

加速东盟市场开发，助力中国生物医药企业全球市场拓展

2020年12月

研究出版



热忱呈现



生物医药的医学定义

生物医药

生物医药的定义在全世界范围没有统一定义，根据不同领域各有不同的阐述。

在本报告中，我们沿用弗若斯特沙利文咨询公司《中国生物药市场研究报告》中对于生物医药的定义：

“生物药是指综合利用微生物学、化学、生物化学、生物技术、药学等科学的原理和方法制造的一类用于预防、治疗和诊断的制品，包括单克隆抗体、重组蛋白、疫苗及基因和细胞治疗药物等。”

——弗若斯特沙利文咨询公司《中国生物药市场研究报告》

国家	监管机构名称
美国	美国食品药品监督管理局 (FDA)
英国	英国药品和保健产品监管署 (MHRA)
澳大利亚	澳大利亚治疗用品管理局 (TGA)
新加坡	新加坡卫生科学局 (HAS)
加拿大	加拿大卫生部
欧洲	欧洲药品管理局 (EMA)
丹麦	丹麦药品管理局
瑞士	瑞士医药管理局 (Swissmedic)

生物类似药

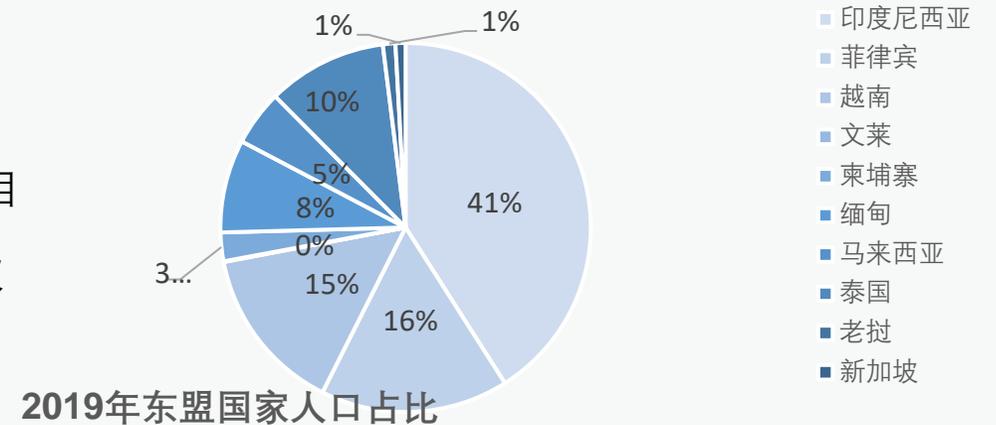
生物类似药是指与现有参照机构批准的新产品/创新产品（参照产品）高度相似且无临床意义差异的生物制品。

目录

- 第一章 区域市场格局
- 第二章 东盟地区生物制药市场监管环境分析
- 第三章 中国生物制药企业上市策略及未来发展趋势

东盟地区：一个经济快速增长、中产阶级不断崛起的多元化区域

东盟区域具有多样化的特征，各国的人口结构和经济发展水平各不相同。**印度尼西亚**占东盟人口的绝大部分（**41%，2.735亿**），其次是**菲律宾（16%）**和**越南（15%）**。



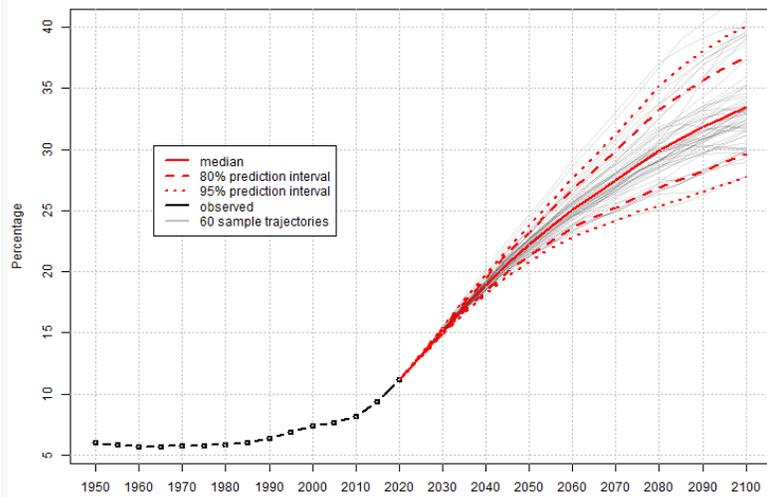
快速的经济增长：在过去20年里，年均国内生产总值（GDP）增长率为**5%**（文莱除外）。**文莱**和**新加坡**是东盟的唯一二高收入国家。

中产阶级崛起：到2022年，**印度尼西亚、马来西亚、泰国**和**越南**将有5000万人步入中产阶级行列，该地区中产阶级可支配收入将达到3,000亿美元。



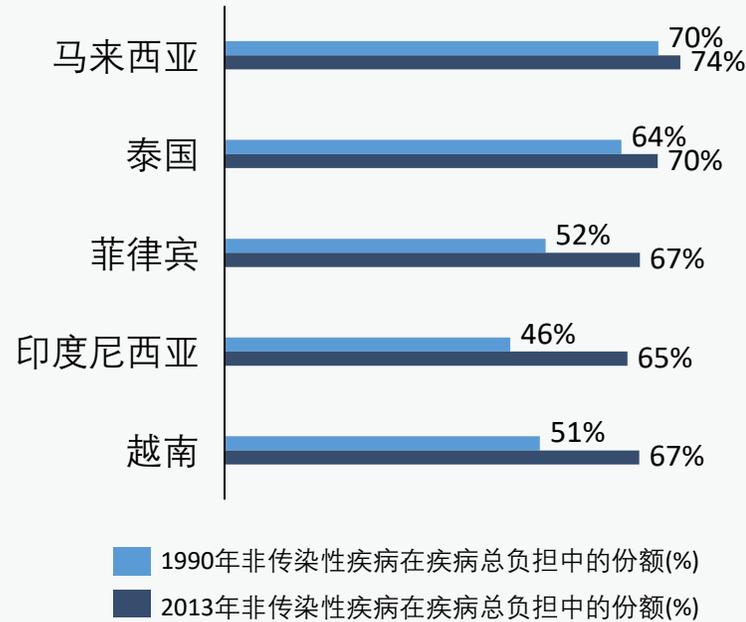
人口老龄化加上非传染性疾病负担逐渐加重，医疗卫生支出不断上涨

老龄化趋势



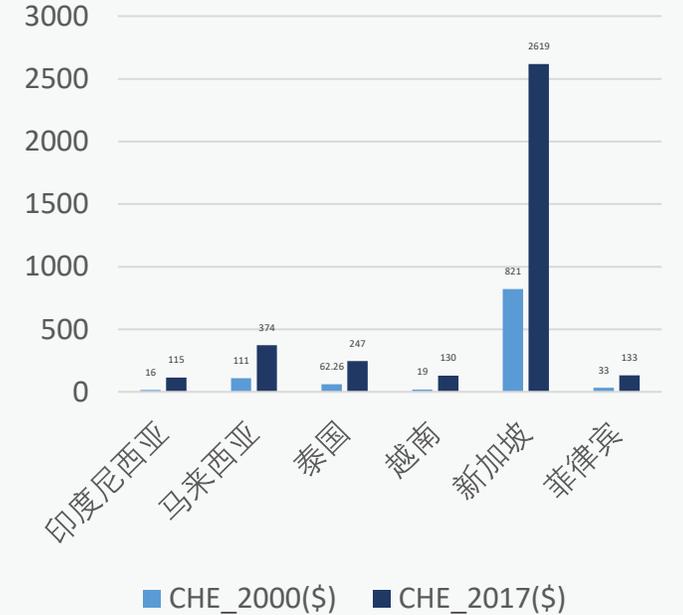
到2050年，超过20%的东盟人口将达到60岁以上，而在2020年这个比例刚刚超过10%

流行病学向非传染性疾病转变 (NCDs)



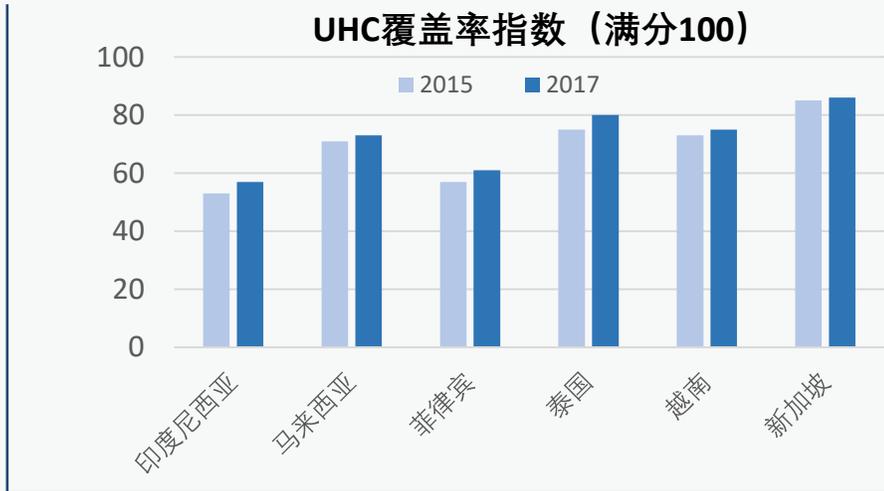
1990年与2013年东盟非传染性
疾病负担对比

医疗卫生支出

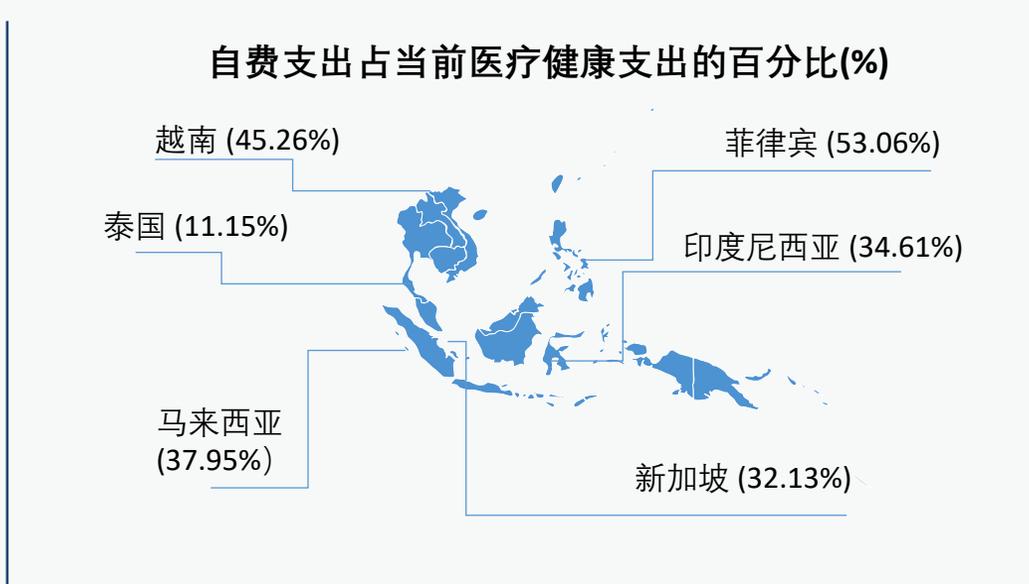


2000年与2017年人均当年公共卫生支出 (CHE) 对比 (美元)

东盟国家全民健康覆盖（UHC）比例不断提升，各国个人自付水平有较大差异但普遍较高



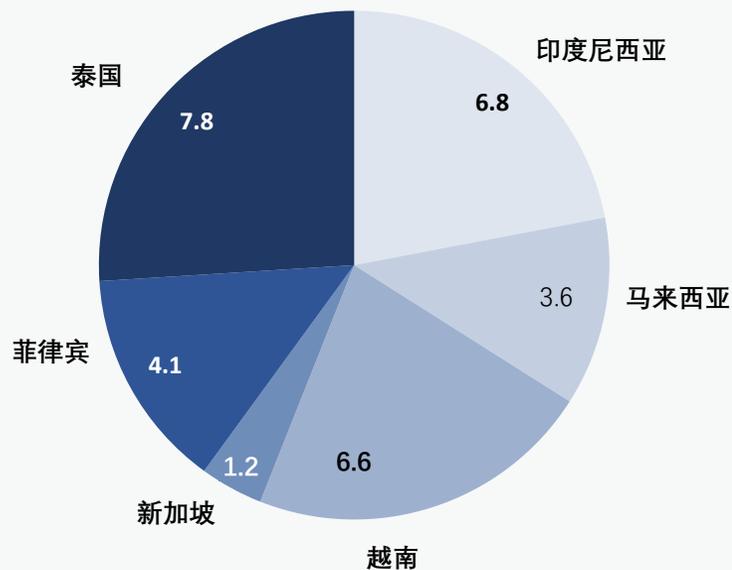
全民健康覆盖服务覆盖率指数是用于衡量联合国可持续发展指数中3.8.1目标“基本卫生服务覆盖率”的指数。其定义是通过对生殖、孕产妇、新生儿和儿童健康、传染病、非传染性疾病和服务能力以及弱势群体获得服务几个维度的追踪，评估其服务覆盖率所得出的指数。



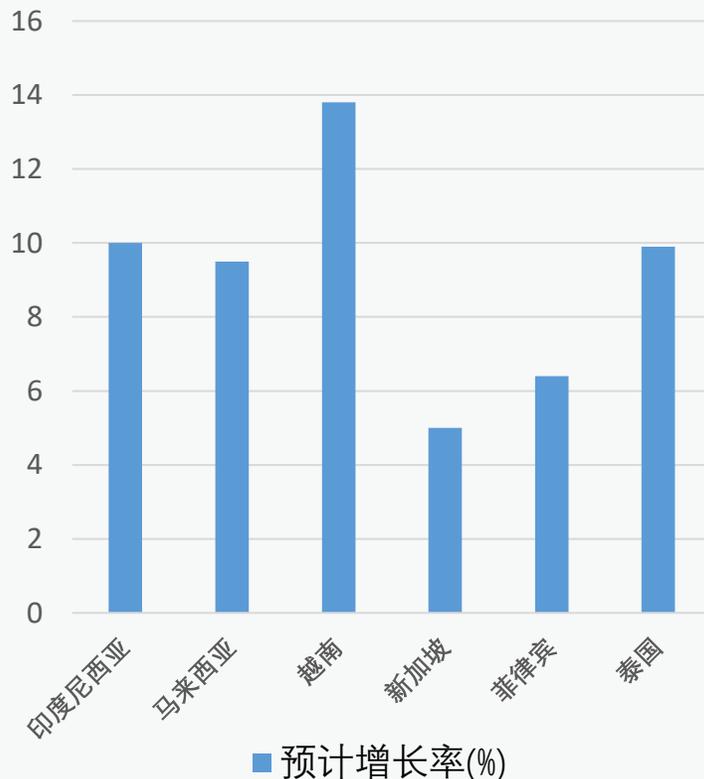
越南	越南共产党中央委员会的决议承诺大力普及UHC。目标到2025年，社会健康保险覆盖率目标为95%
泰国	从2002年起实施UHC
马来西亚	自1980年代以来，使用政府预算，通过公共服务提供者向民众提供UHC
菲律宾	从以下方面扩大国家健康保险： 国家和地方政府的人口覆盖范围 菲律宾健康保险公司提供的福利包
印度尼西亚	从2014年起实施UHC
新加坡	自1980年代以来，通过“医疗储蓄”、“医疗保障”和“医疗基金”的国家级规划实现UHC

东盟地区医药行业蓬勃发展，进口药品消耗量巨大

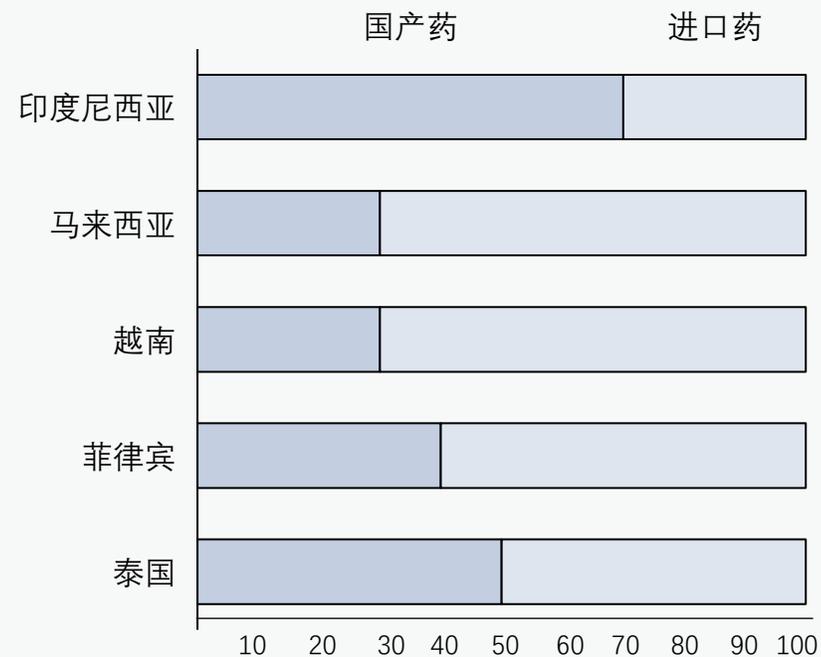
2019年医药行业市场规模（十亿美元）



2019年至2020年的预计增长率 (%)



国内药与进口药消耗费用占比



2019年东盟六国的医药市场总规模达**301亿美元**

东盟生物医药市场格局

跨国制药公司在东盟

- 在世界**100**家最大的制药公司中，有**79**家在东盟建厂。其中许多公司投资开发**创新生物药**。
- 全球**10**家顶级制药和生物技术公司中有**8**家在东盟。

	在东盟
赛诺菲	✓
强生	✓
罗氏	✓
辉瑞	✓
拜耳	✓
诺华	✓
葛兰素史克	✓
默克	✓
嘉德诺	✗
国药控股集团	✗

生物类似药在东盟发展势头良好

例：旗下生物类似药有在马来西亚获批的**跨国制药公司**



生物类似药在马来西亚获批的**东盟制药企业**



总结来说，东盟市场发展势头良好，但国际药企竞争相对激烈，且本地支付能力有限

蓬勃发展的医药行业市场

- 经济快速增长、人口老龄化、非传染性疾病发病率上升，再加上UHC的逐步增加，导致该地区的医疗支出大幅增加。
- 医疗卫生支出的增长，加上对国外药品的严重依赖，给已经进入东盟市场的外国制药公司以及新进入者带来了机遇。

创新药的市场竞争激烈，生物类似药的市场竞争较少

- 世界知名的跨国制药企业大多已经在东盟地区建立了业务，80%的全球顶级药企和生物技术公司已经进入东盟市场。
- 东盟生物类似药产业发展势头良好，但由跨国公司和本地制药公司组成的参与者数量有限。

不同的负担能力水平可能成为潜在的障碍

- 尽管UHC逐渐扩大，但医疗保障水平和自付支出占医疗支出的比例存在显著差异，影响了创新等昂贵药物的可负担性。

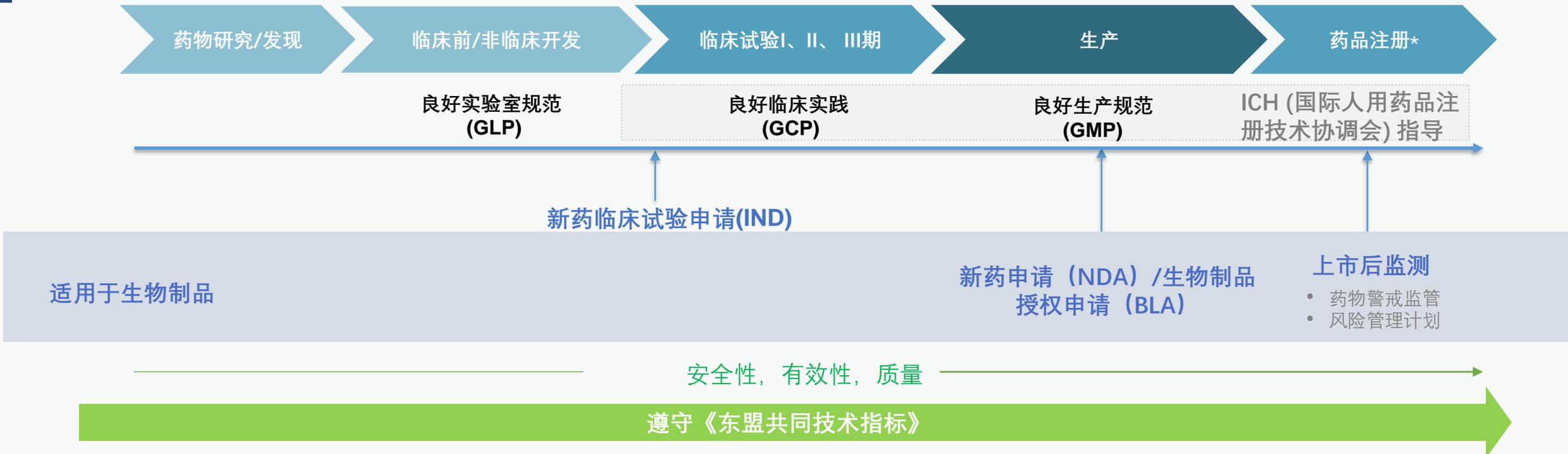
目录

- 第一章 区域市场格局
- 第二章 东盟地区生物制药市场监管环境分析
- 第三章 中国生物制药企业上市策略及未来发展趋势

标准药品监管框架

东盟国家遵循同样的框架，但是在一些细节准则有所差异

*东盟国家通常在药品注册审查前进行GMP检查



适用于生物制品

新药申请 (NDA) / 生物制品
授权申请 (BLA)

上市后监测

- 药物警戒监管
- 风险管理计划

安全性, 有效性, 质量

遵守《东盟共同技术指标》

规范	新加坡	马来西亚	印度尼西亚	泰国	越南	菲律宾
GLP	自2010年以来, 经合组织(OECD)—数据相互接纳机制(MAD)全面加入	自2013年以来, 经合组织—数据相互接纳机制全面加入	N/A	自2010年以来, 经合组织—数据相互接纳机制临时加入	N/A	N/A
GCP	ICH-GCP区域统一倡议: 东盟					
GMP	2000年起为国际药品认证合作组织 (PIC/S) 成员	2002年起为PIC/S成员	2012年起为PIC/S成员	2016年起为PIC/S成员	正在完成申请流程	正在完成申请流程

资料来源: 1) 经济合作与发展组织(OECD), 参与MAD的国家GLP合规监测方案; 2) 国际人用药品注册技术协调会(ICH), 成员和观察员; 3) 国际药品认证合作组织 (PIC/S), 成员

阶段1: 药物研究和发现 (R&D)

新加坡和泰国研发环境在东盟国家中比较成熟

药物研究/发现

临床前/非临床开发

临床试验I、II、III期

生产

药品注册

基础设施

新加坡

- **生物医药跨国公司在当地建立实验室:** 超过65家公司积极开展生物医药研发。其中, 领先的制药和生物技术公司在其新加坡企业实验室中拥有具有国际代表性的团队。
- **当地中小型企业维持研发活动:** 细胞研究公司; Nuance生物技术公司与Sphaera制药公司的伙伴关系。
- **新*科学技术研究局 (A*STAR) 扶植的各种研究机构:** Biopolis、Tuas生物医学园、科学园。
- **不断增加的配套服务设施:** 由20家领先的医药研发合同外包研发机构 (CRO) 和制药公司组成的核心基地, 管理来自新加坡的区域临床试验。

泰国

- 泰国的药物研发主要在疫苗和天然化合物方面较为领先。领先的研究机构包括国家疫苗研究所、MOPH、政府制药组织 (GPO)、Chula药物发现与开发研究中心、玛希隆大学药物发现中心。

资源

新加坡

- **人才资源:** 100多家生物医药公司和30多家科研/医疗机构的16000多人
- 新加坡推出了 "**A*STAR研究者奖**", 吸引优秀的年轻研究人员在新加坡的公共研究机构开展独立研究。
- **研究平台/项目: 实验药物开发中心 (EDDC) 和药物发现与开发 (D3) 平台**的建立, 旨在巩固A*STAR和新加坡作为亚洲领先的治疗药物发现与开发中心的地位。EDDC和D3的活动在一个无缝的价值链中运作, 将有前景的早期发现推向概念验证, 努力创造经济和健康成果, 使整个新加坡受益。

合作伙伴关系

新加坡

- **公共部门对私立部门合作的开放态度:** 新加坡由30个公共部门研究机构、学术医疗中心、医疗机构和医院组成的网络对合作公司持开放态度, 以开发新疗法和解决未满足的医疗需求。A*STAR下的**IAF-ICP (产业整合基金-产业合作项目)** 等公共基金将鼓励更多的公私合作。

泰国

- **政府和社会部门合作 (PPP):** 政府鼓励在生命科学领域开展公私合作。**泰国生命科学卓越中心 (TCELS)**、**玛希隆大学和 Ramathibodi医院联合成立的卓越药物研发中心 (ECDD)** 与美国生物技术公司bluebird bio合作。ECDD还与日本一所大学合作, 目标是开发出东南亚第一个针对CD-19的急性淋巴细胞白血病的CAR-T细胞疗法。

利好政策

新加坡

- 政府通过**RIE2020**提供190亿新元的研究经费, 其中40亿新元专门用于六溴代二苯醚, 重点关注5个治疗领域, 包括癌症、心血管疾病和糖尿病。

泰国

- 政府成立了“**泰国生命科学卓越中心 (TCELS)**”——该机构旨在推动包括生物制药在内的生命科学发展。
- 泰国投资委员会提供激励措施, 以鼓励更多的海外资本投资于该行业的研发。投资委员会的激励方案包括8年的企业所得税豁免、5年内对位于科技园区内的设施额外减免50%的企业所得税, 以及免除机械进口税。

机遇

- 新加坡的研发工作主要集中于高净值的研究和概念验证, 包括药物的发现、临床前和临床开发。
- 泰国正在提升药物研发的能力; 其他东盟国家仍处于较初始的阶段。

阶段2和3：在东盟开展临床试验

在东盟开展临床试验具备成本、人数、和审批方面的优势



新药临床试验申请 (IND)

成本较低

- 比美国或欧洲地区可节省多达50%的试验费用
- 研究者和研究机构花费为欧美的1/2左右
- 与试验有关的药物费用、调查费用和住院费用约为1/3
- 本地差旅费用和相关服务费也较为低廉

患者招募较快，特别是针对亚洲人群特有/常见的疾病

- 东盟区域各类疾病的发病率较高，再加上种族的多样性、频繁的人口迁移和老龄化趋势，形成了一个庞大的患者群体
- 当地临床试验普及率较低，简化了招募工作
- 政府有限的保障或保险报销刺激了更大的参与积极性

强大的知识产权保护体系和法律基础

- 新加坡等国家对知识产权的保护力度最大，而在招募患者过程中产生的法律纠纷的风险较小

熟练人才和可靠的数据质量

- 东盟地区很多相关领域的从业人员都受过良好的教育，曾在美国或欧洲地区学习，因此具有全球视野和对当地文化的理解
- 东盟地区临床试验结果的有效性已逐渐得到其他地区的认可

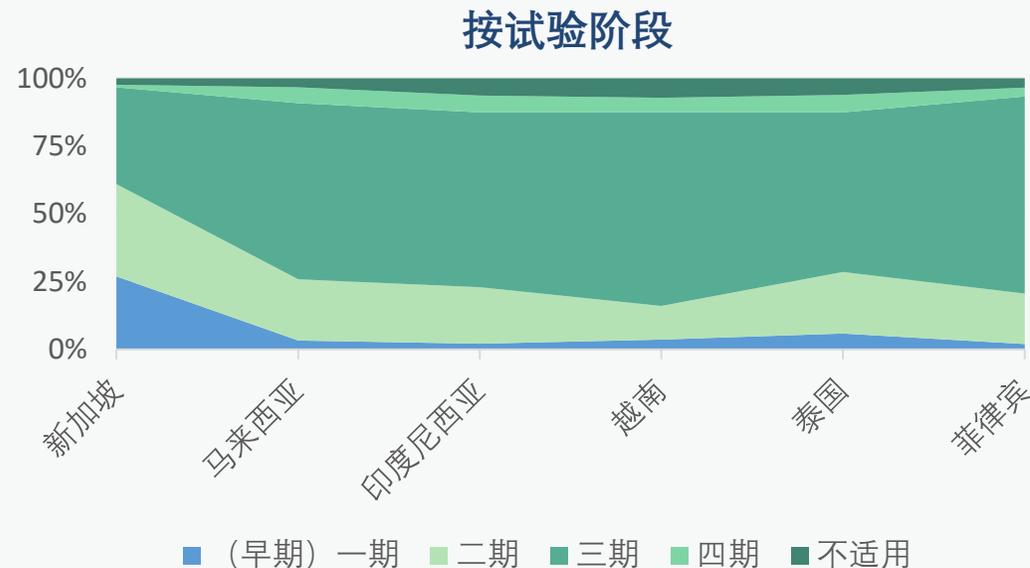
IND审批时间较短

- 与美国(30天)和澳大利亚(30-50天)相比，东盟国家的IND审批时间稍长，但明显短于许多亚洲大国，如中国(10-18个月)、印度(6-8个月)、韩国(2-3个月)。

项目	内容	印度尼西亚	马来西亚	菲律宾	新加坡	泰国	越南
IND申请	时长	在NADFC审批流程完成后，在20个工作日内对临床试验方案进行评估及修改	涉及生物、细胞治疗产品的临床试验：45个工作日	具体时长不明确	临床试验证书(CTC)和临床试验授权(CTA)：30个工作日；细胞和干细胞产品为60天	IRB：研究所EC 2-3个月 / EC-MOPH 6个月	临床试验通知所需时间。1个月；医院IRB：1.5-3个月；申请IND和获得卫生部IRB授权：2-3个月

阶段2和3：在东盟开展临床试验

新加坡和泰国处于相对领先的地位



新加坡和泰国作为首选的临床试验地点

大多数跨国制药公司和CRO公司都把东盟基地设在新加坡，而泰国的制药业也很发达。因此，当计划在东盟进行临床试验时，可首先考虑这两个国家的一些相关机构。

一些当地合作伙伴包括：

新加坡： 国立大学卫生系统-研究医学单位 (NUHS-IMU); SingHealth研究医学单位等

泰国： 马希隆大学、那黎宣大学、泰国国家灵长类动物研究中心等

东盟的许多临床试验由美国或欧洲组织主导，试验是作为国际多中心III期研究的一部分进行的 (>70%)。

大多数早期阶段试验在**新加坡**进行，有些在**泰国**进行，因为这些国家的研发能力较强。

阶段2和3：在东盟开展临床试验

新加坡是开展临床试验，尤其是早期临床试验的较佳选择

新加坡

主要优势

与全球市场标准高度兼容

- 跨地区样本和数据共享的优势：与中国不同的是，新加坡允许将敏感的试验样本（细胞、血液等）转移到美国，为跨国多中心临床试验创造了便捷的途径，避免了伦理风险。
- 政府支持：临床试验由公立医院内部的研究医学部门和新加坡临床研究所（SCRI）提供支持；政府还为新药开发提供补贴。

强大的知识产权（IP）保护体系和法律基础

新加坡的知识产权保护在全球范围内是最强的，而在招募患者进行临床试验时，法律风险较小。

投资基础设施，支持临床试验

新加坡政府重视研发，尤其是在转化研究方面，投资了针对亚洲疾病的新型药物和诊断方法的I期/试验性临床研究，也扶持了临床科学家对临床假说的测试。

协调区域临床试验网络的一站式服务通道

新加坡临床研究所的成立为收集临床证据创造了一个平台，有助于将具有相同疾病领域研究兴趣的研究者联系起来，为开发高影响力的研究项目和申请经费提供机会。

其他优势：周转快，患者入组快，经验丰富的研究者对发展方向提出关键意见。

主要障碍

新加坡开展临床试验的成本和速度不断被业界指出是在本地进行更多试验的关键障碍（德勤，2018）。

阶段2和3：在东盟开展临床试验

东盟部门国家在临床试验研究方面具备诸多优势，但同时也在成本、基础设施、试验标准等方面存在障碍

机遇

- 东盟具有人口和地理优势
- 许多国家，特别是新加坡和泰国，正在加强临床试验和新药开发的能力，包括在第二阶段试验后优先批准（例如，新加坡批准了**指定患者计划***）
- 敏感的人体样本（血液等）可以合法地转移/共享给其他地区的站点（根据国家遗传法，中国的遗传物质和数据禁止对外使用）
- 东盟的优秀临床试验基地竞争较小，而美国的临床试验基地，尤其是优秀临床试验基地的需求竞争激烈
- 印度尼西亚和菲律宾拥有东盟最庞大的人口数量，因此也可以考虑将其作为多中心跨国临床试验的地点
- 总的来说，将东盟国家作为临床试验的地点，有可能提高招募率

- 新加坡的成本较高，临床试验开展的速度较慢
- 基础设施，包括能在整个地区进行大型临床试验的医院都有限
- 条例和要求的不同以及各国医疗标准的差异构成了主要障碍
- 需要考虑的其他因素：
 - 社会文化中潜在的对参加临床试验的厌恶感
 - 工作人员的能力(在一些东盟国家)

挑战

* 在新加坡，“指定患者”计划是指允许生物制药公司在获得市场批准之前在当地市场推出药物，前提是药物已经获得FDA或EMA批准（少量）。

阶段4：生产

东盟许多国家具备生物医药生产制造潜力

药物研究/发现

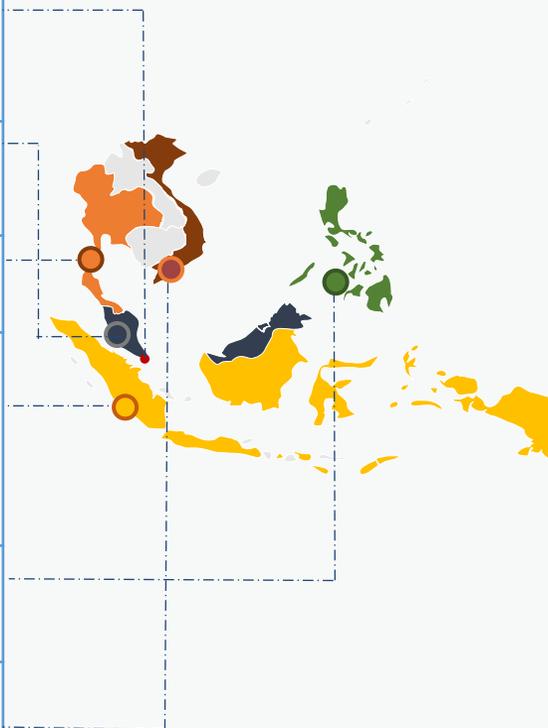
临床前/非临床开发

临床试验I、II、III期

生产

药品注册

	政策/激励措施	基础设施
新加坡	近年来，EDB与业界合作，共同探索和推广先进的生产技术和新模式。A*STAR 还设立了生物生产研究计划，以维持生物制药生产产业的发展，并通过细胞治疗生产研发计划等活动提高生产力	7家生物医药龙头企业落户；29家商业化工厂，拥有强大的基础生产能力，涵盖多种模式；Tuas生物医药园还通过提供高标准的基础设施、人才和第三方服务，在吸引全球制药企业方面发挥了重要作用。高品质保证伴随着高成本
马来西亚	在Covid-19危机之后，政府更加支持本地生产商，鼓励跨国公司建立生产厂房	拥有Alpha Biologics Sdn Bhd、Pharmaniaga、Duopharma等多家生物药生产商。2020年7月，Duopharma与政府投资机构VentureTech和韩国公司PanGen签署协议，将建立国内首个商业化生物类似药生产厂
泰国	2016年加入PIC/S，厂家适用GMP标准	GPO MBP、泰国红十字会-疫苗和血液制品、Siam Bioscience-生物仿制药、Austrianova-细胞治疗、TCELS CPU-基因治疗产品等
印度尼西亚	在2016年第11次经济刺激计划之后，政府采取的措施——为了发展当地的药品（包括原材料）生产业，提供免税期，发展经济特区以及综合物流中心（Indonesia Investment.com）	印度尼西亚有206家制药公司，主要生产基本药物；Kalbe Farma在2016年建立了该国第一个以生物技术为基础的药物设施，包括来自中国和韩国的技术转让。另一家知名的本土企业是PT Bio Farma，这是一家国有企业，具有良好的疫苗/生物制品DS和DP能力
菲律宾	《企业所得税和激励措施合理化法》(CITIRA)：根据CITIRA，研究和开发费用最高可扣除100%；将利润再投资于生产业最高可扣除50%	61家持证药品生产企业中，有40家通过了GMP认证。少数公司从事医药原料的研究和生产
越南	2017年的法律对药品生产、药物材料和疫苗的投资提出了新的支持。政府对生产技术和生物技术的研发提供了新的激励措施，以生产新药。详细来说,该法优先考虑疫苗及生物制品的生产	171家制药企业中，有131家获得GMP证书。其中4家是疫苗和生物制品的生产企业

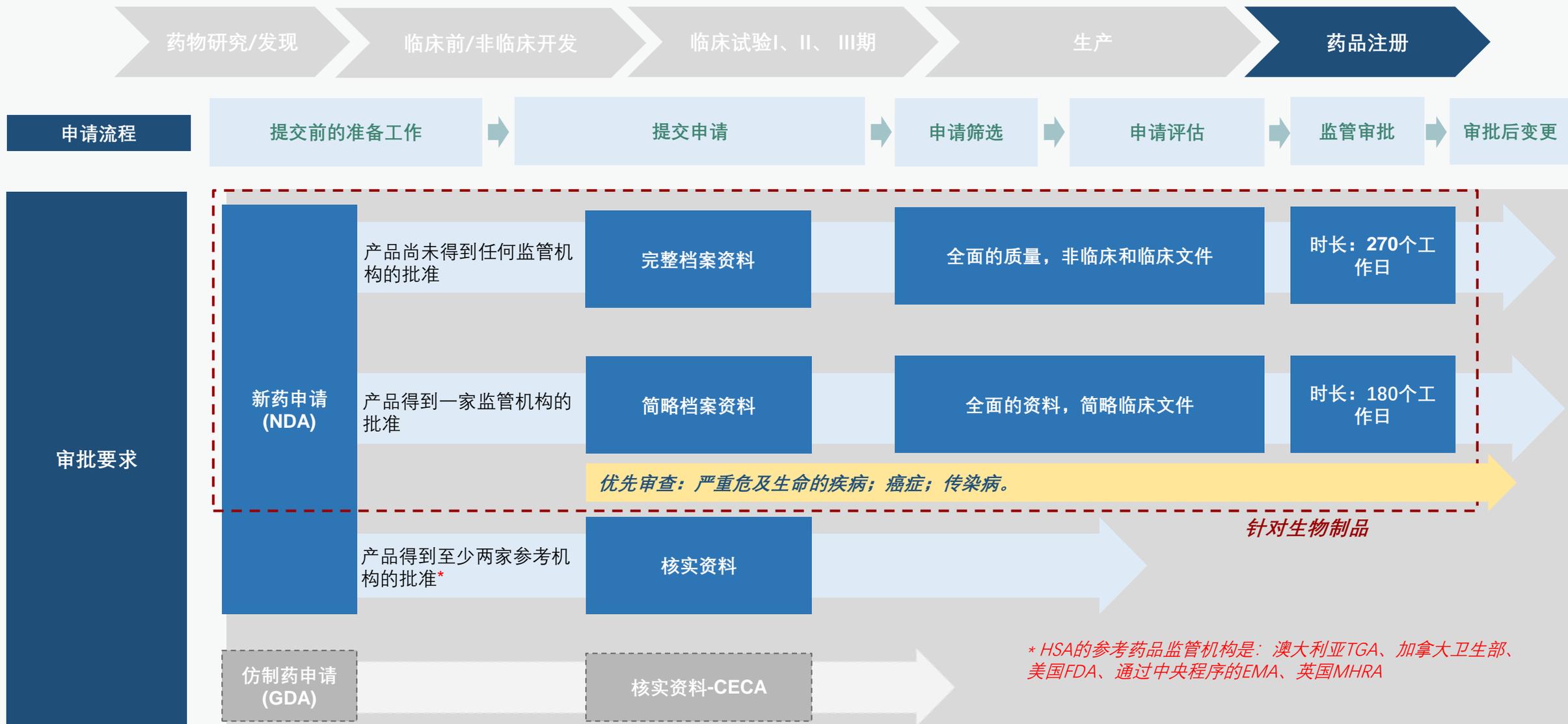


机会： 泰国、马来西亚和印度尼西亚已加入PIC/S，并建立了高质量、低成本生物制品生产能力；越南和菲律宾也具有本地生产的潜力。新加坡具有高质量、高成本的生产能力。

挑战： 缺乏结构化的产业链可能是外国公司在这些国家设立生产设施的一个障碍。

阶段 5：药品注册

所有东盟国家都采取类似的申请流程，但从审批路径上来看均有差异



阶段 5: 药品注册

各国审批要求对比

项目	内容	印度尼西亚	马来西亚	菲律宾	新加坡	泰国	越南
监管机构		国家药品食品管理局	国家药品管制局	食品药品监督管理局	卫生科学局(HSA)	泰国 FDA	越南药品管理部门(DAV)
IND 申请	时长	在NADFC审批流程完成后, 在20个工作日内对临床试验方案进行评估及修改	涉及生物、细胞治疗产品的临床试验: 45个工作日	具体时长不明确	临床试验证书(CTC)和临床试验授权(CTA): 30个工作日; 细胞和干细胞产品为60天	IRB: 研究所EC 2-3个月/EC-MOPH 6个月	临床试验通知所需时间。1个月; 医院IRB: 1.5-3个月; 申请IND和获得卫生部IRB授权: 2-3个月
NDA	CTD 格式	ACTD 格式	ACTD 格式	ACTD或ICH-CTD	ACTD 或 ICH-CTD	eCTD 格式。 对于其他分类, 文件必须是ACTD。在与ACTD对接后, 可以接受ICH-CTD	NCE: ACTD 和 ICH-CTD 格式,或 CTD 其他只需要ACTD
	时长	新药、生物制品文件完成后的150个工作日	生物制品: 254天	生物制品: 9个月 标准审查产品: 15个月	筛选: 25个工作日 评估完整档案: 270个工作日 评估简略档案: 180个工作日 核实: 60个工作日	审批时限, 新生物制品--320个工作日, 疫苗--350个工作日	24-30个月
	可以利用国外的临床试验数据获得批准	只要符合ICH和/或WHO指南, 海外临床试验数据是可以接受的	海外临床试验数据是可以接受的, 只要符合ICH和/或WHO指南, 并被主要参考国接受	海外临床试验数据可接受	海外临床试验数据可接受	信息不明	全球临床试验数据/报告
	其他要求	国家对产品包装上产品标签有具体要求	信息不明	参考标准样品(至少300毫克)参照FDA标准	信息不明	信息不明	需提供样品、工厂主文件、标签、包装插页、药物物质和药物产品的COA、商标
	优先审查制度	无	目前没有正式的优先审查制度。优先审查状态将根据申请人的理由, 具体案例具体分析。优先审查时间线为: 6-9个月	对严重疾病和危及生命的疾病, 实行优先审查制度	没有单独的优先审评制度或途径。只有当产品通过简略评价提交(有1个参考国家批准); 并且符合指南中预先定义的标准(未满足的医疗需求等)	优先审查: 针对有需求的产品, 如抗艾滋病病毒、抗癌或泰国FDA认可的有需求的产品。 简略评价: 从2015年10月1日起生效, 会参考参考机构(reference agency)之一的批准和评价	越南药监局和医疗器械和建设部(关于体外诊断生物制品)将考虑优先审查: a.孤儿药; b.紧急情况、自然灾害、流行病治疗用药; c.在现代GMP生产线上生产的国产药; d.世界卫生组织预审合格的疫苗
临床试验	国外数据申请NDA是否需提供本地临床数据	不需要, 除非用于计划生育和公共卫生方案	不需要	本地临床试验非必须提交; 作为上市后监督的一部分, 需要提交PSUR	不需要	不需要	在某些情况下不需要
	是否接受外国临床数据	如果遵循GCP的临床数据和基于安全性和有效性评估的结果是好的, 则可以接受	是	如果表明PK/PD的相似性, 可以接受	是	是	是
上市后	风险管理计划(RMP)	不要求	生物制品, 包括生物技术产品、生物类似药等需要	要求, 无本地格式	所有NDA-1和生物类似药产品必须提交RMP	TFDA决定	不强求

阶段 5：药品注册

东盟国家在药品注册环节具备一定共性，但在时长和细节方面的差异依然存在

共性

申请类别

NDA或生物制品、生物类似药，不适用于仿制药申请。

ACTD/CTD 接受度

接受现行的ICH指南。CTD 格式对于创新者、生物和生物技术产品是可以接受的。

优先审批制度

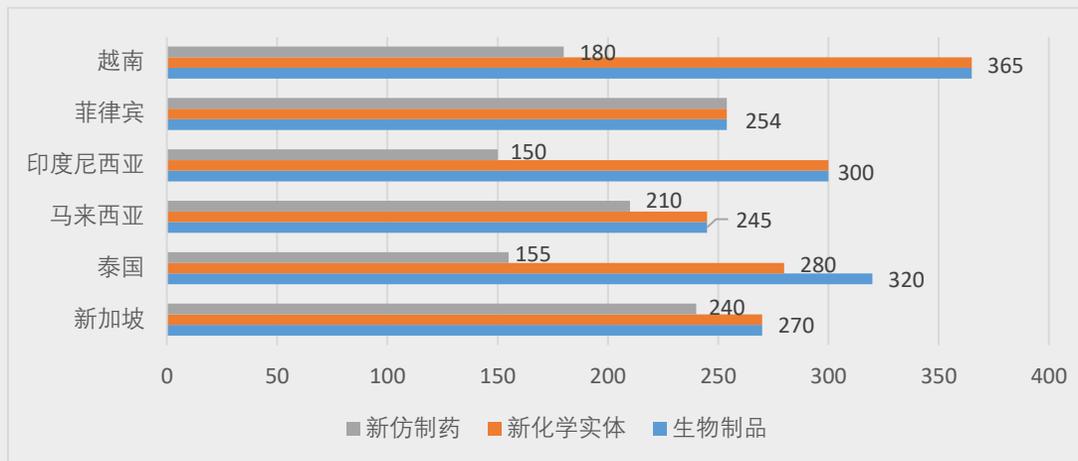
除印尼外，所有国家都设立了正式或非正式的优先审批制度或简略评价制度。值得说明的是，每个国家定义的符合优先审批的条件有所区别

临床试验数据

所有国家在药品注册过程中都可接受外国临床数据，一般无需再提交基于本地患者的临床数据

差异性

注册时长



产品标签

只有新加坡可以接受英文的产品标签。
菲律宾、印度尼西亚和泰国的产品标签必须附有当地语言。
在越南和马来西亚，产品标签必须使用越南语和马来语。

其他要求

除ACTD外，菲律宾和越南需要提供药物样本；新加坡、马来西亚和印度尼西亚则不需要。

药品监管的区域协调

东盟区域协调工作进展

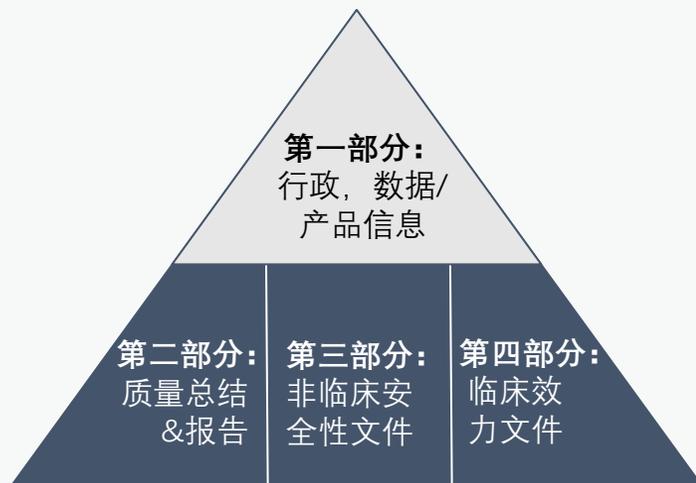
背景

东盟自由贸易区 (AFTA)

- 东盟为降低/取消东盟内部货物贸易部门的关税而作出的集体努力。

东盟标准与质量协商委员会 (ACCSQ)

- 为了实现东盟的统一，东盟经济部长于1992年成立了东盟标准和质量协商委员会，以促进和补充**东盟自由贸易区 (AFTA)** 的目标。
- 1999年，ACCSQ第13次会议同意成立**药品产品工作组 (P-PWG)**，由东盟各国监管和标准机构以及行业代表组成，马来西亚被指定为牵头国。



东盟人用药品注册和档案组织的共同技术档案 (ACTD)

PPWG下的东盟卫生一体化

- 执行《东盟共同技术档案》(ACTD)
- 统一标签标准
- 在全面实施ACTD后，推进批准程序
- 探讨采用统一药品投放制度的可行性
- 正式建立缺陷药品和不安全药品上市后警示制度

生物制品技术工作组 (2018年)

- 由PPWG在ACCSQ第17次PPWG会议TWG上成立，印度尼西亚和新加坡牵头。
- 重点：统一标准和技术要求
- 优先领域：
 - 疫苗、生物类似药和血液制品
- 行动计划：
 - 制定生物制品的技术准则
 - 为生物制品修改ACTD
 - 疫苗指南——稳定性、安全性和有效性、质量
 - 后期销售提醒系统
 - 能力建设——质量管理体系、评估、培训和格式化共享

药品监管的区域协调

目前已取得部分成效的区域协调项目

Orbis项目

美国FDA肿瘤学卓越中心（OCE）的一项举措，为国际合作伙伴之间同时提交和审查肿瘤产品提供了一个框架。

- 2019年启动的“Orbis项目”是一项针对肿瘤产品的合作审查工作，其中包括美国FDA、澳大利亚治疗商品管理局（TGA）、加拿大卫生部、新加坡卫生科学局（HSA）和瑞士医药管理局。
- 国际监管机构之间的合作可以让癌症患者更早地获得其他国家的产品，之前在这些国家，无论产品是否已获得FDA批准，监管提交都可能会有严重的延迟。
- FDA、HSA和Swissmedic之间的第一个Orbis合作项目于2020年4月进行。西雅图基因公司（Seattle Genetics）的Tukysa（图卡替尼）被批准与化疗药物曲妥珠单抗和卡培他滨联合使用，用于治疗既往接受过治疗但肿瘤已转移无法进行手术的HER2阳性晚期乳腺癌成年患者。



Duke-NUS CoRE: 杜克-新加坡国立大学医学院 - 监管卓越中心

CoRE是第一个专门面向各国卫生监管机构、生物医药行业以及制药和医疗器械公司需求的亚洲机构。CoRE于2014年11月正式成立，在杜克-新加坡国立大学医学院的学术环境中，CoRE提供了一个中立的平台。

其相关工作包括：

- 通过亚太经济合作组织（APEC）的生命科学创新论坛（LSIF）和监管协调指导委员会（RHSC），在亚太经济合作组织（APEC）内促进趋同、协调以及能力建设
- 培训和教育平台，统一东盟各国对技术要求和流程的理解和实施，提高基础水平，促进趋同和监管合作
- 作为一个中立的实体，CoRE成功地提供了培训监管专业人员和召集利益相关方的平台
- CoRE也是其他全球利益相关方接触东盟监管环境的切入点，如DFAT RSP、世卫组织、DIA等

阶段5：药品注册

机遇&挑战

机遇

- 一些东盟国家（如新加坡、泰国、印度尼西亚）对于已经在其他主要药品监管机构获批的药品，已经缩短了注册流程（如简略的审查路线）。一些国家也在计划提供类似基于认可他国监管准则的简略审批路线。
- 与美国（30天）和澳大利亚（30-50天）相比，东盟国家的IND审批时间稍长，但明显短于中国（10-18个月）。
- 东盟国家对国外NDA申请均不要求提供额外的数据，这意味着临床试验数据的要求不是药品注册过程中的主要挑战。

- 监管的区域一体化在东盟区域的推广并不非常理想。许多国家仍在ACTD统一文件基础上实施具体的细节性要求，成为药品注册的一大障碍。在本报告撰写过程中，多位受访的当地专家均表示，“*该地区在药品注册方面并没有真正统一*”。
- 执法不力，假药/未注册产品的存在，对市场利润和回报造成影响。
- 一些药监局对药物警戒和上市后的持续监察执行力度较为薄弱，阻碍了产业创新和新产品问世，也会对授权证持有造成影响。

挑战

总体来说，东盟在药品研发和生产方面存在较大潜力，但整个区域的监管准入应存在一定障碍。新加坡或可成为进入市场的切入点

整体机遇

- 东盟进行研发和临床试验已显示出一些优势，特别是新加坡被认为是具有竞争力的全球生物科学和技术研发中心，也是早期临床试验的强大合作伙伴。
- 东盟的监管框架深受西方国家的影响。东盟各监管机构的参考机构各不相同，但基本上都认可美国FDA、EMA和TGA。
 - 所有东盟国家都接受国外的临床数据，这意味着不需要在当地进行额外的试验（一些情况除外）
 - 在区域统一方面取得了成就，所有国家都接受了ICH或ACTD
- 越南、印度尼西亚、马来西亚、菲律宾等国家具备生物医药生产方面的潜力

整体挑战

- 迄今为止，没有一个东盟国家将中国药监局列为参考机构
- 虽然东盟为监管的区域一体化作出了努力，但各国对当地行政数据、法律数据、稳定性要求和产品标签的要求仍有很大差异，给该区域内的药品注册进程造成了困难
- 当地监管和医疗系统缺乏执行风险管理计划的能力，可能导致当地药品监管制度在实际执行中力度薄弱
- 语言障碍和文化差异可能会对外国公司进入市场造成潜在障碍

其他参考因素

- 新加坡的角色：可作为进入东盟市场的第一个落脚点
 - 在研发和早期临床试验方面的定位明确，特别是在高净值药物开发方面
 - 健全且明确的生物药注册途径
 - 被其他东盟国家认可为可参照的监管标准
 - 新加坡已经正式成为ICH监管成员，将进一步加快与包括中国在内的其他ICH成员的互认

目录

- 第一章 区域市场格局
- 第二章 东盟地区生物制药市场监管环境分析
- 第三章 中国生物制药企业上市策略及未来发展趋势

整体来说，东盟是一个具有吸引力的市场

尽管东盟市场监管环境十分复杂，但东盟的人口红利、经济的蓬勃发展、医疗卫生行业的飞速发展、以及生物医药行业良好的发展势头，都可以说明东盟区域在生物医药、特别是生物类似药产品和Me-too药方面具有市场机会。

几家拥有生物医药产品的中国药企已经率先行动，进入东盟市场。其主要商业模式可以概括为以下几个方面：

产品对外授权

与当地合作伙伴共同开发产品

组建合资公司/投资本地公司

当地建立生产能力

我们对中国生物制药企业领导人的采访也显示中国企业对于东盟市场的重视：

- 一些企业已将东盟国家列为其多中心临床试验基地之一/多个。
- 一些企业正计划通过寻找当地合作伙伴或与在该地区有业务的跨国公司合作伙伴合作进入东盟。
- 一些中国生物制药公司正在考虑将一些职能转移到东盟，或在新加坡设立海外总部，以利用该地区与东西方市场的相互联系。
- 一些中国CRO/CDMO公司已经/即将在东盟建立生产能力。

在本章节中，我们将展示一部分中国生物制药企业在东盟采取的上市策略，以及从他们的经验中得出关键结论。我们采访的其中一位行业专家对东盟的描述如下：

“没有统一的战略，因为每个国家都需要自己的战略。...在进入市场之前，你应该选定一些重点地区，比如新加坡、马来西亚、泰国、印度尼西亚和菲律宾，而不是覆盖所有10个国家。”

——某跨国生物制药公司东南亚区负责人

中国生物制药公司在东盟的业务现状

	机构	产品	在东盟的业务	活动
生物制药/技术	复宏汉霖	HLX10, 一种重组的、人源化的、抗PD1的单克隆抗体	东盟, 尤其是印度尼西亚	授权给印度尼西亚制药公司PT Kalbe Genexine Biologics在东盟地区开发HLX10, 并使其商业化
	云顶新耀	Xerava (Eravacycline) 抗生素	新加坡	授权Eravacycline在亚洲 (包括新加坡) 的开发和商业化的。该药已获HSA批准, 将于2020年4月进入新加坡市场
	依生生物	YS-ON-001治疗胰腺癌和肝癌	新加坡/马来西亚	临床试验/制造
CMOs	药明生物	生产设施	新加坡	计划在新加坡建立生产设施

中国生物制药/CRO公司在东盟国家开展的临床试验 (部分)

	机构	生物医药产品	MRCT的东盟国家
生物制药/技术	复宏汉霖	HLX02	菲律宾
	百济神州	Pamiparib	新加坡
CROs	泰格医药	EGFR-TKIs	新加坡
	Clin Choice (FMD China)	某卵巢癌药物	马来西亚

中国生物制药企业东盟上市策略

对外授权：总数优先，目前多在早期阶段

目前，大多数寻求拓展东盟市场的中国生物制药公司都选择将他们其中一条或多条管线授权给该地区的跨国公司或本地公司。

- 总数有限，授权的管线均为肿瘤药
- 大多数案例处于早期阶段，要么处于开发阶段，要么在等待监管部门的批准

案例研究: 复宏汉霖

复宏汉霖 (2696.HK) 是一家中国领先的生物制药公司，旨在为全球患者提供质高价优的创新生物药，产品覆盖肿瘤、自身免疫性疾病等领域。自2010年成立以来，公司以全球联动、整合创新为产品开发理念，在中国上海、中国台北和美国加州均设有研发中心，具备了协同增效的突出优势。复宏汉霖主要的产品开发策略是仿创结合，从生物类似药起步，逐步开发创新型单抗产品，结合自主开发的抗PD-1和PD-L1单抗，在国内率先推出免疫联合疗法，前瞻性布局了一个多元化、创新单抗及肿瘤免疫联合疗法管线，打造出研究、开发、商业化生产的综合性生物医药全产业链平台。

对外授权给东盟本地合作伙伴

2019年9月30号，复宏汉霖 (2696.HK)与印度尼西亚制药公司PT Kalbe Farma, Tbk. (以下简称“Kalbe Farma”) 旗下控股子公司PT Kalbe Genexine Biologics (以下简称“KG Bio”) 正式签订《独家许可条约》。复宏汉霖将授予KG Bio其自主研发产品HLX10 (重组抗PD-1人源化单克隆抗体注射液) 用于相关疗法和适应症的独家开发和商业化权利，具体包括其首个用于治疗高度微卫星不稳定型实体瘤的单药疗法、两项联合疗法及KG Bio可根据《条约》选择引进的两项新适应症。其授权地包括东南亚的10个国家：菲律宾、印度尼西亚、马来西亚、新加坡、泰国、老挝、缅甸、柬埔寨、文莱和越南。

通过此次合作，复宏汉霖将借助KG Bio和Kalbe Farma在东南亚地区的大规模业务网络，加快HLX10的国际化进程，着力拓展东南亚地区市场，从而增强公司在肿瘤免疫治疗领域的品牌知名度和国际市场竞争力。另一方面，东南亚有约6.5亿人口，存在大量未满足的用药需求，秉持“可负担的创新”这一初心，复宏汉霖也将为东南亚国家和地区的病患带来更多可负担的优质创新生物药。

在东盟地区进行授权许可的主要考虑因素

- 可靠的合作伙伴：“中国企业通常不能获取完整的当地信息，因为很多信息没有公开的渠道”
“一个可靠的合作伙伴可以保证‘对外授权’商业模式的长期合作和可持续性”
- 金融监管：中国企业需要考虑海外金融安全。海外金融安全受当地监管和政策等政治因素及当地合作伙伴的威信的影响。

中国生物制药企业东盟上市策略

一些中国生物制药企业也已经或正在计划在药物研发阶段与东盟当地的制药企业建立合作关系；还有一些企业正在考虑采用合资或直接投资的模式：

共同开发

案例分析 (匿名受访者提供的信息):

一家中国生物制药公司正在开发一种治疗传染病的生物制品，并正在东盟地区寻找当地的合作伙伴进行共同开发。他们正在针对不同的东盟国家，分别与当地潜在的合作伙伴进行讨论。每个合作伙伴都将在自己的国家主导临床试验、注册和分销。而那些与政府关系良好的当地企业是他们眼中的理想的合作伙伴。共同开发和销售生物制品有可能进一步加强他们与国家政府的关系。

在东盟地区进行共同开发的关键考虑因素

- 新加坡和泰国是进行早期开发的首选地，因为它们的研究能力较强且资源丰富（人才、基础设施等）；新加坡在转化研究方面实力很强，经常为美国、欧洲和中国的制药公司进行首次人体试验和二期试验
- 支持新药开发，包括二期试验后的优先审批（如指定患者计划）
- 在东盟，敏感的人体样本（血液等）可以合法地与区域外的研究机构进行转移/共享；而在中国，法律禁止将基因组材料和数据用于国外。
- 印度尼西亚和菲律宾可以被视为多中心跨国临床试验的中心，因为这些国家的人口规模较大，可以提供更多的患者资源，并加快注册速度

合资和直接投资

尚在讨论中 (采访信息)

我们接触到的一些中国生物制药企业也在考虑与东盟当地制药企业成立合资公司，或者直接投资当地企业。与对外授权模式相比，这种方式可以与东盟合作伙伴建立更紧密的关系。

合资和直接投资的关键考虑因素

- 与对外授权的经营模式类似，寻找可靠和资源丰富的合作伙伴/投资目标是成立合资公司和进行投资的关键考虑因素之一
- 在建立合资企业和/或进行投资之前，还需要考虑中国与合资企业/投资目标所在的东盟国家之间的外交关系

中国生物制药企业东盟上市策略

中国的CRO/CDMO已经开始着手实践，建立本地生产能力

由于不同的东盟国家有着多元化的基础，可以支持企业不同的制造能力和技术平台，比较成熟的中国企业也可以考虑通过投资建立生产基地，在东盟建立稳固的业务。

案例分析：（匿名受访者的信息）

一家全球领先的生物制药开放式技术平台公司，提供从概念到商业制造的端到端解决方案，帮助企业实现生物药的早期发现、临床开发和制造。

建立本地生产能力

2018年5月，这家公司宣布有意在新加坡建造生物医药生产厂房，增加中国生物医药企业的全球影响力。选择新加坡作为其在中国以外的生产基地，对其公司具有战略意义。通过此举可以接触到更多的本地人才，以及需要使用该公司平台的新兴生物技术公司。

该公司正在积极扩大其全球足迹。就在宣布新加坡工厂的三周前，该公司宣布了爱尔兰Dundalk建设全球首个基地的计划，这将是全球最大的使用一次性生物反应器的工厂。同期，公司还宣布在石家庄市建立一个集生物制品研发、临床和商业制造于一体的中心。作为该公司全球战略的重要组成部分，“新厂区（位于新加坡）在该公司的全球生物制造网络中发挥着关键作用，以确保生物制剂的顺利生产……造福全球患者。”该公司首席执行官表示。

建立本地生产能力的关键考虑因素

- 目前的去全球化趋势增加了企业在所在的市场建立本地生产基地的需求。
- 新加坡政府支持并不断更新相关政策；在新加坡设立的企业有可能可以从美国和中国筹集资金，并享受优惠的税收政策。

下一步方向

宏观趋势支持中国生物医药出海和国际合作

宏观趋势

政治因素

“一带一路”倡议

2013年中国政府启动的“一带一路”倡议，促进了更多的医药出口和本土制造的区域协作。

- 国家开发银行、丝路基金、信保等政府金融举措不断支持生物医药产业布局，推动具有自主知识产权和国际竞争力的企业向全球拓展，开展国际合作。
- 中国与东盟之间持续的外交活动将带来更多的法规方面的相互协议。
- 在“一带一路”的“倡议”下，中国对发展中国家的基础设施建设进行了投资，为当地的生产与销售打下了坚实的基础。

因此，预计“一带一路”战略将通过对沿线国家的投资和支持基础设施建设等方式，为生物制药行业的区域合作创造更多机会。

互认体系

中国和新加坡均被接纳为ICH监管成员。

- 由于中国和新加坡都在2017年成为ICH正式监管成员，中国药监局和新加坡的HSA正在向全球标准和ICH要求靠拢。
- 预计一旦两国的监管框架按照ICH的标准更新，将实现互认。

新冠肺炎疫情带来的改变

对药品审批程序认知的提升

- 临床试验审批速度加快：有些国家过去需要几个月的时间来进行临床试验的监管审查，现在可能几周就可以完成。

临床试验的数字化

- 物理上的局限性激发了开展多中心临床试验的新方法。数字化是主要趋势之一。
- 而下一步的趋势就是利用现有的数据为药物注册提供证据，而不是完全依赖新的临床试验。

下一步方向

短期来看，生物类似药和建立本地生产能力是可行性方向

中国生物制药企业的短期机遇

产品机会

- **生物类似药**：更大的机会在于生物类似药产品，因为与创新药相比，生物类似药在东盟的竞争对手较少，价格也更实惠。
- **Me-too 药物**：中国生物制药强大的增量创新和快速迭代能力，可以大幅降低生物药的价格，与跨国公司的一类药相比，这些药物对于东盟患者来说可负担性更高。

支持东盟本土生物产业发展

- **技术转让**：由于东盟许多国家的生物医药产业还处于起步阶段，中国生物制药企业可以通过技术转让与当地企业共同发展这一产业。
- **投资**：较为成熟的中国生物制药企业、CRO/CDMO及其投资者正在寻找新的投资机会；鉴于东盟市场的规模、增长趋势、地缘政治地位等因素，东盟市场是很好的选择。

中国生物制药企业的长期机遇

创新生物医药

随着东盟经济的快速增长，中产阶级的崛起，预计未来十年创新药物的可负担性将增加。因此，预计从长远来看，对创新生物药等更广泛的突破性疗法的需求也会增加。

下一步方向

东盟市场仍存在一定的挑战和障碍，需通过合作共同克服

共同努力克服挑战

除了本报告第二章所阐述的东盟各国间药品注册监管分歧的挑战外，本报告所采访的中国生物制药企业还经常提到以下挑战。

缺乏跨区域互认

在本报告的前半部分，我们已经确定了中国药监局与新加坡HSA相互承认的宏观趋势。对于其他东盟国家来说，与中国药监局的互认仍然是一个重大挑战。事实上，大多数受访的中国生物制药企业认为，东盟国家的药品注册监管机构与中国药监局之间缺乏互认是中国生物医药进入东盟的主要障碍。因此，需要付出更多的努力，促进中国药监局与其他东盟国家相关监管机构之间的相互认可。

在当地建立合作伙伴关系存在困难

与中国生物制药公司的访谈显示，大多数企业都需要寻找合适的当地合作伙伴以支持其东盟扩张，目前在合作伙伴选择方面仍面临一些问题。因此，建立平台支持中国生物制药企业了解每个东盟国家的主要潜在合作伙伴，使中国企业可以更易接触并了解特定国家的合作伙伴，或许可以帮助中国企业克服这一挑战。

寻找可靠的东盟合作伙伴时的主要考量

- 进行市场调研，根据当地对产品的需求、是否有竞争产品、当地的报销政策、药品注册程序等，决定将重点放在哪个东盟国家。
- 考虑采用哪种方式进入东盟国家：对外授权、共同开发或合资等。
- 对当地的制药公司进行调研，列出一份潜在的本地合作伙伴的名单。他们的重点领域、过去的销售业绩、当地网络的质量、药品注册的经验过去的国际合作经验都可以成为衡量他们是否适合的有效指标。
- 没有东盟经验和网络的中国生物制药企业也可考虑聘请有经验的顾问，他们在当地有团队，有具体国家的经验和网络。企业还可考虑跟以支持外国企业发展为己任的特定东盟国家的当地组织/政府机构有合作，或者和已经在东盟建立了业务的跨国CRO/CDMO合作。从投资的角度出发，企业还可考虑与当地声望较高的投资者合作。

联系我们

蔡时进

主任，大中华区，国际事务部

新加坡经济发展局

电话：+86 (21) 6385 2626

andy_chua@edb.gov.sg

萧新联博士

主任（投资）

新加坡经济发展局投资私人有限公司

电话：+65 6972 0257

siah_sin_cheng@edbi.com

刘畅

大中华和东南亚区负责人

艾社康（上海）健康咨询有限公司

电话：+86 (21) 6505 3588

chang.liu@accessh.org