

国产创新药“出海”： 有的成功闯关 有的遭合作方“退货”

上月底,PD-1 药物特瑞普利单抗获得美国 FDA 批准,成为首个在美获批的中国自主研发和生产的创新生物药。近年来,我国多款创新药开始国际化进程,尝试“出海”,跨境授权是最常见方式,除了美国、欧洲、亚洲国家也成为“出海”选择。但我国创新药“出海”并非一路坦途,有人成功闯关,亦有人遭遇海外上市失败,甚至遭买方“退货”。业内人士表示,要成功“出海”必须适应海外市场游戏规则。

■新快报记者 梁瑜



■廖木兴/图

5 不能忽视上市失败、“退货”的可能性

我国创新药“出海”并非一路坦途,有人成功闯关,亦有人遭遇海外上市失败,甚至遭买方“退货”。

从去年以来,包括信达生物、和黄医药等在内企业的创新药在海外申请上市时接连遇挫。业内观察人士指出,“出海”折戟与 FDA 在 2021 年提出的 Project Optimus 计划和 Project Diversities 指南有很大关系。前者要求企业作更多的剂量探索和剂量优化,导致企业需要开展更大规模的试验;Project Diversities 指南则要求药企的临床试验尽可能地纳入更多人种。这些都增加了整个临床研究的时间和成本,对于癌症领域的创新药企业和投资人的冲击都很大。

还有更多企业在未进入到海外上市申请前,就遭遇了“退货”。据不完全统计,被退回的项目中,有诺诚健华已在中国获批并纳入医保的 BTK 抑制剂奥布替尼,恒瑞医药与美国 Incyte 公司在卡瑞利珠单抗除中国以外的全球独家临床开发和市场销售的合作,艾伯维与加科思合作的 SHP2 抑制剂的全球权益,基石药业与 EQRx 公司在 PD-1 和 PD-L1 抗体海外权益的合作,凌科药业与 EQRx 就在研的 JAK1 抑制剂的合作……

如此“重新获得”在部分投资者眼中,等同于中国创新药公司的产品遭遇跨国制药巨头退货。

ISWTB(InScienceWeTrust BioAdvisory)创始合伙人唐钧认为,不同企业授出项目终止的原因有必要单独分析。部分原因是买方整体市场战略调整,剥离了众多项目,与国内创新药的合作项目牵涉其中,例如艾伯维表示与加科思 SHP2 抑制剂的合作终止原因是资产组合与战略决策。可以说,外界环境、大药企的战略变化及药品合作过程中的变化,都可能让合作面临终止的可能。

6 “出海”路上须适应海外市场游戏规则

业内观察人士指出,“出海”虽是大势所趋,但企业要成功“出海”,必须适应海外市场的游戏规则,同时有准备要面临众多挑战和困难。

信达生物在 2022 年 2 月发布公告披露信迪利单抗出海受挫的消息,美国 FDA 肿瘤药物咨询委员会(ODAC)以 14:1 的投票结果要求信达生物补充额外的临床试验。一是由于信迪利单抗三期临床仅在中国进行而非国际多中心临床研究(MRCT),不符合临床试验人群的多样性原则;二是由于该临床试验以无进展生存期(PFS)而非为总生存期(OS)为临床终点;三是认为应该把已批准的 PD-1 疗法作为对照组进行头对头试验。信达生物考虑到补做美国 III 期临床时间经济成本太高,待研究结果出来也不再具有商业化意义,于是结束“出海”,与买方礼来也就此分道扬镳。

百济神州的替雷利珠单抗赴美上市也遭遇了同样的情况。

反观君实生物,其在美上市策略,适应症采用在美国属于小适应症的鼻咽癌、食管鳞癌、肝癌等,因此对鼻咽癌的适应症此前成功获得孤儿药资格,即使使用亚洲人临床数据,但符合美国“未被满足的临床需求”条件,成功豁免美国本土临床数据而获批上市,同时也为中国创新药“出海”摸出了一条新路。

业内人士认为,要成功“出海”,要么按要求极为艰难地在全球开展多中心临床试验,要么能做到产品创新或临床试验独特性,走差异化竞争路线。

下一个成功“出海”的又会是谁?



扫码获取更多
健康医药资讯

1 “出海”已成为创新药企业必选项

近年来,由于政策红利,国内创新药行业进入快速发展期,甚至引起全球关注。但是,国内创新药同质化问题凸显,赛道拥挤,由于扎堆研发,一些赛道已成“红海”,加上我国医保谈判下的生存倒逼,越来越多的国内制药企业开始将目光投向海外市场,寄望能通过海外上市获得更广阔的发展空间和

更丰厚的回报。

自 2017 年中国监管机构加入 ICH(国际人用药品注册技术协调会)后,整个药品监管体系在加速国际化进程。中国药企早期的临床研究可以根据这条规则,制定国际研发策略,实现全球同步研发、同步注册,打开了创新药“出海”的大门。

在各种因素驱动下,国际化已

经成为我国创新药企业发展的大趋势,“出海”参与全球竞争成为创新药企必选项,本土创新药企积极开拓国际市场。和黄医药资深副总裁崔映岭曾对媒体表示,美国占全球创新药市场的 50% 以上。要获得更多的市场,中国药企就一定要“出海”,这是一条必走之路,一定要坚持走下去。

2 “借船出海” 风险较小 成为主要形式

国内创新药“出海”有两种模式,一种是跨境授权(License-out),也被称为“借船出海”“借壳出海”,即企业进行药物早期研发,然后将项目授权给其他药企做后期临床研发和上市销售,通过专利授权、权益转卖等方式对外授权,按里程碑模式获得各阶段临床成果以及商业化后的一定比例销售分成;另一种是自己独立开拓市场,即中国药企自主在海外开展临床试验,然后申报上市,获批后销售。业内将创新药产品比喻为研发企业的孩子,形象比喻这两种“出海”方式,前者相当于将孩子卖给有钱人家抚养,而后者则是自己全力以赴地养育孩子。两种方式都有优缺点:大户人家虽富有,有能力养,但孩子多,每个孩子能得到的关注少,不合心还可以归还;自己虽然能力精力有限,但孩子毕竟是自己的,怎么也能尽量全身心地关注这个孩子。跨境授权的成功案例如传奇生物将 BCMA CAR-T 药物 Carvykti 授权给强生/杨森。

跨境授权由于是“借船出海”,模式较为灵活、风险较小,成为目前国产创新药“出海”的主要形式。

2007 年,微芯生物将尚处于临床前阶段的西达本胺中国以外的全球开发权益,以 2800 万美元的价格授权给了美国沪亚公司,成为首个国产创新药的跨境授权案例。

3 “出海”历史尚短 今年是创新药国际化大年

2020 年被业内认为是创新药出海的“元年”。之后,我国创新药跨境授权明显提速,授权数量、交易金额双增长。

近年来,我国创新药跨境授权交易数量及金额均实现突破性增长,单笔交易金额不断创新高。统计数据显示,2022 年,中国创新药海外授权交易 44 起,披露的交易金额达到 275.50 亿美元,相比 2021 年交易总额实现翻倍。其中,科伦药业子公司科伦博泰将 7 个 ADC 产品单次“打包”卖给了默沙东,首付款为 1.75 亿美元,交易总金额达到了 93 亿美元。

到了 2023 年,国内创新药国际化进程更为高速。据不完全统计,从年初至 10 月 16 日,共有约 33 起国产创新药授权“出海”交易,项目金额累计约 150 亿美元,项目金额同比增长 2

倍以上,处在历史的最高位水平,其中不乏交易总金额超 10 亿美元的项目。

据不完全统计,至今,信达生物、贝达药业、绿叶制药、天境生物、复宏汉霖、君实生物、万泰生物、康希诺、恒瑞医药、复星医药、基石药业、传奇生物、巨石生物、济民可信等多家药企都曾进行过跨境授权。

早年的微芯生物,之后的传奇生物等,都从跨境授权尝到了“甜头”。微芯生物第一笔海外许可交易带来的收入,帮助公司撑过了 A 轮到 B 轮融资资金最为紧张的光景,研发得以延续。传奇生物 BCMA CAR-T 疗法 Carvykti 销售超出市场预期,2023 年第二季度单季度销售额 1.17 亿美元,环比增长 62.5%,2023 年全年销售额有望达到 5 亿美元。

4 除了美国、欧洲、亚洲国家等 也成为“出海”选择

美国是全球创新药最大的销售市场,美国药价高,由此吸引了诸多创新药试图赴美上市。此外,欧洲、印度、韩国等也正在成为国内创新药企“出海”的另一个选择。

2022 年 11 月 15 日,君实生物宣布,已经针对其 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗向欧盟 EMA 提交上市申请;10 月 24 日,联拓生物宣布将 Mavacamten 的大中华区、新加坡、泰国等地的权益授权给百时美施贵宝;9 月 29 日,和黄医药宣布武田(Takeda)已向日本厚生劳动省提交吡咯替尼用于经治转移性结直肠癌成人患者的新药上市申请。

恒瑞医药宣布,将自主研发的靶向药物马来酸吡咯替尼片在印度范围内开发及商业化的独家权利,有偿许可给印度上市公司 Dr. Reddy's(瑞迪博士实验室),交易金额超 1.5 亿美元;在韩国开发和商业化的权益以 1.057 亿美元交易总额有偿许可给韩国 HLB-LS 公司。恒瑞表示,以支线产品聚焦全球二线市场的战略路线,一是扩大亚洲市场覆盖,二是通过海外授权推动业绩回升。

业内人士分析称,目前美国新药审批标准有从严趋势,让一些国内创新药企开始考虑转到美国以外的海外市场。