

www.yypharm.cn

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 1
January 2014



本期主要目录

谈新药研发

- ◇ 新药研发的科学性 2
- ◇ 新药研发的玻璃珠游戏 2
- ◇ 2013年新药研发五大趋势和新药研发的风险守恒 3

谈me-too药物开发

- ◇ Me-better能否算是一种研发策略? 4
- ◇ 从伟哥专利到期再谈me-too药开发 4

临床快讯

- ◇ 诺华急性心衰药物Serelaxin欧洲受阻, 股票下跌1.5% 6
- ◇ 安进PCSK9抑制剂evolocumab的第三个晚期临床结果出炉, 达到一级临床实验终点 6
- ◇ 罗氏精神分裂症药物Bitopertin在两个三期临床失败 7
- ◇ FDA专家组10比1支持默克抗血小板药物Vorapaxar 7
- ◇ 冲刺的力量: 默克寻求申报其PD-1抑制剂lambrolizumab, 有望越过施贵宝和罗氏成为首创 5
- ◇ 默克研发总监Perlmutter谈研发计划 9

企业要闻

- ◇ 施贵宝41亿美元转让其与阿斯利康的糖尿病合作权益 10
- ◇ RNA药物机会与挑战并存, 交易频繁 11

百家争鸣

- ◇ 多靶点药物不是选择性低, 而是选择性更精确 12
- ◇ 开发罕见病药 (Orphan Drug) 是走出当下新药研发困境的一条出路 12

市场展望

- ◇ 药源展望2014 14
- ◇ 既姗姗来迟, 还犹抱琵琶——生物仿制药进展比预期缓慢 15

创业交流

- ◇ 创业启示: 生物制药公司成功创业需要哪些要素? 17

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

谈新药研发

新药研发的科学性

2014年1月21日

新药研发的科学性有两层涵义，一是药物发现过程是否科学，药物的疗效是否有合理的科学解释，另一层是药物的疗效和安全性的评价是否科学、严谨。但大家讨论新药研发的科学性时经常没有分清楚二者的区分，所以导致不少误解。

药物发现不一定科学，药物的疗效也未必能用已有的科学知识解释。事实上很多药物是偶然发现的，没有任何科学基础。早期的药物如吗啡、水杨酸是通过神农尝百草式的民间药物使用发现的，当时的科技水平根本无法解释为什么这些药物有效。后来佛莱明偶然发现青霉素、Leo Sternbach清理实验室发现苯并二氮卓类中枢神经系统药物。虽然这类药物的发现不完全是随机的（毕竟二者都是在做科学实验），但整个发现过程除了是发生在科学实验室外几乎没有太多的科学框架，和现在高度复杂、高度合作的理性新药研发比，这些药物的发现过程可以认为是不科学的。现在神农尝百草式的没有任何科学框架的药物发现几乎不存在了。虽然已有药物发现的科学体系可以捕捉到一些幸运的意外发现，但当代新药研发已越来越趋向科学化。从化合物库的设计与建立，高通量筛选，苗头化合物的复杂挑选，先导物的优化，计算机辅助设计，蛋白晶体结构，各种复杂的生物评价实验，到动物疗效、安全性评价，当代药物研发是在高度复杂的科学框架下进行的。即使有时候也有运气的意外发现，但这个运气和发现吗啡的运气性质是完全不同的。

药物的鉴定必须科学。无论药物是如何发现的，一旦进入临床用于病人则会一视同仁。药物必须通过严格、科学的临床实验证明比安慰剂，甚至标准疗法更安全、有效。通常这个信息是通过至少两个大型、多中心、随机、双盲、对照的临床实验得到的，而不是通过病人和医生对药物的直接体验。这一点药物和其它商品有本质区别。你买车用不着权威部门告诉你那种车最好，全凭你自己的判断。但对于药物没人有能力判断其价值除非有严格的科学数据。当然厂家经常为了降低风险，避免在无效药物上过多投入，在这种大型临床实验前会做一些小型的一期、二期临床实验以挑选最有可能成功的药物，但病人、医生、和药监部门并不关心这些实验的结果和科学性。

这两层意思的混淆经常发生在有关中医、中药是否科学的辩论中。支持中医的说中医如果有效为何要关心中医是否科学，是否可以用现代科学解释。反对中医的说中医没有严格的科学证据证明其疗效。其实双方所讨论的科学性不是一个东西，前者说的是发现过程的科学性和疗效是否有合理的科学解释。后者说的是疗效鉴定的科学性。发现过程不科学无关紧要，但疗效鉴定过程不科学则无法作为药物在现代医疗体系中使用。这是中药无法进

入欧美市场的主要原因，和西方是否认中药、中西医是否是不同科学体系没有半毛关系。这也是为什么有些中药如丹参滴丸在按西药的鉴定方式在做临床实验，因为这是进入欧美市场的唯一通道，也是证明其疗效的唯一科学手段。

新药研发的玻璃珠游戏

2013年12月25日

1946年诺贝尔文学奖授予瑞士作家赫尔曼-赫塞，其获奖的主要作品是一部叫做《玻璃珠游戏》的科幻小说。小说讲的是25世纪发生在一个叫castalia的地方的事。在这个国度里几乎没有经济活动，这里人的毕生追求是提高一个叫做玻璃珠游戏的技能。玻璃珠游戏具体怎么玩作者没说，只是说这个游戏复杂的无法想象，所以大家也就甭费劲想了。故事的主人公克乃西特是个孤儿，由宗教团体抚养成人，他天资聪颖，凭借自己出众的才华和优越的组织才能，在这个精英群体里不断上升，直至团体的最高顶端，成为玻璃球游戏大师。但随着年龄的增长，他逐渐不满足这个与世隔绝的精神王国，觉得在这种象牙塔里是不可能为民众做出贡献的。于是他来到现实世界，试图用教育来改善整个世界。然而他事业未竟，却在一次游泳中不幸溺水身亡。

现在的新药研发在某些方面和这个玻璃珠游戏很相像。新药研发虽然不是无法想象地复杂，但可以说是最人类复杂的智力活动之一。很多新药研发的参与者也同样是绝顶聪明。由于新药研发复杂而漫长，多数人毕生没有机会发现一个上市药物，所以对很多药物研究者来说新药研发成了与现实社会无太大关联的一个复杂智力游戏。虽然年复一年地从事高度尖端的研发活动，需要深刻解析错综复杂的各类数据，找到看似毫不相干事件之间的逻辑关联，经常加班加点，需要阅读各类繁杂的科技文献，但这些努力却与病人的需求关系不大。就像castalia国民的玻璃珠游戏，大家从游戏的复杂性中获得成就感而忘记了新药研发的宗旨是改善病人的生活质量。

制药工业最典型的类似玻璃珠游戏的就是寻找和已知药物无显著区别新药的研发活动。Me-too药物是最常见的智力、财力浪费，虽然这不能完全责怪制药工业因为过去医药市场对me-too药物的回报相当丰厚，所以在经济方面起到导向作用。现在很多国家在政府开支的压力下对me-too药物的支付已远不如以前慷慨，所以制药工业应尽快放弃这些与病人需求关联不大的研发项目。有些全新靶点也对标准疗法的改进有限，比如SGLT抑制剂只是提供另一个二线、三线药物，疗效也与已有的多类降糖药区分不大，所以德国已拒绝为首创药物dapagliflozin支付高昂药价，迫使这个产品推出德国市场。

谈新药研发

支付环境的改变逼迫制药工业走出原来的象牙塔，研发的宗旨不是发现新产品，甚至不是发现首创产品，而是发现能显著改善患者疾病的产品。项目的选择，项目的终止与前进都应该以对患者生活的影响为唯一根据，病人对技术的新颖性和复杂性毫无兴趣，不会也不应该为象牙塔里的智力游戏埋单。对于刚刚加入全球新药研发竞争的企业来说，尽管有无数的技术设施需要建造，但不要被这些复杂技能的整合所迷惑。你可以有大批顶尖技术高手和世界上最勤奋的员工，做世界上最领先的科研工作，拥有最完整的技术平台、最大的化合物库，能最巧妙地解决各类技术难题，但仍然可能只是在玩与现实社会毫不相关的玻璃珠游戏。能否显著改善标准疗法是区分真正的新药研发和玻璃珠游戏的唯一金标准。

2013年新药研发五大趋势和新药研发的风险守恒

2013年12月21日

【新闻事件】：今天Fierce Biotech的John Carroll总结了2013年新药研发五大趋势，其中包括大制药集团在成本压力下继续重组，支付部门对新药附加价值的要求令跟随别人的所谓me-too安全研发打法成为市场销售风险很大的过时模式，以PD-1和PD-L1为核心的免疫疗法成为抗癌药研发的热点，FDA突破药物政策更加强制厂家关注产品的新价值，以及生物制药IPO重新回暖。

【药源解析】：没人能否认这几个趋势的存在，展望2014年除了IPO市场很难预测之外这几个趋势还会继续。礼来已经受到华尔街的公开警告，投资者要求礼来降低成本以保证利润。PD-1和其它免疫疗法明年还会成为关注焦点。突破药物政策起到很好的导向作用，也与支付部门承认高附加值新药高药价的支付模式一致，所以肯定会继续。今天我们重点讲讲新药研发的风险问题。

新药研发是风险极大的一个行业，现在平均发现一个新药需要20亿美元。20亿美元是什么概念？如果平均每个新药研发人员的工资、福利、工作支持的花费每年是50万美元，20亿美元可以雇佣400个这样的高端人才工作10年。换句话说，400个高技能的科研人员需要努力工作10年才能发现一个上市药物。造成这个高成本的最主要原因正是新药的高风险，即绝大多数化合物在上市的漫长过程中因为各种各样的原因失败。如何规避这个风险成了新药研发最重要的一个战略问题。

从学术角度讲新药研发最大的风险在于靶点的不可靠性，即调控目标靶点无法达到预期的治疗效果或有无法避免的毒副作用。据估计现在制药工业研究的靶点大概只有1-5%可能作为治疗靶点，即调控这个靶点蛋白的确能安全地获得治疗效果，这个靶点则可被称为确证靶点 (validated target)。显然如果有人

替你从100个靶点中找到那个确证靶点，你再找可以调控这个蛋白的新药风险则大大降低。这就是常说的me-too模式。以前我们讲过这个模式曾经是非常流行的研发模式，其最大优越之处正是其发现新产品的低风险。虽然这个模式可以较容易发现新药，但现在的支付环境令这类me-too产品很难在市场生存。这个模式实际是以市场、销售的风险为代价换取研发的安全。换言之，风险并未消除，只是转换成另一种形式。这和物理学中的能量守恒定律有点相似。风险不能消失，只能以一种形式转化成另一种形式。

Me-too研发比原创药物容易，但仍然是十分耗时耗力的艰苦劳动。在今天的支付环境下，发现me-too药物已逐渐成为一个昂贵的无效劳动。德国已经迫使BI撤回DPP4抑制剂Linagliptin，阿斯列康撤回SGLT抑制剂Dapagliflozin。Dapagliflozin甚至不是me-too药物，而是全球第一个上市的SGLT抑制剂，但因和已有药物区分不大而无法获得德国支付部门承认。如果me-too药物无法降低总风险，那么它与首创药物研发比则无任何优势可言。Me-too药物研发需要大量和首创药物研发类似的高端技能，但在未来的支付环境下这些技能可能会成为像胶卷技术一样的无用高端技能。对于想在世界范围参与竞争的研发企业来说，从100个靶点中最有效地找到那一两个确证靶点将是最核心的竞争力。

1. Director of CMC reporting directly to CEO (或更高级别)

工作地区：南京

职责：监控药物研发的CMC, 包括研发和生产，监控/协调和CRO的合作项目，技术转移并和国外同步

要求：

- ◇ 药物化学、药理学、有机化学、化学合成专业
- ◇ 硕士以上学历（本土或海外学历不限）
- ◇ 8年以上CMC经验
- ◇ 小分子CMC经验包括研发和生产
- ◇ 4-5年化学管理经验，带人经验
- ◇ 小试、中试、API经验
- ◇ 英文口语流利，良好的沟通能力

招聘

2. Director of Research reporting directly to CEO (或更高级别)

工作地区：南京

职责：管理整个从临床前到1期临床全过程，对Biz Development提出学术上的指导意见，监控和CRO的合作项目

要求：

- ◇ Phd/MD (本土或海外学历不限)
- ◇ 生物学专业
- ◇ 10年以上研发经验
- ◇ 5年以上管理经验
- ◇ 熟悉从临床前到1期临床，但不必有1期实际操作经验
- ◇ 体外实验经验

有意者电邮：yy@yypharm.org；非常勿扰

谈me-too药物开发

Me-better能否算是一种研发策略？

Me-too, me-better研发模式是经验不足、财力不济但又眼馋新药市场研发企业的首选策略。但也有人认为所谓me-better是一个自欺欺人的伪策略，因为落后才编一个me-better的故事。那么Me-better能否算是一种研发策略呢？

如果你真有能力看出首创药物的漏洞，并能找到弥补这些漏洞的优化、评价手段和临床开发办法，敢于投入巨资扩大目标机理的临床用途，那么me-better无疑可以是很有效的研发策略。不信有利普陀为证。但如果你对新药研发知之甚少，对首创药物研发一无所知，不得已只能等待他人铺平道路才能跟着走，那么me-better大概只能算是个借口。因为开发与已有药物在临床上有显著区分的me-better药物无论在先导物优化还是临床实验设计的难度绝不亚于首创药物。换句话说，真正有能力开发me-better药物的公司只能是那些有能力开发首创药物的公司。他们做me-better项目是因为真正看到了机会，而不是做不了first-in-class药物研发才不得已为之。

没人把自己的me-too药物叫me-too，都叫me-better，但是药监和支付部门看法却越来越苛刻。德国最近先后把糖尿病新药DPP4抑制剂Tradjenta和SGLT2抑制剂Forxiga赶出德国市场。英国的NICE已经拒绝为多个新药按市场价格支付。去年美国斯隆癌症中心的三名医生成功迫使赛诺诺的me-too抗癌药物Zaltrap降价50%。很明显，药品研制，上市，流通的多个环节已经开始抵触没有区分的me-too药物。如果你不是第一，那你必须最好。

在me-too药物受到多方围剿之际，上周Henry Miller在《华尔街时报》发表一篇文章叫“Critics of 'Me-Too Drugs' Need to Take a Chill Pill”，意思是反对me-too的朋友们先消消气。他列举几个几个大家熟知的理由，比如me-too可以是me-better，不同病人对同一机理的不同药物应答不同，me-too可以扩大适应症，以及很多me-too并非是简单模仿，而是本来想当第一后来在竞争中不幸落伍，才沦为第二、第三被人冠以me-too恶名。

Miller说的这些无疑都正确，但遗憾的是并没有解答me-better是否是比首创更安全、高效的研发策略。Me-too当然可以是me-better，谁也不能保证第一个就是最好的，但从研发的角度看找到能在临床上比首创药物更好的跟进药物的难度远超过绝大多数现在从事me-better研发企业所能想象的，其风险比first-in-class一点不小。如果首创药物有明显缺陷如半衰期短、剂量太大，原创公司自己肯定会有跟进药物解决这些问题。而且原创公司最有条件解决这些问题，基本轮不到其他人。同样不同病人是对不同药物应答不同，但预测哪些人对那个药物应答十分困难，如果你的产品和首创药物应答人群无太大区别在现在

的支付环境下me-too药物销售将十分困难。所以bet应答人群是很大的投资风险。扩大适应症也不是给外行准备的策略，这和首创药物一样需要深刻的判断，也需要承担大量风险，并有来自原创公司的竞争压力。至于在竞争中失败沦为me-too的情况，除了自己技不如人还能怨谁呢？有没有例外呢？可定有。但仅仅依靠运气是非常危险的投资策略。

80年代末世界足坛劲旅荷兰队不仅有闻名天下的三剑客，还有一位远射高手科曼。他到前场30-40米就得有人专门防守他，否则后果自负。所以荷兰队的远射可以作为一种取胜战术。但是如果中国队说要加强远射，多半是前锋突破太面，边锋传中不准，这种远射战术威慑力十分有限。Me-better其实是一个道理，只是更复杂。所以所有有志参与新药研发的企业应该尽快补课，建立能做首创药物的人才储备和技术能力，不要把me-better误解为一条捷径，因为这不是捷径。

从伟哥专利到期再谈me-too药研发

【新闻事件】2013年12月23日，福布斯发表David J. Phillips文章，阐述伟哥专利即将到期将不利于全球男性勃起功能障碍（ED）市场。在今后的6年里，全球ED市场会每年以4.5%的速度萎缩，至2019年全球销售额的总和只有34亿美元。

【药源解析】

二十多年前，辉瑞的研究人员制备了当时代号为UK-92480的小分子化合物，目标治疗高血压、心绞痛等心血管疾病。后来的临床实验发现，UK-92480对心血管疾病的治疗效果并不甚佳，而其最早由护士观察到的一个愉悦的副作用却风靡一时。在发现伟哥的这种“副作用”后，辉瑞立刻调整了适应症开发方向，并在1998年标以商品名“伟哥”进入美国药店，用于治疗男性勃起功能障碍（ED）。伟哥在被正式批准上市的第一周，全美就开出了1.5万张处方，此后的一年里销售一直呈指数增长，第一年的销售额就超过10亿美元。伟哥的发现不仅是无心插柳成荫，摇身一变发财滚滚的代表，同时也带来男性勃起功能障碍（ED）市场的红火一时，2012年市场总额达43亿美元。多个媒体甚至把发现伟哥评为无意中改变世界医药历史的三个范例之一。

在过去15年里，伟哥为辉瑞带来数百亿美元的收入。尽管在美国其用途（method-of-use）专利被判定有效，导致TEVA的仿制版在2019年10月之前无法进入美国市场。但随着去年专利在加拿大、亚洲和欧洲的到期，伟哥在美国以外的市场在今年前九个月下降了13%。按照福布斯的David J. Phillips分析，整个ED市场也将随之萎缩，其市场总额从现在至2019年会以每年4.5%的速度下滑。尤其是在2017年西力士专利到期，2018年艾力达专利到期以后，ED市场将风光不再。根据欧洲仿制药协会数据，在英国仿制版的伟哥从每片原研药的15.3美元降到1.53美元，只是原来的十分之一。

谈me-too药物开发

伟哥除了是“脱靶效应”、旧药新用等经典范例以外，对me-too药市场开发以及专利到期对整个市场的影响也极具代表性。

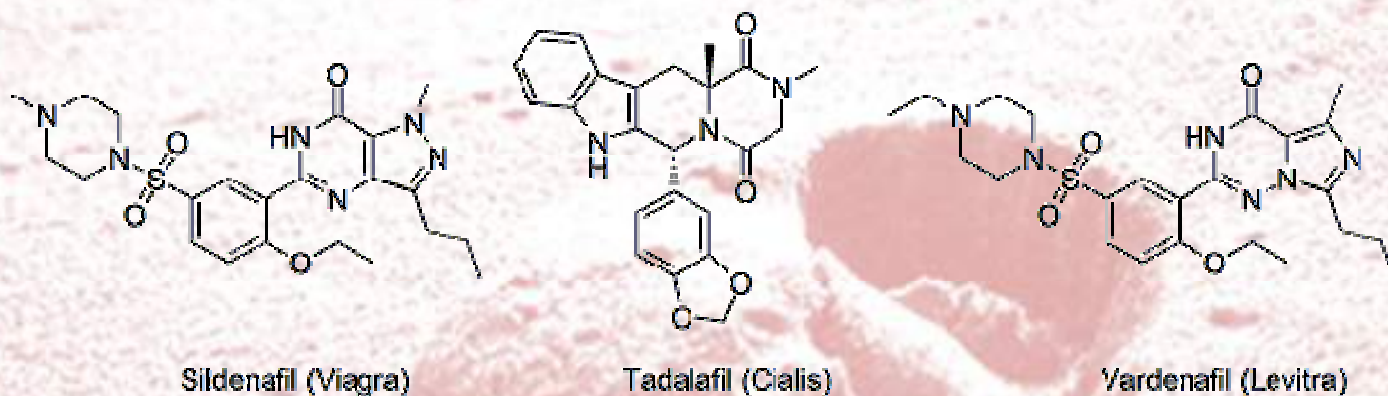
伟哥是环磷酸鸟苷(cGMP)特异性磷酸二酯酶5(PDE5)的可逆性抑制剂。当性刺激导致局部释放一氧化氮，PDE5的活性受到伟哥抑制，导致JJ海绵体内cGMP水平提高。从而引起平滑肌松弛，血液流入JJ海绵体，因此有助于勃起。因为伟哥的发现是一个意外，所以伟哥作为ED用药并非完美，比如对其它磷酸二酯酶亚型的选择性不够高，而同时抑制这些蛋白的活性可能引起包括心血管(PDE3)、视网膜(PED6)等副作用。伟哥的成功以及PDE5机制的发现随即吸引了多个厂家参与ED市场的竞争，后来多个me-too药也获得批准上市。今天ED市场的前三名为别是辉瑞的伟哥(Viagra)、礼来的西力士(Cialis)和拜耳的艾力达(Levitra)。

西力士(Cialis)是强效、选择性的PDE5抑制剂。据称对PDE1、PDE2、PDE3、PDE4的选择性达近万倍，对参与光传导PDE7的选择性也有700倍左右。更高的选择性不仅导致西力士和伟哥相比避免了脸红潮等副作用，其代谢的半衰期也比伟哥至少长四倍，因而导致其药效长达36小时。正因为此，当伟哥一直保持其原研药的领先地位，甚至到2012年的销售额高达20.5亿美元，依然占有47%的市场份额时，西力士也得以占有较大市场，去年销售额高达19亿美元。

和伟哥、西力士相比，市场排名第三的艾力达各方面指标毫不逊色，但其市场表现要远远落后。首先，艾力达的活性更高，和伟哥以及西力士相比药效最强，选择性最高。有临床数据表明，艾力达对部分伟哥无效的患者也显示疗效。而且艾力达也适用于糖尿病ED患者，有超过70%的此类患者服药后勃起得到明显改善。不仅如此，艾力达10分钟即可起效，大多数男士服用25分钟内起效。而且拜耳公司又推出了舌下速溶片剂Staxyn，但是艾力达的销售额并不尽人意，在2012年4.22亿美元。

虽然ED类的新药申报不需要提供和原研药头对头比较的优势，但和原研药明显的区分是me-too药提高市场份额的必要条件。鉴于作用机制相同，PDE5抑制剂的研发战役主要展现在强效性、对其它PDE亚型的选择性、安全性和不同的药物动力学特征。以上伟哥、西力士和艾力达的成药特征和商业表现指出，尽管首创药物在未来的市场竞争中会占有越来越有利的位置，但以后依然会有，尤其是和原研药相比有区分的me-too药物上市并取得商业成功。只是一味模仿，显著晚于首创药物上市的无区分me-too药物在市场上会难以生存。而且和原研药的区分要针对适应症不同而异，比如西力士的关键区分是长效，这对于ED患者更受欢迎。因此尽管西力士迟5年上市，还获得几乎和原研药同等的市场份额。相反，尽管艾力达有更好的成药特征，比如说更适合那些糖尿病、高血压、血脂异常等患者，而且对于那些伟哥无效的患者也有一定作用，但这些优势都没有脱出PDE5抑制剂的范畴，比如都不能同时服用硝酸盐药物，以免增加威胁生命的低血压的风险。所以，艾力达还是陷入二线疗法的境地。再者缺乏和伟哥在大型临床实验中头对头的比较，艾力达的这些优势是否是安慰剂效应还有待考证。而且根据艾力达和伟哥在结构上的类似性，很难让人相信这些优势在临床上能被体现(伟哥、西力士和艾力达的化学结构如下)。

另外，me-too药研发的另一个缺陷是不能在本质上增加使用患者群的类型，其结果就是瓜分现有的市场，而不是象新的作用机制那样有可能扩大市场。当原研药专利过期时，再加上支付部门对药品价值不断提高的要求，导致整个市场慢慢萎缩。所以将来市场的领头羊依然还是首创新药，me-too药的研发要根据不同适应症确定和原研药的区分领域，当然很多时候是“撞大运”，象西力士一样完全不同的药效基团会有更多“撞大运”的机会。



伟哥(Viagra)、西力士(Cialis)和艾力达(Levitra)的化学结构

诺华急性心衰药物Serelaxin欧洲受阻，股票下跌1.5%

2014年1月25日

【新闻事件】：EMA专家组今天拒绝了诺华心衰药物Serelaxin的上市申请，称其关键三期临床RELAX-AHF实验未能显著改善24小时呼吸困难症状。虽然5天时呼吸困难有所改善但此时病人已经脱离危险，意义不大。另外EMA对诺华的数据分析也有疑义，称一些死亡病人的数据没有计入计算公式。Serelaxin只完成了这个叫做RELAX-AHF的三期临床，另一个三期临床RELAX-AHF2去年9月开始，估计明年才会结束。

【药源解析】：Serelaxin又称RLX30，是重组人体Relaxin。Relaxin早在1926年就已经被发现。后来发现这个激素在妇女怀孕期间能增加心脏和肾功能以为婴儿提供营养，所以有假说这个荷尔蒙有可能帮助心衰病人。Serelaxin在RELAX-AHF实验中能减轻病人的呼吸困难症状，这是本实验的一个一级终点。但另外一个一级终点Likert scale测量呼吸困难指标没有明显改进。6个月后使用Serelaxin的病人死亡率为7.3%而对照组为11.3%，意味着Serelaxin能减少37%的死亡率。诺华宣称这是人们首次观测到一个药物可以减少急性心衰的死亡率。这个数据也被业界人士过度乐观解读，我们在药源展望2014中提到此事。RELAX-AHF的二级终点即出院后2个月内的存活时间及再住院次数没有显著改善。RELAX-AHF共有1161位患者参与。

心衰是一个很复杂的疾病，其治疗和诊断有很大的主观性所以心衰的临床实验不好做。目前有不少治疗慢性心衰的药物，但过去20年急性心衰的治疗没有任何实质进展，Serelaxin因此获得FDA突破性新药称号。Serelaxin可能是第一个能显著改善呼吸困难又相对安全的药物，但这个改善程度（和对照组VAS AUC的差异为448mmxh）是否对病人有意义还有待研究。至于死亡率由于事件较少所以无法作为确凿证据，而且死亡率即非本实验的一级疗效终点也非二级疗效终点，而是个安全终点，所以不排除是偶然巧合。因为Serelaxin只使用了48小时，延长中长期（6个月）寿命也缺乏合理解释。以前也有类似假阳性实验报道但后来证明无效。另外所有已知降低心衰死亡率的药物都减少再住院次数而Serelaxin无此疗效，也令人怀疑6个月死亡率结果是否能重复。这个大型三期实验的疗效远小于小型的二期临床结果（分别缓解呼吸困难19%和53%）。

现在诺华准备向FDA和EMA同时申请有条件上市，等RELAX-AHF2结果出来如果显阳性则可正式上市。RELAX-AHF2把心脏病死亡率作为一级终点，如果这次再次降低死亡率则会令很多人相信Serelaxin的确有此功效，这也会成为Serelaxin的一个主要卖点。如果能上市，Serelaxin的峰值销售预计在16-60亿美元之间，其中70%将来自美国市场。

安进PCSK9抑制剂evolocumab的第三个晚期临床结果出炉，达到一级临床实验终点

2014年1月24日

【新闻事件】据路透社报道，生物制药巨头安进周四公布其PCSK9抑制剂evolocumab的第三个三期临床实验——GAUSS-2实验结果，能有效地降低那些不能耐受他汀类药物治疗患者的低密度脂蛋白胆固醇水平，达到共同一级临床实验终点（co-primary endpoints）。该三期临床共注册了307位不适于他汀类药物治疗的病人，评价和安慰剂以及默克的Zetia（通用名：ezetimibe）相比，比较皮下注射两个剂量的evolocumab的疗效和安全性。结果发现，evolocumab给药组的患者在治疗第12周时不仅低密度脂蛋白胆固醇相对基线下降的水平达到一级实验终点，和Zetia给药组相比下降的幅度更大。二级实验终点是给药10和12周后给药组低密度脂蛋白胆固醇减低的绝对值和血药浓度降到70mg/dL以下患者的比例。安进还说这个三期临床的结果和早期报道的二期结果相仿，详细结果会在近期的医学大会上报道。

【药源解析】他汀类药物是唯一在大型临床实验上证明既能有效地降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL）也能降低心血管疾病风险的降脂药物，巅峰时期他汀类药的年销售高达250亿美元，是历史上最成功的药物开发一。遗憾的是大约有五分之一的患者对他汀类药物有抗药性，且不少服用者产生肌肉酸痛、健忘等副作用。这类药物还诱导PCSK9（proprotein convertase subtilisin kexin 9，前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9）和其底物LDL受体的表达。前者增加LDL浓度，后者清除血浆LDL。所以，直接抑制PCSK9提供了降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL）水平的又一种模式，而抗PCSK9抗体是最常见的下调PCSK9水平的手段。靶向PCSK9被视为自Lipitor和Zocor等他汀类药物之后，在对抗心脏疾病中所取得的最大进步。目前有近十个主要制药公司已进入临床或接近临床的同类药物。

安进的人源抗PCSK9单抗evolocumab是PCSK9争夺战中的强劲竞争对手之一。安进计划一共进行5个三期临床试验，前三个临床分别是MENDEL-2、DESCARTES、GAUSS-2。其中MENDEL-2实验评价并未接受药物治疗，且低密度胆固醇水平介于100-190 mg/dL之间的患者（614名），比较皮下注射140 mg/2周1次、420 mg/每月1次两个剂量的evolocumab和安慰剂或ezetimibe（依泽替米贝）相比的疗效和安全性。经过10周和12周的治疗后，与基线值相比这两个剂量均能使低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）明显降低，达到了复合主要终点。DESCARTES实验是针对经过其他调脂治疗，但治疗后低密度脂蛋白胆固醇水平依然高于75mg/dL患者的长期实验（901例）。注册的患者采用过四种降脂疗法：仅改变饮食，改变饮食+阿托伐他汀10 mg，改变饮食+阿托伐他汀80 mg，改变饮食+阿托伐他汀10 mg+依泽替米贝80 mg。经过52

临床快讯

周每月皮下注射420毫克evolocumab治疗后，治疗组和安慰剂组相比低密度脂蛋白胆固醇的水平降低50%，达到了主要实验终点。其它两个三期临床评价已经采用高剂量他汀类药物或低密度脂蛋白胆固醇水平已经到了危险程度的患者，这两个临床实验的结果预计本季度内也会被公布。

最近几个月安进披露的这三个晚期临床实验说明，抗PCSK9单抗evolocumab对于多种患者都能显著地降低低密度脂蛋白胆固醇水平。如果一切顺利，预计安进会在2014年申报上市，但是和其它PCSK9抑制剂一样，这些新药申报都会受到以血液指标还是缓解疾病为临床终点的挑战。因为LDL和心脏病的关系可能是研究最详细的疾病-血液指标之一，有很多临床结果表明降低LDL能降低包括动脉粥样硬化性等心血管疾病的风险。基因学也显示PCSK9的缺失不仅引起LDL下降还导致心脏病发病率下降。所以，笔者对PCSK9抑制剂的发展前景非常乐观，尤其能使那些不能耐受他汀类药物或其他调脂治疗无效且低密度脂蛋白胆固醇水平极高的患者受益。但是这个产品需要注射，剂量也大，市场的规模可能更取决于是否真正能在大型临床实验中证明缓解疾病，降低心血管疾病发生的风险。

罗氏精神分裂药物Bitopertin在两个三期临床失败

2014年1月22日

【新闻事件】：今天罗氏宣布其在研首创药物Bitopertin在两个三期临床中未能达到一级实验终点，令投资者大失所望。罗氏股票一度下跌1.1%，约损失20亿美元。这两个实验是研究Bitopertin对精神分裂最难治的症状，所谓阴性症状，即对生活失去兴趣，社交技能缺失。如果Bitopertin能上市原来专家预计峰值销售可达20亿美元，但今天的结果令这个可能性大大下降。Bitopertin还有四个三期临床正在进行，但罗氏没有公布是否停止这些实验。

【药源解析】：现在极少有中枢神经系统疾病的重要新闻，尤其是精神分裂症，几乎所有大集团都退出了这个领域。并非市场不大，而是技术难度太大。精神分裂症有三大类症状，阳性、阴性和认知。阳性症状包括幻觉、躁狂、幻听等可以用药物较好控制，而阴性和认知缺陷则非常难治疗，主要因为现在的针对这两类病症的动物模型缺乏预测性。Bitopertin是中枢甘氨酸转运蛋白抑制剂，在临床前模型显示可以对所有上述精神分裂的三类症状都有效，但因有一些上市药物在阴性症状模型有效但在临床无效，所以之前业界知道这个药物风险很大。精神分裂有两个大的假说。一是多巴胺假说，多数已有药物是多巴胺受体拮抗剂。另一个是NMDA假说。甘氨酸是NMDA受体的共同激动剂，

其浓度是由甘氨酸转运蛋白调控。近年来已有多个围绕NMDA假说的药物失败，今天的Bitopertin令这个领域前景更加黯淡，恐怕会有更多的企业退出精神分裂药物研发。这对病人来说无疑是很不利的消息。现在只有15-20%的病人能通过药物较好控制病情，而世界有1-3%的人口患有精神分裂症。

Bitopertin的二期临床曾在两年前公布。这是一个经典的倒U型量效关系曲线实验。只有10毫克组疗效明显，5毫克和60毫克组均疗效轻微。这种倒U型量效关系曲线一般不是什么好事，很多时候是实验噪音。即使是真实疗效，到了病人组成更复杂的三期临床找到这个狭小的有效剂量也不容易。今天的实验可能是因为Bitopertin真无效，也可能是剂量不对。因为剂量太高太低都无效，所以在不均匀人群找到有效剂量很困难。

还有一个值得一提的事，就是罗氏及时公布这两个实验结果本身。以前制药公司一般会等到所有实验结果都齐备再发一个统一公告，有时甚至不公开失败的临床结果，这令很多人十分不满，也令制药工业的声誉扫地。上周BMJ还在讨论是否应该像对待烟草工业资助的科学研究一样拒绝发表一切由制药工业资助的临床实验。今天罗氏的举动是现在制药工业越来越透明、公开的一个新事例。希望以后所有公司都能客观全面地公开所有临床实验数据，让病人和医生能放心地使用这些来之不易的创新药物。

FDA专家组10比1支持默克抗血小板药物

Vorapaxar

2014年1月16日

【新闻事件】：今天FDA专家组以10票支持1票反对支持默克抗血小板药物Vorapaxar（商品名Zontivity）用于预防已有心脏病史患者的心血管疾病。有中风病史的病人禁用此药。在此之前，本周一FDA曾在其网站发文称这个产品应该上市。在今天得到专家组的首肯后，Vorapaxar在美国上市几成定局。Vorapaxar是凝血酶受体拮抗剂。

【药源解析】：Vorapaxar的开发历经近20年。去年听这个项目的负责人讲项目开始时他女儿刚出生，现在已经上高中了。Vorapaxar是根据一个复杂天然产物改造而成，所以构效关系的研究难度很大。该负责人说高超的合成能力是一个很大的竞争优势，因为这个先导物的化学复杂性令很多公司无法跟踪。

临床快讯

当然比化学复杂性更难的是临床复杂性。Vorapaxar有两个大型3期临床实验。一个叫TRACER的12000人临床实验（人群是急性心血管病，ACS）因为流血事件过多而提前终止。另一个叫TRA2P的临床实验一开始共招募25000人，包括有中风和心脏病史患者。实验进行一半时发现用药组出血事件增加。当时默克没有象对待TRACER一样终止整个实验，而是更改了实验。他们发现出血大多发生在有中风病史的人，所以把这些人从实验中剥离。最后有心脏病史的18000人完成实验，并显示一定疗效。这个结果是今天Vorapaxar获得专家组支持的唯一原因。这种中途改变实验设计一般很难得到FDA认同，但由于TRA2P入选病人很多，剩下的病人也多于很多三期临床人数，所以被FDA接受。当然代价是标签更加受限制，只适用有心脏病史的患者。

Vorapaxar是当年默克410亿美元购买仙灵宝雅的几个主要在研产品之一，这也可能是TRA2P没有被终止的原因，但这是否是个正确决定还有待观察。默克2011年已将开发Vorapaxar的17亿美元作为坏账处理。虽然Vorapaxar很有可能上市但由于标签的范围不大，又有出血风险，所以销售前景不被看好，专家预测峰值销售将在1-3亿美元之间。

最近上市的多个抗凝药均表现一般，和老药华法林、阿司匹林、波立维比无本质上的改进。疗效好的出血事件也多，治疗窗口没有显著提高。但这些药物都需上万人的三期临床检验，所以研发成本估计都得在20-30亿美元范围。虽然使用方便，但仅此一条难以说服支付部门支付高额药价。虽然中风、心梗是由凝血引起，但通过抗凝降低心血管事件似乎已遇到瓶颈。对于如此复杂的疾病（所以高失败率），又需要如此巨额开发费用，制药工业可能被迫放弃。

冲刺的力量：默克寻求申报其PD-1抑制剂

Lambrolizumab (MK-3475)，有望越过施贵宝和罗氏成为首创

2014年1月14日

【新闻背景】默克新任研发总监Roger Perlmutter日前宣布，计划通过“突破性药物”资格为其PD-1抑制剂Lambrolizumab带来的优惠，采用“滚动申报”（Rolling Submission），向美国FDA提交Lambrolizumab (MK-3475)的“生物制品上市许可申请”（BLA）。全部申报工作预计在今年上半年完成。投资人对默克这一积极举措反应良好，再加上公司最近的一些“节流”

方案，当天股票上扬2.79美元至52周最高，涨幅超过5.5%。

【药源解析】默克首席执行官Ken Frazier最近有点烦，该公司在心血管、外科和骨质疏松等领域的新药开发屡屡受挫。去年4月任命Roger Perlmutter为研发总监，接替Peter Kim，希望能为默克带来一些新气象。Roger Perlmutter这个“新官”上任烧了三把火，第一把“节流”，在默克刚刚开掉了7500人以后，又在去年10月再次宣布裁减8500员工，这两次裁员的数量约占该公司员工总数的20%，并改组研发部门，争取在2015年底前将年度运营成本削减25亿美元。Perlmutter的第二把火“开源”，不仅和多所大学、研究机构建立全方位的合作关系，尤其受投资者欢迎的是其积极的Lambrolizumab开发计划。Lambrolizumab是默克产品线里最重要的产品，默克对它报以极大的期望，虽然就目前开发的进展来看还稍晚于百时美施贵宝的同类PD-1抑制剂nivolumab。但是按照默克的计划，有望超过施贵宝，成为首个上市的PD-1抑制剂。

作为一个老牌的制药企业，默克再一次显示了其最后冲刺的实力。为了超过施贵宝，Lambrolizumab的一个一期临床就招募了1000病人，这是极其罕见的。这既体现了默克对肿瘤免疫疗法和PD-1这一抗癌新靶点的信心，也说明默克投入重金确保万无一失的决心。Lambrolizumab在2013年4月被FDA授予“突破性药物”资格，作为这张奖状的一个优惠，默克计划采用“滚动申报”（Rolling Submission），向美国FDA提交Lambrolizumab (MK-3475)的“生物制品上市许可申请”（BLA）。这样，美国FDA就可以提早受理，并且随时和公司沟通进一步所需的临床数据，整个申报工作预计持续半年左右完成。Lambrolizumab目前正在进行三个晚期黑色素瘤的重要临床研究，其中包括一个和ipilimumab头对头比较的三期临床。但默克是否能最终战胜施贵宝，成为首个推出PD-1抑制剂的药企还有待时间的考证。

众所周知，癌症的免疫疗法被誉为2013年最大的科学突破之一。其中最重要的靶点包括程序性死亡蛋白-1（Programmed Death-1，PD-1）和其配体PD-L1。PD-1是一种跨膜蛋白，主要表达于活化的T细胞，属CD28家族成员。尽管PD-1在1992年就被克隆，阻断PD-1/B7H7通道的临床意义直到2005年才被证实，PD-1死亡通道是肿瘤细胞逃避免疫攻击的重要途径之一。目前走在最前面的PD-1抑制剂是施贵宝和Ono 制药公司联合研发的一种抗PD-1全人源IgG4单克隆抗体——nivolumab，目前处于III期临床研究。在过去一年里，nivolumab一直是投资者关注的重点，已经在黑色素瘤、肾细胞癌和非小细胞肺癌等领域显示良好的早期临床结果。而默克的lambrolizumab将会是nivolumab的强劲竞争对手，甚至有可能超过施贵宝成为首个上市的PD-1抑制剂。除了治疗黑色素瘤以外，Lambrolizumab用于治疗三阴乳腺癌、大肠癌、膀胱癌、神经上皮肿瘤、头颈癌以及结直肠癌等其它临床实验也正在进行。

临床快讯

默克研发总监Perlmutter谈研发计划

2014年1月15日

【新闻事件】 现在正在三藩进行的摩根投资会议使记者们有机会采访制药界大佬。默克研发总监Perlmutter今天接受采访时说“Much of what I need to do is reestablish in the organization the sense of competence, of vigor, of thoroughness and the willingness to take real risks in order to achieve something great”。大概翻译一下就是他认为研发的关键是技术能力、严谨、透彻、和冒必要的风险。他还说现在的研发人员被过多的失败搞的信心全无，工作也失去乐趣，这比技术能力差更不利于新药的发现。

【药源解析】 我认为Perlmutter提到的这些正是现在新药研发的结症所在。美国哲学家John Dewey说过“a problem well defined is a problem half solved”，意思是如果你能准确理解一个难题你已经基本有了解决它的思路。Perlmutter说的这几件事看似平常，但在实际工作中很难准确掌握，尤其是失败率极高的新药研发。

新药研发有很多未知因素，是公认的高风险行业，即无论你做的怎么完美无缺大多数项目还是以失败告终。这个现实令很多东郭先生大行其道。比如大部分动物模型不可靠，如果出现量效曲线异常或药物浓度无法解释疗效或安全性，有些人便以动物模型不可靠为由敷衍了事。反正模型也不可靠，量效曲线不好或PK/PD分离也无关大雅。这便是缺乏严谨（rigor，原文是vigor，疑为笔误）。或以不知那个物种更能预测人体为由安全性、疗效实验做得不彻底（thoroughness）。这样的化合物到了临床无法给出明确的答案，即如果出现问题你不知是项目问题还是你化合物的问题。只有有了职业的化合物才能有资格去冒必要的风险（real risk）。即使失败你也知道是敌人太强而不是你自己准备不充分。现实工作中只有那些严谨、全面的团队才敢真正冒险。托泥带水的人在冒险的时候一样托泥带水。

虽然新药研发是必须冒险的行业，即使顶尖高手也是负多胜少，但这不能成为愚蠢、无能、拖泥带水、心不在焉存在的借口。还有一个常见的错误就是守株待兔。历史上确实出现不少误打误撞而成功的例子，但以此为借口放松候选药物标准是个巨大错误。任何以运气作为核心竞争力企业都会以破产告终。

最后有个小插曲。Perlmutter在采访时说默克的化学家武功独霸天下，证据是他们丙肝药物的分子量达到700-1000。这显然是个外行的判断。化合物的合成难易与分子量关系很小。即使Perlmutter这样绝顶聪明的人离开自己的领域也难免露怯。

FDA批准阿斯列康糖尿病药物Forxiga

2014年1月11日

【新闻事件】：本周三FDA终于批准了阿斯列康糖尿病药物，SGLT2抑制剂Forxiga，成为第二个在美国上市的SGLT2抑制剂。Forxiga在FDA历经磨难，曾被打回一次。今天的批准是有条件批准，阿斯列康需要再做6个临床实验，包括心血管事件和膀胱癌的上市后观察实验。在此之前，阿斯列康和施贵宝已经做了16个临床实验，涉及9400糖尿病人。

【药源解析】：我们过去两年曾多次报道Forxiga的艰难历程，从被FDA要求更多实验解释三期临床的癌症、尿道感染副作用，到最近因价格问题在德国撤市，SGLT2抑制剂可谓命运多桀。就在3周前，施贵宝转让了全部与阿斯列康糖尿病合作的权益，显示对糖尿病领域的忧虑。业界对Forxiga的前景意见不一，峰值销售估计从3亿到十几亿不等。

到目前为止Forxiga已经做了16个共上万人的临床实验，估计投入至少在10亿美元左右。而这样的投入仅换来第二个在美国有条件上市。即使仅维持其上市资格，阿斯列康就得再做6个临床实验，如果想卖的更好那还要做更多的实验。罗格列酮之后的糖尿病领域投资回报率已经不比从前，这也是很多大药厂退出糖尿病领域的原因。我们以前多次提到糖尿病的市场格局。糖尿病虽然很大，但多数病人从二甲双胍开始，然后才能轮到DPP4，SGLT这些药物，但并非终身使用，多数病人最后还得用胰岛素。所以在二甲双胍和胰岛素之间糖尿病的市场并非想象那么大。DPP4抑制剂专利过期后市场会进一步缩小，因为二甲双胍，Januvia，和胰岛素基本会控制大部分份额。

降糖药的另一个潜在问题是这些药物虽然能降低血糖，但几乎没有证据能改变和病人生活质量相关的并发症。高血糖主要有微循环和大循环两方面风险。90年代英国曾研究当时的主要降糖药双胍和磺酰脲，发现确实能降低25%的微循环病变风险。后来用较新型糖尿病药物发现只能降低14%的微循环病变风险，再新的药物如DPP4和SGLT2抑制剂根本就没有这方面证据。在预防心血管事件方面已有多个大型临床实验，最好的结果是对心血管事件没影响，已有多个实验发现严格控制血糖反而增加心血管事件和死亡率。当然低血糖和其他已有药物缺陷可能导致这个后果，但是否有可能高血糖本身并不是病（虽然有葡萄糖毒性一说），只是机体病变的一个使者。光杀个使者不能赢得战争。这不仅是个学术问题。在如今改善outcome越来越成为支付条件的环境下，支付部门总会有一天会问这个问题。如果Forxiga不幸被提问，其销售将会接受更严厉的考验。

过家家带来的启示：Sorrento Therapeutics完成收购Concortis Biosystems

2013年12月22日

【新闻事件】据PRNews报道，2013年12月19日Sorrento Therapeutics, Inc.完成对Concortis Biosystems的收购。按照协议，Sorrento Therapeutics, Inc.获得Concortis名下所有的抗癌药物偶联物技术平台，其中包括独立知识产权的抗体和药物特异性和均一性的偶联技术。Concortis获得前者1,331,978股普通股，按照2013年12月18日收盘价，总交易额为1130万美元。

【相关事实】

- ◇ 按照其官网介绍，Concortis生物技术公司是一家主要从事抗体药物偶联物技术的私营企业。总部位于美国San Diego，大部分的研发工作在江苏苏州完成。Concortis除了声称拥有独立知识产权的抗体和药物特异性和均一性的偶联技术以外，公司主要销售制备抗体药物偶联物（ADC）需要的细胞毒素、连接器等，还有一些药物输送的配体和聚乙二醇化的蛋白药物。当然公司也提供合同外包服务（CRO）。
- ◇ Sorrento制药公司是一家致力于开发抗肿瘤以及因癌症引起疼痛的药物。公司最靠前的开发产品包括二代紫杉醇 Cynviloq，目前正在三期临床。其它正在临床阶段的候选药（I/II期）还有非阿片类的TRPV1激动剂，由美国国家卫生研究院（NIH）出资评价其减缓肿瘤治疗引起的疼痛。除此之外，据说公司拥有一些新型抗体。

【药源解析】和医药行业频频发生的动辄数十亿美元的收购案相比，Sorrento对Concortis的收购案简直不值一提，甚至就象过家家，但是却引起大如华尔街日报等媒体的注意。那么Sorrento为什么收购Concortis，而且这个收购带来什么影响以至于引起媒体的关注呢？

首先来看收购Concortis能为Sorrento带来什么？因为笔者没有使用过Concortis的C-lock®和K-lock®偶联技术，很难评价其偶联的精确性和选择性。据称采用这种技术可以提高把细胞毒素连接到抗体特定位点的精确性，并且保障每个抗体连接弹头的个数。所以和第一代ADC相比，采用这种技术制备的ADC有较高的均一性。通过外包服务，Sorrento已经积累了大量构建原始、免疫、合成或半合成抗体库的经验。而收购Concortis的弹头和偶联技术以后，获得一整套研究和开发ADC药物的能力，充分利用了其重组抗体库的优势，预计在最近几年内会有大量的原研ADC候选药进入临床阶段。不过笔者浏览Concortis的网站发现，其绝大多数的细胞毒素都是已知、常见的，尽管如此，Sorrento和Concortis的联姻直接导致公司质的飞跃，从一个技术公司演变成拥有一整套ADC研发技术的新药研发企业。

其次，因为靶点清楚、技术成熟、疗效风险比较高等优点，抗体药物偶联物（ADC）的研究在未来几年里将持续成为抗癌领域的研究热点。和“外交无小事”一样，任何ADC领域的交易都会受到市场的关注。

第三，虽然Sorrento收购Concortis规模很小，但反映了两个大趋势，一个是大、小制药集团在成本压力下继续重组、整合，进行优势互补，减少资源重复的浪费并提高竞争力。第二是拥有一个独特的技术平台是当代药企降低风险，开发新药的关键。

施贵宝41亿美元转让其与阿斯列康的糖尿病合作权益

2013年12月20日

【新闻事件】：今天施贵宝与阿斯列康达成协议，以41亿美元将其在两公司糖尿病合作项目的权益转让给阿斯列康。2012年7月，施贵宝曾以70亿美元收购Amylin的全部糖尿病资产，包括GLP-1激动剂Byetta，瘦素类似物metreleptin，以及上周刚刚通过FDA专家组评审的SGLT抑制剂dapagliflozin。阿斯列康当时则出资34亿美元和施贵宝合作糖尿病药物的开发和销售。仅仅一年半的时间，二者即分道扬镳。

【药源解析】：40亿的决定必然涉及很多战略因素。糖尿病是现在最大的疾病之一，并仍在增长，按理说是最有利可图的市场。但糖尿病市场也是最拥挤、最不确定的市场之一。二甲双胍的一线药物地位几乎无人能撼动，而几乎所有糖尿病人最后都得使用胰岛素。其它糖尿病药物只有在这两个药物之间的空间厮杀。由于已有十几种糖尿病药物，在目前的审批和支付环境下，糖尿病新药要显示与已有药物有显著区分难度很大。由于罗格列酮事件，现在新型糖尿病药物必须证明无心血管副作用，但这种临床实验一般都很贵。现在的趋势是越来越重视药物对病人疾病而不是化验单血糖的改善，而极少有糖尿病药物显示能改善outcome。这些因素构成糖尿病市场的诸多不确定因素。很多大制药集团最近纷纷推出这个是非之地。

在现在高成本、高回报的研发环境下，即使资金最雄厚的公司也必须重点地选择研发方向。以前那种一个公司涉足十几个疾病领域的时代已经一去不复返矣。糖尿病属于primary care，其销售和推广和专科药物有一定区分。在这方面阿斯列康可能比施贵宝经验略微丰富。另外阿斯列康最近产品线枯竭，重磅产品Nexium和Crestor专利即将过期，急需成熟产品填补空白。而施贵宝则是现在在研产品线最强壮的制药公司之一。施贵宝的强项是抗癌药物，其PD-1拮抗剂在激烈的竞争中暂时处于领先地位。由于现在支付部门普遍接受专科药物的高昂价格，施贵宝显然认为全力做好以肿瘤为主的专科药物更为合适。有人怀疑他们

企业要闻

会很快转让其和辉瑞共有抗凝药Eliquis的权益而专攻抗癌药

从价钱上看阿斯列康几乎按去年施贵宝收购Amylin的原价得到施贵宝拥有的权益，但现在dapagliflozin上市可能性已比去年大增，似乎占了便宜。但分析家对阿斯列康是否能有效开发新型糖尿病药物以及卖好已有的产品表示怀疑。他们最近的业绩不佳，1997~2011年这15年中研发投入589亿美元，只研制出5个新药，平均每个药物的成本近120亿美元。同时也有人更广泛质疑大药厂之间的这种合作是否有效。施贵宝在声明中称转让合作权益是为了使公司更加高效，令人联想二者合作是否不够理想。

谷歌成立新药公司Calico研究抗衰老药物

【新闻事件】：今年9月谷歌宣布将成立一个新生物制药公司叫做Calico，主要研究抗衰老以及和衰老相关疾病的药物。基因泰克前CEO，制药业界教父级人物Art Levinson将兼任董事长，他还将继续担任苹果和基因泰克两个公司的董事长。谷歌CEO Larry Page说目标是把人类寿命延长100岁。除了Levinson，还有几个工业界和学术界的顶级人物加入这个公司。加上谷歌雄厚的财力，这可能是人类第一次严肃地向衰老宣战。

【药源解析】：长生不老是自古以来很多人的梦想，但是真正有一定机会通过药物延缓衰老还是最近的事情。抗衰老药物有很多技术难题以及伦理困境，仔细分析起来问题还不少。

首先技术上的几个考虑。衰老本身并不能算是疾病，只是生命的正常组成部分，所以FDA如何监管抗衰老药物将是一个有趣的问题。现在有些药物已经可以延长低等生物的寿命，如白藜芦醇可以延长虫子的寿命。降低热量摄入可以延长小鼠寿命，但有人认为并非降低热量摄入延长了小鼠寿命，而是空白对照的小鼠吃的太多本身就短寿。不管怎样，大家几乎公认延长寿命的可靠动物模型尚不存在，所以寻找这样的药物不是件容易的事。即使找到了这样的药物，如何做临床实验将是一个主要难题。药物只有20年专利期，如果希望15年以内完成所有临床实验，关键的三期临床不可能用太年轻的病人因为这些人的死亡速度不足以看到治疗效果。如果用老年人，则有很多并发疾病的干扰。比如他汀可以延长寿命，但是通过降低心血管事件而不是延缓衰老。另外老年人一般同时服用多种药物，药物药物相互作用将是一个主要问题。

更复杂的问题是社会因素。Levinson在苹果董事会的前任乔布斯曾经说过死亡是生命中最好的一环。并不是个体愿意死亡，而是整个社会需要新陈代谢。社会的进步需要旧的离去，为新生力量提供成长空间。如果人均寿命真的能增加100岁，地球上的自然资源和社会资源将会受到极大的挑战。现在世界已有十余亿的贫困人口几乎没有任何资源。如果发现这样的药物，发达国家的人口会快速增加会更加两极分化问题。

Calico具体做什么项目尚未公开，我估计最后最可能集中在老年常见病如阿尔茨海默和帕金森氏症。我记得谷歌的创始人之一的Sergy Brin在一次访谈中透露他携带一种基因会令他更容易得帕金森氏症，这没准是谷歌投资这个项目的其中之一。当然谷歌一向不避讳异想天开的项目，比如他们正在研究无人驾驶汽车。再有谷歌也对医疗一向情有独钟，曾创建谷歌健康和大众基因检测公司23andme，所以如果世界上有一个公司愿意投巨资研究抗衰老药那就应该是谷歌。

RNA药物机会与挑战并存，交易频繁

【新闻事件】今天发生几件和RNA药物有关的事情。首先赛诺菲投资7亿美元够买RNA药物研发公司Alnylam的12%股份。这对Alnylam甚至整个RNAi领域无疑是一针及时雨般的强心剂。但同时也有两家大公司表现出对RNA药物的失望。首先默克以1.75美元将其8年前以11亿美元购买的Sirna Therapeutics 贱卖给Alnylam，默克过去8年在RNAi的所有投入也基本付之东流。GSK也将杜氏肌营养不良症药物drisapersen退还给合作伙伴Prosensa。

【药源解析】：大多数已有药物在蛋白水平调控疾病的信号通路，但在基因、RNA水平调控靶标蛋白活性已由来已久。反译RNA的历史最为悠久，从1989年ISIS成立算起，在过去25年间制药工业共投入约30亿美元，只批准两个很小的药物。其中眼病的Formivisen因销售太差而撤市。差不多整一年前ISIS的降血脂药物Mipomerson (Kynamro) 被批准用于用于治疗一种罕见的纯合家族高血脂症 (HoFH)。90年代发现的RNAi令RNA药物风格一时，尤其是RNAi很快获得诺贝尔奖之后，2005年左右几个大集团如默克和罗氏均以天价收购了非常早期的RNAi药物公司，但2010年左右大家都纷纷退出这个领域。基因疗法在经历若干严重副反应之后只有赛百诺的今又生在中国上市。所以在DNA，RNA水平调控信号通路目前还基本处于探索阶段。这个领域最核心的技术难题是RNA的稳定性和过膜性，尤其后者难度很大。

很显然RNA药物的前景还根本无法预测。当然这种革命性的新技术通常需要长时间的高强度投入，据统计抗体药物从无到有共经历30年，花掉300亿美金。所以大集团对这个领域有完全相反的看法也有情有可原。现在新药研发的成本不断攀升，任何公司都必须有选择地投入。以前大公司几乎覆盖所有新兴技术，但现在也必须寻找自己定位，只能局限在自己最擅长的领域。用默克研发总监的话说“开发RNA药物”不是默克的强项。

赛诺菲之所以反其道而行之是因为他们买了健赞之后把罕见病作为一个战略重点。这次收购的重点目标是一个叫做patisiran的药物，用于治疗一种罕见疾病叫作“transthyrein-familial amyloid polyneuropathy”。Alnylam去年在给药技术取得重要突破，通过肌肉注射可以把这个RNA药物转运到肝细胞中。这个技术平台据预测可以用于其它RNA药物，但是也有人怀疑这个技术是否真的象Alnylam所宣称那样有效。有一点可以肯定，RNA药物没有象90年代末、21世纪初所期待那样迅速推进药物研发。现在多数投资者认为这个技术还要有很长的路要走，但在罕见病领域RNAi药物可能较快占有一席之地。

多靶点药物不是选择性低，而是选择性更精确

2014年1月24日

选择性是药物的一个重要特征。药物不仅要去做应该做的事，而且不能做很多不应该做的事。由于人体的蛋白是有少数模块组合而成，所以很多蛋白有千丝万缕的关联。这虽然令大规模寻证先导物成为可能，但也使选择性成为药物优化的重要难题。现在先导物优化的大部分评价手段是直接或间接针对选择性。除了活性、疗效、药代之外，当代先导物优化需要排除药物干扰其它蛋白的可能。通常候选药物需要对与靶点蛋白相似蛋白有高度选择性，在广谱蛋白组如CEREP无显著交叉活性，对常见毒性蛋白如Cyp, hERG无活性。更重要的，这些化合物要通过各种安全、毒性测试。除了机理相关毒性，这些测试也可被看作是选择性的优化实验。

但是最近多靶点药物越来越受到关注，尤其是蛋白激酶抑制剂。很多疾病需要同时调控多个蛋白才能得到控制，所以需要多靶点药物。还有一个常被人们忽视的事实，那就是很多单方使用毒性很大的药物可以通过加入另一组分而显著降低剂量，从而降低毒性。不少人把多靶点药物叫“dirty drugs”，意思是选择性差才造就了这些药物更好疗效，所以选择性有时不优化反而会有更好疗效。我认为这是对多靶点药物的错误定位。多靶点药物不是选择性低，而是选择性更精确。

现在大多数多靶点药物并非是设计来的，而是在临床发现有效之后反推发现这些药物调控很多靶点。多数中枢神经系统药物属于这种情况。如果想设计多靶点药物，如抗癌药Tykerb，那种药物除了必须同时高效调控两个目标蛋白外，还必须具有高度选择性。这比设计高选择性的单靶点蛋白只能更困难。尤其是多靶点涉及的蛋白同源性很低的时候，你不仅需要分子同时和两个不相干蛋白结合，还要同时需要避免和两族蛋白有交叉活性。在这种情况下，复方组合成为更有效的策略，如最近热火朝天的各种丙肝药物组合。

“Dirty drugs”给人错误的概念，似乎药物研发有时越拖泥带水越有可能找到高效的药物。这和实际情况不符。除了运气之外，这些多靶点药物的设计和优化需要经过同样严格的科学过程。如果你无法优化先导物的选择性而拿多靶点药物的成功来自欺欺人，那你是犯了一个严重的错误。正象以前说的，任何以运气作为核心竞争力的企业都只能以破产告终。

开发罕见病药 (Orphan Drug) 是走出当下新药研发困境的一条出路

2014年1月23日

【新闻事件】《自然综述—新药研发》1月10日刊登一篇标题为“罕见病药公司是制药工业的选择吗？”(Are orphan drug companies the picks of the pharmaceutical industry?)的文章。这篇文章统计了2007年至2011年33个上市制药公司的毛利率(Gross margin)、研发预算占销售额的比例(R&D as percentage of sales)、EBITDA回报率(净销售额-营业费用+折旧费用+摊销费用)、以及股本回报率(return on equity, ROE)，并把这些公司分为纯罕见病药、大/中/小制药公司和生物制药公司等五类。结果发现，罕见病药公司的毛利率比其它公司稍高，前者约为85.9%而后者平均74.8%，但是罕见病药公司的研发投入占销售额的比例几乎是其它公司的一倍(33.9%/17.3%)，相应地罕见病药公司的运营回报率(以EBITDA计算)只有其它公司的一半(15.6%/32.3%)。罕见药公司的股本回报率(ROE)只有其它公司的三分之一。

【药源解析】和其它任何工业一样，资本进入制药工业的唯一目的也是获取利润。当研发成本相差不大时，投资的回报率就和市场的大小成正比。罕见病药也称孤儿药，在美国是指针对那些患者人数少于20万，或者虽然病人人数多于20万但有理由相信药物的销售额不够收回成本的那些新药开发。因为罕见病患者的人数少，销售额有限，所以罕见病药物的开发一直不是制药工业的最爱。在里根总统1983年签署《罕见病药品法案》之前，美国FDA只批准了一种罕见病药。为了鼓励开发罕见病药，《罕见病药品法案》给予药厂多项激励措施，其中包括税收抵免、免除审批费用、临床实验资助和产品上市后7年的专营权等。自此，罕见病药的开发越来越受到药厂的重视，甚至许多制药巨头也开始进军罕见病药市场。近些年上市的药物中有超过三分之一获得过罕见病药资格。

可能是物极必反，正是由于政府的多项激励措施和药厂对罕见药开发越来越高的兴趣，我们很多人开始认为和传统制药工业相比，投资罕见病药的开发回报要更丰厚。以上比利时鲁文大学的研究说明，到目前为止投资罕见药开发的投资回报依然明显低于投资传统制药或生物制药。那么为什么制药工业对开发罕见药的势头不仅没有降低，反而持续增高呢？

首先，新药开发日益艰难，传统的“重磅炸弹”式研发模式已经夕阳西下，制药巨头都在寻找新的，更有效的研发模式，以支撑将来的制药工业。而罕见病虽然患者人数少，但经常是临床症状定义疾病中的真正单一疾病。而几乎所有的大病、常见病都是多种疾病的集合。“重磅炸弹”式的新药相当于一药治多病，因此难度可想而知。但是罕见病药就不同了，比如美国FDA授予的第一个突破性药物Kalydeco虽然只针对囊肿型肺纤维化，仅占所有肺纤维化症状的4%，但这是一个均匀的患者人群，所以对药物反应非常好。正是因为患者人数少，罕见病药开发的临床规模

百家争鸣

要小得多，更容易获准采用“快速评审通道”。事实上，罕见病药从II期临床到投放市场平均需要3.9年，而非罕见病药需要5.42年。另外，因为大部分罕见病没有有效药物，临床开发通常和安慰剂对照，而不是象大病种那样参照临床的标准疗法。所以，获得FDA批准的机会要更高。

其次，从商业角度上看，因为缺乏有效药物，造成罕见病药占有定价优势。比如Kalydeco虽然只针对G551D变异的肺纤维化患者，在美国每年只有~1200个这类病人，但每年的治疗费用高达294,000美元，以致Kalydeco上市第一年（2012年）的销售额就达到1.72亿美元，Fierce Pharma预计至2018年Kalydeco的销售额将达到17亿美元，一跃成为“重磅炸弹”型药物。Alexion公司的罕见病药物一衣库单抗是治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的首个药物，每位患者每年的花费高达44万美元，这使得Alexion公司的股价曾一度超过了苹果公司。事实上，目前年支出超过10万美元的药物大多数是罕见病药。所以，罕见药开发的势头有越来越猛的趋势，估计全球罕见病药市场规模近1000亿美元。

第三，多数常见病在分子水平是多个疾病的组合，如果这些患者不能进一步区分，直接损害临床的疗效。因此需要很大的临床实验才能观测到明显的治疗效果，大大增加了研发成本和失败风险。相反，随着分子生物学的发展，将来的疾病诊断不会仅以症状为标准，而是会从分子和生物路径细分疾病，形成个性化治疗或精准医学，理论上能明显提高疗效，而这些经过剥离的和细化的患者群人数相对减少，属于罕见病药物的开发。

虽然罕见病药的开发越来越受到大制药企业的青睐，正如以上自然文章所述，开发罕见病药本身的回报依然比不上传统或生物制药企业，当然更无法独自支撑将来的制药工业。但是开发罕见病的最大优势是作为进入相关疾病的台阶，因为很多疾病的发生是由于同一信号通路出现故障。实际上，目前43种年销售额超过10亿美元的品牌药中的18种在美国获得过罕见病药资格。其中，格列卫、促红细胞生成素、赫赛汀等最终成为全球销售额超过50亿美元的“超重炸弹”。

一叶知秋：从默克一角看新药研发的发展趋势

2014年1月16日

【新闻背景】福布斯作家Matthew Herper昨天电话采访了默克新任研发总监Roger Perlmutter，Perlmutter向Herper解释了默克最近机构调整的一些背景以及公司的研发策略。这些变化在很大程度上反映了当前新药研发的一种趋势。

【药源解析】默克最近的内部整合主要体现在四个方面：雇员裁减、人事重组、方向调整以及和监管部门的沟通。

默克从去年开始计划裁员1万6千人，占其“总兵力”的百分之二十。试图至2015年底将年度运营成本削减25亿美元。默克这两次裁员有两个特点，一是裁减了许多中层管理人员，减少了第一线的“作战人员”和指挥官的隔离；另一个是裁掉大量的化学合成人员。众所周知，默克以超强的化学称雄制药界，不仅工艺“武功天下第一”，药物化学也出类拔萃。但遗憾的是不得已而为之，量入而出，Perlmutter还是赶走了相当部分的化学家，为生物学家腾出位置。由此可见，默克准备淡出me-too市场已成必然的趋势，把研发重点向崭新靶点的首创药物迁移。

默克组建了一个以Roger Perlmutter和营销部负责人Adam Schechter为首的委员会，统筹选择开发适应症和药物靶点，选择那些具有“毫不含糊的可开发性”的药物分子。当然，各个制药企业也都有类似的机构，强调市场部和研发部的合作和统一，以便取得研发项目的学术性和商业回报的平衡。Perlmutter决定离开RNAi领域，把他的前任11亿美元收购的基因沉默技术以1.75亿美元贱卖给Alnylam公司。相反，癌症的免疫疗法是Perlmutter的重中之重，尽管施贵宝的PD-1抑制剂ipilimumab临床开展更早，数据更全面，但默克最近投入“重兵”得以通过“滚动申报”（Rolling Submission），向美国FDA提交Lambrolizumab（MK-3475）的“生物制品上市许可申请”（BLA）。默克凭借Lambrolizumab的“突破性药物”资格，取得和美国FDA更多的沟通和指导，FDA甚至考虑在得到最终生存率数据之前，考虑有条件地批准Lambrolizumab上市。

虽然所有的药厂都全力以赴增进和监管部门的沟通，但Perlmutter认为还可以再进一步。回顾过去，Perlmutter认为默克在临床开发和申报方面还是走过一些弯路，也有一些失误。比如安眠药suvorexant和麻醉解药sugammadex的开发如果从新来过还是有在美国上市的机会。而且Sugammadex作为一个突破性的麻醉药物饱受专业人士的赞扬，在除了美国以外的大部分国家已经上市销售。但遗憾的是，Sugammadex的临床设计没有完全回复FDA关于超敏反应的疑问，而且临床剂量也太高。默克会降低剂量，并继续寻求美国FDA的批准。相反，其抗血小板药物vorapaxar的开发因为和FDA的及时沟通，虽然两个三期临床都因增加的流血事件而陷入困境，但是通过分析患者亚群发现，出血事件大多发生在有中风病史的人，从而在FDA首肯的情况下及时更改了临床方案，而且得到积极的结果。今天FDA专家组以10票支持1票反对支持Vorapaxar上市，用于预防已有心脏病史患者的心血管疾病。Perlmutter借此说明和FDA的沟通有多么重要，是默克新药开发的又一个工作重心。

市场展望

药源展望2014

2014年1月5日

FDA在2013年共批准27个新产品，其中24个为新药。虽然在数目上低于去年的39个，但在创新程度和市场价值上却有较大提高。全口服丙肝药物Sovaldi，SGLT抑制剂Invokana，富马酸二甲基的马甲Tecfidera，灰姑娘Imbruvica，超级美罗华Gazyva，以及ADC超级赫赛汀Kadcyla都几乎会成为峰值销售超过10亿美元的重磅药物。展望2014，制药工业的兵家必争之地会发生什么呢？

1. 丙肝

2014年丙肝药物将是最引人瞩目的领域，如同奥运会的百米决赛。由于美国自80年代后对血液制品管理的改善，丙肝发病率大大降低，所以丙肝市场主要由80年代以前的患者构成。由于丙肝可治愈，所以美国丙肝市场只会存在很短一段时间。在此压力下，各路诸侯使出浑身解术。Vertex和默克首先上市新型蛋白酶抑制剂，风光两年以后立刻被全口服药物组合Sovaldi赶出市场。2014年，Gilead，艾博维，施贵宝的全口服，无雷巴威林的新组合都有望上市。这些药物副作用小，使用方便，治愈率达到95%以上，涵盖所有亚型。几年之内，丙肝可能从主要市场基本消失，丙肝药物收入也会在这几年成为制药工业的重要组成部分。这是2014年最大看点。

2. 癌症

抗癌药物是制药工业的主战场，在研项目超过任何其它疾病。以PD-1，PD-L1为中心的免疫抗癌药明年将进入中盘厮杀。目前领先的施贵宝拥有最深厚的产品线，包括正在三期临床的Nivolumab，已经上市的Yervoy和若干早期产品。紧随其后的是默克的MK3475。这是默克最有希望的产品，所以默克会不遗余力地开发这个项目。当默克知道打哪并必须打好时，其执行力会令大家叹为观止，PD-1必有一场好戏。罗氏PD-L1抗体也已进入三期临床。再后面的阿斯列康不太会造成太大影响。

血癌如CLL是另一焦点。今年批准的Gazyva和Imbruvica已显示很好疗效。PI3K抑制剂Idelalisib由于效果太好提前终止了临床实验，BCL抑制剂ABT199由于杀死肿瘤细胞过于迅速导致癌细胞大量破裂发生所谓肿瘤溶解症候群。加上上面提到的PD-1，CLL的标准治疗在未来几年会有很大的变化，这对从事me-too买卖的企业，甚至一些潜力不明的首创药物都是极大的不确定性。现在的治疗手段肯定不如你产品上市时的标准疗法，所以你最好为自己的产品留出一定空间，否则即使产品上市你的研发投入也可能付之东流。

实体瘤的治疗相对更加困难。CDK和PARP抑制剂令人关注，三阴性乳腺癌的治疗有望取得一定进展。

3. 代谢疾病

明年阿斯列康的SGLT抑制剂Dapagliflozin应该在美国上市，但也由于价格问题最近刚从德国撤市。糖尿病是现在最大的疾病，但是这块大蛋糕主要被二甲双胍和胰岛素吞了。一个是白菜价的一线用药，一个是仍占糖尿病总销售半壁江山的最后防线。取代双胍作为一线药物需要大量长期的临床数据，新药很难做到。DPP4抑制剂过期以后，未来的糖尿病药物只有能延缓胰岛素的使用才能成为重磅药物，虽然世界上有数亿糖尿病人。

Orexigen的减肥药物Contrave会在2014年上市，这是最近三个上市的减肥药。虽然肥胖和糖尿病一样泛滥，但肥胖的风险病人并未清楚意识到。目前的减肥药效果一般，都有一定副作用，所以销售不理想。任何新产品都需要15-20%的早期接受者使用才会大规模渗透到主流市场，有人预测2014下半年减肥药会通过拐点有较大增长。我们认为目前的减肥药疗效和安全性都不具备成为超级产品的条件。降低10-15%体重并无严重不良反应的减肥药才有可能真正征服肥胖市场，但由于整个工业在这个领域的投入不断萎缩，短期内不会有这样的药物出现。

4. 罕见病

罕见病现在处于割地运动的局面。多个原因造成罕见病骤然成为新药投资热门。一来重磅模式风险太大，迫使制药工业向罕见病倾斜，二来支付部门愿意为无任何疗法的罕见病支付高价，三来罕见病不太能容纳多个同类药物，所以大家都想第一个占领市场。罕见病最大的组成是各种小型癌症，根据上面的讨论2014年可以看到若干抗癌药展现其崭新疗效。肌肉相关的罕见病如杜氏肌肉萎缩症也会继续引人关注。

5. 其它

万众瞩目的PSC9抑制剂今年有可能有一些新数据。默克的Vytarin也面临最后裁决，其outcome实验IMPROVEIT今年9月结束。Zedia (Vytarin的组分之一) 是否有任何附加价值到时大白天下。GSK的血脂药物Darapladib的第二个三期临床也会今年揭晓，该药的第一个三期临床未达到一级终点。另一个超大血脂药物默克的Anacetrapib今年最好别有什么消息，因为如果没有严重的安全信号后年才能结束，但REVRAL原来计划在结束前有3次中期分析。阿尔茨海默领域MK8931和礼来的Solanezumab将继续审问淀粉状蛋白假说，但除非有严重安全性问题，今年不会有结果。诺华的心衰药物Serelaxin有望成为20年来首个改善急性心衰预后的药物，但业界对其RELAX-AHF实验的所谓3个月死亡率率的下降有些过度解读，因为这个指标不是该实验的一级或二级疗效终点，而是一个安全终点。

2013年的诸多潜在重磅药物令2014年充满希望，丙肝药物可能成为历史上增长最快的药物，而PD-1可能令癌症患者看到从未

市场展望

有过的希望。其它大型药物前景略逊一筹但仍然令制药人士、医生、和患者同心协力更积极地征服疾病的困扰。罕见病迎来了亲人解放军，大量资本进入这个领域，很多大制药集团也向这个方向倾斜。在裁员、高成本、市场萎缩的阴影下，我们也看到天边的万丈阳光。希望2014年能综合2012年的数量和2013年的质量，成为制药工业东山再起的转折点。

既姗姗来迟，还犹抱琵琶——生物仿制药进展比预期缓慢

2014年1月10日

几曾何时，生物仿制药被炒得如火如荼。再加上多个“重磅炸弹”级生物药专利即将过期，比如全球销售额最高的10种生物药的专利保护期都在2019年之前截止，仅仅这10种生物药在2011年的销售总额就高达575亿美元。所以，人们一度认为生物仿制药不久将铺天盖地。面对如此庞大的市场，我国不少制药公司也摩拳擦掌，准备大举进军生物仿制药市场。实际上，2013年全球生物仿制药的销售额只有25亿美元，按照咨询公司IMS的预测，生物仿制药的全球市场到2015年也不过在37亿美元的规模。尽管增幅明显高于医疗市场的平均增长，但占整个市场的份额依然很小。那么生物仿制药的进展为什么比我们预期的要慢得多呢？

生物仿制药和原研药只是相似，而不是相同

众所周知，和化学药不同，生物仿制药并不叫“biogeneric”，而是叫“biosimilar”，前者指有效成分完全相同，而后者只是相似而已。生物仿制药称之为“biosimilar”是和生物药的特征分不开的。广泛意义上讲，生物药是指一切通过生物方法制备的药物，这既包括最常见的重组人蛋白，也包括疫苗、核苷酸、以及来源于血液制品和器官组织的细胞等，甚至也包括部分的小分子药。蛋白类生物药还可以根据分子类型继续细化为：抗体或抗体片段、融合蛋白、抗凝血因子、血液因子、骨增生蛋白、工程化骨架蛋白、酶、生长因子、激素、干扰素、白细胞介素等。生物药的化学结构复杂，以蛋白药为例，虽然其主要成分的三维蛋白结构几乎相同，但是在生物合成时，这些生物药通常还会有象糖基化、磷酸化等翻译后修饰。而这些修饰不仅对于生物活性起着关键作用，不同批次的生物药也会不尽相同。这些特点也注定生物仿制药不可能完全和原研药一模一样，即使是同一家公司生产的同一种生物药，不同批次也会有差异，即使是同一批次，在储存、流通的过程中，生物药的结构和活性也不可避免的会有所变化。正因为生物药的这些特点，美国FDA给予生物仿制药的定义为“A biological product that is

highly similar to a U.S. licensed reference biological product notwithstanding minor differences in clinically inactive components, and for which there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity and potency of the product”。也就是说尽管活性成分和特定生物产品小有差异，但高度相似，在安全性、纯度与疗效方面在临床上没有显著差异。

监管部门对于生物仿制药的管理既严格，又不确定

因为生物仿制药的有效成分不可能和原研药相同，直接导致监管上生物仿制药比化学仿制药更严格、复杂。比如化学药六类仿制除了常规的材料以外，仅需要提供原料药的质量，口服固体制剂18至24例的生物等效性试验，需要用工艺和标准控制药品质量的才需要进行不少于100对病例的临床实验等。但是因为生物仿制药和原研药不是同一种化合物，所以新药申报必须提供和原研药类似的从I期到III期的临床实验。有时上市后还要进行药品安全监测或IV期临床。因为可以参照原研药的临床设计并且少走很多弯路，生物仿制药临床实验的成本依然低于原研药的成本，但是无容置疑远远高于化学仿制药。

最另药厂头痛的是，生物仿制药的审批要求还不确定，这样药厂很难进行生物仿制药项目的经济核算。欧洲仍然是全球生物仿制药监管的领导者，在2005年发布了审批途径法规，一年后就批准了首个生物仿制药。欧共体医药管理局（EMA）在2013年初发布了三项生物仿制药指导原则草案，涵盖质量问题、非临床和临床问题、为生物仿制药的开发提供更多明确的指导。其中“为了促进全球生物仿制药的发展和避免不必要的重复临床试验，可将申请人向EMA提交的临床研究和体内非临床试验数据与非欧洲经济区数据比较”部分有益于生物仿制药药厂进一步降低仿制的成本。

和欧洲相比，美国FDA要保守得多，到目前为止还没有出台生物仿制药的指导原则。而且美国FDA对生物仿制药更严格，要求提供大型的、关键性临床实验，以证明仿制药和原创产品在疗效和安全性的极度相似性。而且，即使生物仿制药最终被批准上市，其回报也不是非常确定。作为“平价药物法案”（the Affordable Care Act）一部分的“生物制品价格竞争和创新法案”（the Biologics Price Competition and Innovation Act），不仅要求药厂在监管部门审批之前提供侵权、专利有效性等文件，更重要的是要求仿制药制造商披露完整的开发卷宗。而其中的技术部分很难被原创公司专利覆盖。在生成生物药的过程中，有多种因素可能会影响到生物仿制药的质量，如分子设计、表达系统、细胞株类型、翻译后修饰（PTM）、不纯物和污染物、配方和辅料、包装容器、生产过程中的蛋白降解等。这些关

市场展望

键的技术经常受到原研药厂的专利保护，而且这些专利的有效期通常迟于其它主要专利。所以这些潜在的专利诉讼，为生物药的仿制带来更多的不确定性。

技术门槛、生产成本、开发周期远高于化学仿制药

生物仿制药通过细胞或生物体生物合成，不仅工艺流程复杂，产品纯化难，而且每一个步骤，比如细胞培养、翻译后修饰、产品加工、纯化、储存和包装等各个环节的微小差别都可能对最终产品的质量、纯度、生物特性以及临床疗效产生较大的影响。所以，生物仿制药的生产对于其生产条件的要求远比化学药苛刻，当然生产成本、设备以及技术门槛也更高。而且当前的分析技术还不能有效地表征生物药，其复杂性高度依赖生产过程，也正因为此，与原创药在质量、安全、免疫原性、耐受性的比较也高度依赖临床实验。尽管在作用机制相同，利用现有知识可以判断的情况下，可以使用外推数据来获得相应适应症，但多数情况下需要对每个适应症分别验证其安全性和有效性。这样，显著地延长了生物仿制药的开发周期。一般认为生物仿制药的研发通常需要8-10年，比化学药仿制药3-5年要长很多。开发一个生物仿制药的总投资也因此高达0.75-2.5亿美元，远远高于化学仿制药的开发成本，通常认为大约2-3百万美元。

审批缓慢、销售低迷、生物仿制药对制药具有影响甚微

由于生物药的复杂性，欧共体EMA和美国FDA对于生物仿制药的审批都保持保守态度，通常审批时间较长。即使上市，因为生物仿制药开发成本高，导致仿制版和原研药相比也只便宜少许，通常在百分之十到三十之间，未必能建立起医生对使用这些产品的积极性。再加上对产品安全性和疗效的担忧，而且大部分国家明确要求生物仿制药不能自动替换，导致生物仿制药的销售持相对低迷状态。比如对化学药而言，专利过期通常意味着销售额的大幅下降，象礼来的Zyprexa在2011年专利过期，2012年的销售额从2011年的21.7亿美元降至2012年的3.6亿美元。不过这个规律对生物仿制药来说并不一定适用。比如安进的“重磅炸弹”Enbrel专利2012年10月到期，2013年前9个月的销售不降反升，从一年前的28.8亿美元增至31.7亿美元。尽管这其中包括辉瑞放弃Enbrel市场转而销售Xeljanz的原因，但分析师预计明年的销售额至少保持在同等水平。当然，总体上说失去专利保护必然不利于生物制品的销售，但这个下降远远小于小分子化学药。

综上所述，由于生物药自身的复杂特征，导致仿制生物药要远比预期艰难得多。这不仅包括技术门槛、生产成本、投资力度和开发周期的三高一长，更重要的是监管部门对如何比较原研药和仿制版疗效和安全性也还在探索当中，含有很多的不确定因素。“生物制品价格竞争和创新法案”的部分内容也有益于保护原研药的知识产权，这样直接导致生物仿制药的发展迟缓。

当然，越来越多生物药的专利即将过期，药监部门对仿制生物药的指导原则也越来越具体，生物仿制药进展的速度也越来越快，相信十年之后会占整个制药业相当大的份额，预计接近百分之十五左右。

新药项目的抢购狂潮

2014年1月8日

【新闻事件】：今天《芝加哥论坛报》发表一篇文章讨论制药企业过于关注少数热门项目，导致很多市场很小的项目也吸引了不少大公司的投资。比如辉瑞的ALK过度表达肺癌药物 Xalkori上市后，现在罗氏的RG7853和诺华LDK378也在后期开发，另有3个同类产品紧随其后。ALK过度表达肺癌只占整个肺癌的5%左右，怎么能容纳如此多的同类产品？作者认为连潜力更大的PD-1也不应该有这么多企业同时追逐。

【药源解析】：象PD-1这样可以影响很多不同类型肿瘤的靶点吸引多家企业是可以理解的。现在PD-1能在多少癌症有用，有多大用，最佳用法等关键问题都没有结果。所以很多参与者都可能分到一定市场份额，即大家可以选择不同肿瘤、不同人群。但象ALK这种已经精确定义的疾病，而且是个很小的亚型，真是无法理解为什么还会有人去做第4、5、6个上市的产品。现在唯一在市场上的Xalkori在2013年也仅有2.8亿美元的销售。当然有的可能是针对变异耐药ALK，但这么小的市场实在不至于需要6个同类产品。

经历过80年代的朋友们都可以容易理解为什么会有抢购狂潮。物资紧缺才会有抢购。现在制药工业太缺乏优质项目了，导致大家不遗余力地争夺少数有潜力的项目，即使市场很小。现在的竞争可以说是你死我活。一方面优质项目紧缺，另一方面市场排斥me-too药物。你或者追逐疗效风险很大的劣质项目，或者参与优质项目的激烈竞争和承担作为me-too药物的市场风险，总之不是水坑就是火坑。可能是人的本能使然，很多人愿意把风险尽量向后推，希望最后风险会奇迹般地消失。

我们以前讲过风险不会消失，只会从一种形式转化到另一种形式，有些企业可能是对未知靶点的风险过于恐惧，所以选择“更加安全”的确证靶点，然后自欺欺人地认为自己的产品可以比已有产品更牛，即所谓的me-better。但事实证明后上市的产品即使真的有显著区分，也难以撼动首创药物的市场份额（希望你能重复利普陀的奇迹是个危险的投资理念）。研究表明第四个上市而与首创药物无区分的药物只能平均占有1-2%的市场份额。所以这种投资方式的回报是可想而知的。如果多数企业选择追逐这样的项目，资本迟早要逃离制药工业。接受未确证靶点的风险，完善研发首创药物的技能尽管这比me-too研发更难，不要把风险留给市场销售部门，是制药工业能生存发展的最安全策略。

创业交流

创业启示：生物制药公司成功创业需要哪些要素？

2014年1月22日

【新闻背景】《今日美国》今天发表一篇题为“13年追求成功的创业故事”（Start-up story: A 13-year pursuit of success）的文章，介绍Inovio生物制药公司在过去13年创业的风风雨雨。但结果是，2013年罗氏向Inovio抛出橄榄枝，该公司因此去年股票暴涨400%，直接带进超过4亿美元的进账，也算是多年坚持的回报。

【药源解析】自全球第一家生物制药公司Genentech（基因泰克，在2009年被罗氏收购）在1976年成立以来，每年新成立的生物制药公司多不胜数。成功的固然很多，历史上象基因泰克、Amgen（安进）、Genzyme（健赞，后被赛诺菲收购）、Biogen（生物基因，后被阿斯利康收购）等，被迫关张的更是多如牛毛。而Inovio生物制药公司在很大程度上极具代表性。笔者试图通过分析Inovio和其它成功生物制药公司的运作模式，和读者探讨当今生物制药领域创业需要哪些重要元素。

Inovio生物制药公司的前身是VGX制药公司，由宾夕法尼亚大学教授David Weiner和其博士生Joseph Kim在2001年共同创立。这是美国大学教授创业极为常见的一种模式。这些教授通常在某一领域有所建树，但自己不愿放弃教职，选择和其得意门生合作，依托多年的科研成果创业寻找风险投资（VC），试图把这些科研成果转化为商品，从而名利双收。愿望当然是好的，模式也很理想——教授没有什么风险。即使如此也经常事与愿违。比如VGX制药公司就不一帆风顺，且几度濒临破产，员工好几个月都领不到薪水。Kim甚至从房贷里取出一些钱维持，最终得到VC的另一笔4000万美元注资才使得公司转危为安。2009年经济萧条时期，和上市公司Inovio生物医疗公司合并成为今天的Inovio生物制药公司。

从Inovio的得失，再结合以上基因泰克等生物制药公司的发展历史，笔者以为在今天生物制药公司要想成功创业至少要具备以下6个重要条件：

一. 核心技术和整体发展规划

俗话说商场如战场，今天的生物制药领域尤其如此。但是如果你已经拥有一个独一无二的，自主知识产权的新一代技术，而且这项技术还能被商业化，显然你就拥有了创业的本钱。而如果VC对这些技术的评价和您自己相同或甚至更高，那么可以说你几乎成功了一半。例如，VGX公司的创业基于David Weiner教授的“新一代”“革命性的”SynCon®疫苗技术。和传统疫苗只能预防疾病不同，VGX公司称这种新一代人工合成的疫苗不仅可以加

强机体的免疫系统，而且可以治疗包括癌症、HIV、丙型肝炎、以及其它慢性感染疾病等多种疾病，是一举解决这些疾病对人类挑战的一大突破，描绘了一幅非常令人鼓舞的蓝图。遗憾的是VGX公司给投资人画的“饼”并没有被承认，而且过了12年公司不仅没有产品，甚至其实验药也没有进入晚期临床。众所周知，即使进入三期临床的开发也平均只有百分之五十的机会上市，即使上市，也只有一部分产品才能取得商业成功。相反，基因泰克的创业起点就完全不同了：公司由诺贝尔奖得主、DNA重组技术的发现者之一Herbert W. Boyer和风险投资家Robert A. Swanson共同创办。在公司的发展初期，基因泰克将原有技术专利及初期的研究成果向其它企业转让，仅仅α干扰素和胰岛素的授权就为公司每年带来超过5000万美元的收入。国内起步较高的生物制药企业也有百济神州公司，其创始人之一王晓东是北京生命科学研究所（National Institute of Biological Sciences）的所长和美国科学院院士。王晓东教授多年的研究成果无疑为百济神州带来更多的机会。

除了能为公司的早期发展奠定基础的核心技术，一个切实可行的整体发展规划和盈利模式也同等重要。成功的创业者在筹建公司之前通过对本行业学术和市场的了解，对公司将来的商业模式以及如何完成目标已经有了切实可行的计划。除此之外，这些计划还要充分考虑公司的学术背景和地区优势。比如不仅要求创业者对公司的研究领域有着深刻的理解，象基因泰克的Herbert W. Boyer博士，百济神州的王晓东院士，以及Inovio公司的David Weiner教授等。而且公司最好靠近一流学术机构、这不仅接近庞大的人才池，而且学术上也一直沉浸在世界发展的前沿。这些地方通常风险投资环境发达，知识和技术流动频繁，都是公司持续发展的动力。事实上，大部分的成功生物制药企业都诞生于那些学术发达地区，比如安进位于南加州，临近加州理工学院和多所加利福尼亚大学校园，基因泰克地处生物制药最发达的旧金山地区，健赞和生物基因公司依托波士顿，和哈佛、麻省理工相邻。

二. 优秀的企业家团队及其综合组织能力

很多生物制药公司创业之初要么亲自挂帅，要么象Inovio那样找一个学生。其实雇佣一个专业的管理团队对企业的成功至关重要。这些成功的管理人员不仅拥有卓越的资本运作能力，而且在实践中还能因地制宜，不断探索，保证公司持续发展的综合组织能力。比如安进聘请了雅培前研发副总裁George Rathman任CEO，Rathman后来还成功创建位于西雅图的Icos，后被礼来收购。百济神州公司的首席执行官John Oyler也有着多次成功创业的经验。今天，一个杰出的有着丰富管理经验的管理团队是获得风险投资的关键。这些人拥有企业在研发、生产和营销等方面所具备的全面、均衡的能力。除此之外，这些人还能迅速响应技术

创业交流

和市场变化，帮助企业在产品的研发、生产和营销等方面持续改进，还能帮助企业不断自我强化，巩固市场地位、阻挡竞争对手、建立持久竞争优势。

三. 融资能力

不得不说，融资越来越难了。而且融资也象“先有鸡还是先有蛋”的问题，在你最困难的时候通常不被承认，而受到承认以后通常不再需要融资了。在20年前差不多只要有个想法就能融资，而今天只有低于5%的申请才能得到面试的机会。因为太多的企业以失败告终，再加上许许多多的“东郭先生”，融资愈发变得困难。因为生物制药的开发周期长达8-15年，动辄数亿美元，融资能力的强弱就成为新兴生物制药企业能否顺利发展壮大的重要因素之一。当然，融资会因不同阶段而体现不同的方式。比如创业初期，依靠团队说服VC，证明在最短时间收回回报的机会。发展后期则可采用象上市、股权转让等资本运作。无论如何，核心技术、运营团队和融资能力可能是成功生物制药公司创业最重要的三个基本要素。

四. 持续把技术转化为产品的能力

只有把科研成果转化为商品才能真正推动公司的发展。虽然基因泰克当初就拥有重组DNA技术，但直到1985年人体生长激素普兰品（Protropin）作为罕用药（Orphan Drug）获得美国FDA批准，才成为基因泰克的第一个重要产品。1987年，重组阿替普酶（Activase）随后也以罕用药在美国上市。所以，公司团队充分利用了美国在1983年通过的罕用药品法案，这不仅包括临床研究费用给予税务优惠，而且享有额外7年的市场垄断。为基因泰克后来的高速发展奠定了基础。至1989年，公司的年销售额实现了突破，达到4.01亿美元。今天，罕用药开发模式已经成为药厂的常规模式，但在上世纪八十年代却体现了管理层的重大决策。除此之外，安进的EPO、健赞的Ceredase、生物基因的 β 干扰素等也都从罕用药法案获益良多。

五. 商业运作能力

无论从创业伊始，还是公司发展阶段，商业运作能力也是维持公司持续发展的又一个重要指标。为了持续推出有竞争力的新产品，除了内部研发以外还可以并购那些有发展潜力的产品。比如虽然Inovio公司还没有一个产品，甚至没有一个在后期开发的临床实验，但是罗氏看中了Inovio的发展潜力给予注资。另外，如果没有上世纪九十年代罗氏对基因泰克的早期投资，就得不到高达60%的占股，也就不会有后来的全部收购。安进收购伊芒内克斯公司，生物基因公司收购Conforma、Syntonix，健赞收购综合基因公司、ISIS公司等，都是为了获取其他企业正在研的新产品，保障企业持续地推出创新产品，维持企业的竞争力和活力。

六. 团队的意志和创业精神

除了坚实的科学基础和商业运作能力以外，笔者认为团队的创业精神和坚韧不拔的意志同样重要。俗话说“谋事在人、成事在天”，一个企业的成功需要很多机遇。虽然机遇可遇不可求，创业者坚韧不拔的创业精神将增加获得机遇的机会。还是以Inovio公司为例，一个生物制药的创业公司连续12年没有产品，承受的压力可想而知。即使创业者本人当年虽然极其相信公司的科学发明和运营理念，但12年的历程会使这些概念失去光彩。如果没有公司的坚持，就等不到罗氏2013年对公司理念的承认。再者即使基因泰克的创业是那么成熟，但在大部分时间里也是处于亏损状态。1986年的亏损为3.53亿美元，甚至现金流一度出现了“身无分文”的窘况。2008年初，基因泰克的市值超过740亿美元，成为世界第一大生物技术公司。在2007年由查尔斯徐创建的LEAD Therapeutics也是在最后半年才作为副产物发现了BMN-673，随后以1700万美元头款和共1亿美元的价格转让给BioMarin。今天BMN-673处于多个三期临床，成为最重要的PARP抑制剂之一。

由此可见，虽然生物制药企业是科学和风险投资的结合，但是单靠这两项并不意味着成功。以上所述的生物制药公司成功的六个条件在很大程度上说只是个理想，实际上，绝大多数创业公司远远没有达到这些成功要素，但其中的很多也非常成功。比如华人亿万富豪陈颂雄（Patrick Soon-Shiong Chan）既不是有建树的科学家，甚至也不是做药的，但其创建的Abraxis Biosciences公司非常顺利，在2010年以29亿美元的高价和Abraxane产权一起卖给了赛尔基因。这还不包括4亿美元的里程碑付款和2.5%的销售提成。

所以，以上几点只是为有志于生物制药创业的朋友做一点参考，一个企业的成功会受到更多因素的影响。无论如何，有志者事竟成，从现在开始才是达到理想彼岸的良方。最后附上我朋友的座右铭，也是冯小刚的经典励志语录和大家共享：“世界上唯一可以不劳而获的就是贫穷，唯一可以无中生有的是梦想。没有哪件事，不动手就可以实现。世界虽然残酷，但只要愿意走，总会有路；看不到美好，是因为你没有坚持走下去。人生贵在行动，迟疑不决时，不妨先迈出小小一步。”



The 6th Yao Yuan Biotech-Pharma Symposium
Academic-Industry Connections
for Drug Discovery

Illinois Institute of Technology, McCormick Tribune Campus Center

March 8, 2014

Featuring

◆ **Plenary Presentations**

Dr. Dale J. Kempf, Distinguished Research Fellow & Director, Abbott/AbbVie;
Co-inventor of Norvir® and Kaletra®

Dr. Sergey A. Kozmin, Professor of Chemistry, The University of Chicago

Dr. Richard B. Silverman, John Evans Professor, Northwestern University; Inventor of
Lyrica®

Dr. Jian-Ting Zhang, Andrew and Peggy Thomson Chair in Hematology/Oncology
Professor of Pharmacology & Toxicology, Indiana University School of Medicine

◆ **SynChem Student Poster Award and Presentations**

◆ **HR Discussion: What's Pharma Looking For?**

◆ **Sponsor's Exhibitions & Receptions**

Chaired by

Dr. Thomas von Geldern, President, Embedded Consulting;
Former Research Fellow, Abbott Laboratories

REGISTER NOW

Seats and free lunch passes are guaranteed for registered
attendees only

