2019-12-30

**陳如月**

**2019年十大生物製藥故事**

今年標記生物製藥行業又出現了一系列有趣、令人興奮、偶爾令人費解的故事。BioSpace的重大新聞撰稿人選出了他們的年度十大新聞。

1. **Biogen的Aducanumab坐雲霄飛車**

在過去的幾年裏，隨著阿茲海默症藥物遭遇失敗，儘管許多評論家對此持懷疑態度，但Biogen的aducanumab似乎是最後、最大的希望。然後，在2019年3月，Biogen及其合作夥伴Eisai宣佈，他們將停止在阿茲海默症輕度認知障礙患者身上進行全球第三期試驗，即ENGAGE和EMERGE，以及EVOLV第二期試驗和長期延長PRIME第Ib期試驗。一個獨立的資料監測委員會表示，在無效性分析中，這些試驗不太可能達到其主要療效指標。

但在10月下旬，兩家公司宣佈，在與美國FDA討論並對數據進行進一步分析後，他們將尋求對該藥物進行查驗登記批准。第三期EMERGE試驗達到其主要療效指標，顯示臨床症狀顯著減輕。該公司認為，從一部分接受足够劑量藥物治療的患者獲得的數據，對認知和功能的量測，包括記憶、定向和語言，以及日常生活活動都有顯著的益處。

12月5日，該公司在聖地牙哥舉行的第12届Clinical Trials on Alzheimer’s Disease會議上發表aducanumab的全部數據。結果就像坐雲霄飛車。儘管有一些非常有趣的正面數據，但是在兩個試驗中，一些關於安全性的訊號和混合的結果，很可能使美國FDA就是否應該核准該藥物展開激烈的辯論。在這方面，雲霄飛車之旅不太可能結束。

1. **歐洲核准伊波拉疫苗**

歐盟執行委員會(European Commission) 核准了世界上第一個伊波拉疫苗。這種疫苗由MSD生產，商品名為Ervebo。

MSD董事長兼執行長 Kenneth C. Frazier表示：「歐盟執行委員會對Ervebo的行銷核准是前所未有的合作的結果，全世界都應該為這一合作感到驕傲。這是一個歷史性的里程碑，也是科學、創新和公私合作力量的見證。」

Ervebo是在剛果民主共和國東部的一個「恩慈療法」計畫下使用的。那裡爆發了有案可稽以來的第二大伊波拉疫情。自2018年8月以來，該國已有3000多人伊波拉檢測呈陽性，2000多人死于伊波拉。去年，在剛果超過25萬人接種了MSD的疫苗。

Johnson & Johnson正在研發另一種伊波拉疫苗，目前在剛果東部盧安達邊境擁有200萬人口的哥馬市為5萬人接種。J&J疫苗需要注射兩次，間隔8周，而MSD疫苗只需要ㄧ針。

1. **基因编辑**

2018年，中國一名研究人員利用CRISPR-Cas9基因編輯改變7對夫婦胚胎的DNA，引發醜聞，導致科學家呼籲暫停基因編輯。

2018年11月，中國深圳的研究員何建奎宣佈，他用CRISPR使7對夫婦胚胎中一種叫做CCR5的基因失效。7對夫婦中所有男性的愛滋病病毒都受到控制了，但女性沒有。他聲稱基因編輯的目的並不是為了防止愛滋病毒的傳播，而是為了保護兒童。一對雙胞胎出生了，至少還有一名婦女懷孕了。

來自7個國家的18位頂尖研究人員和生物倫理學家，包括在各別實驗室的Feng Zhang和 Emmanuelle Charpentier，都是CRISPR的競爭發明人，他們呼籲暫停執行。

暫停令並不要求永久禁止，但指出，「我們呼籲建立一個國際基本架構，使各國在保留自己決定的權利的同時，自願承諾不核准使用臨床生殖系列編輯，除非滿足某些條件。」

1. **特拉維夫大學研究人員3D列印人類心臟**

利用3D列印科技製造生物組織的生物列印科技已經取得了重大進展。但真正的器官直到現在才完成。

特拉維夫大學的研究人員成功地列印第一顆3D人類心臟。研究小組使用患者自己的細胞和各種生物材料，如膠原蛋白和醣蛋白。

首席研究員Tal Dvir說：「這種心臟是由人體細胞和患者特有的生物材料製成的。在我們的方法中，這些材料用作生物油墨、由糖和蛋白質製成的物質，可用於複雜組織模型的3D列印。在過去，人們設法對心臟結構進行3D列印，但不包含細胞或血管。結果顯示我們的方法在未來的工程個性化組織和器官替代的潜力。」

這只是今年的一個大故事，顯示在3D列印器官方面取得的進展，以及3D列印器官方面的發展方向。

1. **Roivant與Sumitomo Dainippon的30億美元交易**

儘管沒有BMS以740億美元收購Celgene那麼大，但Vivek Ramaswamy旗下的Roivant Sciences旗下的五家Vant公司的出售，標記著Ramaswamy的商業模式和對生技公司的收購方式態度得到了驗證。這項交易最初在9月份宣佈，但更多細節在11月份公佈。

Roivant以30億美元的價格將5家Vant公司的所有權出售給Sumitomo Dainippon。Sumitomo Dainippon還購買了Roivant 10%以上的股權。

Sumitomo將創建一家尚未命名的公司，將這5家公司轉移到其中。它們將由前Genentech經理級主管人員Myrtle Potter負責，他自2018年7月起擔任Roivant的營運會長。

預付費用為30億美元。此外，Sumitomo將提供3.5億美元的貸款給Myovant，以資助其第三期子宮肌瘤（如果獲得核准）的推出。這家日本公司還將為Urovant的膀胱過動症的vibegron提供2億美元貸款。

如果Sumitomo選擇其他6家公司，它將獲得超過25個臨床專案的研發線，從2020年至2022年可能會推出多個上市。除了收購最初的5家公司外，還讓Sumitomo得以接觸到Roivant的專有技術平台，即DrugOme和Digital Innovation。它還將與Datavant和Alyvant 建立各別的策略客戶關係。

這5家Vant公司分別是Myovant Sciences、Urovant Sciences、Enzyvant Therapeutics、Altavant Sciences和Spirovant Sciences。Spirovant是一家新的Vant，專注于開發囊狀纖維化

的基因療法。

1. **Purdue的衰落**

2019年標記著OxyContin製造商Purdue的衰落。今年9月，Purdue申請破產，並同意支付100億至120億美元的法律和解金。此前，該公司因對OxyContin採取積極的行銷戰術而導致數千起訴訟。美國的州和地方政府機構指責該公司的作法助長美國的類鴉片藥物危機，這場危機已導致數千人因類鴉片藥物過量而死亡。

雖然該公司正在申請破產，但是它將在新的管理架構下繼續。新公司將由一個由索賠人選出並經破產法院批准的董事會管理。新公司成立後，將投入「數千萬劑」的類鴉片藥物過量反轉藥物和治療，這些藥物和治療目的是很少成癮或不需費用，如nalmefene和naloxone。

除了Purdue的100%資產被納入破產之外，這家私人控股公司的大股東Sackler家族同意至少出資30億美元，並有可能透過出售美國以外的製藥企業銷售，如Mundipharma，在整個和解討論中，其價值約為15億美元。

1. **致癌物回收年**

雖然由於各種各樣的問題，藥物回收並不罕見，但2019年似乎有一些涉及製造過程中發現的致癌物質問題。今年年初，一些被查出存在致癌物質的高血壓藥被回收。美國FDA從不同製造商召回許多不同類別的第二型血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin II receptor blocker, ARB)，因為它們含有N-nitrosodimethylamine（NDMA），一種動物致癌的不純物。**Teva**和 **Camber**等公司回收了大量的amlodipine和losartan potassium，這些藥錠被發現受到NMBA污染，這是一種已知的環境污染物。隨著在幾個月內召回多個批次，不可避免地出現關於受污染的高血壓藥的訴訟。

被發現受污染的不僅是血壓藥。胃藥成分中的ranitidine也因為NDMA的存在被召回。包括Sanofi、GSK、Novartis、Dr. Reddy、Perrigo、Novitium和Lannett也回收ranitidine。

1. **Keytruda成為癌症治療的基石**

在6月的投資人會議上，MSD商務長Frank Clyburn說，在很短的時間內，Keytruda已經成為一種基本的癌症治療手段。Clyburn當時表示：「我們活躍在25種不同的癌症類型中…而Keytruda正在改變病人今天接受治療的方式。」隨著MSD的檢查點抑制劑被核准的適應症數量不斷增多，Clyburn的話被證明並不是用來抬高股價的。事實上，分析師們認為，到2025年，Keytruda將取代AbbVie失去專利保護的Humira，成為全球第一暢銷藥物。自2015 年以來，Keytruda 已獲得超過22個適應症核准，並有望獲得更多。

最近，MSD宣佈，Keytruda單一療法在轉移性非鱗狀非小細胞肺癌患者中，整體存活率、無惡化存活期和腫瘤反應率有顯著改善。在分析資料時，Keytruda將任何KRAS突變患者的死亡風險與化療相比降低了58%，KRAS G12C突變患者的死亡風險降低了72%。隨著新的一年即將到來，Keytruda可能也會獲得更多的核准。

1. **HIV的持續改善**

11月，Abbott研究人員發現一種新的HIV病毒株，這是近20年來第一個此類HIV-1亞型病毒。研究人員發現一種M組新亞型病毒，其起源可以追溯到非洲的剛果。新菌株的發現意味著研究人員可以開始針對它開發潛在的新療法。自全球愛滋病流行開始以來，已有超過7500萬人感染愛滋病毒。然而，隨著新藥和治療方法的發展，超過3790萬人能夠控制其病毒並繼續過豐富多彩的生活。

今年已經核准了一些HIV新藥，包括MSD的Pifeltro和Gilead的Descovy，用於接觸病毒前使用。還有許多公司正在研發潛在的治療方法，包括使用CRISPR技術的骨髓移植和調節BRD4蛋白，被認為是治癒這種疾病的潛在方法。在長非轉譯核醣核酸的基因改造也有治癒的潛力。隨著2019年有望完成的工作，2020年將為HIV患者帶來更多的治療選擇。

1. **大合併年**

併購是製藥和生技行業不斷變化的競爭生態的一部分。但今年，隨著一些最大的公司成為一家公司，這一競爭生態發生幾次大規模的變化。一切始於今年1月，當時ＢMS宣佈以740億美元收購Celgene。這兩家製藥巨頭的合併在腫瘤、血液、免疫和心血管疾病領域形成了強大集團。自合併以來，合併後的公司已經取得了幾項新的查驗登記成果，包括美國FDA核准Celgene的Reblozyl（luspatercept-aamt）治療某些成年患者的β地中海型貧血。

六個月後的6月，AbbVie宣佈一項「轉型舉措」，以630億美元收購Botox製造商Allergan。交易宣佈時，AbbVie表示，Allergan的研發線和產品將立即擴大公司的成長平台，並實現其減少對Humira依賴的策略目標，Humira一直是AbbVie的主要金牛。合併後的公司將在免疫、血液腫瘤、醫美、神經科學、婦女健康、眼部護理和病毒學等領域擁有數個強大的經營特許權。

雖然這是2019年最大的兩宗併購，但還有其他合併肯定會改變競爭生態，包括Mylan與Pfizer非專利藥品公司Upjohn的合併。新公司預計2020年的營收將達到200億美元。新公司將擁有眾多知名品牌，包括Epi-Pen、Viagra、Lipitor和Celebrex 等。

※　　　※　　　※

在此2019年歲末，為大家的成就乾杯。並祝福 2020年有鼠不完的好運和鼠不停的收獲。

(取材自BioSpace)

–End–