

2018年我国新药研发取得丰收,其中抗肿瘤药品的研发正向世界前沿靠拢——

国产新药频出,为患者提供更多选择

本报记者 陈海波

对于90岁的中国工程院院士、肿瘤专家孙燕而言,刚刚过去的2018年是怀着惊喜与希望度过的。2018年12月,我国首个PD-1抗体药物特瑞普利单抗注射液批准上市,这是我国企业独立研发、具有完全自主知识产权的肿瘤免疫治疗药品。与药品打了大半辈子交道的孙燕对此倍感振奋。

国产肿瘤免疫治疗药品的上市,预示着我国抗肿瘤药品研发向世界前沿靠拢,国内患者有了更多、更便利的用药选择。这只是2018年的诸多惊喜之一。2018年,国家药品监督管理局批准了9个自主创新的国产新药上市,涉及肺癌、乳腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、淋巴瘤、艾滋病、乙肝、丙肝、病毒性肝炎等适应症。

“以前总感觉很遗憾,因为很多药都得靠进口,我们医生仿佛成了帮助国外大公司卖药的‘药贩子’。”孙燕告诉记者。近年来,国产药物创新的进步让他看到了希望。如今,越来越多的国产新药进入临床试验,甚至已上市提供服务。作为一名临床医生,孙燕认为,这些国产新药的突破,“圆了我们临床医生的梦”。不止于此,它们也圆了更多普通人与患者的健康梦。



中科院合肥物质科学研究院研究员刘青松(中)与同事们在实验室研发药品。

新华社发

1 癌症和艾滋病治疗有了国产新药

2018年是我国新药研发取得丰收的一年。9个获批的自主创新新药,都是全球首次批准的新分子药物,超过了欧洲药品管理局(EMA)和日本药品和医疗器械局(PMDA)2018年批准的新药数量。从适应症来看,这些国产新药主要以抗癌药和抗病毒药为主。

2018年5月,国产新药盐酸安罗替尼胶囊获批上市,用于治疗晚期或转移性非小细胞肺癌;2018年8月,国产新药马来酸吡咯替尼片获批上市,用于治疗复发或转移性HER2阳性乳腺癌;2018年9月,国产新药吡咯替尼片获批上市,用于治疗转移性结直肠癌。“这3个新药都是在我国获批的疾病领域没有同类产品的药品,填补

了治疗领域的空白。”国家药监局药品审评中心化药临床一部部长杨志敏向媒体介绍。

在癌症治疗方面,免疫治疗方兴未艾。作为目前免疫疗法主力军的PD-1抗体药物,我国也未落后。就在首个国产PD-1抗体药物特瑞普利单抗注射液批准上市后不久,首个治疗经典霍奇金淋巴瘤的PD-1单抗药物信迪利单抗注射液也在当月获批上市。经典霍奇金淋巴瘤是青年人中常见的恶性肿瘤,该国产新药提供了新的药物选择。

癌症之外,艾滋病、乙肝、丙肝患者也有了新的药物选择。

2018年7月,我国首个原创的抗艾滋病新药注射用艾博韦泰获批上

市,打破了长期以来我国艾滋病患者依赖进口药或仿制药的现状。

2018年4月,国产新药重组细胞因子基因衍生蛋白注射液获批上市,这是30多年来我国研发成功的第一个全新种类乙肝治疗药物。2018年6月,国产新药达诺瑞韦获批上市,用于治疗丙肝。2018年6月,国产新药培集成干扰素α-2注射液获批上市,用于治疗病毒性肝炎。

记者梳理这些国产新药时发现,“国内企业独立研发”“国内首个”“自主知识产权”“全球知识产权”等关键词频频出现。在它们上市前,国内患者的很多适应症实际上无药可治,或者严重依赖进口药物,国产新药为他们提供了更多选择。



新加入《国家基本药物目录(2018年版)》的抗癌药品培门冬酶。

新华社发

2 由仿制向创制加速转变

近年来,创新热潮在药物研发领域涌现,国产新药频频获批上市。药审中心介绍,除了上述已上市的国产新药,还有多个同样拥有自主知识产权的抗癌药等国产新药正在审评审批,目前正在临床研究的国产新药则更多。

创新使我们有赶超国外的可能。以当下癌症免疫治疗领域备受关注的PD-1药物为例,黑色素瘤是近年来发病率增长最快的恶性肿瘤之一,2014年美国批准了两个PD-1药物用于治疗黑色素瘤。而作为我国获批上市的首个PD-1药物,特瑞普利单抗注射液只比美国晚4年。“这在过去是不可想象的。”北京大学肿瘤医院副院长郭军说。

根据国家药监局发布的公告,特瑞普利单抗注射液的临床试验结果显示,该药治疗既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素

瘤患者的客观缓解率达17.3%,疾病控制率达57.5%。郭军说,以前,国内黑色素瘤患者都要去国外买药。“但今天我们终于有自己原研、具有自主知识产权的,价格是老百姓更能够接受的,且质量不逊于国外的药。”

再比如具有自主知识产权的国产丙肝新药达诺瑞韦,在国内外开展了多个临床试验。根据科技部“国家科技重大专项”官方网站发布的信息,临床研究结果表明,达诺瑞韦三联方案12周治疗非肝硬化中国基因1型丙肝患者的治愈率达到97%,超过部分国外同类产品91%的治愈率,且安全性和耐受性良好,并缩短一半疗程。

孙燕院士认为,国产新药的进步,“不单是所谓的‘你也有我也有’,我们还能比他们做得更好一些”。在药物研发领域,我们已有了化学结构改变小、疗效类似的创新药,同时还

有了化学结构改变大、疗效和安全性更有优势的创新药。

据了解,这些国产新药很多曾获得“重大新药创制”科技重大专项的支持。2008年,我国启动实施“重大新药创制”科技重大专项,针对恶性肿瘤等10类(种)重大疾病,自主研发和技术改造一批药物。2018年12月,国家卫健委药物政策与基本药物制度司司长竞进表示,我国药物自主创新进程显著加快,在“重大新药创制”科技重大专项支持下,累计117个品种获得新药证书,新药研发正快速由仿制向创制转变。

药物创新能力的进步,使中国企业有了更多自信参与国际竞争与合作,比如在美国同时提交药物注册申请。于竞进介绍,获得“重大新药创制”专项支持的企业有170个品种在美国注册上市,近百个新药正在开展国际多中心临床试验。



云南省普洱市澜沧拉祜族自治县酒井乡岩因村卫生室,村医张惠仙正在准备药品。

新华社发

3 药审改革助力新药研发

新药研发的成绩,离不开近年来我国药品审评审批制度的改革。过去,一个新药从提交上市申请到获批,两三年是常有的事,现在比以前快多了。比如特瑞普利单抗注射液,“得益于优先审评审批政策,我们从提交新药申请到获批只用了9个月,与既往的上市申请相比至少节约了一半时间。”特瑞普利单抗注射液研发企业君实生物相关负责人介绍,以前没有优先审评时,各个过程都是序贯的,现在注册样品的检验、临床试验数据核查、生产现场检查及GMP检查都是同步进行,审评时间大大缩短。

2017年10月,中办、国办印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,鼓励新药和创新医疗器械研发,并给予了优先审评审批。国家药监局出台了一系列配套政策,优化审评审批程序,建立沟通机制,鼓励新药研发,加快临床急需药品上市。比如,将临床试验申请由批准制改为到期默认制。长期关注国内外药物研发情况的“药事纵横”发起人魏利军认为,到期默认制缩减了准入周期,对新药研发十分有利。

魏利军认为,药审改革后,我国新药研发活跃,药物临床试验质量提高,再加上审评人员和专家队伍的扩充,药审中心有能力批准“全球新”药物,以后这类药会越来越来。在中国化学制药工业协会执行会长潘广成看来,我国药监政策加速和国际接轨,创新人才踊跃投入新药研发,积蓄了巨大的创新能量,这些能量正在爆发。专家们希望,中国药企积极创新,走上世界舞台的中央。

企业加强交流,解决药物研发过程中的关键技术问题,避免新药研发进展缓慢,降低失败风险,提高研发及后续审评的效率。比如抗艾滋病新药注射用艾博韦泰申报后,为提升审评质量和速度,药审中心先后召开了近20次会议,涉及临床试验、药理学和药理学专业、配伍稳定性、临床安全性风险等方面方面的内容。

药品审评等环境的改善,使国际药企将新药的首发地放在了在中国。2018年12月,创新药物罗沙司他胶囊在我国获批上市,这个治疗肾性贫血的新药此前没在任何国家或地区上市。以往,国外药企都习惯将新药放在欧美等发达国家或地区首先上市,然后以进口药物身份申请进入中国,罗沙司他胶囊却将首发地选在了中国。“这意味着我国首次成为全球首批首作用机制药物的国家,我国药品审评审批能力已具备国际水准。”国家药监局药品注册司相关负责人说。

魏利军认为,药审改革后,我国新药研发活跃,药物临床试验质量提高,再加上审评人员和专家队伍的扩充,药审中心有能力批准“全球新”药物,以后这类药会越来越来。在中国化学制药工业协会执行会长潘广成看来,我国药监政策加速和国际接轨,创新人才踊跃投入新药研发,积蓄了巨大的创新能量,这些能量正在爆发。专家们希望,中国药企积极创新,走上世界舞台的中央。



江苏南京某三甲医院的门诊药房。

光明图片/视觉中国

药物创新关系我国医药产业的创新与发展,关系我国医药产业的国际竞争力,关系公众健康权益的保障,关乎公众用药的可获得性与可及性。近年来,我国在药物创新立法和政策改革领域可谓动作频频。2015年通过的《全国人民代表大会常务委员会关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》提出,推行药品上市许可持有人制度,同意国务院组织开展药品注册分类改革,提升药品质量,推进我国药品产业转型升级。2017年中办、国办印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,通过改革临床试验管理,加快上市审评审批,提升技术支撑能力,促进药物创新。此外,我国还通过科技政策和重大科技项目的推行,通过药品知识产权制度的改革,通过完善药物创新的各项相关激励政策,来推动我国药物创新。

药物临床试验是药物创新的基础,在近年来出台的医药创新政策中,通过改革药物临床试验管理,来释放临床试验资源,激发各方参与药物临床试验的热情,提高临床试验申请中报质量,引导申请人递交风险可控、科学可行的临床试验方案及支持性资料。这包括:第一,临床试验机构资格认定改为备案管理,体现了简政放权和精巧治理的要义,减轻了行政相对人的负担;第二,优化临床试验审查程序,引入“默示即同意”制度,受理临床试验申请后一定期限内,药品监管部门未给出否定或质疑意见即视为同意,注册申请人可按照提交的方案开展临床试验,从而缩短了审查时限,优化了审评流程;第三,接受境外临床试验数据的相互承认,有助于减少重复试验,提高上市效率,降低市场主体的合规成本、信息报备成本和研发成本;第四,完善伦理委员会机制,可确保受试者的安全、健康和权益受到保障。

药品审评是在保障药品安全和促进药品可及性、促进医药产业发展之间寻求精妙的平衡。根据国家食品药品监督管理总局2017年颁布的《总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》,对具有明显临床价值的创新药注册申请,对防治艾滋病、肺结核、病毒性肝炎、罕见病、恶性肿瘤、儿童用药品及老年人特有多发的疾病,且具有明显临床优势的药品注册申请,适用优先审评审批程序。这使得包括国产自主研发的创新药重组埃博拉病毒疫苗、口服丙肝治疗用新药阿舒瑞韦软胶囊等一批具有明显临床价值的药品通过优先审评程序得以加快、优先批准上市,为满足临床用药需求、降低用药费用、促进公众健康提供了有效保障。

现代政府监管强调监管机构与行政相对人之间的协商。《行政许可法》第30条第2款规定:“申请人要求行政机关对公示内容予以说明、解释的,行政机关应当及时、解释,提供准确、可靠的信息。”药审部门在不同阶段,选择不同方式,与药品注册申请人进行沟通交流,通过提高沟通交流质量和效率,促进药品研发创新和技术审评。2016年,原国家食品药品监督管理总局颁布了《药物研发与审评沟通交流管理办法(试行)》,规定了申请人申请举行会议的时间节点,应提交的基本信息和资料,会议申请的提出与商议、会议的准备、召开、延期或取消。通过药品审评沟通交流机制的建立与完善,有助于让申请人更完整地理解监管要求,及时纠正存在的问题,进而提高药品注册申请质量,提高新药审评质量和速度。

他山之石,可以攻玉。在我国新近的药物创新政策中,还非常注重汲取行之有效的国际经验。例如我国药品审评制度改革中,正在健全和完善的适应团队审评、项目化管理、技术争议解决、沟通交流、优先审评、审评信息公开等制度,受到了人用药品注册技术要求国际协调会(ICHT)的影响,同时借鉴了美国和欧盟的经验做法,有助于推动医药技术进步、产业升级和药物创新。

药物创新政策是涉及不同政策方略、制度架构的“组合拳”,关涉到药物研发的科技创新、知识产权、定价模式、医疗保险、金融财税、政府监管等制度在内的诸多体系。我国于2008年启动了“重大新药创制”科技重大专项,重大专项是“为了实现国家目标,通过核心技术突破和资源集成,在一定时限内完成的重大战略产品、关键共性技术和重大工程”,专项的实施,也在推动我国新药研发逐步实现从“仿制”到“创制”、从“跟跑”向“并跑”的转型。

目前,我国通过探索建立药品专利链接制度,来保护药品专利权人的合法权益;通过探索完善和落实药品试验数据保护制度,使得在一定数据保护期内原研药权利人可以对药品试验数据享有独占权,从而鼓励创新药研发。此外,还通过完善医疗药品目录动态调整机制,探索建立医疗保险药品支付标准谈判机制,及时按规定将新药纳入基本医疗保险支付范围,鼓励医疗机构优先采购和使用疗效明确、价格合理的新药,来进一步支持药物创新。(作者系南开大学法学院副院长、教授)