

“上海制造”新冠口服药 VV116 获批上市

有良好的疗效和安全性,有望成为治疗新冠病毒感染的一线药物之一



蒋华良院士生前在实验室工作

走过三年艰辛,一朝终获首肯。

1月29日,经国家药监局应急审评审批,新冠病毒感染治疗1类创新药民得维(VV116)附条件获批上市了。这是一款上海自主研发的口服小分子新冠病毒感染治疗药物,由中科院上海药物所、上海君实生物等联合研发,上海旺实生物医药科技有限公司持有,由上海迪赛诺生物医药有限公司作受托生产。这意味着轻中度新型冠状病毒感染的成年患者药箱里又多了一款“上海造”。

轻中度和高风险感染者均可获益

中国工程院院士、浙江大学医学院教授李兰娟表示, VV116在Ⅲ期临床研究中有良好的疗效和安全性表现,有望成为治疗新冠病毒感染的一线药物之一,轻中度新冠病毒感染者和存在重症高风险因素的患者均可获益。此次“民得维”获批上市,主要基于一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,旨在评价 VV116在伴有或不伴有进展为重症高风险因素的轻中度新冠患者中的有效性和安全性。研究的主要终点是从首次给药至持续症状消失的时间,次要终点包括:至持续症状缓解的时间、截至第28天发生疾病进展的患者比例、新冠病毒核酸和病毒载量的变化、安全性等。这项研究由李兰娟院士牵头,在全国32家临床研究中心开展,目前已完成方案预设的期中分析,详细数据将在后续公布。“从2022年10月21日首例患者筛选开始,全国30多家中心克服了重重困难,在积极救治患者、防重症、降死亡率的同时,用不到3个月的时间高效完成了1300多例轻中度新冠病毒感染者的入组。”李兰娟说。如今,这项研究已取得期中分析结果:在有效性方面,与安慰剂组相比,接受 VV116治疗的患者至持续临床症状消失的时间、临床症状缓解的时间均显著缩短,新冠病毒 Ct值(循环阈值)及病毒载量的下降速度也明显快于安慰剂组;在安全性方面, VV116治疗组在治疗期间不良事件的发生率低,与安慰剂组相当。李兰娟认为, VV116的上市将使更多的新冠病毒感染者得到有效的抗病毒治疗,降低疫情传播风险,并在一定程度上减少重症的发生,为打赢新冠疫情医疗救治攻坚战贡献重要力量。

「他留给人间最后一份礼物」

“这是国产自研的机制清楚、药效明显、安全性明确的抗新冠病毒药物。感谢临床团队的努力和高效。感念蒋华良院士为抗疫鞠躬尽瘁,这是他留给人间最后一份礼物!”蒋院士生前好友、从美国归来参与 VV116 开发的结构生物学家徐华强通讯后很动感情。抗疫药物一直是各科技大国竞争的有力武器,是挽救生命、赢得国际声望的必争领域。基于自主研发药物在全球抗疫中的重要地位,毕生致力于中国原创药研究的著名药学家、中科院院士蒋华良3年来带领300名科研人员日夜攻关、焦首煎心,就在2022年12月23日上午,他还开了两个小时紧张的线上协调会,筹备国产抗新冠病毒 VV116 药品上市许可申报材料。下午他在极度疲劳状态下猝然离世。据徐华强回忆,2020年新冠疫情爆发后,蒋华良院士召集所里的课题组,请大家把手头的课题都先放一放,一起攻关这一关乎全世界人民健康的紧急难题。1月19日,中科院上海药物所成立抗疫攻关小组,300多位科研人员放弃假期,发挥各自科研优势,联手攻关。一周后,蒋华良院士与清华大学饶子和院士领导的攻关团队在全世界率先测定新冠病毒3CL水解酶(Mpro)高分辨率晶体结构,并将这一结构毫无保留地向世界公开。知道病毒长什么样了,下一步就要搞清楚它是如何复制的?如何突破人体的免疫防线?怎样才能限制它的复制?

“我们在研究中发现, RNA复制酶作为新冠病毒转录复制的核心组件,其功能在病毒变异中高度保守,如果能把病毒的 RNA复制酶限制住,活性降低了,那么不管它怎么变异,都很难在人体内复制、存活。我们发现,具有抗病毒活性的核苷类药物,在抑制新冠 RNA复制酶上同样有效。”徐华强说。经过46天日夜奋战,徐华强团队成功解析新冠肺炎病毒 RNA复制酶单独结构以及结合 RNA和抑制荆瑞德西韦复合物的冷冻电镜结构,阐述瑞德西韦等核苷类药物抗病毒的精细机制,该成果2020年5月发表于国际顶刊《科学》上。

中科院上海药物所沈敬山团队研究核苷类药物近20年,徐华强团队的成果为他们送来了重要的作战线路图,“相当于把新冠病毒的可能靶标找出来了,把“锁”画出来了,提供给沈敬山团队去寻找开锁的钥匙。”沈敬山团队在100多种候选小分子化合物中,夜以继日地试验、筛选,终于找到了几种候选药物,进而又进行改良,把通常作注射剂型的药物改良为口服药物。“主要是根据新冠病毒攻击人体上呼吸道、肺部的特点,进行药物改良。”

2021年11月, VV116获批在国内启动临床试验,并于2022年1月23日完成了I期临床试验,结果表明 VV116不良事件发生率与安慰剂组相当,意味着具有良好的安全性和耐受性。而在乌兹别克斯坦完成的II期临床试验,比较了 VV116和当地批准的标准治疗(法匹拉韦)的疗效和安全性。结果证明 VV116可以显著降低进展为危重型或全因死亡的风险,保护率为92%。基于此, VV116于2021年12月在乌兹别克斯坦获批上市。

为何是「附条件」获批上市?

在大上海保卫战期间,由上海交通大学医学院附属瑞金医院院长宁光院士与赵任教授牵头,联合上海7家新冠治疗定点医院共同完成了 VV116与帕罗韦德“头对头”对比试验。其结果表明,对于有高危因素的轻中度新冠成人患者,在持续临床康复时间方面,国产新冠药物 VV116是4天,帕罗韦德是5天,服用 VV116恢复更快,且 VV116的不良事件更少。

该研究论文于2022年12月29日在临床医学国际顶尖期刊《新英格兰医学杂志》(NEJM)发表,是全球首个与帕罗韦德头对头临床研究成果,也是首个国产抗新冠药物临床研究发表在 NEJM 发表。此项研究的试验设计、研究方法、研究质量及研究结果得到国际医药界的一致认可。

可以说, VV116整个研发过程成果频出,并数次登顶国际顶尖学刊。尽管对照国家新药上市标准,目前 VV116的对照组实验及三期临床实验规模确实存在“不达标”短板,但有专家提请注意,帕罗韦德和莫诺拉韦(Molnupiravir)在中国亦尚未开展药品上市必须的三期临床试验。事实上,这两款药在美国亦是紧急授权获批上市。

宁光院士感谢所有参加研究的7家医院,认为 VV116具备了附条件上市的安全性和有效性基本条件,准予 VV116获批附条件上市,有助于解决目前临床救治用药短缺的紧迫问题。应对来势汹汹的新冠疫情,紧急授权新药附带条件上市,亦是符合药品监管的国际通行做法。诸多专家的共识是,国家在和病毒打一场生死之仗,我们手头有了“弹药”紧急使用,有助于有效应对新冠病毒变异株,守护人民健康。

VV116 安全性更具优势

新药研发,极其不易,素有耗时十年,耗资十亿元的说法。 VV116能在三年里顺利破壳出鞘,得到了来自全国医学科研力量的支持。

一粒新药的诞生,依靠的是国家蒸蒸日上的研究实力。新药终于从上海的实验室出发,走向了全国的医院。除了文章开头提到的,李兰娟院士牵头的III期临床研究外,另一项由国家传染病医学中心(上海)主任、复旦大学附属华山医院感染科主任张文宏教授领衔的临床试验也正在进行中,主要入组有高风险因素(肥胖、高血压、慢性肺病等)的轻型和普通型患者,研究也将为该药物保护脆弱人群进一步提供全面的数据。

该团队早在2022年5月与上海公共卫生临床中心、临港实验室共同合作,完成了一项开放性、前瞻性队列研究,评估 VV116对非重症奥密克戎感染者核酸转阴时间的影响,相关成果于2022年5月18日发表在 Emerging Microbes & Infections 杂志。研究数据提示,在使用 VV116的奥密克戎感染者中,从开始用药到核酸转阴的平均天数为3.52天;在首次核酸检测阳性5日内使用 VV116的患者中,其核酸从首次检测阳性到转阴的平均时间为8.56天,小于对照组的11.13天。在药物安全性上,使用了 VV116的患者中,未观察到严重不良反应。

张文宏教授表示,“这些研究结果显示, VV116对新冠肺炎疗效确切,安全性更具优势,对我国感染者也更具可及性。它的上市将在新冠疫情的第二、第三波来袭时发挥作用,为可能向重症转化的风险人群提供了有力武器。”

医药产业人士指出,掌握大量临床用药数据也是药品研发关键,国产抗新冠药物具有价格相对便宜、生产原料可控、推广便利、临床数据便于获取等优势,如能尽快大规模用于临床救治,既能让老百姓负担得起,用上放心药,也能收集更多的临床用药数据,为我国抗疫积累宝贵的临床经验。

在大上海保卫战期间,赵任教授和宁光院士领衔指挥团队,连续3个多月驻守医院运营指挥中心,白天进行全院人员、物资、设备、空间等所有医疗资源的统筹协调;每天晚上科研讨论如期举行,每晚8点的 VV116临床试验进展线上会雷打不动。“正是所有同道全力以赴,我们才能顺利完成这项研究。”宁光院士说,“我们瑞金医院的医者始终相信,我们每一次的成功,哪怕再微小,也是向战胜病毒又跨出一步。科学方法不断进步,科学精神永远不变,即在批判和质疑中追求科学真谛;在实践和实证中获得科学灵感;在定量和定性分析中建立科学方法;在独立和包容中扩展科学内涵;在孤独和献身中坚持科学精神;在欣喜和静谧中享受科学快乐。”

上观新闻、人民日报客户端上海频道

新闻链接

幕后临床研究团队:患者是临床研究的源动力

1月29日,国家药品监督管理局按照特别审批程序,进行应急审评审批,附条件批准新型口服核苷类抗新型冠状病毒药物民得维(VV116)上市,用于治疗轻中度新型冠状病毒感染的成年患者。这是我国自主研发的靶向新冠病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶的抗新冠病毒口服药物。这款新冠药物的背后凝聚着上海医疗界众多专家的心血。大上海保卫战期间,由瑞金医院院长宁光院士与赵任教授牵头,联合上海浦东医院、公共卫生中心、仁济医院、曙光医院、同仁医院、华山医院等7家新冠治疗定点医院共同完成了 VV116与帕罗韦德“头对头”对比试验。好消息传来,临床研究团队回忆起疫情期间紧锣密鼓的三期临床研究历程,感慨不已。

白天救治病人,深夜研究

为了筛选到更多的符合入组条件的患者,瑞金医院临床研究除了在总院发热门诊加搜寻寻找合适患者,还主动和社区对接,通过充分电话沟通遴选符合入组条件的患者。

当时因为定点医院或方舱接受能力有限,社区转运的确诊患者很多,不少人都在家焦虑地等待转定点医院或方舱,医院转运专班的师傅和社区干部一起,按照登记地址逐个上门找到患者,经充分告知同意后,把他们转送去定点医院或方舱,有的一家子全部都“阳”了,有的是部分家庭成员确诊,每次找到患者时,他们都像找到救星一般感激涕零,激动地说,“我愿意,我愿意,我们都愿意参加。”每次想到他们期待的目光,高卫益都感到责任重大,“这就是我们做临床研究最大的源动力吧。”

“曹医生好,我母亲这两天好一些吗,她手机关机了,转运的时候没带充电器,我联系不上她了。”早上7:50,“公机”的第一通电话响起。“你放心吧,你妈妈这两天烧退了,昨天床边评估下来,还有一些轻度咳嗽,人比来时精神很多,我和舱内护士说一声,麻烦她到你妈妈床边,用工作手机开免提让你们通电话。”“曹医生,你们真是太好了!”

这样的电话每天都在临床研究病房响起。在临床研究的那段时间,大家习惯把工作手机叫做“公机”,在联结舱内和舱外、患者和家属中发挥重要作用。感染科的曹竹君医生说:“我们这次入组的受试者普遍年龄偏大,很多老人‘阳’了被转运过来,家属因为阴性

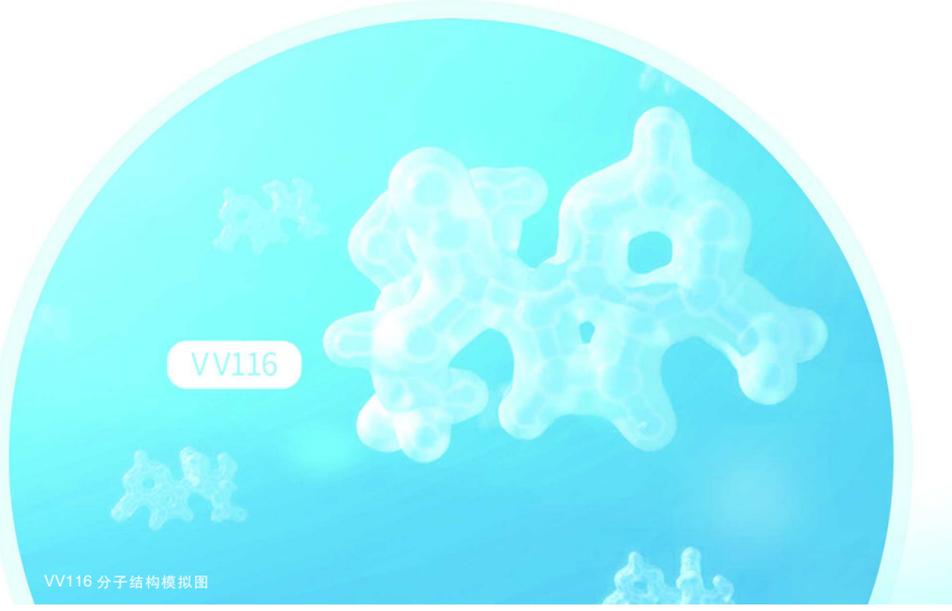
留在了家中,和老人断了联系。我们项目组在开展研究的同时,也起到了桥梁作用,传递老人们住院的信息给家里关心的孩子们。那三个月的故事在各家医院层出不穷,感染科曹竹君医生回忆道,他印象里每晚课题推进会的时候,浦东医院包红主任都刚从舱里出来,包主任白天带组查房,晚上才有空谈知情,筛选受试者,但因为好多病人都想参加,让包红主任忙并快乐着。仁济医院的皋源是重症监护室的主任,往往是刚抢救完病人就赶紧打开电脑参会。“仁济医院今天怎么样,入了几例?”宁光院士在每晚的课题推进会上督促各个分中心进度。皋源认真汇报:“宁院长好,我们这边病人很多都很想参加,现在我白天带组查房,晚上才开始谈知情,筛选受试者,我们先做起来。”“太好了,病人愿意参加就是好消息,小高也在我身边哦!”原来,皋源的妻子高卫益就是瑞金医院医务处处长,他们俩一个在仁济收治临床研究病人,一个在瑞金奔波,疫情期间都驻扎在各自医院,几个月没有见面,但还好,每天雷打不动的课题推进会也是他俩的“云上鹊桥会”,成为了皋源和高卫益夫妇难得“见面”的平台。

那时候,参加临床研究的各大医院专家们都是没日没夜,白天救治病人,深夜认真研究,正是因为有一颗为了攻克疾病、造福患者而求知探索的责任心,才会让大家那样奋不顾身。瑞金此次临床研究团队中,年纪轻的居多,大家都互称“小朋友”。从3月入驻研究病房大楼,一直到5月,没有人回过家,但谁也没想到的是,2022年的5月居然那么热。有几天温度高达30℃,大家还穿着冬季的高领毛衣,坐在那儿即便不动也是一阵一阵冒汗。院长宁光每次来北院开会和视察进度时,都会问大家缺什么吗?一开始“小朋友们”还有点局促不敢说,时间久了,大着胆子感叹,“如果有冰激凌就好了”。大家也就当作开玩笑,但心里都明白,这个骨节眼,怎么可能有冰激淋啊?没想到过几天冰激淋到了,电风扇也到了。

晨报记者 陈里予

平均每天工作 17 个小时

去年3月底,整个临床研究团队抵达瑞金医院嘉定北部院区定点医院



VV116 分子结构模拟图

制图 / 潘文健