

■创新启示录

绿叶制药研发新药首获FDA认可

□本报记者 项铮

LY03004 创造出奇迹

LY03004 是第一个中国制造走向美国的创新药。由于没有成功的先例,LY03004 成功的道路值得回味。

一般来讲,药品上市前需要进行临床试验,第一期、第二期试验证明其安全性,第三期临床试验证明其疗效,其中第三期临床试验规模大,要求高,是决定药品能否上市的最关键环节。LY03004 创造了一个“奇迹”,即在美国完成一期后没有在美国做二、三期临床试验直接通过认可。

利培酮是美国强生公司治疗精神分裂症的药物,2004年专利过期,之后有多个仿制药上市,后来强生公司上市该药的长效微球缓释注射剂,每年销售10亿美元以上。

从剂型上来看,化学药品大约分为三种,一是从时间上解决问题的速释、缓释制剂;二是从空间解决问题的靶向制剂;三是和电子技术结合的智能制剂。

一般来讲,研发新制剂投入少,销售额高,销售量大,利润空间远高于普通剂型。每年FDA批准的药品中,三分之一是新制剂,三分之一是新化合物,三分之一是联合制剂或新适应症。

长效缓释给药技术是把药物包裹在辅料里,在人体内缓慢释放,长时间发挥治疗作用,可以提高患者依从性,提高疗效,减少患者痛苦。市场实践证明,长效制剂研发成功后,短效制剂逐渐会退出市场。强生公司已上市利培酮的微球制剂,首次注射后前3周左右的释放有限,需要口服制剂弥补。

绿叶制药在微球缓释技术研究方面下了大力气,不仅建立了强大的顾问团队,而且建立了业内领先的临床试验基地,由临床医生组成的顾问团队评估产品的临床前景,中试基地则检验产品从实验室走向市场的技术可能性。LY03004 刚刚向美国FDA提出申请时,由于申报材料中只有单次临床试验结果,FDA拒绝了申请。之后,绿叶制药重新做了临床试验,以详实的数据证明了产品的实力。今年5月完成了I期临床试验。结果显示,与已上市产品相比,该药长效缓释,只需每两周注射一次,使用方便,该药将简化治疗方案,提高用药依从性,可开发成一种治疗精神分裂症或分裂情感性障碍的新型改良产品。9月FDA通过LY03004 的申请,同意其在美国市场申报新药。

“从决定做新药的那一天起,绿叶制药就在为成功的这一刻做准备”,由于做开拓创新的事情,没有先例可循,绿叶制药集团的投资者们都认为绿叶LY03004 的诞生就是奇迹。

寻求美国市场营销之路

据记者了解,下一步绿叶将启动战略策划,评估该产品在美国市场的销售前景。

绿叶制药集团高级副总裁李又欣告诉科技日报记者,美国市场已有强生的长效制剂,如果绿叶的产品达到20%—40%的市场份额,那么每年大约有3—5亿美元销售额。

中国药企缺乏在美国市场的推广经验,未来怎么拓展市场呢?李又欣分析,目前约有三种模式,一是交给其他公司操作,二是干脆卖掉产品,三是和其它公司合作。“我们希望绿叶成为国际公司,而不是国外公司的加工厂”,李又欣说,“目前还没有确定怎么做。”

绿叶制药集团总裁刘殿波认为,中国药企参与国际市场有3种模式,第一种是出口原料药和仿制药,第二种是做仿制药与外企竞争,第三种是参与引导全球医药产业创新。目前很多中国药企都已经到了第二个阶段,绿叶制药集团的目标是到2020年成为全球制药企业100强。

业内人士分析,绿叶一直想走国际化发展道路,开发了一系列重磅产品。除LY03004外,绿叶制药集团在微球制剂领域还握有几个重磅产品,有望三年内进入美国市场。绿叶制药不会卖掉产品,很可能建立美国绿叶制药公司,或者和其他公司对等合作,继续拓展其国际化道路。如果绿叶制药的产品在美国上市,由于国内产能不足,绿叶可能在美国建设工厂。

中国企业应以“原研药”立足

李又欣在绿叶制药集团负责药品研发。他到绿叶集团后调整了研发策略,集中优势资源进行微球、脂质体等新型制剂的开发。

李又欣认为,目前我国药企较小,研发经费少,药企的创新力尚需提高,因此应把目标锁定在企业有优势、市场前景的项目上。另外重要的一件事就是评估项目,尽早发现、停掉不合适的项目,为此,绿叶制药集团建立了产品前景评估团队,建立了很好的中试、临床试验的质量标准管理体系。

他认为,研发药品失败率较高,越早发现问题,越早停掉不合适的项目损失越少。

长效缓释制剂都属重磅炸弹产品,药品销售额高,销售量大,利润空间远高于普通剂型。目前跨国药企在售的一些长效缓释制剂,给药方式改进,或治疗效果佳,或减轻病人痛苦,但药价昂贵;一个新药,一般极少可以卖到100美元的价格。“目前国内药企实力不足以开发全新药物,但是研发新制剂相对风险较小,费用低、利润高,值得做。”李又欣告诉科技日报记者,近几年,国内上市的一些新制剂药物——前列地尔乳剂,紫杉醇脂质体等,上市后销售量都很大,都是重磅炸弹级药物。

绿叶制药集团选择具有市场潜力、失去专利的产品,优化其给药途径。事实上,一些跨国药企以此起家,上世纪80年代时,武田仍是固守于日本市场一隅的一家以维生素和抗生素生产为主的日本药厂。1985年,武田决定推行国际化战略,和雅培在美国成立合资公司销售亮丙瑞林;1989年,武田的亮丙瑞林缓释微球注射剂上市,1991年兰索拉唑上市,1997年坎地沙坦上市,1999年吡格列酮上市。自此,武田成功晋级为全球制药商的行列。

刘殿波先生认为,中国的中小制药企业在发展过程中,总是在纠结“做原研药还是跟风做仿制药”。鉴于目前中国的原料成本和人力成本不断增加,他建议小企业还是拼一把,抓创新,做原研药,想成就千亿级的制药公司一般有两种途径:一种是向巨头阿特维斯学习,通过不断的并购,成就千亿美元市值的药企;另一种是向吉利德德这类的公司学习,借助核弹级别的药物,成功实现千亿美元的大药厂之梦。

■图片新闻



10月8日,祝贺屠呦呦研究员荣获2015年诺贝尔生理学或医学奖颁奖会在北京国家中医药管理局举行。图为颁奖会后,屠呦呦和她的团队在中医研究院建设初期的老同事、中国科学院院士陈可冀(右)叙别。

本版与科技部社会发展科技司、中国生物技术发展中心合办

■公共卫生

让中国创新惠及全球贫困人口

□比尔及梅琳达·盖茨基金会北京代表处首席代表 李一诺

10月初,2015年诺贝尔生理学或医学奖揭晓,三名科学家因其对疟疾、河盲症和象皮病治疗的巨大贡献而分别获奖,其中中国科学家屠呦呦因发现青蒿素抗疟疗法成为有史以来获得这一奖项的第一位中国人,这无疑是对中国在医药研发领域成绩的巨大肯定。

新一届诺贝尔奖的颁发也让三种极少为人关注,却又威胁数亿穷人生命健康的热带疾病成为了焦点。以疟疾为例,全世界近一半人口处于罹患疟疾的风险之中,每年有60万人因此丧生,其中绝大部分是五岁以下儿童。虽然科技创新的成果,如更加质优价廉的药物、更有效的干预手段和新型治疗方法的普及已经使儿童死亡人数在过去十五年间减少了一半多,但是对于诸如疟疾这样影响数十亿贫困人口健康和发展的重大问题的关注与投资仍存在巨大缺口。

谁更应该得到关注?

为什么?因为穷人的需求得不到市场关注。盖茨曾经感叹研究秃顶的科学家比研究疟疾的要多很多,因为“有钱人会秃顶但不会得疟疾”。对于有消费能力的人来说,他们的各种需求很容易在商业市场上得到满足。但是对于每天生活费不足1.25美元的极端贫困人口来说,为他们研发新药或其他卫生和农业产品无利可图,因此他们的需求是单纯依靠市场的力量而无法得到满足的,而我们又恰恰是最需要帮助的人。这就是为什么盖茨基金会在2003年投资启

动了“大挑战”项目,将影响贫困人口健康的最大挑战明确地提了出来,并通过投资那些最具潜力的解决方案,填补市场空白,催生那些能为穷人带来最大益处的健康和发展领域的突破性变革。

“大挑战”模式驱动健康领域创新

十多年来,在“大挑战”模式的驱动下,我们从来自工程、物理、医学、生物、化学等广泛领域的全球创新者那里征集到了许多看似“疯狂”的点子,他们中的一些人之前从来没有做过任何科学研究,但这并不妨碍他们为解决人类面临的重大健康难题出谋划策。

比如,我们资助的一个新型厕所项目可以不需要利用公共供水系统就在清除排泄物的同时,将废物转换为水和电力,同时还能解决臭味的问题,这对全球近三分之一没有厕所可用的人来说意义深远。还有个很具创新性的想法,是利用微波干扰传播疟疾的蚊子,从而阻断它们在人群中传播疟疾。

再比如,据研究显示,在坦桑尼亚和尼日利亚,有25%的儿童死于可预防疾病的误诊,当地很多地处偏远的诊所没有大城市医院所拥有的经验丰富的医务人员和先进的诊疗工具,因此我们向全球创新者发出了一个挑战——开发一种适合发展中国家使用的准确、快捷、便宜的诊断工具,对HIV感染、结核病和疟疾等传染病进行快速诊断。一个来自中国的生物科技创新企业因其开发的高灵敏度分子结核病诊断工具获得了我们的资助。

到目前为止,“大挑战”项目评估了超过6万份项目申请书,资助了来自80多个国家的2000多个创新项目,资助总金额超过10亿美元。这其中大部分都会以失败告终,但是正如爱迪生所说,“我没有失败一万次,我只是发现了一万种行不通的方法”。正是在这样的精神指引下,我们一直坚持不懈地投资“大挑战”项目,因为我们坚信,我们所有的努力,无论成功还是失败,都将对加速科学进程产生积极影响。而我们所寻求的突破性创新,哪怕只有一个成功了,就能拯救数百万的生命,这样的投资回报是无可比拟的。

“大挑战”年会移师中国 将惠利全球

今年,我们将与中国科学技术部合作,联合将创新“大挑战”年会移师中国。再过几天,来自全球各地的数百名科研人员、政府代表和合作伙伴们将聚首北京,共同开启“大挑战”项目的第二个十年。我们的目标简单而明确——希望借助这样的盛会,让世界聚焦中国的同时,也助力中国的创新者走向世界,为全球公共卫生和发展做出更大的贡献。

过去几十年间,中国在解决本国重大卫生挑战和改善人民生活方面取得了巨大的成绩。1990年到2011年,中国帮助4.4亿人实现脱贫。2004年以来,中国用占全球不足10%的耕地养活了近20%的人口。过去15年,中国五岁以下儿童死亡率和产妇死亡率均下降速度均全球领先。对科技创新的持续投入是这些成绩背后的一个重要因素。

中国的成功经验对其他发展中国家而言具有重要的借鉴意义,而中国的公共和私营部门在卫生和创新领域的投入所展示的实力令我们对中国在全球实现未来15年可持续发展目标的进程中所发挥的作用充满信心。

今年4月,由盖茨基金会支持,中国生物技术集团研发生产的Arktek疫苗冷链设备通过了WHO的预认证。这个被誉为“生命之筒”的创新只需使用冰块就能将疫苗保持在合适温度下长达一个月甚至更长时间,特别适合在基础设施薄弱的贫困地区运输和存储疫苗。

随着中国国力的不断强盛和对科技创新投入的不断加大,我们相信,未来将有越来越多屠呦呦这样的中国科学家和来自中国的创新成果不仅惠及本国人民,更为其他面临类似挑战的发展中国家人民带来积极的改变。

在刚刚过去的九月,世界各国领袖聚首纽约联合国总部,正式通过了面向未来15年的“可持续发展全球目标”。我们期待和中国的伙伴们继续携手,通过“大挑战”这一平台和其他重点项目,汇聚中国的经验、能力和专长,支持中国成为实现这一目标的强有力合作伙伴,为了让全球更多人过上健康而富有成效地生活而共同努力。

■一周视点

低调药企拔头筹

□向文

绿叶制药的新药研发取得重要突破,这不仅是绿叶的骄傲,也是中国制药企业的骄傲。

以前,中国制药业以小、散、乱,研发能力低下备受诟病,在历经30年的埋头苦干之后,绿叶制药集团的新药通过了美国FDA的认可。

绿叶制药集团的成功靠什么?绿叶制药集团非常低调,不注重在行业外宣传自己,而是踏踏实实的找优秀项目、挑选优秀人才、集中优势资源集中研发攻关。

李又欣曾供职于跨国药企,是微球制剂领域的专家,他和绿叶集团总裁刘殿波在偶然的机会相识,相谈甚欢,李又欣当即答应帮助绿叶制药集团工作,绿叶制药集团重视研发部门,容忍研发项目失败,优待研发人员,经过几年考察后,李又欣任职绿叶制药集团,主管研发部门。他为绿叶制药集团提出了明确的方向,主持研发了几个重磅药物,这几个药品将于三年内陆续走向美国市场。这不仅很少有中国药企做到,即使在跨国药企中也非常少见。

绿叶制药集团的成功靠什么?首先是在资本运作上很成功。最初绿叶制药在新加坡上市,2014年转投香港主板上市,令行业瞩目。并购了北大维信和南京绿叶思科,这两家药企都拥有自主研发的重磅产品。

绿叶制药集团的目标是到2020年成为全球制药企业100强,绿叶制药致力于打造千亿市场之路,作为中国制药工业Top50,全球制药公司第111名,绿叶制药集团已经拥有50多个上市产品,主要覆盖抗肿瘤、心血管、内分泌、骨科、消化和中枢神经系统等领域,具有自主知识产权的创新药物及新制剂的销售占90%以上。刘殿波还表示,医药行业贵在创新,他们把每年约10%的营收投入研发部门以研发为驱动,以国际化为目标,旨在成为中国领先创新制药企业的领头羊,这是绿叶制药的另一个成功基因。

绿叶制药集团的成功靠什么?董事长刘殿波曾表示,“绿叶制药发展太慢了,还是不够快,还要再快一点”。正是这走走路都要小跑,一直在争分夺秒的老总带领着绿叶制药集团快速奔跑。

在笔者看来,绿叶制药集团既务实又低调,注重研发和资本运作,还很有前瞻眼光。绿叶制药于1994年成立,短短21年的时间里已经进入中国制药企业前50名,并在创新研发方面独树一帜。绿叶制药在香港的市值已经达到300余亿港元。

时下,国内许多制药企业都非常重视创新,期待着在国际舞台上上一显身手,绿叶的成功会带给他们更多启示。

健康科普信息发布有“法”可依

□本报记者 李颖

近年来,随着社会发展和人们生活水平的提高,大家对健康科普信息的需求越来越大。据中国科协 and 百度联合发布的《中国网民科普需求搜索行为报告》显示,2015年第一季度,在8个科普主题中,医疗健康内容的网络搜索占比为57%,是最受关注的科普主题。

健康科普是一项投入小、产出大的事业,也是完善中国健康促进体系的重要一环。国家卫生计生委宣传司司长毛群安指出,为了满足人民群众的需求,各级卫生计生机构、科协机构、相关机构和媒体都开展了大量的卓有成效的工作,在很大程度上促进了中国居民健康素养水平的提高。但同时也应该看到,目前的健康科普信息鱼龙混杂,良莠不齐,一些机构或个人以新奇、特的观点吸引受众,忽视传播的科学性,许多反科学的知识严重干扰科学健康知识的普及。

鉴于上述原因,国家卫生计生委发布《健康科普信息生成与传播指南(试行)》(以下简称《指南》),对各级卫生计生机构开展健康科普信息生成与传播工作提供技术指导。日前,负责指南具体编写的中国健康教育中心举办了《指南》解读会。

国家卫计委新闻宣传司司长毛群安介绍,无科学实证依据的“伪健康科普信息”误导公众,损害人民群众健康,而这些不合格的健康教育信息产生和流传的一个重要原因,就是没有统一规范的标准,没有标准则没有办法判断。在群众健康需求越来越强烈的情况下,需要对健康传播建立一些规范和原则。为此,国家卫计委新闻宣传司委托中国健康教育中心组织健康教育、医学、传播、科普等领域专家多次研讨论证和调研,开发了这一指南,希望逐步引导并规范全国健康科普工作广泛、深入、持续开展。

据了解,《指南》从健康科普信息生成、传播及效果评价三个方面阐述了健康科普信息生成与传播的原则、要求、流程、注意事项。

《指南》要求,健康科普信息生成要遵循科学性原则和适用性原则。中国健康教育中心教授陶茂萱表示,科学性是科普的生命,缺乏科学性的科普信息不如没有。特别是对于关乎人民群众健康甚至生命的健康科普信息更是如此,一条错误的健康科普信息可能危害成千上万的人。同时,健康科普信息要直面公众需要,并且表达方式要通俗易懂。

中国健康教育中心陶茂萱教授指出,下一步,中国健康教育中心将进一步修订和完善指南,开发针对不同内容、不同传播渠道和不同传播形式的健康科普技术指南和规范;并着手建设健康科普专家库和健康科普资源库,为全国健康科普工作提供技术支持。

据悉,该技术指南将适用于各级卫生计生机构,其他社会相关机构可参考使用。