

生物类似药与改良创新生物药的产业态势对比分析

韩佳¹, 郑晓南^{1,2*}

(1. 中国药科大学理学院, 江苏 南京 210009; 2. 中国药科大学期刊编辑部, 江苏 南京 210009)

[摘要] 伴随监管政策法规的日趋成熟以及各利益相关方对生物类似药与改良创新生物药的逐渐接受, 对生物类似药与改良创新生物药这2类生物药的产业态势有一个清晰全面的了解, 有助于生物制药企业制定合理的投资合作发展战略, 从而促进其生物药研发和参与区域或全球市场竞争。在对生物类似药与改良创新生物药作清晰定义后, 从主要国家或区域市场的研发进展、竞争格局、优劣势以及风险与价值等角度对生物类似药与改良创新生物药的产业态势进行对比分析, 以为相关机构在生物制药行业开展研发、合作、投资、市场活动的发展战略制定与实施提供基于竞争情报的决策支持。

[关键词] 生物类似药; 改良创新生物药; 研发进展; 竞争格局; 对比分析

[中图分类号] R97

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 06-0439-11

Comparative Analysis of the Industry Status & Trend between Biosimilars and Biobetters

HAN Jia¹, ZHENG Xiaonan^{1,2}

(1. School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Journal Editorial, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] With the increasing maturity of regulatory law & policies and the gradual acceptance of biosimilars and biobetters by stakeholders, a clear and comprehensive understanding about the industry status & trend of biosimilars and biobetters is beneficial for biopharmaceutical companies to map out reasonable development strategy for investment and cooperation and thus promote their R&D of biologics and participation in the competition in regional or global market. In order to provide relevant organizations with effective decision-making support based on competitive intelligence for the strategy formulation and implementation of R&D, investment and cooperation in biopharmaceutical industry, this paper firstly made a clear definition and introduction of biosimilars and biobetters, then comparatively analyzed the industry status & trend of biosimilars and biobetters from the perspectives of R&D progress, competitive landscape, advantages & disadvantages, and risk & value in major countries or regional markets.

[Key words] biosimilars; biobetters; R&D progress; competitive landscape; comparative analysis

研究显示, 在部分国家中生物药占已上市药物市场份额的比例超过40%, 同时约占临床开发阶段在研药物的37%^[1]。伴随部分已上市销售多年的重组蛋白与单克隆抗体药物等重磅生物技术药物(生物药)专利到期, 生物类似药(biosimilars)迎来发展契机, 当前相关监管法规日益成熟且医保控费压力增大, 生物类似药因与原研生物药(reference biologics)相比, 没有临床意义上的差异却具有价格优势, 能节省医疗费用和扩大药物可及性, 已经吸引包括跨国药企在内的众多企业参与竞争, 未来生物类似药如同化学仿制药一样, 有望占据可观的市场份额。与此同时, 既有上市的生物药也一直在向长效化、靶向性、多功能(多

靶点)、改良给药途径等方向进行产品升级换代, 例如早在欧美药监部门赋予生物类似药官方定义前, 针对重组促红细胞生成素Epoen[®]等第1代重组蛋白药物已开始进行延长体内半衰期的长效化改良, 如糖基化修饰的Aranesp[®]就作为改良创新生物药(biobetters)研发上市^[2], 用于提高患者用药依从性并增强在同类产品的市场竞争力。改良创新生物药与原研生物药相比, 作用靶点机制相同且活性分子功能结构相似, 与原研生物药及生物类似药相比具有更佳的安全性、有效性或患者依从性等临床优势, 但是和原创生物药(innovative biologics)一样可作为新药研发注册申报上市^[3], 并非如生物类似药一样具有简化许可程序, 往往研发成本更高或市场价格较高。在国内外药品监管政策标准趋严、医保控费力度不断加强且对于上市药物的安全性、有效性、经济性要求更高的环境趋势下, 生物制药企业需要评估生物类似药与改良创新生物药各自的优势与劣势, 平衡两者的风险与价值, 以

接受日期: 2018-04-04

通讯作者: 郑晓南, 编审, 硕士生导师;

研究方向: 生物医药信息资源的开发与利用, 医药创新领域战略情报研究;

Tel: 025-83271568; **E-mail:** xiaonanzheng@163.com

制定合适的发展策略,完善生物药研发与投资布局。本文从定义、研发进展与竞争格局、优劣势等角度展开生物类似药与改良创新生物药的对比分析,以期为产业界提供发展策略上的建议。

1 生物类似药与改良创新生物药的定义

从1982年首个生物技术药物重组人胰岛素Humulin[®]获得美国FDA批准上市至今逾35年,这期间不断涌现的各类生物药,除了具有全新作用靶点机制或新颖分子结构的原创生物药外,主要是后继生物制品(follow-on biologics),包括如下3类^[4]:

1) 模仿产品(imitator):模仿原研产品,但由于质量和成分上的差异,一般被认为是未按照生物类似药监管途径与原研产品进行质量、安全性、有效性的严格比对试验或未能验证两者具有高度生物相似性且不能互相替代的仿制版本。

2) 生物类似药:依据主要国家地区药监部门的相关法规指南的共性要求,一般是在质量、安全性和有效性方面与已获准注册上市的原研药没有临床意义上的差异且具有高度相似性的治疗用生物技术药物^[5]。在美国,生物类似药与其原研生物药可以在临床无效成分上存在微小的差异,但两者在安全性、纯度和药效上不能有任何“临床意义上的差异”^[6]。生物类似药按照新药申请简化许可程序申请上市,但不一定被批准为与原研药在临床上可互换使用^[7]。2017年初,FDA发布了生物类似药展示可互换性(interchangeability)的相关指南,生物类似药满足相关要求后可获批成为原研药的互换产品^[8]。

3) 改良创新生物药:与某原研生物药具有相同作用靶点机制,可视作该参照药改良版本的产品,改良创新生物药这类药物并没有药监部门予以官方定义,作为产业界对改良型创新生物药的统称,强调的是对相应原研产品的改进。相比原研生物药,改良创新生物药一般要求具有更佳的安全性、有效性、经济性或患者依从性等优势,因此也被称为“Biosuperiors”^[9],一般具有专利保护并按照新型生物制品的监管途径申请上市审批^[10]。另外,为避免混淆或歧义,如无特别说明,限定本文中改良创新生物药为当前无法通过生物类似药监管途径注册申报上市的改良创新生物药。

2 生物类似药与改良创新生物药的研发进展对比分析

2.1 生物类似药与改良创新生物药的研发项目整体分布比较

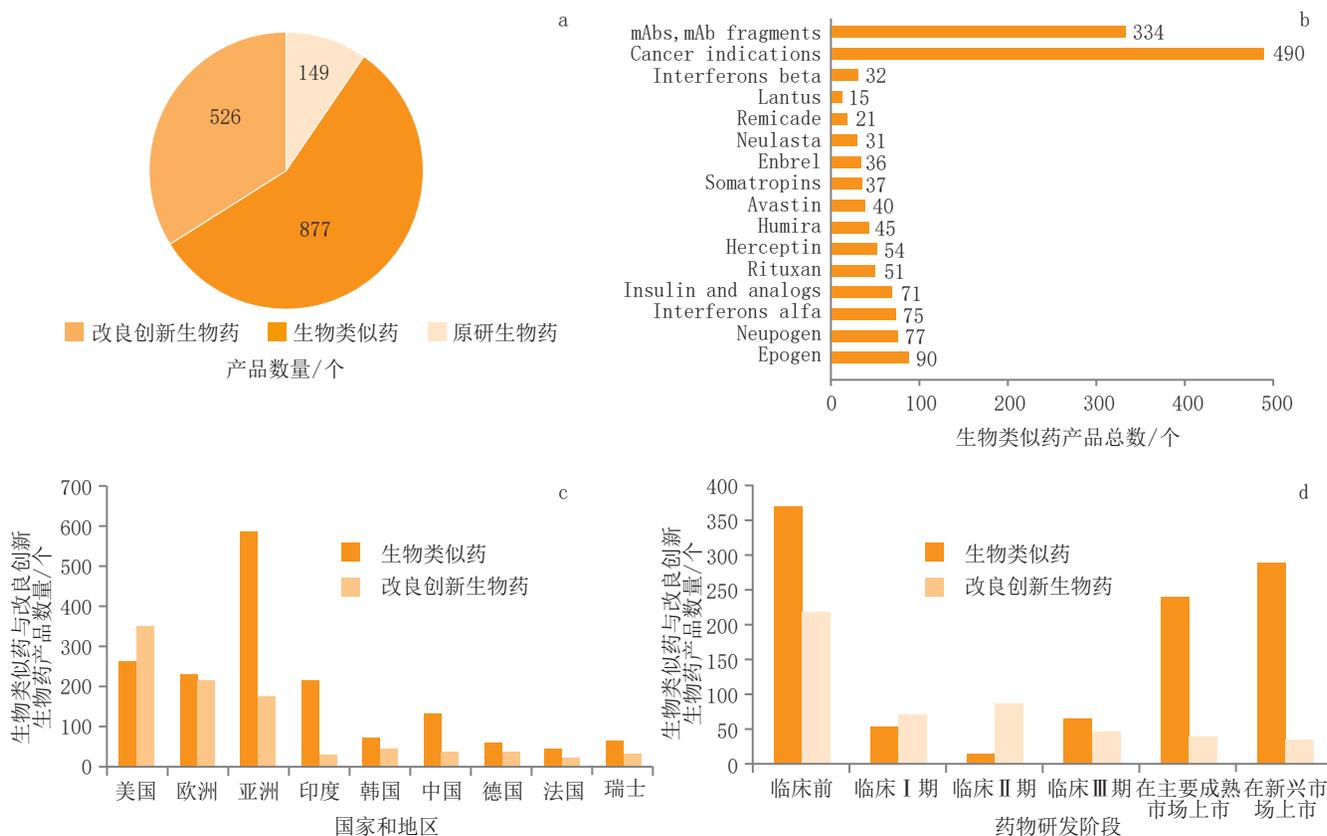
生物制药行业对生物类似药与改良创新生物药的研发投资紧密围绕临床需求与商业机会,改良创新生物药的研发自修美乐(Humira[®],阿达木单抗)等第1代重组蛋白药物上市后就一直在进行,而有关生物类似药的商业机会则是近10多年伴随各类原研专利生物药陆续过期而涌现的。例如,仅在美国,预计到2021年有超过70个生物药专利到期^[11]。在欧美地区,随着多年占据全球畅销药榜首的Humira[®]等一批市场价值约1000亿美元的生物药将在未来几年失去关键专利保护,研发生物类似药的市场机会显得比以往任何时候都更加巨大。同时,生物类似药与改良创新生物药的研发热度在成熟市场与新兴市场之间存在较大差距,其中投资机会值得关注。

根据Biosimilars/Biobetters Pipeline Directory统计,截至2018年1月1日^[12],已在主要市场上上市的原研生物药有149个,以这些原研生物药为参考对照产品,包括上市和在研的改良创新生物药、生物类似药数目分别为526和877个(见图1a),此外,877个生物类似药中超过一半(491个)的适应证属于癌症,超过1/3(334个)属于单抗或单抗片段(见图1b)。生物类似药研发热度最高的原研生物药主要是重组蛋白药物如重组人促红素(Epogen)、单抗如阿达木单抗(Humira)和融合蛋白如依那西普(Enbre)等重磅生物药。根据研发企业总部所在的国家区域,分类计算上市和在研的生物类似药(含模仿产品)类产品总数与改良创新生物药类产品总数^[12-13](见图1c和图2a),可知在2017年1月—2018年1月,发达国家或成熟市场里两者整体变化较小;在美国后者超过前者约100个,而在欧盟区域前者有所增长,由略微少于前者变为略微超过前者;德国、法国、瑞士3个欧盟国家中,虽然上市和在研的这2类产品总数较小,但前者约是后者的2倍之多,特别是在法国,前者经过2017年剧增,从低于后者变为超过后者;在亚洲国家的新兴市场,比较同期间上市和在研的生物类似药、改良创新生物药两类产品总数,后者变化不大,前者约是后者的3倍,其中印度市场里前者约是后者的10倍,中国市场里前者约是后者的5倍,韩国市场里前者约是后者的1.5倍。因此,美国在全球范围的创新药物研发上仍居于引领者地位,中国、印度等新兴市场的生物药研发仍是生物类似药占据主流,其改良创新力度

不及韩国, 与欧美发达国家更是差距甚远。

比较处于不同产品开发阶段的生物类似药与改良创新生物药 2 类产品总数 (见图 1d 和图 2b), 两者的变化直接体现了获批上市和研发动态。可知 2017 年 1 月 18 日—2018 年 1 月 1 日, 新兴市场 (中国、印度、俄罗斯、巴西、韩国、墨西哥、沙特阿拉伯、土耳其等) 已上市的生物类似药数目和改良创新生物药数目变化不大, 而主要成熟市场 (欧盟、美国、日本) 里前者大幅增长了 4 倍, 后者略微增长, 而且两者由相差不大变为前者大幅增长至约为后者的 6 倍, 呈现出生物类似药在发达国家加速获批上市销售的整体趋势。比较同期间其他不同在研阶段的生物类似药与改良创新生物药 2 类产品数目可知, 在临床前研究阶段, 前后两者变化不大, 前者约是后者的 1.75 倍, 并且前者小幅度超过了已上市生物类似药类产品数, 后者则大幅度超过了已上市的改良创新生物药类产品数; 在临床试验阶段, 临床试验 I 期、II 期开发阶段的后者都超过了前者, 尤其是处于临床试验 II 期的后者与前者之比约从 3 倍增至

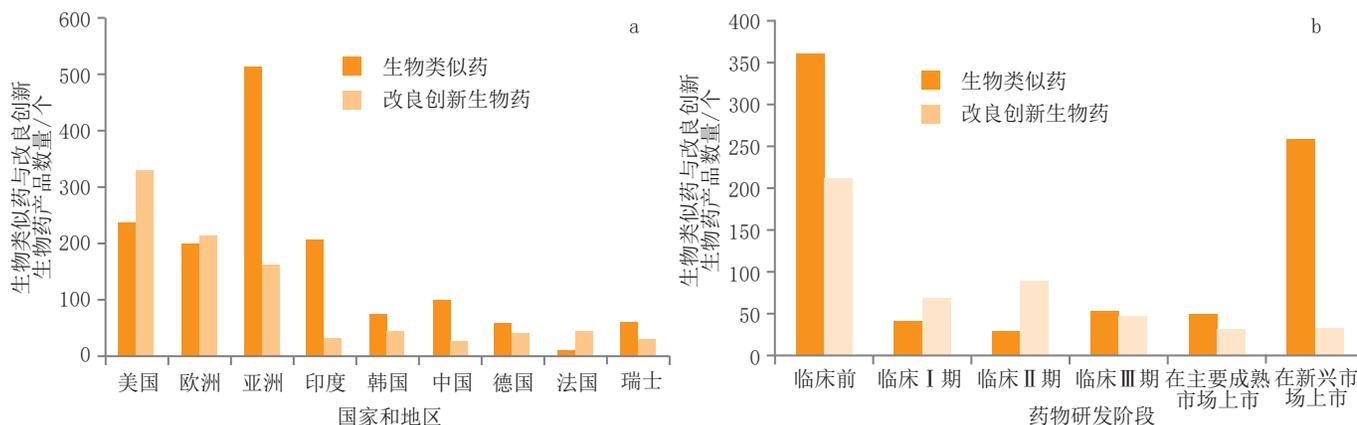
6 倍, 主要原因为前者略有减少, 且减少的该部分生物类似药在研产品项目已多推进至临床 III 期, 使处于临床试验 III 期的前者略有增加, 然而临床试验 III 期两者整体差别不大。在全球范围内, 就处于临床试验阶段的生物类似药与改良创新生物药 2 类产品总数对比而言, 改良创新生物药目前在临床阶段项目总数中占比约 2/3, 可以预计未来 5 年, 改良创新生物药即使研发周期长于生物类似药, 其对生物药整体市场保持较快增长的趋势仍将作出重要贡献, 其在生物药增量市场所占比重或不逊于生物类似药。伴随相关监管政策完善与部分原研药专利到期, 众多药企对热门生物类似药市场竞相追逐, 相关竞争无疑趋于激烈, 临床前阶段数目占比较大的生物类似药部分在研产品项目需要慎重选择是否加速推进或尽早放弃, 预计未来 5 年, 进入临床开发阶段与获批上市销售的生物类似药类产品项目数也都将会呈整体快速增加趋势。同时, 目前处于临床试验 II、III 期阶段的改良创新生物药在研产品将会陆续获批上市, 因此 2 类产品的增长潜力都值得重视。



注: a: 已上市和在研的生物类似药、改良创新生物药、原研生物药的产品总数; b: 热门原研生物药的在研与上市生物类似药产品数目; c: 不同国家和地区的生物类似药与改良创新生物药产品数目; d: 不同开发阶段的生物类似药与改良创新生物药产品数目

图 1 生物类似药与改良创新生物药的产品管线概况 (截至 2018 年 1 月 1 日)

Figure 1 The overview of biosimilars & biobetters pipelines (Up to 2018-01-01)



注: a: 不同国家和地区的生物类似药与改良创新生物药产品数目; b: 不同开发阶段的生物类似药与改良创新生物药产品数目

图 2 2017 年初生物类似药与改良创新生物药的产品管线概况 (截至 2017 年 1 月 18 日)

Figure 2 The overview of biosimilars & biobetters pipelines in early 2017 (Up to 2017-01-18)

2.2 生物类似药与改良创新生物药在欧美批准上的情况比较

根据对目前在美国 FDA、欧盟药品管理局 (EMA) 批准上市的生物类似药的统计显示 (见表 1 和表 2), 欧盟作为最先在全球建立起完善的生物类似药监管体系的成熟市场, 自 2006 年批准第 1 个生物类似药 (Omnitrope) 起, 截至 2018 年 1 月 1 日已批准上市的生物类似药产品共 37 个 (不包含已撤市产品)。2006—2012 年, EMA 批准上市的生物类似药主要是第 1 代重组蛋白药物。在 2013 年, EMA 批准了英夫利西单抗的生物类似药即 Remsima 的上市, 使其成为全球首个上市的单抗类生物类似药。2013—2017 年, EMA 批准在欧盟上市的生物类似药产品类别重点转向了单抗、融合蛋白、胰岛素类似物等复杂生物药, 该期间在欧盟上市的生物类似药产品数目为 26 个, 其中单抗类生物类似药产品数占据一半, 包括多年排在畅销药榜单前列的英夫利西单抗 (3 个)、阿达木单抗 (4 个)、利妥昔单抗 (6 个)。与欧盟相比, 美国作为全球处方药与生物药的最大单一市场, 却在生物类似药的监管法规指南体系建设方面相对落后, 直到 2015 年 3 月 FDA 才正式以生物类似药简化申请途径批准首个生物类似药产品即山德士 (诺华) 研发的 Zarxio® (filgrastim-sndz) 在美国上市, 然而, 近年来美国 FDA 批准的生物类似药上市进程呈现加快的趋势, FDA 不仅比 EMA 更早地批准了阿达木单抗的 2 个生物类似药上市, FDA 还在 2017 年率先批准了贝伐珠单抗、曲妥珠单抗的生物类似药上市。目前, FDA 批准的生物类似药有 10 个, 然而, 由于艾伯维的 Humira®、安进的 Enbrel® 在美国的原研产品专利还未到期, 使得其中 2 个生物类似药即安

进的 Amjevita、山德士的 Erelzi 目前还无法进入美国市场。此外值得注意的是, 由于 FDA 药监法规的历史原因, 部分激素类重组蛋白药物之前通过新药申请 (NDA) 途径注册上市, 目前另外还有 2 个可视为生物类似药的产品即山德士的 Omnitrope (生长激素) 和礼来的 Basaglar (甘精胰岛素) 是通过 505(b)(2) 途径获得批准进入美国市场^[11]。

不同于生物类似药是最近 10 年才逐渐兴起和规范发展的药物, 改良创新生物药的研发自针对重组人胰岛素等第 1 代重组蛋白药物进行改良就已经开始。目前, 欧美等发达国家成熟市场中重组蛋白药物产品普遍进入长效化改良创新生物药时代, 部分产品如胰岛素类似物也有速效类改良创新生物药上市销售, 呈现出改良创新生物药与原研生物药及其生物类似药并存的现状以及改良创新生物药逐渐取代初代产品的趋势^[9]。目前已有多种长效化技术平台相继开发并成功应用于新一代重组蛋白药物开发, 从早年的 PEGylation、糖基化改造为主的化学修饰技术发展到了 Fc Fusion、HSA Fusion、CTP Fusion 等各具特色的融合蛋白长效化技术^[2]; 单抗药物则从早期的鼠源单抗、人鼠嵌合单抗逐步发展为已成主流的人源化单抗、全人源单抗, 此外, 表达菌株的改良、生产工艺的优化、亲和力成熟等抗体工程技术的发展充分助力了改良创新单抗药物的开发, 同时也有将靶向蛋白结构域与毒素蛋白融合表达的多功能融合蛋白药物、单抗大分子与细胞毒素小分子药物定点偶联制备的抗体偶联物等靶向多功能改良创新生物药类产品获批上市^[14]。由欧盟 EMA 与美国 FDA 批准上市的部分代表性改良创新生物药 (见表 3) 可知^[2,14], 近年来, 虽然

改良创新生物药获批上市产品数量不如生物类似药, 以临床优势为核心的差异化产品, 在竞争日益激烈的
但改良创新生物药利用上述多种改良技术方法可提供 后继生物制品研发领域将逐渐显现市场竞争力。

表 1 FDA 已批准的生物类似药

Table 1 The biosimilars approved by FDA

| 商品名 | 通用名 | 生物类似药开发商 | 原研生物药 | 原研生物药开发商 | 批准日期 |
|-----------|------------------|--------------------------|-----------------|----------|----------|
| Zarxio | filgrastimsndz | 山德士 (诺华) | Neupogen | 安进 | 2015年3月 |
| Inflectra | infliximab-dyyb | Celltrion (授权给辉瑞) | 类克 (Remicade) | 强生 | 2016年4月 |
| Erelzi | etanercept-szsz | 山德士 | 恩利 (Enbrel) | 辉瑞 | 2016年8月* |
| Amgevita | adalimumab-atto | 安进 | 修美乐 | 艾伯维 | 2016年9月* |
| Renflexis | infliximab-abda | Samsung Bioepis (授权给默沙东) | 类克 | 强生 | 2017年4月 |
| Cyltezo | adalimumab-adbm | 勃林格殷格翰 | 修美乐 | 艾伯维 | 2017年8月* |
| Mvasi | bevacizumab-awwb | 安进 | Avastin | 罗氏 | 2017年9月 |
| Ixifi | infliximab-qbtx | 赫升瑞 (辉瑞) | 类克 | 强生 | 2017年12月 |
| Ogivri | trastuzumab-dkst | Mylan, Biocon | 赫赛汀 (Herceptin) | 罗氏 | 2017年12月 |

来源: FDA, 截至 2018 年 1 月 1 日; *: 已获美国 FDA 批准, 但正处于等待专利过期阶段, 尚未上市销售

表 2 欧盟 EMA 批准上市的生物类似药

Table 2 The biosimilars approved by EMA

| 商品名 | 通用名 | 生物类似药开发商 | 原研生物药 | 原研生物药开发商 | 批准日期 |
|-----------------------|-------------------|------------------------------|-----------------|----------|----------|
| Abasaglar | 甘精胰岛素 | 礼来 | 来得时 (Lantus) | 赛诺菲 | 2014年9月 |
| Abseamed | epotein alfa | Medice Arzneimittel Pütter | Eprex/Erypo | 强生 | 2007年8月 |
| Accofil | 非格司亭 | Accord Healthcare | Neupogen | 安进 | 2014年9月 |
| Amgevita | 阿达木单抗 | 安进 | 修美乐 | 艾伯维 | 2017年3月 |
| Bemfola | folllitropin alfa | Gedeon Richter | Gonal-F | 德国默克 | 2014年3月 |
| Benepali | 依那西普 | Samsung Bioepis | 恩利 | 辉瑞 | 2016年1月 |
| Binocrit | epotein alfa | 山德士 (诺华) | Eprex/Erypo | 强生 | 2007年8月 |
| Blitzima | 利妥昔单抗 | Celltrion | 美罗华 (Mabthera) | 罗氏 | 2017年7月 |
| Cyltezo | 阿达木单抗 | Boehringer Ingelheim | 修美乐 | 艾伯维 | 2017年11月 |
| Epoetin Alfa Hexal | epotein alfa | Hexal (诺华) | Eprex/Erypo | 强生 | 2007年8月 |
| Erelzi | 依那西普 | 山德士 (诺华) | 恩利 | 辉瑞 | 2017年6月 |
| Filgrastim Hexal | 非格司亭 | Hexal (诺华) | Neupogen | 安进 | 2009年2月 |
| Flixabi | 英夫利西单抗 | Samsung Bioepis | 类克 | 强生 | 2016年5月 |
| Grastofil | 非格司亭 | Apotex | Neupogen | 安进 | 2013年10月 |
| Imraldi | 阿达木单抗 | Samsung Bioepis和Biogen合作开发 | 修美乐 | 艾伯维 | 2017年8月 |
| Inflectra | 英夫利西单抗 | 赫升瑞 (辉瑞) 从Celltrion获得许可 | 类克 | 强生 | 2013年9月 |
| Inhixa | 依诺肝素钠 | 天道欧洲公司 (深圳天道医药有限公司) | 克赛 (Clexane) | 赛诺菲 | 2016年9月 |
| Insulin lispro Sanofi | 赖脯胰岛素 | 赛诺菲 | 优泌乐 (Humalog) | 礼来 | 2017年7月 |
| Lusduna | 甘精胰岛素 | 默沙东 (与 Samsung Bioepis 合作开发) | 来得时 | 赛诺菲 | 2017年1月 |
| Movymia | 特立帕肽 | Stada Arzneimittel | 复泰奥 (Forsteo) | 礼来 | 2017年1月 |
| Nivestim | 非格司亭 | 赫升瑞 (辉瑞) | Neupogen | 安进 | 2010年6月 |
| Omnitrope | 生长激素 | 山德士 (诺华) | 健豪 (Genotropin) | 辉瑞 | 2006年4月 |
| Ovaleap | folllitropin alfa | 梯瓦 | Gonal-F | 德国默克 | 2013年9月 |
| Ratiograstim | 非格司亭 | Ratiopharm (梯瓦) | Neupogen | 安进 | 2008年9月 |
| Remsima | 英夫利西单抗 | Celltrion | 类克 | 强生 | 2013年9月 |
| Retacrit | epoetin zeta | 赫升瑞 (辉瑞) | Eprex/Erypo | 强生 | 2007年12月 |
| Ritemvia | 利妥昔单抗 | Celltrion | 美罗华 | 罗氏 | 2017年7月 |
| Rituzena (原为 Tuxella) | 利妥昔单抗 | Celltrion | 美罗华 | 罗氏 | 2017年7月 |
| Rixathon | 利妥昔单抗 | 山德士 (诺华) | 美罗华 | 罗氏 | 2017年6月 |
| Riximyo | 利妥昔单抗 | 山德士 (诺华) | 美罗华 | 罗氏 | 2017年6月 |

续表 2

| 商品名 | 通用名 | 生物类似药开发商 | 原研生物药 | 原研生物药开发商 | 批准日期 |
|-------------|--------------|--------------------|--------------|----------|----------|
| Silapo | epoetin zeta | Stada Arzneimittel | Eporex/Erypo | 强生 | 2007年12月 |
| Solymbic | 阿达木单抗 | 安进 | 修美乐 | 艾伯维 | 2017年3月 |
| Terrosa | 特立帕肽 | Gedeon Richter | 复泰奥 | 礼来 | 2017年1月 |
| Tevagrastim | 非格司亭 | 梯瓦 | Neupogen | 安进 | 2008年9月 |
| Thorinane | 依诺肝素钠 | Pharmathen | 克赛 | 赛诺菲 | 2016年9月 |
| Truxima | 利妥昔单抗 | Celltrion | 美罗华 | 罗氏 | 2017年2月 |
| Zarzio | 非格司亭 | 山德士(诺华) | Neupogen | 安进 | 2010年6月 |

来源: EMA, 截至 2018 年 1 月 1 日

表 3 欧盟 EMA 与美国 FDA 批准上市的部分代表性改良创新生物药案例
Table 3 Some representative biobetters approved by EMA and FDA

| 商品名 (上市地区) | 通用名 | 开发商 | 改良方式 | 批准时间 | 监管机构 | 原研生物药商 品名(通用名) | 原研开发商 (上市时间) |
|---|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------|------------|---|---------------------------|
| Ontak [®] (US) | denileukin diftitox | Eisai | 融合蛋白 | 1999年2月 | FDA | Proleukin [®] (aldesleukin) | Chiron (1992) |
| Kadcyla [®] (US, EU) | ado-trastuzumab emtansine | 罗氏 | 曲妥珠单抗与紫杉 烷的抗体偶联物 | 2013年2月 2013年11月 | FDA EMA | Herceptin [®] (trastuzumab) | 罗氏&基因泰克 (1998) |
| Alprolix [®] (US, EU) | eftrenonacog-a | 百健艾迪/ Biovitrum/SOBI | Fc融合 | 2014年3月 2016年5月 | FDA EMA | Rixubis [®] (rhFactor IX) | 百特 (2013) |
| Eloctate [®] (US) | efraloctocog-a | 百健艾迪/SOBI | Fc融合 | 2014年6月 | FDA | AaFact [®] (rhFactor VIII) | Sanquin (1995) |
| Trulicity [®] (US, EU) | dulaglutide | 礼来 | Fc融合 | 2014年9月 2014年11月 | FDA EMA | Victoza [®] (liraglutide) | 诺和诺德 (2010) |
| Tanzeum [®] (US); Eperzan [®] (EU) | albiglutide | 葛兰素史克 | 人血清白蛋白 (HSA) 融合 | 2014年4月 2014年3月 | FDA EMA | Victoza [®] (liraglutide) | 诺和诺德 (2010) |
| Idelvion [®] | albutrepenonacog alfa) | 勃林格殷格翰 | HSA融合 | 2016年3月 2016年5月 | FDA EMA | Rixubis [®] (rhFactor IX) | 百特 (2013) |
| Plegridy [®] (US, EU) | peginterferon beta-1a | 百健艾迪 | 聚乙二醇(PEG) 修饰 | 2014年8月 2014年7月 | FDA EMA | Avonex [®] (Interferon beta-1a) | 百健艾迪 (1996) |
| Elonva [®] (EU) | corifollitropin-a | 默沙东 | 人绒毛膜促性腺激 素β亚基羧基末端 肽(CTP)融合 | 2010年1月 | EMA | Humegon [®] (menotropins FSH, LH) | Organon (1994) |
| Portrazza [®] (US, EU) | Necitumumab | 礼来 | 全人源单抗 | 2015年11月 2016年2月 | FDA EMA | Erbix [®] (Cetuximab) | ImClone Systems (2004) |
| Zinbryta [®] (US, EU) | daclizumab | 百健艾迪 | 高产工艺优化 | 2016年5月 2016年7月 | FDA EMA | Zenapax [®] (daclizumab) | 罗氏 (1999) |

3 生物类似药与改良创新生物药的竞争格局对比分析

伴随多个重磅生物药专利过期或面临到期, 2013—2020 年成为生物类似药发展的黄金阶段。2013—2015 年主要是非单抗类生物药的集中到期时间, 生长激素、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、干扰素、胰岛素等产品的生物类似药开始陆续上市; 2016—2020 年则是单抗类生物药迎来专利到期高峰的时间, 包括阿达木单抗、英夫利西单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗在欧美的专利都在近几年到期, IMS Health 发布的生物类似药专题报告预测, 2020 年生物类似药

的全球市场规模有望达到 350 亿美元^[15]。

以全球视野来看, 生物类似药市场吸引了包括跨国药企或原研生物药制造商等众多企业参与竞争, 根据 Biosimilars/Biobetters Pipeline Directory 统计结果, 截至 2018 年 1 月 1 日, 至少有 28 家制药企业的在研项目其生物类似药类产品不少于 10 个^[12], 这 28 家企业中既有辉瑞、诺华、安进等大型跨国药企, 也有 LG Life Science、Biocon、Mylan 等中小型生物技术公司。2014—2017 年, 虽然利妥昔单抗等几个热门重磅原研生物药的生物类似药在研项目数量均有不同程度的增加, 然而由于生物类似药研发门槛高, 根据 EMA、

FDA 目前已批准上市的生物类似药相关信息(见表1和表2)可知, 领先的参与者集中在山德士(诺华)、辉瑞(赫升瑞)、安进、默沙东(Samsung Bioepis)、Celltrion 等少数巨头。截至2018年1月1日, 按品种计算, 山德士的生物类似药产品管线中上市4个, 在研6个。辉瑞在2015年以170亿美元收购赫升瑞之后进入该市场, 上市2个品种, 在研7个。安进是生物制药行业领先者, 其管线中生物类似药获批上市2个品种、在研7个。韩国企业在亚太地区甚至是全球生物类似药市场中占据较为重要的地位, 其中Celltrion上市3个品种、在研品种5个, Samsung Bioepis上市3个品种、在研4个。因此, 纵观各大公司的在研管线, 相比重组蛋白类原研生物药的生物类似药与改良创新生物药在研项目, 阿达木单抗等专利即将过期的抗体药物已成为该领域研发热点^[16]。

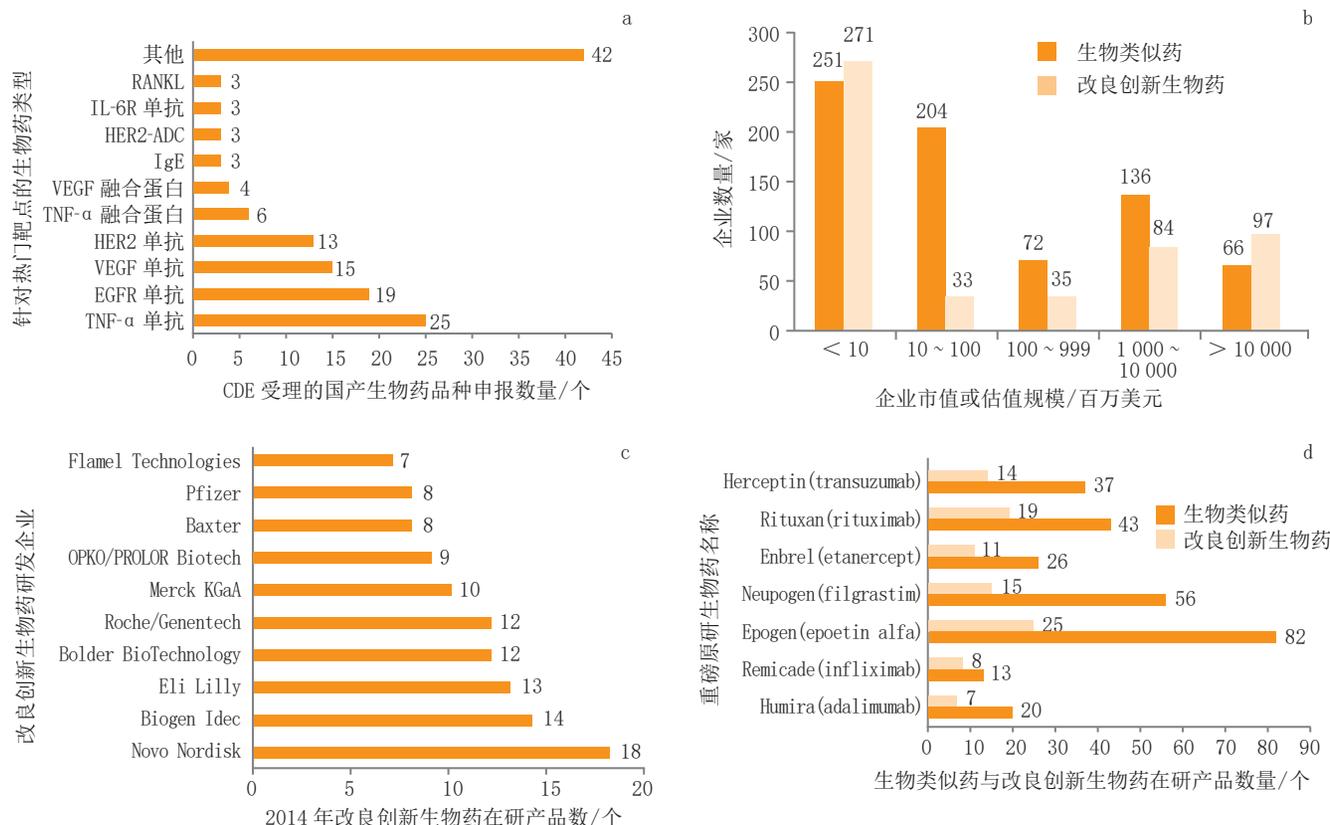
从中国视角来看, 根据Clarivate Analytics的数据, 目前中国的在研生物类似药数量超过了印度和美国, 中国已经成为了拥有生物类似药在研项目数量最多的国家, 核心专利数量位居全球第三^[1]。2015年是国内生物类似药管理转折点, 伴随《生物类似药研发与评价技术指导技术原则(试行)》出台, 相关监管法规政策已经明朗, 2017年6月CFDA正式加入国际人用药品注册技术协调会(ICH)接轨国际, 大大提高了该领域的研发、生产壁垒。目前复宏汉霖、信达生物、三生国健、海正药业、齐鲁制药等企业的生物类似药研发进展迅速, 已经走在了国内同行的前列。但需要特别注意的是, 由于国外单抗生物药巨额销售量的示范效应, 中国多年前就涌现过开发重组蛋白、单抗等模仿产品的热潮。随着重磅热门单抗的专利保护在2020年前后都相继到期, 诸多国内药企早就瞄准该市场扎堆研发申报其生物类似药, 例如截至2017年4月, CFDA药品审评中心(CDE)受理的单抗药物申报中, 针对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)、人表皮生长因子受体-2(HER2)这4个靶点的在研生物药品种已有85个, 占到单抗药物申报总数的75%以上(见图3a)^[17]。可见, 每一个热门单抗品种都受到众多国内药企竞相仿制, 数年后必然会有多个厂家上市同一种生物类似药产品, 价格战不可避免, 促使未来国内生物类似药的降价幅度很可能会超过欧美市场。这对社会和患者而言是一件幸事, 但对相关研发企业而言, 竞争加剧使市场份额与投资回

报率大大缩水的命运难以避免。因此, 生物类似药的未来有可能跟现在诸多化学仿制药一样, 逐渐由在资金、技术、品牌等方面占据优势的大中型药企占据市场, 小型生物技术公司很难独立将产品研发上市并获得竞争优势与预期回报, 需要更好地找准产业分工定位以发挥优势。

从参与企业规模及其分布来看, 根据Biosimilars/Biobetters Pipeline Database的统计^[18](见图3b), 按照市值或估值区间划分公司规模大小的等级, 比较处于不同等级或市值区间的制药企业中分别参与研发或生产生物类似药与改良创新生物药的公司数量可知, 截至2016年5月3日, 在市值或估值低于1000万美元的小型制药企业中生物类似药较改良创新生物药略少, 而在规模为1000万至1亿美元市值的制药企业中, 前者约是后者的6倍, 在规模为市值1亿~10亿美元的制药企业中, 前者约是后者2倍, 在规模为1亿~10亿美元的制药企业中前者约是后者的1.5倍, 而在规模为10亿~100亿美元的制药企业中后者约是前者的1.5倍^[18]。考虑到当前生物类似药市场主要由制药巨头主导或领先的竞争格局, 预计会有一些研发生物类似药的中小型企业由于缺少巨额临床开发费用, 最终要么融资困难致进度落后, 难以获得预期回报, 要么被迫放弃或中止大部分生物类似药在研早期项目, 基于制药业比较优势的产业分工, 其中部分在研项目进度较快的中小型企业或许会选择主动转让项目、合作开发或被大型企业并购以求存续。从研发项目数量上对比, 改良创新生物药领域整体上不如生物类似药的市场竞争激烈^[19](见图3d), 然而参与研发或生产改良创新生物药的企业中约五分之一规模在百亿美元市值以上, 大型企业储备了丰富的改良创新生物药在研项目。据统计^[19](见图3c), 2014年在研改良创新生物药项目数量最多的10家生物制药企业之中, 除了OPKO、Bolder Biotechnology、Flamel Technologies这3家为中小型生物技术公司, 其他7家皆为规模市值百亿美元以上的知名跨国制药企业, 侧面反映了改良创新生物药作为创新生物药远比生物类似药的研发成本更高, 整体难度也更大。然而, 也有大量的中小型企业参与改良创新生物药的研发, 考虑到改良创新生物药比生物类似药一般更易获得专利保护和市场独占, 且具有差异化的临床优势和更强的产品竞争力, 改良创新生物药在研项目将更容易获得大型企业的青睐, 该产品从而以合作开发、

产品授权许可、战略投资或并购的方式得到充足的研发资金支持。因此, 大中型企业研发生物类似药的竞

争优势更为显著, 而中小型企业研发改良创新生物药的优势胜于研发生物类似药。



注: a: CDE 受理的针对热门靶点的国产在研生物药品种个数 (截至 2017 年 4 月 30 日); b: 生物类似药与改良创新生物药领域不同规模的企业数量 (截至 2016 年 5 月 3 日); c: 2014 年改良创新生物药在研项目数量最多的企业 (截至 2014 年 11 月); d: 2014 年重磅原研药的生物类似药与改良创新生物药在研产品数目 (截至 2014 年 11 月)

图 3 生物类似药与改良创新生物药的国内外竞争概况

Figure 3 The competitive landscape of biosimilars & biobetters at home and abroad

4 生物类似药与改良创新生物药的风险价值对比分析

监管体系与研发要求方面的差异是生物类似药与改良创新生物药风险与价值比较的决定性因素。生物类似药可根据其药监法规指南按照简化申请途径进行研发和注册审批, 重在通过与原研生物药进行多阶段的对比性试验, 逐步展示两者的生物相似性或可互换性, 在满足一定条件下通过适应证外推可减免部分临床试验或减小临床试验规模; 而改良创新生物药目前基本是要求按照新药申请或新生物制品申请途径注册审批, 需要完整的临床前研究与临床试验数据证明其作为新产品的安全性和有效性, 同时根据不同国家药监法规政策, 改良创新生物药若满足一定条件, 可获得对于创新药物研发不同程度的激励, 例如在美国, 若满足要求可获得优先审评、加速审批、快速通道或孤儿药指

定等认证激励, 并有条件享有不超过 5 年的专利延长期、数年市场独占期或数据保护期^[3]。

因此, 虽然生物类似药与改良创新生物药都能利用相应原研生物药的研发知识与成功基础, 从而在不同程度上减少研发的损耗风险与成本费用, 但由于生物类似药与改良创新生物药的监管途径不同, 生产工艺复杂, 研发要求也不同^[11] (见表 4), 两类生物制品各自不同的风险与价值需要平衡, 详见对生物类似药与改良创新生物药的 SWOT 分析^[9-10,18,20] (见表 5)。

5 结语

从研发进展与竞争格局角度考虑, 目前欧美成熟市场与新兴市场的生物类似药领域的竞争日趋激烈, 研发热点已经从结构简单的重组蛋白药物转向了单抗、融合蛋白、胰岛素类似物等结构复杂的生物药, 尤其

是如阿达木单抗等近几年专利到期的单抗类重磅产品成为各大企业竞逐的焦点, 包括国内, 针对 TNF- α 等热门靶点的单抗或融合蛋白类在研生物品种出现扎堆申报现象^[16-17], 可能会导致后续同质化, 过度竞争使进度落后的相关企业的投资回报不及预期。另一方面, 虽然全球范围内有大量的生物类似药项目处于临床前或临床早期, 但考虑到目前诸多跨国药企或大型生物制药企业通过战略合作或收购参与竞争并已经占据领先地位, 生物类似药市场的后来者多面临竞争劣势及难以盈利的风险, 相当一部分在研项目有可能被迫中止研发。生物类似药的未来将有可能跟现在化学仿制药一样, 逐渐由在资金、技术、品牌等方面占据优势的大中型药企占据市场, 小型生物技术公司很难将产品成

功推进到研发上市或获得竞争优势与预期回报。因此, 对于小型生物技术公司或创业公司, 开发仿制单抗等生物类似药的最佳时机已过, 不适合与大中型药企在生物类似药领域正面竞争。而创新药的开发, 更多的是需要先进的专利技术平台, 专业的研发团队、快速高效的决策机制、有效的团队激励体制, 中小型企业去参与创新药物如改良创新生物药或原创生物药的开发反而具有更大的竞争优势^[17]。同时, 部分有经验但资金实力不够的企业有望通过开展生物类似药或创新生物药的合作外包生产 (CMO) 或合作定制研发生产 (CDMO) 业务参与产业分工, 在帮助相关研发企业降低风险与投资成本中享受趋势红利^[18]。

表 4 仿制药、生物类似药、改良创新生物药的研发与生产特点差异

Table 4 Differences in R&D and manufacture between generics, biosimilars and biobetters

| 研发和生产比较 | 仿制药 (小分子) | 生物类似药* | 改良创新生物药 |
|---------|-----------------------|-------------------|------------------------|
| 科学性的困难 | 低 (生物等效性) | 较高 (生物类似性) | 高 (临床差异化优势) |
| 研发周期 | 短 (3~4年) | 较长, 一般约6~10年 | 长, 一般约8~15年 |
| 研发费用 | 低, 需开展BE试验, 无需复杂的临床研究 | 约2亿美元, 通常需对比性临床研究 | 高, 约10亿美元以上, 需要完整的临床研究 |
| GMP生产工艺 | 简单, 时间短 | 复杂, 时间较长 | 复杂, 时间长 |

注: * 在美国, 开发具有可互换性的生物类似药, 开发费用更高, 所需时间更长

表 5 生物类似药与改良创新生物药的 SWOT 分析对比

Table 5 Comparative SWOT analysis between biosimilars and biobetters

| 对比项目 | 生物类似药 | 改良创新生物药 |
|------------------|--|--|
| 优势 (strength) | 简化许可程序, 开发费用与时间成本较低; 靶点已经验证, 分子结构明晰, 研发风险较低; 市场已经培育, 推广成本较低; 与原研药相比有低价优势, 降价幅度不大, 利润相对可观; 整体潜在市场巨大, 因提高药物可及性易受医保政策支持鼓励等; 可利用原研药已有知识加速研发与生产。 | 作用靶点机制与原研生物药相同, 降低研发风险与成本; 比原研药及其生物类似药具有某方面临床优势; 一般可获得专利保护与市场独占或数据保护期, 具有市场竞争壁垒; 因提升临床需求满足质量或可加速审批; 可利用原研企业已有知识与基础设施; 在临床试验设计上更具灵活性。 |
| 缺点 (weakness) | 监管严格, 因与原研药的头对头对比试验需要证明等效, 包括临床药理试验, 统计学要求高, 样本量大, 临床投入较大, 且批量生产质控、质量分析负担高; 因同类药物竞争激烈, 市场可能在短期逐渐饱和, 利润随时间趋于下降; 长期看来或与同适应症改良创新生物药或小分子药物也面临竞争, 缺乏差异化临床优势, 有被替代风险; 缺乏专利保护, 或与原研企业有专利纠纷阻碍上市。 | 研发费用与时间成本较高, 与原研生物药相当; 定价一般较高, 作为新药审批标准要求较高, 其临床试验失败、无法获批上市的风险较大; 在发展中国家, 相比生物类似药的低价, 改良创新生物药的临床优势可能因支付能力难以兑现相应价值; 开发改良创新生物药一般有赖于专利技术平台, 或面临专利方面的潜在障碍; 作为改良版本或面临下一代原创生物药的竞争。 |
| 机会 (opportunity) | 继EMA之后, FDA、CFDA等监管机构完善了生物类似药注册审批相关法规指南, 减少了其研发监管不确定性; 医保控费压力鼓励生物类似药研发, 政策支持提高生物药的可及性; 国内MAH制度的实施推广也扩大了生物类似药的CMO市场。 | 以临床价值为导向的监管政策支持改良创新生物药的研发与加速审评, 按质论价的趋势有利于具差异化优势或药物经济学意义上性价比更显著的改良创新生物药获得医保支付; 创新药投资的热度近年渐长, 持有研发改良创新生物药相关专利技术平台的生物技术公司值得投资合作。 |
| 风险 (threaten) | 成熟市场目前多被山德士 (诺华)、安进等少数巨头垄断, 后来者面临激烈竞争。国内热点生物类似药研发扎堆, 国际研发巨头同时也通过合作伙伴关系加速上市抢占全球区域市场, 过热竞争将增加后来者上市申请获批风险, 降低其投资回报率与市场份额。原研企业可能会开发升级产品强化自身竞争力, 原研药降价抵御市场竞争。 | 新兴市场中, 因生物类似药的低价竞争与支付能力有限, 研发改良创新生物药面临未来中短期市场份额与投资回报不及预期的风险。原研企业为应对竞争可能优先研发升级改良产品或投资并购拥有专利技术平台的生物技术公司形成专利壁垒, 抵御后来者研发升级换代产品。新药上市审批监管趋严, 研发成本有增长趋势, 或因对临床试验资源的竞争而增加成本。 |

从风险价值平衡的研发策略角度来说,研发与生产生物类似药虽然整体上比改良创新生物药或原创生物药的成本更低、周期更短,可利用原研药相关研发知识更多,但相比于小分子仿制药,无论是分析测试、临床试验还是生产工艺,对专业化的经验能力要求均更高,不同于化学仿制药能自动替代原研药,临床上生物类似药与原研参照药是否可互换使用也需要更多的临床试验予以证实^[20]。进入市场后,生物类似药虽然比原研参照药及其改良创新生物药有价格优势,但同样需要实施品牌化的市场策略乃至必要的学术推广,用以影响专业医师的处方选择^[21]。对于资金充足且有研发实力的大中型药企应综合考虑研发生物类似药与改良创新生物药的优劣势,在生物药研发管线布局上,可根据各自聚焦或有市场优势的疾病领域,挑选有较大市场的生物类似药及其适应证重点开发,借鉴辉瑞、诺华、默沙东等跨国药企的经验,高度重视与有生物药研发生产经验的公司以战略合作或投资并购的方式来加快生物类似药研发、注册与上市进度。同时,建议通过与持有特色专利技术平台的中小型公司合作研发或从其引进项目,适当增加改良创新生物药或原创生物药类在研项目数量以平衡中长期的风险与价值。近年相关代表性案例是持有 HyFc 长效化专利技术平台的韩国 Genexine 公司先后与天士力、凯茂生物等多家国内企业合作开发长效化重组蛋白药物。

在市场竞争策略方面,可根据市场规模或商业机会大小与竞争激烈程度,在不同的成熟市场与新兴市场采取适应性的市场策略^[22]。以商业机会与竞争强度都很大的中国、巴西为例,进入此类市场可考虑通过成立合资公司或合作开发的模式应对激烈竞争,代表性案例有礼来与信达生物、阿斯利康(MedImmune)与药明康德、赛诺菲与 JHL Biotech、先声药业与安进建立了合作伙伴关系,这可加快生物药的本土化生产与上市。而在商业机会较小,竞争强度大的韩国、印度市场可考虑授权许可的方式,例如罗氏为应对 Dr Reddy 的生物类似药 Reditux 上市对其原研药 Rituxan 的冲击,与印度本土药企 Emcure Pharmaceuticals 合作在当地生产第 2 个 Rituxan 品牌生物药以低价与 Reditux 竞争;同时也可考虑从印度、韩国药企尤其是具有全球产品竞争力的企业引进技术或产品,例如约旦企业 Hikma Pharmaceuticals 从 Celltrion 公司获得部分生物类似药产品在东、非洲一些国家的商业化权益许可, Mylan 与印度公司 Biocon 合作开发系列生物类似药进入新兴市场。近年来,信达生物、百济神州等国内生物技术公司迅速崛起,将 PD-1 单抗等改良创新生物药海外商业化权益许可给礼来、新基等跨国药企,有望成为中国生物制药企业沿着生物类似药、改良创新生物药与原创生物药路径走向世界的先行者。

【参考文献】

- [1] Mike Chace-Ortiz. The Global outlook for generics, biosimilar and API manufacturers: trends, opportunities & challenges[R]. Philadelphia: Clarivate Analytics Life Science, 2017.
- [2] Strohl W R. Fusion proteins for half-life extension of biologics as a strategy to make biobetters[J]. *BioDrugs*, 2015, 29(4): 215-239.
- [3] Sandeep V, Parveen J, Chauhan P. Biobetters: the better biologics and their regulatory overview [J]. *Int J Drug Regul Aff*, 2016, 4(1): 13-20.
- [4] 伊遥. Biobetter 或完胜生物仿制药 [N]. *医药经济报*, 2012-02-27(002).
- [5] 范玉明, 王雅雯, 郑丽娥, 等. 国内外生物类似药注册管理概述及启示 [J]. *中国药事*, 2016, 30(4): 309-320.
- [6] Dalle R J. Biosimilars: a consideration of the regulations in the United States and European Union[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, 76(2): 199-208.
- [7] FDA. Biosimilars: questions and answers [EB/OL]. (2015-10-15) [2018-01-15]. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf.
- [8] FDA. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product [EB/OL]. (2017-01-12) [2018-01-15]. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm537135.pdf.
- [9] Alexandra B S, Radhika N, Paul H. Chapter 9-Biobetter Biologics[M]// ManMohan S, Maya S. *Novel approaches and strategies for biologics, vaccines and cancer therapies*. London: Academic Press, Elsevier Inc, 2015: 199-217.
- [10] Ernst R B, Mark R T. Biosimilar and biobetter scenarios for the US and Europe: what should we expect? [M]// Amy R, Barthélemy D. *Biobetters: Protein Engineering to Approach the Curative*. New York:

- Springer, 2015: 315-360.
- [11] Mari Serebrov. Biosimilars: opportunities and challenges in the EU, U.S. and Russia[R]. Philadelphia: Clarivate Analytics Life Science, 2017.
- [12] Biotechnology Information Institute. Biosimilars/Bioetters pipeline directory[EB/OL]. (2018-01-01) [2018-01-10]. <http://www.biosimilarspipeline.com>.
- [13] Biotechnology Information Institute. Biosimilars/Bioetters pipeline directory[EB/OL]. (2017-01-18) [2017-10-28]. <http://www.biosimilarspipeline.com>.
- [14] Beck A. Biosimilar, bioetters and next generation therapeutic antibodies[J]. *MAbs*, 2011, 3(2): 107-110.
- [15] Murray Aitken. Delivering on the potential of biosimilar medicines: the role of functioning competitive markets[R]. Parsippany: IMS Institute for Healthcare Informatics, 2016.
- [16] Sarah R, Stefano D B. Searching for terra firma in the Biosimilars and non-original biologics market: insights for the coming decade of change[R]. London: IMS Health Inc, 2013.
- [17] 黄岩山. 中国已从仿制药大国转变为创新药大国? [EB/OL]. (2017-10-26) [2017-10-28]. https://news.pharmacodia.com/web/newinfo/information_8a2d98375f57677a015f57b200300026.html.
- [18] Ronald A R. Biosimilars and Bioetters: Impact on biopharmaceutical manufacturing and CMOs[M]//Cheng L, Morrow K. *Biosimilars of monoclonal antibodies-a practical guide to manufacturing, preclinical and clinical development*. New Jersey: John Wiley&Sons, 2017: 381-395.
- [19] Dorey E. How the biologics landscape is evolving [J]. *Clin Pharm*, 2014, 6(9): 1-6.
- [20] John O, Cheryl S, Anne S M. Special Report: A world of difference—biosimilars and bioetters offer unique benefits and risks[J]. *Bioprocess Int*, 2015, 13(6): 1-16.
- [21] Daniel Casey. Key strategic factors for stakeholders in the current global biosimilar market[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 2(21): 208-211.
- [22] Gautam A. Market watch: Strategies for biosimilars in emerging markets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(8): 520-521.



【专家介绍】郑晓南: 博士, 编审, 研究生导师。现任中国药科大学期刊编辑部主任, 《*Chinese Journal of Natural Medicines*》(《中国天然药物》)、《中国药学年鉴》和《药学进展》常务副主编, 江苏省“六大人才高峰”高层次人才, 首届江苏科技工作者“创新争先奖”获得者。江苏省科技期刊学会理事长, 江苏省期刊协会副会长, 长三角科技期刊联盟副理事长, 江苏省侨联常委, 南京市人大代表, 全国妇女代表。作为江苏省科技期刊学会理事长, 构建了科技出版全产业链的学会组织架构, 倡导期刊集群对接产业集群, 主办多届“院士主编论坛”等品牌活动, 主持负责省科协“综合示范学会”及“生物医药协同创新服务示范基地”等项目, 江苏省科技期刊学会连续5届被评为“省级示范学会”, 并荣获民政部“5A级学会”等多项荣誉。

主要研究方向: 1) 科技期刊编辑出版及传播规律研究。致力于科技期刊建设理论与实践研究, 倡导科技期刊提升期刊引导力、策划力、影响力、传播力的研究, 与专业化、国际化、数字化、集约化、精品化、市场化实践。承担国家六部委“科技期刊国际影响力提升计划”等重大基金项目、江苏省文化精品传播等基金项目十余项。以中国药科大学五刊一学会为依托, 建立国内最有影响力的药学期刊群; 致力科技期刊国际话语权建设, 创办的《*Chinese Journal of Natural Medicines*》自2012年被SCI、MEDLINE收录, 2017年影响因子1.991, Q₂区, 蝉联三届“中国百强期刊”, 成为药学科中国权威学术期刊。

2) 医药情报信息资源开发利用。承担863子课题“创新药物研发信息资源的开发利用”, 承担科技部“重大新药创制重大科技专项”背景专著《中国医药科技与产业竞争力国际比较》编撰工作(副主编), 组织参编江苏省经信委《新医药研究与开发》, 在医药信息资源开发利用与促进国内外学术交流方面具成功经验。