



药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 6
June 2015



本期主要目录

2015 ASCO年会拾零

- | | |
|---|---|
| ◇ ASCO技术外话题：如何应对高药价？ | 2 |
| ◇ ASCO新闻（一）：Checkmate-057细节公布，施贵宝市值蒸发70亿美元 | 2 |
| ◇ ASCO新闻（二）：PD-1抑制剂Keytruda对错配修复缺陷（mismatch repair deficiency）的人群应答率好 | 3 |
| ◇ ASCO新闻（三）：2015 ASCO靶向疗法进展 | 3 |

制药工业

- ◇ Axovant Science是奇葩还是泡沫导火索？ 4
- ◇ 看病下菜碟：surrogate marker的不同命运 4
- ◇ ADA 2015：糖尿病依然是世界主要疾病，呼唤突破性药物/outcome证据 5
- ◇ IMPROVE-IT印证特定区间内LDL-C越低越好，称胆固醇原则（LDL Principle）为时尚早 5

临床快讯

- | | |
|--|----|
| ◇ FDA专家组13：3支持PCSK9抑制剂Praluent上市，但开始适应症可能很小 | 10 |
| ◇ FDA专家组推荐安进Repatha上市，PCSK9抑制剂商业前景比较乐观 | 10 |
| ◇ IL17抗体brodalumab遭流弹袭击，安进退出 | 11 |
| ◇ 干扰素基因刺激蛋白（STING）激动剂有望成为小分子肿瘤免疫疗法的“黑马” | 11 |
| ◇ 飞翔的蓝鸟：Bluebird Bio镰刀状细胞贫血基因疗法LengiGlobin在第一例病人显示疗效 | 12 |
| ◇ Immunomedics的SN-38抗体药物偶联物（ADC）Sacituzumab Govitecan获得FDA快速通道认定 | 12 |

制药企业

- ◇ 2014年福泰制药总裁Jeff Leiden薪酬相当4580万美元受质疑 15

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

2015 ASCO年会拾零

ASCO技术外话题：如何应对高价药？

2015年6月2日

今年ASCO除了大量激动人心的技术进展外，一个关键的技术外话题是如何应对新药的高价问题。本届年会主题讲演是哈佛商学院Michael Porter教授的value-based healthcare，而本届ASCO主席Peter Yu也把降低成本作为改善病人体验、改善整体健康之外肿瘤治疗的第三个核心问题。昨天斯隆的Leonard Saltz教授则毫不客气说抗癌药价格太高，定价不是根据价值而是市场承受能力。今天福布斯的Matt Herper和原辉瑞总监John LaMattina也都撰文讨论这个问题。



药价是不是太高？这个问题并非像看上去那么简单。1000美元一片药贵不贵？贵也不贵。说它贵百十来毫克的东西卖这么高价确实比世上其它商品单位重量价格高很多。但是如果这个药物能减少住院次数，避免手术或器官移植，那可能还会节省医疗开支，所以也还便宜。如果手术或其它治疗手段不存在，那你怎么定价就失去比较标杆。你如何给痛苦和生命定价？今天Herper说在500美元和10亿美元之间，整个社会要表决生命到底值多少钱。这里有个基本概念需要澄清，即无论政府还是保险公司本身并没有钱。这些钱都是来自全社会，所以最后的支付模式反映整个社会对生命价值的评价。

这个问题每个国家会有不同答案，而答案的不同会直接影响颠覆性药物的数量和出现速度。制药工业现在从表面上看还是盈利很高的行业，平均利润在20%左右。这么高的利润为什么没有更多公司加入来分割地盘，反而大量曾经很有实力的制药巨头纷纷以合并或被收购的形式消失？这个问题如同问中彩票千万倍的回报为什么没有人投资买彩票这个行业，倒是卖彩票是个大买卖？因为你看到的是吃肉的那伙贼，谁会统计倒闭公司的平均利润？没有更多资本进入这个行业是因为失败风险这个抗衡因素。核心问题是我们现在对新药开发的理解不足以以低成本发现新药，唯一加速发现颠覆新药的途径是花大钱试错这个笨办法。

如果药价下降甚至停止增长会出现什么情况？如果以降价这种方式对错误（现在90%的临床活动以失败告终）进行惩罚，厂家会减少尝试次数或通过其它途径避免风险。施贵宝将无力花12亿收购临床前IDO抑制剂，默沙东也不会在一个产品疗效信号还不明显时同时开始数十个不同适应症的临床实验。如果没有现在的支付强度，PD-1抑制剂不可能这么快上市。其代价是即使你愿意倾家荡产挽救生命也买不到这样的产品。

然而现在的现实是越来越多的人无法承受越来越高的药价，

由贫富决定生死确实挑战人类的道德底线。今天LaMattina希望复方药物价格将低于单方组合，这很可能发生。另外他说延长病人寿命等于变相增加药品销量，所以可以作为降价动力。但这些并未触及问题的根本，即我们整个社会对药品价值的尊重程度决定新药的数目和发现速度。我认为慈善机构是一个潜在的贡献因素。另一个办法是建立机制让未来的患者分担一部分责任。现在的专利系统导致这一代病人为下一代病人买单，所以并不公平。如果限价则应该相应延长专利保护时间。最根本的办法是发展科学技术，加速PD-1这类颠覆性机理的发现，降低临床失败率。但我们在讨论药价问题，who cares about science?

ASCO新闻（一）：Checkmate-057细节公布，施贵宝市值蒸发70亿美元

2015年5月30日

【新闻事件】：2015 ASCO今天正式开幕，万众瞩目的癌症免疫疗法开始向世人公开最近临床实验细节。今天施贵宝公布了哨卡抑制剂Opdivo一个叫做Checkmate-057的三期临床细节。这个实验是作为二线针对非鳞状非小细胞肺癌。和多西他赛比，Opdivo组的中值生存期延长2.8个月（12.2对9.4个月）。但对于PD-L1阳性患者，二者的生存期分别为17和9个月。这个结果比投资者预想要差，施贵宝股票下滑6.5%，70亿市值灰飞烟灭。Opdivo的主要竞争者Keytruda厂家默沙东股票则上扬2%。

【药源解析】：对于没有参加ASCO的读者来说今年ASCO有几个主要事件。明天ASCO主席将讨论大数据，而主题发言是哈佛商学院的Michael Porter，此人是按质论价政策的支持者。所以从宏观上看精准医学和控制药价是现在肿瘤治疗两个重要问题。据Bruce Booth统计，在近6000份摘要中HER2和PD-1是出现次数最多的两个关键词。HER2代表上一代重要靶标，现在还在这个领域的估计或者是为了延长产品寿命，或者是赫赛汀成功吸引的大批me-too药物。PD-1则是现在最为火爆的靶点，但是今天赛尔基因的BD领导人说第5个以后上市的PD-1抑制剂前景暗淡。所以表面上看大家都在风风火火去淘金，其实只有少部分人最后能淘到金。

PD-1抑制剂最令人关注的是施贵宝的Opdivo和默沙东的Keytruda。我们曾开玩笑说ASCO 2015是白雪公主和一群小矮人，而今天白雪公主打个喷嚏施贵宝就险些重感冒。Opdivo已经被批准用于鳞状肺癌，但这是一个较小适应症。这个Checkmate057上个月因为疗效显著被提前终止，但当时并没有公布比多西他赛好多少。今天投资者失望有两点，一是虽然无进展生存期延长不少（17.1对5.6个月），但总生存期2.8个月比预期值低。另一个更关键的是和鳞状肺癌不同（Opdivo在这个人群应答和PD-L1水平无关），在非鳞状肺癌患者PD-L1的表达和疗效有正相关，即PD-L1阳性病人应答更好。而有50%的病人为PD-L1阴性。主要竞争对手默沙东只招募了PD-L1阳性患者，所以投资者原来以为Opdivo的适用人群会更大。但现在看来Opdivo和Keytruda的标签可能会基本一样。

但是Opdivo和Keytruda有一个关键区别，即Keytruda没有生存数据。现在默沙东的申请是根据应答率，这可能会成为Keytruda的一个软肋。这两个药价格都是一年15万美元，无论

2015 ASCO年会拾零

机理还是已有临床数据看几乎没有什么本质区别。但是如果我要是花那么多钱我会选择一个有生存数据的药物。当然默沙东很可能会补上这个生存数据。

Opdivo和Keytruda还有很多肺癌以外的适应症要在本届年会公布。Opdivo已经在肝癌显示20%应答，而Keytruda则在头颈癌有25%应答率。另一个关键进展是默沙东在直肠癌等几类肿瘤中发现一个叫做mismatch repair deficiency的基因标记可以预测应答。如果这个得到证实，则可以更加准确的细分人群。这既符合ASCO主席的精准医学思路，也满足主题报告的按价值消费原则。

ASCO新闻（二）：PD-1抑制剂Keytruda对错配修复缺陷（mismatch repair deficiency）的人群应答率好

2015年5月31日

【新闻事件】：今天上午约翰霍普金斯大学的助理教授Dung T. Le在2015 ASCO大会上报道了一个有41位晚期癌症患者参与的2期临床实验（NCT01876511），在这个实验中有10个直肠癌患者检测表现基因错配修复缺陷，这组患者采用Keytruda治疗有40%的病人之后肿瘤缩小，而包括胃癌、小肠癌、和卵巢癌有错配修复缺陷患者的应答率更高，达71%。相反，错配修复功能完好的患者对Keytruda的应答率为0。根据这个悬殊的初步临床结果，默沙东高级副总裁Roy Baynes透露启动了Keytruda的一个针对错配修复缺陷的结直肠癌临床实验。

【药源解析】：健康人体是运行天衣无缝的生物机器。人体绝大部分细胞都可以增生，同时也会老化死亡，这些死亡的细胞又被新生的细胞所取代以维持机体功能。细胞的增殖和分化由基因（DNA）调控，虽然DNA也可能受损以致表达出错，但机体有DNA修复功能（DNA repair）。核苷酸切除修复、碱基切除修复、重组修复和错配修复（mismatch repair, MMR）是哺乳动物细胞的四个主要DNA修复通路。

癌症由DNA突变引起，导致人体正常组织分化体系失误及生长失控。一些肿瘤细胞的错配修复功能缺失，比如直肠癌大约有20%的错配修复缺陷，致使基因突变累积。比如以上临床实验中错配修复缺陷的肿瘤平均含有1782个基因突变，而错配修复功能正常患者的平均基因突变个数只有73个。约翰霍普金斯的这个实验结果表明患者的基因错配修复（MMR）可能是免疫哨卡抑制剂疗效的一个有效生物标记。

昨天药源讨论，虽然施贵宝的PD-1抑制剂Opdivo在一个叫Checkmate057的三期实验中作为二线用药治疗非鳞状非小细胞肺癌相比多西他赛因疗效明显而被提前终止，但昨天ASCO公布的详细实验结果低于投资人的期望，因此导致施贵宝股票昨天下滑6.5%，相当于70亿美元的市值瞬间蒸发。尽管有证据表明非鳞状肺癌患者PD-L1的表达和疗效成正相关，即PD-L1阳性病人应答更好，但施贵宝的这个实验并没有仅仅针对PD-L1阳性的患者。这些结果表明根据基因进一步细化的个体化治疗或精准医学日趋重要。比如如果以上的错配修复缺陷（mismatch repair deficiency）的基因标记能在进一步的临床实验中被验证，则可以进一步细化PD-1抑制剂的应答人群。

以上的小型临床实验是根据Dung T. Le教授的理论分析设计的。Le教授认为体细胞突变有可能被识别为“非己”的免疫

原性抗原，因此存在错配修复（MMR）基因缺陷的肿瘤应该含有更多的DNA突变，这类人群对免疫哨卡抑制剂可能更敏感。另一方面，以上临床结果也是本届ASCO“把数据转化成知识”的会议主题（Illumination and Innovation: Transforming Data into Learning）的一个有力佐证。如果更多的医务人员更有效地利用目前大量的医疗和诊断数据，相信通过对这些数据的挖掘（大数据），会给将来的新药开发带来无可估量的作用。有效的大数据分析能即时获得需要的知识，而不是要等到象Dung T. Le教授这样的报道和结论。

ASCO新闻（三）：2015 ASCO靶向疗法进展

2015年5月31日

【新闻事件】：虽然免疫疗法成为2015 ASCO 的焦点，但其它疗法也有相当骄人的结果向世人展示。这是今天靶向疗法的一些进展：强生CD38抗体daratumumab延长晚期多发性骨髓瘤患者3.7个月无进展生存期，1年生存率65%。29%应答率，应答持续7.4个月。和安进的Kymprolis类似，有望提前上市。CTI的pacritinib缩小myelofibrosis病人脾脏至少35%，总应答率19%。应答和血小板数量几乎无关，至少在这个人群可以和Incyte的JAK抑制剂Jakafi竞争。Pacritinib也可缓解部分病人贫血症状。罗氏美罗华换代产品Gazyva即CLL之后又在非霍奇金淋巴瘤（NHL）和化疗药物苯达莫司汀联用显著延长无进展生存期（29.2个月对化疗的14个月）。这将给美罗华生物仿制药带来生存挑战。辉瑞CDK4/6抑制剂Ibrance和雌激素受体拮抗剂氟维司群联用作为二线药物显著延长ER+/HER-乳腺癌患者无进展生存期（9.2个月对3.8个月）。这个叫做PALOMA-3的实验因此上个月提前终止。因为多数这类病人将首先使用Ibrance所以这个二线数据对销售影响不会太大。强生和艾伯维的BTK抑制剂和美罗华、苯达莫司汀的三方组合作为一线用药和后者双药复方比较降低CLL患者80%死亡和复发风险。

【药源解析】：靶向疗法针对癌细胞特有的分子变异，所以比传统化疗耐受性更好。免疫疗法虽然光芒四射，但对于多数肿瘤应答率在20%以下，所以仍有大量病人需要其它治疗选择。上面这些靶向疗法的应答率以及对无进展生存期的改善都和免疫疗法不相上下。

有趣的是这些靶向疗法的临床疗效也可能有免疫系统的贡献。美罗华是CD20抗体、daratumumab是CD38抗体，虽然抗体诱导细胞死亡和T细胞杀伤不同但抗体也是免疫系统的一部分。另外有证据显示抗体诱导细胞死亡会产生大量肿瘤特异抗原所以诱发免疫原性，这也是这些抗体药物长期疗效的一个来源。Ibrutinib也对肿瘤微环境有重要影响，可能是其疗效了得的一个原因。

当然靶向疗法和免疫疗法并非竞争关系，二者的联合使用可能是两种疗法和病人厂家多赢的结局，这也是未来肿瘤治疗的方向。但这些组合的价格却可能给支付系统带来巨大压力。今年ASCO的一个主题就是value-based medicine，ASCO主席今天宣布2.5-6个月生存期延长才能被认为是具有临床意义。多少药物组合可以达到这个新标准还有待研究因为多数肿瘤新药是根据PFS和应答率批准上市的。即使达到这个标准，如何给这6个月生命定价也需要整个社会的集体表决，尤其是考虑到现在肿瘤药物的价格和其它疾病的社会负担。

Axovant Science是奇葩还是泡沫导火索？

2015年6月13日

昨天一个叫做Axovant Science的制药公司在美国上市，募集了3.15亿美元，据说是生物制药史上募资最多的IPO。最近生物制药公司没有产品线也能成功IPO已经不是新闻，但这个公司即使在2015届生物制药企业中也一朵奇葩。一是这个公司的创始人只有29岁，而且没有任何技术背景。此人以前是个对冲基金管理人。二是这个公司成立还不到一年。三是这个公司的唯一资产是从葛兰素收购的一个阿尔茨海默药物，收购只用了500万美元，而现在这个公司市值已达30亿美元。这是什么情况？

先说说大环境。最近几年美国生物制药IPO市场非常强劲，整个生物技术股增长速度是纳斯达克指数的两倍多，所以赶上这个大潮的IPO肯定都受益。具体到阿尔茨海默症，这虽然是新药研发的最大灾区之一，去年统计过去10年这个领域新药研发失败率高达99.6%，但这也是世界最大的unmet medical need。

具体到这个产品。这是一个5HT6拮抗剂。5HT6过去15年是一个非常流行的靶点，属于万金油型，即可能适应症很多但哪个似乎也做不成。适应症从精神分裂到阿尔茨海默都有不少人研究，但目前尚无上市药物。Axovant Science收购的这个产品葛兰素已经做了十几个临床试验，除了一个外其它都是阴性。这是什么概念？一般二期临床试验 $p < 0.05$ 被认为是统计显著，大概的意思是这个结果有小于5%的机会是个随机事件。换句话说，即使一个药物对某个疾病没有任何治疗效果，每试验20次应该有一次显示 $p < 0.05$ 的阳性结果。

葛兰素最近最缺什么？产品线。这是其CEO被强烈质疑的一个主要原因，现在据说被董事会给予18个月时间限时整顿，如果没有改善估计得走人。如果这个产品有一点点希望葛兰素不会以500万美元转让。Axovant Science强调自己的研发团队世界一流，但我可以保证葛兰素的研发团队更大、更强。很多人会说大公司效率低下，只有小公司有胆量做大事。我则要说先数数多少破产的小公司再开展这个理论。

那到底是咋回事呢？一是现在存在生物技术泡沫。一个领域如果进展迅速但恰巧一段时间又没有太大的失败则容易给投资者造成错觉，认为这个领域爬坡已经结束，到了收获的季节。最近生物制药基本是这个情况，从Solvadi到Opdivo、Keytruda到DNA、RNA、细胞疗法，好消息远远多于坏消息。具体到阿尔茨海默虽然这个领域横尸遍野但最近百建艾迪的粉状淀粉抗体BIIB037 (aducanumab) 在一个一期临床的成功令这个绝望的领域重现生机。罗氏因此高调开始一个类似药物的三期临床，而礼来的股票最近涨了10%，投资者对solanezumab的希望显然有所调整。

而实际情况是我们对新药研发的理解并没有本质的进展，药价正面临各国支付部门限制，而一期临床依旧无法预测新药的前景，尤其像阿尔茨海默这种失败率极高、知识极不完善、假阳性频繁出没的疾病。在我看来Axovant Science是绝对泡沫。并不是说这个公司没有成功可能，但如果你投资20个这样的公司你100%得赔本。我希望Axovant Science不要成为生物技术泡沫崩盘的导火索。

看病下菜碟：surrogate marker的不同命运

2015年6月9日

【新闻事件】：明天、后天FDA专家组将分别讨论赛诺菲/再生元和安进的PCSK9抑制剂的上市申请。虽然去年FDA曾公开宣布由于降低LDL在降低心血管风险的可靠作用，FDA会在没有outcome结果的情况下仅根据LDL这个所谓surrogate marker的降低批准这些药物上市，但今天FDA官员却对是否应该根据LDL下降批准PCSK9抑制剂提出质疑。与此同时正在波士顿召开的第75届ADA年会却在庆祝重磅糖尿病药物和安慰剂一样安全（今天重点是TECOS和ELIXA试验，分别研究DPP4抑制剂Januvia和GLP激动剂Lixumia）。这些药物不但仅根据降糖这个surrogate marker顺利上市了，而且销售达到数十亿美元。同样是surrogate marker，差距咋这么大呢？

【药源解析】：高血糖、高血脂本身并非疾病，但它们确实增加很多疾病的发病率，尤其是心血管疾病。LDL不仅和心血管疾病剂量相关地偶联在一起（即LDL越高CV风险越大），更重要的是通过他汀降LDL也是剂量相关（即LDL降的越多CV风险下降越多）。不仅如此，去年的IMPROVE-IT试验证明通过非他汀途径降低LDL几乎和他汀降法对CV风险下降同样有效，所以FDA去年放风说可以根据LDL数据批准降脂药。

虽然血糖也是CV疾病的主要风险因素之一，但降糖药却从来没有显示能降低CV事件，最好的情况就像TECOS和ELIXA试验这样没有增加CV风险。ELIXA的设计是可以检测到CV受益的，但两年的实验并没有看到任何CV风险下降疗效。试验负责人说这不意味着Lixumia是个无用的药物。这个药物的价值在于长期微循环疾病风险的下降，但他们并没有数据支持这个假说。FDA从来没有质疑过为什么糖尿病新药仅根据降糖这个surrogate marker疗效即可上市。事实上所有的糖尿病药物都是仅根据降糖疗效上市，而极少有降糖药显示任何（微循环或大循环）outcome收益。



降糖对一型糖尿病患者的惊人疗效

降血脂比降血糖药物对CV风险下降的疗效要可靠很多但却不断受到药监部门的质疑，同样升HDL的药物早就被告知仅凭HDL升高不可能上市（这个可能更有道理因为HDL是个未经验证的标记）。为什么药监部门对血糖如此宽容令我百思不得其解。我唯一能想到的合理解释就是胰岛素对一型糖尿病的惊人疗效给所有人留下的印象太深刻了。任何人看到骨瘦如柴、濒临死亡的一型糖尿病儿童接受胰岛素的巨大变化都会对降低血糖的益处深信不疑（见图）。但二型糖尿病是个完全不同的疾病。假如没有一型

糖尿病的先例，药监部门会如此厚待二型糖尿病药物吗？我表示怀疑。我认为FDA对PCSK9抑制剂的质疑有点矫枉过正，而对糖尿病药物的宽容又有点匪夷所思。所以我的工作只是一个写字的。

ADA 2015：糖尿病依然是世界主要疾病，呼唤突破性药物/ outcome证据

2015年6月6日

【新闻事件】：本周末第75届美国糖尿病协会（ADA）年会在波士顿举行。和万众瞩目的ASCO不同，2015 ADA几乎没有什么太热烈的报道和讨论。虽然糖尿病是患病人群最大的慢性病之一，但整个产业界似乎对这样一个普遍、严重的慢性病兴趣不大。和癌症相比，糖尿病无论对药厂还是投资界都吸引力不足。

【药源解析】：糖尿病是在全球范围内影响人数最为广泛的一个慢性病，据阿斯列康估计8.3%世界人口有糖尿病。高血糖和高血脂一样本身并非疾病，但是心血管和微循环疾病的主要风险因素。在美国糖尿病是导致肾衰竭、截肢、失明的第一风险因素。每年直接、间接花费2500亿美元，高于癌症的1700亿美元。全世界医疗花费的11%用于糖尿病治疗。

糖尿病药物开发没有抗癌药那么热火朝天有几个因素。一是这是慢性病，并不马上致死。二是这个病很多情况是生活方式引起，如果自己足够注意可以避免。在美国肥胖不是现在这么普遍的时候，二型糖尿病是个相对少见的疾病。三是现在已有很多药物。根据算法现在有12、3类降糖药。四是现在糖尿病药物开发过程漫长，花费巨大。2008年罗格列酮事件之后所有新糖尿病药物必须得有心血管安全性实验数据，是个巨大的负担。

因为疾病本身致死、致残较慢，加上大量已有药物，所以FDA并不急于批准更多新药。据我所知，目前尚没有出现一个糖尿病药物获得突破性药物地位。令糖尿病新药成长困难还有一个因素就是胰岛素对糖尿病的定海神针疗效。和其它疾病不同，降糖有个神奇的荷尔蒙叫做胰岛素。绝大多数药物在疗效上都难以和胰岛素抗衡。2013年十大糖尿病药物，7个是各种用途的胰岛素，三个是GLP类药物（一个GLP受体激动剂，两个DPP4抑制剂）。加上世界劳模二甲双胍，糖尿病患者虽然人群巨大，但给新型药物的市场却有限。和降脂药不同，血糖并非越低越好。实际上低血糖是所有非葡萄糖相关降糖药物的最严重副作用（如果有比低血糖还严重的副作用现在也很难被批准）。这也为新型糖尿病药物开发设置了障碍。

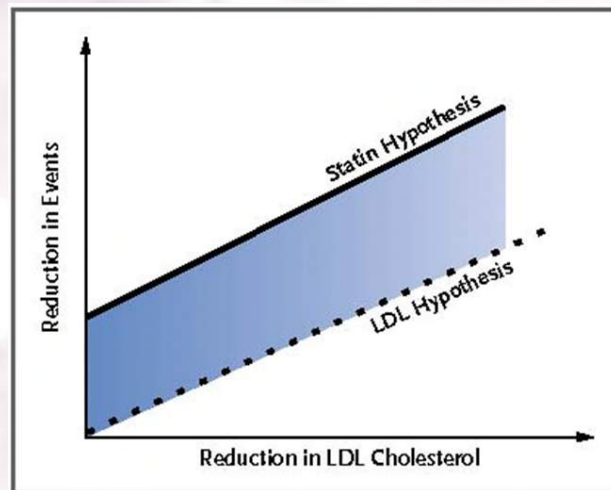
虽然糖尿病是诸多严重疾病的主要风险因素，但多数降糖药物却没有显示能降低这些风险，这个问题早晚得有人回答。糖尿病药物需要终生使用，但由于给药针头技术的改进，病人似乎对注射药物并无太大抵触。十大畅销药物八个是注射剂，而新上市的吸入胰岛素Affrenza销售并不理想。未来的新型降糖药必须是血糖依赖型，并最终要显示降低并发症风险，而不是没有增加新风险。但根据现在制药工业的投资布局看，这样的药物20年内不大可能出现。这也可能是ADA比ASCO受到关注少更的原因之一吧。

IMPROVE-IT印证特定区间内LDL-C越低越好，称胆固醇原则（LDL Principle）为时尚早

2015年6月8日

【新闻事件】：6月3日新英格兰医学杂志（NEJM）在线发表马萨诸塞大学医学院John Jarcho 和John Keane博士以“Proof That Lower Is Better—LDL Cholesterol and IMPROVE-IT”为题的评论文章，指出当日在NEJM发表的IMPROVE-IT实验完全印证了胆固醇学说（LDL Hypothesis），并且建议自此胆固醇学说应该改称胆固醇原则（LDL Principle）。

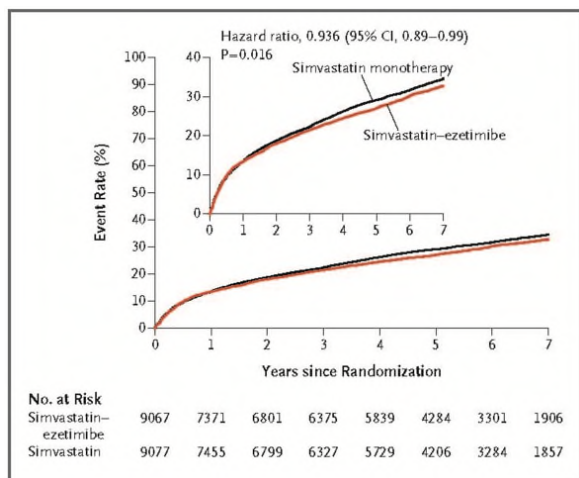
【药源解析】：胆固醇学说（LDL Hypothesis）和他汀学说（Statin Hypothesis）可能是动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）风险的主要学说之一。前者假定过量的低密度脂蛋白（LDL）胆固醇是动脉粥样硬化的一个主要致病因素，而且降低LDL水平和减少心血管事件呈正相关，和降低LDL-C的作用机制无关。后者强调他汀类药物除了降低LDL-C之外还表现“多效性作用”（pleiotropic effects），其中包括改善血管内皮功能障碍、提高一氧化氮生物利用度、抗氧化、以及抑制炎症作用，这些用途也有助于降低心血管事件的发生（见下图）。虽然胆固醇学说或他汀学说的争议不断，但他汀是唯一一类在临床实验中被证实既下调LDL-C又能降低心血管事件发生风险的药物。一个由14个随机实验共9万样本的荟萃分析指出，服用他汀类药物每降低1 mmol/L (38.7 mg/dL) 的LDL胆固醇5年里能降低23%的冠脉事件发生。



他汀学说图示，其中阴影部分代表“多效性作用”

IMPROVE-IT是一个随机、双盲，在39个国家的1158个中心开展的Outcome实验。旨在验证在辛伐他汀之外加入依折麦布是否可较单用他汀进一步改善心血管预后。IMPROVE-IT共招募了18,144例发病10天内住院的冠状动脉综合征（ACS）患者，这些患者如果之前接受过降脂治疗其低密度脂蛋白（LDL）胆固醇水平在50至100 mg/dL之间，对那些之前没有接受过治疗的患者的LDL-C可以提高到125 mg/dL。所有患者均为未来心血管事件高风险的患者。辛伐他汀/依折麦布复方用药组每天口服中等剂量（40毫克）的辛伐他汀和10毫克的依折麦布，他汀对照组每天口服

一次40毫克的辛伐他汀和安慰剂。一级实验终点包括心血管死亡、非致死性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、冠状动脉血运重建、以及非致命性中风等心血管事件发生的风险。中位随访时间为6年。



IMPROVE-IT一级终点的Kaplan-Meier曲线

结果发现服药1年时依折麦布/辛伐他汀复方用药组 (n=9067) LDL-C的平均值为53.2 mg/dL, 低于辛伐他汀单独用药组 (n=9077) 的69.9 mg/dL。也就是说额外加入依折麦布可以进一步带来24%的LDL-C降幅。两个用药组7年LDL胆固醇的平均值分别为53.7和69.5 mg/dL。7年随访发现, 依折麦布/辛伐他汀复方用药组和辛伐他汀单独用药组相比可使患者总体心血管事件风险进一步降低6.4% (P=0.016), 绝对风险减少2% (34.7%相比32.7%), 即每治疗50例患者即可减少1例事件 (见上图)。依折麦布/辛伐他汀复方安全性良好, 患者的肝脏、胆囊、肌病或癌症等不良反应的发生率和单独用药组没有观察到明显区分。

IMPROVE-IT实验结果在2014年11月17日首次在美国心脏协会 (AHA) 年会上公布时曾引起巨大反响, 因为包括美中药源在内的大多数业界专家之前认为IMPROVE-IT不大可能达到其降低心血管事件发生的一级实验终点。即使IMPROVE-IT的实验结果被公布以后还有人怀疑是否实验数据有缺陷, 因为通常这样大的实验在会议公布的同时一般也会在主要杂志发表, 但这次默沙东没有同时发表IMPROVE-IT。结果不然, 6月3日新英格兰医学杂志 (NEJM) 在线发表的数据和之前的报道完全一致。

辛伐他汀是HMG-CoA还原酶抑制, 而依折麦布选择性地抑制小肠胆固醇转运蛋白。虽然二者的作用机制不同, 但额外加入依折麦布带来的LDL-C降幅和辛伐他汀相比大致等同引起的心血管事件下降风险的比值 (6.4%), 表明他汀类降脂药除了降低LDL之外并没有带来其它附加作用。John Jarcho 和 John Keany认为IMPROVE-IT实验完全印证了胆固醇学说 (LDL Hypothesis), 即无论降脂药的类型、剂量、甚至是否复方联用, 降低LDL胆固醇的水平才是关键。并且建议自此胆固醇学说应该改称胆固醇原则 (LDL Principle)。

笔者以为虽然IMPROVE-IT是制药史上一个重要事件, 甚至是一个具有划时代意义的临床实验, 但也不能被过度解读。

IMPROVE-IT实验证实了他汀辅以依折麦布把LDL-C水平降至50 mg/dL左右时依然带来相应的额外心血管疗效, 也不是说在无限范围内LDL胆固醇水平越低越好。据此说完全验证了胆固醇学说并称之为胆固醇原则 (LDL Principle) 更为时尚早。当然, 因为他汀类药物的量效关系不好, 降低LDL-C且改善预后主要在常规中等剂量区间, 在此基础上剂量加倍仅带来6%的附加LDL-C疗效。而且随着剂量增大, 不良反应明显增多。所以临床上不仅加入依折麦布成为一个可靠的选择, 而且暗示其它降LDL-C更有效的药物如PCSK9抑制剂等也可能大幅度降低心血管疾病的风险。这些推测将在进一步的Outcome实验中得到答案。

靶点确证 (target validation) 那点事儿

2015年6月4日

最近ACS Medchem. Lett. 发表一篇讨论药物化学在靶点确证 (target validation) 中作用的文章, 引起中美两国制药界的注意。今天咱们讲讲靶点确证到底是怎么回事儿。

靶点确证指一个靶标 (通常是蛋白) 被调控 (通常是抑制) 会有治疗用途的科学证据累积过程。这里包含几个方面含义。靶点确证可以是化学或基因确证。前者指治疗效果可以通过化学物质调控目标蛋白达到, 后者指用基因技术如动物基因剔除或人体基因变异可以产生治疗效果。靶点确证也分临床和临床前。如果调控一个靶点的化合物在临床实验中显示疗效你再开始项目那就是常说的me-too研发, 现在商业上已无意义。而象PCSK9那样基因活化、失活变异人群都存在, 表征相反 (一个高血脂一个低血脂, 心血管风险相反), 而且无其它异常的靶标凤毛麟角。所以现在的靶点确证主要是临床前确证, 即动物实验验证。一个靶点几乎不可能100%确证, 比如现在他汀的机理还有争议。

这篇文章的大部分观点是正确的, 但有几个值得商榷。文章前两段核心是说很多团队盲目相信靶点和生物标记的可靠性, 这是误解。现在临床前项目成功率<1%, 任何没喝多的人都应该知道靶点可靠的几率非常低。但确实挑战靶点可靠性的人并不多。除了作为自由主义的第三种表现外, 多数人虽然知道项目存在很多问题, 但也明白在早期未知太多。要停止一个项目易如反掌, 但新药发现如西天取经, 如果每遇到一个妖怪就要回高老庄那师徒四人只能看电子版真经了。但如果项目积累了很多数据还优柔寡断或者年复一年用不同方式犯错误那是另一回事了。

文章提到现在化学确证太晚, 应该尽早用不是十分理想的化合物考察靶点可靠性, 因为如果团队已经投入很多会有太多阻力停止一个项目。这一点我绝对反对。在项目早期不光化合物质量不行, 生物实验也是漏洞百出。化学家总是说如果生物测试可靠的化我们会很快找到优质化合物, 生物学家则说给我一个高活性、高选择性化合物我给你搞定生物效应。这种说法一是没什么意义, 二是两人都在吹牛。在一个全新靶点的早期, 有好化合物也不一定能准确定义其生物功能, 有可靠测试也不一定能很快找到好化合物。化学和生物在这个阶段要相互搀扶, 共同长大。用活性、选择性不够的化合物去确证靶点, 无异于盲人骑瞎马。即使动物模型可靠, 其它辅助信息如生物标记也未必可靠。无论正负结果都无法令人信服。

作者强调on-target活性, 并提出用阴性对照或两个不同系

列化合物交叉验证。其实阴性对照用得普遍，无论动物实验还是细胞实验。至于两个系列化合物那真是有点不现实了。现在为了大撒网以避免漏掉好项目，每个项目都是捉襟见肘，能找到一个优质化合物已是幸运。这个on-target活性（即细胞或动物活性来自目标蛋白的调控）很重要。因为新药研发每个测试的可靠性都非常有限，整个项目的成功依赖几个、十几个测试（包括基因实验和变异人群数据）的交叉验证。如果只依赖一个所谓关键性实验，那以后出现问题可能性很大。而新药研发的错误空间有限，10%的成功率会让你成为制药巨头，5%的成功率你已经开始滑向破产。

生物技术产业是否被投资者高估？

2015年5月28日

【新闻事件】：今天FierceBiotech和Bloomberg联合发起新一轮的民意测验，这次的问题是生物技术产业是否被投资者高估（are biotech assets overvalued）？今天发生的两件事和这个调查密切相关。一是处方药管理公司Express Scripts继去年挑起丙肝药物价格战后又提出抗癌药要按质论价，支付多少不能光按剂量，还得看在具体适应症为患者带来的价值。二是即将上市的PCSK9抑制剂价格战已经开始。

【药源解析】：FierceBiotech上次的民意测验是生物技术是否存在泡沫，结果泡沫论支持者以52%对48%微弱优势取胜。这次结果估计也会同样接近，当然可能是反方获胜。在自由市场下，产品的最终价值是所有公开信息的集中体现，所以应该是正反方势均力敌才会出现现在的价格。另一个角度看这个问题，如果答案一边倒也就不需要民意测验了，当然也就不会有现在的估价。但是市场环境的确不断在变，所以对生物制药的估价也是瞬息万变。医药市场最近的变化速度远超过10-20年前的相对平衡时期。两个最主要相互抗衡因素是主要市场，尤其是美国市场开始对药物价格的控制以及颠覆性生物技术的大量出现。

控制药品价格的严厉程度显然直接和药品的利润相关，也间接影响现在对生物产业价值的估计。比如今天Express Scripts指出Tarceva在肺癌的疗效高于胰腺癌，所以胰腺癌患者用同样剂量的Tarceva应该少支付药费。去年就有人拿礼来的Erbixut开刀，说如果用于治疗效果较差的头颈癌其价格应该降至470美元，虽然在疗效较好的直肠癌可以卖到一万美元。这个模式在英国已有先例，如果真能节省开支估计美国人学习起来不太会有什么麻烦。

马上就要上市的PCSK9抑制剂已经开始围绕药价展开了明争暗斗。赛诺菲提供低剂量（75毫克）选择给那些不需要高剂量（150毫克）患者一个打折机会（半价），这样患者可能只需每年5000美元。而两年前专家的估计是每年可达20000美元（高剂量还可以卖到10000美元）。但不管怎么算当时肯定是高估了这个资产的价值。

当然现在生物技术的进展也是日新月异的，虽然社会资源有限但理论上未来10年上市药品的价值却可以远高于老药。如果这种情况出现，生物技术确实还有上涨空间。比如CAR-T单方或和其它药物的组合能显著延长实体瘤患者生命。一方面患者人数由于死亡率下降会增加，另一方面控制这样产品价格阻力会非

常大。同样如果NASH药物能逆转肝纤维化，即使病人人群很大，药物单价也会相当可观。这两种情况都会制造巨大的医药新市场。

所以现在医药产业是否被高估了？根据当下的所有信息这个工业即没有被高估也没有被低估。但很多因素在迅速变化，所以医药市场的估价也在变化。真正的问题是，支付部门限价和技术进步哪个因素会在未来几年占上风。这可是个千亿美元的大问题。

化疗的免疫副作用

2015年5月26日

最近免疫疗法的崛起令我思考化疗这个最早癌症治疗策略是否因为误伤了免疫系统而帮了不少倒忙。化疗是癌症治疗的一个重要里程碑，通过化学药品第一次使无法手术（如白血病）的肿瘤短暂消失。化疗的基本思路是杀死一切快速分裂的细胞，癌细胞肯定属于这个范畴。但早期的化疗并没有意识到参与清除肿瘤的免疫细胞也是快速分裂的细胞之一。化疗药物好比炮弹无选择地杀死一部分犯罪分子同时也误伤一些快速反应部队，所以净结果并不显著。

如果化疗药物只是细胞毒，那么似乎这些药应该都是抑制免疫系统的。事实上化疗药物最主要的副作用之一就是白细胞的下降，所以很多化疗药物确实是抑制免疫系统的，很多早期化疗药物如环磷酰胺和甲氨蝶呤本身就作为免疫抑制剂用于免疫疾病的治疗。直接杀死免疫细胞只是抑制免疫系统的机理之一，还有其它方式可以影响免疫系统。比如BCR-ABL激酶抑制剂格列卫（严格说靶向疗法不能算是化疗）可以通过抑制T细胞活化的关键酶LCK（也是一种激酶）而选择性抑制记忆T细胞分化，而抑制免疫系统。化疗导致大量细胞死亡本身也会抑制免疫系统和诱导免疫耐受，这里面又涉及几个不同途径。不仅化疗，肿瘤外科医生也经常摘除病人的淋巴结以避免转移，但淋巴结是T细胞成熟和分化的地方，所以不可避免地降低免疫系统的抗癌作用。这种盲人摸象式的探索居然能治愈一些病人也是个奇迹，当然免疫系统对一些肿瘤本来就无能为力外，抑制了也无大碍。

也有一些化疗药物通过当时并未意识到的机理激活免疫系统。比如DNA损伤药物如拓扑酶抑制剂可以通过激活p53而引发一系列生物过程诱导免疫原性。蒽环类药物可以增加肿瘤抗原表达，而低浓度环磷酰胺则可以选择性地抑制调节性T细胞（本身抑制免疫系统，所以降低这类T细胞反而激活免疫系统）。紫杉醇类则可以直接激活T细胞。最近上市的CDK4/6抑制剂Ibrance虽然只抑制细胞的分裂过程，但如果肿瘤细胞在某个阶段停滞时间过长则会引起免疫系统的注意，遭到清理。所以Ibrance不仅是cytostatic还有细胞毒疗效。

化疗设计之初的想法是比较简单的，对免疫系统损失对抗衡肿瘤的不利后果并没有准确估计。现在我们对免疫系统在清除肿瘤细胞的功能有了长足的进步，根据化疗药物对免疫系统的不同作用而设计免疫疗法和化疗的复方组合也正在成为一个快速发展的新方向。化疗这个相对古老的技术可能通过和免疫疗法的合作开始显示真正的威力。

免疫系统只是生物体系诸多复杂因素之一。生物体系正负反

馈机制导致的受体失敏，代替机能的激活使很多药物疗效大打折扣。很多罕见毒副作用现在很难预测和解释。这些也提醒我们虽然人类有了智能手机和航天飞船但新药设计还在萌芽期。但技术的进步也是令人目不暇接，希望肿瘤很快会象天花一样成为医学史上的插曲。

了解靶点，了解配体：知识就是力量？

2015年5月23日

感谢今天一位网友提供一篇辉瑞科学家在《自然：化学生物学》上发表的题为“Know your target, know your molecule”的文章。作者就是前几年提出新药发现“四支柱”的那几位，这次他们建议每个项目都要回答一些基本问题。可能是受同样来自辉瑞的“五规则”争议的影响，作者专门强调不要把这些问作为规则对待。

作者提到不少当今流行的新药发现技术和思维方式。这些问题完全是针对靶点为中心自下而上的主流设计模式，目的是提高二期临床的成功率。二期临床的核心目的是验证治疗假说，比如抑制蛋白X能治疾病Y。二期临床好比古代相亲掀起盖头的一步。在此之前全是媒婆的描述，只有自己掀起新娘盖头才能知道媒婆说的“嘴不好”是指说话不得体还是嘴长在鼻子上面。二期临床成功已经成功了一半。咱们先看看这些问题：

- 1. 靶点。** 作者强调靶点很重要，一定要知道。除了大家熟知的优势如人和动物的相同蛋白可能次序不一致等，作者主要从新药发现的角度讲这个问题。如果知道靶点则可以用选择性远高于化学配体的DNA（如现在火爆的CRISPER、ZFN）和RNA（shRNA, siRNA）等技术更准确地研究靶点的生物作用。作者也提到一些找靶点的技术如蛋白pull down实验等。
- 2. 靶点是否有亚型以及组织、物种区别。** 很多蛋白有亚型，如5HT有13个亚型，功能各不相同。他们提到PDE4B在不同组织亚型不同。
- 3. 内源性配体和疾病组织的配体浓度。** 因为蛋白激酶的盛行ATP是最经常被讨论的。细胞内ATP在1-5 mM，所以你生物测试如果用的是低浓度ATP，得到的活性不能反映体内活性。同样如果两个激酶 K_m 不同，体内体外选择性会有差异（如果体外都用 K_m 的ATP）。
- 4. 靶点有无翻译后改造。** 多数关于靶点的知识来自基因水平研究如基因剔除，但剔除基因同时把所有这个基因表达的蛋白形式都剔除，而有些蛋白在表达后还会被继续改造而有不同功能。我以前做过一个荷尔蒙酰化和不酰化生物功能相反，也遇到过整体蛋白和被切割后蛋白片段功能相反的。
- 5. 关于配体作者主要关心选择性，**但我认为他们混淆了假阳性配体（如PAIN）和非选择性配体（promiscuous）。前者是测试噪音，后者是选择性不好。他们提到ABPP技术用于在细胞水平测量选择性，这个我们去年介绍过。
- 6. 药物分子的组织分布。** 这是他们一个主要论点，药物只有在目标组织达到足够浓度才能起效，现在的技术可以测很多组织包括肿瘤的自由药物浓度。另一个相关问题是靶点蛋白需要多少被药物结合才能起效，他们提到几个技术，但siRNA可以选择性地梯度调控靶点蛋白，可以给出比较确切答案。

这篇文章主要讨论一些当下的流行技术，这些技术能否提高成功率没人知道，但至少大公司都有这些技术，都在用。核心问题是靶点的确定以及药物是否选择性地占领了靶点，至于生物功能和疾病关系并未讨论。生物学只是新药研发的一小部分，如果安全、疗效动物模型不可靠（有些很不可靠！），你生物学了解的再精确还是会挑选错误的分子，误伤能成药的分子。同样临床开发适应症和人群选择等设计因素十分关键，极少药物对谁都有效，选错人群前功尽弃。即使在发现阶段还有一个学派认为靶点为中心是错误的方向，这在复杂的中枢神经系统疾病尤其明显。所以准确回答这些对某些项目应该是有益的，但遗憾的是我们并不总知道哪些项目能受益。

我个人认为现在的主流热门领域，尤其是有抗体药物的领域，都是靶点为中心模式优势比较明显的疾病，回答这些问题是必要但不充分的。有些项目这些问题不是瓶颈，即使理论上有益能否影响二期临床成功率也难说。近些年改进新药研发效率的秘方千奇百怪，也正说明没人真正知道如何改进。

哈佛教授质疑26亿美元新药研发成本：关你嘛事？

2015年5月21日

【新闻事件】：今天哈佛教授Jerry Avorn在NEJM上发表文章质疑去年塔夫茨估计的26亿美元新药研发成本。这位教授高度怀疑26亿美元的可靠性，并指出塔夫茨的分析不够透明，无法核实。接着又说纳税人支持的研究是很多新药的重要基础，FDA也很高效，新药的成本如此高是因为制药公司的无能，而且制药公司只花很少的钱开发真正创新的产品。最后说这事儿必须一查到底，以便节约政府新药开支而不是再生药厂的资本。

【药源解析】：这篇文章涉及很多重要问题，多数质疑早就广泛存在，并没有什么新颖性。但在现在的高药价下，此公司可能感觉有重翻旧账的必要，其核心观点是限制药价。

首先，限制药价并不能降低药价，只能把资本赶出新药市场所以谁也无新药可用。最近15年制药工业已经瘦身很多，今天又传出辉瑞将收购葛兰素的消息。这种收购的直接后果就是大幅度裁人，导致新药产出下降。有人说了，凭什么德国能付美国同样药物的70%而美国就不能？美国在很大程度上在为全世界新药买单，这有不合理性，但如果全世界一起限制药价唯一的结果就是新药数目的下降而不是价格的下降。

其次，市场经济的价格应由竞争而不是政府调节。如果你觉得药品成本和价格不成比例，那钻石成本和价格又怎么算？另一个极端是中国很多出口企业利润薄如刀刃，你咋不说给提点价呢？新药和其它任何产品一样是根据其价值定价的，至于成本多少真是不关你什么事。如果制药工业真是如此暴利应该有更多的药厂出现才对，怎么普强、先灵、惠氏等数万人大厂纷纷消失？

关于基础研究的重要性从来没人怀疑，但是基础研究的结果是公开的，任何人想把它转化成产品都可以，所以不能说基础研究不是药厂做的新药就得卖低价。他举例sovaldi，说这么贵的药其实是埃默里大学教授发明的，是吉利德110亿美元买来的。我真不知他要说明什么。Pharmasset并非被吉利德绑架逼婚的，任何人想买都可以竞争。但只有吉利德有这个魄力，当时连华尔街都说吉利德疯了。现在成功了你说药不是你做的还卖这么贵那

制药工业

是胡搅蛮缠。如果sovaldi失败了没人会为吉利德流一滴泪，所以人家成功了大家最好都把嘴闭上。

指责药厂无能造成成本过高和在创新研发投入不够都有一定道理。不过你要是觉得你能做得更好或能想出更好的使用资本办法，劝你自己开一个药厂，把辉瑞、诺华通通挤黄摊儿。到时候新药怎么降价都你说了算，岂不快哉？

并不是我在药厂就替药厂辩解。我也同样痛恨病人得在生命和吃饭之间做出选择，但降低药价不可能通过限价来实现。唯一的途径是发展科技，吸引更多人才和资本进入这个领域。大学教授少发表点无法重复的实验结果。如果可能，把你哈佛教授的才智用在新药的研发上，或许新药价格真的会下降。

脆弱的制药工业淘金经济模式

2015年5月18日

【新闻事件】：今天生物制药著名投资者David Grainger撰文警告制药工业的所谓淘金经济（gold rush economic）模式十分脆弱，并把现在的大药厂比作效率低下的恐龙，一旦利用能量更高效的哺乳动物出现，恐龙就会因失去竞争能力而灭绝。

【药源解析】：我们前几天也刚刚讨论过制药工业对资本效率和节约成本不够重视的问题。所谓淘金经济指为了找到金子不惜一切代价的模式。因为一旦找到金矿回报非常大，所以成功的一小部分企业会获得巨大回报。但问题是大多数企业找不到金矿，所以如果所有企业都不惜一切代价去找下一个Sovaldi必然会有大量企业破产。过去15年制药工业的合并与萎缩似乎证明了这一点。先灵宝雅、惠氏这样曾经如雷贯耳的名字已经不存在，GSK不是一个人名而是三个大公司的缩写，而辉瑞、赛诺菲的某些部门则如同俄罗斯套娃有过多次被越来越大公司收购经历。新一代

小朋友可能不知道柯达、3M、保洁也曾经是制药工业的一部分。

制药工业成本巨大，去年塔夫茨给出的最新数据是平均每个新药26亿美元，而制药工业的利润率和投资回报率却在下降。现在在很多公司的投资回报率已经低于资本的成本，不可持续。即使整个行业由于投入巨大，回报有限也变得很脆弱，任何相对微小的不可抗拒环境变化都可能给制药行业带来灭顶之灾。现在最可以预测的变化就是支付部门对药价的限制不可避免。如果所有新药价格被迫下降20%，制药工业会是否还能生存？什么样的企业能够在这样的自然灾害下存活下来？

即使支付部门的支付能力已经达到极限必须限制药品价格，也不大可能会一刀切让所有新药都降价20%，而是会根据药品给病人带来的价值和为医疗行业节约的花费来定价。比如Sovaldi能减少肝移植，所以可以节省大量手术开支所以可以卖高价。同样Opdivo能延长病人寿命也很难逼人家降价。但是象耐信这样的产品虽然风调雨顺的时候也卖高价，但me-too药物旱涝保收的时代已经一去不复返了。

制药工业如何应对呢？Grainger提出制药工业必须提高资本效率。他的解决办法之一是药厂要大幅度瘦身，只保留最核心机构，而外包非核心业务。Grainger也是kill the losers策略的坚定支持者，认为在新药研发这个远远超越现在科技能力的行业花大量投入去增加所谓成功率是浪费资本，是低效的投资。不如把有限的资金用于最多项目然后到临床去概念验证，而不是过度优化某个项目。当然不是所有人相信这些办法，外包先驱礼来正在回归到内部研发的老模式，而传奇CEO Vagelos就是pick the winners策略的支持者。但不管你相信哪个理念，几乎所有人都同意制药工业必须改变，世界在变，现有模式不可持续。

FDA专家组13: 3支持PCSK9抑制剂Praluent上市, 但开始适应症可能很小

2015年6月10日

【新闻事件】: 今天FDA专家组以13票赞成、3票反对的投票结果支持赛诺菲/再生元的PCSK9抑制剂Praluent上市, 明天将讨论安进的同类药物。虽然Praluent获得压倒性支持, 但适用人群至少暂时不会太大。多数专家只支持极高风险人群如家族性高脂血症(14: 2)和高CV风险人群(9: 7), 而反对在他汀不耐受人群使用(7: 9)。再生元股票没动, 赛诺菲下滑0.17%, 安进躺着中枪下滑1%。

【药源解析】: PCSK9抑制剂算是新药研发的贵族, 从一开始就受到热捧, 整个开发过程除了一度和神经退行性疾病有点牵连(由于发病太低无法准确和用药联系起来)令投资者出了点冷汗外几乎没经历什么大的风浪, 这在全新靶点药物的开发很罕见。10年前人类基因组学显示只有一个PCSK9基因拷贝变异失活的人群LDL低于正常人, 心血管风险也低于正常人, 但除此之外并无异常。而PCSK9过度活跃的人群也存在, 并且LDL和心血管疾病风险均高于正常人。后来又发现两例两个拷贝都变异的人, LDL更低, 在15左右, 也无明显异常。这简直是target validation的梦幻结局, 即在LDL/心血管风险在双拷贝/单拷贝失活、正常人群、过度活跃人群四个人群呈梯度上升。极少有靶点在项目开始前在人体有这样可靠的数据。事实上这个基因组学数据成为今天部分专家支持Praluent上市的一个原因, 这也非常罕见。

可以想象这样理想的项目一开始就竞争激烈。安进一路领先, 但赛诺菲在冲刺阶段花6750万美元买了一张优先评审券, 所以才有了今天第一个评审的结果。但除了美国其它地方并无优先评审券市场, 所以在欧洲还是安进领先。辉瑞则把筹码压在FDA不会根据LDL数据批准这类药物上, 率先在2013年第一个开始outcome实验。昨天FDA官员质疑LDL是否可以作为可靠的surrogate marker, 今天又强调审批这个药物的复杂性, 所以不排除FDA拒绝采纳专家组意见的局面。即使FDA批准Praluent, 也很可能只在人群很小的家族性高脂血症。这两种情况下辉瑞都可能在主要市场的分割上处于一定优势。而赛诺菲和安进可能起个大早赶个晚集。当然一旦药品上市标签外使用很难预测。另外FDA也可以把这个药物放到加速审批通道, 即可以在较大人群使用, 但如果outcome实验结果为阴性则要撤市。所以这个领域的竞争还有一些变数。

PCSK9双拷贝变异为药物降LDL提供一个安全底线, 在PCSK9抑制剂的临床实验中确实有一些病人LDL降到20以下, 事实上这也是今天专家组担心的一个主要问题。另外也有人担心提前上市会引发outcome实验的崩盘, 参与病人直接使用上市药物而不是冒险再用两年安慰剂。也有人担心即使批准适应症小, 还会被大规模标签外使用, 而真正的心血管风险数据现在还没有。也有一位老兄坚持认为LDL不能作为可靠标记而投了反对票。

但这类药物安全性很好, 几乎没有什么严重的副作用。今天受到专家组的支持算是基本大功告成, 只剩7月24日FDA这最后一哆嗦了。今天哈佛的Libby教授说PCSK9之后LDL问题原则上已经解决, 其它降血脂药可以洗洗睡了。

接下来的问题是, 谁来支付这类可达500亿美元的大药。

FDA专家组推荐安进Repatha上市, PCSK9抑制剂商业前景比较乐观

2015年6月11日

【新闻事件】: 昨天FDA的分泌与代谢药物顾问小组以13票赞成、3票反对的压倒性结果支持赛诺菲的Praluent上市, 今天几乎是同一班人马又以大致相同的投票结果(11票赞成、4票反对)支持安进的PCSK9抑制剂Repatha上市, 其中全票(15:0)支持用于治疗家族性高脂血症患者。依据专家小组这两天问题以及之前FDA官员的表态, 估计Praluent和Repatha上市没有悬念。不过正如药源昨天讨论的, 批准适应症可能会相对较窄。届时Praluent不仅要和Repatha“短兵相接”, 更重要的是如何面对来自医保、处方药管理公司的四面阻击。因此投资人对PCSK9抑制剂的信心有些不足, 赛诺菲、安进股票小幅下滑, 再生元昨天股票停止交易但今天下降3%。开发口服降脂药ETC-1002的Esperion公司也躺着中枪, 今天股票大跌18%。

【药源解析】: 虽然PCSK9抑制剂上市后的定价要比抗丙肝药物低得多, 多数分析师估计在每人每年7000至12000美元, 但因为丙肝能治愈而降脂药要终生服用, 所以按照之前的390万适用人群(所有他汀不耐受群体), PCSK9抑制剂市场的保守估计也高达230亿美元。

根据这两天专家组的意见, Praluent和Repatha获批适应人群的最大希望可能是家族性高脂血症和高CV风险等高危病患, 而对他汀不耐受的更大患者群体获批的希望较小(昨天专家组投票7票赞成、9票反对)。这也是Esperion躺着中枪的主要原因(ETC-1002针对他汀不耐受患者)。Praluent和Repatha要想获批治疗他汀不耐受群体可能需要等到Outcome结果出来之后, 这样Praluent不仅要和Repatha短兵相接, 更要面对辉瑞bococizumab的竞争, 因为bococizumab可能获得Outcome的结果最早, 因此有望最早获批这个适应症。

在美国家族性高脂血症、高CV风险的患者人数要远远小于他汀不耐受人群。而且如果Praluent和Repatha都按照预期顺利上市, 赛诺菲和安进势必要走丙肝市场的老路, 不仅一场价格战在所难免, 还要对付医保、药店、以及处方药管理公司等各路诸侯。真正的销售必须大打折扣(扣除折扣、回扣、降价等)。当然即使没有获得FDA批准医生也可以作为标签外使用处方Praluent和Repatha, 但几乎无法说服保险公司买单, 当然还要向患者说明为什么不采纳50美元的他汀药物, 而选择1万美元的PCSK9抑制剂。

降低LDL-C的最终目的是减缓心血管疾病的发病风险。我们最近讨论虽然IMPROVE-IT实验首次验证了非他汀类降脂药在带来LDL-C替代终点(surrogate marker)受益的同时也证明心血管疗效, 印证了“胆固醇学说”, 但毕竟最终减轻心血管疾病的发病风险才是降脂药的终极目标。所以Praluent和Repatha不仅要前拒狼后拒虎, 更要在缺乏这些Outcome结果的情况下获得商业成功毕竟困难重重。

但是瘦死的骆驼比马大。即使FDA这次不批准他汀不耐受人群, 家族性高脂血症、高CV风险、再加上他汀类药物无效患者的总数也有130万人, 按照平均每人每年1万美元的价格(当然要除去折扣), 这两个PCSK9抑制剂也能成为超过10亿美元的重磅

产品，再加上标签外使用，PCSK9抑制剂市场依然颇具潜力。如果Outcome实验最终证实PCSK9抑制剂降低心血管风险的疗效，5年之后的年销售额有望超过200亿美元。而如果这次PCSK9抑制剂获批他汀不耐受群体，Sovereign & Sector的分析师Richard Evans还算了一笔账。Evans根据国家健康与营养调查（NHANES）的数据，美国有390万人使用他汀但LDL-C依然高于100 mg/dL，假定其中的四分或三分之一处方PCSK9抑制剂而且其中的百分之六十保持使用，这样治疗群体将达120至160万人。另外再假定680万使用他汀药物但LDL-C在70至100 mg/dL之间患者的十分之一处方PCSK9抑制剂，依然是其中的百分之六十持续使用，即使药价的总折扣超过百分之五十，PCSK9抑制剂市场也会在96亿至150亿美元之间。所以Praluent和Repatha的商业道路虽然曲折，但前途还比较乐观。

IL17抗体brodalumab遭流弹袭击，安进退出

2015年5月27日

【新闻事件】：上周五安进宣布将退出和阿斯列康在银屑病药物IL17抗体brodalumab的合作，原因是在申报NDA时安进认为brodalumab造成的自杀念头副作用可能严重限制产品的标签。阿斯列康现在独立拥有brodalumab，但这种获得独家经营权的方式显然不是投资者希望看到的。今天安进股票下滑1.2%，阿斯列康下滑1.6%。

【药源解析】：IL17是今年最被看好的一类药物。诺华的类似药物Cosentyx已经在今年一月在美国和欧盟上市，而以前这个brodalumab被看作是一个强有力的竞争对手。这两个药物均在大型临床实验中显示比强生的IL12/L23抗体Stelara疗效更好。这曾经令Stelara的生存受到巨大威胁，但今天的这个结果给了Stelara一个喘气的机会。

Brodalumab是一个IL17受体抗体，其作用是抑制T细胞活性所以可以治疗免疫过度活跃疾病如银屑病和关节炎。一个外周免疫系统抑制剂如何能造成自杀念头的产生？这出乎很多人的意料，但也再度说明生物体系的复杂。新药研发如同战场，即使你做了最详尽的研究，避开了所有敌人主力部队，但还会时不常遭到这种流弹的袭击。当然大分子免疫系统药物并不是没有中枢副作用先例。抗癌药IL2（激活T细胞）就有中枢副作用，甚至令患者产生幻觉。昨天我写化疗的免疫副作用了解到一个现象，叫做abscopal effect。是指局部放疗能引起和放疗位置无关肿瘤的应答，说明生物体系有尚未探明的暗号系统。

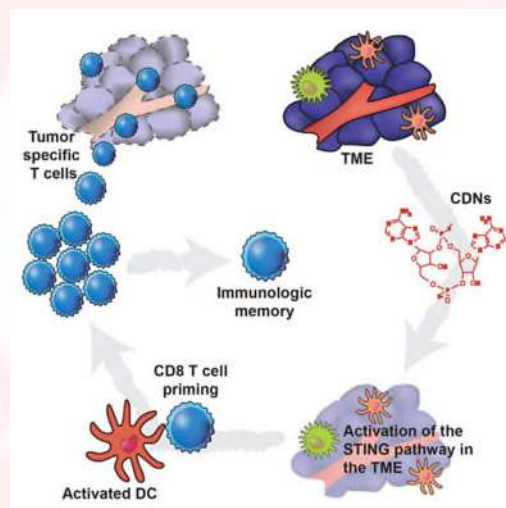
阿斯列康据说也在讨论这个副作用对brodalumab前途的影响。不管这个现象是否是真实存在还是个统计噪音（即假阳性），如果足以令急需新产品的安进退出，其危害即使不是真的也得花很长时间和投入才能搞清楚，这无疑会巩固诺华Cosentyx在IL17领域的霸主地位。Cosentyx虽然是针对同一调控通路但是IL17本身的抗体，所以和brodalumab比有一点细微差别。据诺华讲他们仔细分析了临床数据没有发现自杀念头增加这个副作用。

这个周末还发生一件重要事情，就是博弈大师John Nash因车祸不幸去世。此人一生研究如何战胜偶然，最后死于一次极其偶然的事件。新药研发同样充满不可预测性，极少有人能预测免疫抗体中枢副作用。别说预测，甚至事情发生后解释都很难。技术是这样，商业表现也同样。去年Stelara已经进入华容道，

今天意外被关公放了一马。去年AZ拒绝辉瑞收购时的理由之一就是诸多产品增长势头良好。如今brodalumab成烫手山芋，明星药物Farxiga有被FDA警告有酮酸蓄积风险，整个产品线达到2023年450亿的目标销售越来越像水中月。

干扰素基因刺激蛋白（STING）激动剂有望成为小分子肿瘤免疫疗法的“黑马”

2015年5月25日



【新闻事件】：最近Aduro生物技术公司的环二核苷酸（cyclic dinucleotide, CDN）类干扰素基因刺激蛋白（STimulator of INterferon Genes, STING）激动剂（比如ADU-S100）的一些临床前实验结果刊登在Cell Reports和Science and Translational Medicine等学术刊物上。虽然这类化合物的药学特征还有待改善，但在多个小鼠接种模型中的疗效引人注目。直接注射到多种难治性，转移性固体肿瘤，不仅直接注射的肿瘤消失，其它部位的肿瘤生长也受到明显抑制，甚至还可以预防肿瘤的发生。

【药源解析】：干扰素基因刺激蛋白（STING）是一种跨膜蛋白，通常在152-173位区域（dimerization domain, DD）交接形成二聚体并处于自我抑制状态。当受到部分配体（比如CDN）的刺激后分子构型发生变化并被激活，招募细胞质中的TANK结合激酶1（TANK-binding kinase 1, TBK1），介导TBK1对IRF3的磷酸化，导致干扰素（interferon, IFN）-β和其它多种细胞素（cytokines）的形成。IFNβ的产生是STING活化的标志。

肿瘤微环境（TME）天然免疫的信号传导是肿瘤特异性T细胞的激活和肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）浸润的关键步骤。其中I型IFN对肿瘤激活的T细胞活化起着关键作用。这样，STING不仅诱导I型干扰素基因的表达，在天然免疫信号通路中起着重要作用；STING激动剂能激活包括树突状细胞等免疫刺激细胞，改变肿瘤微环境并诱导了肿瘤特异性T细胞的产生。

在鼠科动物实验中，一种黄酮类血管破坏剂DMXAA（5，6-二甲氧基杂蒽-4-乙酸）通过激活鼠源STING蛋白，诱导IFN-β和其它天然细胞素（IFN-α, TNF-α, IL-1β, IL-6, and IL12p40）的产生，并有效地抑制多种固体肿瘤的生长。但是该药在一个人体非小细胞临床实验中和标准化疗联合使用未能观察到明显疗效。后来实验证实，尽管人源和鼠源STING蛋白的相似度高达81%，

前者基因编码379个氨基酸，后者基因编码378个氨基酸，但DMXAA却无法激活人源STING蛋白。

环二核苷酸 (cyclic dinucleotide, CDN) 的通式结构见图，是到目前为止发现的唯一一类既能直接激活鼠源又能激活人源STING蛋白的STING激动剂。直接把CDN (比如每只小鼠注射25微克的dithio-(R_p, R_p)-[cyclic[A(2', 5')pA(3', 5')]_n])或称ML RR-S2 CDA)注射到B16黑色素瘤、CT26直肠癌、和4T1乳腺癌肿块，不仅导致明显的抑制作用直至肿瘤消失，同时也诱导系统的持久性抗原特异性T细胞免疫，造成动物其它部位未注射药物的肿瘤生长也受到抑制。ML RR-S2 CDA引起多种固体肿瘤微环境的改变，激活有效的肿瘤引发的CD8⁺ T细胞和持久的疗效。

近年来肿瘤免疫疗法已经成为制药工业的最大开发热点，几乎所有免疫疗法公司的股票都在过去1年有极端乐观的增长，引发投资界对IO泡沫的担忧。除了免疫哨卡抑制剂、细胞免疫疗法取得举世瞩目的成功之外，小分子免疫疗法也引起制药业的关注。今年2月份，施贵宝以12.5亿美元收购了Flexus，而一个只处于临床前阶段的吡咯胺2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO) 抑制剂是后者主要资产。近年来大量的研究报道表明STING通路能有效地启动机体的天然免疫系统，是至今为数不多的经多方验证的，能诱导产生I型IFN过程的信号传导通路。考虑到DMXAA激活鼠源STING以及环二核苷酸激活人源STING的积极体外/体内实验结果，尤其是CDN对抑制转移性肿瘤的应用潜力。3月31日，诺华宣布以高达2亿美元头款、5亿美元的里程碑付款和5千万美元Aduro股权，和Aduro Biotech合作开发其CDN类干扰素基因激活蛋白激动剂。这些高水平的研究报道、引人注目的体内体外数据、以及制药巨头以巨资合作都表明STING激动剂可能成为又一匹免疫疗法的黑马。当然CDN还处于临床前开发阶段，而且由于干扰素出名的流感样副作用，激活干扰素合成也会带来人体策略性的不良影响。况且CDN还受到给药途径和成药特征的限制，要成为有效的抗癌疗法毫无疑问还要克服许多障碍。

参考文献:

Leticia Corrales et al "Direct Activation of STING in the Tumor Microenvironment Leads to Potent and Systemic Tumor Regression and Immunity" 《Cell Reports》 2015, 11, 1-13 (May 19, 2015)

飞翔的蓝鸟: Bluebird Bio镰刀状细胞贫血基因疗法 LengiGlobin在第一例病人显示疗效

2015年5月22日

【新闻事件】: 今天基因疗法生物制药企业Bluebird Bio宣布其镰刀状细胞贫血药物LengiGlobin在第一例病人显示疗效。该病人输入一次LengiGlobin后50天没有输血，没有因镰刀状细胞贫血住院。病人的健康血红蛋白HbAT87Q从最后一次输血三个月后的9.6% 增加到4.5个月时的24%。总健康血红蛋白达到31.6%。一般认为30%是个界限，超过30%即能带来明显的临床效果。尽管只有一个病人，但因疗效明显，治疗手段颠覆性高，以及这个疾病几乎没有安慰剂影响，所以Blue的股票上扬5%。自2013年上市，Blue的股票已涨了近10倍。

【药源解析】: 镰刀状细胞贫血是一个致命的罕见病，全球每年

有30万婴儿患有这个病，目前只有一个羟基脲可以用于缓解症状。发达国家的病人可以通过输血和完善的医疗保健活到50-60岁，而非洲的病人多在5岁前病逝。LengiGlobin和羟基脲这个最简单的药物截然相反，是一种复杂的基因疗法。需要把病人造血干细胞的一段变异基因用正常基因取代，然后把改造好的细胞输回病人。这区别于直接加入正常的基因 (同时保留变异基因)。

现代制药工业起源于相对简单的杀菌药物，即杀死外源性生物。后来发展到可以通过细胞表面受体 (如G-蛋白偶联受体) 和核受体而改变自体生物功能，然后发展到调控细胞内部靶点如一些酶抑制剂。抗体药物的出现大大增加了选择性，而RNA药物最近几年也开始显示巨大潜力，虽然只有两个药物上市 (其中一个因为市场太小而撤市)。这些药物大大改善了世人生活质量和寿命。

但这些传统治疗手段有几个弱点。一是除了受体激动剂，多数药物只能抑制蛋白活性。如果一个疾病是因为某个功能缺失造成现有疗法则无能为力。二是现有疗法除了杀菌和部分抗癌药只能改善症状，而不是根治疾病本身。三是由于不能根治所以得长期用药。而基因疗法能解决这三个传统药物弱点，所以被投资者寄予巨大希望。一个病人的2个月疗效产生2亿美元市值在其它药物是不可能发生的奇迹。

当然基因疗法也存在诸多难题，过去的主要问题是免疫原性、致癌副作用 (新DNA被错误使用导致诱癌基因)、和生产。现在这几个问题已经得到初步解决，去年已经欧盟上市第一个基因疗法药物。但基因疗法更像手术，出现问题逆转很难。今年宾大的一个小组发现基因疗法疗效并非原来想象那样持久，令投资者心头一颤。Celladon的基因疗法在治疗更复杂的心衰二期临床失败也令人怀疑这个疗法的适用范围。如果基因疗法只适用于相对均一的罕见病，商业回报又成问题。病人本来就少，一针减少一个病人，如何收回投入是个问题。套用Armstrong登月时说的那句话，一个成功基因疗法可能是a giant leap for mankind, but a small step for investors。

但是万事开头难，翻过山顶后的路再长也比爬坡容易。想想200年前还没有电，20年前互联网刚出现。如果今天已经有基因疗法能治贫血，那么50年后这个疗法能治现在还毫无办法的疾病如自闭症也不足为怪。

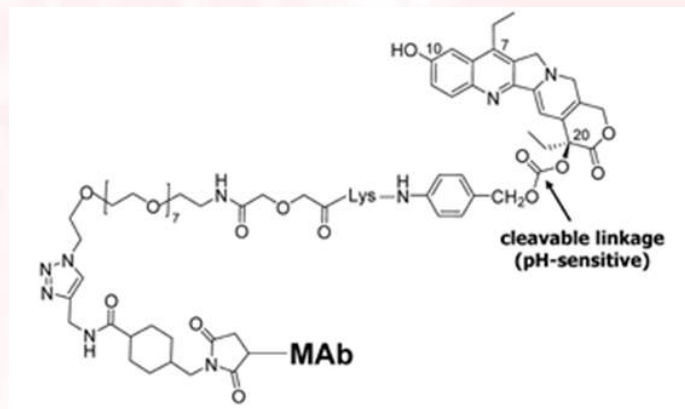
Immunomedics的SN-38抗体药物偶联物 (ADC) Sacituzumab Govitecan获得FDA快速通道认定

2015年5月21日

【新闻事件】: Immunomedics制药公司的SN-38抗体药物偶联物 (ADC) sacituzumab govitecan最近又获得FDA的一项快速通道 (fast track) 认定，用于治疗至少经过2次化疗、靶向疗法 (包括ALK或EGFR抑制剂) 或免疫疗法 (包括PD-1抑制剂) 等治疗但依然进展的转移性非小细胞肺癌。FDA之前还给予其治疗三阴乳腺癌和小细胞肺癌的快速通道认定，也给予了sacituzumab govitecan包括小细胞肺癌、胰腺癌等多个孤儿药地位。根据最近公布的2015年ASCO会议摘要，Sacituzumab govitecan在多个早中期临床实验中和现有标准疗法相比明显改善患者的总生存期，详细数据将在下周的ASCO大会上首次披露。

【药源解析】: Sacituzumab govitecan也叫IMMU-132，是把人

源化单抗hRS7和拓扑异构酶抑制剂SN-38通过共价键偶联而成的抗体药物偶联物(ADC, 见下图)。hRS7是抗滋养层细胞表面抗原(TROP-2)的单克隆抗体。多种人类肿瘤细胞, 如乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌等细胞表面表达大量的TROP-2(比如乳腺癌90%), 但这种抗原在正常组织中的表达有限。所以hRS7能选择性地结合TROP-2, 并把抗癌药SN-38有效地输送到这些肿瘤组织。SN-38是目前治疗转移性结直肠癌的标准疗法伊立替康的有效代谢物。伊立替康虽然在临床上用于多种实体瘤的联合治疗, 但尤其是它的胃肠道副作用限制了更广泛的应用。



sacituzumab govitecan的化学结构, 其中Mab指hRS7单抗

Sacituzumab govitecan作为新一代抗体药物偶联物有望解决这些问题。hRS7结合TROP-2后能够内化进入肿瘤细胞, 因此充当一种细胞毒素药物的递送工具。通过将SN-38偶联至肿瘤靶向性抗体, 递送SN-38至肿瘤, 理论上能够有效地增加肿瘤内的药物浓度, 同时降低细胞毒素在循环系统的血药浓度。事实上临床前研究表明, 在一个人缘胰腺癌小鼠接种实验中, sacituzumab govitecan输送到肿瘤的SN-38浓度是伊立替康的136倍。有效地提高了治疗窗口。

Immunomedics在本次ASCO年会将报道多个sacituzumab govitecan和现有标准疗法相比的临床结果, 治疗多种晚期转移性固体肿瘤, 其中包括乳腺癌、肺癌、食管癌、结直肠癌和膀胱癌。在一个I/II期实验中(NCT01631552, 摘要编号2504), 每三周的第1和8天注射8-12毫克/公斤的sacituzumab govitecan连续8-12周。有34%之前平均治疗过3次的晚期肺癌(15例非小细胞和19例小细胞肺癌)患者表现应答, 另外还有53%(小细胞肺癌)和73%(非小细胞肺癌)患者的疾病没有进一步恶化。在另一个有123位不同上皮癌患者参与的I/II期实验中(NCT01631552, 摘要编号3546)中, 注射8-10毫克/公斤的sacituzumab govitecan连续8-12周, 当中的15个之前平均得到3次治疗的EAC患者中按照RECIST 1.1评分有13%表现部分应答(2例)以及46%疾病没有显示恶化(7例)。所有3个GC患者疾病都没有进展。14个之前平均接受过2次治疗的PC患者中的一半疾病没有恶化。平均接受过4次治疗的26个CRC患者的1例表现部分应答, 14例疾病没有进展。在一个三阴乳腺癌实验中(ASCO摘要编号1016), 34位之前平均经过4次化疗的转移性乳腺癌患者中的21%表现应答(1例完全应答), 74%的患者疾病没有恶化。

sacituzumab govitecan的耐受性良好, 中性白细胞减少症(Neutropenia)是NCT01631552实验唯一的3/4级副作用。其它和给药相关的不良事件还有腹泻(9%)、贫血(6%)、白细胞减少(3%)、淋巴细胞减少(3%)、肺炎(3%)、呕吐(3%)和头晕(3%)。

在新一代抗体药物偶联物中Sacituzumab govitecan是比较特殊的一个, 这不仅是由于其平均药物抗体比例(DAR)高达7.6, 即一个hRS7单抗平均连接7.6个SN-38, 明显高于通常ADC的2-4个药物。而且为了提高ADC的水溶性并避免团聚效应, 在药物和抗体之间引入一个7聚乙二醇。裂解部分是一个据称对酸不稳定的化学结构(见图中箭头), 但笔者还未发现因此裂解的证据。Sacituzumab govitecan更特殊的是其“弹头”SN-38的活性偏低, 改变了人们通常对制备抗体药物偶联物细胞活性要求的看法。比如鉴于ADC携带药物的有限数量, 大多数本领域的人认为弹头对癌细胞的抑制活性(IC₅₀)应该高于1 nM。但是SN-38对多数癌细胞的抑制活性要低得多, 明显低于目前两个上市的ADC药物Adcetris和Kadcyla, 以及绝大部分正在临床开发阶段ADC payloads的生物活性。

Car-T治疗实体肉瘤: 细胞存活超过六周且无明显毒性反应

裘峻

【新闻事件】: 在ASCO四月底的快报上报到了Car-T 细胞治疗实体瘤的一个临床结果。这个由Baylor医学院Nabil Ahmed医生主导的临床实验共招募了17位复发的Her-2阳性肉瘤病人。Car-T细胞是针对Her-2设计。给药从10⁴细胞/每平方米体表面积的开始剂量开始一直升到10⁸细胞/每平方米体表面积, 没有发现显著的药物毒性。在所检测的9位患者中有7位病人血液中检测到Car-T细胞存活超过六周的证据, 这9位病人的给药剂量都大于10⁶细胞/每平方米体表面积。这些病人在接受Car-T疗法时均未接受其他疗法, 中位总存活期为10个月, 其中一位病人观察到肿瘤超过90%坏死的临床表现。

【药源解析】: 目前肿瘤免疫治疗的最热门话题无外是抗PD1/PDL-1抗体和Car-T细胞了。前者已经在黑色素瘤和非小细胞肺癌领域获得FDA认可; Car-T细胞在治疗急性淋巴细胞白血病领域取得了前所未有的疗效, 获得FDA的上市许可应该是在不久的将来。Car-T治疗血液性癌症的前景普遍看好, 因为血液性肿瘤的靶点好(CD19、CD20、CD33), 这些药靶已经在抗体制药上取得了成功。在Car-T CD19治疗急性淋巴细胞白血病的领域, 无疑宾西法尼亚大学Car-T细胞先驱Carl June医生领导的团队居领先地位, 而Car-T 细胞治疗实体肿瘤依然还在摸索阶段。在实体肿瘤的靶点上, Her-2、EGFR、VEGFR-2是比较公认的选择, 因为抗体药和小分子药均在这几个分子靶标上取得了成功。其他靶标有CEA、Mesothelin、GD2等。在Car-T细胞治疗实体肿瘤的进展中, 目前还只是考虑安全性和Car-T 细胞的给药周期与剂量。两年前Carl June医生发表了两例用Car-T细胞针对Mesothelin治疗实体瘤的临床实验报道, 主要是安全性和Car-T 细胞的药代动力学实验。这两个患者不仅安全, 而且Car-T细胞一次静脉给药, 基本上在两三个月都能测到Car-T细胞的存活证据。

以上的靶向Her-2的Car-T细胞治疗Her-2 阳性肉瘤的临床实验虽然样本量较小, 病人总数只有17例, 但所有受试者基本

安全。Car-T细胞存留期超过六周，虽然有效性还远不到可以评估的地步，但是安全性结果还是鼓舞人心的。在Car-T细胞的开发过程中，安全性问题几乎让这个疗法胎死腹中。早期的安全性有超敏反应，这种反应若不能及时应对则是可以致命的。FDA一度也因此中止了Car-T细胞的临床实验。

除了超敏反应，白细胞介素风暴症“Cytokines release storm”是Car-T细胞疗法的第二个安全性问题，在第一位经由Car-T CD-19疗法治疗成功的儿童身上，一度白细胞介素六（Interleukin -6）的血液浓度1000倍于正常值，病人高烧不退，幸好Carl June医生知道有一个抗Interleukin -6抗体，用过之后高烧控制，否则这个实验恐怕又会被FDA喊停。

在新药开发上，安全性是第一道坎，所以这个报道是令人鼓舞的。至于有效性，尚难评估，一是样本量太小，二是那例发现肿瘤坏死的病例尚无Car-T细胞在肿瘤内浸润的资料。Car-T细胞治疗实体瘤还有许多的坎，比如药靶，比如Car-T细胞进入肿瘤的量等。不过，基本安全的报道总算让一些致力于Car-T 细胞治疗实体瘤的研发者和公司松了一口气。万事开头难，过了安全性这一关，后面的路就能继续走下去。

Car-T 细胞疗法治疗血液肿瘤已经是过了“Proof of concept”阶段，而在治疗实体瘤上还是刚刚起步。宾西发尼亚大学的Carl June 医生是先驱也是领先者。目前这个领域还算较新，主要的大学和研究院为宾西发尼亚大学宾、Baylor医学院、NCI、Sloan Kettering memory Cancer Center、MD Anderson Cancer Center和西雅图的华盛顿大学。中国的301医院也起步不晚。虽然Car-T 细胞疗法治疗血液性肿瘤已传捷报，而治疗实体瘤则是抗癌的主战场，一个八仙过海各显神通的格局值得期待，无论谁率先冲线，对千千万万实体肿瘤患者来说都是福音。

非酒精脂肪肝（NASH）迎来第一个三期临床药物，Intercept率先进入地雷阵

2015年5月20日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司Intercept宣布经过和FDA和EMA的讨论（aka讨价还价），两个药监部门同意了他们NASH药物，法尼酯X受体激动剂obeticholic acid（OCA）的三期临床计划。这个代号为REGENERATE的实验将招募2500病人，一级终点有两个，一是肝纤维化至少改善一级同时脂肪蓄积没有恶化病人比例，二是脂肪蓄积被清除同时肝纤维化没有恶化病人比例。实验计划全部病人用药72周，但在1400人使用72周时如果效果好可以申请加速审批。Intercept股票下滑15%。

【药源解析】：先说说为什么ICPT股票下滑。一是病人人数超过投资者预期值，所以招募时间会延长，影响上市时间。二是实验终点比较难。虽然FDA并没有要求投资者担心的心血管安全性实验（对于NASH这样无药可治的疾病FDA会平衡新药发现速度和安全风险），但两个疗效终点并不容易。在著名的FLINT二期实验中，OCA最主要的效果是改善了NAS分值。纤维化的改善虽然达到统计显著，但和安慰剂只有0.3点区分。清除脂肪蓄积没有达到统计显著。

三期临床是个完全不同的战场，残酷程度要增加几倍。首先最可能达到的NAS分值不在考察范围之内，而清除脂肪蓄积除非

出现奇迹不大可能达到。所以ICPT最大的希望是能重复纤维化的改善。但三期临床的残酷是有原因的。FLINT只有283人参与，而REGENERATE将有2500人，病人更复杂。前者只在美国的8个临床中心实验，而后者需要在全世界250个中心做。国际多中心通常是安慰剂组表现异常的一个原因，而那0.3点的区别实在经不起太大的误差。所以我认为能在整个实验完成时能达到纤维化这一个终点已是万幸，所谓提前申请快速审批不过是个空中的馅饼。

三期临床也是发现意外安全性事件的一个好办法。激活法尼酯X受体的一个后果就是降低胆固醇转化成胆酸，所以增加LDL是个机理相关副作用。这已经在FLINT中观察到，ICPT由于没有如实公布FLINT提前终止的原因还被不少人告了一把。法尼酯X受体激动剂理论上应该能增加胰岛素灵敏度，但这个效果只在短时间内观测到。使用72周OCA胰岛素灵敏度反而下降，而不少NASH患者都是糖尿病患者。You do the math.

NASH最近成为丙肝之后的一个重要增长点，很多企业包括吉利德进入这个领域。这无疑是个巨大的市场，OCA也因此获得突破性药物地位。但是NASH不是丙肝，这种长期用药大病种药物开发以风险大著称。ICPT现在市值75亿美元，主要原因是NASH的巨大市场以及OCA比其它竞争对手遥遥领先。但从另一个角度看，OCA的疗效和便宜的维生素E和PPAR（另一个核受体！）激动剂疗效所差无几。生产维生素E的厂家值多少钱？法尼酯X受体是否会重蹈PPAR覆辙？这些问题都得在REGENERATE和上市后的四期临床中去回答。

但是没有这样的冒险就没有医药的进步。有位乐观大师说过：“jump, a net will form”。ICPT已经纵身一跃，着地时是救生垫还是水泥地2018年见。

制药企业

2014年福泰制药总裁Jeff Leiden薪酬相当4580万美元受质疑

2015年5月28日



【新闻事件】:美国福泰制药的首席执行官（CEO）兼总裁 Jeffrey M. Leiden在2014年的薪酬按照目前市值估算高达4580万美元，在Equilar and The Associated Press的一项调查中排名全球上市公司职业经理人的第八位（彭博社排名第40位）。Jeff Leiden的薪酬包括基本工资（110万美元）、奖金（300万美元）、股票奖励（1990万美元）、和其它包括“留守”股票奖励（1490万美元）等，其中“留守”奖励受到一些限制，比如在“2015-2017年公司关键时期不得离职”且三年之内不能全部兑现。另一方面，自Jeff Leiden在2012年上任以来福泰制药股价上涨226%，略高于纳斯达克的207%平均涨幅。而且自2012年以来富泰一直亏损，要到2016年以后富泰才能实现盈利。因此很多人对Jeff Leiden是否值得这么高的薪酬持怀疑态度。股东服务研究所（Institutional Shareholder Services Inc.）更认为CEO薪酬总水平过高，严重超出他们对企业的贡献，号召富泰股东在下个月的股东大会上投票否决Jeff Leiden的薪酬。

【药源解析】:现年57岁的Jeff Leiden和绝大多数公司的CEO经历不一样，在2000年加盟雅培集团任首席科学官（CSO）兼执行副总裁之前是著名的科学家，曾任美国芝加哥大学讲席教授和心血管病研究所所长（1992-2000）以及哈佛大学Elkan R. Blout讲席教授（1999-2000）。在2001年Jeff Leiden当选美国科学院和医学科学院院士。Jeff Leiden于2006年离开雅培，并在2007年加入Clarus风险投资任合伙人兼高级顾问，2012年2月接受福泰制药CEO兼总裁职位。

富泰制药（Vertex Pharmaceutical）1989年成立，目前市值310亿美元。第一个药物Incivek在2011年5月上市，当年第四季度销售即达到4.5亿美元，成为史上销售最快的新药，也几乎完胜默克的同类产品Victrelis。但Incivek必须与干扰素和抗病毒药物利巴韦林联合使用，后者需要注射且伴有多种严重副作用。随后受到吉利德新一代抗丙肝药物Sovaldi的冲击从2012年起销售迅速下滑，Incivek在2013年第三季度仅销售8000万美元直至撤市成为历史上最短命的原研首创药物。富泰目前唯一的产

品是其囊性纤维化药物Kalydeco，在2012年获得美国FDA批准上市，治疗一种极为罕见的G551基因突变的囊性纤维化患者（仅占所有纤维化患者的4%）。虽然Kalydeco在2014年只有3100个适用患者但因价格高昂（每年31万美元），富泰在2014年取得4.6亿美元的销售额。

富泰最晚期的在研产品是囊性纤维化复方药物Orkambi（lumacaftor + ivacaft），美国FDA的一个专家小组在5月12日以12票赞成，1票反对的悬殊投票获得支持。F508del突变是囊性纤维化最大的患者群体，占患者总数的60%。但是Orkambi的疗效甚微，和安慰剂基线相比仅仅提高患者3%肺功能（但达到统计学显著），如果获批上市价格也将成为舆论讨论的焦点。

毫无疑问上市公司的职业经理人在上任之前已经和董事会达成薪酬协议，最终不管支付多少薪酬或许不合理但是合法的。以富泰而论在2014年的营业额为4.46亿美元，但运营和研发开支超过营业额5亿美元，2015年富泰的销售预计有大幅度上升至5.6亿美元，而2015年运营和开发开发将会在10.5至11亿美元之间。如果Orkambi能在今年7月份顺利上市富泰至2016年估计会实现净盈利。多数分析师认为Orkambi将成为销售峰值超过30亿美元的重磅药物（乐观的估计高达55亿美元）。药源刚刚讨论过，医药市场瞬息万变，即使如Incivek这样的革命性药物也会在短短三年之内大起大落，而且支付部门、颠覆性技术等因素都会强烈影响一个企业的价值。除了象吉利德CEO John Martin那样的惊人业绩，在2011年顶住舆论压力以110亿美元天价收购Pharmasset，以今天Sovaldi和Harvoni的销售来看当时的收购无疑是无比英明的决定，吉利德今年第一季度的营业额几乎是去年同期的两倍（45.7亿美元相比22.6亿美元），但John Martin在2014年的薪酬总共1895万美元，远远低于Jeff Leiden同期的报酬。相反因为富泰自Jeff Leiden上任以来没有大型收购，也很难看出其对内部的在研线有多大贡献，公司股票的上漲也受到同期大盘的影响，再加上自上任以来公司一直未能实现盈利，这些都引起人们质疑他是否对得起这份天价薪酬。