

# 精准医疗 与中国药物研发进展

毕红钢, 博士, 科文斯集团全球副总裁、中国区负责人

随着国内药物研发的加速发展, 中国及全球市场的申办者正在评估进一步发展精准医疗的意义与机遇。

去年, PD-1抑制剂OPDIVO®(纳武单抗注射)作为首个癌症免疫疗法得到了中国国家药品监督管理局的正式批准。在国内药物研发者承担起生物标志物研究及不断变化的监管环境与产品商业化的种种挑战之时, 这一里程碑式的批准标志着医疗精准化的重大迈步。

作为免疫检查点抑制剂之一, PD-1 代表了第一批可以促进人体免疫系统攻击恶性肿瘤细胞的免疫调节剂。免疫疗法标志着癌症治疗进入新纪元, 这种利用遗传或分子手段分析特定个体和人群病情并进行针对治疗的方式被称为“精准医疗”。

在中国, 无论是国内的生物制药企业还是全球的药物开发企业, 其临床研究都在迅速扩张。随着中国的申办者不断发现、了解免疫疗法及其他精准医疗手段, 他们开始与全球的研究人员一同克服发展生物标志物的技术、推进药物监管与获批进程以及解决精准医疗商品化过程中的困难。

## 推进中国的精准医疗

中国的生物制药产业已经由生产仿制药转变为创新产品研发, 并着手于推动精准医疗的发展。

精准医疗的治疗活动依赖于遗传或分子标记。这意味着研究人员以及处方医生必须能够检测出生物标志物, 如特定患者亚群携带的基因突变。然后, 必须开发这些生物标志物用以评估一种疗法的治疗活动以及寻找可能受益的病人群体。

### 新的关注点: 生物标志物与伴随诊断

药物治疗的功效可能存在很大的差异, 且药物普遍存在副作用, 而这些变数是难以预测的。基于生物标志物的靶向治疗可以指导治疗决策, 更好地确定最可能受益的个体。

在美国, 越来越多的生物标志物数据被提交至美国食品药品监督管理局, 这体现了医疗定制化的发展趋势。然而在部分亚太地区, 生物标志物作为一种新的尝试才刚刚兴起, 即使是跨国公司也仍在考虑如何将其结合到临床试验中。

## 里程碑式获批: 精准医疗在中国获批

2018年6月, 中国国家药品监督管理局正式批准OPDIVO用于治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌。临床研究发现, 相较于常规疗法, OPDIVO延长了患者生存期。这对于肺癌发病率及死亡率位居恶性肿瘤首位的中国而言, 是一个重大的进展。OPDIVO在中国的获批基于一项90%受试者为中国患者的关键性III期临床试验。

如果某一预测生物标志物被发现,相关的检测或试验就可以作为伴随诊断标准用于区分应答者与非应答者,以及确定最合适的治疗药剂。

然而,伴随诊断在中国却面临着重重挑战。美国拥有参照实验室、医院实验室以及相应的报销制度来覆盖这些检测。中国的医疗保健制度则相对更为零松散,诊断和检测的支付与报销机制具有不确定性,并且存在地域差异性。企业需要谨慎决定如何在中国的诊断环境下进行商业化。

尽管在中国存在诸多限制,伴随诊断领域仍然受到技术飞速发展的影响。下一代测序和基因表达谱能够更快、更有力地检测基因组变化、发现临床相关生物标志物。

液体活检作为一种非侵入性方法正逐渐获得认可。除了能够帮助理解耐药性,液体活检还可以通过识别、分析血液样本中的循环肿瘤细胞和游离循环肿瘤DNA协助确定适合患者的靶向治疗方案。

### *全球合作伙伴可提供重要支持*

暂且不论用到的技术与其潜在的收益,中国的研发人员必须尽早考虑将生物标志物和伴随诊断纳入药物研发进程中。早期生物标志物及诊断开发可以对临床研究的规划和活动起到战略性指导作用,从而减少研发时间与成本。

考虑到当今临床试验的全球环境,申办者通常寻求具有药物研发中心实验室能力及设备的医药行业合同研究机构(CRO)的支持。无论是在中国还是全球市场开发新疗法的生物科技公司和制药公司,合同研究机构都能够为他们提供有价值的专业知识和实操能力。合同研究机构也可以帮助申办者了解世界各地最新的监管要求,并使试验设计和申请文件符合不同地区的要求。

### **变化中的监管环境:中国利用全球药物研发的机遇**

中国通过国家药品监督管理局(前中国食品药品监督管理局)发布了一系列新的政策和指南,国家药品监督管理局正在积极推动药物研发的创新和加速。目前,针对研究性新药申请、审批过程进行了修订,主要是为了帮助国内申办者同时获得临床I期至III期的批准。

在中国,未曾在中国境内外上市销售的“新药”,根据治疗的类型,可能有资格获得国家药品监督管理局药品审评中心的优先审评。临床急需的创新药或能被药品审评中心列入特殊名单,使得一般长达12~18个月的审评批准周期缩短至6个月。

在双向研发模式的框架下,中国的药物研发者们也被鼓励与国际临床试验一同开展地区同步试验。这一双向研发策略缩短了整体研发周期,同时,提早获得的概念验证(PoC)研究结果也可以降低投资风险。

### *充分利用双向研发*

发挥双向研发的优势需要中国研发者们应对诸多相关挑战。为了符合监管要求,除了需要与中国国家药品监督管理局沟通,还必须同诸如美国食品和药物管理局、欧洲药品管理局的其他监管机构,时刻保持积极的沟通。在财务方面,早期投资对于开展地区试验和全球试验可能都是必需的。

双向研发项目的设计需要花费更多努力去规划多个试验,但这一策略能够最大限度延长专利保护期并获得可用于支持后期研发的早期投资回报。

追求双向研发模式的中国制药公司应当考虑临床前数据的开发,以获得临床研究批准并开始人体试验。临床前数据包应当足以支持研究性新药在多个国家同时建档。同时,早期策略应当着眼于差距分析以及对pre-IND会议的筹备。

在首次人体实验和概念验证里程碑之间的早期阶段中,积极规划是至关重要的。这期间,生物标志物能帮助寻找相关患者人群,从而在当地快速招募足够的目标受试者。早期的商业规划也有助于吸引后期研发中潜在的全球合作伙伴,并在竞争中建立知名度。

由于国家药品监督管理局不断努力缩短研究性新药和临床试验申请的审核周期,申办者也需要跟上这些快速变化的标准。“放之四海而皆准”的法则并不能应用于中国的研发策略。每一位申办者都需要能够充分利用新的法规要求,从而进一步在全球市场获得成功。

## 最大化价值:中国市场进入策略

中国正在变化的监管环境促进了医疗创新,创造了更多全球合作的机会。然而要想充分利用市场机会,就必须将视线放宽到最终结果之外。申办者应该仔细规划早期研发,以此使产品价值在市场中最大化。

通过在早期展现产品差异化,申办者可以体现出产品的独特性。这一信息将帮助申办者以更高的价格售出他们的产品,或者在上市前清晰地表现出产品的全部潜力。

为了展现产品独特之处,申办者必须深入了解市场上利益相关者们的需求与期待,而这其中包括了患者、医务人员和医保支付方。针对利益相关者需求的研究需要从全球、本土、地区、甚至当地不同的层面出发,这样才能做到对未来局面有一个全面的认知。

虽然某些大型生物制药公司可能已经采取这样的措施,但对于很多新兴的公司,针对利益相关者的调查研究或许仍然是一个全新的概念。用可信、有说服力的数据向利益相关者展现产品的差异化性能,可以让产品获得更加的价值认定,并能促进产品更快覆盖市场。

例如,付款人在产品至少具有下列一种属性时,更能接受产品:

- ▶ 能有效解决未获得满足的医疗需求
- ▶ 更低的短期治疗成本
- ▶ 对难治性人群安全有效
- ▶ 在关键属性上具备临床优越性,尤其是经过头对头研究证实的

如果药物研发者能展现出以上差异化特征中的几点,那么他们的产品或许就能快速覆盖市场并扩大其市场潜力。

从提供早期决策到规划商品化路线,一个全面的市场准入策略能够完善研发的各个方面,决定早期研发策略,整合、分析市场迹象,以及向关键利益相关者传达产品的价值。

## 多学科手段推进中国精准医疗

与世界各地的同行一样，中国的药物研发者们也同样面临着研发周期加长、成功率下降的挑战。为了保持在当今国际市场上的竞争力，申办者必须结合科学、管理、临床策略的多学科手段来改善投资回报、加快研发速度。

现在，随着药物创新趋向于靶向治疗，中国的生物制药产业不能局限于发现新的基因靶向药，而是要同时发展新的研发模型与技术，创造精细的监管方式，采取新的方法去宣传、营销这些药品。可以预见，中国正在奠定精准医疗的基础，并将在随即而来的精准医疗时代中扮演越来越重要的角色。

Learn more at [www.covance.com](http://www.covance.com)

Covance is the drug, medical device and diagnostics business segment of LabCorp, a leading global life sciences company. COVANCE is a registered trademark and the marketing name for Covance Inc. and its subsidiaries around the world.

The Americas +1.888.COVANCE (+1.888.268.2623) +1.609.452.4440

Europe/Africa +00.800.2682.2682 +44.1423.500888

Asia Pacific +800.6568.3000 +65.6.5686588

© Copyright 2019 Covance Inc.

**COVANCE**  
SOLUTIONS MADE REAL®