

# 生物产业动态

2019年 第一期

(总第一百二十五期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

<b>国际动态.....</b>	<b>1</b>
<b>普华永道《2018 年全球创新 1000 强》：罗氏研发支出最多 .....</b>	<b>1</b>
<b>2019 年这 20 款在研新药值得关注 .....</b>	<b>3</b>
<b>2018 年罗氏、诺华、拜耳等这些重磅新药进入了中国.....</b>	<b>9</b>
<b>美 FDA 计划成立新部门 进一步改善新药审查流程 .....</b>	<b>13</b>
<b>国内动态.....</b>	<b>15</b>
<b>艾维替尼或打响 2019 年新药第一枪.....</b>	<b>15</b>
<b>心血管市场仿制之争：1 首仿、8 疗效与原研一致仿制药即将上市.....</b>	<b>16</b>
<b>2019 年 这 10 个首仿药最值得关注 .....</b>	<b>20</b>
<b>首批鼓励仿制药品目录将发布 .....</b>	<b>24</b>
<b>“17+13+X” 安徽开启省级带量采购新姿势.....</b>	<b>28</b>

## 国际动态

### 普华永道《2018 年全球创新 1000 强》：罗氏研发支出最多

制药、生物技术、生命科学是一个不断变化和发展的产业。如果该领域公司希望保持竞争力，需要将相当一大部分预算投入到研发方面。普华永道（PwC）近期发布了《2018 年全球创新 1000 强》研究报告。根据报告，在制药、生物技术、生命科学行业，按研发支出排名，一些公司表现尤为突出：罗氏、强生、默沙东位列榜单前三位。

研发支出按国家划分，美国排名第一，共有 72 家公司上榜；日本排名第二，共有 15 家公司上榜。此次榜单中，中国有 8 家制药公司上榜，分别为：恒瑞医药（第 467 位）、百济神州（第 469 位）、中国生物制药有限公司（第 505 位）、复星医药（第 726 位）、四川科伦药业（第 879 位）、上海医药（第 925 位）、华润医药（第 952 位）、石药集团（第 967 位）。

以下是制药、生物技术、生命科学领域 2018 年研发投入最多的 5 家公司及其近期进展：

#### 1、罗氏

罗氏在 2017 年的研发支出为 118 亿美元，2018 年为 108 亿美元，在制药、生物技术、生命科学领域名列第一。对研发的巨额投资似乎也会有回报，罗氏最近推出了首个 IVD pan-TRK 免疫组化检测产品，该产品是一种体外诊断产品(IVD)，将用于分析性研究。这款产品能够检测癌症中的原肌球蛋白受体激酶（TRK）蛋白，被设计用来测量肿瘤组织中 TRK 的患病率，识别野生型和嵌合融合蛋白。有一些罕见的癌症很大程度上是由 TRK 蛋白定义的，例如青少年乳腺癌和婴儿纤维肉瘤，这种 IVD 产品对研究这些癌症的研究人员有很大的帮助。

#### 2、强生

强生在 2017 年的研发支出为 91 亿美元，2018 年为 106 亿美元，增长了 15 亿美元。相比之下，该公司收入在同一时间段内增长了 46 亿美元。强生研发产品的一个例子是 HELIOSTAR 多电极射频球囊消融导管，最近在一项临床研究中被用于治疗房颤患者。该产品有 10 个电极，通过一次射频能量应用即可实现肺静

脉隔离。参与该研究的心脏电生理学家 Rodney Horton 博士表示，“这种新的球囊导管是独一无二的，因为它符合任何肺静脉解剖结构，允许单独控制电极，在肺静脉周围消融时提供量身定制的能量。”

### 3、默沙东

默沙东在 2018 年的研发支出为 102 亿美元，在本报告中名列第三位。值得注意的是，在本报告排名前 5 的生物技术公司中，默沙东的研发强度（研发支出占收入的百分比）最高，为 25.4%。这种对研发的关注程度对默沙东有许多好处，该公司在新疗法的开发方面取得了不少成就。最近，默沙东已经开始在美国提交埃博拉疫苗的上市申请文件，该疫苗于 2016 年被 FDA 授予了突破性药物资格，默沙东希望该疫苗能够帮助打击扎伊尔埃博拉病毒的爆发。

这款疫苗只是默沙东最近推动产品上市的进展之一。除此之外，美国 FDA 还已批准其 PD-1 抑制剂 Keytruda 用于治疗肝细胞癌。Keytruda 是一款重磅免疫肿瘤学产品，在治疗食管癌等某些类型的癌症方面已被证明比化疗更为有效。

### 4、诺华

诺华在 2018 年的研发投入为 85 亿美元，比 2017 年减少了 11 亿美元。尽管研发花费更少，但在开发新疗法方面，诺华仍取得了巨大进展。在治疗血液癌症的研究中，该公司 CAR-T 细胞疗法 Kymriah 治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病（B-ALL）显示出持久的疗效。但诺华也一直在评估其研发管线，2018 年放弃了大约 20% 的研究项目，将重心放在其认为是核心治疗领域的项目上。此举在 2019 年将给诺华带来怎样的回报仍有待观察。

### 5、辉瑞

辉瑞在 2018 年的研发支出为 77 亿美元，略低于 2017 年的 79 亿美元预算。与报告中的其他公司一样，辉瑞研发管线中也有很多新产品。最近，该公司靶向抗癌药 Daurismo(glasdegib) 获得美国 FDA 批准，联合低剂量阿糖胞苷(LD-AC) 化疗，一线治疗新确诊的两类急性髓性白血病（AML）成人患者：年龄在 75 岁及以上的老年 AML 患者，以及因同时存在其他疾病而不适合进行强化诱导化疗的 AML 成人患者。此次批准，使 Daurismo 成为首个也是唯一一个获 FDA 批准治疗 AML 的 Hedgehog 信号通路抑制剂，将为因年龄或其他疾病无法接受强化化疗的难治性患者群体提供一个大幅改善总体生存的重要治疗选择。目前，辉瑞也正在

研究 Daurismo 与其他 AML 常用疗法的联合用药方案。

## 2019 年这 20 款在研新药值得关注

2018 年对生物医药行业来说，是不平凡的一年，无论是 FDA 批准新药的数量，还是生物技术公司募资和 IPO 水平，都创下了历史纪录。还有不到 4 天，2019 年就要到来了，生物医药行业在这一年会维持怎样的势头？哪些创新疗法值得关注？在今天的这篇文章里，我们将结合《Vantage 2019 Preview》报告，与读者分享在 2019 年，20 大值得关注的在研疗法。值得一提的是，它们均已进入到了后期临床研发。

### 癌症领域

从小分子到抗体偶联药物，从双特异性 T 细胞接合器到 CAR-T 细胞疗法，2019 年，癌症仍然将是最火热的医药研发领域之一。在 20 款 2019 年值得关注的临床后期疗法中，癌症疗法占了 7 项。

疗法：JCAR017

公司：新基（Celgene）

新基公司的 JCAR017 是旗下 Juno Therapeutics 公司研发的靶向 CD19 的 CAR-T 疗法。在今年的美国血液学会年会上公布的最新数据表明，在治疗复发/难治性慢性淋巴性白血病（CLL）患者的 1/2 期临床试验中，JCAR017 获得了高达 81% 的客观缓解率和 43% 的完全缓解率。在 2019 年，这款 CAR-T 疗法治疗淋巴瘤和白血病的 2/3 期临床数据将会公布，这将关系到它能否成为第三款获得 FDA 批准的 CAR-T 疗法。

疗法：NKTR-214

公司：Nektar Therapeutics

NKTR-214 是 Nektar Therapeutics 公司的主打免疫刺激疗法。它能够有倾向性地和 CD8+ T 细胞表面的 CD122 受体相结合，从而刺激 CD8+ T 细胞的增殖。而 CD8+ T 细胞是杀伤癌症的主要效应细胞之一。Nekta 公司凭借这一产品与百时美施贵宝，辉瑞等公司签署多项合作协议，探索 NKTR-214 与多种癌症免疫疗法联用的疗效。检验 NKTR-214 与 BMS 的 PD-1 抑制剂 Opdivo 联用治疗多种癌症的 PTVOT-02 2 期临床试验将在 2019 年继续汇报结果。这些结果可能决定

NKTR-214 的开发前景。

疗法: bb2121

公司: 新基/bluebird bio

在治疗血液癌症的领域, B 细胞成熟抗原 (BCMA) 是一个火热的靶点。bb2121 是一款靶向 BCMA 靶点的 CAR-T 细胞疗法, 它已经获得 FDA 授予的突破性疗法认定。目前检验 bb2121 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者的关键性 2 期临床试验已经完成注册。bb2121 有可能成为治疗多发性骨髓瘤的“first-in-class”靶向 BCMA 疗法。预计 FDA 可能会在 2020 年对这款疗法做出决定。

疗法: GSK2857916

公司: 葛兰素史克 (GSK)

GSK 的 GSK2857916 是一款靶向 BCMA 的抗体偶联药物 (ADC), 也是该公司在肿瘤领域的主打在研产品之一。它已经获得 FDA 授予的突破性疗法认定。在今年《The Lancet Oncology》上发表的研究表明, 该疗法在治疗复发/难治性多发性骨髓瘤 (MM) 患者的 1 期临床试验中, 达到 60% 的客观缓解率。检验 GSK2857916 治疗 MM 的 2 期临床试验已经于今年 6 月展开, 预计在 2019 年中期汇报顶线结果。

疗法: DS-8201

公司: 第一三共 (Daiichi Sankyo)

第一三共公司的 DS-8201 ([Fam-] Trastuzumab Deruxtecan) 是一款抗体偶联药物, 将人源化的 HER2 抗体与创新拓扑异构酶 I 抑制剂细胞毒素连接在一起。它旨在靶向递送化疗药物, 从而减少化疗的全身性副作用。目前, 它在多项 2/3 期临床试验中接受检验, 治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌、胃癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等癌症种类。它已获得 FDA 授予的突破性疗法认定。治疗乳腺癌的 3 期临床试验结果有望在 2020 年公布。

疗法: PF-05280586

公司: 辉瑞 (Pfizer)

PF-05280586 是辉瑞公司开发的 rituximab 的生物类似药。Rituximab 是一款抗 CD20 单克隆抗体, 它可以用于治疗 CD20 阳性非霍奇金淋巴瘤, 慢性淋巴性白血病, 类风湿性关节炎等疾病。辉瑞公司为 PF-05280586 递交的生物制剂许可申请已经在今年 9 月被 FDA 接受, 它可能在 2019 年第三季度获批。

疗法: ARGX-110

公司: Argenx

ARGX-110 (又名 cusatuzumab) 是一款 “first-in-class” CD70 抗体。CD70 是在多种肿瘤上特异性表达的新免疫检查点, 在健康细胞中表达量很低。

ARGX-110 可以通过抑制肿瘤细胞增殖、直接杀死肿瘤细胞和防止肿瘤免疫逃逸三种方式起到抗癌效果。在今年 ASH 年会上公布的治疗急性骨髓性白血病和高风险骨髓增生异常综合征 (MSD) 患者的 1/2 期临床试验结果表明, ARGX-110 达到高达 92% 的总缓解率和 42% 的完全缓解率。强生集团刚刚斥资 18 亿美元购买了这款抗癌新药的全球研发和推广权。

非酒精性脂肪肝领域

随着人们生活水平的提高和肥胖症患者的增加, 非酒精性脂肪肝 (NASH) 的发病率也在持续上升。NASH 可能导致肝脏纤维化、肝硬化、肝癌和肝功能衰竭。未来 NASH 将成为肝脏移植的首要原因。目前还没有获得 FDA 批准治疗 NASH 的疗法, 因此这一领域可能产生重磅药物。

疗法: elafibranor

公司: Genfit

Genfit 公司的 PPAR $\alpha$  / $\delta$  激动剂 elafibranor 治疗 NASH 的 3 期临床试验数据将在 2019 年公布。近日, 该公司发布的最新数据表明, elafibranor 在治疗原发性胆汁性胆管炎的 2 期临床试验中达到主要终点。它是获得 FDA 批准治疗 NASH 的第一款新药的有力竞争者之一。

▲Elafibranor 分子结构式(图片来源: Anypodetos [CC0], from Wikimedia Commons)

疗法: MGL-3196

公司: Madrigal Pharmaceuticals

MGL-3196 是另一款旨在治疗 NASH 患者的候选药物。它是一款 “first-in-class” 的甲状腺激素受体 (THR)  $\beta$  特异性激动剂。在今年 11 月公布的 2 期临床试验结果表明, MGL-3196 不但能够降低 LDL 胆固醇和其它导致动脉粥样硬化的脂质水平, 而且能够显著清除 NASH 症状。这一疗法的 3 期临床试验将在 2019 年进行。

其它领域

疗法: VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor

公司: Vertex Pharmaceuticals

Vertex 公司的 VX-659/Tezacaftor/Ivacaftor 三联疗法是该公司开发的治疗囊性纤维化的最新组合疗法之一。它能够从多个方面改进携带基因突变的囊性纤维化跨膜电导调节因子 (CFTR) 的功能。近日, Vertex 公司宣布这一三联疗法在两项 3 期临床试验中取得积极顶线结果。该公司预计在 2019 年对 VX-659 三联组合和另一新一代矫正剂 VX-445 构成的三联组合的最终试验结果进行评估, 选择最佳方案向监管机构提交新药申请。

疗法: 口服 semaglutide

公司: 诺和诺德 (Novo Nordisk)

诺和诺德的 semaglutide 的注射版已经在 2017 年获得 FDA 批准治疗 2 型糖尿病。这是一款胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂, 它能够促进胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素分泌, 加快葡萄糖代谢。每日一次的口服 semaglutide 在多项 3 期临床试验中表现良好, 并且不会提高患者心血管疾病风险。诺和诺德预计将于 2019 年上半年向监管机构递交新药申请, 并可能使用优先审评券来加快药物审评进程。

疗法: aducanumab

公司: 渤健 (Biogen)

渤健和卫材 (Eisai) 公司共同开发的治疗阿兹海默病的 aducanumab (BIIB037) 是从健康老年人的 B 细胞库中筛选出的淀粉样蛋白单克隆抗体。这些老年人虽然年事已高, 但是没有出现任何认知能力下降或者认知能力下降异常缓慢。该公司在今年 10 月公布的 1B 期临床试验长期结果表明, aducanumab 能够持续减少淀粉样蛋白沉积, 并且可能延缓阿兹海默病患者的认知能力衰退。检验 aducanumab 的 3 期临床试验已于 2018 年 7 月完成注册, 预计在 2019 年末/2020 年初公布关键性数据。

疗法: ARGX-113

公司: Argenx

ARGX-113 (efgartigimod) 是治疗 IgG 介导的自身免疫性疾病的

“first-in-class” 抗体片段。它通过与 IgG 回收受体 FcRn 结合，防止 IgG 的回收，从而让导致自身免疫性疾病的 IgG 抗体更快耗竭。在今年的 ASH 年会上公布的最新 1/2 期临床结果表明 ARGX-113 表现出良好的安全性和耐受性，而且能够显著降低 IgG 水平。在免疫性血小板减少症（ITP）患者中能够显著提高血小板水平。Argenx 公司已经决定将开展 3 期临床试验，检验这款药物治疗 ITP 患者的疗效。ARGX-113 的 2 期和 3 期结果将在 2019 年开始公布。

疗法：ozanimod

公司：新基

新基公司治疗复发性多发性硬化症（MS）的 ozanimod 是一种口服、创新 S1P1/S1P5 受体调控剂，通过与 S1P1 受体结合，它可以防止特定被激活的淋巴细胞迁移到炎症病灶处，从而减低炎症反应。而与 S1P5 结合可以帮助增强髓鞘再生，防止神经损伤。在已经结束的 3 期试验中，ozanimod 的疗效优于目前 MS 的标准疗法。新基公司预计在 2019 年第一季度向 FDA 递交新药申请。

▲Ozanimod 分子结构式（图片来源：Ed (Edgar181) [Public domain], from Wikimedia Commons）

疗法：Valoctocogene Roxaparvovec

公司：BioMarin

Valoctocogene Roxaparvovec 是治疗 A 型血友病的基因疗法，它使用 AAV 病毒载体将表达正常凝血因子 VIII 的基因导入患者体内，旨在进行一次基因疗法后，让血友病患者长期不需要接受凝血因子替代疗法。它已经获得 FDA 授予的突破性疗法认定。这一疗法目前在 3 期临床试验中接受检验。它可能在 2019 年下半年通过加速渠道递交监管申请。

疗法：SGT-001

公司：Solid Biosciences

SGT-001 是 Solid 公司开发的治疗杜氏肌营养不良症（DMD）的基因疗法。它使用 AAV9 病毒载体将递送一种合成的抗肌萎缩蛋白基因。这种基因能够在肌肉中表达抗肌萎缩蛋白的替代蛋白，从而延缓或中止 DMD 的疾病进展。它已经获得 FDA 授予的孤儿药资格和罕见儿科疾病认定（RPDD）。该疗法的 1/2 期临床试验的中期结果预计在 2019 年上半年公布。

疗法: voxelotor

公司: Global Blood Therapeutics

Voxelotor 是治疗镰状细胞贫血症的小分子创新疗法。它能够增强血红蛋白与氧气的结合能力,从而防止血红蛋白聚集,提高血红蛋白水平和氧气运输的结果。在今年的 ASH 年会上公布的最新数据表明,这一疗法可以显著提高镰状细胞贫血症患者的血红蛋白水平。美国 FDA 已经同意使用加速批准途径对 voxelotor 的新药申请进行审评。这意味着这款药物可能在 2019 年获得加速批准。

疗法: filgotinib

公司: 吉利德科学 (Gilead Sciences) / Galapagos

Filgotinib 是一种特异性 JAK1 抑制剂。在今年 9 月公布的治疗类风湿性关节炎 (RA) 患者的 3 期临床试验中, filgotinib 达到了试验的主要终点和所有关键性次要终点,与安慰剂相比,显著降低患者的疾病症状。该疗法的疗效和安全性数据可能让它成为 “best-in-class” 治疗 RA 的 JAK1 抑制剂。吉利德科学 /Galapagos 有望在 2019 年向 FDA 递交新药申请。

疗法: pamrevlumab

公司: FibroGen

Pamrevlumab 是一款全人源化的结缔组织生长因子 (CTGF) 单克隆抗体。CTGF 是介导组织纤维化和与其相关疾病的重要因子。这些疾病包括特发性肺纤维化 (IPF), 胰腺癌和杜氏肌营养不良症 (DMD)。Pamrevlumab 可以抑制 CTGF 活性,该疗法已经获得美国 FDA 授予的快速通道资格,用于治疗 IPF。在 2019 年,该疗法治疗 IPF 和胰腺癌的 3 期临床试验有望展开。

疗法: luspatercept

公司: 新基

Luspatercept 是新基公司和 Acceleron 公司联合开发的一种 “first-in-class” 刺激血红细胞成熟药物。它可以提高血红细胞的生成,从而治疗多种原因造成的贫血。在今年的 ASH 年会上, luspatercept 的最新临床结果非常出色,在治疗骨髓增生异常综合征 (MSD) 导致的贫血和  $\beta$  地中海贫血症患者的两项 3 期临床试验中, luspatercept 都达到了试验的主要终点。新基公司有望在 2019 年中向监管机构递交新药申请。这是新基药物研发管线中的潜在

重磅药物之一。

## 2018 年罗氏、诺华、拜耳等这些重磅新药进入了中国

大家知道，中国新药审评审批慢、审批积压等问题，曾经备受诟病，2016 年底，药品注册优先审批通道正式开启，接受申请，所以，自 2017 年以来，药品注册审评年年积压导致“大排队”的现象也有所缓解，同时，创新药获批数量迎来井喷。

2018 年，国家药监局药品审评中心按照国家相关文件精神，为加快境外已上市临床急需新药进入我国，继续组织专家遴选了境外已上市临床急需新药名单，可直接提交上市申请，国家药品监督管理局将按照优先审评审批程序，加快审评审批。

在政策的支持下，2018 年，多个跨国药企具有明显临床价值的创新药、临床急需药等获得了上市批准，其中有些重磅新药获得了业界的关注，这些新疗法新药品给许多陷于绝境的患者带来的治疗希望和机会，当然，对于我们业界人员，也带来了新的就业和发展机会。

而今年的医疗市场环境的变化，以及一些企业在华运营策略的调整，让我们也看到，一个没有强大产品管线支撑的企业，很难抵抗住医疗市场的巨变，而管线强大丰富，战略清晰稳健的企业确保了未来的业绩增长点，也是吸引医药从业者就业选择的一大因素。

罗氏

罗氏在 2018 年在国内共上市了安圣莎、舒友立乐、帕捷特三款重磅新药。

8 月 15 日，国家药品监督管理局正式批准了新一代 ALK 抑制剂安圣莎（阿来替尼）进口注册申请，用于治疗间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

安圣莎获批后，罗氏在中国已经有三款治疗肺癌的产品，配合罗氏诊断的免疫组化检测产品，今年登陆中国的新一代基因测序产品，以及即将进入中国的肿瘤免疫治疗新药，罗氏在中国的肺癌治疗领域将实现全覆盖。

11 月 30 日，罗氏舒友立乐（HEMLIBRA，艾美赛珠单抗）获得国家药品监督管理局批准，用于治疗存在凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病（先天性凝血因子 VIII

缺乏)成人和儿童患者的常规预防性治疗,以防止出血或降低出血发生的频率,是目前中国首个获批用于A型血友病合并凝血因子VIII抑制物患者的常规预防性治疗药物,患者每周只需一次皮下注射接受治疗。

12月18日,罗氏制药宣布,旗下乳腺癌创新靶向药帕捷特(Perjeta,帕妥珠单抗)已获得中国国家药品监督管理局批准,联合曲妥珠单抗和化疗,用于高复发风险的HER2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。帕捷特与赫赛汀双靶治疗方案,使具有高复发风险的HER2阳性早期乳腺癌患者,复发或死亡风险降低25%。目前,这种创新治疗方案已在中国及国际多个指南和专家共识中被推荐。

诺华

开年伊始,诺华的杰润(茚达特罗格隆溴铵)获得国家药监局进口批准。

5月31日,诺华二代ALK抑制剂赞可达(塞瑞替尼胶囊)正式在国内获批,用于一代ALK-TKI耐药或者不能耐受的ALK阳性患者的二线治疗。

7月23日,诺华肿瘤宣布旗下的瑞弗兰(通用名为艾曲泊帕乙醇胺片)正式在国内上市,用于治疗慢性原发免疫性血小板减少症,该药变过去以注射为主的治疗方式为口服,让患者在治疗过程中的痛苦程度大为减轻,该药据悉于1月份在国内获批。

9月27日,诺华肿瘤宣布和西比曼生物科技达成战略许可和合作协议,西比曼生物成为首个上市的CAR-T细胞疗法Kymriah在中国的生产和供应公司。

拜耳

3月18日,拜耳宣布口服多激酶抑制剂拜万戈(瑞戈非尼)肝癌适应症在华上市,用于既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌(HCC)患者,成为十年来在华首个获批并上市的肝癌治疗新药,这是继全球首个获批用于晚期肝癌系统治疗药物——多吉美?之后,拜耳在肝癌治疗领域的又一重大突破,也是中国肝癌治疗进入全程管理新时代的里程碑事件。

2月13日,拜耳宣布,艾力雅(Eylea,阿柏西普眼内注射溶液)已获得CFDA批准,用于治疗成人糖尿病性黄斑水肿(DME),艾力雅是目前中国唯一获批用于治疗糖尿病性黄斑水肿的抗VEGF类药物。

Eylea(艾力雅)在国外上市后,很快进入世界畅销药物榜,据EvaluatePharma预测,2018年Eylea将可能获得65亿美元的全球销售额,位

列世界十大畅销药物第四（见：2018 年全球十大畅销药物预测）。

7 月 24 日，拜耳宣布宣布，注射用重组人凝血因子Ⅷ（科跃奇）已获国家药监局批准，用于成人和儿童 A 型血友病患者的治疗（常规预防、按需治疗、围手术期出血的管理）。

#### 阿斯利康

8 月 23 日，阿斯利康和默沙东联合宣布，国内首个 PARP 抑制剂利普卓（奥拉帕利片剂）已获国家药监局正式批准，用于铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗，且不论患者是否携带 BRCA 基因突变。作为国内首个获批的卵巢癌靶向药物，可以说，卵巢癌治疗进入 PARP 抑制剂时代。

中秋节后，国内利普卓患者援助项目启动，落地全国 111 家定点药店。

12 月 18 日，阿斯利康宣布，全球首创原研药爱瑞卓（罗沙司他）在中国率先获批，将先于其他市场惠及中国患者。

爱瑞卓是由阿斯利康和法博进合作开发的国家 1 类创新药、全球首个口服低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)，罗沙司他的获批成功实现了三“首”的创新突破，成为首个采用全球创新机制 HIF（低氧诱导因子）、首个中国本土孵化、首个率先在中国获批的全球首创原研药。

#### 吉利德

吉利德是 2018 年上中国上市新药的最大赢家，旗下重磅新药丙通沙、捷扶康、韦立得、夏帆宁、达可挥在一年内陆续获批上市。

5 月 30 日，吉利德科学宣布，国家药品监督管理局批准丙通沙（索磷布韦 400 mg / 维帕他韦 100 mg）可用于治疗基因 1-6 型慢性丙型肝炎病毒（HCV）的成人感染患者，同时批准丙通沙？联合利巴韦林（RBV）可用于丙肝合并失代偿期肝硬化的成年患者。丙通沙？是中国首个通过审批的泛基因型 HCV 单一片剂方案（STR）。

6 月 8 日，吉利德科学与国药控股在上海签署了新产品丙通沙战略合作协议，双方将就商业渠道和终端服务等方面展开全方位的合作，为丙通沙上市作好准备。

随后，在 7 月 28 日世界肝炎日即将到来之际，“丙肝治疗进入泛基因时代”发布会在北京举行，吉利德科学在发布会上宣布，丙通沙正式上市！

8 月 6 日，吉利德科学宣布，国家药品监督管理局批准捷扶康（艾考恩丙替

片，即 E/C/F/TAF）用于治疗 HIV-1 感染，这是中国首个批准的基于 TAF/FTC、用于治疗 HIV 的单一片剂（STR）方案。

9 月 12 日，吉利德科学与上药控股签署捷扶康战略合作协议，双方就捷扶康在中国的进口、分销、准入等方面开展全面合作，造福患者，为中国的艾滋病事业而共同努力。

11 月 19 日，吉利德科学宣布，国家药品监督管理局批准日服一次的富马酸丙酚替诺福韦片（韦立得，TAF，以丙酚替诺福韦计 25mg）可用于治疗成人和青少年（12 岁以上，体重至少为 35kg）的慢性乙型肝炎（HBV），这是十年来首款获批治疗乙肝的新型口服方案，肾脏和骨骼安全实验室参数相较富马酸替诺福韦酯（TDF）有所提高。

12 月 4 日，吉利德科学宣布，国家药品监督管理局批准夏帆宁（来迪派韦 90mg/索磷布韦 400mg）在中国用于治疗 1-6 型慢性丙型肝炎病毒（HCV）感染的成人和 12 至 18 岁青少年患者。

12 月 4 日，吉利德科学宣布，HIV 骨干疗法达可挥在中国获批！国家药品监督管理局批准固定剂量复方制剂恩曲他滨丙酚替诺福韦片（达可挥）用于 HIV 治疗。适用于与其他抗反转录病毒药物联用，治疗成年和青少年（年龄 12 岁及以上且体重至少为 35Kg）的人类免疫缺陷病毒 1 型（HIV-1）感染。

#### 灵北

1 月 6 日，安齐来（甲磺酸雷沙吉兰片）中国上市会在上海召开，这是用于治疗帕金森病的创新药物，由丹麦灵北公司和梯瓦公司（Teva）共同开发，2017 年 6 月获得 CFDA 批准。

4 月 21 日，丹麦灵北公司宣布，用于治疗成人抑郁症的创新型抗抑郁药物一心达悦（氢溴酸伏硫西汀片）正式在中国上市。该药品于 2017 年 11 月获得 CFDA 批准。

#### 安进

8 月 8 日，安进中国宣布，瑞百安（Repatha，依洛尤单抗/evolocumab）注射液已于 7 月 31 日获得国家药品监督管理局（原国家食品药品监督管理总局）批准，成为首个在中国获批用于治疗成人或 12 岁以上青少年纯合子型家族性高胆固醇血症（HoFH）的 PCSK9 抑制剂。

9月18日，由中华慈善总会发起、安进公司支持的瑞百安慈善援助项目签约仪式在北京成功举行，该项目旨在帮助纯合子型家族性高胆固醇血症（HoFH）患者免费获得创新型降胆固醇药物瑞百安（依洛尤单抗）的治疗，帮助患者延长生命、改善生活质量，同时减轻患者及其家庭因治疗而产生的经济负担。

#### 诺和诺德

3月10日，在第十七届诺和诺德糖尿病论坛（NNDU）上，诺和诺德宣布新一代超长效基础胰岛素类似物诺和达（德谷胰岛素注射液）在中国上市。

#### 默克

7月11日，默克与西安杨森制药有限公司今日在北京签署合作协议，推出创新的成人2型糖尿病治疗新型药物怡可安（卡格列净），两家公司将就怡可安的后续开发、分销、推广、准入、市场和销售开展紧密合作，而默克则拥有该产品在中国市场的独家推广权。

除以上公司以外，施贵宝欧狄沃（Opdivo）和默沙东可瑞达（Keytruda）也在本年内于6月15日和7月26日先后在国内上市。

国内药企中，5月25日，三生制药首个胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂周制剂百达扬（注射用艾塞那肽微球）正式上市，除此以外，还有正大天晴的安罗替尼、恒瑞医药的吡咯替尼、君实生物的特瑞普利单抗、信达生物的信迪利单抗，等。

## 美 FDA 计划成立新部门 进一步改善新药审查流程

日前，美国食品和药物管理局（FDA）宣布，将设立一个新的独立办公部门，以便进一步简化及改进新药的审批程序。

据报道，FDA 局长 Scott Gottlieb 在旧金山举行的 J. P. 摩根医疗保健会议上发表讲话，概述了将成立药物评估科学办公室的简介，并透露了该办公室预计将由 50 余人组成，专注于临床结果评估、生物学信息学和安全分析以及生物标志物开发。虽然该办公室尚未正式成立或设立，但有一些报告说明了该机构是如何建立的。外媒 FierceBiotech 指出，此次成立的新办公室的员工中，五分之一将专注于为生物标记物的评估创建更有条理的方法。FDA 将寻求与药物开发者、学者和其他利益相关者合作制定标准。

Gottlieb 也指出，未来生物标记物的使用将在药物的开发和审查中发挥更重要的作用。FDA 可以利用对生物标记物更好地理解药物，并从药物开发中获取一些风险和成本的分析结果。Gottlieb 表示，“目前，药物开发成本较高的大部分原因是由于预测科学成本较高且充满了不确定性，我们相信现在是时候将药物开发科学以及它所包含的组成部分，作为新药审批过程中更为正式的科学学科。”

据 FierceBiotech 报道，该办公室约有三分之一将从事生物医学和安全分析工作。外媒 STAT 也指出，此次成立的新办公室将负责制定标准化流程、使用个性化医疗、数字数据和患者的健康报告来确定相关的批准流程。Gottlieb 在接受采访时表示，新的药物评估科学办公室将彻底改变以往药物审批以及获得监管部门批准的方式，这些工作人员将构建用于挖掘和制定安全数据的标准化工具，以使该机构对安全数据的审查更加结构化、更加具有一致性。

Gottlieb 认为，在未来优化的新流程中，大数据和患者记录的整合程度将会更高。大量患者的健康数据将上传到云端，然后由 FDA 对其进行直接审查，而不是当前的由药物开发商负责收集的相关试验数据。FDA 将为审查过程制定独特的审查标准，并将先从安全数据做起。这也印证了当涉及药物批准时，对患者实际健康数据的分析变得更加必要。

如果该倡议按预期推进，它将进一步推动 FDA 管理药物申请审查新方式的开展。Gottlieb 预见的新模式将建立在对患者健康数据的处理和云计算方面的进步，这也将使得 FDA 在如何更好地分析和评估提交的信息方面发挥更积极的作用。“未来 FDA 的审查流程中的相关将基于云计算基数，而不是采用赞助商提供的图表和表格，并直接对其上交的材料进行评估。我们将通过自己的评估工具分析药品制造商提供的底线数据并对其进行标准化，并由 FDA 自己通过创建图表和表格来做出更加准确的评价，” Gottlieb 说。

FDA 此次成立的新办公室将隶属于新药物办公室，该办公室是 FDA 药物评估和研究中心的一部分。据报道，新办公室的建立许可仍在审查过程中，但 Gottlieb 表示，目前预计在 2019 年上半年开始实施该计划。

## 国内动态

### 艾维替尼或打响 2019 年新药第一枪

2018 年的冬天对于医药人来说似乎格外寒冷，但冬天来了，春天还会远吗？笔者相信道路虽然曲折，但医药人的前途是光明的。言归正传，年底最适合做的事情就是总结过去，展望未来。今天笔者就来总结一下 2018 年获批上市的那些国产新药，同时展望一下 2019 年即将上市的国产新药。

#### 生物药占据半壁江山

2018 年共有 11 个国产新药获批上市。从注册分类来看，有 5 个化药，5 个生物药，1 个中药，生物药妥妥地占据半壁江山；从公司层面来看，恒瑞依靠 2 个上市新药占据榜首。

可以看出，2018 年上市的国产新药数量与往年相差无几，但胜在量少质精，覆盖多个适应症。这些新药都是各药企耗费十几年时间研发出来的重磅药，好多都拥有“首个国产”头衔，下面笔者重点介绍几个。

#### 首个国产 PD-1 单抗

特瑞普利单抗注射液是首个上市的国产 PD-1 单抗，用于治疗既往接受全身系统治疗失败后的不可切除或转移性黑色素瘤，此外君实生物已围绕该产品多个适应症进行临床试验，包括鼻咽癌、胃癌、食管癌、非小细胞肺癌、恶性淋巴瘤和肝细胞癌等。上表中信达生物的信迪利单抗则是第 2 个上市的国产 PD-1 单抗。

截至目前，国内分别有 4 个 PD-1 单抗获批上市，分别是 BMS 的 Opdivo、默沙东的 Keytruda、君实的特瑞普利单抗以及信达的信迪利单抗，此外，恒瑞和百济神州的紧随其后。

#### 首个国产丙肝 DAA

歌礼生物的丹诺瑞韦钠片是首个国产的直接抗病毒药物（DAA），用于治疗丙肝。该药属于新一代 NS3/4A 蛋白酶抑制剂，在中国大陆地区完成的 III 期临床试验结果显示，经过 12 周治疗，在基因 1 型非肝硬化患者中治愈率（SVR12）达 97%；在基因 4 型非肝硬化患者中的治愈率达 100%。

#### 首个国产长效抗艾药

前沿生物自主研发的 1 类生物新药艾博卫泰属于 gp41 抑制剂，新分子作用机制使其对主要流行的 HIV-1 病毒以及耐药病毒均有效，用于治疗已接受过抗病毒药物治疗的 HIV-1 感染者，其长效注射给药方式是日前口服药治疗方案的一个重要补充和提升。该药不仅是首个国产抗艾药，同时也是全球首个长效 HIV-1 融合抑制剂，拥有全球知识产权。关于该药的详细信息可以参考笔者之前的文章《中国造—全球首个长效抗艾药艾博卫泰获批上市》。

其他新药同样来头不小

除了上述几个药，3 个替尼类药物同样值得关注。正大天晴的安罗替尼、恒瑞的吡咯替尼以及和记黄埔的呋喹替尼都是万众瞩目的重磅药，具体信息可以参考本公众号之前的文章《正大天晴‘史上最重磅’1 类新药安罗替尼获批上市》，《号外号外！国产重磅 1.1 类抗癌新药呋喹替尼获批上市》。

此外，恒瑞的 G-CSF-硫培非格司亭注射液（简称 19K）在经历撤回上市申请又重新报产后，终于在 2018 年 5 月获批。

杰华生物的重组细胞因子基因衍生蛋白注射液是该公司历经 18 年研发的第一个新药，具有广谱免疫调节功能的治疗性蛋白质，用于治疗慢性乙肝，该药在恶性肿瘤和自身免疫性疾病等免疫功能相关的人类重大疾病治疗方面具有巨大潜力。北京凯因的聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液也是该公司重点推出的丙肝新药。

艾维替尼或将成为 2019 年

第一个上市的国产新药

笔者根据公开资料整理了 2019 年即将上市的国产新药，其中艾森医药的马来酸艾维替尼、恒瑞医药的注射用卡瑞利珠单抗以及豪森的聚乙二醇洛塞那肽注射液都有望在 2019 年第一季度上市，笔者认为艾维替尼作为首个国产三代 EGFR TKI，或将成为今年第一个上市的国产新药，具体信息参考笔者之前写的一篇文章《奥希替尼迎来劲敌，首个国产三代 EGFR TKI 艾维替尼报产获优先审评》。

## 心血管市场仿制之争：1 首仿、8 疗效与原研一致仿制药即将上市

2018年心血管系统用药受理最多的为仿制药，有89个受理号，相对于2017年的30个增长了196.67%。本篇文章也将重点分析心血管用药今年的仿制受理情况：以新3类申报的首仿品种，哪些即将上市？以新4类申报的仿制品种，哪些是不同剂型的首仿上市？哪些上市后将直接通过一致性评价，占据市场优势？一起来看看。

2018仿制药大爆发，受理号同比增长196.67%

从图1可以看出近10年心血管系统药物的整体受理趋势，2013年达到申报最高峰，为966个（按受理号计，下同），2016年大幅度下滑，2017、2018年稍有回升。从药物申报类型曲线来看（仅看申报仿制、进口、新药，进口再注册、补充申请、复审等暂不考虑），2016年以前，心血管系统药物多为新药和仿制药申报；2016年以后，新药申报急剧减少，到2018年只有1个新药申报，仿制药2016年下降后，在2018年有所回升，达到了89个，比2017年增长196.67%。另外，进口药在今年也有大幅度下降，从去年的31个，下降到今年的12个。

值得一提的是，在进口的12个受理号中，有1个受理号是爱可泰隆以化药5.1类申报的波生坦分散片，该药是首个被FDA批准用于3岁及以上特发性或先天性肺动脉高压（PAH）儿科患者的药物。目前已被纳为特、优品种，审评速度加快，上市在即。

4个首仿报生产，恒瑞1品种将领先上市

89个仿制药受理号全部为报生产，以新3类申请的仿制药共有11个受理号，该类药品是仿制境外上市但境内未上市原研药的药品，包括替米沙坦氨氯地平片、瑞加德松注射液、酒石酸美托洛尔片、布洛芬注射液、氨氯地平阿托伐他汀钙片、安立生坦、阿齐沙坦片7个品种。截止目前，其中有5个品种国内暂未上市（详情如图2）。

5个品种中，阿齐沙坦片和瑞加德松注射液在国内暂无原研进口，其中阿齐沙坦片是国内企业申报的热门品种，共有109个受理号，其中105个是以新药3.1类申报临床，104个已批准临床。今年的2个受理号为北京百奥药业申报的3类化药，目前审评还未开始。不过同样以化药3类申报生产的恒瑞医药已在2017年获得受理，并被纳入优先审评，目前审评已启动，暂时领先，上市在即。

另外3个品种在国内均有原研进口，不过从进口品种的市场表现来看，替米

沙坦氨氯地平片、安立生坦在国内均未有中标信息，氨氯地平阿托伐他汀钙片的进口品种表现较好，目前该药已在 31 个地区有中标记录，而且近几年中标地区数量势头较好，今年氨氯地平 5mg：阿托伐他汀 10mg\*7 这一个品规就在 10 个地区中标，中标平均价格为 59.21 元。今年该品种共有 2 个受理号，均为北京嘉林药业申报，不过除了 1 条以 3 类申报外，还有 1 条以 4 类申报，目前 2 个受理号都未启动审评。

4 个不同剂型首仿报生产，市场前景看好

以新 4 类申报的共 77 个受理号，包括 26 个品种（北京嘉林药业申报的 1 个 4 类受理号除外），有 10 个受理号是国内已上市品种不同剂型的首仿报生产，包括非诺贝特片(III)、琥珀酸美托洛尔缓释片、缬沙坦氨氯地平片（I）和沙库巴曲缬沙坦钠片 4 个品种，目前在国内均未有企业获批上市，不过都有进口，而且其中 2 个品种已被纳入医保乙类（详情如图 3）。

4 个琥珀酸美托洛尔缓释片受理号全部由南通联亚药业按照 4 类申报，其它年份按照 6 类申报的有 14 条，全部获批临床。该药由阿斯利康进口，在国内只有阿斯利康一家在 32 个地区中标，中标地区较多的规格 47.5mg\*7，2018 年已在 12 个地区中标，中标平均价为 15.41。而且该药已被纳入国家乙类医保，市场前景看好。

另外，1 个非诺贝特片(III)受理号由康恩贝申报，其它年份的仿制药申报还有 2 个受理号，是由柏赛罗药业、康恩贝以 6 类申报，并已获批临床。非诺贝特片(III)只有雅培进口上市，目前已在 23 个地区有中标信息，0.16g\*10 规格今年在 4 个地区中标，中标平均价为 38.57 元。不过该品种已在 2017 年被纳入国家医保乙类，有望长期放量。

其它 2 个进口品种在各地中标较多的为缬沙坦氨氯地平片（I）。今年该品种的 2 个受理号，分别为北京百奥药业和江苏恒瑞医药申报，目前最新状态为审评完成，恒瑞领先，2018 年 11 月 7 日完成。其它年份仿制药以 6 类申报的共 35 条，其中 1 条报临床，已获批；34 条报生产；15 条批准临床。缬沙坦氨氯地平片（I）只有诺华制药进口，目前已经在 24 个地区中标，中标地区数量呈上升趋势，2018 年缬沙坦 80mg：氨氯地平 5mg\*7 在 10 个地区中标，中标平均价为 52.08 元。

8 个疗效与原研一致仿制药即将上市，匹伐他汀钙片、硝苯地平缓释片或成首家

剩余的 67 个仿制药受理号中，共包括 22 个品种，均有 1 家或以上企业在国内获批生产。其中 8 个品种有相关受理号的上市申请被纳入优先审评审批（详情如图 4），纳入原因有两类：1 是主动撤回并改为按与原研药质量和疗效一致的标准完善后重新申报的仿制药注册；2 是同一生产线生产，在美国已上市，该类品种上市后，视同通过一致性评价。

以第 1 种情况纳入的包括 3 个品种（图 5 标红品种）：北京万生药业申报的阿托伐他汀钙片，共 2 个受理号；合肥英太制药申报的瑞舒伐他汀钙片，共 1 个受理号；南京长澳制药申报的匹伐他汀钙片，共 1 个受理号。

其中，阿托伐他汀钙片已经有浙江新东港药业、北京嘉林药业 2 家企业过评，北京万生药业成功上市后，或将成为第 3 家过评企业。瑞舒伐他汀钙片已有 4 家企业过评，常州制药厂也已发件，过评在即，所以合肥英太就算上市也将面临强烈竞争。而匹伐他汀钙片目前还未有企业过评，华润双鹤药业、江苏万邦生化医药集团也正在开展 BE 试验，还未开始申报，南京长澳制药若成功上市很有可能成为首家上市企业。

以第 2 种情况纳入的包括 5 个品种（图 5 未标红品种）：华海药业申报的奥美沙坦酯氢氯噻嗪片和替米沙坦片，各 3 个受理号；海正辉瑞申报的厄贝沙坦氢氯噻嗪片，共 2 个受理号；南通联亚药业申报的硝苯地平缓释片，共 3 个受理号；广东东阳光药业的苯磺酸氨氯地平片，共 1 个受理号。另外，以此类情况纳入的还有常州制药厂申报的瑞舒伐他汀钙片，共 4 个受理号，目前显示已发件，该品种的过评情况上文已提及，在此不赘述。

奥美沙坦酯氢氯噻嗪片和替米沙坦片目前都未有企业通过一致性评价，奥美沙坦酯氢氯噻嗪片只有 1 家企业获批生产，暂未开始一致性评价，而替米沙坦片虽然在国内有 39 家生产企业，但是目前只有上海信谊天平药业和浙江金立源药业正在开展 BE 试验，进展缓慢，所以华海药业最有可能成为 2 品种首家过评企业。

厄贝沙坦氢氯噻嗪片已有华海药业、正大天晴 2 家企业通过一致性评价，浙江爱诺药业才开展 BE，所以海正辉瑞可能成为第 3 家过评企业，形成 3 足鼎立。

硝苯地平缓释片暂无企业通过一致性评价，也未有国内获批企业开展一致性评价记录，南通联亚药业成为首家过评企业大有希望。苯磺酸氨氯地平片扬子江药业集团、浙江京新药业等 5 家企业已过评，而且多个企业也获得受理，所以广东东阳光药业是否成为第 6 家过评企业还有很大不确定性，竞争激烈。

除了纳入优先审评的品种外，其它 23 个受理号的 14 个品种，只有安立生坦片有 1 企业通过一致性评价，其它的均未有企业通过，发挥空间较大，就看谁速度较快，先过上市这一关。

## 2019 年这 10 个首仿药最值得关注

对于仿制药市场而言，首仿意味着市场，抢首仿、破专利将成为国内药品上市的新常态。如果说 2018 年是一致性评价获批潮，那么 2019 年或将成为化学首仿药和生物类似药大年。哪些首仿药最值得期待？市场潜力有多大？

利妥昔单抗

市场潜力：30 亿

关注厂家：复宏汉霖

目前，已上市的利妥昔单抗注射液为原研厂家罗氏生产，本土企业研发进展方面，复宏汉霖、信达生物、神州细胞工程三家利妥昔单抗注射液生物类似药已进入三期临床。其中，复宏汉霖的利妥昔单抗类似药在 2018 年初已经纳入优先审评。

值得一提的是，2018 年 4 月，专利复审委作出第 35201 号无效宣告审查决定，宣告 Biogen（百健）公司第 200510062686.8 号“包括施用抗-CD20 抗体的 B-细胞淋巴瘤联合疗法”发明专利（第 686 号专利）全部无效。这意味着复宏汉霖等公司的利妥昔单抗生物类似药上市进程大大加速。

自 2017 年复宏汉霖报产利妥昔单抗注射液、2018 年 6 月进入药物临床试验数据现场核查计划公告（第 19 号）后，2019 年 1 月 2 日已第三次发补了，利妥昔单抗注射液大概率在 2019 年获批。

曲妥珠单抗

市场潜力：25 亿

关注厂家：三生国健

注射用曲妥珠单抗是乳腺癌的一线用药，根据国家肿瘤登记中心，HER2+乳腺癌每年新增患者约为 8.3 万人，假设国内生物类似药上市后定价将是原研药的 70%，测算曲妥珠单抗市场空间为 25 亿元左右。

三生国健的注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体（CXSS1800023）的上市申请已于 2018 年 9 月获得 CDE 承办受理，但暂未进入药物临床试验数据现场核查计划公告。事实上，早在 2016 年三生就提交上市申请，该申请曾进入药物临床试验数据现场核查计划公告，后因临床自查撤回。

2019 年三生能否顺利获批仍待时间证明。

利伐沙班

市场潜力：24 亿元

关注厂家：正大天晴

利伐沙班是全球首个口服 Xa 因子抑制剂，可抑制凝血酶生成，用于血栓相关疾病。自上市后，全球销售保持高速增长，2017 年全球销售额超过 62 亿美元，是不折不扣的超级重磅药物。

根据上市处方集，利伐沙班化合物专利到期为 2020 年，产品/组合物专利在 2024 年到期。利伐沙班的仿制开发如火如荼，目前报产的厂家已有 7 家，但仅正大天晴进入药物临床试验数据现场核查计划公告。

正大天晴 2019 年能否会挑战专利？值得关注。

富马酸丙酚替诺福韦

市场潜力：20 亿元

关注厂家：江西青峰、正大天晴

富马酸丙酚替诺福韦片是史上最强乙肝药物，2018 年首次国内上市，用于治疗成人和青少年（12 岁以上且体重至少为 35kg）的慢性乙型肝炎（HBV）。中国上市处方集还没收录其信息。

由于其名称一直在更改，江西青峰是以富马酸替诺福韦艾拉酚胺，正大天晴是以磷丙替诺福韦片报产，但均未进入药物临床试验数据现场核查计划。富马酸丙酚替诺福韦片的专利授权究竟如何？首仿花落谁家？正大天晴能否延续乙肝市场的霸主地位？值得期待。

贝伐珠单抗

市场潜力：18 亿

关注厂家：齐鲁制药

贝伐珠单抗是全球第一款抗肿瘤血管生成药物，从开发到被批准上市都是由基因泰克运作。2009 年 3 月，基因泰克被罗氏以约 468 亿美元收入囊中，成为了罗氏的子公司。

同年，贝伐珠单抗获 CFDA 批准上市，商品名为“安维汀”，剂型为注射液，规格为 100mg（4ml）、400mg（16ml）两种，主要用于治疗转移性结直肠癌和晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌。

2018 年，齐鲁制药申报了重组抗 VEGF 人源化单抗注射液的上市申请，暂未进入药物临床试验数据现场核查计划公告。

马来酸阿法替尼

市场潜力：8 亿

关注厂家：齐鲁制药、扬子江药业、湖南科伦、江苏豪森

马来酸阿法替尼片获批适应症为具有表皮生长因子受体 (EGFR) 基因敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)，既往未接受过 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗；含铂化疗期间或化疗后疾病进展的局部晚期或转移性鳞状组织学类型的非小细胞肺癌 (NSCLC)。

根据上市处方集，马来酸阿法替尼片 2021 年化合物到期。事实上，2017 年以来，已有齐鲁制药、扬子江药业、湖南科伦、江苏豪森申报上市，但仅江苏豪森进入药物临床试验数据现场核查计划公告。豪森能够成功挑战专利？2019 年我们拭目以待。

达比加群酯

市场潜力：6 亿

关注厂家：正大天晴

勃林格殷格翰的达比加群酯胶囊，是新一代口服抗凝药物，用于预防非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞。

根据中国药品上市处方集，产品/化合物专利 ZL98802623.6/CN1088702C 在 2018 年到期。目前仅正大天晴国内报产，但暂未进入药物临床试验数据现场核查计划公告。正大天晴的达比加群酯能否在 2019 年获批仍待观察。

### 苹果酸舒尼替尼

市场潜力：5 亿

关注厂家：正大天晴、江苏豪森、石药欧意

苹果酸舒尼替尼胶囊是辉瑞研制的一种小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，于 2007 年获批国内上市，商品名为索坦，用于不能手术的晚期肾细胞癌(RCC)；甲磺酸伊马替治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤（GIST）3）不可切除的，转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤（pNET）成年患者。

根据上市处方集，苹果酸舒尼替尼胶囊 2021 年化合物专利到期。2017 年以来，已有正大天晴、江苏豪森和石药欧意等 3 家企业申报上市，其中，江苏豪森、石药欧意已进入药物临床试验数据现场核查计划公告，2019 年会有生产厂家挑战专利成功上市，值得关注。

### 枸橼酸托法替布

市场潜力：3 亿

关注厂家：齐鲁制药、湖南科伦、江苏紫龙（扬子江子公司）、正大天晴

托法替布是由辉瑞研发的针对 JAK3 及 JAK1 的口服抑制剂，是 FDA 批准用于治疗类风湿关节炎（RA）的首个 JAK 抑制剂，也是 10 年来被批准用于治疗 RA 的第一个口服改善病情抗风湿药。

根据上市处方集，枸橼酸托法替布片暂无专利限制，这是因为正大天晴专利挑战成功，辉瑞 JAK 抑制剂托法替布核心专利-化合物专利被宣告全部无效。

目前国内有齐鲁制药、湖南科伦、江苏紫龙（扬子江子公司）、正大天晴等 4 家企业申报生产，其中，正大天晴和齐鲁制药都进入药物临床试验数据现场核查计划公告。

### 阿达木单抗

市场潜力：1 亿

关注厂家：信达生物、浙江海正、百奥泰

阿达木单抗从 2012 年夺得全球药王的桂冠以来，一直在全球药物销售榜上排名第一。不过，由于价格高昂、普及程度低，在中国，类风湿疾病治疗中阿达木的使用率不到 3%，使用地区多集中于广州等沿海地区。

目前，国内为数不同的上市抗体类药物中，注射用依那西普已上市生产厂家

三生国健的益赛普、赛金的强克，以及海正的安佰诺。与阿达木单抗为 TNF $\alpha$  全人源抗体不同的是，这三种产品均是 TNFR II-Fc 融合蛋白，机理上均是中和患者体内过量的 TNF $\alpha$ ，在特定适应症上的和阿达木单抗的有效性和安全性基本相同。

再加上两个 TNF $\alpha$  抑制剂进口产品 Enbrel 和 Remicade，竞争可谓相当激烈。

2018 年，已有 3 家报产阿达木单抗生物类似药，分别为信达生物、浙江海正、百奥泰，不过均未进入药物临床试验数据现场核查计划公告。

阿达木单抗专利即将到期，哪家企业成为首家上市的生物类似药生产厂家，值得期待。

## 首批鼓励仿制药品目录将发布

2019 年 6 月底前，我国将发布第一批鼓励仿制的药品目录。

国家卫健委、发改委、医保局等 12 部门近日联合发布通知，明确了加快落实仿制药供应保障及使用政策的 7 项重点任务。

此次发布的《关于印发加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案的通知》明确，要及时发布鼓励仿制的药品目录。根据临床用药需求，2019 年 6 月底前，发布第一批鼓励仿制的药品目录，引导企业研发、注册和生产。2020 年起，每年年底前发布鼓励仿制的药品目录。

在科技方面，将制约仿制药产业发展的支撑技术和临床必需、国内尚无仿制的药品及其制剂研发列入国家相关科技计划，进行科技攻关。研究制定 2019—2023 年仿制药科技攻关计划。

2018 年 4 月份，国办就印发《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》，此后，多个省份至 2018 年底陆续下发相关落实政策，2018 年底卫计委公布的这份通知将加速我国仿制药政策的落地。

以下是通知原文：

关于印发加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案的通知

发布时间：2018-12-29

国卫体改发〔2018〕53 号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委（卫生计生委）、发展改革委、教育厅（教委）、科技厅（科委）、工业和信息化主管部门、财政厅

(局)、市场监管局、医保局、中医药局、药监局、知识产权局、高级人民法院：

2018年4月，国务院办公厅印发了《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》（国办发〔2018〕20号）。为确保党中央、国务院决策部署落地见效，我们制定了《关于加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案》。现印发给你们，请认真贯彻执行。

国家卫生健康委国家发展改革委

教育部科技部

工业和信息化部财政部

市场监管总局国家医保局

国家中医药局国家药监局

国家知识产权局最高人民法院

2018年12月18日

（信息公开形式：主动公开）

关于加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案

为进一步提高我国仿制药供应保障能力，加快推进《国务院办公厅关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》（国办发〔2018〕20号）落地见效，更好地满足人民群众对高质量仿制药的需求，特制定本工作方案。

### 一、明确重点任务

（一）及时发布鼓励仿制的药品目录。根据临床用药需求，2019年6月底前，发布第一批鼓励仿制的药品目录，引导企业研发、注册和生产。2020年起，每年年底前发布鼓励仿制的药品目录。（国家卫生健康委、国家药监局、工业和信息化部负责，排第一位的为牵头单位，下同）

（二）加强仿制药技术攻关。将制约仿制药产业发展的支撑技术（包括药品仿制关键技术研发、制剂工艺提升改造、原辅料及包装材料研制等）和临床必需、国内尚无仿制的药品及其制剂研发列入国家相关科技计划，进行科技攻关。鼓励仿制的药品目录出台后，及时将目录内重点化学药品、生物药品关键共性技术研究列入国家相关科技计划。研究制定2019—2023年仿制药科技攻关计划，条件成熟时，抓紧报国家科技计划管理部际联席会议审议（科技部、国家卫生健康委、财政部、国家发展改革委、国家药监局、工业和信息化部、教育部负责）。将“重

大仿制药物”列为中央预算内增强制造业核心竞争力和技术改造专项重点支持方向，制定 2018—2020 年行动计划。（国家发展改革委、工业和信息化部、国家卫生健康委、科技部、财政部、国家药监局负责）

（三）完善药品知识产权保护。按照鼓励新药创制和鼓励仿制药研发并重的原则，研究完善与我国经济社会发展水平和产业发展阶段相适应的药品知识产权保护制度。实施专利质量提升工程，制定年度专利质量提升工程实施方案推进计划，培育更多的药品核心知识产权、原始知识产权、高价值知识产权（国家知识产权局、国家药监局、国家卫生健康委、国家中医药局负责）。做好相关基础研究工作，逐步探索研究药品专利链接制度，降低仿制药专利侵权风险。制定专利挑战制度实施细则，明确专利挑战申报、受理、结果公示相关程序。（国家药监局、国家知识产权局、国家卫生健康委、最高人民法院分别负责）

（四）加快提高上市药品质量。优化审评审批流程，对纳入鼓励仿制药品目录的仿制药按规定予以优先审评审批。严格药品审评审批，坚持按与原研药质量和疗效一致的原则受理和审评审批仿制药，提高药品质量安全水平。加快推进仿制药质量和疗效一致性评价，细化落实鼓励企业开展一致性评价的政策措施。进一步释放一致性评价资源，支持具备条件的医疗机构、高等院校、科研机构和社会办检验检测机构参与一致性评价工作。采取有效措施，提高医疗机构和医务人员开展临床试验的积极性。（国家药监局、国家卫生健康委、科技部、工业和信息化部分别负责）

（五）促进仿制药替代使用。2018 年底前，全面落实按通用名编制药品采购目录。药品集中采购优先选用通过一致性评价的品种（国家医保局、国家卫生健康委、国家药监局负责，地方结合实际实施）。推动药学服务高质量发展，加大对临床用药监管力度，推动临床合理用药。2019 年 6 月底前，制定《医疗机构药物合理使用考核管理办法》。全面落实处方点评制度，利用信息化手段，对方剂实施动态监测及超常预警，及时干预不合理用药。制定 2019—2023 年行动计划，开展药品临床综合评价工作，重点围绕治疗效果、不良反应、用药方案、药物经济学等方面开展评价。加强药师队伍建设，提高药师技术水平，强化药师在处方审核和药品调配中的作用。（国家卫生健康委负责，地方结合实际实施）

（六）深化医保支付方式改革。加快推进医保支付方式改革，全面推进建立

以按病种付费为主的多元复合型医保支付方式，逐步减少按项目付费。鼓励探索按疾病诊断相关分组（DRG）付费方式。通过医保药品支付标准引导措施，逐步实现通过质量和疗效一致性评价的仿制药与原研药按相同标准支付。在全面推行医保支付方式改革的地区以及已制定医保药品支付标准的地区，允许公立医院在省级药品集中采购平台上联合带量、带预算采购。（国家医保局、国家卫生健康委负责，地方结合实际实施）

（七）加强反垄断执法。持续加大原料药领域垄断行为的打击力度，根据举报和发现的线索积极开展执法活动，对实施原料药垄断的企业，依法从重、从快处理，形成有效威慑；公开曝光原料药垄断典型案例，加强宣传，引导原料药经营者依法合规经营。高度关注药品领域滥用知识产权排除、限制竞争行为，对涉嫌垄断的及时立案调查，对构成垄断的加大处罚力度，维护公平竞争的市场环境。

（市场监管总局负责）

## 二、加强组织实施

（一）建立协同推进工作机制。在国务院深化医药卫生体制改革领导小组领导下，由国家卫生健康委负责定期召开工作推进会，及时掌握仿制药政策落地工作进展情况，梳理阶段性工作，协商解决工作推进中的问题。

（二）强化工作责任。各有关部门要高度重视推进仿制药供应保障和使用政策落地工作，将责任压实。科技部要积极推动将鼓励仿制的重点药品技术研究列入国家科技计划。国家发展改革委要抓紧制定有关“重大仿制药物”的支持方案及行动计划。国家药监局要加快推进仿制药质量和疗效一致性评价。国家医保局要通过国家组织药品集中采购试点工作和深化医保支付方式改革，促进仿制药替代使用。国家卫生健康委要切实推动临床合理用药，提高药物供应保障能力。各部门、各地区要建立推进仿制药各项任务落实的领导体制和工作机制，明确责任分工，层层分解任务，强化责任追究，确保按照时间表、路线图推进各项工作。

（三）加强督查落实。建立督促检查、考核问责机制，适时组织开展仿制药政策落实情况的专项督查。对于推进仿制药改革任务完成情况较好的部门和地区，予以表扬；对于未按要求完成任务的部门和地区，予以通报并责令整改。

（四）加强宣传解读。国家卫生健康委要会同相关部门大力宣传和解读政策措施，加大对支持、鼓励仿制药政策的宣传力度，合理引导社会舆论和群众预期，

营造推进高质量仿制药替代使用的良好氛围。各有关部门要密切跟踪工作进展，及时总结经验，研究解决改革中出现的问题。对于成熟的改革经验，要加快推广。

## “17+13+X” 安徽开启省级带量采购新姿势

近期，安徽省医药集中采购服务中心（以下简称“省药采中心”）发布《关于做好“17+13+X”种抗癌药惠民落地工作的通知》指出，在国家医保局组织谈判的基础上，从现有医保目录中再选择我省用量较大抗癌药组织省级带量采购，第一批谈判成功13种，大幅降低了价格。今后将适时选择X种抗癌药再行组织带量采购，不断扩大惠及参保患者抗癌药种类。为切实保障降价抗癌药买得到、用得上、可报销，尽快惠及广大患者，现建立“17+13+X”种抗癌药惠民落地机制。

实行单独考核，不纳入药占比

各医疗保障部门在开展2018年及2019年医疗机构年底费用清算时，“17+13”种抗癌药费用不纳入总额控制范围，对合理使用的费用单独核算保障。在制定2020年总额控制指标时，统筹考虑“17+13”抗癌药合理使用等因素，及时调整基金总额控制额度。

以后带量采购的“X”种抗癌药费用不纳入当年医保总额控制范围，对合理使用的费用单独核算保障。在制定次年总额控制指标时，统筹考虑“17+13+X”种抗癌药合理使用等因素，及时调整基金总额控制额度。

各卫生健康、医疗保障部门对“17+13+X”种抗癌药费用不纳入“药占比”和次均“三费”（材料、药品、检查化验费用）的考核范围。

各地应相应调整慢性病医保用药目录和病种结算限额，将“17+13+X”谈判抗癌药纳入门诊统筹支付范围。

确保优先采购使用，不再组织二次议价

省药采中心将“17+13+X”种抗癌药在省医药集中采购平台进行分类标注与提示，确保各医疗机构在保证治疗效果前提下优先采购和使用。并将动态监测“17+13+X”种抗癌药的使用量情况。

各级公立医疗机构要按照“17+13+X”种抗癌药国家谈判和我省省级带量采购确定的价格进行网上集中采购、零差率销售，不再组织二次谈判议价。

严格按照时回款，确保降低企业负担

各医疗机构要加强财务管理，简化“17+13+X”种抗癌药财务支付流程，完善与药品供应企业采购合同，并按合同约定及时回款，不得以任何理由拖欠企业回款。从交货验收入库之日起，基层、县级、省市级医疗机构应分别不超过 30 天、60 天、90 天向“17+13+X”种抗癌药供应企业回款。

简化采购流程，确保尽快惠及患者

各公立医疗机构按照肿瘤治疗规范和诊疗能力做好“17+13+X”种抗癌药的配备工作，简化“17+13+X”种抗癌药采购流程，对临床必需可直接纳入医疗机构采购目录，确保有药可用和优先使用，尽快惠及患者。

强化工作督导，实施目标双考核

各级医疗保障部门要建立考核制度，将“17+13+X”种抗癌药使用与回款等情况与医保资金预付和结算挂钩，促进“17+13+X”种抗癌药政策惠民落地。

各级卫生健康管理部门要将“17+13+X”种抗癌药的使用与回款等情况纳入公立医院年度目标考核，督促医疗机构尽早尽快合理使用“17+13+X”种抗癌药。

加大基金预付，确保可持续运行

各医疗保障部门在向医疗机构预付基金时，要考虑将“17+13+X”种抗癌药使用后增加即时结算垫付医保资金额度纳入基金预付额度范围内，及时向医疗机构预付，减轻医疗机构即时结算垫付资金压力。