

视觉中国供图

## 第二批国家药品带量采购启动

## 仿制药行业将洗牌

## 原研药迎来发展良机

金凤

1月17日,纳入第二轮带量采购的33种药品在上海开标。2019年1月17日,国务院药品带量采购试点方案出台后,第一批国家集中采购和使用的25种药品于去年底“登录”全国医院;2019年12月29日,第二批33个品种的国家药品“集采”名单公布,立即引发微博网友热议;又一波降价药已经在路上。

第二批国家药品“集采”名单纳入了口服降糖药物如阿卡波糖;治疗高血压的药物如奥美沙坦酯;抗癌药替吉奥、阿比特龙;以及阿奇霉素、甲硝唑、头孢拉定等多个抗生素品种。全国各地患者将于今年4月份用上第二批集中带量采购中选药品。

业内人士表示,集中带量采购,或将使仿制药行业重新洗牌;同时,也将推动市场期盼的原研药的研发。

## 既需要原研药,也需要仿制药

2019年9月,第一批国家药品“集采”扩围到全国,与扩围地区2018年同品种最低采购价相比,25种中选药品平均降幅59%。据不完全统计,截至12月31日前,江苏、广东、山东、陕西、宁夏、海南、浙江、陕西、江西等地的患者,开始以最新的价格,买到了质优价廉的中标药品。

在首批国家“团购”的25种药品中,中选的原研药达22个,占88%。“仿制药是与原研药具有相同的活性成分、剂型、给药途径和治疗作用的替代药品,能降低医疗支出,提高药品可及性,提升医疗服务水平。国际上普遍采取鼓励创新和鼓励仿制并重的政策取向。”中国药科大学国际医药商学院副院长丁锦希曾经参与国家医保药品目录,他表示,全球在研的创新药有近五成来自美国,但在美国,仿制药的处方量也占约90%。此外,在欧洲、东亚等多国,鼓励仿制药替代原研药,是一种趋势。

“仿制药的上市,对老百姓来说是好事,能让大家都买得起药,用得起好药。”丁锦希说,国家组织药品集中采购和使用试点工作在全国的推广,也是要让药价脱离“虚胖”。

不过,仿制药要让更多的患者和医生信赖,还须通过“一致性评价”,即质量和疗效要与原研药等效。首批集中采购的25种药品,均为通过一致性评价的药品。

2019年4月25日,国家卫健委发布,国家药监局加快推进仿制药质量和疗效一致性评价,目前通过一致性评价的品种已达239个。“通过一致性评价的仿制药数量仍然不足,一般三级医院具有通用名药品的仿制药有1200多种,基层社区医院也有近400种。”丁锦希说,仿制药的一致性评价是一个漫长的过程,日本在二战后,经历了近40年的时间才完成700多个品种、1300多个品规仿制药的一致性评价。

## 处方选择权交给医生,药品选择权交给患者

纵观入选第二批国家药品“集采”名单的33个品种,很多药品涉及高血压、糖尿病等重大慢性病,以及肿瘤和罕见病,如何确保以量换价的“集采”药品品质始终如一?

“建议做持续的临床综合评价。”丁锦希建议,不妨以半年、一年、两年、三年为周期,持续关注患者的用药情况,观察是否有不良反应。同时,临床用药的环境更复杂,患者可能也会综合使用其他药物,持续观察有利于积累大数据,评估不同的药物对患者治疗效果与风险的影响。

“集中采购后,药企的持续、稳定生产能力很重要,建议相关部门经常抽查,确保每个生产批次的质量都能达标,出了问题可追溯。”南京医科大学药学院教授李敏表示。

根据《关于国家组织药品集中采购和使用试点扩大区域范围的实施意见》,各相关医疗机构应优先使用中选药品,并在协议期内完成合同用量和约定采购比例要求。那么,如何鼓励医院、医生多用集中带量采购的药品?

李敏注意到,在一些欧洲国家的医院,为了

鼓励使用仿制药,对药师会有制度性激励,“在丹麦,患者拿到医生开具的处方后,会去社区医院开药,如果医生开的是原研药,药师在征得患者同意的情况下,会向患者推荐通过一致性评价的仿制药。政府会将同一通用名下的原研药与仿制药差价约三分之一返给药师,以鼓励药师多开仿制药。”

医保支付标准或将也有探索空间。丁锦希建议,“可以在原研药和仿制药之间制定一个医保支付标准,例如,同一个通用名下,原研药是20元,仿制药是10元,通过采购量与采购价,量价加权形成统一支付标准14元。用仿制药的患者,医保可以全额报销,但用原研药的患者,需要自费支付超出医保支付标准的6元。医保机构和医院结算时,按照医保支付标准14元结算,实际采购价低于支付标准的部分归医院,以激励医院积极议价,采购性价比更高的通过一致性评价的仿制药。”他认为,随着集中采购的持续扩大落地,可以逐渐考虑把处方的选择权交给医生,把药品的选择权交给患者,兼顾药价可及性与选择性之间的平衡。

## 仿制药企业将洗牌,不可能再有虚高利润

截至2018年11月底,我国共有原料药和制剂生产企业4441家。是全球最大的原料药生产国和出口国,同时也是全球最大的制剂生产国,产品的97%为仿制药,为保障广大人民群众的健康作出了重大贡献。但也要看到,由于各种原因,我国仿制药行业大而不强,高质量药品市场主要被国外原研药占领,部分原研药价格虚高,广大人民群众对高质量仿制药的需求与现行药品可及性和可负担性相比,还有一定差距。

原研药的价格为何“高高在上”?从丁锦希提供的一组数据可见一斑。2015年,一款基于新靶点的创新药在美国开发,一般要投入10亿美元,持续约14年才有可能上市,而一款仿制药花费约500万美元,2.5年左右的时间就能研发出来。

李敏表示,一款创新药上市前,要做细胞毒理实验、动物试验、临床试验,任一环节失败了都要推倒重来,有时投入十几亿元也未必有收获。而一些中小企业没有足够的资金或者缺乏耐心,就会走捷径先研发仿制药。

“但集中带量采购,对药企来说,将迎来一场行业洗牌,以前依赖某个终端市场和渠道壁垒生存下来的企业会面临挑战,但对一部分企业则是很好的机会。”南京圣和药业股份有限公司副总经理兼研究院院长赵立文表示,这会促使某些有实力的仿制药企业转型原研药,目前,生物制药的前景广阔,而且竞争者较少。而进入全球市场,开拓药物研发和销售领域,也才有更多发展机会。

丁锦希认为,集中采购挤压出了以往流通环节的灰色利润部分,留下了仿制药的合理利润,但是也不可能有高额利润,想通过打通销售渠道稳赚大钱的日子不会再有了,如果企业想赚钱,有两个选择,要么扩大规模,提高质量,控制成本,提高供应管理水平,以质量和成本管控取胜,要么加大研发投入研发新药,以创新取胜。“同时,中国的仿制药企业还需要在仿制药的配方、辅料、制剂工艺等方面进行提升,而推行一致性评价,对市场有优化作用,这会促使仿制药不断提高质量。”



近日,在南京鼓楼医院药房区,患有肝炎的韩女士发现,自己服用的恩替卡韦片原本一个月要花费680元,但现在每月只需5.5元。韩女士受益于国家首批药品集中采购。图为南京鼓楼医院药房。金凤摄

## 不倒翁小姐姐身姿轻盈,但模仿并不容易

陈曦

身披盛唐服装,在《美丽的神话》歌曲中,一位少女翩然起舞。时而向前扑倒,时而又轻盈地旋转起身,动作优美一气呵成,这就是火遍网络的西安大唐不夜城景区不倒翁小姐姐。

自真人不倒翁表演走红网络以来,重庆、桂林、昆明、北京……全国各地都出现了类似的表演。然而,悲剧也随之发生。近日,陕西西安市中心医院骨二科门诊就接诊了一位因模仿不倒翁表演而受伤的患者。

对此,天津医院运动损伤与关节镜科副主任医师曹建刚表示,不倒翁小姐姐的表演看似轻松,其实是经过训练的技术活儿,模仿一定要谨慎,以免造成腰椎和关节不可逆的损伤。

## 要当不倒翁需要技巧

看过表演的人都觉得不倒翁小姐姐身姿轻盈,似乎驾驭不倒翁底座是轻而易举的事情。“从专业的角度来看,这些看似简单的动作,其实际操作起来并不轻松。”曹建刚说,“要想将不倒

翁底座转动起来,同时还要增加一些优美的舞蹈动作,主要用到腰部 and 下肢的力量,不仅需要腰部、髋关节以及膝关节同时发力,还需要表演者的身体有一定的柔韧度和协调性,以维持身体的平衡。”

“此外,靠体重把底座带动起来,然后前后左右节律性地摇摆,还需要身体的腰椎小关节、髋关节和膝关节进行矛盾运动。”曹建刚举例说,比如当下底座向前运动的时候,想要旋转改变运动方向,就需要膝关节发力。当膝关节快速进行屈伸旋转运动时,内侧或外侧半月板同时受到向前与向后的力,这就产生了半月板的矛盾运动。如果动作不到位或者用力不合理,就会造成内或外侧半月板的损伤。

“这个表演利用的是不倒翁原理,因此演员在表演的时候,对时间的把握也要求恰到好处,即使身体歪斜到一定程度,演员自己也能调节过来。这就对表演者的体重有严格要求,体重不能超过100斤,否则容易摔倒。同时利用‘巧劲儿’,减少腰椎、膝关节的压力。”曹建刚表示。

不倒翁小姐姐冯佳晨接受采访的时候也表

示,这个动作对舞蹈演员要求非常高,表演的时候,演员的下半身需要完全固定在铁架子上,还要控制摇摆的幅度。因为她有着多年的舞蹈功底,所以在展现动作时非常轻盈。即便是经过专业训练,一场表演下来,她的胯和膝盖也都被铁架子磨得全是淤青。

## 模仿不当会损伤身体

不倒翁小姐姐在网络视频上爆红后,引发全民狂嗨,萌宠版、宝宝版、宿舍版、沙滩版的人体不倒翁也纷纷通过视频亮相。与此同时,表演“翻车”现场频现,更有甚者摔伤就医。

对此曹建刚表示,频繁的弯腰及扭转活动,短期内会导致脊柱周围的肌肉和韧带痉挛,出现腰痛。如果这种状态不能及时得到缓解,就会导致腰部肌肉疲劳,耐力下降,从而导致腰椎的稳定性下降,加重椎旁肌肉易疲劳性,形成恶性循环。与此同时,肌肉疲劳后会导致椎间盘和小关节承受较大的压力,使之易于损伤,长期反复活动,可能会引起椎间盘及椎体退化加速。更严重的是,如果模仿不当,会造

成腰部肌肉、韧带的软组织拉伤。由于椎间盘承受的压力是有限度的,造成挤压后,如果腰椎间盘纤维环破裂的话,就会造成腰椎间盘突出。腰椎间盘突出会造成腰痛,如严重压迫神经,还会造成下肢放射性疼痛。

“除了会造成腰部损伤外,膝关节的矛盾运动还容易损伤半月板。半月板位于膝关节间窝,做矛盾运动正好‘拧’到半月板。此外膝关节做旋转的时候,需要韧带维持稳定性,因此还容易造成韧带的慢性损伤。膝关节韧带损伤,时间久了,会发生关节磨损。”曹建刚提醒,半月板损伤会引起疼痛,长时间损伤又没进行治疗,则易损伤膝关节软骨,患上关节炎。腰椎和膝关节的损伤都是不可逆的。

“如果本身腰部和膝盖就有疾病的,再模仿这些动作,很可能加重原有病情。”曹建刚表示,年轻人虽然身体柔韧性较好,但如果不掌握人体不倒翁的技巧,或者体重过重,也很容易导致头部外伤、脊柱骨折、脊髓损伤等等意外的发生。因此从医学角度出发,不建议非专业人士做不倒翁表演。

## 医疗界

## 带病生存是常态

## 老年运动医学需要科学支撑

科技日报讯(记者刘园园)近日,香山科学会议召开第S56次学术讨论会,聚焦“老年运动医学中的关键科学问题及意义”。

据统计,2018年我国60周岁及以上人口约2.49亿人,占总人口比重为17.9%。带病生存是老年之常态,超过1.8亿老年人患有慢性病,患有一种及以上慢性病的比例高达75%。失能、部分失能老年人约4000万。2018年我国人均预期寿命是77岁,但是健康预期寿命仅为68.7岁。

中国工程院院士刘德培从研究角度将衰老分为四个层次,由外向内分别可以概括为:机体生理功能下降、内环境失调、细胞功能紊乱和生物分子维持不良。

本次会议召集人、北京大学第三医院运动医学研究所常务副所长余家阔教授在会议上发布了我国60岁以上人群运动医学微创手术现状的最新研究成果。研究显示,近5年来我国60岁以上老年人关节镜的使用数量显著上升。

“快速老龄化的直接结果是严重膝关节炎患者数量的增加。市场调研结果显示,到2024年我国每年需要全膝置换的老年人口将超过100万例。”余家阔介绍。

中国工程院院士张兴栋表示,面对老年人骨折、骨质疏松、关节软骨损伤等困扰,利用生物功能化的生物材料是修复老年人骨损伤的一个新方法,这将开启生物材料及产业的新时代,引领受损组织或器官再生修复的革命性变革。

中国工程院院士、南方医科大学临床解剖学研究所名誉所长钟世镇提出,应普及推广“智能养老”,加强创伤救治的组织和管理,以适应老龄化社会需要;加强3D打印技术在创伤治疗和康复中的应用。中国工程院院士郑静晨则建议从国家安全战略高度出发,加快构建科学、可持续发展的应急医疗救治体系规划。

也有专家从运动与营养角度提出建议,“我国已经进入老龄化社会。我国老年人口不仅数量大,而且整体健康状况不容乐观。”北京大学第三医院运动医学研究所营养生化学教授常翠青表示,适量运动与合理营养不仅直接影响老年人的身心健康,而且与老年慢性病的发生发展息息相关。如何通过运动和营养策略促进老年人健康,值得探讨。

“老年运动医学还很落后,老年运动医学领域应该解决核心专业问题,为老年运动医学提供科学支撑,同时要呼吁社会各界的支持。”中国科学院院士韩启德在会议上指出。

## 肝癌“幕后推手”被发现

## 科学家有望对其实施精准打击

科技日报讯(通讯员张悦悦 记者张晔)肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,该病具有确诊晚、手术复发率高、耐药强的特点,目前临床治疗药物十分有限。记者近日从南京医科大学获悉,该校基础医学院教授高威课题组发现,一种名为GPC3的蛋白在肝癌细胞膜表面存在特异性高表达,它掌握着促进肿瘤发生的“信号通路”,并以此促进肝癌的发生,因此对其进行精准打击,为肝癌的靶向性治疗提供了崭新的思路。目前该成果已在《肝脏病学》发表。

研究显示,在肝癌病人中,约有90%存在Wnt信号通路(Wnt基因调控的重要信号传导系统)的过度激活。Wnt与肝癌细胞表面的Frizzled受体结合后,便启动了Wnt信号通路,将信号传递到细胞内,从而促进肿瘤基因的表达。因此,只要阻断Wnt或Frizzled,干扰其信号发射,肝癌的发生就会受到抑制。

但是,由于Wnt和Frizzled基因在正常细胞的生理活动中也发挥着广泛作用,直接攻击它们势必“杀敌一千,自损八百”。研究人员于是将目光转向它们背后的“扶持者”GPC3蛋白。

高威教授介绍说:“就好比Wnt是增值信号,Frizzled是信号接收器,GPC3则是肝癌细胞上特有的信号增强器。”GPC3通过“扶持”Wnt和Frizzled,将Wnt信号放大来促进肝细胞癌不断增殖,这提示了研究人员可以通过以GPC3为靶标实施精准打击。

高威课题组分析了GPC3的结构特征,模拟了GPC3扶持Wnt与Frizzled的“作案过程”,确定了“扶持”位点。目前,该实验室已筛选了多个靶向GPC3的抗体,其中便有一种抗体能够解除GPC3对Wnt的“扶持”,即使有大量Wnt的存在,肝癌细胞上的GPC3也被抗体所“制止”,不能再肆意地激活Wnt信号,从而抑制了肝癌的增殖。

## 临床试验首次验证

## 介入+药物治疗对脑卒中更有效

科技日报讯(金凤)南京大学医学院附属金陵医院透露,该院神经内科教授刘新峰领衔的一项大型多中心随机对照临床试验——急性椎基底动脉闭塞性卒中血管再通研究(以下简称BEST研究),以血管内介入联合药物治疗的方式,将椎基底动脉闭塞性脑卒中的死亡率降低了15%,预后率提高了约20%。这也是目前全球完成的第一项椎基底动脉取栓多中心随机对照研究。近日,该成果发表于《柳叶刀》子刊《神经病学》。

椎基底动脉是指大脑的重要供血动脉,如果闭塞,它所触发的脑卒中,可导致重度致残,甚至昏迷和死亡。近年来,脑血管内介入治疗,为脑卒中急性期治疗提供了一种新方法,但在椎基底动脉闭塞导致的后循环脑卒中中的疗效,尚没有临床试验证实。

“这类病症,病人往往处于死亡边缘,如果做脑血管介入治疗,手术风险很大。”刘新峰说,目前,患者更多的是进行药物治疗,但椎基底动脉闭塞rt-PA静脉溶栓药的脑血管再通率仅为30%。

从2015年4月开始,刘新峰联合国内28家医院,启动了BEST研究,这项研究将急性椎基底动脉闭塞8小时内的病人,随机分为血管内治疗组(以下简称介入组)和药物治疗组,比较两种治疗方法的的有效性及安全性。

“介入组的病人,是采用介入治疗和药物治疗相结合的方式。我们根据病人的情况,酌情采用支架取栓、支架植入、球囊扩张、动脉溶栓等方式治疗。”刘新峰说,经过90天的观察,与仅采用药物治疗的病人相比,介入组病人的死亡率下降了15%,临床预后改善率约20%。

“这意味着,脑血管介入治疗联合药物治疗,优于单纯药物治疗,对治疗椎基底动脉所致的脑梗死是有效的。”刘新峰说。