

新药资讯

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

全球抗丙肝药物市场纵观

近几年,全球的抗丙肝药物研究正以前所未有的速度发展。索非布韦(Sovaldi)及其复方的出世改变了传统的治疗手段,索非布韦12周疗程治愈率达90%以上,而传统标准方案聚乙二醇干扰素联合利巴韦林仅为44%~77%,不包括其不良反应和较长的用药周期。索非布韦一经上市就达到110亿美元的年销售,同时160亿的巨大丙肝治疗药物市场。目前,先后已有多个抗丙肝药物上市与吉利德产品进行竞争,包括艾伯维的Viekira Pak(Ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir/ritonavir)、施贵宝的daclatasvir/Asunaprevir复方等。

目前抗丙肝药物市场竞争异常激烈而又瞬息万变,其需求高度依赖于市场的变化。这在提醒制药企业要根据市场需求及时调整产品研发策略,以动态解读真正未满足的医疗需求。现实是,几个先前上市的创新性NS3/4A抑制剂在短暂辉煌后铩羽而归,如Olysio(simeprevir)在经历20亿销售峰值后优势不再,而2011年才上市的Vertex的Incivek(telaprevir)被Vertex廉价转让,而默克的VICTRELIS(Boceprevir)则从美国撤市。而对于那些产品最终获得上市的企业,如施贵宝也因Daclatasvir突破性治疗药物资格被FDA取消不得不做战略转移。施贵宝在美国市场的开发将主要针对肝移植、同时感染HIV和基因3型等难治型丙肝患者^[1]。而在日本市场,施贵宝则充分利用该国丙肝市场的特殊性,70%患者属基因1b型及年老患者对标准疗法的不耐受。daclatasvir/Asunaprevir复方治疗24周治愈率达91.9%,其于2014年7月成功上市^[2]。在欧洲市场,Daklinza(daclatasvir)以相同策略获得上市。而对于另一个成功的公司艾伯维,为避开吉利德产品的竞争,其在美国将Viekira Pak定位在难治病人如同时感

染HIV病人和肝移植、肝硬化的病人(92%以上治愈率),以实现产品最大的临床价值。在欧洲,Viekira Pak(商品名:Viekirax Exviera)则定位于高达500万的基因1型丙肝患者。艾伯维也和快捷药方(Express Scripts)公司结盟进一步提供折扣。有专家预测,Viekira Pak将占有25%~30%的丙肝市场。

抗丙肝药物市场的竞争同时也改变着FDA对突破性药物——有潜力的、未满足医疗需求的开发项目的认定,其将根据市场发生变化对决定随时修正。今年2月FDA就连续取消了施贵宝的在研抗丙肝药Daclatasvir、默克的抗复组合grazoprevir/elbasvir的突破性药物地位^[3]。

除了找准临床适应证定位,未来的抗丙肝药物研发还有一些方向,如进一步缩短治疗周期。如Achlorion公司在研管线中,HCV NS3/4蛋白酶抑制剂Sovaprevir和ACH-3102处于II期临床,ACH-2684和ACH-3422已开始I期临床,研究显示这些药物病毒学应答较高,其中2-007实验SVR12对之前未接受治疗的GT1B患者应达率达到100%,这些组合有望将丙肝治疗周期缩短至8周以内。

无可非议,索非布韦的面世为治愈丙肝提供了理想的口服方案,但吉利德也因每片1000美元、12周疗程84000美元的天价而备受争议。索非

布韦的大量使用已令发达国家支付系统几近崩溃。英国NICE承认索非布韦物有所值但其医疗支付体系承受不起。发展中国家则更无法承受,今年1月印度专利局驳回吉利德关于索非布韦的专利申请,迫使其在印度等91个发展中国家和地区大幅降价,最高折扣达99%,以每片10美元、一疗程1000美元的低价销售,但并不包括中国。

目前,我国慢性丙肝患者有约四千万,其中基因1b型占57%,丙肝领域内仍存在巨大的未被满足的医疗需求,亟待新的治疗药物提高治愈率。目前中国制药企业如东阳光、银杏树和歌礼生物等公司正在加紧研发具有自主知识产权的抗丙肝药物。如歌礼生物的NS3/4A抑制剂ASC08,今年9月已获CFDA临床批件,有望成为在我国首个三联口服干扰素的治疗方案。歌礼还在中国台湾地区完成了以ASC08联合聚乙二醇干扰素 α -2a和利巴韦林的II期临床试验,经12周治疗,基因1型非肝硬化患者治愈率(SVR12)达94%,而基因1b型非肝硬化患者获得了100%的治愈率^[4]。同样令人期待的是,2014年6月我国国家知识产权局拒绝了吉利德公司索非布韦的一项前药专利申请,其化合物专利有望被继续挑战。同时,我国政府也正与吉利德公司进行谈判,我国丙肝患者有望在不久的将来用上廉价的抗丙肝药物。

【参考文献】

- [1] FDA slaps down Bristol-Myers' marketing pitch for hep C drug daclatasvir[OL]. <http://www.fiercebiotech.com/story/fda-slaps-down-bristol-myers-marketing-pitch-hep-c-drug-daclatasvir/2014-11-26>. [2014-11-26].
- [2] Japan Approves First All-Oral, Interferon- and Ribavirin-Free Hepatitis C Treatment, Daklinza® (daclatasvir) and Sunvepra® (asunaprevir) Dual Regimen[OL]. <http://news.bms.com/press-release/japan-approves-first-all-oral-interferon-and-ribavirin-free-hepatitis-c-treatment-dakl>. [2014-07-07]
- [3] Bristol-Myers Squibb Company (BMY)'s Hepatitis C Drug to Lose Special Breakthrough Status From the FDA[OL]. <http://www.biospace.com/News/bristol-myers-squibb-companys-hepatitis-c-drug-to-364112>. [2015-10-02]
- [4] 歌礼丙肝新药ASC08二期临床试验数据发布[OL]. <http://www.pnasia.com/story/117330-1.shtml>. [2015-03-18].

(周辛波 综译)