

# 首次实现“出海”的抗癌原研药到底好在哪

实习记者 于紫月

近期,我国自主研发的一款抗癌药在朋友圈、微博刷屏了。

长期以来,在我国上市的抗癌原研药主要依赖进口。如今,这种“只进不出”的局面被打破了。近日,百济神州公司宣布,BTK抑制剂泽布替尼(zanubrutinib)通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于治疗既往接受过至少一项疗法的套细胞淋巴瘤成年患者。至此,“该药成为第一款完全由中国本土企业自主研发、FDA批准上市的抗癌新药,实现了中国原研新药出海‘零的突破’。”百济神州中国区总经理兼公司总裁吴晓滨博士说。

尼(zanubrutinib)通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于治疗既往接受过至少一项疗法的套细胞淋巴瘤成年患者。至此,“该药成为第一款完全由中国本土企业自主研发、FDA批准上市的抗癌新药,实现了中国原研新药出海‘零的突破’。”百济神州中国区总经理兼公司总裁吴晓滨博士说。

## 受治患者肿瘤消失或缩小

淋巴瘤是一组起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤的统称,是全球范围内发病率增速最快的恶性肿瘤之一,在目前已知的淋巴瘤70多个亚型中,套细胞淋巴瘤发病率约占常见的非霍奇淋巴瘤的2%—10%,男性高发于女性,中位发病年龄约60岁。该病侵袭性较强,中位生存期仅为3—4年,通常诊断时,套细胞淋巴瘤已扩散到淋巴结、骨髓和其他器官。

“套细胞淋巴瘤通常对初始治疗反应良好,但最终会恢复或停止反应,癌细胞继续生长。这是一种危及生命的疾病。”FDA药物评估和研究中心肿瘤病学办公室代理主任理查德·帕兹德表示。

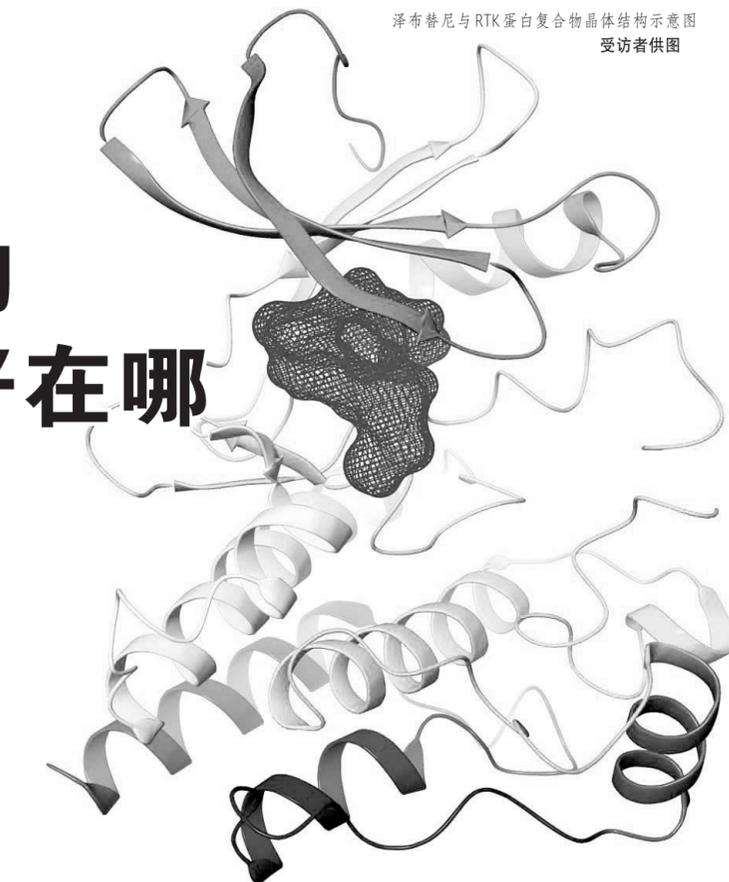
泽布替尼是由百济神州公司的研发团队完全自主研发的布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)小分子抑制剂。BTK是B细胞受体信号通路的关键组成部分,在许多白血病和淋巴瘤患者体内的癌细胞中,该信号通路经常处于异常激活的状态,因此抑制BTK活性、切断这一信号通路成了许多抗癌新药研发的重点。

据百济神州高级副总裁,百济神州全球研究/临床运营/生物统计暨亚太临床开发负责人汪来博士介绍,相比于第一代BTK抑制剂,泽布替尼

的试验数据显示出其有良好的靶点选择性和完全持久的BTK抑制作用。

“泽布替尼获批得益于两项临床试验的有效性数据。”汪来表示,其中一项为北京大学肿瘤医院淋巴瘤科主任、大内科主任朱军主持的、治疗复发/难治性套细胞淋巴瘤患者多中心2期临床试验,结果显示,在针对套细胞淋巴瘤的临床试验中,84%以上接受泽布替尼治疗的患者达到了总体缓解,即84%的病人肿瘤消失或缩小、平均缓解时间(从初始治疗到疾病进展或复发之间的时间)为19.5个月。另外一项是在澳大利亚进行的1期临床试验,证明该药不仅对中国患者人群有效,在其他患者人群中也同样有效。

FDA官网显示,泽布替尼常见的副作用是抵抗感染的白细胞、血小板、血红蛋白减少,呼吸道感染、皮疹、瘀伤、腹泻和咳嗽。因此,在治疗期间,服用该药应监测患者的出血、感染的体征,以及血细胞减少和心律不齐的症状。FDA建议患者在服用泽布替尼期间使用防晒霜,因为存在发生包括皮肤癌在内的其他恶性肿瘤的风险;建议育龄女性在服药期间避孕,孕妇或哺乳期的妇女不应服用该药,因为可能会对发育中的胎儿或新生儿造成伤害。



泽布替尼与RTK蛋白复合物晶体结构示意图 受访者供图

## 新药是这样“炼成”的

汪来介绍,泽布替尼诞生于北京昌平的百济神州研发中心,2012年7月,研发团队正式对BTK开发项目立项,经过一系列筛选与测试,最终在500多个化合物中,选定了最终候选分子,为其编号BGB-3111,意为百济神州成立后做出的第3111个化合物。

汪来表示,第一代BTK抑制剂伊布替尼有多个靶点,即对于多种酶均有抑制效果。“但我们发现在动物试验中,疗效取决于BTK,与其他的激酶抑制剂没有任何关系。”

“最初立项时,我们的目标很明确,一定要做一个选择性高、对靶点抑制非常专一的化合物。我们通过优化分子结构,希望将BTK靶点的特异性结合率达到最大化,并最大程度减少脱靶现象,以降低不良反应的发生率。同时,通过工艺上的一系列改进,力求实现药物在体内更好吸收。”百济神州高级副总裁、百济神州化学研发负责人、泽布替尼主要发明人之一王志伟博士表示。

2014年,泽布替尼在澳大利亚正式进入临床阶段,同年8月,完成了全球第一例患者给药。2019年1月,泽布替尼获FDA授予的“突破性疗法

认定”,成为首个获得该认定的中国本土研发抗癌新药。8月,FDA正式受理了泽布替尼的新药上市申请,并授予其优先审评资格。

吴晓滨表示,针对这种新药的美国商业团队目前已经建立、培训完毕,美国患者很有可能在年内就能用上这款药物。

据FDA官网,“突破性疗法认定”旨在加速开发及审查治疗严重或威胁生命疾病的新药,相关企业一方面可以享受快速通道待遇,另一方面FDA也会加强对其实效的指导。此外,泽布替尼还获得了“孤儿药”称号,FDA设立这一称号是为鼓励罕见病药物的开发。

科技日报记者了解到,为了加快新药的审批和上市,FDA建立了四大加速机制,除了突破性疗法外,还包括快速通道、优先审评和加速审批。快速通道是为了促进治疗重大疾病的新药研发,如通过加强FDA评审人员与新药开发者的沟通,FDA评审人员在新药申报正式提交之前即可评审部分资料,以提高审批速度。优先审评可以将新药审批时间由标准周期的10个月缩减到6个月。加速审批则使用临床试验中间指标替代临床终点指标,缩短审批所需的临床试验时间。

## 本月将进行国内生产审核

泽布替尼不仅在美国申请上市,也在中国提交了申请。在百济神州近期举办的两场发布会中,不论是药物研发者还是企业管理者,都极力为我国的药政改革点赞。

“2016年之前,原国家食品药品监督管理总局药品审评中心评审一个药物所需的时间平均900多天。到2018年,平均时间为300多天,缩短了将近3倍。”哈尔滨血液病肿瘤研究所所长、中国临床肿瘤学会监事长马军教授说。

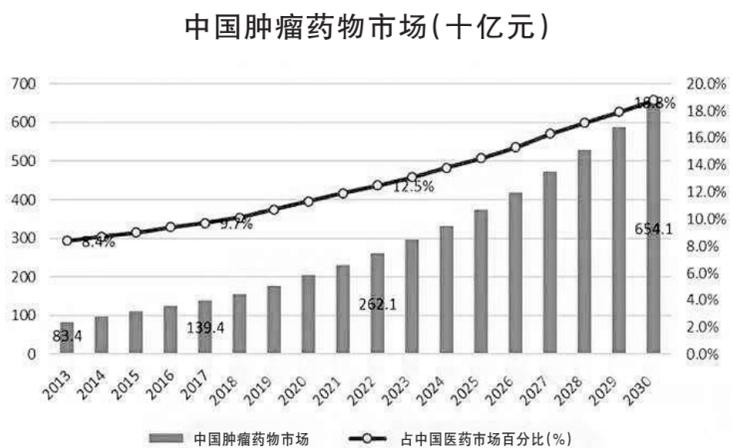
效率的提升归结于我国大刀阔斧的药政改革。近年来,我国医药行业加快转型升级,尤其在药改、医改的利好政策驱动下,制药业兴起了创新浪潮。“我国2015年以来持续深入的药品审评审批制度改革及医保支付制度改革,为本土新药出海取得历史性突破营造了有利的宏观环境。”吴晓滨表示,我国加入国际人用药品注册技术协调会(ICHT)实现数据互认的意义也十分重大。2017

年,我国药监部门加入ICH,成为全球第8个监管机构成员,正逐步参与并引导药品注册国际规则的制定,推动安全有效的创新药品早日满足国内外患者临床用药需求。

“没有我国药政改革,就没有泽布替尼的今天。”吴晓滨说。

据悉,百济神州已于2018年8月和10月,向国家药品监督管理局递交了泽布替尼针对治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤与复发难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的新药上市申请,并被纳入优先审评通道,有望早日惠及我国本土患者。

百济神州高级副总裁、百济神州全球药政事务负责人闫小军透露,泽布替尼在本月将进行国内评审部门的生产审核,“不出意外的话,年内将通过国内审批。在国内获批后,泽布替尼将在百济神州位于苏州桑田岛工业园区的小分子药物生产基地进行商业化生产”。



2013年至2017年间我国抗肿瘤药物的市场规模稳步增长,市场规模由83.4亿元增长到139.4亿元,占中国医药市场百分比由8.4%提升至9.7%。根据弗若斯特沙利文咨询公司(Frost&Sullivan)的预测,2022年至2030年我国抗肿瘤药物市场年均复合增长率约为12.1%,2022年、2030年抗肿瘤用药市场销售额分别可达262.1亿元和654.1亿元。

图片来源于网络

# 流感疫苗有“两难”,急需基础科学加码

本报记者 张佳星

伴随着冷空气的降临,秋冬交替时节的流感流行季要来了。有数据表明,每年的流感季节性流行在全球范围可导致300万—500万重症病例,29万—65万相关死亡案例,仅我国在2018年就有70余万例流感感染患者。中国疾病预防控制中心联合国内外相关单位、机构共同倡议,将每年11月1日设立为“世界流感日”,呼吁全球“狙击”流感。今年11月1日,是第二个“世界流感日”。

“迎击流感要做好两件事:一是做好检测和监测,二是做好基础科学探索。”近日,中国科学院院士、中国疾病预防控制中心主任高福表示,对抗流感目前仍有“源头”和“瓶颈”两个问题亟待解决,需要基础研究加码。

## 病毒72变,难有通用疫苗

“天花疫苗打一针管一辈子,人类彻底消灭了天花。小儿麻痹症在脊髓灰质炎病毒疫苗形成免

疫屏障之后被消灭。”高福说,但是至今人类仍未有找到流感病毒的“七寸”,对其实施一次性致命打击。

蔡依林的《看我72变》最适合形容流感病毒——流感病毒的特征是分阶段基因组,有多个片断,加上流感病毒还有基因本身的突变,使得病毒基因组变化非常之快。而每年的流感疫苗接种也被形象地形容为“押题”。

仅仅在甲型流感病毒(感染人的流感病毒有甲乙丙三型)中,根据病毒表面结构蛋白血凝素(H)和神经氨酸酶(N)抗原性的差异,又分为不同亚型,如H1N1、H1N2、H2N2……目前侵袭人类的流感病毒主要是“H1N1、H2N2、H3N2”3种类型。

让问题更加严重的是,原本不在人与人之间传播的病毒(例如禽流感病毒),在与感染人的病毒“碰撞”之后,很可能获得感染人的能力。“历史上,如1957年、1968年的两次流感大流行,主要是禽流感病毒跟人流感的病毒通过基因的重排形成了新的病毒而引起的。”中国工程院院士、中国农业大学动物医学院院长沈建忠警告,这表明,流行的禽流

感病毒如果获得了有效的人传人传播能力,还是有可能引起流感的大暴发。

面对流感病毒的高变化能力,通过基础研究,参透病毒变化、解析病毒与人体免疫系统的相互作用,对于通用疫苗的研发至关重要。高福在其《流感病毒,躲也躲不过的敌人》一书中讲到,建立动物模型、建立监测系统、建立免疫标准、建立预测体系,推动流感病毒通用疫苗的研制,例如,摸透人在一生中的流感或接种免疫的机体变化,建立个体群组的流行病学和免疫反应监测系统,以便验证优化疫苗设计;建立资源和信息大数据分析系统,提升流感预测和疫苗设计能力等。

## 鸡胚问题,绕不开的硬核之困

“流感疫苗的生产面临很多困难,一个‘硬核’困难是要从患者中分离病毒在鸡胚中培养。”高福说。目前几乎所有的流感疫苗都是由鸡胚培养产生,成为现有流感疫苗制备工艺的“瓶颈”。

疫苗的生产过程需要先将由世界卫生组织鉴定的毒株放入宿主中生长,在鸡胚中复制,获得大量的病毒。获得病毒原液后,加入灭活剂,去除病毒的致病力,保留刺激人体产生抗体的部分,纯化后生产。

鸡胚中的复制应该保持高度的一致性。“但在鸡胚中扩增病毒有可能发生变化,最典型的是H3N2,一旦鸡胚适应病毒,其产生的疫苗就会发生变化,造成在实际应用中不管用或效率很差。”高福说,这一问题始终没有科学的解决办法,难以找到更优良的替代物,现在中国在加强这方面的工作,包括通过加强农业系统在内的交叉学科的深度研究,来增强生产对于流感病毒疫苗能力的稳定性。

基础研究还将提供“曲线救国”的解决方法。例如,国外研究者还设计搭建疫苗构建系统,通过工程化的细菌载体,将DNA疫苗高效传递到宿主细胞中,DNA疫苗可以在宿主细胞内编码表达疫苗抗原蛋白,诱导人体产生特异性抗体和免疫反应,绕开鸡胚生产的环节。

## 医疗界

### 精准研究数据共享 中国自然人群资源库拟落户重庆

中国科学院计划在重庆建立中国第一个用于精准健康研究与数据共享的中国自然人群资源库。近日,重大科技基础设施预研项目“中国自然人群资源库”重庆中心建设咨询论证会在渝召开,陈凯先、谭蔚泓、季维智、陈润生、卞修武等5位中科院院士与重庆有关专家共同组成专家组,对项目建设方案进行了论证。

该论证会由重庆市科技局和中科院前沿科学与教育局共同组织。项目牵头人中国科学院院士、中国科学院前沿科学与教育局局长、中国科学院大学副校长徐涛介绍,针对个体的“精准医学”是当前国际健康医学的最新发展趋势,主要是进行个体的基因组学数据采集和分析。过去临床医学模式是以疾病诊断治疗为主;现在,医学向对健康状态进行早期监测和早期干预为主的大健康模式转变,需要拥有能够用于研究人体健康状态及其变化规律的“中国自然人群资源库”。

目前国内大多是依托医院建设针对病人队列的“疾病人群资源库”,基于体检人群或社区自然人群队列的大规模自然人群资源库的建设仍是空白。因此急需建设一个高质量、高标准的中国自然人群资源库。

“中国自然人群资源库”项目计划依托中国科学院的研究力量,针对项目建成的中国自然人群资源库中的样本进行基因组等多组学数据,构建一个中国自然人群的多组学数据库。通过人群表型数据和基因组学数据的整合,进而形成我国首个中国自然人群资源库,推动国内的精准健康研究。

中国科学院整合多家中科院研究所和中国科学院大学附属医院等相关研究单位资源,将启动中国科学院战略先导专项“多维大数据驱动的中国人精准健康研究”。该先导专项主要研究内容是采集中国自然人群的生物样本并开展基因组等多组学数据。

专家组听取了项目方案后表示,该项目通过建设自然人群队列直至获得健康医疗大数据,可以更好地为健康研究和临床服务,促进健康领域新技术新产品研发,探索产业发展新模式,提升健康管理观念,提出公共卫生政策建议,发挥重要的科学和社会意义。

(记者 雍黎)

### 相当于二级医院 健康扶贫让智能医疗“走村入户”

近日,天津市与微医集团在津签署战略合作协议,微医集团向天津对口帮扶地区捐赠了10套价值3000万元的微医流动医院,流动医院将开进天津对口帮扶的甘肃省、河北承德市、青海黄南州、新疆和田、西藏昌都等地区,通过“互联网+医疗健康扶贫”模式,打通基层网点医疗服务的“最后一公里”。

这是天津市在对口帮扶工作中首次全面引入数字健康平台,帮助贫困户解决“两不愁三保障”中的返贫基本医疗保障问题。同时,“21世纪赤脚医生”平台的西医全科辅助诊疗系统、中医华佗云悬壶系统也将在受援地区的乡镇卫生院和村卫生室全面应用,提高基层医生服务能力水平。此外,微医还将在微医健康商城中上线受援地区特色优质健康产品,积极开展消费扶贫。

据了解,微医流动医院血压、心电图、彩超、生化、血球分析仪、尿机等检查检验设备一应俱全,配合智能诊疗系统、医疗协作系统、云巡诊车等智能检查检验系统、云HIS与健康维护系统、药耗供应系统,可提供7大类49项基本公共卫生服务,相当于一个二级医院。

(陈曦)

### 改造正常细胞 类免疫细胞新技术消灭结核杆菌

结核病是一种攻击肺部的传染病,每年会夺走全球150万人的生命。近日,在2019年国际遗传工程机器设计大赛中,由中国药科大学15名本科生组成的“CPU CHINA”团队,继2017年、2018年两度荣获金奖后,2019年再次斩获金奖。该团队开发了针对结核病的类免疫细胞疗法,该疗法最大的亮点是通过合成生物学的手段将正常细胞“改造”为具有一定免疫功能的细胞。

团队成员在细胞内设计了两条回路作用通路,一条通过分泌颗粒溶素“杀伤”胞外结核杆菌,一条则通过释放载有miRNA的靶向型外泌体“对抗”胞内结核杆菌,在保证安全性的同时,“内外结合”“相互呼应”,消灭人体内的结核杆菌。

与CAR-T等一系列传统的免疫细胞疗法相比,该技术的优势表现在充分利用正常细胞易获得、易改造的特点,让患者得到类免疫细胞疗法的治疗,并大大降低了治疗成本和难度,也更易于临床的普及应用。

值得一提的是,类免疫细胞疗法还可持续监控病人康复后的情况,有效降低结核病高复发率的风险。此外,除了用于治疗结核病,该疗法还可广泛运用于其他感染性疾病的防治,因此得到了大赛评委及与会专家的高度评价。

(金凤 通讯员姜晨 黄惠)



视觉中国