

## “别人家的药”受追捧

## 国产仿制药怎样打破遇冷“魔咒”

本报记者 张佳星

最近,慢性粒细胞白血病再次走入大众视野,将过去少为人知的抗癌救命药推到了人们眼前。对于这一并不常见的病症,有统计数据显示,我国大陆地区慢性粒细胞白血病的发病率在成年人中不及十万分之一。因此,不是每个人都能熟练地说出“格列卫”“慢性粒细胞白血病”等专业名词。有人感叹“谁能保证自己一辈子不得病”,现实中原研药专利保护的屏障到期消失后,人们依然面临难以获得平价抗癌药品的问题。

## 人工智能参与研发 可大幅降低成本

格列卫是药品作为商品时的名字,它的有效成分是甲磺酸伊马替尼。这一有效化学成分的先导化合物是上世纪90年代来自俄勒冈健康与科学大学的研究人员和制药公司的研究人员共同获得的。

资料显示,他们在筛选化合物时,针对的就是“慢性粒细胞白血病”这种疾病,因为它的致病机制在当时已经基本搞清楚了——是由于细胞核中第9号染色体长臂上的一部分,与第22号染色体长臂上的一部分进行了交换。

两段染色体的“张冠李戴”,正巧把两个关键基因“横腰折断”,也就是说由于互换,两个基因“嫁接”了,致使不正常基因编码出的蛋白质在细胞生长、增殖、分化中起了“坏作用”——“病态”细胞中的酪氨酸激酶始终打开,无法调控关闭,血液中的粒细胞不受控制地大量产生,挤压了正常造血细胞的生存空间。

在此基础上,靶向药“格列卫”的开发正是瞄着“开关坏了”的酪氨酸激酶去的,经过反复筛选,科研团队找到了一种化合物,它的化学键正好结合了酶的活性中心,抑制了酶的活性,阻止它发生作用,进而叫停了粒细胞的产生。因为错误的基因用药后仍然存在,因此需要持续用药,持续抑制不断合成的错误蛋白发生作用。

格列卫的“神”,即便是近些年被追捧的免疫治疗也有逊色。北京大学肿瘤医院副主任医师鲁智豪博士此前在接受科技日报记者专访时介绍:“大部分肿瘤,如肺癌、乳腺癌

等的免疫治疗有效率仅为10%—30%。而我国胃肠道肿瘤的免疫治疗总体有效率仅约17.1%。”然而,格列卫使“慢粒”病人的五年生存率提高到90%,且长期使用不产生耐药性,也就是说,任凭癌细胞狡猾地突变也会被钳制,这意味着该药物结合抑制的正是致病突变蛋白的核心功能结构。

目前,格列卫已经被美国食品药品监督管理局批准用于十种不同癌症的治疗。甚至还有报道称,格列卫对于糖尿病也有一定的疗效。这款“神药”,从发现染色体变异到确定突变基因再到确定突变蛋白,进而筛选出小分子设计药物,通过安全性、有效性评价直到上市,这条完整的链条经历了近50年。在国际上,由于发展成熟,新药研发链条已经形成产业链,而我国由于起步晚、制度壁垒等原因,目前还没有成规模的产业链条。

如今,人们有更好的方法设计新药,例如,人工智能技术的引入可以将这个时间段成倍缩短。2012年诺贝尔化学奖得主、斯坦福大学结构生物学家Brian Kobilka表示,当人们从众多小分子中测试其余蛋白质的相互作用效果时,可以引入人工智能手段,经过电脑初筛后,需要筛选的分子将从100万个减少到10万个。在实际应用中,人工智能初筛能够帮助新药研制的周期至少缩短一半。而从目标基因和蛋白入手的理性设计将更容易拥有无耐药性等“神药”特性,也很有希望大大降低成本。

## 仿制药冲击原研药 药效是关键

进口药太贵,一般家庭难以承受,而国产仿制药研发走到哪了?

资料显示,拿到批文的三款国产仿制药价格约为1000元左右,每年使用费用约两万元。然而,费用仅为原研药五分之一的国产仿制药却并未撼动原研药的销售统治地位。市场数据显示,2016年甲磺酸伊马替尼的销售占比为:格列卫80.29%、昕维10.97%、格尼可8.53%、诺利宁0.21%。

由于专利到期的断崖式销售额是制药领域的常规,却没有出现在中国。“没人敢买”“没人愿用”成为国产仿制药的“魔咒”。而这并不是医药产业独自面临的问题,中国工程院院士杜祥琬此前就表示,对于中国落后的产业生产出来的产品,“如果永远不用,就永远不可能好用。创新产品从起步到成熟,需要在应用中不断发展”。

不被信任除了起步晚,产业不完善之外,历史旧账也是影响因素之一。在过往的新药审评审批中存在大量的造假现象。原CFDA

药品认证管理中心副主任、中国药物临床试验机构联盟秘书长曹彩曾表示,药厂、医生甚至受试者都有参与造假,确实有被批准的仿制药并无药效。

为此,2015年以来,原国家食品药品监督管理总局开展了系列核查工作,并于2016年3月开始推进仿制药质量和疗效一致性评价工作,通过对生物等效性试验和临床有效性试验等临床研究的再次推进将此前批准的仿制药过一遍“筛子”,随着越来越多的仿制药通过一致性评价,以往原研药单独分组竞标、定价体系稳固的局面将不复存在。

相关部门近期发布的一致性评价品种名单显示,国产仿制药“昕维”成为首个通过一致性评价的伊马替尼,在招标定价方面将享受到政策红利。未能通过一致性评价的产品将退出公立医疗机构市场,通过一致性评价的药品有望凭借优质低价的优势抢占原研药的市场份额。

## 需激发企业投入热情 有“砝码”才能谈降价

尽管如此,仍有专家表示,国内药企并不热衷于生产高质量的仿制药。谈及原因,从事制药行业十余年的夏晋表示,多方掣肘加之利润吸引力不够使得企业对投入较高的高质量仿制药并不热衷。

“让新药降价,首先必须降低药品流通过程的各种税收和隐形成本。”获美国杜克大学癌症生物学博士学位的癌症科普学者李治中在其文章中称,中国药厂不少,但过去科研投入很少,卖产品拼的不是工艺技术,而是市场营销。

让市场营销的投入转为科研投入,增加国产药的竞争实力,才是根本之道。李治中认为,“中国贝达药业开发出肺癌EGFR靶向药物埃克替尼(凯美纳)是很重要的事情。它的成功不仅吸引了大量高端海外制药人才回来创业,也直接给进口的易瑞沙等带来了高质量

的竞争,加快了这类靶向药物的降价速度”。据《中国上市药品目录集》显示,该药2011年获批,为中国首个靶向创新药。因为凯美纳,中国成为继美、英之后拥有自主知识产权靶向抗癌药的第三个国家。

2017年底,信达、百济、君实等国内公司的PD-1抗体药物与外企药物同时接受审评审批,这意味着如果外企的PD1药贵得离谱,百姓还有别的选择,药品的价格谈判也有了“砝码”。

华大基因CEO尹烨表示,从知识产权的长期战略看,中国不可能走印度的道路,而应实现核心技术自主可控,通过工具规模化制造、普及精准检测、积累大数据等手段,提升研发成功率,从财税政策上大量补贴研发费用,利用中国的人口基数积极谈判控费,避免让精准医学成为有钱人才用得起的医学。

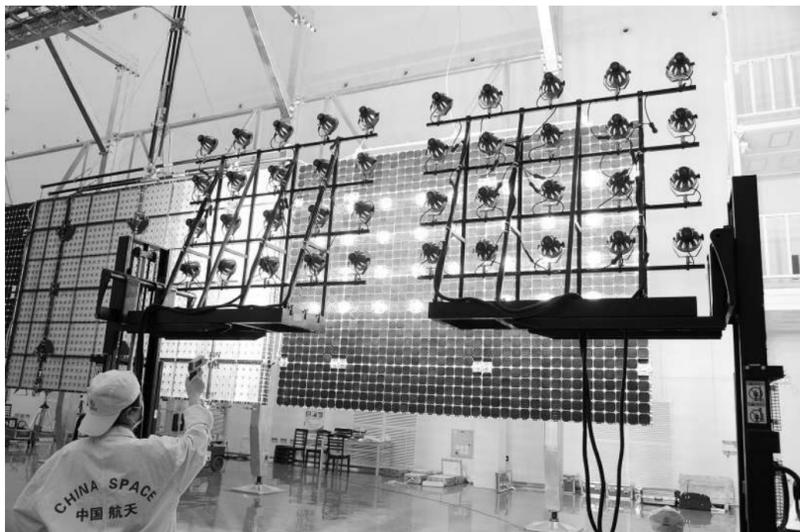
## 中国抗癌药现状与前景



## ■ 聚焦

## 风雨十载并肩行,携手筑梦新时代

本报记者 付毅飞



东方红五号平台通信卫星太阳翼光照试验

1970年4月24日,中国第一颗人造地球卫星东方红一号成功发射,开创了中国航天史的新纪元,使中国成为继苏、美、法、日之后第五个独立研制并发射人造地球卫星的国家。历经40余年的探索与发展,中国已陆续将多颗通信卫星送入轨道,形成了自己的通信卫星品牌——东方红系列通信卫星,技术和产品不断向国际先进水平迈进。

2008年7月18日,承载着“引领通信卫星领域发展,打造太空经济时代先锋”的历史使命,中国空间技术研究院通信卫星事业部(以下简称事业部)正式成立,树立起了抓总我国通信卫星业务发展的旗帜,开启了我国通信卫星研发设计、集成测试、在轨支持、工程管理系统推进的科学发展之路。

十年磨剑,砥砺前行。事业部在传承“勇于超越、勇于创新、勇于担当、勇于坚持”东方红精神的伟大实践中,实现了我国通信卫星领域从跟跑到并跑的新跨越,走出了一条具有中国特色的自主创新道路。

## 十年拼搏,履行使命硕果累累

十年来,事业部坚持对标国际一流,精心打造了“东方红”系列卫星及平台型谱化产品。基于“东方红”系列平台,我国首个中继卫星系统、首颗国际出口商业通信卫星、首颗高通量通信卫星、首颗移动通信卫星和首颗直播卫星成功发射,叱咤寰宇,不断刷新着中国制造的新高度,更为覆盖全球60%的陆地和80%的人口送去了优质、高效的通信服务,在世界民族之林发出了中华强音。

十年来,事业部坚持“保成功、提能力”双轮驱动,以“创新引领、宇航智造、质量提升”三大宇航能力工程为牵引,构建起涵盖1个国家级国际合作示范基地、2个省部级创新平台、多个高校联盟的创新体系,不断推动科研生产模式向“自动化、数字化、智能化”转型,显著提升了保成功的效率和效益。2011年、2015年,事业部分别成功发射5颗卫星,发射航天器数量位于全球宇航公司前列。先后荣获了国家科技进步一等奖、国家技

术发明二等奖、国际发明专项金奖、全国质量奖卓越项目奖等。

十年来,事业部坚持人才战略,培养造就了一支以“1名中国工程院院士、1名俄罗斯宇航科学院院士、7名国家级科技人才、12名省部级专家”为代表的领军人才队伍。

十年来,事业部坚持进军国际市场,打造形成了一张以“9颗国际商业卫星成功履约”为代表的中国航天名片。事业部积极响应国家号召,持续提升面向国际市场的核心竞争力,与五大洲三十多个国家建立起合作伙伴关系,构建起涵盖宇航产品、整星出口、工程师培训与资质认定、频率轨道咨询与服务完整国际化市场产业链,形成与国际接轨的通信卫星建造体系。先后为委内瑞拉、巴基斯坦、尼日利亚、老挝、白俄罗斯等国家和地区成功交付9颗通信卫星,显著提升了中国“高端智造”的品牌影响力。

## 十年坚守,成功经验宝贵可鉴

从毛主席发出“我们也要搞人造卫星”的伟大号召,到作出“探索浩瀚宇宙,发展航天事业,建设航天强国”重要指示,党和国家关于空间事业发展的系列重大战略部署,有力指引了通信卫星事业的正确发展方向。五院总工程师周志成院士指出:“作为我国通信卫星领域的‘国家队’,事业部始终服从服务于国家战略,勇担历史赋予的使命与责任,坚定为民族工业崛起而奋斗的信心与决心,为中国通信卫星赶超世界一流而

拼搏。”

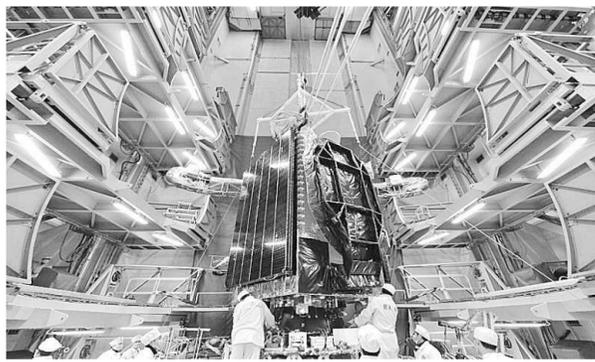
面对通信卫星事业发展面临的高风险、高要求、快响应等严峻挑战,事业部始终牢记“保成功就是保生存,保质量就是保发展”理念,强化风险意识,保持“严谨细致”的工作作风,建立健全以“四个流程”和“系统保证链”等为代表的质量管理体系,以时刻的警醒和完善的制度确保了通信卫星的接续成功。截至目前,事业部已创下连续25颗通信卫星发射任务“零失误”的记录。

事业部把自主创新作为通信卫星事业的固有基因,大力倡导“创新制胜、敢为人先”理念,从探索到实践,从试验到实用,攻坚克难、创新不断。在国内外出口禁运和技术封锁的阻截下突出重围,突破并掌握了大型平台与卫星的设计研制、航天器动力学设计与分析、航天器智能自主技术、机热一体化等为代表的核心关键技术,将发展的主动权牢牢掌握在自己手中。

事业部始终牢记“引领通信卫星领域发展,打造太空经济时代先锋”的使命,践行“责任、担当、规范、包容”行为准则,传承“勇于超越、勇于创新、勇于担当、勇于坚持”的东方红精神,形成了一支具有创造力、凝聚力和战斗力的品牌团队,为推动事业科学发展注入了精神之火、人才之脊和文化之魂。

## 继往开来,使命责任愈加厚重

十九大报告提出了航天强国的建设目标,无论是“一带一路”还是国防现代化建设,都对以卫星通信为



阿尔及利亚通信卫星整星试验



天通一号移动通信卫星研制现场