



A 抗病毒药物研究

丙肝是常见病毒性肝炎的其中一种,主要通过血液接触进行传播。据估计,全世界共有 1.7 亿人感染丙肝,且每年新增三四百万丙肝病毒感染者。尽管目前还没有预防丙肝的疫苗,但丙肝是可以被治愈的。

在百时美施贵宝公司的临床试验中,丙肝治疗药物包括以下几种研究性化合物:

Daclatasvir (DCV); NS5A (非结构 5A 蛋白)复制抑制剂,目前全球三期临床试验接近尾声。

Asofaprevir (ASV); NS3 蛋白酶抑制剂,目前全球三期临床试验接近尾声。

以上两种药物合并用药的全口服试验方案的日本三期研究已经结束,全球三期研究接近尾声。基于三期临床试验数据,百时美施贵宝公司(日本)于 2013 年 11 月在日本提交上市申请,并于 2014 年 2 月获得美国食品和药物管理局突破性治疗药物资格。

E 博路定(恩替卡韦片)大事记

1996 年	百时美施贵宝公司的病毒学专家发明了恩替卡韦。
2000 年	北京协和医院开始进行健康受试者的恩替卡韦一期临床试验。
2004 年	恩替卡韦在中国的二期和三期临床试验完成。
2004 年	全新的恩替卡韦厂房在上海市建设完成,同年 10 月,在这里生产出全球第一批恩替卡韦片。
2005 年	美国食品和药物管理局正式批准恩替卡韦用于治疗慢性乙肝,商品名:Baraclude。
2005 年	中国正式批准恩替卡韦用于治疗成人慢性乙肝,商品名:博路定(恩替卡韦片)。
2005 年	上海市食品药品监督管理局正式批准博路定(恩替卡韦片)产品获 GMP(药品生产质量管理规范)认证。
2005 年	恩替卡韦被列入由中华医学会肝病学会分会和中华医学学会感染病学分会制订的首部《中国慢性乙型肝炎防治指南》。
2005 年	第一张博路定(恩替卡韦片)的处方在上海市公共卫生中心(原传染病总院)开出。
2006 年	为了进一步研究博路定(恩替卡韦片)的有效性和安全性,来自中国 16 个省份的 5333 名中国患者和 50 家医院参与了一项全球性的四期临床试验,这是目前在中国开展的最大规模的乙肝药物上市后临床试验。
2009 年	恩替卡韦被列入《2009 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》。
2010 年	在中国市场上市 5 年以来,博路定(恩替卡韦片)销售遍及全国 300 多个城市。
2010 年	博路定(恩替卡韦片)于 2010 年 10 月被美国食品和药物管理局批准用于慢性乙肝失代偿患者的治疗。
2011 年	恩替卡韦片已被列入全国各个省份的地方医保目录。据估算,在中国已经有 100 万患者使用该药物获益。
2012 年	一项大型的前瞻性观察性四期临床研究(EVOLVE 研究)启动,覆盖全国 51 家慢性乙肝治疗医院,纳入慢性乙肝初治患者约 2300 名,旨在帮助研究者接受规范抗病毒治疗的培训和理念,带给患者更规范、更优的治疗方案。

关注 乙肝防治 10 年成绩斐然 ——预防肝硬化和肝癌是乙肝防治的重点

□张 燕

自 2005 年由中华医学会肝病学会分会、中华医学学会感染病学分会发布国内首个《中国慢性乙型肝炎防治指南》之后,中国乙肝防治经历了 10 个年头。中华医学学会肝病学会分会主任委员、北京大学人民医院教授魏来指出,在过去的 10 年里,无论是在降低乙肝病毒感染率方面,还是在推广抗病毒治疗控制疾病进展方面,中国在乙肝的预防和治疗这两条“长期战线”上都取得了令人振奋的成果和进展。

就在近日,世界卫生组织西太平洋地区委员会主任中英秀向中国政府颁

奖,以表彰中国在儿童乙肝防控方面所取得的突出成就;在刚结束的第 24 届亚太肝病研究学会年会上,一项迄今全球最大规模的、针对抗病毒药物恩替卡韦在慢性乙肝患者实际治疗中疗效和安全性的研究(REALM 研究)项目中国子项目的 5 年研究数据显示,坚持使用强效低耐药抗病毒治疗药物 5 年后,85%的患者乙肝病毒控制在不可测水平。

中华医学学会感染病学分会主任委员、广州南方医院感染内科主任侯金林教授认为,中国乙肝治疗当前遇到

的诸多问题与医生和患者的认知有关。他举例说,把乙肝病毒和病毒耐药风险控制到最低是“王道”,在欧美和亚太地区,乙肝治疗指南都建议要首选强效低耐药药物、低效高耐药药物是不被推荐的。但是在国内,有数据显示,目前 80%以上的乙肝患者都在使用低效或高耐药药物治疗,而在其他国家,如日本、韩国、美国、欧洲,高达 70%以上的乙肝患者都在使用恩替卡韦等强效低耐药药物治疗。这个差异背后有诸多原因,其中一个

很重要的原因是基层医生和患者仍然没有意识到乙肝抗病毒治疗的目的是预防肝硬化和肝癌,也没有意识到把乙肝病毒和病毒耐药风险控制到最低,以及疾病的长期管理对预防这些严重肝病的至关重要性。

据悉,中国健康教育中心携手中华医学学会肝病学会分会和中华医学学会感染病学分会组织中青年专家编写,以基层医生、护士、患者为主要受众的《中国慢性乙型肝炎防治指南(科普版)》将于今年下半年出炉。

B 乙肝药物上市后的临床试验

REALM 研究是自博路定(恩替卡韦片)于 2005 年上市以后启动的、覆盖全球的研究博路定(恩替卡韦片)的疗效和安全性的四期临床试验,入组了处于疾病不同阶段,以及不同治疗经历的来自全球多个国家和地区的约 12500 名患者。

DEALM 研究在中国共覆盖 16 个省(直辖市),50 家医院,共 5333 名中国患者,其中 2667 名患者接受博路定(恩替卡韦片)单药治疗。

这项研究将持续 10 年,也是目前在中国开展的时间最长、规模最大的乙肝药物上市后临床试验。

48 周治疗结果

REALM 研究显示,无论是初治患者还是正在接受抗病毒治疗的患者,无论是“大三阳”(e 抗原阳性)慢性乙肝还是“小三阳”(e 抗原阴性)慢性乙肝患者,在接受强效抗病毒治疗 48 周后,超过 60%的

患者的乙肝病毒量可被控制在 50 国际单位/毫升以下。

REALM 研究显示,接受阿德福韦酯抗病毒治疗至少 3 个月的患者,在发现乙肝病毒不能被有效控制后,再改用强效抗病毒治疗药物恩替卡韦片治疗 48 周后,57%的“大三阳”患者和 95%的“小三阳”患者的病毒被控制到 50 国际单位/毫升以下。

针对接受拉米夫定和替比夫定治疗的“小三阳”慢性乙肝患者的研究也获得了类似的结果,在接受恩替卡韦片治疗 48 周后,82%的患者的病毒被控制在 50 国际单位/毫升以下。

192 周治疗结果

REALM 研究项目中国子项目显示,在主要包含 e 抗原阳性慢性乙肝患者和 e 抗原阴性慢性乙肝患者中,接受恩替卡韦强效抗病毒治疗 192 周后,86%的患者的乙肝病毒量可被控制在 50 国际单位/毫升以下,而在接受拉米夫定或阿德福

韦酯治疗的患者中,分别只有 47%和 62%的患者的病毒量可被控制在 50 国际单位/毫升以下。

240 周结果

REALM 研究中国子项目显示,在主要包含 e 抗原阳性慢性乙肝患者和 e 抗原阴性慢性乙肝患者中,接受恩替卡韦强效抗病毒治疗 240 周后,患者的乙肝病毒量可被控制在 50 国际单位/毫升以下。

在核苷(酸)类似物初治、e 抗原阳性或 e 抗原阴性中国慢性乙肝患者的真实临床应用中,恩替卡韦治疗 240 周获得的病毒学应答率高于其他抗慢性乙肝口服核苷(酸)类似物,而且安全性与其他药物相当。

恩替卡韦在临床实践中的安全性和疗效与国内外临床试验中的结果是一致的。

研究结果符合《亚太地区慢性乙型肝炎治疗指南》中对恩替卡韦为慢性乙肝治疗的一线药物的推荐。

D 积极参与中国肝炎防治工作

数为 15053 人。这次调查是目前国内专门针对乙肝患者生活质量的规模最大的调查。

博路定(恩替卡韦片)已被列入全国各个省份的地方医保目录。

2012 年 百时美施贵宝公司(中国)启动 EVOLVE 研究,覆盖全国 51 家治疗慢性乙肝的医院,旨在帮助研究者接受规范抗病毒治疗的培训和理念,带给患者更规范更优的治疗方案。

百时美施贵宝公司中文学者读书会,并与国内权威杂志《中华肝脏病杂志》创立国内肝病领域第一个通过远程会诊的继续教育项目——“乙肝远程会诊学院”项目,促进各地专家与医师间的学术交流。

“创新·合作·价值——2012 世界肝炎日中国肝炎峰会”公布了两项全国性肝炎研究项目结果——2012 慢性乙肝核苷(酸)类抗病毒治疗认知及药物临床应用医生调查结果和关于中国丙肝患者社会经济负担及疾病

全面干预的项目研究结果。

吴阶平医学基金会、中华医学学会肝病学会分会和百时美施贵宝公司联合推出《轻松生活每日一读——慢性乙肝患者随身指南》一书,并在全国范围内派发,为广大乙肝患者提供获得权威乙肝防治信息的途径。

2013 年 百时美施贵宝公司协助《核苷与核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的耐药以及管理》问世,提高医师在临床治疗过程中对耐药问题的重视度。

百时美施贵宝公司与中国医院协会共同启动中国肝病诊疗示范基地项目,搭建长期国内外医院肝病发展交流平台,扶植学科交流和院内继续教育,并计划出合肝病治疗规范和建立全国肝病示范基地。

在北京举办的“了解肝炎,正

F 向高危人群传递希望

百时美施贵宝基金会成立于 1955 年,是百时美施贵宝公司的全资慈善机构,致力于消除世界不同地区间的健康差距。该基金会的战略重点之一是在亚洲提高对病毒性肝炎的认识和控制。该基金会具有里程碑意义的项目——“传递希望”自 2002 年开始在中国实施,重点是提高对肝炎的认识、预防和关怀。从 2009 年起,该基金会增加了对丙肝的关注,同时组织和支持乙肝和丙肝预防的宣传和推广。

迄今为止,百时美施贵宝基金会已通过“传递希望”项目累计在中国开展了 20 个肝炎公益活动,捐助资金达到近 680 万美元,惠及 880 多万人。

2002 年,与中国肝炎防治基金会携手在陕西和甘肃设立“农村新生儿乙肝防治健康教育”项目,为中国政府在 2002 年全面开展新生儿乙肝疫苗接种计划免疫提供了有力的政策参考和示范作用,标志着“传递希望”项目在中国正式启动。

2005 年,捐款支持中国肝炎防治基金会的《中国肝炎的流行现状及其相关问题分析报告》项目。

2006 年,捐资支持中国肝炎防治基金会在甘肃和陕西两省开展为期两年的“中国农村育龄妇女乙肝健康教育咨询”项目。这是首个在农村开展的针对我国乙肝传播最主要途径——母婴传播进行的早期干预试点项目,惠及当地 30 万农村育龄妇女。

2006 年,支持中国肝炎防治基金会的“爱肝健康”公益海报设计大赛,在全国 100 所高校中,以海报设计比赛的形式推广肝炎防治科普知识。

2007 年,与上海市慈善基金会合作推动为期 3 年的“上海乙肝防治慈善教育—外来务工人员及医护人员培训项目”,这是上海首个将慈善活动与乙肝防治教育相结合的项目,惠及 13600 名外来务工人员 and 医护人员。

2007 年,携手中国肝炎防治基金会共同支持小学生肝炎防治健康教育,帮助逾 11 万名小学生对肝炎防治基础知识的知晓率达到 95%。

2008 年,与女模抗艾艾滋病宣传和疟疾亚太联盟在广州开展面向外来务工人员的消除乙肝歧视的公益项目,惠及珠江三角洲地区 465 万名外来务工人员。

2008 年,与上海市慈善基金会合作开展一项为期两年的社区乙肝防治教育项目,探索社区开展乙肝防治的新模式。

2008 年,与中国肝炎防治基金会共同启动中国农村基层医务人员肝炎知识培训,对宁夏回族自治区固原市原州区、福建省政和县基层医务人员进行全面病毒性肝炎知识培训。

2009 年,支持上海市慈善基金会开展上海地区丙肝教育项目。这是国内首个专门针对医务工作者、丙肝患者及家属 3 个不同群体的丙肝教育项目。

2010 年,支持中国肝炎防治基金会研究吉林省延边市丙肝传播特点及状况,从而制订有效方针,控制丙肝传播,并起草撰写有关延边市丙肝状况的报告。

2010 年,与美国乙肝基金会、海口市疾病预防控制中心共同合作,在海口市建立乙肝及丙肝公众教育系统,惠及 103 万海口市居民。

2010 年,与吴阶平医学基金会合作,在全国范围内开展一项研究中国丙肝患者社会经济负担及疾病全面干预的项目,旨

视肝病——2013 世界肝炎日中国肝炎峰会”公布了国内首个乙肝患者肝病危害认知调查结果。

百时美施贵宝公司支持中华医学学会肝病学会开展“肝脏健康全民大行动”项目,并尝试开展患者个性化管理。

由中国医院协会组织,百时美施贵宝公司支持,《中国肝病诊疗管理规范》白皮书问世。

百时美施贵宝支持中华医学学会肝病学会制定国内首个《中国乙型肝炎防治指南(科普版)》,推动乙肝患者对疾病的认知。



由于对中国慈善事业、尤其是对肝炎防治方面的贡献,百时美施贵宝公司 2006 年被权威机构授予“中国十大慈善跨国企业”称号。2009 年,该公司荣获由中国医药企业管理协会颁发的“改革开放以来优秀企业社会公民”称号。在 2009 年,百时美施贵宝公司(中国)被权威机构评为“中国十大绿色公司”。百时美施贵宝基金会与上海市慈善基金会合作开展的医院护工肝炎防控项目获得由中华慈善总会颁发的“2009 年突出慈善项目奖”。2012 年 7 月,百时美施贵宝公司企业社会责任项目“传递希望”(与糖尿病关爱项目一起),荣获“亚洲最佳企业社会责任实践奖”。