

• 药事管理 •

打造良好生态系统，提高药物创新效率

谭初兵，徐为人，邹美香，汤立达*

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室，天津 300193

摘要：过去数十年间，生命科学与疾病基础研究取得了巨大成就，但并未有效转化为临床治疗急需的药物，药物研发的产出反而在不断下降。为了有效填补基础研究与新药研发间的知识鸿沟，更好的提升药物创新效率，急需医药科研人员、生物医药企业、政府管理部门群策群力，构建更为有序的药物创新生态系统。为实现未来 10~15 年创新药物产出翻番的目标，需要着重做好以下方面的工作：推动药物研发相关科学研究和应用技术的进展，建设临床研究网络、提升临床试验的效率，改善药品监管部门的管理、创新药物审评方式，加强各方沟通、降低药品审评的不确定性。

关键词：创新生态系统；快速审评；替代终点；特殊治疗应用；适应性审评途径

中图分类号：R951 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-5515(2012)06-0609-05

Better innovation ecosystem, more output of novel medicines

TAN Chu-bing, XU Wei-ren, ZOU Mei-xiang, TANG Li-da

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Stunning progress in life sciences and the biological basis of diseases has been achieved in the past several decades, but the scientific discoveries are not being translated rapidly enough into urgently needed medicines for the patients and the output of new medicines relative to investment has been falling steadily. In order to fill the knowledge gap between basic research and commercial projects and enhance the efficiency of drug innovation, a thriving ecosystem for innovation medicines and partnership comprised of academic researchers, bio-pharmaceutical industry, and regulators is in urgent need. To achieve the overall goal of doubling the output of innovative new medicines over the next 10—15 years, the following aspects of work should be focused on: to improve the scientific researches and applied technologies used for the drug development, to establish the clinical trial network and promote the efficacy of clinical trials, to strengthen the management of drug regulatory authorities and to accelerate the approval pathways used for the innovative medicines, to expand the more efficacious communication among the stakeholders, and to decrease the uncertainty in drug evaluation as well.

Key words: innovation ecosystem; accelerated approval; surrogate endpoints; special medical use; adaptive approval

2012 年 9 月 25 日，美国白宫发布了总统科技顾问委员会（President's Council of Advisors on Science and Technology, PCAST）关于“促进药品发现、开发及评价领域创新”的报告^[1]，报告提出要在未来 10~15 年使创新药物的产出翻番，并为此提出了涉及医药研发生态系统中各利益相关方的一系列建议和措施。其中很多措施对于改善我国新药研发创新的生态环境，促进我国新药自主研发极具

借鉴意义，因此本文拟对该报告进行简要评介。

1 创新药物是保障公众健康、降低社会医疗负担的有力工具

1970—2011 年，FDA 共批准了 1 046 种新的治疗药物，这些药物在保障民众健康、提高人均寿命和生命质量等方面做出了重要贡献。其中抗生素的研发和应用使得许多在 20 世纪曾经严重威胁人类生命的感染性疾病不再让人们谈之色变，抗 HIV 药

收稿日期：2012-11-08

基金项目：国家重大新药创制专项（2011ZX09401-009，2012ZX09105102）

作者简介：谭初兵，男，药理学博士，副研究员，主要从事新药发现和心脑血管药理研究。Tel: (022)23006871 E-mail: tancb@tjipr.com

*通讯作者 汤立达，博士，研究员，博士生导师。E-mail: tangld@tjipr.com

物的研究让艾滋病得以有效防治, 疫苗的广泛应用更是让白喉、麻疹、水痘等多种传染病消散于无形。降压、降脂、抗血小板和糖尿病治疗药物的研发和应用使得过去 60 年间心脏病的死亡率降低了 70%; 免疫抑制剂为自身免疫性疾病(如多发性硬化)提供了治疗手段, 也使得器官移植成为可能。

虽然时有关于创新药物因价格昂贵抬高了美国医疗费用支出的争论, 但从长远来看, 药物创新无疑是护卫健康、降低社会医疗负担最为有效的方式之一。创新药物在上市之初的保护期内往往比仿制药昂贵许多, 一定程度上抬高了医疗成本, 但这是由新药研发中的风险和费用补偿、医保支付体系的不对称等多方因素所致。而且, 从长远来看, 这些昂贵的创新药物不仅为疾病防治提供了切实的益处, 也为日后廉价的仿制药提供了源泉。如曾经昂贵的抗生素如今廉价如白菜, 大大降低了今日人类面对感染疾病时的社会总体成本。

2 新药研发面临前所未有的机遇和挑战

2.1 新药研发的生态系统

新药研发是一项系统工程, 在疾病与生命科学的基础研究、药物的发现与开发、审批与评价、药品的生产销售和使用等诸多环节中, 众多的利益相关方形成了一个庞大的产业生态系统, 这个生态系统的每一环都会对新药研发的产出和效率产生影响。学术机构主要从事生命调节和疾病机制的基础性研究, 为药物发现提供基础支持, 其研究活动受国家和各种非政府基金的资助; 医药企业主要从事药物的开发、临床试验、生产与销售; 政府管理部门评估药物使用的风险和收益, 对药物创新进行监管; 患者因其对创新药物的关注和亲身参与(临床试验)推动药物创新; 医师、药剂师、医保机构也在药物创新中发挥重要作用。在这一生态系统中, 美国在各方面均处于全球领先地位, 为其在生物医药创新所取得的卓越成就提供了基础。(1) 在政府和私人基金的资助下, 生命科技工作者揭示了许多重大疾病的发病机制。2010 年政府对健康相关的基础研究资助达到了 460 亿美元, 私人或公共基金的资助合计达到 1 400 亿美元; (2) 充满活力的生物制药产业, 开发了大批有效、安全的新药。(3) 政府管理者很好地平衡每一项创新的收益与风险, 风险与收益并存是生物医学创新的内在特性。

2.2 药物创新正处于前所未有的历史机遇期

生物医学和疾病基础研究在过去 25 年间取得

了巨大进展, 为药物创新提供了良好的理论和技术基础。人类基因组计划的完成及相关技术的应用, 使得人们对疾病与基因关系的认识更加深化; 质谱技术的发展可以监测蛋白分子与配体的相互作用; 基因敲除技术有利于建立遗传疾病动物模型; 生物芯片技术有助于对候选药物毒性的早期、快速检测。生命科学领域的进展为创新药物的发现与开发提供了前所未有的机遇。许多科研成果已经转化为突破性新药, 如 2012 年 1 月 FDA 批准的囊性纤维化新型治疗药物 ivacaftor 就是以 1989 年发现的囊性纤维化跨膜传导调节蛋白及其相关知识为基础而开发的。

2.3 药物创新面临来自生态系统各方面的压力与挑战

2.3.1 社会发展对药物创新仍有迫切需求 药物创新虽然取得了辉煌成就, 但现在对创新药物仍有迫切需求。许多恶性肿瘤还缺乏有效的治疗药物, 随着耐药菌的出现, 感染性疾病又成为人类健康的严重挑战, 多种老年疾病(如阿尔茨海默病)没有合适的治疗方法, 已成为巨大的社会负担。

2.3.2 政府资助减少, 风险资本的投入下降 2003 年以来政府对基础研究的资助赶不上通胀压力。临床研究费用的急剧增加及资助不足使得临床研究滞后。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)意识到转化医学的重要, 开展了临床和转化医学资助项目, 但只有少数项目得到支持。由于宏观经济环境和创新药品回报的不确定性, 风险投资对新兴生物医药公司及创新药品的投入正在下降。

2.3.3 收益降低, 制药企业投入缩减 制药界面临史上最为严峻的专利悬崖。2010—2014 年约有年收入 2 000 亿美元的药品专利到期, 面临通用名药的竞争, 将导致主要大药厂的收入减少约 1 000 亿美元。另一方面, 由于药物创新回报的不确定性, 经济激励效应的降低也导致医药企业药物创新的投入缩减, 尤其是一些公共医疗急需投入但风险相对较大的领域, 医药企业创新投入的兴趣日益缩减。如虽然耐药菌的出现导致对新型抗菌药物的需求迫切, 但近年来医药企业对抗菌药物的研发几无兴趣。2003—2007 年 FDA 只批准 5 个新抗菌素, 而 1983—1987 年间是 16 个。过去 40 年只发现了 2 类新抗菌素, 1930—1970 的 40 年则有 12 类。

2.3.4 药物创新的产出降低

(1) 转化不畅、失败率高企 过去 25 年间, 生

命科学和临床疾病基础研究的飞速进展并没有带动相应的新药开发所需要的科学与技术水平的提高,也没有带来新药产出的相应增加。这说明生物医学的基础研究和药物发现与开发间还存在着巨大的知识鸿沟需要弥补,以促进基础研究成果有效转化为创新药物产出。

另一方面,创新药物,尤其是全新机制的首创新药的效益与风险是难以预测的,这导致新药临床研究的失败率居高不下。1993—2003 年新药临床研究的失败率从 82% 增加到 91%。III 期临床研究的药物成功率从 1995 年的 80% 下滑至 2005 年的 50%,现在估计是 45%。有分析认为 III 期临床研究的失败有多半是缺乏有效性,还有 1/3 是早期研究未发现的毒性。如此高的失败率说明,许多针对新靶点的药物还缺乏人体内的概念确证研究。

(2) 临床研究效率低下、费用高企 目前的新药临床研究组织方式低效,费钱、费时。据统计,新药临床研究费用是新药研发各环节支出最大的部分,约占每年新药研发总预算的 40%,达到 313 亿美元。如此高昂的费用是因为现有临床研究方式未能充分整合各种临床试验资源,每一个新药都要求大量的病例,未能有效利用新的临床试验设计或生物标记物。

(3) 管理的不确定性 新药开发过程会有许多不确定性,其中很大一部分来自监管部门对新药审评和上市要求的不够明晰和具体,以及有效沟通方式的缺乏。现有的审评方式及其具体规定有待进一步明确,大量指导原则需要更新,以进一步厘清创新药物的评价要求,减少评价的不确定性,保证审评过程更加明确、可预见,进一步降低管理的不确定性。这些不确定性对新药开发时间和实际费用影响极大,特别是对小型生物医药公司的影响更甚,两年的延期就可能拖垮一个企业。

3 促进药物创新的建议与措施

未来 10~15 年,通过产业界、学术界及政府的共同努力,降低临床研究的失败率,减少临床研究费用,缩短上市时间,减少管理的不确定性,在保证药物安全性和有效性的同时,使目前尚未满足治疗需求的疾病的创新药物产出翻番。

3.1 政府应加大资助力度,促进药物创新

公共投资是药物创新生态系统的重要组成部分,政府应进一步加大对生命科学和生物医药领域的资助,推动药物创新相关的基础科学理论与通用基础技术的研究,促进药物创新的快速发展。建议

政府加大资助以进一步推动临床疾病和治疗方法的基础研究,加强药物研发创新模式和通用技术的研究,加快转化医学研究人员的培养,推动临床研究网络 (clinical trials networks) 的建设,加强对药品监管部门职员的科技培训。

3.2 建立一个基础广泛的联盟以促进药物创新

政府应鼓励并参与建立一个基础广泛的药物创新战略联盟。联盟应以促进药物发现、开发和评价的创新与改善为使命,并聚焦于以下 3 个主要方面:(1) 填补新药发现开发所需的科学、技术及方法的关键知识缺口;(2) 通过建立临床试验网络等方法提高临床研究能力;(3) 通过召集各界人士制定指南文件等方法进一步明晰创新药物的开发路径。

联盟应是一个汇集了高层人员的公私合作的非政府机构,广泛吸收来自医药生态系统各方面的组织和人员,包括以病人为中心的研究机构和团体、生物医药企业、生物医药学术研究机构 and 伦理委员会、医师协会和药剂师协会、医疗服务提供者和保险公司、政府机构。联盟应在稳定的高水平领导层管理下从事以下 4 个方面的活动:(1) 确定生物医药领域的关键需求与机会;(2) 优先处理这些需求与机会;(3) 制定具体的解决办法和详细计划,包括共享科技攻关项目,临床试验网络的商业和营运计划,提出指南文件和证明材料,以及其他高品质产品;(4) 通过整合联盟资源和提供支持确保项目实施。

3.3 扩大现有的快速审批途径和确证性研究的实际应用

在现有法律框架下,FDA 有权在替代终点 (surrogate endpoints) 和中间临床终点 (intermediate clinical endpoints) 所提供的充分证据基础上对药物进行快速审批。但在既往的新药审评实践中,FDA 对于替代终点和中间临床终点的使用过于慎重,未能充分利用快速审批这一法律赋予的权限促进那些用于严重危害生命的疾病治疗药物快速上市。

为缩短新药研发周期,以使患者能尽早用上安全有效的新药,FDA 应结合各方面的最新研究成果,依法扩展快速审批途径的实际应用,并强化上市后确证性研究的监管。具体可从以下 4 个方面着手:(1) 指导其各部门职员对于那些用于威胁生命或未满足需求的疾病治疗且临床终点或替代终点能有效指示临床益处的新型药物,充分采用快速审批途径。(2) 发布指南明确界定适于快速审批途径的药物。(3) 积极会同生物医学研究团体对适应于临

床研究的终点指标进行开发与评价,并及时发布明确的关于各种替代和中间临床终点指标可接受性的指导原则。(4)对于快速审批途径上市的药品,FDA应强化其上市后确证性临床研究的监管以确保安全。

3.4 建立新的通道对在某一亚群病人内证实为安全、有效的药品实施初步上市许可

在慢性疾病治疗药物的开发中,有些药物可能易于证实对某一部分严重或高风险患者具有良好的安全性和有效性(如减肥药对病态肥胖的作用),但FDA出于对上市后在更广范围人群内标签外使用的考虑,往往要求在更大范围内证实药物的有效性和安全性,从而延缓了最需要治疗的那部分处于高风险或病情较为严重的患者早日得到合适的治疗药物,也降低了创新药物的产出。为有效推动患者中病情重、风险高的特定人群能早日得到有效治疗新药,建议创建特殊治疗应用(special medical use, SMU)的药物审批新途径。在这一途径下,医药企业可以在药物研发早期对SMU的界定和患者选择与FDA进行沟通,FDA可以在高风险、病情严重的患者亚群临床试验结果的基础上批准药物上市用于特定人群的治疗。

3.5 在现有法律构架下,通过新项目开展适应性审批的探索

适应性批准是一种动态的渐进性审批制度,与现有的主流药物审批模式不同的是,渐进性批准强调在药物的整个生命周期中不断收集证据、实施动态管理,而不是在既有给定的研究资料基础上一次性确定批准还是拒绝药物上市。在渐进性批准模式下,一个药物可能在比现有审批方式所要求的临床证据更少的情况下获得初始批准,并在上市后的临床试用中不断收集和更新数据,以随时确定是进一步扩大适应症和使用人群,还是从市场上撤回。

与现有审批途径相比,适应性批准因其动态、渐进性,且初始批准的临床证据少,药物可以更快地在严格限制使用人群的情况下获准上市。但适应性批准途径上市的药物风险也可能更大,因此其说明书的界定应更为明确、严格,以确保患者权益。适应性批准途径药物上市后的使用将对医生、患者、医药企业、保险公司等各方带来挑战,需要更为有力的上市后监管和更为及时系统的临床试验,还需要更为灵活有效的药物退市制度相匹配以更好地规避风险。为了更有效地兼顾风险和收益,建议在现有法律构架下,通过新项目开展适应性审批的探索。

3.6 改进FDA监测药物临床收益与风险的能力并加强与民众的沟通

由于对风险和收益的认识总是随着经验和时间的增加而不断进步,FDA有必要改善其评估不确定性、收益和风险的能力并加强与大众的沟通。如果FDA能更有效地监测药物上市后的安全问题并且促使患者更好地理解上市药物风险与收益的不确定性,将有助于提升FDA审批药物的能力。

3.7 改革FDA的管理体系

为有效减少管理的不确定性,进一步加快审批速度,FDA应通过管理模式和沟通方式的改革,促进药物审批过程更为明晰、可预测、响应性更好、效率更高。具体可从以下7个方面着手:

(1)为每一个药物开发项目指定一个高级科学家作为“上市前审查指导者”,以确保药物研发单位在药物开发全过程(从pre-IND到NDA)中得到监管当局明晰而及时的沟通和建议。

(2)设立管理创新项目。作为一个以科学为基础的管理机构,FDA必须不断适应日新月异的科学知识。为促进机构内部的创新,FDA应设立管理创新项目以在选定部门内开发和测试新的科学、规范和管理方法。

(3)扩大特殊方案评价(Special Protocol Assessments, SPA)的应用。FDA应考虑更新其有关适应性试验设计的指导原则以明确特殊方案评价的适用情形,并确保其各个部门鼓励和积极支持企业采用特殊评价方案。

(4)彻底更新其信息技术系统。FDA应更新其信息技术系统,开发一个综合平台以整合所有的药物管理活动,包括工作量跟踪和管理、数据管理和数据聚合工具的建立、移动性和连接策略、以及适当的数据共享(包括与医药企业和国际监管机构)。

(5)重组发布指导原则文件的内部过程并对当前积压的指导文件进行清理。FDA应就需要制定指导原则的重要问题征求公众意见并创建一个高优先级的主题列表和一个高效的内部流程以确保及时完成指导文件的制定。此外,FDA应该聘请具有相应专业知识和可信度的第三方机构召集利益相关方对FDA拟制定的指导原则提出建议。

(6)加强FDA和外部社会的沟通。作为对指南的补充,FDA应创建基于网络的交流工具,并以白皮书的形式为医药企业和其他利益相关者提供对于药物开发相关政策和技術标准的及时更新。此外,

FDA 应该采取一系列措施改善小企业与 FDA 的沟通问题。

(7) 建立药品专家咨询委员会 (commissioner's advisory board, CAB)。FDA 应建立一个由外部专家组成的咨询委员会, 就 FDA 关于药品相关活动的计划、管理和执行的广泛范围的主题提供动态建议。CAB 应包括来自学术界、医疗保健、产业界、投资界、患者团体的不同背景和学科的专家和领导, 更重要的是, CAB 还应该包括外部的组织管理专家, 对 FDA 的管理和组织结构进行定期审查。

3.8 研究现有及潜在的促进新药创制的经济激励政策

卫生和人类服务部应对促进药物开发投资与创新的经济激励政策进行研究, 该研究至少应包含以下内容: 各种激励政策 (如独占期、优先审批、市场承诺、税费减免) 对药物开发者和政府相应成本的现有和潜在影响的经济分析; 目前的激励措施在一般和有重大公共卫生需求的特定领域是否能促进足够的投资; 对经济激励措施进行针对性改变是否能服务于国家需要。

4 对我国新药创制体系建设的启示

(1) 药品审批途径的探索与创新。药物创新是为公众健康和社会医疗服务的, 一定要牢牢把握解除病痛、服务民众健康这一根本目的来开展药物创新的管理、研发和评价工作。在保证临床获益大于风险的前提下, 如何让患者尽早用上创新药物是药品监管部门和医药企业都应关注的问题。报告中提出了扩大快速审批途径的应用、探索 SMU 审批、适应性批准等新型审评途径的建议, 这对于我们探索新的更为灵活的药品审评模式、缩短临床研究和新药上市审批时间具有重要借鉴意义。

(2) 着力减少药物审评的不确定性。创新药物研发的周期长、风险大, 审评监管的不确定性将进一步加剧药物创新的风险。我国药品监管体系有待健全, 且医药企业大多研发实力薄弱, 尤其需要减少审评监管的不确定性所带来的额外风险。可以充分借鉴欧美国家已有的成功经验和报告中的合理建议, 通过建立药品专家咨询委员会、指定“上市前审查指导者”、构建综合信息管理平台、及时补充更新指导原则、加强与研发人员和企业的沟通等多种措施来减少新药审评、监管过程中的不确定性, 帮

助医药企业更好地从事创新药物研发。

(3) 临床资源的整合利用。我国人口众多、地域跨度大、风俗习惯和生活水平差异大, 疾病谱广, 需要认真梳理临床疾病治疗的紧迫需求, 积极开展相关的基础与临床研究, 构建覆盖广泛的临床研究网络、充分整合和利用我国丰富的临床资源, 以求提高药物临床试验的效率, 并为将来增强我国药物创新的自主性奠定基础。

(4) 构建合理的创新回报激励机制。创新药物的投入大、风险高, 对解决医疗需求的贡献也大, 因此在药品监管和医疗制度设计时应充分考虑给予创新药物适当的回报, 以更好地鼓励创新, 吸引资本投入。可以考虑在优先审批、延长市场独占期、税费减免、定价自主性、医保支付和招投标等多方面采用适当方式给予合理激励。

(5) 科学的政府资助与引导机制。政府资金对生命科学和生物医药领域的资助应合理定位, 避免过分追求政府资助的短期收益, 应着力填补纯基础研究和创新药物研发转化之间的知识和技术缺口, 推进新药创制急需的通用基础技术的研究, 为我国新药创制提供有一定自主性和特色的技术支撑。

5 结语

创新药物的研发是一项全面的系统工程, 不仅要有厚实的科技基础, 还要有科学的监管制度、合理的创新回报激励机制、完善的社会支付体系、鼓励创新的文化氛围。正视我国创新药物研发起步晚、基础薄弱的客观现实, 充分借鉴和吸收欧美国家在药物研发和监管方面的成功经验, 关注世界新药研发模式和药品监管理念的发展与创新, 充分利用生物医学领域的最新成果, 加强有国际视野和经验的新药研发和监管人才培养, 建立产、学、研、管有效沟通和衔接、良性互动的创新药物研发生态系统, 完善从基础研究、临床开发、生产和营销等各个环节的产业价值链, 必将有力提升我国创新药物研发能力, 促进由制药大国向制药强国的转变。

参考文献

- [1] Executive office of the President, President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST). Report to the President on Propelling Innovation in Drug Discovery, Development, and Evaluation [EB/OL]. (2012-9-25) [2012-09-28] <http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/pcast-fda-final.pdf>.