

本土企业创新药中美双报的优势及挑战

施樱子^{1,2}, 赵杨^{1,2*}

(1. 南京医科大学公共卫生学院生物统计学系, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学环境与人类健康国际联合研究中心, 江苏 南京 211166)

[摘要] 越来越多中国创新药研发企业选择在中国和美国两地同时开展临床研究, 并寻求在海外市场上市。截至 2019 年 6 月, 从公开渠道可以收集到的中美双报产品已达 85 个。重点分析中美双报产品的特点以及中国公司在两国开展临床研究的优势及挑战。

[关键词] 创新药; 中美双报; 临床研究

[中图分类号] R951

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 12-0900-08

Advantages and Challenges of China's Enterprises Conducting Clinical Trials of Innovative Drugs in both China and US

SHI Yingzi^{1,2}, ZHAO Yang^{1,2}

(1. Department of Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 2. China International Cooperation Center for Environment and Human Health, Center for Global Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

[Abstract] Increasing number of domestic pharmaceutical companies choose to conduct clinical trials of innovative drugs in both China and US and seek to launch in overseas markets. As of June 2019, 85 products under investigational new drug (IND) application have been approved both in China and US. This paper analyzes the characteristics of these products as well as the advantages and challenges of China's enterprises conducting clinical trials of innovative drugs in both China and US.

[Key words] innovative drug; IND application both in China and US; clinical trial

近 10 年, 中国生物医药行业格局从仿制向创新逐步转变, 新产品种类迅速增加, 研发速度不断加快, 创新程度日益提高。早期加入转型行列的传统医药龙头企业, 已在数年磨练中具备较强研发实力; 如雨后春笋般涌现的小型生物技术公司, 本就携带跨国研究基因, 这两类公司都开始将触角伸向海外市场。

当前, 美国、欧洲、澳洲、日韩等地都已成为中国企业到海外开展临床研究的目的地, 但受到法规、技术和市场规模影响, 在美临床研究数量仍占比较大, 因此将其作为本文关注的焦点。本文定义的中美双报产品为中国公司原研或国外公司授权、

但中国公司拥有其全球开发权益的新分子实体, 且产品已同时获得中国和美国药监部门临床研究许可, 由中国公司主导开展中美两地临床研究。

1 中美双报品种统计概况

根据公开资料, 中国企业最早在中美两国皆申报临床研究的品种是恒瑞医药的磷酸瑞格列汀, 2009 年即向 FDA 提出临床研究申请并获得批准, 随后越来越多本土企业开始向美国 FDA 递交临床研究申请材料。

鉴于上市公司公布的数据及信息较为全面, 下文以上市公司产品为例观察中美双报近 10 年的变化。信息来源为上市公司网站、年报以及 ClinicalTrials.gov 网站的登记信息, 统计产品范围包括上市公司及上市公司的控股公司, 如复星医药包含复宏汉霖、海普瑞包含君圣泰等, 但产品类型暂不包括无单一成分的中药, 一些未公开信息也不列入统计。

1.1 2017 年后中美双报产品数量剧增

本文共查找 228 家 2019 年 8 月前上市的制药工

接受日期: 2019-10-16

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81872709); 江苏省青蓝工程; 南京医科大学中青年教师支持计划; 江苏省高校优势学科建设工程;

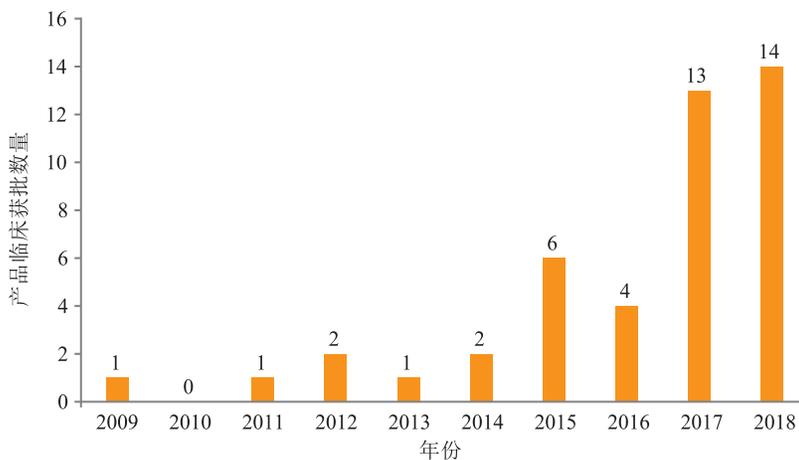
***通讯作者:** 赵杨, 教授;

研究方向: 临床试验统计方法;

Tel: 025-86868436; **E-mail:** yzhaoy@njmu.edu.cn

业相关 A 股、H 股和美股上市公司资料, 截至 2018 年 12 月 31 日, 涉及中美双报的公司共 24 家, 品种总数达 44 个。近 10 年 (2009—2018 年) 中美双

报数量总体呈上升趋势 (见图 1), 其中 2015 年和 2017 年的数据有较大飞越, 这可能受到以下几个因素影响。



数据来源: 公司官网、年报及ClinicalTrials.gov网站

图 1 近 10 年上市公司中美双报产品临床获批数量

Figure 1 The number of products under IND application approved both in China and US in the past 10 years (only for listed companies)

首先, 国内制药企业在近 10 年进入战略转型期, 逐渐从以仿制药生产销售为主的经营模式向创新药研发转变。创新药打破了仿制药销售区域的局限性, 企业可以借此同时在海内外拓展市场空间。一部分企业选择“走出去”, 如康弘药业的康柏西普, 美国是全球最大的药品消费国, 企业借助在美开展临床研究, 可以为进入其市场铺平道路; 另外, 亦有一部分企业选择“引进来”, 如贝达药业的 CM-082, 国内制药企业近年交易并购活跃, 部分企业通过收购海外企业拓展创新药产品线, 这类产品多在国外先行开展临床研究, 此后随着研究进展及国内创新药研发环境改变, 境内临床研究申请加速递交。两种情况都导致国内企业中美双报产品数量增加。

第二, 与产品研发周期有关。国内创新药研发于 2010 年前后起步, 部分传统仿制药企业将公司经营重心向创新药倾斜, 如恒瑞医药、复星医药等; 此外, 大批海归科学家也在此期间回国创业, 成立数量众多的小型生物技术公司, 如信达生物、百济神州、和记黄埔医药等。经过数年立项和临床前研究, 产品于近几年集中进入临床研究阶段, 再加上国内

早期研究经验和人才引进的支撑, 企业临床开发能力提升, 激励企业探索国外市场。

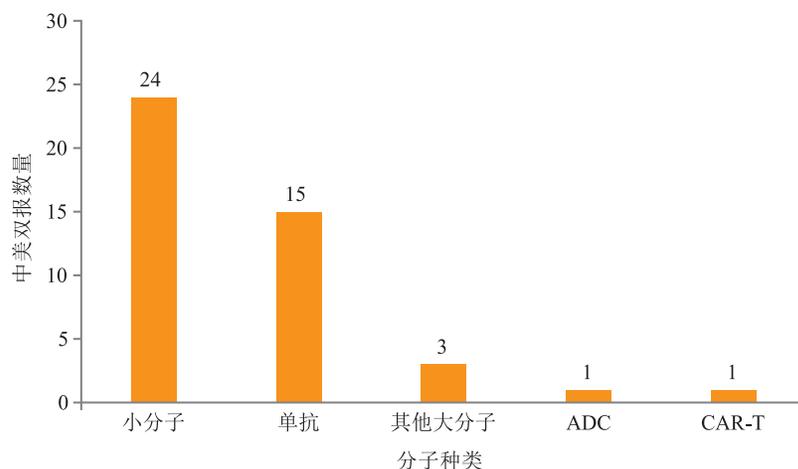
第三, 企业的资金实力日益雄厚。由仿制药转型的企业本身具有较强资金实力, 能够支撑产品美国临床研究费用; 而 2015 年以后兴起的生物医药风险投资热潮, 则给予创新型生物技术公司拓展海外研发更多助力, 其中信达生物在 2018 年获得 1.5 亿美元 E 轮融资, 另外数家中美双报公司也获得亿元人民币以上规模融资; 港交所等新融资渠道也为企业研发注入充足资金。

第四, 国内药品监管制度改革也在一定程度上促进中美双报数量增长。2015 年开始的药审改革, 释放国内企业创新活力, 2017 年中国加入 ICH 以及随后发布的《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》, 进一步为中美双报创造有利条件。

1.2 小分子产品数量较多

上市公司的中美双报品种以小分子为主, 在总数中占比超过 50%; 其次是单抗类药物, 占比约 1/3; 其他还有大分子药物 3 个, 包括粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 二聚体、rhIL-22 双分子和新型干扰素各 1 个; 当前处于全球研发前沿的抗体偶联药

物(ADC)及嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T), 也分别有1家公司的产品在中美两地同时开展临床研究(见图2)。



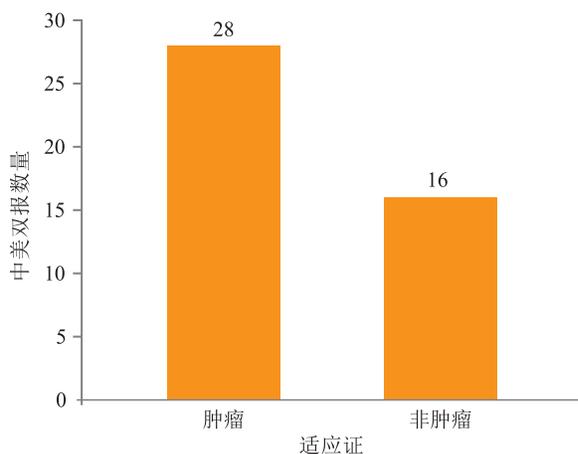
数据来源: 公司官网、年报及ClinicalTrials.gov网站, 2009—2018年

图2 上市公司不同类型产品中中美双报数量

Figure 2 Molecular types of products under IND application approved both in China and US (only for listed companies)

1.3 肿瘤适应证占比较大

上述提及的44个产品涉及16个适应证, 其中肿瘤相关适应证产品28个, 其他适应证产品16个。从数据看, 中美双报产品中肿瘤适应证占比较大, 接近2/3, 其他适应证的分布则较为分散, 每个适应证都只有1~2个品种申报, 没有明显的分布特点(见图3)。



数据来源: 公司官网、年报及ClinicalTrials.gov网站, 2009—2018年

图3 上市公司中美双报产品适应证分布

Figure 3 Indications of products under IND application approved both in China and US (only for listed companies)

中美双报企业青睐肿瘤适应证产品可能与以下几个因素有关。首先, 国内外市场都对肿瘤治疗产品有较大需求, 且价格昂贵, 企业有充足的获利空间, 若新产品能在治疗效果及安全性上取得突破, 容易打开市场局面; 第二, 肿瘤分子生物学研究近年来突飞猛进, 推动肿瘤治疗药物研发速度加快, 可开发靶点数量迅速增加, 为企业差异化研发提供更多选择; 第三, 受政策鼓励, 肿瘤临床研究病例数要求较少, 安全性数据要求较低, 加上患者参与临床研究积极性高等, 使得研究难度相对降低, 研究周期相对缩短; 第四, FDA经常授予肿瘤产品“优先审评”或“突破性疗法”认定等, 加速产品获批上市。

1.4 国际多中心研究新趋势

除了数量增加, 中美双报的方式也在发生改变。早期公司多采用中美两地先后递交临床研究申请, 分别设立不同队列开展研究的模式, 有些品种前后间隔时间很长。但近年已有少数公司开始尝试执掌国际多中心临床研究, 将中美两地患者纳入同一研究队列进行观察和数据统计。

在全部44个中美双报产品中, 11个产品的资料提及其正在开展包含中美患者在内的国际多中心临床研究, 涉及9家公司。恒瑞医药和百济神州分

别有 2 项、其他公司各有 1 项国际多中心研究正在进行。

在这些品种中, 小分子和抗体药的分布较为平均, 但肿瘤适应证和非肿瘤适应证的占比差距更加悬殊, 11 个产品中 9 个适应证都与肿瘤相关, 其中细胞程序死亡蛋白-1 (PD-1) 抗体项目 3 个, 仅 2 个产品关注肿瘤以外的休克和免疫相关疾病。

另外, 开展国际多中心研究的企业主营业务方向更加创新。其中只有恒瑞医药、豪森药业等少数公司兼具仿制药业务; 此外, 部分产品是由传统公司控股的子公司开展研究, 如复星旗下的复宏汉霖, 亿帆医药旗下的健能隆等, 这些控股公司创立初期即从事创新药研发; 其余产品的研发公司如百济神州、君实生物、贝达药业等仅有创新药业务。

国际多中心临床研究反映出企业临床研究管理能力不断提升。如恒瑞医药和百济神州, 根据企业年报数据, 两家企业研发技术人员数量都超过千人; 恒瑞医药早在 2006 年时, 即在美国成立独资公司, 负责向美国 FDA 递交药品注册申请, 百济神州也于 2015 年开始在美国波士顿设立办公室。恒瑞医药现已有包括阿帕替尼、卡瑞利珠单抗在内的多个产品在国内获批上市, 百济神州的相关产品研发也进入后期阶段, 两者都具有丰富的创新药临床开发经验。

同时国际多中心临床研究也与企业资金实力增强及监管法规变革等因素密切相关, 这点与中美双报数量增加的原因类似, 另外监管方面取消“三报三批”, 接受境外数据申报等政策的发布, 亦为中国企业开展国际多中心临床研究创造条件^[1-2]。

2 本土创新企业开展中美双报的优势

2.1 获得更多利润

首先, 中美双报能帮助产品在更多国家尤其是发达国家市场上市, 增加企业研发总体收益。发达国家患者接受用药教育水平相对较高, 医疗保险福利相对更好、体制更完善, 对创新药有更高的接受度^[3]; 第二, 美国市场给予药品较为宽松的定价空间, 有竞争力的创新药在美国市场通常能够获得比其他地区更高的定价; 第三, 美国创新药市场总规模全球排名第一, 根据市场调研机构 IMS 发布的数

据, 2016 年全球药品市场规模 1.1 万亿美元, 其中美国市场药品销售额达 4 500 亿美元, 占比 40%; 同时, 美国的法规给予药品更长时间的专利保护和市场独占期, 有完善的数据保护、用途专利保护、专利链接等制度为创新药修筑市场竞争壁垒。这些都有利于新药研发企业从美国市场获得更丰厚的回报^[4]。

其次, 借助中美双报拓展国际市场能加快创新回报速度。当前国内创新药加入医保速度相对较慢, 市场准入条件亦比较复杂。美国虽然不是政府提供全民医保的福利国家, 但现存商业保险制度仍然能够为 60% 以上人群治疗费用提供补偿, 且有政府举办的社会医保 Medicare、Medicaid 等相互补充, 疗效确切的高价产品亦能获得医保支付, 从而迅速打开市场局面; 同时美国临床医生对于新产品也有更高尝试意愿和接受度。因此创新药在美国有机会较国内更快获得回报。

另外, 中美双报在某些情况下, 如开展国际多中心研究时, 可以扩大国内创新药研发的低成本优势。国内临床研究费用低、病人资源丰富, 企业在国内开展研究的成本也相应降低, 而 FDA 对于多中心临床研究并没有不同人种占比的要求, 公司若采用中国受试者占大部分、欧美受试者占小部分的国际多中心临床研究策略, 即有机会用低成本敲开国外市场大门, 扩大成本优势。迫于药价压力, FDA 甚至主动向中国创新药敞开大门, 如欢迎国内低价 PD-1 抗体到美国申报, 以此鼓励竞争, 降低药价, 这对于想从美国市场分一杯羹的中国公司是一个利好消息, 已经有 8 个上市公司研发的 PD-1/ 细胞程序死亡蛋白-1 配体 (PD-L1) 抗体进入中美双报名单。

2.2 加快产品研发速度

国内开展临床研究的历史相对较短, 项目数量对比美国仍然较少。国内临床研究机构在癌症等项目较多的适应证上具备较为丰富的研究经验, 但对于部分创新程度高或罕见适应证产品, 仍存在难以找到合适研究机构或研究者的现象; 此外, 在产品的转化研究及早期研究方面, 国内研究能力与美国仍有差距。若这类产品可以借助美国临床研究资源开展早期探索性研究, 即可优化项目的临床资源配

置, 提升研发效率。

随着《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》的发布, 国内药监机构接受或部分接受包含境外临床研究数据的申请资料, 国外完成的早期临床研究数据, 可以用于支持企业向国家药品监督管理局 (NMPA) 申请直接在境内开展后期研究。

同时, 处于早期研发阶段的产品, 还可以利用美国临床研究申请审评时间较短为企业节省研发时间。美国 FDA 的临床研究申请审评时限是 30 d (自然日), 而国内目前的法规要求是 60 个工作日内完成审评。此外, 企业仍然反映国内审评流程及递交资料要求较美国复杂, 如对于 I 期研究而言, FDA 重点关注安全性数据, 而国内审评机构在关注安全性的同时对初步有效性数据仍有一定要求, 为此实际新药临床申报准备时间会有所延长。因此, 在美国申报早期临床研究, 企业一方面可以节省早期研发时间, 同时又能利用在美国获得的早期研究结果指导产品在两国的后期开发, 丰富中国研究者经验, 进一步加快研究进程。

此外, FDA 还有一系列加快创新药审评的政策指南, 目前有 4 条特别审批通道, 即快速通道 (fast track)、优先审评 (priority review)、加速批准 (accelerated approval) 和突破性药物认定 (breakthrough therapies), 可以缩短具有明显临床优势创新药的审评时间^[5]。

2.3 叠加美国其他政策红利

除审评时间外, 中美两国的其他法规差异也会鼓励中国企业同时在两地开展临床研究。

如美国针对罕见病药品出台的一系列研发鼓励措施。美国于 1983 年出台罕见病药物法案, FDA 会给予罕见病药品申办方科学建议并提供临床试验方案协助, 2006 年进一步推出优先审评券制度, 且美国罕见病药品上市后可获得 7 年市场独占期。同时, 美国的商业保险制度也为病人数量少、定价高药品的市场回报提供了有利条件^[6]。这些措施加快了美国罕见病治疗药品的研发, 也给国内孤儿药开发企业传递了积极信号, 检索发现多个中美双报产品与罕见病治疗相关, 石药集团、君圣泰、正大天晴等公司都有产品在美国获得孤儿药认定。

此外, FDA 利用合格抗感染产品 (QIDP) 资格认定鼓励抗感染药物研发, 虽在上市企业中未查找到相关案例, 但小型生物技术公司如盟科医药、丹诺医药等都有产品同时获得中美两国临床研究批准。

一些新型生物医药产品, 亦有更多公司因为法规成熟度的原因选择在美国递交临床研究申请, 如 CAR-T 细胞治疗产品。国内近几年才将 CAR-T 细胞治疗列入 NMPA 审评范围, 早期监管制度尚未健全, 因此如南京金斯瑞等国内公司首先在美国递交临床研究申请并在境外开展临床研究。

FDA 对于新型临床研究设计的指南也更加完善, 2018 年颁布的 Master protocol 指南更是向新型研究设计敞开大门, 此外 FDA 会在新药临床开发过程中对数据滚动审评。默沙东 PD-1 抗体 pembrolizumab 首先获批高度微卫星不稳定 (MSI-H) 实体瘤适应证及百时美施贵宝 PD-1 抗体 nivolumab 提前 3 个月获批上市即是这两方面的经典案例。

2.4 培养国际化临床研究团队

中美双报也有助于企业培养临床研究团队。从本土企业向跨国公司转型, 人才是重要的影响因素。

首先, 中美双报过程有助于企业从国际上吸纳更多经验丰富的临床研究人才, 组建实力更强的国际性临床研究队伍。百济神州主导开展多项国际多中心临床研究, 其临床研究团队规模超过 800 人, 美国团队人数占 300 人左右, 其中不少人才从国际上招募。

其次, 中美双报能够锻炼企业对国际临床研究项目的管理能力。部分中美双报企业的国外研究执行部分主要交由 CRO 公司完成, 且国内外研究由不同 CRO 公司参与, 这对其提升 CRO 公司管理能力是一项考验, 也是一笔较大的研发投入。而主要由自建团队负责的跨国临床研究项目, 则有利于提升国内外临床研究团队协作能力, 丰富团队成员执掌跨国研究的经验, 提高试验管理水平, 熟悉国外法规要求, 提高合规意识。

2.5 提升本土企业国际影响力

当前有能力同时在中美两地开展临床研究的企业, 大多已发展到一定规模, 甚至进入全球药企销售额排名前 50 强行列, 而开展跨国临床研究能进一步提升企业的国际影响力及跨国经营能力。

企业通过临床研究, 能够与海外的临床研究机构、研究者、患者及监管部门建立更紧密的联系, 在深入了解国外市场的同时, 扩大企业在海外的知名度; 帮助企业掌握更加先进的国际化创新药企业管理研发理念, 提升产品研发质量; 还有助于企业今后在技术、人才、资金、外包服务等各方向在国际上赢得更加广阔的合作机会。

3 本土企业开展中美双报面临的挑战

3.1 竞争激烈, 创新程度要求高

由于创新能力强、市场规模大、法规监管成熟等因素, 美国成为全球创新药的聚集地, 产品更新换代速度快, 除中国以外, 其他各国企业研发的产品也争先到美国申报上市, 甚至首先考虑向美国 FDA 而不是企业所在国监管部门递交上市申请。而欧美日又是早期的 ICH 成员国, 互相之间不存在明显的政策法规壁垒, 几个地区监管部门之间已形成成熟的协作模式, 各国产品都可以在美国顺利递交申请。这些都促使美国的新药市场竞争异常激烈。

以人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性乳腺癌治疗药物为例, 国内市场很长时间都只有拉帕替尼和曲妥珠单抗 2 种靶向治疗药物, 直至 2018 年才批准第 3 个治疗药品帕妥珠单抗, 及第 4 个以 II 期数据有条件获批上市的国产靶向药物吡咯替尼。而美国市场上早已有多款药物, 来那替尼、TDM-1 等新产品都已获批上市, 且不同产品间的联用方案也已逐步开发形成, 另外还有更多产品 (包括创新药和仿制药/生物类似药) 处于临床研究阶段。假使吡咯替尼要进军美国市场, 获批条件以及市场开发难度可能都要比中国市场更高。

其他药物在美国市场同样会面临研发和销售的激烈竞争, 这对于跟进式研发产品, 争夺临床和市场资源都是不小的挑战。

3.2 医生的处方习惯差异

中美由于上市药物种类差异等多方面原因, 疾病治疗指南的推荐治疗方法也会有所不同, 不同国家医生因为文化、教育等原因也会形成不同的处方习惯, 对用药形成不同的选择偏好。而国内企业初次进入国外市场开展临床研究, 对国外医生的处方

习惯并不熟悉, 由此造成临床研究方案的设计偏差, 可能会影响临床研究进展, 延迟获批时间, 乃至影响上市销售业绩。

3.3 法规要求差异

虽然中国和美国都已经成为 ICH 成员国, 但通常不同监管部门依然会存在审评意见分歧, 即使是在欧盟和美国之间开展的多中心临床研究, 递交申报资料时不同监管部门的审评结果也会存在差异, 甚至产生截然相反的审评结论。如茚达特罗在欧盟批准的剂量是 150 μg 和 300 μg 每天 1 次, 但 FDA 鉴于安全性问题仅批准该药 75 μg 每天 1 次的使用剂量^[7]。因此对于参与中美双报的申办方需要对两国法规都十分熟悉, 同时做好应对不同审评结果的准备。

从递送研究资料开始中美两国即存在差异。美国 FDA 下属的生物制品评价与研究及研究中心以及药品评价与研究及研究中心, 负责不同产品的资料审评, 细胞、组织和基因生物制品、疫苗制品、血液制品等由生物制品评价与研究及研究中心负责, 而中国都由 CDE 负责^[8]。因此, 企业在美国申报时, 首先要分清产品递交资料的受理部门。

其次, 在一些法规细节要求上存在差异。例如, 在原辅料放行上, 国内传统做法是每批都检, 而美国有些是跳检; 另外, 对于原辅料的检查, 中美也存在检查项目和检测方法不同的问题。如果企业首先在美国开展 I 期研究, 并打算利用美国数据直接到中国申请 II 期研究, 就可能在向国内监管机构递交药理学资料时遇到问题, 需要临时补充部分研究结果, 耽误时间。

另外, 对于 GCP 要求的核查, 也是美国临床研究的一项挑战。美国有完善的 GCP 检查体系和组织机构, 经常会对临床研究进行抽查, 且对于违反 GCP 要求有严厉的惩罚措施^[9]。如果申办方出现资料真实性或完整性问题, 或研究人员、伦理委员会违反 GCP, 都会导致临床试验或审评进度受到影响, 若情节严重还可能被取消资格、罚款甚至入狱。

国内在 2015 年数据自查核查过后, 也开始重视对 GCP 方面的核查, 开展中美双报的企业要同时对 2 个国家的研究进行管理, 而境内外的研究合规问题很可能会相互影响, 尤其是对于国际多中心临床

研究,因此中美双报企业在这方面面临更大的风险。

3.4 费用、能力要求高

费用是中美双报企业绕不开的槛,美国Ⅲ期研究平均费用超过1亿美元。药物临床研究具有劳动密集型的特点,美国平均工资是国内的数倍,研究者、CRO、监察员、受试者等的工资及补偿费用都明显高于国内,同时企业为提升研究能力,需要组建管理团队及招聘更多具有海外经验的员工,增加薪酬费用,因此总体试验费用对比国内明显上升。

同时两国存在文化、语言等多方面的沟通交流障碍,研究者对研究方案的理解、执行等也可能因此存在偏差,申办方若要及时发现问题,就需要投入更多时间、派出经验更丰富的人员参与沟通协调以及监察。

康柏西普于2016年10月获准直接在美国开展Ⅲ期临床研究,2017年年报显示,公司年度研发费用较2016年上涨超过2亿人民币,总额达3.5亿人民币(涨幅139.18%),而2017年公司净利润仅为6.4亿人民币;同时2017年研发人员较2016年增加45人(涨幅12.43%)。因此,中美双报在人力、财力两方面都投入高昂,如果决策不当可能影响公司的业绩及经营。

3.5 国际多中心研究进度不一

国际多中心临床研究,由于患者入组速度等各种条件的差异,还可能导致不同中心的研究完成速度不同。如亿帆医药在2019年上半年年报中提及健能隆的F-627国内Ⅲ期临床研究病人2019年6月底已全部出组,但国外部分的病人刚刚完成全部入组。

研究进度不一可能给产品研发带来以下问题:第一,延迟临床研究首先完成国家的产品上市申报速度,亿帆医药决定就F-627国内部分数据的统计与FDA先行沟通,之后再出具国内Ⅲ期临床试验总结报告;其次,因为研究进度问题可能直接导致产品失去市场竞争优势,国内为数不多开展国际多中心研究的产品中已经出现这样的案例,该产品迟迟无法完成研究工作,而仅在国内开展研究的竞品已陆续提前上市。

3.6 种族差异

对于在不同国家开展的临床研究,由于不同人

种参与,还可能出现种族差异问题,从而导致产品的疗效、安全性与预期有明显差异,这一问题在国际多中心临床研究中更加突出,可能会因此受到不同国家监管部门的挑战。

这要求企业更加深入地研究药品在不同人种中的药动学(PK)、药效学(PD)数据差异,从而制定更加合理的研究方案。这方面的例子如,PD-1抗体在中美两国患者应用中的剂量差异,由于两国患者体质量相差较大,FDA已经在美国批准企业采用统一的用药剂量,而国内仍然依据患者体质量计算给药剂量。因此企业要能提前周全考虑这类可能导致种族差异的问题。

另外对于与种族差异有关的指南如ICH E5、ICHE17等,以及国内外监管部门对于种族差异的审评要求,开展中美双报的企业也要更加熟悉并与监管部门保持沟通。

3.7 市场准入障碍

假若在国外能够顺利完成Ⅲ期研究并获批上市,企业将立即面临下一道关卡,即让产品迅速进入市场并被接受,国内公司在这方面存在2个薄弱环节:一方面是在国外尚未建立销售队伍和销售渠道;另一方面则是对国外的市场准入要求并不熟悉,国外的创新药产品市场准入开始时间比国内早,且有一套更加规范的市场准入方法和产品价值评价标准,如必须递交药物经济学评价报告等。中国公司本身开展国外临床研究就存在一定困难,更难以在临床研究进行的同时,兼顾市场准入,这方面同样会影响医生的处方、医疗保险的接纳时间等,对产品的市场回报造成影响。

4 结语

中美双报是中国公司走向国际化的重要契机,期间机遇与挑战并存,其成败可能对公司发展产生深远影响。

如果产品能在中美两地都顺利获批上市,则会让公司的发展登上一个新的台阶;如果最终结果失败,不仅一大笔投入付之东流,还可能影响产品研发进度,乃至公司内部团队的信心。因此,企业决定中美双报之前,一定要了解中美两国在新药开发

资源分配上的优劣势,以及中美双报的机遇及挑战,三思而后行。

要合理评估产品在美国市场的竞争力,不要跟风行动。在递交临床研究申请,尤其是开展后期临床研究前,应当对国内外市场上存在的竞争产品做充分调研,深入了解本公司在研产品特点,根据临床前或者早期临床研究数据合理预测研究结果,知悉中美药品监管法规、国内外医生处方习惯等方面差异,并综合考虑自身项目管理执行能力,制定合理的研究方案。

对于在美国开展的临床研究,适应证不要贪大,在经验尚浅时,尽量考虑从小适应证乃至罕见适应证入手。一方面可以降低对于临床研究管理能力的要求,减少研发费用投入,另一方面也可以避免激烈的临床资源争夺和市场竞争,并能享受法规对于罕见适应证产品研发的部分优惠条件。

国内公司在中美两国开展临床研究前,要与中美两国及美国两地的监管部门都提前充分沟通,包括数据互认要求、不同人种比例、研究方案设计、监管部门对主要指标的要求等,尽早解决监管方面的顾

虑,掌握研究主动权,切勿等到研究完成后发现问题再匆忙补救。

此外,与国内外的研究者和CRO公司沟通也十分重要。这是发掘两国医生处方习惯、疾病流行特点、研究能力等差异的重要机会,选择合适的临床研究适应证、提高研究效率、及时发现研究中存在的问题,这些都离不开申办方和研究者以及CRO公司的密切沟通。

最后,产品进入后期临床研究阶段,企业要提早制定产品上市后的商业计划,组建销售团队或者寻找海外市场销售合作伙伴。国内公司学术推广能力相对薄弱,同时国内创新药市场准入规则亦不完善,本土企业在国外推广创新药没有国内经验可以借鉴,企业只能选择尽早准备,参照学习跨国公司做法,挖掘产品价值故事,为产品顺利获批、市场准入、加入医疗保险目录等做好充分准备。

目前暂时还未有本土企业冲出重围,实现创新药在中美两地同时获批上市,但早期的艰难探索已经为我们积攒下不少宝贵经验,期待本土企业可以在借鉴中继续前行,实现这一目标。

【参考文献】

- [1] 张晓方,武阳丰. 中国国际多中心临床试验的历史与现状[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1286-1289.
- [2] 冀希炜,吕媛. 中国药物国际多中心临床试验的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4): 399-401, 408.
- [3] 李成志. 美国医疗保险制度对当前医改的几点启示[J]. 中国医疗保险, 2018(5): 68-71.
- [4] 栾奕. 美国药物专利保护策略的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [5] 袁林. 美国药品审评制度研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2017.
- [6] 潘家梅,张象麟. 美国激励研制罕见儿科疾病药品的“优先审评券计划”制度概述[J]. 中国药事, 2019, 33(1): 50-55.
- [7] 尹芳,王玉珠,郑青山. 苗达特罗上市剂量选择的论战: 美国FDA定量药理学审评的故事[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(9): 1031-1039.
- [8] 李峰,吴晓明. 中美生物制品审评机构对比研究及启示[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(7): 1014-1020.
- [9] 孙宇昕,魏芬芳,杨悦. 美国药物临床试验法律责任研究[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(7): 424-429.



【专家介绍】赵杨: 博士, 教授, 硕士生导师, 生物统计学系主任。2009年获南京医科大学流行病与卫生统计学系博士学位。2010年至2012年在美国哈佛大学公共卫生学院环境流行病学系从事肺癌遗传数据的研究。中国卫生信息学会卫生统计教育委员会副主任委员, 中国临床肿瘤学会(CSCO)生物统计专家委员会副主任委员, 中国医药教育学会医药统计专委会副主任委员, IBS-China青年委员会副秘书长。近5年来已发表原创研究论文80篇, 综述2篇, 其中SCI收录论文55篇, 其他论文23篇。统计方法学论文23篇, 高维组学应用论文54篇。先后主持国家自然科学基金项目3项。研究方向: 复杂生物医学数据整合分析及因果推断方法研究、临床试验中的统计方法、机器学习方法在临床试验数据管理中的应用。