与德国 Fraunhofer 研究所就 CAR-T 细胞生产达成了一项协议(交易金额未披露)

目前，诺华公司正在其位于新泽西州莫里斯平原的全球领先的细胞和基因技术开发和生产基地生产其 CAR-T 产品。

值得一提的是，这是首个获得 FDA 批准的符合药品生产质量管理规范(GMP)质量标准的细胞治疗中心。此外，它还与致力于细胞疗法和免疫学的 Fraunhofer 研究所达成协议，在欧洲为其个性化 T 细胞疗法进行细胞处理。

Atara Biotherapeutics (Nasdaq：ATRA)是由安进(Amgen)与国际顶尖风投

凯鹏华盈(KPCB)共同出资于 2012 年创建，公司是以癌症患者 Atara Ciechanover 的名字命名的。作为一家临床阶段的生物制药公司，Atara 致力于为癌症、自身免疫和病毒性疾病患者开发 off the shelf，同种异体 T 细胞免疫疗法，核心技术来自于纪念斯隆-凯特林癌症中心(MSKCC)。

公司研发进度最快的 T 细胞免疫疗法是 tab-cel(tabelecleucel,ATA129)，其用于治疗 EB 病毒(EBV)相关的移植后淋巴增殖性疾病(EBV +PTLD)，以及包括鼻咽癌(NPC)在内的其他 EBV 相关的血液和实体瘤，现已进入 III 期临床，有望成为第一款获批上市的“off-the-shelf”T 细胞免疫疗法产品。

目前，Atara Biotherapeutics 已经开始在加利福尼亚州千橡市建设一个新的 CAR-T 基因疗法制造工厂，将用于生产同种异体细胞治疗产品。

这个占地 90000 平方英尺的工厂包括制造以及研发实验室和办公场地，被命名为 ATOM。公司估计工厂建设的最终成本在 5000 万美元至 5500 万美元之间，预计 2019 年完成后将创造约 100 个新的技术工作岗位。

Mustang Bio——27000 平方英尺工厂预计 2018 年底投入 CAR-T 细胞生产

Mustang Bio 成立于 2015 年，其细胞疗法与 City of Hope 癌症研究中心合作开发，主持者为来自 COH(city of hope)、针对 CAR-T 疗法做出开创性贡献的 Stephen Forman 和 Christine Brown 博士。

近日，该公司宣布，其已经在马萨诸塞州伍斯特的麻省大学医学科学园开设了 CAR T 细胞疗法制造工厂。这个 27000 平方英尺的工厂将支持公司的 CAR T 候选产品的临床开发和商业化，并且能够支持其专利权所有的细胞疗法研究。

目前，初步建设已经完成，预计到 2018 年底，Mustang 会使用该工厂对患者的细胞进行处理。设施最初将用于公司领先的 CAR T 候选产品：针对 AML 的 MB-102(CD123 CAR)的临床开发以及针对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的 MB-106(CD20 CAR)和针对成胶质细胞瘤的 MB-101(IL13Rα 2CAR)。

目前，Celgene 已经在其位于美国新泽西州沃伦县的工厂的实验室中进行了临床材料的生产。2018 年 2 月，该公司表示已经完成了占地 135000 平方英尺的细胞免疫疗法制造设施的一期工程，位于 Summit West 校园的一个翻修部分。

制造设施最初将用于扩大其与 Bluebird Bio 共同开发的针对多发性骨髓瘤的 CAR-T 候选产品 bb2121 的生产。如果该突破性疗法获批上市，那么生产制造

将第一时间推动产品商业化进程。

Celgene 的代表发言人曾表示，翻新的预算超过 1.3 亿美元，公司预计在未来三年内将在那里增加 500 个就业岗位。

Bellicum Pharmaceuticals(Nasdaq：BLCM)是一家专注于新型细胞免疫疗法开发的临床阶段的生物制药公司，以满足血液肿瘤、实体瘤和罕见遗传性血液疾病领域的医疗需求。在其专有的 CID 技术平台的基础上，Bellicum 开发了一系列显着降低细胞因子风暴副作用的免疫疗法。

早在 2015 年，公司就已经决定自己建立一处专门用于生产细胞疗法相关产品的工厂。这处总面积达 27000 平方英尺的工厂位于 Bellicum 公司的休斯顿园区，毗邻德州医学中心。旨在支持公司进一步扩大 TCR 和 CAR-T 过继性细胞治疗产品候选药物的开发。

复星凯特是复星医药和美国 Kite Pharma 于 2017 年携手共建的合营公司，并于 4 月 10 日正式注册成立，落户于上海张江自由贸易试验区。

2017 年 12 月，复星凯特遵循国家 GMP 标准，按照 Kite Pharma 生产工艺设计理念，建成了先进的细胞制备的超洁净实验室。目前，复星凯特正在全面推进 Kite Pharma 获 FDA 批准的第一个产品 KTE-C19(商品名为 Yescarta)的技术转移、制备验证等工作，致力于早日为国内淋巴瘤患者带来全球领先的治疗手段。

2017 年，西比曼生物科技集团(NASDAQ： CBMG)宣布，已与 GE 医疗签署战略合作框架协议。双方以张江的联合实验室为技术开发中心，共同在西比曼位于上海、无锡、北京三地的 GMP 生产基地建立先进的自动化的生产系统。

西比曼集团在上海张江高科技园区落成的新址总面积 10500 平方米，包括符合 GMP 生产规范的细胞制备生产设施 4000 平方米。至 2017 年底，西比曼集团在上海、江苏无锡和北京所拥有的 GMP 生产设施总面积将近 7000 平方米。这不仅能够支持现有研发管线的 5 个细胞产品同时进行临床试验，还足以满足未来每年分别治疗 1 万名癌症患者和 1 万名骨关节患者的产量需求。

药明康德——220000 平方英尺研发生产能力，成为费城地区细胞和基因疗法重要生产中心

2016 年 10 月，药明康德宣布其在美国费城的创新细胞及基因疗法研发生产新基地投入正式运营，新基地占地 150000 平方英尺。此前，药明康德在费城已

经拥有了 20000 平方英尺的 cGMP 细胞疗法生产设施以及 50000 平方英尺生产同种异体和自体细胞疗法的商业化生产设施。至此，药明康德在该领域已经建立了 220000 平方英尺的研发生产能力.

另外，由药明康德集团和美国 Juno 公司在 2016 年共同创建的药明巨诺已成功将 Juno 的产品和技术平台引入中国国内。其领先的治疗复发难治淋巴瘤和白血病的以 CD19 为靶点的 CAR-T 产品 JWCAR029 已在 CFDA 成功申报 IND，并且进入了临床试验阶段。

普瑞金——5000 平米的 CGMP 细胞工厂，打造华南地区重要的细胞与基因药物生产基地

公司于 2017 年 7 月获得国中创投领投的数千万元投资。是国内较早致力于按照药物体系研发 CAR-T 的国家级高新技术企业，拥有一大批来自加拿大国家研究院(NRC)、解放军军事医学科学院、协和医学院等一流科研机构的专家学者。

在 CGMP 体系建设方面，公司对已有的 2000 多平米净化车间进行了系统改造，并招聘与培训了数十名质量与体系专家进行规范管理，以符合 GLP 的各项规范。同时公司也着手斥巨资建设总面积超过 5000 平米的 CGMP 细胞工厂，新厂建好后将成为华南地区重要的细胞与基因药物生产基地。

默沙东 Keytruda 获美国 FDA 批准，成首个治疗纵膈大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）的 PD-1 免疫疗法

肿瘤免疫治疗巨头默沙东（Merck & Co）PD-1 免疫疗法 Keytruda（pembrolizumab）在美国监管方面喜讯不断。昨天，美国 FDA 刚批准 Keytruda 成为首个治疗晚期宫颈癌的首个 PD-1 免疫疗法，今天 FDA 再次批准 Keytruda 治疗纵膈大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL，一种非霍奇金淋巴瘤），具体为既往已接受 2 种或 2 种以上疗法但病情复发的成人及儿童 PMBCL 患者。Keytruda 不推荐用于需要紧急细胞减灭疗法的 PMBCL 患者。此次批准基于肿瘤缓解率和缓解持续时间并通过 FDA 的加速审批程序批准，进一步的完全批准，将取决于确证性研究中临床受益的验证和描述。

值得一提的是，此次批准，使 Keytruda 成为获批治疗 PMBCL 的首个 PD-1 免疫疗法，而 PMBCL 同时也是 Keytruda 在血液系统恶性肿瘤领域的第二个适应

症。

此次 PMBCL 适应症的获批，是基于多中心、开放标签、单臂临床研究 KEYNOTE-170 数据。该研究在 53 例复发性或难治性 PMBCL 患者中开展。研究中，患者接受每 3 周一次 200mg 剂量 Keytruda 治疗，直至病情进展或不可接受的毒性，在病情无进展的患者中 Keytruda 治疗可至 24 个月。在治疗期间，每 12 周由盲法独立中心审查（BICR）根据 2007 年修订后的国际工作组标准对患者病情进行一次评估，主要疗效指标是总缓解率（ORR）以及缓解持续时间（DOR）。

这 53 例患者的基线特征为：中位年龄 33 岁（范围：20-61 岁），43%男性，92%白人，ECOG PS 为 0（43%）或 1（57%），既往已接受过治疗 PMBCL 的疗法中位数为 3（范围：2-8）。36%为原发性难治性疾病，49%为复发性且对前一次治疗难治，15%未治疗复发。26%患者之前接受自体造血干细胞移植，32%接受了放射治疗。所有患者均接受了利妥昔单抗作为一线治疗的一部分。

中位随访 9.7 个月的数据显示，ORR 为 45%（24 例，95%CI:32-60），完全缓解率为 11%，部分缓解率为 34%。在这 24 例对治疗有应答的患者中，中位 DOR 尚未达到（范围：1.1 个月至 19.2+个月），实现客观缓解（完全或部分）的中位时间为 2.8 个月（范围：2.1-8.5）

安全性方面，治疗的 53 例患者中，不良反应导致的 Keytruda 治疗终止率为 8%、治疗中断率为 15%。25%的患者发生需要系统性皮质类固醇治疗的不良反应。26%的患者出现严重不良反应，包括心律失常（4%）、心包填塞（2%）、心肌梗死（2%）、心包积液（2%）和心包炎（2%）。6 例（11%）患者在治疗开始后 30 天内死亡。最常见的不良反应（发生率≥20%）为肌肉骨骼疼痛（30%）、上呼吸道感染和发热（均为 28%）、咳嗽（26%）、疲劳（23%）和呼吸困难（21%）。

Keytruda 在儿科患者中的治疗经验优先。儿科 PMBCL 患者的疗效数据是从成人 PMBCL 患者群体的治疗数据外推得到。在对 40 例晚期黑色素瘤、淋巴瘤、或 PD-L1 阳性晚期复发性或难治性实体瘤开展的一项研究中，Keytruda 给药剂量为每 3 周一次 2mg/kg，患者接受治疗的给药中位数为 3（范围：1-17 剂）。儿科患者中的安全状况与成人中相似。与 65 岁以下成人相比，儿科患者中发生率较高的毒性反应包括：疲劳（45%）、呕吐（38%）、腹痛（28%）、高转氨酶血症（28%）和低钠血症（18%）。

Keytruda 是一种人源化单克隆抗体，靶向阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用，从而激活可能影响肿瘤细胞和健康细胞的 T 淋巴细胞，增强免疫系统侦察和对抗肿瘤细胞的能力。目前，默沙东正在开发行业最大规模的免疫肿瘤学临床项目，涉及超过 750 个临床试验，治疗各种类型肿瘤。

艾滋病福音 !吉利德三合一 HIV 新药 Biktarvy(BIC/FTC/TAF) 获欧盟批准

美国制药巨头吉利德（Gilead）近日宣布，三合一复方新药 Biktarvy（bictegravir 50mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg，BIC/FTC/TAF）已获欧盟委员会（EC）批准，该药是一种每日口服一次的单一片剂方案（STR），用于 HIV-1 成人感染者的治疗。此次批准，使 Biktarvy 成为过去 3 年中获欧盟批准的第 3 款基于 FTC/TAF 的 STR。在美国监管方面，Biktarvy 于今年 2 月初获得美国 FDA 批准，治疗 HIV-1 成人感染者。

BIC/FTC/TAF 结合了新型整合酶链转移抑制剂（INSTI）bictegravir（BIC）的效力和已上市药物 Descovy（emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg，FTC/TAF）已被证明的疗效和安全性，后者是 HIV 临床治疗指南推荐的双效核苷类逆转录酶抑制剂（NRTI）骨架疗法。在 III 期临床研究中，用于治疗既往未接受治疗（初治）的成人患者以及实现病毒学抑制并切换治疗方案的成人患者时，BIC/FTC/TAF 方案实现了非常高的病毒学抑制率，并且没有发生治疗出现的耐药性。

在欧洲，Biktarvy 适用于作为一种完整方案，用于对整合酶类药物恩曲他滨或替诺福韦无现有或既往耐药证据的 HIV-1 成人感染者。在估计肌酐清除率（CrCL）≥30 毫升/分钟的患者中，不需要调整 Biktarvy 的剂量，该药具有方便的剂量，不需要检测 HLA-B 5701，不需要食物摄入或基线病毒载量或 CD4 计数限制。

英国帝国学院 HIV 及泌尿生殖医学教授 Alan Winston 评论称，为了帮助支持 HIV 患者的长期健康，有必要提供持久的病毒抑制和高耐药屏障。在 48 周临床治疗中，BIC/FTC/TAF 显示出高疗效和零耐药性。此外，该药具有的方便给药和很少的预筛查或持续监测要求，使其有望简化治疗启动以及随时间推移的随访。

Biktarvy 的获批，是基于 4 项正在开展的 III 期临床研究的数据：研究 1489 和研究 1490 在初治 HIV-1 成人患者中开展，研究 1844 和研究 1878 在实现病毒学抑制的 HIV-1 成人患者中开展。这些研究入组了 2415 例患者，数据显示，所有 4 个研究均达到了 48 周的主要终点。

治疗 48 周，BIC/FTC/TAF 具有良好的耐受性，BIC/FTC/TAF 治疗的患者中，无一例患者发生治疗出现的耐药性，无一例患者因肾脏事件中断 BIC/FTC/TAF 治疗，没有发生近端肾小球或范康尼综合症型。BIC/FTC/TAF 患者中最常见的不良反应为腹泻、恶心和头痛。

目前，吉利德正在开展其他研究，评估 Biktarvy 在青少年、儿童、女性 HIV 群体中的疗效和安全性。

2018 最畅销心血管药物 TOP10

以下是该榜单中每个药物的销售情况。

1、Crestor

Crestor 是一款他汀类降脂药，这是一种选择性、竞争性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。HMG-CoA 还原酶负责在肝脏中生产胆固醇，Crestor 可通过抑制 HMG-CoA 来起到降低血液中胆固醇水平的作用。

该药由阿斯利康与盐野义及 Chiesi 联合销售，2016 年销售额 38.7 亿美元，2017 年为 26.6 亿美元，下降 31.26%。

2、Vytorin

Vytorin 是一款降脂复方药物，由临床广泛应用的 2 种降脂药 Zetia（依折麦布）和 Zocor（辛伐他汀）组成，适用于高胆固醇血症患者的治疗。Vytorin 具有双重作用机制，在抑制胆固醇在肝脏合成的同时，抑制胆固醇在小肠的吸收，可强效降低 LDL-C 达 50%以上。

该药由默沙东销售，2016 年销售额为 37 亿美元，在 2017 年下降为 21 亿美元，同期下降 43.24%。

3、Bystolic

Bystolic 是一款高血压治疗药物，这是一种新型β 受体阻滞剂，于 2007 年 12 月获 FDA 批准，单药或联合其他药物用于治疗高血压。药理研究表明 Bystol

ic 具有强效的拮抗β -肾上腺素受体和弱的β 2 肾上腺素受体作用，同时具有舒张血管效应。

该药由艾尔健与 Menarini 销售，2016 年销售额为 9.3 亿美元，2017 年为 11.3 亿美元，增长 21.5%。

4、Letairis

Letairis 是一款肺动脉高压治疗药物，该药是一种内皮缩血管肽受体拮抗剂，于 2007 年首次获批上市单药治疗肺动脉高压，2015 年再获批与他达拉非联合用药。

该药由吉利德科学和葛兰素史克销售，2016 年销售额为 10.4 亿美元，2017 年为 12.3 亿美元，增长 8.65%。

5、Brilinta

Brilinta 是一款口服抗血小板药物，属于可逆性血小板二磷酸腺苷（ADP）受体拮抗剂，旨在阻止血小板黏结在一起，避免形成可能导致心脏病发作和中风的血液凝块。该药于 2011 年 7 月首次获 FDA 批准上市，目前已获批多个适应症，包括急性冠脉综合征（ACS）。

该药由阿斯利康销售，2016 年销售额为 8.4 亿美元，2017 年为 10.8 亿美元，增长 29%。

6、Ranexa

Ranexa 是一款治疗心绞痛的药物，该药是一种哌嗪类衍生物，通过改变心肌能量代谢方式而减少心肌需氧量，其作用特点是抑制脂肪酸（FA）β 氧化，进而活化丙酮酸脱氢酶（PDH），增加葡萄糖氧化，因为葡萄糖氧化能使每单位氧比脂肪酸氧化产生更高能量，因而能使心脏做更多功，发挥抗缺血和抗心绞痛作用。

该药由吉利德科学与 Menarini 销售，2016 年销售额额 7.5 亿美元，2017 年为 8.1 亿美元，增长 8%。

7、Edarbi

Edarbi 是一款高血压药物，该药是一种血管紧张素 II 受体阻滞剂（ARB），通过选择性阻断血管紧张素 II 与 AT1 受体结合，从而阻断血管紧张 II 引起的血管收缩、醛固酮分泌等升血压效应，其作用不依赖于血管紧张素 II 合成途径，

故避免了 ACEI 对缓激肽水平的影响，几乎没有干咳等副作用。Edarbi 于 2011 年获得美国 FDA 批准上市，临床试验中疗效击败诺华 Diovan 和第一三共 Benicar。

该药由武田和 Arbor Pharma 联合销售，2016 年销售额 6.2 亿美元，2017 年为 6.9 亿美元，增长 11.29%。

8、Remodulin

Remodulin 是一款肺动脉高压药物，该药可补偿天然的前列腺环素（血管扩张剂）的缺乏。肺动脉高压患者肺和心脏之间动脉压力非常高，患者活动时会出现气短，最终导致心衰。该药能直接扩张肺及全身动脉血管，抑制血小板聚集，具有抗血小板作用，可明显改善肺动脉高压患者的呼吸困难指数、肺动脉高压症状和体征以及血流动力学参数。

该药由 United Therapeutics 和 Mochida Pharma 开发，2016 年销售额为 6.1 亿美元，2017 年为 6.7 亿美元，增长 9.83%。

9、Xarelto

Xarelto 是一款口服抗凝血剂，该药是一种 Xa 因子抑制剂，能选择性阻断 Xa 因子的活性位点发挥作用。Xarelto 是全球用药最广泛的非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝剂（NOAC），已获批多种适应症，与其他 NOAC 相比，该药能够为广泛的患者群体提供帮助，预防多种静脉和动脉血栓栓塞疾病。

该药由拜耳和强生销售，2016 年销售额 6 亿美元，2017 年为 7.1 亿美元，增长 16.39%。

10、Opsumit

Opsumit 是一款肺动脉高压药物，由强生在 2017 年 1 月豪掷 300 亿美元收购瑞士药企 Actelion 后获得，该药是一种双效内皮素（ERA）受体拮抗剂，能够松弛肺动脉并降低血压。在美国，该药于 2013 年 10 月获美国 FDA 批准上市，作为一种每日一次的口服药物，用于肺动脉高压的治疗。

近年来，Opsumit 销售额稳步增加。该药从 2017 年起由强生销售，去年销售额为 5.7 亿美元。

国内动态

国务院再出手，医械行业颠覆性变革！

注册与生产许可分离，再有两省获准试点

日前，国务院印发《进一步深化中国（广东）、（天津）、（福建）自由贸易试验区改革开放方案》，对三地自贸区下一步的改革方向做出了具体部署。

值得注意的是，对广东和天津自贸区，国务院分别提出：

允许广东自贸试验区内医疗器械注册申请人委托广东省医疗器械生产企业生产产品；

允许天津自贸试验区内医疗器械注册申请人委托天津市医疗器械生产企业生产产品。

由此，“证照分离”，旨在促进创新研发和专业化、规模化生产的医疗器械注册人制度改革，已被获准由上海扩展到广东和天津两地去。

2014 年 10 月起实施的《医疗器械生产监督管理办法》明确规定，拿到医疗器械注册证才能申请第二类、第三类医疗器械的生产许可证，而取得生产许可才能生产、受托生产相应医疗器械。也即把注册与生产许可捆绑在一起，必须由一个主体来完成。

医疗器械注册人制度改革，则直接突破了上述政策，允许企业、机构和人员单独申请医疗器械注册证，再以注册人的身份委托其他企业生产相应医疗器械。也即注册和生产许可可以不由一个主体来完成。

去年起，经国务院批准，上海自贸区在全国率先启动了医疗器械注册人制度创新改革，行业大变局也由此开启。

上海的改革，迄今已有落地成果。而广东和天津两地自贸区的加入，则将加速医疗器械注册人制度对行业的颠覆性影响。

美敦力、微创“吃螃蟹”，全球代工巨头也来了

上海医疗器械注册人制度改革后，首个成功吃到螃蟹的是上海微创。上海远心医疗科技有限公司委托上海微创电生理医疗科技股份有限公司生产单道心电记录仪，委托方与受托方均是上海微创集团旗下的子公司。

近日，上海市药监局公开了美敦力最新获证的手术动力系统的产品注册证信息详情。而相关信息显示，美敦力的该产品采取的也是委托生产模式，结出了上海市医疗器械注册人制度改革的又一硕果。

与上海微创不同的是，美敦力的委托生产方为捷普科技（上海）有限公司（以下简称“捷普上海”），这是一家专业的第三方代工企业。由美敦力（上海）管理有限公司以注册证持有人的身份委托捷普代工生产“沪械注准”号的美敦力品牌医疗器械产品。

全球电子产品代工企业，排名前三的分别是：富士康（鸿海）、伟创力、捷普。

捷普集团，总部位于美国，世界 500 强，2017 财年销售额 191 亿美元。捷普上海是捷普集团旗下子公司，成立于 2002 年，外商独资，目前是捷普集团研发的亚太区总部、在中国大陆的几大生产基地之一、及在亚洲区的医疗产品生产基地。

据悉，捷普上海有为 GE、飞利浦、雅培、波科、强生、美敦力（含柯惠）等全球医疗器械巨头提供电子电路板部件及系统的开发设计服务。

另据中国医保商会的数据，中国医用耗材出口企业十强榜单上也一直有捷普上海的存在。

作为排名第三的全球代工巨头，捷普上海有较强的生产能力，但研发能力相对有限，难以申请到医疗器械注册证，此前受政策局限难以面向国内委托生产市场开展业务，其业务集中面向国际市场。

医疗器械，外包时代来了！

上海的改革，允许产品在孵化阶段就委托生产，允许注册人多点委托生产，允许不具备生产资质的受托企业提交注册人的医疗器械注册证申请生产许可。上述细化改革措施，即将试行医疗器械注册人制度改革的广东和天津，未知是否会效仿施行，还要看两地进一步拿出来的政策。

不过，从上海的实践来看，医疗器械注册人制度改革，已经为行业带来改变了。

上海微创的试点，较大规模的医疗器械企业集团内部资源得以整合、优化。

美敦力与捷普上海的试点，则更具可复制性，换个委托方，换个受托方，在

医疗器械注册人制度之下，理论上同样可行。

这一合作模式，或将作为一个开端，开启外资械企在中国本土化的新路径。更深远的影响在于，随着医疗器械注册人制度的蔓延落地，行业的研发、生产格局均将被改变，专业的研发型企业和机构，以及专业的代工生产企业会更多涌现，外包服务成为不可逆转的行业发展趋势。

这其中，已有的医疗器械生产企业将逐渐分化，一部分向前者靠拢，一部分则向后者靠拢，行业分工更为合理，企业专业化能力更强，但差距也将被拉得更大，站在顶端的企业实力越来越强。

而如捷普一样的非传统械企、专业的第三方代工企业，也或将更多渗透到中国医疗器械生产领域来，成为业内一股不可忽视的力量。

全球电子产品代工三巨头：富士康、伟创力、捷普。

伟创力早在 2010 年就已向医疗器械代工领域突破。伟创力中国在苏州和广东均建有医疗器械产品生产线，合作客户包括强生、雅培、施乐辉、美敦力、Insulet 公司等。全球 70%的血糖仪，据说均是伟创力 OEM 代工的。

捷普上海向医疗器械代工领域突破也是几年前就开始的事。

富士康，近年来一直在全球寻求医疗设备产品代工供应商，与美国 Sotera 公司和瓦里安等建立了合作关系。

相比消费电子产品代工仅 4%-7%的利润率，医疗设备代工超过 20%的利润率，及更快的市场增幅，对第三方的代工企业吸引力不小。

向医疗器械代工领域更多延伸、转型，是不少专业代工企业的共同做法。而随着国内医疗器械代工政策的放开，医疗器械的外包时代将加速来临！

药明生物宣布投资 6000 万美元在美国新建生产基地

全球领先的开放式生物技术平台公司药明生物（WuXi Biologics， 2269.HK）今日宣布，公司计划投资 6，000 万美元（约合 3.8 亿人民币）在美国马萨诸塞州伍斯特市（隶属波士顿大都会区）新建现代化生物制药临床样品和商业化生产基地，并创造约 150 个工作岗位。

这是药明生物在全球范围布局的第十一个生产基地（药明生物十一厂），也是药明生物首次在美国新建生产基地，同时也是公司继爱尔兰、新加坡后投资建

设的第三个海外生产基地。

药明生物为全球生物制药公司和生物技术公司提供全方位的端到端研发服务，其使命是加快和转变生物制药发现、开发及生产，造福全球患者。

即将开建的药明生物美国基地将继续采用全球领先的一次性生物反应器，并率先应用“新一代生物制药生产技术”（连续生产工艺）开展商业化生产，致力于成为全球领先的生物制药“未来工厂”。该基地总产能将达到 4，500 升，包括 2 个 2，000 升流加细胞培养反应器与 1 个 500 升灌流工艺生物反应器，基地建成后将拥有生物工艺开发实验室，并同时具备临床样品生产和小规模商业化生产的能力。此项目的推进得到了马萨诸塞州政府、伍斯特商业发展局（WBDC）和麻省生命科学中心（MLSC）的大力支持。

“马萨诸塞州拥有技术领先的公司、顶尖的学术机构和充满竞争力的人才，已经形成全球最具活力的生命科学创新生态系统之一。”马萨诸塞州州长查理·贝克（Charlie Baker）先生说，“我们很高兴药明生物选择在马萨诸塞州进行战略布局，更多企业的投资和快速发展将共同构建更加完整的创新生态系统。”

“这几天在伍斯特市与药明生物管理层的会见交流，让我深信他们将对这里的生命科学产业做出巨大贡献。”马萨诸塞州副州长卡琳·波利托（Karyn Polito）女士表示，“我们很高兴为伍斯特市生物医药产业园的发展而努力，我们将继续为各个领域的合作伙伴提供支持。”

“伍斯特市正在打造全新的生物医药产业园区，我们热烈欢迎药明生物成为首家选择入驻于此的企业。”伍斯特市政执政官 Edward M. Augustus， Jr.先生表示，“作为全球生物医药市场中地位日益攀升的投资目的地，伍斯特市十分期待新园区的正式开幕，同时帮助药明生物的首个美国生产基地顺利落成。”

“我们很高兴药明生物选择了美国马萨诸塞州，更重要的是选择了伍斯特市。在马萨诸塞州贝克-波利托政府和伍斯特市政府的支持下，我们通过巨大努力最终促成了此项目成功落地。对伍斯特市而言，今天又是一个重要的日子。”伍斯特商业发展局总裁兼首席执行官 Craig L. Blais 先生表示。

麻省生命科学中心（MLSC）总裁兼首席执行官特拉维斯·麦克瑞迪（Travis McCready）先生表示，“我们很高兴见证药明生物在美国伍斯特市布局生产基地这一重大里程碑。药明生物全球领先的生物制药专业技术和能力将进一步巩固这

里的生命科学创新生态系统，帮助马萨诸塞州的生物制药公司更迅速高效地开发创新疗法。我们将继续为此项目的顺利完成而努力。”

“波士顿大都会区是公认的世界生命科学领域的创新聚集地，药明生物的美国新基地在公司国际化战略中具有至关重要的作用，有助于确保公司生产的符合最高质量标准生物药，通过健全强大的供应链网络，造福全球患者。非常感谢美国马萨诸塞州各界人士对我们的大力支持，相信在大家共同的努力下，这个振奋人心的项目将迅速得到推进。”药明生物董事长李革博士表示。

药明生物首席执行官陈智胜博士表示：“我们非常高兴能在美国伍斯特市投建公司在美国的第一个生产基地，公司众多重要合作伙伴距离此基地车程仅 2 小时。新基地将有助于满足药明生物日益增长的生物制药开发及生产需求，从而更好地帮助当地合作伙伴加速生物药开发进程。药明生物致力于打造全球生物制药领域更宽、更广、更深的生物制药能力和技术平台，赋能当地及全球合作伙伴。”

一致性评价后，12 药品被报全国最低价！10 省价格政策汇总

过一致性评价，江苏要全国最低价

此前，4 月 9 日，江苏省公共资源交易中心发布了《关于报送创新药和通过一致性评价仿制药相关材料的通知》。这则通知的核心内容，就是要求创新药和通过一致性评价的仿制药的生产企业自主申报药品供货价格，并且承诺这一价格为全国最低价。

这则通知中的“承诺这一价格为全国最低价”曾引起业界巨大不安，有人理解为，申报的价格，是同一通用名产品中的全国最低价。

全国多省直接挂网价格梳理

本文就现有省份，对通过一致性评价药品的挂网政策，特别是价格方面做些梳理，希望对企业有所帮助。

广西：取全国最低 5 省入围价的平均值，议价采购

5 月 11 日，广西省发通知，要求过一致性评价品种和视同通过一致性评价的药品实行直接挂网采购，要求企业提供并承诺，全国最低 5 省入围价的平均值作为挂网参考价。

然后，医疗机构议价后，优先采购、使用。

浙江：价格没谈拢，可再谈一次

5 月 9 日，浙江省药械采购中心发布《关于通过质量和疗效一致性评价仿制药直接挂网采购的通知》。力度很大。

直接挂网；医院优先采购使用；谈判因价格原因未成交，可再进行一次谈判；可突破一品两规；同品种通过一致性评价达 3 家以上，未通过的中标品种要暂停采购。

宁夏：根据市场价，企业自主报价

3 月 2 日，宁夏发布通知，通过仿制药质量和疗效一致性评价药品品规，未在宁夏药品集中采购网中标（挂网、成交）的药品品规，可纳入补充直接挂网采购范围，企业可根据合理的产品市场价格自主申报产品价格。

同品种药品通过仿制药质量和疗效一致性评价的生产企业达到 3 家以上的，未通过仿制药质量和疗效一致性评价的生产企业不再纳入药品集中采购。

陕西：参考全国最低 3 省平均价

3 月 6 日，陕西发布通知，通过一致性评价的药品，在陕西省药品集中采购时，将与原研药同等对待。

对未在陕西省基本药物和公立医院药品集中采购结果的一致性评价品种，允许直接挂网，以全国最低 3 省平均价与陕西现行挂网价的低值作为限价。
带量采购议价时，要和原研药同一议价层次，逐步减小与原研药之间的价格差距。加强原研药品和通过一致性评价品种的价格监测，确保价格趋向更加合理

湖北：通过一致性评价药品，有价格保护

3 月 16 日，湖北省卫计委发布通知，要求各地开展带量采购工作应将通过一致性评价品种与原研药品同等对待，不得区分质量层次。对省级挂网目录内暂未纳入的通过一致性评价的品种，各地可先行纳入带量采购范围。

各医疗机构应优先采购、使用通过一致性评价的品种，采购未通过一致性评价国产同类品种的，其实际采购价格不得高于通过一致性评价品种。

山西：必须承诺，价格不能高于其他省份

3 月 16 日，山西省卫计委发布通知，要求对国家食品药品监督管理总局批准通过仿制药质量和疗效一致性评价的药品品种和符合相关规定视通过一致性

评价的药品，可纳入山西省药品集中采购直接挂网议价采购范围，由医疗机构与药品生产（配送）企业自行议价采购。

企业须承诺该产品在山西销售价格不高于其他省份。

青海：通过一致性评价药品，有价格保护

5 月 8 日，青海省也发布挂网采购公告，对过一致性评价品种和视同通过一致性评价的药品实行挂网采购，与原研药同等对待。

对通过一致性评价的药品，各医疗机构要将其纳入与原研药可相互替代药品目录，优先采购和使用。

采购未通过一致性评价国产同类品种的，其实际采购价格不得高于通过一致性评价品种。

吉林：过一致性评价，58 品规直接挂网采购

5 月 11 日，吉林省公共资源交易中心也发布通知，对通过仿制药质量和疗效一致性评价、国家谈判药品仿制药纳入直接挂网采购。公示的目录中，有 58 个品规。

辽宁：直接挂网采购

4 月 18 日，辽宁省药采中心挂出通知，凡是通过国家仿制药质量和疗效一致性评价和符合相关规定视同通过一致性评价、且未参加辽宁省药品集中采购的药品，可进行日常申报，将集中分批直接挂网。

上海：自主议价，涨幅较大品种，提醒议价

1 月 29 日，上海阳光医药采购网发布通知，通过一致性评价品种直接挂网采购。要求各医疗机构和企业需在“阳光平台”询价议价系统上确认自主议价结果，经双方确认的自主议价结果即为挂网采购价。

对涨幅较大或价格较高品种设置议价提醒。

附：

江苏省：部分列入备案采购的药品公布表

药品名称	商品名称	剂型	规格	生产企业
苯磺酸氨氯地平片	无	片剂	5mg	江苏黄河药业股份有限公司
草酸艾司西酞普兰片	无	片剂	10mg（按C20H21FN2O计）	四川科伦药业股份有限公司
厄贝沙坦片	伊达力	片剂	75mg	海正辉瑞制药有限公司
氟比洛芬酯注射液	无	注射剂	5ml:50mg	武汉大安制药有限公司
枸橼酸莫沙必利片	加斯清	片剂	5mg	日本Sumitomo Dainippon Pharma Co.,Ltd. Suzuka Plant（住友制药（苏州）有限公司分装）
黄体酮软胶囊	安琪坦	胶囊剂	0.1g	西班牙Cyndea Pharma, S.L.
甲钴胺片	弥可保	片剂	0.5mg	卫材(中国)药业有限公司
硫酸氨基葡萄糖胶囊	维固力	胶囊剂	0.25g(以硫酸氨基葡萄糖计)或0.314g（氯化钠硫酸氨基葡萄糖计）	Rottapharm Ltd.
蒙脱石散	思密达	散剂	3g	博福-益普生（天津）制药有限公司
瑞舒伐他汀钙片	可定	片剂	5mg	波多尼哥IPR Pharmaceuticals, INCORPORATED（阿斯利康药业（中国）有限公司分装）
瑞舒伐他汀钙片	可定	片剂	10mg	波多尼哥IPR Pharmaceuticals, INCORPORATED（阿斯利康药业（中国）有限公司分装）
注射用紫杉醇（白蛋白结合型）	无	注射剂	100mg	石药集团欧意药业有限公司

港交所 IPO 绿色通道开启！生物科技公司赴港上市潮来了？

长久以来，国内的生物科技公司由于行业特点，即产品研发期较长，研发期内需要大量资金投入却又缺乏收入，除了少数可以选择在境内新三板或者美国纳斯达克上市以外，几乎只能长期依赖风险投资基金、私募股权投资基金等各类私募投资机构。而新三板与纳斯达克亦分别存在着资金规模有限、企业在境外受认可程度不足等问题。

此次港交所开始接受尚未有收入的生物科技公司申请上市，不仅为此类生物科技公司提供了更有吸引力的平台，同时也为生物科技公司背后的投资人提供了一个在香港资本市场更早期的上市退出渠道。

日前，2018 年 ChinaBio®合作论坛在苏州举行，与会嘉宾就此问题进行了讨

论。会议期间，生物探索有幸采访了杏泽资本合伙人强静先生、开拓药业总裁童友之博士、康宁杰瑞董事长徐霆博士、苏州生物医药产业园（BioBAY）总经理庞俊勇先生，请他们分享了对于港交所新政的解读。

园区军团蓄势待发

“在即将开闸的港交所无收入生物医药企业上市绿色通道上，BioBAY 已有近 30 家创新生物医药企业符合条件，其中有五六家争取成为在香港首批上市的生物科技企业。”庞俊勇向生物探索介绍道， “近两三年，苏州工业园区将服务角度开始从研发侧重到生产、商业化发展的阶段，上市也是我们服务的重要内容之一，园区也在支持企业上市方面制定了一系列鼓励政策。”作为此次 China Bio®合作论坛的赞助商，BioBAY 历经十余年发展，以“专注、联合、创新”的态度，努力构建世界一流的生物产业生态圈。

随着园区企业的快速发展，园内吉玛、新海、泓讯等 10 家企业已于新三板挂牌。部分企业启动了海外上市计划，如百济神州、和记黄埔、再鼎医药均成功登陆美国纳斯达克，另有 20 家企业已经完成股改或正在股改筹备上市。

目前，正在结合 A 轮融资进行资产重组的康宁杰瑞也因为港交所 IPO 新规的出台，加快了脚步。“新政的出台对公司的影响是显而易见的。” 徐霆说道，“原本做重组就是公司发展战略的一部分，现在新政出台，我们会做足相关准备工作。”

2016 年，开拓药业在新三板挂牌上市，近日其自主研发的全国首款治疗晚期前列腺癌的创新药启动临床三期。如今港交所新政出台，开拓药业是否会考虑新三板转港股或者两地挂牌，童友之表示目前还不方便透露信息。但他认为，“港交所新政对成长中的生物医药企业无疑是一个利好，不仅能促进企业更加透明化、规范化发展，还能为中国新药走向世界提供重要的资金支撑，助力企业更上一层楼。”

机遇和挑战并存

此次上市规则改革，不仅为未盈利的生物科技企业提供了资本化平台，支持企业的长久发展，同时也给生物制药企业提供了国际化的交流合作平台。当然，提供机遇的同时也对企业、监管机构以及投资人提出了更高的要求。

强静具体讲道，“首先，生物创新药的信息披露非常重要，尤其是研发进展

信息披露的及时性和保密性，企业应该建立完善的信息披露机制。其次，监管机构应该从信息披露、公司募资融资资金的使用、财务管理等方面设立监管规则。最后，投资人应该具备专业的知识背景，香港市场已经具备一定的知识储备，但还需要进一步学习。”

徐霆表示，“上市是一把双刃剑，面对的可能是企业估值高、融资相对容易，也可能是新一轮资本狂热，供过于求带来的估值泡沫破裂导致资本稀缺。我们都是科学家出身，企业上市是面对各种各样的事，我更大的担忧是来于上市后的信息披露带来的一些运营成本，以及这些对产品线推进的影响等。”对此，企业在IPO融资的过程中，需要在人员、资本、上市流程等方面进行严密规划，包括管理人员的配置、公司信息披露等合规培训、企业正常研发资金安排、公司战略规划及风险应机制等等。

“一直以来，BioBAY 也在不断地搭建平台，”庞俊勇提到，“我们希望将行业发展所需的各种资源和信息进行汇聚和分享，为园区入驻企业提供与投资者以及行业市场参与者（投行，会计师，律师等）交流的渠道，来满足创新型企业在不同发展时期的融资需求，帮助园区企业上市融资做好准备。”

生物科技公司赴港上市潮来了？

当下香港股市大热，由于资本的追捧，会导致一些项目估值过高，从而闪现投融资泡沫，这之后会不会出现资本的稀缺？“现在中国创新药投资领域存在的最大问题，就是投资机构还没有受过伤。”强静一语中的，“创新药产业经过这几年的发展，是时候向市场输出临床数据或者产品销售，这是对企业的市场检验。如果企业经历住这个考验，行业就不会出现大的问题。目前，整个行业的发展、香港的资本市场以及生物医药行业的趋势，都是积极向上的。”

资本和企业狂热后降温的现象会有，但强静认为不会出现大规模的衰退。“投资人会逐步适应，回归理性，而企业也会在运作规范、结构选择上经历成长。作为投资人，我建议大家坚定自己的投资原则，保持理性，不要追逐这种政策变化。以不变应万变，只要企业做的好，总有机会登陆资本市场。”

庞俊勇表示，“想去香港上市的企业很多，但是真正拥有创新产品的优秀企业并不太多。我们相信港交所能够遴选出真正具有创新性的企业，让他们能够顺利地在资本市场得到更好的支持，来推动整个行业的健康发展。”

“而且企业还需要考虑成本，”强静补充道，“如今想要在香港上市，中介费也水涨创高。业界曾经算过一笔账，企业完成香港上市的整体费用大约在 1500 万美金。企业需要考虑上市成本，以及上市成功与否对企业经营产生的重大风险。”

结语

过去的一年，生命科学领域投资并购总额增长两倍，达到 650 亿美元，受益于强劲的资本市场和港交所对未盈利的生物医药企业在香港上市的利好消息，资本市场将为生物医药产业的创新和发展带来更大的助力。

“从此前几家在香港上市的生物企业的布局和表现，可以看出资本市场对于整个中国生物企业发展有极高的期望值。随着香港上市的通道打开，相信很多企业会获得香港资本市场的青睐。”庞俊勇如是说。