

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 9
September 2015



本期主要目录

制药工业

- ◇ 收购是比创新更有效的增长手段吗？ 2
- ◇ Breo登顶失败，葛兰素呼吸困难：me-too药物开发为何也经常失败？ 2
- ◇ 拉斯克奖70大寿，生命科学投入太多还是太少了？ 3
- ◇ CAR-T：医药界的阿波罗11？ 4
- ◇ FDA的96%评审通过率还是太保守？ 5

临床快讯

- ◇ 斯坦福免疫大牛发明强效PD-L1蛋白拮抗剂 6
- ◇ FDA批准精神分裂症和狂躁型抑郁症新药Vraylar (cariprazine) 上市 6
- ◇ 关公战秦琼：Jardiance要争夺Entresto的心衰市场？ 7
- ◇ PD-1抑制剂Opdivo继续显示生存期优势，抗肿瘤免疫疗法持续膨胀 8
- ◇ FDA批准安进PCSK9抑制剂Repatha 10
- ◇ 开发抗体药物偶联（ADC）药物的技术挑战（一）：申报和监管的一些问题 11

药源人物

- ◇ 我认识的免疫学家傅阳心教授 16

孤儿药专栏

- ◇ 并不孤独的孤儿药（上篇）：孤儿药概述 18
- ◇ 并不孤独的孤儿药（中篇）：群雄逐鹿 19
- ◇ 并不孤独的孤儿药（下篇）：孤独在中国 21
- ◇ 44号发文苦未迟，罕见病药正当时 22

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com

收购是比创新更有效的增长手段吗？

2015年9月19日

【新闻事件】：今天Seeking Alpha有一篇题为“Buying In Growth Beats Innovation For Pharma”的文章讨论收购和自主创新哪个对增长更有效。据EPVantage的调查数据，全球最大20个制药公司2016年销售额一半来自收购产品。目前价值最高的100个三期临床产品中有64个来自收购。那么收购是比创新更有效的增长手段吗？

【药源解析】：大药厂还是小公司创新能力更强是制药工业一个永恒的话题。首先得定义一下新药创新是什么意思。并不是合成药物分子的人、或把项目能做到可以转让的人就是最重要的创新者，当然这些人可能是创新者。我认为制药行业创新最关键的一步是决定哪些项目值得做三期临床，所以项目来自内部还是外部并不重要。如果Pharmasset肯定Sovaldi能上市第一年就能卖100亿，他们不会把Sovaldi卖给吉利德。Pharmasset发明了Sovaldi，但我认为吉利德是更大的创新者，至少是共同创新者。所以收购和创新并不矛盾，收购本身就是创新。

但是大药厂的确每年在寻找三期临床候选药物上投入很多资源，所以比较内部投资和外部收购的效率也是合情合理。但今天这些数据不能完全回答这个问题。比如那64个来自外部的三期项目有31个来自收购公司。并购有时是为了某个产品，有时是两个公司都无法健康增长。所谓收购只是合并优质资产，是变相结伴萎缩，而不是增长。如果被收购的创新能力那么强为啥要被收购呢？另外被收购的也不一定是小公司，比如罗氏收购基因泰克。这种收购令罗氏三期临床产品线大部分来自收购，但468亿美元如果要自己做能找到多少三期项目？

大药厂每一两年要上市一个新药，如果按照现在成功率倒推平均需要每年两个三期临床项目，而大概每100-200个左右新项目才能产生一个上市药物。据我所知极少有公司每年会增加100-200个新项目，所以以后不可避免地需要从外部收购。64%的三期项目来自收购估计是历史最高水平，但这只是反映现在对新药附加价值的要求令成功率更低，没人能完全独立供给足够数目的三期项目。但这并不能证明收购更有效。如果下100个价值稍差的三期临床有80%来自收购 (vs 64% for the top 100) 还说明内部发现高价值三期临床几率更大呢。

早期项目的随机性也是一个重要因素。Flexus的临床前ID0为什么值12亿？不是因为ID0抑制剂治疗老鼠癌症有多有效，而是因为类似药物Opdivo的成功。ID0立项时Opdivo还是无名之辈，所以这纯粹是运气。但是多数大产品都是这种黑天鹅事件，无法从头计划。所以除非你能做所有项目，否则必须得在一定程度依赖收购。

临门一脚和三期临床

2015年9月11日

足球比赛里的临门一脚十分关键因为这是整个进攻的最后一步，也是进球的唯一机会。但失败则基本把球权交给对手，自己面临失分境地。临门一脚的质量不仅和这一脚射的水平有关，更和这一脚之前的工作关系密切。如果你进攻速度太慢，防守方不仅摆好阵形，还有时间向观众招手致意，那你的成功率就低了。

反之如果防守方阵形被打乱，队员疲于奔命，动作变形，你则可以轻松破门。所以临门一脚的水平是自后场开始的准备工作质量的体现。前期工作质量差则可能导致临门一脚没有角度、没有距离、动作勉强，成功率自然低。

新药开发有个类似过程，只是筹码和回报不同。三期临床相当于临门一脚。因为三期临床是最为耗时、最为昂贵的一步，所以没有必要到三期临床才回答的问题应该在前面更便宜的时候全部解决好。尤其是最不确定的因素应该在便宜的阶段搞定。三期临床虽然结果最可靠但失败也最痛苦，所以不要陷入一切问题到三期临床解决的陷阱。项目的核心假说应该在更早、更便宜的阶段去风险。当然有些假说只能在三期临床验证，比如降血脂和心血管事件风险的关系。这种风险高度置后的项目有自己的比赛规则，是否参与这种药物开发的竞争是个portfolio问题。

但现在有很多项目没有在三期临床之前干净彻底的去风险，导致不必要失败。比如DMD药物drispersen由于毒性限制只能用较低的6毫克/公斤剂量，二期临床显示在这个剂量下病人的肌营养不良蛋白水平并没有比安慰剂组增加。但肌营养不良蛋白水平升高是看到病人病情改善的前提，结果drispersen在近200人的三期临床失败（这对DMD这个罕见病来说是非常大的实验）。著名的CETP抑制剂torcetrapib虽然能升高HDL，但也升高血压，这在心血管事件临床试验中无疑是个非常不利的因素。结果ILLUMINATE失败不仅令辉瑞损失8亿美元，关闭AA，CEO走人，甚至对证实或证伪HDL假说没有任何帮助，因为所用的化合物不能干净地升高HDL。昨天谈到的Breo故事的性质也差不多。

如果公司一贯这样拖泥带水，三期临床失败率会超过平均值。制药行业其实只有一个很小的生存空间。最好的公司也有大量三期临床失败，最差的也有偶尔成功的例子。这和足球比赛也类似。马拉多纳、梅西也不是百发百中，赵达裕也攻破过阿根廷国家队的大门。但是足球2:0就很难翻盘，3:0就是大胜。一个Sovaldi这样的进球就够让吉利德拿世界杯了。三期临床前工作的水平直接影响三期临床成功率，也决定一个公司的生死存亡。

Breo登顶失败，葛兰素呼吸困难：me-too药物开发为何也经常失败？

2015年9月10日

【新闻事件】：昨天葛兰素宣布其COPD药物Breo Ellipta（糠酸氟替卡松和维兰特罗的复方组合）在一个叫做SUMMIT（意为登顶）的临床试验中错过一级终点。在这个一万六千多人参与的试验中Breo和安慰剂比较没有降低全因死亡风险。虽然Breo组比安慰剂组降低12%的死亡风险，但这个数字没有达到统计显著。根据实验设计，因为这个一级终点没有达到，所有二级终点也失去意义。这是这两天继eravacycline和FX006之后失败的第三个所谓me-too药物临床试验。

【药源解析】：Breo已经被批准上市并被葛兰素给予极大希望，但这个产品的市场表现令人大失所望，今年上半年只卖了不到1.5亿美元。Breo是葛兰素重磅药物advair（丙酸氟替卡松/沙美特罗）的后续产品，又称advair之子。虽然Breo一日一次，但advair专利已经过期，而且医生有多年使用经验，所以Breo并没有青出于蓝而胜于蓝。美国医疗开支吃紧也令Breo饱受折磨，至少刚上市时大量处方被美国老年医保打回。

制药工业

正是在这种严酷的生存环境下葛兰素决定豪赌一把，做了这个SUMMIT实验。希望如果显示生存优势，Breo可以获得更大市场份额。但由于是和安慰剂比较，即使成功对市场吸收有多大影响专家也有怀疑。Advair若干年前也做过一个叫做TORCH的类似临床试验，结果比安慰剂降低17%的死亡风险但也是差一点达到统计显著。这已经是一个严重警告，但葛兰素认为（或者被迫认为）这是因为TORCH的6000病人数目不够，无法检测到这个收益，另外TORCH病人的COPD也不够严重。SUMMIT病人几乎增加了两倍，患者疾病更严重，所以死亡事件更多，但结果和TORCH如出一辙。

最近两天这些看似保险的me too型药物频繁失手。昨天Tetraphase的新型四环素未能显示和标准疗法比较非劣效，Flexion的激酶止痛药FX006也未能达到一级终点。现在全新机理药物似乎开发都没这么困难，这些me too药物机理已知，构效关系明确，怎么开发反而磕磕绊绊呢？

事实上这些药物虽然是me too但厂家希望做出和已有药物的区分，而这个区分目标却没有经过科学系统的去风险处理。Breo和advair都只是改善COPD症状，并不能停止或逆转疾病恶化。死亡是个复杂的多因素过程，除非你知道你的药物能显著改善某个明确致死因素否则盲目性太大。据我所知，进行TORCH的主要根据是一个叫做ISOLDE的更早临床试验，显示氟替卡松类激素可以降低COPD病人死亡风险，但并没有明确的机理解释这个收益。事实上在25%病人死亡时药物未能显示任何收益，后来在9-12个月以及第24个月这两个集中时间段突然显示很大收益（整个实验3年），而如果是药物起效这个收益应该相对平稳。另外COPD通常认为是心血管的并发症（因为呼吸困难导致缺氧也说得通），但安慰剂组过多死亡的原因却不是心血管而是癌症等其它疾病。

所以这类药物降低死亡的临床观察可能是实验噪音或病人选择性退出造成，尤其在TORCH已经失败的情况下再开始更大的SUMMIT就更有不成功则成仁的豪赌味道。葛兰素最近几年连续发生这样大型试验失利的情况（darapladib, MAGE-3, lapatinib等）令人怀疑决策层是否犯了系统性错误。Witty爵士已经受到一些大股东质疑，这个试验结果令葛兰素呼吸更加困难。

拉斯克奖70大寿，生命科学投入太多还是太少了？

2015年9月16日

【新闻事件】：今年是素有诺贝尔奖风向标之称的拉斯克奖成立70周年，JAMA今天发表一系列文章纪念这个里程碑。除了获奖者回顾自己的光辉岁月之外，也有另外几篇文章从不同角度讨论生命科学研究的意义。我们作为生命科学领域参与者可能多数时间都是身在此山中，并没有考虑太多我们是否过度霸占了社会资源这个问题。

【药源解析】：拉斯克奖是由美国一对商人夫妇所创立。男的是现代广告业的鼻祖阿尔伯特-拉斯克，女的是玛丽-拉斯克。当年癌症研究经费极端缺乏的时候有人找到这两口子。阿尔伯特对他们说有一个地方有几乎无限的资源，这个地方叫国会。玛丽也绝非小可，可以指着约翰逊总统鼻子要钱。常言道会哭的孩子有奶吃，1945年拉斯克奖成立时NIH预算是240万美元，到了1985年已

经涨到45亿美元。据《百病之王》那本书里讲，阿尔伯特对科学家并不太欣赏。他认为科学家视野极度狭隘（tunnel vision），除了科研其它事基本什么也干不了。

NIH这40年2000倍的预算增长到底给社会带来多大效益呢？这就仁者见仁智者见智了。今年的获奖者之一James Allison出现在攻克癌症已经有了一线希望，另一篇回顾心脏病防治领域拉斯克奖工作的文章也列举了手术、器械、和药品等一系列突破性科技进展。这些成果似乎说明生命科学投入应该继续增加，现在美国国会正在讨论21世纪治愈法案，如果通过的确将大幅度增加NIH预算。

但斯坦福著名学者John Ioannidis同期发表的一篇文章却质疑生命科学的社会价值。他指出真正有社会价值的贡献往往和大量垃圾科研混在一起很难分辨，在如何把基础研究成果转化为有价值产品方面也缺乏投入。他承认人均寿命在增长，但认为很多时候和生命科学研究成果无关。一是病人并不多，所以治好病人也对平均寿命影响不大。二是很多药物的发现中新生物知识起的作用不大。他说10个拉斯克奖未必能延长全球人口1年的平均寿命。他认为改变生活方式、降低污染、减少战争、改善公共卫生对提高整个社会的人均寿命更有效。

当然实践证明他提出的那些办法并不容易实现。吸烟、过度摄入能量、运动不足是广为人知的健康杀手，但在整个社会水平改进这些行为非常困难。另外自由市场是个公平的投票机，如果有人愿意花钱买Opdivo来换取抽烟的快乐，那就会有人投资开发Opdivo。但有限的社会资源用在生命科学研究而不是净化全球饮用水上确实说明人人生而平等还是一个愿望，一个选择暴饮暴食生活方式的西方人没理由比没有任何选择权的非洲儿童获得更多改善生活质量的社会资源。每一块花在这件事上的钱就不能用于干其它事。我们是否霸占了过多的社会资源？玛丽-拉斯克的一句话或许有一定道理：“if you think research is expensive, try disease”。



制药工业

CAR-T: 医药界的阿波罗11?

2015年9月5日



【新闻事件】: 今天宾大的Carl June教授和合作伙伴诺华在《Science Translational Medicine》杂志发表了他们CAR-T治疗CLL的长期跟踪结果。在14个多次复发的中老年病人中, 有4人达到完全应答, 4人部分应答。在4例应答患者中除一位患者死于其它疾病, 其余三人不仅仍然健在, 而且即使用深度序列分析也没有在血液和骨髓中找到任何癌细胞克隆。其中最长的应答时间已达4年半。对于中值年龄66岁, 经过多种治疗依然复发的患者, 这个治疗结果简直就是奇迹。

【药源解析】: 46年前阿波罗第一次把人类送到另一个星球并安全返回, 成为科学技术成就的标杆。每当其它领域遇到长期解决不了的问题大众都会质疑我们已经把人送到了月球你们怎么还解决不了这么简单的问题。抗癌领域就经常遇到这样的质问。事实上尼克松总统在登月成功两年后即宣布对癌症开战, 其实是把征服癌症作为和登月同等困难的任务。这三位依然健在CLL患者和当年两位登月宇航员背后的技术创新可以说是旗鼓相当。

CLL是多种疾病的组合, 有些进展非常慢, 不需要治疗。而有些则非常恶性, 虽然叫慢性白血病, 但只是相对应更恶性的急性白血病, 依然可以在两年之内置病人于死地。今天报道的这些病人已经经过多种治疗方法依然复发, 而每次治疗都会选拔出更恶性的生存肿瘤部落。这些肿瘤可以看作是CLL里身经百战的最顽固分子, 如果CAR-T能战胜他们, 治愈CLL似乎实实在在有了一线希望。

CTL019是把患者的T细胞加上识别B细胞表面抗原CD19以及CD3和CD137 (4-1BB) 这两个激活T细胞的信号接收蛋白域。CD19只在B细胞表达 (但正常B细胞也表达) 所以CTL019副作用相对较小。据报道注射时的副作用很轻微, 但之后的细胞因子风暴还是很严重, 有四人需要重症病房监护。但有了ALL的经验, IL6抗体tocilizumab可以有效控制细胞因子风暴。CTL019曾经在ALL达到90%应答, 但第一个儿童患者Emma Whitehead差点死于细胞因子风暴。Carl June医生的女儿有儿童关节炎, 所以用过tocilizumab。这是Emma Whitehead能及时使用tocilizumab的一个重要原因, 使她安全度过危险期。这和阿波罗11号登月有雷同之处, 据说着陆器登月时只剩下17秒的燃料, 十分惊险。

登月固然是了不起的成绩, 但还有无数更具挑战性的星球可以征服。CAR-T也一样。即使是CLL也有相当病人没有应答或只有部分应答, 而这些人预后要差很多。今天的文章报道应答和CTL019在体内的扩张直接相关, 但现在还无法预测CTL019在哪类病人会有效扩张。年龄、基因风险因素、治疗历史、甚至CTL019剂量都和应答无关。当然更为困难的是实体瘤, 这可能相当于火星以外的更遥远星球, CAR-T是否能征服实体瘤还是一个未知数。但是无论是支持者还是怀疑者, 大家都得承认人类从来没有这样接近征服癌症。今天这些病人中值年龄为66岁, 按美国79岁的人均寿命算, 4.5年的生存期已经把这些最严重的病人基本变成正常人。如果大家一定要找一个和登月比肩的成就, 我不知道是否还有比CAR-T更有资格的选择。

更坚固的泡沫? 2012-2014生物技术浪潮

2015年9月4日

今天《Nat. Biotech.》有一篇文章分析现在生物技术股票股价。2012-2014年间共有120家生物技术公司上市, 募资76亿美元。这个上市密集程度与募资数量和2000年的生物技术泡沫有一比。1999-2000的10个月时间里共有46家生物技术公司上市募集60亿美元 (2015年美元), 泡沫破裂后投资者损失惨重。

作者指出2000年的泡沫源自互联网泡沫募集的大量资本和对人类基因组不切实际的期待。投资者过分估高没有临床验证产品的概念型企业的同时又低估了有相对可靠技术的成熟企业, 同时犯了两个错误。结果在以后10年几乎没有概念型企业上市任何产品, 而相对成熟企业则建立了健康的产品线, 并为投资者创造了价值。

2012-14大潮中的企业则多数拥有相对成熟的技术, 估价和IPO募集资金数目也均低于2000年那一拨, 显示投资者现在变得更加理智。但是作者也发现现在生物技术公司的估价和其核心技术的成熟程度、产品数量、以及成功可能关联不大, 大概因为产品的颠覆性是一个主导因素。比如只有一个2期产品的Bluebird交易前估价 (投资者注资之前) 为2.5亿美元, 比拥有3期产品的Enanta (1.9亿) 还高。因为前者是颠覆性的基因疗法, 后者是区分较小的丙肝药物。

尽管这一次牛市似乎基础更为牢固, 但不等于泡沫不存在。2000年泡沫大家得到的教训是没有临床产品的公司不能IPO, 但最近免疫疗法的火热令投资者好了伤疤忘了疼, 临床前资产以上十亿美元转让, 只凭临床前资产IPO也有发生。百建一个阿尔茨海默药物凭一个一期临床数据3个月制造350亿市值, Axovant把一个500万买来的5HT6抑制剂瞬间变成价值30亿美元的明星。没有投资者急于求成的盲目这些事件不应该发生。

小公司有压力和动力过度推进在研产品, 所以进入二期临床不一定意味着核心技术已经成熟。更重要的是现在晚期药物开发成本飙升, 平均上市一个新药成本为26亿美元, 生物制药公司平均需募资20亿美元以上才能有成功上市产品。现在没有那么多资本开发所有这120家企业的产品。随着这些产品进入更为昂贵的晚期开发, 必然有一些产品因为自身原因失败, 剩下的也要去争夺有限的资源。如果重要技术出了问题, 如CAR-T对实体瘤久攻不下, 投资者可能会对整个生物制药失去兴趣。当然资本也可能

制药工业

找到新去处或整个资本市场牛市后调整，这些因素都可能导致生物制药股票的大幅度下跌。

FDA的96%评审通过率还是太保守？

2015年8月27日

【新闻事件】：最近麻省理工的两位教授Vahid Montazerhodjat和Andrew Lo发表文章讨论FDA批准新药是太保守还是太激进。他们用统计学方法根据疾病负担分析现有政策对假阳性、假阴性的要求是否合理。他们认为现在FDA对多数药物的审批标准过高，但对有些相对良性疾病药物批准有点过于放纵。

【药源解析】：理论上药物批准的标准是利大于弊，但如何定义收益以及如何应对不确定性很困难。当然批准不可靠的药物病人可能不能受益，甚至受到伤害。但对于有些疾病延迟批准证据不完善但有一定可能有效的新药同样对病人不利，因为疾病会恶化或痛苦会增加。所以关键是如何评价疾病负担和能容忍的新药疗效不确定程度。这正是这篇文章的议题。比如现在一般药物的标准是允许2.5%的假阳性率，但对于胰腺癌这样的恶性又无有效药物的疾病这个标准过高。根据作者对胰腺癌恶性程度的估计，他们认为假阳性率28%即可接受，即一个新药如果有72%可能显示比标准疗法优越即可上市。但对于已有一些有效药物而且相对良性的疾病2.5%假阳性率可能还太高。比如前列腺癌药物只应该允许1.2%的假阳性率。但这是少数情况。多数时候FDA过于保守。

我们知道证据并非免费。事实上现在的新药疗效和安全性证据十分昂贵，这是药价高居不下的根本原因。如果对严重疾病药物放宽标准，不仅可以加快新药的上市，而且可以降低开发成本。当然代价是这些药物有更大可能无效或有害。即使按照现在的“保守”标准，也有很多人质疑新药是否令患者受益，比如去年有人指出75%的抗癌新药无生存数据，那病人花钱买的是什么？一旦出现Vioxx这样的事件，FDA立即受到多方攻击。FDA如果不批准有疑问的新药则不会出现这类尴尬局面，所以FDA作为官僚机构应该说是天然避免假阳性的倾向。但正如作者所言，过高审批标准同样伤害病人。假阳性药物可以在上市后的继续研究中被发现而撤市，但假阴性药物则永远不可能让患者收益。

当然这些道理谁都懂，FDA对于罕见病药物的审批标准明显低于糖尿病药物，所以也在执行因药制宜。我认为多数情况下专家组在投票时已经考虑到疾病负担和标准疗法。大众在抱怨药价过高时应该意识到相当部分的药价是药品疗效和安全性“保险费”。你买一手机要500块钱，但你要买2年内不能出现任何故障的同款手机可能就得花600块钱。所以如果病人能根据疾病严重程度承担一部分风险，药价会有相应下降。如果一出事就骂或者起诉FDA那只会迫使FDA继续保守，最终受害的还是患者。

FDA最近频繁躺着中枪。先是福布斯的Matthew Herper统计了最近7年的审批通过率，认为FDA几乎不拒绝任何药物的上市申请，新分子药物通过率高达96%。接着美国制药行业组织PhARMA撰文称大众不要以为这么高的审批率是因为做药容易或FDA不作为。Herper马上说这事儿他全懂，并列举了9个原因解释为什么现在审批成功率这么高。今天的这篇文章似乎在说FDA的96%评审通过率还是太保守。如果FDA同意这个观点并改变政策，新药的上市数目会有大幅度增加。

FDA并非尸位素餐，PhARMA也非杞人忧天

2015年8月25日

【新闻事件】：上周福布斯著名专栏作家Matthew Herper写了一篇题为“The FDA Is Basically Approving Everything. Here's The Data To Prove It”的文章，指出现在FDA的批准率出奇的高。新分子药物的成功率高达89%，如果按新适应症算成功率更高达96%。而2008年新分子药物申请上市只有50%的成功可能。他惊叹FDA现在几乎批准所有的药物。今天制药联盟（PhARMA）发文澄清一些事实，主要想向大众解释FDA的标准并没有放松，开发新药依然困难。

【药源解析】：Herper一向对制药工业比较友好，他的这篇文章也并无任何错误。专业人士看这个趋势可能会和最近FDA和药厂的沟通改善联系起来，但对新药研发不太了解的普通大众的确可能会产生误解，以为FDA已被药厂买通，只是一个傀儡机构，所以今天PhARMA的澄清同样十分必要。

PhARMA的文章指出Herper只看了新药研发最后一步的成功率，当然Herper比较的就是最近几年这最后一步成功率的变迁，所以并无不当之处。但PhARMA担心有人可能会误以为整个新药开发过程都很容易，并列举阿尔茨海默为例指出这个疾病药物的发现只有3%的成功率。所有跟踪新药研发的人都知道新药研发并没有比以前容易，FDA也没有放松丁点要求。即使是针对PCSK9这样高度确认靶点的药物FDA也只是谨慎批准了两个非常小的高危适应症。PCSK9在所有二十几个临床试验中都显示积极疗效并没有显著安全问题，即使这样也需要CVOT实验结果出来才可能扩大适应症。

FDA一些新政策使其和药厂的沟通更加通畅。通过突破性药物、加速审批、优先评审等渠道，产品的申请在提交之前已经和FDA有了非常彻底的沟通，所以只有非常可能上市药物才会提出上市申请。而支付环境的变迁迫使药厂越来越开发能获得各种各样优先审批的药物，所以审批成功率上市并不意外。FDA今年曾经创下4个工作日批准Opdivo用于肺癌的审批记录。未来的趋势是FDA并非新药成功的主要障碍因为达到安全有效审批标准的新药会很多，真正的考验是支付部门。

PhARMA是一个制药工业的行会性组织，替制药工业说话是其职责。制药工业尽管为人类健康做出巨大贡献，但近些年在普通大众中的名声却一直不好，有一年排名仅比烟草工业高一点。一方面制药工业利润很高，所以大众怀疑这些土豪收买监管部门。但实际上美国的法律非常严格，药厂对FDA影响很有限。另外FDA专家组的评审、投票过程都对外公开，FDA真想兑水也不容易。当然有些药厂在利益驱使下打擦边球，但擦不上边的情况时有发生，失去大众信任。所以PhARMA及时澄清任何可能误解也并非杞人忧天。整个制药工业应该努力重建大众信任，PhARMA以后也不必为一篇本无任何错误的文章做贼心虚地辩解一番。

临床快讯

斯坦福免疫大牛发明强效PD-L1蛋白拮抗剂

2015年9月18日



【新闻事件】：抗肿瘤免疫大腕，斯坦福大学的Irving Weissman教授课题组正在举行的CRI-CIMT-EATI-AACR国际肿瘤免疫大会上报道了一种靶向PD-L1免疫哨卡的工程蛋白。这种工程蛋白分子量虽然较小，只有普通抗体的十分之一，但和PD-L1的亲合力却是PD-1的5万倍。临床前实验证明，这种PD-L1的蛋白拮抗剂不仅比传统的抗PD-1/PD-L1抗体的抗肿瘤疗效更好，而且和其它免疫疗法联合使用表现更好的协同效应。这些初步临床前结果虽然说明这类新型的PD-L1的蛋白拮抗剂具有抗PD-1/PD-L1抗体的基本属性，但能取代抗PD-1/PD-L1抗体成为新一代的抗肿瘤免疫药物吗？

【药源解析】：我们之前多次讨论，抗肿瘤免疫疗法是当下制药工业最热门的研究领域。不仅抗CTLA4抗体Yervoy、抗PD-1抗体Opdivo和Keytruda相继上市，还创造了多个“传奇”：比如默克Keytruda的“奇兵突起”超过施贵宝Opdivo，成为第一个登陆美国市场的PD-1抑制剂；FDA从接受申请到批准Opdivo的鳞状非小细胞肺癌适应症只用了短短4个工作日，创FDA审批记录；Opdivo三次因和标准疗法相比显示生存期优势其临床试验被提前终止等。PD-1抑制剂不仅在美国获批治疗晚期黑色素瘤、鳞癌非小细胞肺癌，在包括肾癌、膀胱癌、头颈癌、和三阴性乳腺癌等其它多个实体瘤和几个血癌适应症中也观察到疗效。免疫哨卡抑制剂的市场总额预计高达350亿美元。

虽然制药工业已经开发了许多抗PD-1、PD-L1、和CTLA4等免疫哨卡的单克隆抗体，其中包括百济神州的BGB-A317和江苏恒瑞的SHR-1210，但这些抗体作为单药使用的应答率还较低，平均只有15-20%。我们还不知道这些免疫哨卡抑制剂为什么应答率比较低，但这些单克隆抗体具有一些比如分子量很大（大约150kDa），很难渗透到更大的固体肿瘤等天生缺陷。除此之外，这些抗PD-1、PD-L1抗体一方面抑制免疫哨卡，提高免疫系统识别并清除肿瘤的功能，但还有一些抗肿瘤免疫细胞依靠PD-1/PD-L1激活，PD-1或PD-L1抑制剂将损伤这些免疫细胞的活性，限制了这些抗PD-1/PD-L1抗体的治疗潜力。

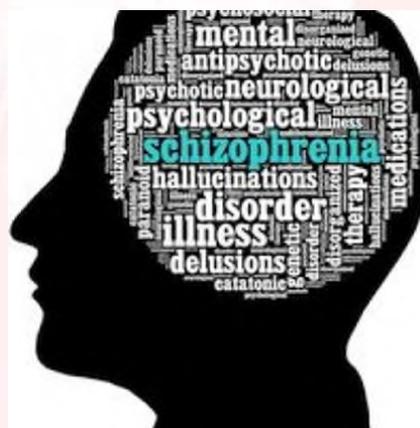
Weissman课题组通过一个称为“定向进化”（directed evolution）的开发平台设计了一种能靶向PD-L1，抑制PD-1/PD-L1信号传导的一种工程蛋白。这种工程蛋白既保持了传统PD-1/PD-L1抑制剂的生物功能，又不会消耗PD-1或PD-L1，导致以上所

述的“误伤反作用”。其中最好的工程蛋白对PD-L1的亲合力比PD-1高5万倍，而其分子量只有普通抗体的十分之一大小。而且这个工程蛋白因为分子量小，正如预期的那样对肿瘤的浸润能力要明显优于抗体。比如研究人员通过荧光标记发现，这类蛋白能浸润到固体肿瘤的内部，而抗PD-1抗体主要存留在离肿瘤血管较近的区域。另一个更重要的优势是这些工程抗体不象抗PD-1、PD-L1抗体那样降低淋巴结T细胞的数目，不会“误伤”PD-1或PD-L1的其它免疫功能。

当然，这些靶向PD-L1的工程蛋白距上市并成为新一代的免疫疗法还有很长的路要走，比如因为这些工程蛋白分子比较小，更容易从体内排出，半衰期比较短，不能象抗体药物那样每2周甚至每月一次给药。这些工程蛋白也具有“免疫原性”，导致免疫系统对这些蛋白产生免疫反应。当然科学在迅速发展，今天在《自然》上发表的“仿生纳米粒”或许就能解决其中的一些问题。

FDA批准精神分裂症和狂躁型抑郁症新药Vraylar (cariprazine) 上市

2015年9月18日



【新闻事件】：美国FDA今天批准了Forest Laboratories和Actavis Pharma的Vraylar (cariprazine, 卡利拉喹)上市，治疗成人精神分裂症 (Schizophrenia) 和狂躁型抑郁症 (bipolar disorder)。在2个分别有1754位 (精神分裂症) 和1037位 (狂躁型抑郁症) 受试者参与的晚期临床试验中，患者接受3个6周 (精神分裂症) 和3个3周 (狂躁型抑郁症) 的Vraylar治疗后，治疗组和安慰剂组相比症状明显降低。精神分裂症治疗组最常见副作用有震颤、言语不清、不自主的肌肉颤动，而狂躁型抑郁症患者最多经历多动、消化不良、呕吐、嗜睡、和不安等的不良事件。Vraylar和其它FDA批准的精神分裂症和狂躁型抑郁症药物一样都带有黑框警告，提示医务人员和痴呆相关的老年患者使用Vraylar时死亡风险增加，所以Vraylar没有获批治疗这类患者。

【药源解析】：精神分裂症和狂躁型抑郁症都是严重的精神疾病。精神分裂症涉及感知觉、思维、情感、和行为等多方面的障碍，部分患者还会出现认知功能损伤。狂躁型抑郁症 (bipolar disorder) 患者经历周期性的情绪低落和突然高涨。一段时间感到极度无助，而另一短时间又极其兴奋，脾气暴躁，感官异常灵敏。狂躁型抑郁症的成年患者情绪反覆的周期较长，消沉数月后，又会活跃数月。但儿童患者发病的周期却较短，甚至一日之

临床快讯

内情绪可以数度起落。精神分裂症和狂躁型抑郁症的病因都不是很清楚但很难治愈。目前的药物主要是控制、减缓症状。

Vraylar是口服的多巴胺D3/D2受体的部分激动剂，由匈牙利的Gedeon Richter制药公司研发。Gedeon Richter在2012年把Vraylar的美国和加拿大开发权转让给Forest Laboratories。多巴胺全名4-(2-氨基乙基)-1, 2-苯二酚，是由大脑分泌的一种小分子胺类化合物。多巴胺是一种神经传导物质，能帮助细胞传递脉冲而影响情绪。Arvid Carlsson因为发现多巴胺信号传导机制而获得2000年诺贝尔医学奖。

精神病药物是新药开发的重灾区，甚至一个统计指出阿尔兹海默药物开发的失败率高达99%。这类药物最近的成功开发比如礼来的Cymbalta和惠氏的Effexor也都是十年之前的产品。多巴胺受体是精神病领域为数不多的确认靶点，但选择性是一个挑战。已经上市的多巴胺受体激动剂象森福罗、协良行、和泰舒达都不是多巴胺受体亚型特异性的激动剂。Vraylar据称主要是D2、D3受体的激动剂，并对D3有一定的特异性（体外选择性接近10倍）。Vraylar和其它上市多巴胺受体激动剂一样也是5-HT_{2A}受体的激动剂，但选择性据称更好（5-HT_{2C}、H₁）。

Vraylar曾经在2012年11月向美国FDA申报但在2013年12月被FDA拒绝。FDA虽然对Vraylar的疗效表示认同但要求补充尤其是优化剂量方面的临床数据。Forest Laboratories在补充数据之后于今年3月再次申报。因为Vraylar和同类药物的竞争优势不明显，估计商业前景不太乐观。幸运的是Vraylar的市场独占期较长，其化合物专利至2027年才到期。

关公战秦琼：Jardiance要争夺Entresto的心衰市场？

2015年9月18日

【新闻事件】：今天礼来和BI二型糖尿病药物Jardiance的CVOT试验结果在EASD年会上正式公布，同时在N Eng J Med上发表。这个名为EMPA-REG的试验共招募7020名有心脏病史的二型糖尿病患者，比较10毫克和25毫克Jardiance和安慰剂比较对全因死亡、心脏病死亡、非致死心梗、非致死中风的影响。结果发现使用3年Jardiance可以降低38%的心脏病死亡率，32%全因死亡率。Jardiance对心梗和中风无显著影响，但降低35%的心衰住院事件。

【药源解析】：上个月礼来和BI公布了Jardiance的心血管收益，成为第一个显示心血管收益的二型糖尿病药物。其它药物如DPP4抑制剂只显示没有心血管风险，而PPAR激动剂则有可能导致心血管事件。但当时并没有报道具体数据，所以大家不知降低多少、哪些人群受益、如何受益。今天的这个结果显然出乎很多人意外，礼来股票一度上扬7%，相当于60多亿美元市值。降低32%全因死亡率不仅糖尿病药物史无前例，这个疗效可以和任何其它慢性病药物媲美。死亡率的绝对下降也很显著，每39人用药3年可以避免一例死亡。作为比较默沙东的重磅药物Vytorin每50个病人使用7年才能避免一例心肌梗塞或中风事件。

但是这个收益似乎并不是来自降血糖。一是用药组和对照组生存曲线分离非常早，降糖的心血管收益不能那么快。二是两组的HbA1C区别也不大，206周时只有0.24%（10毫克）、0.36%（25毫克）的区分。作用机理似乎来自急性改善，作者猜测Jardiance对动脉硬化、射血功能、尿酸水平、血压、体重、尿

蛋白的影响都可能是收益原因，其实等于说我们也不知道。

如果这个显著受益不是来自降血糖，那么降糖是否改善心血管预后这个根本问题又没有了答案。本实验的主要作者Inzucchi博士说过去50年我们可能在错误地治疗二型糖尿病。我们只关注血糖但忽略了对过剩能量的治理，而SGLT2抑制剂令患者流失葡萄糖，所以降低能量摄入。当然这也是一个非常粗略的假设，是否是Jardiance的收益原因还需更多研究证明。但对礼来来说这个结果简直就是上帝的礼物。你有一个药物能显著降低死亡风险，但没人知道为什么，别人想me-too都没门。今天这个实验结果将对其它糖尿病药物尤其DPP4抑制剂造成很大冲击。但也有人指出糖尿病需多种药物控制。你SGLT当老大我们没意见，但一个好汉三个帮，多数患者还是需要DPP4的。

今天实验的这些病人都是血压血脂控制很好的病人，所以3年32%的全因死亡率下降比诺华的心衰药物Entresto相对比依那普利27个月16%全因死亡率还要显著。如果心衰死亡是主要组成部分，Jardiance也应该可以用到心衰病人，价格也便宜很多。Entresto被认为是心衰领域的独苗，预计可以多年独占这个市场，但Jardiance可能成为半路杀出的程咬金。这个结局没有人在项目之初能预测得到。抑制SGLT2是最粗鲁的降糖手段，但却成为唯一一个显著改善心血管预后的药物。但改善心血管并非通过降糖，而是通过改善心衰。新药研发实在是nobody knows anything。

毁人不倦：alpha-7受体激动剂Encenicline临床试验被叫停

2015年9月15日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司Forum宣布其alpha7尼古丁乙酰胆碱受体部分激动剂Encenicline将终止一个正在进行的阿尔茨海默病临床试验和一个精神分裂症认知功能障碍长期临床试验，原因是部分病人出现严重的胃肠道副作用。但另外两个已经招募全部病人的三期临床将继续进行，但需要密切关注胃肠道副作用。

【药源解析】：多数热爱熬夜的朋友都知道抽烟能提神，所以尼古丁受体作为认知功能障碍靶点已经被广大麻友所确证。但尼古丁本身和很多其它受体结合，所以毒性太大，不能作为药物。另外尼古丁半衰期也太短，否则烟厂早关门了。所以唯一可行的办法是寻找亚型选择性配体。Alpha 7受体和很多功能有关，对革命乐观主义者来说这个受体可以作为一个和PD-1、TNF类似的技术平台，用于开发多种疾病的药物。当然严酷的事实是调节功能繁多的靶点更容易导致副作用。alpha受体激动剂和拮抗剂都被用于多个疾病的药物开发，但到目前为止临床试验胜少负多。另一个以这个靶点为核心技术的Targacept已经在阿尔茨海默、儿童多动症、抑郁、精神分裂症、膀胱过动症等8个领域实验失败，市值一度比现金储备还低。

受体是最大的的一类药物靶点，一度一半以上药物是所谓G蛋白耦合受体(GPCR)配体。并不是因为这类靶点容易做，而是很多传统的中枢药物恰好是GPCR配体。现代理性药物设计亦开始于GPCR配体，但并不是多数药物作用的中枢受体，而是胃黏膜上的H2配体。70年代制药大师James Black从内源性配体组胺开始，用当时最新潮的体外受体评价技术找到制药史上第一个重磅药物，甲氧咪唑，开始了现代新药发现模式。另一类受体是离子通

临床快讯

道, alpha 7就是一个表达非常广泛的离子通道。离子通道配体开发十分复杂, 包括正负反馈、中枢不同区域的表达、受体失敏、下游信号的多样化等因素。离子通道的结合区高度类似所以选择性是个大问题, 动物模型的不可靠也帮了不少倒忙。

Forum基本停止了其它靶点的研究而主攻alpha 7。Encenicline在阿尔茨海默病二期临床显著改善认知和生活功能并达到所有试验一级、二级终点, 而且功能改善和血药浓度正相关。Encenicline在精神分裂症二期临床也改善认知功能。根据其网址介绍, Encenicline在动物模型也有很好的效果。但是alpha 7也是在很多组织包括胃肠平滑肌高度表达的受体, 所以出现中枢外副作用也不能算是完全意外。

中枢药物开发的复杂性尽人皆知, 但因为阿尔茨海默病和精神分裂症都是病人众多而没有有效药物的大病种, 市场潜力巨大, 所以吸引无数大小药厂前仆后继。Encenicline应该和现在仅改善症状的其它AD药物如金刚烷胺类似, 只能改善症状而不能停止或逆转疾病。虽然说病人只在乎症状, 对疾病是否存在并不最关心。但因为已有几个类似药物, 这可能是FDA对其副作用要求比较严格的原因。当然Forum并没有公开副作用到底是什么、多严重。Alpha 7受体表达广泛, 功能多样, 其配体和其它很多中枢离子通道、GPCR配体结构类似, 所以开发十分复杂。到目前为止尚没有根据这个受体活性优化上市的药物, 可谓毁人不倦。

高血压临床试验SPRINT提前终止, 细节模糊

2015年9月12日

【新闻事件】: 今天美国国立卫生研究院资助的一个叫做Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)的临床试验因为疗效好于预测而提前终止。正如试验名字所言这个试验研究控制收缩压对死亡风险的影响。这个试验共招募9300名50岁以上、有心脏病或肾功能障碍风险病人, 一组控制收缩压在120毫米汞柱, 另一组控制在140毫米汞柱。结果发现120毫米组比140毫米组死亡风险下降25%, 心血管事件下降30%。这个试验开始于2009年, 原计划2018年结束, 耗资1.14亿美元。

【药源解析】: 降压药主要在70、80年代发现, 当时并无CVOT的要求。靠改善血糖、血压、血脂这些所谓surrogate marker但缺乏真正改善病人预后证据的药物赚取高额利润一直是制药工业的一个主要练门, 很多人指出仅仅改善化验单不应该收病人那么高药费。降压和降脂药物的心血管收益早就被临床试验证实, 但降糖药的收益直到今年才有第一例报道。

但是今天这个消息只是一个公报, 没有任何技术细节。作者只公布了相对风险下降而没有报道绝对风险改变。是120毫米组死亡3人140毫米组死亡4人还是300人对400人? 虽然都是25%相对下降但临床意义完全不同。事实上上以前的临床试验显示不需要把血压降到这么低, 这也是现在的指南只建议低于140毫米的原因。另外死亡原因分析也没有公布。

安全性是一个主要考虑。120毫米组平均使用三种降压药, 而140毫米组只用两种降压药。任何药物都有副作用, 而且这类高风险病人通常还需要其它慢性病药物, 所以药物相互作用是个重要安全隐患。虽然作者宣称三药组合耐受性很好, 但是具体的安全性数据得以后才能公布。

去年的IMPROVE-IT实验似乎说明LDL越低越好, 今天这个试

验似乎在暗示把中老年患者血压降到健康青壮年水平也会有附加收益。据估计现在有20-30%的高血压患者是所谓的顽固性高血压, 即使多种药物依然无法控制。如果降低血压有如此直接的收益, 高血压新药研发似乎还应该是一个很有潜力的方向。今天的试验结果对诺华应该是个利好消息。其心衰新药Entresto就是两个降压药的复方组合, 这个本来就会成为重磅药物的大产品如果增加高血压这个适应症则有可能成为超级重磅药物。

PD-1抑制剂Opdivo继续显示生存期优势, 抗肿瘤免疫疗法持续膨胀

2015年9月9日



【新闻事件】: 昨天施贵宝在“第16届世界肺癌大会”上公布了其PD-1抑制剂Opdivo的2个关键性临床试验CheckMate-017和CheckMate-063的最新随访数据。在这两个临床试验中, Opdivo治疗晚期鳞状非小细胞肺癌和现行金标多西他赛相比持续显示生存期疗效优势, 18个月的总生存率是标准疗法的2倍(28%比13%)。Opdivo和Yervoy的复方组合在一个非小细胞肺癌临床(CheckMate-012)中作为一线用药的结果也令人鼓舞。制药工业对开发新型免疫哨卡抑制剂的热情持续高涨, Batu Biologics公司通过“魔法剪刀”CRISPR/cas9技术从上游沉默4个免疫哨卡基因, 从另一个侧面开发靶向T细胞免疫哨卡的核酸类抗癌药。

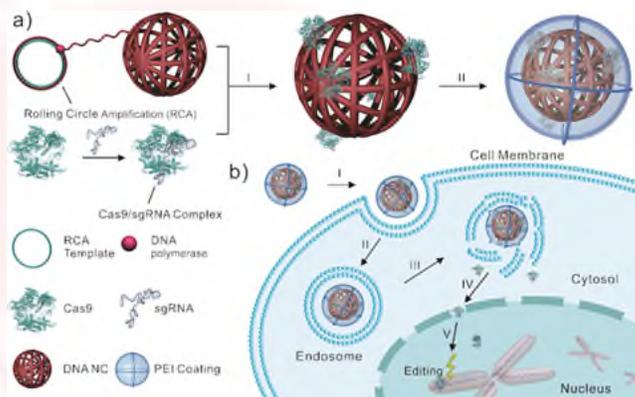
【药源解析】: 施贵宝的PD-1抑制剂Opdivo在美国市场虽然比默克的Keytruda晚3个月上市, 屈居第二, 但在更大的非小细胞肺癌领域明显领先Keytruda。3月初, FDA从接受申请到批准Opdivo的鳞状非小细胞肺癌适应症, 只用了短短4个工作日, 创FDA审批记录。4月, Opdivo的一个3期非鳞状非小细胞肺癌临床(CheckMate-057)因为比标准疗法多西他赛显著延长总生存期而被提前终止, 这是第三次Opdivo的临床试验因和标准疗法相比显示生存期优势被提前终止。

支持Opdivo鳞状非小细胞肺癌适应症申报的临床数据主要来自CheckMate-017和CheckMate-063两个临床试验。虽然肺癌的鳞状亚型只占患者总数的四分之一, 而且Opdivo只获批作为二线疗法, 是一个相对小的适应症, 但这是PD-1抑制剂首次在肺癌显示生存期疗效, 而且受试者都是之前经过多次化疗且没有其它治疗选择的难治性患者。这两个临床试验的进一步随访指出, Opdivo对鳞状非小细胞肺癌患者和标准疗法多西他赛相比持续显示生存期优势。

临床快讯

“魔法剪刀”CRISPR-Cas9搭车“DNA纳米纱团”进入细胞核？！

2015年9月2日



	CheckMate -017	CheckMate -063	
	Opdivo	多西他赛	Opdivo
	N = 135	N = 137	N = 117
1年总生存率	42%	24%	39%
18个月总生存率	28%	13%	27%

CheckMate-017是一个随机、开放标签的对照实验，是抗肿瘤免疫疗法首次在对头对头实验中比标准疗法显示生存期优势的里程碑式的3期临床试验。如上表所示，患者在这个实验中18个月的总生存率达28%，是现行标准疗法多西他赛的两倍。总应答率（ORR）为20%明显高于标准疗法对照组的9%。18个月的无进展生存率为17%，明显高于多西他赛组的2.7%。CheckMate-017生存期的中位数为9.2个月，明显高于标准疗法的6.0个月（风险比：0.62 [95% CI, 0.48, 0.81; P = 0.0004]）。这些结果和之前1年时观察到的结果一致。CheckMate-063是一个开放标签的没有对照组的2期实验，其总生存率和CheckMate-017实验相仿，18个月时是27%，1年时39%。在这两个鳞状非小细胞肺癌实验中，应答率和PD-L1的表达无关。

Opdivo除了获批用于治疗黑色素瘤和鳞状非小细胞肺癌和之外，在包括肾癌、膀胱癌、头颈癌、和三阴性乳腺癌等其它多个实体瘤和几个血癌适应症中也观察到疗效。但是作为单药使用患者对Opdivo或者其它PD-1抑制剂的应答率还相对较低，只有15-20%。Opdivo更大的成功或许是和其它疗法或者其它免疫哨卡抑制剂的联合用药。以上Opdivo和抗CTLA4抗体Yervoy组合虽然只是一个早期实验（CheckMate-012，1B期），但作为一线用药已经在非小细胞肺癌适应症上显示疗效，应答率在13%至39%之间，而且不良事件的发生率和之前的报道相比有所下降。Opdivo/Yervoy的复方组合有望取代化疗成为这个适应症的新的标准疗法。Opdivo/Yervoy联合用药在晚期黑色素瘤中也表现明显的疗效优势，目前施贵宝正在寻求FDA批准这个适应症和Opdivo单药作为非鳞状非小细胞肺癌的二线疗法。今年上半年Opdivo的总销售额虽然只有1.62亿美元，但Opdivo的销售峰值有望超过70亿美元。Yervoy在今年上半年的销售额是6.21亿美元。

受到Opdivo和其它PD-1抑制剂这些好消息的鼓舞，Batu Biologics制药公司别出心裁通过药源最近讨论的“魔法剪刀”CRISPR/cas9基因编辑技术在体外沉默患者T细胞的免疫哨卡，从而“永久性地“激活免疫系统”。Batu Biologics的这个被称为“Immittam™”的技术平台需要先从患者体内抽取外周血并提取T细胞，随后通过CRISPR/cas9基因编辑技术沉默相关基因，而后再回输到患者体内。目前Batu Biologics已经发现了靶向4个免疫哨卡的20个DNA序列。但是“想法很丰满现实很骨感”，Batu Biologics的这个Immittam™技术平台还处于体外验证性阶段，是否能如愿在临床显示疗效并从PD-1抑制剂市场分一杯羹实在还有很长的路要走。这还不算我们最近讨论的核酸类药物的输送问题。

【新闻事件】：北卡州立和北卡大学的科学家最近在Angew Chemie（应用化学）杂志上报道一种能把“魔法剪刀”CRISPR-Cas9有效地送入细胞核的纳米技术。这种被称为“DNA纳米纱团”的药物输送载体需要根据CRISPR-Cas9的单导RNA（single guide RNA）序列“量身定做”，合成的单链DNA随后自组装形成能吸附CRISPR-Cas9复合物的“DNA纳米纱团”。再加载一层聚乙二醇外壳之后，这种CRISPR-Cas9—“DNA纳米纱团”纳米粒能顺利进入细胞和细胞核并实现CRISPR-Cas9的基因编辑功能。“DNA纳米纱团”是“首次“在体外和体内证明把CRISPR-Cas9复合物一起送进细胞核并实现基因编辑功能的药物输送体系。

【药源解析】：药源最近报道，CRISPR-Cas9作为一种简单且又实用的基因编辑工具已经得到包括比尔盖茨、谷歌在内的投资大鳄们的承认，以CRISPR-Cas9为核心技术的Editas公司获得了这些投资高手的1.2亿美元融资。虽然CRISPR-Cas9技术最近才“出道”，但相比其它基因改造平台，比如巨核酶（meganucleases）、锌指核酶（zinc-finger nucleases）以及TALEN（transcription activator-like effector nuclease）技术已经显示明显优势。遗憾的是CRISPR-Cas9作为单导RNA和Cas9水解酶的复合物也有明显缺陷，就是这些高度阴离子化的核酸和蛋白质无法渗透细胞膜进入细胞。而“DNA纳米纱团”试图从一个侧面解决这个难题。

如上图所示，“DNA纳米纱团”输送平台包括四个主要步骤：（一）“DNA纳米纱团”的制备。北卡州立和北卡大学的联合课题组通过“滚环DNA扩增技术”（Rolling Circle Amplification, RCA）合成含有一段和CRISPR-Cas9单导RNA互补的，而且含有重复的反向DNA片段的单链DNA。这种DNA随之自组装形成一种象“纱团”一样的DNA纳米粒；（二）装载CRISPR-Cas9。“DNA纳米纱团”能通过互补的DNA序列“吸附”CRISPR-Cas9复合物；（三）阳离子外壳涂层。在吸附了CRISPR-Cas9的“DNA纳米纱团”外层涂上聚乙二醇（PEI）外壳以增加纳米粒的稳定性；（四）进入细胞核并实现基因编辑功能。装载有CRISPR-Cas9的高度阳离子化的“DNA纳米纱团”纳米粒能通过内化进入细胞，再通过Cas9融合多肽进入细胞核并实现基因编辑。整个过程大致需要6小时。

“DNA纳米纱团”作为一种RNA/蛋白质输送平台和传统技术相比有许多优势。首先，“DNA纳米纱团”能直接把sgRNA和Cas9

临床快讯

水解酶直接输送进细胞，而不是象之前的DNA表达系统那样在细胞内“即时合成”，这样有效地控制了”给药“剂量。其次，“DNA纳米纱团”输送平台的效率和传统技术相比也较高，比如“DNA纳米纱团”和细胞渗透性CRISPR-Cas9多肽表达系统相比基因编辑的效率也从后者的9.7%提高到前者的36%。第三，“DNA纳米纱团”理论上是一种更广泛的药物输送系统，能用于其它核酸以及DNA亲和蛋白的输送。除此之外，“DNA纳米纱团”还是一种大小均一的纳米粒，平均直径只有56纳米。尤其有意思的是装载了CRISPR-Cas9和聚乙二醇（PEI）之后“DNA纳米纱团”会变得更小。

虽然北卡州立和北卡大学的科学家已经证明“DNA纳米纱团”能有效地把CRISPR-Cas9输送到细胞核并实现基因编辑，但DNA纳米纱团”作为一种药物载体开发还需要进一步改良。比如“DNA纳米纱团”和其它传统的纳米载体不同，需要为不同的CRISPR-Cas9“量身定做”，也就是说每一个“DNA纳米纱团”都具有崭新结构，作为一种药物载体显然是不利的。另外，因为“DNA纳米纱团”的主要组成是核苷酸，理论上能被机体迅速降解，所以除了给药途径受到限制以外在循环系统的稳定性是另一个缺陷，除此之外，“DNA纳米纱团”的制备成本也远远高于其它传统纳米载体。

FDA批准安进PCSK9抑制剂Repatha

2015年8月28日

【新闻事件】：今天FDA批准了安进的PCSK9抑制剂Repatha（通用名evolocumab）用于家族性高脂血症和需要附加治疗的高危动脉硬化病人。这和赛诺菲/再生元的同类药物Praluent的标签一样。

【药源解析】：今天这个结果是大家基本预料到的，和FDA专家组的建议完全一致。PCSK9抑制剂的竞争和另一个激烈竞争领域PD-1抑制剂不太一样。安进一路领先，赛诺菲紧随其后，但一直保持两个季度的距离。PCSK9抑制剂开发路径相对清楚，临床试验设计和进度几乎没什么变数。赛诺菲似乎没有什么奇招可以反败为胜，安进也一直以为胜券在握。但是去年7月赛诺菲以6750万美元收购了一张优先评审券，一下反超一个多月。正如美国棒球明星Yogi Berra所言The game's isn't over until it's over。这是历史上第一张被转让的优先评审券。土豪们马上意识到这个优先券的价值，优先券价格几乎是几何基数增长，最近转让的一张已经超过3亿美元。

当然现在这场比赛还没有赛完。这两个领先的药物只被批准用于两个非常小的适应症，真正的利润在他汀不耐受的普通高血脂患者。FDA专家组要求要有CVOT结果才能决定是否批准用于这个适应症。根据PCSK9基因缺失人群的低血脂和心血管事件低于正常人群的事实，PCSK9只要没有脱靶心血管副作用基本可以肯定会有心血管收益。而第一个出示这个证据的不一定是Repatha或Praluent，而是辉瑞的bococizumab因为辉瑞的CVOT实验会最早结束。辉瑞虽然在竞争中处于第三的位置，但他们意识到CVOT对这类药物的重要性，尽管去年FDA曾宣布由于LDL和心血管的高度相关以及PCSK9基因学证据，PCSK9抑制剂上市不需要CVOT数据。虽然这并没有错误因为已经有两个产品没有这个数据但已上市，但对于最大人群你还是得需要CVOT。

Repatha和Praluent定价都在每年1.5万美元。这似乎比sovaldi的1000美元一片或Opdivo的一年15万美元便宜很多，但PCSK9抑制剂如果最后可用于他汀不耐受人群患者群将十分巨大。而且患者相对健康，可能使用很长时间，这对支付体系将是巨大的威胁。支付部门已经明确表示要厂家参加价格竞争，把丙肝药物的经验拿到PCSK9领域。CVS拒绝在Repatha上市之前和赛诺菲谈判价格，因为缺少竞争。所以价格战的胜者可能会再度改写PCSK9的竞争格局。

5年前谁会想到在一个高度确证靶点，一个医学上了解最完善疾病的竞争中依然出现这些精彩的博弈？用Yogi Berra的话来说“You can observe a lot just by watching”。

【注】：Yogi Berra是美国著名棒球选手和教练，以似是而非的幽默言论闻名。

FDA受理Sarepta Therapeutics杜氏肌营养不良症药物Eteplirsen上市申请

2015年8月26日

【新闻事件】：Sarepta Therapeutics今天宣布FDA已接受其杜氏肌营养不良症（DMD）药物Eteplirsen的审批申请，PDUFA日期是2016年2月26日。Eteplirsen的适应症是适合跳过外显子51表达患者，这类患者约占13%，是最大的一类DMD。另一个同类药物，BioMarin以8.4亿美元从Prosensa收购的drisapersen上市申请此前也被FDA同意受理，PDUFA日期是今年12月27日。DMD这个可怕的疾病终于有可能有上市药物。这两个药物都获得FDA优先审批资格。

【药源解析】：杜氏肌营养不良症（DMD）是一种比较罕见的遗传疾病，由于肌营养不良蛋白基因变异所致。大概每3600个男孩会有一例这种疾病。女孩虽然可以有这个基因变异但不会有疾病症状。这个病目前没有任何有效药物，患者多在30岁之前死亡。Eteplirsen是一反译RNA，可以跳过外显子51表达，所以可以帮助患者合成一些有部分功能的肌营养蛋白。

由于DMD十分恐怖所以患者家属给FDA施加很多压力。前年有一位有两个DMD孩子的母亲曾公开要求FDA提前批准eteplirsen，但当时eteplirsen只有一个12人参加的一个二期临床数据（她的一个孩子参与了该试验，她认为那个孩子有所好转）。所以FDA拒绝了提前批准这个药物，并要求Sarepta做一个三期试验。据我所知Sarepta现在的数据是那个小试验的延伸，即人数没有增加但时间延长，有更多的时间点。FDA受理其上市申请说明他们的数据已经相对完善。

BioMarin的同类药物drisapersen也是一路坎坷。Prosensa曾经和葛兰素共同开发这个产品，在一个二期临床显示一定疗效后在一个186人参与的三期临床失败，葛兰素退出，drisapersen被转卖到BioMarin。和eteplirsen一样，drisapersen的数据和两年前没有本质变化，只是观测时间延长。

FDA通常对无任何疗法的严重致命疾病药物上市申请会适当放宽标准。除了来自患者家属的压力，业界人士也对FDA迟迟没有审批eteplirsen却批准了爱娣这样药物不以为然。Eteplirsen的临床证据按一般药物标准看非常不可靠，无论从功能蛋白水平的提高对患者机能的改善疗效都不够明显。但DMD是非常恐怖的

疾病，所以FDA和专家组都会以这个关键特性作为支撑点平衡利弊。以前FDA也根据非常不完善证据批准过罕见病药物，如瘦素类似物Metreleptin。在评审成功率高达96%的今天，eteplirsen应该有较大把握上市。

开发抗体药物偶联（ADC）药物的技术挑战（一）：申报和监管的一些问题

2015年9月8日

毫无疑问，抗肿瘤免疫疗法（I-O）是当下制药工业最热门的研究领域。美中药源在昨天甚至把这个领域的重中之重—嵌合抗原受体T细胞疗法（CAR-T）比作“医药界的阿波罗11”，是最有希望治愈癌症的一个颠覆性科学突破。不过中国制药工业要稍微慢半拍，虽然也有象江苏恒瑞、百济神州这样的中国药企紧随国际抗肿瘤免疫疗法大潮流，开发了自主知识产权的抗PD-1/PD-L1抗体，恒瑞最近还把其抗PD-1抗体转让给美国Incyte制药公司，但更多的中国药企对另一个如火如荼的一类抗肿瘤新药—抗体药物偶联（ADC）药物的开发更情有独钟。继江苏恒瑞在2013年4月向国家食品药品监管局提交了首个基于曲妥珠单抗和DM1的ADC药物（SHR-A1201）的临床实验申报（IND）之后，包括烟台荣昌制药的“注射用重组人源化抗HER2单抗-MMAE偶联剂”（RC48）等多个ADC类药物也向CFDA提交了临床申请。更多的研究机构和制药企业纷纷进入或正在进入ADC药物研发领域。但是ADC药物的开发涉及抗体、细胞毒素、以及复杂的化学偶联技术，从研发到监管技术壁垒都远远高于其它小分子和生物制剂的开发。考虑到一些企业和研究机构对ADC药物开发的技术挑战估计不足，笔者准备在今后的一段时间内陆续和读者探讨一些ADC药物开发当中可能遇到的技术问题。

1、ADC以哪类药物申报？

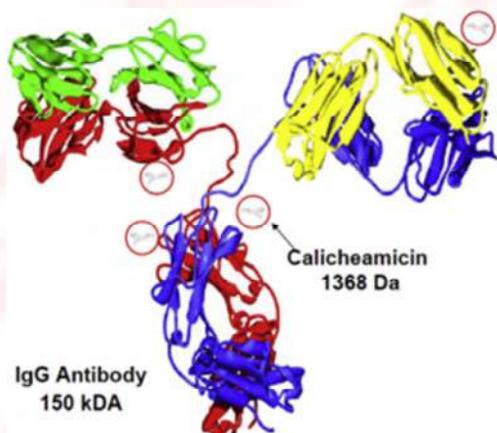


图1、辉瑞ADC药物Mylotarg的分子示意图

绝大多数的ADC药物是由靶向肿瘤细胞表面抗原的单克隆抗体和细胞毒素通过接头（也称连接器）偶联而成。图1是首个上市ADC药物Mylotarg（辉瑞，在2000年获得FDA批准上市，后在2010年自动撤市）的分子示意图。因为通常ADC的主要作用机制是通过小分子效应分子或弹头来完成，而整个ADC又是一个大分子化合物，所以对ADC到底应该属于哪类药物的认定比较复杂（按定义应该以主要作用机制为准但ADC的确是大大分子化合物）。美国FDA对ADC药物的监管程序也随着时间推移发生过一些

变化，在2003年之前ADC由药物评价和研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）评审（根据主要作用机制是小分子化药），而在2003年之后，ADC药物被视为和单克隆抗体药物相同，都由生物制剂评价和研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）评价。所以，FDA在2000年以化药这个主要作用模式批准了史上第1个ADC药物gemtuzumab ozogamicin的新药申报（NDA，商品名Mylotarg），而在2011年和2013年分别作为大分子生物药批准了西雅图遗传的brentuximab vedotin（商品名Adcetris）和基因泰克的trastuzumab emtansine（商品名Kadcyla）的生物制剂许可（BLA）。

2、ADC作为生物制剂在美国是否享有12年市场独占期？

美国FDA依据“公共健康服务法”（PHSA）和在2010年补充颁布并作为平价医疗法案一部分的“生物制剂价格竞争和创新法案”（BPCIA）监管ADC药物的申报。因此ADC药物的第一个BLA应该享受12年市场独占期，也就是说FDA在批准一个BLA之后12年内将不批准其它生物仿制药（ABLA）上市（FDA Guidance for Industry (August 2014)；Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under 351 (a) of the PHS Act）。但是由于ADC药物结构复杂，主要作用模式通过小分子化药完成，抗体主要起着靶向输送作用，所以对ADC药物是否是第一个BLA的认定需要具体情况具体分析。比如Adcetris由抗CD-30单克隆抗体和细胞毒素MMAE连接组成，而CD-30和MMAE之前作为单药使用从未获得FDA批准上市，所以Adcetris和其两个组成部分从监管角度都是全新的，毫无疑问是第一个BLA。尽管FDA到目前为止还没有公布，但笔者相信Adcetris能获得12年生物制剂的市场独占期。但Kadcyla有所不同，虽然其效应分子TM-1从未获得FDA批准上市，但其抗HER2抗体trastuzumab（商品名Herceptin）早在1998年就获得FDA的生物制剂许可（BLA）。据此FDA可能不会认定Kadcyla是首次BLA，无法享受生物制剂的12年市场独占期。但是根据2014年10月的“Guidance for Industry: New Chemical Entity Exclusivity Determinations for Certain Fixed-Combination Drug Products”，Kadcyla也可以看做是trastuzumab和TM-1固定剂量的复方组合，而TM-1之前从未获批上市，根据该项条款Kadcyla可以获得NDA的5年市场独占期。

所以，ADC是否享受生物制剂许可的12年市场独占期将“因药而定”，同时需要和FDA协调，引用有利于药厂的法律条款。比如如果能使FDA确信Kadcyla只是trastuzumab单抗的一个结构修饰，并导致安全性、纯度和活性的变化（me-better），则认定是第一个BLA，应该奖励12年市场独占期。

3、ADC药物的申报由FDA的那个部门负责，是ONDQA还是OBP？

因为ADC药物的结构高度复杂，既要评价来自单克隆抗体部分的生物制品质量，也要监管来自细胞毒素，接头、以及效应分子（细胞毒素+接头）等小分子部分的质量属性，还有最终产品ADC药物的质量控制。所以ADC药物的评价由新药质量评价办公室（Office of New Drug Quality Assessment, ONDQA）和生物制品办公室（Office of Biological Products, OBP）协同完成。前者审查ADC的小分子部分（细胞毒素和接头）、后者为单克隆抗体的发酵、细胞系（cell banking）、和结构鉴定把关。两个

临床快讯

办公室对最终产品（final drug substance, ADC DS）共同负责。图2表明FDA的这两个部门对ADC药物审查的具体分工。

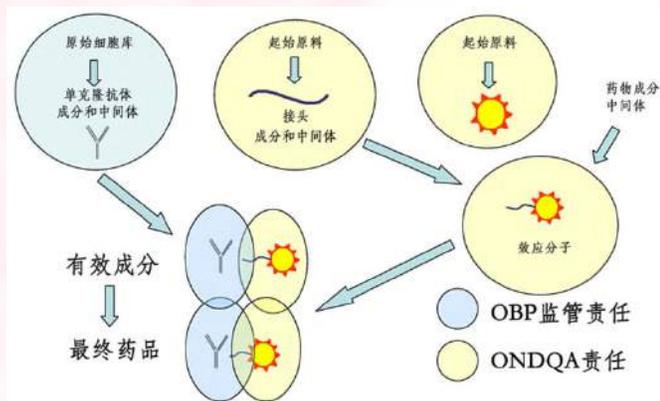


图2、美国FDA对ADC评审的责任分配

如图2所示，OBP负责ADC药物抗体部分的质量审查，具体要求和单克隆抗体的审批完全相同。这不仅包括Mab的一级、二级、和三级结构，糖基化程度、翻译后修饰、片段或聚集体的检验、电荷和电荷变体的存在、以及对靶向抗原的亲合力和特异性评价，也包括单抗或其中间体对FcγR和FcRn的亲合力和效应功能测定。而且因为一些单抗本身具有细胞毒性，所以对单抗或其中间体活性的鉴定不仅仅限于对靶向细胞内的信号传导。当然病毒和宿主细胞的含量也必须定量分析。

ONDQA部分对ADC药物的监管也和对小分子新药申报完全相同。这包括对细胞毒素、接头、以及效应分子（细胞毒素+接头）的分子手性、光学纯度、晶体形态、来自起始原料和中间体、生产过程中的所有杂质、重金属、催化剂、溶剂残留物等。任何高于0.1%的杂质（细胞毒素、接头、以及效应分子）都必须进行结构鉴定。

4、ADC药物到底有多复杂，如何检测？

ADC药物非常复杂，其复杂程度远不止是一个小分子化药和生物制剂的叠加。除了以上OBP负责的单抗部分和ONDQA负责的小分子部分之外，OBP和ONDQA共同监控最终ADC药物的产品质量。虽然通常检测ADC药物纯度的方法和单抗相同（SDS-PAGE/CGE，SEC-HPLC），但ADC药物有其特殊性，比如ADC药物经常出现聚合（aggregation）而且包括效应分子等片段（fragments）也可能脱落（不稳定）。而且引入不同性质以及个数的效应分子对ADC药物分子的大小、电荷、糖基化、以及活性和单抗本身相比会发生较大变化。ONDQA负责的两个最重要的验证性实验有药物-单抗比例（drug-antibody ratio, DAR）和药物分布（drug distribution）。前者是连接到抗体药物的平均比例，后者是含有1至多个药物的分布。显然，药物偶联的不确定性（heterogeneity of drug conjugation）还会因为糖基化的不确定性（heterogeneity of glycosylation）进一步叠加，导致样品分析更多的复杂性和挑战（见图3）。其中左图是完整ADC的质谱图（糖基化），而右图是一个脱糖基化ADC的质谱图，后者更清楚地显示在ADC药物中抗体携带药物（美登素）的数目分布。但是，因为图3是质谱图，其质量分布只表明ADC药物的分子量分布，而不是药物对抗体连接位点的分布，所以实际情况更为复杂。

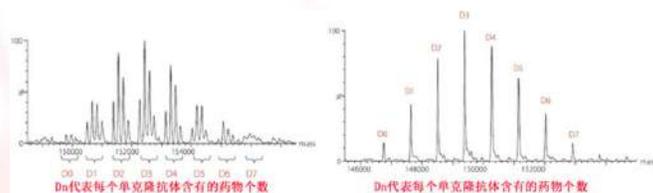


图3、ImmunoGen的一个美登素ADC质谱实例，比较糖基化单抗（左图）和脱糖基化单抗（右图）携带药物的数目和分布

(Copyright Solvias AG)

显然，ADC药物的分析方法必须精确分析DAR和药物分布，常见分析方法有疏水作用层析（HIC）、UV/VIS光谱、UV-MALDI质谱分析等，其中HIC常用于通过半胱氨酸偶联的ADC。但是因为赖氨酸偶联ADC的电荷异质性，以上这些方法并不适用通过赖氨酸偶联ADC的方法学建立，对这类ADC药物的分析常常采用MALDI-TOF和ESI-TOF质谱。

总之，ADC药物非常复杂，无论是监管还是生产工艺其复杂程度都高于传统的生物药和小分子化学药。所以在进入ADC研发领域之前，药企不仅需要了解ADC药物的市场竞争，制定适合自己的研发策略，也要充分考虑ADC药物的研发、申报、和生产的技术壁垒。

制药企业

安进15.5亿美元收购Dezima, HDL还是LDL?

2015年9月17日

【新闻事件】：今天安进宣布将以3亿美元首付加最多可达12.5亿美元的里程碑金收购荷兰生物技术公司Dezima。Dezima的核心资产是CETP抑制剂TA-8995，目前已在二期临床显示能降低48%的LDL，同时升高HDL。今天安进也和癌症免疫疗法公司Xencor达成合作意向，开发双特异抗体。首付4500万，里程碑金可达17亿。安进同时扩展在当今心血管、抗癌这两个最大致死疾病的研究，而且两个项目都是各自领域最大热门，可谓雄心勃勃。

【药源解析】：制药企业的三期临床通常是最大、最关键的决策，但今天这种收购比自己的三期临床更为昂贵，因为除了即将开始的三期临床费用还得支付高昂的收购费用和分成。所以安进必然对这些项目进行过严格的论证。当然一个非常重要的因素是要和自己已有的产品形成规模优势，这样可以最高效利用市场、销售、与医生关系等固定投入。安进刚刚上市PCSK9抑制剂Repatha和双特异抗体Blincyto，所以今天交易的战略意图很明确。

说起CETP抑制剂那故事就多了。他汀是历史上最成功的药物，降低所谓的坏胆固醇LDL-C。另一类所谓好胆固醇HDL-C则被认为有心脏保护作用，所以他汀纷纷退役后寻找升高HDL-C成为一个重要投资方向，但这个事情十分复杂。HDL-C的心脏保护作用来自临床观察，即HDL-C高的人群比正常人心脏病发病率低。但HDL-C和很多因素如生活习惯混杂在一起，尤其是和LDL-C负相关，所以这个关联并不可靠。事实上比较干净的人体基因变异导致的低HDL-C并没有增加心脏病风险。所以升高HDL-C是否能保护心脏理论基础比较薄弱，至少不是通过任何手段升高HDL-C都会收益。事实上好几个升HDL-C药物如默沙东的Tredaptive已经因安全问题撤市。最早的HDL假说是降低HDL（而不是HDL-C）可能减慢血管壁胆固醇的转移。没说升高HDL可以保护心脏，更没说升高HDL-C可以保护心脏，HDL-C只是一个非特异标记。

CETP的作用就更不可靠。CETP变异人群确实HDL-C高，但心脏病发病率并不低。一个早期的小鼠实验发现过度表达CETP会增加动脉硬化，但后来的类似实验并没有重复这个结果。另一个重要实验是抑制兔子CETP可以降低动脉硬化，但那个实验对照组的胆固醇极低。这两个动物实验是CETP药物研发的主要根据，但现在看来并不可靠。过去10年有6个大型临床观测实验均发现CETP水平和心血管事件负相关，即CETP水平越低风险越大。诡异的是在所有发表的CETP临床试验中都没有提到这些负面实验结果。是厂家自欺欺人、还是故意误导竞争对手、还是认为观测研究不可靠就不得而知了。

辉瑞的torcetrapib是第一个进入三期临床的CETP抑制剂，结果因为死亡率高于对照被提前终止。当时总结的教训是torcetrapib有升高血压的副作用，但这个作用二期临床已经知道，只有~3毫米汞柱。辉瑞认为不会造成显著危害，事实上可能也不是主要因素因为中风死亡并无增加，而且死亡患者的平均血压并没有高于对照。如果血压不是主谋那么下一个怀疑对象就是CETP本身，但罗氏、默沙东、和礼来显然持不同意见。罗氏的dalcitrapib已经终止，但anacitrapib和evacitrapib的大型三期临床如期进行，结果都会在明年揭晓。

那么安进花这么大价钱买的是这个极其诡异的HDL-C疗效吗？我估计不是。前面讲过TA-8995可以降低48%的LDL-C，这是其价值所在。去年的IMPROVE-IT证明非他汀药物降低LDL-C同样有心血管收益，所以CETP抑制剂也估计会有同样效果，事实上默沙东和礼来对他们CETP的心血管收益期望值也基本根据LDL-C的降低计算。只要HDL-C作为无害旁观者安进就有账算。但这个后果也不是板上钉钉的事，现在又有理论说胆固醇蓄积不如蓄积物崩解重要。额的神啊，这还让人活了？

中国创造：恒瑞出售PD-1抗体SHR-1210海外权益

2015年9月3日

【新闻事件】：今天江苏恒瑞以2500万美元首付加总额可达7.7亿美元里程碑金将其PD-1抗体SHR-1210海外（中国大陆、港澳台以外）权益出售给美国制药公司Incyte。虽然整个交易主要是里程碑金，但是这是中国企业第一次转让创新生物药品，所以是一个里程碑。今年早些时候信达曾和礼来达成战略合作开发抗癌生物药。

【药源解析】：曾几何时“中国制造”简洁地描述了中国工业的水平，但“中国创造”是中国维持这样一个巨大经济实体必须拥有的能力。制药是技术含量最高的工业之一，而近几年以百济神州为代表的创新型新药企业开始逐渐转让中国公司发现的新药在研产品。生物药品比小分子药物的开发需要更多专业技能，今天恒瑞/Incyte合作显示中国企业在这个尖端领域已经有一定技术实力。

Incyte是一个发展比较迅速的一个生物技术公司，原来是一个基因组技术公司。2001年杜邦把制药业务卖给施贵宝并被施贵宝基本解散，Incyte吸收了很多杜邦的高层人员。他们过去十年的项目选择相当准确，其中JAK抑制剂已经上市。IDO抑制剂epacadostat（INCB24360）是Incyte产品线里最值钱的资产，已经与默沙东、施贵宝、罗氏、和阿斯利康的PD-1/PD-L1抗体有复方组合合作。今天收购SHR-1210显然是为了在I-0复方组合中有更大话语权。

PD-1是过去5年世界上最热门的新药项目，制药巨头们开发这个项目的速度和强度前所未有的。SHR-1210作为单方已经没有什么商业价值，但PD-1除了在黑色素瘤应答较高之外，在其它肿瘤的应答一般在20%以下。如果能和其它免疫疗法组成复方则有可能增加应答率，所以现在和PD-1的复方组合是新药开发最活跃领域。IDO是现在最有希望的小分子免疫疗法靶点之一，施贵宝曾经以12亿美元收购Flexus的临床前IDO抑制剂。如果epacadostat最后证明是最好的IDO抑制剂，SHR-1210只要和Opdivo类似Incyte即可有比施贵宝更好的组合。这是Incyte收购SHR-1210这个落后很多的PD-1 me-too药物的原因。

现在抗癌药的价格已经到了支付系统可承受的边缘，复方组合会更加加重支付体系的负担，所以最后必须有人让步。有了完全属于自己的复方组合在定价上会有更大的自由度。比如丙肝市场上在Harvoni上市之前Olysio一直和Sovaldi复方使用。Olysio虽然是第三个上市的NS3/4A抑制剂，在前两个NS3/4A抑制剂一个撤市一个江河日下的恶劣环境下依然上市且第一年卖了20亿美元。但Harvoni上市定价在95000美元，令Olysio+sovaldi的15万美元组合毫无竞争能力，Olysio销售急转直下。虽然还有很多工

制药企业

作需要做，但不排除SHR-1210+epacadostat成为某些肿瘤标准疗法的可能，这也可能成为恒瑞晋身世界制药巨头的契机。

诺华与安进在中枢药物开发领域结盟

2015年9月2日

【新闻事件】：今天制药巨头诺华与安进在中枢药物开发领域宣布结成联盟。安进将出大头介入诺华以CPN520为代表的BACE抑制剂的早期开发，然后会以50/50合作。作为物物交换，诺华将出资参与CGRP拮抗剂AMG334和AMG301的开发。

【药源解析】：BACE是围攻粉状蛋白假说的一个主要策略，默沙东的MK-8931处于最为领先的位置，已经在2013年开始三期临床。去年礼来在LY2886721因安全性问题失败后重返BACE战场，从阿斯利康收购了AZD3293。阿斯利康仅以5000万美元把这个产品贱卖给礼来，说明对这个机理并不看好。BI和其开发伙伴Vivae Pharmaceuticals也准备推进同类药物BI1181181/VTP-37948。安进3年前曾以4亿美元收购基因分析公司deCode，据说从他们的基因学数据看到BACE的潜力才决定投资CPN520。

粉状蛋白是阿尔茨海默病的核心假说，但到目前临床试验胜少负多。礼来的gamma-secretase抑制剂Semagacestat不仅没减慢疾病恶化速度反而加快某些病人的恶化。施贵宝的同类药物Avagacestat也因疗效欠佳而停止了临床开发。淀粉状蛋白抗体Bapineuzumab和Solanezumab在大型三期临床实验中均未显示可靠疗效。礼来今年在两个失败三期临床亚组的延伸试验证明如果Solanezumab有效那么疗效不仅是症状改善，而可能是改变疾病本身，但是否有效却是一个很大的问题。礼来已经开始了Solanezumab的第三个临床试验，最后一搏试图证明Solanezumab的价值。百建的同类药物aducanumab在一个一期临床试验由于对照组表现欠佳而显示惊人疗效，但后来发现疗效量效关系不好，副作用量效关系却相当可靠。即使这样，粉状蛋白药物开发似乎看到一线生机，罗氏重新启动曾经失败的粉状蛋白抗体ganetenerumab。安进今天的加入不排除受此大潮的影响。

CGRP也是一个相当拥挤的市场。默沙东的小分子药物Telcagepant (MK0974) 在临床中发现升高转氨酶，而其抗体MK1602、MK8031的全球权益则以2.5美元卖给Allergan。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，但梯瓦的TEV48125比安慰剂减少2.8天。礼来的LY2951742现在最为领先。由于病人数量巨大，发病时疼痛难忍，CGRP拮抗剂市场据估计可达50亿美元。

现在新药开发，尤其是晚期开发的成本飙升，令国际巨头也对单打独斗心里没底。所以现在不仅小公司在三期临床经常与大药厂结盟，大药厂之间也经常联手以降低自家风险。造成这个局面的主要原因是me-too药物的商业回报越来越小，厂家不得不开发风险更大的新靶点药物。另外优质项目的缺乏也迫使资本追逐少数顶尖项目。今天合作的具体条款没有公布，但安进的CGRP药物已进入3期，而诺华的BACE抑制剂还在1期，远远落后前面几家，所以对安进来说似乎有点不平等。但是阿尔茨海默病是更大的疾病，而且开发高度复杂，CPN520最后站在巨人的肩膀上也不是不可能。

BioMarin为什么会转让“最强效”的PARP抑制剂talazoparib呢？

2015年8月25日

【新闻事件】：昨天BioMarin忍痛割爱以4.1亿美元头款，1.6亿美元里程碑付款的价格把其处在3期临床的一个PARP抑制剂talazoparib (BMN-673) 转让给Medivation制药公司。BioMarin在2013年就启动了talazoparib的3期乳腺癌临床实验，他们在PARP抑制剂顺风顺水的今天为什么会出手这个被称之为“最强效”的PARP抑制剂呢？

【药源解析】：PARP是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的简称，对修复DNA的损伤并维持基因组的完整起着关键作用。PARP是个大家族有18个成员，其中PARP-1介导的DNA修复起着多重分子生物学效应：一方面PARP能修复因氧化或化疗药物引起的DNA受损，是导致化疗或放疗耐药的重要因素；另一方面，按照合成致死理论，两个基因之间若存在合成致死作用，当其中任何一个基因单独受到抑制或发生突变时，细胞的生存不受影响，但同时抑制两个基因将导致细胞凋亡。所以PARP抑制剂理论上不仅是化疗、放疗的增敏剂，对于那些基因突变 (BRCA1/2突变) 或HR缺陷的肿瘤单独使用时也有抑制作用。事实上，阿斯利康的PARP抑制剂Olaparib已经在2014年12月获得FDA批准上市 (商品名：Lynparza)，用于治疗至少经过3次化疗的晚期卵巢癌患者。这些患者需经Myriad Genetics公司的BRCAAnalysis CDx伴随检测试剂盒检测有BRCA胚系突变。

Talazoparib (之前叫BMN-673或LT-673) 是BioMarin在2010年2月收购Lead Therapeutics时获得的，而当时还处于临床前阶段的LT-673是Lead Therapeutics的唯一资产。收购价格是头款1800万美元，外加里程碑付款1100万美元 (IND) 和6800万美元 (其它阶段的临床实验和上市)。Lead Therapeutics当时只是几个人的“皮包” (virtue) 制药公司，LT-673是在收购之前不久才被偶然发现的。Lead Therapeutics被收购后随即按照合约关张。

美中药源之前详细介绍过PARP抑制剂开发的曲折历程。PARP抑制剂作为抗癌药的开发在2009年最为红火，但好景不长，在2011年底随着阿斯利康终止Olaparib的III期临床而走向最低谷。随后辉瑞和默克也纷纷出让旗下的PARP抑制剂Rucaparib和Niraparib。BioMarin在收购BMN-673之后非常高调，临床开发也非常快，三年之内就把BMN-673从IND推到了3期临床。除了以“最强效”的PARP抑制剂自居之外，还在多个大型学术会议上宣传BMN-673的临床结果。

自美国FDA在2014年底不顾其外部专家小组的反对，意外地批准了阿斯利康的Lynparza以来，PARP抑制剂的开发才真正顺风顺水。除了Olaparib和talazoparib以外，其它多个PARP抑制剂也进入晚期临床开发，它们是艾伯维的Veliparib (ABT-888)、Clovis Oncology的Rucaparib (原辉瑞AG-014699)、以及Tesaro的Niraparib (原默沙东MK-4827)。相信这些化合物都希望获得批准上市，而且Rucaparib在去年获得FDA突破性药物的认定。中国也有多个PARP抑制剂已经或正在进入临床开发阶段，其中百济神州的BGB-290在2014年底已经开始1期临床 (和默克雪兰诺合作)。那么BioMarin为什么在这个PARP抑制剂开发的黄金时刻会忍痛割爱呢？

制药企业

笔者以为BioMarin出让其talazoparib的主要原因有三点：

(一) 更加专注于罕见病药的开发。BioMarin是一个主要从事罕见病开发的公司，而且事实表明这个开发策略很成功。BioMarin在今年上半年的销售额比去年同期相比增长50%以上，公司股价在过去一年里也上涨了一倍。分析师对BioMarin的前景也普遍看好，罕见病制药巨头Shire因此甚至试图收购BioMarin。另一方面，药源之前也多次讨论过，现代制药工业的竞争日趋激烈，为了提高研发效率即使制药巨头也不得不离开不擅长的开发领域。PARP抑制剂尤其和化疗联用适用于包括乳腺癌、非小细胞肺癌在内的多个大病种，可能不再是BioMarin临床开发的强项，为了更专注罕见病药物的开发BioMarin不得不忍痛割爱。(二)、其“最强效”PARP抑制剂临床优势不明显。BioMarin自收购了talazoparib之后一直以拥有“最强效”的PARP抑制剂自居。

虽然talazoparib在体外实验中比同类化合物的活性高2-10倍，但毒性也相应地上升，到目前为止还未能能在临床上显示明显优势。因为阿斯利康的Lynparza已经在美国和欧洲上市，其它还有4个化合物同时进行多个3期临床实验，即使在BRCA突变的乳腺癌领域talazoparib也要和至少三个PARP抑制剂竞争，所以没有任何迹象表明talazoparib能成为best-in-class。(三)、Medivation是一个合适的买家。虽然Medivation是一个名不见经传的小公司，但其前列腺癌药物Xtandi获得较大成功，尤其重要的是talazoparib和Xtandi也有联合用药的潜力。当然Medivation给的价钱也不坏，光头款就高达4.1亿美元。虽然BioMarin开发BMN-673时花了一些钱，但这些临床开发规模都比较小，在加上收购Lead Therapeutics的费用，在Lynparza上的总投资也就是1.5亿美元左右，4年翻2番怎么说也是不坏的投资。

我认识的免疫学家傅阳心教授

朱贵东



傅阳心教授在办公室

不得不承认我对免疫学是个大外行，作为外行听说过的免疫学家当然很有限，认识的就更少了。反之如果我都认识了显然就很有名，傅阳心教授就是这么一位。

傅阳心教授头衔很多，我知道的就有芝加哥大学医学院的讲席教授、芝加哥大学医学院附属医院的内科医生、中国科学院生物物理研究所的客座研究员、中组部特聘“千人计划”教授（2009年）、科技部和自然科学基金委的二审评审专家、《免疫学杂志》（*Journal of Immunology*）和《中国科学》的编辑，当然还有美中药源的理事。

我承认作为一个外行来评价傅教授的学术成就有点不公平，只能就最近几年读过而且记得的文章做一点总结：

（一）、傅教授课题组首次揭示树突状细胞（而不是之前公认的吞噬细胞）是抗CD-47抗体表现抗肿瘤疗效的驱动途径。

众所周知，免疫系统是人体的防御系统，负责检查并清除外来入侵的细菌、病毒等感染。肿瘤细胞之所以能逃脱机体免疫系统的清除，除了激活免疫哨卡（checkpoint）、降低细胞表面抗原的表达、改变肿瘤的免疫微环境之外，也因为在发展过程中肿瘤细胞不断积累、变异产生了许多“伪装者”——细胞表面表达了大量“别吃我”信号。其中跨膜蛋白CD-47就是当中关键的一种。事实上在多种临床前实验中，抗CD-47抗体对包括淋巴瘤、膀胱癌、直肠癌、脑癌、乳腺癌、急性淋巴细胞白血病、和急性髓性白血病等多种肿瘤表现了显著的治疗效果。许多研究指出抗CD-47抗体通过巨噬细胞显示抗肿瘤疗效。但是傅教授发现，这些研究采用的动物模型（xenograft）使用了T细胞缺陷的小鼠，这样并不能反映适应性免疫（adaptive immunity）在抗CD-47抗体疗效中的作用。

傅教授课题组在8月31日《自然》子刊《*Nature Medicine*》上发表文章指出，为了避免人源肿瘤在免疫缺陷的动物模型中对评价免疫反应产生的偏差和误导，他们课题组采用小鼠同源肿瘤进行实验，结果发现抗CD-47单抗的抗肿瘤疗效不是通过吞噬细胞完成，或者说吞噬细胞的激活并不是抗CD-47单抗产生疗效的主要因素。抗CD-47抗体的治疗效果主要依赖树突状细胞。尽管吞噬细胞和树突状细胞一样也占有抗原，但主要是分解抗原而不是呈递到T细胞。抑制CD-47触发分泌免疫系统的活化剂—

干扰素，从而诱发CD8高表达的T细胞。而树突状细胞诱导的STING信号传导通路（stimulator of interferon genes）是抗CD-47抗体表现疗效的关键。

这个研究发现的重要性不言而喻。傅教授课题组不仅证实了抗CD-47抗体的抗肿瘤作用同时需要固有免疫和适应性免疫应答，更指出调节肿瘤微环境和个体化治疗的结合才是将来征服癌症的有效策略，在使用抗CD-47抗体之前给药一次化疗对肿瘤治疗更有效，为将来免疫疗法和化疗方案的临床设计提供前瞻性指导。

（二）、揭示诱导适应性免疫应答是放疗疗效的重要作用机制。

我们通常认为辐射打断肿瘤细胞的DNA是放疗表现疗效的主要作用机制。傅教授和合作者首次观察到，激活免疫系统其实在放疗中起着重要甚至是关键性的作用。他们团队通过一系列体外实验和小鼠模型阐明，树突状细胞是免疫系统的主力侦查部队，而STING又对激活针对放疗的免疫反应至关重要。在放疗过程中，断裂的DNA片段激活树突状细胞的病毒DNA传感器cGAS，进而接通STING，从而启动一系列生物化学信号导致生成免疫因子IFN- β 。IFN- β 增强了树突状细胞激活免疫系统杀伤T细胞（killing T-cell）清除肿瘤细胞的能力。实验还证实STING或IFN- β 的激动剂都能明显提高肿瘤对放疗的敏感性，从而开启了靶向肿瘤的一个研究方向。发现了肿瘤放疗可以诱导机体的适应性免疫应答，是肿瘤放疗的重要效应机制之一。相反，不适当的化疗方案可能抑制放疗诱导的适应性免疫应答，降低综合治疗效果，这些发现对肿瘤的临床治疗具有重要的指导意义。

（三）、首次发现LIGHT在肿瘤免疫治疗中的关键作用。

淋巴结是机体的最主要淋巴器官之一，也是产生抗原特异性免疫应答的区域。傅教授研究团队在世界上首次证实，TNF超家族分子LIGHT通过其受体淋巴毒素beta受体（LTbetaR），上调血管和淋巴管表达的粘附因子或趋化因子，从而导致炎症反应中淋巴细胞和树突状细胞从外周向引流淋巴结的迁移。这个发现揭示了炎症反应过程中细胞迁移和淋巴结重塑变化的新的分子机制，为进一步探索感染、肿瘤等病理过程中淋巴结的形态和结构变化及其在免疫应答中的作用奠定了理论基础。同时也使LIGHT成为抗肿瘤免疫疗法的重要分子靶点。

（四）、首次发现赫赛汀（Herceptin）治疗乳腺癌的最新免疫机制。

傅教授研究团队和中科院生物物理所的王盛典教授研究团队合作，第一次发现抗肿瘤重磅产品赫赛汀的抗癌疗效也依赖于人体的适应性免疫应答，对抗体肿瘤治疗的作用机制提出了新的假说。傅阳心、王盛典联合课题组通过动物实验模拟，赫赛汀可以消除正常小鼠的乳腺肿瘤，但对免疫缺陷的小鼠几乎没有反应。结果发现，赫赛汀首先诱导肿瘤细胞死亡，释放“危险”信号，进而激活人体的固有和适应性免疫应答，这些继发的免疫反应对最终控制和消除肿瘤起着决定性作用。这些发现也说明，在赫赛汀、化疗联合治疗过程中不适当的大剂量化疗也会杀伤免疫细胞，削弱赫赛汀抗肿瘤作用诱导的抗肿瘤免疫反应。如果化疗药物和赫赛汀同时或之后使用，虽然能协同杀伤原位肿瘤，但被该药物活化的免疫细胞可能被化疗药物杀伤，降低人体的抗肿瘤免疫记忆反应，增加肿瘤的复发。而在赫赛汀之前使用，在增加抗

人物介绍

原位肿瘤作用的同时，不影响免疫记忆反应，不增加肿瘤的复发。这些发现为提高乳腺癌治疗效果、改善赫赛汀治疗方案提供了有力的理论依据和全新思路。

（五）、发明抗体—干扰素融合蛋白有望根治耐药肿瘤。

抗肿瘤靶向疗法是抗肿瘤的五大支柱疗法之一。然而多次使用比如单克隆抗体的靶向疗法之后，残存的肿瘤细胞大多产生对抗体的耐药性，使抗体药物抗肿瘤治疗面临挑战。傅教授课题组通过把抗体与I型干扰素相融合，设计出了新一代的以抗体为基础的免疫靶向制剂（Ab-IFN β ）。临床前研究发现，这种新型抗体—干扰素融合蛋白可以重新激活和链接肿瘤微环境内受抑制的固有免疫和适应性免疫机制，打破肿瘤免疫耐受状态。Ab-IFN β 直接靶向肿瘤微环境内的树突状细胞，通过增强抗原的交叉提呈来重新活化细胞毒性T淋巴细胞。此外，Ab-IFN β 还能诱导PD-L1信号通路的阻断，克服治疗获得性药物耐受，为根治抗体耐药肿瘤提供了新思路。

（六）、揭示免疫系统、肠道细菌、消化与肥胖的关系。

傅教授是在美国为数不多的既是科学家也是临床医生的华裔学者之一。我第一次意识到傅教授也是临床医生是在芝加哥WTTV电视上（视频）。电视专栏采访傅教授（医生）关于肠道菌群对控制儿童肥胖的作用。虽然早在50年前农民们就知道给牲畜服食抗生素能加速牲畜的体重增长，但是直到最近几年傅教授研究团队才发现，体重增加不仅需要热量超负荷，还需要肠道细菌和免疫反应之间的一种精细的、可调的、以及可传递的相互作用。这些研究发现不仅能催生一类新的治疗方案以此预防有害感染，甚至相关的疫苗和抗生素也有可能加入到热量控制或减肥手术中成为调控体重增加的一条新途径。

傅教授祖籍福建泉州，在1982年从上海第一医科大学毕业后进入中国医学科学院和北京协和医院任住院医师，随后移居美国。在1990年获得美国迈阿密大学医学院微生物与免疫学博士。傅教授于1991至1993年在丹佛国立犹太人免疫与呼吸医学中心从事博士后研究，1994年至1998年在华盛顿大学医学院担任住院医师。从1998年至今一直在芝加哥大学病理学系任教，在2005年从助理教授罕见地直接升任教授（终身），在2014年被评为讲席教授。

傅阳心教授是国际上肿瘤免疫领域最杰出多产的科学家之一，发表了大量具有重要创新性的研究论文，成为芝加哥大学少数同时在临床和科研领域取得突出成绩的医生和科学家。傅教授团队最近五年仅在《自然，Nature》、《科学，Science》、《自然医学，Nature Medicine》、《自然免疫学，Nature Immunology》、Immunity等SCI影响因子大于15以上的顶尖学术杂志上发表的论文就有三十余篇，外加在JEM、JCI、Gastroenterology、《血液，Blood》、《美国科学院院报，PNAS》等影响因子在6-15之间的科学文章五十余篇。论文的总引用数超过17,000次（h-index75）。从2003年至今，傅教授被各种国际免疫学、肿瘤学相关学术会议以及大学和科研院所邀请作专题学术报告近百次。傅教授作为中国科学院客座教授、国家自然科学基金委的评审专家每年多次到中国作专题报告，承担和开展实验室和临床研究。

傅教授最近获得德克萨斯州的高级研究员奖（senior investigator award）并将“移师”德州大学西南医学中心，开始他的科研“第二春”。傅教授的“移情别恋”不仅是芝加哥大学的损失，也是美中药源的损失。虽然相信傅教授会继续为美中药源献计献策，象过去一样提供许多建设性的意见，但毕竟不能经常相聚。借此机会我代表美中药源全体同仁衷心祝愿傅教授科研之春常青，继续为免疫学尤其是抗肿瘤免疫疗法的发展，为人类最终治愈肿瘤再写新的篇章。

孤儿药专栏

并不孤独的孤儿药（上篇）：孤儿药概述

王守业



（图片来源：GEN）

首先要说明的是，孤儿药并非是针对孤儿的药，孤儿最需要的是“药”，而是“爱”。笔者不清楚中文“孤儿药”最初的来源，但估计很可能不是中文首创，而是英文Orphan Drug的直译，取自孤儿孤苦无依且乏人重视的概念。孤儿药在中国也被称为罕见病用药等名称。由于多种原因，中国大陆目前尚没有一种自主研发成功的孤儿药，本文的主要内容不得不主要谈美国和欧盟对孤儿药的研发情况。本文力图就孤儿药这个话题，做一个相对全面的综述介绍（监管政策除外），本文为第一部分，希望能够抛砖引玉，引起制药领域乃至领域外人士对孤儿药以及罕见病的重视。

说孤儿药，首先还要先谈孤儿病或者说罕见病，目前，我国并没有一个官方的明确的罕见病定义，这主要原因恐怕是我国罕见病患者流行病学数据的严重缺失。罕见病在世界范围内，并没有一个明确的数字（发病率）来划分罕见病和普通病，因为在世界上某个地方或者某个特定群体被视为罕见病的疾病，在别的地方却可能很常见。世界卫生组织（WHO）将罕见病定义为患病人数占总人口0.65%-1%的疾病，常见的有白血病、地中海贫血、血友病、苯丙酮尿症、白化病、法布瑞病、成骨不全症、戈谢病等，绝大多数（有报道说是80%）罕见病是遗传病，因此，即使病人在出生后不出现症状，也会伴随病人一生。很多罕见病在病人婴幼儿时期就出现症状，大约30%罕见病儿童在5岁前病逝。在美国，罕见病是指受影响病人在20万人（限于美国）之下的疾病，在日本，则是限定在5万人以下（日本人口只有美国的40%），而欧盟的定义则是发病率在万分之五的病，据估计，美国47%的罕见病的病人人数少于2万5千人，最罕见的罕见病到底有多罕见呢？！有一种基因缺乏症，目前确诊病人，全球只有一个病人，这个病（即ribose-5-phosphate isomerase deficiency）被视为最罕见的罕见病（不能更罕见了！）。研究表明，大约十分之一的美国人患有罕见病。据估计，在美国和欧洲，共有超过5500万人患有罕见病，而我国总人口远超过美国和欧洲的人口总和，据估计，我国至少有超过1千万罕见病患者。美国FDA认可6000种罕见病，欧盟版FDA，即EMA（European Medicines Agency）认可8000种罕见病。自从1983年美国国会通过孤儿药法案以来，美国FDA已经批准超过350种孤儿药（其中包括生

物药）用于治疗大约200种罕见病。所以即使是在美国，绝大多数罕见病迄今仍然是无药可治，但这也显示孤儿药还有很大的市场空间。

孤儿药原本是指药企对这类药缺乏兴趣（主要是由于单一病人数量少，市场小），然而，最近几年，越来越多的欧美大中小药企开始进入孤儿药，从这个意义上，孤儿药确实是不算孤独。上述趋势从近几年美国FDA批准上市的孤儿药情况也可以看出。比如去年（2014年），FDA批准的35种新药中，有15种是孤儿药，这个数目是自1983年美国的《孤儿药法案》实施以来最高的。事实上，在过去几年中，FDA批准的孤儿药所占比例至少占三分之一（3）。FDA新药办公室主任John Jenkins预测以后FDA批准的新药中孤儿药所占比例还会进一步增长。

孤儿药的研发在欧美，尤其是美国近年来的快速发展是有多种原因的，其中很重要的一点是相关法规的制定、实施，在政策上对孤儿药的研发进行鼓励和引导，在经济上也有补偿机制。如上所述，美国在30年前，即1983年通过了孤儿药法案（即ODA，Orphan Drug Act），2002年通过了罕见病法案，欧盟也类似的法案，只是欧盟对罕见病的定义更宽泛一些，将主要在发展中国家才有的热带病也列入其中。ODA对美国的孤儿药的研发促进作用是巨大而明显的，在ODA实施前，即1983年前，FDA批准的所有新药中，总共只有38种是用来治疗罕见病的，从1983年1月至2004年，共有1129种不同的化合物或生物制品以孤儿药审批途径进入临床实验，最终有249种孤儿药被批准上市，截至目前（2015年8月11日），这一数字已经非常接近400大关（用于近500种罕见病）。ODA的主要内容和对孤儿药的研发的促进主要表现在：1）联邦政府对药企在孤儿药的研发经费退税（最高可达50%），以及相关竞争性联邦经费支持；2）增强专利和孤儿药市场化保护（批准后有7年的市场独占期）；3）快速审批程序；4）规模更小的临床实验。最后这一点恐怕是最重要的，在新药研发中，最大的开销是在临床实验上，尤其是在最后一步多达上千（甚至上万）病人（对一般药而言）的3期临床实验上，许多研发过程中的药就是死在最后这个关口上，也意味着此前数以亿计（美元）的前期投资都打了水漂，所以，新药研发不但周期长（至少8-10年），风险也很高，而孤儿药研发风险则大大降低，不但研发过程中可以得到联邦经费支持，临床实验阶段的开销也大大降低，有的孤儿药，即使是在3期临床阶段只有几十个病人也最终批准上市了（就是想多找病人也不是那么容易的）。并且，孤儿药一般定价都很高，一般每个病人每年需要花费20万到50万美元（当然基本都是保险公司买单），且大多要终生服药。所以，孤儿药对药企而言可谓是投资少、收益大，尽管孤儿药不大可能成为销售额高达上百亿美元的超级重磅药，但是在这个重磅药时代即将结束的时候（阿斯利康老总云），孤儿药显然即使对国际制药巨头们而言，也是挡不住的诱惑。

就全球而言，据汤姆逊路透的报告显示，2000年到2010年10年间，孤儿药的复合年增长率为26%，高于普通药的20%。2014年，全球孤儿药年销售额已超过700亿美元，占全部处方药市场的14%。据EvaluatePharma预测，到2020年（即5年后），孤儿药全球年销售额将达到1760亿美元，其增长率将是所有处方药市场增长率的两倍，到2020年，孤儿药在世界处方药市场的份额（不计仿制药）将达到19.1%，因此，孤儿药在未来将继续是一个快

孤儿药专栏

速增长的大市场，值得投资者关注。值得一提的是，孤儿药也并非都是治疗一些我们闻所未闻的罕见病。更常见的孤儿药只是是一些常见病（如肿瘤和血液病）中的一些亚型。目前全球最畅销的10种孤儿药主要都是治疗如肿瘤和血液病等看起来似乎常见的疾病的。

并不孤独的孤儿药（中篇）：群雄逐鹿

王守业

对于孤儿药的概述，可参看本系列的首篇文章：**并不孤独的孤儿药（上篇）：孤儿药概述**，目前，尽管我国药企对孤儿药的研发几乎是空白，然而欧美国家已经有越来越多的生物制药（生物药+化学药）企业进入孤儿药市场，竞争也越来越大，可以用群雄逐鹿来形容。这些公司当然不是为了慈善，可怜无药可治的罕见病患者才这样做的，而是有许多原因的，笔者在上述的文章中已有简单介绍。关于这些原因，近几年有不少媒体做过相关报道，比较知名的有汤森路透公司在2012年的一篇报道，标题为“The economic power of orphan drugs”（孤儿药的巨大商业价值），该报道的主要内容经与辉瑞制药的专家合作，2012年7月份发表在*Drug Discovery Today*期刊上，文章标题为：“Orphan Drug Development: An Economically Viable Strategy for Biopharma R&D”。三年后的今天，这些有关孤儿药在欧美火爆的原因分析依然没有过时。下面表格就是来自上述汤森路透的报告中文版（感谢汤森路透宁笔先生友情提供该报告，并蒙允使用该表格）。这个表格从研发动力和商业动力两个方面总结了欧美尤其是美国的生物制药公司进军孤儿药的驱动因素。

研发动力	商业动力
抵税	报销容易
研发补助金	审核障碍少
FDA免除新药申请费	独占期长
开发时间短	营销成本低
审核成功率高	资金回笼快
	定价高

当然该报告和表格并没有穷尽所有因素，比如有的报道就提及有关医疗事故诉讼的因素，在美国，医疗事故发生后，基本没有我国普遍存在的医闹问题，都是通过法律手段，由病人或家属聘期专业律师解决，如果是医院的责任会有医院赔偿，如果是药品本身的问题，则会由制药公司赔偿，如果是医疗事故死人了，其赔偿额会非常高，动辄就是几百万美元，甚至更高，这也是美国医疗成本高昂的原因之一。但是对罕见病而言，7000种罕见病绝大多数都是无药可治，或者只是用不对症的药来缓解症状，在此情况下，一旦有对症的孤儿药上市，病人及其家属就别无选择，只能用这个药，并且由于有病乱投医的心态以及上述原因，对药的副作用，也有心理预期，所以即使有严重的副作用或者医疗事故发生，病人及其家属状告医院或者药厂的概率也会大为降低。

截至目前（2015年8月17日），美国FDA已经批准了近400种孤儿药，生产厂家也有许多，本文自然无法一一列举，但是有一家专门从事孤儿药研发生产的公司不能不提，它就是位于美国波士顿地区的健赞（Genzyme），2010年该公司为世界第三大生物公司，有上万名雇员，2011年初，欧洲制药巨头—法国的赛诺菲公司以200亿美元兼并健赞，这也使赛诺菲迅速而一步到位的进入孤儿药市场。健赞目前有多种治疗罕见病的孤儿药，其中最为著名的就是治疗I型戈谢病的孤儿药—Cerezyme（注射用伊米苷酶），该药是健赞公司最赚钱的药，占其年销售额的三分之一，健赞公司曾于1999年开始与中国政府合作向患者赠送该药。最终该药物在2008年底通过审批正式在中国上市。戈谢病（Gaucher Disease）是因溶酶体内的酸性 β -葡萄糖苷酶（acid β -glucosidase），又称葡萄糖脑苷脂酶（glucocerebrosidase, GC）缺陷致病，使葡萄糖脑苷脂贮积在各器官的单核巨噬细胞系统中，形成Gaucher Cell（戈谢细胞）。常表现为多系统的脂质沉积，累及骨髓、肝脾、骨骼及神经系统。据估计，戈谢病在中国的发病率在1/200,000~1/500,000。Cerezyme这个药早在1994年就获美国FDA批准，20余年来，一直是健赞的摇钱树（每个病人每年需花费20万美元）。这就引出孤儿药的另一特点，也是孤儿药在欧美火爆的重要因素：相对于传统药品，孤儿药的商业生命周期更长，简单的说，有些孤儿药由于缺乏竞争或者竞争较小，几乎可以一直卖个高价。上述的Genzyme）就是一个典型的例子。

其实不仅仅是健赞/赛诺菲，其它一些国际制药巨头也纷纷抢滩孤儿药市场，如瑞士的诺华（已上市的孤儿药：Gleevec, Tasigna, Illaris），丹麦的诺和诺德（已上市的孤儿药：Nordotropein和Nonoseven）和美国的礼来（已上市的孤儿药：Humatrope）等公司。世界制药界老大辉瑞在2010年7月就宣布成立专门研究罕见病并研发孤儿药的新部门。欧洲的另一制药巨头—葛兰素史克也在2010年2月宣布成立专门孤儿药的部门。上述的诺华和礼来公司也都对孤儿药的研发积极投资。

美国波士顿地区现在已经成为了孤儿药研发重镇，上述的健赞公司的总部就位于和波士顿是隔河相望的剑桥市（Cambridge，又音译为坎布里奇），在波士顿地区其它5个城市也有该公司的分公司。另外波士顿地区还有不少主要从事孤儿药研发的公司，其中有两家特别值得一提：一个是Shire（夏尔）制药公司，该公司虽然总部位于爱尔兰，但其主要研发力量位于波士顿不远的Lexington（这也是在波士顿地区备受华人青睐的一个高大上小城）。Shire去年宣布，今明两年将位于宾州的大约600名雇员转移到上述的Lexington的研发中心。另外，Shire自从2013年起，明显加速了并购速度，在不到两年的时间里已经并购了9家公司，大多是中小型孤儿药公司，最大一桩并购案是今年初以52亿美元并购的NPS制药公司。Shire的英文发音虽然很像shy（害羞），但是该公司的并购势头一点都不害羞，最近盯上了刚从百特（Baxter）拆分出不久Baxalta（总部也位于波士顿地区的剑桥市），欲出价300亿美元通过公开市场收购之，目前这笔大买卖还在商谈中。“螳螂捕蝉、黄雀在后”：迅速扩张的Shire在去年险被艾伯维（Abbvie）以548亿美元的价格收购，现在看上Baxalta这样的大公司，也许不仅仅是看上了人家的血液类的孤儿药，更有迅速壮大自己反并购的企图。

孤儿药专栏

值得一提的是：孤儿药市场的火爆也直接使中小型孤儿药企业行情看涨，被并购的价格不断上涨（这一点和现在的免疫肿瘤领域有点相似），4年前，赛诺菲仅仅以200亿美元就拿下健赞这样的孤儿药巨头，如果拖到今天才谈判，可能会高达上千亿美元，至少也应在800亿美元以上。所以当年赛诺菲占了大便宜，也说明该公司高层的战略眼光独到。孤儿药领域最近几年并购不断，最近的最大的并购案当属今年5月份Alexion（亚力克）以84亿美元收购了Synageva。Alexion是另外一家著名的孤儿药公司，下文还提到该公司。而Synageva和上文提到的Shire都位于同一个城市，即：波士顿近郊的Lexington。

另外一家位于波士顿的孤儿药公司也值得一提：即Vertex，和Shire相比，Vertex的上市产品要少的多，总共只有三个药，其中治疗丙肝的Incivek 2011年才在欧美上市，2014年由于吉利德（Gilead）的Sovaldi的横空出世，使该药的销量一落千丈，被迫在2014年撤市，这个教训估计也会使Vertex以后更加专注于孤儿药研发。Vertex的另外两个药均用于治疗罕见囊性纤维化（CF）。其中Orkambi在今年7月份才刚获美国FDA批准。Shire和Vertex和许多其它孤儿药公司类似，在过去5年中，发展迅速，股价增长惊人，都达到了4-5倍，目前两公司的股价都超过了300亿美元，这也侧面反映了在过去5年中孤儿药市场的快速发展。另外值得一提的是，上述的波士顿地区的三家公司的三位高管均应邀出席了今年6月份在MIT召开的美中医药开发协会纽英伦分会（SAPA-NE）的年会并发表演讲。

华尔街和制药公司投资研发孤儿药当然是看到有钱可赚，事实上，孤儿药价格之昂贵，相信超过了一般人的想象，比如世界上最贵的药是Alexion制药公司生产的Soliris，价格高达50多万美元每年，由于是治疗一种特别的罕见病，患者需要终生用药。根据EvaluatePharma在2014年10月份公布的一份长达21页的孤儿药报告，孤儿药平均每个病人每年的花费是13.8万美元。所以孤儿药尽管目标病人并不多，由于售价超高，总销售额也是惊人的。根据上述的EvaluatePharma的报告，在全球2014年最畅销（销售额最高）的10大孤儿药中，排名第一的就是罗氏（旗下的基因泰克）的Tituxan/MabTera（一种治疗罕见肿瘤的孤儿药），该药在2014年的销售额是37亿美元，该年度的病人总数只有7万人。当然这些昂贵的药在欧美市场上，主要由保险公司买单，大多数孤儿药生产厂对没有保险的病人（一般应该仅限于本国病人）会免费提供药品。

除了上述以盈利为目的的企业，欧美也有一些非营利的组织或科研机构帮助罕见病患者或者专门从事罕见病研究，比较著名的有美国的National Organization for Rare Disorders（NORD，罕见病国家组织），近日，美国FDA宣布将和NORD合作，资助罕见病自然发展数据库的开发。另外还有欧洲的European Organization for Rare Diseases（EURORDIS，欧洲罕见病组织），美国明尼苏达大学药学院的孤儿药研究中心，加州的Keck Graduate Institute Center for Rare Disease Therapies（CRDT，Keck研究所罕见病治疗研究中心）。值得一提的是，EURORDIS于2008年发起国际罕见病日（Rare Disease Day），确定2月29日为国际罕见病日，以这个四年一次的日子寓意罕见病之“罕见”。国际罕见病日旨在促进社会公众和政府对于罕见病及罕见病群体面临问题的关注。2009年2月28日，欧洲、

北美、拉丁美洲、中国等30多个国家和地区的罕见病组织参加了第二届国际罕见病日的活动，其后在各国的一致拥护下，将每年二月的最后一天定为国际罕见病日。2012年度国际罕见病日中国区推广中心宣传推广中心形象大使是CCTV焦点访谈节目著名主持人张泉灵。（以上有关国际罕见病日内容引自中国罕见病网站）。

另外，值得一提的是，由于罕见病大多是由于单一某种基因缺失造成的，所以非常适合生物治疗（在这方面，我国的中药就几乎没有用武之地了），主要采用两种方式（简单得说就是补蛋白、补基因）：1）向病人体内定期注射缺失的基因体外表达（一般是哺乳动物细胞系）的活性蛋白，由于蛋白成本高且在人体内半衰期一般较短，所以治疗成本高就可以理解了；2）采用基因治疗，即向病人体内一次性注射含有缺失基因的病毒载体（不用担心，这个病毒载体对人是无害的），使缺失的基因在体内不断地表达相应的蛋白质。这样的例子在我国早在10年前，即2003年就有。在该年度，我国药监局批准了世界上第一个用于临床的基因治疗药物，是基于p53基因的用于治疗头颈癌的（当然这个病不算罕见病），当年这个药批准后，国际上争议不小，现在看来，这个药是我国在基因治疗领域对世界的一大贡献，不但引领了世界基因治疗，该药也救治了至少400个国外患者。在与欧美差距巨大的生物制药领域，该药可谓是我国的一大亮点（这个纯属笔者个人看法）。在2012年，欧盟EMA批准了由荷兰一家生物技术公司UniQure研发的孤儿药Glybera，这种基因疗法药物主要适用于那些患有脂蛋白脂酶缺乏（lipoprotein lipase deficiency）的患者，脂蛋白酯酶缺乏是一种极为罕见的遗传缺陷病（即罕见病）。这个药也是在中国之外，第一个获批的基因治疗药物，所以具有里程碑意义。相信以后还会有更多的基因治疗药物被批准应用于临床。报道说，每名患者的对Glybera的花费将高达120万欧元（约合160万美元），被称为是史上最贵的药，但是由于该药是一次性使用，和上述的每年几十万美元，又要终身服药的例子相比，总花费并不算最高。

UniQure在今年初和百事美施贵宝（BMS）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。对于该合作协议，可参见美中药源另一篇文章：基因疗法再遇滑铁卢，Celladon心衰药物二期临床失败。。最近，BMS已将首笔资金5300万美元已经打到UniQure帐上。有意思的是：BMS被EvaluatePharma预测为2020年的全球第一大孤儿药公司，也就是说5年后，BMS的孤儿药销量将占世界孤儿药市场的11%，这主要得益于BMS的明星药物Opdivo（靶向PD-1的免疫肿瘤药），该药预计在2020年的销售额将超过60亿美元。2020年度的Top5公司（根据所占孤儿药市场份额的另外4家依次为诺华（Novartis）、新基（Celgene）、罗氏（Roche）和辉瑞（Pfizer）。当然上述的Opdivo单靠罕见病适应症在2020年肯定无法达到60亿美元的年销售额。这涉及孤儿药领域的两个问题：1）孤儿药的研发策略：被制药领域常用的策略就是先充分利用孤儿药的政策优势首先以孤儿药的身份获批，用以治疗一种罕见病，然后再扩展到其他市场更大的非罕见病或更多种类的罕见病；2）这就引出另外一个问题：同一个药品，既治疗罕见病又治疗非罕见病，那该如何定义孤儿药？孤儿药市值是否由此被高估？根据上述的EvaluatePharma的孤儿药报告对孤儿药的定义，孤儿药至少要满

孤儿药专栏

足两个条件：1）首次获批的适应症必须是罕见病；2）该药在罕见病适应症的销售额至少应占总销售额的25%以上。根据这个定义，孤儿药市值显然被高估了，但是无论如何，一个不争的事实是：孤儿药市场在过去5年得到了快速发展，而且可以预见：在未来的5年里，还会继续保持这个势头。

并不孤独的孤儿药（下篇）：孤独在中国

王守业



和欧美孤儿药研发火爆现状截然不同，目前我国的孤儿药研发和欧美相比实在是冰火两重天，中国本土自主研发成功的孤儿药微乎其微，深圳微芯的西达苯胺算是一个罕见的亮点，今年年初获批上市的首个适应症是复发及难治性外周T细胞淋巴瘤，是中国首个授权美国等发达国家专利使用的原创新药。由于像西达苯胺这样用于治疗罕见病的中国本土孤儿药比罕见病本身要罕见的多，所以中国患者和家属只能期待国外药品公司在中国尽快获得罕见病药物的注册。因此孤儿药在中国是真正意义上的孤儿，中国的罕见病患者大都有一把心酸泪。笔者个人认为，我国在孤儿药政策制定、研发水平和欧美比，大概要落后几十年，要追赶上去，还有很长的路要走。

首先从孤儿药政策法规上看，早在32年前（即1983年）美国就专门制定了孤儿药法案，这大大促进了孤儿药的研发（详见：**并不孤独的孤儿药（上篇）：孤儿药概述**），此后不久，欧盟也通过了类似法案，另外就全球看，澳大利亚和亚洲的日本、韩国、新加坡和我国台湾都有相关的孤儿药法案，全球至少有40多个国家和地区通过了孤儿药相关法案。2009年初，我国《新药注册特殊审批管理规定》颁布实施，将罕见病用药审批列入特殊审批范围。今年8月份，国务院发布了《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，该文件明确指出“加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病等疾病的创新药”，尽管这些都是我国孤儿药研发的政策利好，然而迄今中国尚没有一部专门的孤儿药法律出台，这自然从法律政策层面严重阻碍了我国孤儿药的研发。孤儿药的认定是基于罕见病的认定的，然而中国罕见病流行病学数据严重缺乏，而这方面的基础数据显然不是短时间内可以完成的，所以这也就意味着，短期内（至少5年内）中国的孤儿药法律有望出台。

但是在专门的孤儿药法律出台以及中国罕见病流行病学数据完善之前，中国在国家层面在罕见病的认定上也可以有所作为，笔者建议：CFDA也许可以先认定一批欧、美、日药品监管机构都认定的罕见病，也就是先找到三方都认定的罕见病种的

交集。另外，值得一提的是，山东医学科学院的几位学者今年发表学术论文，专门详细讨论了中国罕见病的认定问题，他们建议将中国病人数在30-50万人（美国是20万人）的病种认定为罕见病，相信这一数据会成为我国以后制定罕见病认定法规的重要参考。

另外，我国虽然也将一些比较常见的罕见病，如血友病等纳入大病医保范畴。但是，绝大多数已在我国上市的孤儿药都没有被纳入医保范围，这也导致我国大多数罕见病患者即使有药可治也治不起。而我国据估计至少有上千万的罕见病患者，所以这也导致相当大的社会问题。

对于我国孤儿药的尴尬现状，财新网曾在2013年3月份刊登了财新《新世纪》记者蓝方的报道，标题就是尴尬“孤儿药”，虽然两年过去，孤儿药在我国尴尬现状并无多大的改变，所以该报道仍然有必要特别提及。该报道也是笔者所看到的有关我国孤儿药现状最有深度的报道。为了这篇报道，该记者背后一定做了许多工作，采访了许多人，也查阅了许多资料，写的很有专业水准。除了本文上面提到的问题和尴尬现状外，该报道提到的问题还主要有：1）救命的孤儿药不可及，文中提到“从2000年到2010年，美国上市了64种“孤儿药”，中国仅有16种；其中，中国市面上的“孤儿药”有10种完全依赖进口，一种以进口为主。具体以白血病为例，美国在1983年到2009年上市的20种白血病用药中，只有11种在中国上市，平均上市时间比美国晚了6.6年。”我国做为人口第一大国，拥有世界最大的罕见病药物市场（当然是指人口而非销售额），大多数“孤儿药”制药企业都想进入中国。但他们的产品要被引入，却困难重重。该报道也深度分析了困难的原因，在此不再赘述。2）我国孤儿药现状的另一问题是：研发缺乏动力，而对于欧美的“孤儿药”制药企业而言，他们有足够的动力来投巨资研发，这在美中药源的另一篇文章一并不孤独的孤儿药（中篇）：群雄逐鹿，有过较详细的论述。据上述报道，“中国的投入非常有限。丁锦希等学者研究统计，从1999年到2007年，中国国家自然科学基金共资助32种罕见病366个科研项目，计8935.8万元，资助力度仅为美国十分之一”。我觉得这低估了美国的在孤儿药的研发经费，由于美国的药物研发经费大头是私营企业（也没有听说有什么公营的制药企业）投资的，所以如此算，中美在孤儿药的投资差距就更大。

3）还有一个因素，就是上面也提到的孤儿药谁来埋单的问题，在欧美，虽然大头是由保险公司买单，不是由纳税人埋单，但是由于“美国从立法上做出规定，任何商业保险公司不能拒绝罕见病患者的投保，罕见病患者只需每年比一般人多支付1000美元的保费，就可以使用任何药物，所有费用由保险公司承担。”所以，保险公司成本增加，必然增加普通人的保费，所以最终还是“多数人的钱少数人花”。另外，“中国台湾地区则对罕见病人使用的药物及维持生命所需的特殊营养品费用，施行全额报销。在日本，罕见病人会得到直接的政府补助，收入越低，得到的补助越多，没有经济收入的患者由政府全包。”（上述引号内内容皆直接引自上述财经网报道）。如上所述，我国绝大多数市场上的孤儿药都没有纳入基本药物目录/医保范围，这个问题也引起我国不少有识之士和人大代表的关注和呼吁，其中最为著名的要算是全国人大代表、安徽大学物理与材料科学学院院长孙兆奇了，他已经连续10年在人代会上呼吁完善罕见病医疗保障

孤儿药专栏

制度。他介绍说，罕见病药物几乎全部依赖进口，药价很高，不是普通家庭能承受的，必须探索建立罕见病的救助体制，将罕见病的治疗纳入医保体系。每年高昂的医疗费别说我国的普通老百姓付不起（许多罕见病患者家庭因病致贫），即使是在美国，相信99%的罕见病患者家庭也无财力自掏腰包，孤儿药在美国平均每个病人每年的花费是13.8万美元。全国人大常委会委员、全国人大财经委委员乌日图也曾建议在国家药品储备中增加治疗特殊疾病、罕见疾病的“孤儿药”品种，并通过储备库及时调剂此类药品，保证医院此类药品的供给，但是这个建议的一个可能问题是：由于孤儿药相当多是生物药，和化学药相比，除了本身价格更高外，保质期更短，储存条件也更苛刻，所以即使是储备的话，成本也会很高。

尽管我国孤儿药早晚会上纳入医保体系，但是我认为，在可以预见的将来，恐怕都很难，尽管我国已是世界第二大经济体，但是人均以后，家底还是相当薄。另外，目前我国销售的孤儿药基本都是进口的，价格不是一般的贵，且患者一般需要终身用药，在此情况下，将孤儿药都纳入医保体系，我国现在显然难有此财力。

另外，对于我国目前生物医药研发现状来看，未来我国的孤儿药研发在以后至少10-20年内，笔者个人认为还是会以仿制欧美已经过了专利保护期的孤儿药为主，从我国的“十二五”生物制药领域的规划来看，“十二五”期间药物研发还是以我国重大疾病为主。这个从国家层面也可以理解，我国连重大疾病都是以仿制药为主（或者说基本都是），就更没有财力和精力来研发孤儿药了。但是即使是仿制，由于孤儿药以生物药为主，仿制难度和成本都远非化学仿制药可比。所以，孤儿药的仿制也需要我国政策上的扶植，不然我国以后连仿制的孤儿药恐怕都不会有。当然另外一个方式就是和国外大公司合作研发创新孤儿药，这对于想进入中国市场的孤儿药企业而言是一个双赢的合作。这样的试水已经开始，如2012年10月，跨国制药企业赛诺菲与中国医药工业研究总院签署合作备忘录，共同进行我国首个罕见病领域疾病诊断及治疗的联合研究。赛诺菲就是全球最大的专门生产、研发孤儿药的健赞（Genzyme）的东家。正如有的中文报道所呼吁的，我国“政府应支持类似的国际合作创新，借助政产学研联合支持一批“孤儿药”研发项目，同时鼓励制药企业大力研发“孤儿药”。尽管我国的孤儿药、罕见病患者目前在我国很孤独，我国的孤儿药领域任重而道远，但随着我国在生物制药领域每年超过20%的快速增长，我国的孤儿药未来是光明的（但道路是曲折的）。

笔者最后还要特别介绍中国罕见病和孤儿药领域有重要影响的一个中心和一个联盟。一个中心就是中国罕见病发展中心，主办中国罕见病网（hanjianbing.org），该网站的内容、使命等多方面，非常类似于美国的National Organization for Rare Disorders（NORD，罕见病国家组织，http://www.rarediseases.org），两者的英文名称也类似：中国罕见病发展中心的英文名称为：Chinese Organization for Rare Disorders（CORD）。中国罕见病网“是中国第一家罕见病综合信息交流平台，由瓷娃娃罕见病关爱中心和中国社会福利基金会瓷娃娃罕见病关爱基金共同创办。”该网有关罕见病的信息内容非常全面，有许多志愿者、爱心人士参与运作，笔者觉得这个网

站对于罕见病患者及其家属会非常有帮助。而对于瓷娃娃罕见病，又称为成骨不全症（又叫脆骨病），也是一种基因缺乏症，从名字就可想象得此病的儿童的悲惨生活。而瓷娃娃罕见病关爱基金，据中国罕见病网介绍，“是2009年8月由瓷娃娃罕见病关爱中心发起，在中国社会福利基金会正式成立的，为开展救助成骨不全症等罕见病患者及家庭等相关医疗生活救助、社会工作而设立的专项基金。是中国第一个专门服务于罕见病群体的专项基金”。中国罕见病发展中心为推动中国的罕见病各项事业的发展做了大量卓有成效的工作，笔者借此机会对于以中心主任黄如方先生为代表的全体中心员工和志愿者表示深深的敬意。该中心已经连续成功主办了三届中国罕见病高峰论坛，这个月的18日将举办第四届中国罕见病高峰论坛。

一个联盟就是中国孤儿药创新联盟，这个联盟是由南京应诺医药的创始人和董事长郑维义博士发起成立的，该联盟有一微信群，该群几乎每天都有活跃的专业学术讨论，笔者作为该微信群的一员，也见证了在这个联盟众多专业人士的对于中国罕见病和孤儿药那份激情、爱心和执着，最近，该联盟利用微信平台成功举行了一个网络会议，会议达成多项倡议和共识，主要有：1）呼吁卫计委或CFDA牵头建立国家级罕见病数据库和诊断中心；2）在中国孤儿药研发方面：“在国家政策暂未明确落地之前，有两条路可以先走起来：一是对于创新药：可考虑立足本土进行药学研发，放眼全球进行临床试验以及上市申请。这样可以利用本国的研发优势，和欧美国家对于罕见病药物的支持政策，让研发药企最大程度获益；二是对于仿制药，可以仿制国外专利到期孤儿药或者获得国家强制许可仿制临床急需孤儿药。”详情可参见美中药源的报道：44号发文苦未迟，罕见病药正当时。尽管目前中国真正做孤儿药的企业和机构几乎没有，但也有几家在做（或者至少是声称在做），如天力士和北京五加和分子医学研究所（专注基因治疗药物）、侧重基因检测公司如药明康德和华大基因，也有些公司有孤儿药药物研发的如华领医药和德益阳光等，还有一些做仿制药的公司。但中国出现像健赞这样的孤儿药巨头显然还有很长的路要走。

44号发文苦未迟，罕见病药正当时

浪迹流星执笔

8月18号，国务院发布44号文：《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》。此文一出，业界哗然。此文如同纲领性文件，指导着即将出台的《新药管理办法实施条例》和《药品注册管理办法》。我们孤儿药创新联盟的群友欣喜的发现：第8条，加快创新药审评审批中出现了这样的文字：加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病等疾病的创新药。“罕见病”字样的表达是在此前《CFDA关于征求加快解决注册申请积压问题的若干政策意见的公告》即144号文件中所没有的内容，群友们深受鼓舞，在群主郑维义的倡议下，8月22日晚9点起，针对44号文的其他新政，一并为我国罕见病药的未来支招。这些招暂记如下，供各位群友在开发罕见病药物时有所裨益

一、 呼吁卫计委或CFDA牵头建立国家级罕见病数据库和诊断中心。

中国目前还没有关于罕见病的法律定义，建立起一个国家级数据库和诊断中心，一有利于流行病学的调查，正确给中国的罕

孤儿药专栏

见病定义；二可统一各类罕见病诊断标准和诊断方法，有利于病患确诊，得到科学系统治疗。

二、 在国家政策暂未明确落地之前，有两条路可以先走起来：一是对于创新药：可考虑立足本土进行药学研发，放眼全球进行临床试验以及上市申请。这样可以利用本国的研发优势，和欧美国家对于罕见病药物的支持政策，让研发药企最大程度获益；二是对于仿制药，可以仿制国外专利到期孤儿药或者获得国家强制许可仿制临床急需孤儿药。

三、 在中国除了加快罕见病创新药物审批速度外，通过各种途径（患者组织、专家意见等等）呼吁政府对研发企业予以其他方式的鼓励和优惠，例如：税收政策的优惠，医保支付的支持等等。

四、 44号文件第12条同时也提出，“允许境外未上市新药经批准后在境内同步开展临床试验。鼓励国内临床试验机构参与国际多中心临床试验，符合要求的试验数据可在注册申请中使用。”这也为中国罕见病患者能够及时同步使用外企最新的罕见病药物提供了可能性。有此资源的某些群友可以谋求这些急需药物在中国的代理权。

五、 44号文件第8条同样明确支持儿童药物的研发和境内生产，可以先利用儿童药物已有的优惠政策，优先开发儿童罕见病用药。

群内的讨论从9点开始，热闹非凡，大招频出，刀光剑影，一直到深夜12点半还有酒酣归来的群友谈兴再起。正所谓“44号发文苦未迟，罕见病药正当时”，政策已渐渐明朗，此时进入罕见病药市场，这里还是一片蓝海，花开当折只需折，莫待无花堪折枝。

此次讨论催生了另外一个产物，就是大家一致商议应该建立“中国孤儿药创新联盟”的微信公众号，协助罕见病药物研发，服务于罕见病患者！目前该微信公众号正在紧张筹备中！

热烈参与讨论的群友有：南京应诺医药 郑维义；施美药业江鸿；莱美 王英；novoprotein朱化星；先声药业研究院 王青松；天士力 何春燕；中日医院神经内科 顾卫红；菲尼斯生物刘超；舒泰神 高广；苏州金盟王青松；SUBIA_美中医药 牛洪森；苏州勤浩医药 王奎峰；CICI刘-QPS；药明 郭刚；武田 周小宝；程浩庆；卢硕；周建；老仙儿；韩佳；周建等。