

政策支持背后，是什么困住了原创药



视觉中国供图

深瞳工作室出品

采写：本报记者 陈曦
策划：林莉君 滕继濮

最近，美国临床肿瘤学会的两个墙报与美国神经肿瘤学会的一个讲座报告让南开大学化学学院教授陈悦喜忧参半。

喜的是，陈悦倾注了11年心血的原创药ACT001在全球开展的10项临床试验结果数据喜人，其中针对复发胶质母细胞瘤的临床试验，采用ACT001单药治疗，一位患者获得长期完全缓解，而针对儿童弥漫性内生型脑桥胶质瘤的单药治疗，也观察到很好的疗效病例，这标志着ACT001离药品成功上市更近一步。

忧的是，接下来即将开展的全国以及全球多中心的临床试验，不仅需要在全世界发达国家布局更多的子公司与业务，也需要大量的资金支持，公司需要尽快上市，以扩大国际影响力，也为全球临床试验提供充足的资金保障。

我国真正意义上的原创药占比仍很低，大部分为仿制药

陈悦在很多人眼里是“大神”级人物，他的一鸣惊人源于2017年其团队研制的ACT001抗胶质瘤药物获得美国食品药品监督管理局(FDA)罕见病药物资格认定，成为我国少数几个获得该资格认定的药品之一。

由于罕见病患者人群少、市场需求少、研发成本高，之前很少有制药企业关注该治疗药物的研发，因此这些药被形象地称为“孤儿药”。

“胶质瘤目前没有特效药，这种恶性肿瘤发病率不到十万分之八，但5年生存率只有5%，恶性度非常高，特别是复发胶质母细胞瘤，中位生存期只有4—6个月。”首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤综合病区主任李文斌教授感叹道，因为难以突破血脑屏障的阻碍以及脑部免疫微环境和身体的肿瘤微环境不太一样，脑肿瘤成了靶向药的“禁区”。目前治疗胶质瘤最好的药物替莫唑胺，也只能延长患者生存期两到三个月左右。

陈悦闯了这样一个“禁区”，而且还做原创药。在博士期间陈悦就做抗癌天然产物全合成与药物化学研究，2003年毕业后他进入美国一家专门以天然药物为模板进行新药开发的公司。他的课题组陆续研发出多款新药，其中一个代号为KOS2187的项目被FDA等批准进入全球性临床实验，最终被辉瑞制药以2.5亿美元收购。

在行业内待久了，陈悦深谙开发原创药对一个国家来说意味着什么。

“对患者来说，原创药解决的就是尚未有治疗药物的患者需求，有巨大临床价值的真正新药，而且本国患者肯定都是最先受益者。”陈悦说，另一方面，有了好药，患者还得用得起。否则就像电影《我不是药神》里的格列卫，这种治疗慢性粒细胞白血病的“神药”在2001年第一次引入中国时，价格是23500元一盒，一盒为一个服用剂量，一年要花掉病人28万元人民币。

正如生物医药投资基金Loncar Investments创始人布拉德·隆卡所言，原创药是生物医药行业为患者带来最大价值的领域。

做自己的原创药还意味着未来我国享有定价权，好的原创药出口世界，可以为国创汇。例如被称为“全球药王”的修美乐，一年销量达200亿美元。反过来说，大量进口国外原创药，会极大增加我国医保负担，还随时有被国外“卡脖子”的风险。

陈悦的业界经验也与国家的需求不谋而合。党的十八大以来，习近平总书记一直牵挂着人民群众的身体和用药安全，他强调：要始终把人民群众的身体和用药安全放在首位。他指出：“要密切监测药品短缺情况，采取有效措施，解决好低价药、救命药、孤儿药以及儿童用药的供应问题。”

在陈悦心里，机制、用途、结构三方面具有明显新颖性，或者至少作用机制不同，才能称为(FIC, 原创药)。

除了原创药，还有就是国外专利过期的药，就是仿制药。在我国，很多所谓的新药，从根本上来讲应该是小修小改的“微创新”，机制靶点相同，化学结构突破原创药物的专利。目前，中国具有真正意义的原创药占比仍很低，大部分为仿制药。

记者查询了药渡数据了解到，截至2021年4月，去除复方药，中国1类化药共1001个，其中NME(新分子实体)990个，FIC(First-in-class)化药只有4个(占比0.40%)；中国1类生物药700个，其中NME662个，FIC生物药只有2个(占比0.29%)。

从设想到原创药，靠的不只是勇气

2008年，在《自然》杂志偶然看到，一种名叫“小白菊内酯”的化合物可选择性杀灭癌症干细胞，陈悦就想，能否对这个化合物进行化学修饰，研发靶向癌症干细胞的药物？

当然他也知道，把一个小设想变为原创药，这中间的路有多难走。原创药研发周期长、投入巨大、成功率低、风险大，从药物筛选的小分子到先导化合物再到临床前研究阶段，成功率不足三分之一，而在欧美国家，一个药品成功研发的成本投入往往达到十几亿美元。

选择原创药之路，陈悦并非匹夫之勇。

“资本与原创药的结合，从而帮助其成果转化，在国外屡见不鲜。这也正是美国保持全球医药高科技、高利润新药产品龙头地位的关键因素之一。”陈悦表示，虽然我国生命科学、医学与药理学等领域基础研究有很大的进步，高水平论文数量超过绝大部分发达国家，但原创药的产出率依然远远落后于发达国家。原因在于成果与资本的结合力度不够，科研与产业两层皮。一方面是投资机构与高校、科研单位之间的对接不够，而另一方面，大部分科研机构与高校，也几乎没有能力开展资金消耗巨大的规范性临床前研究。

为了能和资本更好地融合，陈悦研发伊始就规范地组建了公司，因此除了大学教授的身份，他还是天津尚德药缘科技股份有限公司的创始人。

不过团队研发一上来就面临了生物制药企业创业的普遍难题——临床前早期融资困局。

“实验原料小白菊内酯在杭菊中含量不足0.1%，提取难度大，价格高昂。最便宜的一家公司报价每公斤高达18.2万美元。按照当时的汇率，每公斤成本超过100万元人民币。做实验都用不起，更别说制药了。”陈悦回忆道。

首笔资金来自亲戚朋友的支持，通过无数次实验，团队发现中国特有植物——山玉兰的根皮可替代杭菊提取小白菊内酯，而成本每公斤只需5000元人民币。这一发现不仅大幅降低了小白菊内酯的国际价格，而其制备技术也领先于国际。

但没人相信他们能做出真正的原创药。“在ACT001获得临床试验批件之前，除了获得政府一些科技专项等资金支持外，得到投资机构投资的几率很低，那时候融资举步维艰，所以我们只能动员周围的亲朋好友来投资我们的原创新药。在最困难的时候，陈悦抵押了家里唯一的住房。”负责融资工作的天津尚德药缘科技股份有限公司的联合创始人郝曼淋感慨地说，从0到1的原创新药需要极大的勇气、运气、前瞻性和一往无前的坚持，刚开始理解支持的人相对少，观望的人多，这正是原创固有的、本质和价值所在。

“在我们原创药发展的初期，政府配套的引导基金给予了很大支持，但是由于专项经费有限，在动物实验前，我们获得的最大一笔项目经费是国家级的重大专项‘企业原创药物孵化基地建设’，有611.67万元，其余大部分项目经费少于50万元。对于原创药项目来说是杯水车薪。比如，项目在完成先导化合物发现阶段就投入了5000万元。”郝曼淋说。

面对质疑和资金压力，他们只能勒紧裤腰带闷头搞研发，力求把基础科研体系弄得更加扎实。陈悦团队从先导化合物的发现开始，而后进行规范性的临床前研究，在严格实验条件下，再次验证候选药物的安全性与有效性，并且委托有资质的公司开展了大量GLP安全性评估。

“GLP安全性评估需要有国家资质的单位来完成，这是法律文件，一整套手段确保临床前安全性数

据是可靠准确的。”陈悦解释。

2008年到2015年，整整7年，陈悦团队完成了全部临床前开发，成功地对小白菊内酯进行了化学结构改进，申请了数十个专利，其中ACT001主要用于脑部肿瘤的临床试验。接下来，团队还解决了药物的放大生产、晶型、制剂、代谢产物等一系列问题。

“原创药在临床前阶段仅有基础科研文献、科学家的设想、部分实验室数据，风险和结果的不确定性和资本要求回报的确定性之间本来就是一对矛盾。”对于生物制药企业早期融资困局，中信证券投行部医疗健康行业组董事总经理程杰有着自己的看法。

“目前中国的资本市场已经开始拥抱原创药，而制药行业的创业者首先要有扎实的实验室数据，经得起推敲的科学性，有严谨的学术态度；其次创业者要具备经营企业的思维，让专业人干专业事，解决好早期原创药企业融资时常遇到的像股权架构等问题。”程杰说，通过成熟的资本市场培育出成熟而专业的投资人，加上政府理性和专业的引导，相信会逐步改善临床前早期融资的困局。

原创药遭冷遇，资本为何偏爱“蹭热点”

2016年，随着陈悦他们的研究进入临床阶段，身边的投资人也逐渐多了起来，有不少的投资机构开始关注他们的原创药。

“很多投资机构的决策人具有强大的财务与金融背景，但原创药的高科技属性对投资人的多学科背景提出了更高的要求，以避免投资机构在对原创药项目进行决策的时候，简单套用条条框框进行数据分析。”陈悦表示，但很多时候，面对原创药，尤其是欧美等发达国家也没有做出来的原创药，投资机构难免会将其简单归入要避免的高风险投资领域。因此取得投资人的信任，有时候很难。

生物医药领域的投资极具专业性，从仿制药到生物类似药，再到真正的原创药，对于投资人的要求越来越高。“现在中国这类的专业投资人不多，大多数都是普通投资人，他们并不具备生物科技行业的专业知识。”布拉德·隆卡如是表示。

相比陈悦原创药项目受到的冷遇，很多热门靶点药物却深受资本青睐。国内药企比较集中在EGFR、PD-1/PD-L1、HER2、CD19、VEGFR2等靶点药物的研发上，其中EGFR研发企业60家，HER2 33家，PD-1/PD-L155家(包含临床阶段和上市)。

相同靶点的药物扎堆开发，造成了本来只需几家公司就可以满足市场需求，却出现了几十家公司竞争的局面——药物同质化明显，疗效也没有显著提升，同时还占用了本就有限的临床资源，这将导致其他抗癌药物患者入组进度较慢。

这其中，资本扮演了推波助澜的作用。“站在巨人的肩膀上总是更容易成功。”程杰认为，由于资本对风险的厌恶，加上国内基础科研水平尚有待提高，对于这些投资者来说，投资一些成熟的、已经有盈利能力的企业更加安全。

国内的创业者也更倾向于开发机制明确、靶点清晰的可以成药的分子。这种复制别人成功案例的行为更像是“守株待兔”，但目前“兔子”似乎也并不那么容易再次被捡到了。

扎堆投资在热门靶点药企，最后多家竞争，企业利润率下降，药品上市之后收回研发成本都出现问题，良性循环难以持续。其后果是把原本可能属于“高附加值、盈利”的领域变成了“过度投资、产品同质化”严重的价值洼地。新药研发如果是同质竞争，速度是关键，讲究两个“3”，即3年，落后第一个上市药的时间不超过3年，前3名的品种，超过这个范围，临床价值大幅降低，往往不到原创药的1/10。国家药监局多次对同质竞争提出了警告，而且科创板上市第五条的标准，也在反复强调创新性。这似乎还不足以引起大家扎堆的热情。其实扎堆在欧美发达国家也可能曾经出现过，但是目前很少发生中国这么高比例的同质竞争了，学费交的太多，代价太大，才能让人冷静下来。

如何破解资金困局，让原创药研发越来越顺畅

尽管陈悦11年来的原创药之路，大部分时间伴随着资金困局，直到近几年有所好转，一些机构大力支

持了原创新药的开发。尤其近一年来，利好原创药的政策接踵而来，国家积极出台政策，让专心从事创新的企业日子稍微好过些。

比如我国通过香港18A(按照香港联合交易所《主板上市规则》第18A章节)和科创板第5套上市标准，打开了没有盈利的原创药企业上市通道，支持拥有核心技术的企业日子稍微好过些。同时，我国各级政府也成立了大量的投资机构，其投资重点方向之一就是生物医药。

陈悦认为：“这些政策对提升我国新药成果转化效率，促进我国高科技新药产品的推出，从而带动我国GDP的发展，进一步满足用药的及时性，提升全民的生命健康保障水平等方面具有重大意义。”

“2015年之后各项行业政策开始实质性指向支持原创药之后，同时配合2018年和2019年的资本市场改革，前期进行原创药投资的资本和创业的科学家们获益，证券化进程的加快，投资退出周期的缩短，以及财富效应，吸引了更多的资本涌入这个领域。”程杰说。

“国家鼓励创新的政策非常好，在很短的时间内学习，吸收了发达国家的经验，快速地向发达国家的管理水平。而鼓励创新的初衷，其实大家都了解，但是真正拿出勇气，静下心来钻研、挖掘的投资机构不多。在中国原创药最需要阳光雨露的时候，往往是被忽略的，感兴趣的机构很多，真正出手的机构不多。”陈悦感慨。

有人说这种行为有点像“叶公好龙”，碰到原创药这个“真龙”，投资机构往往开始是躲，然后是你看着我，我看着你，就等谁先出手，然后再一窝蜂地抢。这样造成了资本的浪费和分配不均衡。

据药渡统计，目前港股《上市规则》引入18A后上市的生物科技类公司共有30家。科创板上市的生物医药板块企业共有31家(不含医疗器械和体外诊断公司)，但遗憾的是成功上市的企业极少FIC或同类最优药品的产品。

郝曼淋建议，政府政策的引导应从源头鼓励、识别真正的创新。而为了帮助投资机构更好地识别真正有价值的创新，可以尝试对中国市场上的原创药进行分级制度。“原创药分级的做法在国外药品管理中较为常见，基于中国的现阶段国情，对于原创药分级模式可重点考量临床价值、经济价值和社会价值。”

“同时政府基金牵头，加大风险承受能力。如尝试由政府资金参与的投资机构，投入原创药品种的资金额不得低于医药领域投入资金的50%等量化指标。”郝曼淋说。

此外，要加强投资机构的科学专业决策机制。“政府基金参与的投资机构，必须成立由有原创药研发经历的人员组成的科学咨询委员会，对投资项目进行严格的把关，聚焦有价值的项目进行投资。”郝曼淋建议，设立专职的首席科学家，做到由科学定性，财务与风控定量。

程杰认为，只要让资本有顺畅的退出方式和合理的回报，一定会有更多的资本愿意投资原创药。而原创药能满足未满足的临床需求，也一定会有非常好的市场前景。

原创药解决的就是尚未有治疗药物的患者需求，是有巨大临床价值的真正新药，本国患者是其最先受益者。原创药是生物医药行业为患者带来最大价值的领域。



视觉中国供图