

# 国产创新药出海关键：解决“未满足的临床需求”

本报记者 陈杨 曹学平  
上海报道

北京时间2022年2月10日23点至次日凌晨4点,数万名医药人聚集在直播间,共同关注美国食品药品监督管理局(FDA)肿瘤药物专家委员会(Oncologic Drugs Advisory Committee,简称ODAC)举行的一场审评会议。

该会议就信达生物(01801.HK)与礼来制药的PD-1抑制剂信迪利单抗在美上市申请展开讨论。而这一申请基于一项“单一中国临床数据”研究ORIENT-11。

最终,在信迪利单抗对于美国患者和美国医疗实践的普遍适用性上,专家委员会的投票结果为14:1,即认为信迪利单抗应该补充临床试验,不建议直接批准。

无论是认为这一结果给国产创新药出海泼了一盆冷水,还是感叹先行者探索的勇气,不少业内人士都认为本次会议将成为中国创新药出海的一个里程碑事件。

会议中涉及的MRCT(multi-regional clinical trials,多区域临床试验)等要求意味着什么?国产创新药出海面临着哪些困难和挑战?出海的“正确姿势”又该是怎样的?对此,多位国际化创新药研发业内人士在接受《中国经营报》记者采访时表示,国产创新药出海的关键在于解决当下“未满足的临床需求”。只有做到这一点才是新药的价值所在,才能让不论是FDA还是全球的支付方都乐于尽快接纳中国新药。此外,在全球多中心临床试验、法规注册事务等方面,国产创新药企业在人才培养、实践经验上也有进一步的提升空间。

## 排队出海

随着各家PD-1药物纳入医保,国内市场日渐缩小,PD-1出海已成排队之势。

本次会议的结果一出,信达生物港股当日下跌7.47%,其他PD-1出海药企同步下跌3%至7%。实际上,随着各家PD-1药物纳入医保,国内市场日渐缩小,PD-1出海已成排队之势。

具体而言,2021年9月,百济神州(BGNE.US, 06160.HK, 688235.SH)宣布,FDA正式受理替雷利珠单抗的生物制品许可申请(BLA)。其申报适应证为经系统治疗后不可切除、复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌。

FDA对此做出决议的目标日期为2022年7月12日。该申请基于一项随机、开放性、多中心的全球III期临床试验RATIO-

## “风向标”

此次会议释放出的信号无疑会使中国药企出海的成本和难度猛增。

正因如此,本次会议被业内看作是“中国创新药出海的风向标”。

FDA方面认为,ORIENT-11试验不是一项国际多中心临床研究,不符合ICH E17(多区域临床试验计划与设计的一般原则)中概述的原则。此外,FDA指出,若信达生物和礼来制药就信迪利单抗在美国上市与FDA提早沟通,可能会建议其以已上市的PD-1药物+化疗为对照组,展开头对头试验,并采用OS终点。这些要求让不少业内人士和投资者认为,FDA的评审标准趋严。

不过,具有医生背景,主导过多项国际多中心临床试验的业内人士Julia(化名)向本报记者表示,做不做头对头试验,全球多中心临床试验怎么做、入组患者怎么分配等问题,并不存在一个一刀切的硬

## Me-too遇考

中国药企近百年来还未发现被国际认可的新药靶点,绝大多数新药都是跟踪式新药。

关于本次会议对国产PD-1赴美上市的影响,百济神州在接受媒体采访时表示,“我们相信,替雷利珠单抗拥有的广泛的全球多中心试验数据,能够支持其满足FDA的审评要求。”

2022年2月14日,君实生物在上证e互动平台回复投资者时称,目前海外市场上尚无PD-1抑制剂获批鼻咽癌适应证,因此特瑞普利单抗鼻咽癌适应证的BLA完全符合FDA关于“未满足临床需求”的认定,整体方案也在此前获得FDA认可。公司已于2021年12月中旬顺利完成FDA的期中审查(mid-cycle review),并已与监管机构确

定生产基地的核查时间。

此外,本报记者亦就申报进度、试验设计、与FDA沟通等问题致函采访康方生物,截至发稿,暂未获得回复。不过其此前的公告披露,加入RTOR项目的企业将由FDA逐步指点,批准所需时间大大缩短,批准概率很高。

实际上,与国内PD-1赛道内卷严重相似的是,美国市场亦竞争激烈。2021年12月,FDA肿瘤卓越中心主任Richard Pazdur博士和首席医学官Julia Beaver博士在《新英格兰医学》(NEJM)杂志上发表的评论文章指出,过去7年中,FDA已经批准了七种PD-1/

NALE302(NCT03430843)。512例入组患者来自亚洲、欧洲和北美的11个国家或地区,约40%的患者来自国外。试验的主要终点为总生存期(OS)。

君实生物(01877.HK, 688180.SH)的特瑞普利单抗针对复发或转移性鼻咽癌申报了两项BLA,分别为联合吉西他滨/顺铂用于一线治疗和单药用于二线治疗。2021年10月,君实生物宣布上述BLA已被FDA正式受理。FDA授予其优先评审认定,并表示不计划召开咨询委员会会议审评,拟定的目标审评日期为2022年4月。

该BLA基于POLARIS-02研究(NCT02915432)和JUPITER-

02研究(NCT03581786)。前者是一项多中心、开放标签、II期关键注册临床研究,患者均来自中国,主要终点为客观反应率(ORR)。后者是一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心的III期关键注册临床研究,其中270例患者来自中国内地,19例患者来自中国台湾和新加坡,对照组治疗手段为化疗,主要终点为无进展生存期(PFS)。

2021年5月,康方生物(09926.HK)亦宣布,已向FDA提交派安普利单抗BLA,申报适应证为三线治疗转移性鼻咽癌。该申请将在实时肿瘤审评RTOR新政下进行。不过,康方生物向FDA提交的注册

目、所处的细分赛道、行业情况和FDA法规都非常了解,也要有很好的沟通能力,需要很多年经验才可以慢慢积累。

“比如一个归国人员的技术很好,但要处理法规注册事务还远远不够。中国药企需要也雇了很多很有注册经验的员工。另外,有不少前FDA的人回到国内药企,一方面他们的技术水平很好,但另一方面,他们作为技术评审者(reviewer)和作为产业(industry)当中的人,对产品的思维、看东西、说话的方式是不一样的。而且国内这么多药企,光有FDA回来的人也是远远不够的。”上述业内人士说道。

不过,此次会议释放出的信号无疑会使中国药企出海的成本和难度猛增。

此前,百济神州的BTK抑制剂泽布替尼在头对头试验中挑战伊布替尼。其研发负责人汪来在接受本报记者采访时表示,开展全球头对头研究的成本很高,且在直观的比下,结果要么赢,要么输,一切都摆在台面上,没有任何模糊的可能,是很有风险的挑战。

Julia也向记者介绍,头对头非劣性试验要求的样本数量比较大,比如在400例以上。“临床能力、管理、费用、融资各个方面都要跟上,还要有经验的人来做这些事情。因为各个国家的标准治疗可能不一样,这都牵涉到后面的分析和决策。”Julia说。

而国内药企缺少相应的人才也是一大问题。

中国医药创新促进会发布的《构建中国医药创新生态系统

是FDA还是支付方,必须通过III期临床证明新药的医药经济学价值,让支付方愿意买单或者愿意给一个理想的定价,因此兼顾支付方需求和FDA要求的III期临床设计的确是一个挑战。

不过,上述业内人士指出,中国药企近百年来还未发现被国际认可的新药靶点,绝大多数新药都是跟踪式新药,即依据已被国外基础科学验证的靶点进行研发。但与国外Me-too药物不同的是,中国的跟踪式新药并非通过高通量筛选,从HITs开始优化,试图构建全新的分子结构解决对应靶点的需求,进而有机会成为



中国创新药只有做到真正解决一个“未满足的临床需求”,通过临床证明其医药经济学价值,才能被不论是FDA还是全球的支付方尽快接纳。 本报资料室/图

试验情况并未公开。

此外,恒瑞医药(600276.SH)的卡瑞利珠单抗虽暂未向FDA提交BLA,但其此前接受本报记者采访时表示,对于创新药的海外上市

销售,“目前走在最前面的是卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼国际多中心肝癌一线注册临床,有望成为公司海外第一个上市的新分子产品,这是一个成功率较大的组合。”

(2021-2025)》显示,中国药企开展国际多中心临床试验的数量从2015年的48项增加到2019年的131项;覆盖地区上从2015年的14个增加到2019年的51个国家。2017年至2019年,累计约1300名中国研究者参加了临床试验,其中10%的中国研究者参与过至少一个国际多中心临床试验。

尽管如此,本次会议上,FDA也指出,ORIENT-11的研究者此前参加国际多中心临床试验的经验不足。Julia告诉记者,大部分的中国研究者在跨国药企中会负责全球多中心临床试验的中国部分。“现在能够管理全球多中心临床实验的人才大多需要从美国和欧洲本土去找,单找到的中国人还是比较少。中国本土人才可能需要好几年去培养和挖掘。”

First-in-Class或Best-in-Class药物,而是在模仿国外新药结构的基础上,进行化学修饰,做出足以绕开专利、带活性结构修饰的类似物。

这种研发模式无法构筑起竞争壁垒,因而难以盈利,最终将浪费大量的资金和临床资源。而对于FDA来说,此类新药进入美国的临床和市场,还将极大伤害当地真正的新药的发展空间。因此,上述业内人士认为,中国创新药只有做到真正解决一个“未满足的临床需求”,通过临床证明其医药经济学价值,才能被不论是FDA还是全球的支付方尽快接纳。

# 合富中国开启新征程 为客户提供差异化价值综合服务

2月16日,合富(中国)医疗科技股份有限公司(以下简称“合富中国”,603122.SH)成功登陆上海证券交易所主板,开启发展新征程。

合富中国成立于2000年,总部位于上海,属于医疗流通领域的渠道商。

合富中国IPO募集资金拟主要用于三个项目,分别为医疗检验集约化营销及高新仪器引进项目、信息化升级和医管交流中心项目、补充流动资金,拟分别投入募集资金1.41亿元、0.32亿元、1.86亿元。

对于未来发展战略及发展目标,合富中国表示,公司未来将立足于体外诊断流通领域,秉持以创新为本,以建构优质的医疗服务和促进大健康产业为使命,致力于成为一家为客户提供优质的差异价值服务以及整体体外诊断产品集中采购服务的综合服务提供商。

## 高增长

目前,合富中国主营业务是体外诊断产品集约化业务、医疗产品流通及其他服务。

近几年,合富中国营业收入和净利润均保持较快增长。2018年、

2019年和2020年,合富中国营业收入分别为9.04亿元、10.47亿元和10.89亿元,净利润分别为6691.26万元、6714.49万元和7255.39万元。2021年1-9月,合富中国营业收入和净利润分别为8.99亿元、5375.50万元,均展现了强劲的增长势头。预计2021年营业收入较上年增长9.24%~14.70%,净利润增长8.92%~14.37%。

按业务分类来看,2018年、2019年和2020年,体外诊断产品集约化业务收入占比分别为91.92%、88.29%、85.97%;医疗产品流通业务收入占比分别为7.75%、10.59%、13.38%。其他业务收入占比较小。

招股书指出,随着市场竞争的加剧,市场将逐步向具有更多服务网络的跨区域综合服务商集中,行业集中度将逐步提高。行业竞争将体现在产品种类齐全度、服务网络和业务规模、仓储管理和物流配送能力、技术支持服务、客户响应能力等多领域的综合竞争。全国性的综合服务商数量将逐步增加,业务将向具有规模优势且综合服务能力强的服务商集中。

合富中国作为医疗流通领域的渠道商,具备与境内外医疗耗材

和医疗设备原厂、各大代理商及医疗机构合作的竞争力。

据合富中国招股书,其供应商主要为国内外体外诊断产品生产和供应商、医疗设备供应商。从销售区域来看,近几个报告期,合富中国华东地区贡献收入占比均接近七成,其次为华南地区。

近几个报告期,合富中国供应商和客户结构均比较稳定,且不存在严重依赖单个供应商或客户的情形。

## 新征程

合富中国的体外诊断产品集约化业务模式具有较多的优势,比如,集约化业务以无代理义务且不排除竞品的多品牌合作模式为主,能够提供进一步的服务。

合富中国为客户提供的体外诊断产品集约化业务将其外部供应链统一纳入供应平台,有效整合了上游资源,提高了下游客户的管理效率。

招股书介绍,合富中国已建立覆盖百余家医院主要体外诊断项目的合作关系,向其提供全面的产品集约化采购服务。同时,基于大量的集约化服务经验,向主要客户

派遣专人驻场并协助进行库存量管理、采购量预估、科室专业培训、信息化建设等工作。

在医疗设备业务方面,合富中国以代理国外创新医疗科技原厂设备为主,主要面向大中华区的医疗机构。合富中国已成功代理并引入包括境外原厂在内的多项国外先进医疗设备,相关代理产品覆盖数十家医院,并提供长期的维修服务。

除上述业务外,合富中国还对客户提供定制化的两岸医疗交流、人才培训等差异化服务。

招股书介绍,合富中国管理团队多具有数十年的医疗器械行业从业经历,核心经营团队主要来自于跨国医疗公司大中华区的经营团队,了解医疗市场需求并具备产品市场前景的判断能力。

在2月16日举行的合富中国首次公开发行A股上市仪式上,合富中国董事长李惇表示,“合富中国是以创新和服务为本的公司。我们成立的宗旨有两个,首先是希望成为一家配合医院追求不同阶段的发展,提供量身定制赋能服务的公司,这是我们的商业服务上的创新;再就是希望成为欧美原创新高



新医疗产品进入华人市场优先选择的合作伙伴,这是产品服务上的创新。合富中国商业服务的创新,在于提供帮助医院发展、提升管理及降本降耗的服务,这些赋能服务能同时提高与合富中国合作的众多厂家的竞争力。在现今各机构推出多项质量管理、降本降耗及集采要求的大环境下,公司对医院和厂家双向赋能来拓展业务,正逢其时。”

李惇表示,合富中国成立于千禧龙年,于2022虎年在上海证券交易所成功发行上市,这是合富中国发展重要的里程碑。未来,合富中国仍将立足于医疗产品流通领域,秉持以创新及服务为本,继续为客

户提供优质的差异化服务,共同推动阳光业务,为社会创造更多价值的同时,创造出更加优异的成绩回馈广大投资者和社会各界的支持与信任。

通过此次IPO,合富中国将迎来发展新征程。对于目前和未来三年的发展计划,在招股书中,合富中国表示将主要朝以下方向进行:第一,集约化服务不断延伸;第二,整合国内外先进医疗设备及高新技术项目,扩大公司业务版图;第三,搭建两岸医疗信息系统共享平台,推进国内优质医疗资源建设;第四,深化供应商战略合作,强化公司供应链管理,促进公司可持续发展。 广告