

在产业变革过程中,个性化医疗渐成焦点。个性化医疗以对疾病遗传机理的深刻认识为基础,通过鉴定和检测个体的致病基因对疾病进行风险预测和诊断,进而选择最优的方案进行预防和治疗。

# 个性化医疗是医药产业发展的必然

■本报见习记者 王庆

一张简单的就诊卡,大夫只要轻轻一扫描,就能查阅出患者与药物代谢以及疗效有关的各种详细资料,医生还可据此“量体裁衣”式地指导病人合理用药。

上述图景虽非当前现实,但也绝非遥不可及。生物医药产业正在经历重大变革,大量药物专利到期,信息技术和生物技术的飞速发展使得生物医药产业在研发模式、商业模式、产品形态等方面都发生着巨大变化。

在产业变革过程中,个性化医疗渐成焦点。然而,如果就此乐观地宣称人类已进入个性化医疗时代,恐怕为时尚早。

## 医药产业发展的必然

所谓个性化医疗,是指以每个患者独特的个体信息为基础决定诊疗方针,根据基因组成或表达变化的差异来把握诊疗效果或毒副作用等应答的个性,对每个患者制定最适宜药物疗法的诊断治疗。

在业内人士看来,个性化医疗是医药产业发展的必然。

罗氏是最早进入个性化医疗领域的制药公司之一。罗氏研发(中国)有限公司前首席科学家、华领医药技术(上海)有限公司总经理陈力对《中国科学报》记者表示:“以前是得了癌症就吃杀灭癌细胞的药,患上糖尿病就吃降糖的药。现在治疗癌症要根据肿瘤的不同类型,同一种肿瘤也可根据基因分成不同类型。治疗糖尿病也要根据不同阶段、种类和发病机理来使用相应的药物。”

他发现,随着治疗手段和评价标准的变化,患者对医疗产品的要求也在不断提高,希望获得更有针对性的个体化用药和治疗方案。而据中国科学院院士贺林介绍,同一种药物对于有的病人有效,有的病人则没有效果,个体间药物效应差别非常大。这种差别有时可达上百倍,甚至产生毒副作用以致危及生命。

与之相比,个性化医疗则以对疾病遗传机理的深刻认识为基础,通过鉴定和检测个体的致病基因对疾病进行风险预测和诊断,进而选择最优的方案进行预防和治疗。

## 初探肿瘤与慢性病

市场调研机构 BBC Research 近日的研

究报告指出:全球个性化医疗的技术市场预计会从 2009 年的 144 亿美元增加到 2014 年的 292 亿美元,年增长率达 15.2%。

昆泰医药大中华区总经理甄岭向《中国科学报》记者介绍,目前对个性化医疗的尝试主要集中在肿瘤和慢性病这两大领域。

昆泰医药是世界最大的医药研发外包服务商,2004-2010 年间,八成以上糖尿病、心血管和肿瘤等多个治疗领域获美国食品和药物管理局(FDA)批准的新药,都有昆泰医药参与其中的研发或商业推广。

作为该企业管理层成员之一,甄岭对各大制药企业的研发动向都非常了解。他表示,对个性化治疗领域的探索,各大跨国药企都不甘落后。

早在 2003 年,罗氏便在美国市场推出了全球首批“Ampliphip CYP450 基因芯片”,通过检测 CYP2D6 和 CYP2C19 两种基因的细微差异,决定人体对一般处方药的代谢情况,指导临床药物使用剂量和频率。

2005 年,FDA 批准“尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1”基因分型用于临床诊断,帮助预测肠癌病人对于化疗药物“盐酸伊立替康”毒副作用的程度,以减少发生迟发性致死性腹泻的几率。

在我国,用于检测“乙肝病毒 YMDD 突变株”的诊断试剂也获得了临床批件,应用于乙肝病人治疗药物的筛选。

## 个性化与标准化并不矛盾

“在个性化医疗具体实施当中,从实验室里发现、发明的结果,到真正有效利用在患者身上,我认为还是有一定的距离。”甄岭说。

“生物谷”网站有网友曾评论认为个性化医疗与医药企业追求大规模生产的经济利益相悖,质疑个性化医疗“能走多远”。

麦肯锡公司在《个性化医疗的微观经济学分析》报告中指出了个性化医疗的部分障碍:一是科研方面的挑战,如不了解分子机理或缺乏与某些疾病有关的分子标记;二是经济方面的挑战,如不能协调一致的激励和运营问题。

甄岭对《中国科学报》记者表示,制药公司尽管都在积极尝试,但对个性化医疗的态度有些矛盾。“如果没有个性化医疗,某种药



个人医疗信息卡。

图片来源:哈尔滨市卫生局网站

物即便对某些患者没有疗效,也有可能被其服用,从而使药厂获得更多收益。”

但从长远来看,甄岭认为,个性化医疗也会使药厂受益。

首先,个性化医疗技术可以使药企的新药研发更有针对性,更容易通过药监部门批准,有利于降低研发成本。

其次,药企可以研发和生产与药品配套的试剂盒,患者在用药前使用试剂盒做药物安全性和有效性的测试,然后再确定选择哪种药物,这些试剂盒的消费也会给药厂带来商业利益。

贺林也认为个性化医疗对药企有利:“以前不少药物,仅仅对某些病人有用,整体效应不好,因此不能得到审批,以致前期投入打水漂,而个性化医疗使得这些药物有可

能上市,毕竟较小的市场要大大好于无市场。”

经济性问题是个性化医疗面临的部分挑战,此外,规范化和标准化问题也值得关注。

中国工程院院士周宏灏表示,个性化用药已经成为国内的研究热点,但是很多实验室使用自制的试剂,实验流程也缺乏一定的规范和标准,必须避免个性化用药形成一种没有规范管理下的混乱状态,实现整个行业的规范化和标准化势在必行。

但是何时能够全面实现行业规范化还很难预测,可能是一个漫长复杂的过程。

“个体化和标准化、规范化并不矛盾,应该在个体化的程度上,进一步标准化和规范化。”甄岭说。

# 生物医药发展策略及产业展望

## ——战略与策略的后顾与前瞻(下)

■中国工程院院士 刘昌孝

## 2012 年生物医药发展策略

### 转化医学模式推动新药研发

新年伊始,全球 6 大转化医学研究中心在伦敦成立全球领先药物发现和开发中心联盟,致力于推动全球国际性学术及非营利性药物研发。

赛诺菲利用转化医学,指导早期投资组合,建立优势评价系统,整合学术、技术、产业、临床的优秀资源,加快研发项目早日进入临床,提高新药产出。该公司强调利用外协关系的价值,如 2011 年初公司修订了与某美国医院的合作协议,推进转化医学研究。到 2011 年 7 月,该公司通过研发平台开展了 29 个新药 I 期临床试验和 17 个新药 II 期临床试验。

我国转化医学研究中心已经建立数 10 家,但在药物研发上成效有限,如何应用“0”期临床试验加速在研新药早日进入正式临床评价值得重视。

### 协同创新

降脂药立普妥自 1998 年推向市场以来,一直是辉瑞的主要收入来源。辉瑞不得不寻求外部实验室的支援。有针对性的收购与合作,以获得新药共同开发或许可经营权,成为辉瑞应对专利悬崖的重要策略之一。辉瑞建立了治疗创新中心并形成开放式合作模式,以便及早介入科学领域并把生物治疗方式(抗体、多肽和蛋白质)等所有治疗领域的药物转化到临床应用中。

在 Torcetrapib、Dimebon 等候选药物经历晚期临床试验失败之后,辉瑞不得不寻求外部实验室的支援。有针对性的收购与合作,以获得新药共同开发或许可经营权,成为辉瑞应对专利悬崖的重要策略之一。辉瑞建立了治疗创新中心并形成开放式合作模式,以便及早介入科学领域并把生物治疗方式(抗体、多肽和蛋白质)等所有治疗领域的药物转化到临床应用中。

在欧美医药市场不振之时,新医改带来的市场扩容让中国成为跨国药企眼中的香饽饽。继研发中心向中国转移后,又在生产上不断加码。如诺华、阿斯利康、辉瑞等在中国建立研发中心或

合资企业,无疑是希望利用中国资源“协同”它们完成发展大计。

### 挑战传统研发

近年来,国际创新药物研发发展迅猛,人类基因组计划完成后的后续功能基因组、结构基因组和蛋白质组计划的实施,对创新研发提供了科学依据。但是,如何寻找药物研究的线索,针对疾病的复杂机理寻找药物作用的靶点,仍是当前新药研究面临的挑战。

针对目前药物研发投入大、周期长、成功率低的局面,“早期评价、早期淘汰”成为药物研究的重要策略。今后药物创新应是生命科学和信息科学的结合,提高新靶点发现效率,由基于单一靶标的药物发现向基于网络调控的药物发现转变,并且主张成药性的早期评价。

“多向药理学”与“网络生物学”等新理论、新办法与新技术,可能为疾病网络通路上的低丰度、瞬时、弱亲和力的节点靶标的富集与同步化研究及其功能验证提供思路和途径。

在成药性研究上,重视早期药代动力学性质评价和不良及毒性引起药物评价技术应用也是“早期评价、早期淘汰”的重要策略。目前诺华在研发中遵循的“探索性和验证性开发”的新模式即是表现。

### 药物与诊断监测试剂同步研发

同步研发药物与诊断监测试剂,目的是筛选出适于接受新药治疗的患者,以提高有效率,筛选并排除不适于接受新药治疗的患者,以降低新药的不良反应。靶向治疗药物是针对特定的酶,而同类癌症病人的这类酶有明显个体的、遗传的差异。因此,使用确定这类差异的监测试剂用于病人的筛查,可显著提高临床试验的有效性,缩短临床试验时间,提高研发速度。

事实证明,分子诊断和靶向药物同步研发是一项成功的研发策略,具有科学和应用价值。2011 年美国 FDA 批准上市了两个同步研发的新抗癌药物和生物标志物诊断监测试剂。另外,罗氏开发的新药 Zelborin 和 BRAF 基因 V600E 突变检测试剂用于晚期黑色素瘤获得批准;辉瑞开发的新药 Xalkori 和诊断监测试剂用于治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的病人取得成功。

但是,同步研发模式仍面临许多挑战,一是这类特定药物的有效性和安全性受诊断监测试剂结果可靠性的限制;二是药物和试剂开发的评价和审评程序不尽完善;三是治疗病人选择和诊断监测试剂的兼容性受多种技术因素影响。

### 转变研发模式

许多大公司以往的组织结构高度僵化和集中,管理队伍庞大、效率低下。以葛兰素史克为例,2008 年该公司开始提出研发中心的重组,建立挖掘团队潜力的研发模式,由高级研发人员组成的新研发团队获得与外部力量组合的机会和进行商业运作的权力。2011 年,实行团队重组,增设 4 个团队,关闭 3 个团队。

该公司认为,通过此模式的组合,未来可能促使 30 多种新药进入后期开发。重视外部研发力量,做到内外力量的组合关系实际是研发模式的革命。

## 2013 年生物医药产业展望

2012 年全球生物医药发展势头回升,变革正在加速,个性化医疗、数字医疗技术正在改变医生治病、管理和预防疾病的方式。但全球面临医疗保险支出等经济问题,这种价值取向的医疗服务转型将是生物医药产业的一大挑战。新的一年尽管有不确定性,但预期生物医药行业将会有稳健成长和良好表现。

### 政策要相结合国情

受各国政府预算限制,医疗健康成本控制意识不断增加,为医疗服务于患者的思路 and 手段带来变革。为此,医疗服务和保险商更注重临床治疗的服务效果,治疗与服务的收费模式也会明显增多。

如何把握医药产业是“民生产业”的特殊尺度,政府在将医药产业作为“支柱产业”制定规划政策时需要结合国情。

解决“看病难”、“看病贵”的基本民生问题,要注意医药流通环节的改善,理顺药品价格,挤干流通价格的过大“水分”。(本人曾考察过大型医药批发市场,发现药品的建议药品零售价或医院销售价是出厂价的 10-20 倍,甚至更高。仅

含生理盐水的“大输液”的出厂价还不如一瓶饮用水。)

这种现象还严重影响医药产业的积极性。减少流通层次,限制层层加价和不合理加价,是挤干流通价格“水分”的办法,也是利国利民“民生产业”的需要。我估算如果建议药品零售价或医院销售价是出厂价的 5 倍,使政府、医保和患者三方面所负担的医药费用会减低一半。我认为不能“烟草专卖局”式的专卖,而应是“盐业局”式的专卖,可能会减少医药流通环节和限制多层次加价。

政府投入的基础研究和企业的资金支持力度随各国情况有所差异。如美国国立卫生研究院经费削减基本定局,这迫使以往靠政府支持的学术研究机构寻找替代的资助来源。由于经费紧张,美国要保持生物科技的领先地位难免受到影响。

### 建立以企业为主体的生物医药创新体系

随着中国人口老龄化的加剧,与老年病有关的药物需求继续扩大,特别是老年痴呆病、心血管病、糖尿病、癌症等诊断、预防和治疗药物,因此,创新及仿制药的研发都是不可动摇的方向。但现今创新医药不能进入医保,不是鼓励和支持企业创新的决策,如何处理有待政策考虑。

2012 年出现的协同创新研发中心对生物医药企业来说是其发展机遇,以高校科研院所为基础的协同创新中心,必须摆正自己的位置,才能为社会提供服务,为企业产业服务作贡献。在“官—产—学—研—医”的创新医药转化研究链中,转化医学研究中心的作用,找到项目的切入点和临床评价的临床终点至关重要。

中国新药研发迎来了黄金时代,药品监督管理局逐渐与国际接轨,许多医药巨头在中国加大新药研发投入,利用我国临床与患者资源开展新药临床研究。此外,跨国药企加快在中国收购企业。

这一投资重点的变化极具市场挤占和刺激民族医药发展的双重性。思路和策略的改变给国内企业带来机会和压力。企业应注重人才积聚、技术和管理创新及国际合作模式的双赢性,认真思考如何实施从低端原料药研发出口的的低效率走向创新制剂出口的转型之路,练好“内功”才能在世界医药产业中占据一席之地。

## 展望台

日前,中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会发布了一份题为《在中国打造世界领先的创新型生物技术药物产业》的研究报告,指出了我国生物药比重止步不前的尴尬。近年来,全球医药市场的发展重心正在逐步从小分子化学药转向生物技术药,后者在全球医药市场的比重从 2006 年的 13% 攀升至 2010 年的 17%。然而,中国近 5 年来生物技术药的市场比重则一直停留在 5% 左右,发展亟待提速。

在我国,患者使用生物药的比率很低。以风湿性关节炎为例,我国城市地区适用于缓解疾病的抗风湿药物的患者中,只有约 1%-2% 的患者接受了该类生物药的治疗。与之形成鲜明对比的是,德国的这一比例为 8%,英国为 10%,而西班牙则达到 17%。

上述数据使我们不得不冷静反思这背后的供需瓶颈。

产业的发展需要有利的政策环境。以日本为鉴,虽然该国在生命科学方面具有坚实的科研基础和庞大的市场需求,但由于缺乏推动生物技术基础研究成果商业化的扶持政策,导致其生物技术产业发展落后于欧美。我国虽然陆续推出了一系列生物医药支持政策,但也有不少业内人士指出,这些政策浮于表面,缺乏配套的落实举措。

值得注意的是,相比国家的政策支持,企业也许更需要良性的市场环境,其中最关键的便是对知识产权的严格保护。如果没有知识产权的有效保护,便难以促使企业生产出高质量的生物药。

在上一轮医药发展历程中,由于缺乏强有力的知识产权保护,我国小分子化学制药产业在研发投入尤其是创新性研发投入方面相对匮乏。另外,由于该产业发展之初的质量标准门槛较低,导致化学仿制药产能过剩,使得众多企业纷纷展开价格战,其中一些企业不惜牺牲质量降低成本以求胜出。

目前,大量资本正在寻找高利润的投资领域,却对生物医药这一高回报行业持观望态度,因为伴随这一行业的还有高风险。知识产权保护是资本选择高风险行业的必备基础,否则没人愿意花钱为他人作嫁衣。生物医药发达国家无不受惠于此。

同时,产业发展提速还有赖于市场需求的扩大。目前生物药的高昂价格拒绝了很多有需求的患者。在很多情况下,生物药是患者的救命药,特别是在肿瘤领域、糖尿病领域。而我国现行的医保体系,对于生物技术药物并未打开大门。医保政策的不支持,导致患者用药需求被抑制。

受制于研发等因素,生物技术药物的售价难以降低,如何能够让生物技术药物发挥更大的作用,业内人士建议医保目录可以适当放宽,成立一个创新目录,通过一些有效的共同付费制度让创新生物药得到支付。

不管是通过医疗保险,还是其他筹资方式,最终目的都是让病人用到有效的生物药,这也是生物制药产业发展的关键。

反思生物药使用率停留背后的供需瓶颈

■郭康