

# 鲁先平：“向难而行”做原创新药

本报记者 陈婷 曹学平 深圳报道

获批上市创新药69件(涉及47个品种),同比增长130%;受理创新药注册申请1886件,同比增长76.1%。

日前,国家药监局发布《2021年度药品审评报告》,上述即为过去一年我国创新药研发取得的两项代表性数据。

也就在2021年10月,国家药监局批准1类创新药西格列他钠

## 立足国内：“第一个吃螃蟹的人”

建立技术规范花费约3年时间,大鼠试验花费2年时间,只为获得一个结论——能不能进入临床III期试验。

基于专利技术授权许可和国际临床联合开发协议,2021年6月及12月,西达本胺在日本分别获批用于单一疗法治疗复发性或难治性(R/R)成人T细胞白血病(ATL)、单药治疗复发性或难治性(R/R)外周T细胞淋巴瘤(PTCL)。

事实上,在西达本胺之前,西格列他钠是微芯生物第一个开发的原创新药。2004年,西格列他钠提交临床试验申请,“糖尿病药物的研发难度和注册要求远远超过肿瘤药。”鲁先平感慨道。

资料显示,2007年,西格列他钠完成临床IIa期试验;2008年,西达本胺在中国完成临床I期试验。2014年,西格列他钠进入注册性临床III期试验,而此时,西达本胺已获得国家药监局批准上市。

“我们的每一步在中国都是‘第一个吃螃蟹’。除了资金支持,新药研发还需要法律法规相关指南(如药品注册管理相关政策法规)的指引。如果没有,我们就得先去执行、实践,包括参考国际相关资料,并与国家药监局药审中心合力参与相关指南和规范的制定工作,这需要花费很多时间,当然也得到了国家药监局的大力支持。”鲁先平说。

以西格列他钠为例,鲁先平透露,该药物从提交IND(新药临床试验申请)到获批仅用时6个月,但在开展III期临床试验之前,需要在大鼠身上进行“终身安全性试

上市,配合饮食控制和运动,改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。这是微芯生物(688321.SH)创始人、董事长兼总经理鲁先平带领其团队历经19年的研发成果。

事实上,自创立以来,微芯生物的创新步伐始终未停止。2014年12月,中国自主知识产权的原创抗癌新药西达本胺获批上市。近日,其公告称,收到抗肿瘤原创新药西奥罗尼联合卡

杜尼利治疗广泛期小细胞肺癌Ib/II期临床试验批件。

值得注意的是,西达本胺、西格列他钠、西奥罗尼均为我国自主研发并拥有自主知识产权的创新药。

不过,回归到企业经营本身,商业利益同样重要。西达本胺和西格列他钠从研发到上市均历经超过十年,这期间是否错过了最佳的商业化时机?以致于遭遇“起大早赶晚集”的困境?

近日,鲁先平在接受《中国经营报》记者专访时,对此给出了否定的答案。“坦率而言,除了微芯生物,如今在中国医药市场还没有第二家企业自己研发出全新作用机制的原创新药。我们想做的事就是最大程度地满足患者尚未被满足的临床需求。如果要正确描述微芯的历程,我们可以说,我们选择了最困难,但同时也是对病人最好的一条道路。”



微芯生物创始人、董事长、总经理鲁先平

受访者/供图

验”。“大鼠小鼠的寿命从出生到老死约两年时间,这意味着从它出生开始,就要给它喂不同剂量的西格列他钠,以此来评价其服药‘一辈子’的安全性。”鲁先平说,“但在当时,中国并没有所谓的‘终身安全’和‘致癌试验’之类的技术指导原则,所以我们团队组织专家,把国际上的相关技术规范、规则等汇总学习后,与药审中心共同讨论,最后形成中国的指导原则。”

以量化的数据来看这一段“必经之路”,鲁先平表示,建立技术规范花费约3年时间,大鼠试验花费2年时间,只为获得一个结论——能不能进入临床III期试验。

“事实上,选择一切从零开始,加上前期的临床方案设计、剂量确定等方面所需要的时间和精力,我

们付出了一定代价。”所幸,此前的负担已变成“礼物”,所受的苦也照亮了路。“首先要种树,过后干活才能乘凉,且最终也能让别人乘凉。”鲁先平说。

而对于“最佳商业化时机”的解释,鲁先平对记者表示,原创新药客观上需要较长的市场导入期,中国的医生对于创新药比较保守,本着对患者负责的原则,面对全新作用机制的药物,他们需要时间解决如何使用以及如何控制不良反应等问题,需要一个漫长的过程,因此,公司建立了较为完善的学术推广队伍。“微芯是做原创新药的,所以我们在知识产权保护方面非常重视。”他补充道。

新药研发是一个漫长的过程,因审评审批程序的存在,药品实现

上市往往是在其获得专利授权过后的十年甚至更长时间。

2021年6月1日起,修改后的《中华人民共和国专利法》正式实施。其中,第四十二条指出,发明专利权的期限为二十年,实用新型专利权的期限为十年,外观设计专利权的期限为十五年,均自申请日起计算。

“专利保护区是原创新药一个很美的地方。”鲁先平说,“我们非常重视知识产权的保护。我们研究的不仅是一个新的化学结构,还是一个全新的作用机制。在专利的保护下,原创新药的生命周期被延长,微芯生物的原创新药上市后,不会有仿制药出现的局面,能在很长一段时间内维持具有优势的市场份额。在我们看来,这种商业模式非常不错。”

## 面向国际:联合开发共担风险

“那时候,国外对中国药企有一种印象叫‘copycat’,与‘创新’一词不沾边。”

若说药物发现是可遇不可求的“流星”,那么如何将这转瞬即逝的美好化为永恒的现实,需要除运气之外,更多的人为介入。

2000年9月,身负法国制药公司从业经历,以及在美国参与创建过两家公司的鲁先平,选择回国。“我们的想法很简单,就是要改变中国原创新药产业的现状。”鲁先平说。2001年,微芯生物成立。“原创、安全、优效、中国”,是写在其官网的立身理念。

此后数年,中国医药界仿制药持续盛行。在这期间,“独树一帜”的西达本胺提交了临床试验申请。不过,难题随之而来。

2005年,怀揣西达本胺的微芯生物在融资方面遇到挑战,“当时国内支持亏损状态创新药企的氛围尚不存在。”鲁先平说。

同样地,寻求国外融资的道路也并非顺利。“那时候,国外对中国药企有一种印象叫‘copycat’,与‘创新’一词不沾边。对我们的研究发现,他们既怀有非常强的好奇心,同时又持强烈的怀疑态度。”鲁先平说。

就在这时,经美国投资银行的牵线搭桥,沪亚生物(美国企业)表示愿意以2800万美元的价格取得西达本胺除中华区以外的专利授权,这笔在鲁先平看来“相对低”的代价,使得微芯生物持续研发所需的资金得以维系。另一方面,在研创新药的开发风险等也因合作得以分担,“对于一个小企业来说,承担所有的风险是一个非常大的挑战。”鲁先平说。

而与沪亚生物的合作,也打开了西达本胺的全球同步开发之路。直至今日,微芯生物与美国

的合作伙伴每月至少召开一次联合开发委员会,出席的是双方负责研发的关键人物,探讨的内容包括临床开发的计划方案、实施

过程遭遇的挑战、为彼此提供意见/建议以促进整体开发方案的达成等。

2010年,西达本胺获美国FDA核准进入临床试验,其下一步计划也提上日程。

这一天的例会现场,合作双方汇报完所在专利授权领域的临床开发进展,以及进行上市后的药物警戒和不良反应的全球性汇总后,会议的重头戏开始。

为使最终能够形成一个关键注册性临床方案(以注册上市为目的),合作双方就不同领域的临床开发方案、科学设计、不同国家的药监局反馈意见等进行交流沟通和意见交换。

彼时,针对罕见病T细胞淋巴瘤治疗,美国已有两个注册获批药物,给药方式均为注射,每年的医保费用超过10万美元,市场前景十分可观。而就在2009年,西达本胺在国内已进入上述适应症的注册性临床II期试验,“当时我们已经知道了这样一个全新作用机制的药物,可以有效治疗外周T淋巴瘤,而且是口服药物,相比注射能够节省大量的医疗成本,所以我们建议合作伙伴对西达本胺开发淋巴瘤的适应症。”鲁先平说。

但这一建议并没有得到合作伙伴的采纳,合作伙伴继而选择了肺癌方向,在当时的微芯生物团队看来,这是一个错失良机的决定,其心中也萌生了将专利授权收回的想法,并也付出了行动,表示将以3倍的价格从沪亚生物手中买回西达本胺除中华区以外的开发权益。不过,对方不愿放弃。

“其实谈不上遗憾。”回忆起上述回购事件遭否的影响,鲁先平再次提到,如果没有2006年出售专利授权所获的那一笔资金,创新的理想或早已止步。

## 好大夫在线创始人王航

# 互联网医疗的关键任务是重塑医疗传统业务流程

本报记者 曹学平 北京报道

日前,《互联网诊疗监管细则(试行)》(以下简称《细则》)落地实施,互联网医疗行业进入规范化发展新阶段。

作为互联网医疗行业的代表企业,日前,好大夫在线创始人兼CEO王航分享了他对《细则》与互联网医疗行业未来发展的看法。王航认为:“医疗行业与患者的生命健康息息相关,生命至上是最基

## 监管细则落地实施

过去十多年,互联网医疗行业经历了快速的发展,尤其是新冠疫情暴发后,在政策的引导下,互联网医院数量大幅增长,互联网医疗已成为我国医疗服务体系的重要组成部分。据国家卫健委披露的数据,截至2021年上半年,全国已经设置审批1600余家互联网医院,30个省(区、市)已建立省级互联网医疗服务监管平台,初步形成线上线下一体化的医疗服务模式。

此次正式落地实施的《细则》对互联网医院的医疗机构监管、人员监管、业务监管、质量安全监管等方面做了详细规定。

根据《细则》,互联网医院分为两类,分别为作为实体医疗机构第二名称的互联网医院、依托实体医疗机构单独获得《医疗机构执业许可证》的互联网医院,均由省级互联网医疗服务监管平台进行监管。

《细则》规定,医务人员接诊前需进行实名认证,确保由本人提供诊疗服务。其他人员、人工智能软件等不得冒充、替代医师本人提供诊疗服务。患者有义务向医疗机构提供真实的身份证明及基本信息,

础的原则。《细则》反映出的监管重点是对于互联网诊疗过程中的质量管理,这是所有从业者都必须高度重视的问题,是安身立命之本。”

王航指出,《细则》为行业的发展划定了红线和底线,必将推动行业重新聚焦到提供高质量的医疗服务上来,共同追求业务的良性发展。

王航认为,下一步互联网医疗平台应该致力于解决行业堵点问题,提供更多“关键价值”,提升互联网医疗服务质量和效率。

不得假冒他人就诊。

互联网医疗仅提供复诊服务。《细则》规定,当患者病情出现变化、本次就诊经医师判断为首诊或存在其他不适宜互联网诊疗的情况时,接诊医师应当立即终止互联网诊疗活动,并引导患者到实体医疗机构就诊。

此外,在药品管理方面,《细则》明确规定,处方药应当凭医师处方销售、调剂和使用,严禁在处方开具前向患者提供药品,严禁以商业目的进行统方。

国家卫生健康委医院管理研究所舒婷指出,监管是为了更长久的发展,《细则》要求各省建立省级监管平台,各医疗机构要主动与省级监管平台对接,通过持续的监管来梳理业务流程,完善平台功能,推动底层数据流通。中国社会科学院健康业发展研究中心副主任陈秋霖认为,《细则》更加注重可操作性,更加考虑符合当前互联网诊疗的实际情况,更加注重用词的专业性,更加注重质量安全监管,更强调医疗机构的主体责任以及更加全面的监管等。

## 探索实践到规范发展

作为互联网医疗行业的先行者,好大夫在线自2006年即上线运行。在模式各异的互联网医疗行业中,好大夫在线专注医疗服务领域,凭借十多年的深耕聚焦与专业运营,积累了丰富的医患资源与良好的患者用户口碑,目前已是国内颇具代表性的互联网医疗企业。

据官网介绍,截至2022年6月,好大夫在线收录了国内10100家正规医院的89万余名医生信息。其中,24万名医生在平台上实名注册,直接向患者提供线上医疗服务。在这些活跃医生中,三甲医院的医生比例占到73%,具有很高的医疗服务权威性。

王航介绍,在过去十多年的发展过程中,互联网医疗行业主

要经历了早期探索、多地试点、政策突破、疫情推动、规范发展等多个阶段。

2014年之前,互联网医疗行业还处于早期探索阶段。移动互联网的普及让互联网医疗进入千家万户,但是这个阶段的互联网医疗还是以信息提供和咨询服务为主,没有涉及严肃的诊疗环节。

2015年到2017年,多地开始互联网诊疗试点。例如,广东省二院在广东,39健康网在贵州,微医在乌镇,好大夫在线在银川,都做了一些针对互联网诊疗的试点。

2018年,好大夫在线银川试点获得成功。其成功的主要原因是把互联网诊疗和中国西部地区缺乏高端专家资源的需求联系起来,因此获得了监管侧的支持。

## “终极投诉”与解决之路

历经十多年,从无序的探索实践,到有序的规范发展,互联网医疗行业进入新的高质量发展阶段。

“但是,新的问题出现了,很多处方虽然在线上开得出,但药品不能顺畅地送到居民的家中。这个现象引发了我们的思考。线上开出处方,这只是互联网诊疗的第一步。千万不要认为有了线上处方,就代表着互联网诊疗的所有任务就已经完成了。互联网只是一个工具,它的终极任务是推动每一个行业去发生质的转变。”王航说,“重塑医疗传统业务流程,这才是互联网医疗的关键任务。”

王航指出,不管是第三方互联网医疗平台,还是公立医院的

互联网医院,都会面对两大“终极投诉”——医生响应不及时的问题和医生回复太简单的问题。如果能解决两个问题,整个行业将向前跨越一大步。

王航认为,上述两个“终极投诉”不是系统和工具的问题,也不是钱的问题,关键还是医生的时间和精力分配问题。一个好的医生,他的时间和精力是永远不够用的。特别是在老龄化越来越严重的大背景下,中国的医疗资源尤其是优质的医疗资源,始终都会不够用。

针对上述两个“终极投诉”的问题,好大夫在线的解决方案是提供团队。“在用团队来缓解医生资源不足的路上,我们已经走了3年多时间。但是走到现在,

2018年,互联网诊疗银川模式受到充分认可。互联网诊疗的大门打开,这是一次非常重要、非常关键的政策突破。

2020年新冠疫情暴发,推动了互联网医疗行业的进一步发展。在监管侧,多项推动行业发展的政策出台;在供给侧,作为行业主力军的公立医院纷纷建立自己的互联网医院;在资本侧,很多资本认为这是一个非常重要的创新机会,大举进入互联网医疗行业;在需求侧,整个社会对互联网诊疗也开始有了更加深刻的认识。不过,互联网医疗行业高速发展的同时也出现了一些问题。2020年底,行业里也出现了药品回扣从线下向线上蔓延等一些不规范的“苗头”。

2021年初,全国两会《政府工

我们还是在解决工具问题、系统问题。仅仅去年,我们就做了600多项系统层面的改进,这些改进产生的结果却是系统越来越复杂,医生已经越来越不会用了。医生的最关键优势还是在于诊疗环节,给出优质的解决方案,而面对患者对于优质服务日益增长的需求,则需要更详细的分工才能满足。如此分析,关键的解决方法也就有了:我们不仅要提供系统,还要协助医生去建立起一套可以分工协作的工作体系,为医生提供助理。”王航说。

对于医生助理的来源,王航认为,要从整个社会上寻找新的、能够承担这个任务的人。“其实,这些人并不缺乏,集采导致300万

医药代表面临集体转型,每年都有大量的医学毕业生,基层医疗体系里的医生、护士需要转型……这些都为医生助理群体提供了源源不断的新的服务力量。而互联网医疗平台在下一个阶段的职能,应该是帮助医生招募、培训助理,给他们以专业的认证,并在过程中考核他们的工作。”

王航说:“围绕每一位关键的医疗决策者,搭建起医疗团队,通过分工提升医疗资源的效率,推动医疗服务的高质量发展,这就是我们为下一个阶段找到的关键点。提供关键价值,为整个社会提供有价值的服务,这才是医疗这个与生命健康紧密相关的行业里,我们互联网医疗从业者要去做的事。”