

www.yypharm.cn

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 2
February 2015



本期主要目录

美中药源羊年贺词

2

制药工业

3

◇ Kill the losers还是pick the winners: 新药研发永恒的话题

3

◇ 免疫疗法后制药工业干什么?

3

◇ 中枢神经系统疾病的新希望(?)

3

◇ 以临床价值为基础的医疗保健

4

◇ 从Ibrance (palbociclib) 获FDA批准、GI Therapeutics 第二轮融资,谈me-too CDK4/6抑制剂开发

5

◇ 首个抗癌疫苗T-VEC将获FDA专家小组评审,在黑色素瘤市场的商业前景不容乐观

7

临床快讯

8

◇ 武田多发性骨髓瘤药物ixazomib三期临床显示预期疗效

8

◇ 糖尿病药物Glyxambi获FDA批准,首个DPP-4和SGLT-2抑制剂组合终于登陆美国市场

8

◇ 磷酸酶抑制剂开始进入疾病治疗,PTP1B反译核酸终于显示一定疗效

9

◇ 雪中送炭:FDA提前批准辉瑞CDK4/6双抑制剂Palbociclib

9

◇ FDA解除Esperion降血脂药物ETC-1002的临床研究限制

9

◇ PSCK9抑制剂竞争尘埃落定,赛诺菲/再生元一张优审券惊天大翻盘

10

.....

制药企业

12

◇ Cellular Biomedicine收购解放军总医院的CAR-T免疫疗法,中国的金蛋为什么砸到美国去了?

12

◇ FDA取消默克丙肝药物的突破性药物地位

12

◇ 美国FDA一周内撤销第二个“突破性药物”:施贵宝在研抗丙肝药物Daclatasvir将失去BTD地位

12

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn



美中药源羊年贺词

再过几天我们即将告别马年，迎来羊年。值此新春佳节之际，药源全体同仁祝广大读者羊年事业有成，万事如意！新年新气象，新的一年药源除了将一如既往地深度报道、解析制药工业的最新进展，我们还准备把最新治疗手段、有最可靠医学数据支持的新药使用方法介绍给广大读者。

制药行业投资强度大、跨度长、信息复杂，从基础研究到临床开发过度夸大新技术潜力的现象普遍存在，令读者很难分清哪些是真正的进展、哪些只是忽悠投资者。发现新药异常困难，但一旦成功大家就都忘了当年的窘迫。我们将尽量还原历史真相，为制药企业提供可以借鉴的经验。现在很多新技术固然激动人心，但只有少数幸运企业能从中受益。对于多数企业如何抓住下一个免疫疗法更为重要。药源也准备重点介绍一些尚在襁褓中的颠覆性技术。

药物的性质是最难以准确理解的科学信息之一。药监部门通常只批准有严格科学依据的新药，而且有剂量、适应症、适用人群的限制。任何药物只有在药品标签范围内使用才符合循证医学原则。但即使在美国也有大量医生无法准确了解一个新药的批准适应症，所谓标签外使用非常普遍。有人问只要治好病标签内标签外使用有何区别？问题是离开严格控制的临床实验几乎不可能准确判断标签外使用是否利大于弊。单个病人使用某个药物后病情的改变不能作为疗效证据，因为有其它药物、安慰剂效应、疾病自身恢复等因素的干扰。即使多个病人使用同一种药物病情改善也不能作为疗效的根据，因为缺乏随机、双盲、对照等消除干扰的技术处理。所以医生的个人经验很不可靠，如果仅根据经验很可能伤害下一个患者。我们准备把主要疾病的可靠疗法逐渐在药源公布，同时警告读者避免使用广泛流行但缺乏科学依据的治疗手段。

健康是每个人的梦想，征服疾病是每个制药企业的终极追求，美中药源将竭诚在这个追梦事业中贡献我们微薄的力量。我们将去除新药中的伪科学、公关广告、错误信息，传播真正的进展和价值。最后祝愿广大药源读者羊年只需要光顾药源，不需要光顾药店！



Kill the losers还是pick the winners: 新药研发永恒的话题

2015年2月8日

今天Nature Reviews Drug Discovery发表一篇文章讨论新药研发的永恒话题之一，Kill the losers还是pick the winners? 这个问题已经讨论了无数次，但因为假阳性、假阴性的真实数值永远无法得到（假阳性可能是你开发的适应症不对或实验设计有问题，假阴性除非后来有人朝花夕拾成功否则无法证实），所以这个问题可能永远没有准确答案，所以这类分析还会不时浮出水面。

文章首先指出为什么大家喜欢追逐假阳性。一是终止项目一般被认为是失败，二是终止项目意味着以前的投入付之东流（但实际上不管终止还是继续这些投入已经没有了），三是继续进行的花费和错过一个好产品的损失比要小得多，四是公司有动力把研发管线装饰的花枝招展。

但是一个被忽视的因素是机会成本，即如果追逐太多假阳性项目必然减少在真正有前景项目的投入。作者假设进入一期临床的化合物有10%的成功可能，假阳性率为50%，假阴性率为10%。因为追逐假阳性而错过的上市产品（即因为把时间和资本错误投入到losers而耽误的真正好产品）是因假阴性错误放弃的产品的3倍。在上述假设下，kill the losers是比pick the winners更有效的研发策略。

当然随着成功几率、假阳性、假阴性率的变化，这两个策略也会发生此消彼涨的变化。比如最近制药工业挖到的癌症免疫疗法金矿和10年前的阿尔茨海默成功率不可同日而语。随着个体化治疗和生物标记开始进入很多领域以及优化测试预测性的提高，假阳性、假阴性的比率都会下降，所以这两个策略要根据疾病领域的不同以及优化手段的成熟程度进行调整，不能什么情况下都kill the losers。

最后强调一下新药领域成功几率、假阳性、假阴性率的不可知性。这篇文章声称成药几率是一个药物分子的内在性质，这个论点只在理论上成立，没有什么实用价值。假如没有Vagelos在Compactin失败后的大胆投入，他汀类药物在打扫战场时就得算是假阳性。同样如果Cubist没有改变Cubicin的剂量，Medicine's Company没有做Cangrelor的第三个三期临床实验，Roger Newton没有为利普陀真诚跪求，这些重要药物都得按假阳性计算。而假阴性根据定义根本无法计算，但是看看阿司匹林、富马酸二甲酯、Pirfenidone这样重磅药物的谦虚化学结构任何人都得承认假阴性的数目可能触目惊心。

所以新药研发的Kill the losers还是pick the winners的问题如同足球是应该全攻全守还是防守反击，围棋布局应该用宇宙流还是中国流这些问题一样没有标准答案。你要选择适合自己技能和疾病领域技术条件的战略。如果其中一个打法永远战无不胜，这个话题就不会每6个月就有人发表文章讨论一次了。

免疫疗法后制药工业干什么？

2015年2月2日

现在癌症免疫疗法成为制药工业的绝对中心，可以说是万千

宠爱于一身。但是制药工业不可能永远只做免疫疗法，对于制药企业尤其是没有赶上癌症免疫疗法大潮的企业来说找到正在形成的下一个大潮是非常关键的。那么机会在哪呢？

最近诺华CEO Joseph Jimenez发表文章讨论老龄化社会给制药工业带来的机会。现在全球老龄化趋势非常明显。仅在美国2012年就有240万65岁以上老人因摔伤被送进急诊室，这是非常惊人的数字。当然老人也是其它疾病的多发人群。老人的购买力也高于其它年龄组，据统计50岁以上的美国人占总消费的60%。生育率的下降令各国政府不得不延长老年人的退休时间。但要想让老年人工作首先得保证这些人身体要健康。考虑到所有这些因素，制药工业似乎根本不用为客源发愁。

有了客流还得有顾客需要的产品，Jimenez倡导制药工业应向老年病倾斜。糖尿病、心脏病、青光眼、关节炎、和癌症这些老年病已经是制药工业的重点，但他提到一个尚未引起制药工业关注但发病率极高的疾病，即听力障碍。一半以上的70以上老人有严重听力障碍，经常是耳内发细胞损伤造成。诺华正在开发一个叫做CGF166的基因疗法产品，可以激活再生发细胞的基因。这个产品如果能上市，不仅是基因疗法的一个胜利也可能成为听力障碍治疗的里程碑（现在听力障碍没有任何药物治疗）。

CGF166是诺华的一个非常早期、非常小的项目，但却是代表一个非常大的方向。PD-1抑制剂在2012年以前也是默默无闻，现在很多人已经忘掉这个事实了。如果大浪起来你再去追那已经没机会了，现在PD-1的潜力大家都看懂了但机会也已经没有了。下一个PD-1正在以CGF166这种羞涩的姿态向大家招手。制药工业是最需要前瞻性能力的行业之一。现在客源在哪、消费能力在哪都已经很清楚，没有赶上免疫疗法的制药企业必须停止追逐已经没有商业机会的大潮，而去争取站在下一个大浪的浪头上。器官退行性疾病和与其相关的再生药物应该是下一个关键的竞争领域。

中枢神经系统疾病的新希望（？）

2015年2月12日

【新闻事件】：今天福布斯著名医药评论家Matt Herper发表题为“*There's New Hope For Alzheimer's, Depression, And Other Brain Illnesses*”的文章，简单介绍了当前中枢神经系统药物的研发。从Tony Cole的Yumanity到氯胺酮的抗抑郁研究，从抗癫痫新药Sage-547到诺华的颠覆性干细胞技术，Herper试图描述一个充满活力的中枢神经系统疾病药物研发格局。但实际情况并不乐观。

【药源解析】：传统的中枢神经系统疾病药物多数来自临床的偶然观察，而历史上最重要的一类中枢神经系统疾病药物，苯并氮卓完，全是一个意外。Leo Sternbach本来想做一类他读书时熟悉的化合物结果一个意想不到的重排反应给出了苯并氮卓。在闲置几年后有一次实验室打扫卫生他把这个化合物送去做了一个动物实验，于是有了史上第一个重磅药物valium。

但这样的靠天吃饭模式毕竟不可靠，所以制药工业尝试更加有逻辑性的新药研究。遗憾的是人类大脑是世界上最复杂的结构，理性设计针对中枢的药物实在太难。咱们可以用语言做个比喻。人的基因组好比一本书，疾病好比书里一句话的意思

改变了。现在新药研发技术能做到的基本上是把一个词加上一个前缀或后缀改变这个词的意思。比如“路人丙懂新药”是个疾病，现在的技术可以做到加入一个字纠正这个错误，如“路人丙不懂新药”。但中枢疾病多数情况下不是只在一句话里丢了一个字（单个基因突变），而是整段话都重写了（多个基因变异，每个病人的变异组合不同）但表达了一个错误意思。好比我拐弯抹角说了一大堆话但意思是“路人丙懂新药”，你不能简单加一个字就能改变我的描述。这对现在的新药研发技术是个巨大的挑战。对于全新靶点，由于临床疗效、安全性数据的复杂性和成本，开发高度选择性的单靶点药物是唯一经济上可行的选择。即使双靶点药物开发都极其复杂，别说多靶点药物了。

那么Herper所讲述的那些新技术是否能为中枢神经系统疾病患者带来希望呢？没人知道。虽然他列举了几个积极的例子，但更多的制药公司已经远离了这个领域。他指出现在更关注修正病源而不是只改善症状以及个体化治疗可能会成为突破口。这两个技术进步会在一定程度上简化这个高度复杂的问题，但是否能在不久的将来带来大范围的突破还很难预料。

我个人更看好氯胺酮治疗抑郁这样的研发途径。你既然无法有目的一个字一个字地修改，不如仔细观察哪个字或哪句话（对于中枢药物来说即使所谓高度选择性配体在治疗浓度也不止和一个蛋白作用）能改变一段话的意思，即加大临床研究的力度。但不管采用哪个途径，制药工业集体退出这个领域肯定不是办法。这类疾病的商业回报很大，所以要吸引制药工业重回这个领域不需要更多的金钱刺激。关键是要增加这个领域的基础研究投入，为制药工业提供高质量的新线索。

以临床价值为基础的医疗保健（一）：美英模式

2015年1月30日

【新闻事件】美国健康和人力服务部（HHS）最近在多个发布会上宣称要加速医疗改革，逐步实现以“价值为基础的医疗保健”（Value-based Healthcare）。而且首次提出了一个改革时间表，比如Medicare（医疗护理保险）到2016年底要有30%的付款从“支付服务模式”（fee-for-service payments）转化到“以临床价值为基础的支付模式”。到2018年这个比例将上升至50%。从根本上改革目前的医保支付政策。

【药源解析】“医疗护理保险”（Medicare）、“医疗补助保险”（Medicaid）和“儿童医疗保险计划”（State Children's Health Insurance Program, SCHIP）是美国联邦政府和州政府提供的最大医疗保险。这些公费医疗保险主要针对弱势群体，包括老年人、伤残者、儿童、贫困者、和退伍军人等。这些医疗保险由“联邦医疗护理和医疗补助服务中心”（Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS）和各州的健康卫生部门管理，为受益人支付大部分的住院和出院后护理费用、医生费用、额外医疗服务费用、以及提供药物福利计划。

虽然Medicare、Medicaid、和SCHIP的覆盖率还不是很高，大约只有30%，但这些患者多数属于高护理人群，花费很高。这些公费医疗每年的预算高达6000亿美元，是继军费开支之后的美国第二大政府开支。因此联邦和州政府对于这些社会医保的监管非常严格，审核包括定价、服务范围等每一项付费。虽然目前绝

大部分的支付模式还是“支付服务”（fee-for-service payments），但是这些公费医保有自己的支付标准，通常和医院的账单相比会有相当大的折扣，打折的幅度甚至也高于私营医疗保险公司。

传统的pay-for-service在一定程度上受到来自象Medicare等保险公司的一些限制，收费标准不可能完全是“狮子大开口”。但是医疗护理是一种消费者无法评估的“特殊商品”，定价权长期以来掌握在医务人员手里，向来是干多少活付多少钱（pay-for-volume, pay-for-procedure）。但是今天的医疗费用越来越高，已经高到难以为继的边缘。作为发达国家代表的美国也不得不进行医疗改革，从“支付护理数量”向“支付护理价值”（from volume-to value-based payments）改革。“高花费应换取高价值”势必成为将来医疗保险的基本支付模式。

英国的情况和美国相似，但因为国民经济收入低于美国，所以英国的社保和美国相比更苛刻。比如一个药品是否能获得国民卫生服务（NHS）支付，必须由英国国家卫生和护理质量研究院（NICE）裁定。NICE通过“成本效益标准”（standard cost-effectiveness assessment）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。即使如此，英国比美国更早推行以临床价值为基础的医疗保健（Value-Based Healthcare）。

毫无疑问，以临床价值或绩效为基础的医疗护理（value-based care或pay-for-performance）是一个非常理想的支付理念，但是具体实施将会充满挑战。首先医疗护理和药品一样，患者是否需要由医生说的算，医疗价值缺少一个相对具体的衡量标准。其次，value-based care势必受到来自医院、医生的强烈抵制。医院和医生们已经习惯于传统的，早涝保收的pay-for-service模式，改革必将给他们带来收入的不确定性和风险。第三，医疗护理成本越来越高，尤其是一些明星新药的天价收费，虽然收费标准是“合理的”但已经超出医保的支付能力。无论如何“物有所值”的商业模式是大势所趋，各种措施也将会不断完善，医疗行业必然向价值医疗（value-based care）转变。

以临床价值为基础的医疗保健（二）：对制药工业的影响

2015年2月2日

药源最近报道，随着以“天价”药品为首的护理成本的节节升高，包括美国健康和人力服务部（HHS）和英国国民卫生服务（NHS）在内的各国卫生保健部门加速医疗制度的改革，从传统的pay-for-service逐步转向“价值为基础的医疗保健”（Value-based Healthcare，简称价值医疗）。传统支付模式向价值医疗的演变一方面进一步遏制医疗护理和药品的收费标准，另一方面促进创新、强调临床区分，对制药工业的发展趋势也将产生重大影响。

1、价值医疗进一步促进医药市场的两极分化。

药源最近指出，“生命无价”将成为未来制药工业药品定价的基本准则之一。未来的价值医疗仍然允许那些真正显示明显临床区分的优质药品收取“天价”药费，这些高附加值的明星产品将来会占据绝大部分的药品资源。反之，为了缓解捉襟见肘的医疗预算，价值医疗会进一步挤压那些没有显著临床区分的平庸

药品。还会进一步限制药品的价格，鼓励仿制药的开发，直接导致资本市场分别向创新药，尤其是颠覆性产品开发和平价仿制药双向飘移。以没有明显临床区分的me-too药物为代表的低附加值产品的开发将会越来越难，以这些为主导业务的研发企业将逐渐被资本市场遗弃。拥有颠覆性产品的生物制药公司将继续受追捧。

2、和标准疗法相比的临床结果逐步成为新药审批的关键数据，也将是支付部门认可附加药价的标准。

虽然目前大多数的新药报批依然使用和安慰剂的对比数据，比如美国FDA在1月21日批准了首个抗IL-17A单抗Cosentyx（通用名secukinumab）上市，用于治疗成人的中重度银屑病。支持Cosentyx上市的疗效和安全性数据来自4个Cosentyx和安慰剂的对比实验。但是价值医疗的中心是“支付临床价值”，也就是说药厂收取和现行标准疗法相比额外的药价必须带来相应的临床附加值。所以未来新药开发疗效和安全性的临床验证不仅需要和安慰剂比较，更要和现行金标比较才能顺利获得监管和支付部门的认同。事实上除了以上4个和安慰剂的临床对比以外，诺华也开展了多个Cosentyx和依那西普或Stelara的头对头临床研究，并显示明显的疗效优势。虽然临床价值难以用价格度量，额外的收费必须带来一定的临床附加值。否则即使获得监管部门的批准支付方也不会买单。

3、重要治疗领域的首创药物继续受追捧

在目前的支付体系下原研首创地位能为药厂带来许多竞争优势，所以药厂常常使出浑身解数，争取比竞争对手早一点上市。最典型的实例可能是默克的PD-1抑制剂Keytruda。默克为此做了一个多达1000人的非常规1期临床，并充分利用了包括“突破性药物”、优先评审、加速批准、滚动申报等所有FDA可能利用的优惠，终于在黑色素瘤这个适应症领域后来居上，推出FDA批准的第一个PD-1抑制剂。更有甚者赛诺菲/再生元花了6750万美元从BioMarin买了一张优先评审券（Priority Review Voucher），用于其PSCK9抑制剂Alirocumab的加速评审。这样把Alirocumab标准的10个月评审时间缩短至优先评审的6个月，因此其PDUFA日期定在2015年7月24日。一跃超过安进同类产品Evolocumab的8月27日PDUFA日期。那么首个上市到底能带来多少商业上的利润呢？当然因产品而异，但赛诺菲既然能为此支付6750万美元的优先评审券，至少说明提前4个月成为第一个上市产品应该能为赛诺菲带来6750万美元以上的额外收入。去年11月，吉利德更支付了高达1.25亿美元从Knight制药购买了一张优先评审券，也就是说吉利德相信因此节省的4个月审批时间应该为吉利德多挣1.25亿美元。虽然吉利德的抗丙肝明星药物Harvoni的一边倒商业优势不仅仅是因为比艾伯维的Viekira Pak提前了2个月上市，其全口服一天一粒的给药便利性和Sovaldi带来的优势也起了一定的辅助作用。无论如何，第二个上市产品势必要在在价格上作出一定的让步。

价值医疗的标准是临床附加值，理论上说第二个上市产品，甚至包括其它me-too产品只要临床价值相同应该享受同等待遇。事实不会是这样，在价值医疗的支付模式下首个创新产品将是临床价值的标杆，在商业竞争中起着关键作用。

4、质量和价格不呈线性关系。

“高花费换取高价值”是价值医疗的基本支付模式。但是临床价值的复杂性导致和价格不呈线性关系。以抗丙肝市场的Harvoni和Viekira Pak为例，尽管Viekira Pak的疗效对基因1型丙肝患者绝不比Harvoni逊色，甚至对某些患者亚群（比如肝硬化）还有少许优势，主要因为给药没有Harvoni便利，每天需要分两次服用4粒而Harvoni只需每日一粒，Harvoni在和Viekira Pak的竞争中占尽上风。到目前为止，已经有CVS、Anthem、Humana、Harvard Pilgrim、Aetna、以及United Health等6个药店或支付体系推荐Harvoni作为首选药物，而Viekira Pak只签约了快捷药方（Express Scripts），据说还给了后者很大的折扣（Prime同时给予Harvoni和Viekira Pak的抗丙肝首选疗法地位没有被计算在内）。尤其是United Health是美国最大的保险公司拥有3000万用户，仅此一家4倍于艾伯维签约的快捷药方。当然，Harvoni比Viekira Pak早2个月上市，且吉利德因为自2013年底就开始销售Sovaldi也带来很大优势，但包括给药便携性在内的临床价值区分起着更大影响。因为临床优势很难用金钱衡量，这个优势在未来的支付临床价值模式下会更加明显。

5、仿制药竞争更加激烈，价格上涨将受到更多遏制。

根据IMS的数据，10年之前原研药（Brand）和仿制药（Generic）在美国的处方数基本上相等，到2010年仿制药处方数的比例上升至71.2%，而到今天早就超过80%。但是患者实际支付仿制药的价格反而不降且升。根据芝加哥论坛报（Chicago Tribune）报道，2010年前50个最大仿制药处方数的平均药价是每个处方13.14美元，但2014年的价格上涨了3倍，至每个处方62.10美元。今天超过三分之一的仿制药处方价格超过100美元。和“天价”的创新药价相反，随着价值医疗支付模式的变迁，仿制药生产会大幅上升，价格体现更多的竞争。生物仿制药领域随着山多士的Zarzio今年内上市，更多的生物仿制药也将登陆美国市场。尤其在印度生物仿制药入侵美国以后，价格会明显下调，将远远低于目前欧洲市场的原研药四分之三的价格。

虽然“价值医疗”短期内还不会成为各国的主要支付模式，但这是大势所趋，缺少“价值”的度量标准只是技术问题。价值医疗势将成为未来医疗护理的主要支付模式，对未来医药工业的资本走向和新药开发模式都起着关键作用。

从Ibrance (palbociclib) 获FDA批准、G1 Therapeutics 第二轮融资，谈me-too CDK4/6抑制剂开发

2015年2月9日

【新闻事件】美国FDA在2月3日批准了辉瑞的选择性CDK4/6抑制剂palbociclib上市（商品名：Ibrance），用于治疗绝经后妇女的晚期/转移性乳腺癌。Palbociclib是第一个获得FDA批准的CDK4/6抑制剂，而且比预定的4月13日PDUFA日期提前了两个多月。2月5日，美国生物制药公司G1 Therapeutics公布筹集了3300万美元，用于其强效、选择性的CDK4/6抑制剂G1T28的验证性临床开发（1B期至2期）。

【药源解析】药源之前多次讨论过，细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）是一个很老且又具有争议的抗肿瘤靶点。自上世纪九十年代初起CDK抑制剂的临床开发一直没有中断，但在palbociclib

制药工业

表1、CDK4/6抑制剂正在进行的3期乳腺癌临床实验汇总

CDK4/6抑制剂	临床代号	药厂	受试者	临床实验组	主要临床终点
Palbociclib	PENELOPE-B	辉瑞	手术和辅助化疗之后ER阳性、HER-2阴性乳腺癌	Palbociclib+内分泌治疗组相比安慰剂+内分泌对照组	无进展生存期（PFS）
Palbociclib	PALOMA-2	辉瑞	之前未接受过治疗的，ER阳性、HER-2阴性，绝经后妇女的晚期乳腺癌	Palbociclib+来曲唑相比安慰剂+来曲唑	无进展生存期（PFS）
Palbociclib	PALOMA-3	辉瑞	之前内分泌治疗失败的，ER阳性、HER-2阴性，转移性乳腺癌	Palbociclib+氟维司群（fulvestrant）相比安慰剂+氟维司群	无进展生存期（PFS）
Palbociclib	PEARL	辉瑞	耐非甾体类芳香化酶抑制剂的，ER阳性、HER-2阴性，绝经后妇女的转移性乳腺癌	Palbociclib+依西美坦（exemestane）相比卡培他滨（capecitabine）	无进展生存期（PFS）
LEE011	MONALEESA-2	诺华	之前未接受过全身疗法的，ER阳性、HER-2阴性，绝经后妇女的晚期乳腺癌	LEE011+来曲唑相比安慰剂+来曲唑	无进展生存期（PFS）
Abemaciclib（LY2835219）	Monarch2	礼来	ER阳性、HER-2阴性，绝经后妇女的晚期乳腺癌	LY2835219+氟维司群相比安慰剂+氟维司群	无进展生存期（PFS）

之前鲜有正面结果报道。鉴于CDK对正常细胞的调控功能，大部分专家相信尤其是广谱的CDK抑制剂作为抗肿瘤药的治疗窗口会很小。药源总结候选药的低选择性、肿瘤信号通路的互换性、以及缺乏适当的生物标记是这些早期临床开发失利的主要原因。这也是辉瑞虽然早在2001年就发现了palbociclib但直到2007年才真正开始临床开发的重要原因。

辉瑞选择同时抑制CDK亚型4（CDK4）和亚型6（CDK6）。CDK4、CDK6和细胞周期蛋白D结合，调节细胞周期G1期的时相转变。抑制CDK4、CDK6能阻止视网膜母细胞瘤抑制蛋白（Rb）的钝化，干扰肿瘤的生长。而且早期的临床结果表明palbociclib的应答率和雌激素阳性相关，表明ER是较好的生物标记。所以支持FDA这次加速批准的关键性实验来自一个有165位ER阳性、HER2阴性晚期乳腺癌患者参与的2期临床。在这个实验中Ibrance/来曲唑复方治疗组和来曲唑单药相比无进展生存期（PFS）从10.2个月延长至20.2个月。到目前为止还没有获得总生存期数据。一个针对相同患者亚群的随机、多中心、双盲的三期临床实验也在2013年4月开展。

辉瑞palbociclib的成功上市毫无疑问给CDK抑制剂的开发打了一剂强心针。专家估计这个产品年销售峰值可达30-60亿。最近药源也把palbociclib评为2015年最有影响的抗肿瘤新药。和其它领域一样，各路诸侯无疑将加入CDK4/6抑制剂开发领域，一场征战在所难免。其它晚期开发的CDK4/6抑制剂有诺华的LEE001和礼来的LY2835219。总部位于北卡的美国生物制药公司G1 Therapeutics也在2月5日公布，募集了3300万美元，用于其CDK4/6抑制剂G1T28的1B期和2期的临床开发。

药源也多次论述，随着支付方进一步介入处方药的使用，以me-too药物为代表的没有明显临床区分的低附加值产品将进一步受到市场挤压。比如在DPP-4抑制剂市场首个抑制剂西他列汀在2013年和二甲双胍复方缓释片一起的销售额高达58亿美元，而其余6个DPP-4抑制剂销售额的总和只有首个抑制剂的四分之一（占

DPP-4市场的20%）。艾伯维抗丙肝三联复方Viekira Pak仅比吉利德抗丙肝明星Harvoni晚上市2个月，虽然给药便携性稍有不如意（全口服一天2次相比每日一次），但疗效毫不逊色。即使如此多个分析师预测Harvoni和Sovaldi 总共2015年的销售额高达250亿美元，高于Viekira Pak预计值的十倍。所以，如果你不能象默克的PD-1抑制剂pembrolizumab一样后来居上，就必须避免和首个上市产品直接竞争，找到和首创产品的临床区分因此变得更为重要。那么在CDK4/6抑制剂领域又是怎样呢？

除了在乳腺癌之外，CDK4/6抑制剂至少还在5种其它肿瘤的临床开发中，其中淋巴瘤、肺癌、黑色素瘤已经表现积极的临床效果。在乳腺癌领域至少正在进行5个3期临床实验（见下表）。

从表1可以看出，诺华的LEE2011和礼来的LY2835219不仅至少迟于palbociclib一年，最早要到2016年以后才能上市，而且受试患者亚群和临床设计接近。如果LEE011和LY2835219无法在疗效和安全性方面和palbociclib相比显示明显的临床区分，很难有机会占领较大市场份额。但是palbociclib和来曲唑联合用药在PALOMA-1实验中尽管和来曲唑单独用药相比中位无进展生存期从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。因此，palbociclib的paloma-3实验、LEE011的MONALEESA-2实验、以及LY2835219的Monarch2实验的临床结果是这3个CDK4/6双抑制剂在乳腺癌这个适应症领域角逐的关键结果。

G1 Therapeutics的CDK4/6抑制剂G1T28和诺华以及礼来的在研药物相比要晚得多，G1T28目前只在志愿者中进行（临床1a期实验），G1 Therapeutics的开发试图完全避免在乳腺癌领域和辉瑞发生竞争。筹集的3300万美元主要用于两个方面：从下个季度开始评价静脉注射版的G1T28对保护化疗患者骨髓损伤的疗效，口服版的目标适应症还没有披露（直说一种固体肿瘤）。即使如此，从这3300万美元来自4个投资人（Eshelman Ventures、RA Capital Management、Lumira Capital、Boxer Capital）来看投资人对G1T28的开发信心并不是太高，人多可以分担风险。

这还不包括之前的投资人Hatteras Venture Partners、MedImmune Ventures、和Mountain Group Capital。

但是癌症不是一种疾病，单单乳腺癌的不同亚型、不同病理的治疗方案也可能相差很大，所以me-too CDK4/6抑制剂的开发和其它大病种相比有其独特的优势。只要选择不同患者亚群就能避免和领先者产生直接竞争，同时又符合新药开发的终极目标：“满足未满足的临床需求”。

首个抗癌疫苗T-VEC将获FDA专家小组评审，在黑色素瘤市场的商业前景不容乐观

2015年2月15日

【新闻事件】生物制药巨头安进在2月12日公布，美国FDA的CTGTAC（细胞、组织、和基因疗法专家委员会）和ODAC（抗肿瘤药物专家委员会）两个专家小组同意评审其抗肿瘤疫苗talimogene laherparepvec（俗称T-VEC）的生物制剂许可申请（BLA）。这次两个专家小组将在2015年4月29日共同评审T-VEC的疗效和安全性。PDUFA日期也定在10月27日，届时FDA将决定是否批准T-VEC在美国上市。

【药源解析】T-VEC是由疱疹病毒herpes simplex 1通过基因工程改造制备的一种溶瘤病毒。T-VEC通过病灶直接给药，注射到肿瘤组织后T-VEC起两方面作用：虽然病毒同时侵蚀肿瘤细胞和正常细胞，但T-VEC只能在肿瘤细胞中大量复制并释放粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）。肿瘤细胞最终不堪重负并裂解，而正常细胞不受影响，这样起到靶向肿瘤细胞的目的。二是表达的GM-CSF激活免疫系统也能起到杀灭肿瘤细胞的作用。

支持T-VEC本次BLA的主要数据来自一个叫OPTiM的3期临床实验。436位IIIIB/C或IV期的，未经手术切除的黑色素瘤患者被随机以2:1比例分配到T-VEC治疗组（n=295）和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）免疫疗法对照组（n=141）。T-VEC治疗组起始病灶注射药物 $\leq 4 \text{ mL} \times 10^6 \text{ PFU/mL}$ ，3周后每2周注射药物 $\leq 4 \text{ mL} \times 10^8 \text{ PFU/mL}$ 。GM-CSF对照组连续14天每天皮下注射药物 $125 \text{ } \mu\text{g/m}^2$ ，一个疗程28天。结果发现T-VEC治疗组的持久应答率（DRR，定义为完全或部分应答持续至少6个月以上）是16%，显著高于对照组的2%，达到一级实验终点。治疗组和对照组的客观缓解率分别是26%和6%，其中完全缓解率分别为11%和1%。这个3期临床实验的二级终点是总生存期，T-VEC治疗组总生存期的中位数是23.3个月，高于GM-CSF对照组的18.9个月，但不具有统计学显著（ $P = .051$ ）。T-VEC治疗组最常见的不良事件有疲劳（50.3%）、畏寒（48.6%）、和发热（42.8%）。

T-VEC最初由BioVex研发，安进在2011年以4.25亿美元现金收购了BioVex。如果T-VEC顺利上市，这次收购的总价值可能达到10亿美元。

根据以上随机、对照临床实验的结果，药源以为T-VEC的疗效和安全性是肯定的，但实验结果主要受到两方面的限制。一是T-VEC治疗组虽然和对照组相比能延长4个月的生存期，但不具有统计学显著（只是具有延长生存期的趋势），二是T-VEC治疗组并没有和标准疗法，尤其是最近批准上市的PD-1抑制剂直接比较。药源之前已经详细讨论过，黑色素瘤新药研发市场已经非常

拥挤，自2011年以来FDA已经批准了6个新分子实体（NME），它们是Yervoy（CTLA4抑制剂，2011年）、Zelboraf（BRAF抑制剂，2011年）、Tafinlar（BRAF抑制剂，2013年）、Mekinist（MEK抑制剂，2013年）、Keytruda（PD-1抑制剂，2014年）和Opdivo（PD-1抑制剂，2014年）。这些新药治疗黑色素瘤的应答率都能和T-VEC相媲美或更好。虽然BRAF和MEK抑制剂使用之后会产生抗药性，但包括PD-1抑制剂在内的免疫疗法既不受变异基因的限制，患者的应答时间也要持久的多。

所以，药源虽然认为T-VEC上市的机会依然过半，但在黑色素瘤市场的商业前景不容乐观。T-VEC是一个崭新机理的新疗法，但生不逢时。如果顺利上市，T-VEC商业上不仅受到来自BRAF和MEK抑制剂的挤兑，更会受到疗效更好的免疫哨卡抑制剂的打压。T-VEC在黑色素瘤领域最大的商业潜力在于其正在进行的多个与其它免疫哨卡抑制剂联合用药的临床实验结果（比如和Yervoy和Keytruda的复方组合）。FDA在公布专家小组会议日期之前又给了安进额外的3个月时间，说明FDA对T-VEC的现有临床数据并不是很满意。

武田多发性骨髓瘤药物ixazomib三期临床显示预期疗效

2015年2月11日

【新闻事件】：今天武田多发性骨髓瘤药物ixazomib在一个三期临床的中期分析中显示预期疗效。在这个722人的临床试验中，复发性骨髓瘤病人使用来那度胺/地塞米松加ixazomib比加安慰剂的无进展生存期更长，但具体数据没有公布。武田准备用这个实验结果申请上市。

【药源解析】：Ixazomib是武田重磅药物硼替佐米的类似物，是第一个口服蛋白酶体抑制剂，也是武田最重要的抗癌在研药物。Ixazomib是一个前药，结构和硼替佐米十分类似，安进也有一个蛋白酶体抑制剂carfilzomib已经上市。多发性骨髓瘤主要是沙利度胺类似物和蛋白酶体抑制剂的天下，最近没有什么新的治疗方法。Ixazomib从结构上看不可能是一个颠覆性药物，能获得FDA突破性药物有点令人匪夷所思。

硼替佐米由原来的Millennium开发上市，2010年Millennium被武田以88亿美元收购，成为武田的抗癌药分部。武田当年靠me-too质子泵抑制剂和PPAR糖尿病药物起家，但近年来总走背字。其DPP4抑制剂alogliptin成为2008年FDA新政策的第一个牺牲品，被延误了5年。去年因为Actos的事被一法官判罚90亿罚金但最后只罚了个零头。另一个Millennium药物orterone去年在前列腺癌实验中失败，和Orexigen的减肥药合作也和其它减肥产品一样站在贼船上骑虎难下。

蛋白酶体抑制剂是个独特的抗癌策略。细胞每天要更新5-7%的蛋白质，这需要蛋白酶体的参与。如果蛋白酶体功能受阻，很多需要降解的蛋白不能及时清除则会造成细胞死亡。但遗憾的是这类药物目前只在多发性骨髓瘤有足够的治疗窗口，在更广泛的实体瘤基本无效。根据其结构和硼替佐米的类似程度以及机理的局限性，如果Ixazomib只限于末期病人其商业价值将有一定限度。但如果想成为一线、二线用药，则必须得战胜来那度胺哥三以及两个已经上市的同类药物。这局面可用一句老歌词形容：面对我眼前的人群，我得通过而且潇洒。但其口服给药可能会成为病人选择这个产品的重要动力，支付部门能否支持则是另一个问题了。

糖尿病药物Glyxambi (empagliflozin+ Linagliptin) 获FDA批准，首个DPP-4和SGLT-2抑制剂组合终于登陆美国市场

2015年2月6日

【新闻事件】2月2日，美国FDA批准了钠葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂empagliflozin和二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂利拉格列汀 (Linagliptin) 两个固定剂量的复方组合 (商品名: Glyxambi)，用于结合饮食和运动控制2型糖尿病成人患者的血糖水平。这个复方片剂含有10或25毫克的empagliflozin以及5毫克的利拉格列汀。在一个有677名2型糖尿病患者参与的3期临床实验中，这些成人患者之前虽然服用高剂量的二甲双胍 (每日至少1500毫克) 但基线血红蛋白A1c (HbA1c) 水平仍然高于7.0%，每日一次连续24周配给含有10毫克或25毫克empagliflozin的Glyxambi复方片，和empagliflozin或利拉格列汀单独用药组相比，血红蛋白A1c或空腹血糖水平改善的幅度明

显提高。最常见不良事件包括尿路感染 (11.4%-12.5%)、鼻咽炎、和上呼吸道感染。Glyxambi由勃林格殷格翰和礼来共同开发，是第一个也是唯一的一个获得FDA批准的DPP-4抑制剂和SGLT-2抑制剂的复方组合。

【药源解析】全球大约有3.87亿糖尿病患者，其中美国2900万，中国1.14亿。二甲双胍是最常用的一线口服药物，但大约有一半患者使用最高剂量的二甲双胍还不能把血糖维持在正常水平。对这些患者，GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂和SGLT-2抑制剂等新型降糖药已经成为多个“治疗指南”推荐的二线药物。

GLP-1受体激动剂能提高葡萄糖依赖性的胰岛素分泌并降低餐后胰高血糖素分泌。DPP4水解GLP，所以抑制DPP4可以延长GLP的半衰期，取得降糖效果。钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂阻断肾脏葡萄糖的重吸收因此增加尿液中血糖的排泄。多个大型临床实验表明，这些新的降糖机制不仅能有效地控制2型糖尿病患者的血糖水平，GLP-1受体激动剂和SGLT2抑制剂还能在一定程度上降低患者的体重，起到减肥作用。GLP-1、DPP4、和SGLT2因此也成为药厂追逐的优质靶点，相应地市场竞争也异常激烈。比如全球上市的DPP-4抑制剂就有7个，分别是Sitagliptin、Vildagliptin、Saxagliptin、Alogliptin、Linagliptin、Gemigliptin、和Teneligliptin。

GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂和SGLT-2抑制剂这些新型降糖药物都能和二甲双胍联合使用，并显示更好的疗效。所以开发和二甲双胍固定剂量的复方制剂作为2型糖尿病的一线用药也是这些厂家扩展市场的重要策略。实际上，大多数开发DPP-4抑制剂的厂家随后也申报和二甲双胍的复方制剂。除此之外，理论上这些新型降糖机制互相之间的复方甚至三方组合也可能产生更好的降糖效果。Empagliflozin和Linagliptin固定剂量的复方组合是第一个也是唯一一个获得FDA批准的SGLT-2抑制剂和DPP-4抑制剂的复方组合。

利格列汀片 (Linagliptin) 是由勃林格殷格翰和礼来共同开发的DPP-4抑制剂，在2011年5月获得美国FDA批准上市 (商品名: Tradjenta)。尽管利格列汀和默克的西他列汀 (Sitagliptin, Januvia) 相比毫不逊色，而且是首个获批以单一剂量给药的DPP-4抑制剂 (每日一次口服5毫克)，但市场表现和首个DPP-4抑制剂西他列汀相比差很远。西他列汀在2013年和二甲双胍复方缓释片一起的销售额高达58亿美元，而利格列汀加上二甲双胍复方制剂同期的销售额只有5亿美元。Empagliflozin在2014年8月获得FDA批准上市 (商品名: Jardiance)，是第三个上市的SGLT2抑制剂，其市场地位并不比利格列汀好多少。所以勃林格殷格翰和礼来希望通过二者的复方组合能为两个公司带来惊喜。

虽然Glyxambi是首个SGLT2抑制剂和DPP-4抑制剂的复方组合，但笔者认为不大可能成为两个公司扩展糖尿病市场的神器。首先，疗效上SGLT2抑制剂和DPP-4抑制剂分属完全不同的作用机制，联合用药不大可能产生协同效应。固定剂量的复方组合和分别服用理论上没有差异。其次，价格上复方通常不大可能是两个药物价格的总和，相反只是比单药稍许高一些。第三，美国许多医生已经给他们的患者分别处方GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂和SGLT-2抑制剂的不同组合，这其中包括DPP-4抑制剂和SGLT-2

抑制剂。也就是说复方片剂的上市未必能显著提高每个单药的使用率。第四，一些医生不大喜欢固定剂量的复方组合，这样无法根据个体的不同而调整剂量（利格列汀是以单独剂量给药的DPP-4抑制剂，因而不存在这个问题）。第五，复方制剂的开发成本更高，而且美国FDA对糖尿病药物的安全性要求日益提高。当然Glyxambi也有许多优势，象延长专利保护期、促使医生处方Glyxambi而不是其它GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂和SGLT-2抑制剂的组合等。Glyxambi是否能如愿以偿为BI和礼来带来相应的商业回报，笔者将拭目以待。

磷酸酶抑制剂开始进入疾病治疗，PTP1B反译核酸终于显示一定疗效

2015年2月4日

【新闻事件】：今天核酸药物先驱ISIS宣布其PTP1B反译核酸药物，ISIS-PTP1B，在一个糖尿病二期临床实验中显著改善糖化蛋白水平并降低体重。在这个92人的实验中，用药组比对照组在36周多降低0.5%的HbA1c。ISIS-PTP1B据称也显著降低体重，但ISIS没有提及这个指标和安慰剂组的比较。至于安全性据说ISIS-PTP1B耐受性不错，但没有具体数据。

【药源解析】：ISIS的含糊其辞令投资者相当不满，其股票因此下滑5%。Street.com的分析师Adam Feuerstein指出ISIS的报道数据不少不是事先设定的实验终点，而事先设定的实验终点却没有提及。比如原定HbA1c的测定是在第27周而不是第36周，而原定第38周的安全性数据也仅以耐受不错一笔带过。RNA药物通常有一些严重副作用，这对慢性病如糖尿病来说可能是致命的缺陷。这种先开枪后画靶子的做法通常只能适得其反，不知为何生物制药公司总是乐此不疲。

抛开所有这些疑问今天的实验还是有重要历史意义的。遥想当年，PTP1B如同今天的PD-1，乃是万千宠爱于一身的超级热门靶点，几乎所有从事代谢疾病的公司都有这个项目（在90年代末意味着所有大药厂）。当时PTP1B被认为是高度确证的靶点，因为在基因剔除技术还不是很普遍的年代有两个实验室独立发表了PTP1B剔除小鼠的代谢改变，都表明抑制PTP1B可以改善糖代谢和胰岛素敏感程度。这在当时是鹤立鸡群的，极少有其它靶点有这样的数据支持。

遗憾的是作为一个磷酸酶PTP1B的成药性很差，几乎所有真正的PTP1B抑制剂都口服不吸收，也无法透过细胞膜，最后大家不得不纷纷退出这个领域。只有一个惠氏的化合物进入二期临床，后来证明不是真正的PTP1B抑制剂，其降糖作用来自PPAR激动剂活性，而这正是昨天讲到的ETC1002被FDA限制的原因，所以那个化合物最后也无疾而终。

这个无法用小分子药物调控的蛋白成了RNA技术施展拳脚的理想去处。ISIS早在2000年就有了PTP1B的反译核酸药物，并以5000万美元卖给默克，作为临床前资产收购当时这是非常大的手笔。后来不知什么原因默克又把这个产品退还给ISIS。ISIS也真是执着，十几年来一直没有放弃这个产品。今天的实验尽管还存在诸多疑问，但至少看到了一些疗效信号。这不仅显示RNA技术在调控小分子药物无法触及的细胞内蛋白靶点的独特潜力，也表明开发磷酸酶这类早就令制药工业垂涎三尺的重要调控蛋白有可

能进入可操作阶段。在批判ISIS报道数据要赖的同时也应该为他们这种锲而不舍的精神点赞。

雪中送炭：FDA提前批准辉瑞CDK4/6双抑制剂Palbociclib

2015年2月4日

【新闻事件】：FDA今天提前批准辉瑞CDK4/6双抑制剂Palbociclib（商品名Ibrance）作为一线药物治疗ER阳性、HER2阴性乳腺癌，比原定4月13日的PDUFA日期提前两个多月。这是第一个上市的CDK4/6双抑制剂。此前Palbociclib获得FDA优先评审，并免除专家组的审问。

【药源解析】：辉瑞近些年鲜有重要产品上市，今年预测将比去年的496亿美元销售低30-50亿美元，palbociclib的提前批准算是雪中送炭。专家估计此产品年销售峰值可达30-60亿。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的单独用药相比，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。凭借这个实验palbociclib获得FDA加速审批资格，并免除专家组的拷问。辉瑞尚有一个叫做PALOMA-2（450人）和PALOMA-3（417人）的三期临床实验正在进行中。

CDK4/6是细胞分裂周期的重要调节蛋白，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。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。Palbociclib命运坎坷，早在2001年就被发明但直到2007年才开始真正的开发。最近几年其开发进展十分迅速，很少有人怀疑其上市可能，但提前2个多月多少有点意外。

FDA最近频繁提前批准高度创新新药，说明药监部门已经不再是新药上市的瓶颈。只要你的产品好，FDA有多种快速审批通道，突破性药物政策也大大降低了和药监部门的沟通障碍。在今天的审批环境下，如果你的审批时间还很长你应该首先自问你项目选择是否适应历史潮流。60后思维开发80后式药物已经无法在21世纪生存。

FDA解除Esperion降血脂药物ETC-1002的临床研究限制

2015年2月3日

【新闻事件】：今天美国生物制药公司Esperion宣布FDA已经解除降其血脂药物ETC-1002的临床研究限制，允许其进行6个月以上的临床实验。Esperion准备下半年开始ETC-1002的三期临床研究。

【药源解析】：Esperion是利普陀的发明人Roger Newton创建的公司，故事的发生据说是这样的。当年还是Park Davis的时候他汀类药物是制药工业的大热门，但利普陀进临床的时候已经很落后了。Park Davis的高层准备放弃这个项目，但Newton根据临床前数据认为利普陀的活性高于其它他汀。在公司会议上据说Newton博士给公司高层单腿下跪，要求资助一个一期临床，后面的事基本就是路人皆知了。利普陀成了辉瑞收购Park Davis的主要原因，一生为辉瑞挣了1250亿美元。后来Roger Newton从辉瑞低价收购了一个升HDL的药物并成立了Esperion，几年之后13亿

美元卖给辉瑞。2007年由于torcetrapib的失败，辉瑞关闭了Ahn Harbor，退出血脂领域，又把Esperion的知识产权卖给Newton，获得Esperion的4.5%股份。这是美国私有资产流失比较严重的一个案例。

ETC1002据说同时是ACL抑制剂和AMPK激动剂，都是脂代谢的关键酶。这两个酶的成药性都很差，制药工业曾投入重金寻找这两个蛋白的配体，鲜有成功例子。ETC1002其貌不扬，是个脂肪双羧酸，说是ACL抑制剂还勉强靠谱，要是说是AMPK激动剂那实在有点勉强。

但是这个产品二期临床效果不错，降低30%的LDL水平。去年默克的IMPROVE-IT实验显示非他汀药物降脂同样可以降低心血管事件，令所有降脂产品都打了一针鸡血，所以Esperion也一下火了起来。但2009年FDA因为ETC1002有PPAR部分激动剂活性，所以限制其长期临床实验。但后来发现其PPAR活性很微弱，在600多人实验后也未发现严重的副反应。所以今天FDA松开了紧箍咒。

当然ETC1002也不乏竞争对手，除了便宜的他汀外，默克的胆固醇吸收抑制剂Zetia也马上专利就要过期，还有多个PCSK9抑制剂马上就要上市。虽然口服是个竞争优势，但血脂市场也的确很拥挤。另外三期临床也还有不少未知数，今天这个消息无疑对Esperion是个好消息，但和PCSK9抑制剂比ETC1002要走的路要更长。

Intercept的非酒精脂肪肝药物获FDA突破性药物地位

2015年1月30日

【新闻事件】：美国生物制药公司 Intercept Pharmaceuticals (ICPT) 的主打药物，法尼酯X受体激动剂obeticholic acid (OCA)，获得美国FDA的突破性药物地位，用于治疗非酒精脂肪肝(NASH)。受此消息影响其股票在收盘后交易中上扬38美元(22%)，而两年前Intercept上市时价格只有15美元/股。

【药源解析】：非酒精脂肪肝是一个很严重的疾病，据说按现在的发展趋势会成为以后肝移植的最重要诱因。尤其在丙肝即将被征服之后，NASH可能会成为最大的肝病市场。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。非酒精脂肪肝是代谢综合征在肝脏的表现，胰岛素耐受和炎症是主要诱因，但减缓肝纤维化是主要的疗效指标。以前用胰岛素增敏剂发现可以改善肝脏脂肪蓄积和炎症但并未转化为缓解肝纤维化。

这个领域只是在近年才开始受到制药工业的重视，但增长速度相当引人注目。今年一月吉利德科学以4.7亿美元收购德国生物制药公司，正是为了其尚在二期临床的法尼酯X受体激动剂PX-104。专科药物厂家Shire也以2.6亿美元收购Lumena进入NASH。最新进入这个领域的是通过丙肝药物小发横财的Enanta。

但Intercept仍然是这个领域的领头羊。去年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。去年一月Intercept向投资者隐瞒了OCA临床实验提前终止的部分原因，即LDL升高的副作用，也曾经引起投资者的不安。

肝病领域随着丙肝的清除需要有另一类大产品填补空白，NASH无论在发病率和严重程度上都可以但此重任。NASH不是

法尼酯X受体激动剂唯一的可能用途。临床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。所以这个机理可能是一个很大的金矿。

EMA专家组CHMP支持注射抗凝药Cangrelor

2015年1月28日

【新闻事件】：本周EMA专家组CHMP宣布支持Medicine's Company的注射抗凝药Cangrelor (商品名 Kengrexal) 用于心脏搭桥手术时的抗凝药。同时，CHMP还支持该公司的抗生素Orbactiv和止血药Raplixa。福无双至也可能是三喜临门，只是这种事件在制药界非常少见。

【药源解析】：Cangrelor最早由英国一小公司开发，后被Medicine's Company收购。Cangrelor是阿斯列康的当家花旦Brilinta开发过程中的一个早期中间药物，因为含三磷酸所以无法口服。另外因为是个三磷酸所以Cangrelor半衰期也很短，只有几分钟。Medicine's Company决定把Cangrelor作为手术用药。在手术室注射给药并不是太大障碍，反而有些重症病人口服倒是问题。Cangrelor的超短半衰期也可以成为一个优势，因为手术后一停药药效很快消失。

Cangrelor作为心脏搭桥手术时的抗凝药开发，但在前两个大型三期临床实验中未能显示比波立维更优越。Medicine's Company百折不挠，又做了一个叫PHOENIX的第三个三期临床结果显示比波立维更好。但FDA专家Marciniak认为波立维组用药时间太晚，剂量不足，Cangrelor只在稳定心绞痛患者有更好疗效而这类病人可以很容易用波立维控制。除了疗效不明显，Cangrelor显示可能对某些病人有严重副作用。另外Marciniak认为其中一个叫CHMPION的实验违反医学伦理。结果FDA于去年2月拒绝了Cangrelor的上市申请。

EMA的审批标准一向比FDA要宽松，很多被FDA拒绝的新药在EMA找到知音。但是现在药监部门起的作用相对次要，支付部门是否愿意支付才是新药成功最大的障碍。虽然在欧洲上市至少还给Cangrelor暂时留了一条生路，但这个产品要想盈利困难重重。

PSCK9抑制剂竞争尘埃落定，赛诺菲/再生元一张优审券惊天大翻盘

2015年1月27日

【新闻事件】：今天FDA宣布受理赛诺菲/再生元PSCK9抑制剂Alirocumab (商品名将叫做Praluent) 的上市申请，并获得今年7月24作为优先审批截止日期。这比安进的同类产品Evolocumab的PDUFA日期8月27日将早一个多月。

【药源解析】：PSCK9抑制剂几年前曾是制药工业最炙手可热的项目，一是由于当时的药王利普陀尚有不少人无法耐受，二是那时常见大众病还是制药界的主攻方向。但最近几年制药工业向专科病的转移，尤其是癌症免疫疗法的异军突起令PSCK9抑制剂显得有点默默无闻了。但这依然是一类很大的药物，将和IL17抑制剂成为2015年最重要的两类新产品。

安进在整个竞争中一直至少领先一个季度，辉瑞则落后一年不止。但去年赛诺菲/再生元从BioMarin手里花6750万美元买了

临床快讯

一张优先评审券，把评审时间缩短了4个月，这好比田径比赛让落后的选手从场地中间穿过去。这一下不仅把安进的领先全部抹掉，还有可能反超成为第一个上市的PSCK9抑制剂。虽然FDA不一定完全遵守PDUFA时间，甚至象去年同时批准两个IPF新药那样同一天批准这两个产品也是有可能的。

这4个月时间值多少钱呢？现在很难估计，但肯定高于6750万美元。现在的支付环境瞬息万变，今年和去年都完全不同。去年HCV的竞争中处方药管理公司对定价起到了决定性作用。业界人士普遍认为PSCK9抑制剂是下一个需要通过拼刺刀争夺市场的领域，Express Scripts的CEO也曾在今年JP摩根生物投资会上公开表达这个立场。虽然领先一个月不一定变成太多利润，但落后5个月却可能迫使赛诺菲/再生元在价格上做出相当让步。BioMarin这张优先券避免了这个不利局面。可以预测不管谁卖下一张优先券价格绝对不止6750万美元。

去年还发生另一起关键的事件使现在PSCK9抑制剂的竞争格局最后定型，就是默克的他汀/胆固醇吸收抑制剂复方Vytorin的大型临床实验IMPROVE-IT显示通过非他汀类药物降低胆固醇可以转化为心梗预防，虽然效果十分轻微。这个结果令安进和赛诺菲的竞争成为冠亚军争夺。假如IMPROVE-IT没有显示Vytorin能降低心血管事件，FDA很可能会要求PSCK9抑制剂必须有outcome实验结果才能申请上市。而辉瑞虽然在降脂实验中落后1-1.5年，但其outcome实验却是最早开始的，这种情况下辉瑞是有可能后来居上的。

PSCK9抑制剂是现在新药竞争的一个缩影，比赛高速而复杂。当年大家只知道这是一个高度有价值的靶点，但谁也无法预料优先券政策、半路杀出的处方药管理公司、以及IMPROVE-IT的结果。这和赛车差不多。你不仅要全速驾驶，还得对不断出现的意外情况做出及时、正确的处理。赛诺菲/再生元的最终胜出有运气成分但那张6750万美元的优先券是翻盘的关键。

Cellular Biomedicine收购解放军总医院的CAR-T免疫疗法，中国的金蛋为什么砸到美国去了？

2015年2月10日

【新闻事件】2月9日，美国生物制药公司Cellular Biomedicine (CBMG) 公布收购了中国解放军总医院（301医院）的CAR-T细胞疗法，这项收购包括CD19、CD20、CD30、以及人表皮生长因子受体（EGFR）重组表达载体等免疫技术，已有的临床I/II期结果、相关专利的所有权、以及生产技术。但未有披露收购包括头款、里程碑付款、和销售分红等关键财务细节。

【药源解析】嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法是最有发展前景的肿瘤免疫疗法之一。CAR-T细胞疗法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在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，从而表现强效的抗癌作用。一些早期临床实验结果表明CAR-T细胞疗法对尤其是血液肿瘤非常有效，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。

因为CAR-T细胞疗法的广阔应用前景，包括美国、英国、瑞典、中国、日本等世界各国都积极开展和CAR-T疗法相关的临床开发，走在CAR-T疗法最前沿的研究机构有宾夕法尼亚大学、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。除了诺华最早和宾夕法尼亚大学联手开发CAR-T疗法之外，新基（Celgene）、葛兰素史克和辉瑞等制药巨头也纷纷加入开发CAR-T细胞疗法的行列。2014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，成为史上筹集资金最多的初创生物制药公司。其它CAR-T细胞疗法的主要竞争对手还有Kite生物制药公司、Bluebird Bio、Cellestis等。总之，CAR-T技术是当下制药工业的宠儿，一“车”（CAR）在手经费不愁。

中国在CAR-T疗法领域起步稍晚，目前还在以“第三类医疗技术”的名义进行，采用的技术也未见详细报道。走在前面的有北京大学肿瘤医院和中国解放军总医院（301医院）。根据以上新闻披露的信息，这次收购的应该是解放军总医院生科院免疫室韩为东教授实验室的技术。虽然CAR-T细胞疗法目前还没有统一的技术标准，但各自在CAR设计、培养技术、淋巴细胞去除方法等都有所不同。比如NCI使用的是靶向CD19含CD28共刺激域的二代CAR技术，通过逆转录病毒进行基因转导，使用OKT3和IL2扩增，用于治疗非霍奇金淋巴瘤。

尽管没有见到过系统报道，根据一些互联网信息，一些血癌患者通过解放军总医院的CAR-T治疗获得部分甚至完全缓解。所以韩为东实验室的CAR-T细胞疗法一定有其独特的技术优势。而且据说韩教授课题组已经研究了多个靶向CD19阳性ALL患者、CD20阳性淋巴瘤、CD30阳性霍奇金淋巴瘤、EGFR阳性晚期肺癌的CAR-T构建。在CAR-T技术显然是一个“大馅饼”的今天，中国领先的CAR-T技术转让给一个名不见经传的新兴生物制药公司的确有点让人不解。如果是个“金蛋”，相信中国有足够多的慧眼，不应该让其“贬值”到大西洋彼岸。

FDA取消默克丙肝药物的突破性药物地位

2015年2月5日

【新闻事件】：在今天的投资者电话会议上默克公布了FDA将取消其丙肝药物grazoprevir/elbasvir（MK-5172/MK-8742）突破性药物（BTD）地位的消息。由于吉利德科学的Harvoni和艾伯维的V Pak已经上市并且在疗效上基本没有什么改进空间，再把默克的组合叫做突破性药物有点自相矛盾。据默克讲FDA这个意向尚未最后定死，默克在未来几周还会和FDA就此事沟通。

【药源解析】：FDA突破性药物被誉为近年来药监政策的最大创新，为制药工业的研发方向起到非常有效的导航作用，有人甚至呼吁厂家只开发BTD药物。获得BTD药物的产品在开发和评审过程中会得到FDA的全力支持，这样可以避免走不必要的弯路，二也可以更高效完成所有规定动作。

这应该是第一个被撤销BTD地位的案例，但显然这不是最后一个。历来热门项目都不会只有一个厂家自己做，除非靶点未知而只有单个厂家有未被公开的先导物，但这种情况现在非常少。有竞争就必然有胜负。虽然这次FDA并未公开其理由，但这个决定似乎也符合常理。如果以后FDA按这个逻辑行事，落后首创药物2年以上的同类产品估计即使得到BTD称号在上市前被取消的可能性也非常大。

当然这样的决定对厂家影响不一定很大，因为厂家主要是在开发阶段受益于这个地位。默克在2013年获得BTD地位到现在已经从中受到很多关照，三期临床已经招募完毕，估计今年就可以报批。另外作为第三个上市的药物如果没有特殊疗效和前两个药物的竞争本来就处于很大劣势。Grazoprevir/elbasvir组合最大的希望是能缩短疗程但去年的二期临床显示无法在四周有效治愈丙肝，所以晚几个月上市对销售不会有太大影响。默克本来就没准备参与丙肝的早期竞争，而是要主攻中盘和收官阶段。如何竞争全球1.7亿丙肝病人的后2/3和竞争最富有的第一波病人可能需要不同的策略。

美国FDA一周内撤销第二个“突破性药物”：施贵宝在研抗丙肝药物Daclatasvir将失去BTD地位

2015年2月12日

【新闻事件】据2月10日外媒报道，施贵宝的在研抗丙肝药物Daclatasvir即将失去美国FDA的“突破性药物”资格（BTD），成为一周内继默克的抗丙肝复方组合grazoprevir/elbasvir之后第二个失去“突破性药物”资格的药物。这次FDA撤销“突破性药物”地位的包括Daclatasvir的两个治疗方案，一个是和NS3蛋白酶抑制剂asunaprevir的复方组合，另一个是和asunaprevir、还有NS5B聚合酶抑制剂BMS-791325的三联抗丙肝组合。

【药源解析】药源上个星期报道，默克收到美国FDA通知，准备撤销其在研抗丙肝二联组合grazoprevir/elbasvir（MK-5172/MK-8742）的突破性药物地位。虽然知道默克的抗丙肝组合绝不会是最后一个被撤销BTD地位的案例，但没想到发生得这么快，FDA一周内又撤销了一个。看来FDA对有潜力的，“未满足医疗需求”的开发项目全力支持，同时也不是“只上不下”，一旦市场发生变化对之前的决定也随时修正。

“突破性药物”资格（Breakthrough Therapy Designation, BTD）是美国奥巴马总统在2012年7月9日签署《FDA安全与创新法

制药企业

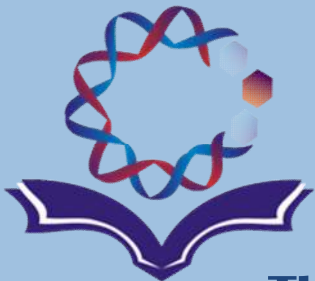
案》以来增加的又一个药物评审新政，是近年来对新药评审的又一创新，对加速审批那些未满足医疗市场的新药开发起着重要作用。一个新药开发要获得“突破性药物”地位必须满足两个条件，一个是适应症是严重或致命性疾病，另一个是初步临床数据证明至少在一个临床终点上在研药明显优于现有疗法。和“快速通道”相比，获得“突破性药物”地位能获得FDA更多尤其是在早期开发时的指导，以便避免走不必要的弯路，在最短时间内为患者提供新的治疗选择。

Daclatasvir是一个广谱的（pan-genotypic）NS5A蛋白酶抑制剂，对各种基因类型的丙肝病毒都表现强效的抑制作用。在一个3期临床实验中，daclatasvir和asunaprevir复方组合对干扰素不适用或不耐受的患者表现不错的临床疗效，取得82-90%的持续病毒学应答（SVR12），但是和吉利德、艾伯维、和默克的临床数据相比还稍有不和。不过daclatasvir对基因1b型的患者似乎有一些优势。在一个叫HALLMARK-Dual的实验中，对聚乙二醇干扰素不适用或不耐受的日裔老年患者采用daclatasvir/Asunaprevir复方治疗24周观察到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%。这些日裔丙肝患者有70%以上属于基因1b型。2014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。2014年2月，美国FDA授予daclatasvir/Asunaprevir复方组合“突破性药物”地位，主要是用于治疗1b基因型的患者。

当然，daclatasvir被取消“突破性药物”资格也不令人以外。就象本站之前评价默克抗丙肝组合时说的，“由于吉利德科学的Harvoni和艾伯维的V Pak已经上市并且在疗效上基本没有什么改进空间，再把默克的组合叫做突破性药物有点自相矛盾。”不仅如此，美国FDA在2014年11月26日正式通知施贵宝，要求其daclatasvir和其它包括asunaprevir在内的抗病毒复方组合需要补充更多的临床数据才能批准上市。而施贵宝也明确表示撤回向美国FDA递交的上市申报（NDA）。

FDA说收回施贵宝含有daclatasvir的抗丙肝方案的“突破性药物”资格是因为抗丙肝治疗领域的迅速发展（evolving HCV treatment landscape）。但施贵宝表示失去“突破性药物”地位并不影响daclatasvir与其它抗病毒药物组合的上市申报（NDA）。药源认为，daclatasvir失去BTD可能不大会影响其上市的进程，但鉴于目前抗丙肝市场竞争的惨烈程度，艾伯维的全口服方案Viekira Pak仅比吉利德的Harvoni晚上市2个月，给药稍微不是最方便（1天2次相比后者的1天1次），疗效上却有微弱优势。但艾伯维抗丙肝组合销售额的预期只有吉利德丙肝组合的十分之一。所以施贵宝的二联或三联组合即便上市，商业前景也非常暗淡。



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