

## 关于批准新冠疫苗上市的讨论：制药业的警告vs美国政府的推动

(来源: Jerry Avorn, M.D. 和 Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H 在《新英格兰医学期刊》发表的文章)

2020年9月8日,九家制药公司的领导者走出了前所未有的的一步,他们声称在直到获得足够的试验数据之前,不会递交其COVID-19疫苗的审批申请。该公告体现了制药公司在非正常监管下的异常角色反转。数十年来,制药公司一直在批评FDA的审批速度太慢,支持产品批准的证据要求得太多。但在公众担心越来越多,联邦政府认为尽管证据不足,仍可能推动新冠疫苗上市的时候,他们的角色发生了逆转。签署承诺的行业领导者意识到,在一个已经对疫苗和制药公司都抱有怀疑的国家中匆忙批准疫苗,若产生意料之外的后果可能会严重损害其信誉,同时也严重影响民众对疫苗的信心,更不用说对新冠疫苗和其他疫苗销售的影响了。(辉瑞的13价肺炎球菌结合疫苗Prevnar是其全球最大的创收产品之一)。以数据为依据的谨慎决策与为了多几个月的销售而在10月仓促获批相比,前者好得多。这些制药公司的公告发生在一些危险的非常错误的监管审批事件期间,包括FDA授予羟氯喹和血浆疗法紧急使用资格(EUA)用于治疗新冠。

制药公司的承诺规定,任何向FDA申请疫苗批准或EUA申请都需要有充足的证据,通过III期临床研究证明其安全性和有效性,而且该研究的设计必须满足专家监管机构如FDA的要求。FDA在6月的时候发布了一个关于疫苗获批的指南,疫苗与安慰剂相比,必须减少新冠感染或感染严重程度50%甚至以上,这是一个相对较高的门槛。就临床试验的成功而言,目前患病人次和疾病发生率让人感到任务的艰巨,由于在许多进行试验的地方疾病发生率保持平稳或下降,很有可能在10月下旬的时候,没有任何临床试验有足够的临床事件来证明疫苗的有效性,因为有效性的测量缺乏统计学的显著性差异。但FDA这个指导文件允许通过EUA授权或加速获批来批准疫苗上市,前提是疫苗的有效性通过替代性分析方法得到证明,该方法需合理地证明疫苗“有可能”保护人类免受SARS-CoV-2的感染。

近年来,在制药行业、国会和一些患者组织的共同压力下,即使试验尚未充分证明(药品)在患者的感觉、功能或生存上带来临床益处,FDA也越来越接受以实验室测试结果或影像学检测结果的改变为批准基础。因此,根据制药公司的承诺,他们仍然可以得到疫苗的批准,而不必遵循其科研人员或咨询委员会的建议。

EUA授权的标准就更宽松了,只要在公共卫生突发事件中,FDA局长认为某一产品的“已知和潜在利益超过其已知和潜在风险”就可以了。羟氯喹和血浆疗法就是通过这一标准获得EUA授权的。但如果以抗体效价作为提前获批的证据,其临床意义就能很难评估了,毕竟医学界对这种感染的认识也只有数月。抗体水平达到多少才有效地预测疫苗能赋予人

(第2页继续)

## 简讯...

强生公司已经启动其候选COVID-19疫苗的III期临床试验,该公司相信其单剂量制剂可比双剂量更快地完成III期临床的关键试验。该试验于9月23日启动,7月底发表在《自然》杂志上的动物试验已经显示出有前景的安全性和有效性数据。I/II期临床数据将很快公布。

医疗保健分销联盟(HDA)宣布选举美源伯根执行副总裁兼集团总裁Dr. Robert Mauch为HDA董事会主席,接替前任主席Greg Drew, Greg Drew是Value Drug的总裁。路易斯安那州药品批发公司总裁兼CEO Chad Gielen将担任副主席。

根据日本药品批发商协会(JPWA)对71家成员公司的初步调查显示,2019财年的销售额同比增长2.54%。毛利率下降0.02点至6.87%。毛利率在上一年也略有下降。

德国默克宣布Belén Garijo将接任CEO Stefan Oschmann的职务。除了担任CEO一职,她还将成为执行董事会的新主席。她将于2021年5月1日就任新职位,将成为继葛兰素史克的Emma Walmsley之后第二位执掌前20强大型制药公司的女性CEO。

(第2页继续)

## COVID-19的过去与现在...自COVID-19疫情开始以来我们经历了什么

(来源: IFPW 员工Christina Tucker 撰写的文章)

2020年已经经历了这么多,有时候很难记得大约9个月前COVID-19疫情刚开始时的世界是什么样子的。前四个月迎来了令人难以想象的恐惧,此病毒首先在中国武汉出现,然后迅速蔓延至欧洲和美国。旅行建议变成了旅行禁令。一线医护人员在努力治疗患者时,由于严重缺乏必要的设备,如呼吸机和个人防护设备,他们面临重重的困难。医院挤满了患者,同时全球经济停摆的消息充占据着各大新闻头条,并伴随着惊人的全球新冠死亡人数。

时间快进到今天,虽然COVID-19依然困扰全球民众,但其处理和治理方式已经改变。对比英国首相Boris Johnson和美国总统Donald Trump两位世界著名领导人的治疗和康复,也许是“过去”和“现在”之间差异的最佳表现方式。

55岁的首相Johnson于2020年3月27日前后检测出COVID-19呈阳性,并在唐宁街11号的住所自我隔离,由于症状较轻,因此没有立即引起关注。Johnson的超重及年龄超过50岁,使他面临更高的恶化风险,在4月2日的新闻发布会上,他的预后开始发生巨大变化。随后,他因持续发烧和严重的呼吸问题被送进了St. Thomas医院,这种情况在COVID-19重症患者中越来越普遍。

(第2页继续)

## 关于批准新冠疫苗上市的讨论...

免疫力？哪种抗体？抗体的持续时间需多久？达到与康复患者相似的抗体水平可能不足以令人信服，因为我们仍在了解这种天然免疫力在多大程度上保护人免受感染以及能持续多久。将未经验证的替代性分析方法与临床效益联系起来极具挑战性，更不用说对临床经验有限的新兴疾病。除有效性外，若疫苗能增加抗体水平或降低新冠病情的严重性，该疫苗能降低接种患者的传染性吗？不一定。这是评估疫苗对公共卫生影响时要考虑的重要问题。

根据加速批准法规，基于未经验证的替代性分析方法的获批产品一旦常规使用，必须进行临床验证性试验。但在过去，一些公司设计的后续研究没有提供FDA所需的数据或未能及时完成临床。疫苗广泛普及后将更难招募患者参加安慰剂对照试验，这进一步加大了挑战。而且在此类加速批准或EUA授权后，没有明确的政策来重新评估此类决策并在必要时进行修订。

一般按阶段进行临床试验以证明疗效，但这种方式评估不良事件的能力有限。因此，完成阶段试验的承诺本身并不能充分定义疫苗的安全性。从阶段试验获取不良事件的信息将取决于招募了哪种患者，试验持续多长时间以及如何确定不良事件。关于风险的最明确答案只有在成千上万的人广泛使用后，通过系统性的获批后监视系统对副作用进行检测和量化。

美国公众已经对COVID疫苗开发过程持怀疑态度。无论十月份发生什么情况，这种信誉问题都将不可避免地减少疫苗的接种。幸运的是，民意调查受访者还表示，他们对FDA只会认可安全有效的疫苗持有信心，这表明美国公众对FDA科学家和非政治任命者的广泛支持。

## COVID-19...

患者被COVID-19感染后有不同的表现形式。许多感染该病毒的人几乎不会有反应或者完全是无症状。而另一些则出现病危和短时间内面临死亡的情况。那些中度症状的患者可能会经历胸痛、头痛、发冷痉挛和极度疲劳等症状。临床专家认为最危险的阶段是患病的第二周。之后，患者通常开始康复。但是随着病毒攻击肺部，有些患者出现突然崩溃的状况。Johnson的情况就是如此，他被转移到重症监护病房接受重症治疗(方案很少)，包括吸氧。然而他没有上呼吸机也没有进行CPAP通气治疗(一种侵入性较小的氧气治疗)。八天后，Johnson首相病情逐渐改善，出院后继续在家疗养。

快进到2020年10月2日，美国总统Donald Trump的COVID-19检测呈阳性。最初他还在白宫的私人住宅内隔离，但在血氧含量下降后，他被转移到Walter Reed国家军事医学中心进行更严格的观察。令人惊讶的是，三天后，他从Walter Reed出院，回到白宫在医生的监护下他接受最后一次输液。74岁且有超重问题的Trump是如何在这么短的时间内表现出显著改善的？显然，COVID-19治疗方法的变化和新治疗药物的增加使一切有所不同。

Trump总统的治疗从10月3日晚的补充氧气开始。随后在入院时，他还接受了最新药物的治疗。优先考虑的是吉利德的抗病毒药物瑞德西韦(Remdesivir)，该药品的疗程有5天和10天两种，通过静脉注射。除了瑞德西韦以外，他还接受了再生元的RGN-COV2鸡尾酒双抗体疗法，这两种抗体的结合物针对导致COVID-19的SARS-CoV-2病毒的关键蛋白。这些抗体与棘突蛋白表面上的一个区域结合，该区域能让病毒附着人类细胞上的受体，该受体名为血管紧张素转换酶2(ACE2)。目标区域被称为受体结合域。这两种抗体中，一种来自从SARS-CoV-2感染中恢复过来的患者，通过从人的血液中收集产生抗体的B细胞，然后分离并复制免疫蛋白的基因获得该抗体。另一种抗体来自小鼠，该小鼠经过基因工程改造以具有人类免疫系统，对这种小鼠注入了棘突蛋白使其产生抗体。这些抗体一旦附着在病毒蛋白上，就会抑制病毒蛋白进入人体细胞。这种新鸡尾酒疗法已被证明可以大大减少体内病毒载量。

Trump总统还服用了地塞米松，这是一种常见的类固醇，已被证明对新冠重症患者有帮助，但医生警告说，不应在新冠早期使用。Trump的血氧含量曾一度下降到93%，这促使医生对他启用类固醇疗法，他的医生团队得出的结论是“在治疗早期的潜在益处”胜过了任何弊端。到10月5日晚，Trump总统出院并返回白宫。当然Trump的医疗团队可以使用的疗法使一切都不同了。Johnson首相在大流行初期并没有这些选择，因此他的诊断、治疗和康复期有很大的不同。

仅仅六个月内，这些创新疗法的面世彻底改变了医生治疗COVID患者的方式，并取得了巨大的成功。虽然病毒发病率显著增加，并在世界各地出现“第二波”的趋势，但由于这些新开发的治疗方法，新冠死亡率得以保持稳定或下降。希望这足以避免之前的不良结果，直到2021-22年的某个时候市场上有一个广泛可用的疫苗。