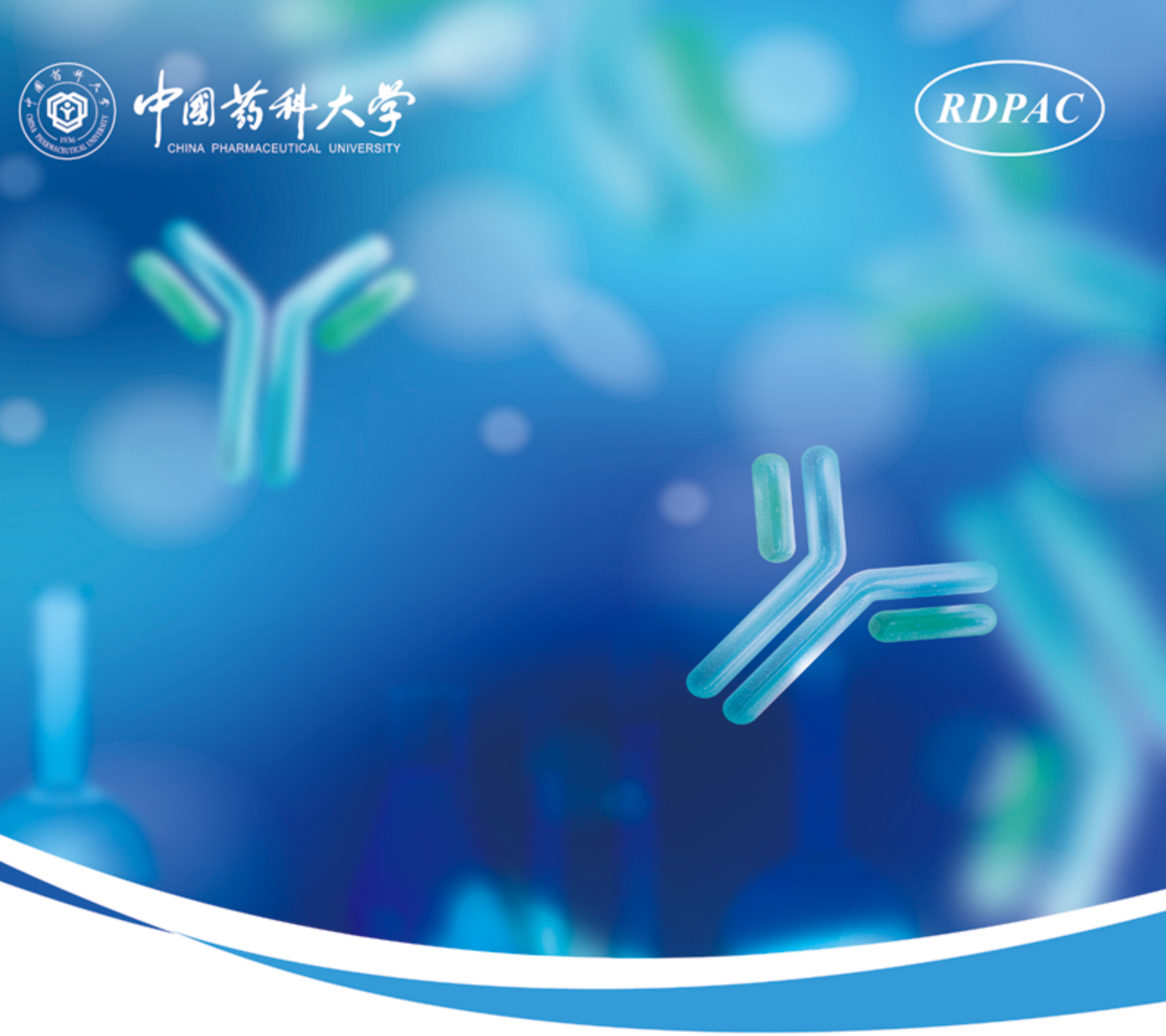


集采背景下生物类似药价格形成关键问题研究

中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心（NDPE）
中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会（RDPAC）

2022年10月

目录：

前言 1

一、研究背景 1
二、研究内容与方法 1
三、主要研究结论 1
四、研究不足与展望 3

第一章 我国单抗药物上市情况 3

一、我国已上市单抗药物市场分析 3
（一）已上市品种 3
（二）医保目录收载情况 4
（三）市场规模 5

二、利妥昔单抗 6
（一）品种上市情况 6
（二）适应症分布 7
（三）市场份额 7

三、阿达木单抗 9
（一）品种上市情况 9
（二）适应症分布 10
（三）市场份额 11

四、贝伐珠单抗 12
（一）品种上市情况 12
（二）适应症分布 14
（三）市场份额 15

五、曲妥珠单抗 16
（一）品种上市情况 16
（二）适应症分布 17
（三）市场份额 18

六、英夫利西单抗 19
（一）品种上市情况 19
（二）适应症分布 20
（三）市场份额 21

七、本章小结 21
（一）我国单抗药物上市品种多样，但生物类似药上市品种较少 21
（二）单抗药物多适应症现象普遍 22
（三）单抗药物市场增长迅速，类似药市场尚处培育阶段 22

第二章 单抗药物临床替代管理要求 23

一、生物类似药真实世界研究临床使用情况 23

二、美国生物类似药临床替代指南及专家共识 25
（一）指南发布情况 25
（二）《通用治疗和生物类似药替代立场声明》 26
（三）《炎症性肠病的治疗药物监测》 26
（四）《美国临床肿瘤学会声明：肿瘤学中的生物类似药》 27
（五）《关于治疗替代的立场声明》 27
（六）《2021 年类风湿关节炎治疗指南》 27

三、欧洲生物类似药临床替代指南及专家共识 28
（一）指南发布情况 29
（二）《生物类似药：欧洲肿瘤医学学会立场文件，特别是肿瘤学处方者》 29
（三）《ECCO 关于使用生物类似药治疗炎症性肠病的立场声明》 30
（四）《生物类似药：立场声明》 30
（五）《银屑病关节炎的药物治疗（2019）》 31
（六）《生物类似药在儿科炎症性肠病中的应用：ESPGHAN 儿科炎性肠疾病波尔图小组的最新立场声明》 32
（七）《英国胃肠病学协会关于成人炎症性肠病管理的共识指南》 32
（八）《英国皮肤科医师协会银屑病生物制剂治疗指南》 33
（九）《生物类似药企业对生物类似药替代的立场》 34

四、中国生物类似药临床替代指南及专家共识 34
（一）指南发布情况 34
（二）《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识》 35
（三）《生物类似药临床应用管理专家共识（第一版）》 36
（四）《科学认识生物类似药，推动生物类似药的合理使用和发展——抗肿瘤生物类似药应用重庆专家共识》 36
（五）《抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引（2020 年版）》 37
（六）《生物类似药临床应用专家共识》 38
（七）《中国淋巴瘤治疗指南（2021 年版）》 39
（八）《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》 39

五、本章小结 41
（一）生物类似药临床替代循证证据较少，应加强真实世界研究 41
（二）国内外指南允许生物类似药医生层面的替代，要求密切监测临床用药 41

第三章 单抗药物产能管理要求及影响因素 44

一、单抗药物生产过程概述 44
（一）单抗药物生产工艺流程 44
（二）单抗药物质量管理要求 46
（三）单抗药物质量关键因素 47

二、单抗药物产能管理影响因素分析 49
（一）生产工艺影响因素 49
（二）供应链方面影响因素 51
（三）质量管理方面影响因素 53

三、集采背景下单抗药物扩可能性与路径分析 55
（一）广东联盟案例分析 55
（二）利妥昔单抗生产企业产能情况 58
（三）国家集采扩产可能性分析 59
（四）单抗药物扩产路径及优劣势分析 61

四、本章小结 65
（一）单抗药物生产工艺复杂，生产周期长 65
（二）单抗药物生产过程中受到较多因素影响 65
（三）集采背景下带来扩产可能性，不同扩产路径具有不同的优劣和风险 65

第四章 集采背景下单抗药物价格形成考量因素和建议 66

一、单抗药物价格形成考量因素分析 66
（一）市场成熟度 66
（二）临床使用 67
（三）供应保障 68

二、集采背景下单抗药物价格形成建议 69
（一）总体建议 69
（二）单抗药物集采政策制定与执行建议 70

表目录:

表 1-1 国内已上市生物类似药及对应原研药汇总 4
表 1-2 2017 年 -2021 年单抗药物重点城市公立医院销售额 5
表 1-3 我国利妥昔单抗上市情况（3 个）.....6
表 1-4 我国利妥昔单抗上市注册申请情况（1 个）.....6
表 1-5 我国利妥昔单抗在研情况（7 个）.....6
表 1-6 利妥昔单抗注射液适应症分布 7
表 1-7 美罗华国外适应症分布 7
表 1-8 我国阿达木单抗品种上市情况（7 个）.....9
表 1-9 我国阿达木单抗上市注册申请情况（1 个）.....9
表 1-10 我国阿达木单抗在研情况（6 个）.....9
表 1-11 阿达木单抗注射液国内适应症分布 10
表 1-12 修美乐国外适应症分布 11
表 1-13 贝伐珠单抗上市情况（9 个）.....13
表 1-14 贝伐珠单抗上市注册申请情况（3 个）.....13
表 1-15 我国贝伐珠单抗品种在研情况（11 个）.....13
表 1-16 贝伐珠单抗注射液适应症分布 14
表 1-17 安维汀国外适应症分布 15
表 1-18 曲妥珠单抗注射液品种上市情况（2 个）.....16
表 1-19 曲妥珠单抗注射液上市注册申请情况（3 个）.....17
表 1-20 我国曲妥珠单抗品种在研情况（5 个）.....17
表 1-21 注射用曲妥珠单抗适应症分布 17
表 1-22 赫赛汀国外适应症分布 18
表 1-23 英夫利西单抗上市情况（4 个）.....19
表 1-24 我国英夫利西单抗在研情况（2 个）.....19
表 1-25 注射用英夫利西单抗适应症分布 20
表 1-26 类克国外适应症分布 20
表 2-1 真实世界研究发现的生物类似药安全性问题 24
表 2-2 美国不同专业协会对生物类似药替代的立场声明 25
表 2-3 特定患者群体的治疗建议 28
表 2-4 不同专业协会对生物类似药替代的立场声明 29
表 2-5 我国部分医药组织和协会发布专家共识情况 35
表 2-6 抗肿瘤生物类似药相关不良反应监测项目 38
表 2-7 生物类似药转换建议 40
表 2-8 生物药应用原则和推荐意见 40
表 2-9 治疗银屑病的生物药的用药监测措施 41
表 2-10 欧美专家共识临床替代及用药监测观点 42
表 2-11 我国专家共识生物药临床替代及用药监测观点 43
表 3-1 我国单抗药物质量管理要求梳理 47
表 3-2 单抗药物原研药和生物类似药有效期差异梳理 49
表 3-3 蛋白 A 填料主要生产商 52
表 3-4 过滤材料国内企业 52
表 3-5 单抗药物变更管理内容 54
表 3-6 广东联盟采购拟中选企业数量规则 56
表 3-7 利妥昔单抗中选结果 57
表 3-8 利妥昔单抗分配量变化 58
表 3-9 利妥昔单抗生产企业产能整理 59
表 3-10 2021 年利妥昔单抗市场销售额估计 60
表 3-11 利妥昔单抗全国集采扩产情况预计 60
表 3-12 利妥昔单抗全国集采扩产情况预计 61
表 3-13 单抗药物不同扩产路径对比 62
表 4-1 历次国家集中采购品种企业数 65

图目录:

图 1-1 2021 年单抗药物市场份额（亿元）.....5
图 1-2 2017-2021 年利妥昔单抗重点城市销售额（亿元）.....8
图 1-3 2021 年利妥昔单抗市场格局 8
图 1-4 2017-2021 年阿达木单抗重点城市销售额（亿元）.....11
图 1-5 2021 年阿达木单抗市场格局 12
图 1-6 2017-2021 年贝伐珠单抗重点城市销售额（亿元）.....15
图 1-7 2021 年贝伐珠单抗市场格局 16
图 1-8 2017-2021 年曲妥珠单抗重点城市销售额（亿元）.....18
图 1-9 2021 年曲妥珠单抗市场格局 19
图 1-10 2017-2021 年英夫利西单抗重点城市销售额（亿元）.....21
图 2-1 真实世界研究文献发表国家分布 23
图 2-2 真实世界研究单抗品种分布 24
图 3-1 单克隆抗体生产工艺流程图 44
图 3-2 广东联盟集采 A 采购单 P1 拟备选产品首年预采购量规则 57

前言：

一、研究背景

健康是促进人类的全面发展的必然要求，是经济社会发展的基础条件。实现国民健康长寿，是国家富强、民族振兴的重要标志，也是全国各族人民的共同愿望。生物制药产业良好发展，是中国实现“健康中国 2030”宏伟目标的重要条件之一。

近年来，生物医药行业在中国快速发展，疫苗、抗体药物、重组蛋白、血液制品、细胞和基因治疗等生物药领域成果突出，为癌症、自身免疫性重大疾病治疗带来突破。驱动中国制药产业创新发展，生物制药产业对于当代中国具有深刻的战略意义。

生物药的研发难度大、周期长、成本高，为加快生物药上市，满足临床的可及性，2006 年欧洲联盟（简称欧盟）在全球率先提出“生物类似药”的概念及相关技术要求，我国则于 2015 年出台了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》。生物类似药在提高临床用药的可及性和可负担性，节省国家医疗保障体系负担，促进医药市场良性竞争等方面具有积极作用。

生物药临床价值高，但技术难度大，药品价格十分高昂。生物药纳入药品集中带量采购（以下简称集采）引起了业界关注与讨论。继胰岛素专项国采后，2022 年 1 月 19 日，广东等 11 省区联盟采购首次将 17 种生物制品纳入采购范围，开展生物药集采探索，引起社会各界广泛关注。

在国家药品集采常态化制度化背景下，生物药纳入集采已提上日程。因此，有必要围绕生物药纳入集采所面临的关键问题开展前瞻性研究，为未来可能开展的生物药集采工作提供参考建议，推动我国生物药产业的持续健康发展，保障患者的临床用药。

二、研究内容与方法

在本文研究中，选择单抗药物生物类似药作为研究对象，全文围绕单抗药物的市场格局、临床使用、产能管理展开研究。单抗药物是指由人工制备的杂交瘤细胞生产的，针对特定抗原决定簇起作用的抗体药物，具有疗效确切、副作用小、安全性高的独特临床治疗优势。2021 年该细分领域市场占生物药市场总量的 42%。随着越来越多单抗药物专利到期，单抗药物生物类似药研发成为产业热点和重点，以单抗药物生物类似药作为研究对象具有典型性。

主要研究内容为以下四个方面：

其一，梳理我国单抗药物上市情况、市场格局、适应症分布等内容，重点分析生物类似药市场格局，厘清我国单抗药物的产业发展及价格形成现状，深入挖掘我国单抗药物价格形成过程中的难点和挑战，为下文单抗药物价格形成关键问题的研究提供基础和方向。

其二，搜集、整理国内外真实世界研究临床替代情况，厘清各国生物类似药替代观点、临床替代处方要求、临床替代用药管理及监测要求，为完善我国生物类似药的临床替代相关要求和单抗药物集采规则的制定奠定基础。

其三，基于单抗药物的生产工艺和质量管理要求，从生产工艺、供应链、质量管理三方面分析影响单抗产能保障的因素，梳理目前已有生物类似药单抗药物品种的生产企业产能情况，基于集采带量的扩产可能性，对不同扩产路径进行可行性分析，为单抗药物集采的制度探索提供理论依据。

其四，从市场成熟度、临床使用和供应保障三方面分析单抗药物价格形成的考量因素和价格形成过程中可能出现的问题和挑战，并结合前文所述的单抗药物市场格局、临床替代特点、产能保障影响因素等对集采背景下单抗药物价格形成提出政策建议。

三、主要研究结论

近年来我国医药企业大力推进单抗药物创新药及其类似药的研发，单抗药物呈现出原研药品种多样，类似药蓬勃发展的特点，不断满足患者临床用药需求。我国单抗药物市场目前竞争尚不充分，发展潜力较大。大部分单抗药物尚无生物类似药上市，在研生物类似药多，已上市生物类似药存在市场份额占比较小情况。价格形成机制对产业发展影响有着举足轻重的作用。同时，单抗药物多适应症情况及适应症不一致情况普遍，在临床使用中易导致超说明书用药等问题，替代管理存在一定难度，为价格发现机制的探索带来挑战。

一方面，单抗药物的临床替代管理是影响单抗药物价格形成的关键因素之一。与化药不同，单抗药物的原研药和生物类似药的临床替代更具风险性和不确定性，因此在集采中可能会存在临床替代用药问题。目前国内外对生物类似药的真实世界临床替代研究还处于起步阶段，循证证据不足，各国皆认为生物类似药临床替代应由医生根据临床经验和患者个体特征决定。

另一方面，企业产能管理和扩产能力是单抗药物纳入集采不可忽视的关键因素。单抗药物企业在集采过程中可能会面临扩产的问题，但是单抗药物生产过程中制约产能保障和扩产的因素较多。在生产工艺方面，产能的最大制约因素在发酵培养阶段，其次是分离纯化阶段，再次是无菌制剂阶段。在供应链方面，培养基和蛋白 A 填料供应链对产能和扩产的制约程度较大，过滤材料和包装材料对产能和扩产的制约程度较小。在质量管理方面，变更管理的研究、验证和报批周期影响扩产进程，同时，人员管理因素也是影响单抗产能扩大的重要影响因素。集采可能会带来扩产的可能性，但目前单抗药物的扩产路径均需较长时间，是一个中长期逐渐递增、循序渐进的过程。

单抗药物价格形成影响因素主要有三个方面。一是市场成熟度方面，单抗药物市场竞争尚不充分，符合集采品种较少，生物类似药研发成本较高，降价空间较仿制药有限，单抗药物产业发展是十四五生物经济发展规划的重点领域，目前市场尚不成熟，且应同时考虑如何推动中国生物药产业国际化的目标，集采对产业发展预期、价格水平及行业集中度影响大。二是临床使用生物药适应症难以自动外推，超说明书用药情况较难规避，单抗药物临床替代尚不不明确，缺乏指南及法规指导临床使用，用药监测机制尚不健全，替代风险识别管理能力较弱。三是供应保障方面，产能保障制约因素多，实际产能难以估计，生产周期长，出现短缺难以调配弥补，扩产难度大，短期改变供应量难度大。

基于以上关键因素建议单抗药物价格发现机制采取三步策略。短期，创新生物药仍以医保谈判为主，各省或省际联盟探索生物类似药集采机制，并及时评估政策成效和影响；中期，等生物类似药市场成熟度较高、产能保障能力进一步提高时考虑对适宜的生物类似药开展药品集

采；长期，建立完善的医保支付标准制度，作为常态化调节生物类似药价格的主要机制。集采产品遴选过程中，建议结合我国生物类似药品种成熟度、临床经验、市场规模、产业基础等因素，尽量选择上市时间较长，生物类似药上市数量多、采购金额高、临床效果好的品种。在中选规则中，可通过增加中选企业数量形成多元药品供应格局，在分配量规则中，可针对企业当时的最大有效产能科学设立分配量熔断机制，包括待分配量和医疗机构超量，避免因中选企业短期扩产能力不足影响患者用药连续性。在集采准备过程中，医保部门应协调有关各方当面向申报企业开展充分详实的产能信息填报与收集工作，准确掌握目前国内市，单抗药物生产企业的产品情况、生产线情况、产能与产量情况、生产周期、辅料包材情况等信息。在实施过程中，建议医保部门与各级医疗机构建立单抗药物供应短缺预警体系，工业和信息化部会同相关部门对生产储备信息进行分析、适时开展检查评估，保障患者用药。

四、研究不足与展望

本研究尚存在一些不足之处。受研究周期限制和新冠疫情的影响，课题组主要采用线上会议和电话访谈形式进行了多轮调研，未能开展单抗药物生产企业实地调研。其次，课题组主要通过专家访谈获取大量资料，对部分影响因素的分析可能存在一定的主观局限性。

如前文所述，本研究发现当前我国已上市单抗药物在适应症分布、市场竞争程度、医保支付标准等方面存在不同程度差异，如何在价格形成相关政策制定中体现差异化特点，提出更具操作性的政策设计和完善建议，有待下一阶段继续深入研究。

第一章：我国单抗药物上市情况

单抗药物是指由人工制备的杂交瘤细胞生产的，只针对某一特定的抗原决定簇起作用的抗体药物，具有高靶向性、特异性的特点，在临床用药中具有疗效确切、减少正常细胞受损、副作用小、安全性高的独特临床治疗优势，主要应用于癌症、免疫性疾病等重症领域疾病治疗。本章通过梳理我国单抗药物上市品种情况、市场规模等内容，重点关注生物类似药上市情况，深入分析我国单抗药物产业发展现状。

一、我国已上市单抗药物市场分析

（一）已上市品种

截至 2022 年 4 月，我国已上市单抗品种共有 66 种。其中，原研药独家上市品种 61 种；有生物类似药上市的单抗药物品种仅 5 种，分别是阿达木单抗、贝伐珠单抗、英夫利西单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗（表 1-1）。

表 1-1 国内已上市生物类似药及对应原研药汇总

通用名	商品名	上市许可持有人名称	原研 / 类似药
利妥昔单抗注射液	美罗华（MabThera）	Roche Pharma（Schweiz）AG	原研药
	汉利康	上海复宏汉霖生物制药有限公司	类似药
	达伯华	信达生物制药（苏州）有限公司	
阿达木单抗注射液	修美乐（Humira）	AbbVie Ltd.	原研药
	苏立信	信达生物制药（苏州）有限公司	类似药
	格乐立	百奥泰生物制药股份有限公司	
	安健宁	海正生物制药有限公司	
	君迈康	上海君实生物医药科技股份有限公司	
	泰博维	正大天晴药业集团股份有限公司	
	汉达远	上海复宏汉霖生物制药有限公司	
贝伐珠单抗注射液	安维汀（Avastin）	Roche Pharma (Schweiz) Ltd.	原研药
	普贝希	百奥泰生物制药股份有限公司	类似药
	安可达	齐鲁制药有限公司	
	汉贝泰	上海复宏汉霖生物制药有限公司	
	艾瑞妥	苏州盛迪亚生物医药有限公司	
	博优诺	山东博安生物技术股份有限公司	
	朴欣汀	东曜药业有限公司	
	贝安汀	贝达药业股份有限公司	
	达攸同	信达生物制药（苏州）有限公司	
注射用曲妥珠单抗	赫赛汀（Herceptin）	Roche Pharma (Schweiz) AG	原研药
	汉曲优	上海复宏汉霖生物制药有限公司	类似药
注射用英夫利西单抗	类克（Remicade）	Janssen Biologics B.V.	原研药
	安佰特	海正生物制药有限公司	类似药
	类停	泰州迈博太科药业有限公司	
	佳佑健	玉溪嘉和生物技术有限公司	

数据来源：国家药品监督管理局，数据统计截至 2022 年 4 月 30 日

（二）医保目录收载情况

单抗药物临床使用价值高、疗效确切，但是价格昂贵，主要通过医保目录准入进行价格调整，大幅降低药品价格，提高患者用药可及性。医保目录调入分为常规准入和谈判准入两种方式，在满足有效性、安全性等前提下，价格与药品目录内现有品种相当或较低的，可以通过常规方式纳入目录；价格较高或对医保基金影响较大的专利独家药品应当通过谈判方式准入。

截至 2022 年 4 月，共 30 个单抗品种被医保目录收载，均为乙类医保目录。其中共 7 个单抗品种在常规目录中，分别是利妥昔单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、阿达木单抗、托珠单抗、戈利木单抗、巴利昔单抗，其余 23 个单抗品种均在医保谈判目录中。常规目录中的 7 种

单抗，其中有 4 种是 2017-2019 年经过医保谈判纳入目录，后转为常规管理的。利妥昔单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗是 2017 年医保谈判药品，利妥昔单抗在 2019 年转入常规目录，曲妥珠单抗和贝伐珠单抗在 2021 年转入常规目录。阿达木单抗是 2019 年医保谈判药品，2021 年转入常规目录。巴利昔单抗在 2017 年通过常规方式纳入医保目录，戈利木单抗和托珠单抗在 2019 年通过常规方式纳入医保目录。曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、尼妥珠单抗、西妥昔单抗和雷珠单抗均历经两次以上国家医保谈判降价。

（三）市场规模

2021 年，我国单抗药物重点城市公立医院销售额为 104 亿元，在生物药整体市场份额占比 42%（表 1-2）。其中贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗、西妥昔单抗是市场份额较大的品种（图 1-1）。与国际市场相比，中国单克隆抗体市场尚处于起步阶段。2020 年中国单抗药物市场规模约 411 亿元，同期全球单抗药物市场规模约为 1744 亿美元[1]，单抗药物在中国有较大市场潜力。

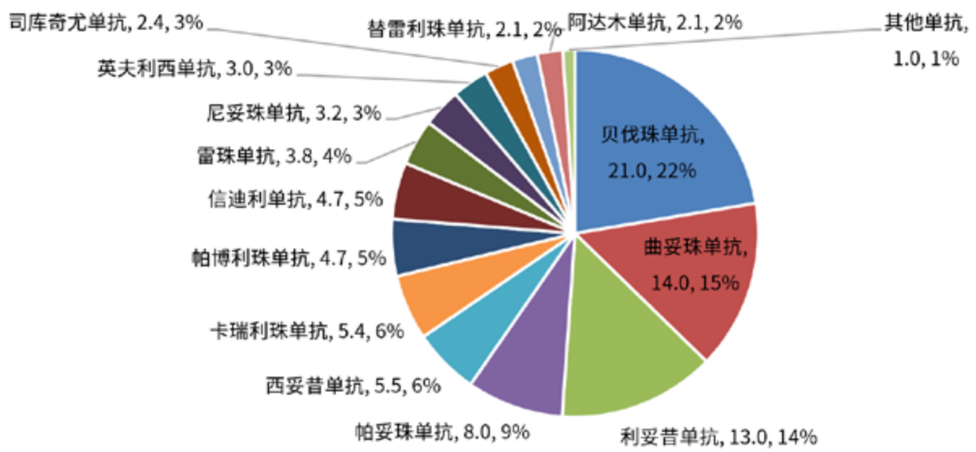
表 1-2 2017 年 -2021 年单抗药物重点城市公立医院销售额

年份	重点城市公立医院的销售（亿元）	增长率
2017 年	32	/
2018 年	41	29.9%
2019 年	56	35.6%
2020 年	68	21.3%
2021 年	104	53.5%

数据来源：米内网，数据统计截至 2022 年 4 月 30 日

备注：重点城市指北京市、上海市、广州市、深圳市、杭州市、天津市、南京市、重庆市、武汉市、成都市、福州市、太原市、长春市、西安市、济南市、郑州市、石家庄市、长沙市、哈尔滨市和沈阳市

图 1-1 2021 年单抗药物市场份额（亿元）



[1] 华经产业研究院《2022-2027 年中国单抗药物行业市场深度分析及投资战略规划研究报告》

二、利妥昔单抗

（一）品种上市情况

利妥昔单抗是我国首个获批进口的单抗药物，同时也是我国首个有生物类似药上市的单抗药物。原研药美罗华 2000 年在我国获批上市，截至 2022 年 4 月，国内共上市 2 个生物类似药。首个生物类似药为上海复宏汉霖生物制药有限公司的汉利康，2019 年 2 月获批上市。2020 年，信达生物的类似药达伯华获批上市（表 1-3）。

表 1-3 我国利妥昔单抗上市情况（3 个）

商品名	上市许可持有人	上市时间	类型
美罗华（MabThera）	Roche Pharma（Schweiz）AG	2000/3/28	原研药
汉利康	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2019/2/22	类似药
达伯华	信达生物制药（苏州）有限公司	2020/9/30	类似药

目前，CDE 在审的利妥昔单抗生物类似药仅 1 个，为正大天晴药业集团提交（表 1-4）。

表 1-4 我国利妥昔单抗上市注册申请情况（1 个）

药品名称	注册分类	企业名称	审评承办日期
利妥昔单抗注射液	3.3	正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司	2022/1/11

数据来源：国家药品监督管理局药品审评中心，数据截至 2022 年 8 月 20 日，下同

此外，包括神州细胞工程有限公司、浙江海正药业股份有限公司等 7 家公司正在开展该品种的 III 期临床试验（表 1-5）。

表 1-5 我国利妥昔单抗在研情况（7 个）

通用名	在研厂家数量	在研厂家	研发状态
利妥昔单抗注射液	7	神州细胞工程有限公司	III 期
		浙江海正药业股份有限公司、北京天广实生物技术股份有限公司	III 期
		喜康（武汉）生物医药有限公司	III 期
		南京优科生物医药有限公司、南京优科制药有限公司、嘉和生物药业有限公司	III 期
		华兰基因工程有限公司	III 期
		上海生物制品研究所有限责任公司	III 期
		山东新时代药业有限公司	III 期

数据来源：药融云，数据统计截至 2022 年 4 月 30 日，下同

（二）适应症分布

1、国内适应症分布

美罗华在华获批非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病 2 种适应症，达伯华与其获批适应症相同。2022 年 3 月，汉利康新适应症获国家药品监督管理局（NMPA）批准，与甲氨蝶呤联合，用于对一种及以上 TNF-α 抑制剂疗效不佳的中重度活动性类风湿关节炎（RA）成人患者，这是我国首个生物类似药适应症多于原研药的单抗药物（表 1-6）。此外，美罗华正在我国开展寻常型天疱疮适应症的临床试验。

表 1-6 利妥昔单抗注射液适应症分布

商品名	生产企业	中国获批适应症	
		数量	详细情况
美罗华	上海罗氏制药有限公司	2	1、非霍奇金淋巴瘤 2、慢性淋巴细胞白血病
达伯华	信达生物制药（苏州）有限公司		
汉利康	上海复宏汉霖生物制药有限公司	3	1、非霍奇金淋巴瘤 2、慢性淋巴细胞白血病 3、类风湿关节炎

数据来源：RDPAC 提供、药品企业官方网站、药融云药品说明书，截至 2022 年 4 月

2、国外适应症分布

截至2022年8月，美罗华在美国和欧盟获批5个适应症，各国获批适应症完全相同（表1-7）。“类风湿性关节炎”“韦格纳肉芽肿和显微镜下多血管炎”“成人中度至重度寻常型天疱疮”未在中国获批。

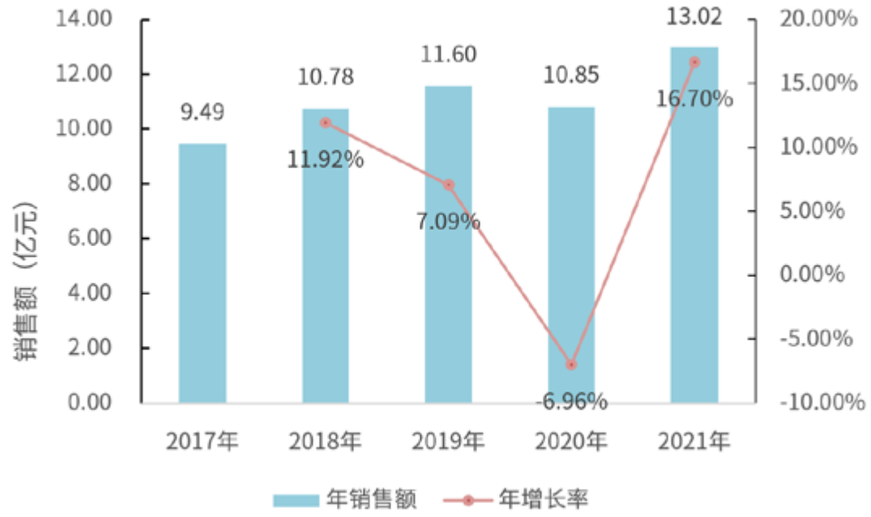
表 1-7 美罗华国外适应症分布

美国 FDA（5 个）	欧盟 EMA（5 个）
1、成人非霍奇金淋巴瘤 2、成人慢性淋巴细胞白血病 3、类风湿性关节炎 4、韦格纳肉芽肿和显微镜下多血管炎 5、成人中度至重度寻常型天疱疮	1、非霍奇金淋巴瘤 2、慢性淋巴细胞白血病 3、重度类风湿性关节炎 4、韦格纳肉芽肿和显微镜下多血管炎 5、中度至重度寻常型天疱疮

（三）市场份额

2021 年利妥昔单抗重点城市销售额达 13 亿元，占当年我国单抗药物销售总额的 12.5%。2017 年至 2021 年，利妥昔单抗销售额总体呈增长趋势，除 2020 年销售额略有回落外，均保持 6% 以上的年增长率（图 1-2）。

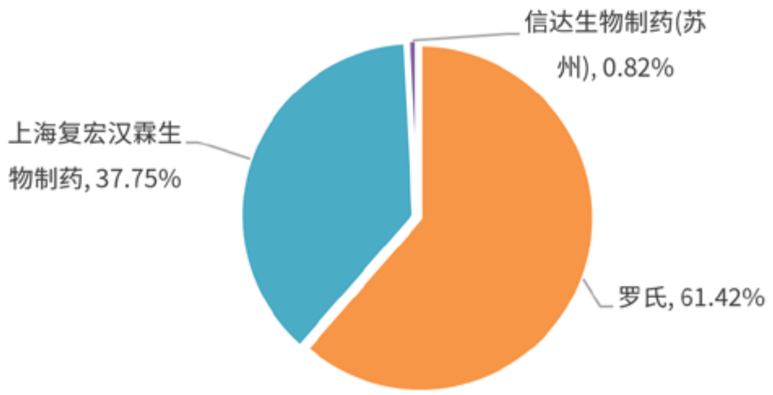
图 1-2 2017-2021 年利妥昔单抗重点城市销售额（亿元）



2019 年前，原研药美罗华销量呈上升趋势，年复合增长率在 14% 左右。2019 年及 2020 年复宏汉霖的汉利康和信达生物的达伯华上市，二者分别以 1398 元 / 支及 1030 元 / 支的价格优势，对美罗华 2019 年后的销量产生冲击。

2021 年，根据米内网重点城市的公立医院数据，美罗华销售额 8.0 亿元，位居第一，占比 61.42%。汉利康销售额 4.9 亿元，占比 37.75%，达伯华销售额 0.1 亿元，仅占总销售额的 0.82%（图 1-3）。

图 1-3 2021 年利妥昔单抗市场格局



数据来源：米内网，下同

三、阿达木单抗

（一）品种上市情况

阿达木单抗是全球首个获批上市的全人源抗肿瘤坏死因子 α（TNF-α）单克隆抗体，它能特异性地与可溶性人 TNF-α 结合并阻断其与细胞表面 TNF 受体 p55 和 p75 的相互作用，从而有效地阻断 TNF-α 的致炎作用。2012 年至 2020 年，阿达木单抗常年位于全球处方药销售额的榜首，被誉为“药王”。

阿达木单抗原研药为艾伯维的修美乐，2011 年在我国获批上市（表 1-8）。截至 2022 年 4 月，我国共有 6 个阿达木单抗生物类似药。首个上市的是百奥泰生物制药股份有限公司的格乐立，于 2019 年 11 月获批。此后，海正生物、信达生物、上海复宏汉霖、正大天晴、上海君实生物等多家药企的阿达木单抗分别在 2019 年、2020 年、2022 年陆续获批上市。

表 1-8 我国阿达木单抗品种上市情况（7 个）

商品名	上市许可持有人	获批时间	类型
修美乐（Humira）	AbbVie Ltd	2011/11/30	原研药
格乐立	百奥泰生物制药股份有限公司	2019/11/4	类似药
安健宁	海正生物制药有限公司	2019/12/6	
苏立信	信达生物制药（苏州）有限公司	2020/9/2	
汉达远	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2020/12/2	
泰博维	正大天晴药业集团股份有限公司	2022/1/18	
君迈康	上海君实生物医药科技股份有限公司	2022/3/1	

目前，仅神州细胞工程有限公司的阿达木单抗生物类似药上市申请正在被 CDE 受理（表 1-9）。

表 1-9 我国阿达木单抗上市注册申请情况（1 个）

药品名称	注册分类	企业名称	审评承办日期
阿达木单抗注射液	3.3	神州细胞工程有限公司	2021/12/16

数据来源：国家药品监督管理局药品审评中心，数据截至 2022 年 8 月 20 日，下同

此外，包括华兰基因工程有限公司、江苏众合医药科技有限公司等 6 家公司正在开展该品种的 III 期临床试验（表 1-10）。

表 1-10 我国阿达木单抗在研情况（6 个）

通用名	在研厂家数量	在研厂家	研发状态
阿达木单抗注射液	6	华兰基因工程有限公司	III 期
		江苏众合医药科技有限公司	III 期
		山东丹红制药有限公司	III 期
		上海华奥泰生物药业有限公司	III 期
		通化东宝生物科技有限公司	III 期
		武汉生物制品研究所有限责任公司	III 期

（二）适应症分布

1、国内适应症分布

截至 2022 年，修美乐在华获批类风湿关节炎、强直性脊柱炎、成人中重度慢性斑块状银屑病、儿童斑块状银屑病、非感染性葡萄膜炎、幼年特发性关节炎、克罗恩病、儿童克罗恩病共 8 个适应症，分布在皮肤疾病、肌肉骨骼系统或结缔组织疾病、消化系统疾病、视觉系统疾病等 4 个疾病领域[2]，为目前我国获批适应症最多的单抗药物之一。

阿达木单抗原研药与生物类似药适应症存在一定差异。格乐立、君迈康、安健宁 3 个生物类似药与修美乐获批适应症相同；苏立信获批 6 个适应症，与修美乐相比，未批准用于治疗成人克罗恩病和儿童克罗恩病；汉达远获批类风湿关节炎、强制性脊柱炎、银屑病、葡萄膜炎 4 个适应症；泰博维仅获批 3 个适应症，分别是类风湿关节炎、强制性脊柱炎和成人中重度慢性斑块状银屑病（表 1-11）。

表 1-11 阿达木单抗注射液国内适应症分布

商品名	生产企业	中国获批适应症	
		数量	详细情况
修美乐	艾伯维	8	1、类风湿关节炎 2、强直性脊柱炎 3、成人中重度慢性斑块状银屑病 4、儿童斑块状银屑病 5、非感染性葡萄膜炎 6、幼年特发性关节炎 7、克罗恩病 8、儿童克罗恩病
君迈康	苏州众合生物医药科技有限公司		
安健宁	海正生物制药有限公司		
格乐立	百奥泰生物制药股份有限公司		
苏立信	信达生物制药（苏州）有限公司	6	1、类风湿关节炎 2、强直性脊柱炎 3、成人中重度慢性斑块状银屑病 4、葡萄膜炎 5、多关节型幼年特发性关节炎 6、儿童斑块状银屑病
汉达远	上海复宏汉霖生物制药有限公司	4	1、类风湿关节炎 2、强制性脊柱炎 3、银屑病 4、葡萄膜炎
泰博维	正大天晴药业集团股份有限公司	3	1、类风湿关节炎 2、强制性脊柱炎 3、成人中重度慢性斑块状银屑病

[2] 疾病领域根据 ICD11 编码分类，下同

2、国外适应症分布

截至 2022 年 8 月，修美乐在美国获批 9 个适应症，在欧盟获批 8 个适应症（表 1-12）。各国获批适应症不尽相同，修美乐在美国获批“化脓性皮炎”“溃疡性结肠炎”两种适应症尚未在中国获批，在欧盟获批“银屑病关节炎”适应症在美国和中国尚未获得批准。

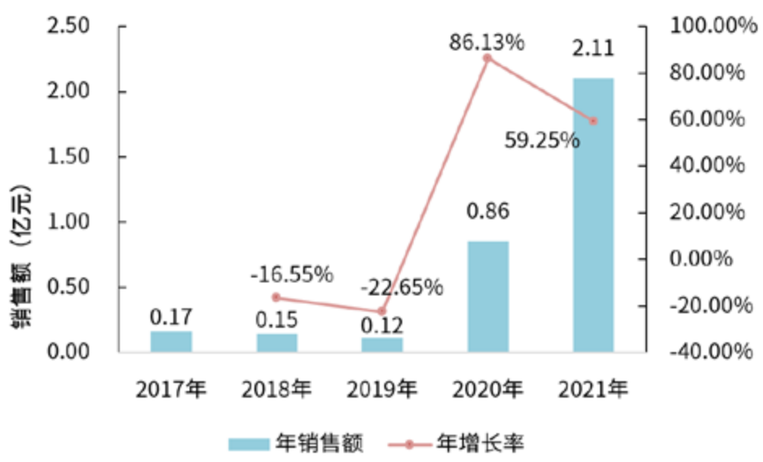
表 1-12 修美乐国外适应症分布

美国 FDA（9 个）	欧盟 EMA（8 个）
1、类风湿性关节炎 2、幼年特发性关节炎 3、银屑病关节炎 4、强直性脊柱炎 5、克罗恩病 6、溃疡性结肠炎 7、斑块状银屑病 8、化脓性皮炎 9、葡萄膜炎	1、强直性脊柱炎 2、幼年特发性关节炎 3、葡萄膜炎 4、溃疡性结肠炎 5、银屑病 6、银屑病关节炎 7、克罗恩病 8、类风湿关节炎

（三）市场份额

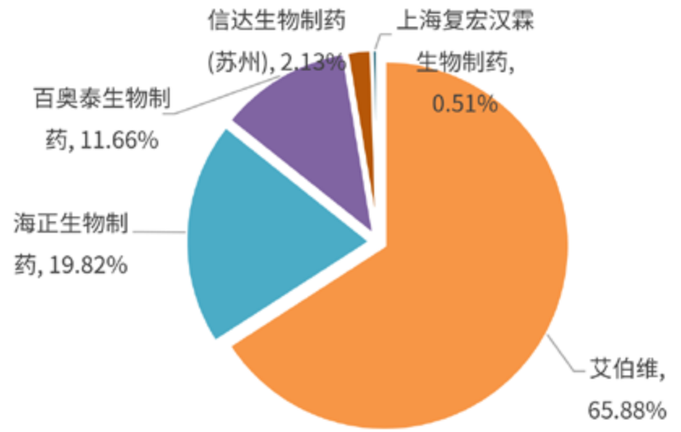
2021 年阿达木单抗重点城市销售额为 2.1 亿元，占当年我国单抗药物销售总额的 2.9%，与其在全球市场的销量差距较大。2017 年至 2021 年，阿达木单抗销售额呈现先降后升的趋势，以 2020 年为拐点，自 2020 年起其销售额大幅上升，这可能得益于其被纳入医保目录（图 1-4）。

图 1-4 2017-2021 年阿达木单抗重点城市销售额（亿元）



2021 年，根据米内网重点城市的公立医院数据，修美乐销售额 1.4 亿元，位居第一，占比 65.88%。海正生物制药销售额 0.4 亿元占比 19.82%，百奥泰生物制药销售额 0.3 亿元，占比 11.66%。信达生物制药（苏州）、上海复宏汉霖生物制药分别占比 2.13% 和 0.51%（图 1-5）。总体来说，阿达木单抗市场竞争较为充分。

图 1-5 2021 年阿达木单抗市场格局



四、贝伐珠单抗

（一）品种上市情况

贝伐珠单抗是全球首个可广泛用于治疗多种肿瘤的抗血管生成药物，通过结合血管内皮生长因子 VEGF-A，抑制其与 VEGF 受体 -2（VEGFR-2）结合，继而影响血管的渗透性、增生以及内皮细胞迁移与存活，达到抑制肿瘤血管生成、生长以及转移的效果。

贝伐珠单抗原研药为罗氏的安维汀，2010 年 9 月在我国获批上市。截至 2022 年 4 月，贝伐珠单抗共有 8 个生物类似药在我国上市，是目前类似药获批数量最多的单抗药物。2019 年 12 月，齐鲁制药有限公司的安可达获批上市，成为我国首个国产贝伐珠单抗生物类似药，信达生物的达攸同在次年 6 月获批上市。此后，山东博安生物、苏州盛迪亚、百奥泰生物制药、贝达药业、上海复宏汉霖等 6 家药企的贝伐珠单抗在 2021 年集中获批上市。（表 1-13）。

表 1-13 贝伐珠单抗上市情况（9 个）

商品名	上市许可持有人	上市时间	类型
安维汀（Avastin）	Roche Pharma (Schweiz) Ltd.	2010/09/17	原研药
安可达	齐鲁制药有限公司	2019/12/06	类似药
达攸同	信达生物制药（苏州）有限公司	2020/06/17	
博优诺	山东博安生物技术股份有限公司	2021/04/30	
艾瑞妥	苏州盛迪亚生物医药有限公司	2021/06/22	
普贝希	百奥泰生物制药股份有限公司	2021/11/17	
贝安汀	贝达药业股份有限公司	2021/11/24	
汉贝泰	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2021/11/30	
朴欣汀	东曜药业有限公司	2021/11/30	

目前，CDE 在审的贝伐珠单抗生物类似药共 3 个（表 1-14），分别由正大天晴、神州细胞、上药帛康生物医药提交申请，其中上药帛康生物医药为进口药物上市申请。

表 1-14 贝伐珠单抗上市注册申请情况（3 个）

药品名称	注册分类	企业名称	审评承办日期
贝伐珠单抗	3.3	Joint Stock Company“BIOCAD” 上药帛康生物医药（上海）有限公司	2022/07/02
	3.3	神州细胞工程有限公司	2022/04/22
	3.3	正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司	2021/08/03

数据来源：国家药品监督管理局药品审评中心，数据截至 2022 年 8 月 20 日，下同

此外，贝伐珠单抗是目前开展临床试验较多的单抗药物之一，华兰基因工程有限公司、嘉和生物药业有限公司等 11 家公司正在开展该品种的临床试验。（表 1-15）。

表 1-15 我国贝伐珠单抗品种在研情况（11 个）

通用名	在研厂家数量	在研厂家	研发状态
贝伐珠单抗注射液	11	三生国健药业（上海）股份有限公司	II 期
		江苏泰康生物医药有限公司	III 期
		上海华奥泰生物药业股份有限公司	III 期
		浙江特瑞思药业股份有限公司	III 期
		上海复旦张江生物医药股份有限公司	III 期
		江苏奥赛康药业股份有限公司	III 期
		华兰基因工程有限公司	III 期
		嘉和生物药业有限公司	III 期
		北京天广实生物技术股份有限公司、 中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所	III 期
		东曜药业有限公司	III 期
		上海恒瑞医药有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司	III 期

（二）适应症分布

1、国内适应症分布

截至 2022 年，安维汀在我国获批 8 个适应症，均作用于肿瘤领域，分别是晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌、转移性结直肠癌、复发性胶质母细胞瘤、肝细胞癌、上皮性卵巢癌、宫颈癌、原发性腹膜癌、输卵管癌。

贝伐珠单抗原研药和生物类似药获批适应症情况差异较大。达攸同、博优诺、朴欣汀与原研药适应症完全相同，其他生物类似药获批适应症数量较少。安可达、艾瑞妥获批转移性结直肠癌、晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌、复发性胶质母细胞瘤 3 个适应症；汉贝泰、贝安汀、普贝希等 3 个生物类似药用于治疗晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌、转移性结直肠癌等 2 种疾病（表 1-16）。

表 1-16 贝伐珠单抗注射液适应症分布

商品名	生产企业	中国获批适应症	
		数量	详细情况
安维汀	上海罗氏制药有限公司	8	1、晚期、转移性或复发性非小细胞肺 2、转移性结直肠癌 3、复发性胶质母细胞瘤 4、肝细胞癌 5、上皮性卵巢癌 6、宫颈癌 7、原发性腹膜癌 8、输卵管癌
达攸同	信达生物制药（苏州）有限公司		
博优诺	山东博安生物技术股份有限公司		
朴欣汀	东曜药业有限公司		
安可达	齐鲁制药有限公司	3	1、转移性结直肠癌 2、晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌 3、复发性胶质母细胞瘤
艾瑞妥	苏州盛迪亚生物医药有限公司		
汉贝泰	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2	1、晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌 2、转移性结直肠癌
贝安汀	贝达药业股份有限公司		
普贝希	百奥泰生物制药股份有限公司		

2、国外适应症分布

截至 2022 年 8 月，安维汀在美国获批 9 个适应症，在欧盟获批 5 个适应症（表 1-17）。各国获批适应症不尽相同，与美国获批适应症相比，我国未批准安维汀用于治疗“肾细胞癌”；与欧盟获批适应症相比，我国未批准“乳腺癌”这一适应症。

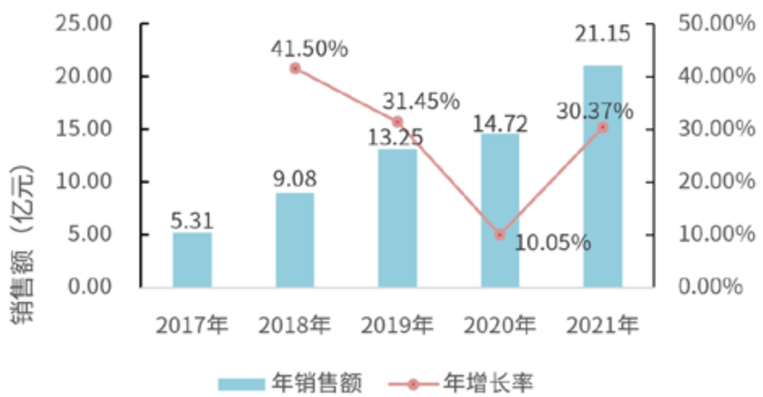
表 1-17 安维汀国外适应症分布

美国 FDA（9 个）	欧盟 EMA（5 个）
1、转移性结直肠癌 2、不可切除、局部晚期、复发或转移的非小细胞肺癌 3、成人复发的胶质母细胞瘤 4、转移性肾细胞癌 5、顽固性、复发性或转移性宫颈癌 6、上皮性卵巢癌 7、输卵管癌 8、原发性腹膜癌 9、肝细胞癌	1、非小细胞肺癌 2、乳腺癌 3、卵巢癌 4、结直肠癌 5、肾细胞癌

（三）市场份额

2021 年贝伐珠单抗重点城市销售额达 21 亿元，为我国销售额最大的单抗品种，占当年我国单抗药物销售总额的 20.3%。2017 年至 2021 年，除 2020 年增速稍缓为 10% 左右，贝伐珠单抗销售额始终保持高于 30% 的增速稳步增长，销售额于 2019 年突破 10 亿，2021 年突破 20 亿。（图 1-6）。

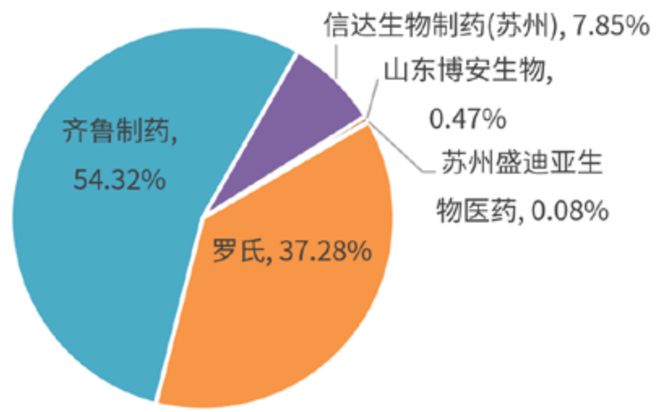
图 1-6 2017-2021 年贝伐珠单抗重点城市销售额（亿元）



2020 年前，原研药安维汀市场持续扩增，2017 至 2019 年年增长率在 35% 左右。

2021 年，根据米内网重点城市的公立医院数据，齐鲁制药的安可达销售额为 11.5 亿元，占据贝伐珠单抗 54% 的市场份额，排名第一。原研药安维汀以 7.9 亿元销售额占据 37.3% 市场，信达生物以 1.7 亿元的销售额占据 8% 的市场位列第三，山东博安的博优诺和苏州圣迪亚的艾瑞妥分别占据 0.47%、0.08% 市场份额（图 1-7）。这是我国首次出现生物类似药市场份额高于原研药的情况。

图 1-7 2021 年贝伐珠单抗市场格局



五、曲妥珠单抗

（一）品种上市情况

曲妥珠单抗是第一个用于治疗实体瘤的人源化单克隆抗体以及第一个获批的酪氨酸激酶抑制剂，通过附着于人表皮生长因子受体 -2（Her 2）阻断人表皮生长因子与 Her 2 的结合，从而阻断癌细胞的生长。

曲妥珠单抗的原研药为罗氏的赫赛汀（Herceptin），2002 年在我国获批上市。截至 2022 年 4 月，曲妥珠单抗仅有上海复宏汉霖生物制药有限公司的汉曲优 1 个生物类似药在我国上市（表 1-18）。

表 1-18 曲妥珠单抗注射液品种上市情况（2 个）

商品名	上市许可持有人	上市时间	类型
赫赛汀（Herceptin）	Roche Pharma (Schweiz) AG	2002/9/22	原研药
汉曲优	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2020/8/12	类似药

[3]Shepard HM. Biomarker-Driven Drug Discovery in Cancer-Trastuzumab Development: 2019 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. JAMA. 2019 Oct 1;322(13):1249-1250.

目前，CDE 在审的曲妥珠单抗生物类似药共 3 个（表 1-19），分别由正大天晴药业集团、海正生物制药有限公司、安徽安科生物工程（集团）股份有限公司提交申请。

表 1-19 曲妥珠单抗注射液上市注册申请情况（3 个）

药品名称	注册分类	企业名称	审评承办日期
注射用曲妥珠单抗	3.3	正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司	2022/2/17
	3.3	海正生物制药有限公司	2022/1/14
	3.3	安徽安科生物工程（集团）股份有限公司	2021/8/5

数据来源：国家药品监督管理局药品审评中心，数据截至 2022 年 8 月 20 日，下同

此外，包括华兰基因工程有限公司、嘉和生物药业有限公司等 5 家公司正在开展该品种的 III 期临床试验（表 1-20）。

表 1-20 我国曲妥珠单抗品种在研情况（5 个）

通用名	在研厂家数量	在研厂家	研发状态
注射用曲妥珠单抗	5	齐鲁制药有限公司	III 期
		上海艾迈医疗科技有限公司	III 期
		上海生物制品研究所有限责任公司	III 期
		华兰基因工程有限公司	III 期
		嘉和生物药业有限公司	III 期

（二）适应症分布

1、国内适应症分布

曲妥珠单抗生物类似药汉曲优及原研药赫赛汀适应症完全相同，不存在差异，均可用于治疗乳腺癌及转移性胃癌（表 1-21）。

表 1-21 贝伐珠单抗注射液适应症分布

商品名	生产企业	中国获批适应症	
		数量	详细情况
赫赛汀	上海罗氏制药有限公司	3	1、转移性乳腺癌 2、早期乳腺癌 3、转移性胃癌
汉曲优	上海复宏汉霖生物制药有限公司		

2、国外适应症分布

截至 2022 年 8 月，赫赛汀在 EMA 和 FDA 获批适应症完全相同，且与国内获批适应症一致（表 1-22）。

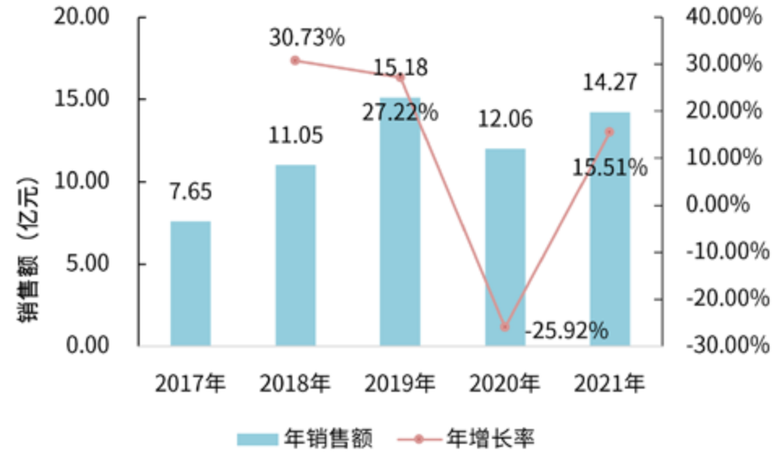
表 1-22 赫赛汀国外适应症分布

美国 FDA（2 个）	欧盟 EMA（2 个）
1、胃癌 2、乳腺癌	1、胃癌 2、乳腺癌

（三）市场份额

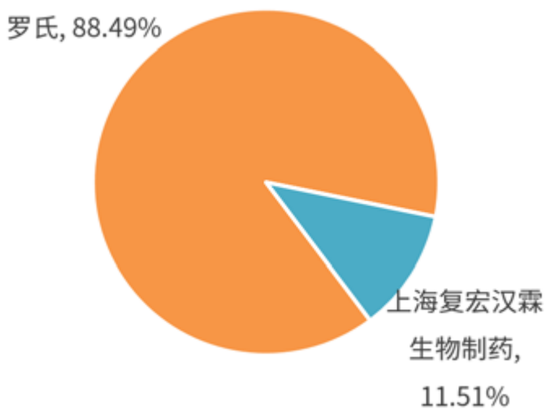
2021 年曲妥珠单抗重点城市销售额达 14 亿元，占当年我国单抗药物销售总额的 13.7%。2017 年至 2019 年，曲妥珠单抗销售额增速高于 25%，2020 年销售额下跌近 26%，2021 年有所回升但与 2019 年峰值水平仍有近 1 亿元差距（图 1-8）。

图 1-8 2017-2021 年曲妥珠单抗重点城市销售额（亿元）



2021 年，根据米内网重点城市的公立医院数据，赫赛汀销售额 12.6 亿元，位居第一，占比 88.49%。唯一的生物类似药汉曲优销售额 1.6 亿元，占比 11.51%（图 1-9）。

图 1-9 2021 年曲妥珠单抗市场格局



六、英夫利西单抗

（一）品种上市情况

英夫利西单抗的原研药为杨森的类克（Remicade），2007 年在我国获批上市。截至 2022 年 4 月，英夫利西单抗共有 3 种生物类似药在我国上市（表 1-23）。最早上市类似药为泰州迈博太科药业有限公司的类停，2021 年 7 月获批。海正生物制药有限公司和玉溪嘉和生物技术有限公司的英夫利西单抗分别于 2021 年 9 月、2022 年 2 月获批上市。

表 1-23 英夫利西单抗上市情况（4 个）

商品名	上市许可持有人	上市时间	类型
类克（Remicade）	Janssen Biologics B.V.	2007/6/16	原研药
类停	泰州迈博太科药业有限公司	2021/7/12	类似药
安佰特	海正生物制药有限公司	2021/9/24	类似药
佳佑健	玉溪嘉和生物技术有限公司	2022/2/23	类似药

截至 2022 年 8 月 20 日，没有正在申请上市的英夫利西单抗生物类似药，且开展英夫利西单抗临床研究的厂家相对较少，仅 2 家，均为 III 期临床阶段（表 1-24）。

表 1-24 我国英夫利西单抗在研情况（2 个）

通用名	在研厂家数量	在研厂家	研发状态
注射用英夫利西单抗	2	CELLTRION, Inc.、精鼎医药研究开发（上海）有限公司	III 期
		上海百迈博制药有限公司、上海张江生物技术有限公司	III 期

（二）适应症分布

1、国内适应症分布

截至 2022 年 4 月，原研药类克在华获批 6 个适应症，分别是类风湿关节炎、成人及 6 岁以上儿童克罗恩病、瘘管性克罗恩病、强直性脊柱炎、银屑病、成人溃疡性结肠炎，主要作用于皮肤疾病、肌肉骨骼系统或结缔组织疾病、消化系统疾病等多个领域。目前，我国英夫利西生物类似药与原研药获批适应症一致（表 1-25）。

表 1-25 注射用英夫利西单抗适应症分布

商品名	生产企业	中国获批适应症	
		数量	详细情况
类克	Janssen Biologics B.V.	6	1、类风湿关节炎 2、成人及 6 岁以上儿童克罗恩病 3、瘘管性克罗恩病 4、强直性脊柱炎 5、银屑病 6、成人溃疡性结肠炎
安佰特	海生生物制药有限公司		
佳佑健	玉溪嘉和生物技术有限公司		
类停	泰州迈博太科药业有限公司		

2、国外适应症分布

截至 2022 年 8 月，类克在美国获批 8 个适应症，在欧盟获批 6 个适应症（表 1-26）。各国获批适应症基本相同，对儿童及青少年用药表述略有不同，欧盟规定只有当其他药物和治疗手段无效或不可使用时，才可使用类克治疗儿童克罗恩病和儿童溃疡性结肠炎。FDA 则批准类克用于常规治疗反应不足的儿童克罗恩病和儿童溃疡性结肠炎。与之相比，在我国并未获批类克用于儿童溃疡性结肠炎。

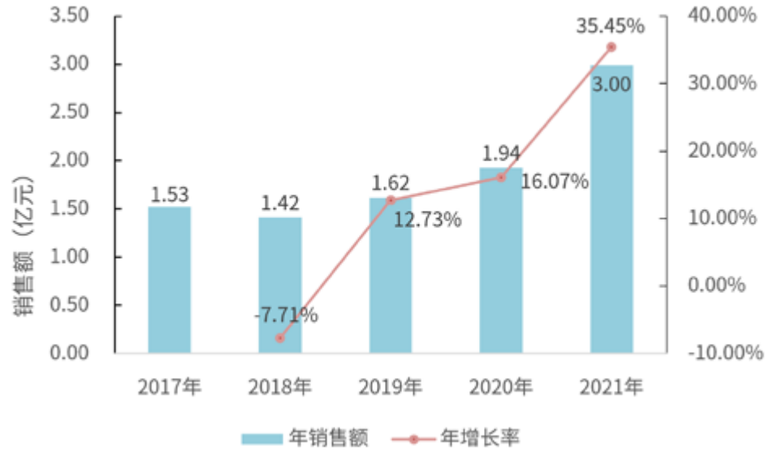
表 1-26 类克国外适应症分布

美国 FDA（8 个）	欧盟 EMA（6 个）
1、克罗恩病 2、儿童克罗恩病 3、溃疡性结肠炎 4、儿童溃疡性结肠炎 5、类风湿性关节炎 6、强直性脊柱炎 7、银屑病关节炎 8、斑块状银屑病	1、类风湿性关节炎 2、克罗恩病 3、溃疡性结肠炎 4、强直性脊柱炎 5、银屑病关节炎 6、银屑病 （6 至 17 岁患有重度活动性克罗恩病或重度活动性溃疡性结肠炎的患者，当不能使用其他药物或其他药物无效时，也可使用本药）

（三）市场份额

2021 年英夫利西单抗重点城市销售额达 3 亿元，占当年我国单抗药物销售总额的 2.9%。自 2019 年起，英夫利西单抗销售额连续三年增速高于 10%，2021 年增长率高达 35%，销售额接近 3 亿元（图 1-10）。这与 2019 年、2020 年、2021 年英夫利西三次通过谈判进入医保目录带来的市场放量有关。

图 1-10 2017-2021 年英夫利西单抗重点城市销售额（亿元）



2021 年，根据米内网重点城市的公立医院数据，英夫利西单抗仍以西安杨森的类克为主，占据几乎全部市场。海正生物制药和泰州迈博太科药业的产品于 2021 年下半年获批上市，当年仅分别获得 2 万元、1 万元销售额。

七、本章小结

我国单抗药物正处于高速发展的阶段，国内医药企业大力推进单抗药物创新药及其类似药的研发，更好地满足患者临床用药的可及性。我国单抗药物市场目前竞争尚不充分，发展潜力大，探索合理的价格发现机制有其必要性。同时，单抗药物多适应症情况及适应症不一致情况普遍，为价格发现机制的探索带来挑战。

（一）我国单抗药物上市品种多样，但生物类似药上市品种较少

单抗药物是生物药市场的重要细分领域和研发热点，2021 年其市场份额占生物药市场高达 42%。我国单抗药物近年来呈现原研药品种多样，类似药蓬勃发展的特点。截至 2022 年 4 月 30 日，我国已上市单抗品种多达 66 种，主要覆盖肿瘤、免疫系统等治疗领域。

生物类似药方面，共有阿达木单抗、贝伐珠单抗、英夫利西单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗 5 种单抗药物有生物类似药在我国上市。利妥昔单抗是我国首个获批进口的单抗药物，同时也是我国首个有生物类似药上市的单抗药物。目前在我国利妥昔单抗有 2 个生物类似药获批上市，阿达木单抗有 6 个生物类似药获批上市，贝伐珠单抗有 8 个生物类似药获批上市，曲妥珠单抗仅有上海复宏汉霖生物制药有限公司的汉曲优 1 个生物类似药获批上市，英夫利西单抗有 3 种生物类似药获批上市。

（二）单抗药物多适应症现象普遍，同一通用名药物适应症存在差异

我国已上市单抗药物适应症分布较广，多适应症现象普遍。我国已上市单抗药物涉及肿瘤、皮肤疾病、免疫系统等 12 类疾病分类，肿瘤领域单抗药品数量最多，占已上市单抗药物 50%。

1/3 左右生物药有多个适应症，由于单抗药物生物类似药适应症不能自动外推，同一通用名单抗药物获批适应症不一致的现象普遍。在我国已获批的 5 种有生物类似药的单抗药物中，仅曲妥珠单抗、英夫利西单抗原研药与类似药适应症完全相同。阿达木单抗 6 个生物类似药中仅 3 个类似药适应症与原研药完全相同，贝伐珠单抗 8 个生物类似药中仅 3 个与原研药适应症完全相同，其余商品名药品均缺少原研药的部分适应症；利妥昔单抗生物类似药汉利康在原研药适应症的基础上增加“类风湿关节炎”。

此外，与国外单抗药物获批适应症相比，我国部分单抗药物原研药仍有增加适应症的可能，如英夫利西单抗儿童溃疡性结肠炎未在我国获批。同通用名单抗药物适应症不同在临床使用中可能引发超说明书用药等情况，尤其是儿童适应症的超说明书用药需极其谨慎，给替代管理带来一定困难，是生物药价格形成的关键因素之一。

（三）单抗药物市场增长迅速，类似药市场尚处培育阶段

近些年单抗药物市场份额快速增长，在生物药行业占据重要的市场地位。自 2017 年起，单抗药物每年保持 20% 以上的增长率，2021 年重点城市公立医院销售额达 104.18 亿元，呈现出良好的发展态势。

但我国单抗药物市场仍以原研药为主，类似药尚处于市场培育阶段。5 种已有生物类似药的单抗药物中，2021 年仅有贝伐珠单抗原研药市场占比低于类似药，为 37.28%；利妥昔单抗原研药市场份额为 61.42%、阿达木单抗为 65.88%、曲妥珠单抗和英夫利西单抗原研药占比均超过 85%。此外，国家药品监督管理局在审的生物类似药数量也较少，与之相比更多企业生物类似药研发正在临床试验阶段，类似药市场仍有很大增长空间。

第二章：单抗药物临床替代管理要求

单抗药物的临床替代管理是影响其价格形成的关键因素之一。生物类似药的临床替代是指由处方医生决定将一种药物转换为另一种治疗用途相同的药物。广东联盟集采中，利妥昔单抗首次作为单抗药物被纳入集采，其生物类似药达伯华成功以低价中选，原研药获得备选资格。集采后中选生物类似药会获得较大比例的合同量，对备选原研药和未中选生物类似药可能产生“替代效应”，在临床发生替代行为。生物类似药与原研药结构存在差异，且具有免疫原性，单抗药物临床替代存在风险。

在实践中，许多因素推动或者限制了生物类似药的临床替代行为，由于我国目前缺乏对于生物类似药替代的统一规定，目前主要根据患者的经济负担状况，结合医生本人的临床经验决定是否进行替代。此外，患者对生物类似药的认知程度、患者对原研品牌依赖度以及部分地区生物类似药的可及性也不同程度影响了生物类似药的临床替代。

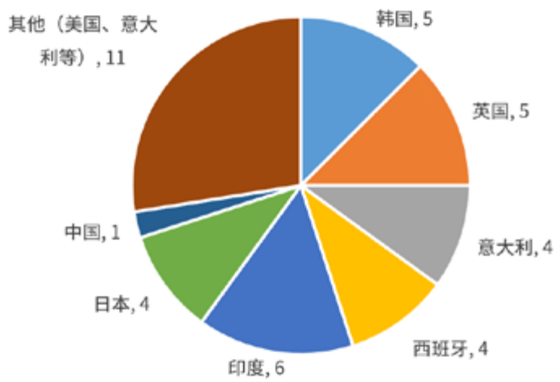
因此，本章详细梳理目前国内外生物类似药真实世界研究临床使用情况，厘清各国生物类似药替代观点、临床替代处方要求、临床替代用药管理及监测，为后续我国单抗药物集采规则的制定提出建议，奠定理论基础。

一、生物类似药真实世界研究临床使用情况

生物类似药陆续上市以来，临床认知程度逐渐提升，对其临床疗效与安全性的研究也相应增多。本研究以“Real World”、“Biosimilar”、“生物类似药”、“替代”为关键词在PubMed、Web of Science、知网等数据库进行全文检索，筛选单抗药物及其生物类似药的真实世界研究相关文献，剔除与生物类似药安全性、有效性无关的文献以及所有临床研究阶段（I、II、III 期）的文献，最终得到 39 篇英文文献以及 1 篇中文文献。

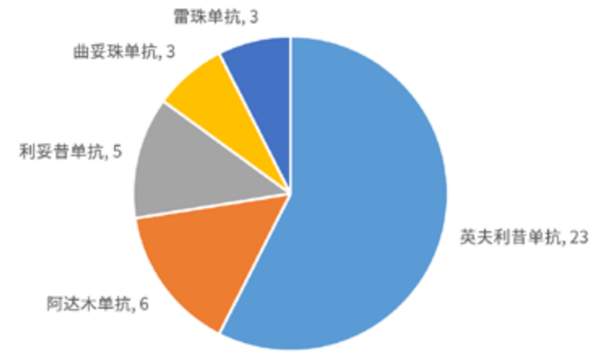
2017 年至今，在国内外共 40 篇涉及生物类似药替代的真实世界研究文献中，涉及韩国、英国、意大利西班牙等 17 个国家或地区，其中印度、韩国、英国发表的文献较多，总体而言，对生物类似药临床替代开展真实世界研究的国家比较少且较为分散（图 2-1）。

图 2-1 真实世界研究文献发表国家分布



在 40 篇国内外研究生物类似药替代的真实世界研究文献中，共涉及英夫利西单抗、利妥昔单抗、阿达木单抗、曲妥珠单抗、雷珠单抗 5 个品种，其中研究英夫利西单抗的文献有 23 篇，占 58%，其次是阿达木单抗，有 6 篇相关文献，利妥昔单抗有 5 篇文献研究，雷珠单抗和曲妥珠单抗有 3 篇文献（图 2-2）。

图 2-2 真实世界研究单抗品种分布



总体而言，目前学界对于生物类似药的真实世界研究均表明生物类似药的疗效、安全性与原研药相比没有显著差异或未观察到新的安全问题，但部分文献提到了生物类似药不良事件发生率增加的情况（表 2-1）。且现有研究周期较短，缺乏对于患者的长期随访观察和记录，循证证据不够充分，所以目前生物类似药临床替代决策主要依靠临床医生基于其临床经验、患者实际临床情况和经济负担等因素作出。因此，有必要对各国专家对生物类似药替代的态度及用药监测要求进行梳理研究，为单抗药物集采规则的制定提供参考。

表 2-1 真实世界研究发现的生物类似药安全性问题

文献名	期刊名	发表时间	单抗药物	研究结论
Real World Data on the Utilization Pattern and Safety Profile of Infliximab Originator Versus Biosimilars in Italy: A Multiregional Study [4]	Bio Drugs	2018.10.20	英夫利西单抗	英夫利西单抗生物类似药在输液反应中被报告为可疑药物的可能性增加
Outcomes Following a Mandatory Nonmedical Switch From Adalimumab Originator to Adalimumab Biosimilars in Patients With Psoriasis [5]	JAMA Dermatol	2021.4.7	阿达木单抗	改用阿达木单抗生物类似药可能会导致更多的皮肤病不良事件
Exploring the Reasons Behind the Substantial Discontinuation Rate Among Patients Taking CT-P13 in a Large Tertiary Hospital in Western Switzerland: A Retrospective Cohort Study Using Routinely Collected Medical Data [6]	Drugs - Real World Outcomes	2022.5.19	英夫利西单抗	缺乏疗效、继发性失应答和不良事件是生物类似药停用的三个主要原因

[4]Scavone, C., Sessa, M., Clementi, E. et al. Real World Data on the Utilization Pattern and Safety Profile of Infliximab Originator Versus Biosimilars in Italy: A Multiregional Study. BioDrugs 32, 607–617 (2018). https://doi.org/10.1007/s40259-018-0313-2

[5]Loft N, Egeberg A, Rasmussen MK, et al. Outcomes Following a Mandatory Nonmedical Switch From Adalimumab Originator to Adalimumab Biosimilars in Patients With Psoriasis. JAMA Dermatol. 2021;157(6):676–683. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0221

[6]Krstic, M., Devaud, JC., Marti, J. et al. Exploring the Reasons Behind the Substantial Discontinuation Rate Among Patients Taking CT-P13 in a Large Tertiary Hospital in Western Switzerland: A Retrospective Cohort Study Using Routinely Collected Medical Data. Drugs - Real World Outcomes 9, 425–436 (2022). https://doi.org/10.1007/s40801-022-00299-2

二、美国生物类似药临床替代指南及专家共识

在美国，若生物类似药在已进行的生物类似药研究基础上，进一步被证明患者使用该产品后能得到与参照药相同的临床结果时，该生物类似药被批准为可互换生物药（Interchangeability）。美国支持医生使用生物类似药或可互换生物药替换原研药治疗，不允许药房层面替代生物类似药，可互换生物药的药房替代由各州法律决定。

可互换生物药是已被证明符合 PHS 法案第 351(k)(4) 条所述标准的生物类似药，前提是依照 FDA 的临床试验要求获批上市后，仍需进行真实世界研究，且获得与参照药相同的实验结果后，才被允许没有临床医生的介入下，药师可以替代原研药。

（一）指南发布情况

全球第一个生物类似药是名为 Omnitrope 的生长激素，最初于 1988 年在欧洲联盟（European Union，EU）授权[7]。美国皮肤病学会于 1992 年发布《通用治疗和生物类似药替代立场声明》表明其对生物类似药替代的立场，并进行多次修订，最终修订是 2013 年 8 月。2009 年，美国第一部对生物类似药监管和诉讼的法案《生物制品价格竞争和创新法案》（BPCIA）通过。在 BPCIA 通过 5 年之后，2015 年 3 月，美国第一个生物类似药山德士的重组人粒细胞集落刺激因子（商品名：非格司亭）获得 FDA 批准。随后美国临床肿瘤学会、美国胃肠协会和美国风湿病协会发布了多个生物类似药相关指南，向患者、医生和药师提供了有关生物类似药安全性和有效性的教育与指导。

本研究纳入在中国已上市的单抗类生物类似药及其原研药物对应的最新版临床应用专家共识和指南，包括生物类似药替代立场声明、用药监测指南等（表 2-2）。政府部门发布的研发和审评技术指南、未提及生物药和生物类似药临床替代、用药监测相关内容的专家共识和指南不纳入研究。

表 2-2 美国不同专业协会对生物类似药替代的立场声明

协会名称	时间	指南
美国皮肤病学协会（AAD）	1992.03 发布，2013.08 修订	《通用治疗和生物类似药替代立场声明》[8]
美国胃肠协会（AGA）	2017.08 发布	《炎症性肠病的治疗药物监测》[9]
美国临床肿瘤学会（ASCO）	2018.02 发布	《美国临床肿瘤学会声明：肿瘤学中的生物类似药》[10]
美国风湿病协会（ACR）	2019.05 发布	《关于治疗替代的立场声明》[11]
	2021.06 发布	《2021 年类风湿关节炎治疗指南》[12]

[7] Fadi Farhat, Alfredo Torres, Wungki Park, Gilberto de Lima Lopes, Raja Mudad, Chukwuemeka Ikpeazu, Simon Abi Aad, The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution—A Narrative Review, The Oncologist, Volume 23, Issue 3, March 2018, Pages 346–352 ,https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0126

[8] https://server.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PSGeneric%20Therapeutic%20and%20% 20Biosimilar%20 Substitution.pdf?

[9] https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)35963-2/fulltext

[10] https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/ documents/2013_biosimilars_ Statement.pdf

[11] https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Therapeutic%20Substitution.pdf

[12] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24596

（二）《通用治疗和生物类似药替代立场声明》（美国皮肤病学协会，AAD）

1988 年 EU 授权全球首个生物类似药，此时美国建立生物制品评估和研究中心（CBER）负责监督过敏原提取物、血浆、疫苗等药品；由药品评估和研究中心（CDER）监督细胞因子、生长因子、单抗等药品；还没有生物类似药监管的法案。1992 年，美国皮肤病学协会为保障患者用药安全，制定并发布《通用治疗和生物类似药替代立场声明》，并于 2007 年、2012 年、2013 年进行修订。

根据声明，美国皮肤病学协会从保障患者安全的角度出发，不支持生物类似药替代使用。如果必须替代生物类似药应具有唯一的非专利名称，即生物类似药的国际通用名在原研产品后加 4 个字母的后缀，以避免混淆，使提供者能够在患者的永久记录中准确跟踪治疗效果，并允许收集所有不良事件信息，且该生物类似药已被 FDA 认定为可互换。此外，处方医生应明确允许药师使用生物类似药替代，必须在销售点告知和教育患者有关生物类似药替代的信息，药师在配药时以书面或者电子通讯方式通知处方医生。

（三）《炎症性肠病的治疗药物监测》（美国胃肠协会，AGA）

2017 年 AGA 对炎症性肠病（IBD）治疗药物监测（TDM）制定《炎症性肠病的治疗药物监测》，该指南提供了统一的抗肿瘤坏死因子（anti-TNF）药物和嘌呤类药物监测方案，同时也涉及巯基嘌呤药物使用前硫代嘌呤甲基转移酶（Thiopurine S-Methyltransferase, TPMT）的遗传学和酶活性检测。该指南共 5 条推荐，其中有两条建议涉及 anti-TNF 药物。AGA 在一定条件下支持转换其它机制相同或机制不同的生物药，对于接受 anti-TNF 药物治疗的成人活动期 IBD，AGA 建议进行被动的治疗药物监测，对于接受 anti-TNF 治疗的成年缓解期 IBD 患者，AGA 无法对常规主动治疗药物监测给出任何推荐。

1、临床替代观点

根据指南，AGA 建议，治疗刚开始应该只检测单抗药物的药物谷浓度，**如果检测不到药物浓度（浓度极低或浓度为 0），药物抗药抗体 (Anti-drug Antibody, ADA) 滴度高，患者应考虑转换其它相同或作用机制不同药物。**尽管最终仍有部分患者会转化其它药物治疗，但通常在决定转换其它药物之前，应尝试提高剂量或缩短间隔的强化治疗。

2、接受 anti-TNF 治疗的活动期成人 IBD 患者监测

对于接受 anti-TNF 药物治疗的成人活动期 IBD，AGA 建议通过被动 TDM 来指导治疗选择。该条建议是有条件的推荐，基于非常低治疗的证据得出。

根据目前可获得的证据，AGA 倾向于谷浓度≥ 2.0-3.8 ug/ml 作为英夫利西单抗（IFX）推荐浓度，≥ 4.5-4.9 ug/ml 作为阿达木单抗推荐浓度。现有最好的证据并没有明确检测谷浓度的最佳时机，专家委员会推荐在尽可能选择在下次输注 IFX 或阿达木单抗之前检测浓度（例如输注前 24 小时之内）。当检测到 ADA 出现，目前还不确定 ADA 水平的临床意义。低滴度的 ADA 可能是短暂一过性的，并不会影响抗体浓度。诱导期未达到最佳 anti-TNF 疗效的患者，通过 TDM 进行治疗的转换还是经验性提高剂量，哪一个策略更好还没有定论。在诱导治疗期，除非怀疑患者属于免疫相关药代动力学原因导致的治疗失败，否则对应答不充分的患者经验性提高剂量可能是合理的。

指南建议维持治疗期 IFX 目标谷浓度为≥ 5ug/ml，阿达木单抗≥ 7.5ug/ml，赛妥珠单抗≥ 20 ug/ml。维持期 anti-TNF 治疗继发失效的患者，如果药物谷浓度低于这个阈值，提高剂量可能收益更大；如果药物谷浓度高于这个阈值，转换治疗可能更好。对于无临床症状但内镜下炎症持续，或存在肛周病变的患者，被动 TDM 的目标谷浓度应该更高，这种情况更倾向于先提高药物剂量，再考虑转换治疗。

3、接受 anti-TNF 治疗的缓解期成人 IBD 患者监测

在接受 anti-TNF 治疗的成年缓解期 IBD 患者中，对于常规主动治疗药物监测，AGA 无法给出任何推荐。主动 TDM 检测很可能导致正处在缓解期的患者接受过早的、不合理的治疗转换。

（四）《美国临床肿瘤学会声明：肿瘤学中的生物类似药》（美国临床肿瘤学会，ASCO）

随着许多生物类似药逐渐进入市场，其在肿瘤学中的应用将在未来癌症患者的护理中发挥重要作用。ASCO 致力于向肿瘤学界提供有关在癌症环境中使用生物类似药的教育和指导; 因此，ASCO 于 2018 年 2 月制定了《美国临床肿瘤学会声明：肿瘤学中的生物类似药》，提出了 10 项声明，包括临床试验、FDA 信息公开、替代、上市后监管、专利数据排他性等内容，其中 1 项声明提及生物类似药替代。

根据声明，在临床试验、FDA 信息公开、替代、上市后监管、专利数据排他性等循证数据充分的前提下，ASCO 认为**不应限制医生在“生物类似药”产品中的选择或要求医生替换被指定为“可互换”的产品**。在任何情况下，医生都应根据实践经验和患者个体特征决定应开具哪类生物药产品。

（五）《关于治疗替代的立场声明》（美国风湿病协会，ACR）

2019 年 5 月，ACR 发布《关于治疗替代的立场声明》，主要分发给 ACR 会员、制药委员会代表、专业药师协会、医学审查组织（如 AMCRA）、医疗保险公司、州保险专员以及其他相关方。该声明表示，ACR **反对药房层面的抗风湿生物药替代，仅允许处方医生进行替代**。

ACR 认为生物药是在活细胞中产生的高度复杂的药物，每种生物药都具有独特的特性以及不同的安全性和有效性特征。由于其复杂性和生产过程中的不可预测性，生物类似药和原研药的安全性和有效性有着显著差异。若是允许药房层面进行替代可能会带来疾病发作、器官损伤和药物不良反应等重大风险。相对而言，处方医生具有临床经验和专业的疾病知识，并且可以访问相关患者特定数据，最有能力根据个体患者疾病特征及并发症等因素，对生物药之间的替代做出正确决策，因此，生物药的替代决定只能由处方医生做出。

（六）《2021 年类风湿关节炎治疗指南》（美国风湿病协会，ACR）

2021 年 6 月，ACR 发布了《2021 年类风湿关节炎治疗指南》，旨在作为支持临床医生和患者决策的工具。该指南介绍了类风湿关节炎领域改善病情抗风湿药的使用，包括传统合成抗风湿药、生物类抗风湿药和小分子靶向合成抗风湿药，糖皮质激素的使用，以及某些特殊人群（如患有肝病、心力衰竭、淋巴组织增生疾病、严重感染及乙肝等疾病的患者）的药物使用建议。指南共形成 14 条总体原则和 44 条具体推荐建议（7 条强烈推荐和 37 条有条件推荐）。

1、临床替代观点

根据指南，ACR 认为生物类似药等同于 FDA 批准的原研生物药。同时，**对于使用生物药但没有达到治疗目标的患者，ACR 有条件地推荐转换到不同种类的生物药，而不是转换到同一种类的生物药**。该建议基于非常低质量的证据得出，且是有条件的，因为患者和医生的选择生物药替代的偏好可能会根据以前使用特定药物的经验而有所不同。

2、特殊群体临床用药

ACR 对心力衰竭、淋巴组织增生疾病、乙肝、无感染的持续性低丙种球蛋白血症、非结核分枝杆菌肺病，以及存在严重感染病史的类风湿关节炎患者等特殊人群使用生物类抗风湿药提出了以下建议（表 2-3）。

表 2-3 特定患者群体的治疗建议

推荐建议		证据水平
心力衰竭	传统药应答不佳，合并III / IV级心力衰竭的患者， 有条件地推荐加用非 TNF 抑制剂的生物药或小分子靶向药，而非 TNF 抑制剂	很低
	使用 TNF 抑制剂后发生心力衰竭的患者， 有条件地推荐换用其他生物药或小分子靶向药	很低
淋巴组织增生疾病	中至高疾病活动度患者，存在淋巴组织增生病史时， 有条件地推荐使用利妥昔单抗	很低
乙肝	使用利妥昔单抗、乙肝核心抗体阳性（表面抗原阳 / 阴性）患者， 强烈推荐进行预防性抗病毒治疗，而非仅密切监测	很低
	接受生物药或小分子靶向药治疗、乙肝核心抗体和表面抗原均为阳性的患者， 强烈推荐进行预防性抗病毒治疗，而非仅密切监测	很低
	接受除利妥昔单抗外的生物药或小分子靶向药治疗、 乙肝核心抗体阳性而表面抗体阴性的患者，有条件地推荐且密切监测疾病活动	很低
无感染的持续性低丙种球蛋白血症	患无感染的持续性低丙种球蛋白血症、市县达标治疗者， 有条件地推荐继续使用利妥昔单抗，而不是换用其他生物药或小分子靶向药	很低
存在严重感染	过去 12 个月内有严重感染且接受传统药单药治疗、中至高疾病活动度的患者， 有条件地推荐联用其他传统药，而非连用生物药或小分子靶向药	很低
非结核分枝杆菌肺病	已接受传统药单药治疗、中至高疾病活动度、并发非结核分枝杆菌肺病的患者， 有条件地推荐联用其他传统药，而非连用生物药或小分子靶向药	很低

三、欧洲生物类似药临床替代指南及专家共识

在欧洲，互换性是指一种药物可以替换为另一种预期具有相同临床效果的药物。这可能意味着用生物类似药替代原研药（反之亦然）或用一种生物类似药替代另一种生物类似药。转换指的是医生决定将一种药物换成另一种具有相同治疗目的的药物。替代指在药房层面，不征询医生的意见而配制另一种同等和可互换药物的做法[13]。在对生物类似药的评估中，EMA 没有提供与原研药互换性的建议，将这一责任委托给各个成员国。

[13] https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-informationguidehealthcare-professionals_en.pdf

（一）指南发布情况

2006 年欧盟在全球率先提出“生物类似药”的概念及相关技术要求。2013 年，EMA 批准了两种英夫利西单抗的生物类似药，广泛用于包括肿瘤学在内多个疾病领域的患者 。随后欧洲肿瘤内科学会、欧洲克罗恩病和结肠炎组织、欧洲儿科胃肠病学肝病学和营养学会等多个医药相关协会相继发布单抗类生物类似药替代的立场声明及指南，用以指导单抗类生物类似药用药。

本研究纳入在中国已上市的单抗类生物类似药及其原研药物对应的最新版临床应用专家共识和指南，包括生物类似药替代立场声明、用药监测指南等（表 2-4）。政府部门发布的研发和审评技术指南、未提及生物药和生物类似药临床替代、用药监测相关内容的专家共识和指南不纳入研究。

表 2-4 不同专业协会对生物类似药替代的立场声明

协会名称	时间	指南
欧洲肿瘤内科学会（ESMO）	2016.12 发布	《生物类似药：欧洲肿瘤医学学会的立场文件，特别是关于肿瘤学处方者》[14]
欧洲克罗恩病和结肠炎组织（ECCO）	2016.12 发布	《ECCO 关于使用生物类似药治疗炎症性肠病的立场声明》[15]
欧洲抗风湿病联盟（EULAR）	2018.08 发布	《生物类似药：立场声明》[16]
	2020.05 发布	《银屑病关节炎的药物治疗（2019）》[17]
欧洲儿科胃肠病学肝病学和营养学会（ESPGAN）	2019.01 发布	《生物类似药在儿科炎症性肠病中的应用：ESPGHAN 儿科炎性肠疾病波尔图小组的最新立场声明》[18]
英国胃肠病学会（BSG）	2019.09 发布	《英国胃肠病学协会关于成人炎症性肠病管理的共识指南》[19]
英国皮肤科医师协会（BAD）	2020.03 发布	《英国皮肤科医师协会银屑病生物制剂治疗指南》[20]
欧洲药品协会（Medicines for Europe）	2020.09 发布	《生物类似药企业对生物类似药替代的立场》[21]

（二）《生物类似药：欧洲肿瘤医学学会的立场文件，特别是关于肿瘤学处方者》（欧洲肿瘤内科学会，ESMO）

截至 2016 年 EMA 已批准了 23 种生物类似药，预计 2020 年大多数单抗原研药将失去专利，肿瘤学领域将面临很多变化。生物类似药的上市给医患带来更多选择，同时也给各利益相关方带来新的挑战：医生、药师、护士、患者、报销机构和制造商。为了确保患者得到最安全、有效的治疗，包括医生和患者在内的所有关键参与者都需要了解生物类似药的复杂性，并做出符合患者利益的决定。因此，ESMO 于 2016 年 12 月发布《生物类似药：欧洲肿瘤医学学会的立场文件，特别是关于肿瘤学处方者》，探讨肿瘤学领域相关的生物类似药问题，包括生物类似药定义、与仿制药的区别、Biobetters（后续药物）、标签、外推适应症、互换性、转换和自动替代、临床标准、医生和药师的责任、对财政负担的影响以及欧盟、欧洲和世界其他地区的现状。

[14]https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702920325011
[15]https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw198
[16]https://www.eular.org/myUploadData/files/biosimilars_paper_updated_2018_09_14_dw.pdf
[17]https://ard.bmj.com/content/79/6/700.1
[18]https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2019/01000/Use_of_Biosimilars_in_Pediatric_Inflammatory_Bowel.26.aspx
[19]https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562236/
[20]https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19039
[21]https://medicinesforeurope.com/docs/2020-biologic%20pharma%20substitution-position-FINAL.pdf

1、临床替代观点

根据该声明，ESMO 认为在生物类似药领域应避免自动替代，**只有在医生对产品有充分的了解，且向患者充分告知情况，护士密切监测变化并跟踪所有不良事件的情况下，才应允许生物类似药互换和转换**。药师不应在医生和患者不知情同意的情况下自动转换生物类似药。

2、临床替代用药管理

在替代之前，ESMO 认为医生必须知道生物类似药是否能替代，以及何时替代（从原研药到生物类似药，从生物类似药到原研药或生物类似药到生物类似药）。替代或转换的决定应由医生在充分掌握产品的所有事实信息后做出，随后通知患者并始终与护理团队密切合作进行患者监测。这将利于医生及其同事将不良事件追踪到确切的产品。此外，一旦生物类似药上市，还需持续监测以确保其安全性和有效性。鉴于某些副作用仅在长期暴露于生物类似药和 / 或大量患者接受某种药物治疗后才能看到，因此额外的药物警戒和 IV 期研究至关重要。

（三）《ECCO 关于使用生物类似药治疗炎症性肠病的立场声明》（欧洲克罗恩病和结肠炎组织）

2013 年 EMA 批准了两种英夫利西单抗的生物类似药后，ECCO 对生物类似药的使用提出了一些警告。然而，在同一时期对 ECCO 成员进行的一项网络调查发现，ECCO 成员对生物类似药的特征和用途的了解不足变得明显。因此，2016 年 ECCO 工作组进行了文献检索，并作出相关发言，以总结其共同立场并于 2016 年 10 月 15 日在维也纳举行了共识会议。在这篇声明中 ECCO 在介绍 EMA 对生物类似药的监管流程、外推、互换性和替代、免疫原性后，表明其对生物类似药的态度，最后对临床实践中与患者的沟通提出了建议。

1、临床替代观点

根据声明，ECCO 认为在 IBD **患者中从原研药转换到生物类似药是可以接受的**，但是对于生物类似药之间的反向转换、多重转换和交叉转换，目前缺乏科学和临床证据。**药房自动替代是不合适的，所有的改变都应该在处方医生完全同意和监督下进行**。从免疫学角度来看，抗体通常可以在 2-3 次治疗中产生；因此，为了支持高水平的药物警戒，不建议在 6 个月内由于非医疗原因转换。

2、临床替代用药管理

ECCO 认为在替代过程中，医疗保健专业人员有责任确保向患者提供所有信息，以促进共同决策。从原研药转换到生物类似药应在医生、护士、药师和患者之间进行适当的讨论，解释转换的原因、好处和风险后进行，并根据国家建议进行。必须考虑患者的健康素养，以确保传达的信息处于正确的理解水平。在决定启动生物类似药转换时，应始终考虑患者的偏好。其中，IBD 护士应在沟通生物类似药转换的重要性和等效性方面发挥关键作用。

（四）《生物类似药：立场声明》（欧洲抗风湿病联盟，EULAR）

2015 年 11 月，EULAR 的关节炎 / 风湿病患者常务委员会（People with Arthritis/Rheumatism in Europe, PARE）在 RMD Open 上发表了一篇立场声明《生物类似药：患者需要考虑什么》之后，更多用于风湿病的生物类似药获得了 EMA 的批准，并进入多个欧洲国家的市场。关于生物类似药使用的新研究和数据，以及从患者组织，特别是从 PARE 组织收到的

反馈，表明有必要更新 EULAR 2015 年的立场文件。该立场声明对生物类似药定义、监管、外推、标签、监测、临床治疗、转换等内容提出 12 条声明。

1、临床替代观点

根据立场声明，关于从原研药转换为生物类似物，PARE 认为一次性的治疗转换在医学上可能是必要的。**医生也可以考虑出于降低各自国家卫生系统成本的成本原因，从原研药转换到生物类似药**。但不应仅仅为了降低成本而违背患者的决定将其从原研药转换到生物类似药，这种转换应建立在患者和医生共同决定的基础上进行。关于原研药和生物类似药的转换，即药房主导的替代，PARE 认为**原研药和生物类似药不应在药房中相互转换，医生应始终参与其中**。

对于生物类似药之间的转换，到目前为止，还没有开展从一种生物类似药到另一种生物类似药的治疗转换（交叉转换）的安全性和有效性研究。因此，PARE 认为只要没有相关研究存在，就**不建议在不同的生物类似药之间进行转换**。

此外，考虑到生物药的免疫原性，PARE 认为除非有研究数据，否则不应进行多种医学上不必要的治疗改变，如原研药与生物类似药之间的“重复转换”“反向转换”“多重转换”。

2、临床替代要求

关于生物类似药转换患者知情同意，如果患者已经接受生物药治疗，并考虑从原研药转换为生物类似物，必须考虑药物变更的有效性和安全性。转换时必须考虑到患者的个人情况，病人的安全必须是决定的第一优先事项。且必须告知患者，并同意基于共享的决策过程进行转换，转换应始终基于病人和医生之间的共同决定。

关于生物类似药的剂型，PARE 提到生物类似药的可用药物剂型可能与原研药不同，必须考虑到患者的情况和需求。在转换治疗方法之前，必须使患者熟悉不同的剂型，以避免用药错误。患者必须同意使用生物类似药。

3、临床用药监测

PARE 认为在获得上市许可后，必须强制对所有生物药的所有适应症进行密切监测，具体包括活性物质的名称、产品名称和批号，以便在早期发现不希望出现的副作用。特别是对于已通过外推法批准的生物类似药适应症，必须在获批后进行非常密切的监测，以便立即发现副作用。

（五）《银屑病关节炎的药物治疗（2019）》（欧洲抗风湿病联盟，EULAR）

EULAR 于 2011 年发布了银屑病关节炎（PsA）药物治疗推荐意见，并在 2015 年进行了更新，为临床医师的治疗选择提供了参考。随着 PsA 研究深入，PsA 的治疗药物迅猛发展，除传统合成抗风湿性药物外，还包括针对一些细胞因子的生物药以及靶向合成的小分子药。基于此，2019 年 EULAR 再次更新并完善了推荐意见，推荐意见主要涵盖了三方面内容：达标治疗、不同类型 PsA 的药物治疗及药物减量，共包括 6 大总体原则和 12 项推荐建议。其中，有 6 项建议涉及生物药，5 项为建议使用或停止生物药治疗的情况，1 项为生物药转换建议。

根据治疗指南，EULAR 将 PsA 非局部药物治疗流程分为四个阶段，第三阶段开始生物药治疗。**如果生物药未达标或产生副作用则可以改用不同的生物药，包括同一类药物的转换**。

此外，EULAR 建议一种生物药治疗失败可考虑换用相同或不同作用机制的生物 DMARDs 或靶向合成的小分子药，尤其是 JAK 抑制剂。但若再次治疗失败则建议更换其他作用机制的生物药或靶向合成的小分子药。

（六）《生物类似药在儿科炎症性肠病中的应用：ESPGHAN 儿科炎性肠疾病波尔图小组的最新立场声明》（欧洲儿科胃肠病学肝病学和营养学会，ESPGHAN）

2015 年，ESPGHAN IBD 波尔图小组发表了关于在儿科 IBD 中使用生物类似药的第一份立场文件。从那时起，为成人和儿童积累了更多的数据，证明生物类似药是原研药有效、安全的替代品。时隔 4 年，2019 年 1 月 ESPGHAN IBD 波尔图小组再次更新立场声明文件，总结目前关于生物类似药在儿科 IBD 中使用的证据以及从成人数据推断，包括功效、安全性（免疫原性）、转换、互换性、成本效益。

1、临床替代观点

根据立场声明，ESPGAN 不建议来回切换生物类似药，因为尚未对不同生物类似药进行正式的头对头比较；**不建议儿童在生物类似药和原研药之间的多次转换（>1 次转换），因为目前互换性数据有限，并且药物的可追溯性难以保障**。

2、临床替代用药管理

在获得进一步证据之前，ESPGAN 建议替代应在受控的情况下进行，应对结果进行明确的、有计划的前瞻性分析。医生应记录所有服用的生物药，包括原研药和生物类似药的商家、批号等记录。

3、临床替代用药监测

ADA 阳性的患者在理论上更可能发生不良反应，因此，ESPGAN 建议对于抗体持久呈阳性的患者，应谨慎转换到生物类似药，并在转换后测量药物浓度和抗体浓度水平。

（七）《英国胃肠病学协会关于成人炎症性肠病管理的共识指南》（英国胃肠病学会，BSG）

2019 年 9 月 BSG 发布《英国胃肠病学协会关于成人炎症性肠病管理的共识指南》，提出了 168 项关于溃疡性结肠炎和克罗恩病的药物治疗、非药物治疗和外科治疗以及最佳管理服务模式的循证建议和基于专家意见的建议，并对溃疡性结肠炎和克罗恩病采用免疫抑制治疗的适应症、启动和监测、营养干预、术前、围术期和术后管理、多学科团队的结构和功能以及初级和二级医疗保健提供了全面的最新指导。另外，提炼出 20 个临床管理研究重点及其重要性的客观评估情况，以期为未来研究提供参考。

1、临床替代观点

根据指南，BSG 建议将生物类似药英夫利西单抗用于开始治疗的 IBD 患者；**已经使用原研药英夫利西单抗的患者，如果反应稳定或缓解，可以改用生物类似药英夫利西单抗**。BSG 认为**自动替换是不合适的，所有治疗改变都应在处方医生的完全同意和监督下进行**。从原研药转换为生物类似药应由医生和患者在科学证据和国家建议的支持下，在个人基础上做出。

目前缺乏反向转换（从生物类似药到原研药）、多重转换和交叉转换的科学证据。对安全性、有效性和免疫原性的影响尚不清楚，除非主治医生确定对个别病人有具体需要，否则应避免这些做法。

2、临床替代处方要求

BSG 建议生物类似药应按商品名开药，以确保可追溯性，方便责任认定，并且应充分告知患者如何使用生物类似药。

3、临床替代用药管理

对于监测评价抗 TNF 治疗效果，BSG 认为初始抗 TNF 治疗失败（增加剂量、缩短剂量间隔、改用替代性抗肿瘤坏死因子或改用不同药物类别）的治疗方案，可根据临床情况和血清药物和抗药物抗体浓度的测量来确定。在存在高浓度抗体、低浓度药物水平时，需要进行转换，理想情况下在同一类药物中转向抗 TNF 治疗，特别是如果患者先前已证明自己在很长一段时间内具有抗 TNF 反应。对一种生物疗法形成抗体的个体可能更容易快速形成抗体，在这种情况下，将第二种生物药与免疫调节剂治疗相结合的阈值较低，可以降低未来抗体介导的丧失反应的风险。

此外，BSG 认为临床护士专家是 IBD 团队的重要组成部分，他们的角色可能包括提供具有成本效益的患者教育、疾病管理和治疗监测、患者支持、护理连续性、审计以及在疾病发作期间快速获得建议和审查。

（八）《英国皮肤科医师协会银屑病生物制剂治疗指南》（英国皮肤科医师协会，BAD）

随着生物药使用越来越多，以及更多品种生物药的问世，不断有新的循证医学证据产生，相应的指南也需要不断进行更新和完善。2020 年 3 月 18 日，BAD 更新银屑病生物制剂治疗指南，主要涵盖截止 2020 年英国获批的常见生物制剂种类、应用原则和方法（包括临床适应证、用法及用量和剂量调整、疗效衰减原因和对策、特殊人群的应用及禁忌证）等方面的介绍。

1、临床替代观点

根据指南，BAD 认为**针对生物药的疗效衰减，可换用其他生物药**，包括靶向分子相同、活性不同的生物药；生物药相互转换时，应以治疗目标为原则，对 ΔPASI ＜ 50% 或 ΔDLQI ＜ 4 分的患者，需及时调整治疗方案。在使用新的生物药治疗前，为安全起见，一般建议需 1 个月的药物洗脱期。

2、临床替代用药监测

在妊娠期及计划妊娠的人群选用生物药治疗时，需着重评估：选用的生物药对疾病进展程度的影响；既往怀孕过程中，银屑病的严重程度及胎儿情况；若不使用生物药对银屑病病情及预后的影响；若不选用生物药对患者心理、生理和社交活动等的影响；银屑病病情加重时，除生物药外的替代治疗策略。

对于病毒感染的患者，BAD 建议在使用生物药前，明确乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒的感染状态和肝功能，对于肝炎病毒携带者，还应检查外周血病毒携带水平。急性病毒性肝炎患者禁用生物药；对于临床无法解释的转氨酶升高患者，应及时行病毒性肝炎相关检测。肝炎非活

动期患者使用生物药的同时，每年需复测相关指标，对于异常指标需咨询专科医师，以进一步判断是否继续接受生物药治疗。

对于结核感染的患者，BAD 认为患者在接受预防性抗结核治疗至少 8 周后，可开始使用生物药。尽管用药前筛查及预防性抗结核治疗能够降低潜伏性结核活化的风险，但在使用生物药的过程中，发生结核感染的可能性仍然存在，因此应严密监测患者是否出现活动性结核的症状和体征以及相关辅助检查指标，包括胸部线 CT、结核菌素试验或结核感染 T 细胞斑点试验等。对于使用 TNF-a 抑制剂的结核病患者及具有高危因素的人群，建议适当增加随访频率，并告知在使用生物制剂治疗期间或治疗以后，若出现结核病症状（如持续性咳嗽、体重减轻和低热），应寻求医学指导。

（九）《生物类似药企业对生物类似药替代的立场》（欧洲药品协会）

欧洲药品协会（Medicines For Europe）始于 20 多年前，前身是欧洲仿制药协会（EGA），其目标是代表新兴的仿制药企业，后来发展到将生物类似药纳入其产品组合。2020 年 9 月 17 日，欧洲药品协会发布《生物类似药企业对生物类似药替代的立场》，表明生物类似药企业支持生物类似药替代，但需要满足一定标准。

1、临床替代观点

根据立场声明，欧洲药品协会认为**生物类似药可以在卫生保健提供者的监督下与其原研药进行转换。在没有处方医生参与的情况下，不应默认地在零售药店层面进行生物药物的替代**。反对引入生物药替代作为引入生物类似药使用的默认手段，只应在生物类似药已被批准用于特定适应症，且在临床决策者的支持下或基于科学证据的基础上，制定了明确的规章以允许在零售药店一级使用生物药替代，并允许处方医生在出于医疗考虑有正当理由的情况下“有权拒绝”；建立了用药信息记录系统，向患者、药师或处方医生提供在整个治疗过程中使用何种产品的详细产品和批次信息，以确保明确识别所处方、配发或销售的药物，以保证生物药可追溯性时，才可以进行生物类似药替代。

2、临床替代用药管理

在满足上述条件后，欧洲药品协会建议建立用药监测系统，向患者、药师或处方医生提供在整个治疗过程中使用何种产品的详细产品和批次信息，以确保明确识别所处方、配发或销售的药物，以便保持药物可追溯性。

此外，欧洲药品协会认为密切的临床监测，特别是针对自身免疫疾病在开始治疗时尤为重要，并涉及到协调患者护理。例如，在自身免疫条件下的剂量滴定（治疗到靶点）取决于患者对生物治疗的实际反应以及血清水平检测，诱导阶段都在密切的临床监督下进行。

四、中国生物类似药临床替代指南及专家共识

（一）指南发布情况

2019 年 2 月我国第一个生物类似药获批上市，同年 4 月 28 日中国药理学会、中日友好医院发布《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识》，为临床药师和医生在临床真实世界如何开展抗肿瘤生物类似药 TDM 提供技术指导，以强化抗肿瘤生物类似药在临床中的个体化用药策略，推动安全有效使用。5 月 30 日中华医学会临床药学分会发布我国首版《生物类似

药临床应用管理专家共识（第一版）》，旨在为生物类似药的临床用药管理提供参考。中国临床肿瘤学会、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会等多个医药组织和协会相继发布关于生物类似药替代、用药监测的专家共识或指南，用以指导医生、药师和患者正确使用生物类似药。

本研究纳入在中国已上市的单抗类生物类似药及其原研药物对应的最新版临床应用专家共识和指南，包括生物类似药替代立场声明、用药监测指南等（表 2-5）。政府部门发布的研发和审评技术指南、未提及生物药和生物类似药临床替代、用药监测相关内容的专家共识和指南不纳入研究。

表 2-5 我国部分医药组织和协会发布专家共识情况

协会名称	时间	指南
中国药理学会；中日友好医院	2020.04	《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识》[22]
中华医学会临床药学分会	2020.05	《生物类似药临床应用管理专家共识（第一版）》
重庆多家医院联合发布	2020.07	《科学认识生物类似药，推动生物类似药的合理使用和发展———抗肿瘤生物类似药应用重庆专家共识》[23]
广东省药学会	2020.11	《抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引》[24]
中国临床肿瘤学会；中国抗淋巴瘤联盟	2021.04	《生物类似药临床应用专家共识》[25]
中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会；中国医师协会肿瘤医师分会；中国医疗保健国际交流；促进会肿瘤内科分会	2021.07	《中国淋巴瘤治疗指南（2021 年版）》[26]
中华医学会皮肤性病学分会；中国医师协会皮肤科医师分会；中国中西医结合学会；皮肤性病专业委员会	2021.12	《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》[27]

（二）《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识》（中国药理学会中日友好医院）

针对抗肿瘤生物类似药的临床使用问题，利用 TDM 有助于指导和规范合理用药，因此，2019 年 4 月 28 日中国药理学会和中日友好医院共同制定并公布《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识（2020 版）》。该共识共计 8 个临床问题 17 条推荐意见，阐明了临床治疗中对抗肿瘤生物类似药进行 TDM 的必要性、个体化监测方案要点、技术方法和临床药师参与环节等，保证患者最大程度的获益。

[22] https://www.ctdm.org.cn/index.php?s=/MeetingMessage/pharmacyGuideById/id/07eca1d9c2624017ae9849786bbfd443/meetingid/

[23] 单锦露 , 孙建国 , 阮志华 , 任必勇 , 杨志祥 , 李毅 , 田福华 , 康保国 , 赵晓辉 , 刘作金 , 南映瑜 , 邓媛 , 朱宇熹 , 王东林 , 陈正堂 , 王东 . 科学认识生物类似药，推动生物类似药的合理使用和发展——抗肿瘤生物类似药应用重庆专家共识 [J]. 重庆医学 , 2020,49(22):3685-3687.

[24] http://sinopharmacy.com.cn/notification/2100.html

[25] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗淋巴瘤联盟 . 生物类似药临床应用专家共识 [J]. 白血病·淋巴瘤 ,2021,30(03):129-136.

[26] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会 , 中国医师协会肿瘤医师分会 , 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会 . 中国淋巴瘤治疗指南 (2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志 ,2021,43(07):707-735.

[27] 中华医学会皮肤性病学分会 , 中国医师协会皮肤科医师分会 , 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会 . 中国银屑病生物制剂治疗指南 (2021)[J]. 中华皮肤科杂志 ,2021,54(12):1033-1047.

1、开展生物类似药药学监测的必要性

该共识指出抗肿瘤生物类似药是单克隆抗体药物，与参照药一样具有生物药特有的复杂性，具有以药物暴露为特征的较大药代动力学（PK）个体差异，同时药效动力学（PD）受多重因素影响，推荐对接受该类药物治疗的患者实施 TDM。80% 以上的专家强烈推荐专科药师参与全程治疗，对目标患者进行药物重整，以协助主治医师实施个体化治疗。

2、生物类似药药学监测方案的制定

临床药师根据患者情况进行用药评估，患者用药应符合药品说明书；针对情况复杂的患者，还应该充分参考参照药说明书。在制定初始治疗方案时，共识推荐检测药物相关基因及基因多态性，计算药物剂量时应考虑患者体重指数（BMI）的影响。此外，初始使用抗肿瘤生物类似药、进行抗肿瘤生物类似药与其参照药或进行抗肿瘤生物类似药之间转换时，共识推荐专科药师制定风险管控计划，以最大程度满足患者安全获益。

3、生物类似药药学监测方案调整

抗肿瘤生物类似药的治疗方案调整应根据患者的 PK/PD 特征进行，推荐综合考虑 t1/2、AUC、Cl、Css、V 等参数。药物血清浓度是反映患者 PK 的标志指标，ADA 血清浓度是药物疗效和风险控制的参考指标，共识推荐进行药物血清浓度和 ADA 血清浓度常规监测。

（三）《生物类似药临床应用管理专家共识（第一版）》（中华医学会临床药学分会）

《生物类似药临床应用管理专家共识（第一版）》旨在从临床合理应用的角度，探讨生物类似药在临床使用环节中的具体问题。并就安全性监测、真实世界研究、加强适应症管理、药物经济学研究和处方医嘱审核及点评达成 4 条共识，所有专家完全达成共识。

从保障用药安全的角度，共识建议，加强对生物类似药未获批适应症用药的管理和外推行为的监测；建议药师加强生物类似药在超剂量用药、超适用人群等方面的处方审核和点评。

从临床实践和指导药物合理应用的角度，共识提出，在对生物类似药进行常规安全性监测外，应积极开展真实世界研究和临床综合评价；同时，应基于真实世界数据开展药物经济学研究，综合考虑患者长期治疗结局、生命质量改善以及长期总费用。

（四）《科学认识生物类似药，推动生物类似药的合理使用和发展———抗肿瘤生物类似药应用重庆专家共识》（重庆多家医院联合发布）

2020 年 7 月 11 日在陆军特色医学中心、陆军军医大学新桥医院和重庆大学附属肿瘤医院的牵头下，重庆市多家医院肿瘤相关专业 15 位专家召开了生物类似药的重庆专家共识会。各专家从临床合理应用的角度，就生物类似药的安全性监测、真实世界研究、加强适应证管理、药物经济学研究和处方医嘱审核及点评等方面进行了讨论，并对抗肿瘤生物类似药的临床应用形成建议，以期对基层医师的临床实践给予指导意见。

1、临床替代观点

根据专家共识，临床的药物转换是指由处方医生决定将一种药物转换为另一种治疗用途相同的药物。与会专家一致认为，**对于正在接受治疗的患者，临床医生可根据患者情况，在与患**

者协商征得患者及家属同意后，谨慎决定由原研药（参照药）转换成生物类似药。对于生物类似药的转换权限，需要有副主任师以上资格专家进行确认，方可转换。

2、临床替代用药管理

临床药师需要加强生物类似药在适应证及药量使用方面的处方审核和点评。这样既可保证患者的利益，也在临床使用安全上有审核保障。此外，要重视生物类似药的上市后风险管理，需要严格按照国家规定开展上市后评价、Ⅳ期临床试验、安全性追踪与数据收集。

（五）《抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引（2020 年版）》（广东省药学会）

2020 年 11 月 17 日，广东省药学会鉴于生物类似药的研发过程有别于生物原研药，且国内上市时间较短，对于此类药物的安全使用和用药监护尚缺乏较为系统、全面的药学指引，组织有关临床药学和医学专家，以抗肿瘤生物类似药为代表，制定并发布《抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引（2020 年版）》。该指南主要包括抗肿瘤生物类似药临床研发特点、临床合理使用、不良反应综合管理、医护患宣教要点四部分，以期为该类药物的安全合理使用提供依据，也为药师对该类药物进行处方和医嘱审核提供参考。

1、抗肿瘤生物类似药临床合理使用

广东省药学会认为医疗机构在对抗肿瘤生物类似药进行医嘱审核以及药物在使用过程中，应关注适应症、用法用量、配置输注、不良反应监测、不良反应处理和医师 / 护士 / 患者教育等环节，各环节均必须实行严格规范的管理，以确保安全、合理、经济和适宜地使用该类药物。

其中，各种国内上市的抗肿瘤生物类似药输注过程中，家属应全程陪护，不可自行调整滴速；护士应全程定期巡视，检查输液管路和患者情况；若出现输液反应或超敏反应，按照输液反应或超敏反应处理流程处理。

2、抗肿瘤生物类似药不良反应综合管理

药师应重视不良反应谱、特殊不良反应处理原则、高危人群预防措施和不良反应全程监测在内的抗肿瘤生物类似药相关不良反应的综合管理。药物治疗与不良反应监测包括基线检查、治疗中监测和治疗后随访。基线检查是指接受抗肿瘤生物类似药治疗前进行的身体状况评估，包括影像学的检查、脏器功能的检查及伴随疾病的评估（表 2-6）。治疗中监测是指正在接受抗肿瘤生物类似药治疗期间，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现不良反应。治疗后随访是指抗肿瘤生物类似药治疗结束后一段时间内，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现一些延迟性不良反应。

表 2-6 抗肿瘤生物类似药相关不良反应监测项目

监测项目	监测方式	监测周期
一般情况	临床症状及不良事件评估，包括体格检查等	每次随访
影像学检查	胸、腹、盆腔 CT 等	每 4 ～ 6 周（特定症状不定期 CT 检查）
	脑 MR、全身扫描	每半年～ 1 年
一般血液学检查	血常规、血生化、凝血功能、血 D2 聚体（贝伐珠单抗）	每 2 ～ 3 周
	HBsAg、HBsAb、HBcAb、HCVAb、CMV 抗体、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV 抗原检测	如有指征，不定期检测
皮肤、粘膜	进行皮肤、粘膜检查，尤其针对具有自身免疫性皮肤病史的患者监测受累的体表面积与病变类型，摄影记录	每次药学查房
肺	复查静息或活动时血氧饱和度，以及常规肺部影像学检查	每 4 ～ 6 周
	既往肺部疾病的患者，行肺功能和 6 分钟步行实验	不定期
	肺活检	必要时
心血管	监测血压（贝伐珠单抗）	每天
	心电图、心脏彩超、心肌酶谱	每 4 ～ 6 周
	复查心梗标志物（如肌钙蛋白 I 或 T 等）、BNP 或 pro-BNP	不定期
	24 小时动态 ECG	必要时
肾脏	尿蛋白定性和定量检测（贝伐珠单抗）	每 4 ～ 6 周
	肾脏超声（贝伐珠单抗）	不定期
类风湿性 / 骨骼肌	如先前存在疾病的患者，进行关节检查 / 功能评估	不定期

3、抗肿瘤生物类似药医患宣教要点

医护人员在使用抗肿瘤生物类似药之前，应熟悉抗肿瘤生物类似药与原研药研发过程的异同，防治抗肿瘤生物类似药的免疫原性，警惕抗肿瘤生物类似药的适应症外推风险。

患者在治疗前，临床药师应及时告知生物类似药潜在的不良事件种类与表现；在用药期间需有陪护，出现不良事件时患者或陪护应立即向治疗团队报告症状等，以便早期识别、报告和治疗抗肿瘤生物类似药不良反应。

（六）《生物类似药临床应用专家共识》（中国临床肿瘤学会 中国抗淋巴瘤联盟）

2021 年 4 月 8 日，中国临床肿瘤学会（CSCO）中国抗淋巴瘤联盟发布《生物类似药临床应用专家共识》，共识专家组参考国内外相关循证医学证据，结合临床用药体会，就生物类似药的有效性、安全性、转换用药和可及性进行讨论并达成共识。

在临床替代问题上，共识指出**生物类似药与参照药疗效等同、安全性相似，临床上可以替代使用**。生物类似药可获得参照药具有相同作用机制的其他所有适应证，而且对外推适应证的

疗效和安全性与参照药相似。对于正在接受治疗的患者，**临床医生可根据患者情况，决定是否由使用参照药转换成使用生物类似药**。

关于生物类似药的可及性，共识认为生物类似药在增加市场竞争的同时，可以降低复杂医疗条件下的总体成本；但是鉴于我国生物类似药研发时间较短、上市药物较少的状况，其发展仍需一定时间。

（七）《中国淋巴瘤治疗指南（2021 年版）》（中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会中国医师协会肿瘤医师分会中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会）

2021 年 7 月，为进一步规范中国淋巴瘤诊疗行为、提高诊疗水平、改善患者预后、保障医疗质量和医疗安全，及时反映国内外淋巴瘤治疗领域的进展，提高中国淋巴瘤的规范化诊断和治疗水平，中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中国医师协会肿瘤医师分会和中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会组织专家编写并发布《中国淋巴瘤治疗指南（2021 年版）》。指南包括淋巴瘤流行病学、诊断、分期、疗效评价、病理分类和淋巴瘤常见病理类型的诊断与治疗 6 部分。

在病理分类和淋巴瘤常见病理类型的诊断与治疗部分，复发或难治性患者中弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗里提及了生物类似药的临床替代。指南指出中国已经上市了**利妥昔单抗**（商品名：美罗华）的生物类似药，药物临床研究结果显示，在药代动力学、临床疗效、安全性和免疫原性等方面，**生物类似药与原研药物高度相似，临床上可替代使用**。

（八）《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》（中华医学会皮肤性病学分会中国医师协会皮肤科医师分会中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会）

2021 年 12 月，中华皮肤科杂志刊登《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》。该指南囊括截止 2021 年 8 月批准用于银屑病治疗的抗肿瘤坏死因子 α 抑制剂、白介素 12/23 抑制剂和白介素 17A 抑制剂三大类 7 种制剂，从生物药的应用原则与方法、疗效与安全性、患者的筛查与监测、联合用药、生物药治疗失败及疗效衰减现象与对策以及特殊人群应用的注意事项等方面，为临床医生提供具体的指导意见。

1、临床替代观点

基于指南、共识、临床经验、病例研究或疾病导向的证据，该指南提出，**针对生物药的疗效衰减，可转换为其他生物药**，但需把握慎重、科学、合理的原则，充分考虑患者需求、药物的疗效和安全性、生活质量评估及其他因素（给药间隔方案、给药途径及费用等）。

因生物类似药结构特殊、存在免疫原性，指南提出转换的三条建议，即慎重转换、科学转换、合理转换（表 2-7）。

表 2-7 生物类似药转换建议

建议	具体内容
慎重转换	只有当一种生物药的疗效不能使患者达到满意的生活质量或发生不良反应判断为不能继续使用时才是进行转换的时机，不应轻易放弃一个有效且患者能耐受的生物药
科学转换	一种生物药发生疗效衰减并不排除对其他相同靶分子抑制剂仍有满意效果，但并非所有转换都能提高疗效
	与抗药物抗体相关的疗效衰减，可转换为靶分子相同或不同的药物，原发性治疗失败则应转换为不同靶分子的生物药
	生物类似物与其原研药不能作为疗效衰减时相互转换的选择
合理转换	停止一种生物药到开始应用另一种生物药的间隔时间应在综合评估后确定

2、生物药应用原则

对于用药选择、疗效评估、维持治疗和停药时机，基于指南、共识、临床经验、病例研究或疾病导向的证据，该指南得出以下推荐意见（表 2-8）。

表 2-8 生物药应用原则和推荐意见

类别	推荐意见
治疗原则	对于斑块状银屑病，IL-17A 抑制剂、IL-12/23 抑制剂或 TNF-α 抑制剂均可选择，关节病型银屑病优先推荐 TNF-α 抑制剂
	有罹患结核病、乙型肝炎、心衰的高风险因素或有既往病史者，IL-17A 抑制剂和 IL-12/23 抑制剂的安全性优于 TNF-α 抑制剂
	易发生过敏和有发生结缔组织病高风险者，尽量选择完全人源性制剂
	有系统性真菌感染、IBD 病史或家族史，尽量不选用 IL-17A 抑制剂
疗效评估	以皮损完全清除（PASI100）或 PASI90、研究者总体评分 0/1 作为达到满意疗效的指标，最低疗效标准应达到 PASI50 或生活质量改善
维持治疗与停药时机	治疗效果达标并保持 6 个月以上可停药，也可开始减量维持治疗
	既往病史中病情与季节变化明显相关的患者，停药或减量时机应尽量避开其病情易加重的季节
	重症、顽固和发作频繁的病例，特别是伴有关节损害、对患者生活质量影响严重者，尽可能进行长期维持治疗
重启生物药	病情较重者通常需要与初次治疗同样的负荷剂量重新诱导
	英夫利西单抗不推荐再次诱导治疗，可按照维持治疗方案再次给药
	复发病情较轻者采用维持治疗方案
立即停药	出现药物相关严重不良反应如包括活动性结核病在内的严重感染、心衰、肿瘤、脱髓鞘疾病、狼疮样综合征等时应立即停药

3、临床用药监测

基于一致和高质量的患者导向证据，该指南提出银屑病患者进行生物药治疗之前要对其健康状况进行充分评估，重点关注有无感染、恶性肿瘤等疾病，拟应用 TNF-α 抑制剂者还应注意有无心功能不全，拟应用 IL-17A 抑制剂者还应注意有无 IBD。治疗过程中也要进行动态随访观察，以确保患者的安全，如应注意监测皮肤癌的发生，特别是应用 TNF-α 抑制剂者及高危患者。出现异常检查结果时要进行综合分析，必要时请相关学科进行全面评估，以决定是否可以应用生物药或需采取何种应对措施。治疗银屑病的生物药用药监测（表 2-9）。

表 2-9 治疗银屑病的生物药的用药监测措施

检查项目	用药前	用药过程中
血常规和肝功能	√	依那西普、阿达木单抗、司库奇尤单抗、依奇珠单抗、古塞奇尤单抗第 4，12 周及以后每 3-6 个月 1 次；英夫利西单抗、乌司奴单抗每次注射前
肾功能（肌酐）	√	/
HBV/HCV 血清学检测	√	肝功能异常（ALT、AST 升高）或接触高危人群需每 1~3 个月监测 1 次
HIV 血清学检测	√	/
尿妊娠试验 [a]	√	根据症状不定期监测
ANA 及抗 dsDNA 抗体 [b]	√	治疗期间出现狼疮相关症状或体征的患者检查
PPD 或 IGRA	√	肿瘤坏死因子 α 抑制剂每半年 1 次，其他生物药每年 1 次
胸部 X 线或 CT 检查	√	高危患者每半年 1 次，其他患者每年 l 次

注：a 育龄期女性检查；b 应用肿瘤坏死因子 α 抑制剂者可检测，非必须；HBV：乙型肝炎病毒；HCV：丙型肝炎病毒；ALT：丙氨酸转氨酶；AST：天冬氨酸转氨酶；ANA：抗核抗体；dsDNA：双链 DNA；PPD：结核菌素纯蛋白衍生物试验；IGRA：干扰素 γ 释放试验，包括 T-spot、QuantiferonGold

五、本章小结

生物类似药临床替代循证证据较少，应尽快开展真实世界研究，搜集安全性、有效性证据。与此同时，国内外大多数专业组织皆鼓励医生进行生物类似药替代，建议对生物类似药临床替代采取全过程用药监测。因此，生物类似药集采在临床替代使用方面面临众多挑战。

（一）生物类似药临床替代循证证据较少，应加强真实世界研究

目前学界对于生物类似药临床替代的研究还处在探索阶段，整体上国内外对于生物类似药临床替代真实世界研究皆较少，开展研究的国家较为分散，研究品种较少。此外，现有研究周期较短，循证证据不足，无法验证生物类似药长期安全性和耐受性，缺乏长期的观察性研究以支持生物类似药临床替代。

（二）国内外指南允许生物类似药医生层面的替代，要求密切监测临床用药

国内外的许多不同专业团体鼓励生物类似药在医生处方层面的转换。在美国，纳入研究的指南皆认为应在一定条件下进行生物类似药转换，医生应根据实践经验和患者个体特征决定生物类似药替代。在欧洲，纳入研究的指南皆同意生物类似药转换，但也需要满足一定条件；此外，欧洲药品协会反对引入生物药替代作为引入生物类似药使用的默认手段。我国目前并未从官方层面明确生物类似药替代要求，但专家共识建议医生可根据临床实际和患者经济情况决定是否替代。

关于生物类似药临床用药监测，欧美专家共识皆对特殊人群用药较为关注，在使用生物药前需进行全面评估，使用中密切监测相关指标；TNF 生物类似药使用需关注药物血清浓度和 ADA 血清浓度监测；建立用药监测系统，记录所有服用的生物药的商家、批号等记录（表 2-10）。除此此外，我国部分指南还建议由专科药师制定风险管控计划，并加强处方审核和点评；对于生物类似药替代引起的不良反应差异是监测的重点（表 2-11）。

表 2-10 欧美专家共识临床替代及用药监测观点

协会名称	临床替代	用药监测
《通用治疗和生物类似药替代立场声明》	医生需向药师提供明确的生物类似药替代许可	/
《炎症性肠病的治疗药物监测》	若检测不到药物浓度，ADA 滴度高，应转换到其它相同或作用机制不同药物	接受 anti-TNF 药物治疗的成人活动期 IBD，建议通过被动治疗药物监测指导治疗选择
《美国临床肿瘤学会声明：肿瘤学中的生物类似药》	不应限制医生选择生物类似药或替换可互换生物类似药	/
《关于治疗替代的立场声明》	替代生物类似药的决定只能由医生做出	/
《2021 年类风湿关节炎治疗指南》	生物药治疗不达标，应转换到不同种类的生物药	心力衰竭、淋巴组织增生疾病、乙肝等特殊人群应密切监测临床用药
《生物类似药：欧洲肿瘤医学学会的立场文件，特别是关于肿瘤学处方者》	如果医生熟知产品且患者被告知转换，则允许转换	1、替代或转换时医生应始终与护理团队密切合作进行患者监测 2、需额外的药物警戒和IV期研究监测仅在长期暴露于生物类似药治疗后发现的副作用
《ECCO 关于使用生物类似药治疗炎症性肠病的立场声明》	应在医生、护士、药师和患者讨论后进行转换	/
《生物类似药：立场声明》	转换应该由处方医生和患者共同决定	1、转换治疗前，必须使患者熟悉不同的剂型，避免用药错误 2、强制对所有生物药所有适应症密切监测 3、通过外推法批准的生物类似药适应症，必须进行密切监测
《银屑病关节炎的药物治疗（2019）》	如果生物药治疗未达标或产生副作用可改用不同生物药，包括同一类药物转换	/
《生物类似药在儿科炎症性肠病中的应用：ESPGHAN 儿科炎性肠疾病波尔图小组的最新立场声明》	不建议儿童在生物类似药和参照药间多次转换	1、替代前应对结果进行明确的、有计划的前瞻性分析 2、应记录所有服用的生物药信息； 3、对于抗体持久呈阳性的患者，应谨慎转换，并在转换后测量药物浓度和抗体浓度水平
《英国胃肠病学协会关于成人炎症性肠病管理的共识指南》	已使用原研药英夫利西单抗的患者，如果反应稳定或缓解，可改用生物类似药	1、初始抗 TNF 治疗失败时，可根据临床情况、血清药物浓度和抗药物抗体浓度确定 2、临床护士专家可进行治疗监测
《英国皮肤科医师协会银屑病生物制剂治疗指南》	生物药疗效衰减时可换用其他生物药	特殊人群应在使用生物药前进行检查，使用生物药过程中以及之后进行密切监测
《生物类似药企业对生物类似药替代的立场》	替代只能在治疗医疗专业人员和患者直接监督和同意下进行	1、建立用药监测系统，详细记录用药信息 2、密切的临床监测对自身免疫疾病在开始治疗时尤为重要

表 2-11 我国专家共识生物药临床替代及用药监测观点

专家共识	临床替代	用药监测
《抗肿瘤生物类似药治疗药物监测药学专家共识》	/	1、专科药师参与全程治疗并进行用药评估 2、用药前检测药物相关基因及基因多态性 3、转换时由专科药师制定风险管控计划 4、进行药物血清浓度和 ADA 血清浓度常规监测
《生物类似药临床应用管理专家共识（第一版）》	/	1、加强对生物类似药未获批适应症用药的管理和外推行为的监测 2、药师加强生物类似药在超剂量用药、超适用人群等方面的处方审核和点评
《科学认识生物类似药，推动生物类似药的合理使用和发展———抗肿瘤生物类似药应用重庆专家共识》	征得患者及家属同意后可由临床医生进行生物类似药转换	加强生物类似药在适应证及药量使用方面的处方审核和点评
《抗肿瘤生物类似药全程化药学服务指引》	/	1、严格管理医嘱审核及药物使用过程 2、药师应重视抗肿瘤生物类似药不良反应综合管理 3、警惕抗肿瘤生物类似药的适应症外推风险
《生物类似药临床应用专家共识》	临床医生可根据患者情况进行生物类似药转换	/
《中国淋巴瘤治疗指南（2021 年版）》	利妥昔单抗生物类似药与原研药临床上可替代	/
《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》	针对生物药的疗效衰减，可转换为其他生物药	1、治疗之前对患者健康状况进行充分评估 2、治疗中动态随访观察 3、出现异常检查结果时综合分析，必要时请相关学科进行全面评估

第三章：单抗药物产能管理要求及影响因素

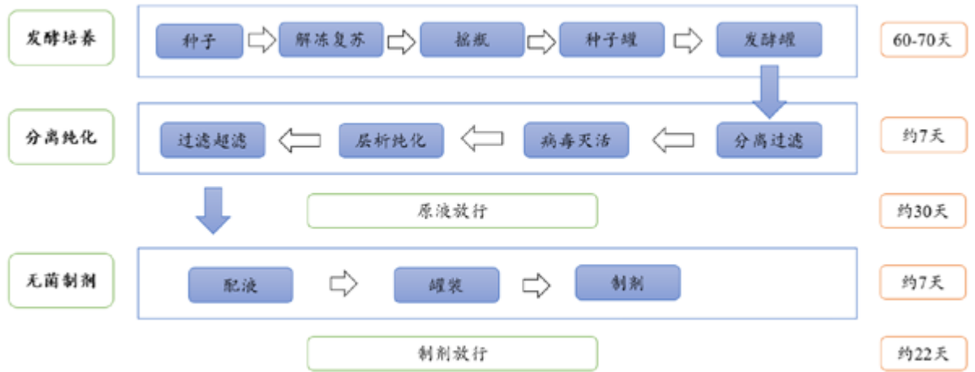
企业产能管理和扩产能力是单抗药物纳入集采的另一关键因素。集采开展过程中，可能会出现中选企业的实际采购量远高于约定采购量的情形，对企业短期内提升单抗药物生产产量提出一定挑战。因此本部分基于单抗药物的生产工艺和质量管理要求，从生产工艺、供应链、质量管理三方面分析影响单抗产能保障的因素。基于广东集采的实践情况，分析企业面临的扩产问题，并对不同扩产路径进行可行性分析，为单抗药物集采的制度探索提供理论依据。

一、单抗药物生产过程概述

（一）单抗药物生产工艺流程

单抗药物生产工艺流程可分为上游发酵培养、下游分离纯化、制剂工艺三个阶段[28]，全过程约 4-6 个月（图 3-1）。上游发酵培养工艺包括细胞复苏与传代、细胞扩增培养和细胞大规模培养，通常需要 60-70 天[29]。下游分离纯化工艺包括离心分离、澄清过滤、低 pH 病毒灭活、层析纯化、精纯层析、病毒过滤和超滤等步骤，通常需要 7 天左右。分离纯化后得到原液，原液放行需 30 天左右。无菌制剂工艺主要包括配液和罐装，周期约为 7 天，制剂放行一般需要 22 天左右。

图 3-1 单克隆抗体生产工艺流程图



[28] 陈凯 . 单抗药物发展趋势及工程设计分析 [J]. 当代化工研究 ,2021(03):167-168.
[29] 周朋 , 彭玲 , 王斯斯 , 张琨 , 张凯丽 , 叶艺 , 孔茜 , 孔健 . 表达人源化抗血管内皮生长因子单克隆抗体的重组 CHO 细胞传代稳定性评价 [J]. 中国生物制品学杂志 ,2020,33(02):144-148.DOI:10.13200/j.cnki.cjb.002977.

1、发酵培养

发酵培养的目的是对细胞进行解冻复苏，再经过摇瓶培养和种子罐培养进行细胞增殖，扩增后在发酵罐中进行大规模培养。发酵培养通过细胞培养的方法放大工艺，进行大规模生产。发酵培养工艺周期在单抗生产工艺中最长，通常需要 60-70 天[30]，单抗药物根据工艺设计、生产规模的差异，时间周期有所不同。

（1）细胞复苏与传代

细胞复苏与传代是将细胞种子解冻复苏后，进行传代，达到种子培养的要求，进一步扩增培养。首先从细胞库中取出工作种子，将种子置于生物安全柜恒温的水浴锅中，一般温度控制在 35°C左右，预热 30 分钟后将细胞库的细胞进行解冻，根据具体工艺要求控制解冻时间。完成解冻后将细胞加入培养基中，离心分离后转入摇瓶中进行摇瓶传代，对细胞进行复苏。将摇瓶中的复苏种子细胞按照一定密度稀释至新摇瓶中，当扩增细胞数量满足种子培养的接种要求时，即细胞数量及浓度满足工艺要求，细胞生理状况稳定，个体与群体区隔明显，活力强，且无杂菌污染，完成细胞复苏与传代过程。在细胞复苏与传代过程中，细胞对培养环境敏感，应注意控制 CO_2 浓度、溶氧浓度、培养温度、培养时间、摇床摇摆速度、pH 等因素，以免引起细胞死亡或表达量下降等情况。

（2）细胞扩增培养

细胞扩增培养又称种子培养，指接种区细胞接入摇瓶后需要在各级种子罐中进行逐级扩增放大培养，其目的是将单抗生产工艺放大。种子扩增培养包括一级、二级和三级种子培养。

将摇瓶种子细胞按照一定的密度接种到一级种子罐内，扩增后接种到二级种子罐，再次扩增后接种到三级种子罐内，逐渐扩增至细胞数量满足细胞发酵培养的接种要求。不同级别的种子培养对应的种子罐的容积不同，一级种子罐的容积最小，如 20L 规格，二级种子罐比一级种子罐的容积大，如 50L 规格，最大容积可达 100L 规格。细胞扩增培养时需控制温度、CO_2 浓度、溶氧浓度、培养温度、培养时间、搅拌速度、pH、培养基等因素，为细胞生长提供良好环境。

（3）细胞大规模培养

种子扩增后要在发酵罐中进入细胞大规模培养阶段，实现大规模生产。单抗药物发酵罐是大规模抗体生产的关键，单抗药物生产使用的发酵罐可分为一次性生物反应器和不锈钢生物反应器。一次性生物反应器的核心组成部分是带有预先灭菌功能的培养容器，只能单次使用，不可重复利用。不锈钢生物反应器体积相对较大，主要用于细胞大规模培养阶段，可重复使用。

2、分离纯化

分离纯化的目的是通过不同的层析系统去除原液中的内毒素、杂质蛋白质等，以获得成分单一的抗体，防止细菌、病毒等存在影响产品质量，分离纯化工艺周期一般约为 7 天，不同单抗药物根据工艺要求不同，可能需要更长的周期。

[30] 周朋 , 彭玲 , 王斯斯 , 张琨 , 张凯丽 , 叶艺 , 孔茜 , 孔健 . 表达人源化抗血管内皮生长因子单克隆抗体的重组 CHO 细胞传代稳定性评价 [J]. 中国生物制品学杂志 ,2020,33(02):144-148.DOI:10.13200/j.cnki.cjb.002977.

分离纯化工艺一般包括离心分离、澄清过滤、低 pH 病毒灭活、层析纯化、病毒过滤和超滤等步骤。首先通过离心分离、澄清过滤，弃掉细胞碎片，收获细胞培养液，病毒灭活后进行层析纯化，其目的是高效捕获目标蛋白，常见层析纯化系统的有亲和层析系统、阴离子层析系统、阳离子层析系统等，需使用层析介质，蛋白 A 填料是单抗药物分离纯化工艺中较多使用的层析介质。

分离纯化还需经过病毒过滤、超滤、除菌等过程去除细菌、病毒和杂质。将粗纯收获液经过超滤浓缩和缓冲液交换后，加入蛋白稳定剂和赋形剂制成原液。分离纯化后得到原液需进行原液放行[31]，原液放行需经过理化性质、纯度、病毒滴度、活性测定等检验，判断合格后放行，通常需 30 天左右。

3、无菌制剂

无菌制剂阶段将原液进行配液罐装，制成易于运输使用的制剂形式，得到成品。无菌制剂的目的是防止单抗药物中存在活微生物，影响用药安全，并进行制剂方便储存使用。无菌制剂主要包括洗瓶、配液、灌装、冻干、轧盖等[32]，工艺过程难度相对较低，通常需 7 天左右。

无菌制剂工艺完成后需进行制剂放行，放行前应进行无菌检验、细菌内毒素检查等项目，无菌检验用于确保单抗药物中未发现微生物污染，无菌检验过程中供试品试验管中没有细菌生长即为无菌检验合格。细菌内毒素检查测定供试品中细菌内毒素的含量，一般产品细菌内毒素含量低于 0.25EU 即为合格。制剂放行周期通常需 22 天左右。

（二）单抗药物质量管理要求

单抗药物生产工艺包含多个步骤，质量容易发生不均一性变化，例如形成二聚体和多聚体、发生末端氨基酸突变、脱酰胺化和糖链变化等结构的变异，将会影响单抗药物的质量、临床效果和安全性。因此需要监管部门对单抗药物质量控制进行规范、指导。

我国药品监督管理部门不断更新药典、出台相关技术指导原则规范单抗药物的质量管理要求（表 3-1）。2009 年颁布的《人用单克隆抗体质量控制技术指导原则》从杂交瘤技术制备、细胞库建立、单抗生产、检定、稳定性、临床前研究等方面对单克隆抗体的质量控制技术提供指导。同时，单抗药物也需满足 2009 年颁布的《人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则》中原材料、生产、最终产品三方面的质量控制要求。

2015 年，《生物类似药研发与评价指导原则》提出生物类似药和参照药的评价原则，对生物类似药的药学、非临床和临床研究和评价等内容提出了具体的要求。《中国药典》（2020 年版）中单克隆抗体类生物治疗药物的总论部分明确了人用重组单克隆抗体制品生产和质量控制的通用性技术要求，从制造、制品检定、保存、运输、有效期、标签等方面提出质量标准。2021 年，《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》从一般考虑、药学相似性、非临床相似性、临床相似性和整体相似性五个方面细化了生物类似药相似性评价的指导性建议。

[31] 刘伯宁 , 徐隆昌 , 韩冬梅 , 罗建辉 . 关于重组腺相关病毒基因治疗制品药学评价的思考 [J]. 药学学报 ,2020,55(08):1965-1970. DOI:10.16438/j.0513-4870.2019-0789.
[32] 王可 , 刘伟剑 . 关于冻干粉针车间设计的探讨 [J]. 化工与医药工程 ,2020,41(05):32-38.

表 3-1 我国单抗药物质量管理要求梳理

文件名称	颁布时间	管理要求
《人用单克隆抗体质量控制技术指导原则》	2009 年	对单克隆抗体的技术制备、生产、检定、研究等方面提供指导
《人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则》	2009 年	从原材料、生产、最终产品三方面提出质量控制要求
《生物类似药研发与评价指导原则》	2015 年	提出了生物类似药研发和评价的基本原则，对生物类似药的药学、非临床和临床研究和评价等内容提出了具体的要求
《中国药典》（2020 年版）	2020 年	规定人单克隆抗体制品生产和质量控制的通用性技术要求
《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》	2021 年	从一般考虑、药学相似性、非临床相似性、临床相似性和整体相似性五个方面细化相似性评价

（三）单抗药物质量关键因素

药典和技术指导原则中均对单抗药物生产和质量控制的关键因素和要求进行了规范。单抗药物是大分子药物，同一通用名的生物类似药和原研药结构不完全相同，应对药学、非临床、临床比对研究设计和结果进行综合评价，以确定候选药与参照药的整体相似性。在判定质量相似性方面需要重点关注影响单抗药物质量的关键因素，包括蛋白质含量、糖基化、生物学活性、纯度和杂质分析、不溶性颗粒、稳定性研究六个关键方面。

1、蛋白质含量

蛋白质是单抗药物中的主要成分，蛋白质含量是质量相似性评价的重要内容。原研药和生物类似药的蛋白浓度应具有相似性，以评估生物类似药的制剂处方和规格和参照药一致性，保障药品质量的相似性，生物类似药的制剂处方和规格原则上要和参照药一致。《中国药典》（2020 年版）中建议采用分光光度法进行总蛋白质含量测定，确定特异消光系数，蛋白质的消光系数通常由氨基酸序列决定。在工艺开发阶段，需根据工艺参数，对蛋白质的消光系数进行测定和评估，根据单抗药物建立可接受标准，确定消光系数。

2、糖基化修饰

糖基化修饰是单抗药物最重要、最复杂的修饰，是评价单抗药物的质量的重要因素。糖基化修饰对单抗的构象、稳定性、溶解度、药物代谢动力学、活性及免疫原性等均有不同程度的影响。糖基化影响单抗药物的有效性，不同糖基化修饰对单抗药物空间结构有着不同程度的影响，进而影响单抗药物的作用机制和效应功能。另一方面，糖基化影响单抗药物的免疫原性，不同的糖基化修饰可能引发免疫反应。《中国药典》中建议糖基化修饰分析可采取毛细管电泳（CE）或高效液相色谱（HPLC）等方法，测定结果应根据不同的药物品种的具体工艺的相关范围内。

3、生物学活性

单抗药物的生物学活性直接反映其临床应用的体内效力，是抗体药物质量控制的重要指标。生物学活性测定单抗药物的有效成分、含量及药物效价，确保其药物有效性。生物学活性测定主要是在体外建立相应的细胞评价模型，模拟其作客观的全程量效反应，并通过与活性标准品的比较对其生物学活性进行评价。生物学活性对单抗药物筛选、表征、放行以及稳定性研究都至关重要，生物学活性结果可反映药物的作用机制，线性、准确性、精密度、耐用性，生物学活性测定具有较好的可操作性和稳定指示性等。

4、纯度和杂质

单抗药物的纯度和杂质直接反映了抗体纯化工艺水平及产品质量的高低。单抗药物的纯度和杂质主要判定单抗药物中主蛋白与其他杂质的关系，测定是否出现变异体、制剂及其他工艺相关杂质等。对纯度的测定，应从产品的疏水性、电荷和分子大小变异体及包括糖基化在内的各类翻译后修饰等方面，考虑适宜的技术和方法进行研究；对杂质的比对试验研究，应从工艺的差异、宿主细胞的不同等方面，考虑适宜的方法进行。《中国药典》中规定需检测分子大小变异体、电荷变异体、制品相关杂质和工艺相关杂质。

5、不溶性颗粒

不溶性颗粒一般指的是粒径＜ 50μm 的微粒。单抗药物多为注射用药，不溶性颗粒很大程度上影响用药的安全性，易导致过敏反应。不溶性颗粒的聚焦会导致结合位点和结合能力产生差异，引起疗效降低。《中国药典》中规定每瓶≥ 10μm 的颗粒不超过 6000 个，每瓶≥ 25μm 的颗粒不超过 600 个。《美国药典》中规定微粒控制在 10μm-25μm 之间，但对于分子量较大的蛋白质类药物，FDA 发布的指南建议蛋白质注射液应进一步检测 2-10μm 间的更小的微粒 [33]，目前我国并未针对蛋白质或单抗药物注射液的不溶性颗粒检测要求做出特殊规定。

6、稳定性研究

稳定性研究通过设计试验获得单抗药物的质量特性在各种环境因素（如温度、湿度、光线照射等）的影响下随时间变化的规律，以确定单抗药物的贮藏条件和有效期等。稳定性研究包括影响因素试验，加速试验，长期试验，重点关注温度、湿度、光照等影响因素，影响稳定性研究的结果，进而引起有效期改变。

实践中，由于单抗药物场地变更、工艺变更等不同因素，可能引起生产过程中温度、湿度、光照等因素变化，导致稳定性研究结果发生变化，可能对单抗药物的贮藏条件和有效期产生影响。因此存在不同厂家的生物类似药有效期存在差异的情况，例如利妥昔单抗原研药美罗华和生物类似药汉利康、达伯华的有效期分别为 30、30、36 个月。此外，也存在同一厂家同品种有效期变更的情况，例如曲妥珠单抗汉曲优的有效期从上市之初的 48 个月变更为 36 个月，后再次变更为 12 个月（表 3-2）。

[33]FDA. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/inspection-injectable-products-visible-particulates；https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practices-laboratory-controls#17

表 3-2 单抗药物原研药和生物类似药有效期差异梳理

通用名	商品名	现效期
曲妥珠单抗	赫赛汀	48 个月
	汉曲优	从上市之初的 48 个月变更为 36 个月，随后变更为 12 个月
利妥昔单抗	美罗华	30 个月
	汉利康	30 个月
	达伯华	36 个月
贝伐珠单抗	安维汀	24 个月
	汉贝泰	30 个月
	安可达	24 个月
	艾瑞妥	24 个月
	博优诺	24 个月
	朴欣汀	24 个月
	贝安汀	24 个月
	普贝希	100mg/4ml 有效期为 24 个月、400mg/16ml 有效期为 18 个月
	达攸同	24 个月

二、单抗药物产能管理影响因素分析

单抗的生产工艺复杂，生产过程中受到较多因素影响，一方面影响产品质量，另一方面可能制约产能。部分单抗药物企业不断尝试扩产，提高产能保障能力，但是在扩产中可能会受到供应链、变更管理等因素的制约。本部分将通过文献检索和专家访谈，围绕生产工艺、供应链和质量管理三个方面剖析单抗药物产能保障和扩产影响因素。

（一）生产工艺影响因素

相比于化学药，单抗药物的制备工艺具有更高的标准和要求[34]。动物细胞的工艺复杂性更高，分子量大，合成工艺更加繁琐，整体时间周期长。基于上文分析，单抗药物的全流程生产工艺过程约 4-6 个月。在单抗全流程生产工艺中，产能的最大制约因素在发酵培养阶段，其次是分离纯化阶段，再次是无菌制剂阶段。发酵培养阶段决定抗体浓度，浓度越高，批产量越大。分离纯化阶段直接影响单抗生产的收率，生产过程中的损耗会影响实际产能。无菌制剂环节技术较为成熟，对产能的影响相对较小。

1、发酵培养阶段

单抗的批产量是抗体浓度和发酵体积的乘积，发酵培养阶段中大规模培养发酵罐中的抗体浓度和发酵罐体积直接决定单抗的产量。在发酵培养阶段，抗体培养方式和发酵罐体积是影响单抗药物产能保障和扩产的关键因素。

（1）抗体培养方式

抗体培养方式一般分为流加式培养和灌流式培养两种[35]。前者是指持续对抗体进行培养，生产过程中不设间隔，使其不断产生抗体，最后一次性收集所有抗体。该种培养方式操作简便，可重复性强，是目前主流的生产工艺，但缺点是其产能受限于发酵罐的体积。

新兴的灌流式培养工艺则是在培养过程中不断地将部分条件培养基取出，将上清液加入新的培养基。该种方式通过不断移出副产物和添加营养物提高细胞环境稳定性，减少杂质污染，可以通过高细胞密度生产目的蛋白产物来补偿低细胞产率的不足，抗体浓度更高，但需要消耗较多培养基。

在单抗药物研发和生产管理实践中，研发阶段确定抗体培养方式后，在生产中一般不做调整。由于抗体培养方式的改变需按照上市后重大变更进行审批，耗时周期长，且两种培养方式的设备不通用，因此通过变更抗体培养工艺的方式来实现扩产的可行性较低。

（2）发酵罐体积

发酵罐体积决定了商业化生产的规模，体积越大，批产量越高，可实现产能越大。基于上文分析，单抗药物发酵罐有一次性生物反应器和不锈钢生物反应器。前者占地面积小，免去清洗、灭菌和相关的验证工作，但成本较高，且单个一次性生物反应器一般不超过 2000L，难以实现大规模生产。后者体积相对较大，单次生产批产量大，工艺稳定，可重复使用，适合大规模生产，自动化和信息化程度更高，可以更大程度地节约人员和管理成本。更大体积的发酵罐可以实现更大的产能，但是更大体积的发酵罐可能与原先的厂房面积不匹配，且带来其他工艺流程的生产能力与上游不匹配的问题。

2、分离纯化阶段

分离纯化工艺直接影响产量损耗，决定收率。基于上文分析，分离纯化工艺涉及到的工艺步骤较多，一般包括离心分离、澄清过滤、低 pH 病毒灭活、层析纯化、病毒过滤和超滤等步骤。其中，每个步骤收率都会影响整个工艺流程的收率。一般单抗药物生产企业的离心和层析过程的收率相对较低，约 80%，其他步骤的收率可达到 95% 以上，整体工艺流程收率约 80%。提高个别步骤产率收效甚微。单抗生产工艺复杂步骤繁多是收率低的根本原因，个别步骤的提升不会带来整体收率的大变化。因此聚焦于该过程的产能提高作用相对不大。

3、无菌制剂阶段

无菌制剂阶段对产能的影响相对较小。无菌制剂工艺过程中的配液、罐装、制剂等流程已经形成较为成熟的模块化操作，难度较低，一般不会对产能和扩产起到制约作用。

[34] 倪华、陶静，胡辉等 . 单克隆抗体药物生产车间工程涉及探讨 [J]. 机电信息，2010，32：11—14，21
[35] 应国清 , 祝骥 , 易喻 , 梅建凤 , 陈建澍 . 单克隆抗体纯化研究进展 [J]. 中国医药工业杂志 ,2008(10):777-782.

（二）供应链方面影响因素

单抗药物生产周期长，对供应链稳定性和时间周期有较高要求。一般而言，生产所需的原辅包主要包括培养基、辅料、包材等。一方面，部分原辅包供应商数量有限，供应商之间难以替代，制约单抗产能的提升。另一方面，我国单抗药物生产企业大部分关键原辅包依赖进口，需要较长的订货周期，一定程度上制约短期内单抗产能的提升。

1、培养基

培养基是人工模拟细胞在体内生长的营养环境、供给单抗细胞生长繁殖、由不同营养物质组合配制而成的营养基质，其质量和特性影响蛋白的类型和表达量，进而影响细胞培养的抗体浓度。根据成分不同，可分为有血清培养基和无血清培养基[36]。为确保单抗药物收率和纯度，其生产需使用无血清培养基[37]。

Thermofisher、Merck 和 Cytiva 为无血清培养基的主要供应商，均为国外企业，占据全球 90% 份额。单抗生产企业与供应商的订货周期较长，长达 1 年左右，且培养基均有一定的有效期，短期内供应商不会有较大的库存，因此若单抗药物生产企业需在短期内扩产，需首先确保培养基供应稳定。但是，培养基供应商生产能力较为稳定，扩产可能性较低，尤其是现下国内单抗药物生产企业整体产量较小，通常未与培养基供应商形成大规模合作，在采购中较容易处于被动地位。

此外，培养基的成分复杂且不公开，不同供应商的培养基成分不一样，相互代替难度较大，当企业扩产面临培养基供应链短缺时，在短期内选用备选培养基进行替换的可能性较低。而且不同的培养基对蛋白表达影响较大，变更培养基需从开展大量验证研究和变更管理，时间周期相对较长。

2、辅料

单抗生产中需要使用蛋白 A 填料、过滤材料、碳水化合物、盐、缓冲溶液、维生素、矿物盐、变性剂、酸碱调节剂等辅料。其中，碳水化合物、盐、缓冲溶液、维生素等辅料在国内生产厂家众多、市场竞争充分、货源较为稳定，对单抗药物扩产影响较小。蛋白 A 填料和过滤材料是单抗药物生产工艺流程中使用的关键辅料，同时也是影响下游纯化工艺效果的关键因素，对扩产存在一定影响。

（1）蛋白 A 填料

蛋白 A 填料用于分离纯化的层析介质，将目标蛋白与杂质蛋白分离，决定抗体的分离纯化效率，一定程度上影响收率。不同供应商生产的蛋白 A 填料有各自不同的基质和键合技术，会影响抗体亲和力、碱耐受性、回收率和纯度等，对产能有一定程度的影响，扩产过程中不同供应商的蛋白 A 填料不能简单相互替代。目前蛋白 A 填料供应商数量有限，尚未实现国产化，供应商主要为美国和日本，主流生产商有 GE、Millipore、Applied Biosystems 等（表 3-3）。蛋白 A 填料的进口时间周期长达一年，若企业在短期内扩产，可能会存在填料供应链紧张的问题。

[36] 方倪冉 . 无血清全悬浮 MDCK 细胞培养 H9 亚型禽流感病毒工艺研究 [D]. 华南农业大学 ,2019.DOI:10.27152/d.cnki.ghanu.2019.000908.

[37] 王建锋 , 汪艳艳 , 郭岚 , 叶星 , 南建军 , 安晨 , 宋兰兰 , 陈继军 , 毛晓燕 . 不同细胞培养基对抗破伤风毒素人源单抗关键质量属性的影响 [J]. 中国生物制品学杂志 ,2021,34(11):1300-1306.DOI:10.13200/j.cnki.cjb.003465.

表 3-3 蛋白 A 填料主要生产商

蛋白 A 填料主要生产商	国家
通用医疗（GE Healthcare）	美国
密理博（Millipore）	美国
应用生物系统（Applied Biosystems）	美国
伯乐生命医学（Bio-rad）	美国
颇尔（PALL）	美国
东曹株式会社（Tosoh）	日本
诺华赛（Novasep）	法国
捷时雅（JSR）	日本
钟化（Kaneka）	日本
BIA separations	斯洛文尼亚

数据来源：IQVIA，中国抗体药产业健康发展报告

（2）过滤材料

过滤材料是下游分离纯化的关键材料，包括过滤器、除菌过滤产品、超滤膜、纳滤膜等，用于过滤杂质、病毒等物质，过滤效果直接影响单抗生产的收率。目前，全球国际化龙头企业占据大份额过滤材料市场，虽然国内企业市场份额较小，但目前已有部分国内过滤器生产厂家和过滤产品（表 3-4）。总体而言，过滤材料供应商相对较多，市场竞争充分、货源较为稳定、订货周期短，若短期内扩大产能，过滤材料的供应对产能保障影响相对较小。

表 3-4 过滤材料国内企业

过滤产品类型	公司	地址
直流过滤产品	科百特	中国杭州
	安诺	中国杭州
	大立	中国上海
	一鸣	中国上海
	金科	中国上海
切向流超滤产品	科百特	中国杭州
	九龄	中国杭州
	百林科	中国上海
除病毒过滤产品	科百特	中国杭州

数据来源：华人抗体，各厂家公开的网络信息

3、包装材料

单抗生产所需的内外包装材料包括玻璃瓶、丁基胶塞、铝盖、胶塞、说明书等，供应商相对较多，货源较为稳定，对产能影响相对较小。另一方面，由于包材直接影响制剂稳定性[38]，如果企业进行供应商变更，需做好质量验证和变更管理工作。

（三）质量管理方面影响因素

质量管理对单抗药物的产品质量起关键影响作用，而产能保障以质量为前提，进而质量管理会间接影响到企业的产能供应。在单抗质量管理体系中，变更管理和人员管理是扩产过程中较为关键的因素。企业扩产中一般需要变更管理，发生变更的风险等级和时间周期会对扩产进程产生一定影响。同时，人员管理是决定生产效率的关键因素，扩产中会面临人才缺口的问题，制约产能的因素进一步扩大。

1、变更管理

根据《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》等要求，企业扩产中涉及的生产工艺和供应链变更需进行变更管理，对变更产生的影响和风险进行评估验证，并分类进行审批、备案或报告管理。

变更分为重大变更、中等变更和微小变更。重大变更进行审批类变更，审批类变更以补充申请方式申报，经批准后实施，审批时限为受理后 60 日内。中等变更进行备案类变更，在变更实施前，报所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案，备案类变更审批时限为受理后 30 日内。微小变更风险等级较小，实行报告类变更，仅需在年度报告中对变更事项进行变更即可。

（1）工艺变更

通过工艺变更可以提高企业产能。单抗药物的关键生产工艺变更属于重大变更，非关键工艺变更根据传代次数和分离纯化工艺的影响程度分为中等变更和微小变更，不同风险等级的变更管理的方式和审评时限不同。另一方面，工艺变更时间周期应考虑企业提交前研究耗费时间，重大变更应提供 3-6 个月的加速和长期留样稳定性研究数据，中等变更应提供不少于 3 个月的稳定性研究数据，实际变更过程中所需时间与研究结果相关，企业可能会由于无法达到预期研究结果花费更长时间完成工艺变更。获批后，企业仍需进行系列验证研究工作，保证批量提升后的产品质量，工艺变更内部验证需 6-12 个月。整体而言，重大生产工艺变更时间周期为 1-1.5 年，若研究进展不顺利，则花费时间更长；中等生产工艺变更时间周期为 0.5-1 年，微小生产工艺变更仅需年度报告（表 3-5）。

[38] 郭莎 , 贾哲 , 吴昊 , 王兰 . 单克隆抗体颗粒表征的现状与挑战 [J]. 中国药事 ,2022,36(02):161-169.DOI:10.16153/j.1002-7777.2022.02.008.

表 3-5 单抗药物变更管理内容

变更事项	变更条件		风险等级	变更管理方式	审评时限	研究数据时限	内部验证管理时间	总时间周期
生产工艺变更	关键工艺变更	原液质量超出已批准的标准范围和限度	重大	审批类变更	60 日	3-6 个月	6-12 个月	1-1.5 年
	非关键工艺变更	原液质量未超出已批准的标准范围和限度、未出现新的杂质峰、未对病毒清除和 / 或灭活工艺效果产生影响	中等	备案类变更	30 日	不少于 3 个月		0.5-1 年
		原液质量、传代代次未超出已批准的标准范围和限度、不影响纯化工艺、未出现新的杂质峰等	微小	报告类变更	年度报告	/		年度报告

（2）供应链变更

企业扩产时可能需对原辅包或其供应商进行变更，提高供应链的供应能力。培养基的成分变更和供应商变更是扩产中较为关键的因素，影响产品关键质量属性的培养基成分或供应商变更均属于重大变更，实行审批类变更管理；不影响产品关键质量属性且为关键成分变更属于中等变更，实行备案类变更管理；非关键成分变更属于微小变更，实行报告类变更管理。一次性储液袋、包装、材料和容器、滤膜等其他材料，具备质量等效性和稳定性的变更属于微小变更，实行报告类变更管理，除此以外的变更属于中等变更，实行备案类变更管理。企业应提前做好备选供应商管理，降低供应链变更对扩产的影响。

2、人员管理

人员作为单抗生产中不可或缺的因素，在整个生产环节扮演重要作用。一方面，研发技术人员和生产人员的专业素质直接影响产品质量和扩产水平。另一方面，在扩产过程中，若生产线或厂房增多，则面临招聘和培训人员问题，招聘和培训时间周期将一定程度上影响扩产进程。

（1）研发技术人员

单抗扩产中工艺改进难度大，研发技术人员的水平能力决定工艺改进和研发水平，间接影响产能的提升程度。研发技术人员在单抗扩产时承担相关过程的开发和改进工作，尤其在涉及工艺改进的扩产方式方面，扩产后需要进行众多工艺方面的调整和优化工作。

（2）生产人员

扩产后，生产人员的技术水平和经验能力保障单抗生产过程有序进行，单抗药物对生产过程中的环境要求高，扩产容易引起单抗质量发生变化，扩产后的稳定供应依托于生产人员的规范操作。例如，在蛋白层析的填料环节，细胞培养液需要和蛋白 A 填料直接接触才能更好进行捕获蛋白，该环节需人工控制的参数较多，填料水平高低将直接影响收率，对生产人员的操作水平要求高。

（3）招聘和培训

企业大规模扩产时，若生产线或厂房增多，则面临招聘和培训人员问题，招聘和培训均需要一定的时间周期，一定程度上影响扩产进程。基于访谈调研，企业生产人员招聘时间一般在 3 个月以上，研发技术人员的招聘时间至少需要 6 个月。招聘人员后需进行培训，现场培训达到指定次数方可进行上岗操作。员工招聘及员工培训统共需耗费 1-2 年的时间。

三、集采背景下单抗药物扩产可能性与路径分析

单抗药物纳入药品集采可能会出现中选企业的实际采购量远高于约定采购量的情形，导致企业现有产能无法保障供应，可能会引起临床用药短缺的问题。当面临产能保障不足的问题时，部分企业选择不同的扩产路径扩大产能，匹配市场需求。本部分通过研究广东联盟集采的规则和结果，分析扩产的可能性，并对不同的扩产途径进行可行性分析。

（一）广东联盟案例分析

2021 年 1 月，《国务院办公厅关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》（国办发〔2021〕2 号）指出药品集采工作要逐步覆盖国内上市的各类药品。同年 1 月 29 日，在国务院政策例行吹风会上，国家医保局副局长陈金甫释放“生物类似药将纳入集采”的信号。

2022 年初，广东联盟首次在省级层面将 17 种生物制品纳入药品集采。本次集采在药品分组、中选规则、报量分配等方面进行精巧的设置，引起社会各界广泛关注。

1、品种选择

（1）采购品种概述

2022 年 1 月广东省对双氯芬酸等 276 个药品进行集中带量采购，品种范围是国家基本医保药品目录内用量大、采购金额高的化学药品和治疗用生物制品，分为第一批、第二批进行集中采购。第一批集采药品中包含 17 种生物制品，利妥昔单抗为其中唯一的单抗药物；第二批符合申报条件的生物制品共有 5 个品种，皆为血液制品。

（2）单抗药物品种选择

在此次广东联盟采购中，单抗药物选择利妥昔单抗作为集采品种。如前文所述，该品种现有罗氏、复宏汉霖和信达三家企业生产供应。选择利妥昔单抗作为此次试点品种可能基于以下考虑：

市场规模角度，2021 年该品种在重点城市公立医院市场销售额高达 13 亿元，在所有单抗品种中居第三，对医保基金影响较大。

供应保障角度，该品种在国内已有三家企业供应，符合国家对集采品种的要求，供应保障不足的风险相对可控。

2、规则设定

（1）报量规则

广东联盟的采购主体为联盟地区所有公立医疗机构，医保定点社会办医疗机构和定点药店可自愿参加。采购主体根据上年度使用量、临床使用特点和医疗技术发展等因素，按商品名报送采购周期首年采购需求量。按商品名报量有利于采购量精细化调整，减少类似药和原研药的临床转换。

（2）竞价单元划分规则

利妥昔单抗与化学药品的竞价单元划分规则相同，根据实际参与企业数量分为非独家品种和独家品种。非独家品种以药品名称和合并剂型方式分组，在组内按医疗机构报量区分 A/B 竞价单元，累计报量达到 80% 的企业划入 A 采购单，剩余企业按规定划入 B 采购单，A、B 采购单分别竞价。广东联盟在按通用名分组的基础上考虑不同厂家的医疗机构报量区分 A/B 采购单分别竞价，突出了集采“量价挂钩”的原则。

利妥昔单抗共 3 家药企参与竞价，为非独家品种，3 个商品名药品同组竞价，不区分原研药和生物类似药。

（3）中选规则

广东联盟采购中选规则提出“拟中选”和“拟备选”的概念。利妥昔单抗按单位可比价由低到高确定“拟中选”企业。未获得“拟中选”资格的企业报价若比本企业最低价格降幅≥ 10%，可获得“拟备选”资格，各地区可按需采购一定比例“拟备选”产品。广东联盟按有效报价企业数对中选企业数量作出规定（表 3-6），且未对中选企业间的价格差进行限制。

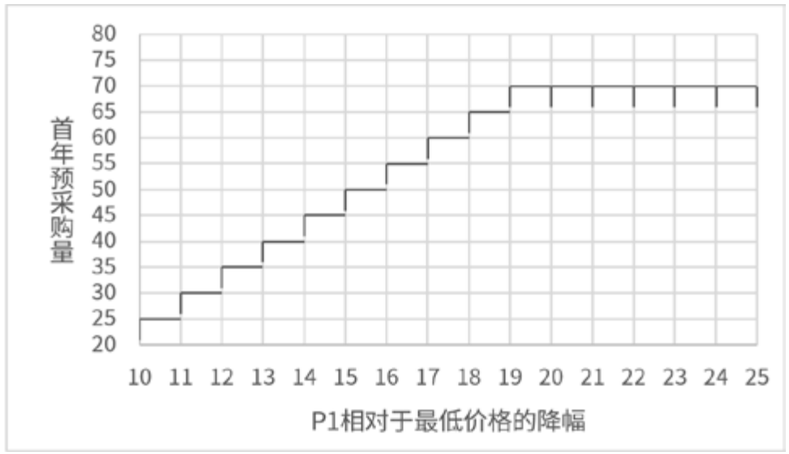
表 3-6 广东联盟采购拟中选企业数量规则

有效报价企业数	拟中选企业数
⩽ 3	1
3~24	50%（四舍五入保留个位）
＞ 24 家	12

（4）采购量规则

广东联盟集采中，“拟中选”企业可以获得其 100% 首年预采购量及其增量，“拟备选”企业首年预采购量与价格降幅成梯度对应，即 P1 ≥本企业最低价格 / 最低日均费用的降幅 10% 时，拟备选产品首年预采购量比例 =25%+ 每降幅 1% 相应增加 5%，最高为 70%，由各地自主决定是否采购“拟备选”产品。在确定协议采购量的时候，广东联盟将调出分配量的选择权交给医疗机构自主选择（图 3-2）。

图 3-2 广东联盟集采 A 采购单 P1 拟备选产品首年预采购量规则



（5）保障供应措施

在保障供应方面，广东联盟集采要求企业报送其国内最大供应产能，并针对最大供应产能做出相关规定：若非独家药品同品种同家企业占比 80% 以上且该企业 P2 未中选，当中选产品对应的企业获得医疗机构确认的待分配量后，其首年预采购总量不得超过其承诺供应国内市场最大产能 30%。

3、中选结果

利妥昔单抗的三家企业均参与集采竞标，医疗机构首年预采购量为 160633 支。最终，信达生物的达伯华以 885.8 元的价格获得拟中选资格，美罗华和汉利康分别以 1834.264 元、1117.087 元获得拟备选资格（表 3-7）。

表 3-7 利妥昔单抗中选结果

商品名	规格	生产企业	结果	中标价格（元）	企业最低价	降幅
达伯华	10ml:100mg	信达生物制药（苏州）有限公司	拟中选	885.8	1030	14%
汉利康	100mg/10ml/ 瓶	上海复宏汉霖生物制药有限公司	拟备选	1117.087	1398	20%
汉利康	500mg/50ml/ 瓶	上海复宏汉霖生物制药有限公司	拟备选	3834.272	4792.84	20%
美罗华	10ml:100mg	罗氏制药	拟备选	1834.264	2294.44	20%
美罗华	50ml:500mg	罗氏制药	拟备选	6293.008	7866.26	20%

数据来源：广东省药品交易中心

在前期医疗机构报量中，达伯华报量仅占全部份额的 1.39%。达伯华通过低价中标获得 100% 预采购量、待分配量和增量。以企业最低价为基准计算的降幅推算此次集采不同企业的分配量变化，假设各省市医疗机构均使用“拟备选”产品，则信达生物需供应集采省份预采购量的 30.97%，远大于前期医疗机构报量（表 3-8）。

表 3-8 利妥昔单抗分配量变化

商品名	企业	代表规格	预采购量（支）及占比	分配量调整	分配量（支）
美罗华	罗氏制药	0.1g	102006 （63.50%）	获得 70% 预采购量 + 增量	71404 44.45%
汉利康	上海复宏汉霖		56402 （35.11%）	获得 70% 预采购量 + 增量	39481 24.58%
达伯华	信达生物		2225 （1.39%）	获得 100% 预采购量 + 待分配量 + 增量	49748 30.97%

数据来源：广东省药品交易中心

（二）利妥昔单抗生产企业产能情况

产能是衡量企业生产和供应保障能力的重要指标。单抗药物生产企业在新建厂房、生产线时，会根据市场需求或产量计划设计相匹配的生产工艺和产能规模，随着生物药市场规模的不断扩大，企业也会积极布局生产基地和生产线，在已有的基础上通过各种方式扩大产能。

利妥昔单抗的生产厂家包括罗氏制药、上海复宏汉霖生物制药和信达生物制药（苏州）三家（表 3-9）。罗氏制药在国内未设立工厂，其生产为多产品共线生产，拥有 20000L 的单体发酵罐，每批产量大约 15kg，总体产能未公布。

上海复宏汉霖生物制药拥有徐汇基地、松江基地（一）、松江基地（二），其中汉利康的产能为 14000L，总产能为 48000L，在建产能 96000L。单抗药物的生产为多产品共线生产，因此根据其总产能估计最大理论制剂产量为 360000 支。

信达生物制药（苏州）有限公司拥有 M1、M2 两个基地，达伯华商业化生产批量规模为 500L，总产能为 24000L，在建产能 36000L。其产品同样为多产品共线生产，根据其总产能估计最大理论制剂产量为 180000 支。

表 3-9 利妥昔单抗生产企业产能整理

商品名	美罗华	汉利康	达伯华
原研 / 类似药	原研药	类似药	类似药
生产企业	罗氏制药	上海复宏汉霖生物制药	信达生物制药
是否有国内工厂	否	是	是
国内生产基地	/	徐汇基地、松江基地（一）、（二）	M1 基地、M2 基地
利妥昔单抗产能	/	14000L	500L 生物反应器 *1 个反应器 / 批
总产能	/	48000L	24000L
最大理论制剂产量	/	360000 支（10ml:0.1g）	180000 支（10ml:0.1g）
在建产能	/	96000L	36000L

数据来源：访谈公司提供，公开年报查询

备注：最大理论制剂数量是指假设企业所有产能均用来生产利妥昔单抗（10ml:0.1g）的估计制剂数量，产能到制剂的换算比例依据访谈公司提供的数据，统一为同一转换比例，即 20000L 发酵罐产量 15kg

（三）国家集采扩产可能性分析

若单抗药物纳入药品集中带量采购，可能会导致单抗药物生产企业出现产能保障不足的情况。因此本部分模拟单抗药物分别按照广东联盟集采、化药集采规则进行采购后，其生产企业产能保障情况和需要扩产的程度。

1、政策假设

通过 2021 年重点城市公立医院市场销售额及汉利康全国市场销售额，等比例预测 2021 年利妥昔单抗全国市场销售量。假设在开展集采时，医疗机构均依据利妥昔单抗全国市场销售份额进行报量，分别与广东联盟集采、化药集采规则采取相同的规则设定，并假设相同的中选结果。基于上述假设对全国范围内开展单抗药物集采进行预测，估计全国单抗药物集采各企业的分配量。结合上述对企业最大理论制剂产能，分析其扩产可能性。

2、历史销量测算

2021 年三家企业的利妥昔单抗重点城市公立医院市场销售份额分别占 61.42%、37.75%、0.82%，销售额分别为 8.0 亿元、4.9 亿元、0.1 亿元。2021 年汉利康全国销售额约为 5.4 亿元[39]，汉利康的全国销售额为重点城市公立医院市场销售额的 1.1 倍，将该比例作为扩大系数估计 2021 年美罗华和达伯华全国市场销售额，分别为 8.8 亿元和 0.1 亿元，根据三家企业的市场单价，市场销量分别为 383609 支、386266 支和 10680 支（表 3-10）。

[39] 复宏汉霖，2021 年度业绩推介材料
https://henlius.com/upload/202203/22/2021AnnualResultsInvestorPresentation-CN-Fv(2).pdf

表 3-10 2021 年利妥昔单抗市场销售额估计

商品名	生产企业	单价（元）	代表规格	2021 年重点城市销售额（亿元）	2021 年全国销售额（亿元）	2021 年全国销售量（支）
美罗华	罗氏制药	2294	0.1g	8.0	8.8	383609
汉利康	上海复宏汉霖	1398		4.9	5.4	386266
达伯华	信达生物	1030		0.1	0.1	10680

数据来源：重点城市销售额：米内网

3、按照广东联盟集中采购规则下的预测

2022 年《广东省医疗保障局 广东省工业和信息化厅 广东省卫生健康委员会 广东省药品监督管理局印发关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展实施方案的通知》中提到采购主体根据上年度使用量、临床使用特点和医疗技术发展等多方面因素报送采购周期第一年采购需求量，因此假设医疗机构按照 2021 年利妥昔单抗全国市场销售份额进行报送，即各企业全国销售量即为预采购量。

美罗华、汉利康、达伯华的预采购量分别为 383609 支、386266 支、10680 支。根据广东集采的中选规则和结果，则达伯华获得 100% 预采购量及待分配量，美罗华和汉利康均获得 70% 预采购量，达伯华待分配量为美罗华和汉利康的剩余 30% 预采购量之和。在医疗机构未提出增量的情况下，三家企业在集采后分配量分别为 268526 支、270386 支、241643 支。

美罗华的分配量为 268526 支，低于原本市场销售量为 383609 支，因此无需扩产，即可保障产能供应。汉利康的分配量为 270386 支，低于原本市场销售量为 386266 支，同样没有扩产压力。

但是达伯华集采分配量为 241643 支，2021 年销量为 10680 支，且根据前文对企业产能的理论分析，达伯华生产企业最大理论制剂产量 180000 支，集采后需供应的分配量超出其理论制剂产量 61643 支，需进行大规模扩产（表 3-11）。此外，单抗药物的生产多为共线生产，在实际生产过程中企业一般不会达到最大理论制剂产量，因此实际供应情况应比理论分析的供应情况更为复杂。

表 3-11 利妥昔单抗全国集采扩产情况预计

商品名	生产企业	代表规格	预采购量（支）	分配量调整	分配量（支）	企业最大理论制剂产量（支）	是否需要扩产
美罗华	罗氏制药	0.1g	383609	获得 70% 预采购量 + 增量	268526	/	无需扩产
汉利康	上海复宏汉霖		386266	获得 70% 预采购量 + 增量	270386	360000	无需扩产
达伯华	信达生物		10680	获得 100% 预采购量 + 待分配量 + 增量	241643	180000	需扩产

4、按照化药集中采购规则下的预测

2021 年《国务院办公厅关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》中提到药品约定采购量根据采购量基数和约定采购比例确定，药品采购量基数根据医疗机构报送的需求量，结合上年度使用量、临床使用状况和医疗技术进步等因素进行核定。约定采购比例根据药品临床使用特征、市场竞争格局和中选企业数量等合理确定。因此假设约定采购基数为 2021 年利妥昔单抗全国市场销售份额，即约定采购量计算基数为 2021 年利妥昔单抗全国总市场销售份额，为 780555 支。

约定采购比例按照第七批国家集中采购规则设定，“有效申报价”为 3 家企业的，入围企业最多为 2 家，约定采购比例为 60%。假设各企业价格降幅与广东联盟降幅一致，达伯华、汉利康获得拟中选资格，美罗华未中选，中选企业平分首年约定采购量，在不考虑医疗机构剩余分配量的情况下，汉利康和达伯华在集采后分配量均为 234167 支。

汉利康的分配量为 234167 支，低于原本市场销售量为 386266 支，没有扩产压力。但是达伯华 2021 年销量为 10680 支，且根据前文对企业产能的理论分析，达伯华生产企业最大理论制剂产量 180000 支，集采后需供应的分配量超出其理论制剂产量 54167 支，需进行大规模扩产（表 3-12）。此外，单抗药物的生产多为共线生产，在实际生产过程中企业一般不会达到最大理论制剂产量，因此实际供应情况应比理论分析的供应情况更为复杂。

表 3-12 利妥昔单抗全国集采扩产情况预计

商品名	生产企业	代表规格	约定采购量计算基数（支）	首年采购规则	分配量（支）	企业最大理论制剂产量（支）	是否需要扩产
美罗华	罗氏制药	0.1g	780555	实际中选企业数 2 家，为首年约定采购量计算基数的 60%	未中选	/	无需扩产
汉利康	上海复宏汉霖				234167	360000	无需扩产
达伯华	信达生物				234167	180000	需扩产

（四）单抗药物扩产路径及优劣势分析

单抗药物的产能取决于实际批量和批次，而实际批量取决于理论批量和收率，收率越高，代表损耗越少，实际批量越大；实际批量越大，批次越多，产能越高。基于此，单抗药物扩产可从提高生产批量、增加生产批次、新建厂线和转移场地四个方面进行考虑。不同的扩产路径具有不同的优势和风险，其对产能的影响也不完全相同（表 3-13）。

表 3-13 单抗药物不同扩产路径对比

扩产途径		扩产周期	优势	风险与挑战
增加生产批次		2-3 个月	技术难度低、资金投入少	空闲生产线较少、生产安排较难调整
提高生产批量	增加发酵罐体积	0.5-1 年	技术难度低、整体变动小	厂房和上下游生产能力不匹配、导致旧设备闲置
	改进工艺	1-2 年	无需考虑人员、设备增减，提高产品质量	技术难度大、时间周期长，不确定性高
新建厂线		4-6 年	扩产效果显著、排产灵活性高	投资高、人员招募及培训成本高
转移场地 / 向 CMO 公司转移		2.5-3.5 年	减少人力成本、时间成本、经济成本	风险管理要求高

数据来源：访谈公司提供

1、增加生产批次

（1）扩产方式分析

单抗药物的生产大部分为多产品共线生产，因此部分企业提高生产批次的安排变动，增加生产批次可以直接提高产能。通过增加车间人员配备、合理延长生产时间，在保障产房设备正常运行的情况下进一步提高生产批次，进而提高整体产能。

（2）扩产周期

若企业没有充足原料药支持扩产，在增加生产批次前需协调原料药进口厂家增加原料药进口量，并扩大国产原料药生产，生产过程约为 1-2 周。此外，原料药入库前检测周期通常为 2 个月左右，最快也需要 45 天才能完成。而人员培训、生产排产等工作都需花费一定时间。但在行政审批方面不消耗额外时间成本。

总体来说，增加生产批次所需周期较短，主要由原料药生产、人员调配及生产排产等方面因素决定，在人员充足且已完成岗前培训的情况下，扩产周期一般为 2-3 个月。

（3）优势与挑战

该扩产途径仅需适当增加生产人员数量、调整生产安排、合理延长生产时间，即可提高产能。技术难度小，资金投入少，无需进行变更管理，未改变原有工艺和质量管理体系。所需时间周期短，可以短时间内提高产能。

但在实际生产过程中，空闲生产线较少，生产安排较难调整。人员的调动与招募需耗费一定培训成本与适应时间；延长设备和生产人员的工作时间会参加设备与生产人员负荷，并压缩设备维保时间。

2、提高生产批量

批量决定单批单抗药物实际抗体理论的最大产量。一般而言，单抗企业的理论生产批量和实际生产批量并未能实现最大化，故单抗企业需进行扩产时，可在不改变现有生产线及厂房建设的情况下，通过增加发酵罐体积或改进工艺增加每批次单抗生产的产量，进而实现整体扩产。

（1）增加发酵罐体积

1）扩产方式分析

企业可通过增加发酵罐的体积实现扩产。批量取决于发酵罐中抗体浓度和发酵罐体积，发酵罐体积的扩大可直接影响批产量的增加。增加发酵罐体积的方式在实际扩产中具有一定可行性，例如部分企业会重新购进体积 3-5 倍的发酵罐，将原先小发酵罐作为种子罐续用。

2）扩产周期

在不考虑发酵罐购进时间的情况下，扩产周期主要由设备变更决定。在新发酵罐不变或等效、不影响原液质量稳定性、整体发酵过程和下游工艺的情况下，按中等变更管理计算周期，实行备案类变更，需向省级药品监督管理部门报备，监管部门审理并完成备案，审批时限 30 天。若对原液质量的稳定性产生影响，则需进行重大变更管理，变更申报前企业需至少完成连续三批工艺验证，记录 3-6 个月研究资料，重大变更管理实行审批类变更，以补充申请形式向国家药品审评中心报备审批，获批后方可变更，审批时限 60 天。总体来说，增加发酵罐体积扩产周期一般为 0.5-1 年。

3）优势与挑战

通过增加发酵罐体积提高产能，技术难度低，生产线整体变动较小，且无需考虑人员调配问题，若新发酵罐与现有生产模式适配，则可在较短周期内实现扩产目的。

增加发酵罐体积会引起厂房和上下游生产能力不匹配的问题。企业初始的厂房适配于体积小的发酵罐，会难以容纳新购进的 3-5 倍的发酵罐，可能面临产房扩建改造问题。同时，增加发酵罐体积需考虑上下游能力匹配程度，增加发酵罐体积可暂时解决上游单抗总量的问题，但由于上游发酵培养与下游纯化应相匹配，容易在下游扩容匹配方面造成瓶颈。此外，该扩充方式可能导致旧中间设备的闲置浪费。

2、改进工艺

1）扩产方式分析

通过改进单抗药物的生产工艺可以提高蛋白表达量，进而提高抗体浓度，达到扩产的目的。同时，优化生产工艺也可能提升药物的质量与疗效。改进生产工艺一般可从改造工作细胞等方式进行。

2）扩产周期

改进工艺需从研发端考虑，需要重新提供临床数据。整体而言研发时间周期较长，根据研发难度和具体研究进展时间周期会有较大差异。整体而言，改进工艺需耗费 1-2 年。

3）优势与挑战

在现有的成熟生产线下进行个别环节的工艺改进，无需变动固定资产，无需考虑人员、设备的增减问题。同时，工艺改进也提高了产品质量。

改进工艺提高批量的方式挑战性大，时间周期长。直接改造工作细胞的方式技术要求高，涉及细胞工程、基因工程等多个学科的交叉突破，且具有较大的不确定性。

3、新建厂线

（1）扩产方式分析

单抗药物生产企业的现有产能已达到最大值而仍需扩产时，可采取新建生产线或新建厂房的方式进行较大规模扩产。新建生产线即在旧生产线经验上类比开发新生产线，可借鉴旧生产线模式，相对后者而言改造规模较小。新建厂房工程量较大，需要土地施工、建筑调试、设备安装、工艺验证、审批等程序，建设时间相当长，且需完成产地变更、产地转移等步骤。

（2）扩产周期

厂线建设方面需经历 4-6 年的时间。企业需投入资金购买或租借场地完成土建工程，而后需要配置单抗生产所需的设施设备，并在正式投产前试车运行，进行工艺验证、设备验证、风险点考察等，以确保稳定投产。以调研企业为例，建立一个新单抗工厂从立项到商业运行用了近 6 年时间，是一个中长期的扩产路径。

若为复制性建设与已获批的同类产品厂线相似的厂线建设，增加生产场地、生产线按照变更事项进行管理。新建厂线与当前厂线属于相同质量保证 / 质量控制体系，则属于中等变更，实行备案类审批，审批时限 30 天。若新建厂线与原先的厂线质量控制体系不同，则属于重大变更，实行审批类审批，审批时限 60 天。

在人员调配方面需考虑人员招募及岗前培训。不同类别员工招募需耗费 3-6 个月不等，具体情况依据人员扩招情况定夺。员工招聘及员工培训统共需耗费 1-2 年的时间，培养从业人员积累密集生产的经验，才能真正上岗，精准操作。

审批管理、人员调配可在新建厂线试车阶段同步进行，无需按照顺序依次进行。整体而言，新建厂线扩产时间周期一般为 4-6 年。

（3）优势与挑战

新建厂线从生产规模上进行扩产，扩产能力显著。在建设期间可进行设备与工艺升级，为后续扩大产业模式做准备，性价比高。由于单抗产品的产能受制于众多的因素，短时间内大幅度提高产能难度极高，新建生产线方式扩产确定性高，工艺开发难度小；可独立并行两条生产线，提高效率，增加产能，进行灵活排产。

新建厂线投资相对较大。且该扩产方式涵盖人员的流动，包括车间员工的招募与重新调配。且由于单抗药物的生产对人员的要求相对较高，若员工缺乏生产经验，有可能影响产品质量，造成质量偏差，因此人员流动大多建立在针对性人员培训的基础上，需要消耗一定的培训成本。在厂房建设方面，需完成产地变更、产地转移等极多工序，耗时较长。

4、转移场地 / 向 CMO 公司转移

（1）扩产方式分析

单抗药物生产企业向现有场地转移或向 CMO 公司转移也是扩产途径之一。该途径有利于最大程度上加快生产速度并降低费用。较为成熟的单抗药物生产可以向 CMO 转移，利用第三方生产力增加生产总批次。

（2）扩产周期

生产产地转移或向 CMO 公司转移，不计入前期的供应商筛选、商务合同签订的时间，以真正开始工艺转移的时间起算，直至完成变更审批所需研究数据记录，需 2.5-3 年时间。审评审批管理方面，抗体工艺转移属于重大变更，实行审批类审批，审批时限 60 天。整体而言，生产产地转移或向 CMO 公司转移耗费 2.5-3.5 年时间。

（3）优势与挑战

转移场地或向 CMO 公司转移是可实现性较高的扩产方式。将部分成熟工艺转移，一定程度上相当于扩大的生产规模，可节省更多时间成本和经济成本，且无需考虑扩产部分人力成本与排产问题。对部分资金不充足的小企业和新兴企业而言，向 CMO 公司转移相比投建新厂，会节省更多时间成本和经济成本。

向 CMO 公司转移会有不同的转移要求及风险点。转移期间，参与项目转移的双方需持续跟踪，进行初步风险分析及详细风险分析，以识别潜在风险，制定降低风险的对策，保证产品质量稳定。

四、本章小结

单抗药物是大分子药物，生产工艺复杂，生产过程质量要求高。企业产能保障和扩产能力是单抗药物纳入集采的关键考虑因素，生产工艺、供应链、质量管理三方面是影响单抗产能保障的关键方面。同时，集中背景下企业在原有产能的基础上积极扩产，不同的扩产路径具有不同的优劣和风险。

（一）单抗药物生产工艺复杂，生产周期长

单抗药物的生产工艺主要分为发酵培养、分离纯化和无菌制剂三个阶段。单抗药物的生产周期较长，全过程约 4-6 个月，其中发酵培养阶段所需时间最长，分离纯化和无菌制剂所需时间相对较少。单抗药物生产过程中对质量有较高的管理要求，在判定质量相似性方面需要重点关注影响单抗药物质量的关键因素，包括蛋白质含量、糖基化、生物学活性、纯度和杂质分析、不溶性颗粒、稳定性研究六个关键方面。

（二）单抗药物生产过程中受到较多因素影响

单抗药物的生产工艺、供应链和质量管理三个方面对单抗药物产能保障和扩产有一定程度的影响。在生产工艺方面，产能的最大制约因素在发酵培养阶段，其次是分离纯化阶段，再次是无菌制剂阶段。在供应链方面，培养基和蛋白 A 填料供应链对产能和扩产的制约程度较大，过滤材料和包装材料对产能和扩产的制约程度较小。在质量管理方面，变更事项的时间周期一定程度上影响扩产进程，同时，人员管理因素也是影响单抗产能扩大的重要影响因素。

（三）集采背景下带来扩产可能性，不同扩产路径具有不同的优劣和风险

基于广东联盟开展集采的案例分析，估计在全国范围内开展集采可能会出现企业产能保障不足的问题。企业需选择合适的扩产路径从而保障供应。主要可以从增加生产批次、提高生产批量、新建厂线、缩短生产周期和转移场地 / 向 CMO 公司转移五方面进行扩产。以新建厂线作为扩产路径可行性较高，其中，相比于耗费周期较长的新建厂房方式，以新建生产线作为扩产方式效益较高。转移场地或向 CMO 公司转移、增加发酵罐体积也是较优的选择，但是不同的扩产路径均存在一定的风险与挑战。整体而言，目前的扩产路径均需要较长时间，很难一步到位。因此，单抗产能的增加过程可以视作一个中长期逐渐递增、循序渐进的过程。

基于上述分析，单抗生产企业生产工艺复杂，在扩产中受到的制约因素较多，企业较难实现短期内大幅扩大产能。在单抗药物纳入集采的考虑因素中，应关注企业产能管理和扩产能力，以免出现单抗药物供应短缺的现象，影响临床用药。

第四章：集采背景下单抗药物价格形成考量因素和建议

前文分析了单抗药物的临床替代和产能管理情况，为单抗药物价格发现机制的确定提供了理论基础。本部分从市场成熟度、临床使用和供应保障三方面分析单抗药物价格形成的考量因素和价格形成过程中可能出现的问题和挑战，并结合前文所述的单抗药物市场格局、临床替代特点、产能保障影响因素等对集采背景下单抗药物价格形成提出政策建议。

一、单抗药物价格形成考量因素分析

（一）市场成熟度

1、单抗药物市场竞争尚不充分，符合集采品种较少

《国务院办公厅关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》（国办发〔2021〕2 号）指出，国家集采将临床必需、临床用量大、采购金额高、市场竞争充分的药品纳入采购范围。从历次集采品种的最终竞争格局来看，除“4+7”试点及扩围时政策处于摸索阶段，有小于 3 家企业的品种纳入集采外，其余集采批次大多为 3 家及 3 家以上参与竞争（见表 4-1）：第二批集采多为 3~4 家企业；第三至五批集采多为 3~6 家企业，部分品种超 13 家，甚至超 20 家企业；第六批集采多为 7~8 家企业。

表 4-1 历次国家集中采购品种企业数

批次	投标当日参比制剂企业与过评企业总和							
	＜3	3	4	5	6	7	8	⩾9
4+7 试点	17	5	5	2	1	1	0	0
4+7 扩围	8	5	4	2	0	1	1	4
第二批	0	8	10	4	4	2	3	2
第三批	0	20	8	8	9	3	3	5
第四批	0	12	14	9	1	5	2	3
第五批	0	13	11	13	8	4	4	9
第六批	0	0	0	1	0	2	3	0

第一章分析了我国单抗药物上市情况。单抗药物目前市场竞争还不充分，符合集采条件品种较少。仅利妥昔单抗、阿达木单抗、贝伐珠单抗、英夫利西单抗 4 个品种药品上市许可持有人数大于或等于 3 家，可见我国单抗药物市场仍以原研药为主，类似药尚处于市场培育阶段。

2、生物类似药研发与生产成本较高，降价空间较化学仿制药有限

生物类似药研发、生产、时间成本均高于化药，需要给予政策支持。生物类似药研发在质量一致性评价外，一般要求通过临床试验来证明安全性和有效性。因此，其临床前和临床阶段的研发成本及时间成本往往远高于化学仿制药，后者通常采用体外的生物等效性实验来证明其与原研药的一致性。据美国联邦贸易委员会估计，研发一个生物类似药平均需要 8~10 年的时间和 1 亿 ~2 亿美元。相比之下，研发一个化学仿制药平均仅需要 3~5 年的时间和 100 万 ~500 万美元。

此外，单抗的生产工艺复杂，生产成本较高。单抗药物的生产主要包括上游发酵培养、下游分离纯化和无菌制剂灌装三个主要流程，生产过程中所使用的设备、耗材与小分子药物有很大的不同，涉及到种子罐、发酵罐、培养基、填料等高成本生产设备和耗材。且单抗药物整个生产过程环环相扣，生产过程中较多因素影响产品质量和产能，质量控制成本和人员管理成本较高。因此，生物类似药降价空间与化学仿制药相比较为有限。

3、我国单抗药物产业起步晚，产业基础薄弱

自 2018 年来，随着蛋白表达量、大规模生产等技术壁垒的突破，我国单抗药物产业有了较大发展。近三年来，单抗药物生物类似药在我国密集上市。然而，和大型跨国企业相比，我国生物类似药企业起步晚，产业基础也比较薄弱。近几年齐鲁制药有限公司、上海复宏汉霖生物制药有限公司、百奥泰生物制药股份有限公司、信达生物制药（苏州）有限公司等多家公司均在筹建扩产，而单抗生产线的建立需要高额的资金投入和较长的时间周期。在价格形成机制中，应重视我国单抗药物产业发展阶段，考虑产业培育所需时间和市场空间。

（二）临床使用

1、生物类似药适应症存在差异，临床替代存在障碍

对于化学药，通常只要证明仿制药和参照制剂之间的一致性，便可自动获得相同的适应症。但对于生物药，生物类似药并不能自动外推。2021 年 2 月，我国药监部门发布了《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》，明确提出“生物类似药不能自动外推参照药的全部适应症”“适应症外推应根据产品的特点和目标适应症特点个案化考虑”，即明确规定了每个适应症都需单独提交申请和相关证据，获得审批后才能获得该适应症。

在我国已获批的 5 种有生物类似药的单抗药物中，仅曲妥珠单抗、英夫利西单抗原研药与类似药适应症完全相同。阿达木单抗 6 个生物类似药中仅 3 个类似药适应症与原研药完全相同，贝伐珠单抗 8 个生物类似药中仅 3 个与原研药适应症完全相同，其余商品名药品均缺少原研药的部分适应症；利妥昔单抗生物类似药汉利康在原研药适应症的基础上增加“类风湿关节炎”。英夫利西单抗原研药类克计划在我国新增适应症“儿童溃疡性结肠炎”，若生物类似药进行适应症外推，则其儿童适应症的临床替代应引起高度重视。在这种情况下，生物药的集采必须关注不同产品的适应症差异，以防止中标产品出现超说明书用药问题。

2、真实世界研究数据不充分，临床替代循证证据较少

目前我国的生物类似药上市时间较短，生物类似药种类较少。虽然现有生物类似药真实世界研究发现生物类似药与原研药在疗效和安全性上无显著差异，但是现有文献的数量、研究品种数量以及纳入的病例数量都较少，且研究周期较短，循证证据不足，无法验证生物类似药的长期安全性和耐受性。医生在实际使用生物类似药进行替代的过程中，缺乏相关文献研究的支持。

3、生物类似药结构特殊，临床替代应由医生决定

《国家三级公立医院绩效考核操作手册（2022 版）》中增设了国家组织药品集中采购中选药品完成比例的考核内容，要求医生在开具处方时使用一定比例的集采中选药品。生物药分子量大、结构多变、生产工艺繁复，具有以药物暴露为特征的较大药代动力学个体差异，药效动力学受多重因素影响，因此原研药和生物类似药的免疫原性可能存在差异，互相替代使用可能会产生风险。此外，各国在制定生物类似药临床替代使用政策时均十分谨慎，专家共识和指南皆认为生物类似药临床替代应由医生根据实践经验和患者个体特征决定。因此，通过设置绩效考核标准要求医生进行生物类似药临床替代，可能会导致潜在的医疗风险。

（三）供应保障

1、单抗生产工艺复杂，质量管理要求较高

单抗药物的生产工艺复杂，质量容易发生不均一性变化。单抗药物的工艺要求和质量管理要求高，在其生产过程中需重点关注蛋白质含量、糖基化修饰、生物学活性、纯度、杂质、不溶性颗粒、稳定性等关键因素。此外，不同单抗品种、不同厂家的单抗药物的有效期差异较大，如曲妥珠单抗原研药赫赛汀有效期为 48 个月，生物类似药汉曲优由最初 48 个月的有效期先后调整为 36 个月和 12 个月，与原研药有效期差异较大。同时，设备的关键属性、人员的技术水平等因素也会影响单抗药物的质量。因此在药品集采背景下，需重点关注单抗生产过程中的质量管理、稳定性等相关因素。

2、单抗药物产能保障制约因素多，实际产能难以估计

在开展药品集中带量采购时，应重点关注企业实际产能，避免与实际采购量存在较大差异。但是单抗药物的生产多为共线生产，企业上报产能多为全生产线理论产能，另一方面，产能保障制约因素多，在实际生产过程中可能会对产能保障产生一定程度的影响。全面掌握企业的生产情况、产能保障能力、扩产能力需全面掌握企业产品情况、生产线情况、产能情况、库存情况、生产时间周期、辅料包材供应商情况等多方面的关键信息，并基于众多因素对实际的产能保障和潜在扩产能力进行合理评估。

3、单抗药物生产周期长，短期提升产能难度大

为保障集采背景下单抗药物的稳定供应，应重点关注单抗药物生产周期及产能提升情况。集采后企业需要花费数月时间进行准备。单抗药物的生产工艺步骤多且复杂，生产周期为 4-6 个月，较长的生产周期需要更长的调整和准备产能的时间。若出现企业产能不足情况，目前的扩产路径均需要较长的时间周期，在短期内提升产能较为困难。单抗药物的制备设施投入大，建设周期长且技术复杂，新建的生产线要达到稳定生产往往需要一定的测试调整期，并且生物药企业产能发生较大变化时也需要进行严格的报批手续。因此在集采背景下，企业短期内在原先供应量的基础上进行大幅提升难度大。

二、集采背景下单抗药物价格形成建议

（一）总体建议

单抗药物具有疗效好，副作用低等特点，在肿瘤、免疫系统疾病等领域为患者带来福音。但其昂贵的药品价格，一方面加重了患者的个人负担，另一方面也影响到医保基金的可持续性。因此，单抗药物价格成为影响给患者用药可及、医保基金平稳运行和产业健康发展的关键问题。结合前文对我国单抗药物市场格局、临床用药管理、产能管理和供应保障要求的分析，建议单抗药物价格形成分三步走，现阶段通过医保谈判和省级集采试点形成价格，市场及配套政策相对成熟时通过集采发现价格，长期通过医保支付标准调整价格。

1、短期：医保谈判和省级集采试点形成价格

当前，我国已形相对成熟的化学药价格发现及调整机制，而单抗药物价格形成与化药有较大差异。一方面，单抗药物分子量大、结构多变、具有免疫原性，临床替代安全性、有效性均不如化药一样明确，在我国缺乏相关指南和法规指导临床实践。此外，单抗药物适应症不能自动外推带来的替代问题在当前化药价格发现机制中也难以解决。另一方面，目前我国单抗产业处于市场培育阶段，单抗药物品种差异大，市场容量存在较大增长空间，与化学药过度竞争的市场格局差异较大。因此，当前仍然建议以独家药品通过医保谈判、非独家药品通过省级集采试点的方式分类形成价格。各省或省际联盟根据自身需求开展生物药集采试点，及时评估试点成效，包括生物药价格水平、临床使用情况、企业供应保障和履约情况等，探索适宜我国生物类似药的价格发现机制。

2、中期：集中带量采购形成价格

中国生物药市场规模与美欧仍有一定差距，2019 年中国单抗药物市场规模约为 219 亿元，同年欧洲为 3901 亿元，美国为 10658 亿元，可见我国单抗药物的临床应用较少。2018 年以来，CDE 受理的抗体类新药上市申请数量呈井喷式增长。2020 年 CDE 受理的抗体类新药上市申请数量达 83 个，较 2016 年增加 80 个。我国单抗药物产业仍将保持高速发展，当前我国有 22 个单抗品种开展临床实验，预计三年内会有更多品种的生物类似药上市，丰富单抗药物市场。以我国已有生物类似药上市的单抗药物 2019 至 2021 年市场变化格局推算，根据企业定价策略及品种市场增速不同，生物类似药在上市的 1 至 3 年内，可获得一定市场份额，积累一定的临床使用经验，形成较为稳定的产能。

同时，随着我国单抗药物临床用药管理研究的不断发展和用药监测体系的完善，单抗药物临床使用及替代风险将逐步明确、可控。因此，建议在市场相对成熟，单抗药物在临床应用中积累了足够的使用经验和数据后，可对竞争充分、类似药品种较多、临床替代成熟、产能充足的单抗品种在尊重用药习惯的前提下开展集采，通过科学合理的集采规则发现单抗药物价格。

3、长期：通过医保支付标准调整价格

自 2022 年初，甘肃、黑龙江、新疆、广东等省医保局先后发文，开展医保药品支付标准试点工作。在通过谈判或集采发现生物药价格的基础上，医保支付标准可以发挥长期作用，引导生物药价格合理调整。在此过程中，需形成相对明确的支付标准调整周期、启动条件、调价程序、调价方式等。调整周期影响药品价格的时效性，适当的调整周期有利于药品价格反映市场竞争格局，同时避免行政资源的浪费。启动条件需明确价格调整的前提，以当年医保支付情况和药品市场实际交易价格变化为依据，对医保支付压力较大或支付价格与市场实际交易价格差距过大的品种进行价格调整。调价程序要公开透明，明确征求意见、调整执行、信息公开的途径和方式。调价方式应包括调价系数、计算公式等，应结合药品属性、经济学测算、市场格局等因素科学制定。

就生物类似药物而言，应综合考虑市场成熟度、类似药适应症差异、临床替代管理、供应保障等方面，合理设置价格调整机制，根据市场和医保基金运转情况，周期性、科学性管理价格，发挥市场主动性的同时，兼顾行政手段，形成科学合理的药品价格。

（二）单抗药物集采政策制定与执行建议

1、品种遴选

由第一章梳理我国单抗药物市场格局可知，目前我国单抗药物不同品种间研发进程差异较大，价格发现机制不能一概而论。建议结合我国生物类似药品种成熟度、临床经验、市场规模、产业基础等因素，选择适宜的品种展开省级和国家集采。

从市场规模来说，建议选择采购金额高，对医保基金影响大的品种。从产品成熟度来说，建议尽量选择上市时间较长的品种。较长的上市时间保证原研药和生物类似药在国内医疗机构有一定的沉淀，积累相对丰富的临床实践经验和真实世界数据，集采后替代风险相对较小。从产业基础来说，建议选择生物类似药上市数量多的品种。较多的生物类似药厂家和多元的市场竞争格局可减少集采带来的供应保障风险，集采后面临产能不足导致断供的可能性较低。同时，建议通过多方调研，考虑临床使用情况，选择真实世界数据丰富，临床中安全性高、疗效好的品种。

2、规则制定

在报量规则中，建议采用商品名报量，探索“分适应症”报量的方式，通过精细化报量促进采购量分配的科学性。如前文所述，同通用名单抗药物间适应症存在差异且临床替代管理并不明确。因此，在报量规则设计中应精细科学，体现不同品种差异，以此降低集采结果落地过程中的用药安全风险。

在分组规则中，建议充分考虑临床使用，尤其是儿童用药情况。国内广东联盟生物药集采中，对“仅限于儿童使用的药品”单独分组。国外生物类似药分组管理实践中，德国对儿童专用剂型和获批儿童适应症的单抗药物单独管理，不纳入内部参考价格组。可参考已有管理经验，对儿童使用的单抗药物单独分组管理。

在中选规则中，可通过增加中选企业数量等方式，形成多元药品供应格局，保障供应的同时引导企业循序渐进调整自身生产布局，促进企业长期发展及国内市场培育。

在采购量确定规则中，集采方案建议在企业短期有效最大产能范围内确定中选品种约定采购量，避免产能不足。如前文所述，有效最大产能是生产线可以实现的最大产量，而当单抗药物约定采购量小于有效最大产能时，难以在短期内实现扩产。因此，在单抗药物集采规则设计中，可针对企业有效最大产能科学设立分配量熔断机制，兼顾医疗机构在协议量以外可能发生的超量采购，设置较为灵活的集采方案。

3、执行准备

采购合同执行准备期设置需权衡生物药有效期和企业生产周期，可能面临两难情形。一方面，单抗药物生产周期较长（4-6 月），考虑到增加生产批次（2-3 月）、保持工艺不变提高生产批量（6-12 月）等扩产方式的实现周期，采购合同执行准备期应在 6 个月以上为宜。

另一方面，前文对比单抗药物说明书发现，原研药和生物类似药有效期存在较大差异，如曲妥珠单抗原研药赫赛汀有效期为 48 个月，而类似药汉曲优有效期为 12 个月。较长的执行准备期可能导致有效期较短的单抗药物在供应时有效期不足 6 个月，与医疗机构近效期药品管理制度相悖，产生采购障碍。

4、执行实施

建议医保部门与各级医疗机构建立单抗药物供应短缺预警体系，利用企业提供的产能信息报告，结合短缺药品信息直报制度，对可能出现短缺情况和已经出现短缺情况的单抗药物进行分级预警。地方工业和信息化主管部门会同卫生健康、医疗保障、药品监管主管部门督促指导本区域内监测企业通过线上方式填报生产储备信息，协调组织生产供应。工业和信息化部会同相关部门对生产储备信息进行分析、适时开展检查评估并公布相关情况，协调解决重大问题。当发现中选企业出现中选品种不能及时足量供应等情况，所在省份可协调各部门启动备选企业供应流程，保障用药。

中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心

地址：中国南京市江宁区龙眠大道639号

邮编：211198

电话：025-86185193

网址：www.cpu.edu.cn

中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会

地址：中国北京市朝阳区东三环北路 8 号
北京亮马河大厦 1 座 506 室

邮编：100004

电话：8610-6590 7696

传真：8610-6590 7697

网址：www.rdpac.org