

不止于采购

提供战略型
对照药采购方案

• API

• 生物制药

• 病毒载体服务

• 药物早期和后期开发

• 临床试验解决方案

• 物流服务

• 商业化生产



简介	3
使用对照药物替代安慰剂	4
对照药物的重要性日益显著	4
对照药采购方案的选择	5
对照药物采购中常见的七种操作失误	6
采购过程中可能面临的挑战	7
案例分享：亚洲采购并供货欧盟	9
最佳实践：采购方案的 5 个成功要素	10

简介

全球临床试验的数量和复杂程度不断增加，对参比制剂或我们所说的对照药物的需求也在相应增加。在临床试验中，通常使用活性药物对照组来确定试验药是否比现有的治疗性药物的效果更好。在竞争激烈的生物制药行业中，证明试验药与治疗性药物之间的区别对新药物是否能够成功上市至关重要，也是药物列入处方集的先决条件，在某些情况下还是成功获得许可证的前提。

随着对照药物市场的发展，临床试验申办方和临床供应链行业所面临的挑战也在日益加剧，其中包括：确保在世界各地进行的大量临床试验的对照药供应，遵守临床试验机构患者招募地点的不断变化的进口要求完善处理一些温度敏感型生物制剂的特殊需求，以及使用费用较高的对照药物而非成本较低的安慰剂并同时采取必要的预防措施以防止假冒药物进入供应链。

要有效地克服上述困难，就需要使用战略型整体采购方案而非以采购为驱动因素的方法采购参比制剂。在《药品生产质量管理规范》(GMP) 和《药物临床试验管理规范》(GCP) 之间的联系空前紧密的当下，一体化战略性团队协作是临床试验取得成功不可或缺的一部分。否则可能会面承重的后果，包括临床试验的延迟或暂停。根据现有数据预估，临床试验的药物开发和上市每推迟一天，生物制药公司就会损失 60 万至 800 万美元。¹

赛默飞拥有丰富的全球临床服务经验能够制定出最佳的供应链管理方案，能够制定临床试验定制化对照药物采购方案。本文介绍了对照药物战略型采购方法，并且为正计划进行涉及对照药物的临床试验的生物制药公司提供建议。



临床试验取得成功的关键之一是使用一体化、战略性的团队协作方法完成对照药的采购。

¹ 研究者会议——通过流程改进加速临床试验进程。

使用对照药物替代安慰剂

安慰剂对照临床试验长期以来被认为是生物医学研究的黄金标准，但由于伦理问题，并非所有的临床试验都可以使用安慰剂作为对照。当安慰剂对照试验存在道德争议时，就会采用对照药物进行研究。

当对癌症等危及生命的疾病进行治疗药物测试时，不让患者接受已有的治疗是不道德的。在这些情况下，已有的治疗药物作为对照药物成为研究对象的对照组。在这些临床试验中，临床研究人员将候选药物或临床试验用药 (IMP) 的性能与对照药物或已有的治疗药物的性能进行比较。

其目的是确定这两种治疗药物中的哪一种具有更好的药效和耐受性或者同时具备更好的药效和耐受性，这是最理想的情况。²



在这个资源有限的时代，控制成本是当务之急完善的采购计划、团队的通力协作、最大限度的减少浪费和超量才能实现这一目标。

对照药物的重要性日益显著

临床试验中对照药物需求的不断增加，主要是由于药物优势的显现。

推动对照药物市场增长的几大原因如下：

- 其一是因为现在进行的临床试验数量要多于以往任何时候，而这些临床试验越来越多地使用活性药物对照组。ClinicalTrials.gov 对美国 and 世界各地正在进行的临床试验进行了记录，到 2018 年年中，在该网站记录的 276,190 项研究中，有 47,448 项在招募患者。相比之下，2008 年记录的研究总数为 35,742 项。³
- 使用对照药物和协同疗法的研究数量也急剧上升。据一项数据统计，目前三分之二的临床试验涉及到使用对照药物和协同疗法。⁴
- 上述临床试验的大部分是在亚洲、东欧和拉丁美洲的新兴市场国家进行的。将新兴市场国家纳入临床试验地点有助于扩大临床试验的规模和复杂性，从采购对照药物的角度来看尤其如此。
- 在进行对比研究时，生物制药公司也在应对患者、医护专业人员和投资者日益增加的要求，以寻求对糖尿病、癌症、阿尔茨海默症和其他严重疾病进行疗效更为明显的治疗。
- 通过对比研究来证明药物优势，这对新药物的成功至关重要。事实上，证明候选药物的优势正成为其纳入处方集、进行医疗报销，以及在某些情况下成功获得许可证的先决条件。

对照药被定义为比安慰剂成本更高的药物，这使得对照药物成为开发预算中的一个重要项目。

² Clinical Trials: World Market 2010-2025; Visiongain 2009

³ "Trends, Charts and Maps." Clinicaltrials.gov.U.S. National Institutes of Health, accessed 21 June 2018.<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>

⁴ "Tracking Trial Cost Drivers: The Impact of Comparator Drugs and Co-Therapies." PharmExec.com.Pharmaceutical Executive, accessed 21 June 2018.<http://www.pharmexec.com/print/203238?page=full&id=&sk=&date=&pageID=3>

对照药采购方案的选择

申办方和供应链经理依靠四家供应商为临床试验提供对照药物。这四家供应商分别为：

生物制药公司：一家独立的制药公司可以直接与其他公司进行协商，双方同意为对方及其合作公司的临床试验提供对照药物。

药品批发商：尽管药品批发商是对照药物的可靠来源，但其作用严格来说只是供应商。他们一般不了解也不关心实施全球临床试验所面临的挑战，如管控药品效期和确保再供应。

专业采购公司：虽然这些公司专门为临床研究提供药品供应，并对临床供应链有大致了解，但许多公司对这个行业相对陌生。这些公司通常是小型私营公司，可能无法满足大多数申办方对安全性和服务水平要求。

临床供应链专业公司：由于对照药物对临床研究的成功越来越重要，因此许多申办方都选择依靠供应商，将对照药物的采购作为其整体供应链服务必不可少的一部分。诸如赛默飞这样的专门的供应商，能够提供一体化的临床供应链管理的全流程服务对照药物采购、临床辅材采购、临床供应链优化服务、设盲、包装、贴标和分发。这种方法确保了对照药物可以得到妥善管理，使整个供应链更加高效，节省了时间和成本。

对照药物有三种主要的采购方式。分别为：

集中采购：在一个国家采购一种商用药物，供参与某一特定临床试验的所有国家使用。示例：一种药物在英国生产，然后运往提供贴标的工厂，在那里完成小册子标签的贴标工作。之后将该药物分发到所有正在进行临床试验的国家。

当地采购：在一国采购商用药物，并在本国使用。当不需要设盲、重新包装或操作时，临床试验用药 (IMP) 很适合使用当地采购策略。在这种情况下，用当地语言标识的药物是以非盲形式进行供应的。当地采购是临床试验用药的首选采购方案，例如急救药物、背景治疗、化疗、联合用药和标准护理药物。示例：在俄罗斯采购一种化疗药物，供在俄罗斯临床研究机构进行的临床试验使用。

混合采购策略：我们经常组合或混合使用当地采购和集中采购策略，比如，在一个欧盟 (EU) 国家采购一种药物，并在当地完成贴标分装后，供临床项目中的所有欧盟国家使用。

对照药物采购中常见的七种操作失误

申办方常常因为不了解对照药物运输要求以及相关法规和其他要求，可能会造成一些不正确的预判和错误的操作方式，从而导致损失严重。以下为一些示例：

- 1. 战术性策略只关注成本：**尽管成本是临床开发的一个关键因素，但临床研究的成本肯定比每毫克对照药物的价格要高。在《药品生产质量管理规范》(GMP) 和《药物临床试验管理规范》(GCP) 之间的联系空前紧密之时一体化的战略性团队协作方式是临床试验取得成功不可或缺的一部分。这种方式需要考虑到所有的关键因素，如药品效期和再供应保障。最终目标是从临床试验开始的第一天直到临床试验完成，都能够有效地管理临床供应链。如果缺乏长远的考虑，则可能会导致临床试验的延误，严重的情况甚至可能导致临床试验遭遇搁置，代价巨大。采购部独立进行采购，其理念是尽可能用最低的价格采购对照药物，但是这种观念可能会考虑得不够长远且风险较大。
- 2. 没有考虑所有可行的采购方案：**虽然美国临床研究使用的对照药物在美国境内采购是一种直观的选择，但这可能不是唯一的或最好的战略性选择。

由于习惯原因，许多申办方忽视了其他可行的选择，如可以从欧盟采购对照药物用于美国临床研究。欧洲各国的药物通常是一样的，而且通常价格较低，这使得从欧洲采购对照药物成为了一种经济实惠的选择。在美国的临床研究中使用从欧洲采购的药物，需要附带文件以确保药物的一致性，或进行确证试验以确保药物是一致的。

- 3. 预测对照药物是否有货：**由于商业化和监管合规方面的原因，每种药物在各个国家的供应情况不同，药物供应数量有时可能有限。即使在某一国家可以采购到对照药物，临床研究也可能无法获得或进行使用。申办方可能会发现，需要对采购对照药物的最佳计划进行调整。以下是一些真实示例：
 - 在了解到葡萄牙出口药品的困难程度后，我们对从葡萄牙采购用于全球性临床试验所需的全部对照药物的计划进行了调整。
 - 意大利没有足够数量的对照药物用于多国临床试验，而意大利已经被定为该对照药物首选单一来源供应方。
 - 当我们发现乌克兰的临床研究需要在国内采购药品时，进口对照药物到乌克兰用于临床研究的愿望只能被放弃。

- 4. 要求从多个来源采购对照药物：**同时向批发商和供应商就对照药物的供应提出一系列要求可能会适得其反。这种要求不可避免地会使竞争者们知道我们计划进行比较试验，往往导致他们不供应或推迟供应对照药物。推迟的时间过长往往会迫使申办方放弃使用该对照药物的计划，会严重影响整个开发战略。
- 5. 忽略了其他必要的临床试验内容：**值得注意的是，采购对照药物还可能涉及采购联合用药或背景疗法用药物、急救药物和辅助用品，如用于生物对照药物的针头、输液管和静脉输液 (IV) 袋。
- 6. 期望一种策略可以适用于所有的情况：**如果说临床试验的全球化只意味着一种发展趋势，那就说明一种策略绝对不可能适用于所有的情况。即使同一种对照药物在多个国家都有销售，但其剂型、规格、包装、商品名称和价格等在每个国家也可能不同。如果需要重新包装和重新贴标对照药物，就必须了解当地关于翻译和重新贴标的规定，这一点很关键。
- 7. 项目后期阶段才与供应商接洽：**申办方往往在开发过程的后期阶段以及在关键细节确定后，才会与对照药物的供应商接洽。从这一情况上讲，供应链经理几乎没有机会就提高临床试验的效率和成本效益提供建议。

采购过程中可能面临的挑战

在开始规划涉及对照药物的临床试验时，要尽可能在规划早期就预测和解决多种潜在的问题，这一点十分重要。

预测不准确：一个常见的隐患是对照药物的需求会出现变化。涉及数十个国家和数百个临床试验地点的大型临床试验很难预测患者招募的速度。如果患者招募的速度比预期快或慢，就会影响到对照药物的供应，这种情况下就可能需要早于或晚于预定时间供应药物。提前确保对照药物供应充足，同时使用建模工具不断调整预测，这是非常重要的。

安慰剂生产方面的问题：临床试验可能需要对照药物的配比安慰剂。获得配比安慰剂的最简单方法就是从对照药物生产商处获得。然而，愿意为评估自研药物新剂量或新适应症的临床研究生产安慰剂的生物制药公司不太可能会愿意为竞争对手进行的临床研究生产安慰剂，这一点并不意外。非专利药制造商可能是另一个潜在的配比安慰剂来源。无论在什么情况下，生产配比安慰剂都需要采购相同的成分，无论安慰剂的形式是片剂、胶囊、预灌封注射器，还是吸入装置。如果对照药物在不同的国家有不同的剂型，那这个过程可能会非常复杂。



未能满足设盲要求：对照药物与临床试验药物需要同等的关注，如果需要设盲，则可能需要更加注意。如果不能很好地处理设盲，可能会危及到整个临床试验。不同的剂型有不同的设盲方法。

- 从制造商处采购无标签的对照药物无疑是一种最直接的选择。另一个选择是采购散装对照药物，这可以用来生产设盲对照药物。
- 填充雕刻区域或片剂覆膜通常是是可以实现的，但仍有因为覆盖得不完善导致破盲的分险。填充雕刻区域也可能会增加药物重量，影响药物溶出速率。很多这样的临床试验是在亚洲、东欧和拉丁美洲的新兴市场国家中进行的。将新兴市场国家纳入临床试验扩大了临床试验的规模，并增加了复杂程度，从采购对照药物的角度来看尤为如此。
- 脱墨使用乙醇抹去胶囊上的印字，如商业标识和标识符。然而，这一操作业必须小心进行，因为酒精也可能清除掉胶囊涂层，露出下面的片芯。
- 用混乱的文字进行套印，可以掩盖胶囊上的原始印字，也能起到同样的作用。需重申的一点是，同样必须注意套印的精确性，才能防止临床试验的参与者认出原始印字。
- 胶囊再封装——将片剂、胶囊或其他固体制剂隐藏在硬明胶胶囊壳内的高度定制的工艺是固体制剂盲装最常见的选择。
- 去标签和重新贴标签涉及到标签的清除和更换，这一过程经常用于盲装药液、西林瓶和注射器。

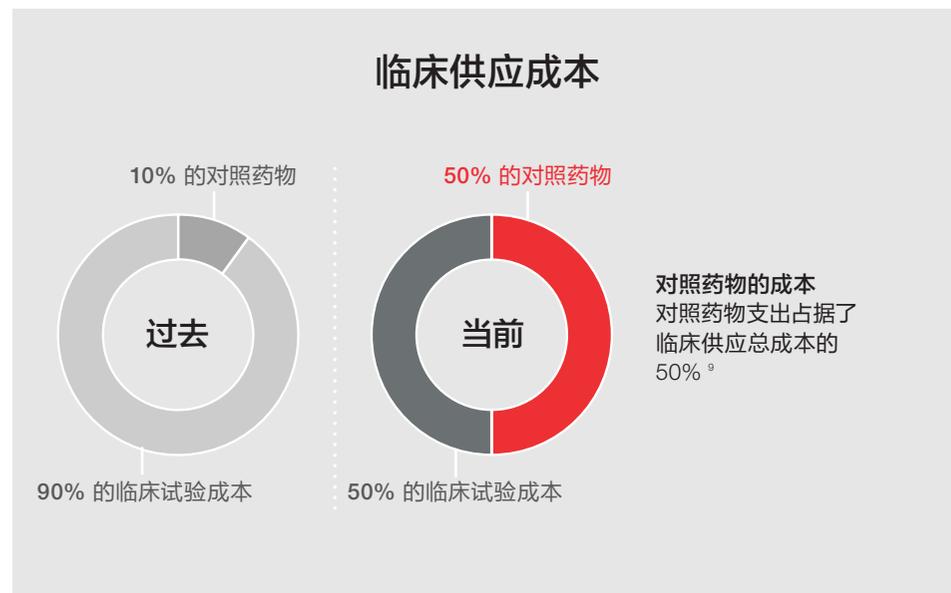
采购过程中可能面临的挑战 (续)

不断变化的监管环境: 不同的国家有不同的监管要求。此外, 监管要求在不断发展和变化且不会专门提醒, 特别是在临床试验量不断攀升的新兴市场国家。了解进行临床试验的每个国家的监管环境, 可以防止出现可能导致临床试验延误的各种错误。

海关延误: 可以说, 如果海关人员对药物申报有异议, 并将通关时间推迟一周, 那么没有人愿意看到对照药物因此而搁置, 而导致失效。过海关时遇到的大多数问题可以归结为三个原因: 文件不完整/不准确、程序复杂, 缺乏经验。在首次进行临床研究的新兴市场国家中, 过海关时遇到的大多数问题可能是这三方面共同造成的。因此, 必须要随时了解不断变化的海关要求, 并时刻保持警惕。

造假: 全球处方药造假愈演愈烈, 世界各地都出现了假药。⁵ 世界卫生组织 (WHO) 在 2017 年的一份报告中说, 在中低收入国家, 每 10 种药物中就有一种假冒伪劣药物。⁶ 关于假冒伪劣药物、药物非法转移和药物盗窃事件的相关数据显示, 在过去五年中, 这些事件的发生率激增了 60%, 根据药物安全研究所的数据, 从 2013 年的 2,193 起事件增加到 2017 年的 3,509 起。⁷ 2017 年, 北美出现了 1,677 起药品相关的违法犯罪案件, 位居药品犯罪案件高发地区之首, 其次是亚洲, 出现了 768 起药品犯罪案件。⁸ 尽管假冒伪劣药物的准确数量无从得知, 但在监管和法律监督最薄弱的发展中国家, 问题往往最严重。值得信赖的药物供应来源并确保通过测试可以证明药物的合规是防止假冒伪劣药物进入供应链的重要保障。

生物制药的成本和供应保证: 对温度敏感型生物制药的研究数量大幅增加, 随之而来的是需要冷链储存、包装和运输, 这使得对照药物的成本非常高, 物流也面临着挑战。例如, 到 2020 年, 超过一半的畅销药物是冷链药物。出现此情况的一个主要原因就在于全球生物仿制药市场的发展, 到 2020 年全球生物仿制药市场可能达到 350 亿美元。⁷ 疫苗市场的持续、强劲增长也是一大推动因素。根据美国药品研究和制造商协会 (PhRMA) 的数据, 2017 年, 有 264 种用于预防和治疗多种疾病的疫苗正在开发之中。⁸



5 "Total Number of Incidents" and "Incidents – Regions of the World". Psi-inc. Pharmaceutical Security Institute, accessed 21 June 2018.<http://psi-inc.org/incidentTrends.cfm> <http://psi-inc.org/geographicDistributions.cfm>

6 "1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified." who.int.World Health Organization, accessed 21 June 2018.<http://www.who.int/en/news-room/detail/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>

7 "Enhanced Cold Chain Capabilities." Clinical leader.com.Clinical Leader, accessed 21 June 2018.<https://www.clinicalleader.com/doc/enhanced-cold-chain-capabilities-0001>

8 "2017 State of Vaccines." PhRMA.org.Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, accessed 21 June 2018.<https://catalyst.phrma.org/new-report-and-event-examine-the-new-era-of-vaccines>

9 Tufts CSDD Comparator and Co-Therapy Sourcing Study, Ken Getz

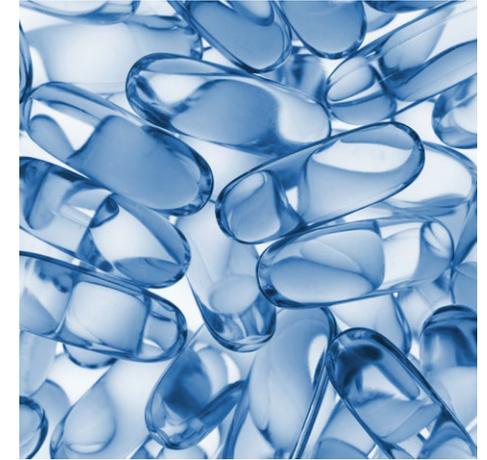
亚洲采购并供货欧盟

通过整合全球市场研究和利用丰富的全球网络，赛默飞对照药物团队通常能够为临床试验申办方提供创新型解决方案，帮助申办方应对采购难题。我们服务的一个申办方以欧盟国家为其临床试点，他们实施的一项大型研究体现了“创造性采购”。

该申办方需要欧盟的药物作为其临床试验的对照药物，但申办方制定的成本目标要低于欧盟规定的药物价格。我们经过研究发现，在美国和印度这两大主要市场上，存在两个潜在的药物供应来源可供备选。美国的药物与欧盟的药物差别很大，因此从美国采购药物这一方案不可行。事实证明，印度实际上使用的是欧盟的药物，但是在印度购买相同的药物要比在欧盟购买的价格低 20%。

最终，赛默飞对照药物团队从印度采购了该对照药物。通过与欧洲当地的监管机构合作，赛默飞的药物质量授权人 (QP) 确认了对进口药物的放行要求，以便将其用于欧盟的临床试验。爱尔兰的兰卡斯特实验室随后进行了简化分析测试。测试成功完成后，我们安排质量授权人放行，来自亚洲的药物就可以在欧盟使用了。

该对照药物需要冷链 (2° C 至 8° C) 处理，并且必须运送至临床试验地。对照药物团队与赛默飞制药服务部门的物流团队合作，运输对照药物。申办方收到了从药物放行到所有药物都交付完成这一过程中的温度跟踪数据。



最佳实践：成功采购对照药物的五个成功要素

1. 提前进行周密的规划

例如，在共为三期的临床试验的第二期，或在方案制定的过程中，就开始规划对照药物的采购策略。提前规划可确保最大的灵活性和最多的选择方案。

2. 确定相关信息

为了更周全地进行规划，有必要确定研究的关键细节，包括研究地和受试者的数量、持续时间、对照药物的剂型和最大数量，以便准确地预测供应需求，并进行必要的市场研究，从而制定最佳采购方案。

3. 采取战略性方法

为临床研究采购对照药物不仅仅是战术问题，还是采购问题。采取战略性方法需要考虑到每一个因素，从而创建一个包含多种选择的定制化对照药物采购计划。我们需要时刻谨记，最终目标是从临床试验开始的第一天直到临床试验完成，能够有效地管理临床供应链。

4. 选择一个熟悉的、值得信赖的、有经验的合作伙伴

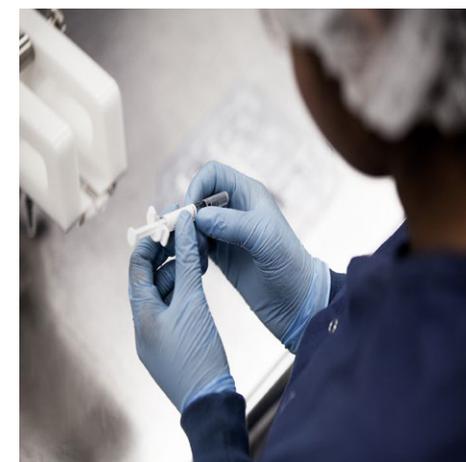
在进行对照药物临床试验时，处理环节越少越好。赛默飞为供应链管理提供了一体化的解决方案，包括采购、设盲、包装、贴标和分发，使整个过程可以节省时间和成本。

临床试验申办方可以通过以下方式降低供应链的风险：

- 我们拥有强大的地理优势和实力，能够在亚洲、拉丁美洲、东欧、美国和欧盟进行中央和当地采购、满足监管要求、进行运输管理。
- 我们已建立了一个采购网络，吸纳了值得信赖的行业关系，这使我们能够以最优的价格直接从创新药物开发公司处采购对照药物，从而可以缩减成本，并且减少出现假冒伪劣药物的风险。
- 对于财务风险的管控也是确保对照要采购所需资金的有效方式。

5. 保持开明的观念

与知识渊博、经验丰富的合作伙伴进行合作，就采购对照药物提出战略性建议，可以节约时间和成本。这才是真正的双赢。





关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • thermofisher.com/patheon-cn • pharmaservices@thermofisher.com

© 2022 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司保留所有权利。
发布日期: 2022/09

ThermoFisher
SCIENTIFIC