

首个具有自主知识产权的1.1类氟喹诺酮类抗菌药,上市9年难普惠百姓,“搞创新不如搞仿制收益高”?

让进口药大降价的重大创新药,为何不能进医保



新药上市后,需经各省的集中招标采购并成功中标后才能进入公立医院销售,但由于各省招标采购周期不同,无备案采购窗口的省份,需等待新一轮集中招标采购启动,短则需要1至2年,长则需要3至5年,大大耽搁了创新药临床应用的时间。

除了受较长的药品招标采购周期所限,“低价中标”的导向以及一些地方领导对创新药价值重视不足,也阻塞了创新惠及百姓的“最后一公里”

本报记者王正忠、张紫斐

望着厂房内一盒盒码放整齐的盐酸安妥沙星药物,58岁的王祥有些垂头丧气。9年前,这款药曾带给他无限希望,可如今却让他担心不已。

这是我国第一个具有自主知识产权的1.1类氟喹诺酮类抗菌药,也是“十一五”期间获得国家科学技术奖励大会上,它获得2017年度国家技术发明二等奖。然而,该药面市9年来,始终未能进入国家医保目录及地方公立医疗机构基本用药目录。

同为1.1类新药,我国首个完全自主知识产权的小分子抗癌靶向药“埃克替尼”,虽进入了2017年国家医保目录,却受部分省份医药招标采购周期与要求所限,难以进入医院。

国产重大创新药为何难普惠百姓?

一度无人问津的新型化合物

虽然“YH54”在抗耐药菌等方面的表现优于阳性对照药物,但由于新药开发周期长、投入大、风险高,“YH54”一直面临无人问津的尴尬局面

1993年7月,四川大学化学系硕士研究生杨玉社来到中国科学院上海药物研究所攻读博士学位,师从嵇汝运院士及陈凯先院士。

他的博士论文研究课题是创制有自主知识产权的氟喹诺酮类抗菌新药,旨在填补我国该领域创新药的空白。

氟喹诺酮(沙星类)是我国抗菌药物三大主力品种之一,曾长期以仿制为主。

新药的设计、合成、筛选是一个不断试错的过程,也是一个充满变数的过程。合成的新化合物经过生物活性筛选、代谢、毒理、理化性质等成药性研究,综合评价后才有可能寻找到更符合要求、具有开发成药潜力的候选药物。

这个过程艰辛而漫长,那段时间,杨玉社和他的团队从早到晚泡在实验室中,前后共合成了60多个相关化合物。最终,他们从中筛选出了具有很好成药前景的候选药物“YH54”。

“YH54”是此前合成的众多化合物中抗菌活性最强、蛋白结合率最低、半衰期最长的一个,且它在抗耐药菌等方面均有出色表现,优于阳性对照药物左旋氟氧沙星。

这一研发成果让杨玉社和团队兴奋不已。因为在当时,临床已使用的沙星类老品种存在抗菌活性不强、代谢性质欠佳或副作用较大等缺陷,急需换代新产品。

新型化合物要真正造福患者,还得变成新药。

1997年,上海药物研究所申请了“YH54”的合成及其用途发明专利,并积极寻找具备新药开发能力的企业。这一切都很顺利,但他们没想到随后的产业化之路竟会一波三折。

20世纪90年代末,通过仿制药来求生存,仍然是绝大多数中国药企的生存策略。至于周期长、投入大、风险高的新药开发,则很少有药企愿意“买单”。

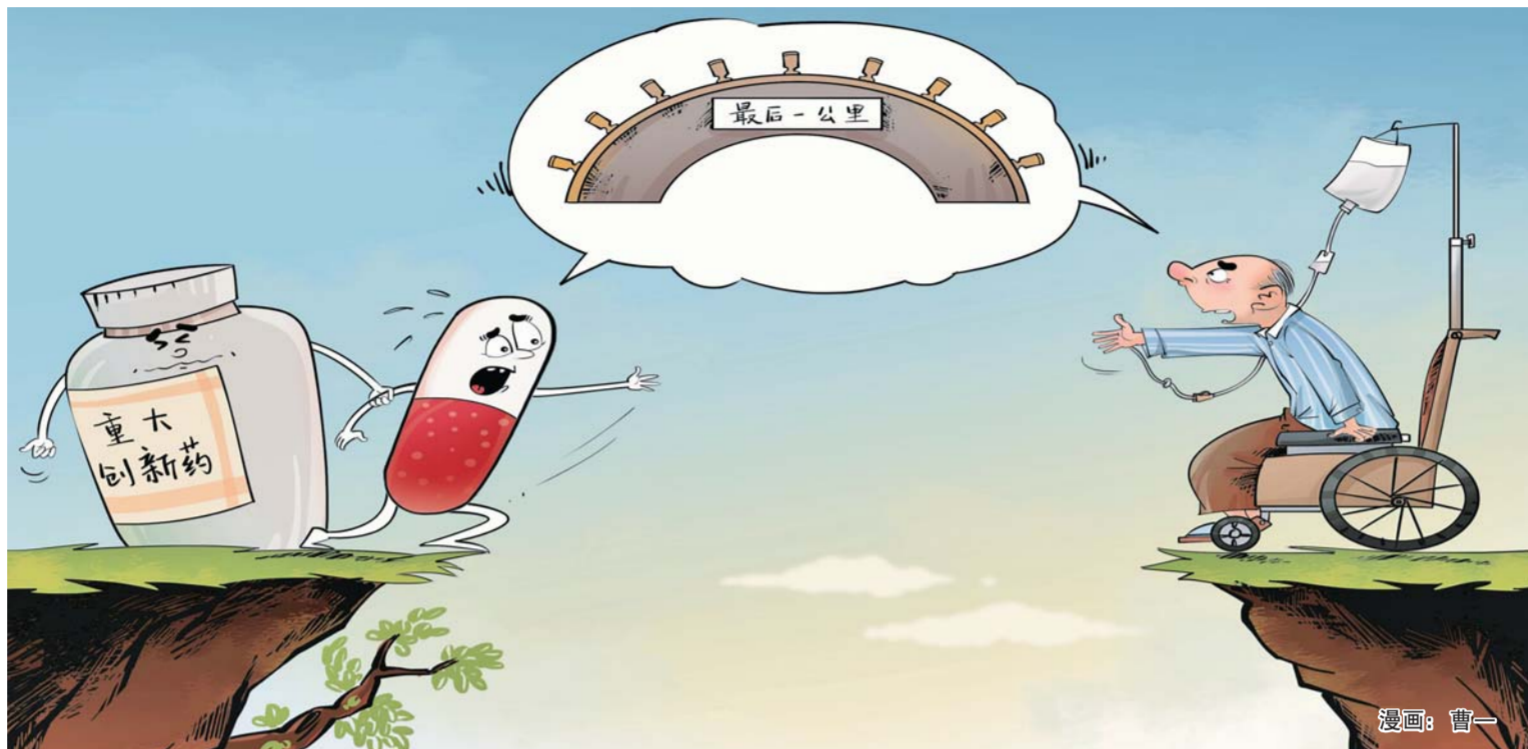
从1997年申请专利,到2000年获得国家化合物及药用专利,中国科学院上海药物研究所所以“YH54”为代表的系列化合物都面临无人问津的尴尬局面。

16年接力终获新药证书

“上市后200余万人次的使用充分证实本品治疗各种细菌感染性疾病,疗效优异,安全性好,综合性能处于国际同类产品前茅”

当杨玉社与团队在中国科学院上海药物研究所实验室里埋头研发新型化合物时,距此500多公里之外的安徽省原蚌埠第一制药厂内,厂长王祥也怀揣着开发新药的梦想。

虽然失败了近十次,但他也开发出了四类新药氟氧沙星滴眼液和二类新药厄贝沙坦片等,并依靠这些新药支撑了结构臃肿、经济负担



重的药厂。

这些经历坚定了王祥的创新梦想。开发二类新药还不够,他想要进军一类新药,“做梦都想”。

1999年前后,原蚌埠第一制药厂在南京的合作伙伴向王祥推荐了杨玉社和“YH54”。一个苦寻新药品种,一个等待开发药企,双方一拍即合。

不过,全新化合物成功开发成一类新药的几率很小,风险远远超出王祥预估。

原蚌埠第一制药厂邀请到国内顶尖医药专家,先后在上海和南京开了两次讨论会,专家们都认为“YH54”能开发成新药的几率最多只有50%,因为只要在临床前研究或者是I、II、III期临床试验中发现在心脏毒性、光毒性等方面存在严重的毒副作用,就会导致其开发失败。

“做一类新药是我一直以来的梦想,一定要试试。”2000年11月13日,原蚌埠第一制药厂挂牌改制成为安徽环球药业股份有限公司,王祥担任董事长。

不久后,公司与中科院上海药物所签订协议,接受“YH54”独家专利转让,并将即将开发出的药物命名为盐酸安妥沙星,“第一个字‘安’纪念家乡安徽,第二个字‘妥’,寓意以高安全性为老百姓的身体健康服务。”

由于盐酸安妥沙星是国内氟喹诺酮类的第一类新药,不少临床研究项目既没有技术指南,也没有先例经验,因此药品审评部门十分谨慎,与企业、研究机构不断进行沟通。

自2006年申报生产开始,由于标准的不断提高,安徽环球三度增补了临床前及临床研究资料,药品审评部门先后组织了两次专家评审会。

“标准一再提高,虽然影响了新药上市速度,但只要对保障药品质量有好处,我们都愿意去实践,想的是要做就做好,做成国内抗菌创新药的样板。”王祥说。

在国家“863”计划、国家新药创制重大专项、中科院知识创新工程的支持下,环球药业历时8年相关临床研究后,终于在2009年4月15日获得原国家食品药品监督管理局颁发的新药证书,随后上市。

这一好消息迅速传遍了国产抗菌药研究领域。一个月后,中科院在北京召开“一类创新药物盐酸安妥沙星新闻发布会”。两个月后,蚌埠市与中科院上海药物研究所在安徽合肥召开“一类创新药物盐酸安妥沙星学术研讨会暨全国省市新闻发布会”,台下,300余名来自全国各地省市有关部门、知名医院的专家代表;台上,王祥内心暗暗欣喜,“从1993年中科院开始研发到企业加入,这16年中经历了无数次研发失败,终于开花结果。”

杨玉社笑称自己很幸运,因为他加入到中国科学院上海药物研究所接手的第一个创新药物研究与开发项目,就能研发成一类新药上市,这是很多科学家奋斗多年一直追求的目标。

据杨玉社介绍,盐酸安妥沙星克服了原有氟喹诺酮类药物抗菌活性不强、代谢性质欠佳和副作用较大等缺陷,是更安全、更高效的新一代氟喹诺酮类抗菌药物。

这种新药几乎没有光毒性,心脏安全性得到大幅改善,而且产品具有最长的半衰期和最高的口服生物利用度,是真正意义上的长效氟喹诺酮类药物。“上市后200余万人次的使用充分证实本品治疗各种细菌感染性疾病,疗效优异,安全性好,综合性能处于国际同类产品前茅。”

自主研发新药,9年难进医保

“对药企而言,一个药品进不进入医保目录,销量可能相差10倍。”环球药业为了“养活”未纳入医保的创新药,多年来只能靠生产一些仿制药“续命”

盐酸安妥沙星上市后,很快推动同类进口

药降价10%-15%。但是,这款新药并没有像王祥预计那样快速取得市场成功,而是在请求进入国家或地方医保目录的等待和煎熬中,度过了一年又一年。

一些专家学者也开始注意到像安妥沙星这样的创新药的尴尬处境。2009年8月20日,陈凯先等中国科学院、中国工程院22名院士写了一封联名信,建议“开通创新药进入医保目录绿色通道”。

据陈凯先院士回忆,20世纪90年代,我国医药行业生产的西药中97%都是仿制药。后来,党和政府高度重视生物医药领域的创新和发展,各部委也相继制定了系列政策推动医药创新,但由于创新药从获准上市到进入医保,再到进入医院的“最后一公里”落地难,导致一些创新药难普惠百姓。

与此同时,安徽省人民政府当年也准备了一份递交给有关部门的函件,请求将盐酸安妥沙星纳入绿色通道审评,列入国家医保目录。

那年夏天,王祥信心满满,似乎一切已顺理成章。当2009年版国家医保目录公布时,他首先看见一款同类抗菌药的二类新药名列其中,更信心倍增。然而,他翻遍目录,却始终找不到安妥沙星的名字。

根据规定,国家《药品目录》调整后,各省、自治区、直辖市《药品目录》进行相应调整。经由蚌埠市政府出面向安徽省政府发函,请示将盐酸安妥沙星加入安徽省医保目录。函件标明药物创新性之余,还恳请加大对高新技术企业研发创新药物的支持力度,促进国家1.1类新药惠及广大患者。

自主研发的创新药无法进入国家医保目录,这令其在与同类进口创新药的比拼中矮人一截。尽管该药随后进入安徽省医保目录,但产品年销售额一直未能达到5000万元规模,企业高额研发投入难以收回,创新积极性受到重创。

与此相反的是,同为氟喹诺酮类抗菌药,国外研发的左氧氟沙星与莫西沙星占据我国城市公立医院市场约94%。其中,德国拜耳公司在中国上市的盐酸莫西沙星自2004年被列入国家医保目录以来,年销售额扩大至少10倍,逾20亿元,是盐酸安妥沙星的40倍以上,大大挤占了我国同类药品市场。

“对药企而言,一个药品进不进入医保目录,销量可能相差10倍。”谈及创新,王祥红了眼眶。他说,环球药业为了“养活”创新药,多年来只能靠生产一些仿制药“续命”。

希望再落空,专利已到期

“搞创新不如搞仿制收益高”的现象,对我们药企打击实在太大了。我们手上还有一些新品种,可哪敢再尝试”

自2009年版目录公布后,此后7年多,王祥一直没有等来国家医保目录的调整。

这段时间,随着国家综合实力提升,国内药企逐渐从仿制向自主研发、加大创新迈进,市场上涌现出不少有竞争力的国产创新药。“十三五”规划纲要明确提出“鼓励研究和创制新药,将已上市创新药和通过一致性评价的药品优先列入医保目录”。

2016年初,江苏省通过探索谈判机制把5个创新药纳入医保支付范围,打通创新药通往医保的路径;2016年9月,新版国家医保目录征求意见稿公布,收录国产创新药的呼声此起彼伏。

点滴变化,让王祥充满希望:作为1.1类新药,盐酸安妥沙星这次能否挤入国家医保目录?2017年初,新版国家医保目录公布,王祥的期待再次破灭。同年底,安妥沙星的20年化合物发明专利保护已到期,这意味着,其他药企今后可以仿制该创新药。

“我不明白,自主研发的新药,疗效好又便

宜,为什么就得不到支持?搞创新不如搞仿制收益高的现象,对我们药企打击实在太大了。我们手上还有一些新品种,可哪敢再尝试。”王祥说。

创新药卡在惠民“最后一公里”

从世界范围来看,单个创新药物的平均研发成本高达13亿元至18亿元人民币,但在中国创新药上市5年后,平均年销售额仅为0.5亿元至1.5亿元人民币

当环球药业因盐酸安妥沙星再次未能进入国家医保目录而上一片沮丧时,在邻省浙江杭州的贝达药业股份有限公司内,员工们正在为生产的创新药埃克替尼进入国家医保目录而庆祝。

埃克替尼是我国第一个拥有自主知识产权的治疗肺癌的靶向药,曾获国家科技进步一等奖。

“2015年,埃克替尼参与首批国家药品价格谈判,降价54%,患者从月均药费1.1万元降至5000余元,大大降低了就医成本。”贝达药业股份有限公司副总裁王江说,进入医保目录,一是希望让创新成果惠及更多患者,尤其是让经济条件差的肺癌患者也能用得起;另一方面,考虑到以价换量,能从总体上提高销售收入。但从近3年埃克替尼销售情况来看,尽管销售量大幅增长,但由于价格折半,总体销售收入并无增长。

贝达药业董事长丁列明说,大多数省份规定,医保报销只限于院内处方,而药品进院是个漫长的过程,埃克替尼还未进入多数医院。

丁列明告诉新华每日电讯记者,新药上市后,需经各省的集中招标采购并成功中标后才能进入公立医院销售,但由于各省招标采购周期不同,无备案采购窗口的省份,需等待新一轮集中招标采购启动,短则需要1至2年,长则需要3至5年,大大耽搁了创新药临床应用的时间。

环球药业的盐酸安妥沙星同样面临这一遭遇,因未能进入《安徽省公立医疗机构基本用药目录》(2014年版),导致在安徽省内(蚌埠市外)没有进入任何一家公立医疗机构。

业内人士透露,除了受较长的药品招标采购周期所限,“低价中标”的导向以及一些地方领导对创新药价值重视不足,也阻塞了创新药惠及百姓的“最后一公里”。

中国化学制药工业协会、中国医药企业管理协会等四大权威行业协会曾做过题为《构建可持续发展的中国医药创新生态系统》的深度报告。报告指出,从世界范围来看,单个创新药物的平均研发成本高达13亿元至18亿元人民币,但在中国创新药上市5年后,平均年销售额仅为0.5亿元至1.5亿元人民币,大部分新药研发经济回报甚至为负。

在作为政协委员履职期间,陈凯先院士曾多次在包括两会在内的场合呼吁“尽快建立创新药物进入医保目录的评价机制和绿色通道”。

作为全国人大代表,丁列明也在过去五年多的履职生涯中,一直为医药创新和健康中国建设建言献策。他曾多次建议,完善医保药品目录遴选的科学评价机制:打破目前僵化的周期性调整,将更新周期缩短至每两年一调整,一年一增补;在招标采购环节设立针对创新药的鼓励机制。

政策层面对创新药的支持越来越明朗化。去年4月,人力资源和社会保障部发布《关于公开征求建立完善基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录动态调整机制有关意见建议的通知》,该通知表示,为更好地保障广大参保人员基本医疗权益,适应临床用药实际需求并支持促进医药技术创新发展,将逐步建立药品目录动态调整机制。

那些坚守药品创新一线的企业,正期待着国产创新药的春天尽快到来。

只有让患者享受到科技进步带来的好处、让企业享受到科技进步带来的市场回报,才能保持医药企业持续创新的活力和动力,才能加快实现我国药物研究和医药产业由仿制为主向自主创新为主的历史性转变

打通『最后一公里』,莫等惠民新药变旧药

新药创制关乎民生和经济。近来代购海外仿制药的报道频现,如何让患者吃得上、吃得起药引发社会各界关注。事实上,在党和国家创新政策的引导下,一批批重大国产创新药物陆续涌现,不仅倒逼进口同类药物大幅降价,也一定程度上缓解了百姓“有药没钱吃”的窘境。但仍有部分创新药,受政策与市场所限卡在惠民的最后一环。

比如,有的一类创新药,虽获国家技术发明二等奖等多项荣誉,却在上市9年来迟迟未能进入国家医保目录及地方药品招标目录,如今20年专利已到期,新药变成旧药;有的抗癌新药,曾获国家科技进步一等奖,上市后倒逼曾在国内泛滥的同类印度水货日渐消失,却受部分省份医药招标采购周期与要求所限,难以进入医院,无法惠及更多贫困患者。

究其原因,一方面,当前药品目录调整的周期确实较长,评价机制对自主创新药物研发生产的引导与鼓励作用不足;另一方面,个别地方的药品招标采购制度执行走样,一味追逐低价中标,一定程度上滋生了“劣药驱逐良药”的现象。

重视创新药推广难现象刻不容缓。医药创新的最终目的是服务人民健康,如若创新成果不能普惠百姓,那么创新本身便失去了原本的价值和意义。尤其对于癌症病人来说,昂贵的进口药药费,常常困扰着他们。为何重大抗癌新药通过谈判降价54%进入医保目录,却仍难进医院,这值得深思。

对于一家药企而言,倘若自主研发的创新药上市后无法进入医保目录,难以通过地方药品招标采购进入医院,这意味着在与同类进口创新药的比拼中矮人一截,更预示着巨大的研发投入成本难以短时间内收回。长此以往,这种状况必将挫伤目前还比较弱小的民族制药企业研发热情,导致其不愿冒风险进行研发创新,而是热衷于生产那些看起来更容易进入医保目录、风险低成本低仿制药。

创新是社会进步的驱动力,医药行业创新发展意味着研制和生产出质量更好、疗效更佳、成本更低的药品。只有让患者享受到科技进步带来的好处,让企业享受到科技进步带来的市场回报,才能保持医药企业持续创新的活力和动力,才能加快实现我国药物研究和医药产业由仿制为主向自主创新为主的历史性转变。

建立健全医药创新的长效机制,应当以市场为依托,以制度为保障。可喜的变化是,去年初公布的2017版国家医保目录中,已主动纳入一批国产创新药。同年4月,人力资源和社会保障部公开表示,将逐步建立药品目录动态调整机制。下一步需尽快打通医药企业研发成果惠民的“最后一公里”,将制度改革落到实处,确保医药创新从人民出发,创新成果由人民共享。

(本报记者王正忠、张紫斐)

扫描二维码
关注新华每日电讯

