

药品创新、上市、定价与竞争——以格列卫为例

陈志洪 管锡展

【摘要】药品从研发到上市是一个长周期过程。本文回顾第一个小分子肿瘤靶向药——格列卫的研发、上市，一代药与二代药的竞争、仿制药替代等整个产品生命周期。格列卫的问世充分反映了药物创新和上市的偶然性和不确定性。药品上市后企业的竞争策略，产品定价与销售收入变化，表明研发激励和药物可及性的难以兼容。论文指出，中国药品集中带量采购政策实施对提高药物可及性效果显著。

关键词：格列卫药品创新药物可及性仿制药替代

格列卫（Gleevec/Glivec，通用名为伊马替尼 imatinib）——史上第一个小分子肿瘤靶向药，被 *Science* 杂志评为里程碑式的发现。该药是全球第一个酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI），由瑞士制药企业诺华（Novartis）生产，2001 年上市，用于治疗慢粒白血病（全称慢性粒细胞白血病、慢性髓性细胞白血病，Chronic Myelogenous Leukemia, CML）。用药后慢粒白血病患者的五年期存活率由 31% 提高到 89%^①，平均生存时间由 3~4 年提高到 30 年^②，这意味着原本的绝症在用药后转变成为慢性病！这一神奇疗效震惊了医学界，保罗·埃尔利希（Paul Ehrlich）所希冀的“神奇魔弹”（magic bullets）第一次经由理性药物设计（rational drug design）^③在肿瘤治疗领域出现。

【作者简介】

陈志洪 上海交通大学安泰经济与管理学院副教授，行业研究院医药行业团队负责人，研究方向为产业组织理论与企业竞争策略。

管锡展 复旦大学管理学院讲师，行业研究院医药行业团队成员，研究方向为产业经济、并购与反垄断规制。

^①见 Brian J. Druker, et al., 2006, "Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia," *New England Journal of Medicine*, 355 (23):2408-2417。后续研究发现五年期存活率达到 95%，见 Brian J. Druker, 2008, "Targeted Therapy for Chronic Myeloid Leukemia," in *50 Years in Hematology: Research That Revolutionized Patient Care*, American Society of Hematology, <https://www.hematology.org/About-ASH/50-Years.aspx>。

^②见悉达多·穆克吉，《众病之王：癌症传》，李虎译，北京：中信出版社，2013 年版，第 471 页。

^③理性药物设计或药物设计，是指根据生物标靶有关的知识来发现相应新药品的一整套发明方法和流程，见 Wikipedia, "Drugdesign", https://en.wikipedia.org/wiki/Drug_design。

伴随着神奇疗效的是格列卫高价格所带来的巨大争议。对患者来说，包括药费在内的高昂的诊疗费用是一个沉重负担。在生命价值应该如何衡量这个实际上无解的伦理问题之外，两个经济问题不容忽略：一是应该如何保护制药企业（和科学家）的研发激励。现行的解决方案是赋予研发成功的企业专利权和市场独占权，使得企业可以在一定时期内在市场上进行独家销售。这就带来了第二个问题，即专利和市场独占带来垄断，制药企业垄断势力的行使（通常体现为高昂的药价和专利侵权诉讼）可能会严重制约药品可及性^①，使得低收入患者无法获得药品以救治生命或提高生命质量，降低了患者的消费者福利。创新激励与药物可及性这两个互不兼容的问题，不仅是诺华等药企在进行创新药物定价时需要考虑的，也是政策制定者所面对的棘手问题，到目前为止没有完美的解决方案。

一、药物研发^②

慢粒白血病是一种恶性白细胞肿瘤，每 10 万人中约有 1~3 人患病，属于罕见病（也称孤儿病）的一种。正常人血液中的白细胞数量为 4000~11000/立方毫米，而慢粒患者血液中的白细胞数量却高达 10~50 万/立方毫米，这些白细胞并不是正常生长的白细胞，不仅不具有白细胞功能，还会抑制骨髓的正常造血。预计到 2020 年全世界将有超过 41.2 万人被诊断为白血病（所有类型）。发达国家，慢粒患者在成年人白血病人中的比例为 15%~25%，在所有白血病人中所占的比例为 14%。美国大约有 4.8 万人患有 CML。2017 年，美国约有 9000 例新的 CML 病例被确诊。

慢粒白血病起病缓慢，且表现为明显的分期性。其中，一期为慢性期（chronic phase, CP），一般持续 1~4 年。这一阶段病情相对稳定，部分慢性期患者会出现乏力、低热、消瘦、左上腹坠胀感等症状；也有些患者平时并没有显著不舒服，甚至体能状态比其他人还好，但白细胞明显增高。二期为加速期（accelerated phase, AP），约为 3~18 个月，此时表现出免疫系统功能下降，长期发烧，贫血，虚弱，出血，脾持续或进行性增大等。三期即急变期（blast crisis, BC），这一期病人仅有 3~6 个月的生存期，治疗效果极差。慢粒白血病的发展是一个持续过程，慢性期如不加以控制，则不可避免会走向加速期和急变期。

^①药品可及性（access to medicines）是指患者以可接受的价格，安全、实际地获得适当的、高质量的文化上可接受的药品及药品合理使用的相关信息。药品的研发、定价、生产与分销、专利授权、捐赠、共付机制等都涉及可及性问题，低收入患者和罕见病患者的药品可及性问题历来是争议的焦点。

^②本节部分内容参考自（1）悉达多·穆克吉，《众病之王：癌症传》，李虎译，北京：中信出版社，2013 年版；（2）魏思乐、罗伯特·史莱特，《神奇的抗癌药丸：一颗橘色小药丸如何改写医药史》，禹谷译，北京：中信出版社，2005 年版。对于双方观点不一致的地方，在科学研究方面我们更偏重科学家的观点，在商业决策上我们更偏重企业的观点。（3）郭晓强，靶向治疗的典范，精准医学的楷模从费城染色体到格列卫，生命世界，2016 年 3 月。

慢粒白血病是第一个被证实为由基因突变导致的癌症。自 1845 年第一例慢粒白血病被报告以来，科学家花费了一百多年的时间才找到致病原因，而研发用于治疗的药物又花费了约二十年的时间。

1960 年宾夕法尼亚大学的彼得·诺威尔（Peter Nowell）和福克斯·蔡司癌症中心（Fox Chase Cancer Center）的戴维·亨格福德（David Hungerford）研究发现，慢粒患者的第 22 号染色体变短了，这彻底颠覆之前癌症由病毒引起的观点，轰动了整个癌症研究领域，这条异常染色体被命名为“费城染色体”（Philadelphia chromosome）。1973 年芝加哥大学的珍妮特·罗利（Janet Rowley）发现，费城染色体变短的原因是其与 9 号染色体发生了基因易位（translocation）和融合（fusion），即 22 号和 9 号染色体上各有一部分与对方进行了交换并与其他基因重新融合到了一起^{①②}。此后，直到 1982—1990 年其他科学家才研究确认，易位后 9 号染色体的 Abl 基因与 22 号染色体的 Bcr 基因重新融合为 Bcr-Abl 基因（见图 1），该基因编码了一种酪氨酸激酶（tyrosine kinase），该激酶始终处于活跃状态，使得白细胞的分裂完全不受控制。至此，慢粒的病因才被正式找到。

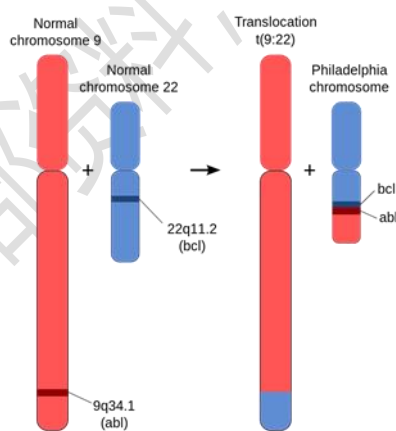


图 1 费城染色体示意图

寻找酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）的理性药物设计进程也几乎同步开始。1980 年代中期开始，瑞士汽巴-嘉基制药公司（Ciba-Geigy）以亚历克斯·马特尔（Alex Matter）为首的科学家团队开始搜寻激酶抑制剂。1986 年马特尔和尼克·莱登（Nick Lydon）首先发现了一种化学分子可以结合激酶蛋白的一个裂隙从而抑制其功能。于尔格·齐默曼

^①9 月 22 日被定为国际慢粒日。

^②诺威尔和罗利由于在慢性髓性白血病费城染色体发现和机制阐明方面的贡献而分享 1998 年拉斯克临床医学奖（亨格福德由于早逝而无法分享这一荣誉）。

(Jürg Zimmermann) 合成了该化学分子的数千个变体，交由伊丽莎白·布奇丹格 (Elisabeth Buchdunger) 进行测试。团队最终合成了几十种新分子，其中有一部分可以抑制 Abl 基因。

1988 年，莱登在美国达纳-法伯癌症研究所 (Dana-Farber Cancer Institute) 见到了布莱恩·德鲁克 (Brian Druker)，双方达成了在慢粒患者身上测试这些激酶抑制剂的协议，但由于法律团队未能达成一致而搁浅。1993 年，转到俄勒冈健康与科学大学 (Oregon Health and Science University) 的德鲁克与莱登重新开始合作，此后加州大学洛杉矶分校年轻肿瘤学家查尔斯·索耶 (Charles Sawyers) 也加入临床研究^①。在莱登研究小组合成的多种抑制剂，其中有一种实验代号为“STI571” (也称为“CGP57148”) 的对 Bcr-Abl 基因有高度结合力的分子，该分子的自由基形式后来由世界卫生组织命名为“伊马替尼”。德鲁克使用该分子药物进行的实验结果令人震惊——用药后慢粒性白细胞全部死亡而正常血细胞却安然无恙！

此时，汽巴-嘉基与同城竞争对手山德士 (Sandoz) 开始了合并，1996 年合并完成，新公司命名为诺华。诺华担心的问题是，要将 STI571 开发为供人使用的临床药物还需要进一步的动物试验和临床试验，预计耗资 1 亿至 2 亿美元，而美国每年 10 岁以上人口中只有 5000 多名慢粒患者确诊，据此预测市场峰值也仅为 1 亿美元/年的销售额。然而，STI571 的神奇效果让科学家不愿放弃。在德鲁克等人的强力推动下，诺华于 1998 年合成了少量药物交由德鲁克进行人体试验。1998 年 6 月 22 日，I 期临床试验正式开始，试验结果惊人得好。1999 年 4 月，诺华开始准备生产。1999 年 6 月，II 期临床试验提前开始^②。鉴于 STI571 在临床试验上的优异表现，美国食品和药品监督管理局 (FDA) 于 2000 年 7 月同意对其进行“快速审查”。2001 年 2 月 27 日，诺华的新药申请正式提交给 FDA，3 月 26 日进入优先审查程序，5 月 10 日获得上市批准，商品名在美国经 FDA 建议改为 Gleevec，在其他地区使用 Glivec，通过上市批准之后 III 期临床与试验同时进行。2002 年秋天，全球主要国家的监管机构均已通过格列卫的上市申请，格列卫正式成为全球治疗慢粒白血病的一线药品。

格列卫的上市审批在医药史上创下了新记录。鉴于药效和安全性等方面的不确定性和信息不对称问题，药品上市需要经过专业监管机构的审批。研究显示，一款新药从基础研究到上市申请通过，平均耗时 128 个月，其中新药申请的审查阶段需要 16 个月^③，而格列卫从新药申请到获批上市仅为 3 个月！

需要说明的是，格列卫的研发在之后类似的重磅药物开发过程中不具有典型性。由于

^①莱登、德鲁克和索耶三位在格列卫筛选、验证和临床试验等方面做出卓越贡献的科学家分享了 2009 年拉斯克临床医学奖。

^②在肿瘤领域，I 期试验通常耗时两年，II 期试验耗时一到两年，合计三到四年。

^③Schweitzer S O, Lu Z J, 2018, *Pharmaceutical Economics and Policy, 3rd Edition*, Oxford, UK: Oxford University Press, Table12.1.

缺乏历史记录，我们无从计算格列卫的研发成本，这些研发成本只有小部分由诺华承担。早期致病靶点的寻找完全由学术界的科学家进行，其成本主要由美国联邦政府及科学家所在的大学和研究机构承担。诺华从寻找化合物开始才正式进行投入，在此过程中美国联邦政府和大学同样有所付出，譬如在由德鲁克主导的动物试验和 I 期临床试验中，所在实验室的资金来源主要是美国国家癌症研究所（50%）和白血病与淋巴瘤协会（30%），诺华和俄勒冈健康与科学大学各占 10%。结合 II 期临床试验、孤儿药资格认定（带来税收减免）、失败的风险和资本的机会成本等各方面因素，参考学者对 I 到 III 期临床试验每个病人试验费用的估计和当时百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb, BMS）负责肿瘤药开发的副总裁罗伯特·克雷默（Robert Kramer）的估计，非政府组织知识生态学国际组织（Knowledge Ecology International）的詹姆斯·拉弗（James Love）估计的结果是，诺华在 II 期临床试验中所付出的直接成本在 3800 万美元到 9600 万美元之间^①。

从某种程度上来说，格列卫是癌症治疗中的特例。它之所以能成功，除了科学家的努力以外，还在于慢粒白血病的特殊：它只由染色体易位相关的单一异常蛋白引起，所以科学家能够将所有的精力集中在单一的目标上。大多数癌症由大量复杂的遗传或环境因素引起，因此想要复制格列卫的成功并不容易。而只要研发关键节点缺一环，都有可能导导致这种救命药消失或是推迟送到患者手上。

研究表明，一款新药从 I 期临床试验到批准上市，成功的概率只有 10.3%（可以近似认为每十个能进入临床试验的研发项目最终只能成功一个）。^②即使新药成功上市，还可能由于副作用大或其他原因被迫退出市场。上市后能够收回前期研发成本的药品比重同样很低。参考失败风险、资本的时间成本和审批的其他成本等因素，一款新药的研发成本为 26 亿美元^③。德勤对生物制药企业药品研发的估算表明，一款新药的研发成本在 2010 年为 11.88 亿美元，到 2018 年则提高到创记录的 21.68 亿美元^④。

^①James Love, 2013.04.13, "R&D Costs for Gleevec," <https://www.keionline.org/22170>.

^②Schweitzer, Stuart O., and Z. John Lu, 2018, *Pharmaceutical Economics and Policy*, 3rd Edition, Oxford, UK: Oxford University Press, Table 12.1. 这里的概率还不包括寻找药物分子的基础研究过程，研究人员需要合成成千上万甚至更多的分子，从中筛选出所需要的药物分子。

^③Di Masi, J. A., H. G. Grabowski, and R. W. Hansen. 2016. "Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs." *Journal of Health Economics*, 47 (1) :20-33.

^④Deloitte, 2018, *Unlocking R&D Productivity: Measuring the Return from Pharmaceutical Innovation 2018*, <https://www2.deloitte.com/us/en/pages/life-sciences-and-health-care/articles/measuring-return-from-pharmaceutical-innovation.html>.

二、新药上市

定价，是格列卫上市伊始面临的核心问题。正如医药圈所流行的一种说法：靶向创新药之所以动辄几万元甚至几十万元的价格，是因为患者买到的已经是第二颗药，而第一颗药的价格往往是几十亿美元。第一颗药的价格实际上是指沉没性的药品研发费用。研发费用之外，药品上市之后通常还需要辅以大量的学术推广，并产生不菲的销售费用。

针对格列卫的定价，时任诺华 CEO 魏思乐在 2001 年股东大会上指出：“虽然有点老生常谈，但我还是要说：为了达到目标，我们必须持续投资于研究与发展，以及专注营销工作。如果将新药上市前置作业的各个阶段列入考虑，估计每一个新药的计划项目须耗费 10 亿瑞士法郎，也就是 6 亿美元（到了 2001 年 12 月此经费则膨胀至 8.8 亿美元）。新药上架之前，所需时程则平均费时 10~14 年。鉴于专利保护期限仅为 20 年，因此只剩下 6~10 年的盈利期。在该盈利期当中，我们必须赚足利润来支付先前的资金与风险投入，以及进行企业再投资所需的经费。如果失去了专利权之保障，则产品价格将无法取得盈利之优势。无法获得预期的利润，就无法再投资后续的研究开发。此事无关道德，也无关是非，纯粹是企业生存的逻辑问题。换言之，在市场主导下的资本主义营运机制中，惟有依赖实在的获利机会，公司才有可能进行长期与高风险投资。^{①②}”

行医出身的魏思乐在进行格列卫定价时，综合了潜在市场需求、医疗需求、替代疗法和竞争态势等影响因素。当时的考虑是，潜在市场需求有限，譬如，美国 10 岁以上人口中每年有 5000 多名患者确诊。全球平均患病率是每 10 万人中约 1.3 例。原有的治疗方案中，异基因造血干细胞移植（allo—HSCT）费用为 19.3 万美元，但供者有无、患者年龄、移植相关风险等多种因素限制其应用，并且术后并发症概率高。化疗的费用每年约 2.8~3.8 万美元，有效率只有 40%~50%；干扰素治疗的费用每月为 1700~3300 美元不等；格列卫治疗效果显著高于化疗、干扰素等治疗方案。基于这些比较，并且为了防止走私，诺华最终决定在全球统一定价，400 毫克规格每瓶（30 片，一个月用量）2200 美元，每年 26400 美元^③。

鉴于其神奇疗效，格列卫在全球多个国家先后获批上市后快速被市场所接受。上市当年，格列卫即实现了超过 1.5 亿美元的全球销售收入，2005 年达到 21.7 亿美元，快速成为诺华

^①见魏思乐、罗伯特·史莱特，《神奇的抗癌药丸：一颗橘色小药丸如何改写医药史》，禹谷译，北京：中信出版社，2005 年版，第 140 页。

^②据统计，从 1997 年至 2011 年间，诺华的总研发花费约 836 亿美元。其中只有 21 种新药获批，平均每个新药花费为 40 亿美元。

^③见魏思乐、罗伯特·史莱特，《神奇的抗癌药丸：一颗橘色小药丸如何改写医药史》，禹谷译，北京：中信出版社，2005 年版，第 141-143 页。

产品线中的重磅药品。此外，在格列卫 I 期临床试验中，索耶等人已经发现一小部分患者对格列卫产生了耐药性，并找到其中原因——Abl 酶的关键位置氨基酸发生突变。在此基础上，由百时美施贵宝主导研发的施达赛（Sprycel，通用名为达沙替尼 Dasatinib）于 2006 年 6 月获得了 FDA 的上市批准，同年 11 月获得欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）批准。此后，2007 年第四季度，诺华的二代药达希纳（Tasigna，通用名为尼洛替尼 Nilotinib）分别在美国和欧盟获批上市。两款二代 TKI 药物均于 2010 年获批为 CML 的一线药品，与格列卫同台竞技，2015 年合计全球销售收入近 80 亿美元。格列卫在医学和商业上的巨大成功刺激了全球的制药企业，癌症患者也强烈期盼着更多新药的到来。研发推动下，包括厄洛替尼、埃罗替尼、舒尼替尼、奥希替尼、拉帕替尼等一批小分子靶向药物相继上市。

作为孤儿药，格列卫、达希纳和施达赛三款 TKI 药物能取得如此意料之外且惊人的销售额（见表 1），是几个因素共同作用的结果。第一，虽然慢粒白血病患者人数占比并不高，但三款 TKI 药物大大延长了患者生存期。生存期内患者需要持续用药，这意味着非常稳定且长期的需求。也就是说，TKI 药物的神奇疗效放大了自身市场规模。据业内估测，2010 年美国慢粒白血病患者治疗人数大约为 2.5 万人，2015 年已经超过 9.2 万人。第二，不断开拓的新地域市场。除美国外，欧盟、日本、中国等 100 多个国家和地区陆续批准上市，地域市场的不断开拓增加了三款药物的全球销售额。2015 年美国以外三款药物的销售额已经占了一半以上的份额。第三，销售额的增长还来自新适应症的开发和获批。例如，2002 年格列卫即获美国 FDA 批准治疗慢粒细胞性白血病一线用药。2002 年，FDA 通过加速批准途径批准格列卫治疗晚期或转移胃肠道间质细胞肿瘤（GIST），同期也很快被欧盟专利药品评审委员会（CPMP）批准。2008 年，FDA 又通过加速批准途径批准格列卫用于有可能根治性切除，但复发危险增加的 GIST 肿瘤病人。2011 年格列卫获得美国和欧盟批准其治疗急性淋巴细胞白血病儿科患者等。

表 1 TKI 药品销售额（单位：百万美元）

年份	格列卫		达希纳		施达赛	
	全球	美国	全球	美国	全球	美国
2001	152*	104*	/	/	/	/
2002	613	212	/	/	/	/
2003	1128	299	/	/	/	/
2004	1634	368	/	/	/	/
2005	2170	524	/	/	/	/
2006	2554	630	/	/	25	22

2007	3050	714	/	/	158	58
2008	3670	902	89	26 ⁺⁺	310	92
2009	3944	1088	212	62	421	123
2010	4265	1285	399	134	576	188
2011	4659	1459	716	255	803	294
2012	4675	1698	998	351	1019	404
2013	4693	1939	1266	428	1280	541
2014	4746	2170	1529	540	1493	671
2015	4658	2533	1632	661	1620	829
2016	3323	1214	1739	722	1824	969
2017	1943	627	1841	810	2005	1105
2018	1561	440	1874	806	2000	1091
合计	53438	18206	12295	4795	13534	6387

数据来源：诺华和百时美施贵宝历年年报（部分数据来自表格 20-F）。

*2001 年格列卫销售额为 257 百万瑞士法郎，其中美国销售额为 176 百万瑞士法郎，按 1.688 瑞士法郎 :1 美元的平均汇率进行换算，汇率数据来自 Organization for Economic Cooperation and Development, Exchangerates, https://www.oecd-ilibrary.org/finance-and-investment/exchange-rates/indicator/english_037ed317-en。

⁺⁺达希纳 2008 年在美国的销售额未公开，按 2009 年美国收入占全球收入的比例估算。

价格亦是刺激销售额增长的重要因素。2001 年上市之初格列卫的月费用为 2200 美元，此后到 2005 年前相对保持稳定。2005 年之后价格则以每年超过通胀率 5% 的速度攀升，2010 年之后更是“一路狂奔”。根据 2016 年 3 月华盛顿邮报报道，格列卫、达希纳、施达赛三款药物的价格，分别从 2007 年的 3757 美元/月、6929 美元/月和 5477 美元/月，上涨到 8156 美元/月、8806 美元/月和 9300 美元/月（见图 2），三款 TKI 药物平均年费用约为 10 万美元，高昂的药价成为患者沉重的经济负担^①。传统经济理论认为，竞争是产品价格下降的核心驱动因素。但 TKI 产品市场上，达希纳、施达赛两款二代药的加入，反而“推高”了相关产品价格，这和 TKI 药品的需求特征有关，我们将在下一节中对此做进一步解释。

^①This drug is defying a rare form of leukemia—and it keeps getting pricier, By Carolyn Y. Johnson, March 9, 2016, https://www.washingtonpost.com/business/this-drug-is-defying-a-rare-form-of-leukemia--and-it-keeps-getting-pricier/2016/03/09/4fff8102-c571-11e5-a4aa-f25866ba0dc6_story.html?noredirect=on&utm_term=.ddeb4d37cb49

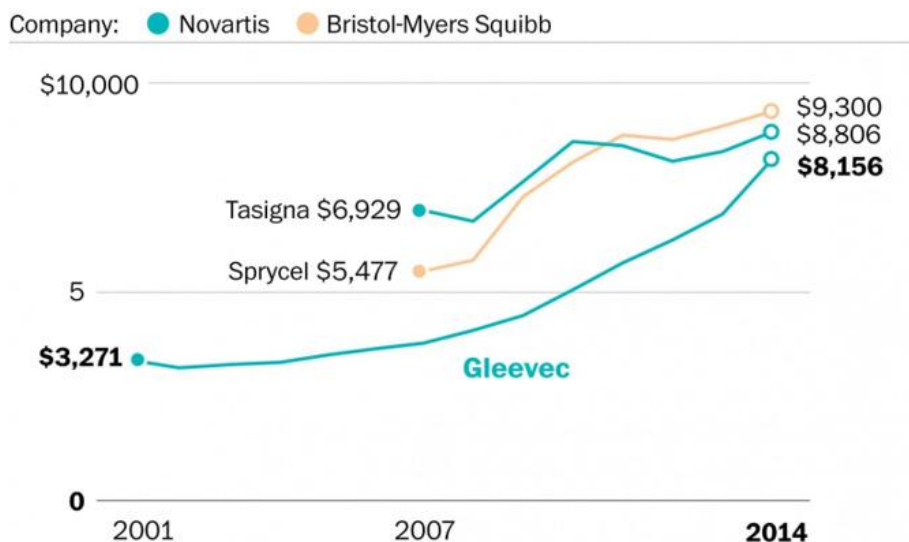


图2 格列卫、达希纳、施达赛美国市场价格变化

资料来源：转自华盛顿邮报，根据斯塔西·杜塞茨娜(Stacie Dusetzina)等取患者和保险计划的实际支出的平均水平计算。药物价格已根据通胀调整到2014年水平，但不考虑患者赠药和保险公司折扣。

格列卫价格上涨趋势在美国创新药物市场并非个案。根据霍华德等人(Howard et al.)对1995—2013年期间美国上市的58款肿瘤药物研究发现，肿瘤新药上市价格每年上升10%~12%，肿瘤新药价格如此之高，以至于2013年美国约370亿美元肿瘤疾病治疗费用的三分之一都花在10款专利保护创新药上^①。肿瘤药物的平均价格已经从2000年不到1万美元/年上涨到2017年的17万美元/年，IQVIA更是预测未来7年美国肿瘤药物价格仍可能相对再翻一翻！^②

事实上，包括肿瘤药在内诸多处方药的市场特征与传统经济理论有巨大的差异。如果药品是患者无需处方直接通过零售部门购买的，并且患者全额支付价款，那么这种非处方药(over-the-counter drugs, OTC药品)的需求可以直接应用传统理论来分析。但是抗癌药和其他处方药的购买与支付与上述OTC药品不同。首先，鉴于抗癌药物对生命延续的重大意义，患者对此类重疾药物的需求高度缺乏价格弹性。其次，在药品及治疗方案选择上，患者与医生形成了委托-代理关系。医生作为患者的代理人，代替患者决定是否用药及用什么药。作为代位支付者，医生的决策在药品需求中扮演了关键性作用，而医生首要关注的是药效问题。此外，在支付方面，处方药的支出往往有很大一部分通过医疗保险、商业保险和其他第三方机构(如慈善组织和其他医疗中介组织)来支付。这种共付机制(co-payment)通常会规定可以在患者和支付机构之间进行费用分担(cost-sharing)的药品类型和费用分担的具体方式。

^①Conti, Rena M., and Peter B. Bach. 2013. "Cost Consequences of the 340B Drug Discount Program." *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 309 (19): 1995-96.

^②<https://www.ascopost.com/issues/december-25-2018/will-the-trump-administration-s-plan-to-reduce-cancer-drug-prices-work/>

患者自付费用（out-of-pocket expense）在处方药支出中所占的比重取决于病种、医疗保险制度、商业保险和其他第三方组织的参与等因素^①。缺乏需求价格弹性、代为支付及共付机制的存在，使得制药企业通常不以价格竞争为主要手段。表面的公开标价（list price）只是制药企业和共付方进行价格谈判的一个基准。制药企业往往会深度介入整个医疗过程的各个环节，环节中的每一个方面都影响着制药企业的定价和竞争行为。

传统的经济理论充分解释了格列卫在不同国家市场的价格差异——根据地域市场的（三级）价格歧视。由于药品生产和销售的专业性，以及上市审批、生产监管、进出口等制度方面的差异性，每个国家都可以被认为是一个独立的地域市场（譬如中国市场）。欧洲经济区可能会构成一个大的地域市场，也不排除某些欧盟成员国同时构成一个独立的地域市场。因此，诺华可以，也能够每个地域市场进行差异性定价。

从实际情况来看，格列卫的批发价格在不同国家之间的差异确实很大。2016年美国的年批发价格为84408.78美元，英国为20980英镑（26898美元）^②。在发展中国家，批发价格的差异化更加显著。根据世界卫生组织的《国际药品价格指数（2014版）》^③，2014年400毫克规格格列卫在发展中国家的批发价格最低是每片3.7966美元（一年1386.49美元），最高价格是每片52.50美元（一年19162.50美元），中位数为每片28.1493美元（每年10274.50美元），最高价格是最低价格的13.82倍。到2015年，400毫克规格格列卫的最低批发价格为每片3.4196美元（一年1248.15美元），最高价格是每片47.00美元（一年17155.00美元），中位数为每片25.2098美元（一年9201.58美元），最高价格是最低价格的13.74倍^④。对比可以看出，随着专利期即将结束，批发价格已经表现出明显的下降趋势。

零售价格也同样表现出了国家间价格歧视。表2列出了全球100多位慢粒病专家所报告的2012年格列卫（伊马替尼）、达希纳（尼洛替尼）和施达赛（达沙替尼）在不同国家的价格。对比可知，除了少数例外，达希纳和施达赛价格高于格列卫。格列卫在美国的价格远高于其他国家，中国价格只有美国价格的一半。

表2 各国 TKI 产品价格比较（2012年，单位：千美元/年）

^①美国的这一比重已经由1990年的56.8%下降为2016年的13.7%，见NCHS（National Center for Health Statistics），2018, *Health, United States, 2017*, Hyattsville, MD: NCHS, table 95, <https://www.cdc.gov/nchs/data/abus/2017/095.pdf>。中国的这一比重近年来也在下降，尤其体现在两个方面，一是由于施行了新型农村合作医疗，农民的自付费用占比显著下降，二是由于医保目录的调整（如抗癌药进医保），癌症等重症病人自付费用的占比也在显著下降。

^②转引自Wikipedia, “Imatinib”, <https://en.wikipedia.org/wiki/Imatinib>, 2019年4月10日访问。

^③见MSH（Management Science of Health），2015, *International Drug Price Indicator Guide, 2014 Edition*, Medford, Mass.: MSH, p.A-57, <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21982en/s21982en.pdf>。

^④见MSH（Management Science of Health），2016, *International Medical Products Price Guide, 2015 Edition*, Medford, Mass.: MSH, p.A-82, <http://mshpriceguide.org/wp-content/uploads/2017/04/MSH-2015-International-Medical-Products-Price-Guide.pdf>。

国家	伊马替尼	尼洛替尼	达沙替尼
美国	92	115.5	123.5
德国	54	60	90
英国	33.5	33.5	48.5
加拿大	46.5	48	62.5
挪威	50.5	61	82.5
法国	40	51.5	71
意大利	31	43	54
韩国	28.5	26	22
墨西哥	29	39	49.5
阿根廷	52	73.5	80
澳大利亚	46.5	53.5	60
日本	43	55	72
中国	46.5	75	61.5
俄罗斯	24	48.5	56.5
南非	43	28	54.5

数据来源: Experts in Chronic Myeloid Leukemia, 2013, “The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts,” *Blood*, 121 (22): 4439-4442.

为了提高格列卫的可及性,诺华在全球开展了患者援助项目。根据该项目,在美国和拉丁美洲地区,年收入低于4.3万美元的患者(净资产超过25万美元除外)可以免费获得药品,年收入4.3~10万美元之间的患者自付费用不超过其收入的20%,年收入10万美元以上的患者全额付费^①。这种援助项目本身构成了一种(二级)价格歧视,但这种歧视性定价实际上提高了消费者福利。

格列卫于美国上市之后的次年即获批进入中国,此后施贵宝的施达赛和诺华的达希纳也相继在国内获批上市。一盒格列卫原研药(100克*120片,患者每月用量)2002年当年价格为2.35~2.5万元,年费用约为28.2~30万元,这还不包括每年5000~10000元的诊断费和其他相关支出。此外,米内网数据查阅到最早的两款二代TKI药品国内采购招标价为:2010年北京达希纳招标价为36550元/盒(100克*115片,约2个月用量),2012年上海施达赛招标价为31575元/盒(50克*60片,约1个月用量)。考虑慢粒白血病患者需要长期服用,如此高昂的药费是绝大多数国内家庭所无法(长期)承受的。

数据显示,格列卫2005年中国市场销售收入约3576万元,2011年增长到2.22亿元,2012年后受医保政策影响销售额呈现快速的增长。2018年,格列卫、达希纳、施达赛三款原研药物国内销售额分别为9.44亿元、1.74亿元和0.18亿元(见图3)。

^①见魏思乐、罗伯特·史莱特,《神奇的抗癌药丸:一颗橘色小药丸如何改写医药史》,禹谷译,北京:中信出版社,2005年版,第143-144页。

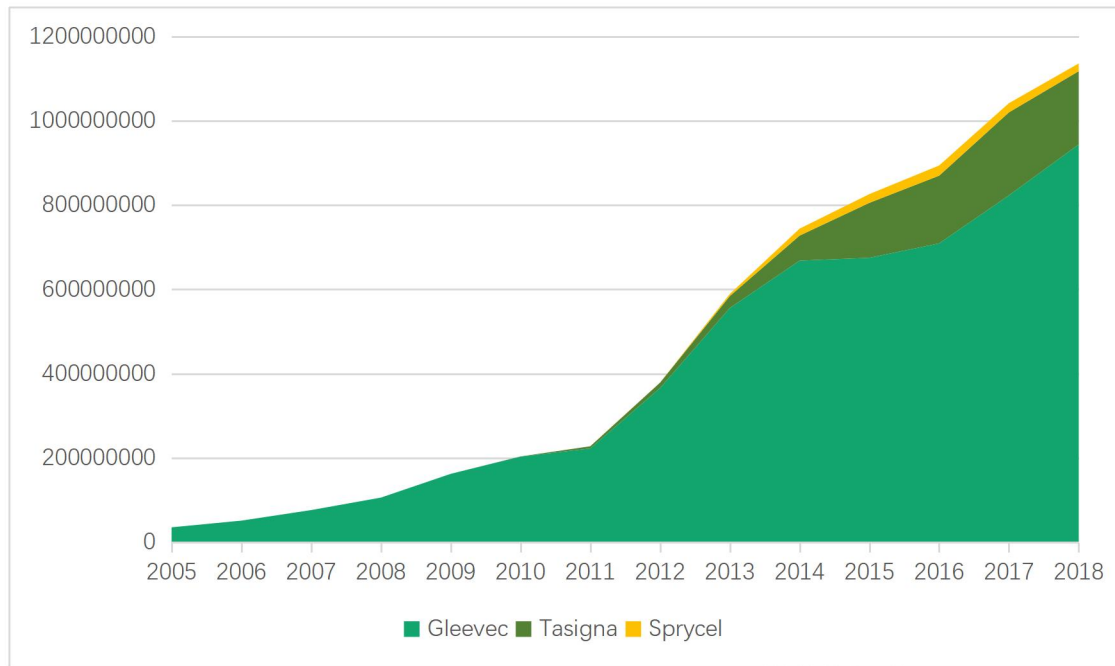


图3 三款原研药物中国市场销售额 (数据来源: IMS)

按销售额和价格换算的数字远远低估了这几款药物在中国实际患者中的覆盖率。其中有两个因素不容忽视，一个是原研药企通过慈善机构的援助计划，二是海外市场（印度）仿制药代购。

在中国，格列卫的患者援助项目（PAP）由中华慈善总会实施。2003年格列卫一期计划启动，对于符合条件的低保患者经审核批准后可以得到全额免费援助。2006年推出了帮助低收入工薪阶层的共助计划，即每个治疗年，患者自己承担3个月的格列卫治疗费用后，经审核无力支付后续费用，可接受项目免费援助后续9个月的格列卫药品。二期计划主要面向格列卫可报销的省市，由当地医保报销6个月，中华慈善总会格列卫项目援助6个月。截至2018年底，这些援助计划在全国设立了107个发药点，参与项目的注册医生达到3697位，累计在中国援助患者64040人（2019年该数字已超过6.5万人）^①。与此类似，截至2018年12月31日，达希纳项目累计救助患者11165人，在全国设立了107个发药点，参与项目的注册医生达到1830位^②。施达赛患者援助项目由中国癌症基金会项目办公室负责。^③

PAP项目远不能完全解决药物可及性问题，高昂的药价下患者不得以“另辟蹊径”——通过非正式渠道购买印度仿制药。这一医药圈里公开的“秘密”一直到2015年陆勇代购印度仿制药案爆发后才为公众所熟知，2018年影片《我不是药神》的热映则再度引发社会对类似格列卫这个天价抗癌药的广泛关注。海外代购药品不仅存在合规性问题和法律风险，药

①格列卫患者援助计划: <http://www.chinacharityfederation.org/ProjectShow/0/13.html#>。

②达希纳患者援助计划: <http://www.chinacharityfederation.org/ProjectShow/29/28.html>。

③施达赛患者援助计划: <http://www.cfchina.org.cn/list.php?catid=264>。

品质量、疗效也存在巨大的不确定性。真的“假药”与假的“真药”始终困扰着患者、医生与监管当局，所引发的争议此后在山东聊城“假药”事件中也再次上演^①。

四、仿制药替代

创新药品在“享受”专利保护下垄断定价的同时，终究面临“专利悬崖”问题——专利到期后仿制药的进入会大幅度降低市场价格。制药企业也会尽可能延迟这一时刻的到来，相应的策略包括产品跳跃（product hopping）、专利组合或专利墙（patent wall）保护、授权仿制药（authorized generic, AG Product）、反向给付（reverse payment，或者“有偿延迟”），以及游说议员反对跨境进口、个人使用药物、广告、收买对手，垄断潜在未开发市场等。

产品跳跃，是制药企业维持专利垄断保护的常用策略。改换形式、添加或移除某些化合物、将单独出售的两种或以上药物以组合形式重新包装等产品跳跃策略，是原研药企阻击竞争对手仿制药企的有效手段。其中二代药的开发是一种更为有力的市场保护。例如，达希纳上市后的销售额增长，在一定程度上缓解了诺华格列卫销售额在 2016 年仿制药进入后的大幅度下滑（见图 4）。

需要说明的是，TKI 一代、二代药品并非同质性产品，不同药品个体服用效果差异性也很大。因此，除非产生耐药性，（慢粒白血病）患者服用一种（TKI）药物后不会轻易更换。施达赛和达希纳两款二代药最初是针对患者对格列卫产生耐药性的二线用药，鉴于患者选择二线用药的显示性偏好已经代表了更低的需求价格弹性或者更高的保留价格，因此两款二代药品上市之初的定价均高于格列卫。而 2010 年之后二代药作为一线用药与格列卫同台竞技，三款 TKI 药品价格仍在持续上升，也不排除诺华和施贵宝在产品价格上达成一种隐性合谋。

^①山东警方通报聊城假药事件：对陈宗祥、王清伟终止侦查，2019 年 3 月 24 日。
<http://www.bjnews.com.cn/news/2019/03/24/559627.html>

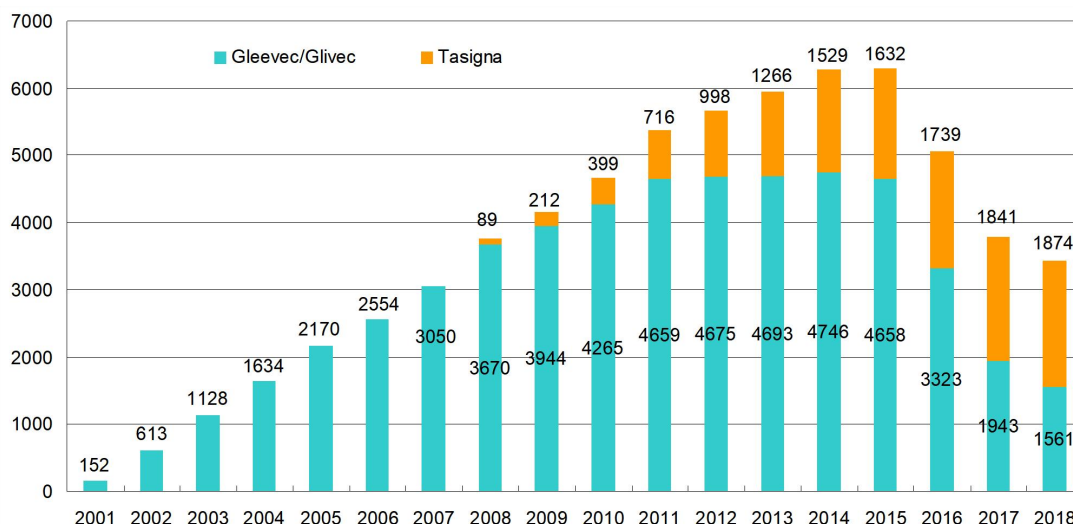


图 4 格列卫和达希纳历年的销售额（单位：百万美元）

（数据来源：诺华 2001—2018 年历年年报）

此外，在筛选出有效活性化合物之后，制药企业往往会通过构建专利组合（专利墙）对未来的创新药进行全面保护，即除申请核心化合物专利保护之外，制药企业还会对相应的晶型、制剂、制备方法、中间体、特定杂质、立体异构体、溶剂合物，以及新适应症、联合用药等申请专利保护，并利用优先权制度、专利诉讼等手段遏制竞争对手的市场进入^①。

以诺华的格列卫为例，1992 年、1993 年申请的专利是伊马替尼的通式化合物 N-苯基-2-嘧啶胺（N-phenyl-2-pyrimidineamine）类衍生物及其药物组合物和制备方法。1997 年、1998 年诺华又申请了伊马替尼的一种特殊晶型——（晶型甲磺酸伊马替尼^②）的专利，这是格列卫最终所采用的晶型。基于专利保护期限，伊马替尼主成分在我国的专利保护是 2013 年 4 月到期；而晶型专利则是 2018 年 7 月到期。在晶型专利到期之前，仿制药企业只能以其他未受专利保护的晶型，或自主研发晶型制备药品申请上市。目前全球存在 10 多种晶型的伊马替尼，不同晶型的伊马替尼的药效和其他特征存在差异，药效也可能存在潜在差异性。

在美国，诺华与印度太阳制药（SunPharma）在格列卫的专利诉讼中达成和解，使得原定仿制药上市日期由 2015 年 7 月上市推迟至 2016 年 2 月 1 日，为诺华公司创造了额外 180 天的市场独占期。2016 年仿制药上市后的价格也远低于市场预期：有研究表明，即便 2016 年先后有 3 家仿制药进入市场，但仿制药进入后的第一年价格仅比原研药低 8%，第二年比

^①2001 年 10 月 26 日诺华在国内主张了格列卫在胃肠基质肿瘤适应症上的专利保护。2013 年，当豪森和正大天晴仿制药上市时，诺华即以胃肠基质肿瘤适应症专利为由对两家公司提请专利诉讼。最终正大天晴与诺华达成和解，而豪森与诺华的专利纠纷直到 2017 年 12 月 20 日由北京高院终审判决诺华涉案专利无效才结束。

^②1993 年的基础专利是自由基形式的伊马替尼，并未明确指明化合物晶型。甲磺酸伊马替尼是由伊马替尼与甲磺酸按照 1:1 比例进行反应得到的加成盐。晶型是这种化合物分子形成的固体的一种特殊晶型。

原研药低 10%；原研药价格虽略有松动，但仍维持高位（见图 5）。在加拿大，格列卫的价格是 3.8 万美元一年，仿制药的价格大约为 8800 美元一年。

List prices of brand-name and generic imatinib for commercially insured patients with chronic myeloid leukemia

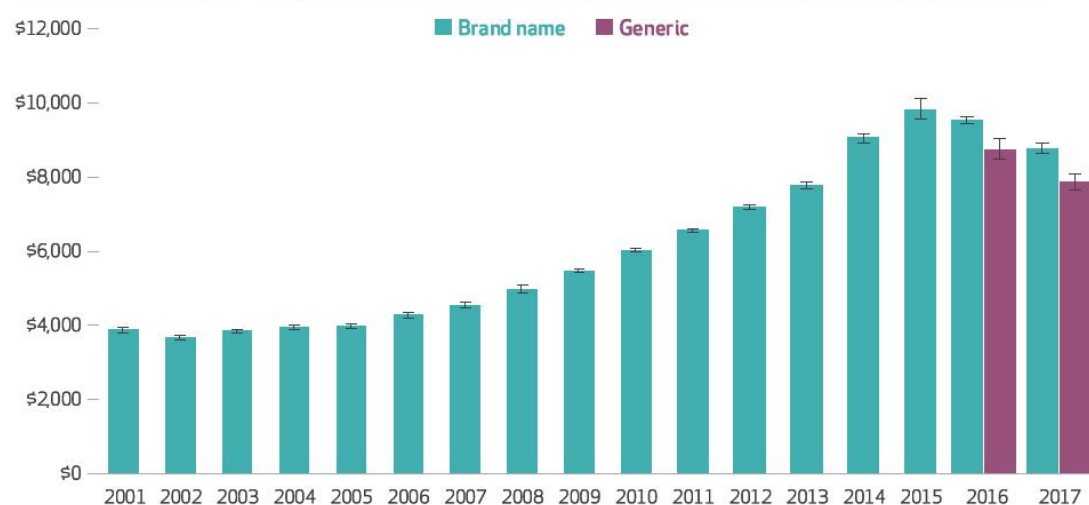


图 5 格列卫历年价格（单位：美元/瓶，400 毫克）

资料来源：Cole, Ashley L., and Stacie B. Dusetzina, 2018, “Generic Price Competition For Specialty Drugs: Too Little, Too Late?” *Health Affairs*, 37(5):738-742.图中价格数据按照美国历年的 CPI 指数调整为 2017 年价格。

市场份额的数据从另一个角度解释了价格刚性的背后逻辑：2016 年仿制药已经占据美国约 58% 的伊马替尼市场，2017 年这一市场份额更是上升到 74%。诺华的达希纳和施贵宝的施达赛成为 CML 一线用药以来，在整个 TKI 市场中，选择两款二代药品的患者比重已经从 2010 年的 24% 上升到 60%（见图 6）。借助二代药产品跳跃策略，诺华和施贵宝成功地锁定了市场，降低了格列卫及其仿制药的降价激励。

Percentages of patients diagnosed with chronic myeloid leukemia newly treated with brand-name nilotinib (Tasigna), dasatinib (Sprycel), or imatinib (Gleevec) or generic imatinib, 2001-17

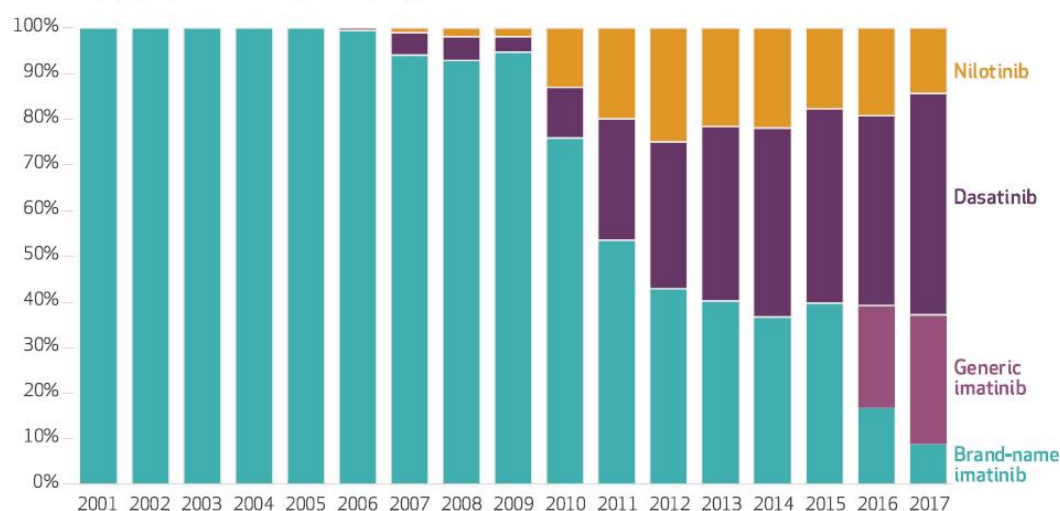


图 6 美国 CML 患者 TKI 产品选择份额变化
（资料来源：同图 5）

在中国，伊马替尼主成分化合物专利于 2013 年 4 月到期。豪森的“昕维”和正大天晴的“格尼可”作为国内仿制药相继于当年 6 月获批上市，2014 年石药欧意的“诺列宁”也获批上市。因为原研药的（晶型尚处于专利保护期，正大天晴的“格尼可”采用了未受专利保护的晶型胶囊）上市，豪森的“昕维”和石药欧意的“诺列宁”自主研发的晶型上市。三款国产仿制药上市价格均仅为原研药的十分之一，大大降低了患者的经济负担，提高了药物的可及性。

国产仿制药的进入，使得甲磺酸伊马替尼价格呈逐年下降。根据各省公布的药品招标价格测算，2018 年“4+7”带量采购落地前，原研药（格列卫）和仿制药（昕维，格尼可，诺列宁等）价格较 2014 年下降 30%左右。上海阳光医药采购网 2018 年 12 月 7 日发布的“4+7 城市药品集中采购拟中选结果公示”中，江苏豪森的“昕维”的中标价为 623.82 元，平均每片（100 毫克）价格为 10.40 元（见表 3），较集采前又下降 25%~30%。此后，诺华、正大天晴、豪森也分别下调协议采购价。2019 年 9 月 24 日，全国扩面集采“格尼可”和“昕维”投标价格为 8.93 元/片和 10.40 元/片。

表 3 甲磺酸伊马替尼医保采购价单位：元

药品	2014	2015	2016	2017	2018	集采价格
格列卫	201.07	194.33	180	175	172	119.7
昕维	20.97	20.35	19.33	18.64	14.05	10.40
格尼可	21.58	20.87	14.54	14.54	14.54	9.77
诺列宁	26.92	20.15	17.27	15.82	13.99	10.40

数据来源：根据各省药品采购招标价格测算，上海阳光医药采购网。

巨大的价格优势下，国产仿制药快速实现了原研替代。根据 IMS 数据，以用量为度量的国产伊马替尼市场占比在 2013 年、2014 年、2015 年、2018 年分别为 5%、32%、63%和 80%。达沙替尼的国产仿制药——正大天晴的“依尼舒”也凭借价格优势在市场中占据主导地位。

纳入医保目录，是药物可及性问题的关键环节。2013 年，江苏省以谈判的方式将诺华的格列卫和达希纳等特殊常用高价药纳入省医保基金支付范围^①。豪森的“昕维”和正大天晴的“格尼可”也于 2015 年纳入江苏省医保乙类药物^②。在随后的各地医保目录中，这些药亦被列入地方医保目录内，每个省份报销比例略有不同，平均报销比例达 70%，个别省市

^①《江苏省人力资源和社会保障厅关于将甲磺酸伊马替尼和尼洛替尼胶囊纳入医保基金支付范围的通知》（苏人社发〔2013〕127 号），2013 年 4 月 11 日，索引号：550232674/2013-00020。

^②《江苏省人力资源和社会保障厅关于将甲磺酸伊马替尼片(昕维)等特殊药品纳入医保基金支付范围的通知》（苏人社发〔2014〕418 号），2014 年 12 月 16 日，索引号：550232674/2014-00235
http://jshrss.jiangsu.gov.cn/art/2014/12/16/art_57532_710.html。

报销比例达 85%。2017 年 7 月 1 日，格列卫被列为国家基本医保目录中的乙类药品。在《我不是药神》影片结尾处，身为警察的妻弟对程勇说：“现在没人弄假药了，正版药进医保了。”

值得一提的是，“4+7”集采之后，诺华在下调格列卫集采协议价的同时，也将相应的援助计划由之前“自费 3 个月援助 9 个月”，更改为“自费 4 个月援助 8 个月”^①，这一政策调整在很大程度上抵消了价格的下调效应。类似现象在之前达希纳中也曾发生。2018 年 10 月 10 日，国家医疗保障局发布了 2018 年抗肿瘤药物国家医保专项谈判结果，达希纳 200 毫克型号，原价每粒 300 元，降价到 94.7 元；150 毫克型号，原价每粒 241 元，降价到 76 元，降幅达 68.46%，力度不可谓不大。2018 年 11 月 5 日，中华慈善总会发出《关于达希纳患者援助项目调整的通知》。根据测算：按照以往赠药方案，达希纳 200 毫克型号原价 34000 元，买 3 个月送 12 个月，五年花费 408000 元，报销 70% 计算，个人支付 122400 元，政府支付 285600 元。降价之后，达希纳 200 毫克型号价格为 11364 元，买 8 个月送 4 个月，五年花费 454560 元，一年多出 9312 元，同样的报销比例下，个人一年多支付 2793 元，政府一年多支出 6518 元。可见，纳入医保后可能出现实际支付增加，这些降价后的赠药调整方案，可能会使得部分低收入患者并没有成为有效的“受益群体”^②。

五、展望与思考

格列卫开创了抗癌药的新时代，其神奇疗效震惊了医学界，成为当年十大科技突破之一。2001 年 5 月 28 日的《时代》杂志在封面中指出，“在针对癌症的战争中，我们有了新的弹药”。格列卫的研发成功，让人类第一次看到了人类战胜癌症的曙光。在研发上，格列卫代表着理性药物设计的新纪元，自此之后靶向抗癌药不断涌现。

格列卫、施达赛、尼洛替尼之后，辉瑞的博舒替尼（Bosutinib）于 2012 年获批用于慢粒白血病，2017 年获批一线用药。2018 年 7 月 20 日，江苏豪森历时超十年研制、具有自主知识产权的氟马替尼（Flumatinib）获得 CDE 受理，并进入优先审评通道，临床结果显示，氟马替尼对肝肾功能、胰腺等器官的功能损伤明显下降。

格列卫及相关 TKI 药物的成功上市远非慢粒病患者治疗的终点。TKI 药物的成功使得 CML 逐渐趋于一种慢性可控性的疾病，但是患者绝大多数仍然需要长期甚至终身服药。此

^①见中华慈善总会，2019 年 3 月 18 日，“关于格列卫患者援助项目调整的通知”，<https://www.gipap.org.cn/html/lookpdf.html?list=3&item=190318>。

^②二代格列卫纳入全国医保后有患者药费反升？中华慈善总会回应

https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_2717563

<http://www.or123.top/?p=36949>。

外，每种 TKI 都有其独特的安全谱和特征性的不良反应，例如伊马替尼最常见的周围水肿、恶心、肌肉痉挛和肌肉骨骼疼痛，尼洛替尼引起糖脂代谢紊乱和心脑血管问题，达沙替尼引起胸腔积液等受到广泛关注。药物不良反应会引起患者用药依从性及导致健康相关生活质量的下降。诸多临床未被满足的需求依然依赖于药物创新与新的治疗手段研发。

行研院内部资料，严禁复制转载