

01

## 中国的抗癌药和美国的抗癌药

2023年1月18日，2022年版国家医保药品目录发布，共有111个药品新增进入目录，而肿瘤药、罕见病药是此次国家医保谈判的焦点，纳入23种抗肿瘤药物，其中14款药物首次纳入医保，覆盖范围颇广，包括非小细胞肺癌、淋巴瘤、乳腺癌、胃肠间质瘤、前列腺癌、多发性骨髓瘤、白血病等多癌种。但129万一针的“天价”“活”细胞药物——CAR-T未纳入医保！

在扶持国内创新药的同时，中国也对国外的抗癌药打开了大门。截至2020年12月8日，经FDA获批上市的靶向药物共94种，在国内上市的有46种，其中纳入医保的有32种。

2022年最新的医保目录中，辉瑞的全球首个第三代ALK抑制剂“洛拉替尼”被成功纳入医保目录。此外，辉瑞的前列腺癌创新药物注射用醋酸地加瑞克也成功纳入医保。

该药物于2018年9月获国家药监局批准上市，是中国首个上市的GnRH拮抗剂创新疗法。而洛拉替尼于2022年4月在国内获批，就快速被纳入医保目录。另外，日本武田制药的靶向ALK阳性非小细胞肺癌的创新药物布格替尼片，在获批不到一年的时间内也被纳入医保。

目前，抗肿瘤药已经是全球医药市场上规模巨大、增速最快的新品种。数据显示，2021年全球抗肿瘤药市场销售额就已达到1870亿美元，增长率稳定在10%以上。业内预计，未来随着抗肿瘤药市场的不断扩大，国内外药企、研究机构等将继续加速布局该领域，而受此影响，合作也将在业内越来越常见。

受国内价格体系和市场空间的压缩，国内药企争先布局创新药出海。据莫尼塔投资统计，截至2022年1月9日，在国内42家有创新药临床II期以上管线的公司中，其中30家公司或有海外临床，或已向美国、欧洲、日本等国家递交上市申请。

作为全球最大医药市场的美国，更是国内药企出海的首选之地。在上述30家药企中，大多数都在美国市场有布局，包括传奇生物、信达生物、君实生物、和黄医药、百济神州、百奥泰、荣昌、恒瑞医药、复星医药等。

生物制药及生命科技领域公司（包括药品、器械、治疗方法等）的核心价值在于产品管线（Pipeline）。具备丰富的创新性产品管线，是全球这一领域公司面临的共同目标。

产品管线的来源只有两个方式，一个是自行研发；一个是业务拓展，寻求外部合作。自行研发已经成为“瓶颈”，于是产品引进就是一个选项。尤其在过去20年，生物制药及生命科技公司崛起并且蓬勃发展，致使传统的以化学药为主的制药公司（Big Pharma）与创新型初创企业（Biotech start-ups）之间的交易迅猛增长。

鉴于此，大多数有实力的企业都会一定程度上既自行研发，又进行业务拓展。

目前，中国医药企业无论在创新技术、资本实力、全球化管理能力等方面，都无法与跨国公司比肩。回顾历史，全球大型医药跨国公司均有100年以上历史，美国默沙东和日本武田公司等都有超过200年的历史。

全球前30的制药及生命科技行业领导者都是跨国公司，这30家药企中只有两家源于亚洲——日本武田制药及安斯泰来，而它们都是通过不断兼并、收购美国及欧洲的公司才达到今日地位，并且都是雇佣非日本人作为集团CEO。

而新兴的生物制药企业也在领域发展初期就奠定领导者地位，它们在至少一个治疗领域有竞争性优势，几乎全部都源自于发达国家。

现在中国企业或者华人创办的企业还没有可以进入全球药企前30名的。中国生物制药及生命科技公司鲜有全新靶点或者全新技术；多数公司实行“快速跟进”策略，或者通过“产品引进”方式获取海外有创新性较好临床预测的品种授权。这样的研发管线相对可控、可行性更大、投资风险较低。但是，这种发展模式，潜藏着巨大的隐忧！

## 02

### 千斤拨四两：美式抗癌药研发模式

现在已经不怎么出来的郎咸平，曾经讲过中美思维模式的巨大差异，他用了美军在阿富汗进行反恐战争做比喻：针对一个小小的塔利班，为什么美军要动用如此庞大的军队？进行如此昂贵的战争？

按照郎咸平的解释，中国思维模式是推崇“四两拨千斤”；而美国思维模式是推崇“千斤拨四两”，惯用压倒性优势，保证战则必胜！

但美国在创新药的研究方面，这种“千斤拨四两”的惯性思维，得到的却是一群又一群的“跳蚤”！

根据塔夫特药物发展研究中心的数据，一款新药的面市从药物发现到获得FDA批准，平均大约需要10~15年的时间，开发一个新药的平均成本大约为25.6亿美元。一

款新抗癌药，从研发到上市，中间会经历多个环节。

一个新药物从研发到上市包括三大阶段：第一阶段包括靶点发现、药物发现、先导化合物优化、临床前研究，需要6~8年的发展时间；第二阶段的临床三期研究需要3~6年；第三阶段药局审批到生产还需要2年。

一般药物研发过程中，每5000~10000个先导化合物进入临床前研究的有250个，而进入临床研究的不超过5个，最终能够获得新药批准的只有1个。

目前，全球的癌症研究正面临着一种窘境。美国推出“癌症登月计划”时间过去多年，但癌症研究却依然进展迟缓，这种发展迟缓是不可能靠金钱投入来解决的。

近些年来，全球许多基础研究学科都遭受了重复性危机，癌症研究也逐渐走入了歧途。在美国，政府每年要在癌症研究上投入将近50亿美金，这还不包括私人企业和其他机构参与支持的研究。但是投入和产出并没有成正比，过去20年癌症死亡率下降得并没有那么快，许多相关研究最终都走进了死胡同。因为大多数的癌症研究结果是不可信的，实验数据混乱，实验结果也不稳定。

早在2012年，美国安进癌症研究中心前任主席Glenn Begley就曾领导开展过大批量的往期实验重复，并将结果发表在了Nature上。其结果显示，53项在癌症领域被称作“里程碑”式的研究，只有6项可以重复出来。

大多数情况下，癌症研究在发表前都是处于严格保密状态，所有的实验条件都限制在唯一的实验室中，这就形成了只能通过实验室自查来保证实验结果，但许多研究室为了课题多向发展，人手往往并不充足，连自查的人都可能寥寥无几。

目前，不仅在癌症研究上的投资越来越多，研究进行的成本也在不断增加，而真正有效的资金却越来越少。所以，面临的尴尬局面是：很难断定一味地增加研究经费就能降低癌症的死亡率。巨额的投资在癌症研究的进展上仅仅起到了最轻微的作用

。

长期持续的结果，是一些弊端已经开始显现。

例如，

用来培养实验

用癌细胞的培养基，已经用

了60年都没有根本性调整。

一个可怕的推测是：全世界的癌症研究都用错了实验材料，可能耽误了科学家60年！

许多科学家已经表示这种常规培养基与体液相差甚远，可能改变了癌细胞的性质，这也是癌症研究无法重复的原因，因为实验从一开始就错了.....

03

反思美式抗癌药研发：癌症研究是否步入了歧途？

1959年，一名叫Harry Eagle的医生制造了一瓶改变整个当代生物医学研究的试剂，这种液体在专业领域被称作EMEM (Eagle's minimal essential medium)，如今，在实验室最受欢迎的应该是EMEM的二代产品DMEM，这是1975年诺奖得主Renato Dulbecco的改进版本。

这种试剂模拟人体的体液，包含了葡萄糖、盐分、必需的维生素以及氨基酸分子。就像神奇魔法一样，这种液体可以用来在体外培养细胞，许多人类和动物的细胞只要放在这种红色液体中就能迅速生长，因此也是生物医学研究者拿来做细胞实验的标杆液体。

当然，这两种液体只能说可以维持细胞的基本生理状态，也就是说这两种液体培养基与实际体内的血液环境相差还是非常大的。如果想要更准确地研究细胞的生化性质，还要根据需求进行额外分子的补充。

这一点在癌细胞研究中非常重要，因为癌细胞的特性与正常细胞相差很大，用EMEM或DMEM来培养可能会造成极大的数据错误。

任职于英国比森癌症研究所的Saverio Tardito就表示，现在90%癌症相关研究都在采用两种基础培养基，这些实验可能在癌细胞培养环节就开始出现错误，如癌细胞类型错误或者不同癌细胞交叉污染。

因此，想要验证癌症研究中到底哪里出了问题就更难了。目前实验室普遍采用DMEM培养癌细胞系，但是并没有完全地模拟体内的环境，DMEM里面有一种被称作丙酮酸盐的成分是正常血液中的10倍。

把癌细胞放在DMEM中培养意味着让癌细胞强行适应了一种新环境。正是由于实验所用的培养基没有完全模拟体内的环境，可能直接导致不同实验室之间使用的癌细胞已经不太一样了。

值得一提的是，几十年前就开始流水式生产的“人类癌细胞系”许多都培养在DMEM中，然后进行收获再出售给全球各地的实验室。也就是说随着实验用癌细胞一代又一代的传播，这些癌细胞可能已经变得适应起DMEM的环境，展现出的理化性质



已经和人体内完全不一样，现在的癌症相关实验对象更像是DMEM癌细胞，而不是人类癌细胞。

如果是这样的话，实验还没有开展，就已经走向了错误的方向，因此不同实验室最后会得出千奇百怪的数据也就不奇怪了。

04

未来战场：在美国设计好的地方开战？

最近，抗癌用的靶向药物非常流行，研发它们，最关键的就是要找到“药物靶点”，然后再实验并找到能够起作用的化合物，新药也就能研发出来了。靶向药物大大增加了人类对抗癌症的武器库，《我不是药神》电影中的格列卫就是一种抑制酪氨酸激酶靶点的靶向药。

但统计显示，抗癌药研发之难，超出想象：97%的癌症药物与其对应适应症的临床试验，最终都没能被FDA批准上市。面对如此高的失败率，人们不禁要问，到底是哪里出了问题？

由此，人们开展了一项系统研究，并在最近宣告解开了一批癌症药物研发失败的谜底：

一种用来降低蛋白表达的实验方法的高脱靶率，在很大程度上影响了科学家对抗癌靶点的判断。

这些结果无疑说明，之前的很多抗癌靶点研究结论是不可靠的。而建立在不可靠基础上的药物开发，失败率居高不下也可以理解了。

但抗癌药研发的高失败率，并不能阻挡抗癌药研发的如火如荼。据医药魔方全球新药库显示：2018年全球在研的PD-1/PD-L1项目已经多达100个，这意味着至少2000亿美元的研发投入，不禁让人疑问——

制药行业是否有可能在某一个靶点/疾病领域的研发项目投入了太多资金？尤其是大型制药公司，是否无意中推动了生物技术领域的多余投资？社会的机会成本太高，最终都会转嫁给患者，使之无法承受？

因此，现在我们应确保我们的研究经费得到了合理有效的利用，才能提高最后攻克癌症的概率。而目前这种“导弹打蚊子”式的高成本研发，因为找不到正确的根本性路径，就像美国在阿富汗一样，千斤拨四两，战争花费再大也无法最终消灭塔利班，出现千斤也拨不动四两的怪事！

现在，如果辩证地看美式新药研发模式，除掉阴谋论式的种种推测，其本身就是竞争和博弈的一部分。具体来讲，新药研发耗资巨大，本身就是一条护城河，几乎挡住了发展中国家参与的可能性。新药研发耗资巨大又让新上市抗癌药奇贵，诱发各种赚钱效应的神话在“坊间流传”，让新药研发前仆后继——管他耗资大小呢，只要成功上市就能回收成本赚大钱。而新药在美国一旦炼成，就可以收割全世界：你要钱还是要命！

这，其实就是抗癌药研发背后的资本逻辑：资本不关心成本，不关心药效，只关心如何赚钱！只要这种游戏能够进行下去，为什么不去做呢？资本和钱没有仇，只和不让它赚钱的一切事务有仇！

我们国家刚刚开始富裕，也就刚刚开始有能力和有资格进入到这种抗癌药研发的资本游戏之中，现在的关键是要不要参加如此的赌局，在别人开的赌场，你能洗劫赌场，满载而归吗？

因而，我们最大的难点，就是必须重新开一个赛道。尽管非常困难，但是必须用一种新模式来开发新药。

好在对新抗癌药的反省和审视也开始了。美国奥勒冈健康与科学大学肿瘤学家文内·普拉萨德（Vinay Prasad）研究发现，癌症新药的售价与其实效的相关性有限，他研究2008年至2012年推出的36款新药，发现其中只有5款延长了病人寿命。癌症新药的实际效果其实是良莠不齐的，差别很大。

有的药物能延长病人的寿命数年，有的药物虽然能缩小肿瘤，病人的存活时间却没有延长多少。这是因为在加速通过审核的机制下，癌症新药只要显示能缩小肿瘤或其他明确效果，就能加速通过审核而上市，不过，能暂时缩小肿瘤，不代表消灭肿瘤或肿瘤不会又再度长大，并不能保证最后能延长寿命。

即使是真能延长寿命的癌症新药，其效果与价格之间的关系也值得怀疑。但是药费支出已经高到引起反弹，不论是医疗体系本身，或是政治上以及社会上，都已经对高价癌症药物产生相当大的质疑，多方要求紧缩医疗开支。

2015年，美国癌症药物开支总金额为378亿美元，目前，在400亿美元左右。这种惊人的开销，连美国人自己也吃不消，也开始了检讨风潮：到底花了这么多钱，有没有实效？

随着美国《降低通胀法案》落地，美国也即将迎来“医保谈判”时代。许多癌症新药的价格远远高于其实际效用的价值，未来也将面临大批即将上市新药的威胁。而且不管新药真实疗效如何，新药都可以把水搅浑，新药的市场淘汰率将会很高——

既然老药效不明显，不妨换一种新药试试！

05

结语：我们必须走一条低代价研发抗癌新药的道路上

因此，癌症新药市场乍看欣欣向荣，其实危机四伏，未来新药即使上市，恐怕将对医疗保险体系砍价的强大压力，赚钱效应并不理想！

关键是目前的美式研发体制，在不断地增加竞争者，新药即使研发成功上市，仍然存有巨大风险，只有最顶尖者能赢家通吃。而最最关键的一点是，药不仅仅是商品，还有其他非商品的属性。对于药，全部用市场方式来解决，是不可行的。买药可以，但不能无限制逐利。

疫情之后，生物科技跃迁到国家竞争层面，已经不是科技层面的问题。面对日益增大的中产阶级，他们不仅需要更好的消费，而且需要更好的医疗。高知识与高收入，决定了一旦成为癌症患者，会不惜一切代价保命，因此，抗癌药作为未来医疗的明珠，将成为一个巨大的竞争战场。

2022年9月12日，美国总统拜登签署了《关于推进生物技术和生物制造创新以实现可持续、安全和可靠的美国生物经济的行政命令》（生物法案），将生物经济与生物数据上升到国家安全的高度。该法案中还特别提到，经过行业分析，在本世纪末之前，生物工程可能占全球制造业产出的1/3以上——价值接近30万亿美元。

以发展的眼光来看，在全球范围内，生物科技行业最后只会剩下中国和美国两个主要玩家，其他国家的实力就连敲边鼓都够呛。

中国生命科技领域市场价值超过1400亿美元，是世界上仅次于美国的第二大市场。

在过去20年间，中国医药市场的体量在迅速增加。放在世界格局中看，中国是除美国之外最大的医药市场，体量甚至已经超越欧盟。可以说，正是中国巨大的市场体量，可以哺育中国的生物科技企业。

未来，美国将会不断制裁中国的生物科技企业，将中国科技企业列入制裁实体清单。在半导体行业、航空航天行业之后，在生物科技行业重演各类打压行动。而从国家竞争方面推

演，未来中美的生物科技竞

争将走向截然不同的道路：

我们不能按照美式研发的路径，消耗巨量的财富进行抗癌药的研发。

与此同时，我们还必须开发出可以与其同类的抗癌药来满足需求。与芯片封锁相反，未来我们没有好的抗癌药，美国不会不卖给我们，只会是高价卖给我们，把我们当成回收研发成本的市场。

从行业竞争层面，全球前30的制药及生命科技行业跨国公司，都源于发达国家，因此更容易抱团。本行业曾经的偶像，如强生集团及默沙东集团创始人曾经倡导的“以人为本”的理念，在过去几十年已荡然无存：资本面前无道义，这些公司现在可能与国内药企合作，而一旦有利益冲突，将会毫不留情充分利用资本实力、法律手段、及规则制订，来消灭一切潜在的竞争对手。

因此，虽然困难，我们必须走一条低代价研发抗癌药的新路。否则，我们没有胜算。至于这条路怎么走，还不是现在就能明确的，可能要摸索很多年，但有一点必须明确，就是方向一定要正确！当下，已经有人开始设想用ChatGPT开拓新的研发路径了，而我们只有走在正确的方向上，才有破局的希望！

（邵鹏为独立学者，长期从事企业管理）