

www.yypharm.cn

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 4
April 2014



本期主要目录

新分子靶点专栏

MTH1有望成为新一代有效抗癌分子靶点 2

新药研发和医药市场 3

◇ 制药工业婆婆多：马萨诸塞州长禁止该州销售长效止痛药Zohydro™ER 3

◇ 成本效益比和新药研发 3

◇ 2013年世界10大畅销药：生物大分子药物撑起大半壁江山 4

◇ 黑色星期五：美国纳斯达克生物制药公司全面下跌 4

临床快讯 6

◇ 颗粒归仓：强生旗下杨森制药精神分裂症药物长效paliperidone, INVEGA® SUSTENNA®, 6

◇ 安进癌症疫苗talimogene (T-Vec) 在黑色素瘤3期临床实验中达到一级终点，但错过关键二级终点 6

◇ 诺华二代ALK抑制剂ceritinib一期临床显示积极疗效 6

◇ Mannkind的速效吸入式胰岛素Afrezza受到FDA专家组的强烈支持 7

◇ 安进报道其PCSK9抑制剂evolocumab的最新临床结果，短期给药能有效地降低“坏胆固醇” 7

◇ FDA专家组11:0反对诺华心衰药物Serelaxin上市 8

◇ Endocyte和默克的小分子靶向药物偶联物在肺癌二期临床显示疗效 9

◇ Farnesoid X 受体激动剂obeticholic acid (OCA) 在原发性胆汁性肝硬化三期临床显示疗效 9

市场要闻

◇ 2014年Citeline制药行业年度报告 11

◇ 任何判断一个研发型制药公司是否靠谱？ 11

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

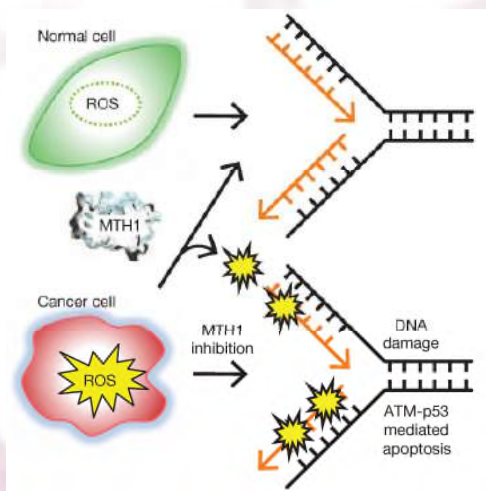
新分子靶点专栏

MTH1有望成为新一代有效抗癌分子靶点

2014年4月6日

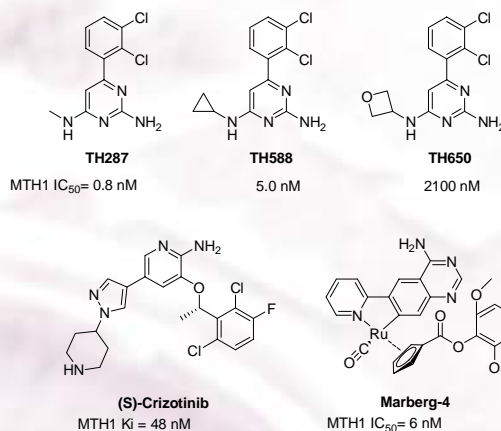
【新闻背景】来自瑞典、奥地利和德国的三个不同联合研究小组最近分别在《自然》和《应用化学》杂志上发表论文，证明细胞内负责清理氧化性损伤碱基的一种酶—MTH1（又称NUDT1）可能是一个新一代有效抗癌分子靶点。MTH1通常被认为起着“消毒剂”的作用，能有效地阻止受氧化损伤的脱氧核糖核苷酸掺入到DNA。这三个研究组各自独立地通过不同研究手段，比如采用shRNA或小分子抑制剂下调这种酶的活性，发现抑制MTH1能导致癌细胞发生致死性的DNA双链断裂和细胞凋亡，而且这个现象被多个动物实验所证实，指出MTH1有望成为新一代的有效抗癌分子靶点。

【药源解析】众所周知，新药研发的过程复杂而漫长，不仅耗资数十亿美元且涉及很多学科以及学术以外的因素。本站多次阐述，如果剥离所有技术细节，靶点的发现和确证是现代新药研发的瓶颈和核心。也就是说，一旦知道哪个靶点确实有效，目前的药物化学、药理、毒理和临床开发技术可以快速地发现，开发针对这个分子靶点的新药。在抗肿瘤研究领域，近几十年来通过靶向肿瘤的特异特征，尤其是靶向癌细胞中的特异遗传缺陷，发现了以BCR-ABL、ALK为代表的一系列优质分子靶点，开发了伊马替尼、克里唑替尼等靶向抗癌药物。但是更多的分子靶点后来未能在临床上被证实，一些上市的抗癌药还出现耐药性，在使用一段时间以后不再显示疗效。



如上图所示，细胞代谢会产生活性氧（Reactive Oxygen Species, ROS），活性氧能快速地氧化脱氧核苷三磷酸（dNTP），其反应速率比对双螺旋DNA中的碱基要高出数千倍。如果氧化的dNTP掺入到DNA中，不仅会造成基因组不稳定，产生突变，更会发生致死性的DNA双链断裂和细胞凋亡。生物机体相应地进化，产生了针对这一问题的解决办法—MTH1酶。因为癌细胞的增殖远远快于正常细胞，产生更多的活性氧并需要大量的脱氧核苷单体。MTH1通过水解dNTP的氧化形式，比如8-oxo-dGTP和2-OH-dATP，将它们转化成不能用于DNA合成的磷酸产物，也就是说MTH1酶能通过选择性清除NTP池中的氧化核苷酸，充当损伤碱基的“消毒剂”，阻止了DNA构件的氧化形式掺入到DNA中，确保了癌细胞的复制过程，使得它们能够进行持续分裂和增殖。

以Karolinska学院Thomas Helleday为首的，包括瑞典5所大学的联合研究团队在《自然》发表文章指出，所有测试的癌细胞都因ROS水平过高而依赖MTH1酶来维持生存。而正常细胞不同，无需MTH1酶的存在。尤其有意思的是，MTH1酶的活性和特定癌症中的遗传变异没有相关性。这样，MTH1在癌细胞中扮演了关键的氧化还原适应作用，而MTH1抑制剂能靶向这个癌细胞特异的氧化还原适应机制，为癌症治疗提出一种新策略。更可贵的是该氧化还原适应机制独立于癌细胞的遗传变异，从而不会导致因治疗产生的耐药性。Helleday课题组还制作了一个动画，阐述了MTH1抑制剂通过下调MTH1酶的活性，促使受损核苷酸掺入DNA的合成，由此造成DNA损伤并杀死癌细胞的过程。而正常细胞不需要MTH1，可以通过调控新陈代谢来阻止核苷酸构件的损害。这样发现了癌细胞和正常细胞在氧化还原适应机制中的区别，为治疗癌症开辟了一条全新的途径。



如上图所示，Helleday课题组通过晶体结构分析、高通量筛选和构效关系研究，不仅找到了MTH1蛋白的两个结合位点，还发现了包括TH287、TH588在内的MTH1抑制剂。其中后者还展现较好的药物动力学特征。体外实验说明，这些MTH1抑制剂对多种癌细胞能导致依赖于剂量/活性的dNTP氧化、DNA损伤以及细胞毒性，但在正常细胞中却没有反应。小鼠接种实验（xenograft）证明，TH588不仅对结肠癌（SW480）和乳腺癌（MCF7），而且对多种药物耐药的皮肤癌显示疗效。奥地利科学院分子医学研究中心的Giulio Superti-Furga研究小组则另辟蹊径，发现2011年批准的一类肺癌药物crizotinib（克里唑替尼）的手性对映体（S-crizotinib）也抑制MTH1酶的活性，并在动物实验中显示疗效。MTH1酶作为一个潜在抗癌靶点在抗癌战争中的作用还被德国Marberg大学的Margherita Bignami研究团队通过合成包括Marberg-4化合物在内的一组金属MTH1抑制剂证实。

毫无疑问，MTH1作为一个有效抗癌靶点还要做大量的工作，按照大型制药企业的标准甚至距离临床认证也还差很远。《美中药源》之前曾详细讨论过，靶点认证的“假阳性”或“假阴性”经常误导新药开发，很多人认为至少有一半以上发表的生物学研究结果不能按照工业界的标准被重复，比如斯坦福大学的Loannidis教授在2005年曾报道，在45个被高度频繁引用的临床研究中只有20个能被重复，有14个结论后来证明是错的或夸大的，11个无后续研究验证起真实性。但是，来自瑞典、奥地利和德国三个不同课题组，各自独立地证明MTH1抑制剂能有效地杀死

谈新药研发

癌细胞并在动物模型中显示疗效。这样，这三个研究又从不同侧面互相验证了对方的实验结果，显著降低了因为偶然因素导致实验结果的“假阳性”，如果动物实验能转化到人体，MTH1应该是一个有效靶点。

当然在临床开发之前，这些MTH1抑制剂还要进一步被结构优化，改良它们的药效、毒理以及成药特征。根据报道的构效关系，比如在TH287、TH588、TH650等化合物中随着氨基上烷基体积的增加，MTH1的抑制活性明显降低，克里唑替尼（crizotinib）和其S-对映体相比抑制MTH1酶的活性要低20倍以上，暗示这些抑制剂不仅对MTH1显示明显的构效关系，也具有被优化成理想抗癌候选药的潜力。但是笔者也认为，癌细胞增殖对氧化还原适应机制是否完全依赖还有待进一步验证，在很大程度上MTH1可能更是其它靶向药物的增敏剂，且在以上独立的动物实验中都未能清除肿瘤也略见一斑，联合用药或许是开发MTH1抑制剂更大的机会。

制药工业婆婆多：马萨诸塞州长禁止该州销售长效止痛药

Zohydro™ER

2014年4月1日

【新闻事件】：近日美国马萨诸塞州长Deval Patrick宣布禁止该州销售长效止痛药Zohydro™ER，因为担心过多人会滥用这个纯氢可酮制剂。同时被禁的还有纳洛酮。Patrick认为很多人从止痛药成瘾开始，渐渐滑入海洛因滥用的不归路。

【药源解析】：昨天我们刚刚报道了美国临床肿瘤学会（ASCO）的首席医疗官Richard Schilsky计划建立抗肿瘤药的成本效益比计分系统，以控制不断上涨的药价。而上周美国国会要求吉利德科学解释其丙肝药物Sovaldi为何卖到1000美元一片，引起生物制药股票的大面积恐慌性下跌。制药工业的婆婆已然不少，从药监局到保险公司和各国政府，到消费者保护组织和价格监管组织如英国的NICE。最近医生、医疗协会（如ASCO）、国会也参与到药品的监管大军中。这次马萨诸塞州长的介入使制药工业又多了个婆婆。虽然按照美国法律联邦法大于州法，FDA（联邦机构）批准的药物各州应该无权干涉，但据说这里的法律问题很复杂，显然各州有一定权力。

没有滥用风险的止痛药并非没有可能，但其开发需要成本和时间。事实上普渡药厂已经在三期临床中证明他们的防滥用氢可酮制剂已经显示较好疗效，并有可能明年上市。如果这个产品上市，Zohydro™ER有可能被FDA撤市。Zohydro™ER的厂家Zogenix自己也在研制防滥用氢可酮制剂，但需要几年以后才能上市。在这些产品上市之前，Zohydro™ER对那些无法通过其它药物控制的慢性疼痛患者是个很好的选择。前一阵美国国会几个议员施压奥巴马总统要求撤市Zohydro，后来有人指出其中一位议员Joe Manchin的女儿是仿制药大厂Mylan的CEO，而Mylan自己就卖Zohydro™ER的竞争产品氢可酮+扑热息痛，这显然有嫌疑。另外这些政治家大肆宣传Zohydro™ER的氢可酮含量是Vicodin的10倍，但是并没有人指出其它缓释吗啡类药物有的比Zohydro™ER剂量更高，比如缓释吗啡制剂最高剂量是200毫克（Zohydro™ER最高含50毫克氢可酮）。另外Zohydro™ER是缓释制剂，单位时间病

人摄入的药物并不多。所以很多反对者意图不纯，即使出于好意也未必真正了解这个产品的复杂背景，也不一定了解这个药物对有些疼痛患者的价值。

社会希望廉价、安全、无任何不良后果的药物是无可厚非的，但世上没有免费的午餐，任何附加的价值都有附加的成本。你不能在药品有毛病的时候就抓住这个毛病禁止使用，如果厂家花了时间、财力，冒了巨大风险找到真正安全有效的药物（如Sovaldi）你又嫌人家价格太高。药品已经是世界上监管最严厉的商品，如果更多的权力部门以各种理由、怀着不同动机挤压制药工业，资本会逐渐逃离这个产业，婆婆再多媳妇就得改嫁了。到时候大家又只能靠跳大神治病了。

成本效益比和新药开发

2014年3月31日

【新闻背景】2014年3月26日，美国临床肿瘤学会（ASCO）的首席医疗官Richard Schilsky在BioCentury的电视节目中表明，鉴于药品的价格与临床治疗的价值经常是脱节的，ASCO作为一个专业学会，计划建立抗肿瘤药的成本效益比计分系统，不仅评价这些上市药品的疗效和安全性，也考虑这些药品是否物有所值。在一定程度上抑制持续上升的抗癌药价格。

【药源解析】无论药厂如何对公众表白，新药研发的主要驱动力还是经济回报。一方面，开发一个新药越来越难，成本也越来越高。再加上专利悬崖带来的压力，药厂必须把大多数临床实验失败的成本加到少数成功上市的药品价格之上，直接导致药品价格的直线上升。另一方面，持续攀高的药价不仅超过部分患者的支付能力，更造成了社会负担，公众对高药价愤怒的声音越来越大。这样，新药开发不仅要考虑临床的疗效和安全性，也必须把药品的价格控制在一个合理范围之内，使这些药品物有所值。

著名投资人Warren Buffet有一句名言：“Price is what you pay. Value is what you get.”但是药品是一种特殊商品，一般消费者无法准确地判断其临床价值，而且要在统计学意义上从临床疗效和副作用、生物等效性、使用的便捷性等多方面统筹衡量。再加上药品与人的生命健康相关，其伦理成本也非常高，很难给出一个直接的成本效益比计算公式。所以，每个国家都建立不同的监管模式，试图既保障药厂的正常运营，也把药品价格控制在相对合理的范围之内。

在英国，国家卫生和临床质量管理研究所（NICE）为享受国民卫生服务（NHS）的患者设定每存活一个生命质量年需要的花费以计算药物的成本效益比，直接把部分昂贵的抗癌药从国民卫生服务列表中剔除，只有在厂商提供某种形式的价格削减前提下才会改变。比如NICE计算治疗晚期肝癌的可接受的收费大约30,000英镑/年，这样，拜耳和Onyx制药公司联合开发的多吉美（通用名：索拉非尼）尽管能延长不宜手术治疗的晚期肝癌患者三个月的生命，但是其52,000英镑/年的收费标准不符合NICE的成本效益比，所以要么降价，要么无法享受国民卫生服务。

在美国，虽然联邦政府不制定一个统一的新药定价系统，但专业团体的呼声对新药价格的压力越来越受到重视。比如赛诺菲的结肠癌药Zaltrap在美国上市时，受到来自Memorial Sloan-

新药研发和医药市场

Kettering癌症中心一些医师的强烈抵制，这些医生认为Zaltrap并不比几个便宜的老药显示更好的疗效，拒绝使用该药并成功促使厂家降价百分之五十。去年底美国FDA批准的全口服抗丙肝新药Sovaldi（通用名：sofosbuvir）片剂虽然对丙肝的治愈率高达90%，而且对干扰素治疗产生耐药性而失败的丙肝病人亦同样有效，但定价也贵的离谱，每瓶28片400毫克Sovaldi售价2.8万美元，大多数患者需服用3瓶来完成整个疗程，总费用高达8.4万美元。虽然Sovaldi在英国和德国的定价稍低，整个疗程的费用分别为5.7万美元和6.6万美元，笔者依然怀疑尤其在发展中国家，到底有多少丙肝患者能付得起如此高昂的药价？在美国，虽然保险公司同意支付，但相应地保险费用一定会水涨船高，最终这个天价药的成本无疑转嫁到消费者身上。据说加州政府为此将多支付高达1000亿美元的保险补贴，可能拖垮整个政府。3月20日，南加州共和党众议员瓦克斯曼、新泽西民主党众议员帕隆和科罗拉多州共和党众议员迪杰特联合致信给生产厂商吉利德，要求解释如此高价药物的依据。在赞誉厂家开发新药的同时，这些议员也指出，“如果患者无法支付昂贵的收费，再好的药物对患者来说也无济于事。”

离谱的高药价在抗癌领域尤其严重，大多数新药整个疗程对每个患者的收费在10万美元以上。由于抗癌药日趋紧张的价格矛盾，ASCO决定对抗肿瘤药建立一种成本效益比计分系统，评价这些抗癌药是否物有所值，为消费者提供第三方的指导意见。从而说明，尽管美国FDA是否批准一个新药完全不受价格因素的影响，但真正支付高额药价的是医保和保险公司，他们一定会制定一些苛刻的条件来限制药价，所以将来的新药开发厂商必须更重视新药开发的成本效益比。

2013年世界10大畅销药:生物大分子药物撑起大半壁江山

2014年3月29日

【新闻事件】：今天FiercePharma公布了2013年世界10大畅销药，名单如下：

1. Humira、2. Enbrel、3. Remicade、4. Advair/Seretide、5. Lantus、6. Rituxan/MabThera、7. Avastin、8. Herceptin、9. Crestor、10. Abilify。这十个药物2013年每个至少卖了55亿美元，总共卖了763亿美元。其中排名第一的Humira全球销售额高达112亿美元。

【药源解析】：除了这10个产品个个都是超重磅药物之外，最引人注目的是生物大分子药物所占比例（7个）。这令人立即联想到生物大分子药物可能比小分子药物更容易成为超级药物。今年Nature Biotechnology有一篇非常详尽的分析研究800多家制药公司的研发成功率，发现生物大分子药物从一期临床开始到上市的成功率是小分子药物的2倍。这两个数据似乎表明小分子药物已经江郎才尽，生物大分子药物的时代已经来临。

但事情比这个要复杂。生物大分子药物的风光有几个因素，但核心因素是制药工业从传统的大众常见慢性病向专科病病转移。经过多年的努力，很多常见慢性病已经有了一些较好的药物，加上现在支付部门对新药附加价值的苛刻要求，所以很多me-better药物市场表现不好。另外常见病通常机理复杂多样，动

物模型不可靠，所以研发困难。临床实验通常需要大样本、长时间，耗时耗力。这导致整个制药工业从这个领域全面撤退。专科病的研发历史较短，所以有效药物少。这些病机理相对简单，可以容忍注射用药。这也是大分子药物得以生存的一个关键原因。即使癌症，口服药物还是使用更方便（多数时候，危重病人另说）。之所以专科病中大分子药物多是因为病人可以接受，而不是患者更喜欢注射剂。

所以2013年的重磅药物中大分子药物所占比例很大是因为小分子药物已经风光过了，现在制药工业的重点本来就不在小分子药物上。当然一个重要因素是这些专科病药物的价格可以远高于大众病药物。大分子药物成功率高是因为已有药物较少，所以容易显示附加价值。不少大分子新药是因为没有任何可用药物所以有条件上市，另外因为可以注射所以靶点选择较多。至于有人认为大分子药物选择性高所以副作用小我认为是个非常次要的因素，因为选择性高也排除了多靶点药物的可能。

生物大分子和小分子药物有本质上的区别，但哪类更有价值决定于当时市场和技术的状况，并非这个一定好、那个一定差。如果现在的专科病逐渐积累了一些有效药物，或常见病的动物模型有了突破性发现，或靶点确诊有了重要进展，二者位置颠倒是非常可能的。毕竟常见病的人群很大，用药时间也长得多。

黑色星期五：美国纳斯达克生物制药公司全面下跌

2014年3月22日

【新闻事件】：今天美国纳斯达克股票交易市场的生物制药公司全面下跌，纳斯达克生物制药指数下跌4.4%，是2011年十月以来的最大幅度单日下跌。交易量达到540万股，是平时的3倍。更令人担忧的是过去一个月已有4次单日下滑超过2%，投资者如坐针毡。

【药源解析】：股市的大起大落通常因素十分复杂，多数时候没人知道到底是什么原因。有可能是投资者恐慌，也可能是这个行业确实以前被高估了。估计下周甚至更靠后的股市行情会揭示到底是什么原因。过去5年，生物制药暴增250%，有可能市场需要修正。

很多人认为今天下跌的起因是美国国会的几个民主党议员要求吉利德科学公司解释为什么他们新上市的丙肝药物Sovaldi一天需要1000美元。多数得丙肝的人是穷人，无法担负过高的药价。美国患者一半人无保险，所以得依靠政府开支。而各州政府以及联邦政府也是入不敷出，现在已有几个州只为严重的丙肝病人支付这个药的费用。投资者担心一旦国会介入，受影响的可能不止Sovaldi一个药，Gilead一个公司。比如塞尔基因就因此躺着中枪。虽然今天有关节炎药物Otezla被FDA批准上市（预测峰值销售达20亿美元），其股票仍然下滑4%。Vertex和百健艾迪均下跌8%。安进和Alexion也深陷红海。

Sovaldi全疗程需84000美元，并不比原来效果更差、副作用更大的Incivek（100,000美元）贵，但由于其效果很好所以愿意使用的病人增加，另外其疗程短，所以单日价格很高。吉利德科学公司称该药效果很好，虽然较贵但可以避免以后更严重的肝硬化，长期给政府省钱。但也有人指出很多丙肝患者终身没有症状，长期省钱一说有待考证。

新药研发和医药市场

2016年是美国中期大选，民主党一贯通过打压资本市场换取选票。Sovaldi单日1000美元这个整数也是政治家喜欢用来说事的牺牲品，象五规则容易被化学家记住一样，1000美元一天这样的整数容易和普通选民共鸣。但在目前的权利形式下（共和党控制众议院），美国立法限制药价几乎没有可能。但是这个举动可能会令制药公司以后定价更加小心，不要挑战美国政府的耐心，

至少Sovaldi以后涨价的可能性很小了。现在美国政府开支高居不下也的确是一个巨大的压力，通过某种形式限制药价，起码在药价相当情况下对疗效安全性有更高要求几乎不可避免。美国是世界最大的市场，一旦厂家在这里失去自主定价权利，必将对整个制药行业产生重大冲击，投资者会损失巨大。美国人常说过你能过得起的生活。现在很多药物是现在社会无力消费的奢侈品，可能的确不应该出现。

临床快讯

颗粒归仓：强生旗下杨森制药精神分裂药物长效 paliperidone, INVEGA® SUSTENNA®, 三期临床显示积极疗效

2014年3月22日

【新闻事件】：今天强生旗下杨森制药宣布其精神分裂药物，三个月长效paliperidone制剂，INVEGA® SUSTENNA®，在三期临床因疗效积极而被一独立数据监督委员会要求提前终止。在这个509人的实验中，长效paliperidone比安慰剂延长复发时间。这个剂型用的是Alkermes公司的 NanoCrystal® 技术。该技术能溶解非水溶性药物。

【药源解析】：Paliperidone是精神分裂老药利培酮的活性代谢产物，只是9位多了个羟基，是个名副其实的me-too药物。甚至连me-too药物都算不上，应该是个产品线延伸药物（life-cycle management）。但是精神分裂对药物研发来说是一个极其困难的领域，几十年来没有任何真正的新药出现。最近几年唯一一个比较有希望的新产品是罗氏的Bitopertin，但今年有两个三期临床失败。虽然这个产品还有4个三期临床正在进行，但成功希望甚是渺茫。即使有一两个阳性结果，估计标签也很局限，无法成为大型产品。

在70年代长大的朋友可能还记得颗粒归仓这个说法，现在的年轻人可能都没听说过这个词因为现在粮食已经不是太大问题。但在粮食短缺的时候，把每一粒粮食收回是个很重要的事情。在新药研发领域这个法则也同样适用。象癌症这样机会较多、标准疗法日新月异的领域，开发老药的活性代谢产物几乎是没有任何商业前景的投入，因为等你准备上市时早有更有效的新产品在市场上了。但在精神分裂这个贫瘠的领地，四面八方都寸草不生，这时颗粒归仓就成了一个无奈的投资策略。这样的疾病即使微小的改变也可能有一定的商业价值。一来不用担心标准疗法会有什么大的变化，二来新机理的研发已经难到不现实的成度，三来这种产品的开发成本和风险都很少。利培酮曾为杨森带来过巨大的效益，所以延长这个产品寿命对杨森来说是理所当然的选择。

在此之前一月一次注射用长效paliperidone已经上市。虽然这类病人可能对注射更抵触，但从一月一次延长至三月一次实在不能算是什么创新。而且如果发生不良反应，逆转也很难。INVEGA® SUSTENNA®到底能占领多少市场实在不好说。

安进癌症疫苗talimogene (T-Vec) 在黑色素瘤3期临床实验中达到一级终点，但错过关键二级终点（总生存率）

2014年4月5日

【新闻事件】：安进今天宣布在一个黑色素瘤的三期临床实验中，其癌症疫苗talimogene (T-vec) 达到实验的一级终点，即可持续应答率高于对照药物控制粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子 (GM-CSF)，但以微小 (P=0.051) 差距错过一个关键的二级终点，总生存率。

【药源解析】：T-Vec是现在默克研发总监Roger Perlmutter原来主管安进研发时从Biovex以10亿美元收购，是由一个常见的感冒病毒改造而成。在此之前，已有几个临床实验显示T-Vec可以令更多病人癌组织缩小，但生存期是癌症患者最关心的疗效终点。

虽然后者是本实验的二级终点，但未能达到统计显著令投资者对T-Vec表示担心，至少作为单方抗癌药。原来估计T-vec在2019年可达年销售2.9亿美元，现在这个数值要适当下调。当然现在安进正和几个免疫哨卡抑制剂公司合作开发复方，包括施贵宝合的CTLA-4抑制剂Yervoy和默克的PD-1抑制剂pembrolizumab（曾用名lambrolizumab）。癌症疫苗的开发历尽千辛万苦，目前只有Dendreon的前列腺癌药物Provenge在美国上市。去年葛兰素同类药物MAGE-A3在三期临床失败，现在仍在黑色素瘤的亚人群中进行临床研究。

癌症疫苗和免疫哨卡抑制剂组合被认为是能最大化这两个治疗策略疗效的黄金组合。一个激活免疫系统，一个增强免疫系统对癌细胞的识别能力。虽然P=0.051和P=0.049并无本质区分，但这显示了T-Vec作为单方抗癌的作用轻微，自己无法成大气候。现在和施贵宝合和默克的合作是T-Vec能在竞争激烈的抗癌药市场占有一席之地的真正希望。

今天美国生物制药综合指数再度下跌3.5%，连带纳斯达克指数下跌近2%。继两周前的黑色星期五这是又一日大幅跳水。至此本年度生物制药综合指数已经进入负增长区。作为生物制药综合指数的重要成员（据说生物制药综合指数75%的增长来自安进、赛尔基因、百健艾迪等6个大生物制药企业），安进今天下跌4%。这个下跌不会是完全由T-vec引起，整个股市都在下跌，但是生物制药企业的关键晚期产品无法显示明确优势是投资者对这个领域提心吊胆的一个重要原因。当然制药企业如果找到附加价值清晰的产品，支付部门又会嫌你价格太高。新药领域没有简单的解决办法，只有复杂的现实。

诺华二代ALK抑制剂Ceritinib一期临床显示积极疗效

2014年4月2日

【新闻背景】据3月27日《新英格兰医学杂志》报道，在一项招募了ALK基因突变的非小细胞肺癌患者的I期临床研究中，诺华二代ALK抑制剂ceritinib (LDK378) 显示良好疗效，114名每日接受400毫克ceritinib患者的总应答率为58%。而80名之前接受过辉瑞另一个ALK抑制剂克里唑替尼治疗过的亚组患者在这个临床研究中的总应答率为有56%，所有每日接受400毫克ceritinib治疗患者的无恶化生存期的中位数为7个月。该临床评价的最大耐受剂量为每日750毫克。临床前研究发现，ceritinib对多个克里唑替尼耐药的ALK重排的NSCLC细胞株显示抑制作用。

【药源解析】非小细胞肺癌 (NSCLC) 是肺癌中最常见，也是在美国最致命的癌症类型，占有肺癌比例的85%-90%。其中大约有4-8%的NSCLC患者具有ALK基因突变。基于两项单臂化疗后临床实验结果，辉瑞c-MET/ALK/ROS1酪氨酸激酶抑制剂Crizotinib通过快速通道，在2011年获得了FDA的批准（商品名：Xalkori），用于治疗ALK阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC)。去年，美国国家癌症综合网络 (NCCN) 推荐crizotinib作为ALK阳性的晚期NSCLC患者标准药物，其地位甚至超越了常规化疗。遗憾的是，尽管crizotinib疗效确切，在某些时间点，特别是开始治疗9到12个月时，患者会发生耐药。目前已经发现的克里唑替尼耐药机制有L1196M基因突变，以及ALK融合基因扩增等。如EGFR等其他信号通路的激活也可能介导crizotinib耐药。

临床快讯

Ceritinib也是选择性的络氨酸蛋白激酶ALK抑制剂，对ROS1也具有拮抗活性。用于治疗ALK阳性、克里唑替尼（Xalkori）治疗无效的转移性非小细胞肺癌患者。虽然其避免克里唑替尼抗药性的分子机制尚不清楚，体外研究发现，ceritinib对于那些克里唑替尼耐药的细胞株的抑制活性和克里唑替尼相比要高20倍。动物实验也证实了这个结果。在这个I期临床实验中，无论患者是否对克里唑替尼耐药，接近60%的ALK阳性的非小细胞肺癌患者表现应答。基于II期临床的阳性数据（NCT01685060和NCT01685138），两项III期试验（NCT01828112和NCT01828099）正在验证ceritinib的疗效，研究对象分别是初治患者和之前已接受化疗和克里唑替尼治疗的患者。2014年1月，诺华利用ceritinib去年3月获得美国FDA突破性药物资格带来的优惠，已经直接采用中期临床的数据向美国FDA申报上市（NDA）。

然而和克里唑替尼一样，肿瘤在4-12月后对ceritinib也会产生耐药性。根据一个发表在《癌症研究》杂志上的报道，ceritinib对于G1202R和F1174C两种耐克里唑替尼的基因变异的ALK无抑制作用。而且这两种基因变异可能导致ceritinib的耐药性。ALK阳性的非小细胞肺癌患者人数有限，其中耐克里唑替尼的病例就更少了。即使如此，得益于日益攀高的药价，一些分析师预计ceritinib如果顺利上市，2018年的销售峰值将达3.29亿美元，这个数字明显低于克里唑替尼在2018年的预计销售峰值8.3亿美元。ALK的确是为数不多的明确抗癌分子靶点之一，所以除了诺华的ceritinib和罗氏的alectinib以外，至少还有其它4个ALK抑制剂也在临床开发阶段。这么多的厂家竞争这么小的一个适应症市场如何获得商业成功值得令人怀疑，而且受到来自政府、保险公司以及不同专业团体的围攻，抗肿瘤市场的高药价到底能维持多久也需有待观望。

Mannkind的速效吸入胰岛素Afrezza受到FDA专家组的强烈支持

2014年4月2日

【新闻事件】：今天Mannkind的速效吸入胰岛素Afrezza受到FDA专家组的强烈支持。专家组以13票支持，1票反对支持该产品用于一型糖尿病；以14票赞成，0票反对支持该产品用于二型糖尿病。Mannkind的股票因今天的FDA专家讨论而停止交易，但昨天因投资者担心Afrezza会受到专家组刁难股票下跌17%。不用问明天开盘Mannkind的股票会飙升。

【药源解析】：据估计为了开发Afrezza，Mannkind花了20几亿美元，大部分是公司创始人Alfred Mann自己的钱。据说此人在这个项目上投入超过10亿美元，是个真正的土豪。这是Mannkind第三次向FDA申请Afrezza上市，不言而喻，前两次FDA拒绝了Mannkind的申请。今天专家组的一边倒投票算是给Mannkind的坚持不懈一个温暖的答复。

胰岛素是一个90多年的老药，但依然是糖尿病治疗的最后防线。2013年各种剂型的胰岛素销售依然占据整个糖尿病药物销售的半壁江山，可见这个药物的生命力。当然胰岛素是个生物大分子药物，以往都是注射。为了减少病人每天注射胰岛素的负担，寻找其它给药方式一直就没有停止。2006年辉瑞上市了首个吸入式胰岛素，Exubera。原来估计Exubera的峰值销售可达30

亿美元，但上市第一年仅卖了1200万美元，成为制药史上的仲永式产品。2007年辉瑞宣布停止Exubera的销售。Exubera失败的一个主要原因是它需要一个非常笨拙的吸入器，病人使用不方便。另外注射胰岛素只是病人对付针头的一个负担，即使使用Exubera病人依然需要用针头取血检测血糖，所以吸入式胰岛素过分估价了它对病人的价值。Afrezza借鉴了这个教训，其吸入器更加精巧方便，但能否被病人广泛接受还有待观察。因为长期通过肺部吸收胰岛素有一定安全隐患，比如对肺功能的影响。另外和注射胰岛素比吸入式胰岛素在疗效方面并无任何优势。当然最重要的，Mannkind开发Afrezza的这20几亿美元必须通过高于注射胰岛素价格收回，病人和支付部门是否认同这个使用上的方便性值得这个价钱在今天的支付环境下是个大大的问号。

除了吸入式胰岛素，还有些公司在开发口服胰岛素，比如Oramed的ORMD-0801，但这类产品离上市就更遥远了。但Afrezza的市场表现可以为以后非注射胰岛素提供一个风向标。如果无法解决非侵入检测血糖的难题，仅仅改变胰岛素的给药方式可能无法赢得市场的接纳。

安进报道其PCSK9抑制剂evolocumab的最新临床结果，短期给药能有效地降低“坏胆固醇”水平（LDL）

2014年4月2日

【新闻事件】3月29日，生物制药巨头安进在华盛顿举行的“美国高校心脏病大会”上报道了其PCSK9抑制剂evolocumab的三个三期临床实验结果，其中两个实验结果是首次公布。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（LDL，“坏胆固醇”）依然高于75mg/dL患者的长期实验。这个临床实验招募了901位高胆固醇患者，每月注射一次evolocumab，一年后其胆固醇水平和安慰剂组相比降低了57%。MENDEL-2实验针对那些之前没有采取过治疗的高胆固醇患者（614例），使用evolocumab治疗三个月后，患者的血液LDL和安慰剂组相比下调了55%至57%。根据在新英格兰医学杂志发表的数据，evolocumab治疗组对坏胆固醇下调的幅度和Zetia治疗组相比高出38至40个百分点。RUTHERFORD实验评价evolocumab和他汀类药物或其它降胆固醇药物联合使用时，治疗遗传性的高危高胆固醇患者的疗效和安全性。在这个含有329个病例的临床研究中，治疗组三个月后能使“坏胆固醇”水平降低59%至66%。

【药源解析】前蛋白转化枯草杆菌9（Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9, PCSK9）可能是现代医药工业在研靶点中仅次于PD-1/PD-L1的最热门靶点之一。PCSK9和LDL的表达密切相关，抑制PCSK9的表达能使LDL的血药浓度明显降低。且早期研究表明，PCSK9抑制剂能降低非洲美国人心血管病的风险。PCSK9抑制剂提供了一种降低LDL水平的新的治疗模式，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，赛诺菲，安进（Amgen）、辉瑞（Pfizer）、诺华（Novartis）和罗氏（Roche）等制药巨头都紧锣密鼓地推动各自PCSK9抑制剂的开发。走在开发最前面的PCSK9抑制剂有bococizumab（辉瑞）、alirocumab（赛诺菲/再生元）和evolocumab（安进）。

根据疾病控制和预防中心的数据，美国大约有7千1百万人患

临床快讯

有高胆固醇症。尽管他汀类药物能有效地降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL）以及心血管疾病风险，是历史上最成功的药物之一，但约五分之一的患者对他汀类药物有不同程度的抗药性，且不少服用者产生肌肉酸痛、健忘等副作用。他汀类药物还诱导PCSK9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，尤其针对大约百分之五完全不能耐受他汀类药物的患者，或者罕见的，只有千分之二遗传性极高胆固醇患者，这些正在晚期开发的PCSK9抑制剂被寄予厚望。除此之外，大约有三分之一的高危患者采用默克的Zetia、阿斯利康的Crestor、以及辉瑞Lipitor的不同仿制药治疗，但无法把LDL控制在一个合理的范围。这些都推动PCSK9抑制剂有望成为下一个他汀药物。

Evolocumab、bococizumab和alirocumab等PCSK9抑制剂都是抗PCSK9的单克隆抗体，也是最直接、常见的下调PCSK9水平的手段。从目前披露的数据来看，这些抗PCSK9单克隆抗体在临床评价中降低“坏胆固醇”的能力相仿。其中，安进的evolocumab是PCSK9争夺战中的强劲竞争对手之一。到目前为止，安进一共披露了5个evolocumab的三期临床实验结果，对于多种高胆固醇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，安进预计会在2014年底或2015年初申报上市。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。幸运的是，FDA已经宣布PCSK9抑制剂可以仅根据临床上降低LDL的幅度批准上市，这在outcome几乎是上市必要条件的今天，为制药公司节省了大量时间和资本。

当然，PCSK9抑制剂的最终成功还要依赖于涉及数千名患者的长期研究，确定药物对降低心脏病的发作和中风风险的有效性。辉瑞试图在2017年8月能得到这些Outcome实验结果，而安进、赛诺菲和Regeneron公司则要等到2018年才能完成实验。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，控制LDL也是病人和医生最为接受的预防心血管事件的手段。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治疗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，FDA最近要求包括PCSK9抑制剂在内的所有降低LDL的药物，厂家要关注这些药物的认知功能障碍副作用。虽然目前还不知道FDA为何有这些要求，但无疑给PCSK9抑制剂的开发蒙上一些阴影。

除此之外，所有的PCSK9抑制剂都需要注射给药，剂量也较大，将来的市场成功还取决于给药的周期和便捷性。药厂为了不在这个环节失去市场份额，都在开发易于使用的给药装置。比如安进正在开发两种一次性的，只有BB机大小的自动注射装置，患者只需把带有粘合剂的一端贴在皮肤上并按动按钮则完成给药。如果不出现意外，笔者相信这些PCSK9抑制剂会出现多个年销售峰值超过30亿美元的重磅炸弹型药物。

FDA专家组11: 0反对诺华心衰药物Serelaxin上市

2014年3月28日

【新闻事件】：今天FDA专家组对诺华心衰药物Serelaxin上市申请进行讨论，结果以11票反对0票赞成彻底否决。

【药源解析】：否决是预料之中的事，但这个11: 0的结果多少有点出人意料。专家组虽然认为这是个很有希望的药物，但对其临床实验终点的选择、观测、和记录提出异议。专家组组长

Lincoff博士说没人会接受serelaxin的降低6个月死亡率疗效的可靠性，这只能作为一个继续研究的线索。

多数现有心衰药物的临床证据也很缺乏，serelaxin可能还是临床证据最为充分的一个。Serelaxin可以降低住院期间恶化风险并没有增加死亡率，但这个观察是否可靠或对病人是否有重要意义则需要更多的临床实验证实。正在进行的RELAX-AHF2或许能提供这样的证据。但在这些证据出现之前，专家组所有成员认为serelaxin的风险大于收益。

Serelaxin是诺华产品线中重要的一员，今天的结果虽然意料之中但对诺华肯定不是好消息。RELAX-AHF2是否能提供足够的积极数据也并非板上钉钉。所以这个决定不仅仅是时间的延迟，也完全有可能serelaxin最后根本无法上市。这对心衰患者来说无疑是个不利结果。当然serelaxin多年来第一个真正有希望的新型心衰药物，只是目前尚没有足够的证据支持其上市使用。专家组的一边倒否决意见并非断定serelaxin无效，而是现有证据不充分。这二者有着本质区别。

FDA工作组反对诺华心衰药物Serelaxin上市

2014年3月27日

【新闻事件】：FDA于3月25日宣布，其工作组在审查了重组人松弛素-2 serelaxin治疗急性心力衰竭(AHF)的支持证据后认为，因当前证据不足，所以反对其上市申请。支持serelaxin治疗AHF的数据为RELAX-AHF研究。该研究表明，serelaxin改善了AHF患者呼吸困难及其他临床转归，但再入院率未改变，包括心血管死亡和因心力衰竭或肾衰竭再次住院的次要终点方面也无改善。FDA要求诺华再做一个临床实验验证RELAX-AHF改善了呼吸困难的結果，但这个实验得明年9月才能结束。

【药源解析】：心衰是一个很复杂的疾病，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的差分为448mmxh）是否对病人有意义还有待研究。今年一月，欧盟EMA专家组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。

今年年初很多人展望2014年制药工业的主要进展时均提到Serelaxin，认为该药有可能成为20年来首个上市的急性心衰药物。但药源当时认为RELAX-AHF数据很不完整。诺华一直宣传6个月死亡率的下降，所以令很多人认为这个产品疗效非常好。实际上由于死亡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。正在进行的RELAX-AHF2实验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。诺华准备向FDA和EMA同时申请有条件上市，但今天FDA的态度显然令这个计划变得十分渺茫。FDA专家组将在本周四讨论这个产品的上市申请。

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。

临床快讯

Endocyte和默克的小分子靶向药物偶联物在肺癌二期临床显示疗效

2014年3月26日

【新闻事件】：Endocyte和默克的小分子靶向药物偶联物在肺癌二期临床显示疗效。在这个非小细胞肺癌的中期临床试验中接受vintafolide和化疗药物多西他赛组合治疗的肺癌患者所面临的病情恶化及死亡的风险较接受单一多西他赛治疗的患者下降25%。上周五美国抗癌药物生产商Endocyte股价飙涨近1倍，再创历史新高。上周五收盘时Endocyte股价报收于28.17美元，涨幅为92.42%。盘中股价一度飙升至33.70美元，刷新其上市以来高点。今年以来其股价累计涨幅达到163.76%，而同期纳斯达克综合指数仅累计上涨2.4%。

几乎同时，Endocyte宣布旗下三款药物获得了欧洲药品管理局(EMA)人用医药产品委员会(CHMP)出具的积极意见。CHMP建议有条件批准VYNFINIT (vintafolide)、FOLCEPRI (etarfolatide)和NEOCEPRI (静脉注射型叶酸)用于治疗患有叶酸受体阳性耐铂类药物卵巢癌的成人患者。美国投行也将Endocyte目标股价由此前的19美元调高至36美元，上调幅度接近90%，并将其股票评级维持在“增持”不变。

【药源解析】：抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)是目前抗癌领域的研究热点之一。ADC是利用抗体与癌细胞表面的特异受体结合把高效细胞毒素选择性地送入到癌细胞里。但是ADC有它的局限。一是抗体研发和生产都比小分子药物复杂，成本高。更重要的是抗体在肿瘤组织的渗透较差，不容易到达癌细胞表面。Endocyte的小分子靶向药物偶联物利用同一机理，但用小分子叶酸取代抗体。很多癌细胞过度表达叶酸受体，估计世界有100万癌症病人有叶酸受体过度表达。细胞毒素和叶酸偶联后可以通过叶酸选择性找到过度表达叶酸受体的癌细胞然后通过细胞吞噬机理进入细胞，释放毒物。由于这个偶联物分子量远小于ADC，所以渗透癌症组织的能力较强。

和ADC一样，小分子靶向药物偶联物也具有平台性质，即多种小分子癌细胞识别物和多种细胞毒可以组成很多不同组合，理论上可以找到很多抗癌新药。鉴于这个策略的潜力，2012年4月16日，默克花10亿美元购得Endocyte处于后期开发阶段的vintafolide (EC145)。该笔交易包括1.2亿美元的预付款，在达到用于6种癌症治疗的开发、监管及商业化后，更将获得高达8.8亿美元的里程碑付款。此外，若vintafolide获得监管部门的批准，Endocyte将与默克平分该药在美国市场的销售利润，以及在除美国以外国家和地区销售额高达2位数的特许权使用费。

当然到目前为止这个策略还在试验阶段，除了欧盟有条件批准vintafolide，尚没有真正在主要市场上市的小分子靶向药物偶联物。上周五这个非小细胞肺癌数据对这个研发策略算是一个里程碑式的确证，也是对默克的BD和Endocyte的研发能力一个有力的肯定。

Farnesoid X 受体激动剂obeticholic acid (OCA) 在原发性胆汁性肝硬化(PBC)三期临床显示较好疗效，有望上市

2014年3月18日

【新闻事件】：在一个叫做POISE的原发性胆汁性肝硬化(PBC)的三期临床实验中，美国生物制药公司Intercept Pharmaceuticals (ICPT)的细胞核受体farnesoid X 受体激动剂obeticholic acid (OCA)显示较好疗效。5mg和10mg开始增加剂量到10mg的两组病和安慰剂对照组比较达到一级终点(血浆碱性磷酸酶下降和胆红素正常化)和多个二级终点。对照组有10%病人达到一级终点，而用药组达到一级终点人数高达47%。该产品有望在欧美市场上市，峰值销售预计在40-90亿美元之间。有趣的是由于上周五OCA在另一个脂肪肝的临床实验中发现了心脏副作用，ICPT的股票反而下滑12%。

【药源解析】：PBC是个相对罕见的自身免疫疾病，主要市场大约有三万病人，所以如果仅有这个适应症OCA是卖不到90亿美元的。OCA最大的潜力在于脂肪肝和其它代谢疾病。今年一月OCA在一个二期临床中显示脂肪肝疗效，其股票一天飙升300%，增加40亿美元市值，一时间成为生物制药的神话股。

在PBC人群的这个POISE实验中，OCA只有轻微的皮肤瘙痒副作用。HDL和甘油酯均略有下降，LDL无变化。而在今年一月的脂肪肝人群OCA升高LDL水平。LDL是和心脏病关联紧密的血脂，所以心血管事件是投资者关注的一个重要指标。上周五，ICPT公布在这个脂肪肝实验中病人用药60周后有10起严重心血管事件。虽然对照组和用药组都有，但不良反应在用药组更多。据说二者差别未达到统计性显著区分，但足以令投资者胆战心寒，当天股票下跌16%。参加这个实验的病人一半患有糖尿病，所以发生心血管事件意料之中。

OCA是细胞核受体farnesoid X受体激动剂，动物数据表明激活这个受体可以增加胰岛素敏感度，降低体重，所以这个产品除脂肪肝外还有可能更广泛地用于减肥、糖尿病等代谢综合症。如果这些适应症能有一半上市，OCA的确是有可能成为超级重磅药物的。但是这些适应症病人的疾病背景也非常复杂，开发起来十分困难。以PBC这个较为罕见的适应症先进入市场是个明智之举，但FDA会要求ICPT做上市后的outcome临床实验证明血液指标的变化可以降低肝硬化和死亡率。至于脂肪肝和其它常见代谢疾病我估计ICPT会找到实力更强的大药厂作为合作伙伴共同开发。

FDA批准施贵宝-辉瑞抗凝药Eliquis (阿哌沙班) 用于预防人造膝盖手术的静脉栓塞

2014年3月15日

【新闻事件】：今天FDA批准施贵宝-辉瑞抗凝药Eliquis (阿哌沙班) 用于预防人造膝盖手术的静脉栓塞。Eliquis已被批准用于心率不齐患者的中风预防，今天的批准算是扩大适应症。每年美国有100多万换膝盖和髌骨的手术，这些手术必须使用抗凝药以防止静脉栓塞。这是抗凝药的一个主要适应症。

临床快讯

【药源解析】： 传统的抗凝药是华法林和低分子肝素，华法林代谢个体差异很大，低分子肝素只能注射，所以二者使用都不方便。自2008年起，新一代抗凝药开始陆续上市，目前主要有勃林格殷格翰的达比加群酯，拜耳的利伐沙班，和施贵宝-辉瑞的阿哌沙班。其中以阿哌沙班临床数据最为过硬，以前一直被认为是best-in-class，将占有抗凝药市场的主要份额，峰值预测年销售50亿美元。但其上市就一波三折，因为中国地区的临床实验数据有造假嫌疑被延迟9个月上市。2012年上市后也一直表现低迷，主要原因是只有中风预防一个适应症，而利伐沙班已有6个适应症。

今年年初FDA根据自己的不良反应监测数据库的数据分析称在三个新型抗凝药中阿哌沙班不良反应最少。FDA不良反应是根据病人和医生的汇报记录的，不一定是真正由抗凝药造成，所以准确度有限。但这样的公告给病人造成阿哌沙班最为安全的印象。勃林格殷格翰立即反驳说阿哌沙班上市仅一年，只有不到50万处方，而其病人相对单一（只有一个适应症）。而达比加群酯和利伐沙班则多个适应症，用药病人更复杂，上市时间也长，二者分别有800和540万处方开出，不良反应自然会多。当然抗凝药都不是省油的灯，达比加群酯曾名列2012年FDA不良反应之首。

其实整个所谓新型抗凝药的表现普遍比期望值要低。一个主要原因是这些药与白菜价的华法林比疗效和安全性并无太大区分。华法林虽然用起来麻烦但60年的临床使用已经积累了非常完善的经验。最为关键的是虽然华法林也出血，但有维生素K或血浆作为解药，但新型抗凝药的解药尚在研发中，即使一切顺利也得几年以后才能上市。虽然这些药的出血事件比华法林略低（在有些人群，不是所有），但一旦发生致命出血事件无解药可以终止出血。仅德国去年一年就有72例利伐沙班造成的出现死亡事件。我要是患者我宁可使用廉价的灭鼠灵（华法林的另一名称），一是便宜另外如果出血可以通过解药终止，而疗效的区分实在不大。

普渡药厂的缓释氢可酮三期临床显示良好疗效，将冲击Zogenix公司的缓释Zohydro

2014年3月13日

【新闻事件】： 今天普渡药厂的一日一次缓释氢可酮三期临床显示良好疗效，将对刚刚上市的首个纯氢可酮制剂Zohydro造成严重冲击，其厂家Zogenix公司股票暴跌20%，吐出今年所有增益。去年12月FDA未接受专家组意见，批准Zohydro上市，引起朝野一片质疑。这周美国国会几个议员还施压奥巴马总统要求撤市Zohydro。Zohydro上周才开始向市场供货。

【药源解析】： 普渡药厂缓释、防滥用止痛药制剂是其看家本事。90年代推出羟考酮缓释制剂OxyContin，把一个百岁老药（羟考酮是1916年首次合成的老药）变成一个年销售20几亿美元的重磅产品。前年OxyContin的制剂处方专利过期，正当仿制药厂家摩拳擦掌准备分一杯羹的时候，普渡药厂推出了更难滥用的新制剂OxyNeo。由于吗啡类止痛药的最核心问题是滥用，OxyNeo成了新的标准疗法，曾经的革命性药物OxyContin成了昨日黄花，仿制药厂家哑巴吃黄连。今天这个缓释氢可酮据说用的就是OxyNeo的技术。由于Zohydro没有任何防滥用保护，而且是一日两次，所以其市场份额着实让投资者担忧。

美国是氢可酮的最大消费者（美国消费99%的全球氢可酮）。去年美国医生共开出1.6亿氢可酮处方，16,000人因过量摄入氢可酮身亡，是十年前的4倍。以前氢可酮多是和其它镇痛药组成固定组分复方（如Vicodin），所以滥用相对困难。Zohydro是首个上市的纯氢可酮制剂，而且最高批准剂量比其它氢可酮药物如Vicodin的高剂量高出5倍之多，所以的确可能继续增加氢可酮滥用死亡人数。

普渡药厂这个新剂型至少现在看比Zohydro更难滥用，所以对于必须使用纯氢可酮制剂的病人来说这可能是个好消息。有些临床医生认为由于疼痛的普遍性，任何新药都是医生对付这个病魔的一个新武器。但并不是所有人都买账。很多人认为任何纯氢可酮制剂都是潜在的杀手，普渡药厂这个新剂型只是为瘾君子提供了另一个自取灭亡的途径。

Zogenix也在开发自己的防滥用氢可酮，但据说离上市至少有几年时间，而普渡药厂准备今年就申请上市。

市场新闻

2014年Citeline制药行业年度报告

2014年3月16日

本周Citeline推出一年的制药行业年度报告，有些关键数据值得分析一下。

首先是产品线里在研产品的数量有了较大增长，和去年相比有7.9%的增幅，总数达到11307个产品。这是自2001年以来的最大增幅（按绝对数目算），而其增长在临床前和1, 2, 3期临床均匀分布，显示整个制药行业的总投入在增加。从事新药研发的企业增长13.2%，达到3107家。大企业所占份额开始下降，前10名大药厂只贡献总在研产品的10.5%，而两年前这个数字是13.4%。只有1-2个在研产品的小公司有1646家，492家公司在过去12月内才注册。说明资本市场对高风险、高回报的生物制药公司依然认同。

50%的公司来自美国，29%来自欧洲，中国有85家公司，成为第八大新药研发势力（按公司数目，去年是第13），开始逼近南朝鲜的亚洲第二位置。

几乎所有疾病领域的在研产品数量都有所增长。抗癌药是在研产品数量最大的领域，在基数最大的情况下依然比去年增加4.9%，显示资本市场对这个领域的极大热情，也反应市场对这类产品的巨大需求。仅癌症免疫疗法药物就有989个之多。另一个热门领域抗凝药/心血管药物则增长微弱。生物仿制药第一次进入前20名，共有284个在研产品。根据目前上市生物仿制药的市场经验，很多专家预测多数在研生物仿制药不会坚持太长时间。

具体到单一疾病，乳腺癌成为最受关注疾病，共有440个在研药物，超过糖尿病和阿尔茨海默症这样超大适应症。游说机构和患者组织的不断宣传功不可没。乳腺癌虽然是个严重疾病，但其患者人数、死亡率、和每年死亡人数远远不是最严重的疾病。前15个最受制药工业关注的疾病有9个是癌症，至少投资者认为这是当今社会最亟需解决的健康问题。过去几年持续攀升的丙肝药物数量今年有较大下滑，可能是因为比赛结果已经出来，太靠后的厂家已没有希望参与竞争，故退出。

虽然小分子药物依然是主流，占据55%份额，但是生物大分子项目显著增加，占到27%，比去年上升13%。核酸类药物也有较大幅度增长。这些注射药物的增长是制药工业从重磅药物模式向罕见病、专科病药物转化的必然结果。对于慢性常见病，口服几乎是必要条件，但对于严重的专科病来说疗效和安全性比使用方便性更为重要，而注射剂的发现比口服药物要容易一些。

药物机理方面，免疫增强剂和免疫抑制剂分别排名第一、第二，TNF alpha拮抗剂作为单独机理排名第7，利用免疫系统治疗疾病显然是当今一个主要方向。排名前10的除了上述免疫机理另有鸦片受体激动剂和COX2，其余都是抗癌机理。

排名第一的靶点是止痛药靶点鸦片受体mu1，另一鸦片受体kappa排名第四。大药厂已经纷纷退出止痛药的研发，所以这个排名多少出乎本人意料。不过排名前25的除了PI3K较新之外其它都是相当成熟的靶点，说明大多数从事新药研发的企业追逐的是研发风险较小的确证靶点。

总的来说2014的制药工业产品线比以往任何时候都更充实，说明健康问题依然是当今社会的核心问题之一，资本市场也对制

药行业情有独钟。虽然Citeline没有给出数据，但我估计制药行业的绝大多数投入集中在极少数的几个项目上（如PD-1, PCSK9, CETP之类的未来市场领导者），多数厂家追逐的是投入小、回报小的成熟项目或投入较小的早期项目。不管怎样，产品线的增长对我们这些制药人来说是好事情，说明医药行业目前还可以算是一个朝阳产业。

如何判断一个研发型制药公司是否靠谱

2014年3月19日

去年10月，Xconomy的Luke Timmerman写了一篇文章叫“21 Red Flags to Watch for in a Biotech Company”。意思是如果一个研发型生物制药公司如果有这些特征那基本可以认为是不太靠谱。那投资者应该具体关注一个公司的哪些方面才能不当冤大头呢？这是他认为的21条：

1. 科学基础不可靠。技术先进是一方面，更重要的是这技术得是真家伙，必须能够重复。
2. 技术理念太模糊。如果一个小公司的技术无法用60秒表达清楚，那这个技术的前景还不够清晰。
3. 否认竞争对手的存在。太阳底下没有新东西。任何值得竞争的领域都会有竞争。
4. 皇帝综合征。如果CEO同时兼任首席科学家，财务总监，会计，出纳，那这个公司太过集权，决策风险很大。
5. 管理团队弱势。如果团队有明显短板失败风险大增。
6. 牛皮吹的太大。人吹牛的主要原因是不知道技术的真正价值和局限。
7. 花过多时间解释困难但没有解决办法。描述技术困难并不能挣钱。
8. 内部交易。如果CEO突然卖出大量股票，其它投资者肯定会跟随。
9. 家族式企业。制药和杂货店有本质区别，不适合家族式管理。
10. 资金链不稳定，无法完成关键临床实验或无法维持到盈利。
11. 产品是否能为患者带来真正价值还是管理者仍然生活在90年代。时代不同了，现在药物不仅要有效，还要值得支付者支付高额药价。无区分me-too只能浪费投资者银子。
12. 无法清除说明怎样获得利润。技术再好也必须有人愿意掏腰包投资者才能收回投资。
13. 不够专一。如果公司认为自己的技术无坚不摧，危了。如果你不是基因泰克，别同时开10个二期临床。
14. 解决社会不需要的东西。前列腺增生药物已经无法为投资者收回投入了。
15. 号称与药监部门关系密切。对FDA这条基本不适用。
16. 投资者太多。据说80%的风投只能为小公司增加负价值。
17. 靠董事会的诺贝尔奖获得者撑腰。诺贝尔奖获得者和新药研发成功率几乎没有关联。
18. 地点太偏。小公司需要很多技术之外的支撑，必须在制药企业密集的地方。
19. 投资者是谁？如果投资者是一帮土豪，洗洗睡吧。
20. 管理者高枕无忧。所有小公司都有这样那样的难题，如果管理层认为嘛事没有，悬了。
21. 过度辩解。辩解是为了掩盖练门。

博文推荐

有机合成路何方？

2014年4月2日

自从尿素被合成以来，有机合成 (organic synthesis) 从“经验性猜想”到“科学与艺术的结合”，至今已经取得了很大的发展，涌现出了一批杰出的有机化学家，如Robinson、Woodward、Corey、Nicolaou等。由于有机合成方法的限制，所合成的化合物都被打上了时代烙印，代表一个时代有机合成的水平。可是近来，随着合成生物学 (synthetic biology) 的发展，越来越多的人对有机合成嗤之以鼻。最近，分属两个阵营的大牛 (Keasling VS Baran) 在Nature上展开辩论，引发人们进一步思考有机合成的发展前景。有机合成历来分为两个方面：有机合成方法学和天然产物全合成。多数课题组以天然产物合成为导向，发展新型方法学，力求“优雅地”合成复杂产物，换言之就是注重合成的效率和选择性。

不可否认有机合成在我们的日常生活中起到了至关重要的作用，深入到我们生活的方方面面，甚至还有“合成生命”一说。但在这繁华背后，也有一些化学家担忧有机合成的明天，他们认为有机合成这一学科的架构已经趋于完善，难有大的突破和发展。此外随着“合成生物学”热，业界中相当一部分人认为有机合成在合成复杂结构的天然产物时效率远不及生物体。合成生物学家理念是让受控生物为我合成各种化学用品，而原料或许仅仅是葡萄糖等价廉物质。相比之下有机合成不能从统一的原料开始构建化合物，而且步骤较长、产率低、难工业化、频繁保护/脱保护基团、手性问题。

可尽管如此，有机合成仍然是获得天然产物的主力军。合成生物学利用生物体来生产化合物的前提是对改造生物体的各种途径（叫生活习惯或者更加形象）了解清楚，另外“合成什么”

（改造哪段基因）是他要考虑的又一个关键问题。单从进化角度来看，生物体并没有义务来专门化成生产某种化合物的机器。所以以往这些改造后的生物大多是存在“逆反心理”的，这样的生产效率堪忧。

之前提到的有机合成的种种问题，正好反驳了一些学者对于有机合成的“担忧”。不管什么学科总是在不断地发现问题，解决问题，而且永远也不可能真正意义上的完善。上述的这些问题对有机合成化学家来说既是机遇，亦是挑战！有机合成中的手性问题在不对称催化的帮助下得以解决，该成果荣获2010年诺贝尔化学奖。这便是对有机合成化学家最大的鼓舞，有机合成远没有达到理想化的程度，仍需我辈刻苦钻研！

在我看来，有机合成的发展方向可以概括为两点：形式上趋于简洁；内涵上趋于功用。前者主要是对方法学的总结，选择性 (Selectivity) 和效率 (Efficiency) 是我们追求的目标。随着方法学的发展，工业实用性也将被纳入目标之中。后者是对有机合成的展望，在与现实的博弈中，学术界不能再将科研成果束之高阁，自我赏玩。合成功能性分子成为现在以及未来有机合成化学家的使命。功能性分子可简单分为高分子（新型材料）和小分子（药物）。合成的小分子库在药物发现方面起到了至关重要的作用，有机合成化学家以其犀利的目光选择天然产物骨架结构来高效合成，随后衍生化。取诸自然，师法自然一直是发现新药的重要途径。另一方面小分子库在研究生命系统上也扮演重要角色——化学生物学。虽然在化学生物学领域有机合成往往只是工具，但工欲善其事，必先利其器，如果有机合成能力跟不上，生物学家手再巧也难为无米之炊！

综上所述可以看出，有机合成仍然是一门具有极大发展前景的学科。最近Baran在Science上发表一全合成佳作，兼顾到了以上提及的“简洁”、“功用”二词。读之有感，遂作此文。