

药源快讯

www.yypharm.cn

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 9
September 2014



本期主要目录

PD-1抑制剂专栏

- ◇ 默克首创PD-1抑制剂Keytruda (pembrolizumab) 能领衔黑色素瘤市场吗? 2
- ◇ 传言再一次被证实: FDA今天批准默克的PD-1抑制剂Keytruda (pembrolizumab) 上市, 比预定日期提前近两个月 5
- ◇ 场已终而赛事不止: 施贵宝起诉默克Keytruda (pembrolizumab) 侵犯了其免疫哨卡抑制剂专利 6

谈新药研发

- ◇ 药物分子都长三头六臂吗? 6
- ◇ 会哭的孩子有奶吃: 冰桶接力背后的无奈 7
- ◇ 减肥药Contrave美国上市一波三折, 反映市场的骨感现状 8

临床快讯

- ◇ FDA专家小组支持诺和诺德减肥针Saxenda (利拉鲁肽注射液) 上市 10
- ◇ PCSK9抑制剂更新: evolocumab捷足向美申报、alirocumab降低心血管疾病发生风险 10
- ◇ Acadia药业帕金森精神分裂症新药Nuplazid (pimavanserin) 获FDA突破性药物地位 11

制药企业

- ◇ 亚型特异性PI3K抑制剂Duvelisib突然受热捧, Infinity股票一天暴涨44% 15
- ◇ 默克辉瑞联手开发肺癌药物组合 15

招聘信息

9

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

PD-1抑制剂专栏

默克首创PD-1抑制剂Keytruda (pembrolizumab) 能领衔黑色素瘤市场吗？

2014年9月9日

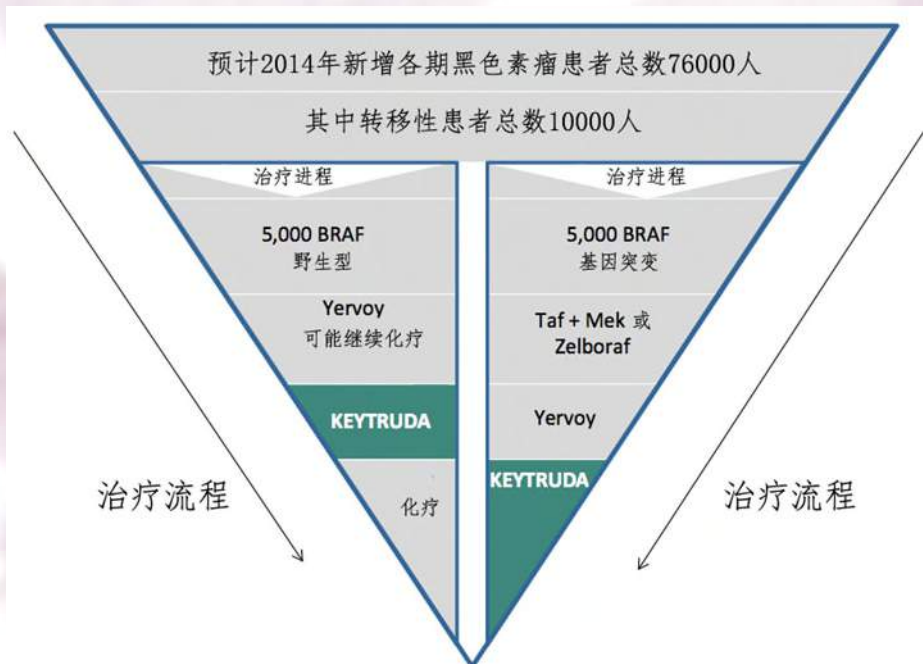
药源刚刚讨论过，PD-1抑制剂的横空出世对黑色素瘤乃至整个抗肿瘤药物的开发有着深远的影响。默克和施贵宝的投资力度、开发策略、临床设计、以及上市申报都堪称完美，成为现代新药开发的金标。施贵宝的PD-1抑制剂nivolumab (商品名：Opdivo) 率先在日本上市，用于治疗晚期黑色素瘤。默克的pembrolizumab (商品名：Keytruda) 是在美国第一个上市的PD-1抑制剂，治疗已经接受过ipilimumab治疗但仍有进展，或对ipilimumab和BRAF抑制剂双重耐药的BRAF V600基因变异的晚期黑色素瘤患者。Keytruda从招募第一个受试者到获得PDA的加速批准仅仅花费了3年左右的时间，按照福布斯Matthew Herper的话说“如果再有人向你说因监管复杂导致抗癌药的审批总是缓慢、艰难的话，默克的pembrolizumab就是一个反证”。

我们也多次讨论过，现代制药工业me-too类药物的开发在多数疾病领域渐渐失去竞争力，大多数制药巨头主要的研发投入逐渐向具有突破性的新疗法倾斜。比如默克花重金确保pembrolizumab走在PD-1开发的前列，其研发总监Roger Perlmutter甚至要求手下的项目团队解释为什么把预算给其它新项目，而不是继续追加pembrolizumab的投入。结果是pembrolizumab果真在美赢得首创PD-1抑制剂地位。那么这是否说明Keytruda能保持在黑色素瘤疾病领域的领先地位，和其它同类产品相比赢得主要的销售份额呢？下面作者以美国黑色素瘤市场为例，简单介绍现行黑色素瘤的标准疗法，解释Keytruda和现行标准相比的优势和潜力所在，并分析和其它在研产品相比的竞争力。

黑色素瘤 (melanoma) 在中国很罕见，即使在美国也是较少见的一类皮肤癌。黑色素瘤恶性较高，如果发现得晚死亡率非常高。据保守估算，美国2014年新增黑色素瘤病例大约7万6千人，死亡人数估计9710人。而且黑色素瘤的发病率继续攀高，增幅尤其在男性中居所有癌症发病率之首。与其他恶性肿瘤一样，黑色素瘤的预后取决于初始诊断时的分期，其中局部型 (AJCC I 或 II 期) 在美国新诊断患者中占82-85%、区域转移型 (AJCC III 期) 占10-13%、远程转移 (AJCC IV 期) 的患者占2-5%。肿瘤厚度小于1毫米的局部型病变患者预后良好，5年生存率的患者数超过90%。但远程转移黑色素瘤患者的预后非常低，长期生存率通常小于10%。当然也不排除一些患者因生物学特性独特而进展缓慢的个案。

在2011年之前，早在1975就获得美国FDA批准上市的老药—达卡巴嗪 (Dacarbazine) 化疗是治疗转移性黑色素瘤的主要手段。达卡巴嗪是DNA烷基化类细胞毒素，不仅副作用大，而且应答率只有10%左右，1年生存率只有36%。自2011年以来，美国FDA在Keytruda之前批准了ipilimumab (2011)、聚乙二醇干扰素 α -2B (2011)、vemurafenib (2011)、dabrafenib (2013)、和trametinib (2013) 等5个黑色素瘤新药上市，明显改善了黑色素瘤的治疗现状。其中施贵宝的Yervoy (通用名：ipilimumab) 是抗细胞毒性T淋巴细胞抗原4 (CTLA4) 的单克隆抗体，虽然Yervoy和达卡巴嗪相比的应答率改善不大，但能明显改善患者的总生存期。Zelboraf (通用名：Vemurafenib) 和Tafinlar (dabrafenib) 是小分子BRAF抑制剂，能把BRAF V600基因突变患者的应答率提高到百分之五十以上，总生存期也有所延长。Mekinist (通用名：trametinib) 是首创MEK抑制剂，虽然Mekinist单药治疗的应答率只有22%，但Tafinlar和Mekinist的复方组合能把应答率提高到67%，在今年1月获得FDA的批准上

图 1. 转移性黑色素瘤治疗的最新治疗流程



PD-1抑制剂专栏

表1、NCCN最新版（2014年第4版）指南治疗转移性或不可手术的黑色素瘤患者的系统疗法

治疗方案	用药方案 (商品名)	作用机理	适用范围	备注	参考文献
优选方案	Ipilimumab (Yervoy)	CTLA4抑制剂	野生型或 BRAF基因突 变型	Ipilimumab能导致免疫介导的并发症。未出现严重系统毒性以及临床应答后复发，或病情稳定3月后进展的患者可再次使用。	1
	Vemurafenib (Zel- boraf)	BRAF抑制 剂	B-RAF基因 V600突变	仅适用于采用FDA或CLIA认证的伴随试剂盒检测B-RAF基因V600突变的患者。Vemurafenib能引起包括皮肤鳞状细胞癌、极端光过敏等皮肤并发症。患者给药后必须定期接受检查并报告其它不良反应。	2
	Debrafenib (Taf- inlar)	BRAF抑制 剂	B-RAF基因 V600突变	仅适用于采用FDA或CLIA认证的伴随试剂盒检测B-RAF基因V600突变的患者。Dabrafenib能引起复发性高烧，出现后立即停止用药并使用乙酰氨基酚或NSAIDs等退烧药缓解。Dabrafenib还能引起角化棘皮瘤、早期的鳞状细胞癌、和微弱的光敏感。患者给药后必须定期接受健康检查并报告其它包括关节肿胀和疼痛等不良反应。	3
	Debrafenib和 trametinib复 方组合	BRAF和 MEK抑制 剂	B-RAF基因 V600突变	仅适用于采用FDA或CLIA认证的伴随试剂盒检测B-RAF基因V600突变的患者。和dabrafenib单药治疗相比，dabrafenib和trametinib联合治疗在早中期临床研究中改善无进展生存期（PFS），但对总生存期的影响没有确定。联合用药和单方治疗相比皮肤毒性降低。	4
	高剂量IL-2	化疗方案	野生型或 BRAF基因突 变型	高剂量IL-2不适用脏器功能贮备不足、性能较差、未治疗或表现活性症状的脑转移患者。对于脑转移灶较小或没有瘤周水肿的患者，IL-2治疗可以考虑。多药联合以及高剂量IL-2的应用十分复杂，可引起严重的毒性反应，需要在有经验的临床医师指导下进行治疗。	5
	临床实验	不详	不详	不详	
其它方案	Trametinib (Mekinist)	MEK抑制 剂	B-RAF基因 V600突变	仅适用于采用FDA或CLIA认证的伴随试剂盒检测B-RAF基因V600突变的患者。Trametinib单药治疗不适用之前使用BRAF抑制剂治疗但有进展的患者。适用BRAF突变但对其它BRAF抑制剂不耐受的患者。	6
	伊马替尼	BCR-abl抑 制剂		到目前为止美国FDA批准了伊马替尼的10种适应症，但不包括黑色素瘤	7
	替莫唑胺	化疗方案		尽管还没有得到批准，但替莫唑胺经常被医生用于治疗脑转移的黑色素瘤患者。	8
	达卡巴嗪	化疗方案	野生型或 BRAF基因突 变型	转移性黑色素瘤	9
	Albumin- bound paclitaxel	化疗方案		nab-paclitaxel	10
	Paclitaxel	化疗方案			11
	Paclitaxel + 顺铂	化疗方案			13
	达卡巴嗪或 替莫唑胺为 基础的联合 方案	化疗方案	野生型或 BRAF基因突 变型	包括顺铂和春花碱加或不加IL-2, α-IFN)，多药联合以及高剂量IL-2的应用十分复杂，可引起严重的毒性反应，需要在有经验的临床医师指导下进行治疗。	12

PD-1抑制剂专栏

市。但遗憾的是采用后三种小分子抗肿瘤药治疗后通常产生耐药性。表1列出NCCN最新版（2014年第4版）指南治疗转移性或不可手术的黑色素瘤患者的优选和替代系统治疗方案。

自9月4日Keytruda在美国获得批准上市以后，转移性黑色素瘤的系统治疗显然又发生了变化，尽管这个变化还没有反映在最新版的NCCN指南上。图1简单阐明转移性黑色素瘤治疗的最新治疗流程。

预计2014年新诊断的7万6千黑色素瘤患者中大约有1万患者是转移性的，其中野生型或带有BRAF V600基因突变的患者大约各占一半。经FDA或CLIA认证试剂盒检测有BRAF V600基因突变患者的优选方案有Zelboraf、Tafinlar和Mekinist复方组合，并且包括和Yervoy的联合治疗。野生型患者的一线疗法主要有Yervoy，包括有或没有后续的化疗。Keytruda作为二线或三线疗法被批准用于治疗已经接受过ipilimumab治疗但仍有进展，或对BRAF V600基因变异的患者依序经过BRAF抑制剂和ipilimumab治疗但显示耐药的患者。据Leerink估计，根据默克每位患者每月12500美元的价格，Keytruda的年销售额预计在1亿4千万美元左右。

虽然nivolumab（商品名：Opdivo）直到明年夏天才能获得FDA的上市许可，但有望允许作为一线用药使用，占据上图Yervoy的位置或者和Yervoy联合使用。而2013年Yervoy的全球销售额高达5.77亿美元。也就是说Opdivo虽然未能作为首创PD-1抑制剂上市，但适用范围的起点超过Keytruda。当然，Keytruda作为率先上市的PD-1抑制剂，医生对那些的严重患者也会考虑优先采用Keytruda治疗（off-label use），有时这部分的销售额也会很高，增加了Keytruda的市场份额。

目前Opdivo在日本的售价是每位患者每年14万3千美元，一些分析人士指出如果Opdivo明年在美上市，售价会略低于目前在日本的价格，大约每年11万美元左右。如果Opdivo上市后能迅速取代Yervoy，处方数有望超过2000，这样在美国的年销售额即将超过2亿美元。当然Opdivo是否能赶超Keytruda还取决于后者开发作为一线用药的进度，无论如何默克为Keytruda所做的努力已经得到回报，至少已经获得能和最初领先的PD-1抑制剂nivolumab市场上一决雌雄的本钱。

参考文献:

- 1、 (i) Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465. (ii) Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012. (iii) Hodi FS, O' Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723. (iv) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526.
- 2、 (i) Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival

in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-714. (ii) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;2507-2516.

- 3、 Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-365.

- 4、 Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-1703.

- 5、 (i) Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-913. (ii) Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-2116. (iii) Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6 Suppl 1:S11-14. (iv) Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008;14(17):5610-5618.

- 6、 Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-114.

- 7、 Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok, JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;395:2327-2334.

- 8、 Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.

- 9、 Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.

- 10、 Hersh EM, O' Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 Clinical trial of nab-Paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116:155-163. (ii) Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage iv melanoma: a north central cancer treatment group study, N057E(1). *Cancer* 2011;117:1704-1710.
- 11、 Wiernik PH and Einzig AI. Taxol in malignant

PD-1抑制剂专栏

melanoma. J Natl Cancer Inst Monogr 1993;15:185-187.

12. (i) Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1998;16:1752-1759. (ii) Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002;20:2045-2052. (iii) O' Day SJ, Boasberg PD, Piro L, Kristedja TS, et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. Clin Cancer Res. 2002(9):2775-2781. (iv) Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a metaanalysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol 2007 25(34):5426-5434. (v) Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. J Clin Oncol 2008 Dec 10; 26(35):5746-5754.

13. (i) Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. Cancer. 2006;106(2):375-382. (ii) Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25(18_suppl):8510. (iii) Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol 2009;27:2823-2830. (iv) Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin. (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts) 2010. 28:(suppl; abstr):8511.

传言再一次被证实：FDA今天批准默克的PD-1抑制剂Keytruda (pembrolizumab) 上市，比预定日期提前近两个月

2014年9月5日

【新闻事件】9月4日，美国FDA通过加速批准通道批准了默克的PD-1抑制剂pembrolizumab (商品名: Keytruda) 上市，治疗已经接受过ipilimumab疗法但仍有进展，或对ipilimumab和BRAF抑制剂双重耐药的，有BRAF V600基因变异的晚期黑色素瘤患者。Keytruda因此成为第一个被美国FDA批准的PD-1抑制剂，也是2011年之后FDA批准的第6个治疗黑色素瘤的药物。其它5个药物是ipilimumab (2011)、聚乙二醇干扰素 α -2B (2011)、vemurafenib (2011)、dabrafenib (2013)、和trametinib (2013)。默克计划一周内为药店配送Keytruda。

【药源解析】药源上周报道一个坊间传闻：虽然默克备受关注的PD-1抑制剂pembrolizumab预定在今年10月28日获得美国FDA批准 (PDUFA日期)，但“来自内部的消息”说美国FDA最快可能在几周内对pembrolizumab的新药申报 (BLA) 作出决定。果不其然，今天FDA的官方消息证实了这个传闻。

药源认为，Keytruda的上市是认证国际老牌制药劲旅新药开发“执行力”的一个杰出案例。默克用事实再一次证明，一旦一个优质靶点被确认，这些老牌制药大佬有足够的经验、能力和经济实力保障在最短时间内完成一个新药开发。比如施贵宝在2012年ACS0会议上报道了其PD-1抑制剂nivolumab的积极临床结果，癌症免疫疗法至此才真正被广泛接受成为制药工业的开发热点。当时默克在这个领域远远落后于施贵宝。为了抢得“第一”，默克不惜冒险开展了一个多达1000病例参与的“非常规”1期临床实验，在最短时间内同时获得关键的概念验证性结果和支持临床申报的疗效和安全性数据。除此之外，默克还利用了所有FDA可能提供的优惠，包括“突破性药物”和罕见病药物资质、快速申报、优先评审、加速批准以及“滚动申报”。结果在短短的3年之内主要依据1期临床 (KEYNOTE-001) 的早期数据就推出了第一个PD-1抑制剂，且在一周内全面登陆美国市场。

在申报策略上，默克并没有直接和施贵宝对垒，暂时避开了施贵宝领先的，拥有更大市场的非小细胞适应症领域。选择抢占无药可用的，耐Ipilimumab的转移性的或无法手术的黑色素瘤市场。因此美国FDA在今年5月6日授予pembrolizumab优先审查资格，奠定了pembrolizumab在美国原研首创的地位。事实上，这次支持pembrolizumab申报的疗效依据全来自173例之前都经过包括ipilimumab或BRAF/MEK抑制剂在内药物治疗，但疾病依然有进展的晚期黑色素瘤患者。Keytruda治疗组一半采用推荐的2毫克/公斤剂量，高剂量组配给10毫克/公斤Keytruda。两个治疗组的疗效相仿，其中低剂量组 (89例) 有24%患者的肿瘤缩小 (1个完全应答，20个部分应答)，且持续至少1.4至8.5个月。客观应答率 (Objective Response) 为86%。常见的不良反应有疲劳、咳嗽、恶心、皮肤瘙痒、皮疹、食欲下降、便秘、关节疼痛、和腹泻。

PD-1抑制剂专栏

场已终而赛事不止：施贵宝起诉默克Keytruda (pembrolizumab) 侵犯了其免疫哨卡抑制剂专利

2014年9月11日

【新闻事件】路透社9月8日报道，百时美施贵宝在默克的PD-1抑制剂Keytruda（通用名：pembrolizumab）获得美国FDA批准上市的当天（9月4日）就向特拉华州地方法院递交诉状（No. 14-CV-01131），状告默克黑色素瘤药物Keytruda的销售侵犯了小野制药公司（Ono Pharmaceutical com ltd）的一个免疫哨卡抑制剂专利（US 8,728,474）。而小野制药“474”专利的所有权已经转让给施贵宝。显然施贵宝和小野制药是蓄谋已久。如果施贵宝赢得这次诉讼，不仅默克不得不支付巨额的销售分红和罚款，其它诸如罗氏、诺华、安进等开发免疫哨卡抑制剂的公司也将受到同样威胁。

【药源解析】众所周知，一个新药从立项到上市常常需要十年以上的时间和高达数十亿美元的投资。新药研发不仅是多学科相互渗透、相互合作的复杂系统工程，也是高风险的商业活动，而这类风险投资的唯一保障就是专利保护。正因为知识产权保护的重要性，保护一个上市新药的专利有许多种，通常包括有效成分、制备方法、存在形式、制剂、用途、复方组合等等。因为有效成分的专利授权相对难以挑战，因此也最关键。

由于耗资巨大，一个新药开发项目的立项前提是“无可争议”的专利授权。当然“无可争议”都是相对的，指公司的律师团队对一个项目专利授权的有效性评估。小野制药的US 8,728,474专利（简称“474”专利）涵盖“用以抑制包括程序性细胞死亡受体（PD-1、PD-L1或PD-L2）在内的免疫信号的有效成分”，其中权利要求1包括抗PD-1单克隆抗体作为抗癌药物的用途、权利要求6包括抗PD-1单抗和一种或多种抗癌药的复方组合、权利要求8覆盖抗PD-1单抗用于治疗黑色素瘤的用途。“474”专利在2014年5月20日得到美国专利局的授权，有效期至2023年。小野把“474”专利包括美国和欧美在内的部分国家的授权独家转让给施贵宝。所以，如果“474”专利最终被认定有效，默克生产并销售Keytruda则对“474”形成侵权。

事实上，小野制药的这个免疫哨卡抑制剂专利在欧盟也获得了授权（EP 1,537,878），而且默克之前已经向欧盟专利局提出异议挑战（10-Q），并要求欧盟专利局撤销对这个专利的授权但被驳回，欧洲专利局的异议部专家会认定该专利的有效性。默克预计在9月底收到书面意见之后即开始上诉程序。

显然，默克在开发Keytruda之前一定评价过涵盖Keytruda专利的有效性以及是否对其它专利形成侵权，而且在产品上市之前绝大多数公司都不会投入人力、物力去挑战另一个公司专利的有效性或者是否对自我知识产权的侵犯。然而Keytruda不仅上市了，而且作为首创PD-1抑制剂有着巨大的商业潜力。很多分析家认为Keytruda的年销售峰值将达到30亿美元，也就是说分得其中的一个比例也是一笔不小收入，这个收入通常远远大于诉讼的开支。施贵宝就是这样，在Keytruda获得FDA批准的当天就状告默克侵权，显然是“蓄谋已久”。

尽管绝大部分公司对开发产品的知识产权都做过充分评估，但受巨额利益的驱使，几乎所有的产品都牵扯到各种各样的专利诉讼。仿制药公司挑战原研药的专利授权以便获得销售许可，直接创造利润。竞争对手最大限度地扩大专利保护范围，阻止对方的产品销售以提高自己产品的市场份额。比如施贵宝和小野制药也在开发同类产品Opdivo（通用名：nivolumab），Opdivo也是一个抗PD-1的人源化IgG4单抗，今年7月在日本获得批准上市，用于治疗不可切除的黑色素瘤。施贵宝已经通过“滚动申报”向美国FDA递交申请（BLA），作为三线用药治疗鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）。这个月底，施贵宝准备向FDA申报用于治疗晚期黑色素瘤的一线用药。

施贵宝/小野制药的“474”专利覆盖范围很广，如果辩护成功固然可以阻止其它免疫哨卡抑制剂的开发，但反过来权利要求越广越不容易辩护，越容易被对方找到反证侵害专利的有效性，也更容易找到权利要求是已知的证据（prior art）。所以笔者以为，尽管施贵宝的策略是无可置疑的，但成功的希望相对渺茫，如果能从Keytruda的销售中分到一小杯羹已经是不错的结果。

谈新药研发

药物分子都长三头六臂吗？

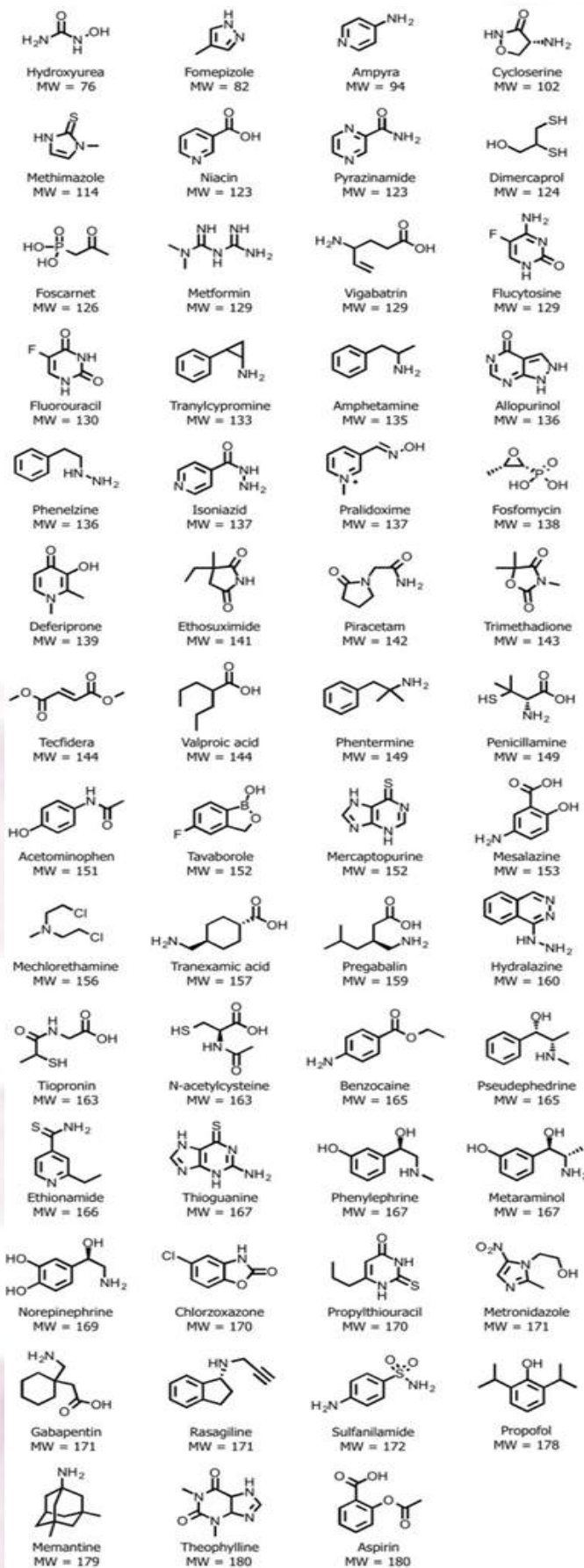
2014年8月28日

上周末罗氏以83亿天价收购Intermune，为的是特发性肺纤维化药物Pirfenidone。Pirfenidone可没有什么回眸一笑百媚生的明星范儿，而只是一个普通的不能再普通的简单分子。这个分子以如此高价转让引发了药物化学界对药物该长什么样的讨论。今天著名博主Derek Lowe列举了45个结构简单的上市药物，这还不包括气体药物。这个表中的药物分子量都低于阿司匹林的180。Pirfenidone因为分子量（185）略高甚至没有入选这个名单。

现在开发一个药物的成本已经超过10亿美元，所以大家似乎觉得最后能成为药物的分子不说是三头六臂，也至少应该和Aldrich产品目录有点区别。现在多数药物化学家可能一辈子都做不出一个上市药物，但多数人并没有意识到这个局限，认为自己对药物长什么样有个八九不离十的概念，所以有了各种类药性（drug-likeness）的说法。很多人根据临床前性质判断一个分子是否象药因为绝大多数药物化学家的绝大多数经验来自临床前数据，但这只是故事的1/10因为90%的临床前药物最后上不了市。那么这么多结构如此简单的化合物能上市使用揭示了哪些问题呢？

首先这些分子或者有反应中心可以不可逆与蛋白质结合，或者有所谓的核弹头（warhead）如磷酸和羧酸。磷酸和羧酸如果位置恰当比其它基团能提供多得多的结合自由能。这两个因素使这些药物虽然很小、很简单但可以有超出一般的结合能和活性。其次，不少药物是内源性物质的类似物，尤其是芳香乙胺衍生物和多巴胺、5羟色胺十分类似。而这些神经递质受体通过进化可以和非常简单的分子以高强度结合，所以这些分子虽然小，但属于皇亲国戚，仍然对某些受体有很高活性。第三，除了上述两种较特殊情况，一般分子量这样小的分子活性确实要低一些，但问题是这些分子和其它的蛋白结合也同样或者更低，所以选择性不一定差。只要水溶性好（大部分水溶性极好）增加剂量就可以解决疗效问题。除了个别药物外我估计大部分在这个单子里的药物都需较高剂量（>1克）。最后，有些药物是短期急性用药，如解毒药。危机时刻虽然有点副作用问题也不大。

现在的研发体制已经不太容易被发现这些药物（虽然特例也存在，比如富马酸二甲酯两年前刚上市以及pirfenidone本身），提示我们要有更广阔的胸怀。我们根本不知道药物长什么样，在很大程度上不知道如何发现药物。现有的模式不管如何高科技，如何科学，其产出是无法支撑现在这个规模的制药工业的，别说增长了。既然我们不知怎么发现药物，也知道现在的模式是死路一条，唯一的出路是把有限的资源分散到各种新颖的药物发现模式中，不要死守一个明显不能长久的模式，用这个模式去找me-too型药物就更不对了。



谈新药研发

会哭的孩子有奶吃：冰桶接力背后的无奈

2014年8月20日

【新闻事件】：近日，在美国刮起了一股冰桶挑战的旋风，发起者希望通过这种游戏来唤起人们对肌萎缩侧索硬化症的关注。各界名流纷纷以冰水灌顶，NBA篮球明星、扎滕伯格、盖茨、巴尔默、库克相继应邀参战，目前挑战书已下到美国总统那里，只是奥巴马目前还没回应。冰桶挑战则是美国希望通过名人的影响力，让更多的人关注ALS病并为ALS协会捐款的社交公益活动，受邀参加挑战的人如果自浇冰水并上传视频，则可以点名其他三名好人继续接力，否则需要向ALS协会捐献100美元用于疾病防治。

【药源解析】：ALS病，全称叫“肌肉萎缩性侧面硬化病”，也称Lou Gehrig氏病，因为30年代美国纽约洋基棒球队著名选手Lou Gehrig死于这个病。该病的临床表现为神经细胞坏死导致肌肉萎缩最后导致呼吸衰竭。ALS的发病机理未知，而且只有10%和遗传有关，所以这个病的新药开发很难。过去10年大约只有十几个药物进入临床，基本全军覆没。走的最远的是百建艾迪的dexamipexole，去年年初在三期临床失败。ALS是个非常严重的疾病，诊断后生存期只有2-5年。世界上有万分之0.5的人有ALS，美国有3万病人，并不是因为发病率低而是因为死亡率高。美国著名电视节目《60分钟》曾有一期介绍这个病，十分恐怖。这是连你最恨的人你都不希望得的一种病，所以大力宣传无可厚非。但这次冰桶接力却反映了有限研发资源下哪种病应该优先解决的社会大问题。

对于制药公司来说这个问题并不难，哪个疾病能挣钱优先做哪个，但问题是制药公司只是整个链条的一部分。上个世纪初，美国癌症研发一年的经费还不够买星期天一天的橄榄球票。但后来美国商人Albert Lasker（即著名的Lasker奖的创建者）告诉那些为癌症研究经费疲于奔命的组织说有一个经费无限多的地方，那就是美国国会。后来在国会的参与下成立了国立癌症研究院，现在癌症得到的经费超过按疾病负担应得的份额。马上要到的10月是美国的乳腺癌月，连NBA，NFL球衣都有粉色的标志。不是说乳腺癌是个无足轻重的疾病，但ALS同样致死，甚至更致命但经费却十分有限。

最近爆发的Ebola病毒引起很多人对制药工业的攻击，说制药工业狗眼看人低，因为非洲没钱才不去开发疫苗和药物，尽管葛兰素马上要开始Ebola疫苗的临床试验。事实上比Ebola影响大得多的疾病有很多。现在全球有3.5亿抑郁病人和2400万精神分裂病人，每年给社会造成2.5万亿美元的损失，是当今世界第二大致残因素。然而由于开发困难，药价较低等原因大制药集团纷纷撤出这些领域。这些病人和家属同样希望研发资源能向这些领域倾斜。

这就造成了会哭的孩子有奶吃的局面。虽然药厂会选择回报最大的领域，但政府的科研经费、给予不同药物（如孤儿药）的审批优惠、研发抵税、专利补偿等政策却可以起到很大的导向作用。尤其是在全民医保国家政府对药价也有很大话语权，这对药物的研究方向起到决定性的作用。所以在现在的多媒体时代，以后向这种冰桶接力的运动还会层出不穷。

减肥药Contrave美国上市一波三折，反映市场的骨感现状

2014年9月12日

【新闻事件】9月10日，美国FDA批准了Orexigen Therapeutics公司的Contrave（盐酸纳曲酮和盐酸安非他酮缓释片）上市，作为和低热量饮食和运动同步使用的慢性体重管理药物（减肥药）。FDA批准的适用人群包括体质指数（BMI）30或以上（被认定为肥胖症），或者BMI值27或以上（被认定为超重）的，并同时至少患有高血压、2型糖尿病或高胆固醇（血脂异常）当中一种的成人患者。Contrave含有黑框警告，提醒医务人员和患者本品有增加自杀的念头的行为的风险。Contrave也是美国FDA自2012年以来批准的第三款减肥类药物。

【药源解析】肥胖作为一种疾病还没有被广泛接受，但值得警惕的是，由肥胖引发的一系列疾病如高血压、高血脂、糖尿病、心脏病等都在致死原因名单上名列前茅。根据FDA标准，体质指数（BMI）大于30或是27以上并伴有与肥胖相关疾病（如高血压）的患者可被认定为肥胖症患者。在美国这类患者人数高达7900万，当中的一部分人经常要服用其他药物以控制其高血压、高血糖等并发症。大部分分析家认为“如果出现理想的药物”，减肥药市场年销总售将超过1000亿美元。由于肥胖在很多人看来不是严重的疾病（或称富贵病），所以市场对减肥药的要求十分苛刻，对副作用几乎是零容忍。一个减肥药想真正获得大规模普及，可能必须降低10%以上体重、给药简单、且几乎没有任何副作用。

严酷的现实是距离理想还很遥远。在Contrave之前美国FDA一共批准了6个处方减肥药（见表1）。其中减肥效果最好的是Qsymia，平均降低体重大约9%，但伴有多种副作用，且是控制品。整个减肥药的销售也很暗淡。

Contrave是FDA在2012年批准的两种药物盐酸纳曲酮和盐酸安非他酮的复方缓释片。前者用于酒精和阿片类药物依赖，后者用于治疗抑郁症、季节性情感障碍、和作为辅助戒烟药物。这两种组分单独使用时都能在一定程度上降低体重，希望复方组合显示协同效应，达到更好的减肥效果。2010年3月1日，Orexigen向FDA递交Contrave的新药申请（NDA），但FDA专家小组在12月7日以13比7的投票结果批准本品上市，但以11比8的结果要求Orexigen进行Contrave的售后心血管病风险评估。但FDA后来并没有听从专家小组的建议，在2011年2月2日要求Orexigen开展大型心血管风险的评估实验。2013年12月，Orexigen再次申报Contrave上市，一共超过4500名肥胖和超重患者参与的多个临床实验证明，Contrave配以低热量饮食和运动治疗1年，对非糖尿病患者平均降低体重4.1%，而糖尿病患者治疗后和安慰剂组相比体重下降大约2%。Contrave由亚洲最大的药厂武田销售。

遗憾的是，FDA虽然为Contrave打开绿灯但并不意味着医生和支付方也会买账。其竞争对手Arena制药公司的减肥药Belviq，还有卫材和Vivus公司的Qsymia是在2012年才获得批准上市的新型减肥药物，但其2013年的商业表现并不令人满意。除此之外，诺和诺德即将上市的减肥药Saxenda也是另一个强劲竞争者。Wells Fargo & Co. 分析师Matthew Andrews估计Contrave至2020年的年销售峰值可能达到6.34亿美元。

谈新药研发

表1、获得美国FDA批准的减肥药

商品名	通用名	作用机制	美国FDA批准年份
Apidex-P, Fastin, Ionamin	Phentermine	食欲抑制剂	1959
Tenuate, Tenuate dospan	Diethylpropion	食欲抑制剂	1959
Bontril	Phendimetrazine (苯甲曲秦)	食欲抑制剂	1982
Xenical	Orlistat (奥利司他)	脂肪酶抑制剂	1999
Qsymia	Phentermine和Topiramate复方组合	食欲抑制剂	2012
Belviq	Lorcaserin (氯卡色林)	食欲抑制剂	2012

Contrave的减肥效果高于Belviq，但不如Qsymia。减肥药效普遍微弱令人怀疑人体的能量储备体系可能有多条防御措施，

只阻断一条无法有效控制体重。而且多数制药巨头已经退出减肥药市场，虽然市场的潜力巨大，但短期内恐怕不会有突破性的进展。

招聘信息（一）

中国昆明的某上市药企研究院欲在美国招聘三名高端药物研发人员，从事心脑血管疾病、代谢性疾病创新药和肿瘤化疗新药研究工作。

- 有生物学背景(药理、毒理学/生物化学/分子生物学)的研发人员一名
- 有药物分子设计与结构改造背景的研发人员一名
- 有药物制剂学研究背景的研发人员一名

应聘者需拥有相应专业的博士学位学历、两年以上的博士后或同等研究经历。获聘者将按中国国家药监局(CFDA)的新药研发指南为指导，直接参与或指导相关项目的前临床研究工作，并负责撰写向CFDA提交的即将进入临床试验的新药研究报告(IND)。公司将根据应聘者的工作经历提供相应的薪酬和福利待遇。对有志回国发展的年轻学子这是一个极好的职业发展机会。

相关职位详细情况及待遇请致电垂询或留言(205-823-6292)；有意应聘者请将简历发至以下Email地址(zhanguab@yahoo.com)。

招聘信息（二）

因为发展的需要，云南维和集团招聘两名有过海外从业经验的人，一名从事食品研发方面，一名从事化妆品研发方面。工作地点云南玉溪，待遇从优。有意者请联系任杨帆，电邮：renyangfan@gmail.com。

临床快讯

FDA专家小组支持诺和诺德减肥针Saxenda（利拉鲁肽注射液）上市

2014年9月14日

【新闻事件】9月11日，美国FDA的一个专家小组以14票赞成1票反对的绝对多数支持诺和诺德的减肥针Saxenda（通用名：利拉鲁肽注射液）上市。虽然FDA可以不采纳专家小组的意见，但无论如何为利拉鲁肽作为减肥针上市又向前迈进了一步。FDA预计在今年10月20日之前做出最后决定。一些分析家估计如果利拉鲁肽这个新的适应症最终获得FDA批准，能为诺和诺德最多每年带来10亿美元的收入。利拉鲁肽2013年的全球销售额高达21亿美元。

【药源解析】利拉鲁肽（Liraglutide）是通过酵母生产的一种重组胰高血糖素样肽-1（GLP-1）类似物，与人的GLP-1具有97%的序列同源性。利拉鲁肽能够与GLP-1受体结合，促进胰腺β细胞葡萄糖浓度依赖性分泌胰岛素。利拉鲁肽在人体中的代谢半衰期比天然GLP-1相比要长得多，适合每天一次的给药方案。低剂量的利拉鲁肽注射液（liraglutide injection）在2010年已经获得美国FDA批准上市（商品名：Victoza），用于控制2型糖尿病成人患者的血糖，这些患者单用最大耐受剂量的二甲双胍或磺脲类药物治疗后血糖仍得不到有效地控制。利拉鲁肽也可以与二甲双胍或磺脲类药物联合使用。

FDA的专家小组这次主要评估了3mg剂量的利拉鲁肽注射液对肥胖症患者的疗效。按照诺和诺德提供的3期临床结果，60%的肥胖症患者注射利拉鲁肽以后能使患者的体重下降5%，而三分之一患者体重的降幅能达到10%。

考虑到FDA专家小组本次投票结果的一边倒，估计Saxenda作为减肥针上市已无悬念。即使如此，笔者对其作为减肥针的商业潜力还持保留态度。首先，肥胖作为一种疾病还没有被广泛接受，这不仅导致保险公司等支付方对使用减肥药的限制，也增加了患者对药物的苛刻，要求减肥效果好，给药方便、而且几乎没有副作用。遗憾的是，采纳Saxenda治疗的患者大约只有三分之一才能降低体重10%，而60%病例的降幅大约5%。而且每天要打一针，时间久了也令人恐惧。其次，FDA已经批准了7个减肥药物，尤其是Osymia和Belviq都是FDA在2012年批准的新药，这两个药2013年的销售额都只有两千余万美元。Saxenda减肥效果优于Belviq但不如Osymia，一天一次的注射频率相比口服也未见优势。再加上Contrave刚刚上市，虽然后者伴有黑框警示，但也对Saxenda形成不小的威胁，部分分析师认为Contrave到2020年的销售额可达到6.34亿美元。第三，虽然到目前为止减肥药市场还未出现“突破性的药物”，但按照当下“高质量、高价格”的支付模式，一旦出现质的突破，其它疗效平庸的药物将不得不瞬间退出市场。当然，因为诺和诺德是糖尿病领域的龙头老大，而且很多医生对利拉鲁肽很熟悉，再加上一些肥胖症患者常常同时患有糖尿病，给Saxenda的销售造成很多优势。

虽然到目前为止所有上市减肥药的疗效和安全性都还不尽人意，但这并不说明这类分子靶点不存在。我们身边有很多人既不锻炼更不节食，但总是不长肉，而另一群人则又相反，喝凉水都上膘，说明我们对人类脂肪/能量储存系统缺乏全面了解。一旦

哪天找到这个或这些对脂肪储存起着关键作用的蛋白，现代制药工业应该有足够的手段开发一个理想的减肥药物。在这个“理想药物”出现之前，减肥药市场将持续低迷。

PCSK9抑制剂更新：evolocumab捷足向美申报、alirocumab降低心血管病发生风险

2014年9月3日

【新闻事件】上个星期，引人注目的PCSK9抑制剂开发再传捷报：8月28日，安进宣布已经向美国FDA递交了evolocumab的生物制剂许可申请（BLA），成为第一个申报治疗高血脂的PCSK9抑制剂。8月31日，赛诺菲和Regeneron（再生元）在西班牙巴塞罗那举行的欧洲心血管疾病协会会议上披露，其PCSK9抑制剂alirocumab不仅能降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的水平，而且也能预防心血管疾病的发生。这是PCSK9抑制剂首次在大型临床实验中证实能有效地降低心血管事件发生的风险。因为数据来自Odyssey Long Term的阶段分析，而不是Outcome实验，这个结果只能作为一个早期数据供参考。

【药源解析】高胆固醇，特别是低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平的升高是最常见的血脂异常形式，也是临床上用以评价患者心血管事件发生风险的关键血液指标。LDL-C升高被认为是导致心血管疾病发生风险的主要因素之一。前蛋白转化枯草杆菌9（Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9, PCSK9）的过度表达能引起LDL受体的水平下降，从而导致LDL-C水平的升高。事实上，自在2003年PCSK9的基因突变被发现以来，总共超过数以万计患者参与的临床实验证明，PCSK9抑制剂能有效地降低LDL-C的水平，而且耐受性良好。所以PCSK9抑制剂，尤其对那些对他汀不耐受或无法仅通过他汀药物有效地控制LDL的患者，是一种比较理想的治疗选择。

因为机制清楚且理论上安全有效，PCSK9自被发现以来立即成为制药业的热门靶点。目前安进的evolocumab、赛诺菲/再生元的alirocumab、和辉瑞的bococizumab（RN316）是领先的三个PCSK9抑制剂。这三个在研候选药都是抗PCSK9单克隆抗体，靶向PCSK9蛋白的催化区域。这些在研PCSK9抑制剂在几乎所有的晚期临床实验中都能明显地降低LDL-C的水平，而且下降的幅度也近似，大多数的LDL-C和基线相比下降幅度超过50%。其中安进的evolocumab开始临床实验最早，参与的患者数最多，也是最早向美国FDA申报上市的PCSK9抑制剂。但是因为赛诺菲在7月底从BioMarin以6750万美元高价购买了一张美国FDA颁发的优先评审奖券，有望在申报后能提前4个月获得批准，这样如果赛诺菲能如约在年底之前完成Alirocumab的申报，也有希望和安进竞争首个上市的PCSK9抑制剂。如果不出意外，辉瑞的bococizumab极有可能成为第三个上市的同类产品。

支持这次Evolocumab申报的临床结果来自10项3期临床研究，共有6800名受试者参与。其中包括4500名高胆固醇患者，患者当中有使用他汀类药物（有或没有其它降脂药物）后胆固醇水平继续升高的，不能耐受他汀类药物的、患有杂合子家族性高胆固醇血症的（HeFH）以及患有纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH）的患者。赛诺菲/再生元上周末披露的4个三期临床包括一个仍在进行的Odyssey Long Term实验。这个临床研究招募了

临床快讯

2341例之前曾采用他汀类药物，或必要时采用其它类降脂药物联合治疗过的患者。在平均65周后的随访中发现，alirocumab治疗组因心肌梗死、卒中、和和稳定型心绞痛需住院处理等心血管病发生率为1.4%，高于安慰剂组的3%。然而，尽管Odyssey Long Term的临床终点和正在进行的有18000例患者参与的ODYSSEY Outcomes实验临床终点相同，但发生的终点事件只有46例，而通常只有超过100例才被认为结论是可靠的。另外，Allirocumab治疗组发生神经认知障碍的患者比例为1.2%，高于安慰剂组的0.5%。

如果不出意外，FDA预计会根据安进和赛诺菲提供的积极LDL数据准时为Evolocumab和Alirocumab放行，但多个调查显示，临床医生更愿意看到这些PCSK9抑制剂对心血管病风险的预防结果。而辉瑞的心血管事件的临床实验可能第一个结束，所以辉瑞也不完全没有机会竞争最成功的PCSK9抑制剂。再加上辉瑞在销售力普陀的过程中积累了大量经验和医院资源，也为辉瑞PCSK9抑制剂的成功加分不少。

Acadia药业帕金森精神分裂新药NUPLAZID™ (pimavanserin)获FDA突破性药物地位

2014年9月3日

【新闻事件】：今天Acadia药业的帕金森精神分裂新药NUPLAZID™（通用名pimavanserin）获FDA突破性药物地位，其股票因此上扬11%。NUPLAZID™是高选择性5羟色胺受体2A亚型反向激动剂，但没有多巴胺受体活性，因此没有其它精神分裂药物的不自主运动副作用。因为帕金森患者的主要症状是不自主肢体运动，所以去掉这个副作用但保留精神分裂疗效十分重要。

【药源解析】：据Acadia的统计60%的帕金森病患者有精神分裂并发症，美国约有15-20万这样的患者。FDA突破性药物授予能显著改善致命性标准疗法的药物。帕金森精神分裂按理说并不致命，但对患者和看护人来说的确是很大的负担，据说是美国老人进入老年看护公寓的一个主要原因。现在除了低剂量氯氮平之外没有批准药物，所以一旦批准是应该能显著改善标准疗法。因为氯氮平有严重的安全隐患，可导致危险的白细胞数量下降。另外氯氮平有嗜睡副作用。

NUPLAZID在2009年曾失败过一个3期临床，曾导致Acadia股票暴跌。但在两年前的一个三期临床实验中达到一级终点（SAPS-PD指标高于安慰剂组3.06点，被认为是有临床意义）。同时NUPLAZID没有显示比安慰剂组有更多的不自主运动副作用，这和传统药物精神分裂如氯氮平有较大区别。和安慰剂组比较，用药组病人睡眠有所改善并减轻看护者负担。NUPLAZID最大的副作用是摔倒事件增加，这是一个很值得注意的问题。很多药物，尤其是中枢疾病药物能引起头晕。对年轻人来说这可能不算严重的副作用，但对老年人来说头晕可以导致摔倒频率上升进而导致骨折甚至内脏损伤，所以可能是个非常严重的问题。

NUPLAZID的发现挺有趣。所有的非典型精神分裂药物都有5羟色胺受体2A亚型反向激动剂活性，但也基本都有多巴胺受体2型拮抗剂活性。其实不光有5HT和D2受体活性，这些老的精神分裂药物都和十几甚至几十个受体有较强的作用。Acadia在90年代用一个叫做R-SAT的筛选模型通过对130,000化合物库的筛选找

到一个选择性的5羟色胺受体2A亚型反向激动剂活性的先导物，经过优化成为NUPLAZID。找到5羟色胺受体2A亚型反向激动剂我认为不是一个十分困难的事情，但是R-SAT这个筛选平台却和传统的第二信使筛选有所不同。经典筛选模式的不可靠性可能是新药产出下降的一个因素，因此制药工业应该开发新的筛选模式。毫无疑问很多新颖的筛选优化手段一样会失败，但是我们已经知道固守已有的筛选模式是死路一条，所以唯一出路是承担创新的风险。最近几个主要的产品如Pirfenidone，富马酸二甲酯，第一个突破性药物Kaledyco都是用新颖的优化模式所发现。这个趋势值得大家注意。

Exelixis的蛋白激酶抑制剂Cometriq (cabozantinib) 未能延长雄激素抵抗性前列腺癌生存期，裁员70%

2014年9月2日

【新闻事件】：美国生物制药公司Exelixis今天宣布其cMet抑制剂Cometriq（通用名cabozantinib）在一个叫做COMET-1的三期临床实验中和强的松比较未能延长雄激素抵抗性前列腺癌生存期（两组生存期分别为11月和9.8个月，无统计学显著差异），但无进展生存期比强的松组延长一倍。在这个人群没有生存期优势Cometriq几乎没有什么竞争优势，Exelixis在公布临床结果的同时宣布裁员70%。另一个叫做COMET-2的前列腺癌三期临床的招募工作也被叫停。

【药源解析】：Cometriq是MET和VEGF抑制剂，已经在2012年被FDA批准用于一个罕见的甲状腺癌治疗，但那个适应症很小，美国每年只有500-700适用病人，市场容量每年2000-4000万美元。该产品也有黑框警告，可以导致严重甚至致命出血，部分病人结肠穿孔。前列腺癌是大得多的市场，所以这才是Cometriq需要赌的适应症。今天的结果无疑对Exelixis是个巨大打击，160名员工因此失业。小型生物技术公司通常是这种不成功则成仁的生存方式，如果Cometriq成功Exelixis股票会暴涨，这160人可能就提前退休了。

晚期雄激素抵抗性前列腺癌在10前几乎无药可治，基本只能采用保守治疗。现在除了化疗药物多西他赛外还有最近上市的阿比特龙（就是前一阵Puma老大Alan Auerbach成功开发的）和恩杂鲁胺（是由UCLA化学家Michael Jung所发明）。这两个新药都是因为疗效太明显而提前终止了三期临床实验，相比之下Cometriq显得相形见绌。

MET和VEGF都是癌症研究中比较高质量的靶点，和肿瘤生存的关系相当确定。Cometriq在一个二期临床中因无进展生存期和安慰剂比较延长4倍而提前终止，而且Cometriq已经是上市药物。即使这样的背景进入三期临床一样前途未卜，今天的结果显示和已有药物比较Cometriq并无任何优势。前几天网上讨论辉瑞是否过早转让了Neratinib，辉瑞前研发总裁LaMattina说根据一期二期临床实验结果很难判断其成功率。这揭示了药物研究项目选择的艰难，连二期临床都难以判断成功可能，在临床前几乎没有可能判断一个项目的前景，在项目之初没有任何数据时就更是盲人骑瞎马，任何人说对这个阶段的项目有把握纯粹是痴人说梦。

临床快讯

慢性心衰治疗的重要突破：LCZ-696

2014年8月30日

【新闻事件】： 昨天NEJM发表了诺华慢性心衰药物LCZ-696在一个叫做PARADIGM-HF的三期临床和标准疗法（而不是安慰剂）ACE抑制剂依那普利比较病人outcome的实验结果。这个结果也同时今天举行的欧洲心脏病协会年会上公布。在这个8442人参与的临床实验中，跟踪27个月发现LCZ-696比依那普利降低20%心脏病死亡率，降低16%全因死亡率，住院率下降16%。LCZ-696几乎在所有终点超过依那普利，在所有亚组表现均衡，因此这个实验被提前终止。

【药源解析】：心力衰竭是个严重的大众疾病，一半是心肌，一半是血管病变造成。标准疗法是4大类降压药。上一个FDA批准的新药是只适用于黑人的肼屈嗪+硝酸异山梨酯复方组合，当时引起不少争论因为那是第一个针对某一种族的药物，有种族歧视之嫌。LCZ-696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。脑啡肽酶能水解降压内源性多肽利钠利尿肽，AHU-377能增加这个肽的浓度，这个思路和DPP4抑制剂是一样的。厂家声称选择血管紧张素抑制剂缬沙坦而不是更主流的ACE抑制剂是因为以前曾发现ACE抑制剂和脑啡肽酶抑制剂组合能诱发血管性水肿。

心脑血管疾病虽然是常见的大众病，但这个领域的新药研发进展却是十分缓慢。一个原因是这些疾病都是各种复杂疾病的组合，按临床表现化成一个疾病，但现在又没有好的诊断办法能根据机理把更有可能对实验药物有应答的人群分出来。另一个（可能是相关的）因素是这些疾病需要长时间、大样本，因此十分昂贵。PARADIGM-HF虽然被提前终止，但也进行了5年，共有8000多病人参与。另一个不容忽视的难点是现在药监和支付标准的提高。20年前LCZ-696只要和安慰剂比较有优势即可上市，但现在需要和标准疗法比较。现在只有能改变标准疗法的新药才能上市，正如PARADIGM-HF的主持Packer医生所言以前不给心衰病人ACE抑制剂属于不道德，以后不给LCZ-696属于不道德。另外以前甚至只要显示有降压结果即可上市，现在则要降低死亡率。

这些新的标准大大增加了这种大样本、长时间、不均匀人群、复杂疾病实验的难度和风险。诺华的急性心衰药物Serelaxin今年已经被FDA拒绝。今年葛兰素的心脏病药物Darapladib在两个万人以上的临床实验失败，对葛兰素这样的大集团股票都有明显影响。默克的心脏病药物Vytorin（降血脂）有18000人参与的IMPROVE-IT临床实验这个月就要结束，结果今年11月将揭晓。另一个36000人参与的CETP抑制剂Anacetrapib还有几年。这两个实验对默克的前途有着十分重要的影响，甚至会对整个制药产生一定影响工业研发资本的走向。

总之LCZ-696是一个非常成功的新药，对心衰病人和医生是个好消息，当然对诺华也是好消息。这个产品在5年之内不会有任何竞争产品（说明这个行业在临床前、甚至早期临床尚无法预测产品价值，所以无其它参与者），峰值年销售可达80亿美元。但也有几个小问题。第一，这个实验的参与者平均年龄只有64岁，显著比正常心衰病人年轻。另外肾功能障碍患者被排除，而这是心衰病人的常见并发症。这个药物每年2000-2500美元的价格也可能成为用药的一个障碍。这些问题只有在以后使用中慢慢地解决。

银屑病（Psoriasis）市场烽烟四起，群雄争夺百亿美元蛋糕

2014年8月28日

【新闻事件】8月26日Fierce Pharma发表Carly Helfand文章，阐述在不久的将来银屑病市场会烽烟四起，不仅新一代新药互相角逐，还要对垒重磅炸弹Enbrel的生物仿制药。诺华、赛尔基因（Celgene）、安进、阿斯利康，还有Cipla和其它公司将共同争夺高达百亿美元的银屑病市场。

【药源解析】银屑病（Psoriasis）俗称牛皮癣，是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病。银屑病并不致命，但到目前为止还不能治愈，且能严重影响生活质量甚至身心健康。银屑病的发病原因还不是很清楚，通常认为主要由免疫介导，是一种“自身免疫系统失调”。同时又和遗传因素、感染、紧张应激、药物等相关。轻度银屑病通常采用局部外用药物治疗，比如皮质类固醇激素、维生素D类药物。重度或者对外用药物不反应的患者，尤其是红皮病型银屑病、泛发性脓疱型银屑病及关节病型银屑病等，需用系统治疗才能有效减缓症状。除了肌肉或静脉滴注甲氨蝶呤、环孢素等小分子免疫抑制剂以外，注射肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）抑制剂，比如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、和Enbrel（依那西普）等生物制剂疗效明显，且副作用更小。最近，针对促炎细胞因子白细胞介素-12（IL-12）、白细胞介素-23（IL-23）、和白细胞介素-17（IL-17）等单克隆抗体在多个临床实验中和依那西普相比显示更好的疗效，预计不久会逐渐蚕食目前的银屑病市场。

在一个据称史上最大，有3866位患者参与的3期临床研究中，礼来的抗白介素17A（IL-17A）单抗Ixekizumab和依那西普头对头相比，治疗组银屑病皮损面积和严重程度指数（psoriasis area and severity index, PASI）下降75%或100%患者的比例明显高于对照组和安慰剂组。比如Ixekizumab治疗组有31%至41%的患者在治疗12周后PASI下降100%，而依那西普和安慰剂组只有5%和7%。礼来计划在2015年上半年向美国FDA提交上市申请。无独有偶，诺华也在上个月公布其IL-17A抑制物secukinumab的一个积极3期临床结果。在这个实验中，secukinumab治疗组有过半的患者PASI下降90%，明显高于依那西普对照组的20.7%。除此之外，安进公司和阿斯利康合作开发的brodalumab、默克的MK-3222、和强生的guselkumab也都在进行晚期临床开发，并显示明显疗效。

银屑病口服小分子药物的开发也不落后。赛尔基因的磷酸二酯酶4（PDE4）抑制剂Apremilast（商品名：Otezla）已经在今年3月获得美国FDA批准，用于治疗银屑病关节炎，并且在去年已经申报用于治疗银屑病，有望早在下个月获得FDA批准。辉瑞的Janus激酶（JAK）抑制剂tofacitinib（托法替尼，商品名：Xeljanz）是另一类有望治疗银屑病的在研口服药物。托法替尼作为中度至重度的风湿性关节炎药物已经在全球20多个国家销售，辉瑞共计划5个3期临床实验（OPT实验），考察托法替尼作为银屑病口服药物的疗效和安全性。今年4月22日，辉瑞公布了托法替尼的OPT Pivotal-1（A3921078）和OPT Pivotal-2（A3921079）两项实验结果，每日两次，采用5毫克和10毫克两个剂量的托法替尼治疗16周，治疗组患者“整体评估得分量表

临床快讯

(Physician's Global Assessment)显示“清除”或“几乎清除”，还有PASI减少75%的患者比例都明显高于安慰剂组，达到一级临床终点。去年10月，OPT项目中前2项III期研究OPT Compare (A3921080)和OPT Retreatment (A3921111)也达到了主要终点。辉瑞计划于2015年初向FDA提交一份补充新药申请(sNDA)，申报治疗中度至重度慢性斑块型银屑病的成人患者。

除此之外，Cipla公司、诺华以及其它的药厂预计近期推出Enbrel的生物仿制药，争夺Enbrel的现有市场。所以银屑病市场预计会“烽烟四起”，要想在这个竞赛中胜出，药厂不仅要证明各自产品在疗效和安全性方面的优势，给药便携性和价格也会起很大作用。笔者还认为，今天的银屑病市场有点象去年的抗丙肝市场，在当下优质/高价的支付环境下，和现行金标相比明显的疗效和给药便携性优势在很大程度上能拓展市场。如上所述，事实上一些在研药物在多个晚期临床中已经证明和重磅炸弹Enbrel相比具有更好的疗效，所以笔者预计银屑病市场可能会重蹈当年的抗丙肝市场，总额也能突破百亿美元大关。

坊间谣传：美国FDA近期将批准默克的PD-1抑制剂 pembrolizumab上市

2014年8月26日

【新闻背景】据路透社8月25日消息，美国FDA最快可能在几周内对备受关注的PD-1抑制剂pembrolizumab的新药申报(BLA)作出决定。如果获批，pembrolizumab将是第一个在美国上市的PD-1抑制剂。

【药源解析】美中药源之前报道，默克公司开发的PD-1抑制剂pembrolizumab(曾用名：lambrolizumab和MK-3475)在5月6日获得美国FDA的优先审查资格(Priority Review Designation)，处方药用户付费法案(PDUFA)的目标日期定为2014年10月28日，FDA通常会在在这个日期左右作出决定。但是，路透社今天透露来自三个不同来源的消息表明，美国FDA可能会早在几周内作出答复。虽然路透社因法律原因为消息的具体来源保密，但也暗示这些消息人士对FDA以及审批程序非常熟悉。默克股票今天上扬1%，和大盘波动一致。

众所周知，癌症的免疫疗法是当下最热门也是竞争最激烈的新药开发领域，而PD-1/PD-L1抑制剂又是免疫疗法的重中之重。施贵宝的抗PD-1全人源IgG4单克隆抗体nivolumab是最早开发的PD-1抑制剂，而且在今年7月9日率先在日本上市。但是默克的pembrolizumab通过多种途径，其中包括开展了一个多达1000病例参与的1期临床以及“滚动申报”(Rolling Submission)在美国后来居上。另外因为耐Ipilimumab的转移性的或无法手术黑色素瘤无药可用，美国FDA在5月6日授予pembrolizumab优先审查资格，奠定了pembrolizumab在美国原研首创的地位，用于治疗治疗转移性或无法手术的，且之前采用Ipilimumab治疗仍有进展的黑色素瘤患者。美国每年大约有1万患者因这类癌症死亡，而pembrolizumab可能使大约三分之一的患者获益。

虽然pembrolizumab成为美国首个上市的PD-1抑制剂基本上已成定局，但在包括更大市场的非小细胞适应症领域，施贵宝的nivolumab无论作为单药还是联合治疗都遥遥领先。美国每年大约有16万人死于非小细胞肺癌。大部分分析家认为nivolumab将是300亿美元肿瘤免疫市场的最强劲竞争对手，至2025年有望

达到60亿美元的销售峰值，而pembrolizumab的销售峰值或许只能是前者的一半。罗氏的PD-L1抑制剂MPDL3280A也是癌症免疫治疗领域的另一个强劲竞争对手，今年6月也获得美国FDA颁发的“突破性药物”资质。

美中药源日前刚刚讨论罗氏和其它制药巨头如何竞争收购只有一个产品的Intermune，最终罗氏以83亿美元的天价胜出。说明今天的制药工业严重缺乏崭新机理的创新型新药，而PD-1/PD-L1抑制剂毫无疑问是当今制药巨头的追逐热点。

肺结核新药Sirturo (Bedaquiline) 120周跟踪结果发表，显著提高治愈率

2014年8月23日

【新闻事件】本期的NEJM发表了J&J旗下杨森制药的Sirturo (Bedaquiline)治疗多耐药肺结核的长期跟踪结果。这是一个二期临床，共有160人参加。用药组和对照组都以标准疗法作为背景治疗。用药组前两周使用每日一次400毫克Sirturo，然后使用22周每周3次200毫克的维持剂量。结果在第120周用药组治愈率为58%，而对照组为32%，但用药组有10人死亡而对照组只有2人死亡。

【药源解析】肺结核是世界第二传染病杀手，2012年有860万病人，其中130万人死于这个疾病。这是比ALS和Ebola严重得多的疾病，但没有人为肺结核药物研发泼凉水，因为肺结核的发病区使不起冰水，甚至连干净的饮用水都是奢侈品。正所谓“石壕村里夫妻别，泪比长生殿上多”。这样严重的大病种40年来只有Sirturo一个全新机理药物上市。肺结核一般需联合多种药物长期治疗，可达2年用药时间，所以Sirturo的半年用药时间算短的。

美国约有1万患者，Sirturo因此在FDA获得孤儿病药权利。Sirturo抑制ATP合成酶，适用人群为对多种药物耐药肺结核病人。这种病人死亡率高达15%，2008年共有15万人死于该病。2012年9月FDA给予Sirturo优先审批，11月FDA专家组以18-0支持其疗效，以11-7支持其安全性。Sirturo有延长QT的副作用，可以导致严重的心脏副作用甚至死亡。在这个实验的79名用药组中有10例死亡，其中1人死于车祸，不算数，但仍有5例和结核病失控有关。另外4例死亡发生在停药较长时间以后，所以难以推断是否是药物造成。据FDA讲Sirturo的超长半衰期(5个月)也无法解释滞后死亡。FDA称多耐药肺结核死亡率高，病人没有其它选择，并如果不及时治愈可能继续传播给他人，所以权衡利弊值得使用，但有黑框警告。

因为Sirturo目前的数据显示有可能致死，所以这个产品只能用于对已有药物耐药的病人。现在进行的3期临床会更加准确定义Sirturo的疗效和安全性。这个实验的主要病人来源是非洲，疗效能否外推到其他人种需要更多实验证实。Sirturo一个疗程在发达国家卖30000美元，中等发达国家买3600美元，低收入国家卖900美元。很多东南亚国家和中国都被列为中等发达国家，但得这个病都是这些国家的穷人，能否支付的起3600美元的药费也是个问题。不管怎样多耐药肺结核是个非常致命的疾病，Sirturo作为40年来第一个全新机理药物是对这个领域的一个重要贡献。

临床快讯

赛诺菲Cerdelga获得美国FDA批准，用于治疗1型戈谢病 (Gaucher Disease)

2014年8月21日

8月19日，美国FDA批准了赛诺菲公司的Cerdelga（通用名：eliglustat）上市，用于1型戈谢病（Gaucher Disease）成人患者的长期治疗。1型戈谢病是一种罕见的遗传性疾病，目前美国大约有6000名患者。

戈谢病是由于人体内无法正常分泌一种叫葡糖脑苷脂酶的酶，导致脂肪物在脾脏、肝脏和骨髓中积存，最终出现肝脾肿大、贫血、低血小板计数和骨骼等问题。包括Cerezyme在内的酶替代治疗是目前1型戈谢病的标准疗法，其中Genzyme开发并生产的Cerezyme（Imiglucerase for Injection，注射用伊米苷酶）占据戈谢氏市场的70%左右份额。辉瑞公司和Protalix生物治疗剂公司的Elelyso（Taliglucerase Alfa），和Shire公司的Vpriv（Velaglucerase Alfa）也都是酶替代治疗剂。

Cerdelga也由赛诺菲旗下的Genzyme公司开发，通过抑制人体代谢过程所出现的脂肪物而起作用。Cerezyme每两周注射一次，而Cerdelga为丸剂（硬胶囊），每天口服两次。这两种药作用方式虽然不同，但疗效近似。

申报FDA批准Cerdelga的数据来自两个共有199位患者参与的临床实验，评价Cerdelga的疗效和安全性。其中一项随机、双盲、多中心和安慰剂对照临床实验注册了40位之前没有接受过酵素替代治疗的1型戈谢病患者，这些受试者起始每天给药两次42毫克，大部分患者的剂量四周后增至84毫克，依然每天两次。整个疗程持续九个月。和安慰剂组相比，Cerdelga治疗组在治疗39周后脾脏的增长有明显下降，达到一级实验终点。肝脏增大、血小板以及血红蛋白水平等症状和安慰剂组相比也有明显改善。

另一个有159位1型戈谢病患者参与的临床实验头对头比较Cerdelga和Cerezyme的疗效和安全性。这些患者之前都接受过酵素替代治疗且病情得到稳定。结果发现，Cerdelga治疗组和Cerezyme对照组的疗效相似，两组受试者的脾脏和肝脏体积、以及血红蛋白水平和血小板计数等指标都没有明显区分。Cerdelga组的常见不良反应包括乏力、头痛、恶心、腹泻、背痛、以及四肢和上腹部疼痛。

因为Cerezyme的剂量按每公斤体重计算，每名患者的治疗费用各不相同，平均每年高达30万美元。Cerezyme在2013年的销售额为9亿3500万美元。而Cerdelga与患者体重无关，通常每日服用两次。估计Cerdelga的定价和Cerezyme接近。

辉瑞向FDA申请上市乳腺癌药物Palbociclib

2014年8月19日

【新闻事件】：今天辉瑞宣布将根据一个叫PALOMA-1的二期实验结果向FDA申请上市乳腺癌药物Palbociclib。这个药物将作为一线用药和来曲唑联合使用，治疗雌激素受体（ER）阳性、人类表皮生长因子受体-2（HER2）阴性，绝经后妇女的晚期乳腺癌患者。FDA将在60天给予答复，并可能会在明年上半年批准上市。

【药源解析】：在有165名雌激素受体（ER）阳性、人类表皮生长因子受体-2（HER2）阴性，绝经后妇女乳腺癌患者参与的PALOMA-1实验中，palbociclib和来曲唑（letrozole）联合用药组（84位患者）无进展生存期的中位数几乎是来曲唑对照组（81位患者）的两倍，从10.2个月延长至20.2个月，但没有延长生存期。2013年2月，辉瑞开展了另一个更大的多中心、双盲的三期临床PALOMA-2实验，预计注册450名ER阳性、HER2阴性，局部晚期或转移性乳腺癌患者，进一步验证Palbociclib和来曲唑（letrozole）联合用药的疗效和安全性。无进展生存期是该实验的一级终点。二级实验终点包括总存活期、存活率以及应答率等。整个实验预计至2016年完成。2013年9月，辉瑞还开始Palbociclib的又一个三期临床PALOMA-3实验，评价Palbociclib和氟维司群（fulvestrant）联合用药相比后者单独用药的疗效和安全性。这个三期临床预计注册417位ER阳性、HER2阴性，采用内分泌疗法治疗但依然有进展的晚期或转移性乳腺癌患者。这个实验预计到2017年完成。2013年4月美国FDA授予palbociclib“突破性药物”称号。

辉瑞由于错过了免疫疗法这班车所以CDK4/6双抑制剂Palbociclib成了辉瑞的最重要晚期临床开发之一。专家估计这个产品的峰值年销售可达30亿美元。现在主要竞争者包括同样错过PD-1和CTLA-4抑制剂的诺华和礼来。前者的LEE011十分接近，而礼来今年也把bemiciclib迅速在一期临床后直接送入三期。

在现在支付模式改变的大环境下制药工业正从传统的心脑血管和中枢神经系统领域大规模撤退，现在的竞争主要集中在为数不多的几个疾病，而癌症是兵家必争的重中之重，争夺异常激烈。现在临床的推进速度令人目眩，似乎这些在研产品没有任何失败可能。这样大规模豪赌几乎可以肯定会重伤某些企业，但在现在令人窒息的竞争中厂家除了铤而走险并无太多选择。

制药企业

亚型特异性PI3K抑制剂Duvelisib突然受热捧，Infinity股票一天暴涨44%

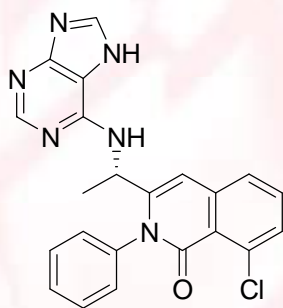
2014年9月4日

【新闻事件】9月3日，Infinity制药公司宣布和艾伯维制药公司签署协议，合作开发并销售Infinity口服、选择性的PI3K δ/γ 双重抑制剂Duvelisib。Duvelisib目前正在进行一个复发/难治性慢性淋巴细胞白血病（CLL）的三期临床实验，另一个和美罗华（利妥昔单抗）联合药物治疗滤泡性淋巴瘤的晚期实验，以及多个中早期临床研究也即将开展。按照协议，Infinity支付正在开展的临床研究，而艾伯维负责的开发成本由双方均摊。如果上市，来自美国本土的销售利润双方共享，Infinity将获得23.5-30%美国以外的销售分成。艾伯维支付Infinity公司2亿7千5百万美元头款外加可能高达5亿3千万美元的里程碑付款和销售分红。在同一天Infinity还和罗氏达成协议，互相提供duvelisib和obinutuzumab（商品名：Gazyva），用于这两个药物的联合用药实验。Infinity制药公司股票当日暴涨44%至每股15.73美元。艾伯维股票也小幅上扬0.8%。

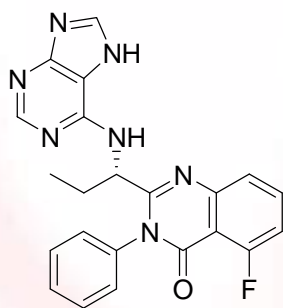
【药源解析】磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）是由调节亚单位p85/p101和催化亚单位p110组成的脂激酶。PI3K通过磷酸化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸（PIP2）激活下游AKT/mTor信号通路，从而对细胞的增值、生存和代谢起着关键的作用。多年来抑制PI3K信号通路一直是抗肿瘤新药研发的热点。迄今为止，已经有超过20种新型PI3K通路的抑制剂在不同阶段的临床实验中，这些包括：

(a) 单纯pan-PI3K抑制剂；(b) 双靶点PI3K/mTOR抑制剂；(c) AKT抑制剂；(d) mTOR复合物1和2抑制剂；以及(e) PI3K亚型特异性抑制剂。

吉利德科学（Gilead Sciences）从Calistoga收购的Idelalisib（GS-1101）是一种亚型特异性PI3K抑制剂。可选择性地抑制PI3K-p110 δ 亚基。今年7月被FDA批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）、滤泡性淋巴瘤（FL）、和小淋巴细胞性淋巴瘤（SLL）。一部分分析家认为这个产品的销售峰值可达15亿美元。Duvelisib（曾用名：IPI-145和INK1197）最初由Intellikine研发，后被Infinity收购，也是一个口服、亚型特异性的PI3K δ/γ 抑制剂。能选择性地抑制PI3K四种亚型的p110 δ 和p110 γ 两种，在3 mM ATP存在下IC50分别为2.5和27 nM。



IPI-145 (Duvelisib)



GS-1101 (Idelalisib)

Duvelisib是一个典型的me-too类在研产品，甚至结构上也和Idelalisib非常想象（见下图）。依据Infinity发表的数据（Chemistry & Biology 2013, 1309），Duvelisib的体外活性（酶结合和细胞活性）比Idelalisib高10倍左右，但对其它p110亚基的选择性稍低。当然这些差异能否转化到临床上的显著区分还有待大量的实验考证。

这次合作对最近几年一直不顺的Infinity公司显然是一个巨大鼓舞，2亿7千5百万美元的首付对于一个市值（Market Cap）只有7亿6千美元的小公司来说非常关键。股民兴奋的同时也来了个大换班，交易数和前一日相比增加了10倍以上。但duvelisib的开发可能会受到来自多方面的挑战。首先duvelisib比同类产品idelalisib（商品名：Zydelig）晚几年上市，后者虽然带有严重肝毒性的黑框警告，但如果duvelisib不能在临床上显示明显区分，还是很难从idelalisib口中夺得太多市场份额。其次，Pharmacycics曾获得美国FDA“突破性药物”奖状的ibrutinib（商品名：Ibruvica）也在今年2月获得美国FDA批准用于治疗CLL。Ibrutinib是一种叫做布鲁顿酶（Bruton）的酪氨酸激酶的不可逆抑制剂，能有效地阻止肿瘤从B细胞迁移到适应于肿瘤生长环境的淋巴组织。在去年11月被FDA批准上市，用于治疗一种罕见的侵袭性淋巴瘤——套细胞淋巴瘤（MCL）。Ibrutinib上市的第一年销售良好，是duvelisib的另一个强劲竞争对手。

默克辉瑞联手开发肺癌药物组合

2014年8月27日

【新闻事件】：今天默克和辉瑞宣布将联手开发肺癌药物组合。辉瑞的ALK变异型肺癌药物ALK抑制剂Xalkori和默克的免疫哨卡PD-1抑制剂pembrolizumab将组成复方用于肺癌治疗。虽然具体合作条款没有公开，但辉瑞会负责做一期临床，估计明年会开始招募病人。

【药源解析】：昨天我们刚刚报道pembrolizumab可能会在FDA的PDUFA日期（10月28日）前就被批准用于黑色素瘤的治疗。虽然默克很可能是第一个在美国上市的PD-1抑制剂，但在PD-1的主战场，市场远大于黑色素瘤的肺癌竞争中默克却落后于施贵宝。施贵宝的同类药物nivolumab已经在日本上市，并且在肺癌的单方和复方临床开发领先于默克。

辉瑞彻底错过了免疫疗法这班车，所以只好通过合作来分一块免疫疗法的大蛋糕。默克还将和辉瑞合作开发pembrolizumab和Inlyta, PF-2566的复方组合。

虽然具体合作条款未公开，但我估计pembrolizumab应该是复方的主体，所以默克应该是占便宜的。Xalkori是FDA批准的首个同时批准伴随诊断试剂的药物。因为这个药物只对ALK变异患者有效，而这类患者只占肺癌的~5%左右，所以必须有诊断试剂分离野生ALK病人，避免使用Xalkori。一是这类病人不会受益，会耽误治疗。二是Xalkori价格很高，每月费用高达11,500美元。虽然ALK变异病人很少，但由于其高价格去年销售也达4亿美元。但现在诺华的同类药物也上市了，还有其它几个在研药物也接近上市，所以Xalkori面临很大竞争压力。和pembrolizumab组合如果能显示更好疗效无疑会是竞争的有力砝码。

制药企业

在目前可高价出售药物极其紧俏的情况下，厂家一旦发现一个这样的药物必将做到颗粒归仓，寸土必争。虽然Xalkori在突破性药物法案之前上市没有获得这个地位，但这个药被称作是真正的突破性药物。Pembrolizumab则获得FDA突破性药物地位。所以这两个产品都是可以以高价出售的产品。默克辉瑞的这个合作对双方的竞争地位都有所加强，算是强强组合的双赢合作。

罗氏83亿美元收购Intermune，特发性肺纤维化治疗进入新时代

2014年8月25日

【新闻事件】： 沸沸扬扬的Intermune收购今天终于以罗氏的胜出收场。今天罗氏宣布将以83亿美元的天价收购只有一个产品的Intermune。在此之前包括赛诺菲在内的多家制药巨头参与Intermune的收购竞争。Intermune之所以成为收购市场的新宠是因为其特发性肺纤维化药物Pirfenidone。

【药源解析】： 特发性肺纤维化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 又称隐源性纤维化肺泡炎，弥漫性纤维化肺泡炎，间质性弥漫性肺纤维化，是一种相对罕见但致死率很高的一种疾病，目前没有有效的治疗手段。美国现有13万病人，每年有数千新病例。

Pirfenidone是一个机理未知但据说有抗炎、抗纤维化作用的小分子。这个化合物70年代就被发现，如果当时有人说40年后这个化合物能值83亿美元，那无疑是痴人说梦。原因有几个。一是这个化合物结构十分简单，一个苯基吡啶酮，在药物化学中勉强能算个片段，没人能想到这么简单的化合物能调控任何蛋白。到现在也不知机理是什么，Intermune说这是p38抑制剂，但比pirfenidone活性高百倍的p38抑制剂多了去了，也没有报道有治疗特发性肺纤维化的。二是特发性肺纤维化病例复杂，现在也不知是其发病的分子机理。三是动物模型也不太可靠。根据公开发表的数据，pirfenidone的临床前数据十分单薄，只有一两篇仓鼠模型的文章。但就是这样一个平凡的不能再平凡的化合物，以简单到不能再简单的临床前数据进入到一个当今病理研究最贫乏的疾病之一，特发性肺纤维化。在两个三期临床实验中均显示能显著减慢特发性肺纤维化病人肺功能的恶化速度。并于2008年首先在日本上市，2011年欧盟批准使用pirfenidone，今年11月FDA将作出美国市场的审批决定，罗氏准备年底在美国上市次产品。Pirfenidone已获得FDA突破性药物称号。

这个案例有几件事值得大家反思。一是对于药物分子不要以貌取人。Pirfenidone其貌不扬，很难能和重磅药物联系起来。药物化学经验和偏见只有一步之遥（甚至没有一步之遥）。二是选择项目要选择目前没有治疗手段但却十分严重的疾病，这样的产品才能值大价钱，只能让病人少上几次厕所的新药已经无法再得到支付部门的认同。特发性肺纤维化致命但无药可治，治这种病的新药才能以高价出售。到目前为止也只有BI的多蛋白激酶抑制剂Nintedanib可能在短期内和pirfenidone形成竞争，这也是罗氏会花83亿收购Intermune的原因。三是对于病理复杂的疾病不要使用机理为中心的通用发现新药模式，应该以整体动物为优化模型。四是如果真想有超级回报应该冒超级风险。Intermune几年前曾想出售自己，但后来决定等做完pirfenidone三期再说。当然这是很大的风险，但这回报也是令人难以抗拒的。

毫无疑问pirfenidone的成功有很大运气成分，但是用多种不同的新颖优化模式，把有限资源投入到针对复杂、致命、无治疗手段疾病的研发理念总体上却是研发资本的最有效使用方法。这比在拥挤的疾病领域重复别人的优化模式试图找到隔靴搔痒的所谓me-too新药发现模式更能为患者和投资者创造价值。