

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 6
June 2016



本期主要目录

制药工业

\Diamond	制药企业员工支持希拉里	2
\Diamond	2016 ASCO开幕:免疫疗法与精准医学为主旋律	2
\Diamond	ASCO与钢铁料理	2
\Diamond	今日ASCO要闻: 免疫疗法、精准医学、Claudin18.2	3
\Diamond	发光的不全是金子:收购的烦恼	4
\Diamond	新药研发系列谈之七:概念验证和产品转化	4
\Diamond	加倍、再加倍:大型一期临床试验数目剧增	5
制	<mark>药企业</mark>	
\Diamond	80年代默沙东和21世纪艾尔健,兼谈足球打法的演化	13
\Diamond	吉利德的钱包	14
临	床快讯	
\Diamond	施贵宝Opdivo PK 默沙东Keytruda,肺癌市场谁胜出?	6
\Diamond	为什么检查点抑制剂如此难以超越?	7
\Diamond	Keytruda肺癌三期临床提前终止,部分病人有望摆脱化疗折磨	7
\Diamond	FDA批准吉利德Epclusa上市,又一抗丙肝霸主药物诞生?	8
\Diamond	首个来自毒品的药品有望上市:大麻二酚第二个罕见癫痫病显示疗效	9
\Diamond	PD-1/IDO组合注册试验开始,首个小分子IO药物进入三期临床	9
\Diamond	OPKO Health的活性维生素D缓释胶囊Rayaldee获批治疗中期慢性肾病甲亢(SHPT)	10
\Diamond	隆糠药Jardiance 缓解肾功能障碍	10

Published by YAO YUAN www.yypharm.com



制药企业员工支持希拉里

2016年6月22日



【新闻事件】:据昨天《纽约时报》报道到目前为止,美国大选中制药企业员工对民主党候选人希拉里的支持远远强于共和党候选人川普。到四月底,制药企业员工共捐献希拉里24万美元,而只捐献给共和党候选人17万美元(所有党内候选人总和),最后获得共和党参选人川普只得到制药企业员工捐赠的1700美元。这个结果多少有点令人惊讶因为共和党的总方针是支持私营企业,而希拉里曾经称制药企业和伊朗一样是她的敌人之一。

【**药源解析**】:虽然共和党通常支持自由经济,所以一般来说其政策有利于所有企业、当然也包括制药企业,但制药企业员工和其它行业一样由各党派人士组成。美国大学通常是极端向民主党倾斜,而制药企业员工多数受过高等教育,所以很多人支持希拉里并不奇怪。其它原因包括现在制药工业主要集中在加州和波士顿这些民主党的根据地、川普一直没有大规模募捐、以及他的很多非常不职业的言论等。很多老牌共和党人士都对他敬而远之。

但是我认为希拉里对制药工业的负面影响更大。如果她当选必然会加速对药品价格的控制,她在任内有可能任命4-5位高等法院法官,也可能对自由市场造成严重影响。川普虽然经常发表一些令人尴尬的言论,并且在很多重要问题上没有一致的立场,但他仍然比希拉里对私有资本更友好。

最近几年新药研发迎来一个史上难得的高产出期,FDA批准的新药连续5年呈上升趋势。遗憾的是药价和医药支出也面临着巨大压力,支持美国医药创新的两个主要因素(厂家自主定价和禁止药房从国外进药)都可能发生变化。Jim Greenwood在Bio2016年会上说唯一能阻止下一波新疗法是令投资者望而生畏的错误政策,新技术将因此失去资本的支持。所以对于制药界员工来说,无论你个人政治立场如何、无论你如何反感川普,你应该意识到对制药工业威胁最大的候选人是希拉里。

2016 ASCO开幕: 免疫疗法与精准医学为主旋律

2016年6月4日

【新闻事件】: 今天2016 ASC0在芝加哥开幕。这个三万人参加的超级大会将有近6000摘要,所以会有大量新数据报道。免疫疗法和精准医学将是两个主旋律,这二者的结合被认为是肿瘤治疗的未来。四个主题讲演是有望改变治疗标准的四个三期临床试验,其中三个是化疗一个是干细胞移植。

【药源解析】: 虽然ASCO将有大量数据首次公开,但真正能开辟

下一个新领域的结果将非常罕见。今天社交网络上有关ASCO最热门的新闻是Immunomedics到ASCO炒冷饭被发现。他们的乳腺癌药物IMMU-132的数据已经在今年四月公布,所以该摘要被取消。这虽然不一定是ASCO第一天最重要的新闻,但是这成为一个话题本身说明今天没有太颠覆性数据公开。

检查点抑制剂已经在部分病人显示长期生存,Opdivo在恶黑5年生存率达到34%,Yervoy部分病人已生存10年以上,Keytruda肺癌三年生存率也达到44%。现在检查点抑制剂研发的核心是找到和扩大应答人群。寻找预测免疫疗法应答的生物标记是现在精准医学的一个重要课题,但目前即使PD-L1这个理所当然的标记也只能在一定程度预测应答率。液体活检被认为是以后肿瘤治疗的听诊器,本周FDA批准了第一个EGFR液体活检方法。组合疗法是扩大应答人群的主要手段,但是现在还没有太好的临床前指标预测临床表现。随着检查点抑制剂临床使用的扩大,如何在实际使用中控制毒副作用也是一个现实问题。

CAR-T白血病的疗效疗效惊人,但进入实体瘤仍无可靠技术支持。生产成本、严重副反应、耐药等问题也令投资者有所担忧,但我认为这些问题都应该能在一定程度解决。如果在没有汽车时估计今天这么多车辆可能发生的交通事故很容易会高估风险,但只要收益存在人们总想出改善缺陷的好办法。

免疫疫苗到目前为止政绩平平,所有大型肺癌疫苗均以失败告终,包括有14,000人参与的MAGE-A3试验。最近Newlink、Aduro的胰腺癌疫苗也先后失败。有人认为疫苗更适合手术后预防肿瘤复发,对于晚期病人成功率不会很高。这也是整个肿瘤研发的一个共性问题。所有新药都得从失败所有疗法的晚期癌症开始,这些肿瘤已经经过多轮不同疗法的阴性筛选,看到疗效的机会本来就不高。即使看到疗效也是以较大副作用作为代价,而末线能容忍的副作用对于早期患者可能不可忍受。这种开发模式不可避免地会错过针对中早期患者的优质药物。

另一个影响免疫疗法新药研发的因素是临床前指标的不确定性。虽然免疫疗法靶点不少如LAG-3、TIM-3、BTLA、A2a、TGF、STING、IDO,但是临床前免疫激活还是肿瘤杀伤更能预测临床表现现在并无定论,所以难以判断哪个靶点会胜出。当然这些靶点全军覆没的机会也很小,投资者玩的就是心跳。当然最令人兴奋将是全新的治疗办法,但现在尚没有报道能和2012年Opdivo相提并论的新发现。希望未来几天我们会得到一些惊喜。

ASCO与钢铁料理

2016年5月30日



很多国家有一档叫做钢铁料理(Iron chef)的电视节目。这是个烹调比赛节目,比赛开始前几分钟选手会被告知当天比赛的关键食材(secret ingredient),然后选手要在规定时间内围绕这个关键食材设计完成三道菜。选手如果能事先预测这个关键食材那将在竞争中占有巨大优势,但是这几乎没有可能。所以更多时候选手取胜需要依靠在知道关键食材之后的执行效率和创造力。这和新药的开发有很大相似之处,这个关键食材好比一个机理的临床概念验证,而根据食材设计菜肴则和根据药物设计临床试验更加类似。虽然非常困难但优秀的药厂能更经常预测哪些新颖机理能通过临床验证,即使错过也能在比赛中奋起直追,通过娴熟的开发技术占有一定市场份额。

即将在芝加哥召开的2016年度ASCO就会公布一些新的关键食材,有些可能成为制药工业下一个大潮的起点。在已经开始竞争的领域,各路诸侯将显示谁才是真正的钢铁料理。会议将公布新颖疗法如基因疗法、干细胞移植、以及一些新靶点新药的临床效果,更多的报告将是那些对肿瘤治疗注定产生重要影响的疗法如免疫疗法(包括疫苗、检查点抑制剂、免疫细胞疗法等)、抗体药物偶联、靶向疗法等,以及将在多种肿瘤、不同治疗需求领域的进展。这将是制药工业最关注的一个年会。虽然个别重要媒体已经知道重要研究的结果,但是他们在媒体解禁之前不能公开,而我们普通观众只能根据公开信息展望一下。

免疫疗法无疑仍然会成为重点关注的对象,Opdivo和Keytruda将炫耀其长期生存率,组合疗法和作为一线疗法则是更受关注的新方向。施贵宝和默沙东的PD-1抗体在一线NSCLC、罗氏PD-L1抗体atezolizumab在一线膀胱癌、辉瑞PD-L1抗体Avelumab 在一线NSCLC的临床结果将会公布。组合疗法比较重要的是Yervoy/Opdivo组合用于一线NSCLC、atezolizumab/moxr0916(OX40抗体)用于多种实体瘤。CAR-T除了在白血病有诸多报道外,也将有针对实体瘤抗原如HER2、NKG2D的临床结果公开。寻找免疫疗法应答生物标记是另一个重要研究方向,将有一个叫做 "Immunotherapy: Now We're Getting Personal—Using Genomics and Biomarkers to Predict Response"的分会讨论这个问题。当然精准医学是整个肿瘤治疗的一个总方向。

肿瘤疫苗最近连遭不幸,Newlink和Aduro的胰腺癌疫苗先后失败。但仍有大量治疗性疫苗在临床试验中,其中Celldex针对NY-ESO-1的恶黑疫苗CDX-1401较受关注。肿瘤是个基因变异疾病,所以去活致癌基因、激活抑癌基因、改变免疫微环境 似乎是个治本的办法,但多年来基因疗法进展有限。Ziopharm的脑瘤基因疗法Ad-RTS-hIL-12比较受人关注。

另一类大产品是抗体药物偶联(ADC),这在5年前曾经是一个主要前沿,但这几年被IO排挤了。除了已经上市的Kadcyla(针对HER2抗体)和Adcetris(针对CD30),有几个比较领先的ADC如Sacituzumab govitecan(针对Trop-2),Brentuximab vedotin(针对CD30),Rovalpituzumab tesirine(针对DLL3)值得关注。ADC本质上还是化疗,只是治疗窗口更宽,但是耐药依然是个主要问题。另一个前沿表观遗传学似乎不够活跃,Epizyme的 EZH2抑制剂tazemetostat、默沙东的BRD抑制剂MK8628有几个摘要。另一个早期的DOT1L抑制剂EPZ-5676似乎已经自生自灭了。

今年ASCO的主题是Collective wisdom: the future of patient-centered care and research, 这比AACR的delivering cures要更收敛,可能也更现实。和前几年比免疫疗法已经日趋成熟,所以很多投资者感觉今年的ASCO兴奋点不够多。但是出现没人预料得到的新关键食材也不是没有可能,5年前还没人相信PD-1呢。

今日ASCO要闻:免疫疗法、精准医学、Claudin18.2

2016年6月6日

今天ASCO渐入佳境,免疫疗法和精准医学作为本届年会的两大主题贯穿几个主要进展。

不出所料,检查点抑制剂及其组合是大家关注的重点。其中PD-1抑制剂进入肺癌一线治疗是重中之重,因为肺癌是世界死亡人数最高的恶性肿瘤。在Checkmate-012中,0pdivo/Yervoy组合产生43%总应答率,在高表达PD-L1(>50%)人群中高达92%的病人对这个组合应答。这一方面显示PD-L1作为一个生物标记至少在一定范围可以预测应答,更重要的是这显示以前被认为武功深不可测的晚期恶性肿瘤也并非铁板一块。不管肺癌有多少基因已经变异、变异多么不同,只要高表达PD-L1就会成为0pdivo/Yervoy组合的刀下鬼。这是一个非常令人欣慰的结果。

默沙东的Keytruda和各种化疗的组合也在一线肺癌产生50-70%的应答率,PFS比Opdivo/Yervoy组合甚至还要长1-2个月。罗氏的PD-L1抗体atezolizumab和MEK抑制剂cobimetinib组合在晚期结直肠癌产生20%应答,准备开始三期临床。Atezolizumab/Abraxane组合也在晚期三阴性乳腺癌产生38%应答率。但atezolizumab和另一个被寄予厚望的免疫激活剂0X40激动剂MOXR0916组合却令人失望,28位病人只有两例部分应答。检查点抑制剂以外免疫疗法乏善可点的表现令部分专家质疑现在免疫疗法是否存在泡沫。像任何运气为主的行业一样,意外发现之后的泡沫不可避免。

免疫疗法之外最大的一匹黑马当属Claudin18.2抗体IMAB362。在高表达Claudin18.2晚期胃癌患者中,IMAB362与化疗组合生存期是化疗的两倍(16.7对9个月),这是一个惊人的改进。Claudin家族蛋白发现不到20年,现在已知27个基因,但多数功能未知。Claudin18.2调控细胞膜性质,控制物质交换。借用钢铁料理的比喻,这类蛋白可能是未来几年抗癌领域竞争的一个关键食材。对于胃癌高发区的中国,这个靶点更加重要。

另一个重要突破是CD38抗体daratumumab,和标准疗法的组合在耐受/复发多发性骨髓瘤降低61%疾病进展或死亡风险,部分和完全应答率均翻倍。ADC药物Rova-T作为二线用药则在DLL3高表达小细胞肺癌患者产生39%应答率,一年生存率为32%。

这些靶向药物令药物使用更加精准。随着药物价格接近极限,患者对疗效和副作用要求更加严格。只有真正能获益的患者才能使用价格昂贵的新药,所以精确定义患者的肿瘤特征更加重要。液体活检虽然还不能代替组织活检,但一个大型研究显示现在的液体活检技术已经有相当的精确度。液体活检成本更低、操作更方便,是未来肿瘤诊断和检测进展的方向。

发光的不全是金子: 收购的烦恼

2016年6月1日

【新闻事件】: 今天BioMarin宣布将撤回其杜氏肌营养不良症(DMD)药物Kyndrisa (drisapersen)在欧洲的上市申请,并将停止三个相关跟进药物BMN044、BMN045、和BMN053的开发。Drisapersen原来是Prosensa和葛兰素共同开发的产品,在一个186人参与的三期临床失败后,BioMarin以6.85亿美元收购了该产品。这近7亿美元基本全军覆没。今天美国最高法院拒绝了Cubist抗生素药物Cubicin的四项专利申诉。三个应该在2019-2020年到期的专利被判无效,而第四个今年到期的专利被判有效,仿制药最早今年即可上市。默沙东前年95亿收购Cubist主要是为了Cubicin,今天的判决令这个收购成了问题。上周阿斯列康27亿美元收购的高血钾药物ZS-9因生产问题被FDA拒绝,梯瓦35亿收购的Huntington症药物deutetrabenazine的上市申请因未知代谢产物被FDA打回。过去的一周成了收购产品的灾难周。

【药源解析】: 收购是新药开发的重要组成部分,几代药王如立普妥、修美乐、Sovaldi都是来自收购,现在如日中天的 Opdivo、Keytruda也是来自收购。前几天讲过收购、合作开发的产品成功率高于单独开发产品,大概是因为三个臭皮匠顶一个诸葛亮。如果两个厂家同时看上一个产品,说明这个产品确实与众不同。

新药要想成功必须具备很多品质,买家即使due diligence (尽职调查)做的再好也不能完全了解被收购产品的历史。当然 卖家肯定会把产品打扮的花枝招展,正如莎翁所言发光的不全是 金子 (all that glitters isn't gold),有些不引人注目的 小毛病后来可能成为严重问题。并非所有收购的产品都能成功,即使是收购高手也难免不时失手。施贵宝收购Medarex得到 Opdivo是近年来最成功的收购之一,但当年收购Sovaldi类似物、Inhibitex的丙肝药物INX-189却仅8个月就损失25亿美元。

收购市场的存在依赖于买家能看到卖家看不到的潜力,或者 买家比卖家更能实现该产品价值。所以尽管卖家是产品的发现 者,但成功的买家才是真正的伯乐、或者是驯马的高手。吉利德 110亿收购Sovaldi的时候所有人都认为他们严重高估了这个产品 的价值,后来证明这是制药史上最成功的收购之一。所以有些人 认为发明药物的公司贡献更大,而收购者都是财大气粗、智力平 庸的大款是不公平的。新药在成长过程中不同公司对其前景有着 完全不同的估价,所以有了新药转让市场的生态系统。

新药研发系列谈之七: 概念验证和产品转化

2016年6月16日



1962年,肯尼迪总统宣布将在60年代结束前把人送到月球并安全返回。7年以后阿波罗11号成功登月并安全返回地球。2014年马航MH370失联,尽管全球多个国家用最先进的技术大范围寻找至今音信全无。60年代初控制、飞行技术远不如现在,据说阿波罗11号登录控制系统计算能力不如现在的手机,但高度集中的努力实现了人类的梦想。而MH370只要发现一丝蛛丝马迹找到整个飞机的可能性就很大,但这个最初线索一直没有找到。

登月和寻找MH370都是高度复杂的工作,但需要不同的策略。那么作为世界上最复杂工作之一的新药开发是应该采用更像登月还是更像寻找MH370的策略?这个问题和先有鸡还是先有蛋、人之初性本善还是性本恶这样问题一样,反映了提问者对一个复杂过程的简单化理解。更具有指导意义的提问是鸡/蛋循环是如何演化来的、人的复杂天性在哪些后天环境中表现为善恶。新药开发的概念验证线索和寻找MH370类似,把线索变成最后产品则需要登月的锲而不舍和高强度投入。

真正的优质概念验证发生率很低,而且随机性很强。这和寻找MH370类似,很难预测或者计划。现在最好的策略也和寻找MH370一样要多元化。宏观策略上大分子、小分子、蛋白、RNA、基因疗法、细胞疗法都要尝试。具体到每个领域如抗肿瘤,细胞毒、靶向疗法、免疫疗法、表观基因要全面出击。一旦概念验证被实现,如何跟踪这个新发现则和登月很相似,最有效组合资源、经验最丰富的企业通常会胜出。概念验证通常是一个新机理研发的催化剂,而高强度投入是很多产品成功上市和实现全部价值的必经之路。

比如最近比较热门的CDK4/6抑制剂其实已有20年的研发历 史,但是在辉瑞2009年二期之前大家都持观望态度,连一般投入 也没有更不用说高强度投入。早期的CDK抑制剂选择性不好,所 以毒性很大,经常不能达到治疗剂量。去年第一个上市的 Palbociclib早在2001年就由Park-Davis科学家合成,但被辉瑞 收购后并未得到及时开发。2007年UCLA的科学家发现 Palbociclib对乳腺癌、尤其ER阳性乳腺癌在体外十分有效,并 发现和来曲唑联用有协同作用。几乎同时有些基础研究显示有些 乳腺癌完全依赖CDK4。在这些因素下辉瑞在2009年开始了 Palbociclib的二期临床并证明其积极疗效。这个观测大大加快 了制药工业对这个靶点的投入。Palbociclib去年首先上市,已 经成为辉瑞产品线里最重要的一个组成部分,上市一年多一点上 季度销售已达到4.3亿美元。诺华的ribociclib(LEE011)三期 临床因疗效优异今年5月被提前终止,有望今年上市。礼来的 abemaciclib则直接从一期跳进三期临床,紧随其后。整个 CDK4/6市场五年之内被瓜分完毕。

免疫疗法是另一个例子。利用自身免疫控制肿瘤是个有百年历史的策略,但从细胞因子IL2到肿瘤疫苗Provenge,免疫疗法一直疗效有限、毒性显著。甚至2011年第一个检查点抑制剂Yervoy上市也未能激起制药工业的广泛兴趣,因为当时多数人认为免疫疗法只在少数和免疫系统对抗激烈的肿瘤如黑色素瘤有一定前景。2012年ASC0年会上施贵宝首先公布了其PD-1抗体Opdivo在非小细胞肺癌的显著效果,这表明检查点抑制剂可能在更大范围内有效。这成了现在免疫疗法大潮的开始,制药工业和其投资

者在免疫疗法的投入可谓前无古人。不仅大量免疫疗法生物制药公司频繁IP0,默沙东、施贵宝、罗氏等大药厂都有近百免疫疗法临床试验在进行。自2012年施贵宝ASC0肺癌报告后,短短4年已有两个PD-1、一个PD-L1抑制剂被批准用于黑色素瘤、肺癌、肾癌、膀胱癌、淋巴癌,并在多种其它实体瘤、血液肿瘤显示疗效。免疫疗法组合更是美国肿瘤登月计划的核心,也是大药厂兵家必争之地。

诺华的心衰药物Entresto则从另一个角度诠释了高强度投入的重要性。Entresto是血管紧张素II抑制剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂AHU-377的复方组合。在一个叫做PARADIGM-HF的三期临床中,Entresto和标准疗法依那普利比降低20%心脏病死亡率,实验被提前终止。这是20年来首个心衰新药,而且目前不存在任何竞争对手。但是诺华为了增强医生使用信心、把适应症扩大到心衰各种亚型、在所有相关领域为未来竞争对手设置壁垒(现在新药上市需和标准疗法比较),今年五月诺华宣布将开始一个叫做FortiHFy的项目,将在未来五年内完成40个Entresto的临床试验。这是新药开发史上闻所未闻的事情。

所以寻找概念验证和把概念转化成可以帮助病人的产品都很重要、都很困难,不同企业侧重点不同、优势不同。寻找概念验证方面小的生物技术公司因为技术先进并对技术风险承受力较高所以占有一定优势。而大药厂则临床开发经验丰富、与药监部门沟通顺畅、经济实力雄厚、宏观设施全面,所以在高效率转化成产品方面优势明显。这组成了现在多姿多彩的新药研发生态系统。

加倍、再加倍: 大型一期临床试验数目剧增

2016年6月10日



【新闻事件】: 今天《Nat. Rev. Drug Discov.》发表一篇文章讨论现在迅速增加的大型肿瘤一期临床试验数量。据统计,现在有至少5个一期临床试验招募病人超过1000人,有40个临床试验可以用来作为申请上市的证据。自2011年来超过200人(超级一期临床目前的定义)的一期临床数目翻了一番。这种所谓连续开发模式(seamless drug development)如果成功可以大大提高研发效率,甚至可以把开发时间减半。但专家提醒这种模式不是对所有新药都合适,对厂家和参与病人都是很大风险。

【药源解析】:一期临床通常是为了研究新药的耐受性和最高容忍剂量,肿瘤因为其特殊性新药也观察应答率。但是一般没有用一期临床试验结果申请上市的,直到默沙东的PD-1抗体Keytruda的出现改变了这个历史格局。Keytruda原来计划大概40人的一期因为0pdivo在肺癌出人意料的疗效被迅速扩大到1260人,并赶在

Opdivo之前第一个在美国成功上市。Keytruda在恶黑和肺癌适应症的上市都主要根据这个叫做Keynote-001的一期临床结果,从进入临床到上市只用了3年半时间,比7年的平均时间效率翻倍。

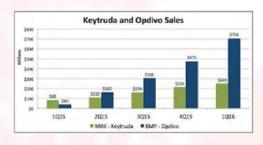
这个成功毫无疑问刺激了其它厂家使用这个策略,但是这在某种程度上讲是一种赌博性的机会主义,连默沙东自己都说这个模式不适合所有药物。当然如果成功事半功倍,但是并不是所有进入临床的药物都能成功。事实上90%的药物会失败,这也是为什么传统的临床开发分三个阶段的原因。二期临床通常是寻找疗效信号和最佳剂量。没有足够疗效信号的新药将被淘汰,以免在耗资巨大的三期临床消耗过多的研发资本和耽误病人治疗。当然现在晚期肿瘤是威胁人类生命最严重的疾病之一,所以很多药物在二期临床凭借非生存疗效信号已经可以上市。所以这种连续研发模式多数情况下只是省去了三期(或二期),并非两个都越过。

只有最后成功的药物采用这个模式才有利于厂家和病人,但在开始临床试验之前并没有人知道哪个药会成功,有些厂家的科学根据可能非常薄弱、甚至没有。这一是给病人带来危险,二是对厂家自己来说也不可持续。因为一期临床没有对照组,所以毒性只能和历史对照比较,但这很不可靠。现在的免疫疗法缺少可靠临床前模型、没有可靠的生物标记找到高应答病人,已经风险很大。认为所有激活体外T细胞的新机理都会成为PD-1是个幻觉。刚刚结束的ASCO表明IDO、OX40、4-1BB等呼声较高的新免疫疗法和PD-1比还有不小差距。

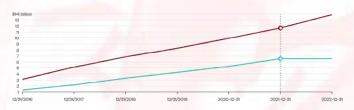
今天药源读者群讨论这个问题时几位专家提到造成这个局面的一个原因是人们过高估计自己能力和运气的本性。多个研究表明90%的人认为自己能力在平均水平(50%)以上,这当然不可能。但是我们也并非对所有任务都过度乐观。对于高难度的任务如骑独轮车,多数人过低估计自己的能力。所以问题的本质可能是很多厂家并非高估了自己的能力,而是低估了新药研发的难度。虽然目前只有获得FDA突破性药物地位的药物才能采用这个开发模式,但这是否能有效控制这种开发模式尚未可知。另一个令人担忧的是美国肿瘤登月计划的一个目标是把研发时间缩短一半,这也会继续刺激这类研发项目的增加。10泡沫似乎不可避免。

施贵宝Opdivo PK 默沙东Keytruda,肺癌市场谁胜出?

2016年6月30日



抗肿瘤免疫疗法当下最大的赢家无疑是免疫哨卡抑制剂,其中最耀眼的产品当属施贵宝的0pdivo和默沙东的Keytruda。虽然Keytruda通过一个超大型一期临床试验得以成功"弯道超车",提前3个月在美国上市,成为FDA批准的首个PD-1抑制剂。但施贵宝稳扎稳打,在美国市场起步落后的情况下,2015年依然以21亿美元的销售额遥遥领先Keytruda(21 亿美元相比5.66亿美元),而且今年第一季度还有进一步"扩大战果"的趋势(7.04亿美元相比2.49亿美元)。大多数分析师预计0pdivo在今后数年里将持续保持类似的优势,5年后将成为超过100亿美元年销售额的超重磅产品(如下图红线所示)。



但是默沙东旧技重演, Keytruda作为一线药物在一个非小细胞肺癌的一个注册试验中(Keynote-024)和标准疗法相比显著延长PD-L1高表达(>50%)患者的无进展生存期和总生存期,试验并因此被提前终止。而施贵宝0pdivo的一个类似三期临床(但包括PD-L1低表达患者)要到今年11月份才能揭盲,也就是说Keytruda在最大的肺癌市场再次得以弯道超车,可能会比0pdivo提前近6个月的时间上市。但是0pdivo的Checkmate-026包括PD-L1低表达患者,一旦证明对这部分患者有效适用人群将大幅度提高。所以0pdivo一方面滞后Keytruda上市,另一方面又有可能带来更多患者,是否能在肺癌市场守住其领先地位实属难料。美中药源读者群的一些网友甚至为此设下"一瓶红酒的赌局"。下面笔者谈一下自己的看法。

影响药品市场吸收的因素很多,因此预测有时会有很大的误差。Citi Research曾做过一个调查,指出超过三分之二的上市新药没有达到分析师的预期销售,其中预计失误最常见的例子有1996年Warner-Lambert/辉瑞的立普妥。作为第五个他汀降脂药其预测销售峰值的平均数只有5亿美元,结果在2006年的销售额高达130亿美元。一个相反的例子则是葛兰素1999年上市的Agenerase预计在2002年达到15亿美元的销售,结果同一年销售额只有7千万美元。下面笔者从产品特征、预期上市时间、适应人群数、用户接受度、以及商业推广力度等几个方面来看一下Opdivo PK Keytruda在非小细胞肺癌领域孰胜孰负。

首先从产品性质方面看,不得不说0pdivo和Keytruda都是无可争议的突破性产品。尤其是Keytruda在晚期/转移性黑色素瘤领域因为吉米卡特总统使用该药痊愈而更名声大噪,"昵称卡特总统用过的药"。作为一个非循证医学统计,Treato网站还做过一个网上调查,由使用者点评这二者的区分。下表总结了大致的网友意见:

		Keytruda	Opdivo			
美国上	市时间	2014年9月4日	2014年12月22日			
有效	成分	Pembrolizumab	Nivolumab			
满意度	E总分	4.1 (非常满意)	3.8 (非常满意)			
总担	心度	2.1	2.1			
参加答	卷人数	3833	5685			
副作	用	疲劳、皮疹、发烧	疲劳、咳嗽、肺炎			
注射剂	规格	100毫克/4毫升、	100毫克/10毫升、			
		50毫克/2毫升	40毫克/4毫升			
答卷病	癌症	940	1027			
人分类	黑色素	859	561			
	瘤					
	非小细	210	493			
	胞肺癌					

所以无论是根据Opdivo和Keytruda的验证性临床试验数据,还是参考上表网友的非循证医学反馈,这两个抗PD-1抗体总体的疗效和安全性指标都没有明显的区分。

其次上市时间: Keytruda作为非小细胞肺癌的一线用药几乎铁板钉钉上市时间早于0pdivo(大约半年)。比如Keynote-024二周前已经因疗效显著被提前终止,而0pdivo作为一线用药的非小细胞肺癌临床试验Checkmate-026要到今年11月才能结束(见下页表)。0pdivo作为二线用药和Keytruda获批的时间几乎相同,但标签没有PD-L1人群的限制,后者只占大约25%。除了人数的优势之外这在实际使用中也是个巨大优势,因为医生和患者不愿花时间和额外费用去检测PD-L1水平,直接导致0pdivo的销售额远远超越Keytruda。

最后也是最关键的是,因为PD-L1高表达人群只占非小细胞肺癌患者总数的25%,如果Opdivo如愿获批PD-L1低表达患者,Opdivo的用药人群将明显高于Keytruda。但是因为未经任何治疗的患者通常对化疗有较好应答,所以笔者猜测PD-1抑制剂作为一线用药对PD-L1低表达人群的疗效可能不如二线用药的临床区分明显。而Keytruda作为一线疗法在PD-L1高表达的非小细胞肺癌人群的临床试验数字虽然还没有公布,但此临床试验因疗效显著被提前终止。也就是说Opdivo的疗效很有可能和Keytruda相仿,作为二线用药的明显优势不大可能扩展到一线用药。

所以施贵宝Opdivo在非小细胞肺癌领域PK默沙东的Keytruda 孰胜孰负在很大程度上将取决于Opdivo在半年之后揭晓的 Checkmate-026结果。如果Opdivo在PD-L1低表达患者也明显比标

Opdivo相比Keytruda肺癌上市或预计上市时间表						
哨卡抑制剂	批准肺癌时 间	批准适应人群	注册临床试验代号	招募人 数	(预期)临床试验结束 时间	
<u>Opdivo</u>	2015年10月 9日	二线非鳞癌: 之前经过铂类化疗患者	Checkmate-057	792	2015年2月	
	2015年3月4日	二线鳞癌:之前经过治疗的晚期或转移 性患者	Checkmate-017	352	2014年11月	
÷w.		一线: 4期或复发性PD-L1阳性患者相比 化疗(鳞癌采用吉西他滨或紫杉醇,非 鳞癌采用铂类)	Checkmate-026	535	2016年11月	
		一线和Yervoy或铂类化疗联合: 4期PD- L1阳性之前未接受治疗的患者	Checkmate-227	1,980	2018年1月	
		一线: 之前接受过治疗的晚期或转移性 患者相比多西他赛化疗	Checkmate-078	500	2018年5月	
<u>Keytruda</u>	2015年10月 2日	二线PD-L1患者	Keynote-001			
	- 1	一线: 4期PD-L1高表达患者相比化疗 SOC	Keynote-024	305	2016年6月	
		一线和化疗联合: 转移性非鳞癌患者	Keynote-189	570	2017年9月	
		一线:晚期或转移性PD-L1阳性患者相比 铂类化疗	Keynote-042	1,240	2018年2月	
		一线和铂类、紫杉醇(白蛋白纳米粒) 联合:转移性鳞癌患者	Keynote-407	560	2018年3月	

准疗法优异,那么Opdivo将完胜Keytruda。如果Opdivo不能如愿获得PD-L1低表达人群标签,Keytruda则占有时间优势,但Opdivo依然占有二线用药的绝对优势并且还能和Yervoy联用。这样的话Opdivo可能会在肺癌领域险胜Keytruda。

为什么检查点抑制剂如此难以超越?

2016年6月7日



正在进行的ASCO年会报道了大量新数据,有近6000个摘要。但是除少数特例外,无论从患者、医生,还是制药企业、副总统的角度看,检查点抑制剂是当今肿瘤治疗和新药开发的绝对主角。即使免疫疗法中除了CAR-T外,检查点抑制剂(包括PD-1、PD-L1、和CTLA4抗体)也是唯一能真正带来深度持久应答的疗法。和只在血液肿瘤有效的CAR-T不同,PD-1抑制剂多种实体瘤和血液肿瘤显示疗效。而其它免疫疗法如疫苗、免疫激活剂如OX40激动剂、免疫微环境调控剂如IDO抑制剂到目前为止尚未显示能挑战检查点抑制剂或显著扩大检查点抑制剂的应答人群。为何检查点抑制剂如此难以超越?

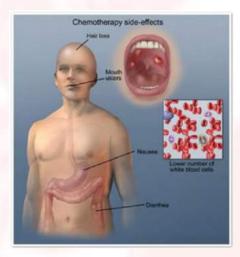
最根本的原因是我们对免疫疗法的理解还处于早期。我们即不明白为何0X40激动剂效果一般,也不明白为何检查点抑制剂如此有效。这如同要超越上一个乐透奖中奖者,他自己也不知如何超越自己,他中奖那次买的其它号和中奖号码几乎没有任何关联,并非还有五张只差一个数的号码。2004年自然杂志的一篇文章把免疫疗法列为制药工业诸多hype之首,直到2012年0pdivo的肺癌数据出来之前没几个人相信PD-1能成气候,整个行业对免疫疗法的了解可见一斑。虽然过去几年我们有了长足进步,但在预测新疗法临床应答上仍然没有本质突破,对于已知检查点抑制剂也没有太好的办法通过生物标记预测应答人群。

检查点抑制剂理论上通过激活免疫系统杀死肿瘤细胞,但是临床前模型PD-1和CTLA4抑制剂抑制肿瘤增长活性并不突出。即使按激活免疫系统的一些指标如细胞因子合成、分泌,这些检查点抑制剂也不是最好的。缺乏可靠的临床前模型是免疫疗法开发的一个练门。虽然没有任何疾病的临床前模型是完全可靠的,但如果可靠性达不到一定的临界值,通过临床试验筛选药物经济上不可持续。

已经拥有检查点抑制剂的几个企业都是财大气粗的大药厂,每家现在正在进行的组合疗法都几十上百。这一是令其它免疫疗法临床试验的病人招募更加困难,延长开发时间,变相增加成本。另外这些组合令后来的疗法门槛更高,也增加竞争难度。CD38和Claudin18.2抗体的成功似乎说明抗癌不仅是眼前的免疫疗法,远方还有很多未知机理等待我们开发。

Keytruda肺癌三期临床提前终止,部分病人有望摆脱化疗 折磨

2016年6月17日



【新闻事件】: 今天默沙东宣布其PD-1抗体Keytruda作为一线药物在一个非小细胞肺癌三期临床试验中和标准疗法、以铂类化疗药物为核心的组合比显著延长PD-L1高表达(>50%)患者的无进展生存期和总生存期,试验因此提前终止。这标志着PD-L1高表达肺癌患者将摆脱化疗的折磨,是肺癌治疗史上一个重要进展。

【药源解析】:虽然这个名叫Keynote024临床试验具体数字没有公布,但根据以前免疫疗法三期临床提前终止经验和PD-1抗体的确切疗效,生存差异应该在2-3个月之间。肺癌是致死人数最高的肿瘤,所以这是PD-1抗体争夺最激烈的领域,专家估计以后PD-1抗体一半的销售将来自肺癌。

Keytruda已经被批准用于PD-L1阳性患者的二线用药。虽然 竞争对手0pdivo在肺癌腺癌的疗效也和PD-L1表达相关(鳞癌和 PD-L1表达无关),但由于临床试验设计的不同所以标签没有PD-L1限制。这在实际使用中是个巨大优势因为医生和患者不愿花时间和额外费用去检测PD-L1水平,所以Keytruda销售远远落后于 Opdivo。

Opdivo作为肺癌一线用药的三期临床结果将在今年11月结束,这个试验包括PD-L1低表达患者。如果Opdivo在PD-L1低表达患者也比标准疗法优异,那么O、K一线肺癌竞争将重演二线用药结果,Opdivo将扩大优势。但是未经任何治疗的患者通常对化疗有较好应答,所以免疫疗法的优势应该小于二线情况,Opdivo可能在PD-L1低表达患者无显著优势。

如果这样,Keytruda不仅会在PD-L1高表达患者(约占25%)夺回二线竞争失地,还因为提前上市6个月而占有一定优势。对于PD-L1低表达人群,Keytruda和各种化疗的组合已经显示较高应答率。这些组合和标准疗法对比的三期临床正在进行中。虽然Opdivo和Yervoy的组合也在一线肺癌显示非常好的应答率,但因为Yervoy的毒性和高价格使用可能会受到限制。最后如何瓜分肺癌市场将由这些组合的疗效决定,目前专家估计Opdivo将占有100亿美元、Keytruda则有40亿美元份额。0、K竞争中最受伤的可能是Yervoy,已经失去恶黑一线,肺癌使用也可能是个小配角。

0、K三天两头传捷报令很多企业羡慕不已,也纷纷开发自己的PD-1,以至于FDA的肿瘤负责人都警告现在做PD-1的企业太多了。但是现在看来未来主要肿瘤的治疗都会有PD-1参与,所以无论开发什么新药有自己的PD-1是个优势。

但正如群里专家所言,这些后来的PD-1在开发中面临诸多障碍。Me-too虽然不是最佳选择,但超越PD-1更加困难,因为我们连PD-1的具体工作机制还不十分清楚。多数企业没有免疫疗法研发经验,从头开始将需要做持久战准备。

FDA批准吉利德Epclusa上市,又一抗丙肝霸主药物诞生?

2016年6月29日



【新闻事件】: 今天美国FDA批准了吉利德科学的又一抗丙肝药物Epclusa上市,用于治疗成人慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染。对于患有中度至重度肝硬化(失代偿性肝硬化)的患者,Epclusa须和利巴韦林联合使用。在3个共有1558位无肝硬化或者代偿期肝硬化(轻度肝硬化)患者参与的3期临床试验中,受试者连续12周每天口服一次Epclusa,治愈率达到95%至99%(SVR₁₂=95-99%)。在一个有267位失代偿性肝硬化(中度至重度肝硬化)患者参与的试验中,87名受试者采用Epclusa和利巴韦林复方治疗12周,有94%的病人获得持续病毒学应答。Epclusa耐受性良好,最常见的副作用有头痛和疲劳。Epclusa是美国FDA批准的首个用于所有6个主要基因亚型的抗丙肝药物。

【药源解析】:吉利德科学在抗丙肝药物开发领域占有绝对优势,分别在2013年底和2014年10月推出索非布韦和Harvoni两个抗丙肝超重磅产品(参阅"吉利德二联复方Harvoni获得FDA批准,抗丙肝新金标全口服方案出炉"),几乎独霸全球抗丙肝市场。商业上吉利德当然也是最大的赢家,索非布韦和Harvon在2015年的销售总额高达191亿美元。唯一能对吉利德稍具威胁的只有艾伯维,其旗下抗丙肝三联组合Viekira Pak虽然疗效和Harvoni相比毫不逊色,但每日1片/2片组合的给药不便性,直接导致其销售远远落后于Harvoni,2015年销售额只有吉利德的十分之一(16.4亿美元)。今年1月,默沙东推出全口服一天一次的二联复方Zepatier,但因为带有黑框警告,虽然大幅降价,也未必会对吉利德构成明显威胁。

Epclusa是索非布韦(sofosbuvir)和新药velpatasvir的固定复方组合,是吉利德为了进一步巩固其抗丙肝领域霸主地位的又一秘密武器。之所以称之为"秘密武器",是因为到目前为止吉利德还未发表velpatasvir的任何关键信息。Velpatasvir之前叫GS-5816,直到去年吉利德才公布这个药物的名称,其它信息则属于"最高机密"。根据几个墙报展览和其化学结构和Ledipasvir的相似性,估计velpatasvir也和Ledipasvir一样是NS5A抑制剂。

无论如何Epclusa是吉利德又一个当之无愧的优质产品。尽管HCV不同的基因类型序列能相差30%,但Epclusa一概通吃,12周的持续病毒学应答率都超过95%。虽然Epclusa伴有警告,提示患者和医务人员索非布韦和其它抗病毒药物联合使用可能引起症状性心动过缓(心脏速率严重减慢),同时使用胺碘酮的患者甚至发生启用心脏起搏器干预,但这个问题应该和Harvoni类似。另外Epclusa的一个缺陷是存在药物-药物相互作用,即一些药物能降低Epclusa的血药浓度,因而应该避免和这类药物同时使用。

今天是"Gilead Day",早晨我们还点赞吉利德独到的投资 眼光,下午FDA又送来喜报。当其它制药巨头蜂拥抗肿瘤免疫市场的时候吉利德如何动用其200亿美元的大钱包呢?我们拭目以待!

首个来自毒品的药品有望上市:大麻二酚第二个罕见癫痫病显示疗效

2016年6月28日



【新闻事件】:今天GW Pharma宣布其大麻二酚(CBD)液体制剂 Epidiolex在一个叫做Lennox-Gastaut症(LGS)的罕见儿童病的 三期临床试验中显示积极疗效。在这个171人参与的试验中, Epidiolex降低44%每月癫痫发病。而安慰剂只降低22%。这些病人中值年龄15岁,平均使用三种抗癫痫药物。86%的患者使用 Epidiolex出现不良反应,但安慰组也有69%的患者出现不良反应。另一个225人的LGS三期临床也将在今年完成。今年三月 Epidiolex在另一个罕见癫痫病Dravet综合症比安慰剂多降低26% 每月发病次数。Epidiolex准备明年申请上市。

【**药源解析**】: CBD是大麻上百种活性成分中的一个主要成分,但据说并没有另一个主要成分四氢大麻二酚(THC)的愉悦、至 幻作用,所以滥用风险较低。甚至有临床前研究显示CBD可以治疗吗啡成瘾。CBD和CB1、CB2受体结合程度都远低于THC,但在多个动物模型中显示抗癫痫疗效。和其它大麻活性组分类似,CBD

高度脂溶,结构中只有两个酚羟基是杂原子,其它都是碳和氢。 CBD水溶性很差,酚羟基也代谢不稳定,所以合适剂型是CBD成功 的前提。因为大麻作为毒品多是吸食,不知吸入式Epidiolex疗 效如何。

很多药物如吗啡、K粉都有滥用副作用,但如果Epidiolex上市将是第一个从毒品中找到FDA批准药物的例子。GW还销售另一个大麻衍生药物Sativex,但这个药物没有在美国上市。癫痫是个相对高发中枢疾病,虽然有几十种药物,但仍有20-30%患者无法控制。奥巴马原来首席战略顾问David Axelrod的女儿就有一种严重的癫痫病。前几年波士顿环球报有一关于Axelrod女儿病情的专访,显示政治铁汉的柔情一面。

近些年中枢药物研发进展缓慢,动物模型可靠性差是个关键瓶颈。癫痫模型相对成熟,这是Epidiolex成功的一个基本保证,因为癫痫和Epidiolex的分子机理都还不清楚。中枢系统高度复杂,拔出萝卜带出泥,正负作用通常难以有效区分开,选择未满足需求更高的罕见病应该说是明智的策略。LGS和Dravet综合症虽然算是两个适应症,但二者有很多相似之处,可以相互支持,也增加上市成功率。

到目前为止今年GW的股票已上扬50%。

PD-1/ID0组合注册试验开始,首个小分子IO药物进入三期 临床

2016年6月24日

【新闻事件】: 今天Incyte的ID01抑制剂和默沙东的PD-1抗体 Keytruda组合作为一线疗法治疗晚期黑色素瘤的三期临床试验正式开始。这个叫做ECH0301的试验准备招募600病人,按病人PD-L1表达和BRAF变异分成多组,一级终点是无进展生存期和总生存期。试验预计2018年结束。

【**药源解析**】: Keutruda已经是晚期恶黑的一线用药,并且不受BRAF变异限制。而Epacadostat则是最领先的小分子IO药物。二者组合在一期临床中显示57%应答率,这和Keytruda单方50%的应答率类似。但三期临床比较的是无进展生存期和生存期这些对病人更有价值的指标,Epacadostat能带来多少收益还是一个很大的问号。

这个实验将是I0疗法的一个重要里程碑。免疫疗法是肿瘤治疗史上的一个关键技术进展,但目前为止都是大分子或细胞疗法的天下。这些疗法都是针对细胞表面受体,而无法直接调控庞大复杂的免疫细胞内免疫应答体系。这个涉及数百个蛋白的调控体系有一些节点可能会和PD-1类似功能或和PD-1抗体有协同作用,而这些靶点最适合用小分子药物调控。

Epacadostat是小分子IO药物先驱,如果显示一定疗效,即使商业上价值有限依然在技术上是个概念验证,会给现在正在早期研究的其它小分子药物一个希望和鼓励。但是和其它IO组合一样,价格将是一个难题。即使在某些特定人群(如PD-L1低表达人群)有统计显著OS改善,但如果改善有限这个组合的定价将面临压力。一是Keytruda已经价格很高,二是IDO抑制剂的长期生存优势需要更多实验证实。因为Keytruda是主要疗效来源,Epacadostat的商业回报或许和其第一个小分子IO药物身份不符。

当然更悲情的结局是作为开拓者的Epacadostat不能改善生存。新药研发教给我们的经验是多数新机理药物会以失败告终,不管我们对它寄予多大希望。PD-1抗体的巨大成功不意味着所有免疫激活剂都能为晚期癌症患者带来深度持久应答。PD-1抗体可能是一个大金矿的一角,也可能就是一个乱石中的一个金块。ECH0301可能ECH0 PD-1抗体的颠覆性疗效,也可能ECH0 the sound of silence。

OPKO Health的活性维生素D缓释胶囊Rayaldee获批治疗中期慢性肾病甲亢(SHPT)

2016年6月23日



【新闻事件】:生物制药、医疗公司OPKO Health在6月21日宣布,美国FDA批准了该公司的25-羟基维生素D。(骨化二醇)缓释胶囊Rayaldee上市,用于治疗成人3或4期慢性肾病(CKD)患者因维生素D不足引起的的继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism,SHPT)。这类患者因肾脏功能障碍造成血浆的25-羟基维生素D。水平低于30 纳克/毫升,而通过Rayaldee治疗血浆的25-羟基维生素D。浓度有望恢复至30纳克/毫升或更高,并降低升高的血浆甲状旁腺激素(PTH)水平。Rayaldee是美国FDA批准的治疗这类慢性肾病的首款药物。在两项随机、双盲、安慰剂对照的关键临床试验中,患者接受Rayaldee治疗26周后,体内活性维生素D的水平和安慰剂组相比平均提高了80%,而血浆甲状旁腺激素(PTH)水平降低了30%,达到了所有主要疗效和安全性终点。Rayaldee有望在今年下半年进入美国药房。

【**药源解析**】:慢性肾病(Chronic Kidney Disease, CKD)是一种以肾功能逐步下降为特征的大众性疾病。据美国肾脏基金会数据,在美国大约有2600万CKD患者,其中包括2000多万的中度(3或4期)病人。CKD包括各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,其中有肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常、影像学检查异常,或不明原因的GFR下降(〈60ml/min•1.73m²)等。根据GFR可以将慢性肾脏病分为5期,当CKD患者进展至5期时需要血液透析并尽快进行肾脏移植治疗。早期发现和早期干预可以显著的降低CKD患者的并发症,明显的提高生存率。

由于肾功能受损,CKD患者体内的维生素D无法转化成活性形式,因而影响钙、磷的代谢。为了让代谢恢复平衡,患者体内的甲状旁腺激素(PTH)可能会过度分泌,导致甲状旁腺功能亢进(SHPT)并发症。而血清中过多的钙、磷循环会导致骨软化、血

管和肾组织钙化等一系列机体损伤病变。这类病人占中度CKD患者的40%到60%。而且SHPT是一种渐进性疾病,患者会随着疾病进展变得越来越虚弱,更难治疗。遗憾的是在Rayaldee获批之前,美国FDA还未批准任何一款治疗这类因维生素D不足引起的SHPT。

Rayaldee (也叫CTAP101胶囊) 是0pko Health从Cytochroma 收购的老药25-羟基维生素D $_{\rm s}$ 的控释胶囊。CTAP101的美国专利已 经获得授权,有效期至2028年。而且美国因维生素D不足引起的 SHPT/CKD患者有高达400万人,市场总额120亿美元。所以 Rayaldee是一个非常理想的505 (b) 2开发方案。那么Rayaldee 的确能如0pko老板、亿万富豪Phillip Frost所述成为销售峰值 超过30亿美元的大药吗?

Active	Effect on Blood Levels of:				
	Type	25D**	Ca	iPTH	
Calcifediol (25-hydroxyvitamin D _s)	Rx	Significant Increase	No Change	Significant Decrease	
Cholecalciferol/Ergocalciferol	отс	Minor Increase	No Change	Minor Decrease	
Ergocalciferol	Rx	Minor Increase	No Change	Minor Decrease	
Calcitriol (1s:25-dhydrosystanss 0.)	Rx	Decrease	Increase	Significant Decrease	
Doxercalciferol (10-hydroxystania D.)	Rx	Decrease	Increase	Significant Decrease	
Paricalcitol (19-nor-to-26-dhydrosystamin D.)	Rx	Decrease	Increase	Significant Decrease	
	Calcifediol (25-hydroxyvitamin D,) Cholecalciferol/Ergocalciferol (nterro D, Marris D,) Ergocalciferol (nterro D,) Calcitriol (19.25-6-hydroxystemin D,) Doxercalciferol (16-hydroxystemin D,) Paricalcitol	Active Type Calcifediol (25 hydroxystants 0,1) Rx Cholecalciferol/Egocalciferol (ottams 0,1) Active (ottams 0,1) Rx Ergocalciferol (ottams 0,1) Rx Calcifrol (14.26-dhydroxystants 0,1) Rx Doxercalciferol (15-brydroxystants 0,1) Paricalcitol Rx	Active Type 25D" Calcifediol Rx Significant Increase Cholecalcifero/Ergocalciferol Cetamo By Manne Dy Ergocalciferol Rx Minor Increase Calcifrol Rx Decrease Calcifrol (19.35-87-y-bray-shares Dy) Doxer calciferol Rx Decrease (16.34-87-y-bray-shares Dy) Paricalcitol Rx Decrease Paricalcitol Rx Decrease	Active Type 25D" Ca Calcifediol (25-byteropytame 0,) Rx Significant Increase Change Cholecalciferol/Ergocalciferol (otherm 0,) where 0,) Rx Minor No Increase Change Calcifrol (otherm 0,) Rx Minor No Increase Change Calcifrol (14.35-dhythreystame 0,) Rx Decrease Increase Increase Change (14.35-dhythreystame 0,) Rx Decrease Increase Paricalcitol Rx Decrease Increase Increase Paricalcitol Rx Decrease Increase	

Rayaldee和其它维生素D药物治疗SHPT比较表

如上表所示,虽然除了Rayaldee之外美国FDA还未批准其它 任何一款药物治疗因维生素D不足引起SHPT的成人3或4期CKD患 者,而且Rayaldee和其它维生素D或衍生物相比有吸收好等优 势,但依然存在比如高钙血症等其它维生素D补充剂同样的缺 陷。再加上价格高昂(据说每年大约需要1万美元),也给 Rayaldee的市场渗透增加额外的困难。除此之外,包括 Sensipar (Cinacalcet, 西那卡塞) 在内的拟钙剂 (calcimimetics) 虽然未获批治疗3或4期CKD患者的SHPT, 但这 类药物通过增强受体对血流中钙水平的敏感性,降低甲状旁腺激 素、钙、磷和钙-磷复合物的水平。Sensipar在2014年的销售额 高达21.6亿美元,入选当年"重磅炸弹"一百名排行榜。更重要 的是其专利至2018年3月到期,随着仿制药的出现也对Ravaldee 的销售造成重大打击。所以我们认为Ravaldee的销售峰值不大可 能超过5亿美元。华尔街好象也不认同Phillip Frost老爷子的说 法,虽然Rayaldee比预期提前4个月获得FDA批准,但股民并未因 此亢奋, 本周股值维持在相同水平。

降糖药Jardiance缓解肾功能障碍

2016年6月15日



【新闻事件】: 今天礼来和BI宣布其二型糖尿病药物,SGLT2抑制剂Jardiance除了显示心血管收益外,还缓解肾功能障碍。这是那个名为EMPA-REG前瞻性临床试验的次级终点。这个有7000多人参与四期临床试验的一级终点是心血管事件,平均跟踪3.1年显示和标准疗法联用Jardiance比安慰剂能降低心梗、心脏病死亡、和中风发病风险。今天在ADA公布并在NEJM发表的是这个实验次级终点。和标准疗法联用Jardiance比安慰剂降低39%的肾损伤发生或恶化(尿蛋白/肌酸酐比值>300,肌酸酐翻倍),更重要的是Jardiance降低了55%开始肾透析病人数量。Jardiance成为第一个既降低心血管事件、又缓解肾功能障碍的降糖药。

【药源解析】: 虽然这是第一例显示缓解肾功能障碍的降糖药,但这里也有几点注意事项。一是这些观察是EMPA-REG的次级终点,并非该试验主要观察指标,二是这些肾功能指标也是血液指标,所以和血糖比只是50步和100步的区别。延缓肾透析是对患者生活真正有影响的指标。虽然Jardiance降低55%风险,但绝对风险并不大,从0.6%降至0.3%。主要原因是这些病人大多数是早期肾损伤病人,而且跟踪时间也较短只有3.1年。凭这些数据不大可能会把肾功能写进标签。

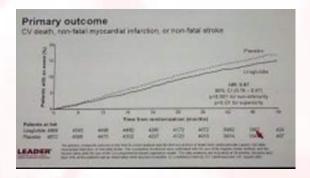
但这仍然是个重要的进展。35%的糖尿病人最后会有肾功能障碍,这是糖尿病的一个主要并发症。肾功能障碍是个很大的市场,据估计10%的美国人有不同程度的肾功能障碍。治疗肾功能障碍除了一些传统降压药并无太有效的药物,所以新机理药物是对这个人群的一个重要贡献。

昨天谈到糖尿病的治疗面临改革,除了安全降糖还要降低并发症风险。现在已有两类药物显示可以改善心血管事件,Jardiance又显示能改善肾功能障碍。虽然这些药物改善预后的疗效还比较轻微,但这无疑为以后的降糖药设立了更高的标准。以后的降糖药仅仅降低血糖估计不够了。这也是为什么默沙东最近把安全试验加倍变成疗效试验,并停止了长效DPP4抑制剂开发的原因。

以前人们并不看好SGLT作为降糖机理,认为治疗糖尿病不能 仅靠把葡萄糖尿出去。糖尿病确实不仅是血糖异常,但SGLT也不 大可能只是抑制葡萄糖重吸收。随着我们对糖尿病了解的深入, 糖尿病会证明是和癌症一样是多种疾病的组合。以后临床前研究 需要更复杂的科学假说和优化方法,而临床开发需要借鉴肿瘤的 精准医学经验,根据机理标记找到真正受益人群,而不是所有血 糖异常的人都能用。

利拉鲁肽将改变糖尿病治疗理念?

2016年6月14日



【新闻事件】: 诺和诺德今晚将在正在新奥尔良召开的美国糖尿病协会年会上公布其GLP-1激动剂利拉鲁肽注射液的心血管收益三期临床结果,但这个名为LEADER的试验结果已经发表在今天的NEJM。9340高风险心血管并发症糖尿病人分别使用1.8毫克利拉鲁肽和安慰剂,平均跟踪时间为3.8年。结果利拉鲁肽降低13%心梗、中风、全因死亡相对风险,降低22%心血管死亡率,并降低2.3公斤体重。

【药源解析】:糖尿病最近几十年才成为世界主要疾病,以前二型糖尿病较为罕见。虽然降糖药已有几十年的使用历史,但极少有人质疑降糖带来的收益。即使在其它领域如抗癌药已经把OS作为金标准多年,FDA也只是在Avandia事件之后要求降糖药必须没有心血管风险,而从未要求过收益,医生也以安全降糖为主要治疗手段。今天LEADER试验负责人John Buse说现在应该重新思考如何治疗糖尿病,暗示安全降糖已经不能作为金标准。降糖必须要治病,化验单对患者生活没有影响。

虽然0.87的HR和抗癌药比不显眼,但对于糖尿病来说是个重要进展。利拉鲁肽虽然是第二个显示心血管收益的降糖药,但却可能是第一个真正通过降糖降低心血管事件的药物,因为Jardiance似乎并非通过降糖起效。更高剂量(3毫克)利拉鲁肽已被批准用于减肥,另一个传统口服药市场。

利拉鲁肽注射长效版本、一周一次GLP-1激动剂Semaglutide 也显示超强降糖作用,头对头临床试验中分别战胜默沙东的口服降糖药Januvia和阿斯列康的一周一次GLP-1激动剂Bydureon。和标准疗法二甲双胍或磺酰脲组合使用56周,1毫克Semaglutide多降1.6%的HbA1c,0.5毫克降1.3%的HbA1c,而Januvia和Bydureon分别多降0.5%和0.9%。1毫克Semaglutide最高可降低6.1公斤体重。虽然Semaglutide是继Bydureon、礼来Trulicity、葛兰素Tanzeum之后第四个上市的长效GLP-1激动剂,但在现在疗效为王的药品消费环境下依然会占有一席之地。当然利拉鲁肽在GLP-1市场的统治地位也会令Semaglutide的市场渗透容易很多。这届ADA是诺和诺德的舞台。

如果安全降糖不再是金标准,糖尿病市场将面临重新洗牌。旧体制下没人相信胰岛素以外的注射降糖药可能会对安全极好的口服降糖药造成威胁,但新的消费趋势中最受伤的就是传统慢性病药物标准美男子DPP4抑制剂(一日一次口服,非常安全,不受用餐影响、使用方便),领头羊Januvia专利未到期已经销售下滑。现在专家预测利拉鲁肽峰值销售39亿。另一个降低心血管事件的降糖药Jardiance虽然去年只卖了1亿,但估计峰值销售可达20亿。糖尿病治疗理念正在改变。

默沙东、辉瑞SGLT抑制剂Ertugliflozin安全性试验升级为

疗效试验

2016年6月13日



【新闻事件】: 今天默沙东和辉瑞宣布其合作开发SGLT抑制剂 Ertugliflozin的安全性试验人数将翻倍到8000人,升级为疗效试验。这个试验不仅会研究Ertugliflozin是否可以安全降糖,还有能力检测心血管收益。今天两巨头也公布了Ertugliflozin的降糖疗效。单独使用高剂量Ertugliflozin可以降低1.16%的HbA1c,和默沙东的DPP4抑制剂Januvia联用则降低1.5%的HbA1c。Ertugliflozin有望今年申请上市。

【药源解析】:糖尿病是世界影响人数最多的慢性病之一,现在市场高达700亿美元。其最严重的副作用是心血管疾病,其中60%的糖尿病患者死于心血管疾病。自Avandia事件后,FDA要求所有降糖药必须要显示能安全降糖。去年礼来和BI的SGLT抑制剂Jardiance出人意料地显示不仅可以安全降糖,而且可以降低心衰事件。由于心衰疗效生效迅速,可能通过非降糖机理,所以礼来今年准备开始Jardiance的心衰临床试验,可能会威胁诺华降压药转世的心衰药物Entresto。另一类降糖药GLP-1激动剂最近也显示心血管事件收益,诺和诺德的LEADER试验结果将在明天公布。

一型糖尿病降糖的收益已经无可争议,胰岛素把一个儿童绝症变成慢性病,是现代医学最成功的一个发现。但二型糖尿病通常和胰岛素分泌关系不大,而是原因众多的胰岛素耐受。以前降糖药除了能降糖外极少能显示微循环、大循环收益,所以医生病人均以安全降糖作为首要疗效目标。但现在糖尿病治疗也越来越关注降糖外的收益,尤其是已经有两类药物显示心血管收益,其中包括SGLT抑制剂。作为第四个上市的SGLT抑制剂,Ertugliflozin如果仅能安全降糖竞争力将受到严重限制。默沙东现在的头号产品Januvia因为没有心血管收益证据虽然专利尚未到期但销售已经开始下滑。

和突然加大Ertugliflozin投入力度相反,默沙东上个月刚刚停止长效DPP4抑制剂Omarigliptin的开发,虽然这个产品已经做过7000人的临床试验。这两个调整都是对目前药品消费环境改变做出的正确反应。即使是降糖药这种长期使用慢性病药物,使用方便性和疗效比已经是次级因素。这种开发策略的调整涉及上亿美元投入的走向,需要决策层经验丰富。这也是为什么辉瑞虽然独自发现了Ertugliflozin,但还要和默沙东合作开发的原因。默沙东因Januvia积累了糖尿病药物开发的大量经验,当然和Januvia组成强强组合也是一个重要因素。

糖尿病和肿瘤治疗的药物开发有着诸多不同。肿瘤药物以延长寿命为核心疗效,肿瘤缩小只作为辅助证据,而直到最近安全降糖是医生的唯一期望。肿瘤药物一年10万美元很平常,但糖尿病药物因长时间使用、涉及人群巨大所以价格是个重要因素。安全、便宜的二甲双胍是西方市场绝对的一线用药。肿瘤药物一两百人的临床试验即可上市,而Ertugliflozin计划9个大型临床试验,准备招募12600病人。二者各有利弊,自由竞争会决定最后的平衡点。

FDA批准首个EGFR变异液体检测方法

2016年6月2日

【新闻事件】: 今天FDA批准首个EGFR变异液体检测方法,罗氏的cobas ® EGFR Mutation Test v2,用于检测非小细胞肺癌

患者EGFR外显子19缺失和外显子21的 L858R变异。EGFR抑制剂是这类EGFR变异患者的首选药物。如果液体检测为阴性,则需做肿瘤组织切片。这为重症患者或因其它原因无法做活体检验的患者提供了一个选择治疗手段的检测办法。这个测试已经在很多其它国家上市,可以检测42种变异,其中包括EGFR耐药的T790m变异。

【**药源解析**】: 肺癌是最致命的肿瘤之一,85%为非小细胞肺癌,而10-20%为EGFR外显子19缺失和外显子21 L858R变异。罗氏自己的EGFR抑制剂Tarceva于2004年被批准用于NSCLC二线疗法,2013年被批准作为一线疗法用于EGFR变异患者。

和组织活体检验比液体检验只用少量外周血或其它体液,无需复杂操作,所以成本大大降低。而且侵入性低,这大大增加了使用方便性。另外由于肿瘤组织异质性,活体检验取样未必有代表性。以至于有些"无EGFR变异"患者也对EGFR抑制剂应答。对于动态标记(dynamic marker)如PD-L1就更复杂。PD-L1阴性膀胱癌患者对PD-L1抗体atezolizumab的应答率达到PD-L1阳性患者的三分之一强,这好比你射门得分但场上并没有球,很难从机理上解释。

目前液体检验主要检测游离肿瘤细胞、各种肿瘤相关变异DNA/RNA、以及胞外体(exosome),cobas ® EGFR Mutation Test v2就是检测游离DNA(cfDNA)。但这些核酸在外周血和体液中含量都极低,所以准确检测技术上是个障碍。但是精准医学是整个疾病治疗、尤其肿瘤治疗的大趋势。更方便、便宜的生物标记检测手段对精准用药和临床试验的病人选择至关重要,尤其是新药价格和新药开发成本都高得接近极限的现在。据专家估计美国液体检测市场可达300亿美元,中国也预测会有200亿人民币的市场。

当然液体检测也并非新概念,前列腺癌检测标记PSA、结直肠癌标记CEA、胰腺癌标记CA19-9 、卵巢癌标记CA125 都早已存在。简单、便宜、可以大规模使用的检测手段对高选择性和特异性要求更高,否则会有大量的假阳性结果,为患者(或非患者)带来不必要后续侵入性检测、精神压力、以及生产力的负面影响。比如上面提到那些标记的特异性都不尽人意,PSA已经不再大规模使用。

制药企业

80年代默沙东和21世纪艾尔健,兼谈足球打法的演化

2016年6月20日



正在进行的欧洲杯、美洲杯令足球成了这两周人们生活的主要话题,借着这个热乎劲咱们比较一下足球战术和制药企业竞争 策略演化的类似性。

上周《Business Insiders》发表了一篇文章讨论80年代默沙东和现在艾尔健模式。在传奇CEO Vagelos带领下,80年代默沙东把科学研究作为企业首要目标,利润、股票价格、股东收益都是结果而不是公司运作的主要动力。Vagelos说他从来没把赚钱作为目标,即使成为CEO、尤其成为CEO,甚至拒绝和投资者见面。Vagelos拒绝以超过通胀幅度增长其产品价格,并无偿将河盲药物赠予非洲。这些行为在今天的制药界几乎无法想象。

那么Vagelos为什么可以把赚钱放在第二位并牛到可以拒见投资者呢?当然主要原因是他亲手组建的研发团队长期、稳定的高产出,即使没把赚钱放在第一位默沙东依然为股东创造的巨大价值。和当时默沙东的辉煌类似,80年代雄霸世界足坛的是打法华丽的巴西队,而拥有大量超一流球星是巴西打法的基础。如果你的球队同时拥有济克、法尔考、苏格拉底,你也可以说赢球是第二位的,保持桑巴的优雅最重要。

作为现在大药厂代表的艾尔健则是另外一个经营模式。他们内部研发很少,主要靠收购其它公司和产品支持增长。其主帅Brent Saunders提出把Research and development变成Search and development。他们研发主要靠扩大已有产品适应症,Botox现在已有11个批准适应症。为了提高投资者回报,艾尔健通过收购把总部搬到爱尔兰,以避免美国的高额企业税。这和现在足球的打法也比较接近,所有能创造股东价值的手段都用上。

这篇文章似乎对80年代默沙东的模式十分怀念,并再度引用 默沙东老CEO George Merck的那句名言Medicine is not for profit, it is for the people。好像只要把研发放在第一位默 沙东的辉煌即可重现。但是即使桑巴足球的本质也是以赢球为目 的,表演只是副产品。同样股东投资的唯一目的是盈利,完全关 注研发而不计算利润的公司如同只关注观赏性而不在乎输赢的球 队一样,不可能在竞技体育中存在。

哪个球队不想像80年代巴西队那样潇洒地赢球?哪个后卫不希望防守从来不用犯规?谁愿意用场外招赢球?但是技不如人的时候这些不得已而为之的办法也得用,因为和投资是为了赚钱一

样赢球是竞技足球的唯一目的。和足球的演化类似,现在新药的竞争更加激烈,信息更加对等,人才流动更自由。一个国家长期培养大量超一流球星的情况已经很少,一个企业吸引过多项级人才的情况也在减少。该文也指出,现在的默沙东已经更像艾尔健,我则认为现在的巴西队和80年代已经没有半点相似之处。

吉利德的钱包

2016年6月28日



【新闻事件】: 今天Bloomberg发表一篇文章讨论吉利德科学可能收购的公司。吉利德是现金储备第二多的制药公司,有210亿美元在手。去年在丙肝药物销售近200亿美元时新增100亿美元债务,专家普遍认为是为了收购某个中型企业。这篇文章指出吉利得进军肿瘤领域似乎决心很大,但避开检查点抑制剂和CAR-T等免疫疗法长远看是正确的决定。如果避开这些热门资产,这些钱可以买多个中早期项目。

【**药源解析**】:制药界最近一两年最热门的话题之一就是吉利德将收购哪个公司。这主要是因为他们HIV、HCV资产的收购非常成功,尤其是110亿美元收购Pharmasset获得Sovaldi和Harvoni。这两个产品估计占了现在吉利德1000亿美元市值的一半左右,因此业界普遍期待吉利德收购能创造更多价值。这和辉瑞的收购成了鲜明的对比,不管辉瑞收购谁大家的第一反应都是破坏价值、员工失业。

同样是收购差距咋就这么大呢?辉瑞几次大的收购都是针对相对成熟产品,被收购方的中早期产品没有得到高质量的开发。成熟产品虽然销售骄人,但增长空间和早期产品比要小。施贵宝曾是最热门收购对象之一,虽然Opdivo会有惊人的增长,但这已经是投资者的期待,已经反映在股价里面。几十个在研PD-1、PD-L1产品虽然单个都不会对Opdivo造成威胁,但猛虎还怕群狼,竞争会异常激烈。这篇文章指出施贵宝不仅和吉利得的收购理念相悖,也超出吉利得的消费能力。

现在吉利德的估价在所有大药厂中是最低的(P/E才6.6),主要是投资者质疑其增长能力。所以吉利德放弃短期利益,避开热门领域是正确的选择。尽管生物技术股过去一年跌了不少,免疫疗法依然估价很高。目前尚不明朗的中早期项目要便宜得多,这是真正的潜在价值。当年110亿收购Pharmasset被认为是制药界经典案例之一。现在的当红小生Opdivo也是来自BMS的一次相对小型收购(29亿收购Medarex)。

中早期项目虽然潜在价值高,但对收购者的眼光和开发能力

制药企业

要求也高,否则产品无需转手。前几天Medivation嘲笑赛诺菲之所以只出100亿收购价是因为他们根本看不出新产品潜力。虽然业界一直很尊重吉利德的眼光和开发能力,但他们是肿瘤领域的新手,前年收购的PI3K抑制剂Zydelig并不是很成功。早期项目存在固有风险,即使最优秀的BD也不可能百发百中。施贵宝收购了0pdivo,但也曾花25亿收购了丙肝药物BMS-986094,6个月就夭折。Medivation因为收购Xtandi成功讽刺赛诺菲,但当年也收购了阿尔茨海默药物Dimebon。不过如果有独到的眼光,中早期项目绝对是创造价值的机会。

韩美制药的创新之路——韩美在J.P. Morgan Healthcare Conference说了什么

作者: an小安

韩美制药接连几个大的转让交易让国内医药同行们羡慕嫉妒,猛然间发现隔壁老韩的生物医药产业势头之猛,足以把我们甩出几条街,原来我们差距如此之大。在丰收背后肯定是辛勤耕耘和专注,在看韩美这家公司的时候,我翻出其在2016年初J.P. Morgan 的资料,一起来看看韩美赢在哪里,有什么可以带来启发。

2015年是韩美收获惊喜之年: 创纪录的总额70亿美金的交易; Pipeline在研的重点项目多达29个; 市值增长700%。

先来回顾一下韩美的创新之路: 韩美制药拥有韩国韩美和北京韩美两个分中心。1980年代韩美以仿制药起家,技术输出给Roche和Novartis这样的大药厂。从一开始就专注自主研发,做好仿制药和完成技术积累,果然是做创新的必由之路。1990年代,韩美进入中国市场,并且由仿制药开始升级至高技术附加值的产品。2000年代,韩美延续与大药厂合作的风格,开始转型升级做创新药,小分子和大分子同时起步。所以今天看到韩美的爆发势头,其实人家也是吭哧吭哧埋头苦干了好多年。

韩美分享自己持续高增长的原因: 1. 在研发上简单、暴力地投入,组建了超过500人的研发团队;这10年,总计高达8亿美元的研发投入。2. 具有全球视野的开发与合作,BD能力爆表。3. 在中国市场深耕,北京和韩国两地协同发力。北京韩美集研发、生产、销售和市场开发为一体。专注在自体免疫、糖尿病和肥胖产品开发与商业化。拥有150人的研发团队和超过1000人的销售团队。

在疾病领域方面,韩美专注于糖尿病、肥胖、肿瘤和免疫四大治疗领域,大分子药物主要出自长效蛋白和多肽的LAPSCOVERY专利技术平台。同时,在制剂技术上开发高附加值产品,拓宽产品线。再来看看韩美壮壮的产品线:临床1、2、3期的在研产品分别有9个、4个和8个;临床前在研有8个。沙漏型的pipeline分布,早期和晚期产品最多,中间少,pipeline不会断层,爆发势头还将持续。另外,2015年之前对外合作只有3个,2015年却多达8个,多集中在在临床1期的产品。Pipeline中韩美选出了3个最重要的产品:第二代RAF激酶抑制剂HM95573;长效重组人生长激素HM10560A;复方制剂技术开发的系列产品。

在全球对外合作方面,从2009年开始和默沙东、赛诺菲等大

制药厂开展合作;2014、2015年和中国的绿叶制药、再鼎医药开展合作。2015年对外合作金额高达70亿,其中首付款6.56亿,里程金64亿。回顾近年财报,2012-2014年三年间,研发投入资金0.9亿、1.16亿、1.53亿美元,占收入比13.5%、15.9%、20.1%。这个投入力度拿到国内来比,我们还是有几家资金投入力度比韩美还大,为什么韩美研发资金使用效率会比我们高那么多?

韩美制药的爆发非一日之功,大力投入并深耕研发,专注独家技术;重视对外合作和技术积累,从仿制开始升级转型到自主创新;重视中国的巨大市场,具有全球化视野。韩美稳扎稳打做到今天,金光熠熠背后却是在讲一个慢故事,没有快公司。

附上韩美在J.P. Morgan Healthcare Conference的资料,