



持续攀升的发病率，无药可医的困境，让阿尔茨海默症(AD)成了一道难以跨越的天堑，但凡有一丝研发喜讯，都会成为患者和家属的宝贵希望。最新的好消息来自美国食品和药物管理局(FDA)，医药公司渤健和卫材推出的阿尔茨海默症药物将会被送至FDA的评审台，时隔17年之后，FDA会再次批准治疗阿尔茨海默症的新药吗？

## 新的希望

353美元，当地时间11月4日美股收盘时，渤健的股价攀升了42%，几乎是近期日均交易量的8倍，盘中一度涨至363.92美元，创下8个月以来的新高。

股价创新高背后，是渤健在AD领域传出来的喜讯。当天，FDA在官网上公布了咨询委员会提供的背景资料。

其中，FDA审评员指出，渤健的实验性AD药物被证明有效，增加了其迅速获得批准的机会。申请人已经提供了大量的有效性证据来支持批准，FDA工作人员在该机构网站上发布的一份审查该药物的文件中表示。

根据安排，当地时间11月6日，由FDA召集的一个由外部专家组成的小组预计将会开会，讨论渤健和卫材公司用于治疗AD患者的

阿杜卡奴抗体(Aducanumab)生物制品许可(BLA)申请，并投票决定是否向FDA推荐批准这款创新疗法。

据了解，阿杜卡奴抗体是一种与β淀粉样蛋白(β-amyloid)结合的人类单克隆抗体。它能够有选择性地与AD患者大脑中的淀粉样蛋白沉积结合，然后通过激活免疫系统，将沉积蛋白清理出大脑。主要是针对AD轻度认知障碍患者。

早在今年7月，渤健和合作伙伴卫材就向FDA提交了阿杜卡奴抗体的生物制剂上市许可申请。一个月后，FDA表示，将对两家公司的实验性AD药物阿杜卡奴抗体进行快速审查，而这也是FDA 17年来首次审查治疗这种精神疾病类药物的申请。

进入快速审查通道意味着FDA将于明年3月7日对该药物的上市批准作出决定，这比标准审查通常预期的10个月要更快。受该消息提振，渤健当天的股价截至收盘时上涨了10%。

如今，无论是即将来临的审批，还是背景文件里的初步认可，都足以让渤健兴奋不已。值得一提的是，FDA通常会遵循咨询委员会的建议来审批药物。而在此前不久，FDA刚刚将11人外部专家咨询小组中一位持批评意见的成员剔除，该成员为梅奥诊所的临床神经学家大卫·诺普曼博士，他的名字已经从FDA外部专家顾问预备会议上被撤下。

# 阿尔茨海默症新药难在哪

渤健启动了三项3期临床试验，分别名为ENGAGE和EMERGE	2015年8月和9月
渤健和卫材开始就aducanumab的全球开发和商业化展开合作	2017年10月
渤健和卫材宣布，两项研究在完成不太可能达到预期效果，宣布终止临床试验	2019年3月
渤健和卫材宣布，“复活”此前曾宣布失败的阿杜卡奴抗体试验	2019年10月
渤健和卫材向FDA提交了阿杜卡奴抗体生物制剂上市许可申请	2020年7月
FDA表示，将对阿尔茨海默症药物阿杜卡奴抗体进行快速审查，这是该机构17年来首次审查治疗这种精神疾病类药物的申请	2020年8月
FDA咨询委员会将对渤健提交的上市许可申请进行讨论	2020年11月

## 数据争议

不过，也不可高兴得太早，毕竟，审批流程还未开始，FDA的态度也无从明确得知。在AD药物领域，FDA一直没有松口，自2003年以来，FDA尚未批准任何有关治疗AD的新药。更何况，渤健阿杜卡奴抗体的数据还存在争议。

比如被剔除的大卫·诺普曼就对试验数据有质疑。诺普曼参与了这款药物的临床试验，上周日，他在一篇论文中写道：“阿杜卡奴单抗治疗阿尔茨海默症认知功能障碍的功效无法通过临床试验得出不同的结果”，并呼吁渤健进行另外的第三阶段试验。

除了诺普曼的质疑之外，FDA也有统计专家称渤健的分析数据存在缺陷，并不能证明阿杜卡奴抗体的有效性。

事实上，在研发路上，渤健也经历了挫折。渤健很早之前就开始了阿杜卡奴抗体的试验，2017年10月，渤健和卫材开始就这款药物的开发和商业化展开合作。

去年3月，渤健和卫材宣布，由于临床数据令人失望，他们将停止这款针对AD轻度认知障碍患者的药物的全球III期临床试验。根据渤健的说法，在分析了截至2018年12月26日的来自1748名患者的数据之后，相关研究在完成不太可能达到预期效果。

但到了去年10月，两家公司又宣布，在与FDA讨论并进一步分析更大量的数据之后，他们将寻求对该药物的监管批准。

即便有过失败的经历，即便临床数据仍然无法让所有审查者满意，但渤健的进展仍然让外界看到了一丝希望，华尔街已经用实际行动表明了态度。富国证券分析师Jim Birchenough表示，尽管FDA的最终结果难以预测，但相信会议上将会有更多积极的建议，预计周五的咨询委员会将建议批准通过该新药，并将渤健评级由“持有”上调至“买入”，同时将其目标价上调至390美元。

## 难在哪

FDA短短的几个字，就让渤健的股价飙升了40%，也扭转了华尔街的态度，足见市场对于AD药物的期待。

国际阿尔茨海默症协会发布的《2018年世界阿尔茨海默症报告》显示，截至2018年，全球共有5000万AD患者，社会相关成本达1万亿美元，而随着人口老龄化的趋势，预计到2030年全球AD患者将会达到8200万人，2050年将达到1.52亿人。

“从西医的逻辑讲，必须清晰病理机制，然后有与之相对应的药理，达到治疗目的。如果病理机制清晰，获批还是有可能的。”中国科学院中医科学院中医所教授孙海舒指出。

不过，由于AD发病机制尚未明确，现有药物均只能缓解临床症状，改善或逆转AD进程的尚未出现。阿尔茨海默症很难真正治愈，其诱因可能有多种，还有适应症的问题，最多只能是延缓。”医疗战略咨询公司Latitude Health创始人赵衡坦言。

抗体药物研发总监闫闰告诉北京商报记者，阿尔茨海默症的发病机制至今没有定论。之前多年此研究领域倾向于认为beta-amyloid是致病根源，但是随着针对减少beta-amyloid产生的临床药物相继折戟，学界业界也开始重新审视此理论。而如果连发病机制都无法确定，开发治疗药物就更难上加难了。

除了上述原因以外，闫闰还提到了其他因素，包括科研模型和临床标准等等。以临床标准为例，闫闰称，早期FDA的临床药效判定标准是对认知能力和记忆的改善。但早期阿尔茨海默症患者并没有这两个方面的表现，而晚期的重症患者如果药物效果不够强又很

难展示出药物的疗效，从而造成大量药物在临床阶段折戟。FDA已经调整判定标准，把biomarker的改变纳入判断标准。但biomarker本身的确定和检测又是一个难点。

此外，闫闰还指出，神经类疾病是传统难攻的领域，因为血脑屏障的存在，以及大脑自有的独特免疫系统，中枢神经系统疾病一直是药物研发的困难领域。随着对大脑的深入研究，也慢慢展示出大脑各区域的异质性，每个功能区域对药物响应可能不同，也就加大了系统治疗的难度。

据了解，目前全球获批用于临床治疗的药物只有5款，即多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚以及多奈哌齐+美金刚复方制剂。不过，这些药物主要作用机制为胆碱酯酶抑制剂或NMDA拮抗剂，只能达到改善脑血流量，促进脑认知功能恢复的作用，无法彻底根治老年痴呆。

不是没有药企努力过。在过去20多年来，全球各大制药公司相继投入了数千亿美元研发药物，美国药品研究与制造商协会2018年发布的报告指出，在1998-2017年期间，全球已有146个AD药物在临床中遭遇失败，仅有4个药物成功上市；同时，几乎所有靶向β-淀粉样蛋白的治疗策略在临床试验中也全军覆没。AD新药研发失败率高达99.6%。

赵衡表示：“大家认为这个市场很大，也在持续投入，但总体上来看，没有龙头药物，且新药的失败率太高了。”

去年3月，渤健宣布终止临床试验之后，大多数研究人员和生物技术公司的高管都认为，尽管阿尔茨海默症的病例在不断增加，但他们几乎看不到任何希望能够研制出一种能够帮助患者的药物。

因此，阿杜卡奴抗体一度被认为是阿尔茨海默症最后的希望。对于相关的实验数据、审批流程等情况，北京商报记者联系了渤健方面，不过截至发稿还未收到回复。

值得一提的是，除了阿杜卡奴抗体，去年11月，由上海药物研究所和上海绿谷制药累计投入4亿美元共同研发的阿尔茨海默症原创新药——“九期一”甘露特钠胶囊(GV-971)获得中国国家药品监督管理局有条件批准，并在国内正式上市。该药物用于轻度至中度阿尔茨海默症，改善患者认知功能。今年4月，FDA批准“九期一”开始在北美、欧盟等地开展临床试验，预计2024年完成。

北京商报记者 陶凤 汤艺甜

## 聚焦 Focus

# “CEO税”获批 旧金山“劫富济贫”

在税收这件事上，加州总能“玩”出新的花样。当地时间11月4日，旧金山选民以压倒多数批准了几项税收措施，内容主要是针对大业主以及CEO收入过高的企业，以应对新冠疫情暴露出来的经济不平等。

根据新法律，任何公司的CEO如果收入超过员工平均工资的100倍，将需要在年度营业税的基础上额外支付0.1%的附加税。如果CEO收入超过普通员工200倍，附加税将增至0.2%，超过300倍增至0.3%，如此递增。

由于内容与公司CEO有关，这项税收也被外界称为“CEO税”。

早在去年，旧金山就已经开始酝酿“CEO税”了。作为硅谷所在地，旧金山大企业云集，数据公司Equilar的数据显示，至少有10家总部位于旧金山的上市公司的薪酬比例超过了100:1的门槛，目前还不知道哪些私营初创企业符合条件。

这不是第一个针对富有CEO的提案。多位民主党议员，如Elizabeth Warren和Bernie Sanders，一直在努力限制企业薪酬的过度发展，今年早些时候，包括加州在内的7个州已经出台法案，将公司的税率与其薪酬比率挂钩。

“人们能够看到，对于某些科技公司来说，它们能够为公司和CEO带来惊人的财富，但这些公司周围的社区就不一定了”，

支持这项提案的Sam Lew说。

2018年，Sam Lew发起了支持“C提案”的活动：“C提案”的内容也是对科技公司征税。这则法案规定对所有公司总收入额外加税0.5%，每年税收总额预计超过5000万美元，资金专门用于帮助无家可归者。

事实上，旧金山湾区的无家可归者危机已经持续多年，早已是当地十分棘手的一个难题。《纽约邮报》报道称，这是因为旧金山的现有住房存量太少，而科技业的繁荣拉大了贫富差距，导致这里的房子寸土寸金。

旧金山2019年的一次官方统计显示，该城市无家可归的人口数量在过去两年内增长了17%，上升至17年来从未有过的数字记录。截至2019年5月，旧金山有8011名无家可归者，而整座城市的人口大约为88万人。

“我们创造百万富翁的速度比全国乃至世界其他任何地方都要快，但并没有惠及普通工人。”加州大学伯克利分校的地理名誉教授理查德·沃克说：“这里的生活成本是全国最高的。”

为了解决贫富差距问题，旧金山曾考虑过多项税收，上述“CEO税”和“C提案”只是其中之一。

去年，旧金山市领导层提议将股票薪酬税提高逾两倍，目的是利用科技公司上

市潮带来的税收收入解决对贫富差距的担忧升温。这项所谓的“IPO税”将把针对股票薪酬的企业赋税税率从当前的0.38%提高到1.5%，这将使该税率恢复到2011年的水平。2011年，作为调整其税收结构的部分措施，当时正在摆脱衰退的旧金山下调了这一税率，目的是为了阻止企业离开当地。

不过，旧金山预算局认为，在现行税制下，IPO造富无法给该市带来太大好处，但却会推高房价。

而在此次投票中，旧金山选民们还同意彻底改革营业税，这将导致很多科技公司的税率提高，并批准对价值在1000万-2500万美元之间的房地产销售征收更高的转让税。

事实上，不只是旧金山，在整个加州，靠收税来缓解贫富差距一直是热门话题。根据保守派非营利组织美国立法交流委员会(ALEC)的一份报告，2020年，加州13.3%的最高个人所得税率(即针对富人百万美元以上收入的税率)，为全美最高；最高公司所得税率8.84%，全美第11高。相比之下，全美经济展望排第6名的佛州，无个人所得，公司所得税的最高税率4.46%是全美第9低；而经常被拿来和加州做对比的德州(经济展望第15名)，个人所得税税率也是“零”，公司所得税最高税率2.7%，全美第5低。北京商报综合报道

## · 图片新闻 ·

# 英格兰开始为期四周的“禁足”



4日，在英国布里斯托尔，一名酒吧工作人员关闭店门。新华社/图

当地时间11月4日，英国议会下院就政府在10月31日提出的第二次全国性封锁限制措施议案进行投票，最终以516票赞成、38票反对的结果，毫无悬念地通过该议案。

首相约翰逊随后在议会表示，第二轮全国性的封锁限制在现阶段是“必要的”，只有这样才能遏制新冠病毒目前在英国的传播蔓延势头。他强调，虽然升级限制措施对民众生活和商业运营都会造成一定的困难，但这样的措施是国家目前最佳和最安全的选择。

投票通过意味着，从5日凌晨开始，英国将进入第二次全国性封锁限制阶段。届时英格兰地区实行全境封锁，包括关闭酒吧、餐

馆、体育馆、非必要商店等，除了上学、工作、看病就医和超市购物等必须理由外，民众一律要留在家中，不得出门，封锁措施将持续四周到12月2日。

对于解除二次封锁的日期，英国首席医疗官克里斯·惠蒂教授表示，12月2日解除封锁是“有现实可能性的”。但现阶段内阁大臣们拒绝承诺封锁结束日期，以防届时不能达到令人满意的控制病毒传播的效果。

而在英国第二次全国封锁生效前日，大批市民试图驾车“逃离伦敦”。截至4日晚18时，全市“车龙”长约1900公里，堵车记录多达2624次。北京商报综合报道