

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 8
August 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ DNDi之葵花宝典 2
- ◇ IBB下滑3.4%：靠天吃饭的制药工业 2
- ◇ 哈佛学者发现瘦素增敏剂，分子靶标未知是多大风险？ 3
- ◇ 新药研发系列谈之八：同类第一与同类最优 3

临床快讯

- ◇ 从Flexus到Arcus 5
- ◇ FDA受理Clovis PARP抑制剂上市申请，应该怎么看辉瑞？ 5
- ◇ Checkmate-026失败，如同26个Checkmate试验失败 6
- ◇ 他汀头对头？精准用药的代价 7
- ◇ 默沙东放弃抗凝药Zontivity，裁员148人 7
- ◇ Abemaciclib摔一跤，Ibrance喘口气 8
- ◇ 阿斯利康MEK抑制剂selumetinib肺癌三期临床失败 8
- ◇ Nusinersen三期临床提前终止，有望成为首个重磅RNA药物 9

制药企业

- ◇ 辉瑞140亿美元收购Medivation 10
- ◇ 抢新郎：为何大药厂都想买Medivation？ 10
- ◇ 赛尔基因参与蛋白降解技术公司Cleave的3700万B轮融资 11
- ◇ 先报喜、再报忧，Aurinia股票遭腰斩 11

- ◇ 第九届药源生物医药研讨会及同写意论坛第48期活动 12

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com



制药工业

DNDi之葵花宝典

2016年8月27日



【新闻事件】：昨天《自然》杂志报道了DNDi (Drugs for neglected disease initiatives) 的一个开发新药的新模式。DNDi 只用10年多一点的时间、2.9亿美元就上市了6个新药，还有26个在临床研究。这个组织声称他们的模式平均开发一个新药只要1.1-1.7亿美元，远低于制药工业26亿美元一个新药的成本。他们的领导宣称这个模式可供其它开发药物机构学习，不仅限于非洲传染病。

【药源解析】：大药厂的研发效率一直受到广泛批评。虽然药厂提高效率一直进展缓慢，但投资者对节约成本还是非常感兴趣的，如果真有能降低80%成本的神奇研发模式那么药厂绝对会虚心学习采纳。如果这个模式能把开发主流新药成本控制在不到2亿美元，那无异于武林秘籍。现在制药江湖生存条件如此险恶，葵花宝典已经上线免费使用是否会还有人冒着走火入魔的风险去练蛤蟆功呢？

这个模式虽然可以大幅度降低成本，但也要付出重要代价。和葵花宝典类似，这个模式要求厂家和投资者要做好放弃利润这个命根子的准备。DNDi开发的药物都是针对人群巨大但几乎没有标准疗法的热带传染病。因为没有标准疗法，所以疗效容易达到。因为传染病只要短期治疗，所以安全性要求也低。另外对付微生物感染比恢复人体机能障碍在机理上要简单很多，所以失败几率也低。

这类疾病多发生在贫穷的非洲，厂家即使投入小也无法获得足够利润。所以DNDi无疑是在做一件功德无量的大好事，但是他们找到了更有效发现新药的办法有点言过其实。除了没有利润压力可以有更大自由度选择项目之外，他们免费得到很多药厂、大学、其它机构提供的高质量化合物（很多已经进入临床）、筛选平台、临床试验等资助。他们说这类资助只占10-20%，但有人怀疑他们在算花账。

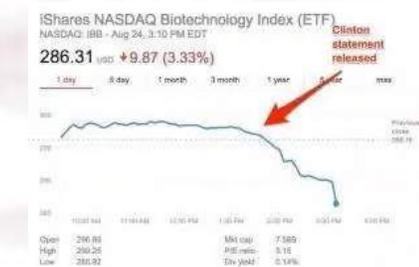
投资者投资药厂是为了回报，而且自有药厂以来就是如此。所以那些能够带来回报的疾病如肿瘤、糖尿病、心脏病已经在连续多年投入下有多种药物，新药如果要显示优势获得回报必须要冒更大风险、做更大更贵的临床试验。前一阵默沙东在已经做了8000多人的临床试验后放弃一周一次DPP4抑制剂，并非因为这个药无效，而是无法在拥挤的市场上生存。很多药物如抗凝药

Zontivity、丙肝药物Incivek在厂家投入大量资本上市后被更好的药物挤出市场。同样为了在激烈的竞争中领先，很多项目要在数据不完整的情况下冒险前进，增加失败几率。现在有若干>200人的一期临床试验准备作为上市数据，这在10年前不可想象。这些成本都是DNDi不需要考虑的。

为了推广他的葵花宝典，DNDi的头甚至想出一个帮助厂家自宫的办法，即由政府或某组织决定哪些疾病需要治疗、那些厂家和机构可以合作。他说逐利的新药开发模式不仅失败率高，而且忽视多数患者的痛苦。感谢上帝他只是DNDi的负责人。

IBB下滑3.4%：靠天吃饭的制药工业

2016年8月25日



【新闻事件】：今天纳斯达克生物技术指数（IBB）今天一天下跌3.4%，虽然原因众多但主要是因为总统候选人希拉里指责Mylan过去几年把一个急性过敏注射剂EpiPen价格升高4倍，并要求Mylan主动降低这个产品价格。国会也有部分议员要求Mylan解释涨价根据。希拉里今年11月获胜希望很大，她以前曾把制药工业和伊朗一样列为她的敌人之一，所以投资者怀疑她上台会有不利于生物制药行业的政策出台。

【药源解析】：Mylan的CEO Heather Bresch是民主党议员Joe Manchin的女儿，令这个事件更加政治化。Manchin曾反对Zogenix的纯羟可酮制剂Zohydro上市，但作为竞争对手的Mylan是最大的吗啡类止痛药生产厂家，也是Manchin最大的财务支持者。2014年Mylan把总部搬到荷兰避税后来引发财政部一系列政策，并最终阻止了辉瑞对艾尔建的收购。大选年官二代把救命药乱涨价很容易成为目标。

美国基本是个自由经济，但药品却是在政府的严密监管之下，不是市场有需求就会及时出现竞争。新药都受专利保护，并非所有能生产销售能力的企业都可以参与竞争。即使专利过期FDA也有时需要几年时间才能批准仿制药上市。既然制药业不完全是自由竞争，那么维护秩序的国会原则上可以随时改变竞争规则而不必违背美国constitution。而政府的政策对药厂如同天气之于种田，对药厂的盈利可以说有生杀予夺的影响。

目前相对宽松的规则主要是为了保护创新，如禁止老年医保不能与厂家讲价，药房不能从海外进口药物等。所以长期以来美国市场基本是厂家决定药物价格，导致近些年药品支付压力非常大。而FDA的一些鼓励政策也被某些药厂利用，如去年Turing的

制药工业

乙胺嘧啶涨价事件。EpiPen和乙胺嘧啶这样没有任何创新投入的产品这样大幅度涨价难以说服国会和患者。由于药品监管的复杂性，竞争对手也不是总能根据市场需求及时加入竞争，所以国会有限理由和权力限制没有创新支持的垄断。但这种限制可能会波及创新药物，如国会两年前曾质疑Sovaldi定价，当时也导致IBB暴跌。

我们以前讲过多次，药厂和国会之间的博弈十分微妙，大家都要好自为之才能维持一个健康的动态平衡。一方胡作非为都可能导致不利于创新的政策出台，所以EpiPen这种擦边球还是少打为妙。全面限制药价药厂固然有损失，但创新放缓的最大受害者还是患者。死亡是个不可逆过程，很多重病患者没有时间等待。即使慢性病患者也不应该承受可以避免的痛苦。

哈佛学者发现瘦素增敏剂，分子靶标未知 是多大风险？

2016年8月12日



【新闻事件】：这一期的《自然医药》杂志发表了哈佛大学UmutOzcan 小组的一篇文章，报道他们新发现的一个小鼠减肥药物，天然产物Withaferin。他们通过一个新颖的筛选方法找到这个化合物，然后进行了系统的鉴定。Withaferin似乎通过调控下丘脑功能而降低内质网应激，从而增加瘦素（leptin）敏感度。这个化合物三周降低瘦素水平较高的DIO小鼠20-25%体重，而对瘦素水平较低的正常小鼠和其它肥胖模型如Ob/Ob、db/db小鼠体重无显著影响。不仅降低DIO小鼠食物摄入和体重，这个化合物还改善血糖代谢、增加能量支出。似乎是个非常理想的减肥药，而瘦素增敏也是一个非常合理的调控机制。但有一个重要问题，这个化合物的分子靶点未知。这是否是个值得继续投入的减肥项目呢？

【药源解析】：瘦素是和胰岛素同样重要的能量代谢激素，瘦素水平低时脂肪合成增加。所以发现瘦素时以为注射这个激素可以减肥（因此得名），但后来发现除了获得性一般化脂肪萎缩症等极端情况（现在有一批准许药物Metreleptin, Myalept）注射瘦素并无减肥功能。因为多数肥胖人群不是瘦素分泌不够，而是已经很多，但肌体耐受严重。多数糖尿病病人对注射胰岛素有应答，但显然瘦素耐受比胰岛素耐受更难以克服。

分子机理在新药开发中是非常重要的，尤其是对减肥这种对安全性要求极高的药物。首先这个未知靶标可能在小鼠和在人体的功能不同。虽然Withaferin对小鼠疗效很好，但如果其分子靶标在人体不存在、或功能不同，那么进入临床后或者Withaferin不能显示活性、或者显示小鼠中没有的毒性。这是一个不到上市就一直存在的风险，可以算是高度后置风险。最近另一个减肥效果很好的药物beloranib因为在三期临床造成两例患者死亡已经令其厂家Zafgen几乎破产，而Beloranib还有一个勉强的靶点（metAP2）。

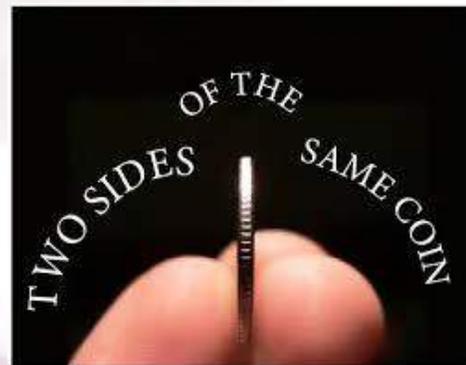
不同动物同一蛋白的结构可能有区别，所以在小鼠很有效的药物到人可能效果差很多。如果不知分子靶点则无法用现在常用的基因敲出技术研究彻底抑制这个靶点的危害与收益，也无法比较人体基因学的结果考察在人体抑制这个靶点是否有可能减肥。靶点未知对临床试验的有目标招募病人、选择准确剂量也不利。减肥药的开发失败率已经很高，靶点未知只会继续降低成功率。

机理不清的减肥药时不常能碰到，事实上实验动物体重下降是一个常见的毒性信号，所以有经验的人会说如果靶点未知你必须假设这是个不能成药靶点。当然并不是说靶点未知都不能成药，只是风险太大。有人说富马酸二甲酯也机理未知，不一样一年卖几十亿？非零几率不等于可接受几率，结果也不一定说明过程的合理性。一个极端的例子是买彩券，少数幸运中奖不能证明买彩券是个有效的投资方式。

所以Withaferin是个有趣的先导物，他们的筛选平台也很有价值（寻找和另一个瘦素增敏剂Celastrol对基因组表达影响相似的化合物），但任何企业如果想继续优化这个先导物必须首先找到其分子靶点。如果这个靶点没有过分已知风险，则可能成为一个新药项目。幸运的是现在这种技术很多，只是还在做减肥药的企业已经不多。

新药研发系列谈之八：同类第一与同类最优

2016年8月4日



新药的竞争异常残酷。和很多其它传统行业如汽车、电子产品不同，新药对产品区分有非常高的要求。竞争中领先的产品或者早于其它产品上市，或者优于其它产品，即大家常说的同类第一（first in class, FIC）与同类最优（best in class, BIC）。没有区分又上市较晚的产品基本没有生存空间。2014年

制药工业

《自然新药发现》杂志的统计数字表明第四个上市的同类药物只有FIC产品10%左右的市场价值。

所以成为FIC在新药竞争中至关重要，尤其是致命疾病如晚期肿瘤。但现在新药研发的主要瓶颈之一是优质项目的缺乏，所以成为FIC对研发团队的要求很高。如果一个企业想长期稳定地发现FIC药物，其研发团队的基础设施和人才配置必须非常优秀，因为只靠一种模式不能可持续地发现FIC药物。跨国大企业通常有能力和技术支持发现化学小分子、生物大分子、RNA、DNA、细胞疗法等性质完全不同的药物，无论从靶点为核心还是无靶点信息的表征筛选项目都有能力找到优质候选药物。

临床开发同样重要，找到合适的适应症和应答人群、控制突发事件如严重不良反应等需要经验丰富的团队。现在竞争最激烈的领域应该是肿瘤免疫疗法，默沙东在起跑落后情况下的一系列弯道超车、三年半即在美国上市第一个PD-1抗体Keytruda显示临床开发经验的重要性，而有些公司的类似药物则频繁出现各式各样的问题。同样，CAR-T的早期临床试验险些被细胞因子风暴终止，但因为第一时间发现IL6抗体Tocilizumab的解毒疗效使整个疗法的临床研究得以继续进行。

发现FIC药物不仅对技术的要求非常高，而且风险非常大而对资本要求也非常高。因为有上面说的这些高度未知因素，任何小的失误都可以令所有的投入前功尽弃。受科学知识的限制，现在我们还无法根据生物学知识和临床前动物模型数据预测药物的成功可能。即使像PD-1抗体这样高选择性生物制剂、有如此高强度研究投入、已经显示前所未有疗效的药物，我们仍然不完全了解其工作机理，所以还无法预测其它类似药物是否会和PD-1抗体一样有效。失败项目是新药研发成本的主要部分。

当然很多生物技术公司没有这样全面的技术支持同样可以发现FIC药物，但通常是专攻单一项目而不是致力于长期稳定的新药产出。临床开发也通常需要与其它厂家合作。这类企业通常是有非常领先的独门技术如某个科学家的最新科学发现或技术创新，但这些项目也通常风险巨大，资本态度也忽冷忽热。去年资本对这类项目异常友好，但自今年年初整个生物技术领域出现明显萎缩迹象。

能够有这样技术支持并能承担失败风险的企业毕竟是少数，而且由于优质项目的缺乏这些顶级企业通常会同时开始优质项目的研发，但是最后上市总是有个先后。所以FIC药物凤毛麟角，直到最近每年也就5个左右。多数上市产品都是所谓的me too药物，但是由于监管和支付部门的要求，这些药物通常需要和FIC有一些区分，所以BIC药物是很多企业的追逐目标。

虽然一旦FIC验证了一个治疗假说，后续同类药物没有任何疗效的机会很小，但是要比FIC疗效更好或更安全绝非易事，现在药监、支付部门也没有动力批准、使用过多的同类药物。PD-1抗体显示广泛临床疗效后，一股PD-1研发大潮随之兴起，各个都希望成为BIC，我想很多企业也会有一些所谓区分数据。但是残酷的现实是现在80%以上的PD-1项目将血本无归。连FDA官员都警告现在这么多PD-1项目是资源浪费，难以想象当年beta阻断剂20个同类药物的现象会在PD-1上重复。

和我们无法根据临床前数据预测FIC药物临床疗效一样，我们同样无法根据临床前数据预测一个me too药物是否会成为BIC。这里面的深层原因是同一个，即我们现在对疾病和疾病治疗理解的不足。最近Medivation成为各大药厂争先收购的对象，一个重要原因是其PARP抑制剂talazoparib。Medivation认为talazoparib的体外活性高于同类药物，所以会成为BIC，但这个假说成为现实的可能微乎其微。可能90%的PARP生物学知识还有待发现，体外活性也只是一个模型，talazoparib临床表现将和很多已知、未知因素有关，现在根本无法预测。

但是后来居上成为BIC确实有，如10年前的药王立普妥。当年Park Davis几乎要放弃这个即将成为第五个上市的他汀药物，但立普妥出人意料地显示更强降血脂疗效。更为重要的是，辉瑞在收购立普妥后进行了大量标签扩展临床研究，显著拓宽了立普妥的适用人群。但这些标签扩展试验不仅可能失败，而且还可能有不利发现葬送整个产品。当年默沙东的Cox2抑制剂Vioxx就是在从止痛向前列腺癌扩展时发现心血管副作用而被迫撤市。最近对CD20抗体最熟悉的基因泰克的二代产品Gazyva在DLBCL未能成为BIC。可见成为BIC的路上也是险象重生，并非一旦概念验证后一切只是细节。

所以FIC和BIC只是技术和资本对不同机会的不同反应，这两个策略本身并无优劣之分。无论FIC还是BIC都对技术和资本有很高要求，不要错误地认为BIC更容易。没有能力做出FIC的企业也难以做出BIC，虽然运气在二者都可以起关键作用。脚踏实地地建立研发设施、储备研发人才、敏锐跟踪最新科学技术进展是赢得新药竞争唯一途径。



临床快讯

从Flexus到Arcus

2016年8月30日



【新闻事件】：今天由Flexus原班人马创建的Arcus宣布获得7000万美元B轮融资，虽然A轮的5000万只花了1000万。Arcus准备今年年底、明年年初开始两个小分子免疫疗法药物的临床试验。CEO Terry Rosen说免疫疗法是非常独特、非常罕见的机会，值得加倍赌博。显然很多投资者、包括诺华和赛尔基因认同这个看法。

【药源解析】：2014年Flexus成立还不到两年，核心产品IDO抑制剂尚在临床前就以12.5亿美元被施贵宝收购。有了这笔钱后Flexus原班人马成立了Arcus，同样专注小分子免疫激活剂，主攻嘌呤通路，主要项目包括ATP、ADP水解酶CD73、CD39，以及嘌呤的一个受体A2A。现在CD73、CD39抑制剂研究还处于早期，但A2A受体却是一个很老的靶点。默沙东曾有一个A2A受体拮抗剂在帕金森症三期临床失败，但不知这个化合物是否还有足够长专利允许可作为IO药物继续开发。

细胞死亡或缺氧条件下（如肿瘤微环境）会有多于正常水平的ATP释放，而免疫系统会根据ATP/嘌呤平衡变化做出应答。一般认为A2A受体被激活后会抑制免疫应答，所以这个受体拮抗剂能缓解免疫抑制。这和抑制CTLA4、PD-1思路相似（即通过抑制一个抑制机制而达到激活效果），而这两个通路抑制剂是最成功的免疫疗法。CD73、CD39抑制剂则会抑制ATP降解，减少嘌呤合成，从而削减免疫抑制信号。

这个思路纸面上看着不错，但是和PD-1有相似的地方不等于所有性质都和PD-1一致。现在PD-1抗体的具体机理还不清楚，PD-1抗体在动物实验中抗肿瘤疗效一般、也只能轻度激活免疫系统（细胞因子也就增加2-4倍）。A2A受体一般是对细胞死亡的一种应激反应，长期使用对免疫系统的影响未知。有研究显示基因敲除或化学阻断A2A在某些情况下会加速肿瘤增长。

Rosen本人预测今后两年很多免疫疗法的临床结果会令投资者失望，因为多数组合缺乏根据。尽管抑制嘌呤通路有一定生物学基础，但仍然风险很大。投资者从Flexus到Arcus如此热情地支持高风险研发是期望真正的创新会得到合理的回报。当然该团队Flexus成功建立的信誉也不可忽视，如果David Hung要成立一个新公司估计投资者都得摇号

才能参与。虽然最近MylanEpiPen涨价在美国朝野引起不小震动，但制药工业并非都是靠利用药监政策和供应链漏洞乱涨价生存。还有很多有识之士愿意承担真正风险、寻找真正创新药物。

FDA受理Clovis PARP抑制剂上市申请， 应该怎么看辉瑞？

2016年8月24日



【新闻事件】：今天FDA宣布将受理Clovis PARP抑制剂rucaparib的上市申请，作为三线药物用于治疗晚期BRCA变异卵巢癌。Rucaparib已获得FDA突破性药物地位，所以和FDA的沟通将不会成为审批障碍。Rucaparib也获得加速和优先审批等优惠政策，审批时间将由正常的10个月缩短为6个月。PDUFA定为2017年2月23日。今天这个消息令Clovis股票暴涨27%，而竞争对手Tesaro、Medivation则分别下滑6%和0.2%。

【药源解析】：Rucaparib在两个二期临床共106位病人中显示54%的应答率，PFS为9.2个月。Clovis的另一个重要产品是EGFR T790m变异抑制剂rociletinib，曾和阿斯列康的Tagrisso并驾齐驱。但后来发现他们报道的60%应答率包括~30%未经验证的应答，结果被FDA专家组以12:1毙掉，Clovis股票当天暴跌70%。和其它PARP企业比Clovis市值低很多，今天涨了近30%还不到10亿，而Teraso则有50亿市值，Medivation更是昨天以140亿被辉瑞收购。

Rucaparib本是辉瑞产品，2011年低价卖给Clovis。辉瑞2008年曾以2亿美元参与MDVN的dimebon开发，而MDVN用这笔钱发家，包括从BioMarin收购的PARP抑制剂talazoparib。昨天辉瑞140亿收购MDVN的一个主要部分就是这个talazoparib。可怜辉瑞如同一个笨拙的后卫，在PARP项目上频繁出脚，但却总碰不着球。这样的企业怎么能多年来一直是美国第一大药厂呢？

辉瑞可能不善于开发早期项目，但在最大化晚期和上市产品价值方面绝对是武功高强。据估计在所有药厂里面辉瑞的资本使用效率名列前茅。辉瑞原研发总监John LaMattina说辉瑞是一条鲨鱼，必须不断吞并其它药厂才能维持生存。但不管靠什么生存，在制药界成为一条鲨鱼并不是一件容易的事情。说起鲨鱼，原NBA有一著名前锋奥尼尔因其名字与鲨鱼近似也被称作大鲨鱼（Ethan博士首先在读者群作此类比，鸣谢）。和辉瑞类似奥尼尔也有致命弱点，其罚球基本是业余水平。但是他也和辉瑞一样

临床快讯

有无人能比的绝技，那就是扣篮。这个技能令奥尼尔成为NBA史上最佳前锋之一。

同样辉瑞与其争取在早期项目研发上和再生元一样出色，不如继续完善自己的绝技。事实上辉瑞虽然不断进行大规模收购，因此销售额一直在快速增长，但其研发投入却没有相应地跟上。所以辉瑞节约了自己不擅长早期研发投入，而把资本用于更可靠的收购。虽然这类收购从被收购方的研发成本看辉瑞当了冤大头，但可能比辉瑞自己研发效率更高。需要说明的是辉瑞的科学家并不比世界任何药厂或生物技术公司的科学家差，但企业大到一定规模必然滋生官僚主义。辉瑞虽然在PARP上的表现笨拙，但多年雄踞美国制药老大必有其过人之处。

Checkmate-026失败，如同26个

Checkmate试验失败

2016年8月6日



【新闻事件】：今天施贵宝宣布其PD-1抗体Opdivo在一个非小细胞肺癌三期临床失败。这个叫做Checkmate-026的试验招募541位PD-L1>5%、未经治疗的晚期肺癌患者（所谓一线疗法），分别使用Opdivo和各种铂类标准化疗组合，结果Opdivo未能比标准化疗延长无进展生存期（试验一级终点），所有二级终点也没有改进。试验具体细节没有公布。投资者对此数据做出剧烈反应，施贵宝一度损失市值240亿美元。而主要竞争对手默沙东增值150亿美元，罗氏与阿斯列康也做顺风车市值分别增长30和60亿美元。这不像是Checkmate-026失败了，而是26个Checkmate试验失败了，股市显然是过度反应。

【药源解析】：默沙东之所以什么也没做市值一日暴涨150亿是因为其PD-1抗体Keytruda作为一线药物两个月前在一个叫Keynote024的三期临床试验中延长PD-L1>50%晚期肺癌患者生存期，有望成为第一个非化疗肺癌一线用药。今天就详细讲讲Keytruda和Opdivo竞争的来龙去脉，以便读者更准确了解今天这个试验结果的意义。

肺癌是现在发病率最高、死亡率最高的恶性肿瘤之一，所以是PD-1抗体最主要的竞争领域。PD-1抗体临床前疗效一般，和细胞毒药物在动物模型效果相去甚远，对免疫系统激活也有限。

所以当时多数人认为PD-1抗体或许在恶黑这类免疫原性较强的肿瘤有一点用途，但成不了大气候。施贵宝冒了比同行更大的风险把Opdivo推进临床并在2012年公布Opdivo在包括肺癌在内的多种实体瘤产生~20%的应答率，掀起了PD-1研发大潮。

此时Keytruda的一期临床也已经开始招募病人。鉴于落后施贵宝约一年时间，默沙东做了一个大胆的决定，即把Keynote-001一期临床人数从40人扩大到1260人，并准备用这个试验结果申请上市。结果Keytruda弯道超车，第一个在美国上市用于恶黑，这在当时是一个史无前例的。Keynote-001成功后很多药厂用一期临床作为上市数据成为新潮流，那是后话。

当然这个策略有一定风险。为了能在二、三期试验结果之前上市，Keytruda必须在二期有很高的应答率。鉴于Keytruda的机理是阻断PD-1/PD-L1结合，所以默沙东在肺癌二线选择了PD-L1高表达人群，而这个标记即使现在还存在一定疑问。而施贵宝依靠二、三期临床上市，允许更大冒险空间。施贵宝没有把人群限制在PD-L1阳性，结果在更大的人群Opdivo和化疗比显示了OS优势。因为免疫疗法较新，很多医生一开始并不习惯先测试PD-L1水平。结果Keytruda在二线肺癌市场几乎完败，今年第二季度Keytruda1销售只是Opdivo的1/3强，主要依靠恶黑的贡献。

一线显然是更大的市场，但是这里的打法却有区别。一线病人对标准化疗有较好的应答，肿瘤因为未经化疗挑战所以免疫微环境也可能不同于二线肿瘤。免疫疗法的优势并非应答率更高，而是应答更持久，所以OS改善更明显。PFS虽然更快，但却未必更容易。事实上PD-1抗体在肺癌二线的PFS优势也不明显。另外免疫疗法有所谓的假性进展，令PFS这个终点更难以达到。施贵宝继续冒险招募PD-L1>5%病人（占60-70%）。而默沙东则继续高纪律性的策略，招募PD-L1>50%病人（约占20-25%），并以更可靠、更重要的OS作为终点。另外两个公司测量PD-L1的分析手段也略有差别。

然后就出现了今天一天400亿市值大挪移的事情。但这个试验并没有证明Keytruda比Opdivo在一线肺癌更有效，更没证明前者在其它多种癌症的优越性。只是证明PD-1抗体在PD-L1表达较低的人群作为单方在控制肿瘤增长比化疗没有优势，这类病人可能需要组合疗法才能战胜现在的标准疗法，但是哪个PD-1抗体和哪些其它药物组合最后会胜出现在还无法知道。所以施贵宝只是以惨痛的代价证明了PD-1抗体作为单方在一线肺癌以PFS为应答标准，患者PD-L1水平最低要高于5%。

上一代抗癌药物先驱靶向药物格力卫是从很小的适应症CML开始，逐渐扩大到其它适应症。但仅仅15年时间从高表达PD-L1开始逐渐扩大适用人群似乎成了一个愚蠢的策略。默沙东过去两年因此倍受指责。这一方面反映现在新药竞争更加白热化，另一方面也证明不管诱惑多么大，纪律性还是新药开发的一个重要素质。

临床快讯

他汀头对头？精准用药的代价

2016年8月18日



【新闻事件】：今天制药界两个著名博主, Bad Science的博主 Ben Goldacre和Drug Truth博主、前辉瑞研发总监John LaMantina又因为他汀药物打了起来。这两人分别写了《Bad Pharma》和《Drug Truth》，显然代表不同立场，而两人交恶已久。Goldacre认为药厂选择性发表临床数据，疗效安全性数据不够科学。而LaMantina认为现在的药厂和以前大有不同，很多Goldacre说的问题都是老黄历。今天的事情起源于Goldacre要求现在使用最多的两个他汀药物立普妥和舒降之应该做一个头对头比较。因为有一亿病人使用这两个药物，即使二者有微小差别使用更好的一个也会减少很多心血管事件。而LaMantina认为这类药物已经是研究最充分的药物。二者差别很小，要看出差别需要非常大型试验。这个钱应该花到其它更需要新知识的药物研究上。

【药源解析】：长久以来心血管疾病是人类第一杀手，但最近收入较高的西欧国家首次发现癌症已经取代心血管疾病成为首要致死病因。他汀类药物在这个历史性转化中起了重要作用。现在共有10个左右他汀类药物，都能降低20-30%的心血管发病风险。立普妥和舒降之曾经做过大头对头试验，但立普妥用的是最高剂量而舒降之用的是常用剂量。结果立普妥疗效更好、舒降之副作用更小。如果把剂量控制在同等副作用水平，二者疗效即使有差异也会非常小。

但是Goldacre说因为使用人群巨大，即使微小区别能每年避免不少无谓死亡。这个说法当然有一定道理，在物质极大丰富的时候这个试验确实值得一做。但是在癌症已经在不少国家成为头号健康杀手，而我们对多数晚期癌症还毫无办法的时候纠结立普妥和舒降之是差5%还是10%确实值得商榷。著名学者John Ioannidis今年发表一篇题为“Why Most Clinical Research Is Not Useful”的文章，指出临床研究应该关注值得治疗、值得投入有限资源研究的疾病。已经能用上舒降之（假设舒降之疗效略差）的病人不应该算是未满足医疗需求。

Goldacre说因为这两个药的区别没有准确定义，所以病人和医生对此非常不安。这我有点夸大其词，再惜命的病人也不至于为今后5年心梗可能从3%降到2%还是1.8%不安（不可能是1%和2%的区别）。国家或保险公司倒是有一定动力做这样的试验，但是随着其它降脂药专利的到期，多数病人的LDL几乎可以随心所欲地以较低成本控制到任何健康水平。这两个药物都已经专利

过期，所以厂家肯定不会做这样的试验。

有趣的是很多人包括Goldacre本人认为他汀类药物疗效一般，但立普妥和舒降之的微小区别却成了必须弄清楚的大问题。精准定义药物价值固然重要，但需要考虑代价。这和奥运会不同，1%秒的区别可以分出金银牌，鉴定这个区别还是有意义的，因为体育比赛必须有人输。即使立普妥和舒降之真做了头对头比较，其价值对普通患者也非常有限。立普妥要200人使用才能避免一例致命心梗，但没人事先知道谁会受益，所以对每个病人来说治疗效果还是非常不精准。

默沙东放弃抗凝药Zontivity，裁员148人

2016年8月17日



【新闻事件】：今天默沙东宣布将停止在美国继续推广抗凝药Zontivity（通用名vorapaxar），因此裁减148名市场销售人员。该药物曾经是先灵葆雅产品线的五虎将之一，是默沙东2009年410亿收购先灵葆雅的主要原因之一。曾经预测峰值销售50亿，但后来因为临床试验数据不佳，业界估计只有3亿美元的峰值销售。这个药物还有11年专利期，不幸成为又一个“药死了，专利没用完的”的新例子。

【药源解析】：曾几何时，专利悬崖是制药企业最大的威胁。因为新药从上市起销售基本是稳步增长，到专利过期时达到峰值。但过去几年有好几个入市非常成功、对标准疗法有显著改进的药物不幸在短期内被更好的竞争药物击败，出师未捷身先死。最显著的是丙肝药物。Incivek和Olysio上市当年都有10亿以上销售，上市成绩在制药史上都排得着，但不到两年就都已经风烛残年。连吉利德的Sovaldi/Harvoni、施贵宝的Yervoy也第三年就开始了销售下降，这可都是货真价实的颠覆性药物。

Zontivity虽然也有Xa因子抑制剂、凝血酶抑制剂等新型抗凝药竞争的压力，但主要是这个产品本身有缺陷。Zontivity的先导物是一个复杂天然产物，整个优化过程对合成化学要求很高，以至于到了三期临床也没有真正有威胁的跟踪药物出现。如果Zontivity真成为重磅产品，天然产物作为先导物可能会吸引更多因为结构改造确实有技术壁垒。

Zontivity做过两个大型三期临床实验。一个叫TRACER的12000人临床实验因为流血事件过多而提前终止。另一个叫TRA2P

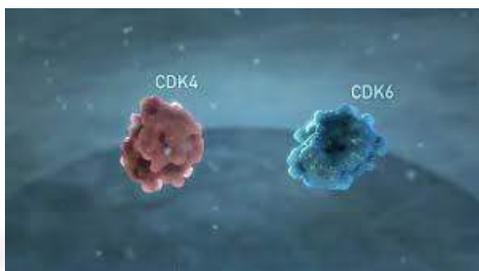
临床快讯

的临床实验一开始共招募25000人，包括有中风和心脏病史患者。实验进行一半时发现用药组出血事件增加。默沙东被迫中途更改实验设计，仅保留有心脏病史的18000人完成实验，并显示一定疗效。这个较狭窄的标签和出血风险是其销售受限制的主要因素。

制药工业投资强度大、周期长，所以对环境变化的反应相对缓慢。Zontivity研发开始于90年代末，那时正是传统重磅模式盛行之时。任何药物只要适用人群大，销售基本不是太大问题。但进入21世纪，药监和支付部门对药品价值的要求越来越高。今天JAMA的一篇文章分析PCSK9药物需要降价2/3才能物有所值，这在90年代难以想象。默沙东收购先灵看中的药物几乎都没有任何作为，当时没人想到扫地僧Keytruda最后令这笔交易看上去如此高瞻远瞩。

Abemaciclib摔一跤，Ibrance喘口气

2016年8月11日



【新闻事件】：今天礼来因其CDK4/6抑制剂abemaciclib在其三期临床试验中期分析中未能因疗效明显提前终止，开盘前交易一度下滑6%，最后以下滑1%收盘。这个名叫MONARCH 2的试验招募669名HER2阴性、HR阳性绝经乳腺癌患者，在使用荷尔蒙疗法失败后分别使用标准疗法氟维司群和氟维司群/abemaciclib组合，试验一级终点为PFS。结果今天的中期分析中未能象辉瑞同类药物Ibrance (palbociclib)、诺华ricociclib那样在这类人群因疗效显著提前终止。Abemaciclib本来预期今年年底申请上市，现在看来这个计划需要推迟。

【药源解析】：HER2阴性、HR阳性是绝经乳腺癌患者的主要类型，约占60%，是个估计可达100亿美元的市场。辉瑞的Ibrance因与这个人群的一线药物来曲唑联用显著改善来曲唑单方的无进展生存期首先在2015年上市，作为这个人群的一线药物。今年二月，FDA批准Ibrance扩展到这个人群的二线药物，即今天abemaciclib的这个适应症。仅上市一年Ibrance今年销售有望超过20亿美元。诺华的ricociclib也比abemaciclib略微领先一步。还有一个另类竞争者G1准备使用其同类药物G1T28降低化疗对骨髓和免疫系统损伤。

Abemaciclib也有这个人群一线用药的临床试验正在进行，所以可能最终会参与到CDK的竞争。Abemaciclib是唯一不需要药物假日（即每用药三周患者需停药一周恢复）的同类药物，所以如果上市可能在副作用方面占有一定优势。但不知今天

MONARCH 2未能提前终止是否和Abemaciclib没有用到最高剂量有关（所以不需药物假日）。另外Ibrance虽然达到PFS终点，但在二期临床中曾错过OS终点。这些药物虽然可以因为PFS优势上市，但最终要显示OS优势，而这也并非板上钉钉的事。

CDK4/6抑制剂是乳腺癌治疗的一个重要突破，所有三个主要竞争药物均获FDA突破性药物地位。今天abemaciclib仅仅因为试验未能提前结束就被投资者重罚，而以前药物因疗效显著提前终止是相对罕见的事件。我记得原来惠氏研发总监回忆当他电话里听说beta阻断剂心衰试验提前终止后马上向上司道歉，以为是自己做了错误决定。没想到是因为疗效太好被提前终止，他因此也得到高升。前几天施贵宝的Opdivo因为没有在多数肺癌患者比标准疗法改进PFS竟一天损失240亿美元。和标准疗法比较是20年前才有的概念，以前只要和安慰剂比较即可上市。而从最可能显示疗效的人群逐渐扩大到更广阔的适用人群这个理念也只有十几年历史。这些变化都反映现在新药研发竞争的激烈程度在增加。

与现在一个试验晚半年就被罚10亿美元不同，这个机理在早期其实并未受到重视。Ibrance早在2001年就被合成，但到2009年辉瑞才不紧不慢地开始第一个二期临床。但是二期临床显示疗效后不仅辉瑞大大加大了投资力度，诺华和礼来也全力推进自己的CDK项目。这种故事几乎在每个重要药物的开发历程中发生过，显示我们预测颠覆性药物的能力还非常有限，如同100米能见度下攀登8000米的山峰。但制药工业却没有系统应对这个致命缺陷的策略和心理准备。一亿美元是用于开发第5个PD-1抗体还是买10个机理完全不同的一期临床药物资本效率更高？这个问题必须认真考虑。

阿斯利康MEK抑制剂selumetinib肺癌

三期临床失败

2016年8月10日



【新闻事件】：今天阿斯利康和合作伙伴Array生物医药宣布其MEK抑制剂selumetinib在一个KRAS变异肺癌三期临床失败。这个叫做SELECT-1的试验招募510位KRAS变异、一线用药复发肺癌患者，比较selumetinib与多西他赛联用和单独使用多西他赛作为二线药物对PFS和OS的影响。结果selumetinib未能改善PFS或OS。这是继去年在黑色素瘤三期失败后selumetinib再次遭遇重挫。AZ今天股票下滑1%，而其合作伙伴Array则暴跌23%。

临床快讯

【药源解析】：Selumetinib是MEK抑制剂，在RAF和RAS下游抑制MAP/ERK通路。这条调控路线是细胞分化、增长的重要调控机制，恶黑有50% BRAF变异，而肺癌有~25% KRAS变异。MEK抑制剂和BRAF抑制剂联用已经有两个组合上市用于恶黑（罗氏Cotellic/Zelboraf、葛兰素（已卖到诺华）Taf/Mek），但尚未在肺癌上市。三年前在一个同样人群的二期临床中，同样剂量的selumetinib显著增加应答率和PFS，虽然OS改进未能达到统计显著。但selumetinib在今天这个大型三期彻底错过所有试验终点。

MAP/ERK通路是肿瘤增长的重要调节机制，变异RAS、RAF也被公认是致癌基因，但是抑制MEK却相当复杂。一是这条通路有不少结构类似但功能相反的激酶，而任何激酶抑制剂不可能100%高选择性。一个MEK抑制剂的所谓脱靶活性决定了最后这个化合物的综合疗效。另外开发这些靶向药物的时候对免疫系统的影响并未作为一个主要考虑，而MAP/ERK也是T细胞活化信号的主要调控机制。早期的研究显示MEK抑制剂如selumetinib、trametinib能减弱T细胞活化信号，但是BRAF抑制剂却出人意料地增强T细胞信号。这或许是二者组合显示疗效的原因之一。

但今年发表在《Immunity》上的一篇文章发现使用另一个MEK抑制剂G-38963却能降低T细胞疲劳造成的T细胞损失，所以有助于免疫系统对肿瘤细胞的清除。肿瘤患者的免疫系统在诊断时可能已经和肿瘤交战多时，这些二线患者的免疫系统更是备受挑战。如果所有MEK都能缓解T细胞疲劳按理说应该有助于肿瘤的清除，但这只是临床前动物模型结果，而这个化合物是否真的是极高选择性MEK抑制剂也不好说。

Array以外包服务开始，但后来因为外包向中国转移也开始做自己的创新药物。AZ最近除了T790m EGFR抑制剂Tagrisso外鲜有重要产品出现。其PD-L1抗体durvalumab和从辉瑞收购的CTLA4抗体tremelimumab开发也是磕磕绊绊，进展不如其它主要竞争对手。过去10年AZ靠两个me too重磅药物Nexium和Crestor支撑，而这类药物已经在现在的支付体系内没有生存空间。AZ现在需要忘掉这两个药物的“成功经验”，找回开发质子泵抑制剂时的胆略和智慧。否则躲过辉瑞也躲不过诺华，难免成为下一个大型收购的牺牲品。

Nusinersen三期临床提前终止，有望成为首个重磅RNA药物

2016年8月2日



【新闻事件】：今天Ionis和百健的SMN2反译RNA药物Nusinersen在一个儿童脊髓性肌肉萎缩症的三期临床因中期分析显示达到试验一级终点而被提前终止。在这个叫做ENDEAR的试验中，111名7个月以下婴儿的运动技能有明显改进。如果上市这将是继眼病药物Formivisen和纯合家族高血脂症药物Mipomersen之后第三个上市的RNA药物。但和前两个药物不同，Nusinersen峰值销售有望达到10-20亿美元，成为首个重磅RNA药物。虽然百健拥有这个产品的多半产权，但今天Ionis市值增长却远高于百健。股市的非理性可见一斑。

【药源解析】：脊髓性肌肉萎缩症是一种罕见的遗传病，是婴儿头号杀手，由于SMN1失活变异造成。但人体还有一个序列极其相近的SMN2基因。但这个基因表达时缺失7号外显子，导致蛋白略短，很快被降解。Nusinersen和SMN2前mRNA结合，促进7号外显子编入mRNA中，因此产生功能类似SMN1的蛋白。

脊髓性肌肉萎缩症有四种致命程度不同的亚型，其中一型最致命，也就是今天试验中的这类病人。这类患儿终生无法行动，甚至无法坐起来，所以是明显的未满足医疗需求，但目前没有任何上市药物。今天这个试验一级终点并非试验最初终点。最初终点是死亡或长久使用呼吸机，但后来Ionis和百健把一级终点改成了现在的终点。虽然Nusinersen明显改善了终点，但具体数据并未公布，所以市场表现现在还无法准确预测。RNA药物安全性一直是个隐患，但Ionis称这个药物耐受良好。

RNA药物研发已有30年历史，虽然20年前Formivisen就上市了，但这个药物根本不挣钱，已经撤市。眼药是DNA、RNA药物的首选适应症因为眼睛是个独立王国，受系统分布、代谢的影响小。另一个药物Mipomersen也是很小的适应症，而且有多个传统药物竞争，所以商业价值也有限。RNA药物系统分布很差，主要在肝脏蓄积。胆固醇主要在肝脏合成，Mipomersen代表早期主攻肝脏靶点的观念。Nusinersen直接中枢给药，虽然有血脑屏障保护，但毕竟摆脱了肝脏靶点局限。

RNA药物和传统药物比未知更多，所以给7个月以下儿童无疑是个巨大风险。但这个疾病病理非常清楚，所以疗效相对容易检测。这和降糖药、心脏病等必须花上亿美元做三期临床才知道是否能够上市的慢性病药物比，风险大大提前，因此可以说总风险反而更低。

RNA和单克隆抗体药物类似，都用了30年才出现重要产品。有趣的是百健这个年轻的企业先后参与了这两个颠覆性技术的商业化，而很多制药巨头却也匆匆、去也匆匆，先后退出这个领域。百健今年和宾大签订了20亿美元的基因疗法合作，可见对新技术十分投入。但这样一个先锋企业的当家产品却是富马酸二甲酯这个机理不清、结构超级简单的小分子药物，百健可以算是科学决定商业的典范。

制药企业

辉瑞140亿美元收购Medivation

2016年8月23日

【新闻事件】：今天辉瑞以每股 81.5 美元，总值 140 亿美元收购了Medivation。这个几个月以来制药界最热门拍卖以土豪的大手笔介入而结束。今天的收购不仅令所有有 PARP 项目的公司股票都不同程度上扬，而且因为投资者看到大药厂有钱无产品的现实可能会诱发下一轮拍卖而令整个生物制药普遍上涨。

【药源解析】：Medivation事件在生物制药史上都不多见，赛诺菲、安进、辉瑞、吉利得、赛尔基因、阿斯列康、诺华、默沙东、阿斯特拉等药企几乎同时表示欲收购这个只有一个产品的公司。最后辉瑞以辉瑞派头成为最后赢家，以Medivation销售额 11 倍的价格收购成功，而辉瑞市值只有自己销售额的 4.5 倍。虽然生物技术公司和药厂股价有区别，但还是有人质疑辉瑞出价太高。Medivation除了Xtandi去年收入 22 亿（与阿斯特拉共享），还有 PARP 抑制剂talazoparib和 IO 产品pidilizumab。现在另外两个 PARP 厂家Tesarco、Clovis 市值相差近 10 倍，分别为 50 亿和 6 亿，所以很难准确估价talazoparib。

辉瑞现在急需重要产品扩充产品线，过去两年曾先后试图收购阿斯列康和艾尔建，但均未得手。获得Medivation后辉瑞将拥有未来几年 10 大抗癌药的两个（Ibrance和Xtandi），所以会在肿瘤这个最重要竞争领域占有一席之地。另外这个收购对辉瑞也有一定战略防御意义。如果默沙东或赛诺菲赢得竞拍，而最后Xtandi适应症扩大到前列腺癌以外，或talazoparib真成为 best in class，辉瑞在肿瘤领域又得落后 10 年。辉瑞已经错过了免疫疗法大潮，再错过 PARP 的机会成本很高。另外前列腺癌是少数啃卡抑制剂无效的大病种，所以Xtandi受 O、K 挤压几率较低。

Medivation几年前曾从俄罗斯收购了一个诡异的阿尔茨海默药物dimebon，并成功获得辉瑞 2 亿多美元共同开发。最后dimebon粉身碎骨，但Medivation用这笔钱收购了Xtandi，并大获成功。后来从BioMarin以 5 亿美元收购了talazoparib，如今被估价 40-50 亿。而辉瑞则把自己的 PARP 卖给 Clovis，现在市值只有 6 亿美元。所以净结果是辉瑞8 年前借给Medivation 2 亿美元去赌博，然后今天花 140 亿把Medivation赢的资产买下。

现在很多药厂都武功不济，急需神奇兵器立足江湖。今天辉瑞高价夺到倚天剑，剩下那些曾参与Medivation竞拍的企业需要去找屠龙刀。BioMarin、再生元、百建都被列为收购对象。Medivation事件大家的共识是当初赛诺菲出价不够果断，所以可以预测下一轮收购出价会偏高，这也是 IBB 今天上扬的原因。至于 CEO David Hung 则成了投资者心中的英雄。药厂有钱缺产品的局面短期内不会改变，所以专家预测 Hung 很快会重出江湖，手持一把屠龙刀。

抢新郎：为何大药厂都想买Medivation?

2016年8月21日



【新闻事件】：最近默沙东也加入了欲收购肿瘤药物公司Medivation的大军，除了默沙东现在至少有赛诺菲、安进、辉瑞、吉利得、赛尔基因有意收购Medivation，也有谣言说阿斯列康和诺华亦有意向。据估计Medivation被收购已成定局，但没有 120 亿美元以上的价格难以达成协议。制药界大佬疯狂追逐Medivation到底为什么呢？

【药源解析】：当然最主要的原因是好产品太少、太难找到。最近三年制药工业走出低谷，每年能在美国上市 40 左右个新药，以前更少。但上市这些新药的成本却也在飙升，现在一个新药的平成本 26 亿，可是这包括很多销售有限的孤儿药。如果想多挣钱就得冒更大风险。辉瑞最近估计平均每个新药要 50 多亿美元，而 2013 年 Matt Herper统计 15 年间上市新药与研发投入，阿斯列康平均每上市一个新药投入近 120 亿美元。Medivation已有一个重磅药物，前列腺癌药物Xtandi(虽然只有美国市场一半产权、海外市场 15%产权)，所以这个产品现在就值近几十亿美元，与大公司的单药开发成本在一个数量级。

Medivation还有一个 PARP 抑制剂talazoparib 和乌龙 PD-1 抗体 pidilizumab 可能成为有一定价值产品。Medivation 一直宣称 talazoparib 可能成为 best in class，但就目前的数据来看没人能预测这个理想是否能实现。虽然pidilizumab 证明不是 PD-1 抗体，但并不妨碍Medivation 对这个产品的溺爱。

David Hung号称这是一个非常独特的 IO 产品。独特是肯定的，但是否有用还得需要临床数据。令人唏嘘的是赛诺菲和默沙东都曾有自己的 PARP 项目。赛诺菲的iniparib 一直作为 first in class 开发，但后来被证明根本不是 PARP 抑制剂。在赛诺菲这样一个经验丰富的大企业 iniparib一直潜伏到三期临床才被发现也是个奇迹。默沙东则把 niraparib 卖给了 Tesaro。

当然这后面还有一些其它的因素。一是现在大药厂已经合并的差不多了，惠氏、先灵葆雅这样可收购的大药厂不多了。另外过去 20 年的大型合并并没有产生太多价值，倒是整个行业的多元化大大降低，企业文化受到不同程度冲击。并购毁了不少员工的工作，也不知误伤多少好的项目。而长线投资又有太多不确定性，也不能马上改善销售情况来满足华尔街投资者。多种因素造成现在这种 100 亿左右企业最抢手的局面。

制药企业

制药和现在的奥运比赛有点类似，最好的产品风光无限，但也只有最好的几个产品风光无限。即使最受关注的抗癌药物比较有把握成为重磅的在研产品也用不着两只手数，多数项目都是在艰难寻找市场空隙。新药发现和登山很像。山底下跃跃欲试的人很多，热闹非凡；山顶上登顶的对着国旗自拍，踌躇满志。但没人注意那些在半山腰挣扎得筋疲力尽后不得不无功而返的绝大多数人。

赛尔基因参与蛋白降解技术公司Cleave的3700万

B轮融资

2016年8月9日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司Cleave宣布获得3700万美元的B轮融资，新投资者包括赛尔基因、Nexttech、Arcus等。Cleave将用此资助完成其蛋白降解抑制剂CB5083的两个一期临床试验。这两个试验分别是针对血液肿瘤和实体瘤。如果成功这将是第一个用于实体瘤的蛋白降解阻断剂。

【药源解析】：CB5083是第一个进入临床试验的P97（也叫VCP）抑制剂。P97是一个ATP水解酶，利用水解ATP的能量降解细胞内蛋白。有些可以杀死肿瘤细胞的蛋白因降解过快而失去功能，所以抑制这类蛋白的降解可以杀死肿瘤细胞。另外抑制p97可以导致蛋白在细胞内蓄积，引起细胞死亡。P97是细胞内表达最多的蛋白之一，所以抑制p97可能干扰很多正常细胞功能。治疗窗口是个靶点相关难题。

抑制蛋白降解已经有几个药物，如武田的Velcade和安进的Kyprolis。但这两个药物只在多发性骨髓瘤（MM）等少数血液肿瘤有效。CB5083据说对实体瘤也可能有效，但现在这个药物还在临床一期，所以是否能在实体瘤有一定治疗窗口现在还无法知道。多发性骨髓瘤虽然也可能很致命，但最近连续批准多个药物，CB5083在这个适应症市场前景有限。虽然赛尔基因是MM市场竞争的主要参与者，这次投资Cleave估计主要是看重其实体瘤潜力。

CB5083由加州理工大学的一个科研小组发现。这个项目起源于几年前NIH的一个叫做分子探针的联合项目。这是NIH roadmap的一部分，美国有几所大学参与设计合成了几十万化合物，然后发现了新靶点的科研小组可以筛选这些化合物。找到苗头化合物后会做一些简单的优化，如果最终化合物具有一定的活性、选择性、和基本成药性质，这个化合物就可以被叫做针对这个新靶点的分子探针。NIH会公布有关这类探针的鉴定数据，供所有科研机构研究这些新靶点的生物功能。Cleave是这个项目的延伸，成立于2011年，曾经入选2015年Fiercebitech 15。

赛尔基因过去两年花了32亿美元收购了大量早期项目，今天这个投资延续了他们这个投资模式。这可以看作是外包的一种形式。和很多其它制药公司临时抱佛脚的收购不同，赛尔基因关注于长线投资。这种模式可以以较小投入在较大生物空间占有一席之地，也有更多的选择余地，当然对眼光也有更高要求。早期投入注定要有很多失败，今天赛尔基因放弃了对其2012年投资支持的Acetylon收购权。由于现在没人能准确预测10年以后的重磅

药物（5年前还没几个人认为PD-1抗体能有多大市场），这种多元化投资是成功率较高的一种模式。

先报喜、再报忧，Aurinia股票遭腰斩

2016年8月16日

【新闻事件】：今天加拿大生物技术公司Aurinia宣布其狼疮性肾炎药物voclosporin在一个二期临床试验达到一级终点，股票在开市前一度上扬，但很快开始跳水，最后以下滑55%收盘。虽然这个试验达到疗效一级终点，但量效曲线反常，低剂量组疗效高于高剂量组。更重要的是疗效较好的低剂量组死了10个病人，高剂量组也死了两个病人，而安慰剂组只有一人死亡。这个叫做AURA-LV的试验共有265位病人参与，用药24周比较voclosporin和安慰剂在罗氏免疫抑制剂CellCept背景上对完全缓解率的影响。结果高剂量、低剂量、安慰剂组完全缓解率分别为27%、33%、19%。

【药源解析】：狼疮性肾炎（LN）是系统性红斑狼疮（SLE）的一个主要表现，发生在60%的SLE病人身上。50年代这是一个非常严重的疾病，5年存活率基本为零。后来随着糖皮质激素、免疫抑制剂等药物的使用，现在LN的存活率很高，不能算是致命疾病。但疾病本身和现在标准疗法药物的副作用会给患者带来严重影响，尤其是肾功能。已有药物治疗窗口很小，葛兰素最近上市的Benlysta也表现一般。这是一个需要新药的较严重疾病。

Voclosporin从名字就能看出是环孢菌素（cyclosporin）类似物，是一类免疫抑制剂。这类药物机理比较有趣，和一个叫做环孢素的蛋白结合后这个复合物抑制一个叫做钙调磷酸酶的蛋白。我们知道现在尚没有磷酸酶抑制剂上市因为小分子很难直接抑制这类蛋白，但小分子药物可以这样间接抑制磷酸酶。这是现在在一个比较有名的生物技术公司Warp Drive Bio核心技术平台SMART™的主要思路，即通过形成细胞内复合物抑制小分子无法调控的药物靶标。

环孢菌素早在80年代初就开始用于LN的临床试验。早期的观察性试验有一些积极结果，但后来的几个双盲、对照试验显示环孢菌素没有比安慰剂或其它对照更有效。而且这些免疫抑制药物长期使用的安全性也是未知数。环孢菌素是Lipinski五规则一个最著名的例外，主要由于分子内氢键降低了其极性和自由度。另一个有趣的事情是第一个使用环孢菌素的人是当时山多士这个项目的负责人。

Voclosporin在其它适应症的很多临床试验中使用过，据说有2000多病人曾用过这个药物，未发生死亡事件。但是LN病人可能更敏感，另外治疗剂量也可能需要较高，增加副作用风险。公司宣称死亡病人多来自卫生条件较差的亚洲地区，死亡与用药无关。但是如果你接受这个地区病人的疗效，你也得接受其副作用。疗效较好的低剂量组死亡人数最多似乎显示与用药有关，另外倒U型量效曲线也令人担忧。这个事件再次提醒我们检查点抑制剂的成功固然令人振奋，但更多药物的研发还在艰难地爬坡。

第9届药源生物医药研讨会 暨同写意论坛第48期活动

新药投资如何从创新前沿领域切入

时间：2016.9.21-22

地点：浙江德清莫干山芦花荡饭店

主办：美中药源，同写意新药英才俱乐部

随着支付环境改变，跨国药企开始远离高度验证后的me-too药物，努力赶上突破性药物的头班车。全球新药开发也迎来生物药创新、创业与投资的又一次小浪潮。在中国，“中国新”已经不够，要“全球新”的新药。

然而，辉瑞、默克这样的医药巨头每年又有多少新药上市？成就一个创新药更堪称“黑天鹅事件”。

优质靶点、先导化合物、有效地结构改造、提高生物利用度、药效验证、生物标记、药理毒理……新药研发可谓环环相扣，步步惊心。创新前沿究竟如何切入，方得风口之力？

美中药源会长朱贵东、主编赵红宇博士亲率代表国际创新医药学术及技术前沿的“药源队”；同写意新药英才俱乐部理事长朱迅、秘书长程增江率领俱乐部多位理事组成“同写意队”；知名医药VC投资人王进博士力邀顶级医药投资人组成“投资队”，兴业证券首席医药分析师徐佳熹则率领几十家上市医药公司老总组成“上市公司队”。四大团队共聚一堂，探讨如何掘金新药开发，分享创业与投资的心得与感悟。

九月下旬，我们诚邀您走进素有“世界近代建筑博物馆”美誉的浙江莫干山，赏“竹、云、泉”三胜；享“清、静、凉、幽”四优，找找投资前沿创新药的灵感。

会议邀请函



策划

朱贵东、程增江、赵红宇、王进、徐佳熹

承办

北京梓潭管理咨询有限公司

协办支持

浙江德清县人民政府

湖州莫干山高新技术产业开发区

兴业证券

润东医药研发（上海）有限公司

广州拾柴投资管理有限公司

媒体支持

新浪医药 Nature《自然》 GBI 兴证医药健康
火石创造 苏比亚 易贸医疗 米内网 投壶网 药渡经纬
健点子 ihealth HPC药闻药事 研发客 汤森路透
医药信息新药开发群 医药研发社交平台
医药地理 医药魔方药智网 宁静访谈录 汇聚南药
药物临床试验网 威达数据 海川会 当代医生
中睿医药评论 中国医药报 医药经济报
Insight 数据库 新药汇 药物一致性评价
药研 洛施德GMP咨询

美中药源微信公众号

二维码



请关注我们