

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 3
March 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ 评价药物分子效率 2
- ◇ 论Valeant模式的倒掉 2
- ◇ “基因泰克模式”是制药企业的通用商业模式吗？ 2
- ◇ 《自然新药发现》发表免疫疗法综述 3
- ◇ 发现新药有多难？ 4
- ◇ 医疗产业的Uber是否会出现？ 4

临床快讯

- ◇ Forum精神分裂药物Encenicline三期临床失败 6
- ◇ 流血的抗凝血药物市场 6
- ◇ 礼来更改试验终点，Valeant更改收入预测 7
- ◇ 绿叶醋酸戈舍瑞林缓释微球获准在美开展临床试验 7
- ◇ 非常之观，常在险远：GW、Celator 连创佳绩 9
- ◇ “The dose makes the medicine”：百健多发性硬化症药物Tecfidera欧洲专利暂被撤销 9
- ◇ 减肥药Contrave心血管安全试验正式发布，Orexigen面临摘牌 10
- ◇ PD-1通路研究进展 11
- ◇ 如何预测和预防CAR-T治疗过程中的安全风险 12

生物类似药

- ◇ 聚焦生物类似药（2）：生物类似药 VS. 化学仿制药 15
- ◇ 聚焦生物类似药（3）：火热背后的冷思考 17

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com

制药工业

评价药物分子效率

2016年3月21日

一个药物在三期临床能像Opdivo、Entresto那样显著改善标准疗法是个相对罕见的事情，但这样的三期临床却是价格不菲、而且涉及病人的生命问题，所以厂家都会在相对便宜、只有动物参与的临床前仔细遴选进入临床的化合物。一个化合物不仅活性要高、而且还要看活性来自哪些分子特征。这个选择过程好比挑选杨子荣去除掉座山雕，不仅要机智勇敢还得出身雇农、忠诚可靠。

90年代临床药物失败的主要原因是PK，即根本找不到威虎山在哪。到了21世纪，疗效、安全性、商业原因成了药物在临床失败的三大主要原因。分别相当于杨子荣被座山雕除掉、杨子荣除掉座山雕但误伤过多老百姓、和杨子荣正和座山雕周旋突然接到组织短信说座山雕已经被招安了。

决定药物疗效的一个关键原因是靶点的选择，如果靶点选错了那什么化合物也没用。但是很多时候靶点选择是否正确并不十分清楚，因为经常药物剂量受副作用限制无法达到治疗剂量、或PK不好在靶标组织暴露不够。所以PK、安全性、疗效这三者经常纠缠在一起，如果能比较可靠地预测PK和安全性则可以更清楚地定义没有疗效是靶点还是化合物的问题。一些所谓的分子效率指标的出现正是为了解决这个问题。

第一个分子效率概念是Hopkins提出的配体效率（LE），即结合自由能和重原子数目的比值。达到同样结合强度分子量较大的化合物效率更低。低效率配体的危害来自分子过大水溶性、过膜性也偏低，所以影响PK。因为药物作用发生在水里，而多数蛋白的结合腔为疏水腔，所以疏水作用最容易带来活性。但因为这种结合能选择性差（多数蛋白都喜欢疏水性分子），所以过分依靠疏水作用的分子有选择性差（副作用高）、水溶性差、代谢不稳定等缺点。所以疏水配体效率（LLE）应运而生， $LLE = pK_{i-clogP}$ 。

按照类似思路，自由旋转单键数目、sp³碳原子数目、芳香环数目、氢键供体、受体数目、极性表面积等一些列分子特征对活性的贡献都被认为对分子的临床命运有一定影响。现在化合物库的设计必须得考虑这些因素，分子优化过程不仅要监测活性、选择性的变化，也要跟踪这些效率指标的变化，尤其是先导物和药物相差较远的情况如基于片段药物和从头设计。当然这些都是粗略的指导原则，若是遇到NS5A、Bcl2这样的靶点这些规则就不重要了。

但是不可否认的是现在药物优化过程过于复杂，如何评价优化效果本身已经成了一个复杂的事情。最近有多篇药物设计综述讨论如何评价、跟踪分子优化进展，有兴趣的读者可以看一看

论Valeant模式的倒掉

2016年3月17日

【新闻事件】：Valeant因降低收入预测和还债困难导致股票狂跌，自去年7月颠峰到现在Valeant股东已损失80%多。今天有些投资公司已经撤销了对这支股票的评级因为该公司信息太不

透明。但是Valeant并非一贯表现这样。事实上从2008年现任CEO Pearson任职开始到去年，该公司的股票可能比任何制药公司表现都好。那么Valeant模式出现什么问题了呢？

【药源解析】：Valeant自称是反基因泰克（anti-Genetech），意思是自己开发新药不如他们的收购模式更有效。他们的投资理念是选择无专利过期影响、销售稳定的所谓耐用药物。主张企业不应依赖少数寿命短暂的明星产品，而是要有长久的现金流。因为没有研发所以产品必须来自收购，而Valeant从来不会像其它大药厂收购如I0之类的热门资产，而是Provence、Addyi、brodalumab、Contrave（欧洲市场）这样的打折产品。自由女神下面有一块碑上面有一首迎接新移民的诗有一句叫“give your tired, give me your poor”。Valeant似乎总有信心令别人卖不动的产品变废为宝。

但是今天有位投资者问了，Valeant如果不涨价如何增加这些收购产品的价值？这正是问题所在。除非你像辉瑞收购立普妥后投资大型临床试验，你除了涨价并无其它方法能比原来厂家更能实现产品价值。以前Valeant收购企业后通常裁掉研发部门，因为短期内研发绝对是花钱的部门，然后大幅度涨价。因为Valeant收购的产品有的太小不足以引起仿制药公司的注意力，有的是较新剂型，有的有生产壁垒，有的不需通过保险公司支付，所以这个模式一直运行良好。去年他们还说只恨信用卡额度有限没法收购更多公司。

但是最近一两年整个药价的高速增长令民众、保险公司、和政府开始关注药品价格问题。美国大选也把药价作为一个主要竞选议题。希拉里要求企业详细公布研发投入，作为新药定价的理由。如果真按研发投入定价那Valeant可是彻底歇菜了。当然更合理的质疑是药品是否给患者带来足够收益，这种所谓价值为基础的药品销售正在成为主流。在这个新形势下Valeant收购的那些“所谓耐用药物”销售显然会受到极大挤压，在支付能力受到挑战时这些南郭先生首先要失业。

据估计Valeant的30个主要产品中只有1/3有增长潜力，高达2/3是处于下滑趋势。现在连诺华的颠覆性心衰药物Entresto都准备按收益收取药费，PCSK9这样的药物都销售困难，何况那些廉价收购的残兵败将。Valeant模式有过短暂的辉煌，但是世界在变，并不是所有模式都能生存下来。Valeant为了维持这个不可持续模式所采用的一些擦边球打法也基本都帮了倒忙。新药行业越来越依靠产品为用户带来的价值，基因泰克模式应该会有更长久的生命力。

“基因泰克模式”是制药企业的通用商业模式吗？

2016年3月23日

【新闻事件】：最近包括福布斯Bernard Munos在内的多位生命科学领域的分析家相继发表文章，在批评“Valeant模式”的同时也探讨制药工业的未来发展模式。比如Munos通过计算2011至2015年上市新药占2015年销售额的百分比指出，施贵宝和强生在过去5年开发的新药销售对公司营业额的贡献最大，分别占2015年营业额的39%和22%。相反，过半制药巨头（6个）自2006年之后上市的新药在2015年为公司销售所占的贡献小于22%。而2011年之后上市新药的销售占比甚至低于11%。

制药工业

【药源解析】：事实已经证明制药工业的“Valeant模式”不可持续，即不投资新药研发，仅靠收购和涨价无法维持销售的持续增长（见“论Valeant模式的倒掉”）。Valeant股票继续狂跌，已经从去年7月的每股257美元跌至今天收盘的32美元，市值只有100亿美元。即使如此，福布斯分析家还认为Valeant的股票跌幅没有见底。这个曾经是股票增长最快的制药巨头终于成为昨日黄花。

“反基因泰克”的“Valeant模式”的失败似乎已经盖棺定论，那么这是否证明“基因泰克模式”就一定是未来制药工业的发展方向呢？不一定。从福布斯总结在过去5年开发的药物销售占2015年销售额的比例来看，以基因泰克为根基的罗氏新药产出并不出色，甚至还低于制药工业的平均数11%。但笔者认为这个比例并不具有代表性，并不直接反映基因泰克的研发效率不好。这不仅是因为新药开发的平均周期长达10年，也就是说2011-2015年上市新药体现了2001至2005年的新药研发效率，而今天的研发和支付环境和当年相比已经有了质的变化。而且过去5年是制药工业的改革期，现在药企已经逐渐适应当下的支付和监管环境，新药开发的效率逐年上升，2015年美国FDA批准的新药数量再创新高。事实上根据EvaluatePharma估计，在2016年即将上市的前10名潜力重磅产品中有40%的销售峰值会来自罗氏/基因泰克，其中包括排名前三的多发性硬化症药物Ocrelizumab、抗PD-L1抗体atezolizumab、和Bcl-2抑制剂Venetoclax（和艾伯维共同开发），预测年销售峰值分别为27、25、和14亿美元。

所以，到目前为止虽然还没有证据表明“基因泰克模式”是未来制药工业的“通用成功模式”，但笔者以为以下几点是一个成功制药企业不可缺少的元素：

（一）开发创新药。事实上许多制药企业也曾对新药开发有过疑惑，在不同程度上走“Valeant模式”，即承认自己开发新药不如收购更有效。当然自己开发创新药并不代表不收购在研产品，相反慧眼识珠，收购那些有发展前途的潜力产品是制药巨头的的一个重要开发环节。但是和“Valeant模式”不同的是，未来企业必须发挥自身企业的优势，继续开发收购的潜力产品，而不是象Valeant，收购企业后裁掉研发部门然后大幅度涨价。除此之外开发创新药并不仅仅开发新机理的颠覆性药物，还包括能和现有金标带来临床区分的未满足市场需求。

（二）谨慎投资高风险靶点。无可置疑人类对疾病的认识依然处于“社会主义的初级阶段”。对比如中枢神经等疾病的发病机制知之甚少，这类突破性药物的面世不仅需要制药工业的巨大投入并承担相应风险，更需要长足的科学发展。基因泰克对创新药开发的投入是有目共睹的，公司生物科学家的人数和比例不仅居所有制药巨头之首，甚至可以说不亚于世界任何一个高水平的生命科学实验室。当然制药企业也要量力而行，避免浪费。尤其要充分利利用社会在基础科学领域的投入。为了提高开发效率，投资包括中枢神经等靶点不明确的新药项目必须非常保守。

（三）开发罕见病药物。今天福布斯的分析家John LaMattina撰文指出，葛兰素史克CEO Andrew Witty爵士在任的最大失误是对药价的判断出错。他认为美国对小病种高药价的消费模式不可持续，以致造成葛兰素史克在2014年离开包括肿瘤（多种小病种的集合）在内的罕见病开发领域。而施贵宝和默沙东则相反，近年

来大力投资抗肿瘤免疫治疗，其商业回报已无需赘述。所以在生命科学未取得突破性进展之前，如何利用现有知识，通过不同的生物标记进一步把病人细化，分成多组相对单一的患者亚群，因而提高开发这些罕见病用药的效率。

（四）充分发挥企业的开发优势。新药开发是人类最复杂的智力活动，而且随着人类对生命的进一步认识，疾病也变得从来未有过的复杂，一个制药企业已经不再是无所不能，从事所有种类的新药开发。即使大如辉瑞、诺华、罗氏也只能在最有经验的开发领域才能取得巨大成功。

（五）追求价值医疗。制药工业已经不再是强势群体，支付方对药物销售的话语权越来越大。包括PCSK9、PD-1抑制剂在内的颠覆性产品也会遇到销售挑战。诺华的颠覆性心衰药物Entresto甚至准备按收益收费。所以未来成功药厂已经不可能再象Valeant那样随便涨价，开发的新药既要填补未满足的市场需求，和现有疗法有明显的临床区分，也要把价格定在一个合理的范围。疗效平庸的鸡肋药品即使获得批准上市也必定被市场抛弃。

（六）风险共享。强强联手、强弱搭配不但能提高研发效率，也能回避风险，对那些高风险的开发领域尤甚。

所以，“基因泰克模式”虽然未必是未来制药工业的主要研发模式，但创新药的开发必定是一个重要元素。未来制药企业的成功可能没有一个固定模式，因地制宜、采用一切手段提高研发效率是制药企业成功的关键。

《自然新药发现》发表免疫疗法综述

2016年3月13日

【新闻事件】：今天《自然新药发现》发表了一篇由Axel Hoos撰写的免疫疗法综述。Axel Hoos曾经主持了施贵宝免疫疗法的临床开发，在葛兰素放弃肿瘤业务又想重返肿瘤后被挖到葛兰素。这篇文章对于跟踪免疫疗法进展的读者来说没有什么太多新内容。主要介绍了已批准的疗法，以PD-1和CTLA4抗体为主。因为作者是临床开发出身，所以讲了不少免疫疗法独特的临床特征。制药界对这些独特疗效和安全性特征的及时理解（如以irRC代替RECIST）开辟了肿瘤疗法新篇章，为未来新疗法建立了临床评价体系。该文也简单介绍了目前在研的一些IO项目和包括应答生物标记、合理组合等5个未来方向。

【药源解析】：免疫疗法的投资强度和开发、审批速度都是前无古人的，当然核心原因是部分晚期癌症患者长期近似治愈的疗效。这一方面会给厂家带来巨额利润，另一方面患者也非常积极参与临床试验。民族英雄林则徐死后左宗棠为他写的挽联有两句话叫做“庙堂倚之为长城，草野望之若时雨”，可以说是现在PD-1抗体的写照。

现在共有IL2、IFN γ 、Sipuleucel-T、CTLA4抗体（Yervoy）、PD-1抗体（Opdivo、Keytruda）、BiTE抗体（blinatumomab）、溶瘤病毒（T-vec）等7类免疫疗法上市，PD-L1抗体和CAR-T也非常接近上市。已上市药物中除了检查点抑制剂其它疗法或者疗效一般、或者毒性太大，都不能算是颠覆性药物。检查点抑制剂并非针对肿瘤特异性应答，所以理论上不如TCR那么精准、但也不如IL2那么毒。这个恰到好处的平衡令检查点抑制剂即对多种

制药工业

肿瘤有不错疗效（~20%应答率、降低~30%恶化/死亡风险），也没有太严重的毒副作用。

所以所有厂家都希望找到下一个检查点抑制剂，但是即使这样药物真存在我们是否有足够可靠的评价系统找到它们呢？文章的表四提供了一些信息。在所有上市的免疫疗法中检查点抑制剂的临床前疗效并不突出，被列为一般。而临床疗效更好的PD-1抗体在临床前模型不如较差的CTLA4抗体。如果表四的所有药物同时准备进入临床，按疗效PD-1得排在中等以后，这也是为什么2012年以前几乎没人注意PD-1抗体。文章后面提到合理寻找IO组合提到的临床毒性（如Yervoy+BRAF_i）似乎临床前也未能预测。这样的评价体系如何能可靠的找到更好的免疫疗法？

过去15年美国橄榄球联盟最好的四分卫之一名叫Tom Brady，但他在当年选秀中排名第199。所有球队都想找到下一个Brady，但如果没有可靠的评价体系只能靠运气。免疫疗法的情况类似，动物实验击败PD-1抗体几乎和临床表现没有任何关系。建立可靠的临床前评价体系是当务之急，否则现在包括IDO在内的热火朝天的免疫新疗法集体沉船并非没有可能。

文章Figure 1包含另一个并不明显的经验教训。检查点抑制剂艰难爬坡的10年正是靶向疗法不可一世的10年。这段时间整个制药工业被吸引到靶向疗法，但只有施贵宝显示了世人皆醉我独醒的眼光和勇气。人类随波逐流的本性不会改变，改变的是不同时期追逐的新潮流。临床前资产动辄几亿、十几亿美元的估价显示现在的免疫疗法已经过热，不要忘记PD-1免疫疗法的百年历史中是个个例（这篇综述第二篇引文发表于1891年）。

发现新药有多难？

2016年3月5日



发现新药很难已经是老生常谈。一片药其貌不扬，绝大多数人甚至不知道一个药的准确标签和临床试验简历，更不可能理解发现过程的艰辛。即使业内人士如果没有多年经验也未必能真正体会到这个行业的个中三味。灵感、运气、执着都很关键，但新药发现的主要成分绝对是艰苦劳动。说是99%的汗水加上1%的其它东西一点不为过。今天我就以本周一篇发表在《J. Med. Chem.》的文章为例讲讲新药开发的一小部分，即先导物发现与优化的困难。

这是葛兰素科学家的一个工作，目标是找到针对一个叫做RIP1蛋白的抑制剂。RIP1是一个蛋白激酶，和自身免疫疾病有一定关联。蛋白激酶抑制剂的开发最主要难题是选择性而不是活性。为了找到先导物他们首先筛选了葛兰素的激酶底物化合物库，并找到一些所谓二型激酶抑制剂，即和RIP1失活构象结合的化合物。虽然二型抑制剂一般比一型抑制剂（和活性构象结合，因为所有激酶的活性构象非常接近所以选择性更差）选择性略高，但这些化合物理化性质和选择性都不好。他们接着筛选了公司整个化合物库（200万化合物）。找到的骨架虽然选择性有改进，但PK非常差。这是另一个不容易优化的性质。这时候有些人会认为如果分子有足够活性，只要加大投入，选择性、PK的问题都可以解决。但是有经验的药物化学家会告诉你如果你的分子骨架天然有缺陷，要找到候选药物非常困难。

葛兰素显然知道这一点。他们没有继续优化这些希望渺茫的先导物，而是筛选了一个有77亿化合物的DNA标记化合物库。这是一个相对新型的化合物库，因为有DNA标记所以活性化合物的鉴定非常容易，所以比一般化合物库大很多。当然任何筛选都有假阳性，这么多化合物的假阳性是个头疼的问题。他们从77亿化合物找到三类骨架，不仅活性不错，选择性出奇的好，在456个激酶中只有RIP1活性。这几乎是个奇迹。

为了弄清这个化合物的结合模式以确证观测到的活性不是噪音和进一步优化，他们需要得到晶体结构。虽然RIP1和二型抑制剂可以共结晶，可能是因为蛋白构象差异，但和这类高选择性化合物却无法结晶。他们只好另寻他径，先在分子上接了一个可通过光化学激活的反应基团（diazirine），从而知道这个化合物在RIP1中和哪几个氨基酸接近。然后作者用核磁共振氘交换进一步确定化合物的结合位点。最后用计算方法比较可靠地推断这个化合物结合在ATP磷酸结合位点，并和所谓的hinge没有直接作用。这相当于一个三型激酶抑制剂。

这个结合模式的特殊性无疑是高选择性的来源，但也带来一些困难。由于这个结合太特殊了，人和小鼠RIP1活性差很多，这给临床前动物模型带来很多困难。他们把5个不同变异的RIP1转到细胞中，证明了活化loop的刚性是活性区别的原因。最后他们找到一个对人和小鼠RIP1活性都还可以的化合物，在动物模型看到了疗效。

这篇文章涉及的经验、判断、和大量研发技术很多国内公司尚不具备，由此也可看到我们和世界先进国家的差距。先导物优化虽然很繁琐，但并不是新药开发最难的一步。现在新药技术上公认的瓶颈是靶点的选择和确证，而资本的最大风险来自三期临床的判断。漫长的新药开发过程中有很多像先导物优化这种需要高度技能和技术支持的步骤，哪座庙没拜到都可能前功尽弃。所以从这个工作大家可以管中窥豹，想象要成功发现、上市一个新药有多么困难。

医疗产业的Uber是否会出现？

2016年3月4日

【新闻事件】：今天《新英格兰医学杂志》发表一篇评论文章，讨论现在医疗产业是否会受到类似Uber之于出租车行业一样的挑战。和出租车行业类似，医药服务业也是高度监管、半垄断性质

制药工业

的产业，但服务质量同样有很大的提升空间。如果一种新的医疗模式能满足病人未满足的治疗需求，监管障碍可能被跨越。医药行业可以要求更严厉的监管，也可以提高自己的服务质量和类似Uber的健康机构竞争。后者显然是更符合自由竞争和患者利益的选择。

【药源解析】：这篇文章主要讨论美国的情况，但我估计全世界的医疗服务都有提高的空间。为了患者安全所以各国都有一定的监管政策，但这种人为壁垒不可避免地会阻碍自由竞争因而增加市场价格（专业名词叫垄断租金），导致服务水平与价格不符。出租车行业为保证乘客安全要求司机的驾车技术达到一定水平，并把连环杀手排除在行业之外。医疗行业则为了患者安全把行医资格控制在具有足够技术水平和训练的专业医生。

和出租行业比，医疗行业监管更严格、壁垒更高，但这不等于类似Uber的新型健康服务不会侵入。文章中举了几个例子，如ZocDoc和传统的医生相互推荐体系、23andMe和传统基因检测的竞争。另外现在医疗旅游（到医药便宜的国家治疗）、网上医疗、零售诊所也可以看成是对传统医疗体系的挑战。

但是这些目前还都是小打小闹，并没有达到Uber相对于出租车的规模。但是医疗行业的确存在诸多弊端，我认为健康领域的Uber很可能在未来10年内出现。对于患者而言，他们需要了解所得疾病的真正风险、治疗手段的真正价值、不同治疗方法的区别。而所有这些信息都要有严格的循证医学证据。即使在美国这样循证医学较发达的国家，很多医生也并不完全了解最新循证医学支持的疗法。一是这些信息在不断变化，繁忙的医生未必能及时了解这些信息。二是人的本性是相信自己的经验，医生也不例外。但循证医学证据和真实世界行医经验之间的平衡非常微妙。

比如一个50岁病人得了糖尿病，HbA1c为8%。多数医生会告诉患者需要控制血糖，但有多少医生能引用循证医学数据告诉这个患者未来10年发生心血管、微循环事件的几率？假如没得糖尿病这些事件的几率又是多少？哪些药物能降低这些风险、降低多少？发生毒副反应的几率有多大？如果患者知道十几类降糖药中除了Jardiance之外没有任何药物显示能降低心血管风险，病人的治疗选择是否会有改变？这些信息对患者非常重要，但由于医生和患者交流时间的限制，很多病人从医生那里得不到这些信息。这个巨大的真空可能会催生新型健康服务。

FDA与Amarin达成标签外推广和解，制药业仍需克制

2016年3月10日

【新闻事件】：今天爱尔兰小药厂Amarin与FDA在他们的鱼油产品Vascepa标签外推广达成和解。FDA将不会上诉去年8月法庭做出的Amarin有权标签外推广的决定，但Amarin必须保证推广内容真实、不会误导医生。Vascepa已被FDA批准用于降低脂三醇，但只能用于脂三醇高于500mg/dL的病人。Amarin希望能向普通高脂三醇病人兜售这个产品，但被FDA拒绝。虽然FDA说这个和解仅适用这个特别例子，不代表FDA在宪法第一修正案和商品推广冲突中的立场。但是这是一个史无前例的和解，后面的事情如何发展现在不好预测。

【药源解析】：美国宪法第一修正案是公民重要权利之一，当年杰佛逊坚持把第一修正案作为支持宪法的先决条件，事实证明这个基本原则对美国社会的发展起了关键作用。除了能给公众马上带来伤害的言论如在电影院喊着火了（虽然没有着火），其它一切言论无论正确与否都受这个修正案保护。其中一个重要原因是任何事情正确与否经常并无定论，多数人认为正确的未必正确，今天正确的明天不一定正确。

但是有些领域比如医药，普通患者确实难以准确理解医学信息，连医生也可能被不均衡的数据误导，所以FDA规定厂家除了FDA批准的适应症不能推广任何所谓标签外适应症。但是厂家为了最大程度扩大市场没有不打擦边球的，加巴喷丁巅峰时85%的销售来自标签外适应症。过去20年如果哪个大药厂没有因为标签外推广被司法部罚过20亿美元以上都不好意思说在美国市场混过。顺便说一句医生标签外使用并不犯法，只是厂家不能以任何形式推广，包括和医生介绍最新临床试验结果。

但今天这个和解可能会开始一个新的模式。虽然FDA说只是针对这个个案，但其它厂家不可能不如法炮制。FDA“内容真实”的要求也有很大操作空间。即使FDA批准上市的药物也经常有相当数目专家认为不应该上市，专家组投票很少有全票通过的产品。所以什么叫内容真实本身就有水分。厂家只说过五关斩六将不说走麦城怎么算？虽然也是真实信息但并不全面。像PD-1这样的产品是否新适应症数据出来就可以推广而不必等FDA的批准？

但是也有专家指出厂家最好节制，如果过分要求可能会带来更严厉的监管。另外过度推广会降低药品的可信度，最后会为制药工业带来负面影响。FDA成立之前药厂可以随便推广自己的产品，但那时的药品和啤酒是一个消费方式，想像Keytruda那样一年卖15万美元没有可能。当然最重要的是FDA需要从根本上解决自己政策和宪法修正案的冲突，总是处于防守总有失守的时候。



临床快讯

Forum精神分裂药物Encenicline三期临床失败

2016年3月26日



【新闻事件】：今天美国生物技术公司Forum Pharmaceuticals宣布其精神分裂药物、alpha7尼古丁乙酰胆碱受体部分激动剂Encenicline在两个精神分裂三期临床失败。在共有1500人参与的试验中虽然Encenicline安全性和耐受性很好，但在疗效上未能达到试验一级终点（精神分裂病人认知功能的改善）。Forum认为安慰剂对照组的良好表现是试验失败的原因。Encenicline的阿尔茨海默病试验因为胃肠副作用已被FDA叫停，今天Forum宣布将裁员175名雇员中的77人。

【药源解析】：Forum Pharmaceuticals前身为EnVivo Pharmaceuticals，2014年因为EnVivo不够响亮改为现在的名字。当时CEO说Forum是大家讨论、分享思想的地方，更能体现他们合作创新的精神。Forum是个私营公司，主要投资者只有一家，但他们的投资风险却相当大。Encenicline是alpha7离子通道的部分激动剂，这在药物化学上非常难。而Forum关注的疾病为阿尔茨海默病和精神分裂，都是新药开发的重灾区。凭借单一投资者以如此复杂机理征服世界最大疾病无疑是非常冒险的。

精神分裂有几个主要症状，其中包括认知功能障碍。传统的精神分裂药物控制阳性症状（如幻觉）效果较好，但对阴性症状（如生活缺乏动力）和认知功能几乎无效。认知功能障碍也是阿尔茨海默病的主要症状，所以Forum进军这两个同病相怜的领域也不奇怪。但是这两个疾病也都是以开发失败率高而著称。Encenicline在阿尔茨海默病二期临床显著改善认知和生活功能并达到所有试验一级、二级终点，但因为胃肠副作用被FDA叫停。今天在精神分裂的失败令Forum的生存更加前途未卜。

这两个疾病也都是多机理疾病。虽然阿尔茨海默是一个病，但他命名的疾病可不一定是一个疾病。精神分裂更加复杂，据我所知在基因分析如此发达的今天仍然没有任何单一基因和精神分裂可靠地联系在一起。所以像alpha7离子通道这样的靶点多数通过动物实验确证。但是精神分裂几乎是一个人类特有的疾病，动物模型很难能模拟这个复杂多样的疾病。即使改变某些蛋白功能能在动物产生类似精神疾病症状，但是反方向调节该蛋白功能能够改善疾病的可能非常小。另一个以alpha7为核心技术的Targacept已经在阿尔茨海默、儿童多动症、抑郁、精神分裂症、膀胱过动症等8个领域实验失败，市值一度比现金储备还低。

但是这两个疾病的确是对人类最主要的健康威胁，所以我们应该为Forum的冒险投入点赞。精神分裂确实复杂，但其它主

要疾病同样复杂。肿瘤免疫疗法是我们基础研究进步的结果还是我们尝试了足够多的疗法而歪打正着？尽管我们希望这些颠覆性进展是建立在牢固的基础研究之上，但我看运气依然占有很大成分。同样虽然精神分裂十分复杂，但是如果制药工业按肿瘤的投资力度攻打精神分裂，找到颠覆性新药的可能性未必低于找到新的免疫疗法。但现在这个领域几乎没有任何研发活动，唯一新颖药物是罗氏的GlyT抑制剂Bitopertin。药监（如BTD）和支付政策无疑对新药投资起了重要导向作用。

流血的抗凝血药物市场

2016年3月25日



【新闻事件】：今天美国生物技术公司Portola的口服抗凝药、Xa因子抑制剂betrixaban在一个三期临床中的部分人群未能击败标准疗法。这个叫做APEX的三期临床共有7513位病人参加，比较口服betrixaban和注射小分子肝素enoxaparin在急性高危病人预防静脉栓塞、肺栓塞的疗效。结果betrixaban在一个主要人群（高水平D-dimer）和enoxaparin的区别未能达到统计显著（ $p=0.054$ ）。按照设计，只有这个人群达到统计显著才会分析下一个人群的疗效。Portola股票因此下滑30%。同一天阿斯利康的抗血小板药物Brilinta在一个叫做SOCRATES的三期临床试验中未能比阿司匹林更有效预防中风患者的心脑血管事件，AZ股票下滑0.4%。

【药源解析】：抗凝市场曾经是个主要的医药市场。因为静脉血和动脉血的凝血动力学有所差异，所以预防静脉凝血主要依靠抗凝药（anticoagulant），而动脉凝血预防依靠血小板抑制剂。口服抗凝药以华法林类似物为主，而肝素类药物只能注射使用。华法林历史悠久，发现于30年代，至今仍然广泛使用。但这类药物代谢动力学复杂，和很多其它药物有相互作用，必须严格检测。但因为便宜并因为多年使用医生积累了大量使用经验，所以华法林是用量最大的药物之一。

过去70-80年人们一直在寻找使用更方便的抗凝药，这些所谓直接抗凝药如betrixaban是可逆抑制剂（华法林为不可逆抑制剂），所以理论上起效更快，停止用药后逆转也更快。但是前两个上市的抗凝药市场吸收比原来预测差很多，除了价钱差很多外，这些新型抗凝药同样可以引起严重出血事件，而直到最近这些新型抗凝药一直没有解药。华法林虽然容易出血但有维生素K作为解药。但随着新型抗凝药解药的上市（包括Portola的产品）这些新型抗凝药销售应该有所改进。另一个改进华法林的思路是改变其代谢途径。Armetheon开发一个叫做Tearcarfarin的类似物由水解酶代谢，去年被香港李氏大药厂收购亚洲地区权益。

临床快讯

在这一波免疫疗法大潮之前世界最大的一个药物是抗血小板药物波立维。这个药物虽然是个不可能抑制剂，安全窗口不大，但对多数患者有效，相当长时间内是世界第二大药。在利普妥专利过期的短暂时间内成为世界第一大药，但很快自己也专利过期，一个季度销售下降90%。Brillinta是针对同一靶点（P2Y12）但是可逆抑制剂，所以理论上起效快、逆转容易。但Brillinta市场吸收远远低于预测，去年还不到7亿美元。

今天Brillinta的这个结果令其35亿美元的峰值销售预测更加难以实现。这35亿美元预测来自前年辉瑞准备收购AZ时AZ作为防守提出的销售预测，一直被业界人士怀疑。在开发Brillinta之前AZ还开发了一个手术用药Cangrelor，后来卖给Medicines Company。那个产品也是一路磕磕绊绊。失败两个三期临床后因第三个三期临床的成功而上市。阿司匹林是另一个历史悠久的不可逆抑制剂，但这个用最简单有机化学合成的化合物（几乎就是老醋泡树皮）却多年逆生长，新功能不断。阿司匹林应该是世界上使用量最大的药物之一。

今天这两件事的主要教训是今天辉煌产品的换代产品不一定能延续辉煌。支付环境在变，新药市场值钱的是巨人本身而不是站在巨人肩膀上的小伙伴们。那些正在把检查点抑制剂完美化的厂家应该以史为鉴。

礼来更改试验终点，Valeant更改收入预测

2016年3月16日

【新闻事件】：今天礼来宣布“因为新的科学证据”将更改即将完成的阿尔茨海默临床试验EXPEDITION3的试验终点。原来作为试验一级终点的生活自理能力变为二级终点，而保留了认知功能作为一级终点。并宣布已经和FDA和EMA沟通但两个药监部门并没有同意这个变动。投资者认为这是礼来对EXP3信心不足，礼来股票一度下滑5%。而另一家制药公司Valeant则更改了未来收入预测，预计2016年将收入110亿，低于原来预测的125亿。更重要的是Valeant有无法偿还300亿美元债务的可能。Valeant股票一天暴跌51%，市值蒸发一半。

【药源解析】：EXPEDITION3是粉状蛋白抗体Solanezumab的第三个大型临床试验。在前两个大型三期临床试验中Solanezumab均未达到试验一级终点，但把两个试验数据综合分析显示Solanezumab可能对早期轻度阿尔茨海默病人有一定疗效。这种分析的结果一般不可靠，至少无法作为上市根据，所以礼来冒险又做了这个EXP3。在很多业界人士看来这是超出正常冒险范围的豪赌，尤其是辉瑞的同类药物Bapineuzumab几年前也曾高调失败，令这个调控机制受到怀疑。但是去年在继续跟踪EXP1和2患者半年后发现安慰剂组改用Solanezumab并未追上原来的用药组，显示Solanezumab并非仅改善症状。百健的aducanumab因为一期临床效果好于预期也为粉状蛋白领域打了一针鸡血，但今天这个决定为Solanezumab蒙了一层厚厚的阴影。

临床试验终点按理不能随便更改，但实际上这种事情发生非常频繁，很多发表在一流杂志上的临床研究最后终点和试验开始不同。这令我想起以前踢球的时候经常发生想传球但歪打正着得分的时候，一般这种情况发生，“射门者”都会宣称自己原来就是想射门来着。临床试验中间改终点没这么严重但也类似。在

Solanezumab的前两个三期临床中，测量生活能力的ADCS-ADL指数是改变最弱的信号。但在未能争得药监部门同意、而且试验即将结束时更改这样一个重要试验的重要终点还是有点令人匪夷所思。

Valeant则是一家非常另类的制药公司，自称是反基因泰克（anti-Genetech），因为和靠发现颠覆性新药为生的基因泰克相反，Valeant反对大规模的内部研发投入，而是靠节约运营成本和寻找竞争小、投入小的特色产品为股东创造价值。他们的基本模式是收购非主流产品、裁员、涨价。Valeant最近先后收购了已经破产的Dendreon的肿瘤疫苗Provenge、第一个女性性药Addyi、被安进和阿斯利康放弃的IL17受体抗体brodalumab。今天又宣布和Orexigen联手销售最近“绯闻”不断的减肥药Contrave。

Valeant既往商业上的成功很大程度上依赖支付体系对涨价的容忍，但这个情况正在发生根本性的变化。今年Valeant和Turing被美国国会过堂，他们产品未经任何改进就随便涨价的经营模式将受到严密关注。另外他们在销售方面打擦边球，如左手卖右手制造销售假象也被调查。他们过于频繁的收购欠下高达300亿美元的债务，这个债务压力是今天股票暴跌的主要原因，虽然多数专家认为他们赖账的可能性很小因为债主会和这样的大客户协调还债方法。和去年颠峰时的每股260美元比，今天33美元的价格只是一个零头。看来反基因泰克并非最聪明的策略。

绿叶醋酸戈舍瑞林缓释微球获准在美开展临床试验

an小安

2016年3月14日，绿叶制药发布公告：醋酸戈舍瑞林缓释微球（LY01005）获美国FDA批准，可开展治疗前列腺癌临床试验。LY01005是绿叶微球注射技术平台研发的每月一次肌肉注射的醋酸戈舍瑞林缓释微球制剂，用于前列腺癌、乳腺癌及子宫内膜异位症治疗，LY01005通过FDA505(b)(2)途径在美国注册。绿叶在美国开发的新药还包括：注射用利培酮缓释微球（LY03004，在美临床已结束即将提交新药申请），盐酸安舒法新缓释片（LY03005），以及注射用罗替戈汀缓释微球（LY03003，已在美国完成一期临床试验）。

先来看看阿斯利康的独家品种。

阿斯利康的醋酸戈舍瑞林缓释植入剂（商品名诺雷得）是一种注射用的促黄体生成素释放激素类似物，并可在体内逐渐生物降解的多聚缓释植入剂。使用时在患者腹前壁皮下注射，每28天或3个月注射一次。临床用于前列腺癌治疗；绝经前及围绝经期晚期乳腺癌；子宫内膜异位症治疗。2010-2013年阿斯利康的诺雷得全球销售额都在10亿美元以上，2014-2015下降为8-9亿年销售额。2007~2011年，国内重点城市样本医院，醋酸戈舍瑞林用药保持高速增长，约2亿元人民币左右。

3.6mg和10.8mg两个规格的诺雷得，分别于1989年12月和1996年1月被FDA批准上市，上市20多年也是独家品种。其主要化合物专利均已过保护期，FDA网站橙皮书显示，剩余的专利是给药装置，即植入用预充注射器包装相关专利还在保护期内。

国内生产和注册数据库检索也显示，1999年诺雷得在国内上市后，是阿斯利康长期独家品种。绿叶的戈舍瑞林微球于2015年

临床快讯

Drug Name	ZOLADEX
Active Ingredient(s)	• GOSERELIN ACETATE
Form(s) and Strength(s) Available	• IMPLANT;IMPLANTATION: EQ 10.8MG BASE ; EQ 3.6MG BASE

Details about drugs are organized by FDA Application Number (NDA or ANDA or BLA).

Click on a drug name or application number to view drug details:

Click on a column header to re-sort the table:

Drug Name and FDA Application Number	Label Info	Dosage Form/Route	Strength	Marketing Status	Company
ZOLADEX (NDA # 019726)	Label Available	IMPLANT;IMPLANTATION	EQ 3.6MG BASE	Prescription	ASTRAZENECA
ZOLADEX (NDA # 020578)	Label Available	IMPLANT;IMPLANTATION	EQ 10.8MG BASE	Prescription	ASTRAZENECA

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

[FDA Home](#)
[Drug Databases](#)
[Orange Book](#)

[Start Over](#) | [Back to Search Page](#)

Active Ingredient Search Results from "OB_Rx" table for query on "GOSERELIN."

Displaying records 1 to 2 of 2

Download data

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
N020578		Yes	GOSERELIN ACETATE	IMPLANT; IMPLANTATION	EQ 10.8MG BASE	ZOLADEX	ASTRAZENECA
N019726		Yes	GOSERELIN ACETATE	IMPLANT; IMPLANTATION	EQ 3.6MG BASE	ZOLADEX	ASTRAZENECA

药品名称	企业名称	审评时间	审评结论
醋酸戈舍瑞林	杭州泰格医药	2011-12-28	
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	#REF!	2015-01-14	
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	阿斯利康药	2015-12-11	
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	Acino	2011-05-20	终止审批程序
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	AstraZ	2006-10-26	批准补充
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	AstraZ	2007-11-06	批准进口
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	阿斯利康制药	2004-04-14	批准补充
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	阿斯利康制药	2004-12-15	批准再注册
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	阿斯利康制药	2013-12-19	
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	阿斯利康制药	2014-11-05	
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	阿斯利康制药	2014-11-05	
注射用醋酸戈舍瑞林缓释微球	山东理研制药	2015-01-23	

Product name	Company Name	Region	Currency	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Zoladex	AstraZeneca, Kissei Pharmaceutical Co Ltd	Total Global Sales	US Dollar	1,122.63	1,185.57	1,099.51	1,003.54	930.56	816.00
	AstraZeneca	Worldwide	US Dollar	1,115.00	1,179.00	1,093.00	996.00	924.00	816.00
	Kissei Pharmaceutical Co Ltd	Japan	US Dollar	7.63	6.57	6.51	7.54	6.56	

临床快讯

在国内申报临床。

由此可见，戈舍瑞林缓释制剂技术门槛相当高，作为多肽类激素的缓释植入剂，还要配置植入用预充注射器，对制剂技术、设备、药品给药装置等要求很高大上，至今还是阿斯利康家独门利器。

绿叶在公告中说“与戈舍瑞林植入剂相比，戈舍瑞林缓释微球具有相似的生物利用度，但有更好的患者顺应性以及更平稳药效。”没有看到药代数据，猜测绿叶的缓释微球可能更长效（给药间隔大于28天）。其实，诺雷得10.8mg 规格是三个月长效剂型，2012年也已在国内上市。

前列腺癌欧美国家发病率高于亚洲国家，在美国前列腺癌的发病率已经超过肺癌，成为第一位危害男性健康的肿瘤。内分泌治疗是前列腺癌治疗的重要手段之一，被推荐为晚期前列腺癌的一线治疗方法。

国内市场，目前该产品竞品只有阿斯利康的植入剂，其3.6mg和10.8mg规格的定价约2000和4800元。戈舍瑞林上市20多年，销售数据已经开始呈下滑态势。除前列腺癌外，扩大适应症也是绿叶需要考虑的问题。

绿叶制药在新制剂开发方面已经深耕十几年，主要集中在长效缓控释制剂和脂质体领域。未来3-5年内，预计也会有几个微球缓释制剂，经由505(b)(2)途径申报至FDA，并有望在美上市销售。面对海外市场如何生产、质控，如何销售，把产品的创新力转化为市场动能，是绿叶的新课题。

绿叶主打缓控释制剂平台，专注耕耘十几年，现在终于要开出朵朵红花。

非常之观，常在险远：GW、Celator 连创佳绩

2016年3月15日



【新闻事件】：今天两个小生物技术公司因为晚期临床试验成功分别令其投资者获得非常回报。先是英国的GW Pharmaceuticals的大麻产品Epidiolex在治疗一种叫做Dravet综合症的罕见癫痫治疗中超过安慰剂，股票上扬130%。下午一个市值只有一千多万美元的Celator Pharmaceutical的纳米新剂型抗癌药CPX-351在高风险AML病人三期临床试验中超过标准疗法，股票暴涨500%。CPX-351是5:1阿糖胞苷：唐霉素的纳米新剂型。如果CPX-351成功上市，Celator将成为第一个打破Feuerstein-Ratain规则的生物制药公司。

【药源解析】：所谓Feuerstein-Ratain规则是指市值低于3亿美元公司无法成功上市抗癌新药。2011年，Street.com的专栏撰稿人Adam Feuerstein和芝加哥大学的肿瘤教授Mark Ratain分析了过去10年58个抗癌药的三期临床成功率，发现市值低于3亿美元公司的21个三期临床全部失败，而市值高于10亿美元公司的27个三期临床则成功21个。这个规则背后的事实是如果一个产品稍微有点希望，其厂家或者已被大药厂收购、或者市值超过3亿美元。所以几乎没人对CPX-351报任何希望，但这也一天获得500%利润的唯一途径。

CPX-351的临床试验共有309人参加，和标准疗法（阿糖胞苷/唐霉素 7+3）比降低31%死亡风险，中值生存期为9.5对5.9个月。1年生存期为41%对28%，2年生存期为31%对12%。CPX-351组应答率也显著高于对照组（37%对26%），而3级以上毒副作用没有显著差异。对于5年生存率只有10%的高风险AML人群来说这个结果无可挑剔。

Epidiolex则在三期临床和标准疗法联用击败安慰剂加标准疗法。Epidiolex组每月癫痫发病频率下降39%，而对照组只有13%。病人从第一个月即有应答，应答在整个试验过程中保持恒定。Epidiolex据称耐受性很好，但未公布太多细节。Dravet综合症是个儿童疾病，所以大麻产品有点令人担忧。因为大麻显著的中枢作用，完全双盲几乎没有可能，这也为这类实验增加一些不确定性。有人认为GW股票暴涨130%不完全是Dravet综合症这个小市场。一旦Epidiolex上市标签外使用会占相当比例，但考虑到美国很多州已经可以合法使用大麻，不知多少人会花高价买药物大麻。

虽然大麻并非上市产品但已被很多人消费。大麻一般都是吸食，所以Epidiolex和CPX-351都可以算是剂型创新，说明微量创新依然对财力不足的小药厂依然是个谋生途径。人们常说生物制药是高风险、高回报的投资渠道，但真正高风险、高回报的是投资那些即使普通生物技术投资者都认为是高风险的生物技术。正所谓“世之奇伟、瑰怪、非常之观，常在于险远”。

“The dose makes the medicine”：百健多发性硬化症药物Tecfidera欧洲专利暂被撤销

2016年3月12日

【新闻事件】：今天百健多发性硬化症药物Tecfidera的欧洲专利被暂时撤销。这个EP2137537号专利保护Tecfidera每天480毫克的使用剂量，本来应该2028年到期。百健宣布一旦接到正式通知将上诉，这个上诉至少可以保证4年之内没有竞争对手仿制Tecfidera。但如果上诉失败Tecfidera有可能损失约10亿美元的销售。据估计欧洲这个举动可能和丹麦公司Forward Pharma有关，因为这个剂量的美国专利也正被该公司以类似原因起诉。Forward一直宣称他们的专利申请早于百健，现在正在开发一个叫做FP187的富马酸二甲酯新剂型。

【药源解析】：Tecfidera是百健的当家产品，去年全球销售达到36亿美元。这个产品商品名挺高雅，但化学名叫做富马酸二甲酯，分子比阿司匹林还简单。这个分子19世纪就已经被合成出来，所以化合物专利已经没有可能。这类已知化合物只能用剂型和剂量保护，但剂型因为可能性太多所以容易被竞争对手找到

临床快讯

漏洞。但这个安全有效剂量却是相对狭小，所以不容易被对手绕过。制药界有句格言叫做“the dose makes the medicine”，意思是药三分毒，剂量是区分药物和毒物的关键因素。但是对百健来说这个剂量专利如果被判无效，他们的药物即将面临仿制药冲击。那句格言对百健有了不幸的第二层双关含义。

百健说欧洲的官司不影响美国市场，甚至不影响Tecfidera在世界任何地方销售，但这是个文字游戏。虽然即使专利被废百健可以在世界任何地方卖Tecfidera，但是仿制药厂也同样可以卖。Tecfidera生产成本一吨也就几千美元，没有专利不可能获暴利。历史反复证明，制药界最可靠的保护还是物质专利。所以除非万不得已，厂家一定要在同系列中选择一个有物质专利保护的药物开发。

Tecfidera这种老药的开发一般和普通新药开发经历不同，通常是多年的松散研究最后积累足够证据用于某个适应症开发。这类药物多是机理不清、开发途径模糊，重新改造分子结构获得专利空间虽然化学上容易但需要重新做很多优化工作，而且因为优化路径不清所以不一定能重复这个先导物的疗效。这也是为什么最近若干分子非常简单的老药如Firdapse、Pirfenidone等先后上市的原因。

百健过去一年市值蒸发不少。几乎是整一年前他们的淀粉状蛋白抗体aducanumab在一个一期临床试验中显示能改善阿尔茨海默患者认知功能，股票升到470美元的峰值，但自那以后一蹶不振。4个月后百健公布aducanumab中间剂量（6毫克）疗效比3毫克低但副作用却高于3毫克组。去年Tecfidera的销售因有个别病人发生严重副反应增长放缓，百健年底裁员11%。增加市场投入后Tecfidera第四季度开始反弹，但最近的这个专利事件对Tecfidera是个新威胁。加上整个生物制药集体下滑影响，今天百健的股票已经降到260美元。

减肥药Contrave心血管安全试验正式发布，Orexigen面临摘牌

2016年3月9日



【新闻事件】：今天JAMA正式发表了Orexigen减肥药Contrave的心血管事件临床试验结果。这个试验叫做LIGHT，可以译为“轻”（减肥药）或“光”，但却给Orexigen带来了无尽的黑暗。这个药物可以降低5%的体重，因为中期分析显示无严重心血管风险有条件上市。但Orexigen在只有25%（不到100例）心血管

事件发生时提前以专利形式公开了降低41%心血管风险这个不成熟结果。而按规定连公司内部人员只有极少数人可以接触这个信息。结果FDA要求Orexigen和合作伙伴武田重新做一个约耗资2亿美元的CVOT试验，武田要求Orexigen单独负责这笔开销。LIGHT试验因为过多病人退出而无法得到可靠数据于去年5月提前终止。Orexigen股票现在跌破1美元，面临被纳斯达克摘牌厄运。

【药源解析】：这个正式发布的文章已经没有太大意义，但是也公布了一些重要信息。据估计即使没有出现提前泄露数据的事件，LIGHT试验按原计划完成，Contrave也不大可能显示心血管收益。在50%心血管事件时早期观测到的优势基本已经全部消失，只有12%差异，远低于25%事件发生时的41%差异。就连不超过40%心血管风险这个一级安全终点都无法证实，所以Contrave是否安全都无定论。FDA可能要求Orexigen加上心血管风险未知这个警告，令本来销售就不好的Contrave更加雪上加霜。

这是一起较为罕见的事件，是投资者、参与医生和病人多方的浪费，实在不该发生，不知当时Orexigen是怎么想的。公布当天股票确实暴涨60%，但很快就有人指出这个数据应该严格保密，当天股票上扬30%收盘。但后面FDA、临床试验负责人、和合作伙伴武田的态度令Orexigen很快坠入深渊，至今股票已下跌90%。如果Orexigen梦想FDA能根据那个中期分析结果在标签中加入心血管收益，那至少也得经过武田和Steve Nissen的同意。这种异想天开和一厢情愿不可理喻。

这个事件可能给整个制药界带来一些不良后果。前FDA负责人Sharfstein提议以后中期分析应该越过厂家直接向FDA汇报，并可能要求大型心血管安全试验数据完整之前不许代谢、减肥药上市。这不仅会令成本大幅度上升，也会减少药品商业寿命（可能缩减6-7年甚至更长）。这会大大降低总收入因为专利期限是固定的。Sharfstein指出提前上市是个特殊照顾，而不是厂家必须拥有的权利，大家都好自为之。

Contrave是盐酸纳曲酮和盐酸安非他酮的复方缓释片。虽然并不新颖也疗效一般，但是近年来入市比较成功的减肥药。上市前3周就有5000多处方开出。曾一度由于打折直销造成销售系统拥堵，备用的销售电话都不够用了，这和Qysmia、Belviq的销售形成鲜明对比。虽然Contrave也有黑框警告，但它不像Belviq是四级管制药物，也没有Qysmia的风险评估与规避系统（REMS）要求（因为组分之一1托吡酯有致畸性），大大简化了市场推广。但这一切都已成追忆，现在Contrave也不过每周15000个处方。这三个口服减肥药都基本成为鸡肋，倒是Novo的减肥针Victoza因为最近在LEADER试验中显示心血管收益有可能成为真正的赢家。15年前即使最疯狂的预言家也无法预测口服减肥药没人买、注射剂成当产品，制药行业真是nobody knows anything。

Celldex肿瘤疫苗三期临床提前终止，股票被腰斩

2016年3月8日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司Celldex肿瘤疫苗Rintega在一个多型性神经胶质母细胞瘤（GBMs）的三期临床因未能改善总生存期而提前终止。在这个共有750病人参与、叫做ACT IV的三期试验中，中期分析显示作为一线用药Rintega与化疗联用和单独使用化疗比未能显著降低死亡风险，中值生存期略短于化疗对

临床快讯

照组（20.4对21.1个月）。虽然Celldex产品线中还有几个其它抗癌药物，但其股票今天被腰斩。3.9亿市值仅比2.9亿的现金储备略高，显示投资者对产品线已经没有太多指望。

【药源解析】：GBMs是最常见的原发性脑瘤，平均生存期15个月。Rintega是针对EGFR一种叫做EGFRvIII突变型的疫苗，由13个氨基酸接在一个叫做KLH的载体蛋白组成，已经获得FDA突破性药物地位。EGFRvIII突变在24-67%的GBMs有表达。去年在一个叫做ReACT的较小二期临床试验中（73人），作为二线药物Rintega和罗氏贝伐单抗联用和单独使用贝伐单抗比显著改善PFS（11.6对9.3个月）。Celldex一度市值达到20亿美元。更有投资者预测如果ACT IV成功Rintega可能同时被批准用于一线和二线GBMs，Celldex市值可达8亿美元。

但网友周博士认为ReACT本来就是失败的临床试验。在这个提示下我翻了翻ReACT的数据，确实试验分组基线存在较大偏差。虽然两组都是复发病人但Rintega组两次复发人数只占9%，而对照组有24%病人是第二次复发，这显然对Rintega组更有利。从诊断到治疗时间也对Rintega组有利（10.8个月，对照组为11.7个月）。所以ReACT的阳性结果可能来自这个分组不平衡。FDA以样品量不足为由拒绝了Rintega和贝伐联用作为GBMs二线疗法的申请，目前Celldex也没有继续针对这个人群三期临床试验的计划。

GBMs是预后较差的中枢肿瘤，而且高度异化。虽然~30%有EGFRvIII变异，但肿瘤似乎很容易找到逃逸路线。GBMs的肿瘤微环境有很多免疫抑制机制，令疫苗作用有限。治疗性肿瘤疫苗是一个成功率较低的治疗手段，和已经确证的机理比较（如EGFR抑制剂）所观测到的阳性数据更可能是假阳性。所以同样是积极的二期临床结果，这些创新程度更高的疗法风险更大，当然如果成功回报也会更大。

生物技术投资充满风险。由于没有人能准确预测一个创新药物的成功可能，甚至预测支付部门的认可程度也越来越困难，这使泡沫的产生更加容易。现在生物技术板块估值已经比去年的峰值下降很多，但仍有人认为现在投资者还是过度乐观。检查点抑制剂是整个免疫疗法的缩影还是自己实际是一种独特的免疫疗法现在还未可知，今天这个结果除了Celldex外也令很多其它免疫疗法生物技术公司股票下滑。这绝对是个需要钢铁意志的投资领域。

PD-1通路研究进展

2016年3月3日

【新闻事件】：今天的《科学-转化医学》杂志发表一篇由华人免疫大牛邹伟平、陈列平教授和斯隆的Wolchok教授撰写的一篇关于目前PD-1信号通路在抗癌领域研究的综述。目前最为活跃的领域一是根据肿瘤、免疫细胞标记、基因变异、表观遗传基因异常、以及环境信号如胃肠道菌群预测阻断PD-1信号通路的临床应答。二是有根据的选择与PD-1/PD-L1抗体的组合疗法以扩大应答人群，延长应答时间。似乎针对免疫疗法的动物模型建立没有太多活动。

【药源解析】：这几位作者都是免疫界的大佬，而我有限的免疫知识都是来自YouTube University。所以我只能简单重复一下

该文核心观点，我主要从终端用户的角度解读一下目前这些研究活动。

关于生物标记我认为作者相信PD-L1在肿瘤和几类免疫细胞的表达是预测肿瘤恶性程度以及PD-1抗体疗效的可靠生物标记，但是目前的探针取样手段不一定能全面检测PD-L1表达，新的影像技术可能会更准确。另外PD-L1受免疫环境影响不太稳定，也影响这个标记作为预测应答的价值。肿瘤基因变异也有一定的预测能力，但高变异率不一定就免疫原性更高，虽然PD-1抗体疗效最好的黑色素瘤和肺癌都变异率较高。表观遗传基因控制的TH-1趋化因子表达水平、胃肠菌群也对应有一定预测价值。作者提到的所谓“inflamed肿瘤”综合了这些预测因素，粗略相当于应答指数。

扩大PD-1抗体应答人群的主要思路是组合疗法。抑制控制TH-1趋化因子表达的表观遗传蛋白如EZH2抑制剂是个方向。和过继T细胞疗法如前几天讲到的体外扩展TIL和基因改造的TCR复方也有理论基础，但作者提到现在没有直接证据表明针对肿瘤新抗原的T细胞在PD-1抗体治疗中参与了肿瘤的清除。解除肿瘤微环境的其它免疫抑制因素如Treg、COX2，以及通过调控TNF通路继续激活T细胞也是一个选择。另外肿瘤疫苗、肿瘤病毒、化疗、放疗也都可以和PD-1抗体联合作为复方。但是我个人认为如何在临床前准确优化、遴选这些组合至关重要。

前两天我们讲到建立足够可靠的临床前筛选模型和预测病人应答标记是免疫疗法可持续发展的前提。我们为施贵宝在绝大多数人质疑免疫疗法、辉瑞放弃第一个CTLA4抗体tremelimumab的恶劣环境下发现Yervoy、Opdivo点赞，但是制药工业不能把这些药物的巨大成功所迷惑而忘记了新药开发的风险。不可否认我们对免疫疗法的理解有了长足的进步，但PD-1是百年免疫疗法开发中第一个真正成功的例子。如果把没吃饱之前买的那些包子都算上，PD-1抗体的开发成本是惊人的。进入临床的免疫疗法需要经过适当的优化和遴选，病人必须有一定应答标记，组合疗法要有相对可靠的科学依据。否则免疫疗法可能成为生物制药投资的一个黑洞。

BIA 10-2474曾显示动物毒性，再谈临床筛选化合物模式

2016年3月2日

【新闻事件】：据今天《The Guardian》发表的文章报道，今年一月造成一人死亡、四人脑损伤的脂肪酸酰胺水解酶（FAAH）抑制剂BIA 10-2474在临床前曾导致若干实验犬的死亡和神经损伤。初步调查尚未发现厂家Bial、做临床的CRO Biotrial、和法国药物安全局有任何违规行为，但现在公布的信息很少，不排除以后情况发生变化。这个报道令本来就令业界和公众不满的Bial事件增加了一层负面色彩。

【药源解析】：昨天我们谈到不能过分依赖临床试验去寻找更好疗效的新药。因为临床试验成本很高，如果进入临床化合物不经过有效遴选尽管会有少数赌赢的药物和企业，但作为一个模式不可持续。今天Bial这个例子就更危险。虽然有些毒性不能从动物转化到人，但用临床试验作为毒性筛选工具会令制药企业很快破产。如果BIA 10-2474确实在临床前曾造成动物死亡但未向药监部门公开，那该企业将面临灭顶之灾。当然剂量是关键因素，毒药和良药的区别经常在于剂量。

临床快讯

但是Bial并未公布毒性和有效剂量信息，只是说这个毒性不影响进入临床，但这只是厂家一家之言。如果Bial真像自己说的那样“关心您的健康”这个时候应该把所有数据公开，但Bial目前公布的信息非常少，包括分子结构，理由是商业机密。你的化合物已经造成志愿者死亡你还在谈商业机密，这种行为和Turing乱涨价一样会把整个制药工业推到一个不利的位置。即使你的行为没有违反现有法律，也会刺激立法机构出台更严格的新法律。用美国人常说的一句话就是if we cannot bring you to justice, we will bring justice to you.

鉴于疾病的复杂和目前人类知识的缺乏，最严格的临床前研究也只能达到5-10%的临床成功率。但是这不等于这个成功率不能更低，虽然提高成功率很难但降低成功率却易如反掌。尽管很多在动物无效的药物在病人有效，也有在病人安全的药物在动物模型有毒性，但是如果你把成功希望寄托在运气上，那么失败已经站在你身后了。可持续与不可持续模式可能仅有细微差别，把握这个差别正是成功企业的立身之本。以运气作为核心竞争力的企业尚不存在。

Tremelimumab间皮瘤失利，临床试验筛选药物模式不可持续

2016年3月1日

【新闻事件】：今天阿斯利康宣布其CTLA4抗体tremelimumab在一个间皮瘤的二期临床试验失利。在这个叫做DETERMINE、共有571人参与的临床试验中，tremelimumab作为二三线药物没有达到改善总生存期这个一级终点。具体实验数据没有公布，阿斯利康股票下滑2.4%。

【药源解析】：Tremelimumab原是由辉瑞开发，是比Yervoy更早进入三期临床的CTLA4抗体。当时因为对免疫疗法开发经验不足，在2008年中期分析显示OS无区别后辉瑞放弃了tremelimumab，并于2011年把这个产品卖到MedImmune。几周前tremelimumab和PD-L1抗体durvalumab组合在没有经过免疫疗法治疗但接受过化疗肺癌患者的一期临床显示一定疗效，但二线肺癌现在已经有两个免疫疗法批准，所以当时股市反应平淡。

间皮瘤是个比较特殊的肿瘤，一般认为这个肿瘤主要是因为石棉引起，所以发病机理对单一。这个肿瘤较为罕见，但却相当致命。只有铂类药物批准用于这个肿瘤，大概能有1年的生存期。当然也有个别患者能存活很长时间，其中最著名的当属原哈佛大学著名生物学家/科普作家Stephen Jay Gould。他40岁得了间皮瘤但活了20年，最后死于另外一种癌症。他得了间皮瘤后写的短文“The Median Isn’t the Message”被称作有关癌症和统计学最具人文关怀的文章。

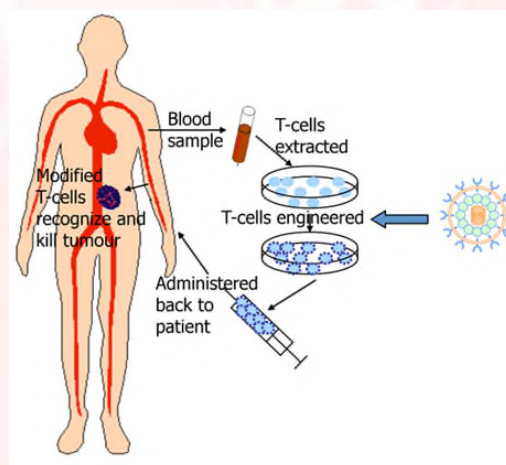
肿瘤免疫疗法最近因为检查点抑制剂和T细胞疗法的成功吸引了大量资本，但是今天这个失败也提醒我们反思即使是IO这样的颠覆性疗法我们也必须考虑开发成本问题。因为临床试验的高成本，所以化合物必须在进入临床之前进行严格的优化和遴选。遗憾的是免疫疗法在目前的临床前模型疗效并不突出，所以现在并不知不同疗法的临床前数据优劣是否可以转化成临床疗效区分。Tremelimumab在相关动物模型显示了一定疗效，但并未转化成病人疗效。另一个预测应答的办法是使用患者生物标记，但免

疫疗法的生物标记现在也比较模糊。几个已经发表的免疫浸润T细胞和间皮瘤预后关系研究结论矛盾，所以间皮瘤是否有足够免疫原性而对CTLA4抗体应答原来就存有疑问。

但是在IO巨额回报吸引下很多厂家愿意冒巨大风险，实际上就是用临床试验来筛选化合物。这长期看是个不可持续的模式。磨刀不误砍柴功，建立相对可靠的临床前筛选模式、寻找预测应答的肿瘤生物标记是IO长久发展必要做的工作。虽然PD-1抗体在多个实体、血液肿瘤产生罕见疗效，但这不等于我们可以足够准确地预测IO疗效。事实上IO这个概念已有百年以上历史，但在这段历史的绝大多数时间内IO并不成功。所以PD-1可能是个幸运例外，以后新IO疗法的成功率会向中值回归。不能所有IO都按Opdivo的推进速度开发，和赌博一样，新药开发最重要的素质是纪律性。只看回报不顾风险会令制药工业损失大量研发资本。

如何预测和预防CAR-T治疗过程中的安全风险

2016年3月8日



嵌合抗原受体T (CAR-T) 细胞疗法是制药工业当下最大的开发热点之一。CAR-T的发展史曾经遭遇过几次过山车般的历程，而这些惊险多半与安全性有关。CAR-T的制备过程就存在极大风险。早期的CAR-T临床试验因产品制备过程中质量问题导致临床上超敏反应 (Anaphylactic reaction)，几次被FDA喊停。超敏反应如果应对不及时，则可能致死。随着技术的进步，超敏反应已经不是第一个安全考量，而cytokines storm (细胞因子风暴) 或cytokines release syndrome (细胞因子释放综合症) 上升为头号安全风险。细胞因子释放综合症是基于T细胞的激活，是T细胞激活活性的一个反应，所以副作用是与CAR-T的治疗机制正相关的临床反应。

目前以CD-19为靶点的CAR-T细胞疗法在治疗ALL、CLL、和NHL领域捷报频传，多亏了有抗IL-6抗体。首例CAR-T的使用中病孩高烧不退，一查血相，IL-6达到百倍于正常值，幸好主治医生想到抗IL-6抗体Tocilizumab (Actemra)。抗体使用之后，高烧得以控制。若这例病人因高烧致死，恐怕CAR-T走不到今天的景象。

众所周知，细胞因子释放综合症是目前为止CAR-T治疗过程中最严重的副作用。在CAR-T的给药过程中，病人几乎都会发生，但程度不同，因而应对处理的方式也不同。根据CTCAE的

临床快讯

标准，4-5级为极严重型，是致死性的。那么是否有一个快速检测方法可以预判症状的严重程度以便达到有效预防？宾西法尼亚大学儿童医院的David T Teachey医生找到两个具有预判性的生物标记物（Biomaker）。Teachey对51位CAR-T治疗患者细胞因子释放综合症的症状分级与血清中细胞因子水平进行分析。51位CAR-T治疗患者中48位发生了细胞因子释放综合症，大多为中低度反应，然而14例病人发生了严重的细胞因子释放综合症，共有21人接受了抗IL-6抗体治疗用于控制高烧。回归性分析发现有两个细胞因子在接受CAR-T治疗的头三天达到峰值：一个是干扰素嘎玛（INF δ ），一个是叫做Sgp-130的蛋白，这种蛋白是IL-6的拮抗剂，从侧面反映IL-6的升高。David T Teachey医生

通过回归性分析，发现三种细胞因子的标志性图谱（signature）与细胞因子释放综合症预测相关，相关程度超过96%。Teachey医生说也许没有最好的预测方法，但48小时内测几个关键性细胞因子，对严重程度的预判和应对是很有帮助的。笔者以外同时测INF δ 、IL-6、和sgp-130应该简单易行，不失为一个危险预测预防的办法。

著名的CAT-T细胞疗法公司Juno Therapeutics的科研人员也在开发类似检测手段用于预测和预防细胞因子释放综合症。在FDA继续提高安全性门槛的今天，安全风险的控制能力直接影响到报批，谁也不敢掉以轻心。

制药人物

葛兰素少帅Witty明年退休

2016年3月18日



【新闻事件】：在受主要投资者质疑一年多时间以后，今天葛兰素少帅Andrew Witty爵士宣布将在明年3月退休。现在葛兰素的CFO Simon Dingeman、诺华制药业务负责人David Epstein等被列为下届CEO诸多候选人之一。2014年中国贿赂门后就有大股东嘀咕让Witty让位，去年更是公开化，虽然董事长出面支持Witty。今年年初葛兰素最大股东之一，对冲基金Och-Ziff资本甚至给出最后通牒，要求今年第二季度之前得到明确计划。Witty退休的消息令葛兰素股价今天上扬近2%，为数月以来最高单日涨幅，反映投资者对高层变动的期待。

【药源解析】：Witty 2008年执掌帅印的时候才44岁，葛兰素董事会对他显然给予了极大的希望，因为这个年龄当选CEO有可能意味着葛兰素未来20年依靠此人的智慧和眼光。Witty本人也是踌躇满志，但是后来发生的事情多少有点事与愿违。

Witty执政期间最重要的两个产品是哮喘药物Advair和糖尿病药物Avandia。Advair是葛兰素最大的产品，峰值销售80亿美元。但Witty上任后就面临Advair专利过期的挑战。多数人理解年销售80亿美元对一个公司的重要性，但是很难想象找到一个支柱产品的代替产品需要多少努力。当年辉瑞为了填补立普妥专利过期空白冒险开发torcetrapib，结果导致辉瑞从心血管领域彻底退出。葛兰素采用的是传统的重磅产品更新换代策略，希望使用更方便的Breo、Anoro可以取代Advair市场领导者地位。但这时候支付环境已经完全不同，很多医生开方被支付部门驳回，Breo、Anoro的销售远不如预期。

Avandia是葛兰素另一个当家产品，Witty上任前一年发现有心血管副作用，销售从26亿跌倒不到一个亿。刚上任两个支柱产品先后倒下已经够背运的了，葛兰素2012年又因为未能及时公布Avandia的安全数据以及其它一些标签外推广被罚30亿美元，当时创下被罚纪录。当然后来Duke的科学家重新分析了Avandia数据，认为并无心血管风险，并重返市场，但已经没有任何商业价值。当时Duke临床研究所的负责人就是即将掌管FDA的Robert Califf博士，这还成了他和制药工业关系过密的一个证据。

Witty最重要的失误是对研发部门的建设。在最重要的三期临床判断上葛兰素除了艾滋病其它重要药物几乎百战百败。Darapladib、MAGE-3、losmapimod、和lapatinib都是最大公司也承受不起的失败，令人怀疑决策层是否有足够的洞察力。2014年在所有人都进入肿瘤研发的时候葛兰素卖掉了肿瘤业务。这可能是为了弥补主要产品销售不足，但更重要的是Witty曾公开质疑现在生物技术资产泡沫严重，希望葛兰素坚持薄利多销的传统重磅药物模式。

Witty在管理方面的创新比如研发的DPU结构、销售提成与业绩的脱钩也受到很多业界人士质疑，辉瑞前研发总监John Lamattina曾在福布斯上撰文，毫不客气地质疑Witty是否是个合格的CEO。但是掌管世界最大药厂之一绝非容易的事情，任何人面对Witty所经历的这些挑战都难免走几步昏招。

生物类似药

聚焦生物类似药（2）：生物类似药 VS. 化学仿制药

王守业

生物类似药和化学仿制药虽然都有着共同的目标—治病救人，并且都属于仿制药类别，但是两者显著不同。相比于化学仿制药，生物类似药主要有“两高”的特点：即技术门槛高、投资门槛高。一般认为生物类似药研发通常需要8-10年，比化学药仿制药3-5年要长很多。世界最大的仿制药公司之一、著名跨国药企诺华旗下的山德士认为一种典型的化学仿制药的仿制成本为2-3百万美元，而对于生物类似药而言，这一数字则高达0.75-2.5亿美元，两者相差约百倍。尽管上述研发所需的时间和金钱成本在不同的报道会有所不同，但是没有争议的是：生物类似药比化学仿制药所需时间更长，投资成本更高。上述的不同，是由于两类药的诸多不同造成的，本文就力图探讨两者的不同之处。

要了解生物类似药和化学仿制药的差异，首先需要弄清楚原研生物药和化学药的差别，表1就系统总结了两者的差别。表2则总结了生物类似药和化学仿制药的主要区别。

小分子化学药通常是化学合成的，而大分子生物药则通常是生物合成的。两者在源头的不同就直接导致两者在结构、成分、生产方法和设备、知识产权、配方、保存方法、剂量、监管方式以及销售方式均有不同。和合成的小分子化学药相比，生物药在分子大小上要大一百至上千倍。比如抗体药分子量高达15万道尔顿，而化学药通常不到1000道尔顿。有的报道将小分子化学药的大小比作一辆自行车，而生物药的个头则相当于一架飞机，其实两者的区别不仅仅是分子大小的差别，更重要的是生物药的分子结构要远比化学药复杂，比如蛋白类药有一级结构（氨基酸序列）和二级结构（如 α 螺旋、 β 折叠等）以及更复杂的三级结构。有些生物药，蛋白分子间三级结构的稳定结合还会形成四级结构。更为复杂的是，在生物合成后这些生物药的结构通常会有翻译后修饰（即PTM），包括糖基化、磷酸化等，而这些修饰，不同批次的生物药也会不尽相同。而这些变化对于生物药的生物活性可能是很关键的。尽管生物药和化学药的不同点很多，但是笔者认为最核心和最重要的区别有两点：对于生物药而言，必需同时至少具备两个条件：生物体合成和大分子。有些小分子化学

表1 原创化学药与生物药的差异

	化学药	生物药
产品本身的差异	化学合成	通过细胞或生物体生物合成
	低分子量	高分子量
	理化性质确定	理化性质复杂
	稳定	对热敏感
	单一分子实体，高度化学纯	非均一混合物，理化性质易变，难以标准化
	可以不同方式给药	通常注射给药
	通过毛细血管快速进入循环系统	更大的分子，主要通过淋巴系统进入循环系统，易于发生蛋白水解
	可分布于任何器官 / 组织	通常只分布于血浆和 / 或胞外体液
	通常有特定的毒性	绝大多数为受体介导的毒性
	通常无抗原活性	通常有抗原活性
生产过程的差异	通过化学分析方法可以完全表征	难以表征
	易于纯化	纯化过程长且复杂
	污染通常易于避免，容易检测并去除污染物	更易混有污染物，检测更难，去除通常不太可能
	生产过程与环境的微小变化对产品质量没有影响	产品质量对于生产过程与环境的微小变化非常敏感

生物类似药

表 2 生物类似药、化学仿制药与原研生物药之比较

过程	原研生物药	生物类似药	化学仿制药
生产制造过程	通过细胞或生物体生物合成	通过细胞或生物体生物合成	化学合成
	对生产过程中的变化敏感：昂贵的特定生产设施	对生产过程中的变化敏感：昂贵的特定生产设施	对生产过程中的变化不大敏感
	很难重复性生产	很难重复性生产	易于重复性生产
临床实验过程	包括I-III临床实验	包括I-III临床实验	通常只需I期临床实验
	上市后仍需进行药品安全监测（IV临床）	上市后仍需进行药品安全监测（IV临床）	审批时间更短
监管过程	需要证明“可比性”	需要证明“相似性”	在欧美，注册过程简化
	目前不要求自动替代	通常不允许自动替代	允许自动替代

药也可以采用生物合成方法；而现在的多肽合成技术可以化学合成高达超过100个氨基酸，分子量可以上万道尔顿，但是即使是这么大的多肽（或者说是小蛋白）也算不上生物药。

由于生物药更大的分子量和复杂的结构，生物药的表征面临很大的挑战。尽管随着现代科技的进步，分析表征生物药的技术手段越来越先进，但是由于上述的特点，即使全世界可能有的最先进的仪器设备全用上，也不可能将生物药的结构等特性完全表征清楚。这些特点也注定生物类似药不可能完全和原研药一模一样，即使是同一家公司生产的同一种生物药，不同批次也会有差异，即使是同一批次，在储存、流通的过程中，生物药（尤其是蛋白类药物）的结构和活性也不可避免的会有所变化。对于生物类似药生产商而言，由于知识产权保护等多种原因，原研药公司所采用的生产工艺甚至是所采用的细胞系都会不清楚，这就更导致生物类似药与原研药不会一样。另外，对于生物药而言，其生产及流通过程更加复杂，要求也更高，有许多步骤，细胞培养的条件（温度和营养）、产品的加工、纯化、储存和包装等各个环节都会影响产品的生产，整个过程中的微小差别都可能会对最终产品的质量、纯度、生物特性以及临床效果产生较大的影响。正由于上述种种原因，虽然化学仿制药的英文是generic drug，但是生物类似药并非biogeneric，而是biosimilar，因为生物类似药只可能与原研药“相似”（similar），绝无可能一样。

然而对于传统的小分子化学药而言，一般都有非常确定而且稳定的化学结构，现有的分析方法（比如红外、核磁共振、X-射线衍射、质谱等）足以将其化学结构完全搞清楚。所以，总的来说生物药的生产对于其生产条件的要求远比化学药苛刻，当然生产成本也更高，而且生物药的临床前和临床阶段的研发成本也更高，因为监管机构（尤其是在欧美）要求生物类似药生产商提供足够的临床数据充分证明生物类似药和原研药有一样的临床

疗效，这也导致生物类似药在获批上市前的仿制成本往往是化学药的上百倍。也正是由于生物类似药高昂的仿制成本和生产成本，一般生物类似药和原研药相比，只能降价10-30%，而化学仿制药则可高达80%甚至更高的比例（这一点对于印度制造的化学仿制药尤其如此），所以化学原研药一旦专利过期，就会受到仿制药的猛烈冲击，销售额会大幅度下降，而化学仿制药也会很快抢占市场（这一点，此前的药王立普妥Lipitor就是明证），而生物原研药则在专利过期后，其销量受仿制药的影响较小。生物药和化学药的另外一个重要区别是它们的免疫原性，几乎所有的治疗性蛋白都会在人体内产生抗体。它们会通过中和和内源性因子而降低活力甚至诱发严重的副作用。

生物类似药和化学仿制药另外一个区别还反映在上市后的监管上，化学仿制药由于和原研药结构相同，且结构简单，欧美监管机构允许药剂师可以自主用化学仿制药替换原研药（即：自动替换政策，或可替换，interchangeability），无需通知开处方的医生。而对于生物类似药，在欧盟，法规明确要求不允许自动替换。就目前美国FDA已经正式发布的有关生物类似药的指南来看，biosimilar又可以分为两类：1) 和原研生物药高度相似的普通biosimilar；2) interchangeable biosimilar。

可以自动替换的生物类似药比普通生物类似药要求更为严格，迄今为止FDA才批准了一个生物类似药，且不允许自动替换，笔者预计至少在未来的3-5年很难有可自动替换的生物类似药在美国获批上市。

对于自动替换政策笔者认为有必要多说几句：interchangeable其实如果翻译成自动替换就会造成歧义，其实interchangeable并不是自动化系统真的“自动”替换的，而是根据美国的法规，药店或医院的药剂师可以根据自己的知识和经验来判断处方药是否可以替换。以上述美国生物类似药的独苗（

生物类似药

即2015年3月批准的山德士的 Zarxio (filgrastim-sndz) 为例, 如果一个美国医生开的处方是安进的Neupogen, 药剂师就不能自作主张用Zarxio来替换, 因为Zarxio不是interchangeable biosimilar. 而如果Zarxio是interchangeable biosimilar, 药剂师则可以不用知会开处方的医生就可以用Zarxio来替换Neupogen. 如上所属, 迄今为止FDA尚未批准任何一种interchangeable biosimilar. 由于生物药的高度复杂性, 生物类似药能做到和原研药高度类似已经很难, 如果要做到和原研药一样的可替换的生物类似药难度不是一般的大, 达到什么样的标准才算interchangeable biosimilar, 目前FDA尚未出台明确的指南, 相信出台这样的指南也不是一件容易的事。

因此, 相较于化学药, 更加复杂并且通常也更加昂贵的生物药进入市场也面临更大的挑战, 尤其是对于低收入水平的发展中国家而言。目前在中国, 本土生物药(绝大多数是所谓的第一波生物类似药, 如干扰素、生长因子等)在总的药物市场所占比例较小, 而在欧美, 获批的创新生物药数量近几年基本占获批新药总量的三成左右(在美国, 如果算上FDA下属CBER批的生物药, 这个比例更高一些), 由于生物药价格一般更高, 生物药的市场份额在全球不断快速上升。就全球而言, 目前生物类似药还基本处于起步阶段, 生物类似药目前所占市场份额可以说还微不足道, 但是, 业界普遍认为, 未来10-15年是生物类似药的黄金发展期, 据医药领域世界顶级咨询公司IMS Health预测, 至2020年, 生物类似药的年销售额有望达到250亿美元, 约占生物药市场份额的10%。因此, 面对如此巨大的蛋糕, 我国做为仿制药大国, 面对如此良机, 我国药企有条件的自然要上马生物类似药, 没有条件的想方设法也要上, 所以现在我国在研生物类似药数量(主要是临床前阶段)已经超过美国, 成为全球第一(据汤森路透数据), 这么多生物类似药如果只靠中国市场, 显然消化不了, 以后进军欧美国际市场相信会是中国本土一些有实力药企的必然选择。但是, 欧美尤其是全球药品第一大市场美国对生物类似药的监管非常严格, 所以中国药企都知难而退, 尤其对于难度最大含金量也最高的单克隆抗体的生物类似药, 迄今没有一个来自中国的单抗生物类似药在美国开始临床试验, 整个大中华地区也只有台湾的喜康(JHL)拿下欧洲, 率先在欧洲开始临床试验自己的rituximab生物类似药(即利妥昔单抗)JHL1101。

聚焦生物类似药(3): 火热背后的冷思考

王守业

尽管生物类似药目前的市场规模并不算大, 只有区区几十亿美元, 但是却“热”得烫手。国内外许多药企都已经或打算进军生物类似药市场, 世界著名仿制药公司如梯瓦(以色列)、山德士(瑞士, 诺华旗下)等均加大了对生物类似药的投资力度, 更有不少世界原研制药巨头如辉瑞(美国)、默沙东(美国)、安进(美国)、勃林格殷格翰(德国)等也纷纷进军生物类似药。就生物类似药火热的背后原因和驱动因素笔者三年前曾经问过“生物仿制药为什么这么火?”, 答案包括: 1) 日益升高的新药开发成本; 2) 到期的生物药专利; 以及3) 市场对生物药的巨大需求。其中对专利部分的内容, 因数据已经过时, 所以简单更新如下。后表是销售额最高的六种抗体药(其中包括Fc融合

蛋白Enbrel), 药王Humira(修美乐)在2014年的全球销售额是125亿美元, 2015年更是涨到了146亿美元, 所以在研的生物类似药多达24个就不奇怪了。而Rituxan(美罗华)的在研生物类似药更是多达44个。毫无疑问, 这么多的厂家扎堆少数几个销售额最高的药, 笑到最后的只能是“一小撮”赢家。

尽管目前看来生物类似药的前(钱)景不错, 但是生物类似药的将来也面临许多挑战和风险, 值得已经或将要进入这个领域的企业重视。面对火热的生物类似药需要冷静思考, 多考虑一些潜在的投资风险。笔者认为生物类似药的主要挑战至少如下几点:

1. 和化学药相比, 生物类似药的价格没有太多优势, 生物药的特点决定其开发和生产成本要远高于化学仿制药。和原研生物药相比, 其降价空间非常有限, 尽管已经有报道, 在印度和北欧有的生物类似药的价格可以低至原研药的2-3成, 但是这样的低价很难持久。在监管严格(也意味着成本更高)的欧美主流市场更是很难采用低价策略占领市场。一般认为, 将来在美国市场上销售的生物类似药, 其价格只会比原研药低20-30%。
2. 美国生物类似药的市场前景并不是很乐观, 尽管有些知名机构预测到2020年生物类似药的全球销售额会超过100亿美元, 但是无论这个数字多么诱人, 是否最终能达到预测值很大程度上取决于全球最大的市场美国的情况, 而这又很大程度上取决于FDA对于生物类似药的政策。正如笔者在这个系列的上一篇文章中提到, FDA已经将普通的生物类似药认定为不可自动替换(non-interchangeable), 这显然是生物类似药一个很大的障碍。可以预见, 可自动替换的生物类似药短期内很难获得FDA的上市批准。
3. 让医生接受生物类似药需要时间, 最近的一个美国的调查显示: 只有一半的美国医生在未来三年内会考虑向病人开出生物类似药处方。
4. 生物原研药厂家会想方设法阻碍生物类似药进入市场, 最近艾伯维(Abbvie)和安进(Amgen)因为Humira(修美乐)和安进的生物类似药的专利之战就是一个例子, 被仿制的原研生物药都是各大公司自己的摇钱树, 当然不会坐以待毙, 会采用多种措施来阻碍生物类似药来蚕食自己的市场。
5. 和原研生物药厂家相比, 绝大多数生物类似药企业在主要的关键治疗领域(如癌症和免疫疾病)都需要增强自己在生物类似药的开发和生产能力, 而这都需要时间。
6. 原研药厂家凭借在关键治疗领域的优势, 继续开发其重磅产品的“me-better”以便进一步狙击潜在的“生物类似药竞争者”的市场蚕食。

后记: 本文系美中药源和《医药经济报》联合推出的“研发热点透视”专栏的第四篇, 也是生物类似药系列的第三篇(未完待续)。题首图片来源: GEN网站。

(销售额最高的六种抗体药表见18页)

生物类似药

销售额最高的六种抗体药及在研生物类似药

商品名	通用名	在研的生物类似药数目	晚期开发阶段的知名厂商	2014年销售额(亿美元)	原研厂商	美国专利到期年份	欧盟专利到期年份
Enbrel (恩利)	Etanercept	27	Merck/ Samsung Bioepis, Coherus, Sandoz	85	Amgen/ Pfizer	2028	2015
Humira (修美乐)	Adalimumab	24	Amgen, Sandoz	125	AbbVie	2016	2018
Remicade (英利昔)	Infliximab	13	Celltrion, Hospira	9.2	Johnson & Johnson /Merck	2018	2015
Avastin (阿瓦斯汀)	Bevacizumab	22	Amgen, Oncobiologics	70	Genentech /Roche	2019	2022
Herceptin (赫赛汀)	Trastuzumab	37	Actavis/ Amgen / Synthon, Biocad, Biocon/ Mylan	68	Genentech / Roche	2019	2014
Rituxan (美罗华)	Rituximab	44	Sandoz, Boehringer Ingelheim	87	Biogen/ Genentech /Roche	2018	2013

注：参考文献*Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):13-4。



www.yypharm.org

UIC
UNIVERSITY
OF ILLINOIS
AT CHICAGO



The 8th Yao Yuan Biotech-Pharma Symposium

Emerging Therapeutics: A Fundamental Driver of Pharma's Future Growth

University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy Auditorium

April 23, 2016

Despite the high cost and low probability of success associated with drug discovery and development, we are at a time that new drugs with improved profiles and new mechanisms of action are still emerging. As a result of better understanding fundamental biology, rigorous academic and industrial research, and fruitful collaborations, scientists are discovering breakthrough therapies for hard-to-treat diseases and greatly benefitting patients. In this forum, case studies on early discovery research and clinical development of compounds that are on or at the brink of being brought to the market will be presented. Progress in the exciting field of oncology (*e.g.*, CAR-T cells, IDO and BCL-2 inhibitors), which is at the tipping point of producing revolutionary therapies, will also be discussed.

Featuring

◆ **Confirmed Speakers**

- Dr. **Samuel Blackman**, Senior Medical Director, Juno Therapeutics
- Dr. **Andrew P. Combs**, Vice President, Incyte Corporation
- Dr. **Michael E. Jung**, Distinguished Professor, UCLA
- Dr. **Dennis C. Liotta**, Samuel Candler Dobbs Professor, and Executive Director Emory Institute for Drug Development, Emory University
- Dr. **Andrew Souers**, Senior Research Fellow & Project Director, AbbVie, Inc.

◆ **Student Poster Award and Presentations**

- ◆ **Panel Discussion: TBD**
- ◆ **Sponsor's Exhibitions**

Chaired by

Dr. Xueqing Wang
Sr. Group Leader
Discovery Chemistry
And Technology (DCAT)
AbbVie, Inc.

Dr. Hyunwoo Lee
Assistant Professor
Department of Biopharma-
ceutical Sciences
University of Illinois at Chicago

Dr. Alexander Mankin
Professor and Director
Center for Pharmaceutical
Biotechnology

To Register