



抗击肺炎,直面行业

危重 NCP 诊疗指南再修订 划定恢复期血浆应用路径

药不能停,疫情后 基础用药或爆增

本报记者 齐欣

本报记者 胡睿 发自北京

在目前缺乏疫苗和特效药物的情况下,采用“恢复期血浆”治疗新型冠状病毒感染的肺炎(NCP),似乎成为当下最有效的方法。

2月17日,国家卫生健康委医政医管局监察专员郭燕红在“国务院联防联控机制的新闻发布会”上再次表明,恢复期血浆治疗是对重症、危重症非常有效的重要手段。诊疗方案第五版已经将这一治疗方法纳入其中,即将修订形成的第六版方案还将细化相关内容。

但采访中,记者了解到,由于恢复期血浆需要依靠痊愈患者天然免疫功能产生抗体,供需关系之间的差额依然是目前面临的最大挑战,也正是因为符合献浆条件的人群体量过小,导致恢复期血浆弥足珍贵,目前仅能用于1万余名危重症患者的救治。

可喜的是,作为“用新冠康复者血浆治疗危重病人”应急项目承接单位,中国生物董事长杨晓明在接受《医药经济报》记者采访时表示:“目前,中国生物已经启动了新冠肺炎恢复期血浆采集点设置工作。截至2月18日,中国生物一共在全国开设了4个采集点,分别是武汉2个,成都1个,山东1个。”

另外,为了规范恢复期血浆临床应用,2月16日,国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第二版)》(以下简称“新版重症方案”)也进一步明确,将含有新型冠状病毒抗体的人恢复期血浆用于早期新冠肺炎患者,可以作为特异性治疗的一种选择。如应用恢复期血浆,应检测血浆中保护性抗体滴度水平。



四川成都市新冠肺炎康复血浆捐献点第一位献浆者(左一)。

中生启动应急专项

康复者恢复期血浆治疗,其实就是利用康复者血浆中一定滴度的病毒特异性抗体,来降低患者体内病毒含量,从而达到治疗预期。

据科技部生物中心副主任孙燕荣介绍:“恢复期血浆治疗是一项古老而又创新的急救措施之一,在近十年的突发性传染病战役中发挥了重要的作用。特别是在新型传染病爆发流行时,采用恢复期血浆做经验性治疗常常被认为是唯一寄予希望的选择。”

2003年在与SARS的抗争中,我国经过无数学者的潜心研究和临床实践,已总结出一套运用恢复期血浆作为辅助治疗SARS的临床治疗经验,获得一定成功。此后,在MERS、甲型流感、埃博拉病毒感染等疫情中,同样有国内外研究者运用恢复期血浆疗法在

疾病救治中取得一定成果。

此技术已经非常成熟,为何新冠肺炎已经发生1月有余,有关部门才启动恢复期血浆治疗?孙燕荣坦言:“科研攻关组在1月22日紧急设立的第一批科研应急项目中,就将恢复期血浆的制备工作纳入到立项支持,由中国生物承担科技应急专项之后,紧急在武汉启动部署。”

2月1日,采集到第一份恢复期患者血浆。2月9日,第一位重症患者在武汉江夏区第一人民医院接受治疗,在接下来的一周中,又有10位患者陆续接受治疗。截至2月13日,所有治疗的危重病人未发生任何不良反应,血氧饱和度、C反应蛋白、淋巴细胞等重要检测指标全面向好。

“下一步科研攻关组还会对恢复期血浆治疗手段进行预期疗效和风险评估,也会及时跟踪、及时研判。”孙燕荣如是说。

取浆到制备需7天

目前,从临床现有病例治疗情况来看,恢复期血浆已经显现出了很好的疗效。

郭燕红表示:“卫健委已经开始指导各地成立省级专家组对恢复期血浆的采集和患者治疗工作进行全程的质量控制,既要保障献血者的健康,也要保障好重症和危重症患者的安全。”

采访中,记者了解到,恢复期血浆从采集、制备、贮存到临床应用,都有严格的质量控制要求,从中国生物现有的制备技术和能力来看,血浆采集之后七天左右可以在临床应用。

“用抗体消除病毒是人类和传染病做斗争的常态做法。”杨晓明表示,大部分传染病的病原体都可以用抗体消灭,但这并不意味着所有的抗体都可以抵御病毒。 ▶(下转5版)

瑞德西韦:规避知识产权壁垒要趁早

特约撰稿 石正国

2月14日,海南海药股份公司完成了第一批瑞德西韦药品的生产,并已具备年产350万支(制剂规格:50mg/支、100mg/支)的规模化生产能力。而在2月12日,博瑞生物发布公告称,已经成功仿制开发瑞德西韦原料药合成工艺技术和制剂技术,批量生产出瑞德西韦原料药,瑞德西韦制剂批量化生产正在进行中。

继之前“专利之争”后,瑞德西韦再次成为新闻焦点,业内普遍关注这个品种是直接协商合作生产,还是需要寻求许可或者强制许可。据了解,该产品原研企业吉利德在我国有直接的代理企业,对于该品种的知识产权事宜,该企业表示可以提供必要的协助,也欢迎制药界从不同的角度共同开展该品种的知识产权工作。

重在寻求更好合作

具体到瑞德西韦的知识产权,笔者认为,目前还谈不上转让许可,毕竟

还处于临床研究期间,更重要的是寻求更好的合作,以实现多方在新型冠状病毒防治市场都能有更好收益。

虽然专利具有独占性,但总的来说,知识产权工作具有相当的开放度和不确定性。从这个层面来说,要开展该品种相关的研究或者生产,最好一开始就规避知识产权壁垒,或者通过稳定的专利权获得该品种研究生产的敲门砖。如果没有知识产权作为铺垫,迟早会有遭遇技术垄断而设置贸易壁垒的可能。比如还没有彻底结束的中美贸易战,其核心问题也集中体现在知识产权方面。

吉利德精准把握瑞德西韦临床研究的这一特点,表示最大程度地开放知识产权,愿意与一切有实力的机构合作。这么做可以将该品种的临床研究最大化和最快速化,降低临床研究成本。此次新冠病毒感染疫情,大量使用瑞德西韦治疗或者临床研究,将原本预期在较小区域进行的较小规模的临床研究充分扩大,涉及不同肤色、不同年龄、不同血型的人群,而且参与临床试验的人员如此集中。此外,这个阶段

开放临床试验的药品供应,给用户和医护人员提供了产品品牌建设基础,也为今后的市场开拓埋下伏笔。这一阶段的临床研究本身也是极低成本的产品广告。

并非唯一或最好选择

另一方面,瑞德西韦并不是冠状病毒防治的唯一或最好选择,根据今年2月发布的《抗击新型冠状病毒肺炎专利信息研报》,能够用于防治新型冠状病毒的化学产品有三类:1.已上市药新适应症,如巴洛沙韦、法匹拉韦、硝唑尼特、达芦那韦、阿比多尔、氯喹、洛匹那韦/利托那韦;2.临床试验在研药,如瑞德西韦、BCX4430、匹莫地韦(VX-787);3.体外试验在研药,如RNA聚合酶抑制剂、冠状病毒主蛋白酶或S蛋白酶抑制剂、冠状病毒3C样蛋白酶抑制剂。相比之下,瑞德西韦在用药序列中并不占有太多优势,要想获得更丰富的临床研究信息,加快产品上市,最好的策略就是放开知识产权保护或者许可,让更多机构参与

到该产品的多领域研究中,通过信息共享,实现共赢。

作为原研企业,吉利德充分利用这次疫情的需要,将全球发展的一体化、知识产权工作全开放性结合起来。当然,也可以在后续的新开发方向方面,进一步强化该品种的知识产权保护,比如联合用药或者类似中药复方制剂的产品开发,将多个途径阻断病毒的药物整合到一个制剂产品中,以增加用药后抗病毒效果的保障能力,提高用药的顺应性。在“无为而无不为”中充分诠释药品研究的知识产权战略,值得我们学习和关注。

做好知识产权许可事宜

目前,国内已有企业参与瑞德西韦的仿制生产,建议上述企业和其他相关企业做好相关的知识产权许可事宜。此外,虽然企业是因为新冠肺炎疫情而涉及产品生产,建议产品研发重点和国际动态保持一致,主要用于防治埃博拉病毒感染,不要过多地把使用预期落实到防治新冠病毒感

染方面。当然,也可以对其他几个亚型冠状病毒引起的疾病进行同步研究。

作为行业的后来者,国人比较崇尚“后来居上”,最好的专利许可策略是通过申请新剂型或者全新的具有绝对替代优势的专利,以达成双方的互认交叉许可。不同的行业背景,不同的药物品种,适宜的知识产权策略完全不同。

对于化学药物的引进与开发,缙沙坦类药物、二甲双胍类药物的ND-MA(N-亚硝基二甲胺)杂质成分超标带来的产业剧痛仍存,建议相关企业结合合成工艺进行杂质成分或杂质含量控制方面的研究,进行知识产权化保护。这对于品种的深入开发具有重要意义,必将实现知识产权策略的深度融合。

当然,无论什么时候,以什么身份参与到产业中,我们都需要充分关注和运用知识产权的高度开放特性、独占许可特性和不确定性。只有这样,才能充分地运用知识产权战略谋取更好的发展。

危重 NCP 诊疗指南再修订 划定恢复期血浆应用路径

例如人体被乙肝病毒感染后,可以产生多种抗体,但真正起到保护作用的只有表面抗原抗体。中国正是因为找到了这种抗原抗体,才将乙肝感染率从 10%降低到 0.9%,彻底摘掉了乙肝发病大国的“帽子”。

至于在新冠肺炎治疗过程中,哪种抗体在发挥作用,目前科学界还在积极的探索中。杨晓明指出,从前期实验室检测可以看到,新冠肺炎康复患者体内存有高滴度新冠肺炎病毒综合抗体在 1:640 以上,是一个全病毒的抗体,显示出较高的效价。而从制备和应用情况看,1 名捐献者的血浆在 7 天左右的时间可以完

成取浆到制备的全过程,最终可用于 2-3 名危重症患者救治。

另外,从新冠肺炎的疾病发生来看,该病属于自限性疾病,这意味着疾病在发生发展到一定程度后,靠机体调节能够控制病情发展并逐渐恢复痊愈。

郭艳红表示:“截至目前,危重症患者占确诊病例不足 10%,而出院治愈人数与日俱增,已经达到 1 万例以上,这也为我们更好地利用康复者血浆治疗重症和危重症提供了一个有利条件。我们呼吁,治愈出院的患者能够献出自己的血浆,给重症和危重症患者带来希望。”

药不能停,疫情后基础用药或爆增

一些企业积极布局医药电商、互联网医疗渠道开拓,部分企业向数字化营销模式展开探索。

记者在采访中了解到,对医药企业来讲,不论是短期疫情,还是长远来看,营销模式变革是大势所趋。过去,中国药企的营销模式无非两种,一种是自营,另一种是招商代理。随着招商模式越来越艰难,营销结构逐步调整。这次疫情期间,无论是自营队伍还是代理,地推模式全部面临暂停。

田家伦认为:“企业一定要审时度势,抓住产品结构调整期,顺应营销模式变革。在地推模式暂停阶段,医药企业无论是外企还是国内企业均进行了一些创新方式调整,包括在这

个时期加强员工内部培训、经销商培训,或联合专家开展网上讲座。不过,现在一些方式还是基于原来方式的一种调整和弥补。对于一些新型营销模式的探索,还需要医药企业更多地探寻客户的真实需求,提供精准服务。”

而在代理制为主的营销策略调整上,谢孔标建议:“现阶段,一方面,不要计较发货成本,先保证尽量不让客户断货。另一方面,在保障安全、做好防控的前提下,让业务人员做好下沉工作,尽快对接药店、医院补上货。这部分工作如果能做好,受到的影响就会小一点,如果做不好,产品断货供不上,可能会影响一个季度,甚至一年的销售。此外,还是要以服务好客户为主要宗旨,现在不能与客户面对面沟通,

可以要求业务人员每天与客户保持电话沟通,了解客户的基本情况,只要客户开工或是有值班人员能够开票,就尽量保持正常走货。”

“虽然受医药行业属性决定,短期内营销模式尚不会发生整体改变。不过,随着疫情期间,互联网医疗、线上服务兴起,未来医药行业营销推广与线上互动、互联网对接粘性将进一步增加。一些优秀的企业可能会进一步抓住这波趋势,在互联网医疗方面进行前瞻性布局 and 战略合作。当我们回顾非典就会发现,疫情启发了电商行业的发展。同样相信未来两三年,甚至 5 年以后,我们在回顾 2020 年发生的新冠肺炎疫情时会发现,很多行业业态得到了增强和发展。”田家伦总结道。