

www.yypharm.cn

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 1
January 2015



本期主要目录

药源展望2015:

- ◇ 2015大幕拉开 2
- ◇ 等待2015级的明星产品 2
- ◇ 盘点药源2015年关注的药物 3

制药工业

- ◇ 生物制药产业的北上广 7
- ◇ 孤儿药? 弃儿药? 制药工业面临选择 7
- ◇ 丰收和突破: 药源点评2014年美国FDA批准新药 7
- ◇ 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的新疗法获选美国临床肿瘤学会 (ASCO) 的首个“年度肿瘤研究进展” 10
- ◇ 从research and development到search and development? 11

临床快讯

- ◇ 美国FDA批准首个用于动态血糖监测 (CGM) 的移动医疗应用系统 13
- ◇ 治愈癌症不是梦: 癌症研究所CEO谈癌症免疫疗法 (视频) 13
- ◇ 首个抗IL17A单抗Cosentyx获FDA批准, 崭新机理药物或成为中重度银屑病新金标
- ◇ 阿斯列康抗凝药Brilinta继续成长, 三期临床显示积极结果
- ◇ Nivolumab的又一个三期临床因疗效明显被提前终止, PD-1抑制剂批准治疗非小细胞肺癌进入倒计时 15

.....

制药企业

- ◇ 美国亿万富豪陈颂雄的电子医疗公司NantHealth被告“欺诈” 17

.....

药源展望2015

2015大幕拉开

2015年1月6日

【新闻事件】：今天是很多公司2015年第一个正式工作日，在风平浪静两个礼拜之后今天制药工业事件频发，大有山雨欲来风满楼之势。我们昨天讨论的几个热门领域今天都有重要事件发生。癌症免疫疗法公司Aduro获得5100万美元的D轮融资，令其总投资达到1亿美元。另一免疫疗法公司KITE和安进合作开发CAR-T疗法，首付达到6000万美元。著名分析师Tim Anderson预测默克的PD-1抑制剂Keytruda将提前在美国上市用于非小细胞肺癌。RNA技术老牌劲旅ISIS和强生达成8.35亿美元的大规模合作。抗生素公司Cempra的Ketek类似物solithromycin在上呼吸道感染三期临床达到一级终点，股票一度上扬12%。FDA的内部专家今天宣布支持山多士的生物仿制药Zarzio，美国有望很快上市第一个生物仿制药。所有这些事件似乎预示2015年将不会是一个平庸的年份。

【药源解析】：2014年是制药工业的一个重要年份，FDA共批准41个新药，仅次于1996年（那一年FDA集中批准了不少累积药物，所以是个特殊情况）。进入2015年，制药工业没有减慢步伐的迹象。几个重要技术开始进入收获期，在FDA突破性药物政策的催化和巨额资本不遗余力的推动下，2015年应该是又一个丰收年。

癌症免疫疗法依然是制药的宇宙中心。Aduro的CRX-207/GVAX组合治疗胰腺癌获得FDA突破性药物地位。这个免疫疗法和哨卡抑制剂、T-细胞技术不同，是利用细菌来激活免疫系统。这是一个很老的概念但直到最近才在技术和商业上成熟起来。Keytruda一直在肺癌领域落后于施贵宝的Opdivo，但今天著名分析师Tim Anderson估计Keytruda最早今年6月即可被批准用于肺癌，使Keytruda今年的销售预测从4亿增加到9亿美元。Keytruda可作为二线药物用于鳞癌和非鳞癌，但Opdivo现在只有三线鳞癌数据，所以未必能在肺癌胜出很多。如果上市，这将是罕见的以一期临床数据上市的案例。当初默克一期临床即招募1000多人就盯着用一期数据直接上市。Kite是CAR-T技术的领头羊之一，而安进已有BiTe抗体Blinxto上市和T-Vec，此次合作显示其在免疫疗法领域的坚定决心。这个合作总额可达5.25亿美元。

ISIS是RNA技术的鼻祖，虽然上市两个超级孤儿药但基本没挣到钱，其中一个因为疗效一般已经撤市。这次和强生8.35亿美元的合作是为了进军自身免疫疾病，这比前两个药的适应症要大得多。除了强生，ISIS还和罗氏、赛诺菲、葛兰素、百建艾迪等大药厂合作开发反译RNA药物，可见RNA技术已经广泛得到大药厂的认同。

抗生素的回归似乎也开始加快脚步，抗生素重新出现在业界人士的谈话话题之中。Ketec曾经是销售很好的药物，治疗上呼吸道感染十分有效。遗憾的是罕见但危险的肝毒性令其从市场上退出，还记得当年临床医生对这个药疗效的高度评价。Solithromycin据说更安全，今天疗效显示非劣性虽然令人鼓舞但这类药物的罕见毒副作用可能是成功的关键，但这个信息要靠后才能知道。即便如此，Cempra的股票一度上扬12%，市值接近10亿美元。

Zarzio似乎要成为第一个在美国上市生物仿制药，这个充满不确定性的角逐即将开始。药源会就这个事情稍后做更详细的分析。

2015年的第一天即跌宕起伏，演出开始了。

等待2015级的明星产品

2015年1月12日

去年FDA批准了41个新药，仅次于创纪录的1996年。但考虑到1996是PDUFA的第一年，集中审批了多年积累的申请，所以是个特殊年份，2014年可以说是新药历史上最为成功的一年。不仅数量上鼓舞人心，很多药物是颠覆性的新产品比如丙肝药物Harvoni和Viekira Pak和PD-1抑制剂Keytruda和Opdivo。

2015年HCV基本不会再有新药批准，而免疫疗法除了PD-1抑制剂可能增加肺癌这个适应症外也不大可能有新产品上市。JUNO和KITE的CAR-T最早也得2016底、2017年初才能登陆美国。在这个空隙有哪些重要产品值得期待呢？

2015年最重要的产品可能得算PCSK9抑制剂。安进的Evolocumab和赛诺菲/再生元的Alirocumab都有望在第三季度上市。安进本来一直领先，但赛诺菲以6750万买了一张BioMarin的优先审批证之后大大缩短了差距。顺便说一下，这个加速审批证大概能节省3-6个月时间，但在现在的情况下已经算是大大缩短，新药竞争的白热化可见一斑。由于默克的Zetia即将专利过期，目前的支付环境令PCSK9抑制剂不得不在定价上有所收敛。现在专家的估计为5000美元/年，显著低于两年前的1-2万美元/年。新药市场可谓瞬息万变。

另一个心血管药物LCZ696也有望今年上市。LCZ-696是血管紧张素II抑制剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂AHU-377的复方组合，支持LCZ696的最重要数据是比较LCZ-696和ACE抑制剂依那普利。遗憾的是依那普利只用了中间剂量而LCZ696却用了最高剂量，结果导致LCZ696组平均血压比依那普利低3.2毫米汞柱。这不得不令人质问LCZ696的生存疗效是否可以通过加大依那普利的剂量得到？如果这样支付部门是否会同意LCZ696的定价和使用？虽然乐观的估计高达80亿美元/年，但现在的支付环境变换莫测，LCZ696存在不少变数。

抗癌领域今年除了PD-1抑制剂的适应症扩张，辉瑞的CDK4/6抑制剂Palbociclib可能成为最有影响的新药。上周辉瑞宣布FDA将不会组织专家组讨论这个产品的上市申请，加上乳腺癌药物多数通过PFS数据上市，所以Palbociclib今年上市似乎没有太多悬念。这个产品的峰值销售预计为30亿美元。

自身免疫的热门IL17抗体Cosentyx已经在日本上市，FDA的PDUFA是1月31日。FDA专家组已经支持其上市，加上和Stelara比较的优势，所以第一季度上市可能性很大。安进的同类药物也可能在年底前上市。

这些新药都应该是重磅产品，希望今年还是一个丰收年。

药源展望2015

盘点药源2015年关注的药物

2015年1月19日

药源最近讨论了一些有望成为重磅产品且在2015年上市的明星药物，指出2015年最重要的新药（NME或BLA）可能来自降血脂、心血管、抗肿瘤、和自身免疫等开发领域。这和Frost & Sullivan最近发布的2015年新药预测不谋而合。除了以上这些领域有望出现重磅的，革命性的新产品以外，针对2014年引起世界恐慌的埃博拉病毒（Ebola Virus）的疫苗也有望在2015年上市。这些疫苗虽然不会成为重磅产品，但对人类尤其是非洲社会的影响也是举足轻重的。部分已经上市但在本年度会拓展至其它关键适应症的，市场竞争异常激烈，以及在2015年专利过期且对药厂产生重大影响的药物也将受到药源的关注。

药源认为吉利德的抗丙肝明星药物Harvoni和艾伯维Viekira Pak必定成为2015年商业上最受关注的产品。这不仅因为Harvoni和其组分之一Sovaldi的商业成功是空前的，上市第一年销售额高达110亿美元。也不仅因为Harvoni几乎是完美的颠覆性抗丙肝疗法，甚至有人乐观地估计数年后丙肝会从地球上消失。药源认为Harvoni和Viekira Pak在2015年的主要看点在于二者的价格战。Harvoni和Viekira Pak的竞价体系或许代表将来制药工业竞争领域的主流商业模式。艾伯维和快捷药方（Express Scripts）的结盟代表这两个明星药物价格战的开始，随后吉利德科学更和包括CVS、Anthem、Humana、Harvard Pilgrim、Aetna 等5个药店或支付体系签约，更有意思的是Prime同时给予Harvoni和Viekira Pak的抗丙肝首选疗法地位。虽然Harvoni占有大部分抗丙肝市场份额是无容置疑的，但Viekira Pak的价格竞争到底能抢占多少市场份额势必受到关注。这些从第一季度Viekira Pak的销售额就能看到一些端倪。另外，上周四Viekira Pak获得欧盟药监局（EMA）的上市批准（欧洲商品名：Viekirax Exviera），欧洲丙肝患者也高达900万且其中的60%属基因1型患者，为艾伯维和吉利德在丙肝领域的博弈添加了一些砝码。

在抗肿瘤领域，虽然免疫疗法在2015年不会有新产品上市，但PD-1抑制剂Opdivo和Keytruda都将拓展至适用患者更多的非小细胞领域。最近Opdivo的一个鳞状非小细胞肺癌3期临床试验（CheckMate-017实验）因疗效显著被提前终止。多个治疗其它固体肿瘤的晚期临床预计2015年也会有结果。但默克最近也公布了Keytruda将在2015年上半年向FDA递交非小细胞肺癌的补充生物制剂上市许可申请（sBLA）。默克是否能故伎重演再次后来居上，Opdivo是否能保持在非小细胞领域的领先地位？2015年这两个PD-1抑制剂的开发必定好戏连连。

在2015年预计上市的新药名单上，安进的PCSK9抑制剂Evolocumab和赛诺菲/再生元的Alirocumab都有望在第三季度上市。Evolocumab的临床开发一路领先，但赛诺菲以6750万高价从BioMarin买了一张优先审批证（Priority Review Voucher）缩短了二者之间的差距。而且默克的重磅降脂药Zetia即将专利过期，对PCSK9抑制剂的定价也会产生较大影响。所以Evolocumab和Alirocumab在2015年的开发和销售都会受到关注。辉瑞的CDK4/6抑制剂palbociclib可能成为2015年最有影响的抗肿瘤新药。虽然CDK抑制剂的开发过程曲折，但palbociclib走向明星抗

癌药的前景越来越清晰。FDA最近还宣布取消专家组讨论这个产品的上市申请，再加上乳腺癌药物多数通过PFS数据上市，Palbociclib在2015年上市似乎没有太多悬念。血管紧张素II抑制剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂AHU-377的复方组合LCZ696将会成为2015年最重要的心衰药物。LCZ-696和sacubitril组合使用降低血压，和valsartan联合使用则可以改善血管舒张。汤森路透预计2019年LCZ-696的销售额将达到18亿美元，更有机构乐观地估计LCZ696的销售峰值应该高达60亿美元。虽然LCZ696的疗效优于ACE抑制剂依那普利，但药源认为这个实验设计似乎不够完美：“支持LCZ696的最重要数据是和后者的中间剂量相比较，而LCZ696却用了最高剂量”。诺华的另一个心衰药物Serelaxin虽然获得FDA的“突破性药物”地位，但在2014年5月申报失利。FDA表示诺华需要提交更多的有效性数据才能获得FDA审批，并且FDA对于该药的临床试验设计也存在异议。所以尽管Leerink Partners对于Serelaxin的市场预测高达30亿美元，但这个药在2015年上市无望。

自身免疫领域最值得关注的上市新药当属全人源抗IL-17单抗Cosentyx。2014年10月，FDA的皮肤和眼科药物咨询委员会以7比0的投票结果推荐Cosentyx上市，PDUFA的日期是1月31日。而且Cosentyx已经在日本上市，Cosentyx登陆美国市场已经没有悬念。富泰（Vertex）的囊性纤维化复方组合VX-809/Ivacaftor将会是2015年最重要的呼吸系统药物。Kalydeco（Ivacaftor）只适用于G551D基因突变的患者，而VX-809将适用患者扩大至两个F508del基因拷贝发生突变的患者，这样把适用患者数从3000名增加至22000名。VX-809/Ivacaftor二联复方因此也成为2015年即将上市的重磅产品。

和以上这些有望在2015年成为明星产品的药物相比，Puma生物技术的络氨酸激酶抑制剂Neratinib、Actelion公司的PGI2前列腺素受体激动剂Selexipag、葛兰素史克的抗IL-5单抗Mepolizumab、以及赛诺菲的新一代胰岛素Toujeo虽然可能在2015年上市但和以上的明星产品相比要稍逊一筹。Neratinib在一个HER阳性的乳腺癌3期临床实验中作为辅助疗法和安慰剂相比改善了治疗组患者的无进展生存期（PFS）。虽然市场上已经有多个PGI2前列腺素受体激动剂，但Selexipag有望成为最有效、最方便的PGI2前列腺素受体激动剂。销售峰值乐观估计达22亿美元。Mepolizumab是首个非吸入式治疗严重哮喘的药物，嗜酸性哮喘的3期临床已经完成，且达到一级实验终点。Toujeo在3个临床实验中疗效优于Lantus，有望成为赛诺菲替代Lantus的重磅产品。汤森路透预计Toujeo到2019年的销售额将达16亿美元。不过随着支付部门进一步参与，Toujeo的命运引人注目。Lantus在2013年的销售额高达57.2亿美元。

埃博拉（Ebola）虽然早在1976年发现，但到目前为止人类还没有找到一种切实可靠的预防或治疗方案。2014年是埃博拉疫情的恐慌年，不仅在西非数国爆发，直至今日尚未得到完全控制。根据世界卫生组织的数据，几内亚、利比里亚和塞拉利昂三国埃博拉病毒的感染人数已超过2万人，和埃博拉病毒相关的死亡事件也超过7000。其中包括一些医务人员。所以埃博拉疫苗的开发或许不能产生2015年的重磅产品，但也是2015年药源密切关注的焦点之一。考虑到埃博拉带来的巨大威胁，一个

药源展望2015

药源2015年关注的药物

商品名/ 通用名	药厂	作用机制	开发适应症	药源 关注 指数	药源解析	目前开发阶 段
Harvoni	吉利德科学	Sofosbuvir (NS5B核苷酸 类抑制剂) / ledipasvir (NS5A抑制 剂)	1型丙肝	5	Harvoni在抗丙肝领域的巨无霸地位已经毫无悬念, 2015年的最大看点是和艾伯维Viekira Pak的价格战。这两个明星抗丙肝药物的价格PK对未来新药的开发和定价都将起着重要影响。	2014年9月美国上市
Viekira Pak	艾伯维	Ombitasvir/ paritaprevir/ dasabuvir/ ritonavir	1型丙肝	5	Viekira Pak的上市结束了吉利德Harvoni在抗丙肝领域一枝独秀的局面。艾伯维和快捷药方的结盟代表这两个明星药物价格战的开始, 随后吉利德科学和CVS、Anthem、Humana、Harvard Pilgrim、Aetna签约, 以及Prime同时给予Harvoni和Viekira Pak丙肝首选药物地位。2015将会好戏连连。	2014年12月美国上市
Opdivo/ nivolumab	施贵宝	抗PD-1单抗	黑色素瘤、非 小细胞肺癌等	5	3期临床(CheckMate-066)治疗之前接受过治疗的转移性黑色素瘤有效地延长患者生存期(OS)。一个鳞状非小细胞肺癌3期临床实验(CheckMate-017)因疗效显著被提前终止。多个治疗其它固体肿瘤的晚期临床(包括一个非鳞癌3期临床)预计2015年也会有结果。	黑色素瘤适应症2014年12月美国上市、2014年7月日本上市; 非小细胞肺癌适应症2015年
Keytruda/ pembrolizumab	默克	抗PD-1单抗	黑色素瘤、非 小细胞肺癌等	5	Keytruda是美国FDA批准上市的首个PD-1抑制剂。默克计划2015年第2季度向FDA提交非小细胞肺癌的补充生物制剂上市许可申请(sBLA)。	黑色素瘤适应症上市、非小细胞肺癌适应症2015年
Evo- locumab	安进	PCSK9抑制剂	高胆固醇症	5	安进的Evolocumab是目前最领先的PCSK9抑制剂。Evolocumab在2015年上市已经没有悬念, 但由于默克的Zetia即将专利过期, Evolocumab在目前支付环境下的定价以及和赛诺菲Alirocumab的价格战在2015年是主要看点。	申报, 预计2015年3季度上市
Aliro- cumab	赛诺菲/再生元	PCSK9抑制剂	高胆固醇症	5	Alirocumab虽然稍微落后于安进的Evolocumab, 但赛诺菲花了6750万天价买了一张BioMarin的优先审批证之后缩短了二者之间的差距。	申报, 预计2015年3季度上市
Palbo- ciclib	辉瑞	选择性CDK4/6 抑制剂	ER阳性、HER2 阴性乳腺癌的 一线疗法	5	Palbociclib有望成为2015年上市的最重要的抗癌药物。美国FDA最近宣布取消计划的专家组讨论, 加上乳腺癌药物多数通过PFS数据上市, 所以Palbociclib在2015年上市几乎没有悬念。	申报, 2015年上市。
LCZ696/缬沙坦和AHU-377复方	诺华	血管紧张素II 抑制剂、脑啡 肽酶抑制剂	心衰	4	LCZ696的疗效优于ACE抑制剂依那普利, 但支持LCZ696的最重要数据是和后者的中间剂量相比较, 而LCZ696却用了最高剂量。给LCZ696的疗效留下一点疑问, 未能获得最高的5分。	预计2015年上市

药源展望2015

药源2015年关注的药物（续）

Cosentyx/ secukinumab	诺华	抗IL-17A单抗	中重度斑块性银屑病	4	和辉瑞的Enbrel头对头比较显示更好的疗效。2014年10月FDA专家小组推荐上市。加上和Stelara比较的优势，所以获得批准的机会很大。	已经在日本上市，FDA的PDUFA是1月31日
VX-809+Ivacaftor	福泰制药	囊性纤维化跨膜传导调节因子（CFTR）增敏剂	囊性纤维化	4	Kalydeco（Ivacaftor）适用G551D基因突变的患者，这个患者亚群大约只有3000人。而VX-809将适用患者扩大至两个F508del基因拷贝发生突变的患者，北美、欧洲和澳大利亚的患者共22000名。VX-809+Ivacaftor是2015年众多即将上市药品中销售额最大的单个产品的强劲候选者。	2015年上市
Neratinib	Puma Biotechnology	络氨酸激酶抑制剂	HER2乳腺癌维持治疗	3	HER2阳性的早期患者之前接受过Herceptin治疗，作为维持治疗的一个3期临床（ExteNET实验）和安慰剂比较延长无进展生存期（PFS）。	3期临床，预计2015年2季度上市
Selexipag	Actelion公司	PGI ₂ 前列腺素受体激动剂	肺动脉高压	3	Selexipag有效地降低肺动脉高压的发病及死亡率。Selexipag有望成为最有效、方便的PGI ₂ 前列腺素受体激动剂。销售峰值乐观估计达22亿美元。	2015年上市
Mepolizumab	葛兰素史克	人源化抗IL-5单抗	严重嗜酸性哮喘等	3	Mepolizumab是首个非吸入式治疗严重哮喘的药物，要达到“重磅炸弹”药物的预期可能面临更多的挑战，但嗜酸性哮喘的三期临床已经完成且达到一级实验终点。	申报，2015年上市
Toujeo	赛诺菲	新一代胰岛素	糖尿病	3	Toujeo在3个临床实验中疗效优于Lantus，有望成为赛诺菲替代Lantus的重磅产品。汤森路透预计Toujeo到2019年的销售额将达16亿美元。不过随着支付部门进一步参与，Toujeo的命运引人注目。Lantus在2013年的销售额高达57.2亿美元。	申报，2015年上半年有望获得FDA批准上市
CHAd3-ZEBOV/GPC-1001	葛兰素史克/ Newlink Genetics	埃博拉疫苗	埃博拉感染	3	埃博拉病毒感染依然占据全球新闻的各大头条，而研制出“拯救”世界于抗埃博拉新药的希望也似乎越来越明显。	3期临床
Abilify/ aripiprazole	大冢/施贵宝		精神分裂症和其它神经系统疾病	2	2013年全球销售额高达78亿美元，美国销售额23亿美元。美国专利2015年4月到期。Abilify专利的到期将给大家/施贵宝带来不小的销售窟窿，其销售额2013年占公司总销售额的14%。施贵宝虽然赢了Teva的专利挑战，但给公司销售的影响值得关注。	
Copaxone/ glatiramer acetate injection	Teva制药		多发性硬化症	2	Copaxone对Teva至关重要，2013年的全球销售额达43.3亿美元。美国专利最迟2015年9月到期，虽然地方法院判Teva专利无效，但Teva已经上诉至高级法院。无论如何，Copaxone已经引起Teva内部多起人事上的地震，包括CEO不得不离职。Mylan届时计划销售Copaxone。Copaxone对Teva的影响将拭目以待。	

药源展望2015

世卫组织工作小组建议埃博拉疫苗的开发全部从1期临床直接进入3期临床研究，尽快在更大规模人群中评估疫苗的安全性和免疫反应。自2014年8月，至少有8个埃博拉疫苗的临床试验先后启动，3个3期临床虽然在2014年底被世界卫生组织叫停，但预计数周后将重新启动。葛兰素史克和Newlink Genetics的CHAd3-ZEBOV/GP（或者添加C-1001）目前处于领先地位。预计这些临床实验在本年度会有重要进展。

在药源的关注名单上还有两个仿制药：大冢/施贵宝的精神分裂症药物Abilify的美国专利至2015年4月到期，Abilify在2013年的销售额占大冢/施贵宝的14%，高达78亿美元。施贵宝和Teva的专利诉讼以及Abilify专利到期对施贵宝的影响必将引起

关注。榜单上另一个仿制药是Teva制药的多发性硬化症药物Copaxone。Copaxone的专利诉讼一直是制药工业关注的焦点，更引起Teva内部人士的地震，以致其CEO Jeremy Levin不得不引咎离职。山多士（Sandoz）的Neupogen生物仿制药EP2006虽然势必成为美国首个生物仿制药，而且FDA专家小组最近以14:0的全票结果推荐批准上市，但因为销售额较小，无论对山多士还是对安进可能都不会产生太大的影响。

总之，在2015年不仅有十几种上市新药有望成为重磅产品，抗丙肝领域的价格战、免疫疗法的进一步博弈、抗埃博拉疫苗的开发、以及几个重磅仿制药的上市都将成为今年关注的焦点。

制药工业

生物制药产业的北上广

2015年1月5日

明天制药工业即将开始2015年的精彩博弈，今天作为热身我们谈点轻松的话题，拿生物制药和大家有切身体会的房地产做个比较。

过去20年中国最好的投资无疑是大城市如北上广的房地产，比如北京的学区房过去20年涨了30倍。所以早期的购房者无不庆幸当年的英明决定，而看走眼的人则追悔莫及。现在房地产的大潮似乎已经过去，再想在房子上20年挣30倍似乎没有可能。

但是过去20年涨几十倍的投资可不仅限于中关村的房子。很多生物制药股票过去20年都高于这个回报，比如百建艾迪涨了63倍，赛尔基因涨了62倍。而和房地产不同的是，下一个20年生物制药还会有50-100倍回报的企业。那么哪些领域最有可能成为未来的北上广呢？

第一个就是免疫疗法，包括免疫哨卡抑制剂和T-细胞工程技术。从已有数据看，除了已经批准的PD-1抑制剂，CAR-T、TCR技术上市几乎是定局，只是适应症的范围、如何控制副作用会影响市场大小。现在尽管仅看已知数据这些企业可能存在一些泡沫，但随着这些技术逐渐进入晚期临床研究和实体瘤，JUNO、KITE、NeoStem暴涨数倍的可能性大大存在。

第二个是基因疗法和RNA技术。在经历20几年的艰难探索后这两个技术似乎到了收获期。当年单克隆抗体技术也是30年才开花结果，现在DNA/RNA药物也基本清除了技术障碍，找到了适当适应症。虽然这些适应症都是较小的遗传疾病，但DNA/RNA药物可能是唯一的治疗手段。一旦有疗效显著的药物上市，这个领域会吸引大量风投和制药集团的投资，为投资者带来巨大回报。

第三个将是抗生素。抗生素是现代制药工业的发源地，很长时间内是制药工业的主要业务。但过去20年这个领域被制药工业自己的成功击败，大企业基本都退出这个领域。现在随着耐药菌的大量出现和药价的大幅上涨，抗生素又成了商业上诱人的行业。2014年FDA批准10款抗生素，为近年来少见。制药巨头默克花120亿美元收购两个抗生素企业Cubist和Indenix，显示其重返抗生素领域的战略部署。

当然每个领域都会有失败者，具体投资哪家企业还得对其技术、管理层能力、主要投资者进行详细调查。生物制药和房地产投资类似，核心是地段、地段、地段。具体买哪个房子当然会影响回报，但选对城市是头等重要的。上面提到的这三个领域我认为就是今天生物制药对应20年前房地产的北上广。

孤儿药？弃儿药？制药工业面临选择

2015年1月2日

醉生梦死的假期即将结束，新的一年即将开始，趁这个机会我们一起探讨一下制药工业的走向。

昨天把Fierce Biotech过去三年关注的年度15家创新企业查了一下，癌症免疫疗法、基因疗法、和RNA技术公司几乎占据半壁江山，而剩下的也几乎全是专科病公司。虽然这45个公司仅是

Fierce的一方意见，但这些企业在很大程度上代表制药工业下一轮技术创新。几乎无一例外这些公司在试图解决所谓罕见病的治疗问题。无独有偶，今天《Nature Review Drug Discovery》发表一篇分析过去20年EMA审批中枢神经系统药物的文章，多数年头精神疾病和神经退行性疾病药物的申请数目不超过两个。作为常见大众疾病的代表，这两类疾病患病人数远远超过基因疗法和RNA技术针对的适应症，也是致残的最主要原因。很显然曾经是制药工业核心的大众常见病正在成为制药工业的弃儿。

造成这种局面的因素很多，也已有很多分析，我就简单列举几条。以前的盈利模式是薄利多销，病人数量很重要。而现在药品是奢侈品，不需多少病人即可盈利，使罕见病孤儿药成为可盈利商品。大众常见病都有一些药物，多数已经专利过期，要找到比这些便宜药更好的新药不容易，而孤儿药根据定义并无此问题。常见病很多时候是多个罕见病的组合，但由于诊断技术限制所以无法区分。所以药物在在这样不均匀人群的疗效通常不显著，只有通过大型三期临床实验才能看出疗效和安全性，令研发风险高度后置。很少有人愿意把26亿美元（现在一个新药的平均成本）的宝押在一两个三期临床的结果上。多数人希望像罕见病药物那样在二期、三期通过机理标记的观测去除大部分风险。

这些因素固然有一定道理，但是现在制药工业全面放弃影响大多数病人的疾病也不能算是明智。我们是否过度被免疫疗法的欢呼声所吸引而忽略了其它开发机会？DMD儿童的确急需治疗药物，但全球近一亿精神分裂病人（很多发展中国家病人包括中国的治疗办法还只是一条铁锁链）同样需要有效药物。风险前置的药物研发当然相对安全，但如果糖尿病药物只能通过三期临床来决定胜负，相对来说所有竞争者也都在同一起跑线上，所以只是比赛方式不同。专科病药物和机理为核心的研发体制说不上谁是鸡谁是蛋，但二者显然十分匹配。我们是否也应该在目前生物学尚无法解释的疾病（如中枢系统疾病）做一些其它方面的投入，比如临床研究？基础研究的资源分配是否反映了疾病负担的分布？

制药工业应该冷静估价全社会的疾病负担，不要随波逐流只关注最热门的研发领域。但制药工业不过是投资者的一个投资工具，逐利是存在的基础。而药监、支付、和基础研究是全体公民通过政府来决定的，这些方面的政策可以在很大程度上左右制药工业的走向。专科病无疑给患者带来巨大痛苦，但很多常见大众病也亟需更有效的新药，全社会应该平衡患者需求和资源配置，不要为了孤儿而弃儿。

丰收和突破：药源点评2014年美国FDA批准新药

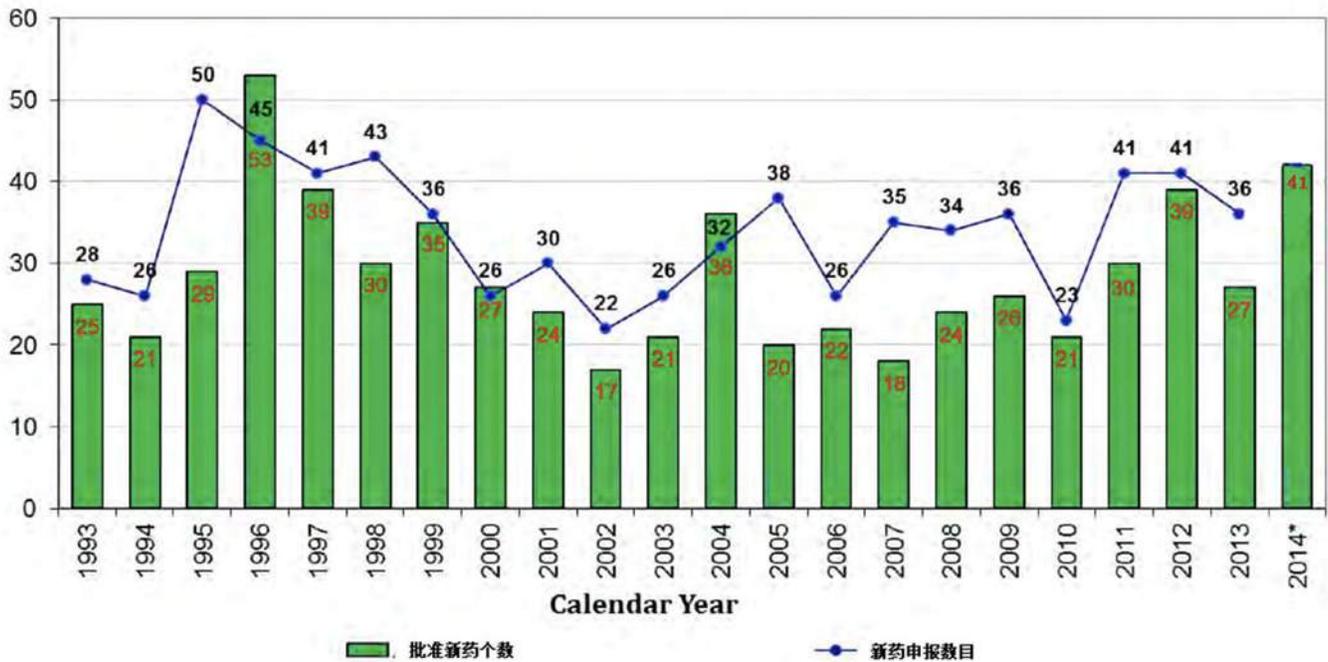
2015年1月1日

2014年终于尘埃落定，美国FDA在本年度批准了41个新分子实体（NME）和生物制剂许可申请（BLA），是自1996年以来批准新药个数最多的一个年份（见图1）。纵观这些新药（见表1），这一年不仅在新药个数上获得丰收，更标志着科学的突破和商业成功，而且FDA的审批效率也再上了一个台阶。

本年度最大的革命性产品是默克和百时美施贵宝的免疫哨卡抑制剂Keytruda和Opdivo。Keytruda是FDA批准上市的首个PD-1

制药工业

图1、1993年至2014年美国FDA批准新药和申报个数



抑制剂，但Opdivo率先在日本上市，而且在非小细胞肺癌等适应症领域领先于Keytruda，所以Keytruda和Opdivo并列2014年“最重要的新药”。Keytruda和Opdivo不仅对之前经过多次治疗无效的晚期黑色素瘤表现非凡的治疗效果（应答率在20%至40%之间），更指明癌症免疫疗法已经从概念性验证走向临床。治疗非小细胞肺癌等其它固体肿瘤的晚期临床结果也会逐步公布，相信Opdivo和Keytruda会在最近一两年获批治疗这些新适应症。而且药源最近报道这类颠覆性疗法对血液肿瘤也表现疗效。

2014年最大的商业成功无疑是吉利德科学的丙肝药物Harvoni。Harvoni的面世不仅取代了Sovaldi成为基因1型丙肝的标准疗法，而且商业上和Sovaldi相比将获得更大成功。Sovaldi凭借出色的疗效和安全性上市第一年全球销售额高达110亿美元，甚至因患者使用率太高几乎令支付系统几乎崩溃。Harvoni的年销售峰值预计更高，将超过艾伯维的修美乐成为全球年销售额最大的产品。幸运的是这个月艾伯维Viekira Pak的上市结束了Harvoni“孤独求败”的霸主地位。Viekira Pak不仅在疗效和安全性方面足以和Harvoni相媲美，标价低于Harvoni，而且最近同意给处方药管理公司Express Scripts更多折扣。

除了PD-1抑制剂Keytruda和Opdivo以外，本年度的其它革命性产品还有安进的双特异性T-细胞结合蛋白（BiTE）Blinicyto。Blinicyto是又一类的颠覆性肿瘤免疫疗法，获批用于治疗费城染色体阴性的前体B细胞急性淋巴细胞白血病。吉利德科学的P1106抑制剂Zydelig是首个上市的选择性PI3k抑制剂，一次获得FDA批准用于治疗三种B细胞血液肿瘤：和利妥昔单抗（Rituxan）联合治疗复发的慢性淋巴细胞白血病（CLL）、作为单药治疗复发性滤泡B细胞非霍奇金淋巴瘤（FL）和复发性小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）。除此之外，这一年FDA还批准了抗革兰阴性细菌耐药的新型抗生素Zerbaxa，首个全新机理的抗失眠药Belsonra，同一天批准了pirfenidone和nintedanib两个特发性肺纤维化新药，终结了IPF无药可用的历史。

除了Harvoni之外，2014年获批上市的新药还有潜力成为重磅产品的还有两个PD-1抑制剂Keytruda和Opdivo，2019年销售额预计都超过30亿美元。艾伯维的三联抗丙肝组合Viekira Pak，销售峰值也有望达到30亿美元。罗氏的特发性肺纤维化新药Esbriet、阿斯利康和礼来的2型糖尿病药物Farxiga和Trulicity、礼来的胃癌药物Cytamza，以及吉利德的PI3抑制剂Zydelig都具有成为10亿美元年销售额重磅产品的潜力。

2014年FDA的成绩也可圈可点，上市新药的大多数获得FDA的“优先评审”，有9个药物获得“突破性药物”认定（Zykadia、Zydelig、Harvoni、Keytruda、Ofev、Esbriet、Blinicyto、Viekira Pak、和Opdivo）。几乎所有的批准新药都是在“处方药付费法案（PDUFA）”计划日期的当天或之前获得批准。其中首个双特异性T细胞结合蛋白（BiTE）Blinicyto比预期的批准日期提前了5个多月，第二个PD-1抑制剂Opdivo和多蛋白激酶抑制剂Ofev分别比原计划的PDUFA时间提前了三个多月，显示FDA对真正创新药物的友好态度，努力不成为上市的瓶颈。2014年获批上市新药最大的惊讶莫过于阿斯利康的PARP抑制剂。因为今年6月FDA的肿瘤药物专家小组（ODAC）投票反对批准Olaparib上市，尽管FDA可以不采纳专家小组的建议，但这次专家小组的投票结果悬殊，FDA还是不顾专家的一边倒意见实属罕见。

价格昂贵是2014年批准新药的又一个特色。比如Keytruda和Opdivo的年治疗费用都是每位病人15万美元。虽然说生命无价，但这个价格即使对美国的支付方也难以承受。比如美国有些州现在已经限制吉利德Sovaldi和Harvoni的使用，只有最严重的丙肝患者才可以得到政府支持的治疗。无论如何，高附加值/高价格短期内将持续成为西方新药的定价规则。

总之，2014年是制药工业丰收的一年、是监管部门工作效率得到有效改进的一年，也是科学和商业上获得重大突破的一年。

制药工业

表1、2014年美国FDA批准了41个新分子实体（NME）和生物制剂许可申请（BLA）汇总

编号	商品名	通用名	生产厂家	批准适应症	批准日期
1	Farxiga	dapagliflozin	阿斯利康	成人II型糖尿病：辅以饮食和锻炼改善成人II型糖尿病患者的血糖控制	2014/1/8
2	Hetlioz	tasimelteon	Vanda/施贵宝	盲人非24小时睡眠觉醒障碍	2014/1/31
3	Vimizim	elosulfase alfa	BioMarin	IVA型粘多糖贮积症	2014/2/14
4	Northera	Droxidopa	Lundbeck	神经原性直立性低血压（姿位性低血压）	2014/2/18
5	Myalept	Metreleptin	Amylin/阿斯利康	先天性、获得性全身性脂肪营养不良患者的瘦素缺乏并发症	2014/2/24
6	Neuraceq	florbetaben F-18	Piramal	脑部正电子放射断层（PET）造影	2014/3/19
7	Impavido	miltefosine	Paladin	利什曼病（leishmaniasis，一种热带疾病）	2014/3/19
8	Otezla	apremilast	Celgene	成人活动性银屑病关节炎	2014/3/21
9	Tanzeum	albiglutide	葛兰素史克	成人II型糖尿病：辅以饮食和锻炼改善成人II型糖尿病患者的血糖控制	2014/4/15
10	Cyramza	ramucirumab	礼来	之前经过治疗的晚期胃癌、胃食管连接处胰癌	2014/4/21
11	Sylvant	situximab	强生	HIV阴性、HHV-8多中心卡斯特莱曼（Cstleman）病（MCD，一种类似淋巴瘤的罕见病）	2014/4/23
12	Zykadia	ceritinib	诺华	ALK阳性、转移性非小细胞肺癌（NSCLC）	2014/4/29
13	Zontivity	vorapaxar	默克	降低心肌梗死、卒中、致死性心血管疾病风险	2014/5/8
14	Entyvio	vedolizumab	武田	成人中度至重度的溃疡性结肠炎和克罗恩病（Crohn's disease）	2014/5/19
15	Dalvance	dalbavancin	Durata	急性细菌性皮肤及皮肤组织感染	2014/5/23
16	Jublia	efinaconazole	Valeant	轻度至中度红色毛癣菌、石膏样毛癣菌引起的脚趾灰指甲（一种真菌感染）	2014/6/6
17	Sivextro	tedizolid phosphate	Cubist	成人细菌性皮肤及皮肤组织感染	2014/6/20
18	Beleodaq	belinostat	Spectrum制药	外周T细胞淋巴瘤（PTCL）	2014/7/3
19	Kerydin	tavaborole	Anacor制药	外用治疗脚趾甲的真菌感染	2014/7/7
20	Zydelig	idelalisib	吉利德科学	复发性慢性淋巴细胞白血病、滤泡性B细胞淋巴瘤、复发性小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）	2014/7/23
21	Striverdi	olodaterol	勃林格殷格翰	慢性阻塞性肺病（COPD）	2014/7/31
22	Jardiance	empagliflozin	勃林格殷格翰/礼来	II型糖尿病	2014/8/1
23	Orbactiv	oritavancin	Medicines公司	成人皮肤感染	2014/8/6
24	Belsomra	suvorexant	默克	失眠	2014/8/13
25	Plegridy	聚乙二醇干扰素β-1a	Biogen	复发性多发性硬化症	2014/8/15
26	Cerdelga	eliglustat	键赞	成人I型高雪氏病（Gaucher disease）的长期治	2014/8/19
27	Keytruda	pembrolizumab	默克	不再响应其它疗法的晚期或不能手术切除的黑色素瘤	2014/9/4

制药工业

编号	商品名	通用名	生产厂家	批准适应症	批准日期
28	Movantik	naloxegol	阿斯利康	慢性非癌症成人患者由阿片类药物引起的便秘	2014/9/16
29	Trulicity	dulaglutide	礼来	成人2型糖尿病	2014/9/18
30	Harvoni	ledipasvir/ sofosbuvir	吉利德科学	基因1型丙肝 (HCV) 感染	2014/10/10
31	Akynzeo	Netupitant/ palonosetron	卫材	癌症化疗引起的恶心和呕吐	2014/10/10
32	Lumason	六氟化硫脂质微 球	Bracco	心脏超声成像	2014/10/10
33	Ofev	nintedanib	勃林格殷格翰	特发性肺纤维化	2014/10/15
34	Esbriet	pirfenidone	罗氏	特发性肺纤维化	2014/10/15
35	Blincyto	blinatumomab	安进	费城染色体阴性前体B细胞急性淋巴细胞白血病 (B细胞ALL)	2014/12/3
36	Xtoro	finafloxacin otic suspen- sion	Alcon Laborato- ries, Inc.	急性外耳炎	2014/12/17
37	Lynparza	olaparib	阿斯利康	晚期卵巢癌	2014/12/19
38	Viekira Pak	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir/ dasabuvir	艾伯维	基因1型丙肝 (HCV) 感染	2014/12/19
39	Zerbaxa	ceftolozane/ tazobactam	Cubist制药	成人严重腹腔感染 (cIAI) 和尿道感染 (cUTI)	2014/12/19
40	Rapivab	peramivir	BioCryst制药	成人流感	2014/12/19
41	Opdivo	nivolumab	施贵宝	不再响应其它疗法的晚期或不能手术切除的黑色 素瘤	2014/12/22

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的新疗法获选美国临床肿瘤学会 (ASCO) 的首个“年度肿瘤研究进展”

2015年1月21日

【新闻事件】1月20日，美国临床肿瘤学会 (ASCO) 在临床肿瘤杂志 (Journal of Clinical Oncology) 上在线发布了2015年 ASCO 临床肿瘤研究进展报告，并且第一次评选了“年度肿瘤研究进展” (Cancer Advance of the Year)。因为在2013年-2014年之间有Gazyva、Imbruvica、Arzerra、和Zydelig四个药获得FDA批准治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL)，所以CLL的护理被评选为本年度，也是ASCO发布“临床肿瘤进展报告”十年来首次评选的“年度肿瘤研究进展” (Cancer Advance of the Year)。

【药源解析】美国临床肿瘤学会 (ASCO) 是全球肿瘤临床研究领域最大的专业协会。ASCO自2004年以来每年都会对临床肿瘤研究领域进行回顾，发布年度报告。在2015年度的报告中，首次评选了“年度肿瘤研究进展” (Cancer Advance of the Year)。

慢性淋巴细胞白血病药 (CLL) 是美国成人中最常见的白血病，根据美国白血病和淋巴瘤学会的数据，美国2014年有15700人被诊断患有CLL，其中大多数为成人 (平均年龄70岁)。到目前为止慢性淋巴细胞白血病药还无法治愈，CLL的护理方案会因

分期、病理和患者健康状况的不同而异，常见的临床护理包括化疗、靶向疗法和骨髓移植，标准疗法包括氟达拉滨 (fludarabine) /环磷酰胺 (cyclophosphamide) 和免疫疗法 (Rituxan)。主要治疗目标是长期缓解。虽然标准疗法对大多数患者有效，但常常伴随严重的不良反应，尤其是老人无法耐受。随着这些新药的上市CLL的护理获得明显地改善。不仅患者的无进展生存期和总生存期得到延长，而且生活质量也得到明显地提高。

2013年至2014年之间有四个治疗不同阶段的慢性淋巴细胞白血病药物获得美国FDA批准，它们是基因泰克的Gazyva (obinutuzumab)、Pharmacyclics的Imbruvica (ibrutinib)、葛兰素史克公司的Arzerra (ofatumumab)、和吉利德科学的Zydelig (idelalisib)。

在这四个新上市的CLL疗法当中，Gazyva和Arzerra是免疫疗法，批准用作治疗CLL的一线疗法。而小分子的Imbruvica和Zydelig被批准用于治疗耐药和复发的CLL。在关键的三期临床CLL11中，和单独使用苯丁酸氮芥比加入Gavyza后癌症恶化几率降低高达84%，无进展生存期延长12个月，但副作用如降低白血球和血小板也强于单独使用化疗。在另一个含有2期CLL患者的晚期临床研究中，Gazyva和苯丁酸氮芥复方组合相比Rituxan

制药工业

(rituximab) + 苯丁酸氮芥作为一线疗法把无进展生存期 (PFS) 从14.9个月延长至26.7个月 (HR = 0.42; 95% CI, 0.33-0.54; P < .0001)。完全应答率前者是后者的3倍 (分别为21%, 7%)。抗CD20单抗ofatumumab在2007年获得FDA批准上市, 但在2014年4月ofatumumab和苯丁酸氮芥联合用药获得批准扩展到之前未接受过治疗, 但不适用氟达拉滨 (fludarabine) 化疗的患者。在一个代号为COMPLEMENT 1的3期临床实验中, ofatumumab/苯丁酸氮芥二联复方和苯丁酸氮芥单药相比把无进展生存期延长了9.3个月。总生存率也从69%提高到82%。

Ibrutinib是布鲁顿酶 (Bruton) 酪氨酸激酶的不可逆抑制剂, 在2014年2月获得FDA“突破性药物”称号。Imbruvica是FDA推出突破性新药新政以来获准的第二个享此待遇的药品。Ibrutinib在2014年2月获得FDA批准用于治疗之前至少接受过一次治疗的CLL患者。在一个单臂含有48个受试者的临床实验 (PCYC-1102-CA) 中, Ibrutinib单药治疗取得58.3%的应答率。同年7月, FDA拓展了ibrutinib的适应范围至染色体17p缺失的CLL患者, 在一个代号为RESONATE的3期实验中, 把恶化风险降低了75%。PI3K- δ 抑制剂idelalisib和美罗华复方组合治疗复发或难治性CLL和美罗华单药相比总生存期和无进展生存期分别延长了72%和82% (3期Study 116实验)。

当然, 以上批准的这些新疗法也只能使部分CLL患者在一定程度上得到缓解, 而且常常伴有各种不良事件的发生, 其中多数还伴有黑框警告, 但和之前的标准护理相比已经有了长足的进步。除了CLL领域, 随着PD-1抑制剂Keytruda和Opdivo的上市, 晚期黑色素瘤护理的进展可能也不必CLL领域逊色, 目前的应答率虽然稍低只有20-40%, 但这些都是非常晚期, 之前接受过多次治疗无效的难治性患者。包括CAR-T在内的过继细胞疗法或许更有希望在近期把血液肿瘤的护理进一步提高。衷心祝愿这些疗法下一次能入围ASCO的“年度肿瘤研究进展” (Cancer Advance of the Year)。

从research and development到search and development?

2015年1月23日

【新闻事件】: 昨天Actavis的CEO Brent Saunders发表一席有关新药研发的言论, 引起业界人士的广泛关注。Saunders说大药厂一定自己搞研究是思维误区。他说虽然他坚信创新, 研究必须有人做, 但过去新药的研究投入未能收回, 整体是个赔本生意。

【药源解析】: Saunders说的是否有道理呢? 当然是有一定道理, 但也有些需要澄清的地方。新药研发过去20年正在变成赔本生意是基本正确的, 研发的回报从15%降到最近的7-8%, 和资本的成本差不多。过去10年制药工业裁减了约30万员工, 研发人员占据相当比例。大规模并购不断, 90年代的大公司现在所剩无几。这些事实都说明研发的回报在下降。

但是生存下来的药厂还是盈利很高的, 说明即使整个行业是个赔本生意但仍然有可能有很多企业是盈利的。很多其他行业也是这个情况。过去5年除了2013年, FDA批准的新药逐年增加, 说明药厂和药监政策磨合越来越好, 药厂的项目选择和开发方式也

越来越符合药监部门要求。药价不断飙升, 说明药厂选择的项目给病人带来巨大价值。生物制药股票最近几年也表现很好, 去年生物技术公司IPO总数超过生物泡沫巅峰时的2000年, 共募集60多亿美元。很多生物技术如癌症免疫疗法、基因疗法、RNA技术正在巅峰疾病的治疗。所有这些都说明新药研发的回报正在好转。

Saunders反对的是研究部分, 即research或discovery阶段。这个阶段只占整个研发的15%, 所以并不是大头。早就有流言说大公司不擅长研究, 而擅长临床开发、审批、和市场推广, 所以应该由更有创造力的小公司做研究, 而大公司专注后期工作。但这个说法很少有可靠数据支持, 所以并非完全可信。大公司官僚、惰性的确存在, 但也有完善的研发技术支持和深厚的研发经验。收购优质研发资产并不一定比自己便宜, 现在免疫疗法公司仅有早期临床资产市值就以几十亿美元计。另外历史表明, 当年小的创新公司如安进和基因泰克并没有把发现的产品卖给大公司, 而是自己变成了大公司。所以大公司希望从稳定的优质新产品供货市场寻找开发目标而不必自己做研究和历史情况不符的。

到目前为止尚出现一个没有自己研究部门的大药厂能保持长盛不衰。这样的模式对某些企业是否适用? 有可能。是否所有大药厂都应该放弃研究而把发现新药的任务交给小公司? 答案是否定的。一是这对整个行业来说未必是个有效模式因为没有长期稳定的研发队伍一个轮子得被反复发明无数次。二来这个模式也无法持续, 有能力持续发现新药的研究公司必将自己成为大药厂而不是不断为他人做嫁衣裳。

歌手姚贝娜辞世, 抗癌药研发任重道远

2015年1月23日

昨天歌手姚贝娜因乳腺癌辞世, 年仅33岁。此前我对此人一无所知, 但这个消息能这么快传到我这犄角旮旯, 说明她是有一定影响的。看了一段她的好声音视频, 实在是可惜。任何年轻的生命过早逝去都是非常不幸的, 但公众人物更能引起大众的共鸣。姚女士的不幸也残酷地提醒现在抗癌药的研发还远远不能满足社会的需求。那么我们还有哪些做的不够呢?

从基础研究开始, 不要发表假阳性结果, 不要哪个化合物能杀死细胞就宣称有望攻克癌症。曾经有个实验室不能重复发表结果, 后来在会议上见到那篇论文的主要作者。那人说我们做了5次没做出来, 但第6次是这个结果, 就发表了。至于过度兜售, NCI的头2000年曾对公众宣称到2015癌症的痛苦 (the suffering of cancer) 会解除。虽然科学家和社会其它人群同样需要养家糊口, 也需要和社会其它行业竞争有些资源, 但是科学家错误的代价却更为惨重。这样会误导开发资本, 一是浪费资源, 二是贻误战机, 影响真正好项目的开发。

制药工业的同仁们由于各种原因也是或者经常在不该投入的项目上逗留太长, 制造毫无价值的僵尸项目, 或者浅尝则止, 过早放弃。如果这些决定是根据科学数据本无可非议, 但实际工作中往往是其它政治因素在起作用。曾经有位大佬说“哪个进入临床的化合物不是企业政治的结果?” 当然改变这些很难, 但是如果要提高研发效率这些是必须要改的。

制药工业

整个社会对健康的态度也需要调整。现在很多人认为个人消费品比药品更有价值，没人挑战高档手机的价格但药价总是太高，这直接影响资本的走向。药物研发是个对资本强度要求极高的行业，即使技术人员做到十全十美没有资本支持也是空中楼阁，而获得资本支持的唯一条件是成功之后给资本足够的回报。如果所有国家都像印度那样对待Sovaldi，社会很快就会回归到神农尝百草的年代。iPhone在印度可是和美国一个价钱。

当然癌症也是十分恶性的疾病，即使整个社会倾其所有现在也未必能彻底征服这些疾病。三阴性乳腺癌有部分是其恶性的，进展非常快，化疗应答很低，姚贝娜所得的可能正是这种类型。现在PD-1抑制剂已显示一些疗效，希望在不久的将来免疫疗法能成为三阴性乳腺癌的一个更有效疗法。

情何以堪：吉利德明星丙肝药Sovaldi在印度官方报价每12周疗程只有900美元

2015年1月17日

【新闻事件】据彭博社1月16日报道，印度专利局驳回吉利德科学抗丙肝新药Sovaldi的一个关键专利申请。吉利德在印度因此不得不忍痛和仿制药制造商争食，把Sovaldi的定价压到仿制药水平，每12周疗程的收费只有区区900美元，而在美国相同疗程的价格高达84000美元。

【药源解析】印度专利局依据印度专利法关于“已知化合物的

新形式要求比原来形式显示更好疗效”的条款，再一次“毫无悬念地”驳回一个明星产品在印度的关键专利申请。虽然同样的专利申请已经被中国、以色列和印度尼西亚等17个国家的专利局批准，但印度专利局并不为所动，“严格遵守印度专利法的标准审核”。之前辉瑞、诺华、和罗氏也因印度同样“更严格的创新标准”而被驳回过多个重磅产品的专利申请。除此之外，印度政府也严格限制药品的价格，确保最贫穷的患者也能支付得起这些药品的使用。

当然吉利德按照程序将提起上诉，不过对上诉完全不报任何希望。吉利德已经声明无论上诉结果如何每疗程900美元的销售计划不会改变。

印度1200万丙肝患者高兴了，不过即使价格降到每个12周疗程900美元，这些患者也未必都能支付得起。美国丙肝患者更不满了，这么多患者和组织的抗议远不如专利局的一纸公文有效。同样的药物在印度卖百分之一的价钱，情何以堪。

同时高兴的还有Natco制药公司。Natco早就严阵以待，准备把Sovaldi的仿制版推向印度市场。不过Natco可能不会太如愿以偿，因为吉利德已经把Sovaldi的价格定到仿制药的价格水平，而且Natco还必须面对来自Cadila Healthcare、Cipla、Hetero Labs、Mylan Laboratories、Ranbaxy Laboratories、Sequent Scientific和Strides Arcolab等7个获得吉利德授权向91个发展中国家销售廉价Sovaldi公司的竞争。遗憾的是中国不在这91个发展中国家名单上。

美国FDA批准首个用于动态血糖监测（CGM）的移动医疗应用系统

2015年1月24日

【新闻事件】:美国FDA今天批准了第一套和动态血糖监测系统（CGM）一起使用的移动医疗应用系统上市。通过比如iPhone等移动装置，这个叫做“Dexcom Share Direct Secondary Displays”的移动医疗应用系统能远程安全地实时监测糖尿病患者的血糖水平。

【药源解析】:糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。由于胰岛素分泌缺陷或其生物功能失调导致患者不能把体内的葡萄糖正常地转化成日常所需的能量。如果患者的高血糖（或高血脂）不能得到有效护理，会引起各种组织，特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害或功能障碍。全球大约有3.7亿糖尿病患者，美国大约有2580万，其中90%以上是II型糖尿病患者。到目前为止糖尿病还无法根治，患者的血糖自我监测是糖尿病护理的重要组成部分。尤其是随着小型快捷血糖测定仪的普及，病人可以根据血糖水平随时调整降血糖药物的剂量。

和静脉或指尖采血的血糖测试不同，“动态血糖监测系统”（Realtime CGM）通过体内葡萄糖发生氧化反应时形成电信号监测皮下组织间液的葡萄糖浓度。虽然CGM的血糖测试精度不如传统的血糖测定仪，但能实时监测患者的血糖水平，有助于评估糖尿病患者糖代谢紊乱的程度，制定降糖方案，同时反映降糖治疗的效果，是传统血糖监测的有效补充。第一台“动态血糖监测系统”早在1999年初就获得美国FDA批准上市。到目前为止至少有8个动态血糖监测系统获得美国FDA批准上市，其中最常见是美敦力公司生产的“守护者实时动态血糖监测系统”（Guardian REAL-Time，简称GRT，2013年进入中国）和德康医疗（dexcom）的4代产品“G4 PLATINUM”。

G4 PLATINUM在2012年10月获得FDA批准上市，由皮下葡萄糖探头、传感器、外部显示器3个部分组成。葡萄糖探头置于使用者的腹部皮肤下，G4 PLATINUM的探头非常小所以不痛不流血。传感器通过无线电每隔5分钟将数据发送到外部显示器，可以连续使用7天。CGM的监测精度逐步提高，目前已接近指血监测。G4 PLATINUM每天校准两次就能达到85%的精确度。

德康医疗的“Dexcom Share Direct Secondary Displays”采用两个应用程序（APP）即时传导来自“G4 Platinum CGM”的读数。一个APP安装在患者的移动装置上，另一个安装在远程共享者的移动装置上。患者可以指定共享者（follower）。应用程序从G4 Platinum CGM接收实时血糖读数存储在“云”端存储设备上，以便“follower”下载和显示。Dexcom Share的主要特色是能和移动装置连接，远程安全地和指定人员（比如医生或家属）通过移动装置（比如智能手机）实时共享血糖读数。之前虽然也有开源的“Dexcom Share”，但没有获得监管机构的评审和批准。

Dexcom Share是通过FDA II类“中低风险医疗器械”的“医疗器械重新归类程序”（de novo classification process）评审的，即目前市场上没有与之“实质相同”的创新医疗器械产品。FDA指出“Dexcom Share”系统符合申报的功能和安全性，

但不能替代动态血糖监测系统（CGM）或传统的家庭血糖测定仪。而且因为CGM是指通过葡萄糖感应器监测皮下组织间液的葡萄糖浓度，而不是血液的葡萄糖水平，所以CGM的读数不能用作糖尿病治疗剂量（比如胰岛素）的标准，必须通过血液血糖读数加以校正。

治愈癌症不是梦：癌症研究所CEO谈癌症免疫疗法（视频）

2015年1月12日

1月9日下午，福布斯专栏作家Devin Thorpe在线采访了癌症研究所的CEO和学术事务总监、著名免疫学家Jill O’Donnell-Tormey教授。O’Donnell-Tormey教授在谈到目前制药工业最红火的免疫哨卡抑制剂的时候用到“治愈”（cure）一词。她说“作为学者我过去不愿意使用象‘治愈’这样的字眼来讨论癌症的治疗，但是过去一些束手无策的肿瘤今天却得到持续的缓解，让我们燃起在不久的将来消除癌症死亡，有效地治愈这类疾病的希望（As a scientist, I have been reluctant in the past to use the word “cure” when it comes to cancer, but the durable remissions we are now seeing in some previously untreatable patients gives me and many others great hope that we will, in fact, one day eliminate cancer deaths and effectively cure this disease）”。

的确，10年前晚期黑色素瘤还无药可用，今天随着免疫哨卡抑制剂的上市，一些之前对所有化疗或靶向疗法都不再应答的晚期患者也对比如施贵宝的Opdivo（nivolumab）和默克公司的Keytruda（pembrolizumab）等免疫哨卡抑制剂表现20-40%的应答率，而且缓解时间持续较久，不象化疗或靶向疗法那样经常产生耐药性。PD-1抑制剂不仅对黑色素瘤有效，治疗非小细胞的疗效和安全性也在多个大型临床实验中被证实。如果不出意外，PD-1抑制剂的治疗标签在2015年将会拓展到非小细胞肺癌。

虽然过继T细胞疗法（ACT）尤其是嵌合抗原受体T细胞疗法（CAR-T）和T细胞受体疗法（TCR）等还处在早期临床阶段，但对一些血液肿瘤已经展现了巨大的治疗潜力。比如诺华的CAR-T疗法CLT019在一个复发性/无应答B细胞急性白血病的临床实验中获得超过90%的完全应答率。而且所有试用者都经历过化疗、靶向疗法，这个实验其中的15位甚至还进行过骨髓移植。虽然这些疗法还有很多技术性难题需要解决，比如因短时间内产生大量的细胞因子导致免疫反应（细胞因子释放综合征）。我们可能还需要耐心等待这些颠覆性技术继续完善，但癌症研究尤其是免疫疗法的迅猛发展使我们坚信治愈癌症已经不再只是梦想。

癌症研究所（Cancer Research Institute, CRI）成立于1953年，是世界上唯一的主要致力癌症免疫治疗的非盈利性组织。癌症研究所的学术顾问委员会成员包括26个院士，其中3个获得过诺贝尔奖。癌症研究所已经资助过来自多个大学和研究机构的免疫学家总共超过2.8亿美元的研究经费，用于研究癌症的免疫治疗。Jill O’Donnell-Tormey博士1987年加盟癌症研究所任学术事务总监，自1993年起一直任CEO。O’Donnell-Tormey博士是世界著名的癌症免疫治疗专家。

【播放视频】

临床快讯

首个抗IL17A单抗Cosentyx获FDA批准，崭新机理药物或成中重度银屑病新金标

2015年1月22日

【新闻事件】今天美国FDA批准了诺华的抗IL17A单抗Cosentyx（通用名secukinumab）上市，用于治疗成人的中重度银屑病。Cosentyx是美国FDA批准上市第一个抗IL17A单抗。

【药源解析】继最近日本厚生劳动省批准了Cosentyx上市以后2天前欧盟也给予这个新型银屑病药物放行。今天Cosentyx获得更严格的美国FDA的上市许可，比预计的1月31日稍有提前，预计年内有更多的IL-17A抑制剂将获批上市。

银屑病（俗称牛皮癣，Psoriasis）通常认为由自身免疫系统失调引起。根据美国银屑病协会的数据，美国大约有750万人患有银屑病，其中超过20%属中重度患者。银屑病不仅影响美观，更能严重影响生活质量甚至身心健康。到目前为止银屑病还不能治愈，轻度银屑病通常采用比如皮质类固醇激素、维生素D类局部外用药物缓解，中重度或者对外用药物不反应的患者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，注射抗肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）或IL12/23单抗等生物制剂疗效更明显。

Cosentyx采用皮下注射给药。支持Cosentyx上市的疗效和安全性数据来自共有2403位斑块型银屑病患者参与的4个临床实验。这些患者适用于光疗或系统疗法，随机分为Cosentyx治疗组和安慰剂对照组，结果发现Cosentyx治疗组和安慰剂相比银屑病皮损面积和严重程度指数（psoriasis area and severity index, PASI）明显下降，治疗组“清除或几乎清除”的患者数明显高于对照组”。FDA对Cosentyx的批准伴随用药指南，指出使用Cosentyx可能影响患者的免疫系统，增加感染的几率，提示有慢性或反复感染历史的患者，或患有克罗恩病的患者使用时务须注意。

虽然FDA的这次审批只采用以上四个和安慰剂对照的临床数据，但是诺华也开展了多个Cosentyx和其它同类药物的头对头临床比较。比如诺华2014年7月公布了Cosentyx的一个积极3期临床结果。在这个实验中Cosentyx治疗组有过半的患者PASI下降90%，明显高于依那西普对照组的20.7%。同年12月诺华也报道Cosentyx的疗效也明显优于强生的抗IL-12/23单抗Stelara。

所以就象我们最近讨论的那样，将来的新药开发尤其是在较大的适应症领域竞争会更加激烈。疗效和安全性的临床验证不仅需要和安慰剂比较，更要和现行金标头对头比较才能顺利获得监管和支付部门的认同。今天Cosentyx获得美国FDA提前批准上市不仅指出Cosentyx短期内有望成为各治疗指南新的金标，也预示礼来的Ixekizumab和安进的Brodalumab的上市步伐可能加速，再加上一些仍在2期临床的同类产品，抗IL-17A抗体短期内将全面登陆全球市场。

欧盟批准诺华Cosentyx，IL17抗体浴血奋战后全面来袭

2015年1月21日

【新闻事件】：昨天欧盟批准了诺华的IL17A抗体Cosentyx（通用名secukinumab），用于治疗中重度银屑病。这是第一个在欧

洲上市的IL17A抗体。Cosentyx已经在澳大利亚和日本上市，FDA的PDUFA是1月31日。FDA专家组已经支持其上市，加上和Stelara比较的优势，所以第一季度上市可能性很大。礼来和安进的同类药物也可能在年底前上市。

【药源解析】：银屑病是一个较为常见的皮肤病，据估计3%的人群，即1.25亿人患有不同程度的银屑病。其中超过一半的患者算是中重度，诺华估计超过50%的患者对目前的标准疗法应答不足。40%的银屑病人患有银屑病关节炎，是一个严重的并发症。

现在的标准疗法包括抗TNF如当今药王阿达木抗体和IL12/L23抗体如强生的Stelara。IL12/L23是IL17的上游靶点，不仅影响IL17还影响TNF，所以靶向程度不如IL17抗体专一。因为和TNF正交，所以IL17抑制剂可能对那些对抗TNF药物不耐受或不应答的患者有效。

Cosentyx的上市可以说是经过了浴血奋战。和以前新机理药物上市经历不同，Cosentyx的疗效不是和安慰剂而是标准疗法比较，并先后在大型三期临床实验中战胜安进的Enbrel和强生的Stelara。这种开发模式风险无疑大大高于和安慰剂比较的旧模式，但在越来越多的疾病领域这是支付部门的要求。由于败军之将Stelara的价格在2.8-5.5万美元/年，Cosentyx的定价肯定高于这个价格。专家估计这个产品的年销售将超过10亿美元。

Cosentyx在欧洲上市预示IL17抗体开始在全球范围登陆，FDA专家组的积极意见基本保证了美国的上市。除了Cosentyx，礼来的Ixekizumab和安进的Brodalumab也都完成了三期临床，还有一些稍落后的二期临床药物。根据TNF的经验，IL17的适应症可能不止银屑病一个。虽然在最大的自身免疫疾病风湿性关节炎的临床实验未能显示足够疗效，但这些产品还在几个不同免疫疾病的临床实验中。IL17会以多产品、多适应症的立体进攻模式进入免疫疾病治疗，这对患者来说无疑是一个好消息。

阿斯列康抗凝药Brilinta继续成长，三期临床显示积极结果

2015年1月15日

【新闻事件】：今天阿斯列康宣布其抗凝药Brilinta（通用名ticagrelor）和阿司匹林联用比单独使用阿司匹林更有效降低心血管事件。在这个名为PEGASUS-TIMI54的三期临床实验中，21000位曾经有过心血管病史的病人分别使用两个剂量的Brilinta（60、90毫克）加上低剂量阿司匹林或单独使用阿司匹林，结果用药组效果更好。但具体数据并未公布，据称将会在以后的学术会议公布。

【药源解析】：Brilinta是P2Y₁₂（叫P二Y一二，而不是P二Y十二）受体拮抗剂，和专利已过期的重磅药物波立维作用于同一靶点。不同的是波立维是不可逆抑制剂，而Brilinta是可逆抑制剂，所以起效、停药都理论上更为迅速。另外波立维需要2C19激活而很多人（尤其亚洲人）缺乏这个酶，所以有人对波立维不敏感。而Brilinta不需代谢激活，所以应答更好。据说阿斯列康总共花了24亿欧元开发这个药，但是这些优势难以抵抗波立维专利过期之后的低价格，所以Brilinta的销售一直不理想。自新CEO执政以来，Brilinta被列为阿斯列康增长的主要动力之一，当然这意味着更多的开发投入和推广花费。今天这个实验上亿美元是至少的。

临床快讯

这个实验能增加多少销售？那得看具体疗效。现在支付部门越来越要求物有所值，避免一例心梗需要多少病人使用多长时间Brilinta，根据这个可以算一下避免一例心梗需要花多少钱。根据另一个大型实验Plato的实验结果，150病人使用一年能比波立维减少一例心血管事件，按7美元一天的零售价算差不多40万美元避免一例心梗。如果病人对波立维敏感和耐受，Brilinta在以后的支付体系很难战胜波立维。

虽然现在免疫疗法成了制药工业的宇宙中心，但是大家不要忘记心血管疾病依然是人类的头号杀手，治疗心脑血管疾病药物依然可以成为超级重磅产品。理论上药物可以横向比较，比如假设使用Brilinta每40万美元可以减少一例死亡，那么其它救命药物比如CAR-T定价时就得考虑这个对照。尽管抗癌药研发现在如日中天，但医药的花费不可能完全用于抗癌，按现在抗癌药的价格很快支付系统就会做出反应。最终支付机构会按照每类药物为社会减轻的负担按比例支付。现在被边缘化的大众常见病还有巨大的商机，只是如何超越便宜仿制药是个巨大的技术难题。

Nivolumab的又一个三期临床因疗效明显被提前终止，PD-1抑制剂批准治疗非小细胞肺癌进入倒计时

2015年1月15日

【新闻事件】今天，百时美施贵宝（BMS）的PD-1抑制剂Opdivo（nivolumab）治疗非小细胞肺癌的一个3期临床被提前终止。这个代号为CheckMate-017的3期临床头对头比较Opdivo和多西他赛治疗之前接受过治疗的，鳞状的晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。因为一个独立的数据监测委员会评估Opdivo治疗组的总生存期明显优于多西他赛对照组，达到预期的实验终点，施贵宝决定终止该临床实验。

【药源解析】一个随机的、双盲的、有标准疗法对照的晚期临床实验提前终止通常发生在两种情况：一种是治疗组的疗效和安全性远远优于对照组，不需要按照预定设计方案完成整个实验也可以获得统计学明显区分，另一种是对照组的临床结果远不如预期。遗憾的是实验被提前终止的多数原因往往是后者。

当然例外也时有发生。药源今年6月份曾报道，施贵宝的PD-1抑制剂nivolumab因在一个黑色素瘤的三期临床中明显改进患者的总生存期而被提前终止。今天施贵宝再爆惊喜，在一个头对头比较Opdivo（nivolumab）和多西他赛的一个3期非小细胞肺癌临床实验中，Opdivo治疗组的总生存期明显优于多西他赛对照组。但是施贵宝目前还没有披露这个实验的详细数据。施贵宝计划完成CheckMate-017临床数据的全面评估。因为非小细胞肺癌市场远远高于黑色素瘤，即使鳞癌的全球市场总额也有30亿美元。所以受此振奋消息的鼓舞，施贵宝股票大幅上涨，最高涨幅高达6%至63.75美元，创14年以来最高。

著名免疫学家，癌症研究所的CEO和学术事务总监Jill O' Donnell-Tormey教授最近在接受福布斯采访时评述，随着免疫疗法的长足进步，人类越来越接近治愈癌症。如果说2014年是癌症免疫疗法获得重大突破的年份，2015将会是免疫疗法走向丰收，成为主流抗癌疗法的一年。按照IMS医疗信息研究所的数据，全球抗肿瘤领域总共有374个中晚期临床实验，其中25-30%是免

疫疗法。目前免疫疗法进展最快的有免疫哨卡（如PD-1、PD-L1）抑制剂，主要用于治疗固体肿瘤，和过继T细胞疗法（包括CAR-T和TCR）主要治疗血液肿瘤。

目前获得美国FDA批准上市的PD-1抑制剂有默克的Keytruda（通用名：pembrolizumab）和施贵宝的Opdivo，二者都曾获得过FDA突破性药物称号。虽然pembrolizumab率先在美国上市，但在非小细胞肺癌领域Opdivo稍微领先，而且FDA批准Opdivo用于治疗晚期黑色素瘤比预计的评审时间提前了3个月。Opdivo的一个非鳞癌3期临床实验估计年中会有结果报道。当然默克在非小细胞肺癌领域也不甘落后，而且其终场发挥能力也有目共睹，默克今天也报道Keytruda预计今年中期提交非小细胞肺癌的sBLA。所以施贵宝要想保证在非小细胞肺癌领域的优势还要继续给力。当然无论是谁胜出受惠的还是患者，免疫哨卡抑制剂的应答人群目前虽然大约只有30%，和其它疗法的联合使用有望进一步扩大战果，治愈癌症已经不再只是一个梦想。

2015年FDA批准的首个新药：第一三共制药的Savaysa（依杜沙班）用于治疗房颤、深静脉血栓和肺栓塞

2015年1月9日

【新闻事件】1月8日，美国FDA批准了2015年的第一个新药—第一三共制药公司（Daiichi Sankyo）的抗凝血新药Savaysa（通用名：依杜沙班片，Edoxaban），用于降低非瓣膜性房颤（NVAF）患者中风及系统性栓塞事件的风险。

【药源解析】依杜沙班是每日一次的口服Xa因子抑制剂，2014年1月9日向FDA递交了NDA，11月1日获得FDA评审员的推荐，11月3日以9比1的投票结果获得FDA心血管和肾脏药物专家小组（CRDAC）的支持。因为FDA评审员和专家小组的意见一致，今天的FDA决定也是意料之中的事。

FDA批准依杜沙班上市主要基于两项积极的3期临床数据。其中一个代号为ENGAGE AF-TIMI的3期临床招募了21105位非瓣膜性房颤患者，另一个Hokusai-VTE实验则在8292位深静脉血栓（DVT）和/或肺栓塞（PE）患者中进行，头对头比较日服一次两个剂量的依杜沙班片和标准疗法华法林相比的疗效和安全性。这些患者之前都接受过五到十天抗凝血药的治疗（注射或输注）。结果发现高剂量的依杜沙班和法华林疗效相当。法华林上市已超过半个世纪的老药，能够有效预防中风。但法华林能引起大出血，其使用必须严格监测血药浓度、调整剂量并限制饮食，所以使用非常不便。依杜沙班和其它抗凝剂类似，最常见的副作用也是出血甚至致命性出血，但出血几率明显低于法华林。

虽然依杜沙班早在2011年就在日本上市，但其商业成功还任重道远。尤其要面对来自拜耳和强生的拜瑞妥（Xarelto，rivaroxban）、百时美和辉瑞的Eliquis（apixaban，阿哌沙班）以及勃林格殷格翰的Pradaxa（dabigatran，达比加群）等同类产品的竞争。而且依杜沙班的上市伴有黑框警告，提醒医务人员注意依杜沙班的使用剂量和适用患者群体。比如对肌酐清除率每分钟大于95毫升的房颤患者依杜沙班的疗效就不如法华林。所以FDA建议对于肌酐清除率大于这个标准的非瓣膜性房颤患者采用其它抗凝剂治疗。除此之外依杜沙班还没有解药，也在一定程度上也会影响依杜沙班的市场份额。

临床快讯

FDA评审员推荐山多士Zarzio的上市申请（BLA），首个生物仿制药有望登陆美国市场

2015年1月7日

【新闻事件】1月5日，美国FDA的评审员（staff reviewer）指出诺华旗下山多士（Sandoz）公司的生物仿制药Zarzio和安进的重磅药物Neupogen（filgrastim）相比，没有发现“有意义的临床差异”。据此FDA评审员建议批准Zarzio用于治疗原研药Neupogen批准的所有五个适应症。FDA专家小组也预定在1月7日进行投票表决。FDA会综合专家小组和评审员的建议，最终决定是否批准Zarzio的生物制剂许可申请（BLA）。

【药源解析】Neupogen是粒细胞集落刺激因子，在1991年获得美国FDA批准上市，用于治疗5种肿瘤患者因化疗造成的中性粒细胞减少。Neupogen是安进的重磅药物，2014年销售额高达12亿美元。

理论上讲生物仿制药势必最终成为制药工业的支柱产业之一。这不仅因为2013年全球销售额最高的10个药物当中有7个是生物制剂，更重要的是这些生物药的专利保护期都在2019年之前截止，仅仅生物药的前10名在2011年的销售总额就高达575亿美元。但是生物制剂和小分子化学药不同，由于生物制剂是从活体细胞中提取，在生物合成时会因不同细胞、表达条件和分离条件的不同导致生物仿制药几乎不可能和原研药完全相同，所以监管部门需要出台一系列制度保证仿制药的安全性和有效性在最大程度上接近原研药。

EMA是对生物仿制药最友好的监管机构，自2005年起就开始批准生长素、促红素、粒细胞集落刺激因子、和TNF抗体药物等4类生物制剂的仿制药。以Neupogen为例至少有包括Zarzio在内的6个仿制产品获得EMA批准上市。到目前为止Zarzio已经获得40多个国家的批准，在欧洲的市场份额中占到30%。

美国FDA和EMA相对生物仿制药比较保守，到目前为止尚没有出台生物仿制药的审批规则。FDA虽然在2012年批准了梯瓦的Neupogen同类药物Granix，但是根据监管全新生物药品的美国公共健康法案的351（a）条款申请上市的，本身已经做了较大的临床实验所以不能称为生物仿制药。Zarzio是FDA首个按照生物仿制药351（K）条款评审的，是FDA受理的第一个真正意义的生物仿制药。虽然明天的FDA专家小组投票也是决定FDA是否批准Zarzio上市的另一个重要因素，但FDA常常采纳其内部评审员的建议。无论如何，Zarzio是FDA接受并评审的第一个生物仿制药，其评审结果势将成为将来审批的一个标杆。

另一个值得注意的是FDA在简报中并没有指出是否评议Zarzio和原研药之间所谓的互换性（interchangeability）。如果山多士的仿制版获得互换性批准显然有利于Zarzio的销售。但根据山多士发言人的最新消息，山多士这次申报只寻求上市批准，并没有申报Zarzio的互换性。

美国FDA专家小组以14:0投票一致推荐批准山多士的EP2006（Zarzio）上市，首个生物仿制药呼之欲出

2015年1月8日

【新闻事件】美国FDA药物评审中心（CDER）今天举行肿瘤药物专家顾问委员会（ODAC）会议，评议诺华旗下山多士（Sandoz）公司申报的安进公司Neupogen的生物仿制药EP2006（欧洲商品名：Zarzio）的生物制剂许可申请（BLA）。经过听取山多士公司的申报报告、FDA评审员的评议报告和公众听证，FDA专家小组以14:0的不记名投票结果一致推荐批准山多士的EP2006上市（美国商品名：Zarzio），这样距离FDA批准第一个生物仿制药上市只有一步之遥。

【药源解析】药源刚刚报道，美国FDA药物评审中心的评审员已经指出山多士公司的EP2006（在欧洲商品名：Zarzio）和安进的Neupogen相比没有发现“有意义的临床差异”。也就是说Zarzio和Neupogen的疗效和安全性相当。因此FDA评审员建议批准Zarzio用于治疗原研药Neupogen批准的所有五个适应症。笔者今天旁听了FDA专家小组（ODAC）的会议，第一时间获取了ODAC专家对EP2006申报材料看法。

今天ODAC会议的主要议程包括药物评审中心（CDER）对生物仿制药351（k）评审规则的解释、山多士公司对EP2006申报材料的幻灯介绍、FDA评审员从CMC、生物活性、免疫原性、病理毒理、临床实验等多个方面对EP2006申报材料的评议、专家小组提问、以及包括患者、医生、保险公司、仿制药制造商在内的公众听证。笔者以为专家小组今天对申报材料的提问不算尖锐，主要针对EP2006和Neupogen相比血药浓度稍低（大约低10%），虽然在通常接受的20%范围以内，但对这个结果是否会转化到临床产生疑问。

山多士公司演示了多个批次的EP2006、Neupogen、和欧洲上市Zarzio的头对头比较结果，指出虽然EP2006和Neupogen相比血液浓度稍低，但对对照组相比对恢复中性粒细胞计数和生物标记物CD34的水平都没有表现差异，而且生物仿制药治疗组和对照组相比不良事件的发生率也没有区别。因此，FDA专家小组最终以14:0的投票结果同意EP2006和安进的Neupogen高度相似，建议FDA批准Zarzio上市。因为FDA评审员和专家小组都一致推荐批准EP2006的生物制剂许可申请（BLA），估计EP2006获得FDA的批准已成定局。

当然获得FDA的批准并不代表商业上的成功，到目前为止生物仿制药的市场吸收一直不尽人意。即使对生物仿制药比较友好的欧洲市场也因国家不同，对生物仿制药的市场吸收也差异较大。而且这次FDA专家小组的评议并没有涉及到和原研药之间的互换性（interchangeability）。再加上生物仿制药和原研药在价格上的优势不是太大，通常只有20-30%。所以Zarzio即使上市，在美国市场的吸收率也有待观望。

制药企业

美国亿万富豪陈颂雄的电子医疗公司NantHealth被告“欺诈”

2015年1月17日



【新闻事件】据福布斯1月15日报道，“世界最有钱的医生”陈颂雄（Patrick Soon-Shiong）名下的一个叫NantHealth的电子医疗服务平台日前被公司的两个前雇员举报“欺诈”和违法，并依据佛罗里达州禁止因举报雇主违法而解雇员工的法律，在公司所在地之一美国佛罗里达的Panama市向法院提起诉讼。两名原告Stephanie Davidson和William Lynch曾分别任NantHealth的高级副总裁（Professional Services）和高级总监（Marketing），且属同居关系。

【药源解析】或许知道NantHealth的人不太多，但如果您从事医疗健康行业而又没听说过陈颂雄的大名那就“out”了。最近媒体出现了许许多多和陈颂雄相关的“惊人报道”，象“陈颂雄联手黑莓，力推基因组查阅APP”、“全球首富医生买下全球最强大的DNA测序仪”、“医疗界的曼哈顿计划：全球最富有的医生能否治好医疗保健系统？”、“美国电子医疗平台服务商NantHealth获1.35亿美元融资”。尤其是最近陈颂雄上了美国电视新闻杂志“60 Minutes”更炒得风风火火，他说“运用NantHealth的电子医疗技术，能颠覆性地改善现有癌症患者的护理模式和生活质量”。

那么NantHealth的两名前雇员到底告NantHealth什么呢？诉讼全文可以在此下载，总的来说可以归纳如下几条：（一）NantHealth的医疗应用不合格，违反美国1996年的“健康保险流通与责任法案”（Health Insurance Portability and Accountability Act）。美国目前绝大多数的医疗机构采用电子病历，但不同电子病历的服务商以及不同移动医疗装置之间并不完全兼容。NantHealth携手黑莓生产的医疗应用（包括硬件和软件）声称能把患者从心脏监视器到胰岛素泵装置等移动医疗产品的数据同步发到到患者的电子病历。但是原告Davidson说她加盟NantHealth以后发现这些技术和装置不仅达不到美国FDA医疗器械的监管规定，而且违反“健康保险流通与责任法案”。（二）NantHealth捏造虚假营销材料。原告指出NantHealth的产品并不能象宣传材料宣称的那样保障患者电子病历的“同步性、兼容性、安全性、保险性、信号跟踪、以及以基因或蛋白为基础癌症测试的有效性”。相反NantHealth的临床操作系统老旧，至少比目前技术落后10年，大多数情况下不能正常工作，完全不适合大

公司使用。NantHealth的虚假营销信息对顾客起着误导作用。

（三）陈颂雄的慈善基金会会有欺骗政府资金的行为。比如陈颂雄基金会捐助1000万美元给NantHealth和Phoenix儿童医院合办的企业，以此获得美国医疗保险和医疗补助服务（Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS）3000万美元的配套资助。而合资企业用这些钱购买NantHealth的产品和服务，这样相当于政府出钱购买NantHealth的产品。两个原告说他们因不愿意支持或参与这些违法行为被公司解雇。

那么NantHealth又是怎么回应的呢？NantHealth的首席运营官Steve Curd告诉记者“原告因行为不当（improper behavior）被公司解雇后要求200万美元的赔偿，这个要求被NantHealth拒绝后向地方法院提起诉讼，但所有的指控都是虚假的。”两名原告Stephanie Davidson和William Lynch都曾是NantHealth的高级管理人员，Davidson在2014年8月受聘NantHealth任高级副总裁（Professional Services），Lynch在2014年3月受聘，并在同年8月升任高级总监（Marketing）。

虽然现在我们还不知道事实的真相，但无论结果如何这个案子对NantHealth必定造成一定的负面影响，尤其正当NantHealth红红火火准备上市的关键时刻。如果两个原告这次的行动不是为了伸张正义，NantHealth真不如在事情发生之前以200万美元打发了事（虽然工作时间这么短付这么高的遣散费有点冤）。大多数情况下雇员离职需要签署一个不再起诉雇主文件才能获得一个大红包。

陈颂雄于1952年生于南非，既是医生、科学家，又是一个成功的企业家。作为一个外科医生，陈颂雄曾任职加州大学洛杉矶分校医学院，在1993年完成世界首例胰腺器官移植治疗1型糖尿病（但后来复发）。作为科学家，陈颂雄发明了纳米蛋白质靶向药物输送技术，以此技术研发的抗癌药Abraxane现在全球40多个国家销售。陈颂雄成立过多个公司，其中包括VivoRx、American Pharmaceutical Partners (APP)、Abraxis BioScience、NantOmic、NantHealth、NantWorks。APP在2008年以56亿美元的价格卖给德国Fresenius SE公司，Abraxis BioScience在2010年卖给新基制药公司（Celgene），现金和股票共值30多亿美元。陈颂雄现任NantHealth、NantWorks、以及名下多个基金会的董事长和首席执行官（CEO）。陈颂雄也是洛杉矶湖人的小股东。

一个好汉三个帮：免疫疗法纷纷寻找组合伙伴

2015年1月4日

【新闻事件】：今天礼来宣布将与免疫疗法的两大霸主默克和施贵宝合作开发免疫疗法的复方组合。礼来和默克将合作开发Keytruda和Pemetrexed或Necitumumab作为非小细胞肺癌的一线疗法，以及Keytruda和Ramucirumab在多种肿瘤的联合应用。同一天，礼来又和施贵宝签订合作协议，将开发Opdivo和Galunisertib的复方用于脑瘤、肝癌、肺癌的治疗。合作细节如谁出多少钱，到时怎么分赃并未公布。

【药源解析】：PD-1抑制剂作为抗癌史上一个里程碑式的发现乃是当今武林第一高手。CAR-T虽然对ALL疗效十分了得，但实体瘤的疗效还是PD-1抑制剂略胜一筹。但即使这样颠覆性技术也需要其它技术的辅佐才能把价值最大化，默克和施贵宝都和多个公司签订了合作协议，开发PD-1抑制剂复方。

制药企业

礼来则彻底错过了免疫疗法，现在能和免疫疗法组成复方可能是唯一的补救办法。Pemetrexed是一个重磅药物，但其它几个成为重磅的阻力比较大（Galunisertib尚未上市）因为疗效实在一般。所以对于礼来来说有机会和PD-1抑制剂组成复方对扩大这些平庸药物的市场会有积极影响。

现在的制药行业已经不像以前那样老死不相往来，完全是竞争关系。在紧迫的时间压力下，现在的战略合作越来越多。没有赶上关键技术大潮的企业还可以通过合作分一杯羹。掌握大病种开发技巧的企业即使自己没有发现很多新药也会通过合作开发获取很大市场份额。反过来缺乏开发和审批经验的企业则要牺牲一定利益以避免在关键的晚期开发中犯错误。现在的新药，你中有我，我中有你，既是对手又是朋友。在这种复杂共生生态体系生存下来的确需要很高技能。

CAR-T和CRISPR联姻，mRNA公司创融资纪录，双环氧乙烷酯欲成减肥药，首个生物仿制药有望登陆美国：制药工业穿越未来

2015年1月14日

【新闻事件】：继几周前和风投Atlas共同创建Intellia，诺华今天宣布加大在这个用CRISPR技术编辑DNA生物公司的投入，用该技术改造CAR-T。和多数情况一样，诺华没有公布具体数字。Moderna则在两天从风投又获4.5亿美元投入前，创下资本市场9.5亿美元的生物技术公司融资纪录。Zafgen的减肥药beloranib在一个小型二期临床达到一级终点，三战全胜。FDA专家组以14:0全票支持山多士的生物仿制药Zarzio在美国上市，加上前天FDA内部专家的支持意见，世界最大市场终于开始张开双臂欢迎生物仿制药。

【药源解析】：这些新闻即使在5年前也听起来和科幻小说差不多，如今的生物制药技术和20年比如来自不同星球。CAR-T和CRISPR都是现在最火爆的生物技术，二者联合使用令人浮想联翩。前者可以改造T细胞使之识别肿瘤细胞表面抗原，后者则通过RNA识别基因片段然后通过水解酶切断目标DNA片段。虽然诺华没有公布将如何使用CRISPR技术，但其CTL019的成功令人猜测用CRISPR改造T-细胞是其主要目的。

Moderna成立于2010年，其核心技术是用信使RNA诱导细胞蛋白合成。理论上根据信使RNA序列可以合成任何所需蛋白。这个技术尤其在抗体药物上有很大前景，可以快速合成所需免疫抗体，有可能有一天取代疫苗。但是控制剂量是一个关键技术难题，免疫原性也是需要解决的问题。

这些最前沿生物技术非常令人振奋，但潜在的技术难题也不可忽视。反译RNA技术在90年代末曾红极一时，但直到最近才显示真正商业价值。后来的siRNA技术也给制药工业打了鸡血，但多数早期参与者已经退出。稳定性和过膜性是两个关键的技术问题。希望研发资本的高强度关注会大大提高这些尖端技术的商业化。

Zafgen的减肥药beloranib是一个桂皮酸酯，并含有两个环氧乙烷基团，作为抗癌药都令人提心吊胆。虽然beloranib和RNA和CAR-T比相对传统，但和传统的减肥药比这个化合物结构是十

足的另类。当时决定把它作为减肥药开发的人或者是绝世高手，或者是傻冒一个，绝不是正常人。虽然号称是MetAP2抑制剂，要想向世人证明这是真正靶点我估计Zafgen要做海量的工作。但如果真正安全有效没人在意靶点是什么，只是投资者需要承担更大风险。

在欧洲批准生物仿制药近10年之后，美国终于要为生物仿制药厂家敞开大门。这是意义深远的的一个进展，药源已有详细评述。

2015年第一个礼拜提醒大家制药工业的的确是进入21世纪了。

吉利德科学4.7亿美元收购Phenex，进入非酒精脂肪肝（NASH）

2015年1月8日

【新闻事件】：今天吉利德科学宣布将以4.7亿美元收购德国生物制药公司Phenex。Phenex最重要的资产是现在二期临床的法尼酯X受体激动剂PX-104，主要适应症是非酒精脂肪肝（NASH），但这个机理在代谢疾病这个大领域有很多其它潜在用途。据估计发达国家有20%人口有非酒精脂肪肝，但现在尚无批准药物。NASH领域最近几年影响最大的当属Intercept的同类药物obeticholic acid (OCA)，专科药物厂家Shire和Raptor也有NASH资产。

【药源解析】：前几天我们把制药最热门的几个新药领域比作房地产的北上广，我曾开玩笑NASH可以算是鄂尔多斯。NASH关注的厂家不多但商业潜力很大，据说按现在的发展趋势会成为以后肝移植的最重要诱因。去年Intercept的OCA在一个二期临床因疗效太好被提前终止，股票一天暴增3倍，创造40亿美元市值。但这个机理也和LDL升高和心血管事件有点暧昧关系，所以存在一定不确定因素。但NASH也不是这个机理唯一的可能用途。临产前数据表明激活法尼酯X受体可以增加胰岛素敏感度，降低体重，所以这个产品有可能更广泛地用于减肥、糖尿病等代谢综合症。

吉利德科学近年来在收购方面可以说是独步天下，当年以113亿美元收购Pharmasset业界人士都认为是疯狂之举，当时有人估计吉利德科学多花了2倍的冤枉钱，但Sovaldi和Harvoni上市第一年就连本带利收回当年投入。前年6亿美元收购PI3K抑制剂Idelalisib也证明是眼光独到，这个产品去年被FDA同一天批准用于3个血癌的治疗。当然眼光只是一方面，吉利德科学的开发和市场能力是把这些粗矿石变成美玉的关键因素。有这两个光辉纪录我们可以预见NASH会因为吉利德科学的加入变得更加引人注目，Intercept也会多了一个强劲对手。今天的事件或许会迫使Intercept寻找一个更强大的开发、市场伙伴。

当然鄂尔多斯的活跃不意味着北上广就停止为投资者创造效益了。今天通过菌群失调治疗细菌感染的生物制药公司Seres又得到雀巢健康的6500万美元支持，用于SER-109的三期临床开发。Cardio3 BioSciences 则以1.82亿美元收购CAR-T 疗法公司OnCyte (CM-CS1尚在在一期临床)。新年第一周刚过两天生物制药工业即得到总共7亿美元的投资，算是一个开门红吧。



The 7th Yao Yuan Biotech-Pharma Symposium

At the Interface of Chemistry & Biology for Drug Discovery

University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy Auditorium

April 18, 2015

The search for revolutionary medicines has largely been hampered by the lack of biological models to predict clinical response. With the advent of technological advances that allow us to chemically probe biological complexity, the ability to identify and validate targets that significantly modulate disease biology is being realized. This symposium is aimed at highlighting ground-breaking chemical biology approaches to dissect disease processes and impact drug discovery.

Featuring

◆ Plenary Presentations

Chuan He, John T. Wilson Distinguished Service Professor,

The University of Chicago; HHMI Investigator,

Neil L. Kelleher, Walter and Mary Elizabeth Glass Professor, Northwestern University

Mark Murcko, Former CTO of Vertex, Co-inventor of Three Marketed Drugs (Agenerase, Lexiva, Incivek) and Many Drug Candidates

Andrew Myers, Amory Houghton Professor, Harvard University

Ed Reilly, Sr. Research Fellow & Project Director, AbbVie, Inc.

◆ Student Poster Award and Presentations

◆ Panel Discussion: What Skills and Experience Are Pharma Looking For

◆ Sponsor's Exhibitions

Chaired by

Dr. Scott E. Warder

Sr. Scientist III

Target Enabling Sci. & Tech.

Global Pharmaceutical R&D

AbbVie, Inc.

Dr. Alexander Mankin

Professor and Director

Center for Pharmaceutical Biotechnology

College of Pharmacy

University of Illinois at Chicago

REGISTER NOW