

# 药源快讯

### YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 10 October 2015



#### 本期主要目录 制药工业 新药竞争之残酷前所未有! 2 中国生物技术公司登上世界舞台 ◇ 耸人听闻?FDA或重拳出手中国制药 ◇ 绿叶首个"中国新药"的成功可以复制 ◇ 寻找飞碟与寻找新药:控制临床前研究假阳性的OC体系 ◇ 化学已经日落西山?为何诺贝尔化学奖经常给生物学家 临床快讯 礼来终止CETP抑制剂Evacetrapib开发 9 施贵宝Opdivo进入非鳞状肺癌,阿斯列康暂停AZD9291/durvalumab组合 礼来CDK4/6抑制剂abemaciclib获FDA突破性药物地位 10 ◇ 默沙东PD-1抑制剂Keytruda被批准用于PD-L1阳性肺癌 10 首款I-0组合药物上市,挑战支付系统 11 ◇ 二甲双胍将开始延缓衰老临床试验 12 制药人物 庆祝屠呦呦获2015年诺贝尔医学奖 14 Mark Fishman博士的诺华研发 14 药源调查 生物制药公司缘何扎堆美国波士顿/剑桥地区? 16

Published by YAO YUAN www.yypharm.com

#### 新药竞争之残酷前所未有!

2015年9月26日



新药研发历来错综复杂,对资本强度、竞争策略和技术创新 有极高要求,药监和支付新形势下的新药竞争则更加血腥。

#### 最好&最难的时代

随着人口老龄化、现代生物科学和技术的高速发展、以及整个社会财富的增加,医药已经成为一个巨大的产业。据估计,到2020年全球处方药市场将达到近一万亿美元。这样一个庞大的市场吸引了大量资本和技术,过去3年生物技术公司的IPO募资数量超过除了2000年泡沫时的任何时期。

然而,新药竞争的残酷程度却也超过任何历史时期。新药研发的困难是众所周知的,现在平均发现一个新分子药物的成本达到26亿美元,世界上有能力做创新药物的国家屈指可数。尽管现在FDA批准新药的比例很高,有专家估计96%的上市申请得到批准,但是每年批准的新分子药物也只有30~40个,全新机理药物占不到一半。

一家企业必须有足够的人才、经验和财力,才有可能成功地把新药做到上市,而只有极少数企业能达到这样的规模。现在美国4300家研发企业中,只有6%的企业上市过至少一个新药,0.48%的企业(这些企业集中在欧美发达国家)发现了所有上市药物中的50%。而中国更在创新药物领域缺少实战经验,因而国内绝大多数新药研发公司发现并上市新药的机会是很小的。

这个残酷的现实迫使企业必须选择正确的切入点,尽力避免 损伤投资者对这个脆弱的新兴工业的信心。

#### 高压的新药研发环境

新药研发从来都很难,近些年则变得尤其困难。在制药工业多年的努力下,很多疾病已经可以比较好地控制。而药物的独占市场时间通常只有10~12年,所以大部分药物是便宜的仿制药。创新药如果想收回26亿美元的研发成本,就必须显示其比便宜老药的疗效更好,只有像诺华慢性心衰药物Entresto那样显著改善标准疗法的药物才可能成为重磅产品。

新产品为获得生存空间,比拼对象不只是专利过期老药。丙肝药物Incivek曾经是最成功的新药入市,上市4个季度即销售超过10亿美元,但不到3年就在更好药物Sovaldi的威胁下退出市场。类似的例子还有:IL17A单抗Cosentyx在银屑病领域战胜了IL12/L23抗体Stelara,PD-1抗体Keytruda在黑色素瘤领域战胜了CTLA-4抗体Yervov。

这些本来正在增长的产品都面临与Incivek类似的命运。这样的事件在10年前闻所未闻,对原研厂家无疑是沉重的打击。

药监部门对药物疗效、安全性要求的提高,迫使厂家投入巨资鉴定新药。据Cochrane的估计,目前市场上的药物只有11%达到了当今美国药监部门的疗效要求。以前改变化验单指标的新药已经难以上市。

PCSK9抑制剂机理高度确证,几十个临床试验显示降低60%左右的LDL-C,但在心血管事件临床结果出来之前只被批准用于罕见的家族性高血脂症。

安全性的要求同样严格,对于某些非致命性疾病,每数万病人发生1例严重副反应则被认为是不够安全。比如近期,DPP4抑制剂在百万糖尿病患者中使用,只有33例严重关节疼痛就被FDA集体警告;而当年默沙东的万络,每4000人引起1例心梗就被追撤市。

【注】: <u>这是《美中药源》和《医药经济报》新药研发系列谈之</u> 开篇文章,more to come。

#### 中国生物技术公司登上世界舞台

2015年10月18日

【新闻事件】:最近两天和记黄埔和百济神州先后宣布将在纳斯达克IP0,都准备募集1亿美元。在此之前虽然也有中国制药相关企业在美国上市,但纯粹创新药物企业凤毛麟角。这标志着年轻的中国生物技术行业开始进军国际市场,是可喜可贺的里程碑事件。

【**药源解析**】:和记黄埔和百济神州是中国研发实力最为雄厚的生物技术公司之一,都有多位经验、人脉丰富的制药工业老手参与领导。在IPO之前融资顺利,受外资支持强度较大,并和多个跨国公司有比较紧密和实质性合作。

过去三年生物技术IP0市场空前火爆,但遗憾的是最近几个月这个市场有冷却趋势。纳斯达克生物技术指数过去三个月下降30%,很多人质疑生物技术存在泡沫。所以这似乎并非IP0最佳窗口。

这两家企业虽然代表中国药物研发的最高水平,但产品线依然以me-too项目为主,并且集中在对me-too项目最不友好的抗癌领域,这是一个潜在的不利因素。抗癌药在欧美市场面临巨大价格压力,me-too药物更加难以获得药监、支付部门和医生的认同。所谓best-in-class实际风险更加后置,在Jurkat增加更多IL2释放不能算是me-better。百济的PD-1抑制剂即使真比Opdivo好也得到三期临床去证明。把每个适应症都比一遍得花很多时间和资金,更重要的是要冒很多风险。

复方是个潜在突破口,但这可能比很多人想象的要困难,正如最近阿斯列康PD-L1抗体和T790m EGFR抑制剂复方所展示。但正因为开发复方很难,别人也不知如何开发所以这是个潜在的机会。复方价格会更高,也是不利因素。当然这两家企业的最大优势是中国自己的市场,可以开发针对中国发病率较高但西方市场较为罕见的肿瘤药物。这可能是这两个公司成长阶段的主要侧重点。

现在中国基础研究有了长足的进步,新药研发也积累了不少经验。建立和世界资本市场的良好关系是中国制药工业参与世界竞争的必经之路。无论成功还是失败,和黄、百济作为先行者在纳斯达克IPO在中国制药工业史上都算得上重要事件。

#### 耸人听闻? FDA或重拳出手中国制药

2015年10月5日

#### 民主美国和"选择性打假"

美国是世界最大的医药市场,其总值大约占全球的三分之一。美国医药市场不仅容量大,对创新药开发的追捧和投入也远超过其它国家。另外,美国也是全球最大的仿制药市场。虽然美国是世界唯一的医药自由定价的国家,但受到经济危机和专利悬崖的双重打压,其支付体系已经不堪重负,仿制药的使用比例在逐年增高。比如在2014年仿制药处方量的比例已经接近90%,而十年之前的比例不到60%。不仅如此,美国每年还有数百亿美元的医药销售失去专利保护,所以美国既是天价创新药的天堂,更是仿制药的"兵家必争之地"。

但是,进入美国医药市场尤其想取得商业上的成功殊非容易。这不仅因为美国对医药、食品的严格监管近乎苛刻,FDA的严谨一直是各国监管机构的标杆。更可怕的是美国对所有企业的"失误"(无论是恶意造假还是无意出错),一旦发现其惩罚也可能是毁灭性的。比如最近德国大众深陷"尾气门"事件,单单诉讼损失预计73亿美元,最高罚款金额可能高达200亿美元。

虽然美国是民主国家,号称不会歧视任何外来的"经济入侵",但不幸的是最近的"重拳打假"频频出现在外国企业身上。当然笔者无意为大众汽车鸣冤叫屈,大众"复杂软件算法(sophisticatedsoftware algorithm)"证据确凿,受重罚也是咎由自取,但这其中是否也有民族保护主义的政治倾向,美国是否也是选择性地打假?

#### "造假风波"刺激FDA重拳打击印度仿制药

众所周知,印度仿制药工业非常发达,甚至拥有"世界药 房"的称号。美国也是印度仿制药的最大出口国,一度孕育了兰 伯西、西普拉、太阳制药等多家世界级明星企业。不过自2008年 FDA发现兰伯西工厂缺失质量检测记录以来,印度仿制药遭遇前 所未有的滑铁卢。FDA为了密切监视印度药厂的生产过程,2009 年之后在印度开设两个办事处并大幅度增加现场检查员的人数和 现场检查的频率。对那些生产过程不符合美国规定(GMP),可 能导致药品污染、过敏反应的产品严厉打击。对那些恶意造假且 屡教不改的厂家取消其申请规范政策的资格。FDA不再接受这些 厂家的新药申请,也不审批已提交的相关产品的申请。而且"监 禁"会一直持续到厂家确保数据的"完整"和"可信"为止。今 年1月,FDA因质量问题禁止兰伯西Toansa药厂生产的药物进入美 国,这已是第四家受禁止的印度药企,被禁的药品总数超过700 种。这些"造假风波"引起的FDA一系列行动对印度的仿制药工 业几乎形成致命性的打击。包括兰伯西等一度辉煌的老牌仿制药 企业甚至最终被出售。

#### 海正、九洲"不完整数据"事件引火烧身

中国是仅次于印度的美国第二大原料药进口国,而且也有越来越多的中国药企在美国申报仿制药。随着印度药企的频频受挫,造就了"中国制造"进军美国市场的机会。人民网甚至在2014年9月刊文"中国仿制药机会来了"。遗憾的是海正今年早期的"不完整数据门"不仅损失了几千万美元,更为中国药企进军美国市场设置了难以估量的路障。

当然无可否认海正药业是国内知名的原料药生产厂家,也是原料药出口的标杆企业。今年3月2日至7日,FDA在对海正台州工厂的原料药GMP检查中发现,实验室数据存在记录不及时、或因系统适应性试验失败造成的无效数据不记录、不报告即被删除等现象。今年9月10日,FDA对海正台州工厂发出原料药进口警示函,自该警示函出具之日起至整改获得FDA认可期间,在海正台州工厂现有准许进入美国市场的29个原料药品种中,阿卡波糖等15个原料药品种暂时不能进入美国市场。同样问题去年也在浙江九洲药业出现过。九洲从其它企业采购了抗癫痫药物卡马西平的原料药,但未经质检即送往美国。FDA审查员发现也出现过缺乏、甚至有伪造记录嫌疑。因此九洲台州生产的卡马西平等也在美国FDA禁止名单上。

#### FDA或重拳出手中国制造

海正"不完整数据门"极有可能引火烧身,重蹈印度仿制药覆辙。这可不是耸人听闻。事实上美国FDA已经借此机会申请大幅度增加在中国现场检查员的人手。比如FDA之前在中国的现场检查员只有2个,审查大约700个GMP原料药生产基地。检查员的人数最近将大幅增加到26位。这些检查员虽然因为签证问题还没有完全到位,但2014年FDA在中国进行了120次现场检查。包括以上的海正和九洲产品,到目前为止总共已经有38个产品被禁止销往美国,是仅次于印度禁止药品第二多的国家。而且FDA的这些整改措施几乎和当年对付印度仿制药的手法如出一辙。一些媒体也趁机唱衰中国,彭博社以"丢弃质检促使FDA关注中国"(Trashed Tests Put FDA on Notice as China Pushes Drug Exports"的醒目标题成为FDA出手中国的网络推手。

除此之外,也有一些媒体把这次事件和7年前的肝素污染门事件联系起来,2008年中国肝素原料药曾出现过污染情况,这些污染据称和美国246例因感染造成的死亡相关。FDA在花了几年时间重手整顿印度仿制药的质量之后(60%的现场检查在印度),预计近期将把检查的重点转向中国。

#### 中国仿制药的国际化出路

打铁还靠自身硬。无可否认,FDA检查发现的"数据不完整、记录不及时、更换或重抄内容、分析报告造假、日期与签名不一致"等现象在业内时有发生。中国药企要想大规模进军美国必须严格遵守GMP的每一项要求,打造"整个国家的医药产业口碑",使FDA即使"欲加之罪"也无可奈何。同时在美国建厂、兼并、收购,建设自己的研发机构和营销渠道。日本经验是中国药企成功国际化的样板。

#### 绿叶首个"中国新药"的成功可以复制

2015年10月9日

【新闻事件】:绿叶制药集团10月7日宣布,美国FDA已经同意接受其利培酮(Risperidone)微球缓释注射剂LY03004通过505 (b) (2)途径申报,除了已经完成的关键1期临床试验之外,不再需要进一步的人体临床研究。预计绿叶集团短期内将向FDA递交NDA,这标志着绿叶,同时也是中国首个新药不久将登陆美国市场。虽然之前中国有多家企业成功在美国申报仿制药(ANDA),但这是FDA首次向中国药企敞开新药申请(NDA)的大门。

利培酮是多巴胺D2拮抗剂,属于第二代的精神分裂症药物。利培酮最初由强生旗下的杨森开发,在2004年6月失去市场独占期(专利2003年12月到期)之后有多家仿制药上市,其中强生的长效微球缓释注射剂Risperdal Consta是市场的主力。2014年Risperdal Consta的全球销售额是11.9亿美元。

【**药源解析**】:自1984年美国国会通过了《药品价格竞争和专利期修正案》(Hatch-Waxman Amendment)以来,美国的新药申报可以采纳三种途径: (一)505(b)(1)途径要求申请包含完整的安全性和有效性研究数据、(二)505(b)(2)可以包含完整的安全和有效性报告,但至少有部分信息来源于非申请者开展的公开

表1、绿叶集团LY03004和美国FDA三种申报类型的比较

申报类型	505 (b) (1) NDA	505 (b) (2) NDA	505 (b) (j) ANDA	绿叶LY03004
临床试验要求	完整的疗效和安 全性报告	至少一部分疗效和安全性数据来 自公开信息	生物等效性试验 (BE)	完成了1期临床药物动力学 (PK)实验
新化学分子(NCE)	是	是(主要包括前药、消旋体、对映体、不同的盐、复合物等), 但绝大多数不是	不是	利培酮在1994年获得FDA批 准上市
新适应症	是	是,但绝大多数不是	不是	和Risperdal Consta相同适应症
新制剂	是	是	不是	新型微球缓释制剂
新给药途径	是	是(可以不是)	不是	肌肉注射,和原研的口服制 剂不同但和Risperdal Con- sta相同
新剂量	是	是 (可以不是)	不是	
知识产权	是	是	不是	自主知识产权
市场独占期	是	是(5年NCE、3年新产品、7年罕 见病、6年儿童药)	首仿180天独占 期	3-5年市场独占期
临床开发时间	4-15年	1-5年	3-6个月	首个临床试验在2014年1月 开始,预计在2017年上市
评审时间(2014年 平均)	354天(优先评 审)、543天(正 常评审)	378天(加速评审)、503天(正 常评审)		
监管挑战	大	中	小	中
可置换性	不是	不是	是	不可置换
商业优势	疗效/风险	疗效/风险、价格	价格	疗效/风险/价格

研究结果(比如发表文献), (三)505(b)(j)的申报内容包括和已上市参比药物有着完全相同的活性成分、剂型、规格、给药途径、标签、剂量和适应症等。前二者称为新药申请(NDA),后者叫简略新药申请(ANDA)。简单地说,505(b)(2)申报途径是任何超出仿制药ANDA范围但又达不到创新药505(b)(1) NDA标准的一类申报,这也是美国特有的一种注册途经。表1列出505(b)(1)和505(b)(2)的新药申报,相比仿制药ANDA的区别、优势、以及挑战。

由表1可见,505(b)(2)申报渠道虽然也适用于新化学分子(NCE)创新药的申报,但一般情况下创新药的申报要通过505(b)(1)途径,而绝大部分的505(b)(2)申报是那些已经上市且失去市场独占期的药物,产品包括新适应症、已批准活性成分的新组合、新制剂、剂型、规格、给药途径或给药方案的变化等,极少情况下也包括NCE,但主要是前药、消旋体、对映体、不同的盐、复合物等。总之是那些有效活性成分和之前上市药物有可比性的药物申报。

505(b)(2)申报途径有许多优势:首先,505(b)(2)的一些疗 效和安全性数据可以来源于FDA已批准药物或者已发表的文献, 这样省去或减少了与参比药物对比的临床实验,明显降低开发成 本和时间。其次,505(b)(2)申请一经批准可获得一定时间的市 场独占期,比如新产品通常是3年,如果是NCE市场独占期还可以 延长到5年,如果是罕见病或儿童用药还可以分别延长至7年和6 年,不仅时间上远远多于ANDA的180天(首仿),还有定价和营 销(无仿制药竞争)的优势,商业回报会明显提高。第三也是最 重要的原因,505(b)(2)申请含有自主的知识产权,这不仅是仿 制药厂家抢占市场的手段,也是原研药厂家延长市场独占期,狙 击其它竞争者蚕食市场份额的绝招。比如以上Risperdal Consta 就是强生和Alkermes合作开发的微球缓释注射剂,不仅扩大了产 品线,同时也把一部分仿制药厂家排斥在外。到目前为止 Risperdal Consta还没有仿制药上市。所以,505(b)(2)作为505 (b) (1) 申请与ANDA的中间途径已经越来越受到药厂的青睐,并且 有逐年上升的趋势。比如在2002年通过505(b)(2)上市新药的个 数为20个(相比58个505(b)(1) NDA),至2014年505(b)(2) NDA 的数目增加到56个,已经超过505(b)(1)的NDA数目(38个)。

但是505 (b) (2) 申报途径和505 (b) (1) 相比也有一些不足,比如505 (b) (2) 和ANDA一样必须包含21CFR 314.50 (j) 所述的专利证明,这样申报可能也会因为专利问题被延误;505 (b) (2) 在很多时候也需要额外的实验和数据(尤其是临床前实验)支撑,而且505 (b) (1) 因为未满足的市场需求获得加速审批的机会更大,所以在审批时间上并没有多大优势(见表1)。

那么如何复制绿叶集团505(b)(2)申报的成功呢?首先选择一个有市场拓展潜力的,失去(或在一定时间内将失去)市场独占期的药物和适应症。绿叶的利培酮微球注射剂就是一个不错的选择。虽然Risperdal Consta的销售额在逐年减少,但整个精神分裂症市场在扩大,而且Risperdal Consta本身有硬伤,首次给药吸收推迟2周从而必须使用口服利培酮补充(精神病患者有较差的口服依从性)。其次,新型制剂(或给药系统)拥有自主的知识产权,且相比原研药有竞争优势。比如绿叶开发的高载药量、低突释微球缓释注射剂给药之后迅速达到稳态血药浓度,毋

须再服用口服制剂,有效地提高了患者依从性。第三,建立精通 美国药物研发、注册法规、申报程序以及注册文件的专业团队, 制定完整、可行的研发、申报策略,尤其是和FDA的及时沟通最 为重要。虽然我们刚刚讨论了FDA对中国制药可能会严格监管 (见"耸人听闻?FDA或重拳出手中国制药"),但只要我们自 己严格把好质量关,程序上一切符合FDA的要求,"早请示晚汇 报"主动和FDA接洽,充分利用FDA现有一切可能带来优惠的法律 法规,我们的申报就会事半功倍。

#### 寻找飞碟与寻找新药:控制临床前研究假阳性的QC体系

2015年9月22日



【新闻事件】:今天《Nat. Rev. Drug Discov.》发表一篇题为 "Tracking reproducibility in academic preclinical drug discovery"的文章,讨论如何控制临床前新药研发的假阳性问题。文章名为讨论可重复性问题,实际涵盖可重复性之外的假阳性问题(如错误解释一个可重复的假阳性结果)。虽然文章说的是大学新药研究,但所讨论的问题对所有刚刚进入寻找新药这个领域的公司都适用。

【**药源解析**】: 大学和药厂都做科学研究,但目的不同。大学的研究目的是发表高水平的论文,药厂的目的是找到能为病人带来价值的产品。前者只要通过科学杂志的评审即可,而审稿人水平和工作态度参差不齐,为劣质文章的发表创造条件。大学研究结果的可重复性最近几年受到多方质疑。而新药则要经过严格得多的评审过程,评审标准也非常稳定,所以药厂研究一般为了避免后期投入的损失会尽量排除假阳性。但并不是说药厂的研究结果就永远可靠,也有不少重复性差的结果。

近年来很多大学加入新药研究, Academic Drug Discovery Consortium (ADDC) 是一个130多个大学参与的国际新药研发机构。这篇文章主要从以下几个方面讨论这个机构对新药早期研究的质量控制:

- 1、**立项**。 多个学科科学家需要对已有研究结果进行严格评价,包括所用试剂、工具化合物、细胞的纯度和可靠性。最早创立体外实验的科研组要和ADDC共同保证测试的可重复性。
- 2、**数据的保存和转移**。新药研发会有大量数据,所以保证数据 在储存、转移、诠释过程中保真很关键。原始数据应该可以随时 调出以便可以长时间反复验证测试的可靠性。不能重复的实验应 该被剔除。
- 3、**数据的诠释**。有些时候实验重复性很好,但数据产生的机理 并不是你的项目假说。比如有些化合物可以形成微颗粒

(aggregates)使蛋白失活,有些化合物对很多蛋白显示非特异结合,但对哪个蛋白的活性无法提高到有用范围(PAINS)。早期激酶研究多用细胞实验,很多显示活性的化合物根本不和激酶结合但调控该激酶上下游其它蛋白,所以对细胞的影响和激酶抑制剂类似,结果被张冠李戴。另外一个常见的错误是仅根据活性定义机理。比如某化合物抑制ID0的活性是100 nM所以被冠以ID0抑制剂称号。但你仔细一问,该化合物抑制STING的活性是1 nM。这样你在细胞和整体动物看到的结果可能和抑制ID0无关虽然它确实抑制ID0。

4、**纯度**。有时生物实验的结果可能是少量杂质引起,比如色甘酸鈉的发现。原来设计的化合物虽然有效,但更纯的批次疗效消失了,最后证明是原来粗品中含有少量的色甘酸鈉。如果杂质是化学活性物质如迈克尔受体则可能在很多测试中显示活性,如果你错误地认为这是你关心结构带来的活性则会误导构效关系的研究。

5、**交叉验证**。一个测试的活性永远不可信,必须用其它测试方法交叉验证。现在除了与荧光/同位素标记配体竞争蛋白结合还有很多其它测定结合强度的方法如TSA、SPR。蛋白结合强度要和细胞、生物标记、整体动物结果一致,而这些结果要和ZFN、CRISPR、siRNA实验结果一致。

新药研发和飞碟探索有一定相似之处,二者成功的回报都很大,但遗憾的是无论寻找新药还是飞碟假阳性都大量存在。正如流星、无人飞机可能被错误当作飞碟一样,新药研究的很多"阳性数据"可能来自五湖四海,和项目假设毫无关系。不仅是大学,所有从事新药研发的组织都要有严格的QC体系,及时排除假阳性。以假阳性数据为基础的项目如空中楼阁,注定要崩盘。

#### 愿望和现实: 正确对待实验动物模型

2015年10月17日

【新闻事件】: 英国爱丁堡大学的Malcolm Macleod教授以及合作者统计了1992年至2011年发表的2,671篇文章的动物实验结果,结果发现这些实验中只有25%的动物入选是随机的,30%的实验设计是双盲的,少于1%的实验计算过达到统计学显著所需的样本量,且只有在12%的文章中作者做了没有利益冲突的承诺。加拿大McGill大学的Jonathan Kimmelman团队也发现,在舒尼替尼已经发表的158个临床前模型中没有一个是双盲实验且计算需要统计学显著所需的实验动物数目,只有58个实验的治疗组和对照组动物的入选是随机的。而且科学刊物更倾向于发表那些动物实验的阳性结果。

【**药源解析**】:最近美国开始大选,候选人为了造势药价再次成为舆论的中心。美中药源也刚刚随大流讨论了"药儿为什么这样贵",阐述了其核心原因是药物的价值,虽然药物的价值很难定义,但只有高附加值的药品才能充分利用药厂的"定价权"卖出最高价格。当然,更有效地开发高价值的药品才是实际问题,所以目前研发的低效率是药物价格居高不下的根本原因。

众所周知,平均大约有95%的药物在临床开发阶段失败,其中缺乏明显疗效尤其是抗肿瘤新药开发失败的最重要因素。即便如此,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人体临床疗效和安全性,降低临床开发风

险的最重要步骤之一。

Macleod教授在文章中强调实验动物的"随机分配"、"双盲性"、"动物样本数"、和人为因素,这些因素都很重要,而且几乎和人体临床的要求如出一辙。但是,大部分实验动物比如小鼠是基因工程产品,每组或每只动物之间的差异非常小("次品"除外),实验动物入选的"随机"和"双盲"对实验结果的影响相对较小。明显的误差或许更多来自"构建模型"本身。比如肿瘤动物模型主要分为原位和异位模型两类,常见的模型有小鼠接种模型、皮下异位移植模型(PDX)、原位移植模型(PDX)、原位移植模型(PDX)、转基因"肿瘤鼠"模型等。但无论是哪个模型,在构建模型时都难免造成肿瘤之间的明显差异。所以有时实验人员不得不人为地挑选入选动物,搭配那些肿瘤大小明显不一的荷瘤鼠以便治疗组和对照组更具可比性。

当然,如果有足够的样本量,双盲和随机的实验动物能达到 更好的效果,但这不仅大幅度地增加了实验成本有时也不具备实 际操作性。比如小鼠接种模型通常每组的样本数为10只动物(大 学实验室可能会少一些),如果每组增加到几十甚至上百个动物 时,实验人员很难保证构建模型和之后给药的一致性。所以笔者 以为研究人员在进行动物实验时更要注重"疗效的大小(是否统 计性显著)、阴性/阳性对照是否异常、量效曲线是否异常、模 型的重复性、生物标记,证实疗效是否通过靶点而产生"等。更 重要的是这些基本实验原则也是可以做得到的。

除了以上动物实验的"6项基本原则"之外还有一些是研究人员难以做得到的。有一些正如Macleod和Kimmelman所指出的还是人为因素。比如绝大多数刊物对临床前的实验通常只接受含有阳性实验结果的稿件,研究人员有时也会因其它压力,对动物实验结果"严刑拷打",表现在选择性地挑选阳性结果报道。这些人为造成的"假阳性"显然明显增加后期临床试验的失败率。

实验动物和人类,动物模型和疾病的天然差异是动物模型无 法准确预计人体临床结果的主要原因。 当然科学在发展, 研究人 员一直在努力构建那些成本低又能更好模拟人类疾病的动物模 型。比如最近在"2015波士顿肿瘤模型大会"(Tumor Models Summit Boston 2015)上,许多厂家报道了一些引人注目的进 展,有一些动物模型甚至符合不断发展的精准医学要求,模拟不 同基因突变的人类疾病。其中包括JAX的"嫁接2种人源免疫系统 和肿瘤"的共移植NOD SCIDδ (NSG) 人源化小鼠模型、Taconic Biosciences采用人源基因、人源细胞、以及人源组织的基因工 程小鼠创建的精准医学模型;携带人源免疫系统比如aNOG小鼠能 表达人类免疫细胞,象T细胞和B细胞。冠科(Crown)也在会上 介绍了其号称拥有16000个 PDX肿瘤模型的皮下异位移植模型 (PDX) 平台, 能为不同的用户提供服务。在同一天, 药明康德 还推出了全球首个肿瘤模型的移动信息数据平台 OncoWuXi App。该手机APP为用户提供了一个便携式的实验动物模型数据 库,能即时查询"1000多例人源患者肿瘤异种移植模型 (PDX)、人源细胞系异种移植瘤模型 (CDX) 和鼠源同种异体肿 瘤模型 (syngeneic)"的"生长动态、组织病理学、临床信 息、基因组学和 SoC 药物敏感型数据"。

"理想很丰满,现实很骨感",虽然实验动物模型距离真正模拟人类疾病还有相当长的路要走,但只要正确对待这些差距,就可以在一定程度上降低后期临床开发的风险。

#### 药儿为什么这样贵?

2015年10月15日

【新闻事件】:昨天福布斯邀请Jack Scannel1写了一篇长篇大论讨论药价为什么这么贵。他认为人们常用的四个理由cost、value、power、prize (字面翻译容易误解,大白话就是生产成本、产品价值、厂家定价优势、研发成本)只有后面两个才是真正原因。生产成本只占药物很少一部分,而药物价值很难具体到每个消费者。一是个体差异加上安慰剂效应、自身恢复等因素无法估价药物在个体水平带来的价值,二是不同消费能力的人对药物价值有不同理解。药价之所以高主要是因为厂家有定价权和新药研发失败率太高。

【**药源解析**】: 这个人是前几年提出EROOM概念的那个人。EROOM 是MOORE的反写,而MOORE规则指计算机计算速度每18个月翻一倍。EROOM和这个趋势相反,指新药产出每隔一段时间就下降一些。EROOM概念有一定影响,昨天这篇文章业界人士也给予很高评价。

他说是四个影响价格因素,实际第一和第四可以合并,共同 算作成本。很多人不理解药物生产成本这么低,为什么卖这么 贵。当然原因之一是开发成本也是成本,第一片新药需要10亿美 元,第二片可能只需1美元。但成功药物一算账开发也没花多少 钱,根本到不了26亿这个平均数字。这是因为很多药物以失败告 终,成功的产品得为那些失败的投入买单,否则药厂就得关门 了。

给予厂家定价权是为了鼓励厂家创新。尤其是美国为了防止 老年医保medicare欺行霸市,法律禁止这个药品最大买家和厂家 讨价还价。这为专利药厂家定价提供很大优势,很多人认为厂家 是按支付部门承担能力上限定价。而商业保险对针对严重疾病的 专科药物也没有多少反击能力。一是病人入保就是为了防止大 病,这种病不保用户意见会很大。二是这些药物在整个医疗支付 所占比例不大。虽然历史上厂家定价优势的确是决定价格的一个 主要因素,但这个优势现在正在被削弱。一是商业保险公司开始 以各种方式限制新药价格,二是虽然有专利保护但同类产品的竞 争还是很大压力,所谓药死了专利没用完,三是医生越来越参与 对高价药的抵制。当然厂家定价优势可以被剥夺,但这并不能降 低药价,只会减少新药的投入和产出。

作者认为药品价值不是药价的原因之一令人匪夷所思。不管你你花多少钱开发这个产品,还是你在全世界独此一家别无分店,你的产品如果不能给患者带来价值那么不可能以高价卖出。虽然没人能准确定义一个药物对个体消费者的价值,但是不能购买精确价值不等于不能购买价值。没人知道花几十万接受所有教育是否真正会帮助一个人更成功,毕竟乔布斯、盖茨都是没买高等教育这个产品的成功者,但是据我所知海淀学区房还是卖的不错。

所以药儿为什么这样贵? 我认为核心还是价值,虽然是不确定的价值。有了高价值产品后才能按照研发成本界定最低价格、 根据定价权大小尝试最高价格。

#### 化学已经日落西山? 为何诺贝尔化学奖经常给生物学家

2015年10月8日

【新闻事件】: 今年诺贝尔化学奖授予英国科学家托马斯·林达尔和美国科学家保罗·莫德里奇和阿齐兹·桑贾尔,奖励他们在DNA修复研究方面的杰出贡献。这是过去20年里差不多第10次诺贝尔化学奖授予传统化学之外的研究(主要是生物研究)。这是什么情况? 难道化学已经英雄迟暮,没有振奋人心的研究方向了?

【药源解析】: 诺贝尔的遗嘱写明奖励包括化学在内的能够为人类受益最大的科学家。对人类受益的解读似乎越来越偏向技术的颠覆程度,是否真正让人类受益并非是最主要的考虑,因为真正解除人类疾苦的发明和发现并未受到相应表彰。近些年诺奖对学科的解读也令人有点匪夷所思,尤其是化学,基本成了化学和生物平分秋色的局面。GPCR、离子通道、DNA修复这些工作无疑非常重要,但这些工作是否推动和颠覆了化学这门学科实在值得商榷。今年的医学奖其实更接近化学,因为三个获奖者都应该算是天然产物化学家。

有人说DNA修复本质是化学反应,这当然并没有错误,但如果按这么广义的定义医学奖和化学奖可以合并了。这些问题当然十分重要,现在针对DNA修复的药物如PARP抑制剂已经上市,所以已经令人类受益,但这些研究最多是用化学工具解决了非化学的问题。

化学被称作是中心学科(central science),可能正是这个原因令化学研究铺的面太宽,从能源、纳米材料、到化学生物学,化学可以成为非常有效的工具。这为新一代化学家把化学技能转化成新知识提供了一个更为简洁的途径。与其解决化学的核心问题,不如用化学技术解决相关学科的难题,如化学生物学。常言道行百里而半九十,成熟的学科更难以出现颠覆性成就,但像化学生物学这样的新兴学科还处在圈地的状态。

难道化学真的没有激动人心的领域了吗?我看未必。高效捕捉太阳能,无污染大规模生产化工产品,设计高度选择的蛋白配体等都是可以令人类高度受益的领域。但目前整个社会并未把这些作为最主要的科学问题,对生命科学的倾斜支持显然为化学家的研究起了导向作用。科学的分化发展当然是好事,但是DNA修复算是化学工作吗?是否应该尊重诺贝尔的遗嘱而为生命科学另设其它奖励?当然化学家们也应该更积极寻找和治疗癌症一样激动人心的化学问题。 希望明年的化学诺奖老夫不用google就能明白其重要性。

#### Shkreli刺破生物制药泡沫?

2015年9月30日

【新闻事件】: 今天美国时代周刊发表文章认为生物制药的泡沫可能已经破裂,引爆者竟可能是无名小公司Turing的32岁CEO Shkreli。这位Shkreli上周一夜之间把乙胺嘧啶从每片13美元涨到750美元,不仅自己成为千夫所指,更把整个生物制药行业卷入风口浪尖。由于明年是美国大选,所以和民生紧密相关的药价问题是一个主要议题。如果美国开始限制药价,药企的盈利空间会受到严重威胁。

【**药源解析**】: 据时代周刊的数据,自7月20日来S&P生物技术指数下降23%,是S&P指数下降的两倍。纳斯达克生物技术指数下降27%。按一般规矩,几个月下降20%以上即认为是熊市。

过去3年是生物技术的一个黄金时期,但是否存在泡沫并无定论。但有几点是肯定的。一是至少部分生物技术股估价过高。比较有代表性的是Axovant把一个500万买来的一个失败多次的产品包装上市,一度市值达到30亿美元。另一个例子是百建的一个一期临床的阳性数据在几个月内创造350亿美元市值。二是现在的股价是假设美国的市场情况在一段时间内不会改变,而这点正在受到挑战。三是即使这些估价超标的项目都成功,资本市场也没有那么多资金开发,消费者也没那么多钱购买,所以即使全是优质项目也会有被淘汰的。四是不可能所有项目都是优质项目。总的来说我认为生物制药确实存在泡沫。

如果这是生物制药熊市的开始,那么这个熊市的导火索的确有点戏剧性。Turing乃是一个微不足道的小公司,乙胺嘧啶是个只有2000患者的小产品。但是Shkreli的行为可能会打破药企和美国创新体制之间的脆弱平衡。多年来美国为创新者提供两个优惠条件,一是专利保护市场独占,二是自由定价。尤其药品自由定价世上绝无仅有,当然条件是厂家要投入新药开发、承担失败风险。而Turing没有在乙胺嘧啶投入一分钱却一夜之间涨价5000%,这令美国大众质疑其它药企是否也在研发幌子下干同样不劳而获的事情。

很多大药厂躺着中枪,首当其冲的是Sovaldi厂家吉利德科学,现在PE只有8。但我认为Sovaldi和乙胺嘧啶有本质区别因为吉利德冒了极大的风险。有人指出格列卫过去10年涨价几倍,所以大药厂和Turing是50步笑百步,但我也认为厂家在专利期内如何分布利润是自己的事。如果限制乙胺嘧啶药价还会找到这个产品的生产厂家,但如果限制Sovaldi、Gleevac的价格则会延迟下一批创新药物的出现。

当然泡沫破裂不是坏事,真正有创新力的企业会发展壮大,而靠炒作概念、绑架病人的企业则会被淘汰。但是如果药品定价权从市场转移到国会,那么创新的速度会下降,最终受害的是患者。If you think drugs are expensive, try no drugs。

#### 氘代是最简单有效的me-too药物开发模式吗?

#### 2015年9月27日

【新闻事件】:Concert Pharmaceutical的囊性纤维化实验药 CTP-656最近在一个小型1期临床中和Kalydeco(商品名:ivacaftor)相比延长了代谢半衰期,而且24小时后的血药浓度也有所提高。这个药物的化学结构和Kalydeco只差一个"中子",即分子中的一个氢原子被其稳定同位素氘(也叫重氢)取代。Concert和投资人都为这个积极结果欢欣鼓舞,股价当天飙升23%创历史最高至每股22美元。那么象氘代这样在最小限度地改造上市药物是一种最简单有效的me-too药物开发模式吗?

【**药源解析**】:从默克抗PD-1单抗Keytruda的"奇兵突出",到赛诺菲凭借一张优先评审奖券赢来180度大翻盘,再到吉利德/艾伯维全口服丙肝方案的价格战,新药开发的竞争正在经历前所未有的残酷。由于支付方对新药疗效安全性的期望值越来越高,再加上全球打压高药价的呼声越来越响,西方制药巨头基本上抛弃了缺乏临床区分,尤其是原研药已经上市的me-too药物开发模式。那么怎么还会有一些公司依然钟情象氘代这样极端的me-too药物开发呢?

当然是为了"捡漏拾遗"。按照Concert Pharmaceutical的 说法是"省时、省钱、风险小"。那么实际情况真是如此吗?因 为氘和氢原子只相差一个中子(见上图), 所以氘代药物和原研 药物可能会展现非常相似的物理和化学性质。也就是说氘代药物 的疗效和安全性应该和原研药物非常接近。另一方面碳氘键(C-D) 比碳氢键(C-H) 更稳定,在室温时氘代的一级动力学同位素 效应大约6.5倍(kH/kD=6.5)。如果氘代的位置是原研药物的主 要代谢位点, 氘代可能因为同位素效应导致生物稳定性提高, 延 长了药物的代谢半衰期。实际上早在五十年前,渥太华大学和施 贵宝的研究人员就报道调节交感神经系统的一种小分子的氢原子 被气置换以后,能显著改善这种化合物的体内代谢特征 (Science, 1961, 133, 102-104)。而以上CTP-656的临床结果 虽然样本数比较少(45个受试者),初步结果表明一些氘代药物 的确能在临床上减缓药物的代谢速度。那么氘代药物开发的确 "省时、省钱、风险小", 甚至是me-too药物开发的一种捷径 吗? 笔者认为不是,原因如下:

物和原研药的主要区分在于代谢位点氘代并显示同位素效应。且 不说很多氘代药物并不是在代谢位点氘代, 甚至许多药物的肝代 谢也不是体内清除的主要途径。即使如以上CTP-656能表现一些 半衰期优势, 但临床区分并不明显, 主要优势是给药间歇和剂量 (每日给药2次相比每日给药1次),而不是提高药物的疗效风险 比(Therapeutic Window)。当然你也可以以吉利德抗丙肝明星 Harvoni (每天口服一次) 相比艾伯维Viekira Pak (每天口服一 次或两次)为例,前者的销售份额几乎十倍于后者。但Harvoni 比Viekira Pak早上市,而且Harvoni每日口服一粒,而Viekira Pak每日口服3粒,再加上有的两次有的一次造成更多不便;第 二、因为临床开发耗时长久, 氘代药物上市比原研药至少要晚5 年以上(比如以上CTP-656目前只在1期临床,即使能上市也要在 3年以后)。氘代药物即便能顺利上市也将遭受来自支付方、原 研药、甚至仿制药厂家的四面围攻。一个没有显著临床区分的后 来者在今天的药监和支付环境下几乎没有可能获得商业上的成 功;第三、因为药物天然就含有微量的氘代元素(占0.016%), 也就是说化合物专利申请应该自然覆盖氘代产品,除非申请人能 证明氘代产生预期不到的结果, 而这种效果理论上说是很难达到 的。诚然,已经有许多氘代药物的专利申请获得授权,但专利授 权并不代表最终拥有专利。如果药物不能上市则罢, 一旦上市原 研药公司一定会提起诉讼, 而且随着对同位素效应的认识, 法官 的天平也会进而向原研药公司方向倾斜。人们对手性药物和基因 专利认识的迁移就是很好的例子。法官的一纸判决完全可能毁掉 开发药厂的所有投入。因此投资氘代药物开发的公司都很谨慎, 比如目前有两家以氘代药物为中心的制药公司Concert Pharmaceuticals和Auspex Pharmaceuticals。虽然支持这两家公司的 投资方也不乏象葛兰素史克、新基等制药巨头,但这些股东占的 份额不多,比如Concert公司在2014年上市之前三个最大的股东 TVM Capital、葛兰素史克、和Brookside Capital Partners Fund分别只占12.4%、11.8%、和10.2%的股份。而且这两个公司 的市值也不高。所以即使投资失败也无关大局, 从另一个角度反 映了这些制药巨头对氘代药物开发的谨慎态度。

综上所述,氘代药物的开发并不一定"省时、省钱"(到目前为止还未有一个氘代药物获批上市),而且风险高度滞后,不是一个最简单有效的me-too药物开发模式。

#### 礼来终止CETP抑制剂Evacetrapib开发

2015年10月13日

【新闻事件】:今天礼来宣布在对其CETP抑制剂Evacetrapib的 CVOT三期临床试验(ACCELERATE)进行中期分析后决定停止该药物的临床开发。分析显示Evacitrapib达到该试验临床终点的机会很小。这是继辉瑞torcetrapib、罗氏dalcetrapib第三个失败的CETP抑制剂。现在仅有默沙东的Anacetrapib三期临床还在进行。辉瑞原研发总监LaMatinna则建议安进放弃刚刚以15亿美元收购的同类药物TA-8995。这个消息令礼来把Jardiance心血管收益涨的那点股票全都吐出,一觉回到九月初。

【**药源解析**】: 制药工业以其高利润和激动人心的高挑战工作吸引了很多项级人才,为什么世界最优秀的四家制药企业会投入如此重金开发一个现在看来希望非常渺茫的项目?难道辉瑞、礼来、默沙东的高层都是傻瓜吗?这些人可能是傻瓜,但不是和你我比。在新药研发变化莫测的技术、审批、支付迷宫中人类的智力明显不够用。

首先得讲一下这些项目开始时的历史背景。21世纪初降糖、降脂、降压药物是项梁柱,免疫疗法被评为第一hype,主要药厂都面临2008-2012年之间的所谓专利悬崖。象默沙东、罗氏这样大企业必须依靠所谓重磅药物才能维持每年10%以上的增长,而当时成为重磅药物的唯一途径是寻找病人数目庞大的药物。那时的药物价格和现在不可同日而语,再好的药物也不能每年卖15万美元。新药开发需要15年,但药厂只要有一个季度达不到增长期待股东立刻翻脸。正是在这些压力下CETP成为一个红极一时的靶点。

但是HDL假说从来就没有可靠的确证数据。HDL假说是指降低HDL(而不是HDL-C)可能减慢血管壁胆固醇的转移。虽然HDL-C高的人群比正常人心脏病发病率低,但人体基因变异导致的低HDL-C并没有增加心脏病风险。通过抑制CETP升高HDL-C几乎没有数据支持。CETP变异人群确实HDL-C高,但心脏病发病率并不低。后来发现多个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。但他汀的成功令制药界的确有点放松警惕,现在回头看LDL作为血液指标直接导致心血管事件可能是个特例而不是普遍现象(当然现在也不确定通过任何手段降低LDL都会有收益)。在这种几乎没有合理去风险的项目上投入如此重金一方面反映当时大药厂的无奈,另一方面也有一定轻敌成分。

这个结果会瞬间使降脂领域发生不少变化。默沙东的三期临床比礼来这个大两倍,所以即使微小收益也会被看到,但现在如何说服支付部门将是一个挑战。安进刚花了巨额资金购买了TA-8995,是否开始三期临床的确考验高层能力。PCSK9抑制剂的CVOT都在进行,虽然机理不同而且降低LDL更有效,但还是会令投资者心里打鼓。另一个口服降脂药ETC1002降脂和CETP抑制剂相似,如果evacetrapib和torcetrapib未能显示收益,FDA几乎铁定会在ETC1002上市前要求CVOT数据。新药环境瞬息万变,但新药项目的成长和更替却十分缓慢,这是新药研发最核心的挑战。

### 施贵宝Opdivo进入非鳞状肺癌,阿斯列康暂停AZD9291/durvalumab组合

2015年10月10日

【新闻事件】: 今天肿瘤免疫疗法一胜一负。施贵宝Opdivo被FDA批准用于非鳞状非小细胞肺癌,成功进入PD-1抑制剂的最大市场。但阿斯列康则因为T790变异EGFR抑制剂AZD9291和PD-L1抗体durvalumab组合在临床试验发现肺间质损伤而暂时中止Tatton和Caural试验。免疫哨卡抑制剂一方面继续显示强劲潜力,但复方组合的不确定性也令投资者热情有所收敛。

【**药源解析**】: Opdivo获得这个新适应症没有任何意外,因为Checkmate057在这个人群因为延长0S被提前终止。一个小意外是虽然应答和PD-L1表达正相关,但FDA并没有限制Opdivo仅用于PD-L1阳性患者。但FDA今天同时批准了Dako的PD-L1检测试剂PD-L1 IHC28-8,以便医生决定哪些患者最能从Opdivo受益。Opdivo和默沙东同类药物Keytruda竞争有两个优势。一是Keytruda限制在PD-L1阳性人群,二是Keytruda尚没有生存优势数据。

Durvalumab的故事则是完全另一码事,这是免疫疗法的一个前沿,不仅PD-L1抑制剂尚无上市药物,PD-1/PD-L1与其它药物的组合被认为是未来10年抗癌药最重要的工作。但是开发复方药物比开发单方要复杂很多,主要原因是尽管每个新药都经过无数的测试和研究,但我们知道的比未知还是少很多。大量未知因素的组合是更多的不确定性,所以不仅厂家对复方组合退避三舍,FDA也有更严格的规定,只有针对严重疾病并且药物组合有相当可靠证据才可以进入临床开发。已知药物的复方组合是另一回事,但AZD9291和durvalumab都未上市,所以同时开发风险高于分别开发。

当然开发复方的主要动力是竞争压力。PD-1/PD-L1的竞争已经白热化,阿斯列康所处位置并不乐观。T790m EGFR领域Clovis也给阿斯列康施加不少压力。但是只有阿斯列康同时拥有两个相当成熟的产品,所以复方使用有可能独树一帜。但是现在药物的疗效和安全窗口都相当有限,组合起来疗效更好的可能性当然增加,但毒性几乎肯定会增加,治疗窗口如何改变不好预测。前几天Yervoy/0pdivo组合上市令大家对免疫疗法组合信心大增,但今天的结果提醒大家虽然复方组合前景广阔但很多组合不可避免地会失败。

虽然免疫疗法已有几个药物相继上市,但我们最这些药物的性质了解还处于初级阶段。AZD9291是一个不可逆激酶抑制剂。激酶抑制剂对免疫系统的影响现在完全处于基础研究阶段,而蛋白激酶抑制剂很少有选择性非常好的。AZD9291不可避免地会影响调控免疫应答的某些激酶,不可逆抑制剂则更增加了复杂性。据我估计AZD9291/durvalumab组合的临床前数据应该相当有限,一个因素是现在没人知道如何在临床前评价这种组合。

今天这两个故事的教训是首创新药的优势是非常明显的。 Keytruda之所以被迫使用PD-L1分类是因为从后面追赶只能依靠 应答申请上市,所以必须选择应答非常明显的人群。0S数据也还 在收集之中,没有这个数据显然竞争中会吃亏。阿斯列康被迫冒 险开发组合药物也是因为单方落后或优势不明显。市场还是奖励 首创这个最大的冒险者。

#### 礼来CDK4/6抑制剂abenaciclib获FDA突破性药物地位

2015年10月9日

【新闻事件】: 今天FDA给予礼来CDK4/6抑制剂abemaciclib突破性药物地位,获得的适应症是荷尔蒙受体阳性,HER2阴性的晚期或复发乳腺癌。这个决定是根据一个叫做JPBA的一期临床结果。据礼来估计,10%的乳腺癌患者发现即晚期,另有30%手术复发。现在礼来有两个三期临床开发abemaciclib与氟维司群联用,一个二期临床开发abemaciclib单方。

【**药源解析**】: 礼来过去10年处于研发灾年,连续失败若干大型三期临床试验,尤其在阿尔茨海默领域。上市的几个药物也被业界认为是微小改进,比如EGFR抗体药物necitumumab只延长1.6个月肺癌患者寿命。但最近礼来似乎时来运转,先是粉状蛋白抗体solanezumab的延伸三期临床显示一定潜力,然后糖尿病药物SGLT2抑制剂Jardiance第一次显示降糖药的心血管收益,令投资者对礼来另眼相看。今天这个新闻对礼来树立创新新形象有一定帮助。

当然也有人质疑abemaciclib和辉瑞已经上市的同类药物 palbociclib有多大区分。Palbociclib已经被批准用于ER阳性,HER2阴性病人,abemaciclib获突破性药物地位是因为和 palbociclib之外的药物比较有较大突破,但和palbociclib比较则难以显示较大区分。CDK4/6抑制剂历史悠久,但多数候选药物选择性不够,所以难以成药。据业内人士讲palbociclib选择性非常好,abemaciclib能否比palbociclib更好是个问号。

CDK4/6抑制剂的开发和所有重要药物的开发一样一波三折,并非一直被业界看好。Palbociclib于2001年首次合成,但到2009年才开始二期临床,这和PD-1抑制剂进临床3年半就上市形成鲜明对比,当然PD-1抑制剂上临床前也经历了被人怀疑多年的丑小鸭经历。而礼来的abemaciclib是在palbociclib显示阳性结果之后才奋起直追,直接从一期跳入三期临床。紧随其后还有诺华的LEE011。

历史已经多次表明在二期临床前预测重要药物的表现几乎不可能,所以palbociclib的成功也是一个思路。那就是在不同领域开发一些早期项目,因为早期项目相对便宜。一旦某个靶点显示超强潜力立即全速追赶,Keytruda的故事表明后来者可以反超。这个策略对于平台性药物尤其重要,因为首创者一般只能在一个适应症领先较多,其它适应症基本得和后面几家平分。除了乳腺癌CDK4/6抑制剂在淋巴癌、肺癌也有应答,而PD-1抑制剂则适应症更加广泛。在这样领域作为第二、第三上市还是相当有利可图的。

#### Axovant开始RVT-101三期临床

2015年10月7日

【新闻事件】: 今天Axovant宣布其5HT6受体拮抗剂RVT-101的三期临床即将开始。这个试验准备招募1150中早期阿尔茨海默病患者,比较RVT-101与多奈哌齐联用和单独使用多奈哌齐24周的区别。试验终点为认知功能指数ADAS-cog和生活功能指数ADCS-ADL的改变。Axovant股票下滑1.2%。

【**药源解析**】: Axovant今年6月以募集了3.15亿美元创纪录 IPO,今天这个试验就是用这笔募资支持。这个公司的创始人

只有29岁,原为对冲基金经理。从葛兰素以500万美元买下 RVT101准备上市新型阿尔茨海默药物。但自IPO以来其股票已被 腰斩,当然整个生物制药股票最近都不景气。

RVT101原名SB-742457,从这个编号可以看出这个化合物的悠久历史,这是史克的编号。这个化合物是5HT6受体拮抗剂,药理功能颇为复杂。这类靶点的确证通常十分薄弱,一般是通过激动剂或拮抗剂在动物诱导一定症状,然后反推这个靶点在疾病中的作用。5HT6受体激动剂莨菪碱可以令小鼠认知功能下降,而RVT101可以逆转这个症状。但是莨菪碱和RVT101都不是100%高选择性,尤其治疗剂量下药理十分复杂。RVT101据报道也能改善老年大鼠的认知功能,但这些数据在阿尔茨海默药99.6%开发失败率面前不堪一击。所有进入临床的药物都应该有类似动物疗效,但过去10年只有不到1%的成功率。

葛兰素在转让SB-742457之前做过十几个临床试验,其中包括4个二期临床。作为单方RVT101彻底没有任何作用,但在一个与多奈哌齐联用的试验中确实显示改善认知和生活功能改善,但由于没有达到试验的第三个一级终点(CDR-SB)所以也算作失败。但是今天的这个试验放弃了这个失败的终点,据报道FDA已经同意只要达到上面说到的两个终点即可批准。

Axovant号称这是一个confirmative实验,但显然是要确认那半个阳性二期结果,其它3个半失败的就别确认了。当然能达到这两个终点也绝非易事,阿尔茨海默假阳性结果经常发生。著名分析师Mark Schoenebaum预测这个试验有65%的成功可能,但他的公司是Axovant上市的主要运作者之一,所以有点嫌疑。葛兰素最近犯了不少错误(主要是冒进错误),但我认为他们对RCT101的估价是靠谱的。如果按RVT101成功上市峰值销售30亿美元算,500万美元的转让费(加上一些分成)反映葛兰素对RVT101成功率的估计低于1%。

#### 默沙东PD-1抑制剂Keytruda被批准用于PD-L1阳性肺癌

2015年10月3日

【新闻事件】:继昨天批准施贵宝免疫疗法组合0pdivo+Yervoy之后,今天FDA又批准了默沙东PD-1抑制剂Keytruda作为晚期PD-L1阳性(鳞癌和非鳞癌)非小细胞肺癌的二线药物。如果患者是EGFR或ALK变异应该首先使用相应的靶向药物,所以Keytruda在这个人群只能作为三线药物。同时批准的还有检测PD-L1的测试IHC 22C3 pharmDx。

【**药源解析**】: 肺癌是PD-1抑制剂最大适应症,所以竞争激烈。施贵宝的0pdivo已经获得较小的鳞癌上市批准,并且没有PD-L1表达限制。但在更大的非鳞癌落后于默沙东,尚未被批准。但在Checkmate057试验中0pdivo比标准疗法延长非鳞癌患者生存期,所以上市几乎板上钉钉。在这个更大的亚型中0pdivo的应答和PD-L1表达正相关,所以最后很可能被限制在PD-L1阳性人群。综合比较Keytruda只是短期内可能只比0pdivo少一个鳞癌PD-L1阴性人群,而这是个很小的市场。

整个哨卡抑制剂的竞争施贵宝一直领先,2011年首先上市Yervoy。2012年0pdivo的296人一期临床结果引爆PD-1抑制剂和整个癌症免疫疗法。默沙东在多数企业未能作出反应之前就豪赌这个领域,在2011年PD-1抑制剂尚无惊人数据之前就开始一个1000人的一期临床试验,而今天的这个加速批准就是根据这个一

期临床的部分结果。这在大病种的新药开发是从未发生过的事情。虽然现在Roger Perlmutter是默沙东免疫疗法的代言人,但那个叫做Keynote001的大型一期临床是原CSO Peter Kim执政时的决定。尽管业界对Kim的默沙东生涯评价不高,但我们应该give credit where credit is due。

虽然这种被动追赶缩小了距离,实际上Keytruda在恶黑和非鳞状肺癌领先于Opdivo,但Keytruda现在的数据还是略逊一筹。Keynote001是单臂无对照试验,要凭此上市必须应答显著,迫使默沙东放弃PD-L1阴性人群。另外OS的数据还在收集中(Keynote042),所以虽然提前上市但OS数据出来之前和Opdivo竞争显然处于劣势。

当然这都是早期竞争的波动。Opdivo和Keytruda从目前已有数据看几乎没什么差别,所以所有实验结束、尘埃落地之后二者的适用人群、生存优势不会有显著差异。最后的单方竞争现在普遍认为Opdivo会略占上风,但以PD-1为核心的各种组合对肿瘤的治疗和对这两个产品的销售可能是更大的影响因素。

#### 首款I-0组合药物上市,挑战支付系统

2015年10月2日

【新闻事件】: 今天FDA批准了施贵宝的免疫疗法组合Opdivo+Yervoy,用于治疗BRAF V600野生型晚期黑色素瘤。这个决定是根据一个叫做checkmate069的二期临床试验结果。在那个试验中Opdivo+Yervoy比单独使用Yervoy无论是应答(60%对11%)、完全应答(17%对0%)、还是PFS(8.9对4.7个月)都具有较大优势。但是3级以上毒性反应也更高(69%对43%),复方组提前终止人数也更高(43%对11%)。

【药源解析】: 毫无疑问如果病人能对这个组合耐受其疗效显然高出Yervoy一大截,但是高达43%病人因无法耐受退出试验。另一个副作用是经济上不耐受,这个组合的一年价格高达25.6万美元。虽然很可能带来生存收益,但是这个价格将给已经压力很大的支付体系雪上加霜。支付部门一刀切要求企业降价在美国目前的政治环境下还不会发生,但过多高价药物会迫使支付部门严格控制使用,只有那些真正能获得可靠收益的患者才有资格使用这类奢侈品药物。

Yervoy作为单方用于黑色素瘤已经没有生存空间。Keytruda已经显示更好的应答(~40%对~10%)和生存优势。鉴于0pdivo和Keytruda的高度类似,0pdivo应该有类似疗效。所以这个组合的主要疗效应该是来自0pdivo。复方组合被认为是免疫疗法的未来,如果毒性这么大的Yervoy可以成功与PD-1抑制剂组合,那么其它正在试验中更为安全的组合应该有相当比例可以找到一定适应症,当然剂量是关键。这对整个I-0领域是个大好消息。

最近几年有效新药的发现比前10年有较大改善,但药价的增长同样速度惊人。现在的支付压力已经到了不可持续的边缘。理想主义者认为即使延长一天寿命也应该让病人使用,但黑色素瘤不是世上唯一疾病。美国还有300万心衰病人希望能用上一年4000美元的Entresto,更有6000万高血脂病人希望能使用一年14000美元的PCSK9抑制剂。医疗资源是有限的,必须得有人让步。

这个药价对于发展中国家比如中国病人更是天文数字,迫使病人在病死和饿死之间做出选择确实挑战社会的道德底线。对于这样高度确证的机理,而且药物是脱靶副作用较小的抗体药物,药监部门应该按照习大大建设创新型国家的指示勇于创新,适当放宽审批标准。恒瑞已经有了自己的PD-1抑制剂SHR1210,并且已被Incyte初步证明有相当潜力。这样的产品CFDA应该以最高速度批准(当然上市之后要限时补上所有需要的数据),因为SHR1210无效有害的机会远小于病人靠革命乐观主义精神战胜晚期黑色瘤的机会。

#### 窥视新药竞争的严酷环境: ETC1002可能需要CVOT才能上市

2015年9月29日





naway" 2014: "The Militarization of Oj

【新闻事件】:上个月Esperion宣布与FDA沟通后FDA认为ETC1002在家族性高血脂和慢性动脉硬化这两个适应症不需要心血管实验结果即可上市,但今天却宣布他们可能还需要CVOT才能上市,令投资者大吃一惊,其股票已下跌超过20%。希望ETC1002最后能上市因为不仅病人,生物制药投资者都需要更好的心脏病药物。当今的新药研发环境投要求资者要有坚强的心脑血管系统

【**药源解析**】: ETC1002的经历是当今新药开发严酷环境的一个缩写。ETC1002作为利普陀的接班人开发,虽然机理存在一些疑问但降脂效果还相当不错,对于他汀不耐受和他汀无法控制的高血脂患者是个有益选择。但是开发ETC1002这十几年其它降脂药的开发也没闲着,尤其是PCSK9抑制剂,可以把LDL-C降至远低于普通健康人水平之下。虽然是注射但只需每月1至2次,但降脂效果是ETC1002无法相提并论的。

PCSK9抑制剂的出现是对ETC1002的一个致命打击,而这在开始ETC1002这个项目之前根本无法预料。这好比猎人要在看到猎物出现之前就开枪,希望子弹飞到某个地方猎物会出现。但是猎物可能不出现,也可能被别的猎人打到。这就是现在新药研发的严酷现实。PCSK9抑制剂的上市令FDA对没有CVOT数据的新型降脂药没有急迫需要,完全没有必要在没有这些数据前冒险批准一个降脂不如PCSK9抑制剂的ETC1002。另外PCSK9的CVOT都在全速进行,有的已经接近尾声,更令ETC1002的处境危险。

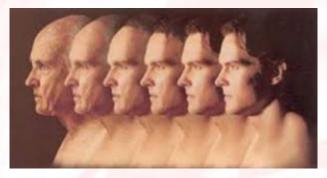
当然也不是所有的环境变化都对ETC1002不利,去年默沙东的IMRPOVE-IT实验证明通过非他汀药物降脂也可能有心血管收益,这至少为ETC1002在CVOT数据出来前用于罕见家族高血脂症

有一线希望。今天FDA也没有说ETC1002一定要有CVOT数据才能上市,但说一旦ETC1002风险/收益存疑将可能需要这些数据。

最近首创药物上市不久就被更有效的药物挤出市场的事件时有发生,尤其是抗癌药和丙肝药物。不这么引人注目的是那些还没上市就被更好药物扼杀的产品,这在抗癌领域尤其突出。另外不要忘记现在首创药物,尤其是机理模糊的药物仍有很高的三期临床失败率,所以ETC1002可能根本无缘与PCSK9抑制剂同场竞技。当然ETC1002也有其竞争优势,作为口服药物依从性和价格都比PCSK9抑制剂更有竞争力。但现在的药监和市场环境和开始ETC1002时比已是药物依旧,人事全非。

#### 二甲双胍将开始延缓衰老临床试验

2015年9月23日



【新闻事件】:最近美国医生Nir Barzilai准备开始一个延缓衰老的临床试验,使用的药物是古老的糖尿病药物二甲双胍。试验计划招募3000老年人,一组使用二甲双胍,一组使用对照。然后观察衰老过程。由于衰老本身并不是疾病,所以这里的二甲双胍严格地讲不能算药物。因为FDA只监管食品、药品、保健化妆品所以严格地讲这也不在FDA监管范围。但Barzilai已经和FDA沟通并获得FDA允许。这将是第一例延缓衰老的临床试验。

【药源解析】: 长生不死是人类自古以来就有的幻想,但延缓衰老一般都是江湖术士的地盘。衰老在某种意义上是物种生存的必要条件,乔布斯讲过死亡是生命最重要的发明。新陈代谢是对物种的生存和进化至关重要。但 Barzilai明确指出他的目的并非长生不老,而是延长健康生命,延迟疾病的发生。

制药工业也一直对这个领域蠢蠢欲动。由于很多动物实验发现不少化合物能延长低级动物寿命,把这些观察转化成人类效应一直吸引很多人的关注。前年谷歌成立的Calico目标就是延缓衰老。但这种产品的开发却困难重重。首先如何定义衰老。每个人的衰老方式都不一样,Barzilai准备用常见慢性病如心脏病、认知障碍、癌症等的发病时间作为疗效终点。其次如何招募受试人员。理论上应该只招募健康志愿者,因为这不是为了治疗疾病。但在老年人群中如何定义健康志愿者也是个问题。另外如果只通过单一机理延缓单一疾病的发生也不能算是延缓衰老。比如使用他汀已经证明可以延缓心血管疾病的发生,但他汀并非衰老药物。

所以衰老是多种因素的组合,但临床试验使用复合终点在单一疾病药物开发都有不少局限。如果把癌症和老年痴呆作为复合终点,那必然给实验结果的分析和临床使用带来很多复杂因素。 另外根据二甲双胍的疗效,要看到两组的差距需要很长时间,如何募集资金、如何保证足够专利时间、以及最后如何盈利也是问题。二甲双胍的这个试验只是个学术研究,但以后的商业性开发得考虑这些问题。

如果从头开发延缓衰老药物安全性就是一个巨大障碍。但二甲双胍的安全性是经过长时间、大人群使用验证过的,所以从安全角度讲是最合适的。但疗效可是一个巨大的未知数。二甲双胍的最可靠作用是降血糖,但降糖药除了SGLT2抑制剂Jardiance尚没有其它药物在大型临床试验能延缓心血管疾病的发生,更别说延缓衰老了。但这个实验毕竟是第一个延缓衰老的临床试验,即使不成功希望也能提供一些宝贵的经验。衰老是多数疾病最大的风险因素,延缓衰老是控制医疗花费最有效的工具。

### 制药企业

#### 2015 Fierce15: 精兵强将能否夺营拔寨?

2015年10月1日

今天Fierce Biotech公布了2015年入选Fierce15的15家早期生物技术公司。不出所料,癌症、神经退行性疾病似乎是生物制药目前最关注的疾病领域,免疫疗法、基因编辑则是最受关注的新技术。另一个特征是这些公司虽然很小,但领军者都是战绩斐然的制药界资深人物。这些公司代表生物技术投资者现在认同的最具潜力的新技术、最需要解决的制药难题、以及可以找到的最合适研发团队。这15家企业可谓精兵强将,船坚炮利,但他们能攻克肿瘤、阿尔茨海默病等世界难题吗?

这15家企业基本涵盖了现在最热门的新药技术,有些可能颠覆我们对整个疾病的理解。Alector认为神经推行性疾病本质上是免疫疾病,因为很多和AD、PD有关的基因也是免疫系统的重要组成。而Padlock认为治疗自身免疫疾病应该从控制抗原的产生入手,而不是抑制免疫系统。NGM则准备通过化学手段重复胃肠绕道手术的治疗效果。这个手术原来只是为了减肥但意外发现很多人的糖尿病被治愈了,可能和胃肠道分泌的代谢激素有关。Denali准备把基因泰克的Sabry法则用到中枢神经疾病,这是一个看似顺理成章但实际是个颠覆性理念。中枢疾病几乎没有抗体药物,而大多数小分子药物在治疗浓度都是多靶点药物。单靶点治疗单疾病在中枢领域从未被确证过。Myocardia的理念类似,把复杂的心血管疾病中病理单一的一种罕见病剥离出来用单靶点药物单独治疗。

基因编辑是现在最火的新技术,CRISPR Therapeutics和 Intellia都以开发这个技术入选。 Arvinas则开发另一个叫做 PROTAC的相关技术,可以选择性降解目标蛋白,所以很多无法用小分子调控或抗体无法到达的靶点可以用这个技术调控。这些技术目前主要用于靶点确证,但长期目标无疑是作为治疗药物。 SQZ来自Robert Langer实验室,在开发一种药物递送技术,可以把无法通过细胞膜的药物带进细胞。

肿瘤免疫疗法则是现在最热门的治疗手段。Cell Medica开发新一代CAR-T,同时开发治疗病毒感染的异体CAR-T。Surface Oncology从多个角度解决肿瘤免疫微环境的免疫抑制问题,从抗原表达、阻断免疫抑制信号、到T细胞活化。Intellia也用CRISPR技术改造CAR-T。Unum则是开发T细胞版的ADC,把肿瘤识别抗体和T细胞结合,理论上可以扩大CAR-T、TCR的治疗范围。记得某位牛人说过:when you solve a problem, surround it。现在免疫疗法可以说是被团团包围。

Revolution是个天然产物公司,创始人是前一阵发明合成机器人的Martin Burke。他们提出一个抗真菌药物两性霉素B的一个新机理,并可以据此有目标的改造这个药物去掉其严重肾毒性。Syros的核心产品是CDK7抑制剂,Yumanity的核心产品是CEO Tony Coles。

这些技术和理念无疑非常激动人心,基本代表了2015年生物制药的理解水平。但是要把这些技术转化成产品需要其它方面的创新。现在极少有企业敢于绕过现在临床前的筛选体系,而肿瘤、神经退行性疾病的动物模型是出了名的不可靠,如何解决这个短板对这些优秀创意的生存和发展至关重要。肿瘤免疫疗法的

毒副作用控制、如何攻破实体瘤是临床开发的难题。CRISPR能否超越ZFN? SQZ能否超越多聚精氨酸、纳米递送系统?限制药价威胁是否会影响投资者对这些高风险、高回报项目的热情?2015,机会与挑战并存。

#### Zafgen怎么了?

2015年10月14日

【新闻事件】: 美国生物技术公司Zafgen昨天临时取消两个投资者见面会并没有给出任何理由,令投资者怀疑其主打产品metAP2抑制剂beloranib的临床开发出了意外事故。Zafgen股票昨天下跌35%,今天继续下跌19%,但公司依然没有任何解释,令投资者疑惑同时倍感愤怒。

【药源解析】: Zafgen是比较成功的生物技术公司之一,一度为投资者带来5倍的回报,Beloranib则被评为可能改变世界的6个药物之一。但是这个化合物结构可是会让很多药物化学家心里打鼓。这个化合物含有两个环氧乙烷和一个丙烯酸酯,这些可以和很多含巯基蛋白反应的基团令该化合物的不良反应成为一个潜在威胁。酯基很难在体内存在很长时间因为酯酶无处不在,而酯基在beloranib中处于分子中间,水解后分子片段复杂性大大下降,几乎不会和beloranib有同样活性。当然不排除beloranib实际是个前药,是水解后的片段真正起效。但如果这样选择性就是更大的问题因为这些片段更得依靠环氧乙烷或丙烯酸酯的化学反应活性调控起效靶点蛋白。

Beloranib在二期临床实验中12周平均降低体重22磅,所以疗效相当不错。现在Beloranib已获得治疗Prader-Willi症的孤儿药资格。这是一种罕见的遗传肥胖症,患者食欲异常所以重度肥胖。很多减肥药都试图从这个特殊人群开始进入市场但并没有成功的例子。Beloranib的三期临床计划明年初才会有结果,现在不大可能因为疗效不好出问题。鉴于Beloranib分子的高化学反应活性出现意外严重副反应的可能更大。

减肥药市场虽然很大但是没有成功的产品,最近上市的几个药物市场表现都不好,主要原因是疗效一般但潜在副作用却不小。Beloranib本来是减肥市场的希望,现在看来这个产品遭遇不测的可能较大。如果Beloranib不幸夭折减肥市场在很长时间内将是一片空白。患者如果不能改变高摄入、低消耗的生活方式必然会加入到消费Jardiance、Entresto、Repatha这些昂贵慢性病新药大军中,为本已不堪重负的支付体系增加更多压力。

### 制药人物

#### 庆祝屠呦呦获2015年诺贝尔医学奖

2015年10月6日



【新闻事件】: 中国药学家屠呦呦凭借对治疗疟疾所做的贡献和爱尔兰科学家威廉坎贝尔(William C. Campbell)、以及日本的大村智(Satoshi Ōmura)分享了2015年诺贝尔生理学或医学奖。屠教授成为第一个获得诺贝尔自然科学奖的中国公民,也是第12个获得诺奖的女性。

【**药源解析**】: 诺贝尔生理学或医学奖是根据诺贝尔的遗嘱奖励那些在这两个领域令人类受益最大的科学家。早期生理学和医药学获奖分布比较均衡,包括1901血清自喉抗毒素、胰岛素、百浪多息、青霉素、链霉素等药物发现先后获奖。但后来明显向生理学倾斜,最近一次因医学成就获奖是在1988年(布拉克,埃利恩和希青斯)。诺贝尔的原意是奖励对人类的贡献(benefit mankind)。青蒿素挽救了数百万人的生命,受奖当之无愧。如果是抗癌药能挽救这么多人性命早就获n次奖了。

青蒿素是大兵团作战的产物,但屠呦呦应该算是发现青蒿素的第一发明人。屠呦呦从历代医籍着手,系统整理了超过2000种药方并归纳成集(《抗疟方药集》),而后依次研制380多个样品进行筛选。她的乙醚萃取法被证明是分离、纯化青蒿素的关键。青蒿素的发现不仅增加一个抗疟新药,更重要的是发现了一类新的活性结构骨架。屠呦呦课题组随后还制备了包括双氢青蒿素等一系列青蒿素衍生物。这些工作和中国诸多植化研究项目并无本质区别,所以的确在技术和理念上没有颠覆植物药物的发现。这大概也是屠教授没有成为院士的原因之一。但方法的简单和结果的颠覆性并不矛盾,前几年获得诺贝尔物理学奖的graphene是用家用胶带提取的单分子石墨。

青蒿素的成功令从中草药寻找先导物的话题再度成为热点。新药的发现具有很大的偶然性,一个成功例子不能证明一个模式的成功。如果大家一定要从这个案例总结经验,我倒是认为青蒿素说明寻找新药模式多样化的重要。这两天网上报道PD-1的先驱之一陈列平教授回顾当年没人认为PD-1会成功,但我们不能说业界没人相信有前景的项目以后都会成为Opdivo。这是一个道理。事实上从民间药物寻找新药是制药工业最早尝试并获得成功的模式,阿司匹林、吗啡就是这样发现的。但是后来证明这个模式的效率并不能支撑制药工业因为很多民间药方并不可靠。当矿石品质低到一定程度时开采成本与产出就失衡了。

最后提一下新药研发链的漫长。屠教授虽然发现了青蒿素,但是诺华在90年代末、21世纪初的一系列严格临床试验使青蒿素

成为一个国际认可的新药。这个临床开发过程同样充满风险,对 开发者技能有着极高的要求。换言之,不是每个象青蒿素这样的 药物都能通过严格的临床试验,不是谁设计、执行这些临床试验 都会成功。

加入诺奖俱乐部可能现是国人最大愿望之一,只有男足获得世界杯或许能和这个荣誉接近。屠教授完成了从无到有的突破,使我们知道至少在某些领域中国40年前已经接近世界水平。希望她的获奖能激励国人放弃me-too习惯,勇于解决世界重大问题,逐渐承担世界科技领军者重任。

#### Mark Fishman博士的诺华研发

2015年9月26日



【新闻事件】: 上周诺华宣布研发总裁Mark Fishman博士将交出研发帅印,同是来自哈佛医学院的Jay Bradner将从明年掌管诺华高达每年100亿美元的研发经费。Fishman是制药企业知名度最高的CSO之一,他的一些理念影响了过去10年整个新药研发的走向。我们作为外人在这里简单分析一下Fishman的诺华研发。

【**药源解析**】: Fishman在2004加入诺华之前是哈佛医学院教授,也是Mass General的心脏病科主任,以斑马鱼(zebrafish,看来人家叫Fishman不是吹的)模型闻名。虽然有很多大药厂的CSO来自名校,但当时人们对Fishman能对诺华能做出多大贡献还是有怀疑的。

2004年是传统模式向现在大家熟悉的模式转化时期,现在看上去习以为常的事情当时还很新潮。2004年利普陀是世界第一大药,大药厂都在努力寻找下一个使用人群巨大的药物,对专科药物兴趣不大。新药机理新颖性和上市时间并不十分关键,2003年Bruce Booth的分析(Quest for the best, NRDD)显示当时多数重磅药物是me-too。药物的价值定义模糊,FDA很少要求outcome数据,新药只要和安慰剂比较。大药厂自给自足,和学校合作很少,收购也远不如现在普遍。

Fishman一上任就很高调,在大众媒体宣布要开辟新药研发新模式。他提出的生物途径为核心的研发理念影响很大(A new grammar for drug discovery,Nature,2005)。当时格列卫刚刚开辟靶向疗法这个新领域。CML每年只有5000病人,这在当时是大药厂根本不愿涉足的小病种。但是随着CML病人使用格列卫寿命的延长,病人人数逐年增加。更重要的是格列卫又不断增加了很多适应症,令其成为超重磅药物,这是多数人始料未及的。Fishman决定复制这个模式。他的看法是每个生物调控途径都和多种疾病有关。如果能找到有效调控这个途径的药物,可以不断扩大适应症,虽然一开始的适应症不一定很大。后来的诸多

### 制药人物

重磅药物包括药王修美乐都采用这个模式,这和利普陀只靠降血 脂一个适应症的模式有所不同。

Fi shman是较早强调新药价值的研发领导。他认为产品使用人群小没关系,但一定要疗效优异,科学基础牢靠,因为有了这两点适应症可以和格列卫一样扩大。这在当时还是超前的理念,后来精准医学、和标准疗法比较、对out come数据的重视虽然不一定是这个理念的直接后果,但和这个理念高度一致。还有一个背景是2004年正处于新药上市数量的历史低谷,所以依靠小适应症先上市也是一个分摊风险的策略。诺华成为新药监、市场环境下最适合生存的药厂之一,裁员也相对温柔。

诺华是较早在波士顿建立研发中心的大药厂,说明他们较早意识到新靶点的缺乏是新时期药物开发的瓶颈,当然他来自哈佛也是一个因素。但后来药厂和高校之间大规模的合作成为主流确实印证了Fishman的超前意识。抢先占据最新优质靶点是现在制药界的一个重要战略部署之一,波士顿显然是这个战场的0

号阵地(详见"生物制药公司缘何扎堆美国波士顿/剑桥地区?")。

在Fishman执掌帅印的十年中,诺华上市了IL17抗体Cosentyx和mTOR抑制剂everolimus等重磅药物,现在有500多个正在进行的临床试验。最近几年诺华大规模进军专科病,包括眼科、器官修复如NASH、肌肉障碍等。当然抗癌是最重要的领域之一,诺华虽然错过PD-1但是进入免疫疗法比较及时的大药厂,尤其CAR-T的ALL试验堪称经典。但在Fishman最内行的心脏病领域他却选择了实用主义。心衰药物Entresto可能是诺华未来十年最重要的产品,但这个产品的开发和Fishman上述理念却背道而驰。

Fishman博士过去10年对诺华和整个新药研发做出了杰出贡献,很多病人会从Cosentyx、Entresto、CTL019等创新药物中受益。制药工业不需要靠绑架病人盈利的Shkreli之流,我们需要更多Fishman博士这样的visionary leaders。

#### 生物制药公司缘何扎堆美国波士顿/剑桥地区?

王守业



(图片来源: Biospace)

近几年来,全球生物制药公司(注:此处生物制药公司包括传统制药公司、生物技术公司以及两者的混合型)不约而同地向美国波士顿/剑桥地区聚集,和此趋势相对应的是,波士顿/剑桥地区今年被多个媒体或网站评为生物制药或生命科学领域的冠军,其中影响最大的是GEN在今年3月份推出的"Top 10 U.S. Biopharma Clusters",波士顿/剑桥地区首次荣登冠军宝座,成功将加州三藩湾区PK掉。那么,这些生物制药公司在波士顿/剑桥地区到底是怎么扎堆?又是为何在该地区扎堆呢,本文试图解答这两个问题,也希望波士顿/剑桥地区的成功经验对我国众多的生物制药开发区建设有所启示。

首先在波士顿/剑桥地区(包括大波士顿地区)的众多生物 制药公司不仅仅是美国本土的公司, 而是来自世界各地, 其中也 包括中国的公司尤其是欧洲的公司。这些大公司以不同方式、不 同地点和布局方式在波士顿地区存在着, 大公司在剑桥市最为集 中:如在剑桥扎根多年、总部也在此的百键(Biogen);总部也 在剑桥并在波士顿地区有多家分公司的健赞(Genzyme,现属法 国的赛诺菲);在剑桥经营多年瑞士的诺华和美国的辉瑞 (Pfizer,包括此前收购的惠氏);刚从百特(Baxter)拆分出 不久的Baxalta(尽管百特的总部在伊利诺伊州); 2018年将在 剑桥开始运营其研发中心的百时美施贵宝(BMS); 收购了千禧 药业的日本武田(Takeda)。另外还有位于波士顿市的默沙东 (Merck), 波士顿近郊还有一些大公司通过收购成立的一些分 公司(有些小型公司的名字已经不复存在了),如位于 Billerica小城的德国默克旗下的雪兰诺 (Merck Serono); 位 于Bedford的新基(Celgene);位于Marlborough的罗氏 (Roche); 位于Waltham的GSK和BMS, 阿斯利康(AZ)在 Waltham也有分公司,位于波士顿远郊Worcester的艾伯维 (AbbVie, 从雅培拆分后改名), 尽管Worcester是整个新英格 兰地区第三大城市。所以毫不夸张的说,世界Top20制药公司大 多数不是已在波士顿地区,就是正在进军波士顿尤其是剑桥的路 上。当然除了这些大公司外,中小型生物制药公司就更多了,其 中至少包括中国的两家公司: 药明康德(包括此前收购的 Next code 和今年新开张的办公室)和百济神州(也仅仅是办公 室,新任CFO已在此走马上任)。美国大约占整个世界药物市场

的一半,另外,美国的药物市场的监管也最为严格,被FDA批准上市的新药几乎可以被认为是免检产品,绝大多数都陆续在世界其它各国获批。所以毫不夸张地说,对于全球制药公司而言,得美国者得天下,而要想得美国,剑桥现在已经成为了首选之地,可以预见:剑桥将更是众多有志进军美国的世界生物制药公司的兵家必争之地。

众所周知,波士顿地区的房价已经很高,尤其是剑桥的实验室和办公室租金更是高的离谱,但是为何又有这么多制药公司不顾高企的成本,在该地区扎堆呢?本文主要侧重谈谈在剑桥扎堆的原因。限于笔者的眼界和知识面,本文意在抛砖引玉,期待能引起业内人士的对这两个问题的关注和讨论。

药企在剑桥扎堆的一个显而易见的原因是那两所世界顶级大学的存在,但是哈佛和MIT已经在剑桥存在N年,缘何近几年扎堆明显?!想必还有其它重要原因。笔者认为至少还有如下几个原因:

波士顿的世界顶级医疗资源:波士顿有三所医学院(哈佛、 波士顿大学和Tufts)和两所药学院,尤其是哈佛医学院下属的 三大综合性医院和波士顿儿童医院以及Dana - Farber癌症研究所 最为出名,这些医院基本集中在波士顿市的Longwood医疗区。麻 省总医院 (MGH) 虽不在这个医疗集中区, 但在综合性医院中, 根据最新权威排名它是全美第一名。尤其值得一提的是波士顿儿 童医院,多年来一直是美国最好的儿童医院。现在用于治疗罕见 病的孤儿药越来越成为欧美制药公司研发和投资的重点,而大多 数罕见病是遗传性的,会伴随终身,而有大约30%的罕见病儿童 会在5岁前离开人世。因此儿童是罕见病的重要人群,而各种罕 见病儿童病人全世界最为集中的地方恐怕就是波士顿儿童医院 了,该医院的国际中心每年接诊来自全球100多个国家的儿童病 人, 所以, 对于发愁病人入组困难的罕见病临床实验而言, 波士 顿儿童医院是很理想的地方。波士顿儿童医院也位于Longwood医 疗区,但在该区的大药厂只有默沙东一家。大公司为何只对剑桥 独有情钟呢?也许,波士顿超强的医疗资源并非根本原因。

近几年,由于多种原因(如不断攀升的药物研发成本、专利悬崖和有限的社会支付能力)导致整个制药行业利润率不断下降,这也使得大药厂原来遍地开花、全线作战的模式难以为继,迫使这些公司至少在两个方面压缩战线:分公司的地点和数量以及药物研发的治疗领域。不太重要或者位置不理想的分公司和自己公司不太擅长的治疗领域通过关、停、并、转得以整合,从而实现两个聚焦:研发中心地点的聚焦/集中和治疗领域的聚焦。在研发中心地点的选择上,在生物药日益重要的今天,剑桥地区显然是首选之地。另外,今天的大药厂更加依赖中小创新型公司来丰富、调整自己的研发管线(参见美中药源另一分析文章:收购是比创新更有效的增长手段吗?),而剑桥拥有为数众多的创新型制药公司,而这一点也是笔者个人认为的大公司在剑桥扎堆最为重要的原因,为何这么说,下面稍微展开说说。

剑桥的创新型制药公司不但为数众多(至少上百家,主要集中在Kendall广场,名单参见文末附表),更重要的是这些公司的水平和质量之高更为惊人。水平高,不是笔者自己吹的,下面仅仅通过一组数据,以管窥豹。著名业内媒体Fierce每年都会从全球范围内评选出15家初创的创新型生物制药公司,即Fierce 15,这都是经过业内专业人士和管理人员选出来的精英公司,

很大程度上代表了制药领域未来5-10年甚至更长时间的发展趋势和可能取得重大突破的方向。自开始评选的十余年来,剑桥地区的公司占比都相当惊人,仅以最近3年来的数据为例,波士顿地区的占比每年都超过了三分之一,如果只计算剑桥,这一数字则为15家(参见下面入选的公司英文名单,没有列地点的公司均位于剑桥市),也就是说,只有区区10万人的剑桥小城,在这个榜单中占了世界的三分之一,这个成绩全球没有其它任何一个城市可以出其右。

#### 2014 Fierce 15 (6)

Dimension Therapeutics
Editas Medicine
Navitor Pharmaceuticals
Seres Health
Spero Therapeutics
Voyager Therapeutics

Acetylon Pharmaceuticals (Boston)
Jounce Therapeutics
Kala Pharmaceuticals (Waltham, MA)
Moderna Therapeutics
Nimbus Discovery
Visterra

2013 Fierce 15 (6)

#### 2012Fierce 15 (7)

Alkeus Pharmaceuticals
Bluebird Bio
Enanta Pharmaceuticals (Watertown, MA)
EnVivo Pharmaceuticals (Watertown, MA)

Foundation Medicine Mersana Therapeutics Seaside Therapeutics 在这些小公司中,基本都有自己的绝活,有不少已经成为各自领域的明星企业,如入选2012年度的蓝鸟(Bluebird),是现在风头正劲的基因治疗领域的领军公司,也是美国5家已经上市的基因治疗公司中市值最高的,很多人都预测这只蓝鸟会飞的更高(参见:飞翔的蓝鸟:Bluebird Bio镰刀状细胞贫血基因疗法LengiGlobin在第一例病人显示疗效)。另外还有基于mRNA技术的Moderna Therapeutics,以及基因编辑技术的Editas Medicine(参见:英雄配宝马:比尔盖茨投资Editas)等。

尽管小型创新制药公司在剑桥不断涌现,这些小公司的存在 也是大公司在剑桥扎堆的重要原因,但Kendall 广场不断快速增 长的房租使小公司不堪重负,这最终也可能使得小公司无法在剑 桥生存,小公司不存在了,而大公司也就失去了存在的土壤,这 也是寸土寸金的剑桥被人诟病的重要一点。

当然生物制药在波士顿/剑桥地区扎堆的原因当然不仅仅是上面罗列的这些,而更在于在该地区形成的生物科技创新生态系统。这个系统就如同根深叶茂的梧桐树,在不断的吸引金凤凰来此筑巢。药明康德的首席运营官杨青博士曾在两年前从宏观角度详细分析了一个健全有活力的生物科技创新生态系统的几个要素: "结构丰富互补,价值链完整开放,人才多样相关联,资金充足并能承担风险,政策稳定透明。"这五大要素波士顿/剑桥地区都具备而且表现突出(尤其是人才和风投资金方面),在人才方面: 波士顿被人半开玩笑地称为"博士屯",不是浪得虚名,本地不但有H & M等名校源源不断培养高素质的毕业生,更有成千上万的有经验的科研人员,华人是其中的中坚力量,在生物制药领域波士顿地区就活跃着两个华人协会: 美中医药开发协会纽英伦分会(SAPA-NE))和美中生物医药协会(CABA)。在风险投资方面,文末附表也包括了几家风险投资公司其中包括著名的Fidelity Biosciences。

#	Name	Category
1	Acceleron Pharma, Inc.	Drug Development
2	Addgene, Inc.	Non-Profit Organization
3	Aegerion Pharmaceuticals, Inc	Drug Development
4	Agilis Biotherapeutics	Drug Development
5	Agios Pharmaceuticals	Drug Development
6	Aileron Therapeutics, Inc.	Drug Development
7	Akebia Therapeutics, Inc.	Drug Development
8	Alantos Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
9	Alexion Pharmaceuticals	Drug Development

#	Name	Category
11	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
12	ALS Therapy Development Institute	Disease Foundation
13	Amgen, Inc.	Drug Development
14	Anutva Services Inc.	Drug Development
15	Apeiron-Synthesis, Inc.	Contract Research & Manufacturing
16	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
17	Ariana Data Intelligence, Inc.	Bioinformatics
18	Astrocyte Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
19	Aura Biosciences	Drug Development
20	AuxoCell	Research Products & Instrumentation
21	Avastus Preclinical Services	Contract Research & Manufacturing
22	Aveo Oncology	Drug Development
23	Axios Biosciences	Drug Development
24	Baxalta Incorporated	Drug Development
25	BIND Therapeutics	Drug Development
26	BioAnalytix Inc.	Agricultural / Industrial Biotechnology
27	BioAxone BioSciences Inc.	Drug Development
28	Biogen	Drug Development
29	Bio-Pact	Drug Development
30	bluebird bio	Drug Development
31	Blueprint Medicines	Drug Development
32	Boston Biochem, Inc.	Research Products & Instrumentation
33	Boston Biomedical Inc.	Drug Development
34	Broad Institute of MIT & Harvard	Non-Profit Research Institute

35	Cambridge BioLabs	Drug Development
36	Cambridge Community Development	Government
37	Cancer Research Technology Inc.	Disease Foundation
38	Catabasis Pharmaceuticals	Drug Development
39	Celexion LLC	Drug Development
40	Cellay Inc	Medical Device
41	Cerulean Pharma Inc.	Drug Development
42	Compass Therapeutics LLC	Drug Development
43	Constellation Pharmaceuticals Inc.	Drug Development
44	CRISPR Therapeutics, Inc.	Drug Development
45	Cydan Development, Inc.	Drug Development
46	Cytel Inc.	Drug Development
47	DecImmune Therapeutics	Drug Development
48	Deciphera Pharmaceuticals, LLC	Drug Development
49	Diagnostics For All, Inc.	Human Diagnostic Development
50	Dicerna Pharmaceuticals	Drug Development
51	Dimension Therapeutics, Inc.	Drug Development
52	Edimer Pharmaceuticals	Drug Development
53	Editas Medicine	Drug Development
54	Eleven Biotherapeutics	Drug Development
55	Emulate, Inc.	Research Products & Instrumentation
56	Ensemble Therapeutics Corporation	Drug Development
57	Enumeral Biomedical Holdings Inc	Human Diagnostic Development
58	Epiva Therapeutics	Human Diagnostic Development
59	Epizyme, Inc.	Drug Development

#	Name	Category
60	Era7 Bioinformatics Inc	Bioinformatics
61	Eutropics Pharmaceuticals Inc.	Drug Development
62	Evelo Therapeutics	Drug Development
63	Exosome Diagnostics	Human Diagnostic Development
64	Feinstein Kean Healthcare	Marketing / Communication
65	Fidelity Biosciences	Investment & Capital Firms
66	Flagship Ventures	Investment & Capital Firms
67	Foundation Medicine	Human Diagnostic Development
68	Fuld & Co.	Business & Financial Consulting
69	Gen9, Inc.	Research Products & Instrumentation
70	Genocea Biosciences, Inc.	Drug Development
71	Genometry Inc	Contract Research & Manufacturing
72	Genosco	Drug Development
73	Genzyme Corporation	Drug Development
74	GNS Healthcare	Bioinformatics
75	Good Start Genetics	Human Diagnostic Development
76	H3 Biomedicine Inc	Drug Development
77	H4 Boston	Marketing / Communication
78	HiFiBiO Inc	Drug Development
79	HireMinds LLC	Staffing Solutions
80	Horizon CombinatoRx	Contract Research & Manufacturing
81	Hybrigenics Corp	Research Products & Instrumentation
82	Hydra Biosciences, Inc.	Drug Development
83	Idera Pharmaceuticals	Drug Development

#	Name	Category
84	iGEM Foundation	Non-Profit Organization
85	Immuneering Corporation	Bioinformatics
86	ImmusanT, Inc.	Drug Development
87	Infinity Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
88	Intellia Therapeutics	Drug Development
89	InVivo Therapeutics Corporation	Medical Device
90	Ipsen Bioscience, Inc.	Drug Development
91	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
92	Jounce Therapeutics, Inc.	Drug Development
93	Kanyos Bio	Drug Development
94	Kendall Square Association	Non-Profit Organization
95	KEW Group Inc.	Human Diagnostic Development
96	LabCentral	Incubator
97	Locust Walk Partners, LLC	Business & Financial Consulting
98	Lysosomal Therapeutics Inc	Drug Development
99	MediSapiens Inc.	Bioinformatics
100	Merrimack Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
101	Mersana Therapeutics, Inc.	Drug Development
102	Metamark Genetics, Inc.	Human Diagnostic Development
103	Millennium: The Takeda Oncology Company	Drug Development
104	Mitobridge, Inc.	Drug Development
105	Moderna Therapeutics	Drug Development
106	Momenta Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
107	MPM Capital	Investment & Capital Firms

#	Name	Category
108	Nanobiotix	Drug Development
109	Navitor Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
110	NEHI	Non-Profit Organization
111	NeoScientific	Contract Research & Manufacturing
112	NeuroPhage Pharmaceuticals	Drug Development
113	Nimbus Discovery	Drug Development
114	Novartis	Drug Development
115	NovoBiotic Pharmaceuticals	Drug Development
116	Novogy, Inc.	Agricultural / Industrial Biotechnology
117	OvaScience	Research Products & Instrumentation
118	Pfizer, Inc.	Drug Development
119	Planet Nutshell	Marketing / Communication
120	Potenza Therapeutics	Drug Development
121	Preceres LLC	Agricultural / Industrial Biotechnology
122	PROMETRIKA, LLC	Contract Research & Manufacturing
123	Pronutria Biosciences, Inc.	Drug Development
124	Propel Careers	Human Resources & Operations Consulting
125	Proteostasis Therapeutics, Inc.	Drug Development
126	Q-State Biosciences Inc.	Human Diagnostic Development
127	Quest Diagnostics	Other
128	RaNA Therapeutics	Drug Development
129	Ra Pharmaceuticals	Drug Development
130	Retrophin, Inc.	Drug Development

#	Name	Category
131	Rubius Therapeutics	Drug Development
132	SAGE Therapeutics	Drug Development
133	Sanofi	Drug Development
134	Sarepta Therapeutics	Drug Development
135	Scholar Rock	Drug Development
136	SciFluor Life Sciences, LLC	Drug Development
137	SeLux Diagnostics	Research Products & Instrumentation
138	Selventa	Drug Development
139	Semma Therapeutics	Drug Development
140	Semprus Biosciences Corporation	Medical Device
141	Seres Health	Agricultural / Industrial Biotechnology
142	Seventh Sense Biosystems, Inc.	Human Diagnostic Development
143	Solid Biosciences	Drug Development
144	Stemgent Inc.	Research Products & Instrumentation
145	Strategic Science & Technologies	Drug Development
146	Summit Therapeutics	Drug Development
147	Surface Oncology	Drug Development
148	Symbiota, Inc,	Agricultural / Industrial Biotechnology
149	SynDevRx, Inc.	Drug Development
150	Syros Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
151	TargAnox, Inc.	Human Diagnostic Development
152	Tetragenetics, Inc.	Drug Development
153	The Forsyth Institute	Non-Profit Research Institute
154	TissueVision	Research Products & Instrumentation

#	Name	Category
155	Tokai Pharmaceuticals, Inc.	Drug Development
156	UK Trade & Investment	Foreign Agencies
157	Unum Therapeutics	Drug Development
158	VBI Vaccines Inc	Drug Development
159	Vedantra Pharmaceuticals, Inc	Drug Development
160	Vericel Corporation	Drug Development
161	Visterra, Inc.	Drug Development
162	VL32	Human Diagnostic Development
163	Voisin Consulting, Inc.	Business & Financial Consulting
164	Voyager Therapeutics, Inc.	Drug Development
165	Warp Drive Bio LLC	Drug Development
166	Whitehead Institute	Non-Profit Research Institute
167	WuXi AppTec Sales	Contract Research & Manufacturing
168	WuXi NextCODE	Bioinformatics
169	XRpro Corporation	Drug Development
170	Zalicus	Drug Development
171	Zimmer Etex	Medical Device

表格内容主要信息来源: http://www.massbio.org