



药源快讯

www.yypharm.cn

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 4
April 2015



本期主要目录

制药工业

| | |
|---|---|
| ◇ 免疫疗法投资新玩法：首个免疫疗法股票指数诞生 | 2 |
| ◇ 阿斯列康糖尿病药物四期临床显示无心血管毒性 | 2 |
| ◇ 白血病儿童Emma Whitehead给新药研发的启示 | 2 |
| ◇ FDA研究显示非小细胞肺癌应答率/无进展生存期和生存期无关：新药开发的难题 | 3 |
| ◇ 《科学》杂志展望免疫哨卡抑制剂 | 3 |
| ◇ 论罪行赏？诺华推行“Kill the losers”的研发文化 | 4 |
| ◇ 生物制药牛市是泡沫还是刚需？东风略微压倒西风 | 4 |
| ◇ 读史明鉴：胰岛素系列产品对生物仿制药的启示 | 5 |
| ◇ IO泡沫，AD泡沫，共同吹起生物医药大泡沫 | 5 |

临床快讯

| | |
|---|---|
| ◇ Portola生物制药公司的阿哌沙班解药Andexanet alfa三期临床达到一级和二级实验终点 | 6 |
| ◇ Alkermes精神分裂药物ALKS3831二期临床显示体重优势，但市场还有钱买这类药物吗？ | 6 |
| ◇ Genfit的非酒精脂肪肝（NASH）药物GFT505二期临床失败，安慰剂组意外又成替罪羊 | 7 |
| ◇ 默克Keytruda黑色素瘤临床实验战胜Yervoy，有望成为一线药物 | 8 |
| ◇ 辉瑞JAK抑制剂tofacitinib在关键银屑病3期临床实验中达到一级实验终点 | 8 |
| ◇ 阿斯列康LAMA/LABA复方COPD药物三期临床优于单方和安慰剂，但商业前景不明 | 9 |

制药企业

| | |
|------------------------------------|----|
| ◇ 施贵宝联手UniQure进军基因疗法和心衰市场 | 12 |
| ◇ 诺华扩大I-0空间，Aduro为上市造势：临床前资产估价继续走高 | 12 |

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

制药工业

免疫疗法投资新玩法：首个免疫疗法股票指数诞生

2015年4月8日

【新闻事件】：今天美国堪萨斯的一位名叫Brad Loncar的投资者创建了一个由25股组成的新指数，起名叫Loncar肿瘤免疫疗法指数。这25只股票都是有癌症免疫疗法的公司，市值至少1亿美元。其中有默克、施贵宝这样的巨无霸，也有Juno、Kite这样的明日之星。这个指数每六个月会根据个股表现重新分配，也会和纳斯达克综合指数等其它指数比较来评价这个领域投资的相对表现。

【药源解析】：免疫疗法是现在生物制药最火热的领域，但这个领域的技术性也是非常强，普通投资者很难明白免疫哨卡抑制剂和CAR-T的区别。另外这个领域的开发速度非常快，形势瞬息万变，也成了普通投资者投资这个领域的障碍。对于那些相信免疫疗法这个宏观策略但又不想花太多精力分析单个技术的投资者，投资这个指数显然是个折中的选择。象其它指数一样，这个指数是整个领域的综合表现。

癌症免疫疗法最近吸引了大量投资，只有临床前数据的在研产品多次以数亿美元被收购，很多小公司趁机高调IPO。就在昨天Aduro和Adaptimmune宣布要在近期IPO。已经上市的免疫疗法公司在强劲IPO后最近两年依然上扬显著，据说如果这个指数今年一月一日就存在，到现在应该已经涨了28%，而同期纳斯达克生物技术指数只涨了12%。

当然如此乐观估价引起部分投资者怀疑这个领域是否存在泡沫。FierceBiotech的调查显示52%的读者认为现在整个生物技术股存在泡沫，免疫疗法可能是主要的驱动力。现在只有少数几个免疫疗法药物上市，不少新技术只在少数病人身上使用过。比如CAR-T全世界只有200左右病人用过。虽然有的实验疗效显著，但免疫疗法是真正的与狼共舞，CAR-T已经死过几个病人，其风险和受益的精确比率现在还无法预测。很多人受PD-1抑制剂的鼓舞认为所有沾上免疫疗法的药物都前途无量，这现在只是诸多可能中的一个。上一个颠覆性抗癌策略，即癌症靶向疗法的第一个产品格列卫证明是个特例。虽然是第一个，但也是最成功的一个，后面排山倒海般的tinib（替尼类药物）无论疗效还是商业表现没有能超过它的。当然PD-1抑制剂也可能是冰山的一角，可能10年后大部分医药开支都花在免疫疗法上。

Brad Loncar很早就投资免疫疗法，一直否认泡沫的存在。这次创建这个指数显然是为了吸引更多的投资者进入这个领域，这对他本人肯定是有好处的。当然这对其它投资者不一定是坏事，只是应该记住世上没有免费的午餐，除非老鼠夹子上的那块奶酪。免疫疗法依然在快速演化，技术性非常强，不要因为投资更加方便就贸然进入。

阿斯列康糖尿病药物四期临床显示无心血管毒性

2015年4月11日

【新闻事件】：最近阿斯列康糖尿病药物，DPP4抑制剂saxagliptin（商品名Onglyza）在一个名叫做SAVOR的四期临床实验中和安慰剂比较显示无心血管毒性。在这个有16492高心血管风险病人参与的实验中，使用saxagliptin和安慰剂病人比在

非致死心梗、中风、以及心血管致死事件没有显著差别。使用saxagliptin组全因死亡率略高，但现在无法确定是否由用药引起。FDA将在4月14日讨论这些数据。

【药源解析】：10年前DPP4抑制剂是制药工业最火的项目，诺华第一个在二期临床确证这个机理，但遗憾的是他们的药物Galvus却是有不少缺陷，结果只在欧洲上市，一直没通过FDA的审批。默克和很多其它公司看到这个机理的价值后全速追赶，结果默克的Januvia第一个撞线，成为DPP4的市场领导者，现在是默克第一大产品。Onglyza是第二个上市DPP4，本来是施贵宝开发的，但前年施贵宝把整个糖尿病管线卖给AZ。但在现在排挤metoo药物的大环境下所有Januvia之后的DPP4抑制剂都表现不佳。第三个上市的Tradjenta可以用于肾功能不全病人，按理是个较大优势因为很多糖尿病人有肾功能障碍但销售也很不理想，干脆从德国撤回申请。DPP4最风光的时候正好赶上中国开始创新药物研发的兴起，所以这是中国企业跟踪最多的项目之一。但是现在的支付环境下连Onglyza、Tradjenta都得寄人篱下，更后面的产品几乎没有有什么商业价值。

2007年的Avandia事件后FDA要求所有的糖尿病药物必须做心血管安全性实验以保证没有Avandia一样的副作用，武田的DPP4抑制剂Nesina（第四个在美国上市的DPP4）成为新政策的第一个牺牲品。本来2008年按旧政策就可以上市，结果2013年才上市。Onglyza于2009年有条件上市，今天这个实验结果将决定这个产品是否能留在市场上。默克的Januvia的类似实验TECOS将在今年6月的ADA年会公布。昨天默克股票比AZ跌的还厉害，有人怀疑TECOS可能有点麻烦。

如果这个实验的用药组高死亡率最后不能归结于Onglyza，那么SAVOR会被认为是成功的实验。但是糖尿病病人服药是为了和安慰剂一样安全吗？一型糖尿病控制血糖之后可以从绝症变成慢性病，所以胰岛素是历史上最重要的发现之一。但二型糖尿病却没有太多数据显示控制血糖和并发症的关系。过去10年的几个较为严格的大型临床实验如ACCORD、ADVANCE 和VADT都表明使用新型降糖药强化治疗与标准降糖治疗相比，主要心血管复合终点事件发生率无显著下降趋势。其它十几个大小实验用不同药物也未能显示心血管预防作用。多数人根据一型糖尿病的经验外推控制血糖对二型糖尿病人肯定有好处，但在现在对药物价值普遍严要求的环境下却很少有人挑战降糖药的价值。高血糖可能只是火灾冒的烟，只是把烟吹走你的房子还是会被烧掉的。我们需要知道哪类降糖药真正能降低并发症，而不仅仅是和糖粒一样安全。希望更新的SGLT抑制剂能做一个榜样，成为第一类显示降低并发症的降糖药。

白血患儿Emma Whitehead给新药研发的启示

2015年4月4日

刚刚看了PBS的纪录片《百病之王》（Emperor of all maladies），里面提到第一个接受CAR-T治疗的儿童患者Emma Whitehead的故事令我感慨颇深。

Emma得的是急性淋巴细胞白血病（ALL），这种病有80%可以治愈，但她不幸得的是那种对化疗不敏感的亚型。她2012年准备接受CAR-T的时候已经只剩下几个礼拜的生命了，成为第一个CAR

-T的儿童患者。用药第一个晚上，这个孩子突然高烧，被送进ICU。医生不得不用药物把她控制在昏迷状态，同时分析她体内有哪些细胞因子不正常，并很快发现Emma的IL-6水平超出常人1000倍。IL6是儿童关节炎的诱因之一，而主治医师June医生自己的女儿就有这个病并使用抗IL-6抗体Tocilizumab作为治疗药物。医生立即给Emma用了Tocilizumab，用医生的话说他们从来没有见过如此病重的病人恢复如此之快。现在3年过去了，Emma依旧健在。

当然CAR-T也已经发生了几起致死事件，一度令临床实验终止。一个针对ERBB2抗原的CAR-T导致急性肺毒性并导致病人死亡，因为正常肺细胞也表达低水平的ERBB2。另一个针对肿瘤特异抗原MAGE-A3的CAR-T结果识别了一个相近的正常细胞表面抗原，导致两人死亡。

这些事件为我们提出一系列问题。免疫疗法无疑可以非常有效，但错误空间非常小。当然以后技术更加发达我们可能找到更精准的肿瘤特异抗原，但对于那些等不到那一天的病人制药工业应该怎样应对？很显然如果Carl June医生没有给Emma使用Tocilizumab，Emma很可能就不在了，那么整个CAR-T的开发也就会受到严重的质疑。片中的医生说“她（Emma）拯救了这个疗法（CAR-T）”。如果使用ERBB2和MAGE-A3的病人当时有类似的“解药”是否同样会起死回生？他们的癌症是否也会像Emma一样被治愈？对于这样高风险的临床实验，我们需要什么样治疗、急救条件的支持？

一个同样关键的问题是对于进入临床的药物我们应该如何把关。作为制药企业，最不愿看到的就是药物还没治病就把病人毒死了，所以在安全指标上尽量保守。但过犹不及，对于癌症这样复杂的疾病即安全又有效的药物可能是不存在的。Emma使用的CAR-T在可靠的动物模型上使用多半会杀死实验动物，那么绝大多数企业会停止这样项目，Emma也就活不到今天。但事实上这可能是唯一有机会成功的产品。如何保护疗效突出的药物，控制它们毒性，建立更有效的应急急救体系以避免这些药物过早在开发过程中夭折是现在抗癌药物研发的一个重要课题。

FDA研究显示非小细胞肺癌应答率/无进展生存期和生存期无关：新药开发的难题

2015年4月1日

【新闻事件】：这个月的J. Clin. Onco. 发表一篇来自FDA的论文，分析了2003-2013年间14个提交到FDA的非小细胞肺癌的临床实验结果。这个分析只选择了比较可靠的大型（至少150人参与）有阳性对照的实验，这14个实验共有病人12,567人参加。结果发现对于临床实验来说，总应答率和无进展生存期高度相关，但二者都无法预测最关键的临床终点，即总生存期。也就是说高应答率/延长PFS和总生存期没有任何关联。但对12,567人的个体水平综合分析显示应答病人的无进展生存期和总生存期均长于无应答病人。

【药源解析】：总应答率和无进展生存期高度相关应该说没有太大意外，因为这两个指标都是和肿瘤的缩小有关。但如果肿瘤缩小或复发减慢并不能最终延长病人寿命，那么是否应该根据这两个指标加速批准新药则成了一个关键问题。尤其是现在抗癌

新药动辄10万美金一年，如果只是暂时把肿瘤缩小到检测限以下那确实不值得病人和支付部门化这么多钱。如果应答率和无进展生存真不足以作为批准标准，癌症药物开发步伐则会大大减慢，因为生存期的数据需要更长的临床实验确定，厂家的利润空间因为产品寿命缩短也会降低。

从药物开发的角度看，现在三期临床前所有的优化和选择根据都是围绕肿瘤缩小。如果这个核心优化指标不可靠，那么整个研发过程就成了掷骰子游戏。临床前就更不用说了，很多能缩小老鼠植入肿瘤的药物并不能缩小病人肿瘤。我们总是抱怨人与老鼠的生物结构有差别以及实验用老鼠被植入肿瘤组织和天然肿瘤的区别。但如果少数能缩小人类肿瘤的药物也不能延长生存期那新药研发可真就成了盲人骑瞎马了，kill losers、pick winners也就都成了无稽之谈。无法根据早期数据判断输赢、风险后置是现在新药开发的致命难题之一。

当然肿瘤缩小和生存期的弱相关也可能是假象，因为一旦用药物组和对照组的应答有较大区别一般实验出于人道考虑是允许对照组交叉用药的，这样就不可能看到药物对生存期的影响因为大家用的是同一个东西。另外这个分析只是针对非小细胞肺癌最近10年递交到FDA的14个实验，所以只是局部数据，并不能说明其它肿瘤或如果有更多NSCLC数据这个结论不会改变。但是肿瘤缩小和生存期在这样一个主要疾病相关这么弱的确令人担心。

难道那些显示生存优势的新药都是靠的运气吗？没人知道。虽然不能说一个随机化合物和IDO抑制剂有相似可能延长肿瘤病人寿命，但即使IDO抑制剂真能治疗肿瘤我们也不一定知道为什么，至少不能肯定地说是由于缩小肿瘤。所以在科技还不能完全指导新药的发现时，大家就珍惜那些少数能延长生存期的药物如Opdivo吧。在某种意义上，这真是上帝的礼物。

《科学》杂志展望免疫哨卡抑制剂

2015年4月3日

【新闻事件】：今天的《科学》杂志发表了几篇有关免疫疗法的文章，其中免疫哨卡抑制剂大佬James Allison写了一篇对这类药物的展望。文章开头把免疫哨卡抑制剂作为抗癌第五支柱加到手术、放疗、化疗、靶向疗法之后，结束则预言如果这类药物开发得当很多（many，这个词有些杂志都不让用的）肿瘤可以很快（soon）被治愈。中间也用了许多非常乐观的词语，如彻底（radical），颠覆（disruptive），可谓踌躇满志。

【药源解析】：文章首先强调免疫疗法十分复杂。T细胞不仅要到达肿瘤组织、还得识别肿瘤特异抗原、和肿瘤组织内各种不同细胞打交道、对抗免疫耐受信号等一系列事情，而每一步都困难重重，而一步做不好就可能前功尽弃。早期多种免疫疗法的失败令这个策略备受质疑。

当然现在免疫疗法已经多年媳妇熬成婆，但还是有一些事情需要做。最核心的问题只有少数病人对免疫哨卡抑制剂有应答。一个解决办法是按照生物标记找到应答人群，这样可以按靶向疗法的思路先找到应答人群。但免疫疗法和针对诱癌基因过于活跃的靶向疗法有本质不同。比如PD-1，原来以为表达它配体PD-L1的肿瘤理所应当是应答更好的，但实际情况要复杂的多。一是表达多少算是阳性，早期的25%作为界限现在看来没有太大

制药工业

临床意义。二是检测方法不同，数值也不同。三是有些临床实验表明即使没有任何PD-L1的肿瘤也会有应答。四是根据仅有的几个有生存率数据的临床试验结果，即使PD-L1水平和应答率有关联最后也没有转化成生存优势的关联。所以对于免疫疗法仅靠单一生物标记能准确划分应答人群不现实，可能需要一组生物标记。但目前除了PD-L1好像还没有第二个可靠的标记。

当然更好的解决办法是通过复方疗法把非应答人群变成应答人群，比如CTLA-4抑制剂可以诱导PD-L1的表达并增加T-细胞在肿瘤组织的浸润，所以增加PD-1抑制剂的应答率。化疗杀死肿瘤细胞的同时也释放一些肿瘤特异抗原，增加应答。肿瘤疫苗是最有科学根据的组合伙伴，一个诱发免疫原性，一个降低免疫耐受。毫无疑问，免疫疗法最大的威力将来自组合疗法。但安全性是个限制因素，大家应该还记得9年前那个CD28超级激动剂把6个志愿者送进ICU的案例。

免疫哨卡抑制剂无疑是一个颠覆性技术，但到目前为止只有3个上市药物（Yervoy, Opdivo, Keytruda）用于两个适应症（黑色素瘤和肺癌）。虽然这类药物在肾癌、膀胱癌、前列腺癌、头颈癌、乳腺癌、血液癌症已有一定疗效信号，但毕竟尚未批准上市，所以现在预测的如此乐观似乎有点早。不过也有古语云，拯救一个人就是拯救整个世界。免疫疗法拯救的已经远不止一个人，所以人家预测有点任性也可无可厚非。

论罪行赏？诺华推行“Kill the losers”的研发文化

2015年3月29日

最近Bloomberg有一篇介绍诺华CEO Joe Jimenez的文章。其中提到为了鼓励研发团队放弃没有前途的项目，公司设立“勇气奖”，鼓励那些果断结束僵尸项目的科学家。第一个获奖者说，以前只要有一定资金支持，只要还有进展，项目就会一直进行下去，但成功的希望可能已经非常低。他们结束的项目是RNAi，刚刚以3500万美元卖给Arrowhead。

所谓僵尸项目在制药行业司空见惯，主要原因是一般认为只有成功的项目才能为公司创造效益，所以大家都想把项目做成，也很少有人因为失败项目得到提升。而新药研发的特点决定除非到了三期临床，任何项目都有一定成功可能，任何项目都可以有一定进展，所以kill the losers阻力重重。

虽然只有成功项目才能创造价值，但僵尸项目却可以浪费大量研发资源，包括直接的时间、经费和间接的机会成本。所以及时停止这样的项目可以节约大量成本。但很显然如果轻易放弃每一个暂时遇到困难的项目，公司很快就得破产。新药研发好比西天取经，几乎每个项目的成功都得经历九九八十一难，如果刚遇到白骨精就回高老庄了你根本就不用想那真经了。

这个事情说起来容易，做起来难还有一个原因。因为新药项目成功率极低，进入一期临床也平均只有5%的成功率。如果按大药厂平均一年上市一个新药算，得有20个进入一期临床。如果你想把成功率提高到10%得准确停止10个项目。在这个阶段在我看来这几乎做不到。RNAi很可能短时间内不会成药，但有一天可能成为大药。另外如果大规模推行这个政策其它项目肯定有被误伤的时候。所以kill the losers多数情况得是把孩子和洗澡水一

起倒了，把二者分开现在技术上还很难做到。

当然鼓励终止项目还是能砍掉一些已经在重症监护室住了太长时间的老项目，但作为一个政策能在未来长期的研发决策中起多大作用还不好说。找不到新药我看和kill the losers还是pick the winners关系不是最大，根本原因是现在技术能力和疾病的复杂程度不匹配。你说国足是433好还是352阵型好？我看还是先练练体能和基本功最好。

生物制药牛市是泡沫还是刚需？东风略微压倒西风

2015年3月24日

【新闻事件】：今天FierceBiotech公布了读者如何看待现在生物技术牛市的调查结果。总共有656人参与了这次民意调查，其中52%的读者认为现在美国生物技术市场存在过热现象，是泡沫。而也有48%的读者认为现在的牛市是科技和刚性需求的结果，是生物科技的春天。

【药源解析】：首先得澄清一下这个调查的实质。这是所有FierceBiotech读者都可以参与的民意调查，包括我本人，所以不一定代表专家的投票表决。另外，这个网络杂志的很多读者是生物技术的投资者，所以回答不一定代表他们的真实看法因为这里面显然涉及个人利益。但是FierceBiotech今天公布了一些代表性判断根据，还是值得我们借鉴。

泡沫论的主要根据是现在美国的低利率不可持续、医药市场总额上限未被重视、以及研发风险被不合理忽略。美国在2008年经济危机后一直保持零利率以促进经济复苏，这迫使资本进入股市。显然零利率不可能永远保持下去，一旦宏观经济政策改变，资本会迅速退出生物技术领域。这个估计没人怀疑。

另一个重要因素是整个医药市场是有上限的，即便所有疾病都被根治社会也没有那么多钱为每个新药支付每人每年15万美元的药费。当然大量颠覆性药物同时出现最先失去市场的是没有什么附加价值的me-too药物，但目前对生物制药市场的总估价已经不是是否鸡肋药物能否卖高价的问题。如果现在的癌症免疫疗法、PCSK9抑制剂、上周五提到的阿尔茨海默药物都在5年之内上市，加上现在的丙肝和其它昂贵药物，如果都按现在投资者期待的价格出售，那么医疗支付系统将面临前所未有的压力。几乎可以肯定有些药物将以较低价格出售，所以令现在的股市高于其实际价值。

当然更可能的结果是很多现在看好的药物无法上市。正如我们上周五所说的，二期临床前的投资基本和掷骰子没什么两样，所以下多大赌注必须有节制。临床前数据之所以显得有一定预测作用是因为FDA不允许没有临床前数据的化合物进入临床研究，否则投资者可能得重新评价临床前数据的价值。最近刚统计进入一期临床的药物平均有95%失败。Flexus的ID0抑制剂这样的药物如果按这个风险计算上市得挣250亿美元才能保本，这还不算临床开发和机会成本。

刚需论的主要观点是现在的药物靶向性更强更容易看到疗效、生物制药企业虽然吸了很多金但和大药厂比还不算多、大量资本无处可去、大药厂亟需收购对象而生物技术公司创新更强等。这些观点当然也有一定道理，但我认为泡沫论的说法更有说

制药工业

服力。当然也有少数人认为只有少数企业的市值可以持续，多数会破产。这虽然有点答非所问，而且基本是废话，但这却是最可能的结果。即整个行业是个泡沫，但有个别企业会给投资者带来巨大回报。The problem is that you don't know which is which.

读史明鉴：胰岛素系列产品对生物仿制药的启示

2015年3月21日

胰岛素是人类历史上屈指可数的颠覆性药物之一，其神奇疗效大概只有青霉素可以比肩。胰岛素由多伦多大学的两个科学家（Banting和Best）发现。为了能让所有糖尿病患者都能用的起胰岛素，他们将胰岛素专利以1美元的象征性价格卖给多伦多大学。但是后面近100年发生的事情能把这两位学者气得从坟墓中跳出来。胰岛素价格93年来一直在增长，现在即使发达国家也有很多人用不起胰岛素。为什么便宜的胰岛素生物仿制药一直没有上市，这对现在风生水起的生物仿制药行业有何借鉴意义？本周的《新英格兰医学杂志》有一篇文章介绍了胰岛素的前生后世。

最早的胰岛素是从动物提取的，半衰期很短。很快诺和诺德的科学家发现加入精蛋白能改善胰岛素吸收，延长半衰期，因此申请了新的专利。后来发现加入锌能解决精蛋白胰岛素和常规胰岛素的混合剂型问题，于是有了1946年的NPH胰岛素专利。按照这个思路，50年代的慢效胰岛素、70年代的高纯胰岛素、80年代的人源胰岛素、直到90年代通过基因工程改造的各种长效、速效胰岛素使最新款胰岛素的专利到去年才到期。礼来的甘精胰岛素去年被欧盟批准上市，成为第一个胰岛素生物仿制药，这时胰岛素已是93岁的耄耋老药。

造成欧美胰岛素市场百年无仿制药的有几个因素。一个是当年最早上市的胰岛素质量很差，存在很多缺点，所以给以后留下很多改进空间。现在这样的事情发生越来越少，多数产品不说一步到位也基本没有太多改进空间。二是直到最近支付部门压力不大，所以仿制药的竞争能力有限，这个情况正在迅速改变。三是生物仿制药的成本依然很高，根据已有经验还得卖到原研药的70-80%价格才有账算。如果换代产品有超过30%的附加值，老产品的仿制药就失去竞争力。胰岛素的巨大改进空间和制药工业不紧不慢的革新速度正好花了100来年。现在胰岛素该解决的问题基本都解决了，所以希望生物仿制药能开始令消费者受益。

这个故事对现在跃跃欲试的生物仿制药厂家是个警示。由于生物仿制药必须以较高价格出售，原研厂家只需对老产品进行较小改善就可能令生物仿制药武功全废。即使品牌忠诚度都可能成为市场份额的决定性障碍。胰岛素虽然是个极端的例子，但其它生物大分子药物完全可能出现类似情况。随着生物仿制药开始在美国上市，这个市场能否摆脱胰岛素的魔咒即将揭晓。

IO泡沫，AD泡沫，共同吹起生物医药大泡沫

2015年3月21日

【新闻事件】：今天早晨百建艾迪宣布其阿尔茨海默（AD）药物，淀粉状蛋白抗体aducanumab（代号BIIB037）在一个一期临床实验中表现出色。根据不同测试方法，使用54周最高剂量aducanumab的病人比安慰剂组病人认知功能障碍恶化缓解70-

80%，这远高于专家估计的20-30%缓解。虽然55%的ApoE4基因携带者（高危人群）使用最高剂量aducanumab有脑肿胀副作用，但百建艾迪股票还是飙升8%。自去年12月百建艾迪宣布aducanumab的积极疗效其市值已增加了350亿美元。

【药源解析】：前一段时间Flexus以一个临床前IDO抑制剂被施贵宝以12.5亿美元收购而几乎所有免疫疗法（IO疗法）公司股票都在过去1年有极端乐观的增长，引发投资界对IO泡沫的担忧。今天aducanumab的故事显示AD泡沫一点也不小。事实上整个生物制药似乎都存在泡沫。过去一周纳斯达克上涨3%，而生物技术综合指数上涨高达6%。

为什么说是泡沫呢？新药研发形式上分临床前、一期、二期、三期等四个阶段，但这几个阶段并非均匀分布的。用人生打个比方，临床前相当于小学，一期相当于中学，二期相当于大学，而三期则相当于40-50岁的巅峰期。所以根据一期临床甚至临床前数据估价好比一个小学期末考了双百你就预测他50岁时能成为美国总统或诺贝尔奖获得者。二期临床通常被认为是关键的概念验证，这也和大学时期在人生的位置相当。但即使通过二期临床仍有平均50%的药物在三期临床失败，好比哈佛毕业生也有相当比例碌碌无为。所以aducanumab的这个实验好比一个初中生第一次考试拿了满分，大家就希望他将来能成大企业家。这当然有可能，但很不现实。尤其考虑到他三个已成年的哥哥都在药厂打工，他能成为乔布斯可能性就更小了。

对于新靶点药物三期临床失败率更高，可达70%。对于AD这种几乎没有过成功药物的领域成功率则更低，去年统计高达99.6%的AD药物以失败告终。新药研发数据量大而复杂，判断一个产品的成功率不能根据一个实验，而是要看总体数据。清除淀粉状蛋白的大小分子药物已经有好几个横尸二、三期临床，其中包括aducanumab的同类药物，淀粉状蛋白抗体bapineuzumab（辉瑞）和solanezumab（礼来）失败的四个大型三期临床实验。今天公布的这个实验据说对照组比历史数据认知功能下降更快，这令人担忧。因为比较的是两组差异所以分组的不均衡可能是造成阳性结果的因素之一。这令人想起2008年轰动一时的AD药物dimebon，也是在一个二期临床试验表现惊人。辉瑞7亿美元收购，结果三期临床没有任何疗效。7亿美元当时被认为是个不小数字，但和BIIB的350亿市值增加简直不足挂齿，从另一个角度说明泡沫的存在。

毋庸置疑，癌症和AD都是市场巨大而亟需新药的领域，仅AD就可能是5000-10000亿美元的市场，这可能是泡沫产生的原动力。最近sovaldi、opdivo、PCSK9抑制剂的成功则令投资者暂时忘记了新药开发的残酷。对潜在颠覆性产品支付一定战略性附加值无可厚非，但一个已有多个同类产品失败的药物仅凭一个意外一期临床就增值350亿已经完全超过理性投资范围，我认为是一个典型的泡沫。

临床快讯

Portola生物制药公司的阿哌沙班解药Andexanet alfa三期临床达到一级和二级实验终点

2015年4月10日

【新闻事件】：4月8日，美国生物制药公司Portola宣布其Xa因子抑制剂阿哌沙班的解药andexanet alfa在一个三期临床的第二阶段实验中达到一级和二级临床终点。这个称为“ANNEXA-A”的随机、双盲、和安慰剂对照的3期实验在第二阶段招募了31位健康自愿者。评价这些受试者在使用Xa因子抑制剂Eliquis（通用名：阿哌沙班）之后，andexanet alfa逆转抗凝药作用的疗效和安全性。结果发现，andexanet alfa能有效地逆转阿哌沙班的抗凝作用，避免患者发生出血事件。这个阶段的详细结果将在学术会议公布。

【药源解析】：抗凝药是制药工业的重要开发领域之一。虽然抗凝药的开发一直是药厂的兵家必争之地，但抗凝药的金标依然是传统老药华法林。除了另一个老药一低分子肝素以外，其它常见的抗凝药还有勃林格殷格翰的凝血酶抑制剂Pradaxa（达比加群酯）、Xa因子抑制剂（比如拜耳的利伐沙班和施贵宝-辉瑞的阿哌沙班）、以及阿斯利康的抗血小板聚集药物Brilinta等。FDA最近受理了达比加群酯的第四个适应症申报（sNDA），治疗已接受原发性髋关节置换手术的患者、预防性治疗（prophylaxis）深静脉血栓（DVT）和肺栓塞（PE）。

药源最近讨论，如果能有效地预防并处理新药的潜在副作用，新药开发的步伐可以迈得更大一点。抗凝药开发最大的问题是意外出血事件，但遗憾的是除了老药华法林有维生素K或血浆作为解药以外，新型抗凝药一直没有解药，一旦出现出血失控显然后果十分严重。目前有数百万患者使用Xa因子抑制剂，据最新临床统计大约有1%至4%的使用者可能发生出血事件，而有大约1%的患者需要紧急手术。因此Xa因子抑制剂的解药是这些患者护理的有效保障。因此以上积极的3期临床结果不仅对Portola是一个好消息，同时也有助于阿哌沙班的市场吸收。阿哌沙班是最被看好的Xa因子抑制剂，但到目前为止市场表现还不尽人意。

Andexanet alfa是通过修饰Xa因子制备的重组人蛋白，能特异性地靶向并结合血液中的Xa因子抑制剂。一旦结合以后，Xa因子抑制剂不再抑制天然的Xa因子。在这个3期临床的第一阶段中，33位健康受试者连续4天，每天2次配给5毫克的阿哌沙班。然后以3:1比例随机分为andexanet alfa治疗组和安慰剂对照组。其中治疗组（n=24）静脉推注400毫克解药丸。这个三期临床的第二阶段有31位健康受试者参与，连续4天每天2次服用5毫克的阿哌沙班，以后同样以3:1比例随机分为治疗组和安慰剂对照组，但第二阶段的治疗组（n=23）在静脉推注400毫克解药以后继续以每分钟4毫克的速度连续输注120分钟的Andexanet alfa。该3期临床实验第一阶段的结果在2014年11月曾在美国心脏协会年会（AHA）上报道过，达到一级和二级实验终点，且具有统计学显著（ $p < 0.0001$ ）。在静脉推注一个剂量的Andexanet alfa之后2至5分钟，和安慰剂组相比大约有94%阿哌沙班的抗凝作用（抗Xa因子活性）被消除（ $p < 0.0001$ ）。没有观察到包括血栓或Xa抗体等不良事件。有三个病例发现轻度输液反应。

Andexanet alfa获得FDA罕见病药和突破性药物认定，用于逆转因抗凝作用引起的严重出血事件。Andexanet alfa是目前处于开发阶段的唯一Xa因子抑制剂的解药。

Alkermes精神分裂药物ALKS3831二期临床显示体重优势，但市场还有钱买这类药物吗？

2015年4月9日

【新闻事件】：Alkermes本周公布了其精神分裂药物ALKS3831一个二期临床的第二阶段结果。今年一月Alkermes曾公布了这个实验的第一阶段结果，显示ALKS3831与奥氮平疗效相同，但体重增加副作用较小。头三个月使用奥氮平的患者体重平均增加4.3%，后三个月换成ALKS3831则没有增加任何体重。一直使用ALKS3831的患者体重增长显著低于对照组，第三个月时体重增加比对照组低37%。

【药源解析】：精神分裂症发病率较高，约1-3%的人口有这个病。治疗精神分裂的药物主要来自于临床偶然发现，自从理性药物设计成为主流以后就没什么新药了。可以想象用老鼠模拟精神分裂是多么困难。而且精神分裂是很多疾病的组合，基因分析找不到主要的病理分子基础，很可能是多个基因变异才导致病变，而开发新分子药物复方难度极大。还有理论说损伤可能在生命早期既已发生，只是到了成年才发病，这时治疗只能控制症状了。只有15%的病人能较好控制病情，可以独立生活。由于这个领域难度太大（主要是和现在的主流研发模式冲突），几乎所有大药厂都退出这个领域。罗氏的Bitopertin是唯一较有希望的新机理药物。

而老药由于其发现和优化的限制也有不少缺点。奥氮平是疗效比较好的一个药，但其代谢副作用很大，尤其是体重增加和血糖代谢异常。90年代一个挺有名的摇滚歌手何勇好像就是吃类似药物胖的不像样。ALKS3831是一个新型的选择性的阿片受体拮抗剂与奥氮平的复方，设计思想是保留奥氮平的疗效，但控制其体重副作用。实践证明这个组合确实达到了设计目的。

所以本质上这并不能算是精神分裂新药，而是预防这类病人体重增加新药。这种研发策略肯定比CAR-T这种颠覆性药物风险小得多，但是解决的问题是否值得新药的高价则是一个大问题。有限的医疗资源正在快速向致命疾病的颠覆性药物倾斜，还有多少资源可以用于预防精神分裂病人的体重增加实在不好说。未来疾病的三六九等会更加明显，肺癌比体重增加要严重的多，药物价格的区分也会比化疗时代大得多。

当然ALKS3831还得完成三期临床才能考虑市场问题。通过复方解决老药副作用这不是第一次，而即使这样安全的药物开发成功率也不能保证100%。前年默克的复方药Tredaptive（烟酸和前列腺素受体拮抗剂Laropiprant的复方，后者用于控制烟酸皮肤瘙痒的副作用）在一个大型的三期临床实验和他汀类药物相比没有任何优势，不良反应却多很多。不仅没能在美国上市，甚至被迫从欧洲撤市。所以ALKS3831能否安全上市现在还不能肯定。所以Alkermes最后可能是操着卖白粉的心做出一个白菜价的药物。

以毒攻毒，脊髓灰质炎病毒（小儿麻痹症）治疗胶质母细胞瘤见证“奇迹”

2015年4月1日

【新闻事件】：3月30日，美国CBS电视台的“60 Minutes”节目报道了杜克大学医学中心的一项最新临床实验结果，以Matthias Gromeier教授为首的杜克研究团队把经过基因改造的Polio

临床快讯

Virus（脊髓灰质炎病毒俗称小儿麻痹症）直接注射到晚期/复发的胶质母细胞瘤组织内，结果发现只注射一次这种病毒，部分患者的肿瘤最终完全消失，其中一例3年后依然保持完全缓解。

【药源解析】：采用病毒作为抗癌武器的想法最早可以追溯到19世纪后期。当时一些肿瘤科医生发现患有感冒或其它形式病毒的癌症患者会时时出现奇迹般的缓解。脊髓灰质炎病毒是一种非常危险的传染性病毒，人类感染这种病毒轻者能自愈，严重感染的患者比如骨髓或神经系统受到感染会导致下肢肌肉萎缩、畸形，引起终身残疾。美国杜克大学医学中心的Matthias Gromeier教授是著名的神经外科、分子生物学、和微生物学家，研究脊髓灰质炎病毒长达25年。Gromeier教授在1998年发现脊髓灰质炎病毒可以攻击各种癌细胞，进而探索采用脊髓灰质炎病毒治疗癌症的可行性。Gromeier团队把一种常见感冒病毒（rhinovirus）的一段基因取代脊髓灰质炎病毒的致病基因。这种被称为PVS-RIPO的改良后脊髓灰质炎病毒无法顺利进入健康的神经元，但却能侵蚀快速生长的神经胶质瘤细胞并迅速复制。经过十数年的研究，Gromeier团队终于在2011年12月开始PVS-RIPO的1期人体临床实验（PVS-RIPO实验），治疗晚期或复发的胶质母细胞瘤。

胶质母细胞瘤是一种非常难治的脑癌，预后很差。手术依然是治疗胶质母细胞瘤的主要手段，但一些肿瘤因生长部位不好而很难被完全切除。神经胶质瘤能在大脑中快速扩散，患者生存期的中位数大约为14个月，2年生存率为30%。在美国每年有12000胶质母细胞瘤例患者死亡。

Stephanie Lipscomb是PVS-RIPO实验最早的受试者之一，参加临床实验时才20岁，患4期的胶质母细胞瘤。根据“60 Minutes”介绍，杜克大学的医生只给Stephanie输注一次PVS-RIPO病毒（通过打孔直接把病毒注射到肿瘤内），到目前为止已经3年了依然没有检测到肿瘤的存在。PVS-RIPO实验预计招募32例复发且无法手术切除的4期胶质母细胞瘤患者，到目前为止已经有22位患者接受过治疗，其中的11位因为肿瘤进展死亡。另外的11位注射一次PVS-RIPO病毒后肿瘤开始缩小，当中的3例肿瘤完全消失。

PVS-RIPO病毒可能起着两个方面作用。一个是直接感染并杀伤癌细胞，另一方面“唤醒”机体对癌细胞的免疫能力，激活人类免疫系统杀伤癌细胞。据称PVS-RIPO病毒不仅能攻击胶质母细胞瘤细胞，对其它包括胰腺癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌等常见的恶性肿瘤也有效。而且脊髓灰质炎病毒并不是唯一一个能用于治疗肿瘤的病毒。其它来自疱疹病毒、牛痘、呼吸道病毒等“溶瘤病毒”的临床开发也取得一定的进展。所以肿瘤的病毒疗法有望成为继放疗、化疗、靶向疗法之后的又一种有效抗癌手段。虽然自上世纪50年代以来逐步对病毒的作用机理有了分子层面的了解，但人类对这些病毒的认识显然远远不够，比如PVS-RIPO实验的结果是么病毒杀伤力还不够，见不到疗效，要么太强导致危险的免疫反应发生并因此致1人死亡。所以“以毒攻毒”疗法的成功率远没有象武打小说虚构的那么常见，即使PVS-RIPO一年后获得FDA的“突破性药物”地位，距离真正走向临床显然还有许多工作要做。

Genfit的非酒精脂肪肝（NASH）药物GFT505二期临床失败，安慰剂组意外又成替罪羊

2015年3月27日

【新闻事件】：法国生物制药公司Genfit今天宣布其主打药物，NASH药物GFT505在一个二期临床失败。在这个274人参与的实验中，GFT505未能显示比安慰剂更有效改善肝纤维化和减少肝脂肪蓄积，公司股票下跌5%。但Genfit宣称依然对此产品充满信心，并准备在更严重NASH患者开始三期临床。公司认为安慰剂组的意外表现、入选轻度病人、和过多的实验点是未能达到显著统计实验终点的原因。

【药源解析】：非酒精脂肪肝是一个很严重的疾病，据说按现在的发展趋势会成为以后肝移植的最重要诱因。尤其在丙肝即将被征服之后，NASH可能会成为最大的肝病市场。据估计美国有5%人口有非酒精脂肪肝，但现在尚无批准药物。这个领域Intercept是领头羊，其主打产品OCA今年年初获FDA突破性药物地位。去年OCA在一个二期临床因疗效太好被提前终止，股票一天暴增3倍，当天创造40亿美元市值。Genfit一直被认为是Intercept的主要竞争者之一，但今天的结果令其前景看衰。这样Intercept在NASH这个大病种就有了较大优势，专家认为今天的实验结果增加了Intercept被某大药厂收购的可能。有谣言说诺华、赛诺菲、沙尔有意参与。

NASH近年来开始受到制药工业的重视，增长速度相当引人注目。今年一月吉利德科学以4.7亿美元收购德国生物制药公司Phenex，正是为了其尚在二期临床的法尼酯X受体激动剂PX-104。专科药物厂家Shire也以2.6亿美元收购Lumena进入NASH。丙肝药物公司Enanta和Conatus也是NASH竞争的参与者。

非酒精脂肪肝是代谢综合症在肝脏的表现，胰岛素耐受和炎症是主要诱因，但减缓肝纤维化是主要的疗效指标。以前用胰岛素增敏剂发现可以改善肝脏脂肪蓄积和炎症但并未转化为缓解肝纤维化。GFT505是PPAR alpha和delta双激动剂。这类核受体生物功能极其复杂，想干净地改善脂代谢绝非易事。

今天Genfit在实验失败后的辩解也令投资者颇为不满。实验是他们自己设计的但失败后却后悔病人人群不对、实验点太多。安慰剂组意外表现好是制药企业在临床实验失败后常用的借口，但这基本是自欺欺人，没人会买账。当安慰剂组意外更差时极少公司会说看到的疗效可能是这个原因，比如上周五说到的阿尔茨海默药物aducanumab。另一个常见伎俩是亚组分析。今天Genfit宣布如果去除轻度病人（也是表现出意料的人群）实验达到统计显著，但除非有足够的科学根据这基本上是先打枪后画靶子。Genfit如果真的继续三期临床那无异于飞蛾扑火。

Cellular Biomedicine公布2个源自301医院的CAR-T细胞疗法的1期临床实验结果

2015年3月26日

【新闻事件】：今天Cellular Biomedicine的CEO，Wei（William）Cao博士在每年一度的Regen医学投资者大会（annual Regen Med Investor Day）上公布其肿瘤免疫CAR-T细胞疗法的两个1期临床结果。两个实验都是由中国解放军总医院（PLAGH，也称301医院）免疫室主任韩卫东教授领衔，

临床快讯

且都是在其301医院的实验室完成。CAR-CD19 T实验 (CBM-C19.a1) 招募了9个复发或化疗难治性B细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的成人患者。结果发现22.2%的患者 (2/9) 表现完全应答和44.4%的患者 (4/9) 显示部分应答, 总应答率为66.7% (6/9)。CAR-CD20 T实验 (CBM-C20.1) 有7例化疗难治性, 晚期弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者参与, 其中2个含有大块肿瘤患者当中的1个经CAR-CD20T细胞治疗后在14个月内显示完全缓解, 另一例6个月内表现部分缓解。4个有效大块肿瘤负荷病例当中的3个治疗后取得3至6个月缓解, 总应答率75% (3/4)。CAR-CD20T实验发现3次2-3级, 1次4级副反应, 大多来自细胞因子释放综合症、肿瘤负荷、和溶瘤。

【药源解析】: 药源最近报道了美国生物制药公司Cellular Biomedicine (CBMG) 收购了301医院的CAR-T细胞疗法技术, 该次收购不仅包括韩卫东教授的CD19、CD20、CD30、以及人表皮生长因子受体 (EGFR) 重组表达载体等技术, 也覆盖301医院拥有的相关临床I/II期结果、专利所有权、以及生产技术等。但是令人惊讶的是转让金额据说只有人民币1千2百万元, 在癌症免疫疗法被追捧得如火如荼的今天, 这个价格连白菜价都算不上, 所以这次收购活动不免让人浮想联翩。

嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 疗法是当下制药工业最热门的研究领域, CAR-T细胞疗法主要分为三个步骤: 首先提取患者外周血中的T细胞, 然后在实验室内进行基因工程修饰, 使T细胞表面表达靶向肿瘤细胞抗原的嵌合抗原受体 (CAR), 经回输患者体内后大规模扩增, 从而激活并引导T细胞杀死癌细胞。目前走在CAR-T细胞临床开发前沿的公司有诺华、Juno Therapeutics、和Kite生物制药公司“三剑客”。且不说诺华携手最早开发CAR-T细胞疗法的宾夕法尼亚大学, 由Hutchinson、Sloan Kettering和西雅图儿童医院的科学家成立的Juno第一年就募集了3亿美元, 成为史上筹集资金最多的初创生物制药公司。Kite去年6月在美国纳斯达克上市, 这个只有19名员工的公司曾一天吸金1.3亿美金。所有拥有CAR-T临床结果的公司最近一两年都发了大财, 任何和癌症免疫疗法相关的靶点也都赶上了这次直通车, 比如上个月底, 施贵宝以高达12.5亿美元的天价收购了主要资产只有在临床前阶段的IDO抑制剂的Flexus生物技术公司, 所以药源曾感叹“IO泡沫, AD泡沫, 共同吹起生物医药大泡沫”。

Cellular Biomedicine这次报道的CAR-CD20T临床实验结果去年12月已经在临床免疫学杂志上报道过 (Clinical Immunology 2014, 155, 160-175), 疗效和之前诺华、Juno报道的临床结果相比不仅样本少, 而且疗效也有一些差距。但韩卫东教授的CAR-T技术在国内处于领先地位, 尤其在当下免疫疗法如日中天的今天, 如论如何都算抱了一个金娃娃, 以这么个价格出售给美国企业的确令人惋惜。当然受此消息的影响, Cellular Biomedicine股票在过去一个月内飙涨近一倍。

默克Keytruda黑色素瘤临床实验战胜Yervoy, 有望成为一线药物

2015年3月25日

【新闻事件】: 今天默克宣布其PD-1抑制剂Keytruda作为一线药物在一个叫做Keynote006的晚期黑色素瘤临床实验中达到无进展生存期和总生存期的实验终点。更为重要的是Keytruda比现在的

标准疗法, 施贵宝的CTLA-4抑制剂Yervoy (ipilimumab) 显著延长病人寿命, 实验因此提前终止。具体数据将在下个月的美国家肿瘤研究协会年会上公布。

【药源解析】: Yervoy是第一个在美国上市的所谓免疫哨卡抑制剂, 唯一的批准适应症是无法手术的黑色素瘤。这个药上市仅四年但似乎就要步丙肝药物Incivek和Olysio的后尘, 成为昙花一现的产品。想当年Incivek成为历史上启动最快的新药, 第一年上市即超过10亿美元销售, 但Sovaldi的横空出世令Incivek辉煌3年就成为昨日黄花。Olysio的故事如出一辙, 2014年第一年上市就卖了20亿美元, 但第四季度只卖了2.5亿美元, 销售趋势不用画图也能想出来。Harvoni的出现令Olysio一年就成为过时产品。今天的这个实验结果无疑会令Yervoy市场受到严重蚕食。正所谓大江后浪推前浪, 把前浪拍死在沙滩上。

当然令施贵宝感到安慰的是他们自己的PD-1抑制剂Opdivo同样所向披靡。虽然在黑色素瘤略微落后于Keytruda, 但在更大的肺癌市场率先在美国上市, 虽然是较小的鳞状亚型。而Keytruda则在更大的非鳞状肺癌数据领先, 有望首先进入这个适应症。二者都在其它多个实体瘤和血癌有临床实验, 并有早期数据显示二者都可能成为广谱高效抗癌药物。更有很多复方组合在临床实验中。Opdivo和Keytruda的竞争令本球迷想起当年马拉多纳和普拉蒂尼双雄争霸的80年代世界足坛。和球迷享受马、普争雄一样, 患者毫无疑问是PD-1抑制剂高速开发的最大受益者。

默克当然会申请扩大Keytruda到一线黑色素瘤。根据FDA四个工作日批准Opdivo肺癌适应症的经验, Keytruda虽然不一定四天批准, 但肯定会很快。即使在被批准之前我估计就会有医生标签外使用。

以前创新药最大的对手是仿制药, 但现在越来越多的药物在专利远未到期就被更好的新药赶出市场。昨天我们还在讨论颠覆性药物如果太多支付部门将无力招架, 今天的例子则为这个难题提供了一个令人颇为不安的解决办法。这也为现在生物制药牛市的泡沫增加了另一个诠释。当年Yervoy上市时投资者不会想到4年就开始销售下滑, 所以估价肯定高于实际价值。今天默克股票几乎没动 (收盘后交易上升1.3%), 而施贵宝则下跌2.8%, 30亿美元市值灰飞烟灭。现在还有多少个类似Yervoy的在研产品被投资者热捧? You don't want to know.

辉瑞JAK抑制剂tofacitinib在关键银屑病3期临床实验中达到一级实验终点

2015年3月22日

【新闻事件】: 3月20日制药巨头辉瑞公布, 其口服JAK抑制剂tofacitinib在2个关键3期临床实验中, 作为一线疗法治疗中度至重度成人的, 慢性斑块型银屑病 (牛皮癣) 均达到主要实验终点。目前FDA已经接受了辉瑞tofacitinib这个适应症的补充新药申请 (sNDA), PDUFA日期定在2015年10月。这两个实验的详细疗效和安全性数据将在第73届美国皮肤病协会 (AAD) 年会上报道。

【药源解析】: Janus激酶是一种非受体酪氨酸蛋白激酶, 有4个家族成员分别是JAK1、JAK2、TYK2和JAK3。Janus激酶信号传导及转录激活因子 (Janus-activated kinase Signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT) 是细胞的

临床快讯

表1、第16周OPT Pivotal 1和OPT Pivotal 2疗效数据汇总

| 实验终点 | 银屑病指数 | Tofacitinib柠檬酸片组 | | 安慰剂组 |
|---------|--------------------|------------------|-------|------|
| | | 10毫克 | 5毫克 | |
| 一级实验终点* | PGA“清晰”或“几乎清晰”患者比例 | 59.1% | 44% | 10% |
| | PASI75患者比例 | 59.4% | 43.1% | 8.9% |
| 二级实验终点* | PASI90患者比例 | 39.1% | 22.2% | 3.0% |
| | DLQI相比基线的中位数 | -8.9 | -7.1 | -2.4 |
| | BSA | -20.2 | -15.8 | -1.6 |
| | NAPSI | -10.5 | -7.9 | -0.4 |

*相比安慰剂 $p < 0.0001$ 。

重要信号传导通路，对细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节都起着关键作用。JAK-STAT曾是制药工业最热门的分子靶点之一，选择性的JAK3抑制剂一度被认为有望成为制药业颠覆性的重磅产品，是类风湿关节炎、抗肿瘤、以及银屑病等领域最有潜力的新一代治疗药物。

在这2个总共超过3600位中度至重度慢性斑块型银屑病的成人患者参与的3期临床实验中（OPT Pivotal 1和OPT Pivotal 2实验），患者每日2次口服10毫克和5毫克的tofacitinib柠檬酸片连续16周，两个治疗组按照“整体评估得分量表”（PGA）显示“清晰”或“几乎清晰”，以及“皮损面积和严重程度指数”（psoriasis area and severity index, PASI）获得75%或以上改善（PASI75）的患者比例都明显优于安慰剂组。其它银屑病的关键指数，包括PASI90（皮损面积和严重程度指数改善90%）、BSA（Body Surface Area, 和基线相比的身体表面积）、DLQI（Dermatology Life Quality Index, 和基线相比的皮肤病生活质量指数）、以及NAPSI（Nail Psoriasis Severity Index, 指甲银屑病严重程度指数），在第16周也都获得明显改善（见表1）。最常见的不良反应包括（≥5%）鼻咽炎、上呼吸道感染和头痛。

表1数据指出，tofacitinib柠檬酸片治疗中度至重度慢性斑块型银屑病的疗效是积极的，而且量效关系良好。笔者相信tofacitinib的这个适应症在今年10月之前会顺利获得FDA批准。但是tofacitinib能否和现有疗法相比表现明显优势，抢占一定的银屑病市场还要看正在进行的多个3期临床的结果。比如正在进行的OPT Compare三期实验（A3921080）头对头比较5毫克和10毫克两个剂量的tofacitinib和ENBREL®（etanercept）相比的疗效和安全性。

Tofacitinib在2012年11月获得美国FDA批准用于治疗氨甲喋呤不耐受或不响应的中度至重度风湿性关节炎（商品名Xeljanz和Jakvinus），但是其商业表现非常不尽人意。不仅远远没有象当年奢望的那样成为修美乐的杀手，在2014年的销售额也只有3亿多美元。主要因为其副作用，欧盟EMA甚至没有批准其在欧洲上市。FDA也给了Xeljanz黑框警告，提醒医务人员Xeljanz有引起感染、导致淋巴或其它肿瘤甚至死亡的风险。所以，Tofacitinib即使获得拓展至银屑病治疗领域，距离成为象当年认为的那样超级重磅产品也还遥遥无期。

阿斯列康LAMA/LABA复方COPD药物三期临床优于单方和安慰剂，但商业前景不明

2015年3月19日

【新闻事件】：今天阿斯列康宣布其一日两次长效毒蕈碱受体拮抗剂（LAMA）/长效beta受体激动剂（LABA）复方COPD药物PT003在两个共有2000多人参与的三期临床实验显示积极作用。在名为PINNACLE 1和PINNACLE 2的实验中PT003在主要终点，每秒呼出体积，优于两个单方和安慰剂。副作用各组没有显著区分。

【药源解析】：COPD是十分严重的疾病，而且受害人群很大，估计全世界有3亿多人有COPD，每年致死300万病人，是第五大健康杀手。COPD是最常见的呼吸系统疾病，也是医疗开支最大的五个常见病之一。COPD是不可逆疾病，现在还没有能逆转或阻止COPD恶化的药物，所有已有药物只能缓解症状。

COPD和其它复杂常见病如抑郁、精神分裂一样机理极其复杂，现在制药工业基本只能对已有药物做微小改动，LAMA和LABA都是控制COPD的已知药物。逆转疾病的新机理药物现在看遥遥无期。但是COPD市场巨大，GSK的Advair专利过期前年销售达80亿美元，BI的Spiriva和阿斯列康自己的Symbicort也达到30-40亿美元的年销售。这些已经或即将退役的超重磅药物专利过期后将作为COPD新产品制造巨大的空间。

去年辉瑞试图收购阿斯列康，作为抵制策略阿斯列康号称自己的产品线可以很快创造巨大价值，其中PT003的峰值销售被吹成40亿美元。虽然今天的临床实验结果算是好消息，但这个药物是一日两次给药。GSK的一日一次同类药物Anoro Ellipta上市前专家预测可以卖到14亿美元/年，但上市一年多被拒绝的处方量远远高于预测。江湖已经不是Advair时的江湖，支付部门的有限预算还不够买丙肝、PD-1、PCSK9抑制剂的，这些可有可无的鸡肋药物即使是新产品，也显示一定价值但不足以按新药的高价出售。Anoro和Breo的意外受挫是葛兰素最近不断裁人的主要诱因，昨天又宣布裁员150人。PT003上市有可能，但要卖到40亿美元/年除非奇迹发生。

FDA批准Cholbam（胆酸胶囊）治疗胆汁酸合成障碍

2015年3月18日

【新闻事件】：今天美国FDA批准了Asklepiion制药的Cholbam

临床快讯

(通用名: 胆酸胶囊)上市, 治疗一种罕见的, 因单一合成酶缺陷引起的胆汁酸合成障碍 (bile acid synthesis disorders) 和包括Zellweger综合征在内的过氧化物酶障碍 (peroxisomal disorders)。这是美国FDA批准的首款治疗这类儿童或成人患者的药物。为了奖励Asklepiion制药开发罕见儿童用药, FDA批准Cholbam的同时附送Asklepiion制药一张“优先评审奖券”(Priority Review Voucher)。

【药源解析】: 胆汁酸合成障碍 (bile acid synthesis disorders) 是一种极为罕见的, 遗传性的代谢疾病。胆汁酸合成障碍因胆固醇代谢过程中的一个或多个环节障碍引起。胆固醇代谢至胆汁酸需要17步化学转化以及16个酶参与。有证据表明缺少其中11个酶当中的任何一个都引起相关疾病。比如修饰胆固醇核结构部分酶的缺陷导致进行性胆汁淤积性肝病, 临床表现血清肝酶升高、高结合胆红素血症及脂溶性维生素吸收不良, 胆固醇侧链修饰酶的缺陷则常导致神经系统功能紊乱。如果不及时治疗, 胆汁酸合成障碍会导致儿童残疾甚至危及生命。

遗憾的是美国FDA在Cholbam之前还未能批准任何一个治疗因单一酶缺陷引起的胆汁酸合成障碍和过氧化物酶障碍的药物。Cholbam的药效和安全性实验和常见的临床实验也有所不同, 因为这类疾病的特殊性, 这两个临床实验持续18年之久; 这两个实验的样本也都很少, 分别只有50 (+12例, 胆酸合成障碍) 和29个例 (+2, 过氧化物酶体障碍), 而且都是单臂, 没有对照组的临床实验。疗效监测基线肝功能的改善和体重, 前者有64%的患者表现应答, 三分之二患者的生存期超过3年。后者有42%的患者生存期超过3年。Cholbam最常见的副作用是腹泻, FDA要求肝病或儿科胃肠病专家严密监测, 如果发现肝功能恶化立即停止使用。

Cholbam的开发显而易见是新药开发的另类。虽然胆酸没有获得FDA的批准, 但胆汁酸合成障碍和过氧化物酶障碍的发病机制明确, 事实上临床上这类疾病广泛采用口服初级未结合胆汁酸, 如胆酸、鹅脱氧胆酸、熊去氧胆酸等治疗, 而且临床症状和生化指标因此也获得明显改善。所以Cholbam即使获得FDA批准上市, 不仅这两种病例极为罕见而且也很杜绝支付方采用便宜的胆酸取代, 保障投资方的回报。好在FDA附送一张“优先评审奖券”(Priority Review Voucher)可能卖个好价钱。

Esperion降血脂药物ETC-1002能否成为搅局黑马?

2015年3月18日

【新闻事件】: 今天美国生物制药公司Esperion公布了其降血脂药物ETC-1002的一个二期临床研究结果。在这个134人参加的实验中, 使用低剂量ETC-1002和他汀联用降低17%的LDL, 最高剂量组降低24%的LDL, 而只使用他汀降低4%的LDL。这和前两天PCSK9抑制剂降低60%LDL的疗效比虽然有点相形见绌, 但ETC-1002是口服药物, 使用方便, 价格可能也便宜。Esperion准备下半年开始一个4000人参与的三期临床研究。

【药源解析】: Esperion是利普陀的发明人Roger Newton创建的公司。Roger Newton从辉瑞出来后从辉瑞低价收购了一个升HDL的药物并成立了Esperion, 几年之后13亿美元卖给辉瑞。2007年由于torcetrapib的失败, 辉瑞关闭了Ann Harbor, 退出血脂领域, 又把Esperion的知识产权卖给Newton, 获得Esperion的4.5%

股份。想想当年秦国灭亡的过程, 真有点替辉瑞担心啊。

这是继上周末发表的PCSK9抑制剂降低50%心血管风险之后降血脂领域的又一重要进展, 那么ETC1002能否和PCSK9抑制剂争夺他汀不耐受人群市场呢? 这里面有几个因素的复杂博弈。

ETC1002按照Esperion发表的研究结果是ACL抑制剂和AMPK激动剂, 都是脂代谢的关键酶。但从结构上看ETC1002不大可能是这两个酶的直接配体, 很可能通过其它机理间接调节了这两个酶的功能。鉴于FDA曾一度因为ETC1002的PPAR激动剂活性禁止ETC1002的长期临床实验, 这个产品的作用机理并不简单。对于降血脂这样的适应症这可能是个隐患。在人群更为复杂的三期临床中能否重复现在的降脂水平以及是否会有意外不良反应是个巨大的问号。

当然价格可以成为一个关键因素。Express Scripts已经公开宣布下一个控制价格的药品将是降脂药, 这方面和PCSK9抑制剂比ETC1002显然占有巨大优势。另外拒绝注射的人群也不小, 所以作为口服药ETC1002也占有一定优势。但是默克的胆固醇吸收抑制剂Zetia降脂效果和ETC1002相当, 而且马上专利就要过期, 将是一个不小的竞争对手。去年的IMPROVE-IT虽然效果轻微但至少有效而ETC1002尚无任何outcome数据。

ETC1002的疗效显然不如PCSK9抑制剂。这个产品已经晚于PCSK9, 如果FDA要求outcome结果那么就得更晚, 所以直接和PCSK9抑制剂对抗的可能性不大。现在大量的数据似乎表明LDL越低越好, 所以多少人会因为价格或使用方便障碍治一半病留一半解闷尚未可知。ETC1002能否成功上市并对PCSK9抑制剂构成商业威胁? 我看可能性小于10%。

PCSK9抑制剂不负众望, 一年降低50%心血管事件, 长期疗效看好

2015年3月16日

【新闻事件】: 今天《新英格兰医学杂志》发表了两篇有关PCSK9抑制剂的临床实验结果, 两个实验都对心血管疾病风险进行了评估。在两个叫做OSLER-1和OSLER-2共有4465人参与的实验中, 安进的evolucumab比标准疗法多降低61%的LDL (120 mg/dL对48 mg/dL), 一年心血管事件为0.95%, 而对照组为2.18%。在另一个有2341病人参与的名叫ODYSSEY的实验中, 赛诺菲/再生元的同类药物alirocumab在最高耐受他汀背景下比安慰剂对照多降低62%的LDL, 78周心血管事件也从安慰剂的3.3%降低到1.7%。

【药源解析】: PCSK9抑制剂是一类开发进展非常快的药物, 自靶点发现到现在即将被批准上市差不多只有10年时间。PCSK9是一蛋白水解酶, 但研究表明它通过中和LDL受体而升高LDL浓度。2003年科学家发现这个蛋白过于活跃的人群有高血脂病, 几年以后有人发现这个蛋白缺失的人群LDL水平比正常人低40%, 心脏病发病率低88%, 并没有其它异常, 显示抑制这个蛋白功能可以安全地降血脂。有十来家制药公司参与了PCSK9的竞争, 安进基本是全程领跑, 但一年前赛诺菲/再生元略施小计, 从BioMarin手里花6750万美元买了一张优先评审券, 把评审时间缩短了4个月反而超出, PDUFA日期现在最靠前。Evolucumab和alirocumab都有望在今年年中上市。辉瑞的同类药物稍稍落后, 其它选手基本就是陪太子读书了。

临床快讯

自从胆固醇和心血管疾病之间的关联被确立后就不断有降血脂药物出现，但直到去年只有他汀类药物能通过降低胆固醇而降低心血管事件。去年公布的IMPROVE-IT显示通过非他汀类药物降低胆固醇同样可以降低心血管事件，虽然效果比较轻微，但至少概念上大大加固了降低胆固醇和降低心血管事件的逻辑关系。在此之前有学说认为他汀类降低心血管事件和LDL无关，有可能是通过降低炎症或减少胆固醇脱落有关。虽然这些可能依然存在，但IMPROVE-IT令多数人更加相信LDL水平本身是一个独立风险，这令PCSK9抑制剂被大大的看好因为单从降低LDL水平来说这类药物可以说是鹤立鸡群。

虽然FDA已经公开说可以仅根据LDL数据批准上市这类药物，但制药工业知道outcome实验躲过初一躲不过十五。即使FDA宽宏大量支付部门也会要求心血管事件数据，所以主要的参与厂家都有大型长期疗效实验正在进行，2017年之前都会完成。和前一阵闹的沸沸扬扬的Contrave中期分析事件不同，大家对今天的结果是否会增加FOURIER等实验的退出率似乎并不担忧。

需要说明的是今天发表的这些实验是一组安全性实验，而不是心血管疗效实验。准确疗效需要等大型outcome实验如有27,500病人参与的FOURIER实验结束才能明确，所以即使上市现在还不能大规模使用这类药物。另外令投资者颇为不安的认知功能障碍也在用药组有较高发生率。但根据历史经验，降低LDL的心血管受益是长期的，所以虽然今天这个数字还很不可靠但一年就显示降低50%风险还是令人对这类药物充满希望。

胰腺癌药物研发进展

裘骏

在二月底消化道肿瘤研讨会上英国伦敦圣乔治大学的Angus G. Delgleish医生似乎在胰腺癌的免疫疗法上看到一些希望。Immodulon Therapeutics是一家英国的生物技术公司，其核心技术是用一种灭活的细菌Mycobacterium obuense作疫苗与Gemcitabine联合治疗胰腺癌。该疫苗代号为IMM-101，作为一线方案治疗晚期胰腺癌病人。在一个预计招募80人的临床2期实验中，对照组为目前胰腺癌一线治疗方案之一Gemcitabine。IMM-101加Gemcitabine联合用药组相比Gemcitabine单独用药组获得了统计学区分。一般来说，Gemcitabine一线治疗这类患者总生存期的中位数大约4个月，而无进展存活期（PFS）只有2个月。IMM-101和Gemcitabine的复方组合比Gemcitabine单用，两项指标均差不多增加一倍，而且Hazard ratio约0.4，P值小于0.001。显然这是一个令人鼓舞的Proof of concept结果。IMM-101通过提高人体的基础免疫力发挥作用。

美国湾区的另一家生物制药公司Aduro的核心产品CRS207与GVAX联合治疗晚期胰腺癌也取得了积极疗效。CRS207也是细菌类产品，通过把listeria Monocytogenes的两个毒性基因去掉，再表达胰腺癌相关抗原Mysiothelin。这些结果都表明细菌类的肿瘤疫苗为晚期胰腺癌的治疗带来一些新的希望。

众所周知，胰腺癌恶性程度高，被制药业称之为药物开发的“坟场”，可见新药开发之难。小分子药物研发则好消息不多，辉瑞的PF-04136309是CCR2抑制剂。FOLFIRINOX是目前胰腺癌一线治疗方案，生存期的中位数大约十个月左右，但毒性也大。这个联合治疗方法含5-FU、leucovorin、Irinotecan、和

Oxaliplatin。PF-04136309与FOLFIRINOX多方联合在一个29人的小型实验中，近一半病人肿瘤缩小了至少百分之三十，但这个结果还不能高兴太早，因为样本量太小。MM-398是一个用纳米技术改良的Irinotecan。这个老药与5-Fu/leucovorin合用显然比5-FU/leucovorin单用更好，但是还没有达到FOLFIRINOX的金标。另外RAS抑制剂Rigosetib在一个160人的临床2期实验中，Rigosertib与Gemcitabine复方对比Gemcitabine单药，总生存期的中位数没有差异。类似的结果还有MEK抑制剂Pimasertib。免疫疗法似乎稍胜一筹。

制药企业

施贵宝联手UniQure进军基因疗法和心衰市场

2015年4月7日

【新闻事件】：今天施贵宝宣布将与荷兰生物技术公司UniQure达成总额可达10亿美元的投资协议，开始进军基因疗法。施贵宝首付1亿美元，核心在研产品S100A1可获2.54亿美元里程碑金，其它三个产品可获2.17亿美元里程碑金。施贵宝将负责所有研发花费，并会支付一定销售提成。S100A1是无害病毒递送钙结合蛋白，可缓解充血性心脏衰竭的症状。UniQure股票因此飞涨近50%。

【药源解析】：UniQure是基因治疗的领导者之一，去年因上市史上最贵药物，用于治疗脂蛋白酯酶缺乏症的Glybera而闻名于市井。该药物单价高达140万美元，但一针可以至少有效6年，所以每年药费没有那么夸张。上市若干月后我看到的数据说一针也没卖出去，现在不知是否有突破。

基因疗法由来已久，但受递送和副作用限制直到最近才再度火起来，如Bluebird Bio自两年前上市股票已翻了几番。基因疗法可以修复缺陷基因而再生缺失蛋白功能，这一点普通药物做不到。因为普通药物只能调节已有蛋白功能，而且主要是抑制已有蛋白功能。到目前为止基因疗法主要针对只有单一蛋白缺陷的罕见遗传病，病人主要是儿童。而心力衰竭却是多种疾病的组合，病人多是老人，并发症多，需要同时服用多种药物。这使准确定义药物的疗效和副作用要复杂很多。这区别好比在自己主场训练和到世界杯比赛。业余选手训练时也可以倒挂金钩，而普拉蒂尼世界杯也射失过点球。基因疗法用于primary care是绝对的技术前沿。

S100A1是钙离子结合蛋白，号称心脏功能的总设计师。动物实验表明缺失这个蛋白心脏功能下降，而适度过度表达这个蛋白心脏功能增强。心衰病人这个蛋白的mRNA和蛋白水平均下降，初步临床实验表明S100A1短期安全性尚好，也有一定疗效趋势（但估计没有达到统计显著）。虽然这些数据有一定诱人之处，但毕竟现在只有一个基因药物上市（除了今又生之外）。以前已经有过病人因过敏反应和诱发肿瘤死于基因疗法。基因疗法如同手术，可逆性差，长期安全性是个问题。加上剂量难以确定，定向表达等难题，用于心衰这样复杂、多样化的疾病可以说是路漫漫。

施贵宝曾是心血管领域的领导者，第一个ACE抑制剂卡托普利就是施贵宝开发的。后来受双PPAR激动剂Muraglitazar失败的打击退出这个领域。前年41亿美元把糖尿病管线卖给阿斯列康似乎要推出primary care市场，但今天这个交易似乎又显示施贵宝依然对这个大市场恋恋不舍。施贵宝最近大手笔不断，都是盯着颠覆性技术。这或许是他们新CEO的三把火，但也可能预示着制药工业的未来生存方式。

诺华扩大I-0空间，Aduro为上市造势：临床前资产估价继续走高

2015年3月31日

【新闻事件】：今天诺华宣布将与Aduro Biotech合作开发其环双核苷干扰素基因激活蛋白（STING）配体。诺华将首付2亿美元，里程碑金可达5亿美元。诺华还将以2500万美元获得Aduro的2.7%股权，并会投入2500万美元开发这个产品。

【药源解析】：诺华自去年收购葛兰素的抗癌产品线后致力成为抗癌领域的领导者，而如今如果没有免疫疗法实在不好意思在抗癌领域自称大哥。前年诺华曾收购了I-0技术公司CoStim，今天的收购显然是未来I-0市场机器计划的一部分。和以往不同的是诺华公布了具体合作款项，不知是否是为了帮助Aduro上市造势。

干扰素基因激活蛋白是一种信号传导蛋白，能检测细胞内外源性核苷并诱导干扰素的合成从而激活免疫系统。环双核苷通常由细菌合成，而利用细菌抗癌的概念由来已久。Aduro自己就有利用李斯特菌作为肿瘤抗原载体的技术平台并和杨森有近10亿美元的技术合作。Aduro的环双核苷还处在临床前研究阶段，诺华出此高价显示这个技术的战略潜力。前几天我们讨论了生物制药是否存在泡沫。今天的这个合作乐观人会认为资本还会不断进入生物制药，即使临床前项目也可以天价卖出，所以这个领域投资还有利可图。悲观的人会觉得不作不死，这样高风险的项目投资如此大手笔早晚有崩盘的一天。

干扰素是以前治疗丙肝的核心组分之一，以其上刑般的副作用闻名，这也是不需要干扰素的新型丙肝药物上市第一年就能卖几十上百亿美元的原因。癌症无疑是比丙肝更严重的疾病，但这种通过激活干扰素合成的策略风险也是不言而喻的。就在5年前整个I-0领域还被主流所怀疑，也不是完全没有根据的。即使最成功的PD-1也只有20%左右的应答（黑色素瘤是个例外，50%左右）。现在大家似乎都坚信任何激活免疫系统的机理都有很大成功可能，这是不现实的。

当然最后不同机理的免疫疗法最可能用途是复方组合，虽然现在尚无批准的I-0疗法组合。之所以诺华、施贵宝等大企业如此高价收购临床前产品是因为这些药物可能为未来的复方组合提供关键组分。这和改革开放之初大量内地工人涌入深圳等开发区的情况有些相似。这些人多数没有太高技能，更少能成老板，但由于整个城市高速发展所以需要各种各样人力，所以每个人都可以分一杯羹。现在在研的免疫疗法能作为单方使用的我估计凤毛麟角，但不少可以成为复方组合的一部分，而抗癌领域以后复方组合肯定会大大增加。

The 7th Yao Yuan Biotech-Pharma Symposium

At the Interface of Chemistry & Biology for Drug Discovery

Agenda

- 7:30 – 8:30 Registration/Poster setup
- 8:30 – 11:30 **Morning Session**
Moderator: **Dr. Alexander Mankin**, Professor and Director, Center for Pharmaceutical Biotechnology, University of Illinois at Chicago
- 8:30 – 8:40 Opening Remark: **Dr. Scott E. Warder**, Sr. Scientist III, Target Enabling Science & Technology, Global Pharmaceutical R&D, AbbVie, Inc.
- 8:40 – 9:30 Antibody Drug Conjugates (ADCs): Targeted Tumor Cell Killing at the Interface of Chemistry and Biology
Dr. Edward B. Reilly, Sr. Research Fellow & Project Director, AbbVie, Inc.
- 9:30 – 9:50 Coffee break/Networking/Vendor displays
- 9:50 – 10:40 High-Throughput Discovery of New Natural Products for Deterministic Operations in the Pharmaceutical industry
Dr. Neil L. Kelleher, Walter & Mary Elizabeth Glass Professor, Northwestern University
- 10:40 – 11:30 Decision-Making in Drug Discovery: Some Recent Advances
Dr. Mark Murcko, Principal at Disruptive Biomedical, LLC , Former CTO of Vertex
- 11:30 – 12:00 **Lunch/Networking/Vendor displays**
- 11:30 – 1:00 **Poster Session/Exhibition/Networking continues**
- 11:30 – 1:00 **AbbVie Recruiting Booth** (Accepting Resume)
- 12:00 – 5:00 **Afternoon Session**
Moderator: **Dr. Xueqing Wang, Sr. Group Leader, AbbVie, Inc.**
- 12:00 – 1:00 **AbbVie Panel Discussion: Career Opportunities in Pharma**
Moderator: **Dr. Joel Levenson**, Associate Director of Clinical Science, AbbVie, Inc.
Panelists: **Dorth M. Korst**, Postdoc Program Manager
Dr. Steve Wittenberger, Distinguished Research Fellow & Sr. Director, AbbVie, Inc.
TBD
- 1:00 – 1:10 **SynChem Poster Awards Ceremony**
- 1:10 – 1:25 **Award Poster Talk: A fluorescent ubiquitin thioester to discover E3 ligase inhibitors**
David T. Krist
Chemistry of Life Processes Institute, Department of Chemistry, Northwestern University
- 1:25 – 2:15 Reversible DNA and RNA methylation in gene expression regulation
Dr. Chuan He, John T. Wilson Distinguished Service Professor,
The University of Chicago; HHMI Investigator
- 2:15 – 3:05 Bringing the Full Power of Chemical Synthesis to Bear on the Discovery of New Antibiotics
Dr. Andrew G. Myers, Amory Houghton Professor, Harvard University
- 3:05 – 3:10 Thank-you's/Closing ceremony
Prof. Alexander Mankin, Conference co-chair
Dr. Xueqing Wang, Conference Vice Chair (Chair-2016)
- 3:10 – 5:00 Poster Session/Exhibition/Networking continues