

作者: 季骏杰 来源: 澳洋新闻 发布时间: 2024/3/12 15:49:43

选择字号: 小 中 大

美国一渐冻症新药未通过3期临床试验，上市两年或面临撤回

要证明一款药物的疗效和安全性是一个漫长的过程，要花费数年甚至数十年的时间来观察和验证。对于时刻有生命危险且无药可寻的罕见病患者来说，太过漫长。很多国家于是推出罕见病药相关政策，放宽临床试验方面的限制，这可能会导致药效存疑的药物进入市场。

2024年3月8日，美国制药公司Amylyx (AMLY.US) 宣布其开发的用于治疗肌萎缩侧索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS, 俗称“渐冻症”) 的药物Relyvrio在一项全球性的3期临床试验中未达到预期的治疗效果。这意味着这一已经上市两年的药物可能面临下架。

ALS是一种罕见的神经退行性疾病，每十万人中只有6-9人罹患此病，著名天体物理学家霍金、京东前副总裁蔡磊都是ALS患者。在罹患该病之后，大脑、脑干和脊髓中的运动神经元细胞会受到损害，使得肌肉逐渐无力乃至瘫痪，导致说话、吞咽、呼吸等功能障碍，最终因为感染或呼吸衰竭而死亡。

Relyvrio曾被认为能够改善细胞内线粒体和内质网的健康状态，从而延缓神经细胞的死亡。据悉，该药物的研发代号为AMX0035，是两种药物苯丁酸钠 (Sodium Phenylbutrate) 和牛磺酸二醇 (Tauursodiol) 的复方制剂。

在仅有2期临床试验结果的情况下，2022年6月，AMX0035获加拿大卫生部有条件批准上市，商品名为Albrioza。同年9月，该药物作为罕见病“孤儿药”被美国食品药品监督管理局 (FDA) 特批上市，商品名为Relyvrio。

Amylyx公司的官方声明中显示，本次名为“PHOENIX”的大型试验共招募了664名患有ALS的成年人，参与者被按照3:2的比例随机分配Relyvrio或安慰剂。在48周时，这两组患者在渐冻症身体评分量表ALSFRS-R中的得分并没有显著区别。

“我们对PHOENIX的结果感到惊讶和失望。目前我们的主要任务是与ALS患者和医生分享信息，这是我们承诺的一部分。在接下来的八周内，我们的团队将继续与监管机构和ALS社区接触，讨论来自PHOENIX的结果。”Amylyx公司的联合CEO贾斯汀·克利 (Justin Klee) 与约书亚·科恩 (Joshua Cohen) 在官方声明中表示。

该声明指出，Amylyx公司还将继续为患者提供Relyvrio和Albrioza，但相关推广活动将会停止，且后续可能将该药从市场上撤回。Amylyx公司也在另外的临床试验中继续探索AMX0035对其他罕见适应症的疗效，包括Wolfram综合征 (WS) 以及进行性核上性麻痹 (PSP)。

据悉，使用Relyvrio的费用高达每年16.3万美元（约合117万元人民币）。在2023年，该药物为Amylyx带来了3.81亿美元（约合27亿元人民币）的销售额和4000万美元（约合3.5亿元人民币）的利润。

“冰桶挑战”助产新药，备受争议仍获批

新药研发周期长、投入大，而罕见病药物更是因为市场有限而少有企业问津。目前获得美国FDA批准的ALS药物仅有四款，包括1995年获批的利鲁唑 (商品名Rilutek、Exserex、Tiglutik)、2017年的依达拉奉 (商品名Radicava)、2022年的Relyvrio，以及2023年刚刚获批的Tofersen。

根据相关报道，在Relyvrio之前的两款药物，利鲁唑和依达拉奉仅能少量延缓ALS的进展。作为史上第三款获批的渐冻症治疗药物，Relyvrio曾被寄予厚望，其上市受到美国全国性非营利组织ALS协会 (The ALS Association) 的大力支持。

Relyvrio的诞生部分受益于一场成功的公益营销。2014年，呼吁关注渐冻症的“冰桶挑战”在社交网络中流行起来，挑战者们拍摄自己淋冰水的视频，并点名他人接受挑战，或是捐钱给渐冻症病人和机构。

随着微软公司创始人比尔·盖茨 (Bill Gates) 等名人的相继参与，渐冻症不仅获得公众知名度，相关机构也获得大量捐助。美国ALS通过该活动筹集到超过1.15亿美元的资金，并将其中的220万美元于2016年陆续交付给AMX0035的研发公司Amylyx，以及负责临床试验的相关机构，以促进该药上市。

在ALS协会等机构的支持下，Amylyx公司为AMX0035成功开展了名为“CENTAUR”的多中心2期临床试验。根据Amylyx的官方资料，该试验共有137名患者参与，包括为期6个月的随机对照阶段和之后的长期随访阶段。

在该试验中，安慰剂组患者平均每个月ALSFRS-R量表分数（分数越低，渐冻症越严重）下降1.66分，而用药组下降1.24分。虽然该药在统计学意义上显示出一定疗效，然而出于对样本数量和研究方法的质疑，美国FDA的专家组对是否批准其上市产生分歧。

出于对新药的渴望，美国ALS协会在这一过程中对FDA进行大力游说，使后者在压力下做出让步，放宽了对疗效和试验标准的要求，让Relyvrio成功上市销售。从2020年9月开始，ALS协会向FDA递交了50000个请愿签名，并数次组织患者与FDA官员对话。

“我们感谢上百万个（冰桶挑战的）参与者和捐助者，使我们能够对AMX0035这样具有潜力的药物进行投资，得以立竿见影地帮助ALS患者。”在AMX0035上市后，美国ALS协会CEO卡拉尼特·巴拉斯 (Calaneet Balas) 在一份官方声明中说：“AMX0035的获批是整个ALS社区的胜利。”

罕见病药困境：患者意愿、疗效和市场的悖论

Relyvrio在3期临床试验中的失败让很多患者的希望破灭，然而对整个ALS群体来说，他们能做的仍然是抓住每一次机会，盼望和推动新的药物出现。对于罕见病来说，“有没有药”是最关键的问题。

3月8日，美国ALS协会就此事发布声明，其没有表态Relyvrio是否应该撤回，但赞扬了Amylyx的工作以及FDA在批准药物时的冒险精神。该组织指出，目前有50多种潜在的ALS治疗方法正在临床开发中，患者应当抱有希望。

“我们比以往任何时候都更加致力于确保安全有效的疗法尽快获得相关部门批准，并提供给ALS患者。”该协会在声明中表示。

从科学角度来说，要证明一款药物的疗效和安全性是一个漫长的过程，要花费数年甚至数十年的时间来观察和验证。然而对于时刻有生命危险且无药可寻的罕见病患者来说，这太过漫长。很多国家于是推出罕见病药的相关政策，放宽临床试验方面的限制，这可能会导致药效存疑的药物进入市场。

对于罕见病患者的迫切需求与药品疗效的科学验证之间可能存在的矛盾，医疗界存在不同的看法。

“FDA应该更多听取专家的意见，有很多很好的统计数据分析表明这种药 (Relyvrio) 不应该上市。”美国约翰霍普金斯大学公共卫生学院 (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health) 教授、前FDA专家委员会成员卡莱布·亚历山大 (Caleb Alexander) 在接受媒体采访时表示。

美国公共利益医疗中心 (the Center for Medicine in the Public Interest) 主席皮特·皮兹 (Peter Pitts) 则表示：“我不认为FDA应该因为这个事件而变得更谨慎。”他认为应当让药品尽快进入市场，然后通过其在市场上的数据继续进行论证。

罕见病药的另一个困境在于市场。一方面，由于市场太小，为了保证盈利，罕见病药的定价往往很高，这又限制了药品的销售，最终影响医药公司开发罕见病药的意愿。另一方面，一些国家如美国对罕见病药的研发有很好的政策和社会支持，导致开发罕见病药反而能因为试验成本小、周期短、获批率高而快速上市获利，但其高昂售价和存疑的疗效可能对患者利益造成损害。此次事件中的Relyvrio属于后者。

1983年和2002年美国相继出台《孤儿药法案》(Orphan Drug Act) 和《罕见病法案》(Rare Diseases Act)，为企业提供临床研究阶段的税收抵免、免除新药上市的约230万美元的申请费用，并提供早期的研发资助和与FDA的沟通渠道，并批准上市后药品享有7年市场独占权。

根据商业数据提供商汤森路透 (Thomson Reuters) 于2012年发布的一份报告，美国罕见病药年复合增长率达到25.8%，2012年的销售金额达到6.37亿美元，与非罕见病药的3.38亿美元相当。

中国医药创新促进会 (PhiRDA) 在2022年的一份报告中指出，随着医保谈判、带量采购等医保控费政策的压力不断增强，创新药企纷纷通过加速出海来化解，向美国FDA争取罕见病药资格认定也成为热门。据悉，从2014年到2020年，中国药企共拿下66个美国FDA罕见病药资格认定，其中，2020年一年就拿下37个。

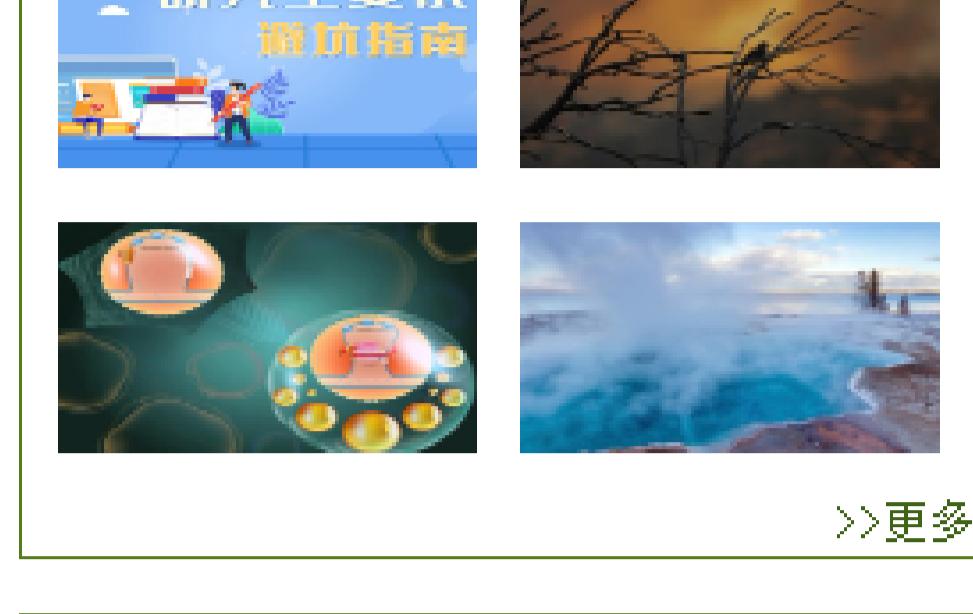
对于此次Relyvrio事件，尚未有机构提出任何对购买该药的消费者的补偿办法。“我们感谢ALS社区以及试验参与者、研究者和研究地点团队的奉献。通过从PHOENIX中收集到的664名参与者的数据，我们确信将会有重要的经验教训，将有助于指导未来的ALS研究。”Amylyx公司在声明的最后说道。

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系稿费事宜，请与我们接洽。

相关新闻 相关论文

- 全球首款进入2期临床试验的药物的研发历程
- 天津大学联合研发阿尔兹海默症女性特异性纳米药物
- 预测蛋白质“糖衣”形态有了新方法 有助于药物研发
- 新纳米材料能“点对点”投递药物治疗炎症性肠炎
- “同名同姓”合力科研，新药物让心肌“减肥又增效”
- 这种病短期内无法治愈！“只能往前进，不能往后退”
- 神奇！纳米药物“伪装”细胞 建立“药库”应对疾病
- 希望不至：十大罕见病有新进展

图片新闻



>>更多

一周新闻排行

- 黄建平：坚守西北高原的科研之路
- 2024德国科研最高奖出炉
- 硕士过量、博士不够，代表热议：二者不妨倒过来
- 甘肃省公示：新增博硕学位授予单位和授权点
- 躺平电子也“逆袭”？
- 多基因编辑猪全肝移植到脑死亡患者体内手术成功
- 南京大学新增两名副校长
- 中国第一块集成电路诞生记
- 湖南省拟新增一批博士硕士学位授予单位和授权点
- 揭开植物自我防御的新密钥

编辑部推荐博文

- 考研复试，导师心仪的你！
- 科学网2024年2月十佳博文榜单公布！
- 填问卷，赢取龙年公仔或700元礼品卡
- 如何对抗学术中的presentism？
- 缩小差距，提高散热效率的技术
- 人机协同的非平行性

更多>>