

张江让合同生产成为可能 创新药企迎来春天

■ 杜晨薇

2013年9月29日至今,上海自贸试验区成立已经整整四年了。

四年来,上海自贸区改革取得了一系列成果,确立了以负面清单管理为核心的投资管理制度,形成与国际通行规则一致的市场准入方式;确立了符合国际高标准贸易便利化规则的贸易监管制度;确立了适应更加开放环境和有效防范风险的金融创新制度,形成与上海国际金融中心建设的联动机制;确立了以规范市场主体行为为重点的事中事后监管制度,形成透明高效的准入后全过程监管体系。

四年来,众多属于“上海第一”、“中国第一”的改革举措在自贸区生根发芽,最终复制推广到全国各地。这些“第一”案例,展现了上海自贸试验区四年来的改革历程,也是上海自贸试验区始终牢记中央嘱托,服务国家战略,在国家试验田里精心耕作,精心管护的生动写照。

四年前,在上海张江高科技园区,一座崭新的生物医药制造基地悄然动工。业内听说,它落成后将用于开展生物制药合同生产(CMO),为生物医药企业提供工艺开发和药品生产服务,不禁为它的命运捏把汗。

在欧美地区,药物的合同生产已经是医药行业较为成熟的商业模式。而在中国,要想推广CMO,则首先要将上市许可和生产许可“解绑”,破除“药品批准文号只颁发给具有《药品生产许可证》的生产企业”这个法律层面的前置条件,难度不小。

面对重重藩篱,上海自贸区率先在张江探索CMO改革试点。而今,这座由德国制药巨头勃林格殷格翰与上海张江生物医药基地开发有限公司合作建立的生物制药基地已正式启用,并已公布与百济神州等3家创新型研发药企签订合同生产协议,试点的效果逐步凸显。

通常情况下,一种药物从实验室到患者



勃林格殷格翰与上海张江生物医药基地开发有限公司合作建设的勃林格殷格翰中国生物制药生产制造大楼。 图据网络

手中,大致要经历研发、药物生产、流通上市三个环节。现行法律规定,国内医药企业必须自己筹钱搭建厂房,才能走完新药的审批,拿到批号,实现量产上市。

然而实际情况是——一条医药生产线至少需要几亿元人民币的资金来建设,许多专注研发的创新型企业根本无力承担。

以张江为例,这里集聚了200多家中小型医药研发企业,研发能力强,但因难以建立相应的生产线,许多成果不得束之高阁,或者在技术研究进展到一定程度时,被低价转让给大型外资药企,业内俗称“卖青苗”。

一面是创新型企业挥泪“卖青苗”,另一面,传统生产型企业却跌进“产能过剩”的泥潭。由于国内生产的药品绝大多数为仿制药,不少建成的生产线存在雷同现象,不利于土地、环境资源合理利用。

能不能依靠“共享”的思路解决问题?通过让符合标准的企业为研发机构提供药物生产

制造服务,最大化解科研创新价值的同时,有效利用现有资源实现合理化生产?凭借“双向联动”红利,张江园区得以在制度创新层面先行先试,改变了药品上市许可和生产许可互为条件的现状,让合同生产的新模式成为可能。

2016年6月份,勃林格殷格翰中国生物制药基地的命运有了转机。国务院授权北京、上海等十个省市开展“药品上市许可持有人制度(MAH)”试点,以此为突破口,我国药品注册制度由上市许可与生产许可的“捆绑制”,向上市许可与生产许可分离的“上市许可持有人制度”转型,为CMO的开展提供了政策突破和法律基础。

试点开始后,市场迅速响应。截止到2017年5月31日,全国根据试点方案申报受理的申请共381件。上海有16家申请单位,18家受托企业,24个品种提交了上市许可持有人试点申报。其中,9个用于治疗肿瘤、糖尿病等重大疑难疾病,是具有自主知识产权

尚未在国内外上市的新药。多年来挡在创新型企业面前的高端破除了,市场活力得以大大激发。

日前,勃林格殷格翰中国生物制药基地首个合同生产试点产品,新药单抗BGB-A317已进入临床研究。预计明年上市后将用于治疗晚期实体肿瘤。如果把自主研发该药品的百济神州比作它的“生母”,那提供工艺开发和药品生产服务的勃林格殷格翰就如同“养母”。两家公司“术业有专攻”,共同培养一个“孩子”,提升了成果的转化速率。

不过,目前CMO在国内的试点仍处于探索和起步阶段,亟待相应的法律法规配套跟上。勃林格殷格翰生物药业(中国)公司总经理罗家立说,在合同生产过程中,有必要对受托方和委托方的责任和风险做出明确规定,通过法律约束和及时的监管,避免出现“生母不称职”、“养母不负责”的情况。让改革红利尽快惠及每一个创新企业。

华润三九持续拓宽大健康产品线

■ 张春楠 李未来

近日,华润三九医药股份有限公司(以下简称“华润三九”)发布公告称,拟以自有资金3.79亿元收购保健品OEM加工商和品牌运作商山东圣海保健品有限公司(以下简称“山东圣海”)65%股权。

这是今年年初华润三九正式成立大健康事业部以来,公司在拓宽保健品产品线的又一次出手。目前大健康事业部已经与OTC业务部、专业品牌部并列成为华润三九三大发展方向。

《中国经营报》记者发现,近年来已经有不少上市药企曾尝试布局大健康产业,然而均少有爆款。

“在当前中国经济发展的大背景下,健康保健类产品逐渐发展成为消费者支付意愿最强的品类之一。”华润三九在接受记者书面采访时回复称,“打造差异化产品,实现品牌升级”是华润三九未来五年的重点战略举措之一,以期打造升级版的自我诊疗能力体系,努力实现从OTC到自我诊疗引领者的提升。

有望增厚利润

2017年年初华润三九正式成立大健康事业部,不过自2014年以来,华润三九一直悄然向大健康产业延伸,积累大健康产业的产品储备。自从2015年首款“大健康”产品999红糖姜茶在全国范围上市后,华润三九在2016年又推出多款快消产品,公司表示今年三季度会继续有新品种不断面世。

如大多数进军大健康产业的药企,华润三九的布局仍将主要依赖并购。此次收购山东圣海是华润三九自2016年与赛诺菲战略合作之后,在保健品领域的又一次出手。据公告称,山东圣海旗下拥有益普利生等自主品牌和多项保健品批文,产品类型涵盖软胶囊、硬胶囊、片剂、颗粒剂等多种剂型。

值得注意的是,由于山东圣海的净资产为1.56亿元,评估增值额达4.28亿元,此次交易的增值率高达273.13%。华润三九表示增值率高是因为公司看中了山东圣海的各项业务网络、服务能力、人才团队、品牌优势等重要的无形资产贡献。

“山东圣海具备较强的生产能力和供应链管理,满足华润三九保健品快速成长之后的产能需求,可作为华润三九大健康生产基地;同时依托于山东圣海良好的保健品供应链基础,助力华润三九大健康业务的快速增长。”公司表示。

“此次收购可令上市公司快速进入主流保健品市场,补充市场主流的保健品品种及自主品牌。另一方面,上市公司作为国内OTC龙头企业,覆盖30多万药店,药店终端的覆盖和渠道把控能力优势明显,在药店终端和渠道方面对山东圣海保健品的线下销售推动明显。”招商证券分析师称。

此外,记者查阅山东圣海近三年的审计报告发现,山东圣海的营业利润由2014年的740万元跃升至2016年的7018万元,在三年时间内增长了将近9倍。因此也有券商分析,山东圣海具有良好成长性,有望在收购后为华润三九增厚利润。

多家药企转型大健康

根据日前华润三九发布的2017年半年报,公司上半年营收达到49.97亿元,同比增长16.75%,净利润为7.41亿元,同比增长16.52%。

不过,记者梳理华润三九近年来财报发现,自2014年以来因医保控费、降低药品采购价格等医改工作,公司营收和扣非净利润双双下滑后,华润三九近年来扣非净利润增长近乎陷入停滞,增长幅度分别为-7.44%、5.23%、1.54%,其中2016年扣非净利润为10.69亿元,仍低于2013年的水平(10.81亿元)。而据2017年半年报披露,华润三九原先的两大支柱业务之一中药处方药业务仍处于低迷状态。

事实上,近年来因医保控费,原研药门槛高等原因,不少药企都推出了大健康领域的快消品或保健品,然而鲜有爆款也逐渐成为业内共识。

仅以药企跨界的热饮为例,据记者不完全统计,目前已经有广药集团、江中集团、太极集团、以岭药业、大龙药业等近20多家药企涉足这一领域。不过,除广药集团的王老吉等少数爆款之外,大多数药企的饮料类产品既没有在财报中披露相关营收,也很少在大型商超中见到踪影。去年底,大龙药业宣布以228.8万元的价格卖掉控股公司“焦作怀牌饮料有限公司”33%股权,公司坦言这一生产山珍饮料的子公司自成立以来一直处于亏损状态。

对于药企涉足快消难以打造出爆款的原因,第三方医药平台麦斯康来创始人史立臣对记者表示归根到底制药和保健是两个完全不同的领域,很多药企在转型时没有从根本上改变经营思路。“其实将保健品视为OTC产品的延伸是一种误区,药品和保健品在品牌建设、渠道终端、营销手段等方面完全不同,这也是很多OTC强品牌在进入保健品时一样受挫的原因。”

对此,华润三九在财报中表示会进一步推动渠道下沉和更广覆盖,着重于与连锁客户的战略合作。同时公司也在积极尝试电商等线上渠道,公司在半年报中披露,公司已经与京东大药房、阿里健康大药房等大型医药平台开展合作,不断尝试互联网销售模式。

“未来行业中的优势企业将在‘产品、品牌、终端’三个关键要素中逐步累积竞争优势,从而获取不可替代的行业地位。”华润三九表示。

“一快四多”烟台生物制药硅谷指日可待

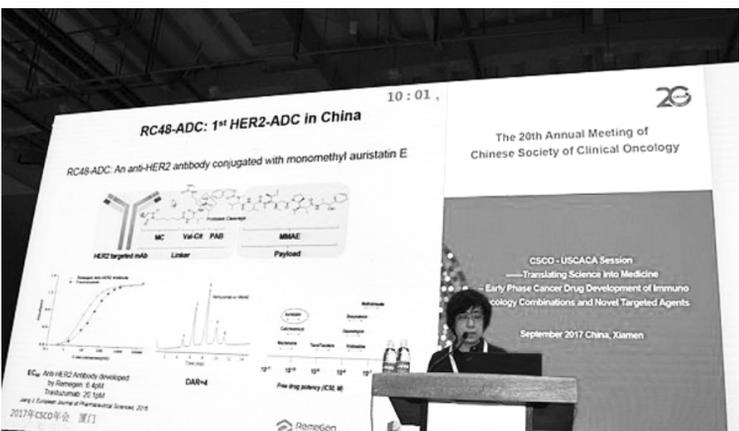
■ 贾楚航 马双军 林雍峰

在上海,他是同济大学生命科学与技术学院教授、分子医学实验室主任;在烟台,他是荣昌生物制药(烟台)有限公司的共同创始人和首席科学家,也是迈百瑞国际生物制药有限公司董事长。同时,作为国家“十二五”期间“重大新药创制”科技重大专项总体专家组成员,他还经常到北京参与直接参与新药课题的国家重大专项立项、评审和检查等。回国以来,房健民最自豪的,就是自己亲手打造了一个从源头发现试剂瓶到大规模生产病床的一整套生物药物新药研发转化创新体系。

在他的这个体系中,从工业制造角度看,迈百瑞公司已经能提供生物药物国际标准的研发到GMP生产的一站式外包服务,助力中国新药研发的创新生态;从产品开发角度看,荣昌生物研发的国家一类新药正临床试验;从基础研究角度看,他带领自己的团队在生物医药未知领域不断寻找新的疗法。

房健民只是山东烟台开发区生物医药智库中的一员。通过大力实施“人才+平台”“人才+项目”“人才+产业”,烟台开发区生物医药产业已迅速成为高端人才最集中的产业。

烟台开发区规划了占地2平方公里的生物医药产业园,统筹考虑产业发展定位、空间布局、配套支持等扶持政策,依次布局了荣昌生物医药园、普罗吉生物医药园、东诚药业生物医药园、新时代健康产业园等特色园区,并从人才引进、项目建设、科技创新等方面给予专门支持,



荣昌生物医药闪耀2017 CSCO学术年会

加快产业规模化进程,逐步形成了大小园区互动联合、错位竞争、集群发展的格局。

综观烟台开发区生物医药产业,呈现出“一快四多”的发展态势。“一快”,即发展势头迅猛、速度快,“十二五”产值年均增速达到25%以上,由2010年的42.3亿元增长到2015年的131.2亿元,2016年产值达到160亿元以上,“十三五”末产值有望突破400亿元,成为中国北方重要的生物“药谷”。

“四多”,即“聚集企业多”:全区共有生物医药保健品企业103家,其中规模以上13家,涵盖生物制药、医疗器械、诊断试剂与疫苗、现代中药、生物保健品等多个领域;“高端

产品多”:已获批及在研国家一类新药达到30个、国家三类医疗器械(最高级别)达到31个,拥有21项国内一流、国际领先的创新成果和产品,有效发明专利达到153件,在抗体药物、重组蛋白质药物、多肽药物等领域技术国内领先,生物膜、皮肤修复膜、骨修复材料、神经修复新材料等产品在国内具有很强的竞争优势;“顶尖人才多”:聚集了罗永章、房健民、王爱军等世界级领军人才,拥有“千人计划”专家8人、“泰山学者”13人、博士研发团队22个,从事生物医药健康产业研发人员2700多人;“科技平台多”:搭建起抗肿瘤蛋白质药物国家工程实验室、国家创新药物孵化

基地、山东省高技术生物产业基地等高端创新孵化载体,工程实验室、工程技术中心、企业技术中心等市级以上创新平台达到36个,其中省级以上创新平台26个。

在生物医药产业培育中,烟台开发区坚持把人才放在优先发展的战略位置,在人才、项目、平台、知识产权、融资等方面推出一揽子高含金量的扶持政策,大力引进“千人计划”等国内外一流人才和由院士、博士领衔的创新团队,高标准搭建中欧创业孵化园、业达创客空间等高端众创空间,构建起以高端人才为核心的创新支撑格局。

引进了房健民博士与同济大学、荣昌制药合作,建立生物新药创制联合平台及开发基地,研发出8个国家一类新药,RC48成为全国首个申报临床的靶点抗肿瘤药物,迈百瑞公司抗体药物外包技术国内第一、ADC药物大规模产能亚洲第一。罗永章博士领衔创办普罗吉生物和普罗吉医药,研发出全球首个以热休克蛋白90α为标志物、获批用于临床的肿瘤检测产品,被科技部列为“十二五”全国基础研究“重大世界前沿成果”之一。国际生物制造协会主席孙伟与路通精密合作设立上普瑞源生物科技,开展生物3D打印装备和人体组织、器官产业化研发生产,具有广泛应用前景和良好社会效益。

眼下,烟台开发区已启动生物医药创新孵化中心建设,中科院裴钢院士亲任首届理事长,打造国内一流的生物医药研发生产基地,烟台生物制药硅谷指日可待。

国内首个心血管医学3D打印医研企落户广东

10月11日,广东省人民医院、广东省心血管病研究所和珠海赛纳打印科技成立国内首个心血管医学3D打印医研企联合实验室。

该实验室成立旨在推动心血管医学3D打印技术的临床应用、科学研究和国产化3D打印设备与材料的研发。近期目标是借助3D打印解剖模型帮助术前诊断、术中“导航”和术后评估及借助模型和建模进行心血管流体力学科学研究和临床应用,中期目标是个体化定制打印人体内可植入的生物或非生物移植体,远期目标是通过结合细胞培育技术制造可供移植的“人造心脏”。

3D打印技术在心血管领域的应用范围广泛,不仅在复杂先天性心脏病,而且在瓣膜类疾病、大血管疾病、心脏移植、心律失常等方面均有应用。到目前为止不少欧美国家医学教育机构已将结构性心脏病3D打印模型应用于临床教学,并取得显著效果。我国目前约670万结构性心脏病患者需手术治疗,该病病变部位个体差异大,治疗方案复杂多变,手术难度较大。术前3D打印出1:1实体模型,供外科医生模拟操作,精确定位手术关键步骤,制定最佳手术方案,可极大提高手术有效性



国内首个心血管医学3D打印医研企联合实验室落户广东

及安全性,亦可训练不同医生对同一疾病外科操作的同质化。广东省医研所是我国名列前茅的心血

管病防治中心,亦是国内目前唯一一个世界卫生组织心血管病研究和培训合作中心。该院院长庄建教授所带领的先天性心脏病团队从2004年开始在国内领先建立广东省先天性心脏病防治网,多年来一直在先天性心脏病防治上开展前沿探索,于2015开展全国首例胎儿心脏外科手术,于2016年9月开展全国首例胎儿心脏病宫内介入治疗手术,填补我国多项空白。

今年4月,广东省医研所与珠海赛纳打印科技股份有限公司举行心血管医学3D打印合作签约仪式。截至发稿时,合作各方在影像建模、多色彩打印、打印墨水材质和提高模型精度等方面进行了大量尝试,省医研所已经为28例患者打印了心血管模型。借助3D模型,在肺动脉闭锁、完全性大动脉转位、右心室双出口、主动脉缩窄或离断、血管环、冠状动脉异常、永存动脉干等多个极其复杂的先天性心脏病病种上实施了手术,手术时间均大大缩短,手术效果良好。(钟闻)