

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 2
February 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ Robert Califf博士通过美国参议院审核，有望成为第22任FDA局长 2
- ◇ 民族资本当自强：中国癌症报告挑战中国制药工业 3
- ◇ 中药宝藏有多大？开采成本有多高？ 3
- ◇ 鹬蚌相争：化疗新策略 4
- ◇ 从CNS论文到新药产品有多远？ 4
- ◇ 生物技术股市低迷：冬季还是冰川纪？ 6
- ◇ 好药不提当年勇：诺华心衰药物Entresto拟按真实世界有效性收费 6
- ◇ 中枢药物研发重返主战场？ 7

临床快讯

- ◇ 行百里半九十：过继T细胞疗法新进展 9
- ◇ 技术改进、设施整合，CAR-T细胞疗法进入2.0时代 9
- ◇ PTC杜氏营养肌不良症药物被拒，股票狂跌60% 10
- ◇ 诺华Fit3抑制剂PKC412获FDA突破性地位：破了什么纪录？ 11
- ◇ 瓶口越来越宽，瓶颈越来越窄 12
- ◇ 最后的贵族：默沙东降脂药依折麦布/Vytorin标签扩展被拒 12
- ◇ 非酒精脂肪肝（NASH）研发管线继续膨胀 15
- ◇ 3期临床CheckMate-141被提前终止，PD-1抑制剂Opdivo有望提前获批头颈癌 16

药源会议

- ◇ 第八届药源生物制药研讨会:新兴药物是未来制药工业增长的驱动力 23

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com

制药工业

Robert Califf博士通过美国参议院审核，有望成为第22任FDA局长

2016年2月25日



【新闻事件】：今天美国参议院以89比4通过了对Robert Califf博士任职FDA局长的审核。Califf博士是著名心脏病专家，现任FDA医疗产品部负责人，实际是FDA二把手。去年Margaret Hamburg博士离职后Califf博士由奥巴马总统提名作为新局长候选人。尽管FDA监管美国GDP中25%的商业活动，但参议院以压倒优势支持奥巴马提名的Califf博士。这和填补大法官Antonin Scalia死去留下的空缺完全不同，参议院甚至拒绝评审奥巴马的任何提名。

【药源解析】：FDA除了监管药品以外还监管食品、保健品、化妆品等，但药品应该说是FDA最复杂、最重要的职能。虽然FDA原则上只要平衡新药对患者的风险和收益，但具体执行起来非常复杂。所以一方面部分议员认为FDA批准药物过于宽松，指责96%的评审通过率太高。另一些议员则认为应该进一步加快急需药物的审批速度、放宽审批标准。就在上周100多位议员联名致函FDA要求批准Sarepta的DMD药物Eteplirsen，而国会去年通过的21世纪治愈法案甚至允许药品上市前急需患者可有尝试权。

一个主要的反对声音认为Califf博士和制药界关系过密，他在杜克做教授时从制药工业拿到不少科研资助。但美国只要像点样的教授都会从制药界得到一些资助，如果哪位没得到过资助的教授成为FDA局长候选人你真得怀疑他水平了。Califf博士在杜克掌管临床研究所时该所曾重新分析并否定了糖尿病药物Avandia的心脏病风险，导致FDA在2013年重新允许Avandia的销售（但销售额和撤市前不可同日而语）。这令某些议员质疑Califf博士是否会偏向制药工业。但实际上现在FDA对药品的商业成功作用正在减弱，支付部门是决定药品成功与否更关键的因素。从前年的丙肝价格战到PCSK9抑制剂、心衰药物Entresto的艰难入市可以看出即使达到FDA审批标准的首创药物也难以被支付部门认同，别说达不到FDA审批标准的药物了。

正在和希拉里华山论剑的山德士则质疑Califf无法控制现在的药价。他说现在20%的美国人无力支付高昂的药价，和制药界关系紧密的Califf不适合做FDA负责人。先不说美国法律并没有赋予FDA药品定价的权利，FDA只负责保证药品收益要大于风险，山德士这种态度说明big government不能解决问题，只能制造问题。我倒建议山德士应该想想怎么鼓励高端工业的发展，创造更

多高薪工作机会，让那20%付不起药费的患者有能力支付。

上届FDA局长Margaret Hamburg博士在任期间推出一系列创新政策，以突破性药物政策最为突出。FDA曾4个工作日批准Opdivo肺癌适应症，大概仅慢于当年默沙东河盲药物的批准。这些政策对制药工业起了导向作用，大量资本进入人群较小、但对标准疗法改善较大的领域。过去5年FDA批准新药基本持续上升，去年几乎创了新纪录，但针对大众常见病如心血管、中枢神经疾病的药物却在减少。这些领域可能更需要Califf博士的关注，他本人心脏病专家的身份应该是个有利因素。

李克强总理部署医药产业升级战略

2016年2月15日



【新闻事件】：今天国务院总理李克强主持召开会议，部署医药产业创新升级。主要战略目标包括加快肿瘤、糖尿病、心脑血管、以及重大罕见病的新药研发；提高药物质量、完善安全性评价体系；加快重要药物审批；建造医药流通网络；发展中医药等。

【药源解析】：总理提到的几个疾病应该说是涵盖了现在主要未满足医疗需求。心血管依然是健康第一杀手。最近5年尽管FDA批准的新分子药物总体呈上升趋势，但心血管药物数目在下降。即使Entresto这样颠覆性药物为患者带来显著收益，支付部门也相当谨慎。诺华不得不采取按质论价的销售策略。糖尿病也是一类快速增长的大病，但糖尿病的危害以及降糖药的受益没有心血管疾病清楚。一个标准糖尿病患者（55岁，A1C 8%）10年心血管风险为24%，而非糖尿病健康对照也有20%的风险，所以理论上一个绝对安全有效的糖尿病药物10年也就能让4%患者受益。事实上直到SGLT抑制Jardiance出现以前没有一个糖尿病药物可以降低心血管风险，包括胰岛素。而Jardiance的疗效也不一定来自降糖。所以这两个领域的新药研发都有不小障碍。

肿瘤则完全不同。虽然肿瘤是严重的疾病，但并非第一杀手、更不是主要致残原因。但由于消费者组织的不懈努力，各国在肿瘤基础研究的投入都非常大。药监部门也提供多种优惠政策，如FDA的快速审批、优先审批、突破性药物大多给了抗肿瘤药物。多数抗肿瘤药物都是按ORR、PFS数据上市的，但即使没有OS数据支付部门也对肿瘤药物支付相当慷慨。当然最近免疫疗法的进展令晚期癌症的治疗有了颠覆性突破。这些因素导致整个制药工业向抗肿瘤药物倾斜，这也应该是中国药企最活跃的研发领域。但可想而知这个领域竞争十分激烈，临床前资产可以卖到10亿美元以上，这在以前不可想象。很多肿瘤是罕见病，但罕见病显然并不限于肿瘤。这类药物通常因为病人人数较少所以单价很

制药工业

高，对中国的支付体系是个挑战。除了抗肿瘤药中国的孤儿药研发还相对滞后。

总理提到的其它几点也很重要，尤其是加快急需药物的审批。像PD-1抑制剂这种颠覆性新药已经在40多个国家批准上市，包括和我们基因结构很相近的日本。而我们却还在等待临床试验结果，这和世界第二大经济的地位很不相符。医药产业是现代社会的重要产业，在各国经济中都占有较大比重。虽然这些主要疾病领域或者技术障碍较大，或者竞争相当激烈，但是国家的鼓励政策对药企肯定是个利好机会。希望药企和药监部门能共同努力，让患者能更及时地从最先进技术革新中受益。

民族资本当自强：中国癌症报告挑战中国制药工业

2016年1月27日



【新闻事件】：今天医科院肿瘤所的赫捷教授和同事在CA-Cancer J Clin上发表了2015年中国肿瘤流行病学统计报告。这是根据2000-2011年对8500万人的调查得出的趋势报告。据这个研究估计，2015年中国有429万新增恶性肿瘤病人，281万人因肿瘤死亡。男性最多发5种肿瘤为肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、和结直肠癌，女性最多发5种肿瘤是乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、和食管癌。这些多发癌症占据了癌症总数的60%以上。主要可控制的致癌因素是慢性感染（肝炎、HPV等）、吸烟、和环境污染。同一期也发表了美国的癌症流行病学数据，美国前4大肿瘤是肺癌、乳腺癌、前列腺癌、和结直肠癌。

【药源解析】：这个研究显示中国癌症分布与西方有明显不同，占据中国肿瘤患者60%的肝、肺、胃、食管癌只占美国的18%。文章讨论部分指出中国的主要癌症比美国的主要癌症更加致命。这一方面可能是和肿瘤本身有关，另一方面可能也和西方药厂对自己多发肿瘤的新药研发更为关注，所以有更多药物可以控制这些癌症。过去20-25年，美国多发肿瘤如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、和结直肠癌的死亡率都有显著下降，而中国多发肿瘤肝、胃、食管癌的死亡率几乎没有改变。说明世界药物和检测技术的进步并没有惠及我国很多肿瘤患者。

所有药厂都要追逐利益最大的市场，所以不能期望跨国企业首先解决中国的多发肿瘤。虽然乔治默克说过药物是为了病人，但这里的药物不是所有药物、病人不是所有的病人。中国特有的疾病更多地还是要依靠中国的资本和民族制药工业。而在中国企业尚无法与跨国企业全面竞争的时期开发中国特有的市场也为中国药企提供一个相对温和的生存空间。当然这是显而易见的事情，但从事这个事业的企业却并不多。

现在的人才、技术、和资本都不是问题，主要是需要观念的

改变。中国企业需要的是减少一味跟踪国外热门靶点的做法，而是跟踪国际先进的研发模式开发自己市场需要的新药。模仿要做到神似而不仅仅是形似。现在PD-1抗体在上面提到的大部分实体肿瘤都显示相当疗效，这可以作为一个治疗主干。其它疗法虽然西方市场未必有产品上市，但其实相关技术可能已经相当成熟。比如针对蛋白激酶的靶向疗法、血管生成抑制剂、表观遗传药物等虽然主要是以西方多发肿瘤的变异基因为靶向，但是整个技术框架包括化合物类型、筛选优化程序、到病人的选择规律都适用针对中国多发肿瘤关键靶点的药物开发。而有关这些靶点的基础研究也应该相对成熟。最关键的是中国的投资者愿意承担新药开发的风险。100多年前梁启超先生说‘惟苟且也，故能灭世界；惟冒险也，故能造世界’。现在不都讲情怀吗？希望中国资本能承担起解决中国特有疾病的重任。

中药宝藏有多大？开采成本有多高？

2016年2月28日



最近李克强总理部署的新药产业升级计划中把发展中药作为一个重要部分，上周首个国家级中医药发展规划正式颁布，计划在2020年实现人人享有中医药服务。对于中国这样一个十几亿人口的大国来说这是一个非常庞大而重要的国家战略。人们常说中药是个大宝藏，那么这个宝藏到底有多大？开采成本又有多高？

医学的复杂令普通患者难以评价一个疗法的价值，有人说我用药病好了那不是药起作用了吗？首先很多人把感觉好了跟病治好了混淆了，癌症即使在恶化过程中病人也可能会有感觉变好的短暂时期。其次即使病真的好了和一个药是否有效还是两个概念。好比说有人认为是自家闹钟每天把太阳叫起来的，即使太阳千真万确升起了也不能说明闹钟起来作用。病好了可能是药的作用，也可能不是。很多疾病并非线性发展，可能本来时好时坏（如抑郁），或只需短期自身恢复（如感冒）。很多疾病都有安慰剂效应，即不管吃的药是什么成分都会产生一定疗效。所以用药之后的变化可能来自多种因素，很多人有服用中药疾病改善的经历不能证明中药有效，但证明有些中药可能值得进一步研究。只有严格的临床研究才能准确定义一个药物的疗效。

有些药物可能确实对某些人有效，但可能有罕见严重毒副反应。少量或短期使用可能有益，但下一次使用可能带来灾难性后果，所以单凭使用经验很难全面界定一个药物的价值与风险。这也是为什么现代药物必须经过严格的临床研究才能上市。有人认为中药和西药是两个不同体系，不能按同样标准衡量。中西药可以有不同的给药根据和使用程序，比如中医大夫根据病人情况同一疾病可能使用功能相反的药物。但衡量一个疗法（包括中医指导下的中药）的科学方法应该是一致的，即能最准确定义一个疗

法价值与风险的评价手段。

所以医学是门非常复杂的学问，和医学最接近的日常活动大概是股市。很多人会根据各种理论预测股市行情，有些时候会预测正确。但这不能证明这些预测方法的正确性，因为股市受多种复杂因素影响。中医药开始于现代科学之前，更在现代医学之前，所以很多中医药并没有按照严格科学标准鉴定。正是由于这个原因，中医药到底含有多少宝藏没有任何科学数据可以量化。

中药缺乏现代科学验证不等于中药里面没有好药，青蒿素是个很好的例子。世界上很多使用最广泛的药物如阿司匹林、吗啡等都来自民间用药。但是Aldrich产品目录也同样有非常有效的药物如富马酸二甲酯，但很少有人认为化工产品目录是个医药宝藏。不是所有地下有石油的地方都是值得开采的油田。有人说了能找到青蒿素为什么不能找到红蒿素、绿蒿素？抗疟药的筛选相当容易，要从中药中找到类似青蒿素的心血管药物成本要高得多。干扰西药的所有假阴性、假阳性噪音同样会阻碍中药的开发。

支持中药的朋友认为中药对中国5000年的生存起了决定性作用，但这个论点难以证实。按照这个逻辑世界很多国家可能还庆幸中药没有进入他们国家，因为他们从未使用过中药但也活得很好。还有人认为中药存在这么多年必有合理的因素。存在只能证明有些人认同中药，和中药是否真正安全有效并无内在联系。历史上曾存在很多被现代科学抛弃的理论和实践。

国家的中药发展计划为中药疗效安全性的准确定义提供了宝贵的契机。西方发达国家对医学复杂性的认识也是最近的事情，现在医学研究的金标准，随机、双盲、对照试验只有不到100年的历史。希望有识之士能放弃成见，借此机会系统研究中医药的潜在价值，科学估价从中药中寻找改善标准疗法新药的可行性。中西医不应对立，而是应该共同改善人民群众生活质量。

鹬蚌相争：化疗新策略

2016年2月27日



【新闻事件】：这一期的《科学转化医学》杂志发表一篇一个化疗新颖使用办法的文章。传统的化疗都是在患者最高容忍剂量下杀死最多的肿瘤细胞，但这样大强度的化疗首先杀死对化疗敏感的肿瘤细胞。而那些耐药的肿瘤细胞在失去敏感肿瘤细胞的竞争后会繁殖更加迅速，而化疗根据定义对这些肿瘤没有效果。所以复发以后化疗失去疗效导致病人死亡。这个新办法是通过控制化疗剂量一直保留一定水平的敏感肿瘤细胞来抑制耐药细胞的增殖。虽然肿瘤从来没有被彻底清除，但控制在安全范围内的时间比传统给药方式延长，当然最重要的是降低了毒副作用。这个思路已经在小鼠的三阴性和雌激素阳性乳腺癌模型得到验证。

【药源解析】：根据现在的理解，耐药性肿瘤细胞在治疗前就已经存在，所以化疗副作用之一是为这些耐药细胞清除竞争对手。在肿瘤环境中敏感肿瘤细胞和耐药肿瘤细胞要竞争有限的能量和养分。根据定义在化疗药物存在下耐药细胞生存优势更大，但没有化疗药物时这些耐药细胞的生存成本更高。比如有些耐药肿瘤细胞要把1/3的ATP用于维持外排泵的正常运转，所以在竞争中处于不利位置。

所以作者想出一个新的策略。和传统的短时间彻底清除所有癌细胞不同，新的策略或者降低剂量、或者减少给药次数，所以一直保留一定水平的敏感肿瘤细胞来抑制耐药细胞的过度增长，类似于鹬蚌相争的寓言故事。虽然肿瘤细胞一直在，但耐药肿瘤的出现会更加缓慢。净结果是减慢肿瘤恶化速度，延长生存期。这两个优势已经在小鼠实验证实。肿瘤核磁共振检测结果可以作为化疗剂量调节根据。

虽然小鼠的结果很少能转化到病人，但这个概念是个重要的概念。多数化疗药物都是给到最高容忍剂量，药物也都是同系列中杀伤力最强的。改变已有化疗药物的剂量或给药频率可能需要很多研究，临床试验也有相当难度，因为应答不再是观测指标，而是需要检测敏感/耐药细胞组成。如果患者需要核磁共振检测治疗强度，使用成本会升高因为患者不可能自备核磁共振。

如果这个思路确实可行，未来的化疗药物不一定是同系列中杀伤力最强的，而应该是具有一定杀伤力但安全窗口更大的药物。这可能彻底改变候选药物的选择标准。另外免疫疗法正在成为肿瘤治疗的核心。所以长远地看化疗的主要功能不是最快杀死最多肿瘤细胞，而是更有效地协助免疫系统，把肿瘤组成控制在免疫系统的攻击范围内。未来的化疗副作用可能远远低于紫杉醇这样传统的细胞毒药物，但必须有免疫疗法的支持。

从CNS论文到新药产品有多远？

2016年2月7日



肯尼迪航天中心慢速道

最近制药界有两个热议的话题。一个是奥巴马总统的抗癌登月计划，另一个是药品如何定价的问题。其中一个主要观点是基础研究都是政府（纳税人）支持的，药厂只不过把这些发现转化成产品所以药品不应该卖如此高价。今天咱们就讲讲阿波罗登月计划中几个不太广为人知、与新药研发有一定关系的故事。

首先得承认现在的药物研发几乎完全依赖基础研究的进步，青霉素（实验室偶然发现）和吗啡（民间使用）等老药在今天的研发模式中难以生存。所以基础研究可以说是新药的基石，没有基础研究的进步就没有新药的进步。但是把基础研究成果变成新药产品却并非谁都能干的事。这里面既有很多并不光鲜但却是十

制药工业

分重要的细节，也有把基础研究成果治疗价值最大化的巨大风险。

肯尼迪航天中心有一段5公里并不起眼的所谓慢速道（crawlerway）。航天飞船组装之后必须运到发射台，但一般路面根本承受不了飞船的重量。这段慢速道和阿姆斯特朗登月那一瞬间的辉煌比可以说是平淡无奇，但它本身也是一个工程学巨大成就。这段路用了230万吨阿拉巴马河石，路面可以承受近2000万磅的重量，仅运载火箭的卡车就有550万磅。因为一旦偏离路面航天飞机就成了钻井器了，所以司机必须非常准确，这段5公里的路要开6小时。这些细节对登月计划缺一不可。你团队得首先意识到你需要一段什么水平的路、然后能在规定时间内设计建造这段路。

新药发现需要同样全面、专业的细节。从化合物库的建立、到筛选模型的选择、使用哪些技术支持优化先导物、大量合成原料药、制剂、临床试验的设计、病人的选择、到与药监部门的沟通、市场的预测、上市后不良反应的跟踪、说服病人医生对新药价值的认同，整个过程哪个环节出了问题都可能功亏一篑。绝不是基础研究有了突破新药就自然会出现在市场上。

60年代计算机还处于少年时代，据估计当时登月控制系统的计算能力还不如现在的智能手机。要是等计算机行业再进步30年再登月估计黄瓜菜都凉了。除了计算机其它技术也都是被发挥到了极致，所以风险是巨大的。在一次地面模拟实验中三名宇航员丧生，老鹰号登月时据说只剩下17秒的燃料，阿波罗13号返航时也差点落到别的星球。但正如里根总统在挑战者号失事后所言，这是科学探索的一部分，未来只属于勇敢者。



1956年的5MB硬盘

新药开发完全是一模一样的情况。厂家要冒极大的风险把明知有很多不确定性的新药推进临床。新药成功了可以说是因为基础研究的进步，但是99%基础研究的进步只是浪费投资者的资本。所以不要拿着survival bias说制药工业只是从基础研究牟取暴利的投机分子。新药的成功依赖基础科学，但也离不开庞大的支持系统。更重要的是制药工业要承担高昂的失败代价才能把少数技术进步变成改变病人生活的产品。

美国众议院举行听证会质疑Turing、Valeant

2016年2月5日

【新闻事件】：今天美国众议院举行听证会质疑Turing、Valeant两个仿制药企业的定价政策。Turing去年一夜之间把60年老药乙胺嘧啶价格从13.5美元涨到750美元一片，引起朝野一片哗然。而Valeant的经营模式几乎一样，但赚的钱可比Turing多了无数倍。但因为Valeant比较收敛低调所以民愤没有Turing大。今天的听证会Valeant态度也良好，号称已经总结教训，以后会从新做人。但Turing前CEO Shkreli虽然利用第五修正案权利拒绝回答问题，但他放肆的表情和离庭后称议员为笨蛋的挑衅令美国公众少有地站在了国会的一方。

【药源解析】：众议院挑这两个公司原则上没错，但很多公众以为这是针对整个制药工业的讨论，所以这个听证会本身已向社会传递了不良信息。这两个公司是制药界的特例，不能代表制药行业，尤其Shkreli根本不像企业领导。另外这两家企业都是仿制药公司，不能和创新药公司比较。他们都是利用美国药监政策和保险支付的漏洞，大幅度增加没有竞争对手老药的价格。虽然他们并没有违反任何法律，但他们的行为却可能导致立法者改变现有法律。那么整个制药行业都会受到负面影响，最后病人会成为最终受害者。

有人问自由市场下厂家如何定价是厂家自己的事情，国会有何权利过问？问题是即使在美国医药市场从来也不是自由市场。现在美国有两个和自由市场相悖但对制药工业有利的监管政策。一是政府医保无权和药厂讨价还价，二是药房不能从国际市场进药。第一个政策是为了避免政府控制新药价格。因为政府是绝对最大买家，几乎可以决定任何新药价格，如果实行可能严重影响厂家创新。这也是美国司法部虽然过去10年对几乎所有大药厂都有过10亿美元以上的罚款，但从来没有以禁止向政府医保卖药惩罚过任何企业，因为这和强制破产没有区别。第二个政策其实没有太合理的理由，更容易改变。

但是这两个政策不是没有条件的。政府允许厂家获利的条件是你确实用大部分利润寻找更新、更好的药物，所以整个社会可以从中获益。Turing、Valeant则破坏了这个默契。他们在这些产品上没有投任何开发成本，但却要和Sovaldi一样获取巨额利润。国会虽然没有任何权利过问一个企业盈利多少（一个议员问Turing是否买过奢侈品，这个实在没必要），但是制药企业的利润是和上面说的监管政策相关的，而那两条政策是随时可以改变的。

整个制药工业其实利润在迅速缩小。刚刚公布的Deloitte年度报告显示制药界的投资回报已从2010年的10%降到去年的4.2%，下滑速度是相当惊人的。制药工业显然不是像有些议员所说的那样只是窃取纳税人支持的基础研究成果获得暴利，也不是像有些人说的只要花几千万就能找到一个新药。多数制药公司是冒着破产的风险投资改善病人生活质量的新药。正是美国保护创新的生态环境造就了PD-1这样的颠覆性新药，所以药厂和监管部门都要极度克制以保护这个脆弱的生态系统。

生物技术股市低迷：冬季还是冰川纪？

2016年2月16日

【新闻事件】：今天著名生物技术投资人Bruce Booth在福布斯发布文章分析过去3年上市的生物技术公司表现。据他统计2013-2016年间上市的生物技术公司有74%现在股价低于发行价，所有新上市公司股价都低于峰值至少20%以上，中值跌幅为70%（相对峰值）。而纳斯达克生物技术指数跌幅为37%，可见这些年轻小公司受股市波动影响更为显著。Booth长期看好生物技术，因为制药工业仍然注重创新，生物技术基础牢固。现在只是短暂处于寒冷的冬季，春天不会远了。

【药源解析】：Booth是个永久的革命乐观主义者。就在一个月之前他还在自然杂志撰文认为这次牛市可能和以前的生物技术泡沫有本质不同，虽然当时股市已经开始下滑。估计那篇文章写于阳光灿烂的日子，但发表时市场情况已经发生了变化。股市波动是正常现象，如同四季轮回。但Booth当时认为2015年生物技术股票的春暖花开不是因为正好处于春季，而是因为全球变暖，以后的冬天会越来越短。

那么现在股市的寒流是他预测的短暂冬季还是全球变暖根本不存在，甚至又一个冰川纪即将来临？毫无疑问这次生物技术大潮和颠覆性产品联系更加紧密，但是现在制药工业也面临前所未有的限价压力。就连PCSK9抑制剂、心衰药物Entresto都难以很快得到支付部门的认同。PCSK9抑制剂有非常可靠的基因学数据支持，大幅度降低现在最为可靠的血液指标LDL。Entresto在临床试验中显示比标准疗法（而不是安慰剂）显著改善心衰病人生存率，而心脏病是现在头号健康杀手，心衰领域20年来没出现一个真正新药出现。如果这样的药物已经开始受到支付部门挤压，整个制药行业的盈利能力显然会受到投资者质疑。

现在美国的大选扑朔迷离，两个极端候选人有可能最后胜出。如果Sanders最后成为美国总统，制药工业将面临类似冰川期的压力。虽然总统一时无法彻底改变支付模式，但是他可以给国会施加巨大压力。尽管研发成本上升是药价上涨的绝对驱动力（因为药厂的投资回报在快速下降），但现在美国公众对药价普遍不满，所以Sanders有相当的群众基础。20年前曾有职业摔跤选手当选明州州长，所以Sanders和Trump其中一人成为总统并非没有可能。

所以尽管科学技术有了长足的进步，但是生物技术公司的生存环境却面临很大的不确定性。一个冰川纪的出现也不完全是无稽之谈。虽然全球股市受宏观经济波动的影响都在调整，但道琼斯指数只比峰值下降15%，所以相当部分生物技术股票下跌是因为对这个特殊行业的担心。当然冰川纪也会有几剪寒梅存活下来，只是大家对什么样的产品能生存下来要心中有数。

好药不提当年勇：诺华心衰药物Entresto拟按真实世界有效性收费

2016年2月12日

【新闻事件】：昨天诺华宣布和两个主要健康保险公司Cigna和Aetna签署其心衰药物Entresto的支付协议。诺华将提供一个基线折扣，然后根据Entresto在真实世界的表现增加（如果未达到

预期疗效）或降低（超过预期疗效）这个折扣。但是双方并未公布具体内容，比如预期疗效、折扣具体数目等。在政府控制药价比较严的欧洲，如英国的NICE，经常和药厂达成这类协议。但这将是美国市场第一个主动按质论价的新药。在此之前，有些药物如Zaltrap因疗效一般被迫降价和Entresto情况有所不同。

【药源解析】：Entresto是去年上市的最具潜力的重磅药物之一，有人估计可能成为诺华历史上最大药物。但上市的头几个月销售并不理想，5个月仅卖了3500万美元，远低于专家预期。一个主要原因是老年医保为了控制药品支出，所有处方要经过他们批准才能支付。所以即使医生开方病人也未必能够使用这个新药，厂家自然也赚不到钱。另外老年医保要求对Entresto有6个月的观测期，也限制了这个产品的使用，当然这只是暂时的障碍。

在临床试验中Entresto比ACE抑制剂依那普利降低20%心脏病死亡率，降低16%全因死亡率，住院率下降16%。这是心衰治疗的巨大突破，但是即使这样支付部门显然还是不太热情。Entresto每片价格12.5美元，每年价格近5000美元。但根据其临床疗效专家认为这个价格物有所值。但也有人指出这个试验对照组并未使用依那普利批准的最高剂量20毫克（用了10毫克），所以并非最公平比较。

真实世界药物使用和临床试验有一些不同。临床试验环境高度优化，对病人用药和身体情况的检测和应急处理要优于一般医院。所以临床试验疗效（efficacy）和真实世界有效性（effectiveness）还有一定区别，但这个区别因为干扰因素太多很难准确界定。安慰剂效应、病人分布、以及诸多其它临床试验排除的干扰因素会在真实世界使用中存在，所以如何设定一个新药的疗效目标非常困难，诺华也没有公布这个信息。另外据说美国医院甚至现在还不具备收集这些数据的宏观设施，所以这个模式到底会怎么样现在还不好预测。

但按照一般商品消费原则按质论价合情合理。支付部门当然希望在确认这个产品在实际使用中能降低患者住院频率再支付，这样可以节约药物之外的医疗开支。诺华不得不暂时忘掉临床试验的辉煌，采取这个按价值收费的促销模式。当然即使这个模式最后证明厂家、患者、支付部门三方都认为是公平合理，药物也不能越过严格控制的临床试验而直接进入这个按质论价的市场。因为上面提到的干扰因素真实世界使用很难准确定义一个新药的疗效和安全性。但是一旦新药的疗效和安全性在临床试验中证实，按其真实世界价值作为收费根据却可能是以后新药的主要销售方式。

废除专利能否解决高药价？

2016年2月2日

【新闻事件】：上周英国著名报纸《The Guardian》发表一篇题为“药厂的梦魇（Big pharma's worst nightmare）”的文章，提出废除大药厂的专利以便所有人都能用上现在最先进的药物。作者的核心观点包括专利伤害穷人、新药开发很便宜、药厂的研发不如基础研究重要等。

【药源解析】：药价问题现在是全球热议的问题，很多人包括这篇文章作者解决高药价的愿望无疑是美好的，药厂也希望能降

制药工业

低药价。但是很多解决方案却和现实有较大出入。《The Guardian》是世界上影响最大、读者最多的报纸之一，并非街头小报，所以这些观点代表很多人对新药的理解。

这个题目本身就有火药味，似乎药厂一做噩梦老百姓就能用上好药了。实际情况正相反，没有药厂就没有新药，药厂的噩梦也是病人的噩梦。废除现有专利无疑会令很多病人用上他们经济上根本无法承受的药物，但这也将是世界上最后一批药物。现在仍然无法解决的疾病如阿尔茨海默患者不用期待能解除他们痛苦的药物了，因为没有专利保护就不会有药厂开发新药。拿药物的生产成本质疑药价好比问泰山顶上的一瓶水为什么比水井里的同样量水贵那么多。虽然二者是同一个东西，但前者有很多隐形成本。

该文也质疑新药开发成本没有26亿美元那么高。这个数字是根据大药厂公开的研发投入计算，所以不一定全面。虽然不是每个药都要26亿美元开发，但也不是每个药都能一年卖100亿美元。这个数字是否完全准确并不重要，重要的是很多药厂在裁员、倒闭、被并购。做新药并不是总赚钱，这也是为什么没有更多的人来做药的原因。

另一个主要观点即大学、研究所是新药发现的主要力量也有很多人相信。药厂极少做基础研究是事实，而没有基础研究的进步就不会有PD-1抗体这样的药物也是事实。但是药厂很少会等到基础研究非常成熟时才开始研发新药，就这样病人还嫌你行动慢呢。这个模式的代价就是很多项目会失败，大约99%新药研发项目以失败告终，而没有人会花钱买你的失败药物，药厂得自己消化这个损失。当然这个模式存在正是因为社会对生命和生活质量的高度重视，所以成功的药物可以按社会对其价值的认同程度销售，而专利体制是保护这个模式的一个有效机制。

所以药厂没有伤害任何人，但的确更愿意帮助有钱人。药厂对于贫穷国家一般会区别定价，也无偿捐献很多救命药物，所以说药厂harm the poor没有道理。这时候怎么没人提“拯救一个人就是拯救全世界了呢”？制药工业确实也需要更严肃考虑尽量让所有病人都能从新技术获益这个复杂问题，但公众也不应该视药厂如洪水猛兽。药厂和其它行业一样希望通过为病人提供的价值获取等价回报。谁要是认为制药业是利用基础研究牟取暴利的骗子，完全可以自己开个药厂试试运气。

马萨诸塞司法部可能起诉吉利德高价丙肝药物

2016年1月28日

【新闻事件】：今天美国马萨诸塞州首席律师Maura Healy威胁如果吉利德不降低其丙肝药物Sovaldi和Harvoni价格，该州可能会起诉吉利德因为他们的定价可以算作不公平交易而违反该州法律。她说很多人无法购买这样高疗效的药物以至于丙肝继续大规模传染是对公共健康的威胁。

【药源解析】：最近美国政界对药物价格的攻击此起彼伏。先是民主党候选人宣称制药工业是社会公敌，山德士甚至要求FDA废除吉利德专利（也不知FDA是否有此权限），所以仿制药厂可以廉价出售这两个丙肝药物。几个参议员也攻击吉利德掉钱眼里了，只为利润而不关心病人是否有能力支付。加州已经把限制药价作为选举议题之一，就连共和党候选人也表示药价需要限制。

但今天这是第一次州政府要因为药价对药厂采取法律手段，但她的那个逻辑实在混乱。你有好药不给所有人用就是制造健康危机，这如同说盖茨不把他的财产捐献制造世界贫困一样。治愈部分病人反而成了罪人实在令人费解。Sovaldi和Harvoni贵不贵？如果按一片1000美元的零售价看确实不便宜，但按单个治愈病人所需价格算应该说比很多需要终身使用的慢性病药物更便宜，也比以前治愈率较低的丙肝药物如Incivek更便宜。另外由于竞争产品的出现，这些药物打折后已经只有零售价的60%，低于欧洲一些国家同类药物价格。关于解决药物开销问题我不知道是否还有比竞争导致sovaldi降价更明显的提示。不知为何政客对此视而不见，非要想用行政手段控制药价。

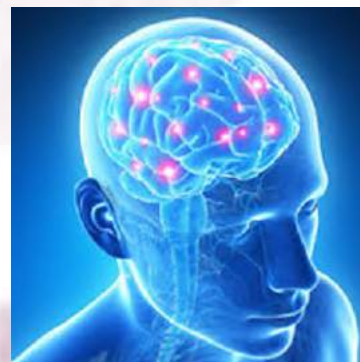
但美国政府最近也开始了所谓癌症登月计划，即通过政府投入来加快癌症药物的开发。不知道拜登副总统是觉得新药开支不足还是觉得药厂不够聪明，需要他们帮助选择哪个疾病更值得新药开发投入。前者显然和限制药价的大潮不符，后者也从来没有任何成功案例。可能拜登计划和马州司法部都是在做政治姿态，但是这些举措和美国一向崇尚的自由市场有些不和拍。

无论是否合理，现在看来美国控制药价在所难免。今天辉瑞前研发总监LaMattin在福布斯撰文说解决药价的办法之一是允许老年医保和药厂讨价还价。这个办法看似合理但因为医保是药厂的超级客户，这几乎等于政府定价。这当然可以控制药价，但也会对整个社会获得新药的速度产生负面影响。世界上药价最低的国家从来没有发现过任何有价值的新药。

最后说说药厂在技术进步、社会需求、和社会购买力这三者混战中的微妙地位。药厂追逐利润无可厚非，但也要平衡社会道义和公共形象。像Turing哪种绑架患者的行为当然必须避免，即使确实九死一生得到的产品也要小心处理。很多药厂有慈善资助是个很好的策略。总是说研发风险很大所以必须高药价，或威胁限价将没人开发新药无法说服大多数人。这是一个非常复杂的社会问题，需要非常谨慎对待。

中枢药物研发重返主战场？

2016年2月10日



【新闻事件】：今天Rodin Therapeutics的CEO Adam Rosenberg发表博客文章宣称中枢疾病药物可能会重返新药研发主战场，主要原因包括市场的巨大和技术的进步。最核心的改进是要把疾病的诊断和其分子机理挂钩，以死去多年的科学家（如帕金森，实际是多种疾病的组合）命名疾病对药物开发无益。分子水平诊断可以保证后面诸多技术难题的解决如靶点确证、生物标记的选择

制药工业

等会更加系统。他说现在靶点为中心的主流模式和对疾病本身的治疗要求（而不是仅改善症状）令传统的临床偶然发现和整体动物药理模型为主要驱动力的研发体系已经跟不上形势。但是大药厂（如诺华）逐渐回归这个领域以及最近几个引人注目的新公司（如Sage）似乎表明业界对这个主要疾病领域的信心在回升。

【药源解析】：中枢神经系统疾病是当今世界最主要的疾病负担之一，但是人脑的复杂令中枢药物研发十分困难。所以尽管市场诱人很多大药厂都纷纷撤出这个领域，以至于很多消费者组织呼吁制药工业关注这个领域、药监部门提供审批优惠政策。所以这个市场引力是相当显著的。

传统的中枢药物或者来自民间草药如吗啡，或来自临床偶然发现，如第一代抗抑郁药物。50年代后这个守株待兔的模式已经无法提供足够的先导物，制药业开始用动物行为模型寻找新型药物。这个模式找到的最有名的一类药物是苯并二氮卓药物，但其发现和守株待兔也没有太大区别。Leo Sternbach刚工作时用他读书时的化学反应随机做了一系列化合物，但有一个反应生成了一个意外副产物，就是苯并二氮卓原型。当时也没什么用，两年后打扫实验室时发现这个化合物就送到药理学家那测了一下，发现动物的焦虑有明显改善，于是中枢药物最重要的一个分子骨架

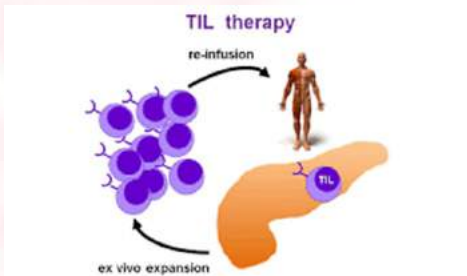
就这样诞生了。

但是这个模式有个致命的弱点，即只能找到改善症状的药物，很少能逆转疾病的恶化。当然如果能长久控制症状是否有分子病变病人也并不在乎，但多数药物随着疾病的恶化疗效也渐渐力不从心。而靶点为中心模式虽然也找到一些重磅药物如百忧解，但和中枢极度复杂的信号传递系统比我们的研发模式显得捉襟见肘。

现在的主要技术进步是影像学和生物标记的发展，基因组的破解也令靶点蛋白的发现更加容易。但是靶点确证依然是巨大障碍，多数靶点选择都和掷骰子差不多。以前听一个讲座他们选择D4的唯一原因是氯氮平有D4活性，但氯氮平和至少20个其它靶点有类似活性。由于真正确证靶点太少，以至于现在没有公认的靶点确证模式。当然最困难的是动物模型的不可靠性，源自人脑与动物大脑的本质差异。如果没有这个本质差异动物实验的伦理性将面临巨大挑战，所以在某种意义上说用动物模型优化中枢药物有点自相矛盾。中枢药物的优化可能会被迫放弃动物疾病模型，而只使用整体动物生物标记数据。这个模式优化分子水平定义疾病的生物标记可能是中枢药物重返主战场的主要条件。

行百里半九十：过继T细胞疗法新进展

2016年2月26日



【新闻事件】：这一期的《自然-医药》杂志发表一篇免疫疗法先驱Steve Rosenberg小组在过继T细胞疗法的新进展。他们从晚期恶性黑色素瘤患者的外周免疫细胞中根据PD-1受体表达找到针对肿瘤变异新抗原的活性杀伤T细胞。这样找到的T细胞在体外增殖后和肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）一样可以识别患者自身肿瘤。以前收集这样针对肿瘤新抗原的活性T细胞需要肿瘤组织，但提取肿瘤组织比取血要困难很多。所以这个办法可能大大简化特异杀伤T细胞的生产。

【药源解析】：Rosenberg是免疫疗法的先驱之一，是IL2和TIL疗法的主要贡献者。现在免疫疗法作为一个肿瘤治疗手段的可靠性已经被证实，除了检查点抑制剂如PD-1、CTLA4抗体已经上市，过继T细胞疗法如针对B细胞的CAR-T疗法也在临床试验显示非常惊人的疗效。所以从某种意义上讲免疫疗法已经越过山坡，但下山的路还是非常难走。古人云行百里而半九十，现在肿瘤免疫疗法仍有很多重要的细节需要搞清楚。这篇文章报道的进展对过继T细胞疗法的开发、生产可能有重要意义。

肿瘤变异越多对传统的靶向疗法挑战越大，但对免疫疗法可能是个优势。T细胞受体和抗原结合后通常同时激活多个免疫活化和免疫抑制信号，以保证免疫反应在高度控制的条件下进行。如果没有必要的抑制信号免疫反应可能失控。PD-1受体是个关键的免疫抑制检查点，作者发现36%肿瘤组织杀伤T细胞是PD-1受体阳性，而外周杀伤T细胞只有4%是PD-1受体阳性。而只有这4%的T细胞中才有针对肿瘤的活化T细胞。找到过继T细胞很重要，但要达到清除肿瘤的目的这些杀手还必须到达肿瘤组织、不受免疫微环境抑制信号的影响、并能持续增殖。

这个研究也提出一些有趣的问题。这些外周活化T细胞是从肿瘤组织中按浓度梯度扩散到外周，还是通过更精密的机理被派到外周寻找并杀伤转移的肿瘤细胞？这对治疗转移性晚期癌症治疗有何潜在意义？过继T细胞疗法虽然是终极个体化疗法，对肿瘤这种高度不均匀疾病十分关键，但厂家如何应对生产、监管、成本的挑战？在外周免疫细胞中找到针对肿瘤的活性T细胞无疑简化了程序，但恶黑是免疫原性最强的肿瘤之一，其它实体瘤是否也能如法炮制？

现在免疫疗法有多种策略，但各有利弊。检查点抑制剂虽然在多种肿瘤显示很好疗效，但这些药物并非是针对肿瘤特异抗原。无选择激活免疫系统可能有严重副作用，至少PD-1/CTLA4抗体组合毒性相当大。CAR-T在血瘤疗效惊人，但主要针对正常B细胞也表达的CD19受体。正常B细胞损伤可以忍受但其它正常组织对免疫攻击的承受能力有限，所以CAR-T要实体瘤有足够的安

窗口困难很大。以T细胞为基础的疗法如通过基因疗法改造的TCR和患者自身产生的TIL是针对真正肿瘤特异抗原，所以可能更加安全有效。整个免疫疗法日新月异，令参与者面临强大的竞争压力。第一个上市的Yervoy因为在一线恶黑被Keytruda击败，刚刚上市四年销售即开始下滑。细胞疗法几乎可以预见会是同样情况，类似今天这样的发现会经常出现，令刚刚建立的标准疗法成为历史。患者无疑会从这样激烈的竞争中受益。

技术改进、设施整合，CAR-T细胞疗法进入2.0时代

2016年2月25日

【新闻事件】：今天Fred Hutchinson癌症研究中心的大牛，也是Juno Therapeutics的共同创始人之一Stan Riddell教授在Nature Biotechnology上报到了一种“功放机”式的新型嵌合抗原受体（CAR）-T细胞疗法。这种新的T细胞设计通过引入一个小蛋白标记。Riddell教授在小鼠实验中证明，这种新型的T细胞技术不仅能提高活性、缩短T细胞的再处理时间，更重要的是还给CAR-T细胞疗法加入了一个“开关”。另外，Juno Therapeutics今天还公布和Fred Hutchinson癌症研究中心、西雅图癌症护理同盟（Seattle Cancer Care Alliance, SCCA）、以及华盛顿大学医学院成立“一条龙”式的临床试验中心，重点开发肿瘤的免疫治疗。

【药源解析】：嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T）是近代科学发展史上最重要的颠覆性发现之一。美中药源之前甚至撰文评述，CAR-T细胞疗法的技术挑战和重要性都能和人类首次登月相媲美（见CAR-T：医药界的阿波罗11？）。CAR-T细胞疗法也是制药工业开发最快的抗肿瘤免疫疗法，自宾夕法尼亚大学的Carl June在2010年为一个6岁的白血病小女孩，艾米丽怀特黑德（Emma Whitehead）进行了第一例CAR-T细胞疗法以来，CAR-T细胞疗法尤其针对治疗晚期血液肿瘤已经获得巨大成功，即便是只有数月甚至数周生命的晚期急性或慢性淋巴细胞白血病（ALL或CLL）患者经过CAR-T细胞治疗，应答率也可能高达90%以上。不仅如此，CAR-T细胞疗法的应答时间也远远长于传统或靶向疗法，比如艾米丽怀特黑德治疗5年之后还能检测到改造过的白细胞存在。

遗憾的是目前所谓的第一代CAR-T细胞疗法的成功还仅限于治疗血液肿瘤。实体肿瘤对CAR-T细胞疗法的应答率要低得多。比如诺华的CTL019在一个实体瘤临床试验（CART-meso试验）中，19个病人中最先使用的6个人都没有表现应答，只有4例显示病情稳定（见小车CAR-T进入实体瘤受阻）。除此之外，CAR-T不是一种药，其治疗程序的复杂程度远高于我们已经认为非常复杂的生物大分子药物。不仅需要培训高级的专业人员，对临床设施的要求也非常高。当然费用也非常昂贵，整个疗程在美国大约需要50万美元。虽然CAR-T细胞疗法已经在临床取得举世瞩目的成功，但我们对CAR-T细胞疗法的认识依然还很肤浅，我们不仅没有找到CAR-T用于治疗实体瘤的途径，甚至还无法预测在哪类病人会产生有效扩张。年龄、基因风险因素、治疗历史、甚至剂量和应答率都没有呈现明显相关性。我们也还没有完全掌控因CAR-T细胞疗法造成的细胞因子释放综合征（CRS）。这些都是下一代CAR-T细胞疗法（CAR-T 2.0）亟待解决的难题。

为了简化CAR-T细胞疗法的操作程序，降低参与医院的治疗门槛，GE开发了一种相对“便携”的细胞疗法设备，把目前专业

人员处理的、复杂的、高门槛的整个T细胞萃取、改造过程自动化、流程化，而且设备体积也要相对便携得多。而Juno Therapeutics则从另一方面着手，和Fred Hutchinson癌症研究中心、西雅图癌症护理同盟、以及华盛顿大学医学院成立临床试验中心，从地域、空间、相关医生等多个角度整合了资源，形成了一条龙的CAR-T细胞疗法服务。这样既方便了患者也降低了成本。

Riddell教授的改良版CAR-T细胞疗法虽然还没有进入临床，但临床前结果已经证明，和传统的CAR-T 1.0相比不仅改良后的T细胞活性更高，活化时间也从通常的14-20天缩短至9天，如果再能象“解药”一样能及时控制“细胞因子风暴”，更会是一个巨大的优势。CAR-T细胞疗法是当下制药工业最大的开发热点，虽然CAR-T 1.0还未获得监管部门批准，但进一步的改良版CAR-T 2.0已经悄然兴起。正是因为CAR-T细胞疗法的出现人类从来没有这样接近过征服癌症。

CD19-CAR T细胞疗法在非霍奇金淋巴瘤的早期临床试验中疗效符合预期

袁骏



【新闻事件】：最近，以Stephen Schuster为首的宾西法尼亚大学和诺华的科学家们报道，CD-19-CAR T细胞疗法在一个有43例非霍奇金淋巴瘤患者参与的早期临床试验中的疗效达到预期。这些受试者都是化疗失败，预期生存期大约只有3个月的病人。这些化疗方案中包括Rituximab，是一个以B细胞抗原CD20为药靶的抗体（一线疗法）。但是43个受试者中只有30个患者成功给药，其他病人因CAR-T细胞制备失败而未能接受CD19-CAR T细胞治疗。在成功接受治疗的病人中15人为弥漫性大B细胞淋巴瘤（Diffuse large B cell lymphoma），13人为滤泡性淋巴瘤（Follicular lymphoma），2人为套细胞淋巴瘤（Mantle cell lymphoma）。目前该临床实验已经进行大约两年，总应答率为47%。其中6个病人肿瘤完全消失（完全缓解），而且其中一个病人在14个月的观察中依然没有看到肿瘤复发。该CD19 CAR T细胞疗法对滤泡性淋巴瘤疗效最显著，应答率达到73%。副作用也如预期，除了一例致死性脑炎之外，主要副作用是淋巴因子风暴（cytokine release storm），但大多为一到二级，还有可逆性神经系统毒性反应。

【药源解析】：CD19是一个分子量为95kDa的跨膜糖蛋白。虽然绝大多数的CD19在B细胞表面表达，但CD19不是传统意义上的抗肿瘤分子靶点。因为一个抗肿瘤分子靶点通常是一个致癌基因（Cancer driver gene），该基因的变异导致肿瘤的发生，所以抑制它便可以抗癌。当然这种基因少之又少，目前发现的致癌基因多为肿瘤相关基因。而针对已知的致癌基因，比如BCR-ABL、

Her-2、FGFR、Braf、ENL-4-ALK、PI3K、MET2等都已经有了上市药物。而CD-19是一个B细胞受体，对肿瘤发生没有什么相关性，但出人意料，竟然是一个非常不错的药靶，几乎成了CAR-T成功的代名词。

CAR T细胞疗法最早、最大的成功是急性淋巴母细胞白血病（ALL）。ALL是一种B细胞T细胞前体细胞（淋巴母细胞）为主的血液性癌变。随着骨髓移植的介入，ALL治愈率已经相当高，几乎百分之九十的病孩都能治愈。但也有百分之十的病人会因耐药而不治。而针对这些复发、难治性ALL患者，CD19-CAR T细胞疗法的疗效也非常惊人，经过治疗超过90%的病人在血液中已经检测不到癌细胞，而且疗效持续两年的病人达到百分之五十。

慢性淋巴细胞白血病（CLL）的癌细胞也是B细胞，CD19在B细胞有很好的表达，所以CD19-CAR T细胞疗法治疗CLL的临床疗效也相当不错，在化疗失败的病人中有45%的应答率，其中有些病人活过了四年。

非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkin's Lymphoma）也是一种B细胞肿瘤，因为B细胞表达CD19的缘故，CD-19-CAR T同样有效。虽然以上的临床实验期还短而且样本数也不大（43例），尚不能系统评价，但从已经报导的资料看疗效还是非常积极的。既然以上三种疾病都是与B细胞有关，都表达CD-19，所以CD-19-CAR T细胞疗法都有效。虽然以上临床实验使用的是宾夕法尼亚大学和诺华的CD19-CAR T，相信Juno、Blue birds和Kite的结果也会大体相当。CD-19以一个非致癌基因荣登CAR-T疗法的首选靶点，日后CAR-T治疗其他血液肿瘤或实体瘤也可以考虑不按常规选靶。

PTC杜氏营养肌不良症药物被拒，股票狂跌60%

2016年2月24日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司PTC Therapeutic的杜氏营养肌不良症（DMD）药物Translarna（ataluren）被FDA拒绝受理，股票狂跌60%。Translarna已经在欧盟有条件上市，但如果三期临床失败仍可能被撤市。在去年的一个三期临床试验中Translarna未能显著改善DMD儿童6分钟走，但PTC认为亚组分析显示该药对部分病人可能有效。PTC前总经理说她不能肯定Translarna确实有效，但是亚组分析和全新机理这两个优势应该至少给Translarna一个评审机会。FDA显然有不同看法，如果你不能确定你的药物是否有效那就回去继续收集数据。

【药源解析】：DMD是一种比较罕见的遗传疾病，由于肌营养不良基因变异所致。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。如果按疾病严重程度和已有疗法的差距算，DMD应该和ALS类似算是最大未满足医疗需求因为没有任何上市药物。受DMD影响的全是儿童，有时DMD被反着扩写为Dear Mom and Dad，更加使这个疾病令人揪心。

FDA对缺乏标准疗法的严重疾病通常会放宽审批标准，比如瘦素类似物Metreleptin的临床试验非常粗糙但也被批准上市。这令很多厂家错误估计形势，以为没有标准疗法的疾病也没有审批标准。Translarna是个结构简单的小分子，号称是核糖体调控剂，从而调节蛋白合成。这个药物针对的是一类特殊的DMD，即无义突变型，约占DMD病人的13%。DMD机理相对清晰，即肌营养不良蛋白（dystrophin）表达不足。但在关键临床试验中Translarna

仅增加不到3%的肌营养蛋白，所以缺乏改善症状的生理基础。

另外一类DMD药物是针对跳过外显子51表达DMD患者的反译核酸药物，过去两年一直新闻不断。但FDA已经拒绝了BioMarin的drisapersen, Sarepta Therapeutics的Eteplirsen今年5月将会得到FDA的评审结果。但因为他们的临床试验仅有12例病人，前景不容乐观。虽然这两个药物都未能显著改善肌营养蛋白表达，但都获得FDA优先审批资格。

所以短期内DMD不会有新药上市。去年年底多个实验室用CRISPR技术在小鼠整体给药（CRISPR-Cas9）显著改善了肌营养蛋白表达，令人看到一线希望。希望这个技术能够早日在DMD临床显示疗效。

Romo三期临床显示积极疗效，安进腰板更硬了

2016年2月23日



【新闻事件】：今天安进宣布和UCB合作开发的骨质疏松药物 romosozumab (Romo) 在一个三期临床试验中达到一个一级终点和一个二级终点，但错过一个二级终点。在这个叫做FRAME的三期临床试验中，患有骨质疏松、绝经后妇女每月注射一次Romo比安慰剂减少73%脊柱骨裂、减少36%所有类型骨裂，但另一个二级终点即非脊柱骨裂没有达到。安进说今年将向FDA申请上市。但因为今天的数据比竞争对手Radius的甲状旁腺素相关蛋白类似物药物略差，安进股票下滑1.5%，而Radius上扬25%。

【药源解析】：Romosozumab是安进在研管线中最被关注的产品，如果上市可能成为重磅药物。Romo是一个抗体药物，中和一个叫做sclerostin的信号蛋白。Sclerostin只有骨细胞分泌，专门控制骨细胞增殖的信号传导。这种组织特异性信号蛋白对药物开发有很大吸引力，因为针对这类蛋白的药物系统毒性要小于抑制所有组织都表达的蛋白。这相当于扰乱一方的地头蛇，除掉它们即使不太精准损失也只限于小范围，而全社会范围的政策变化后果更复杂。

三年前Romo曾作为加快骨折恢复药物，但由于二期临床效果不佳加上审批环境的变化安进放弃了这个适应症。Romo去年曾经在一个三期临床试验中显示比礼来的重磅骨质疏松药物Forteo在同一人群更有效地增加骨密度，但是现在的药监环境下只改善骨密度这种surrogate（和降低LDL类似）已经无法获得上市资格。安进宣称只要比安慰剂更好改善骨裂频率即可达到上市标准，但现在已有一个和口服双膦酸盐骨质疏松药物头对头的三期临床正在进行。即使FDA依据今天的试验结果批准Romo上市，也一定会要求和标准疗法在outcome的头对头比较数据作为Romo保留在市场上的依据。

骨质疏松是威胁老年人的常见病，约有30-40%妇女绝经后会有骨质疏松。Romo不仅抑制骨组织再吸收，而且加快骨组织形成。虽然Radius的甲状旁腺素相关蛋白类似物abaloparatide减少86%的脊柱骨裂频率，但这个产品要每天注射。另外甲状旁腺素相关蛋白类似物有动物致癌风险，疗效也更局限于脊柱。但是今天Romo也未能减少脊柱以外骨组织损伤风险，这是投资者激烈反应的主要原因。但同试验之间比较有很多干扰因素，最后和标准疗法比较到底谁最后胜出还不好说。

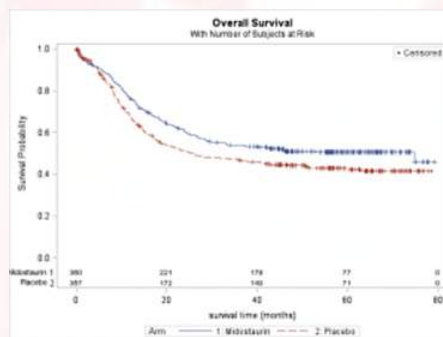
安进前几年研发效率倍受质疑，但最近两年蛋白组抑制剂、BiTE抗体、T-Vec、尤其是PSCK9抗体的先后上市形象大有改观。Romo和另一个主要在研药物CGRP抗体AMG334都是和PSCK9抑制剂一样根据人体基因学的优质数据立项，充分利用了抗体药物的高选择性。而且针对都是小分子难以调控的蛋白相互作用，避免了口服药物的竞争。考虑到最近PD-1抗体的成功似乎高选择单靶点模式进入一个黄金时代。

诺华F1t3抑制剂PKC412获FDA突破性地位：破了什么纪录？

2016年2月20日

【新闻事件】：今天诺华的F1t3抑制剂PKC412 (midostaurin) 获FDA突破性地位，用于F1t3变异成人急性白血病 (AML) 的一线治疗。这是根据一个叫做RATIFY (又名CALGB 10603试验) 的三期临床试验结果。在这个717名F1t3变异型成人急性白血病患者参与的试验中，标准疗法中加入midostaurin比安慰剂降低23%死亡风险。Midostaurin中值总生存期为74.7个月，而对照组为25.6个月。5年生存率为51%对44%。诺华准备今年递交midostaurin的上市申请。

【药源解析】：前年有位记者统计74%抗癌药的上市是根据ORR、PFS等代替终点，而少数根据OS上市的药物也很少有超过3个月的，否则试验应该被提前终止以便所有患者都能使用更有效的药物。即使免疫疗法也只有2-3个月的生存优势，所以midostaurin这个50个月生存优势非常罕见。但是仔细看看这类AML患者生存曲线（下图）你会发现这大概是两类病人的组合（当然分子水平是更多类病人）。一类是相对恶性的病人，无论使用标准疗法还是标准疗法加midostaurin，都有~50%病人在两年内死亡。但也有~40-50%的患者无论使用哪种疗法都生存5年以上，这类患者可能得的是相对良性AML。但因为比较的是中值生存期（即两组处于50%那两位患者），所以midostaurin显得超乎寻常的有效。Midostaurin对相对恶性的那部分患者的帮助并没有这么显著（如果比较两组40%最恶性那部分患者生存期，Midostaurin的优势要小很多，肉眼看也就7-8个月），而良性患者并不需要midostaurin的帮助。



Midostaurin是Flt3抑制剂。Flt3是一个蛋白激酶，在30%的AML患者有变异。蛋白激酶是最大的一类蛋白，共有518个，占整个基因组的~2%。蛋白激酶对细胞信号传递十分重要，包括细胞分化的信号传递，而肿瘤是细胞分化失控的结果。通常蛋白激酶需要被激活（通常是通过一个单个氨基酸的磷酸化）才有催化作用，但有些变异激酶不用激活就有活性，包括Flt3。因为信号永远在那，所以细胞生长失控。

蛋白激酶是过去20年最热门的抗癌靶点，即所谓的靶向疗法，现在据我统计至少有近30个蛋白激酶抑制剂上市。蛋白激酶虽然结构不同，没被激活时像一群散兵游勇，但一旦被激活结构和功能却惊人的类似。所以选择性是蛋白激酶抑制剂开发最大的难题。Midostaurin名字里包含的staurosporine来自最早的一个叫做十字孢碱（staurosporine）的生物碱。这个十字孢碱是一个臭名远扬的激酶抑制剂，因为它几乎没有任何选择性。Midostaurin只是在十字孢碱的末端加了个苯甲酰基，几乎可以肯定这个化合物抑制多数蛋白激酶。它不应该叫激酶抑制剂，应该叫激酶组（kinome）抑制剂。另一个名字PKC412也听着挺吓人。PKC是最早的激酶靶点之一，以它命名的配体令人感觉没有经过严格的鉴定。

所以Midostaurin如果上市应该是选择性最差的激酶抑制剂药物，这将是难以打破的纪录。这样选择性差的化合物按理说应该副作用极大，但RATIFY实验中Midostaurin三级以上副作用发生率居然和对照组没有差别。我估计剂量的选择是个很重要的因素，不排除轻度抑制多种激酶也会产生一定疗效。Midostaurin这样的选择性即使在抗癌领域也很少有公司敢于开发，所以要为诺华的大胆投入点赞。

瓶口越来越宽，瓶颈越来越窄

2016年2月19日



【新闻事件】：今天著名的Eroom定律作者Jack Scannell在《PLOS One》上发表文章讨论为何技术进步如此迅猛，但新药开发成本却不断攀升、新药成功率没有任何改进。他们的核心观点是由于市场需求的转移新药研发转向优化程序非常不可靠的疾病。这个转移在基础研究的表现是很多科研结果不可重复，在应用研究的表现是转化失败率高居不下。尽管新技术（如组合化学、DNA测序）的进步可以使更多项目更快进行，但关键的优化指标预测性这个瓶颈并未改善，导致三期临床失败率没有明显改善。他们提了三点改进意见，但至少我认为这几个建议不具备可操作性。

【药源解析】：这位Scannell经常发表意见为制药工业研发义诊。他的Eroom理论影响不小。Eroom反过来写是Moore，即著名的Moore定律，指计算机芯片速度每18个月翻一倍。新药研发的Eroom定律指新药成本随着时间在不断飙升。

这篇文章指出过去几十年研发技术有了长足的进步，比如组合化学使化合物的合成速度增加800倍、DNA测序增加10亿倍。DNA测序我不知道，化合物合成肯定没增加800倍，所以这里有点水分。他们说现在新药成本却比上世纪50年代增加100倍，现在临床试验失败率比70年代还高。虽然我没找到70年代临床失败率，但根据他引用的文献现在的三期临床（最主要的花钱部分）失败率比10-20年前都有下降，所以这个论断也不准确。即使现在失败率真高我估计是因为现在的审批标准（比如和标准疗法而不是安慰剂比较、outcome而不是surrogate marker等）的提高。

但是不可否认科学技术的巨大进步并未转化成新药的大量发现。他们否定了低枝果实理论，即容易发现的已经都被发现。这个理论低估了以前新药发现的困难，也有重复定义之嫌，即尚未发现药物的按定义就是高枝果实。但认为标准疗法的提高可能为后来针对同一适应症的药物设置了更高门槛。他们最主要的论点是现在业界关注的疾病没有可靠的优化办法。好比高速公路，不管你入口建多少条道，新型车跑的多快，如果出口不拓宽，每天通过的车辆不会增加。他们说优化模型可靠性提高一点点比筛选通量增加10倍、100倍更有效。这一点我完全同意，瓶颈放宽一点点比瓶口放大100倍更有效。

作者认为新药研发主流还原模式（reductionism），即把复杂疾病简化成对某个靶点的调控，本身并没错，但找到合适的还原模型却是十分困难。James Black用H2受体找到甲氧咪胍不等于所有受体都可以照猫画虎找到药物，这里需要更多工作。另外作者认为我们应该选择优化模型比较可靠的领域，即所谓的domain of validity。其实大家都在寻找新药研发的相对安全领域，避开所谓的non-druglike空间。最著名的是Lipinski的五规则，但这些对危险领域的定义对新药产出影响不大。

最后他们提出的解决方案我认为都是牵强附会，比如依靠高手的直觉、加强同行交流、从上市药物反向转化模型等。Either way you cut it, drug discovery is too damn hard.

最后的贵族：默沙东降脂药依折麦布/Vytorin标签扩展被拒

2016年2月17日



【新闻事件】：昨天FDA拒绝了默沙东降脂药依折麦布/Vytorin（辛伐他汀+依折麦布）标签扩展的申请。这两个药都已上市多年，被批准用于降低LDL。但前年IMPROVE-IT试验结果证明在他汀背景上使用依折麦布可以降低高风险人群心血管发病率。默沙东因此申请把依折麦布标签扩展到降低心脏病患者心血管疾病风险。但是去年12月FDA专家组认为这个疗效太轻微，以10:5反对这个申请。其中一个专家说你得仔细盯着才能看到这个疗效，一

眨眼就可能错过。昨天FDA只不过正式宣布依折麦布的命运。

【药源解析】：15年前他汀降脂药是最为盈利的一类产品，寻找他汀专利过期后的替代产品是当时制药工业最热门的话题。这里面包括被给予厚望的PCSK9抑制剂和几乎没有翻身可能的CETP抑制剂。当时先灵葆雅准备以乙酰辅酶A酰基转移酶（ACAT）为靶点，但优化过程发现ACAT活性和动物疗效并不相关。先灵索性放弃了ACAT活性，以动物疗效为指标优化这个系列，这在90年代是一个比较大胆的做法。后来发现Zetia是通过抑制胆固醇吸收起效。现在正在开发的另一个降脂药ETC-1002机理也比较模糊。

依折麦布上市时药监部门、尤其是支付部门对CVOT要求还没有现在这么高，所以依折麦布以及Vytorin销售很好，先灵也尽量拖延CVOT试验。2006年一个叫做ENHANCE测量动脉血管硬化的实验显示Vytorin没有疗效，但结果拖到2008年才公布，后来因此默沙东赔了近7亿美元。但是血管硬化也不一定就会增加心血管事件，所以IMPROVE-IT成了衡量依折麦布价值的最重要实验。

2014年，即依折麦布上市12年后IMPROVE-IT结果正式公布。使用依折麦布7年可以把高风险人群心血管发病率从34.7%降低到32.7%，即6.4%的相对风险下降。这是一个科学上的胜利，显示非他汀药物降低LDL也有心血管收益，也间接强化了他汀疗效主要来自降低LDL这个假说。如果没有观测到这个疗效，我们对血脂的理解将大打折扣。这个结果也是后来PCSK9抑制剂在没有CVOT数据即被批准上市的重要因素。但这个疗效确实非常微弱，按当时药价需要88万美元才能避免一例心梗。而且这个收益几乎全部来自糖尿病人群。

昨天这个决定对默沙东并无实质影响，因为依折麦布仿制药已经被FDA有条件批准，将在年底在美国上市，欧洲专利也在两年内到期。依折麦布在发现、销售等很多方面印有90年代药物的历史痕迹。现在即使PCSK9抑制剂这样有明确基因数据支持、降脂疗效高出依折麦布很多的降脂药也只能从很小的家族高血脂症开始，而且支付部门还高度谨慎，销售情况远不如预期。在现在全球限制药价压力下，依折麦布这样的药物再想成为重磅药物已经非常困难。依折麦布很可能会成为制药工业没有outcome数据但依然销售辉煌的最后贵族。

阿斯利康免疫疗法组合肺癌显示疗效，股市反应冷淡

2016年2月9日

【新闻事件】：今天的《柳叶刀-肿瘤》杂志发表了阿斯利康免疫疗法组合，PD-L1抗体durvalumab与CTLA4抗体tremelimumab在没有经过免疫疗法治疗但接受过化疗肺癌患者的一个一期临床结果。这个试验测试三个剂量和三个给药频率，最佳tremelimumab剂量为1毫克/公斤。在PD-L1阳性患者有22%客观应答，在PD-L1阴性患者产生令人略微惊讶的29%客观应答。但有三例药物相关死亡。今天阿斯利康股票下滑4%，而道琼斯仅下滑1%。

【药源解析】：现在免疫疗法组合是诸多药厂竞争的主要领域，但阿斯利康基本是在参加男子乙组的竞争。Durvalumab是较为领先的PD-L1抗体，但因为已有PD-1抗体上市，所以处于不利的竞争位置。去年阿斯利康放弃durvalumab作为单方肺癌药物的开发，宣布ATLANTIC数据不足以作为申请上市根据。今天这个数据和PD-1抗体单方疗效类似，略差于Opdivo/Yervoy组合。当然这么小的试验无法真正比较。

这个组合在PK上无相互作用，但因副作用退出试验人数多于疾病进展、也多于完成试验人数。PD-1/CTLA4抗体组合在恶黑也是副作用非常大，所以耐受性是个挑战。据说游离PD-L1被完全中和，而且T细胞活化程度和增殖都增加，但没有具体数据，引用的ASCO摘要也没有T细胞活化数据。虽然PD-1抗体也可以在PD-L1阴性患者起效，但PD-L1抗体在PD-L1阴性患者起效感觉更奇怪，毕竟那是你的靶点。一个可能是PD-L1检测有组织不均匀性，即存在PD-L1但未在切片组织中。二是PD-L1表达可随组织环境变化而改变。当然也不排除PD-1通路之外的其它机理在起作用。

现在这个组合正在三期临床作为化疗之后二线药物，而Opdivo和Keytruda都被批准用于这个人群。所以FDA和医生对这个组合都不会像欢迎PD-1抗体那样热情，即使批准也不会只用4天时间，除非有较大OS区分。现在PD-1的争夺已经扩展到一线用药。Keynote024和Checkmate012今年都可能结束，无化疗肺癌一线疗法有望诞生。到时候要找IO naïve病人（今天试验人群）将会有一定困难。

另一组分tremelimumab原是由辉瑞开发，是比Opdivo更早进入三期临床的CTLA4抗体。当时就有一组是和一个叫做gp100的疫苗联用，所以最近的免疫疗法组合登月计划10年前就有火箭起飞了。但是作为第一个哨卡抑制剂当时用的是传统观测肿瘤进展的RECIST技术，所以现在认为是免疫细胞在肿瘤组织蓄积当时被认为是病人恶化了。所以有部分化疗组病人交叉使用了tremelimumab，结果导致2008年中期分析显示OS无区别，辉瑞因此放弃了tremelimumab。但后来发现虽然应答率并不高，但应答持久性却是化疗无法比拟的。但辉瑞似乎并未意识到这个重要性，于2011年把这个产品卖到MedImmune。当时看辉瑞做的100%正确，但在这个行业100%正确是不够的。施贵宝后来的成功说明辉瑞并没有投入110%的努力，这可能是辉瑞每隔几年就要有一次大型收购的原因。

再生医学治疗老年性视网膜退化性疾病的进展

裘骏

老年性退化性黄斑病变（age-related macular degeneration, AMD）多发于五十岁以上人群，是全世界老年的主要致盲病种之一。据2010年统计，全球AMD病人超过二千三百多万。病人主诉为视力下降，多以中心视野缺失为特征（见示意图）。



正常视野（左）、AMD导致的中央视野破坏（右）

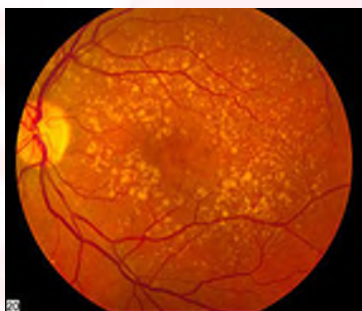
老年黄斑变性又可分为干性（Dry AMD）和湿性（Wet AMD）两种，干性以没有血管增生为特征，而湿性以明显的眼底黄斑区血管增生为特征。干性老年黄斑变性几乎没有什么治疗方法，而湿性老年黄斑病变主要是针对血管增生治疗。针对血管增生，基因泰克的Ranibizumab（商品名：Lucentis）是争对VEGFA的片段

临床快讯

抗体，打一针一次二千美元，不过，许多地方绕过Ranibizumab，选用同是抗VEGF的 Avastin（阿瓦斯汀），一次只要五十美元。可见上有政策下有对策，古今中外人皆有之，不外利益驱使。另外，还有激光疗法也是针对血管增生。虽然有针对血管增生的对症疗法，但也是治标不治本，因为黄斑病变本身没有改善。

视网膜黄斑病变的一个核心问题是视网膜色素上皮细胞（retinal pigment epithelial, RPE）的变性。这类细胞在视网膜贴近脉络膜（Choroid）和视觉神经细胞的夹层，负责把血液的营养带给视神经细胞的功能。如果这层细胞变性，视神经细胞则得不到营养，所以视觉减退。中国有句古话，皮之不存毛将焉附？就是对这个疾病的形象解释。

视网膜黄斑病变的一个显著病理特征是分布在视网膜上的黄色沉积物（Drusen），是蛋白质与脂的混合物，但其来源不详，可能是炎性产物，其病理作用是破坏视网膜色素上皮细胞（RPE）。见下图。



既然是退化性疾病，药物的研发缺少分子靶点，有点像老年痴呆症，神经退化，有效靶点不多。相比之下这十几年浮出水面的干细胞技术是一个较理想的选择。让干细胞经过诱导分化，成为视网膜色素上皮细胞（RPE），这样就为治疗视网膜黄斑病变提供了一个可行又有效的方法。

能否让正常视网膜取代病变的视网膜？几十年前有人用婴儿的视网膜（当然来源是车祸丧生的不到两岁的婴儿）替代病变的视网膜，成功率很低，因为新生儿视网膜来源困难、保护困难、以及手术困难，这些都是制约因素。不过还是有人经视网膜取代术获得了些许的视力（如光感，人影）。这个方案至少可以证明婴儿视网膜替代术是一个可以改进的方向。但是用成人的同一人的好眼视网膜替代坏眼视网膜就不成功，可见视网膜的生理年龄是一个重要原因。如今从干细胞，无论从胚胎来源（hESC）还是自体诱导来源（iPSC）均能产生视网膜色素上皮细胞（RPE），而且可以做到片状（Sheet），这样就有利于手术植入。当然还有许多技术难题，主要是眼睛手术的难题，植入后保证细胞存活的问题。一个利好因素是眼睛是一个免疫逃逸器官，所以不要用免疫抑制剂，免疫排斥反应应该不大，有利于存活。

再生医学是一个新领域，大厂是不愿冒这个风险，七年前笔者就在世界最大的眼药厂（Allergan）工作，曾经推荐过这个项目，然而决策者兴趣寥寥。目前已经有几个小公司已经把再生医学在老年黄斑病变的应用推入临床阶段。虽然不敢预测何时可以通过FDA批准，但是作为一个充满希望的方向还是令人期待，毕竟目前没有其他途径。虽然再生医学的试尝还在“社会主义的初级阶段”，但AMD市场很大，还是有一些中大型药厂跟进。不久前日本第二大制药公司阿斯泰拉就买下Ocata Therapeutics

表1、再生医学治疗眼科疾病的临床试验汇总

细胞来源	药厂	病种	临床试验阶段
HESC（胚胎干细胞）	Pfizer	AMD（wet）	Phase I
	Ocata therapeutics/UCLA	Myopic macular degeneration	Phase I/II
	Regenerative patch technologies LLC	AMD（dry）	Phase I/II
	Ocata therapeutics	Stargard' s macular dystrophy	Phase I/II
	Cell cure neurosciences	AMD	Phase I/II
iPSC（自身诱导干细胞）	RIKEN	AMD（wet）	Terminated
Neural stem cells（神经干细胞）	Stem cells Inc.	AMD	PhaseII
MSC（内胚层细胞）	University of Sao paulo	Retinal pigmentosa（视网膜色素变性）	Phase I
	University of Sao paulo	Glaucoma（青光眼）	Phase I
	Red de Terapia celular	Retinal pigmentosa	Phase I
		Ocular corneal burn（角膜灼伤）	
Retinal projector cells（视网膜前体细胞）	ReNeuron	Retinal pigmentosa	
	jCyte	Retinal pigmentosa	

LLC，共同发展这个以hESC诱导视网膜色素上皮细胞（RPE）为主的治疗AMD方法。

再生医学不仅致力于老年性退化性黄斑病变（AMD），同样还可以用于治疗另一个致盲病因Retinal pigmentosa（视网膜色素变性）。同样损伤视网膜色素上皮细胞（RPE），不过视网膜色素变性损伤的是周边视野的还有其它眼病如青光眼，角膜灼伤等。为了给大家一个再生医学治疗眼科疾病大的图片，笔者总结了目前一些公司进入临床试验的概况。衷心期待这些公司能在再生医学上取得成功，为广大眼科疾病患者带来福音。

非酒精脂肪肝（NASH）研发管线继续膨胀

2016年2月3日



【新闻事件】：今天位于美国波士顿的生物技术公司Nimbus宣布其乙酰辅酶A羧化酶（ACC）变构（allosteric）抑制剂NDI-010976获得FDA快速审批资格用于治疗NASH。Nimbus准备今年上半年开始NDI-010976的二期临床。非酒精脂肪肝研发管线又胖了一点。

【药源解析】：随着丙肝患者开始逐渐被治愈，据估计NASH会成为美国肝硬化和肝移植的头号原因。最近几年很多大公司开始进入这个领域，但目前为止尚没有批准药物。最领先的是Intercept的Obeticholic Acid（OCA），已经开始三期临床。如果成功这个产品据预测会成为今年最重要的新产品之一。但是鉴于OCA的LDL副作用以及三期临床的两个主要终点一个二期临床没达到，一个勉强达到，OCA上市仍有很大变数。另一个主要参与者Genfit的GFT505则因为安慰剂表现太好在二期临床失败，股票现在还没缓过劲来。Zafgen也有一个Beloranib类似物ZGN-839准备做NASH临床，但由于Beloranib的灾难似乎没人太关注ZGN-839。最近默沙东、吉利德、BI也纷纷进入这个领域。NASH可能成为免疫疗法以外制药工业的一个主要竞争领域。

10年前ACC是个很热门的代谢综合症靶点，很多制药企业都曾经有这个项目。ACC是脂肪酸合成的一个关键酶，抑制ACC即可以抑制脂肪酸合成又可以加快脂肪酸氧化代谢。所以可能有减肥、降酯三醇的疗效，但多年的研究却没有发现临床上安全有效的ACC抑制剂。NDI-010976据称是一个ACC变构抑制剂（即不是和酶的底物结合位点竞争），但化学结构似乎没有公开。这个化合物的另一个优势是在肝部蓄积，所以对主要在肝脏合成的脂肪酸抑制理论上有一定优势。但化合物在肝脏蓄积并不罕见。

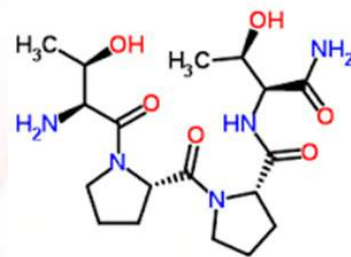
代谢疾病药物的开发十分困难。一是能量代谢是生物体最需要保护的功能，二是这类疾病通常不会短时间致命，所以对药物安全性要求远高于肿瘤药物。但是现在高热量、低运动的生活方式

式造就了大量代谢病人，而且这类药物几乎都得终身使用，所以对药厂的吸引力非常大。但是技术障碍最终占了上风，现在从事代谢疾病药物研发的企业已经比10前大大减少。前两天有一篇文章把BMS放弃糖尿病作为一个英明决定报道。上市的产品也没有想象的那么盈利，比如最近上市的几个减肥药成为最令投资者失望的产品。

NASH是否会改变这个格局？这里面变数还有很多。因为没有NASH药物上市，所以现在所有有关NASH的所有假说还都停留在假说层面。抑制脂肪合成就能改善脂肪肝现在只在文字上有一定道理。另外现在NASH的审批途径也在摸索，FDA接受什么样的临床终点也没有完全确定。如何监测患者治疗效果也没有统一标准。从NASH到肝硬化通常比较缓慢，FDA如果要求outcome临床试验怎么办？这些风险都得由厂家自己承担，所以药价高是有很多原因的。

艾尔健抗抑郁药物rapastinel获突破性药物地位

2016年1月30日



【新闻事件】：今天艾尔健宣布其抗抑郁药物rapastinel（GLYX-13）获FDA突破性药物地位。在此之前rapastinel已获得快速审批资格，关键三期临床准备今年开始。Rapastinel是一个NMDA受体部分激动剂，由伊利诺伊州一个叫做Naurex的小公司开发。2014年艾尔健以5.6亿美元收购了Naurex。同一天，艾尔健宣布将与阿斯列康合作开发革兰氏阴性菌抗生素ATM-AVI。ATM-AVI是氨曲南（aztreonam）和阿维巴坦（avibactam）的复方组合。组分之一阿维巴坦是由艾尔健和阿斯列康合作开发的。

【药源解析】：艾尔健是一个相对另类的药企，其总裁山德士公开反对内部研发，宣称要以S&D（search and development）代替R&D。但去年被辉瑞以1600亿美元收购以后一直致力于改变形象。山德士虽然暂时不会成为新辉瑞的CEO但是下届CEO的头号人选。作为世界最大创新药物厂家的新辉瑞如果没有内部开发将无法想象，所以山德士最近频繁表示他内心深处是支持研发的。今天这些举动虽然应该是被辉瑞收购前就已经计划好的，但这里面也有出嫁前精心打扮的成分，以便公众忘掉山德士以前对研发的负面态度。

重度抑郁是个严重疾病，现在的药物疗效和耐受性都很一般。2000年耶鲁的科学家发现注射麻醉药氯胺酮可以快速缓解重度抑郁的自杀倾向。这是一个非常意外但意义重大的发现。强生的氯胺酮纯对映体也获得FDA突破性药物地位，可见这个发现的潜在意义。去年名噪一时的Turing也在开发氯胺酮的一个新剂型。

但是氯胺酮抗抑郁机理却是相当复杂。虽然氯胺酮和PCP、MK801一样都是作为NMDA部分激动剂/拮抗剂开发，但是这些化合物都和很多其它受体结合。2006年Baxter的一个高管和西北大学的一个教授共同成立了Naurex，并找到了rapastinel。虽然rapastinel是NMDA受体部分激动剂，但化学结构和氯胺酮相去甚远。如果氯胺酮不是通过NMDA受体起效，根据抗抑郁药物的低成功率rapastinel必死无疑。事实上艾尔健抗生素合作者阿斯列康以前曾经也有一个氯胺酮类似物，叫做Lanicemine（AZD6765）。虽然在二期临床显示和氯胺酮类似快速抗抑郁疗效，并没有氯胺酮的躁狂副作用但在三期临床失败，并于2013年被AZ终止。

3期临床CheckMate-141被提前终止，PD-1抑制剂Opdivo有望提前获批头颈癌

2016年1月29日



【新闻事件】：施贵宝今天公布，一个独立数据监测委员会（DMC）在评估了CheckMate-141的中期数据之后认为，PD-1抑制剂Opdivo在这个关键的3期临床试验中和对照组相比显示明显总生存期优势，达到一级临床试验终点。施贵宝因此通知CheckMate-141的所有临床中心停止实验，对照组符合条件的患者被转移到Opdivo治疗组。CheckMate-141是一个随机、开放标签的3期临床试验，招募了361位复发或转移性、铂类耐药的头颈鳞状细胞癌（SCCHN）患者。受试者以2:1比例随机分配到Opdivo治疗组（每2周输注3毫克/公斤的Opdivo）或常规疗法对照组（西妥昔单抗/氨甲喋呤/多西他赛）。一级临床终点是总生存期（OS），二级终点包括客观应答率和无进展生存期。

【药源解析】：头颈癌通常指头颈部肿瘤，包括除了眼、脑、耳、甲状腺和食道外的头颈部任何组织或器官的肿瘤。头颈癌主要分为颈部肿瘤、耳鼻喉科肿瘤、以及口腔颌面部肿瘤三大部分。绝大部分（90%）的头颈癌为鳞状细胞癌（SCCHN），是全球第七大最常见的癌症。头颈癌估计每年有40至60万新发病例，22.3至30万人死亡。有数据显示头颈癌的发病率还有持续增长的趋势，至2020年每年的新发病例预计增长17%。转移性的头颈癌预后较差，4期患者的5年生存率低于4%。目前转移性头颈癌的主流疗法是化疗辅以靶向疗法，依然是巨大的未满足市场需求。因此CheckMate-141的成功无疑为这类患者带来福音。

抗肿瘤免疫疗法尤其是免疫哨卡抑制剂是到目前为止人类对抗癌症的最大突破，是21世纪最令人激动的科学发现。施贵宝是抗肿瘤免疫疗法的领头羊，不仅最早上市了CTLA-4抑制剂Yervoy

和PD-1抑制剂Opdivo（在美国紧随默沙东Keytruda之后上市），其它的在研分子靶点还有CD-137、KIR、SLAMF7、GITR、CSF1R、IDO、和LAG-3。当然和其它很多史上最伟大的科学发现一样，抗肿瘤免疫疗法也不是一帆风顺的。施贵宝曾在1997年甚至一度关闭了其整个肿瘤免疫研发部门。今天抗肿瘤免疫疗法如日中天，是各大制药公司的宠儿，仅Opdivo的临床开发就招募了超过18000病人。

Opdivo已经在46个国家获批上市（遗憾的是不含中国），作为单药获得美国FDA批准的适应症有BRAF V600野生型不能手术切除或转移性黑色素瘤、BRAF V600突变阳性的，不能切除或转移性黑色素瘤（加速批准）、铂类耐药的转移性非小细胞肺癌（NSCLC），其中EGFR或ALK基因突变的患者之前需要接受靶向疗法治疗但出现进展；以及之前接受过抗血管生成疗法治疗的晚期肾细胞癌（RCC）。Opdivo四次因为疗效显著其临床试验被提前叫停，甚至因此FDA只用了4个工作日便批准其鳞状非小细胞肺癌适应症，创审批速度新纪录。因为头颈癌治疗的临床需求，如果FDA这次又是在未收到申报的情况下提前开始评审笔者也毫不惊讶。而且头颈癌的原发部位和病理类型之多居全身肿瘤之首，免疫哨卡抑制剂已经被证明是一个广谱抗癌疗法，是治疗头颈癌的理想选择。当然施贵宝因此也获得相当可观的经济回报，Opdivo在2015年第4季度的销售额高达4.75亿美元。

制药企业

葛兰素再度面临换帅压力

2016年1月26日



【新闻事件】：今天《太阳时报》报道葛兰素最大股东之一，对冲基金Och-Ziff资本最近给葛兰素董事会施压要求更换CEO。并说葛兰素已经进入一个战略死胡同，他们希望管理层能早日确定战略计划，要求在第二季度看到清晰的部署。这个基金对该报记者说Witty的离任不是行不行的问题，而是什么时候。

【药源解析】：毫无疑问Witty爵士是绝顶聪明之人，但仅有这一点还是不足以掌舵葛兰素这样的跨国药企。Witty受到投资者质疑已经不是第一次。去年5月就有几个大股东要求Witty走人，并给出18个月的时间让Witty证明自己的战略部署。掐指一算，今年11月就是最后期限。几周前著名投资人Neil Woodford再度重申要求葛兰素一分为四的立场，并说Witty的工作做得并不太好。虽然去年上任的董事长公开支持Witty，但这次看来葛兰素换帅不可避免。

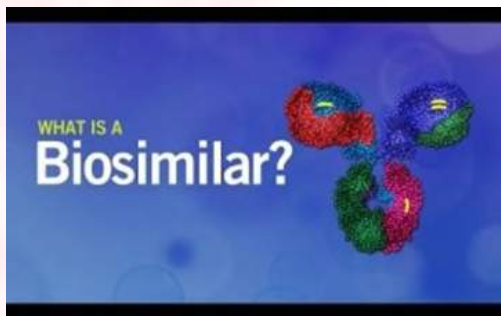
新药研发耗时耗力而市场环境瞬息万变，任何CEO只能依靠自己继承的产品线，从中榨出最多油水。对GSK这8年股票有影响的产品都是Witty成为CEO以前就已经开始甚至进入临床的项目，他能做的是像iron chef一样用别人提供的食材做出优质饭菜。但是葛兰素这些年确实表现不尽人意。

在最重要的三期临床葛兰素除了艾滋病药物几乎没有大的胜利。Darapladib、MAGE-3、losmapimod、和lapatinib都是伤筋动骨的失败，令人怀疑决策层是否有足够的洞察力。而葛兰素对支柱药物Advair专利过期换代产品Breo和Anoro的开发和上市则有点轻敌。现在的支付环境已经不是Advair时代的环境，但他们似乎准备不足。前年放弃肿瘤也是和现在主流研发背道而驰的行为。抗癌是现在新药开发的重中之重，很多原来不太关注肿瘤的药厂都纷纷成为肿瘤药厂。尽管去年葛兰素又重新开始IO和表观遗传药物的研发，但这些项目要影响股票价格还需要几年。对艾滋病资产先是想转卖他人又改主意收购了施贵宝的艾滋病资产也显示战略的不稳定性。制药行业不是一个靠犹豫不决能生存的行业。如果相信一个方向，你需要不怕牺牲、排除万难。

Witty在管理方面的创新比如研发的DPU结构、销售提成与业绩的脱钩虽然有一定道理，但也有很多业界人士质疑这些举措。Witty公开宣称葛兰素将依赖传统的低利润率、高销量经验模式和现在的现实有点不合拍，虽然10年以后他的理念完全可能适用那时的市场环境。至于收购Sirtris、中国贿赂门、标签外推广被罚我认为并不是他的主要过错。恐怕Witty对新药研发、上市、推广的难度估计不足是他在葛兰素任职期间的主要失误。

聚焦生物类似药(1): 何为生物类似药?

王守业



总前言

笔者曾在三年前写了多篇有关生物类似药的系列文章，主要内容先后发表在《中国科学报》和《中国医药技术经济与管理》，在过去不到三年的时间里，生物类似药领域有了很大发展，尤其是中美两国在生物类似药的监管政策上都取得了很大的进展。笔者在这几年也一直关注生物类似药领域的发展，因此借美中药源和《医药经济报》联合推出“研发热点透视”专栏之际，笔者对此前的系列文章进行了全面更新和补充，以飨读者。

何为生物类似药?

生物类似药近年来依然是国内外制药界的热点领域，尤其在中国更是炙手可热。面对专利保护已经或即将到期的许多生物药以及庞大的市场，中国许多制药公司（尤其是一些原来做化学仿制药的公司）也磨拳擦掌，准备大举进军生物类似药市场。根据汤森路透的最新数据：全球在研生物类似药数量最多的国家不是美国，而是中国！另外国内外媒体也已经有过有关生物类似药的大量报道，一些国际大型生物公司和市场调研、咨询公司也发表了不少有关生物类似药的白皮书或者专业报告，比较著名的、在业内有广泛影响的有：全球最大的生物技术公司安进发表的“Biologics and biosimilars: an overview”（生物制品与生物类似药概述），汤森路透公司发表的An outlook on US biosimilar competition”（美国生物类似药竞争展望）等。

那么到底何为生物类似药？在介绍什么是生物类似药之前，有必要先说说什么是生物药，什么是生物制药。尤其是生物制药(biopharm, biopharmaceutical)，这是一个非常令人混淆、迷惑的概念。咋一看，或者狭义的说，生物制药是指采用生物技术生产的生物制品（生物药），它的对应词是小分子、通过化学合成的化学药（也包括采用化学合成方法得到的分子量相对较大的多肽等），所以两者的根本区别并非药品的分子量大小，比如现在的技术发展已经可以通过化学合成（自动化）的方式合成长达上百个氨基酸的多肽，分子量可达上万，但是这些药（无论是试验性还是临床用的）都算不上生物药，虽然多肽本身听起来是生物制品。所以，这个狭义的生物制药可以说大致等同于生物药。但是采用生物技术生产的药也并非一定是生物药，因为不少小分子化学药也可以采用现代生物工程技术在微生物体内合成出来。

但是，广义的生物制药的概念也包括化学药，这有多种原因

导致生物制药概念的外延。一是由于有些药的特点决定的，比如基于ADC技术(Antibody-Drug Conjugates, 抗体药物偶联)的药，这类药尽管归类于抗体药，但是显然不是纯粹的抗体，而是抗体或者抗体片段与化学药通过特别的接头(linker)偶联而成，所以这类药更像生物药与化学药的结合体（对ADC药感兴趣的读者，可以点击参阅美中药源的一篇力作：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），因此，从这个意义上说，生物药与化学药并无严格的界限。另外，几乎没有大型国际药企（尤其是top20）只做化学药的，越来越多的原来只做化学药的传统制药公司开始进军生物药领域，其中百事美施贵宝(BMS)公司就是一个典型例子。另外，生物药的重要性和在药品市场中的份额也逐年增大，市场经济的特点也决定更多的制药公司开始研发生物药。

临床应用的生物药可谓是多种多样，至少包括：疫苗（包括预防性和治疗性）、血液及血液制品、基因治疗药（我国和欧洲均已批准上市）、器官组织、细胞（如用于治疗的干细胞）以及重组治疗性蛋白。在生物药中，最为重要是治疗性蛋白。在欧盟和美国市场，已有上百种各种蛋白质类的生物药获准上市，每年有上千亿美元的市场销售额，其中包括全球第一个生物技术药、美国FDA在1982年批准的Humulin（即在大肠杆菌合成的人胰岛素，用于治疗糖尿病，转让自著名的基因泰克（Genentech）公司），更多的、至少数以百计的蛋白类药物正在进行临床实验，毫无疑问，以后会有更多的蛋白类药物获批上市。而对于蛋白药物而言，最重要的是抗体类药物，约占蛋白药一半的市场份额，所以，对于生物类似药企业而言，要仿制的首要目标就是抗体药，对于抗体类药物，在本系列文章以后还会专文详谈。

治疗性蛋白类药物又多种多样，根据其药理活性可分为5类：1) 替换人体内缺失或者不正常的蛋白；2) 增强人体内已经存在的信号通路；3) 提供新的功能或者活性；4) 干扰人体内的某种分子或者器官组织；5) 输送其它化学药或者蛋白。而根据治疗性蛋白的分子类型又可分为：抗体药、Fc(抗体可结晶片段)融合蛋白（此类蛋白也常被归入广义的抗体药类别）、抗凝血因子、血液因子、骨增生蛋白、工程化骨架蛋白、酶、生长因子、激素（荷尔蒙）、干扰素、白细胞介素，溶栓剂等等。而对于生物类似药(biosimilar)的定义，各国并无统一的、标准的定义和看法。在我国biosimilar至今仍有多种译法，除了生物类似药外，还有生物仿制药，生物类似物等。2015年3月，CFDA在其发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》文件中首次将biosimilar称为生物类似药，以后我国似乎有必要将biosimilar译名统一规范为生物类似药，笔者个人也认为生物类似药的译法最好。这是由于相比于化学仿制药(generics)，生物类似药和化学仿制药的核心区别是生物类似药只能和原研生物药类似，而不可能完全一样。另外，从国际上看，对生物类似药的定义主要来自如下三个最为重要和有影响力的机构组织。

第一：世卫组织(WHO): “A biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product”。试译如下：和一种已经批准的参比生物治疗产品在质量、安全性和效力方面均相似的生物治疗产品。

第二：欧盟EMA：“A biological medicine that is developed to be similar to an existing biological medicine (the ‘reference medicine’). When approved, a biosimilar’s variability and any differences between it and its reference medicine will have been shown not to affect safety or effectiveness.”。试译如下：与已经存在的生物药(即：参比药)类似的生物药。在批准时，该生物类似药自身的可变性以及参与参考药的任何不同之处均应被证明不影响仿制药的安全性和有效性。

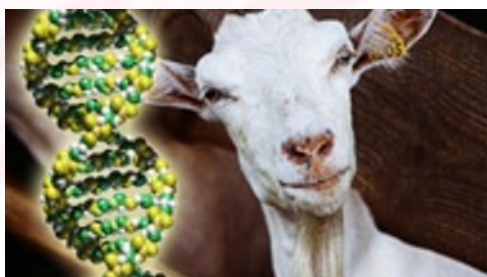
第三：美国FDA：“A biological product that is highly similar to a U.S. licensed reference biological product notwithstanding minor differences in clinically inactive components, and for which there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity and potency of the product”。试译如下：与一种美国批准的参考生物产品高度相似，尽管无活性组分有小的差异；在临床上和参考生物产品相比在安全性、纯度与效力方面没有显著差异。

尽管上述三种定义不尽相同，但是大同小异，并且都强调了生物类似药的安全性的重要性，而这个安全性主要是指病人或健康受试者身上的临床安全表现，这也决定了生物类似药必须要有临床实验来证明与参比原研生物药相比有相似的安全性（当然还必须包括有效性等）。这也是生物类似药和化学仿制药一大不同，对于两者的不同，以后笔者还会专文详谈。

后记：本文已在《医药经济报》发表，标题为“不得不察的生物类似药相关概念”。文首题图来源：<http://ympharma.com>。

盘点美国FDA批准上市的转基因动植物生产的新药

王守业



美国FDA批准的生物药至少数以百计，这些生物药绝大多数是采用现代生物技术利用哺乳动物细胞或者原核细胞生产的，也有极少数是转基因动植物生产的。利用转基因动植物生产新药，这种技术或者行业在英文中有多种说法：如Pharming, molecular farming, molecular pharming和 biopharming等。Plant Biotechnology Journal在2015年10月份曾出了一期molecular farming专辑，专门刊发这方面的最新研究进展。

从下表可以看出(点击可看放大)，美国FDA批准的上市转基因动植物生产的新药，截至目前为止(2016年1月5日)总共只有区区4种，其中转基因动物生产的新药有三种，而转基因植物

(严格的说是转基因植物细胞)生产的新药只有一种。FDA批准的第一种转基因动物生产的新药是ATryn，其活性成分为重组人抗凝血酶III，用于预防和控制遗传性抗凝血酶缺乏症患者在手术中或分娩时可能出现的凝血状况，生产商是籍籍无名的位于美国波士顿地区(Framingham)的rEVO Biologics。该公司此前名字为GTC Biotherapeutics，而这个公司的前身就是著名的健赞(Genzyme)早在1993年就成立的子公司：Genzyme Transgenics。从名字也可以看出，该公司在成立之初就专注于利用转基因动物生产新药。这家公司在2002年更名为上述的GTC Biotherapeutics，从健赞彻底分开，成为一家独立生物技术公司。这家公司独立以后似乎发展缓慢，自从2009年FDA批准其唯一的上述上市产品ATryn后(该药2006年在欧盟获批上市)，迄今再没有任何新产品上市，连该公司想扩大的ATryn的新适应症也一直没有获批。需要说明的是：当年健赞之所以选择采用转基因山羊，是由于和牛相比山羊繁育更快，和兔等动物相比山羊的乳汁分泌量更大。据报道，每只转基因山羊每年大约可以生产超过10万美元的ATryn。

美国FDA批准上市的转基因动植物生产的新药					
新药名	活性成分	转基因动植物	适应症/用途	公司	FDA批准年份
ATryn	重组人抗凝血酶III	转基因山羊	预防和控制遗传性抗凝血酶缺乏症患者手术中或分娩时可能出现的凝血状况	rEVO Biologics	2009
Ruconest	重组C1酯酶抑制剂	转基因兔	成人及青少年遗传性血管性水肿(HAE)患者急性发作	Pharming Group NV	2014
Kanuma	重组溶酶体酸性脂肪酶	转基因鸡	溶酶体酸性脂肪酶缺乏症(LAL-D)	亚历兄 Alexion	2015

时过5年之后的2014年才有第二种转基因动物生产的新药Ruconest获批，这也是第一种重组C1酯酶抑制剂，用于治疗成人及青少年遗传性血管性水肿(HAE)患者急性发作，是荷兰的Pharming Group NV公司生产的。Ruconest是由转基因兔生产的，和转基因山羊生产的ATryn类似，这两种蛋白药都分泌在转基因动物的乳汁中，这也使蛋白纯化更加方便。

2015年批准的Kanuma，则是由转基因鸡的鸡蛋生产的，由于这个新药刚批不久，中文媒体报道不少，本文不再赘述。但是特别值得一提的是：Kanuma的适应症是儿童溶酶体酸性脂肪酶缺乏症，这是一种儿童罕见病，其生厂商亚历兄(Alexion)，也因此获得了一张优先评审券(PRV)，毫无疑问，这个“券”要远比我们日常生活中用到的任何一种券都要贵的多，按照现在的市场行情，这个PRV如果转让的话，可以卖几亿美元。另外需要强调的是：上述三种转基因动物和FDA在2015年批准的转基因食用三文鱼不同，这些转基因动物(包括乳汁和鸡蛋)只能用来生产上述蛋白药品，都不允许食用，并且为了尽量降低生态风险，这些动物都在严格监管的相对封闭条件下饲养。事实上，这些转基因身价很高，即使允许食用，也没多少人吃得起，比如上述的转基因山羊每年可以为rEVO Biologics创造超过10万美元的产值，另外生产Kanuma也可谓是真正的洋鸡中的战斗机，尽管知名孤儿药研发公司亚历兄尚未公布Kanuma的售价，但据专业分析人士估计每个病人每年需要花费超过30万美元，因此，这些转基因鸡下的蛋显然就跟着很值钱了，堪比金蛋啊。

而2012年批准的Elelyso是在美国上市的第一个也是迄今唯一一个转基因植物生产的新药。主要成分是葡糖脑苷脂酶，用于治疗1型戈谢病。

上述四种药至少有以下共同特点：1) 都是蛋白质；2) 其适应症都是罕见病，因此这些药也都获得FDA的孤儿药资格；3) 基本都是采用酶替代疗法（ERT），尽管Ruconest不是酶，但是其替代机理是类似的。简单的说，这些适应症都是由于缺乏某个单一基因表达的蛋白（酶），而这些蛋白药就是要持续补充这些人体必需的蛋白，所以患者需要终身用药。上述适应症以后有望可以采用基因疗法来治疗，从而可以一针定终生，或者大大减少用药频率。

在转基因植物中，目前研究最多、技术最为成熟的当属烟叶了。一个重要原因就是烟叶易被烟草花叶病毒感染，而目标基因则可以插入到病毒载体中，蛋白药也从而可以在烟叶中表达。在美国现在有多家公司采用转基因烟叶生产试验性新药，其中包括Medicago和Mapp Biopharmaceutical两家公司，这些公司从烟叶种植到最后蛋白纯化整个生产过程都基本实现了自动化，可以实现工业化大规模生产目标蛋白药物。Medicago是一家总部位于加拿大魁北克市并在加拿大上市的生物公司，其在美国的分公司主要从事生产和研发，主要研发新型流感疫苗，该公司曾在2013年H7N9禽流感出现时采用烟叶快速生产出H7N9禽流感新型试验性疫苗。但是烟叶能生产出生物药这一点被普通大众所广知，很大程度上得益于美国加州的Mapp Biopharmaceutical公司，在2014年埃博拉病毒肆虐时，该公司的试验性新药曾治好了在非洲利比亚感染了埃博拉病毒的两位美国人，这个尚未获批上市的新药就是Zmapp，这是埃博拉病毒的中和性抗体，就是在转基因烟叶中生产的。通过全世界主流媒体持续长达几个月的连篇累牍的跟踪报道，转基因烟叶乃至整个molecular farming领域都被普通大众所知，这也可以说是对该领域的一次免费大广告，从而也带动了该领域的发展和吸引到更多投资。另外值得一提的是：一种在转基因烟叶中生产的HIV病毒中和单克隆抗体（P2G12）已在德国获得GMP批件用于临床试验。该单抗药的I期临床试验已在英国完成。

在转基因动物生产的抗体药也有不少重要进展，其中一种用于治疗胃肠道疾病的口服单抗药尤其令人瞩目。位于波士顿地区（Lexington）的Avaxin Biologics的Avaximab-TNF口服单抗药已经完成了I期临床试验，这个单抗药就是转基因奶牛生产的。目前全球范围内都没有任何一种口服蛋白药物上市，而口服单抗药即使处于临床阶段的也为数极少，所以这方面的进展值得关注。

转基因动植物生产的新药和大规模细胞培养技术相比有许多优缺点，其缺点随着技术进步会逐渐减少。转基因动植物生产的新药尤其适合需求量不大的用于罕见病的孤儿药。孤儿药在欧美日益火爆，在这样的大背景下，加上转基因动植物技术的日益成熟，相信molecular farming在未来会有更好的明天。在生物医药投资领域日益“钱多项目少”的今天，molecular farming这个领域也许值得投资者关注。事实上，上述的Avaxin Biologics在天使轮融资过程中就有十几家天使投资公司投资该公司的Avaximab-TNF项目。

后记：本文为美中药源和《医药经济报》联合推出的“研发热点透视”专栏的第一篇，敬请关注。另外，题图来源：<https://img.rt.com>。

美国的疫苗安全是如何监管的？

2016年2月4日



导 言

最近寨卡病毒感染病例已经在包括美国在内的全球30多个国家被诊断，昨天（2月1日），在美国被证实寨卡病毒可以通过性传播，这更增加了该病毒的危险性。寨卡病毒被怀疑是新生儿小头症的罪魁祸首，所以世界卫生组织近日宣布寨卡病毒为紧急公共卫生事件，这也是继埃博拉病毒之后的又一全球性公共卫生危机。每当这个时候，媒体就会拷问相关疫苗的研发进展。而预防性疫苗由于是用于健康人群，所以对疫苗的安全性和一般药品相比要求更高。我国的疫苗安全问题时有发生，比如2013年年底，湖南、广东、四川等多地婴儿在接种深圳康泰公司生产的乙肝疫苗后发生疑似严重不良反应，全国疑似“疫苗致死”病例至少有7例。尽管目前这些婴儿的死亡尚不能完全确定一定是由接种的乙肝疫苗导致的，但是这个事件也再次暴露出我国疫苗领域的现状：即从生产、流通、招标采购到监管，疫苗问题多多。究竟如何才能彻底解决这些问题，让中国老百姓尤其是婴幼儿能接种上安全、有效的疫苗呢？在预防性疫苗和药品的安全性监管方面，美国在世界各国可谓是最为严格的，它山之石可以攻玉，研究、学习该国的成功经验或许可以使我国在制定相关政策时少走弯路。笔者主要根据美国疾控中心（CDC）网站的有关疫苗安全监管内容，介绍一下美国的疫苗安全是如何监管的。

在世界公共卫生领域最为成功的案例应该算是利用接种疫苗来大幅度降低传染性疾病的发病率。正是由于疫苗的使用，当年严重威胁人类健康的天花才得以在全球范围内彻底灭绝，脊髓灰质炎（小儿麻痹症）也几近根除。在美国食品与药品管理局（FDA）批准疫苗上市之前，疫苗已经被科学家们严格试验、检测，证明是安全、有效的。疫苗是目前人类对付传染病最好、也是最经济的武器。然而，没有任何一种疫苗是100%安全或有效的。个体之间免疫系统的差别导致有些人（包括儿童）在接种疫苗后，或者并无保护效果，或者有副反应（严重的还可能致死）。但是和药品不同的是，疫苗是给健康人（其中许多是儿童）使用的，因此严格的安全标准是必须的。由于接种疫苗对人们而言是普通而又容易记忆的事，在接种后发生的任何疾病都可能会归罪于疫苗。事实上许多疾病和疫苗接种并没有关系，只是恰好在接种后并发的。所以利用科学方法和研究认定真正的疫苗副反应尤其重要。

美国国家儿童疫苗伤害法案

在上世纪70年代中期的美国，由于接种白百破（即：白喉、

百日咳和破伤风)疫苗而产生的伤害(大概、可能是)的法律诉讼案件显著增加,使疫苗安全问题成为公众的焦点。这种情况有点类似现在的中国。尽管缺乏科学证据证明原告或其监护人所受伤害是由于接种疫苗而产生的,但是美国的法庭仍然判决赔偿。这些法院判决结果直接导致疫苗生产商的风险大增,疫苗价格自然也飙升,几家疫苗生产商受不了,干脆关门大吉。因此疫苗变得短缺,公共卫生官员担心流行病会卷土重来。因此,为了减少疫苗生产商承担的风险和公共卫生的担忧,美国国会于1986年通过了国家儿童疫苗伤害法案(National Childhood Vaccine Injury Act, NCVIA),这个法案对于美国的疫苗监管在多个方面有重大而深远的影响,该法案的通过对于美国的疫苗安全有里程碑意义,中国现在也亟需通过类似的专门法律,现在我国不少家庭(尽管比例并不高,但是绝对数字不小)由于自己的孩子接种疫苗导致的残疾甚至死亡索赔无门,整个家庭因医治、照顾孩子而陷入贫困、痛苦之中。美国NCVIA法案的通过,直接产生了如下结果:

- 1、成立国家疫苗项目办公室(NVPO),专门协调美国健康和人类服务部(DHHS)下属所有和疫苗接种相关的所有部门的活动,包括CDC、FDA和健康资源和服务管理局(HRSA)。
- 2、NCVIA法案要求所有管理疫苗的卫生机构在每次给疫苗被接种者接种疫苗前,必须向本人或其监护人提供“疫苗信息声明”(VIS)。这些疫苗包括上述的百白破、脊髓灰质炎以及麻疹、流行性腮腺炎、风疹、乙肝、B型流感嗜血杆菌和水痘等。每个VIS的内容包括对每个要预防疾病的简单描述以及疫苗的风险和益处。美国CDC开发了VIS并将其分发给各个州和地方上的卫生部门,以及医院等卫生机构。
- 3、根据NCVIA法案,国家疫苗伤害赔偿项目(NVICP)应运而生,专门用于赔偿由于接种疫苗而引起的伤害,这种赔偿是基于“无过错”原则的,下文将会更详细介绍。
- 4、NCVIA建立了来自美国医学科学院(IOM,我国尚无类似组织)的委员会来审阅有关疫苗副作用的文献资料。这个委员会得出结论:目前人类对于和疫苗有关的风险的知识仍然很有限。

疫苗安全监测:批准前阶段

和药品类似,预防性疫苗在批准上市之前要经过严格的临床前和临床试验以确保其安全。首先,会用计算机预测疫苗将会如何和免疫系统相作用。然后科研人员会对疫苗在动物身上做试验,这些动物包括老鼠、豚鼠、兔子和猴子。在疫苗成功通过这些临床动物试验后,FDA才会批准在人身上进行临床试验。参加这些临床试验的人是完全自愿的。许多人选择牺牲自己的时间和精力来促进科学进步。在所有志愿者参加这些临床试验之前,他们都会收到知情同意书,以确保他们都理解试验的目的和潜在的风险以及他们愿意参加试验。

疫苗获批上市是一个漫长的过程,和药品类似,可能长达10年甚至更长时间。同样和药品类似,疫苗获批前也要进行三个阶段的临床试验(即一至三期)。简单而言:I期临床需招募20-100志愿者,耗时几个月,主要是评估疫苗的基本安全性和确定最常见的副作用;II期临床则需要几百名志愿者,耗时几个月到两年,主要是确定疫苗的组分,多少剂量是必要的,更详细、

更多的常见副作用。III期临床则需要几百名至几千名志愿者,耗时几年,所以III期临床试验是疫苗获批上市前最后阶段的试验,也是最重要、耗资最大的。由于接种疫苗的试验组可以和没有接种疫苗的试验组直接比较,所以研究人员可以确定疫苗副作用。需要指出的是,并非所有的疫苗必须要经过临床试验才可批准,有些针对恶性传染病的疫苗,如被CDC认定为A类(危害性最高级别)病菌的炭疽杆菌,由于医学伦理等原因,炭疽病疫苗有效性试验不可能在人身上直接进行试验,所以对此类疫苗,FDA豁免临床试验(除了I期临床的安全性试验)。当然这类疫苗,一般民众无需接种,在美国主要是用于战略储备,以备不时之需(如遭遇生物恐怖袭击时),因为炭疽杆菌是理想的生物武器的原材料。

疫苗安全监测:批准后阶段

在疫苗获批用于公众使用后,其安全性会继续被监测。FDA要求所有的疫苗生产商在每个批次的疫苗在上市之前要提交样品,并且疫苗生产商还要将他们对疫苗安全性、效力和纯度的检测结果同时提交给FDA。每一个批次都需要检测是由于疫苗对于环境因素如温度很敏感,在生产过程中也可能被污染。在过去10年中,FDA总共只有主动强制召回三个疫苗批次:一次是由于标签错误;另一次是生产过程中被污染;第三次是由于FDA在一个生产工厂发现可能的制造问题。当然这些召回事件并不包括更多的由疫苗生产商发起的主动召回,最近的例子发生在2013年12月16日,美国默沙东公司通知FDA主动召回Gardasil®疫苗(人乳头瘤病毒四价疫苗,用于预防宫颈癌),原因是在制造过程中由于玻璃破碎导致为数极少的包装瓶可能混有极微量的玻璃碎渣。

尽管临床试验提供了疫苗安全的重要信息,但由于试验人数相对较少(几百到几千),数据总是有限的,只有当疫苗被数以百万计的人接种后,罕见的副作用和延迟出现的副作用才会被发现。因此,美国联邦政府建立一套监控系统用以检测接种疫苗后的不良反应。这个系统称为疫苗不良反应报告系统(VAERS)。这一系统对于美国监控疫苗安全发挥了重要作用,下面将简单介绍。

疫苗不良反应报告系统(VAERS)

VAERS于1990年由美国CDC和FDA联合建立,该系统用于收集和分析目前与美国批准的所有疫苗有关的不良反应(副作用)。不良反应定义为在接种疫苗后产生的健康影响,这个影响可以和疫苗有关,也可以无关。在2008年,VAERS共收到25000个不良反应报告。其中,9.5%为严重反应(引起残疾、住院、威胁生命的疾病和死亡)。任何人均可向VAERS系统提交报告。尽管VAERS可提供有关疫苗安全的有用信息,但是其数据还是有限的。因此,研究人员在近年来开始采用大规模数据库如VSD(Vaccine Safety Datalink,疫苗安全数据链),由于篇幅所限,本文不再详谈。

国家儿童疫苗伤害赔偿法案

如前所属,国家疫苗伤害赔偿项目(NVICP)赔偿由于接种疫苗而引起的伤害的个人,这种赔偿是基于“无过错”原则的。所谓无过错意思是说提出索赔的人无需证明自己的伤害是由于医疗机构或疫苗生产商的过失所引起的。NVICP覆盖所有针对儿童

生物药专栏

的常规推荐疫苗，赔偿方案根据疫苗伤害表，该表总结了疫苗引起的不良反应。该表是医学专家组根据医学文献讨论确定的。美国根据这个列表建立起了疫苗救济基金。基金来源于列入疫苗伤害表中的疫苗收缴的税金。法律规定对列入该表的疫苗每售出1个接种剂量要交纳0.75美元税收，作为救济基金来源。个人及其家庭可以通过三种方式获得赔偿：第一种是说明其伤害（上述疫苗伤害表中所列的）是在接种疫苗适当的时间间隔后发生的。其它两种方式包括证明疫苗导致的不良反应和伤害或表明疫苗加重了接种前就已有的健康状况。

我国不少儿童在接种疫苗后，产生了各种各样的不良反应，有的导致终生严重残疾，这些儿童的家庭理应得到赔偿，美国的NVICP国家赔偿机制以及“无过错”原则对于我国以后制定相关法律，相信会很有借鉴意义。美国的NVICP已经实施近30年，而我国这方面还几乎是空白，为了受伤害儿童的家庭及时得到赔偿，我国的立法部门能否早日制定、通过相关法律?!

后记：本文初版曾经发表于笔者在科学网的博客和《中国科学报》，标题为《美国监管疫苗启示录》。题首图片来源：<http://truedemocracyparty.net>。



www.yypharm.org

UIC
UNIVERSITY
OF ILLINOIS
AT CHICAGO



The 8th Yao Yuan Biotech-Pharma Symposium

Emerging Therapeutics: A Fundamental Driver of Pharma's Future Growth

University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy Auditorium

April 23, 2016

Despite the high cost and low probability of success associated with drug discovery and development, we are at a time that new drugs with improved profiles and new mechanisms of action are still emerging. As a result of better understanding fundamental biology, rigorous academic and industrial research, and fruitful collaborations, scientists are discovering breakthrough therapies for hard-to-treat diseases and greatly benefitting patients. In this forum, case studies on early discovery research and clinical development of compounds that are on or at the brink of being brought to the market will be presented. Progress in the exciting field of oncology (*e.g.*, CAR-T cells, IDO and BCL-2 inhibitors), which is at the tipping point of producing revolutionary therapies, will also be discussed.

Featuring

◆ **Confirmed Speakers**

Dr. **Samuel Blackman**, Senior Medical Director, Juno Therapeutics

Dr. **Andrew P. Combs**, Vice President, Incyte Corporation

Dr. **Michael E. Jung**, Distinguished Professor, UCLA

Dr. **Dennis C. Liotta**, Samuel Candler Dobbs Professor, and Executive Director
Emory Institute for Drug Development, Emory University

Dr. **Andrew Souers**, Senior Research Fellow & Project Director, AbbVie, Inc.

◆ **Student Poster Award and Presentations**

◆ **Panel Discussion: TBD**

◆ **Sponsor's Exhibitions**

Chaired by

Dr. Xueqing Wang

Sr. Group Leader

Discovery Chemistry

And Technology (DCAT)

AbbVie, Inc.

Dr. Hyunwoo Lee

Assistant Professor

Department of Biopharma-
ceutical Sciences

University of Illinois at Chicago

Dr. Alexander Mankin

Professor and Director

Center for Pharmaceutical
Biotechnology

To Register