

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 5
May 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ 新药研发成功率开始回升 2
- ◇ NICE拒绝Opdivo，支付政策决定新药产出 2
- ◇ 美国国家微生物组计划 3
- ◇ 美国发现首例mcr-1多粘菌素耐药感染 3
- ◇ Entresto和四十临床试验 4

制药企业

- ◇ CDK4/6抑制剂的另类应用，G1 Pharmaceuticals获4700万C轮支持 6
- ◇ 西方首个基因疗法4年仅出售一支 6
- ◇ 辉瑞欲收购Medivation 6
- ◇ 灰色中的红点：Naurex旧部获6500万风投 7

临床快讯

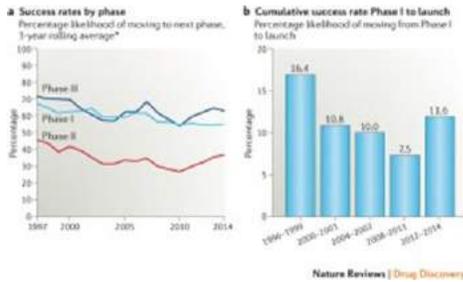
- ◇ 葛兰素终止Ionis合作开发项目 8
- ◇ FDA专家组高票支持基础胰岛素/GLP激动剂组合 8
- ◇ 诺华ribociclib因疗效显著被提前终止，辉瑞Ibrance之竞争对手呼之欲出？ 9
- ◇ FDA批准首个PD-L1抗体atezolizumab 10
- ◇ 免疫疗法开始爬坡：Aduro胰腺癌疫苗二期临床失败 10
- ◇ Epizyme表观遗传药物IND申请被FDA受理 11
- ◇ 再生元止痛药fasinumab二/三期临床显示疗效，NGF抗体依旧扑朔迷离 11
- ◇ FDA批准Acadia帕金森症躁狂药物NUPLAZID™ 12

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com

制药工业

新药研发成功率开始回升

2016年5月24日



【新闻事件】：今天《Nat. Rev. Drug Discov.》发表一篇麦肯锡分析家撰写的一篇文章，回顾1996-2014这近20年间新药研发成功率的变化。从1996至2011年，新药研发成功率逐年稳步下降，2008-2011年三年平均成功率是1996-1999年三年平均成功率的一半不到（7.5%对16.4%），但自2011年后开始反弹，现在已高于2000年时的成功率。主要驱动因素是小分子药物这些年下降幅度巨大（从16%降到5%），而生物大分子则成功率相对平稳。另一个保持恒定的趋势是合作开发项目成功率高于单独开发项目，过去5年合作项目三期临床是单独开发项目成功率的2倍。说明能被两家看上的项目的确质量略高。

【药源解析】：过去15年间新药产出下降是制药工业最受关注的问题，无数专家分析原因、提出改进方案，现在看来终于有点春暖花开的迹象。不仅现在成功率开始反弹，过去10年进入临床的项目以每年6%的速度在增长，所以可以预计上市新药数目会继续增加。

自2000年开始传统的经营模式，即针对大众常见病但无明显价值区分的所谓重磅药物模式，开始受到挑战。药监和支付部门开始要求药物不仅能改善化验单数字，还要改进病人生活质量和寿命；不仅要比安慰剂好还要比标准疗法更好。但是新药是个长周期活动，药厂并不能一下子把管线里的产品变成药监部门需要的产品，这个冲突导致一个长达10年的衰退期。

现在制药工业基本找到了符合药监、支付部门口味的新模式。和传统重磅药物模式不同，现在的研发更偏向缺少标准疗法的专科病。这里面有两个主要因素影响产出。一是支付部门允许专科药偏高的价格，即使患者少总销售也很可观。这大大扩展了药厂可以获利的疾病种类，药厂不必一定在难度超过现在技术许可的疾病上挣扎。二是专科病不限于一日一次口服，为生物大分子成长提供了必要条件。现在生物大分子已占整个管线的39%。生物大分子选择性好于小分子，所以脱靶毒性失败可能性大大降低。另外生物大分子的高选择性更适合以生物标记为中心的现代开发模式，适应症更加精准，成功率提高。

当然药厂在项目取舍上也更加成熟，一、二期临床的成功率都低于三期临床，说明资本使用效率在提高。FDA的审批创新也在一定程度上帮助了成功率。FDA的突破性药物政策加快了部分新药的审批速度，而这部分药物由于种种原因可能成功率高于平均值。不少新药是有条件上市，原则上有一些药物以后会因为达不到定约而撤市，所以即使研发技术没提高这些审批政策也会令成功率表面上看有所提高。

支付部门对高药价的容忍给了制药工业退守专科病的喘息机会，如果药价受到限制药厂则不得不重返大众常见病。过去三年研发效率的反弹令人振奋，但是危机依然存在。

NICE拒绝Opdivo，支付政策决定新药产出

2016年5月13日



【新闻事件】：今天英国药价监管机构NICE宣布将不支持施贵宝的PD-1抑制剂Opdivo作为晚期非小细胞肺癌的二线药物，因为其价值与价格不匹配。施贵宝提出多个价格方案，包括使用一年后免费，但NICE认为紫杉醇或BI的多激酶抑制剂nintedanib性价比更合理。

【药源解析】：我不知道NICE性价比是怎么算的，如果按一年生存率或中值生存期则不能完全反映PD-1抑制剂和靶向疗法的治疗价值，因为前者有约20%病人有持久应答。同样不清楚的是NICE是否支持Opdivo作为末线疗法。

但是无论如何这给现在的免疫疗法淘金大潮提了个醒。Opdivo作为PD-1机理的概念验证药物从投资决策上看其实是一个幸运的投机成功者，因为Opdivo的临床前疗效并不突出，很多PD-1之前的免疫疗法也大多临床价值非常有限。所以2012年以前极少有药企相信PD-1抗体会成为重磅药物。但是Opdivo临床开发几乎没遇到什么挫折，适应症远远比原来设想的广泛，毒性也低于CTLA-4抗体。毫无疑问，即使被NICE拒绝，Opdivo也会为施贵宝带来丰厚的回报。但是这个成功未必会在现在大规模免疫疗法淘金运动中重复。

PD-1抗体的成功已经为免疫疗法吸引了大量投资，免疫疗法临床试验中一些诡异的应答更令人浮想联翩。比如Opdivo的一个临床试验中有两个病人在12个月无应答后突然肿瘤消失（感谢嫣然提供数据），令人联想如果找到这个辅助应答因素（比如某类感染），和PD-1组合将大大增加PD-1的威力。但是和其它疗法比免疫疗法临床前模型更不可靠、更缺少预测应答的临床生物标记、激活免疫系统的安全隐患更难以预测，所以现在多数新型免疫疗法和组合主要靠在临床试验中验证。另外如此热门的领域（肿瘤登月计划的核心）是假阳性数据的温床，可以预测很多令人振奋的结果不可重复。这些因素令多数免疫疗法的开发成本注定会远高于Opdivo。

今天NICE的决定只是全球药品市场支付能力接近极限的一个表现，美国这个世界主要市场也面临限制药价的压力。在研发免疫疗法中无疑会产生颠覆肿瘤治疗的新疗法，但和淘金类似不是所有金矿都有开采价值，这和金价和技术难度有关。在技术成熟到什么时候开发什么样的免疫疗法才能有足够回报对药厂是个严肃

制药工业

的问题。同样社会对创新的支持程度决定了药厂的承担风险能力。生命并非无价，但是支付部门如何给生命定价直接决定有多少病人会从死亡线被挽救。

美国国家微生物组计划

2016年5月14日



【新闻事件】：昨天美国政府宣布将出资1.21亿美元开始国家微生物组计划（National Microbiome Initiative, NMI）。和肿瘤登月计划不同，NMI的目标更为模糊，也不仅限于医药。企业如诺华、慈善机构如盖茨基金会也将参与，贡献4亿美元。这个项目将研究人类、动物、农作物、土壤、和海洋微生物的诸多方面，包括基因组、分子流动、控制某些细菌的生存等。诺华资助的部分关注如何预测天然产物结构和加快药用天然产物的发现。

【药源解析】：据估计细菌在地球已经生活了35亿年，远长于人类的250万年。如果把地球的年龄压缩成一年，细菌出现在3月而人类在12月31日晚上11:30才出现。所以在人类出现之前细菌已经和地球其它成分形成了一个相对稳定的生态系统。细菌对生命主要元素碳氮循环起到重要作用，海洋细菌是氧气的主要生产厂家。根据进化论原则，人类要在这个生态系统生存必然要适应这个系统，和这些地头蛇搞好关系。所以人体功能和环境细菌可能有千丝万缕的关联，研究这些关联对人类健康显然非常重要。

由于人体的体细胞数量和共生菌数量几乎相同，这些细菌成为和我们接触最为紧密的环境因素。在抗生素出现之前，和这些小邻居的矛盾是人类死亡的主要因素。可以想象在漫长的进化过程中(包括没有卫生条件、茹毛饮血的人类早期)人体免疫系统需要每天和胃肠、其它环境细菌博弈，所以共生细菌对人体免疫应答的影响可以理解。去年科学杂志的两篇文章显示胃肠细菌可以影响PD-1和CTLA-4抗体的疗效，这令通过改变胃肠细菌改进应答率只有20%左右的免疫疗法成为一个热门方向。

细菌流动能力有限，生存环境恶劣，为了和其它微生物争夺有限资源、保护自身结构的一个主要办法是通过合成化学毒素。绝大多数抗菌素来自细菌的次级代谢产物，也有很多其它药物如免疫抑制剂环孢霉素来自真菌。其原研厂家诺华和Broad、UCSF的合作也是NMI的一部分，目的是为了通过信息学和生物合成寻找新型药物先导物。除了大量药用天然产物，现在制药界最火热的技术CRISPR也是细菌首先发明的。希望NMI资助项目会找到更多先导物和生物技术。

当然细菌组成复杂，我们现在还不完全理解什么是正常的细菌生态系统、哪些对健康有益。最简单的办法是移植整个菌群，

比如上面提到的CTLA-4抗体在引入含有杆菌或双歧杆菌粪便后应答增强。2013年一个用粪便疗法治疗艰难梭状芽孢杆菌感染的临床试验效果也非常惊人。现在逐渐有研究显示细菌对肥胖、肿瘤、阿尔茨海默等诸多疾病都有一定影响。新技术可能会找到影响疾病和治疗应答的关键细菌而增加准确性和使用方便性。

美国政府经常有一些导向性资助项目，很多因为资助力度很小并不为公众所知。最近比较大的项目包括人类基因组、人脑计划、精准医学、肿瘤登月计划等。

美国发现首例mcr-1多粘菌素耐药感染

2016年5月28日



【新闻事件】：最近美国报道了一例对多粘菌素耐药的尿路感染患者。这种细菌耐药是因为质体被一段叫做mcr-1的基因感染，而这种变异很容易在细菌中传播，所以这个病例令人担忧。据说这是美国第一例mcr-1耐药菌病例。多粘菌素被称作抗生素最后防线，尤其对革兰氏阴性菌感染。去年中国曾报道多例这类病例，其它国家如泰国、丹麦也有此类感染。但此人最近并未到其它国家，所以专家怀疑美国也出现了超级耐药菌。

【药源解析】：多粘菌素是一个很老的抗生素，对革兰氏阴性菌很有效。但因为这类抗生素的肾毒性和结构复杂性，这些年衍生物研究非常少。对多粘菌素耐药的细菌并不少见，因为这类抗生素在畜牧业滥用严重。据说中国一年用量达到12000吨，所以土壤里耐药菌大量存在。

多粘菌素虽然被叫做抗菌最后防线，但也有其它抗生素被叫做最后防线，如万古霉素和碳青霉烯。所以尽管这个病例令人担忧，但我们并没有马上回到前抗生素时代，很多媒体报道有些夸张。不过哈佛大学的一位教授说防止这类感染最好的办法是勤洗手，令人感到有点不寒而栗，说明一旦撞上现在可能确实处理方法有限。

在体力劳动为主、必须每天和其它动物争夺资源的年代，感染是人类生存最大的威胁，所以不奇怪抗感染药物是制药工业的发端。早在19世纪年轻的Perkin就试图根据当时极其有限的有机化学知识合成抗疟药奎宁。他用的方法根本没有可能合成奎宁，但他意外得到了靛蓝，开辟了印染工业。一时间大量的染料被合成。20世纪早期人们开始寻找抗菌药时一个叫做百浪多息的染料成为第一个抗菌药。相信科学迷信的人可能认为这是冥冥之中有人在指点。

后来抗生素的出现大大控制了感染对人类健康的威胁，控制到几乎没有细菌感染不能治愈。但是细菌已经在地球上生活了30几亿年，也和抗生素斗争了30亿年（抗生素多数来自细菌之间的明争暗斗），所以不会因为人类找到几个抗生素就消失，耐药菌

制药工业

注定会出现。但是耐药菌没有大量出现之前制药工业一是不知道那类耐药菌会出现，二是即使知道也找到药物但市场并不存在。而抗生素的专利寿命和开发成本和其它药物没有区别，所以这个无利可图的领域近些年几乎没有什么研发活动。

但是对所有抗生素耐药菌的出现只是时间问题，各种各样鼓励抗生素研发的建议层出不穷，但目前为止还没有比市场调节这个无形之手更有效的激励办法。注定会有人会死于超级耐药菌，但超级耐药菌也肯定会被制药工业征服。这中间会发生什么事只有天知道，我们能做的只是勤洗手。

Entresto和四十临床试验

2016年5月20日



【新闻事件】：今天诺华宣布将开始心衰药物Entresto的一组庞大临床试验。今后5年内诺华将进行涉及50多个国家的40个临床试验。这个名为FortiHFy的计划将成为心衰药物研发史上最大的临床投入，这一方面反映现在支付环境的严酷，另一方面也显示诺华对Entresto的长期支持，准备在心衰的各个角落把Entresto做成标准疗法，令竞争对手难以进入。

【药源解析】：Entresto（乳名LCZ-696）是血管紧张素II抑制剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂AHU-377的复方组合。在一个叫做PARADIGM-HF的三期临床中，跟踪27个月发现Entresto比依那普利降低20%心脏病死亡率，降低16%全因死亡率，住院率下降16%，实验被提前终止。这是20年来首个心衰新药，而且不仅比安慰剂而且比标准疗法显著改善预后，所以专家预测峰值年销售可达50亿美元。

然而现在的支付环境和依那普利时代已经有了巨大差异，Entresto上市5个月仅卖了3500万美元，诺华预测今年销售不会超过2亿美元。一个主要因素是老年医保要求对Entresto有6个月的观测期，所以今年一月之前几乎没有什么销售。另外支付部门也设置多种障碍比如提前批准，令医生处方难以变成患者手中药物。Entresto定价每年4500美元，而PARADIGM-HF证据并非滴水不漏。比如参与者平均年龄只有64岁，肾功能障碍患者被排除，依那普利组没有使用批准最高剂量，这些因素令医生使用存疑。权威用药指南把临床试验结果纳入也需要时间。在此之前诺华曾和保险公司Cigna和Aetna签署按治疗效果收费的协议，但仅这一招显然不足以快速渗透市场。

通过增加适应症而扩大销售并不新鲜。立普妥成为当年药王除了辉瑞的销售到位，ASCOT、TNT、CARDS这些大型临床试验是科学基础。但那时批准的适应症基本可以很好覆盖，而Entresto这些举措主要原因是已经批准的适应症市场渗透太慢。PARADIGM

-HF的人群是有心衰症状、左心室射血功能障碍患者，这只占心衰患者的一半。FortiHFy的目标是把Entresto适应症扩大到没有心衰症状、射血正常、和心梗患者。另外以后的竞争对手将需要在这些适应症击败Entresto才能上市，所以现在画大饼圈地也值得。

80年代40重磅药物只要说对了芝麻开门（FDA批准）就可以往麻袋里装金银财宝，而现在即使击败标准疗法进入市场还需要再做40临床试验。不仅Entresto受到这样待遇，PCSK9抗体、PD-1抗体也在不同程度受到支付部门限制。天将降大任于斯药也，必先令其多做临床试验、受支付部门百般刁难。

Entresto（LCZ696）获得美国、欧盟心衰新指南的Class I类推荐

an小安

心脏衰竭危机全球6000万人的生命，是65岁以上人群住院治疗的主要原因。其中大约一半的心衰患者心脏射血分数降低，这意味着心脏没有足够的力量收缩，并不能泵出足够的血流供应人体。心脏衰竭成为医药经济中不断增长地沉重负担，目前每年全球花在心力衰竭的费用约1080亿美元。

美国、欧盟指南力挺

近日，诺华公司宣布治疗心衰药物Entresto（sacubitril/valsartan）获得了由美国心脏病学会（ACC）、美国心脏协会（AHA）和美国心衰学会以及欧洲心脏病学会（ESC）联合发布的心力衰竭新指南的I类推荐。具体来说，美国的指南推荐Entresto替代ACE抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂（ARB），与β受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂联合使用，治疗射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）。此外，该指南要求医生更换轻度、中度HFrEF患者的处方，使用Entresto替代ACEs和ARBs。在最新的欧盟心衰治疗指南中，也建议医生使用Entresto替代ACEs和ARBs，如果患者满足PARADIGM-HF研究标准。美国和欧盟的心脏组织达成共识，建议同时发出“统一消息，减少混乱，为患者提供改进的和规范护理。”心力衰竭的新指南同时发表在美国心脏病学报，循环和心衰的杂志。

销售开局不力

2016年4月，诺华公布的第一季度财报中：Entresto销售不达预期，销售收入1700万美元，未达到预期的2000~3000万美元。尽管销售启动较慢，诺华预计Entresto销售在2016年将达到2亿美元，新一轮有力促销及广告攻势将展开。

虽然一开始不达预期，诺华和医药分析师还是对Entresto寄予厚望，汤森给出2020年销售达30亿美元的预测。诺华也宣布在50个国家开展40个临床试验计划（见Entresto和四十临床试验），同时将探索新的定价和支付方式。

专利情况

Sacubitril和缬沙坦单个化合物专利已经过期，但专利包括缬沙坦和sacubitril组合，以及作为LCZ-696盐复合物专利已被授权，到期日期分别为2023年和2026年（美国2027年）。

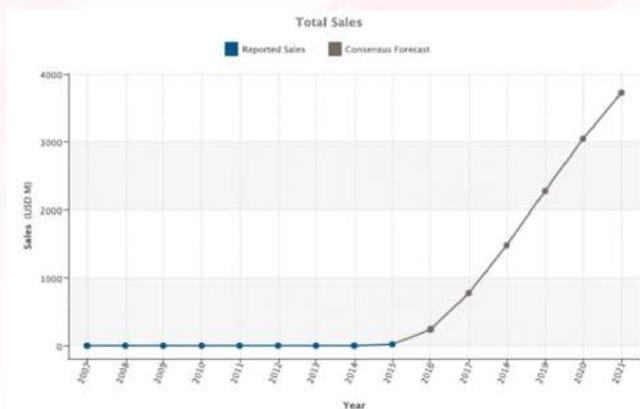
LCZ-696在美国、欧洲、日本分别享有5年、10年、8年批准

制药工业

后排他权，并分别于2027年、2026年2030年失效。在欧盟和日本制剂专利将于2028年失效。

江苏万邦为代表的一大波中国制药企业，已经迅速经3.1/3.2注册分类申报沙库比曲缬沙坦片。Entresto在中国专利CN101098689B/CN102702119A。这一两个老药的复方组合，诺华目前定价4562美元/每年（约合30000人民币，80元/天），对中国患者来说是难以企及的价格，相比之下依那普利简直就是白菜价。

Entresto的上市之路说明在新靶点新机制为主的研制思路中，组合及老药新用依然有可能填补临床空白，但有一点，前期开发省下的时间和资源要舍得在临床试验的时候砸下去，也要有对疾病深刻理解，心衰用药的门槛不低，所以这条路对于临床资源强大的药企来说，才能玩的得心应手。目前Entresto的销售开局不力，我们应该放在更长的时间坐标中评价刚上市的新药。



关于Entresto

Entresto，又名LCZ696，2015年7月被FDA批准上市，治疗射血分数降低的心衰患者，降低患者心血管死亡和心力衰竭住院风险。

Entresto通过加强对神经内分泌系统（NP系统）保护，同时抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度活跃的有害影响（RAAS）。其他治疗心力衰竭药物只抑制了RAAS过度活跃带来的有害影响。Entresto含有脑啡肽酶抑制剂sacubitril和血管紧张素受体拮抗剂（ARB）缬沙坦。

在欧洲Entresto治疗慢性心力衰竭伴有射血分数降低的患者。在美国Entresto是用于治疗收缩功能不全的心力衰竭（NYHA II-IV级）患者。Entresto已被证明与依那普利相比，显著降低患者心血管死亡和心衰住院率，并降低全因死亡率。Entresto通常与其他治疗心力衰竭的药物联合给药，代替ACE抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂（ARB）。在不同国家经批准的适应症可能会有所不同。

关于 PARADIGM-HF 试验

PARADIGM-HF是一个8442人参与，随机、双盲的III期研究，旨在评估对比Entresto与依那普利（广泛使用的ACE抑制剂）的有效性和安全性。入选患者具有典型的射血分数降低的心力衰竭（NYHA II-IV）。主要终点是患者第一次发生心血管死亡或因心力衰竭住院时间，PARADIGM-HF持续了5年，是有史以来最大的心

脏衰竭的临床研究。跟踪27个月后，发现Entresto比标准疗法ACE抑制剂依那普利降低20%心脏病死亡率，降低16%全因死亡率，同时住院率下降16%。Entresto几乎在所有终点超过依那普利，因此这个实验被提前终止。

【参考文献】：

- 1、2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure
<https://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2524644>
- 2、2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2016/05/19/eurheartj.ehw128.full.pdf>
- 3、<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-entrestor-given-strong-class-i-recommendation-both-us-and-eu-heart>
- 4、<https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com/ngg/login.do?session=nosso>

制药企业

CDK4/6抑制剂的另类应用，G1 Pharmaceuticals获4700万C轮支持

2016年5月12日

【新闻事件】：今天G1 Pharmaceuticals宣布获4700万C轮支持，将用于两个CDK4/6抑制剂G1T28和G1T38的临床开发。G1T28虽然是一个CDK4/6抑制剂，但将是第一个用于降低化疗对骨髓和免疫系统损伤的该类产品。G1T38的定位是best in class，在目前的支付环境下、尤其是抗肿瘤领域是个不靠谱的策略。

【药源解析】：CDK4/6是细胞周期重要调节蛋白，如果抑制这两个酶可以把细胞分裂控制在G1阶段。有很多肿瘤增长依赖CDK4/6，但也有一些肿瘤不依赖这两个酶，比如小细胞肺癌和多数三阴性乳腺癌。除了肿瘤细胞人体还有一些正常细胞也处于较高速度分裂状态，比如血细胞和免疫细胞。因为化疗对这些高速分裂细胞杀伤力很强，所以化疗的一个主要副作用是对骨髓和免疫细胞的杀伤，这也是化疗剂量的主要限制因素。鉴于很多化疗对免疫系统的损伤可能降低了免疫系统清除肿瘤的功能，所以保护化疗使用时的免疫系统将是个很有意义的科学实验。G1T28在化疗之前使用，把免疫细胞控制在G1阶段避免后面化疗对这些细胞的损伤。

这是一个很有创意的使用CDK4/6抑制剂策略，但是这也是一个未经临床确证的策略，所以G1T28的成功率与辉瑞CDK4/6抑制剂palbociclib已经上市没有太大关系。这是一个全新的适应症，将面临所有首创新药需要面临的障碍。虽然CDK4/6抑制剂的机理安全性风险基本消除，但是G1T28的选择性是否能达到palbociclib的水平还有待观察，很多早期的CDK4/6抑制剂因选择性不够高导致毒性太大。

G1T38则是针对依赖CDK4/6增长的肿瘤，这和第一个上市的CDK4/6抑制剂palbociclib用法是一样的。Palbociclib已经成为辉瑞产品线里最重要的一个组成部分，上市一年多一点上季度销售已达到4.3亿美元。礼来和诺华的同类药物在palbociclib显示疗效后也加速了临床开发，所以一两年内应该至少有3个CDK4/6抑制剂在市场上。这样G1T38在竞争中将面临后上市和市场推广相对弱小的双重不利因素，当然不排除如果G1T38确实有优势被辉瑞收购作为palbociclib换代产品的可能。

CDK4/6抑制剂的开发并不是总像现在这样高效率。事实上在很长时间内这类药物的开发如同其对细胞分裂的作用一样处于停滞状态。Palbociclib早在2001年就被合成，但到2009年才开始第一个二期临床。前年Ken Garber在科学杂志写了一篇名叫The cancer drug that almost wasn't的文章，详细介绍了这类药物的开发历程。G1 Pharmaceuticals的意思显然是指其核心产品把细胞分裂控制在G1阶段。但最近UniQure基因疗法从一针治愈的远大目标演化成只治愈一例的不幸现实令我G1这个名字略有担心，希望他们这些产品不要永远停留在一期临床上。

西方首个基因疗法4年仅出售一支

2016年5月5日

【新闻事件】：据报道西方首个基因疗法，荷兰UniQure生产的超级罕见脂蛋白酯酶缺乏症药物Glybera自2012年上市以来只售出一支。一位43岁病人使用Glybera后成功控制了脂代谢异

常，但只有这一位客户显然无法支持这个产品。UniQure已把该产品转卖给一家意大利药厂。UniQure的名字意指基因疗法一劳永逸，但现在成治疗一例就没有销售了。

【药源解析】：这虽然是个个例，但为基因疗法企业敲了一个警钟。薄利多销的重磅模式虽然已经过去，但不是哪个疾病都可以要价百万美元。如果病人数量太少，这里面就没账可算了，脂蛋白酯酶缺乏症整个欧洲才250病人。100万美元的药价任何支付部门都会谨慎又谨慎，令消费过程十分繁琐，据说使用申请书厚度如一毕业论文。当然Glybera不太可靠的疗效也是使用受到限制的一个重要原因。

对UniQure来说成为第一个上市西方市场的基因疗法即使不挣钱也赚了吆喝，所以也算有些隐形收入，去年施贵宝选择和UniQure而不是Celladon联手心衰基因疗法。葛兰素的一个更罕见免疫疾病基因疗法已获得EMA的积极意见，有望今年上市，当然葛兰素肯定也不指望这个产品挣钱。但不是所有公司都能放弃眼前的苟且，多数投资者没心情投资诗和远方的田野。

基因疗法早期的主要障碍是递送和致癌，但现在这两个问题基本算是解决了。但是递送效率还是有很大提高空间，去年Bluebird Bio贫血基因疗法在第二、三例病人的效果远不如第一例。原来以为基因疗法一劳永逸但现在看来对多数疾病这不太可能，去年LCA病人使用宾大的基因疗法1-3年后视力出现衰退。

现在火热的CRISPR技术可能给基因疗法带来一次革新，因为CRISPR是修复病变基因而不是加入外源性基因。但是CRISPR本身也有练门，比如选择性还不理想、需依赖分裂细胞修复DNA、Cas9可能在细胞内滞留时间过长等。但是这是一个非常年轻的技术，所以这些问题都有望以不同程度解决。基因疗法和任何其他疗法一样，如果想要盈利必须为患者带来足够价值。如果病人数量有限，对价值的要求则会更高。

辉瑞欲收购Medivation

2016年5月4日

【新闻事件】：据路透社报道，在赛诺菲以93亿美元收购Medivation被拒不到一周，辉瑞也抛出橄榄枝，但Medivation尚未决定是否会和辉瑞谈判。除了这两家，阿斯列康、诺华、阿斯特拉也都可能有意向收购Medivation。这如同那个90年代电影“*There is something about Mary*”，一时间所有人都同时爱上了Medivation。

【药源解析】：赛诺菲公开的出价是每股52.5美元收购Medivation，但Medivation自己认为至少值每股65美元，有的分析师甚至估价每股70美元。辉瑞没有公开收购价格，但肯定得比赛诺菲高。Medivation的当家产品是前列腺癌药物Xtandi，去年销售近20亿美元，并仍然在增长。这次药源会议上其发明者Michael Jung教授给了一个有趣的回顾。这是Jung教授根据专利文献改造的第162个化合物，即成为重磅药物，非常了不起。

和80、90年代传统重磅药物模式（低价大众药）不同，现在是高价专科药模式，而抗癌药更是处于价格金字塔的顶尖。过去10年抗癌药价从平均每月2000多美元增加到现在的平均每月11000美元，所以很多大药厂加入抗癌药的竞争，拥有优质抗癌药的中小药厂也成了众人迷情的Mary。

制药企业

赛诺菲自己没有什么抗癌产品线，前几年有个所谓的“FIC” PARP抑制剂，结果是个乌龙。去年把抗癌药物研发外包给再生元并缩减了自己的肿瘤研发。辉瑞则靠着CDK4/6抑制剂Ibrance的成功成为肿瘤竞争的一个参与者。诺华前年和GSK资产交换重点放在肿瘤上。阿斯特拉是Xtandi的市场推广伙伴，而阿斯列康近年在抗癌药领域也很活跃。

2008年辉瑞曾收购了Medivation的阿尔茨海默病在研药物dimebon，结果三期临床高调失败。辉瑞最近几次收购都未能得手。前年1000亿收购阿斯列康被拒，今年1600亿收购艾尔建被美国财政部搅局。但是收购的动力还在，增长的压力还在，所以辉瑞收购不会停止。

灰色中的红点：Naurex旧部获6500万风投

2016年5月11日



【新闻事件】：今天由Naurex旧部组建的Aptinix宣布获得6500万美元A轮风投支持。Naurex去年被艾尔建以5.6亿美元收购，但艾尔建并未收购他们NMDA受体调控这个技术平台。Aptinix准备寻找新型NMDA受体调控剂，但不是作为抗抑郁药物，而是针对神经痛、帕金森氏症、和PTSD(创伤综合症)。公司预计第一个一期临床将在今年开始。

【药源解析】：Naurex开始于抗抑郁药物氯胺酮。氯胺酮是个很老的麻醉药，但2000年左右耶鲁科学家发现低剂量氯胺酮可以快速缓解重度抑郁。因为氯胺酮是个NMDA部分激动剂，而氯胺酮有滥用风险（俗称K粉）而且半衰期短，所以寻找更好的氯胺酮类似物立即吸引了诸多企业。跨国巨头如强生、小企业如Turing都涉足这个领域，但Naurex在新类似物上最领先。Naurex开发其主打产品rapastinel（GLYX-13）共花费1.6亿美元，所以以5.6亿出售回报不错。

Rapastinel在二期临床显示一定疗效，但抑郁的安慰剂效应很大而且不容易控制，所以这个疗效能否在三期临床重复还是一个很大问号（如果没有疑问Naurex的价格就不是5.6亿，而是56亿了）。最近又有研究显示氯胺酮抗抑郁可能并非通过NMDA，而是通过其代谢产物HNC的AMPA受体活性，当然这个假说和NMDA假说一样不可靠。但是Rapastinel到目前为止在临床观测到的信号似乎说明按照Aptinix筛选平台找到的NMDA受体调控剂至少在人体安全性可以接受，并对中枢有一定影响。由于中枢神经动物模型的不可靠性，这个关联成为一个有价值的线索。

当然Aptinix所关注的适应症都是非常具有挑战性的。疼痛是最大的未满足医疗需求之一，但其新药研发成功率也和阿尔茨海默一样低不可测。前几周强生在目前止痛最有前景的NGF抗体投

入四个三期临床后放弃该项目。帕金森自50年前左旋多巴之后没有真正新药，Acadia疗效一般的帕金森躁狂药物NUPLAZID™都可能成为今年的最大新产品之一。这些高难度领域满天乌云中发现一丝阳光都会令投资者蠢蠢欲动，Rapastinel的临床信号令Aptinix这个NMDA平台成为一个灰色中的红点。

辉瑞准备开始三合一免疫疗法组合临床试验

2016年5月10日

【新闻事件】：据报道辉瑞准备明年开始第一个三合一免疫疗法组合的一期临床。这个组合包括PD-L1抗体Avelumab、4-1BB激动剂Utomilumab、和一个OX40激动剂。据称该试验准备探测人体能忍受多大程度的免疫激活，并找到最佳平衡点。现在PD-1抗体的年花费达到15万美元，所以三个新型免疫疗法的价格令支付部门担心。辉瑞说因为他们拥有所有三个产品，所以定价可以更灵活。

【药源解析】：当今最为耀眼的药物可能得算肿瘤免疫疗法，但肿瘤治疗的未来属于组合疗法。多数人认为免疫疗法会成为未来癌症组合治疗的核心，美国最近的肿瘤登月计划把免疫疗法组合作为一个主要方向。现在有大量免疫疗法和化疗、放疗、靶向疗法、表观遗传疗法的组合、以及免疫疗法之间组合在临床试验中。因为胃肠菌群似乎对免疫应答有关键影响，粪移植和免疫疗法组合指日可待。

但是这些免疫抑制机制存在是有其道理了，免疫应答如果失控会造成非常严重的后果。自身免疫疾病本身是一类严重影响人类健康的疾病，免疫疗法也在临床试验有过严重副作用。CAR-T的细胞因子风暴造成过若干病人死亡，在此之前的一个叫做TGN1412的CD28超级激动剂曾把6个一期临床志愿者全部送进重症病房。虽然PD-1抗体相对安全，但这些组合的安全性却是另一种游戏。三个新型免疫疗法的组合风险显而易见。辉瑞必须十分谨慎，以避免类似TGN1412悲剧的重演。

目前最成功的免疫疗法组合可能得算CTLA-4抗体Yervoy和PD-1抗体Opdivo在恶黑的治疗，虽然毒性很大但应答率确实比单方高很多。这两个组合机理上非常合理，CTLA-4抗体增强早期免疫应答、PD-1抗体延长T细胞杀伤力。而很多其它组合则机理上缺乏足够根据，而现在的临床前模型又预测能力很差，所以只能依靠临床试验。而现在病人分类和对免疫疗法应答的生物标记也处于早期，这些因素令组合免疫疗法的开发成本远高于相对成熟细胞毒抗癌药物。虽然类似今天这种投机性试验可能发现重要疗法，但长远看上述短板至少有一部分需要补齐才能可持续发现新型免疫疗法。

Avelumab估计和其它PD-1/PD-L1抗体类似，但我们对4-1BB和OX40激动剂却是所知甚少。已公布的疗效和安全性信息并未显示这两个机理有超过PD-1抗体的迹象。在Opdivo和TGN1412之间肯定有一些更有效、安全性可以接受的组合疗法，但如上所述如何找到这些疗法绝非易事。这和投资股票有一定相似之处。无论牛市、熊市总有一些股票会大大超过大盘表现，但找到这些股票是个技术活。

临床快讯

葛兰素终止Ionis合作开发项目

2016年5月27日

【新闻事件】：今天葛兰素宣布将停止继续开发其合作伙伴Ionis的RNA药物IONIS-TTRrx用于transthyretin (TTR, 一种转运蛋白) 淀粉样变性, 原因是 在一个叫做NEURO-TTR的三期临床实验中发现少数病人 (不超过5人) 有血小板严重下降副作用, 但并未公开是否有病人因此死亡。NEURO-TTR针对一个叫做家族性淀粉样多发性神经病变 (FAP) 的一种罕见遗传病。这些疾病是因为TTR的三级结构出错引起。

【药源解析】：IONIS-TTRrx是一个所谓二代反译寡聚核酸 (ASO), 比早期的RNA药物更加稳定、活性更好。据Ionis的CEO今天讲在此之前他们从未观测到血小板下降。这一方面可能说明这类副作用发生不频繁, 但也说明现在我们对这个副作用的了解不多。另一个类似药物volanesorsen也在临床试验中发现类似副作用, 说明这个副作用可能和TTR这个机理无关。投资者怀疑整个技术平台可能有问题。所以虽然IONIS-TTRrx只是在研30左右个项目中的一个 (虽然是比较晚期项目), 但今天Ionis股票暴跌40%。在此之前Ionis今年股票已经随着整个生物制药下降了65%。

葛兰素在专科病没现在这样主流的时候就进入罕见病, 是最早进入罕见病研发的大药厂之一。2010年葛兰素和Ionis签订一个大规模开发ASO药物的合约, 总值达到15亿美元 (但首付很少)。今天这个事情对整个合作是个巨大打击。最近几年葛兰素大型临床试验频繁失手, 很多时候是因为进入三期临床的药物没有足够科学证据。其少帅Witty爵士也年纪轻轻就即将被退休。但葛兰素今天这个决定现在看是相当理智的。

Ionis原名叫ISIS, 由于和臭名昭著的恐怖组织同名所以今年改成Ionis。Ionis是RNA药物的先驱, 开始于上世纪80年代末。在CRISPR、siRNA、基因疗法这些现代DNA、RNA药物之前最早调控小分子药物无法调控的细胞内靶点的技术就是ASO。但是到目前为止Ionis只上市两个药物, 其中一个90年代眼病药物因为市场太小而撤市。2013年又上市一个叫做Mipomerson的药物, 用于治疗纯合家族高血脂症。开辟一个新型治疗途径并非易事, 抗体药物从雏形到上市药物也用了近30年时间。所以CRISPR等技术虽然现在热火朝天但要变成新疗法还有很长的路要走。

FDA专家组高票支持基础胰岛素/GLP激动剂组合

2016年5月26日



【新闻事件】：继前天以16:0支持诺和诺德IDegLira, 今天FDA专家组再次以12:2高票支持赛诺菲的同类药物iGlarLixi。两个

反对票是因为对注射用针的顾虑。这两个降糖药都是基础胰岛素和GLP激动剂组合。IDegLira是诺和诺德最大产品利拉鲁肽和其德谷胰岛素Tresiba的组合, 而iGlarLixi则是赛诺菲最大产品甘精胰岛素Lantus和其利西拉肽组合。赛诺菲重演PCSK9竞争手段, 本着宁失数子不失一先的原则花了2.45亿美元买了一张优先评审券。

【药源解析】：胰岛素是一个有90多年历史的老药, 但现在依然是世界糖尿病市场的绝对主力, 各类胰岛素产品占到糖尿病药物总销售的一半左右。胰岛素最大的问题是降糖和血糖水平无关, 所以治疗窗口小, 容易导致低血糖。另外体重增加也是一个严重副作用, 因为很多糖尿病人体重也超出常人。GLP激动剂则弥补了这两点不足, 这类药物降糖与血糖浓度相关, 而且可以降低5%左右体重。事实上利拉鲁肽是史上第一个注射减肥药物, 也是少数显示心血管收益的降糖药之一。

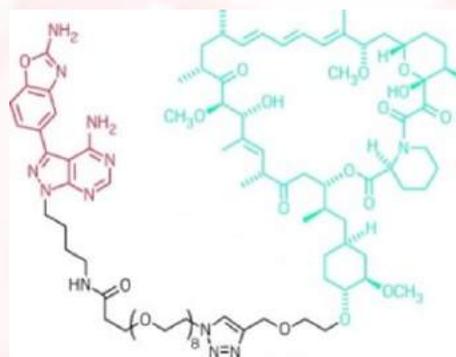
所以这个组合即可以长时间维持正常水平的HbA1c, 又可以降低空腹、饭后血糖。两个组合降低近2%的HbA1c, 效果好于两个组分单独使用, 也好于绝大多数口服降糖药。另外因为这两个药物都是注射剂, 所以两针并一针确实患者使用更加方便。当然这个方便性并非免费, 这两个新产品将价格不菲。这一周制药界新闻围绕各类组合药物, 如心衰药物Entresto、偶联分子RapaLink。一方面说明寻找全新机理依然十分困难, 另一方面也说明现在开发技术体系可以应对较为复杂的复方药物开发。

糖尿病是当今最大疾病之一, 预计2020年全球糖尿病患者可达4-5亿, 潜在市场超级大。糖尿病虽然表现为简单的血糖异常, 但其发病机制复杂、药物降糖收益随降糖机理不同完全不一样。现在已有SGLT抑制剂和GLP激动剂显示心血管收益, DPP4抑制剂可以安全降糖, PPAR激动剂则安全性争议较大。传统的降糖药开发关注肌肉、脂肪组织的糖吸收和肝脏的糖代谢, 但今天Nat. Med. 有一篇文章报道中枢注射一剂FGF1可以长期控制动物血糖。而胃结扎手术早就证明可以长期控制糖尿病患者血糖。而这两个手段都有与体重下降无关的降糖效果, 这说明中枢和胃肠荷尔蒙可能是控制糖尿病的有效办法。

糖尿病是个大众常见慢性病, 短时间血糖失控无生命危险。而且糖尿病已有很多药物, 所以新药的市场表现是疗效、安全性、价格等多种因素微妙博弈的结果。上个月默沙东刚刚停止了长效DPP4抑制剂的开发, 但类似IDegLira、iGlarLixi这样的胰岛素衍生产品依然不断涌现。

联合起来对抗耐受: RapaLink-1

2016年5月25日



临床快讯

【新闻事件】：昨天《自然》杂志发表了一篇用分子链接策略寻找mTOR耐受乳腺癌药物的文章。mTOR有分别与雷帕霉素和ATP结合的两个口袋，但这两个口袋都可能会发生变异，所以雷帕霉素类似物以及ATP竞争性mTOR抑制剂如AZD8055活性下降。作者的策略是把与这两个口袋结合的分子通过一个无张力片段接在一起。因为结合能相加后活性成指数增长，所以链接后分子即使对变异型mTOR也有足够的亲和力。因为这两个口袋相距较远，所以他们能找到的最佳链接片段含有39个重原子。这个被称作RapaLink-1的庞然大物似乎可以进入细胞，并比雷帕霉素和AZD8055的物理混合物更有效抑制mTOR。

【药源解析】：首先讲讲大背景。PI3K-AKT-mTOR通路是细胞生存的重要网络之一，对很多肿瘤生长起关键作用但对很多正常功能也很重要。所以抑制这条通路的主要困难不是抑制程度问题，而是如何找到适合每个节点抑制的适应症。目前批准的雷帕霉素类似物单方效果都一般，肾癌已经被PD-1抗体击败。雷帕霉素类似物并未批准用于乳腺癌，所以治疗mTOR双变异乳腺癌并非肿瘤治疗最迫切的难题，虽然临床上确实已观测到这类变异。另外雷帕霉素最早作为免疫抑制剂上市，对免疫系统的影响复杂，在以肿瘤免疫疗法为主的治疗体系中找到合适的使用方法也不是一件容易的事情。

把两个配体结合在一起增加活性这个理念早就有，但是并没有什么太成功的例子。把两个药物水平配体结合在一起如果在理想状态下将会产生类似不可逆配体一样超高活性配体，但是39个原子的无张力长链会有大量的熵损失（即在无数构象中只有少数能同时结合两个口袋），所以RapaLink-1并没有比两个组成部分活性高很多。理论上可以使用刚性链接避免熵损失，但找到合适的刚性链接非常困难。他们没有报道结合常数变化，但从多数细胞实验结果看活性改进有限。除了双变异mTOR其它细胞实验活性我目测都在10倍以内。当然这里有过膜能力的区别，但是从那个三天的细胞实验看，第一天疗效就很明显，说明过膜并非主要障碍。

作者没有报道RapaLink-1的PK，但说最高耐受剂量是每天1.5毫克，说明这个东西毒性不小，可能半衰期短所以血药浓度峰谷差别太大。如果PK不好，如何优化这样一个大分子将不是件容易的事，尤其是两个口袋都要照顾到。RapaLink-1和雷帕霉素/AZD8055的物理混合物比疗效改进有限，毒性可能更大，所以治疗窗口未必改善。这样大的分子剂型选择也是挑战。

昨天有人把RapaLink-1叫做1+1>2的神药有点夸张。它连药都不是，更谈不上神药。另外自由能的1+1对应的活性变化是指数的1+1，标准不应该是2。RapaLink-1作为化学生物学工具分子有一定价值，要成为有竞争力的药物困难重重。

诺华ribociclib因疗效显著被提前终止，辉瑞Ibrance之争对手呼之欲出？

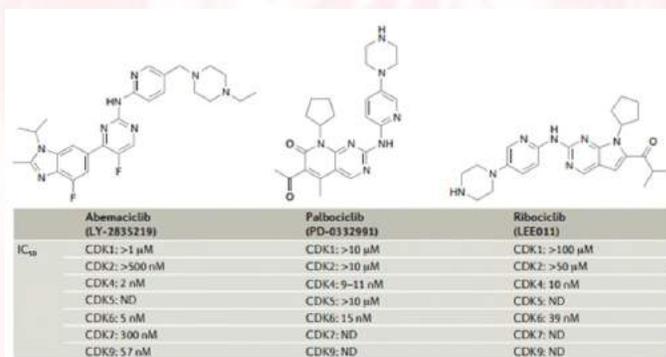
2016年5月20日

【新闻事件】：诺华CDK4/6抑制剂ribociclib (LEE011) 在一个叫做MONALEESA-2的3期临床试验中，和来曲唑联合使用相比安慰剂对照组因显著延长患者的无进展生存期 (PFS) 而被提前终止。MONALEESA-2是一项随机、双盲、安慰剂对照的关键3期临床

试验，在全球294个中心的668位激素受体阳性 (HR+) 和人表皮生长因子受体2阴性 (HER2-) 的绝经后妇女患者中进行。一级实验终点是无进展生存期 (PFS)，次要终点有总生存期 (OS)、客观应答率 (ORR)、生活质量、安全性和耐受性。一个独立数据监测委员会日前按照预定计划对MONALEESA-2进行了中期数据分析发现，ribociclib联合来曲唑和安慰剂对照组 (联合来曲唑) 相比显著改善这些患者的无进展生存期 (PFS)。不良事件与之前报道的结果相似。虽然该试验因伦理原因被终止，对照组患者转移到治疗组，但将继续收集患者的总生存期数据。这个中期临床结果的详细数据会在相关医学会议上报道。

【药源解析】：之前我们多次讨论过，鉴于细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 对正常细胞的调控功能以及制备高选择性CDK抑制剂的技术挑战，CDK抑制剂类的新药开发一直缓慢。直到2009年辉瑞才全速推进其口服、选择性的CDK4/6抑制剂palbociclib的临床开发，并在2015年2月3日获得FDA加速批准上市 (商品名：Ibrance)，推出临床上首个CDK4/6抑制剂。结果Ibrance获得巨大商业成功，上市当年的销售就高达7.23亿美元。而且Ibrance今年的销售继续高歌猛进，第一季度又给辉瑞带来4.29亿美元收入，迅速进入重磅产品序列。多个机构预测Ibrance的销售峰值将超过45亿美元。

随着Ibrance的商业成功，开发选择性的CDK4/6抑制剂的竞争也变得前所未有的激烈。目前最有希望和辉瑞Ibrance竞争的在研产品有诺华的ribociclib (LEE011) 和礼来的abemaciclib。除此之外，G1 Therapeutics的G1T38也针对Ibrance相同的适应症，试图开发所谓的“best-in-class” CDK4/6抑制剂。当然辉瑞的Ibrance至少在HR+/HER2-晚期乳腺癌这个适应症上遥遥领先，并继续巩固其在相关患者人群的领先地位，那么其它“选手”能对Ibrance构成威胁，蚕食一部分的CDK4/6抑制剂市场吗？



上图是abemaciclib、palbociclib (Ibrance) 和ribociclib三个CDK4/6抑制剂的化学结构和体外活性和选择性。从这些初步体外数据来看Ibrance、ribociclib、和abemaciclib的区别不大，礼来的abemaciclib体外活性稍高但在临床上也不应该显示明显区分。事实上到目前为止还未有数据表明ribociclib或abemaciclib在这个人群显示和Ibrance相比的任何疗效或安全性优势。根据一个用于申报的，有165位ER阳性、HER2阴性晚期乳腺癌患者参与的2期临床结果，Ibrance/来曲唑联合治疗组相比来曲唑单药组无进展生存期 (PFS) 从10.2个月延长至20.2个月，但中期分析显示总生存率并未改善。

临床快讯

ribociclib或abemaciclib同样没有总生存期数据。据称礼来的abemaciclib和辉瑞、诺华产品相比潜在的临床区分最大，主要表现在胃肠道副作用相对较小，有望能每天给药，提高CDK4/6抑制剂的临床疗效。而且和其它两个产品相比骨髓抑制也更少。不过这些结果都不具有统计学显著。

虽然诺华ribociclib的3期临床因疗效显著被提前终止，即使马上申报其上市时间也要比辉瑞晚2年，再加上和Ibrance相比未有明显临床区分，除非将来在总生存期方面显示明显优势否则很难对Ibrance的市场销售造成威胁。和诺华相比礼来的abemaciclib情况稍好，但也不大可能蚕食Ibrance现有的较大市场份额。因此，palbociclib的paloma-3实验、ribociclib的MONALEESA-2实验、以及abemaciclib的Monarch2临床结果是这3个CDK4/6双抑制剂在乳腺癌这个适应症领域角逐的关键。

以上开发CDK4/6抑制剂的市场竞争也是以me-too/me-better药物开发为代表的，没有明显临床区分药物开发的一个缩影。随着支付方进一步主宰处方药的使用，这部分产品将进一步受到市场挤压。药源最近报道即使象Opdivo这样的明星产品也会遭到支付方的拒绝（见“NICE拒绝Opdivo，支付政策决定新药产出”）。因此，相同机制或me-too药物的开发要充分利用癌症不是一种疾病这个先天条件，充分利用生物标记和first-in-class产生一些临床区分。比如罗氏的抗PD-L1抗体虽然比Opdivo和Keytruda晚上市2年，但在晚期膀胱癌这个适应症率先上市（见“FDA批准首个PD-L1抗体atezolizumab”）。更重要的是atezolizumab能充分利用罗氏庞大的抗肿瘤产品线 and 更多的产品开发联合用药。G1 Therapeutics也从降低化疗对骨髓和免疫系统损伤的另一个方面着手，开发其G1T28的不同适应症。当然，因为这是开发全新适应症，虽然CDK4/6抑制剂已经被证实治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌有效，但对其它适应症并没有多少指导作用，仍然将面临首创药物的大多数风险。

FDA批准首个PD-L1抗体atezolizumab

2016年5月19日



【新闻事件】：今天FDA提前四个月批准了罗氏旗下基因泰克的PD-L1抗体atezolizumab（商品名Tecentriq），作为二线药物用于治疗一种叫做urothelial carcinoma的最常见晚期膀胱癌。同时FDA也批准了Ventana的PD-L1伴随诊断试剂SP142。在一个310病人参与的单臂临床试验中，15%患者对Tecentriq应答。其中PD-L1表达阳性患者应答率为26%，PD-L1阴性患者应答率为10%。作为第一个上市的PD-L1抗体，Tecentriq价格为1.25万美元/月，和PD-1抗体价格类似。专家预测Tecentriq峰值销售25亿美元。

【药源解析】：除了疗效，Tecentriq和化疗相比严重副作用发生率一半，对于这些年龄较大患者来说这个优点非常重要。PD-L1是PD-1的配体，所以和Opdivo、Keytruda类似，Tecentriq的机理是阻断PD-L1/PD-1相互作用。虽然PD-1还有另一个配体PD-L2所以理论上阻断PD-1和PD-L1可能有不同的疗效和安全性，但目前已有数据表明这两个策略临床表现基本一致。总应答率都在20%左右，和PD-1抗体比PD-L1抗体严重副反应发生率略高、但因药物致死率略低。临床疗效Tecentriq和Keytruda在膀胱癌应答率也非常接近。

Tecentriq此前已获得FDA突破性药物、加速审批、优先审批等多重地位，所以审批速度相当惊人。Tecentriq的下一个主要适应症非小细胞肺癌的PDUFA为今年十月，按照FDA在去年四天批准Opdivo增加适应症的效率推算，Tecentriq很快会获得NSCLC这个适应症，成为Opdivo、Keytruda的一个重要竞争对手。

虽然Tecentriq是第三个在PD-1/PD-L1这个节点阻断这个免疫抑制信号通路的药物，但这是首个PD-L1抗体。另外现在主流的看法是免疫疗法以及肿瘤治疗的未来依靠组合疗法，而基因泰克拥有众多机理不同的重磅抗癌药物，而且临床开发经验十分丰富。所以今天批准Tecentriq上市可能只是基因泰克蚕食PD-1和免疫疗法市场的开始。

新药研发中一个有效新机理的发现通常非常随机，所以即使大公司有钱、有经验在发现新机理和概念验证药物上不占任何优势。很多人认为大企业畏惧风险的习惯可能还令他们和小的生物技术公司比处于劣势，诸多大型产品（包括Opdivo和Keytruda）都来自收购似乎也说明这一点。但是如果一旦机理的雏形建立，在充分利用这个机理高效率寻找针对这个机理药物方面，罗氏这样的大企业占有一定优势。现在难以想象小生物制药公司能有效参与PD-1/PD-L1市场的竞争。

免疫疗法开始爬坡：Aduro胰腺癌疫苗二期临床失败

2016年5月17日

【新闻事件】：今天Aduro肿瘤疫苗组合在一个胰腺癌二期临床未能达到试验一级终点。这个试验比较肿瘤疫苗GVAX和一个携带肿瘤抗原间皮素的灭活细菌CRX-207组合、CRX-207自己、和标准化疗比较，一级终点是生存期。结果化疗组中值生存期4.6个月、CRX-207组5.4个月、CRX-207+GVAX组3.8个月。虽然CRX-207组中值生存期高于对照，但据Aduro讲两组生存曲线很接近。而复方组生存期低于对照，这也是一周内第二次肿瘤疫苗在胰腺癌疗效差于对照。上周Newlink的Algenpantuce1-L在另一个人群中比对照生存期短3个月。今天Aduro股票下滑17%。

【药源解析】：GVAX是一个90年代开发的技术，类似牛痘GVAX是失去增殖功能但依旧可以诱发免疫反应的肿瘤细胞，理论上可以激活病人免疫系统。GVAX在一个前列腺癌三期临床失败后被Aduro收购。CRX-207是Aduro核心技术LADD的产品之一，使用灭活的李斯特菌引入肿瘤抗原，所以也可以增强肿瘤免疫应答。在一个针对胰腺癌的二期临床中，CRX-207+GVAX比单独使用GVAX延长2.2个月中值生存期。所以根据最粗糙的计算，如果CRX-207+GVAX>GVAX，CRX-207>标准疗法>CRX-207+GVAX，那么GVAX应该差于标准疗法。据说这也是现在投资者对GVAX的估价。也有人认为CRX-207同样没有价值，今天Aduro市值仅比现金高一亿多

临床快讯

美元，而他们在现在比较热门的小分子免疫疗法STING项目上还领先。Aduro仍然在进行CRX-207和检查点抑制剂的联合用药临床，希望去除肿瘤微环境的免疫抑制会咸鱼翻身。

免疫疗法最近几年成就显著，已经有细胞因子IL2、治疗疫苗、检查点抑制剂、溶瘤病毒、双特异抗体先后上市，CAR-T也在临床试验中显示非常惊人的疗效。短时间出现这些重要进展注定这个领域会出现一定泡沫，从大药厂到小生物技术公司、从大学到政府到名人捐赠无不向免疫疗法倾斜。大家都怕行动慢了错过这个大潮，但是不顾开发成本即使找到一些新型免疫疗法，今天的支付环境下也未必会得到相应回报。起大早赶晚集和睡懒觉是同样危险的投资方式。

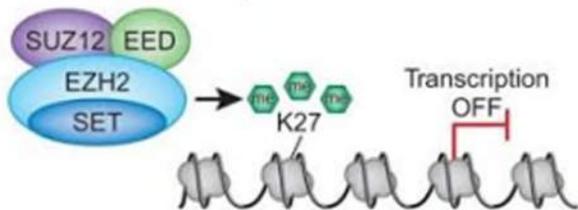
和靶向疗法第一个上市的格列卫最后成为最成功靶向药物类似，除了检查点抑制剂，目前其它上市的免疫疗法效果一般，商业前景有限。比如和昨天著名电视节目60分钟介绍的杜克大学溶瘤病毒类似产品，安进的T-Vec预测峰值销售只有2亿美元，虽然以后的组合疗法可能会扩大市场。但是即使象Opdivo这样颠覆性药物最近也被英国的NICE拒绝支付，而随着更多疗法的出现各国支付压力都在增加。所以控制研发成本非常重要，但最近制药工业有点孤注一掷。正像我们以前讲的，到2b和3期临床去验证每一个科学假说的研发模式无法持续。

当然并不是说免疫疗法已经到了尽头、治疗性肿瘤疫苗已经到了尽头。恰恰相反，免疫疗法依旧是征服肿瘤的最大希望，但是面对支付环境的变化厂家应该控制冒险的节奏。以前是几乎每个战役都值得打，即使伤亡惨重回报还是更大。但现在时代不同了，损兵折将凯旋而归可能连粮草钱都要不回来。

Epizyme表观遗传药物IND申请被FDA受理

2016年5月6日

EZH2 overexpression



【新闻事件】：今天美国生物技术公司Epizyme的表观遗传药物、EZH2抑制剂tazemetostat的IND申请被FDA受理，将开始BAP1缺失间皮瘤的临床开发。40-60%的新发间皮瘤属于BAP1缺失型，Epizyme准备今年第三季度开始间皮瘤的二期临床试验。Tazemetostat已经在淋巴瘤的二期临床研究中。

【药源解析】：每年IND有很多，但是因为表观遗传药物虽然可能有很大潜力但目前还处于艰难的爬坡阶段，所以即使只是IND也值得讨论一下。在免疫疗法大潮出现之前，表观遗传学一度被认为是一个重要的抗肿瘤研究方向。表观遗传蛋白通过化学改造DNA、组蛋白而控制基因的表达，即使基因组成完全一样的双胞胎由于DNA、组蛋白修饰不同可以有不同身高、体重、疾病。EZH2是一个叫做PRC2的甲基化复合物的催化酶部分，在胚胎发育时很活跃，成人后活性大大下降。EZH2甲基化H3组蛋白第27位

赖氨酸，如果过度活跃会限制抑癌基因的表达。

EZH2是表观遗传学中最为成熟的靶点，而Epizyme是表观遗传学的领导者之一。GSK也有一个较为领先的EZH2抑制剂，但tazemetostat是FIC。因为EZH2在淋巴瘤中变异或过度表达最多，所以EZH2抑制剂的第一个适应症是淋巴瘤，但目前为止效果一般。间皮瘤作为实体瘤微环境更为复杂，今年早些时候阿斯利康宣的CTLA4抗体tremelimumab在一个间皮瘤的二期临床试验失利，这个相对罕见的肿瘤依然没有化疗以外的有效疗法。

目前上市的表观遗传药物以治疗血液癌症的HDAC和DNMT抑制剂为主，EZH2是HMT里比较领先的。另一个HMT抑制剂，Epizyme自己的DOT1L抑制剂EPZ-5676也临床表现一般。但是表观遗传学还处于早期，理论上讲表观遗传蛋白的变化影响基因表达的生态环境，所以可能会有和调控肿瘤生长途径不同的治疗效果。另一类表观遗传蛋白BET最近也非常引入注目。

表观遗传蛋白当然也影响免疫相关基因的表达，所以和免疫疗法的组合代表了现在肿瘤治疗最前沿。今年在一个小型肺癌实验中，HDAC和DNMT抑制剂（两中表观遗传药物）和Opdivo联用显示一定前景（6人中4人存活两年以上）。当然这都是非常早期的结果，但是如果考虑到表观遗传机理的独特性，这些临床观察还是令人充满希望。

再生元止痛药fasinumab二/三期临床显示疗效，NGF抗体依

旧扑朔迷离

2016年5月3日



【新闻事件】：今天再生元的止痛药、NGF抗体fasinumab在一个二/三期临床显示疗效。在421名中重度膝、胯关节疼痛患者参与的临床试验中，fasinumab的1-10毫克四个剂量都降低3个多点的疼痛指数，安慰剂组降低2.25点，基线指数在6点几。所有四组和安慰剂组比较都达到统计显著。17%患者出现不同程度副作用。因为有tanezumab的前车之鉴，入组前筛选了2%可能关节受损病人。再生元仍需做一个近万人的安全性试验和一个注册用三期临床试验。

【药源解析】：NGF是神经生长因子的缩写。顾名思义这个蛋白和神经元的生长有重要关联，所以NGF抗体是否会损伤神经元一直是个令药厂担心的问题。但大量临床前高剂量动物实验和目前数千病人临床试验的经验表明NGF抗体至少在有效剂量下不会对神经元产生太大影响，只是会令某些神经元有所缩小，但并不会

临床快讯

因为长时间用药而恶化，并且停药后可逆。

NGF令药厂感兴趣的是其疼痛信号传递功能，罕见人体基因变异表明阻断NGF或其受体TRKA可以终止疼痛信号。据估计NGF抗体是少有的疗效能和吗啡类药物媲美又无成瘾风险的止痛药。所以10年前NGF是非常火热的项目，市场总值当时估计为百亿美元以上。但2011年辉瑞从Rinat收购的tanezumab在临床试验中显著增加膝盖损伤，令FDA叫停了NGF抗体在OA上的临床试验。不久FDA把临床暂停扩大到其它止痛适应症，原因不清。当时厂家的解释是NGF抗体效果太好，所以病人失去痛感后过度运动，所以导致关节严重损伤。但如果是这样其它止痛药如吗啡也应该有同样后果。所以也有人指出NGF和骨骼代谢有关，阻断NGF可能干扰骨重建。

现在慢性疼痛是美国和整个世界主要致残疾病，而吗啡类药物滥用死亡人数达到令人震惊的水平。以至于FDA新局上任前国会听证会的两个主要质疑之一就是他是否有能力治理吗啡类药物滥用问题。美国亟需一类能代替吗啡的新型止痛药。所以2012年FDA在重新审查安全数据后全面开放NGF抗体临床试验。2013年礼来宣布将出资18亿美元和辉瑞联手开发tanezumab。NGF领域似乎有峰回路转。

但这个领域依然存在大量变数。FDA取代吗啡类药物的决心到底有多大并不明朗。NGF自己也有很多未知因素，tanezumab用药组换膝盖人数是安慰剂组四倍，完全归结于病人忘乎所以不太合理。如果因为膝盖损伤NGF抗体被限制在重病人群、不能长期使用、如果再有剂量限制（剂量低会导致疗效差于吗啡类药物）则更可能把NGF变成一个特殊用途药物。另外现在临床试验必须筛除关节病变人群，仅这一项就增加1-2亿开发成本。所以今年强生在做个4个三期后放弃了其NGF抗体项目。NGF抗体依旧扑朔迷离。

FDA批准Acadia帕金森症躁狂药物NUPLAZID™

2016年4月30日



【新闻事件】：今天FDA批准了Acadia帕金森症躁狂药物NUPLAZID™(通用名pimavanserin)，成为第一个用于治疗帕金森患者幻觉和妄想并发症的新药。NUPLAZID的原定PDUFA是这个周日。NUPLAZID在此之前获得FDA突破性药物地位并获得优先审批资格。今年三月FDA外部专家组高票支持NUPLAZID上市，所以今天的结果不算意外。同样不出意外的是NUPLAZID也有增加死亡事件的黑框警告，但是治疗躁狂的很多药物都有黑框警告。

【药源解析】：帕金森是一个常见老年病，美国每年就有5万新

增病人，其中有50%可能会有并发的躁狂症状，美国有15-20万潜在患者。这是令家属和看护人员非常头疼的一个疾病，目前尚无批准药物，老药氯氮平被经常标签外使用。NUPLAZID的黑框警告来自唯一成功的三期临床试验（另两个试验未达到一级终点）。在那个试验中91个使用NUPLAZID的病人中有7人完全应答，而5人发生严重不良反应，其中一人死亡。NUPLAZID另一个严重副作用是摔倒事件增加，这对年轻人来说这可能不算严重的副作用，但对老年人来说头晕可以导致摔倒频率上升进而导致骨折甚至内脏损伤，所以可能是个非常严重的问题。

NUPLAZID是高选择性5羟色胺受体2A亚型反向激动剂，但没有多巴胺受体活性，因此没有其它精神分裂药物的不自主运动副作用，这对帕金森患者很重要。Acadia在90年代用一个叫做R-SAT的筛选模型通过对130,000化合物库的筛选找到一个选择性的5羟色胺受体2A亚型反向激动剂活性的先导物，经过优化成为NUPLAZID。因为市场上没有竞争产品NUPLAZID预计峰值销售可达14亿美元，将成为今年的一个主要上市产品。

NUPLAZID一路磕磕绊绊，Acadia过去5年股票最高达到过50美元，也曾跌破过1美元。不仅前两个关键临床试验失败，去年因为生产问题又推迟了上市申请。同一天CEO突然离职却没有官方解释，结果导致股票大跌25%。这些发生在产品进入临床后的事情从侧面反映现在新药研发报批的高度复杂性和不可预测性，这对投资者的耐心和意志都是严峻的考验。现在NUPLAZID九死一生成了帕金森症躁狂新的标准疗法，Acadia投资者可以好好庆祝一下了。