



药源快讯

www.yypharm.cn

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 5
May 2015



本期主要目录

制药工业

◇ 抗癌药武林大会：2015 ASCO展望	2
◇ 更快的马还是汽车？	2
◇ 第一修正案给药品销售多少自由？更多自由对药厂是否有利？	2
◇ 吉利德科学老大谈成功：我们都是科学家	3
◇ 莫要忽视非主流研发模式	3
◇ 提高研发效率、降低成本成为制药工业下一个创新点	4
◇ 纪念Olysio，兼谈支付模式的变迁	4
◇ 一分钟解释药物化学	5
◇ 俗解肿瘤治疗的五大支柱	5

临床快讯

◇ 囊性纤维化组合疗法Orkambi获FDA专家小组支持，天价收费或将成为舆论中心	6
◇ 腹背受敌，减肥药厂家Orexigen恐被瘦身	6
◇ 核酸药物小雨夹雪，多肽药物多云转晴	6
◇ FDA专家组以22：1支持安进黑色素瘤药物T-Vec	7
◇ Januvia安然度过TECOS，但安全无效质疑声越来越响亮	7
◇ 基因疗法再遇滑铁卢，Celladon心衰药物二期临床失败	8

制药企业

◇ 葛兰素CEO面临信任危机	11
◇ 先灵宝雅五虎将和新药的不可预测性	11

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

制药工业

抗癌药武林大会：2015 ASCO展望

2015年5月14日

【新闻事件】：一年一度的ASCO即将在芝加哥召开，今天所有的会议摘要都已贴出。这个大会估计共有来自全球各地的30000人参加，会公布5000个肿瘤临床实验的结果。虽然很多实验的初步结果都已经通过其它途径公布，但一些重要产品的关键性实验结果会在这个会议上详细报道，所以投资者和医生可以更准确地判断产品的潜在价值。这是抗癌药研发的华山论剑，有哪些高手值得大家关注呢？

【药源解析】：最近几年的重头戏都是免疫疗法，今年也不例外。我们以前讲过免疫疗法比其它疗法更适合和复杂的肿瘤斗争，是目前最有前途的治疗策略。正因为如此，制药工业的大量资本和其它资源流向这个领域，所以短时间产生了大量数据。免疫哨卡抑制剂和CAR-T将是最引人注目的疗法。默沙东和施贵宝是哨卡抑制剂的领导者，而CAR-T则是以Juno和Kite为首新生派的天下。当然罗氏、阿斯列康、辉瑞的哨卡抑制剂也在快速推进，而诺华则是CAR-T战场的主要大药厂。除此之外，小分子免疫疗法如New Link的IDO抑制剂indoximod也会开始公布一些早期数据。

靶向疗法依然是不可忽视的一个开发方向。去年影响巨大的Neratinib今年会有新数据，据Puma称这些数据不会令人失望。但去年ASCO最令人失望的实验之一就是葛兰素的同机理药物Tykerb。如果Neratinib数据过硬据估计Puma股票可能上扬10-20%。另一个关注焦点是用于肺癌的针对T790变异EGFR抑制剂，主要是阿斯列康的AZD9291和Clovis的rociletinib。辉瑞的细胞周期抑制剂Ibrance今年上市，现在大概是辉瑞最为重视的产品之一，会有不少数据。礼来和诺华的同类药物也会报道新数据，但估计不会和Ibrance有太大区别。

一度令人给予厚望的抗体药物偶联（ADC）由于免疫疗法的横空出世已经被挤到后排，但仍然会有一些重要进展。另一个相对独立的机理是蛋白组抑制剂。安进的Kyprolis和武田的Velcade将正面交锋，有可能令Kyprolis开始蚕食Velcade的市场份额。

当然这些都是冰山一角，这次大会将公布很多数据。虽然形式上看癌症的治疗依然百花齐放，但实际上是白雪公主和一帮小矮人。免疫疗法会成为会议的绝对中心。免疫疗法是40多年前对癌症宣战以来的转折性发现，对于不少以前无法对抗的肿瘤现在有了一线希望。未来联合治疗的潜力更为令人振奋，当然随之而来的是复方天价的治疗费用，但这不是ASCO要解决的问题。

更快的马还是汽车？

2015年5月10日

据说亨利福特曾经在著名的Model T汽车鼎盛时说过一句名言：“如果当初我问他们（指消费者）想要什么他们会说想要跑的更快的马”。意思是汽车出现前消费者只知道坐马车，没有看到生产颠覆性交通工具（即汽车）的技术已经成熟。虽然有史学家研究说福特本人其实并没说过这句话，但人们还是经常在讨论颠覆性技术启蒙时期没有及时觉醒的企业时引用这段名言。



这段话的言外之意是既然汽车已经能做了还去找快马是错误的投资方式。这对交通工业来说无疑是正确的，但要把这个理念扩展到其它领域还是有一些陷阱的。如果大家需要走很多丛林小道或山路而不是现代社会的高速公路，那么马可能是更好的交通工具。

当然我们这里说的是新药研发。现在的主流模式相当于生产汽车，这个模式适合宏观设施比较好的城市，即我们对疾病生理病理了解比较完整的领域。在这些领域现在的主流模式是有很大的优势的。比如癌症免疫疗法几乎完全建立在对T细胞活化的理解之上，这样的领域现代抗体技术、各种体内体外优化模型等尖端技术比盲筛的效率要高很多，基本可以算是汽车和马车的区别。

但是和交通不同的是在疾病领域有很多地理环境完全未知的丛林小道，完全不适合汽车行走。在这些领域找跑的更快的马依然是有价值的。比如去年我们讨论的超小分子药物，现在在美国市场上有几十个分子量小于200的药物。这些药物中的多数按现在主流研发模式中都不大会成为药物因为都不大可能会通过现在所谓的优化漏斗（类似于干部层层选拔过程），一个主要原因是它们因为分子很小所以针对一个蛋白的活性不会太高（当然例外是存在的）。

但很显然这些药物达到了上市标准。虽然有些老药上市时要求没现在严格但至少没有差到需要下市的程度。所以问题是有多少这样的快马就在我们身边但因为只顾造汽车了而忽略了他们的存在？是不是可以造汽车了就完全不需要快马了？富马酸二甲酯、Pirfenidone这样快马的商业价值一点也不必汽车差，尤其考虑到它们me-only的竞争优势。为什么制药工业不能系统地重复这样的成功呢？是我们没有这个技术能力还是过度估计了汽车在所有路面的价值？这些问题对于在主流模式竞争中处于劣势的企业尤其重要。

第一修正案给药品销售多少自由？更多自由对药厂是否有利？

2015年5月9日

【新闻事件】：昨天美国药厂Amarin控告FDA限制他们标签外推广。他们的鱼油产品Vascepa已被FDA批准用于降低血脂，但只能用于血脂高于500mg/dL的病人。Amarin希望能向普通高血脂病人兜售这个产品，但FDA上个月拒绝了申请。Amarin雇佣的宪法律师说FDA不能凌驾宪法之上限制言论自由。

制药工业

【药源解析】：这已经不是第一次药厂控告FDA限制标签外推广，FDA实际上已经输了十来个这样的官司，但这并不妨碍司法部对标签外销售处以重罚。过去10年几乎所有的大药厂都因为这个罪过被处以10亿美元以上的罚款。

美国法律并不禁止标签外使用药物，医生可以随便使用FDA批准药物用于任何疾病的治疗。但严禁药厂以任何方式标签外推广药物，即除非是FDA批准的适应症厂家不得以任何方式推广，包括禁止销售人员与医生的私人交谈和向医生提供临床实验数据。所以FDA并不是限制所有人的言论自由，而是限制通过言论获利的言论。另一个论点是这些销售人员所推销的并非自己个人看法，而是厂家统一制定的言论。

美国宪法第一修正案只笼统地说国会不能立法限制言论自由，但如何诠释有不小空间。比如你要在电影院喊着火了而并没有火灾那是非法的。同样竞选经费和商业言论最高法院（对宪法诠释的最后裁决者）也都裁定可以限制。对FDA的诉讼尚未打到最高法院，但FDA应该雇佣几个优秀的宪法专家为自己的政策找到法律基础。

FDA会不会因为第一修正案而改变标签外使用政策？本人虽然对法律一无所知但却也受第一修正案保护，所以可以随便发表意见。从两点看禁止标签外推广不应该修改。一是标签外推广会伤害社会最需要帮助的人，即病患。FDA之前药厂可以随便推广自己的产品，但事实证明对公众危害很大。这其实也正是FDA成立的原因。言论自由应该建立在信息对称，公平辩论的基础之上。而药品性质十分复杂，普通人没有反击能力。二是允许标签外推广最终会毁灭制药工业。Amarin并不是想彻底取消标签外推广，而是希望FDA只对他们这种情况网开一面。如果彻底允许标签外推广，那江湖术士也应该允许推销他们未经证实的产品。他们可比Amarin更有会卖假药。有人会把蔬菜汁说得和Keytruda一样有效，那时别说一年卖15万美元，就是1500美元都费劲，制药工业也将不复存在。如果你认为我这是信口开河，别忘了乔布斯这样绝顶聪明之人在诊断出胰腺癌后先是试图用一种蔬菜疗法治疗。没有FDA的把关医药市场将无法存在。

吉利德科学老大谈成功：我们都是科学家

2015年5月7日

【新闻事件】：今天吉利德科学的CEO John Martin在接受福布斯记者Matt Herper采访时说吉利德成功的关键是对技术的重视。他们最高层的三个人都可以看懂化学结构、理解药物和酶的相互作用以及药物的科学基础。他还透露要征服乙肝和艾滋病。

【药源解析】：那么一个制药公司是否成功和Martin说的这些有关吗？首先，投资制药工业的大股东都是绝顶聪明之人，如果有这么简单的解决办法明天所有大药厂的CEO就都得换成化学家。John Martin本人是有机化学家，而另一个有机化学家CEO是礼来的John Lechleiter。礼来最近几年的表现却并不尽人意，说明有机化学家CEO并不总管用。

吉利德科学最近几年连续成功上市突破性药物。虽然他们的艾滋病药物也取得巨大成功，但吉利德成为今天的巨头是因为收购了Pharmasset的丙肝药物sovaldi。Sovaldi是个很特殊的

药物，第一年上市销售比原来纪录的保持者高10倍。这显然不是正态分布，从这里总结的任何经验都不具备普遍性。

正是这个药物的成功使其市值过去5年增加了5倍。不仅Sovaldi，吉利德其它的重要产品也是来自收购。Martin说的那些技能都是研究阶段（discovery）的技能，但吉利德自己的研究部门并没有太多过人之处。他们的成功来自BD。当然你可以说BD做的好是因为主要领导有技术眼光，这个不能否认。但这和化学有多大关系呢？现代新药开发涉及多种学科，能看懂甚至能看透分子结构或知道药物蛋白相互作用和成功开发一个产品好比会颠球跟赢得世界杯的区别。

当然Martin可能仅仅是随便举个例子说他们高层懂技术、尊重技术，但是吉利德相对研发投入并不是最高的。2012年的数据是其18.7%的销售用于研发，这个数字低于礼来、施贵宝、百建也不比其它大药厂高很多。其它公司CEO不一定懂研发，但其研发部门并不比吉利德差。



那么到底是什么因素使吉利德成立仅仅短短25年就成为市值1500亿的公司呢？除了Martin长的象如来佛祖之外，他们独到的眼光和行动的速度无疑是起了决定性作用，但不可否认他们选择了抗病毒这个正确的疾病领域也是非常关键的。同样是有机化学家的Lechleiter选择了阿尔茨海默作为一个核心方向，但事实证明这个疾病比原来想象的要难很多。也可能吉利德15年前就准确判断出这两个领域的区别，但我认为吉利德和象礼来这样公司的区别基本是运气。

莫要忽视非主流研发模式

2015年5月6日

前一阵网上有一个段子，大概意思是某厂的香皂包装生产线常常会有盒子里没装入香皂。他们请了一个学自动化的博士后设计一个方案来分拣空的香皂盒。博士后拉起了一个十几人的科研攻关小组，综合采用了机械、微电子、自动化、X射线探测等技术，成功解决了问题。每当生产线上有空香皂盒通过，两旁的探测器会检测到，并且驱动一只机械手把空皂盒推走。后来一个小工在生产线旁边放一台电风扇把空皂盒都被吹走了，花了几百块钱解决了同样问题。

这个故事是真是假无从考证，也无关紧要，但这里面确实有值得人深思的东西。如果这个技术难题再复杂10倍，没有电风扇这么简单的解决办法会是什么情况？小工的知识已不足以重复电风扇的奇迹，只好望洋兴叹。博士后的系统成为主流技术。其小组可以每年都可以对检测、机械过程进行改进，成功率逐年提高，成本逐年下降，时不常还拿个创新大奖。其它厂家则纷纷效仿，而忘了小工的那个思路如果继续完善可能会大大提高效率、降低成本。

制药工业

这基本就是现在新药研发的状况。新药研发比肥皂盒残次品检测要复杂无数倍，小工即使有想法也没有资金来验证自己的想法。于是整个行业把全部财力、物力放在如何继续优化博士后的工作系统上，即使其它非主流研发模式在某些疾病领域依然可能更高效。由于这个体系的内在效率可能不够高，所以大家必须竭尽全力才能避免被市场淘汰，没有精力关注其它模式，陷入所谓隐身大猩猩怪圈。

1999年Daniel Simons和Christopher Chabris发表一篇文章测试人的认知缺陷。这个实验是有3个穿白色球衣和3个穿黑色球衣的人分别传一个篮球，然后让被测试者数白衣球队传多少次球，但在这个过程中（共约30秒）一个穿黑色衣服装扮成大猩猩的人走到镜头中并对着镜头做鬼脸，文章说有50%的参试者由于专注于数白队的传球次数而没看到大猩猩。新药研发也一样，大家过于关注改善主流模式效率时对非主流的进展就更不敏感。没人知道非主流研发模式是否更高效，但最近几年上市的Pirfenidone、富马酸二甲酯、Firdapse等非主流药物的成功令人不得不质疑是否所有人都都要加入PD-1抗体的角逐。当然有远见的投资者会看穿眼前的喧闹，比如现在生物制药最活跃的VC之一LifeSci VC支持的治疗策略即包括Unum这样开发二代CAR-T的免疫疗法公司，也有Zafgen那样开发Beloranib这种含有两个环氧乙烷的逆天分子用于对安全性要求最高的减肥。研发策略的多样性对制药工业十分重要，不要忽视非主流药物和非主流策略。

提高研发效率、降低成本成为制药工业下一个创新点

2015年4月25日

经历了80年代的me-too黄金时代，制药工业从90年代开始转型。最近几年me-too类上市新药大幅度下降。全新机理、针对主要疾病、高疗效的新药渐渐成为主流。但随之而来的是药价的大幅度上升，现在一年十几万美金的药物已经司空见惯。不仅如此，很多病人需要同时使用两种以上新药才能见效。比如不少黑色素瘤病人必须同时使用PD-1和CTLA4抑制剂，而这两种药物组合费用每年高达30万美元。大众病药物虽然单价便宜，但是平均到每个临床事件依然贵的惊人。降血脂药物vytorin每预防一起心梗需要88万美元。高疗效降低了死亡率，变相增加了用药人群，增加总支出。

在这些压力下现在世界各国，包括对创新最为友好的美国，已经开始限制药价。节约成本已然成为制药工业的一个主要任务。据今天华尔街时报报道，美国很多州开始要求制药公司公布新药成本，以证明高药价的合理性。去年发生的处方药管理公司制造的丙肝药物价格战今年有蔓延到其它领域的趋势。生物仿制药一向与原研药价格相差不大，至少在70%以上。但上周Orion在挪威把Remicade的价格降到原研药的30%，因此迅速占领挪威市场。如果这个恶性竞争模式成为主流，无论对生物仿制药企业还是期待专利过期依然保持市场份额的原研药企业都是巨大的压力。

历史上制药企业不太注重新药的成本，唯一目标是找到something that works，但现在这个局面正在改变。制药工业必须在节约成本方面有突破性创新。对于创新药来说降低成本的最好办法是降低失败率，尤其是晚期临床的失败率。虽然这说起来

容易做起来难，但如果企业把价格作为一个战略目标会对开发项目的取舍起到导向作用，开始淘汰一些性价比不合理的项目。对于附加值较高的生物仿制药，富士胶卷、三星电子这样有较强成本意识外行的加入或许能给制药工业提供一些宝贵经验。

最近上市的一些药物颠覆了不少疾病如丙肝、部分癌症的治疗，但如果社会承担不起这样的奢侈品最后还是无法实现其价值，而现在已经接近社会能承受的极限。制药工业需要象当年放弃重磅me-too模式一样改变只顾价值不计成本的经营模式。如果病人必须在晚饭和救命药之间做出选择，病人和药企的日子都会不好过。

纪念Olysio，兼谈支付模式的变迁

2015年4月22日

Olysio（通用名simeprevir）是第三个上市的NS3/4A抑制剂，用于丙肝的治疗。Olysio上市时Sovaldi已经兵临城下，而Vertex和默克同类药物Incivek（通用名telaprevir）和Victrelis（通用名Boceprevir）正面临灭顶之灾。Incivek一年后被Vertex廉价转让，而Victrelis也将不久在美国撤市。诞生于这样一个兵荒马乱的年代，Olysio能否存活下来都有很大疑问，当时专家预测其峰值销售为3500万美元。

然而天有不测风云，在Sovaldi所向披靡和Harvoni、V Pak一统天下之间的一年多时间里，美国肝病协会推荐Olysio和Sovaldi联合使用。这是标签外使用，即FDA并没有批准这个复方。但美国肝病协会是很权威的机构，所以很多医生按照他们的指南使用药物。这令Olysio有了一个辉煌的童年。2014年Olysio第一年上市销售就高达20亿美元，远超过任何人的期望值。但如果仔细看一下销售分布则可看到危机的严重性。2014第二季度是销售高峰，然后急剧下降，今年第一季度只有9800万美元销售，而Incivek撤市前的那个季度销售是8000万美元。几乎可以肯定Olysio在美国市场的日子屈指可数。

造成Olysio销售急剧下降的原因是吉利德科学有了自己的复方组合Harvoni，Harvoni仅比Sovaldi贵1万美元，而Olysio如果和Sovaldi联用患者则需多花6万多美元。这令Olysio几乎失去了生存空间。Olysio的昙花一现本来就是狐假虎威，如果没有Sovaldi它不可能第一年上市就卖20亿美元，而如果Harvoni早一年上市Olysio很可能腹死胎中。

丙肝蛋白酶抑制剂并非唯一一类药死了专利期还没花完的药物。第一个癌症免疫疗法药物Provenge也几乎被后浪拍死在沙滩上，其制造商Dendreon去年已破产。这些悲壮事件是现在支付模式的直接后果。20年以前的大锅饭时代所有这些药物都会颐养天年，当然Sovaldi也不会卖如此天价。但时代不同了，现在真正的创新药物可以买到每年几十万美元甚至上百万美元。然而医疗资源是有限的，高价药物的直接后果就是南郭先生们的破产。雨水充足的时候所有植物都能茁壮生长，而旱涝灾害的时候只有真正有生命力的才能存活下来。以前那种不管什么时候上市都能长命百岁的时代已一去不复返。即使是像Provenge那样颠覆性产品也得靠天吃饭。新药研发时间就是金钱，而时机就是生命。

制药工业

一分钟解释药物化学

2015年5月2日

欧洲药物化学联盟 (European Federation of Medicinal Chemistry) 正在举行一次有趣的竞赛，内容是如何用一分钟之内的短片解释为什么药物化学很重要、药物化学是干什么的。任何人都可以参与，今年6月底截止。把一个象药物化学这样一门复杂学问用简单的语言能向外行解释清楚是一个非常困难的任务，把医药这个关系几乎每个人生活质量行业的重要性用简洁的语言说清楚更是困难。很期待最后获奖作品。

沟通是现代生活一个重要技巧。优秀的沟通者能深刻理解复杂问题的实质和沟通对象最关心的问题，并能用最富有创意的语言把二者联系起来。经典广告词如“a diamond is forever”如同毕加索的画，一根线就抓住一头牛的全部精神。著名的技术网站wired.com当年告诉投资者他们网站报道的内容是从未来寄来的信件，投资者虽然不知道网站具体内容但知道肯定是超前的东西。苹果80年代想从百事可乐挖John Sculley去做CEO，好让乔帮主专心开发产品。但Sculley盯着百事的CEO，无论苹果出多少钱就是不去。最后乔帮主把苹果和百事CEO的工作用后来闻名天下的一句话总结了一下，Sculley终于加入苹果。这句话是“do you want to sell sugar water for the rest of life or do you want to come with me and change the world?”

这次竞赛不一定能出现上面这些经典的总结，但作为业界同行还是很希望看到精彩的创意。药物化学是什么？药物化学是在分子水平把宅男变成007的培训基地。你要在成千上万的普通分子找一些可能成药的化合物，然后逐渐改变他们的性质让它们能通过几十种严酷的技能测试。最后在几个最有可能穿过层层防线打入敌人总部的候选人中找出一个未来的007。药物化学99%的努力以失败告终。有时候无论你怎么训练宅男还是宅男，有时候你错误估计了敌人的防御系统，你训练的技能不需要而需要的技能你没有训练。但那成功的1%是避免核毁灭的唯一途径，so help me God.

俗解肿瘤治疗的五大支柱

2015年4月26日

手术、化疗、放疗、靶向疗法、和免疫疗法是当今癌症治疗的五大支柱。本人对生物只有皮毛的了解，今天就作为一个门外汉讲讲我对这些肿瘤治疗手段的看法。

一般人心目中的肿瘤是生长失控的细胞，好像除了超生也没有太多其它不良行为。了解多一点的知道肿瘤细胞是变异细胞，虽然生在组织里但没有很多正常细胞功能。相当于地痞流氓，不务正业还经常惹是生非。其实肿瘤绝不只是街头小混混，而是相当于组织严密的黑社会。肿瘤组织不仅有增长优势、抵制细胞凋亡信号，还能建立自己的营养供给系统，贿赂公检法（免疫系统），成为凌驾法律之上的独立王国。肿瘤细胞可以向全身发布各种信号，有组织有计划的扩散到其他组织。正是这个扩散能力导致病人的最后死亡。几乎难以相信这么复杂的邪恶机构是由一个随机变异细胞点滴缔造的。应该是人体复杂的正常组织分化体系在错误信号下起到推波助澜甚至决定性作用。

手术是最容易理解的策略，相当于把黑社会和其附近居民一起消灭。只要这个黑社会组织渗透的不是很广泛，这是最好的办法。直到最近手术也是很多肿瘤唯一根治的办法。但是如果肿瘤已经扩散很多时候就得使用其它治疗手段了。

化疗和放疗都针对分化较快的细胞。这好比听说黑社会的成员夜生活比较活跃，所以把晚上九点以后上街的统统枪毙。这虽然的确能杀死不少肿瘤细胞，但误伤的人们群众太多。另外总有很多肿瘤细胞会存活下来（现在的检测极限是10亿细胞），而根据达尔文理论这些生存下来的正是那些最罪大恶极的。等它们再卷土重来时，只有用其它治疗方式因为这些家伙已经对使用过的化疗、放疗耐药了。

靶向疗法好比抓捕黑老大，所谓擒贼先擒王。这个办法比化疗、放疗等粗暴办法更有选择性，副作用小。但是黑社会不是黑老大一个人的问题，这个头不在了很快会选出下一个大哥，跟西安事变解决不了国共冲突一样。所以靶向疗法虽然可以有很彻底的应答，但持久性很差。多数激酶抑制剂只能暂时把肿瘤缩小到检测限以下，肿瘤基本都很快复发，能真正延长病人生命的靶向药物寥寥无几。

癌症的免疫疗法近几年显示了极大的威力。肿瘤细胞毕竟和正常细胞不同，而人体的免疫系统可以说是明察秋毫，能识别肿瘤细胞。但肿瘤狡猾之处在于能释放各种免疫抑制信号，相当于黑社会贿赂公检法。其实很多肿瘤组织附近有大量免疫细胞，即免疫系统已经准备打击这些犯罪分子，只是总有保护伞阻止打黑行动。目前以PD-1抑制剂为代表的哨卡抑制剂则去除了这些保护伞，使以黑色素瘤为代表的黑势力受到严厉打击。对于隐藏更深的黑社会，CAR-T、TCR等技术可以培训大量能找到这些涉黑人员的警力，也显示很好效果。

就目前看如果比较这五大支柱，免疫疗法我认为最有前景。虽然现在可能需要这几个技术联合使用才能最大程度控制肿瘤，但根据我国扫黄打黑的经验打掉保护伞比其他任何办法都有效。同样免疫疗法和肿瘤的复杂程度最匹配，最有可能成为未来癌症治疗的核心。

临床快讯

囊性纤维化组合疗法Orkambi获FDA专家小组支持，天价收费或将成为舆论中心

2015年5月14日

【新闻事件】：5月12日，美国FDA的一个专家小组以12票赞成，1票反对的悬殊投票支持Vertex公司的囊性纤维化复方药物Orkambi上市，治疗F508del基因突变的患者。FDA将在7月5日或之前作出批复。如果获批上市，Orkambi将是第二个直接抵消遗传缺陷，而不是仅仅减缓临床症状的囊性纤维化药物。Sanford C. Bernstein的一个分析师认为Orkambi至2018年的年销售额将达到22亿美元。

【药源解析】：Orkambi是囊性纤维化药物ivacaftor和lumacaftor的复方组合，前者在2012年获得FDA批准上市（商品名：Kalydeco），治疗一种极为罕见的G551基因突变的囊性纤维化（仅占有患者的4%左右）。后者之前叫VX-809，ivacaftor和lumacaftor的复方组合能使收益的患者群体扩展至因囊性纤维化跨膜调节因子（CFTR）发生F508del突变，即因第508位置上的苯丙氨酸缺失引起的囊性纤维症患者。F508del突变是囊性纤维化最大的患者群体，占患者总数的60%。虽然美国大约有14000名F508del基因突变的囊性纤维化，但适宜于Orkambi治疗的是12岁以上的大约8500名患者。

Orkambi和Kalydeco的作用机制相同，都是调控直接导致疾病的基因，而不是只减缓疾病的临床症状，所以在很大程度上说是治本，是现代基因学成功的代表。虽然G551基因突变的囊性纤维化仅占有患者的4%，但这是一个均匀的患者群体，所以对针对病因的药物反应非常好。福布斯分析家Matt Herper曾把Kalydeco列为2012年最重要新药。将来的疾病诊断不会仅以症状为标准，而是会从分子和生物路径水平细分疾病，也就是个体化治疗或精准医学。精准医学不仅是美国奥巴马总统在2015年国情咨文的重要内容，也是中国十三五计划的重要内容。

遗憾的是Orkambi对F508del基因突变型囊性纤维化患者的疗效明显低于Kalydeco针对G551基因突变的患者群体。和安慰剂基线相比仅仅提高患者3%肺功能（但达到统计学显著），这也是FDA审查员质疑额外的lumacaftor是否真正对疗效起关键作用的原因。而且FDA还注意到Orkambi并未完全达到设计的次要临床终点。虽然Orkambi的收费预计将低于Kalydeco的每年30万美元，RBC Capital Markets的Michael Yee认为大约在22.5万至25万美元之间。但这个价格是否能被支付方接受将倍受质疑。

最近药源多次讨论过小病种、高疗效、高药价是将成为制药工业的新趋势。几乎所有大众慢性病都是多种疾病的组合，以后的药物会细分这些病人，针对不同病理基础开发疗效更好的药物，避免无应答人群不必要使用无效药物，即所谓的精准医学模式。但是Orkambi的疗效甚微，尽管获得FDA专家委员会的支持，甚至最终获批上市，是否值得如此高昂的药价将继续成为舆论讨论的焦点。

腹背受敌，减肥药厂家Orexigen恐被瘦身

2015年5月13日

【新闻事件】：今天Orexigen宣布提前终止一个有9000人参与、名为LIGHT的安全性临床实验。以Steve Nissen为首的外部专家

组认为今年三月Orexigen过早公布未成熟数据，令实验结果不再可靠。这个实验是为了证明减肥药Contrave最多不会比安慰剂增加40%的心脏病风险，因为Contrave的其中一个组分有升高血压副作用。但今年三月在只有不到一百例心血管事件时Orexigen以专利形式公布了一个不可靠的发现，即在25%的预期心血管事件发生时，Contrave比安慰剂组心血管事件降低~40%。Orexigen股票当天一度上扬近60%，但很快有人指出FDA和执行委员会都曾禁止Orexigen公开不成熟数据。那天Orexigen股票仍以上扬30%收盘。今天提前终止LIGHT则令Orexigen股票下滑23%，基本回到这场闹剧之前的水平。

【药源解析】：临床实验好比篮球比赛，目的是证明球队甲比球队乙强（实际是推翻球队甲不比球队乙强这个所谓零假设）。如果两支球队水平相当，即二者没有区别，可以想象比分会交替上升，即出现暂时甲队比乙队强的局面。Orexigen做的这个事相当于看了第一节的比分发现自己领先后就宣布Contrave比安慰剂强。今天证明在打完第二节后（即实验进行到50%）Contrave的优势已经全部消失，与安慰剂组的差别已经达不到统计性显著（即差别被认为是噪音，并不真实存在）。

这个实验的总负责人是著名的心脏病专家Steve Nissen。此人是制药工业爱恨交加的一个人物。爱是因为他一向对实验结果十分苛刻，一个产品如果通过他领导的临床实验则在其它医生中会很容易推广。但此人也曾经斩葛兰素的当家产品Avandia于马下，令这个当年26亿美元的重磅药物落魄成不到1000万的鸡毛蒜皮产品。他也是最早发现COX2抑制剂心血管副作用的专家，并直接导致Vioxx的撤市以及后来FDA对很多药物安全性的更高要求。今天Nissen指责Orexigen误导了病人、误导了投资者。在美国误导只是欺骗的一个委婉说法，显示Nissen已经出离愤怒了。

不光科学家和FDA对Orexigen不满，其合作伙伴武田制药也和其发生分歧，要求Orexigen承担更多心血管实验的费用。武田据称一直反对提前公布那个不成熟数据，也早就同意公布今天的这个不利数据，但Orexigen一直反对。减肥药主要通过家庭医生销售，所以需要大量医药代表。如果没有武田的支持Contrave不可能上市3个月卖出近12万处方，成为最近最成功的减肥药。论疗效Contrave没能突破5%的体重下降魔咒，不如Qysmia（所有长期使用减肥药中只有Qysmia达到10%）。论机理新颖则不如Lorcaserin。其安全性和武田简单明了的Co-pay销售创新是成功的关键。如今Orexigen腹背受敌，恐怕要在患者之前瘦身了。

核酸药物小雨夹雪，多肽药物多云转晴

2015年5月5日

【新闻事件】：今天一个由宾大主持的研究结果显示三名接受基因疗法的失明患者视力在用药1-3年后开始衰退。这个药物治疗一种叫做Leber congenital amaurosis（LCA）的罕见遗传病。10%的LCA是由一个叫做RPE65的变异引起，这个针对RPE65的基因药物可以快速令患者恢复视力。原来以为这是一劳永逸的根治，但今天的结果说明即使对于基因疗法持续多剂量治疗也是必要的。另一个非主流领域多肽药物则传来好消息。默克和日本的多肽技术公司Peptidream达成战略联盟，开发多肽药物。虽然具体条款并未公布，但默克这样的巨头参与对多肽领域无疑是件好事。

临床快讯

【药源解析】：基因疗法最近几年刚刚开始显示治疗潜力，但这两个月遭遇连阴雨。先是Celladon心衰药物Mydicar在一个二期临床彻底失败，错过实验一级和二级终点，令其股票暴跌80%。今天这个消息令同样开发RPE65基因药物的Spark Therapeutic股票略微缩水，下滑6%。

这个RPE65基因药物的疗效还是很显著的，多数患者用药后很快能获得视力。问题是原来以为患者获得一个健康的RPE65基因拷贝后可以保持这个功能，Spark Therapeutic的股票代号为ONCE（一次）也暗指基因疗法的一劳永逸特性。但今天的实验结果显示要达到这个目标还有工作要做。这个实验也为何时用药、如何给药、给多少次药这些未来基因疗法必须回答的问题提供一个研究机会。另外基因疗法的超高价格是建立在这个终身保值的基础之上，如果一次用药不能终生受益基因疗法的定价需要重新定位。多次给药在某种程度上也会影响基因疗法的价值，但目前基因疗法针对的多是无药可治的罕见遗传病，所以给药次数暂时不应成为障碍。

多肽类药物近年有起飞趋势，糖尿病药物GLP激动剂的成功是这个领域的亮点。传统多肽药物以内源性多肽荷尔蒙为先导物，优化改造比较温柔。Peptidream的技术是用组合化学合成大量短肽并有标记技术可以快速逆推找出有效化合物的结构。这和小分子药物发现过程一样，而和优化内源性先导物有很大区别。

组合化学从多肽合成开始，所以合成大量（上十亿）多肽技术上可行。新的标记技术可以快速分析多肽结构，这令多肽库的高通量筛选成为非常高效的平台。但多肽有代谢不稳定，过膜性差等致命缺点。近些年的环状多肽技术令代谢稳定性基本得到解决，而有足够过膜性短肽的比例虽然不高但因为数量大所以也足以找到一些有用的化合物。多肽是内源性配体的重要来源，所以很多没有小分子配体的靶点可能有多肽配体。这是多肽药物的一个制度性优势。随着大分子生物药开发难度的增加，介于生物大分子和传统小分子药物之间的多肽药物正在受到制药工业的关注。默克的参与对这个领域无疑是个利好消息。

FDA专家组以22:1支持安进黑色素瘤药物T-Vec

2015年4月30日

【新闻事件】：今天美国FDA的CTGTAC（细胞、组织、和基因疗法专家委员会）和ODAC（抗肿瘤药物专家委员会）两个专家小组以22:1绝对优势支持安进抗肿瘤疫苗talimogene laherparepvec（T-Vec）用于晚期黑色素瘤治疗。PDUFA日期定在10月27日，届时FDA将决定是否批准T-Vec在美国上市。

【药源解析】：T-VEC是由疱疹病毒herpes simplex 1通过基因工程改造制备的一种溶瘤病毒。T-Vec直接注射到肿瘤组织，可在在肿瘤细胞中大量复制并释放粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）诱导癌细胞死亡。同时释放的肿瘤特异性抗原可以激活免疫系统对肿瘤进行第二次打击。所以T-Vec也勉强靠上免疫疗法这棵大树，但有些专家认为这个次级机理有些勉强。本周一FDA内部专家曾给T-Vec相当负面的评论，认为T-Vec的全身免疫效应数据不明确，并质疑临床实验的高退出率可能令实验结果不可靠。当时很多人认为即使专家组支持这个产品两方意见也会比较接近。今天这样一边倒的支持多少有点出人意外。

T-Vec的主要数据来自一个叫OPTiM的3期临床实验。T-Vec治疗组的持久应答率（DRR，定义为完全或部分应答持续至少6个月以上）是16%，显著高于对照组的2%，达到一级实验终点。治疗组和对照组的客观缓解率分别是26%和6%，其中完全缓解率分别为11%和1%。但T-Vec错过了这个实验的关键二级终点，即总生存期。T-VEC治疗组总生存期的中位数是23.3个月，高于GM-CSF对照组的18.9个月，但不具有统计学显著（ $P = .051$ ）。去年公布这个结果时正赶上生物制药股大动荡时期，当天安进股票下滑4%。

T-VEC最初由BioVex研发，安进在2011年以4.25亿美元现金收购了BioVex。如果T-VEC顺利上市，这次收购的总价值可能达到10亿美元。黑色素瘤市场现在十分拥挤，T-vec在这个适应症上盈利将十分有限。但和其它药物的复方有可能扩大到更需要新疗法的大病种，现在安进正和几个免疫哨卡抑制剂公司合作开发复方，包括施贵宝合的CTLA-4抑制剂Yervoy和默克的PD-1抑制剂Keytruda。单独使用T-vec的免疫效应可能有限，但如果使用哨卡抑制剂却可能大大增强免疫应答。期待PD-1+T-Vec组合在其它肿瘤的临床数据。

Januvia安然度过TECOS，但安全无效质疑声越来越响亮

2015年4月29日

【新闻事件】：昨天默沙东公布了其DPP4抑制剂Januvia在一个叫做TECOS的四期安全性临床实验中显示比安慰剂没有增加心血管事件。并说在二级终点中没有增加心衰导致的住院事件，但更多细节只能到今年6月的ADA年会才能公布。今天早上默沙东公布了第一季度财务情况，Januvia和Janumet（Januvia+二甲双胍）共销售14亿美元。FDA专家组常客Sanjay Kaul质疑这样一个安全无效的药物一年卖70亿美元是医学奇迹还是营销奇迹？

【药源解析】：Sanjay Kaul并非第一个质疑糖尿病药物的人。美中药源去年也曾质疑二型糖尿病药物到底治什么。这里说的安全无效并非指降糖药没有任何疗效，这些药的降糖作用是十分确切的，但并没有降低微循环、大循环疾病风险的疗效数据。最长的一个胰岛素疗效实验高达6年而并未发现心血管疗效。病人当然要问这么贵的药物难道我们得等到长发及腰才能看到收益？

降糖有益健康最早来自一型糖尿病的经验。在没有胰岛素之前这些病人或者饿死或者死于糖尿病昏迷，胰岛素把一个和癌症一样致命的疾病变成一个几乎能活到自然寿命的慢性病，而胰岛素的主要作用是降糖。二型糖尿病也是血糖高，人们想当然认为如果能降低血糖自然也会药到病除。

但二型糖尿病似乎是一个（一组？）完全不同的疾病，降糖药和心血管事件的关联说来话长。2007年前后几个大型临床实验显示降糖药不仅没有降低心血管事件，反而增加这类事件，格列酮类药物因此受到巨大影响。罗格列酮销售从2006年的25亿下跌到2012年的950万美元。今天武田则以23亿美元的打折价（对武田来说算是便宜）庭外和解了Actos的致癌风险投诉。不仅这些格列酮受到严重打击，整个糖尿病药物都受到牵连。自2008年起FDA要求所有新药上市后必须做心血管安全性实验，虽然目前没有药物显示有心血管安全隐患，但也没有显示有任何帮助。乐观的人认为这么多药都没有心血管副作用，FDA应该取消这个要求以降低成本。当然也有Kaul这样的人认为使用几年都看不出和糖

临床快讯

粒有什么区别的降糖药还是按巧克力的价卖比较合理。

有人说降糖本身有益但降糖药可能都有脱靶副作用，即虽然降低血糖有一定受益但被其副作用抵消了。先不说患者是否关心你的药到底为什么无效，这个理论本身也有很大臆想成分。去年JAMA发表了一个临床实验发现有葡萄糖激酶（GCK）基因变异的人群虽然终生轻度高血糖，但这些人得代谢综合症的几率和普通人差不多，微循环风险、肾损伤、尿蛋白、心血管病变也和健康对照无显著区分。看来导致高血糖的原因比高血糖本身是糖尿病更大的危险，而我们现在对这个（这些？）幕后黑手几乎一无所知。

基因疗法再遇滑铁卢，Celladon心衰药物二期临床失败

2015年4月27日

【新闻事件】：今天下午美国生物制药公司Celladon宣布其心衰药物Mydicar 在一个叫做CUPID2二期临床彻底失败，错过实验一级和二级终点。实验一级终点为心衰诱发住院事件，二级终点为全因死亡、心脏移植、和体外循环支持治疗事件。

【药源解析】：Mydicar是一个通过病毒递送SERCA2a基因的药物，用于严重心衰病人。慢性心衰是市场亟需新药的一个领域，已经20年没有新药上市。SERCA2a基因的蛋白产品是一个ATP水解酶，和心肌钙离子的转运关系密切。在一个叫CUPID1的一/二期临床实验中，SERCA2a显示能降低52%的心衰恶化风险，并于去年获得FDA突破性药物地位。Celladon曾获得辉瑞、诺华、强生等大公司的投资。

上个月施贵宝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，主要是针对其心衰基因疗法药物S100A1。当时有人曾质疑为什么施贵宝没有选择同在美国本土、同样开发心衰基因药物的Celladon。不知是当时已有什么信息还是撞上大运了，现在看来施贵宝那个决定显然是明智的。当然这不意味着S100A1会成功。事实上明天股市可能会惩罚所有从事基因疗法的公司，毕竟这是和其它疗法完全不同的治疗策略。尽管多数认为这个策略早晚成功，但没人愿意在基因疗法成功之前自己先破产。当然从乐观的角度看现在竞争对手少了一个，如果S100A1成功会独享成果，所以有些赌徒会double down。

心衰是一个非常常见、非常复杂的疾病，多年来没有什么进展。前年诺华的Serelaxin在一个三期临床实验虽然仅达到部分疗效终点，但作为安全性终点意外发现Serelaxin能降低6个月死亡率，曾令很多人对这个产品抱有很大希望。但去年被FDA专家组11:0枪毙，欧盟也拒绝了该药的上市申请。上周诺华的季度投资者电话会议上有人问起这个产品，诺华的态度并不十分积极。但是诺华另一个产品LCZ696却是极大可能成为一个重磅主流心衰药物。LCZ696比标准疗法依那普利降低20%心脏病死亡率。但也有人指出依那普利只用了中间剂量而LCZ696却用了最高剂量。

去年已有一个基因疗法药物在欧洲上市，但总的来说是满纸辛酸泪。基因疗法对单基因遗传病的胜率较大，对于心衰这种机理复杂，病人并发症和用药多样复杂的疾病困难则很大。但是基因疗法可以直接增加一个蛋白功能，这是其它药物（多数是抑制蛋白功能，除了少数受体激动剂外）无法做到的。所以基因疗法还是值得继续开发的。

默克申请Keytruda非小细胞肺癌适应症，PD-1抑制剂单方市场格局基本已定

2015年4月21日

【新闻事件】：今天默克宣布将向FDA申请增加其PD-1抑制剂Keytruda的非小细胞肺癌适应症。这个申请是根据一个叫做Keynote-1的一期临床结果，显示Keytruda在PD-L1阳性病人达到45%的应答率，总应答率达到16%。同时默克准备在年中申请Keytruda作为黑色素瘤的一线药物，因为在Keynote-6实验中Keytruda战胜了现在的标准疗法Yervoy。

【药源解析】：PD-1抑制剂的竞争是我所能想起的最精彩的制药界博弈。默克和施贵宝的执行力 and 临床实验的大胆创新会成为下一个主要竞争领域的标杆。在没有可靠生物标记的情况下如此高速开发成功一类崭新的颠覆性药物前所未闻。这如同在路面情况未知的地方百米比赛，非凡俗子能为。上周五施贵宝刚刚因为Opdivo疗效超过多西他赛而终止了非鳞状肺癌的三期临床实验checkmate-057，今天默克就申请鳞状和非鳞状肺癌的上市申请。在此之前Opdivo已经获得鳞状肺癌的适应症。据我所知如果这个适应症获得批准将是第一个根据一期临床实验结果上市的大病种（肺癌）药物。

肺癌是PD-1抑制剂单方使用的最大市场，施贵宝和默克平分天下，这基本是PD-1抑制剂单方使用的市场格局。其它公司产品想挑战这个格局除非有意外的疗效否则难度很大。没有赶上PD-1大潮的企业只有采用狐假虎威的策略，开发能和PD-1抑制剂联用的新产品。

PD-1抑制剂的下一个主要竞争领域将是复方组合去征服那80%现在对单方无应答的病人。这类组合几乎没有边界，未来十年这将是制药工业的一个工作重点。今天的AACR年会有人预测PD-1抑制剂会成为未来癌症治疗的核心，治疗模式将是PD-1抑制剂+你的新产品。和刚刚讲过的CAR-T不同，PD-1抑制剂现在看来在实体瘤也有相当的疗效。一些我们以前除了化疗毫无办法的肿瘤如胰腺癌、间皮瘤、三阴性乳腺癌现在终于有了一线希望。在学术界、媒体、政府部门喊了无数次不久就能征服癌症之后，终于有一次要实现了，至少对部分癌症。

小车（CAR-T）进入实体瘤受阻

2015年4月21日

【新闻事件】：在日前正在召开的AACR年会上诺华和宾大公布了他们合作开发的CAR-T药物CART-meso（原名Meso-CART，这英文也太贫乏了）在实体瘤的进展。在一个一期临床实验中，最先使用这个药物的6个病人没有应答，但有4例在用药4周后稳定病情。这个消息令对CAR-T技术充满希望的投资者大失所望，诺华股票下滑0.2%。不仅诺华，同样开发CAR-T药物的KITE和JUNO股票也分别下跌10%和14%，所谓城门失火，殃及池鱼。

【药源解析】：CAR-T是现在最具颠覆性潜力的新药技术之一，但目前只有有限病人使用过这类药（全球大约200人）。对于白血病，针对CD19的CAR-T，CTL019在临床实验的疗效可以用革命性来形容，这也是投资者对这个技术充满希望的原因。但90%的癌症是实体瘤，所以实体瘤疗效是这个技术的一个关键门槛。今年早些时候19个病人使用一个针对HER2的CAR-T（即改造后的T-

细胞可以识别HER2)只有4人病情稳定。CART-meso是识别一个叫做mesothelin蛋白的改造T-细胞,今天的实验病人包括非常难治的胰腺癌、间皮瘤、和卵巢癌。

CART-meso不仅应答和CTL019根本无法相提并论,其血液浓度也仅是CTL019的1%,并且四周后开始下降,而CAR-T细胞在体内不断分裂扩张是疗效的前提。正因为CART-meso浓度低并且无法持续,所以这个药物副作用也不严重,但如果没有疗效谈副作用轻重对病人并无任何意义。

投资者的反应也是有点小孩子脾气。不仅诺华股票下跌,JUNO和KITE也躺着中枪,似乎CAR-T只有百战百胜才行。像这样的技术不经历九九八十一难是无法真正成为主流药物的。一个一期临床就跌10%好比球员射飞一个球俱乐部就降薪10%,一个技术的价值不能这样估价。有可能mesothelin本身就不是一个好靶点,也许实体瘤需要附加技术来保证CAR-T的生存和扩张,但可以肯定的是一定会有很多技术问题需要解决才能最后成功。

相比而言PD-1抑制剂Keytruda在间皮瘤达到76%的疾病控制(稳定病情和部分应答),目前看来比CAR-T更有效,但这只是开场的5分钟,比赛还长着呢。我认为CAR-T有个大家并不经常讨论的优势,那就是个体化。癌症不仅是多个疾病的总称,而且可能每个病人的肿瘤都有其独特性。CAR-T使用患者自己的T-细胞,可能已经接近杀死肿瘤细胞,只需一点外部帮助,这种特异性是其它疗法不具备的。当然这个特性也决定了其使用不方便性和高价格。

施贵宝提前终止checkmate-057, Opdivo进入非鳞状非小细胞肺癌

2015年4月18日

【新闻事件】:今天施贵宝宣布提前终止一个名叫checkmate-057的三期临床实验,因为其PD-1抑制剂Opdivo在非鳞状非小细胞肺癌的治疗中显示比标准疗法多西他赛显著延长总生存期,但没有公布具体延长多少。Opdivo在此之前曾在黑色素瘤和鳞状非小细胞肺癌显示生存优势。FDA只用4个工作日便批准其鳞状非小细胞肺癌适应症,创审批速度新纪录。据估计施贵宝将在年底申请鳞状非小细胞肺癌这个迄今为止PD-1抑制剂最大适应症。

【药源解析】:这已经是Opdivo第三个因生存优势提前终止的临床实验,显示其颠覆性新药风采。PD-1被认为有可能取代化疗成为以后癌症治疗的核心,而非小细胞肺癌是最大的适应症。Opdivo已经把较小的鳞状亚型(20-30%)纳入囊中,今天能扩张到更大的非鳞状亚型大概可以算是Opdivo开发过程中最重要的一个里程碑,对PD-1抑制剂市场划分有重要意义。

Opdivo最大的竞争对手Keytruda目前只有黑色素瘤一个适应症,所以在肺癌这个主战场落后于Opdivo,但据估计默克将在6-7月间申请肺癌适应症,最有可能是非鳞状亚型因为他们已经积累了足够数据。如果FDA行动同样迅速那么Keytruda有可能暂时成为最大的PD-1抑制剂。但专家普遍估计最后Opdivo会稍稍领先,成为这个今后10年制药领域最大市场的领导者。

肺癌是PD-1抑制剂的中盘厮杀,默克在起跑落后的情况下基本追成平手可圈可点。在其它适应症的争夺血腥程度相对较低,

未来主要的博弈将在复方组合。现在我们对PD-1以及整个免疫疗法的了解还处在探索阶段,如何从多个角度安全、有效地瓦解肿瘤组织的免疫耐受体系、扩大应答人群将是今后制药工业一个主要研究方向。种种迹象表明,资金和胆量都不是问题。从应答之彻底、应答之持久、和适应症的广度等几个关键指标看,这有可能是1971年向癌症宣战之后第一个真正的转折点。

阿斯列康DPP4抑制剂Onglyza躲过一劫,但糖尿病药物价值受到置疑

2015年4月15日

【新闻事件】:今天FDA专家组投票以14:1优势支持阿斯列康糖尿病药物Onglyza的心血管安全性。专家组认为没有必要撤市或限制Onglyza的使用,但要求其标签加入心衰风险。这比投资者担心最坏的可能好很多,阿斯列康股票上扬3%。

【药源解析】:上周阿斯列康公布了糖尿病药物Onglyza的一个16000人参与的四期临床实验,结果虽然显示和安慰剂比较没有显著增加心血管事件,但全因死亡率上升,引起很多投资者的不安。但今天FDA专家组认为用药组死亡原因五花八门,无法归结于抑制DPP4。这不仅令阿斯列康躲过一劫,也令其它DPP4抑制剂松了一口气,因为当时有人怀疑这是整个机理的副作用。Onglyza年销售8亿美元,而第一个在美国上市的Januvia则是几倍于这个数目的年销售。默克的四期临床将在6月的ADA年会公布,但由于Januvia是大得多的产品,受此威胁默克上周股票比阿斯列康跌的还多。

Onglyza和其它DPP4抑制剂虽然躲过了致命一劫,但是投资者对“和安慰剂一样安全”的友好态度令有些人颇不以为然。糖尿病是几百亿美元的市场,病人终生服药显然不是为了和吃糖粒一样对身体无损害,而是希望能降低糖尿病微循环和大循环并发症。然而几乎所有糖尿病药物、尤其是较新型药物都没有强有力数据支持能降低二型糖尿病患者的并发症风险。倒是有几个实验发现严格控制血糖反而增加死亡率。去年JAMA发表了一个临床实验发现有葡萄糖激酶(GCK)基因变异的人群虽然终生轻度高血糖,但这些人得代谢综合症的几率和普通人大约差不多,微循环风险、肾损伤、尿蛋白、心血管病变也和健康对照无显著区分。高血糖和心血管、微循环疾病的关联毋庸置疑,但降糖药降低这些并发症的疗效数据却是十分缺乏。去年那几个质疑74%抗癌新药没有生存数据的记者本周末发表文章向糖尿病药物发难,质问我们一年花几百亿美元到底得到了什么。

这个质问当然有道理,但是辉瑞前研发总监LaMattina也在福布斯撰文说如果药监部门要求新糖尿病药物显示心血管疾病收益,而不仅仅是无害,那么市场基本可以和新型糖尿病药物说再见了。仅仅证明无害已经大大增加了研发成本,令很多大公司退出代谢病领域。而疗效实验将需要更长、更大的临床实验,其成本将令厂家无法承担,或者说现在社会还无力消费那样理想的糖尿病药物。降低血糖(或其它指标如血压、血脂等)是医生和病人都能接受的消费方式,厂家当然希望这个商业模式能继续。但现在药品消费日趋理性化,要求疗效(而不仅仅是安全性)是迟早的事。当然最可能是根据降糖先批准上市,然后长期观察并发症疗效。但这将是个漫长的过程,我估计DPP4抑制剂会象其它糖尿病药一样颐养天年,而不必担心老无所依。

临床快讯

10年抗战：Medicine's Company的注射抗凝药Cangrelor终于获得FDA批准

2015年4月14日

【新闻事件】：历经10年的临床开发，经历2个失败的大型三期临床实验和去年被FDA专家组否决之后，今天Medicine's Company的注射抗凝药Cangrelor终于凭借第三个三期临床实验的成功获得FDA批准，作为急性心脏病患者手术前的抗凝药。FDA说对这个药的风险收益评估和以前一样，但这次Medicine's Company更明确了实验终点和适用病人，但据说专家组的成员和上一次也有不同。虽然最终上市是个好事但Cangrelor专利期所剩无几，开发也花费了巨大资本。原来预计峰值销售4亿美元，现在已经降为1亿美元。这个药很可能成为一个赔本的买卖。

【药源解析】：Cangrelor是个很聪明的设计。这个化合物口服不行，半衰期极短，应该是个残次品。但Medicine's Company变废为宝，把它定位为手术用药。因为半衰期短所以召之即来，挥之即去。另外这是可逆抑制剂，所以比波立维等老牌抗凝药更容易控制，更适合对凝血不稳定的手术病人。而注射给药对于手术病人并非太大使用障碍。和专利已经过期的波立维比这个产品疗效和安全性均略好，但依然十分轻微。每171例病人会避免1例心梗，每1106例病人会有一例严重出血。

去年被FDA拒绝时也有FDA内部专家支持其上市，但外部专家组给了7:2的反对意见。Cangrelor最早由英国一小公司开发，后被阿斯列康收购。阿斯列康保留了口服P2Y12可逆抑制剂Brilinta，而把注射版Cangrelor转让给Medicine's Company。Brilinta上市虽然较为顺利，但市场吸收也比原来预测的差很多。Cangrelor则历尽千辛万苦，折腾到奄奄一息才上市，基本是个鸡肋产品。

Cangrelor是开发时间较长的一个新药，这对任何新药都是不幸的事情，因为开发时间过长意味着投入增加，产品寿命缩短。更不幸的是Cangrelor开发这10年是药监、支付环境发生巨变的10年。当年的想法是P2Y12可逆抑制剂起效更快、停药不良反应消失更快，所以市场会很大。那个理念显然有很多80后痕迹。00后新药需要的是颠覆性新机理，而不是换汤不换药式的小打小闹。00后新药不再与安慰剂比较而是与标准疗法比较，不仅比疗效还要比价钱。如果标准疗法象波立维是便宜的专利过期药，疗效差别必须很显著否则上市也没人买。象Keytruda开发那样的速战速决策略在21世纪是必要的，这也是现在生物制药收购力度令人胆战心惊的一个原因。所谓夜长梦多，避免风险就是最大的冒险。Cangrelor在失败两个大型临床实验之后依然镇静地完成一个达到注册标准的第三个临床实验可圈可点，但其曲折历程和生不逢时或许会成为新药开发史上的一个经典案例。

制药企业

葛兰素CEO面临信任危机

2015年5月15日

【新闻事件】：最近葛兰素CEO Witty爵士不断出现在新闻中。先是有大股东要求他辞职，但新上任的董事会主席公开宣布支持Witty。前几天Witty指责很多大药厂在低利率下过度消费，收购很多价格过高的产品。今天辉瑞前研发总监John Lamattina在福布斯上撰文，毫不客气地质疑Witty是否是个合格的CEO。

【药源解析】：Witty于2008年挂帅葛兰素时刚刚40出头。虽然没有亲身经历爵士的awesomeness，但通过公开的投资者季度电话会议还是能看出Witty的踌躇满志。所有其它公司都是整个管理层参与这样的会议，以便分管领导回答自己份内的问题。但葛兰素的问题，至少我听的几次无论涉及研发、报批还是市场、支付，基本都是Witty一人回答。

Witty的经营理念有很明显的80年代重磅模式痕迹，可能和他们重磅产品Advair的辉煌有一定关系。从这个角度看他们似乎有点落伍。他们去年放弃了现在最为红火的肿瘤管线而收购了用量更大的疫苗和日用消费品。葛兰素把增长重点押宝在Advair的后续产品Breo 和Anoro，但这两个产品由于支付环境的改变市场吸收比预想差不少。去年失败的降脂药Darapladib和癌症疫苗MAGE A3也都是针对较大人群。这和现在高药价、小人群的流行模式有点格格不入。

Witty似乎坚信现在生物技术泡沫的存在，并预言不可能所有现在在研药物都会按现在投资者预期的价格出售，即使这些产品能成功上市。他认为现在这个奢侈品模式不能长久，从这点看他又很超前。认为现在有泡沫和支付体系不可能无限制支持15万美元一年药费的大有人在，但作为一个主要研发型药厂的掌门人在技术突飞猛进的时候打退堂鼓令很多投资者大失所望。

当然Witty在任期间发生几件丑闻，也是他受到怀疑的原因之一。比如中国的贿赂门和美国的标签外推广。几个收购也匪夷所思，虽然2007年7亿收购Sirtris最为闻名，但30亿收购HGS是更昂贵的失败。当然更匪夷所思的是在最近几年销售下滑时没有任何大型收购。在他的领导下葛兰素研发部门受到严重削减。他推行的DPU (discovery performance unit) 系统和取消销售代表的业绩提成也似乎是危险动作，有点远离现实。种种迹象表明葛兰素换帅的日子已经不远了。

先灵宝雅五虎将和新药的不可预测性

2015年4月16日

2009年，默克以近500亿美元收购先灵宝雅。当时先灵的CEO号称其研发管线的五将，即关节炎药物golimumab、精神分裂药物、saphris、肌肉松弛剂bridion、抗凝药 vorapaxar、和丙肝药物boceprevir将在未来几年成为闪闪发光的明星产品，为公司带来巨大的利润。这是当年管线贫瘠的默克收购先灵的一个主要动力。默克一向以办事不求人自豪，在此之前从未有过大型收购，一直自给自足。但Peter Kim的十年默克有点迷失了方向，做了不少半吊子项目，不得不以收购来扩充产品线。那么当年被给予厚望的五虎将6年之后到底有多大作为呢？昨天华尔街时报对这五个进行了分析。

这五个产品的确全上市了，其中4个在美国上市，但它们的商业价值却远远没有达到预期水平，导致默克销售自2011年每年都在下滑。Golimumab于2009年上市，2014年默克从中得到近7亿美元销售（其余属于合作伙伴强生）。Saphris 2013年仅卖1.5亿，去年被卖到Actavis。Bridion已经第三次被FDA拒绝，但去年在欧洲卖了3.4亿美元。Vorapaxar 去年在美国上市，由于适应症限制和出血风险，峰值销售预计在3亿以下。Boceprevir于2011年紧随Incivek上市，但第二年卖了5个亿就开始走下坡路，然后也随Incivek被Sovaldi赶出市场，默克准备从美国市场撤市这个产品。

正如托翁所言幸福的家庭都一样，但不幸的家庭却各有各的不同。2009年制药工业刚刚开始意识到旧的重磅模式大概不行了，但很多人心中的女神还是利普陀那样的经典药王，vorapaxar无疑是旧理念的牺牲品。Boceprevir则根本没有意识到Sovladi这样的产品会出现，成为第一批药死了专利期却没用完的悲剧产品。不管以哪个方式失败，如果当年默克花的500亿只购买了这五个产品那次收购救得算是最失败的收购之一。但新药不可预测的奇妙就在于虽然有些仲永式产品，但也有丑小鸭式的奇迹。对于默克来说这个丑小鸭就是PD-1抑制剂Keytruda。

Keytruda也不是先灵开发的，而是先灵2007年从Organon收购的。这个产品在默克的500亿花费里只占一个小零头，但却一鸣惊人成为现在默克最重要的产品。当然Perlmutter接手后的雷厉风行也在很大程度上造就了Keytruda，但不可否认不管你是经验丰富的制药老手还是华尔街收购专家，没人能真正预测新药的价值。即使象这些已经非常接近上市的产品，预测也很困难。这不得不令人怀疑现在生物技术公司的估价是否会重蹈先灵五虎的覆辙。IDO, STING抑制剂这些还在临床前的就不说了，即使CAR-T也只有200左右人的经验，动不动就十几亿、几十亿的估价有点令人胆战心惊。当年默克收购这五个所谓明星产品的自信和现在施贵宝12亿收购Flexus的自信是一样不可撼动的，但临床实验和市场是不会在乎你的信心的。所有人对新药的不可预测都应该有足够的敬畏，最大化增加机理多样性，由临床实验和市场来进行优胜劣汰的自然选择或许是最现实的策略，虽然这意味着我们承认现在还对新药几乎一无所知。

人物简介

James P. Allison博士会获得诺贝尔奖吗？

裘骏



James P. Allison博士（左）和Jedd D. Wolchok博士（右）

James P. Allison博士这段时间有点忙，忙着获奖，这个奖那个奖就差诺贝尔奖了。Allison最近在湾区领了一个重大突破奖，奖金三百万，比诺贝尔奖奖金还高。Allison忙完获奖就是到处演讲，肿瘤界各种大会小会都希望他去给Keynote speech。当然不上档次的会他也不去。这几年肿瘤免疫治疗开始火起来，Allison博士被誉为现代肿瘤免疫治疗的奠基人。不过他自己并不以此自居，认为前辈William Coley博士才是真正的肿瘤免疫疗法的奠基人。不过当年只知道肿瘤免疫治疗有成功的案例，但是并不知道如何产生疗效。现在就完全不同了，不仅知道怎么工作，而且知道怎么工作的更好。Allison博士有两个重要的发现：一是发现T细胞表面抗原受体，T细胞就靠这种表面受体去识别并且攻击带有某种表面抗原的病毒或者细胞。另外一个发现并证明CTLA-4能抑制T细胞活性。

众所周知，免疫功能失调与上百种疾病有关，免疫功能低下则与感染和肿瘤逃逸有关，免疫功能过强则与自身免疫系统疾病有关。九十年代中期，笔者所在旧金山UCSF的简悦威院士的实验室试图用腺病毒携带CTLA-4，通过激活CTLA-4来抑制T细胞，治疗自身免疫系统疾病；而同在湾区加州大学贝克莱分校的Allison发现抑制CTLA-4激活T细胞可以抑制黑色素肿瘤细胞的生长。可见同一个蛋白可以通过激活或者抑制的调节来治疗不同的疾病。

Mederax是最早开发治疗性抗CTLA-4抗体的生物制药公司之一。Allison博士为了证明抑制CTLA-4是一个可行的肿瘤免疫疗法，毅然离开贝克莱来到Memorial Sloan Kettering癌症中心，担任Ludwig免疫治疗中心的主任。与黑色素瘤临床专家Jedd D. Wolchok医生合作，共同开发Mederax研发的抗CTLA-4抗体治疗黑色素瘤。就象大多数新研发药一样，抗CTLA-4抗体也是几起几落，因为并不是每个病人都有效，也搞不清楚什么样的病人会有免疫应答，因为这些病人都是耐放疗化疗的晚期肿瘤病人，生存期大约只有半年左右。

在一个有六百人参与的临床实验中，使用抗CTLA-4抗体的患者比对照组总生存期延长了四个月。四个月对一个晚期肿瘤病人到底有多大的意义？从医学的角度看，意义不大，晚期癌症病人生命质量非常差，而且抗CTLA-4抗体的副作用一点也不比化疗少。但从病人的角度则不然。Allison博士回忆说，当年抗CTLA-4抗体初上临床，找病人参加实验也不容易。有位中年女性黑色

素瘤患者在所有化疗手段失败之后，依然有个顽强的信念，她要活着参加自己孩子高中毕业的典礼！多活几个月，就能熬到那一天。幸运的是，接受的抗CTLA-4抗体治疗的她不仅参加了孩子高中毕业典礼，而且还参加了孩子大学毕业典礼，婚礼等。实际上大多数病人没有那么幸运，能存活那么久的病人只是少数。

Mederax是一家抗体公司，专门研发调节T细胞功能的抗体，抗CTLA-4抗体只是其中的一个，调节T细胞的因子还有PD-1、PDL-1、TIM3、BTLA、LAG3、VISTA等。但是要把这些抗体全部上临床并做完临床实验对Mederax这样一家中小型生物制药公司来说显然是痴人说梦，当抗CTLA-4抗体在二期临床试验出现阳性结果之后，制药界大鳄施贵宝将其买断，把抗CTLA-4抗体最终成功推向市场，并且将抗PD-1抗体也做到FDA批准。相比抗CTLA-4抗体，抗PD1抗体的抗肿瘤疗效和应用层面要好很多。抗在黑色素瘤，肺癌鳞癌，肾细胞癌均展现振奋人心的结果。然而毕竟抗CTLA-4抗体是第一个针对免疫调节而成功用于肿瘤免疫治疗的抗体，毕竟路是他蹚出来的，有道是前人栽树后人乘凉，所以Allison的开拓者作用功不可没。不同于其他基础研究者，有重大发现之后发完文章，拿到政府研究基金就了事，而Allison博士是涉足产业开发阶段，与临床肿瘤专家合作，共同领导了这个从基础研究到临床发展的转换。Allison博士的另一个重要发现T细胞受体也被后人用于T细胞治疗手段的开发，近期CAR-T也很火，前不久CAR-T的老大Carl June与Allison博士一同获奖，可见Allison博士对肿瘤免疫治疗的贡献是巨大的。从这个角度看，一个重要的发现导致了一个重要治疗手段的诞生，此人应该获得诺贝尔奖。

Allison博士出生在一个德州小镇，父亲是一位小镇医生。Allison小时候并无太多过人之处，但喜欢一人解Puzzle，还有一个特别的地方就是为了学习生物学自己要求在高中时去大学修课。按照老Allison的想法，小Allison应该子承父业去学医。Allison一次在大学暑期实习在一个实验室洗瓶子和试管。他发现做研究很有趣，他觉得做医生要非常精准，也许自己不是那块料。而科研是允许犯错误的，错误可以告诉我们起初的设想不对，从而改正，既而走到正确的方向。一次洗瓶子和试管的经历改变了他的一生。当然他的成功后面还有个痛苦的支撑力，那就是他的家人中不少死于癌症。Allison童年时母亲死于癌症，而且化疗给人的折磨也很大。两个哥哥一个死于癌症，一个也患有肿瘤。一个叔叔也死于癌症，自己的前列腺癌早期被发现而幸免。可以想像他内心肯定有一份执

人物简介

着，用新的办法来治愈肿瘤。在肿瘤免疫方法的开拓上，Memorial Sloan Kettering癌症中心领先群伦，Allison和Jedd D. Wolchok博士都是代表人物。长期在他们身边工作的袁健达博士回顾说肿瘤免疫治疗发展之路也很不容易，早期相信肿瘤免疫治疗的人很少，如今如日中天的Jedd D. Wolchok当年在Memorial Sloan Kettering癌症中心也只是小角色，在寸土寸金的癌症中心也只有小小一间实验室，如今肯定有很大的不同。

纽约这个地方太挤，Allison需要一个更大的发展空间。Allison博士如今去德州休斯敦MD Anderson癌症中心去开创他的第二春，德州休斯敦这个地方空间大。这次不仅有中心众星捧月的支持，而且他还自创了一家生物学制药公司，开始了新长征路上的摇滚。Allison走出实验室的业余生活是在一个小型乐队唱摇滚，不过千万别以为这乐队是随便进的，这个乐队成员全是肿瘤界大腕，祝愿这个乐队继续唱出肿瘤免疫治疗的新歌！