

www.yypharm.cn

# 药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 1, Issue No. 1  
December 2013



## 本期目录

<b>谈me-too药物开发</b>	2
<b>临床快讯</b>	4
◇ 施贵宝-阿斯列康代谢病合作的重要一周	4
◇ FDA明天二审施贵宝SGLT抑制剂dapagliflozin, 安全问题依旧存在	4
◇ MK-8931开始三期临床, 制药工业最大乐透奖再售一张彩票	5
◇ FDA专家组将评审瘦素类似药物metreleptin用于治疗脂肪萎缩症	5
◇ Sofosbuvir—没有悬念的等待: 美国FDA批准Sovaldi上市用于治疗丙型肝炎 (HCV)	5
<b>企业要闻</b>	
◇ 赛尔基因 (Celgene) 以1.77亿美元头款收购OncoMed的6个干细胞候选药	7
◇ 强生荣登2013年制药工业“新鲜指数”之首	8
<b>随笔、杂谈</b>	
◇ 大制药集团和小生物制药公司谁创新能力更强?	9
◇ 咸鱼翻身: 浅谈Idelalisib以及其它CLL药物的成功开发	9
<b>法规解析</b>	
◇ “推进标准疗法的抗生素开发2013法案” (ADAPT 2013) 能刺激抗生素领域的发展	11
◇ 解读美国FDA突破性疗法资格的评选以及进展	12
◇ 2014年度美国FDA新药审批日程	14

Published by YAO YUAN  
www.yypharm.cn

# 谈me-too药物开发

## （一）老革命的新问题

在市场经济中，商品的价格是为其为消费者提供的价值为基础的。任何产品如果期望以高于同类产品的价格出售必须显示比竞争产品有更高的价值。但是过去在西方市场有一个例外，那就是药品。历史上药品是个特殊的商品，消费者极少根据性价比来选择消费何种药品因为药品的价值很难判断。医生的职责原则上是为病人开最有利于疾病治疗的药物，价格一般不是医生的考虑因素。药监部门和制药工业则专注于寻找安全有效的药物，至于是否好于同类药物则由市场来决定。遗憾的是，由于评价药物性能的复杂性，普通消费者甚至医生离开高度控制的临床实验环境都很难判断一个药品和其它药物比较的相对性能，因为很多非药物因素如个人体质，自身康复，性别年龄等均可以影响疾病的治疗，所以性价比也无从谈起。这个消费模式决定了制药工业的产品开发口味。如果用一句话概括20世纪新药研发就是“天下文章是一家，你抄我来你抄他”。James Black和Paul Janssen可能这个时期最具标志性的两个人物。前者一句被广泛引用的名言是“寻找新药的最好办法是从一个老药开始”，后者则宣称新药的成功主要靠推广。这两个理念可以说是20世纪新药研发的主旋律。

由于药监部门只关心新药的安全性和有效性而对它们与已有药物的区分几乎没有要求，过去几十年开发过程相对容易的me-too型药物是支持西方制药工业的主要产品。一个新机理或机理未知的新药物分子骨架通常会吸引多个厂家参加竞争，而市场也对me-too药物也十分友好。80年代有人统计一个药物作用机理可容纳4个同样大小的产品而不会导致这些药物因竞争压力降价。多数重要靶点都有若干同类药物。如Beta-受体阻断剂有多达20个同类产品上市，而历史上最成功的药物，立普陀，是第五个上市的他汀类药物。如此骄人的成绩使me-too药物成为制药工业当仁不让的中流砥柱。

然而，最近几年各国药监和支付部门在不断攀升的医药开支压力下对me-too型产品的态度发生了根本性的，在某种程度上不可逆转的改变。简言之，和已有产品，尤其是专利过期同类产品，没有显著区分的me-too药物审批将越来越难以上市，即使上市也很难通过过去的推广模式获取高额利润。药监资源将向高价值药品倾斜。当然，如果首创药物有缺陷而跟进药物显著改善了这些问题依然会有较大价值，尤其是如果能快速跟进。另一个变化是只改变血液指标而没有证据改变疾病本身的药物也越来越难以上市。虽然有所谓的快速审批通道（accelerated approval），但是这种特殊批准通道对血液指标的要求也比以前高很多。这个要求令me-too药物的开发成本大大增加因为和已有药物比较临床硬指标比血液指标要复杂昂贵。这两个变化对今后新药的研发方向有着深刻的影响。

## （二）墙倒众人推

话说me-too药物这脑门越来越难以承受21世纪支付和审批这块板砖。在这个新形势下，以前保持制药工业高速增长的所谓重磅药物模式正在渐渐衰败。重磅药物虽然指所有年销售超过10亿美元的产品，但在以前的消费模式中只有大众慢性疾病药物才能达到这个销售业绩，所以重磅模式实际指针对大病种的药物研发模式。发现这类疾病的首创药物通常很困难，所以多数药物是me-too型药物。从2000年起，美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市的新药数量进入一个长达10年的低迷期，这和人类基因组的破解，组合化学和高通量筛选广泛应用为新药研发提供的前所未有的技术支持形成鲜明对比。为何在研发投入不断增加，研发技术空前发达的21世纪新药的产出反而下降了？

众所周知，新药的开发从选题立项到产品上市需要10-15年的时间。2000年开始申请上市的药物开始于1985年左右，而那时正是me-too模式如日中天的时候。但进入21世纪，FDA对me-too型药物的审批越来越严格，要求以临床硬指标取代血液指标作为疗效证据，这可能是导致过去十几年新药产出下降的一个主要原因。当然，很多其它因素如新药的周期性以及现在主要疾病的复杂病理肯定也起了重要作用。经过十几年的磨合，制药工业逐渐改变了研发方向以适应药监和支付部门的要求。FDA批准的新分子药物数量在2011，2012年连续两年呈增长趋势。尤其2012年，共有39个新产品上市，其中35个为新药，逼近历史最高水平。35个新药中有15个首创药物，这个数目远高于2000-2010的每年约5个首创药物的水平，说明厂家开始远离me-too型药物。

药监部门开始关心新药是否能为病人带来新的治疗价值，病人多少虽然重要但不是首要因素。FDA今年把史上第一个突破药物称号赠予只有1200病人的囊肿性肺栓塞药物Kalydeco释放非常明显的信号。支付部门在财政压力下也开始抵制和便宜的专利过期药物没有显著区分的me-too型新药以节省开支。另一方面，支付部门对于真正有效新药却比以往更愿意支付高额药价，因为如果不使用药物的其它治疗办法如手术或住院治疗花费更高。去年上市的12个肿瘤药物有11个高于每年10万美元。

当然乐观者可以从另一个角度来看这个数据。虽然原创药物在明显增加，但me-too药物依然是主流。但是笔者认为在各国医疗开支不断攀升和财政日趋紧张的大环境下，以后性价比会象衡量其它商品一样成为药物上市获利的核心指标，也应该是厂家设计新产品的核心考虑。另外，药监部门过去作为新药上市的主要障碍如今已不是药品盈利的最主要影响因素。据调查，药监部门的严格审批标准已经不是令制药企业最头痛的事情。支付部门对药品价值不断提高的要求才是令企业高管夜不能寐的主要原因。英国的国立健康护理研究院（NICE）最早开始估价一个新药

# 谈me-too药物开发

为病人带来的价值是否值得其价格，并使用quality adjusted life year (QALY, 高质量生存年数) 作为衡量药物价值的指标。近年来NICE拒绝为33%欧洲药监机构EMA批准的药物支付费用，其中有一半是因为药物疗效没有好到值得按市场价格支付。其它国家也在加入这个行列。去年葛兰素将其抗惊厥药物Trobal (Retigabine) 在德国撤市因为药监部门认为该产品和已有药物比没有任何优势。勃林格殷格翰公司也在和德国药监部门就其糖尿病药物Tragenta进行第二轮谈判。首轮谈判药监部门认为Tragenta在临床实验中并没有和合适的药物比较。

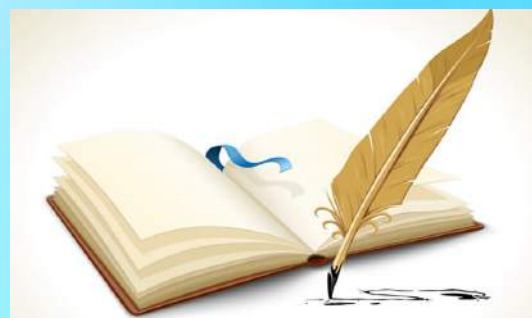
药监和支付部门并非唯一反对无区分me-too产品的机构。今年4月，世界医疗组织更新了《赫尔辛基宣言》，要求新药在无特殊情况下在临床实验中必须和标准疗法而不是安慰剂比较。南非政府不久前更改了专利法，限制没有显著区分药物获得该国专利。去年美国斯隆癌症中心的三名医生以价格过高而性能无区分为由拒绝使用赛诺菲的抗癌药物Zaltrap，并成功迫使厂家降价50%。今年又有100余位著名肿瘤医生呼吁降低药价。今年5月，FDA批准了默克的老药复方组合Liptruzet (阿伐他汀+依泽替米) 居然招来制药界同行包括前辉瑞研发总裁John LaMattina和著名研发博客撰写人Derek Lowe的一片质疑声，认为该产品创新不够，影响默克以至于整个制药工业形象。很明显，药品研制、上市、流通的多个环节已经开始抵触没有区分的me-too药物。

## (三) 路在何方

在me-too药物众叛亲离的压力下，西方制药工业正在放弃旧的运行模式，寻找真正有价值的新药。一个很明显的趋势是制药企业，甚至大制药集团，开始向没有任何治疗手段的罕见病倾斜而这类疾病以前是小型生物技术公司的领地。去年批准的35个新药中有17个获得孤儿药资格。罕见病因为缺少治疗办法所以容易显示新药价值。另外罕见病一般机理相对单一，病理基础均匀，容易找到有效药物。这类治疗罕见病的所谓孤儿药还有一个优势即可以通过扩大适应症而获取更大经济回报。诺华的伊马替尼是个突出的例子。上市时的适应症慢性白血病在美国只有5000病人，但后来因适应症的扩大以及慢性白血病人因为使用伊马替尼而寿命得到明显延长，伊马替尼这个孤儿药已是50亿美元的大产品。另一个向产品价值倾斜的迹象是制药界对某些高价值产品如阿尔茨海默症药物风险的超常规耐受。最近几个大型阿尔茨海默症药物三期临床实验均无可靠的概念验证临床实验为基础，但由于其潜在价值超大，所以厂家愿意冒超大风险。

虽然首创药物在未来的市场竞争中会占有越来越有利的位置，但以后依然会有me-too药物上市并取得商业成功，尤其是在首创药物专利过期前上市的me-too药物。有显著区分，即me-better药物永远会有市场，比如罗氏的Gazyva作为Rituxan的同机理药物，虽然比Rituxan晚15年，但成为首个获得突破性药物称号并成功上市的药物。以后只是一味模仿，显著晚于首创药物上市的无区分me-too药物在市场上会难以生存。大众慢性病依然是影响人类健康的主要威胁。这类疾病通常在分子水平是多种疾病的组合，所以任何药物都有相当大的无效人群，因此需要多个同类药物。诺华的前总裁曾公开说他服用立普陀而不是诺华自己的同类产品来适可。现在的研发技术使首创药物极少有明显的缺陷如半衰期短或疗效没有饱和。和首创药物的区分更需要更深层的考虑，如通过分子标记找到更有效的应答人群、改进代谢性质以适用首创药物的禁忌人群、开发全新适应症、和其它新药联合用药，采用性质独特新颖剂型等等。

简而言之，过去针对大病种而无显著区分的me-too药物研发模式在未来的药物支付体系中会举步维艰。性价比会从此进入药品的审批与消费，以前那种靠推销成功的药物会越来越减少。机理清楚，缺乏有效标准疗法的罕见病药物过去被用来作为进入市场的台阶，目的是为后面扩大适应症做准备。现在孤儿药本身即可成为大型盈利产品，以后药物消费会从以低价消费大量无区分药品向以高价消费少量高价值药物转移。尽管如此，制药工业依然依赖针对大型疾病如阿尔茨海默症的有效药物发展壮大，而这类不均匀的大病种即使在未来的支付环节下也能容纳若干药物，只是这类首创药物的发现十分困难，没人能预测这样的药物何时能出现。



# 临床快讯

## 施贵宝-阿斯列康代谢病合作的重要一周

2013-12-13

**【新闻事件】**：本周是施贵宝-阿斯列康代谢病合作的重要一周。昨天FDA专家组虽然以10票反对、2票赞成不支持其metreleptin用于治疗部分脂肪萎缩症（即尚有一定水平的瘦素）患者的代谢紊乱，但以11票赞成、1票反对支持该产品用于完全脂肪萎缩症（即完全没有瘦素分泌）。虽然这是一个本来就很小的疾病的一个小分支，毕竟这个产品可能会上市，为以后的扩大适应症打下基础。今天FDA专家组以13票同意、1票反对支持其SGLT抑制剂dapagliflozin上市，这可能使这个产品成为第二个在美国上市的SGLT抑制剂，其市场前景远大于metreleptin。

**【药源解析】**：Dapagliflozin已经在欧洲上市，但其三期临床发现的安全性信号令其在美国的上市申请一波三折。昨天我们分析由于施贵宝-阿斯列康在最近一年多的时间里补充了很多数据证明dapagliflozin的安全性并无问题，所以有较大希望通过专家组的审核。由于罗格列酮的故事，现在所有糖尿病药物必须证明没有心血管风险，专家组以10对4票同意dapagliflozin无这个风险。其它风险如膀胱癌、乳腺癌、泌尿系统感染相对于疗效也都被认为可以接受。今天的消费者保护组织抗议dapagliflozin的通过，认为这个药物风险大于收益，但专家组显然有不同看法。

我们周二曾预测专家组不会支持metreleptin用于任何人群，但显然这是错误的预测。虽然专家组否决了metreleptin在大多数脂肪萎缩症患者使用，但支持该药物用于一个很极端的小人群，即无瘦素分泌的患者。对于罕见病，尤其是超级罕见病如完全无瘦素的脂肪萎缩症，FDA、专家组、甚至消费者都有不同于主流疾病的看法。今天消费者保护组织虽然在专家认为安全信号不可靠的情况下依然抗议dapagliflozin的通过，但也有前几周消费者在疗效数据不可靠的情况下强烈要求上市杜氏肌肉萎缩症药物eteplirsen。虽然这些消费者或消费者保护组织对医学数据的理解不应比专家组更可靠，但他们的声音的确或多或少影响FDA甚至FDA专家组的决定。Metreleptin的疗效数据没有对照组，严格地讲这个证据十分薄弱。但对于罕见病由于病人及其罕见，搜集到可靠的证据需要很长时间，有些疾病可能根本就不可能收集到像dapagliflozin这样完整的疗效和安全性数据。然而，这些罕见病一般却远比糖尿病严重的多，恶化速度也快的多。所以专家组会根据采集一级证据的难度和疾病的严重性对审批标准有所放宽。这可能是Metreleptin被放行的唯一原因。

一周之内有一大一小两个药物通过FDA专家组的审核，这个结果施贵宝和阿斯列康应该很满意。但是Metreleptin的市场前景十分有限，dapagliflozin也会像canagliflozin一样被FDA要求做一些上市后的安全性临床实验。更为重要的是，Metreleptin的疗效有很大的不确定性，病人是否从中获益可能永远无法有准确答案。SGLT虽然能降低血糖，但是否能减少糖尿病的并发症如微循环、心血管疾病的发病率也在短时间内难有明确结果。但是，这两个药还是医药创新和人类文明的一个进步，虽然只是一小步。

## FDA明天二审施贵宝SGLT抑制剂dapagliflozin，安全问题依旧存在

2013-12-12

**【新闻事件】**：FDA专家组明天将二审施贵宝SGLT抑制剂dapagliflozin，在此之前FDA已经拒绝过一次该药的上市申请，原因是在三期临床实验中该产品有可能增加膀胱癌、乳腺癌风险并引起尿路感染。FDA承认施贵宝现在提供了大量人体和动物实验数据证明dapagliflozin本身不会引起膀胱癌，但这些数据无法解释为何用药组有10人而对对照组只有1人得了膀胱癌。专家认为dapagliflozin本身不致癌，但这个化合物可以引起膀胱微环境的变化从而增加癌变风险。

**【药源解析】**：Dapagliflozin已经在欧洲上市，而且在此之前施贵宝和阿斯列康已经基本搞清了dapagliflozin的乳腺癌和肝毒性风险，现在只需解释膀胱癌的事。用药组膀胱癌的发病率虽然在数值上高于对照组，但并未达到统计性显著区别。另外，FDA已经于今年3月批准了强生的同类药物canagliflozin，所以肯定了这类药物不存在家族问题。这些因素令投资者相信dapagliflozin这次通过专家组的几率远大于上一次。

糖尿病是现在最大的疾病之一，但也是产品最丰富的市场之一，共有11类大大小小药物。除了二甲双胍作为一线用药，胰岛素作为最后防线这个格局不会改变之外，中间的厮杀十分激烈。DPP4抑制剂是最近一个新型降糖药，共有5个同类药物在主要市场上市。Januvia作为第一个上市DPP4抑制剂在欧美占据绝对市场领导者的地位。后来的类似药物区分有限，所以很难撼动Januvia的“first mover”优势。只有第四个上市的linagliptin因为显示不通过肾清除，所以在肾功能障碍患者不必调整剂量有一定优势。SGLT的竞争情况将与DPP4完全一样，所以dapagliflozin如果明天能得到FDA专家组的关照而成为第二个上市的SGLT抑制剂将是这个产品能在拥挤的糖尿病市场占有一席

# 临床快讯

之地的关键机会。如果再耽搁一年半载，有其它同类药物加塞，dapagliflozin由于其安全风险和与canagliflozin在疗效上的雷同将会成为一鸡肋药物。

Dapagliflozin可以借鉴DPP4的一个有趣经验，即迅速开发复方。Galvus在欧洲晚于Januvia上市，但其二甲双胍复方Encreas却早于Januvia的二甲双胍复方Janumet。虽然Encreas表现不如Janumet，但其差距远小于Galvus和Januvia的市场占有率区分。复方开发是糖尿病市场的一个关键后续走法。

## MK-8931开始三期临床，制药工业最大乐透奖再售一张彩票

2013-12-11

**【新闻事件】**：去年开始的MK-8931二/三期临床实验今天通过中期安全分析，专家组未发现严重安全性信号，默克决定开始MK-8931的三期临床，同时开始招募早期阿尔茨海默病人。这是第一个进入三期临床的BACE抑制剂。JP Morgan的分析家认为如果MK-8931成功上市可以达到50亿美元的峰值销售。

**【药源解析】**：阿尔茨海默是现在制药工业的最大一个乐透奖，仅美国一个市场，2050年阿尔茨海默症的花费即可达到6000-10000亿美元。但遗憾的是现在已经售出的几张巨额彩票都未能中奖。去年礼来的gamma-secretase抑制剂Semagacestat不仅没减慢疾病恶化速度反而加快某些病人的恶化。施贵宝的同类药物Avagacestat也在去年因疗效欠佳而停止了临床开发。其它清除Ab42的药物包括辉瑞和强生的淀粉状蛋白抗体Bapineuzumab和礼来的Solanezumab，但在大型三期临床实验中均未显示可靠疗效。如果BACE抑制剂失败整个淀粉状蛋白假说会受到严重挑战，而MK-8931的命运几乎会代表整个BACE抑制剂家族。

临床实验已显示BACE抑制剂能降低90%的CSF淀粉状蛋白浓度，但这只有在淀粉状蛋白假说正确的条件下才能预测疗效。除此之外，MK-8931或其它BACE抑制剂并没有在小型二期临床实验中显示能改善阿尔茨海默疾病本身。今天的分析虽然可以排除MK-8931有严重安全性问题的可能，但其疗效仍然是个巨大的问号。事实上很多专家严重质疑这样的三期临床实验。淀粉状蛋白假说到目前为止只是一个假说，不管发表多少高水平文章，多少人相信这个假说，但没有任何一个药物曾经同时降低Ab42并改善阿尔茨海默症。去年FDA甚至同意如果有药物能建立这个关联，FDA可以只根据降低Ab42这个血液指标上市新药。但在此关联证实之前，没有二期临床的疗效信号（而非机理信号）

就开始大型三期临床在很多分析家看来无异于赌场行为。

另一方面，因为成功的诱惑如此之大有些公司，以默克和礼来为代表，认为这种风险值得冒。毕竟历史上所有的成功药物都遇到过类似MK-8931现在的境地（当然更多处于这种境地的药物最后失败了），而且社会也急需一个有效的阿尔茨海默药物，制药工业也需要征服一个大众常见病重现往日辉煌。几年之内阿尔茨海默最重要的两个在研产品MK-8931和Solanezumab的三期临床即将揭晓，到时孰是孰非不言自明。

## FDA专家组将评审瘦素类似药物metreleptin用于治疗脂肪萎缩症

2013-12-10

**【新闻事件】**：本周三FDA专家组将评审施贵宝旗下Amlyn的瘦素类似药物metreleptin用于治疗脂肪萎缩症。虽然在一个由美国国立卫生研究院(NIH)完成的关键临床实验中metreleptin在部分人群显示一定疗效，但是这个关键实验没有对照组，所以无法确定疗效是来自药物还是饮食或其它药物干扰。同时一些病人产生过敏反应，引起免疫失调，一个患者得了重度感染，3个患者患上淋巴瘤。

**【药源解析】**：瘦素(leptin)于1994年由美国科学家Jeff Friedman发现，是一个分子量16000的蛋白激素（所以可能诱发免疫反应）。瘦素由脂肪组织分泌，在脂肪组织减少或负能量摄入时，瘦素分泌降低，在此环境下机体的主要反应是食欲增加。所以瘦素的基因也叫肥胖基因，因为当时认为瘦素的减少可导致肥胖。瘦素的发现引起制药界的极大兴趣，当时以为瘦素是和胰岛素功能同等重要的代谢激素。胰岛素是1922年发现的，两年以后就上市用于治疗糖尿病，在90年后的今天依然占据世界糖尿病药物市场的半壁江山（2012年全世界糖尿病药物销售50%以上来自胰岛素类产品），可以说是制药史上最成功的药物之一。1996年，即瘦素发现后两年，Amlyn就研制了metreleptin，想法是既然瘦素不足时食欲增加，注射过量的瘦素类似物(metreleptin)应该起相反的作用，即降低食欲，降低体重。但实践证明瘦素类似物几乎没有降低体重疗效。肥胖病人的问题不是瘦素太少，而是对瘦素太敏。事实上肥胖病人的血液瘦素浓度远高于正常人（可达4倍）。

在肥胖这个超大适应症失败后大部分药厂对瘦素失去了兴趣。

# 临床快讯

现在metreleptin的适应症是个极罕见的脂肪萎缩症，全世界只有几千病人。由于这些病人脂肪组织萎缩，所以瘦素分泌也减少。另外在这种病患者脂肪可在肝脏，肌肉组织蓄积，导致严重胰岛素失敏和高血糖。最早NIH在2000年做了个小型无对照临床实验，发现metreleptin可以显著改善血糖和脂肪代谢，缓解肝肿大。由于这个实验结果十分显著，所以在以后的实验中使用安慰剂对照在伦理上就有了问题。既然metreleptin能显著改善病人代谢，用安慰剂等于剥夺了这组病人使用metreleptin的权利。这就是在关键临床实验中没有对照的原因。

然而没有对照的临床结果几乎无法给出任何可靠结论，尤其是这样小而且不均匀的临床实验。虽然治疗组看到的疗效专家认为不大可能是疾病自愈，但无法排除饮食和其它药物的干扰。加上只有部分病人应答较好，并有相当严重的副作用（metreleptin在以前的大型肥胖临床实验中也发生严重过敏反应，所以这个风险真实存在），虽然FDA给予该药物优先评审，但是难以想象FDA专家组会支持这个药物上市。以2000年那个小型临床实验结果断定metreleptin有效而未在后来的实验加入对照组令人匪夷所思。RCT之所以存在就是因为历史对照不总是正确，不知为什么NIH认为metreleptin可以作为特例。前一阵杜氏肌肉萎缩症药物drisapersen的失败已经证明即使是罕见病药物大型对照实验也是证明药物是否有效的金标准。

## Sofosbuvir—没有悬念的等待：美国FDA批准 Sovaldi上市用于治疗丙型肝炎（HCV）

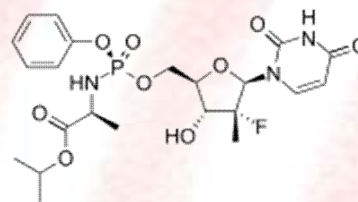
2013-12-07

吉利德科学公司（Gilead Science）星期五（12月6日）宣布，美国FDA今天批准了其抗丙肝药物Sovaldi（通用名：Sofosbuvir）上市，与利巴韦林或利巴韦林/聚乙二醇干扰素（PEG-IFN）联用，治疗基因2、3型（+利巴韦林）或1、4、5、6型（+利巴韦林/聚乙二醇干扰素）丙型肝炎病毒（HCV）感染。至此，人类第一个全口服、无干扰素治疗基因2、3型丙肝的抗丙肝药物终于面世，标志着抗丙肝疗法进入一个新时代。今天无数丙肝患者期待着美国FDA的评审，但结果毫无悬念。

吉利德向美国FDA提供了6个积极的III期临床实验结果（NEUTRINO、FISSION、POSITRON、FUSION、VALENCE和PHOTON-1），其中两个结果支持了FDA授予其“突破性药物资格”。在本次FDA申报之前披露的临床结果里（Fission和Neutrino实验），吉利德声称每日口服一次400毫克Sovaldi联合利巴韦林和聚乙二醇干扰素治疗12周后，对于那些常见的基因1、4、5、6

型丙肝患者，有90%的病人治疗结束后达到了持久性病毒学应答（SVR12）。持久性病毒学应答的定义是治疗结束24周后仍检测不到病毒基因。而预期的只用利巴韦林与聚乙二醇干扰素联合用药的SVR率为60%。对于那些较罕见基因类型的患者（Fission实验：选择感染2或3型丙肝病毒的病人）配以利巴韦林也达到67%的持久性病毒学应答。以上12周疗程的费用预定在每位84000美元，较罕见基因类型的患者需要两轮以上的治疗。Sofosbuvir临床试验中未发现严重不良反应，最常见的副作用包括疲劳、头痛、昏迷、失眠和贫血。分析家估计Sovaldi在2014年能为吉利德带来19亿美元的收入。

Sofosbuvir是NS5B聚合酶的口核苷酸类抑制剂，由Pharmasset公司研制后被吉利德以110亿美元收购。Sofosbuvir是一个前药，在循环系统里释放靶向NS5B保守核苷酸结合袋的有效成分并终止链聚合反应。其化学结构如下：



目前，有近二十种的NS5B抑制剂处于处于不同阶段的临床实验中。其它走在前面的全口服抗丙肝新药包括雅培生命的三联剂和默克的MK-5172/MK-8742组合。这类全口服、无干扰素以及无利巴韦林的组合药物疗效更好，使用更方便，而且副作用远小于波西普韦或特拉普韦/干扰素/雷巴威林组合。是瓜分200亿美元抗丙肝市场的有生力量。

# 企业要闻

## 赛尔基因 (Celgene) 以1.77亿美元头款收购 OncoMed的6个干细胞候选药

2013-12-05

**新闻事件】：**据XConomy今天报道，赛尔基因 (Celgene) 和 OncoMed制药在12月2日共同宣布一项合作协议，赛尔基因同意支付1.55亿美元现金头款并以每股15.13美元购买价值2225万美元的OncoMed股份，再加上总共高达31.5亿美元的里程碑金和销售分红收购OncoMed的包括单抗药demcizumab (OMP-21M8, Anti-DLL4) 在内的6个干细胞候选药。

### 【相关事实】：

- ◇ 癌症干细胞或癌干细胞是指具有干细胞 (Stem Cell) 特征的癌细胞，是肿瘤中的具有“自我复制”以及“多细胞分化”功能的一个细胞亚群。这类细胞具有形成肿瘤，发展成癌症的潜力，尤其是随着肿瘤转移后形成新型的癌症来源。传统的抗癌药物通常对癌症干细胞不起作用。
- ◇ Demcizumab是一种人源化的单克隆抗体，能够抑制Notch信号通路中的Delta样配体4 (Delta-Like Ligand 4, DLL4)。目前正在开展3个Ib/II期联合用药人体实验，评价demcizumab与标准联合疗法相比用于晚期胰腺癌的一线治疗，与标准疗法卡铂和培美曲唑联合用于晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一线治疗，以及与紫杉醇联合用药针对铂类耐药性卵巢癌的治疗。
- ◇ OncoMed是三个主要开发靶向癌症干细胞的生物制药公司之一，其它两个公司分别是总部位于纽约的Stemline Therapeutics和总部位于麻省剑桥的Verastem。OncoMed现有5个候选药处于临床开发阶段，其中包括demcizumab (Anti-DLL4, OMP-21M18)、OMP-59R5 (Anti-Notch2/3)、OMP-52M51 (Anti-Notch1)、vantictumab (Anti-Fzd7, OMP-18R5)、OMP-54F28 (Fzd8-Fc)，还有另外2种抗体处于临床前阶段，分别为Anti-DLL4/Anti-VEGF双特异性抗体和Anti-RSPO3。目前，OncoMed已与赛尔基因 (Celgene)、拜耳 (Bayer)、葛兰素史克 (GSK) 等公司达成战略联盟。

**【药源解析】：**按照笔者刚刚发表的拙文分析，赛尔基因收购OncoMed反映了全球第三大生物制药企业非常看好靶向癌症干细胞生物抗体的开发，甚至不惜1.77亿美元的真金白银收购6个还处于早期开发的药物。OncoMed还均分其中5种药物在美国市场的利润和部分其它全球市场的利润。OncoMed负责早期，

赛尔基因负责后期的临床开发，其中后者的开发投资占三分之二以上。有媒体披露，Celgene获得本次收购的具有全球开发权限的唯一药物是OncoMed现有开发最靠前的demcizumab。Demcizumab目前处于3个临床Ib/II期临床实验中。

不得不承认，在这次合作中OncoMed似乎占了大便宜，但是按照笔者的“萝卜”理论赛尔基因也没有太多选择。首先，靶向癌症干细胞的单抗药物是抢手货，业界专家认为对传统药物耐药的癌症患者有望对这类新型抗癌药响应。其次，之前OncoMed已经和拜耳和葛兰素史克 (GSK) 等公司达成合作协议，尤其重要的是这些合作给OncoMed带来3.22亿美元的现金，也就是说即使赛尔基因不投资，OncoMed也有实力自主开发。第三，虽然这些候选药据上市还很遥远，这么大的投资风险颇大，但抗癌干细胞极具开发潜力，有望成为新的“重磅炸弹”。一份风险、一份回报，从这个角度上说这个风险还是值得的。

日前，在今年7月才开市OncoMed股票上扬65%至每股23.80美元。

# 企业要闻

## 强生荣登2013年制药工业“新鲜指数”之首

2013-11-27

**【新闻事件】**：“新鲜指数”衡量近期上市产品在一个公司销售中的比重。由于大药厂的销售相对稳定，“新鲜指数”高意味着近期上市的品种具有较强的市场竞争力。在2013的前9个月，强生销售的23.4%来自2010年以后批准上市的产品，其中抗癌药物Zytiga贡献12亿美元。前十名如下表。

**【药源解析】**：近期上市产品的质量代表过去10-15年药厂在研发方面的表现。排名靠前一方面体现研发投入的力度，更重要的是体现项目选择和执行的水平。市场推广力度当然也是一方面，但对于新上市的产品少有企业不全力推广的。除了Zytiga强生还在近年推出Stelara, Invega Sustenna, Simponi 和Xarelto, 这些产品在今年前三季度共创造48.7亿美元销售。这还不包括尚未产生利润的SGLT抑制剂 Invokana, 所以强生近期的研发效率可谓硕果累累。强生以前有me-too公司的恶名，但Zytiga, Xarelto, Invokana不仅是首创药物，而其都是大适应症。这些药物应该有较强的市场生命力。

排名中间的几个公司各具特色。诺华不怎么涉足一级常见大众病市场，产品分布均匀，不依赖单个超大产品。诺和诺德主攻糖尿病，没有涉足其它领域。施贵宝是在研产品线最强的公司之一，现在PE比达到28%。罗氏主要依靠基因泰克的研发供给。阿斯列康和拜耳近些年表现平平，无太多重要产品。

排在后面这几位都是老牌劲旅。它们成为老牌劲旅的主要原因是以前的赌博环境适合它们的豪赌式研发模式，但由于最近审批政策向疾病终点转移，支付政策向首创药物转移，原来玩法的胜率已大大下降。如同旧社会老艺人拿那时候的劣质砖头拍脑门一拍碎一块。而如今已是新社会，砖头比以前硬多了，你再瞎拍容易出人命。辉瑞因为利普陀的利润一向大手笔，动辄几亿美元的大型临床和几十亿美元的收购，遗憾的是这些投入回报甚微。默克和赛诺菲最近三期临床几乎没成功过。默克在豪赌CETP抑制剂 anacetrapib, 赛诺菲的主要在研药物是PCSK9抑制剂 alirocumab。排在末尾的礼来现在最希望的就是过去20年是一场梦。最好一觉醒来还是1993年，然后CEO立即召开全体员工会议，命令大家停止所有和阿尔茨海默有关的项目，立即执行！

2013 Sales Performance to Date - from products launched since 2010

Company	Q3	Q2	Q1	Total	% of Rx
Johnson & Johnson	1746	1592	1531	4869	23.4
Novartis	1614	1487	1377	4478	17.8
Novo Nordisk	506	504	474	1484	13.6
Bayer	539	443	322	1304	12.1
Bristol-Myers Squibb	697	66	598	1361	11.4
Roche	566	513	433	1512	5.2
AstraZeneca	294	279	231	804	4.3
Pfizer	364	337	293	994	2.9
Merck & Co.	278	264	241	783	2.8
Sanofi	272	218	195	685	2.7
GlaxoSmithKline	191	187	167	545	2.3
Eli Lilly	41	47	37	125	0.8

Source: Bloomberg, Company-reported data



# 随笔、杂谈

## 大制药集团和小生物制药公司谁创新能力更强？

2013-12-16

随着主要市场药监和支付部门对药品性能要求的改变，整个制药工业的产出比90年代有明显下降。一个大家公认的原因是现在制药工业的创新能力不能满足市场的要求。从投入和产出看，这个宏观看法毫无疑问是正确的。福布斯的分析家粗略统计阿斯利康在1997~2011年这15年中投入589亿美元，只研制出5个新药，平均每个药物的成本近120亿美元，这显然不可持续。也正是大药厂的这种表现令有些人认为大药厂的创新能力低于小型生物制药公司，那么真实情况是怎样的呢？

首先，如何定义创新力。创新力应该用产品给社会和消费者带来的新价值来衡量，但这很难做到。自由选择的市场经济环境下，产品的销售额应该反映产品价值，但遗憾的是药品作为特殊商品病人很难做到自由选择。产品销售和公司股票直接相关，但以公司股票衡量创新力又受时间段影响。2004年咨询公司Ernst Young发现在1990至2003年间，美国上市生物药公司投资者共损失400亿美元（作为比较整个航空工业在1947-2003年共损失50亿美元），但2003年正是生物泡沫崩盘的时候。而那十几年也正是大药厂每年都两位数增长的时候，所以这样乘人之危的比较也不公平。同年，纽约时报报道自1978至2003年，投资者共在生物公司投入1000亿美元，共上市100个药物和疫苗。这和那时候整个制药工业公认的数字每个新药10亿美元很接近。

一般来说人们更常用上市的新分子药物个数作为指标，但这个指标也不完善。有的药物成本很低，市场很小，但有的相反，市场大但风险也大。有时候一个白雪公主比七个小矮人还值钱，所以光用个数衡量创新力并不十分准确。尽管如此，我认为新药数目比股票价格更稳定，所以应该也是比较合理的折衷。很少有系统的研究统计新药的来源。我唯一知道的是2010年Nature Review Drug Discovery的一篇文章，统计1998至2007年间新药的来源。结果发现在252个新药中，58%来自大药厂，18%来自生物制药公司，24%来自大学（其中16%转让给生物制药公司，8%转让给大药厂）。但投入数据并没有，即大药厂花了多少钱才发现了这58%的新药未知。所以也无法衡量那个群体创新力更强。

这是我能找到最完整的数据，我认为最好的结论是难以判断大制药集团和小生物制药公司谁创新能力更强。那为什么很多人坚信大药厂创新力较弱呢？一是大家公认机构大了必然导致官僚作风。这个毋庸置疑，但也可从另一个角度看这个弊端。

这种决策效率的损失是大药厂丰富研发经验和完善研发机构的一个不可避免的副作用。像物理学中的测不准原理一样，你不可能同时有大企业的资源和小企业的灵活。还有一个人们事实经常忽略，即这个官僚体系同样影响从小公司买入产品的命运。发现药物分子是药物研发中相对容易的事情，困难的事情是决定那个药物分子值得公司10亿美元的开发费用。不管药物分子是由大药厂自己发现还是由大学、小公司发现，都得由大药厂的决策层决定哪个值得开发。二是，很多人认为小公司一般是围绕一个全新的技术成立，创建者是真正的相信者，也是天生的冒险家。这绝对可以是一个重要优势，但是由于创新药物的高失败率，信念需要有一定的制约因素，冒险也需要一定的纪律约束，因为这个行业的首创药物在3期临床的失败率高达75%。另外小公司缺少东西，经验不足，难免走些弯路，多些猜测。

大制药集团和小生物制药公司究竟谁创新能力更强？我认为根据已有数据无法判断。但我不能算是数据的观察是所有成功的小公司都在不断扩大自己的研发，GSK在采用小公司研究模式后产出并未改善，P&G在砍掉研究部门后很快就退出制药行业。当然，所有大公司近几年也都迅速扩大了和小公司、大学的合作。借用《顽主》里的一段台词。马青：“我看谁TMD敢惹我？”一壮汉：“我TMD敢惹你！”马青：“那,,,,,那,,,,,谁TMD敢惹咱俩儿?”。谁创新力更强不重要，重要的是找到正确的合作伙伴。

## 咸鱼翻身：浅谈Idelalisib以及其它CLL药物的成功开发

2013-12-11

吉利德科学公司的新药idelalisib最近有点火，今年9月在美国FDA申报上市，有望成为新型的口服、无化疗的多种慢性血癌的标准疗法。Idelalisib几乎永远不会成药，7年前安静地躺在ICOS制药公司的架子上无人过问。Idelalisib由总部位于西雅图的ICOS生物制药公司研发，最初是用于治疗哮喘，因为当时ICOS更热衷开发ED药Cialis，Idelalisib就被搁置到架上。

Idelalisib的咸鱼翻身归功于Roger Ulrich和Mike Gallatin两个人的失业，这两个人和Neil Giese一起创立了Calistoga制药公司并说服了Frazier Healthcare投资了第一笔2千6百万美元，从ICOS收购了idelalisib。短短的一年半以后，得到第一例积极的人体临床结果。3年以后在2011年2月22日，Calistoga被吉利德公司以3亿7千5百万的价格收购，这还不包括以后2亿2千5百万美元的销售分红。同时Roger Ulrich和Mike Gallatin也咸鱼翻身，走入超级大款行列。

# 随笔、杂谈

Idelalisib的成功开发不是偶然的，曾任ICOS研发副总裁的Mike Gallatin就一直坚信抑制PI3K通路的抗癌作用。虽然前二十家风险投资公司未有被Gallatin的理论说服，但他成功地说服了第二十个Frazier Healthcare投资公司。Idelalisib是不可逆的PI3K抑制剂，可选择性抑制PI3K通路p110- $\delta$ 亚基的活性。事实上，在一个小型的含有54例已接受过多次治疗、70岁以上的CLL患者的早期临床实验中，该药显示的客观应答率为56%，无进展生存期为17个月。分析师估计idelalisib到2017年的销售额将达到9亿5千万美元。

和idelalisib相比，另一个抗血癌药物ibrutinib的命运要好得多，尽管前期进展缓慢，但至少从未被搁置。Ibrutinib是Celera Genomics公司的计算机辅助设计的产物，这些设计的Michael受体能和布鲁顿酶（Bruton）酪氨酸激酶（BTK）的ATP催化中心边上的半磺胺酸-481反应而抑制BTK的活性。2006年Pharmacyclics公司收购了Celera Genomics公司包括PCI-32765，后来命名为ibrutinib的小分子BTK项目。即使如此，开始Pharmacyclics对ibrutinib的开发并不顺利，直到发现对套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病（CLL）的疗效才咸鱼翻身。今年11月13日，ibrutinib被美国FDA批准上市，用于治疗套细胞淋巴瘤。CLL适应症也会在明天2月作出决定。一些分析师估计到2020年ibrutinib的年销售额将达到48亿美元。Pharmacyclics的股票也咸鱼翻身，在过去2年里上扬73倍，直接导致公司创始人之一首席执行官Robert W. Duggan成为亿万富翁。目前年轻Pharmacyclics的市值高达90亿美元。

在美国，慢性淋巴细胞白血病（CLL）在成人白血病患者中人数排第二，按照美国国家癌症研究院的估计，2014年将有15680名新的CLL患者。CLL患者的存活率从10年到几个月不等。以上两个CLL新药都有把CLL从死刑判决演变成一种可控制的慢性疾病的潜力。彭博社分析师认为CLL市场会在不久将来攀升到90亿美元。记得托尔斯泰名著《安娜卡列尼娜》有句著名的开场白，“幸福的家庭都是相似的，不幸的家庭各有各的不幸。”制药领域最近几年见到太多的“各有各的不幸”，以上两例成功的新药开发终于是“相似的幸福家庭。”

## 1+1等于几？

2013-12-03

**【新闻事件】**：上周NEJM发表了一篇关于联合使用血管紧张素受体阻断剂氯沙坦和血管紧张素转化酶抑制剂赖诺普利治疗糖尿病肾病的临床实验。在2年多的实验中氯沙坦+赖诺普利和单独使用氯沙坦在一级疗效终点（晚期肾衰竭，死亡）无统计显著区别，但能显著增加高血钾症和急性肾损伤。根据这个结果，这个叫做VANEPRON-D的实验被提前终止。

**【药源解析】**：糖尿病肾病是晚期肾衰竭的头号风险因素，血管紧张素受体阻断剂和血管紧张素转化酶抑制剂是临床上治疗糖尿病肾病的一线药物。二者都可以降低尿蛋白，减缓肾小球过滤率的退化。因为这两个药物作用于同一调控路径的不同关卡，所以同时使用这两个药物理论上应该起到比单独用药更好的疗效。事实上以前的临床实验的确证明联合用药确实可以更好地降低尿蛋白。不仅这两个药的组合，其它抑制这条通路的药物如肾素抑制剂和矿物类皮质激素受体阻断剂的联合使用也会进一步降低尿蛋白。但这个实验测的不是化验单上尿蛋白的改进，而是病人更关心的疾病本身变化。虽然二者联用进一步降低尿蛋白并可能有更好的疾病改善疗效，但这个正效应不足以和高血钾这个更大的副作用相抵，从而导致1+1等于0甚至是负数的情况。

当然这不是第一例血液指标的改进没有转化成疾病的改善，也不是第一例联合用药出现1+1<2的情况。降血脂药物除了他汀类并没有改善心血管事件的疗效，降糖药很多虽然能降低血糖却无降低心脏病并发症的证据，罗格列酮甚至增加心血管事件风险。降压药组合的几个大型临床实验如ONTARGET和ALTITUDE也都未显示降低心血管或肾病风险。

现在药监和支付部门正在从血液指标向疾病本身的改善转移，尤其是支付部门现在权力很大。新型降血脂药物PCSK9抑制剂因为其靶点在心血管中作用清楚，FDA愿意只根据LDL的改善上市这类药物，但领先的赛诺菲和辉瑞却都在做几万人的outcome实验，因为即使FDA批准支付部门也未必支付。新药的研发充满不确定性。任何药物都有正作用和副作用，所以药物的组合虽然可能产生更好的疗效，但也可能产生更大的副作用，这导致在新药领域1+1可以等于任何数。更重要的是很多在旧体系被认为是1的药物实际根本就不是1，所以出现1+1<2的事情也就不足为怪了。

# 法规解析

## “推进标准疗法的抗生素开发2013法案” (ADAPT 2013) 能刺激抗生素领域的发展

2013-12-16

12月12日，美国众议院包括Gene Green和Phil Gingrey在内的一大帮众议员提出一项法案，这项名为“推进标准疗法的抗生素开发2013法案”（Antibiotic Development to Advance Patient Treatment Act of 2013或ADAPT 2013），提议特许FDA对那些治疗危及生命的感染所需的抗微生物药物，只需提供较小规模的积极临床实验结果即可批准上市。由此节省制药公司在药物开发中的投入，进一步刺激抗生素类药物的开发。同时还建议由疾病控制和预防中心加强抗生素耐药性监测，并将这类数据向医疗机构、医院和科研机构公开。该法案有望在全球范围内带动抗生素研发和使用的良性循环。

众所周知，在各国尤其是发展中国家都出现了因过多和错误使用，而造成日益泛滥的抗生素耐药性，再加上监管部门日益提高的审批门槛、相对便宜的价格以及较短的治疗周期，尤其是针对大众性感染疾病的抗生素药物，因投资回报率急剧下降导致减少对这些抗生素药物开发的商业投入，比如最贵的抗生素利奈唑胺和达托霉素只需使用1周，收费在1000至2000美元之间，远远低于开发抗肿瘤或其它多种新药的投资回报。因此，包括当年的抗生素领头羊在内的默克和礼来等制药公司等纷纷离开了抗生素的开发领域，进一步引起全球范围内的抗生素科研规模缩水等恶性循环。于是耐药菌株广泛传播的问题就变得更加严重，我们面临的细菌耐药问题也变得日渐严峻。

目前已经有好几种细菌病原体进化，形成了感染人类的全球性耐药菌株，比如能够让伤口无法治愈的鲍氏不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*）以及耐药结核杆菌（tuberculosis）等。虽然这些耐药菌在整个细菌大军中只占非常小的比例，但是不容忽视的是耐药菌株的数量正在逐渐增多。象超级耐药菌（superbug）MRSA—耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*）最开始仅限于院内感染，可是现在也已经广泛出现在各个社区当中。而新型抗生素的研发远远赶不上抗生素的日益泛滥，有人甚至形容“现在好像又回到了当年没有抗生素，对细菌感染束手无策的年代。”

自1928年发现以盘尼西林为代表的β-内酰胺类抗生素以来，抗生素类药物的研发迎来了黄金时代。磺胺类抗生素、

氨基糖苷类抗生素、四环素类抗生素、氯霉素、大环内脂类抗生素、糖肽类抗生素、恶唑烷酮类抗生素、安莎霉素、链阳菌素一直到天然肽脂类抗生素不断被发现并进入临床。仅仅在上世纪80年代，美国FDA就批准了29个全身性抗生素，90年代批准了23种，而二十一世纪仅仅批准了9种。尤其遗憾的是，尽管现在对新的抗生素药物的需求持续增加，在过去五十年，我们仅发明了两款新型抗菌药，即窄谱抗生素达托霉素（daptomycin）和利奈唑胺（lizezolide），而且还不是全新机制的药物。

为了鼓励抗生素药物的研发，去年7月作为《食品与药品安全和创新法案》（FDASIA）的一部分，《鼓励开发抗生素法案》（Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act）还为部分符合条件的抗生素设立“特定条件的感染疾病药物”（QIDPs）分类，那些能治疗这个病原目录（QPs）内的病原体引起疾病的药物，比如治疗抗药性金黄色葡萄球菌（MRSA）的抗生素，还能获得额外的5年独占排他权。另外，如果该药物附带了相应的诊断结果，另外还可以获得额外6个月的独占期。这样按照GAIN法案，为开发抗生素药物提供的市场独占期最高可达12年，虽然可能还少于很多专利的保护期，至少提供了一条额外的保护途径。对于那些在初期临床实验证明能治疗严重或致命性疾病的抗生素，同样也可以申请“突破性疗法”资格，得到FDA的优先审查。在此法案通过后，20个抗生素新药申报当中的17个获得PIDPs所提供的独占期，其中又有12种新药申报享受优先审查通道。

当前抗生素药物的开发有两大特点：一是治疗院内严重感染的抗生素，适应症包括成人社区获得性细菌性肺炎（CABP）和急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）等。二是静脉给药的抗生素。但是严重或威胁生命的感染患者人群数量有限，按照传统做法需要进行大型临床试验才能获得批准，前者显然是不现实的。按照ADAPT 2013法案，允许有价值的抗微生物新药在较小规模、较为快速的临床试验基础上给予批准。这样能明显缩短抗生素药物的开发时间。尽管预计FDA仍会要求制药企业进行上市后的随访研究，还是能提高投资抗生素药物的回报，有望吸引大型制药公司卷土重来抗生素的开发领域，在全球范围内带动抗生素的研发，再一次迎来抗生素开发的春天。

# 法规解析

## 解读美国FDA突破性疗法资格的评选以及进展

2013-12-13

作为继快速通道、加速批准、优先审评以后美国FDA的又一个新药评审通道，“突破性疗法”资格（Breakthrough Therapy Designation）自实施以来受到各方面尤其是药厂的褒奖。截止2013年11月26日，美国FDA共授予34个药物或适应症“突破性疗法”资格，其中的27个被药厂公开（见下表），这些突破性的药物涵盖小分子化药、抗体药、蛋白药、反义寡核苷酸等，遍及22个适应症。不得不说，在短短的一年里，FDA对“突破性疗法”资格的评审工作可圈可点。

### 【参阅下一页表】：已公开的“突破性药物”汇总

纵观所列FDA批准并公开的突破性药物，固然有象kalydeco（ivacaftor）、ibrutinib、Lambrolizumab、palbociclib等崭新机制的创新药，同时也包括me-too类的obinutuzumab、LDK378或几种实验药的组合。其中Vertex的Kalydeco获得美国FDA“突破性疗法资格”的第一张奖状。Kalydeco虽然只治疗囊性肺纤维化的4%人群，但机理清楚，是真正分子和生物意义上的单一疾病，代表基因学和个体化治疗的重大进展。罗氏/基因泰克的obinutuzumab（商品名：Gazyva）是FDA批准上市的第一个“突破性药物”，和苯丁酸氮芥联用治疗未接受其它药物治疗的慢性白血病患者。Gazyva是“重磅炸弹Rituxan”的me-too药，众所周知，尤其在抗肿瘤领域更难容忍简单的me-too药物。很多同一机理药物因为落后于首创药物尽管疗效和安全性良好，但因为已有标准疗法，不能首个上市而在开发后期被迫终止。尽管obinutuzumab的开发有点反潮流，但临床表明Gazyva和Rituxan的区别明显大于Rituxan和安尉剂的区别，至少在CLL领域Gazyva会成为新的标准疗法。“突破性药物”的名分很受制药业的欢迎，但是业界对其定义，尤其是评选标准依然比较模糊。而且从以上披露的“突破性药物”中也很难看出FDA在评审时的评选节点。但是有一点清除的是，至11月8日止，FDA的生物制品评价和研究中心（CBER）收到13份申报但拒了10个。而药品评价与研究中心（CDER）共收到106份“突破性疗法”资格申请，目前的成功率已经超过30%，这还不包括25个申请没有答复。

为明确包括“突破性疗法”等加速评审通道的定义，美国FDA在今年6月出台了“治疗严重疾病的化学及生物药加速申请指南”（Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics）详细解析新药加速申报的条件。其中“突破性药物”至少要满足以下两个条件：（1）

适应症是严重或危及生命的疾病、（2）初步临床数据证明至少在一个临床终点上明显优于现有疗法。正因为第二个条件，以上获得“突破性疗法”资格的药物中有四分之三是抗癌药。另一个上榜较多的适应症包括感染疾病类（丙肝病毒感染）以及呼吸道感染（囊性纤维化）。而且有百分之六十二的上榜药物是治疗罕见病的。根据第二个条件，也就是“初步临床数据证明至少在一个临床终点上明显优于现有疗法”，上榜的“突破性药物”大部分应该处于早期临床（二期临床之前）。其实不然，上榜的名单中超过百分之六十已经完成或正在三期临床中。考虑到实行“突破性疗法”资格才刚刚一年，笔者预计将来越来越多的早期药物会成为“突破性药物”。

以上“指南”还明确了得到“突破性药物”资格能获得的优惠。和“快速通道”相比，获得“突破性药物”资格的药物开发能得到包括FDA高层官员在内的更加密切的指导，保障在最短时间内为患者提供新的治疗选择。美国FDA承诺从以下几个方面支持获得“突破性药物”资格的药物开发：

1. 保障厂家和评审人员在新药开发过程中自始至终的信息沟通。
2. 对生产厂家即时提供获得新药审批必须的临床或非临床评价数据的要求。
3. 确保临床设计科学合理、可行性高、效果好。减少潜在低疗效患者的招募人数。
4. 成立多功能项目团队，为药物评审提供从药理到生产的多方位咨询，提高审批效率。
5. 必要情况下指定FDA高级官员和最有经验的审评专家参与项目评审。

所以理论上讲，获得“突破性疗法”资格能明显加速新药的开发，但到底能缩短多少时间还要因“药”而异。比如crizotinib的开发时间本身就很短，虽然不是“突破性药物”，在短短的4年内就得上市，已经没有什么改良的空间。Pharmacyclics的ibrutinib的开发据说因为“突破性药物”资格而使临床开发的时间缩短了6-9个月。尤其重要的是，按照《FDA安全与创新法案》，“突破性药物”疗效的判定可以采用“替代”终点指标，而替代终点比临床终点指标的收集相对要容易。比如胆固醇水平和心脏病的发病率相关，但不能完全预测心脏病的发病率。因此采用降低胆固醇的水平未必是衡量预防心绞痛药物疗效的有效实验终点。当然按照法案，替代终点虽然可以作为应急指标用于上市审批，但在新药上市后必须进行IV期临床进一步验证药物的临床疗效和安全性。这样，既能保证患者在最短时间内得到最好的医疗手段，有不会明显降低上市药物的疗效和安全性门槛。除此之外，有人还把“突破性疗法”资格的评审比作选美，虽然它本身不会产生实质性的结果，但的确能提高药物的知名度，在备受质疑的当今制药业的添加了一些生机。

药名	开发药厂	靶点	适应症	开发现状	宣布时间
Ivacaftor	Vertex	CFTR	G551D突变以外的囊性纤维化	sNDA/sBLA	2013/1/6
Ivacaftor + VX-809 组合	Vertex	CFTR	F508del变异的囊性纤维化	III	2013/1/6
Ibrutinib	Pharmacylics/ 强生	BTK	套细胞淋巴瘤	Approved	2013/4/8
Ibrutinib	Pharmacylics/ 强生	BTK	华氏巨球蛋白血症	II/III	2013/4/8
Ibrutinib	Pharmacylics/ 强生	BTK	染色体17p缺失患者的慢性淋巴细胞白血病	NDA/BLA	2013/4/8
LDK378	诺华	ALK	耐crizotinib的ALK阳性非小细胞肺癌	III	2013/3/15
Palbociclib	辉瑞	CDK4, CDK6	ER阳性, HER2阴性, 绝经后局部晚期或转移性乳腺癌	II/III	2013/4/10
Lambrolizumab (MK-3475)	默克	PD1	晚期黑色素瘤	III	2013/4/24
Daclatasvir + asunaprevir + BMS-791325 三组合	百时美施贵宝	NS5A, NS3, NS5B	丙肝病毒感染	II	2013/4/25
Daratumumab	强生/Genmab	CD38	三次治疗无效的多发性骨髓瘤	I/II	2013/5/1
SD-101	Scioderm	未见披露	遗传性大疱性表皮松解	IND	
ABT267+ABT333+plus ABT450三组合	AbbVie	NS5A, polymerase, protease	丙肝病毒感染	III	2013/5/6
Obinutuzumab	罗氏/基因泰克	CD20	慢性淋巴细胞白血病	上市	2013/5/15
Sebelipase alfa	Synageva	Recombinant LAL enzyme	溶酶体酸脂肪酶缺乏症	III	2013/5/20
Asfotase alfa	Alexion	Recombinant alkaline phosphatase	低磷酸酯酶	II/III	2013/5/28
Serelaxin	诺华	Relaxin family peptide receptors	急性心脏衰竭	NDA/BLA	2013/6/21
Drisapersen	葛兰素史克/ Prosenza	Dystrophin gene	杜氏肌营养不良症	III	2013/6/27
Sofosbuvir + ledipasvir 组合	吉利德科学	NS5A + pro-drug	丙肝病毒感染	III	2013/6/25
Bimagrumab	诺华	Activin A	散发性包涵体肌炎	II/III	2013/8/20
Amifampridine phosphate	Catalyst Pharma	Potassium channels	兰伯特·伊顿肌无力综合征	III	2013/8/27
Entinostat	Syndax	HDAC	ER阳性, 绝经后复发或转移性乳腺癌	II	2013/9/11
Ofatumumab	葛兰素史克/ Genmab	CD20	和苯丁酸氮芥联合一线治疗慢性淋巴细胞白血病	sNDA/sBLA	2013/9/13
Volasertib	Boehringer Ingelheim	PLK1	65岁以上AML	III	2013/9/17
Alectinib	罗氏	ALK	耐crizotinib的ALK阳性非小细胞肺癌	II	2013/9/23
MK-5172 + MK-8742 组合	默克	NS3/4A, NS5A	丙肝病毒感染	II	2013/10/22
ALXN1101	Alexion	cPMP replacement therapy	钼辅因子A缺乏	I	2013/10/24
Andexanet alfa	Portola	Factor Xa	抗凝血	II	2013/11/25

# 法规解析

## 2014年度美国FDA新药审批日程

11月27日《华尔街日报》刊登Adam Feuerstein的文章，汇集主要根据BioMedTracker网站的资料以及其本人研究编写的2014年度美国FDA新药审批日程，当然最终日程可能会有调整。

审批日期	药品名	审批适应症	生产药厂	备注
2013-12-6	Sofosbuvir	HCV感染	Gilead Sciences	首个纯口服抗丙肝药物
2013-12-6	Xiaflex	佩罗尼氏病	Auxilium Pharma	阴茎硬结症
2013-12-18	Anoro Ellipta	慢性阻塞性肺病	GSK/Theravance	COPD
2013-12-20	Vascepa	血脂异常	Amarin	$\omega$ -3脂肪酸
2014-1-3	Alprolix	B型血友病	Biogen Idec	
2014-1-14	Dapagliflozin	II型糖尿病	Bristol-Myers Squibb	第二个SGLT2抑制剂
2014-1-24	PA32540/PA8140	心脏病	Pozen	
2014-1-31	Hetlioz	非24小时睡眠障碍	Vanda Pharma	
2014-2-14	Northera	直立性低血压	Chelsea Therapeutics	
2014-2-14	Oral Remodulin	肺动脉高压	United Therapeutics	
2014-2-27	Metreleptin	脂肪代谢障碍	Bristol-Myers Squibb	
2014-2-28	Vimizim	莫基奥综合征	Biomarin	粘多糖贮积症IV型
2014-2-28	Imbruvica	慢性淋巴细胞白血病	J&J/Pharmacyclics	ibrutinib重要适应症
2014-3-21	Apremilast	牛皮癣性关节炎	Celgene	PDE4抑制剂
2014-4-15	Afrezza	I/II型糖尿病	MannKind	吸入型胰岛素
2014-4-15	Abiglutide	II型糖尿病	GlaxoSmithKline	长效GLP-1类似物
2014-4-16	Ruconest	遗传性血管水肿	Santarus	$\omega$ -3脂肪酸
2014-5-5	Epanova	高胆固醇血症	AstraZeneca	
2014-5-11	Idelalisib	非霍奇金淋巴瘤	Gilead Sciences	PI3K抑制剂
2014-5-21	Plegridy	多发性硬化症	Biogen Idec	
2014-5-26	Dalbavancin	皮肤感染	Durata Therapeutics	
2014-6-1	OMS302	眼部炎症	Omeros	
2014-6-3	Ramucirumab	胃癌	Eli Lilly	
2014-6-7	Bunavail	阿片成瘾	BioDelivery Sciences	
2014-6-7	Zerenex	高磷血症	Keryx Pharma	
2014-6-12	Eloctate	A型血友病	Biogen Idec	
2014-6-22	Tedizolid	皮肤感染	Cubist Pharma	
2014-7-29	Tavaborole	趾部真菌感染	Anacor Pharma	
2014-9-16	Naloxegol	阿片引起的便秘	AstraZeneca	
2014-10-24	Natpara	甲状旁腺功能减退症	NPS Pharma	