

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 7
July 2015



本期主要目录

制药工业

- ◇ 新药研发的暗物质 2
- ◇ 如何投资20亿美元 2
- ◇ 药物设计，设计什么？ 3
- ◇ 四大制药巨头联合给药物分子相面：分子不可貌相 3
- ◇ 2020年全球处方药销量将达到9870亿美元 4

政府法规

- ◇ 挑战FDA权威？尝试权（Right To Try）提案“弊大于利” 5
- ◇ 美众议院通过“21世纪治愈法案”，FDA新药评审或将进一步改革 5
- ◇ 吉利德抗丙肝明星Sovaldi的一项重要专利申请在中国被拒 6

制药企业

- ◇ 默沙东转让CGRP拮抗剂，主攻金牌项目 7
- ◇ 葛兰素或重返抗癌领域，主攻I-0和表观基因靶点 7
- ◇ 送回扣非法营销？美国司法部诉诺华33.5亿美元赔款和罚金 7
- ◇ 制药工业不仅需要高大上，化疗实验药PM1183、康莱特在美开始三期临床 8
- ◇ 生物仿制药价格走低，Inflectra在法国比Remicade（英利昔单抗）便宜45% 8

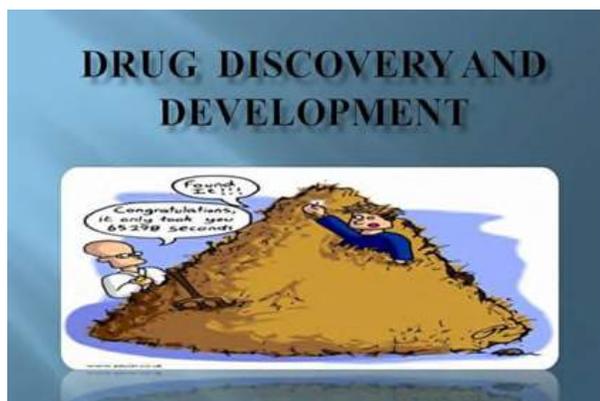
临床快讯

- ◇ 科学家首次发现重度抑郁基因序列 10
- ◇ NCI-Match：史上最大精准医学临床试验开始招募病人 10

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com

制药工业

新药研发的暗物质



昨天微信群里不少人转发了原礼来市场部负责人Bernard Munos于2013年写的一篇文章，其中提到几个重要的概念。一是现在制药工业在尝试很多不同的靶点和治疗方法，而不是挤在一起做少数热门靶点。二是理性药物研发尚不成熟，真正创新往往来自意外发现，即事先看不到的东西，所谓暗物质。Munos本人并非技术出身，他把所有激酶抑制剂算成一个靶点是个外行的算法。但他提出的一些问题还是值得我们思考的。

制药工业在项目上撒大网一个原因是现在各国对me-too药物的态度和20年前有很大转变，尤其是肿瘤领域，如果相差三年以上很难参与竞争。就是PD-1这么大的靶点也没有几个严肃的参与者会以第五、第六的身份参与竞争。这个支付现实迫使起步晚的企业另谋出路，导致靶点数量远高于20年前（当然基因组的破解起了很大作用）。

另一个同样重要但并未被广泛认识到的原因是真正创新药的研发充满随机性。好像就是Munos自己在那篇著名的《制药创新60年》文章中把首创药物叫做黑天鹅事件。黑天鹅的定义是几率很小但影响很大的事件，通常无法用现有知识解释和预测。如果现有知识无法预测一个药物是否能成功，最好的办法就是开发最大数目的靶点。黑天鹅理论的主要倡导者Nassim Taleb认为美国之所以长盛不衰是因为很多人在冒各种不同的风险（因为社会对失败者较为宽容），这和制药企业撒大网开发不同靶点有点相似。

不可预测性只是问题的一方面。新药创新的暗物质还表现在新药从概念到实物的过程十分漫长，而且通常大起大落，即使是后来的耀眼明星也都有很长一段暗淡无光的岁月。今天重新读了一篇2004年发表在《Nat. Biotech》名为如何鉴别新药hype与hope的文章。难以想象现在如日中天的免疫疗法当年被列为第一hype，并点了Steve Rosenberg的大名。2004年是靶向疗法的天下。

因为多数创新药物无法预测，开发过程中前景时好时坏，当暗物质发出微弱的光时如何抓住意外发现就成了一个重要技能。据估计偶然发现在30%以上的新药发现中起了关键作用。巴斯德有句名言说机会属于有准备的人，做药也得眼观六路。如果太关注当今最红的星星那就容易忽略暗物质。我以前讲过一个隐身大猩猩的故事。在那个著名的Simons-Chabris实验中，50%的参试

者由于过于专注于数白队的传球次数而没看到背景中出现的那个手舞足蹈的黑色大猩猩。每个时代都有弄潮儿，但成功的企业正在仔细搜寻别人不太关注的领域。最近吉利德科学收购了Epitherapeutic而赛尔基因则和Epizyme深化了合作。在多数人深挖免疫疗法的时候这两个收购项目最成功的制药企业先后进入表观遗传药物领域令人深思。

如何投资20亿美元

2015年6月30日

【新闻事件】：上周瑞士大佬Ernesto Bertarelli成立一个拥有20亿美元资本，名为Gurnet的生物技术投资公司，由赛诺菲前CEO Chris Viehbacher 挂帅。对于如何投资这20亿美元，Viehbacher表示一不能追逐热点如抗癌，二不能跟随大药厂的投资理念。当然他并没有指出具体领域或项目。

【药源解析】：最近几个大药如丙肝药物、PD-1抑制剂、PSCK9抑制剂的竞争历程让所有制药企业意识到及时加入这类大产品竞争的重要性。如果你输在起跑线太多那么即使你是辉瑞、礼来这样的武林高手也只能望洋兴叹。所以有些企业为了不错过下一个可能的大产品，不惜花巨资冒险抢占制高点。施贵宝12亿美元收购Flexus是个突出的例子。

首先要说的是历史已多次表明大潮在没有形成之前和小潮没什么区别，所以依靠生物学结果或临床前数据判断一个项目是否能产生颠覆性药物的可靠性很差。如同伯乐相马的故事，千里马不仅和其它马看上去差不多，而且可能吃的更多，招人烦。但在项目早期现在还几乎没有人能有伯乐的眼光。那么如何增加你赶上下一个大潮的机会呢？

Viehbacher说的那两点很重要。跟踪热门领域如I-0显然是个误区。这是重走长征路，虽然走的路一样但已经没有太大意义。对待错过大潮的正确态度是抽自己几个嘴巴然后继续寻找下一个热点，而不是幻想你还是上一个热点的参与者。大药厂的经营模式决定了他们对某些风险的本能规避，但一旦某个颠覆性技术有了雏形，大药厂对于快速完善这个技术还是有非常大的优势和冒险精神的，默沙东开发Keytruda是个很好的例子。

Viehbacher虽然没有指出哪个领域可能是下一个热门，但这个问题基本是由疾病负担和技术成熟程度决定的。常见病如中枢疾病、肾功能障碍、NASH，罕见病如耐药菌感染、ALS、DMD等都可能。

具体项目选择上也有一定规律。一是要和现有标准疗法或者机理上，或者优化、筛选方法上有很大区别。当然机理上区别很大可能是比标准疗法好很多但也可能差很多。也有可能和标准疗法殊途同归，虽然机理不同但临床疗效无区别。但在没有伯乐的时代把鸡蛋放在不同的篮子里是个无奈的办法。和已有机理很类似或者优化、选拔药物方式没有变化找到颠覆性药物的可能性很小。

二是资本和基础研究的支持要适度。如果你的项目只有你一家感兴趣，三年五载也没有基础研究进展或者竞争对手专利出现，那即使这是一个优质项目仅凭一家之力，无论你是大集团还是诺奖领衔的超级研发团队，都难以有效地推进项目的进展。这样的资本效率得不偿失。当然相反的情况是过多的资本关注某

制药工业

个领域。虽然进展很快但僧多粥少，即使技术问题快速得到解决但市场相对于竞争者太小，不足以回报资本。

颠覆性项目的执行也要和普通项目有所区别。要想让千里马日跑一千，就要允许它不跑的时候也比其它马多吃几担粮食。不能按普通项目Kill the losers的标准随便终止颠覆性项目。项目早期出现生命表征消失的情况非常多，如每一次都放弃急救那哪个项目也存活不下来。即使最强大的团队、即使有多家企业并肩作战，极少有项目不经历九死一生能成功上市。当然过犹不及，资本不是无穷无尽的。和其它规则一样，平衡是关键。即要锲而不舍，也要见机行事，这即是废话也是对drug hunter判断力的恭维。Kill the losers是保护资本的必要策略，但persistence却是成功最重要的素质之一。比其他人能更好地平衡不到长城非好汉和不撞南墙不死心是Viehbacher掌管这20亿的原因之一吧。

药物设计，设计什么？

2015年6月23日

上周《Nat. Rev. Drug Discov.》一篇分析显示设计符合类药性（drug-like）规则的候选药物并不能真正增加这些药物在开发路上的成功率。那么现在药物需要如何设计才能保证一定的成功率呢？

首先药物设计不是大学教科书里讲的活性分子设计，设计活性化合物要容易无数倍。新药在今天的药监、支付环境下想能为投资者带来回报必须要显著区别于标准疗法，即新药不仅要安全、有效，还要优于标准疗法。最早的类药性设计主要是为了解决药代的缺陷，后来选择性也和这些性质挂上勾了。但类药性只是药物设计的一个次要考虑，多数人知道很多药物违背这些规则，而符合这些规则的药物也大部分无法成药，具体对成药有多大预测性没有可靠数据。当代药物设计的主要目标包括足够的活性、对大量常见蛋白的选择性、在目标组织在安全剂量下足够的暴露等。临床前动物疗效和安全性依然是重要的选拔标准，但仅有疗效或没有毒性还不行，因为假阳性、假阴性大量存在。

疗效方面，除非特殊情况新药确实需要通过动物疗效这一关（但有例外如Kalydeco）尽管很多动物模型非常不可靠。不仅要有疗效，还要有量效关系，即高剂量高疗效、低剂量低疗效。除此之外，现在一般需要有和机理相关的生物标记的同步移动，即剂量、生物标记、疗效三者同步改变。目标组织的药物浓度加上其活性必须能解释上面这些变化。现在目标靶标敲除动物被广泛使用，如果设计的药物在没有靶点蛋白的动物依然有活性，那则被认为是脱靶效应(off-target effect)。虽然不一定是坏事，但由于缺失的信息太多很少有公司愿意优化这类疗效，但例外是有的（如Zetia）。如果没有K0动物，至少要用一个结构类似但无活性的所谓阴性对照做同样实验。如果这个阴性对照有疗效那也得按脱靶效应算。很多人不理解为什么一定要mechanism based efficacy。简单的回答是这是风险控制的一个机制，虽然有成功案例，但作为一个模式无法持续。

安全性方面，新药不仅在合理剂量不能有急性、慢性毒性以及对消化、中枢、循环等系统的干扰，还得规避罕见但致命副作用的风险。最有名的是hERG活性。这个离子通道会导致QT波

（心电图的一个指标）延长，而QT延长和一种极罕见的心脏副作用有微弱的关联。但由于这个毒性的严重性现在一般药物要避免hERG活性。

药代也是一个必须优化的指标，除了无药可治的罕见病或威胁生命疾病如癌症，一日一次给药几乎是必须。一是病人使用方便，二是这是个相对容易解决的问题。因为PK缺陷被后来药物超过是个愚蠢的错误。

现在慢性病人都同时服用多种药物，所以药物相互作用是个必须优化的指标，尤其是剂量较大的药物。药物不能抑制或诱导代谢酶如CYP的活性，也最好不要通过一种代谢酶清除，因为如果这个酶被其它药物抑制则会引起血药浓度的大幅度变化。

和标准疗法的区别一般是用标准药物和实验药物在上面这些指标比较。但临床前模型很少有真正可靠的，最可靠办法的还是作用机理的区分。机理正交也为和标准疗法的复方组合成为可能。

当代药物优化指标众多，到底哪个最关键没人事先能预测。这是一个复杂的赌博过程，目标不是百战百胜，而是能达到1-2%的成功率以维持制药工业的存在。每个模式都是负多胜少，每个模式都有大量例外。所以提高研发效率的文章铺天盖地，但几乎没有任何一个策略适用所有企业。新药设计纯粹是一门手艺，一门几乎没人真正掌握的手艺。

四大制药巨头联合给药物分子相面：分子不可貌相

2015年6月20日

【新闻事件】：今天《Nature Reviews Drug Discovery》发表一篇由阿斯列康、礼来、葛兰素和辉瑞联合发表的一篇文章。他们分析了四个公司在2000-2010年这10年间通过临床前研究准备进入临床开发812个药物的命运，试图通过计算药物的理化性质来预测其成功率。到分析时已有605个化合物因为各种原因停止了开发。失败的第一大原因是GLP毒性，占40%。第二大原因居然是产品市场前景和公司战略转移。最后发现除了cLogP在一期进入二期临床有微弱预测能力外，其它理化性质无法解释和预测从GLP毒性到三期临床每次前进的成功率。

【药源解析】：新药研发如同人生充满变数。正如人们希望能通过生辰八字、手相面相预测人生祸福一样，很多科学家希望能用简单的理化性质预测一个化合物的成药可能。自Lipinski在1997首次提出著名的五规则之后，形形色色为药物分子算命的先生层出不穷。但由于制药工业的商业秘密，每个规则只能从公开发表数据或自己公司内部数据总结，所以数据很有限。而这一次四大制药巨头决定把各家的候选药物综合起来分析，这是第一次这么多同一时间段候选药物一起分析。

这个分析最大的意外是候选药物（即准备开始GLP毒性实验的化合物）理化性质几乎和成药可能无关。常见的指标如分子量、clogP、tPSA、芳香环数目、甚至著名的辉瑞3/75法则都无法解释或者预测一个化合物在每一个转换的成功可能（比如GLP毒性失败和进入一期临床的化合物，一期失败和进入二期临床的化合物理化性质无统计显著区别）。一个原因可能是现在各种与选择性、毒性相关的测试很多，如CEREP panel、CYP、hERG、

制药工业

各种临床前安全性、毒性实验已经把性质不好的化合物淘汰。即使理化性质和成药性有关也被这个更有效的过程给掩盖了。只有一期临床失败化合物比进入二期临床的clogP略高，但clogP算法不同差别很大，不知如果用其它算法这个结果是否还成立（他们用的是ChemAxon9.5）。另一个原因是如果毒性来自药物机理本身（即mechanism-based toxicity）那么分子无论美丑都无法解决毒性问题。

另一个令我惊讶的结果是这10年有多少药物因为市场前景的变化和公司战略转移而被终止开发，高达20%的药物因为这个原因牺牲，而且在各个阶段终止项目中这个比例基本一致（即临床前、一期、二期都有20%药物因为这个原因被终止）。2000-2010这10年是药监、支付政策变化最为剧烈的10年。审批支付标准从改变血液指标向outcome改善转移，对照从安慰剂逐渐改为标准疗法，Me-too产品受到严重挤压。制药工业因此被迫从传统的重磅药物模式转向比较容易满足这些要求的专科病甚至罕见病转移。这个过程中很多按90年代思路立项的产品已经无法在21世纪的市场生存，因而夭折。对药物疗效和安全性要求的提高也迫使厂家集中精力做自己擅长的领域，原来那种每个药厂都涉足每个疾病领域的模式已经不存在，这自然会导致项目无疾而终。这10年也是制药工业合并最为活跃的时期，普强、惠氏、先灵等大集团在这段时间消失。而合并的直接后果就是砍掉重复或与新战略方向不符的项目。

这个分析罕见地综合了四大药厂的高质量化合物，所以结论应该比以前单个药厂盲人摸象式的分析更可靠。理化性质和化合物成功率的分离颠覆了过去15年药物化学对理化性质重要性的看法。正如上面讲的，现在的药物优化过程非常复杂，多数性质不佳的化合物坚持不到GLP毒性实验阶段。设计理化性质优异的化合物可能提高发现GLP毒性实验水平化合物的效率，但如果一个化合物通过了到达这个阶段的所有测试，我们已经无法通过看手相预测它以后的成功率。

2020年全球处方药销量将达到9870亿美元

2015年6月17日

【新闻事件】：今天Evaluate Pharma发表的最新分析显示今后5年全球处方药销量将以平均每年4.8%的速度增长，到2020年将达到9870亿美元。而研发投入增长速度将从过去8年的3.4%降低到每年增长2%。生物制品包括疫苗的市场份额将从23%增长到27%。2020年诺华仍然会是最大的处方药公司，年销售达到533亿美元。而2020年美国最大产品依然是修美乐，虽然专利届时已过期仍然可以在美国销售80亿美元。现在在研药物价值最高的是吉利德科学的丙肝药物三方组合，作价248亿美元，排名第二的是诺华的心衰药物LCZ696，作价162亿美元。

【药源解析】：制药工业经历了2011-2014的所谓专利悬崖期后开始进入一个增长时期，而这一轮增长和2010年以前的模式有所不同。上一拨销售高手多是常见大众病药物，而新一代的驱动引擎是专科药物。以癌症和免疫疾病药物为代表，这些新药针对的是人群相对较小，但更为严重的疾病，因而可以以较高价格出售。现在新药的单价令老一辈drug hunter瞠目结舌。2006年Park Davis前总裁Cuatrecasas就说当时的药价是scandalous，

老先生要是看到今天的药价估计已经说不出话了。

但是这个新的增长模式不一定是坏事。现在新药的价值比30年前的药物更加明确，临床实验更加严格，上市后监测更加全面。只是改变化验单指标或者只是比安慰剂略好的新药一是难以批准，即使批准上市也难以得到支付部门的认同。新药从原来的大众消费品变成现在的奢侈品，而专利过期的便宜老药则解决了大部分常见慢性病的治疗问题。这个模式其实更符合保险的最初目的。保险的目的不是为每个参与者的每个小病买单，而是为极少数参与者的严重疾病买单。

抗癌药将是未来几年最主要的增长点，复合年增长率达到惊人的11.6%。预计2020年肿瘤药物市场将达到1531亿美元。这当然和肿瘤的刚性需求有关，但不可否认消费者组织多年来的宣传无论对基础研究的科研基金走向还是制药工业的投资重点，直到药监、支付的态度都有很大的影响。癌症无疑是一类非常恶性的疾病，但恶性疾病并不仅限于肿瘤。前一阵英国有个老兄写了一篇文章宣称癌症是最好的离世方式，结果受到社会各界的集体攻击。但是如果你要是到阿尔茨海默病房看看那里的病人，你没准会有不同的看法。癌症尽管令人谈虎变色，但从全社会的角度看未必算得上最严重的健康问题。

随着生产力的进步，温饱以外社会剩余资源会越来越多，为更高层次的消费如疾病治疗成为可能。这表现在全社会对科学研究、产品开发支持强度的增加以及对高药价承受能力的增加。社会老龄化、基础科学的进步、以及社会总财富的增加是制药工业存在和发展的基础，至少在可预见的未来制药工业的前景还是乐观的。当然已经有人过度解读了这个乐观前景，生物制药泡沫最近已成为一个热门话题，这个以后再细说。

政府法规

挑战FDA权威？尝试权（Right To Try）提案 “弊大于利”

2015年7月16日



【新闻事件】：最近Matt Salmon（亚利桑那州）、Paul Gosar（亚利桑那州）、和Marlin Stutzman（印第安纳州）三个共和党众议员向美议会递交了一份“Right To Try”（尝试权）提案，要求赋予生命垂危（terminal illness）的患者在现有疗法无效时有尝试尚未获批上市实验药物的权利，包括FDA在内的联邦政府机构不得阻止患者选择的自由。美国已经有十余个州通过了尝试权法案（Right to Try Act），还有近二十个州也正在准备实施。

【药源解析】：尝试权法案和已经实施多年的“同情使用”（Compassionate Use）目的相同，即让病危患者在试尽所有临床疗法之后有使用未经FDA批准的实验药物和其它医疗产品的选择。“同情使用”要求得到生产厂家和FDA的批准，要走“知情同意”、“伦理批准”，“FDA申请”，“数据备案”等复杂的流程。据说申请一项“同情使用”医生要花费大约100个小时的时间填写材料，因而在很大程度上限制了“同情使用”的数量。尝试权法案和“同情使用”最大的区别是不要求得到FDA的许可，最终决定只是在药厂和患者之间进行。而且允许研发企业收费，也就是说是否收费取决于企业，不象“同情使用”那样要求企业垫付“同情费”。虽然尝试权法案“貌似有理”，而且已经在十几个州实施，我们认为尝试权法案获得美国议会通过的机会很小，主要原因如下：

（一） 虽然目前已经有十多个州实施“尝试权法案”，但FDA属于联邦机构，美国联邦法大于州法，所以最终能否使用还是FDA说的算。所以尝试权法案即使获得州议会通过和州长签署，但最终也很难实施。因此尝试权法案在各个州通过并没有实质上的意义，所以阻力相应地也小得多。

（二） 虽然尝试权法案的初衷是好的，为患者提供一个最后“拯救”的机会，而且反正是“死马当活马医”。但是新药研发的现状是平均70%以上通过一期临床的药物最后不能治疗任何疾病，且有害的几率远远大于有效的几率。试用者更可能见证不了“奇迹”而是“更快、更痛苦地死去”。所以病危患者如果选择试用实验药物需要FDA这一权威机构做最后认定，评价对于这类患者使用的风险。

（三） 即便尝试权法案获得通过，绝大多数新药研发企业也会选择谨慎甚至避免向病危患者推广未被批准的新药。因为这种临床试验以外的试用很容易偏离企业的控制，可能因为使用不当而导致严重副作用或临床无效，造成恶劣的社会影响甚至影响最终审批。即使个别试用者见证了“奇迹”也会产生很多误传，引起更多病人根据个例、甚至是以讹传讹地乱用药物。

（四） 因为药物通过FDA一期临床是相对容易的，只需要证明药物的安全性。所以“尝试权法案”容易给个别“不法商人”谋取不义之财造成机会。比如完成一期临床之后就向病危患者高价卖药，随后拖着二期临床实验慢慢做，实质上把FDA的临床实验作为一种广告效应进行销售假药。

（五） “同情使用” 虽然要求FDA的最终审批，但实际上FDA批准了绝大多数申请。比如FDA最近一年收到1900份申请同情使用，其中的99.5%最终获得批准，这样尝试权法案和“同情使用”没有实质上的区别。目前患者、家属、以及其它支持“尝试权法案”的团体对“同情使用”最大的抱怨是其程序繁琐。针对这种情况，FDA最近还承诺将简化“同情使用”的流程。

虽然美国向往自由，自己的身体自己做主，崇尚“救援”也是一个美德，但是药品实在是一个特殊商品，即使业内专家也不能在缺乏足够数据的基础上做出疗效和风险比的判断。当然奇迹无处不在，但这些个案不能形成循证医学的依据，个人的“尝试权”很有可能演变成伤害其他人的案例。所以尝试权提案在很大程度上是公众挑战FDA的权威，既没有必要，还会引起医学混乱，获得联邦议会通过的机会微乎其微。

美众议院通过“21世纪治愈法案”，FDA新药评审或将进一步改革

2015年7月11日

【新闻事件】：美国众议院今天以344比77的投票结果轻松地通过了争论已久的“21世纪治愈法案”（21st Century Cures Act）。“21世纪治愈法案”是新药开发立法的又一个里程碑，不仅进一步推动FDA对新药评审的改革，也赋予国立卫生研究院（NIH）更多的研究资源，促进基础医疗研究的发展。“21世纪治愈法案”在2014年4月由众议院能源委员会提出，其实施将改变国立卫生研究院（NIH）多年来一直停留在90亿美元预算的局面，在今后的5年里将增加87.5亿美元的财政拨款，同时FDA的经费也要增加5.5亿美元。

【药源解析】：“21世纪治愈法案”由共和党众议员Fred Upton和民主党参议员Diana DeGette联合提出，旨在改革药品监管政策，加快治疗亟需的药品审批，弥补医学研究、医药产业与药品监管之间的缺口。众议院能源委员会在经过有患者权益组织、非盈利团体、学术界、产业界、监管机构、立法机构成员参加的12次圆桌会议和8次国会听证之后，在2015年1月公布了“21世纪治愈法案”的讨论稿并公开征询各方意见。5月21日，“21世纪治愈法案”的修订稿获得众议院能源委员会举手投票通过。今天通过的“21世纪治愈法案”主要包括两个目标，一是进一步改革药品监管流程，尤其缩短那些治疗亟需药品的审批；另一个是加强基础医疗研究，鼓励医学创新。

政府法规

众所周知，一个新药要想获批上市必须在临床上验证其疗效和安全性，而且这些临床实验通常是含有足够样本的，多中心、随机、双盲、和对照实验。美国FDA是全球药品监管机构的标杆，而且在过去十年FDA的成绩有目共睹，推出了快速通道、优先评审、加速审批、以及“突破性药物”等多种渠道缩短尤其是未满足市场需求药品的审批时间，曾创造了从收到申报到批准上市只花了4天的神话。“21世纪治愈法案”要求FDA进一步整合药品监管流程，强调患者在药品审批中的作用。赋予药品审批更多弹性，比如对抗生素的评审可以采纳小型临床实验结合临床前结果，接受生物标记或其它替代临床终点（surrogate endpoints）。

笔者以为加速药品的审批流程不能以降低药品疗效标准和损害患者健康为代价。而且正如今天药源讨论的那样，我们还没有进入“共产主义”，没有达到社会资源的“无限丰富”。人类社会有限的资源应该鼓励那些和现有标准疗法有明显区分的新药开发活动。事实上这也是部分业界专家对“21世纪治愈法案”的担忧。新法案是一把双刃剑，一方面“shorter or smaller clinical trials”或采用替代临床终点能明显加速新药开发的产出，另一方面势必在不同程度上影响新上市药品的质量，同时也会降低尤其是那些现行治疗金标—这些经过大型临床实验验证后上市药品的价值。而且“evidence from clinical experience” including “observational studies, registries, and therapeutic use” 用作上市药物新适应症的申报，在极大程度上鼓励了未经临床验证的“处方外使用”。这些上市后统计结果虽然能提供一些疗效和安全性数据，但远不如那些随机的对照实验数据来得可靠。事实上，FDA对大约三分之一新药的审批只使用了一个平均有760试用者参与的关键临床实验结果。三分之二临床实验的真正实验周期不超过半年，包括哪些治疗终身使用的治疗药物。而且FDA对绝大多数药物的审批时间不超过10个月，所以说FDA并没有成为新药开发的瓶颈。

虽然“21世纪治愈法案”需要获得参议院通过和总统签署才能生效，但即使最终获得实施也必须警惕被“滥用”，加速新药开发不能以降低审批标准为代价，加强基础医疗研究，提高新药开发的效率才是关键。

吉利德抗丙肝明星Sovaldi的一项重要专利申请在中国被拒

2015年6月21日

【新闻事件】：最近总部位于纽约的一个公益性组织—Initiative for Medicines, Access & Knowledge (简称I-MAK) 公布中国国家专利部门拒绝了吉利德科学的抗丙肝明星Sovaldi (通用名: sofosbuvir, 索菲布韦) 的一项重要前药专利申请。虽然这个消息还没有得到国家知识产权局或吉利德科学的证实，但这个“核苷氨基磷酸酯前药” (nucleoside phosphoramidates) 专利申请在中国国家知识产权局官网申请状态一栏显示“拒绝”。

【药源解析】：在2013年12月获得美国FDA批准上市的Sovaldi (索菲布韦) 是制药工业当之无愧的颠覆性产品。不仅为治愈丙肝这个大众性疾病提供了一个近乎理想的全口服方案 (每日一次, 12周疗程治愈率超过90%)，商业上也获得空前的成功，

上市第一年的销售额就突破了100亿美元。和其复方制剂Harvoni一起今年第一季度的销售更高达45.5亿美元。不过吉利德也因为Sovaldi的每片1000美元，一个12周疗程共84000美元的天价而饱受批评，为此不得不在91个发展中国家和地区大幅降价，最高折扣高达99%，以每片10美元总共不到1000美元的廉价销售。但遗憾的是中国、阿根廷、巴西、俄罗斯和乌克兰等5个中等发达国家不享受吉利德的这个廉价待遇。

在销售独占性方面Sovaldi也和其它药物一样受到来自多方面的挑战。象I-MAK、Mdm (Medicine du Monde) 等非盈利组织和一些仿制药公司对Sovaldi的专利有效性提出质疑，认为包括索菲布韦在内的核苷酸以及其氨基磷酸酯前药继承了许多公共和私人研究人员共同创造的成果，其本身没有具备足够的新颖性和创造性。结果印度专利管理局采纳了这个观点，并在今年2月驳回了吉利德Sovaldi的专利申请。因此吉利德不得不同意在印度以300美元一瓶 (28片) 的价格销售，降价幅度接近象埃及等低收入国家。

虽然Sovaldi前药专利的最终命运还没有决定，相信吉利德会提出上诉，但笔者以为其在中国的专利申请境况和之前替诺福韦专利案有很多相似之处。比如二者都是核苷酸类抗病毒药而且都是前药。国家专利复审委员会在反复权衡了吉利德和专利挑战人等观点后，在2013年8月判定替诺福韦的专利全部无效。Sovaldi和替诺福韦专利案相比最大的不同是Sovaldi已经获得化合物专利。即使如此国家知识产权局这次拒绝了Sovaldi氨基磷酸酯前药的专利申请对中国制药企业来说也是一个巨大鼓舞，相信他们将前赴后继地继续挑战Sovaldi在中国的所有专利申请。而且专利作为一种无形资产，其新颖性、创造性、以及充分性的评判常常会出现模糊地带，复审官员的观念也会因为大环境的变化而变化。况且每个国家都会在不同程度上保护民族企业，所以Sovaldi在中国的专利前景不容乐观，中国的丙肝患者有望在不久的将来能用得上廉价的明显丙肝药物。

默沙东转让CGRP拮抗剂，主攻金牌项目

2015年7月9日

【新闻事件】：昨天默沙东以2.5亿美元将两个在早期临床开发的偏头痛药物，CGRP拮抗剂MK1602、MK8031的全球权益卖给Allergan。Allergan将负责开发生产的全部费用，如果这两个药物上市默沙东将获得一些里程金和销售提成。

【药源解析】：偏头痛是一个非常普遍的疾病，10%的人口有这个疾病，有2-4%人口每月有超过半月的偏头痛。目前的疗法非常有限，而且应答率低、依从性差。10年前CGRP是个非常流行的靶点，但后来几个小分子CGRP拮抗剂如默沙东自己的Telcagepant (MK0974)在临床中发现升高转氨酶，这个领域的小分子药物研发逐渐冷却下来。但针对CGRP和其受体的抗体最近却竞争十分激烈，而且显示比较有前景的疗效。其中安进的AMG334在二期临床比安慰剂每月偏头痛天数减少1.1天，梯瓦的TEV48125比安慰剂减少2.8天，非常显著。但礼来的LY2951742现在最为领先，已经进入三期临床。安进、梯瓦、Alder紧随其后。由于病人数量巨大，发病时疼痛难忍，CGRP拮抗剂市场可达50亿美元。

然而这些抗体药物价格将比较昂贵，估计在每年5000美元以上。偏头痛严格讲不能算是慢性病因为只有发作时需要用药，所以小分子药物有一定优势因为半衰期短于抗体药物，召之即来，挥之即去，而且是口服。由于不是每天用药，转氨酶升高到底有多大危害也不好界定。另外这两个药物虽然和Telcagepant结构有一定相似之处，但严格讲属于不同系列，所以可能没有任何肝毒性。Allergan的去皱药物Botox也是偏头痛现有疗法之一，所以收购默沙东这两个药物也是为了扩展这个franchise。

偏头痛市场虽然不小，但属于一个比较孤立的市場。而且CGRP领域相当拥挤，默沙东现在更希望拿下肿瘤免疫疗法这个扩展空间更大的市場。Telcagepant终止后默沙东似乎对CGRP失去了兴趣。MK1602的二期临床三年前就完成了，但一直没有向三期移动。Allergan收购后准备明年进入三期临床。

现在的新药研发有点象奥运会。每个国家都在自己能拿金牌的项目上重点投入，尤其是象百米这样的热门项目，而逐渐放弃弱项。默沙东的免疫疗法及其衍生的复方组合是这个领域的主要竞争者，而I-0也确实相当于奥运会百米比赛。为了这个项目的奖牌而放弃类似于撑杆跳的CGRP拮抗剂也是情理之中的事情。

葛兰素或重返抗癌领域，主攻I-0和表观基因靶点

2015年6月19日

【新闻事件】：近期葛兰素肿瘤免疫疗法负责人Axel Hoos说抗肿瘤依然是葛兰素的战略重点之一，并说如果有好的化合物他们将重建抗癌药的市場和销售网络。他说葛兰素对隔靴搔痒的药物没有兴趣，而主要是关注颠覆性药物。第三代癌症免疫疗法和表观基因疗法是重点，并透露正在积极进行OX40和与IDO类似的免疫微环境调节药物研发。

【药源解析】：葛兰素最近几年在大药厂里算是表现欠佳的。去年把抗癌药生意和诺华的疫苗部分做了资产交换，给人的印象是要退出这个领域。但当时他们就宣布还保留抗癌药的研究部分。今年其CEO公开质疑抗癌药的高药价是否持续，并说热门资产的

收购价格太高，葛兰素更倾向于传统的薄利多销模式，即使用人群大但药价偏低的大众产品。当时就有大股东质疑Witty在专科药物正在成为盈利引擎时开历史倒车，并有逼他下台的意思。但董事会决定给他一年半时间令其重整乾坤，不知重建抗癌业务是否是这个谈判的一部分。

葛兰素抗癌药最重要的发现可能得算Tykerb，但这个产品开发花费不少却回报十分有限。去年史上最大的乳腺癌药物临床试验ALTO高调失败，Tykerb从此败出江湖，从来没对赫赛汀造成实质威胁。另一个重要产品，肿瘤疫苗MAGE-A3去年则连续在两个三期临床失败，可能是导致葛兰素以160亿出售其抗癌药业务的最后一根稻草。

现在葛兰素所在的这两个领域应该说是最有可能出现颠覆性药物的领域，但根据定义也是风险最大的领域。Hoos本人曾负责Yervoy的开发，所以对免疫疗法是绝对行家里手。他认为继第一代Provenge、Yervoy，第二代PD-1/PD-L1抑制剂之后的第三代I-0疗法将是免疫微环境的天下。当然葛兰素也和CAR-T公司Adaptimmune有战略合作。另一个可能出现颠覆性药物的是表观遗传调控，但这个领域进展速度远远低于I-0。他们最领先的是EZH2抑制剂，但早期临床试验应答并不理想。他也提到另一个热门靶点BET，但这些产品还需要很多开发工作。最后和免疫疗法的复方组合可能是表观基因调控疗法的最大市场价值。

葛兰素战略上的这么摇摆令人疑惑，不知是否是为并购做准备。最近谣言四起说葛兰素将被收购，辉瑞、诺华、强生、罗氏都有可能出手。想当初史克和葛兰素都是响当当的江湖大佬，但合并之后没有能及时适应药监和支付环境的变化落入现在即将被收购的境地。著名管理大师Edward Deming曾说change is not necessary, survival is not mandatory。大家铭记。

送回扣非法营销？美国司法部诉诺华33.5亿美元赔款和罚金

2015年7月1日

【新闻事件】：根据The Wall Street Journal 6月30日报道，美国司法部因为诺华支付回扣的促销行为违反了美国《虚假申报法》(False Claims Act)，今日向纽约联邦法院诉其医疗欺诈。要求诺华除了支付因医疗欺诈给联邦政府带来的损失之外，再额外处罚罚金共33.5亿美元。2010年9月，诺华因类似原因也曾遭到联邦诉讼，最终诺华以支付4.225亿美元获得庭外和解。作为和解的一部分，诺华与美国健康与人类服务部（HHS）签署了一份为期5年的企业诚信协议。

【药源解析】：和腐败一样，制药企业的非法营销也屡禁不止。近些年因不当营销被美国联邦处罚的制药巨头有：强生（22亿美元，回扣营销，2013年11月）、雅培（16亿美元，不当营销，2013年5月）、葛兰素史克（30亿美元，欺诈营销，2012年7月）、默克（9.5亿美元，虚假宣传，2011年）、辉瑞（23亿美元，夸大适应症范围，2009年）、和礼来（14.5亿美元，不当营销，2009年）等。被美国政府处罚最大的一单当属武田制药，高达60亿美元，不过是因为被控隐瞒旗下药物艾可拓的致癌风险。因非法营销（贿赂）被中国政府处罚最多的外企是葛兰素史克，2014年9月被湖南省长沙市中级人民法院处罚金人民币30

制药企业

亿元。

支付回扣促销是药企常见的违法行为之一。其它常见的违法行为还有：医保价格欺诈（虚报产品价格）、非法推广（超适应症推广或其它欺诈性营销行为）、和商业垄断（非法或与其它企业勾结保持产品的专利保护期）等。美国司法部在本次案件中诉诺华对Myfortic和Exjade两种药的非法营销，称诺华为了让器官移植患者弃用其它竞争药品改换诺华的Myfortic，采用返利和打折的形式向药店和分销商支付回扣。因此导致Medicare（联邦医疗保险）和Medicaid（医疗补助）支付额外的费用。

美国政府对付款欺诈通常“心狠手辣”，要求三倍赔偿损害加罚金，外加其它民事和刑事处罚。比如这次案件中的15.2亿美元是对医疗保险和医疗补助在2004年至2013年因诺华回扣造成损失的赔偿，这是Medicare和Medicaid实际额外支付数额的三倍。在此期间共发生16.6万单虚假报销，每次虚假报销的罚金是5500美元至11000美元，罚金总额是18.3亿美元。

对于大多数类似的官司制药企业会选择庭外和解，和解通常包括支付一定数额的罚金，并且签署一份包括对雇员和营销相关的职业培训等企业诚信协议。如果不选择庭外和解，一旦法院判处违法，药企可能会被拒绝参加美国联邦医疗保健的项目。也和大多数非法营销案件相仿，司法部这次发现诺华的违法行为是因为诺华前雇员David Kester（销售经理）和其他员工的举报。举报人将获得15%至25%联邦民事罚款的分成。到目前为止获得奖金分成最高的可能是TAP制药（雅培和武田合资企业）的前销售副总裁，其个人总共获得了超过1.2亿美元的罚款分成。

美国政府对非法行为的处罚不能说不严，那么为什么还有这么多企业铤而走险继续违法呢，当然是利益所趋。尽管刑事和民事处罚案的罚金额逐年上升，依然低于制药企业因非法营销的额外收入。据说一些公司甚至预留了可能的罚金。

制药工业不仅需要高大上，化疗实验药PM1183、康莱特在美开始三期临床

2015年7月1日

【新闻事件】：6月29日，西班牙PharmaMar制药公司的抗癌实验药PM1183（lurbnectin）的一个3期临床（NCT02421588）注册了第一个病人。PM1183是RNA聚合酶II抑制剂，用于治疗铂类耐药的卵巢癌（PROC）。这个叫做CORAIL的随机、开放标签的国际多中心3期临床预计招募420位不可切除的、对铂类药物耐药的晚期卵巢癌患者。头对头和托泊替康（topotecan）、聚乙二醇化脂质体阿霉素（PLD）等比较疗效和安全性。一级实验终点是无进展生存期，二级实验终点是总生存期、总生存率、和患者生活质量的改善。6月27日，浙江中医药大学宣布美国FDA同意其抗癌中药康莱特注射液进入3期临床研究，治疗晚期胰腺癌。康莱特是从传统中药薏苡仁中提取的一种细胞毒素类中药注射剂，据说还能提高机体的免疫功能，保护正常组织细胞功效。康莱特是第一个在美国本土进入三期临床的中药注射剂。

【药源解析】：无容置疑，抗癌免疫疗法、PSCK9抑制剂是当下制药工业最红火的高大上产品。相关新闻也铺天盖地，比如这两天的报道有“FDA接受Juno Therapeutics的CAR-T细胞疗法JCAR017的1期临床申报（IND），治疗复发/难治性的B细胞非霍奇金淋巴瘤”、“新基制药投资10亿美元和Juno联合开发抗癌免

疫疗法”等。当然制药工业对颠覆性产品的追逐无可非议，我们昨天还讨论了如何才能不站错队，不错过发现下一个颠覆性新药产品的机会。尤其是在去年诺华报道其CAR-T药物CLT019在一个复发性/无应答B细胞急性白血病的临床实验中达到90%的完全应答率之后，许多人相信免疫疗法可能是最有可能成为治愈癌症的一个颠覆性发现。

如果你有足够的资金承担风险、是个“大玩家”，即使没赶上免疫疗法这班车也可以象新基这样和Juno、Kite Pharma、Bluebird Bio等拥有高大上产品的公司合作甚至收购，当然合作或收购的价格不菲。要么你就必须做“伯乐”，甄别那些可能成为“千里马”的潜力项目。当然还有一群人数十年如一日，默默地从事那些一度红火，但后来被制药工业几乎抛弃了研究领域。

细胞毒素和免疫疗法或者靶向疗法相比，如果不是最近几年抗体药物偶联物（ADC）的兴起几乎要被人忘掉。PM1183是一种海洋天然产物的衍生物，能和DNA小沟不可逆地结合（形成共价键）。PM1183对DNA的加成导致了DNA双链断裂并诱导细胞凋亡。在体外实验中，PM1183对多种肿瘤细胞显示强效细胞毒性。目前PharmaMar开展了PM1183的多个临床实验，用于治疗复发性卵巢癌、肺癌、乳腺癌和胰腺癌等。在一个2期卵巢癌临床实验中，PM1183治疗组的无进展生存期为5.7个月，高于托泊替康对照组的1.7个月。

“康莱特”注射液由中国工程院院士、浙江中医药大学李大鹏课题组从传统中药薏苡仁（coix seed）中提取制备，早在1995年就作为抗肿瘤注射剂获得国家药监局上市。而且自2005年开始获得批准在俄国销售。“康莱特”有效成分的抗癌作用类似细胞毒素，据称除了杀死癌细胞之外还能抑制癌细胞的转移。在胰腺癌2期临床试验中，康莱特治疗组患者的中位生存期比常用抗癌药对照组提高了1.9个月，客观缓解率提高了85.7%，中位无进展生存期也有明显延长。“康莱特”和已经获得FDA批准上市的天然产物青蒿素、麻黄素不同，如果获批上市将是中国在美上市的第一个真正意义的中药制剂。衷心希望以上“康莱特”的2期临床结果能在更多样本的3期实验中得到验证。该临床研究预计招募750位胰腺癌患者，而且据说需要3-4年才能完成。

“不论白猫黑猫，能捉到老鼠的就是好猫”。只要和现有标准疗法相比显示明显优势，填补未满足医疗需求的新药都是制药工业和患者的需要。比如铂类耐药的卵巢癌预后差，目前的治疗手段有限，即使象聚乙二醇化脂质体阿霉素（PLD）也已经获得FDA批准，成为治疗卵巢癌的二线方案。

生物仿制药价格走低， Inflectra在法国比Remicade（英利昔单抗）便宜45%

2015年7月7日

【新闻事件】：据路透社7月6日消息，正在被辉瑞收购的美国仿制药大鳄Hospira最近和法国的一个医疗卫生系统Assistance Publique-Hôpitaux de Paris签署协议，以低于Remicade（英利昔单抗）标价45%的价格为该系统提供Remicade的仿制版Inflectra。Assistance Publique-Hôpitaux de Paris是欧洲最大，也是世界最大的医疗系统之一，拥有44家医院共雇用1万5千余名医生，这个医疗系统服务法国四分之一的人口。之前，Hospira为了和韩国的生物仿制药公司Celltrion竞争，其

制药企业

Inflectra给挪威的折扣更高达69%。

【药源解析】：生物仿制药是一个完全不同于小分子仿制药的产业。因为生物药有效成分的结构非常复杂，仿制药厂商几乎不可能生产和原研药完全相同的药物。所以生物仿制药实际上和原研药只是结构相似（Biosimilar），而不是象小分子化学药那样完全相同。因此不同国家对生物仿制药的监管政策也不尽相同。比如美国虽然在今年3月6日批准了有史以来第一个真正意义上的生物仿制药Zarxio，即根据2009年“生物制品价格竞争和创新法案”和公共健康服务法的351（k）条款审批的第一个简化生物制剂许可申请（ABLA），但到目前为止其生物仿制药的审批规则还没有最后确定。而且Zarxio的审批也没有伴随和原研药的可互换性，也就是说必须医生处方Zarxio，否则药房不能象小分子仿制药一样和原研药置换。

因为生物仿制药的开发成本远远高于小分子仿制药，人们通常认为和原研药相比生物仿制药的价格优势并不太明显，通常只有20-30%。再加上生物药的专利也比小分子药复杂，比如诺华的Zarxio虽然获批在美上市，但安进一个专利诉讼致使到目前为止还未能销售。原研药厂家还拥有技术优势，一不小心还会开发象Gazyva这样的“me-better”，进一步增加了生物仿制药的开发风险。即使没有象Gazyva这种疗效明显的后续产品，比如象减少注射次数的换代产品也可以对仿制药厂家造成很大威胁。所以，尽管生物仿制药是未来医药工业的一个方向，但发展的步伐明显低于预期。欧洲早在2005年就批准了第一个生物仿制药，但市场吸收也并不尽人意。

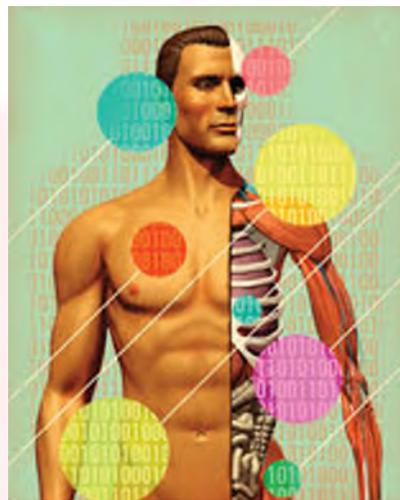
时代不同了，生物仿制药的价格开始明显走低。据说这次Hospira给法国的折扣不过是生物仿制药价格的平均水平。为了和芬兰Orion Oyj制药公司竞争，Hospira的Inflectra给挪威的折扣更高达69%。根据Orion Oyj制药在挪威的市场经验，这个折扣在挪威大约能抢占50%的Remicade份额。当然，以上折扣是和原研药的标价相比，原研药的实际销售价格可能要低一些。

“西医养生”：Arivale获得3600万美元风投资助

2015年7月15日

【新闻事件】：今天美国西雅图一家名为Arivale的公司获得3600万美元的风投资助。这家公司从事的业务既不是新药开发，也不是诊断治病，而是类似养生一样的健康检测。公司服务对象不是病人而是对健康比较重视的正常人。每年缴纳2000美元，所谓会员可以每年做三次血、唾液、粪便检查，共250多项指标，并通过可穿戴健康产品电子FitBit来检测一些日常指标。除此之外会员可做一次性基因和肠道菌群测试。

【药源解析】：这个公司是源自一个名为10万健康（100K wellness）的项目，目标是检测10万人志愿者25年，然后从这个大数据中找到能预防疾病的指标。由于诊断试剂是FDA监管的产品，所以为了避免23-and-me今年早些时候被FDA强行停止部分业务的遭遇，Arivale号称不参与诊断治疗，只负责监控潜在健康风险，然后建议会员去看相关医生。他们举了两个成功例子。一个是会员发现血汞浓度超常，因为吃鲑鱼所致，改吃别的鱼后恢复正常。另一个人高半胱氨酸超标，结果使用B类维生素后恢复正常。顺便提一下国内的一个叫做依叶的药物其中一个组分（叶酸，属B类维生素）就是降高半胱氨酸。



Arivale的创始人Lee Hood认为现代医学过于关注疾病治疗而忽视疾病预防，所以他提出所谓P4医疗（即4个以字母p开头的英文词，predictive, preventive, personalized, and participatory，译为预测、预防、个性化、参与）的倡导者，这点和中国的养生有一定相似之处，即治未病。

做药的朋友都知道药物只能改善某个具体疾病，为了能在短时间内看到有意义的疗效，药物通常只针对非常具体的疾病，如最近上市的辉瑞CDK4/6抑制剂Ibrance只作为一线药物治疗ER阳性、HER2阴性乳腺癌，而不是所有乳腺癌、不是所有癌症、更不是总体健康。而wellness是总体健康再加上对生活的宏观体验，还包括一些精神层面的东西如创造力、成就感等。所以改善wellness根本没有严格的证据，介入手段基本就是生活方式改变。象上面提到的血汞浓度是个个例，通过B类维生素降低高胱氨酸也没有证据显示能降低心血管事件。

今天JAMA正好有一篇文章讨论如何严格研究wellness的改善问题，呼吁所谓citizen scientists（民间科学家）参与wellness实验，也和上面提到P4的参与不谋而合。但鉴于这种实验的复杂性和耗时性，能够改善wellness的药物几十年内不大会出现，基本还会是保健品的天下。但现在世界人口老年化严重，人们对健康和亚健康空前关注，所以改善wellness可能是健康产业新的一个增长点。

Arivale模式的最大问题是筛选指标太多、太经常，人群也相对健康，所以假阳性和过度诊断是个潜在难题。连PSA、乳房摄影这样经典的诊断手段都或者退出市场或者限制使用，同时检测250多种指标假阳性可想而知。给会员带来的精神压力、工作耽搁、医疗花费、身体损伤等和养生效果比是否合适还是一个未知数。

临床快讯

科学家首次发现重度抑郁基因序列

2015年7月17日



【新闻事件】：本周《自然》发表了一篇重要论文。在分析5303例汉族女性重度抑郁患者和5337名对照的DNA序列后发现两个和重度抑郁相关的基因序列。一个紧靠SIRT1，另一个是LHPP的内含子。这是科学家第一次把重度抑郁和某个基因序列可靠地联系在一起，为以后药物开发打下基础。

【药源解析】：抑郁是影响人群巨大的慢性疾病，估计全球有3.5亿患者。抑郁一直被认为是多种疾病的组合，所以找到一两个高度相关的基因序列连作者本人也很惊讶。他们认为基因背景相对均匀的中国重度患者是本次实验成功的关键。因为有近50%的“抑郁基因”有性别差异，所以这个实验只包括女性患者。另外中国的患者除非非常严重不会多次去医院，所以入选病人都是重度患者。选择中国是因为病人群很大所以能较容易找到大量符合上述条件的患者。

LHPP的功能不是很清楚，但SIRT1的功能确是研究较为充分的。8年前葛兰素7亿美元收购的Sirtris就是开发SIRT1激动剂的。SIRT1对线粒体功能十分重要，激活SIRT1当年号称可以治疗糖尿病并能延年益寿。著名的红酒保健神药白藜芦醇就是SIRT1激动剂。当然到目前为止尚无SIRT1激动剂显示临床疗效，Sirtris也关了门。以前也有数据显示抑郁可能和线粒体功能有关，所以今天这个发现可能有一定理论基础。

传统的抗抑郁药多是由临床偶然发现得到，机理模糊不清，疗效也一般。象Prozac这种根据机理设计的药物也只是缓解症状，而这两个靶点如果最后成药将可能是改变疾病本身，所以将是颠覆性的。当然这只是万里长征第一步，相关性不一定是因果关系，即抑郁不一定是这两个基因序列引起。即使是致病基因，找到相关药物也将是个漫长的过程。从表达蛋白到高通量筛选和化合物优化，甚至动物模型都可能需要重建，加上这种颠覆性药物临床开发不可避免的起起伏伏，从这开始要找到针对这两个基因产品的药物至少是20年以后的事情。

但这个发现说明即使象中枢疾病这样复杂多元化的疾病也可能只有一两个主谋，这为通过基因分析寻找针对这类疾病的新靶点打了一针强心针。今天北卡的一位遗传学家说不要理会那些反对者，要是听信那些智叟的风凉话这些工作数年前就停止了。中枢神经疾病是巨大的社会负担，严重影响生活质量和生产力。这些疾病市场巨大，但多年来苦于没有好的靶点研发进展缓慢，

所以亟需象今天发表的这样工作。另外如果真的找到药物，将可能是针对特定种族、特定性别、特定疾病，这也将是个体化治疗的又一种划分。由于这两个序列是针对中国女性，有志开发民族药的企业可以试一试这个项目。

NCI-Match：史上最大精准医学临床试验开始招募病人

2015年7月13日

【新闻事件】：奥巴马总统在今年一月的国情咨文讲话中提出将要扶持精准医学的研究。今日美国国家癌症研究院宣布史上最大精准医学临床试验开始招募病人。这个实验将招募1000病人，将同时研究20多个药物（包括已上市和尚在临床研究阶段的药物）在20几个基因突变或过度表达人群（包括EGFR、HER2、MET、BRAF、NF1、GNAQ、GNA11、TSC1/2、PTEN、Patch、NF2、ALK、ROS、FGFR）的疗效。预计每个治疗组至少有30人，至少有25%的非常见肿瘤（即乳腺癌、肺癌、前列腺、直肠癌之外的癌症）。治疗终点为应答率和6个月无进展生存率。

【药源解析】：传统的癌症诊断和治疗是根据癌变组织，但这种分类对治疗的指导意义有限（除了手术）因为同样是乳腺癌分子机理却千差万别，治疗药物也随之不同。精准医学是按分子机理划分肿瘤，这样对靶向疗法的使用有更大的指导作用。比如EGFR驱动肿瘤无论是发生在肺还是直肠使用EGFR抑制剂都有可能受益。当然实际情况更复杂。前几天讲到的necitumumab虽然是EGFR抗体，但应答却和EGFR表达无关。这也是NCI要做这个临床实验的原因。

可以想象准确检测基因变异会直接影响实验的结果。NCI将使用最先进的样品采集和基因检测技术，雇佣最可靠的科学家主持每个实验。另外NCI于2400多家临床试验中心有合作，令病人可以不用长途跋涉去参与实验。多家药厂也表示愿意和NCI合作，提高药品和专业服务。病人将免费试用实验药物。实验经费来自奥巴马总统的2.15亿美元精准医学动议。

药厂在开发靶向药物时也利用精准医学原则，针对某个蛋白的药物一般会在在这个蛋白变异或过度表达的不同肿瘤中测试。但有些肿瘤人群本身就很小，如果限制在某个变异人群（上面提到的那些变异都在10%以下）商业价值就很有有限了。另外大规模基因检测直到最近还是个耗时耗力的事情，很多厂家也做不起。这一次NCI同时研究多个药物在多个基因变异肿瘤的疗效是史上最大规模的精准医学实验。虽然不能得到准确疗效，但会提供有价值的治疗线索，同时也会更加准确定义精准医学的适用范围和局限，所以是个里程碑事件。

跑的更快的马？FDA批准阿立哌唑类似物Rexulti

2015年7月14日

【新闻事件】：今天FDA批准了Otsuka 和Lundbeck 的阿立哌唑类似物Rexulti（通用名brexipiprazole）用于成人精神分裂和作为附加药物用于重度抑郁。和其它常见大众病如心脏病不同，这两个适应症均根据短期临床实验（6周）和安慰剂的比较。这类药物不适于儿童和老人。在青少年诱导自杀念头，在老年认知功能障碍并发躁狂人群也可造成病人死亡。Rexulti和Otsuka刚刚专利过期的重磅药物阿立哌唑结构十分相似，属于传统的产品线延伸产品。

临床快讯

【药源解析】：精神分裂和抑郁都是影响人群巨大的常见慢性病，是当今世界主要致残（失去工作和自理能力）和自杀的原因。和现在如火如荼的抗癌、免疫疾病等领域相比，精神疾病药物研发还基本处于男耕女织的状态。主要原因是现在我们对这类疾病的了解太少，动物模型十分不可靠，这类疾病也有可能不是由一个单一蛋白功能失调造成，和现在以单个靶点为中心的主流研发模式不是很合拍。另外这些药物开发困难，安慰剂效应很大。由于这些原因，这类疾病药物的研发进展十分缓慢，几乎没有新机理药物。精神分裂最近的一个主要新产品是罗氏的甘氨酸转运蛋白抑制剂Bitopertin，临床开发也不顺利。抑郁的一个重要发现是老药氯胺酮的使用。现在强生正在开发其中一个对映体，已经获得FDA突破性药物地位。

福特在大规模推出Model T曾踌躇满志地说当时如果他问人们想要什么他们会说跑的更快的马，言外之意愚蠢的大众没有看到工业革命使汽车的大规模生产成为可能。但颠覆性技术确实并不经常出现，很多时候跑的更快的马不仅是商业上可行的模式，有时也是唯一的模式。现在在中枢神经疾病新药基本就是把老药做微小改动，或者疗效略有改善，或者使用更方便。基本上属于寻找跑的更快的马这个模式。

对于这样高度复杂的疾病，FDA的要求也显然有所降低。这两个适应症的疗效都是和安慰剂比较，这和最近上市的心衰药物Entresto、IL17抗体Cosentyx等药物完全不同，后者是通过和标准疗法拼刺刀取胜后才上市的。即使没有显示和标准疗法比较的优势，Rexulti的峰值销售据估计也可达14亿美元，从另一个角度说明这个市场的庞大和产品的匮乏。

从疾病负担和未满足治疗需求来看，精神分裂和抑郁都应该吸引远高于现在水平的投资，但无奈这两类疾病机理实在太复杂，很多大药厂近些年都纷纷撤出这些领域。目前只有一些小公司和非盈利组织有一些零星研发活动。前几年有位商人因为自己儿子得了精神分裂而创建了一个叫Onemind的基金，目标是10年之内征服所有中枢疾病。虽然精神可嘉，但显然不现实。如果这些领域的投资强度不增加，病人迟早会有反应，政府最终可能会采取象鼓励抗生素研发一样的刺激政策。但从根本上讲我们需要基础科学或临床研究的颠覆性发现。

鸡肋还是牛排？那得看你饿不饿

2015年7月7日

【新闻事件】：本周四FDA专家组将讨论礼来EGFR抗体necitumumab的上市申请。Necitumumab的申请适应症为与化疗联用作为晚期鳞状非小细胞肺癌的一线用药。在一个有1093人参加的三期临床试验中，一线化疗药物加入necitumumab后中值生存期从9.9个月延长至11.5个月。很多专家认为这个疗效太轻微，而礼来CEO则说那是因为这些人没有得肺癌。

【药源解析】：这个产品从几方面来看都是一个鸡肋药物。在这个名为SQUIRE的关键三期临床试验中，necitumumab只延长1.6个月总生存期，而三级以上毒性和严重毒性均比化疗组高出10个百分点（72%，48%对62%，38%）。加入necitumumab应答率只比化疗高2个百分点（31%对29%）。用药组绝大多数病人没有完成实验（538人有529人因各种原因退出，主要是肿瘤复发）。但因用药组和对照组病人在退出试验后使用其它疗法的人数和方法

相近，所以这1.6个月被认为是necitumumab的功劳。这个实验非双盲实验因为EGFR抗体会造成特有的红疹，所以医生和病人很容易发现谁用了necitumumab。当然这也是necitumumab的一个不良反应。

Necitumumab和另一个礼来EGFR抗体Erbix机理一样，只不过后者是嵌合蛋白而necitumumab是人源蛋白，所以理论上副作用会更小。但实际上无论疗效和副作用这两个产品都几乎一模一样。Erbix在同样人群、同样设计的临床试验中延长1.2个月生存期，应答率比疗高4个百分点，三级以上毒性高5个百分点。结果FDA和EMA均拒绝了Erbix在这个适应症的申请。

鉴于Erbix的经历以及PD-1抑制剂可能会很快用于非小细胞肺癌的一线治疗，necitumumab即使获得多数专家认同也会有相当数量专家反对，但我估计这个产品被毙掉的可能更大。虽然说生命难以用金钱衡量，病人多一个选择理论上有利无害，而且有少数病人显著受益。但是这个药物至少会和Erbix价格一样，在现在医疗资源日趋紧张的大环境下性价比已经成为审批的一个因素（虽然FDA原则上不考虑价格问题）。

作为一线药物1.6个月生存期虽然不算长，但也得辩证地看这个疗效。如日中天的Opdivo在非鳞癌Opdivo作为二线药物也仅延长2.8个月生存期。Opdivo作为二线药物在鳞癌只有15%应答，1年生存率为41%，但FDA仅用四个工作日就批准了这个适应症。尽管适用人群不同，但是如果把延长的生命折算成\$\$，这两个产品疗效也只是50步和100步的差异，并非天壤之别。但这两个产品的命运却可能是一个天上，一个地下。参与新药竞争的企业都应该意识到这个残酷的现实。

FDA专家组12:1支持necitumumab：我们应该如何对待来自共产主义社会的药物？

2015年7月10日

【新闻事件】：今天FDA专家组以12票赞成、1票反对的绝对优势支持礼来EGFR抗体药物necitumumab和化疗联用作为一线药物用于鳞状非小细胞肺癌的治疗。在人群更大的非鳞癌临床试验（INSPIRE）necitumumab没有显示任何疗效，但专家组声称这个结果没有影响他们在鳞癌的决定。

【药源解析】：Necitumumab在鳞状非小细胞肺癌的临床试验中显示统计学显著的生存期延长，但平均只延长1.6个月，无进展生存期延长0.2个月（6天）。作为比较，礼来的同类药物Erbix延长1.2个月生存期，结果被EMA拒绝，撤回在FDA的申请。Necitumumab这1.6个月疗效可靠不可靠？应该说是可靠，但这1.6个月生命是否值得每年10万美元以上的价格？那就得看你问谁了。用礼来CEO的话来说，那些认为1.6个月无关紧要的人是因为他们没得肺癌。这作为一句气话可以理解，但作为一个严肃的观点值得商榷。

所谓鸡肋药物不仅在肿瘤领域才存在。直到去年，阿斯列康最大的两个产品是降血脂药物可定和胃溃疡药物耐信。这是两类非常大药物（HMGCoA还原酶抑制剂和质子泵抑制剂）中的最后贵族，这两类药物其它所有产品都已专利过期，价格非常便宜。但可定和耐信双双闯进2013年十大药物，共销售超过100亿美元。自由市场中这些药物的表现无可厚非，但我们尚未进入共产主义社会，社会资源尚未极大丰富。事实上现在各国的医疗开支都非

临床快讯

常紧张，这些只有理论上价值区分的药物瓜分这么多医疗资源必然会影响真正有价值药物的使用。

最明显的例子便是最近上市的丙肝药物。这些药物颠覆了丙肝的治疗，但很多人因为价格原因无法使用这些救命药物。阿斯列康可以说反对可定和耐信的人是因为他们没有高血脂和胃溃疡，但如果多数病人使用专利过期的他汀和PPI（不耐受患者的除外），支付体系会有更多的钱用于丙肝病人，净结果是更有效的减少人类痛苦。同样Necitumumab对于肺癌患者肯定是聊胜于无，但这个疗效并非没有任何代价，因为它会变相影响其它疾病患者的治疗。

所以现有新药审批体制需要调整。FDA专家组的工作是判断一个产品在目标适应症是否利大于弊，而FDA也没有动力拒绝鸡肋药物。事实上FDA的业绩几乎是和批准药物数量挂钩的，所以希望批准尽可能多的新药。我认为各国都应该有类似英国NICE那样的机构，以保证有限医疗资源的合理分配。这不仅是对病人负责，长期对制药工业也是好事。风调雨顺的时候什么都能长的很好，但旱涝灾害时最有生命力的农作物能生存下来。最近免疫疗法的高速进展表明只要支付部门的政策明确制药工业是有能力创新的。象Necitumumab这样的药物还是留给物质极大丰富的共产主义社会吧。

FDA批准诺华心衰药物Entresto

2015年7月8日

【新闻事件】：今天FDA批准了诺华的慢性心衰药物Entresto（以前叫LCZ696），比PDUFA日期提前6周。Entresto是血管紧张素II抑制剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂AHU-377的复方组合。这次批准三个剂量（24/26，49/51，97/103毫克），标签为降低慢性心衰病人心脏病死亡和因心衰住院风险。这个产品在美国价格为每年4562美元，但诺华会提供一些折扣。鉴于心衰是成人最重要死亡原因之一以及几乎没有和Entresto竞争的同类产品，专家普遍看好这个产品。峰值销售估计可达50-100亿美元。

【药源解析】：Entresto是20年来第一个适用范围广泛的慢性心衰药物（10年前曾上市仅适用于黑人的胍屈嗪+硝酸异山梨酯复方组合）。去年在一个叫做PARADIGM-HF、有8442人参与的三期临床实验中，跟踪27个月发现Entresto比标准疗法ACE抑制剂依那普利降低20%心脏病死亡率，降低16%全因死亡率，住院率下降16%。Entresto几乎在所有终点超过依那普利，在所有亚组表现均衡，因此这个实验被提前终止，Entresto获得突破性药物地位。

当然有人指出标准疗法依那普利用的是中间剂量（10毫克），而不是批准的最高剂量20毫克，因而Entresto胜之不武。事实上Entresto组的平均血压比依那普利组低3毫米汞柱，这可能是所有收益的根本原因。如果依那普利用了最高剂量是否还会输给Entresto令人浮想联翩。这也为Entresto的市场吸收制造了一个主要障碍因为专利已经过期的依那普利要便宜很多。另外PARADIGM-HF招募的病人偏年轻（平均64岁）并排除肾功能障碍患者，而真实世界慢性心衰病人要更复杂。

在整个制药工业专心寻找新颖机理专科药物的时代Entresto可以算作一个奇葩。这是两个老药的复方组合，针对的是最大的一类慢性疾病，这与时代潮流背道而驰。正因为如此，竞争对手

几乎不存在。慢性心衰是多种复杂疾病的组合，按临床表现为心力衰竭，所以要证明药物能改善些心衰的outcome需要长时间、大样本，因此十分昂贵。不仅如此，现在的支付环境要求不仅要比安慰剂有效，还要比标准疗法有效，这无疑更增加了投资风险。PARADIGM-HF虽然被提前终止，但也进行了5年。当然高风险也是双刃刀。如果失败了损失巨大，但如果成功了竞争对手想追也不容易。诺华的豪赌现在看是赌对了，支付部门如何对待一年4562美元的药价对诺华将是一个挑战。

福泰制药Orkambi获得美国FDA批准，治疗F508del突变的囊性纤维化（CF）

2015年7月3日



【新闻事件】：美国FDA今天批准了福泰制药的Orkambi，用于治疗12岁或以上的带有F508del基因变异的囊性纤维化患者。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Orkambi上市。Orkambi是第一个获得FDA批准用于治疗2个基因变异的囊性纤维化药物。

【药源解析】：囊性纤维化（cystic fibrosis, CF）是一种因CF基因突变引起的严重遗传性疾病。囊性纤维化患者在美国大约有3万人，是在白种人中最常见的致命性遗传性疾病。囊性纤维化最常见的基因突变是F508del突变，其中从父母各遗传一个F508del突变的患者约占患者总数的一半。F508del变异的基因表达一种不正常的蛋白，引起人体上皮细胞氯离子通道的调节缺陷，导致呼吸道黏膜上皮的水和电解质跨膜转运障碍，致使黏液腺分泌物中的酸性糖蛋白含量明显升高，造成分泌物粘稠，从而影响患者的胃肠道和呼吸系统，包括慢性梗阻性肺部病变、胰腺外分泌功能异常、和汗液电解质异常升高等。

囊性纤维化不能治愈。目前的主要疗法还仅限于防止感染（比如使用抗生素），扩张支气管等改善症状的治疗方案。Orkambi是继Kalydeco之后美国FDA批准的第二个直接抵消遗传缺陷的囊性纤维化药物。Orkambi也是第一个获批用于治疗2个基因变异的CF药物。

Orkambi是Kalydeco（通用名：ivacaftor）和lumacaftor的复方组合，每片含有125毫克的ivacaftor和200毫克的lumacaftor。Kalydeco在2012年获得FDA批准上市，治疗一种极罕见的G551基因突变的囊性纤维化，而lumacaftor是新分子

临床快讯

实体，之前没有获得FDA批准上市。在2个共有1108位CF患者参与的双盲、安慰剂对照的临床实验中，这些患者都是12岁或以上且伴有F508del突变。患者每日2次、每次服用2片的Orkambi，和安慰剂组相比肺功能获得改善。和药物相关的最常见不良事件包括呼吸急促、上呼吸道感染、恶心、腹泻、和皮疹。如果妇女使用Orkambi还可能增加月经异常。

Kalydeco虽然早在2012年就获得FDA批准上市，但适用人群只是一种极为罕见的G551基因突变的患者，仅占所有CF人数的4%。F508del突变是囊性纤维化最大的患者群体，12岁或以上的患者在美国就有8500左右。遗憾的是Orkambi的疗效还不够突出，虽然和安慰剂相比达到统计学显著，但仅仅平均提高患者3%左右的肺功能。而且Orkambi势必收费高昂（但预计低于单药Kalydeco的30万美元），为了这点疗效能否说服支付方慷慨解囊还要有待时间的考证。

淡定：既不必在man和命之间做出抉择，也不必被“颠覆性新药”忽悠

2015年6月26日

【新闻事件】：最近网上吵吵嚷嚷的一项大型临床研究指出，服用“伟哥”等5型磷酸二酯酶（PDE5）抑制剂类药物的男士，罹患一种叫黑色素瘤的皮肤癌风险和一般人相比要高出21%。更有一些文章以“要man还是要命？伟哥或增加男性皮肤癌风险”等为醒目标题，致使服用这类药物的一些男士忧心忡忡。同时，NeuroRx声称发现了一种新型抗抑郁药能明显防止躁郁症自杀的想法，这让一些投资人跃跃欲试。不久前一个29岁的年轻人把只有一个花500万美元买来的阿尔茨海默实验药的生物制药公司Axovant Science成功IPO，创造了半年之内把500万美元变成30亿美元的神话。

【药源解析】：之所以会发生这些听起来几乎是不可思议的事情，是因为普通消费者对药品，尤其对新药开发还不够了解。对疗效、副作用、以及一个药品的价值只是一知半解，容易被媒体或药厂的宣传所误导。当然药品显示疗效和副作用的机制非常复杂，一些现象即使业内专家也无法解释。比如2014年NCI发表在JAMA Oncology的一篇文章指出，2009年至2013年批准上市的抗癌药，缩小肿瘤和延长生存期并没有成正相关。

众所周知，一个药物的疗效和安全性要经过人体临床实验验证，通常是有足够样本的随机、双盲、和对照实验。以纽约大学泌尿和人口健康学助理教授Stacy Loeb博士为首的研究团队分析了瑞典的20235份信息较全的医疗档案，其中发现有4065个男士在2006年至2012年之间诊断有黑色素瘤。而这些患者当中的435个在此期间至少使用过一次PDE5抑制剂类壮阳药，和没有服用过这类药物的男士相比几率高21%，但只对早期黑色素瘤患者显示统计学区分。对晚期患者则没有表现统计学显著。罹患另一种叫做基底细胞癌（basal cell carcinoma）的皮肤癌的几类则没有明显不同。

自去年的一篇报道指出服用“伟哥”和黑色素瘤发生风险有关以来，网上一直在讨论使用PDE5抑制剂类壮阳药是否会增加罹患黑色素瘤的风险。这次实验样本更多，而且包括多个PDE5抑制剂，表面上看来进一步证实了之前的临床结果。其实不然，前一个研究完全没有考虑服药的次数和用药周期，而在后一个

研究中，和黑色素瘤风险增高联系最强的是那些只服用一个处方的PDE5抑制剂，其中包括礼来的西力士（Cialis）、拜耳和葛兰素史克的艾力达（Levitra）、和辉瑞的伟哥（Viagra）。服用这类药物的次数和导致黑色素瘤的风险并不成正比。换言之，长期服用PDE5抑制剂并没有增加罹患皮肤癌的可能性。

我们知道合理解释一个药物的作用通常包括一个正相关的量效关系，显然这是以上临床分析结果所无法解释的。即使这篇文章的通讯作者Stacy Loeb教授也同意把PDE5抑制剂和黑色素瘤发生风险联系起来为时过早。她对这个实验结果提出一个挺有意思的解释，就是使用这类壮阳药的人群通常相对富有（保险公司通常不支付），相应地旅行、度假、晒太阳的机会也相对较多，多晒太阳会明显增加罹患黑色素瘤的几率。所以她认为更应该多使用防晒霜，而不是担心这类药物潜在的黑色素瘤副作用。

NeuroRx制药公司由哥伦比亚大学的一个精神病学家Daniel Javitt和其一个做创业的兄弟Jonathan Javitt共同成立，昨天哥俩声称他们公司的一个组合实验药在一个有7个躁郁症患者参与的实验中能有效地预防躁郁症患者自杀的想法。这个复方组合的有效成分是Latuda和D-cycloserine（D-环丝氨酸），前者是氯胺酮类抗精神病药，后者最初用于治疗结核病，后来发现也对大脑NMDA受体起作用。根据标准的抑郁症问卷评分，所有患者都表现不同程度的缓解，其中4个患者8周后依然表现完全缓解。但遗憾的是，实验不仅样本极少而且没有对照组，也就是说在没有随机、双盲的实验设计情况下，观察到的临床疗效有仅仅是安慰剂效应的可能，尤其对于精神类疾病安慰剂效应可以高达70%。

所以消费者既不必在“做man”和“要命”之间抉择，也不必被那些所谓的“颠覆性产品”忽悠而盲目掏腰包。以上的伟哥-黑色素瘤风险实验不仅只是荟萃分析，而且其“结论”本身也无法自圆其说。抑郁症神药Latuda/D-cycloserine复方完全可能只是安慰剂效应，而Axovant Science只强调其5HT6拮抗剂的一个阳性2期临床数据，完全忽略了之前的十几个阴性临床结果，就象之前药源分析的那样，一个完全无效的药品每试验20次应该有一次显示 $p < 0.05$ 的阳性结果（统计学显著）。

生命不再无价：美国临床肿瘤协会（ASCO）发布抗癌药“价值框架”（value framework）

2015年6月25日

【新闻事件】：一个由哈佛大学Lowell E. Schnipper教授为组长的美国临床肿瘤协会（ASCO）工作组6月22日在美国《临床肿瘤学杂志》（Journal of Clinical Oncology）上在线发表了一个为抗癌药打分的“评分指南”。该指南从生存期疗效、副作用、生活质量、以及价格等不同方面为抗癌药打分。最高分为130分，其中和标准疗法相比延长总生存期或无进展生存期疗效最高可占80分，增加或减少副作用可上下浮动20分。如果新药能明显缓解症状，或致使患者在一定时间内不再需要治疗可以额外奖励30分。但是药品的价格没有直接融入评分，而是分开列表。按照这个评价体系，礼来的重磅产品Arimta不幸得0分，而且每月收费高达9200美元。得分最高的抗癌药是一个含曲妥珠单抗（赫赛汀）的三联方案，治疗HER2阳性乳腺癌得48分，一个疗程收费73000美元。

【药源解析】：我们最近讨论过，2015年ASCO年会的几个关键技

临床快讯

术外话题就是如何应对日益增高的抗癌药价格。目前美国抗肿瘤新药的平均价格大约是每月1万美元，有的甚至高达3万美元。这个价格是否合理既反映了社会的整体支付能力，也反映了每个国家和地区对痛苦和生命的不同定价。当然伦理上说生命无价，但如果一个药品超出患者的支付能力则失去其作为药品的意义。

为了应对持续上涨的药价相继出现了多种来自政府或民间组织的“定价指南”或限制。在西方国家最著名的要数英国国家健康与临床优化研究所（NICE），负责评估英格兰和威尔士的国民医疗保健制度可以承担哪些药物。NICE以生活质量调整年（QALY）为基础来评价一个药物的花费是否合理，通常认为一个QALY内花费2万以内是合理的，5万以上则很难获得NICE的推荐。纽约的Sloan Kettering癌症中心大概是强烈抵制不合理药品价格最强烈的民间组织之一，曾成功迫使数个抗癌药降价，且降幅高达50%。最近Sloan Kettering还推出了一套称为“药价算盘”（DrugAbacus）的评价系统，帮助患者理解抗癌药的成本效益。但是这些系统都相对复杂，对绝大多数患者来说要花很多的时间去理解。

这次美国临床肿瘤协会（ASCO）推出的评分系统把抗癌药复杂的统计学数据简单化，形成一个简单得只用一个数字表达的治疗价值（net health benefit）评分。这个“治疗价值”指一个新抗癌药和标准疗法相比的附加疗效相比治疗引起的副作用。而且ASCO工作组希望最终能做成一个方便患者和医生使用的移动应用（APP）。和其他评分系统一样，ASCO工作组此次推出的治疗价值评分系统也还远远没有完善，还有许多限制。因为绝大部分新药的临床实验是和标准疗法或安慰剂相比，这个评分系统在大多数情况下并不能直接比较同类新药（competitors）的价值，也就是说不能通过这些药物的得分来直接比较药物的优劣。按照Lowell E. Schnipper教授的话说这个系统只是为医生或患者提供一种协助作出最合适治疗选择的机制。而且同一个药物针对不同适应症甚至和不同对照组比较会给出不同的评分。到目前为止，ASCO工作组通过该系统打分的药物还只有十数个，一些药物得分较高，比如厄洛替尼（特罗凯）和顺铂加多西他赛或顺铂加吉西他滨相比治疗转移性非小细胞肺癌得分44（每月4600美元）、硼替佐米（万珂）治疗中晚期多发性骨髓瘤得分47（每月7000美元）、阿比特龙（Zytiga）治疗前列腺癌得分42（每月7500美元）。而另一些抗癌药比如罗氏的Avastin和赛诺菲的Jevtana都得了16分，礼来的Alimta不幸垫底得0分。

虽然这些不同的药价评分系统势必受到来自一些医生当然还有药厂等的抵制，但笔者相信在疗效和安全性之外，价格不久也将普遍成为医生处方药物的一个重要因素。

十年砥砺终成正果：美国FDA批准了Medicine's Company的注射抗凝药Cangrelor（Kengreal）上市

2015年6月23日

【新闻事件】：今天美国FDA批准了Medicine's Company的抗血小板注射剂cangrelor上市（商品名：Kengreal），用于避免成人患者在经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention, PCI）过程中因凝血造成的冠状动脉堵塞。和其它抗血小板药物一样，Kengreal最严重的风险是大出血，有时甚至危及生命。在一个有1万余人参与的头对头比较Kengreal和

Plavix（氯吡格雷）的临床实验中，Kengreal和氯吡格雷相比更能显著降低心肌梗死的发生率，尽管两个组的严重出血事件发生率都较低，但Kengreal组（1/170）高于氯吡格雷对照组（1/275）。

【药源解析】：经皮冠状动脉介入治疗（PCI）也称血管成形术（angioplasty），是一种经皮穿刺周围动脉，将球囊导管及（或）支架等治疗器械送至冠状动脉，扩张、疏通冠状动脉狭窄病变的一种心脏导管治疗技术。根据美国疾病和控制中心的数据，在美国每年有大约5万人进行PCI疗法。在中国自1977年第一例经皮冠状动脉介入治疗开始，PCI已经成为挽救冠心病患者最有效的疗法之一。

Cangrelor是P2Y₁₂的可逆抑制剂。最早由英国的一个小公司开发，后被阿斯利康收购。也是口服可逆抑制剂Brilinta开发过程中的一个早期tool compound。结构上Cangrelor含有一个三磷酸所以Cangrelor不仅不能口服而且半衰期也很短，只有几分钟。2003年Medicine's Company从阿斯利康手里收购了Cangrelor的开发权，并且调整了开发方向，利用了Cangrelor半衰期很短的特点开发手术用药。Cangrelor的超短半衰期因此成为一个优势，手术后一停药药效很快消失，理论上降低了出血风险。

尽管如此Cangrelor的开发饱受磨难。在2个大型3期临床实验中Cangrelor作为心脏搭桥手术用药和氯吡格雷相比没有显示任何优势。但是Medicine's Company百折不挠，又做了第三个3期临床，结果显示对稳定心绞痛患者有更好疗效。但FDA专家组在2014年2月还是以7票反对，2票赞成的投票结果拒绝了Cangrelor用于心脏搭桥手术。而且所有专家反对Cangrelor作为急性心脏病患者手术前的抗凝药。两个月后FDA也正式拒绝了Cangrelor的上市申请。

Medicine's Company随后又更明确了实验终点、缩小了适用人群并再一次申报上市。今年4月15日FDA专家小组终于以9:2的投票结果支持Cangrelor作为二线药物上市。2015年1月，Cangrelor获得EMA批准在欧盟上市。至此Cangrelor虽然历经磨难但终于熬成正果，但因为氯吡格雷专利过期且临床优势微弱，Cangrelor的销售峰值已经远远低于之前的4亿美元。RBC Capital Market分析师Adnan Butt预计Cangrelor在美国的销售峰值大约8千万至1亿美元。Medicine's Company股票今天小幅上扬1%至29.64美元。

阿斯列康痛风药物Lesinurad三期临床错过一级终点，2023年450亿美元销售目标再受挑战

2015年6月16日

【新闻事件】：今天阿斯列康在欧洲抗风湿病年会上公布其痛风药物Lesinurad在一个叫做CRYSTAL的三期临床实验结果。在这个有324人参加、持续一年的实验中，病人使用200毫克或400毫克Lesinurad与武田的非布索坦（80毫克）联用和单独使用非布索坦比较。只有400毫克组显示尿酸控制在5毫克/分升以下的人数统计显著超过对照组，而准备报批的200毫克剂量没有显示附加疗效，因此错过实验一级终点。Lesinurad正在欧盟和美国申请上市，预计今年年底应该会有结果。

【药源解析】：痛风是世界最大的风湿病，至少有1500万病人。

临床快讯

近年来随着生活方式的改变痛风人数有所上升。不仅痛风发作疼痛难忍，而且近年来发现高尿酸可能增加代谢疾病和心血管疾病风险，因此痛风药物研发最近5年突然活跃起来。

Lesinurad是尿酸盐转运蛋白抑制剂，主要抑制URAT1。这和市场上已有的黄嘌呤氧化酶抑制剂机理正交，可以联合用药。这个产品是由Ardea Biosciences偶然发现（是一个HIV药物的主要代谢产物，意外发现能降尿酸），2012年被AZ以12.6亿美元收购。400毫克组虽然显示附加疗效，但也有肾毒性，对于痛风这样已有较有效药物的疾病来说FDA能容忍多少安全性缺陷令人怀疑。在和另外两个和黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇联用的三期临床实验中，加入Lesinurad和单独使用别嘌醇比较确实显示能控制更多病人的尿酸水平，但并没有减少痛风发病频率。当然厂家总是说这个疗效得长时间才能看到，但药监和支付部门越来越希望在申请上市时你就有outcome数据。虽然FDA已受理Lesinurad的上市申请，但缺少outcome疗效加上今天这个结果令这个产品前途暗淡。

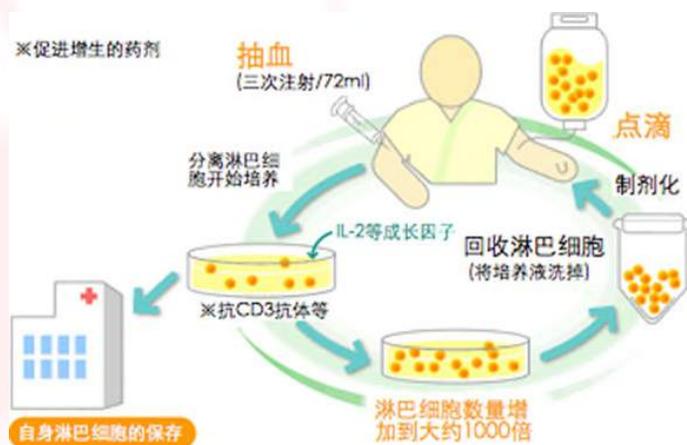
痛风是机理相对清楚的慢性疾病，血液尿酸浓度超过6毫克/分升的溶解度其单钠盐会在关节析出，从而造成炎症。急性发作一般使用非甾体抗炎药，而长期治疗需要降尿酸。别嘌醇早在60年代就批准上市，但当时批准的剂量是300毫克。过去50年世界人口的体重有较大增长，300毫克明显不够了。实际治疗中一般使用400毫克，最高可以使用900毫克。这个老药如果使用恰当可以控制大多数患者的尿酸水平。但新药都和其在世界还很苗条时的300毫克比，所以略显一些优势。非布索坦虽然效果好于低剂量别嘌醇，但价钱却高很多，所以市场吸收并不好。另一个生物药pegloticase则价钱更高，销售更差。

去年AZ CEO拒绝辉瑞收购的主要理由是其强壮的产品线马上就要收获，并预计10年销售会增长75%，达到450亿美元。但现在看这个理想和新药研发的现实不太兼容。除了Lesinurad外，和安进合作的IL17抗体brodalumab最近发现有自杀念头副作用，安进已经退出。而从合作伙伴施贵宝收购的糖尿病业务也出现危机，主打产品SGLT抑制剂被FDA警告有可能造成酮酸蓄积。上周其CMO突然离职，去一个只有1.5亿资产、一个在研HDAC的小公司。而去年赛诺菲也曾试图挖走其CEO。AZ的董事会现在需要做一些大胆的改革。

过继细胞疗法又出新招：提取淋巴结的自身T细胞治疗黑色素瘤

2015年7月9日

【新闻事件】：7月8日，以美国凯斯西储大学（Case Western Reserve University）医院Seidman癌症中心的首席医学官（CMO）Julian Kim教授为首的研究团队在《免疫疗法杂志》（Journal of Immunotherapy）上报道了一种新的过继T-细胞治疗技术。Kim团队从晚期黑色素瘤患者清除的淋巴结中提取了T细胞，他们把这些对黑色素瘤细胞敏感的淋巴结T细胞在实验室活化并大量增殖，这些活化的T细胞不仅在体外对黑色素瘤细胞表现特异性，而且在小鼠肿瘤接种模型中也显示延长生存期疗效。目前Seidman癌症中心已经开始了这个新型的过继T细胞疗法的1期临床实验，治疗晚期的黑色素瘤。



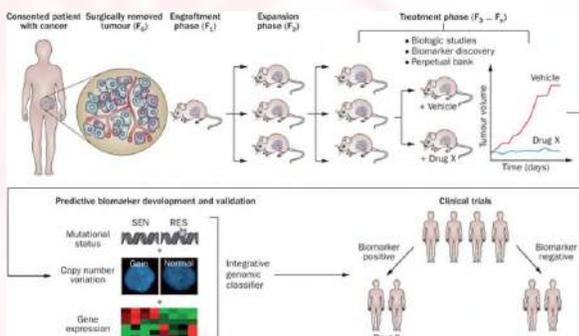
【药源解析】：肿瘤免疫疗法已经日渐普及，是继手术、化疗、放疗、和靶向疗法后出现的“第5大抗癌疗法”。肿瘤免疫疗法根据治疗模式可以分为过继细胞疗法（adoptive cell transfer therapy, ACT疗法）、免疫哨卡抑制剂、和抗肿瘤疫苗等。过继细胞疗法又可以根据细胞类型、以及活化机制等进一步划分，比如根据细胞类型可以分为细胞因子诱导的杀伤细胞（CIK）疗法、树突状细胞（DC）疗法、DC-CIK细胞疗法、自然杀伤细胞（NK）疗法、DC-T细胞疗法等，根据活化机制可以分为肿瘤浸润T细胞（TIL）疗法、嵌合抗原受体T细胞疗法（CAR-T）、和T细胞受体疗法（TCR）等。过继细胞疗法不是一个新技术，人类早在20世纪80年代就从外周血中分离得到T细胞，发现肿瘤引流淋巴结或肿瘤组织在体外实验中显示抗肿瘤活性，随后过继细胞疗法在一部分医院用于临床。

如上图所示，过继细胞疗法包括三个主要步骤：一是采集、分离、提取淋巴细胞，随后在实验室培养2-4个星期，进行细胞的活化及大量增殖，最后通过输液把具有抗肿瘤作用的细胞回输患者体内。虽然自身免疫细胞疗法已在临床使用许多年，但目前并没有统一的标准，每个医院在实验设计、培养技术、淋巴细胞去除、以及治疗适应症等方面或有所不同。而且过继细胞疗法的设施要求高、程序繁琐、其疗效又未能在大型临床实验中得到验证，因此过继细胞疗法一直未能受到足够的重视。直到最近几年免疫哨卡抑制剂和CAR-T细胞疗法迅猛发展，制药工业又掀起过继细胞疗法的开发热潮。不仅CAR-T细胞疗法的技术日益改良，对其它过继细胞疗法的研究也因此水涨船高。

Kim课题组发现引流黑色素瘤的淋巴结（MDLN）含有抗原特异性的T细胞，这些T细胞经过抗-CD3/CD28和IL-2培养、扩增能有效地诱导针对黑色素瘤的保护性免疫应答。虽然MDLN-T细胞疗法和常用的外周血T细胞疗效相比不是一个颠覆性的发明，但来自淋巴结的T细胞处于肿瘤浸润T细胞和外周血T细胞不同的肿瘤微环境，而且淋巴结清除是治疗三期黑色素瘤的一个常见手术，利用这些淋巴结提取T细胞并进行过继细胞治疗相信有一定优势。如果Kim团队的新技术能在临床实验中获得验证，MDLN-T细胞疗法或许能成为又一个战胜转移性黑色素瘤的法宝。与此同时，Kim研究团队也在研究把该技术应用到包括胰腺癌在内的其它肿瘤治疗领域。

新药研发简介系列（十三）：新瓶装旧酒，浅谈肿瘤动物模型的变迁

2015年6月29日



缺乏明显疗效是新药开发失败的最重要原因。虽然动物和人，疾病模型和疾病本身有着巨大区别，但实验动物模型依然是预测后期临床疗效，降低临床开发风险的最重要步骤之一。之前我们讨论了如何对待动物实验的疗效数据，比如动物实验要评价（一）疗效的大小，是否统计性显著、（二）阴性/阳性对照是否异常、（三）量效曲线是否异常、（四）重复性、（五）生物标记，疗效是否通过项目靶点而产生等因素。现在我们谈谈抗肿瘤动物模型的演变。

肿瘤是在新药开发过程中动物模型较完善的一门学科。即使如此，临床前的疗效还常常不能转换到临床认证。目前常见的肿瘤动物模型有小鼠接种肿瘤模型（包括鼠源或人源）、皮下异位移植肿瘤模型（PDX，包括体外生长或直接来自患者）、原位移植肿瘤模型（PDOX，转移性肿瘤模型）、转基因“肿瘤鼠”模型、以及“Xenopatients/Avatars”等。小鼠接种模型因为操作简易、成瘤率高、价格低廉等原因，尤其作为筛选模型而被广泛应用于抗癌药物研发。1969年，Rygaard and Povlsen医生首次把来自一个71岁直肠癌患者的肿块直接移植到缺乏胸腺细胞和T细胞的小鼠（裸鼠）改变了肿瘤研究领域。¹这是人类首次把人类肿瘤肿块移植到小鼠皮下生长，开始了肿瘤研究的新纪元。

皮下异位移植肿瘤模型（PDX）通常把来自患者肿瘤的肿块直接移植到免疫缺陷小鼠的皮下。与传统细胞株建立的肿瘤模型相比，异位移植肿瘤模型减少了体外培养步骤，保持了临床肿瘤细胞的形态和分子生物学特征，因而更好地模拟人类肿瘤并预测临床疗效。虽然在小鼠皮下生长的肿瘤和供体的高分化腺癌相似，但是大多数人体实体瘤在免疫功能低下的小鼠皮下种植不发生转移，转移性细胞株移植皮下之后也伴随着极低的转移率。受体/靶点/靶蛋白的表达情况也可能发生变化，因此不能很好地模拟人类肿瘤的微环境，从而影响了它在研究人类肿瘤转移特征方面的价值。

Sordat课题组是最早报道原位移植肿瘤模型（PDOX）的实验室之一。²PDOX是将患者肿块（或细胞/组织）移植到该肿瘤的源发器官，比如肝癌实体瘤（细胞）移植到肝脏、胃癌肿块（细胞）移植到胃，这样保持了肿瘤组织与其起源相同的体内微环境，相对异位移植具有更高的临床相关性，降低假阳性发生率。尤其重要的是原位移植模型的肿瘤类似人体肿瘤容易发生转移。1982年，Sordat研究团队把直肠癌细胞株注入裸鼠的大肠，

长出肿瘤且肿瘤发生转移。后来的研究表明，肿瘤在宿主体内表达侵袭转移能力，不但需要具备合适的移植环境，而且还依赖于肿瘤细胞之间、肿瘤细胞与宿主之间的相互作用。原位移植比通过尾静脉、门静脉、左心室、骨、脾、淋巴结等多途径注射肿瘤细胞引起的肿瘤转移更能模拟人类肿瘤转移。除了直接移植患者肿块和原位接种肿瘤细胞之外，原位移植肿瘤模型还可以先在皮下接种，成瘤后再移植至小鼠的原发器官。这样先让人源肿瘤组织在裸鼠皮下适应裸鼠体内环境，然后再接种于原发器官，有利于保证移植瘤的存活率。这类技术与直接原位移植瘤模型一样充分展示人源肿瘤的生物特性，与裸鼠皮下和腹腔移植瘤相比，其侵袭和转移能力均优于后者。自上世纪九十年代起，人们已经广泛使用来自患者的原位移植瘤模型，其中包括直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、以及胃癌模型等。

1988年4月，哈佛大学的Philip Leder和Timothy Stewart通过基因工程的方法，培育了一种高度易感乳腺癌的小鼠。这种转基因的“肿瘤鼠”（也叫哈佛鼠）的Myc基因能被对激素敏感的鼠源乳腺肿瘤病毒诱导产生乳腺癌。“哈佛鼠”的专利申请也作为首例动物专利曾在十多年前被炒得沸沸扬扬。“肿瘤鼠”具有免疫活性，而不是象裸鼠那样具有免疫缺陷，能够研究肿瘤在肿瘤周围组织的微环境中的发展以及抗癌药物的分子和组织病理学影响。而且这种自发性“肿瘤鼠”模型可以明显缩短动物模型的实验周期。再后来又开发了更复杂实验技术，其中包括同源重组、以及Cre-loxP系统激活肿瘤基因和敲除特定器官的肿瘤抑制基因等。在过去二十余年转基因“肿瘤鼠”模型尤其在科研机构曾一统天下，占据肿瘤动物模型的大半壁江山。

2006年，约翰霍普金斯大学的Hidalgo课题组报道采用严重免疫缺陷小鼠建立的移植瘤小鼠模型。比如他们使用一类肥胖糖尿病联合免疫缺陷（NOD-SCID）的小鼠，但是这种小鼠模型的肿瘤依然不会转移。为了和五十年前的异位移植模型显示区别，Hidalgo课题组赋予这个老模型一个新名称——“Xenopatients”或“Avatars”。笔者认为这类模型是新瓶装旧酒，而且这类“新瓶里的旧酒”在2014年10月竟被登上《科学》杂志封面³。50年过去了，肿瘤动物模型几乎又回归当初，今天药厂广泛采用的肿瘤移植模型和Rygaard/Povlsen当初的实验没有什么本质上的区别。

【参考文献】

- 1、Rygaard, J. & Povlsen, C. O. Heterotransplantation of a human malignant tumor to 'nude' mice. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 77, 758-760 (1969).
- 2、Wang, W. R. et al. in *Immune-Deficient Animals — 4th International Workshop on Immune-Deficient Animals in Experimental Research* (ed. Sordat, B.) 239-245 (Karger, 1982)
- 3、Robert M. Hoffman “Patient-derived orthotopic xenografts: better mimic of metastasis than subcutaneous xenografts” *Nature Reviews Cancer* 2015年6月18日 (doi:10.1038/nrc3972)。