

盘点 2015 年全球畅销药物 Top10

田恬

《科技导报》编辑部, 北京 100081

摘要 药品的价格和销售量反应出药品对人类生命健康和疾病治愈的价值, 作为二者的共同体现, 药品的销售额从一个侧面反应出了药品对于治疗人类疾病所产生的贡献。本文盘点 2015 年全球销售额最高的 10 种药物, 其中有 4 种自身免疫性疾病治疗药物、2 种糖尿病药物、1 种慢性丙肝药物、2 种抗肿瘤药物、1 种疫苗, 这从一定程度上能够窥见目前对人类各大疾病领域贡献最为突出的药物。

关键词 2015 年全球畅销药物; 生物药; 化学药; 疫苗

全球医药企业和科研机构持续不断研究新药物, 来预防和治疗人类发生的各种疾病, 延长人类的生命并提高生活质量。随着药品研发的不断完善, 针对大众常见病如心血管疾病等的研发活动也逐渐减少, 其主要原因是大多常见病已有一些有效药物, 只是轻微改善疗效或安全性的药物已经无法得到药监部门的承认, 目前各大研发机构将目光着眼在自身免疫性疾病、传染性疾病及肿瘤等方向。同时, 目前的新药研发也逐渐从传统的小分子化学药物拓展到大分子生物药对于研发成功的新药来说, 其价格由开发成本、审批和支付标准 2 个最主要的因素决定。研发出一个新药需要投入大量的资金与时

间, 而在成功研发一个新药的背后还有无数失败的案例, 而这些都成为企业的成本, 成为药品定价的基础因素; 对于新药的价格起着重要影响作用的还有新药的审批和支付标准, 即药品必须具备相应的临床优势才能获得审批和市场准入, 而审批资源和准入价格往往与一个药物带来的临床获益息息相关。

药品的价格和销售量反应出了药品对人类生命健康和疾病治愈的价值, 作为 2 者的共同体现, 药品的销售额从一个侧面反应出了药品对于治疗人类疾病所产生的贡献。对各大药企来说, 拥有畅销药品可以给企业带来长期、稳定的销量和经济收益。而对于患病人群而言, 不断扩展的药品适应症和不断

涌现的新药, 都为其提供了新的希望。

医药行业每年都会统计全球最为畅销的药物, 这份榜单不仅是相应药物生产企业的荣誉榜, 也是当前重大疾病领域和支付投入的指向标。

2015 年 4 月 FirstWord 发布了 2015 年销售额最高的 100 种药物名单, 其销售总额超过 2650 亿美元^[1]。其中有 20% 的销售额来自于抗肿瘤药物, 15% 来自于自身免疫性疾病药物, 11% 来自糖尿病药物, 8% 来自丙肝药物, 还有 46% 来自于治疗其他疾病的药物。其中排名前 10 的药物总销售额超过了 850 亿美元(表 1), 这 10 种药物中有 7 种为生物药, 3 种为化学药, 其治疗领域分别为自身免疫性疾病(4 种)、糖尿

表 1 2015 年全球销售额最高的 10 种药物

排名	商品名	药品名	公司	适应症	销售额/亿美元	上市年份
1	修美乐	阿达木单抗	艾伯维	自身免疫疾病	140.12	2002
2	Harvoni	Sofosbuvir+ledipasvir	吉利德	慢性丙肝	138.64	2014
3	恩利	依那西普	安进/辉瑞	自身免疫疾病	86.97	1998
4	类克	英夫利昔单抗	强生/默沙东	自身免疫疾病	83.55	1998
5	美罗华	利妥昔单抗	罗氏	非霍奇金淋巴瘤和自身免疫疾病	73.27	1997
6	来得时	甘精胰岛素	赛诺菲	糖尿病	70.88	2000
7	安维汀	贝伐珠单抗	罗氏	实体瘤	69.51	2004
8	赫赛汀	曲妥珠单抗	罗氏	HER2 过度表达的转移性乳腺癌	67.99	1998
9	沛儿	肺炎球菌疫苗	辉瑞	肺炎	62.45	2000
10	捷诺维/捷诺达	西格列汀/西格列汀二甲双胍	默沙东	糖尿病	60.14	2006

收稿日期: 2016-05-20; 修回日期: 2016-06-01

作者简介: 田恬, 博士, 研究方向为化学生物学, 电子邮箱: tiantian@cast.org.cn

引用格式: 田恬. 盘点 2015 年全球畅销药物 Top10 [J]. 科技导报, 2016, 34(11): 14-20; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.11.001

病(2种)、慢性丙肝(1种)、肿瘤(2种)、疫苗(1种)。本文盘点 2015 年全球销售额最高的 10 种药物,以窥见目前对人类各大疾病领域贡献最为突出的药物。

1 自身免疫性疾病治疗药物

自身免疫性疾病是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。如系统性红斑狼疮、多发性硬化症、银屑病、皮炎等都是常见的自身免疫性疾病。目前其的发病机制仍不十分清楚,一般认为与自身耐受有关。在某些情况下,自身耐受遭到破坏,机体免疫系统针对某些自身组织成分产生了免疫应答,就可能导致自身免疫性疾病的发生。

肿瘤坏死因子(TNF)是人体内由活化的巨噬细胞,NK 细胞及 T 淋巴细胞分泌的蛋白质,在正常的情况下能帮助人体抵抗外来细菌、病毒的入侵,具有抗感染的作用。但在某些免疫性疾病如:中重度类风湿关节炎、强直性脊柱炎、中重度寻常型银屑病中,TNF 水平升高,引起炎症反应。炎症得不到有效治疗,疾病就会发展,最终会造成骨和关节的破坏,以及银屑病皮损迁延不愈。TNF 拮抗剂(抑制剂)类药物可以与 TNF 受体结合,但不诱导其产生生物活性变化,从而达到治疗自身免疫性疾病的作用。常见的 TNF 拮抗剂药物类型有受体融合蛋白类药物及单克隆

抗体类药物(图 1)^[2]。

1.1 修美乐(阿达木单抗)

2002 年 12 月 31 日,雅培制药(随后拆分为艾伯维公司)的重磅药品修美乐(Humira)获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准上市。该药品可以与甲氨蝶呤合用,用于治疗对改善病情抗风湿药(DMARDs),包括甲氨蝶呤疗效不佳的成年中重度活动性类风湿关节炎患者,该药物的活性成分是重组全人源化肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体——阿达木单抗。阿达木单抗可以与 TNF 特异性结合,通过阻断 TNF 与 p55 和 p75 细胞表面 TNF 受体的相互作用来消除其生物学功能。阿达木单抗还可以调节由 TNF 介导或调控的生物学效应,包括改变对白细胞游走起到重要作用^[3]。

在随后 10 多年中,修美乐不断扩大其适应症的范围,申报了包括银屑病关节炎、强制性脊柱炎、克罗恩病、银屑病、青少年特发性关节炎和溃疡性结肠炎等多个适应症。特别是在 2015 年,修美乐先是获得欧盟批准,可用于治疗对局部治疗或光疗反应不足或不适合的 4 岁及以上重度慢性斑块型银屑病的儿童和青少年患者,随后又获美国 FDA 和欧盟委员会(EC)批准,用于成年患者中重度化脓性汗腺炎(HS)的治疗,成为首个也是唯一一个同时在美国和欧盟获批用于治疗慢性炎症性皮肤病的药物。至此,修美乐在全球范围内的适应证已扩展到 13 种^[4]。作为免疫学领域处方药,修美乐有着超过 15 年的临床试验经验,其中类风湿关节炎的适应证就已在全球超过 10 年。在全球 85 个国家和地区,有超过 67 万病患正在接受修美乐的治疗。

2007 年,修美乐荣获了由 Prix Galien USA 颁发,享有药学界诺贝尔奖美誉的盖伦奖。该奖项是制药和生物医疗行业的最高荣誉之一,旨在褒奖医疗、科学在研究与创新领域所取得的卓越贡献。该奖项于 1970 年在法国创立,被视为一项国际性的研究奖项^[5]。这也从另外一个侧面体现出修美乐在人类自身免疫性疾病的治疗中产生的重大价值。

2010 年 2 月,修美乐以类风湿关节炎为获批适应症在中国上市,在 2013 年,修美乐又获批了强直性脊柱炎适应症。目前艾伯维在中国已开展了多项有关于修美乐的大型 III 期临床试验。如其有关克罗恩病适应证的临床研究,这是中国所能看到的第一个使用生物制剂治疗克罗恩病的中国临床研究。

对于在全球范围内拥有 13 个适应证的免疫学生物药修美乐来说,从 2012 年首次登上“药王”宝座以来,修美乐连续数年都创下了过百亿的销售成绩^[6]。

但是这一重磅药物的美国专利将在 2016 年 12 月面临到期的困境,因其突出的疗效和广泛的适应症,各大医药公司都投入精力到其相关仿制药的研发中。华海药业与美国 Oncobiologics 公司合作开发的阿达木单抗生物仿制药美国一期临床试验结束^[7]。

在 2017—2018 年,随着仿制药的上市,修美乐的销售一定会大幅削减。但随着高质量的生物仿制药进入市场和该品种竞争的加剧,人们有机会以更低的药价享受到这种药物的治疗获益。中国企业也通过抓住这一机遇,积极提高自身的生物药仿制水平,促进从化学仿制药向生物仿制药、创新药物过渡的产业结构转型。

1.2 恩利(依那西普)

1998 年 11 月 2 日,Immunex 公司的新药恩利获得美国 FDA 的批准上市(随后其销售权归属于安进与辉瑞),对包括甲氨蝶呤(如果不禁忌使用)在内的 DMARD(改善病情的抗风湿药)无效时,可与甲氨蝶呤联用治疗中度至重度活动性类风湿关节炎的成年患者。其主要成分依那西普是一种 TNF 受体 p75 Fc 融合蛋白。类风湿关节炎和强

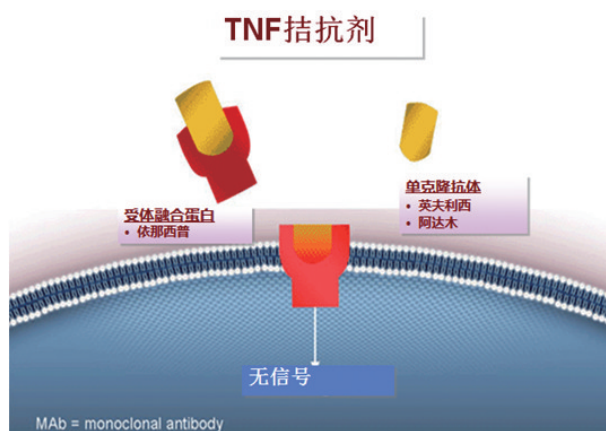


图 1 TNF 拮抗剂治疗肿瘤机理

直性脊柱炎的关节病理多数是由前炎性分子介导的,这些分子与一个TNF控制的网络相联系。TNF是类风湿性关节炎炎症反应中一起主导作用的细胞因子。在强直性脊柱炎患者的血清和滑膜组织也可以发现TNF水平升高。依那西普是细胞表面TNF受体的竞争性抑制剂,可以抑制TNF的生物活性,从而阻断了TNF介导的细胞反应。依那西普可能还参与调节由TNF诱导或调节的其它下游分子(如:细胞因子、黏附分子或蛋白酶)控制的生物反应。恩利是全球第一个被批准用于中重度类风湿关节炎治疗的TNF拮抗剂,也是全球第一个被批准用于强直性脊柱炎(AS)治疗的TNF拮抗剂^[9]。

恩利目前在多个国家和地区也用于治疗幼年特发性关节炎、银屑病性关节炎、无影像学表现的中轴型脊柱关节炎(nr-axSpA)、斑块状银屑病和儿童斑块性银屑病。目前,其全球适应症达到5个。

2010年,恩利在中国批准上市,用于中重度类风湿关节炎(RA)及强直性脊柱炎(AS)。2012年10月,恩利的专利到期,但安进公司赢得了一项新的专利,可以使其专利保护期延至2028年。但其生物仿制药的成分专利(欧洲标准)在2015年已经到期。印度Cipla公司2013年已宣布推出了恩利的首个生物仿制药^[9]。

由于上市早期,恩利并没有进入中国市场,所以在2005年,国内恩利的仿制药中信国建的“益赛普”已经上市,占领了中国市场,在2011年,赛金的“强克”也获得了批准,给中国的中重度类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病患者带来了更多的选择。

1.3 类克(英夫利昔单抗)

1998年8月24日,Remicade公司的类克,获得美国FDA的批准上市(随后其销售权归属于强生/默沙东),用于治疗对传统治疗效果不佳的中重度活动性克罗恩病患者,以减轻症状和体征、达到并维持临床疗效、促进粘膜愈合、改善生活质量、使患者减少皮质激素用量或停止使用皮质激素。该药物

还可以治疗瘘管性克罗恩病患者,可以减少肠-皮肤瘘管和直肠-阴道瘘管的数量,促进并维持瘘管愈合。克罗恩病是一种原因不明的肠道炎症性疾病,在胃肠道的任何部位均可发生。其临床表现为腹痛、腹泻、肠梗阻,伴有发热、营养障碍等肠外表现。病程多迁延,反复发作,不易根治。类克的活性成分为英夫利昔单抗,可与TNF- α 的可溶形式和透膜形式以高亲和力结合,抑制TNF- α 与受体结合,从而使TNF失去生物活性^[10]。

目前类克在全球范围内也用来治疗类风湿关节炎(与甲氨蝶呤联用)、银屑病、小儿科克罗恩病、溃疡性结肠炎、小儿溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、斑块型银屑病这8种疾病。类克是第一种获美国FDA和欧洲医药审评管理局(EMA)认可,用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、克罗恩病的药物^[11]。类克在全球拥有10余年的安全使用经验,能抑制关节组织损害、骨侵蚀、及改善患者的活动能力。目前在全球85个国家和地区已有超过百万的患者接受了类克的治疗。

2007年9月,类克正式在中国上市批准用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎以及克罗恩病^[12]。

2015年2月,类克在欧洲的专利保护到期,面临着 Hospira 公司生物仿制药 Inflectra(英夫利昔单抗)的挑战。类克生物仿制药的价格仅为原研药的30%~45%,默沙东通过降价来与廉价的仿制药竞争,使得其销售额下降。对于原本的患者来说,继续使用类克控制病情是他们的主要选择,但是对于新的病人来说,疗效相同但是价格更低的仿制药品成为了治疗疾病的首选^[13]。

1.4 美罗华(利妥昔单抗)

1997年11月26日,美国FDA批准基因泰克公司(后被罗氏收购)的美罗华上市。最初获批的适应症为复发或耐药的CD20阳性滤泡性中央型淋巴瘤(国际工作分类B、C和D亚型的B细胞非霍奇金淋巴瘤)的治疗。其活性成分为利妥昔单抗,利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,该抗体与纵贯

细胞膜的CD20抗原特异性结合。体外研究证明,利妥昔单抗可使药物抵抗性的人体淋巴细胞对一些化疗药的细胞毒性敏感^[14]。

目前美罗华在全球范围内被用于治疗非霍奇金淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病(CLL),与甲氨蝶呤联用治疗对TNF拮抗剂疗法响应不足的中度至重度活动性类风湿关节炎的成年患者,与糖皮质激素联用治疗伴有多血管炎的肉芽肿(GPA)(韦格纳肉芽肿)和显微镜下多血管炎(MPA)的成年患者。

1999年美罗华在中国上市,目前已批准的适应症为:复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤的治疗;先前未经治疗的CD20阳性III-IV期滤泡性非霍奇金淋巴瘤;CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤。

2014年底美罗华的欧洲专利保护到期,其美国专利也将在2018年到期,虽然目前还不确定第一款美罗华生物仿制药何时将投放市场,但每年销售额高达70亿美元的重磅药物肯定是各大仿制药厂追逐的对象,预期2017年前就将会仿制药诞生^[15]。

目前,国内华兰基因工程有限公司、正大天晴的美罗华仿制药都已进入临床阶段。相信在不久的将来中国患者有望用上国产的价格较低的同类产品。

2 糖尿病治疗药物

糖尿病是日常生活中最常见的疾病之一,根据世界卫生组织定义,糖尿病是一种多病因的代谢疾病,特点是慢性高血糖,伴随因胰岛素分泌及/或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。临床以高血糖为主要标志,其严重之处在于久病可引起多个器官系统的损害。据《2010年中国2型糖尿病防治指南》,中国糖尿病患者总人数日益逼近1亿,其中约90%为2型糖尿病患者,而目前实现血糖控制达标的患者不足3/10。根据汤森路透最新研发数据,目前有超过200个在研糖尿病用药,其中热门的是DPP-4抑制剂、胰岛素类似物、GLP-1激动剂等。此外,目前研究

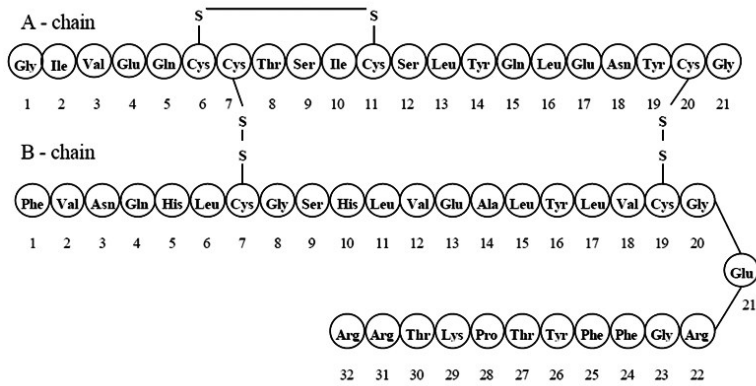


图2 甘精胰岛素的结构式

较热的还有胰高血糖素受体拮抗剂、瘦素类似物、胰淀素受体激动剂等^[16]。

2.1 来得时(甘精胰岛素注射液)

2000年4月20日,赛诺菲的来得时通过了美国FDA的批准上市,采用皮下给药的方式(每天1次)治疗成人和儿童1型糖尿病患者,或需要长效胰岛素控制高血糖的成人2型糖尿病患者。其有效成分为重组长效人胰岛素类似物——甘精胰岛素。它使用大肠埃希氏杆菌(K12)的非病原性菌株作为生产有机体,通过重组DNA技术生产得到。它与人胰岛素的不同之处在于,A21位的天冬氨酸被甘氨酸所代替,并且在B链的C端加了两个精氨酸。来得时的化学结构式的分子式为 $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$,结构式如图2所示^[17]。

来得时模拟非糖尿病者的生理性基础胰岛素分泌,具有持续、无峰值的作用。临床证实,来得时可以减少低血糖,尤其是夜间低血糖的发生,同时提供良好的血糖控制,其控制的血糖效果与其他传统中、长效胰岛素制剂相当,或者较之更好。

来得时于2004年在中国上市,被批准用于1型和2型糖尿病患者,每天使用一次能够提供24 h空腹(基础)血糖的控制。它可以在1天中的任何时候注射,1型糖尿病患者同时还需要注射短效或快速起效的胰岛素来控制餐后血糖,而2型糖尿病患者既可以选择注射短效或快速起效的胰岛素也可以选择口服药物来控制餐后血糖。

目前,来得时在中国市场已经有了

非常广泛的应用,有效推动了关于糖尿病的基础概念及基础治疗方案在中国的普及,帮助广大中国糖尿病患者获得了更好的血糖控制“主动权”。与基础胰岛素使用日益广泛相比,目前中国仍缺乏针对此类药物的系统性大型临床数据。赛诺菲公司正式启动BEYOND系列临床研究,计划利用5年时间,围绕基础胰岛素的临床应用展开6大临床研究^[18]。

来得时在美国的专利在2015年2月到期,但是勃林格殷格翰公司和礼来公司的生物仿制药已经在欧洲获得批准,2家公司都在申请获美国方面的批准,但由于种种原因其美国市场的仿制药暂缓上市,直至2016年6月。赛诺菲将在2016年抓紧时间建立一些后续糖尿病产品的销售,希望能利用诉讼解决的时间减少仿制药的压力^[19]。

2.2 捷诺维(西格列汀)/捷诺达(西格列汀二甲双胍)

2006年10月16日,默沙东的捷诺维被美国FDA批准上市。其有效成分西格列汀的化学分子式为 $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$,结构式如图3所示。西格列汀是强效、高选择性的DPP-4酶抑制剂,也是全球第一个推出的DPP-4抑制剂产品。通过单独药物治疗,配合饮食控制和运动,用于改善2型糖尿病患者的血糖

控制。当单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时,可与盐酸二甲双胍联合使用,在饮食和运动基础上改善2型糖尿病患者的血糖控制。与传统促胰岛素分泌剂相比,该类降糖疗效确切、低血糖风险小、基本不增加体重和出现胃肠道反应^[20]。

2007年3月30日,默沙东又推出了西格列汀的复方制剂,捷诺达,其有效成分为西格列汀与二甲双胍。捷诺达在FDA最初被批准用于经二甲双胍单药治疗血糖仍控制不佳或正在接受二者联合治疗的2型糖尿病患者。

2型糖尿病是一种慢性进展性疾病,传统的单药治疗方案面临着3大瓶颈:1)患者的血糖水平会随单药治疗时间的延长而逐渐恶化。使用磺脲类、胰岛素和二甲双胍等传统抗糖尿病药物单药治疗,不能保持血糖控制的长期达标。2)单药治疗的失败率会随着治疗时间的延长而增加。3)大部分患者无法通过单药治疗实现血糖达标。而复方制剂捷诺达则很好地突破了这3大瓶颈,帮助2型糖尿病患者控制血糖。

2009年11月,捷诺维在中国批准上市,2013年1月,其复方制剂捷诺达被批准上市。其获批适应症与美国相同^[21]。

3 抗肿瘤药物

肿瘤为一复杂和多样性疾病,在分子遗传上具有很大异质性,即使相同病理类型的癌症患者,对抗癌药物反应迥异,精准医疗是指与患者分子病理学特征相匹配的个体化诊断和治疗策略,目前肿瘤学科成为精准医疗的最重要领域之一^[22]。

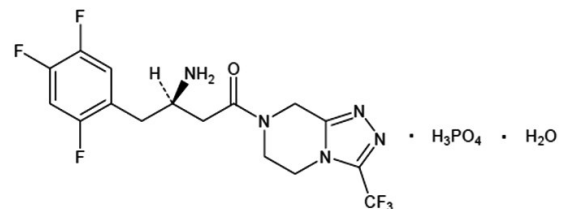


图3 西格列汀结构式

癌症是全球发病和死亡的主要原因,世界卫生组织公布,在2012年约有1400万新发癌症病例和820万例癌症相关死亡,预计今后20年新发病例数将增加约70%。2012年,男性5个最常见确诊癌症是肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胃癌和肝癌。女性5个最常见确诊癌症是乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、宫颈癌和胃癌。而治疗这些疾病的药物也成为新药研发的重点领域^[23]。

3.1 安维汀(贝伐珠单抗注射液)

2004年2月26日,罗氏的安维汀通过了美国FDA的批准上市,通过联合以5-氟尿嘧啶为基础的化疗方法,治疗转移性结直肠癌的患者^[24]。其活性成份为贝伐珠单抗——人源化抗-VEGF单克隆抗体。贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,可以选择性地与人血管内皮生长因子(VEGF)结合并阻断其生物活性,从而减少了肿瘤的血管形成,抑制肿瘤的生长。安维汀是美国第一个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物。

目前,安维汀在多个国家和地区获批用于治疗转移性结直肠癌、晚期转移性非鳞非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、转移性肾细胞瘤、复发或晚期(转移性)宫颈癌、铂耐药复发性卵巢癌这6种适应症。2015注册临床研究结果显示,贝伐珠单抗联合卡铂紫杉醇化疗可为晚期肺癌患者带来明显的疗效获益,同时降低患者死亡风险。目前,贝伐珠单抗在120多个国家地区获批用于癌症治疗,使全球近80万的肺癌患者获益。

2011年10月安维汀在中国被批准上市,用于联合以5-氟尿嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗。2015年8月,上海罗氏制药宣布其抗肿瘤药物安维汀(通用名:贝伐珠单抗)肺癌适应症正式在中国上市,将用于晚期、转移性或复发性非鳞非小细胞肺癌的一线治疗^[25]。

2016年5月,复星医药的生物仿制药大分子研发平台复宏汉霖研制的“重组抗TNF- α 全人单克隆抗体注射液”获得国家食品药品监督管理总局的临床试验批准,同意其用于非小细胞肺癌

适应症临床试验。该药为复星医药及控股子公司自主研发的贝伐珠单抗的生物仿制药。目前该新药已完成中试生产工艺放大,并在包括抗体分子理化特性、生物学活性、体内药效、药代及毒理学数据等数十项研究结果中,与原研药安维汀保持高度相似^[26]。

3.2 赫赛汀(曲妥珠单抗)

1998年9月25日美国FDA批准了罗氏的赫赛汀上市,用于治疗HER2过度表达的转移性乳腺癌;同时可以作为单一药物治疗已接受过1个或多个化疗方案的转移性乳腺癌;与紫杉醇联用,还可以用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者。其活性成分曲妥珠单抗是一种重组DNA衍生的人源化单克隆抗体,可以特异性地作用于人表皮生长因子受体-2(HER2)的细胞外部位。在原发性乳腺癌患者中观察到有25%~30%的患者HER2过度表达。HER2基因扩增的结果是这些肿瘤细胞表面HER2蛋白表达增加,导致HER2受体活化。曲妥珠单抗可以抑制HER2过度表达的肿瘤细胞的增殖^[27]。

2002年,赫赛汀在中国上市,用于治疗HER2过度表达的转移性乳腺癌,作为单一药物治疗已接受过1个或多个化疗方案的转移性乳腺癌;与紫杉醇或者多西他赛联合,用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者。除此之外赫赛汀还可以进行乳腺癌辅助治疗,适用于接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗(如果适用)后的HER2过度表达乳腺癌的辅助治疗。其适应症还扩大到了转移性胃癌,联合卡培他滨或5-氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的HER2过度表达的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者。曲妥珠单抗只能用于HER2过度表达的转移性胃癌患者,HER2过度表达的定义为使用已验证的检测方法得到的IHC3+或IHC2+/FISH+结果。

众所周知,乳腺癌被称为现代女性的“头号杀手”,其中HER2阳性乳腺癌被公认为最凶险的乳腺癌之一。据文献检索显示,HER2阳性乳腺癌患者的比例高达20%左右,严重威胁着女性健

康。相较于其他类型的乳腺癌,HER2阳性乳腺癌进展速度更快、恶性程度更高,同时也更容易复发和转移,预后情况也相对较差。因此,乳腺癌患者必须尽早明确HER2状态,并接受规范的抗HER2靶向治疗,以获得最佳的生存获益^[28]。

赫赛汀在欧洲和日本的专利于2014年到期,在美国的专利于2015年到期。目前,数个赫赛汀生物仿制药已进入III期临床开发,预计将于2016年进入市场。这些赫赛汀生物仿制药的售价,预计将大幅低于罗氏的产品,给患者带来更多的选择^[29]。

4 慢性丙肝治疗药物

丙型肝炎,简称为丙型肝炎、丙肝,是一种由丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的病毒性肝炎,主要经输血、针刺、吸毒等传播。丙型肝炎呈全球性流行,丙肝病毒侵入人体后会在肝细胞内大量复制,然后通过肝脏的代谢功能进入人体的血液循环系统,使人体血液中含有丙肝病毒,丙肝病毒不会直接损伤肝脏,它是与自身免疫系统对抗的过程中对肝脏造成伤害,可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝癌(HCC)。与甲肝、乙肝不同,丙肝目前还没有疫苗可以预防。

中国是肝炎大国,约有1000万人感染HCV,但存在检出率低、治疗率低等问题。目前,丙肝治疗药物发展迅速,多种口服直接抗病毒药物在欧美、日本等国上市,治愈率高达90%^[30]。

2014年10月10日在美国FDA上市的重磅新药Harvoni(Sofosbuvir + ledipasvir),是第一个被批准治疗慢性HCV基因1型感染的二联复方片剂。其主要成分为Sofosbuvir(图4),而单方的Sofosbuvir其商品名为Sovaldi,是吉利德公司开发用于治疗慢性丙肝的重磅药物,于2013年12月6日经美国FDA批准在美国上市,2014年1月16日经欧洲药品管理局批准在欧盟各国上市^[31]。

Sovaldi是首个无需联合干扰素就

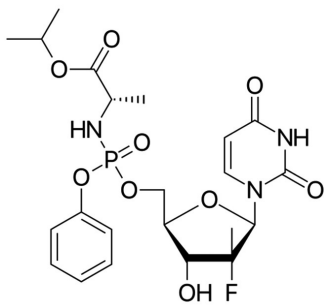


图4 Sofosbuvir的结构式

能安全有效治疗某些类型丙肝的药物,可有效治疗基因1、2、3或4型丙肝受试者,包括符合米兰(Milan)标准正在等待肝移植的肝细胞癌受试者以及HCV/HIV-1合并感染受试者。在治疗1型、2型和4型丙肝时,Sofosbuvir联合其他药物的临床治愈率高于90%,并且没有传统治疗方案产生的流感样症状、血细胞减少、精神异常、自身免疫性疾病、肾脏损害等副作用。

吉利德关于Sofosbuvir前药的专利申请,在2008年3月26日就已提交,但因为种种原因被国家知识产权局驳回,不过吉利德公司已经掌握索非布韦的基础化合物专利,该专利的状态为“专利权维持”,于2024年4月21日到期。通过绕开其专利布局,国内如石药集团、正大天晴等10余家药厂已经提交了Sofosbuvir相关产品的3.1类新药申请(即申请报批已在国外上市销售的制剂及其原料药,和/或改变该制剂的剂型,但不改变给药途径的制剂)。也就是说在经过临床审批之后,国内的患者有望在今年内使用上国产的Sofosbuvir单方制剂。而吉利德目前的重磅复方产品Harvoni于2014年在中国申报了临床,目前还没有上市。

5 疫苗

疫苗是意图通过刺激产生抗体对一种疾病形成免疫力的任何制剂。疫苗包括诸如灭活或减毒微生物的混悬

液,或者微生物制品或衍生物。使用疫苗的最常见方法是注射,但也有一些口服或使用鼻雾剂。疫苗的使用可以使所有年龄组人群得到保护,防患疾病。免疫接种能够挽救数百万生命,是公认的最成功、最具成本效益的卫生干预措施之一。目前常用的疫苗有卡介苗、脊髓灰质炎疫苗、肺炎疫苗、麻腮风三联疫苗、百白破三联疫苗、流脑菌苗、流感疫苗等^[32]。

在2015年销售额最高的10种药物中,唯一的疫苗类药物沛儿(七价肺炎球菌结合疫苗)排名第9,为辉瑞创造了60多亿的收入。沛儿在2000年2月17日被FDA批准上市(当时上市公司为惠氏,后被辉瑞收购),用于对婴幼儿在2、4、6、12~15月龄进行免疫接种,预防侵袭性肺炎球菌疾病。肺炎链球菌在正常人的口腔及鼻咽部经常存在,一般不致病,只形成带菌状态,只有在免疫力下降时才会致病。所以对于呼吸道病毒感染后的人群或婴幼儿、年老体弱者易发生肺部感染。肺炎球菌感染是在世界范围内引起死亡的重要原因之一,且是肺炎、脑膜炎、中耳炎的主要病因。WHO数据显示全世界每年有超过160万的5岁以下儿童死于由肺炎球菌引发的疾病。在全球疫苗可预防疾病中,肺炎球菌疾病已成为导致5岁以下儿童死亡的首要病因^[33]。

沛儿的有效成分为7价肺炎球菌荚膜多糖结合疫苗,以肺炎球菌荚膜多糖结合蛋白载体(CRM197)构成完整的抗原体系,在低龄儿童(包括2岁以下儿童)中使用,可有效实现疫苗保护作用。针对5岁以下儿童流行病学特点,沛儿筛选7种最常见的肺炎球菌血清型4、9V、14、19F、23F、18C和6B,广泛覆盖了80%以上致病血清型,沛儿是目前唯一可用于预防2岁以下婴幼儿侵袭性肺炎球菌疾病的肺炎球菌疫苗。在2002年,沛儿的适用症扩大至用于治疗由疫苗血清型导致的肺炎和急性

中耳炎。2003年,沛儿荣获了盖伦奖,表彰其在预防人类疾病领域做出的重要贡献。目前,全球已有30个国家和地区将沛儿纳入儿童强制免疫接种,其中包括美国、英国、澳大利亚、法国和墨西哥等。

2008年10月沛儿进入中国市场,属于2类疫苗,是公民自费并且自愿接种的其他疫苗,也是唯一一种为2岁以下婴幼儿注射的肺炎球菌疫苗。但是由于价格和渠道等问题,这一疫苗并未像在国外许多市场上市后那样轰动。在2015年4月初,辉瑞公布了《关于暂停辉瑞疫苗业务在中国商务运营的情况说明》指出,“由于‘沛儿’7价疫苗在中国的许可证已过期,而新产品‘沛儿’13价疫苗尚未获批上市,决定暂停在中国的疫苗业务的商务运营。”

6 结论

纵览2015年排名前10的畅销药物可以发现,超过10年使用经验的药物不在少数,这一方面体现出重大新药的研发难度极大,也说明一旦有明显健康获益的药物问世,市场会在很长的周期内给予充分的回报。这些药物中,很多品种都正面临专利悬崖,但对于大多数生物药来说,由于其广泛的临床需求以及较高的仿制难度,这些药物的销售额不会迅速出现重大的打击。

生物制药近年来愈发体现出作为未来药物研发主流趋势的地位。当前,中国监管机构正致力于通过一系列化学仿制药政策逐步提高中国化学仿制药的质量,未来相信也会出台生物仿制药的指导文件,提升中国生物仿制药企业的研发投入热情。中国的药品生产厂家也在追逐着这些明星药品的步伐,积极开展仿制药的研发,并逐步进行相关产品的创新性探索。相信在不久后,能够形成一大批具有中国自主知识产权的明星产品,为中国患者乃至全球患者带来更多治疗选择。

参考文献 (References)

- [1] FirstWord lists: The 100 best selling pharmaceutical brands[EB/OL]. 2016-04-18. <http://www.firstwordpharma.com/node/1375342#axzz4Ac06kjsg>.
- [2] 了解 TNF 拮抗剂[EB/OL]. [2016-05-30]. <http://www.yisaipu.com/AboutYsp>.
- [3] Package insert HUMIRA (adalimumab) Abbott laboratories[EB/OL]. 2002-12-31. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/adalabb123102LB.htm 1/27/2003.
- [4] 修美乐进入中国 5 年 全球适应证达 13 个[EB/OL]. 2016-01-13. http://health.gmw.cn/2016-01/13/content_18485379.htm.
- [5] 百亿超级重磅药物更替 辉瑞和艾伯维大 PK[EB/OL]. 2014-04-14. <http://news.bioon.com/article/6647424.html>.
- [6] 知名调研机构发布 2016 畅销药预测 修美乐居榜首[EB/OL]. 2016-01-20. <http://www.qhnews.com/newscenter/system/2016/01/20/011917616.shtml>.
- [7] 2016 面临专利悬崖的重磅药物 Top 5 国内申报情况如何[N]. 医药经济报, 2016-01-06.
- [8] 恩利[EB/OL]. [2016-05-05]. <http://enbrel.dxy.cn>.
- [9] 2014 年全球畅销药 Top50 及国产竞品分析[N]. 医药经济报, 2015-10-23.
- [10] Remicade infliximab[EB/OL]. 1998-08-24. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/inflcen082498lb.pdf.
- [11] 关于类克的重要资料[EB/OL]. 2007-09-01. <http://www.xian-janssen.com.cn/RemiCARE/faq/faq01.asp>.
- [12] 西安杨森肿瘤坏死因子抑制剂类克在华上市[EB/OL]. 2007-09-03. <http://health.sohu.com/20070903/n251928078.shtml>.
- [13] 默沙东重磅单抗类克市场惨遭生物仿制药侵蚀, 西格列汀暂守一城[EB/OL]. 2015-10-30. <http://www.bioon.com/industry/mdnews/615540.shtml>.
- [14] Rituximab formulated bulk product approval information—Licensing action[EB/OL] 1997-11-26. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093352.htm>.
- [15] 美罗华专利即将到期 新药 Gazyva 将成最佳替代[EB/OL]. 2014-09-02. <http://www.qianzhan.com/analyst/detail/220/140902-a0cc5b56.html>.
- [16] 糖尿病新药机会最活跃 国内药企研发方向在哪[N]. 医药经济报, 2015-7-10.
- [17] LANTUS[EB/OL]. 2000-04-20. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/210811bl.pdf.
- [18] 赛诺菲庆祝来得时 R 中国上市 10 周年[N]. 北京晨报, 2014-09-10.
- [19] 2015 年十大专利到期药物[EB/OL]. 2014-12-21. <http://yao.dxy.cn/article/95666?trace=hot>.
- [20] JANUVIA (sitagliptin phosphate) Tablets[EB/OL]. 2006-10-16. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/0219951bl.pdf.
- [21] 糖尿病新药捷诺达上市[EB/OL]. 2013-01-25. <http://health.sohu.com/20130125/n364613117.shtml>.
- [22] 田恬. 2015 年药物研发热点回眸[J]. 科技导报, 2016, 34(1): 57-64.
- [23] 癌症[EB/OL]. 2015-02. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/zh/>.
- [24] AVASTIN (Bevacizumab)[EB/OL]. 2004-02-26. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/1250851bl.pdf.
- [25] 安维汀肺癌适应症正式在中国上市[EB/OL]. 2015-08-03. <http://care.39.net/a/150803/4669191.html>.
- [26] 复星医药单克隆抗体新药获药品临床试验批准[EB/OL]. 2016-05-30. <http://www.fosunpharma.com/news/news-details-2600.html>.
- [27] HERCEPTIN® Trastuzumab[EB/OL]. 1998-09-25. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/trasgen092598lb.pdf.
- [28] 专注十年 呵护新生[EB/OL]. 2012-04-09. <http://www.roche.com.cn/medias/news/pharma-news/25.html>.
- [29] 罗氏新药 Kadcyla 有望弥补赫赛汀专利悬崖[EB/OL]. 2013-08-04. <http://www.bioon.com/industry/internation/578584.shtml>.
- [30] 哈维尼 Harvoni—人类彻底攻克丙肝已不远[EB/OL]. 2015-10-09. <http://mt.sohu.com/20151009/n422811344.shtml>.
- [31] HARVONITM (ledipasvir and sofosbuvir) tablets[EB/OL]. 2014-10-10. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205834s0001bl.pdf.
- [32] 2016 年世界免疫周: 弥合免疫差距[EB/OL]. 2016-04-24. <http://www.who.int/campaigns/immunization-week/2016/event/zh/>.
- [33] Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria crm197 protein) [EB/OL]. 2000-02-17. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm094057.htm>

(责任编辑 陈广仁)