

· 专论 ·

精准医疗时代下制药行业的挑战和机遇

汤立达, 徐为人

天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 精准医疗是一种基于病人特定分子标志物的医疗模式, 不同于目前针对一般病人的循证医学模式。简要介绍了精准医疗的发展历史和美国的精准医疗计划, 提出对制药行业的挑战主要在于: 新药产品研发的复杂程度加大、较小的市场容量下研发投入难以回报、配套政策的滞后, 给制药行业带来的机会在于: 疾病细分导致药物创新需求增加、老药和失败药物面临重生的机遇、中小企业竞争的优势上升、延伸产业发展空间巨大, 并针对性地提出了发展策略和建议。

关键词: 精准医疗; 分子标志物; 循证医学; 制药行业

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)04-0351-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.001

Challenges and opportunities for pharmaceutical industry in era of precision medicine

TANG Li-da, XU Wei-ren

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Precision medicine is a medical model based on the specific molecular markers of the patients, and it is different from the evidence-based medicine for “average patient”. The histories of precision medicine and “precision medicine initiative” of USA were introduced briefly. It is suggested that the possible challenges for pharmaceutical industry including the complexity of the new product development, the investment return bottleneck because of market capacity, and the constraints from related policies. The opportunities for the pharmaceutical industry will be the large number of diseases for drug innovation, rebirth chance for failure or older drugs, more competitive advantages for the small and medium sized enterprises, and further space for industrial development. Several suggestions are targeted given.

Key words: precision medicine; molecular markers; evidence-based medicine; pharmaceutical industry

2015年1月底奥巴马总统启动了美国的精准医疗计划^[1-2], 这预示着一个新时代正在加速走来。精准医疗将带来医药领域的一系列革命性变化, 特别是对制药行业的影响是深刻而长远的, 需要认真思考和应对由此带来的挑战和机遇。

1 精准医疗的概念

根据维基百科的概念, 精准医疗 (precision medicine, PM) 是根据病人个体特性而定制医疗决策、实践和治疗产品的一种医疗模式, 最佳治疗方案的确定需要利用分子诊断、成像和分析软件等手段检测病人的基因信息、分子或细胞标志物信息^[3]。

精准医疗是针对病人特征的定制医疗, 并不意味着药品或设备的创造是针对一个独特的病人, 而是针对个体分类成的不同亚群, 分类指标可以是特定疾病的敏感性、疾病发生的生物学、疾病预后等差异, 或是对特定治疗的响应差异, 通过分类可以使预防或治疗性的干预集中在那些有益的、节约费用的、不产生副作用的群体上^[3]。

虽然“个体化医疗”也被用来表达类似的意思, 但隐含着为每个人设计独特的治疗方法, 为了不引起误解, 美国医学界在2011年首次提出了“精准医疗”的概念, 区别于目前主流的“循证医学”概念。

收稿日期: 2015-04-09

作者简介: 汤立达(1963—), 男, 福建人, 研究员, 博士, 博士生导师, 主要从事新药研发和管理工作。Tel: (022)23006950 E-mail: tangld@tjipr.com

在循证医学中，绝大部分药物都是为“一般病人”设计的，治疗方案、疗效评价都是基于“平均标准”。

2 发展历史和概况

尽管精准医疗的概念提出较短，但是人们追求疾病的准确诊断、治疗和预防的历史由来已久。从明确特定亚群的诊断和治疗算起，1907年 Ottenberg 首次在输血者和患者间以血型交叉匹配检测技术预防输血时的溶血反应，可以算是最早的精准医疗的案例。1959年 Vogel 提出了遗传药理学的概念，1988年 Gonzalez 报道了细胞色素氧化酶 P450 2D6 基因的多态性，1997年药物基因组学概念的形成，都为今天精准医疗的发展奠定了基础。1998年 FDA 正式批准抗肿瘤药注射用曲妥珠单抗（商品名为赫赛汀）用于治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌，具有里程碑意义，标志着精准医疗新时代的到来。目前超过 100 种的药品使用标识都包括特定遗传生物标记物的信息，精准医疗已具雏形。

美国的“精准医疗计划”吹响了人类向精准医疗加速进军的号角，也勾勒出整体发展的方向。美国计划从 2015 年 10 月开始投入 2.15 亿美元用于精准医疗计划项目，近期目标是通过扩大癌症基因组的工作促进更多肿瘤的成功预防和治疗^[4]，主要内容包括：与制药企业合作资助在临床研究中基于分子肿瘤特征测试靶向治疗药物组合；针对肿瘤靶向治疗中常见的耐药性问题发展解决方案；开发能够较好评估治疗效果及产生耐药可能性的、基于血浆“液体活检”的检测方法；开发能够预测药物组合的治疗效果和耐药机制的肿瘤细胞模型。远期目标是建立一套系统的科学知识来推动精准医疗在更大范围的实践。这是一个以大数据为核心支撑的计划，数据包括：医疗记录、病人的基因组、代谢谱、体内和体表的微生物谱、环境和生活方式、病人产生的信息、各种个人的设备和传感器数据等，主要通过研究基因、环境、生活方式之间的相互作用，理解疾病的发生和发展深层次的机制和规律，寻找疾病的预防和治疗的新方法^[1, 5]。可以预期，精准医疗的发展将从单一的生物标志物为特征的亚群分类模式，向一个多维整合的、动态的标志物检测为特征的亚群分类模式演变。

3 精准医疗对制药行业提出的挑战

精准医疗是对疾病的分类、预防、诊断、治疗、预后的革命性转变，将影响从新产品的源头创新到临床前评价、临床研究及上市销售的模式，带给制药行业的是全方位的挑战。

3.1 新药产品研发的复杂程度加大^[6-7]

支撑精准医疗用药的发展，需要从基因、环境和生活方式等方面对疾病的发生、预防、发展、治疗和预后有一个充分的认识，是一个临床和大数据主导的过程。理想的药物应该在药效方面明确疾病对应的基因表型、生物标志物的关系，在给药方案方面明确代谢消除与相关酶的基因多态性与关系，在毒性方面明确不良反应与基因表型关系。新药的研发面临的首要困难是没有适当的临床前评价体系，另外，产品的研发对基础医学、临床医学和分子诊断产品的依赖性大大上升，增加了产品研发体系复杂性和整合难度。疾病内在生物学特征了解的局限、滞后的疾病分类体系、新的诊断技术的不确定性都给新药的研发带来挑战。

3.2 市场容量是制约研发投入回报的瓶颈

精准医疗将疾病通过生物标志物进行细分，加上代谢酶的基因多态性、特性基因表型等进一步细分，药物的使用在增加准确度的同时，也缩小了市场的使用面，即使占领了市场，能否营利还是个问题。况且绝大部分适应症人群较小，一旦已有药物占领市场，其他药物竞争的机会较少。可以预期在精准医疗时代同一疾病亚群分类中能够容纳的药物数量是非常有限的，目前的 Me-too 创新模式将受到挑战，仿制药的空间将变得很小。

3.3 配套政策常滞后于技术的发展

药品是一个特殊的商品，从研发到上市销售各环节都有相关管理政策。在注册方面，一种精准治疗的创新药往往要同时对疾病的亚群分型确认、诊断检测方法、药物等多方面同时进行评价，还可能没有合适的临床前评价方法，或临床评价的样本数量较少，不良反应考察不充分，这些都对现行的注册管理政策是一个挑战。在医保方面，预防性诊断和治疗、药物的诊断伴侣如何纳入医保等，医保制度的设计也需要针对性调整。精准医疗的发展是一个知识汇集、充满竞争、不确定性相对较高的过程，政策的滞后性是产业发展瓶颈。

4 精准医疗给制药行业提供的机遇

精准医疗作为一种新的模式使产业重新洗牌，使竞争者站在了同一个起点，众多疾病亚群数量拓展了创新的空间，延伸了产业链，给制药行业同时也带来了巨大转型发展的机会。

4.1 药物创新面临更多的机会

精准医疗的发展将使疾病的分型越来越细，越

来越准,使临床的适应症亚群数量大幅增加,每一个亚群可以对应着不同的药物,增加了对新药种类的需求。另一方面,随着对基因-环境-生活方式-疾病之间关系的认识,对药物种类的需求可能从目前以疾病发作期的治疗为主,逐步演变为预防、治疗、预后干预并重的局面,不同阶段的药物干预的机会也预示着药物创新的机会。面对小而多的疾病亚群,创新药物很难被制药巨头垄断,研发空间将大大增加。

4.2 老药和失败药物面临重生的机遇

目前药物评价都是基于总体人群平均的有效性和安全性,药物在III期临床失败或上市后撤市的原因无非是扩大样本后疗效不佳或出现严重的副作用,精准医疗的理念可以通过更准确的亚群定位,使它们获得重生。最有代表性的是吉非替尼片,大样本中基本没效,批准没多久就撤回,进一步研究显示对上表皮生长因素(EGF)突变的病人有效。布新洛尔也是一个细分亚群后复活的药物。随着对亚群的分类细化,更多的失败药迎来重生的机会,市场上失去竞争力的老药也可以通过更准确定位提升竞争力。

4.3 中小企业竞争的优势上升

传统的随机、大样本试验造成临床实验时间长、成本高,临床期的成功率不断降低,新药研制的风险很高。精准医疗可以较大程度地提升临床的成功率,减少评价规模,降低临床研究的投入和风险,使拥有核心技术的中小企业具有更多竞争成功的机会。在单一的疾病亚群中新药一旦研发成功,后续产品的竞争难度加大,使产品的生命周期延长,使中小企业在精准医疗时代更容易通过垄断市场获利。

4.4 延伸产业发展空间巨大

精准医疗时代的药物治疗,需要诊断和监测数据的支撑,给药物诊断伴侣、基因测序、健康管理等配套的产业提供巨大的发展机遇,也促进了制药与相关行业的深度融合,加速生物服务产业新业态的发展。

5 我国制药行业发展策略的建议^[5-6]

近几年我国在 Me-too 药创新上已经取得了一定的进展,然而在精准医疗用药相关的研究方面还非常薄弱,美国目前已有超过 100 种上市药物明确了需要检测的生物标志物,我国还没有自主创新的生物标志物形成相应的药物伴随诊断产品。面对新一轮的产业转型,我国制药行业如果抓住机会就能

实现跨越式发展,否则将面临更大的生存压力。解决发展瓶颈必须要做好以下 5 个方面:

(1) 充分整合和利用好基因资源和临床样本资源形成自己的疾病分类标准。目前的疾病分类主要是由西方发达国家主导的,疾病细分以后我国的疾病谱与发达国家的疾病谱差异会加大,我国自己的疾病不可能依靠别人来研发新药,而且随着研发模式的变化,疾病分类确认的同时很可能配套的药物、诊断产品同时上市了,我国没有自己主导的疾病分类,形成具有核心竞争力产品的机会就很少。我国人口众多,基因和临床资源丰富,只有整合好基因和临床样本资源,基于大数据的技术,发展自己的疾病分类标准,我国才能以创新的姿态进入精准医疗时代。

(2) 加强临床基础研究与新药研发整合,促进创新药物的发展。精准医疗时代,疾病的治疗是一个多维的整体方案,新药、配套诊断方法、产品、甚至设备都是伴随着疾病认识同时开展研究的立体模式,目前通行的基础研究、靶标发现、新药发现、临床前研究、临床研究的线式串行的研究模式很可能不再适用,在新的模式下临床研究是贯穿始终的主线,在我国特别要加强临床基础研究和新药研究的力量整合,才能提高研发效率。

(3) 提升临床定位的准确性,充分发挥现有产品的市场竞争力。老产品、甚至是已退市的产品,临床的疗效和副作用都比较清楚,通过充分研究其适合的适应症亚群后,老产品的价格、成熟度、疗效的优势释放出来是非常有市场竞争力的。相对于新药的研究,老产品的复活要容易许多,投入产出比更高,研究涉及面较少,比较适合我国的企业和医院进行创新。

(4) 鼓励全产业链的协调发展,加速新业态的成长。随着精准医疗时代的到来,生物医药产业正在加速变革,我国传统的制药行业的化学药、中药、生物药的边界越来越模糊,细胞治疗、再生医学、基因测序、数据挖掘、移动健康产品、伴随诊断产品等与药物一起作为医疗的手段,互相之间形成一个整体,制药行业成为了精准医疗产业链的一个环节,各种跨界竞争在所难免,给新业态的发展提供了巨大的机会,我国必须注重产业链的整体协调发展,制药行业才能真正健康发展。

(5) 加速配套政策的研究,抓住时代变革的历史机遇。在当前这个生物医药产业巨大变革的时代,

各种新技术层出不穷,发展速度越来越快,如果没有高效的相关政策保障,我们很容易失去抢占制高点的机会,我国的生物医药产业走向产业链高端的梦想将越行越远。因此,有必要同步开展各种政策的研究和试点,尊重新药研究以临床为主战场的规律,在风险可控的范围内设立一些政策先行先试的特区,抓住精准医疗发展的历史机遇。

6 结语

我们正处在一个加速变革的时代,网络、移动、数据、检测、成像等新技术和医学加速融合,正在推动精准医疗快速发展,也必将促进制药行业加速变革。精准医疗时代是我国制药行业迎头赶上、实现跨越发展的极好机会,也是各国加剧竞争的时代。希望本文能为我国制药行业的发展贡献一些观点和建议。

参考文献

[1] The white house, office of the press secretary. Fact sheet:

president obama's precision medicine initiative [OL]. (2015-01-30) [2015-03-20]. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>.

- [2] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 793-795.
- [3] Wikipedia, the free encyclopedia. Precision medicine [OL]. (2015-03-07) [2015-03-20]. http://en.wikipedia.org/wiki/Precision_medicine.
- [4] NIH. What are the near-term goals? Expanding efforts in cancer [OL]. (2015-02-09) [2015-03-20]. <http://www.nih.gov/precisionmedicine/goals.htm>.
- [5] Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 489-491.
- [6] 张伟国, 樊慧蓉, 李红珠, 等. 个体化用药时代的新药研发 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(1): 1-7.
- [7] 单婷婷, 董瑞华, 秦小清, 等. 药物基因多态性与个体化用药的研究进展 [J]. *医药导报*, 2010, 29(1): 64-67.