

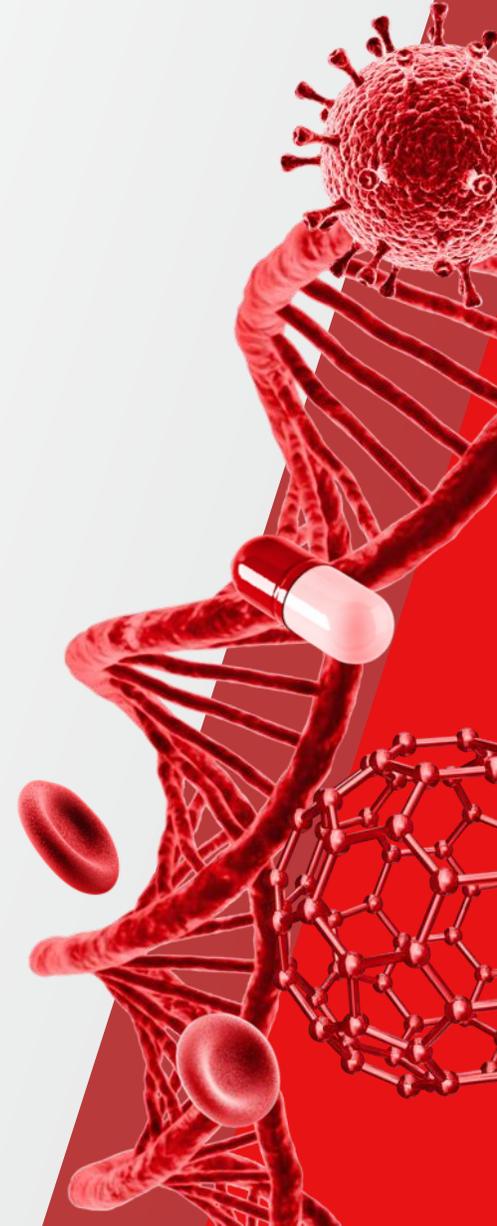
打造出海竞争力：中国创新药的国际生产供应战略

Corrine Hu

赛默飞Patheon™生物制药和无菌灌装服务全球技术专家

2024年8月22日

 The world leader in serving science



内容

- 国内生物药出海的机遇与挑战
- 分段生产的风险和对策
- 加速生物药上市的不同阶段的CMC关注点



30+ 年丰富的
cGMP生产经验



全球cGMP工厂覆
盖



从供应策略到执行
完善的临床支持



国内生物药出海的机遇与挑战

国内创新药出海的驱动力



国内市场

- 政策驱动创新
- 本土创新能力日趋成熟

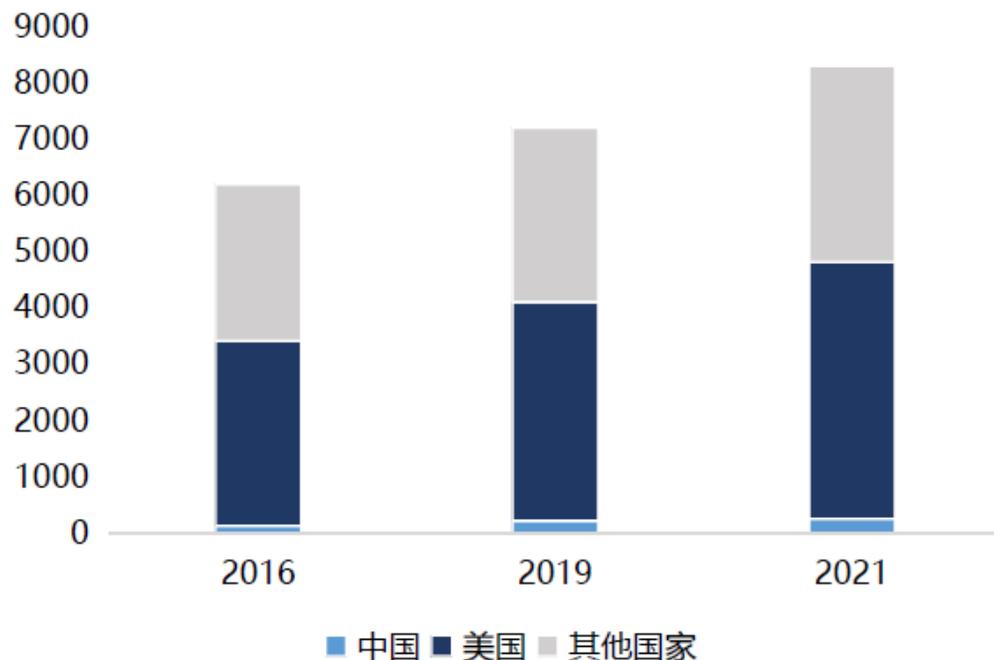


海外市场

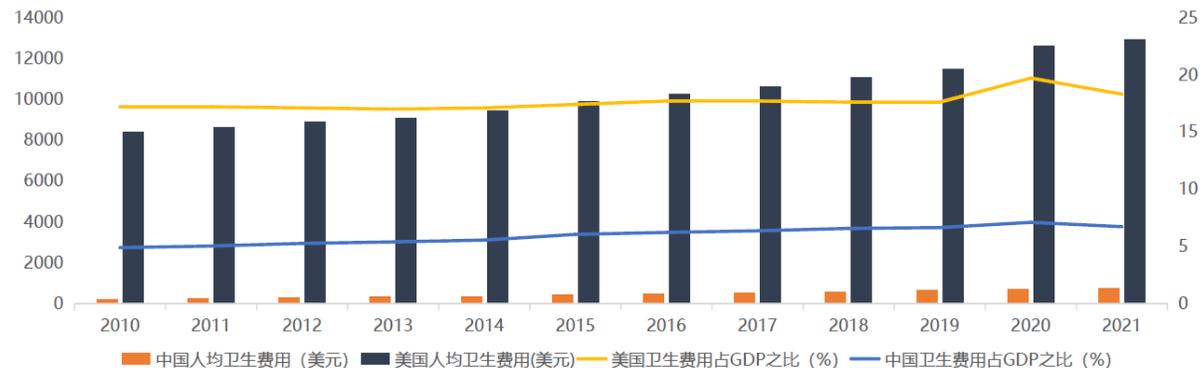
- 海外创新药市场空间广阔
- 具备高定价空间

海外创新药市场空间广阔，具备高定价空间

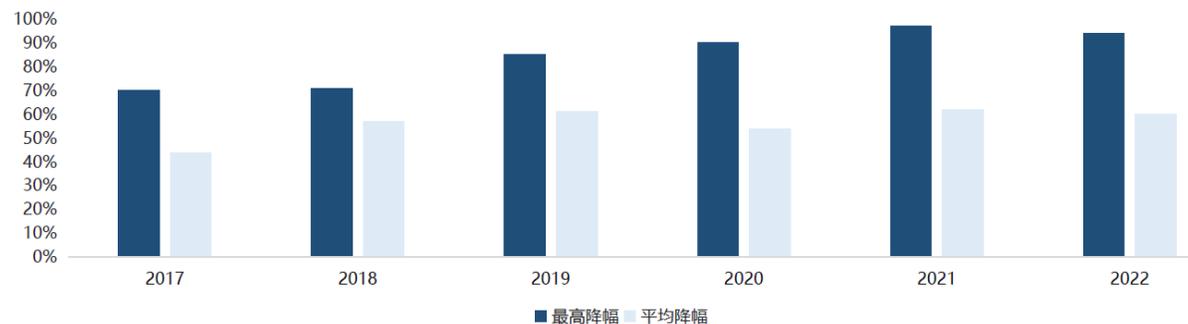
图表3: 中国/美国/全球其它国家创新药销售额对比 (单位: 亿美元)



图表5: 中国/美国人均卫生费用 (左, 单位: 美元) 以及对比卫生费用占GDP之比 (右, 单位: %) 对比



图表10: 国内创新药医保谈判平均降幅及最高降幅



Source: AVIC Securities

发达国家可能拥有更加宽松的创新药定价空间，能够给创新药研发带来更高的回报。

- 美国人均卫生费用远高于中国
- 美国保险结构以商险为主
- 2017年以来，国内创新药进入医保均经历了不同幅度的降价



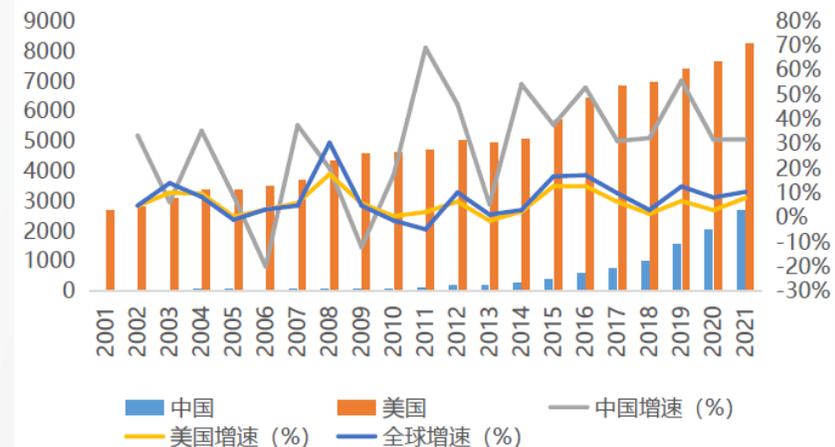
政策驱动创新, 本土创新能力日趋成熟

China: Innovation stages and timeline



Note: MoA=mechanism of action
Source: L.E.K. analysis

图表20: 2001-2021中美药物研发管线规模(个)及增速(%)对比



Source: AVIC Securities

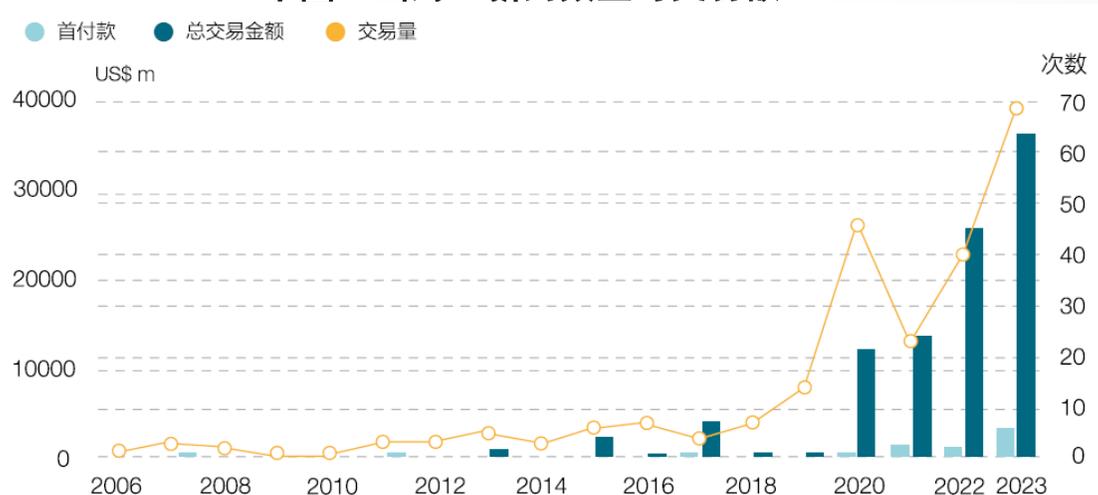


- “十四五”医药工业发展规划—创新驱动，技术突破，国际化提速
- 政策发展为创新出海提供有利环境
- 医保谈判规则调整，利好创新发展
- 从2017年起，我国创新药审评审批速度大幅提升
- 从2015年开始，中国药物研发管线整体增速保持在较高的水平，均超过30%，其中，2019年高达56%，远远高于全球整体水平，也远远高于美国的水平。

三种主要出海模式的优缺点

	自主出海	对外许可（主要模式）	合作出海
优点	研发、商业化和供应链选择自主权	投入要求较低，灵活高效	减少当地政策壁垒
缺点	面临全球竞争、综合能力要求更高、与当地政府部门沟通具挑战、需要雄厚财力支持	失去产品未来在海外市场发展及商业化权力	面临跨文化沟通管理等问题

中国“出海”新药数量与交易额



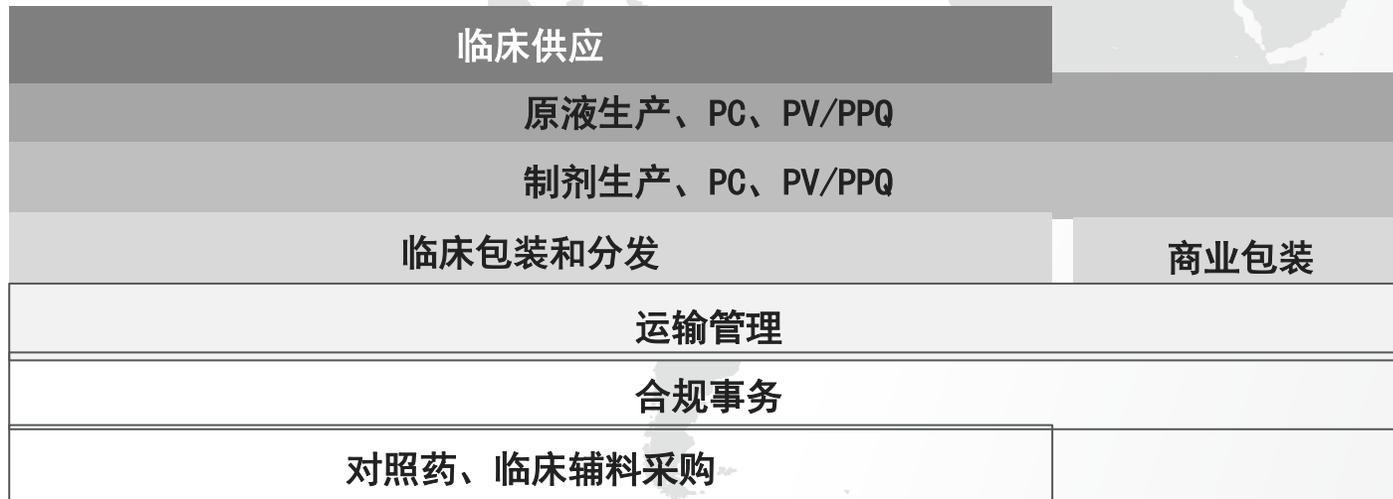
要点

- ➔ 同类产品中的差异化竞争力
- ➔ 临床研究数据的充分性
- ➔ 稳定生产工艺和可靠的CMC数据



分段生产的风险和对策

生物药出海的全球化战略设计



要点

- 分段生产
(灵活的生产场地和高效供应)
- 复杂的生产场地和供应管理
- 与拥有全球生产和供应网络的供应商合作

分段生产的风险和对策



分段生产风险

各自的质量体系

- 安全性、有效性、一致性

技术风险

- 技术转移和生产能力
- 工艺表征和验证能力

管理风险

- 对异地/境外场地的管理
 - 信息传递及时性
 - 各板块工作专业性

流通风险

- 稳定性和运输验证
 - 运输能力
 - 放行和接收标准

共线生产

- 交叉污染
- 混淆



Patheon™ 解决办法

统一的质量体系

- Patheon™ 全球质量体系

平台经验和全球技术团队

- 技术转移平台和全球技术团队
- 工艺表征和验证平台和全球技术团队

统辖管理

- Patheon™ Quick to Care™ 一体化服务
- 客户主要联系人和全球透明沟通网络
 - 全球技术专家网络

FCS服务

- QP质量授权人批次放行
- 运输全流程管理
- 海关和法规指导与协助

一次性系统

- 多个最大规模一次性原液生产线 5kL Dynadrive
- 全自动整线集成无菌灌装线（隔离器、冻干机、水针西林瓶、预灌封/预充针）

服务要素

专职项目经理



- 全球网络的主要联系人
- 个性化客户项目服务确保网络内无缝执行

DS / DP 临时存储



- 广泛的经过审计和验证的存储设施网络
- 灵活的存储解决方案

增值税回收/合并发票



- 作为记录进口商/代表客户进行增值税回收
- 每月合并发票

运输管理



- 模式和承运人选择与谈判
- 路线优化 移动中/静止时的库存控制

精简流程



- 单一MSA、综合提案和统一的质量协议
- 每月合并开具发票

货运责任保险



- 可以代表客户与第三方安排在DS和DP站点之间的货物价值保护 (SVP)
- 降低客户的成本和行政负担

增值服务是Quick to Care项目的一部分



加速生物药上市的不同阶段CMC的关注点

加速细胞株开发

申办方目标

- 高产量
- 时间短
- 文件准备齐全，能够便捷地使用法规沟通热线
- 许可证成本低 (low licensing costs)

赛默飞解决方案

- IgG 表达量 3 -5g/L
- 从转染到最优克隆筛选仅需4~5个月
- 使用无动物源 (AOF) 且化学成分确定 (CD) 培养基进行cGMP细胞建库
- 无版税 (Royalty) 商业许可使用权

加速制剂开发

- ➔ 确定最优pH、降解路径和稳定性指示方法，通过短期稳定性研究已预测最终制剂可允许的长期、加速和严格的储存条件
- ➔ 采用创新的多属性方法 (Multi-Attribute Method, MAM) 结合质谱技术，快速支持工艺开发的分析和产品放行
- ➔ 采用平台化分析方法，初步的方法优化，ICH参数确认及活性测试方法开发，进行初步的专属性和灵敏度等关键验证

树立全球观念

- 早期采用多地区策略
- 充分利用与目标市场法规监管机构的沟通机会
- CMC申报资料的编写尽可能中立，不偏向任何一个辖区
- 全面评估主要相关辖区CMC要求的差距及其对申请的影响

建立完善的FIH资料

- 重点关注确定CQA
- 关注药品生产的安全状况
- 提供支持药物标准品和对照品的数据
- 在药物描述和开发章节强调安全性
- 提供产品的一到三个月稳定性数据

确定早期产品属性

- 确定目标产品特城以及适用于其每个开发阶段的必备要求
- 收集并考虑所有现有的药物开发数据
- 完成临床前处方研究和工艺开发



采用前瞻性思维

有效避免为适应工艺放大而在后期进行变更或代价高昂的延迟

- 让CMC法规事务团队参与早期开发
 - 重视患者和临床经验
 - 编制适应性申报资料
 - 考虑并说明策略依据
- 尽早获取监管机构的意见



明确制剂选择与剂量

在多数情况下，药品抵达临床试验地点的最快方式是采用西林瓶

采取冻存液的形态（产品的稳定性信息有限时）

决定是将其转移到液体冷藏瓶之中，还是使用冻干制剂的形态

确定最佳浓度和灌装量

估算FIH研究所需的药瓶量



采用灵活的生产方式

临床试验中的需求预测很难达到完全准确，灵活的生产线有助于防止产能过剩

- 具备用于临床和商业化生产的2kL/5kL一次性生物反应器
- 能够使用灌流技术或流加技术培养哺乳动物细胞、支持培养基和缓冲液制备、细胞培养和下游纯化操作

临床III期生产CMC策略

提前制定工艺放大计划

基于商业化生产目标成本，设计放大生产规模，提前制定工艺放大计划时间表，同时满足临床供应和可比性研究。工艺放大应在临床III期前完成。

对放大的工艺进行可行性研究批次生产



对样品进行采样和测试



完成可比性研究，证明工艺放大前后的高度一致性

提前制定技术转移策略

- 全球技术转移策略
- 强大的平台流程和分析
- 强大的内部沟通以及技术和项目经理团队之间的紧密联系
- 从开发到cGMP生产
- 风险管控工具
- 全球经验累积以不断进步

商业化生产阶段CMC策略

分析方法验证

方法确认

首先要证明分析方法具有稳健性，通常是将分析方法实际检测的主要检测目标值增减 10% 到 20%，以此来确保方法限值与真正的失效限值差距较大。



强制降解研究

强制降解研究所评估的典型条件包括高温、冷冻/解冻、搅拌、低酸碱度（PH 值）、高酸碱度（PH 值）、光稳定性和氧化。



方法验证

利用在常规测试、强制降解或工艺表征研究，以及 ICH 稳定性研究期间收集到的数据，确定每种方法相关的关键质量属性。利用对分子行为的深刻认知，采取定制化的分子分析策略。

工艺表征与工艺验证

工艺表征

通过实验和统计学（QbD/DOE）分析全面评估生产工艺。这种评估规定并确认可以控制的工艺参数和范围，以保证产品的质量、安全性和有效性。



工艺验证

在制定工艺控制策略（PCS）后，以工艺性能确认（PPQ）的形式进行工艺验证，以验证工艺并确认控制充分，以确认稳健性和再现性，使产品质量始终可接受。



持续工艺确认

建立系统化程序以确保商业化生产过程保持在受控状态

由科研、技术、质量和客户对接团队组成的一体化全球网络将全程支持您的药物开发

利用赛默飞的全球网络以及深厚广博的资源，加速您的药物上市进程。

65+ 在 25 个国家/地区设有超过 65 家工厂



从开发到商业化的端到端解决方案

4,400 万美元 Patheon™ Quick to Care™ 可无缝集成您的药物开发计划，药物开发周期可平均缩短 14 周，并平均节约成本 4,400 万美元

13个月 利用 Patheon™ Quick to Clinic™ 生物制剂解决方案，将从转染到 IND 申报的时间缩短至 13 个月



20,000 多位同行 | 3,500 多名科研人员 and 工程师 | 4,000 多名质量专家

- 原料药 (开发+商业化)
- 临床服务
- 制剂连续生产
- 质粒
- 生物制剂 (开发+商业化)
- 口服固体制剂 (开发+商业化)
- 商业化包装
- 专业仓储
- 细胞治疗 (开发+商业化)
- 软胶囊
- 活病毒
- 病毒载体 (开发+商业化)
- 细胞和基因治疗临床服务
- 无菌制剂 (开发+商业化)
- mRNA
- 喷雾干燥



下载讲座资料



关注赛默飞Patheon™微信公众号
获取更多资源

感谢