

《科学》发文质疑

FDA 新药审核员与药企存利益关系

7月5日,《科学》杂志在首页连发两篇文章,剑指FDA审批和药企潜在的利益关系。(Science.7月5日在线版)

《科学》开篇举了一种心血管新药审核的过程,8名审核人员(7名医学专家和1名患者代表)组成的审核团队,以7:1的巨大优势投票通过了该药。而《科学》调查发现,事后,7名医学专家中有4人接受了来自药企的“赞助”。

据《科学》的统计,仅2008-2014年,参与批准28项新药的107名医生中,仅有41人在事后分文

未取。剩下66人在药物获批后都从药企处得到了“赞助”,26人收到超过10万美元的“赞助”,其中7人超过100万美元。收入最高的17名专家,一共收到了高达2600万美元的“赞助”。这仅仅是《科学》能调查到的可量化数据。此外,帮助医生升迁、扩大影响力、增强名誉、在业界获得更多权力等“赞助性”操作,是无法直接用美元衡量的。

在另一篇文章中,《科学》提到了另一种难以数字化的利益相关问题。共审核了28项药物的16名FDA医学审核员当中,



Hidden conflicts? Pharma payments to FDA advisers after drug approvals spark ethical concerns

By Charles Piller, Jia You | Jul. 5, 2018, 2:00 PM

FDA's revolving door: Companies often hire agency staffers who managed their successful drug reviews

By Charles Piller | Jul. 5, 2018, 2:00 PM

11人事后辞职去了被他们批准产品的药企。BMJ在2016年的一篇调查当中也

提到了同样的问题。

《科学》指出,现在的FDA从机制上其实无法

控制这种利益交换。即使审核员需要提供的“利益相关公示文件”,作用也非常有限,更何况其还要完全依赖医生个人的坦诚。

同时《科学》提到,欧洲药品管理局(EMA)在这种外包审核员的问题上,采取的是一刀切制度:一旦发现你和要审的项目存在利益瓜葛,立刻将你移除审核队伍。

这都是外包专家的问题,研究同时发现,FDA里的政府雇佣审核员完全不会拿到赞助,但“审完一批药物跳槽去该药生产商”的问题似乎没有好办法应对。



政策指南

清开灵注射剂和注射用益气复脉被令修订说明书

7月3日,国家药品监督管理局发布公告,对清开灵注射剂〔清开灵注射液、注射用清开灵(冻干)〕和注射用益气复脉(冻干)说明书增加警示语,并对【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行修订。

清开灵注射剂说明书应增加警示语,不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用。新生儿、婴幼儿、孕妇禁用。

注射用益气复脉(冻干)说明书增加警示语,不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用。【不良反应】项增加上市后监测数据显示本品可见的不良反应。【禁忌】项增加:对本品或含有红参、麦冬、五味子制剂及成份中所列辅料过敏或有严重不良反应病史者禁用。【注意事项】强调高龄老人和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,加强监测。



专家视角



阿立哌唑治疗老年抑郁警惕静坐不能

老年抑郁的临床转归更差,更易迁延为慢性。对于难治性老年抑郁,阿立哌唑是目前证据最充分的增效治疗手段。

加拿大一项研究显示,静坐不能是阿立哌唑用于老年抑郁增效治疗时的常见不良反应,但程度一般较轻,且减量有助于缓解。针对基线抑郁更严重的老年抑郁患者,或许需要更密切地监测,并采取必要的干预措施,避免不良后果的发生。(J Clin Psych.6月19日在线版)

研究纳入2009-2013年60岁及以上中重度抑郁老年人,使用文拉法辛

未获治愈,被随机分入阿立哌唑增效治疗组及安慰剂增效治疗组,治疗12周。

结果显示,阿立哌唑组的90例受试者中,24例(26.7%)出现静坐不能;安慰剂组有11例(12.2%)出现静坐不能。分析显示,基线抑郁严重程度更高是阿立哌唑治疗过程中出现静坐不能的主要预测因素。大部分受试者的静坐不能可随时间的推移而逐渐缓解,尤其是在降低阿立哌唑剂量后。

此外,阿立哌唑组15例(16.5%)出现帕金森征,但研究者并未找到明确的临床预测因素。

音乐可替代镇静药物 缓解介入治疗者焦虑和疼痛

接受介入治疗患者在手术过程中会有焦虑和疼痛,为了缓解这些,大多数手术者会给予患者使用苯二氮䓬类药物和阿片类药物。而最新数据显示,音乐可替代镇静药物,用于减轻接受这类手术患者的焦虑和疼痛。(Am J Cardiol.6月19日在线版)

研究纳入161例患者接受介入治疗术的患者,49例用音乐来镇静,112例应用镇静药物治疗。

结果显示,与接受音乐来镇静患者相比,接受

镇静药物者的药物成瘾、背痛、创伤后应激障碍和听力损失比率更高。在接受音乐来镇静患者中,86%的患者在围手术期末应用镇静或止痛治疗,而接受镇静药物者仅26%。而且接受镇静药物的患者的咪达唑仑平均剂量(0.7 mg与0.1 mg)和芬太尼(39.5 mcg与3 mcg)用量也显著高于接受音乐来镇静的患者。接受音乐治疗的患者中,有86%的人认为音乐有助于降低压力/焦虑水平。



焦点争鸣

床旁超声检查未改善急诊低血压患者临床预后

床旁超声方案常用于急诊未分化低血压患者的初始诊治,但有关病死率获益证据较少。一项国际多中心研究显示,在标准治疗的基础上,床旁超声方案不能改善此类患者的生存。(Ann Emerg Med. 6月2日在线版)

研究纳入北美和南非6家中心的270例低血压患者(收缩压<100 mmHg或休克指数>1),随机分为

早期床旁超声加标准治疗与无床旁超声的标准治疗。

结果显示,超半数患者最常见的诊断为隐性全身性感染。并未发现两组患者的主要预后指标存在显著差异,(床旁超声组104/136与标准治疗组102/134);北美(床旁超声组76/89与标准治疗组72/88)及南非(床旁超声组28/47与标准治疗组30/46)两组患者的生存率

无差异。两组患者CT扫描比例、使用强心药物或静脉输液比例、ICU住院日及总住院日也没有差异。

研究者表示,这是首项比较床旁超声与不包括床旁超声在内的标准治疗用于未分化低血压急诊患者的随机对照试验,并没有发现生存率、住院日、CT扫描、使用强心药物或静脉输液比例存在显著差异。

行业资讯



缬沙坦原料药检出极微量基因毒性杂质 华海药业陷召回风波

7月5日,EMA发布公告称,检测出浙江华海公司所生产缬沙坦的原料药产品中,含有N-二甲基亚硝胺(NDMA)的致癌物质。在审查期间,欧盟各国正在积极召回问题产品。(EMA官网)

截至目前,EMA将调查这些缬沙坦药物中NDMA的水平,尚未给出最终结论。而浙江华海公司随即发布公告称,承认缬沙坦原料药在生产工艺会产生含量极微的基因毒性杂质。

尽管,召回产品并未在中国境内上市。但作为华海制药第一个“已在欧美上

市,使用境外数据申报,视同通过一致性评价”的口服制剂,缬沙坦在中国于今年6月获批,未来即将上市。有分析人士指出,缬沙坦此次的召回“风波”,或许将会对未来的中国市场产生不同程度的影响。

据华海药业的《公告》显示,公司在对缬沙坦原料药生产工艺进行优化评估的过程中,在未知杂质项下,发现并检定其中一未知杂质为NDMA。根据相关科学文献中基于动物实验的数据显示,该杂质含有基因毒性。

华海药业表示,所生



5 July 2018
 EMA/459276/2018

EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity
 Some valsartan medicines being recalled across the EU

产的缬沙坦原料药均严格按照各供应所在国的GMP标准和注册法规要求合规生产,该原料药的“单个未知杂质含量”及“总未知杂质含量”一直符合国际注册标准(ICH)的标准。不过,考虑到该杂质的基因毒性风险,华海药业目前已停止了现有缬沙坦

原料药的商业生产,对库存进行了单独保存,暂停所有供应,并向客户和相关监管机构进行了主动告知。

据国家药监局的数据库显示,目前生产缬沙坦产品的企业共有48家,不乏浙江华海、鲁南贝特、北京诺华、华润赛科、辰欣药业等药企。