

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 11 November 2015



本	。 第三章				
制	<mark>]药工业</mark>				
\Diamond	新药研发系列谈之二:小分子候选药物的性质	2			
\Diamond	新药研发系列谈之三:皇帝的新药	2			
\Diamond	量化疾病负担和药品价值:药品消费新模式即将来临	3			
\Diamond	卖肾买手机时代的新药行业	4			
\Diamond	化学暗物质:南郭先生还是少林扫地僧?	4			
临床快讯					
\Diamond	FDA质疑BioMarin杜氏肌营养不良症药物drisapersen	8			
\Diamond	难以置信?超长效RNA干扰降脂药ALN-PCS打一针管半年	8			
\Diamond	阿斯利康非小细胞肺癌新药Tagrisso(osimertinib)获得加速批准,创FDA审评记录?	10			
\Diamond	FDA批准罗氏MEK抑制剂Cotellic	10			
\Diamond	SPRINT试验结果公布,高血压市场骤然膨胀	11			
\Diamond	首个IDO抑制剂Epacadostat和抗PD-1单抗Keytruda联合用药临床结果出炉	11			
\Diamond	PARP抑制剂奥拉帕尼(Olaparib)治疗晚期前列腺癌有突破	12			
\Diamond	西比曼细胞疗法又有进展,CAR-T CD20临床结果喜人	13			
制	<mark>]药企业</mark>				
\Diamond	削减研发、增加销售?辉瑞、艾尔建酝酿合并成超级大药厂	15			
\Diamond	罗氏关闭四处生产基地,小分子药物何去何从?	16			
\Diamond	默沙东、葛兰素联手开发I-O组合药物	17			
\Diamond	CRISPR获福泰投资:制药新技术更需要长线支持	17			

Published by YAO YUAN www.yypharm.com

新药研发系列谈之二: 小分子候选药物的性质

2015年10月29日



现代药物开发早已不是神农尝百草的模式。一是伦理上不允许,进入临床的药物不仅要有一定根据会令患者收益,更得保证安全性。二是如果不进行一定筛选,临床需要试验的化合物太多,将给招募病人带来很大困难。三是如果临床药物未经筛选,失败率会太高,厂家经济上也承受不起。进入临床的药物叫做候选药物,寻找候选药物的研究过程叫做新药发现(drug discovery)。遴选上市药物、确定适应症、适用人群的临床研究叫做新药开发(drug development)。

药物分子其貌不扬,和数以亿计的已知分子看上去并无太大区别,在天文数字般的虚拟分子中更是沧海一粟。如果比较任何单一生物性质,药物分子也不一定是同系列分子中最好的。药物性质的最核心特征是均衡性,即所有性质都达到一定标准,这个特性令新药的发现困难重重。因为药物分子和其它分子相貌接近,所以仅凭分子结构找出药物几乎不可能。因为要求性质平衡所以每个候选分子必须所有性质都检测才能知道哪个能成药,所以药物的发现过程繁琐复杂。

把每个已知化合物的每个性质都测一遍显然不现实,所以药物的发现有一个筛选流水线。流水线最上游的是最便宜、筛选通量最大的性质测试方法,下游是复杂、昂贵的测试方法。现在的研发模式以调控靶点蛋白的生物活性开头,通常要通过高通量筛选大量化合物(HTS)。其实这只是形式上的最上游,实际上化合物库的设计已经排除了大量所谓非类药化合物,比如含有毒性基团如硫脲、代谢不稳定基团如酯基、违背"5规则"等预测药代性质规则的化合物一般不在化合物库里。这些原则在后面的优化阶段同样适用。化合物库一般是已知活性分子骨架或其类似结构的衍生物,所以能进入化合物库已经经历了好几轮淘汰。

HTS很难找到性质足够好的化合物,但通常能找到可以优化成药物分子水平的所谓苗头化合物(hits)和经过活性验证并且是可优化的先导化合物(leads),这些化合物需要复杂的优化过程才能选拔出药物分子。根据特定靶点的生理病理功能,内源性配体的结合强度等因素,靶向不同靶点配体要求的活性也不尽相同。现在的优化技术一般可以把先导化合物提高100-1000倍活性,所以如果需要药物活性在1 nM,先导物活性要在1 uM左右。如果靶点的晶体结构已知,有时会大大提高优化效率,所以解析靶点蛋白的晶体结构是项目早期的一个重要工作。

提高活性的同时还要平衡很多其它性质的优化。化合物的选择性、代谢稳定性等药代性质和活性几乎要同步优化。稍后需要

去除一些常见的不良生物性质,如对解毒酶CYP抑制与诱导、对影响心肌电生理有干扰的hERG活性、基因毒性等。治疗疾病不同对化合物性质的要求也不同,比如癌症药物通常比减肥药物能容忍更多的设计缺陷。当这些性质接近药物水平的时候,这些经过优化的化合物要在更复杂、更昂贵的短期、长期动物疗效(通常需要多剂量、多物种),细胞和整体动物水平的安全性、毒性等实验中测试。药物分子的大规模合成(公斤级)问题也得解决。

现代候选药物的一个重要特性是动物实验的疗效来自目标靶点。虽然有很多成功药物的靶点未知,但是现在新药的发现过程和药监部门对药品性能要求的严格程度令机理的重要性比以前要高。机理的重要性主要是对开发厂家而言,病人并不关心药物是通过何种机理起效。如果知道机理和其相关生物标记对厂家临床开发的病人选择、防止毒副反应、解释非应答人群等非常有利,大大降低开发风险。所以候选药物不仅要有剂量依赖性的动物活性,而且在靶标组织的自由药物浓度要足以抑制靶标蛋白,并且要有相关证据,通常是该蛋白下游的所谓生物标记在治疗剂量发生变化。

最后候选药物不仅该做的事做得很好,而且不该做的事一概不做。这个化合物和靶点蛋白一般要有<10 nM的结合强度,和其它所有蛋白的结合强度>100 nM,和hERG、CYP等有毒性后果蛋白的结合强度要更低。化合物必须能做成临床使用需要的剂型,在体内要足够稳定,分布合理,在标靶组织有足够的自由药物浓度。该化合物在动物模型要显示剂量依赖性疗效,疗效强度和化合物活性以及靶点的功能和机理生物标记物变化相关,在>10-30倍剂量无安全性和毒性问题。这个化合物还必须能以较低成本大量生产。并不是每个项目都能找到这样的化合物,最主要的障碍是活性/靶点组织浓度、生物标记、疗效三者之间的平行性。比如一个化合物在动物模型有疗效,但一个无活性、或有活性但靶点组织浓度很低的类似物也同样有疗效,那么观察的疗效可能是假阳性。

即使是这样高度优化的化合物进入临床的成功率依然很低,主要是因为现在的科技水平无法准确定义什么样的候选药物进入临床能100%成功。上面提到的那些标准虽然已经十分复杂,但还是远远不能预测临床表现。现在平均每60个候选药物有30个能通过GLP毒性实验进入临床研究,3个能最后上市,其中一个能成为公司赖以生存的明星药物。

新药研发系列谈之三: 皇帝的新药

2015年11月7日

新药研发的大多数项目会以失败告终。现在进入一期临床的药物有90%以上不会上市,但是任何一个项目在失败前无论是发表论文还是科学报告都有相当令人信服的数据表明这个项目会成功。J. Med. Chem. 每年发表上千篇文章报道数以万计的新化合物,但最后能成为上市药物的凤毛麟角。读这些论文时常令我想起《皇帝的新装》里面那两个骗子描述的那件不存在衣服的设计原理和精美色彩的情景。当然新药研发骗子是极端个例。但是所有人都太希望得到精美的新衣,尽管很多时候明知光线昏暗、自己视力模糊但还是希望恍恍惚惚看到的东西的确是一件新衣。

但是无论你把那件新衣描述的多么美好,到三期临床的时候那个说真话的小孩总会出现。如果有选择我估计有些CEO可能宁可象

那个皇帝一样光着屁股在大街上走一圈而不愿失败一个关键三期临床。所以如何在三期临床前系统、科学地确保你做的衣服确实存在是个非常重要的工作。由于新药的稀少,新药研发要遵循无效推定规则,即任何化合物要假设其无效,所有实验都是试图推翻这个假设。三期临床前的所有工作都可看做是在去风险,只有足够去风险的项目才能维持制药工业的生存和发展。当然即使不做任何工作一个化合物也可能在三期临床显示疗效,但成功几率太小,无法作为一个可持续模式。

首先要说明现在的项目几乎没有可能100%去风险因为现在制药工业关心的疾病极少是单一疾病,比如同样是乳腺癌受体表达、诱癌基因变异、转移情况不同,对药物应答也不同。年龄、性别、种族、并发症、其它药物都可能影响一个药物真实世界治疗效果。因为很多疾病压根就不是一种病,即使是一种病在上述因素和很多尚未被搞清楚未知因素影响下也有不同特性,而现在药物往往调控单一靶点,所以一个新药即使有效也极少对所有患者都有效。

去风险的第一步是寻找高度确证的靶点,但是现在优质项目高度缺乏。什么是高度确证的靶点?最理想的靶点应该有不同类型人类基因变异数据的支持。最近的一个突出例子是PCSK9。PCSK9过度活跃和缺失的人都存在。前者LDL水平和心血管事件均高于正常人。而后者LDL水平和心血管事件均低于正常人,但没有其它并发疾病。这表明抑制PCSK9不仅可以安全降脂还很可能转化成心血管收益。当然从出生就缺失某个蛋白和成年一身疾病后再抑制这个蛋白是不完全一样的,所以现在PCSK9抑制剂只被批准用于高危病人。对于普通他汀不耐受病人必须有心血管收益的临床数据才能使用。顺便说一句,等着别人验证靶点帮你去风险现在已经行不通。这种所谓me-better项目在现在的支付环境下生存困难。虽然技术风险解除但市场风险剧增,难以作为一个模式存在。

但多数项目没有PCSK9这样的数据,多数项目依靠动物基因剔除甚至对某些化合物的反应。这些确证数据和人体疾病关联微弱,所以这类项目的开发必须摸着石头过河。一般公司是设定某些决策点,即根据关键性实验数据决定项目是继续还是终止。这些所谓go/no go决策每个项目、每个公司都不同。对于立项基础薄弱的项目可能一个关键实验失败即可终止。比如治疗精神分裂症曾经有个靶点是多巴胺受体的一个亚型D4。这个项目立项的主要根据是当时最有效药物氯氮平和这个靶点有亲和力,但氯氮平和几十个靶点都有较强亲和力,所以通过D4起效的可能性很小。这类项目有点风吹草动就得停止。反过来象他汀、质子泵抑制剂这些公司坚信的项目则即使遇到很大挫折也会继续投入。当然D4如果继续坚持也可能成功,但是企业必须平衡回报、投入、和成功可能,误伤优质项目或过度投入劣质项目不可避免。现在如日中天的PD-1抑制剂2012年以前没几个人认同,而制药工业在胆固醇转移酶抑制剂已花费约20亿美元,现在看全军覆没的机会很大。

去风险的具体执行就是更加个性化,每个公司都有自己的套路。基因泰克有个Sabry法则,即一个项目必须机理明确并有与其相关的生物标记可以作为临床观测指标,否则不会进入临床开发。而赛尔基因的当家产品是机理模糊、50年代就被合成的沙利

度胺及其衍生物。每个企业对风险忍受程度不同,我印象中葛兰素和礼来最近10年高风险项目比率较高,而吉利德和施贵宝的晚期项目相对坚固。当然这里面的区分非常微妙,并非职业和业余的区别,只是高手之间的毫厘之差。另外决策质量和市场、监管、支付环境变化也有关联,20年前的优质项目现在可能是个鸡肋。但是这里允许的错误空间同样微小,5%的成功率你将面临被淘汰,而10%的成功率则可以让你成为武林盟主。除了Sabry法则还有其它一些指南性经验规则如辉瑞的转化三支柱(靶点组织自由药物浓度、与靶点以预期方式结合、相关药理变化)、Lipinski五规则等也可作为去风险的参考。二期临床是去风险的最关键一步,合理设计、高效执行二期临床试验可以弥补早期工作的一些缺陷。

皇帝的新裝只是让皇帝光着屁股走几步,而皇帝的新药对任何企业都是巨大打击。关键三期临床失败可以令大公司元气大伤,小公司家破人亡。新药研发精彩刺激,但很多时候科学的精彩和潜在的巨大回报让很多人错觉女人都很漂亮,男人都很英俊,所有孩子都在中等以上。新药研发被称作地球上最为复杂的人类活动,成功绝大多数时候站在你的反方向。清醒的风险评估非常重要,毕竟只有愚蠢和不称职的人才会欣赏一件子虚乌有衣服的华丽。

量化疾病负担和药品价值: 药品消费新模式即将来临

2015年11月20日



【新闻事件】: 今天美国处方药管理公司Express Scripts宣布从明年起将启动根据药品临床价值支付的新模式。厂家可以根据产品在批准适应症的疗效参加这个支付网络,以保证自己产品在支付范围内。对于某特定适应症的最优药物无论厂家参加与否都会在支付范围内,但对于疗效一般的药物则必须厂家接受Express Scripts的定价体系才能得到支付。比如EGFR抗体Erbitux在早期头颈癌可以价值10,319美元/月,但对于转移头颈癌只能支付471美元/月。

【药源解析】:处方药管理公司为保险公司服务,顾名思义是和处方药厂家讨价还价。Express Scripts去年引发丙肝药物价格战,今年又对PCSK9抑制剂下手。今天这个公告表明价格战不仅限于这两类药物。未来所有药物的定价都会和其临床价值挂钩。他们这一举动至少已经得到罗氏CEO的支持。

按质论价是多数商品交换的基本原则,但是药品的价值很难

统一界定。今天NEJM还有两篇文章讨论这个问题。比如买车,有的消费者认为省油重要,有的认为加速重要。与此相似,有的患者认为好死不如赖活着,有的则认为生活质量更重要。所以是能让癌症患者活着但除了躺在床上看电视什么也干不了的药物更值钱,还是能让患者活的短暂但是精彩的药物更值钱?这因人而异。目前各个机构定义药品价格的方法也不尽相同,Express Scripts的方法肯定会受到很多人质疑。但是这些现在看来都是细节。最后会有一些相对成熟的定义药品价值办法,消费者可以根据自己需求选择符合自己价值观的保险公司,而厂家得按照人家对你产品临床价值的估计给药品定价。

和定义药品价值相关的是如何定义疾病负担。今天《Science》有一篇文章讨论NIH是否应该削减艾滋病科研经费。 艾滋病在美国的疾病负担相对较小,基本是个慢性病。但艾滋病 的科研经费却比很多负担更重的疾病如心脏病和中枢神经系统疾 病经费更多。根据这篇文章的统计,现在NIH的资助强度完全和 疾病负担脱钩,基本是会哭的孩子有奶吃。艾滋病和乳腺癌虽然 负担低于平均值但资助强调远高于平均值。

定义疾病负担和药品价值以前很少有人关注,但现在新药价格已经开始挑战最富有国家的支付能力,不可能所有药物都卖高价。大锅饭对于真正冒险创新的企业不公平,Sovaldi就应该卖高价,而鸡肋药物只能按鸡肋的价钱卖。技术的进展也令如何分配有限的科研经费成为一个社会问题。艾滋病疫苗技术已经日趋成熟,但免疫疗法也似乎马上就要治愈某些癌症,资助谁得考虑疾病负担。这个历史潮流不可逆转,厂家必须放弃不现实幻想。耐信的奇迹以后不会重现。

卖肾买手机时代的新药行业

2015年10月20日

最近发生的几件事情令我思考制药工业的生存状态。一是过去几年时有发生的卖肾买手机事件,虽然这是极端个例但是这背后折射出大众对健康价值的估算。另一个是在最近美国大选的民主党辩论会上主持人问5个候选人最大的敌人是谁,民测最领先的希拉里和山德士(Bernie Sanders)都把制药工业列为自己的头号敌人之一。三是今天著名VC投资者Bruce Booth统计过去几个季度VC的去向。尽管生物技术IPO的总量创历史纪录,但相对总VC生物技术领域投入反而下降了(从2009年的19%降到今年的12%)。主要原因是信息产业的VC投入更加疯狂,软件行业VC投入比2009年增长5.2倍。如果说生物技术存在泡沫,那么信息产业是更大的泡沫,显然投资者认为IT行业更有利可图。

卖肾卖手机虽然是少数人,但不可否认现在整个社会对奢侈消费品如高档手机和生存必需品如药物的态度确实有些令人匪夷所思。多数人不会出卖器官,但是很多人会对几千块钱的手机毫无怨言但抱怨100块钱一个月的救命药太贵。社会对药物价值要求十分苛刻(应该如此),新药必须有最严格的科学证据才能上市销售。但消费品上市不需任何监管数据,消费者却无怨无悔。正是这些消费习惯使IT行业成为比生物技术更为诱人的投资领域。

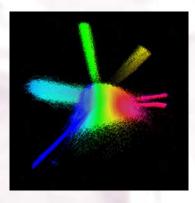
没有现代医药,希拉里和山德士可能已经在另一个世界寻找自己的敌人。制药工业有需要改进的地方不假,但是未来美国总

统把制药工业作为敌人实在令人困惑。正好昨天CBS的《60分钟》介绍美国一个著名慈善机构为临终儿童满足自己的一个愿望。他们每年花费3亿美元,几乎可以满足任何愿望,包括在三番市区表演蝙蝠侠追逐,送患病儿童到世界各地去旅游。最后主持人问他们是否有无法满足的愿望,那人回答说"有些孩子的愿望是能治好他们的疾病,这个我们无法满足"。这类愿望除了制药工业没有任何其它行业可以实现,这才真正体现金钱不是万能的。

我相信如果你告诉慈善机构有一个魔法能让这些儿童恢复健康,很多会说他们会不惜一切代价购买这个魔法让病儿免除死亡威胁。但当这个魔法真正存在了,多数人却质疑为什么价格这么高。现在生物技术突飞猛进,制药工业正在发现以前根本无法想象的颠覆性产品。但这些工作需要大量资金,投资者需要冒很大风险,社会应该回报这些投资。手机固然好玩,但健康更加重要。动用三番警察满足临终儿童的蝙蝠侠愿望令人感动,但是找到治愈孩子绝症药物更有意义。制药工业不是任何人的敌人,很多人能站在那信口雌黄正是因为过去制药工业的不懈努力。

化学暗物质:南郭先生还是少林扫地僧?

2015年10月21日



【新闻事件】:最近诺华的科学家在《Nat. Chem. Bio》发表一篇有趣的文章分析化合物库中很少对任何靶点有活性的化合物。在诺华至少被筛过100次的80万化合物中有14%(11万)化合物未能在任何筛选显示活性。同样在Pubmed发表的429个筛选中有36%的化合物没有对任何靶点显示活性。这些化合物被命名为化学暗物质(dark chemical matter,DCM)。这些化合物是滥竽充数的南郭先生还是少林扫地僧式的武林高手?

【**药源解析**】: 现在绝大多数新药研发项目开始于随机筛选,所以化合物库的质量直接影响项目的开始速度甚至生存。因为每个项目涉及的蛋白靶点千差万别,所以化合物库的多样性非常重要。这好比为了准备尚未出现的奥运项目,你不知道将要出现的项目是需要力量、速度、还是智力型选手,所以最好什么样的人才都储备一些。

由于历史原因各大公司的化合物库鱼目混杂。最好的一类化合物是所谓优势骨架(privileged scaffold)衍生物。这类分子可以和多于一个蛋白结合,但选择性可以优化,相当于力量好、速度快的选手,可以在多个项目拿金牌。有一类常见的化合物经常和各种靶点非特异结合,选择性和活性都很难优化,相当于体委子弟。什么项目招人都能挤进去,但哪个项目也出不了

成绩。这类化合物早已引起业界注意,并有多种计算和实验手段 排除这类化合物。

但什么都不结合的化合物却一直没人留意,一个重要原因是大家对阴性结果一向重视不够,所以今天这个分析很有意义。作者排除了一些明显的因素,比如过膜性。如果化合物极性太大显然无法在细胞筛选中显示活性,但这类DCM的过膜性与其它化合物没有显著区别。另一个原因可能是这些化合物不稳定,已经分解成无用物质。但比较纯度之后发现DCM的纯度与其它化合物无异。这些DCM也不是集中在某些特定化学空间,而是到处都是。这些化合物结构稍有变化即可成为活性化合物,甚至会成为frequent hitters(即对多个蛋白有活性)。

DCM的共同特征是水溶性好、脂溶性差、分子较小。这些都可以理解。水溶性好的分子自然愿意留在水里而不是到蛋白中。多数蛋白的结合腔是疏水的,所以疏水性差的分子结合能力差不奇怪。小分子的结合位点少,也可以解释结合力低。但是这些因素还不能完全解释DCM因为并非所有脂溶性差的小分子都是DCM。这些分子像是正常分子经某些特定改造被赶出了活性空间,作者已经找到一些改造规律。

这些分子分布在化学空间的各个角落,并和很多活性空间接壤,所以这些化合物可能是优质先导物因为它们选择性更好。另外现在先导物优化的过程基本就是增加分子量、脂溶性的过程,但这两个指标都有上限。超过一定程度药代、毒性都成问题,所以分子量小、脂溶性差是个优势。所以这些DCM不应被看作滥竽充数的南郭先生,而是不鸣则已、一鸣惊人的少林扫地僧。

治愈老鼠到治愈病人: 抗癌药研发最远的距离

2015年11月6日



【新闻事件】: 今天康奈尔、哈佛、冷泉实验室的科学家联合在《科学》杂志发表一篇文章宣布生理剂量的维生素C可以选择性杀死KRAS或BRAF变异的结直肠癌细胞,并显示高剂量在小鼠模型有效。其机理是维生素C通过一个叫做GLUT1的葡萄糖转运蛋白被转运至细胞内,过度消耗细胞内还原剂而造成细胞死亡。而肿瘤细胞和正常细胞在代谢上有很大区别,GLUT1表达高于正常细胞,所以维生素C可以选择性杀死这类癌细胞。

【药源解析】: 利用肿瘤和正常细胞代谢途径的差异是现在癌症治疗的一个方向,这个研究本身很有价值。但是我担心这个结果会被一些人曲解。维生素C是销量最大的所谓补品之一,每年产量高达十几万吨,但其功效却一直没有严格实验支持。原来诺贝尔化学、和平双奖获得者Pauling极力推荐高剂量维生素C。今天

又有世界顶级科研机构的科学家在顶级科学杂志证明维C能治疗癌症,很多人会借此误导消费者,忽悠维C是抗癌即有效又无任何副作用的最佳选择。如果制药工业不参与维C抗癌药的开发,会有很多人指责药厂是因为维C无法申请专利所以没有高额利润才置病人生死于不顾,放着高度安全有效的药物不去开发生产。

事实上抗癌药是临床失败率最高的适应症之一,即在动物模型显示疗效比在病人显示疗效要容易无数倍,因为所有进入临床的抗癌药物都至少在某些动物模型显示一定疗效。维生素C的确有多年大人群使用的安全纪录,但自70年代以来使用维C抗癌的临床试验最多算是忧喜参半,至少有两个临床试验显示没有任何疗效。现在有人认为是口服给药所以血药浓度不够的原因,但不能排除维C只是一个老鼠抗癌药。

抗癌药模型和人体疾病有很大区别,有人管这些模型叫"长毛的试管",意思是比试管实验好不到哪去。以前也有一些简单化合物在体外细胞或动物模型显示极强抗癌效果但到了临床却武功全废的例子。最近一个比较有影响的是二氯乙酸。2006年加拿大科学家发现这个非常简单的化合物几乎对所有肿瘤细胞都有杀伤力,结果10年过去了这个化合物没有在任何临床试验中显示疗效。有人在网上卖这个化合物,很多病人使用疗效不知怎么样,毒性倒是不小。

希望这个实验结果不要被大众误解。根据历史经验,维C能帮助癌症患者的可能性非常小。如果维C真有用,制药工业会找到盈利办法,富马酸二甲酯是个最近的例子。如果没有药厂加入维C的临床开发,那是因为在抗癌药的研发中,最远的距离是从治愈老鼠到治愈病人的距离。

拜登的抗癌登月计划

2015年11月3日



【新闻事件】:最近美国副总统拜登约见著名华裔医生商人黄馨祥,希望黄能为美国征服癌症出谋划策。拜登希望把征服癌症作为下一个登月计划,在有生之年完成一件大事。黄馨祥也没客气,指出对抗癌症必须有全新的思路。扩大基因测序,开发个体化肿瘤疫苗将是战胜癌症的法宝。当然黄自己的公司正在开发natural killer细胞疗法。

【**药源解析**】: 拜登是美国资深政治家,多次参与总统竞选。 但其家庭甚是不幸,妻子和一女儿早年死于车祸,今年又有一子 死于脑瘤。原来政界一直以为他会参与明年的大选,但看到目前

为止希拉里尚未犯致命错误所以决定退出。他儿子英年早逝可能是他把征服癌症作为一个事业的主要动力。黄馨祥虽然商业上十分成功,但此人有时有点过度兜售自己的东西。拜登向他询问国家层面征服癌症的策略,他却推荐一个具体技术,而且正和他自己公司的开发方向一致。这好比中国足协向某球星咨询如何建立球员体系能拿世界杯,该球星告诉你练好倒钩射门是拿世界杯的关键。

美国1971有尼克松总统提议开始向癌症宣战法案,但癌症远比想象的复杂。除了少数白血病和早期发现可以手术的肿瘤,多数癌症尤其转移后癌症还是无法治愈。拜登作为政客不会对具体技术感兴趣,而是更关心战略方向和如何利用美国政府的力量改善研发环境。

多年来美国肿瘤治疗资讯很不透明。从基础研究、工业开发到医生、媒体一直夸大治疗手段的潜力,令多数患者对癌症治疗抱有不切实际的幻想。据研究,70-80%的晚期肺癌患者认为化疗可以治愈自己的疾病,这直接影响患者的消费方式。政客也经常发表不切实际的言论,NCI的头2001年曾预测2015年可以征服癌症。连医生也经常过度高估治疗手段。媒体更是不负责任,上周JAMA的一篇文章统计被媒体称为奇迹的药物有一半连上市都做不到。准确评价新治疗手段的价值并诚实告知患者可以有效地把鸡肋药物挤出市场,为颠覆性药物的开发节省宝贵资源。

政府也可以在基础研究的科研经费、老年医疗保障、FDA监管等几个方面影响肿瘤研发走向。基础研究应该向能彻底征服癌症如肿瘤免疫疗法倾斜,避免在隔靴掻痒项目上浪费资源。虽然这类研究风险更大、早期只能治愈极少数病人,但长期更有效。支付方面Medicare是肿瘤药最大的消费者,所以有很大话语权。对于只能延长几个礼拜生命的药物应该说不,这样可以迫使厂家在真正可能颠覆肿瘤治疗的项目上投入。虽然有人说生命无价,几个礼拜也是生命,但是对这样药物的纵容延误开发真正有效药物。另外FDA也可借鉴突破性药物的成功经验,鼓励高风险但可能颠覆标准疗法的新药进入临床研究。最后政府可能需要扩大肿瘤研发的总投入。这可能对其它疾病不公平,但是如果国家把征服癌症作为一个战略方向,这是必须做出的妥协。

悄然兴起的"很酷"电子医疗

2015年11月12日



说起"很酷"的电子医疗人们首先会想起日益普及的穿戴健康产品,比如"iWatch"。或者就是传统的生物医学工程技术,象人工器官、生物医学信号处理、医学成像等。这些现代医疗技术对人类疾病的预防、诊断、治疗、康复等发挥着巨大的作用,

改变了人类生命的轨迹。但今天笔者要介绍的是医药和微电子技术擦出火花的一些"很酷"电子医疗发明。

诺华、谷歌的"智慧"隐形眼镜:



最近一两年赚足眼球的"很酷电子医疗"当属诺华和谷歌合作开发的"智慧"和"糖尿病"隐形眼镜。前者在双层隐形镜片之间安装有自动聚焦感应电路(如图),比如阅读时镜片会自动聚焦到书本,而眺望时又能迅速聚焦远距离的物体。聚焦时间可以快到1毫秒。而后者在夹层安装了检测血糖水平的传感器,能即时检测糖尿病患者的血糖水平。为"怵针"的糖尿病患者即时跟踪血糖带来福音。据说这两款隐形眼镜预计在2016年进入人体临床试验,售价大约每年4500美元。

"智慧眼镜"的微电子技术部分来自神秘的Google X实验室。Google X实验室在双层的隐形镜片之间嵌入作为传感器的光敏二极管。这些光敏二极管能根据眼睑开合的角度控制进光量及视线的上下移动进行调整,随后将信号传输给液晶从而调节镜片之间的相对位置而聚焦。诺华下属眼科公司爱尔康(Alcon)是全球最有经验的眼科公司,负责这种"智慧眼镜"的临床开发。这种技术不仅能让近视的老花眼解脱眼镜的烦恼,还有望应用到象白内障等其它眼科疾病。

除了针对近视/老花眼的"智慧"隐形眼镜之外,诺华和谷歌还联合开发了一种针对糖尿病患者的"糖尿病隐形眼镜"。和"智慧眼镜"一样设计人员在双层镜片之间嵌有微型传感器,但这不是为了聚焦,而是为了检测患者眼液中的葡萄糖浓度,并通过无线电信号输送到用户的穿戴电子用品。医生能借此更加精准地管理病人的饮食和服药情况。这个产品的雏形由华盛顿大学电机工程学副教授巴芭克帕维兹在2008年开发。他设计的葡萄糖传感器使用电极让微电流流过眼液,并通过测量电流来探测眼液中葡萄糖浓度,而眼液中葡萄糖浓度可以直接反映血液中的葡萄糖浓度。这些电极同无线电调频天线的计算机芯片一起,建立在聚酯合成纤维制成的一个平板衬底上,帕维兹接着将所有这些物质铸模成一个隐形眼镜的形状。后来这个设计被神秘的谷歌X实验室收购并进一步完善。

虽然诺华的首席执行官(CEO)乔希门尼斯(Joe Jimenez)最近在接受美国Fox电视台采访时信誓旦旦介绍了这两款智慧眼镜的前景,且表示将在2016年进入临床试验阶段。但许多人业界人士尤其对"糖尿病"隐形眼镜的可行性还表示三个方面的质疑:(一)糖尿病隐形眼镜通过测定眼液的葡萄糖水平,但眼液(眼泪)的葡萄糖含量和血糖含量的相关性还没有被证实。(二)、按照目前葡萄糖检验手段(生物法、化学法、质谱法、

物理法),准确检查眼液中微量葡萄糖浓度几乎是不现实的事情,更不用说把这些仪器/电路/电池做得这么小以便置于两层隐形镜片之间且不影响视力。(三)、谷歌前不久和全球领先的血糖仪生产商Dexcom签署了合作计划,合力打造一款"硬币大小的"血糖检测仪。其中Dexcom负责传感器的研发,谷歌负责微型化和数据处理工作。这个合作从一个侧面暗示糖尿病隐形眼镜的传感器开发并不顺利,因此不得不收购Dexcom的技术。当然有钱任性,也许谷歌会把这款新开发的血糖传感器用于隐形眼镜的开发。

糖尿病是一种严重的慢性病,不仅人数众多(平均每19人中就有1人患有糖尿病),且一旦血糖指數失控,患者将面临包括眼、肾、以及心脏损伤等诸多并发症。如果糖尿病隐形眼镜能如期面世,并即时、准确地监测患者的血糖指数(每秒读取一次),对糖尿病患者来说显然是一个革命性产品。衷心希望谷歌X实验室推出一款象谷歌无人驾驶汽车一样信赖可靠的"很酷"电子医疗产品。

即时3D打印药片?



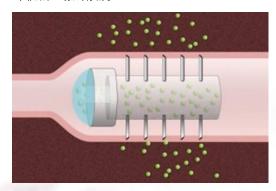
3D打印技术日渐普及,大到飞机大炮小至人体器官,听上去好象"无所不能"。应用到制药工业有人预测将来可以取代药房即时打印"个体化药片"。他们想象将来的医生处方也就是一个二进制的"条形码",用日益普及的自助3D打印机一扫随后就得到适当的药物。这个说法听上去好象"似乎有理"但显然歪曲了3D打印药片技术。

事实上今年8月美国FDA已经批准了首款用3D打印技术制备的SPRITAM®药片(左乙拉西坦速溶片),用于和其它抗癫痫药物联合治疗成人或儿童患者的部分性发作、肌阵挛发作、以及原发性全身癫痫发作。当然Aprecia制药公司的左乙拉西坦速溶片和以上的"个体化"3D打印药片有本质的区别。SPRITAM®实际上就是一种制剂生产技术,通过3D打印技术使新型制剂内部成多空状,因为内表面积高能在短时间内被很少量的水融化。这样的特性给某些具有吞咽性障碍的患者带来了福音。在美国每年有300多万人受到活动性癫痫病的困扰,其中有超过14%是儿童患者。相当一部分患者往往具有一定程度的吞咽性障碍,常发生呕药、卡药等情形影响药效的发挥,也有些儿童对口服药片具有畏惧和排斥心理,不愿意按时服药。3D打印技术制备的SPRITAM®有益于这些患者的给药依从性。

除此之外,每片SPRITAM®的载药量和传统制剂相比也明显

提高。尤其是对于一些需要一次性服用大剂量药物的患者来说,这种"速溶片"可以极大地减轻这些患者服药的痛苦。当然3D打印的辅料和活性成分还是药物。

麻省理工学院的"微针胶囊"



很多药物比如大多数的生物制剂口服无效。这些药物口服要 么无法吸收,要么在没有进入血液之前被消化系统分解。而许多 人又害怕打针,所以如果能把把针剂做成口服药丸将是一个巨大 市场。正因为此,近年来也出现了很多设计理念,最引人注目的 可能是麻省理工学院的一个学生设计的"微针胶囊"。

麻省理工学院化工系的一个叫Carl Schoellhammer的28岁学生在世界头号发明家Robert Langer教授指导下发明了一种"微针胶囊"(Microneedle Pill,mPill)。如上图所示,mPill是表面布满小针头,但这些针头被一种pH敏感物质裹住的一种"胶囊"。外部的pH反应层不仅覆盖针头同时也让吞咽更加容易。在这个满是针头的不锈钢胶囊里装入适量的药品,一旦病人把它吞下,在到达肠道后,表面的保护层就会因pH的变化而溶解,针头因此刺入周围肠壁,直接将药物注射入血液。因为肠道内壁缺乏疼痛神经,这种胶囊比传统注射的疼痛感要小得多。

虽然上述的微针胶囊布满钢针看上去很可怕,但通过X光对猪等动物实验跟踪表明这种微针胶囊实际上很安全,布满钢针的胶囊能顺利排出体外。而且动物实验表明,一个灌注胰岛素的"钢针胶囊"的给药效果等同或优于传统的皮下注射(点击查看录像效果)。

为了避免个别"微针胶囊"发生意外无法排出体外,Schoellhammer还开发另一种版本的胶囊,即使用混有药物的糖制成的实心针头。作用都是一样的,针头穿入消化道表层,直接将药物送至血液,不过这时候针头本身也会溶解,最后只剩下不带针的胶囊。位于加州的Rani Therapeutics的"糖针胶囊"设计原理相同,但是使用可降解的"糖针"并通过酸化反应启动。和"微针胶囊"相比前者的优点是准确性/再现性好但需要顺利通过肠道排出,而后者优势是生物降解但启动准确性(对装置的要求更高更精密)、可加工性有所不如。如何精确地控制"糖针胶囊"在十二指肠/结肠启动"微针"是一个技术考验。

如果说20年后70%的汽车将是电动汽车,传统汽车将逐渐退出历史舞台,那么20年后制药工业除了会出现更多的颠覆性新药之外,也会迈入电子化、数字化时代。相信以上这种通过电子化、数字化改良那些还不是很理想传统药物的发明会越来越多,诺华和谷歌的碰撞只是一场新医疗革命的开端。

FDA质疑BioMarin杜氏肌营养不良症药物drisapersen

2015年11月21日



【新闻事件】: FDA发布公告质疑BioMarin杜氏肌营养不良症药物drisapersen的疗效和安全性。公告说这个药物即使在杜氏肌营养不良症这样致命且无药可治的疾病也有太大毒性,包括血小板下降和严重肾损伤,而其疗效则没有可靠证据。受此消息影响BioMarin股票下滑5%,而其竞争对手Sarepta则股票上扬28%。FDA外部专家组将在下周二讨论drisapersen的利弊,FDA将于12月27日做出最后决定。

【**药源解析**】: 杜氏肌营养不良症(DMD)是一种比较罕见的遗传疾病,由于肌营养不良蛋白基因变异所致。大概每3600个男孩会有一例这种疾病。女孩虽然可以有这个基因变异但不会有疾病症状。这个病目前没有任何有效药物,患者多在30岁之前死亡。Drisapersen是一反译RNA,可以跳过外显子51表达,所以可以帮助患者合成一些有部分功能的肌营养蛋白。Prosensa曾经和葛兰素共同开发这个产品,在一个二期临床显示一定疗效后在一个186人(因为是罕见病这个数字对DMD是很大的临床试验)参与的三期临床失败,葛兰素退出,drisapersen则以8.4亿美元被转卖到BioMarin。

BioMarin的竞争对手Sarepta 同类药物eteplirsen的审批申请已于今年8月被FDA受理,PDUFA 日期是2016年2月26日。这两个药物都获得FDA优先审批资格。今天公布的drisapersen肾毒性(61%用药者有肾毒性反应)令eteplirsen前景看好,但根据已有数据看这两个药物差别不大。Sarepta的临床试验也只有12人,而且没有新的试验数据,只是延长了原试验时间才积累足够信息申请上市。最重要的是二者都没有显著改善靶点的机理生物标记(肌营养蛋白)水平,这令看到的疗效信号大打折扣。临床试验假阳性信号很多,尤其是信号较弱而人群较小的时候。这种情况下其它辅助证据如生物标记变化就显得十分重要。

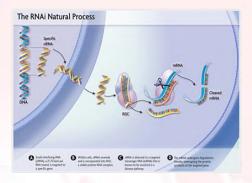
任何新药上市都要平衡风险和收益,这包括不上市的风险。因此FDA通常对无任何疗法的严重致命疾病药物上市申请会适当放宽标准,因为虽然药物疗效没有达到大众疾病药物疗效的标准,但因为没有任何治疗手段这些患者注定是死亡所以值得冒险。翻译成大白话就是死马当活马医。另外下周外部专家组的讨论会将包括两个小时病人家属陈述时间,而绝大多数家属都支持先上市哪怕只有一线希望的药物,这也可能影响专家组和FDA的决定。所以虽然今天FDA的公告用词严厉,但drisapersen并非没有任何生路。即使专家组给出负面意见也不等于FDA采纳专家组意见,现在FDA评审成功率高达96%。

BioMarin曾经以6750万美元将史上第一张优先评审券卖给赛

诺菲。如果drisapersen上市他们将再获一张优先评审券,而现在这个评审券的价格已经在3-4亿美元。这两个药物的竞争也显示在某些领域me-better策略还有一定机会。如果有更有效的同类药物能显著提高肌营养蛋白水平则可能后来居上,当然也可能外显子51跳跃本身就是一个错误机理。这两个药如果都被FDA枪毙对DMD病人和家属将是严重打击,所以希望专家组至少能在其中一个找到足够的上市依据。

难以置信? 超长效RNA干扰降脂药ALN-PCS打一针管半年

2015年11月15日



【新闻事件】: Alnylam制药公司在本周举行的美国心脏学会年会上宣布,在两个小型临床试验中皮下注射一针其PCSK9 RNA干扰药物ALN-PCS,半年以后受试者的低密度胆固醇水平和基线相比还低47%。除此之外其它致动脉粥样脂的水平也明显下降,其中包括脂蛋白下降77%、总胆固醇浓度下降55%、载脂蛋白B下降72%。受此积极结果的鼓舞,Alnylam和Medicine's Company准备以最快速度推进ALN-PCS的临床开发,今年底启动一个叫做ORION-1的2期临床试验,2017年开始3期临床试验。

【**药源解析**】: RNA干扰(RNAi)是实验室沉默基因最强大的实验工具之一。含有21-23个核苷酸的siRNA(小RNA干扰)既是RNA干扰途径中的中间产物,也是RNAi发挥效应所必需的因子。siRNA可靶向特定信使RNA(mRNA)序列,并导致mRNA降解。因此理论上RNA干扰是在上游调控致病基因的一种有效手段。事实上制药工业也曾投入大量人力、物力开发RNA类药物。但是RNA类药物过膜性差、稳定性差,而且容易产生脱靶效应和免疫原性,制药工业一直也未找到有效的解决办法。因此默沙东、罗氏、诺华等制药巨头先后离开RNA药物开发领域。目前Alnylam是RNA干扰药物开发的领头羊,在2014年赛诺菲又投资了7亿美元收购Alnylam的12%股份,进一步加强了Alnylam开发RNAi药物实力。

表1是ALN-PCS这两个小型临床试验的详细结果。皮下注射300毫克小剂量的ALN-PCS最高能降低89%的LDL-C,且最高平均降脂幅度在64±5%。这个结果和抗PCSK9单克隆抗体的结果相仿。同一个试验的早期结果今年9月份曾在欧洲心脏病协会年会上报告过。和早期结果不一样的是现在这个结果证实了ALN-PCS临床疗效持续时间更长,一次给药半年(180天)之后LDL水平还比基线平均低47%。更有意思的是其它许多致动脉粥样硬化脂的水平也显著下降,其中包括脂蛋白A(Lp(a))、总胆固醇、载脂蛋白B、以及非HDL-C(见表1)。这些脂蛋白据说和心血管风险相关。而且ALN-PCS的疗效和是否同时接受他汀类药物治疗无关,也就是说能和他汀类药物联合使用。ALN-PCS耐受性良好,没有临床显著药物相关的不良事件。

表1、ALN-PCS的ORION-1临床试验结果

		ORION-1单一剂量(n=24)	ORION-1多剂量(n=45)		
PCSK9蛋白的平均最大降幅		82.3±2.0%。	88.5±1.6%		
LDL-C平均最大降幅		59.3±5.0%	64.4±5.4%		
	Lp (a)	77%	76%		
其它动脉粥样硬化脂	总胆固醇	48%	55%		
最大降幅	载脂蛋白B	72%	68%		
	非HDL-C	68%	73%		
HDL		没有变化	没有变化		

虽然从整体来讲RNA药物的开发并不顺利,但ALN-PCS是一个设计相对完美的RNA药物。人类基因学研究显示只有一个PCSK9基因拷贝变异失活的人群LDL低于正常人,后来又发现两个拷贝都变异(比如Y142X、C679X)的人群LDL更低,但没有出现任何其它生理异常。这些结果显示抑制PCSK9蛋白的表达可以安全地降血脂。制药工业没有从根本上解决RNA的药物输送问题,但胆固醇在肝脏合成和代谢,而多数的RNA输送体系导致肝脏富集,所以ALN-PCS作为降脂药这是个理想的"副作用"。虽然RNA药物过膜性差,反过来一旦进入细胞即可在细胞内积蓄。如果以上的疗效和安全性能在更大的人群中获得证实,ALN-PCS有望成为打一针管半年甚至更长时间的新型降脂药物。

虽然以上ALN-PCS的临床结果是非常积极的,但距离上市并 占有相当市场份额毫无疑问还有很长的路要走。首先以上的实验 只是小型的随机、单盲、安慰剂对照试验,即使这些结果能在年 底开始的有480位受试者参与的2期验证性实验中得到证实,也还 要继续进行大型的3期临床实验。其次、到ALN-PCS上市时至少将 有3个PCSK9抑制剂面世(Repatha、Praluent、和 bococizumab),而且这些上市抗体药物都会有CVOT和全面的安 全性数据。这还不算另一个口服药物ETC1002也会加入市场竞 争。第三、ALN-PCS是一类全新的药物,是通过调控基因而抑制 PCSK9的合成,而不是抑制蛋白质的催化功能起作用。虽然以上 PCSK9的基因学数据指出PCSK9蛋白缺失人群未有发现任何生理异 常,但天生缺乏和之后通过基因调控抑制蛋白质合成有可能出现 人类还未发现的副作用。第四,RNA干扰还经常产生脱靶现象, 比如以上抑制其它致动脉粥样硬化脂的合成或许就是ALN-PCS的 "理想"脱靶现象,或许还有更多的人们未知的其它"负面影 响"。因此作为一个首创药物FDA对ALN-PCS安全隐患的审查一定 会非常严格。无论如何, ALN-PCS是目前最可能成为打一针管半 年甚至更长时间的新型降脂药物。

高处不胜寒:默沙东将把REVEAL进行到底

2015年11月14日

【新闻事件】: 今天默沙东宣布其CETP抑制剂anacetrapib的大型三期临床试验REVEAL经最后一次中期分析显示没有因为疗效需要提前终止。因为这是最后一次中期分析,所以REVEAL将继续进行直到2017年试验结束。

【药源解析】: CETP抑制剂这个曾经车水马龙的领域已经是门可罗雀,辉瑞、罗氏、礼来相继因疗效和安全性退出这个领域。默

沙东现在的情况可能是骑虎难下,24拜都拜完了也不差这最后一哆嗦。但难以相信公司高层会对这个药物仍然抱有很大希望。从积极的方向看,anacetrapib至少比礼来的evacetrapib强,因为后者在中期分析未能通过无效测验而被提前终止,也没有向torcetrapib那样对病人造成伤害。但同类药物有三个在晚期临床失败(虽然dalcetrapib没有三期)而没有任何成功类似物不免让人感到有点高处不胜寒。

关于HDL假说和CETP作为一个靶点我们已经讨论多次,总的来说这个假说缺乏有力证据,这个靶点的风险更是令人费解为何制药工业会投入如此巨大资源。这是一个风险高度后置的项目。上面提到所有的四个药物在二期临床都显示能显著提高HDL、降低HDL,但在这个项目上对预测三期临床成功可能几乎没有任何帮助。这类项目你得谨慎再谨慎。

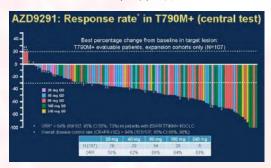
任何项目靶点确证数据都很关键,但对于早期即可看出苗头的项目对靶点的不确定性要求较低。比如抗癌药可在一期即看到应答,糖尿病药物二期也能看到血糖控制。即使DMD这样尚无任何药物的领域,一二期如果看到药物能改善肌营养不良蛋白水平也可以有较大把握成功。但有些疾病领域如心血管无法在前期去风险,必须得到三期临床才能见分晓。这样的药物也同样有市场,只不过打法不同。像CETP这类风险高度后置的项目靶点本身的数据就十分关键,因为你无法花很少投入就能看出靶点是否可行。同样是心血管药物PCSK9的靶点质量要好很多。虽然也得做CVOT实验但没有像CETP抑制剂这样脑袋别在腰带上的感觉。

安进最近花了15亿收购了一个CETP抑制剂,算是来了个给默沙东陪绑的。原辉瑞研发总裁LaMattina前一阵劝安进船小好掉头,不要开始这个药物的三期临床,虽然安进已经交了3亿首付。当然乐观的人会认为如果REVEAL成功了anacetrapib将独享百亿HDL市场,但是如果你跑马拉松比赛前后左右没看见一个参赛选手,你不应该幻想如何享受你的冠军奖金,而是先要问问你是否跑错了线路。



阿斯利康非小细胞肺癌新药Tagrisso (osimertinib) 获得加速批准,创FDA审评记录?

2015年11月14日



【新闻事件】:美国FDA今天通过加速批准通道批准了阿斯利康的osimertinib(商品名: Tagrisso)上市,治疗表皮生长因子受体(EGFR)T790M突变或对其它EGFR抑制剂耐药的晚期非小细胞肺癌患者。FDA同时还批准了第一个EGFR耐药突变伴随检验试剂盒(cobas EGFR Mutation Test v2)。在2个单臂、多中心、共有411名受试者参与的2期临床试验中,这些受试者要么经检测具有EGFR T790M突变,要么之前经过其它EGFR抑制剂治疗但依然有进展。在这两个试验中Tagrisso的客观应答率(ORR)分别为57%和61%。伴随治疗的最常见副作用有腹泻、皮肤干燥、皮疹、指甲红肿或感染等。Tagrisso的疗效和安全性需进一步在3期临床试验中得到证实才能获得FDA的完全批准。

【药源解析】: 昨天药源刚刚讨论过,因为开发生物制剂(比如单克隆抗体)有诸多优势,传统小分子药物的开发越来越面临生存压力。那么作为当年制药工业主打产品的小分子药物应该何去何从呢?今天阿斯利康Tagrisso的开发过程则是小分子药物开发的一个完美实例。

按照现代生物学标准,传统意义的适应症实在是多种疾病的组合,靶向一个分子靶点的药物不大可能对所有病人都有效。肿瘤药物的开发尤其如此,每一种癌症都是多种疾病、多个疾病亚型的组合。靶向一个特定的分子靶点只有对非常确定的患者亚群表现疗效。比如辉瑞的Crizotinib只适用于ALK突变的非小细胞肺癌,而这类患者仅占患者总数的4-5%。罗氏的络氨酸抑制剂厄洛替尼和阿斯利康的吉非替尼也只对EGFR突变的非小细胞肺癌患者有效。所以现代小分子药物的开发已经越来越针对这些特定的患者亚群(个体化治疗)。

虽然一代EGFR抑制剂对EGFR突变的非小细胞肺癌患者非常有效,但几乎所有患者最终都会产生耐药性。其中大约50-60%患者的耐药是因为EGFR T790M突变引起。而Tagrisso就是针对具有EGFR T790M突变的患者亚群,满足这类未满足的市场需求。Tagrisso选择性高,对T790M/L858R突变和外显子19 缺失EGFR的 IC_{50} 分别是11.4 nM和12.9 nM,而对野生型EGFR的抑制剂活性(IC_{50})是494 nM。Tagrisso一天一次口服,而且是不可逆的EGFR抑制剂(化学结构见下图)。

因为Tagrisso是EGFR的不可逆抑制剂,能和分子靶点形成共价键,所以理论上应答持续更久,产生耐药的机会相应减少。所以如果Tagrisso能最终获批作为EGFR突变非小细胞肺癌的一线用药,有望达到阿斯利康30亿美元销售峰值的乐观商业预期。Tagrisso获得了FDA的"突破性药物"和"罕见病药物(孤儿药)"认定以及"优先评审"的奖励,其开发立项和过程符合我们昨天讨论的"人群小/单价高/附加值高的小分子新药开发特点,成为现代小分子药物开发的又一个典范。

Tagrisso的开发时间很短,笔者能找到的最早临床试验在2013年9月注册,也就是说从临床开发至上市花费不到2.5年的时间,可能再创美国最快临床开发的记录。

FDA批准罗氏MEK抑制剂Cotellic

2015年11月11日

【新闻事件】:今天FDA批准了罗氏的MEK抑制剂Cotellic (通用名cobimetinib),和BRAF抑制剂Zelboraf (通用名vemurafenib)联用用于治疗BRAF V600E或 V600K变异的晚期黑色素瘤。这是继葛兰素的Taf/Mek组合之后的第二个BRAF/MEK抑制剂组合。约有一半黑色素瘤患者是BRAF变异型,美国每年新增7万病人,一万人死于此病。这个组合每年售价高达21万美元,专家预测峰值销售可达8亿美元。

【**药源解析**】: 葛兰素的Taf/Mek和其所有抗癌管线去年被卖到诺华,第三季度销售超过一亿美元,所以Cotellic/ Zelboraf组合峰值销售达到8亿似乎令人信服。2011年前晚期黑色素瘤只能用化疗治疗,应答率只有10% 左右。Vemurafenib的上市是一个重要突破。Vemurafenib的应答率达到50%,比化疗延长3 个月生存期。Cotellic是RAF/MEK/ERK通路上的另一个节点,同时抑制RAF和MEK比单独抑制RAF延长5个月PFS。

仅仅4年时间晚期黑色素瘤从几乎无药可用到现在RAF、MEK、PD-1、CTLA4抑制剂加上T-vec百家争鸣的局面,可见现在抗癌药的高速进展和市场变化的高度不可预测性。靶向疗法只适合于诱癌基因变异的亚型,而免疫疗法对变异没有要求。在黑色素瘤PD-1抑制剂甚至对PD-L1表达也没有要求,加上免疫疗法应答更加持久,所以理论上免疫疗法更具有竞争优势。但免疫疗法应答较慢,而靶向疗法立竿见影,进展后仍有免疫疗法的后续手段,所以现在对于BRAF变异型靶向疗法是一线疗法。

肿瘤对这些靶向抑制剂一年左右会产生耐受,所以病人最终还得使用免疫疗法。靶向抑制剂可能会误伤免疫细胞对免疫疗法产生不利影响,但杀死肿瘤细胞会增加免疫原性,可能令肿瘤对免疫疗法更加敏感。合适免疫疗法和靶向疗法的组合可能应答即迅速又持久。现在已有这样的组合在临床试验中。

Cotellic是由Exelixis最早发现。Exelixis利用片段设计为技术平台主要开发激酶抑制剂,但最近几年大起大落,去年另一个激酶抑制剂cabozantinib前列腺癌实验失败当天裁员70%。现在罗氏和Exelixis正在开发Zelboraf、cotellic、和一HSP90抑制剂 XL888的三方组合,该组合在一期临床达到92%应答。抗癌药复方组合显然显著增加应答,但随之带来的高药价成为一个重要问题。MEK/RAF/PD-1/CTLA4抑制剂的四方组合年售价将超过50万美元,即使病人身体受得了银行账户也受不了。当然10年后这些药物专利过期药价的问题自然解决。对今天的患者来说现在则既是最好的时代也是最坏的时代。

SPRINT试验结果公布,高血压市场骤然膨胀

2015年11月10日



【新闻事件】: 在今天进行的美国心脏病协会年会上由NIH资助的高血压实验SPRINT结果正式公布,同时在NEJM上发表,并伴随发表三篇评论,显示业界对此实验的重视。这个实验招募了9361名50岁以上、血压130毫米汞柱以上、没有糖尿病的患者。严格控制组一年后血压控制在121.4毫米,标准组在136.2毫米。随访3.26年后因疗效显著提前终止,结果120毫米组全因死亡155人,心血管死亡37人,而140毫米组分别为210和65人。120毫米组复合终点(心梗、急性心脏病、心衰、中风、心血管死亡)发生率为5.2%,140毫米组为6.8%。但严格控制组安全性事件显著增加。

【药源解析】: 高血压是最早显示改善所谓化验指标可以带来收益的慢性病,早在50年代就有这方面数据。据估计50%的心血管疾病来自高血压。虽然降压可以带来心血管收益,但过度降压显然风险也很大,所以业界对血压控制在什么范围并无定论。不同机构给出的指南不同,但根据年龄、并发症一般在130-150毫米之间。以前曾有一个叫做ACCORD的试验比较控制在120和140毫米的区别但没有显示显著统计区别。但那个试验较小,只能区分27%以上的风险,而且人群是糖尿病并发人群。

这个实验曾经在九月因疗效突出而提前停止,但当时没有公布太多细节,只是说收缩压控制在120毫米汞柱比140毫米汞柱死 亡风险下降约25%。今天的结果显示不仅相对风险下降显著,绝对风险也同样显著。三年避免一例一级终点需要治疗61人,避免一例死亡需治疗90人,而且亚组疗效均衡,副作用可以控制。非心血管死亡也下降约20%,不知是因为高血压有心血管以外的不良作用还是分组不均衡不得而知。

由于这个试验较为庞大这些结果非常可靠。这个结果会影响高血压的标准疗法,并会显著扩大高血压这个相对成熟的市场。现在140毫米的治疗目标即使在美国也只有1/3-1/2的患者能达到,在发展中国家据估计不到10%的病人能达到这个目标。如果以120毫米作为治疗目标显然大大增加治疗难度。这个试验达到120毫米平均使用3种降压药,但实际治疗中医生不愿使用2种以上的药物降压。为了避免低血压病人必须花更长时间滴定药量,医生需要更长时间检测病人,这些因素可能导致依从性下降和治疗成本的上升。

当然这为新型高效降压药提供了一个商机。使用方便、更为安全有效的降压药现在有了更大的市场。如果把高血压的定义从140降低到120毫米,仅美国一个市场就一夜之间多出2500万新

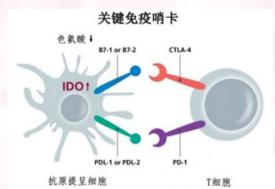
病人,这个新增市场就是整个癌症市场的两倍。第一个受益的可能是诺华的心衰药物Entresto,因为这是两个降压药的组合并且已经在二期临床显示降压疗效。高血压是个相对成熟的市场,但一直由便宜老药控制。如果现有药物无法安全有效地达到新的治疗目标,这个庞大的市场可能会再度成为制药工业关注的领域。

首个IDO抑制剂Epacadostat和抗PD-1单抗Keytruda联合用药临床 结果出炉

2015年11月4日

【新闻事件】: 美国Incvte制药公司今天披露, 其选择性的IDO 抑制剂Epacadostat和默沙东抗PD-1单抗Kevtruda联合使用在一 个早期临床试验中显示良好的疗效和安全性。这个1/2期临床试 验有54个受试者,其中19个例用于药效学验证且符合评价要求。 这些患者是IIIB\IV期或复发的病人,包括黑色素瘤(7个)、肾 细胞癌(RCC,5个)、移行细胞癌(TCC,2个)、非小细胞肺癌 (NSCLC, 2个)、子宫内膜腺癌(EA, 个)、或头部和颈部鳞 状细胞癌(SCCHN, 1个)。但不包括之前采用抗PD-1或抗CTLA-4 单抗治疗的患者。结果发现这些晚期患者的总疾病控制率为79% (15/19),应答率分别为57%(黑色素瘤)、40%(RCC)、50% (TCC)、50% (NSCLC)、50% (EA)、和100% (SCCHN)。虽然 实验的样本数较少而且没有对照组,但应答率似乎高于二者单独 用药的历史数据,而且联合用药的耐受性良好,3级或以上的不 良事件发生率较低。这是Incyte公司 首次披露其IDO抑制剂和PD -1抑制剂的验证性临床结果,包括47例可评价病例的更多结果将 于本周五(11月6日)在第30届癌症免疫学会年会上报告。

【药源解析】: IDO全名吲哚胺2,3-双加氧酶,是一种含亚铁血红素的单体酶,能催化L-色氨酸的吲哚环氧化裂解生成犬尿氨酸(kynurenine)。虽然IDO早在上世纪六十年代就被克隆,但直到近年才发现IDO对于免疫系统的调控也非常重要。IDO的高表达导致细胞局部的色氨酸耗竭,诱导T细胞停滞于G1期,从而抑制了T细胞的增殖。另一方面,IDO依赖性的色氨酸降解导致犬尿氨酸水平的提高,也诱导氧自由基介导的T细胞凋亡。第三,上调树突状细胞IDO的表达通过降解局部色氨酸而加强局部调节性T细胞(Treg)介导的免疫抑制,促使机体对肿瘤特异性抗原的外周免疫耐受。IDO已经成为抗肿瘤免疫疗法最重要的小分子调控靶点,曾创造1.5亿美元头款的天价收购一个临床前IDO抑制剂案例。



Incyte的Epacadostat是一种口服、强效、和高选择性的小分子IDO抑制剂。其单药的开发目前处在2期临床阶段。由上图所示,IDO在抗原提呈细胞尤其是浆细胞样树突状细胞内高度

	黑色素瘤	RCC	TCC	NSCLC	EA	SCCHN
可评价患者数*, n (%)	(n=7)	(n=5)	(n=2)	(n=2)	(n=2)	(n=1)
总应答率(CR+PR)	4 (57)	2 (40)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (100)
完全缓解 (CR)	2 (29)	0	0	0	0	0
部分缓解 (PR)	2 (29)	2 (40)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (100)
疾病无进展 (SD)	2 (29)	2 (40)	0	1 (50)	0	0
总控制率 (CR+PR+SD)	6 (86)	4 (80)	1 (50)	2 (100)	1 (50)	1 (100)
疾病进展 (PD)	1 (14)	0	1 (50)	0	0	0
不肯评价患者数	0	1 (20)	0	0	1 (50)	0

*超过一次基线应答的评价和在应答之前停止治疗或死亡的患者视作可评价患者。

表达,IDO通路通过抑制T细胞的活化下调机体的免疫能力。和其它免疫哨卡抑制剂(CTLA-4、PD-1和PD-L1)一样,IDO是肿瘤逃逸免疫系统的重要机制之一。IDO和PD-1抑制剂的联合用药因此理论上也应该具有协同效应。事实上这是Incyte第二次报道Epacadostat和免疫哨卡抑制剂(Yervoy)联合使用并显示良好疗效。下表是该临床试验数据明细。

肿瘤免疫疗法可能是制药工业当下最大的颠覆性发现。这其中既有免疫哨卡抑制剂Opdivo、Keytruda、和Yervoy,也包括还在临床试验阶段的CAR-T细胞疗法。但是PD-1/PD-L1抑制剂目前的总应答率还比较低(10-20%),CAR-T细胞疗法也只在血液肿瘤显示惊人疗效,目前的免疫疗法就象药源刚刚评述的那样象是"怀特兄弟的雏形飞机",距离"治愈癌症"好比发展到今天的航天产业,还有很长的路要走。 这些颠覆性产品的改良将为下一轮突破累积经验,而不同免疫疗法的联合是目前最可行也是最有效的方案之一。

PARP抑制剂奥拉帕尼 (Olaparib) 治疗晚期前列腺癌有突破

2015年10月31日

【新闻事件】: 昨天《新英格兰医学期刊》(New England Journal of Medicine)报道了阿斯利康PARP抑制剂奥拉帕尼(Olaparib,商品名: Lynparza)的一项2期临床试验结果。这个叫做TOPARPA的临床研究是一个多中心、单臂、开放标签的临床试验,招募了49名经过标准疗法治疗但无效的晚期前列腺癌男性患者,其中16例经二代基因测序显示携带包括BRCA1/2、ATM、或CHEK2等至少一个DNA修复基因突变。结果发现,虽然奥拉帕尼对大部分患者没有显示明显疗效,但对那些有DNA修复突变的患者表现88%的应答(14/16)。这些患者每天口服2次,每次400毫克奥拉帕尼片,不仅前列腺肿瘤的生长受到抑制甚至缩小,多数患者的前列腺特异性抗原(PSA)水平也降到之前的一半以下,血液中循环肿瘤细胞计数也显示明显下降。总生存期长于同类患

者预期的存活时间。按照BBC消息,"这是第一个由英国科学家领衔的靶向前列腺癌精确基因突变并显示疗效的临床试验,具有里程碑式意义。"

【药源解析】:前列腺癌是男性的第五大癌症杀手,对晚期患者尤其缺乏治疗选择。奥拉帕尼是首个上市的PARP抑制剂,去年获得EMA和FDA批准用于治疗晚期卵巢癌并携带遗传BRCA突变的女性。虽然PARP抑制剂的开发经历许多曲折,但PARP抑制剂终于获得监管部门的认可,而且至少6个其它PARP抑制剂也在不同阶段的临床试验中,评价单药以及和其它多个药物联合使用的疗效和安全性。中国也有多个PARP抑制剂,但只有百济神州的BGB-290处于临床开发阶段。TOPARPA实验的基因突变亚群显示疗效不仅表明奥拉帕尼有望用于治疗具有DNA修复基因突变的晚期前列腺癌患者,因为奥拉帕尼已经获批用于治疗BRCA突变的卵巢癌,而且多个临床试验显示对BRCA基因突变的乳腺癌也有效,奥拉帕尼或许还有望治疗其它肿瘤中有DNA修复缺陷的患者。当然这些假设或亚群分析结果需要在进一步的随机、有足够样本数的对照实验中证实才能获批在临床上使用。

约翰霍普金斯大学的Dung T. Le教授在今年的ACSO会议上报道了PD-1抑制剂Keytruda的一个2期临床实验结果(NCT01876511)。有意思的是和以上PARP抑制剂实验类似,虽然整个有40个受试者参与的实验没有达到一级临床终点,但其中的10个包括胃癌、小肠癌、和卵巢癌有DNA错配修复缺陷患者的应答率高达71%(见美中药源"PD-1抑制剂Keytruda对错配修复缺陷(mismatch repair deficiency)的人群应答率好")。相反错配修复功能完好的患者对Keytruda没有表现应答。根据这个临床结果,默沙东启动了Keytruda的一个针对错配修复缺陷的结直肠癌临床实验。

PARP抑制剂和抗PD-1抗体似乎都对DNA缺陷患者更敏感,一个直接的假设就是这两者联合使用或能显示协同效应,成为治疗

这类患者的利器(比如DNA修复突变患者在前列腺癌中占30%左右)。当然,联合用药的一个代价是明显抬高药价,而且英国的监督机构National Institute for Health and Care Excellence已经拒绝支付奥拉帕尼每个月4000英镑的标准收费。除非药企同时拥有自己的PARP抑制剂和抗PD-1单抗才无需考虑这个限制(百济神州或恒瑞这样的公司不妨一试)。如论如何,利用基因组测序来检测携带特定可靶向突变的肿瘤治疗(也就是精准医学)是将来发展的方向。

西比曼细胞疗法又有进展,CAR-T CD20临床结果喜人

2015年10月30日

【新闻事件】: 10月28日,西比曼生物科技(上海)有限公司(Cellular Biomedicine Group Inc.)公布了一个依然在进行的CAR-T CD20细胞疗法的临床结果。这个IIA期的临床试验评价一个靶向CD20的嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞疗法CBM-CD20.1的疗效和安全性。该实验共招募了10个之前接受过多次放疗或R-CHOP、HSCT化疗的非霍奇金淋巴瘤患者,其中7例是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),3例是其它类型的非霍奇金淋巴瘤。结果显示CBM-CD20.1耐受性良好,对DLBCL患者的总应答率是85.7%(6/7),总客观缓解率为80%(8/10),且所有患者的疾病得到控制(10/10)。据称这是CD20 CAR-T细胞疗法的首个积极实验。该临床试验的详细结果将在巴尔地摩举行的第四届国际转化医学大会上报告。

【药源解析】:嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法是当下制药工业最具潜力的颠覆性新药技术之一,曾创造了治疗非常晚期且无药可治的ALL患者达到90%完全缓解的奇迹。CAR-T也被认为是最有潜力"治愈癌症"的手段之一。虽然CAR-T的巨大成功目前还仅限于血液肿瘤,而且初步"进入实体瘤受阻",但相信制药工业会坚持不懈地努力,找到适合治疗实体瘤的CAR-T细胞疗法。目前走在CAR-T临床开发前沿的公司有诺华、Juno Therapeutics、和Kite生物制药公司等"三剑客"。

西比曼的CBM-CD20.1细胞疗法以及其它的靶向CD19、CD30、人表皮生长因子受体(EGFR)的CAR-T都来自中国人民解放军总医院(PLAGH,301医院)。其CAR-T技术由该院癌症免疫部主任韩卫东教授开发。今年2月9日,西比曼以白菜价(人民币1千2百万元)收购了301医院韩卫东教授的CD19、CD20、CD30、和EGFR重组表达载体技术,相关临床实验结果、专利所有权、以及相关的生产技术。西比曼CBM-CD20.1的临床试验以及公司其它的CAR-T疗法都在PLAGH进行。临床试验的负责人也是韩卫东教授。这个实验招募了10个CD20阳性,晚期的B细胞非霍奇金淋巴瘤患者,其中大多数是经过多次治疗无效的病例。结果发现10个患者当中的8个表现应答,其中5个是完全缓解(CR),3个部分缓解(PR)和2个疾病未有进展(SD),总应答率80%。5个完全缓解患者当中的3个已经持续了5个月,3个部分缓解当中的2个已经持续了6个月。更令人惊喜的是CBM-CD20.1之前实验的一个患者其完全缓解到目前为止已经持续了25个月。

我们多次讨论过中国的新药开发已经开始走向世界。和记黄埔和恒瑞曾首次分别把小分子和生物实验药转让给国际制药集团(见中国创造:恒瑞出售PD-1抗体SHR-1210海外权益)。但这两个转让的实验药都有同类上市产品,目前中国的绝大多数新药研

发也都处于所谓的me-too/me-better/best-in-class阶段。虽然 西比曼CAR-T细胞疗法的临床试验样本还比较少,其CD19 CAR-T 的疗效和诺华、Juno报道的结果相比也有一些差距,但西比曼的 CAR-T细胞疗法是直接进入世界制药前沿的中国新药技术之一。该CBM-CD20.1临床试验也是CAR-T疗法首次在晚期非霍奇金淋巴瘤患者中显示疗效。代表了当下制药工业的先进水平。

空中楼阁? 葛兰素p38抑制剂急性冠脉综合症三期临床失败

2015年10月28日

【新闻事件】: 今天葛兰素宣布其p38抑制剂Losmapimod在一个急性冠脉综合症的大型三期临床失败。这个叫做LATITUDE-TIMI60的临床设计有些特别,因为风险巨大这个总共有25000人参与的实验分三部分。今天失败的是第一部分,共有3503人参与。中期分析显示试验未能达到一级终点,虽然亚组分析显示一定疗效。根据设计Losmapimod不会继续这个试验的其余部分。

【药源解析】:最近葛兰素连续在超大型临床试验失败,如darapladib的两个大型三期、MAGE-3、lapatinib的创纪录乳腺癌试验、以及刚刚失败的COPD药物Breo的outcome实验。这次Losmapimod没有一次招募所有25000病人是个妙手,但是葛兰素应该反思这两年高密度的大规模临床试验失败是否存在决策的系统偏差,尤其是对风险评估是否需要矫正一下零点。任何新机理药物要在急性冠脉综合症这样复杂多样化疾病显示疗效都非常困难,所以拿Losmapimod的失败说事似乎有些不公平。但是其它公司也都面临同样的困难,所以不能拿新药难做托词。

炎症和心脏病的关联是有大量数据支持的,但抗炎药却从未显示任何心脏病疗效。COX2抑制剂万络还因为心脏毒性被撤市,有学说指出对COX1的选择性打破了前列腺素的平衡。老的NASAID和糖皮质激素都有抗炎作用但未能显示心脏保护,有人认为是升高血压的缘故。只有阿司匹林有一定作用但是剂量却不足以抗炎。这些假说都有一定道理,但也反映这个问题的复杂性。心脏病受多种因素影响,而多数相关机理又都不止影响一个因素,只抗炎却无任何其它作用几乎没有可能。

P38是个毁人不倦的靶点,临床前和生物学数据非常诱人,但在制药工业投入巨额资金和时间后发现这是块荒地。这和PD-1临床前没人相信但临床表现惊人正相反。P38抑制剂不仅在心脏病这个抗炎药没有成功记录的领域,即使在关节炎这种传统自身免疫疾病也无建树。激酶抑制剂选择性很难非常高,而多数激酶抑制剂都或多或少对心脏有点副作用。Losmapimod虽然没有p38抑制剂常见的肝毒性,但二期临床没有达到主要实验终点(CRP和troponin浓度变化)。即使这些指标显著改善能否转化成生存优势都不一定,连这些指标都未能改变三期试验没有了根基。

20%的三期临床成功率区别可以让一个小公司迅速成为一个国际巨头,也可以让一个老牌劲旅短时间内消失。所以晚期项目严格的去风险十分关键,而葛兰素最近失败项目在这方面可能做的不够。新药研发最可怕的事情不是建不起高楼,而是即使根基不牢一样可以建造高度复杂、富丽堂皇的宫殿。一个项目可以和疾病毫无关系但整个开发工作可以涉及各个工种非常深奥的工作,让内行外行都赞叹工作的复杂和优雅。当然空中楼阁最终会坍塌,深奥的工作可能只是一个智力游戏,而投资者的耐心可是有限的。葛兰素面临变革的巨大压力。

Checkmate-057正式发表,Opdivo应答持久性给部分患者一线生机

2015年10月24日



【新闻事件】: 这周的N. Eng. J. Med. 正式发表了PD-1抗体 Opdivo在非鳞状非小细胞肺癌的三期临床结果。在这个叫做 Chechmate-057的试验中,使用铂类药物后复发的晚期肺癌患者使用Opdivo中值生存期为12.2个月而使用多西他赛为9.4个月。两种药物应答率分别为19%和12%,18个月生存率分别为39%和23%。PD-L1阳性患者疗效更好。Opdivo组3-4级不良反应率为10%,多西他赛组为54%。但Opdivo组PFS较多西他赛组短(2.3对4.2个月)虽然1年无进展率明显占优势(19%对8%)。

【药源解析】: Opdivo无论从生存率还是严重不良反应都明显优于多西他赛。PFS短于多西他赛作者认为是这个实验多西他赛的PSF高于历史数据(~3个月)。实验允许进展后使用化疗药物,

23%的0pdivo组患者进展后使用了多西他赛。所以也有人认为是因为多数患者对0pdivo无应答,进展之后使用化疗才开始出现应答。但0pdivo为肺癌患者所做的最大贡献是少数应答者的应答持久性。虽然使用0pdivo一年后有80%病人肿瘤恶化,但有52%的应答者在实验结束时没有复发,而多西他赛组只有14%没有复发。

Opdivo如同把乐透彩的大奖中奖率提高几倍,虽然中10块20块的人数并没有显著增加。没人买彩券是为了挣20块钱的小奖,增加这类奖的中奖率虽然也增加平均回报但没有太大意义,但是如果把大奖从1个增加到5个会大大增加消费者兴趣。同样癌症患者花高价、忍受严重副作用不是为了延长2-3个月寿命,而是希望有治愈机会。所以把每个病人寿命延长2.8个月(中值0S差异)在我看来不如把少数病人治愈。这正是Opdivo的疗效优势所在。一半的病人使用Opdivo一样一年后死去,但少数病人有可能有很持久的应答。

当然长期疗效数据还没有,如果真的能治愈部分患者我认为这一来给所有患者一个生存希望,另外也为以后通过组合疗法扩大治愈人群奠定一个基础。当然这绝不是一件容易的事。PFS曲线揭示这个肺癌人群的不幸命运。无论使用哪种药物,40-50%的患者3个月内快速恶化,不到一年就死去。治愈这类患者仅靠PD-1抑制剂的衍生组合希望渺茫,还需要更有效的治疗手段。

FDA两个礼拜前批准Opdivo用于非鳞状肺癌并未限制在PD-L1阳性患者使用,但这个实验表明在PD-L1阴性患者Opdivo和多西他赛的生存率相同(虽然严重不良反应率要低)。鉴于Opdivo每年15万美元的药价,似乎PD-L1阴性患者不应该首选Opdivo,而是应该使用多西他赛。如果没有应答再使用更为昂贵的Opdivo。

制药企业

辉瑞接近完成收购艾尔健,美国财政部将颁布反逃税指南

2015年11月19日

【新闻事件】: 今天据彭博社报道,辉瑞接近完成收购艾尔健,出价将达到1500亿。这个收购的动力之一是节约税赋。而就在今天美国财政长Jack Lew致信国会宣称将颁布最新反逃税指南,主要针对美国公司通过收购海外公司而转移总部从而达到降低交税。虽然细节没有公布但很多人认为这和辉瑞收购艾尔健有一定关系。艾尔健股票在停市后交易中下滑4%。

【药源解析】: 美国是发达国家中企业税最高之一,因此很多美国公司不得已把海外收入留在美国境外。需要说明的是这些公司在任何国家的收入得按当地国家税率交税,包括美国本土的收入。但把海外收入转移到美国时美国公司和外国公司税收不同,这迫使很多美国本土公司把总部外移。这个问题美国已经争论多年。共和党主张降低税率、至少提供短暂所谓税收假日允许海外利润以较低税率返回,这样可以增加美国本土就业机会。民主党则认为跨国集团挣那么多钱还想比中小企业交税更少不合理。二者扯皮的空隙企业只好自谋出路。

最近正是美国大选,药价过高是竞选主要议题之一,所以民主党候选人都在找借口控制药价,希拉里和山德士都把制药工业作为公众敌人之一。前一阵Turing事件成为一个反面教材,虽然Turing和那个产品都小得不能再小。但辉瑞是最大的美国公司之一,如果为了减税离岸会成为有些人指责制药工业贪婪的又一理由。当然财政部也不想被指责不作为,所以做出一些举措防范未然。

制药工业是最大的行业之一,也是政府支出的一个重要部分,所以公平纳税理所当然。但是不合理的税收会迫使资本逃离这个工业,减慢创新进度。制药工业和监管部门的关系微妙而脆弱,没有任何牢不可破的公理定理。美国可以限制药价、允许海外购买药物、或增加税率,所以药厂要注意不要做过格的事情。当然上面这些举措将是两败俱伤,厂家自然受损,疾病的治疗也会延迟,病人同样受伤害。双赢的解决办法是创新,但是在产品寿命只有10年左右的制药工业维持辉瑞这样大规模企业的增长需要持续出现大产品,而这非常困难。

艾尔健同意收购的一个先决条件是少帅Sanders将成为CEO, 而此公既没有尝过创新的甜头也对这个理念并不认同,所以新辉 瑞如何生存、监管部门将如何应对将是一个令人关注的问题。

削减研发、增加销售? 辉瑞、艾尔建酝酿合并成超级大药厂

2015年10月30日

【新闻事件】: 今天辉瑞、艾尔建都承认二者正酝酿合并成为市值3300亿美元的超级大药厂。合并主要动力是恢复辉瑞自己的增长、可能减少部分税赋、现在贷款的低利率、以及合并后的成本降低。阻力包括美国政府可能会限制税收优惠、这个合并可能引发限制药价、以及收购价格。制药界平时很无聊,最狗血的事情莫过于辉瑞又要收购哪个大药厂。昨晚爆出这个消息后立即引来无数围观者。如果成交这将是本年度最大药厂合并。

【**药源解析**】: 去年多个大药厂交换资产创造制药工业合并收购记录,最引人注目的是最后并未成功的辉瑞试图收购阿斯列康。但是辉瑞自己的产品无法支持销售的增长,今年第三季度销售

下滑2.2%,所以大型收购早在意料之中。另外辉瑞是海外现金最多的企业之一,如果收购总部在海外的公司如艾尔建或葛兰素(曾被认为是热门人选之一),这些资金回到美国赋税将低于美国本土公司。但现在这个优惠是否能够实现并非板上钉钉,去年已发生过艾伯维因此不确定性而放弃收购沙尔的事情。

制药工业生存发展最核心的驱动是创新。人口在老化,社会财富在增加,多数人不会放弃暴饮暴食、抽烟喝酒的生活方式,所以市场永远都在那儿。但是寻找真正有价值的新药却并非易事。当内部研发无法支撑增长的时候,收购就无法避免。收购本身并非坏事,成功的收购如辉瑞自己收购Warner Lambert和吉利德收购Pharmasset都大大增加了公司价值。但成功的收购几乎都是因为单个优质产品,很少有两个大公司合并能真正改善企业创新文化、实现产品线的协同互补。当然合并最大的功能是合并优质资产,节约成本,也就是裁员。

小公司的合并可以增加临界质量,以便参与市场竞争。大公司收购个别资产来弥补自己产品线缺陷或加速改变战略方向也通常被认为是创造价值的行为。但是两个大公司的合并需要整合不同企业文化、重新整理在研资产,这经常会延误或彻底终止优质项目如现在辉瑞的明星产品Ibrance当年差点被毙掉。合并通常需要关闭一些重复部门,因此对公司的稳定和员工工作积极性有极大的影响。辉瑞是大型收购的行家里手,但除了撞上立普妥之外虽然公司不断变大但股票却一直下滑,直到最近的生物技术复兴。如果不能改善新产品的开发速度这种靠借债购买销售额的做法只能延迟崩盘时间。

艾尔建自己对寻找新药毫无兴趣,提出要把research and development的模式改成search and development。辉瑞虽然研发投入很大但优质产品的产出却不多,频繁错过重要产品如免疫疗法的竞争。二者合并后如何支撑庞大的销售是个问题,估计合并后会剥离出一个或几个不同业务的公司。但是如果不解决创新无力这个根本问题,只靠隔几年花高于市场价30%收购其它药厂总是有极限的。虽然合并还是可以节约成本,但是研发不断缩减、销售却不断增加有点违背常理。过去十几年药价的不断飙升起了很大缓冲保护作用,但种种迹象表明这个狂欢就要结束了。这种合并是断臂求生还是只换个死法?Time will tell。

股市吸星大法: Clovis肺癌药物引发股票暴跌70%

2015年11月17日

【新闻事件】: 今天FDA要求生物技术公司Clovis提供更多数据支持其肺癌药物EGFR T790变异抑制剂rociletinib (CO-1686)的上市申请。同时FDA宣布只会考虑确证应答率,而在此之前Clovis公布的应答率包括未确证应答。按照新标准,rociletinib的500毫克剂量只有26%应答率,625毫克为34%应答。这意味着不仅rociletinib比原计划明年3月的上市时间会延迟,更重要的是和阿斯列康刚刚上市的同类药物Tagrisso比较rociletinib效果可能更差。这个结果引发Clovis股票暴跌70%,26亿美元市值被阿斯列康吸星大法抽走,AZ股票上扬4%。

【**药源解析**】: EGFR抑制剂是肺癌治疗的一个里程碑,但是除了少数病人有原发性T790变异外,约50%患者使用EGFR抑制剂会产生获得性T790变异。发生这个变异是所谓的看门氨基酸,结果令ATP的结合强度增加,而一代可逆EGFR抑制剂因为无法和后口袋

制药企业

结合而活性下降。药物化学的解决办法是使用不可逆抑制剂,这样ATP的结合强度再强也无法竞争,另外对抑制剂本身的结合能要求也下降,因为结合主要依靠797号半胱氨酸和配体的化学反应。

但后来的所谓二代不可逆EGFR抑制剂虽然对T790变异EGFR结合力较强,但对野生EGFR选择性不够,所以毒性较大。像rociletinib和Tagrisso这类所谓的三代抑制剂不仅对T790 变异和激活变异EGFR活性很高,而且对野生EGFR有相当的选择性,所以耐受性更好。这类药物不仅可用于T790变异人群,而且可能会升级到EGFR变异非小细胞肺癌患者的一线用药(即没有发生T790变异前就使用),所以有专家预测Tagrisso峰值销售可达30亿美元。

Rociletinib和Tagrisso的竞争一直处于胶着状态,原来报道的应答率相近,上市时间也差不太多。但今天的结果类似足球比赛的突然死亡,可谓此消彼长。虽然rociletinib仍然有机会上市,但挑战Tagrisso的可能大大下降。按理说找对了机理已经成功了一大半,但今天的例子表明药物化学的功底依然可以决定一个项目的成败。现在很多人认为小公司创新力更强,这可能主要体现在对新靶点的选择上。但竞争同一靶点大药企丰富的经验和充足的资源还是有一定优势。这两个化合物设计接近,都是针对797号半胱氨酸,都是用一个邻位甲氧基控制选择性,但rociletinib是Tagrisso剂量的6-7倍。虽然这两个化合物对野生EGFR选择性不错,但其代谢产物则可能有完全不同的性质。这些优化过程的微妙差别可能是rociletinib最后治疗窗口不够导致应答略差的根本原因。

当然Tagrisso也是根据应答有条件上市,最后可能没有生存优势被撤市。即使和化疗比显示生存优势还有EGFR抗体和免疫疗法的竞争,所以能否达到30亿年销售也未可知。现在抗癌领域治疗方法日新月异,市场寿命超过专利寿命对任何药物都是一个挑战。

罗氏关闭四处生产基地,小分子药物何去何从?

2015年11月13日

【新闻事件】: 今天罗氏宣布将关闭美国、爱尔兰、意大利、和西班牙的四个小分子药物生产基地,裁员1200人。安置这些员工约需6亿美元,罗氏总共需要支出16亿美元。

【**药源解析**】: 罗氏是老牌制药大厂,早期以Leo Sternbach发明的苯并二氮卓类小分子中枢药物闻名,后来开始逐渐依赖基因泰克的抗体药物。今天这个举动反映现在传统小分子药物面临的生存压力。

传统小分子药物指针对大众常见病的口服药物,这曾经是支撑制药工业的主打产品。但过去20年抗体药物的出现开始挑战小分子药物的生存空间。抗体药物选择性好,脱靶副作用少见,因此临床开发成功率高于小分子药物。专利保护方面大分子药物也有优势。小分子药物如波立维专利过期一个季度即可令其销售下降90%,而大分子药物缓冲期要长的多。一方面生物大分子除了物质专利外还有工艺、纯化的多层保护,另一方面生物仿制药的市场渗透要慢得多。仿制药无法保证与原研药完全一致,而且生物仿制药的价格优势并不明显。当然不是所有靶点都适合生物大分子,生物药也有特有的劣势如需要注射。所以生物大分子不可

能完全取代小分子药物。

但即使小分子现在也和过去有了本质区别。现在的药物普遍使用人群更小而单价更高,更类似专科药物,所以对产量的要求比传统降压、降脂药要低。这是现在要求新药高附加值药监、支付政策的直接后果。任何药物都不可能对所有病人有效,对疗效要求越高适用人群就越小,对药品绝对数量要求越低。这不仅是西方主要市场的未来趋势,中国刚刚公布的新政策也要求改剂型新药和原研药相比要有明显临床价值优势。

更有可能颠覆传统药物经营模式的是现在正在兴起的细胞、基因疗法。和这些10后药物比,不仅80后小分子药物看上去如同出土文物,就连抗体药物也显得跟不上节奏。现在波士顿召开的CAR-T峰会吸引了制药界的广泛关注,据称世界上有300多家企业开发CAR-T这个尚无一个上市产品的新技术。这些所谓活体药物和传统药物的开发、生产完全不同,对技术和设施的要求也完全不同。比如优化药代性质是传统药物开发的一个重要工作,而CAR-T在体内不仅不会被清除还会增殖,完全是新打法。传统药物原料药生产在中国、制剂在爱尔兰、产品到欧美卖,而CAR-T这样的产品可能需要在患者所在医院附近建立细胞培养中心,完全不同的供货链。

当然小分子药物也不断出现新的机会,新的医学发现如最近 SPRINT试验所发现的新血压控制目标可能为小分子降压药提供一 个新空间。但是不可否认,未来药物会更加多样化。小分子药物 想要生存发展必须要付出更多的努力,仅仅能让患者少上几次厕 所的药物已经没有生存空间。

默沙东、葛兰素联手开发I-0组合药物

2015年11月4日



【新闻事件】: 今天默沙东和葛兰素宣布将联手开发PD-1抑制剂 Keytruda和0X40激动剂GSK3174998这个I-0组合药物。即将开始的一期临床将招募晚期实体瘤病人,主要终点为耐受性和安全性。同时葛兰素透露他们拒绝了辉瑞收购意向,并宣布将在2020年前上市20个新药,做到自给自足。

【药源解析】: 葛兰素最近晚期临床频繁失手,亟需挽狂澜于既倒式的新药。过去几年他们新药并不少但挣钱的大产品不多,所以2020年前20个新药得看是什么新药。去年葛兰素把抗癌业务转让给诺华,CEO也多次强调葛兰素要关注开发低利润、高销量的产品。但现在抗癌领域实在机会太多,所以最近增加了免疫疗法和表观遗传学抗癌投入。0X40(因为最早由剑桥大学发现,故有0X命名)是已经活化了的CD4+和CD8+ T细胞表面表达的一种TNF受体,其作用类似CD28作为T细胞共同激活信号开关,但0X40激

制药企业

动剂临床上没有发生象CD28激动剂TGN1418那样严重的副反应。 现在制药界最大的一类药物是治疗自身免疫疾病的TNF抗体,所 以激活TNF受体似乎应该增强免疫应答。

PD-1抗体可能是抗癌领域最重要的发现之一,正在成为多种癌症的治疗支柱。将来回顾历史PD-1抗体可能被认为类似于怀特兄弟的雏形飞机为现在航天产业奠定基础一样。找到一个治愈癌症的雏形比找到多个只能短期延缓癌症进展的完美药物更加重要。PD-1抗体最大的突破是在少数病人产生持久应答,类似于治愈水平的持久应答。现在需要把应答人群和肿瘤扩大,PD-1抗体提供了一个非常难得的起点。

人体免疫系统如同军队,对于入侵敌人需要真刀真枪地战斗。自身正常组织为了避免误伤发明了各种保护措施。但遗憾的是癌细胞学会了绑架了这些防护体系,所以即使免疫系统识别出肿瘤细胞的异常,也无法将其清除。PD-1和化疗、放疗、靶向疗法的组合也显示一定前景,但和其它免疫疗法的组合更加引人注目。这了策略相当于解除多种保护措施,可以对肿瘤细胞进行最有效的打击。在Yervoy和Opdivo组合显示叠加疗效并上市之后,I-0组合疗法前景更加看好。

现在以PD-1为核心的组合非常多,但基本处于随机试错阶段,会有很多失败的组合。但随着现在这些组合在临床前和临床研究的深入,希望业界有机会建立更可靠的动物模型和发现新的生物标记,这样可以更理性地设计I-0开发组合。所以现在的大量组合即使没有最后上市,也会为未来的癌症研究积累宝贵知识。

I-0组合的目标是扩大应答人群和适应症,但安全性是个很大的问题。Yervoy/Opdivo虽然提高了应答率但毒性也平行增加。小分子药物组合曾经有因为第二组分的加入降低核心组分剂量毒性降低但同样有效的例子,希望我们能尽快找到这样的I-0组合。I-0组合只是增加T细胞的杀伤力,如何选择性地杀伤肿瘤细胞最终会成为核心问题。所以个体化肿瘤疫苗的确是个重要方向。另外随着开始有部分病人被治愈,如何更安全地维持应答也可能成为一个市场。Exciting time!

CRISPR获福泰投资:制药新技术更需要长线支持

2015年10月27日



【新闻事件】: 今天福泰药厂宣布将与CRISPR技术公司CRISPR Therapeutics签约四年合作开发针对已经有人类基因确证靶点的CRISPR-Cas9药物,主要是囊肿性肺纤维化和镰刀型贫血症。福泰将支付7千5百万现金和3千万投资,如果所有项目都成功上市的话最终可能支付26亿美元。

【药源解析】: CRISPR是一些对称的DNA片段,中间的序列可以

识别并切断病毒。CRISPR最早在制造酸奶的细菌中发现,现在的CRISPR-Cas9技术由一段识别RNA加上一个DNA水解酶,所以可以识别并切断目标DNA,并有可能利用细胞自身DNA修复机制修复变异DNA。CRISPR-Cas9自2012年现身江湖有席卷天下,包举宇内之势,从治疗罕见遗传病到粮食增产到世界能源几乎无所不能。Editas、Intellia相继成立,大药厂则纷纷与这些明日之星签订研发合同,连比尔盖茨都参与进来。

新药研发过程复杂而漫长,对资本的高强度要求和令人胆战心寒的失败率只有顶级高手和少数无知者才敢加入。某哲人说过人们总是过高估计一个新技术的短期价值,这在新药领域屡见不鲜。从计算机辅助设计、组合化学、到人类基因组,每一次都说是新药研发会被从根本上颠覆,但向癌症宣战44年后我们最顶尖的技术只能挽救10%的晚期肺癌患者。在CRISPR-Cas9之前的类似技术如基因疗法、锌指核酸酶(ZFN)、反译核酸、siRNA等技术也都说会彻底改变疾病的治疗,但到现在还没有真正有影响的药物。为什么?因为新药技术的成长需要时间。

那位哲人说的下半句话是人们总是低估一个技术的长期价值。上面这些技术红极一时,但一旦短期内不能实现当初不切实际的期待值,大多数人会撤出这些领域虽然要实现这些技术的价值需要长期投入。最近的一次热炒应该说是siRNA,很多药厂在这个技术上进行过10亿美元级的投入,但5年之内罗氏、默沙东等巨头相继退出。组合化学从兴起到"失败"也大概10年左右。作为对比,抗体技术从发现到商品化经历了近30年。所以上面这些技术虽然给予时日也可能对新药产生巨大影响,但是资本往往缺乏这些技术持之以恒的支持,而是急于追逐下一个热门技术。新技术是马拉松,不能按百米比赛跑。

现在新药研发的核心瓶颈应该说是优质靶点的寻找,一旦找到好的靶点其它事情都是细节。小分子药物或抗体应该说是可以覆盖大多数靶点,但的确有一些疾病尤其是遗传疾病非DNA药物不可。DNA药物可能根治一些疾病,并能修复某些缺失功能,这也是小分子药物或抗体不具备的巨大优势,当然风险是如果出现脱靶副作用纠正也很麻烦。CRISPR-Cas9潜力很大,但希望制药工业不要三分钟热血,制药新技术更需要长线支持。

百健第三季度业绩超华尔街预期,裁员11%

2015年10月22日

【新闻事件】: 今天百健公布第三季度业绩,从销售额、净利润、到EPS均超出华尔街预期。但同时也宣布将裁员11%,节省2.5亿美元开支用于高风险晚期项目开发。

【药源解析】: 经营良好却大量裁员给人以卸磨杀驴的不良印象,但是百健确实面临战略选择。他们的多发性硬化症(MS)药物Tysabri刚刚失败一个继发进展MS的重要三期临床,市场扩张受到限制。百健也放弃主打药物富马酸二甲酯在这个人群的开发。而MS领域的竞争却日渐激烈,罗氏、拜耳、赛诺菲等大佬均有晚期在研药物。百健和其它药企一样必须寻找新的增长点。

百健将终止一些早期免疫和纤维化项目,而集中精力开发阿尔茨 海默病药物,主要是粉状蛋白抗体aducanumab和BACE抑制剂 E2609。另一个重点是和ISIS合作开发神经损伤药物。这些项目 都是风险很大的项目,需要大量投资。但是同时这也是潜在市场 非常大的项目,百健的决策有点不成功则成仁的味道。这样的战

制药企业/人物

略转移不可避免的会对资金和人才结构造成很大影响,所以尽管 财务情况良好还会出现大量裁人的事情。

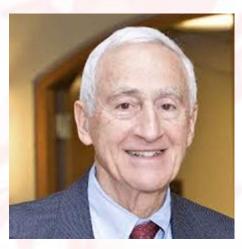
另一个裁员压力来自药价的压力。虽然百健的销售额有所增长,但主要是通过药品涨价,销售量并无增长,但美国药品价格正在受到各方压力。今天希拉里还致信FDA和FTC,要求两个机构想办法解决药价问题。仿制药价格要低,创新药价格要和价值匹配是以后的基本现实。靠每个季度药品涨价维持增长的模式不会持久。

公司高层决策牵一发而动全身,责任重大。这次裁人的直接 原因之一是最近百健多个临床试验失败。阿尔茨海默病和神经损 伤是无可争议的未满足医疗需求,当然这样豪赌是否时机合适每 个人的看法不同,希望百健的判断有足够的根据。裁人无疑会严 重干扰员工的工作和生活,但这也是自由竞争的活力所在。资本 追求最高效率,希望以最小投入创造最大价值。这和物种的进化 有点相似,对物种生存和进化有利的事件对部分个体可能是灾 难。不幸的是,建造高度竞争力企业的代价之一就是牺牲部分员 工的利益。好在波士顿地区生物技术公司众多,希望被裁员工能 很快重新再就业。

Roy Vagelos博士之退休传奇

2015年10月31日

【新闻事件】: 昨天彭博社报道原默沙东总裁Roy Vagelos博士最近成为亿万富翁。1994年65岁的Vagelos从默沙东强制退休,后加入再生元董事会成为董事长,其股权现在价值13亿美元。如



果你在Vagelos加入再生元的时候买入股票,现在已经翻了160倍,比北京的房价增长都快好几倍。

【药源解析】: 和辉瑞靠借债收购扩大销售的模式不同,Vagelos无论在默沙东还是再生元都是依靠创新。他主管默沙东后大规模引入James Black的靶点为中心模式,这在当时拥有世界最好药物化学和药理学家的默沙东并非易事。再生元延续了这个理念,只是重点放在了更为精确的抗体药物而不是默沙东时代的小分子药物。他汀的里程碑4S试验开辟现代制药先河,药物从改善化验单过度到真正改善病人生存。Vagelos博士是制药史上最成功的drug hunter之一,他的思想影响了现代新药研发的格局,非常值得研究。

全面的技术背景是Vagelos成功的原因之一。他大学时对有

机化学非常感兴趣,但受其祖父影响成为Mass general的心血管 医生。一次偶然的机会他加入NIH开始从事脂肪酸的生化基础研究,这是他后来默沙东他汀和再生元减肥项目的根源。据他回忆 他的合成技术令其生化研究占有优势因为脂肪酸生物合成的中间体硫酯很难化学合成,但是必要工具。所以Vagelos对从化学到生化到临床都有亲身经历,在生化领域他是世界的顶级科学家。他本人热爱科研,芝加哥大学医学院邀请他做院长他认为是对他科研水平的轻视因为院长一般不做科研。他加入默沙东还保留了一个科研小组,但很快发现不现实但反映他对科研的重视。在所有的大药厂CEO中估计没有人比Vagelos对疾病的理解更深刻。

Vagelos领导的默沙东被称作道德楷模,他本人也非常正 直。他虽然参与了默沙东很多项目的具体研发活动,但从未在任 何默沙东发表的文章署名以避免课题组受他权势的影响。今年的 诺贝尔医学奖除了屠呦呦外还奖励阿维菌素的发现。这个药治疗 河盲症非常有效,一年一片可以治愈这个病。我原来一直以为 FDA四天批准Opdivo用于肺癌是审批记录,今天才知道当年法国 批准阿维菌素只用两天时间。当时Vagelos甚至没有时间和董事 会商量如何给这个药物定价。鉴于患者是世界最贫穷人口,他未 经董事会授权直接宣布向所有患者免费赠送该药物,无论身处何 地。这个产品虽然没为默沙东挣一分钱,但极大地鼓舞了员工的 士气。Money is important, so is humanity。无独有偶,80年 代初期Vagelos以成本价把乙肝疫苗转让给中国。开发他汀时三 共的compactin因故停止临床试验, Vagelos马上打电话询问终止 原因。当被告知商业秘密无可奉告后默沙东当天停止了所有洛伐 他汀的临床试验。Vagelos的默沙东连续7年被评为最受尊重企 业。

当然这些善举也不无商业考虑,这也可能是为了默沙东以后在这些市场的竞争做长远布局。当年南美经济危机时默沙东过早退出南美市场, Vagelos退休后曾反思这个失误。说后来重建南美市场所花的资源远大于如果留在南美市场的损失。Vagelos作为管理者为股东盈利是第一责任,但优雅的赚钱比某些当代CEO没做任何工作就一夜之间把救命药涨价5000%总是要好得多。

Vagelos主张对复杂问题进行彻底的围攻,即所谓的pick the winner策略。他说新药的诀窍是把很多钱花在很少的项目上。当然这是建立在对疾病的深刻了解和对项目准确判断和敏锐观察的基础之上。对他汀义无反顾的投入开辟了制药史上最大一个药物市场,而当时无人知道这类药物能有多大潜力因为当时的降脂药对心血管事件几乎没有任何影响。5alpha还原酶抑制剂的发现缘起一个JAMA研究,有些男孩由于天生缺乏5-alpha-还原酶而雄性特征不全,这些孩子成人之后前列腺小于正常人。Vagelos立即意识到这是前列腺增生的一个理想靶点。据他自己回忆他拿着那本杂志去找研发总监在楼道里遇到那人拿着同一本杂志,两人同时说"this is it!"。17年后非那雄胺上市。

Vagelos博士在制药工业工作30多年,直接参与了多个划时代药物的发现。用诺贝尔奖获得者Mike Brown的话来说: "Every once in a long while, you find a scientist who has deep understanding of the scientific basis of disease, but who also is a great manager — Vagelos is one of that rare breed"。