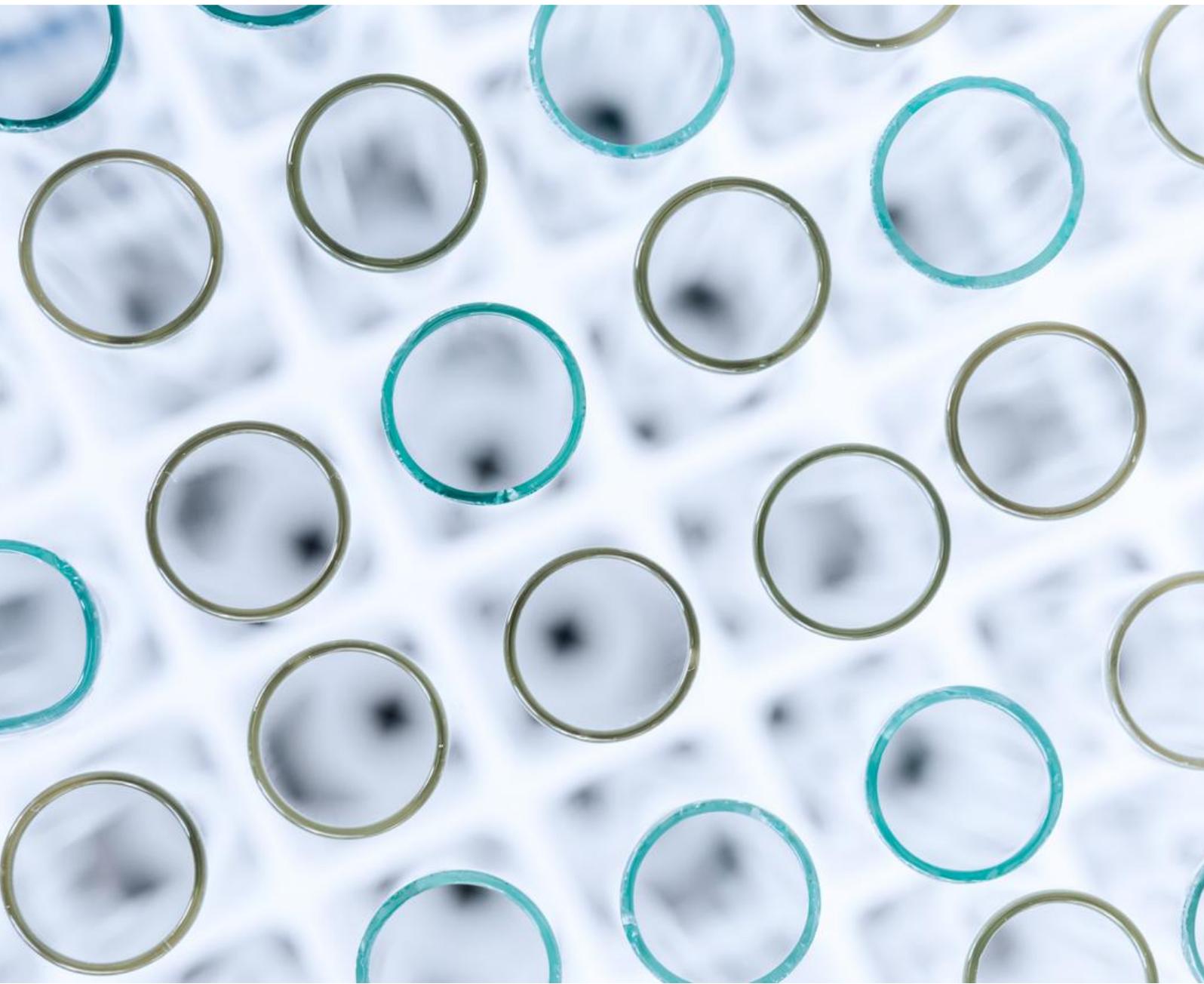


BioWorld 報導

# 2020 年度回顧： 生物製藥與 COVID-19 疫情

Jennifer Boggs, Anette Breindl, Karen Carey, Michael Fitzhugh,  
Nuala Moran, Alfred Romann





2019年12月下旬爆發的 SARS-CoV-2 冠狀病毒全球疫情，使 2020 一整年都籠罩在 COVID-19 陰影下，各地實施封城和社交距離措施，採取線上會議，部分人士連戴口罩也成為政治立場表態而不是為了健康。對生物製藥產業而言，COVID-19 的影響極其廣泛，也凸顯了產業最好的一面，以破記錄的速度研發疫苗、取得藥證，還有大量的治療藥物在持續研發。然而，從 COVID-19 對臨床試驗的負面影響，到科學日益政治化的問題，生物製藥產業也深受衝擊，進入 2021 年，各國仍在努力擺脫疫情，生物製藥產業的工作可能更加艱鉅。

科睿唯安旗下生命科學新聞平台 BioWorld™ 回顧過去的一年，彙整了 COVID-19 肆虐的一年最重大的趨勢和啟示。

### 生物製藥展開「極速行動」

SARS-CoV-2 病毒出現而引發的 COVID-19 疫情，成為全球生物製藥的分水嶺，業界以空前的速度全面動員，尋求疫情的解決方案。2019 年 12 月中國武漢首次報告了 SARS-CoV-2 病毒，一月底世界衛生組織 (WHO) 宣佈進入公共衛生緊急狀態。到 3 月 12 日 WHO 宣佈 COVID-19 為全球疫情時，生物製藥產業早已投入冠狀病毒的相關研發工作。

中國在一月已完成病毒基因體定序，各界相繼投入於治療藥物和疫苗的研究，採用的技術包括創新和傳統的方法。因應大規模傳染病而建立的平台，例如黑猩猩腺病毒載體，可立即使用；傳統技術經過改良，與創新的方法並行，以開發診斷方式、治療藥物和疫苗。

截至三月份，全球各地都有藥廠向主管機關提出治療藥物和疫苗的臨床試驗審查申請。在短短幾個月內，數量龐大的生技大軍火力全開，截至 12 月 1 日 WHO 報告全球將近 6,300 萬人確診 COVID-19，147 萬人死亡，此時研發中的治療藥物多達 634 種、疫苗 187 種，在此之後，數目又增加了四倍。

生物製藥產業的另一項成果是，率先獲得英國、美國、加拿大和歐盟核准的兩種 COVID-19 疫苗，屬於 mRNA 疫苗，這項新技術直到 2020 年以前並沒有任何上市產品。

在 2020 年初，關於以 mRNA 疫苗對抗傳染病，只有 Curevac NV 一家公司擁有臨床資料。到了 11 月 20 日，輝瑞大藥廠和 Biontech SE 合作的 BNT-162b2 mRNA 疫苗向美國 FDA 申請緊急使用授權 (EUA)，在北美疫苗競賽中拔得頭籌；正常的疫苗研發可能長達十年，而這個疫苗只經過短短幾個月就完成研發。三週後，BNT-162b2 疫苗取得上市許可。第二種 mRNA 疫苗是莫德納 (Moderna) 公

司的 mRNA-1273 疫苗，只相差大約一週。Curevac 公司的 mRNA 疫苗 CvnCoV，正在歐洲和南美洲進行第 IIb/III 期試驗。

全球還有許多疫苗正在研發，採用各種不同的技術，有些疫苗同樣在破記錄的時間內完成研發。俄羅斯 Gamaleya 國家流行病學及微生物研究中心在病毒出現後僅僅九個月，即推出 Sputnik V 腺病毒疫苗，在八月份取得俄羅斯的緊急使用授權。

不只是少數國家或企業挺身而出，全球各地的生物製藥產業都加速因應。雖然中國在 2019 年 12 月疫情爆發初期的反應太慢而飽受批評，其他政治壓力也導致不幸的後果，例如壓制專業醫護人員的意見，最早提出 COVID-19 相關消息的武漢醫師李文亮就受到警方訓誡，後於二月因 COVID-19 併發症過世；然而，中國很早就公佈 SARS-CoV-2 全基因體定序與國際社會共享，揭開了全球 COVID-19 藥物和疫苗研發的序幕。中國在 1 月 12 日公佈基因體定序結果之後數週，開始發送聚合酶連鎖反應 (PCR) 及核酸檢驗試劑盒。相較於 2002 年的嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)，經過六個月左右才確立冠狀病毒的檢驗方法，這次的反應簡直是飛速。

### **基因體領域迎向挑戰**

生物製藥產業如此迅速的成果，主要歸功於基因體研究的進展，在 2020 年大放異彩。從一月份病毒的基因體定序結果在線上發佈開始，到十二月在英格蘭南部發現一種傳染力更強的變異病毒株，基因體學一直是對抗 SARS-CoV-2 的核心技術。

掌握了新冠病毒的序列，業者和學術界得以立即投入疫苗研發，短短 11 個月後就有第一批疫苗獲准。

2020 年，因應大規模流行病而開發的技術平台大展身手，在尚未取得病毒檢體之前就能開始 mRNA 和病毒載體疫苗的研發工作。其中的一大功臣正是流行病預防創新聯盟 (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations)，這是因應 2015 年西非的伊波拉疫情，在 2017 年 1 月成立的平台，以對抗新興傳染病儘快開發疫苗上市。

早在二月份，針對 SARS-CoV-2 的疫苗已準備進行動物試驗，與此同時，有了病毒序列，就能利用標準 PCR 儀器診斷人體是否受到感染。同樣在二月份，病毒的基因體定序進一步加快，在採檢三至六天後即可發佈並上傳至 GISAID (全球共享流感資料倡議組織) 資料庫，與全世界共享。因此，研究人員得以追蹤自中國武

漢開始，SARS-CoV-2 如何迅速擴散變異，這是一次真正的全球基因體流行病學試驗。

最初五個序列的基因變異性有限，支持病毒可能源自武漢活體動物市場，經由動物傳染給人體的理論。但是到了 1 月 19 日，來自武漢和泰國患者的序列，顯示病毒已出現人傳人的情形，後續才取得傳統流行病學的證據，印證此觀點。

藉由基因序列追蹤 SARS-CoV-2 病毒的系譜樹，也駁斥了社群媒體聲稱病毒來自生物武器計畫的謠傳。序列資料顯示，突變分佈在整個基因體內，表示這是自然選擇而非刻意插入。同樣的，關於 SARS-CoV-2 突變與 HIV-1 重要結構蛋白「異常相似」的說法，也遭到強烈反駁。

隨著疫情擴散，宿主基因體研究開始調查與 SARS-CoV-2 各種反應，從無症狀感染到多重器官衰竭，有關的人類基因因子。

四月，國際間重要的基因體定序團體共同成立 COVID-19 宿主基因體聯盟 (COVID-19 Host Genetics Consortium)，就取得匿名化患者資料達成協議後，開始對個別研究專案進行統合分析。向聯盟平台登錄的研究案超過 150 項，探討與疾病嚴重度和結果相關的基因變異，包括大規模的全基因體關聯分析、著重於影響人體免疫反應的人類白血球抗原基因，以及 SARS-CoV-2 進入宿主細胞所利用的 ACE2 受體基因變異等。

其他研究項目包括特定族群的研究，例如健康年輕人出現的重症，以及加護病房的插管患者。其中一項計畫稱為 Genomicc (重症加護病房易感性及死亡率基因學)，這是 2015 年成立的重症基因學全球合作案，比較了加護病房重症 COVID-19 患者的 500 萬個基因變異，以及基因體資料庫中的健康自願受試者檢體。

這項研究揭露了病情加重的機轉，發現新藥的作用目標，促成有助於患者復原的藥品取得核准。許多提議中的藥物期望能夠治療 COVID-19 感染重症，但是測試藥物需要時間，這項研究讓研究人員得以篩選出最可能具有療效的藥物。

最初的結果於 12 月 11 日發表，識別出重症患者較為常見的八項變異，這些變異全都位於已知參與發炎過程和對抗病毒的免疫反應的基因上，凸顯出基因體學如何從紛雜的資料中發掘最相關的訊息。基於這項研究，建立了患者基因體資料與病毒序列之間的關聯性，進而探討患者和病毒的基因體如何影響個體對感染的反應。

基因體學對於人畜共通傳染病的研究，也有重大貢獻，發現丹麥的養殖水貂攜帶的 SARS-CoV-2 變異病毒株，棘蛋白發生突變。實驗結果顯示，水貂攜帶的變異病毒株對 COVID-19 復原者身上取得的中和抗體易感性較低，引發疫苗效力可能因此打折的疑慮。定序結果顯示，水貂的變異病毒株已傳給人類，丹麥政府因此

下令大規模撲殺 1,500 萬隻養殖水貂。十二月，美國農業部的報告指出，採自猶他州一隻野生水貂的檢體發現首例 SARS-CoV-2。來自野生水貂的病毒基因體序列，與養殖水貂無法區分。

三月，全球最密集的 SARS-CoV-2 基因體定序計畫在英國展開，以描繪病毒從一個人類宿主傳播到另一宿主的演化過程。十二月，這項病毒基因體監測計畫在倫敦和英格蘭東南部的患者身上發現一種新的 SARS-CoV-2 變異株，帶有 23 處不同的突變。後續的調查結果顯示，新的變異株傳染力比原本的病毒更強。首起病例來自九月份採檢的拭子，到了十一月初，變異株已佔倫敦感染人口的 28%，十二月初佔 62%。對病歷記錄的初步研究顯示，變異株並未造成病情加重，研究人員仍在持續評估變異株是否會影響 COVID-19 疫苗的效力。

經過 COVID-19 疫情肆虐的一年，基因體學在因應流行病方面再次發揮了關鍵的作用。

## 因應 COVID-19 感染

2020 年 COVID-19 治療藥物的研發，不如疫苗的進展那麼成功，但是深入瞭解介白素等藥物的作用目標，我們得以重新運用一些生物製劑。雖然並非所有努力都取得成功，例如瘧疾藥物羥氯喹最終證實對 COVID-19 患者並無效益，但各大藥廠對於 COVID-19 病毒如何影響免疫系統有了新的認識，結合對本身產品的瞭解，使得臨床試驗得以開展，仍是值得重視的成果，其中 Gilead 公司研發的瑞德西韋 (remdesivir) 在十月獲准。

與此同時，運用人工智慧 (AI) 以研究「老藥新用」，測試了已核准藥物治療 COVID-19 的效果，有些公司基於病毒蛋白結構和單株抗體技術，也有新的發現，促成兩種藥物 casirivimab 和 imdevimab (Regeneron 公司) 在十一月獲准。

截至年底，研發中的 COVID-19 治療藥物多達 647 種。

## 空前的公私合作夥伴關係

製藥產業如此迅速的成果，主要歸功於相互合作，尤其是與公部門的合作；生物製藥產業與政府攜手研發，在 2020 年改寫了記錄，這是過去從未經歷過的合作規模。許多國家投入大量資金，以對抗致命的 SARS-CoV-2 病毒，而美國政府的行動尤其突出，發起了「極速行動計畫」(OWS) 致力加速 COVID-19 疫苗和治療藥物的研發及生產。

事實上，到耶誕節，對生物製藥業的補助款和非營利合作案的 274 億美元中，約有 84% 用在新冠肺炎疫情。美國政府及相關機構挹注的金額，約佔全年資金總額的 68%，即 186 億美元。

OWS 計畫由美國衛生及公共服務部 (HHS) 和國防部合作，聯合多家生物製藥公司，到十二月初的簽約金額已超過 140 億美元。到十二月已有四個項目獲得美國緊急使用授權 (EUA)，包括兩種治療藥物：禮來公司的單株抗體療法 bamlanivimab (LY-CoV555) 和 Regeneron 公司的雞尾酒抗體療法 REGN-CoV2 (casirivimab 和 imdevimab)，以及兩種疫苗：輝瑞/Biontech 公司的 BNT-162b2 (Comirnaty) 和莫德納公司的 mRNA-1273。Bamlanivimab 和 REGN-CoV2 都是 OWS 計畫下的生產計劃，價值分別為 3.75 億美元和 4.5 億美元，美國政府後來又追加訂購 8.125 億美元的 bamlanivimab 額外劑量。經由 OWS 計畫，輝瑞和莫德納公司分別接獲 1 億劑的訂單，價值 19.5 億美元和 15 億美元，十二月又向兩家公司追加 1 億劑藥物，訂單金額再增加一倍。莫德納公司透過 OWS 計畫取得的經費，包括藥物研發，高達 41 億美元，12 月 29 日又與國防部簽訂 19.7 億美元的合約，因此美國政府挹注該公司的經費達到 60.7 億美元，約佔 2019 年所有生物製藥非營利項目和補助款 (73.6 億美元) 的 82%。

與 SARS-CoV-2 病毒並非直接相關的公私合作案，名列前茅的包括對抗伊波拉病毒或 HIV 相關癌症的計畫，以及美國 HHS 對 Phlow 公司的 8.12 億美元撥款，用於生產疫情期間可能短缺的藥物。

## 科學政治化

製藥業全力研發疫苗和治療藥物，展開臨床試驗之際，另一場戰爭也在公共領域爆發。科學受政治干擾而複雜化，是早已存在的問題，但在 2020 年更加惡化。雖然在全球對抗 COVID-19 的戰鬥中，科學貢獻成績斐然，科學家卻經常遭受重大打擊。

美國總統川普及其親信，對科學權威例如國家過敏及傳染病研究院主任 Fauci 的意見不屑一顧，甚至語帶威脅。其他衝突包括參議員對疾病監測的核心數據以及疾病管制中心發佈的防疫準則多所質疑。政治議題和承諾，也加劇對 FDA 的壓力，政治人物公開呼籲加速核准藥物和疫苗，有些州甚至表示有意自行建立藥物和醫療器材審查辦法，日後可能形成新的商業威脅。

州政府和聯邦政府的拉鋸戰，也在巴西上演，政治人物對中國科興公司 Coronavac 疫苗和俄羅斯 Sputnik V 疫苗的品質及安全性爭論不休。另一方面，中

國則展開「疫苗外交」，暗示特定的開發中國家可能優先取得疫苗，又因為一項完全無關的政治齟齬，阻止中國公司康希諾與加拿大合作的疫苗開發計畫。

這些發展都一再打擊公眾對政治人物和政府機構的信任，以及藉由科學對抗大規模傳染病的信心。具體的傷害有多深，需要採取哪些行動以遏止局勢進一步惡化，將是公衛專家，當然還有更多的政治人物，未來一年內的工作。

### **開發延遲：疫情對生物製藥的負面影響**

雖然對抗 COVID-19 的工作全速進行，但生物製藥在其他方面的努力卻遭遇延遲和挫折，主要是由於商業及旅行的限制。從臨床試驗延遲到公司重組，未來幾年內生物製藥業仍難以完全走出疫情的負面影響。封城管制限制了旅行，醫師和公司不得不調整優先事項，數以百計的藥物研發案被迫擱置，或是以牛步進行。

根據 Cortellis 的統計，1,600 多項臨床試驗受到 COVID-19 疫情影響，曾在 BioWorld 直接報導的，就有 400 多項生物製藥療法的試驗被迫暫停、延後或終止。

企業高層對於無法將治療藥物送到需要的患者手中，越來越感到挫折；Horizon 製藥公司的甲狀腺眼科用藥 Tepezza (teprotumumab-trbw) 預計到十二月供貨將中斷，原因就在於政府要求的 COVID-19 疫苗生產導致「產能大幅受限」。生物製劑的上市許可申請，包括 Spectrum 公司用於化療引發的嗜中性白血球減少藥物 Rolontis (eflapegrastim)、必治妥施貴寶用於復發或難治型大型 B 細胞淋巴瘤的 lisocabtagene maraleucel、Revance 公司用於中度至重度皺眉紋的藥物 daxibotulinumtoxinA，已超過 PDUFA 審查到期日一個多月，全是因為 FDA 無法到現場檢查生產設備。

早期科學也受到打擊。倫敦癌症研究院對科學家進行的一項調查顯示，由於全球實施封城管制導致實驗室損失 10 週時間，換算在癌症研究上就是 17 個月的延遲。

持續進行研究是一回事，維持公司生存又是另一回事，有多家公司在這一年苦苦支撐。Eyepoint 製藥、Intelgenx 科技、Alligator 生物科學都採取了裁員措施；Nervgen 公司暫停外部諮詢合約，員工暫時減薪；Polarityte 公司降薪 10%；特種製藥公司 Assertio 宣佈將在十二月重組，執行長和營運長都將卸任。

## COVID-19 帶來的啟示：遠距臨床試驗及提高多樣性

COVID-19 顯然改變了 2020 年生物製藥及其他產業推展業務的方式。這樣的變化是否會延續到 2021 年，無法預知，但有時候危機就是轉機，正可推動必要的改善。例如，主管機關多年來一直在討論進行虛擬臨床試驗的可能性，但一直到 COVID-19 疫情，這項在技術上早就可行的構想才得以實施。

COVID-19 疫情帶給生物製藥產業和主管機關的一大啟發，就是利用數位健康技術，包括遠距診療和檢查，或是結合居家訪診的混合模式，能夠有效進行遠距臨床試驗。多年來我們一直在談論這種可能性，但遲遲沒有行動，COVID-19 使這項轉變成為必然。

採用新模式和新科技，在過去二三十年間進展緩慢，然而疫情迫使許多試驗不得不暫停，反而加快了改變的步伐。進行患者隨機分配的流程非常繁複，往往需要旅行，但全球各地的封城管制，這項工作不得不暫停。

3 月 12 日，美國臨床研究公司 Science 37 發佈白皮書，鼓勵進行虛擬臨床試驗；不到一週，FDA 就表示認同這個想法。

進行遠距試驗的意願及許可，對製藥產業的未來應有正面影響，也有助於解決另一項長期存在的問題：臨床試驗缺乏多樣性。

過去一年來，試驗的多樣性明顯提升，可望有助於解決下游醫療照護的不平等。十一月公佈的 FDA 新指南 強調提高臨床試驗的多樣性，美國藥品研究與製造商協會 (PhRMA) 也發佈產業準則，著重於建立黑人和少數族裔的信任，減少參與試驗的障礙，運用真實世界資料補充不同族群的資訊，提升試驗參與的多樣性和包容性。這些準則將於 2021 年 4 月生效。

核准 COVID-19 疫苗所需的速度及透明度，有助於推動此一進程。疫苗開發的速度之快，使人對產品的效力有所懷疑，尤其是在代表性不足的患者群體，或是本國沒有能力自行生產疫苗或其他基本藥物、原料藥和設備的患者。這方面的能力不足，為許多國家敲響了警鐘，不論像加拿大這樣較富裕的國家，或是哥倫比亞這樣較不富裕的國家，或加勒比海地區的大多數國家。COVID-19 徹底凸顯了這個問題，即使在疫情結束之後，這個啟示仍然值得牢記。（全文完）

本文譯自科睿唯安 BioWorld 於 2020 年 12 月 31 日發布的 "2020 Year in Review: Biopharma vs. COVID-19" 文章。BioWorld 的文章內容受著作權保護，如欲轉載本文請前往 BioWorld 網站詳閱轉載使用規範。

## 關於科睿唯安 (Clarivate)

科睿唯安 (Clarivate™) 是全球領先的專業資訊服務提供者。今天，科睿唯安銳意進取，為使用者提供值得信賴的資訊與卓越的洞見，幫助客戶解決複雜難題，洞察先機，加速創新步伐。我們的專業知識和解決方案覆蓋創新生命週期的每一個關鍵環節，從學術研究和科學發現，到智慧財產權的管理保護，直至實現創新成果的商業化，涵蓋科學研究、生命科學與製藥、智慧財產權各個領域。

**科睿唯安 台灣辦公室**

台北市信義區松智路 1 號 11 樓

[clarivate.com](https://clarivate.com)

---