

www.yypharm.cn

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 6
June 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（二）

现代制药企业的主要经营模式和开发特点

2

2014 ASCO 专栏

6

◇ ASCO庆祝50岁生日：任重道远

6

◇ ASCO要闻

6

◇ 礼来报道Ramucirumab治疗非小细胞肺癌（鳞癌和非鳞癌）阳性三期临床结果

7

药源观点

9

◇ 是谁发现了药物？

9

◇ 新药价格太高吗？怎么办？

10

◇ 风险在前还是风险在后？

10

◇ 制药工业并购的背后

11

◇ 辉瑞放弃收购阿斯利康，新药研发避免了一场灾难吗？

12

临床快讯

13

您知道吗？

18

◇ 2014年美国FDA新药审批日程

19

◇ 2013年上市新药前18名销售榜

20

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

药源专栏

谈新药研发的市场大气候和企业微环境

(二) 现代制药企业的主要经营模式和开发特点

资本的大小和经营理念决定一个现代企业的经营模式。然而制药工业又是一个特殊行业，资本运作除了商业盈利以外还牵扯到社会责任、道德伦理等其它因素。所以本文从商业回报对比治病救人、研发创新对比“削减成本”两个方面来探讨现代制药工业的经营模式。

无法否认，在过去五十年里医药产业长盛不衰，商业回报也高于其它很多行业。产业链的每个部分几乎都表现出诱人的价值曲线，因而人们曾认为制药工业是永不落幕的朝阳产业。正因为此，在过去很长的一段时间里制药工业的商业回报和治病救人这两条曲线也基本重合。上个世纪五十年代的默克CEO—乔治默克(George W. Merck)因此有一句名言，“我们应永远铭记，制药旨在救人……如果记住这一点，我们绝不会没有利润”。

世界在变化，今天制药工业面临多重危机。绝大多数企业继续受到专利悬崖的冲击，新产品后继不足；监管门槛日益增高，和现有金标相比没有明显区分的产品已经不能受到监管和支付部门的认可；新药开发的成本也越来越高，相应地投资回报也越来越小，研发投入和商业回报渐渐不成比例，甚至很多人相信“新药研发是个亏本的买卖”，制药工业风光不再。这样，上世纪中叶辉瑞CEO约翰麦基恩(John McKeen)的经营理念“在人力范围内，我们的目标是从所作的一切事情当中得到利润”开始越来越受到医药行业投资者的追捧。所以为了生存，今天的制药工业也在演变：新药研发渐趋多元化，经营模式进一步分化，真正能以创新药维持生计的企业越来越有限，在强调创新药研发的同时药厂以从来未有过的热情追求“削减成本”。

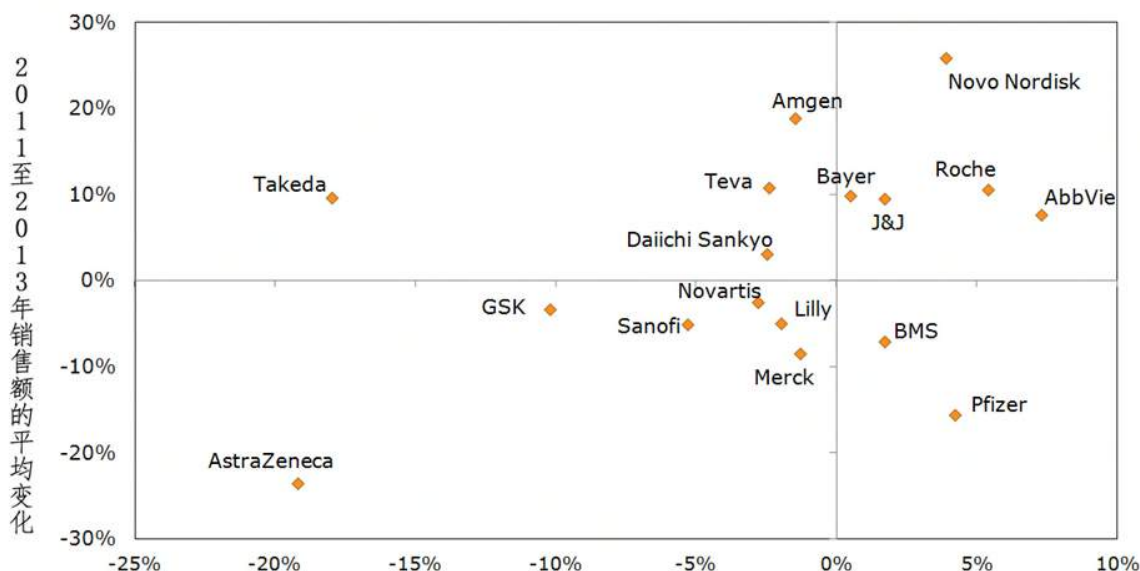
(一) 创新药开发和“削减成本”的平衡

无论商业理念的差距有多大，药厂还是必须以制药为主，否则经营模式就出现了问题。所以现代制药工业的“削减成本”有其极限，这其中自然有象Valeant那样对“削减成本”的疯狂追求着，也有象基因泰克那样自主创新的典范。当然绝大多数药厂介于这两者之间，且在摸索达到创新和“削减成本”的平衡。这个平衡依赖于药监和支付政策的宽松程度、现有技术和主要尚未满足医疗需要的匹配程度、各国医疗资源的波动等宏观条件，Valeant和基因泰克哪个模式更有竞争力和上述环境的微妙变化直接相关。及时根据大环境调整资源配置、调整赌注是药企生存的必要条件，没有任何单一策略能在危机四伏的今天长期生存发展。下面笔者从最近的几单收购案的主角来点评这些公司的经营理念。

辉瑞收购阿斯利康案：

新药的来源无外乎两种，要么自主研发要么收购，后者又包括项目合作、公司收购以及收购期权(Option-to-Buy)等。辉瑞一度拥有超过90亿美元的研发预算，但多年来产出却不尽人意，导致了自二十一世纪初开始的一系列收购，其中包括以600亿美元对Pharmacia的收购(2003年)和680亿美元的惠氏并购(Wyeth, 2009年)，因此辉瑞也曾经变成世界最大的制药公司。但是从收购获得产品线的一时“输血”并没有维持太久，立普妥失去专利保护以后年销售峰值从140亿美元跌至去年的23亿美元，虽然辉瑞也有靶向肺癌药物Xalkori和消炎药物Xeljanz的成功，但和因立普妥的损失相比有点杯水车薪。因此，2013年辉瑞的销售额从2012年的589亿美元跌至515亿美元。但是辉瑞的应对措施是进一步瘦身，并在创新和“削减成本”的平衡中进一步提高后者的比例，剥离了动物保健部门、出售了营养药物，以及大规模裁员。尤其重要的是为了裁减开支，和2012年相比，辉瑞

主要制药集团运营结余和销售额变化对比图



信息来源：IMS市场研究所，其中运营结余指销售额剔除研发成本(R&D)、市场开支(Selling, General & Administrative Expenses, SG&A)以及生产成本(Cost of Goods Sold, COGS)的结余资金。

2011-2013年运营结余占销售额比例的变化

药源专栏

的研发预算削减了11%，更从3年前的90亿美元降至2013年的66亿美元。因此，尽管辉瑞2013年的销售额降幅超过12%，依然保证了近5%的利润（见前图）。

收购案的另一主角阿斯利康则相反，在销售额大幅下降的同时把2013年的研发预算从前一年的42亿美元增至48亿美元，占当年销售额的19%。虽然阿斯利康近期的研发投入很难转化为晚期在研管线或产品，笔者也不信服其CEO宣称的9年销售翻翻的宏伟目标，至少说明阿斯利康开辟新产品的策略和辉瑞相反，以及向研发型药企转移的愿望和信心。正因为此，阿斯利康近期三度拒绝了辉瑞高达1190亿美元的天价收购。虽然节俭税收、获得免疫哨卡抑制剂的在研管线，以及图1所示的阿斯利康潜在的成本节约空间是辉瑞收购阿斯利康的直接原因，其实这次收购的真正幕后黑手是辉瑞对其内部新药研发的失望，以及希望持续通过收购来保证产品线的运营模式。

Valeant收购Allergan案

和辉瑞逐渐削减研发预算相比，加拿大最大的制药企业Valeant Pharmaceuticals International, Inc. 根本就是反对大规模的研发投入，产品开发几乎完全依靠收购。自2010年以来，Valeant平均每年收购25个公司或项目，当然这些收购大部分很小且主要在高利润市场，自如皮肤科和眼科护理等

Valeant总部位于蒙特利尔（Montreal），原来是一家美国公司，在2010年9月被加拿大Biovail公司收购，并沿用Valeant名称以及J. Michael Pearson作为新公司的CEO。Valeant销售多种处方药和非处方药、医疗设备，医药产品主要包括神经内科、皮肤科和传染病，有几种新药已经上市如抗抑郁药Wellbutrin XL或在晚期临床开发。截至6月2日，Valeant公司的市值大约为440亿美元。

如果说Valeant还能被称为制药公司的话，那也是制药企业“削减成本”模式的极端表现。如果辉瑞收购阿斯利康一旦成功，裁员是一定的，但短期内至少保留研发的主要部分。而Valeant就不同了，将完全剔除收购公司的研发部分，这也是Allergan拒绝被Valeant收购的原因之一。自Michael Pearson从麦肯锡（McKinsey）跳槽来到这家公司担任CEO，就职伊始就指出“研发是浪费时间和金钱的行为”。Valeant采取纯商业模式运营：利用债务进行收购研发和产品，收购后大规模裁员，加强销售并在最大限度下地压榨运营成本获利。Pearson的纯管理理念受到很多投资人支持，其中包括Lou Simpson、Glenn Greenberg和Ruane Cunniff Goldfarb等著名投资人和投资基金。

事实上，这种纯商业经营模式极大地增加了利润，而且不用担心不可预知的研发风险。三年内公司股票从2010年的十几美元飙升至6月2日的132美元，增幅近10倍。今年4月，Valeant联手投资大亨Bill Ackman准备以456亿美元收购以生产去皱药肉毒杆菌素（Botox）闻名的Allergan（艾尔建），若收购成功，Valeant将成为全球五大制药公司之一。5月底，Valeant进一步上调了收购艾尔建（Allergan）的要约价格，将整体价值提高至490亿美元以上，同时还调高了要约中现金部分的比例。此外，Valeant还承诺最多投资4亿美元继续开发DARPin眼药产品并额外提供每股25美元的价值权。但Allergan还是采取所谓毒丸计划

（股东权益计划）来推迟Valeant的这次恶意收购。因为艾尔建的股东并不看好Valeant的“疯狂收购”商业模式。

Allergan（艾尔建）成立于1948年，是和Valeant相反的另类产品公司。Allergan商业上保守但注重研发，旗下10800员工中近五分之一属于研发部门。Allergan在2013年的研发投入达17%，在过去四年，艾尔建从FDA拿到了11个批文，且继续扩大神经系统产品肉毒杆菌（Botox）适应症。另一个药物，用于糖尿病性黄斑水肿的Ozurdex也已经被批准，大量的糖尿病患者人群可以保证其巨额收入。

和Valeant相比，辉瑞在追求“削减成本”的同时结合了适当比例的创新药开发。其2013年研发投入和2012年相比降低了11%，依然远远高于Valeant，后者的研发投入仅占销售额的3%。辉瑞这次收购阿斯利康虽然没有成功，但这不表明辉瑞的收购活动会因此而止。相反，因为辉瑞大规模收购的真正原因是公司内部研发效率低下，单靠自身的研发根本无法支撑销售的持续增长，辉瑞最终必须通过收购其它公司的在研管线来弥补自身研发效率的不足。如果研发产出不能高于投入，制药工业将无法持续，进一步的“削减成本”也只能加速整个工业的萎缩。阿斯利康在销售额急剧下滑的严峻情况下加大研发投入，信心值得敬佩，但并没有从根本上解决“提高研发效率”的根本问题。6月2日，阿斯利康在2014年ASCO会议上公布了包括AZD9291、Olaparib等在研抗肿瘤药物的积极结果，虽然在一定程度上提高了之前Pascal Soriot表示的，至2023年阿斯利康年销售额达到450亿美元的宏伟计划，但计划的实施依然任重道远。

药源认为罗氏2009年收购基因泰克是制药工业至今最成功的案例。基因泰克（Genentech）由著名科学家、重组DNA的先驱Herbert Boyer和投资者Robert A. Swanson在1976年创建，运营模式以发现革命性新药为主，而且一直保持着创新这个公司文化。持续推出包括Rituxan（1997）、Herceptin（1998）、Xolair（2003）、Avastin（2004）、Tarceva（2004）、Perjeta（2012）、Kadcyla（2013）、Gazyva（2013）等明星产品。罗氏在2009年以468亿美元收购了基因泰克的剩余股份以来，且能够继续保持基因泰克的创新文化。正因为此，罗氏充沛的抗癌药产品线使其2013年的市场表现依然稳健，增长率达到6%。相应地也因为拥有相对丰富的产品组合和在研产品线，使得其管理层不必理会短期的利润追逐而专注于更为长远的业务规划的良性循环。尽管重磅炸弹药物赫赛汀和美罗华已经被仿制药虎视眈眈，最快明年，这两个药物的仿制药将上市，但是，基因泰克与百健艾迪一起研发的、美罗华的继任药物Gazyva已经于2013年获得FDA的批准，成为用于治疗慢性淋巴细胞白血病的一线用药，这将缓冲仿制药上市带来的冲击。罗氏仍然有66个新药在其研发线中，且15个已经进入后期研究阶段。

从以上三宗收购案主角的商业表现可以看出，创新药开发和“削减成本”并不一定是完全对立的两个方面。虽然如果每个药厂都采用Valeant模式制药工业会在20年内消失，但是这并不意味着这个行业不能容忍一两个Valeant式的企业。同理如果所有药厂都象基因泰克一样有创新力，制药工业无疑会再度成为朝阳行业，但是历史表明很多企业不能成为基因泰克。闻道有先后，术业有专攻，一个企业必须根据自己的特长追求一个合理的平衡，

药源专栏

表1：制药企业2013年研发预算表

排名	药厂	2013年（亿美元）	2012年（亿美元）	百分比变化	2013年销售额（亿美元）	2013年研发预算占销售额百分比	2008年研发预算占销售额比例百分比
1	罗氏	99.1	96.54	2.7	523	18.6	19.4
2	诺华	98.52	93.32	5.6	579	17	17.4
3	强生	81.83	76.65	6.8	713	11	11.9
4	默克	75.03	81.68	-8.1	440	17	20.1
5	辉瑞	66.78	74.82	-10.7	516	13	16.5
6	赛诺菲	66.08	68.18	-3.1	451	14.5	16.6
7	葛兰素史克	65.18	66.11	-1.4	441	14.5	15.1
8	礼来	55.31	52.78	4.8	231	24	18.9
9	阿斯利康	48.21	42.43	13.7	257	18.7	16.4
10	安进	39.29	32.96	19.2	187	21	20.6
11	百时美施贵宝	37.31	39.04	-4.4			19.8
12	武田	31.48	27.37	15	150	21	20
13	艾伯维	28.55	27.78	2.8	188	15	NA
14	拜耳	22.91	21.62	6.0	260	8.8	14.8
15	赛尔基因	22.26	17.24	29.1	64.93	34.3	43.6
16	诺和诺德	21.78	20.23	7.7	109	20	17.2
17	吉利德科学	21.20	17.60	20.5	108	22.9	14.2
18	Daichi Sankyo	17.77	17.96	-1.1	103	17	22
19	Astellas	17.71	18.46	-4.1	107	19.4	
20	Merck KGaA	16.38	16.44	-0.3			21.4

或者提高研发效率，或者提高资本效率。

Valeant作为“疯狂收购”的代表，这种运营模式如果推广，虽然在短期内能进一步压榨医药产品的成本并提高利润，但不久的将来必然会导致制药工业产品线的全面枯竭。实际上，Valeant的疯狂的收购已经为Valeant累计了170亿美元的债务，公司2014年需要“调整”经营性现金流（operating cash flow）达26亿美元。虽然公司股价持续上涨，但Valeant上季度的有机增长只有2%。Valeant虽然有近千种产品，但绝大部分都没有竞争力。尽管Valeant拥有更大规模的销售队伍，其二线产品Dysport的市场份额仅有14%，远远低于竞争者艾尔建Botox高达76%的市场份额。这充分证明，好的研发可以击败销售，好药比二线药需要的销售人员更少。不仅如此，Botox还有越来越多的适应症被批准，加速了艾尔建的有机增长。

（二）新药开发多种多样、经营业务日趋分化

综上所述，一个成功制药企业的经营模式必须达到“削减成本”和研发投入的平衡。而新药的开发，无论是内部研发还是外部收购，都必须依靠企业的研发投入。据GEN统计，全球前十名的制药企业在2013年对新药开发的投资额差距较大，介于11%至24%之间（见表1）。由于企业通常不透露用于新药研发（Drug Discovery）和临床开发（clinical development）之间的比例，难以评估每一个企业真正用于新药研究的预算。总的趋势是，和二十年前相比大部分制药巨头对研发的投入都有较大程度的提高，但商业回报却又明显下降。因为研发投入和经济回报的不成比例，很多企业在过去五年减少研发投资的比例。其中削减幅度最大的当属辉瑞，和2012年相比2013年的研发投入下降11%。也有一部分公司“顶风作案”，显著提高研发投入。增幅较大的包括赛尔基因（Celgene）和吉利德科学（Gilead）

Science），分别为29%和21%。不过增幅的主要部分用于在研产品的临床开发。其中阿斯利康在销售额明显下降的同时和前一年相比依然增加13.7%的研发投入。持续把研发投入保持在较高水平的制药巨头当属罗氏，2013年投入研发的预算高达99.1亿美元，占销售额的18.6%，仅稍低于五年前的19.4%。

除了研发投入在过去五年里增幅渐缓，另一个趋势是收购在研产品或公司占研发投入的比例增高。对于大部分主要制药企业占一半以上。而且收购形式也日趋多样化，其中包括**收购企业、产品收购、合作开发、以及期权收购**（Option-to-Buy）等。所谓**期权收购**顾名思义就是拥有一个收购期权。比如4月9日罗氏与Spero Therapeutics在抗生素领域达成合作协议，罗氏将对Spero提供研发资助，以此换取Spero在新的抗细菌感染疗法申报临床开发（IND）时优先收购的权限。这种期权收购模式的显著优点是大型制药企业在早期只需投入相对较少的资金，便可以享有在未来某一时间点以事先约定的条款收购整个公司或产品的权利。这样一方面可以控制现阶段的研发支出，另一方面又可锁定未来的潜在收益。近期发生的期权收购还有百健艾迪（Biogen Idec）—Ataxion、Takeda（武田）—Resolve Therapeutics、Novartis（诺华）—Sideris、Celgene（赛尔基因）—PharmAkea等。**收购在研产品**通常预先投入一笔较大的成本进行交易，但产品最终能否成为药品还具有较大的不确定性。**合作开发**在新药研发初期支付一定费用，后续根据里程碑事件付款支持药品的进一步开发，最终药品上市后拥有药品销售额的一定提成比例，这种模式属于风险共享，当然一旦成功利润也同样共享。**企业收购**同时也收购原有企业的成熟产品。过去十多年来医药行业的大并购基本都是这种模式，如罗氏收购基因泰克等。

和新药研发的多样化模式相反，制药巨头临床开发和产品经营的特点却趋向单一化。厂家开始专注于各自的经营强项。比如5月初，诺华、葛兰素和礼来等三个国际巨头交换价值250亿美元的资产：诺华出资160亿美元收购葛兰素的抗癌药部门，葛兰素耗资71亿美元换取诺华的疫苗部门，二者又合作成立了合资公司经营医疗消费品，诺华将其兽药部门以54亿美元卖给礼来。此次产品的大改组，一方面反映了产品收购也是新药的重要来源之一，更重要的是反映了现代制药企业生存环境日趋艰难。即使大如诺华、葛兰素史克那样的大集团，以及每年高达90亿美元的研发投入也不得不集中精力做自己擅长的业务。当然改组的最终目的是提高研发效率，在特长领域获得规模优势，进一步优化在今天的苛刻环境下持续发现真正有价值新药的技能。

除了新药开发趋于单一化以外，现代制药产品的经营模式也向两极分化。比如尽管诸如Valeant这样的“削减成本”型企业被传统制药工业所不齿，但在今后的较长时间内依然有较大的增长空间。虽然这些公司无法发现革命性的新药物，甚至也无法收购象样的高质产品，但他们的强项在于产品的选择，包括那些因为太小而不足以引起仿制药公司注意力的小产品、新剂型等，这些产品虽然不是明星但也能在短期内带来高额利润。总之，要在现代制药工业的竞赛场中找到自己的优势所在，找到自己有一定机会取胜的领地。

（三）新药发现多元化，临床开发份额增加

虽然缺乏制药企业用于新药研究和临床开发预算比例的全面数据，总的趋势是大多数企业逐渐增加临床开发的份额。所以尽管表1数据显示，大部分公司研发预算保持持续增长或稳定，

但实际用于新药研究的开支却有所下降，而同时又要保障产出的增长，所以只能进一步压榨研发部门，在最节约的情况下开足马力，发现更多的高质量新分子实体。愿望是好的，但现在制药工业按照目前的科技发展状况，尤其仅靠企业自身的研发能力已经不能满足市场的要求，再加上市场监管和支付部门对药品质量期望值的提高，现在制药业的产出和上世纪90年代相比明显下降。根据Goldman Sachs最近挑选的全球免疫/肿瘤类前10位的大产品和20个处于中晚期有潜力的临床开发产品中，近75%的产品是通过非内部研发而产生的。Thomson Reuters等也统计了2010至2013年间跨国公司拥有的晚期临床阶段以及上市的创新产品也有63%来源于外部，这包括22%来自于收购、28%来自合资或共同开发、以及13%来自于授权。这些在研管线或产品的相当一部分最初甚至来源于一些不知名的研究机构或者小公司。

所以现代制药工业创新药的来源越来越多元化，这既有效地利用了大学、研究机构的基础研究和丰富的创造力，也利用了政府资助的优势，而且很多小的生物制药公司最初的研究也来自于大学且经济上得到过政府资金的支持。尤其重要的是这些新药发现的成本通常低于大制药公司内部研发。在这些“大胆设想”发现新型新分子实体之外，大的制药集团越来越注重“小心求证”。这既包括通过临床开发论证新分子靶点对治疗疾病的有效性，也包括评价创新药在特定患者群的疗效和安全性。

现代医药工业另外一个特点就是，公共医疗的保健费用尤其在美国一直处在极高的水平，政府、保险公司和社会保障机构已经不堪重负，无法承受更大的支出。所以医药工业基本上处于保证消费总额相等的同时趋向追求格局的变化。开发那些象Sovaldi那样的优质产品，取代一些鸡肋产品。比如礼来的ramucirumab虽然在今年四月获得美国FDA批准用于治疗胃癌，但在这个星期的ASCO会议上报道，其非小细胞癌症的三期临床仅能延长不到两个月的无进展生存期和总生存期。很难让人相信这值得每个疗程可达90000美元的预期价格。Ramucirumab甚至被福布斯分析家Matthew Herper认为是本次ASCO最失败的临床开发之一。

总之，全球医药产业的严峻现状导致药厂既要“削减成本”，也要开足马力创新。短期内虽然制药工业依然有继续压榨的空间，但高品质/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逐渐被淘汰。尽管新药技术也在不断进步，审批和支付门槛的提高还是导致了新药研发成功率的下降，在多数情况下现在的技术条件我们无法根据临床前数据准确预测临床表现。除非我们对疾病的理解有质的改善，药厂必须继续扩大筛选空间，更多地依托外部资源发现候选药物。对药品创新性的更高要求也进一步加重了临床研究的负担，大制药公司可能被迫继续追加临床开发的预算。药物的质量越来越显得重要，有限的医疗预算会被那些真正有价值的药品所瓜分。制药工业正在深刻分化，每个公司需要选择自己擅长的商业模式和疾病领域。大公司需要更依赖学校、研究所、小公司更广泛地寻找创新项目，而小公司和高校则要更多依赖大药厂的抗风险能力和雄厚资本完成新药的后期开发。在革命性技术出现之前制药工业还会继续萎缩，只有专注自己的强项，发现有一定机会取胜领域的药厂才能在这个优胜劣汰的残酷过程中得以生存和发展。

待续：（三）“外面世界”看中国的新药研发

2014 ASCO 专栏

ASCO庆祝50岁生日：任重道远

2014年6月1日

今天万众瞩目的美国临床肿瘤协会第50届年会在芝加哥召开，本届年会共有33,000人参加，将发表5000论文摘要。除了免疫疗法吸引大量投资者注意力外，很多其它针对肺癌、乳腺癌、肾癌等主要肿瘤的新疗法也会在这次会议上向世人首次公布临床数据。由于肿瘤药物是新药市场的主要组成部分，ASCO也成了每年制药行业最重要的职业年会之一。今年是ASCO的50周岁，我们借此简单回顾一下50年来癌症的机理、诊断、和治疗所取得的进展。

恶性肿瘤是威胁人类健康的最大疾病之一，关于其生成机理的理解我们过去50年有了长足的进步。现在我们认识到肿瘤是很多种疾病的组合，肿瘤不仅可以发生在不同组织，其分子机理更是千差万别。对于很多癌症，我们已经初步了解其恶性增长的分子机制，并可以根据这些分子机理设计针对这类病人的药物。当这些蛋白在治疗压力下发生变异后，可以设计新一代药物解决耐药问题。人类基因组的破解加快了对肿瘤分子机理的了解。

癌症的诊断同样取得了巨大进展，很多肿瘤可以更早被检测。X光、CT、核磁共振、病理化验等技术在过去几十年都有了长足的进步。早期诊断争取了宝贵的治疗时间和更多的治疗选择，对乳腺癌、直肠癌等可以手术治疗的癌症患者尤其重要。当然过度诊断和随之而来的过度治疗是个潜在的危险。美国过去几年停止用PSA检测前列腺癌，把乳房X光筛选年龄从原来的40岁增至50岁，以免假阳性结果造成的不必要治疗。

癌症的治疗却是进展缓慢。根据《纽约时报》前几年的分析，现在癌症死亡率比50年前仅下降5%，而且主要是男性死亡率的下降，女性癌症死亡率变化更小。吸烟率的下降可能比新药的发现起了更大的作用。很多癌症如胰腺癌的生存率在过去几十年没有显著改善。而同一时期，心血管死亡率下降超过50%。早期的肿瘤治疗关注肿瘤的缩小，但现在知道肿瘤组织的缩小和生存时间并不总是有因果关系。多数抗癌药的副作用很大，虽然可以杀死肿瘤细胞但对病人的生活质量造成极大影响。很多病人选择使用抗癌药是基于对奇迹的期待，如果病人真正了解这些药的疗效和副作用用药情况会大不相同。当然也有一些癌症通过手术和药物几乎可以被治愈，如部分白血病、乳腺癌、睾丸癌等，但这只占极少比例。对于不能治愈的癌症，我们也取得一些进展。比如80年代只有10%的肺癌病人可以生存一年，但现在50%的肺癌病人可以生存一年。新一代靶向药物如AZD9291和免疫疗法如nivolumab可望进一步延长病人生存时间。

当然消极的人可以说是更早的诊断表面上延长了生存时间，病人活的更长只是因为诊断的更早。但是过去几十年也是药监支付部门对临床证据要求更严格的时期，所有上市新药必须和标准疗法比较显著改善病人生存或生活质量。全球肿瘤药物研发投入和肿瘤药物消费均达到近1000亿美元，这些药物如果没有一定价值不可能在今天的市场上得到支付部门的认同。

人们经常问人类都能上月球咋就不能治愈癌症呢？似乎治愈癌症比登月要容易。首先现代医疗技术治愈的癌症患者人数远远多于成功登月的宇航员。更重要的，癌症是要复杂得多的难题，

以前我们远远低估了癌症的复杂性。但是新的技术正在出现，细胞免疫疗法、免疫哨卡抑制剂、个体化靶向药物、表观遗传药物以及它们的各种复方组合正在快速走向市场。癌症是个十分复杂的疾病，知道癌细胞的增长速度和知道怎么治疗癌症是完全不同的两个概念。但治疗癌症的努力从来没有停止过也永远不会停止。在ASCO庆祝50周岁之际，我们希望癌症会逐渐成为慢性病，直至最终被彻底治愈。

ASCO要闻

2014年6月3日

现在正在芝加哥进行的ASCO年会报道了不少重要产品的重要临床实验，我们这里简单报道一下。

免疫疗法成了本届年会的焦点。除了领先的Pembrolizumab（默克）和Nivolumab（施贵宝），罗氏和阿斯列康的PD-1, PD-L1抑制剂也进入投资者视野。免疫疗法除了在黑色素瘤、肺癌、和肾癌这些早期适应症之外，在膀胱癌、头颈癌等其它实体瘤也显示一定疗效。虽然这些实体瘤的应答率较低，在10-20%之间，但这是严重的疾病，几乎没有什么治疗手段，所以任何微小的进展都是值得关注的。但是免疫疗法显然最合适的适应症是黑色素瘤，Nivolumab和Yervoy的复方组合令88%的患者生存期超过两年，Pembrolizumab也显示相似疗效。免疫疗法在非小细胞肺癌也在小型临床实验中显示生存疗效。现在专家估计免疫疗法的市场总值可达250-350亿美元。但是，免疫疗法也显示比较严重的副作用，尤其是作为复方组合。根据适应症的不同，免疫疗法需和不同的化疗或靶向疗法组合，而有一些组合看来毒性太大，疗效一般，所以免疫疗法到底能在多少肿瘤起到重要作用还有待观察。另外现在公布的数据多是小型实验的应答率，最后多少能在大型临床实验中转化成生存率还存在不少变数。尤其是现在癌症患者对免疫疗法寄予众望，临床实验可能得允许交叉用药，使生存率的测定复杂起来。最后无进展生存期可能会成为主要的临床终点。

礼来的ramucirumab被多数专家认为是个失败。虽然该产品已经上市用于治疗胃癌，并在非小细胞癌症的三期临床实验显示统计学显著的生存期延长。但由于疗效一般，生存期和无进展生存期都仅延长不到两个月，而其预测价格每个疗程可达90000美元，令不少人说正是这些高价鸡肋药物消耗了医疗支出，令象sovaldi这样真正的创新药物得不到应有的回报。但是生命的价值难以界定。今年美国临床专家工作组讨论延长多少寿命才算对病人有意义。对于转移性肺癌，专家认为一线药物应延长3-4个月寿命。按照这个标准ramucirumab确实未能达标，但ramucirumab是作为二线药物，这时病人的选择已经不多，应答率也很差，所以1.4个月寿命的延长也并非微不足道。另外ramucirumab对鳞状细胞和非鳞状细胞亚型疗效相似，而贝伐单抗不能用于鳞状细胞亚型。业界对ramucirumab的负面态度和对免疫疗法的满腔热情形成鲜明对比，虽然后者在多数适应症尚未显示任何生存期疗效。

另一个重要报告是葛兰素的乳腺癌药物Tykerb的ALTT0实验。这是一个8381人的超大型临床实验，全球共有44个国家的946个医疗中心参与。主要比较Tykerb和赫赛汀的区别。

实验共有4组，Tykerb单方组已经在两年前因为疗效原因停止。但本次会议公布的结果显示Tykerb和赫赛汀的复方组合未能比赫赛汀单方显示更高的无进展生存率。积极的解释是赫赛汀自己就足以控制乳腺癌，消极的解释是如果控制不好加上Tykerb也无济于事。不管如何，葛兰素已经将该产品卖给诺华，所以今天晚上诺华的高层将有一个不眠之夜。Tykerb是HER2和EGFR的双靶点抑制剂，理论上应有更好疗效，但实际情况显然更复杂。赫赛汀也是HER2抑制剂但是和细胞外部分结合，所以机制略有不同。Tykerb和赫赛汀的复方组合曾增加乳腺癌手术前的病理应答率，但这个替代指标显然未能转化成病人更关心的无进展生存率。这也令以后想以应答率为疗效终点快速申请上市抗癌药的审批难度有所增加。

癌症是个非常复杂的疾病，任何微小的进展都需要巨大的努力，但是治疗手段还是在不断改进。除了免疫疗法，还有一些新的靶向疗法、抗体药物偶联物、血管生成抑制剂等新机理药物显示很好前景。希望现在的星星之火会在未来形成燎原之势。

礼来报道Ramucirumab治疗非小细胞肺癌（鳞癌和非鳞癌）阳性三期临床结果

2014年6月4日

【新闻事件】6月2号下午，美国临床肿瘤年会（ASCO）公布了多项最新临床实验结果(late break news)，其中包括礼来（Eli Lilly）公司的重点开发项目—Ramucirumab用于治疗非小细胞肺癌（鳞癌和非鳞癌）的阳性三期临床结果。这个代号为REVE1的临床实验是一项全球性三期实验，共纳入了1253位顺铂类一线化疗方案失败的非小细胞癌患者（包括鳞癌和非鳞癌）。患者被随机分配到多西他赛组或多西他赛+ ramucirumab组。与单独化疗相比，ramucirumab +化疗联合用药组明显提高了患者的总生存期（10.5月比9.1月， $p=0.0235$ ），具有统计学显著区分；总体有效率分别为22.9%和13.6%（ $p<0.0001$ ）。从目前的三期结果看，Ramucirumab的安全性在可以耐受的范围，虽然还缺乏头对头对比，似乎优于另一个上市的抑制肿瘤血管增生抗体—阿瓦斯汀，比如出血和蛋白尿的病例减少且程度降低。法国里昂France's癌症中心的Murica perol医生说这个生存期提高的价值是明显的，因为非小细胞鳞癌病人在一线药失败之后，既使采用二线药治疗生存期也是很短的，这个结果是近十二年来对使用二线药的非小细胞癌鳞癌病人首次获得生存期延长的新药。华尔街评论人Adam Feuerstein评论说，ramucirumab降低了百分之十四的死亡风险，可以开发为二线药。另一位评论人Mark Schoenbeum指出，由于阿瓦斯汀不能治疗非小细胞鳞癌（约百分之三十的非小细胞肺癌）病人，Ramucirumab将给肿瘤科医生带来新的治疗选择（非小细胞肺癌鳞癌）。目前的数据证明Ramucirumab与化疗合用将成为非小细胞肺癌（鳞癌）的治疗新选项。Eli Lilly计划在2014年将这些数据提交FDA，申报用于治疗非小细胞肺癌。

【相关背景】

◇ Ramucirumab是一种全人源化IgG1单克隆抗体，靶向血管内皮生长因子（VEGF）受体2的细胞外域，阻断受体和血管内皮生长因子配体（VEGF-A、-C、-D）的相互作用，抑制受体

激活，防止新生血管形成，阻断肿瘤的血供应，从而达到抑制肿瘤生长和转移的治疗效果。

◇ Ramucirumab今年4月被美国FDA批准，用于治疗晚期胃癌。

◇ Ramucirumab由留美大陆学者朱祯平博士在英克隆公司工作期间发明（专利号7498414）。

【药源解析】通过抗肿瘤血管生成来抑制肿瘤的生长是近二十年来抗肿瘤药物研发最大的突破之一。肿瘤为了获得扩张性生长，就必然需要更多的营养。肿瘤细胞会分泌一种称为血管上皮的生长因子来刺激新生血管的增生以获得更多的养份。血管上皮的生长因子有五种，他们分别是VEGF A、B、C、D、E。其中VEGF A为主要因子。与生长因子相配的是血管生长因子受体，含有VEGFR1、2、3三种亚型，其中VEGFR2是主要受体。血管上皮的生长因子与血管上皮的生长因子受体的结合便会刺激肿瘤新生血管的增生。这种生长因子与受体结合的关系有点象钥匙开锁的关系，一旦钥匙插入锁孔，锁才能解开。当年最大的生物制药公司基因泰克决定把血管上皮的生长因子A管住，并研发出抗VEGF A的抗体，好比把钥匙给拿走了，这样血管增生的条件没有了，肿瘤生长也就被抑制住了。基因泰克公司的抗VEGF A抗体阿瓦斯汀在结肠癌、非小细胞肺癌（不适合鳞癌，只限腺癌）和脑胶质瘤已经获得FDA批准。目前已经是年销售高达80亿美元的超级产品。

客观的说，基因泰克能率先占据抗肿瘤血管增生的领域得益于该公司扎实的科研、领先的技术、和一流的产品开发团队。ImClone Systems（英克隆公司）是另一个少数抗体肿瘤药取得成功的公司之一。ImClone开发的抗EGFR单克隆抗体Erbix在2004获得美国FDA批准上市，用于治疗结肠癌。另一个阻断肿瘤血管增生的方法就是抑制肿瘤血管生长因子的受体（VEGFR），好比把锁眼给堵住了，而且理论上抑制VEGFR2最有效。因为VEGF A的表达量会因不同肿瘤而异，在不同病人中的表达也可能不一样，如此一来适应症可能会受到局限，且剂量不好控制。此外，血管上皮的生长因子可以贮存在肿瘤基质中，不时分泌，一次给药不一定能完全中和VEGF。而且即使阿瓦斯汀能完全中和VEGF A，其它的VEGF亚型也能激活肿瘤血管生长因子受体。而VEGFR2的表达量相对固定，在抗体剂量上比较好控制，所以抑制VEGFR2更具优势。

礼来公司在2008年之所以肯花巨资收购英克隆公司，最看好的就是抗VEGFR2抗体的发展前景，并不惜重金启动了ramucirumab对其它主要肿瘤适应症的开发。当今年2月19日礼来公司首次向华尔街披露Ramucirumab对非小细胞鳞癌三期临床的阳性结果之后，礼来股票当日上扬近百分之五，市值近二十亿美元。四月初，FDA批准了Ramucirumab上市，用于治疗晚期胃癌。从已经开发的适应症看，Ramucirumab与阿瓦斯汀不同，而且耐受性似乎更好，如出血和蛋白尿的病例少于阿瓦斯汀。如果不出意外，礼来将在年底向FDA申报，扩展ramucirumab的适应症。如果获批，不仅将为礼来带来巨额投资回报，更是非小细胞肺癌鳞癌病人的福音，因为阿瓦斯汀对非小细胞鳞癌，没有明显疗效。目前，礼来正在开展ramucirumab其它的多项临床实验，评价该药作为单药及与其它抗癌药物的联合疗法，用于治疗乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、大肠癌、肝癌、膀胱癌、尿道癌、输尿管癌、肾盂癌、前列腺癌、卵巢癌、多形性成胶质细胞瘤等多种

2014 ASCO 专栏

癌症。其中乳腺癌、大肠癌、胃癌、肝癌、肺癌均处于III期临床开发。更多的III期研究的数据预计将于2014年公布。部分分析师预测ramucirumab有望用于多种癌症的治疗，到2018年的年销售额将达到10-20亿美元。

礼来公布Necitumumab 积极晚期临床结果，治疗晚期非小细胞肺癌鳞癌

2014年6月4日

【新闻事件】在正在进行的美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上，制药巨头礼来（Eli Lilly）公布了其全人源抗EGFR抗体Necitumumab（又称IMC-11F8或Ly301221）用于治疗晚期非小细胞肺癌鳞癌的一个III期临床实验的阳性结果。该实验共招募了1093个肺鳞癌病人，采取随机分组双盲比较设计，在全球多中心展开。实验设计为Necitumumab加化疗（吉西他滨-顺铂）对比化疗本身（吉西他滨-顺铂）。主要临床终点为患者的总存活时间（OS），次要临床终点为病人的无进展进展存活率（PFS）和总应答率（ORR）。结果显示，necitumumab加化疗与对照组（化疗本身）相比可以显著延长肺鳞癌病人的总体存活时间；OS分别为11.5 和9.9 个月（HR=0.84， p=0.012）。抗体联合用药的副作用在可以耐受的范围。Necitumumab是历史上第一个证明可以延长肺鳞癌病人生存率的生物药物。

【相关背景】

- ◇ Necitumumab由留美大陆学者朱祯平博士在ImClone Systems公司工作期间发明（美国发明专利号为7598350）。这是第二个由他发明的抗肿瘤抗体在全球III期临床试验取得阳性结果。

- ◇ 朱祯平博士发明的抗VEGFR2抗体Ramucirumab（Cyramza, IMC-1121B）在2014年4月被美国FDA批准上市，用于胃癌的治疗。

【药源解析】上皮细胞生长因子受体（EGFR）在多种肿瘤细胞表面表达。EGFR 作为公认的抗癌药靶点，小分子抑制剂率先在非小细胞肺癌获得成功，其中包括Tarceva和 Iressa。第一个抗EGFR抗体Erbix由美国ImClone（英克隆）公司在2004年研发成功，目前用于结肠癌、头颈癌的治疗。但该抗体为人鼠嵌合抗体，有些病人会产生某种程度的自身免疫反应，如过敏反应。由于头颈癌，结肠癌晚期病人的治疗手段有限，该抗体仍为多数病人使用，目前全球年销售额超过20亿美元。朱祯平博士在ImClone 公司工作期间，发明了全新、全人源抗EGFR抗体IMC-11F8。礼来在2008年以67亿美元巨资收购了英克隆。就是看中其丰富的抗体药物产品线。ImClone被礼来收购后IMC-11F8改名为Necitumumab。在这个III期临床实验中，Necitumumab首次用于非小细胞肺癌鳞癌病人，与传统化疗一线合用，可以比单独化疗提高病人生存时间。非小细胞肺癌是人类最常见而又恶性程度很高的病种，在美国癌症病人的致死率高居首位。据时间卫生组织估计，当前全球每年肺癌新增病例和死亡人数约分别为200万和160万（美国数字分别是22.4万和15.9万）。晚期病人除传统化疗和放疗之外没有更多的选项。非小细胞肺癌约百分之七十为腺癌，百分之三十为鳞癌。这次礼来公司不惜重金开发第二代全人源EGFR抗体，就是针对目前晚期非小细胞肺癌鳞癌除化疗外没有其它有效的治疗方案。根据礼来的乐观预计，该药可望在今年年底报FDA新药审批。如果获批，necitumumab将是第一个用于治疗非小细胞肺癌鳞癌的生物蛋白药。

药源观点

是谁发现了药物？

2014年5月24日

最近美国著名的晚间节目《每日秀》请到纽约大学的Martin Blaser教授探讨新型抗生素的问题。主持人Jon Stewart问他是制药公司还是政府应该发现新药，Blaser说应该用税收开发新药，就像用税收架桥修路一样。并说可以使用曼哈顿工程（美国二战时期研制原子弹的项目）的模式开发新药。《每日秀》是美国非常受欢迎的节目，虽然是个娱乐节目但却是很多青年获取新闻的唯一渠道，所以信息的准确性是有一定后果的。

关于谁是药物发现者的问题业外人士存有诸多误解，甚至很多人认为是医生发现了新药。一个非常容易引起误解的说法是大学和研究所研发了多数新药。一是大学和研究所的确做了很多基础研究，比如大多数制药工业使用的靶点（如蛋白激酶）的结构和功能最早是由科研机构所发现。二是有些药物分子也是由科研机构发现的，如现在辉瑞的头号产品Lyrica是由美国西北大学的Silverman教授所发现。由于这些基础研究是由税收所支持，所以很多人认为既然是纳税人花钱找到的新药，给纳税人使用时就应给点优惠。实际上美国药费是全世界最高的。那么谁应该算是药物的发现者呢？靶点的发现者、药物分子的发明者、还是其他人什么？

我们曾经多次说过优质靶点是现在研发最关键的瓶颈，但这不等于发现了靶点就可以发现新药。在基因组破解之后，发现靶点是个非常容易的事情。问题是从众多靶点中找到优质靶点，即如何确证哪些靶点对治疗疾病有效。然后找到合适的先导物、通过复杂的优化过程找到药物分子、找到生产工艺、合适剂型、直至临床开发。这后面的工作同样复杂困难，而且耗时耗力。所以尽管靶点很关键，但这只是新药研发的一小部分。

有人说了靶点的事情就不和你们计较了，但象Lyrica这种情况Silverman是这个药的发明者吧？按照专利法Silverman千真万确是这个化合物的发明者，但发明一个化合物和把这个化合物开发成药物是有巨大差别的，否则青霉菌则是最有成就的药物发明家因为人类最重要的两类药物青霉素和他汀药物均来自青霉菌。化合物的发明者定义为第一个脑子里有这个分子完整形象的人。这是个非常容易的事，这和设计一个复杂机械还不一样。下一步是合成出这个化合物，多数情况这一步也不难。最后一步是证明这个东西有一定用途。Lyrica是作为伽马丁酸受体拮抗剂设计的，所以只要有一定活性即可获得专利。但伽马丁酸受体只是当时众多假说中的一个，能不能治疗疼痛得花10亿美元去发现。而当时和Lyrica同样可能治疗疼痛的化合物有成百上千个，辉瑞收购这个化合物是有其独到眼光的，当然也冒了很大风险的。没有辉瑞的投入Lyrica只能在实验室当个学术工具。所以我认为虽然Silverman发明了化合物，但辉瑞的开发团队以致后来的市场团队是Lyrica的缔造者。Silverman如果不服完全可以当时对辉瑞说这个化合物10年后能成为年销售40亿美元的产品，我才不卖呢，我自己找钱开发。实际上当时谁也无法预测Lyrica临床是否有效、最后能否上市、上市是否能赢利，Silverman要去找风投未必找得到，西北大学更不可能花钱冒险去开发这个产品。就连Lyrica的最初机理都是错的，Lyrica并不是通过拮抗伽马丁酸

受体起效，而是通过阻断一个新型离子通道。

所以科研单位是做了很多前期工作，虽然这个工作十分关键但和后面的投入和风险比是零头。每年药厂也有无数在细胞和动物模型里有一定效果的新化合物，但选择哪一个去投入10亿美元开发才是新药最核心的工作。从这个意义上讲拍板决定开发某个化合物成为药物的人对公司更重要。换句话说，如果你能比别人能更准确判断哪个化合物更有可能成药（这个能力极其罕见），你的价值远远超过能设计合成伽马丁酸受体拮抗剂的人（这个工作任何有点能力的药物化学家都能做）。至于谁是一个药物的发现者，我认为是整个团队而不是某个人造就了一个新药。

药物作为商品的特殊性

2014年5月15日

前几天我们讨论新药价格时讲到药品和其它大多数商品不同，定价很复杂。今天讲讲药物作为商品的特殊性。

对于多数商品消费者的需求和商品对这种需求的满足程度都是很容易由消费者本人确定的。比如我手机丢了，可以根据我对手机的需要买一款适合我的手机，我很清楚手机能给我带来哪些方便，买的那款手机是否能满足我的要求也很容易鉴别。但疾病和治疗疾病的药物要复杂很多。首先疾病本身很复杂，即使医生也无法准确预测某个特定病人疾病的发展。比如你查出有糖尿病，你未来10年得心脏病或微循环疾病的几率和很多因素有关，你很难准确估计这对你的健康有多大影响。医生可以根据你的年龄、并发症、家族史等因素对照同类病人的流行病学或临床实验数据估计你得心脏病的几率，但这个几率一般是你所在人群的中值几率，你作为一个个体可能和这个中值有很大区别。

药物对疾病的改善同样复杂。药物唯一可靠的信息来自严格的临床实验，通常是足够规模的随机、双盲、对照实验（即RCT）。当然每个医生有自己使用药物的个人经验，但这个信息很不可靠，不能作为知识推广大规模用于其他病人。药物的临床实验是比较两个群体（即用药组和对照组）在某些治疗指标的中值变化（即治疗终点）。所以如果你得了糖尿病准备使用某个药物时，你唯一能得到的准确科学信息是如果你符合这个药物当时申请上市的临床实验（通常是三期临床）的入选条件，那么你可以期待在实验的时间内（比如1年），该实验一级终点（比如HbA1c）会发生实验所观测到的变化（比如下降一个百分点）。这是假定你是个标准病人，但每个个体对药物的应答可能有非常大的差异。至于长期使用效果如何，是否会降低你得心脏病或微循环疾病的几率只能等有这样的临床实验才会有确切的答案。如果你的情况（比如年龄，并发症等）和临床实验的入选病人有较大区别你用药的后果就更难以预测。

所以个体差异加上临床实验的局限决定了单个病人使用药物的治疗效果具有非常大的不确定性，这为评价药品的价值带来巨大的困难，中国最近几年频繁发生的医闹事件和病人对治疗效果的不切实际期望有一定关系。即使能准确估算一个药物对疾病的影响，给这个治疗价值定价也不容易。比如说一种新型抗凝药能把我今后5年中风的几率从3%降到2%，我花多少钱才值得呢？这对很多消费者来说是十分复杂的问题。这还没考虑致命出血事件

药源观点

的几率以及和便宜的专利过期药物对比的问题。比如华法林一毛一片，也能把中风几率降到2.5%。有了这个比较，新药多少钱一片才合理？有人可能认为二者差别可以不计，新药一毛五一片也不买。有人可能觉得我命就是值钱，0.5%的差异也值得100块一片。

当然有的疾病病人很快就能体验到药物是否起效比如止痛药，吃了不疼了说明药物管用。但这里又有安慰剂效应问题，即止痛的不一定是药物，而是吃药这个过程。安慰剂多少钱一片才合理？象sovaldi这种>95%病人都有应答的药物是极其罕见的。

药物的价值对单个病人非常难定义，从每个消费者自身的角度来看药物的价格也就非常难确定。药物的价值是通过比较两个人群确定的，药物的定价也只能在人群水平执行。现在保险公司和各国政府正在成为药品定价的主要参与者。

新药价格太高吗？怎么办？

2014年5月8日

吉利德科学的丙肝药物Sovaldi上市第一季度的销售即达到23亿美元，引发美国媒体对高药价的大讨论。Sovaldi成为靶子的主要原因是丙肝是个很大的适应症，而sovaldi的售价也相对较高。但丙肝不是最大的适应症，和糖尿病比丙肝还是小病种。Sovaldi一个疗程84,000美元（12周）治愈丙肝也不是最贵，和很多罕见病药物比这还算便宜的。但是sovaldi的市场总值却是惊人的，如果美国所有丙肝病人都使用sovaldi则需3000亿美元。正是这个对医保的潜在威胁令美国国会矛头指向吉利德科学，并引起整个生物制药股的大跳水。

那么sovaldi是不是太贵了呢？这和问乔丹、马拉多纳工资是否太高，比尔盖茨是否太富一样，很高和太高是两个完全不同的概念。商品的价格由其价值决定，如果你价格高于价值消费者就不买了，这个市场调节机制决定了大多数商品的价格。所以如果有人愿意出84,000美元治愈自己的肝炎就说明这个定价合理。但是药品确实是个特殊商品。人没有电视、手机可以正常生活，但有些药品是生存必须的消费品。如果因为价格问题病人无法使用确实有伦理问题，但问题是谁应该为这个奢侈品买单。

很多政府依靠自己的买方权力限制药品价格，所以迫使厂家买单。更有些政府如印度干脆就作废了你的专利，直接抢劫。政府限价的道理是你一片药1000美金，生产成本才一块钱，利润太高。Sovaldi为吉利德挣了很多钱不假，但当初没人阻止凶利德、无利德去开发同样的产品。事实上吉利德曾冒极大风险以113亿美元天价从Pharmasset收购了这个产品。如果这个产品未能上市，吉利德必须自己消化这个投资失败（而这种失败在制药工业司空见惯），没有任何人会为他们流一滴泪。不仅不会有人同情还会有很多风凉话，早就说这帮赌徒不该花113亿买那个没谱的劳什子，现在歇菜了吧。

吉利德当年冒那么大风险的驱动力就是一旦成功可以按照这个药品给病人带来的价值而收费。但现在国会却说你药价太高，这就不合理了，这是比赛开始后才改规则。你可以从现在开始立法，说什么样药物最高可以卖多少钱，但如果定价太低，则没有企业会冒大风险开发象sovaldi这样的高价值产品。其后果就

是你可能无论花多少钱也买不到真正可以治愈威胁生命疾病的药物。

但是现在确实有病人买不起sovaldi，而政府也确实没有那么多钱为所有病人支付这么高的药价，难道睁着眼睛看着这些穷人因肝硬化死去而让可以避免这个惨剧的特效药物慢慢过期吗？当然不应该，但厂家应该是最后一个被压榨的。首先政府应该减少浪费性药品支付，比如支付20倍奥肽拉唑的价钱去买耐信而二者几乎无任何临床区别，这样可以用节省下的医疗开支支付真正有效药物的高药价。其次慈善机构可以介入，这和救济任何其它自然灾害没有本质区分，完全属于慈善活动的范畴。第三，FDA应该尽快批准同类产品上市，引入竞争机制。事实上很多同类产品正在准备上市，有可能导致价格战。虽然sovaldi第一季度就销售23亿美元，但随着同类产品的上市这个数字可能很快下滑，最后能否收回当初投入的113亿美元还是未知数。第四，如果上面这些办法之后还有病人无力购买药物，厂家应该给予人道主义帮助，以成本价甚至低于成本价提供救命药品。这其实也是双赢，真正无力支付的病人以低价获得药物而厂家则获得企业形象这个无形资产，这对一个公司的长期发展至关重要。最后，药价的主要成分是研发风险。虽然现在制药工业依然是最盈利的行业，平均有20%的利润率，但是即使把所有利润都去掉药价也最多下降20%，仍然是非常贵。所以解决高药价最核心的办法是提高研发成功率。

Sovaldi只需使用12周即可治愈丙肝，而即将上市的有些慢性病药物也可能有很高价格。比如PCSK9抑制剂据预测可达每年一万美元，但这些患者可能得终身用药而高血脂既不致命也不罕见，这将对医保系统形成巨大挑战。对于厂家来说，如果乔丹、马拉多纳的工资越来越高，你就不要费劲去开发替补水平的新药了，因为支付体系已经没钱为这样的新药买单了。

风险在前还是风险在后？

2014年5月29日

在现在研发成本飙升和失败率居高不下的环境下，很多企业认为早失败、便宜失败是提高研发资金使用效率的关键因素。那么这是所有企业都应该采用的策略吗？

提高成功率当然是所有公司的愿望，所以选择那些可以通过早期临床就能排除主要风险的项目理所当然地成为大家热捧的项目。比如现在尚在早期的RNA药物，如果在二期临床能在合理剂量显著改善机理生物标记则说明RNA最关键的风险，即到达靶标组织这个大难题，可能已经解决。由于需用RNA控制的疾病多是遗传性疾病，分子机理单一，病人组成均匀，所以只要能显著改变靶标蛋白浓度后面看到疗效的机率应该是很高的。所以这样的项目风险虽然很大，但主要风险可以很早、以较小投入排除。

于此相反的是大众慢性病如糖尿病、心血管疾病。这类疾病通常有很多便宜的专利过期药物，而现在的支付环境要求新药必须与标准疗法有显著区别才能卖出高价。这样项目在二期临床虽然可以看到和上述RNA药物同样的机理信息，但这类疾病通常病人组成复杂，基因背景繁杂，并发症各异，病人可能同时服用多种药物，所以预测疗效十分困难，不到三期临床几乎没有可能看出与标准疗法的区分。而这类药物的三期临床一般都很大，

药源观点

上万人、几亿美元的三期临床是家常便饭。所以这类药物开发的风险都在最后这最昂贵的一步，这就成了一个豪赌。

事实上现在制药工业大规模退出中枢神经系统、心血管疾病等传统领域说明整个行业对这个豪赌模式的排斥。那么是否所有企业都应该只开发风险在前的项目呢？我看不一定。为什么呢？巴菲特曾说过在别人恐惧的时候贪婪，在别人贪婪的时候恐惧。意思就是大家哄抢的领域虽然有吸引人的地方，但人多势众会忽略一些风险，竞争也随之增大。大家都不想去的地方肯定是有风险的，但这些领域经常有被忽略的机会，一旦成功竞争很少。而且这些大众病并非不需要任何新药了。心血管疾病依然是人类的头号杀手，中枢神经系统疾病还主要靠30年前的老药控制。而这些病种人群巨大，病人用药时间非常长，所以市场潜力极其诱人。这个所谓的重磅药物模式虽然现在众叛亲离，但这也同时制造了市场真空，有眼光、有条件的企业还是可以考虑保留一部分这样的项目的。

阿斯列康总结研发经验教训

2014年5月20日

本期的《Nature Review Drug Discovery》刊登了一篇阿斯列康总结研发经验教训的文章，分析了该公司2005-2010年间在研产品和整个制药工业的对比。结果发现阿斯列康在研产品临床前和一期临床的成功率高于业界平均值，但关键的二期、三期临床成功率却显著低于业界平均值。尤其是概念验证的二期临床，业界平均成功率为29%，而阿斯列康只有15%。作者由此总结提高研发成功率必须做到六正确：即正确的靶点、正确的人群、正确的组织暴露、正确的安全窗口、正确的市场潜力、和正确的研发文化。

最近阿斯列康的研发成功率一直不理想。福布斯的分析家分析1997-2011年各大药厂投入和产出时发现阿斯列康效率最低，这段时间投入平均每120亿美元才上市一个新药。所以我估计公司内部肯定也在寻找问题结症，这篇文章极可能源自这个自省工程。

文章首先承认依靠数量是个错误策略。这个想法十分简单，既然每10个进入临床的药物才有一个上市，那咱就多往临床里放新药，希望产出也增加。这曾经是惠氏研发总监Robert Ruffalo在本世纪初大肆宣称的一个模式。从表面上看这个策略很愚蠢，增加临床化合物数目很容易，只要降低标准。但实际上这个策略是有一定深层意义的，如果做得正确确实有可能增加成功率。一个最核心的因素是由于生物体系的复杂性，对于新靶点、多数情况下只有到二期临床我们才能知道一个项目是否可行。比如现在火爆的BTK抑制剂Ibrutinib和PI3K亚型p110-d抑制剂Idelalisib临床前并无显赫之处，甚至如日中天的PD-1抑制剂也被埋没多年。所以如果能合理分配风险、正确选择项目组成这个数量模式是有一定优势的。但显然这个模式也很容易被滥用。最常见的就是同一个项目有多个候选化合物。文中提到他们一个靶点最多有7个候选临床化合物，结果因为同一毒性原因失败。这就明显是浪费了。

他们的主要发现和以前的类似分析并无太大出入，核心问题是对候选药物要求过低，比如对临床前毒性信号视而不见，

希望不会在病人身上重现；即使疗效信号不明显也继续推进希望奇迹发生等常见错误。比较重要的具体发现是大多数临床前项目失败是因为安全性问题，75%的副作用是化合物而非机理本身。但阿斯列康化合物的二期临床还有30%因安全性问题失败，高于业界平均值。临床上安全性问题一半是因为机理本身的副作用，一半来自化合物。这说明一是他们设计的化合物存在系统缺陷，二是他们选的靶点本身存在问题（机理相关副作用，即疗效和副作用在机理上无法分开）。另外作者发现没有临产前安全性信号的化合物比有一些安全性信号的化合物在临床中因安全性问题失败的可能小很多，说明临床前安全性模型还是相当准确的。

阿斯列康临床上40%失败是因为靶点错误，29%是因为安全窗口太小，无法达到治疗剂量，只有5%的失败来自药代。这一来可以认为是以Lipinski 5规则为核心理化性质运动的成功，也可以理解为制药工业过度关注药代性质可能牺牲了其它方面。虽然因药代失败的项目很少，但代价可能是误杀了更多本来可能成药的化合物，降低了总成功率。另一个重要发现是人体基因数据和机理的重要性。他们73%有人体基因数据的项目到二期临床还在继续，而只有43%无此数据的项目能到二期临床。82%有生物标记的项目到了二期，而只有30%无生物标记的项目到了二期临床。当然也可以解释为有了这两种数据的项目正因为盲目自信而更难被终止。

造成阿斯列康研发效率低于业界平均水平的原因不太可能是研发人员水平不行，而是公司的奖惩制度鼓励选拔错误的化合物。这篇文章写得非常诚恳，甚至有些家丑外扬之嫌。在阿斯列康以辉瑞低估其研药物的质量为借口拒绝其收购时发表这样承认过去自己研发效率低下的文章不知是否会对收购价格有一定负面影响（虽然这篇文章可能在收购事件以前已经被接受发表）。这篇文章有一些外人一般很难看到的信息，值得一读。

制药工业并购的背后

2014年5月4日

最近两周发生多起大型并购事件。辉瑞在复活节周末宣布欲以1000亿美元收购阿斯利康，上周收购额增至1060亿美元，但仍被阿斯利康董事会拒绝。一天之后诺华、葛兰素、和礼来等三个国际巨头交换价值250亿美元的资产。紧接着Valeant准备以456亿收购以生产去皱药肉毒杆菌素闻名的Allergan。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。默克也正在积极寻找买主准备以150亿美元出售其兽药部门。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各占半壁江山，而二者的经营方式却截然不同。如此高密度、大规模的资产重组虽然不大可能是串通好的有组织行为，也不可能是同一突发诱因诱发，但其背后的基本驱动力是肯定存在的并且十分强大。而不同公司青睐不同类型资产也反映了每个公司的经营理念和核心竞争力。

资产重组的根本原因是原来大制药集团在所有医药领域都可以有效参与竞争的时代已经一去不复返，每个公司必须选择自己擅长的商业领域、经营方式、和疾病种类。因此，每个公司的选择也反映了公司管理层对自己核心竞争力的理解。

创新药物是风险最大，成本最高，回报最不确定的商业领域

药源观点

但这也是技术含量最高的行业。随着现在研发成本的上升和支付部门对产品价值的更严格要求，有些跨国大公司也不得不退出这个一度世界上最为盈利的产业。这两周的资产重组揭示了谁要退出，谁想留下，如果留下怎么留下。

默克挂牌150亿出售兽药部门、诺华160亿收购葛兰素抗癌药明确表明二者准备继续集中精力参与创新药物的竞争。默克是老牌研发劲旅，可能最引以为自豪的就是研发。默克成功开发过很多首创药物（如DPP4抑制剂和他汀类药物）并在几个大型市场的开拓中做出重要贡献如降血脂市场。现在降血脂已经普遍被病人接受，但在80年代你想卖降血脂药物并非易事，默克做了大量实验和市场宣传才有了今天的局面。默克出售兽药以及大规模开发免疫疗法的举动明确显示开发革命性新药是其核心运营模式。诺华最近十几二十年也发现不少重要首创产品，尤其白血病药物格列卫算得上革命性药物。收购葛兰素抗癌药后诺华会是抗癌领域仅次于罗氏的国际巨头。

辉瑞收购阿斯列康虽然号称看中其免疫疗法产品线，但专家估价阿斯列康成熟产品的近期销售贡献和英国的较低税率是更主要的驱动。辉瑞和阿斯列康的早期产品线以及准确选择关键项目并成功开发上市的记录均属男子丙组的水平，但二者却成功销售了几个历史上最成功的me-too药物如利普陀和耐信。如果二者最后成功合并，新辉瑞的核心竞争力依然会是成熟产品的市场拓展，而不是新药研发。Valeant基本是个小号辉瑞并且公开承认其反研发的经营理念，计划如果成功收购Allergan研发机构将缩小50%以上。这基本就是药品版的沃尔玛。这种寄生模式依赖其它公司为其开发大型新产品所以每隔几年就得有这样大规模的收购。

制药老牌劲旅葛兰素和礼来则把相对容易开发的兽药作为一个经营重点，委婉表明大规模创新药物风险太大，不适合全面参与。当然二者仍然有国际领先的疾病领域如葛兰素的呼吸系统药物和礼来的代谢药物，但二者都希望能有风险较小的兽药来缓冲新药的大起大落。虽然葛兰素保留了抗癌早期研发项目但这不能说明其对创新药物研发的信心因为这只是研发的小头，大部分投入和风险来自晚期研发。葛兰素几年前开始采用discovery performance units的研发模式，试图把每个疾病部门变成小型生物制药研发公司。这次保留抗癌药早期产品线说明葛兰素对这个模式还抱有很大希望。礼来接受诺华兽药可能觉得他们在阿尔茨海默的投入风险过大，必须得有一部分稳定收入作为孩子奶粉钱。

总之制药工业日益分化，每个公司都需要选择合适自己特长和风险承受能力的领域，并且在特长领域获得规模优势。对于消费者来说竞争参与者的减少意味着价格的上涨，如何控制药品价格的问题将是一个非常复杂和迫切的问题。这个问题我们以后还会讨论。

辉瑞放弃收购阿斯列康，新药研发避免了一场灾难吗？

2014年5月27日

【新闻事件】：今天辉瑞宣布放弃收购阿斯列康，并说55英镑（92.6美元）/股已经是阿斯列康的公平价格。辉瑞表示不会发起恶意收购（即绕开阿斯列康董事会通过全体股东投票机制），虽然英国对恶意收购的限制并不严格。阿斯列康董事长说辉瑞的放弃令阿斯列康得到独立发展的机会，并表示阿斯列康的在研产品线势头正猛，增长空间广阔。

【药源解析】：辉瑞收购阿斯列康一波三折，事件公开后辉瑞似乎势在必得，甚至惊动了英美两国政府。但实际上辉瑞并无十分深厚的策略，两次被拒绝之后再无后续手段。辉瑞或许一开始就低估了阿斯列康的价值。事件一公布就有专家称如果是股票为主的收购，辉瑞得准备1280亿美元左右；如果能增加现金比例，1200亿或许有戏。辉瑞最后的底价是1190亿，但以股票为主。阿斯列康董事会称如果每股达到58.5英镑可以考虑，但辉瑞显然不以为然。

阿斯列康的股东对1190亿美元的价格意见不一，有部分大股东认为至少应该和辉瑞坐下来谈谈，也有部分大股东支持董事会的决定。根据英国法律，辉瑞需等6个月才能再度收购，但三个月以后即可重新谈判。所以如果辉瑞的700亿美元海外现金找不到合理用途，美国的税率一直高于英国，半年后辉瑞卷土重来的机会相当大。所以无论支持还是反对，阿斯列康的这些大股东并不一定是对其在研产品线的长期价值有信心，而是几个月内是否有重要临床实验结果能显著提高阿斯列康身价。阿斯列康最近在免疫疗法方面进步迅速，以AZ9291为代表的新一代抗癌药物将会在下周开幕的ASCO年会上进入投资者视野。

这个消息对于两个公司的员工来说无疑是如释重负，尤其是研发人员。根据历史经验，二者合并之后恐怕有1/3-1/2的研发人员会失去工作，大量在研项目的开发进程会受到不同程度影响，所以很多人认为今天的谈判终止对新药研发是件好事。但我认为事实并非如此。二者合并的根本原因是他们的研发效率都很平常，单靠自己的研发无法支撑销售的持续增长。即使辉瑞彻底放弃收购阿斯列康，它也必须收购其它公司来补充产品线，阿斯列康自己也必须用同样策略，所以还会有其它公司的研发人员被裁，只不过不一定是一次性、大规模裁员。按现在的研发规模，新药研发是个赔钱买卖，不可持续。或者制药工业继续萎缩，或者研发效率能显著提高，阻止公司的并购只能使资本继续在低效投资上浪费，对投资者和研发科学家都不是真正的好事。本人作为新药研发人员希望从事自己的工作，但不希望自己的工作只为投资者赔钱，自己的努力只为社会带来负价值。如果这个行业不需要现在的规模，部分科学家转行重新找到能用自己技能和知识为社会做出积极贡献的新职业并非一场灾难。

临床快讯

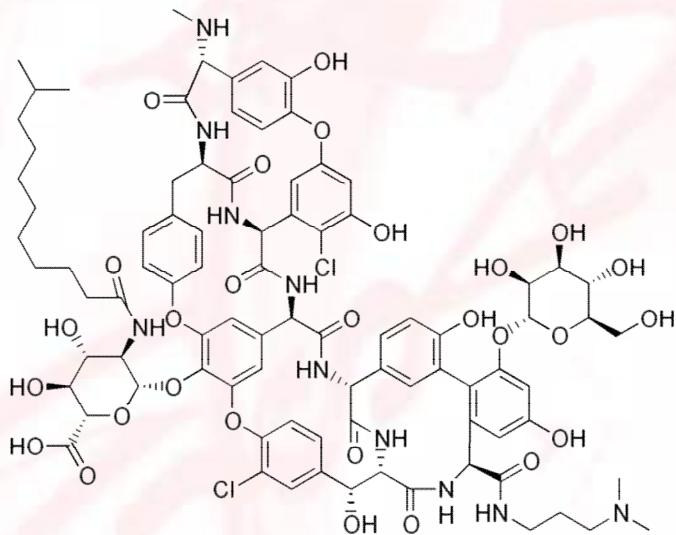
美国FDA终于批准了新型抗菌药物Dalvance (dalbavancin) 上市

2014年5月26日

【新闻背景】5月23日，美国FDA批准了一种新的抗菌药物Dalvance（通用名：dalbavancin，达巴万星）上市，用于治疗包括金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌等细菌引起的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）。

【药源解析】美中药源日前讨论“谁是新药的发现者？”而dalbavancin的开发历程再一次支持了药源观点：“整个研发团队造就了一个新药”。

Dalbavancin是新型半合成的第二代脂糖肽类抗生素，和万古霉素（vancomycin）属于同一类抗菌素（见如下化学结构）。Dalbavancin早在1999年就开始了临床开发，并且被三度转让，且有四个开发代号（VER001、PF-03906135、BI-397和V-Glycopeptide）。在2004年曾向美国FDA申报上市（NDA21-883）用于治疗复杂皮肤或皮肤组织感染（cSSSI），但最终辉瑞又撤回了申报。Durata Therapeutics在2009年12月从辉瑞收购了dalbavancin的开发权，又于2011年1月开始dalbavancin的DUR001-301和DUR001-302两个三期临床开发。2013年9月26日再一次申报上市，用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）。



这两个双盲三期临床实验共入组了1312例患者，头对头比较dalbavancin和万古霉素（vancomycin）/利奈唑胺（linezolid）联合用药的疗效和安全性。在这两个晚期临床实验中，dalbavancin单药和联合用药组的疗效相当，应答率分别为83.3%/81.8%（301实验）和76.8%/78.3%（302实验），达到主要临床终点。最常见不良反应包括恶心、头痛和腹泻，Dalvance单药组和联合用药组相比肝酶升高的患者较多。因为dalbavancin用于治疗严重或危及生命感染的抗菌药品，不仅获得FDA的优先评审资格，也根据安全和创新法案的现行抗生素激励（GAIN）条款，成为首款获得合格传染病产品（Qualified Infectious Disease Product, QIDP）认证的药品，享有5年额外的市场独占权。

由此可见，dalbavancin的成功开发不仅需要最初药物的结构优化，更体现在后来选择正确的适应症和合理的临床设计。

FDA批准Vectibix®（帕妥木单抗）联合FOLFOX方案作为一线用药治疗野生型KRAS转移性结直肠癌

2014年5月25日

【新闻背景】生物制药巨头安进5月23日宣布，美国FDA批准了帕妥木单抗（商品名：Vectibix®）联合FOLFOX化疗方案作为一线用药治疗野生型KRAS（外显子2）转移性结直肠癌（mCRC）。这样，帕妥木单抗成为首款也是唯一一款得到美国FDA批准与FOLFOX化疗方案联合使用并明显改善野生型KRAS的转移性结直肠癌患者生存期的生物制剂。FDA同时还批准了QIAGEN的Therascreen®KRAS RGQ PCR伴随试剂盒，用于适用于Vectibix®治疗患者的筛选。

【药源解析】帕妥木单抗靶向上皮生长因子受体（EGFR），是迄今为止上市的第二个全人源单抗药物。尽管帕妥木单抗被科学杂志评为最常见的抗肿瘤靶向药物之一，而且单药已经在40多个国家和地区获得批准用于治疗标准化疗无效的野生型KRAS转移性结直肠癌，但其拓展适应症以及商业化进程并不顺利。自2006年9月作为结直肠癌的三线用药上市以来，安进为拓展适应症并成为一线疗法做了很多努力但效果不佳。比如2010年，帕妥木单抗的一个注册有658例头和颈癌患者的晚期临床未能达到一级临床终点。在2009年，这次FDA批准帕妥木单抗作为一线用药的一个重要支持实验之一的PRIME' 203实验也未能达到总生存期的二级临

	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
销售额（亿美元）	0.39	1.70	1.53	2.33	2.88	3.22	3.59
增长率		336%	-10%	52%	24%	12%	11%

床终点。帕妥木单抗作为结直肠癌的三线用药市场份额也较小，销售额没有太大起色（见下表）。

安进后来发现，这个注册了1183位晚期结直肠癌患者中的绝大多数患者的KRAS的状况并不确定，随后修改了临床方案并添加了KRAS RGQ PCR伴随试剂盒筛选。所以，这次帕妥木单抗作为一线用药的批准不仅体现了药物开发的复杂和困难，更是安进个体化治疗的最新里程碑。

美国FDA上述的批准是基于安进PRIME' 203和ASPECCT' 763的两个积极三期临床实验结果。PRIME实验显示，帕妥木单抗与FOLFOX联合使用治疗野生型KRAS（外显子2）的转移性结直肠癌患者和单独化疗相比，无进展生存期（PFS）从8.0个月延长至9.6个月并具有统计学显著区分。总生存期从19.4个月延长至23.8个月也具有统计学显著区分。ASPECCT三期临床也达到主要实验终点，帕妥木单抗作为单一药物用于治疗已对化疗无效的野生型KRAS转移性结直肠癌和Erbbitux®（西妥昔单抗）相比，在改善患者总生存期方面疗效相似。

临床快讯

Intercept Pharmaceuticals (ICPT) 隐瞒obeticolic acid (OCA) 临床实验提前终止的原因

2014年5月22日

【新闻事件】：据thestreet.com专栏撰稿人Adam Feurstein报道，Intercept Pharmaceuticals (ICPT) 今年一月向投资者隐瞒了obeticolic acid (OCA) 临床实验提前终止的原因。当时ICPT宣称是因为疗效太好而终止了OCA治疗非酒精脂肪肝的一个临床实验，而事实上LDL升高也是实验停止的原因之一。ICPT不仅当时就知道这个不良反应，而其还试图劝阻美国国立卫生研究院 (NIH) 负责这个实验的专家公布这个消息。

【药源解析】：今年一月九日，ICPT宣布OCA在一个283人叫做FLINT的二期临床实验中因为疗效显著而提前终止，令其股票一天之内涨了3倍，以275美元/股收盘，而前一天的收盘价仅为75美元，一天增值近40亿美元，而ICPT去年的IPO价格是15美元/股。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。

根据NIH和ICPT的电话记录，NIH认为FLINT提前终止的原因有两个，主要原因是中期分析疗效的确明显好于对照组，但LDL的升高也是停止实验的原因之一。但ICPT公布消息时却只字未提LDL的事情。现在公司辩解当时没有LDL的具体数据，另外为了发布消息的简洁，所以没有提及LDL。NIH在ICPT公布消息的第二天发布了有关FLINT实验中血脂异常的信息，但是并没有提到这是停止实验的原因之一，并说脂肪肝病人的血脂异常很常见。但这里涉及的是和对照组对比的血脂异常，而不是脂肪肝和普通人群的比较。不出所料，这个负面消息虽然最终公布于众，但因为这个精心的公布方式使它对股票的影响被减小到最低。今年ICPT最高涨到过445美元/股，今天ICPT的股票为218美元/股。

FLINT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，但由于有LDL升高这个物质基础，还是令投资者胆战心寒。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依然可能上市治疗脂肪肝这个适应症因为LDL可以有效地用药物控制，但ICPT这种对投资者的信息不透明显然误导了股民。不少因FLINT结果进场的投资者损伤惨重，ICPT因此正受到很多投资者的起诉。

Palbociclib的PALOMA-1二期临床结果获得FDA认同，有望成为首个上市的CDK4/6抑制剂

2014年5月19日

【新闻背景】辉瑞公司5月16日宣称，美国FDA同意依据其CDK4/6抑制剂palbociclib的一个二期临床结果 (PALOMA-1实验) 论证其疗效和安全性，这样辉瑞不必等待更大的晚期临床实验结果，早在今年第三季度即可向FDA申报上市，作为一线用药和来曲唑联合使用，治疗雌激素受体 (ER) 阳性、人类表皮生长因子受体-2 (HER2) 阴性，绝经后妇女的晚期乳腺癌患者。从而有望领先包括礼来的bemaciclib和诺华的Lee 011等同类产品，成为首个上市的CDK4/6抑制剂。在这个含有165名雌激素受体 (ER)

阳性、人类表皮生长因子受体-2 (HER2) 阴性，绝经后妇女乳腺癌患者的随机、国际多中心实验中，palbociclib和来曲唑 (letrozole) 联合用药组 (84位患者) 无进展生存期的中位数几乎是来曲唑对照组 (81位患者) 的两倍，从10.2个月延长至20.2个月。联合用药组总生存期的中位数是37.5个月，长于来曲唑单药组的33.3个月，但不具统计学显著区分。这个PALOMA-1实验结果将在第50届 (2014年) 美国临床肿瘤年会上公布 (Abstract# CT101)。

【药源解析】CDK4/6抑制剂的开发是本次ASCO除了免疫哨卡抑制剂之外最大的亮点之一，也是辉瑞的最重要晚期临床开发之一。Palbociclib在2013年4月获得美国FDA的“突破性药物”称号。

以上的PALOMA-1实验结果4月6日曾在美国癌症协会年会 (AACR) 上报道，虽然联合用药组的总生存期优于来曲唑单独用药组，但未达到统计学显著区分，而抗肿瘤新药要么能延长病人寿命或改善患者的生活质量，当时药源以为FDA会要求辉瑞等到正在进行的两个更大的临床实验结果出来之后再申请上市。实际上据ISI首席分析家Mark Schoenebaum的一项调查，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，所以上周五收到辉瑞的消息有些突然。延长总生存期几乎是现今抗肿瘤药物上市的必要条件。当然，PALOMA-1实验到目前为止的死亡人数只有61人，希望这个趋势能够持续，且能转化到更大的患者群。

虽然辉瑞现在几乎动用了从监管到技术的一切可能利用的资源来推进palbociclib的研发进展，这个药至少被辉瑞放在架子上5年未动。Palbociclib早在2000年由Park-Davis公司研发，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年才重新受到重视，而且这并不是因为细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制剂有了任何重大进展。Palbociclib是公司重组导致开发滞后的典型案例，也是很多人认为辉瑞最近试图收购阿斯利康可能带来的恶果之一。实际上palbociclib的开发才推动了CDK研究领域的发展。2013年，palbociclib的开发获得重大突破，在一个二期临床实验中palbociclib联合用药和来曲唑单独用药相比，中位无进展生存期从单独用药的7.5个月延长至26.1个月。因此，2013年4月，获得获得美国FDA“突破性药物”称号，这也是美国FDA自2012年7月进一步拓展“创新与安全法案”以来授予的第四个“突破性疗法”，且是唯一一个未上市的实验药获得该项殊荣。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。

其它两个有潜力和palbociclib一较短长的CDK4/6抑制剂包括礼来的bemaciclib和诺华的LEE 011，前者在早期临床中单独用药显示疗效而且耐受性似乎更好，后者被诺华公司认为足以与palbociclib相媲美。

施贵宝免疫哨卡抑制剂Nivolumab获得突破性药物地位，但股票暴跌6%

2014年5月16日

【新闻事件】：昨天施贵宝的免疫哨卡PD-1抑制剂Nivolumab获得治疗霍奇金氏淋巴瘤的突破性药物地位，但今天股票却暴跌6%，50亿美元市值灰飞烟灭。

临床快讯

【药源解析】： Nivolumab已经获得非小细胞肺癌的优先审批资格，而这将是Nivolumab上市的第一个适应症，所以霍奇金氏淋巴瘤的突破性药物地位对Nivolumab的上市时间大概不会有什么影响。但至少也是件好事，不应该让投资者抛售施贵宝的股票啊。当然昨天还有一件更重要的事，就是月底将在芝加哥召开的美国临床肿瘤协会（ASCO）年会的摘要昨天美国中部时间下午四点公布。投资者第一时间对本届会议的重要摘要做出分析和反应。作为本届年会的重中之重，Nivolumab自然备受关注。不幸的是，在一个和已经上市的CLT4抑制剂Yervoy复方联用作为一线药物治疗非小细胞肺癌一期临床实验中该药物未能显示足够潜力。只有22%病人有应答（肿瘤缩小），但近50%病人有3-4级不良反应（严重或危及生命）。这个复方组合治疗肾癌结果略好，但比Nivolumab和其它化疗药物组合比并未显示优势，而Yervoy的副作用却是要更大。这令曾经对这个组合抱有很大希望的投资者大失所望。

当然也有分析家仍然看好Nivolumab。Nivolumab和不同化疗药物的组合均增加肺癌患者的1年生存率（59-87%，不同化疗药物效果不同）而历史对照只有40-50%的病人可以存活1年。在其它几个不同癌症和不同人群的小型临床实验中，Nivolumab的表现也基本和投资者期待值接近。另外这些摘要都是一期临床实验结果，正在进行的三期临床结果会更准确地定义Nivolumab的疗效和安全性。

虽然今天道琼斯也下跌1%，但施贵宝这6%的下滑显然不只是大盘的波动。一个药物众多临床实验中的一个一期临床只是副作用略大，疗效略低就令投资者一天损失50亿美元说明Nivolumab对施贵宝举足轻重的重要性。今天有人调侃说制药工业已经放弃重磅药物模式，开始进入超重药物时代。现在即使大制药集团也依赖少数几个产品，比如默克同类药物pembrolizumab，辉瑞的palbociclib，对整个公司也都起到牵一发而动全身的作用。看来不管世界潮流如何变迁，明星产品依旧风流，只是每一代明星都有不同的特点罢了。利普陀式的重磅药物可能不会再有了，但销售超过100亿美元的超重药物每个时代都会有。

葛兰素心血管药物darapladib豪赌惨败，或深刻影响葛兰素战略方向

2014年5月14日

【新闻事件】： 今天葛兰素宣布其心血管药物Darapladib在第二个大型三期临床实验中错过一级终点。在这个叫做SOLID-MINI52的实验中Darapladib和安慰剂比较没有显著降低心脏病发病率。这个实验共有13000人参加，在此之前的另一个大型实验STABILITY（15000人）也未能达到一级终点。至此darapladib在两个共3万多人参加的大型临床实验中未能显示任何疗效，基本寿终正寝。完整的实验结果将在以后的学术会议公布。

【药源解析】： Darapladib是脂蛋白相关磷脂酶A2（lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2）抑制剂，而大量流行病学研究显示Lp-PLA2活性与心血管事件正相关。在STABILITY实验中使用3.7年Darapladib略微降低心脏病发病率（用药组9.7%，安慰剂组10.4%， $p=0.045$ ）。两组的单个主要复合终点发生率及全因死亡率并无统计学意义上的差异。

当时的临床实验负责人声称这个药物有明显的疗效信号，但事实证明这个产品至少在短期内对心血管疾病无预防作用。两周前葛兰素宣布更改已经进行5年的SOLID-MINI52一级终点，令很多专家很是困惑。

Darapladib最早由Human Genome Sciences发现，这个产品是葛兰素当年花30亿美元收购Human Genome Sciences的最主要原因。在三期临床开始前专家估计Darapladib如果上市可能成为年销售近100亿美元的超重产品，但上市几率仅有10%。Darapladib充分显示了新药研发的风险。对于这种全新机理的预防性药物，在三期临床之前几乎没有任何办法预测其成功可能。因为心血管是个大病种，降低20-30%相对发病率即可有相当大的影响。这一方面不需要药物有非常好的疗效（但即使这个疗效也非常难达到），另一方面也要求很大的临床实验才能可靠地观察这个疗效。这种大病种药物成功率即使和罕见病一样但由于临床实验的花费非常大使这类药物经济风险极大。即使是葛兰素这样的大土豪赌输一次也大伤元气。那些埋怨Sovaldi利润太高的人应该为葛兰素募捐，但这时候媒体基本集体失声了。

Darapladib在此之前起起伏伏有苦也有甜，也曾令葛兰素一度充满希望，但今天的感受好比狂饮之后的头痛，加上信用卡的巨额账单，估计令葛兰素追悔莫及。葛兰素两周前已经将其抗癌药部门卖给诺华，今天Darapladib的结果加上去年杜氏肌肉萎缩症的失败可能更坚定了他们退出高风险新药研发的决心。葛兰素的强项是呼吸系统药物，虽然目前没有什么太大进展，但已有产品的改进尚有市场空间而这种产品的开发显然比Darapladib这样的豪赌更可预测。葛兰素最后专心只做消费者保健药物也不是没有可能。

FDA授予默克Lambrolizumab和阿斯利康Olaparib优先审查资格，首创PD-1和PARP抑制剂呼之欲出

2014年5月7日

【新闻背景】： 5月6日，制药巨头默克宣布，美国FDA授予其PD-1抑制剂lambrolizumab（MK-3475）优先审查资格（Priority Review Designation），用于治疗转移性或无法手术的，且之前采用Ipilimumab治疗仍有进展的黑色素瘤患者。处方药用户付费法案（PDUFA）的目标日期定为2014年10月28日。5月1日，FDA授予阿斯利康的PARP抑制剂olaparib的优先审查资格，其PDUFA目标日期为2014年10月3日。Lambrolizumab和Olaparib都是通过中期临床结果申报，并被FDA接受。如果获得批准，Lambrolizumab将是又一个采用中期临床结果申报且获得批准的“突破性药物”。

【药源解析】： 《美中药源》不久前曾以lambrolizumab（MK-3475）为例，详细讨论象默克那样的制药巨头是如何快速、高效地参与竞争激烈的新药开发项目，怎样通过整合资源、加大投入、获得监管机构所有可能的支持等多种途径积极创造机会，最终快速赢得市场竞争，把投资迅速转化为商业利润。

毋庸置疑，癌症的免疫疗法是当下最热门也是竞争最激烈的新药开发领域之一。施贵宝、默克、罗氏是这个领域的强劲竞争对手，其中施贵宝的抗PD1全人源IgG4单克隆抗体nivolumab一直处于领先地位，已经在黑色素瘤、肾细胞癌和非小细胞肺癌等领

临床快讯

域显示良好的临床疗效，多个三期临床实验也正在紧锣密鼓地进行。而且其抗CTLA-4单抗ipilimumab在2011年被美国FDA批准上市（商品名：Yervoy），进一步加强了施贵宝的竞争优势。

不得不承认和nivolumab相比，默克的lambrolizumab无论从临床开发的启动时间还是进度都要落后许多。因为首创新药对占有市场份额的绝对优势以及对PD-1抑制剂的信心，默克再次显示了老牌制药劲旅的实力。为了超过施贵宝，lambrolizumab的一个一期临床就招募了极其罕见的1000病例，颠覆了一期临床主要评价药物的耐受性等传统开发模式，目标直接通过早期临床快速上市。除此之外，还积极和FDA沟通，充分利用了所有的现有政策支持，其中包括“突破性药物资格”、优先评审、加速批准，以及和这些政策支持偕同带来的优惠——“滚动申报”（Rolling Submission）。今年1月14日在完成关键性临床实验之前就向FDA提交了“生物制品上市许可申请”（BLA）。再者因为耐Ipilimumab的转移性的或无法手术的黑色素瘤无药可用，5月6日，美国FDA授予了lambrolizumab（MK-3475）的优先审查资格。预计今年10月28日FDA将决定评审结果。如果获得批准lambrolizumab将成为第一个上市的PD-1抑制剂。商业运作方面默克也没有停留在单方/单适应症上，而是迅速与葛兰素，安进，辉瑞和Incyte等四个公司签署了合作协议，分别与这些公司的其它抗癌药物联用寻求包括肺癌、肾癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的新疗法。

相比之下施贵宝在癌症免疫疗法的终场角逐中表现欠佳。除了没有充分利用其领先的开发优势以外，对首选的非小细胞肺癌适应症的临床结果好象也底气不足。虽然在4月底也采用默克同样的“Rolling Submission”，和默克相比这不仅晚了许多，预计要到年底才能完成申报，而且对披露临床结果的时间也掂掂掩掩。一失足成千古恨，部分分析师认为这个失利将明显影响其股市表现。

和PD-1抑制剂的开发相比PARP抑制剂的研发显得更曲折。虽然早在上个世纪九十年代初PARP抑制剂就开始用于开发治疗心血管疾病，直到二十一世纪初才用作化疗或放疗的增敏剂。辉瑞的Rucaparib开始一直处于领先的开发地位。自2005年两篇开创性的关于“合成致死理论”的研究论文在《自然》杂志发表以后，PARP抑制剂的开发才引起制药业更多的重视。PARP一度成为抗肿瘤领域最重要的靶点之一。至少有7个小分子化合物进入不同阶段的临床实验，其中包括Iniparib、Rucaparib、Olaparib、Veliparib、Niraparib、CEP-9722和BMN-673。阿斯利康后来居上，但在2011年底，因为其PARP抑制剂olaparib的二期临床结果不理想，决定停止其PARP抑制剂的开发。随后辉瑞和默克也相继取消PARP抑制剂的开发计划。时隔一年峰回路转，阿斯利康经过筛选包括BRCA基因突变等亚组发现，这个二期临床结果完全没有想象的糟糕，对BRCA基因突变患者的无进展生存期提高了8个多月，远高于将项目向前推进的最低限度值。而且其它多个PARP抑制剂显示积极疗效，其中就包括Tesarco公司从默克收购的Niraparib、Clovis Oncology公司从辉瑞收购的Rucaparib、以及BioMarin公司从Lead Pharmaceutical收购的BMN-673。所以2013年9月4日，阿斯利康宣布重新启动其olaparib包括两项研究的三期临床，并以中期临床结果向美国FDA和欧洲EMA申报上市。

5月1日，FDA授予阿斯利康的PARP抑制剂olaparib的优先审查资格。至此，首个上市PARP抑制剂呼之欲出。

FDA反对使用阿司匹林作为心梗和中风的一级预防药物

2014年5月6日

【新闻事件】：2014年5月2日，FDA发表声明反对使用阿司匹林作为心梗和中风的一级预防药物。声明说FDA在研究所有证据得出结论阿司匹林不适合作为心梗和中风的一级预防药物，但可以作为二级预防（即预防第二次心梗或中风）。

【药源解析】：阿司匹林的活性成分是乙酰水杨酸。最先上市乙酰水杨酸的厂家是拜耳药厂，并拥有阿司匹林这个耳熟能详的商品名，所以其它厂家的乙酰水杨酸按理是不能叫阿司匹林的。过去10年拜耳一直试图能批准阿司匹林用于心梗和中风的一级预防，今天FDA算是把这个门关上了。

疾病的预防药物不同于疾病的治疗，因为你吃药的时候还没有病。所以应该是只有足够危险的病人才应该使用预防药物，你要是20多岁年轻力壮根本不需要使用任何药物预防心梗因为你在10年内发生心梗的几率太低。但有多大风险才应该使用一个药物只有在临床实验的支持下才能确定。显然如果降低发病风险的门槛使用药物的病人会增加，这对厂家无疑是有利的，但病人则未必得到好处。现在已经有9个阿司匹林用于一级预防的临床实验，都显示阿司匹林无效。如果把这些数据综合起来分析，可以看到阿司匹林有统计显著的微弱保护作用，但也有统计显著的脑部或肠道出血风险。

现在的证据说明只有你得过一次心梗或中风之后你再次得病的风险才大到足以能从阿司匹林治疗中获益，所以阿司匹林用于二级预防是毋庸置疑的。但在实际临床使用中阿司匹林也经常用于一级预防，美国心脏协会目前也支持这个使用办法。毫无疑问有些无中风或心梗历史的病人也有很高的发病风险，所以可能适合使用阿司匹林。虽然只有更多的临床实验才能准确定义这样的高危病人，但我估计现在已经有大量的临床经验能比较准确地区分这样的病人。因为阿司匹林已经早已没有专利保护，所以厂家不太会做这样高成本的临床实验。但如果能找到一个可获得专利的新剂型，利用已有的临床知识选择高危病人做一个一级预防实验，这可能还是个风险较低的新药开发项目。

诺华Zykadia (ceritinib) 是首个采用中期临床结果申报并获得FDA批准的“突破性药物”

2014年5月5日

【新闻背景】4月29日，美国FDA通过加速审批通道（accelerated approval）批准了诺华的二代ALK抑制剂Zykadia（通用名：ceritinib，代号：LDK378）上市，用于治疗Xalkori（Crizotinib Capsules，克唑替尼胶囊）治疗失败或不能耐受的ALK阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。Zykadia是继辉瑞的Xalkori之后获得美国FDA批准上市的第二个ALK抑制剂，也是首个采用中期临床结果申报并获得FDA批准的“突破性药物”，比FDA预期的批准时间提前了4个月。

【药源解析】美中药源在2月2日曾经报道，诺华充分利用了ceritinib获得美国FDA“突破性药物”资格带来的优惠，在得到

临床快讯

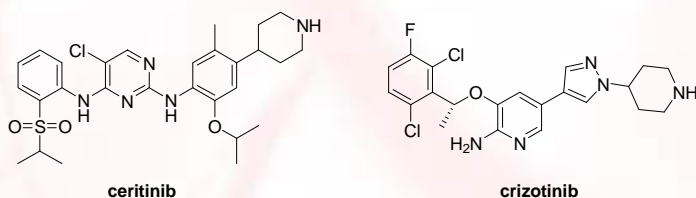
三期临床结果之前，直接采用中期的临床数据申报上市（NDA）。事实证明，这个策略再一次获得成功，而且还比FDA完成药物评审的预期日期2014年8月24日，即处方药用户付费目标日期提前了4个月。Ceritinib是自FDA在2012年开始推行“突破性药物”评审以来获得批准上市的第四款“突破性药物”，是第一个采用中期临床结果申报并获得FDA批准的“突破性药物”。其它三个获得FDA批准的“突破性药物”分别是Gazyva、Imrivic和Sovaldi，但这些都是通过积极的三期临床结果才获得FDA批准的。

Ceritinib是每天一次口服的胶囊剂，推荐剂量为750毫克/天。支持这次FDA申报的二期临床实验招募了163例crizotinib耐药或不耐受的患者，总应答率（ORR）为54.6%，其中包括1.2%的完全应答和53.4%的部分应答，持续应答时间为7.4个月。不良反应包括胃肠道副作用（腹泻、恶心、呕吐、腹痛）、肝毒性、间质性肺病、QT间期延长、高血糖、心动过缓、以及胚胎胎毒性等。

发现优质的分子靶点是现代医药工业的关键，也是新药开发的最大瓶颈。EML4-ALK和NPM-ALK融合蛋白是近年来发现的为数不多的确认靶点之一。但是ALK阳性的患者比例较低，只占非小细胞肺癌患者总数的4-5%，而且在2011年美国FDA已经批准了辉瑞的Xalkori上市。即使如此，还是有很多药厂跟进，目前至少有6个在研项目处于临床开发阶段。这些以ceritinib为首的二代ALK抑制剂主要针对那些对Xalkori耐药或不能耐受的晚期非小细胞肺癌患者。诺华为了争得二代ALK抑制剂的首创地位，利用了FDA能给予的所有优势，包括“突破性药物资格”（Breakthrough Therapy designation）、优先评审（Priority Review）、加速批准（accelerated approval）和孤儿药资格（orphan drug designation）。并成功地通过中期临床结果申报上市，且比处方药用户付费目标的日期提前4个月。

笔者以为Xalkori和Zykadia是创新药和已知机理新药开发的两个典型。前者的立项依据是显然的，代表着个体化治疗的重大突破。而后者也解决了前者耐药或不能耐受的关键问题，符合支付方支付高额药价的要求。虽然ALK阳性的非小细胞肺癌患者在美国不足1万例，考虑到高达数十万美元的药价，Xalkori的销售峰值会接近10亿美元，而Zykadia也能得到前者一半的销售额。

开发共价键/不可逆抑制剂是克服蛋白激酶抑制剂耐药的一个常见手段。但是ceritinib和克唑替尼（crizotinib）一样，是可逆性的间变性淋巴瘤激酶（ALK）酪氨酸激酶抑制剂，在细胞内能选择性地抑制EML4-ALK和NPM-ALK融合蛋白的表达。如下图所示，虽然这两个化合物在化学结构上有较大差别，但抑制ALK的模式应该类似，所以到目前为止还不清楚ceritinib避免耐药的分子机理。



葛兰素心改换血管药物Darapladib三期临床一级终点

2014年5月2日

【新闻事件】：今天NEJM正式发表了葛兰素血管药物Darapladib第一个大型三期临床实验STABILITY的结果。同时葛兰素宣布更改已经进行了5年的另一个大型三期临床实验SOLID的一级终点，由原来的到第一次主要心血管事件的时间改为心血管事件数目（原来的二级终点）。

【药源解析】：Darapladib是脂蛋白相关磷脂酶A2（lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2）抑制剂，而大量流行病学研究显示Lp-PLA2活性与心血管事件正相关。在今天正式发表的STABILITY实验中15828名患者中位随访期为3.7年，darapladib组发生769例（9.7%）主要终点事件，安慰剂组发生819（10.4%）例主要终点事件（ $p=0.045$ ）。两组的单个主要复合终点发生率及全因死亡率并无统计学意义上的差异。这个实验表明darapladib对中风无任何影响。Darapladib组退出率高于对照组。

虽然STABILITY中心血管事件终点达到统计显著，但相当勉强。所以把SOLID的一级终点也改成心血管事件数目显然也并非可以轻易达到。在实验开始后改变终点不是什么好事，尤其是SOLID已经做过几次中间分析，有先射箭后画靶子之嫌。但昨天在和投资者的通气会上Witty爵士说他们已经和FDA沟通并获得许可。并说结果很快就会公布，所以不便透露太多细节。如果SOLID的结果象STABILITY那样微弱，这中间改终点的事情可能会成为一个专家组讨论的大问题。如果区分十分显著则和FDA还有商量余地。

葛兰素最近刚刚和诺华进行了大规模的资产互换，把自己的抗癌药以160亿美元卖给诺华，并收购了诺华疫苗并和诺华合资建立医疗消费品企业。Darapladib是葛兰素在研产品线中最重要的产品，在SOLID数据公布前几周做如此重大的战略转换，令人怀疑是否SOLID凶多吉少。

您知道吗？

癌症免疫哨卡抑制剂的开发成本

2014年5月30日

自两年前百时美施贵宝在ASCO上报道了其免疫哨卡抑制剂nivolumab的惊人疗效以来，癌症的免疫研究如火如荼。2013年癌症的免疫疗法被科学杂志评为本年度最大的科学突破。自今天开始的2014年ASCO上将有超过70个报告披露多个药厂癌症免疫开发项目的进展。主要选手包括默克、百时美施贵宝、罗氏和阿斯利康，竞争据称高达350亿美元的市场。根据clinicaltrials.gov网站，目前共有78个临床实验共注册了19000名患者，评价这些药物的单药或联合用药的疗效和安全性。当然没有免费的午餐，这些实验将花费这些公司高达13亿美元的开发预算。下表是这些临床开发的大概成本。

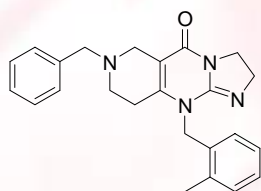
药厂	临床实验总数	临床实验患者总数	临床实验开支（亿美元）			临床实验开支总额（亿美元）	患者人均开支（万美元）
			I期临床	II期临床	III期临床		
百时美施贵宝	35	8517	0.8	0.86	4.83	6.49	7.62
默克	20	5434	0.95	0.45	1.87	3.27	6.02
罗氏	11	2658	0.2	0.84	0.85	1.89	7.11
阿斯利康	12	2398	0.43	0.15	0.88	1.45	6.05

来源：彭博社、Halloran咨询、美国卫生研究院（NIH）

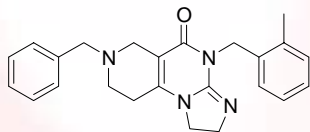
临床候选药化学结构出错，专利授权岌岌可危

2014年5月22日

【新闻背景】据《C&En News》5月21日在线报道，美国Oncocentics生物制药公司的抗癌候选药TIC10（又称ONC201）在今年1月10日已经申报了临床实验，但最近被斯克里普斯研究所（Scripps Research Institute）的Kim D. Janda及同事证实，TIC10专利（US8673923）给出的化学结构式是错的（见下图左首结构式）。更有意思的是，Janda以及同事又为正确的化学结构（见下图右首结构式）申报了专利，并转让给Janda作为合伙人之一的Sorrento Therapeutics公司进行临床开发。据称这将是首起已申报临床但因化学结构式出错引起的专利诉讼。



Misassigned Structure



Correct Structure

众所周知，在新药研发活动中临床开发部分成本最高，通常早期的临床实验平均每位患者花费大约2.5万至4万美元，中期实验大约在6-8万之间，晚期实验的成本有时高达每位患者花费10万美元。因为要在这场激烈的竞赛中胜出，争夺免疫哨卡抑制剂的首创地位，多个药厂甚至采用非传统的开发模式。比如默克最初在2011年预计招募仅几十人的一个一期临床，持续地增加患者人数和适应症范围，最终成为能向FDA注册申报的含有1300病例的大实验。当然代价就是上亿美元的开发预算。

到目前为止，虽然免疫疗法的应答率并不是很高，通常少于50%。但免疫哨卡抑制剂的应答时间持久且不会产生耐药性，预计将持续受到投资者的热捧。这几天随着ASCO会议的进行，相信会有更多免疫哨卡抑制剂振奋人心的消息披露。

【药源解析】TIC10最初由宾夕法尼亚州立大学和宾州Hershey医疗中心的Wafik S. EI-Diery及同事通过筛选美国国家癌症研究院（National Cancer Institute）的一个公用化合物库发现。体外实验表明，TIC10能刺激一个称为TRAIL的肿瘤抑制蛋白基因的表达，从而抑制多种癌细胞的生长。动物实验表明该化合物能有效地抑制包括胶质细胞瘤（脑癌）、前列腺癌、黑色素瘤、肉瘤和淋巴瘤等肿瘤的生长，且表现良好的耐受性。该研究团队错误地沿用此NCI的化学结构（见上图左首）为TIC10申报了专利并把专利授权转让给Oncocentics公司进行TIC10的临床开发。

斯克里普斯研究所的Kim D. Janda及同事发现按照专利公布的化合物结构合成的化合物没有显示相应的生物活性，但是从NCI公用化合物库获得的化合物却表现活性。为此该研究团队通过X-光衍射和全合成重新鉴定了这个化合物，并为正确的化学结构（见上图右首结构式）申报了专利。

这种事情的发生是极为罕见的。尽管NCI或其它任何化合物库因化合物的来源不一，极个别的化学结构出错在所难免，但化合物的生物、动物评价需要大量样品，这些都必须来自重新合成，而理论上都应该遇到斯克里普斯科学家同样的情况，即按照NCI结构式合成出来的化合物都应该是错的，尤其对于临床开发候选药化学结构的鉴定更需经过多重认证。估计在合成TIC10的路线中有一步产生两种位置异构体，但合成人员仅通过和来自NCI的标准品对照，而不是采用权威的结构鉴定来认证该化合物的化学结构。

您知道吗?

无论事情是如何发生的, 这个错误的化合物鉴定毫无疑问地危及TIC10的专利授权。因为US8673923专利的权利要求“A method of treatment of a subject having brain cancer, comprising: administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula (I) (左首化学结构式) 针对的是左首那个错误的结构式, 而这个具有错误结构式的化合物并不具备权利要求陈述的生物活性。事情发生以后最佳的补救方式是在provisional专利申请之前修改权利要求, 这显然已经为

时已晚。更可恨的是Kim D. Janda等趁火打劫, 已经及时为正确的化合物申报了专利。

药源以为, 因为TIC10之前已经存在并被报道 (prior art), Kim Janda后来涵盖TIC10正确化学结构的专利被授权的机会很小。遗憾的是前者“923”专利因为保护了一个无生物活性的化合物也同样无效 (invalidated patent)。由于专利的不确定性, 尽管Oncocotics公司的CS0仍信誓旦旦地声称这个失误不会影响TIC10临床开发的进程, 但不大可能会有风险投资公司冒险投资这个项目。

2014年美国FDA新药审批日程 (PDUFA日期)

FDA决定日期	新药名	申报适应症	生产厂家	备注
2014年5月21日	Plegridy	多发性硬化症	Biogen Idec公司	
5月23日	Ramucirumab	胃癌	礼来	首个胃癌靶向药物
5月26日	Dalbavancin	皮肤感染	Durata Therapeutics	
5月30日	OMS302	眼部炎症	Omeros	
6月6日	Bunavail	阿片成瘾	BioDelivery Science	
6月6日	Cologuard	结肠癌筛查	Exact Science	
6月6日	Zerenex (Nephoxil)	高磷血症 (肾透析)	Keryx Pharmaceuticals	
6月10日	Contrave	肥胖症	Orexigen Therapeutics	
6月11日	Naloxogel	阿片类药物引起的便秘	阿斯利康/Nektar Therapeutics	FDA咨询委员会会议
6月12日	Relistor	阿片类药物引起的便秘	Salix Pharma	FDA咨询委员会会议
6月12日	Eloctate	血友病A	Biogen Idec公司	
6月20日	Tedizolid	皮肤感染	Cubist Pharma	
7月15日	Afrezza	糖尿病	Mannkind公司	
7月24日	Natpara	甲状旁腺功能减退	NPS制药公司	FDA专家小组会议
7月29日	Tavaborole	趾部真菌感染	Anacor制药	
8月6日	Oritavancin	皮肤感染	Medicine Co.	
8月8日	Belinostat	外周T细胞淋巴瘤	Spectrum Pharmaceuticals	
8月18日	Eylea	糖尿病性黄斑水肿	Regeneron制药	扩展标签
9月11日	Idelalisib	为惰性非霍奇金淋巴瘤	吉利德科学	取决是否得到FDA优先审查资格
9月16日	Naloxegol	阿片类药物引起的便秘	阿斯利康/Nektar Therapeutics	
9月23日	Otezla	牛皮癣	Celgene公司	扩展标签
10月3日	Olaparib	阿斯利康	BRCA变异卵巢癌	首个PARP抑制剂
10月10日	Ledipasvir/Sofosbuvir 复方片剂	丙型肝炎感染	吉利德科学	首个选口服基因1型丙肝方案
10月24日	Natpara	甲状旁腺功能减退症	NPS制药公司	
10月28日	Lambrolizumab	耐ipilimumab转移性黑色素瘤	默克	首个PD-1抑制剂

您知道吗？

新药批准的日期对药厂、患者、以及投资者都至关重要。美国作为世界上药品监督和审批最严格的国家之一，为了加速新药的评审速度，缩短药品上市的审批时间，自1992年开始实施《处方药用户收费法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)。PDUFA日期指FDA对新药申请(NDA/BLA)的目标批准日期，通常自收到申报日起10个月，获得优先评审的缩短至6个月。当然，这些日期只是FDA的目标日期，真正的批准日期经常

有所变化，更多的比预定日期提前。“2014年美国FDA新药审批日程”的数据大部分来源于《华尔街杂志》的专栏分析师Adam Feuerstein文章“2014 FDA Drug Approval Calendar”。其它日期来自药厂公告，并将继续更新。因为FDA并不公布PDUFA日期，数据根据申报日期计算，且和实际决定日期还有些差别，比如Isofosbuvir的PDUFA日期是2013年12月8日，实际上在12月6日就能获批。

2013年上市新药前18名销售榜

5月12日，《基因工程和生物技术新闻》刊登了2013年上市的新药当年销售额的前18名。这个数字可能让很多人有点失望，比如所有36个在2013年开始销售的新药中销售额排名第18的Lemtrada当年的全球销售额甚至少于300万美元，远远小于想象中上市新药动辄上十亿美元销售额。而且该药早在4月份就得到FDA的批准，不象吉利德抗丙肝药物Sofaldi在12月6日才获得FDA的上市许可。后者在第一季度即获得23亿美元销售额的惊人业绩。从新药推出到销售峰值需要一个过程，比如伊马替尼在2002年开始推出的时候其销售额也很低，但2013年的全球销售额高达46亿美元。实际上和2012年相比，2013年上市新药的业绩并不逊色，有4个新药第一年的销售额过亿，

名次	商品名	中文/英文通用名	适应症	厂家	FDA批准	EMA批准	销售额(亿美元)
1	Tecfidera	富马酸二甲酯	多发性硬化症	Biogen Idec	2013-03	2014-02	8.76
2	Pomalyst / Imnovid	泊马度胺	多发性骨髓瘤	Celgene	2013-02	2013-08	3.05
3	Kadcyla	ado-trastuzumab emtansine	HER2阳性乳腺癌	Genentech/罗氏	2013-02	2013-11	2.66
4	Sovaldi	sofosbuvir	HCV感染	Gilead Sciences	2013-12	2014-01	1.39
5	Xofigo	氯化镭-223	骨转移或耐阉割型前列腺癌	拜尔	2013-05	2013-11	0.55
6	Juxtapid	洛美他派	纯合子家族性高胆固醇血症	Aegerion Pharma	2012-12	2013-07	0.49
7	Iclusig	ponatinib	慢性髓性白血病	Ariad Pharmaceuticals	2012-12	2013-7	0.45
8	Farxiga / Forxiga	达格列净	II型糖尿病	阿斯利康	2014-01	2012-11	0.33
9	Tivicay	dolutegravir	HIV-1感染	葛兰素史克	2013-08	2014-01	0.32
10	Gattex / Revestive	替度鲁肽	短肠综合征	NPS Pharma	2012-12	2012-08	0.32
11	Tafinlar	dabrafenib	BRAF V600E突变型黑色素瘤	葛兰素史克	2013-05	2013-09	0.27
12	Olysio / Sovriad	simeprevir	HCV感染	强生	2013-11	2014年底?	0.23
13	Mekinist	trametinib	BRAF V600E/V600K突变型黑色素瘤	葛兰素史克	2013-05	2013-09	0.17
14	Imbruvica	ibrutinib	套细胞淋巴瘤/慢性髓性白血病	强生	2013-11/2014-2	NA	0.14
15	Breo Ellipta	糠酸氟替卡松和vilanterol吸入粉末	慢性阻塞性肺病(COPD)	葛兰素史克	2013-05	2013-11	0.13
16	Opsumit	马西替坦	肺动脉高血压	Actelion Pharmaceuticals	2013-10	2013-12	0.0057
17	Osphena	ospemifene	性交痛	Shionogi	2013-2	NA	0.0049
18	Lemtrada	alemtuzumab	成人多发性硬化症(RRMS)	Genzyme/拜尔	2013-4	2013-9	0.0028

您知道吗？

另外14个新药的销售额和前一年也相差无几，更不要说Sovaldi将来创纪录，以及Tecfidera、Kadcyla等成为重磅炸弹型药物的潜力。因为强生拒绝透露其2型糖尿病新药Invokana和ISIS/赛诺菲未披露其高胆固醇新药Kynamro首年的销售额，而且Biogen Idec只公布了其Gazyva (obinutuzumab) 和Rituxan (rituximab) 销售额的总和，否则这个2013年销售额榜单看上去会更好些。诚然，新药推出是一门艺术，其中固然有象Sovaldi这样最成功的案例，也有一些有待改进的营销方案，除了以上几个例子以外，Biogen Idec 的me-better型药物Gazyva和强生的抗丙肝Olysio / Sovriad也极有可能成为“重磅炸弹”。