



嘗試新療法的權利

病患走頭無路時，往往希望嘗試未經驗證的實驗性療法，
如何才能避免他們遭到利用或發生危險？

撰文／韓吉露（Jessica Hamzelou） 插圖／Selman Design 翻譯／連育德

麥克斯還在學走路時，爸媽注意到他的動作「不太一樣」，不但比同齡小孩慢，跳得也很吃力，更沒辦法跑步。

抽血檢查後，結果發現他可能罹患一種跟主要肌肉蛋白質有關的遺傳疾病。身為麥克斯爸爸的王濤（音譯），在氣候慈善機構從事研究工作，他說他和太太兩人起初不肯面對現實，拖了幾個月才帶兒子做基因檢測，結果兩人的擔憂成真：麥克斯患有裘馨氏肌肉失養症（Duchenne muscular dystrophy；下稱裘馨症）。

裘馨症是一種好發於男童的罕見疾病，肌肉功能會隨著年紀漸進退化。裘馨症無藥可醫，許多病友還不到20歲就必須坐輪椅，大多數人活不過30歲。

王濤說，麥克斯的診斷對夫妻兩人有如晴天霹靂。到處求醫後，所幸有名醫師提及一項臨床試驗，麥克斯有資格參與。這項試驗聚焦在實驗性基因治療，以序列較短的基改肌肉蛋白質取代缺乏的肌肉蛋白質，希望有助於降低、甚至逆轉肌肉退化程度。想都不用想，王濤當然要讓兒子參與試驗。「只要有改善病情的一絲希望，我們都願意嘗試。」他說。

這是兩年多前的事了，麥克斯現在已經8歲，精力充沛，跑跑跳跳爬樓梯都不是問題，甚至喜歡健行。「整個人彷彿脫胎換骨。」王濤說。

針對麥克斯這項基因治療，美國食品藥物管理局（FDA）最近正在審議是否加速核准。這類核准只適用於沒有現行療法的重病，需要的臨床試驗數據比標準過程更少。

加速核准機制雖然可行，但未必都能奏效。以這項試驗來說，數據的說服力並不大。藥物未能通過隨機分派臨床實驗，療效並沒有比安慰劑更好。

儘管如此，許多裘馨症病友圈對它趨之若鶩。

美國食藥局在5月召開諮詢委員會會議，希望評估這款藥物的好處，在場許多病友的家長都懇求食藥局立刻核准，不願再等幾個月另一項臨床試驗的結果出爐。6月22日，食藥局有條件核准這款藥品，供4到5歲男童使用。

在證據薄弱的情況下獲得核准的藥物，並非只有這個例子。降低新藥門檻逐漸形成一股趨勢，民眾也愈來愈容易取得新療法，但有些療法可能沒有效果，甚至有害。在決議是否核准新藥時，患者個人經驗似乎成了壓倒性的證據，導致市面漸漸出現某些無效藥物。

新藥的決議過程亟需商議，哪些人可以取得實驗性療法？誰又有權決定？隨著生物技術迅速發展，這類的探討尤其迫切。近幾年，科學家所謂的「超新療法」大爆發，許多都跟基因編輯有關。這不但改善了既有治療類別的療法，甚至還促成了全新的類別，也因此取得管道的管理將成一大課題。

2022年，有名女性病患接受CRISPR療法，以直接編輯基因密碼來降低膽固醇。同樣在去年，一名男性民眾因患有嚴重心臟疾病，接受了經基因改造的豬心移植手術，但他最後仍舊不治離世，引發各界爭辯他是否適合做這項手術。

對許多人來說，尤其是重症患者，嘗試實驗性療法可能聊勝於無。26歲的裘馨症患者米霍肯（Hawken Miller）說，有些病友就是抱持這樣的想法。「這是致命的疾病，」他說：「有些人寧可嘗試，也不想什麼都不做地等死。」

擴大取得管道

新療法可能產生未知作用，但也可能救人一命，如何在保護患者與協助患者之間取得平衡，將是一大難題。嘗試實驗性新藥可能治病，卻也可能



沒有效果，甚至造成傷害。此外，倘若出現負面結果，導致企業籌資不易，可能進而延後整體研究領域的進展，降低未來新藥的核准速度。

在美國要取得實驗性治療，大多需要透過食藥局。自1960與1970年代以來，各家藥廠必須向食藥局證實旗下產品確實有效，且治療利大於弊。「因為這樣的機制，病患沒辦法取得實驗性藥品。」在波士頓大學專攻醫事法的羅伯森（Christopher Robertson）說。

為新藥證據設定審核高標準，自然不難理解，但如果被診斷出罹患重症，治療風險與好處之間的權衡可能就不同了。沒過多久，絕症患者開始要求取得尚未核准的實驗性藥物。

1979年，有一群癌症晚期患者與配偶狀告政府，要求能夠取得實驗性治療。儘管地方法院判定一名原告得以購買新藥，但做出的結論是：一個人的疾病能否治癒並非重點，法規應該保障民眾免於受到無效藥物的危害。這項判決最終得到最高法院的支持，「就算是絕症患者，法規的概念還是以安全與有效為主。」羅伯森說。

演變至今，民眾以個人身分取得實驗性藥物的方法有很多種，而最直接的方式就是參與臨床試驗。初期試驗通常會提供低劑量給健康志願者，確定新藥安全無虞後，才會提供給目標病患。有些試驗採開放式設計（Open Label），亦即每個人都知道進行何種治療。最標準的臨床試驗則是隨機分派、盲性作業、安慰劑對照，亦即志願者有些人拿到藥、有些人拿到安慰劑，沒有人（甚至是給藥的醫生）知道誰拿到什麼，等到收集結果後才會揭曉。想知道新藥是否真能造福人群，這類研究必不可少。

然而，若想嘗試未經驗證的療法，臨床試驗的途徑恐怕行不通。比方說，臨床試驗通常設有

嚴格標準，以年紀與健康情況決定志願者資格。地理位置與時間點也是重點；想嘗試新藥的人可能住得離試驗據點太遠，或錯過登記參與的時間。

這些人可以轉而申請參與食藥局的「擴大取得」（Expanded Access）計畫，又稱「恩慈治療」（Compassionate Use）。食藥局幾乎都會通過這類請求，再由藥廠決定要以成本價賣藥給病患（法規明訂不得獲利）、免費提供，還是拒絕申請。

另一個選擇是依據《嘗試權法案》（Right to Try Act）提出申請。該法案在2018年通過，為重症患者提供取得實驗性藥物的新途徑，不必經過食藥局。很多人把它看成是政治作秀，因為食藥局很少會擋下實驗性藥物的取得管道。根據《嘗試權法案》，藥廠仍可選擇是否要提供藥物。

倘若有病患在上述3種途徑都碰壁，有時可能會登上新聞版面。「故事情節大同小異。」任職紐約大學醫學院、研究實驗性藥物的倫理學家貝蔓豪絲（Alison Bateman-House）說，通常是有人努力爭取拿到藥物，卻被「冷酷無情」的藥廠或食藥局拒絕，「病患費盡千辛萬苦要取得救命藥物，就是沒辦法。」

然而，實際狀況複雜多了。貝蔓豪絲說，其實不能怪藥廠決定不提供藥物，畢竟提出申請的病患通常已經病情嚴重，倘若服藥後病逝，不但不利於藥廠形象，投資人還可能因此收手，導致藥品研發中斷。「如果有人接受恩慈治療卻發生壞消息，一經媒體報導，投資人會退避三舍，」貝蔓豪絲說。「這是商業風險。」

藥品經食藥局核准後，代表可以銷售與開藥，最重要的是，它不再是實驗性藥物，因此許多人認為，要取得潛在新療法，透過食藥局還是最佳途徑。

標準的核准過程預計最多10個月，食藥局會

2009年到2022年期間，

共**48**款抗癌新藥

獲得加速核准，

用以治療66種病症，

但如今已經撤回15款。

「如果有人接受恩慈治療卻發生壞消息， 投資人會退避三舍。這是商業風險。」

要求看臨床試驗證據，證明藥物安全有效。收集這類證據有時耗時又昂貴，但緊急情況有捷徑可走，例如新冠病毒爆發、罕病及絕症，或少有治療選擇的重症如裘馨症。

個人經驗 vs. 科學證據

麥克斯取得新藥的管道是透過臨床試驗。這款當初名為SRP-9001的新藥由藥廠沙瑞普塔（Sarepta）研發，旨在取代肌縮蛋白（Dystrophin），亦即裘馨症兒童體內缺乏的蛋白質。一般認為，肌縮蛋白能夠避免肌肉細胞在肌肉收縮時受損；少了它，肌肉會持續受損而開始退化。

肌縮蛋白的基因序列太長，無法植入病毒，等於無法以一般做法將新的遺傳物質導入人體。沙瑞普塔團隊於是研發出較短的版本，稱為微型肌縮蛋白，可透過靜脈注射導入它的基因密碼。

沙瑞普塔起初計畫治療4到7歲的裘馨症病童，還有可能加速核准過程。

藥物經過核准前，通常必須進行多次臨床試驗，但藥廠可以走捷徑，若能證明藥物有迫切需求、安全無虞，初期證據又具說服力，便可以申請加速核准。

藥廠這時不需要證明療法可以提升患者健康，只要證明相關生物標記有改善即可。以沙瑞普塔為例，相關標記是患者肌肉的微型肌縮蛋白含量。

有個重要但書：藥廠必須承諾會持續研究該款藥物，並提供「確認性試驗證據」。

但美國健康研究中心（National Center for Health Research；評估健康議題研究的非營利組織）主席查克蔓（Diana Zuckerman）說，加速核

准過程本來可以很順暢，近年卻是「荒腔走板」，證據門檻愈來愈低。

許多透過這個過程核准的新藥，後續均被證實無效，有些病患甚至病情惡化。比方說，食藥局在2009年到2022年間快速核准了48款抗癌新藥，治療66種病症，到現在已經撤回15款。

用來治療多發性骨髓瘤的Melfulfen即是一例，在2021年2月獲得加速核准，但短短5個月後，食藥局便在試驗結果出爐後發布警示，指出服藥民眾的死亡風險增加。2021年10月，藥廠宣布將把產品下架。

其他例子所在多有。比方說，用來降低早產風險的藥「Makena」，依據一項小型試驗的結果而在2011年獲得加速核准。但後續幾項更大型的研究顯示，Makena其實沒有效果，因此今年初已被食藥局撤除核准。問題是，已經有幾十萬人吃過這款藥；光是在2011年到2020年，拿藥婦女就將近31萬人。

治療阿茲海默症的Aduhelm也是一例，食藥局諮詢委員會當初拿到試驗數據時，11人小組就有10人投票反對，1人有疑慮。多數委員認為，沒有明確證據顯示Aduhelm能夠減緩認知功能衰退。「沒有實質數據證實這款藥對患者有用。」查克蔓說。

儘管如此，食藥局在2021年加速核准Aduhelm，上市後每年要價5萬6千美元。由於不滿食藥局放行，3名委員離職表態。美國聯邦醫療保險和補助服務中心（Centers for Medicare & Medicaid Services）更在2022年4月公布，聯邦醫療保險（Medicare）只會給付臨床試驗項目的治療。這個案例顯示，加速核准並無法保證更容易取得藥物。



成本是另一個重要問題。藥物獲得核准前，病患通常可以透過「擴大取得」途徑拿到藥，而且通常免費。但新藥一旦核准過關，許多人反而必須付錢購買，偏偏新療法（尤其是基因治療）通常不便宜，動輒數十萬、甚至數百萬美元。「尚未證實有效的藥不值得病患或家屬買單。」查克蔓說。

SRP-9001又是什麼情況？5月12日，食藥局召開諮詢委員會會議，評估相關證據是否支持加速核准。這場虛擬會議長達9小時，匯集科學家、醫生、統計學家、倫理學家與病患代表，介紹了收集至今的數據，分享彼此意見。

沙瑞普塔擁有3項臨床試驗的結果，試驗對象都是患有裘馨症的小男生，但只有一項試驗採隨機分派、盲性作業、安慰劑對照，自願受測者為41名4到7歲不等的患者。

以科學家的角度來看，這項試驗的結論最可信。只可惜試驗結果不如人願；48週的試驗期結束，服藥組男童的病況並沒有比安慰劑組更好。

但是觀看服藥組家長提交的影片，情況完全不同。

以費畢（Brent Furbee）分享的影片為例。在獲得基因治療前拍攝的影片中，明顯可以看出兒子艾莫森（Emerson）爬樓梯很吃力，手抓住欄杆，一隻腳抬上階梯，再把另一隻腳拖上來。

第二支影片是在治療後拍的，可以看到他一隻腳就能踩一個階梯，而且速度跟健康的4歲小孩一樣。第三支影片中，只見他快樂地騎著三輪車。費畢對委員會說，現在6歲的艾莫森跑得更快、站得更快、力量與敏捷度的測試結果更好，「艾莫森

↓ 患有裘馨症的麥克斯接受臨床試驗療法兩年多，現在是精力充沛的8歲小男生。但這款名為SRP-9001、由沙瑞普塔研發的新藥經研究後，顯示療效並沒有比安慰劑組好。



愈來愈強壯。」他說。

其他許多家長的證詞同樣有力又讓人動容。儘管這款藥存在許多疑慮，但這類故事似乎影響了食藥局投票委員會的決定。

之所以想到在人體寫入基因密碼，製造出短版的肌縮蛋白，是因為有證據顯示，有些肌肉萎縮症患者的肌肉蛋白質差不多短，症狀比沒有或很少肌縮蛋白的患者輕很多。但不能確定的是，沙瑞普塔的蛋白質少了幾個區段，不知能否照常運作。

在沙瑞普塔兼任科學長與研發部主管的執行副總裁柯拉帕（Louise Rodino-Klapac）幫自家藥物說話：「考量證據的總體性，我們對這項療法很有信心。」對於安慰劑對照的試驗顯示沒有療效，她解釋應該是服用藥物與安慰劑的6到7歲男生「基準狀況」不同，配對不佳。她還說，研究人

↓ 現年10歲的羅威爾（左），從1歲便開始以沙瑞普塔的Amondys 45治療裘馨症，但幾乎不見改善。身為父母的羅萊安與羅齊恩希望食藥局核准SRP-9001。



員如果聚焦在4到5歲病童，就能發現顯著差異。

只不過，這些差異並非試驗原本設計要收集的結果。另外還有一些安全隱憂。多數男童只出現「輕微」副作用，例如嘔吐、噁心、發燒等，但有些人出現更嚴重（但相對短暫）的問題。85名志願者當中，總共有9人發生嚴重併發症，一名小男生出現心肌炎，也有人感染會破壞肌肉纖維的免疫疾病。

而且就目前情況來看，接受過一次基因治療後，患者日後想再進行基因療法，選項有限。這是因為，用來遞送基因療法的病毒會誘發人體免疫反應。許多基因治療需要使用腺相關病毒，倘若未來幾年研發出更有效的基因治療，但使用同一類病毒，則接受現在這款藥物的病患就無法進行更新的療法。

儘管如此，委員會以8票對6票贊成加速核准這款藥。多位委員提到，如費畢這些家長的經歷與影片發揮了一定的影響力。

「我不知道這些小男生拿到的是安慰劑還是藥物，但我猜是藥。」神經學家亞馬托（Anthony Amato）對著大家說。

「這些影片雖然是個人經驗……卻是療效的實質證據。」擔任委員的幹細胞生物學家科恩（Donald B. Kohn）說。

藥效不佳？

個人見證固然有影響力，但畢竟只是經驗談。「個人經驗排在證據等級的最後一層，」貝蔓豪絲說：「絕對稱不上是臨床實驗等級的證據。」

查克曼說，審核新藥的方式不該如此。而沙瑞普塔的新藥在

證據薄弱下取得核准，其實有前例可循。

該公司另外3款裘馨症藥物也取得食藥局的上市核准，治療原理都是要跳過有缺陷的外顯子（Exon），亦即編碼蛋白質的DNA片段。這些新藥預計讓細胞生成比較長的蛋白質，更接近肌縮蛋白。

第一款「外顯子跳讀」的藥物是Exondys 51，在2016年獲得加速核准，但它的臨床試驗並沒有以安慰劑對照，而且受測者只有12名小男生。「我從來沒看過這種事，」查克曼說，這項研究規模太小，無法證實療效。她認為2016年是食藥局核准過程的轉折點，在證據品質不佳的情況下就放行，「很誇張」。

後續又有3款採用外顯子跳讀技術的裘馨症藥物獲得加速核准，其中2款來自沙瑞普塔。沙瑞普



塔發言人指出，由公司資助的一項分析顯示，裘馨症患者接受Exondys 51療法後，活動時間與壽命延長5.4年，「如果當初沒有核准，我們就得不到這樣的數據」。

但對許多科學圈的專家而言，這項數據仍有待證實。「這4款新藥的臨床益處仍舊尚未證實。」食藥局治療產品辦公室（Office of Therapeutic Products）的臨床審查員辛格（Mike Singer）5月時向諮詢委員會報告。

「家屬都希望拿到這些藥，可是沒有一款藥證實有效。」查克曼說。

羅威爾（Will Roberts）是服用外顯子跳讀藥物的小男生之一，他的藥物是沙瑞普塔的Amondys 45。現在10歲的他，1歲時就被診斷出裘馨症。他的療程需要護士每5到10天到他家幫他注射，而且價格不菲。倘若不像他父母有特殊保單能夠避免花費，一年的治療開銷大約75萬美元。

羅伯茲的媽媽羅齊恩（Keyan Roberts）在密西根任教，她說她不知道治療有沒有效。羅伯茲去年還在住家後院跑來跑去，今年卻需要電動車才能在學校行動。「我們看不到他的能力有改善，也很難判斷治療是不是減緩他的退化程度。」她說。

這項療法也不乏風險。根據Amondys 45網站的示警，接受治療的患者有2成會出現不良反應，接受類似治療的患者甚至出現「可能致命」的腎臟損害。

羅齊恩說，她清楚施打Amondys這類藥物的風險，但她和身為資訊科技經理的先生羅萊安（Ryan Roberts）還是抱持希望，期待食藥局會核准SRP-9001。對他們一家人和其他患者家屬而言，無論希望多渺茫，只要孩子能夠好轉，他們都願意嘗試。

「我們現在看到威爾的行動力逐漸下降，很擔心等到新藥核准那時候，他可能就失去治療資格

了。」諮詢委員會會後幾週，她在視訊通話中說。

販賣希望

6月22日，委員會會議剛過一個月，SRP-9001正式取得食藥局核准，現名Elevidys，屬於一次性療法，若不計任何潛在折扣，治療成本高達320萬美元。核准範圍目前只限4到5歲兒童，而且有個條件，必須完成正在進行的試驗，回報結果。

沙瑞普塔堅稱，這款藥的核准有充足證據支持。然而，這類藥物雖然上市，除了價格高得嚇人，卻又不像一般新藥有強力證據的支撐。在不確定新藥有沒有效的情況下銷售，符合道德規範嗎？

我向「治療裘馨症」（CureDuchenne）組織創辦人米黛波（Debra Miller）請教這個問題。她的兒子就是前文提及，5歲時被診斷出裘馨症的米霍肯。「他的醫生當時基本上說，他10歲就沒辦法走路，活不過18歲。」她說：「現在沒有療法、沒有解藥，你們無能為力，回家好好愛他吧。」

她不甘於此，成立了「治療裘馨症」，致力於為潛在療法的研究工作籌資，並為病友與家屬提供支持。該組織在沙瑞普塔初期提供金援，但目前並無財務利益。目前在「治療裘馨症」擔任內容策略師的米霍肯，一直以來都不符合任何臨床試驗的資格。

米黛波說，她樂見外顯子跳讀新藥獲得許可。對她而言，重點不只是增加新藥管道而已。

「新藥核准能夠帶動創新，提高裘馨症的能見度，」她說。努力至今，「治療裘馨症」已資助其他研究次世代外顯子跳讀藥物的公司；根據初期實驗結果，次世代藥物比第一代藥物更有效，「跨出第一步才能走到第二步。」她說。

米霍肯正在等待Elevidys第三期臨床試驗的數

現名Elevidys的
SRP-9001
屬於一次性治療，
費用高達
320萬美元。

「每個人都需要希望，但在醫學上，有憑有據地給患者希望，不是比光靠吹捧炒作更好嗎？」

據。現階段「從數據來看，效果不佳，」他說：「但另一方面，我聽很多家長和病友說新藥很有幫助，我不想低估他們的見證。」

相關試驗預計在今年9月結束，離獲得加速核准才短短3個月。等待期似乎不長，但對裘馨症病童而言，每一分鐘都很寶貴。「時間就是肌肉」，是在諮詢委員會會議中常常聽到的一句話。

「我好希望我們有時間有肌肉，能夠等到療效更好的藥物出現。」威爾的媽媽羅齊恩說：「但這種病的一個問題是，我們可能沒有機會等到未來幾年才問世的新藥。」

醫界最後也可能得出同樣的結論：就算新藥可能沒有效，但總比沒有的好。「在美國，醫生和病患的心態愈來愈被推往這個方向。」賓州大學生物倫理學家林區（Holly Fernandez Lynch）說：「大家都說要打擊疾病，什麼方法都值得一試。」

「我參加過太多次食藥局諮詢委員會會議，聽病患說新藥讓他們燃起希望。」查克蔓說：「有時候，希望就能夠讓病患好轉，肯定能夠讓他們更加正面。我們每個人都需要希望，但在醫學上，有憑有據地給患者希望，不是比光靠吹捧炒作更好嗎？」

走頭無路的決定

新藥若是在薄弱證據下而獲得核准，可能只是給人一場價格昂貴的空歡喜。查克蔓說：「病患跟家屬可能散盡家產，買了尚未證實療效的新藥，這樣對他們並不公平。」

貝蔓豪絲說，民眾想取得實驗性治療，最好的途徑還是臨床試驗。醫事法專家羅伯森也認同，並指出試驗過程應該「規模更大、速度更快、對象

更多。」比方說，如果某款藥物似乎有效，藥廠或許能納入更多志願者。

這些專家的理由是，即使重症患者希望接受新療法，也應該受到保護，免於無效、甚至有害的治療。審查委員會評估臨床試驗符合倫理後才會批准，藥廠不得向參與臨床試驗的民眾收費，受試者在參與期間會受到醫療專業人員仔細監測。

這不代表亟需治療的病患無法做出好決定。「問題是他們只剩下不好的選項。」林區說。

羅伯森說，超新療法的情況也是這樣。超新實驗性療法剛進入試驗時，最適合的受試者可能是所剩時日不多的患者，他說：「這些病患沒有損失，選他們參與是很恰當的做法，但他們沒有其他好選擇，所以也要確保他們不被利用。」

臨床試驗還有一個好處。針對個人的一次性療法有沒有效，很難評估。但臨床試驗能夠提供寶貴數據，可望造福病友。超新療法少有比較標準，因此這類數據尤其重要。

米霍肯說，他會考慮參與Elevidys的臨床試驗。「如果可能幫到其他人，我願意冒一些風險。」他說：「你會發現，只要能讓孩子早點好，每個裘馨症病友圈的人都很願意參與臨床試驗。」

至於Elevidys會不會有效，威廉的爸爸羅萊安說他很務實：「接下來可能是我們最後一次機會了，他剩下幾年還能夠走動。」他說。對身為父親的他而言，療效的顧慮並不重要。「我們會接受這次治療，因為這是我們唯一的機會了……我們知道這個療法可能不是解藥或重大突破，但什麼療法我們都願意試試，時間已經不多。」

韓吉露（Jessica Hamzelou）為《麻省理工科技評論》資深記者。

Copyright©2023, Technology Review. All Rights Reserved.