

多方协同助力国产新冠口服药上市

近日,国家药监局按照药品特别审批程序,进行应急审评审批,附条件批准海南先声药业有限公司申报的1类创新药先诺特韦片/利托那韦片组合包装(商品名称:先诺欣)、上海旺实生物医药科技有限公司申报的1类创新药氢溴酸氘瑞米德韦片(商品名称:民得维,产品代号:VV116/JT001)上市。上述两款药物均为口服小分子新冠病毒感染治疗药物,用于治疗轻中度新型冠状病毒感染(COVID-19)的成年患者。

至此,国内获批上市的新冠治疗药物已有五款,国产三种进口两种。包括此前附条件获批进口注册的辉瑞公司的奈玛特韦片/利托那韦片,默沙东公司的莫那匹拉韦胶囊以及附条件获批上市的河南真实生物科技有限公司的阿兹夫定片。

一款新药从实验室到获批上市,历经基础研究、临床试验、工艺验证、上市注册、审评审批等十几道环节,是一个漫长严谨的过程。面对新发突发传染病,新药研发如何才能快速推进并投入到抗疫之中?

参与VV116研发和临床试验的专家为我们揭秘了新冠口服药上市背后,社会各方携手与疫情“赛跑”的故事。

疫情就是命令 科研单位紧急行动

研究核苷类药物近20年的中科院上海药

物所研究员沈敬山回忆,2020年疫情暴发初期,中国科学院上海药物所第一时间察觉到,这种新发现的冠状病毒非同寻常,药物研发刻不容缓。当时正值春节假期,很多研究人员大年初三紧急赶回上海,在前所未遇的困难环境下,千方百计启动新药研发。

当时物流受阻,研究用的实验用品进不来,合成的样品也送不出去,团队想了一切可能的办法,用了一切能用的资源,没有起始物料就自行合成,没有生活物资就自带干粮,尽最大努力推进药物研发工作。在众多候选小分子化合物中,通过夜以继日地实验、筛选,终于找到并确定了候选药物VV116。

上海市公共卫生临床中心从2020年起作为收治新冠患者的定点医院,在全力以赴做好新冠防控和救治工作的同时,也积极参加和支持国产新冠药物的研发。上海市公共卫生临床中心党委书记范小红亲历和见证了VV116的四项临床试验,包括近期开展的多中心、双盲、随机、安慰剂对照、III期临床研究,对此次附条件批准起到关键作用。

“为了保障VV116临床试验的推进,公卫中心暂停了同时期的其他临床试验项目,举全院之力推进,参与临床试验的团队达到100多人。同时,发挥公卫中心作为新冠集中救治医院、病例来源广泛的优势,把研究内容纳入每天晚上七点半开展的联合查房中,发现问题及

时解决,确保了研究质量。”范小红告诉记者。

为了新药尽早上市,研究人员付出了巨大努力。比如,参与VV116临床试验的患者背景各异,不少是境外输入病例,在出院后的数据跟踪随访中,需要受试者自己登陆App来记录自己的病症状况,这就需要研究人员不厌其烦地督促患者及时登陆,同时还要进行海量的数据录入整理工作。

“包括公卫中心在内,所有研究人员的努力,都指向一个目标:为患者提供更多安全有效且价格合理的新冠治疗药物。抗疫好比打仗,有效的新冠药物好比‘枪支弹药’,只有‘枪支弹药’充足了,才更有信心打赢这场仗。”范小红表示。

“包括公卫中心在内,所有研究人员的努力,都指向一个目标:为患者提供更多安全有效且价格合理的新冠治疗药物。抗疫好比打仗,有效的新冠药物好比‘枪支弹药’,只有‘枪支弹药’充足了,才更有信心打赢这场仗。”范小红表示。

VV116由中国科学院上海药物研究所、中国科学院武汉病毒研究所、中国科学院新疆理化技术研究所、苏州旺山旺水生物医药有限公司(旺山旺水)合作研究确定新药候选分子,通过与中国科学院中亚药物研发中心/中乌医药科技城(科技部“一带一路”联合实验室)、临港实验室、旺山旺水、上海君实生物医药科技股份有限公司合作,共同推进临床研究及上市许可。



份有限公司合作,共同推进临床研究及上市许可。

“中科院上海药物所联合武汉病毒研究所、新疆理化技术研究所等研究机构和合作企业,一起联合攻关,获得新的化合物实体,其不仅表现出显著的抗病毒作用,且对于有基础疾病的人群相对更安全。”中科院上海药物所孙长李佳说,从作用机制看,VV116对不同的新冠病毒变异株,都能起到相同水平的抑制作用。

临床试验方面,该研究的主要研究者、浙江大学传染病诊治国家重点实验室主任李兰娟院士表示,从2022年10月21日首例患者筛选开始,全国30多家临床中心克服了重重困难,在积极救治患者、防重症、降死亡率的同

时,在不到3个月的时间内完成了1300多例轻中度新型冠状病毒感染者的入组。

上海市的药监、科委、卫健委、经信委、商务委等部门以及国家相关部门,也对新药研发给予了大力支持,去年4、5月份研发关键期,光是各种协调会就开了不下十次,大环境的支持也是新药最终获批的关键因素。

“在各方支持下,从首例患者入组到新药上市申请获得受理,正好是88天,到获得批准正好是99天,的确是前所未有的速度和效率。”君实生物全球研发总裁邹建军说。

回溯既往,这款药物从发现到临床再到获批上市用了3年,与新药“十年十亿美元”的常规周期相比,应该说创造了奇迹。

(何欣荣 龚雯 董雪 程思琪)

华海药业:“最强代工”,仿制药出海第一人

半年之内,华海药业连续斩获备受瞩目的大订单。

近日,华海药业公告称,公司与旺实生物就新冠口服药物氢溴酸氘瑞米德韦片(下称“VV116”,商品名:民得维)的生产、供应建立合作。华海药业将受托生产和供应VV116的原料药,同时受托生产VV116制剂,协议有效期为十年。

而在去年8月,华海药业也曾受托生产辉瑞公司的新冠口服药奈玛特韦/利托那韦片(下称“Paxlovid”),并在去年3月就获得了辉瑞新冠口服药的日内瓦药品专利池(Medicines Patent Pool, MPP)授权,简称“MPP授权”,可同时仿制奈玛特韦原料药和制剂。

获得MPP授权,意味着企业可“破格”仿制专利未到期的原研药;企业不仅能获得相关技术支持,还能向MPP许可覆盖的中低收入国家供应产品,也就相当于进入了更广阔的国际供应链之中。

当前,新冠口服药的生产速度、质量与供应量都是保障疫情救治的重要因素,而无论是外资企业辉瑞还是本土企业君实生物,都选择了与华海药业开展生产合作。

数次获得青睐、手握两大新冠口服药“代工许可”的华海药业究竟有何特殊之处?

无论是辉瑞、君实生物还是MPP,华海药业获得的合同都可以理解为“帮忙做药”。

这实则考验了企业两方面的能力,即能按合同把药品生产出来,以及合作生产的药品能够符合国际药品生产的质量体系标准。

华海药业以原料药起家。在华海药业所在的浙江台州,分布着万万千千做原料药的工厂。台州的化学原料药出口量一直保持在占全国总额十分之一的水平,是全球知名原料药采购“超级市场”。

1989年,华海药业创始人陈保华与浙江化工学院(现浙江工业大学)的同窗周明华一起辞职下海,创立临海市汛桥合成化工厂,以加工和销售胆囊炎药物曲匹布通(舒胆通)的中间体起步创业。

医药中间体是药品合成过程中需要用到的化工原料。它们不是药品,生产要求比药品低,对于初出茅庐的化工厂而言容易上手。同时,医药中间体的利润率高于一般化工产品。不过,受市场竞争因素影响,医药中间体在面对3-5年后利润率就会大幅下降。

所以,对于医药中间体的生产商而言,需要不断开发新产品或是改善工艺,才能提高利润率。

1983年,21岁的陈保华从浙江化工学院化学分析专业毕业,同年分配到浙江海门制药厂,从技术员做起,后来成长为质检科副科长。

不难推测,从成立之初开始,工艺探索和优化就是华海药业的“生存战”。而除了生产工艺,大量的出口业务是华海药业能快速成长起来的原因。长久以来,合同项目制、以项目带动销售的业务模式也成为了该公司的主要业务模式。也就是,在“代工”方面,华海药业经验颇丰。

2001年,临海市汛桥合成化工厂改制为浙江华海药业股份有限公司。2003年,华海药业上市,成为临海第一家上市公司。2003年-2005年间,华海药业的业绩数据显示,其出口业务占比在九成以上。不过,公司当时的主营产品多为中间体和原料药,成品药的比重较小。

如果说,拥有大量的合成工艺经验和长期出口订单的接洽经历,能够帮助华海药业获得下游企业有关原料药、中间体的订单,那么,在新冠药物的委托生产协议方面,首先需要验证的是该公司的成品药物生产能力。并

且,和辉瑞这样的跨国药企合作,还需要进一步证明该公司的整个生产体系符合国际监管标准。

事实上,华海药业是国内首家实现国产药品制剂出海的公司。2007年7月,华海药业公告称,公司收到美国食品药品监督管理局(FDA)的通知,公司的奈韦拉平片的新药简略申请(ANDA)已获得批准,批准文号为ADA078644。

奈韦拉平片也属于抗病毒类药物。它是HIV-1的非核苷类逆转录酶抑制剂,常与其他抗逆转录病毒药物一起使用来治疗HIV-1感染,是一款历史悠久的药物,原研为勃林格殷格翰(Boehringer-Ingelheim, BI),1996年在美国上市,活性成分为Nevirapine。华海药业奈韦拉平片的新药简略申请获批,相当于拿下了美国的仿制药资格。

华海药业在公告中同时表示,这是国内获得的首个美国FDA制剂文号,标志着该产品具备了在美国市场销售的资格。在2007年,奈韦拉平片在美国还没有专利到期,华海药业甚至是提前布局。而在此前,奈韦拉平制剂生产线也以零缺陷通过美国FDA认证。

这意味着,华海药业的奈韦拉平片及其生产体系均被FDA认可。

当然,奈韦拉平片仅仅是华海药业成品制剂出海的开端。自奈韦拉平片之后发展至今,该公司出口的制剂覆盖领域非常广泛。当前,其更被大众熟悉的是其在心血管类、精神障碍类、神经系统类、抗感染类等制剂的优势。

其中,具体产品包括阿哌沙班片、左乙拉西坦注射液、非布司他片、琥珀酸美托洛尔缓释片等。也就是说,不仅仅是奈韦拉平片这一款抗病毒药物,华海药业更多的药品以及其背后的生产体系、质量安全均被FDA认可。

这样的转变也体现在公司的业绩上。2022年前三季度,华海药业的原料药收入约为23.2亿元;制剂收入以已经为33.6亿元。其中,海外制剂收入约为7.4亿元。

而如果按照截至目前新药简略申请(ANDA)文号数量超70个的成绩,和国内其他公司相比,华海药业称的上是美国市场上的“一线仿制药企”。换言之,在FDA认可的体系之下,华海药业是国内被美国药品监管体系认可次数最多的企业。

2月1日,某从事药物生产加工领域的专业人士在推测辉瑞选择合作方的标准时提及,对于辉瑞而言,企业名誉一定是其首要的考量因素,华海药业的大量出口制剂证明了双方是能在一个质量体系标准之下开展合作的。同时,能进入辉瑞的供应链体系不容易,国内公司之中,也就只有华海药业能把相关的生产资源都腾出来,保障生产质量。以及,抗病毒类药物和普通药物相比,对整个生产环境的要求不低。

除了美国,华海药业的大部分原料药及固体制剂产品已通过澳大利亚、韩国、法国和意大利等国家的官方认证。发展至今,华海药业是通过美国、欧盟、WHO(世界卫生组织)、澳大利亚、日本、韩国等主流市场官方认证最多的制药企业之一。这也意味着,这家公司生产的产品获得了广泛的认同。

而早在成品制剂出口美国之前,华海所有的原料药及制剂产品都通过了国内GMP(药品生产质量管理规范)认证。2000年7月,华海药业首个原料药车间通过了国家GMP认证,由此开启了中间体为主的医化企业向以原料药为主的制药企业转型之路。2002年,该公司首个固体制剂车间通过国家GMP认证。近年,华海药业在仿制药集采中的中标表现也证明该公司的国内仿制药业务正在持续发力。

近期,荣昌生物、华海药业、和黄医药、科济药业等多家药企宣布与国内或国外药企开展合作,内容涉及商业化合作、研发合作以及产品的海外授权等。

业内人士表示,创新药关联交易增多,行业集中度逐步提升。与海外企业授权合作既能在研发端实现优势互补、降低新药研发风险,又能在销售端借助国际大药企的销售网络,使国产创新药更快地打入国际市场。预计2023年将是国内创新药国际化的大年。

发挥协同作用

近期,国内药企间的合作频发。华海药业与君实生物1月31日晚双双公告称,华海药业与君实生物控股子公司旺实生物签署了《产品委托生产及供货协议》,就口服核苷类抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)1类创新药氢溴酸氘瑞米德韦片(VV116)的生产与供应建立合作,旺实生物授权华海药业生产和供应VV116的原料药,同时委托华海药业生产VV116的制剂。

荣昌生物1月29日发布消息,公司与艾力斯已签署联合用药临床开发合作协议,将就荣昌生物旗下自主研发的靶向细胞间质上皮转换因子(c-MET)抗体偶联药物(ADC)RC108与艾力斯自主研发的第三代表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)甲磺酸伏美替尼开展联合用药临床研究合作。荣昌生物将与艾力斯建立临床研究合作伙伴关系,开展上述两个药物在中国区域的联合用药临床研究。

华东医药1月16日晚公告称,公司全资子公司华东医药(杭州)与科济药业控股有限公司的全资子公司恺兴生命签订了产品独家商业合作协议,华东医药(杭州)获得恺兴生命用于治疗复发/难治性骨髓瘤的全人抗体BCMA/B细胞成熟抗原CAR-T的嵌合抗原受体T细胞候选产品泽沃基奥仑赛注射液在中国大陆的独家商业化权益,华东医药(杭州)将向恺兴生命支付2亿元人民币首付款,以及最高不超过10.25亿元人民币的注册及销售里程碑付款。

发挥协同作用是药企间合作的主要目的。荣昌生物首席医学官何如意表示,RC108联合伏美替尼,强强联合,提供同时针对两个靶点的创新性治疗方案,机理互补,发挥协同作用,有助于克服或延缓TKI耐药,实现对肿瘤的多通路剿灭,为未被满足的临床需求带来高效解决方案。

华东医药认为,泽沃基奥仑赛注射液将为多发性骨髓瘤患者提供新的治疗选择。作为一款极具潜力的产品,泽沃基奥仑赛注射液将进一步丰富公司血液疾病领域产品线,在市场推广方面将与公司该领域现有重点品种共享专家网络、研究及临床资源,互相促进,共同发展,形成有效协同。此外,肿瘤领域是公司医药工业重点发展的三大核心治疗领域之一。本次交易完成后,公司在血液肿瘤治疗领域将形成化药、ADC产品和CAR-T产品的多维度管线布局。

通过本次商业化合作,公司迅速进入细胞治疗领域,并将参照ADC产业搭建模式,持续深化细胞治疗全产业链布局。

国际化步伐提速

1月26日,康方生物发布公告,早前与Summit Therapeutics(Summit)公司就PD-1/VEGF双特异性抗体产品依沃西订立的合作及许可协议取得新进展,康方生物已获得第一期首付款共3亿美元。

2022年12月,康方生物与Summit就PD-1/VEGF双特异性抗体产品依沃西的海外部分权益授权达成合作。根据协议,Summit获得依沃西在美国、加拿大、欧洲和日本的开发和商业化独家许可权。康方生物获得50亿美元里程碑付款(首付款5亿美元,其中第一期首付款将在美国HCR备案后到账,第二期首付款将在协议签署后90天内到账),以及依沃西销售净额低两位数比例提成。康方生物保留依沃西除以上4个地区之外的开发和商业化权利,包括中国。同时,康方生物董事长夏瑜已被委任为Summit董事会成员。

1月23日,和黄医药宣布其子公司和黄医药(上海)有限公司与武田制药公司达成独家许可协议,在除中国内地、香港和澳门以外的全球范围内进一步推进呋喹替尼的开发、商业化和生产。呋喹替尼在中国内地、香港和澳门由和黄医药销售,和黄医药(上海)有限公司将获得总额可高达11.3亿美元的付款,其中包括协议完成时4亿美元的首付款,以及潜在的监管注册、开发和商业销售里程碑付款,并外加基于净销售额的特许权使用费。此前,迈威生物和药明生物也相继发布海外授权公告。

随着中国生物医药产业的崛起、国际间交流融合深度的增加和行业信用的提升,中国创新药海外授权交易已经逐渐常态化。2022年,国内创新药达成多个重磅海外授权,

包括科伦药业多个早期ADC项目与默沙东达成合作等。

对此,安信证券认为,长期来看,与海外企业授权合作既能在研发端实现优势互补、降低新药研发风险,又能在销售端借助国际大药企的销售网络,使国产创新药更快地打入国际市场。预计2023年将是国内创新药国际化的大年,可能会有多个产品达成海外授权,多个产品实现海外上市销售。

除海外授权外,国内外药企研发合作也更加频繁。1月31日,科济药业宣布与罗氏达成一项临床合作协议,就科济药业全球首个获批IND的人源化Claudin18.2(CLDN18.2)单克隆抗体产品AB011与罗氏PD-L1免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗及标准治疗结合,开展联合用药治疗胃癌患者或者胃食管结合处癌患者的临床试验。

行业格局逐渐优化

安信证券认为,从支付和收入端、需求和供给端、行业和政策端等多个维度来看,创新药行业格局正在逐渐优化。从支付端看,医保基金收入和支出稳定增长,对创新药支付能力持续增强;从收入端看,国内生物科技公司商业化步入正轨,收入持续增长;从需求端看,医疗卫生机构医疗服务量稳中有增;从供给端看,首次新药临床试验(IND)新药数量、新药IND总体数量、获批上市新药数量均呈一定下滑态势,行业竞争程度减缓;从行业端看,创新药关联交易增多,行业集中度逐步提升;从政策端看,简易续约规则有望进一步驱动生物科技公司创新发展。

安信证券表示,目前国内创新药指数已回到2021年底至2022年初的位置,考虑到2022年创新药指数主要受美国加息、流动性减弱、部分产品出海受挫等影响,而2023年上述多个因素有望得到改善,再叠加行业格局优化、创新药企业迎来收获期的背景,从全年维度看,预计国内创新药行情仍将保持。

德邦证券认为,2022年6月至今,得益于医保谈判简易续约规则发布、国际会议发表重磅数据和大金额授权出海等因素影响,创新药行情触底回升,历经两轮上涨行情。预计过去压制创新药股价的行业因素将在2023年逐步得到改善,建议重点关注创新药板块,并选择出海逻辑通顺、大单品放量的标的。(傅苏颖)