

药源快讯

www.yypharm.cn

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 3
March 2015



本期主要目录

制药工业

- ◇ 突破性药物因“业余”错误延迟上市申请:创新的隐形成本? 2
- ◇ 这是最好的时代, 这是最坏的时代, 归根结底这是卸磨杀驴的时代 2
- ◇ “未雨绸缪”是FDA能在四个工作日内拓展施贵宝PD-1抑制剂Opdivo至鳞状非小细胞肺癌的主要原因 2
- ◇ 合成化学作为新抗生素突破口 3
- ◇ 重磅模式虽然脱胎换骨但风流依旧 3
- ◇ 多疑者生存 4
- ◇ 重赏之下, 必有勇夫? 如何发现新型抗生素 4
- ◇ 抗生素还是抗癌药? Pharmacyclics温馨提示 4
- ◇ 盘点2014年全球销售最好的25个药物 5

临床快讯

- ◇ 美国FDA批准了首个针对高危神经母细胞瘤 (neuroblastoma) 的药物Unituxin (dinutuximab) 9
- ◇ 美国FDA批准首个生物仿制药Zarxio (非格司亭-sndz) 上市 9
- ◇ 安进不可逆蛋白酶体抑制剂Kyprolis治疗多发性骨髓瘤相比硼替佐米显示更好疗效 9
- ◇ FDA接受施贵宝PD-1抑制剂Opdivo治疗肺癌上市申请, 免疫疗法进入主流实体瘤 10
- ◇ FDA四个工作日批准施贵宝PD-1抑制剂Opdivo用于鳞状非小细胞肺癌, 创审批记录 10
- ◇ 赛诺菲的Toujeo能取代甘精胰岛素来得时 (Lantus), 并成为其它生物仿制药的杀手吗? 11

制药企业

- ◇ 艾伯维210亿美元收购了Pharmacyclics什么呢? 15
- ◇ Orexigen和FDA玩火, 公布未成熟数据 15

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

制药工业

突破性药物因“业余”错误延迟上市申请:创新的隐形成本?

2015年3月13日

【新闻事件】: 今天Acadia药业宣布其帕金森精神分裂新药 NUPLAZID™ (通用名pimavanserin) 的上市申请将被延迟到今年下半年, 据说是因为生产这个相对业余的问题。这已经是Acadia第二次推迟NUPLAZID™的上市申请。同一天CEO Uli Hacksell被退休, 董事会并未给出具体原因。但对于市值45亿美元但只有NUPLAZID™这么一个潜力产品的Acadia来说, 两次延迟其上市申请对董事会的耐心无疑是个巨大挑战。今天Acadia股票应声下跌25%。

【药源解析】: NUPLAZID™是高选择性5羟色胺受体2A亚型反向激动剂活性, 主要适应症是帕金森症病人的并发精神分裂。由于没有多数精神分裂药物的多巴胺受体活性, 因此没有不自主运动副作用。因为帕金森患者的主要症状是不自主肢体运动, 所以去掉这个副作用但保留精神分裂疗效十分重要, NUPLAZID™因此于去年9月获FDA突破性药物地位。

如果你看一眼NUPLAZID™的化学结构很难相信这么简单的分子会因为生产问题延误上市时间。由于现在延误的时间实际上是在缩短巅峰销售时间(因为专利到期时间是一定的)所以对总销售影响是很大的。当然如果还有比生成问题更严重的事情那就不是贬值25%的问题了, 但现在没有任何其它公开信息。

按常理一个能发现突破性药物的公司不应该犯这种业余错误。首先这不是一个罕见错误, 连礼来/BI这样职业高手的SGLT2抑制剂Empagliflozin去年也因为生产问题被延迟上市, 两个公司为了解决这个问题据说花了4.5亿美元。其次, 可能更重要的是整个制药过程的复杂性被一些小企业低估了。新药除了大家关注的临床候选药物的发现和主要临床实验结果还有很多细节同样需要高度专业的管理和技术人员。以前有研究发现大药厂的上市申请成功率是小企业的2倍, cynical的人说这是因为大药厂和FDA关系好, 但今天的事情说明小企业的经验缺乏有时可以是个致命短板。

关于大药厂和小生物制药企业谁创新能力更强的问题我们讨论过多次。不知道小企业的高创新能力是否和其经验缺乏有一定的内在联系。经验和偏见通常混杂在一起, 缺乏经验也经常可以避免被偏见束缚, 有时可能对创新有利。发现即时贴胶的那位化学家说当时他要是仔细查询文献的话就不可能做那个关键反应。所以如果二者存在内在联系, 高创新的隐性成本之一可能就是这些“业余”错误。那么大小企业在恰当时间合作将成为整个行业健康发展的一个重要问题。

这是最好的时代, 这是最坏的时代, 归根结底这是卸磨杀驴的时代

2015年3月11日

【新闻事件】: 今天安进宣布将关闭三藩(旧金山)的Onyx旧址, 并裁员300人。最近几周赛诺菲、辉瑞、默克、沙尔等药厂相继宣布裁员, 不安的情绪正在制药工业蔓延。具有讽刺意义的是Onyx发现的Kryprolis刚刚在三期临床实验中击败武田的

同类药物Velcade。无独有偶, 默克也刚刚解雇了开发了Cubisin的Cubist大部分研发人员。这令人想起辉瑞关闭利普陀的发源地Ann Arbor, 阿斯列康关闭发现Brilinta的Charnwood等一系列卸磨杀驴的事件。

【药源解析】: 狄更斯在《双城记》的那句“这是最好的时代, 也是最坏的时代”成了人们在不同场合反复引用的名句。最近发生在制药工业的一些事情似乎也表明对于新药研发来说现在在某些方面是最好的时代, 在某些方面则是最坏的时代。

说这是最好的时代是因为如果你真正擅长寻找新药, 现在资本对新药的友好程度史无前例, 你挣钱的速度连大毒枭、军火商都得羡慕嫉妒恨。世界上哪个行业能在17个月内从0变成12.5亿美元? 那是Flexus上个月创造的奇迹。世界上哪个产品只有12年商业寿命却价值420亿美元? 只有一个叫做Ibrutinib的化合物可以做到。如果你有眼光、能力、和魄力发现这样的产品, 那你是出生在最好的时代。世界上最大的风投和药厂希望马上和您联系。

当然过去10年也是制药工业萎缩最为迅速的10年, 据说整个行业有30万人失业, 我上学时的许多大药厂现在已是昨日黄花。对于无法适应时代节奏的企业和员工, 这无疑是最坏的时代。90年代以前制药行业裁人是非常罕见的事情, 许多人一辈子只为一家企业工作。而今年参加工作的人如果认为自己能在一个制药企业工作一辈子, 无论是默克这样的老牌药厂、还是哈佛教授围绕最先进技术成立的小公司, 几近痴人说梦。更令人遗憾的是, 许多研发人员失去工作的原因不是因为失败而是成功。一个成功产品被收购之后最容易预测的后果之一便是发现这个产品的研发人员必须重新回到劳务市场。Ironic? You bet.

人口老龄化、整个社会的不断富有、科学技术的进步使制药行业至少理论上充满希望, 但是不断飙升的研发成本、越来越高的上市标准、竞争激烈程度的显著增加也令单个企业, 无论大小, 都可在瞬间被市场淘汰。资本一方面对优质资产柔情似水, 一方面对长期投入冷若冰霜。这是最好的时代, 无疑也是最坏的时代, 但归根结底这是卸磨杀驴的时代。

“未雨绸缪”是FDA能在四个工作日内拓展施贵宝PD-1抑制剂Opdivo至鳞状非小细胞肺癌的主要原因

2015年3月11日

【新闻事件】: 药源最近报道, 美国FDA在3月4日批准了施贵宝的PD-1抑制剂Opdivo用于鳞状非小细胞肺癌, 这距FDA接受施贵宝的sBLA只有4个工作日, 创审批记录。今天, FDA血液和肿瘤学产品办公室的负责人Richard Pazdur博士接受《癌症通讯》(The Cancer Letter)杂志采访, 解释FDA何以在如此短的时间内批准Opdivo这一重要适应症。

【药源解析】: 新药开发的特点是投资大、风险高、周期长, 其中临床实验和监管审批是导致新药开发长周期的主要因素。但是, 在免疫哨卡抑制剂的开发领域这两个新药开发瓶颈都受到挑战。比如默克开展了一个非常规的, 有1千病例参与的大型1期临床实验, 并以此为基础成功注册美国市场上的首个PD-1抑制剂Keytruda。3月4日, 美国FDA在接受施贵宝Opdivo的补充生物制

制药工业

剂许可申请（sBLA）4个工作日之后就给出答复，批准拓展其用于治疗鳞状非小细胞肺癌。药源3月4日下午看到这次消息时开始认为是误传，因为FDA即使“24小时连轴转也不可能看完所有申请材料，别说做出决定了”。

Pazdur博士解释实际上FDA在2014年12月19日就收到Opdivo的生存期数据，这比施贵宝获得揭盲数据还要早。正是Opdivo疗法和标准疗法相比改善生存期的幅度导致FDA在获得这些生存期数据之后立即开始Opdivo的评审工作，当然这个时候不仅还未有收到施贵宝的补充生物制剂许可申请，施贵宝甚至还“蒙在鼓里”（未见到揭盲数据），是真正的“未雨绸缪”。“FDA的工作态度和效率显示FDA绝对不是漫长新药研发的限速步骤，如果社会真的需要你的产品FDA将是你最好的朋友。”

Checkmate-017实验是癌症免疫疗法首次到头对头的随机实验中显示比标准疗法多西他赛更好的生存期。而且参与的病例都是难治性的鳞状非小细胞肺癌患者，几乎没什么治疗选择。Pazdur还指出FDA象针对Opdivo扩展至难治性鳞状非小细胞肺癌的“未雨绸缪”审批行动不会是最后一次，其它比如Checkmate-057的非鳞状非小细胞肺癌实验，或Checkmate-025的肾癌实验，只要疗效显著同样可以促使FDA“立即行动”，在最短时间内完成Opdivo标签的扩展。当然，Opdivo的这次批准也导致今后鳞状非小细胞肺癌审批的门槛相应提高，因为多西他赛已经不再是适当的对照品，Opdivo才是将来比较的新标准。

合成化学作为新抗生素突破口

2015年3月10日

当代新药研发的多数领域是生物学驱动的，优质靶点是寻找新药的主要瓶颈。但是也有个别领域合成技术是一个限制因素，抗生素是一个突出例子。只有少数经过进化高度优化的化学结构可以有效地通过细菌细胞膜并和靶标结合。事实上严格地讲只有细菌通过生存竞争产生的杀菌物质才叫抗生素（antibiotic），而人工合成的抗菌物质应该叫抗菌素（antibacteria）。

熟悉抗生素的朋友知道抗生素结构都十分复杂，和其它药物结构有明显区别。著名的Lipinski五规则也把抗生素作为特例，从另一个侧面说明抗生素为了能穿过竞争对手的细胞膜是经过漫长筛选过程的。在分子生物学时代，制药工业通过高通量筛选曾找到很多和细菌生存必要蛋白结合的小分子配体，但这些化合物的杀菌效果却远远不如传统抗生素，主要是过膜性差。非天然产物抗生素屈指可数。

而天然产物抗生素结构十分复杂，即使以现在的合成技术也只有少数高手可以高效地大幅度改造已有抗生素的结构。哈佛大学的Andrew Myers是个突出的例子。此人2005年首次全合成了结构复杂的四环素，并以此技术为平台成立了Tetraphase Pharmaceuticals，目前市值11亿美元。全合成技术摆脱了抗生素研发对发酵中间体的依赖，所以以前无法合成的结构全新四环素类似物现在可以合成。按照这个思路，Myers上周又获得2200万美元资助，成立一大环内酯抗生素研发公司，诺华、罗氏、葛兰素的风投分支都是投资者。Myers已经用全合成技术合成了200多个结构全新的大环内酯，希望这些化合物会很快进入优化流程。

有机合成很少能成为新药发现的决定性步骤，天然产物的改造是少有的特例。前几年一个成功的例子是施贵宝的抗癌药ixabepilone，是由哥伦比亚大学的Danishefsky教授通过全合成找到的药物。有机合成被认为是一个非常成熟的技术，然而在实际工作中仍然有大量因为合成难度而放弃的化合物。Tetraphase和ixabepilone的成功说明即使没有生物学的突破通过扩大化学空间仍然可以找到重要新药。另外随着小分子药物空间被迅速专利化，有机合成技术也将是寻找专利空间的一个关键。所以这个成熟的技术还是可以创造很多价值的。

重磅模式虽然脱胎换骨但风流依旧

2015年3月8日

重磅药物原指峰值销售超过10亿美元的产品，在90年代这是非常罕见的销售额，只有常见大众病药物如降血脂、胃溃疡药物才能达到这样的销售。大概从10年前开始这些常见大众病药物开始逐渐被制药公司抛弃，原因是多方面的，但基本共识是这些常见大众病不能支持制药工业了，所以有人提出重磅模式已经破产（the blockbuster model is dead）。

那么这个模式是否寿终正寝了呢？那得看从哪个角度看。常见大众病的确不再是制药工业的主流，但现在制药工业对大型产品的依赖可是有增无减。最近统计现在药王修美乐占艾伯维（AbbVie）总销售的60%，而Revlimid占赛尔基因（Celgene）销售的65%。丙肝药物Sovaldi和Harvoni则是吉利德科学的摇钱树，第一年上市就有100亿美元以上的销售。可见重磅模式并没有寿终正寝，只不过现在年销售超过10亿美元的产品不再像90年代那样稀少，而是比比皆是。大概年销售超过50亿美元的产品才相当于以前重磅产品的功能。

各大药厂也没有任何排斥这个模式的迹象。PD-1抑制剂的开发每年都有上10亿美元的投入，而这类产品最终可能有300亿以上的年销售，按任何标准这也算得上重磅产品。艾伯维210亿美元购买Ibrutinib，施贵宝12.5亿购买尚在临床前的IDO抑制剂，显然是希望这些产品的年销售在50-100亿美元之间。重磅模式简直就是生龙活虎啊。

当然现在的重磅药物已经脱胎换骨，除了将要上市的PCSK9抑制剂算是传统的重磅药物外，当今其它超重产品都是专科药物，使用人数和利普陀那样的经典重磅产品不可同日而语。但现在的单位药价也是和90年代不可相提并论，这也是造就新一代重磅药物的主要因素。

为什么药厂喜欢重磅支柱产品？因为通过扩大适应症，增加市场渗透做大一个产品比寻找多个产品比相对风险小、投入少。当然不利的因素是药品都有专利，支柱产品专利过期对公司的影响和球星退役对一个球队的影响是一样的。芝加哥公牛队90年代所向披靡，但乔丹退役之后近20年都在二流球队徘徊。但是任何球队都会全力寻找、培养乔丹这样的球星。制药工业工业同样的道理。

多疑者生存

2015年3月3日

今天福布斯专栏作家，前阿斯列康肿瘤研发副总裁Frank David发表题为《Only The Paranoid Biotechs Will Survive》的文章。这是套用英特尔的传奇总裁Andrew Grove的著作《Only the Paranoid Survive》。文章说的是在现在的竞争环境下只有最疑神疑鬼的公司才能生存下来，那些以为新药按老模式可以无限生存的厂家将会付出沉重的代价。

新药以运作复杂、资本强度高、周期长、血本无归机会大而著称。这种高强度、长周期投资的方向尤其重要，因为如果方向定错了改正起来非常困难，由于人类共有的赌徒心理即使发现方向错了也会找各种理由为错误的方向找借口以“避免”过去的努力前功尽弃。

Grove的原著提到一个“strategic inflection point”的概念，大概意思是敏感的战略家在外环境发生微妙变化时感觉到生存环境改变了，虽然还不能准确描述到底什么改变了或如何改变了。只有那些每天疑神疑鬼地寻找这些未来巨变蛛丝马迹的企业才能生存。生物制药业面临这样一个转折点，那就是只有大幅度改善标准疗法的新药才能得到市场的认可。原来那种靠大量销售人员推销me-too药品的生存模式已经不复存在。

他举了上周施贵宝12.5亿收购Flexus的例子。虽然这个价钱购买临床前资产是高了点，但David认为这是施贵宝为了寻找真正有价值产品而支付的“战略附加值”，这比低价收购一个创新程度低的产品更有可能在10年后显示价值。当然这种收购彻底失败的可能也很大，但David显然认为所谓低风险项目的商业失败率接近100%。

进化论认为适者生存，而要适应环境首先得知道环境什么样。对于制药这样长周期投资预测未来环境的确非常重要，过去的辉煌只代表过去。在制药界不是客气谦虚，而是生存的森林法则。

重赏之下，必有勇夫？如何发现新型抗生素

2015年2月25日

【新闻事件】：今天宾州大学教授Ezekiel Emanuel在《纽约时报》上撰文讨论现在抗生素研发的困境以及解决方案。他说美国每年有200万人受耐药菌感染，23000人因此丧生，经济损失每年达到200亿美元，但是抗生素研发却几乎无人问津。Emanuel教授提出一个奖励办法，由政府出面奖励上市新抗生素公司20亿美元，每类药物最多可奖励5个产品。那么这个模式是否可行呢？

【药源解析】：20亿美元对任何公司来说都不是小数字，所以如果真有此重赏肯定会增加这个领域的研发活动，但是这个模式从来没有在制药界（或任何其它行业）实行过，所以肯定也会有一些意想不到的问题。可以想到的问题包括如果政府奖励20亿美元那么产品如何定价？如果通过定价压力把这20亿美元从厂家的利润里挤出，那么这个模式显然不可持续。另外有能力把一个新机理药物从开始做到上市的企业是有数的，如果中间数次倒手，奖金如何分配？新型抗生素的研发十分困难，过去40年只有两类新

型抗生素上市。如果企业投入巨资但功亏一篑是否应该部分奖励？

其实更实际的解决办法是通过市场调节。正如Emanuel教授所言，我们愿意花10万美元买生存疗效不确定的抗癌药，花几万美元做只能改善功能的膝盖手术，却不愿花同样价钱挽救每年23000死于感染的病人。只要定价合理必然有企业会进入这个领域。但这个社会总是贼挨打时没人管，贼吃肉时却总有人质疑你伙食太好。最极端的例子就是去年的sovaldi。这个产品和以前产品比副作用小、治愈率极高、用药时间大大缩短，但从国会到消费者都只关心为什么这个药卖到1000美元一片，为什么你一个产品上市第一年就卖100亿美元。这个支付环境不改善，还会有更多象耐药菌感染一样的疾病逐渐成为政府奖励的对象。两年前《自然》杂志已经有一期专门讨论如何把制药工业重新吸引回中枢神经系统疾病研发，因为这个领域的病人已经逐渐被抛弃。

本人对政府介入商业活动一向持反对意见，当然Emanuel教授的这个计划基本没有可能实施，至少在目前死亡人数尚未达到危机的情况下。政府能帮助的是不要干预市场，如果一个药品真正能解除病人痛苦、挽救病人生命，应该允许为此付出巨大劳动、承担巨大风险的厂家获取应得利润。不要国会动不动就让厂家解释定价问题。现在几乎没有任何项目只有一个厂家在做，如果定价太高必然会有竞争者加入，sovaldi已经在竞争压力下大幅度降价（以打折的方式）。制药工业不需要政府奖励，只需要政府不要过多干预。

抗生素还是抗癌药？Pharmacyclics温馨提示

2015年2月26日

【新闻事件】：今天只有布鲁顿酶抑制剂Ibrutinib一个产品的Pharmacyclics宣布将插上草标出售自己，标价170-180亿美元。Ibrutinib去年这个时候上市，已经有四个批准适应症，去年销售为约5亿美元。今年估计能有超过10亿美元的销售，到2018年可达40亿美元。现在Pharmacyclics的市值是150亿美元。其合作伙伴强生和抗癌大佬诺华据说是潜在买主。

【药源解析】：Ibrutinib是第一个上市的布鲁顿酶抑制剂，是一个不可逆抑制剂。这个项目最早是破解人类基因组之后成立的Celera所发现。他们本来想找个荧光不可逆抑制剂标记BTK用来筛选可逆抑制剂，结果这个工具化合物最后被优化成药物。后来Pharmacyclics几乎是白菜价买到这个BTK项目，因为没人认为这个靶点有什么价值。后来Ibrutinib不仅商业上是个巨大的成功，还是现在不可逆抑制剂重返研发主流的一个主要推手。

昨天讲到有人提出重奖20亿美元鼓励新型抗生素的研发，今天这则新闻则解释了为什么制药工业离开抗生素，尽管我们早晚得为此付出沉重代价。抗癌药实在太赚钱了。新型抗生素一次用十来天，药价不过几百上千，而抗癌药动辄每年10万美元。如果真能延长寿命病人需要使用很长世间。比如非霍奇金B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病这些ibrutinib的适应症如果是非恶性亚型患者可活10年以上，潜在商业价值一般抗生素实在无法抗衡。周一我们报道的那个Flexus从0开始到12.5亿美元卖给施贵宝只用了17个月，今天Pharmacyclics仅凭一个产品就要价180亿美元，这样的回报实在难以hold投资者的热情。

制药工业

当然这是有生存者偏差的理解，很多抗癌药并没有这么大的回报，多数抗癌项目根本做不到上市。另外抗癌药的高药价能持续多久也有一定变数。两年前斯隆抗癌中心的三名医生成功把再生元/赛诺菲的Zaltrap降价一半，前几天MD安德森的一位医生又发起百万签名活动准备借此向国会施压降低药价。保险公司和处方药管理公司也在药价方面拥有越来越多的话语权，过去几个月丙肝药物的价格战会蔓延到其它领域，抗癌药早晚也会受到波及。

但是就目前情况看抗癌药无疑是回报最为丰厚的投资领域，象抗生素这样的投资方向真是难以与之抗衡。当然如果耐药菌的出现速度超过一定阈值这个平衡会很快移动。从长久来看细菌感染对社会的危害超过癌症只是时间问题，但是因为这个时间很难预测，所以资本还会不断涌向抗癌药。

盘点2014年全球销售最好的25个药物

2015年2月27日

GEN根据各制药公司年报、新闻或投资者材料等发布的信息，每年一度整理最畅销的25个药物名单。药源根据最近发表的2014年数据，点评2014年全球销售最好的25个药物。本站最近感叹是开发抗生素还是抗癌药，只有一个抗癌药产品的年轻制药公司Pharmacyclics最近标价高达170-180亿美元出售的事实提示抗癌药的开发回报可能远远高于抗生素的开发。这和2014年最畅销的前25名药物榜单不谋而合，这个榜单上有6个是抗癌药，而抗生素一个也没有。其它上榜的药物有5个治疗关节炎，治疗哮喘/COPD、糖尿病、心血管、HIV和多发性硬化症的药物各有2个上榜。

蝉联2014年全球“药王”宝座的依然是艾伯维（AbbVie）的

2014年全球销售额最高的25个药物（数据来源GEN）

排名 (2013 年排 名)	商品名	通用名	开发厂家	2014年销 售额(亿 美元)	2013年销 售额(亿 美元)	涨幅 (%)	FDA批准适应症
1 (1)	修美乐 (Humira)	阿达木单抗 (adalimumab)	艾伯维	125.43	106.59	17.7	中度至重度类风湿关节炎、中度至重度慢性斑块型银屑病、中度至重度克罗恩病、中度至重度溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、中度至重度幼年特发性关节炎
2	Sovaldi	sofosbuvir	吉利德科学	102.83	1.39	7298	单药或复方组合治疗HCV感染
3 (2)	Remicade	英夫利西单抗 (infliximab)	强生、默克	92.40	89.44	3.3	与甲氨喋呤联用治疗成年患者的中度至重度活动性类风湿关节炎、之前对其他药物无应答的6岁及以上儿童和成年克罗恩病患者、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、成年斑块型银屑病、对其他治疗药物没有良好应答的6岁及以上儿童和成年患者的中度至中度活动性溃疡性结肠炎。
4 (3)	美罗华 (Rituxan)	利妥昔单抗 (rituximab)	罗氏、Biogen Idec	86.78	86.31	0.5	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿关节炎、和糖皮质激素联合治疗韦格纳氏肉芽肿
5 (5)	恩利 (Enbrel)	依那西普 (etanercept)	安进、辉瑞	85.38	83.25	2.6	风湿性关节炎、2岁或以上儿童多发或特发性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、斑块性银屑病
6 (6)	来得时 (Lantus)	甘精胰岛素 (insulin glargine)	赛诺菲	72.79	65.57	11.0	每日一次治疗糖尿病
7 (7)	安维汀 (Avas-tin)	贝伐单抗 (bevacizumab)	罗氏	69.57	67.77	2.7	转移性结直肠癌、非鳞状非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、转移性肾癌

制药工业

2014年全球销售额最高的25个药物（续）

8 (8)	赫赛汀 (Herceptin)	曲妥珠单抗 (trastuzumab)	罗氏	67.93	63.75	6.6	HER2阳性的乳腺癌、HER2阳性的转移性胃癌或胃食管交界腺癌
9 (4)	舒利 (Advair)	氟替卡松 (fluticasone) 和沙美特罗 (salmeterol) 、 一些国家 Seretide	葛兰素史克	64.31	80.20	-19.8	哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)
10 (9)	可定 (Crestor)	瑞舒伐他汀钙 (rosuvastatin calcium)	阿斯利康、盐野义	58.69	59.46	-1.3	辅以控制饮食治疗原发性高脂血症和混合性血脂异常、高甘油三酯血症、原发性血β脂蛋白异常 (III型高脂蛋白血症)、纯合子家族性高胆固醇血症 (HoFH)、动脉粥样硬化、杂合子家族性高胆固醇血症 (HeFH)，降低心肌梗死、中风、和冠心病的风险
11 (14)	Neulasta/ Neupogen®	培非格司亭 (pegfilgrastim)	安进	58.57	58.66	-0.2	癌症化疗引起的中性粒细胞减少以及引起的感染
12 (13)	乐瑞 (Lyrica)	普瑞巴林 (pregabalin)	辉瑞	51.68	45.95	12.5	糖尿病周围神经病变引起的神经性疼痛、带状疱疹后神经痛、成年患者部分癫痫发作的辅助治疗、纤维肌痛、脊髓损伤引起的神经性疼痛
13 (10)	Abilify	阿立哌唑 (aripiprazole)	大冢、施贵宝	52.69	49.10	7.3	口服精神分裂症药物、I型双相引起的狂躁、严重抑郁症的辅助治疗、自闭症相关的易怒、Tourette's 综合征 (秽语症)、注射剂治疗精神分裂症或双相引起的躁动
14 (16)	Revlimid	来那度胺 (lenalidomide)	新基 (Celgene)	49.80	42.80	16.4	治疗因5Q染色体缺失相关的骨髓增生异常综合征导致的贫血、之前至少接受过一次治疗的多发性骨髓瘤、之前接受过2次或以上治疗但复发或进展的套细胞淋巴瘤、和地塞米松联合使用作为一线用药治疗多发性骨髓瘤
15	格列卫 (Gleevec)	甲磺酸伊马替 (imatinib mesylate)	诺华	47.46	46.93	1.1	费城染色体阳性慢性髓性白血病 (Ph+CML)、费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病 (Ph+ALL)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 基因重排相关骨髓增生异常、无D816V c-KIT突变或c-KIT突变状态未知的系统性肥大细胞增多症、嗜酸性粒细胞增多综合征和/或慢性嗜酸粒细胞白血病成人患者、FIP1L1-PDGFRα融合激酶阴性或未知，不可切除性、复发性和/或转移性隆突性皮肤纤维、KIT (CD117) 阳性不可切除性和/或转移性恶性胃肠道间质瘤 (GIST)、KIT (CD117) 阳性GIST切除术后成人患者

制药工业

2014年全球销售额最高的25个药物（续）

16 (18)	Prevnar 13	Prevnar 13	辉瑞	44.64	39.74	12.3	用于6周-17岁预防13株肺炎链球菌菌株（1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F）感染、用于6周-5岁预防由7株肺炎链球菌菌株（4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F）引发的中耳炎、用于50岁及以上预防由13株肺炎链球菌菌株（1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F）导致的肺炎球菌肺炎和侵入性疾病
17 (15)	Copaxone	glatiramer	梯瓦	42.37	43.28	2.1	复发型多发性硬化症
18	Zetia/ Vytorin	ezetimibe	默克	41.66	43.00	-3.1	单药使用或和他汀类药物联合，辅助饮食降低原发性高脂血症的总胆固醇、LDL、和载脂蛋白B水平、单药使用或和非诺贝特（fenofibrate）联合，辅助饮食降低混合性高脂血症的总胆固醇、LDL、和载脂蛋白B水平、与阿托伐他汀或辛伐他汀联合，降低纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH）的总胆固醇和LDL水平、降低纯合子谷固醇血症患者的谷甾醇和菜油固醇水平。
19 (17)	捷诺维 (Januvia)	西他列汀 (sitagliptin)	默克	39.31	40.04	-1.8	每日一次治疗2型糖尿病
20 (22)	信必可 (Symbicort)	布地奈德 (budesonide) 和福莫特罗 (formoterol)	阿斯利康	38.01	34.83	9.1	12岁以上患者的哮喘、成年患者的慢性阻塞性肺病（COPD），包括慢性支气管炎和肺气肿
21 (19)	耐信 (Nexium)	埃索美拉唑 (esomeprazole)	阿斯利康	36.55	38.72	-5.6	胃食管返流（GERD）、糜烂性食管炎、高危患者NSAID相关胃溃疡、根除幽门螺杆菌以降低十二指肠溃疡复发的风险、包括佐林格-埃利森综合征在内的病理过多分泌
22	Atripla	依非韦伦、 恩曲他滨、 和替诺福韦	吉利德	34.70	36.48	-4.9	单独或联合其他抗逆转录病毒药物用于12岁及以上儿童和成人HIV-1感染
23 (23)	特鲁瓦达 (Truvada)	恩曲他滨、 富马酸替诺福韦	吉利德	33.40	31.36	6.5	与其他抗HIV-1药物连用治疗12岁及以上HIV-1感染者、预防高风险成人患者的HIV感染
24 (25)	Avonex	干扰素β-1a	百健艾迪 (Biogen Idec)	30.13	30.05	0.3	降低复发型多发性硬化症引起的身体残疾的积累和临床发作频率
25	西乐葆 (Celebrex)	Celecoxib	辉瑞	26.99	29.18	-7.5	骨关节炎、类风湿关节炎、幼年型类风湿性关节炎（2岁以上）、强直性脊柱炎、急性疼痛、原发性痛经

制药工业

修美乐 (Humira)。得益于最近FDA批准的第7个适应症和价格上涨, 修美乐在2014年的全球销售额比前一年上涨了17.7%。因为基数大绝对涨幅高达18.8亿美元, 仅仅涨幅就相当于一个重磅产品的销售额。花旗银行的分析师预测修美乐的销售将继续上涨, 至2016年专利到期时达到其销售峰值160亿美元。随后将受生物仿制药的影响开始下跌, 但彭博社的分析师认为生物仿制药对修美乐的影响有限, 至2020年其销售额还会高达147.8亿美元。即使如此在2014年之后修美乐的“药王”桂冠将不得不转手送给吉利德的Harvoni, 一些分析师预计后者在2015年的销售额将高达250亿美元。

2014年最大的黑马无疑是吉利德科学的Sovaldi。Sovaldi在2013年12月获得美国FDA批准上市, 第一年销售额就高达史无前例的103亿美元。这还不包括其二联复方组合Harvoni (含有Sovaldi与Ledipasvir) 的销售。虽然Sovaldi的84000美元高价引来许多质疑, 但美国是法制社会, 只要没有政策限制抗议是没有用的。包括美国国会最著名的三个民主党议员在内的抗议都影响不了Sovaldi的销售。

英利昔单抗虽然在2014年有小幅增长, 但随着生物仿制药的

进入市场, 彭博社预测其2020年的销售额将降至76亿美元。Celltrion的仿制版不仅在欧洲获得批准上市, 而且今年有望进入美国市场。排在榜单第4位的美罗华尽管2014年的销售和前一年持平, 但罗氏已经推出了“me-better” Gazyva和抗体药物偶联物Kadcyla。Gazyva在抗癌领域将取代美罗华成为现行金标。赛诺菲的甘精胰岛素来得时今年在欧洲也将面临来自礼来生物仿制药的竞争, 其美国专利在2015年2月12日到期。但就在昨天来得时的升级产品Toujeo获得FDA的上市批准。临床结果显示Toujeo不仅降血糖疗效和来得时相媲美, 同时低血糖事件 (hypoglycemia) 的发生率也显著降低。

受到专利悬崖的影响, 象诺华的Diovan等药物从2014年最畅销的药物榜单上消失, 但依然有16个药物在2014年的销售额高于前一年。除此之外, 勃林格殷格翰的Spiriva也可能上榜, Spiriva在2013年的销售额高达40.19亿美元, 但因为要到4月份勃林格殷格翰才能公布其全年的销售数据所以没有进入榜单。无论如何, 2014年是制药工业成功的一年, 不仅保持总体的销售增长, 上市新药的个数和质量都有大幅度提高, 制药工业正在进入一个全新时代。

临床快讯

美国FDA批准了首个针对高危神经母细胞瘤 (neuroblastoma) 的药物Unituxin (dinutuximab)

2015年3月11日

【新闻事件】：美国FDA今天批准了United Therapeutics公司的Unituxin (通用名: dinutuximab) 上市, 作为二线疗法治疗主要发生在儿童的一种罕见癌症—神经母细胞瘤 (neuroblastoma)。FDA批准Unituxin的同时也奖给United Therapeutics公司一张罕见儿科疾病优先评审奖券。

【药源解析】：神经母细胞瘤 (neuroblastoma) 属于神经内分泌性肿瘤, 是儿童最常见的颅外肿瘤。神经母细胞瘤常见的发生部位是肾上腺, 但也有可能发生在腹部、胸部或在邻近脊神经组织, 而且大多发现在5岁以下的儿童。神经母细胞瘤是极其罕见的一种肿瘤。根据美国癌症研究院的数据, 美国每年大约有650例新诊神经母细胞瘤患者。

Unituxin是一种能和神经母细胞瘤细胞表面结合的抗体。据FDA药物评审中心的血液和肿瘤学产品办公室主任Richard Pazdur博士报告, Unituxin是美国FDA批准的第一个针对治疗高危神经母细胞瘤的药物。Unituxin获批作为二线疗法治疗之前经过包括手术、化疗、放疗等综合治疗且表现应答的高危神经母细胞瘤的儿童患者。

FDA授予Unituxin优先评审和罕见病药物地位, 而且随着Unituxin获批的同时奖励United Therapeutics公司一张罕见儿科疾病优先审查奖券 (rare pediatric disease priority review voucher), 这是FDA根据儿童罕见病优先评审奖券政策颁发的第二张优先审查奖券。

支持Unituxin疗效和安全性的临床实验招募了226例高危神经母细胞瘤的儿童患者。这些受试者被随机分为两组, 一组口服维生素A药物isotretinoin (对照组), 另一组输注Unituxin和白介素-2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (MG-CSF)、以及isotretinoin (联合用药组)。而且这些患者之前都接受过多组化疗、手术治疗、密集化疗、骨髓移植、和放疗, 并且至少表现部分应答。结果发现, 3年后Unituxin联合用药组有63%的患者肿瘤没有增大或复发, 高于isotretinoin对照组的46% (更新数据分别为73%和58%)。

Unituxin带有黑框警告, 提醒患者和医护人员Unituxin能刺激神经细胞, 引起需要静脉注射毒品治疗的严重疼痛。Unituxin还会引起神经损伤, 和包括呼吸道肿胀、呼吸困难、低血压等危及生命的输液反应。Unituxin还可能导致包括感染、眼部问题、电解质紊乱、以及抑制骨髓等其它的严重副作用。Unituxin最常见的副作用有剧烈疼痛、发热、低血小板计数、输液反应、低血压、低钠血症、肝酶升高、贫血、呕吐、腹泻、低钾血症、低血钙、白细胞减少、荨麻疹、以及毛细血管渗漏综合征等。

美国FDA批准首个生物仿制药Zarxio (非格司亭-sndz) 上市

2015年3月17日

【新闻事件】：美国FDA今天批准了美国有史以来第一个真正意义上的生物仿制药Zarxio (通用名: filgrastim-sndz) 上市。Zarxio由诺华旗下的山多士 (Sandoz) 公司开发, 是安进

Neupogen (非格司亭) 的生物仿制版。Neupogen最早在1991年获得FDA批准用于治疗5种情况的中性粒细胞减少 (接受骨髓抑制化疗的、接受诱导或巩固化疗的急性髓性白血病、接受骨髓移植的癌症患者、接受自体外周血干细胞采集和治疗的患者、以及患有严重的慢性粒细胞减少的患者)。1月7日, FDA药物评审中心 (CDER) 的肿瘤专家小组 (ODAC) 以14:0的全票支持Zarxio上市。FDA这次批准了Zarxio所有原研药的五个适应症, 但没有批准其和Neupogen的可互换性 (interchangeability)。因为诺华和安进的专利诉讼案, 诺华同意延迟Zarxio的上市时间, 直到诉讼结束或2015年4月10日开始在美国销售。

【药源解析】：因为FDA专家小组和药审中心评审员的意见一致, 今天FDA的批准是顺理成章的事。这是根据2009年“生物制品价格竞争和创新法案” (BPCI法案) 和公共健康服务法的351 (k) 条款审批的第一个简化生物制剂许可申请。因为FDA还没有出台生物仿制药的命名规则, Zarxio的通用名暂时使用非格司亭-sndz, sndz是山德士的缩写。

按照山多士公司递交的Zarxio申报数据, Zarxio和Neupogen相比虽然血药浓度稍低, 但和原研药相比对恢复中性粒细胞计数和生物标记物CD34的水平没有表现临床差异, 而且不良事件的发生率也没有区别。Zarxio最常见的不良事件包括骨骼或肌肉酸痛、发红, 以及注射部位肿胀或瘙痒。严重的副作用包括脾脏破裂, 严重的过敏反应有皮疹、呼吸急促、喘息、和眼、嘴周围肿胀。

正如之前我们讨论过的, Zarxio获批在美国上市远没有表明山多士大功告成。主要因为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%, 而且本次FDA没有批准其和原研药的可互换性, 也就是说必须是医生处方, 否则药房不能象小分子仿制药一样自动置换。诺华还没有披露Zarxio的价格。但安进300微克的Neupogen注射剂折扣前批发价是每支314.8美元, 去年30天的开支总计3500美元, Zarxio的价格显然要明显低于这个数。按照欧洲经验, Zarxio在美国的市场份额应该在70%左右。

受专利过期的影响, Neupogen的销售额在过去几年已经逐年下降, 2014年的全球销售额只有12亿美元。但是有人认为, 随着相对便宜的仿制版上市, Neupogen的需求量会相应上升。其它已经有生物仿制药申报的生物制剂还有安进的Neulasta (Apotex公司) 和Epogen (Hospira公司)、强生的Procrit (Hospira) 和Remicade (Celltrion Inc.) 等。虽然生物仿制药的开发没有原来预期的那么快, 但随着监管和技术上的完善, 生物仿制药的发展还会加速。

安进不可逆蛋白酶体抑制剂Kyprolis治疗多发性骨髓瘤相比硼替佐米显示更好疗效

2015年3月6日

【新闻事件】：最近生物制药巨头安进披露, 在一个叫做Endeavor的临床实验中, 其二代不可逆蛋白酶体抑制剂Kyprolis和地塞米松联合治疗既往接受过1到3次治疗的多发性骨髓瘤患者, 相比武田的一代药物硼替佐米/地塞米松复方对照组, 疾病恶化的时间要长一倍 (PFS分别为18.7个月和9.4个月)。虽然该临床实验按照既定计划还没有完成, 但一个独立监测专家委员会认为这个结果不大可能改变, 决定提早公布。所有患者继续

临床快讯

实验，以便比较Kyprolis治疗组和硼替佐米对照组的生存期。

【药源解析】：多发性骨髓瘤（Multiple myeloma, MM）是一种因浆细胞发生病变而过度增生引起的恶性肿瘤。多发性骨髓瘤通常生长在骨髓和大多数的骨骼海绵软组织内。在美国多发性骨髓瘤的发病率大约10万分之6，是仅次于非霍奇金淋巴瘤的第二血液肿瘤。根据美国癌症协会的数据，2012年多发性骨髓瘤的新诊人数为21700。武田/千禧制药的蛋白酶体抑制剂硼替佐米（商品名：Velcade，万珂）是治疗多发性骨髓瘤的标准疗法之一。硼替佐米在2003年首次获得美国FDA批准上市，和地塞米松联合治疗既往接受过治疗但复发的多发性骨髓瘤患者。在2008年又获得FDA批准拓展作为多发性骨髓瘤的一线药物。

Kyprolis（卡非佐米注射液）最初由Onyx制药公司研发，是二代蛋白酶体抑制剂。Kyprolis在2012年7月通过加速批准渠道获得美国FDA批准，用于治疗既往至少经过两次治疗，其中包括硼替佐米和一种免疫调节剂治疗的多发性骨髓瘤。以上头对头比较硼替佐米和Kyprolis的Endeavor实验的中期结果显示，Kyprolis/地塞米松治疗组无进展生存期的中位数为18.7个月，相比硼替佐米/地塞米松对照组的9.4个月长了一倍。尽管在以前的实验中观察到Kyprolis组心血管和肾脏不良事件多于对照组，安进声明在这个实验中两个实验臂的不良事件发生率类似。但福布斯专栏作家Herper观察到Kyprolis治疗组心脏和肾问题的发生率稍高。不过Kyprolis治疗组对神经损伤的副作用和硼替佐米组相比有所改善。这些结果都还没有在专业会议上报道，因此具体数据不详。

安进在2013年8月以104亿美元收购Onyx制药时获得Kyprolis的开发权。Kyprolis在2014年的销售额只有3.31亿美元，致使很多人怀疑安进当时出104亿美元高价收购Onyx是否太亏了。幸运的是以上的Endeavor实验结果为安进增加了信心，ISI分析师Mark Schoenebaum认为以上的积极Endeavor数据能把Kyprolis销售峰值的预测提高到16亿美元。当然，安进的最终目标是取代硼替佐米成为多发性骨髓瘤的一线标准疗法。不过这需要正在进行的头对头比较二者作为一线药物的CLARION实验同样成功。安进已经向FDA递交了Kyprolis的sNDA，作为二线药物治疗多发性骨髓瘤。美国Kyprolis的价格是每月10386美元。而硼替佐米每个月为9160美元。

我们多次讨论过，me-too药物的开发已经不再是制药工业的主流研发模式之一。虽然Kyprolis从多方面意义上和一代产品硼替佐米有所区分，比如Kyprolis的选择性更高，而且是蛋白酶体的不可逆抑制剂，理论上讲和可逆抑制剂相比产生耐药的几率要明显下降。Kyprolis的药物动力学特征也有所改善。更重要的是以上头对头比较Kyprolis和硼替佐米的Endeavor实验也在临床上证实了这些努力。即使如此Kyprolis商业上和硼替佐米还有很大差距，Kyprolis的16亿美元预测销售峰值还低于硼替佐米去年的30亿美元销售额，从另一个侧面支持制药工业远离me-too研发模式是正确的选择。

FDA接受施贵宝PD-1抑制剂Opdivo治疗肺癌上市申请，免疫疗法进入主流实体瘤

2015年2月28日

【新闻事件】：今天施贵宝宣布FDA已接受其PD-1抑制剂Opdivo

（通用名nivolumab）作为三线药物治疗鳞状非小细胞肺癌的上市申请，PDUFA日期定为今年6月22日。这标志着免疫疗法已经开始进入主流实体瘤的治疗。肺癌是癌症患者的最大杀手之一，85%的肺癌为非小细胞类型，其中25-30%为鳞状非小细胞肺癌。

【药源解析】：PD-1抑制剂是当今竞争最为激烈的新药项目，其进展速度之快、覆盖范围之广都是史无前例的。哨卡抑制剂这个概念由来已久但很长世间没几个人相信这个策略可以成为一个主流抗癌手段。2012年以前即使最乐观的支持者也只是希望这个疗法能在黑色素瘤这样对T-细胞耐受肿瘤能起一定作用。但2012年ASCO施贵宝报道了Opdivo在肺癌的疗效使人们意识到PD-1抑制剂的威力不仅限于黑色素瘤，一个席卷整个制药工业的免疫疗法狂潮随之兴起。Opdivo首先在日本上市，成为第一个上市的PD-1抑制剂。在进入临床仅3年半后，去年9月默克同类药物Keytruda被FDA批准用于黑色素瘤，比PDUFA日期提前2个月。三个月后，Opdivo也在美国上市，比PDUFA日期提前3个月。显示FDA对高度创新药物的友好态度。

当然黑色素瘤只是一个热身赛，虽然由于这类产品的高价格（每年近15万美元）所以仅这个适应症就可达到每年50亿美元，但这并不是竞争的焦点。现在PD-1抑制剂已经在肺癌、肾癌、膀胱癌、头颈癌、三阴性乳腺癌等多个实体瘤显示疗效，但肺癌是这个领域的兵家必争之地因为这是最大的癌症之一，也是这类药物疗效最显著的适应症之一。今天这个申请是根据一个叫做Checkmate-063的二期临床试验结果。这个实验中失败两种疗法的患者使用Opdivo有15%应答率，一年生存期41%。后来在一个叫checkmate-017的三期临床实验中，Opdivo因为比多西他赛显著延长总生存期而被提前终止，成为第一个在肺癌显示生存疗效的PD-1抑制剂。

暂时落后的Keytruda是否就甘拜下风了呢？也不尽然。一是默克前年做了一个史无前例的1000人的一期临床实验，其中包括足够的肺癌病人。默克有可能根据那个实验结果在今年年中提出肺癌申请，年底之前也可能上市，所以中间也就3-5个月差距。更重要的是默克现在已有在更大的人群，即非鳞癌类型作为二线药物的数据，这将是比Opdivo更大的适应症。所以鹿死谁手尚未可知。

PD-1的开发会成为新药史上一个经典案例，其中涉及的各种妙手以及做出生死决断的速度和力度都为未来的新药开发设立了新的标杆。这绝对是高手之间的较量，至于突破性药物地位、优先审批这些竞争手段在这个博弈中只能算是基本功，没拿到才会成为新闻。PD-1抑制剂也成为免疫疗法大潮的主要推手，以至于免疫疗法公司可以没进入临床即可IPO，本周Flexus凭一临床前资产卖出12.5亿美元。PD-1抑制剂这样的颠覆性药物可能每隔30年才能看到一次，能亲眼看到高手们的精彩博弈以及这类药物对病人生活质量的巨大改善实在幸运。

FDA四个工作日批准施贵宝PD-1抑制剂Opdivo用于鳞状非小细胞肺癌，创审批记录

2015年3月5日

【新闻事件】：今天FDA批准了施贵宝的PD-1抑制剂Opdivo用于鳞状非小细胞肺癌。这距上周FDA接受这个申请只有四个工作日，创审批记录。这个效率显示FDA绝对不是漫长新药研发的限

临床快讯

速步骤，如果社会真的需要你的产品FDA将是你最好的朋友。

【药源解析】：今天下午看到这则消息还以为有人把FDA接受申请的旧闻当作批准误发了消息，但不到5分钟各大网站就相继报道。施贵宝CEO、COO、和CSO也纷纷在网上视频公布这个消息，可谓“为之踌躇满志”。这比上周定的PDUFA提前3个多月。当然在递交申请之前施贵宝早已借助突破性药物地位与FDA做了长时间沟通，否则就是24小时连轴转FDA也不可能看完所有申请材料，别说做出决定了。

肺癌是美国癌症头号杀手，其中非小细胞占85%，但鳞状亚型只占25%，所以Opdivo作为鳞状非小细胞的三线药物市场有限。这个申请是根据一个叫做Checkmate-063的二期临床试验结果。这个实验中失败两种疗法的患者使用Opdivo有15%应答率，一年生存期41%。后来在一个叫checkmate-017的三期临床实验中，Opdivo作为二线药物因为比多西他赛显著延长总生存期而被提前终止，成为第一个在肺癌显示生存疗效的PD-1抑制剂。人群更大的非鳞状亚型三期临床正在进行中。鉴于默克同类药物Keytruda在这个人群已显示疗效，几乎可以肯定Opdivo也会增加这个适应症。

现在PD-1抑制剂已经在黑色素瘤、肺癌、肾癌、膀胱癌、头颈癌、三阴性乳腺癌等多个实体瘤和几个血癌显示疗效，但黑色素瘤、肺癌、膀胱癌是疗效最好的适应症。为了找到和其它新疗法联用征服其它大型肿瘤，施贵宝最近疯狂收购。继上周12.5亿收购Flexus，3.4亿收购Rigel，今天又斥资近10亿收购前列腺癌疫苗Prostvac。前几天分析家问施贵宝免疫疗法的复方药物数目上线，高层回答6个药物组合有点多，但3个不同机理的组合应该没有问题。可见PD-1抑制剂的潜力还远远没有完全实现。

专家估计PD-1抑制剂最终会造就一个300-350亿美元的巨大市场，主要被施贵宝、默克、罗氏、阿斯列康四家瓜分，其中Opdivo将以75-100亿美元占据最大份额。施贵宝最近的大手笔显然是为了建造和巩固这个Opdivo王朝。这些近似疯狂的投入也正是Opdivo以破纪录速度完成临床实验和被批准上市的原因。默克是一个旗鼓相当对手，但对于其它竞争对手来说，世界上最远的距离不是我还没上临床你已经上市，而是我已经竭尽全力而你却不断破纪录。现在的新药研发胜者不仅要付出120%的努力而且还要冒同样的风险。这将是未来主要产品竞争的新规则。

赛诺菲的Toujeo能取代甘精胰岛素来得时（Lantus），并成为其它生物仿制药的杀手吗？

2015年3月12日

【新闻事件】：2月27日，在美国FDA批准了赛诺菲的糖尿病畅销药来得时（Lantus）的“升级版”Toujeo上市2天之后，欧盟EMA的人用药品委员会（CHMP）也推荐Toujeo在欧洲上市。EMA通常会接受CHMP的建议，并在1到2个月内批准本品上市。而且CHMP承认厂家关于Toujeo在夜间低血糖事件的发生率更低的陈述，但美国FDA拒绝了赛诺菲的这项标签。

【药源解析】：Toujeo的有效成分和来得时相同都是甘精胰岛素，但释放活性成分更平缓。有临床证据指出，Toujeo对于2型糖尿病患者尤其在夜间低血糖发生率明显低于来得时（甘精胰岛素100单位/毫米）。但这项临床结论并没有被FDA采信。来得时

是赛诺菲最大的产品，在2014年的销售额高达72.79亿美元。来得时的专利将在2016年到期，目前销售已经表现疲软。虽然2014年的销售额和前一年基本持平，但无疑将受到包括生物仿制药和其它同类产品的冲击。所以赛诺菲希望Toujeo能在来得时专利到期之前取代来得时，所有患者能及时地更换使用其升级版Toujeo。

那么Toujeo能取代来得时吗？笔者认为不大可能。首先赛诺菲很难让医生相信其升级版Toujeo的临床疗效明显优于来得时。虽然欧盟CHMP指出和来得时相比Toujeo尤其在夜间的低血糖发生事件获得明显改善，但这个标签没有得到更严格的美国FDA认可。而且FDA和CHMP推荐的标签都指出Toujeo需要更高的剂量（大约比来得时高10-18%）才能达到来得时标准剂量同等的降低血糖水平。其次除非拥有监管部门的标签或足够的临床证据，否则用药惯性导致大多数已经使用来得时的患者继续使用。为此花旗银行的分析师Peter Verdult预计Toujeo至2016年的销售额大约是6.27亿美元，至2020年慢慢上升至22亿美元，依然远远低于来得时目前70亿美元的年销售额。第三，Toujeo缺乏价格优势。赛诺菲虽然没有披露Toujeo的定价标准，但一些分析师认为Toujeo的价格将会和来得时持平。而在现在支付体系下，对具体使用何种药物支付方拥有越来越多的话语权。一个典型的例子就是最近炒得沸沸扬扬的吉利德抗丙肝明星药物Harvoni和艾伯维的抗丙肝三联复方Viekira Pak的价格战，虽然后者的疗效毫不逊色，只是给药稍有不交（每天口服2次相比每日一次），不仅价格上要做出较大让步，预计销售额也将小于前者的五分之一。

虽然Toujeo短期内取代来得时的机会不大，但能有效地“阻击”生物仿制药的“入侵”。主要由于生产成本低、专利复杂、以及监管要求不明确等因素，生物仿制药和原研药在价格上不占有太多优势（大约是原研药的70-80%）。而且毕竟生物仿制药和原研药是不同的化合物（所以叫Biosimilar），导致生物仿制药的市场吸收不是很好。生物药的升级版或“me-better”无疑进一步增加了生物仿制药市场吸收的难度。比如罗氏美罗华的“me-better”Gazyva和苯丁酸氮芥联合使用治疗既往未接受治疗的CLL相比美罗华/苯丁酸氮芥复方的无进展生存期延长11个月（26.7 vs. 15.2个月）。完全应答率前者是后者的3倍（分别为21%，7%）。即使如此，其2014年的销售额只有5千万美元，远远低于同期美罗华的86亿美元销售额。而且很多分析师预计Gazyva的销售峰值也不超过20亿美元。和Toujeo一样，相信Gazyva的上市能明显加大美罗华生物仿制药的销售难度。

诺华HDAC抑制剂Farydak获得FDA批准，治疗复发的多发性骨髓瘤

2015年2月24日

【新闻事件】2月23日，美国FDA批准了诺华的HDAC抑制剂Farydak（通用名：panobinostat）上市，用于和硼替佐米、地塞米松联合使用，治疗之前接受过硼替佐米和一种免疫调节剂治疗但复发的多发性骨髓瘤。Farydak是首个获得FDA批准用于治疗多发性骨髓瘤的HDAC抑制剂。

【药源解析】组蛋白的乙酰化和去乙酰化修饰是基因转录调控的关键机制之一。前者由组蛋白乙酰转移酶（HAT）调控，后者通过组蛋白去乙酰化酶（HDACs）完成。HAT促使染色体的解聚，

临床快讯

激活转录；而HDACs则封闭DNA，抑制转录过程。HAT/HDACs平衡的紊乱使基因表达失控，引起包括肿瘤、特发性肺纤维化（IPF）、慢性肾脏疾病、心力衰竭、系统性硬化等多种疾病。因为对肿瘤细胞的迁移、侵袭、和转移，以及肿瘤血管生成都起着重要作用，HDACs在过去二十年一直是一个热门的抗癌分子靶点。在Farydak之前，美国FDA已经在2006年10月和2009年11月分别批准了Vorinostat和Romidepsin两个HDAC抑制剂，用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤（CTCL）。Farydak是第3个获得FDA批准上市的HDAC抑制剂，但是首个获批用于治疗多发性骨髓瘤的HDAC抑制剂。

多年来 HDAC抑制剂一直受到制药企业的青睐，但其临床结果却不尽人意。随着尤其是免疫疗法等颠覆性产品的出现，HDAC抑制剂渐渐淡出抗癌药开发的主流。目前开发的HDAC抑制剂结构上主要分为四类，它们分别是脂肪酸、氧肟酸、环肽、和苯酰胺的衍生物。这些化合物的成药性都不是最好。比如Farydak和Vorinostat都属氧肟酸类HDAC抑制剂，这类化合物通常在体内代谢快，半衰期较短，口服生物利用度较难优化。美国FDA的抗肿瘤专家小组在2014年11月审核了Farydak的申报材料，但认为其治疗多发性骨髓瘤的疗效并不明显超越毒副作用的风险，不推荐批准上市。诺华随后又补充了Farydak的申报材料，进一步限制了本品的治疗范围。FDA据此批准了Farydak和硼替佐米以及地塞米松的三联方案用于治疗之前至少接受过2次治疗但复发的多发性骨髓瘤患者，其中1次采用硼替佐米化疗，另一次采用免疫调节剂治疗。

支持本次FDA决定的主要是一个含有193位受试者参与的积极临床结果。这些患者之前都至少接受过硼替佐米和一种免疫调节剂治疗过，但又复发的多发性骨髓瘤病人。在这个实验中，Farydak/硼替佐米/地塞米松三联组合治疗组和硼替佐米/地塞米松二联组合对照组相比，无进展生存期（PFS）从对照组的5.8个月延长至三联组合治疗组的10.6个月。应答率也从对照组的41%提高到三联组合的59%。

虽然Farydak的三联方案获得FDA批准，但笔者认为其商业前景并不乐观。首先Farydak伴有黑框警告，提醒医务人员和患者Farydak治疗组发生过严重腹泻、严重甚至致命性的心血管事件、心律失常、以及心电图（ECG）发生变化等严重不良事件。因为这些风险，Farydak被列入FDA的“风险评估和应对计划”（Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS）。其次，Farydak三联方案虽然和硼替佐米/地塞米松对照组相比延长了患者的无进展生存期，但还没有获得总生存期的数据，癌症治疗的最终目标还是总生存期的改善，而象最近药源讨论的来那度胺/地塞米松组合能明显延长患者的生存期。第三，Farydak本次获批的适应症是多发性骨髓瘤的三线用药，市场有限。而已经披露的临床数据显示，Farydak/硼替佐米/地塞米松组合和目前一线多发性骨髓瘤药物相比不具优势，临床开发潜力有限。

药源最近指出，制药工业不仅需要“高大上”的颠覆性产品，那些能明显改善现有标准疗法的“普通”新药开发也同等重要，比如来那度胺/地塞米松组合虽然只是把适应症从二线扩展到一线用药，化学结构按照现代新药的标准也不是“白富美”，但多个分析师估计因此带来的额外收入可能高达50亿美元之多。遗憾的是，Farydak不属于以上两个范畴，虽然上市也可能沦落到“鸡肋”产品行列。

免疫疗法遍地开花：大、小分子双管齐下，免疫激活、抗耐受同时出击

2014年2月24日

【新闻事件】：今天施贵宝宣布将以12.5亿美元收购仅成立两年的生物技术公司Flexus，其中8亿美元首付，加4.5亿美元里程碑金。Flexus的主要资产是尚在临床前研究阶段的IDO抑制剂F001287。同一天，Celldex's的肿瘤疫苗 Rindopepimut (Rintega®) 获得FDA 突破性药物地位，用于治疗 EGFRvIII阳性GBM脑瘤。

【药源解析】：随着PD-1抑制剂和CAR-T技术的成熟，癌症免疫疗法作为一个宏观概念已经在抗癌领域站住脚跟。当然现在的免疫疗法还都是生物大分子甚至细胞，成本很高、使用不方便。小分子免疫疗法是明显的下一个目标，很多抗癌药企业都在涌向这个领域，尤其是没赶上PD-1大潮的企业。

吡哆胺2,3双加氧酶(IDO)是研究比较充分的小分子癌症免疫疗法靶点，去年罗氏曾以10亿美元获得Newlink的IDO抑制剂NLG919的合作开发权。IDO是色氨酸代谢的主要酶之一，原来以为只是控制必要氨基酸的供给，后来发现在调控T-细胞方面有重要功能。肿瘤细胞逃避免疫细胞惩罚的一个主要机制是通过在肿瘤组织过度表达IDO这样的酶来抵抗免疫活性。抑制IDO这样的酶则可以令肿瘤细胞失去保护伞。

另一个通过免疫系统征服肿瘤的思路是癌症疫苗，这是一个更古老的概念，但技术转化一直不理想。最早的（也是目前唯一的）癌症疫苗厂家Dendreon因经营不善已于去年破产，今天Valeant宣布将以约5亿美元收购其资产。去年葛兰素MAGA-3实验则以高调失败结束。所以Celldex's的Rindopepimut获得FDA 突破性药物地位无疑是对癌症疫苗的一个好消息。Rindopepimut是针对致癌基因EGFRvIII 的疫苗，在三个二期临床实验中显示无进展生存期和总生存期疗效。约30%GBM患者有过度活跃的EGFRvIII。

虽然免疫疗法现在遍地开花，大分子、小分子，诱导免疫活性、抑制免疫耐受都吸引了大量投资，但临床前资产就动辄十几亿美元显示这个领域已经过热了。记得有投资者说如果临床前资产开始IPO就是该退出的时候了，而Flexus这种交易比IPO还任性。临床前项目的风险依旧很大，全新靶点药物能否通过二期临床的概念验证基本和掷骰子没区别，无论机理如何诱人、临床前疗效如何惊艳。比如虽然IDO长期缺失机体可以找到代偿机制，但急性抑制还是副作用很大，疗效也有很大不确定性。我们支持资本进入高风险、高回报领域，也理解抗癌市场的巨大机会成本，但我认为现在免疫疗法投资已经开始进入泡沫阶段。

来那度胺/地塞米松复方组合获批作为一线用药治疗多发性骨髓瘤（MM），5年内销售额有望翻一番

2015年2月23日

【新闻事件】美国FDA和欧盟EMA分别在2月17日和2月20日相继扩展了来那度胺（商品名：Revlimid）的治疗适应症，和地塞米松联合使用作为一线用药治疗多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）。Canaccord Genuity的分析师John Newman估计来那度胺的全球年销售额5年内将再翻一番，至2020年年售峰额或高达100亿美元。

临床快讯

【药源解析】 Revlimid (通用名: 来那度胺) 的5毫克和10毫克胶囊早在2005年就获得美国FDA批准上市, 用于治疗因5Q染色体缺失相关的骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 导致的贫血。来那度胺 (15毫克、25毫克胶囊) 和地塞米松的复方组合在2006年6月获批用于治疗之前至少接受过一次治疗的多发性骨髓瘤。在2010年10月, 来那度胺再被FDA批准用于治疗之前接受过2次或以上治疗 (其中至少1次硼替佐米), 但复发或进展的套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma) 患者。除此之外, 来那度胺还常常被“标签外使用” (off-label use) 治疗复发性或难治性的慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 和弥漫性大B细胞淋巴瘤, 还被用作多发性骨髓瘤的维持治疗, 治疗初诊断的多发性骨髓瘤、没有5Q缺失的骨髓增生异常综合征、和系统性轻链淀粉样变性等。

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种浆细胞异常增生的恶性肿瘤, 其特征为骨髓浆细胞和一株完整性的单克隆免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgD或IgE) 或Bence Jones蛋白质过度增生。多发性骨髓瘤是一种严重并危及生命的血液肿瘤, 常伴有多发性溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾脏损害等。多个3期临床实验结果说明来那度胺是治疗多发性骨髓瘤最有效的药物, 使用后5年生存率能提高50%。来那度胺/地塞米松复方组合预计不久将成为治疗指南推荐的多发性骨髓瘤 (MM) 标准疗法。

和最近风靡一时的免疫疗法相比, 来那度胺的开发不属于制药工业的“北上广”, 其化学结构相对简单 (分子量只有259), 看上去甚至象药源最近谈到的“怪异分子”。到目前为止来那度胺的作用机制还不是很清楚, 通常认为具有免疫调节和抗血管生成等多重作用。一些研究表明来那度胺可诱导初级T淋巴细胞增值和活化, 伴随IFN- γ 、IL-2、IL-15等细胞因子分泌增加, 进一步激活NK细胞和LAK细胞。来那度胺能有效地抑制碱性成纤维因子 (bFGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等血管新生调控因子的分泌, 阻断PI3K-Akt通路的激活, 从而阻止内皮细胞迁移, 抑制血管新生而发生抗肿瘤作用。而且来那度胺也不是原研首创, 结构和沙利度胺非常相似, 是沙利度胺的me-too产品。但其疗效却有较大的改善, 且不良反应较少, 包括没有发现具有致畸变的毒性。另外它也是有效治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 的唯一药物, 临床结果发现64%的MDS病人用来那度胺治疗后无需再用输血来治疗MDS。

虽然来那度胺并不是制药工业的“高大上”产品, 却是目前最贵的抗癌药物之一, 每位患者的平均费用高达16.3万美元。2014年的全球销售额49.8亿美元, 占新基 (Celgene) 总销售额的三分之二。而今和地塞米松联合获批用于新诊断的多发性骨髓瘤, 更把美国的适用患者数增至88499人。但是路透社的分析师也指出, 来那度胺在美国的销售额可能不会因此大涨, 因为大多数医生实际上已经在标签外作为一线用药使用来那度胺。即使如此, 因为欧洲的医生不允许处方未批准的适应症, 而欧洲的适用患者高达93600人, 分析师因此预计至2020年其全球销售额将达到100亿美元。

来那度胺的商业成功表明, 制药工业不仅需要新药开发的“高大上”, 哪些能带来显著临床区分, 改善现有标准疗法的新药同样能获得医生和支付部门的认可。

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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 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。

临床快讯

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。

免疫疗法治疗肺癌的十点临床收获

2015年3月5日

在2014年芝加哥胸部癌症研讨会上，耶鲁大学癌症中心主任Roy S. Herbst医生总结了免疫疗法在肺癌治疗中的临床收获。Herbst所指的肿瘤免疫疗法还是限于免疫哨卡抑制抗体：抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体。目前，这类抗体仅获FDA批准治疗晚期黑色素瘤，上周施贵宝宣布美国FDA接受了其抗PD-1单抗Opdivo的sBLA并授予优先评审地位，PDUFA日期定为今年6月22日。Herbst博士总结的十点收获依次排列如下，从十到一为：

10) 这类药对肺癌患者确实有效，可以看作突破性进展。主要根据持续有效时间，Herbst医生甚至认为这类药物比靶向疗法抗EGFR抑制剂还好一点。因为EGFR抑制剂产生耐药性的时间来得比肿瘤疫苗疗法早。不过他的结论还仅限于公开的临床一期（默克的抗PD-1抗体keytruda）和临床二期（Opdivo）的临床表现。其中，Opdivo对鳞癌总生存期的中位数达到8个月，有近一半的病人活过了一年，这是一个了不起的效果。

9) 什么是合适的临床终点指标？一般来说，FDA倾向以总生存期为金指标，有些药通过无进展生存期也批准，对于免疫疗法，有些病人有延迟反应的情况，Herbst医生认为病人对治疗的免疫应答率应该考虑，但是否要超过百分之五十？还不太确定。

8) 这些免疫哨卡抗体之间的疗效不一。对于同一靶标的抗体，抗体亲和力不一样，抗体介导的细胞杀伤力也不一样。所以最好的比较是头对头的临床实验结果。

7) 相比传统化疗，这些抗体药的副作用特点不一样。抗体的药副作用好象与炎症字尾有关，如结肠炎、肾炎、肺炎、肝炎等。还有少数与自身免疫有关的中枢神经系统病变。一些与内分泌系统有关的病变也引入关注，例如垂体、甲状腺、肾上腺等。这些都是免疫疗法抗体药副作用的一些共性。

6) 生物标记物检测应答反应。不是所有的病人对免疫疗法有效，所以选择生物标记物来选择病人，鉴别效果是重要的一环。可惜目前尚无公认的生物标志物，用Herbst医生的话来说是一团乱麻，这是制药界和基础科研共同努力的方向。

5) 科学的主导力。肺癌是个进展性疾病，一种肿瘤含多种遗传密码的变异，活检和免疫监控非常重要，从治疗前治疗后的活检会获得动态的信息，比如淋巴细胞在肿瘤中的浸润和应答率之间的相关性等。

4) 剂量与给药周期。用一年还是两年？复发病病人是否还用，尚没有定论。

3) 联合作用。肿瘤免疫疗法肯定会与化疗，分子靶向疗法合用，甚至免疫哨卡抗体之间也会联合用。比如抗PD1抗体与抗CTLA4抗体合用显示协同效应每个病人不同，每个哨卡的免疫调节功能也不一样。

2) 免疫疗法作为一线、二线、三线、四线用药，Herbst医生认为这是完全正确的选项，毕竟免疫疗法在不同肿瘤的作用是不一样的，目前重点研究的是黑色素瘤、肺癌、和肾细胞肾癌。

1) 这是一场比赛。虽然默克赢得了美国市场的第一场角逐，Keytruda成为FDA批准的首个抗PD-1单抗，但刚刚获悉美国FDA已经批准了施贵宝的Opdivo用于治疗既往接受过铂类制剂治疗但有进展的，转移性的鳞状非小细胞肺癌患者。当然无论谁赢，病人是最大的赢家。

制药企业

艾伯维210亿美元收购了Pharmacyclics什么呢？

2015年3月5日

【新闻事件】：3月4日艾伯维（AbbVie, Inc.）公布以每股261.25美元，共计210亿美元的价格收购了生物制药公司Pharmacyclics。这个价格和周三股票收盘价相比是13%的溢价。Pharmacyclics只有一个产品Imbruvica（ibrutinib），已经获得美国FDA批准治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）、套细胞淋巴瘤（MCL）、和华氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）三个适应症。Imbruvica在2014年的全球销售额为5.4亿美元。如果获得股东通过，本次收购今年夏天即可完成。

【药源解析】：虽然药源最近刚刚报道过Pharmacyclics有意出售自己，但今天看到新闻还是有点惊讶，因为买家不是强生而是艾伯维。强生和Pharmacyclics在2011年签署了近10亿美元的合作协议，应该更是顺理成章的买家。除此之外，诺华也表示过收购Pharmacyclics的愿望。毫无疑问，艾伯维在这次的收购竞标中出价更高而中标。最近我们已经讨论过，Pharmacyclics只有一个产品Imbruvica，在2014年的销售额也只有5.4亿美元，那么这些制药大鳄为什么愿意花这么大的价钱竞争收购只有一个产品的Pharmacyclics，本次收购又能为这些厂家带来什么呢？

一、Imbruvica是首个上市的口服布鲁顿酶抑制剂，而且是不可逆抑制剂。虽然Imbruvica“其貌不扬”，但却是到目前为止唯一一个获得FDA三项突破性药物地位的药品，用于治疗套细胞淋巴瘤（2013年2月）、华氏巨球蛋白血症（2013年2月）、和染色体17p缺失的慢性淋巴细胞白血病（2013年3月）。目前Imbruvica已经在40个国家销售，获批用于治疗慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、和华氏巨球蛋白血症3个适应症。其它包括弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、和囊性淋巴瘤等的晚期临床实验也正紧锣密鼓地进行。这些患者的总数在美国就有8.3万人，Imbruvica的美国定价是每年10万美元。除此之外，Imbruvica还能用于维持治疗（适用患者数39.6万人）、而且其它国家的适用人群更高，达18万人。维持治疗的适用人群达112万。

二、虽然Imbruvica在2014年的销售额只有5.4亿美元，但销售第一年的增长幅度仅次于超重产品Avastin，甚至高于新基（Celgene）的来那度胺。来那度胺在2014年的销售额已经高达49.8亿美元，而且随着最近获批用作一线疗法有望成为年销售额100亿美元的超大产品。Imbruvica在今后3年销售额有望增至30亿美元，如果按照预期获批以上所有的适应症，年销售峰值将接近60亿美元（2020年）。

三、Imbruvica除了抑制BTK以外，对其它多个蛋白激酶（比如BLK、BMX、JAK3等）也有抑制作用。有望开发用于包括免疫等其它多个适应症。

四、除了一个Imbruvica上市产品之外，Pharmacyclics还有HDAC抑制剂Abexinostat HCl（PCI-24781）、Factor VIIa抑制剂PCI-27483、和二代BTK抑制剂处于早期临床阶段。当然，如果艾伯维收购成功同时还将拥有Pharmacyclics现有的7.36亿美元现金，不过因为Pharmacyclics在2011年收到强生1.5亿美元头款、以及以后的总共8.25亿美元的里程碑金，艾伯维将和

强生共享Pharmacyclics的销售。

我们最近以Pharmacyclics为例讨论过，抗癌药开发的投资回报要高于尤其是抗生素和其它适应症开发的回报。Pharmacyclics虽然只有一个产品，而在2008年的股票也只有每股1美元，但在短短几年后竟然以210亿美元的天价售出。且不说艾伯维本次收购是做了冤大头还是捡了个金娃娃，至少目前的付出远远高出2011年的强生，而后者凭借2011年付出的10亿美元就能和艾伯维付出210亿美元共享同样的成果（没有包括60%的开发费用和投资风险）。不过这和2008年每股1美元的股票，以及更早的Pharmacyclics收购Celera和这个项目的“白菜价”相比又微不足道了。投资医药工业的收获和风险共存。

Orexigen和FDA玩火，公布未成熟数据

2015年3月4日

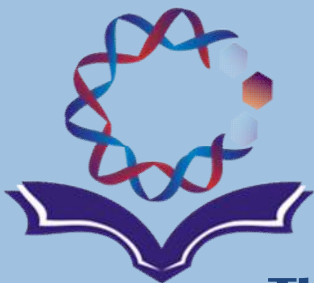
【新闻事件】：今天Orexigen公布其减肥药Contrave的一个中期分析结果。在这个近9000人参与的名为LIGHT的临床实验中，在25%的预期心血管事件发生时，Contrave比安慰剂组心血管事件降低~40%。这个消息令投资者大为兴奋，Orexigen股票一度上扬近60%。但很快事情发生戏剧性变化。原来Orexigen根据FDA要求不应该提前公布这个中期结果，FDA将要求Orexigen再做一个心血管安全性大型临床实验。Orexigen股票以上扬30%收盘。

【药源解析】：减肥药一向被心血管事件所困扰，多个减肥药因为心血管事件副作用撤市。所以现在FDA要求所有糖尿病和减肥药上市后要去做心血管安全性实验。这个LIGHT实验并非疗效实验，而是一个安全性实验。在25%的心血管事件发生后（即94例事件）按原计划做了中期分析，结果发现Contrave不仅没有增加心血管事件，反而比安慰剂组降低40%。Orexigen依靠这个数据申请了一个新专利，今天这个专利发表，所以这个数据也就被公诸于世。

按照FDA的要求，Orexigen不能公布这个结果。Orexigen不仅把这个结果写进专利申请（按规定1年半后自动发表），而且也没有通知实验负责人Steve Nissen和实验委员会。这是大大的违规。事实上不仅Orexigen不能公布这个结果，即使在公司内部有多少应该知道这个分析都是有严格规定的。Orexigen内部已经有过多人知道这个结果，所以FDA在今天这个事件之前已经要求Orexigen再做一个大型安全性实验，但同时建议他们完成LIGHT。

提前公布未成熟数据可以引起消费者误解。据专家讲任何少于100例终点事件的分析都十分不可靠，如果Contrave可靠地降低了心血管事件，实验委员会有义务提前停止实验，以避免安慰剂组不必要风险。但实验委员会并没有这么做，说明数据还不成熟，这个观察可能是实验噪音。根据历史数据，没有疗效轻微的减肥药（平均降低5%体重）能显示如此强悍的心血管疗效，也没有其它数据显示Contrave的两个组分有此疗效，所以这个中期观测很可能随机波动。这和前年诺华心衰药物Serelaxin的情况如出一辙。这个结果公开后很多病人误以为Contrave可以预防心血管所以会从实验退出而去使用Contrave，这可能令LIGHT实验彻底失败。

Orexigen不知是疏忽犯了低级错误还是以为以专利形式公开能逃避FDA的法眼，不管什么原因Orexigen这次可能要付出一定的代价。这种近万人参与的临床实验价格不菲。虽然这个小道消息能增加部分消费者的兴趣，但多数医生知道这个数据的真实价值，所以销售未必有显著增加。Contrave是最近上市的三个减肥药市场表现最好的一个，今天这个事件会对Contrave的市场吸收有什么影响我们拭目以待。



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.

◆ SynChem 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