

www.yypharm.cn

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 5
April 2014



本期主要目录

药源专栏

谈新药研发的市场大气候和企业微环境（一） 2

谈新药开发

◇ 早期临床前项目的价值和风险评估 5

◇ 从CombinatoRx到Zalicus到Epirus：文艺青年遭遇严酷现实 5

临床快讯

◇ 施贵宝近日将向FDA开始申请PD-1抑制剂Nivolumab上市 7

◇ 强生SYLVANT™ (siltuximab) 获得美国FDA批准用于治疗多中心性Castleman病 7

◇ 美国FDA批准礼来Cytamza (Ramucirumab) 上市用于治疗胃癌 7

◇ 葛兰素史克albiglutide (Tanzeum) 成为第三个获得美国FDA批准上市的GLP-1受体激动剂 8

◇ TOPCAT实验：螺内酯对左心室射出分率正常心衰病人无显著帮助 8

◇ Puma生物制药的neratinib治疗HER2阳性乳腺癌疗效优于赫赛汀 9

市场要闻

◇ 丙肝战区局势日趋明朗，吉利德暂时领先地位有待巩固 11

◇ 在晚期临床开发的新一代抗体药物 14

◇ 薄利多销还是暴利少销？ 16

◇ 诺华退出RNA药物研究 16

◇ 坊间谣言：辉瑞欲以1000亿美元收购阿斯利康 17

◇ 大药厂继续兼并，诺华、葛兰素、礼来互换资产 17

◇ 赛尔基因7.1亿美元购买Nogra制药的反义RNA药物GED-0301 17

◇ 制药工业经营模式日益分化，企业需选择生存方式 18

◇ 图穷匕首见：辉瑞公开收购阿斯利康，可能再次引发大规模裁员 18

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

谈新药研发的市场气候和企业微环境（一）

新药研发是一个极为复杂的系统工程，可能是人类最复杂的智力活动。无论是过去、现在、还是将来，制药企业一直探索、反省，试图进一步提高药厂的研发效率。而市场研究公司也屡屡回顾过去，通过统计、模拟，分析历史上新药研发的得失，并从中萃取有用的信息，及时帮助企业调整投资方向。和任何一个行业一样，新药研发无论有多难，总有成功的企业，尤其是随着世界人口的增长和老龄化征服疾病的社会价值也在不断增加。美中药源准备在以后的一段时间里从市场大环境到企业的具体情况，分析一个企业如何根据医药市场的整体来定位，讨论如何在挑战中发现契机。

（一） 从2013年美国医药市场看全球新药开发发展走向

大气候影响小环境，聪明和愚蠢的区别在于前者能从别人的失败中吸取教训，而后者甚至无法从自己的失误中自拔。所以一个药企的投资方向、研发重点和开发策略既要强调创意，也要关注市场的变化，还随时吸取同行成功的经验和失败的教训，并根据科学进展和临床结果进行调整。在回顾过去的同时探讨市场的发展趋势。知名市场研究公司IMS Health在4月15日发布了2013年医药市场的一些统计数据，比如美国2013年处方药支出为3292亿美元，相比2012年增长了3.2%，这是三年来出现的首次反弹。但是医药市场的增长幅度和过去20年相比依然保持在较低水平。为何医药市场在药价日益上升的同时依然停滞不前，甚至出现萎缩？能否从今天的医药销售结构预测将来新药研发活动的特点和走向？下面根据IMS Health的2103年市场数据，分析未来医药市场发展的一些特点。

1、支付方对未来医药市场尤其是医药的定价和销售影响越来越大。根据IMS Health 4月15日发布的数据，在所有未支付的处方药当中，约三分之二的处方是因为医保拒绝支付被取消，其中最主要的拒绝原因是医生的处方没有严格按照监管部门批准的适应症覆盖范围，以及患者没有优先使用仿制药而非品牌药等。另外三分之一是患者因各种原因不愿使用。这些数据和逐年提高的仿制药使用率和日益降低的品牌药支出相吻合。支付方通常包括政府部门、各类保险公司和医疗基金等。美国的公共医疗保健费用自上个世纪五十年代开始迅速增长，使政府和社会保障机构不堪重负，因此美国国会早在1979年就开始责成其技术评定局对公共医疗费用进行成本效用分析，限制使用一些疗效一般但价格高昂的药品。英国的国家卫生和保健研究院（NICE）更根据临床疗效和价格两个因素制定新药使用指南，并以此为依据拒绝支付多款新药。最近一个例子是在4月22日公布的一份征求意见稿中，因为不足以证明其每位患者高达9万英镑（大约15万美元）的“高成本”是合理的，建议公共医保（NHS）拒绝支付罗氏的乳腺癌新药Kadcyla（通用名：trastuzumab emtansine）。尽管该药是治疗HER2阳性乳腺癌的“突破性药物”，和现行标准（lapatinib加capecitabine）相比，能延长晚期患者接近6个月的生命。如果罗氏不能按照NICE要求大幅下调Kadcyla在英国的药价，则该药在2016年3月以后可能无法继续在英国销售。美国最大的保险公司UnitedHealthcare最近也试图和艾伯维协商，下调艾伯维即将上市的抗丙肝三联组合的定价，以便挑起和吉利德

的重磅炸弹Sovaldi的恶性竞争。所以，在将来的新药开发活动中，和现行治疗标准的“有效区分”越来越重要，否则很难承受来自政府、医保、医生甚至患者的多重压力。药厂对药品定价的“一言堂”年代大概一去不复返了。

2、主要适应症药物持续占据销售的半壁江山但部分领域变化较大。在2013年，抗肿瘤、降糖、精神病、呼吸系统以及止痛等前五大类药物持续占据医药销售的重要份额，分别为279、243、238、204和187亿美元，总和达到医药销售总额的三分之一。和2012年相比抗凝血和调脂药物的销售大幅下滑，分别下降了22%和21%。治疗精神病、呼吸系统、降血压、多动症等疾病药物的销售也有所下降。考虑到新药开发长达十余年的周期，研发活动的变化通常要到10年以后才能反映到销售上。说明之前药厂对新型抗凝血、抗血小板聚集等心血管药物的开发虽然投入较大，但市场表现远不如预期。对治疗阿尔茨海默症、抑郁、焦虑、精神分裂、帕金斯式症等疾病的药物开发也没有重大进展。因为这些疾病的复杂性限制了人类对这些疾病的认识，这类新药开发既耗时耗力，而且只是轻微改善疗效或安全性的药物已经无法得到药监和支付部门的认同。所以大部分大药厂已经开始远离这些投入和回报不成比例的领域。相反，治疗多发性硬化症、自身免疫和肿瘤等专科适应症药物在2013年为销售额的增长贡献了68%，共68亿美元，甚至成为让医保费用上涨的重要原因。

3、孤儿药比例明显增加。2013年在美国开始销售的36个新分子实体（NME）当中，有17个是孤儿药，比2012年上市的孤儿药多出一倍以上。而过去5年中美国FDA一共批准了53个孤儿药，也几乎是前五年的一倍。未满足的治疗需求和提高患者的生活质量是促使监管部门批准孤儿药的主要原因。比如干粉吸入式妥布霉素（tobramycin）是治疗囊性纤维化（CF）铜绿假单胞菌（PA）的首个干粉吸入式抗生素，解决了之前需要复杂的存储和管理条件的雾化器治疗。每天一次注射的短肠综合征的药物teduglutide解决了之前的每天长达12小时静脉注射液和肠外营养，明显地提高了患者的生活质量。每天注射两次的Signifor（通用名：pasireotide diaspartate）的上市，代表着库欣病的治疗向前跨越了一大步，用于治疗那些因无法手术治疗的因皮质醇在体内生产过剩引起的良性垂体瘤。凝血酶原复合物Kcentra被批准用于因使用比如抗凝血药物华法林等引起的大出血的解药，处理因为必要使用抗凝血因子时因大出血造成的紧急事件。“超级孤儿药”（Ultra-Orphan）是指那些一年的患者数只有几千人的药物。而2013年就推出了针对纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH， mipomersen和lomitapide）、肺动脉高压（PAH）、血友病（rixubis）、耐多药结核病（bedaquiline）和慢性粒细胞白血病或费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（ponatinib）等的药物。其中rixubis是过去15年美国FDA批准的唯一新型重组因子IX而且是治疗预防性和治疗偶发性血友病B的唯一药物。

相比重磅药物聚集的大众药物而言，孤儿药通常针对基因变异单一的患者群，更容易观察到明显的疗效。再加上很多罕见病无药可用，药监和支付部门也更愿意批准和支付高额药价，这使很多孤儿药都成了大产品，比如很多孤儿药收费高达20-30万美元/年，这样的药物只要5000病人就可以达到10亿美元的年销

表1：2013年美国不同治疗领域药物花费及增长率

疾病	传统用药	专科用药	2013年销售额 (亿美元)	相比2012年增长 (%)
抗肿瘤		√	279	9.2
降糖	√		243	12.1
精神病	√		238	-5.2
呼吸系统	√		204	-5.2
止疼	√		187	4.1
自身免疫		√	179	18.0
降血脂	√		136	-17.5
降血压	√		125	-5.3
HIV病毒感染		√	125	9.9
多发性硬化症		√	106	20.7
抗溃疡	√		101	2.7
多动症	√		99	-3.9
皮肤用药	√		89	15.0
抗生素	√		86	9.3
神经系统疾病	√		81	16.0
抗凝血药	√		74	-22.2
疫苗	√		60	0.1
性激素	√		58	9.3
眼科	√		56	12.0
激素避孕药	√		56	2.1

数据摘自IMS Health

售额。在无可用药物和高药价这两个主要因素的引诱下，大量研发资本将会持续流向罕见病药物的开发。再加上多种疾病从分子生物学角度被进一步分组、细化，这些患者亚群的人数越来越少，导致未来开发更多的孤儿药。

4、**批准已知作用机理药物的个数持平，给药的便携性和更好的疗效占主要原因。**2013年在美国开始销售的36个新分子实体(NME)中，12个是在2012年得到FDA的上市许可，24个是当年获得FDA的批准。这些NME当中的12个属已知作用机制下的新药开发，给药的便携性通常是这类新药获得监管部门认可的重要原因，比如一天一次口服几乎是最基本的要求之一。而对于严重影响病人健康的疾病，药物使用的便携性便降至次要因素。注射、输液、甚至更复杂的细胞疗法都成为可以接受的给药方式。比如在2012年12月得到美国FDA批准上市的Jetrea注射液，作为手术的替代治疗方式治疗玻璃体黄斑粘连(vitreomacular adhesion)。但是，监管部门和支付方对于那些没有明显区分的me-too药物的审查越来越严格，即使上市也很难得到支付方的认同，获得商业上的成功。比如sitagliptin(西他列汀)和saxagliptin(沙格列汀)同是治疗糖尿病的DPP4抑制剂，但后者比前者晚两年上市，2013年的销售额小于前者的八分之一。

5、**全球创新药研发活动增加但渐渐远离大众疾病领域。**在2013年上市的只有7个属于全新机制的创新药，和前一年的11个相比有所减少。因为新药的开发活动和销售有长达十多年的滞后，所以这个结果并不表明今天创新药开发活动的降低。相反，因为监管部门和支付方对已知作用机理新药开发的要求日趋严格，全球制药巨头已经渐渐离开me-too药的开发领域，投资的重心越来越向全新机制的创新药方向偏移。在过去的一年里针对大众常见病的研发活动也逐渐减少。一方面因为现在大多常见病已有一些有效药物，而只是轻微改善疗效或安全性的药物已经无法得到药监部门的承认。另一方面因为大众疾病患者人群的背景复杂，通常需要大型的临床实验才能验证其疗效和安全性。所以这类药物的开发十分耗时耗力，这些达到注册要求的临床实验动辄几亿美元，令大药厂也感到力不从心。除此之外这些常见病通常是慢性病，所以药物的安全性门槛通常更高。比如现在的糖尿病和减肥药物必须排除心脏病风险，而这类昂贵的安全性实验通常是在本来已经很昂贵的疗效实验之外的附加要求。再者大众疾病通常有多种药物选择，除非疗效、安全性和给药的便携性远远优于现有疗法，否则无法获得支付方的认可，这些都导致这类新药开发的投资和回报不成比例。

表2：2013年全球不同治疗领域药物花费及增长率

疾病	全球销售额排名	美国销售额排名	2013年销售额 (亿美元)	相比2012年增长 (%)
抗肿瘤	1	1	671	8.5
止疼	2	5	572	4.7
降糖	3	2	543	10.2
降血压	4	8	496	-1.7
抗生素	5	14	402	2.6
精神病	6	3	394	-2.6
呼吸系统	7	4	381	-1.8
自身免疫	8	5	318	14.4
降血脂	9	6	289	-10.8
皮肤用药	10	13	266	11.3

数据摘自ACS Chem. Neurosci. 2014, 5, 250-251 (dx.doi.org/10.1021/cn500063v)。

6、医药市场增长将继续低迷，专科疾病份额持续提高。受到经济危机的重创，美国经济虽然开始复苏，但依然处于较低水平的增长。而公共医疗的保健费用却一直处于极高的水平，政府、保险公司和社会保障机构早已不堪重负，无法承受更高的医疗费用。所以未来医药市场还会持续低迷，在保证消费总额相等的同时趋向追求格局的变化，达到健康需求和卫生资源供求矛盾的平衡。所以尽管和2012年相比，2013年因专利悬崖给美国医药市场的影响要小得多，从2012年的290亿美元降至2013年的190亿美元，再加上因药价上升而得到的40亿美元的额外收益，但为医药支付的总额还是处于和2012年几乎同等的水平。总的趋势是支付方对那些有多种选择的药物收费还会进一步压榨，余额用于支付那些疗效很好但价格更高的优质药品。比如吉利德2013年12月上市的全口服抗丙肝药物Sovaldi（通用名：sofosbuvir）就是一个典型例子。美国有超过400万慢性丙型肝炎患者，且每年导致大约15000名患者死亡。HCV之前的标准疗法包括48周的含聚乙二醇化干扰素（PEG-IFN）/利巴韦林（RBV）的治疗方案，这些方案不仅疗效一般，且具有包括感冒样症状的多种副作用，还与其它药物具有用药禁忌。Sovaldi是首个获批的全口服丙肝治疗方案，用于联合利巴韦林治疗基因2型和基因3型慢性丙型肝炎的成人患者。Sovaldi不仅用药方便（一日一次口服）、疗程短（12周）、和产生副作用的几率大幅下降，而且治愈率也远远高于PEG-IFN/RBV疗法。所以尽管该药每片售价1000美元，第一季度的处方数还是高于2011年创新丙肝药物Incivek上市时同等时期的一倍以上，第一季度销售额高达23亿美元，年销售额有望最终冲击高达100亿美元的天文数字。毋庸置疑，如果考虑到Sovaldi在疗效、安全性、疗程以及给药便携性方面的附加值，和现行丙肝疗法相比，Sovaldi按照单位治愈率的收费并非离谱，但是如果全美每个丙肝患者都接受该药治疗，总费用将超过3000亿美元，不仅支付方难以承受，甚至可能最终给现行保健系统造成毁灭性的打击。所以美国支付方将来对Sovaldi包括延时治疗、价格控制等限制是必然的，即使如此，已经明显影响到将来药品销售的格局。所以，在医疗花费增长缓慢的压力下，厂家必须用高品质的产品去争夺有限的资源。高品质/高药价的支付

模式加上医疗花费总量相对恒定的现实决定了价值平庸的药物将被挤出药品市场。有限的医疗预算会被少数真正有价值的药品所瓜分，这个大趋势将对未来制药工业的项目选择产生深远影响。

7、全球不同治疗领域的医药花费及次序和美国相比稍有不同。和2012年相比，全球医药销售额在2013年增长了4.5%，从前一年的8746亿美元增长到2013年的8571亿美元。不同治疗领域的药物花费及增长率和美国相比类似，但抗生素、降血压、止疼以及皮肤用药等销售额的次序差别较大。比如抗生素从美国销售额的排名第14一跃成为全球销售额第5。这和发达国家对抗生素使用的严格控制一致。在销售额占前10名的处方药当中生物药和小分子药平分秋色，各占5个。中枢神经类药物的销售额和2012年相比持续走高，占有全球销售额前10名当中的两个。当然，这并不表明CNS类药物研发活动的成功，相反，正如以上所说的，止痛、抑郁、焦虑、精神分裂、帕金森症几乎没有什么太重要的进展，以前这些所谓重磅炸弹药物聚集的领域如今已经是门可罗雀。受到来自中国、印度、巴西、和俄罗斯市场的带动，相信全球医药市场的增长继续高于美国，IMS Health预测到2017年全球销售额将逼近12000亿美元。尤其是中国医药市场在未来的三年里平均增长将高达14-17%。

这样一个庞大的全球市场，加上各地区监管、文化、消费习惯、医生水平等复杂因素的影响，不可能每个战略都适合所有市场。有些产品，尤其是治疗终点明确的药物如抗癌药会在全球市场有相对一致的表现，但很多产品会在不同市场有截然不同的竞争力。药品的区域化既是机会也是挑战。

待续：（二）现代制药企业的主要经营模式和开发特点

谈新药研发

早期临床前项目的价值和风险评估

2014年4月14日

一般只有进入临床研究阶段的生物制药项目才有相对可靠的模型估计其价值以及成功率。实际上即使早期的临床项目其价值也很难估计，因为有太多不确定的未知因素需要通过科学实验确立。正因为如此，生物制药公司的股票才如此大涨大落。随着原来未知的因素一一被确定，原来的估计会随之发生变化（通常是巨大变化），导致股票的波动（当然除了技术之外还有很多因素影响股票比如最近的生物技术股集体跳水并非由学术因素造成）。

多年来进入一期临床的药物只有不到10%能最后上市，就是说一个临床前项目的上市可能性远小于10%。对于真正的创新药物，在开始的时候几乎是一张白纸，大部分这类项目的成功率应该更接近0%。可想而知，准确估计这样项目的价值就更加困难，很多时候是不可能的。但是对于希望参与真正创新药物研发的企业还是需要项目选择的一些基本技巧的。

一个项目的价值和很多因素有关，会因疾病的不同而有很大区分。有些疾病已有不少有效药物所以必须比已有药物更好才能上市，而有些疾病尤其是罕见病则要求较低。如何评价一个靶点在疾病中的重要性也随疾病不同而不同。癌症项目在早期主要看所关心靶点在细胞增长的生物功能，在多少种癌症有变异或过度表达。代谢疾病则要看靶点对代谢指标的影响，最好是有人体基因数据如PCSK9缺失人群LDL水平低、心脏病发病率低，令这个靶点的潜在价值较大。中枢神经系统疾病则十分复杂，极少有可靠的人体基因数据，在疾病中的作用主要靠工具化合物在动物模型的疗效估计，但经常很不可靠。实际上大多数项目的价值根本无法估计，新靶点最大的价值就是新，有可能带来新性质。因为临床前研究的成本相对较低，所以制药工业愿意以大撒网式的投资方式筛选大量新项目。随着这些靶点性质逐渐被揭示，价值区分也逐渐明晰，真正考验制药工业对一个靶点兴趣的是选择哪个项目进入3期临床。

一个项目的成功可能性也和多种因素相关。靶点确证是个最关键的因素，而一个项目的成功可能随着靶点确证数据的变化而不断变化。最初靶点确证来自基因剔除实验（KO），但这类实验的效果通常不是很显著因为动物从出生就缺失一个基因会启动一些类似机制来弥补这个缺失基因的功能。另外有些关键基因如果缺失动物无法生存，也无法通过KO研究其功能。靶点在成年动物的功能可以通过siRNA，ASO，特异抗体等手段研究，如果这些实验能交叉验证KO数据，则靶点的成功可能随之上升。小分子药物是临床前靶点确证的金标准，如果一个高活性、选择性的小分子药物在动物模型显示活性，那么临床前能做的工作就大事已毕了。这个化合物到临床能否成功完全由老天爷控制，这个风险是制药工业必须承担的（如果这是制药工业承担的唯一风险那么制药工业会比现在健康得多，你懂的）。

对于多数靶点，找到活性、选择性、药代性质足够的药物在目前的药物化学技术支持下几乎不是问题。但是也有一些靶点如蛋白-蛋白相互作用，磷酸酶，和目前较为活跃的表现基因靶点，找到一个活性较好、能在体内到达靶点（主要是中枢系统和

细胞内靶点）的先导物也不容易，所以这些方面的数据也要作为项目成功率估算的参数。和活性、选择性相关的是高通量筛选的化合物库质量，蛋白晶体结构的解析，是否可以用计算机辅助从头设计，是否有可以用基于片段设计的片段先导物和相关蛋白结构信息（晶体或溶液）等等。关于一个特定靶点这些方面的进展也不断更改这个项目的成功可能。

总而言之，临床前项目的成功率普遍很低，多数在0-1%之间（所以多数临床前公司无法上市，因为根本无法准确估价）。根据疾病和靶点所在生物家族的不同，多种因素影响一个靶点的价值和成功可能。一个团队要根据这些数据判断一个项目是否值得开始以及什么时候开始。其它因素包括估计所关心靶点的竞争情况以及未来几年的研究进展，正在进行的研究（尤其是学术界将要发表的研究）是否可以提供关键的go/no go数据，所关心靶点和同龄其它靶点比较的临床优势等等。但是如果过度分析这个极低成功率空间的项目你可能会寸步难行，而多数药物不到二期临床任何人也不知道其潜在价值，不管所谓的专家把一个项目说的如何天花乱坠或一文不值。有些时候最好的策略就是耐克那句广为人知的广告词“just do it”。

从CombinatoRx到Zaliscus到Epirus：文艺青年遭遇严酷现实

2014年4月17日

【新闻事件】：Zaliscus今天宣布将和生物仿制药公司Epirus合并，专注于生物仿制药的研发，新公司将使用Epirus这个名字。至此，用前沿筛选平台寻找已有药物的复方组合作为一个新药开发捷径的理念基本寿终正寝。Epirus在研项目包括Remicade®，Humira®，和Avastin®的仿制产品BOW015、BOW050和 BOW030。

【药源解析】：2000年化学生物学大鳄Stuart Schreiber的几个博士后看到制药工业日渐衰落决定挽狂澜于既倒，成立了CombinatoRX。几个文艺青年当年的想法是从头优化新药耗时耗力，不如利用别人已经优化好的上市药物。当然还在专利保护的药物无法使用，所以只能用专利过期药。但药物专利过期便有非常便宜的仿制药上市，你如何挣钱呢？他们的思路是如果我有最先进的筛选技术，我可以把老药的成千上万种组合筛一遍，而这种新的复方组合可以申请新的专利。

这个理念基于几个重要的假设。首先你的筛选平台必须比其它公司的更能预测临床表现。由于Schreiber是当时世界上这方面的第一把交椅，所以他们认为自己的平台确实优于竞争对手。这可能是最致命的一个错误。他们的筛选平台完全可能是最好的，但正像我们前几天讲的即使是最好的筛选技术也只能有0-1%的可能找到上市药物。这好比古时候你有世界上最好的马但也无法把你从中国带到美国。另一个问题是专利问题，但是他们后来确实拿到不少专利，当然因为没有产品上市并没有专利官司所以也无法知道这些专利是否经得起法庭挑战。第三个问题是假设你找到一个老药的复方组合能使人长生不老，你怎么能阻止病人自己买这两种便宜仿制药按你的比例服用呢？当然复杂的制剂可以作为保护，但肯定不可靠。最后，这种复方组合的理论基础是有些疾病需要多靶点药物控制。的确有很多药物同时作用于多个靶点如多数GPCR药物，也有很多疾病需要多个药物同时使用，

谈新药研发

如现在的HCV和过去的HIV鸡尾酒。这样的药物或者依赖非常可靠的筛选模型，或者依靠非常严密的科学推理。CombinatoRx选择的是前者，但显然没有找到足够可靠的筛选模型。

这个模式失败之后他们回归到主流新药研发队伍中，公司更名Zalicus。但在这个革命大家庭里Zalicus并没有任何优势，只能和所有其它公司一样流血流汗，承担一样的高风险。去年11月其钙离子通道Cav2.2阻断剂Z160二期临床失败，股票暴跌72%，基本失去反击能力。

今天Zalicus再度妥协，不光放弃了最早的全新寻找新药的平 台，连新药也不做了，而转向做仿制药了，公司二度更名为

Epirus。我们以前多次讲过生物仿制药并非小菜一碟，审批标准、开发成本、市场接受成度、复杂的专利官司等多维立体风险已经令不少早期的参与者退出竞争。当然我们还是祝Epirus好运，能让患者用上较为便宜的替代产品。

CombinatoRx的故事揭示了新药研发的复杂性。当年创建CombinatoRx的几位博士后并无新药研发经验，对新药研发的复杂性显然预计不足。支持他们的投资者也可能过于投机，也可能知道风险大但因为投入不大所以支持了CombinatoRx。和其它大技术平台如抗体和昨天讲的RNA技术，CombinatoRx的投入只能算是洒洒水。新药研发捷径不多，是个靠实力说话的行业，不适合文艺青年玩酷。虽然发生过八百破十万的故事，但毕竟十分罕见。

施贵宝近日将向FDA开始申请PD-1抑制剂Nivolumab上市

2014年4月30日

【新闻事件】：施贵宝在今天的第一季度报表中陈述，近日将向FDA开始申请PD-1抑制剂Nivolumab上市作为三线药物用于非小细胞肺癌的治疗选择。施贵宝采用的和竞争对手默克同样的rolling filing，估计整个申请要到年底才能结束。

【药源解析】：PD-1抑制剂的竞争可谓争分夺秒。施贵宝本来领先不少但默克后劲十足，并率先开始FDA的申请。在这两个领先者的竞争中，默克显得明显高调。施贵宝的谦虚令有些投资者感到不安，怀疑其数据可能不是很有说服力。今天施贵宝给出的上市时间也比投资者期待的略长，更加令人怀疑支持上市的数据是否足够清楚。施贵宝称这些数据将在今后1-1.5年公布。今天默克的投资者通气会上透露其PD-1抑制剂pembrolizumab非小细胞肺癌的数据会在下周的ACS0会议上公布。已经开始向FDA申请的pembrolizumab适应症是黑色素瘤。

PD-1和PD-L1抑制剂是现在抗癌药中最被看好的产品，预计整个产品家族峰值年销售可达120亿美元。施贵宝和默克是最为领先的公司。罗氏、阿斯利康紧随其后。最近把江湖搞得天翻地覆的辉瑞千亿美元收购阿斯利康事件的主要驱动之一是阿斯利康的PD-1、PD-L1产品线，可见这类产品的战略意义。这类产品的单方疗效在某些适应症如黑色素瘤已经相当不错，和各种其它机理的抗癌药的复方组合估计会有更好的疗效。由于可组合的方案太多，现在PD-1是少数可做的事情太多而资金/时间不够的新药研发领域。

当然这些所谓的免疫哨卡抑制剂是通过诱发免疫活性而杀死癌细胞，而免疫系统如同一个炸药库，所以这个策略也有很多潜在的危险。第一个上市的免疫抗癌药Yervoy毒性相当大，所以会有相当数目的PD-1组合会因副作用太大而无法上市。但PD-1抑制剂的早期数据实在令人耳目一新，至少有部分以PD-1抑制剂为核心的新疗法会显著改善癌症的治疗。

强生SYLVANT™ (siltuximab) 获得美国FDA批准用于治疗多中心性Castleman病

2014年4月24日

【新闻背景】4月23日，美国FDA批准了强生旗下杨森生物技术公司的SYLVANT™ (通用名：siltuximab，司妥昔单抗)上市，治疗HIV阴性和人类疱疹病毒-8 (HPV-8) 阴性的多中心性卡斯特莱曼病 (Castleman病，MCD)，MCD是一种罕见的类似淋巴瘤的疾病 (淋巴结瘤)，在美国只有大约只有1100至1300位患者。SYLVANT™曾获得孤儿药认证资质，并通过FDA的优先审查程序获得评审，是获得FDA批准的首个治疗MCD患者的药物。

【药源解析】Siltuximab是靶向抗白介素6 (IL-6) 的一种嵌合单克隆抗体。IL-6是由诸如T细胞、B细胞、单核细胞、成纤维细胞和内皮细胞等多种细胞产生的一种多功能细胞因子。Siltuximab通过抑制IL-6，阻断了免疫细胞的异常生长。

多中心型巨大淋巴结增生症 (MCD) 是一种罕见的血液疾病，是由于淋巴细胞过度增长导致淋巴结肿大。MCD也会影响内脏器官的淋巴组织，引起肝、脾以及其它器官的增生、感染或多

器官衰竭，甚至变异成恶性淋巴瘤。到目前为止，MCD的发病机理还不是很清楚，但IL-6的过度表达可能是MCD的主要机制之一。在此之前，美国和欧洲还没有药物获批用于治疗这种罕见血液疾病。

Siltuximab每三周静脉注射一次，仅适用于没有感染艾滋病毒 (HIV) 或8型人疱疹病毒 (HHV-8) 的MCD患者。在一项注册有79名HIV和HPV-8阴性的MCD患者参与的随机、双盲二期临床试验中 (MCD2001实验)，53名MCD患者接受每公斤11毫克的Sylvant加最佳支持治疗，26名MCD患者接受安慰剂加最佳支持治疗。结果表明，34%接受Sylvant加最佳支持治疗者表现应答 (有效)，而接受安慰剂加最佳支持治疗者无一产生应答。常见的副作用包括皮肤瘙痒、体重增加、皮疹、血液中水平尿酸增高和上呼吸道感染。

无可否认，仅仅招募了79名患者的二期临床是一个非常小的临床研究，但却依然能支持该药的注册销售，未满足的医疗需求毫无疑问是促使FDA专家小组支持的最大看点。随着患者依据分子生物学定义的进一步分型，将来会有越来越多的小型临床研究，开发更有针对性的个体化药物。

美国FDA批准礼来Cynamza (Ramucirumab) 上市用于治疗胃癌

2014年4月23日

【新闻背景】：4月21日，美国FDA批准了礼来的单克隆抗体Cynamza (Ramucirumab注射液，雷莫芦单抗)上市，作为单药治疗不能手术切除或用一种含氟嘧啶或铂类化疗失败的胃癌或胃食管交界处腺癌患者。

【药源解析】：Ramucirumab是一种靶向血管内皮生长因子受体2 (VEGFR2) 的全人源重组单克隆抗体 (IgG1)，能有效地阻止血管内皮生长因子 (VEGF) 与VEGFR2的结合，从而导致抗血管生成作用。

自1971年美国波士顿儿童医院的Judah Folkman博士和同事首次提出肿瘤的生长和转移需要新血管生成 (angiogenesis) 以来，抑制肿瘤的血管生成一直是抗癌研究的热点之一。到目前为止以此为基础的，并被美国FDA批准用于临床的抗癌药达十余种之多。其中生物药包括Avastin (bevacizumab)、Erbix (cetuximab)、Vectibix (panitumumab) 和Herceptin (trastuzumab)，小分子激酶抑制剂还有Tarceva (erlotinib)、Nexavar (sorafenib)、Sutent (sunitinib)、Torisel (temsirolimus)、Velcade (bortezomib) 和Thalomid (thalidomide)。Avastin和Herceptin都是年销售额超过50亿美元的重磅炸弹型药物。

虽然抗血管生成是经过临床上认证的为数不多的有效抗癌手段之一，且许多抗血管生成的药物也显示了一定的抗癌疗效。但肿瘤的血管生成是一个网络，涉及到多个蛋白和信号通路。抑制单一的或不同的靶点在临床上的疗效也会有所不同。而且不同肿瘤的宿主和细胞对VEGF介导的信号缺失的反应也可能有较大差异。有时通过单靶药物抑制某一蛋白后，血管生成甚至还会出现代偿性现象，从而在理论上会增加肿瘤侵袭和扩散的可能性。所以，虽然已经有十几个药物上市，药厂还在积极地在这个

临床快讯

“传统道路”上继续摸索，通过不同的途径靶向不同的靶点希望产生不同的治疗范围，所以市场还可以容纳更多的新药上市，尤其是针对那些分子生物学上进一步细分的患者亚群。

礼来评价了ramucirumab包括非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌等多个固体肿瘤的抗癌疗效和安全性。去年9月，礼来宣布了ramucirumab和多西他赛联合用药治疗转移性乳腺癌的一个三期临床实验没有达到无进展生存期的一级实验终点。Ramucirumab联合用药组的无进展生存期为9.5个月，与对照组的8.2个月没有达到统计学区分。27.3个月的中位总生存期和对照组的27.2个月也没有明显差异。但是，在一项含有355名不能手术切除或转移性胃或食管交界处癌患者的晚期临床中，Cyramza治疗组的平均总生存期为5.2个月，和安慰剂组的3.8个月具有统计学显著（HR=0.78，P=0.047），此外，无进展生存期分别为2.1个月和1.3个月也具有明显差异（HR=0.48，P < 0.001）。而且ramucirumab是FDA批准的首个用于胃癌化疗失败后药物。

虽然ramucirumab获得FDA批准上市，但该药只延长1.4个月的生存期，而且胃癌在美国属罕见病，如果ramucirumab不能在其它适应症上有较大突破，很难成为重磅炸弹型药物。

葛兰素史克albiglutide (Tanzeum) 成为第三个获得美国FDA批准上市的GLP-1受体激动剂

2014年4月17日

【新闻背景】4月15日，美国FDA批准了英国葛兰素史克公司的albiglutide注射液（阿必鲁肽，商品名：Tanzeum）上市，用于单用或与胰岛素、二甲双胍、格列美脲、吡格列酮联用，治疗II型糖尿病成人患者。在有二千多名II型糖尿病患者参与的8项晚期临床实验中，albiglutide单药治疗或联用其它糖尿病药物可改善患者的血红蛋白A1c水平。Tanzeum的标签中有警示语，提示同一类药物在啮齿类动物的研究中观察到甲状腺肿瘤。然而，并不清楚Tanzeum是否会引发甲状腺C-细胞肿瘤。Thomson Reuters分析师预计2018年该药销售额可达4.3亿美元。消息发布当日，伦敦股市葛兰素史克股价上轻微上扬，至1547英镑。

【药源解析】美国有2400万II型糖尿病患者，占诊断出的糖尿病患者数的90%以上。Albiglutide是继阿斯利康的Byetta或Bydureon (Exenatide Injection, 艾塞那肽注射液) 和诺和诺德的Victoza (Liraglutide Injection, 利拉鲁肽注射液) 分别在2005年和2010年上市以后美国FDA批准上市的第三个GLP-1受体激动剂。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 有多重作用，不仅能促进胰岛素的分泌能力，还可抑制胰岛α细胞分泌胰高糖素，并有减轻体重、改善β细胞功能和在动物模型中增加β细胞量的作用，可对II型糖尿病患者的代谢异常进行多方面的调控。肠促胰岛素引起的胰岛素分泌能力约占全部胰岛素分泌量的50~70%，且有葡萄糖浓度依赖的特点，故在调节血糖的同时，引起低血糖的风险很低。所以GLP-1受体激动剂长期以来被认为有很高的商业潜力。

目前上市的艾塞那肽注射液 (Byetta) 是短效GLP-1受体激动剂。每天早餐之前和晚餐之后一小时注射两次，对延时胃排空作用较强，餐后血糖降低明显。艾塞那肽是一个含有39个氨基酸残基的多肽，其缓释每周注射一次的长效制剂Bydureon在2012年

被美国FDA批准上市。Bydureon的疗效不受注射时间及用餐的影响，且能保证全天24小时的血糖控制。而Byetta更能保障餐后血糖峰值在适当范围。

和全化学合成的艾塞那肽不同，利拉鲁肽是通过基因重组技术，利用酵母生产的GLP-1类似物。适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的患者，也可与二甲双胍或磺脲类药物联合应用。尽管利拉鲁肽和GLP-1有97%的氨基酸序列相等，但并不象GLP-1那样很快被DPP-IV代谢，皮下注射的药物动力学半衰期达到13个小时，适用于每天一次给药。

阿必鲁肽是DPP-IV耐受的GLP-1和重组HSA的融合蛋白，和利拉鲁肽相比半衰期更长，达到4至7天，适合一周一次，甚至每两周一次的给药间歇。但是到目前为止，葛兰素史克还没能证明阿必鲁肽和以上两个上市GLP-1受体激动剂头对头相比在疗效和安全性方面的优势。葛兰素史克早在2013年1月14日就向FDA提交了albiglutide的生物制品许可申请 (BLA)，但因为对甲状腺C细胞癌的隐患被FDA推迟了处方药用户收费法 (PDUFA) 的日期至2014年4月15日。考虑到尤其在给药间歇方面的区分，虽然albiglutide是GLP-1类糖尿病药物的迟到者，分析人士认为albiglutide可能也会成为GLP-1激动剂市场的主要产品之一，其销售峰值至2018年可达4.3亿美元。这个数字虽然还远远低于Victoza在2013年的20亿美元销售额，但已经高过Byetta和Bydureon去年的销售总额了。

和阿必鲁肽相比，业界更看好礼来的在研长效GLP-1类似物dulaglutide，头对头实验已经证明dulaglutide的有效性不劣于liraglutide。赛诺菲的每日一次GLP-1受体激动剂lixisenatide是阿必鲁肽的另一个竞争对手，虽然因心血管隐患被FDA推迟评审，估计在2015年lixisenatide会被重新申报。如果不出意外在2016年被批准，分析师预计销售峰值将达4.5亿美元。当然，监管部门对me-too新药的门槛越来越高，这些后来者将来是否能取得预期的回报还需拭目以待。

TOPCAT实验：螺内酯对左心室射出分率正常心衰病人无显著帮助

2014年4月10日

【新闻事件】：今天《新英格兰医学杂志》发表了一个用保钾利尿药螺内酯对左心室射出分率正常心衰病人的治疗实验结果。在这个叫做TOPCAT的实验中，3445名患有心力衰竭但左心室射出分率正常的病人分别使用盐皮质受体拮抗剂螺内酯和空白对照。在跟踪3.3年后，两组病人在实验的复合一级终点，即心血管致死、心梗、和心血管住院事件，无统计显著差异。但其中复合终点的一个组分，因心衰住院事件在用药组比对照组统计显著降低（用药组14.2%，对照组12%）。

【药源解析】：螺内酯是治疗左心室射出分率偏低心衰的主要治疗药物，但有相当数量的心衰病人左心室射出分率并无下降，治疗这类病人现在缺乏有效疗法。TOPCAT的结果令期待螺内酯能在这个人群有一定疗效的医生和患者大失所望。心衰的诊断相对复杂，所以病人入选标准在这个国际多中心实验难以保证每个中心都完全一致。这个实验的一半病人来自俄国和佐治亚，但这两个国家的对照组心血管事件数目远低于历史数据，导致这两国病人在用药组和对照组无差异。在美洲的几个国家对照组发病事件与

临床快讯

历史数据相符，螺内酯在这些国家病人中则的确显示了统计显著疗效。当然分组分析永远不能作为疗效证据，最多可以作为继续研究这个药物的根据。虽然乐观者可以认为是某些国家的医生手艺不行掩盖了药物的疗效，但多数人认为这个药物在这个人群的疗效即使存在也不明显。

去年在另一个叫做Aldo-DHF的临床实验中，螺内酯虽然改善了左心室重组，但对病人生活质量和最大运动耐受并无帮助。这个实验的人群和TOPCAT的人群相同，都是左心室射出分率正常心衰病人。这个实验的病人来自德国和奥地利，没有俄国因素。

心衰是个复杂的疾病，现在慢性心衰主要用利尿药和降压药控制。虽然这个市场非常大，仅美国就有500万患者，但新产品出现非常缓慢。一个重要原因是现在的支付环境要求新产品必须显著优于廉价的利尿药和ACE抑制剂。这一是本身很难，另外要显示比标准疗法而不是空白对照有统计显著区分必须做更大、更长时间的临床实验。上周诺华的血管紧张素脑啡肽抑制剂LCZ696在一个和ACE抑制剂头对头对比的实验中因疗效显著而被提前终止，这是心衰领域近些年少有的阳性数据。但是在此之前施贵宝的十分类似药物omapatrilat因导致血管性水肿而高调失败。另一个诺华药物，一度被寄予厚望的急性心衰药物Serelaxin今年早些时候则被FDA专家组以11:0否决。

Puma生物制药的neratinib治疗HER2阳性乳腺癌疗效优于赫赛汀

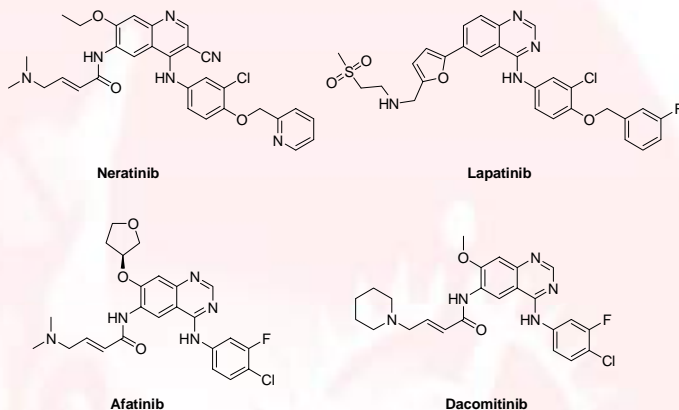
2014年4月9日

【新闻背景】4月7日，Puma生物制药公司在圣地亚哥举行的美国癌症协会年会（AACR）上报道，其抗癌药neratinib（来那替尼，也称PB272）在一个中期临床实验（I-SPY 2）中作为新辅助疗法（neoadjuvant therapy）用于治疗HER2阳性，具有高复发风险的乳腺癌患者疗效优于赫赛汀（Herceptin）。该实验招募了193例II期或更晚阶段的乳腺癌患者，主要终点是手术时乳房和淋巴结中的病理学完全缓解（pathologic complete response, pCR）。病理学完全缓解（pCR）意味着乳房或淋巴结中没有肿瘤存在的迹象。结果发现，neratinib/化疗联合用药组有39%的患者获得了病理学完全缓解（pCR），而罗氏的赫赛汀联合用药组的病理学完全缓解率为23%。在基因检测表明复发高风险的乳腺癌亚组患者中，neratinib与标准护理的29%相比，取得了更高的病理学完全缓解率（45%）。

【药源解析】新辅助治疗是指在手术治疗前的治疗措施，主要包括化疗、放疗以及分子靶向疗法。新辅助治疗有多重优势，其中包括缩小原发病灶及转移的淋巴结，甚至为无手术条件的患者提供手术的可能，提高根治性手术的切除率。除此之外，新辅助治疗能使手术时肿瘤细胞活力降低，不易播散入血，减少手术中转移，术后并发症的发生。而且还能及早预防肿瘤的远处转移，提高长期生存率。新辅助治疗现在是局部晚期乳腺癌病人的常规疗法。

Neratinib由惠氏/辉瑞研发，在2011年被专营临床开发的Puma生物制药公司收购。Neratinib是一种口服、不可逆的受体酪氨酸激酶抑制剂。如下图所示，Neratinib和葛兰素史克的拉帕替尼（lapatinib）的化学结构类似，都是表皮生长因子受体（EGFR）和人类表皮生长因子受体-2（HER2）的双重抑制剂。

拉帕替尼（商品名：Tykerb/Tyverb）在2007年3月被美国FDA批准上市，用于联合卡培他滨治疗HER2过度表达的，既往接受过包括蒽环类、紫杉醇、曲妥珠单抗（赫赛汀）治疗的晚期或转移性乳腺癌。Neratinib和拉帕替尼在化学结构上的主要区别在于其左首含有一个Michael受体，能和EGFR的Cys-797氨基酸残基加成形成共价键。这样，Neratinib是不可逆的，而拉帕替尼是可逆的受体酪氨酸激酶抑制剂。



和neratinib类似的不可逆EGFR抑制剂还有afatinib（阿法替尼）和dacomitinib。这两个受体酪氨酸激酶抑制剂结构上都和neratinib想象，尤其是两者之间更相似。阿法替尼由勃林格殷格翰制药公司开发，在2013年7月12日被美国FDA批准上市，用于一线治疗转移性的，其表皮生长因子受体第19外显子缺失或第21外显子（L858R）替代突变的非小细胞肺癌。临床研究证实，阿法替尼能够克服一代酪氨酸激酶抑制剂类药物治疗的获得性耐药，对包括厄洛替尼或吉非替尼等表现耐药的患者也显示明显疗效。相反，dacomitinib尽管结构上和阿法替尼非常相似，但今年早期辉瑞宣布其两个非小细胞肺癌三期临床失败。在第一个ARCHER 1009实验中，dacomitinib作为2、3线用药没有显示比单靶点EGFR抑制剂特罗凯更有效地延长无进展生存期。在第二个BR26研究中，dacomitinib作为末线药物和安慰剂比没有延长总生存期。

以上的反差除了说明临床开发的复杂程度以外，患者群的挑选也极为重要。Dacomitinib的这两个三期临床只要求病人是非小细胞肺癌，对EGFR水平没有要求。而阿法替尼针对其中15-20%有EGFR变异的病例。这样尽管患者数急剧减少，但对药物应答的可能性相应地提高。

免疫疗法遭遇路障，Juno停止招募CART病人

2014年4月9日

【新闻事件】：Juno公司在正在美国圣地亚哥举行的美国癌症协会年会（AACR）上公布有两个癌症患者因为使用该公司的细胞疗法（chimeric antigen receptor therapy, CART）而死亡。该公司已停止在新病人使用这个新疗法。这给现在火爆的免疫疗法泼了一点冷水。

【药源解析】：Juno是CART疗法的领导者之一，刚刚融得包括亚马逊创建者Jeff Bezos等投资者提供的1.25亿美元资金。另一个较为领先的公司CoStim Pharmaceuticals今年2月被诺华收购。CART的基本思路是把患者自己的T细胞通过改造而识别癌细胞表

临床快讯

面的抗原（在这个实验中用的CAR是识别B细胞表面的CD19）而杀死癌细胞。这个实验是和美国著名的癌症研究中心斯隆癌症中心合作进行的，88%的急性白血病患者（虽然只有16人）的癌细胞被彻底清除。但显然这个疗效的代价是过于活跃的T-细胞给病人造成较大伤害，尤其是细胞激素释放综合症，导致患者发高烧和神经损伤。

癌症临床实验的患者多是已经被已有药物摧残并无应答的晚期病人，加上并发症和联合用药的影响，很难知道病人到底是因那个药物、被什么病杀死的。比如这个实验死亡的两个病人其中一个死于心脏病，另一个死于痉挛。斯隆中心已决定在以后的CART临床实验中排除心脏病病人。而CART权威，宾州大学的Carl June教授则称在他们CART实验中的62个病人尚无痉挛事件发生。由于现在CART治疗的病人人数很有限，所以无法确认是否是CAR造成了这两例死亡事件，但这足以让厂家修改临床实验计划并已通知FDA。

不管免疫疗理论上如何诱人，已经有的数据如何强大，多少土豪哄抬物价，在这些药物上市之前肯定会遇到各种问题，也不是所有的免疫疗法药物或其组合都能最后上市。高达70%的全新机理药物在三期临床会因为疗效或安全性原因失败，而现在除了少数几个药物如Yervoy和Provence多数其它免疫疗法药物尚未完成3期临床。免疫系统是著名的双刃剑，免疫系统过于活跃可以给机体造成严重危害，包括关节炎在内的诸多疾病由此引起。Yervoy单方已经造成50%的用药者发生3级4级副反应（严重或危及生命）而另一个同类药物tremelimumab则未显示生存率疗效。正如里根总统所言“the future isn't free”，制药工业要把CART开发成上市药物还有很多事情要做。

辉瑞CDK4/6抑制剂palbociclib错过关键生存率临床终点

2014年4月7日

【新闻事件】：正在美国圣地亚哥举行的美国癌症协会年会（AACR）上传来消息，辉瑞CDK4/6抑制剂palbociclib和来曲唑（letrozole）联合用药虽然在一个165人的二期临床实验中显著延长了无进展生存期（复方组20.2个月，来曲唑对照10.2个月），但没有改进总生存期（复方组37.5个月，来曲唑对照33.3个月未达到统计显著区分）。虽然这个实验较小，到目前为止死亡人数不多（61人），所以有可能即使palbociclib的确有效但疗效尚未显示，但是错过生存率终点不是什么好事。专家估计明天辉瑞股票会因此下跌1美元/股。

【药源解析】：Palbociclib是辉瑞最为关键的在研产品之一，由于它对无进展生存期的显著延长而获得FDA突破性药物地位，这为palbociclib的快速上市扫除了非技术障碍。很多专家对这个产品抑制肿瘤生长的疗效十分看好，甚至已经开始和革命性药物赫赛汀比较。华尔街时报甚至预测palbociclib会成为年销售达到100亿美元的超级产品。但是抑制肿瘤生长并非病人的愿望，抗肿瘤药物必须能延长病人寿命或改善生活质量。如果辉瑞希望仅通过这个二期临床结果申请上市，延长总生存期几乎是必要条件。现在palbociclib似乎错过了总生存期这个终点，FDA极有可能要求辉瑞等到正在进行的一个更大的临床实验结果出来之后再申请上市。ISI的首席分析家Mark Schoenebaum调查100个职业投资者只有15%认为这个二期数据可以用来申请上市。当然如

果这个大型三期临床的中期分析结果能重复二期临床的无进展生存期结果，FDA在没有生存率数据批准palbociclib上市是有可能的。

无进展生存期可以算作生存期的一个代替终点，但二者之间的关联并不紧密。记得阿斯列康的抗癌部门负责人曾说二者没什么关联。2010年曾发生一起非常轰动的事情。2007年FDA根据基因泰克的抗癌药贝伐单抗的无进展生存期数据有条件批准该产品用于三阴性乳腺癌的治疗。结果后来的两个大型三期临床实验不仅没有显示任何生存疗效，无进展生存期的效果也远小于第一个临床。FDA被迫取消贝伐单抗的三阴性乳腺癌适应症，结果遭到很多癌症患者的激烈抗议。鉴于这个经历，我认为FDA至少要等等另一个显著的无进展生存期或总生存数据才可能批准palbociclib。

Palbociclib是2000年被辉瑞收购的Park-Davis公司所发现，早在2002年就已经批准临床开发。结果Park-Davis被辉瑞收购之后不断重组，直至2007年由于胆固醇转移酶torcetrapib的惨败后被彻底关闭，导致palbociclib的开发被反复延迟，直到最近才得以重见天日。作为当事人之一的前辉瑞研发总监Lammatina博士反思大规模合并对药厂的研发十分不利。

诺华的同类产品LEE011正在三期临床中，将是这块市场的有力争夺者。礼来也有一同类产品LY2835219，但尚在二期临床，估计短时间内不会有太大影响。

贝海拾零

全口服丙肝战区局势日趋明朗，吉利德暂时领先地位有待巩固

2014年4月14日

【新闻背景】4月9日至13日在英国伦敦举行的第49届国际肝病会议（International Liver Congress™, ILC）暨欧洲肝病研究学会（EASL）2014年年会是本年度抗丙肝新药研发领域最引人注目的大会，甚至可以说是丙肝“战区”终场决战的前夕。抗丙肝领域包括吉利德、艾伯维、施贵宝、默克、杨森制药等大腕相继闪亮登场，公布各自公司的最新临床结果。4月11日，吉利德科学公布了sofosbuvir/ledipasvir全口服固定剂量的一个早期结果，对感染HIV和HCV的基因1型患者治疗12周后全部达到持久病毒学应答。艾伯维借这个肝病领域参加人数最多、规模最大的活动之机充分造势，在4月9日主持了名为“没有丙肝的世界：梦想还是现实？”的一个卫星座谈会，4月10日，报告了SAPPHIRE-II的更完整数据，并称“实现了HCV病毒学治疗的最高几率”。4月11日，还披露了SAPPHIRE-I和PEARL-I研究的第三阶段结果。4月10日，百时美施贵宝（BMS）公布了其daclatasvir/asunaprevir全口服组合的一项国际性III期研究（HALLMARK-DUAL）。这项全口服的丙肝治疗方案对基因1b型的初治患者达到90%的SVR12。4月12日，杨森制药的爱尔兰研发中心除了公布其全口服的simeprevir/sofosbuvir二联组合的部分最终结果，治疗12或24周后分别取得93%和100%的持久病毒学应答。之外还披露了一些基因4型丙肝患者的积极三期临床结果。至此，250亿美元丙肝市场的最终分配也日趋明朗。

【药源解析】丙型肝炎病毒（HCV）是一种正链RNA病毒，含有六个基因类型。据世界卫生组织估计，全球可能有高达1亿7千万人携带丙肝病毒，仅美国就有4百万患者。所以丙型肝炎药物市场是一个大饼，很多市场调查公司预计到2020年规模可能达到250亿美元。

慢性丙型肝炎的治疗目标是清除病毒，从而可限制或防止并发症的发生，成功治疗的终点是持续病毒学应答，定义为已停止治疗后的24周时，血清中检测不到丙肝病毒的RNA。对于所有丙肝亚型，聚乙二醇干扰素和利巴韦林联合方案依然是标准疗法。采用该治疗方案，各个基因类型的持久病毒学应答率为别为GT1a：47%（初治患者）、28%（之前治疗但无应答患者），GT1b：53%（初治患者）、43%（之前治疗但无应答），GT2：78%（初治患者）、GT3：63%（初治患者）。

2011年，特拉泼维（telaprevir）和博赛泼维（boceprevir）两种NS3/4A丝氨酸蛋白酶抑制剂被美国FDA批准，从而使得HCV基因1型感染的治疗有了三联疗法，即将这两种蛋白酶抑制剂的其中一种与聚乙二醇干扰素和利巴韦林联合应用。尽管该三联疗法方案比无蛋白酶抑制剂的聚乙二醇干扰素和利巴韦林方案更有效，但既没有改善聚乙二醇干扰素和利巴韦林的给药途径，也没有减轻这两种药物原有的感冒状和其它副作用，且治疗也相当复杂，还有许多药物相互作用的潜在问题。

2013年12月6日，美国FDA批准了吉利德科学的NS5B聚合酶抑制剂sofosbuvir（商品名：Sovaldi）上市，与利巴韦林联合治疗基因2型的丙肝患者且取得超过90%的持久病毒学应答。至此首款全口服丙肝药物面世。商场如战场，吉利德在全口服抗丙肝战

区取得了首场胜利。但是sofosbuvir作为全口服药物还要和利巴韦林联合使用，而且治疗占病人比例更多的基因1型患者（在美国占75%）还需要同时注射聚乙二醇干扰素。所以说sofosbuvir的上市只是全口服抗丙肝新药研发对抗赛的开始，鹿死谁手在随后的两至三年内才能见分晓。笔者从各药厂的新闻发布稿或其他权威资料来源，整理了走在研发前面的全口服丙肝药物的一些临床结果供读者参阅、比较。

如果说sofosbuvir的上市还是吉利德局部战局胜利的话，那么2014年2月10日其每日一次、全口服、固定剂量的Ledipasvir/Sofosbuvir复方片剂向美国FDA的申报则是挑战整个战区的重大战果。每天一片持续使用8或12周，超过90%的基因1型丙肝患者在治疗结束后达到了持久性病毒学应答（SVR12）。4月7日，FDA授予这个抗丙肝二联组合优先审评资格，也就是说FDA预定的评审日期应该是2014年10月10日。如果不出意外，Ledipasvir/Sofosbuvir复方片剂将成为世界第一个治疗基因1型成人丙型肝炎的全口服，不含干扰素和利巴韦林的治疗方案。由此可见，无论从临床实验的规模、患者给药的便捷性、各类丙肝患者亚型的持久病毒学应答率，还是推向市场的日期，吉利德在抗丙肝市场都展现了明显的优势。

当然吉利德也不是高枕无忧。除了Ledipasvir/Sofosbuvir获得美国FDA突破性药物资格以外，其它三个抗丙肝联合用药也获得过此项殊荣，它们分别是艾伯维的ABT-450/r/ABT-267/ABT-333三联组合、Merck的MK-5172/MK-8742二联组合，以及百时美施贵宝的daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325三联组合。而且这些全口服复方药物的SVR12应答率基本在95%以上。本周早些时候，施贵宝还向FDA提交了daclatasvir/asunaprevir联合用药的新药申请（NDA）。艾伯维也声称其三三联组合“实现了HCV病毒学治疗的最高几率”。

毋庸置疑，作为2013年最具市场潜力的新药，Sovaldi没有辜负投资人的期望。尽管Sovaldi价格高达1000美元/片，每个疗程平均收费8万4千美元，到目前为止医生开出的处方量还是呈火箭式增长。多个市场调查机构预测Sovaldi今年的销售额将远远超过50亿美元。而且如果年底sofosbuvir/ledipasvir二联组合顺利上市，对于GT1型的HCV感染也不再需要与干扰素联用，再加上94-98%的SVR12和便利的给药方式，吉利德必将占有全球抗丙肝市场的巨大份额。但是其它药厂也紧紧跟上，从上表可以清楚看出，艾伯维的全口服三联剂在持久病毒学应答率和实验规模上稍占优势，施贵宝、默克和杨森的全口服方案在很多治疗组也达到了超过90%的SVR12应答率，再加上支付者会进一步参与定价，估计这些后来者都会占有一定的市场份额。

参考文献：

1. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/4/data-from-phase-3-studies-of-gileads-sofosbuvir-for-hepatitis-c-to-be-presented-at-48th-annual-easl-meeting-findings-published-online-today-in-the-new-england-journal-of-medicine>
2. <http://www.fiercebitech.com/press-releases/gilead-announces-svr12-rates-three-phase-3-studies-evaluating-once-daily-fi-0>

贝海拾零

全口服抗丙肝药物组合及部分临床实验结果表

药厂	临床实验 (给药时间) 数据来源	患者基因类型 (n=患者数)	治疗方案 (n= 患者数)	持久病毒学应答率 (SVR ₁₂) (治愈患者数/患者数)
吉利德科学 (Gilead)	FISSION (12 周) (Ref. 1)	GT2/3 (新染患者)	sofosbuvir + RBV (n=253)	67% (107/253)
	FISSION (12 周) (Ref. 7)	GT2 (新染患者含13.7肝硬化) (N=499)	sofosbuvir + RBV (n=73)	95% (69/73)
	POSITRON (12 周) (Ref. 1, 7)	GT2/3 (不愿使用干扰素或不耐受患者) (N=278)	sofosbuvir+ RBV (n=207)	78% (161/207)
	POSITRON (12 周) (Ref. 7)	GT2 (不愿使用干扰素或不耐受患者) (N=278)	sofosbuvir+ RBV (n=207)	93% (101/109)
	FUSION (Ref. 1)	GT2/3 (之前接受过治疗)	sofosbuvir+ RBV, 12周 (n=100)	50% (50/100)
			sofosbuvir+ RBV, 16周 (n=95)	73% (69/100)
	ION-1 (12 周) (Ref. 2)	GT1 (新染患者包括15.7%肝硬化) (N=136/865)	Gilead二联组合+ RBV (n=217)	97.2% (211/217)
			Gilead二联组合 (n=214)	90% (209/214)
	ION-2 (12 周) (Ref. 2)	GT1 (之前接受过治疗且包括20%肝硬化患者) (N=88/440) (12周)	Gilead二联组合+ RBV (n=111)	96.4% (107/111)
			Gilead二联组合 (n=109)	93.6% (102/109)
		GT1 (之前接受过治疗且包括20%肝硬化患者) (N=88/440) (24周)	Gilead二联组合+ RBV (n=111)	99.1% (110/111)
			Gilead二联组合 (n=109)	99.1% (108/109)
	ION-3 (Ref. 2)	GT1 (新染患者) (N=647)	Gilead二联组合, 8周 (n=215)	94.0% (202/215)
			Gilead二联组合+ RBV, 8周 (n=216)	93.1% (201/216)
Gilead二联组合, 12周 (n=215)			95.4% (206/216)	
艾伯维 (AbbVie)	PEARL-II (12 周) (Ref. 3)	GT1b (之前接受过治疗) (N=179)	AbbVie三联组合 + RBV (n=88)	97% (85/88)
			AbbVie三联组合 (n=91)	100% (91/91)
	PEARL-III (12 周) (Ref. 3)	GT1b (新染患者) (N=419)	AbbVie三联组合+ RBV (n=210)	99% (209/210)
			AbbVie三联组合 (n=209)	99% (207/209)
	PEARL-IV (12 周) (Ref. 3)	GT1a (新染患者) (N=305)	AbbVie三联组合+ RBV (n=100)	97% (97/100)
			AbbVie三联组合 (n=205)	90% (185/205)
	TURQUOISE-II (12 和 24 周) (Ref. 3)	GT1 (新染患者和接受治疗但伴有肝硬化) (N=380)	AbbVie三联组合+ RBV, 12周 (n=208)	92% (191/208)
			AbbVie三联组合+ RBV, 24周 (n=172)	96% (165/172)

贝海拾零

全口服抗丙肝药物组合及部分临床实验结果表

艾伯维 (AbbVie)	SAPPHIRE-I (12 周) (Ref. 3)	GT1 (新染患者) (N=631)	AbbVie三联组合+ RBV (n=473)	96% (455/473)
	SAPPHIRE-II (12 周) (Ref. 3)	GT1 (之前接受过治疗) (N=394)	AbbVie三联组合+ RBV (n=297)	96% (286/297)
百时美施贵宝 (BMS)	HALLIMARK-DUAL (24 周) (Ref. 4)	GT1b (新染患者) (N=307)	BMS二联组合 (n=205)	90%
		GT1b (不能使用干扰素、利巴韦林患者) (N=235)	BMS二联组合 (n=235)	82%
		GT1b (干扰素、利巴韦林耐受患者) (N=205)	BMS二联组合 (n=205)	82%
默克 (Merck)	二期 C-WORTHY (12 周) (Ref. 5)	GT1a (新染患者) (N=179)	Merck二联组合, 12周 (n=29)	97%
			Merck二联组合 + RBV, 12周 (n=49)	94%
			Merck二联组合 + RBV, 8周 (n=25)	83%
		GT1b (新染患者) (N=419)	Merck二联组合, 12周 (n=14)	100%
			Merck二联组合 + RBV, 12周 (n=31)	94%
扬森 (Janssen)	二期 COSMOS (12 周) (Ref. 6))	GT1 (初治, 之前治疗但无应答, 晚期肝纤维化的患者)	Janssen二联组合, 12周	93%
			Janssen二联组合, 24周	100%
			Janssen二联组合+ RBV, 8周 (n=25)	83%
		GT1b (新染患者) (N=419)	Janssen二联组合, 12周 (n=14)	100%
			Janssen二联组合 + RBV, 12周 (n=31)	94%

【注】Gilead单药组: 每天一次sofosbuvir (400毫克), 利巴韦林 (RBV) 依据患者体重, 剂量在每天1000-1200毫克。Gilead二联组合: 每天一次sofosbuvir (400毫克) 和ledipasvir (90毫克) 固定剂量复方片剂, 利巴韦林 (RBV) 剂量依据患者体重。AbbVie三联组合: 每天一次ABT-450/ritonavir (150/100毫克) 和ABT-267 (25毫克) 的混合制剂, 每天两次ABT-333 (x250毫克), 利巴韦林 (RBV) 剂量依据患者体重。BMS二联组合: 每天一次daclatasvir (60毫克) 和每天两次asunaprevir (x100毫克)。Merck二联组合: MK-5172 (100毫克)/MK-8742 (50毫克)。Janssen二联组合: 每天一次simeprevir和sofosbuvir。

【参考文献】

- <http://abbvie.mediaroom.com/2014-01-31-AbbVie-Completes-Largest-Phase-III-Program-of-an-All-Oral-Interferon-Free-Therapy-for-the-Treatment-of-Hepatitis-C-Genotype-1>
- <http://news.bms.com/press-release/rd-news/bristol-myers-squibb-presents-phase-iii-data-demonstrating-investigational-all>
- <http://www.marketwatch.com/story/merck-announces-results-from-studies-evaluating-investigational-hepatitis-c-treatments-mk-5172-and-mk-8742-in-treatment-na%C3%AFve-patients-with-genotype-1-infection-2014-04-10>
- http://www.marketwatch.com/story/final-data-from-the-phase-2-cosmos-study-of-janssens-once-daily-simeprevir-in-combination-with-sofosbuvir-presented-at-the-international-liver-congress-2014-of-the-european-association-for-the-study-of-2014-04-12-111592456?reflink=MW_news_stmp
- http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf

贝海拾零

在晚期临床开发的新一代抗体药物

2014年4月17日

4月11日,《自然综述——新药研发》(Nature Review Drug Discovery)在线发表James B. Evans和Basharut A. Syed的文章,汇总了在晚期临床开发阶段的新一代在研抗体药物,其中包括抗体药物偶联物(ADC)、工程化抗体、多特异性抗体以及非免疫球蛋白配体等(见下一页)。这些在研抗体药物有一半以上依然是用于治疗各种肿瘤。治疗性抗体发展迅速,在2001年的全球销售额只有40亿美元,而去年的销售额已经攀升至570亿美元。估计目前处于临床开发至少有70个新一代在研抗体。

1. 抗体药物偶联物

目前最多的在研新一代抗体当属抗体药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)。ADC是把单克隆抗体和高效细胞毒素通过不同结构的接头以共价键的形式连接到一起,充分利用了前者靶向、选择性强,后者活性高,同时又消除了前者疗效偏低和后者副作用偏大等缺陷。ADC包括抗体、接头(linker)和细胞毒素(也经常称为效应分子)三个组成部分。通过靶向特定抗原,ADC能有效地渗透到肿瘤组织,并被肿瘤细胞吞噬进入酶溶体,释放效应分子,有效地提高了抗体本身对癌细胞的杀伤力。首个抗体偶联药物gemtuzumab ozogamicin(商品名Mylotarg)由辉瑞开发并于2000年被FDA批准用于治疗急性粒细胞白血病,但由于不理想的疗效和无法耐受的不良反应在2010年撤市。西雅图遗传的brentuximab vedotin(商品名:Adcetris)在2011年8月又通过FDA快速通道评审,代表了ADC药物的真正成功。2013年抗体偶联药物再次取得突破,ImmunoGen和基因泰克的ado-trastuzumab emtansine(T-DM1,商品名Kadcyla)被FDA批准用于HER2阳性乳腺癌,这是首个针对实体瘤的抗体偶联药物。相信在不久的将来,kadcyla将成为HER2阳性乳腺癌的一线标准疗法。目前ADC药物的开发是抗肿瘤研究的最大亮点之一,处于后期开发的抗体药物偶联物有glembatumumab vedotin(CDX011)、pinatuzumab vedotin(RG7593)、polatuzumab vedotin(RG7596)、SAR3419等。

2. 工程化抗体

因为到目前为止单克隆抗体只能注射给药,所以改良半衰期和对特异抗原的亲合力就显得特别重要。修饰单克隆抗体Fc段的糖基化形式或氨基酸残基可以调节Fc与效应细胞FcγR的亲合力,同时还能延长抗体的半衰期。2012年,Kyowa Hakko Kirin在日本上市了首个糖基化修饰的单抗mogamalizumab(商品名Poteligeo),用于治疗成人T细胞白血病/淋巴瘤。通过其自主知识产权的Potelligent技术平台,Kyowa Hakko Kirin另外还开发了其它3个在研的糖基化修饰抗体,分别是benralizumab、MEDI-551和ecromeximab(KW-2871)。Roche旗下的GlycoMab拥有另一个有效的工程化抗体技术平台—Glycart,并在2013年推出了利妥昔单抗的me-better版:obinituzumab(GA101),用于治疗慢性淋巴细胞白血病。除此之外,Mentrik/Eli Lilly的ocaratuzumab、LFB Biotech的roledumab也是糖基化修饰抗体。以XmAb技术平台为代表的Fc氨基酸突变是另一种抗体工程化技术,依托这个技术开发的在研产品包括MOR208,目前在人体二期临床实验。

3. 多特异性抗体(Multispecific Antibodies)

多特异性抗体是指那些可以作用于多种抗原而不是一种抗原,即同时可以靶向多个靶点的抗体。通过基因工程构建的IG类双特异性或多特异性抗体可以在靶细胞和功能分子之间产生导向性的效应功能。多特异性抗体不是一个新概念,但到目前为止还没有一个产品获得商业上的真正成功。即使如此,许多业内专家还是认为多特异性,尤其是双特异性抗体(Bispecific antibodies, BsAb)会不断在免疫治疗中得到更广泛的应用,是将来工程抗体的发展趋势之一。Medarex生物制药公司早在上世纪九十年代就开始开发多靶点抗体,但却以失败告终。德国的Fresenius和Trion生物制药公司尽管得以在2009年把三靶点抗体catumaxomab(商品名Removab)推向市场,用于治疗癌性腹水,但适用范围较窄,销售也很有限。目前多个公司开发了更有效的多靶点抗体研发平台,它们包括安进的BiTE技术平台、MacroGenics的DART以及Genmab的DuoBody技术平台等。虽然多靶点抗体还未取得商业上的巨大成功,在研产品也没有进入晚期临床,但catumaxomab的上市验证了这一技术,有望在近几年有突破性进展。

4. 非免疫球蛋白配体和其它抗体

非免疫球蛋白配体不是抗体但能起到抗体类似的作用。到目前为止这类抗体类似物还未有进入晚期临床,所以真正的商业成功还有待观望。目前最受关注的非免疫球蛋白配体有Allergan制药公司的锚蛋白重复蛋白(DARPin)AGN-150998(二期临床)和施贵宝的CT-322(pegdinetanib)。除此之外,仅含有抗体中单个可变域片段的单域抗体(sdAb)近年来也受到投资者的关注。比如Ablynx公司开发的“纳米抗体”(Nanobody)和完整的抗体一样,它可以选择性的和特定抗原结合。但分子量只有完整抗体的十分之一,大约有12-15kDa。因为分子量小,纳米抗体对组织尤其是肿瘤的渗透速率要远远高于完整抗体,而且热稳定性好,在清洁剂和高浓度尿素环境下也稳定。当然,也由于分子量小,也更容易通过肾脏清除,因此其药代动力学半衰期会相对短一些。目前在二期临床开发的纳米抗体有ALX-0061(艾伯维)、ozoralizumab(Ablynx)和caplacizumab(Ablynx)等。

新一代抗体药物:部分中期或晚期在研产品表(下一页)

贝海拾零

新一代抗体药物：部分中期或晚期在研产品表

在研新药	药厂	技术类型	标靶	适应症	在研阶段
Gazyva (obinituzumab)	罗氏	糖基化修饰	CD20	CLL、NHL	注册 (NHL)
MEDI-563/KHK4563 (benralizumab)	MedImmune/Kyowa Hakko Kirin	糖基化修饰	IL-5R α	哮喘	三期临床
AME133v/LY2469298 (ocaratuzumab)	Mentrik/礼来	糖基化修饰	CD20	滤泡性淋巴瘤	三期临床
CDX011 (glembatumumab vedotin)	Celldex/Seattle Genetics	抗体药物偶 联物 (ADC)	GPNMB	乳腺癌	三期临床
RG7593/DCDT2980S (pinatuzumab vedotin)	基因泰克/罗氏	抗体药物偶 联物 (ADC)	CD22	NHL	二期临床
RG7596/DCDS4501A (polatuzumab vedotin)	基因泰克/罗氏	抗体药物偶 联物 (ADC)	CD79b	NHL	二期临床
SAR3419	赛诺菲	抗体药物偶 联物 (ADC)	CD19	NHL	二期临床
MT103 (blinatumumab)	安进	多特异性抗 体	CD19 and CD3	ALL	二期临床
CT-322 (pegdinetanib, angioccept)	Adnexus/施贵宝	非免疫球蛋白配 体	VEGF	胶质母细胞瘤、 非小细胞肺癌	二期临床
MP0112	Allergan/ Molecular Part- ners	锚蛋白	VEGF、 PDGFB	湿性AMD	二期临床
MEDI-551	MedImmune/Kyowa Hakko Kirin	糖基化修饰	CD19	CLL、DLBCL	二期临床
GA201	基因泰克/罗氏	糖基化修饰	EGFR	实体瘤	二期临床
KW-2871 (ecromeximab)	Life Science/ Kyowa Hakko Kirin	糖基化修饰	GD3	转移性黑色素瘤	二期临床
LFB-R593 (roledumab)	LFB Biotechnolo- gies	糖基化修饰	RhD	RhD异源免疫	二期临床
MOR208	MorphoSys/Xencor	Fc氨基酸突 变	CD19	ALL、NHL、CLL	二期临床
PSMA ADC	Progenics Pharma	抗体药物偶 联物 (ADC)	PSMA	CRPC	二期临床
ALX-0061	艾伯维/Ablynx	纳米抗体	IL-6R	类风湿性关节炎	二期临床
ozoralizumab	Ablynx	纳米抗体	TNF α	类风湿性关节炎	二期临床
caplacizumab	Ablynx	纳米抗体	vWF	TTP	二期临床

AMD: 年龄相关性黄斑变性; AML: 急性淋巴细胞白血病; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; CRPC: 去势抵抗前列腺癌; DLBCL: 弥漫性大B细胞淋巴瘤; HL: 霍奇金淋巴瘤; MM: 多发性骨髓瘤; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; sALCL: 系统性间变性大细胞淋巴瘤; TTP: 血栓性血小板减少性紫癜

市场新闻

薄利多销还是暴利少销？

2014年4月8日

【新闻事件】：今天制药工业发生两例并购事件。Mallinckrodt Plc以56亿美元收购Questcor Pharmaceuticals Inc，印度太阳药业以32亿美元收购同为仿制药大厂的兰博西。

【药源解析】：虽然这两例并购均为制药公司之间的合并，但二者如同两个不同行业的商业行为。Questcor成立于1999年，只有一个产品Acthar，是从猪脑中提取的上腺皮质激素（ACTH）。而兰博西1961年成立，拥有众多仿制药，产品销往125个国家，年销售20亿美元，和太阳药业合并后将成第五大仿制药生产厂家。

Questcor并没有开发Acthar，而是仅以10万美元从Aventis收购了这个产品。Acthar早在1952年就在美国上市，根据FDA橙皮书其有效成分为上腺皮质激素（ACTH）。该产品共有19个适应症，主要适应症是罕见婴儿痉挛。但今年有机构向FDA反映Acthar并不含ACTH，声称一个世界级实验室检测两批Acthar发现该产品几乎不含ACTH，只有一些ACTH降解产物。纯合成ACTH非常便宜，但Questcor声称Acthar是猪脑提取物，除了ACTH还含有其它未知成分。正是这些未知成分给了Acthar的过人疗效。2012年，Questcor将Acthar的价格从50美元涨到28000美元一瓶，理由是婴儿痉挛是个很小的适应症，只有800病人，只有高药价才能保证Acthar在市场上生存。但Acthar还有很多其它适应症，多数和免疫相关，如MS和关节炎。Acthar去年销售7亿美元，据估计2019年可达20亿美元。

Questcor是最有争议的制药公司之一。Acthar是个老产品，没有经过现在药物的严格临床研究。有人指责Questcor的成功是靠市场宣传，Acthar成分未知，临床数据缺乏，连生产工艺也是保密的，其它厂家无法复制。在当今循证医学数据为核心支付依据的今天，Acthar可以说是个罕见的例外。本人认为其成功不可持续，不可重复。

具有讽刺意味的是，虽然Acthar无严格临床实验数据支持，ACTH却是循证医学创立的重要诱因之一。50年代很多早产儿会失明。当时哥伦比亚大学生物系的一个教授生了一个早产儿（1.2公斤），在此之前此人流产6次，所以同事们都非常珍惜这个婴儿。为了避免失明的厄运，当时的Bill Silverman教授决定用唯一的希望，即ACTH来避免孩子的失明。使用了10个星期后，孩子的视力基本正常。Silverman又给他们医院的31个早产儿使用了ACTH，其中25名孩子视力正常，只有2名双目失明。而同时在附近另一家医院的7名早产儿有6人双目失明。Silverman没有立即推广这个疗法，而是在两个医院做了一个随机，双盲，对照的实验。实验结果发现用药组比对照组失明率还高。多年后才弄清是婴儿氧气箱的氧气量不同导致的失明率的不同。这个实验是导致循证医学运动兴起的重要事件。

Mallinckrodt收购Questcor还有税收考虑。Mallinckrodt虽然在美国运作但其总部设在爱尔兰。爱尔兰税率低于美国，去年Questcor的税率为35%，而Mallinckrodt的税率为29%。Questcor被收购后则可减少税负。

和产品众多的兰博西比Questcor只有一个产品，但后者市值

却是前者的1.5倍。这就是为什么生物制药如此高风险还有人前仆后继的原因，因为高附加值（真实或虚幻）的产品可以以数倍于生产成本的价格销售。2013年10大畅销药多数为药价较高、使用人数较少的专科药也说明在制药行业价值比销量更重要。

诺华退出RNA药物研究

2014年4月16日

【新闻事件】：今天诺华宣布退出RNA药物的研究和开发工作，声称RNA药物的转运难题一直没有突破性进展，适合RNA药物的靶点也有限。诺华只是停止了自己的RNA药物研究，但还会继续关注这个领域的进展并留有少量人员与其它公司或研究机构进行合作。

【药源解析】：诺华的RNA药物部门发源于和Alnylam的合作。今天Alnylam宣称诺华的退出不会影响Alnylam的决心。今年一月赛诺菲投资7亿美元够买了以RNA药物研发为核心业务的Alnylam12%股份，令Alnylam底气剧增。但RNA行业现在正处于彷徨时期。默克今年早些时候以1.75亿美元将其8年前以11亿美元购买的Sirna Therapeutics 贱卖给Alnylam，GSK也将杜氏肌营养不良症药物 drisapersen 退还给合作伙伴Prosensa，而罗氏已在多年前退出这个领域。

我们前天讲到早期项目的评估十分困难因为其成功率太低。其实早期的技术面临同样的难题。用DNA、siRNA在基因、RNA水平调控靶蛋白活性理论上可以解决小分子无法调控蛋白的成药性（nondruggable）和选择性差的难题，但RNA药物的稳定性和过膜性难题一直没有很好地解决，其选择性也远不如原来预计那么高。几年前学术界号称已经解决了RNA药物运输难题，但后来并没有被重复。大厂面临新技术的不确定性必须准确判断介入时机，这和前几天我们讲到的一个早期项目的介入时机道理是一样的。象RNA这种平台性新技术可以很容易成为资源上的无底洞，管理和控制这样的投入十分复杂。据统计抗体药物从无到有共经历30年，花掉300亿美金，而RNA技术已经有了25年历史，除了两个超孤儿药物之外没有可以向投资者炫耀的东西。据说辉瑞在RNA兴起时就没有随波逐流选择以静制动，结果证明是个明智之举。这在当时是很难得的因为那时正是辉瑞发愁如何打发利普陀红利的时候。而默克和诺华则似乎犯了右倾机会主义错误。当然回头看谁都能看明白，但在RNA药物似乎要颠覆新药研发的当年很少有大型企业敢冒险错过这个看似千载难逢的机会。

现在大厂在新药产出下降的大环境下可以犯错误的空间越来越小，所以胆也越来越虚，对象RNA这种平台技术的长线投资也不得不敬而远之。投资者的银子更愿意花在赌博某个具体项目上，即使失败也容易向投资者说明。现在即使单个项目的投资已经在10亿美元以上，技术平台的豪赌已经超出了药厂的能力承担范围。当然这并不意味着RNA永无出头之日，也不意味着没人会继续这个领域的研究。还有资本会进入这个空间，如果转运问题得到解决大厂也会卷土重来。但在目前的新药研发环境下，象RNA这种本垒打式的投资方式已经被大厂所放弃。

市场新闻

坊间谣言：辉瑞欲以1000亿美元收购阿斯利康

【新闻事件】：复活节周末传来震撼谣言，辉瑞欲以1000亿美元收购阿斯利康。据说辉瑞已非正式提出以上述价格收购AZ，但遭到AZ拒绝。专家估计辉瑞会继续给出新的价格直到AZ股东满意。这样大规模的收购通常会导致大量裁员，所以这个周末对这两个公司的员工来说无疑是异常忐忑的。

【药源解析】：大药厂的合并和收购和撞旧车差不多，两辆旧车都不能开了，把能用的零件凑起来撞成一辆能开的车，其余的基本就报废了。辉瑞已经连续4年销售额下滑，而AZ未来5年现有产品的销售额会下跌近5成。这哥俩合并必有大规模裁员。2008年辉瑞收购惠氏前二者的研发总投入为135亿美元，去年辉瑞（收购惠氏之后）研发投入只有65亿。减少的70亿除以每个员工的平均投入即是失业的研发人员数。

除了节约开支，削减低效投入，这个收购另一个重要原因是辉瑞希望加入目前火热免疫疗法竞争，而AZ是唯一一拥有PD-1和PD-L1抑制剂项目的公司。虽然这两个项目都落后于领先的默克、施贵宝、和罗氏，但辉瑞自己也有一些在研抗癌药可以和这些免疫疗法组成复方。另外默克和罗氏辉瑞也买不起，施贵宝虽然不大但又有税负问题，下面还会讲到。AZ的PD-L1今天宣布在非小细胞肺癌显示一定疗效，而罗氏同类药物则在卵巢癌显示疗效。PD-1抑制剂则在多个癌症显示非常疗效。当然AZ的糖尿病和呼吸系统产品也相当不错，会贡献不少销售。

最后一个关键因素是税负。由于美国的高税收很多跨国公司把利润留在海外，和美国政府耗着希望能有所谓的税负假日，即有短暂时间可以减少税负以便企业把利润带回美国。辉瑞就有700亿美元利润在海外，如何使用这笔巨款显然并非易事。一种办法是给股东分红，但这涉及交美国税的问题。也可以回购自己股票，但回购股票也很复杂，并有承认自己没有更好投资途径之嫌。最后就是收购海外产业，如这次准备收购AZ。AZ的产品线十分平庸，但如果收购施贵宝或塞尔基因等产品线较好的美国公司又涉及美国税率问题。现在的低利率也令资本很便宜，刺激借钱收购。

这种大型收购十分复杂，有的很成功，有的很悲催，后果难料。据麦肯锡的分析，最近的药厂大型并购总的结果是好的，但辉瑞收购惠氏是失败案例之一。合并之后如何选择二者共有的优质项目以及如何开发这些项目将是最关键因素。比如辉瑞现在产品线里最有希望的CDK4/6抑制剂palbociclib就因收购被耽误了10年（当然给开发利普陀让路也无可厚非）。辉瑞收购Warner-Lambert之后对立普陀的开发以及Astra和Zeneca合并之后对Nexium的开发在当时是十分成功的策略，使这两次合并成为成功案例（至少在利润方面，对研发的长期负面影响另说）。但这两个都是me-too型药物。现在时过境迁，me-too药物已经是昨日黄花，这些成功已经无法复制。而辉瑞和AZ在真正创新药物的开发上胜少负多，合并之后前景难测。但今天据职业投资人的民意测验，73%认为二者合并是正确的，49%认为价格公平合理。

当然辉瑞现在还只是有收购意向，并没有真正合并。如果明年世界最大药厂叫Pfizeraz (Pfizer+AZ)，别忘了靠告诉大家你是从美中药源首先看到的这个名字。

大药厂继续兼并，诺华、葛兰素、礼来互换资产

2014年4月23日

【新闻事件】：正当辉瑞收购阿斯利康快速发酵的时候，今天又传来诺华、葛兰素、礼来互换资产的消息。诺华出资160亿美元收购葛兰素的抗癌药部门，葛兰素则出资71亿美元收购诺华的疫苗部门，二者又合作成立了合资公司经营医疗消费品（葛兰素占63%股份）。与此同时，诺华将其兽药部门以54亿美元卖给礼来。

【药源解析】：辉瑞收购阿斯利康越来越不像谣言。今天辉瑞已雇佣投资银行JP 摩根而阿斯利康则雇佣另外两大投行摩根士丹利和高盛来应对。投资者尚未弄清楚这两大药厂到底是何用意，今天又传来诺华、葛兰素、礼来大规模互换资产的消息。这到底是怎么了？

借用昨天撞旧车的比喻，今天的资产互换好比以前三辆水路两用车现在水里也走不好、路上也跑不稳，只好把三辆车拆散，把优质零件合起来组装成一辆水上用车、一辆路上用车、一辆越野。以后这些车就只在自己擅长的路面工作了。以前大药厂不仅覆盖几乎所有治疗领域，还有很多拥有诊断、疫苗、仿制药、兽药等部门。这些市场各有各的风险和不确定因素、经营技巧、和监管环境，现在已经很少有公司能像传统大药厂那样经营了。大药厂之间互换资产，逐渐分化成专业企业是现在的趋势。雅培和百特最近分家，辉瑞几年前剥离了医疗消费品资产，默克则一直在寻找其疫苗部门买家。早些时候曾有谣言诺华和罗氏可能合并，也曾有默克诺华互换资产的传闻。

如果一个制药公司的主要活动不是开发和销售新药，那一定是这两方面出了大问题，因为这是一个药厂最应该专注做的事情。但如果你不擅长做这两件事你必须用其它手段生存。尤其研发是公认的制药工业发动机和发展瓶颈，如果研发效率低下很快公司就会显得臃肿。因为没有好的产品可以生产、销售或其它部门也就失去存在意义。这时只能通过并购重组优质资产来度过难关，但这只是权宜之计。在今天的环境下如果没有持续发现真正有价值新药的技能，创新药厂家在西方主要市场没有生存空间。反过来如果你真能发现革命性药物，市场的回报也是非常可观的。Sovaldi上市第一季度的销售即达到23亿美元。如果你有这样的产品你就不必寻找收购对象了，其它公司想买你也得找个大银行才能借到足够的贷款。

塞尔基因7.1亿美元购买Nogra制药的反义RNA药物GED-0301

2014年4月26日

【新闻事件】：为了使本周的制药工业大合并更加丰富多彩，生物技术公司塞尔基因 (Celgene) 斥资7.1亿美元从爱尔兰制药商Nogra制药收购即将进入三期临床研究的克罗恩病 (Crohn's disease) 药物GED-0301。根据协议，若GED-0301研发成功，Nagra公司将有资格获得超过8.15亿美元的里程碑款项。若GED-0301上市后的年销售额突破40亿美元，Nagra还将获得11亿美元的销售支付款项，使得这笔交易的潜在价值高达26亿美元。

【药源解析】：这一周整个制药工业突然翻了天。先是辉瑞在复活节周末悄然宣布有可能以1000亿美元收购阿斯利康，

市场新闻

紧接着诺华、葛兰素和礼来等国际巨头来了个价值250亿美元的资产大转会。紧接着投资者分析安进有可能分家因为其成熟产品和潜在增长产品已经不相仲伯。周四阿斯利康宣布有可能以150亿美元出售其抗感染和中枢神经药物部门。同一天赛尔基因宣布以7.1亿美元购买GED-0301。

GED-0301是一种口服反义RNA药物 (antisense oligonucleotides, ASO), 靶向于Smad7信使RNA (mRNA), 该药开发用于中度至重度克罗恩病的治疗。GED-0301是一个较老的技术, 属于一代ASO, 即RNA磷酸的一个氧被硫取代, 所以比天然RNA更稳定。ASO后来又有不少改进, 如二代ASO含有2位改造使之更接近RNA结构。目前的行业标准是活性更高的所谓gapmer。但GED-0301虽然技术落后但临床研究却较充分而且效果不错, 在一个166例的二期研究中效果明显。GED-0301虽然口服但系统吸收几乎没有, 但克罗恩病是消化道疾病, 理论上药物不需要系统暴露。但是如果这个东西能进细胞 (必须进入细胞才能见到靶标mRNA) 应该有一定的系统暴露, 所以病人无任何血药浓度是一个不祥之兆。加上已经上市的两个ASO药物市场都非常小, 有些股东对这个尚在早期的RNA药物是否值这么高价提出异议。

制药界对RNA药物的前景看法分歧很大, 罗氏、默克、诺华相继退出, 而赛诺菲则今年高调进入。RNA药物抑制靶标蛋白的生物合成所以对表达水平很高又无法用小分子药物调控的蛋白有一定市场, 因为抗体药物剂量太大有安全隐患, 价格也太高。赛尔基因的产品开发一向较为另类, 不仅把因致畸撤市的沙利度胺变成重磅产品, 还把结构略加改造的来纳度胺和泊马度胺 (分别差一个氨基和羰基) 也变成了重磅产品。几年前从华裔陈颂雄公司以29亿美元收购的Abraxane (紫杉醇的球蛋白剂型) 销售也接近重磅药物。可能正是有这样的骄人战绩才使公司有信心把GED-0301上市并做大。

这一周的诸多事件突显现在制药公司日子都不好过, 优质资产越来越少。这导致制药公司的分化和大宗资产的流动性增强。只有少数公司能在真正创新药物领域生存, 即使在创新药物领域每个公司也必须集中精力做自己擅长的疾病, 而有些企业则不得不转型做其它生意。虽然药价在上升, 但制药工业却是在萎缩。

制药工业经营模式日益分化, 企业需选择生存方式

2014年4月27日

上一周制药工业的大规模整合显示现在制药工业已经高度分化, 经营模式跨度极大, 每种模式都需要极其专业的技能, 已经没有企业能在所有领域都有取胜机会。制药行业的演变和体育的进化有些相似。以前竞技体育水平较低时有不少跨项目的全才。如1912年奥运会5项全能和10项全能双冠军吉姆索普不仅在这些全能项目世界第一, 而且他还是当时美国最好的橄榄球选手, 并在美国棒球大联盟打了6个赛季。如今竞技体育已经高度分化, 即使在单个项目内部每个位置、甚至每个位置根据场上不同需要都有专门的技能和要求, 同时能在两种大型体育项目都能成为世界顶尖高手已是越来越难。制药行业也是如此。以前大药厂涉足创新药物、疫苗、仿制药、诊断试剂、科学仪器、兽药等多项业务, 但现在每个厂家则必须选择最适合自己的领域, 否则在哪个领域也无法参与顶级竞争。继上周的资产大重组后, 今天默克宣

布将以140亿美元出售其兽药业务, 制药工业的分化重组继续暗流涌动。

由于上周发生的事情太多, 有一宗大型收购意向我们尚未报道, 那就是Valeant准备以456亿美元收购以生产去皱药肉毒杆菌素闻名的Allergan。Valeant是一家非常另类的制药公司, 自称是反基因泰克 (anti-Genetech), 因为和靠发现革命性新药为生的基因泰克相反, Valeant反对大规模的内部研发投入, 而是靠节约运营成本和寻找竞争小、投入小的特色产品为股东创造价值。Valeant的最大股东是以投资商场和日用消费品为主的Pershing资本。他们的投资理念是选择无专利过期影响、销售稳定的所谓耐用药物, 主张企业不应依赖少数寿命短暂的明星产品, 而是有长久的现金流。这和大部分药厂的经营理念背道而驰, 并一直为主流制药工业所不齿。新药研发一向被认为是高风险高回报的行业, 再说大家如果都放弃研发, 很快制药工业的产品线就会枯竭, 谁也无产品可卖。所以直到最近业内对Valeant的策略很不以为然。

但不可否认的是Valeant商业上是非常成功的, 自现任CEO (Mike Pearson) 2008年上任至今, 其股票暴涨25倍。为什么一个极力反对投入研发, 公认的制药工业引擎, 的公司会如此成功呢? Pearson早就意识到制药工业的分化, 在创新药物的竞争赛场只有少数公司能成功。Sovaldi上市第一季度即销售23亿美元谁看了都眼红, 但这个钱是很多公司挣不来的。与其在毫无胜算的领域里去当分母, 还不如找一个自己擅长并取得胜机的商业模式。Valeant的产品没有Sovaldi的高品质, 但各有特色。有的大小不足以引起仿制药公司的注意力, 有的是较新剂型, 有的有生产壁垒, 有的不需受保险公司的压榨, 总之不是靠明星产品在专利期内的短暂高利润。

Valeant反对研发不等于公司没有创造力。恰恰相反, Valeant在选择适合自己产品方面比大多数公司都清醒。Valeant的成功和上周高调恶意收购Allergan也为很多制药公司提了个醒, 并不是所有企业都适合投入重金去寻找Sovaldi式的产品。现在制药工业已高度分化, 找到自己公司有一定机会取胜的领域是非常重要的。真正创新药物能容纳的企业越来越有限, 但制药工业仍有很多被人忽视的处女地。创新并无高低贵贱之分, 第一个想到山寨产品的人可能比大多数从事新产品开发的所谓精英更有创造力。

图穷匕首见: 辉瑞公开收购阿斯利康, 可能再次引发大规模裁员

2014年4月29日

【新闻事件】: 今天辉瑞终止了大家对其收购阿斯利康的各种猜测, 公布其试图收购AZ的诸多细节, 并把现金比例提高企图说服AZ股东。同时辉瑞高层把二公司现有产品和在研产品的高度互补性吹了一通, 并详细说明如何处理AZ每一个主要上市和在研产品。

【药源解析】: 今天投资者对两个公司都做出积极反应, AZ股票上扬12%, 辉瑞股票上涨4%, 说明投资者非常认同这个合并协议。和华尔街形成鲜明对比的是推特和主要互联网站的言论, 这些发言压倒多数地认为辉瑞的行为是在破坏制药工业长期价值的短视行为, 尤其对研发将会产生严重的负面影响。根据辉瑞

市场新闻

过去收购Warner Lambert, Pharmacia和惠氏的经验, 收购后的大规模裁员几乎是板上钉钉的事。事实上, 节约开支正是这次收购的主要驱动力之一。

虽然作为一个新药研发人员本人也不喜欢这样的收购以及随之而来的研发大裁员, 但作为一个自由市场经济的支持者我认为这是对投资者负责的商业行为, 实在无可厚非。辉瑞的确买了很多大公司, 并裁了无数科研人员, 但我认为这不是辉瑞的过错。制药工业缺少高质量项目已是多年来的致命弱点, 这意味着很多科研人员在做无用功。我对被裁的科学家深表同情, 我自己也曾是裁员的牺牲品, 但我认为在自由市场经济下, 任何人不能在没有市场竞争力的情况下继续浪费资本。辉瑞裁了很多人不假, 但

其根本原因是现在值得做的新药研发项目不需要这么多科学家去做。如果现在突然有了几百个优质靶点, 辉瑞会杀猪宰羊请那些被裁的科学家回来。

新药研发正在一个难熬的低谷里, 能保证新药研发科学家工作的是降低新药研发失败率, 发现优质靶点, 多找到像Sovaldi这样的优质新药, 而不是咒骂资本太无情。投资者今天对辉瑞和AZ的态度说明认同二者的合并。当然合并后会有很多现实问题, 如裁员阴影下的军心涣散, 两个不同企业文化的融合, 如何管理全球范围内的诸多分厂等。但最最关键的是如何正确遴选二者在研项目, 准确高效地开发这些项目。如果这项工作做不到位, 5年以后辉瑞又得再找下一个收购目标。