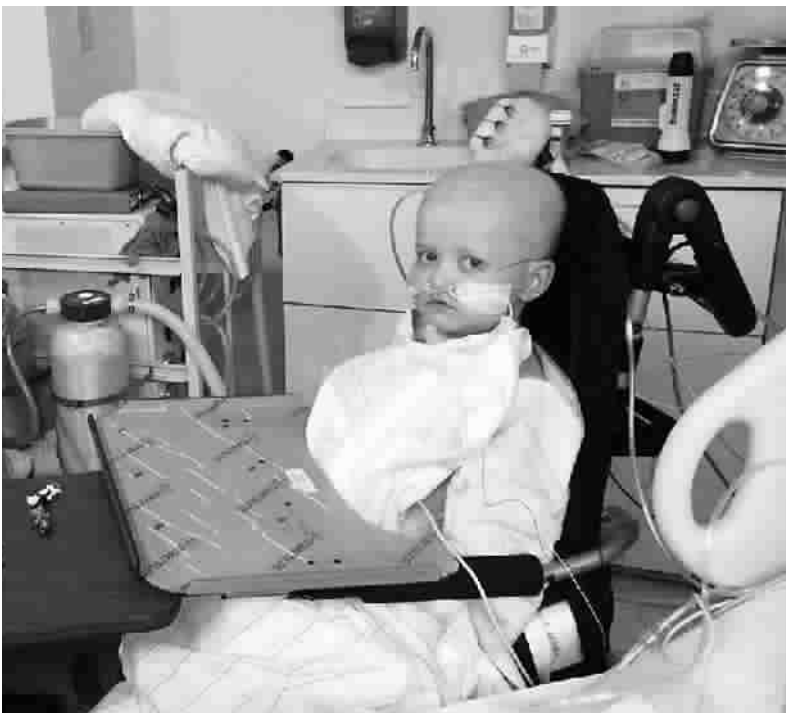


FDA破例批准7岁患癌男童使用未上市新药引争议 新药还在试验 该不该去救人

美国一个7岁小男孩病重垂危,一种未获批上市的新药可以挽救他的生命,他的父母为此发动了声势浩大的请愿行动。在舆论压力下,美国食品与药物管理局(FDA)破例开绿灯,让小男孩使用新药救命。这听起来是个温暖励志的故事,医学界人士却忧虑:如此“破例”,实际是挑战医学伦理。



■ 发病前的小乔希(左)和病床上的他(右)

图 GJ

小乔希有了救命药

看看乔希·哈迪穿着棒球衫、笑容无邪的模样,再看看他躺在医院病床上全身插满管子的脆弱身影,任何善良的人都会忍不住动恻隐之心。这些对比强烈的照片遍布美国各大社交网络,向网民倾诉着这个7岁孩子的故事。

小乔希是弗吉尼亚州人,刚上小学一年级,7年来一直与肾癌艰难共存。从9个月大时第一次病发,他迄今已战胜了4次病魔攻击,但一次次治疗下来,他体内的免疫系统已经十分脆弱。今年2月,腺病毒趁虚而入,把他推向死亡边缘。

医生告诉小乔希的父母哈迪夫妇,抗病毒新药 CMX001(通用名 brincidofovir)可以有效清除小乔希体内的腺病毒,但该药还在试验阶段,未获准上市。

在慈善机构支持下,救子心切的哈迪夫妇在互联网上发起“救救乔希”网上请愿行动,要求美国食品与药物管理局(FDA)和制药公司对小乔希启动“同情用药”程序,即在没有其他可行治疗方案情况下,使用某种未获准投入临床应用的药物对患者实施治疗。

请愿行动征得将近2万人签名,CNN等主流媒体广泛报道,橄榄球明星罗伯特·格里芬三世也在他拥有112万粉丝的“推特”帐号上转发了“救救乔希”的链接。制造 brincidofovir 的 Chimerix 公司,一家位于北卡罗来纳州的小型上市药企不断被电子邮件和电话“轰炸”,要求该公司改变不接受“同情用药”申请的政策,救小乔希一命。

如此舆论攻势下,Chimerix 终于回心转意,表示将为小乔希提供 brincidofovir 用于治疗,只是并非以“同情用药”名义。FDA 同意立即批准 Chimerix 进行一项小范围临床试验,为包括乔希在内的20名腺病毒感染患儿使用 brincidofovir 治疗。用过三剂 brincidofovir 后,小乔希虽仍待在孟菲斯的圣裘德儿童医院重症监护室内,但已能坐起身来、做作业、和弟弟玩桌面游戏了。而一

周前,他还虚弱得几乎说不出话来,一小时要吐几次血。

母亲艾米在 Facebook 上欣慰地写道:小乔希体内病毒复制的速度放缓了,身体的痛楚也减轻了,“感谢上帝,这个药起作用了”。

胜利之中蕴含“危险”

“救救乔希”行动的参与者赢了,但对其他人来说,这种胜利蕴含着某种“危险”。

“只救一个孩子,不管其他孩子死活,这样做对吗?”Chimerix 公司转变立场的消息传出不久,就有人在网络论坛上如此质疑。另一个网民评论:“这对其他成千上万被拒绝用药的人来说真的不公平,他们只是没有发动舆论攻势而已。”

Chimerix 所在的达勒姆市报纸《先驱太阳报》发表评论说,药救了孩子的命固然值得高兴,“但这其中的程序留给我们很多忧虑,如此作出医疗决策绝非正当”。

纽约大学下属兰贡医疗中心医学伦理司司长亚瑟·卡普兰说:“这个案例让人陷入一种极其纠结、难以解脱的道德困境。”他认为,从公众和未来类似病患的利益出发,最好是让 Chimerix 集中精力尽快完成 brincidofovir 的临床试验并申请批准上市,这样才能让大多数人得到帮助;但对患者个人而言,自然希望能立刻拿到药治病。

“这是公共利益与个人利益之间的博弈,这两者相互矛盾,你没法避开这种选择。”卡普兰说。

小乔希虽然好转了,但因为化疗和之前使用的抗病毒药物的后遗症,肾功能大大受损,必须每周做三次透析。母亲艾米担心他余生都将在透析中度过,“要是他能早点用到 brincidofovir,就可以避免这种情况,这件事始终让我难以释怀”。

患者纷纷寻求“破例”

69岁的新泽西州退休律师理查德·普洛特金是“救救乔希”运动的主要幕后推动者。他的孙子马科思4岁被诊断出淋巴瘤,他和亲友携手创立“马科思治愈基金会”,致

力于帮助癌症儿童抵抗病魔,寻找比化疗更少创伤的替代疗法。

普洛特金认为,发动舆论是不得已之选。“这个孩子可能只剩一个星期的生命,我知道能让一家企业改变决定的最快最好的方法就是让公众参与进来。”

运用公共舆论得到治疗优先权的案例并非没有发生过,而且总是惹起争议。去年6月,11岁的莎拉·默纳汉接受了肺移植手术。尽管她病情危急,但按照器官移植排队系统本来远轮不上她,也是因为她父母发起了一场声势浩大的网上请愿行动,才得以“插队”。

当时默纳汉夫妇携37万人签名支持的请愿向法院起诉,法官最后裁定器官移植系统将莎拉的名字挪到成人患者的等候序列中。而鉴于莎拉病情严重,她变成了序列中的第一位。

获取研发中的药物是另一种“破例”。自艾滋病流行初期开始,呼吁开通在研药物获取渠道的声音就越来越多,主要来自一些绝症患者。为回应这种需求,FDA在1987年制定新规章,开放“同情用药”申请渠道,但始终把数量控制在小范围内。自2009年修订该规章以来,FDA平均每年批准1030份“同情用药”申请,每份申请可能覆盖一到多名患者。但这只是许多有着同样需求的患者中幸运的一小拨人,大多数患者等不到被FDA拒绝,就被制药公司挡在门外。

“同情用药”有违公平

要向FDA申请“同情用药”,制药公司首先必须同意提供在研药物。但许多药企对此颇多顾虑,包括法律上、经济上和后续服务方面的因素。所以,懂得运用舆论施压的患者虽然不少,但未必个个像小乔希那么幸运。

今年1月,得克萨斯女律师安德烈娅·斯隆死于卵巢癌,年仅45岁。她本来指望生物制药公司 BioMarin Pharmaceutical 一种在研新药能救自己一命,并成功动员几名州议员为她发声,但最终未能让

BioMarin 点头。去年11月,科罗拉多州三个孩子的父亲尼克·奥登死于恶性黑色素瘤。临终前他已征集到50万份签名向默克公司申请“同情用药”,却未获批准,死时41岁。

面对“见死不救”的指责,药企的辩护振振有词。首先,一旦患者使用在研药物出了任何差错,惹得FDA介入调查,将大大影响药企更重要药物的研发上市进程。

其次,保险公司不会为这类非常规治疗买单,所以药企必须自行承担“同情用药”项目的费用,或者就只能将药物提供给有能力自掏腰包的患者。

另外,药企为临床试验阶段制造的药品通常数量很少,而为了满足“同情用药”患者的需求就不得不制造更多药物,意味着耗费更多时间和金钱,对药企的正常运营是个额外负担。

最后,即使克服了上述这些困难,还有医学伦理方面的争议。

Chimerix 首席执行官肯尼斯·莫克说,2012年前该公司还运行着大规模的“同情用药”项目,但最终难堪重负而终止:它只是一家60名员工的小公司,还没实现盈利,必须把有限的资源集中在最重要的事务上——让 Brincidofovir 获批上市。

尽管已经声明停止“同情用药”项目,过去两年 Chimerix 仍收到200份申请,其中80%是和小乔希类似的腺病毒感染病例,但均被拒绝。“每个人的故事都让人心痛,而为一个孩子破例提供,不管什么理由,都有违公平分配原则。”莫克说。

然而,在强大舆论压力下,Chimerix 与 FDA 抗病毒产品司的官员经过几天电话商谈,最后敲定了“加速临床试验”的解决方案。

这个方案对 Chimerix 和小乔希一家来说倒是双赢结果。小乔希得到了救命药,Chimerix 解决了公关危机,同时也大大推进了 brincidofovir 的上市进程。解决方案公布后,Chimerix 公司股票大涨。

“毫无疑问,哈迪家的社交媒体宣传战协助推进了相关方之间的沟通。”莫克说。

沈敏

相关链接

“同情用药”

美国食品与药物管理局(FDA)有一条关于“同情用药”(compassionate use)的条款,允许尚未进入临床试验的药物让病人使用。

通常情况下,如果医生申请给某个无药可治的病人使用某种试验药物,并且有人愿意提供这种试验药物,FDA不会反对单个病人的治疗用药。FDA要求,要让病人完全了解该试验药物的情况,并确保安全使用试验药物。

在最近的埃博拉疫情中,部分患者就依据“同情性用药”原则,使用了美国马普生物制药公司研发的试验性药物 ZM app,并获得一定疗效。世卫组织要求,使用这种药物时,病人必须“知情并同意,有选择自由、保密、尊重个人意愿、有尊严,并有社区参与”。

抗病毒新药 brincidofovir

brincidofovir 是已上市抗病毒药 cidofovir(西多福韦)的前药,即经过生物体内转化后才具有药理作用的化合物。

西多福韦被美国政府列为预防生化武器恐怖袭击的储备用药,是抵抗天花病毒效果最好的药物之一,同时对巨细胞病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒等DNA病毒感染有疗效。但作为国防储备用药,它有一些关键缺陷:只能通过静脉注射才能起效,不能口服;必须配合其他药物使用以及精细的医学监测,否则沉淀的毒素会对肾脏造成伤害。

美国国家过敏症与传染病研究所找到由卡尔·霍斯泰特勒领导的医学团队,希望改进西多福韦,使它更利于储存和服用。该团队最后用在西多福韦中加入脂肪酸的方法,造出第一个西多福韦的衍生物,并以霍斯泰特建立的药物研发公司 Chimerix 之名,将它称为 CMX001,即 brincidofovir。

与西多福韦相比,brincidofovir 有可以口服、对肾脏伤害较小等优势。目前它已进入针对巨细胞病毒感染病患的III期临床试验,预期在2015年年中完成,试验成功后才可能向FDA申请批准用于巨细胞病毒感染的治疗。

小乔希事件为 Chimerix 争取到了针对腺病毒感染的小范围临床试验许可,但有人担心,小乔希案例过于高调,一旦临床试验失败,可能大大影响 brincidofovir 上市进程。

根据 Chimerix 公司的说明,初步预估 brincidofovir 的适用群体是接受造血细胞或器官移植手术的患者,目前在美国每年有5万此类病例。