

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 7
July 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ 四大纪律，五项注意 2
- ◇ FBDD 20岁：生日快乐！ 2
- ◇ 抗肿瘤药物研发大潮的驱动力及潜在风险 3

临床快讯

- ◇ Veliparib联合卡铂治疗三阴乳腺癌相比金标显疗效优势 4
- ◇ TauRx 乐观解读LMTX三期临床失败 5
- ◇ 晚期前列腺癌药物Galeterone三期临床失败 5
- ◇ Puma提交Neratinib上市申请 6
- ◇ FDA专家组高票支持brodalumab，Zafgen终止beloranib 7
- ◇ 罗氏二代CD20抗体Gazyva错过DLBCL临床试验终点，me-better是怎样炼成的？ 7
- ◇ 鸡肋陷阱：IL17受体A抗体brodalumab价廉物不美 7
- ◇ 首个高选择性、低极性磷酸酶抑制剂 8
- ◇ SAGE-547重度产后抑郁显示积极疗效 8
- ◇ CAR-T再遇车祸，Juno叫停关键临床试验 9
- ◇ Juno之CAR-T事故，唐僧会怎么看？ 9

制药企业

- ◇ 赛尔基因两年收购花费32亿美元 11
- ◇ Medivation再度拒绝赛诺菲 11
- ◇ Arena裁员73%，鸡肋药物的代价 11

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com



制药工业

四大纪律，五项注意

2016年7月29日



【新闻事件】：这一期的《科学转化医学》杂志发表了默沙东 Robert Plenge写的一篇有关新药研发纪律性的文章。在这篇文章为“disciplined approach to drug discovery and early development”的文章中作者提出四大纪律，即靶点与人体疾病的因果关系、治疗手段（大分子、小分子、RNA等）、生物标记、概念验证临床试验和五项注意。文章题目已经说明这些策略是为了改善晚期临床试验的成功率，因为这是新药研发成本的主要部分。这四大纪律描述了一个理想新药项目需要具备的条件，但现实工作中这样的项目不多，那么这些指南到底有什么指导作用呢？

【药源解析】：最核心的是第一条，即人体因果关系。很多项目是基于疾病与靶点的关联数据，但关联不一定是因果关系。比如发生一纵火案，现场可能有很多人，但有些是来救火的、有些是看热闹的，纵火犯可能在里面也可能不在里面。另外很多项目立项来自动物数据，尤其是中枢神经项目。动物和人的生理病理并不完全相同，疾病模型和疾病也不同。所有进入临床的项目都有动物疗效，但只有10%能上市。原来有句话说如果你想治愈癌症，你最好是个小鼠。作者指出一些现在正在兴起的技术如大规模基因测序可以帮助找到有因果关系的靶点。

第二条是用什么治疗工具。每个治疗策略都有优缺点，如小分子无法有效调控很多所谓nondruggable靶点、抗体无法进入细胞、DNA/RNA可逆性差，所以要根据治疗需要选择合适的治疗工具。作者特别强调不要根据技术的难易程度选择治疗工具而放松第一条对靶点的要求，比如细胞表面受体最容易找到合适的配体，但对治疗疾病不一定有用。

第三条说的生物标记是指联系机理与治疗效果的标记如LDL，而不是像EGFR、PD-L1这些用于病人分类的生物标记。观察用药后这类标记的变化既能知道药物是否调控了目标蛋白，又能较可靠地预测治疗效果（因为如果遵守第一条靶点和疾病应有因果关系）。PCSK9-LDL-心血管事件是这个逻辑链条的一个突出例子。

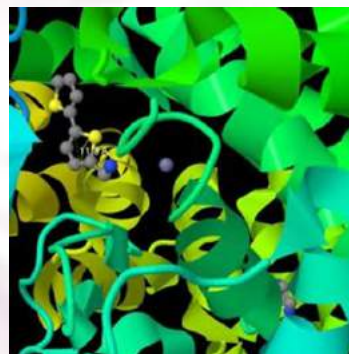
第四条是临床概念验证。如果你满足了上面三个条件那么临床试验也不用遵循传统的三步模式，概念验证可以在更有目标的人群用更灵活的模式做到。当然如果做到前三点临床试验的失败率应该已经很低了，怎么做都有道理。

最后作者提出五项注意事项，即人体大数据还不完善、基因学观察未必能用药物重复、有些复杂疾病没有单一靶点、治疗窗口还需根据具体药物界定、数字化技术要继续创新以测量以前无法测量的临床指标。

新药研发成本太高是事实，如果能找到足够满足这些条件的项目新药产出效率会增加也是事实。作为一名早期阶段新药研发工作者，我举双手欢迎符合这四个条件的新项目，但在我近20年的工作中尚未遇到一个这样的优质项目。这好比某球队经常输球，有专家提出改善进球成功率的办法是只在离门10米以内没有防守队员时才射门。这无疑会提高成功率，但你哪里去找这种机会呢？另一个极端是久攻不下50米就开始远射，现在制药工业确实和这种情形更接近，如最近的10大潮。所以这篇文章还是有一定的警示意义。

FBDD 20岁：生日快乐！

2016年7月16日



【新闻事件】：今天《自然综述药物发现》发表一篇基于片段药物设计（FBDD）的综述文章。讨论了FBDD的理论基础，即片段越小击中率越高；已经取得的成就，包括两个上市药物（BRAF抑制剂Vemurafenib和BCL抑制剂Venetoclax）、30个进入临床候选药物、和在化学生物学如KRAS通路的研究；片段库设计（高纯度、水溶性、小分子量、无非特异配体）、筛选（高灵敏检测方法如SPR、NMR、TSA）、优化（基于蛋白结构的药物设计）；以及对未来的展望。

【药源解析】：这篇文章写的比较概况，但FBDD的优点到也基本都覆盖了，只是缺点写的不多。一般认为FBDD起源于1996年 Steve Fesik和其同事发表在《科学》杂志的那篇SAR by NMR文章，今天这篇文章Fesik也是作者之一。2007年另一位96年《科学》文章作者Phil Hajduk也在《自然综述药物发现》曾发表一篇FBDD的10年总结，有兴趣的读者可以搜一搜。

药物在进入临床之前要经过先导物寻找和优化。对于非化学专业读者来说这个过程类似电视节目“Wheel of fortune”。这个节目参赛者要猜一个常用短语，如“give me a break”，通常一个字母一个字母猜，这类似FBDD。现在假如你知道其中一个字是give，那么你猜到最后一个短语的成功率要大增。这就是HTS的思路，即把多个字母组成词组猜（即化合物库里的分子）。

但这有两个问题。一是是化学空间远比这个短句大，据估计

制药工业

分子量小于500的分子有10的63次方个。而一般大公司的化合物库不过2-3百万，即使再增加10倍和化学空间比也是沧海一粟。二是你词组太长则筛选成功率下降，比如你的库里有giveyou、givehim、giveher等词组，虽然多但是还是不能找到give me a break。这就是作者说的分子复杂性对成功率负面影响的通俗解释。FBDD的思路就是把长词组打开变成短词组，虽然没有give，但如果有giv，也可以优化成give。这比一个字母一个字母猜还是效率更高。

所以不难理解片段虽然和蛋白结合几率更大，但结合强度（通常在100-500 uM）要低于一般HTS苗头化合物（通常低于10 uM）。这要求片段一是要水溶性很高（否则达不到结合浓度就结晶了），二是监测结合手段要更灵敏。另外片段库的多样性、纯度、质量（尤其是不能有非特异配体，如化学活性物质和形成aggregates）也很关键。但优点是片段化合物库可以比HTS的库小很多，在500-20,000之间，容易建立和维持。借用上面的比喻，极端情况下你只要有26个字母理论上你可以猜出任何短句、甚至莎士比亚全集。

同样容易理解的是片段越小，找到最后药物分子需要的优化时间越长。现在FBDD如果没有蛋白晶体结构指导几乎没有可能在1-2年内把苗头化合物优化成药物分子。虽然有人报道没有结构也能快速优化，但通常这些都借用已知的SAR，所以有作弊嫌疑。

这两个筛选方法各有利弊，适于不同靶点。HTS适合于配体较小、结构较复杂的靶点如受体，而FBDD适合配体较大、结构较简单的靶点如蛋白相互作用。HTS很难发现Venetoclax，而FBDD没有可能发现吗啡、紫杉醇。当然也有一些靶点如激酶二者都可以用。FBDD诞生20年来只有2个上市药物，而比FBDD早10年的HTS却产生了远高于这个数字的上市药物。这一方面反映了这两个技术的适用范围，另一方面也反映了制药工业在这两个技术投入程度的区别。随着活性检测技术的普及和蛋白晶体结构的增加，FBDD的影响有望提高。

抗肿瘤药物研发大潮的驱动力及潜在风险

2016年7月4日



现在制药工业最热门的投资方向就是抗肿瘤药物研发，据福布斯报道现在40%的新药研发经费投入到抗肿瘤药物上。那么这个比例是否合理呢？对厂家和投资方又意味着什么呢？

前几天我们谈到80年代默沙东的辉煌，业界一致认为当时默沙东成为最盈利、最受社会尊重制药企业的主要原因是其科学驱

动研发活动的战略。那么现在抗肿瘤药物这么高强度投入是否符合科学驱动原则？尽管基础研究也多年向抗肿瘤药物倾斜，但是这个领域的优质靶点并没有超出其它领域。据近期统计，抗肿瘤药物研发的临床开发成功率为5.1%，低于所有其它类药物。远低于常见大众病如代谢疾病（15%），甚至低于精神疾病（6.2%）药物研发的成功率。所以优质靶点的数量并非主要驱动因素，投资者进入这个领域不是因为science。

毫无疑问肿瘤是个威胁人类健康的极端恐怖疾病，但是恶性肿瘤并非现在社会最大疾病负担，因肿瘤致死人数在全球范围死因排名甚至进不了前十名。即使在新药主要市场美国，如果以损失健康寿命年数作为疾病负担指标，癌症也排在精神疾病和心血管疾病之后。所以疾病负担也不是最大驱动力。

抗肿瘤药物之所以吸引投资者的大量投入是因为抗肿瘤药物的价格。据Motley Fool统计，自2014年9月到现在FDA共批准了20个抗癌药。除了化疗药物Yondelis，所有其它新药每年价格都在10万4千美元以上。虽然厂家会提供一些折扣，病人也未必会使用一年以上药物，但是这个高价格显然是资本涌入的核心驱动力。

这种局面造成了现在肿瘤药物研发的淘金模式，即只有少数企业、少数项目能获得巨大回报，而多数企业和投资者会和买彩票一样乘兴而来、败兴而归。这种金字塔式的回报模式对宏观变化更加敏感，如果美国开始控制药价处于劣势的企业会更加弱势。自然灾害中本来生存能力就弱的物种首先被淘汰。

大量资本追逐少数优质项目必然加剧本来就已经非常激烈的竞争。默沙东上周宣布将在今年在Keytruda上投入20亿美元研发经费，小公司即使和默沙东同时发现PD-1抗体也会在对抗中败下阵来，别说等人家上市再追了。上周FDA官员警告现在过多资本投入到PD-1抗体研发，可能预示后面同类药物上市都难，别说参与市场竞争了。

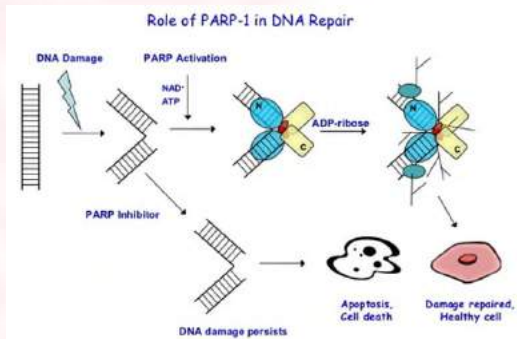
另一个不良后果是对高风险项目的纵容。很多项目尤其是免疫疗法及其组合，在没有临床前优化模型和临床生物标记的情况下仓促上马，这如同不顾天气情况强行登顶珠穆朗玛。大量抗肿瘤项目也令临床试验资源越来越紧缺，这和珠峰最近几年登顶出现拥堵有点类似。高强度投入加快了新产品的开发节奏，但也缩短了新产品的市场寿命。现在已经出现几例突破性新药远没有到专利期销售就停止增长或下滑的例子，如BRAF抑制剂和CTLA4抗体（虽然复方组合可能会给Yervoy一些活力）。这些产品的投资者在其它领域如果发现类似药物会获得更好回报。

George Merck说的“medicine is not for the profit, it is for the people”虽然有些理想化，但大方向是对的。Roy Vagelos的science-driven研发模式受到很多人推崇，但并没有很多人真正执行。现在抗肿瘤药物研发和珠峰变成旅游景点的情形有点类似，很多投资者本不该出现在这个领域。

临床快讯

Veliparib联合卡铂治疗三阴乳腺癌相比金标显疗效优势

2016年7月30日



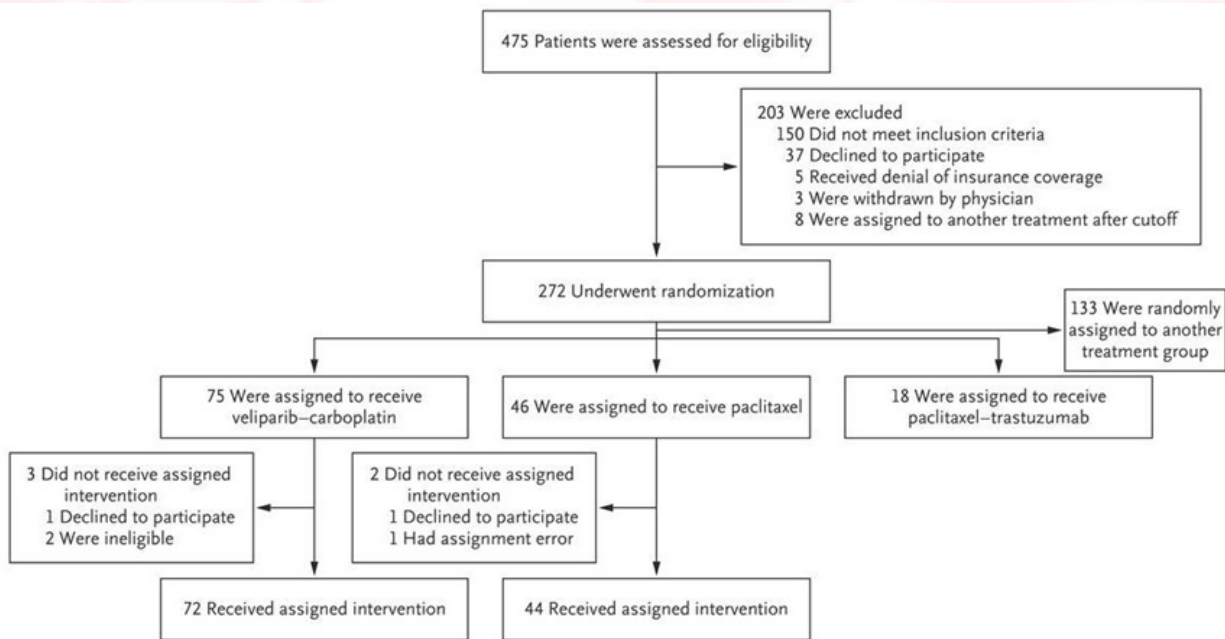
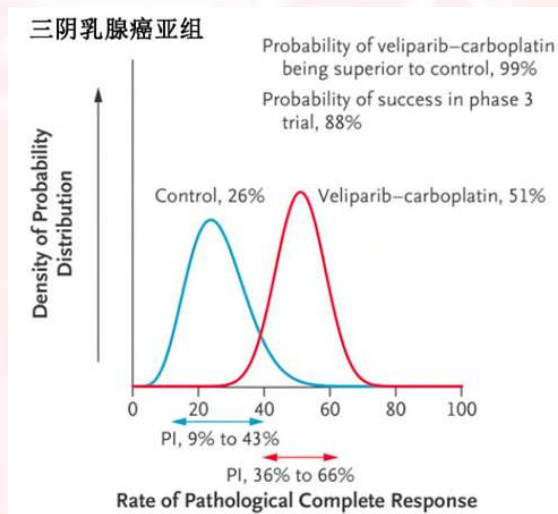
【新闻事件】：新英格兰医学杂志（NEJM）最近报道，在一个适应性的I-SPY 2二期临床试验中，艾伯维的PARP抑制剂Veliparib和卡铂联用作为辅助疗法，对于复发风险高的三阴性乳腺癌和标准疗法相比明显提高了疗效，但同时也增加了不良事件的发生率。该I-SPY 2试验是一项多中心、开放标签的对照实验，主要实验终点是病理学完全缓解。其中三阴乳腺癌（亚组）治疗组有72位患者参与，对照组有44位受试者。结果发现治疗组完全病理学应答率为51%，明显高于标准化疗组的26%。模型计算指出这个临床研究进入三期试验有88%的成功可能性。

【药源解析】：三阴乳腺癌是人表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor type 2, HER-2）、雌激素受体（estrogen-receptor, ER）、和孕激素受体（progesterone-receptor, PR）的表达均为阴性的一种乳腺癌。由于受体表达阴性，这类乳腺癌对于激素治疗不敏感，对于象赫赛汀（Herceptin）等靶向药物的治疗效果也不好，是预后较差的一种乳腺癌。目前三阴乳腺癌的标准疗法是手术辅以紫杉醇化疗。尤其是转移性的三阴乳腺癌目前还缺乏行之有效的治疗方案。

PARP抑制剂治疗三阴乳腺癌5年前曾轰动一时。在一个二期临床试验中，赛诺菲的Iniparib与化疗联合可以明显改善转移性

三阴乳腺癌的预后，而且这个结果也发表在《新英格兰医学杂志》上。遗憾的是该二期临床结果并未能在后来的3期临床试验中被验证。更乌龙的是后来有几个实验室证明，Iniparib也不是真正意义上的PARP抑制剂，不仅在体内迅速代谢而且对PARP的抑制活性也非常低（微摩尔数量级）。

和Iniparib不同，Veliparib是口服、强效、高选择性的PARP抑制剂，是该领域较有竞争力的一个在研产品。这个I-SPY 2 TRIAL（Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response through Imaging and Molecular Analysis 2）二期临床采用了多个最新的临床设计理念，其中包括适应性（adaptive）设计，而且顾名思义通过影像学 and 分子诊断结果预测临床疗效。适应性设计是指在临床试验开始后，根据试验中已经积累的信息，允许动态修改试验规则和（或）统计规则的某些方面，以做到既保证试验顺利进行，又不破坏试验的有效性、科学性和完整性。试验过程中允许修改的参数包括用药剂量、各试验臂样本数、试验药物、入选标准或者这些当中一种或多种组合。



适应性临床设计和我们经常讨论的“先打枪后画靶”有本质区别。适应性试验设计的参数演变都是事先设计而不是“事后分析”。是基于盲法和模糊的数据分析，通过试验模拟在多项或多项指定的临床试验设计元素的基础上，对正在进行的试验进行修改和调整，以便消除试验过程中的无效治疗。这样不仅加速了试验的进展，而且降低了成本，又有相对可靠的科学依据。适应性临床设计是根据FDA在2010年颁布的《适应性试验设计指导原则》设计的，其中I-SPY 2 TRIAL是最新也是最为知名的适应性研究项目。到目前为止I-SPY 2 TRIAL的临床试验应该不超过20例。适应性设计与传统设计相比，具有设计灵活、节约成本、缩短研发时间、符合伦理等许多优点。

Veliparib的I-SPY 2 TRIAL试验设计包括18岁以上，肿块直径大于2.5厘米，而且之前未接受过化疗的二期或三期乳腺癌患者，但排除那些潜在对化疗不敏感的人群。所有受试者根据人表皮生长因子受体、激素受体、和70种基因筛查分为8个亚组，每一个亚组依据适应性试验设计选择治疗组和相对应的标准疗法对照组（筛选流程见前页下图）。结果发现三阴乳腺癌亚群的治疗组和对照组的病理学完全应答率表现较大差别（见前页上图），但治疗组不良反应的发生率也高于标准疗法。

由下图（见前页）病人入组情况来看，Veliparib的I-SPY 2 TRIAL二期临床一次筛选多种基因图谱的病例，由此发现Veliparib/卡铂组合对三阴乳腺癌有效，而且根据模拟计算相应的三期临床成功率达到88%。虽然Veliparib和最近的“网红”niraparib (Tesar)和talazoparib (Medivation)相比比较低调，但是Veliparib在包括三阴乳腺癌、非小细胞肺癌等几个领域作为联合或辅助用药领先其它PARP抑制剂。

【参考文献】：H. S. Rugo et al The New England Journal of Medicine 2016, 375 (1), 23-34.

TauRx 乐观解读LMTX三期临床失败

2016年7月28日

【新闻事件】：今天新加坡生物技术公司TauRx的阿尔茨海默病（AD）药物LMTX在第一个三期临床试验中错过一级终点。这个试验招募891位中早期AD患者，在标准疗法背景上使用两个剂量的LMTX，另一组使用极低剂量LMTX作为对照。用药15个月后，LMTX和对照组比较并无改善认知功能（ADAS-cog）和生活能力（ADCS-ADL）。但是TauRx发现约15%只使用LMTX而没有用其它AD药物的患者和对照组比有显著改善，他们已经把另一个正在进行的三期试验临床终点改成单独使用LMTX。TauRx认为如果这个试验也显示LMTX单方可以改善AD症状，LMTX有可能上市用于这个人群。但多数专家认为这是亚组分析，不大可能获得FDA认同。

【药源解析】：阿尔茨海默病（AD）是现在威胁人类健康的最主要疾病之一，人口老龄化会令AD很快成为最大的疾病负担，因此也是制药工业最大的金矿之一。AD的病理起因主要有两个假说，一个是粉状蛋白假说、另一个是Tau假说。制药工业已经花费数十亿美元用不同技术降低粉状蛋白，但目前为止没有任何可靠的证据显示清除或抑制粉状蛋白合成可以逆转AD，从多个粉状蛋白抗体到几个分泌酶抑制剂。礼来是这个领域的主要选手，Solanezumab已经把CEO熬退休了也没上市。

现在支持粉状蛋白假说的势力在减弱，而Tau似乎成为了主角。Tau是40年前发现的蛋白，有些痴呆症和Tau变异相关，但AD病人并未发现Tau变异。但AD病人的Tau被过度磷酸化，导致与其它蛋白聚合造成中枢纤维化。而这种纤维强度和AD疾病严重程度正相关，所以Tau成为AD的一个靶点，现在已有Tau疫苗在临床试验中。可见Tau并非比粉状蛋白科学证据更多，只是降低粉状蛋白现在看来无法有效影响AD才令Tau成为下一个希望。

但是现有知识下最有可能的机理和找到AD新药没有任何必然联系，AD可能远远超过现有技术的能力范围。在有机化学最初级的时候William Perkin根据奎宁的分子式推测三个分子甲苯氧化脱水可以得到奎宁的原子组成。现在用这个方法合成奎宁如同痴人说梦，但当时看是最科学的解决办法。AD治疗可能处在类似阶段，很多专家指出现在我们对AD的理解不足以开始临床试验。不是说没有可能，而是机会太小即使找到个别有效药物投入也超过回报。

临床试验的亚组分析是厂家寻找安慰的常见办法。Solanezumab也是两个三期失败通过亚组分析找到一线希望并开始了第三个三期，几个月前又突然改变试验终点。复杂疾病的进展受多种因素影响，一群病人肯定有恶化快的、也有恶化慢的、也会有个别改善的。如果你想找到病情改善病人的共同特征你总是能找到，有可能是单独用药，也可能都爱看足球，但问题是这是否和用药有关。这是为什么临床试验要有一级、二级终点。LMTX和标准疗法联用无效，而只有单方有效令人生疑。另外改善的病人多来自东欧试验中心，也令人不安，这些地区的数据通常不太可靠。当然LMTX确实有可能有效，但已有证据不足以支持上亿美元的临床试验去验证。

晚期前列腺癌药物Galeterone三期临床失败

2016年7月27日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司Tokai Pharmaceuticals去势抵抗前列腺癌药物Galeterone的一个叫做Armor3-SV三期临床因疗效被数据监察委员会提前终止。这个临床试验比较Galeterone与阿斯特拉/Medivation的雄激素受体拮抗剂Xtandi对转移前列腺癌患者无进展生存期的改善，结果Galeterone未能显示能超过Xtandi，试验因此被终止。Galeterone是Tokai唯一在临床阶段的资产，所以这个失败令Tokai股票暴跌80%到1.1美元。Tokai两年前上市时股价为15美元。

【药源解析】：现在去势抵抗前列腺癌的治疗依靠Zytiga（强生）和Xtandi（阿斯特拉/Medivation），前者是Cyp17抑制剂后者是雄激素受体拮抗剂。Galeterone不仅具有这两个靶点的活性，而且还可以在较高浓度（约1 μM）诱导雄激素受体降解。有机理研究显示Galeterone可以抑制去泛素酶，因而可以增加泛素化雄激素受体，加速降解。最近有一个叫做Protac的技术可以把E3连接酶带到目标蛋白附近而加速其泛素化和降解，从而可以确证新颖靶点在疾病治疗中的作用。这种Protac偶联物理论上也可以作为药物，但现在还处在非常早期的研究阶段。

这个Armor3-SV是第一个根据精准医学设计的前列腺癌三期临床试验，因为他们使用了Qiagen开发的AR-V7检测试剂作为招募病人标准。AR-V7是最常见的雄激素受体变异，因为缺失C端蛋

临床快讯

白而活性更高。这种变异在原发前列腺癌比例不大（约20%），所以原来Tokai并未专门针对这类病人。但在Tokai二期临床开始后研究发现Xtandi和Zytiga复发病人AR-7变异较多（50-70%），Tokai回头看其二期87个病人中有AR-V7变异的6个病人确实PSA降低显著（>50%），因此改变了方向。这种先带枪后画靶子是个非常危险的策略，所以很多业界人士一直不看好Armor3-SV。但是今天的事情发生后Tokai还准备继续两个复发前列腺癌的二期临床试验。

虽然Galeterone二期临床的PSA疗效有作弊嫌疑，但在临床前实验中Galeterone确实显示比Xtandi更有效地阻断AR-V7细胞雄激素信号通路，但是这未能转化成病人最关心的疗效。这个试验只有148人，和当年Xtandi和Zytiga的千人以上试验人数比也差很多。而这个试验不是和安慰剂而是和Xtandi比较，即使真好于Xtandi也要更多人数才能看到。另外FDA在此之前也表示了对PFS作为试验终点的怀疑。所以Galeterone离上市挣钱差的不是一个Armor3-SV。

艰难梭状芽孢杆菌抗生素进入FDA快速审批通道

2016年7月26日

【新闻事件】：今天德国生物制药公司Morphochem针对艰难梭状芽孢杆菌感染的抗生素MCB3837进入FDA快速审批通道，并同时获得资格传染病产品（QIDP）资格，这将给予Morphochem更多与FDA沟通机会。MCB3837是另一个喹诺酮/噁唑啉烷酮双靶点抗生素MCB3861的前药，可以注射使用。FDA上个月接受了MCB3861的IND申请，而MCB3837即将开始二期临床。

【药源解析】：艰难梭状芽孢杆菌感染（CDI）是一类增长较为迅速的感染。据统计2001-2010年美国这类感染的发病率几乎翻倍，而治疗手段却没有太多改进，死亡率一直徘徊在6-7%之间。2010年美国有50万例这类感染，其中近3万人一个月之内死亡。多数CDI是医院感染，但也有约1/4是社区传染。目前的治疗手段主要是抗生素，最有效的是万古霉素。约有80% CDI可以用抗生素有效控制，但复发CDI可能威胁生命。

艰难梭状芽孢杆菌分泌两个毒素（TcdA、TcdB），这两个蛋白毒素可以通过胞饮进入宿主细胞，去活Ras通路的几个重要节点。Ras通路是抗癌领域的重要靶点，但因为小分子难以有效和GTPase结合而一直没有高活性化合物。现在已有不少使用TcdA、TcdB的基础研究，但是否能成为抗癌药物还需要一些时间才能搞清楚。发现PD-1、CTLA4抗体的Medarex当年也开发了TcdA抗体actoxumab和TcdB 抗体bezlotoxumab，后来被默沙东收购。Bezlotoxumab显示一定疗效，本来PDUFA应该是上周，但因为数据不全被延长到10月23日。Actoxumab似乎没有贡献太多疗效。

治疗CDI还有一种相对下里巴人的疗法，即粪便疗法。和上面那些高科技不同，粪便疗法通过鼻孔把健康志愿者粪便注入患者腹腔。2013年公布的一个小型临床试验显示，16个使用粪便疗法病人中，13人（81%）治愈。剩下3人在使用另一捐献者粪便后两人治愈。使用万古霉素的27个病人有7人治愈。18个未治愈病人在使用粪便疗法后15人治愈，其中11人只需注入一次，4人需要注入两次。很多被随机分到万古霉素组的病人后来抱怨为何没分到粪便组。粪便疗法不属于药物，FDA已经表示不需申请IND，但仍需与患者签订生死文书。

超级细菌的出现令抗生素重新回到制药工业的议事日程。虽然抗生素基本控制了威胁人类生存的多数感染，但是对所有已知抗生素耐药菌迟早会出现。另一方面，肠道菌群对生理、病理的影响也成为现在最热门的科研方向之一。细菌很可能陪伴人类进化的整个过程，所以和人体生理形成了千丝万缕的共生关系。完全依靠暴力清除细菌感染也不一定最有效，粪便疗法显示三十六计之借刀杀人可以更安全有效地清除某些细菌感染，当然找到更清洁的给药方式还是必要的。

Puma提交Neratinib上市申请

2016年7月23日

【新闻事件】：昨天美国生物制药公司Puma生物科技公布了其乳腺癌药物neratinib的ExteNet试验第五年结果。这个试验招募2840早期HER-2阳性乳腺癌病人，在手术之后使用赫赛汀后分两组分别使用一年Neratinib和安慰剂。结果neratinib组第五年无转移性复发率为90.4%，对照组为87.9%，相对风险下降26%。Puma昨天向FDA提交了上市申请，上个月Puma已经向EMA提交了相同上市申请。

【药源解析】：Neratinib和Lapatinib的作用机理相同，都是同时抑制HER2和EGFR，但前者是不可逆抑制剂，后者则是可逆型。Lapatinib作为第一个理性设计的双激酶抑制剂于2007年上市，葛兰素曾对这个产品抱有很大希望。但在 2012年全球销售3亿美元后开始下滑，ALTT0试验失败后Lapatinib被葛兰素卖到诺华。这对双HER抑制剂这个机理是个不幸的负面印证。

2014年公布ExteNet两年结果时曾经令Puma股票几分钟内上扬3倍，但后来发现虽然相对风险降低~30%，但绝对风险只降低2-3%。虽然5年10%的复发率依然是个医疗需求，但这个人群的致命风险相对较小。这个人群95%使用Neratinib患者有不同程度腹泻，其中40%的患者出现3级以上腹泻，这是一个巨大的使用障碍。另外这个实验是比较neratinib和安慰剂，而不是和赫赛汀比，所以其真正价值还不能完全确定。在其它更严重的乳腺癌人群Neratinib表现不尽人意。在一个叫做ExteNet的晚期乳腺癌二期临床中错过一级终点和一个二级终点，另一个复发人群的NEFERTT 二期临床也错过一个主要终点。虽然今天Puma股票因为提交neratinib上扬20%，但和其270美元的峰值比已经下跌85%。

Neratinib是原惠氏所发现，惠氏被辉瑞收购后很多项目被搁浅，Neratinib被Puma收购。而辉瑞自己保留的另一个泛HER抑制剂dacomitinib，结果2014年在非小细胞肺癌的两个三期临床中失败。Puma的创始人Alan Auerbach在制药界赫赫有名，曾创建Cougar生物科技并成功开发了前列腺癌药物阿比特龙，以10亿美元卖给了强生。两年前Neratinib和阿比特龙都火的时候Auerbach俨然制药界第一伯乐，但随着这个两个产品在高速变化的市场竞争中开始出现乏力，Auerbach的光环也开始褪色。

不仅Neratinib的商业价值比两年前估计的要差不少，去年阿比特龙也被英国的NICE拒绝在晚期前列腺癌患者使用化疗前支付，而阿斯特拉和Medivation的Xtandi却得到认可。Puma和Cougar都是以爆发力著称，但长距离奔跑属于弱势群体。这个特征不幸居然出现在Neratinib和阿比特龙这两个核心产品上。

临床快讯

FDA专家组高票支持brodalumab, Zafgen终止beloranib

2016年7月20日

【新闻事件】：今天FDA专家组以18:0高票支持Valeant的IL17受体A抗体brodalumab上市用于中重度银屑病治疗。其中4票支持只加入自杀念头的黑框警告，14票支持加入更严格的风险控制手段REMS，但没有反对票。和FDA专家组投票形成鲜明对比的是投资者的态度，Valeant股票今天几乎没有变化。另一个在临床试验造成病人死亡的药物、减肥药beloranib则被厂家Zafgen终止开发。Zafgen已经被腰斩多次的股票在收盘后交易中再度被腰斩。

【药源解析】：Brodalumab和beloranib均在临床试验中造成病人死亡。前者在总共6000人的临床试验中造成6人自杀，后者在100多人的临床试验中造成2名病人因凝血障碍死亡。但今天这两个药物却有着完全不同的命运。银屑病虽然不是伤风感冒，但一是并不致死，二是有10来种已经批准上市的药物，包括非常接近的IL17配体抗体Cosentyx和Taltz。而beloranib虽然是减肥药但这个出事的临床试验是针对Prader-Willi症，这个病一点也不比银屑病轻。

这里面大概有两个主要因素在起作用。自杀和药物直接致死至少在人们心理上是两个不同性质的副作用，似乎前者可以避免，而后者病人无能为力。但这个假说实际有待商榷。另外部分专家认为brodalumab临床试验患者的自杀念头未必与药物相关，这和IL17通路与中枢神经功能关系不清有很大关系。如果brodalumab是个5-羟色胺激动剂我想专家组会有不同的投票结果。而beloranib的凝血障碍是比较清楚的。

Brodalumab是安进和阿斯利康开发，Valeant没有投入任何研发仅在自杀信号出现后以1亿美元的白菜价买到了这个产品。而beloranib的靶标metAP2抑制剂作为减肥药则是风险非常大的新机理，beloranib本身的化学结构也非常恐怖，Zafgen为开发beloranib可谓倾其所有。今天这个结局似乎不大公平。

Beloranib已经是死者长已矣，但brodalumab虽然会上市却未必能为Valeant带来足够回报，今天股市的反应可见投资者并没有像FDA专家组那样看好这个产品。如前面所言银屑病已有很多药物，很多有多年的使用经验。同一通路调控剂Cosentyx和Taltz并无自杀风险。所以虽然Valeant没有投入一分钱研发，但要得到消费者和支付部门的认同Valeant可能需要大量市场推广投入。另外也不排除FDA虽然批准brodalumab但要求上市后临床试验以更准确定义自杀风险，这也是投入。投资者和FDA专家组谁更有力我们拭目以待。

罗氏二代CD20抗体Gazyva错过DLBCL临床试验终点，me-better是怎样炼成的？

2016年7月19日

【新闻事件】：今天罗氏宣布其二代CD20抗体Gazyva在一个叫做GOYA的三期临床试验中错过一级终点。在这个有1418弥漫性B细胞淋巴瘤患者参与的临床试验中，Gazyva和化疗CHOP（四种化疗药物环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松的组合）联合没有比美罗华+CHOP延长无进展生存期。罗氏股票今天下滑近1%。

【药源解析】：Gazyva是罗氏旗下基因泰克重磅药物美罗华的换代产品，已经被批准用于滤泡性淋巴瘤和CLL的一线治疗。2013年FDA批准Gazyva与苯丁酸氮芥连用作为CLL一线用药，成为第一个获得突破性药物地位后而上市的新药。首个上市的突破性药物、Vertex的囊性肺纤维化药物Kalydeco获得的突破性地位时已经上市，但BTD地位是针对当时未批准的其它适应症。在CLL一线人群，Gazyva和苯丁酸氮芥比Rituxan+苯丁酸氮芥的无进展生存期超出11个月（前者26.7，后者15.2个月）。完全应答率前者是后者的3倍（分别为21%，7%）。但一线DLBCL显然是个不同的疾病。

虽然都是CD20抗体，但Gazyva属于二型而美罗华属于一型抗体。Gazyva的Fc区被去岩藻糖化，所以杀伤B细胞机理和美罗华有所区别。临床前实验显示Gazyva在多个动物模型优于美罗华，有些数据也确实转化到临床（如CLL和FL），但显然DLBCL数据未能成功转化。罗氏还有另一个CD20换代抗体Ocrelizumab，在淋巴瘤虽然未能显示优于美罗华但在多发性硬皮病有很好疗效。

Gazyva是罗氏应对美罗华生物类似药蚕食CD20市场的一个主要策略。虽然在CLL和FL这两个较大适应症Gazyva收住了阵地，但似乎Gazyva不会在所有的美罗华适应症都优于美罗华。专家估计Gazyva的峰值销售在17亿瑞士法郎，预示美罗华70亿美元的市场大部分会被生物类似药攻陷。

今天这个试验表明理性设计me-better还是有很多不确定性。基因泰克是CD20抗体药物研发的绝对霸主，在CD20生物学、CD20抗体SAR积累、临床前鉴定、临床开发等关键领域都是世界第一。即使这样的团队找到优于首创药物的所谓me-better药物也不是一帆风顺。这令人怀疑最近Medivation自称自己PARP抑制剂是best in class有多少可信度。而那些技术稍逊一筹但立志以发现me-better药物为生计的企业是否能持续发展也值得商榷。多数后来成为真正me-better的药物和多数首创药物一样，运气起了很大作用。理性设计me-better药物现在还处在婴儿期。

鸡肋陷阱：IL17受体A抗体brodalumab价廉物美不美

2016年7月16日

【新闻事件】：今天FDA公布了其内部专家对Valeant的IL17受体A抗体brodalumab的初步分析，FDA皮肤眼科专家组正式讨论是7月19日。这个初步分析指出brodalumab虽然疗效比标准疗法IL12/23抗体ustekinumab更优，但使用brodalumab的6000多病人中发生6起自杀事件。FDA说自杀风险虽然可以控制但无法彻底消除。另外说这个产品还有可能增加心血管疾病风险。在诺华IL17抗体Cosentyx已经上市，礼来同类药物即将上市的严峻形势下，Valeant这个只用1亿美元买来的打折产品面临残酷的竞争。如果上市，Valeant将需要大量推广投入，弄不好会成为Afrezza、Belviiq一样耗时耗力但回报有限的鸡肋产品。

【药源解析】：IL17是自TNF、IL12/23之后最重要的自身免疫疾病通路，Cosentyx不仅超过安慰剂而且击败标准疗法ustekinumab成为第一个上市产品。业界普遍认为这个产品将成为重磅药物。Cosentyx是IL17抗体，而brodalumab是IL17受体A抗体，所以阻断IL-17A，IL-17C，IL-17F，IL-17A/F二聚体，

临床快讯

和IL-25。虽然这两个作用机制可能会有不同的疗效和安全性，但极少有人预测这个差别会造成自杀。所以去年brodalumab的老东家安进和阿斯利康准备申请上市时发现这个风险后，安进立即退出，但AZ还嘴硬说没事。9月份AZ决定退出，当时春风得意的Valeant正在收购打折产品，以1亿美元的白菜价买到了brodalumab。

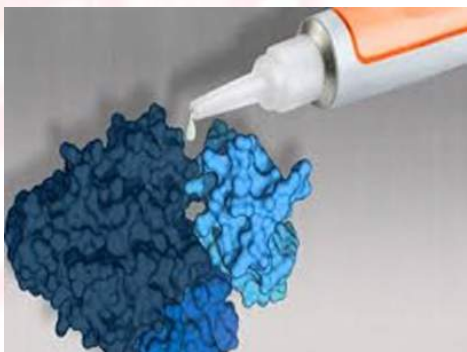
Valeant当时的模式是收购市场不大但有一定垄断地位的产品，然后大幅度涨价，这个模式令Valeant股价在10年内暴涨25倍。过去两年Valeant先后收购了Provenge（肿瘤疫苗）、Addyi（女性功能障碍）、brodalumab（银屑病）、Contrave（减肥，欧洲市场）等问题产品，准备如法炮制。然而天有不测风云，Turing的乱涨价把Valeant模式也爆了光。国会多次传讯Valeant，要求解释其涨价根据。这大大影响了其销售预测，而它因收购欠下巨额债务，曾有传言Valeant可能无力偿还所有债务。和去年收购brodalumab时候比，Valeant市值已蒸发90%多。

虽然Valeant指望能靠brodalumab翻身，但这个产品问题多多。黑框警告和REMS已经不可避免，FDA可能会要求更严格的使用控制，如要求医生必须经过培训、药店必须有特殊执照才能开药发药。加上皮肤病相对不致命，又有TNF、IL12/23相对安全药物和同类IL17抗体的竞争，brodalumab要争取一定市场份额必须有非常大的投入。但高投入未必就有相应产出。如吸入胰岛素Afrezza和减肥药Belviq不仅消耗厂家大量人力物力，而且浪费了本来可以用来开发其它药物的宝贵时间。

俗话说便宜没好货，如果没有这些问题Valeant也不可能只用1亿美元就买到brodalumab。但Valeant从来就不是靠真正深度开发产品价值起家的，并没有变废为宝的技能。如果大幅涨价这个策略受到限制，Valeant只是一支风中的蜡烛。下周无论FDA拒绝还是支持brodalumab，投资者都不会有太大反应。

首个高选择性、低极性磷酸酶抑制剂

2016年7月14日



【新闻事件】：这周诺华同时在《自然》和《药物化学杂志》发表了他们SHP2抑制剂工作。SHP2是个非常重要的磷酸酶，在很多生物过程中起关键作用，其中包括肿瘤生长和PD-1信号通路。这个被称作蛋白胶水的化合物是SHP2的别构抑制剂，即通过把SHP2固定在一个非活性构象而抑制其功能。这个化合物活性不错（70 nM）、选择性非常高、并且显示细胞和体内活性，是磷酸酶抑制剂研究的重要进展。

【药源解析】：磷酸酶是和激酶一样重要的调控蛋白，和激酶功能正好相反，所以可以被看作内源性激酶抑制剂。磷酸酶抑制剂开发的最主要障碍是选择性和过膜性。磷酸酶的底物是磷酸化蛋白，其活性口袋主要和磷酸结合，所以高活性配体都极性非常大，选择性也很差。而极性太大则无法通过细胞膜到达靶标所在地。选择性差则很难准确研究磷酸酶的生物功能。最著名的磷酸酶当属糖尿病靶点PTP1B，当年有这个项目的公司比现在在PD-1的公司还多，其中包括诺华，

但是别构抑制剂理论上没有这两个问题，诺华的这个化合物也在实验上证实了这一点。很多激酶和磷酸酶本身处于非活性状态（通常是蛋白分子的调控域与催化域相互结合阻止底物与催化域的结合），需要一定信号改变构象而激活。把蛋白凝固在非活性状态、即媒体宣传的蛋白胶水、并非新概念，第一个激酶抑制剂药物格力卫就是和ABL的非活性构象结合。但是对磷酸酶来说这确实是第一个。

他们的筛选方法比较有趣。作者用一个已知能激活SHP2的多肽把SHP2激活一半，留一半未活化酶，以保持一个容易被打破的动态平衡，增加找到较弱先导物的机会。然后作者用整个蛋白和催化结构域分别筛选一个比较小的化合物库，这样可以只选择别构抑制剂。如果化合物同时抑制整个蛋白和催化域片段则说明是通过与活性口袋结合抑制，但根据以往经验这种抑制剂不多，作者也没报道有多少。作者找到一个12uM的苗头化合物，通过简单优化找到这个有体内活性的先导物。作者通过在细胞中表达失去别构结合能力但依然有催化功能的SHP2令人信服地显示这个化合物的确是通过SHP2起的作用。晶体结构也证明了结合机理。

这个工作的主要亮点是筛选模式，他们只筛选了10万化合物就找到一个不错的先导物。这个先导物可能活性并不突出，但过膜性和选择性远优于以前的磷酸酶抑制剂。如果其它磷酸酶也用这个方式筛选数以亿计的DNA encoded化合物库应该会发现很多性质类似的磷酸酶抑制剂。希望这个工作会重新激发制药界对磷酸酶的兴趣。如果高活性、高选择性、过膜性磷酸酶抑制剂可以较容易发现，磷酸酶或许会成为下一类热门靶点。

SAGE-547重度产后抑郁显示积极疗效

2016年7月13日



【新闻事件】：今天美国生物技术公司Sage Therapeutic的别孕烯醇酮注射剂SAGE-547在一个产后抑郁的二期临床显示疗效。在这个21人参与的临床试验中，SAGE-547快速缓解抑郁症状。70%用药病人静脉滴注60小时SAGE-547基本没有抑郁症状，而安慰剂组只有10%病人得到缓解，这个疗效持续至少30天。SAGE-547耐

临床快讯

受性较好，尤其是同类药物的嗜睡副作用与安慰剂相当。Sage股票今天上扬37%。

【药源解析】：别孕烯醇酮是GABA受体A型的阳性别构调节剂，即此化合物与GABA受体结合后会增强这个受体与GABA(伽马丁酸)的结合能力，从而间接激活这个受体。GABA受体是一类控制氯离子的离子通道，可由多个不同蛋白板块组成，所以有很多药物可以调节这类受体，最有名的是苯二氮草类药物，酒精也可以调控这类受体。GABA受体异常表达和很多疾病相关，但理性设计GABA调控剂困难很大。虽然很多药物上市后证明是GABA受体调控剂，但据我所知没有从头理性设计的。

GABA受体是主要的抑制性受体，20-30%的神经元表达这类受体，所以其功能很广泛。别孕烯醇酮是可以调节GABA受体的内源性激素。激素作为药物有利有弊。一方面激素是高度优化的配体，但另一方面激素多是局部合成、释放、和消除，所以系统给药副作用较大。别孕烯醇酮的治疗窗口似乎不大，这可能是别孕烯醇酮虽然半衰期约4小时但依然需要静脉滴注的原因之一。

别孕烯醇酮以前在绝经前妇女重度抑郁临床试验失败过，高剂量别孕烯醇酮在绝经后妇女诱发抑郁症状。但是产后抑郁似乎是个特殊的抑郁症，因为荷尔蒙失调是诱因之一。怀孕期血液别孕烯醇酮浓度和抑郁程度有一定负相关性，所以补充别孕烯醇酮似乎有一定理论根据。但别孕烯醇酮随身体需要有波动，而高浓度会有多种副反应，所以找到安全有效剂量难度较大。

今天报道的这个疗效相当显著，对于产后抑郁患者来说是个利好消息。据估计10-15%产妇有不同程度的产后抑郁，所以是个很大的适应症，只是现在诊断和治疗还远远不够。但是这个试验只有10人用药，所以疗效是否真实有待更大试验验证。最近抑郁治疗的另一个重要发现是氯胺酮，有趣的是氯胺酮也需要静脉滴注，不知这个给药方式是否起了一定作用。抑郁药研发以失败率高闻名，而SAGE-547是一个内源性激素、GABA是个广泛表达、功能复杂的受体、这个临床试验只有少数病人，所以这个产品的前途依然充满不确定性。这类似原始森林中找金矿，即使真有金子找到也不容易。

CAR-T再遇车祸，Juno叫停关键临床试验

2016年7月8日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司、CAR-T疗法的主要竞争者Juno宣布其CAR-T疗法JCAR015的二期临床试验因病人死亡而被FDA叫停。这个叫做ROCKET的二期临床招募20多位成人rrALL(难治性复发性急性白血病)患者。虽然产生80%应答，但先后出现三例脑水肿死亡事件。据Juno讲这些死亡患者均在CAR-T之前使用过化疗药物氟达拉滨。神经毒性是已知的CAR-T副作用，但没有出现死人事件。环磷酰胺也被用于CAR-T预备治疗，但没有氟达拉滨毒性这样大。JCAR015本来有望成为Juno第一个上市的CAR-T药物，现在2017年上市计划几乎没有可能实现。消息公布后Juno股票立刻暴跌30%，其主要竞争对手Kite股票也躺着中枪，下跌10%。

【药源解析】：这是Juno第二次因为病人死亡而被终止临床试验。2014年Juno的另一个CAR-T临床试验因两位病人因细胞因子

风暴死亡而被叫停，但很快被恢复。Juno将在下周向FDA提交相关文件，一般审查时间是一个月，但临床试验不一定一个月就能恢复。Zafgen的减肥药物去年因两例肺栓塞死亡被叫停，现在还未恢复临床试验。

CAR-T因在晚期血液肿瘤产生高比例应答而成为抗癌药最令人关注的疗法之一，在晚期rrALL患者可以产生90%的高应答率。这类患者几年前是100%死亡，现在CAR-T和另一类针对CD19的BiTE抗体则大大增加了生存机会。第一个使用CAR-T的儿童白血病患者Emma Whitehead当时已经奄奄一息，使用CAR-T后至今四年依然健康。之所以使用氟达拉滨是因为预先使用这个细胞毒药物显著提高CAR-T疗效和延迟复发。

CAR-T疗法疗效突出但也有相当风险，早期的细胞因子毒性因为偶然发现IL6抗体的解毒疗效可以得到较好控制，但像今天这个毒性我们尚不知如何预测和控制。和普通药物比较输入这些攻击力更强的T细胞如果产生毒性逆转相对困难，所以BiTE抗体如Blinatumomab在控制毒负反应方面更占优势。CAR-T的生产、质量控制、和价格也是竞争的不利因素。

但是CAR-T依然是一类颠覆性疗法，今天小车不幸遇到车祸不代表这个疗法的开发会停止，开拓未知领域的代价有时可能是生命的损失。但正如挑战者号失事当天里根总统所言，这些牺牲是科学探索的一部分，航空事业还会继续，未来属于勇敢者。CAR-T的研发也会继续，最终上市几乎是板上钉钉的事情。

Juno之CAR-T事故，唐僧会怎么看？

2016年7月12日

【新闻事件】：上周Juno的CAR-T疗法在临床试验中发生三例死亡事件，在制药界引起巨大轰动。虽然现在还无法确切知道到底是CAR-T本身还是预处理使用化疗药物氟达拉滨造成病人死亡的原因，但是很多评论家似乎认为CAR-T过于危险，价值和前途都可能被高估。今天Bloomberg发表的一篇文章颇具代表性。这篇文章题为“risky cell therapies look riskier than ever”的文章虽然内容并未象标题这样激烈质疑CAR-T疗法，但指出这个疗法可能too good to be true。那么这些质疑是否有道理呢？

【药源解析】：中国的神话小说中有一件难度可以和新药发现类似的事情，就是《西游记》中描述的西天取经。当时有未经证实的研究说唐僧肉能延迟衰老，所以取经路上险象环生。虽然所有妖怪都是三个徒弟制服的，但最后取得真经的头号功臣却是师傅。唐僧连走路都费劲，在所有妖怪都会飞的江湖除了喊“徒儿救我”几乎没什么其它办法，怎么还成了主要功臣了呢？因为唐僧对胜利不可撼动的信心和决心是最后取得真经的最关键因素。如果遇到妖怪就听八戒回高老庄过小日子的建议，那只能等真经电子版上线了。

这个素质在新药研发同样十分重要。所以如果唐僧是Juno的投资者，他肯定会继续CAR-T的研发。如麦当劳创始人克洛克所言，持之以恒是比智力、教育、才干更重要的素质，这在新药研发中尤其突出。几乎所有的颠覆性新药在上市过程中都有类似唐僧被上好佐料挂在开水锅边上的时刻。百忧解第一个二期临床是失败的，第一个质子泵抑制剂因毒性被终止，第一个他汀因犬毒

临床快讯

性终止，立普妥只是在Roger Newton给公司单腿下跪之后才获得一个一期临床的机会。

显然如何处理困难和任务的价值有关。去吃炸酱面如果堵车可以掉头回去，但如果去参加高考回头不是一个选择。rrALL和伤风感冒有着本质区别。虽然很多ALL、尤其儿童ALL可以用化疗治愈，但rrALL是完全不同的疾病，死亡率极高。CAR-T在这类病人产生80-90%的应答，虽然有相当比例病人复发，但也有很多持久应答病人。CAR-T虽然有安全性控制、生产困难、成本高等缺陷，但是这绝对是血液肿瘤的一个颠覆性发现。这种全新的疗法在成熟过程中注定会发生各种不幸事件，和取经路上会遇到各种妖怪一样。细胞因子风暴和脑水肿的问题一定会得到控制。唯一能使CAR-T退出血液肿瘤治疗的是更优疗法（如下一代BiTE抗体），而不是这些暂时的安全性问题。

当年红军快不行的时候有人质疑红旗还能打多久，支撑红军的是他老人家“星星之火可以燎原”的乐观精神。新药研发的任务不是分析困难有多大，而是竭尽全力寻找那点可以燎原的星星之火。有人说那些消耗大量资本却打水漂的项目怎么算？坚持不懈和不撞南墙不回头的确难以区分，但是craziness是这个行业必须的素质。正如乔布斯所言，“the people who are crazy enough to think they can change the world are the ones who do.”

FDA专家组12:11支持SGLT2抑制剂Jardiance标签扩展

2016年7月1日

【新闻事件】：昨天FDA内分泌与代谢药物专家组以12票支持、11反对的微弱优势支持礼来和BI的SGLT2抑制剂Jardiance降低心血管死亡的标签扩展。FDA将在今年9月做出最后裁决。

【药源解析】：现在所有的糖尿病药物都是根据降糖疗效批准。自2007年Avandia事件后所有新药要显示可以安全降糖，即没有心血管副作用。去年一个叫做EMPA-REG的四期临床试验显示使用3年Jardiance可以降低38%的心脏病死亡率，32%全因死亡率，成为第一个显示心血管收益的降糖药。今年ADA年会上礼来报道这个试验也显示Jardiance能延缓肾功能障碍恶化速度。后来GLP激动剂也显示有心血管收益，为血糖毒性假说增加一些证据。

EMPA-REG本来是个安全性试验，但Jardiance作为第三个进入SGLT领域的药物必须要显示一定区分，所以礼来和BI中途将该试验扩展为疗效试验。默沙东和辉瑞的同类药物Ertugliflozin也在今年采取了同样策略，将安全性试验入组病人人数加倍到8000人扩展为疗效试验。改善血液指标作为疾病治疗代替物已经越来越难以获得药监和支付部门认同，连LDL这个研究最充分的指标现在也无法代替疾病改善。昨天FDA告知Esperion的降脂药ETC-1002需要有CVOT结果才能上市，而辉瑞虽然在PCSK9竞争中起步较晚但因CVOT开始最早，所以bococizumab仍然会成为PCSK9市场的有力竞争者。

一般FDA慢性病药物标签至少要有两个大型三期临床试验的支持，这也是专家组有大量反对声音的主要原因。Jardiance作为第一个改善心血管预后的降糖药更是要面对比成熟机制更多的质疑。EMPA-REG的一级终点是三个指标的组合，但Jardiance对

其它两个指标心梗和中风无显著影响，这也令一些专家有所怀疑。还有一些细节如7020病人中有230位病人提前揭盲、210位病人中途退出试验、124位死亡病人死因没有记录等，也增加了数据分析的难度。强生同类药物的CVOT试验结果将于明年公布，如果阳性将令EMPA-REG的结论更加可信。

但是即便有这些不确定因素，Jardiance仍然和其它降糖药有本质区别，因为除了GLP激动剂没有其它降糖药显示过心血管收益。所以有专家认为心血管收益写不写进标签影响有限，因为这个信息已经广泛传播。现在估计Jardiance年销售到2020年将达到30亿美元，成为礼来的最主要产品之一。Jardiance和辉瑞PCSK9抑制剂bococizumab的经验值得现在诸多PD-1厂家借鉴。重复首创药物的疗效不足以参与竞争，必须要找到足够的区分。

制药企业

赛尔基因两年收购花费32亿美元

2016年7月21日



【新闻事件】：今天著名生物制药媒体人John Carrol撰文列举了赛尔基因过去两年高达32亿美元的各类收购和合作，这还不包括至少50亿美元的潜在里程碑。这些收购主要集中在肿瘤领域，但也有免疫、纤维化、肾功能障碍等。合作伙伴主要是小的生物技术公司，但也包括阿斯列康这样的大药厂和著名大学和研究所，总共20多家。

【药源解析】：新药研发阵线漫长，产品的成功风险和潜在价值在不断变化，所以各个阶段都存在收购和合作。一个极端是所有产品都自己开发，纯有机增长，从前的默沙东是个例子。另一个极端是收购别人开发上市好的产品，辉瑞多年来主要靠这个模式。过去10年Valeant是一个更极端的例子，几乎没有研发投入，完全靠收购上市产品增长，但今年Valeant几乎到了破产的边缘。

赛尔基因是大中型药厂中研发投入最多的企业，去年40%的销售被投入到研发。和豪赌一个方向或一个产品(如吉利得113亿美元收购Pharmasset)的收购模式不同，他们收购的项目覆盖范围很大，从包括CAR-T到检查点抑制剂的免疫疗法、肿瘤代谢、表观遗传、到传统小分子、抗体，几乎涵盖了未来10年所有可能出现重大突破的领域。

我本人比较认同这个收购模式，主要原因是现在的科技水平无法预测哪个治疗方向最有可能产生颠覆性药物。与其过分依赖预测性很差的临床前研究挑选所谓的winners，不如广种薄收，依靠kill the losers的效率。虽然和自己从头研发一样，这类收购大部分会以失败告终，但是投入也比收购成熟产品低很多。而一旦某个领域出现颠覆性发现，即使这些收购产品成不了first in class,也有足够时间打入第一集团。

另外这个模式有点科学为核心的味道，即把现有市场放在第二位，而把最新技术能达到的疾病领域作为投资指南。这一方面能避免竞争激烈市场的厮杀，同时也更有可能发现区分度较大产品。当然收购这些项目相对早期自己从头开发区别有限，收购者的眼光是成败的关键。

Medivation再度拒绝赛诺菲

2016年7月7日

【新闻事件】：MDVN的婚事成了最近制药界最热门的话题之一。

继两个月前赛诺菲93亿美元收购价格被拒，包括辉瑞、安进、赛尔基因等多家公司先后表示希望收购MDVN。昨天MDVN宣布向赛诺菲出示内部信息，部分观察家认为是赛诺菲态度的友好转变，但赛诺菲58美元/股加上3美元/股的CVR(根据其PARP抑制剂的未来表现可能给出的附加收购费用)仍然被MDVN拒绝。据报道MDVN也同时允许辉瑞和赛尔基因接触其内部信息以便达成收购协议。

【药源解析】：MDVN的头号产品是前列腺癌药物Xtandi，峰值销售预测为57亿美元(与合作伙伴阿斯特拉共享)。MDVN最近变得更加炙手可热得益于PARP抑制剂的进展。赛诺菲两月前给出93亿美元offer时这个领域还没有现在这么热，但在Tesaro的PARP抑制剂niraparib在卵巢癌显示积极疗效之后，不仅Tesaro的市值翻倍，MDVN的同类药物talazoparib也身价飙升。生物制药市场真是瞬息万变。

虽然talazoparib的PARP活性只有niraparib的15倍，但PARP Trapping(把PARP粘在DNA链上的功能)却是niraparib的50倍。不出所料，Medivation认为PARP Trapping是更能预测临床疗效。今天MDVN召开投资者电话会议宣布talazoparib可能在卵巢癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等市场总值约300亿美元的大病种上市，但MDVN没有给出峰值销售。多数分析家认为这个估计对于talazoparib这个将成为第4、5个上市的PARP抑制剂有点过分乐观。

MDVN不仅脚踩几只船同时和多家大药厂谈判，还出口不逊嘲笑最热情的赛诺菲。说赛诺菲出价如此之低是因为他们根本不懂肿瘤药物的价值，也不懂肿瘤药物的开发。事情起因源于赛诺菲自己的PARP项目。赛诺菲曾经是PARP领域最领先的企业，但其PARP抑制剂后来被多个研究小组证明并非PARP抑制剂，令人颇为尴尬。有点讽刺意味的是这种乌龙最近也发生在MDVN身上。他们从CureTech收购的PD-1抗体pidilizumab并非阻断PD-1，因此叫停了该药物的临床试验。

肿瘤药物的高价值和药厂产品线的供给不足造成了MDVN人见人爱的局面，优质项目现在的确受到市场的追捧，从这个角度讲现在是技术资本进入生物制药的好时机。有专家预测MDVN收购价可能在每股70美元左右，甚至有人估计要到每股100美元，市值达200亿美元。最后多少钱成交我们拭目以待。

Arena裁员73%，鸡肋药物的代价

2016年7月2日



【新闻事件】：昨天美国生物技术公司Arena将裁员73%，100多名员工失业。Arena改组的主要原因是其减肥药Belviq(通用名

制药企业

Lorcaserin) 表现不佳, 虽然有市场合作伙伴Eisai的帮助, 去年第四季度销售仅有800万美元, Eisai已经裁减Belviq销售人员。和Qsymia、Contrave命运类似, Belviq似乎难逃专利寿命长于商业寿命的不幸结局。

【药源解析】: 肥胖是全世界最大的健康威胁之一, 甚至可能导致人类历史上第一次人均寿命的下降。肥胖是很多慢性病和部分癌症的风险因素, 减肥因此可能同时降低多种疾病风险, 可以算是治本。但高效率使用能量是早期人类生存的最重要优势, 所以药物减肥非常困难。

90年代当时的惠氏(现辉瑞的一部分)上市了一款叫做Phen-Fen的药物, 即Phentermine和Fenfluramine的复方组合。这个产品减肥效果很好, 短时间即有大量患者使用, 但很快发现这个产品可以导致心脏瓣膜损伤。经过一些细致的研究, 原来是5HT激动剂Fenfluramine不仅和5HT_{2C}这个减肥靶点作用, 还与在心

脏表达的5HT_{2B}作用。Belviq的设计原理是保持5HT_{2C}活性, 而剔除5HT_{2B}活性。

这个理念按理说没有毛病, Belviq确实也有>100x的选择性。但遗憾的是这个药物减肥效果非常一般, 平均降低5%体重, 并且和其它5-羟色胺受体药物一样有不少潜在副作用。Belviq第一次上市申请被拒绝, 在Arena补了一些数据后2012年FDA批准了Belviq。

但是这个鸡肋药物不仅没给Arena带来多少肉, 还耽误他们不少时间啃这根没肉的骨头。这个药物的疗效和副作用是一方面, 现在支付部门也对这类药物更加严厉。可有可无的药物不仅不能带来足够回报, 还消耗研发、市场投入, 影响其它产品的开发。只有颠覆性药物值得大规模投入。这类产品投入越大、回报越大, 今天默沙东宣布今年将在PD-1抗体Keytruda投入20亿美元的研发投入。

转基因食品的安全性

2016年7月31日



现在美国70%以上畜牧业使用转基因（GM）饲料，很多农作物如大豆、玉米以及不少水果也是GM产品。GM产品对牲畜、消费者、和畜牧环境的影响是社会普遍关注的问题。

那么什么是GM食品呢？根据FDA的定义转基因是指利用现代生物技术有目标的改变植物基因组成而改变植物性质。通过改变动植物基因改善食物供应在基因这个概念出现之前就有，袁隆平的杂交水稻也是改变水稻基因组成。即使没有科学家参与，植物的自然基因突变也不断发生。所以改变植物基因并非新生事物，新的是利用现代技术有目标的改变某些特定基因。制药界的热门技术CRISPR也很可能会用到GM食品上。这种靶向改变虽然更有可能得到有用性质，但也更有可能出现意外副作用，所以理论上更需要FDA监管。

GM食物的监管和生物类似药有效相似，GM产品上市前要在动物喂养实验显示与同类非GM植物“高度相似”，有的需要几年多代动物观察。另外所有GM产品上市前需要和已知毒素、过敏原数据库比对证明不含这些毒素。虽然GMO监管没有药品严格，但比其它食品包括杂交植物要更严格，尽管杂交土豆曾发生过茄碱超标事件。

那么我们对GM食品的风险知道多少呢？今年美国科学院组织一批专家评价已有GMO食品安全性数据，最后出台一份407页报告得出的结论是虽然多数GM食品安全性实验设计不够理想，但已有证据表明GM技术不比其他培育方法如杂交和变异种植对牲畜、消费者、自然环境更危险，也没有证据显示胃肠吸收GM食物的遗传物质被编入人体DNA。

2014加州大学的Van Eenennaam发表一篇文章比较1996年前美国没有使用GM饲料喂养食用动物和1996年后大量使用GM饲料后对这些动物的影响。美国生肉进入市场需要检查动物是否有病变，病变比例在畜牧业叫condemnation rate，这个数据是厂家需要公开并存在数据库里的。这篇文章统计近千亿（100 billions!）喂养动物数据发现GM饲料引入后condemnation rate不仅没有上升，反而有些下降。这些研究虽然不是RCT，但是比那些零星的动物毒性实验可靠。

因为现在FDA不要求GM食品做类似新药的RCT实验，所以GMO安全性确实存在不确定性，老百姓的担心并非完全空穴来风。但

是这个不确定性要科学地对待。首先所有植物都有一定含量的毒素，连西红柿也有十几种致癌物质。剂量是区分毒素和营养的重要因素，要想吃西红柿得癌症你得吃非常大量的西红柿。因为进化过程中植物无法移动，抵御食草动物和昆虫主要依靠化学毒素，所以绝对无毒的植物不存在，也难以存在。已有近2000科学研究表明GM食物没有特殊附加风险。另外虽然RCT证据更可靠，但高质量的非双盲对照实验也可以产生高价值证据。吸烟的危害从来没有经过RCT证实，但基本被学术界接受。

最后GM食品的出现不是因为有人吃饱了撑的，而是因为有人吃不饱的。联合国的数据估计2014年世界仍有8亿人口吃饭成问题。GM食品有风险，吃不饱营养不良也有风险，该不该用GM食品和你购买力有关。GM技术可以令非洲某些农作物产量翻倍，所以可以帮助解决食物短缺问题。当然富裕消费者如果不想误食GM产品，也完全有权利知道哪些食品是绿色、纯天然、非GM食品。

作为总结，GM产品的风险没有用最严格科学实验定义，但已有的最优质数据表明GM食品和其它食品比没有附加风险。残留的未知风险是否值得消费者承担和消费能力有关，但所有消费者有知情权。以GM食品中含有毒素为由要取缔GM食品的人忽略了剂量这个关键因素。

集中审评3.0——药品价值评估的重构

胡斌

近日，在美国“癌症登月计划”的框架下，FDA进行了一项组织架构方面的创新改革，将抗肿瘤相关的所有药物、疫苗、体细胞治疗、医疗器械的临床审评统归至一个新组建的“肿瘤卓越研究中心（Oncology Center of Excellence）”下。而按照之前FDA的审评机构设置，化药、单抗等归为药物，由药品评价和研究中心（CDER）审评管理；肿瘤疫苗和体细胞疗法则归属生物制品评价和研究中心（CBER）管理，分别对应于下辖的疫苗研究和审评办公室，以及细胞、组织和基因治疗办公室；抗肿瘤药物常用的伴随诊断试剂则由器械和辐射健康中心（CDRH）管理。

集中审评是药品技术监管的自然延伸

简单地看，药品审评机构是医药产品的考场，只有合格通过才可以顺利毕业。由于大众认为，药品审评这项活动是对一款产品的约束性考量，本身并不像研发、商业推广那样创造明显的附加价值，因此往往希望监管机构的审评不要成为阻碍药品上市的限速步骤。但人们只理解漫长的研发数据积累，却要求监管方短暂的惊鸿一瞥，这显然是不公平的。而由于研发过程太艰难、不确定性太高，人们尽管在不断地探索提高研发效率的模式，也还需要其他努力来加速药品的上市进程。因此，提高监管机构的审评效率成为一条相对具有可操作性的途径。

当前美国、日本、澳大利亚、中国等国家都是按照产品的技术特性来进行监管分类，例如对化药、生物制品、器械等进行划分。这符合人们的认知，也便于根据不同类型的产品采取相应的技术要求。生物制品相对化药更注重全程控制，并且免疫安全性等问题是重要考量，而器械不参与人体代谢，这与药品有本质区别，注重的质量属性也会有所差别。因此不难理解，通过产品特性划分实现这种最初级的集中审评能够整合各专业背景的审评人员，提高审评效率。

热门话题

第二种集中审评不知是否为中国特有。在二十一世纪初，药品新政实施、药企基数大、资本流入、申报门槛低等多因素共同作用下，中国药品审评一直存在排队积压的顽疾。历史上，中国药监机构曾采取同品种集中审评的方式来提高审评效率，自去年起的临床试验数据核查等配套措施更是将这一手段的效果发挥到极致。由于同品种重复申报严重，将相同药品品种集合审评，能够进一步集约化地利用有限的监管资源，并且通过直接的横向检阅，更有利于将政策资源向真正高质量的药品倾斜。

按疾病领域建立审评单元，加快审评速度

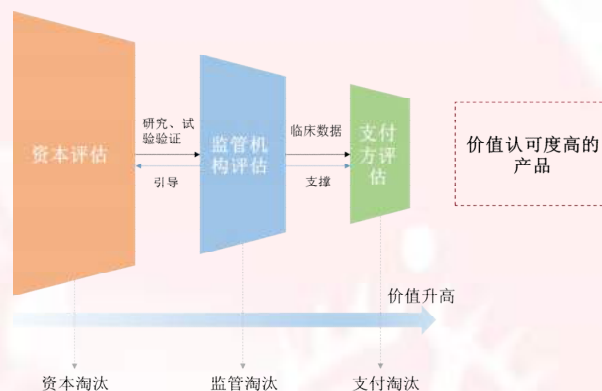
FDA此次将癌症这一疾病领域作为审评资源配置的结构单元，非常本质地体现出按照对疾病的获益来分配审评资源的政策趋势。与中国式被动的同品种集中审评不同，这是一次按疾病领域集中审评的主动尝试。肿瘤是一种复杂的疾病，近年来人们在这一领域正沿着不同的方向去发现对病人创造临床价值的手段，各种各样的新产品正处于爆发性增长阶段。FDA此前已在内部建立一些机制来加强审评部门之间对肿瘤领域相关问题的交流，包括跨部门的月度会议、合作研究和出版论文等等。“癌症登月计划”拨出10亿美元用于美国NCI和FDA的癌症研究，则成为这次FDA肿瘤审评架构调整的直接原因。

FDA建立的肿瘤审评中心主要针对临床方面，能够集中药品、细胞治疗、疫苗、器械等各路专家，在临床获益方面对日益复杂的抗肿瘤产品提供综合的评价，但保持了产品质量控制、工艺等方面审评的独立性。例如带有伴随诊断试剂的抗肿瘤药为器械组合产品，目前的流程是诊断试剂由器械中心审评管理，药物归属药品中心，如果将两方面的专家集中起来，势必将压缩审评的时间。又例如安进的IMLYGIC是FDA批准的第一个治疗性抗肿瘤疫苗，审评经验相对匮乏，在最初的审评中建议根据产品的持续缓解率（DRR）纳入加速批准途径（Accelerated Approval）。但抗肿瘤药加速批准的一般模式是根据缓解率等替代终点获批，上市后进一步验证生存期等疗效终点，而IMLYGIC已显示对总生存期不存在改善效果，那么上市后的验证研究就成了一个伪命题。并且，作为直接在黑色素瘤局部给药的产品，无法开展与其他常规安慰剂或对照药的对比试验，与其他药物联用也无法体现该药的单独治疗获益，因此FDA的临床审评最终将该药物确定为常规批准（Traditional Approval）。设想如果在一个肿瘤审评中心集合临床、法规等方面的专家，并通过一套有效的机制进行集中审评，将有可能缩短对IMLYGIC这种创新产品的评价时间。通过整合临床审评资源，企业真正有价值的抗肿瘤产品能够更快地获批，病人能够更快享受到最新的治疗手段。时代的大潮是鼓励真正对疾病产生获益的产品，按照疾病领域来构建审评资源可以说是对这一潮流的政策强化。但如何从机制上设计一套适用于各种抗肿瘤产品的审评流程，使这种基于疾病领域构建的审评单元既不流于表面，又能够保持与各产品质量评估的无缝衔接，是对监管艺术的极大挑战。

新审评模式是药品价值评估的重构

目前尚不知道“肿瘤卓越研究中心”具体如何运营，但按照美国“癌症登月计划”的意图，它目的是整合所有可用的各类资源，引导投资方向，对癌症控制提供真正的获益。笔者认为，在医药产品的生命周期中，外部市场对产品有三次主要的价值评

估，即资本的评估、监管机构的评估和支付方的评估，而监管机构的评估是承接前后二者的核心所在。监管机构对于某疾病领域医药产品的价值梳理，能够在一定程度上使医药研发创新生态体系的内部协调发展，也为Chorus等“大研发”模式和福布斯专栏作家Matthew Herper提出的“大支付”模式提供了强有力的辅助。



沿着价值评估的链条，未来能够获得更多政策资源、产生更多经济效益的必将是具有高品质研发实力的“发动机”型企业和有助于产品通过价值评估考验的“链条”型企业。前者包括具备资源整合能力的规模化药企巨头、具备创新突破能力的小型生物技术公司等，后者为优质CRO、原辅料供应商、经营商等。但癌症领域的产品丰富，精准医疗的概念和各种有效的治疗手段已为人们开启了前进的道路，进而才借着政策的顺风催生出“肿瘤卓越研究中心”这一产物，该模式对于其他疾病是否适用，还有待商榷。