

药源快讯

www.yypharm.cn

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 12
December 2014



本期主要目录

药源回顾2014：深刻变革中的制药工业	2
制药工业	3
◇ 2018年全球处方药销售将达到1.3万亿美元	3
◇ 感恩节说感恩	3
◇ 对新药研发人员素质的要求	4
◇ Me-only研发模式（一）、（二）、（三）	4
◇ 十年磨一剑：Vytorin忍辱负重12年终显英雄本色	8
◇	
临床快讯	9
◇ 免疫疗法再下一城：安进BiTE单抗Blinatumomab (Blinocyte) 获得美国FDA批准上市	9
◇ CAR-T疗法继续扩展：Unum Therapeutic开始招募一期临床病人	9
◇ FDA说daclatasvir/asunaprevir二联复方需要补充数据，施贵宝说“这颗葡萄”太酸咱不吃	10
◇ 小车（CAR-T）越滚越快	10
◇	
制药企业	13
◇ 盘点过继T细胞技术交易，数TCR/CAR-T疗法风流厂家	13
热点会议跟踪	15
◇ 从2014年美国肝病研究协会（AASLD）年会旧闻，看未来全口服抗丙肝市场风云变幻	15
◇ 肿瘤免疫药物开发的格局和热点跟踪—兼谈2014全美肿瘤免疫年会	18

药源回顾2014

深刻变革中的制药工业

2014年制药工业暗流涌动，发生了一些意义深远的事情。过去的一年可能会成为制药史上的一个重要年份。

“更快、更高、更强”这个奥林匹克格言成为制药工业生存的新准则。丙肝药物Sovaldi以10倍的优势取代Incivek成为历史上销售增长最快的药物，上市前三个季度销售近90亿美元，令人头晕目眩。PD-1抑制剂的开发速度如果考虑药监标准的提高也是史无前例，Keytruda进入临床3.5年后成功在美国上市。高强度投入、利用所有药监政策优势（突破性药物、优先审批、滚动申请）、高风险临床设计（越过二期直接进入三期）是现在主要竞争领域的标准打法。一慢二看三通过的模式已经成为历史。

制药企业在短时间内的大规模并购和资产互换也是前所未有的。如果辉瑞成功收购阿斯利康，艾伯维没有退亲沙尔，2014年会成为制药工业历史上交易额最为庞大的年份。即使在这两宗最大交易未能成交的情况下，2014年也有总值3000多亿美元的合并与并购。没有人能参与所有领域竞争，所有人都必须选择自己有机会生存的战场。

以免疫疗法为代表的颠覆性技术是2014年的最大亮点。PD-1、CAR-T、BiTE、T-Vec这些怪异名词进入主流大众媒体。大众即使不知道这些东西的来龙去脉也会模糊感觉到癌症的治疗正在经历深刻的变革。少女Emily Whitehead经历九死一生战胜恶性白血病，成为标志性人物。RNA技术走向成熟，BioMarin斥资8.4亿美元收购Prosensa的杜兴氏肌肉萎缩症RNA技术平台。Obeticholic acid有望成为首个治疗非酒精脂肪肝病新药。首个基因药物Glybera在德国上市，不管其治疗价值到底如何，其140万美元的价格已经令所有人目瞪口呆。没有最贵，只有更贵，药物从大众消费品转入奢侈品时代。

罕见病药物研发继续保持强劲势头。除了罕见癌症、杜兴氏肌肉萎缩症、特发性肺纤维化、囊性肺纤维化成为关注焦点。特发性肺纤维化成为本年度罕见病最大突破，FDA在同一天批准pirfenidone和nintedanib，终结了IPF无药可用的历史。冰桶挑战让大众知道了ALS，但ALS的药物研发难度却远比冰水令人不寒而栗。

FDA接受首个真正意义上的生物仿制药申请，山多士的Zarzio在欧盟上市6年之后开始进军美国市场，也预示世界最大医药市场可能会很快开始接受生物仿制药。2013年生物药占了世界销售前10名药物的7个席位，而这些药物开始逐渐失去专利保护。巨大的利润令职业高手如安进、辉瑞，业余土豪如三星电子、富士胶卷，以及被小分子仿制药挤压得奄奄一息的诸多中国企业纷纷进入这个十分复杂的地雷阵。前景如何？引用《加州旅馆》的一句歌词：this could be heaven or this could be hell。

豪赌有输有赢，但都需要钢铁般的意志。葛兰素遭受darapladib、MAGE-3、和lapatinib（乳腺癌）三个超大临床实验的巨大打击，成为本年度最悲催的厂家。默克的Vytarin则在被质疑10年之后终于平反昭雪，显示心血管保护疗效，成为超大临床实验的赢家。诺华的心衰药物Serelaxin令人大失所望，未能提前上市。但LCZ696出人意料地成为一匹黑马，或许令投资者暂时忘掉Serelaxin。免疫疗法先行者Dendreon因对销售的过于乐观估计导致债务过多而破产。这和Juno、Kite等免疫疗法新星的高调IPO形成鲜明对比。

塔夫茨最新研究显示发现一个新药的平均成本达到26亿美元，而IMS估计5年以后全球处方药市场将达到1.3万亿美元。支付部门会越来越紧缩象Nexium那样鸡肋药物的支出，所以制药工业必须把26亿美元的研发成本花在Sovaldi和Keytruda这样的刀刃上。制药工业逐渐意识到这个新现实，成功率较高的孤儿药开始成为主流，me-too药物被逐渐边缘化，立项更关注产品为病人带来的治疗价值。FDA已经批准了34个新药，估计本年度最后会批准40个左右新药。新药项目和新市场形势的磨合基本结束。

回顾2014，新药游戏规则逐渐清晰，颠覆技术日趋成熟，巨额资本跃跃欲试，各路诸侯身怀绝技。2015将会更加激动人心，制药工业正在进入一个全新时代。童子何知，躬逢胜饯。



制药工业

2018全球处方药销售将达到1.3万亿美元

2014年11月21日

昨天我们报道了塔夫茨药物开发中心对目前开发一个新药平均成本的估计。26亿美元每个新药的价码令很多人相当困惑。26亿美元是什么概念？世界上有50多个国家2013的GDP低于这个数字，就是说有这么多个国家一年吃喝拉撒睡的全部花费还不够做一个新药。这26亿美元还是平均值，因为很多小公司、小药的成本可以在两三个亿水平，必然有很多新药成本高于这个数。事实上很多大公司的花费远远高于这个数字。这么高的成本压力以后制药工业怎么生存呢？

为了防止有些同学困惑时间太长有过激行为，今天IMS马上公布了今后5年的处方药销售趋势预测。据估计2018年世界处方药销售将达到1.3万亿美元。再拿GDP做个标杆，2014年世界第15大经济体墨西哥的GDP为1.2万亿美元。这是非常惊人的数字，这还不包括非处方药和保健产品。这就是为什么新药成本这么高还有大小企业前赴后继的原因之一，也是一张FDA优先评审券值1.2亿美元的原因（吉利德昨天刚买了一张）。

制药工业曾经有多年维持两位数增长的骄人历史，但在专利悬崖的影响下2012年美国处方药销售首次出现下滑（当年下滑3.6%），当时专家估计几年内处方药将保持2-3%的下滑趋势。那为什么短短两年之内就出现如此惊人反弹呢？一个最主要的原因是药价的普遍上涨。不仅是sovaldi、Keytruda这样颠覆性新药比以前药物价格有提高，就连在市场上多年的老药也跟着浑水摸鱼。赛诺菲的长效胰岛素Lantus最近的增长主要靠药价的提高。当然各国经济的逐渐复苏使支付环境比前几年有所缓和给药价的提高提供了经济基础。

但是世界的支付能力是有限的。药价不能无限增长，甚至不能无限以超过通胀率增长，降低研发成本是制药工业必须考虑的问题。有人提议比26亿平均值高的企业应该向低成本的公司学习。为什么Chelsea Therapeutics花1.7亿美元就能上市Northera，而阿斯列康得花50亿才能上市一个药物？不能否认大公司浪费比较严重，但阿斯列康也有没花多少钱上市的药物，但因为失败的也多所以平均起来成本就上去了。如果把所有找低血压药物小公司的成本加起来算找到一个Northera的花费也不止1.7亿。把大公司打散变成小公司并不能解决根本问题。



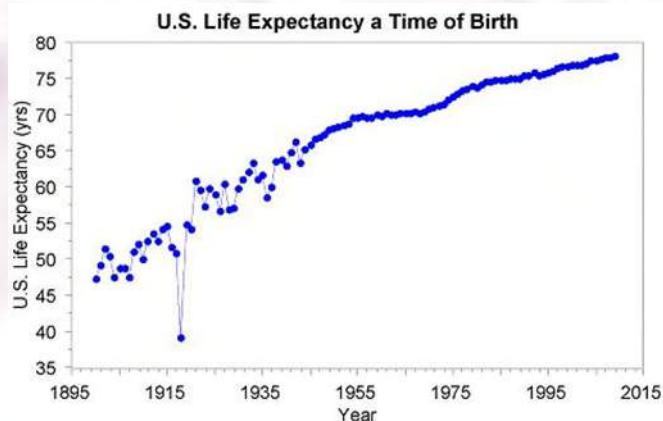
过去7年一些药物价格的增长

降低失败率是降低成本的关键因素之一。虽然这说起来容易做起来难，但其实业界都知道我们的很多恶习是失败率高居不下的原因之一，阿斯列康前一阵就虔诚地反思过。另一个降低成本的办法是不要投资去做那些鸡肋药物。世界不需要第20个DPP4抑制剂，beta阻断剂的时代已经过去了。以后很多这样鸡肋药物会因市场因素在开发的不同阶段被终止，增加成本。集中精力去找下一个sovaldi，下一个keytruda，这样患者和支付部门也心甘情愿，社会资源的使用也算是物有所值。

感恩节说感恩

2014年11月27日

过去的100多年是人类文明史上最为辉煌的时期，平均寿命翻了一番，很多致死疾病（如天花）被彻底消除，有些被控制成慢性病（如一型糖尿病、艾滋病）。1900年53%的美国人死于感染，2010年只有3%死于感染。癌症的治疗在过去40年也有了长足的改善，从几乎所有癌症都致命到有些肿瘤可以基本治愈。疫苗和新药的发明和使用是这些巨大进步的一个主要原因。今天美国一年一度的感恩节，借这个机会咱们聊一聊新药研发过程中的关键人物，也是今天我们所有药物受益者应该感谢的人。



人均寿命的变化

首先是临床实验的参与者，包括健康志愿者和病人。和神农尝百草的神话故事不同，现实生活中的药物必须通过临床实验才能准确定义其疗效和安全性。但只要是实验就有失败的可能，否则就没有必要实验了。所以病人和志愿者在创造人类医药知识的过程中是承担很大风险的。比如前天提到的CAR-T疗法的第一个儿童病人Emily Whitehead就差点在使用CLT019后死去，在ICU里住了两个礼拜。没有这些临床实验的参与者新药就不会诞生。

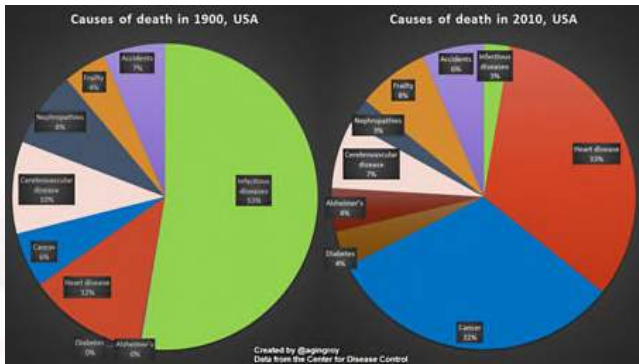
其次是科学技术。过去100多年科学技术的进展可以说是翻天覆地的。就我熟悉的有机化学来说，100年前即使有现在的生物技术按当时的合成水平也不可能发现多少新药，那时连纯化和结构鉴定都是非常复杂耗时的事情，稍微复杂点的化合物都无法人工合成。其它学科的进展同样大大增强了我们寻找新药的能力。没有这些科学家的贡献不可能有现在庞大的新药研发机器。

制药工业

第三是所有纳税人。制药工业依赖纳税人支持的基础研究。上面这些科学技术的发现很多是政府税收支持的基础研究结果，所以普通纳税人的贡献不可抹杀。

第四是投资者。资本介入新药是为逐利不假，但没有资本再好的技术也是纸上谈兵。新药研发充满风险，把技术变成产品绝非闲庭信步。优秀的投资者们以准确的判断力和胆识把科学技术以高效率变成病人可以受益的产品，而自己承担失败的所有损失，当然成功的投资也带来丰厚的回报。新药将永远是技术和资本的结合。

第五是药监部门。各国药监部门在过去的几十年里把药品的审批大大科学化，从厂家可以随便吹嘘任何功能到现在的严格循证医学，药监部门功不可没。现在的药品消费者使用无效有害药物的机会远远低于100年以前。



致死原因的变化

当然整个制药工业还有很多需要改进的地方，但我们抱怨抗癌药进步太慢的同时不要忘记100年前很少有人能活到得癌症的年龄，一型糖尿病是比现在白血病还恐怖的疾病，即使30年前艾滋病还是死刑的同义词。前人种树、后人乘凉，我们今天的现代医疗条件来自前辈人的辛勤劳动和慷慨奉献。我们应该感谢这些人。

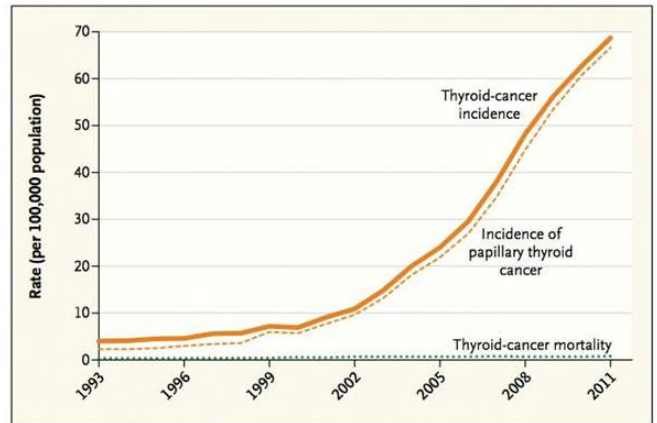
Now bring my turkey and beer!

癌症的乌龟、兔子、和小鸟

2014年11月27日

人们很早就已经发现癌症并非一种疾病。即使同一种癌症实际上也各不相同，有的进展很慢如同乌龟，有的进展很快如同兔子但如果架上栅栏还会阻止这类癌细胞的增长，有的则无法阻挡如同小鸟。所以发现乌龟类癌细胞对癌症的治疗可能有害无益因为病人会接受不必要的治疗、冒不必要的风险。发现小鸟类癌细胞也没多大意义因为现在药物无法阻止这类肿瘤的增长。只有兔子类癌症的及时发现对于治疗有指导意义。

这令我想起现在新药优化过程使用的肿瘤细胞是属于哪一类。如果我们使用了乌龟类的肿瘤细胞作为优化目标，那么这样发现的新药很难在临床有什么作用。即使比阳性对照能更有效地



找到乌龟类肿瘤对病人无意义：南朝鲜甲状腺癌发病率飙升15倍但死亡人数基本没变

杀死这类癌细胞也只能到临床去做一些无用功，不会改善病人的生存。

事实上已经有工作在比较癌症研究常用的肿瘤细胞是否和临床上的兔子、小鸟类肿瘤在基因组上相似。比如去年Nature Communication有一篇文章对比研究中最常见的卵巢癌细胞和临床恶性程度较高肿瘤的基因组成，结果发现多数常用的细胞和临床上兔子、小鸟类肿瘤在基因表达上有很大区别，而和临床肿瘤更相关的细胞却用的不到1%。

新药的研发过程漫长而复杂，通常是一个团队负责一段工作。如果大家都用某种“标准”的细胞作为优化目标，即使这种细胞是和病人生存无关紧要的乌龟类肿瘤研究人员也没有动力去改变，尤其是这种细胞可以更灵敏地看到信号。这种“garbage in garbage out”的官僚体制是现在新药研发一个非常严重的问题。虽然任何复杂庞大机构都会有不同程度的官僚成分，但是我认为现在的审批支付环境是这种不负责任行为存在的根本原因。没有选择压力则不会有进化，只有让鸡肋产品失去市场空间才会选择出真正高效的研发模式。饶了那些乌龟吧，把精力花在如何控制兔子和小鸟上。

对新药研发人员素质的要求

2014年11月26日

《Drug Discovery Today》日前在线发表了福泰制药（Vertex Pharmaceutical）加拿大研发部副总裁兼主管Youssef Bennani博士的一篇文章，讨论在现代制药工业成为一个合格的新药研发人员（原文称猎药人—Drug Hunters）的必备和理想素质。综合起来，Youssef的论点归纳起来有以下几条：

- 1、系统、扎实的专业知识，有从事相关专业多年的动手经验（bench-years' experience）。
- 2、深度了解成功和失败的新药开发案例，全面掌握这些新药开发的过程，包括从何而来、构效关系等。
- 3、有分析和所从事研发项目相关的所有数据的能力，并能解释

制药工业

结果，推理、演绎更合理的作用机制。

4、即时关注“结构-无效关系”（structure-failure relationships, SFR），并能迅速发现产生负面影响的化学结构或特征（比如溶解度、ADME、毒性、药物的组织分布等）。

5、有药物化学的基本训练，掌握“成功和失败药物”的基本要求。

在此基础之上，Youssef继而把新药研发看成是一门艺术和科学的融合，提出“猎药人”在以上基本素质之上的一些理想化要求：

- 1、“猎药人”既要坚韧不拔，又能灵活转身，该放手时则放手。
- 2、通过对项目相关数据的分析，能推断、发现新的东西。
- 3、具有高超的领导才能，既能掌握研发方向，又能实施具体实验。
- 4、不受传统观念、教条的束缚，大胆设想、科学求证。
- 5、容忍和鼓励员工的不同见解。

无可否认，Youssef对新药开发人员的这些要求都是对的，但是过于理想化了点。药厂可以根据这些要求招募员工，但别期望能找到这样的“完人”。比如基本要求第2条，在我印象当中只有堪萨斯大学的Lester Mitscher能做到，而且仅限于抗生素领域。第4条、导致一个化合物不显示预期的生物活性（体外、体内、临床）的原因很多，既可能是化合物本身结构的问题（比如在细胞层面对细胞膜的渗透性贫乏（poor permeability）等），也有可能分子靶点本身就on't对。总之，成功的研发案例说起来都是一个“good story”，而失败的原因有时候无从得知。套用一句台词“幸福的家庭都是相似的，不幸的家庭各有其不幸”。

除此之外药源也多次讨论过，现代制药工业的瓶颈是缺乏优质靶点，针对有效的分子靶点，一个一定规模的研发团队即使不具备以上“完美”的人员素质，也非常有可能在短期内成功开发出一个新药。尤其要谨慎地应用基本要求第5条，放弃“傲慢与偏见”。不要以为凭借学习和积累的现代药物化学知识能真正预测一个药物应该长成什么样，各种类药性（druglikeness）或与之相反的非类药性（non-druglikeness）都在一定范围内成立，所以在结构改造过程中也可能是恶化而不是优化了成药特征。

开发一个新药的平均成本：塔夫茨（Tufts）发布最新数据 26亿美元

2014年11月20日

开发一个新药到底需要花多少钱多年来一直是一个争论不休的话题。计算模式不同给出的结果会大相径庭，从少到5亿美元到福布斯的近50亿美元不等。引用最频繁的数字莫过于塔夫茨（Tufts）药物开发研究中心在2003年发表的数据8.02亿美元。然而新药开发越来越难，相应地开发成本也大幅度上升。这不仅是因为通货膨胀，监管的门槛也越来越高。比如自2000年以后血液指标逐渐成为临床开发的辅助数据，临床指标的改善越来越成为新药上市的必要条件，大大增加了开发成本。毫无疑问即使塔

夫茨2003年的数字在当时是准确的，也不再反映当下新药研发的成本。所以塔夫茨在11月18日又给出了最新数据：开发一个新药的平均成本大约26亿美元，其中包括14亿美元的研发开支和12亿美元的同期投资损失。但不计算每个药物平均3.12亿美元的售后开支。

塔夫茨的分析数据来自10个药厂的106个研发项目。药厂规模大小不一但分配合理，总和占全球前50制药企业销售和研发投入的35%。化合物必须是自研项目，在1995年至2007年期间进入临床。考虑到临床开发的时间滞后，数据收集截止至2013年底。在此期间符合条件的候选药一共1442个，从中随机挑选106个进行数据收集和统计。其中87个是小分子化学药，19个是生物大分子包括10个单克隆抗体和9个重组蛋白。

这些在研药物研发成本的数据收集是多方面的，主要部分来自1990至2010年公司年报中的研发投入。因为这些化合物在此期间只有7.1%获得FDA批准上市，成本相对容易核算，其余的大部分比如80.3%在不同阶段被终止开发，还有12.6%的化合物依然继续开发。必须采用一系列假设和平均换算才能使最终统计反映这些化合物的开支。

成本核算包括临床前研究开支、临床前开发费用包括但不限于动物实验、原料药合成、样本分析、质量控制，也包括员工开支、固定资产投入等。临床开发阶段的成本包括厂家支付医疗机构和患者的开支、厂家自身的开支以及数据统计。没有完成的实验部分的开支按照同同时期的平均值换算。投资时间的损失则根据医药市场同时期的平均值核算。而且所有开支都根据通货膨胀换算到2013年同等的货币价值。

结果发现：在所有106个研发项目中临床前部分的开支相当于研发总开支的30.8%。每个上市药物的平均研发开支约14亿美元，考虑到同等时期对资本产生的时间损失，换算到每个上市药物中占12亿美元。每个最终上市药物的总成本大约是26亿美元。

虽然塔夫茨要到2015年才能公布数据收集和统计的具体细节，但笔者以为这个统计数据可能是已知计算模式中最复杂也是比较合理的，基本上反映了在1990年至2013年期间开发一个新药的平均成本。当然每一个具体化合物的开发成本会因厂家、适应症、分子靶点、是原研首创还是me-too等不同而表现较大差异，这个数据至少给药物工作者“开发一个新药大概要花多少钱”一个大范围。

新药研发成本：局外人的质疑

2014年11月22日

塔夫茨每个新药26亿美元的估计引起某些人的怀疑。Doctor Without Boarders的负责人Rohit Malpani前天发表反驳文章称开发一个新药只要5000万美元，即使算上失败的例子平均成本也就在1.86亿美元。他引用葛兰素的CEO Andrew Witty曾说过的话“10亿美元一个新药是误传”，然后反问连大药厂自己都说开发一个新药不用10亿美元，你还能相信26亿美元的数字吗？

那么Andrew Witty到底说没说过“10亿美元一个新药是误传”呢？他确实说过，但Malpani显然是漏掉了关键的上下文。Witty当时在讨论如何降低失败率。他的原话是“10亿美元一个

制药工业

新药是误传因为这里包括了失败的药物”，言外之意是如果能降低失败率新药的平均成本会降到10亿美元以下（10亿美元是当时的估计）。所以Witty从来没有质疑新药的成本，只是说提高成功率会降低成本。

那么5000万美元的数字是否靠谱呢？对于新分子药物来说这个数字非常不靠谱。我只提供几个数据就明白了。前天吉利德花了1.2亿美元买了一个可以节约4个月的优先评审资格，这个药的成本大家自己算吧。制药工业每年研发总经费1000亿美元，好年头35个新药，灾年20个左右。即使数字有点水分也和5000万差太多。

Malpani接着话锋一转，说纳税人和慈善机构支付了研发费用的一半，所以药价不应该这么高。然后话锋又一转说制药工业对发展中国家关注严重不足。Ebola已经死了5000人还没有疫苗和药物。我们已经说过多次，只有高价值的新药才有权利要求高药价，的确有些鸡肋药物浑水摸鱼卖了不该卖的价格，但纳税人付了一半研发费用却不知从何谈起，如果按5000万一个药算还有可能。纳税人确实资助了很多基础研究，但把基础研究转化成产品需要投资和承担风险。如果药厂占了这么大便宜为什么麦当劳没来做药？做一个新药需要10-15年，Ebola这次爆发才1年，怎么可能会有药物上市？而且现在已经有药物和疫苗进入临床。

制药工业的确需要监督，但要监督到点子上。

Think different: Me-only研发模式（一）

2014年12月3日

IMS预测2018年全球处方药市场将达到1.3万亿美元，世界在越来越富裕的同时也在老年化，这两个因素造就了新药市场的惊人潜力。几乎同时塔夫茨研究所给出现在发现一个新药同样惊人的26亿美元平均成本。如何发现新药去分享那1.3万亿美元市场成为所有药厂面临的关键问题。

传统的生存模式是所谓的Me-too重磅药物模式，即大家都做针对大众疾病的确定靶点药物。那时的支付模式和现在珠穆朗玛峰的商业化有相似之处，不管第几个登上珠峰都算登上世界最高峰，获得同样荣誉。而最近支付环境的改变令me-too模式生存越来越难。尤其是你的速度太慢在首创药物的仿制药已经上市后才完成开发。任何同样机理新药无法与仿制药竞争。这可以算是新药竞技第一定律，即仿制药和原研药的竞争仿制药胜。有人问那怎么解释瑞舒伐他汀？最好的解释是因为现在还不到2024年。10年以后瑞舒伐他汀这样的产品将无生存空间。

Me-too之路被堵死后制药工业的巨额资本都涌向所谓的first-in-class，即首创药物模式。这个模式对基础研究，资本经验，甚至临床实验医院的急救和应变能力都有非常高的要求。如果一个项目显示较好前景，国际大集团的财力和技术资源保证他们几乎总是在竞争中胜出。这可以算是新药竞技第二定律，即公认的好项目竞争土豪胜。

那财力、技术有限的中国公司怎么办呢？最近山东亨利的黄振华先生提出一个新颖的提法，叫做me-only模式，即选择别人

无法参与竞争的项目。当然很多人会问除非你那项目太小没人愿意做，否则一定会有人跟踪，你顶多是first-in-class，怎么可能是me-only？

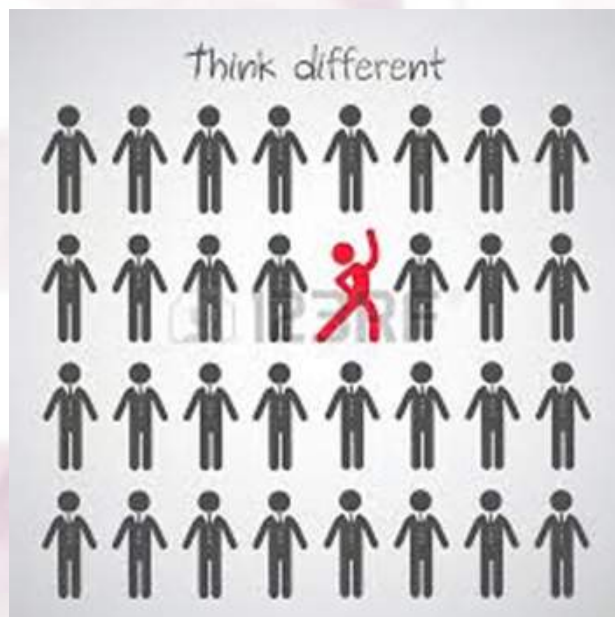
Me-only产品不一定是小产品。氯吡格雷曾经是世界第二大药物，但直到退役前两年才有礼来的普拉格雷上市，而且根本没有对氯吡格雷形成实质威胁。同样治疗精神分裂症的氯氮平70年代就上市，但到现在也没有和它疗效相近的同类药物。最近上市的富马酸二甲酯，pirfenidone等重磅新药短时间内也不会有me-too药物。

成为me-only有几个方式。一是药物构效关系非常严格，独此一家别无分店。比如用于抑郁症的锂盐，和它最接近的钠盐除了能让你得高血压外没有其它治疗效果。质子泵抑制剂也类似，稍微大一点的结构变化都无疗效或毒性太大。只是在80年代专利比较宽松的年代产生了结构十分类似的几个同类药物。在今天的专利环境下奥米拉唑之后的那些同类药物能否拿到专利都是很大的问题，奥米拉唑如果现在才发现很可能成为me-only药物。

第二个方式是优化途径不广为人知。假如你有独家的动物模型可以筛选活性化合物那么竞争对手拿到你的首创药物也不知如何继续优化，富马酸二甲酯、pirfenidone等很多药物都可以算作这一类。

第三个是机理未知。现在主流的模式是靶点为中心，但这个模式有个很大缺点就是非常容易被竞争对手跟踪和超越。氯氮平属于这一类，大家只知道这个药效果好但不知道为什么好。

所以me-only药物是广泛存在的，也有很多方式可以成为me-only药物。当然这都是事后诸葛亮，如何系统发现这样药物，需要在哪些基础设施战略性投入是需要很多工作的，这些问题以后再讲。但最重要的是要改变观念，用乔布斯的话来说就是要“think different”（待续）。



制药工业

我劝天公重抖擞：Me-only研发模式（二）

2014年12月4日

昨天讲了me-only药物广泛存在，并可以是大产品。但这些例子都是马后炮，你也可以说中彩票的人广泛存在，关键是如何把me-only变成一个可执行的研发模式。另外，微博的安女侠指出不应该为me-only而me-only，这个模式必须比me-too和first-in-class的确更有优势才能使用。今天就谈谈这两个问题。

首先说说me-only和其它两个模式的比较。毋庸置疑上个世纪me-too是更安全的研发模式，James Black那句名言“the most fruitful base to find a new drug is to start with an old drug”的确反映了那个时期的情况。但现在不同了，虽然技术上me-too依然更安全但其销售风险大增，总风险甚至高于first-in-class。

Me-only可以算是first-in-class的一个特殊形式。First-in-class指按现在主流模式发现的首创新药，其它公司可以跟踪甚至超越你。现在的基因-蛋白-药物的主流模式的确可以发现好药，基因泰克就是这个模式的忠实执行者并取得巨大成功。但问题是太多资本饿狼盯着少有的几个优质项目，兔子要想分一杯羹太难了。

那么me-only比first-in-class是否风险更大呢？这得具体情况具体分析。新药的发现尽管复杂，但剥皮去骨之后只有两件事：如何发现先导物 and 如何优化这个先导物。不被主流模式认同的先导物和优化模式都可以是me-only的机会。主流模式并不一定胜率最高，之所以成为主流只说明多数人宁可以这种方式犯错误，或者多数人认为这样的错误是成功的必要代价。但事实并不一定是这样。

比如先导物的发现。现在很少有企业愿意跟踪一个临床偶然发现有效的先导物，尽管这个渠道导致了很多新药的诞生而高通量筛选得到的先导物成功率要低得多。一个例子是氯胺酮。氯胺酮是一个很老的药物但至少5年前就发现这个药治疗抑郁症起效之快和疗效持续之久远超过任何现有药物，但没有一个公司跟踪这个先导物尽管氯胺酮有明显的毛病，比如半衰期只有15分钟。直到今年强生才宣布跟踪这个先导物，其策略也谨慎得不能再谨慎，即开发氯胺酮的一个对映体。即使这样也最近拿到了FDA突破性药物地位（新药研发是不是太容易了？）。象氯胺酮这样的先导物还有很多，天然产物就是另一个被遗忘的角落。

先导物的优化同样有类似情况。几乎所有人都知道有些动物模型没有任何意义，比如精神分裂症模型，尤其是阴性症状模型。但几乎所有公司都用这些模型优化化合物，也不知这算优化还是劣化。原因其实很简单，如果你按业界通用的优化模式优化即使失败了没人会指责你，但如果你独出心裁失败了那只能兜着走。我不得不再重复一遍80年代投资界的一个笑话。如果你没买IBM股票但IBM涨了，大家都嘲笑你“what's wrong with you?”。如果你买IBM但IBM跌了大家骂“what's wrong with IBM?”。这种企业文化很难做到真正创新。最近越过动物模型而只用细胞优化的成功药物是FDA第一个突破性药物获得者囊肿性肺纤维化药物Kalydeco。优化是否一定按现在的主流模式？诚

实的人都会告诉你不应该。这方面很多小的生物制药公司做的相对好一些，比如最近上市的firdapse、pirfenidone。失败的metadoxine我看也是虽败尤荣。

种种迹象表明现在的主流模式不可持续。但大家都按这个模式挑选、优化先导物给人一种假象，即这个模式是最好、唯一、海枯石烂永不变的真理。我认为现在制药工业必须抛开这个恋母情绪，勇敢多元化先导物的选择和优化模式。对于Me-only模式，“斯世当以同怀视之”。

To infinity and beyond: Me-only研发模式（三）

2014年12月5日

前两天分别讲了me-only药物的存在和发现，今天谈谈更宏观的问题，讨论一下中国作为一个新兴国际力量如何在这个模式上进行战略投入。为建立现在的主流模式，制药工业和西方各国基础研究机构花费了大量人力物力，从基因组的破解到高通量筛选技术的开发，从上百万的化合物库到计算机辅助药物设计、大规模蛋白的表达、纯化、和结晶。现在的新药研发体系高度复杂，即使粗略了解都是很大的挑战，想战略性改变这个庞大机器的结构可以说是mission impossible。抛开复杂性，仅既得利益集团的阻力就足以令多数人打退堂鼓。

而这个问题在中国几乎不存在。中国没有这些宏观设施，但也没有改变这些宏观设施的阻力，而中国却有大量资本准备进入新药领域，也有很多新药研发的人才。这是建立一个和主流模式有所区别宏观体制的最佳时机。主流模式尽管不断有新药产出，甚至不乏Sovaldi、Keytruda这样的颠覆性药物，但不可否认的是制药工业已经萎缩多年，就在昨天葛兰素又裁了900研发人员。这个模式尽管有很多合理的地方，但长期的可持续性令人怀疑。

那么如何营造me-only的生存空间呢？一个是加强临床研究。现在的药物数量和用药人数、用药时间远远超过50年代，而那时通过临床研究发现的药物要多得多。为什么阿司匹林这样的老药不断有新适应症？阿司匹林可以算是最简单的化合物，并无过人之处。之所以出现这种“药还是老的辣”的局面是因为用的人太多、时间太长，你再不用心观察也能发现一些新用途。当然按目前的临床资源配置是无法发现新药的，医生有精力能对付医闹就不错了。国家应该战略性支持临床研究，主动发现氯胺酮这样的新颖先导物。

另一个方向是开发独特的新药优化平台。这个当然说起来容易做起来难，但是国际上已有很多关于新药优化的不同意见，也有很多数据，但现有体制的惯性太大所以不能被广泛采用。比如如何使用动物模型。有人提出只用动物模型作为机理研究工具，而不是一定要看到对疾病本身的改变。尤其是中枢神经系统疾病，基本就是人类特有的疾病，很难用动物模拟。所以你要验证NMDA假说，不要看动物是否有行为变化，只要NMDA受体在安全剂量下是否被激活，然后上临床去看结果。再有就是可以把以动物模型确证靶点的核心转向人体的生理、病理研究。其实不一定投入做新的研究，只要提取国际上已有的研究成果就可以找到不少新项目。关键是不要以主流模式作为取舍标准。

制药工业



之所以用“To infinity and beyond”作为副标题，一方面是讨论me-only模式的长期计划，另一方面也考虑挑战中国传统的思维模式。中国长期处于落后追赶的状态，所以很不适应领导一个方向。即使有很好的想法，如果一看美国还没这么干就有很多人反对。“To infinity and beyond”是给10岁以下小孩看的《玩具总动员》（乔布斯的Pixar出品）里的一句台词。美国孩子从小就被灌输做大梦，所以即使和其它国家孩子能力一样美国孩子对做领导者也最自信。回到第一篇讲到的“think different”，这是苹果90年代一个非常有影响的广告台词。那个广告的最后一句是“the people who are crazy enough to think they can change the world are the ones who do”，对应一句中国格言就是不怕做不到就怕想不到。中国并非没有乔布斯，也不缺少先进的思想，我们缺乏的是呵护这些人才和思想的土壤。所以不要急着分析为什么“me-only”不行。这个模式有没有风险，有没有缺点？毫无疑问，肯定有。我们在讨论如何竞争1.3万亿美元的市场，不可能如探囊取物。但是如果你只愿意沿着别人的脚印走，现在即使是登上珠穆朗玛峰也不能给你带来足够的回报。

十年磨一剑：Vytorin忍辱负重12年终显英雄本色

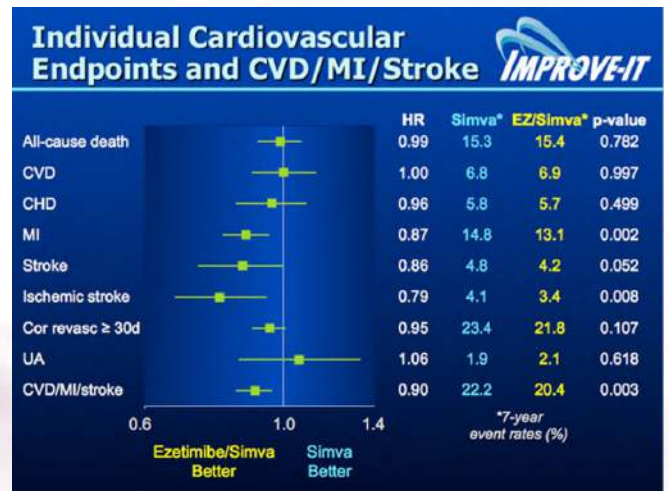
2014年11月18日

【新闻事件】：万众瞩目的IMPROVE-IT实验结果今天终于在美国心脏协会（AHA）年会上公布。使用Vytorin（Zetia和辛伐他汀的复方）七年比单独使用辛伐他汀降低2个百分点的心肌梗塞和中风事件（32.7%对34.7%），即7年心血管事件相对风险降低6.4%。加入Zetia几乎没有增加任何副作用。这证明很多专家的预测，包括美中药源是错误的。但至少我们很高兴我们预测错了。这和预测中国队不能出线但最后出线是一个心情。预测这样大实验的结果和预测世界杯的难度也的确有一比。

【药源解析】：多数专家预测这个实验不大会达到一级终点，原因很多。昨天我们提及几个。比如胆固醇作为心脏病风险的根基研究，Framingham实验做出结论时还是使用总胆固醇，女性的胆固醇-心血管关联也不明显。在IMPROVE-IT之前没有任何非他汀药物能显示降低心血管事件疗效，包括fibrate和烟酸的现代严格临床实验均为阴性。2008年ENHANCE实验发现vytorin并不能比辛伐他汀更好减少血管内膜厚度。后来默克也多次改动IMPROVE-IT实验，令投资者颇为不安。这样大的实验一般都在主要会议公布的同时也在主要杂志发表，但这次默克没有同时发表IMPROVE-IT，令人怀疑是否数据有缺陷。甚至LDL是不是越低越好业界也

存在疑问。但今天IMPROVE-IT的结果表明“you can never be too rich or have too low LDL”（实验主持人Eugene Braunwald今天如是说）。

实验开始时预测辛伐他汀组的LDL应该在70mg/dL，加入Vytorin后应该在55mg/dL，如果Zetia和他汀的功能一样，相对风险应该降低8%，这和最后实验结果发现的69.9mg/dL、53.2mg/dL、6.4%相当接近。虽然这个6.4%风险达到统计学显著，但这也说明Vytorin疗效相当一般，50个病人使用7年（按现在Vytorin的价格就要花88万美元）才能避免一例心肌梗塞或中风事件。并且Vytorin并没有降低死亡率，只是减少了心肌梗塞或中风事件（如图）。



但是这依然是制药史上一个重要事件。从临床角度讲病人又多了一个降低心血管风险的药物，对于对他汀不耐受或他汀无法达到LDL目标的病人，加入Zetia成为一个可靠的选择。更为重要的是这个实验基本证明了LDL是心脏病一个独立风险因素，似乎也表明在相当大范围内LDL越低越好，这使降LDL更有效的药物如PCSK9抑制剂成为大幅度降低心血管疾病风险新药的可能性大大增加，也令CETP抑制剂这样投资者几乎不报什么希望的产品再现生机。几乎可以肯定FDA不会等outcome结果就会批准PCSK9抑制剂，支付部门也不会以缺乏outcome数据为由拒绝为PCSK9抑制剂买单。从新药发现的角度看，这个实验证明生物体系并非无限复杂。对于心血管这样复杂的疾病仅仅通过降低一个单一血液指标就可以得到有效控制，这对现在恐慌彷徨的制药工业是一剂强心针。我们可能还不能理性设计药物，但我们的工作也不是完全不着边际。仅这一点整个制药工业就集体应该庆祝IMPROVE-IT的成功，至于88万避免一次中风是否值得那得由患者决定。

临床快讯

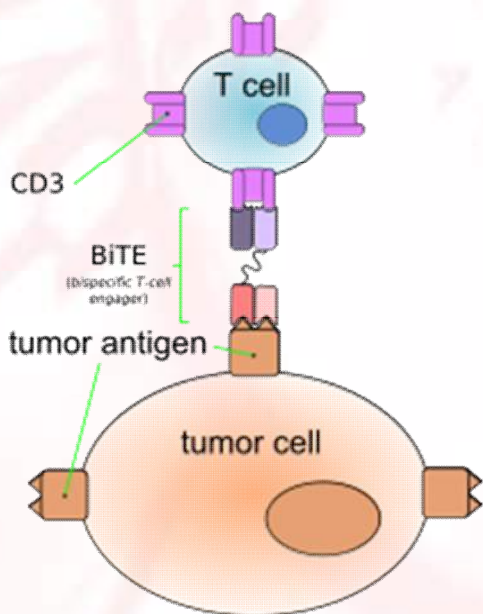
肿瘤免疫疗法再下一城：安进BiTE单抗Blinatumomab (Blincyto) 获得美国FDA批准上市

2014年12月4日

【新闻事件】今天下午，美国FDA批准了又一个革命性的肿瘤免疫疗法—双特异性T-细胞结合蛋白 (BiTE) Blinatumomab (商品名: Blincyto) 上市，治疗费氏染色体阴性的前体B细胞急性淋巴细胞白血病。Blincyto由生物制药巨头安进开发，是第一个上市的BiTE单链抗体。

【药源解析】Blinatumomab最初由德国的Micromet公司研发，在2012年被安进以12亿美元的高价收购。如下图所示，Blinatumomab (AMG103) 是利用DNA重组技术制备的一种双特异性的单链抗体BiTE，通过一条多肽链把靶向肿瘤细胞和T细胞表面抗原的两种单克隆抗体的可变区连接起来，这样和其它靶向肿瘤细胞抗原的单抗一样，Blinatumomab选择性地靶向B细胞表面抗原CD19，但是和其它抗癌单抗不同的是，Blinatumomab同时特异性地结合T细胞表面抗原CD3从而激活T细胞，活化的T细胞是杀伤肿瘤细胞的主要效应细胞。因为主要由两条单链抗体连接而成，BiTE的分子量较小 (55-60kDa)，容易渗透肿瘤组织。同时BiTE缺乏Fc段因而免疫源性较低。2014年7月，Blinatumomab获得美国FDA的“突破性药物”资格，治疗急性淋巴细胞白血病 (ALL)。2014年10月，FDA又给予Blinatumomab“优先评审” (priority review) 认定，处方费用用户法案日期被定为2015年5月19日。

前体B细胞淋巴细胞白血病 (Precursor B-cell lymphoblastic leukemia) 是一种进展迅速的白血病，临床表现为骨髓产生太多B细胞淋巴瘤母细胞。按照美国癌症研究院的数据，美国每年大约有6000人诊断为ALL，2014年的死亡人数大约为1440。在一个有185名费城染色体阴性的前体B细胞ALL患者参与的临床实验中，这些患者之前都经过治疗但都不再表现应答，经过Blincyto治疗 (输注) 四周或以上，有32%的患者在平均6.7个月内没有检测到肿瘤细胞的存在 (完全缓解)。



药源刚刚讨论过，肿瘤免疫疗法的进展日新月异，Blinatumomab是美国FDA批准的首个双特异性T细胞结合蛋白，为肿瘤的免疫疗法又增加了一个上市品种。和免疫哨卡抑制剂Keytruda一样，Blinatumomab享受了FDA所有的审批优惠，包括优先评审、加速批准、突破性药物认定、和孤儿药。Blinatumomab比预期的批准日期提前了5个多月。因为是加速批准，美国FDA要求厂家继续进行Blinatumomab的临床研究，验证本品是否能提高这些复发性或难治性的，费城染色体阴性的前B细胞ALL患者的生存率。同时Blinatumomab伴有警告，提醒患者和医护人员一些试用者在该药早期经历低血压和呼吸困难 (细胞因子释放综合征)、短期的思考困难、以及其它神经系统副作用。最常见不良事件包括发热、头痛、组织肿胀 (外周水肿)、恶心、低钾、疲劳、便秘、腹泻和震颤等。

CAR-T疗法继续扩展：Unum Therapeutic开始招募一期临床病人

2014年12月2日

【新闻事件】：今天美国生物制药公司Unum Therapeutic宣布开始招募一期临床病人。其所谓通用T-细胞免疫疗法药物ATTCK20将和Rituxan联用用于慢性白血病 (CLL) 的治疗。ATTCK是Antibody-Targeted Tumor Cell Killing的英文缩写，意思是抗体导向肿瘤细胞杀伤。ATTCK是CAR-T疗法的一个衍生策略。ATTCK也使用病人T-细胞，但和大部分针对CD19的CAR-T不同，ATTCK识别抗体药物。ATTCK20是能识别Rituxan的T-细胞，所以需要和Rituxan联用。Rituxan和肿瘤细胞表面抗原CD20结合后再和ATTCK型T-细胞结合，达到杀死肿瘤细胞效果。

【药源解析】：CAR-T正在迅速成为一个治疗肿瘤的一个崭新技术大平台。其根本技术是把患者的T-细胞从普通战士训练成职业杀手。这个技术早在20年前就开始开发，但早期的努力基本没有什么结果，主要是疗效不好。直到3、4年前CTL019的出现，高达90%的复发/难治急性白血病患者有完全应答，部分病人应答长达两年。CAR-T是医药史上少有的颠覆性技术，所以很多人从不同角度扩展这个平台情理之中。

现在多数CAR-T疗法针对CD19，而Unum这个技术是针对抗体药物。这个思路和ADC (抗体药物偶联) 和BiTE (双选择性T-细胞结合蛋白) 有一定相似性，这个技术可以摆脱对CD19抗原的依赖，通过抗体药物针对更加广泛的抗原。公司名字来自美国国徽的一句拉丁格言 “E pluribus unum”，译成英文叫 “out of many, one”，中文被译为 “合众为一”。意思是虽然大家来自五湖四海，但只有一个革命目标。

CTL019的出现如同第一个吃螃蟹的人，这是风险最大、难度最高的一步。虽然敢第一个吃螃蟹的人不多，但一旦螃蟹被证明可以吃世界上能发明新吃法的厨师多了去了。Unum这个广谱抗原技术只是其中一个扩展。还有所谓的 “off-the-shelf” CAR-T，即不用从患者提取T-细胞而把干细胞改造成针对某一肿瘤抗原的T-细胞。当然也有针对实体瘤抗原的CAR-T。

CAR-T的开发过程显现新药研发对技术和资本的全方位要求。利用T-细胞抗癌这个基本理念早就有了，但搞清技术细节就花了20年。Juno和世界知名医院斯隆医学中心的CAR-T实验因为

临床快讯

死了两个病人年初曾被FDA叫停。第一个儿童病人Emily Whitehead在使用CTL019后发生严重免疫反应，被送入ICU。如果不是在宾大这种世界一流的医护环境下患者可能就死了，那么CAR-T又会停滞。宾大的医生很快发现Emily的IL-6水平超出常人1000倍，并及时使用了IL-6抗体药物Tocilizumab，使她迅速恢复。制药巨头诺华的早期介入也在资本和技术上强烈支持了这个襁褓中的技术。中国如果想加入世界新药研发的竞争，即使暂时没有支持这样开创性药物开发的资本和技术环境，至少得有产生Unum级别企业的基础研究和资本市场。即使有人发现螃蟹可以吃但如果你只会炒鸡蛋，那么高端餐饮也与你无关。

FDA说daclatasvir/asunaprevir二联复方需要补充数据，施贵宝说“这颗葡萄”太酸咱不吃

2014年11月27日

【新闻事件】美国FDA星期三（11月26日）给百时美施贵宝作出正式答复，指出施贵宝的NS5A蛋白酶抑制剂daclatasvir和其它包括NS3/4A抑制剂asunaprevir在内的抗病毒药物联合使用需要补充更多的临床数据才能批准上市。施贵宝和吉利德科学、艾伯维、默克、以及强生等公司争夺美国抗丙肝市场的努力因此受挫。施贵宝曾于10月7日发表声明，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）。现在看来原来施贵宝是吃不到葡萄才说葡萄是酸的。

【药源解析】在体外评价中daclatasvir对各种基因类型的丙肝病毒都表现强效的抑制作用，是一种广谱的（pan-genotypic）NS5A蛋白酶抑制剂。药源之前已经讨论过，daclatasvir和其丝氨酸蛋白酶NS3/4A抑制剂asunaprevir的复方组合在一个3期临床实验中对干扰素不适用或不耐受的患者有不错的临床表现，取得82-90%的持续病毒学应答（SVR12），但是和吉利德、艾伯维、默克、和杨森的临床数据相比还是有点相形见绌。尤其是吉利德依靠Sovaldi和Harvoni的上市在美国市场已经遥遥领先，在这种情况下施贵宝显然很难在美国市场有所作为。

事实上施贵宝另辟蹊径，充分利用了日本丙肝市场的特殊性率先进军日本。和美国不同，日本的120万丙肝患者中有70%属于基因1b型。而且其中很多是年老患者，对传统的含有干扰素的标准疗法不耐受。在HALLMARK-Dual实验中，这些对聚乙二醇干扰素不适用或不耐受的65岁或以上的日裔患者采用daclatasvir/Asunaprevir复方治疗24周取得91.9%的治愈率（SVR24=91.9%）。患有代偿性肝硬化患者的持续病毒学应答（SVR24）也达到90.9%。而且这个二联复方耐受性良好，因不良事件造成的停药率仅为5%，严重不良事件的发生率为5.9%，其中最常见的副作用是鼻咽炎，占30.2%。

今年7月，日本劳动和健康省（MHLW）批准了daclatasvir（商品名：Daklinza®）和asunaprevir（商品名：Sunvepra®）的复方组合在日本上市，成为日本首个全口服，无干扰素和利巴韦林的，治疗基因1型丙肝的治疗方案。为那些对干扰素不应答、不耐受或不适合的患者（包括代偿性肝硬化患者）提供了一种新的治疗选择。

施贵宝在欧洲市场采取了相同的策略。今年8月，EMA批准了daclatasvir（商品名：Daklinza®）在欧洲上市，用于和其它丙肝药物联合使用，治疗基因1、2、3、和4型的慢性丙肝患者。Daklinza®也是欧洲批准的首个广谱（pan-genotypic）NS5A抑制剂。但是，施贵宝推荐的所有四种组合都是和吉利德的sofosbuvir联合使用，分别为daclatasvir和sofosbuvir组合治疗12周，适用基因1和4型非肝硬化患者、daclatasvir和sofosbuvir组合治疗24周，适用于基因1和4型代偿性肝硬化患者、daclatasvir/sofosbuvir复方加利巴韦林治疗基因3型代偿性或之前接受过治疗的肝硬化患者、daclatasvir单药治疗24周，随后采用聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗24至48周治疗基因4型患者。显然，和吉利德sofosbuvir的联合用药将明显提高了治疗成本，价格和竞争对手相比将处于劣势。

不得不说，美国抗丙肝市场的竞争既惨烈而又瞬息万变。虽然daclatasvir/asunaprevir组合今年早期被美国FDA授予“突破性药物”，随后以daclatasvir为基础的复方组合又获得优先评审资格，处方药用户法案（PDUFA）日期定为11月30日，但FDA今天的一纸公文却几乎给daclatasvir/asunaprevir判了死刑。因为，施贵宝在美国丙肝市场的战略不得不转移，对daclatasvir的开发将主要针对肝移植（ALLY-1实验）、同时感染HIV（ALLY-2实验）和基因3型（ALLY-3实验）等难治型丙肝患者。除此之外，施贵宝的daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir全口服三联方案（3DAA）去年获得美国FDA的突破性药物认定，或许对以上肝硬化或之前接受过治疗的非肝硬化患者的治疗有更好的表现。

小车（CAR-T）越滚越快

2014年11月25日

【新闻事件】：今天Juno Therapeutics的CAR-T药物JCAR015获得FDA突破性药物地位，用于治疗复发性/无应答的B细胞急性白血病。同时，强生也匆匆搭上这趟小车，和肯德基的生物制药公司Transposagen建立战略合作关系，共同开发CAR-T药物。CAR-T（正好是英文“小车”的意思）真是越滚越快。

【药源解析】：CAR-T是历史上少有的真正创新药物。其原理为把病人的免疫T细胞在体外通过生物技术改造，令其识别肿瘤细胞表面的抗原。然后把这些细胞输回给病人，达到识别、杀死癌细胞的治疗效果。

目前这个领域竞争十分激烈，诺华是领头羊。其CD19识别CAR-T药物CLT019在一个复发性/无应答B细胞急性白血病的临床实验中达到90%的完全应答率。六个月的无进展生存率67%，总生存率78%。最长的应答达到两年，而这类病人通常只有几周的生命。制药工业就需要这种能把生存期单位从“星期”改成“年”的药物。这种大幅度的改善生存期，而且应答率如此之高闻所未闻。

正是这么强大的疗效引无数英雄竞折腰，大公司纷纷和CAR-T小公司建立合作关系。Bluebird Bio和赛尔基因，Adaptimmune和葛兰素史克今年分别建立合作关系，诺华则收购了CoStim。选择单干的小公司IPO也非常耀眼。在生物股处于相对低谷的情况下，Kite Pharma今年6月IPO募集1.3亿美元，Juno则在前几天成

临床快讯

为历史上最成功的生物技术IPO，共募集3亿美元。



从死亡线上被救回的Emily Whitehead

CAR-T如果上市其价格将非常昂贵，预计一次治疗可达50万美元。但这种颠覆性的药物是应该得到回报的，挽救一个孩子的性命值得社会付出高昂代价。现在不合理的是那些没有什么附加值却以高价出售的药物。比如耐信只是奥米拉唑的一个对映体，现在无论如何不应该卖到每年40亿美元。利普陀过期后Crestor还能卖60几亿也同样令人匪夷所思。如果能把这些药物的价格降下来，社会是有能力支付CAR-T这样真正有价值的药物的。

条条大路通罗马：防滥用的单一氢可酮（hydrocodone）缓释片Hysingla ER获得美国FDA批准上市

2014年11月21日

【新闻事件】11月20日，美国FDA批准了Purdue（普渡）制药公司的一种阿片类强效镇痛剂Hysingla ER（酒石酸氢可酮缓释片）上市。Hysingla ER是单一组分的氢可酮（hydrocodone）缓释片，用于护理没有其它治疗选择的，需要长期使用的重度慢性疼痛。Hysingla ER采用普渡制药的RESISTEC™缓释口服固体制剂工艺制备，能有效地防止萃取其有效成分氢可酮。Hysingla ER符合2013年美国FDA的“防滥用阿片类药物评估和标签”指导原则，所以FDA这次批准的Hysingla ER标签含有“防滥用”特征。

【药源解析】氢可酮是目前美国使用最广泛的阿片类处方镇痛剂。仅2011年一年就开出1.31亿份处方。氢可酮是可待因的类似物，并具有相似的麻醉、镇痛和镇咳作用。这些作用大多数和中枢神经系统及平滑肌有关。常用制剂为酒石酸盐氢可酮，并常与对乙酰氨基酚合用来缓解中、重度疼痛。氢可酮和其它阿片类镇痛剂一样容易受到滥用，这不仅引起成瘾，也会造成因使用过量造成的副作用。根据美国疾病预防控制中心发布的研究报告，美国有1万5千人因滥用阿片类镇痛剂死亡。

阿片的前身是鸦片，也是临床上不可或缺的止痛药物，对各种原因引起的钝痛、锐痛、内脏痛皆有速效。但同时阿片类药物滥用是世界性的难题。为了应对日益滥用的阿片类镇痛剂，美国缉毒局（DEA）2014年10月对“氢可酮组合药物”（HCP）重新进行分类，从III类移为II类管制药品。意味着医生无法开具超过3个月用量的处方，同时必须提供书面处方。2013年10月，美国FDA批准了超强度的阿片类镇痛剂Zohydro而饱受批评。Zohydro是每日口服两次的氢可酮缓释片。

通过RESISTEC™缓释口服固体制剂平台制备的Hysingla ER使这种制剂难以通过粉碎、分解或溶解等常见手段萃取其主要有效成分氢可酮，以使用以其它象鼻吸或注射等类似毒品的使用方式。Hysingla ER含有高分子聚合物，通过一种独特技术加工而成。这种工艺制成的片剂不仅硬度高，而且溶解后至多形成一种稠厚的水凝胶，不易被静脉注射使用。即使如此，Hysingla ER的这些性质并不能完全杜绝被滥用，比如大量服用造成的成瘾或死亡危害。

因为Hysingla ER依然存在被滥用、误用或成瘾等风险，并没有被FDA批准作为“按需止痛片”（as-needed pain relief）使用。只能针对那些采用替代止痛方案不耐受或无效的患者。Hysingla ER预计在2015年初配送美国药房。Hysingla ER只需每日口服一次，片剂规格有20、30、40、60、80、100和120毫克片剂。但80毫克以上的剂量不可用于之前未使用过阿片类止痛剂的患者。

虽然Hysingla ER采用的RESISTEC™工艺不是万能的，不能完全杜绝通过静脉、鼻吸和口服途径滥用，但这是美国FDA批准的第一个也是唯一一个防止通过咀嚼、吸食和注射而误用或滥用的氢可酮类药品。药源认为，普渡的这款缓释、防滥用氢可酮制品的开发就好像条条大路通罗马，这类的新药虽然不是科学上的伟大突破，但是却是一个非常实用的技术，有效地改善了患者的生活质量。

老药新用：廉价抗疟疾老药青蒿琥酯（Artesunate）能辅助治疗结直肠癌

2014年11月19日

【新闻事件】以伦敦大学为首的英国、德国和比利时联合课题组最近发现，在一个只有23例结直肠癌患者参与的小型临床实验中，如果患者在手术治疗前两周，每天服用200毫克青蒿琥酯片（2x100毫克片剂），能有效地降低患者复发的风险。手术治疗后经过中位数为44个月的随访，青蒿琥酯治疗组的10名患者只有一例复发，而安慰剂组的11名患者有6例复发。青蒿琥酯治疗组的2年生存率为91%，高于安慰剂组的57%。这样为结直肠癌患者提供了一种廉价且有效的辅助治疗方案。

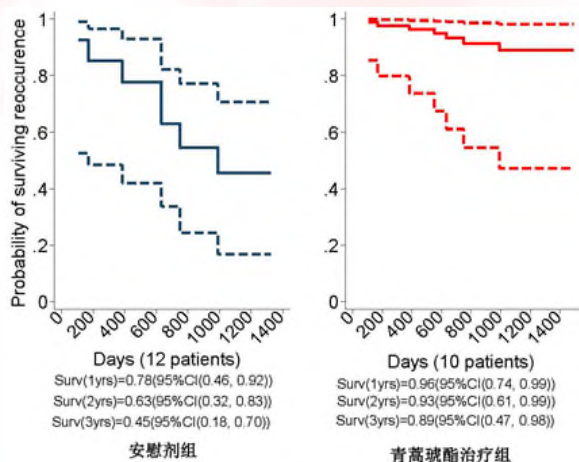
【药源解析】老药新用虽然还没有法定的定义，通常是指那些已经用于临床较久，又在实践过程中发现了新的用途（适应症）的药物。老药新用的典范举不胜举，比如已经在临床上使用超过百年的解热镇痛片阿司匹林在80年代以后发现还能预防心肌梗死、心房颤动、人工心脏瓣膜、动静脉瘘或其他手术后的血栓形成等。最近又有多个大型临床研究说明，长期服用阿司匹林还能降低某些肿瘤的发生风险。阿司匹林的一些新用途还被美国FDA写进了药品标签。毫无疑问，老药开发新用有许多优势，这不仅因为老药价格低廉，更重要的是经过多年的临床实践人们对老药比较了解，不良反应容易管理，开发成本也要少很多。

除了开发那些已经投放市场药品的新用途以外，药厂和政府机构近些年投资更多的资金筛选那些早期开发失败的产品用于治疗新的适应症。这是因为这些未上市候选药的数目相比已经投放市场老药的数目多得多。比如到目前为止美国FDA批准的新分子实体只有1千多个，但近30年里全球各大药厂束之高阁弃之不用

临床快讯

试验，并且也进行过一部分的人体试验，安全性有了一定的保障。如果能想办法让其中一部分的候选药物尽其用显然造福匪浅。比如lonafarnib是默克制药公司（Merck）在上世纪90年代开发的一款药物，当时希望可以用来治疗头颈部肿瘤，可惜失败了。不过最近开展的一项临床试验发现这款药物对早衰综合症却有非常好的疗效。因此英国医药研究院（UK Medical Research Council）和美国NIH的美国国家转化科学促进中心（National Center for Advancing Translational Sciences, NCATS）分别在2012年和2013年投资1600万美元和2000万美元，用以筛选多个大药厂的超过70中废弃候选药新的用途。事实上新适应症的开发一直是药厂的开发策略之一，最近美国发表的一篇文章陈述即使在美国也有超过一半以上的处方是FDA批准适应症之外的。为厂家提供了一大笔额外收入。

青蒿琥酯（Artesunate）是抗疟疾药物青蒿素家族的重要成员之一，是青蒿素的水溶性半合成衍生物。青蒿琥酯是世界卫生组织推荐的最基本药物之一，注射剂是治疗严重疟疾的一线方案。多个随机的大型临床实验表明，青蒿琥酯和奎宁相比能更有效地预防疟疾引起的死亡。青蒿琥酯耐受性良好，最常见的不良反应包括网织红细胞计数降低。



青蒿琥酯和其它的一些青蒿素家族成员已经在多个体外、动物体内实验中展示了抑制不同癌细胞和肿瘤生长的作用，以上英国、德国和比利时联合课题组开展的临床研究虽然样本比较少，但这是首次在随机、双盲、安慰剂对照的临床实验中评价青蒿琥酯治疗结肠癌的疗效和安全性。这个实验的一级临床终点是患者肿瘤细胞发生凋亡的比例，结果发现青蒿琥酯治疗组患者凋亡细胞超过7%的比例为67%，大于安慰剂组的55%。不仅如此，青蒿琥酯治疗组的2年生存率为91%，高于安慰剂组的57%。虽然因为样本太少不能确定这些数据是否具有统计学区分，这类实验至少为那些无法支付昂贵抗癌药的患者提供了一种廉价的选择。

以上这个小型临床实验不是由药厂支持的，整个研究没有固定经费，青蒿琥酯片和安慰剂片也来自赞助。实际上，全球已经有多个由医生和患者自发形成的组织开展类似的临床研究，为那些低支付能力的患者寻找廉价的替代疗法。这也是美中药源的终极目标之一。

制药企业

盘点过继T细胞技术交易，数TCR/CAR-T疗法风流厂家

2014年12月2日

药源最近回顾了2014年制药工业的变革和发展，肿瘤免疫疗法继续成为本年度最大的颠覆性技术。花旗银行的分析师预计在10年内肿瘤免疫疗法有望成为350亿美元的大市场。其中过继T细胞疗法和免疫哨卡抑制剂一起，是肿瘤免疫疗法的重中之重。除了诺华、赛尔基因以外，葛兰素史克和辉瑞等制药巨头也纷纷加入过继T细胞疗法的开发行列，标准着“小车”（CAR-T）和T细胞受体（TCR）疗法“军备竞赛”的开始。

过继T细胞疗法（adoptive cell transfer therapy, ACT疗法）包括肿瘤浸润T细胞（TIL）疗法、嵌合抗原受体T细胞疗法（CAR-T）、和T细胞受体疗法（TCR）。CAR-T细胞疗法和TCR细胞疗法原理相同，都是提取患者外周血中的T细胞，再经过基因修饰，使T细胞表达嵌合抗原受体（CAR）或新的能识别癌细胞的T细胞受体（TCR），从而激活并引导T细胞杀死癌细胞。嵌合型抗原受体T细胞（CAR-T）通过外源基因转染技术，把识别肿瘤相关抗原的单链抗体（scFv）和T细胞活化序列的融合蛋白表达达到T细胞表面，这样scFv通过跨膜区与T细胞胞内的活化增殖信号域偶联，经回输患者体内后大规模扩增，能够以非MHC限制性的模式表现强效的抗癌作用。

虽然CAR/TCR技术早在1989年就由宾夕法尼亚的科学家报道，但直到最近几年才被逐步改良升级并成功用于临床，表现了前所未有的临床疗效。CAR-T疗法在临床上最领先的有诺华的CLT019。药源最近报道，CLT019在一个复发性/无应答B细胞急性白血病的临床实验中达到近90%的完全应答率。因为这些患者都经历了化疗、靶向疗法、甚至其中的15位进行过骨髓移植，这些患者都是非常晚期的病人，存活期通常只有几周。而采用CLT019治疗六个月的无进展生存率67%，最长的应答达到两年。是抗癌研究的颠覆性突破。CAR-T细胞疗法可能是最有可能治愈癌症的手段之一。

宾夕法尼亚大学、美国癌症研究院（NCI）、Fred Hutchinson癌症研究中心、Memorial Sloan Kettering 癌症中心、和西雅图儿童医院等是最早开展CAR-T细胞疗法的研究机构。去年，Hutchinson、Sloan Kettering和西雅图儿童医院的科学家联手成立了以开发CAR-T和TCT细胞疗法为核心的生物制药公司—Juno Therapeutics，一年内两次共募集了超过3亿美元的资金（见表1），成为史上筹集资金最多的初创生物制药公司，也是CAR-T细胞疗法领域最具实力的“三剑客”。Juno Therapeutics有JCAR015、JCAR017、和JCAR014三个在研产品处于1/2期临床阶段，其中JCAR015在11月18日获得罕见病药认定（Orphan Drug Designation），11月24日获得美国FDA的“突破性药物”认定，用于复发的B细胞急性淋巴细胞白血病的治疗。宾夕法尼亚大学则携手制药巨头诺华，在CAR-T免疫疗法领域稳稳地保持先手，其CTL019不仅表现上述前所未有的临床疗效，也在今年7月获得美国FDA“突破性药物”资格。今年9月，诺华又斥资2000万美元在宾大医学院校园建立一个细胞疗法研究中心（Center for Advanced Cellular Therapeutics, CACT），成为全球首个综合性的CAR-T细胞疗法开发中心，并任命这个领域的先驱Carl H. June博士作为中心的主任。

Kite生物制药公司是紧随诺华/宾大、和Juno Therapeutics之后在CAR-T细胞疗法研究领域的另一个竞争对手。今年6月，只有19名员工的Kite在美国纳斯达克上市，一天之内狂揽1.3亿美金。除了诺华之外，制药巨头赛尔基因和葛兰素史克也分别向Bluebird Bio和Adaptimmune抛出了橄榄枝，凭借雄厚的资本和技术实力迅速介入过继T细胞疗法研究领域。今年6月，辉瑞支付8000万头款和每个产品最高达1.85亿美元的价格和Collectis合作，后者拥有以TALENS（转录激活因子样效应核酸酶）蛋白为基础的T细胞基因编辑技术。强生旗下的杨森（Janssen）上个星期以每个产品最终（包括头款和其它收益）2.92亿美元的高价获得Transposagen的piggyBac™ Footprint-Free™基因编辑平台，开发异体的CAR-T细胞疗法药物。虽然强生姗姗来迟，但异体CAR-T细胞疗法有许多优势，或许也能独树一帜成为CAR-T细胞疗法的一匹黑马。10月，诺华进一步扩大对CAR-T细胞疗法的投资，与英国牛津生物医药签署一笔9000万美元的协议，扩展了双方在CAR-T领域的合作。

国内企业在过继T细胞疗法领域起步较晚。在去年的新药重大专项中，国家拨出2000万支持CAR-T和TCR细胞疗法的开发。北京大学肿瘤医院今年上半年采用CAR-T疗法治疗了多例复发难治B细胞淋巴瘤患者。其中3例患者达到完全应答，而且这些患者第10-12天在血液中均检测到CAR-T细胞体内增殖的峰值，并伴有细胞因子IL-6和 γ -IFN的释放。深圳的源正细胞凭借在SMARM-T细胞技术方面的经验也开始进军CAR-T细胞疗法市场，至少年内还没有迹象表明能进入临床研究。下表列出最近CAR-T和TCR细胞疗法领域的项目和资本合作。

CAR-T细胞疗法虽然已经取得了举世瞩目的疗效但远没有完美。因为CAR-T细胞在短时间内清除很多癌细胞而产生大量的细胞因子从而引起免疫反应（细胞因子释放综合征），这个临床上表现为高烧不退的免疫反应如果控制不当甚至会危及生命。比如小女孩Emily Whitehead虽然被从死亡线上救回来，也曾经几天因为高烧而昏睡不醒。CAR-T细胞疗法其它相关的不良事件还有乏力、恶心、肌肉酸痛、低氧血症、低血压、谵妄、肾功能衰竭等。进一步改进嵌合抗原受体（CAR）的每一个组件有望逐步消除这些副作用。另外，CAR-T因为操作复杂而且无法量产，如果上市其价格将非常昂贵，预计一次治疗可达50万美元。而且到目前为止CAR-T细胞疗法的成功还局限于血液肿瘤，我们还需要耐心等待，但制药工业的迅猛发展使我们坚信治愈癌症将不再是梦想。

“表1、CAR-T和TCR细胞疗法领域的部分项目和资本合作”见下一页。

制药企业

表1、CAR-T和TCR细胞疗法领域的部分项目和资本合作

合作双方	事件日期	价值	简介	备注
杨森制药/ Transposagen	2014年11月 24日	杨森制药支付 Transposagen每个 疗法2.92亿美元， 其中包括头款和其 它收益	异体CAR-T细胞疗法	Janssen拥有双方合作的异体CAR-T疗法独 家代理权。
诺华/ Oxford BioMedica	2014年10月	诺华支付Oxford BioMedica 9000万 美元其中包括1400 万美元头款	诺华获得Oxford慢病毒载体 LentiVector应用于CAR-T免疫 疗法CTL019的非独家全球开发 和商业化工权利	Oxford已授予诺华此次合作所开发的全部 CAR-T产品的全球开发和商业化权利。
Adaptimmune	2014年9月25 日	A轮融资1.04亿美 元	TCR细胞疗法靶向NY-ESO-1/ LAGE-1	建于2008年，总部位于英国牛津，临床基 地设在美国费城
Juno制药	2014年8月	B轮融资1.34亿美 元	开发CAR-T细胞和TCR T细胞疗 法	12个月共融资超过3亿美元。Juno的技术来 自3个过继T细胞疗法最牛的研究机构： Fred Hutchinson Cancer Research Cen- ter、Memorial Sloan Kettering Cancer Center、和Seattle Children's Re- search Institute
Kite制药	2014年7月	1.28亿美元IPO	开发CAR-T细胞和TCR工程自体 T细胞疗法	建于2009年
Bluebird bio/ Pregenen	2014年6月	2000万美元以及最 高1亿美元的商业 化收益	Bluebird bio收购Pregenen， 后者具有领先的基因编辑和细 胞信号传导技术	
辉瑞/ Collectis	2014年6月	辉瑞支付8000万头 款和每个产品最高 1.85亿美元的其它 收益	开发针对15个靶点异体CAR-T 免疫细胞疗法	交易总额可达27.75亿美元。但是 Collectis已经和法国Neuilly-sur-Seine (Servier)开展6个靶点的合作（包括 UCART19），一女二嫁是否能和辉瑞如愿有 待观望
葛兰素史克/ Adaptimmune	2014年6月	7年可能支付3.5亿 美元	开发和销售靶向NY-ESO-1和其 它靶点的TCR细胞疗法	
Kite制药/美国健 康研究院（NIH）	2014年6月	未披露	Kite制药收购NIH靶向NY-ESO- 1的TCR细胞疗法	
Juno制药	2014年4月	A轮融资1.76亿美 元	开发CAR-T细胞和TCR工程自体 T细胞疗法	由Fred Hutchinson Cancer Research、 Memorial Sloan-Kettering Cancer Cen- ter、和西雅图儿童医院的科学家组建于 2013年
Servier/ Collectis	2014年2月	Servier支付后者 1000万头款和每个 产品最高1.4亿美 元其它收益	开发靶向CD19和5个固体肿瘤 的CAR-T细胞疗法	
Bluebird Bio	2013年6月	1.16亿美元IPO	开发CAR-T细胞和其它癌症基 因疗法	初建于1992年（Genetix Pharmaceuti- cals）后改名Bluebird Bio
赛尔基因/ Bluebird Bio	2013年3月	赛尔基因支付未披 露的头款和每个产 品最高2.25亿美元 其它收益	开发抗肿瘤CAR-T细胞疗法	
Kite制药/美国癌 症研究院（NCI）	2012年10月	未披露	开发TCR细胞疗法	
诺华/宾夕法尼亚 大学	2012年8月	未披露	开发抗肿瘤CAR-T细胞疗法	

热点会议跟踪

从2014年美国肝病研究协会（AASLD）年会旧闻，看未来全口服抗丙肝市场风云变幻

2014年11月24日

美国肝病研究学会（AASLD）于1950年在美国伊利诺伊州成立，已经成为世界最重要的肝病研究和学术交流的团体之一。AASLD制定并及时更新肝病相关的治疗指南，其中包括慢性乙型肝炎防治指南、慢性丙肝防治指南、肝脏肿瘤治疗指南、急性肝衰竭治疗指南、门脉高压处理技巧、成年肝硬化腹水指导意见、肝豆状核变性（Wilson病）治疗指南、自身免疫性肝炎治疗指南、非酒精性肝病治疗指南、肝损伤实验室筛查指南、诊断和监测指导意见、原发性胆汁性肝硬化的管理等。这些“指南”为不同肝病的治疗和诊断提供了科学依据。美国肝病学会（AASLD）每年在11月份左右举行年会，已经成为药厂和研究机构首次公布肝病研究的重大临床数据和突破的首选场所。2014年年会即第65届AASLD年会于11月7-11日在波士顿召开。本次年会有来自49个国家的共计2950篇论文摘要。抗丙肝研究大鳄吉利德、艾伯维、施贵宝、默克、和杨森制药等均闪亮登场，公布各自公司的最新临床结果。全口服抗丙肝方案的临床数据又是本次会议的最大亮点。同时，这些临床结果也是将来抗丙肝研究的风向标。

全球的抗丙肝研究最近几年以前所未有的速度发展。在2011年之前，最有效的丙肝抗病毒治疗方案公认是聚乙二醇干扰素（PEG-IFN α ）联合利巴韦林，当时也是欧洲肝病研究学会（EASL）慢性丙肝治疗的标准方案（SOC）。采用这个治疗方案，基因1型患者的持久病毒学应答率（SVR）大约为40-50%，之前经过治疗患者的应答率更低。SVR24定义为已停止治疗后的24周时，血清中检测不到丙肝病毒的RNA。2011年5月，两种NS3/4A丝氨酸蛋白酶抑制剂博赛匹韦（Victrelis）和特拉匹韦（Incivek）的上市改变了丙肝治疗的现状，虽然这两个抗丙肝药物每天需口服3次，并且还要和聚乙二醇干扰素和利巴韦林联合使用，但可以把持续病毒学应答率提高到80%，疗程也有望缩短一半（见表1）。

特拉匹韦（Incivek）的上市使抗丙肝市场耳目一新。商业上也非常成功，上市当年的第四季度销售额即达到4.5亿美元，第一年成为超过10亿美元的重磅药物，是史上销售最快的新药。

而且特拉匹韦是首创药物，在2011、2012年几乎完胜默克同类产品博赛匹韦（Victrelis）。随后抗丙肝研究进展神速，吉利德科学、艾伯维（AbbVie）等公司的全口服方案在中晚期临床实验中显示巨大潜力，这些新的抗丙肝方案不仅不需添加干扰素和利巴韦林。前者需要注射给药后者引起严重的感冒状副作用，而且治愈率更高，疗程也缩短至12周。因为这些新型丙肝药物预计在2013年底上市，而丙肝又不属于急症，除非紧急情况医生会让病人等新型全口服药物上市后再开始治疗。正因为此，特拉匹韦的销售从2012年起迅速下滑，2013年的第三季度仅销售8000万美元。最终不得不在2013年底以1.52亿美元的廉价贱卖给其销售伙伴杨森，成为史上最昙花一现的重磅药物。

2013年12月6日，美国FDA批准了吉利德科学的核苷酸类NS5B聚合酶抑制剂sofosbuvir（商品名：Sovaldi）上市，与利巴韦林联用治疗基因2型的丙肝患者且取得超过90%的持久病毒学应答。至此首款全口服丙肝药物面世。但是sofosbuvir作为全口服药物还要和利巴韦林联合使用，而且治疗占病人比例更多的基因1型患者（在美国占75%）还需要同时注射聚乙二醇干扰素。无论如何，Sovaldi的上市把丙肝治疗又向前推进了一个大台阶。

2014年10月10日，吉利德的二联复方Harvoni的上市才真正代表全口服抗丙肝药物已经成为丙肝治疗的金标准。Harvoni是固定剂量的sofosbuvir和蛋白酶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。而且既Harvoni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。在3个共超过1500名试用者的3期临床实验中治疗基因1型患者，无论是否有肝硬化，用药12周都达到94-99%的持续病毒性应答（SVR12）。其中对之前未经治疗的患者治疗8周就取得94%持续病毒学应答。因为Harvoni二联方案不含干扰素或利巴韦林，耐受性也有长足的提高，最常见不良事件包括疲劳和头痛。而且Harvoni一天一次口服一粒，虽然12周或8周疗程的Harvoni收费较高分别为94500和63000美元，如果考虑了增加的治愈率和降低的副作用这些附加值，这个收费标准不仅是合理的，甚至和其它治疗方案相比也有明显优势（见表1）。至此Harvoni已经成为抗丙肝方案的金标准，短期内必定红极一时。

表1、美国FDA批准上市的丙肝治疗方案
(SVR基于之前未经治疗的基因1型患者，且无纤维化或其它并发症)

治疗方案	药厂	作用机制	疗程	持续病毒学应答率 (SVR ₁₂)	治疗费用 (万美元)
PEG-IFN α /利巴韦林	罗氏		48周	40-50%	3
Incivek/PEG-IFN α /利巴韦林	Vertex	NS3/4A	24-48周	75-80%	8.6-10.6
Victrelis/PEG-IFN α /利巴韦林	默克	NS3/4A	24-48周	70-75%	6.5-9.6
Sovaldi/PEG-IFN α /利巴韦林	吉利德科学	NS5B	12周	90%	8.4
Olysio/PEG-IFN α /利巴韦林	强生	NS3/4A	24-48周	80%	6.6-10.6
Harvoni	吉利德科学	NS5B/NS5A	8-12周	94-99%	6.3-9.45
Sovaldi/Olysio	吉利德/强生	NS5B/NS3/4A	12周	93%	15

热点会议跟踪

表2、第65届AASLD年会报告的部分丙肝治疗方案比较表

药厂	抗丙肝方案	临床实验	患者数和基因类型	治疗时间	持续病毒性应答率 (SVR) (样本数)	常见不良事件
百时美施贵宝	Daclatasvir (60毫克) + sofosbuvir (400毫克)	3期临床 (ALLY-3)	基因3型	12周	SVR ₁₂ : 90% (之前未接受治疗); SVR ₁₂ : 86% (之前接受治疗)	最常见副反应 (≥5%) 包括头痛 (19.7%)、乏力 (19.1%)、恶心 (11.8%)、腹泻 (8.6%)、失眠 (5.9%) 以及腹痛和关节痛 (均为5.3%)
默克	Grazoprevir (100毫克) + elbasvir (50毫克) + sofosbuvir (400毫克)	2期临床 (C-SWIFT实验)	102例之前未接受治疗的基因1型患者	4、6、或8周	4周 (非肝硬化) SVR _{4/8} : 38.7 (12/31), 6周 (非肝硬化) SVR _{4/8} : 87% (26/30), 8周 (肝硬化) SVR _{4/8} : 94.7% (18/19)	常见不良事件包括头痛 (4%)、疲劳 (2%) 和恶心 (2%)
	Grazoprevir (100毫克) + elbasvir (50毫克)	2期临床实验 (C-WORTHy实验)	253例无论之前是否接受过治疗的基因1型	12、18周	12周SVR ₁₂ : >90%, 18周加利巴韦林SVR ₁₂ : 100%	头痛、乏力、虚弱
	Grazoprevir (100毫克) + elbasvir (50毫克)	2期临床实验 (C-WORTHy实验)	基因1型同时感染 HIV	12周	SVR ₁₂ : 87%90%, 加利巴韦林SVR ₁₂ : 97%	头痛、乏力、虚弱
艾伯维	Ombitasvir (ABT-450) + ritonavir+ dasabuvir (舔或不舔加利巴韦林)	国际多中心、随机、开放标签 2/3期临床 (TURQUOISE-I)	基因1型同时感染 HIV	12周或24周	SVR ₁₂ : 93.5% (29/32) 或90.6% (29/32)	疲劳 (47.6%)、失眠 (19%)、恶心 (17.5%) 和头痛 (15.9%)
	Ombitasvir (ABT-450) + ritonavir+ dasabuvir (舔或不舔加利巴韦林)	2期临床 (CORAL-I)	基因1型复发但无肝硬化、肝移植后未经治疗	12周或24周	SVR ₁₂ : 97.1% (33/34) 或97.1% (33/34)	疲劳 (50%)、头痛 (44.1%)、咳嗽 (32.4%)、贫血 (29.4%)、腹泻 (26.5%)、失眠 (26.5)、乏力 (23.5%)、恶心 (23.5%)、肌肉痉挛 (20.6%)、皮疹 (20.6%)
吉利德科学	Harvoni (90毫克 ledipasvir + 400毫克sofosbuvir)	2/3期临床	>500例基因1型代偿期肝硬化患者	12周或24周单独或添加加利巴韦林	SVR ₁₂ : 96%	常见不良反应包括疲劳、头痛、恶心和贫血, 很少发现 3/4级血液异常
	Harvoni (90毫克 ledipasvir + 400毫克sofosbuvir)	开放标签的2期临床 (Study GS-US-337-0123) 第1亚组	108例基因1型和4型代偿期肝硬化或肝移植复发患者	12周或24周加加利巴韦林	12周治疗组SVR ₁₂ : 87% (45/52) 24周治疗组SVR ₁₂ : 89% (42/47)	常见不良反应包括疲劳、头痛、恶心和贫血, 很少发现 3/4级血液异常
	Harvoni (90毫克 ledipasvir + 400毫克sofosbuvir)	开放标签的2期临床 (Study GS-US-337-0123) 第2亚组	223例基因1型和4型肝移植复发	12周或24周加加利巴韦林	12周SVR ₁₂ : 96% (53/55) (无肝硬化); 24周SVR ₁₂ : 98% (55/56) (无肝硬化); 12/24周SVR ₁₂ : 81% (25/31和17/21) (代偿期肝硬化)	常见不良反应包括疲劳、头痛、恶心和贫血, 很少发现 3/4级血液异常
	Harvoni (90毫克 ledipasvir+400毫克sofosbuvir)	开放标签的2期临床 (Study GS-US-337-0121)	155例基因1型之前接受过标准疗法 (干扰素/利巴韦林/蛋白酶抑制剂) 治疗的代偿期肝硬化	12周添加加利巴韦林或24周单独使用	12周SVR ₁₂ : 96% (74/77); 24周SVR ₁₂ : 97% (75/77)	常见不良反应包括疲劳、头痛、恶心和贫血, 很少发现 3/4级血液异常
	Sofosbuvir + GS-5816 (NS5A抑制剂)	基因1型 (有或没有肝硬化), 基因3型肝硬化患者			8周添加加利巴韦林或12周不加利巴韦林	基因1型亚组SVR ₁₂ : 100%; 基因3型亚组SVR ₁₂ : 88%

热点会议跟踪

无可否认，Harvoni几乎是完美的抗丙肝药物。Harvoni不仅是第一个真正意义上的全口服丙肝治疗方案，而且一天一片，较轻患者8周即可治愈。但其它多个后来者的数据也不逊色。其中预计今年年底上市的艾伯维的全口服抗丙肝三联复方（Ombitasvir/ritonavir/dasabuvir）在几个临床实验中平均持续病毒学应答率更高。虽然每次要服用三片且其中一种要每日两次，但治愈率和Harvoni相比更高，只要价格合适也能赢得部分市场份额。默克、施贵宝和杨森的一些早期结果也同样令人耳目一新。这些全口服治疗方案的SVR12应答率基本都在95%以上。药源之前已经详细比较过这几种治疗方案的临床结果。

那么未来抗丙肝市场将会是怎么一个情况呢？首先，Harvoni的横空出世为丙肝治疗划定了一个新的标杆：尤其针对常见基因类型的普通患者，全口服、给药12周超过90%的持续病毒学应答（SVR12）已经变成抢占部分丙肝市场的必要条件。其次，和Harvoni相比的相对优势，比如更短的治疗时间、在难治患者亚群更高的治愈率、更少的复发率，以及适合所有基因亚型的简单治疗方案等，这些无疑都为占有更多的市场份额提供额外的附加值。而且这些努力都能从这次的AASLD年会的报告体现出来。美中药源把在这次年会上报道的全口服抗丙肝方案列表供读者参考（表2）。

如果说大多数药厂在缩短丙肝治疗时间方面都做过不同程度的努力的话，默克在这个研究领域更引人注目。其NS3/4A蛋白酶抑制剂grazoprevir、NS5A抑制剂elbasvir和吉利德Sovaldi的三联复方曾一度被认为能把基因1型患者的疗程缩短至4周，而且还不明显损害SVR12治愈率和复发率。这个三联方案的一个中期验证性结果（C-SWIFT实验）自然就成为本次会议最受关注的报道。

C-SWIFT实验招募了102例之前未接受过治疗的基因1型患者，其中没有肝硬化的患者每日一次配给固定剂量的grazoprevir（100毫克）/elbasvir（50毫克）和Sovaldi（400毫克），治疗8、6或4周。含有肝硬化的治疗组治疗8、8、和6周。一级终点是治疗结束后12周的持续病毒性应答（SVR12）。到数据披露时止，之前未接受过治疗的丙肝患者（无论是否含有肝硬化）经过6或8周的治疗后4或8周，持续病毒学应答达到80-94.7%（SVR4/8）。而之前未经治疗的，有肝硬化的丙肝患者经过4周的治疗，持续病毒学应答率只有38.7%，6周治疗的非肝硬化患者的治愈率只有87%，低于预期的期望值90%。

无疑，本次会议披露的这个C-SWIFT临床结果是令人失望的。因为三联方案包含吉利德的Sovaldi，即使8周治疗能获得Harvoni相同的结果，因售价的问题在商业上也不会有太多优势。默克计划明年第一季度开始grazoprevir、elbasvir和其自己的核苷酸抑制剂MK-3682的三联组合的2期临床（C-CREST）。衷心祝愿默克下次有所斩获，即使结果和C-SWIFT相似，因为不用再给别人做嫁衣（同时销售Sovaldi），最终还通过价格优势抢占少部分市场份额。

虽然默克的三联方案在一定程度上受挫，其grazoprevir和elbasvir的二联方案依然按照原定计划在明年申报上市。默克在本次会议上公布了这个方案的一个2期临床实验（C-WORTHY实验）的最终结果。相信这个结果是默克用于申报的主要数据。这

个有471例基因1型患者参与的中期实验评价grazoprevir/elbasvir组合治疗肝硬化初治患者，或之前接受过治疗的患者（含有肝硬化）的疗效和安全性。一级实验终点是治疗结束12周后的持续病毒性应答率。结果发现无论是否添加利巴韦林或之前是否接受过治疗，含有253例患者的一个亚组治疗12周后取得超过90%的治愈率（SVR12），治疗18周并联合利巴韦林达到100%的SVR12。另外，对同时也患有HIV感染的患者添加或不添加利巴韦林的方案也分别获得97%和87%的SVR12。

百时美施贵宝在本次波士顿AASLD年会上公布了其全口服未加利巴韦林的daclatasvir和sofosbuvir复方组合治疗难治性的基因3型丙肝实验（ALLY-3）的积极结果。这个有152例基因3型患者参与的（101初治患者和51例之前接受过治疗的）3期临床，对之前未接受过治疗的患者经过每天一次60毫克的daclatasvir和400毫克的sofosbuvir治疗12周，获得90%的持续病毒学应答（SVR12），之前接受过治疗的患者也获得86%的持续病毒学应答。Daclatasvir和sofosbuvir复方组合是第一个全口服，不含利巴韦林的针对基因3型丙肝的治疗方案。基因3型丙肝不仅是第二常见的丙型肝炎，全球感染人数约5400万，仅次于基因1型患者的8300万，也是最难治和侵入性最高的丙肝亚型之一。Daclatasvir和sofosbuvir组合耐受性良好，没有和药物相关的死亡、严重不良事件或不良反应而退出实验的发生。但是还有11.2%的治疗失败，即治疗结束时16例复发和1例反复。而且二联复方含有吉利德的Sovaldi，价格上将不占有优势。

艾伯维在本次会议上披露的中晚期临床结果针对基因1型同时感染HIV的一大患者亚组。结果发现采用其三三联方案治疗这种难治性丙肝患者也获得93.5%的SVR12治愈率。另一个实验招募复发但无肝硬化，肝移植后未经治疗的患者，这类患者经过12周的治疗也能取得97%的治愈。

吉利德是抗丙肝市场无可置疑的领头羊，这不仅因为其重磅产品Sovaldi的巨大成功以及Harvoni再次成为抗丙肝的金标，这次会议披露的很多数据也同样引人注目。如表2所示，Harvoni对那些尤其难治的，之前经过治疗且有肝硬化的患者也同样有效。单独使用治疗24周或和利巴韦林联用治疗12周，超过96%的患者获得治愈。另外，吉利德的三联方案（Harvoni联合NS5A抑制剂GS-5816）在三个小型实验中不加利巴韦林，治疗无论是否有肝硬化的基因1型患者获得100%的持续病毒学应答。对基因3型且有肝硬化患者的应答率也达到88%。

目前全球抗丙肝市场吉利德科学毫无疑问是最大的赢家，而强生也占有一小部分市场份额。艾伯维、默克、施贵宝等后来者在未来的丙肝市场更注重患者的基因类型、疾病进展、治疗背景、以及并发症等不同亚组，以便在一个或几个“局部战场”相对对手获得“相对优势”。侵占更多的市场份额。

热点会议跟踪

肿瘤免疫药物开发的格局和热点跟踪 — 兼谈2014全美肿瘤免疫年会

袁峻

通过激活自身免疫力来医治肿瘤的设想早在1891年就被美国康奈尔大学医生William Coley提出。因为他发现一个失去手术机会的肉瘤病人因为意外的肠道感染而肿瘤不治自愈的现象，这个现象可能和激活病人自身免疫力有关，何不把这个偶然变必然。可惜这个设想到现实，走过一百多年的道路，在今天终于看到曙光。笔者试图对肿瘤免疫药物的开发格局作一个总结，但难免有个人侧重的倾向。

1) 抗体

肿瘤免疫药物的开发，就技术成熟和开发成功来说，抗体技术是硕果累累。这几年用抗体来提高非特异免疫力，主要是激活CD8 T细胞的领域成就斐然。施贵宝的抗CTLA-4抗体先声夺人，在2011年被美国FDA批准治疗黑色素瘤；后有PD-1/PDL-1的抗体研发大战，以Merck的KEYTRUDA率先于今年九月被FDA批准治疗黑色素瘤而好戏连连。同期研发PD-1/PDL-1抗体的制药厂家有施贵宝（BMS）、基因泰克（Genentech）、和Medimmune。就抗体研发来讲，Genentech应该是最强的。Genentech虽然在这场T细胞免疫哨卡战中稍微落后，但其强大的抗体药物研发实力依旧占统治地位。近期该公司公布了多抗体联合作用治疗肿瘤的早期临床实验阳性结果，让人对该公司的前景十分看好。BMS从十年前的困境中走出，目前自称领导肿瘤免疫新潮流，是源自一次成功的商业收购。大约八九年前BMS买下Medarex公司，该公司当时有针对T细胞激活最完整的抗体在研线（Pipeline）。BMS最早推出抗CTLA-4抗体治疗黑色素瘤，为抗体激活T细胞治疗肿瘤开了先河。目前BMS在PD-1抗体的FDA申报上略输Merck，但其领先其他厂家的时间与临床实验的总量，依然会在非小细胞肺癌，肾细胞癌的申报战中后发制人。Merck本来并非抗体界实力派制药厂家，然而这个公司只要看准方向，在一场关乎公司前途命运的战争中，常有后来居上，率先冲线之举。这次Merck的抗PD-1抗体KEYTRUDA能率先被FDA批准，绝非偶然。一个一千多人一期临床实验设计可谓从未见过，而且仅用一个一期临床实验结果就获FDA首肯也没有先例可循。这种搏命的战法没有高人坐庄是不敢下注的。

抗体激活T细胞的游戏还会热火一阵子，因为可以激活T细胞的靶点还有不少（Tim-3、BTLA、VISTA、LAG-3、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM等），尤其是针对T细胞激活联合用药的热情也会持续高涨。目前抗CTLA-4和抗PD-1/PDL-1组合已在临床试用。这个以T细胞激活为机制的免疫哨卡战，前面是上百亿美元的大饼，除了Merck、BMS、Genentech之外Medimmune也是一个主要玩家。那么肿瘤免疫的下一个热点是什么？

2) T细胞受体基因工程

免疫系统虽然复杂，而制药的原则是越直接简单越好。在所有免疫细胞中，CD8 T细胞是直接杀伤肿瘤的细胞，除了前面提到免疫哨卡调节来激活T细胞，另外一个机制是教会T细胞去识别并杀死肿瘤细胞。关键是让T细胞如何通过自身的表面受体去识别外来抗原，从而杀死带有这种抗原的细胞（肿瘤细胞）。但T

细胞不直接认识未经处理的抗原。识别外来物主要依靠树突状细胞（Dendritic cell）、B细胞、和巨噬细胞。T细胞能认识被dendritic cell表达在细胞表面并以MHC2结合一个小分子肽方式呈现出来的抗原。T细胞的表面受体可以认识这种方式表达的抗原，找到并杀死表达这种抗原的肿瘤细胞。T细胞受体基因工程的核心是改造T细胞表面受体，让T细胞直接认识肿瘤抗原，去杀死肿瘤细胞。

T细胞受体基因工程的想法早在1991年就提出，但是由于技术的制约，一路走来并非一帆风顺。

T细胞表面的基因工程主要有两种途径：一种是用高通量筛选的方法寻找对某一抗原亲和力非常强的T细胞表面受体，并用基因工程的方法表达在T细胞表面，又简称TCR。TCR理论上说可以针对各种肿瘤抗原。T细胞表面基因工程的另外一个策略是把抗体技术移植过来。首先找到针对某抗原的有效抗体，再把抗体的V区偶联到CD8细胞的表面受体，再偶联CD3的一个跨膜蛋白。两个蛋白这样的组合便形成了一个类似T细胞表面受体嵌合的受体。这样一个杂合的受体称之为CAR（嵌合抗原受体）。根据这种设计，CAR与TCR一样，理论上可以识别各种抗原。两种设计都是基因治疗平台技术的受益者。这两种设计的基因导入细胞都是用lenti-virus。CAR的发展历经了三代，关键是在信号传递的跨膜蛋白CD3的基础上加上CD28（2代）和在CD28的基础上增加CD134、或CD137等协同刺激因子（3代）来增加信号传递的效果。第一代的CAR基本没有临床疗效，第二代、第三代也是逐步解决了第一代CAR的缺陷，如细胞增殖，信号传导的效率等。从技术上讲，这两个方法都能产生足够量的T细胞。临床实验的总量来看，使用TCR的比CAR几乎多一倍。TCR在黑色素瘤的临床实验中获得不错的阳性应答，而CAR从理论上说应该适合多种肿瘤，到目前为止，令人振奋的结果是针对CD19治疗急性淋巴白血病。

当今世界CAR技术的领军人物是宾西法尼亚大学的Car June医生。由他和Novartis（诺华制药公司）的团队主导的二期临床实验取得了迄今肿瘤免疫界最好的结果。在三十个病人中，二十七人达到晚期缓解（Complete remission），也就是患者已经没有临床肿瘤的症状和肿瘤的指征。这种疗效在肿瘤免疫界闻所未闻。目前，诺华公司与Car June医生联手发展应用CAR技术治疗多种肿瘤。诺华在小分子抗肿瘤药物研发中据霸主地位，几乎所有小分子化学药可以开发的靶点都立了项目。这些年瑞士的同城大佬Roche（罗氏）旗下的Genentech几个抗体药年收入一百多亿，而且增长幅度依然强劲。诺华在肿瘤免疫药物开发的格局中自然不能落后，与Car June医生联手开发CAR是一张重牌。虽然诺华与宾西法尼亚大学合约的细节尚不明了，至少，诺华买下Dendreon在新泽西的GMP生物制剂厂房，让宾大教授Car June医生大为感叹。这个GMP厂房是一般大学教授很难过去的坎，FDA的规章之严让不少人望而却步。CAR-T细胞疗法发展到今天的成果让Car June医生深为感慨，且不说这GMP一关有多难，CAR-T的临床实验也如过山车一般惊险，不仅临床疗效一会儿有一会儿又没有，更可怕的是两例可致死性的过敏反应差点让CAR-T疗法的命运就此了结。毋庸置疑，CAR/CD19的成功带动了一拨新的玩家和粉丝。一个小公司Juno therapeutics摆开阵势与诺华叫板，IPO筹得上亿美元立马在美国头牌癌症中心Memory Sloan Kettering开展临床实验，连亚马逊的创始人

热点会议跟踪

Jeff Bezone也自掏腰包两千万来淘宝，他身后还跟着当今天才级人物，包括当年Genentech的首席科学家（CSO）和如今的洛克菲勒大学校长Marc Tessier Lavigne。由此可见CAR-T这股旋风之大。如今谁靠上CAR都时髦，最近一个小公司（Kite）自称是做CAR，IPO一把就一亿五千万进帐；法国的Collectis也被Pfizer看上；另一家以CAR起家的BlueBird bio也与肿瘤药业新秀Celgene结盟；一个以IT成功发家的投资人也注入一亿来玩CAR，可见赶时髦的，什么人都有的。

制药巨头葛兰素史克（GSK）在肿瘤疫苗的研究上几乎闹了个血本无归，这回也不甘寂寞来凑热闹，与以TCR技术见长的Adaptimmune结盟。至于诺华对CAR的垂爱，且看诺华CEO如何表态。他说他手里有一张支票，只要把事情弄好，写多少钱没有上限！

从技术层面看，二代、三代的CAR均针对一个抗原。最近在2014全美肿瘤免疫年会上，西雅图的Jenssen Lab推出了一款新的设计，该CAR的跨膜蛋白组合不同于以上所提的二代、三代设计，更令人关注的是一个CAR针对两个抗原。CAR的未来就看能否治疗实体瘤，但是难度不小。在CAR的游戏中，不能不提到中国解放军301总院，该院有四个项目进入临床一期至二期，均是第二代CAR针对CD19、CD20、CD33、和CD138，这个阵势可以与世界上任何一个公司或者大学媲美。笔者认为GMP标准或许比CAR本身更具挑战性。

3) 肿瘤疫苗

如果说抗体激活CD8或者T细胞表面受体的基因工程已经被制药工业垂青，抗肿瘤疫苗的开发领域可能还是浑水一潭。针对宫颈癌的肿瘤预防性疫苗率先成功，但是经济效益不太显著。Merck和GSK的疫苗只达到几亿美元的年销售额。Dendreon的Provenge是第一个被FDA批准的治疗性疫苗，与化疗合用可以延长前列腺癌病人四个月左右的寿命。然而由于Provenge治疗程序繁琐，价格又昂贵，并没有被医生与病人很好的接受，远远没有达到人们的预期。最近该公司申请破产保护，显然，给肿瘤疫苗开发界是个打击。

抗肿瘤疫苗的前景到目前为止还不是很明朗，按照投资银行的估计应该是几百亿美元的市场。十年前GSK是最看好肿瘤疫苗的制药企业。据肿瘤免疫的原则，首先要有一个好的抗原，再要一个好的佐剂。GSK这两条都不缺。当年GSK发现一个MAGE-A3（Melanoma associated antigen 3）在黑色素瘤和肺癌病人组织中相比正常人达到千倍的区别；GSK又收购一个十分难得的佐剂PloyICLC（能激活toll like receptor3）。理论上一个好的抗原加上好的佐剂可以诱导一个有疗效的免疫反应。适应症方面GSK同时开发黑色素瘤和肺癌。而且在二期临床中有一些证据证明可以延长总生存期（OS）或无进展生存期（PFS），但P-Value没有达到统计学区分。于是GSK做了一个豪赌：开展了一个前所未有的超过4000病人的三期临床实验，试图达到统计学意义的终点。但事与愿违，两个大试验均未达到终点（OS或PFS）。GSK的失败不仅有自身不可承受之重，整个制药业也深受影响，一些主要药厂至此对肿瘤疫苗都持观望的态度。笔者认为免疫疫苗还是有效的，只是效果并不显著，或者所选人群还没有优化。如I1-2

治疗肾癌，有的病人一点作用也没有，有人七八年下来还活着。不过目前并没有一个生物标记物（Biomarker）可以用来预测有效人群。肿瘤疫苗不下三百种，中小厂家也近一百，到底谁能出线？肯定很少幸运儿。

肿瘤疫苗可以大致分为四种：全细胞型、树突状细胞靶向型、小分子肽、和DNA转基因疫苗。笔者仅从三期临床的公司作一个简约的评估。首先是全细胞型，比如肿瘤细胞被放射线处理不再有增殖能力，这样的肿瘤细胞或能表达特异肿瘤抗原，或能分泌有效的免疫因子。以分泌GM-CSF因子而闻名的GVAX在前列腺癌的三期临床实验没有达到临床终点。其它在三期临床实验中阵亡的还有NovaRx的Lcanix、CaxInco的Vax0byvax-p，尚在继续开发的还有NewLink Genetics的胰腺癌项目，也是处理过的肿瘤细胞表达了肿瘤相关抗原。全细胞疫苗的策略有待论证，要么单个的免疫因子不够有效，要么肿瘤细胞表面的抗原不易被自身免疫系统很好的识别。以树突状细胞为靶向型的疫苗是迄今唯一成功过的一种肿瘤治疗性疫苗。具体做法是提取病人自身的树突状细胞在体外与肿瘤抗原作用，让树突状细胞识别肿瘤抗原，再教导T细胞去杀死带有该抗原的肿瘤细胞。前面所叙，第一个以发明Provenge疫苗的Dendreon申请破产，可以肯定，除了价格高昂以外医生和病人都不太适应这类疫苗。目前，在这个领域带来新意的是Northwest Biotherapeutics。该公司的核心技术是提取病人的骨髓细胞，体外培养分化树突状细胞，并把病人的肿瘤处理后与病人自体骨髓分化而来的树突状细胞作用。这个方案，保证了足够的树突状细胞的产量（这往往是一个瓶颈）；第二，树突状细胞可以认识肿瘤细胞所有的抗原。再把这些能够识别所有肿瘤抗原的树突状细胞给回病人，以期达到完全消除肿瘤的目的。这个方案比Dendreon应该更进了一步。

另一个值得重视的是Bavarian Nordic公司的ProstVAC。这个疫苗是外源性树突状细胞用病毒导入PSA肿瘤抗原，再加其他三种免疫因子（B7.1、ICM-1、LFA-3），这样处理过的树突状细胞再给回病人治疗前列腺癌。二期临床取得了非常不错结果，疫苗组比对照组无进展生存期延长了8.5个月，比起Dendreon的Provenge的4.5个月，显然更有吸引力。目前三期还在进行，如果结果与二期一致，则出线的可能是较大的。上面提到的两家公司都有十年以上的历史，令人印象深刻的是都有State of the art水准的GMP厂房可以保证疫苗的标准。其中某些疫苗生产技术一点也不比设计疫苗容易。

以小分子肽或肿瘤抗原加佐剂的疫苗大都不太成功，主要还是免疫反应较弱，这些小分子肽或抗原或多或少会被树突状细胞DC吸收表达以激活T细胞，但是力度还不够明显。比如GSK的MEAE-A3项目的失败，还有Immatics把十种肿瘤小分子肽作免疫源加佐剂的疫苗在三期实验中亦没有显示明显的疗效，该公司的主要战略伙伴Merck KG也决定终止合作。不过小分子肽疫苗也没有全军覆没，Celldex therapeutics针对一个已知的抗原EGFRvIII研发了一个疫苗。EGFRvIII是一个Gain of function自身激活的受体，而且在脑神经胶质瘤高度表达。Celldex therapeutic选择一段EGFRcIII特有的十四个氨基酸肽用化学偶联的方法连上一个多肽携带蛋白KLH（Keyhole limpet hemocyanin），这种皮下注射的疫苗刺激机体产生抗EGFRvIII抗体，这个疫苗在一个有72人参与的二期临床实验中，以疫苗加阿瓦斯汀为治疗组，单用阿瓦斯汀为对照组。结果治

热点会议跟踪

疗组比对照组延长病人寿命3.2个月，这个结果在脑神经胶质瘤的治疗上是个鼓舞人心的结果。

DNA疫苗的研发也缺少亮点，MUC1是一个比较看好的肿瘤相关抗原，在多种肿瘤细胞高度表达，Oncothyeton设计的用liposome包裹MUC1用于三期非小细胞癌的治疗，这个三期临床实验招募了1500病人，可惜没有达到临床终点，重要合作伙伴Merck KGaA也扫兴退出。另一家DNA疫苗公司Vical有一个不错的想法，首先把MCH2作成平台，再把小分子肽表达到这个平台，把这样的DNA转到体内，没准可以表达出让T细胞可以认识的小分肽在MCH2上。可惜这个设计在三期的黑色素瘤的治疗上也没有达到实验终点。Inovio 是一个用电极转基因技术较为成熟的公司，该公司的技术可以直接把DNA抗原转到目的器官。该公司的INO-5150是把两个前列腺癌相关抗原PSA和PSMA 同时转到前列腺癌病人身上，以图刺激T细胞免疫反应。罗氏药业一度看好这个技术，因为有证据证明这种方式转入的基因是能够表达的。但罗氏与Inovio只合作了一年就退出合作，看来这个技术还有不尽人意的地方。

4. Oncolytic virus (溶癌病毒)

溶癌病毒本不是什么新鲜事，两年前生物制药巨头安进公司用10亿美元买下一个小公司，该小公司的当家产品为代号TVAC的溶癌病毒。该病毒为疱疹病毒，理论上只在肿瘤细胞中复制而不在正常细胞中复制。2005年，第一代溶癌腺病毒在中国批准，用于治疗头颈癌。溶癌病毒在肿瘤中复制，让癌细胞耗竭而亡，但其抗癌作用仅限局部。但TVAC与从前的溶癌病毒设计不同，除了溶癌之外，还表达树突状细胞分化成熟因子(GM-CSF)。这样一来，在局部坏死的肿瘤细胞周围，可以吸引树突状细胞，树突状细胞可以把肿瘤细胞的抗原让T细胞激活，可以杀死转移肿瘤，这是一种既达到局部治疗又达到整体治疗的手段。安进公司接管的TVAC在治疗转移性黑色素瘤中，化疗加TVAC对化疗的对照组达到了预期的临床终点。根据TVAC的临床表现，批准上市是迟早的事。TVAC 好像打开了一扇门，一个沉寂了许久的病毒性基因治疗因新的设计而复兴。可以预计，在不远的未来还有不同的溶癌病毒可以登台亮相，各以其病毒的特性争奇斗艳。在2014年全美肿瘤免疫年会上，一款经筛选出来的溶癌腺病毒，这株溶癌病毒可以静脉给药，竟能看到在结肠癌细胞中表达复制的证据，让人对其开发前景充满期望。

笔者上述对肿瘤免疫药物开发格局的划分至今并无公认，不过是个人的见。这种划分并没有忽略其他领域的意思，如激活Innate免疫，激活Toll like receptor的抗体和正在临床开发的小分子药物。一些针对免疫调节因子或细胞(Treg, MDSC)的抗体或小分子药也在发展之中。白细胞介素7、15、和17也颇让人看好，但是尚未展现令人信服的临床结果。这些方向尚待时间检验。

2014年全美肿瘤免疫年会依然是一次盛会，但较之去年重量级人物来的少，其中亮点也因参会者的兴趣与视角不同而领受不同。以下是笔者的一家之言：

1. 肠道共生菌群

对肠道共生菌群研究的兴趣源于1891年William Coley医生的临床观察，一位失去手术机会的晚期肉瘤病人因一次偶然的肠道感染，肿瘤不治而愈。从这个事实可以推理，这个肠道感染可能激活了病人的Innate免疫系统，导致肿瘤的消失。人体有非常大的共生菌群，有的是条件致病菌，有的是对人体有保护作用的菌群。肠道共生菌是个大类，其基因组复杂性超过人自身基因组的七八倍。肠道是一个非常复杂的免疫系统，每天上万种物质经过肠道，肠道的免疫系统一直处在高度兴奋中，而且有太多的信号需要处理。

肠道菌群的生理作用在使用过抗菌素的病人中得到印证。往往是长期使用抗菌素的病人，他们的消化功能也同时受到破坏。肠道菌群的研究经过几十年的摸索，基本上在肿瘤免疫界形成共识。可以肯定，肠道菌群在Innate免疫中对于肿瘤监控有至为重要的作用，目前已有动物模型来阐明其部分机理。

Giorgio Trinchieri博士实验室有两个实验很有说服力。其一是比较化疗在正常小鼠和无菌小鼠中的治疗效果，结果发现化疗疗效在正常小鼠中比无菌小鼠好。第二个动物模型是比较正常小鼠和经过抗菌素处理的正常小鼠的治疗效果。同样，化疗的效果在抗菌素处理过的老鼠中更差。显然，两个模型都证明一件事，那就是肠道菌群对于肿瘤治疗是至关重要的。然而到底那些因素决定肠道菌群，这个问题非常复杂，不过有些因子是肯定的，如Toll like receptors、interleukin-1 receptor、NOD-like receptors、IL-1、IL-10、IL-12、IL-17、IL-18、IL-22、TNF、INF、MyD88、ROS等都参与正反调控，下游的细胞分别为Th、Treg、MDSC等。这个领域大而复杂，不过未来在肿瘤免疫的贡献也会很大，如果能通过菌群的调控达到肿瘤不治而愈，那真是造福人类。不过肠道菌群也不只是对肿瘤治疗有帮助，也可以导致肠道肿瘤，是一把双刃剑，只有更多的研究才能真正造福人类。

2. 细菌疫苗载体李斯特杆菌 (Listeria monocytogenes)

基因治疗的早期重点放在病毒上，而用细菌作载体很少见。早在九十年代中期，就有人开始研究李斯特杆菌作为外源基因载体的可能性。李斯特杆菌是一种十分毒的杆菌，人被感染后容易患致死性脑膜炎和败血症。李斯特杆菌的两个致病基因分别为delta ActA和delta inlB，当这两个致病基因去掉后才可以用来作基因载体。

李斯特杆菌进入人体后往往在肝脏增殖，并导致严重的炎症反应。作为基因载体，李斯特杆菌较之病毒，没有什么长处。然而从肿瘤免疫的角度看，李斯特杆菌就有不少过人之处。其一，可以刺激T细胞，包括CD4、CD8，还能激活树突状细胞、NK细胞等，能刺激Innate免疫。从肿瘤疫苗开发的角度，让修改过的李斯特杆菌带上肿瘤相关抗原，并利用其能激活树突状细胞的功能，能诱导T细胞杀死肿瘤细胞。从动物实验的角度看，这种疫苗有减缓肿瘤增长的作用。从临床上看也有一定的疗效。Aduro公司代号为CRS-207的李斯特杆菌疫苗针对的是肿瘤相关抗原Mesothelin。在一个二期临床针对晚期胰腺癌的实验中，似乎总生存期有一定的延长，但由于临床实验的设计有问题而没有得到普遍的认同。目前该公司已经启动三期临床实验。制药界大佬Johnson -Johnson看上了这种细菌载体，近期与Aduro 签订合同，用李斯特细菌载体开发治疗前列腺的肿瘤疫苗。另外一家公司叫Advaxis也有设计不同的李斯特杆菌

热点会议跟踪

载体，其中有针对前列腺癌的疫苗和宫颈癌的疫苗。也许是对李斯特杆菌为载体的肿瘤疫苗前景看好，制药界大佬之一Merck同意Advaxis用Merck刚刚上市的PD-1 抗体KEYTRUDA与其抗前列腺病疫苗联合使用。无独有偶，另一家免疫治疗药物开发厂家MedImmune则与Advaxis的宫颈癌疫苗合作，用其进入三期临床的PD-1 抗体合用，来共同开发宫颈癌的生物治疗产品。从以上三家制药界巨子对李斯特杆菌作为载体的肿瘤疫苗开发的兴趣，可以看到制药界对这种基因载体的重视。不过，这类产品的剂量不容易优化，cytokines release syndrome将会是药物安全性的一个危险信号，能走多远还要靠临床实验的数据来检验。

3. 针对肿瘤干细胞的免疫疗法

肿瘤干细胞的发现与研究已经有一段时间了。肿瘤干细胞的发现对解释肿瘤耐药性又提供了新的机理。问题是这种机理对化疗放疗已经很挫折的肿瘤治疗界，无疑是雪上加霜。肿瘤干细胞的特点是其增殖的潜能，一些生物标记也逐渐得到认同，但是到底多少个Biomarkers能确定肿瘤干细胞尚无定论。

原California stem cell 公司发明了一种针对肿瘤干细胞的免疫疗法。首先，把黑色素瘤从患者身上切下来，用他们的专利技术分离提取肿瘤干细胞，然后增殖但限制分化。然后取病人外周血的粒细胞与肿瘤干细胞体外培养（加GM-CSF），再把细胞打回病人皮下。这个设计是让Dendritic 细胞认识肿瘤干细胞，这样可以诱导T细胞识别并杀死肿瘤干细胞。在一个二期临床实验中，干细胞疗法加五氟尿嘧啶，对照五氟尿嘧啶本身，总生存期明显延长。这个二期实验一共招募了七十几个病人，三期临床已经开展。前不久，California stem cell 公司被另一家干细胞公司买下，如今统称NeoStem。

加州的ImmunoCellular therapeutics 是另一家针对肿瘤干细胞的公司的公司。其想法与California stem cell 略有不同，是Dendreon的同类产品，不过靶向的肿瘤抗原不同。ImmunoCell的第一个产品是ICT-107，针对六个肿瘤抗原AIM-2、TRP-2、NAGE-1、GP100、HER-2、和IL-12R α 1。其中四个是肿瘤干细胞表面抗原。目前这个针对肿瘤干细胞的Dendritic疫苗已经完成了二期临床治疗恶性程度较高的脑神经胶质瘤。总体上说疫苗加化疗比化疗单用好。在一个小群体的分析中，有些病人在疫苗组应答非常好，活过两年。正因为脑神经瘤恶性程度高，又无很好办法，FDA和EMA都给予孤儿新药开发的绿灯。这两家公司的思路都是集中在Dendritic细胞上面，一家是希望Dendritic细胞认识所有肿瘤干细胞的表面抗原（California stem cell），一家是让Dendritic 细胞认识几个与某种肿瘤特殊的干细胞表面抗原（ImmunoCell），哪家公司能成功还要三到四年后见分晓。

4. Aptamers用于肿瘤免疫

Aptamers therapeutics是本届年会的热门话题之一。Aptamers是单链核酸（DNA或RNA）或者多糖，具有三维折叠的结构可以与蛋白质结合，这种结合可以用于抑制某种蛋白的功能，所以可以用于药物开发。这种结构与某些细胞表面受体结合，可以达到抑制受体活性的作用。

这种特殊的核酸结构较之抗体和小分子化学药有一些特点。Aptamers不一定非常适合细胞内的靶点（相对小分子药），但是

比起抗体来说作用的靶点更多。非常适合调节蛋白与蛋白的作用。相对于抗体Aptamers分子更小，所以更快被代谢掉（肾脏清除），更易受核酸酶降解。不过，Aptamers比抗体更容易制备，快速大量生产，也不会受蛋白变性的影响，不会产生自身免疫性，不怕病毒细菌污染，比抗体更容易作用于细胞内药靶。Aptamers的特异性和亲和性也可以采用小分子药结构作用反应（SAR）来筛选。第一个被FDA批准的Aptamers药物是Nacugen，抑制VEGFR治疗老年视网膜黄斑变性，目前几十个药品在临床实验中，由于技术特别，能够使用的公司不多。

Aptamers 可以同时与两个不同的蛋白结合，要么一药二靶，或者用第一个蛋白联接定位，第一个作用点是真正的药靶，本届年会展示的4-1BB Aptamers偶联VEGF 比抗4-1BB 抗体治疗肿瘤疗效更好。显然，Aptamers可以为肿瘤免疫带来新的思路。

5. 多糖与半乳糖凝集素在肿瘤微环境的调节

Galectins（半乳糖凝集素）是类较为复杂的蛋白，因其与乳糖的特异结合而命名，在人体中，有Galectin-1、2、3、7、8、9、10、12、13。研究较多的是Galectin-3，其次为Galectin-1、Galectin-8、和Galectin-9。这类蛋白在上皮细胞上表达较多，生理情况下与新生血管有关。在肿瘤发生发展中与肿瘤的血管增生、肿瘤转移、抑制免疫反应相关。这类蛋白又受Glycan（多糖）修饰，共同调节肿瘤微环境。Glycan也是个大家庭，有多个成员如N乙酰半乳糖胺、N乙酰糖胺、乳糖、岩藻糖、唾液酸等。这些糖与Galectin相互作用。修饰的糖种类不同链的长短也不同。在前列腺癌的发展过程中，Galectins表达随肿瘤的恶化而改变，如Gal-1和Gal-8表达增高，而Gal-1、Gal-3、Gal-4的表达则下降，Glycan也增加。不过每一种肿瘤都不一样。Gal-1和Gal-9与血管增生关系密切。Gal-8不仅与血管增生关系密切，而且与淋巴组织增生也有关，在肿瘤趋化、转移中扮演重要角色。Gal-1受hypoxia（低氧）调节，可能与放疗失敏有关。Gal-3是研究最多的一个，其在肿瘤血管增生和在肿瘤转移中的重要作用使其成为抗肿瘤的一个靶点。

一些Galectins还参于抑制免疫功能，如Gal-1、Gal-9、Gal-1。要么抑制T细胞功能，要么诱导T细胞凋亡。在肿瘤微环境中，已经有许多成员扮演坏蛋角色，如MDSC、Treg、NKT-2、巨噬细胞2、白细胞介素12、TGF-beta、MMPs等等，再加上Galectin和Glycan真让人难以应付，这肿瘤的群狼战术，让当今肿瘤治疗界十分头痛，也许解决肿瘤微环境的难题，可能要靠九零后或更年轻的一代。

6. 单细胞功能测试

众所周知，不仅肿瘤细胞呈现多态性，而且每种细胞都具有多态性。我们所研究的T细胞、B细胞、NK细胞实际上是一种细胞的群落，在群落中的单个细胞对外界的刺激反应是不一致的。研究一个群落的细胞肯定不如研究单个细胞来的精确，但是研究单细胞在技术上难度不小。从生物医学新技术的发展中，新技术的发明往往不是搞生物的人。往往是学其他专业的人，如化学、物理化学、数学等。加州理工大学化学背景的James R. Heath是单细胞功能测试的领军人物。单细胞的分离大约有三种办法：荧光标记后用Flow cytometry sorting、利用细胞表面的分子binding、利用微流控技术（microfluidic flow）。在他的实验室，单细胞都附在芯片上。在芯片上的单细胞可以测试其在某种刺激下分泌了哪些蛋白

热点会议跟踪

（如白细胞介素等）、信号传递（蛋白磷酸化图谱）、蛋白 array, RNA array 等。这种方法可以研究T细胞的功能、NK细胞的功能、肿瘤细胞的免疫应答反应，还能研究细胞细胞间的作用。单细胞功能测试可以更好的研究肿瘤免疫的相互作用。

一年一度的肿瘤免疫年会，并非肿瘤免疫全方位的展示，但也展示一些共同的兴趣方向，也带来一些前沿的进展。明年这个时间，再作一次跟踪报导。