

www.yypharm.cn

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

药源快讯

Volume 2, Issue No. 11
November 2014



本期主要目录

药源观点

- ◇ 珠穆朗玛峰的商业化和新药开发模式的变迁 2
- ◇ 新药研发的傲慢与偏见 2
- ◇ 新药研发策略：“pick the winners”还是“kill the losers” 3
- ◇ 抗癌药的上市标准 4

美国心脏协会（AHA）年会公布的重要数据

- ◇ 美国心脏协会（AHA）年会在芝加哥召开，万众瞩目IMPROVE-IT 7
- ◇ 重磅降脂药Zetia和Vytorin命运下周揭晓，默克股票可能会有小幅下调 7

制备抗体药物偶联物（ADC）的特异性偶联技术

8

癌症免疫疗法专栏

- ◇ 回眸一笑百媚生：PD-1抑制剂nivolumab延长黑色素瘤患者生存期 10
- ◇ 盘点临床开发阶段的免疫哨卡抑制剂 10

临床快讯

- ◇ FDA批准阿瓦斯汀用于复发性卵巢癌治疗，竞争对手Oxigene股票上扬12% 13
- ◇ 昙花一现：Olysio被FDA批准和Sovaldi联用用于一型丙肝的治疗 13

制药企业

- ◇ 马失前蹄：昔日生物技术明星Dendreon申请破产保护 17

Published by YAO YUAN

药源观点

珠穆朗玛峰的商业化和新药开发模式的变迁

2014年11月8日

珠穆朗玛峰作为世界最高峰是登山家们长久以来最希望征服的山峰，但其风险也是不言而喻的。英国著名登山家George Mallory于1920首次登上珠峰但再也没下来，1991年他的尸体才被发现。对于人们质疑为什么冒生命危险去登珠峰Mallory曾经有一句经典的回答“because it is there”。征服珠峰能给他带来生活最大的回报：快乐。

在Mallory时代只有最顶尖的登山家才能考虑登珠峰，但随着技术的发展和人们对珠峰了解的深入现在很多业余登山爱好者也可以成功登上珠峰，77%的登顶发生在最近5年，最近甚至发生登顶交通堵塞的情况。为什么这些登山爱好者去登珠峰？因为Mallory等前人已经把登山路线搞得一清二楚，但在很多人心中即使在这种情况下登上珠峰也比首次登上一个不知名但更困难的山峰更有成就感，虽然很多职业登山家对此嗤之以鼻。

现在珠峰的商业化和以前制药工业所谓的黄金时代非常类似。那时候之所以允许那么多药厂生存，以较低成本发现那么多药物并不是因为那时发现新药水平更高，而是社会对第一个和第100个登上珠峰的人几乎给予同样鼓励。比如他汀有9个结构类似药物上市，beta激动剂至少有20个，beta内酰胺数学不好的都数不过来。所以制药工业中大量的类似业余登山家也得以生存并以drug hunter自居。发现这些所谓me-too药物虽然也需要相当深厚的技巧，但和发现首创药物或首次登上地理环境、气候变化未知的山峰难度不可同日而语，所需技能也有本质区别。另一位著名登山家Messner曾说过“我们登山并不是显示我们多伟大，而是发现我们多脆弱和多恐惧”。这和做首创药物的心路非常类似。

但是现在的支付环境却对me-too药物越来越不友好，迫使厂家去做首创药物。在3000多登上过珠峰的人中有多少能登上一座地理、气候环境未知的山峰？我估计不多。同样很多在me-too时代发现过药物的厂家也难以在现在的首创药物时代生存，这是最

近十几年制药工业萎缩与合并的主要驱动力之一。所以珠峰的登山史和新药研发的进程好比DNA的两条链，向相反方向延伸。以前的制药工业好比本页底的右图，一旦登山路线被搞清楚了很多公司都往同一座山上挤。而现在的制药工业更像Mallory的1920年（本页底的左图），每个公司都得找自己的山头，争取做第一个登顶的公司。制药企业无论大小都需要Mallory式的激情、技能、和冒险精神，那种没有地图就迷路的业余登山爱好者在今天的支付环境下难以生存。

药物研发的傲慢与偏见

2014年10月22日

最近连续上市的“怪异”分子如pirfenidone和firdapse令我反思我们整个行业所谓的经验有多少是傲慢与偏见。正好昨天看到下面这幅漫画，这群学生之间有个危险分子，多数人会本能地认为那个长的比较凶的是那个危险人物，而实际上手里端着枪、腰间挂着手雷的是和大家一样微笑的第四排第一人。我们挑选和优化先导物其实面临同样困境。尽管现在平均要花几十亿美元才能找到一个药物，但是很多人还是认为自己知道药物长的是什么样，于是有了各种类药性（druglikeness）以及与之相反的非类药性（non-druglikeness）的定义。正像以前我们讨论过的，很多上市药物即使在上市多年后的今天，仍然有很多药物化学家如果没见过这些药物还会认为这些化合物根本成不了药物。

实际上我们基本上不知道好的先导物应该长什么样、有什么样的性质，继续优化应该改进哪些性质。如果不相信我大家可以听听当今世界新药研发的重量级人物、默克研发总监Perlmutter的话（...The fact that we ever make a drug that gives favorable effects is a bloody miracle....）。现在的主流模式是假定某个蛋白和疾病有关，然后大规模寻找能调控这个蛋白的化合物，然后把这个化合物继续“优化”，即增加其活性，降低和其它蛋白的结合能力（增加选择性），保证一天一次给药能在两次给药之间有足够的血药浓度。这个模式的确找到了一些新药，但仅仅因为这个模式找到过一些新药不能成为整个行业完



1953年首次成功登顶并下山（左图）和现在拥挤的珠峰山顶（右图）

药源观点

全遵循这个模式的理由。世界上回报最大的投资方式是买彩票，如果你只看成功例子的话，但大家都明白买彩票是愚蠢的投资方式。新药的研发同样道理，现在这个主流模式的确找到过他汀、TNF抗体这样的超重磅药物，但这不等于这是可持续的投资模式（中过乐透奖的人可远比重磅药物多！）。事实上最近10年制药工业的大幅度萎缩证明这个模式不可持续。



那什么才是可持续的新药研发模式呢？没人知道，但至少我们得知道现在的模式漏掉了更多上市药物，如果完全采用这个模式还会漏掉更多药物。事实上如果大家看看阿斯匹林、扑热息痛、以及今年要卖25亿美元的富马酸二甲酯的结构，再看看SciFinder里的近亿个复杂得多的有机化学分子，几乎可以肯定这些已知的化合物中就有很多药物，只是我们不知如何把他们挑出来。我们必须放弃我们的傲慢与偏见，认真对待每一个先导物。新药有很多关键性质我们在选择和优化的过程中并没有意识到，所以在结构改造过程中很可能是恶化而不是优化了这些性质。对于像pirfenidone和firdapse这样的药物应该认真总结其成功的来龙去脉，而不是傲慢地认为主流模式是正确的，这些药物只不过是歪打正着，因为很可能现在主流研发模式才是靠着歪打正着才得以生存到现在。我们不能只是依赖对生物体系的进一步了解和不断提高药价，否则制药工业可能还得继续萎缩。

新药研发策略：“pick the winners”还是“kill the losers”

2014年10月27日

本周福布斯杂志刊登了英国企业家David Grainger的文章，讨论新药研发的策略问题。因为新药研发的独特性，几乎没有任何其它行业的经验可以借鉴。但是作者发现新药和角色扮演游戏《龙与地下城》有些相似之处。现在新药研发有两个学派。一个是所谓的“pick the winners”，即选择了一个方向就坚定不移，无论怎么困难都不放弃直到成功为止。另一派就是作者这一派，所谓“kill the losers”，即同时选择多个方向，随着数据的采集停止那些希望较小的项目然后集中精力开发希望较大的项目。因为这是作为新药研发的战略选择，咱也就用战争做个对比。Pick the winners相当于集团军作战，司令部说2天之内攻下0号高地，不管敌人炮火如何猛烈你也得前进。Kill the losers相当于游击战。敌进我退，敌退我进，专挑软柿子捏。

David Grainger是Kill the losers战略的极力倡导者。他的主要根据是一个项目开始的时候几乎永远不会有足够的信息让你能选择一个胜率较大的方向。这基本是被新药研发的历史所证实的事实，不管项目如何吸引人绝大多数项目还是以失败告终。所以同时开始多个方向，随着数据的增加逐渐评估每个项目的可行性，这比一开始就定下主攻方向更高效。

但是也有很多人支持pick the winners策略，理由是不管什么项目如果遇到困难就停止也不可能最后成功。这也被新药研发的历史所证实。几乎所有的首创药物都在开发过程中有过差点被终止的经历，你要是严格遵循Kill the losers策略那这些药物很可能上不了市。事实上几乎可以肯定有些被终止的项目如果坚持是可以上市的。

那到底哪个策略更高效呢？和任何复杂问题一样，正确的答案是it depends，或者叫具体情况具体分析。打个通俗的比方，对于首个想登珠穆朗玛峰的人他可以试着从不同路径登上，但是如果遇到险情就换路线的话估计永远也上不了山顶。但如果不管什么险情也不改变路线估计也只能牺牲在路上。

但什么时候放弃什么情况坚持呢？这显然是个个人选择问题。小的生物制药公司一旦开始一个项目基本就得像过河卒子，没有该换项目的余地。而大企业则可以随时评估项目可行性，所以可以kill the losers。当然这不等于是大药厂都轻易停止一个项目，比如礼来就以敢于冒险和坚持不懈名扬于江湖。去年Nature Biotechnology有一篇文章分析800多个制药公司的研发效率，显示小公司作为一个群体效率更高，表面上似乎说明pick the winners在目前的科技水平下更有效，但是因为小公司经常财力有限，一个失败的临床实验就可以令其破产，所以失败的小公司可能比大公司终止的项目还多。所以这个数据可能更支持Kill the losers策略。

今年8月Nature review drug discovery有一篇分析发现新药研发假阳性在15-35%之间，假阴性在5-15%之间效率最高，作者预测这个搭配比现在普遍接受的5%/20%的行业标准组合成本能下降6-7%。这个数据说明制药工业已经过多过早地终止了研发

项目，似乎又在支持pick the winners策略。我个人认为新药研发在战略上应该多元化而在战术上要坚韧不拔，当然一切都是在资源的限制之下。

抗癌药的上市标准

2014年10月28日

【新闻事件】：今天美国密尔沃基一本叫做《Sentinel and MedPage Today》的杂志发表一篇文章分析过去10年FDA批准上市的抗癌药，结果发现在56个上市新药中有74%的药物没有证据显示能延长患者寿命，也不能改善患者生活质量。在2004-2011年上市的26个新药中只有3个显示能延长患者寿命而且还不是很长。文章作者质疑是否患者和支付部门应该为疗效不确定但动辄10万美元一年的高药价买单。

【药源解析】：从表面上看FDA批准这么多疗效未知的药物实在有渎职之嫌，但实际情况要复杂得多。癌症依然是致死率很高的恶性疾病，FDA为了让面临死神的癌症病人有最大机会生存开辟了多个快速审批通道。其中一个如果是药物能缩小患者肿瘤或延长无进展生存期则可以快速上市，但生存期疗效厂家应该在上市后做临床实验证实。遗憾的是药物应答和无进展生存期并不是总和生存期一致，而且有时生存期很难证实因为鉴于癌症患者可能只有一线机会生存很多疗效实验允许交叉用药，即对照组的患者如果病情恶化可以转到用药组，这为生存期的确定增加了难度。但是如果没有生存期或生活质量数据的确不应该向病人和支付部门收取高额费用。

需要说明的是患者和消费者组织有时确实需要恶性疾病药物在疗效确证之前上市。前一阵美国科罗拉多州州长John Hickenlooper签署了一项所谓尝试权法案，即允许生命垂危患者在所有已有药物无效时可以使用已完成I期实验但尚未上市的新药。六年前罗氏的抗癌药Avastin通过快速通道上市（三阴性乳腺癌那个适应症）但后来证明没有生存期疗效被FDA撤市，引起患者和消费者组织的大规模抗议。罕见病药物尤其严重，FDA几乎总是在消费者要求加速审批的压力下。所以造成现在这种状况原因是多方面的。

另一个问题是FDA只负责批准药物但无权定价。以前这个问题不突出，但最近新药价格不断飙升而各国政府又纷纷陷入财政危机之中，所以对药品是否物有所值开始严格审查。英国著名的NICE已经拒绝为多个癌症新药支付厂家要求的药价，德国也迫使一些EMA批准的药物从德国市场退出。以后的趋势将是支付部门比药监部门拥有更大权力，得到上市许可只是一小步，得到支付部门的认可才是最关键的。

在研发经费有限的今天，支付部门的政策对新药研发有着重要的导向作用，如果没有证据能延长患者寿命或仅延长一两个月寿命的新药都可以卖一年10万美元那么厂家在利益驱使下必然会做出更多这样的药物。比如现在只占肺癌5%的ALK变异亚型药物除了两个上市的还有5、6个在晚期临床。这些后来的同类药物能为患者和社会带来多少价值实在令人怀疑。支持他们做这类产品的动力是高药价和相对低风险。而这个高药价间接鼓励了研发资源的浪费，这些研发经费应该用在更可能为人类造福的其它科研活动中。

抗癌药的上市标准：反对方观点

2014年11月6日

【新闻事件】：上周我们分析了John Fauber和Elbert Chu在《Sentinel and MedPage Today》杂志发表的一篇分析过去10年FDA批准上市抗癌药的文章，他们发现在56个上市新药中有74%的药物没有证据显示能延长患者寿命，也不能改善患者生活质量。我们的分析被换了更加震撼的标题在国内几个网站转载。同时美国著名肿瘤学家，Centre for Medicine in the Public Interest的发起者，Robert Goldberg博士也在Drugwonks网站上撰文反驳Fauber和Chu的观点，并说他从来没有见过这样误导、欺骗、和完全错误的观点。今天咱们分析一下到底谁说的有理。

【药源解析】：Goldberg并没有反驳56个上市新药中有74%的药物没有证据显示能延长患者寿命，也不能改善患者生活质量，而是攻击了原文的几个具体观点。他认为应答率（RR）和无进展生存期（PFS）作为审批终点加快了癌症药物上市，从而挽救了患者生命。并举Gleevec为例说当年FDA要求的三期临床耽误了三年上市时间，因此多死了很多病人。还说其它疾病如心脏病、艾滋病、丙肝药物也用化验单的改善为根据上市，所以癌症药物也可以。

他的这些观点我看是站不住脚的。三期临床的成功率是50%左右，但问题是没人知道哪50%是安全有效的，这正是三期临床的目的。如果所有药物都可以通过二期临床上市，必然有一半药物因此节约了时间，所以很多病人的生命因此得救。但代价是另一半或者无效或者有害，因此会有很多病人被耽误治疗或会药物伤害。经过三期验证的上市药物还有不少被撤市的呢，如果越过三期只会有更多病人受害。其它疾病也渐渐要求outcome作为上市标准，而不仅仅是化验单的改善。另外化验单指标的可靠性也不同，不能一视同仁。

Goldberg指责原作者暗指癌症药物临床实验抄近道。他说抗癌药比很多其它药物临床时间更长，而且只有7%的成功率，所以并没有抄近道。这个观点有点匪夷所思。这些事实不光和抄近道有关，还和癌症本身的难度有关。阿尔茨海默只有0.4%的成功率，难道这类药物的开发过度谨慎了？

Goldberg也反驳原作者倡议的更多随机、双盲、对照实验（RCT），说RCT经常在癌症不适用。并举PLX4032（Vemurafenib）为例。这个药在BRAF变异患者有81%应答率，在三期临床用只有15%应答率的dacarbazine做对照不人道。这个观点同样值得商榷。如果应答率真能准确预测生存时间那么FDA早就接受这个疗效指标了。问题是有时高应答率并未转换成更长生存时间，而有些应答率很低的药物却有延长生存期的疗效。Dacarbazine作为标准疗法当作对照并不违背人道原则。

作为制药工业的一员我希望专家们能公正地为制药工业辩护，而不是强词夺理。我认为现在FDA在抗癌药审批风险和速度的平衡上是基本正确的。如果Avastin治疗三阴性乳腺癌之类的事件从未发生过那RR和PFS作为上市标准可能还可以接受。但既然这些代替指标不总能预测生存，患者和支付部门要求OS数据实在无可厚非，尤其是你想卖这么高的价钱。

万圣节谈恐怖的新药研发

2014年10月31日

今天美国一年一度的万圣节，俗称鬼节。小孩子们装扮成各种各样的小鬼挨家挨户敲门要糖吃。口中念念有词“trick or treat”，意思是不给糖就给你捣乱。和这些看上去恐怖实际上很可爱的孩子们不同，新药研发看上去很可爱实际上却很恐怖。如果对这个过程有半点怠慢，等待你的可不是一般的trick。今天借着万圣节的诡异气氛咱们讲讲新药研发的恐怖。

首先从宏观看。即使外行一看新药研发的投入、失败率、和所涉及复杂多样的技能都会觉得不寒而栗。现在发现一个新药的投入大概在几十亿美元（具体数字几乎没办法精确计算），全新项目自立项开始算成功率在1%以下，即使进入临床还有90%以上的失败率。新药从立项到成功上市涉及学科的广度和深度都不比任何其它行业差。对决策者处理复杂问题能力的要求也是非常严格，药厂的CEO和CSO薪水和其它行业比一直处于较高水平。

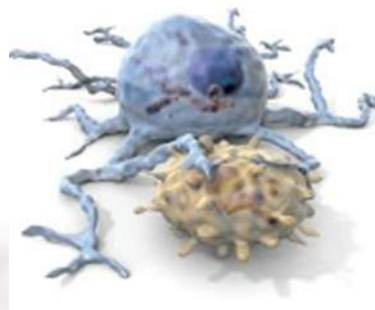
具体到新药研发的各个阶段，那可谓险象重生，如果你自己投资做这个事情，那的确需要钢丝做的神经。从立项开始你可能选错项目。现在很多文献报道不准确，有些公司建立在虚构的科学假设上，后果可想而知。先导物优化可能遇到各种难题，你可能挑了一个非特异性配体，无论怎么优化都是微摩尔级别活性。也可能选择性、过膜性、稳定性等诸多指标某一个的构效关系总和活性相反。有了可以进入动物的药物却发现PK/PD关系不能解释疗效。安全性、耐受性、毒性随时可以终止一个历尽千辛万苦得来的化合物。好不容易进了临床，你有70%可能无法看到预期的疗效。最恐怖的是二期临床看到疗效，等你倾家荡产做一个更大的三期临床时疗效却不见踪影，比如葛兰素的darapladib；或者意外毒性突然拜访，比如辉瑞8亿美元的torcetrapib直接导致一个主要研发中心的关闭。等你上市了，药监规则或支付政策可能发生了变化。比如武田的alogliptin上市时正好赶上FDA要求所有糖尿病新药必须做心血管安全性实验，上市被延迟近5年。产品上市你还得提心掉胆。反应停在制造了一万多海豹婴儿后产品撤市，厂家破产。

别看新药这么恐怖，参与的人还不少，这增加了另一层恐怖。你做的化合物有可能在申请专利之前被别人抢先申请了专利保护，那你只好回到起点重新开始。如果有人和你同时竞争一个靶点，那你就得被迫冒更大风险、投入更多资源以争取早一步上市，否则落后按me-too处理。过去两年PD-1抑制剂的竞争和拼刺刀没什么区别。你好不容易做了个首创药物可是更牛x的其它机理新药上市，你是first-in-class也得一边站着。如Sovaldi 把刚上市两年的Incivek挤出市场，PD-1抑制剂把才三岁的BRAF抑制剂Vemurafenib变成半退休干部。

这些恐怖事件还得是你没有犯任何错误，恐怖的错误在制药界司空见惯。市场预测经常出现严重误差。吸入式胰岛素Exubera上市前预测峰值销售32亿，后来卖了1200万。前几年赛诺菲做了第一个PARP抑制剂iniparib的三期临床，结果没有任何疗效，后来证明iniparib根本就不是PARP抑制剂。两年前辉瑞的bosutinib在生产中用了错误的原料，而今年Sorren Therapeutic专利保护了TIC10的错误化学结构。2006年TeGenero Immuno

的CD28激动剂TGN1412由于误算了受体表达水平把6个志愿者送到ICU公司破产。顺便说一下，这是癌症免疫疗法的一个早期尝试，所以不要以为PD-1抑制剂是显而易见的。

为了证明新药研发的恐怖性，我随便在今天《科学》杂志的找个一个图片，我觉得这个没化妆的卡通和那些小鬼没什么区别。万圣节快乐！



FOLFOXIRI联合贝伐单抗应该成为转移性结直肠癌初始治疗的一个替代方案

2014年10月27日

【新闻事件】10月23日，新英格兰医学杂志（NEJM）在线发表了FOLFOXIRI联合贝伐单抗治疗转移性结直肠癌的一个3期临床实验结果。在这个注册有508例不可手术的转移性结直肠癌患者的多中心、随机、开放标签的3期临床研究中，FOLFOXIRI联合贝伐单抗和现行标准的初始治疗方案—FOLFIRI联合贝伐单抗相比，无进展生存期（PFS）从现有标准疗法的9.7个月延长至12.1个月（HR=0.75），具有统计学显著区分。FOLFOXIRI+贝伐单抗实验组的3级或4级包括中性粒细胞减少、腹泻、口腔炎和周围神经病变等不良事件的发生率高于标准疗法对照组。但是两个治疗组的严重不良反应发生率相仿。这个临床实验由Gruppo Oncologico Nord Ovest（GONO）、ARCO基金会和罗氏公司资助。

【药源解析】在出现颠覆性产品之前，最大可能地优化、改善现行标准疗法无疑也是制药工业和医务人员的研究重心之一。不同的联合用药、剂量和用药次序的优化，如果能在不明显提高治疗成本的同时又改善疗效和安全性，对大部分患者来说比那些高价平庸产品要实惠得多。按照美国国家综合癌症网络（NCCN®）的最新结直肠癌治疗指南，FOLFIRI（氟尿嘧啶+伊立替康+亚叶酸钙）或FOLFOX化疗方案（氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙）联合抗血管内皮生长因子贝伐单抗是转移性结直肠癌的一线初始疗法。这两个化疗方案无论在疗效还是安全性方面都没有明显的区分，所以到底选择哪个治疗方案一方面取决于患者之前是否已经接受过含有奥沙利铂方案的治疗，也常常反映临床医师的经验和地区差别。在贝伐单抗进入临床之前，FOLFOXIRI化疗方案和FOLFIRI方案相比表现明显疗效优势，而且不良事件的发生率也被控制在耐受之内。这些结果致使医务人员设想FOLFOXIRI联合贝伐单抗和FOLFIRI联合贝伐单抗相比是否也有类似的优势。

以上NEJM报道的3期临床研究在意大利34个医疗中心进行，所有患者之前都未经化疗或生物制剂处理。患者被随机地分配到

药源观点

FOLFOXIRI联合贝伐单抗和FOLFIRI联合贝伐单抗临床设计和结果比较表

GONO实验	FOLFIRI+ 贝伐单抗 (对照组)		FOLFOXIRI+ 贝伐单抗 (实验组)	
病例：之前未接受过化疗或生物制剂的不可手术的转移性，但早期可接受辅助化疗	256		252	
每2周重复，共12个疗程	伊立替康	第1天静脉输注（60分钟）180毫克/平米	伊立替康	第1天静脉输注（60分钟）165毫克/平米
	亚叶酸钙（LV）	第1天静脉输注（2小时）200毫克/平米，配合伊立替康注射时间	奥沙利铂	第1天静脉输注85毫克/平米
	氟尿嘧啶（5-FU）	第1天静脉推注400毫克/平米，然后每天持续静脉输注1200毫克/平米2天（46-48小时）共2400毫克/平米	亚叶酸钙（LV）	第1天静脉输注200毫克/平米
	贝伐单抗	第1天静脉输注（30分钟）5毫克/公斤	氟尿嘧啶（5-FU）	然后每天持续静脉输注1600毫克/平米2天（48小时）共3200毫克/平米
			贝伐单抗	第1天静脉输注5毫克/公斤
辅助化疗至进展或退出实验	氟尿嘧啶（5-FU）+贝伐单抗		氟尿嘧啶（5-FU）+贝伐单抗	
无进展生存期	9.7个月		12.1个月（风险比率为0.75，置信区间为0.95，p=0.003）	
客观应答率	65%		53%（p=0.006）	
总生存期中位数	25.8个月		31个月（p=0.054）	

数据来源：（1）F. Loupakis, C. Cremolini, G. Masi, S. Lonardi, V. Zagonel, L. Salvatore, E. Cortesi, G. Tomasello, M. Ronzoni, R. Spadi, A. Zaniboni, G. Tonini, A. Buonadonna, D. Amoroso, S. Chiara, C. Carlomagno, C. Boni, G. Allegrini, M.L. Boni, A. Falcone, "Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer", N Engl J Med 2014, 371:1609-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1403108; (2) NCCN Guidelines® Colon Cancer Version 2.2015.

FOLFOXIRI+贝伐单抗实验组（252例）或标准疗法的FOLFIRI+贝伐单抗对照组（256例），整个治疗设计为12个周期。实验组和对照组之后都接受氟尿嘧啶联合贝伐单抗的维持治疗直到肿瘤进展或退出研究。经过中位数为32个月的随访（24.7-40.6个月），实验组和对照组的无进展生存期分别为12.1个月和9.7个月（风险比率为0.75，置信区间为0.95，p=0.003），具有统计学显著区分。FOLFOXIRI+贝伐单抗实验组的客观应答率为65%比对照组的53%高12%（p=0.006），实验组的总生存期和对照组相比从25.8个月延长至31个月，但不具有统计学显著。和贝伐单抗相关的不良事件的发生率和严重不良事件（包括死亡人数）的发生率没有明显区别。

FOLFIRI+贝伐单抗和FOLFOX+贝伐单抗是适宜高强度化疗的晚期或转移性结直肠癌患者的常用初始疗法，也是NCCN结直肠癌

指南的推荐疗法。在指南中FOLFOXIRI也被列为转移瘤不可切除患者初始治疗的一种选择。虽然已经报道多个头对头比较FOLFOXIRI+贝伐单抗和FOLFIRI+贝伐单抗的临床实验，但因为样本数或实验设计原因引起安全性及有效性的数据还不成熟，NCCN专家组还不推荐FOLFOXIRI与贝伐单抗联用。以上随机、开放标签的3期结果表明FOLFOXIRI联合贝伐单抗相比对照组显著提高了无进展生存期（PFS），且本实验设计合理、监控严格，样本数以及实验组和对照组患者的可比性比较高，在区域来源、性别、年龄等方面也都没有明显区分。相信可以成为NCCN指南结直肠癌标准修正的一个有效依据。虽然生存期临床终点没有达到统计学显著区分，但无进展生存期区分明显，不良事件也可以控制在耐受范围之内，可以作为部分患者的一个替代疗法。

美国心脏协会 (AHA) 关注

美国心脏协会 (AHA) 年会在芝加哥召开, 万众瞩目

IMPROVE-IT

2014年11月16日

一年一度的美国心脏协会 (AHA) 年会日前在芝加哥召开。这个会议尽管非常庞大, 也会有很多重要信息公布, 但今年AHA的核心是IMPROVE-IT。就跟今年世界杯一样, 虽然有很多激动人心的比赛, 但大家主要关心梅西是否能拿冠军。遗憾的是也和今年世界杯中梅西拿个金球但没有金杯的命运相似, 我认为IMPROVE-IT的结果顶多是能为默克强词夺理提供一些摸棱两可的数据, 不可能再现当年他汀药物的辉煌。

首先介绍一下大背景。最早怀疑胆固醇可能是心血管疾病的风险因素来自一个叫Framingham的实验。这个实验从1948年开始, 观察麻州一个叫Framingham的小镇居民的心血管发病和血液指标的关系。经过40年的观察发现总胆固醇和心血管事件有很大关联, 但这个关联并不是很清楚。首先女性的心脏病和胆固醇水平无关 (但他汀对女性却有效), 其次胆固醇和饮食中胆固醇含量无关, 最后这个胆固醇是总胆固醇, 即LDL和HDL的总和, 而不是现在关注的LDL。早期的降低胆固醇手段主要是通过饮食。70年代一个叫做Heart-Diet Pilot的实验发现富含多不饱和脂肪酸饮食可以降低10%总胆固醇。80年代一个历史上最大的生活方式临床实验, MR-FIT, 发现通过严格饮食 (大幅度减少胆固醇摄入), 高强度宣传戒烟, 严格控制血压并没有比一般控制人群更有效地降低胆固醇和心血管死亡。这些早期的研究表明通过生活方式降低胆固醇效果非常有限。后来陆续有了一些药物, 但降低胆固醇效果一般, 副作用很大, 几乎没有心血管保护作用。

他汀的出现彻底改变了这个状况。他汀不仅比饮食和老药更有效地降低总胆固醇, 还可以选择性降低LDL。更为重要的是他汀药物可以降低心血管事件。他汀药物的成功使多数人坚信降低LDL可以降低心血管事件。对于他汀不能很好控制或对他汀不耐受的病人寻找其它机理药物就成了一个重要的研究方向。Zetia就是在这个背景下发现的。有趣的是当时先灵葆雅科学家是想通过抑制乙酰辅酶A胆固醇转移酶达到降低胆固醇的目的, 后来发现抑制这个酶和体内降低胆固醇无关, 即新药研发常遇到的PK/PD分离。多数情况下大家会认为这是off-target疗效, 项目就该停了。但先灵的科学家这次选择相信了PD部分, 最终找到Zetia。数年后才弄清Zetia是通过抑制小肠胆固醇吸收而起作用。2002年, FDA根据Zetia的降LDL作用批准了Zetia (和他汀联用可以再降低~20%的LDL)。但Zetia并没有数据显示能降低心血管事件, 这个IMPROVE-IT就是为了研究Zetia的这个疗效。

2008年Zetia和辛伐他汀的复方Vytorin在一个叫ENHANCE的实验中未能比辛伐他汀更有效地降低动脉血管内膜厚度, 令投资者倒吸口冷气。IMPROVE-IT从2005年开始招募病人, 共有18000人参与。预期辛伐他汀组的LDL应该在70mg/dL, 加入Vytorin后应该在55mg/dL。如果疗效显著应该提前终止, 一直到今天说明疗效不会太好。现在默克已经看到数据, 并在上周发表声明说IMPROVE-IT结果不会对Vytorin造成损害, 但这些公关都是职业语言学家, 具体是怎么解释还得下周才能清楚 (比如默克可以说Vytorin专利马上要过期所以阴性结果也不会损害Vytorin。当然这是我的小人之心, 默克不会这么无耻)。

上周新英格兰医学杂志发表一篇文章发现NPC1L1 (Zetia的靶点) 失活变异者心血管病发病率低, 但这是终生抑制NPC1L1的结果, 和IMPROVE-IT那些60岁以后才开始抑制的人有本质不同。胆固醇的生物合成有32步, 这对生物体来说是个巨大的投资, 所以一点不奇怪胆固醇有非常重要的功能, 并不是越低越好。IMPROVE-IT的结果对Vytorin可能已经没有什么太大影响, 但对其它降LDL药物, 尤其是PCSK9抑制剂将有深远的影响, 这些事情我们下周再说。

重磅降脂药Zetia和Vytorin命运下周揭晓, 默克股票可能会有小幅下调

2014年11月14日

【新闻事件】美国心脏病协会2014年年会下周在芝加哥召开, 期待已久的头对头比较默克的重磅降脂药Vytorin和辛伐他汀 (simvastatin) 的临床实验 (IMPROVE-IT) 结果将在11月17日和18日公布。这个有18000例患者参与的大型临床实验比较Vytorin和辛伐他汀相比对预防住院的急性冠脉综合征患者心血管事件发生风险的疗效。Vytorin的另一有效降脂成分Zetia早在2002上市, 但至今为止还没有证据证明Zetia能降低心血管事件发生的风险。由于Vytorin和Zetia分别是默克的第二和第五大产品, 下周披露的临床结果将会直接影响默克的股市行情。

【药源解析】Vytorin是Zetia (依折麦布片, 益适纯®) 和辛伐他汀的复方制剂。两种有效成分的前者能选择性抑制小肠胆固醇转运蛋白, 有效减少肠道内胆固醇吸收, 降低血浆胆固醇水平以及肝脏胆固醇储量。Zetia是自1987年他汀类降脂药诞生以来第一种全新机制的降胆固醇药物。辛伐他汀则是HMG-CoA还原酶抑制 (他汀类), 也是唯一一类在大型临床中证明有效地降低心血管事件发生风险的降脂药。Vytorin与他汀剂量加倍或换用更强效的他汀相比, 可提供更佳的LDL-C治疗效果, 对于单独应用他汀类药物胆固醇水平不能达标或不能耐受较大剂量他汀治疗的患者, 提供更好的治疗选择。然而, 到目前为止还没有大型Outcome实验证明Vytorin比单独使用辛伐他汀能更好地预防心血管事件发生的风险。

美国心脏协会 (AHA) 和美国心脏病学院 (ACC) 在2013年11月发布了何时使用降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 药物的新指南。新指南不再采用过去的以LDL值为分层诊断的切点, 而是采用综合指标, 评估患者心血管疾病发生的风险。新的指南反映了新药研发从血液指标向治疗疾病移动的大趋势, 对降血脂药物的销售和研发有着深远的影响。

2013年Zetia和Vytorin为默克的销售贡献了40多亿美元, 自上市以来累计超过210亿美元。下周披露的临床结果如果能证实Vytorin和辛伐他汀相比的确能带来额外的降低心血管事件发生的疗效, 毫无疑问将进一步推进Vytorin和Zetia的销售, 反之按照何时使用降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 药物的新指南, 默克的这两个重磅产品的销售将受到致命打击。当然, 因为Zetia的专利至2017年4月到期, 即使如此对默克股市的影响未必太大。而且已经证明Vytorin没有缓解动脉血管的脂沉积 (ENHANCE实验), 投资者已经对IMPROVE-IT的结果不抱太大希望。况且他汀类药物疗效明显, Zetia即使有一些作用也可能被他汀掩盖。Zetia去年是默克的第二大药物, 销售额27亿美元。Vytorin排名第五, 也有16亿美元。二者共占超过默克10%的销售额。

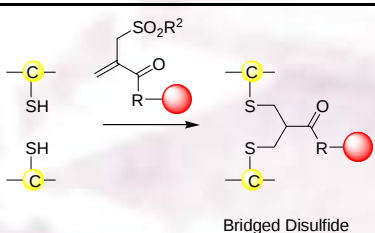
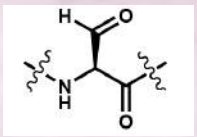
制备抗体药物偶联物（ADC）的特异性偶联技术

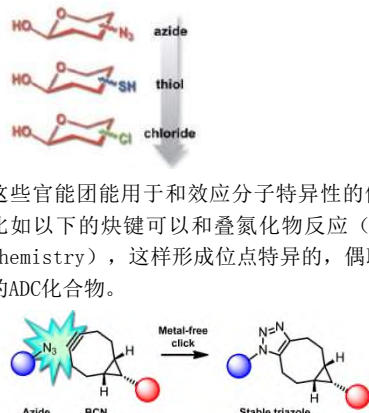
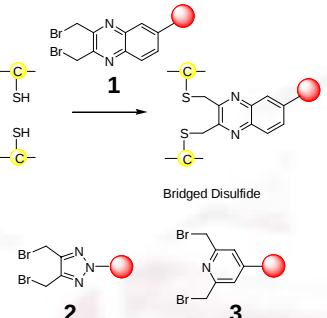
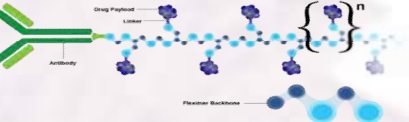
如果说癌症免疫疗法是最近几年抗肿瘤研究最大突破的话，抗体药物偶联物（Antibody Drug Conjugate, ADC）可能是当下新药研发技术上的最大热点。抗体药物偶联物不是一个新概念，最初来自1907年提出的“魔术子弹”，也是上世纪七十年代所说的“生物导弹”。ADC在结构上采用一段小分子（通常叫接头或Linker）把一个单克隆抗体（制导系统）和几个强效抗癌药（弹头或Warhead）连接起来，这样既保持前者象抗体一样对肿瘤细胞的特异性又能充分利用后者的细胞毒性。虽然ADC的概念很直接，但实际上做起来并不简单。现代意义上的ADC从70年代末就开始开发，直到2000年第一代的ADC才获得上市（gemtuzumab ozogamicin，商品名：mylotarg），而且后来又因为疗效小和耐受性低在2010年主动撤市。西雅图遗传（Seattle Genetics）的Adcetris（通用名：trastuzumab emtansine）是ADC研究领域的真正突破，在2011年8月获得美国FDA批准上市。而ImmunoGen/罗氏的Kadcyla（通用名：ado-trastuzumab emtansine, T-DM1）是第一个获批用于治疗固体肿瘤的ADC（2013年2月）。

在高度缺乏优质靶点的今天，ADC类药物的开发更受到制药工业的重视。这一点从上周结束的2014年国际ADC大会的规模就

略见一斑。5年前的第一届会议只有60人参加，短短5年后参会人数飙升至上千人，而且注册费高达2500美元。现在的ADC药物开发更多的是技术开发，改善ADC领域从偶联的特异性、抗原诱导的内化到循环系统稳定性等多方面技术细节。从这次ADC大会报告的内容来看，目前ADC研究领域更注重和抗体偶联的均一性和接头的稳定性，这两个领域的总和超过整个ADC研究力量的一半。

以Adcetris和Kadcyla为代表的二代ADC药物实际上是许多成分的混合物，比如Adcetris分子中的抗体连接MMAE分子的个数在0至8之间，其中一个抗体连接4个MMAE的成分最多，同时也有少部分的抗体没有携带任何药物分子（裸抗体）。再加上药物连到抗体的不同位点，使ADC药物的成分变得更为复杂。ADC药物制备的非均一性不仅对药物的生产、质量控制造成很大挑战，还有证据指出和ADC药物的药效也有直接关系。研究人员解决问题的途径也多种多样，比如通过生物途径在抗体引入非天然氨基酸残基以便提高和药物偶联的特异性，通过酶催化引入完全不同的官能团以便偶联，优化偶联的化学反应模式（比如硫桥键等）形成更独特的化学结构增加选择性。作者把本次会议披露的偶联技术整理成表供读者参考。

技术平台	开发公司	结构特点	ADC药物的优点	备注
ThioBridge™	PolyTherics	 Bridged Disulfide 如上图所示，ThioBridge™技术利用抗体的双硫键还原后形成的两个巯基距离适中的特点，采用两次Michael加成反应成环，形成一个结构独特的ThioBridge™（硫桥键）。这种ThioBridge™不仅稳定性较高，而且反应特异性较强。通过这个技术制备的以MMAE为弹头的ADC含有4个MMAE的单一成分占78%，远远高于传统的制备方法。	ThioBridge™技术能明显提高ADC原料药的均一性。而且这种均一的ADC在循环系统的稳定性更高。小鼠接种实验表明，这类ADC的疗效也明显提高。	ThioBridge™是制备ADC的通用方法，不需要通过基因重组引入特定的氨基酸残基。通过这类技术制备的ADC和裸抗体相比具备类似的靶向特异性和血液半衰期。
dPEG®	Quanta Biodesign	含有3至9条由4至48个乙二醇单元组成的聚乙二醇体系。和传统的聚乙二醇连接体系不同，每个dPEG™是纯的、化学均一的结构而不是混合物。这些聚乙二醇的分子量在200至8000。	通过dPEG®技术制备的ADC的药物动力学特征和通过传统方法制备的相近，但同时增加了水溶性，减少了沉淀聚合反应（aggregation）和免疫原性。	dPEG®是一个修饰包括ADC在内大分子的通用技术。
SmartTag™	Catalent	SmartTag™技术的核心是GPEX®蛋白表达系统。该自主知识产权的系统通过甲醛甘氨酸生成酶（Formylglycine generating enzyme, FGE）选择性地修饰C x P x R序列的半胱氨酸（cysteine），生成下列结构的醛基标签（SmartTag™）。  这样再通过和醛基特异性的反应（比如还原氨化反应）制备位点特异的ADC化合物。	在抗体多处位点引入醛基以及相关的效应分子都不影响ADC对相关靶点的特异性和稳定性。通过SmartTag™技术制备的ADC的化学均一性高，而且绝大部分以单体（monomer）形式存在（95%）。	初步小鼠接种实验表明，以SmartTag™技术制备的ADC和传统技术制备的ADC相比疗效稍高，且效应分子的个数只有后者的一半。

GlycoConnect™	SynAffix	GlycoConnect™技术通过重组方法在抗体的糖基区域引入含有象叠氮化物、巯基、氯原子官能团的糖单元（下图）。  这些官能团能用于和效应分子特异性的偶联，比如以下的炔键可以和叠氮化物反应（Click Chemistry），这样形成位点特异的，偶联均一的ADC化合物。	GlycoConnect™ 能选择性地引入任何效应分子到抗体的指定糖基区域。形成的ADC含有固定个数的效应分子，保持ADC的均一性和稳定性。比如采用免疫球蛋白1-4，结果产生一个抗体分子含有2个效应分子的ADC。	GlycoConnect™ 属同类首创，不需要基因工程预先制备含有非天然氨基酸残基的抗体。
c-Lock/K-Lock	Sorrento/ Concortis	 如上图所示，c-Lock™偶联技术和ThioBridge™技术的原理相同，也是利用抗体的双巯键还原后形成的两个巯基距离接近，通过两次取代反应成环。据称采用这个方法制备的ADC基本上没有“裸抗体”残留。而且产生的“硫桥键”不仅稳定性较高，而且反应特异性较强。 K-Lock™偶联技术能特异性的靶向单克隆抗体80至90个赖氨酸当中的两个。通过K-Lock™制备的ADC虽然只含有2个效应分子，但均一性较高。	通过c-Lock™偶联技术制备的以MMAE为弹头的ADC含4个MMAE的单一成分占78%，远远高于传统的制备方法。而且药物动力学特征也有所提高。	部分通过k-Lock技术制备的ADC准备在2015年开始临床开发。
DolaFlexin™	Mersana	 Mersana制药公司开发的Fleximer® 高聚物能连接7.5至26个效应分子，而不导致传统ADC常见的沉淀聚合（aggregation）。Fleximer®能引入大量亲脂性的抗癌药，同时还能提高ADC药物的药物动力特性和血液稳定性。	通过Fleximer® 高聚物制备的DolaFlexin™含有高达26个效应分子，但不明显影响ADC对抗体的亲和性。脱落效应分子的浓度和ADC效应分子相比要低1万倍左右。在一个HER2小鼠接种模型中，5毫克剂量的DolaFlexin™能完全消除肿瘤，安全窗达到15倍。	Mersana的Fleximer® 技术和接头化学是ADC研究的新策略。
OptiLink™	Antikor Biopharm	因为抗体分子通常较大，分子量大约150kDa左右，从而对肿瘤的渗透性较差，而且和亲脂性的效应分子偶联后ADC的药物动力学特征和血液半衰期下降。OptiLink™采用分子量大约只有30kDa的抗体片段，既保持了原有抗体的对标靶的特异性，也提高了水溶性，以及和效应分子偶联的均一性。	和传统ADC相比，OptiLink™能偶联更多的效应分子。	OptiLink™ 技术的通用性已经在体外和体内被证实。
Permalink™	Glythera Limited	虽然Glythera公司PermaLink™技术平台的化学结构还没有披露，估计这个技术是以乙烯吡啶化学为基础，针对抗体半磺胺酸特异性的偶联。PermaLink™技术因不采用传统的马来酰胺偶联，从而避免了因逆Michael反应造成的效应分子脱落。提高了ADC的稳定性。	通过PermaLink™技术制备的以MMAE为效应分子的ADC在小鼠接种实验中疗效优于传统的trastuzumab/vc/MMAE类ADC。	和抗体偶联效应分子的个数和传统的马来酰胺连接相仿。

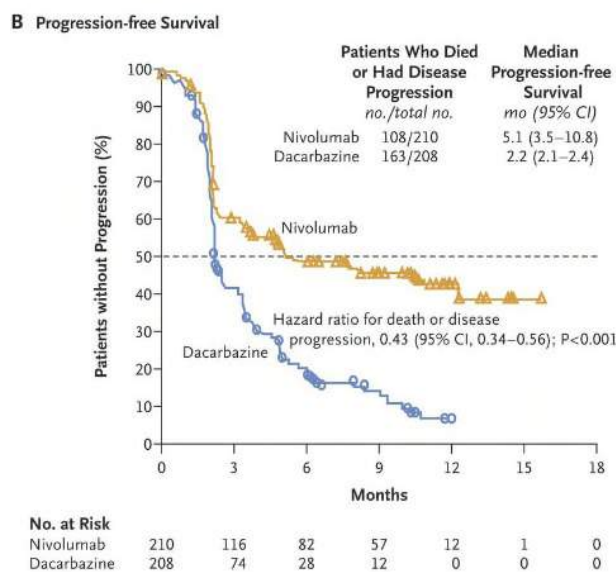
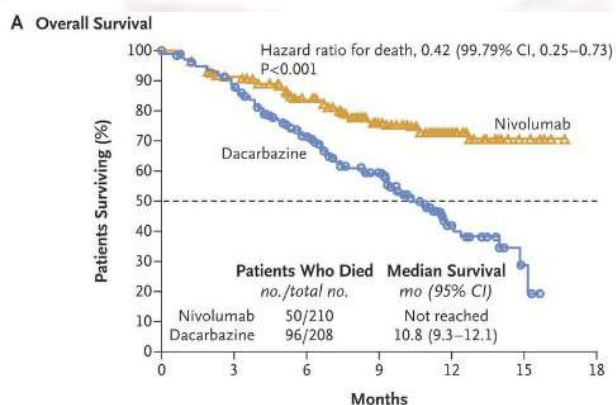
癌症免疫疗法专栏

回眸一笑百媚生：PD-1抑制剂nivolumab延长黑色素瘤患者生存期

2014年11月16日

【新闻事件】：这个周末真是热闹非凡。AHA正在如火如荼地进行，阿斯利康的痛风药物lesinurad也公布了三期临床数据，新英格兰医学杂志又发表了两篇黑色素瘤的重要进展。今天就重点谈谈nivolumab。

【药源解析】：今天发表的就是著名的所谓checkmate-066实验结果，比较PD-1抑制剂nivolumab和传统化疗药物dacarbazine在未经治疗、无BRAF变异晚期黑色素瘤患者的疗效和安全性。这个实验由于疗效显著在今年6月提前结束，但今天正式发表了实验数据。二者的数据比较如下：一年生存率73%对42%；应答率40%对14%；无进展生存期5.1对2.2个月；3级以上副作用：11.7%对17.6%。这是PD-1抑制剂首次在三期临床实验中显示生存疗效，而且副作用低于化疗。下面这条Kaplan-Meier曲线相当震撼，对病人来说就是救命稻草，对厂家来说就是真金白银，对科学家来说这曲线就是一个艺术品。



PD-1抑制剂越来越出落成抗癌领域的明星。不仅彻底改变了晚期黑色素瘤的治疗，在非小细胞肺癌也达到了远高于其它疗法的应答，在其它实体瘤如膀胱癌、头颈癌也显示一定前景。原来认为黑色素瘤是个小适应症，但有人重新估计这个适应症是被低估了，可达50亿美元。肺癌是大得多的适应症，据估计PD-1市场总值可达350亿美元。但这些估计是在生存优势未知的情况下做出的，如果PD-1抑制剂能像黑色素瘤一样显著延长肺癌患者的生命，那么病人数量会迅速累积，市场总额也会随之增加。

盘点临床开发阶段的免疫哨卡抑制剂

2014年11月2日

免疫哨卡 (Immune Checkpoint) 是机体共刺激或抑制信号转换的开关，控制T细胞应答的幅度和持续时间。常见的免疫哨卡有细胞毒性T淋巴细胞蛋白4 (CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1)、和其配体PD-L1。免疫哨卡和配体的结合下调T细胞的活性，比如很多癌细胞表达大量免疫哨卡配体使之不受免疫T细胞攻击，也是癌细胞逃逸机体免疫系统攻击的主要机制。免疫哨卡抑制剂的成功开发重新“点燃”了现代制药工业对癌症免疫疗法的热情，是近代医学研究的最大突破之一。虽然目前大部分免疫哨卡抑制剂的应答率还处于20%至30%的水平，但这些患者都是晚期癌症患者，既往经过多次化疗或靶向治疗且已经不再表现应答。而且大部分患者对免疫哨卡抑制剂的应答持续更久，明显延长患者的无进展生存期和总存活期。免疫疗法俨然成为这些晚期癌症患者最大的希望。

目前已经获得美国FDA批准上市的免疫哨卡抑制剂有百时美施贵宝的ipilimumab (商品名Yervoy) 和默克的pembrolizumab (商品名: Keytruda)。施贵宝和小野制药的nivolumab (商品名Opdivo) 今年7月在日本获得批准上市。这三个免疫哨卡抑制剂都获批用于治疗不可切除或转移性的晚期黑色素瘤。这些免疫哨卡抑制剂的上市改变了晚期黑色素瘤治疗的现状，根据一份含有共1861例患者的数据分析，采用ipilimumab治疗的患者3年和7年的总生存率分别为22%和17%，甚至高于向美国FDA申报上市患者的总生存期数据 (11%)。

百时美施贵宝的抗PD-1单抗nivolumab是第一个上市的PD-1抑制剂。在今年7月主要基于一个2期临床数据获得日本卫生署的优先评审资格并获得批准上市。Nivolumab的一个3期临床的早期结果显示，既往经过治疗但表现耐药的晚期黑色素瘤患者对nivolumab表现了32%的应答率，而且数据分析时依然有超过95%的患者保持治疗。3至4级不良事件的发生率只有9%。今年9月，施贵宝向美国FDA递交了生物制剂上市申请 (BLA)，治疗之前接受过治疗但仍有进展的晚期黑色素瘤患者。FDA已经接受了申报并授予了nivolumab“突破性药物”资质，处方药用户收费法案 (PDUFA) 日期定于2015年3月30日。欧洲药品管理局 (EMA) 也通过加速评审通道审批nivolumab治疗晚期恶性黑色素瘤的上市申请。

虽然nivolumab作为晚期黑色素瘤的二线疗法在美国市场稍微落后于默克的pembrolizumab，但作为非小细胞肺癌 (NSCLC)、头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN)、肾细胞癌 (RCC) 和

癌症免疫疗法专栏

表1、部分临床开发阶段的免疫哨卡抑制剂

通用名或代号 (商品名)	开发药厂	靶点	首个适应症	研发阶段	2020年预期销售额 (百万美元)
Ipilimumab (Envoy)	百时美施贵宝	CTLA4	晚期黑色素瘤	上市	1000
Nivolumab (Opdivo)	百时美施贵宝	PD1	晚期黑色素瘤	日本上市、 美国申报	3000
Pembrolizumab (Keytruda)	默克	PD1	晚期黑色素瘤	美国上市	2000
MEDI4736	阿斯利康	PDL1	非小细胞肺癌	3期临床	100
MPDL3280A	罗氏/基因泰克	PDL1	尿路上皮膀胱癌或非小 细胞肺癌	3期临床	400
Tremelimumab	阿斯利康	CTLA4	间皮瘤	2期临床	
Pidilizumab (CT-011)	CureTech	PD1	血液或固体肿瘤	2期临床	
Lirilumab (BMS- 986015)	百时美施贵宝	KIR	血液或固体肿瘤	2期临床	
Indoximod (NLG- 9189)	NewLink Genetics	IDO1	Breast cancer	2期临床	
INCB024360	Incyte	IDO1	固体肿瘤	2期临床	
MEDI0680 (AMP- 514)	阿斯利康	PD1	固体肿瘤	1期临床	
MSB-0010718C	默克 KGaA	PDL1	固体肿瘤	1期临床	
PF-05082566	辉瑞	4-1BB (又称 CD137)	血液或固体肿瘤	1期临床	
MEDI6469	阿斯利康	OX40 (又称 CD134)	固体肿瘤	1期临床	
BMS-986016	百时美施贵宝	LAG3	血液或固体肿瘤	1期临床	
NLG-919	NewLink Genetics	IDO1	固体肿瘤	1期临床	
Urelumab (BMS- 663513)	百时美施贵宝	4-1BB (又称 CD137)	血液或固体肿瘤	1期临床	

【注】4-1BB: 肿瘤坏死因子受体-9、CTLA4: 细胞毒T淋巴细胞蛋白4、IDO1: 吲哚胺2,3-双加氧酶1、LAG3: 淋巴细胞活化基因蛋白3、KIR: 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、NSCLC: 非小细胞肺癌、OX40: 肿瘤坏死因子受体4、PD1: 程序性细胞死亡蛋白1、PDL1: 程序性细胞死亡配体1。

胶质母细胞瘤的临床开发却处于领先地位，已经完成或接近完成多个非小细胞肺癌的3期临床实验。施贵宝最近公布了nivolumab的一个有117例晚期鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）患者参与的2期临床结果（CheckMate-063实验），这些试用者既往接受过至少2种系统治疗（65%接受过3种或以上治疗）但病情出现恶化。结果发现一年后有41%的患者依然生存，虽然这个实验没有对照组，但历史相关数据在5%至18%之间。总生存期的中位数是8.2个月，

大约是历史数据的两倍。这个积极结果令业界和投资者振奋，当天施贵宝股价飙升8%。施贵宝今年5月向FDA提交了nivolumab的滚动申报（Rolling Submission），作为三线疗法治疗鳞状细胞NSCLC，预计于今年年底完成申报。今年9月EMA也接受了nivolumab作为3线非小细胞肺癌用药的上市申请。虽然nivolumab未能率先在美上市，根据其在非小细胞肺癌和其它领域的优势，大部分分析家认为nivolumab会占有300亿美元肿瘤免

癌症免疫疗法专栏

疫市场的较大份额，至2025年有望达到60亿美元的销售峰值。

率先登陆美国市场的PD-1抑制剂pembrolizumab给默克集团和其研发总监Roger Perlmutter出尽了风头。默克在2011年开始了一个非常规的，有多达一千余受试者参加的1期临床实验。2013年1月pembrolizumab获得FDA“突破性药物”称号，2014年2月依托部分1期临床实验结果率先向美国FDA递交了“滚动申报”，也是唯一一个通过1期临床结果申报上市的“突破性药物”。2014年9月4日，美国FDA通过加速批准通道批准了pembrolizumab（商品名：Keytruda）上市，比预定的PDUFA日期（10月28日）提前近两个月。Keytruda从临床开发伊始至上市仅花费了三年半的时间，因此成为第一个被美国FDA批准的PD-1抑制剂。Pembrolizumab获批用于治疗已经接受过ipilimumab治疗但仍有进展，或对ipilimumab和BRAF抑制剂双重耐药的，有BRAF V600基因变异的晚期黑色素瘤患者。Pembrolizumab的疗效和nivolumab相近，应答率达24%，而且持续性良好，在结果分析时86%的患者依然表现应答。耐受性也和nivolumab相当，最常见的不良事件包括疲劳（7%）、贫血（5%）和呼吸困难（2%）。

和施贵宝一样，默克也在积极拓展pembrolizumab用于治疗其它固体肿瘤，包括非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞和尿路上皮膀胱癌等适应症。在一个1b期临床研究中，pembrolizumab治疗既往采用含铂类药物化疗后疾病恶化的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者表现21%的应答率，其中PD-L1表达阳性患者的应答率（23%）高于PD-L1表达阴性的患者。10月27日，美国FDA再次授予pembrolizumab突破性治疗药物资格，用于治疗晚期非小细胞肺癌患者（NSCLC）。

作为美国首创的PD-1抑制剂，pembrolizumab商业上也占有许多优势。美国目前总共有1200名黑色素瘤患者适宜pembrolizumab治疗。因为pembrolizumab独此一家“别无分号”，这些患者的四分之三正在使用或准备使用pembrolizumab治疗。按照每位患者1.25万美元的收费，pembrolizumab单凭黑色素瘤一个适应症将为默克带来一亿美元的营收。随着Keytruda新适应症的拓展，或者随着时间的推移，还会有更多的黑色素瘤患者在使用其它药物治疗后出现恶化，进而符合这款药物的适用范围，pembrolizumab的销售额还会迅速增长。

如表1所示除了nivolumab和pembrolizumab以外，其它处于临床开发阶段的PD-1抑制剂还有CureTech的Pidilizumab（CT-011），目前处于血液或固体肿瘤的2期临床开发，以及阿斯利康的MEDI0680（AMP-514）目前处于不同固体肿瘤的早期临床开发。

PD-L1是PD-1的配体，因此抗PD-L1的单克隆抗体是同等重要的免疫哨卡抑制剂。甚至还有证据表明抗PD-L1抑制剂的耐受性相比PD-1抑制剂可能会更好。目前处于领先地位的PD-L1抑制剂包括阿斯利康的MEDI4736和罗氏/基因泰克的MPDL3280A，都在3期临床实验阶段，用于治疗非小细胞肺癌。同时进行包括头颈部鳞癌、尿路上皮膀胱癌等其它固体肿瘤的开发。早期临床实验证明，MPDL3280A对既往经过多次化疗但仍有进展患者的应答率和PD-1抑制剂相仿，大约23%。对中度或高度表达PD-L1受体的患者应答率高达46%，同时和PD-1抑制剂一样，15% PD-L1表达阴性的

患者也呈现应答。2014年5月，MPDL3280A获得FDA“突破性药物”资格，用于治疗膀胱癌。在一个1期临床研究中，MPDL3280A治疗PD-L1阳性的尿路上皮膀胱癌患者表现43%的应答。MEDI4736也处于3期临床开发，用于治疗局部转移、不可手术的非小细胞肺癌。而且早期临床的结果比较积极。

靶向其它多个免疫哨卡的抑制剂也处于早期临床实验中，其中包括淋巴细胞活化基因蛋白3（LAG3）、杀伤细胞免疫球蛋白样受体（KIR）、吡啶胺2,3-双加氧酶1（IDO1）、肿瘤坏死因子受体-9（4-1BB）、和肿瘤坏死因子受体4（OX40）等新型分子靶点。10月21日，基因泰克同意支付NewLink高达1.5亿美元的头款，以及总共超过10亿美元的里程碑付款和销售分红，收购了NewLink旗下的吡啶胺2,3双加氧酶（indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO）通路抑制剂NLG919。

和各类抗癌药物的组合用药也是免疫哨卡抑制剂开发的另一个重心，其中包括免疫哨卡抑制剂之间的联合用药，比如抗CTLA4和PD-1单抗，或者免疫哨卡抑制剂和其它比如抗肿瘤血管生成、疫苗或其它靶向疗法等。走在最前面的当属ipilimumab和nivolumab的组合用药，目前处于3期临床实验。但早期治疗黑色素瘤和RCC的实验结果并不是很理想，虽然联合用药组的疗效明显提高，但3或4级不良事件的发生率也有明显放大，从个位数百分比提高到63%。无论如何，制药工业对免疫哨卡抑制剂的前景充满了希望，一些市场公司预测至2025年市场总额可以达到350亿美元。在2014年之前唯一上市的免疫哨卡抑制剂是ipilimumab，2013年全球销售额9.6亿美元。随着其它免疫哨卡抑制剂的上市，ipilimumab受到强烈打压因此销售额预计不会有大的增长，至2020年将持续保持在目前同等水平。免疫哨卡抑制剂市场的增长将主要来自nivolumab和pembrolizumab，至2020年销售额预计分别达到30和20亿美元。PD-L1抑制剂MPDL3280A和MEDI4736届时也会上市，但销售额还将处于较低水平，预计分别在4亿和1亿美元左右。至2020年免疫哨卡抑制剂市场总额将会达到70亿美元。

FDA批准阿瓦斯汀用于复发卵巢癌治疗，竞争对手Oxigene股票上扬12%

2014年11月15日

【新闻事件】：今天美国FDA批准罗氏的阿瓦斯汀和化疗联用于对铂类抗癌药耐受、复发卵巢癌的治疗。阿瓦斯汀和化疗联用比单独使用化疗无进展生存期延长3.4个月，恶化几率下降62%。这是15年来难治性卵巢癌的第一个新治疗选择，但这个治疗方案总生存期并无统计显著差异，副作用也相当严重。有趣的是这个领域的竞争对手之一，Oxigene的股票受此事件影响上扬12%。

【药源解析】：为什么罗氏的药物上市而其竞争对手股票反而上升呢？原来最近发生一件颇为匪夷所思的事件。Oxigene自己的卵巢癌药物Fosbretabulin本周公布了二期临床实验结果。Fosbretabulin+阿瓦斯汀比单独使用阿瓦斯汀延长复发卵巢癌患者3.4个月的无进展生存期。可是阿瓦斯汀并不是这类卵巢癌患者的标准疗法。阿瓦斯汀+化疗早已在欧洲被批准作为这类病人的标准疗法，但投资者更关心美国的动向。所提今天FDA批准这个组合在一定程度上恢复了投资者对Oxigene三期临床的信心，所以股票上扬12%。

但Oxigene的路依然很长。现在阿瓦斯汀加化疗成了标准疗法，而Fosbretabulin的数据是Fosbretabulin+阿瓦斯汀比阿瓦斯汀自己疗效更好，这并不能说明Fosbretabulin+阿瓦斯汀比阿瓦斯汀+化疗更好，所以这个三期临床怎么做、做不做都是个问题。另外Fosbretabulin的二期临床人数较少（107人），还混杂了对铂类抗癌药敏感和耐受两个人群，所以Fosbretabulin到底和谁联用、治疗哪类病人现在是乱麻一团。当时选择阿瓦斯汀作为对照不知是什么考虑，也不知FDA为什么允许尚未批准上市的药物作为阳性对照，这对参与实验的病人有失公允。

Fosbretabulin还在2007年曾经做过一个治疗一类叫做ATC的罕见甲状腺癌实验并显示一定疗效。一年生存率从对照的9%升到27%，但由于样本较小未能达到统计显著差异。由于这种甲状腺癌人数很少，而且进展非常快，所以招募实验病人成了一个非常困难的瓶颈。最后Oxigene招到80人，但FDA要求他们再做一个300人的实验，Oxigene因此放弃了ATC这个适应症。由于临床实验招募的困难，短期内也不大可能有其它针对ATC的药物上市。所以有些医生认为Fosbretabulin是目前治疗ATC的最佳选择。如果Fosbretabulin能按卵巢癌上市即使其卵巢癌疗效一般，却可以作为标签外使用治疗ATC。现在新药研发的戏剧性实不亚于戏剧本身。

阿斯利康PARP抑制剂Olaparib治疗带有BRCA基因突变的多种癌症有效

2014年11月8日

【新闻事件】以Susan Domchek博士为首的宾夕法尼亚大学研究人员本周在《临床肿瘤学杂志》（Journal of Clinical Oncology）上报道，阿斯利康的PARP抑制剂Olaparib治疗带有BRCA基因突变的卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌都显示积极疗效。这个2期临床招募了298位带有遗传性BRCA1或BRCA2基因突变的，且之前接受过至少两种标准疗法但仍有进展的晚期病人。患者每

天两次、每次口服400毫克Olaparib胶囊持续治疗（不耐受患者的剂量减半或更低），结果发现治疗的总应答率为26%（RECIST）。三级或以上不良事件的发生率为54%，其中最常见的是贫血，占总人数的17%。其它不良事件还有疲劳、恶心、呕吐，但大多数可以通过调整剂量或给药间歇护理。

【药源解析】在制药工业严重缺乏优质靶点的今天，PARP抑制剂是为数不多的，经过临床认证的靶向抗癌分子靶点之一。虽然PARP抑制剂的开发经过许多曲折，但PARP抑制剂的有效性已经得到多个临床实验证实。虽然赛诺菲的“PARP抑制剂iniparib”是一个大乌龙，但最终被证实iniparib其实并不是一个真正的PARP抑制剂。即使今年6月，美国FDA的抗肿瘤药物顾问小组投票不推荐olaparib作为单药治疗BRCA基因突变且对铂类化疗敏感但复发的晚期卵巢癌患者，也是因为阿斯利康利用归档血样收集的回顾性数据对临床结果的分析可能产生一定的不确定性，且只是反对Olaparib通过加速评审上市，并不是对Olaparib或PARP抑制剂的否定。药源认为PARP抑制剂尤其是和细胞毒素的复方组合，且针对带有BRCA基因突变的患者应该是潜力的，对之前接受过多次化疗，且有进展的晚期患者提供了又一个治疗选择。

以上这个国际、多中心的2期临床的近300位试用者都带有遗传性的BRCA1或BRCA2基因突变，这些患者至少经过两次标准疗法治疗但不能控制疾病的进展。经过Olaparib治疗后除了26%病人的肿瘤完全消失或明显缩小以外，还有42%的患者在8周内肿瘤停止生长。一年总生存期对卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌患者分别为64%、45%、41%和50%。这些病人的无进展生存期的中位数（PFS）分别为7、4、5和7个月。因为许多患者，尤其对晚期胰腺癌受试者来说几乎是无药可医，Olaparib为这些经过多重治疗的晚期病人提供一个新的治疗选择。

昙花一现：Olysio被FDA批准和Sovaldi联用于一型丙肝的治疗

2014年11月7日

【新闻事件】：今天强生的丙肝药物Olysio（通用名Simeprevir）被FDA批准和Sovaldi联用于一型丙肝的治疗。Olysio已经被批准和干扰素和利巴韦林联用于一型丙肝的治疗。今天这个标签扩展是根据一个叫做COSMOS的开放标签二期临床。按理说标签扩展应该是好事，但Olysio虽然才上市不到一年实际上已是日落西山。

【药源解析】：Olysio的经历可谓奇特，也反映了当前药品市场的复杂。Olysio是继默克的Victrelis（boceprevir，博赛泼维）和Vertex的Incivek（telaprevir，特拉泼维）之后第三个上市的NS3/4A蛋白酶抑制剂。Incivek曾经是制药史上最成功的药物上市之一，只用3个季度便超过10亿美元销售。然而天有不测风云，新一代丙肝药物如Sovaldi的出现使这个刚上市两年的明星药物去年被低价转让。Olysio作为第三个上市的me-too型药物虽然治疗时间短于Incivek和Victrelis，副作用也略小，但在sovaldi的威胁之下上市之初并不被看好。记得当时分析家预测的年销售是3500万美元。

然而Olysio上市第一年的表现却出乎包括强生管理层的意料，今年的销售可达20亿美元左右。这是为什么呢？这又得回到

《顽主》那个经典镜头了。瘦骨嶙峋的马青：“我看谁TMD敢惹我？”一壮汉：“我TMD敢惹你！”马青：“那,,,,,那,,,,,谁TMD敢惹咱俩儿？”。既然打不过Sovaldi那就和它合作。强生的这个COSMOS实验可谓神来之笔，正是这个实验为他们今年挣了这20亿美元。这个实验结果早就公布了，根据这个结果权威的美国肝病研究协会很早就向医生推荐标签外使用Olysio和Sovaldi联用。Sovaldi成为历史上比Incivek强10倍（不是形容词，真是差不多10倍，Sovaldi前两个季度卖了60几亿）的产品上市，因此Olysio也跟着鸡犬升天，成为史上最成功的药品上市之一。据说iPhone 6也就和Incivek的吸金速度差不多，比sovaldi还有差距。

但是Olysio好日子马上就要到头了，因为吉利德科学自己的全口服复方Harvoni刚刚上市，12周只有94,000美元，较轻的病人只需用8周只要63,000美元。而Olysio标价66,000美元，加上Sovaldi的89,000美元价格上远远超过Harvoni，而且还得服用两片药而Harvoni是单片复方。所以除非Olysio大幅度降价，它借着Sovaldi狐假虎威的日子已经结束了。

Staple多肽药物的里程碑：Aileron的P53激动剂ALRN-6924进入一期临床

2014年10月30日

【新闻事件】：今天美国生物制药公司Aileron宣布其P53激动剂ALRN-6924进入一期临床。这不是第一个多肽药物，也不是第一个P53激动剂，但是第一个所谓staple多肽药物进入人体实验。Aileron已经获得近1亿美元的风投资助，staple多肽药物平台成为另一个新颖的蛋白调控技术。

【药源解析】：多肽药物介于小分子和生物大分子之间。它既有生物大分子的高选择性也有小分子的易合成、低成本、组织渗透等优势。现在的固态合成和phage display技术可以很容易合成、筛选上十亿的多肽分子，加上很多蛋白的内源性配体本身就是多肽，另多肽药物成为一个研发热点。最近几年多肽药物的研发投入有所增长，仅2012年就有6个多肽药物上市。但多肽药物的稳定性和透膜性是困扰这个领域的难题。Staple多肽主要是解决这两个问题。多肽只有在链状结构才能被蛋白酶水解，所以哈佛的科学家设计了把多肽锁在alpha螺旋构象的化学技术，大大增加了稳定性。ALRN-6924就是这个技术的产物。

P53是很长时间以来就备受关注的抗癌靶点。约有50%的癌症有P53变异，这是非常高的比例。另一个非常常见的致癌基因RAS家族好像只在20-30%肿瘤有变异。P53是个抑癌蛋白，即其功能是抑制细胞增长。如果癌细胞的p53变异失去这个功能则导致癌细胞的生长。所以激活p53很长时间以来一直是制药工业的一个主要目标。遗憾的是目前所有进入临床的药物尚未显示足够疗效和安全性。最有名的是一类叫做nutlin的药物，这类药物阻止p53和其调控蛋白MDM2的结合所以降低P53的降解。ALRN-6924同时阻断p53和MDM2和另一调控蛋白MDMX的结合，所以有望更加有效。

前几天我们刚刚讨论过新药研发是应该“pick the winners”还是“kill the losers”，今天ALRN-6924进入临床标

志着一个新颖的治疗技术进入发展期。“Kill the losers”阵营认为我们受知识的限制无法预测哪个策略会最后成功，谁也不知道50年后市场上的主要药物来自何方，所以应该开发各种完全不同的治疗技术。经典的小分子药物一直是人们心中药物的原型，但近几十年多肽药物、单抗、RNA药物、基因疗法纷纷上市，大大丰富了治疗的手段。多肽药物由来已久，胰岛素1922年就上市，现在还是糖尿病治疗的支柱药物。单抗药物研发用了30年的时间和250亿美元的投入才产生第一个上市药物，但2013年世界最畅销的10个药物有7个是生物大分子药物。从新药研发战略多元化的角度讲今天ALRN-6924进入临床是一个里程碑。

人为财死：BACE抑制剂开发前赴后继

2014年10月24日

【新闻事件】：今天BI和其开发伙伴Vitae Pharmaceuticals 宣布其阿尔茨海默潜在药物，BACE抑制剂BI1181181/VTP-37948在两个一期临床中显著降低脊椎液中淀粉状蛋白浓度（~80%），并且没有发现严重不良反应。这个化合物的半衰期为16-19小时，适合一日一次口服。明年起BI和Vitae将开始多剂量的一期临床实验。

【药源解析】：阿尔茨海默症，俗称老年痴呆症（其实是其中一个主要亚型，还有其它老年痴呆症），是现在威胁老年化社会的最大疾病之一。现在全球约有4400万阿尔茨海默病入，据估计仅美国一个市场到2050年就可达5000-10000亿美元。如此巨大的市场在研药物却是不多，只有不到100个药物在临床研究中。其根本原因是现在科技对这个疾病的了解十分有限，导致绝大多数药物在昂贵的三期临床中失败。据估计阿尔茨海默症的临床研究失败率高达99.6%。

首先诊断阿尔茨海默症就不容易，如果实验中掺杂其它认知障碍病人针对阿尔茨海默症的药物如BACE抑制剂即使有效也容易被噪音埋没。其次什么时候给药、给多少药、给药时间等因素都是未知。一个理论是在出现症状之前大脑已经开始病变，等出现症状再给药已经晚了。但招募没有症状的病人做临床需要有一定科学支持。现在已有临床实验招募高风险的APOE4基因携带者研究早期治疗对阿尔茨海默症发病推迟的影响。最后，我们对这个病的发病机理了解很少。现在阿尔茨海默病理的核心假说是淀粉状蛋白假说，但针对降低淀粉状蛋白（尤其是Ab42）的药物却没有显示应有疗效。去年礼来的gamma-secretase抑制剂Semagacestat不仅没减慢疾病恶化速度反而加快某些病人的恶化。施贵宝的同类药物Avagacestat也在去年因疗效欠佳而停止了临床开发。其它清除Ab42的药物包括辉瑞和强生的淀粉状蛋白抗体Bapineuzumab和礼来的Solanezumab，但在大型三期临床实验中均未显示可靠疗效。礼来在综合分析两个失败的三期临床后认定Solanezumab在早期病人有一定疗效，所以开始了第三个针对早期病人的三期临床实验。很多专家认为正是这种豪赌行为导致阿尔茨海默药物的高失败率。

然而人为财死，这样巨大的市场吸引诸多制药公司前赴后继，BACE抑制剂是比较有前景的策略之一。最领先的是默克，其BACE抑制剂MK-8931已经在去年12月进入三期临床。不久前礼来在LY2886721因安全性问题失败后重返BACE战场，从阿斯列康收

购了AZD3293。阿斯列康号称这个药如果成功可以每年卖50亿美元，但仅以5000万美元贱卖给礼来，可见成功系数应在小数点后好几位。百建艾迪和诺华也有正在开发的BACE抑制剂，而罗氏和阿斯特拉则先后退出这个领域。

毫无疑问阿尔茨海默病人正焦急地等待有效药物的出现，但是整个社会必须考虑在如此复杂疾病面前我们以卵击石式的投入是否值得。药物的研发方向最终是由社会对成功的回报来决定，如果疗效轻微的阿尔茨海默药物就可以高价卖给大量病人肯定会有企业冒险。但研发资源有限的残酷事实是每一块用在这个高风险投资上的美元就失去了用在更可能为社会带来效益的其它疾病研究的机会。但是正如某位哲人说的，在任何创新活动中你只有三个选择，领导、跟从、别挡路。所以我还是靠边站着吧，但希望BACE抑制剂能为阿尔茨海默病人缓解痛苦。

再生元VEGF融合蛋白药物Eylea® (aflibercept) 临床实验中击败竞争药物

2014年10月21日

【新闻事件】：今天再生元宣布其VEGF融合蛋白药物Eylea®（通用名aflibercept）在一个52周的临床实验中显示比基因泰克的竞争药物显示更优疗效、更好安全性、以及略优使用方便性。这个实验是由美国国立卫生研究院所资助，比较Eylea和Avastin、Lucentis在糖尿病性黄斑水肿病人的疗效。Eylea不仅比其它两个药物更显著改善患者视力，并比它们平均减少一次注射，副作用也略轻微。

【药源解析】：俗话说眼睛是心灵的窗户，丧失视力是最残酷的致残方式之一，但据估计全球有6000万人失明，其中糖尿病性黄斑水肿是重要诱因之一。随着糖尿病的大规模流行，这个严重的副作用会影响更多人的生活和工作。仅在美国因为视力致残导致的生产力损失即达到每年350亿美元，同时给病人的生活带来极大不便。

即使就在10年前糖尿病性黄斑水肿还是一个无药可治的疾病。2004年VEGF的aptamer药物pegaptanib批准上市，2006年VEGF单抗Lucentis的上市则是黄斑水肿的一个分水岭，从此不仅多数黄斑水肿病人病情得到控制，还有相当数量病人病情得到改善。Lucentis是专门为黄斑水肿开发的，每针1950美元。而和它机理相同的抗癌药物Avastin因为每针只有50美元所以被很多医生标签外使用。因为这事几年前基因泰克还受到支付部门不少指责。Aflibercept不是单抗，是一个VEGF受体和免疫球蛋白的融合蛋白，可以高强度结合VEGF，所以其抗癌适应症的名字叫Zaltrap（Zal+陷阱）。说起Zaltrap，这个药被批准用于晚期直肠癌，但比Avastin贵一倍。前两年美国著名的斯隆癌症中心的三个医生曾以Zaltrap疗效并不比Avastin更好为由要求再生元和赛诺菲（其开发伙伴）降价，否则号召医生拒绝使用Zaltrap。后来再生元在重压下降价一半。这是美国历史上第一次医生参与药品价格的决策。

Aflibercept的活性高于单抗药物Lucentis和Avastin，这可能是其疗效更好、注射次数更少的原因（每两月一针，Lucentis要每月一针）。Aflibercept每针1850美元，但因为注射次数少所以比Lucentis更经济。更重要的是这种眼底注射给药方式是病

人用药的一个非常大障碍，所以较少的注射次数是个很大的竞争优势。当然和Avastin比aflibercept还是贵很多，但如果显示疗效优势还是可以得到支付部门的认同的。

眼睛的结构十分精细复杂，黄斑水肿的病理现在基本还是一个黑洞。一个主要的假说是视网膜毛细血管通透性导致的眼液泄漏是致病机理。因为VEGF是血管生成的主要因子，并增加毛细血管通透性，所以VEGF抑制剂是最主要的一个研发方向。除了VEGF单抗和融合蛋白，针对其调控途径上多个靶点的药物现在正在临床实验中。由于动物模型的缺乏以及眼药开发的特有困难，临床开发中其它机理的黄斑水肿药物还不多。虽然眼睛独立于其它组织，可以避免全身给药，疗效也很容易看到，但眼睛和血液之间存在屏障，眼泪也经常稀释局部药物浓度，这令PK/PD关系变得十分复杂（此乃药物研发之兵家大忌），也使全身给药的安全性大打折扣。VEGF抑制剂的成功可以算是个奇迹，其它新机理药物的开发则任重道远。

Puma生物科技宣布neratinib“积极”临床结果，但股票下跌8%

2014年11月14日

【新闻事件】：今天Puma生物科技宣布其乳腺癌药物neratinib在一个叫做NEFERTT的二期临床实验中显示“积极”结果。这个实验比较neratinib+紫杉醇和赫赛汀+紫杉醇作为一线药物在复发未转移和已转移乳腺癌患者中的疗效和安全性。一级终点是无进展生存期，二级终点是客观应答率和中枢转移率。和对照组相比，neratinib组无进展生存期无差别（分别为16.6和16.7个月），应答率也无区别（74.8%和75.1%），但中枢转移率低于对照（7.4%比15.6%）。Puma宣布这是第一次HER2靶向疗法显示中枢转移抑制疗效，意义重大，但投资者认为这是强词夺理，Puma股票下跌8%。

【药源解析】：Puma今年出尽风头，因为在一个叫做ExteNet的临床实验中neratinib在早期HER2阳性乳腺癌患者手术后的治疗比安慰剂无进展生存率增加33%，结果股票一日飙升3倍。我们当时已指出和安慰剂而不是赫赛汀比较有失公允，另外增加33%无进展生存率也和这个人群的历史数据有出入。今天这个实验表明作为一线药物在复发未转移和已转移乳腺癌患者neratinib和赫赛汀没有区别。实验错过一级终点和其中一个二级终点，只在另一个二级终点达到统计显著区别。Richard Pazdur说过如果实验错过一级终点，二级终点只能作为下一个实验的假说而不能作为本实验假说的证明。就是说今天的实验结果基本是阴性的，这也是为什么Puma股票下跌的原因。

Neratinib和葛兰素的老药Lapatinib的作用机理相同，都是同时抑制HER2和EGFR，但前者是不可逆抑制剂，后者则是可逆型。Lapatinib于2007年上市，市场表现并不很好，2012年全球销售3个多亿美元，而后开始下滑。在今年ASCO公布的一个叫做ALTO的超大型（8000多人）乳腺癌结果中，Lapatinib+赫赛汀和赫赛汀比并没有增加无进展生存率。这被认为是个彻底的失败结果，专家因此基本认为Lapatinib气数已尽。今天neratinib虽然没有显示比赫赛汀差，但也没比赫赛汀好，另外据说副作用较赫赛汀严重。在现在的支付环境下neratinib将生存艰难。我估计明天Puma股票还得继续下滑。

今年9月罗氏公布了其HER2二聚抑制剂Perjeta（通用名pertuzumab）加入到赫赛汀+多西他赛治疗方案对未曾接受治疗的HER2阳性、晚期转移乳腺癌患者的生存率的影响。结果发现加入Perjeta后总生存期从40.8个月延长至56.5个月，创晚期癌症延长生存期记录。加入Perjeta和赫赛汀+多西他赛相比延长6个月的无进展生存期。Neratinib如果想加入这类病人治疗的竞争必须得有perjeta参与，而罗氏同时拥有perjeta和赫赛汀，所以Neratinib在这类病人的机会不大。手术后治疗中Neratinib或许有一席之地。

促销过猛：武田/Orexigen减肥药Contrave直销系统发生拥堵

2014年11月13日

【新闻事件】：武田和其合作者Orexigen最近发生一起有趣的事件。其减肥药Contrave由于打折直销造成销售系统拥堵。才上市3周就有5000多处方开出，令其销售网址不堪重负，备用的销售电话也无法接待出人意料的大量消费者。

【药源解析】：Contrave是盐酸纳曲酮和盐酸安非他酮的复方缓释片，是最近几年第三个上市的长期口服减肥药（Qysmia的组分之一芬特明作为单方只能短期使用）。按新颖程度Contrave不如Arena的Belviq（通用名Locarserin），论疗效不如Vivus的复方Qysmia。而前两个药物市场表现远远不如预期，是什么原因令Contrave供不应求呢？

一个重要原因是安全性。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（因为组分之一托吡酯有致畸性），这大大简

化了市场推广。另一个原因是他们的销售策略。美国的保险公司支付政策不一致，所以患者不知道自己需要付多少钱。这个不确定性影响很多人使用减肥药，尤其开始的时候。Contrave的支付十分明确，没保险的头两个月每个月70美元，然后每个月60美元。有保险的头两个月每月55美元，然后每月45美元。最重要的原因当然是Orexigen找了重量级的武田作为合作伙伴。现在武田有900销售代表，并计划开500多个学术推广会议。对于肥胖这样大众病开始时的启动力量非常重要。Vivus就犯了致命错误，一直坚持单干。Arena的合作者卫材也远比武田小。最后一个原因是现在肥胖越来越被承认是一个严重疾病，而不只是美观问题。例如美国医学协会现在正式把肥胖定义为疾病，美国临床内分泌协会把减肥作为糖尿病和前糖尿病患者的必要治疗步骤。这对整个减肥药的研发应该起到推动作用。

但是不可否认现在的减肥药效果还不尽人意，武田和Orexigen需要在推广上下这么大功夫，动这么大脑筋正说明药物本身还不能自己卖自己。减肥药似乎很简单但实际上非常困难，肥胖患者很难改变生活习惯（高热量饮食，低运动量）但对减肥药的安全性却要求极高。其实肥胖和吸烟一样是诸多严重疾病的重要风险因素，并可能造成人类历史上第一次人均寿命的下滑（历史上人均寿命都在持续增长）。

最后讲一个小故事。Qysmia的组分之一托吡酯的发明者有一次在公司（J&J）聚会上遇到一个销售副总。那位副总问你什么时候再给咱们找一个象托吡酯一样的重磅药物？那位发明者答曰“I wish I knew how”。很有趣真正发现过药物的人对新药发现充满敬畏，而那些没闻过药味的人却经常讲什么叫drug-likeness。这跟前几天讲的职业登山对登山的看法有异曲同工之妙。

马失前蹄：昔日生物科技明星DENDREON申请破产保护

2014年11月12日

【新闻事件】一度是生物科技明星企业的DENDREON CORP (DNDN) 这个星期一根据美国破产法第11章申请破产保护。Dendreon公司现有资产评估3.64亿美元，债务却高达6.64亿美元。公司已与部分债券持有人就财务重组协议达成一致。今天收盘时公司股价跌至每股15美分，本周跌幅超过500%。

【药源解析】Dendreon Corp由斯坦福大学医学院教授、免疫学家Edgar Engleman和Samuel Strober在1992年共同创立，公司开始设在加州Mountain View（这时公司名称为Activated Cell Therapy），几年后迁至西雅图并改名Dendreon Corp。Dendreon目前唯一的产品是前列腺癌疫苗Sipuleucel-T（商品名：Provenge），2010年获得美国FDA批准上市，用于治疗转移性的，激素难治性前列腺癌（HRPC）。

和麻疹、人乳头瘤病毒等其它疫苗不同，Provenge是一种治疗型疫苗，更确切地说是一种以树突状细胞为基础的细胞免疫疗法。Provenge整个疗法分为三个步骤：首先抽取患者的外周血，并提取树突状细胞和T细胞；而后和PAP/GM-CSF培养36-44小时。在这个过程中树突状细胞吞噬前列腺癌高度表达的抗原PAP（prostatic acid phosphatase）并分化成熟。而后再把这个处理过的含有树突状细胞和T细胞的白细胞回输至患者体内。这些经过激活的T细胞能识别并杀死表达PAP抗原的前列腺癌细胞，从而达到治疗目的。在一个超过三百试用者参与的3期临床实验中，Provenge联合化疗比单独化疗对照组的总生存期延长了四个月。

癌症免疫疗法和传统的化疗（细胞毒素）和靶向药物的作用机制完全不同，通过激活机体的免疫机制杀死癌细胞。癌症免疫疗法无论在技术还是疗效上都是颠覆性的突破。药源之前也详细阐述过，免疫疗法在严重缺乏优质靶点的今天高歌猛进，投资者和药厂都对这个技术充满信心。那么Dendreon作为细胞免疫疗法的代表厂家为什么能在这个大好环境下马失前蹄，如此悲催呢？

首先，以树突状细胞为基础的细胞免疫疗法虽然风光无限，但距离一个标准疗法还远没有完美，如何完善每一个步骤和技术细节、搞清楚在哪些人群、哪个适应症适用这个技术还需要很多投入和实验，今年Juno的免疫细胞疗法临床实验就因病人死亡而一度中止。当然因为这些实验的患者大多经过多种药物治疗，加上并发症和联合用药的影响，很难确定患者死因，无论如何，细胞免疫疗法还有很多工作要做。在一定程度上说，Dendreon的Provenge好比第一代的抗体药物偶联物（ADC），虽然概念上是成熟的，但技术上还需要长期的摸索。Provenge不幸身先士卒。

第二、早在2007年FDA专家小组就以14票赞成2票反对的结果推荐Provenge上市，但FDA没有采纳专家的建议，要求Dendreon完成一项针对500名病人的更大临床实验，并以总体存活率作为实验的一级终点。致使Provenge延迟了3年才上市，使Dendreon大伤元气。

第三、早期一些分析师预测Provenge的销售峰值将高达43亿美金，而且Provenge不负众望，上市4个月的销售总额就过亿

美金。但后来销售后继无力，又受到来自Xtandi和Zytiga的竞争每况日下。

第四、Provenge疗程复杂，价格昂贵（2014年治疗成本10万美元），而且仅延长患者4个月生命。质疑支付部门为疗效不高但动辄10万美元一年的高药价买单的呼声越来越高。

第五、Dendreon 2010年9月与擅长疫苗销售的GSK签订合作协议，合作的截止期限是2015年12月31日。因此2010年的销售额相当喜人，仅当年上半年销售总额为4.8亿美元。Dendreon随后做出了一个不可思议的决定，在2011年推翻了此前与GSK签订的销售协议，并赔付后者四百万美金的违约金。当年公司年销售额减半，仅2.14亿美金。2012和2013年的销售额分别为3.25亿美元和2.87亿美元。

虽然2013年9月Provenge获得欧盟批准，但董事长Mitchell Gold退休、销售总监Richard B. Brewer去世、新任CEO John Johnson辞职，公司因此无回天之力。

施贵宝与丹麦生物制药公司Galecto建立合作关系，进军特发性肺纤维化

2014年11月4日

【新闻事件】：今天施贵宝宣布将与丹麦生物制药公司Galecto建立合作关系，进军特发性肺纤维化领域。这个总值可达4.44亿美元交易的主角是galectin 抑制剂TD139。施贵宝在TD139的1b临床实验结束60天内对Galecto有收购权。其它交易细节没有公布。

【药源解析】：Galecto是一个3年前才成立的虚拟公司，原来只有几个人。这是由几个教授根据自己的科研成果而成立的小企业，成立之初只募集了1500万美元。Galectin 调控TGFβ，在动物模型中对肺、肝、肾纤维化的形成至关重要。TD139是galectin抑制剂，并在动物模型中选择性调控TGFβ信号通路，既能减缓纤维化又没有太强的全身毒性。其有效剂量很高（10微摩尔）虽然体外活性在nM水平，所以有可能是通过其它靶点起效，这对其临床开发是个不利因素。另外肺纤维化的动物模型较为宽容，很多其它化合物也在这些模型有很好效果。TD139是个硫二糖衍生物，有两个click化学生成的三氮唑，从结构看一是PK不会太好，二是似乎还有很大优化空间。

特发性肺纤维化（Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF）又称隐源性纤维化肺炎，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，直到上个月尚没有有效的治疗手段。今年10月16日FDA同时批准了罗氏的纤维化抑制剂Pirfenidone（商品名Esbriet）和BI的多蛋白激酶抑制剂Nintedanib（商品名Ofev），令这个领域一下子活跃起来。IPF是个不均匀疾病，目前尚无法预测哪些病人对哪个药物应当更好，另外Pirfenidone和Nintedanib的疗效也一般，使用也有限制，所以新机理药物肯定是需要的。

为什么还未进入一期临床的药物值这么高价钱（当然首付多少并未公布）？一是IPF是个严重疾病，目前治疗手段有限，疗效一般。在现在的支付环境下针对IPF这样疾病的药物最可能以高价出售。二是TD139机理新颖，即使疗效不超过Pirfenidone和Nintedanib也可以和它们联合使用。而且与Pirfenidone和Nintedanib不同，TD139至少表面上机理更清楚，可以根据

制药企业

Galectin表达水平选择应答人群。三是施贵宝的战略方向。

施贵宝去年把糖尿病卖给阿斯列康，从而退出常见病市场专攻专科病。Galecto的成功提醒其它正在寻找生机的小公司，预见大财主的战略方向、选择机理独特新颖的项目、把握支付部门政策要求即使化合物有点毛病也可以创造巨大价值。

Celgene欲收购Sutro Biopharma，进入肿瘤免疫治疗和抗体药物偶联物研究领域

2014年10月25日

【新闻事件】昨天Celgene和位于旧金山的小生物制药公司Sutro Biopharma达成多重战略合作和期权收购协议，双方凭借Sutro的Xpress CF和Xpress CF+蛋白筛选平台，合作开展已知和未知靶点的，多特异性的抗体和抗体药物偶联物（ADC）的研究和开发。Celgene保留以9500万美元的头款收购Sutro的权利，再加上9000万美元的里程碑付款和其它开发支出，以及如果任何药物上市带来的销售分红，Celgene的支付总额可能高达10亿美元。

【药源解析】Celgene在2012年底就开始和Sutro合作开发肿瘤免疫疗法和抗体药物偶联物，昨天的协议又把双方的合作向前跨了一步。药源之前讨论过，在未来5-10年内抗体药物偶联物领域将继续红火，要想在这个领域有所作为必须拥有一门领先的技术。收购Sutro Biopharma使Celgene一举具备了这样的条件。Sutro的Xpress CF和Xpress CF+蛋白合成平台不仅使Celgene具备生产靶向包括PD-1、PD-L1等成熟靶点的能力，也能在短期内制备和筛选大量的新型蛋白质，还可以制备双特异性或多特异性的抗体或抗体药物偶联物。采用Sutro的技术也可以把抗体的部分氨基酸用特定的非天然氨基酸置换，以便改善抗体的特征或提高和细胞毒素偶联的效果。Celgene对Sutro的收购模式也很有智慧，不付钱让他们先干着，一旦有一些好的苗头保留收购的权利。

Celgene最近有不少引人注目的“动作”。今年4月，从同样名不见经传的爱尔兰生物技术公司Nogra处收购了一款口服反义核酸药物mongersen (GED-0301)，Celgene为此支付Nogra高达7.1亿美金的头款、可能高达8.15亿美元的里程碑付款，而且如果该款药物顺利上市且年销售额超过40亿美元，还将支付11亿美元的销售分红。有人认为Celgene的这次收购是一个豪赌，因为mongersen只是一个处于2期临床开发的在研克罗恩病（Crohn's disease, CD）药物。Celgene最近透露了这次“豪赌”的理由，在一个有166位中度至重度克罗恩病患者参与的2期临床研究中，40和160毫克两种剂量的mongersen治疗组和安慰剂相比缓解患者的比例都明显增高，分别为55.0%、65.1%、和9.5%。两组数据都具有统计学显著（ $p < 0.0001$ ）。不良反应事件和严重不良事件的发生率在各个治疗组中没有明显区分。Celgene计划在今年年底启动Mongersen的III期临床研究。

药源认为Celgene以上的两次收购都挺有意义。Sutro虽然只是一个仅有六十几名员工的小公司，但在免疫和蛋白制备领域有许多可取之处。实际上Sutro的技术已经获得多个制药巨头的承认，比如Sutro已经和默克、强生、赛诺菲等制药大鳄签署了数千万乃至几个亿美元的合作协议。虽然Celgene为mongersen支付7.1亿美元的头款远远高于一个二期在研药的平均水平，但如果以上这个积极结果真能转化到更大的患者群必将是一个颠覆性的

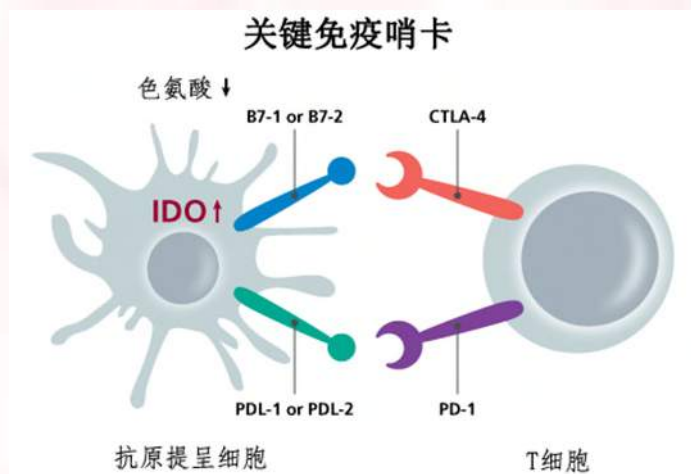
大产品。而且，历史上Celgene的数个收购行为都带来不错的结果，在不到30年间把Celgene变成了一个世界级的制药集团。昨天Celgene公布2014年第三季度财务结果，第三季度销售额和去年同期相比增长18%至19.8亿美元。其中Revlimid一个产品就贡献了13亿美元，和去年相比增长19%。而且Celgene正在寻求进一步拓展Revlimid的适用范围至初诊断的多发性骨髓瘤（MM）。一旦美国FDA在预定的明年2月22日作出正面回复，将使Revlimid的销售再向前跨一大步。从美国首富陈颂雄手里收购的Abraxane的表现也很出色，销售额和去年同期相比增长25%至2.12亿美元。Vidaza的销售更增长了28%至1.58亿美元。去年才获得FDA批准上市的Pomalyst也为Celgene带来1.18亿美元的收入。Celgene预期2014年总销售额达76亿美元，和去年同期相比提高17%。其中包括Revlimid的49.5亿美元和Abraxane的8.5亿美元。

和其它制药大佬相比，总部位于美国新泽西州Summit的Celgene还是一个年轻的制药公司，但其发展潜力是无可置疑的。Celgene建于1986年，在过去28年间通过多次合并、收购一跃成为跨国制药企业，按照今天100美元的股价，其市值已经超过810亿美元。如果说印度仿制药起家的Dr. Reddy's是中国药企追求的目标的话，Celgene的市值比1984年成立的Dr. Reddy's高十倍。所以，Celgene的成长之路更象吉利德科学，或许更是中国药企的样板，最近市值冲击千亿美元也不仅仅是空想。

免疫疗法继续受热捧：罗氏支付1.5亿美元头款和NewLink合作开发IDO通路抑制剂NLG919

2014年10月23日

【新闻事件】据路透社10月21日报道，NewLink Genetics最近和生物制药大鳄—罗氏旗下的基因泰克签署协议，共同开发NewLink的吲哚胺2,3双加氧酶（indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO）通路抑制剂NLG919。除了临床开发以外，双方也计划研发下一代的IDO通路抑制剂。按照协议，罗氏将支付NewLink高达1.5亿美元的头款，以及总共超过10亿美元的里程碑付款和销售分红。基因泰克负责所有的研究、临床开发、生产、以及销售的开支。NewLink继续探索NLG919和包括HyperAcute在内的公司其它产品的联合用药研究。昨天NewLink的股价上扬30%至每股38.2美元，上周NewLink股价共上涨62%。NewLink Genetics位于美国爱荷华州，对大多数人来说很陌生，但却是埃博拉病毒疫苗的开发商。



制药企业

【药源解析】 吲哚胺2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 是一种含亚铁血红素的单体酶,能催化L-色氨酸的吲哚环氧化裂解生成犬尿氨酸 (kynurenine)。IDO的表达在炎症或感染过程中显著增加,所以最初被认为是机体抵御微生物感染的效应机制之一。近期研究发现,IDO不仅是一种诱导型的宿主防御机制,而且对于免疫系统的调控也同样发挥着重要作用。因为T细胞的细胞周期中存在一个对色氨酸水平非常敏感的节点,IDO表达的增高导致细胞局部的色氨酸耗竭,诱导T细胞停滞于G1期,从而有效地抑制了T细胞的增殖。另一方面,IDO依赖性的色氨酸降解导致犬尿氨酸水平的提高,也诱导氧自由基介导的T细胞凋亡。第三,上调树突状细胞IDO的表达通过降解局部色氨酸而加强局部调节性T细胞 (Treg) 介导的免疫抑制,促使机体对肿瘤特异性抗原的外周免疫耐受。

由上图所示,吲哚胺2,3-双加氧酶 (IDO) 在抗原提呈细胞尤其是浆细胞样树突状细胞高度表达,和最近饱受热捧的CTLA-4、PD-1和PD-L1等一样起着免疫哨卡的作用。IDO通路通过抑制T

细胞的活化下调机体的免疫能力,是癌细胞逃脱免疫细胞攻击的重要机制之一。研究发现IDO通路在多种癌症中被激活,包括前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、子宫颈癌、胃癌、卵巢癌、头、肺癌等过度表达IDO。

虽然IDO早在上世纪六十年代就被克隆,是一个很老的分子靶点。也有一些IDO通路抑制剂报道过,比如Norharmane、迷迭香酸 (Rosmarinic acid)、以及COX-2抑制剂等。前者直接抑制IDO的活性,后者通过抑制环氧合酶下调IDO的表达,导致犬尿氨酸水平的降低以及减少促炎细胞因子的活性。但是IDO作为一个有效的抗癌靶点之前却未受到制药工业足够的重视。

NewLink是一个致力于开发新型免疫疗法的生物制药公司。一方面得益于抗癌免疫疗法受热捧的大环境,另一方面其第一代IDO抑制剂indoximod进行了多个中期临床研究,相信罗氏已经看到了部分早期结果,导致NLG919这么一个早期项目卖了个3期临床项目的价钱。