

# 药源快讯

www.yypharm.cn

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 10  
October 2014



## 本期主要目录

### 癌症免疫疗法专栏

- ◇ 专家论坛：免疫疗法对未来癌症治疗的作用（视频） 2
- ◇ 靶向树突状细胞（Dendritic Cell）的治疗型肿瘤疫苗：亮点和挑战 3

### 临床快讯

- ◇ 安进仿制版3期临床达到主要临床终点，阿达木单抗霸主地位受到威胁？ 5
- ◇ 吉利德二联复方Harvoni获得FDA批准，抗丙肝新金标全口服方案出炉 6
- ◇ 特发性肺纤维化病人终于可以喘口气，FDA同时批准罗氏Pirfenidone和BI的Nintedanib 6
- ◇ 辉瑞CDK4/6抑制剂palbociclib获FDA优先审批权 7
- ◇ FDA受理安进免疫疗法药物blinatumomab的评审申请 7

### 专家观点

- ◇ 礼来每周一次的糖尿病新药Trulicity会成为市场上最受欢迎的GLP-1激动剂吗？ 13
- ◇ 抗VEGFR2单抗Ramucirumab和紫杉醇复方组合可能成为二线治疗胃癌的标准疗法 14
- ◇ Mayo Clinic专家建议继续采用赫赛汀作为HER2阳性乳腺癌的标准疗法 15

### 制药企业

- ◇ 美国2013年销售最贵的10种药物 19
- ◇ NICE承认Sovaldi物有所值但英国人吃不起，施贵宝的抗丙肝药Asunaprevir停止进军美国市场 20

Published by YAO YUAN  
www.yypharm.cn

# 癌症免疫疗法专栏

## 专家论坛：免疫疗法对未来癌症治疗的作用（视频）

2014年10月19日

人体的免疫系统是抵御癌细胞侵犯的第一道防线。但许多肿瘤能通过表达一组称为“免疫哨卡”的膜蛋白抗原，阻止T细胞的激活而逃避机体免疫系统的审查。这样，靶向包括PD-1、PD-L1、和CTLA-4等免疫哨卡的单克隆抗体对黑色素瘤乃至整个抗肿瘤药物的开发都有着深远的影响。除了免疫哨卡抑制剂以外，T细胞的再激活也同等重要，直接催生了细胞免疫疗法（CART）。这些癌症免疫疗法是现代制药工业最大的突破之一，不仅对将来癌症的治疗，甚至对整个制药业的发展也起着举足轻重的作用。

癌症的免疫疗法，尤其是免疫哨卡抑制剂的开发已经取得了举世瞩目的进展。百时美施贵宝的CTLA4抑制剂ipilimumab（商品名：Yervoy）在2011年3月已经获得美国FDA批准上市，其PD-1抑制剂Nivolumab（商品名：Opdivo）于今年7月也在日本上市，二者都用于治疗转移性或不能手术切除的黑色素瘤。默克的pembrolizumab（商品名：Keytruda）则是在美国第一个上市的PD-1抑制剂，作为二线疗法治疗晚期黑色素瘤。Cure Tech的pidilizumab和Amplimmune的AMP-224也处于不同阶段的临床开发中。罗氏的MPDL3280A是临床开发最前沿的PD-L1抑制剂，在今年6月获得美国FDA授予“突破性药物”资质。MedImmune的全人源IgG1 MEDI4736是另一个处于临床开发阶段的PD-L1抑制剂。除了黑色素瘤以外，施贵宝、默克、罗氏等公司也在紧锣密鼓地开发这些免疫哨卡抑制剂用于治疗包括非小细胞肺癌、乳腺癌等其它肿瘤。在严重缺乏优质靶点的今天，免疫哨卡抑制剂无疑是制药工业的一道“靓丽风景线”。

细胞免疫疗法的开发也在高歌猛进。今年7月，诺华的CART药物CLT019获得美国FDA的突破性药物地位，用于治疗急性白血病。10月10日，FDA接受了安进的blinatumomab的上市申请，



乔治敦大学综合癌症中心主任  
Louis M. Weiner博士

用于治疗费城染色体阴性的复发性白血病（Ph-ALL）。Blinatumomab获得优先审批资格，PDUFA日期为2015年5月19日。

免疫疗法的疗效明显优于传统的细胞毒素，尤其重要的是那些对化疗耐药的患者对免疫疗法仍然有应答。虽然免疫疗法已经取得引人注目的进展，但距离成为治愈癌症的利器还有很长的路要走。人体的免疫系统非常复杂，而人类对其认识又相对肤浅，免疫系统的激活既能清除癌细胞产生疗效，反过来一旦失控后果也不堪设想。所以要弄清如何使用这个突破性的疗法、有效地避免引爆机体“免疫系统炸药库”、如何和其它药物或免疫疗法之间联合使用，将是近些年免疫疗法新药开发的热点。美中药源这里转载OncLive邀请的世界级抗肿瘤专家的一些视频讨论供中国读者鉴赏。这是本站首次转载视频，也算是一个尝试。这些专家包括L. M. Weiner博士（乔治敦大学综合癌症中心主任）、Omid Hamid博士（Angeles临床研究所转化医学和免疫学部主任）、Robert Dreicer博士（克利夫兰医院Taussig癌症研究所所长主任）、Roy S. Herbst（耶鲁大学讲席教授）、Mark A. Socinski（匹兹堡大学UPMC癌症中心肺癌部主任）、Brian I. Rini（凯斯西储大学教授）、Nicholas J Vogelzang（内华达综合癌症中心肿瘤专家）。

短片	论坛嘉宾	论题	视频
1	Louis M. Weiner博士，主持人	癌症免疫疗法的研究进展：介绍基于单克隆抗体的针对不同癌症的免疫疗法	<a href="#">播放视频</a>
2	Omid Hamid博士	免疫哨卡抑制剂治疗转移性黑色素瘤	<a href="#">播放视频</a>
3	Omid Hamid博士	免疫哨卡抑制剂在黑色素瘤治疗领域的发展方向	<a href="#">播放视频</a>
4	Robert Dreicer、Omid Hamid、Roy S. Herbst、Mark A. Socinski、Louis M. Weiner	讨论免疫哨卡抑制剂联合用药的策略	<a href="#">播放视频</a>
5	Robert Dreicer、Omid Hamid、Roy S. Herbst、Mark A. Socinski、Louis M. Weiner	Ipilimumab作为辅助疗法治疗高危黑色素瘤	<a href="#">播放视频</a>
6	Robert Dreicer博士	简述PD-L1抑制剂MPDL3280A治疗转移性膀胱尿路上皮癌的积极进展	<a href="#">播放视频</a>
7	Robert Dreicer、Omid Hamid、Roy S. Herbst、Mark A. Socinski、Louis M. Weiner	免疫哨卡抑制剂将成为所有癌症治疗的潜在手段	<a href="#">播放视频</a>
8	Brian I. Rini博士	免疫哨卡抑制剂是新一轮的靶向癌症疗法	<a href="#">播放视频</a>
9	Brian I. Rini博士	PD-L1抑制剂治疗膀胱癌 的初步结果	<a href="#">播放视频</a>
10	Brian I. Rini博士	PD-L1作为免疫哨卡抑制剂疗法中的生物标记物	<a href="#">播放视频</a>
11	Nicholas J Vogelzang博士	PD-L1作为膀胱癌治疗应答的生物标记物	<a href="#">播放视频</a>

# 癌症免疫疗法专栏

## 靶向树突状细胞 (Dendritic Cell) 的治疗型肿瘤疫苗： 亮点与挑战

作者：裘峻

发表时间：2014年9月23日

疫苗对于传染病的预防已经起着不可替代的作用，而用于肿瘤的预防和治疗，仅仅是曙光初现，还有很长的路要走。

2006年6月，第一个肿瘤疫苗Gardasil获得美国FDA批准，用于宫颈癌的预防。成功不是偶然的，因为宫颈癌是HPV泡疹病毒引起，用泡疹病毒的特异蛋白作抗原，刺激机体产生抗病毒抗体，疫苗才有预防作用。一个疫苗的成功与否，与是否有一个适当抗原休戚相关。可惜的是，肿瘤的发生除宫颈癌可以归罪于单一的泡疹病毒以外，其它肿瘤并非单基因病变，所以抗原难以确定。有一点大家都心知肚明，特异的肿瘤抗原几乎没有，肿瘤相关抗原倒是有些。鉴于肿瘤是多基因病变，目前的肿瘤疫苗多致力于肿瘤治疗而不是预防。用通过激活自身免疫能力来达到治疗肿瘤的策略已经出现了几十年，肿瘤疫苗从理论到实践也走过很长的时间，但临床疗效还不尽人意。随着人们对树突状细胞 (Dendritic cell) 及其生物功能的进一步了解，治疗型肿瘤疫苗渐渐走入实用阶段，或许成为将来治愈肿瘤的希望。

树突状细胞 (DC) 的发现是最近几十年来免疫学里程碑式的成就，也扮演着从Innate免疫 (非特异性) 转向Adaptive免疫 (特异性) 的枢纽。而DC的发现者Ralph Steinman也获得2011年诺贝尔奖。树突状细胞最吸引人的地方是能够将抗原吸收，处理，并表达到细胞表面，让T细胞识别并激活，从而杀死带有这种表面抗原的细胞 (如病毒感染细胞和某些肿瘤细胞)。目前肿瘤疫苗的一个共同思路是让树突状细胞吞噬肿瘤相关抗原，通过其细胞内的处理，将以小分子肽 (9-10个氨基酸) 的方式在细胞表面形成人类白细胞抗原 (MHC2)。而T细胞的CD8可以识别树突状细胞表面的MHC2，从而杀死表达肿瘤相关抗原的肿瘤细胞。

2010年获得FDA批准上市的Provenge就是以上策略的最好诠释。第一步是确定肿瘤相关抗原：研发Provenge的公司Dendreon是以分离树突状细胞技术起家的。对于前列腺癌来说，PAP (prostatic acid phosphatase) 在晚期前列腺癌病人的前列腺表达较多。Dendreon公司的科学家巧妙地把肿瘤抗原PAP与一个叫GM-CSF的因子融合在一起。GM-CSF的作用就是促进树突状细胞的扩增与分化成熟，没有GM-CSF的作用，树突状细胞就不能把肿瘤抗原有效地表达达到细胞表面，并让T细胞识别。Provenge这个疫苗不是传统意义上的疫苗。传统的疫苗是接种一次或几次，而Provenge更象流程，首先提取患者的外周血，清除红细胞，剩下的白细胞 (含dendritic cell和T细胞) 与PAP/GM-CSF培养36-44小时。在这个过程中树突状细胞把肿瘤抗原PAR吞噬，并在GM-CSF的作用下分化成熟，把肿瘤抗原的片段以MHC2的方式让T细胞识别。再把这个处理过的白细胞会输给病人，激活识别PAP肿瘤相关抗原的T细胞去杀死前列腺癌细胞。在超过三百试用者参与的3期临床实验中，Provenge联合化疗比对照组 (病人外周血白细胞未经过PAP/GM-CSF处理加化疗)，病人的总生存期延长了四个月。这个靶向树突状细胞的治疗性肿瘤疫苗获得FDA批准是肿瘤免疫疗法的一个里程碑。

到目前为止，大部分报道的靶向树突状细胞的治疗性肿瘤疫苗通常包括三个组成部分：1) 肿瘤相关抗原：抗原可以是小分子肽，重组蛋白；经历改造修饰的肿瘤细胞，病毒载体/或改造过的细菌载体来表达的肿瘤抗原、DNA或RNA等。这些不同方式表达或制备的抗原能在体内被树突状细胞吸收和处理，并以MHC2表达达到细胞表面，可以被T细胞CD8识别。抗原也可以直接表达在树突状细胞上。2) 树突状细胞：从体内或外周血白细胞中分离提纯的树突状细胞；3) 佐剂或免疫刺激剂：比较新的有Poly-ICLC (主要成份：羧甲基纤维素，聚肌胞苷酸，多聚赖氨酸双股RNA，可以激活Toll like receptor3)。第三个组成部分不是必要的，比如Provenge就不含佐剂。

如何让抗原被树突状细胞吸收和处理？一种方式是静脉输入抗原，即假定抗原进入体内后会被树突状细胞吸收和处理；另一种更常见的方式是让抗原与树突状细胞在体外充分作用后再回输给患者。给药方式可以是静脉，皮下，或直接注入到肿瘤上。

从临床试验的官方网站上，到目前为止肿瘤疫苗的注册临床实验至少有1667个，其中三期临床有156个。客观的说，如果没有二期临床的阳性结果厂家通常不敢冒险进行3期临床开发，当然也不能因为有156个三期实验就过度乐观地认为肿瘤疫苗丰收的季节已经来临。笔者大概浏览了这些正在进行的临床实验，感觉亮点不是太多，因为许多的核心问题在这些设计中并没有得到充分解决，肿瘤免疫的几个难坎并未翻越，所以要有审慎的乐观。目前的光景有点象五八年大炼钢铁，每家都搭个炉灶，用自己的方法 (但客观上并没有统一的方法)，各炼各的钢，但炼成钢还是废铁，就天知道。因为材料、程序和火候都至关重要。

早期的肿瘤疫苗简单地把肿瘤相关抗原以小分子肽的方式直接输入病人，恐怕这些多肽还没有激活免疫系统就已经被机体清除掉了。后来有人把肿瘤抗原小分子肽与白细胞介素2一同给药，这样可以增加免疫反应，但临床疗效还是有限。也有人把小分子肽从10到12个氨基酸 (MHC II)，加长到20个氨基酸，并配以树突状细胞的佐剂以提高免疫反应，临床效果也并不太明显。目前，有人干脆就把肿瘤相关抗原加佐剂输入病人，这样，也许被树突状细胞处理过的多肽表达达到细胞表面以激活T细胞对同一抗原的反应。GSK的代号为MAGE-A3三期临床试验一共招募了2500黑色素瘤患者。但这个三期实验并未达到延长总生存期的临床终点。有180参与的二期临床尽管延长生存期，但不具有统计学差异。核心问题是：如何证明肿瘤相关抗原按预想的以MHC 2的方式表达在树突状细胞表面？而且为何在血清中并没有测到T细胞的反应？临床试验是失败了，但后人可以吸取一点教训，核心问题不解决，光胆大是不够的。

人们对启动树突状细胞也动了不少主意，有人把病人的B细胞淋巴瘤体外表达肿瘤相关抗原，配以GM-CSF (树突状细胞分化成熟剂) 来达到启动树突状细胞继而激活T细胞，三个三期临床试验，尚无佳音。有人想到病毒载体，好处是病毒可以携带不止一种蛋白、肿瘤相关抗原、免疫粘附因子、再加GM-CSF，形成一个更为系统的疫苗。这个方案在二期临床显示出对总生存期的效果，但是还要在三期临床验证。其实核心问题还是没有解决，病毒的药代动力学如何控制？多次给药之外，病毒在人体中如何与树突状细胞反应？抗原如何被树突状细胞表达？

# 癌症免疫疗法专栏

从细胞生物学的观点，GM-CSF是树突状细胞分化成熟必不可少的因子，如果长期刺激树突状细胞分化成熟，肯定可以提高非特异性免疫力。GVAX就是这样的细胞，可以持续不断的分泌GM-CSF，但单用GM-CSF是不够足以治疗肿瘤的。美国湾区的第一个以GVAX细胞治疗肿瘤的公司，因单用GVAX治疗前列腺癌的三期临床试验无法延长总生存期的临床终点而关门。

有一个肿瘤疫苗的设计方案吸引了不少同行的关注。李斯特杆菌是一个高毒性致病菌，病菌进入人体后，病菌会进入肝脏，引发严重的炎症反应。这些激活的细胞中，有T细胞和树突状细胞。经改造的李斯特杆菌，把两个巨毒致病基因去除后，仍然能激活基础免疫（T细胞和树突状细胞），可以是一个有效的抗原载体。湾区的一个生物制药公司，把一个胰腺癌的相关抗原MUC1用改良型李斯特杆菌用基因工程的方式表达作为疫苗，并辅以GVAX确保有足够的GM-CSF来促进树突状细胞的分化成熟。因为改良型李斯特杆菌本身能刺激树突状细胞和T细胞，这个方案在一个二期临床实验中得到可以引起重视的效果。不能手术的胰腺癌病人一般生存期约六、七个月，而单方化疗约可以达到七、八个月生存期，复方化疗可以达到八、九月的生存期（但副作用是很难耐受的）；如果用过一次化疗不成功，再使用第二个化疗方案，生存期约三、四个月。在以改良型李斯特杆菌制备的疫苗病人中，均是使用过一次化疗并不成功的病人。预期生存期约三到四个月。而疫苗组病人达到六个月的生存期。可惜这个临床设计有明显缺陷，没有很好的对照组（如改良型李斯特杆菌不加肿瘤抗原），所以疗效分析尚不肯定。但瑕不掩瑜，可以说这是个很有创新的思路。

然而很多肿瘤疫苗设计都忽视了肿瘤抗原如何被树突状细胞吸收的问题。树突状细胞对蛋白的吞噬是一个受体介导的过程，其中介导吸收的受体至少有十几个，那么不禁要问，难道任何肿瘤抗原都会被树突状细胞有效地吞噬吗？如果不能，又如何把抗原小分子肽以MCH 2 的方式表达出来去激活T细胞？目前终于看到有人来试图来解决这个问题。用针对树突状细胞表面受体DEC205为靶点的抗体联接一个肿瘤抗原，在细胞水平可以看到抗原表达量大大提高的证据。

从目前发表的文献和临床试验的结果看，治疗性肿瘤疫苗的设计是八仙过海，各显神通，但总的说来，失败的多成功的少，而且成功还有某些运气成分。目前只有Dendreon的思路获得肯定，那就是把病人的外周白细胞与肿瘤相关抗原和GM-CSF直接体外作用，再把处理过的白细胞给回给病人。从药代动力学来说这个方法比前述的其他方法有以下几个优点：1) 抗原与树突状细胞作用的时间与浓度更有保证；2) 树突状细胞如果能把肿瘤抗原经过处理达到自身的表面，也有更高的浓度与时间与T细胞作用，而且不必自己寻找在外周血循环的T细胞，也不要泳到肿瘤旁与T细胞作用。正是这些优势，导致了provenge获得FDA批准为第一个用于前列腺癌的治疗疫苗。但是，即便是有临床疗效，还有不少问题没有弄清楚：1) 抗原被病人自身的细胞处理得怎么样，表面表达如何？时间是否优化？细胞与树突状细胞中T细胞的作用时间够不够？多少树突状细胞是合适的？给几次合适？为什么临床看不见肿瘤缩小？总生存率似乎与血清中的T细胞的反应

无关；PSA，一个重要的临床效应指标，竟只有不到3%的病人有下降50%的临床反应。所以这个肿瘤无进展生存期延长是如何获得的？也许是什么我们目前还不明白的机制。

三十年磨一剑，不敢试锋芒，恐怕再磨十五到二十年，肿瘤疫苗会有个全面丰收的季节，但这个良辰美景到来之前，有以下的挑战要解决。这些挑战首推肿瘤相关抗原，每个肿瘤、每个亚型、每个肿瘤分期，这些相对抗原表达是不一样的，所以选准抗原，选准病人人群是至关重要的。第二，如何达到肿瘤抗原在树突状细胞中高效吸收与表达？抗原被树突状细胞吸收是以表面受体为介导的。树突状细胞有十几个受体，如何根据特定的抗原选择相应的受体？目前有人用针对树突状细胞表面受体抗体介导的方式来增加肿瘤抗原的收拾与表达，这是一个很好的开始。但肿瘤抗原被树突状细胞吸收后的表达还有具体的细胞生物学机理要解决，比如肿瘤抗原在溶酶体中的处理，以及在内涵体的修饰转运的方式等。肿瘤抗原以小分子肽MHC2表达到细胞表面，这个过程如何调节？第三，针对树突状细胞分化成熟的调控。树突状细胞的分化成熟是一个非常复杂的过程，它既可走向激活T细胞也可以走向抑制T细胞。如今GM-CSF是公认可以促进树突状细胞分化成熟的因子，但还有许多不同的体内因子，如TNF、TGF、IFN、IFN，白细胞介素6、10、12等可以把树突状细胞引向为免疫激活或免疫抑制。如果这个条件不能控制，我们假想的治疗性肿瘤疫苗可能做我们希望相反的工作。第四，肿瘤疫苗设计如何针对树突状细胞的亚型。在目前的认知中，血液中有三种亚型BDCA1、BDCA3、和PDC；皮下有两种LC和CD14，而且每一种亚型的生物功用是不一样的，介导的免疫反应也不一样，与T细胞亚型的作为也不一样。在搞清这些亚型的生物作用后，新一代针对树突状细胞亚型设计的治疗性肿瘤疫苗才能选准方向。

最后一个坎也是最难过的坎，是把肿瘤微环境引入这个话题。晚期肿瘤，已经对自身免疫系统造成了许多的改变，从细胞水平来说，髓源性抑制细胞（MDSCs）、调节性T细胞（Treg）、II型自然杀伤细胞（NKT2）、和巨噬细胞II型都扮演着免疫抑制的作用；从体液水平来说，TGF、白细胞介素1、10、17均抑制免疫反应。其中TGF、白细胞介素10均引导树突状细胞向免疫抑制的方向发展。笔者认为，这些问题都会在新一代靶向树突状细胞的治疗性肿瘤疫苗中得到解决。尽管挑战很多，但解决的方式必须简捷，因为用在病人身上的治疗性肿瘤疫苗必须简单易用。以笔者乐观的估计，在未来的10到15年，治疗性肿瘤疫苗将迎来一个丰收的季节，在以小分子制药遇到瓶颈的时候，无论从制药厂家还是基础研究，针对树突状细胞的合理应用都是当今的研究开发的重心。

# 临床快讯

## 安进仿制版3期临床达到主要终点，阿达木单抗霸主地位受到威胁？

2014年10月14日

**【新闻事件】**10月8日，安进公司开发的艾伯维阿达木单抗的仿制版ABP 501在一个3期临床实验中达到了和原研药相比非劣性的主要临床终点。这个临床实验招募了350位中度至重度斑块型牛皮癣（银屑病）患者，头对头比较ABP 501和艾伯维的阿达木单抗（adalimumab，商品名：Humira）的疗效和安全性。主要实验终点是治疗16周后和基线相比对患者皮损面积和严重程度指数（psoriasis area and severity index, PASI）的改善程度。结果发现，ABP 501治疗组和阿达木单抗对照组相比基线的改善幅度在“预先设定的等值范围”之内。安全性和免疫原性也没有明显区分。这是安进6个生物仿制药晚期临床开发的第一个结果，也是ABP 501用于FDA注册申报的两个晚期临床实验中的一个，ABP 501预计最早在2017年登陆美国市场。

**【药源解析】**大家平常所说的仿制药通常指小分子化学药，和生物仿制药有本质的不同。前者的有效成分（API）和原研药完全相同，所以开发和申报（ANDA）的成本也相对较小，比如六类仿制除了常规的材料以外，仅需要提供原料药的质量（最近才开始要求晶型研究）和生物等效性试验。即使如此因为二者在晶型和制剂方面的不同有时也会导致疗效和安全性的差异。而后者有效成分不是完全相同的化合物，所以生物仿制药并不叫“biogeneric”而是叫“biosimilar”，指生物类似物。

比如安进的ABP 501和艾伯维的阿达木单抗虽然具有相同的氨基酸序列，但是在生物合成时，二者在糖基化、磷酸化等翻译后修饰可能有所区别。而这些修饰不仅对于生物活性起着关键作用，这些特点也注定生物仿制药不可能完全和原研药一模一样。所以化学仿制药的开发通常仅要求验证生物等效性，而生物仿制药则要求在临床上验证其疗效和安全性的等同性。

众所周知，生物药在现代医药工业中占有越来越重的地位，比如去年销售前10名的药物有7个是生物大分子。这些生物药当中的许多产品已经或在最近几年将失去专利保护，全球销售额的总值高达1000亿美元，所以理论上讲生物仿制药的开发注定是现代制药工业的重要组成部分。下表列出美国FDA对那些已经或即将失去专利保护的生物药开始接受仿制药申报和最早批准仿制药上市日期共读者参考。

但是生物仿制药开发的实际情况要复杂得多，这不仅因为生产、质量控制等技术环节，在美国的审批要求也还没有确定。欧洲是全球生物仿制药监管的先驱者，在2005年发布了审批途径法规，2006就批准了世界首个生物仿制药。但是这些生物仿制药的市场吸收并不理想，去年全球销售总额的总和也只有13亿美元。虽然多个市场调查公司预测至2020年生物仿制药市场将达到350亿美元，但这里面有很多不确定因素。

在美国虽然生物仿制药申报指南还没有定稿，FDA已经在2012年批准了提瓦公司开发的Neupogen的仿制版Granix上市。但是Granix是根据监管全新生物制剂的美国公共健康法案的351

美国FDA最早接受和批准生物仿制药申报的日期表

原料药通用名	商品名	FDA最早批准生物仿制药的日期	FDA开始接受生物仿制药申报的日期
Adalimumab	Humira	2014年12月31日	2006年12月31日
Bevacizumab	Avastin	2016年2月26日	2008年2月26日
Canakinumab	Ilaris	2021年6月17日	2013年6月17日
Cetuximab	Erbix	2016年2月12日	2008年2月12日
Darbepoetin Alfa	Aranesp	2013年9月17日	2005年9月17日
Eculizumab	Soliris	2019年3月16日	2011年3月16日
Epoetin Alfa	Epex	2011年2月25日	2003年2月25日
Etanercept	Enbrel	2010年11月2日	2002年11月2日
Infliximab	Remicade	2010年8月24日	2002年8月24日
Natalizumab	Tysabri	2016年11月23日	2008年11月23日
Palivizumab	Synagis	2010年6月19日	2002年6月19日
Pegfilgrastim	Neulasta	2014年1月31日	2006年1月31日
Ranibizumab	Lucentis	2018年6月30日	2010年6月30日
Rituximab	Rituxan	2009年11月26日	2001年11月26日
Trastuzumab	Herceptin	2002年9月25日	2010年9月25日
Ustekinumab	Stelara	2021年9月25日	2013年9月25日

数据来源：Thomson Reuters报告“An outlook on US biosimilar competition”

# 临床快讯

(a) 条款申请上市的，本身做了较大的临床实验，所以严格意义上还不能算生物仿制药。今年7月FDA接受了诺华旗下山德士公司(Sandoz)申报的仿制版Zarzio的生物制品许可申请(BLA)，是美国FDA根据公共健康法案的351(k)条款申请上市的第一个生物仿制药。

阿达木单抗2013年的销售额高达107亿美元，在美国的专利将在2016年12月到期，在欧洲2018年到期。据我们所知至少包括安进、山德士、勃林格殷格翰和Coherus等四家公司正在开发阿达木单抗的仿制药，其中安进的ABP 501是首个在3期临床显示和原研药相比疗效非劣性的产品。如果计划的第二个3期试验结果与第一项实验结果类似，那么安进的阿达木单抗仿制版最早在2017年上市。

由于美国一直没有确定生物仿制药的审批途径，尤其是可替换性，即病人使用原创药物一段时间用仿制产品替换应无疗效和安全性变化。再者生物仿制药的开发成本和生产成本较高，导致和原研药的价格优势不明显，通常要达到原研药价格的75%。到目前为止生物仿制药尚未对一些原研品牌生物药造成巨大影响。所以ABP 501等仿制药即使上市其市场表现也很难确定，从长期来讲，仿制药的介入一定会对原研生物药的定价造成压力，但市场吸收将会是一个长期过程，所以短期内不大可能会对阿达木单抗等生物药造成太大威胁。

## 吉利德二联复方Harvoni获得FDA批准，抗丙肝新金标全口服方案出炉

2014年10月11日

**【新闻事件】**今天下午，美国FDA毫无悬念地批准了吉利德科学的全口服、一天一次的抗丙肝二联复方Harvoni(复方sofosbuvir和ledipasvir)上市，用于治疗基因1型的丙型肝炎感染。一个12周或8周疗程的Harvoni在美国预定收费分别为94500和63000美元。因为FDA这一决定在投资人预期之内，吉利德股票今天只有小幅上涨至每股106.88美元，增幅1%。

**【药源解析】**丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的病毒性肝炎。据世界卫生组织统计，全球HCV的感染率约为3%，共约1.8亿人。在美国丙肝患者大约有320万人。HCV感染主要包括免疫介导和HCV直接损伤两种，感染以后导致肝脏发炎以致肝功能下降甚至衰竭，病理表现以肝细胞坏死和淋巴细胞浸润为主。大多数的丙肝患者感染以后很久才发现肝损伤症状。感染20至30年有10%~20%的患者发展为肝硬化，1%~5%患者会因发生肝细胞癌(HCC)死亡。而且肝硬化一旦出现失代偿情况，比如出现黄疸，腹腔积液，静脉曲张破裂出血，肝性脑病等，其生存率会急剧下降。

Harvoni是吉利德抗丙肝重磅产品Sovaldi(通用名:sofosbuvir)和固定剂量的蛋白酶NS5A抑制剂ledipasvir的复方组合。Harvoni是第一个批准用于治疗基因1型丙肝感染，且不需要联合干扰素或利巴韦林的全口服抗丙肝方案。Harvoni既可以单药使用，也可以和其它口服制剂比如利巴韦林联合使用。

支持FDA批准Harvoni的关键数据主要来自3个共有1518例患者参与的3期临床实验。这些患者有之前未接受过治疗的

(treatment-naïve)，也包括之前接受过治疗但疗效不佳并且含有肝硬化的患者。受试者随机分为Harvoni单药治疗组和和利巴韦林联合用药组。一级观察终点是治疗12周后持续病毒学应答率(SVR12)。结果发现，第一个3期实验有94%的之前未接受过治疗的患者在治疗8周后获得持续病毒学应答，而且疗程延长到12周后持续病毒学应答率增加至96%。第二个含有部分肝硬化患者的3期临床实验在治疗12周后取得99%的持续病毒学应答率。第三个临床实验评价之前接受过治疗但没有应答，并且包括一些肝硬化的患者。经过12和24周的Harvoni治疗分别有94%和99%的患者获得持续病毒学应答。这些实验中最常见的副作用是疲劳和头痛。

Harvoni获得FDA“优先评审”资格，也是第7个获得“突破性药物”资质的药物。虽然Sovaldi是抗丙肝药物的头号明星，上市后前两个季度的销售额分别高达23和35亿美元，但Harvoni凭借以上的诱人数据，相信一旦开始销售很快会取代Sovaldi的霸主地位，成为抗丙肝新的标准疗法。甚至部分医生建议一些早期患者等待Harvoni进入药房。

当然吉利德也不会永远高枕无忧。艾伯维的全口服抗丙肝三联复方预计在今年12月份能获得美国FDA的批准，而且在披露的几个临床实验中平均持续病毒学应答率更高。默克的MK-5172/MK-8742二联复方的二期临床结果也引人注目，甚至部分分析师认为能直追吉利德。无论如何，短期内Harvoni将必定红极一时，年销售峰值有望超过100亿美元。

## 特发性肺纤维化病人终于可以喘口气，FDA同时批准罗氏Pirfenidone和BI的Nintedanib

2014年10月16日

**【新闻事件】**：今天FDA同时批准了罗氏的纤维化抑制剂Pirfenidone(商品名Esbriet)和BI的多蛋白激酶抑制剂Nintedanib(商品名Ofev)用于治疗特发性肺纤维化，比预定的PDUFA日期提前很多(Esbriet的PDUFA为11月23日，Ofev的PDUFA为2015年1月2日)，显示FDA对于重要药物的审批效率。特发性肺纤维化患者则有望结束无药可用的时代。

**【药源解析】**：特发性肺纤维化的英文为Idiopathic Pulmonary Fibrosis，简称IPF。Idiopathic为idiot(傻瓜)和pathology(病理)的复合词，意思是我们对于这个病的发病机理几乎不了解。但这个病的预后是很清楚的，死亡率比很多癌症还高，3年死亡率为50%。这个病相对罕见(谢天谢地!)，美国现有13万病人，每年有数千新病例。在这两个药物批准之前，除了肺移植只有保守疗法，只能减少患者一些痛苦。Esbriet和Ofev在临床实验中都显示能减缓肺活量的下降速度，Esbriet还减慢6分钟行走测试的恶化速度，但两个药物都未能改善呼吸系统症状。

Esbriet原是Intermune所发明，今年8月被罗氏以83亿美元天价收购。Esbriet共做了四个临床实验，前三个疗效信号不明显，所以FDA没有批准，但分别在2008和2011年在日本和欧盟上市。今年的第四个临床实验结果说服FDA这个产品利大于弊，获得FDA的快速审批、优先审批、突破性药物、孤儿药四重地位，并在PDUFA前被批准上市，说明只要你的产品能解决目前的疑难杂症，即使效果还不尽人意，你也不用担心FDA的效率。反过

# 临床快讯

来如果FDA成为你产品上市的障碍，你最好首先反思你那鸡肋药物是否值得浪费社会资源和对得起临床实验患者所冒的风险。

Ofev同样获得FDA的快速审批、优先审批、突破性药物、孤儿药四重地位，更比PDUFA提前两个半月批准上市（FDA这余地也留的大了点哈）。Ofev是多蛋白激酶抑制剂，至少抑制PDGF、FGF、VEGF受体。一个蛋白激酶抑制剂如果选择性这么差，很可能还抑制和上述每个受体同族的其它蛋白激酶。Ofev显然不是通过目前的一个靶点对应一个疾病的研发理念发现的。具体的发现过程我也没有仔细查，但可以肯定这是一个动物模型驱动的研发项目而机理本身起的作用非常有限。Esbriet也同样机理不清。对于IPF这样病理未知的复杂疾病绕过机理显然是个合理的策略。

当然这两个药物的疗效还相当轻微，并且不能用于重症病人。Esbriet不能用于肾功能障碍患者，Ofev不能用于肝功能障碍患者。但这毕竟是个突破性进展，而且由于两个药物机理不同可能以后可以联合使用。现在IPF的诊断也有进展，可望在发病前诊断，这样更早期用药可能效果更好。总之，今天IPF病人终于可以喘口气了（both literally and metaphorically）

## 辉瑞CDK4/6抑制剂palbociclib获FDA优先审批权

2014年10月14日

**【新闻事件】**：辉瑞今天宣布其CDK4/6抑制剂palbociclib作为一线药物治疗ER阳性、HER2阴性乳腺癌这个适应症获FDA优先审批权，准备以二期临床数据申请上市。Palbociclib已获得FDA突破性药物地位，这样其上市路上几乎没有有什么路障。Palbociclib的年峰值销售预计在30-60亿美元。

**【药源解析】**：辉瑞近些年鲜有重要产品上市，亟需象palbociclib这样的重磅药物。在一个叫做PALOMA-1的二期实验中，palbociclib和来曲唑联合用药和后者单独用药相比，用于治疗ER阳性、HER2阴性，局部晚期或转移性乳腺癌患者，中位无进展生存期从单独用药的7.5个月延长至26.1个月，但中期分析显示总生存率并未改善。2013年2月，辉瑞开展了一个共有450人、叫做PALOMA-2的三期临床实验。2013年9月，辉瑞又开始了有一个417人参与的叫作PALOMA-3三期临床实验，评价Palbociclib和氟维司群（fulvestrant）联合用药相比后者单独用药的疗效和安全性。这两个实验得2、3年后才能结束。

CDK4/6是细胞分裂周期的重要调节蛋白，诱发细胞从G1到S阶段的转化。抑制这两个酶应该阻断细胞的继续分裂，但实际上CDK4/6不仅能叫停细胞分裂，甚至可以杀死已有的癌细胞，临床上已经观测到淋巴瘤、肺癌、和乳腺癌病人使用CDK4/6抑制剂后肿瘤缩小。这是立项当初没有预测到的附加治疗价值。礼来和诺华的同类药物预计在2016-2017年左右有望上市。CDK4/6抑制剂除了乳腺癌至少还在5种其它肿瘤的临床实验中，其中黑色素瘤和肺癌已有一些积极的结果。

象Palbociclib这样广谱的抗癌药按理说应该得到最快的开发，但Palbociclib开发过程十分曲折，反映了现在创新药物研发过程中的种种不确定因素对一个项目的影响。Palbociclib最早由Park-Davis的科学家于2001年合成，但当时已有一些CDK抑制剂上了临床。遗憾的是这些早期CDK抑制剂选择性不好，所以

毒性很大，有的不能达到治疗剂量。Palbociclib选择性很好，但由于其它所谓CDK4/6抑制剂在临床的不良记录令Park-Davis对此产品没有太大兴趣。正赶上那时辉瑞收购了Park-Davis，但辉瑞的主要兴趣是力普陀，对Palbociclib根本没太关注。2002年辉瑞有收购了Pharmacia，这回竞争临床开发资源的产品更多了。直到2004年辉瑞才做了一个一期临床，但由于病人混杂（各种癌症，不同阶段），所以看到疗效有限。

到了2007年，UCLA的科学家发现Palbociclib对乳腺癌、尤其ER阳性乳腺癌在体外十分有效，并发现和来曲唑联用有协同作用。几乎同时有些基础研究显示有些乳腺癌完全依赖CDK4。在这些因素下辉瑞在2009年开始了Palbociclib的二期临床。Palbociclib显示积极疗效彻底改变了整个工业对这个靶点的看法。礼来直接从一期跳进三期临床，诺华的同类项目开始于5年前，现在也在三期临床。Palbociclib的经历几乎是所有首创药物都经历过的，开始没人相信，开发被各种外界因素耽搁，关键实验成功以后大家蜂拥而上。在目前的科技水平下预测哪个靶点最后能成功几乎没有可能，多元化是最好的投资途径。

## FDA受理安进癌症免疫疗法药物blinatumomab的评审申请

2014年10月10日

**【新闻事件】**：安进今天宣布FDA已经接受其癌症免疫治疗药物blinatumomab的评审申请，用于治疗费城染色体阴性的复发性白血病（Ph-ALL）。Blinatumomab获得优先审批资格，PDUFA日期为2015年5月19日。安进也已经向EMA申请上市用于治疗Ph-ALL。Blinatumomab获得FDA突破性药物、孤儿药、和优先评审多重资格，估计评审过程不会受到什么人为障碍。

**【药源解析】**：Blinatumomab源自一种叫做BiTE®（双特异性T细胞连接蛋白）的技术。这种蛋白可以同时和T细胞和癌细胞结合，令T-细胞可以选择性接近癌细胞从而达到选择性利用T-细胞杀伤力的治疗效果。Blinatumomab自己可以同时识别T细胞和表达CD19的癌细胞。虽然现在只是申请较小的Ph-ALL适应症，但目前已经获得CLL，MCL等多个血液癌症的孤儿药资格并在临床实验中。Blinatumomab是由Micromet所发现，后者于2012年被安进以12亿美元收购。

ALL相对罕见，主要是因为恶化速度较快，死亡率高，并非发病率低。据估计全世界每年有42000人得此恶病，31000会死于此病。美国每年有6000新生病人，欧洲7000人。成人复发ALL的中值生存期为3-5个月。正因为这个疾病的恶性程度很高，才使Blinatumomab有机会以一个189人的二期临床实验结果申请上市。在这个实验中，43%的病人有完全应答，无进展生存期为5.9个月，总生存期为6.1个月，达到实验的一级终点。虽然是免疫疗法，这个药物的耐受性相对不错。

虽然现在免疫疗法逐渐成为抗癌药研发的核心策略，但实际上我们对免疫系统的了解还处于婴儿期。免疫系统失控后果不堪设想，所以这个治疗策略依然是风险很大的一个投资方向，虽然潜在回报也很大。2006年欧洲曾发生一起严重的临床实验事故。免疫激动剂TGN1412，一个CD28超级激动剂，把所有6个参与临床实验的志愿者送进ICU，公司因此倒闭。所以PD-1，CTLA4抑制剂，Blinatumomab以及另一安进免疫疗法药物T-Vec的成功不要让大家以为只要激活免疫系统就可以选择性杀死癌细胞。要有效

# 临床快讯

控制免疫系统这个炸药库我们还有很多工作要做。

## Alcobra和Sunesis药物三期临床双双失败，股市反应强烈，厂家强词夺理

2014年10月7日

**【新闻事件】**：今天生物制药行业遭遇双重打击。以色列公司Alcobra的注意力缺陷多动症（ADHD）药物metadoxine和美国公司Sunesis的AML药物vosaroxin分别在各自的三期临床失败，引发投资者对整个生物医药的恐慌。今天纳斯达克交易市场的生物综合指数下跌1.22%而整个纳斯达克综合指数仅下跌0.47%。两个公司为稳定投资者分别编出自己的故事。Alcobra说如果除去安慰剂组的四个应答异常病人，metadoxine是达到了一级终点的。Sunesis则说如果不考虑治疗后接受干细胞移植的病人，vosaroxin也是不错的药物。多数投资者则说你们东西这么好还是自己留着吧，两个公司股票分别暴跌50%和70%。

**【药源解析】**：多数投资者此前并不看好这两个实验，Alcobra和Sunesis股票在此前数日已经开始下滑，但当坏消息来临时股票还是继续受到重创。由于时间关系今天先重点讲讲Metadoxine。Metadoxine是缓释维生素B6，其常规剂型已经在市场上销售多年，用于治疗酒精中毒，ADHD是新适应症。此前Alcobra在以色列做过几个临床实验，涉及两个医院的约200病人，但有一半是用安慰剂所以真正用过这药的病人不到100人。ADHD大概有三类病人，metadoxine似乎对注意力障碍型最有效。今天这个临床实验共招募300人，包括41%的注意力障碍型病人。虽然没有公开实验细节，但Alcobra并没有提及metadoxine在这个特殊亚型是否更有效，却提出如果剔除安慰剂组的4个所谓异常应答病人metadoxine是有效的。我虽然不是搞统计的，但这个解释实在有点牵强。两组差别本来很小，你一下拿走4个病人才勉强到达统计显著，这有点太强词夺理了。这好比说马拉多纳除了身体不好时射飞的球进球率100%。

人有认知和感知两种功能，前者涉及我们了解世界的的能力，后者指我们感觉世界的的能力。但长久以来感知障碍如抑郁、焦虑、精神分裂是大家公认的疾病而认知障碍却不太受重视。ADHD被很多人认为是制药界为了卖药编出来的疾病。但其实这两类疾病相互交织，阿尔茨海默症患者多患有精神分裂，而帕金森患者多伴有抑郁，这两个大病患者都有严重的认知障碍。

和其它中枢神经系统疾病一样，ADHD机理复杂，动物模型极端不可靠（这基本是人类特有的功能），没有可靠的生物标记用于观测疗效和筛选高应答人群，所以临床开发非常困难。这有点类似破案。如果作案动机无法确定，没有DNA检测手段，唯一的证据是有个5岁的孩子回忆在案发现场见过嫌疑人，这样定罪错误率太高了。但是奇怪的是据说除了Metadoxine所有通过二期临床的ADHD药物都最后上市了。但这些药物都是芳香胺，多数是中枢兴奋剂，所以有相似之处，一个成功，个个成功。而Metadoxine是机理完全不同的一类化合物，如果仅仅依靠二期临床数据而无其它证据支持，那么三期失败也就是意料之中的事了。

## 降脂药开发继续火爆，监管审批向疾病终点偏移

2014年10月6日

**【新闻事件】**最近降脂药的开发有点火爆。10月1日，Esperion Therapeutics的一个新型降脂药ETC-1002在一个中期临床实验中不仅超越了默克的Zetia（通用名：ezetimibe），更重要的是这两者的复方组合表现更好的降脂效果。10月2日，《柳叶刀》（Lancet）报道了安进PCSK9抑制剂evolocumab的两个关键临床结果（Rutherford-2和Tesla PartB）。在一个随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心临床实验中（Rutherford-2），evolocumab配以他汀类降脂药或Zetia，能把家族性杂合子高胆固醇血症（FH）患者的LDL水平降低60%，而这类患者即使采用大剂量的他汀类药物配以Zetia治疗，通常也无法把患者的LDL水平下调至推荐的水平。后一个Tesla PartB实验招募了更严重并罕见的纯合子高胆固醇血症患者，并能把这类患者LDL的水平降低31%。且治疗组不良反应没有明显加重。除此之外，在有18000受试者参与的头对头比较他汀类药simvastatin（辛伐他汀）和Vytorin（辛伐他汀和Zetia的组合）发生急性冠脉综合征风险的临床结果（IMPROVE-IT）预计在11月17日报道。福布斯分析家认为这些结果会导致降脂药开发的重大变革。

**【药源解析】**他汀类药物是目前治疗高胆固醇症的一线药物，不仅能有效地下调低密度脂蛋白胆固醇（“坏”胆固醇或LDL）的水平，也在多个大型临床中验证了降低心血管疾病风险的疗效。自去年11月美国心脏协会（AHA）和美国心脏病学院（ACC）发布新的“降低低密度脂蛋白胆固醇药物使用指南”以后，大部分业内专家相信他汀类药物短期内将持续充任高胆固醇治疗的一线药物。表明新药研发从血液指标向治疗疾病移动的大趋势。但是尽管他汀类药物是降脂领域的重大突破，但约五分之一的患者对这类药物有不同程度的抗药性，且不少服用者产生肌肉酸痛、健忘等副作用。而且还有极少的一部分患者对他汀类药物完全不能耐受。除此之外大约有三分之一的高危患者采用阿斯利康的Crestor、以及辉瑞Lipitor的不同仿制药治疗，但无法把LDL控制在一个合理的范围。所以，新型降脂药的研发一直深受厂家青睐。

目前最炙手可热的降脂靶点首推前蛋白转化枯草杆菌9（PCSK9）抑制剂。这类药物不仅提供一种新的治疗模式，而且降低LDL的幅度最高，大约是他汀类药物的两倍。到目前几乎所有公布的3期床数据都是积极的，被认为是自Lipitor和Zocor等他汀类药物之后降脂研究领域取得的最大进步。代表性的晚期临床开发有安进的Evolocumab（AMG145）、赛诺菲的Alirocumab、和辉瑞公司的bococizumab（RN316/PF04950615）等。其中evolocumab已经在8月28日向美国FDA提交了生物制剂许可申请（BLA）。因为赛诺菲拥有来自BioMarin的优先评审奖券，如果能如愿在年底完成申报，也还有希望竞争第一个上市的PCSK9抑制剂。辉瑞的bococizumab和安进、赛诺菲的PCSK9抑制剂相比虽然慢了半拍，但bococizumab的Outcome临床实验可能最早结束，再加上因为销售立普妥的经验和医生资源也有可能后来居上。

虽然大部分人相信PCSK9抑制剂明年在美上市已经没有什么悬念，但这些晚期开发的都是单克隆抗体，必须注射给药。这样给一天一次的新型口服剂ETC-1002带来了一定机会。在一个有

# 临床快讯

348位高胆固醇症患者参与的中期实验中，治疗组每天配给180毫克的ETC-1002，12周后患者的LDL水平平均下调30%，略高于Zetia对照组的27%，但具有统计学区分。根据以往数据，ETC-1002的疗效和强效他汀类药物（比如Lipitor和Crestor）相比稍差，降脂效果也大约只有PCSK9抑制剂的一半。但是高剂量的ETC-1002和Zetia的复方组合能平均下调LDL水平48%，联合用药的低剂量组也能把患者的LDL水平平均下降43%。

ETC-1002是首个ATP-柠檬酸裂解酶（ACL）抑制剂以及和其互补的AMPK的激动剂，能抑制肝脏的胆固醇合成并提高LDL受体的表达从而降低血液胆固醇水平（见上图）。虽然ETC-1002降低LDL的效果比强效他汀类药物稍差，但可以和Zetia联合使用并表现更好的疗效。除此之外，估计ETC-1002价格上也会比生物制剂PCSK9抑制剂便宜。而且是每天一次口服，和针剂相比有一定优势。虽然还不知道ETC-1002是否能降低心血管疾病发病的风险，但在这个中期实验中，治疗组患者心血管病炎症的标记物C反应蛋白低于Zetia对照组。常见不良反应包括普通感冒的症状和上呼吸道感染。和肌肉相关不良反应的发生率和Zetia相仿。按照Esperion的CEO Tim Mayleben，明年年底将开展ETC-1002含有4000患者的3期临床。

药源认为，预定下个月在美国心脏协会年会上报道的IMPROVE-IT临床结果会对降脂药的开发产生深远的影响。虽然大部分相信LDL水平和心血管疾病发生风险的相关性，但Zetia已经上市12年，这是首次评价其心血管Outcome的大型实验。也是第一个直接证明LDL-C和心血管事件风险的大型实验。其结果能影响FDA是否采用LDL作为心血管事件的替代终点。无论如何，监管审批从血液指标向疾病终点偏移是一个无容置疑的大趋势。

## 礼来系统性红斑狼疮药物tabalumab三期临床失败

2014年10月3日

**【新闻事件】**：今天礼来宣布中止其系统性红斑狼疮药物tabalumab的临床开发。在最近的两个三期临床实验中（ILLUMINATE I, II），tabalumab彻底错过第一个实验的临床终点，但第二个实验的高剂量组达到一级终点。投资者认为综合所有数据tabalumab无法和已有产品竞争。礼来因此损失7500万美元。

**【药源解析】**：系统性红斑狼疮是一个发病率相对较高的自身免疫疾病，美国有150万患者，全球约有500万病人。Tabalumab已经在去年的风湿性关节炎三期临床失败，而风湿性关节炎和系统性红斑狼疮是病理上紧密关联两个免疫疾病。当时很多分析家对礼来没有果断放弃tabalumab很不以为然，认为这是缺乏自律的赌博行为。多数投资者此前认为tabalumab应该能通过三期临床而上市，但市场潜力十分有限，估计峰值年销售在2-3亿美元。所以今天的消息对礼来股票几乎没有造成什么影响。现在礼来仍有7个正在三期临床的晚期产品，包括花18亿美元买来的NGF抗体tanezumab的部分权益。

礼来最近若干年在三期临床的判断实在是有些令人失望，1/3晚期在研产品已经至少失败一个三期临床实验，其中以阿尔茨海默药物solanezumab最为引人注目。在失败两个三期临床后礼来坚信这个药物在早期阿尔茨海默病入中有一定疗效，又开始了第三个三期临床。此举被很多投资者认为是不理性的举措。

当然这个产品有一定可能性会有效，但是在失败两个大型三期临床后这个产品有效的可能性已经和风险不成比例。如果以这种投资模式对待所有项目，长期的结果是回报低于投入，必将走向破产的深渊。即使有一定疗效也是隔靴搔痒，象necitumumab，延长生存期1.6个月，难以说服支付者甚至患者高价使用这样药物。

奇怪的是当年令辉瑞大伤元气的CETP抑制剂torcetrapib的三期临床也叫ILLUMINATE，虽然这个词的意思不错但看来作为临床实验的名字有点不吉利。估计以后再也不会有人用这个名字了。

## 新型抗凝药有望轻装上阵，解药andexanet alfa通过三期临床

2014年10月3日

**【新闻事件】**：今天美国生物制药公司Portola宣布其Xa因子抑制剂的解药andexanet alfa在一个三期临床达到一级终点。在这个33人的三期临床实验中，andexanet alfa快速逆转施贵宝-辉瑞抗凝药Eliquis（阿哌沙班）的抗凝血作用，使Xa因子水平恢复到正常值。这个结果使Portola股票今天上扬16%。Portola还在做andexanet alfa对其它Xa因子抑制剂出血的逆转实验，估计明年可以申请在美国上市。

**【药源解析】**：传统的抗凝药是华法林和低分子肝素，华法林代谢个体差异很大，使用非常不方便，尤其是医院外使用。低分子肝素只能注射，局限于医院内使用。自2008年起，新一代抗凝药开始陆续上市，目前主要有勃林格殷格翰的达比加群酯（凝血酶抑制剂），和Xa因子抑制剂如拜耳的利伐沙班及施贵宝-辉瑞的阿哌沙班。其中以阿哌沙班临床数据最为过硬，以前一直被认为是best-in-class，将占有抗凝药市场的主要份额，峰值预测年销售50亿美元。但其上市就一波三折，因为中国地区的临床实验数据有造假嫌疑被延迟9个月上市。2012年上市后也一直表现低迷，最近施贵宝和辉瑞加大市场推广力度，Eliquis上季度销售有较大改善。今天这个实验结果不仅对Portola，对施贵宝和辉瑞也是一个好消息。当然病人可以更放心地使用这些新抗凝药，对病人更是好消息。

抗凝药最大的问题是出血事件，严重可以致命。仅德国去年一年就有72例利伐沙班造成的出现死亡事件。老药华法林虽然也出血，但有维生素K或血浆作为解药。但新型抗凝药一直没有解药，一旦出现出血失控后果十分严重。这是这类药物市场吸收缓慢的一个关键因素。这些抗凝药是现在药物不良反应的主要罪魁祸首，其中达比加群酯为2012年不良反应数目最多的药物。这当然和它的广泛使用有一定关系，不能说明它比其它抗凝药更不安全。现在勃林格殷格翰也在研制针对达比加群酯的解药。一旦这些解药上市，这些新型抗凝药的不良反应有望得到有效控制，其使用估计会有较大的增长。

由于安全性是限制新型抗凝药使用的主要原因，andexanet alfa获得FDA突破性药物地位，而Portola自去年IPO后股票已经翻翻。抗凝药一直被认为是个超大市场，但几个新型抗凝药包括抗血小板聚集药物Brilinta的市场吸收一直不尽人意。在研解药的逐渐上市或许能给这些药物一个有力的推动。

# 临床快讯

## 分子不可貌相，超小分子再度来袭：Catalyst药业的Firdapse三期临床显示疗效

2014年10月2日

**【新闻事件】**：今天Catalyst药业宣布其伊顿肌无力（Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS）药物Firdapse（通用名amifampridine）在一关键三期临床显示疗效。在这个38人的三期临床实验中Firdapse在一级和二级终点显著优于安慰剂，令Catalyst药业股票上扬20%。

**【药源解析】**：大家从这个三期临床的人数可以估计伊顿肌无力是个非常罕见的疾病，发病率为百万分之三，美国约有几千病人。这个病一个重要的事实是50%患者同时患有肺癌。目前LEMS除了Firdapse以外没有治疗办法，Firdapse因此获得FDA的突破性药物地位。Firdapse已经在欧洲上市，但欧洲市场权益属于另一个美国公司BioMarin。

Firdapse化学名为3, 4-二氨基吡啶，属于和Pirfenidone一样面无表情的小分子。这个化合物在现在的药物化学中顶多能算是个片段，多数人不会认为它能成为药物，但是它的确在欧洲和美国分别成功通过严格的临床实验。这些超小分子药物的成功实在需要制药界反思。现在主流的先导物发现、优化、选拔机制存在大量死角，令我们错过很多机会。Firdapse在约9000万已知化合物中的相貌大概相当于葛优在全世界电影演员中的位置，不知道的还以为现在世界上只有200个有机化合物可以供制药工业挑选。事实上现在的合成技术几乎可以合成任何化合物，关键是筛选机制欠缺。当然很多小公司在用新颖的评价手段追逐一些老化化合物或结构异常简单的化合物而获得成功不一定说明复杂化合物并不重要，而是说明制药工业需要多样化筛选评价模式。

因为Firdapse是一个非常简单而古老的化合物，它的化合物专利早已不在，所以只能依靠剂型专利。别看Firdapse其貌不扬，但在欧洲和美国还是由两个不同公司经营。Firdapse在欧洲卖每年7万美元，为什么BioMarin以500万美元把美国权益卖给Catalyst呢？因为美国有一家叫Jacobus的小药厂免费提供3, 4-二氨基吡啶。虽然不是Firdapse的剂型，但多数行家估计二者的疗效区分远小于每年7万美元。其实投资者基本预料到今天的三期临床会是阳性结果，但Firdapse能否盈利不仅和这个三期临床结果有关，更取决于Catalyst能否向医生和患者证明Jacobus免费提供的3, 4-二氨基吡啶不如Firdapse有效。我就不明白当初发现Firdapse疗效时为什么不几个可以申请专利的类似物开发，就是氘代一下也有一定的保护。

虽说分子不可貌相，但把这样分子做到盈利的困难也是不可斗量。新药是个多维活动，小公司难以做到面面俱到。而有资源面面俱到的大公司又对3, 4-二氨基吡啶这样的分子存有成见，它们很难在现在的主流优化程序中存活下来。这也算是现在制药工业的一个悖论。

## 罗氏HER2二聚抑制剂Perjeta创晚期癌症延长生存期记录

2014年9月28日

**【新闻事件】**：在日前正在进行的欧洲肿瘤协会年会上，罗氏公布了其HER2二聚抑制剂Perjeta（通用名pertuzumab）加入到

赫赛汀+多西他赛治疗方案对未曾接受治疗的HER2阳性、转晚期转移乳腺癌患者的生存率的影响。在这个叫CLEOPATRA（最后一位埃及女王的名字）的三期临床实验中，病人中值年龄为56岁。赫赛汀+多西他赛组中值生存期为40.8个月，加入Perjeta后生存期延长至56.5个月，创晚期癌症延长生存期记录。在赫赛汀上市之前，这类病人的生存期为25个月。

**【药源解析】**：在所有的记录中，我们最喜欢延长病人生命的记录。乳腺癌现在依旧是女性发病几率最高的癌症。如果发现的早，在转移之前手术，98%的病人可以有5年以上的生存期，很多人可以有接近正常人的寿命。但如果全身转移，只有24%的病人能有5年生存期。多数病人（95%）可以在全身转移之前被诊断。HER2阳性病人约占20%。HER2抗体赫赛汀的出现大大改善了这类病人的治疗，现在Perjeta的加盟几乎可以说是颠覆了这类疾病的治疗。

Perjeta已经于2012年在美国上市，作为HER2阳性、转晚期转移乳腺癌的标准疗法，但CLEOPATRA实验的结果会扩大Perjeta的使用。现在美国只有50%晚期病人使用Perjeta，其它国家的使用率因为价格原因可能更低。Perjeta每个月的费用为5300美元，加上赫赛汀的5900美元，一个月的治疗花费超过10000美元。这对很多发展中国家的病人，甚至一些没有保险的发达国家病人是可望而不可即的。药物是这个世界上真正的奢侈品。因为罗氏花了十几亿美元开发这个产品，所以注定要以高价药收回成本，而世界上多数人无法承受每月10000美元的药物。如何让消耗了大量社会资源（包括智力和物资）得到的药物进入每个病人的治疗方案是现在制药工业和整个社会面临的一个重要难题。

加入Perjeta和赫赛汀+多西他赛比只延长6个月的无进展生存期，为什么Perjeta能延长15个月的总生存期还是个谜。这也反映了癌症药物开发的困难，即早期的疗效信号如应答率和无进展生存期并不总是和病人更关心的总生存率（生活质量类似的情况下）相关。这令投资者准确判断一个在研产品的价值成为一个几乎不可能的任务，当然也同时令制药领域的投资比赌博更加惊心动魄。

Perjeta可能彻底改变乳腺癌药物研发的竞争情况。在HER2阳性领域其它药物如前一段被捧捧的Neratinib将面临很多不确定性。虽然二者针对的病入情况不同，但罗氏必将把Perjeta扩大到每一个能受益的病入。虽然不同阶段的病入对药物的应答难以预测，但Perjeta已经被用于晚期转移和早期手术前的人群，用于手术后的早期病人（Neratinib的人群）似乎是顺理成章。这是竞争激烈领域如抗癌药开发的一个严重问题。虽然不完全是胜者全拿，但负者的领地会被大大压缩，所以即使是全新机理的首创药物也难保证有可靠的回报。这是真正的cutthroat竞争。

## 百败百战：FDA终于批准糖尿病性黄斑囊样水肿药物

Iluvien

2014年9月27日

**【新闻事件】**：今天FDA终于批准了Alimera和iSivida的糖尿病性黄斑囊样水肿药物Iluvien。虽然这个产品已经被欧盟的10个国家批准，并在英国和德国已经上市，但FDA已经3次拒绝它的上市申请，并一度要求再做两个三期临床实验确立Iluvien的疗

# 临床快讯

效和安全性。这次批准的标签是已经接受一次激素治疗并且没有眼压上升的病人。Alimer的股票一度叫停，在收盘后交易上升27%。

**【药源解析】**：糖尿病是波及3.6亿人的大疾病，糖尿病性黄斑囊样水肿是糖尿病失控的严重后果之一，是糖尿病人和中青年失明的主要原因。据估计美国有56万糖尿病性黄斑囊样水肿患者，现在主流疗法是激素和VEGF抗体，包括再生元的Eylea和基因泰克的Lucentis。Iluvien将和这类产品竞争。

Iluvien的活性成分是氟轻松，通过特殊装置植入眼底而缓释有效物质氟轻松。这个产品由iSivida研制，后被Alimera收购。今天的批准使iSivida得到2500万美元的里程碑，iSivida还会得到20%的销售利润。Iluvien一次植入可持续给药3年，这比一月一次注射的VEGF抑制剂使用更方便。但由于一次植入可给药3年，如果出现不良反应比较麻烦。另外这个产品预计8000美元一针，如果无效这一针下去也不能退货了，而只有约30%的病人对Iluvien应答。在无法预测应答人群的情况下，支付部门如何看待这8000美元的一针尚未可知。Iluvien有升高眼压和促生白内障的副作用，也可能成为医生和支付部门拒绝使用这个新产品的一个因素。专家估计Iluvien的市场吸收可能会比较缓慢。

Alimera和iSivida在欧洲的上市和销售都是单兵作战，没有和大药厂合作。在美国的上市申请更是一波三折，三度被FDA拒绝。FDA曾要求Alimera再做两个三期临床来准确定义Iluvien的价值，这近乎判处Iluvien死刑。虽然Iluvien已经在支付条件最严格的德国上市，并得到令各大药厂最为头疼的英国NICE的支持，但居然3次被FDA拒绝。更为匪夷所思的是Alimera并没有做任何FDA要求的附加临床实验，而是花600万美元雇了一个职业报批公司重新组织和分析了已有数据，便得到FDA的首肯，说明Alimera在和药监部门打交道还经验欠缺。这令投资者怀疑其它方面如销售是否也存在不足之处。如果不和大药厂合作，Iluvien的上市和销售或许会重蹈ViVus减肥药Qysmia的覆辙。

## 骨瘦如柴的减肥药研发略增体重

2014年9月26日

**【新闻事件】**：今天丹麦糖尿病大佬诺和诺德宣布将在西雅图建立一个减肥药物研发中心，由俄勒冈卫生科技大学的Kevin Grove博士担任总负责人。目前只有10名雇员，但计划在2016年增加到60人。

**【药源解析】**：肥胖是多种慢性病甚至某些癌症的主要风险因素，所以可以说是百病之源。治疗肥胖可以间接治疗多种疾病，而且西方肥胖人口巨大，美国达到30%以上，所以潜在市场是超大。但是遗憾的是减肥药也是出了名的难做。人类在漫长的进化过程中练就了两个最基本的生存手段，一个是对抗感染，一个就是把过剩能量转化为脂肪。现在尚无单靶点药物能降低超过5%的体重，而目前的研发体制基本局限于单靶点研究，而且多靶点药物对于减肥这样安全性要求极高的领域的确在临床开发上是个挑战。因此各大药厂近年纷纷退出减肥药研发，这个领域可谓瘦骨嶙峋。最近上市的几个药物也是销售不佳，Vivus和Arena的股票均比峰值下跌70-80%。

诺和诺德是糖尿病领域的大佬之一，占据全球胰岛素市场的半壁江山，其GLP激动剂也是遥遥领先。糖尿病和肥胖是唇齿相依的难兄难弟，诺和诺德能在现在严峻的形势下增加研发力度一是由于代谢病一向是其强项，另外最近其GLP激动剂利拉鲁肽注射液上市也增加了他们继续寻找减肥新药的信心。由于诺和诺德主要产品为生物制品，所以受专利悬崖影响相对较小，所以最近诺和诺德股票表现超过多数制药集团。

西雅图地区最近由于安进的裁员受到不小影响，今年诺和诺德自己也裁了西雅图地区的60多人。今天这个决定虽然不足以彻底改变该地区新药研发的就业情况，但在现在普遍不景气的大环境下毕竟是个好事。

## OTEZLA (apremilast) 获得美国FDA批准用于治疗中度至重度牛皮癣

2014年9月24日

**【新闻事件】**9月23日，美国FDA批准了塞尔基因 (Celgene) 的口服选择性PDE4抑制剂apremilast (商品名: Otezla®) 上市，用于治疗中度至重度牛皮癣 (又称斑块型银屑病或plaque psoriasis)。在2个随机、双盲、安慰剂对照的，共有1250位中度至重度牛皮癣成人患者参与的3期临床实验中 (ESTEEM 1和ESTEEM 2)，每天2次每次配给30毫克的Otezla®或安慰剂 (2:1比例) 治疗16周，采用“皮损面积和严重程度指数” (psoriasis area and severity index, PASI) 和“整体评估得分量表” (sPGA) 两种方法评估，Otezla®治疗组对比安慰剂组疾病状况得到明显改善。临床观察到的不良反应有腹泻、恶心、上呼吸道感染、和头痛等。

**【药源解析】**牛皮癣是一种因免疫系统失调造成的慢性炎症性皮肤病。牛皮癣是一种常见病，全球大约有1.25亿病人。轻度患者通常采用比如皮质类固醇激素、维生素D类等外用药物治疗，重度或者对外用药物不响应的患者，包括红皮病型、泛发性脓疱型及关节炎型银屑病等需用系统治疗才能有效减缓症状。除了肌肉或静脉滴注甲氨蝶呤、环孢素等小分子免疫抑制剂以外，注射肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 抑制剂，比如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、和Enbrel (依那西普) 等生物制剂疗效明显，且副作用更小。最近，针对促炎细胞因子白细胞介素-12 (IL-12)、白介素-23 (IL-23)、和白介素-17 (IL-17) 等单克隆抗体 (比如ixekizumab和secukinumab) 在多个临床实验中和依那西普相比显示更好的疗效，预计不久也会成为牛皮癣 (银屑病) 治疗的新选择。

Otezla® (apremilast) 由塞尔基因开发，是一种口服的小分子磷酸二酯酶4 (PDE4) 抑制剂。Apremilast选择性地抑制PDE4，阻止类风湿滑膜细胞分泌肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 而产生抗炎活性。PDE4作为一个有效的抗炎分子靶点至少有30年历史，但Otezla®是第一个也是唯一一个获批用于治疗牛皮癣的PDE4抑制剂。

PDE4抑制剂除了抗炎以外也被开发用于治疗多种其它疾病，其中包括忧郁症、焦虑症、精神分裂症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏症、多动症、中风、慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘和类风湿性关节炎等。但绝大多数PDE4抑制剂因为疗效一般且耐受性不

# 临床快讯

好而未能获批在临床使用。Schering AG公司开发的洛利普兰 (rolipram) 被认为是代表性的一代PDE4抑制剂, 开始用于治疗抑郁症, 后来治疗哮喘和COPD, 但由于引起强烈的头晕、头痛、恶心、和呕吐等不良反应, 未能获批上市。二代表性的PDE4抑制剂cilomilast、Lirimilast、和Piclamilast同样因为强烈的副作用被美国FDA否决。Nycomed公司的罗氟司特 (roflumilast) 在2011年2月获得美国FDA批准上市, 用于减少严重COPD的急性发作和缓解症状恶化。但罗氟司特的销售也不理想, 2012年销售额为8000万美元。

药源以为apremilast虽然是第二个, 但是最重要的上市PDE4抑制剂。Apremilast在今年3月已经获得美国FDA批准用于治疗银屑病关节炎。Apremilast虽然也引起呕吐等副作用, 但相对早期

同类产品要好得多, 改善了以往PDE4抑制剂临床应用的最大缺陷。

Otezla®既适用于治疗之前未接受过治疗的, 也适宜之前接受过传统疗法和生物制剂治疗的中度至重度患者。这些患者的身体感染表面积 (BSA) 大于或等于10%, 整体评估得分量表 (sPGA) 等于或超过3 (中度至重度)。治疗16周后, Otezla®治疗组的sPGA显示 ‘清除’ 或 ‘几乎清晰’ 患者的比例明显高于对照组。这样两个临床实验的安慰剂组16周后都切换到治疗组。整个实验分为5天准备期 (titration)、16周治疗期、16周维护期 (同时安慰剂组切换到治疗组)、和20周的响应期。虽然还没有Otezla®和生物制剂等其它疗法的大型头对头比较实验, 但Otezla®是口服制剂有一定优势。估计Otezla®会有不错的商业前景, 年销售峰值应该超过5亿美元。

# 专家观点

## 礼来每周注射一次的糖尿病新药Trulicity (dulaglutide) 会成为市场上最受欢迎的GLP-1激动剂吗?

2014年9月20日

**【新闻事件】**9月18日,美国FDA批准了礼来公司的长效GLP-1激动剂dulaglutide(商品名:Trulicity)上市,用于每周皮下注射一次,结合饮食控制和运动调控II型糖尿病成人患者的血糖水平。在一共有3342名II型糖尿病患者参与的6个3期临床实验中,每周皮下注射一次Trulicity,结合适当运动和饮食控制,能有效地改善作为血糖控制指标的糖化血红蛋白水平(HbA1c)。Trulicity既可以作为单药使用,也可以和其它2型糖尿病药物二甲双胍、磺酰脲类、噻唑烷二酮和胰岛素等联合用药。但不能用于治疗1型糖尿病,或者糖尿病酮酸中毒(血液或尿液的酮水平增高),或者有严重胃或肠道失调的患者。Trulicity也不能作为单独用饮食和运动不能控制血糖的一线疗法。Trulicity伴有黑框警告,可能和啮齿类动物的甲状腺肿瘤(甲状腺C-细胞肿瘤)增加相关。患者或家族有甲状腺髓样癌(MTC)历史的,或者有II类多发性内分泌腺瘤综合征的患者禁用该药。

**【药源解析】**糖尿病是由于胰岛素分泌不足和(或)胰岛素作用缺陷引起的一种以慢性高血糖为主要表现的临床综合征。在美国受糖尿病影响的患者大约2600万人,其中II型糖尿病占总数的

90%以上。虽然可能多数糖尿病患者没有明显的临床症状,但经常会伴随多种心血管疾病,且随着时间的推移,患病还会产生视网膜病、肾病、以及神经性疾病等。在糖化血红蛋白(HbA1c)5%的基础上,每增加1%则导致增加20%罹患心血管疾病的风险。

过去几十年来糖尿病新药的开发一直是制药工业的重点,尤其在上世纪90年代末是糖尿病药物研发最活跃的时期。除了包括胰岛素等传统糖尿病药物以外,目前广泛使用的药物还有葡萄糖钠协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂、和二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂。GLP-1(胰高血糖素样肽-1)激动剂模仿内源性肠促胰岛素激素,刺激机体产生更多自身的胰岛素。DPP4水解降解糖激素GLP-1。尤其是GLP-1肠促胰岛素的作用具有葡萄糖浓度依赖性,既可明显降低餐后高血糖,又可避免引起严重的低血糖。另外GLP-1不仅能促进胰岛素的分泌能力,还可抑制胰腺α细胞分泌胰高糖素,并有减轻体重、改善β细胞功能和在动物模型中增加β细胞量的作用,可对II型糖尿病患者的代谢异常进行多方面的调控。所以GLP-1自发现以来就被认为是治疗2型糖尿病的优质靶点。

由于天然GLP在血液中能被DPP4迅速降解导致半衰期很短,只有2分钟左右。所以临床开发的GLP-1激动剂都是其类似物,通常结构优化天然GLP-1的策略有置换能被DPP4降解的氨基酸残基、酰胺化提高白蛋白结合度、和白蛋白或免疫球蛋白(IgG)形成融合蛋白等。目前获得美国FDA批准上市的GLP-1激动剂有艾

### 获得美国FDA批准上市的治疗2型糖尿病的GLP-1受体激动剂

通用名	商品名	药厂	上市时间	给药间歇	结构修饰	备注
艾塞那肽注射液 (Exenatide Injection)	Byetta(中国注册:百泌达)	阿斯利康	2005年	皮下注射半衰期:2.4小时。每天早餐之前和晚餐之后一小时	39个氨基酸组成的短肽,和GLP-1有53%的同源性	首个新型的肠促胰岛素激动剂。是从美洲毒蜥唾液中提取的生物活性肽exendin-4的人工合成多肽,可以和艾塞那肽与二甲双胍和(或)磺脲类药物联用。
利拉鲁肽注射液 (Liraglutide Injection)	Victoza(中国注册:诺和力)	诺和诺德	2010年	皮下注射半衰期为12小时,每日1次注射给药	置换2个氨基酸,酯酰化修饰络氨酸-16的长效GLP-1类似物,和GLP-1有97%的氨基酸序列相同	非共价结合白蛋白,释放缓慢,不易被DPP4降解。空腹和餐后2小时血糖显著下降,胰岛素释放增加,12周后HbA1c水平出现明显下降(约0.8%)。
艾塞那肽缓释型悬注射液(Exenatide Extended-Release for Injectable Suspension)	Bydureon	阿斯利康	2012年	每周1次给药	长效缓释剂	Bydureon的疗效不受注射时间及用餐的影响,且能保证全天24小时的血糖控制。
阿必鲁肽 (albiglutide)	Tanzeum	葛兰素史克	2014年4月15日	半衰期6至8天,适合1周、2周,甚至1月一次,每周1次疗效较好	2个DPP4耐受的GLP-1分子和一个重组HSA的融合蛋白	用于单药或与胰岛素、二甲双胍、格列美脲、吡格列酮联用,Tanzeum的标签中有警示语,提示同一类药物在啮齿类动物的研究中观察到甲状腺肿瘤。
Dulaglutide	Trulicity	礼来	2014年9月18日	半衰期90小时,每周一次	(8-甘氨酸-22-谷氨酸-36-甘氨酸)GLP-1(7-37)合成多肽和免疫球蛋白G4(IgG4)的融合蛋白	头对头临床实验已经证明dulaglutide的有效性不劣于liraglutide

# 专家观点

塞那肽 (Exenatide)、利拉鲁肽 (Liraglutide)、艾塞那肽缓释型悬注射液 (Exenatide Extended-Release for Injectable Suspension)、阿必鲁肽 (albiglutide) 和昨天刚上市的 dulaglutide (见下表)。

由此可见, 不仅整个糖尿病市场非常拥挤, 已经上市的GLP-1激动剂就有5个。其中诺和诺德2010年上市的利拉鲁肽占据GLP-1销售市场的半壁江山, 2013年销售额高达20.7亿美元。礼来要想从这么拥挤的市场分得一杯羹谈何容易? 当然礼来是做了充分准备的: 礼来为dulaglutide量身定做了9个3期临床实验, 和几乎所有现有或潜在的竞争对手—2型糖尿病的重磅产品进行头对头比较。幸运的是, 到目前为止这个每周一次的注射剂还没有令人失望, 在控制血糖水平上击败阿斯利康的GLP-1激动剂Byetta、默克公司的重磅产品Januvia与二甲双胍。而且也不劣于GLP-1销售的领头羊Victoza。Dulaglutide是每周一次GLP-1注射剂首次在大中型临床实验中和每日一次注射剂头对头比较, 且表现非劣性的产品。葛兰素史克的Tanzeum也没有完成过类似的实验。与甘精胰岛素 (insulin glargine) 添加磺脲类或二甲双胍复方组合相比, 高剂量dulaglutide (1.5毫克) 治疗组糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平达到<7%目标的患者数超过甘精胰岛素对照组。而且低血糖 (hypoglycemia) 的发生风险更低 (AWARD-2实验), 低剂量的dulaglutide治疗组在控制HbA1c方面与甘精胰岛素相比具有非劣性。而且两个剂量的dulaglutide均与持续的体重降低相关, 而甘精胰岛素则表现出体重增加。

当然, dulaglutide也还不完美, 获得FDA批准上市的同时伴有黑框警告, dulaglutide和发现啮齿类动物的甲状腺肿瘤有关, 而且FDA还要求礼来做一系列上市后临床研究, 其中包括对儿童患者的剂量、疗效和安全性实验、和甘精胰岛素比较治疗中、重度肾功能损害的2型糖尿病患者、以及评估Trulicity对心血管病高风险患者风险的Outcome实验。凭借每周一次的给药间歇 (Bydureon虽然每周注射一次, 但使用之前要临时混合且注射针头过粗-G23), 和其它重磅产品头对头比较的非劣性, 再加上礼来在继续开发和销售dulaglutide的投入力度, 药源认为Trulicity的销售有望超过现有产品成为最受患者欢迎的GLP-1激动剂, 年销售峰值可能达到15亿美元。

## 抗VEGFR2单抗Ramucirumab (Cyramza™) 和紫杉醇复方组合可能成为二线治疗胃癌的标准疗法

2014年9月19日

**【新闻事件】**9月18日, 《柳叶刀-肿瘤》(Lancet Oncology) 在线发表了一个双盲、国际多中心、安慰剂对照的3期临床实验结果 (RAINBOW实验), 头对头比较礼来的抗VEGFR2单抗Ramucirumab (商品名: Cyramza™) 和紫杉醇复方组合, 相比紫杉醇单药治疗胃癌的疗效和安全性。这个实验招募了665名18岁以上且至少经过4个月的一线化疗但有进展的胃癌 (gastric 或 stomach cancer) 或胃食管交界处腺癌 (GEJ) 患者。治疗组的330位患者在28天疗程的第1和15天静脉注射8毫克Ramucirumab, 第1、8和15天注射80毫克/平方米的紫杉醇。而对照组335例在相同期间注射安慰剂和紫杉醇。结果发现Ramucirumab和紫杉醇复方治疗组总生存期的中位数达到9.6个月, 长于对照组的7.4个月且具有统计学显著区分。达到了实验的一级临床终点。无进展生存

期也从对照组的2.9个月延长至4.4个月, 增加了52%并达到了二级实验终点。复方治疗组发生三级或以上不良反应的患者比例和对照组相比稍高 (5%), 有10%的患者伴有中性粒细胞减少、白细胞减少症、高血压和疲劳。这个结果预示ramucirumab和紫杉醇的复方组合可能成为新的二线治疗胃癌的标准疗法。

**【药源解析】**Ramucirumab是一个靶向血管内皮生长因子受体2 (VEGFR2) 的全人源化IgG1单克隆抗体, 能阻断VEGFR2和血管内皮生长因子配体 (VEGF-A、-C、-D) 的相互作用, 抑制受体激活, 防止新生血管形成, 从而阻断肿瘤的血供, 达到抑制肿瘤的生长和转移。抗肿瘤血管生成是近二十年来抗肿瘤药物研发最大的突破之一。虽然抗血管生成是为数不多的经过临床上认证的优质抗癌靶点之一, 但不同肿瘤的宿主和细胞对VEGF介导的信号缺失的反应有较大差异。而且肿瘤的血管生成是一个网络, 通过单靶药物抑制某一蛋白后, 血管生成甚至还会出现代偿性现象, 导致抑制单一或一组靶点产生不同的临床效果。所以尽管已经有十几个靶向抗血管生成机理的药物上市, 市场依然可以容纳更多的同类靶向药物, 尤其是针对那些分子生物学上进一步细分的患者亚群。礼来的ramucirumab就是这么一个后来者。

Ramucirumab已经在今年4月21日获得美国FDA批准上市, 用于治疗不能手术切除或用一种含氟嘧啶或铂类化疗失败的胃癌或胃食管交界处腺癌 (GEJ) 患者。即使如此, 很多专家依然认为ramucirumab是一个比较失败的新药开发。药源也一度把ramucirumab纳入2013年最失败的10个晚期临床开发之一。

首先礼来为开发ramucirumab耗费了大量的研发预算, 开发项目之多令人咋舌, 其中包括单药或联合用药治疗乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、大肠癌、肝癌、膀胱癌、尿道癌、输尿管癌、肾盂癌、前列腺癌、卵巢癌、多形性成胶质细胞瘤等多种癌症。其中乳腺癌、大肠癌、胃癌、肝癌、肺癌均处于III期临床开发。虽然包括单药治疗晚期胃癌、非小细胞癌的一些三期临床获得统计学显著的生存期延长, 但总体疗效一般, 生存期和无进展生存期的延长还不到两个月。FDA批准的唯一适应症—胃癌的二线疗法在美国还属于罕见病。相反, ramucirumab在更多的临床研究中没有达到一级临床终点。比如去年9月, 礼来宣布ramucirumab和多西他赛联合用药治疗转移性乳腺癌的一个三期临床失败。Ramucirumab联合用药组的无进展生存期为9.5个月, 和对照组的8.2个月相比稍长但没有达到统计学区分。27.3个月的中位总生存期和对照组的27.2个月也没有明显差异。

其次, 医药的高质量/高价格模式已经逐步被支付方广泛接受。Ramucirumab每个疗程的价格大约90000美元, 和换来患者1.4个月的生存期不相称, 尽管生命很难用金钱来衡量。即使按照今年美国临床专家工作组的结论, 比如治疗转移性肺癌一线药物应延长3-4个月寿命, Ramucirumab的疗效价格也处于最低边缘, 有人甚至抱怨正是这些高价鸡肋药物消耗了医疗支出。如果不能在其它适应症上有较大突破, ramucirumab很难成为重磅产品, 当然也无法回收临床开发的巨额投入。

幸运的是, 药源认为以上报道的RAINBOW三期临床结果是比较积极的。虽然两个月生存期的延长并未提高了许多, 但这是和现行标准疗法而不是安慰剂相比。而且ramucirumab/紫杉醇复方是作为二线药物, 这时病人几乎是无药可用。药源相信Cyramza™

# 专家观点

和紫杉醇的复方组合不久将取而代之，成为新的二线治疗胃癌和胃食管交接腺癌（GEJ）的标准疗法。而且Ramucirumab是首个联合化疗二线治疗晚期胃癌并显示明显疗效的靶向疗法。这个结果和最近报道的另一个比较Ramucirumab单药和安慰剂疗效的3期实验（REGARD）结果一致。另外，ramucirumab在一个非小细胞肺癌的三期临床实验中对鳞状细胞和非鳞状细胞亚型疗效相似，而贝伐单抗不能用于鳞状细胞亚型。虽然Ramucirumab的这个REVEL三期临床是作为二线用药，但非小细胞肺癌是一个大适应症，如果获批仅仅这一个适应症就有望为礼来带来10亿美元的年销售峰值。再加上日前披露的一个积极的RAISE结肠癌临床结果，Ramucirumab有望咸鱼翻身，最终或许能为礼来带来20亿美元的销售峰值。

## Mayo Clinic专家建议继续采用赫赛汀（曲妥珠单抗）作为HER2阳性乳腺癌的标准疗法

2014年10月2日

**【新闻事件】**9月29日，美国最著名的医院之一Mayo Clinic的专家在刚刚结束的欧洲肿瘤协会年会上（马德里）更新了一个大型三期临床“ALTT0”的长期监测结果。这个据称是同类最大的3期临床在44个国家、946个中心共招募了8381位受试者。所有患者都先接受标准化疗，然后分成四个治疗组：拉帕替尼（Lapatinib）单药组、赫赛汀（通用名：曲妥珠单抗）单药组、拉帕替尼和赫赛汀联合治疗组、以及先用赫赛汀然后再用拉帕替尼治疗组，所有治疗组的给药时间都是一年。结果发现，赫赛汀单药治疗组4.5年后有14%的患者复发，定义是患者身体内至少有一次发病事件，无论是乳腺癌原位复发还是出现新的肿瘤。而拉帕替尼治疗组有18%的患者复发，高于赫赛汀治疗组。两个治疗组的心血管安全性都比较好。肿瘤发生脑转移的几率也大致相等。Mayo Clinic癌症中心的副主任（也是ALTT0实验的共同主管）Edith Perez教授认为赫赛汀应该继续充当HER2阳性乳腺癌患者的标准护理。

**【药源解析】**赫赛汀结合内分泌辅助治疗、化疗是包括NCCN在内的许多指南推荐治疗HER2阳性乳腺癌的标准疗法。对于复发或IV期的患者，NCCN指南除了推荐赫赛汀+化疗以外，更建议采用HER2二聚抑制剂Perjeta（通用名pertuzumab）、赫赛汀和多西他赛的三联方案。如果再次复发或出现耐药，进而选择罗氏的抗体药物偶联物Kadcyla（TD-M1）治疗，或采用其它HER2靶向疗法。在这个最新版（2014年第3版）的NCCN指南中，已经把上一版（2014年第2版）的“曲妥珠单抗+拉帕替尼”切换成“其它HER2靶向疗法”。无可否认NCCN指南的编辑效率，因为这个临床实验的中期结果在今年6月才报道，已经反映到新一版的指南上。

以上ALTT0三期临床的部分结果已经在今年6月的芝加哥ASCO上报道过，拉帕替尼加入赫赛汀和赫赛汀单药相比没有显示任何附加疗效。联合用药组除了增加毒性以外，既没有延长患者的无进展生存期（PFS）也没有增加患者的总生存期（OS）。这次Mayo Clinic的专家报道赫赛汀单独用药组的疗效明显优于拉帕替尼单药组，因此拉帕替尼治疗组的患者被切换到赫赛汀治疗组，而且获益。ALTT0实验可能是头对头比较赫赛汀的最大临床设计，而且实验管理良好，受试者背景可比性高，所以Mayo

Clinic的专家据此建议继续采用赫赛汀（曲妥珠单抗）作为HER2阳性乳腺癌的标准疗法。

医务人员最希望收到的医疗信息相信除了象“罗氏HER2二聚抑制剂Perjeta创晚期癌症延长生存期记录”等新的突破性临床结果以外，就是现行疗法的头对头比较，以确定针对特定患者亚组的最佳治疗方案。当然除了比较这些药物的疗效和安全性以外，还必须考虑支付环境，包括患者的支付能力和其它支付方的限制。按照新版NCCN指南，复发或IV期的HER2阳性乳腺癌的标准疗法是Perjeta/赫赛汀/多西他赛三联方案，没有考虑每个月超过1万美元的治疗费用。三联方案和赫赛汀/多西他赛复方相比，能把患者的生存期从40.8个月延长至56.5个月，每个月5000美元额外的医药费换来15个月的生命应该是“物有所值”。即使如此，这对很多发展中国家的病人，甚至一些没有保险的发达国家病人也是可望而不可及的。

拉帕替尼虽然早在2007年就获得FDA批准上市，但市场表现一直平庸，直至今年ASCO报道拉帕替尼在大型临床实验中被证实无效，这个药被迫离开市场将是必然的。Neratinib和拉帕替尼的机制相同，都是HER2和EGFR的双重抑制剂，虽然今年7月在一个有2800受试者参与的大型临床实验（ExteNet实验）中显示明显疗效，但因为这个实验的对照组是安慰剂而不是标准疗法（赫赛汀），再加上标准护理会渐渐被Perjeta/赫赛汀/多西他赛三联方案，甚至被Kadcyla所取代（目前仅获批二线疗法），所以不仅拉帕替尼会迅速被市场淘汰，Neratinib即使上市也很难挽救类似拉帕替尼的命运。将来更多的大型头对头临床实验会进一步更新肿瘤治疗的标志护理，让患者和医务人员在疗效和价格之间找到平衡。

## 阿斯利康和Nektar的便秘新药Movantik（naloxegol）能成为重磅产品吗？

2014年9月18日

**【新闻事件】**9月16日，美国FDA批准了阿斯利康及其合作伙伴Nektar公司的新药Movantik（通用名：naloxegol）上市，用于口服治疗因使用阿片类药物引起的便秘（OIC）。在两个共有1352位至少服用4周阿片类止痛药且表现便秘副作用的患者参与的临床实验中，连续12周服用12.5毫克和25毫克两个剂量的Movantik和安慰剂对照组相比，治疗组便秘好转患者的比例（41%和44%）明显高于安慰剂组（29%），而且这两个临床实验的结果相仿。Movantik常见的副作用包括腹痛、腹泻、头痛和胀气。FDA要求阿斯利康和Nektar公司进行一项大型的上市后研究，观察Movantik是否会增加突发心血管事件的风险。阿斯利康大约要到2015年上半年才能把Movantik配送到美国药房。

**【药源解析】**阿片类镇痛剂主要包括可待因、双氢可待因、氢吗啡酮、羟考酮、美沙酮、吗啡、芬太尼、哌替啶（度冷丁）、曲马多和Vicodin等，是目前治疗中度至重度疼痛最常用的药物。服用阿片类止痛药常常伴有恶心、呕吐和嗜睡等不良反应。这些副作用通常被大部分患者认为是可以耐受的。反复使用阿片类药物还会引起机体耐受成瘾，阿片类药物成瘾的症状包括渴求、焦虑、心境恶劣、打哈欠、出汗、起鸡皮疙瘩、流泪、流鼻涕等。所以在使用阿片类药物时必须严格遵循医嘱。

阿片 $\mu$ 受体作用于中枢神经系统产生镇痛作用，而在胃肠道

# 专家观点

激活则抑制胃肠道的蠕动，减少胆汁、胰腺的分泌。由于阿片类药物在胃肠道的分布比例较高，在中枢神经止痛作用的同时也激活胃肠道阿片 $\mu$ 受体，导致胃肠道功能紊乱。所以长期口服阿片类止痛药可引起肠蠕动次数减少、大便结块变硬、排便不尽以及里急后重等严重便秘症状。比如在使用吗啡的患者中至少有90%会出现便秘副作用。晚期癌症患者即使不服用阿片类止痛药便秘发生率也很高。更有甚者，便秘不仅发生率高达90%-100%，而且最不易耐受。而且由于人体对阿片类药物肠作用耐受性的产生非常缓慢，所以治疗过程中肠道功能紊乱将持续存在，影响排便功能。

Movantik是结构上经过PEG修饰的Naloxol，属一类口服 $\mu$ -阿片受体拮抗剂（PAMORA），能选择地阻断胃肠道内的 $\mu$ -阿片受体，治疗便秘，且无法输送到中枢神经系统，因而不影响阿片类药物的止痛效果。Naloxegol由Nektar Therapeutics公司研发，2009年开始和阿斯利康公司合作开发。Movantik是第一个口服用于治疗阿片诱导性便秘的 $\mu$ -阿片受体拮抗剂，那么是否能成为年销售额超过10亿美元的重磅产品呢？

遗憾的是，便秘虽然严重影响生活质量，但其作为一个疾病的严重性可能还没有被广泛接受。实际上便秘如果得不到及时控制能引起多种严重并发症。预防和治疗便秘的不良反应是阿片类止痛治疗时期不容忽视的问题。绝大多数市场调查公司认为OIC市场正在扩大，至2017年有望达到年销售额20亿美元。而且市场拓展的速度会和OIC药物的质量呈线性关系。药源认为，Movantik的便携性、耐受性和疗效都是无容置疑的，也优于目前市场上所有的OIC药物。但Movantik是否能成为重磅产品主要依赖于心血管疾病风险的上市后随访结果和其它在研OIC药物的进度。

FDA对 $\mu$ -阿片受体拮抗剂类OIC药物的心血管安全性的担忧源于Cubist制药Entereg的一项3期临床，结果显示这款药物与安慰剂相比显示更高的心脏病发生率。今年6月，美国FDA的麻醉、镇痛药物专家小组以12比7的投票结果，要求批准Movantik上市之前开展心血管疾病发生风险评价的临床研究。不过FDA最终决定对naloxegol亮起绿灯显然也对naloxegol的这一“瑕疵”有了一些把握。同时要求阿斯利康和Nektar公司在药物上市后开展一项大规模的市场调查，以确定评估这一药物对患者心血管疾病的影响，在最大限度地将这一副作用风险纳入控制范围。

Movantik在OIC市场的潜在竞争对手主要有Sucampo公司的Amitiza、Salix制药公司的Relistor和Cubist制药公司的Entereg。Amitiza和Entereg都还没有获批用于治疗OIC，而且前者作用机制和Movantek不同，后者仅限于在医院内使用，且连续使用不能超过15次。一个晚期临床结果还显示，使用Entereg能引起心血管疾病风险的增加。以至于FDA的顾问小组上个月紧急召集会议讨论 $\mu$ 阿片类药物的临床使用。Salix制药公司的Relistor这个月有望能扩展至OIC适应症，但Relistor是注射剂，而Movantek是一日一次口服。显然Movantek有给药便携优势。

除此之外，阿斯利康的销售实力雄厚，能保证在最大限度地市场推销Movantek，所以这两家公司都对Movantek充满了信心。药源虽然对其是否能成为重磅产品持保留态度，但达到年销售峰值5亿美元的大产品还是有很大希望的。

英国版首个“突破性药物”（Promising Innovative Medicine）授予Northwest Biotherapeutics的抗脑癌疫苗DCVax-L

2014年9月17日

**【新闻事件】**据路透社9月16日报道，英国医疗和保健产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA）为Northwest Biotherapeutics（西北生物制药）治疗脑癌的疫苗DCVax-L颁发了“潜力创新药”（Promising Innovative Medicine）资质，DCVax-L疫苗是MHRA自今年4月启动“新药试用计划”（Early Access to Medicine Scheme, EAMS）新政以来授予的第一个“潜力创新药”。这项创新药认定通常也被认为是英国版的“突破性药物”评审。西北生物制的DCVax-L是一种基于树突状细胞技术的个体化癌症疫苗，目前处于3期人体临床实验阶段，主要用于治疗包括胶质母细胞瘤等恶性神经胶质瘤，前者是最严重的一种脑癌。著名医药市场研究机构EvaluatePharma最近把DCVax-L疫苗列入最有商业潜力的十大晚期临床开发，如果顺利上市，至2020年的现销售额将达到20.4亿美元。

**【药源解析】**受美国FDA成功的“突破性药物”评审影响，英国医疗和保健产品管理局（MHRA）经过近一年的筹备，今年4月正式推出称为“新药试用计划”（Early Access to Medicine Scheme, EAMS）的一个英国版的新药“加速评审程序”。因为英国是欧共体成员国，必须尊重欧洲药品管理局（EMA）的意见，在获得EMA上市批准之前，“新药试用计划”是为国家卫生服务体系（National Health Service, NHS）的那些患有“难治的”、“危及生命”疾病的患者能尽早获得创新药治疗的一项政策措施。该计划被媒体称为英国版的“突破性新药”评审，共分为“潜力创新药”（Promising Innovative Medicine, PIM）资质认定、和科学确定疗效风险比两个阶段。一个新药一旦通过RAMS第二阶段的疗效超过风险的科学认定，医生就可以为适当患者处方使用。EAMS并不能取代新药开发和申报的现有审批体系，是为特殊患者设计的一种平行替代措施。所有产生的额外费用由开发厂商支付。

DCVax-L是西北生物制药赖以生存的一种细胞免疫疗法，能诱导人体自身的免疫系统跟踪并杀死癌细胞。DCVax-L疗法的程序和其它树突状细胞疗法类似，首先从患者身上采血并在体外分离出静息的抗原呈递细胞（APC）即树突状细胞（DC, dendritic cell），这些树突状细胞经过培养、刺激，导入神经胶质瘤细胞特异性抗原，最后将活化的DC细胞会输到患者体内，通过淋巴结扩散，刺激各种T细胞，从而产生特异性地针对大量表达同一抗原的脑癌细胞的免疫反应。在一个小规模、有20位脑癌患者参与的早期临床实验中，DCVax-L治疗组的平均生存期达到3年，是采用标准疗法对照组的两倍。目前DCVax-L正在进行一个有348位初诊胶质母细胞瘤患者参与的3期临床开发，评价药物治疗这种最恶性及最危险的脑癌的疗效和安全性，实验预计2015年中期完成。另一个预计招募612位前列腺癌患者的3期临床也获得美国FDA的批准。

药源认为，虽然DCVax-L获得了英国版的“突破性药物”资质认定，但因为到目前为止其完成的临床实验参与病例较少，很难凭此确定其疗效风险比。而且ImmunoCellular Therapeutics和Dendreon公司曾开发过以树突状细胞为基础类似产品，但中

# 专家观点

期临床结果令人失望。尤其是ImmunoCellular的一个前景看好的脑癌药物在中期研究中未能达到延长患者生存率的一级临床终点。如果DCVax-L的早期结果最终能被大型的晚期临床实验证实，DCVax-L势将成为新的脑癌标准疗法，甚至有望变成数十亿销售额的超级产品。也正因为DCVax-L还有太多的不确定因素，西北生物制药的股价近几年也一直在大幅浮动，今天上涨5%至每股5.86美元。

## 丹麦生物制药公司Forward Pharma准备2亿美元IPO：兼谈新药研发的两大阵营

2014年10月8日

**【新闻事件】**：上周四丹麦生物制药公司Forward Pharma宣布将在纳斯达克上市，准备集资2亿美元，令其市值达到9.45亿美元。如果成功上市这将是本年度募集基金最大的生物制药IPO。

**【药源解析】**：Forward Pharma成立于2005年，其核心产品是一个富马酸二甲酯缓释制剂FP187。这个比firdapse还简单的化合物今年有望为百建艾迪（商品名tecfidera）带来25亿美元的销售。Forward Pharma准备用IPO募集的资金开始一个三期临床实验。由于富马酸二甲酯和有机化学的年龄差不多，百建艾迪和Forward Pharma都依靠剂型专利保护。两家现在正在打一场专利官司，Forward Pharma宣称他们的专利申请早于百建艾迪。如果胜诉将大大缩短tecfidera的专利保护期。

最近平民分子如pirfenidone和firdapse纷纷高调进军药典，但结构更简单的富马酸二甲酯却是价值最高的，今年上半年已经卖了12亿美元。现在的新药研发大概有两个阵营。以基因泰克为代表的长线研发体系以坚实的基础研究为基础，以独家领先研究为主要驱动力，整个研发过程纪律严明，该进则进，该退则退，

打法严谨，如同足球界的德国队。这种策略依赖世界一流的科研人才和决策部门的高度纪律性。如果做得好可以长期稳定上市重要产品，基因泰克的Herceptin, Avastin, Perjeta, Rituxan个个重磅产品。和德国队连续16届世界杯打入四分之一决赛的成绩有一比。

另一个阵营就是这些小的生物制药公司，策略是一锤子买卖。不是为了长期稳定发现多个药物，就是赌手上的这个单个药物。各种怪异分子，千奇百怪的优化模型，和主流打法大相径庭。这样的公司孤注一掷，一路逆水行舟，如同过河卒子，不断寻找生存空间，经常即使失败还编出各种故事希望有投资者继续支持。由于我们对生物体系了解的非常有限，这种高风险但多元化的模式和基因泰克模式还有一拼，经常找到一些重要的药物。这些小公司也成了制药工业不可或缺的一个重要组成部分。当然随着我们对疾病了解的不断深入，这种模式会越来越被更职业的主流打法取代，但在目前这还是一个很有竞争力的模式。

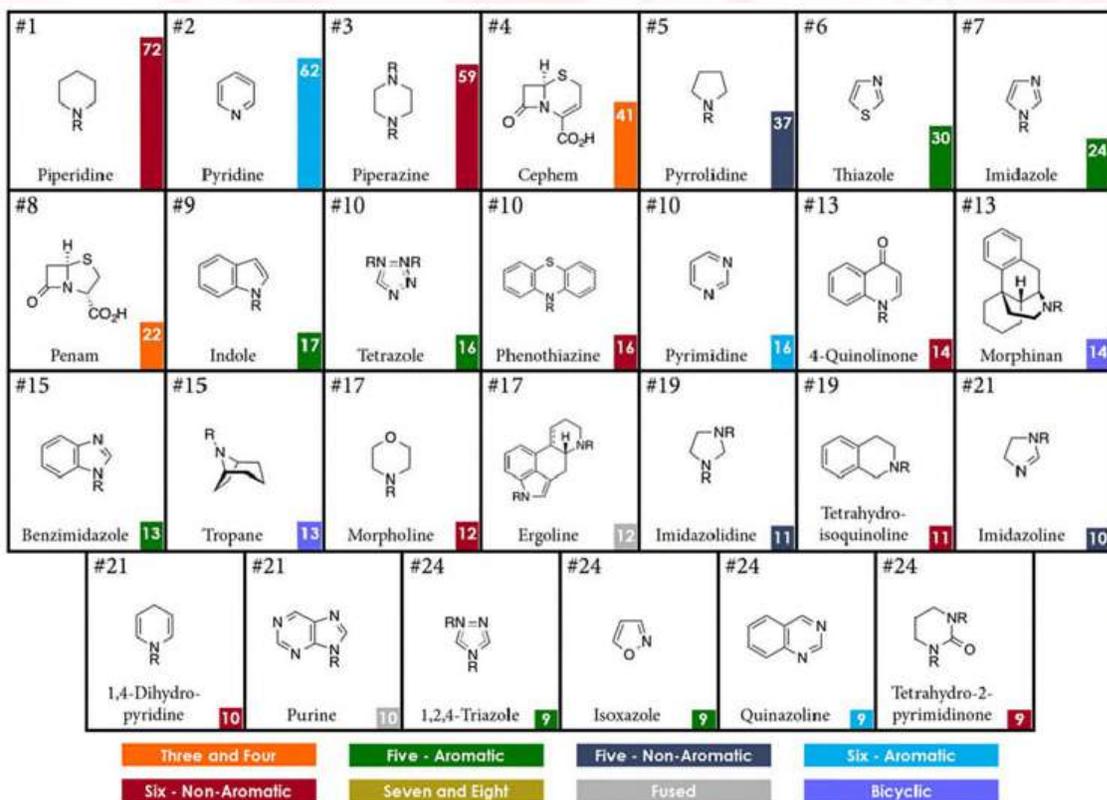
当然也有很多企业即不敢象小公司那样冒险，也缺乏基因泰克的研究实力和纪律性，这在目前的环境下生存就比较艰难。这也是过去10年制药工业严重萎缩的重要原因。

## 小分子化学药都长什么样子？

2014年9月28日

大多数人对药物的分子结构都没有太多的概念。实际上，即使药物化学家也不清楚一个药物的化学结构应该是一个什么样子。药源最近分析了45个上市药物的化学结构其实非常简单，甚至这些化合物的分子量都小于180。但是，虽然这些化合物很小却普遍含有象羧基、磷酸基等极性官能团，或者是内源性物质的同系物，再者这些小分子含有活性官能团能和靶点不可逆结合。

图1、美国FDA批准上市药物中出现最频繁的前25个氮杂环结构



# 专家观点

也就是说这些化合物虽然个头很小但生物活性以及选择性可能不低，从而产生需要的临床效果。

9月25日，美国化学会出版的药物化学杂志(J Med Chem)接受了Jon Njardarson的文章，把小分子化学药到底应该长什么样子的问题应用到美国FDA历年来批准的所有药物。分析了这些上市药物结构的多样性、取代模式，以及含氮杂环化合物的频率。结果发现，有59%的药物分子含有至少一个氮杂环结构，并且列举了最常见的25个氮杂环化合物。Njardarson课题组分析了美国FDA自成立以来到2012年为止批准的所有1994个上市药物，刨去其中146个生物药，253个复方制剂而且单独组分从没有被批准过的，23个多肽类药物，还有537个重复的分子结构。所以真正新小分子实体(NME)只有1086个。而这些化合物中有613-640个含有至少一个氮杂环，占上市药物总数的59%。

在最常见的25个氮杂环化合物中，出现频率最高的当属哌啶(piperidine)，一共有72个药物含有这个结构。吡啶(pyridine)和哌嗪(piperazine)排第二和第三，分别有62和59个药物。再次是 $\delta$ 内酰胺核头孢(cephem)，共41个，和吡咯烷(pyrrolidine) 37个。在这些上市药物分子中其它常见的杂环依次为：噻唑(thiazole)、咪唑(imidazole)、青霉素(penam)、吲哚(indole)、四唑(tetrazole)、噻嗪(phenothiazine)、嘧啶(pyrimidine)、4-喹啉酮(4-quinolinone)、吗啡(morphinan)、苯并咪唑(benzimidazole)、托烷(tropane)、吗啉(morpholine)、麦角灵(ergoline)、咪唑啉(imidazolidine)、四氢异喹啉(tetrahydroisoquinoline)、咪唑啉(imidazoline)、1,4-二氢吡啶(1,4-dihydropyridine)、嘌呤(purine)、1,2,4-三唑(1,2,4-triazole)、异恶唑(isoxazole)、喹唑啉(quinazoline)、四氢嘧啶酮(tetrahydropyrimidinone)(见图1)。

如果把化合物的分子结构按照成环的大小来分，可以把这些药物分为7大类：其中含有3或4元环的药物有74个、5元环的化合物有250个(其中156个含有芳环)、6元环的化合物有379个(其中包括106个芳环化合物)、7或8元环的药物有33个、并环的有

88个、双环的有35个，以及22个大环化合物。但是，药源提醒读者在浏览这些数据的同时必须持审慎态度，比如说不能因为6元环化合物在上市药物分子出现的频率最频繁，就认为药物应该长这个样——有一个或几个6元环。实际上我们根本就不知道一个药物应该长什么样，而且我们更应该扩大自己的视野，这样在优化一个先导化合物化学结构时能保持结构的灵活性和多样性。当然作为一个药物化学家在修饰化合物结构的同时也要持统计学态度，比如符合里宾斯基五规则(Lipinski's Rule of Five)的分子结构表现更好药代动力学的几率更高，以便提高结构改造的效率。

单纯地统计现有药物的化学结构也会有一些误导作用，比如在所有FDA批准上市的药物中含有3或4元环分子结构的药物有74个，让人感到单独的3或4元环作为一个药物的母核或官能团是有益的。其实不然，这些上市药物只有极少数(比如噻吩单酰胺菌素, aztreonam)含有一个单独环己亚胺四元环(aziridine)，而其它的绝大多数来自 $\delta$ 内酰胺且和另一个环并在一起(比如头孢烯, cephem)和青霉素(penam)，共占有含4元杂环药物的85%。这些药物都来自头孢菌素(cephalosporin)和青霉素(penicillin)  $\delta$ 内酰胺类抗生素家族，虽然上市药物很多但结构上并不代表化学结构的多样性。而且如果仔细地研究这些 $\delta$ 内酰胺类抗生素的化学结构(图2)，当中的很多官能团按照现代药物合成的指导原则更让人大跌眼镜，很多化合物看上去一点也不象药物(not druglike)，这当中既有羧基、磷酸、磺酸、吡啶盐等亲水基团很难渗透细胞膜，也有很多象胍键、巯基、双硫键等生理条件下的不稳定因素。

所以就象药源之前指出的，很难描述一个药物应该长什么样。有些药物结构极为简单(比如刚刚上市的多发性硬化症药物富马酸二甲酯)，有一些长得忒难看，按照现代药物合成观点一点也不象个药。更不能因为以上这些氮杂环在上市药物结构中出现的几率高一些，就想把这些母核凑到一起，进而筛选这些化合物作为药物的用途。所以上列出的常见氮杂环结构仅供药物合成工作者在结构优化时选择使用，至少引入这些官能团通常不会给最终产物造成成药性的硬伤。

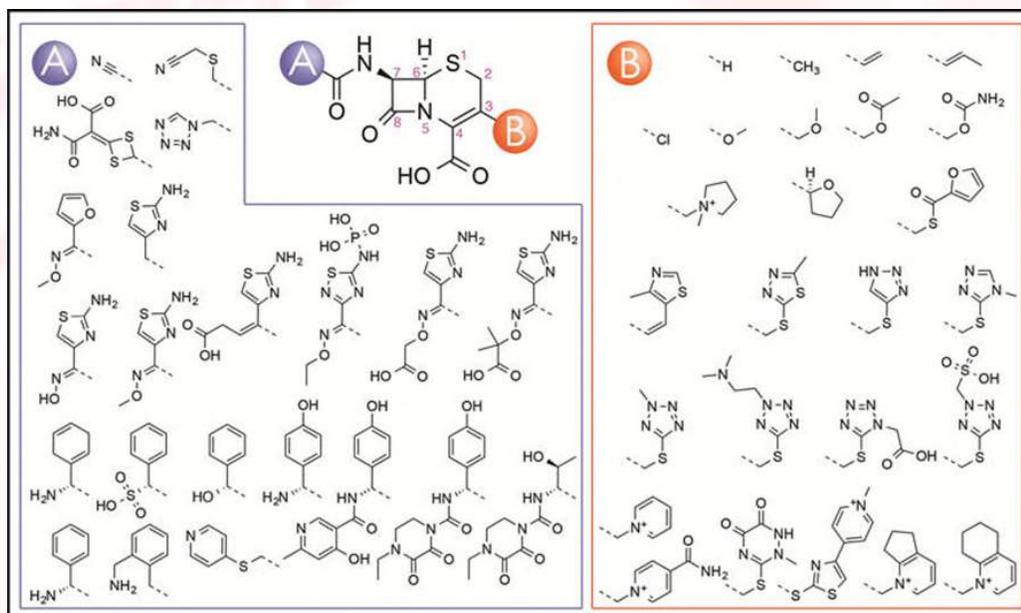


图2、头孢烯类 $\delta$ 内酰胺抗生素化学结构的多样性

# 制药企业

## 美国2013年销售最贵的10种药物

2014年10月16日

药源最近解释一个药物的价格主要由两个因素决定：一是开发成本，另一个是支付能力。新药开发越来越难已经是一个不争的事实，开发成本相应攀高，所以“药品价格过高是在目前科技水平和支付环境下的必然产物”。那么新药有多贵呢？Fierce Pharma日前给出了美国最贵药物的前十榜单。相比之下，饱受争议的吉利德抗丙肝明星Sovaldi一个12周疗程84000美元的标价就不算什么了。

但是，在美国去年销售价格前十榜单上除了百时美施贵宝的结直肠癌药物Erbix (爱必妥) 之外，其余全是孤儿药。比如FDA批准Soliris的第一个适应症阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 在美国只有8000患者，Kalydeco的适应症— G551D变异的囊性纤维化 (CF) 仅占所有CF的4%人口，在美国只有1200

名患者。尤其是Naglazyme在美国2013年只开出64个处方。而巨大的开发成本依然被残酷地转化到这些极少数的患者身上，直接催生天价药物的出现。但Sovaldi和FDA刚刚批准上市的Harvoni就不同了，全美适应的患者总数高达300万之众，尽管药源也承认相比其它同类药物这个药价并非不合理，但是已经超出社会的支付能力。所以高品质药物的定价除了考虑临床的“性价比”之外，只有控制在一个能承受的范围之内才能使制药工业和医患双赢共存。否则患者或其它支付方无力支付也是白搭。

这个前十榜单上还有一个早在上世纪五十年代就上市的老药H.P. Acthar Gel，这个自猪脑垂体中提取的激素药物在2001年的价格每支只有40美元，而到2010年每支涨了1000倍至41763美元，这是因为在2010年H.P. Acthar Gel获得美国FDA批准用于治疗一种超罕见病婴儿痉挛症，也是目前这个药临床处方的唯一适应症，直接导致了价格的直线上涨。其它绝大部分药物比如Vertex的Kalydeco、Alexion的Soliris等药物，既是罕见病用药而且又没有竞争对手，能持续地把价格维持在一个极高的水平之上。

商品名	通用名	药厂/上市时间	主要适应症	2013年美国售价	备注
Soliris	Eculizumab	Alexion, 2007年3月	阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)	\$536, 629	PNH是一种威胁生命的超罕见遗传性疾病, Eculizumab是人源化单克隆抗体。
Naglazyme	Galsulfase	BioMarin, 2005年	粘多糖贮积症VI型 (MPS VI)	\$485, 747	又名马尔多-拉米 (Maroteaux-Lamy) 综合征, 是一种罕见遗传性疾病。
Kalydeco	Ivacaftor	Vertex, 2012年	囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF)	\$299, 592	G551D变异的囊性纤维化仅占所有CF的4%人口, Kalydeco是一个革命性的药物, 也是第一个获得美国FDA“突破性药物资质”的药物。
Cinryze	Cl esterase inhibitor	Shire	遗传性血管水肿 (HAE)	\$230, 826	2014年上半年销售额2.15亿美元
H.P. Acthar Gel	促肾上腺皮质激素注射液凝胶	Questcor/Mallinckrodt, 1950年代	婴儿痉挛症	\$205, 681	Acthar是从猪脑垂体中提取的激素药物, 2013年销售额7.6亿美元。H.P. Acthar Gel帮助MS患者更好地行走, 现在用于治疗罕见病婴儿痉挛症。
Sprycel	Dasatinib	百时美施贵宝 (BMS) /大冢 (Otsuka), 2006年6月	慢性髓性白血病 (CML)	\$149, 762	Sprycel是一种孤儿药, 2013年销售额12.8亿美元, 2014年上半年销售额7.1亿美元。Sprycel的价格比同类药物格列卫贵75%。后者每年费用84373美元。
Pomalyst	Pomalidomide	Celgene, 2013年2月	多发性骨髓瘤 (MM)	\$147, 302	是一种口服药物, 价格比竞争对手Onyx制药的Kyprolis (carfilzomib) 略高。Celgene公司另一款MM药物 Revlimid, 价格为12,866美元/年。Pomalyst 2013年销售额3.05亿美元, 2014年上半年比前一年同期增长213%, 达到2.96亿美元。
Xyrem	羟丁酸钠	Jazz Pharmaceuticals, 2002年	突发性肌无力 (cataplexy) 和白天嗜睡症 (EDS: Excessive daytime sleepiness)	\$143, 604	是一种孤儿药, 是目前唯一获得FDA批准用来治疗与猝睡症 (Narcolepsy) 相关的突发性肌无力 (cataplexy) 和白天嗜睡症 (EDS: Excessive daytime sleepiness) 的药物。
Erbix	Cetuximab	默克 (Merck KGaA) /百时美施贵宝 (BMS), 2009年	晚期结直肠癌	\$137, 953	Erbix是一种抗EGFR单克隆抗体, 该药为新型靶向抗癌药, 业界预计, Erbix在2014年的销售额将突破12.5亿美元。
Revlimid	Lenalidomide	Celgene, 2005年	骨髓增生异常综合征相关贫血、多发性骨髓瘤 (MM)、套细胞淋巴瘤 (MCL)	\$128, 666	Revlimid在2013年的销售额高达42.8亿美元, 占总收入的66%。

# 制药企业

## NICE承认Sovaldi物有所值但英国人吃不起，施贵宝的抗丙肝Asunaprevir停止进军美国市场

2014年10月8日

**【新闻事件】**今天抗丙肝领域有两个重要新闻：一个是《Health Service Journal》的一些文件表明，出了名挑剔的英国国家卫生和护理质量研究所（NICE）承认吉利德科学公司的明星丙肝药物Sovaldi物有所值，也推荐享受国民卫生服务（NHS）的患者使用，但是Sovaldi的治疗费用同时又超出了NHS的支付能力，英国人用不起。第二个是施贵宝的抗丙肝药Asunaprevir因无法超越Sovaldi以及其它同类竞争产品，决定停止进军美国市场。

**【药源解析】**有人说花出去的才是钱才是价值，否则只是一个数字，新药开发也是如此。无论一个药物的疗效有多好副作用有多小，但如果患者买不起还是白搭。没有人怀疑吉利德全口服抗丙肝制剂Sovaldi相比同类上市产品的优势，甚至大部分人也同意采用Sovaldi治疗相比其它护理对于治愈丙肝患者的总开支更低。但美国有300万适用患者，如果都用Sovaldi治疗按照每个疗程8.4万美元的标准收费，共需2500亿美元之多，能让美国整个医保系统瘫痪。虽然Sovaldi在英国的售价稍低，一个疗程5.7万美元，但英国只有2万适用患者，总共超过10亿美元的开支同样能摧垮英国的国民卫生服务系统（NHS）。所以，NICE虽然推荐其给NHS的患者使用但钱是付不出的。

一个新药的定价必须平衡开发成本和支付能力。我们都认识到新药开发越来越难，相应地成本也越来越高。药厂必须把大多数失败临床实验的成本加到少数成功的上市药品价格之上。所以“药品价格过高是在目前科技水平和支付环境下的必然产物”。另一方面，NICE拒绝支付Sovaldi的事实说明，持续攀高的药价已经超出社会的支付能力，这不仅导致公众对高药价的怒吼，同时也切断了药物开发的回报。所以，新药开发不仅要考虑临床的疗效和安全性，也必须把药品的价格控制在一个合理范围之内。

成立于1999年的英国国家卫生和护理质量研究所（NICE）可能是最出名的价格管理机构，同时也是出了名挑剔机构。NICE负责评估英格兰和威尔士的国民医疗保健制度可以承担哪些药物，并为医生制定指南。虽然NICE也认为Sovaldi在英国的标价是合理的，但加上伴随检测试剂盒等附加费用，收费已经超出了国家可利用资源，买不起。美国医疗保健的支付能力虽然高于英国，但一下子同样也拿不出这么钱，好在丙肝是慢性病可以拖一拖，所以支付部分尽力说服医生，让早期患者等一等，相信艾伯维三联方案等竞争产品上市以后Sovaldi的价格会答复下调。

正是因为美国市场的巨大压力而asunaprevir又无法超越对方，施贵宝决定asunaprevir和daclatasvir的复方组合不进军美国市场。同时撤回已经向美国FDA递交的上市申报（NDA）。Asunaprevir是丝氨酸蛋白酶NS3/4A抑制剂，和daclatasvir的复方组合已经在日本获批上市。NS5A抑制剂daclatasvir作为单药最近也获得欧洲EMA的上市许可，并获得美国FDA的“突破性药物”资格。所以施贵宝将继续寻求daclatasvir单药或其它组合在美上市，目标不同的患者群比如难治性丙肝患者。应该说施贵宝的决定是理智的。Sovaldi第一季度23亿美元、第二季度32亿美元、甚至第一年度逼近百亿的“骄人战绩”是史无前例的。

而且Sovaldi 和NS5A 抑制剂ledipasvir的复方组合疗效更好，这两个药必将占有抗丙肝领域的大部分销售份额。再加上来自艾伯维、默克、和勃林格殷格翰的竞争，要想在这个领域分得一杯羹谈何容易。

## 厂不在大“有仙则灵”：李氏大药厂和Sorrento Therapeutics合作开发全人源抗PD-L1单抗STI-A1014

2014年10月7日

**【新闻事件】**据10月3日PR Newswire报道，李氏大药厂旗下的中国肿瘤治疗（China Oncology Focus）收购了Sorrento Therapeutics的一个全人源抗PD-L1单抗STI-A1014包括中国大陆、澳门、香港和台湾的大中国地区开发权。按照协议，李氏大药厂将以高出市值许多的溢价购买360万美元的Sorrento股票。如果开发获得成功，Sorrento最多能有超过4600万美元的里程碑付款和其它收益。

**【药源解析】**众所周知，癌症的免疫疗法是制药工业当下最热门也是竞争最激烈的新药开发领域，而免疫哨卡抑制剂又是免疫疗法的重中之重。走在免疫哨卡抑制剂研发前沿的有百时美施贵宝的CTLA4抑制剂ipilimumab，已经在2011年3月获得美国FDA批准上市（商品名：Yervoy），用于治疗转移性或不能手术切除的黑色素瘤。施贵宝的PD-1抑制剂Nivolumab于今年7月率先在日本上市（商品名：Opdivo），默克的pembrolizumab（商品名：Keytruda）则是在美国第一个上市的PD-1抑制剂。癌症的免疫疗法是现代制药工业最大的突破之一，尤其是PD-1抑制剂的横空出世对黑色素瘤乃至整个抗肿瘤药物的开发有着深远的影响。因此免疫哨卡抑制剂开发的竞争也是前所未有的激烈，临床设计和申报策略等开发过程也堪称现代医药工业的典范，Keytruda从招募第一个受试者到获得PDA的加速批准仅仅花费大约三年半的时间。

虽然Keytruda已经拔得头筹成为第一个在美上市的PD-1抑制剂，但免疫哨卡抑制剂的竞争远没有结束。施贵宝的nivolumab在包括更大市场的非小细胞适应症领域领先一步，大部分分析家认为nivolumab将是300亿美元肿瘤免疫市场的最强劲竞争对手。罗氏的PD-L1抑制剂MPDL3280A也是癌症免疫治疗领域的另一个强劲竞争对手，今年6月也获得美国FDA的“突破性药物”资质。在制药工业严重缺乏优质靶点的今天，免疫哨卡抑制剂短期内将会继续成为制药企业追逐的热点。

不得不承认中国制药公司和国际大环境相比还慢半拍。当国际制药劲旅已经逐渐离开me-too类药物研发时。Me-too/me-better依然是大部分中国药企的开发重点。然而中国也在与时俱进，据笔者所知至少有6家企业进军免疫哨卡抑制剂的开发，而且越来越多的企业开始直接从西方收购较前沿的研发项目。比如象去年营业额不到7亿港币的中小型企业李氏大药厂也能耗“巨资”收购明星产品PD-L1抑制剂。虽然STI-A1014进度上上远远落后于罗氏的PD-L1抑制剂MPDL3280A，但这个差距在中国市场会小得多。

Sorrento Therapeutics是一个主要从事抗肿瘤或肿瘤引起的疼痛研发领域的临床开发公司。其G-MAB®抗体研发平台理论上能产生100亿个独特的抗体，据称是生物制药公司最大的抗体库之一。李氏大药厂和Sorrento的全人源抗PD-L1单抗STI-A1014最早在2015年能在中国开始1期临床。

# 制药企业

## Acorda药业以5.25亿美元收购Civatis

2014年9月25日

**【新闻事件】**：今天Acorda药业宣布以5.25亿美元收购Civatis。Civatis的主要在研产品是吸入式左旋多巴CVT301，用于治疗帕金森氏症口服左旋多巴失效期的治疗。投资者对这一收购持认同态度，Acorda的股票上扬~10%。

**【药源解析】**：帕金森氏症是影响老年人健康的主要神经退行性疾病，美国有约100万帕金森氏症病人，其中70万使用左旋多巴，但是使用一段时间后半数病人会出现间断性失效症状，即在某些时段(1-3小时)左旋多巴无效(off period)。这是帕金森氏症长期治疗的一个主要障碍。CVT301是一种吸入式左旋多巴，据称可以准确大剂量给药，起效迅速。因为CVT301仅作为辅助疗法在off period时救急，所以销售有限，但Acorda估计其年峰值销售可达5亿美元。

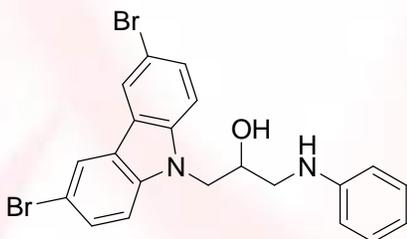
今年四月Civatis公布了CVT301的二期临床结果，实验达到一级终点。Civatis刚刚得到5500万美元的风投支持，今天又以高价出售，令投资者回报颇丰。这个技术是当年MIT和宾州州立大学的教授所发明，也曾试图用于吸入式胰岛素，后来合作者礼来因为辉瑞Exubera的撤市退出了合作。

帕金森氏症虽然是个大病种，但40年来除了左旋多巴并无革命性药物，这造就了一些niche产品。整个中枢神经系统疾病几乎都处于类似的状况，因为没有颠覆性产品的出现，对已有药物的微小改进也可以成为一个有效的商业模式，而这个模式在进展迅速的领域如抗癌药则没有任何生存空间。Civatis利用一个老药加上自己的独家给药技术治疗一个市场较小但缺少竞争，也对病人很重要的疾病，临床实验短暂、便宜，疗效、副作用风险均较小。这为小公司提供了一个相对安全的研发模式，值得大家学习。

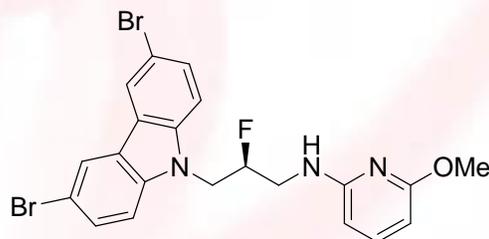
## 谷歌“延寿公司”Calico开发抗神经退行性疾病新药

2014年9月26日

**【新闻事件】**据最近一期《C&E News》报道(今天收到的纸质版)，谷歌旗下的“延寿公司”Calico从位于美国达拉斯的2M公司收购了一个叫(-)-P7C3-S243的小分子化合物。这个化合物在一个动物实验中能恢复受到强震引起脑损伤小鼠的记忆和运动功能。如果这个发现能转化到临床，则有望开发包括抗帕金森症(PD)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、阿尔茨海默氏病(AD)等神经退行性疾病药物。Calico这个月初和艾伯维制药公司宣布合作，开发(-)-P7C3-S243用于治疗帕金森症或许是“神秘”的Calico和艾伯维合作开发的第一个项目。



P7C3



P7C3-s243

**【药源解析】**药源刚刚报道，主要为着一个抗帕金森老药左旋多巴的吸入式新剂型——左旋多巴CVT301，Acorda制药几乎耗尽全部家底，以5.25亿美元的高价收购了Civatis制药公司。因为中枢神经类新药开发的高风险，药源认同Acorda制药的收购活动，认为这是小公司相对安全的研发模式。而作为全球IT业龙头老大的谷歌就不同了，要干就干与众不同的：去年9月成立另类生物制药公司Calico，主要研究抗衰老以及和衰老相关疾病的药物。因此也有人把谷歌的这个商业行为侃称“延寿公司”开发“长生不老药”。虽然当时没有披露Calico研发抗衰老药物的具体途径和靶点，药源当时猜测最可能开发帕金森氏、阿尔茨海默等老年病。果不其然，Calico的这个收购活动终于透露了这个“神秘”公司的一些具体想法和研发模式。

(-) -P7C3-S243由美国德克萨斯大学西南医学中心和爱荷华大学合作发现，而后把全球开发权转让给位于达拉斯的2M公司。9月11日，Calico公司和2M签署合作协议，共同开发用于治疗帕金森症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS，即最近为公众熟知的冰冻人)和抑郁症等神经退行性疾病。但预付款和里程碑付款等详细条款没有报道。

和典型的现代药物开发不同，(-)-P7C3-S243通过一个既不知道分子靶点也不知道需要什么分子结构的动物模型筛选发现的。药源最近讨论过“靶点和先导物功能哪个对药物研发更重要”，说明自上个世纪80年代以后通过“功能筛选”(phenotype screening)发现先导化合物逐渐减少。分子生物学的发展进一步推动了“靶点-高通量筛选-先导物优化”的现代药物发现模式。但是，人类对于包括帕金森症、阿尔茨海默等神经退行性疾病的发病机理理解得还很肤浅，比如99.6%针对阿尔茨海默的新药开发是失败的。所以，在不明确靶点的情况下，依托动物模型的“功能筛选”对发现这类疾病也就显得尤为重要。

西南医学中心和爱荷华的科学家们假定位于齿状回内神经下区域海马体内的新形成的神经元对所有哺乳动物的学习、记忆功能，以及神经元的可塑性都极为重要。而小鼠由神经干细胞产生的神经前体细胞在4周内成熟，并掺入齿状回颗粒细胞层形成功能性神经元。这种海马体的神经形成过程能通过溴脱氧尿苷(BrdU)标记并检测。采用这个动物模型，西南医学中心和爱荷华联合课题组筛选了前者化合物库的1000个分子量适中、结构变化较大并尽可能含有氢键-给体或受体的化合物。为了避免因化合物对脑屏障渗透性的不同造成实验误差，这些化合物分100组以混合物的模式通过皮下植入渗透性微型泵直接注射到小鼠的脑室。这样先导化合物P7C3(化学结构式见下图)被发现。进一步的结构优化产生了(-)-P7C3-S243。

# 制药企业

西南医学中心和爱荷华的科学家开展了多项动物实验，评价(-)-P7C3-S243用于治疗帕金森症、肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默氏病(AD)等神经退行性疾病的潜力。如果这些正面结果最终能真正转化到临床，将为神经退行性疾病患者带来福音。

参考文献:

1. Pieper AA, McKnight SL, Ready JM. "P7C3 and an unbiased approach to drug discovery for neurodegenerative diseases" Chem Soc Rev. 2014 Sep 8;43(19):6716-26.
2. Naidoo J, De Jesus-Cortes H, Huntington P, Estill S, Morlock LK, Starwalt R, Mangano TJ, Williams NS, Pieper AA, Ready JM. "Discovery of a neuroprotective chemical, (S)-N-(3-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-yl)-2-fluoropropyl)-6-methoxy-pyridin-2-amine [(-)-P7C3-S243], with improved druglike properties" J Med Chem. 2014 May 8;57(9):3746-54.

## 百济神州PARP抑制剂进展顺利，默克雪兰诺支付首笔900万美元里程碑付款

2014年9月16日

**【新闻事件】**据BUSINESS WIRE 9月15日报道，生物制药公司百济神州日前公布，其PARP抑制剂BGB-290的1期临床实验招募了第5个受试者。按照合约，这标志百济神州和默克雪兰诺PARP抑制剂合作项目第一阶段的成功。后者依据协议支付百济神州900万美元的里程碑付款。这是默克雪兰诺自和百济神州合作以来支付后者的第二笔里程碑付款，也是PARP抑制剂合作项目披露的第一笔付款。双方在去年11月签署了PARP抑制剂的合作开发协议，但未披露预付款的数目。

**【药源解析】**聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)是一类在真核细胞中其关键作用的细胞核酶。当受到辐射、氧化或化疗药物的作用时，DNA的双链或单链结构经常受到损伤。PARP-1能通过其锌指结构迅速检测到，并和DNA损伤的缺口结合，导致PARP的激活，催化以 $\beta$ -NAD<sup>+</sup>为底物的ADP-核糖聚合，合成聚腺苷二磷酸核糖(PAR)，并引发染色体松弛，促使DNA修复酶、XRCC1以及DNA连接酶III等修复因子向DNA损伤部位的迁移和结合，完成对损伤DNA的修复。PARP-1介导的DNA修复一方面对维持人类基因组的完整至关重要，另一方面又是导致化疗或放疗耐药的重要因素之一。除此之外，按照合成致死理论，两个基因之间若存在合成致死作用，当其中任何一个基因单独受到抑制或发生突变时，细胞的生存不受影响，但同时抑制两个基因将导致细胞凋亡。这样，PARP抑制剂不仅是化疗、放疗的增敏剂，单独使用时对于那些包括BRCA-1/2基因突变或HR缺陷的肿瘤也有抑制作用。

尽管PARP理论上是一个非常有效的分子靶点，但PARP抑制剂的开发并不顺利。药源也多次介绍过PARP抑制剂开发的传奇和曲折。总之到2013年PARP抑制剂的临床开发回暖，至少包括阿斯利康的olaparib、艾伯维的veliparib、BioMarin的BMN-673、Clovis Oncology的rucaparib、和Tesaros的niraparib等5个PARP抑制剂进入晚期人体临床。今年6月25日，美国FDA的抗肿瘤药物顾问小组(ODAC)以11:2的投票结果不推荐阿斯利康的PARP抑制剂olaparib作为单药治疗BRCA基因突变妇女的，对铂类化疗敏感但复发的晚期卵巢癌患者。虽然这个投票结果主要质疑olaparib的临床实验设计，并要求阿斯利康继续完成验证性的三期临床(SOLO-2)，但对“死灰复燃”的PARP抑制剂研究领域依然有一定的负面影响。

开发PARP抑制剂是百济神州自2011年创建以来首批上马的项目之一。虽然BGB-290的化学结构还未见报道，百济神州旗下的两个PARP抑制剂专利都在2011年12月申请，和BioMarin在2010年2月以1800万美元收购Lead Therapeutics的BMN-673相差不到两年，而后的BMN-673号称是活性最高的已知PARP抑制剂。虽然当时PARP抑制剂的研究正处于低谷，但还是能从百济神州PARP抑制剂专利的结构通式上看到BMN-673的影子(见下图两个专利的结构通式)，而后者又是结构改造阿斯利康olaparib的副产物之一。如论如何，百济神州BGB-290的开发可谓“生正逢时”，2013年临床前工作完成时恰逢PARP抑制剂高歌猛进，默克雪兰诺随后和其签约。

诚然，BGB-290的研发对百济神州来说是一个巨大成功，不到一年的研究工作直接导致至少900万美元进账，而且如果今后临床开发并商业化顺利，百济最高可获得高达1.7亿欧元的收益。相反，默克雪兰诺和百济神州的合作却令人疑惑。PARP是一个非常老的分子靶点，自上世纪九十年代就开始了心血管病方面的开发，作为抗肿瘤靶向药物的开发也早在10年之前就开始了。如果不是开发受阻，首个PARP抑制剂早就进入药店。而且默克的MK-4827后来又转让给Tesaros(更名niraparib)。虽然默克雪兰诺和默克相对独立，但在今天高质量/高药价的支付环境下，大部分制药巨头都相继离开me-too类的产品开发，默克雪兰诺竟然顶风而上毕竟让人迷惑。当然，目前PARP抑制剂开发的“一步三摇”有利于百济神州/默克雪兰诺迎头赶上，但百济神州的其它在研线BRAF、BTK、和PD-1抑制剂等都已经有了同类上市产品，很难在西方医药市场赢得重要的销售份额。

### 百济神州PARP抑制剂W02013097225/W02013097226专利的结构通式

