

肿瘤药物开发格局日新月异：
创新疗法拯救患者的生命



途径：具备指导价值的战略洞察力

执行摘要

肿瘤药物开发格局日新月异：创新疗法 拯救患者的生命

执行摘要

现今的制药肿瘤学发展格局与十年前相比已经大不相同。作为药物开发领域发展最快、最活跃的细分方面，科学与技术的突破性发展推动了肿瘤学的进步，科技的进步加深了研究人员对癌症生物学、免疫学和遗传学的研究。

日渐完善的知识体系也促进了新治疗策略的发展，这些策略提供了更多的治疗方案，并且改善了患者的治疗后效果。许多以前进行非选择性化疗的患者群体现在正在接受靶向药物和癌症免疫疗法，而这些药物与疗法是根据其疾病的分子机制和临床特征量身定制的。

除了拓宽肿瘤学领域，这种向精准医学的转变还加剧了行业的竞争。在过去的十年中，肿瘤学领域已经有 169 种新型活性物质上市，包括新的免疫疗法、下一代生物疗法和罕见癌症的治疗。¹ 2021 年，处于研发管线中的抗癌药物有近 7,000 种，比 2020 年增长了 7%，增速超过了在研管线的整体增长率。² 而几乎所有的管线都是面向精准肿瘤学的，包括小分子血管生成抑制剂、免疫检查点调节剂、T 细胞参与的抗体、抗体药物偶联物和嵌合抗原受体 (CAR-T) 疗法以及其他疗法。

从生产的角度来看，其造成的影响是巨大的。将药物与临床和商业化需求相匹配以实现如此强大的研发管线本身就是一种挑战，在新冠疫情全球大流行的形势下将更加困难。

除了这些考虑因素之外，癌症靶向治疗比传统化疗更为复杂，这就使得其制剂更具挑战性，而且癌症靶向治疗药物多为高活性的化合物，需要专门的设施、设备和处置操作。同样，生物药物必须在低温下处置、储存和运输，以便确保制剂的物理完整性，而且可以解决细胞免疫疗法会遇到的独特的物流问题。

再加上各类癌症的护理标准迅速变化，加速审批通道、生产量减少、药物生命周期缩短，以及开发领域竞争力大等考虑因素给已经相当复杂的开发模式又增加了错综复杂的多个考虑层面。本白皮书为顺利处理这种复杂情况提供了战略指导，特别关注以下方面：

- 独特的制剂和处理操作
- 创新的临床试验设计和供应链影响
- 支持药物审批的法规和临床策略

根据临床试验设计，精准肿瘤学需要一个药物开发框架，能够适应癌症患者的具体需求并且符合患者肿瘤的独特遗传和分子特征。固有的异质性意味着每一种疗法从实验室到成品药物和商业化市售的路径都是不同的。只有深入了解这些差异后，才能为每种疗法制定最佳发展路径。仔细整合最佳实践不仅能够满足患者的需求，而且能更快地将新型疗法推向市场。

将药物与临床和商业化需求相匹配以实现如此强大的研发管线本身就是一种挑战，在新冠疫情全球大流行的形势下将更加困难。



6,961

肿瘤学疗法研发管线 (2021 年)

37.5%

肿瘤管线在整个制药研发管线中的占比

15,400+

正在进行的肿瘤药物临床实验*

930

2021 年在研罕见癌症药物*

*Pharmaprojects, 2021 年

**IQVIA, 2021 年

简介

根据国际癌症研究机构 (IARC) 的数据, 2020 年, 全世界大约有 1,000 万人死于癌症, 1,930 万人确诊癌症。到 2040 年, 每年的癌症新发病例预计将上升到 2,950 万, 癌症造成的死亡人数将达到 1,640 万。⁴

这些数字看起来非常触目惊心, 但实际上, 药物研究和开发方面的科学突破以及先进筛查和诊断能力已经改善了许多类型癌症患者的治疗效果。美国国立卫生研究院 (NIH) 近期向美国提交的年度报告显示, 从 2009 年到 2019 年, 年龄调整后的癌症新发病率 and 年龄调整后的癌症死亡率平均每年分别下降 1.0% 和 1.8%。⁵

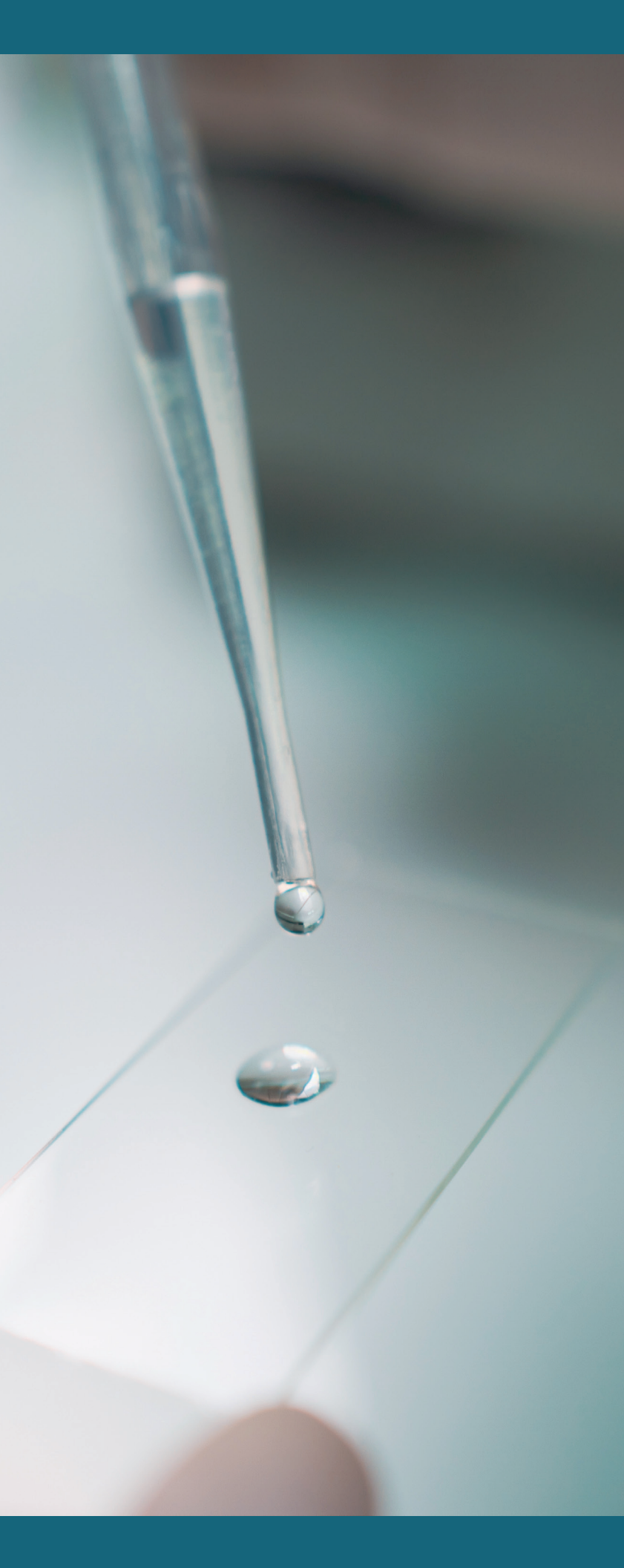
新的药物靶点、新型疗法, 以及朝着更加完善、更具备战略性治疗方案发展的趋势已经改善了许多癌症的护理标准。突破性的进展包括靶向和免疫疗法、联合疗法和下一代生物疗法 (基因编辑、CAR-T 和 RNA 疗法)。然而, 许多类型的肿瘤仍然没有采用现有的疗法进行治疗。虽然这些癌症中有相当一部分是不太常见或罕见的, 但是部分发病患者数量较多的癌症即使有了靶向药物, 也仍有需求始终未得到满足。

鉴于癌症患者的数量之多、需求的缺口之大, 以及对发现和开发精准肿瘤药物的关注之密切, 分析人员预计全球肿瘤药物市场将从 2021 年的 1,774 亿美元增加

到 2026 年的 3,137 亿美元, 期间的复合年均增长率 (CAGR) 为 12.1%。肿瘤学药物研发管线目前占整个制药研发管线的三分之一以上, 其中靶向疗法和免疫疗法市场的预计复合年均增长率分别为 11.8% 和 16.4%。⁶ 这一增长结果是在多种因素的驱动下促成的 (详见“是什么因素推动了肿瘤学市场的爆炸式增长?”)。

随着肿瘤学细分领域的发展, 市场动态情况也在发生变化。以下是促成环境变化的一些主要因素:

- **创新的范围和速度。**精准诊断的推动、新型药物类别和治疗策略的快速创新, 这造成了对关键靶标的激烈竞争, 反过来又导致了开发进程的加快、药物生命周期的缩短, 以及更多财务风险的出现。
- **对疾病生物学理解的不断深入。**关于癌细胞行为在分子层面的研究知识越来越丰富, 为精准肿瘤学的发展打开了大门。这种变化意味着对患者群体的细分更为精确, 治疗方法更为复杂, 因此降低了生产难度加大的药物产量, 并且加剧了规模较小的临床试验参与者的竞争压力。



是什么因素推动了肿瘤学市场的爆炸式增长？

在过去十年的大部分时间里，肿瘤药物市场每年都以两位数的速度保持增长，其预计在未来五年的发展速度将远远超过大多数其他疾病药物研究领域。癌症发病率和流行率的上升推动了肿瘤药物市场的发展，但推动因素远不止这些。以下部分列出了促进肿瘤药物市场发展的一些其他关键驱动因素。

- 技术创新快速涌现，这一特征随着新的细胞和基因疗法的发展更加突显
- 癌症诊断应用范围的扩大
- 生物标志物驱动的精准医学的演变
- 口服抗癌药物使用范围的增加减少了患者和医疗机构的负担
- 企业间的收购与合作
- 小型和新兴生物技术公司投资力度的加大
- 政府和非政府的举措可以降低癌症的发病率
- 新肿瘤药物上市数量创历史新高，现有药物多次获准增加适应症

2021 年全球肿瘤学趋势：展望 2025 年，IQVIA

- **肿瘤学研发管线各个阶段的生物制药公司数量日渐增多。**近 80% 的早期肿瘤药物研发管线和约三分之二的后期研发管线由新兴生物制药公司控制。⁷ 随着越来越多的资本涌入肿瘤药物市场，许多生物制药公司选择通过临床开发甚至商业化来保留其分子药物，而不是在分子药物上市前出售或授出其资产使用许可。这种变化正在改变行业中的战略伙伴关系。新兴生物制药公司在很大程度上依赖于与服务提供商的合作关系，以匹配大型制药公司的生产和法规监管专长、规模和影响范围。此外，由于深度投资的出现，对于制药公司来说最重要的是需要持续向所有利益相关方证明价值。
- **开发新的法规监管审批途径。**在肿瘤学领域，越来越多的新活性物质获得加速审批或突破性认定，许多药物仅根据 I 期临床或 II 期临床的数据就通过了加速审批。能够通过这种加速途径获得审批是因为“有大量证据表明替代终点或中间终点有可能预测临床效益”，而且在获得规定的审批后确证性试验的结果之前是有条件的。⁸ 从开发的角度来看，快速通道认证程序意味着申办方必须有充足的产能和技术专长来迅速进行工艺放大，并且根据药品需求进行调整。

随着技术创新的发展和肿瘤药物开发环境的变化，申办方在寻求将新药推向市场的过程中面临着各种独特的挑战。本报告讨论了一些最关键的制剂、处理操作、物流和法规考虑。

肿瘤治疗 APIS: 迎接制剂挑战

用于肿瘤靶向治疗的原料药 (API) 在其作用机制、生理效应和化学结构方面呈现出丰富的多样性。现今的“抗癌武器库”包括小分子和生物化合物，每一种药物都有独特的制剂和开发计划中必须考虑到的生产考虑因素。⁹

传统的广谱化疗药物由于无法区分癌细胞和正常细胞而产生明显的毒性和副作用，而靶向药物则可以区分癌细胞和正常细胞。这些药物专门靶向癌细胞，减少毒性和副作用。小分子和大分子靶向疗法以不同的方式实现这一目标。小分子药物渗透到质膜上，在细胞内作用于靶点上，而大分子化合物则与细胞表面的靶点结合。

无论原料药的模态如何，制剂开发都是药品开发成功不可分割的一部分。

靶向小分子药物

靶向小分子药物目前占全球肿瘤学研发管道的 40% 以上。从 2001 年到 2020 年，美国食品药品监督管理局批准了 89 种治疗各种类型癌症的小分子靶向药物上市。这些药物通过靶向各种蛋白质、酶、因子和受体发挥作用，如 JAK3、EGFR、CDK-4、CDK-6 和 PARP。¹⁰

由于分子的大小不同，小分子可以通过浆膜运转并与细胞内的靶分子相互作用。在新型抗癌药物中，小分子化合物阻断了某些蛋白质的运转途径，减少癌细胞的发展和增殖。小分子化合物的优势是可以轻松通过化学反应进

行合成,这使得小分子化合物比生物制剂更加容易生产,而且生产成本更低。由于小分子化合物具备化学和热稳定性,因此它们对储存和运输的要求没有生物药物那么严格,而且由于小分子化合物主要是通过口服途径给药,因此患者的依从性更好。¹¹

小分子癌症药物的显著缺点是选择性相对较差,可能会导致脱靶效应、低反应率和耐药性。¹²一些小分子药物在体内的半衰期很短,需要增加给药频率。此外,小分子只能作用于“可成药”靶点,这意味着小分子需要进入分子中对其功能至关重要的部分,然后进行强力结合,从而可以影响其行为。一些重要的抗肿瘤靶点被认为是“不可成药的”,因为小分子抑制剂无法与分子靶点结合。¹³

其中一些较新的小分子化合物的复杂性使得制剂也成为棘手的问题。例如,只有当分子化合物能够通过所选择的药物输送机制达到治疗相关的生物利用度时,肿瘤靶标可成药性才具备重要意义。从制剂角度来看,在多功能药用辅料的作用下,多种口服给药技术可用于改善药物在胃肠道中的溶解度、渗透性和稳定性,包括原料药微粉化,脂溶基质制剂,表面活性剂,原料药纳米颗粒和药物固体分散体。

关于小分子原料药(API) 开发的更多信息,可在我们的资源库中找到。



大分子疗法

大分子或生物疗法均包括多种实体,如大分子多肽、重组蛋白、单克隆抗体、纳米抗体、可溶性受体、重组 DNA、抗体药物偶联物、融合蛋白、免疫疗法和合成疫苗。

与化学合成的小分子药物不同,生物药物是由工程细胞重组得来的。生物药物不穿透细胞膜,而是通过外部特定位置的细胞结合来诱发反应。由于生物药物与靶标间的特异性很高,并且不干扰健康细胞,因此我们通常认为生物制药比小分子药物的毒性低。然而,生物药物能够诱发患者的免疫反应,这可能会影响治疗的安全性和有效性。¹⁴

生物药物本身是脆弱的,这使得它们在开发过程的每个阶段都面临很多风险。生物药物对热很敏感,而且容易降解。加上生物药物的分子质量大,这种内在的不稳定性使得几乎所有的生物药物都不具备口服活性,给制剂和药物输送都带来了巨大的挑战,并且使生产过程变得异常复杂,特别是在工艺放大和保持药物批次间的等效性方面。¹⁵如遇到氧化反应、搅拌、压力急剧变化,以及温度不允许的条件范围内,这都会改变分子药物的分析和稳定性特征,可能会影响药物的安全性和有效性,这对患有致命癌症的患者来说可能会危及生命。

此外，由于生物药物主要通过注射或者滴注缓释给药，因此生物药物的制剂必须与预期的药物输送系统兼容，并且必须避免由浸出物和可提取物造成的潜在污染。

近年来，制剂和给药策略的进步有助于优化生物药物的开发。例如，控释微球技术、利用聚乙二醇和其他聚合物的蛋白质修饰方法，以及生物药物的基因操作技术。还有更稳定的生物药物在处于开发中，比如 FDA 批准的 D-型氨基酸类似物，可以限制蛋白酶的分解。¹⁷

以终为始

为包括小分子药物和生物药物在内的靶向肿瘤疗法设计制剂面临着一些挑战，主要是来源于以下几个方面：原料药的复杂性、对创新和复杂给药方式和生产方法的需求、新的法规监管，以及加速药物上市进程的需要。

为了减少效果不理想的制剂在开发过程中任何一个环节可能影响开发计划进度的风险，从一开始就必须设计出与最终容器和给药方法适配的制剂，从而避免活性成分和生产材料之间的不协调。此外，申办方和战略合作伙伴应始终以最终目标为出发点：开发一种安全、有效的药物，满足将使用该药物的患者的需求。了解患者和商业化需求对于确定稳定性、浓缩和给药的策略至关重要。

除了上述既定的制剂原则外，还可以使用创造性的专有技术以克服独特挑战。Patheon™ Quadrant 2™ 计算建模平台就是一个具有代表性的例子。这是一个综合药物处方计划，包括计算机模拟、高通量筛选和预测工具，可以与商业化进程相结合。

该计划将分析化合物的具体分子结构和化学特性，并结合独特的目标药物特征，从而在开发的最初阶段预测最佳的



溶解度增强技术和辅料组合。进一步的建模可以预测有效期和组分相容性的稳定性结果，混合和压片性能，甚至药物药代动力学行为，从而加速制剂和工艺开发。

诸如此类的能力可以缩短开发时间，降低与试错实验方法相关的内在风险。随着肿瘤药物开发领域的竞争日益激烈，此类创造性的制剂技术正在成为关键的制胜因素。

申办方和战略合作伙伴应始终以最终目标为出发点：开发一种安全、有效的药物，满足将使用该药物的患者的需求。

了解如何从一开始就开发大分子制剂。



处理高活性原料药 (API)

肿瘤药物开发的另一个制胜因素是能够安全地使用这些高活性、拯救生命的原料药。各界对靶向疗法和精准肿瘤学的日益关注促进了高活性原料药 (HPAPI) 生产的发展。事实上, 高活性药物占据了肿瘤学研发管线的很大一部分比重。2020 年, 肿瘤学研发管线中 75% 的药物含有高活性成分。¹⁸

HPAPI 处方开发有两个关键目标:

- 适当处理操作和密闭原料药可以确保环境防污染和保护参与制造的人员安全
- 从原料药到药品的工艺放大阶段保持药品的纯度和质量

应对这一挑战需要相应的专业知识、专门的工程控制和安全密闭防污染。高活性药物开发最佳战略的制定应以对 HPAPI 生产相关的全球监管控制和指南的深入了解为基础, 包括职业健康和安全管理、HPAPI 处理标准、适用的 GMP 指南、FDA 关于无菌工艺的指南、相关的国际标准化组织 (ISO) 标准, 以及国际协调理事会文件中的 HPI 处理指南。

处理高活性化合物的首要也是最重要的要求是进行全面评估, 以便确定该化合物的安全性和健康参数, 包括职业接触限值、诱变性、致畸性和致癌性等特征。化学品分类系统中的药物分类以这种评估为依据。安全性评价加上对化学工艺的了解为确定化学工艺中所有关键操作的最佳做法提供了依据, 特别是涉及湿粉和干粉处置。应为标准和紧急程序规定关键操作。

生产设施设计是另一个重要的考虑因素。具体而言, 该生产设施必须能够支持高活性化合物的所有操作, 如称重、进行反应、分离和干燥。主要的控制措施包括工程控制, 如局部排风、设备内密闭和隔离器等。可将材料保存在工艺设备中的安全密闭解决方案为最大限度地减少员工接触或交叉污染的风险提供了最有效的控制。密闭性也提高了产量和工艺效率。次级控制措施包括局部通风、室内通风、换气、气闸和个人防护设备。

其他优先考虑的因素包括高效处置方面的专业知识, 以及拥有职业健康和安全、毒理学、化学及相关技术能力的操作人员; 为所有接触高活性化合物的工作人员制定、实施和监测培训计划以及可燃性粉尘测试和控制程序。

高活性原料药 (HPAPI) 的密闭性和避免交叉污染的重要性日益增加, 特别在共用的生产设施中进行生产时, 一次

性技术和系统便应运而生。一次性安全密闭系统使用经过开发的高强度合格塑料材料, 并且符合安全密封控制的监管合规要求。随着在研肿瘤药物的能力需求发生变化, 特别是继续向小批量高活性药物转变, 对一次性系统的灵活性和成本效益的需求将非常强烈。一次性技术的进步, 例如开发更多的封闭系统、新的薄膜化学成分、智能技术和自动化, 将加速安全开发用于临床试验和商业化质量稳定的药物。



了解从早期开发到商业化的高效药物开发过程相关的更多战略, 观看点播式网络讲座。



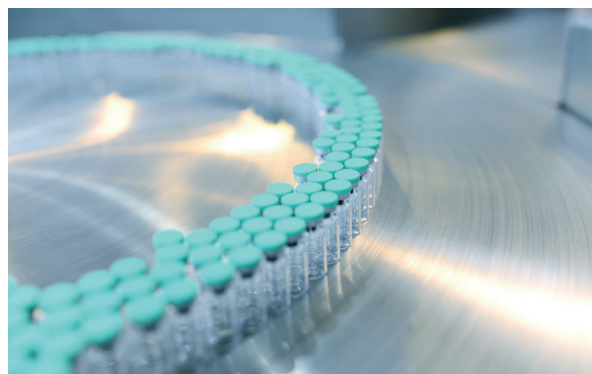
迎接创新临床试验设计的供应链挑战

随着新型、靶向性更强的肿瘤疗法的开发数量不断攀升,设计和供应临床试验的挑战也变得日益复杂。¹⁹ 因为目前正在开发特定分子亚型的靶向药物,用于临床试验的标准变得越来越严格,这使得本就相当棘手的患者招募更加复杂。此外,由于许多创新肿瘤药物正处于加速开发的过程中,因此其临床试验的设计比传统临床试验更复杂,其特点包括不断变化的终点、多种方案的偏差、数据收集活动规模更大、实质性修正更多。许多药品本身的复杂性和敏感性需要复杂的设计来管理温控物流,包括包装、储存,以及在不同地点和国家间进行分发。

为了简化创新肿瘤药物的开发,申办方越来越多地采用创新方法。适应性设计、主方案和去中心化临床试验正在改变肿瘤学临床开发计划的性质。适应性临床试验与传统的、缺乏灵活性的临床试验不同,在这种临床试验中,患者在固定的时间内接受预先确定的治疗。适应性设计可以在临床试验进行过程中根据患者对治疗的反应来修改方案。适应性设计进度安排和工艺过程在临床试验方案中予以确定,并且可以对剂量、样本量、患者选择标准和新的药物联用进行修改。

主方案临床试验具备不同的临床开发灵活性。这些都是为了在同一整体临床试验结构中同时评估一种以上的临床试验用药物和/或一种以上的癌症类型。这种方法能够对多种肿瘤类型的多个生物标志物靶标进行研究,还可以节省时间,让研究人员可以加速验证测试假设、评估和比较药物组合,并且能够利用现有的基础设施、合作加速启动新研究。该方法可以减少临床试验的启动、招募和管理成本。

这种方法可以共享临床试验的真实世界结果,它可以根据患者的基因亚型和生物标志物为患者提供更多个性化的治疗方案。²⁰ 然而,主方案临床试验是非常复杂的,包含多个灵活可更改的部分,可能需要很多的资源、充分的规划和大量的合作。



创新肿瘤药物临床试验的设计复杂,其特点包括不断变化的终点、多种方案的偏差、数据收集活动规模更大、实质性修正更多。

在临床试验早期决定剂量选择和目标适应症时，采用阶段性设计和主方案可能非常有效。但由于这些临床试验比较灵活，所以需要在方案制定的初期就确定包装，进行预测，并且考虑物流的复杂程度。

最后，去中心化临床试验也可以从根本上改变肿瘤学开发计划的现状。去中心化临床试验基本上是一种无临床试验场所的研究模式，其中患者招募是通过各种方法（如患者门户网站、远程医疗应用和远程电子文件访问）以电子方式进行的，一些临床试验活动通过视频或上门访问患者而在线上进行，实验室样本由当地诊所或上门的抽血员收集，数据通过数字健康设备进行采集，药物直接运送给患者。²¹

由于肿瘤学临床试验的性质，大多数情况下无法实现完全线上进行，特别是当患者必须静脉注射药物、需要拍摄医学影像或需要毒性监测时。然而，分散一些临床试验环节，例如上门评估和药物交付，这既可行又有意义，特别是在患者参与和留存方面，鉴于患者群较小，即使有少数人中途退出，也可能造成灾难性的影响，这两点比以往任何时候都更为重要。虽然所有这些临床试验创新都为肿瘤学临床研究工作创造了巨大的价值，但也给药品供应链管理带来了许多挑战。例如，就适应性设计和主方案而言，所面临的多种挑战包括：所需最大药物供应量的不确定性、供应需求的变化，以及需要在临床试验决策点快速获得新供应品。²² 对于去中心化临床试验，直接运输到患

者的供应链使得围绕时间和温度敏感性临床试验材料的全球分发加倍复杂。

所有这些临床试验模式都需要灵活性更高的供应链，以便为相应的地点提供相应数量、正确剂量的药物，无论是支持因方案修订或研究调整而造成的临床试验过程中的变化，还是直接从制药厂、药房或仓库向患者运输药物。再考虑到在蓬勃发展的肿瘤学领域满足所有关键临床试验里程碑的竞争重要性，我们显然需要供应链规划和管理创新、综合战略。

除了灵活性之外，当今肿瘤学临床试验的成功临床供应战略还需要利用丰富的全球 GMP/DGP 设施和合作伙伴仓库网络，先进的预测、物流、包装和跟踪技术，多种行业认证的运输解决方案，以及在端到端临床供应链管理方面拥有深厚专业知识的临床供应优化团队。

但由于这些临床试验比较灵活，所以需要在方案制定的初期就确定包装，进行预测，并且考虑物流的复杂程度。

有关不断发展的临床试验物流对药物开发计划影响的更多信息，请阅读我们的白皮书

“临床团队应该了解如何改变临床试验物流及其对药物开发的影响。”



加速审批的法规监管途径

肿瘤学药物开发的创新并不局限在实验室里。监管机构也在创新，这有助于建立一个强大的肿瘤学研发管线。

全球的法规监管机构已经制定了加速审批程序，旨在解决尚未满足的治疗严重或致命疾病的需求，其中许多程序被用于肿瘤学候选药物。在美国，美国食品药品监督管理局 (FDA) 开通了四种监管途径，可以将能够拯救生命的药物以比通过传统通道更快的速度送到患者手中：优先审评、突破性疗法、加速批准和快速通道。全球的监管机构都开通了类似的途径。

从 2012 年到 2020 年，在美国所有获得审批的肿瘤药物中，有 94% 至少使用了上述四种加速审批途径中的一种，特别是超过一半的药物获得了突破性疗法认定。²³ 很多药物能够证明对于替代疗法或能预测真实临床疗效的中间终点有积极作用，所以依靠临床一期或二期的数据就能获得审批。然而，加速审批是有条件的，需要通过批准后的确证性研究来确认其临床效益，从而评估其实际的临床效益。

如果申办方能够成功满足加速评审和批准的监管要求，就能够提前将药物上市，这意味着一些病情严重

的患者就能够尽早接受全新的治疗方法，申办方也能够能够在激烈的行业竞争中占据先发优势，并且加速审批程序还为申办方提供了在整个开发过程中与监管机构频繁协商的机会。

为了获得加速审批程序的最大优势，申办方应利用旨在简化从临床前到商业化阶段的开发过程的各种资源。

这有助于确保新药申请 (NDA) 或生物制品许可申请 (BLA) 的化学、制造与控制 (CMC) 包中的所有要求以及批准后的要求得到满足。它还为确定可能具备灵活性或存在替代报告解决方案的领域提供了机会，特别是对于罕见的癌症以及由于缺乏有效的治疗方法而尚未得到治疗的多种癌症。

加速审批通道也有弊端。其中最主要的弊端是，获得批准后的研究可能无法确认临床效益，或无法发现早期阶段临床试验中没有出现的安全问题。如果发生这种情况，批准可能会被撤回，并要求该药物退出市场。另一种可能性是，药物标签需要根据新的安

全性和有效性数据进行修订, 这可能会对商业化和医疗事务活动产生重大影响。

通过加速审批推进的肿瘤靶向药物可能遇到供应链和冷链瓶颈问题, 而使得情况更加复杂, 传统的生物制药和细胞基因疗法尤为如此。因此需要仔细规划, 以确保有资源可用于温控运输和储存, 从而配合加速审批。为此, 申办方和战略合作伙伴应共同努力, 在早期开发阶段就制定冷链供应计划, 包括细胞和基因疗法的独特监管链和条件链考虑因素。

为了获得加速评审和批准程序的最大优势, 申办方应利用专门用于简化从临床前到商业化阶段的开发过程的各种资源, 包括整合制造和供应链服务的综合计划。

结论

人们在分子层面对癌症研究的重大进展、日益注重根据分子层面的研究结果开发靶向疗法, 以及迅速将新疗法推向市场的监管支持, 这些都改变了肿瘤药物的临床开发模式, 同时也带来了多种独特的挑战。肿瘤药物开发计划在这种新形势中的成功与否取决于申办方克服生物利用度挑战、处理高活性材料、优化供应链和应对复杂监管环境的能力。为了有效地推动肿瘤学分子药物从处方设计到商

业化生产, 制药公司和生物技术公司必须为加快临床创新和商业化制定一条新的路线。发展路径应包括可以提供以下各方面的资源和战略伙伴关系:

- 应对复杂处方和交付挑战的科学和分析专长
- 高效原料药 (HPAPI) 相关的设备、生产设施和能力
- 一个灵活的制造和供应平台, 以满足创新临床试验设计的需求
- 利用先进技术解决方案的供应链模式, 包括工艺和分析工具, 以便加速工艺放大至商业化生产, 提高资源效率
- 法规专家从一开始就与开发团队同步协作, 以确保提交的文件符合所有要求

这些考虑因素是整个药物开发周期中不可或缺的一部分, 而利益相关方共同致力于开发安全、有效的治疗方法, 满足所有癌症患者的独特需求也同样重要。

了解如何从一开始就开发大分子制剂。



参考文献

- ¹ IQVIA Institute (2022) Global trends in R&D through 2021. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d-2022>
- ² Citeline Informa Pharma Intelligence (2021) Pharma R&D annual review 2021. https://pharmaintelligence.informa.com/~media/informa-shop-window/pharma/2021/files/infographic/pharmard_whitepaper.pdf
- ³ IQVIA Institute (2022) Global trends in R&D through 2021. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d-2022>
- ⁴ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660
- ⁵ Islami F, Ward EM, Sung H, et al. (2021) Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: national cancer statistics. *J Natl Cancer Inst* 113(12):1648–1669. doi:10.1093/jnci/djab131
- ⁶ BCC Research (2021) Global oncology pharmaceuticals market 2021–2026. https://www.researchandmarkets.com/reports/5447648/global-oncology-pharmaceuticals-market-2021-2026?utm_source=BW&utm_medium=PressRelease&utm_code=vw43gh&utm_campaign=1599850+-+Insights+on+the+%24177.4+Billio+n+Oncology+Pharmaceuticals+Global+Market+to+2026&utm_exec=jamu273prd
- ⁷ IQVIA Institute (2021) Global oncology trends 2021: outlook to 2025. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2021>
- ⁸ Center for Drug Evaluation and Research (2020) Expedited programs for serious conditions—drugs and biologics. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics>
- ⁹ Lorscheider M, Gaudin A, Nakhle J, et al. (2021) Challenges and opportunities in the delivery of cancer therapeutics: update on recent progress. *Ther Deliv* 12(1):55–76.
- ¹⁰ Zhong L, Li Y, Xiong L, et al. (2021) Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Sig Transduct Target Ther* 6:201. doi:10.1038/s41392-021-00572-w
- ¹¹ Buvallo A. Will biologics surpass small molecules in the pharma race? *BioPharma Trend.com* (website), 2022. <https://www.biopharmatrend.com/post/67-will-small-molecules-sustain-pharmaceutical-race-with-biologics/>
- ¹² Lavanya V, Mohamed Adil AA, Neesar A, et al. (2014) Small molecule inhibitors as emerging cancer therapeutics. *Integr Cancer Sci Therap* 1(3): doi:10.15761/ICST.1000109
- ¹³ Lavanya V, Mohamed Adil AA, Ahmed N, et al. (2014) Small molecule inhibitors as emerging cancer therapeutics. *Integr Cancer Sci Therap* 1(3): doi:10.15761/ICST.1000109
- ¹⁴ Buvallo A: Will biologics surpass small molecules in the pharma race? *BioPharma Trend.com* (website), 2022. <https://www.biopharmatrend.com/post/67-will-small-molecules-sustain-pharmaceutical-race-with-biologics/>
- ¹⁵ Ngo HX, Garneau-Tsodikova S (2018) What are the drugs of the future? *MedChemComm* 9(5):757–758. doi:10.1039/c8md90019a
- ¹⁶ Mitragotri S, Burke PA, Langer R (2014) Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nat Rev Drug Discov* 13(9):655–72. doi:10.1038/nrd4363.
- ¹⁷ Garton M, Nim S, Stone TA, et al. (2018) Method to generate highly stable D-amino acid analogs of bioactive helical peptides using a mirror image of the entire PDB. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:1505–1510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5816147/>
- ¹⁸ Grand View Research: High potency active pharmaceutical ingredients market size, share & trends analysis report by product (synthetic, biotech), by manufacturer type (in-house, outsourced), by drug type, by application, by region, and segment forecasts, 2021–2028 (website), 2021. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/high-potency-active-pharmaceutical-ingredients-hpapi-market>
- ¹⁹ Li A, Bergan RC (2020) Clinical trial design: past, present, and future in the context of big data and precision medicine. *Cancer* 126(22):4838–4846. doi:10.1002/cnrc.33205
- ²⁰ Bogin V (2020) Master protocols: new directions in drug discovery. *Contemp Clin Trials* 18, 100568, ISSN 2451-8654. doi:10.1016/j.conctc.2020.100568
- ²¹ Saini KS, de Las Heras B, Plummer R, et al. (2020) Reimagining global oncology clinical trials for the postpandemic era: a call to arms. *JCO Glob Oncol* 6:1357–1362. doi:10.1200/GO.20.00346
- ²² Burnham N, Quinlan J, He W, et al. (2015) Effective drug supply for adaptive clinical trials: recommendations by the DIA Adaptive Design Scientific Working Group Drug Supply Subteam. *Ther Innov Regul Sci* 49(1):100–107.
- ²³ Vadola LA, Winter-Vann A, Knoll M, et al. (2021) Expedited development and review pathways for novel oncology drugs. *J Clin Oncol* 39(15) suppl. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e13578
- ²⁴ Wang S, Yang Q, Deng L, et al. (2021) An overview of cancer drugs approved through expedited approval programs and orphan medicine designation globally between 2011 and 2020. *Drug Discov Today*, ISSN 1359-6446, doi:10.1016/j.drudis.2021.12.021

