

中国医药市场与WHO药品预认证系列②

投资做WHO药品预认证是否值得？

■世界卫生组织药品预认证项目联络官 Jacqueline Sawyer
信息部 于盟 译

在上一篇文章中我们讨论了生产商参与最终药品预认证的好处和WHO药品预认证过程中的核心要素。但是生产商决定是否向WHO提交最终药品进行评价的依据是什么？

在这一期的文章中我们将讨论生产商在做出决定时所考虑的诸多因素，包括通过预认证的潜在好处、准备产品预认证所需的投入和市场前景。

WHO预认证能够为公司带来哪些好处？

对于不少生产者而言，对于WHO预认证最直观的印象是通过预先认证后获得国际机构项目的机会增大。

像国际预防艾滋病基金会、抗击疟疾和结核全球基金、联合国人口活动基金会、联合国艾滋病规划署、无国界医生组织、联合国儿童基金会等国际机构正在逐渐协协调统一他们的国际采购政策，要求采购的药品必须符合国际质量标准。因此对于药企而言，通过预认证就意味着更容易进入国际机构的采购名单。

国际招标的金额巨大，比如，据报道，全球基金2011~2012年采购的主要药物价值8.32亿美元。这其中74%是来自于通过了WHO药品预认证的产品，22%的产品只被严格的

监管机构认可，30%的产品既通过了WHO预认证又得到了严格监管机构的认可。一些参与预认证的生产商因此在销量和收入方面都取得了不错的增长，大规模的采购降低了生产者的运营成本，在与原料药生产商谈判时也会处于优势。

此外，对于那些正在努力或者希望达到国际药品质量标准要求和没有经历严格监管的生产商而言，参与WHO预认证也获益颇多。在产品评价的过程中，WHO预认证小组经常向生产者提供有价值的技术指导意见，比如，怎样符合WHO GMP的要求。这样的指导对药品生产的各个方面都有作用。实际上，参与WHO药品预认证不仅能帮助生产者在准备技术文件、

准备工厂检查以及未来的产品评价等方面起到作用，同样也能解决当下涉及到特定产品的技术问题。

简而言之，预认证有利于提高产品整体质量，增强能力建设，提高公司形象（国内和国际的），这些因素促使生产商进入监管严格的市场（比如欧洲和美国），保证在非规范市场的利润，在本地市场获得更多的生产业务。

更快地进入市场

对于最终药品生产商而言，通过WHO预认证的另外一个显著好处就是产品能够更快地获得监管部门的审批。一般而言，一个最终药品要在某个国家销售就必须通过该国药监部门的注

表1 生产商参与WHO预认证可以获得的好处

增加销量和市场机会	提升品牌	减少生产成本	提高能力/技术
· 更容易接触国际采购项目	· 质量可靠的产品	· 提高生产能力	· 提高了人才素质基础，保证了良好的生产
· 更容易进入监管严格的市场，比如美国和欧洲	· 国际、国内形象得到提高	· 降低运营成本	· 提高了生产优质产品的能力
· 能在当地市场的竞争中脱颖而出	· 提高在本国市场的地位		· 适应严格监管条件的能力
· 能提高生产质量			

表2 进行WHO预认证所需的大致费用

较低的投资：那些符合WHO GMP要求，拥有自我研发部门的国际创新药生产商。

中级投资：有稳定生产工艺的生产商。

高等投资：没有经验和成熟生产工艺的起步者。

	经验充足 低水平投资	经验中等 中等投资	没有经验 高级别投资
产品设计，剂型开发	< 250,000	350,000—750,000	350,000—750,000
质量保证的原料药	< 50,000	200,000—450,000	200,000—450,000
规格和质量控制方法			
辅料和包装材料			
稳定性试验			
生产批次信息（生物等效性批次，生产批次）	0—50,000	100,000—300,000	300,000—600,000
使用严格评估比测仪对口服固体仿制药做生物等效性试验	0—500,000	500,000—1,500,000	3,000,000+*
与市场预期规模、GMP相符合的 资本投资（包括产品实验能力）			

* 一个新的设施可能需要数千万美元

注：图表中列出的数据来自于“生命桥战略”，基于生产商的个人观点。

册，即使这个产品已经通过了预认证或者严格监管机构的许可，这对生产商而言是巨大的支出。因此为加快药品在不同国家药品监管部门的注册，WHO在2012年建立了一项新的机制。

新机制帮助国家药品监管部门利用在WHO预认证评价和检查取得的成果，减少工作量，使质量可靠的产品更快地进入市场。

目前，非洲和中亚15个国家的药品监管部门正在参与这项机制，迄今为止，6个不同治疗领域的预认证产品已经在4个参与此机制的国家通过了注册。其中，75%的企业注册时间不超过90天，未来预计将有更多的国家参与这个机制。值得注意的是，越来越

多国家的药品监管机构现在更加紧密地合作，根据WHO的指导原则调整他们的药品注册政策。

换言之，那些已经参与了WHO预认证的生产商比那些没有为接受严格监管而发展完整的技术文件或者没有经历过严格GMP检查的生产商而言更有竞争优势。

所需付出的成本

生产商参与预认证要花费多少成本呢？对于生产商而言，正如WHO预认证给一个生产商带来好处多少与该生产商有多少被严格检评估的经验有关一样，进行预认证所需的成本也与

此经验的多少相关。在表2中列出的所需成本，对那些没有经历严格评价的生产商而言非常高，而对于那些有能力接受严格监管要求的生产商而言就会低很多。

在准备一个产品进行WHO评价或者其他严格评价时所要求支出的主要成本如下：

生物等效性研究：这些研究在所有支出中占最大的比重，许多生产商将此项工作外包给临床试验研究公司或者生化分析公司。

剂型开发：对某个特定的剂型来说，如果以前没有生产过，那必须要进行剂型开发研究，这项支出取决于剂型的复杂性。

批量生产：在WHO预认证的过程中，最关键的一步是对生产商是否能够持续生产符合质量标准要求的产品的能力进行评估。在中试规模生产时，生产商至少要生产两个批次的样品（在有些特殊情况下，第二批的样品的生产量可以比第一批小）。这些生产出来的产品可以用于生物等效性、稳定性研究。

稳定性考察：对于仿制药的稳定性研究，WHO预认证要求采用两批样品进行，要按照研究方案中规定的时间间隔来对样品的稳定性进行研究分析。在稳定性研究中，除了生产稳定性研究样品需要投入之外，试验室分析，包括分析人员，分析仪器（高效液相色谱仪，质谱仪和其他分析仪器等）也需要一定投入。

人员编制：根据WHO预认证的要求，生产商需要在技术文件管理方面配备人员编制，安排专人负责。

持续沟通：就预认证过程中产生的问题与WHO预认证小组持续沟通，这是相对较小的投入。

当地监管和额外支出：通过了

WHO预认证，生产者可以更容易中标。然而，预认证产品想要在一国上市或者销售还必须通过这个国家的注册审批。除了直接的注册费用，申请者还要支付人力费用和一些“非官方”的支出。如果当地监管部门需要其他数据，那费用还会增加，在审批过程中设施的闲置也是一种支出。一国的注册程序会使生产商产生挫败感，更注重的是会延缓病人急需用药的时间（但是像之前所描述的，WHO已经建立了一个加快各国药品监管机构审批进程的机制）。

资本投资：这是十分宽泛的，差距也很大。跨国公司拥有完善的基础设施通常有很少或没有增量资本投资。对于缺乏经验的公司而言，资本支出要包括购地建工厂或者更新生产设备，购买分析仪器或者系统升级等。

设备和系统升级：一般而言，生产者如果没有严格监管经历的话必须升级设备，以保证生产水平达到WHO GMP的要求。此外，还需要购买包装设备，有时候需要更换整套设备

实验室装备：生产商还必须配备最先进的实验室设备以使保证能够对产品进行良好的质量控制，这包括进行高效液相色谱的设备或软件升级。

费用：WHO向申请预认证的企业收取费用，但是也有许多免费的情况，其中就包括首次申请是免费的。

请注意实际的成本可能要超出表格中所列的范围，这取决于特定案例和产品类型。比如，WHO简略的程序是评价那些已经通过了严格审评的产品。或者创新产品有着有效安全的数据。在大多数情况下，他们已经通过了严格监管机构的评价，鲜有例外（抗疟疾用的青蒿素最为显著）。

优质原料药需求

生产商在向WHO提交最终药品预认证时，同样要考虑他们的原料药来源，找到优质的原料药并不容易。WHO预认证的原料药的主要治疗领域是艾滋病、结核、疟疾、流感、容

易被忽视的热带病、腹泻和生殖健康的疾病。找到生产符合GMP要求、技术文件保存完整的原料药可以节省最终药品生产商在药品监管机构注册时的时间和成本。更重要的是，如果使用通过了预认证的原料药，最终药品的预认证将会更快。这是因为有些评

表3 卡那霉素注射液和成人用三成分替诺福韦复方制剂的市场前景

药品	成人用三倍剂量替诺福韦 TDF + 恩曲他滨 + 依法韦仑 (TEE) TDF + 拉米夫定 + 依法韦仑 (TLE)	卡那霉素注射剂 (Km)
说明	以替诺福韦为基础的治疗方案是WHO2013年首要的艾滋病治疗方案。治疗从 CD4 <350 或者更早开始。	抗结核多重耐药性的五种药物连用的注射剂。替代药物，价格更高：阿米卡星、卷曲霉素
需求	替诺福韦需求巨大 ▲其他治疗方案 100万病人在使用司他夫定 2300万病人在使用齐多夫定 ▲早期治疗的启动将进一步增加需求	抗结核药物需求在增长 ▲通过新技术将诊断出更多的病人 ▲国际药品采购机制负担巨大，中等收入国家也将采购符合国际标准的药物 ▲耐多药结核病治疗可能会发展—需求短时期内会减少
预认证邀请	TEE 600 + 200 + 300 mg TLE 600 + 300 + 300 mg	卡那霉素，注射用粉末 500 毫克瓶和1毫克瓶
邀请ERP审查	否	是
市场上严格评估产品*	TEE: 5 (3 预认证 + 2 美国认可) TLE: 3 (1预认证 + 2 美国认可)	通过预认证：没有 药品监管机构认可：3个（法国、日本、美国）
预认证下的产品评估	TEE: 4 TLE: 2	2
全球基金订单：8 买家 2012	33个国家中的前5个买家 马拉维、津巴布韦、赞比亚、肯尼亚、莱索托	20个国家中的前5个买家 印度尼西亚、菲律宾、乌兹别克斯坦、乌克兰、蒙古
供给 2012	TEE: 2个WHO预认证产品 TLE: 1个WHO预认证产品	2 (A: 产品供应有限， B: 2010年供应中断)
价值 (百万美元) 2010 2011 2012	TEE: 4.8 13.3 7.0 TLE: 2.2 11.0 45.2	生产者A: 2.7 4.4 1.5 生产者B: 0.0 0.1 0.3 PQR显示，2012年Km占到抗结核注射剂的40%
价格 (美元)	Median 2010 2011 2012, per 30 tablets: TEE: 19.92 16.20 14.99 /30 tablets TLE: 17.08 14.25 11.99 /30 tablets	2012, 每1克剂量: 生产者 A: USD 2.60 生产者 B: USD 0.80
挑战	替诺福韦原料药短缺 到2015年需求将翻倍 只有一种通过预认证的替诺福韦原料药，有5中正在评价	原料药挑战：发酵程序，无菌，无菌成品需求；但是不需生物等效性试验

价之前已经做了，结果被认为是满意的。因此选择通过了预认证的原料药非常重要。

预认证药物的市场评价

最终药品生产商要估算参与预认证的投入费用，同样也要考虑通过预认证后所能带来的回报。他们会提出如下问题：

目前鼓励哪些治疗领域的药物申请预认证？

在WHO邀请生产商提交意愿书时，会附上鼓励申预认证的药品的标准化治疗方案。标准化治疗方案包括适应症、剂型和推荐的替代药品。WHO通过这种方式提出他们需要哪些药物，同时，他们还会预测未来的治疗方向，从而表明将来需要哪些药物，比如，对于抗逆转录病毒的治疗，WHO正在寻找简单有效并且廉价的最佳艾滋病治疗方案。

参与WHO预认证有多少竞争者？

WHO收到的预认证意愿书中的很多特定药品目前很多生产商的产品已经通过了预认证。比如，对于奈韦拉平200毫克片剂来说，2013年11月，

已经有8家生产商通过了预认证并在市场上提供产品，还有一家也提交了预认证申请，目前WHO正在对其进行评估，另外还有5家生产商提交了严格药品监管机构认可的产品。然而，对某些产品来说，市场的需求还是非常迫切的。在某些情况下，有些产品的预认证需求的数量比生产企业通常认为的能够持续满足市场需求的数量还要高3到5个。在WHO邀请的原料药和最终药品评价的清单中列出了已经通过预认证的产品和目前正在进行评估的产品的数量和信息，这样就给了生产商提供了每个产品的市场竞争信息。

已经完成的采购规模有多大，采购价格是多少？

历史价格信息能够为市场进入以及以及未来市场的走向提供相关参考。比如，一线抗逆转录病毒药物价格从2006年开始已经保持持续下降趋势，某些药品生产企业众多那么进入市场就变得困难起来。

相反，由于最近发布了治疗和预防艾滋病传染的抗逆转录病毒药物统一指导原则，一些产品的价格保持高位并且需求增多。这些产品包括抗逆转录病毒药物依法韦伦+恩曲他滨+替诺福

韦（600毫克+200毫克+100毫克片剂）。

市场前景如何

捐助基金支持的药物市场上大部分信息是关于治疗艾滋病、疟疾、结核的，因为这些治疗领域捐助者们的投资最大。关于生殖健康的药物信息可以在以下材料中获得：国际药品采购机制药物前景和技术报告、生殖健康(信息)交换。

谁来采购，采购什么？

许多捐助者和采购机构发布了严格的投标限制，使用通过预认证的产品。

可以于他们进行联系已了解他们将来的采购计划。他们的需要采购的药品包括：

►（GDF）采购通知（抗结核产品）

►联合国人口活动基金会（生殖健康产品）

►全球基金采购需求服务（抗逆转病毒，青蒿素为基础的联合治疗，迅速诊断测试）

►主要的全球自助基金

联合国儿童基金会供应部门

►艾达基金会

►无国界医生组织供应

►主要的全球自助基金

相关链接：

价格信息可以从许多渠道获取，包括：

WHO全球价格报告系统（治疗艾滋病病毒和艾滋病的药物）

全球基金价格和质量报告工具（PQR）（治疗艾滋病毒、艾滋病、结核和疟疾的药物）

无国界医生组织，解开的抗逆转录病毒降低价格（第16版）

无国界医生组织，显微镜下的抗结核药物（第二版）

联合国儿童指导价格目录（不包括抗结核药品）

全球药物基金产品目录

总结

在表3中列出了生产者在决定是否向WHO提供最终药品评价时应该收集的信息，总结了成人用三成分替诺福韦复方制剂和卡那霉素注射液的市场前景和产品挑战。本文提供了参与预认证所能带来的收益和所需成本，这些信息将帮助生产者决定是否要做WHO药品预认证。©