

医药创新的樊篱与期冀

■本报记者 张思玮

1.75万亿元!
这是相关研究机构预测今年我国医药产业将达到的市场规模。由此看来,新冠疫情似乎并没有影响其良好的增长势头。

但近日,在人民政协报·人民政协网主办的“提升创新药物可及性·助力健康中国建设”座谈会上,与会专家指出,相比于欧、美、日等国家和地区,我国医药创新存在诸多瓶颈,如原始创新能力落后、基础研究薄弱、临床研究水平参差不齐、支付采购的价格政策创新激励性差、专利衔接和专利保护制度不健全等。

那么,未来我国医药产业该如何发展呢?

推动创新药关键在医保政策

如何让中国患者有创新药可用?中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心执行副主任邵蓉强调,需要“两条腿”走路,一方面要加强本土创新,另一方面要吸引创新药在中国全球首发。

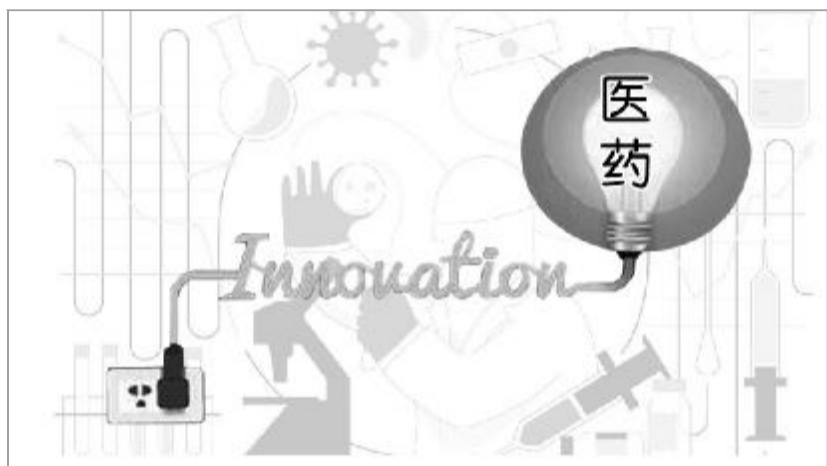
邵蓉认为,寄希望于创新药物都进入基本医疗保险目录是不现实的,医保部门也勉为其难。但不可否认,在保障参保者基本医疗权益、适应临床用药实际需求、实现医保基金的安全可持续运行的同时,能否激励和促进医药产业发展和医药创新是医保政策科学性和合理性之所在。

比如,在医保目录谈判时,是否应当为创新药物设定有一定市场回报的缓冲期。

“要推动创新药发展,关键在于医保政策。”谈到如何进一步提升创新药物可及性,更好建设健康中国时,北京市医疗保障局局长于鲁明建议,大力培育创新企业,打造北京医药品牌;完善支持政策,持续引导医药产业创新发展;坚持走高质量发展之路,构建以国内大循环为主体的创新药发展格局;对标国家政策,及时将更多创新药纳入医保报销。

北京大学医学部主任助理吴明教授也表示,目前的政策环境有利于医药创新,主要表现为:一是国家显著压低了药品耗材采购价,可以将腾出的医保资金空间,拿出一定比例,纳入那些临床价值非常高、需求量非常大的创新药物;二是仿制药进入薄利时代,如果企业追求较高利润,就必须开展医药创新。

白求恩国际和平医院原院长侯艳宁建议,建立国产创新药价值评价机



“医药产业风险大、周期长,一定不要急于求成,要抓紧现在的有利时机,看得准一点,步子稳一点。
创新药物不可能靠国外无偿给我们,也不可能高价去买人家的专利为十几亿人的用药服务。”

制,进行精细化评价和分类。比如,从最小成本、成本效益、成本效果、程度效用四个方面评价创新药的医保准入。

“未来,我国的药占比还要降低,也意味着药品费用增长速度可能会比较有限。”中国人民大学公共管理学院教授李珍建议,加强对我国卫生总费用的顶层设计,盘活医保资金存量,提高医保资金利用率。另外,她还建议加强商业保险监管,提高赔付率,发展相互保险,扩大医保增量,有效支持医药创新。

药物创新需要顶层设计

“目前,我国进入临床研究的创新药物多为国外已知靶点和先导化合物的跟踪性创新药物,且同质化重复研发导致‘多、小、散’现象。”河南省肿瘤医院副院长花亚伟说。

“但光靠政府投资搞创新是行不通的,如何让社会资本投入创新是亟待解决的问题。”中国医药创新促进会执行会长宋瑞霖提出,医药创新需要产学研结合,以企业为主体,以临床为价值导向,建立多方共付的机制;在商保方面要有所突破,基于社会保险的权责划分,通过商保、企业的让利和医保的支

付,多方促进医药创新发展。此外,还应建立医保互认机制,鼓励各地因地制宜、发挥特色,支持医药创新。

首都医科大学肺癌诊疗中心主任支修益也指出,目前我国缺乏肿瘤领域药物创新的顶层设计,无论国外企业挺进中国市场,还是我们自己加大投入,都没有一个总的计划。

为此,支修益建议,加强新药研发的顶层设计,对创新药物的准入、上市前的政策支撑、上市后的市场管理各环节进行全过程管理,并且加强资源整合,促进行业良性发展。

战略支援部队医学中心主任顾建文也建议,加强资源整合和整体规划,提高对创新药物投资的精准性,注重投入产出比;尽快完善医药创新的配套政策,鼓励临床医生加入医药创新队伍。

生态环境影响医药创新

“目前,国内政策环境快速变化,给市场带来很大不确定性,企业研发管线布局则很难迅速调整,由此造成了无效开发和投入浪费。”上海君实生物医药科技股份有限公司总经理李宁直言自己的困惑。

李宁呼吁,药品审评审批政策在目前改革思路基础上,更应基于临床用药需求和药品市场结构,建立审评审批与用药需求相匹配的机制。在进一步加速临床急需的创新药品准入的同时,也应适度控制市场饱和和度较高的产品,避免资本浪费和产能过剩。在药品审评上市后,应以价值评价为基础,加快进入医保报销,惠及患者。在医保目录评审中,应合理设定产品支付标准,充分考虑对创新可持续发展的保护,以及国内自主创新参与国外医药市场竞争受到的价格影响。

国家药典委员会顾问委员李大魁认为,“创新药这个产业,对于人才、设备、资金等的要求很高,风险大、周期长,一定不要急于求成,要抓紧现在的有利时机,看得准一点,步子稳一点。”

推进医药创新确实不可能一蹴而就,需要时间和耐心,北京大学原常务副校长柯杨表示,应大力发展基础性研究,改革评价体系,从宏观上进行研究分类,把基础性研究和短链条研究分开,给基础性研究留足时间;同时做到长短结合,“两条腿”走路。

“创新药物首先要解决的是有与没有的问题,因为创新药物不可能靠国外无偿给我们,也不可能高价去买人家的专利为十几亿人的用药服务。”全国政协副秘书长曲凤宏直言。

加强对创新药物知识产权保护

全国政协教科文体委员会委员罗永章则从保护关键核心技术方面提出,应加快立法,并进一步完善涉及及关键核心技术保护的药品注册及管理法律法规,加大对泄露关键核心技术行为的惩罚力度,以法律形式明确其须承担重大刑事责任。在行业政策法规中对关键核心技术资料的提交、保存、审阅和调用等环节,从人员、流程、权限等不同角度单独做出特别规定。强化国家专业保密机构的指导作用,提高研发主体和国家职能部门的保密意识。

谈到数字经济如何与医药创新产业相结合时,中国食品药品检定研究院研究员岳秉飞认为,应加强数字化系统工程,制定创新医药产业的生产、注册、检验等相关数字化路径;建立医药创新产业数字化标准,关注知识产权保护等相关问题;利用区块链技术进行全产业链溯源和监管;打破信息孤岛局面,共享医药创新产业相关临床数据,以提升医药产业创新能力。

新知

肠道是人体最大的微生态系统,其微生物种类超过1000种,数量占人体总微生物量的78%,高达10¹⁴。有趣的是,肠道黏膜集结了人体约60%~70%的免疫细胞,成为维护人体健康的天然屏障,可谓是人体“最大”的免疫器官。

流行病学研究显示,肠道慢性炎症会增加结直肠癌的发病率。炎症性肠病,尤其是溃疡性结肠炎,已被认为是结直肠癌的易感因素之一。近年来,学者们关注到异常的肠道微生态是引起结直肠癌发生的重要因素之一,但具体原因有待阐明。

日前,浙江省肿瘤微环境与免疫治疗重点实验室教授邱福铭团队与黄建团队合作,在《胃肠病学》杂志发表论文揭示了菌群-免疫互作在肠炎相关肿瘤发生中的重要作用。

单核细胞样巨噬细胞的发现与干预

2015年,在黄建的带领下,研发团队发现多核型髓源抑制性细胞在人体大肠癌炎症微环境中具有重要免疫抑制作用,相关研究成果发表于《免疫》杂志。而在肿瘤微环境中,除多核型髓源抑制性细胞外,巨噬细胞也发挥了重要功能。

近年来,多项靶向肿瘤相关巨噬细胞的治疗策略已进入临床前、临床I期试验,然而疗效有限。学者发现,肿瘤浸润巨噬细胞功能变化由不同亚群决定,因此巨噬细胞异质性成为限制靶向巨噬细胞临床转化的重要因素。

为刻画肠炎相关肿瘤发生中巨噬细胞的动态演变过程,研究人员构建出小鼠肠炎相关肿瘤模型,发现单核细胞样巨噬细胞特异性富集在肠炎相关肿瘤发生的早期阶段。单核细胞样巨噬细胞作为巨噬细胞的一个亚群,具有强分泌炎症性因子的作用,其数量改变对整体巨噬细胞的性质与功能影响深远。

研究发现,如果在肿瘤未形成阶段降低单核细胞样巨噬细胞向肠道的积累,能显著降低肿瘤负荷,这就提示单核细胞样巨噬细胞可能是潜在的治疗靶点。

“通过对肿瘤形成前不同阶段巨噬细胞亚群探索,可以鉴定出特异性巨噬细胞亚群,进而通过干预该细胞影响肿瘤形成。”黄建介绍,该研究能让我们更好地了解肿瘤形成机制,为靶向异质性巨噬细胞亚群的肿瘤治疗提供了可能性,为今后临床转化指引了新思路和新策略。

追根溯“元” 脂多糖水平起关键作用

为何单核细胞样巨噬细胞会富集于肠炎相关肿瘤发生的早期阶段,究竟是什么在发号施令?

人体微生物群作为肠道内的“主人公”,受到广泛关注。尽管先前多项研究对肠道微生物群与癌症之间的关系进行了广泛探索,但人们对肠道细菌如何协同免疫细胞影响肠炎相关肿瘤形成仍知之甚少。

医讯

首儿所互联网诊疗可医保报销

本报讯 近日,首都儿科研究所附属儿童医院(以下简称首儿所)通过“互联网+”医保资质审核,成为北京市首家医保服务实时结算、药品、检查检验线下医保结算的儿科医院。此外,这次互联网诊疗系统升级,还开通了检验检查申请单、住院证开具和线上预约线下号源等功能。

截止到10月23日,首儿所通过“京医通”平台完成互联网诊疗的患者人数为4022人,9月份就诊量环比增长59.1%,外地患者占比73.1%,本地患者占比26.9%,其中,皮肤科、消化内

微光医疗与美国波士顿科学签署战略合作

本报讯 11月6日,深圳市中科微光医疗器械技术有限公司(以下简称微光医疗)与美国波士顿科学公司签署了战略合作协议,双方将采取“技术创新+资源互补”的合作模式,进一步完善PCI(经皮冠状动脉手术)精准医疗影像产品体系,赋能本土医疗创新成果转化及产业化升级转型。

中国科学院院士葛均波十分看好此次合作。他希望双方能够利用各自优势,加快落实影像医学指导下的“精准PCI”理念,为患者治愈需求带来更加完善的解决方案。微光医疗成立于2012年,孵化自中

有意思的是,当研究人员使用抗生素耗尽肠道细菌时,肠道单核细胞样巨噬细胞数量明显减少,肠道肿瘤的发生也显著下降。进一步分析原因,团队发现竟然是负责招募单核细胞样巨噬细胞的趋化因子CCL2的水平下降了。

“我们试图探索,为什么用抗生素治疗的小鼠肠道中产生的CCL2更少?”邱福铭说,“当发现脂多糖可以调控肠上皮的CCL2表达时,我们意识到这会是非常关键的切入点。”通过进一步实验,研究人员发现抗生素的使用降低了脂多糖水平,而如果提高脂多糖水平,则可以改变肠道中单核细胞样巨噬细胞的数量,进而影响炎症与成瘤。

既往研究显示,肠癌组织中脂多糖水平显著上升,且多种脂多糖相关信号通路存在异常激活。研究人员对其进行拓展研究,发现脂多糖不仅能够调控单核细胞样巨噬细胞数量,还能进一步促进其活化并分泌相关细胞因子,导致肠道积累白介素17辅助性T细胞。此前,白介素17辅助性T细胞已被报道对肿瘤发生发展起到至关重要作用。

发现肿瘤内 交互网络的核心

研究人员表示,以上这些机制不仅在小鼠中存在,在人类中可能也是成立的。

相比于健康人群,溃疡性结肠炎、结直肠癌患者肠道中脂多糖细菌增多;结合健康受试者、溃疡性结肠炎和肠炎相关结直肠肿瘤患者的转录组数据,研究人员进一步发现,免疫细胞与细菌产物的相互作用,构成了肿瘤内交互网络的核心。

从早期的动物模型,到发现一类影响成瘤的巨噬细胞亚群,再从其过度募集推导出一条全新的菌群调控环路,研发团队最终解析出一个完整的菌群-免疫互作促进肠炎相关肿瘤发生的机制。

“许多研究表明肠道细菌与肿瘤发生发展具有关联,但这项研究不仅确定了一种相关性,更重要的是阐述了细菌如何通过作用于肠道免疫应答从而调控肿瘤发生的机制。”邱福铭表示,此项研究为阐明肠炎相关肿瘤中菌群-免疫互作的潜在机制奠定了科学基础,并为开发基于联合靶向微生态与微环境的免疫治疗提供了思路。

相关论文信息: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320777>

医者

郝纯毅:腹膜后肿瘤首次治疗方案至关重要

■路忆南

“首次手术切除原发性腹膜后软组织肿瘤(以下简称腹膜后肿瘤),几乎是此类病人获得潜在治愈的唯一机会,也是唯一可能通过外科方式改变的重要预后因素。”近日,在第三届华夏肿瘤高峰论坛上,中国医疗保健国际交流促进会软组织肿瘤专家委员会主任委员郝纯毅教授在接受采访时表示,随着外科技术和设备的发展,影像技术的不断更新,放疗、分子靶向乃至免疫治疗等非手术治疗手段的进步,业内的软组织肿瘤治疗模式也在不断优化。

术前活检仍存争议

腹膜后肿瘤是指位于横膈以下和盆腔以上、脏层腹膜以后潜在间隙的肿瘤(除腹腔后器官的肿瘤)。该肿瘤病理类型约70种,良性、交界性及恶性类型繁多复杂,其中恶性腹膜后肉瘤(RPS)约占80%。

根据美国纪念斯隆·凯特琳癌症中心的统计资料,我国腹膜后肉瘤新发病例在每年9000~10000例。近年发病率明显上升,并呈年轻化趋势。

“该类肿瘤位置深在、发病隐匿,常常在肿瘤巨大、侵犯或挤压周围脏器发生合并症时才被发现,对恶性肿瘤手术难以完全根治性切除,手术后复发率高,大多数对放疗、化疗不敏感,成为当前肿瘤学领域全球共同面对的挑战。”郝纯毅说,因腹膜后肿瘤组织学类型和生物学行为方面异质性,加之解剖结构的特殊性和多见巨大瘤体,给相关治疗决策的制定和实施提出了更高要求。

目前,临床上主要通过影像学、

病理学手段对腹膜后肿瘤进行诊断。需要强调的是,因腹膜后肉瘤多具有很强的组织病理学异质性,活体组织检查结果通常难以反映肿瘤整体的准确类型和分级。

“不过,结合临床及影像学资料,超过80%的病例都可获得准确的诊断,穿刺活体组织检查仅使此诊断率增加约10%。”郝纯毅表示,虽然病理学检查是腹膜后肿瘤诊断的金标准,也是获得较准确组织病理学分级以及其他肿瘤生物学行为评价指标的最佳方式,但是否所有腹膜后肿瘤均需进行治疗前活体组织检查,目前尚有很大争议。

扩大范围的手术成主流

因瘤体巨大、毗邻结构复杂、常须经过术中探查才能确定手术方案,并多要求扩大联合器官切除等原因,开放式手术是业内专家首推腹膜后肿瘤治疗方案。而腹腔镜等微创手术切除仅适合诊断明确且体积较小的良性肿瘤。

更值得引起重视的是,越来越多的证据表明,医疗机构经治此类病人的数量、诊治模式乃至实施手术的医生是影响手术安全性和预后的的重要因素。

“所以,我们推荐腹膜后肿瘤的病人到理念先进、经验丰富、团队健全、多学科综合治疗协作组(MDT)模式成熟的医疗机构接受诊治。”郝纯毅说,现有的证据表明,扩大范围的手术,包括肿瘤及其周围可能受侵器官(即使探查未发现明显受侵)、血管及其他组织结构的联合切除,已取得降低局部复发、改善生存的明显效果。



首次手术切除,几乎是腹膜后肿瘤病人获得潜在治愈的唯一机会。

郝纯毅所在北大肿瘤医院软组织及腹膜后肿瘤中心进行的这种扩大范围手术,已占腹膜后肿瘤手术的50%以上。

当然,所有可切除腹膜后肉瘤的首次手术,均须在保障安全的前提下采取扩大范围的手术方式进行整块切除。而如果因部位特殊而无法扩大手术范围,可辅术中或术后放射治疗。

如果在手术中发现与术前诊断不符,郝纯毅不建议切取活体组织检查或部分切除,应停止手术,并转诊至有丰富诊治经验的医生或医疗机构。

采访中,郝纯毅告诉记者,腹膜后肉瘤自身生物学行为的特殊性及其所处部位解剖结构的复杂性,使此类肿瘤在首次手术后5年内局部复发率接近50%。“目前,多数学者支持对局部复发性肿瘤的治疗原则上与原发肿瘤相同。但与首次手术相比,对再次甚至多

次手术可切除性的评价、手术时机的把握、是否联合器官切除的判断以及综合治疗及MDT等都有更高的要求。手术的复杂性、难度、风险也会大大增加,而且术后再次复发率也远高于首次手术。”

“当前,腹膜后肿瘤的基础研究与转化研究、治疗手段与模式还在不断推进与完善。未来,期望国内多中心进行联合攻关,通过一些大数据统计,摸索出治疗腹膜后肿瘤的一条科学路径。”郝纯毅表示,随着肿瘤治疗学的进展,化疗和/或靶向联合免疫治疗在一些肉瘤当中已经取得较好的疗效,大大改善了一些腹膜后肉瘤病人的治疗效果。因此在很多大的肿瘤中心,术前新辅助以及术后辅助性应用靶向免疫治疗,已经成为这个领域临床研究及试验性治疗的一个热点和趋势。

肠炎为何引起大肠癌

■本报记者 崔雪芹

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）

（沈春蕾）