

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 9
September 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ 新药早期优质项目分布 2
- ◇ 说你行你就行：FDA批准首款杜氏营养肌不良症（DMD）药物Eteplirsen 2
- ◇ 前仆后继的RNA药物 3
- ◇ 白血病不再是儿童头号杀手 4
- ◇ 那些年我们一起追逐的神奇分子 4
- ◇ 肿瘤登月计划专家组十点建议 5
- ◇ CAR-T进入慢车道 5

临床快讯

- ◇ Lundbeck阿尔茨海默病药物三期临床失败，殃及Axovant 6
- ◇ Geron端粒酶抑制剂前景看衰，股票下滑20% 6
- ◇ SGLT1/2双抑制剂sotagliflozin一型糖尿病显示积极疗效 7
- ◇ AML二期数据、罗氏合作载不动BioLineRx股票 7
- ◇ 阿斯列康IL5受体抗体哮喘三期临床达到一级终点 8
- ◇ 默沙东放弃骨质疏松药物odanacatib 8
- ◇ 双特异抗体Blincyto适应症扩大到儿童白血病 9

制药企业

- ◇ 辉瑞分家暂停，收购继续 9
- ◇ 艾尔健的承诺，制药业的现实 10
- ◇ 艾尔健高价收购NASH资产 10
- ◇ 让蛋白动起来：Relay Therapeutics获5700万美元A轮投资 11

2016美中药源翻译比赛结果揭晓! 11

第9界药源生物医药研讨会成功举办! 12

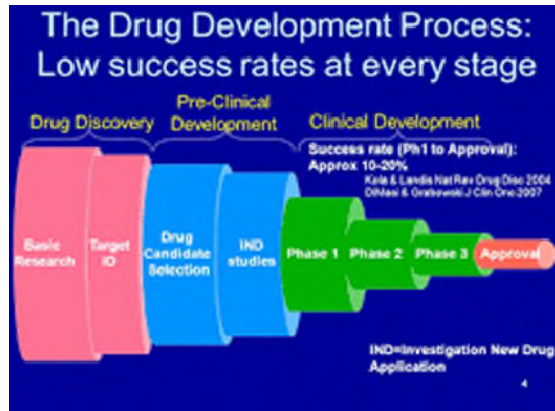
Published by YAO YUAN



制药工业

新药早期优质项目分布

2016年9月14日



【新闻事件】：这一期的《自然药物发现》杂志发表一篇文章分析2010-2014年美国生物制药IPO的项目分布。作者共分析113个IPO，主要发现包括：小分子药物依然占据IPO的50-60%；DNA/RNA/细胞疗法等未来药物已超过抗体药物数量；微量创新如改进剂型依然占有相当比例；项目价值受多种因素影响，允许错误空间有限。

【药源解析】：新药产业发现优质早期项目是最重要、最困难的一项工作。虽然早期优质项目未必是上市后的优质项目，但所有上市项目必须经过早期开发。IPO也并不是所有新药的来源，因为很多老牌药厂也上市很多新药，但是生物技术IPO通常代表风险较大、创新较强的项目，这些项目也经常被大药厂收购。所以IPO项目在很大程度上代表在投资界对早期优质项目的理解。

最近对标准疗法影响较大的都是生物大分子，所以小分子药物依然占据~60%份额说明其生命力。DNA/RNA/细胞疗法最近在CRISPR、CAR-T的带动下异军突起，但超过抗体药物数量还是有点意外。这也反应现在罕见病在生物制药领域的地位在上升，因为这些疗法目前只适用于严重的罕见病。抗体药物受细胞表面靶点和注射使用双重限制，虽然现在10大畅销药物有7个是抗体药物，但似乎后劲不足。但是抗体药物被认为开发风险小，临床前抗体药物估值是小分子药物的2.5倍，但上市时二者估值相同。

不同阶段项目的估值对多种因素相当敏感，如成功率、峰值销售、资本价值、利润空间的微小变化可以把一个项目的价值由正变负，即失去投资价值。这显示现在新药研发能容忍的出错率已经接近极限，一不小心就可能前功尽弃。另一组数据也很震撼。2010-2012三年间总共才IPO 30几家生物制药企业，但2014年一年就70家企业成功IPO，显示资本动作还是相当迅速。

最令人惊讶的是小分子项目中有25%是剂型改造，20%新分子临床开发（感觉是开发新适应症），只有50%是新分子R&D。在现在支付部门对微量创新十分不友好的环境下有这么多资本资助剂型改进说明现在全新项目中仍有大量和剂型改造质量类似的项目（如果项目质量是正态分布的话）。当然剂型改造也有例外，如果口服胰岛素上市将是重要进展。但这个分析表明现在真正有颠覆潜力的优质项目还相对缺乏。

说你行你就行：FDA批准首款杜氏营养肌不良症

(DMD) 药物Eteplirsen

2016年9月20日



【新闻事件】：今天FDA批准了首款DMD药物，Sarepta Therapeutics的RNA药物Eteplirsen（商品名Exondys 51），用于治疗DMD的一个亚型，即外显子51跳跃型（可从商品名看出），这类患者约占DMD的13%。Sarepta股票今天暴涨75%，反映这个决定与投资界预期值的巨大反差。虽然这是美国上市的第一个DMD药物，但这个审批决定不是建立在严格的科学数据之上，而是患者家属施压、FDA傲慢与偏见的产物。

【药源解析】：DMD是一种比较罕见的遗传疾病，由于肌营养不良蛋白基因变异所致。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。Eteplirsen是一反译RNA，可以跳过外显子51表达，所以可以帮助患者合成一些有部分功能的肌营养蛋白。BioMarin的同类药物drisapersen已经被FDA拒绝因为这个药物在一个186人参与的三期临床失败。PTC在开发针对另一亚型的药物Translarna，但FDA拒绝受理其上市申请。

Eteplirsen的三期临床只有12例病人，其中用药组只有8人。Eteplirsen平均只增加正常值0.28%的肌营养蛋白，这个微弱改进是FDA批准Eteplirsen的主要根据。因为12个人的试验不可能可靠判断药物对肌肉功能的改进，所以今天这个决定是遵循一个叫做加速审批（AA）的特殊路径。AA允许药物根据改善能够预测功能的代替指标上市，但厂家必须做上市后试验证明功能改进，否则可能撤市。但是因为Eteplirsen增加肌营养蛋白疗效非常微弱，今年4月FDA专家组以7：6拒绝了药的上市申请。

这个试验中除去两个低剂量患者，剩下的6个用药儿童和安慰剂组比较显著延长6分钟走距离。虽然这个区分完全发生在第24和32周之间（可能用药组刚刚错过即将开始的恶化期），两组年龄并未完全匹配，使用激素和其它治疗方法也有一些区别，但很多人这是聊胜于无的新疗法。可以理解DMD是一个令家长恐惧之极的疾病，任何一点机会也比注定死亡要好。所以患者家属向FDA施加强大压力，四月FDA的听证会上有52位大众发言者。需要注意的是患者家属看到的所谓阳性数据（功能改善）并非专家组和FDA审批的根据（肌营养蛋白增加），所以理论上对FDA决定不

制药工业

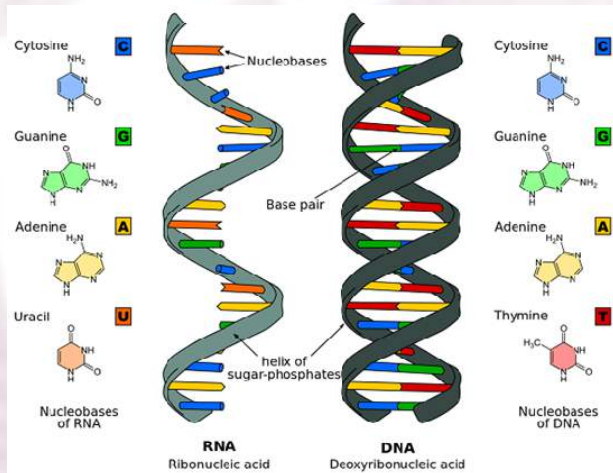
应有影响。

但是正如Yogi Berra所言，理论上讲理论和实践没区别，但实践中确实有区别。据今天公布的内部文件显示，FDA新药部主任Woodcock很早就决定批准这个药物。她提出的两个理由令人匪夷所思。一是罕见病患者少，招募困难，所以不能按正常药物审批。这个当然有道理，但是根据这样微弱证据审批事实上会增加真正验证这个药物疗效临床试验的患者招募。这些家长强烈要求上市Eteplirsen是因为他们认为这是最后一根稻草，同样道理这些家长也绝不会允许自己孩子参加三期临床（有一半可能分到安慰剂组）。Woodcock的另一个理由是如果不批准，Sarepta可能会破产，DMD新药会更加遥遥无期。这是投资者需要考虑的事情，FDA官员实在是越俎代庖。

这个决定似乎是真情战胜了科学，但科学从来就不是患者的敌人，科学是无知和错误理解数据的敌人。投反对票的专家并非希望这些少年早点死去，只是不希望无效药物去浪费宝贵医疗资源，不给患者本不存在的希望。这个审批为以后严重疾病药物上市开了一个不良先例，科学将面临更多感情的干扰，有限的医疗资源会更经常浪费在无效的疗法上。纳税人雇佣FDA希望他们能坚持原则保证上市药物质量，但今天FDA辜负了纳税人的信任。

前仆后继的RNA药物

2016年9月22日



【新闻事件】：今天罗氏旗下基因泰克宣布将斥资3.1亿美元与德国生物技术公司BioNTech合作利用mRNA技术开发肿瘤新抗原，而BioNTech的主要竞争对手之一的Moderna则宣布将投入1.1亿美元开始兴建其mRNA药物的二期临床用药厂房，并预计可能很快开始供应三期临床用药的另一个更大生产线，耗资可能在2-4亿美元。而另一家比较领先以RNA命名的公司MiRNA主打产品MRX34则因细胞因子风暴而终止了一期临床。

【药源解析】：Moderna是现在最受关注的mRNA企业，也是历史上估值最高的私营生物技术公司之一。虽然只有一个疫苗有进入临床，但是Moderna已经通过非IPO途径获得近20亿美元的资助。这个企业极少公布其在研项目和相关数据，至今尚没有任何临床数据公布，但号称未来10年将有100个临床项目。他们的技术平台是mRNA，理论上可以提供任何缺失或变异蛋白。但目前尚没有有在临床上显示可靠疗效的mRNA药物。Moderna的技术最早源自宾大科学家发现的化学改造mRNA，当时的主要发明人之一Kariko现在就在BioNTech工作。mRNA诸多技术难题之一是免疫原性，但Kariko发现经化学改造的mRNA在实验动物几乎没有免疫原性。现在虽然Moderna号称已经把宾大的技术更新了好几代，但是这里面的专利官司只有上了法庭才会清楚。但因为Moderna现在财大气粗，专利可能不是最大问题，即使侵权也可能用钱摆平。

BioNTech的技术和Moderna很接近，与基因泰克合作的是肿瘤新抗原。肿瘤因为变异会有免疫系统能识别的抗原，现在有比较可靠的计算和实验技术可以从每个患者肿瘤中找到个体化肿瘤新抗原。但是因为肿瘤发现时可能已经具备局部或系统免疫抑制功能，所以仅仅使用抗原疫苗（无论多肽抗原或mRNA表达）不一定产生足够疗效。最近失败的疫苗包括Celldex的Ringtega、Aduro的GVAX、以及葛兰素的MAGE-A3。而基因泰克的PD-L1抗体Tecentriq是对抗免疫抑制的神器之一，也是其支柱产品，所以所有能帮助Tecentriq增长的新技术都在基因泰克收购之列。

MiRNA正如名字所显示其技术平台是micro RNA。miRNA是非编码RNA，不能表达蛋白但对基因表达具有重要的调控作用。药物开发既可以抑制miRNA也可以模拟miRNA，所以即可抑制也可活化蛋白功能。MRX34是一个抑癌RNA(miR-34)的类似物，这是p53抑癌网络的一部分，可能在多种实体瘤有效。今天的消息令MiRNA股票下滑20%。

大规模生产、免疫原性只是mRNA药物开发相对早期的两个障碍，最核心的难题如递送、脱靶副作用、一般毒性可能得到更晚的临床试验中才能遇到。RNA作为药靶早在1970年就有，Ionis辛勤耕耘近30年只上市了两个很小的反义RNA药物，早期主要选手Genta烧了10亿美元后破产，曾经风靡一时的siRNA现在几乎没有太多研发活动。这一轮mRNA/miRNA热潮希望能产生几个真正有影响的新药。



制药工业

白血病不再是儿童头号杀手

2016年9月17日



【新闻事件】：据今天《华盛顿邮报》的报道，自2014年开始白血病已经不再是儿童的头号杀手，脑瘤成为新的儿童肿瘤之王。这个变化不是因为脑瘤的增加，而主要是因为白血病治疗的改善。2011年白血病就已经退居二线，但到2014年差距才足够明显。据估计从1999年到2014年，儿童白血病死亡率下降20%。这虽然还不是理想状态，但25年下降20%是医药创新的重要成就。虽然多数创新药物以失败告终，但是长时间努力还是能看到值得庆祝的进步。

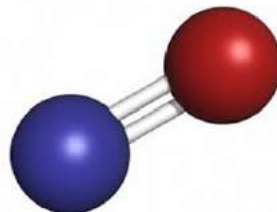
【药源解析】：白血病是青少年发病率最高的肿瘤，占1/3。青少年以急性白血病ALL、AML为主，曾经是死刑的代名词。随着化疗、放疗、骨髓移植的进步，多数白血病可以治愈。对于复发/难治性白血病，新的疗法如CAR-T、双特异抗体等新技术也显示令人振奋的疗效。Blinxtyo已经上市，估计明年就会有CAR-T上市。表观遗传药物如MLL、DOT1L抑制剂也在部分亚型有一定前景，儿童白血病死亡率有望在未来10-20年进一步下降。现在化疗的长期副作用较为严重，这也是有技术创新空间的一个领域。但这和死亡是完全不同的问题。

脑瘤是第一多发儿童实体瘤，现在成为儿童第一杀手。脑瘤因为发病部位受到血脑屏障保护、异质性更高所以治疗更加困难，现在的标准疗法效果一般。脑瘤免疫微环境抑制更严重，所以免疫疗法是现在一个主要方向。PD-1抗体在早期临床试验中显示一定疗效，但与CTLA4抗体的组合毒性较大。溶瘤病毒也比较有前景，今年美国著名的60分钟节目曾介绍这方面进展。但一个针对EGFRvIII突变型的疫苗Rintega今年早些时候因为未能显示生存优势三期临床被提前终止。拜登的儿子是因为脑瘤英年早逝，这也是现在美国肿瘤登月计划的诱因之一。希望脑瘤也能尽快离开头号杀手的位置。

曾几何时传染病是人类头号杀手。随着抗生素、疫苗的发明和卫生条件的改善，人均寿命普遍延长，心脏病成为头号健康杀手。降压、降糖、降脂、抗凝药的大批涌现有效地控制了心血管疾病。今年较为富裕的西欧心血管疾病从头号杀手位置光荣下岗，美国也有22个州心血管不再是第一杀手。癌症正在成为新的头号杀手，但是儿童肿瘤的变迁显示肿瘤也在被逐渐攻克。25年死亡率下降20%虽然对患者还远远不够，但是如果肿瘤会算账这个节奏也是很有威慑力的。大众在因为EpiPen愤怒的同时不要忘记制药工业对改善人类生活做出的不可替代的贡献。只要创新的土壤不被破坏，肿瘤成为慢性病是迟早的事情。

那些年我们一起追逐的神奇分子

2016年9月16日



【新闻事件】：这一期的《科学》杂志发表一篇文章回顾过去20年制药界追逐过的几个当时被认为会改变世界的分子。简单的从硫化氢、一氧化氮到白藜芦醇类似物到更复杂的激素如肌骨素(myostatin)、瘦素(leptin)、饿素(ghrelin)等。这些物质刚被发现时被寄予厚望，但20年后基本没有对新药有什么影响。乐观的人认为假以时日这些先导物会产生有用的药物，悲观的人认为这些东西就是忽悠项目贫乏的制药界。文章最后说很少有东西能完全达到预期值，这从离婚率就可以看出来。

【药源解析】：造成这种现象的原因很多，最主要的原因是没有人有火眼金睛能在项目初始就看出10-20年后的临床、市场表现。好药小时候没啥特殊的，没准因为合成困难、缺乏测试手段等更令人讨厌。大众有众里寻他千百度，蓦然回首重磅药物却是只有两个原子的一氧化氮这种平民英雄情结，所以这样的发现很容易和大众产生共鸣，媒体也乐于报道。

统计学上的中值回归也起一定作用。只有偏离真实价值较大的假阳性发现才会引起人们注意，而一旦某个发现对已有知识有较大改动，很多人会帮着煽风点火强化这个未必是真实的发现。有人把这个现象叫思想泡沫。这和皇帝新装的故事还不完全一样，这些人的动机可能还真是为新发现添砖加瓦。比如现在的免疫疗法，任何增强免疫反应又能杀伤肿瘤的研究结果都更可能发表在著名杂志上，这肯定增加实验设计、诠释的偏见。数据只要上足了刑可是什么都可以说的。

还有一点是简单体系里的观察难以在真实世界复杂的疾病治疗中重复，风花雪月遇到柴米油盐多半不战自败。比如瘦素在瘦素基因剔除的肥胖模型中有效减肥，但真正世界肥胖人群多数并非瘦素分泌不足，而是对瘦素不敏感，瘦素不敏感可能还有多种亚型。饿素确实增加健康志愿者的食欲，但对真正需要增加食欲的肿瘤患者效果则不明显，其受体拮抗剂减肥更是几乎没有效果。虽然这这两个先导物分别导致了两个药物上市，但metreleptin是个超级孤儿药。而entype是个动物用药，用于狗食欲不振。

即使那些确实参与重要生物功能的内源性激素本身也未必能作为药物，因为这些物质多是局部合成和清除，有严格的调控系统控制。系统给药窗口一般都很小，否则多巴胺也能当药用了。制药业通常采取调控这些激素某个受体亚型的策略，即使这样也是十战九败。新药研发离不开早期重要发现，但多数看似重要的发现对新药不会产生一毛钱影响。

制药工业

肿瘤登月计划专家组十点建议

2016年9月8日



CAR-T进入慢车道

2016年9月1日



【新闻事件】：今天肿瘤登月计划的专家组（所谓蓝带委员会）提出十点具体建议，以实现五年完成原来十年才能做的事情。这个计划的核心是政府基金支持下的多方合作，具体10条是方便患者参加临床试验、建立免疫疗法网络、耐药性研究、共享大数据、强化儿童肿瘤研究、肿瘤药物副作用控制、肿瘤预防与诊断、深挖历史数据、肿瘤3维演化地图、新抗肿瘤技术。这个专家建议没有提到拜登原来要求的强制免费公开研究成果。

【药源解析】：基础研究是新药的基石，而基础研究主要依赖政府支持，所以这个计划会在一定程度上推动肿瘤研究。这个计划的本意是依靠政府出资支持一些活动来大幅度提高肿瘤药物上市速度，目标含糊地定为5年完成10年的进展。不知是只限于未来5年还是长期会使研发效率翻倍。登月计划可是人类进步的一大步，即使真的研发效率翻倍也未必能和登月计划相比。所以这个说法多少有点夸大的成分。

肿瘤登月计划有两个关键数字，即每年约10亿美元的投入和5年完成10年的事。10亿美元对于NIH是个不小数字，但和整个肿瘤研发投入比微不足道。今年默沙东在Keytruda一个产品上的投入就将达到20亿美元，所以10亿美元投入翻倍研发效率说服力有限。研发效率翻倍应该要求瓶颈拓宽一倍，而现在连瓶颈真正在哪都没有实用的定义。5年和总统任期比是不短，但和新药周期比却不算长。如果狭义地理解这个计划目标，以新药产出作为标准只有现在已经进入临床的药物才有可能5年内上市。这些措施能保证未来5年内上市过去10年上市的新药数量吗？能找到两类类似PD-1抗体这样的颠覆性药物吗？我看悬。

事实上专家组提出的这10个方向多数是长期计划，难以对5年内的新药产出有显著影响。真正能在短期内看到效果的大概是方便患者参加临床试验和共享大数据，当然这可能也是最需要政府协调的领域，所以应该是个积极的进展。其它项目都是20年以后见效的基础建设，但是如果科研基金向这些方向倾斜会加快研究进展。至于是否会加倍研发效率却是很难量化，也不知和谁比。

这个计划的很多事情已经多年前就开始了，拜登插手可能会有所改善也可能帮倒忙。奥巴马的医改计划是其任期内最大成就，但上线时一塌糊涂。虽然美国政府领导了当年的登月，但也经常马失前蹄。肿瘤登月计划第一年的预算约是7亿美元，而这7亿美元很可能无法进入明年预算而会拖到2018年。国会连政治家最擅长的预算都搞不定，其它事情大家也就应该平常心了。

【新闻事件】：今天诺华宣布将解散其细胞与基因疗法研究部。这个400人的机构将有280人分散到诺华其它研发领域，但有120人可能被裁，所以总的来说是减少了这方面的投入。主要项目如CTL019以及其人源化二代产品CTL119的研发仍会继续进行，与宾大的合作也不受影响。但是业界普遍认为诺华今天这个动作是对整个CAR-T领域前景忧虑所致，同样开发CAR-T产品的Kite和Juno股票都有小幅下滑。

【药源解析】：诺华是最早参与CAR-T竞争的大药厂，两年前曾宣布不惜一切代价开发CAR-T。收购葛兰素的肿瘤业务后诺华成为抗肿瘤领域的巨无霸之一，又有CAR-T的领先地位，所以今天这个消息令业界非常震惊。当然这不是第一次诺华放弃对新技术的投入，去年他们把RNAi技术以3500万美刀白菜价卖给Arrowhead是另一个例子。据说这个项目的负责人因为果断终止RNAi，还获得首届诺华研发勇气奖。

大家现在只是猜测为何短短两年诺华就来了个急刹车。现在诺华的CTL019/119在急性白血病的疗效非常显著，也丝毫不落后于Kite和Juno，明年就可能上市。而且诺华远大于这两个小公司，所以不应该是因为竞争落后退出。CAR-T虽然显示惊人疗效，但也有些关键不确定性。一是~50%患者一年复发，二是需要毒性较大的化疗预处理，三是安全性如细胞因子风暴需要非常专业医生监控，四是因为生产、物流的成本很高所以价格奇高，五是更便宜、更容易使用的竞争产品（如BiTE抗体）可能很快参与竞争。最后这个技术目前看来只有在血癌有效，进入实体瘤目前没有实质进展。

这最后一条可能是诺华最看重的，如果有进入实体瘤的可能我想诺华肯定不会减速。如果只在血液癌症使用，即使每位患者50万美元这些产品也就是10亿左右的峰值销售。而诺华这样大的药厂可能需要更大的产品，过去几个季度诺华在投资者电话会议上基本不怎么提CAR-T也反映公司对这个产品的态度。但他们最近准备开始40个心衰药物Entresto的临床试验，旗下山多士的生物类似药开发也非常勇猛。这些可能是短期内更有效益的投入。

CAR-T是肿瘤治疗史上的一个颠覆性发明，应该说比其它颠覆性技术如抗体、RNA药物上市速度要快很多，但如上所述也存在诸多问题。Juno类似产品的临床试验因病人死亡被FDA两度叫停，下个月Kite将公布其临床试验进展，这对整个领域前进的节奏相当重要。但是最关键的路障还是实体瘤。如果有实体瘤疗效很多药厂会参与寻找控制毒副作用的新技术以及宏观设施的建设，也会因用量大而降低成本。

临床快讯

Lundbeck阿尔茨海默病药物三期临床失败，殃及

Axovant

2016年9月23日



【新闻事件】：今天丹麦生物技术公司Lundbeck的阿尔茨海默病药物——5HT6拮抗剂idalopirdine，在第一个三期临床彻底失败。在这个叫做STARSHINE的试验中，idalopirdine在标准疗法多奈哌齐背景下未能改善轻中度阿尔茨海默患者的认知功能，并错过试验的二级终点。正在进行的另外两个三期临床试验STARBEAM 和STARBRIGHT将继续进行。Lundbeck股票下滑13%。但今天大家议论却是另一家开发5HT6拮抗剂的企业Axovant，其股票同样下滑13%。

【药源解析】：阿尔茨海默是现在威胁人类健康最重要的疾病之一，但因为对这个疾病了解有限，所以新药开发举步维艰。据统计AD药物研发失败率高达99.6%，消耗了制药界大量研发投入。最近一个失败的例子是TauRx的氢化甲基蓝LTMX。

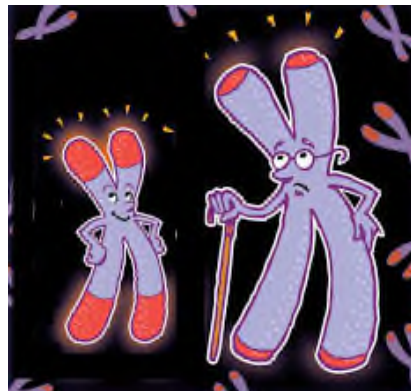
今天Lundbeck的失败引发投资者对另一个企业Axovant的再度关注。Axovant以500万美元从葛兰素收购一个5HT6拮抗剂intepirdine，在去年生物技术高峰时IPO，以3.15亿美元创生物技术IPO募资记录，市值一度达到32亿美元。尽管辉瑞和Lundbeck同样药物先后失败，Axovant依然有15亿美元市值。Axovant今天发表评论称idalopirdine失败在预料之中因为三期的剂量和频率比二期有所降低。并预言idalopirdine失败后intepirdine会成为第一个上市的5HT6拮抗剂。

但大多数人认为intepirdine会重蹈其它5HT6拮抗剂覆辙。葛兰素在转让intepirdine之前做过十几个临床试验，其中包括4个二期临床。作为单方intepirdine没有任何作用，但在一个与多奈哌齐联用的试验中确实显示改善认知和生活功能改善，但由于没有达到试验的第三个一级终点（CDR-SB）所以也算作失败。

Axovant创始人Ramaswamy只有30岁，以前是个对冲基金经理人。此人或者有超过葛兰素的眼力，或者有Bancel（Moderna CEO）的过人煽动力，能把一个500万美元买来的产品一直维持在15亿美元估值以上。当然阿尔茨海默的巨大市场潜力也对这样的泡沫起到一定推动作用，去年百健主要依靠淀粉状蛋白抗体aducanumab的一个一期临床数据三个月市值增加370亿美元。不过从制药业整体看这种市场潜力很大但成功机会很低的项目会抬高新药平均成本，和日益严峻的限价压力形成更严重冲突。

Geron端粒酶抑制剂前景看衰，股票下滑20%

2016年9月13日



【新闻事件】：今天Geron及其合作伙伴杨森公布了其端粒酶抑制剂imetelstat的临床开发进展。杨森准备停止一个叫做IMbark的脊髓纤维化二期临床的低剂量组。高剂量组虽然会继续进行但招募病人暂停，是否继续招募病人要看24周结果。另一个叫做IMerge的骨髓造血不良综合症二期临床将继续进行，但需明年第二季度评估后决定是否进入三期。投资者对此消息反应消极，Geron股票下滑20%。

【药源解析】：DNA末端有一段叫做端粒的重复碱基序列作为保护基团，以避免DNA的降解和融合。但是这段保护基在每次DNA复制时会损失一段，而缩短到一定程度细胞失去分裂能力。端粒酶是一聚合酶，催化碱基片段在端粒延伸。端粒酶一般只在肿瘤和生殖细胞表达，所以抑制这个酶的活性可能在癌细胞分裂一定次数后终止其分裂。

Imetelstat是个脂肪化的13聚核苷酸，与端粒酶复合物的RNA模板结合。Imetelstat体外实验显示可以抑制端粒酶、缩短并维持很短的端粒序列，并成为第一个进入临床试验的端粒酶抑制剂。在一个脊髓纤维化一期临床中Imetelstat产生~20%应答率，在另一个原发性血小板过多症降低所有18位患者血小板。但这个药物也因肝毒性曾被FDA叫停临床试验。

虽然端粒酶获得2009年诺贝尔奖，但是针对这个酶的药物开发还比较缓慢。由于这个机理的特性，药物发现过程与传统的细胞毒有区别，因为端粒损失是个比较长的过程，需要几周到几个月才能看到细胞分裂速度下降。因为起效慢，这类药物的临床应用也受限制，可能更适合维持疗法。另外这个机理是细胞生长抑制，而不是细胞毒，所以效果可能更受限制。但CDK4/6抑制剂也是细胞生长抑制，但临床却有细胞毒疗效。有理论认为细胞分裂速度下降会加强免疫系统这些变异细胞的识别。

阻断端粒的延伸可能失去端粒的保护功能，DNA可能发生融合反而加快肿瘤增长和耐药。而这个酶的成药性也较差，无论活性和选择性都不容易用小分子药物实现。RNA药物如Imetelstat则将面临所有其它RNA药物面临的难题。所以疗效、副作用、适应症、药物递送目前看还有很多未知数。也有人在研究激活端粒酶来延缓衰老，这就更充满风险了。

SGLT1/2双抑制剂sotagliflozin一型糖尿病显示积极疗效

2016年9月10日



【新闻事件】：今天Lexicon与合作伙伴赛诺菲宣布其SGLT1/2双抑制剂sotagliflozin在一个一型糖尿病三期临床试验中达到一级终点。这个叫做inTandem1的试验招募793名使用胰岛素或每天注射多次的一型糖尿病患者，比较200毫克、400毫克sotagliflozin、安慰剂的降糖疗效和安全性。结果6个月两个剂量的sotagliflozin分别比安慰剂多降0.35%和0.41%的HbA1c，低血糖事件略低于安慰剂，但DKA事件略高。Sotagliflozin总体耐受较好，严重不良反应和试验退出率均与安慰剂组接近。Lexicon股票上扬16%，赛诺菲下滑2%。

【药源解析】：据称inTandem1是迄今为止最大的一型糖尿病临床试验，sotagliflozin还有两个更大的三期临床正在进行。赛诺菲是糖尿病市场的主要竞争者之一，随着长效胰岛素Lantus专利过期，赛诺菲急需补充产品线。去年以3亿首付加14亿里程金的代价与Lexicon合作开发Sotagliflozin，也以42亿美元总投入与韩美合作开发包括长效GLP激动剂等三个糖尿病项目。

SGLT2主要功能是肾小管重吸收葡萄糖，而SGLT1的主要功能是从胃肠吸收葡萄糖。SGLT1敲除小鼠有严重GI副反应，所以SGLT2是多数厂家的主要目标。现在已有三个SGLT2抑制剂上市，其中礼来的Jardiance是第一个显示心血管事件收益和缓解肾衰竭的降糖药。这些药物现在只批准用于二型糖尿病，这些厂家也在进行向一型扩展的临床试验，但据说已有在一型标签外使用。诺华有个SGLT1/2双抑制剂LIK066，葛兰素有个SGLT1抑制剂KGA-3255，但都进展缓慢。

一型糖尿病病理比较简单，是因为胰岛无法分泌胰岛素，所以似乎不需要复杂的疗法，只要注射足够的胰岛素即可。但胰岛素治疗窗口较小，10-20%患者每年会发生至少一次严重低血糖，5-10%的死亡与低血糖有关。所以新型辅助疗法如果能减少低血糖频率还是一个重要的改进。

Lexicon和赛诺菲也准备向二型糖尿病扩展，但是在已有三个上市竞争产品、如果落后5年上市即使疗效有所改善在现在的支付环境下也几乎不会有显著市场份额。多了SGLT1活性虽然增加了疗效，但副作用的几率也上升。现在拥挤的糖尿病市场已经没有什么犯错误的空间。如果要和Jardiance竞争必须有CVOT数据，花费巨大而机会很小。

对Lexicon来说这种微调作用机制，占据较小相关适应症也是一个不错的跟踪主要新机理的策略。但是赛诺菲应该参加另一个级别的比赛，遗憾的是最近几年他们研发乏力。乌龙了一个PARPi，与Mannkind合作的口服胰岛素无疾而终，整个抗癌药研发外包给了再生元，收购Medivation都被截和。PSC99大赛收购首张优先评审券是个妙手，但Praluent市场表现也不尽人意。赛诺菲需要再找到一个波立维。

AML二期数据、罗氏合作载不动BioLineRx股票

2016年9月9日



【新闻事件】：今天市值只有5000万美元的以色列公司BioLineRx公布其主要产品CXCR4受体反向激动剂BL8040的r/rAML二期临床数据。BL8040与阿糖胞苷在45名失败多种疗法的难治/复发AML患者有38%的应答率，这高于阿糖胞苷在Sunesis的一个三期临床类似人群中的~20%应答率，这个组合耐受性也可以接受。同时罗氏旗下基因泰克宣布将与BioLineRx合作开发PD-L1抗体atezolizumab和BL8040组合用于实体瘤和血液肿瘤治疗。鉴于r/rAML疗法的缺乏和atezolizumab的凶猛气势，这两条消息对于BioLineRx这样一个小公司来说应该是重大利好消息，但今天其股票仅上扬不到3%。

【药源解析】：AML是最常见白血病，但新疗法却比CML、ALL、CLL少，所以如果BL8040真有足够证据证明优于标准疗法其价值远不止5000万美元。单臂试验应答率受多种因素影响，与历史数据比较不可靠。有临床试验显示单独使用阿糖胞苷也可以有40%左右应答，而有些化疗组合更可达到60%应答。所以已有数据尚无法说明BL8040能改进标准疗法。

基因泰克是肿瘤开发的顶尖高手，而atezolizumab是他们最重要的资产之一。这个药物已经批准用于膀胱癌，最近刚刚显示在肺癌二线比标准化疗延长生存期。鉴于PD-1抗体的光谱活性和基因泰克的肿瘤药物开发经验，atezolizumab/BL8040组合获得个别实体瘤标签比单独开发BL8040的可能大增。如果BL8040能靠atezolizumab上市，BioLineRx市值将有很大上升空间。

BL8040是趋化因子受体CXCR4的反向拮抗剂，即不仅能阻断激动剂与受体的结合，还可以降低受体的基线活性，所以比拮抗剂抑制更彻底。BL8040是一14个氨基酸多肽，体内半衰期很短，但据称与受体结合时间很长(>24小时)。这种慢解离配体半衰期短可能反而是优势，相当于靶向递送到目标靶标，但系统暴露少。施贵宝有一拮抗剂，但据说没有BL8040活性高。现在已有一个叫做Plerixafor的CXCR4受体拮抗剂上市，但是一个穴状配体(类似冠醚)，需要与锌离子结合再与CXCR4受体结合。这种金属络合剂安全性是个问题。

所以BL8040在这个较新靶点的竞争中处于很有利的位置，BL8040的专利保护也良好。除了与基因泰克合作，BL8040与默沙东的Keytruda也有组合疗法在临床试验中。另外BioLineRx与诺华还有NASH药物开发合作，与中国的正大天晴、健桥资本也先后有合作。有人认为他们不够专一不合生物技术投资者胃口，但诺华、罗氏、默沙东可都是重磅选手。现在临床前资产动辄估值数亿，难以理解为什么BioLineRx产品线如此丰富但市值却这么低。

阿斯列康IL5受体抗体哮喘三期临床达到一级终点

2016年9月6日



【新闻事件】：这一期《柳叶刀呼吸用药》发表了阿斯列康的IL5受体抗体benralizumab在两个哮喘三期临床试验结果。这两个试验共招募2500严重或无法控制嗜酸性哮喘病人，比较benralizumab和标准疗法联用与安慰剂与标准疗法联用的疗效与安全性。第一个叫做CALIMA的试验中，1306人在标准疗法背景上分三组使用四周、八周benralizumab、以及安慰剂，结果高嗜酸性粒细胞的728人使用一年benralizumab比安慰剂恶化风险下降28-36%，肺功能也有所改善。在另一个叫做SIROCCO的试验中，benralizumab比安慰剂降低高嗜酸性粒细胞患者恶化风险多下降45-51%。

【药源解析】：据估计全球有3.15亿哮喘病人，和另一个呼吸系统疾病COPD加起来是~250亿美元的市场。COPD主要因吸烟引起，主要影响成年人。而哮喘机理复杂，而且多数发病较早。现在主流的治疗手段是糖皮质激素和beta受体激动剂。其中有10%可算作严重或不可控制类型，约有50%哮喘患者属于高嗜酸性粒细胞型，现在主要依靠IL5抗体控制。

嗜酸性粒细胞是清除寄生虫的主要免疫细胞，在健康肺组织浓度很低，但哮喘病人肺组织和血液中可能含有较高水平的嗜酸性粒细胞。IL5是嗜酸性粒细胞主要的激活细胞因子，现在有两个阻断IL5信号通路的药物。Mepolizumab和reslizumab都是IL5抗体，阻断嗜酸性粒细胞的成熟。而benralizumab是IL5受体抗体，导致嗜酸性粒细胞的死亡。这两个试验中使用benralizumab四周后嗜酸性粒细胞基本被清除。

哮喘属于二型辅助性T细胞(Th2)免疫应答，主要释放IL4、IL5、IL13，针对这些细胞因子的抗体都有上市或进入晚期临床。除了上面提到的IL5阻断剂，再生元和赛诺菲的IL4抗体dupilumab也显示改善呼吸功能、清除嗜酸性粒细胞。但是同时在这期《柳叶刀呼吸用药》发表的罗氏IL13抗体lebrikizumab的两个三期临床试验则不够理想，一个达到一级终点而另一个错过一级终点，虽然lebrikizumab二期临床也很不错。

不仅Th2应答和杀伤肿瘤细胞Th1免疫应答的激活机制以及释放细胞因子有所区别，似乎开发这两类药物要求的技能也有所不同。阿斯列康是呼吸领域老牌劲旅，虽然免疫疗法开发不尽人意，PD-L1和CTLA4抗体都进展缓慢，但benralizumab的成功显示AZ在呼吸药物领域的研发功力。罗氏则是抗癌领域的高手，其PD-L1抗体atezolizumab风光无限。但尽管83亿收购Intermune进入呼吸药物领域，lebrikizumab还是略逊一筹。闻道有先后，术业有专攻。

默沙东放弃骨质疏松药物odanacatib

2016年9月3日

【新闻事件】：今天默沙东宣布将放弃其骨质疏松药物、组织蛋白酶K抑制剂odanacatib的临床开发，主要原因是经过独立机构分析临床试验发现这个药物可能增加中风风险。Odanacatib在一个叫做LOFT的三期临床试验中比安慰剂降低绝经后妇女常见三种骨折风险，因疗效明显LOFT试验在2012年提前终止。默沙东原来计划2013年申请上市，后推迟到2015年，今天宣布放弃这个产品。诺华、葛兰素、Ono的同类药物已经先后失败。

【药源解析】：LOFT是史上最大的骨质疏松临床试验，共招募16713人。结果odanacatib分别降低47%、72%、23%的胫骨、脊柱、非脊柱骨折相对风险，试验因此提前终止。但也有一些副作用信号，最严重的是中风，相对风险增加28%，房颤也有增加。虽然这些心血管事件并未达到统计显著，但这些副作用在用药组发生率都高于对照组，所以风险/收益比受到影响。

现在的CEO Ken Frazier是当年默沙东Vioxx官司的首席律师，所以可能对这样大众常见病药物的严重副作用仍然心有余悸，毕竟这个人群本来就是中风高发人群。另外安进的romosozumab很快就会上市，令本来就拥挤的骨质疏松市场竞争更加激烈。Romo和odanacatib一样都可以抑制骨再吸收又促进骨合成，所以是直接对手。现在已有6类药物在市场上，而这些新产品尚未显示比标准疗法更优越，所以支付部门会十分吝啬。Odanacatib的峰值销售原来估计在10-15亿，而今年年初的估计是2020年全球销售3.36亿。

组织蛋白酶K是个非常可靠的靶点，有此基因变异的人群骨密度高于正常人，但无其它异常，也没有更高中风倾向。但这是一类蛋白酶，所以成药性较差，默沙东仅找到这个化合物就花了7年时间，临床开发又花了14年，包括史上最大骨质疏松临床，所以投入巨大。这个化合物利用一个亲电氰基作为活性主要来源。这种共价键活性（虽然可逆）总是有选择性差的风险，虽然odanacatib在动物模型中并未显示中风风险。诺华的DPP4抑制剂Galvus当年也用的这个设计原理，结果Galvus因副作用一直没在美国上市。当然也有很多共价键药物很成功。

在Keytruda横空出世之前odanacatib是默沙东最具潜力的在研药物，LOFT提前终止默沙东股票当天上扬3%，可见其重要性。这个产品最终失败于中风这个基本无法预测的副作用。事实上无论动物试验和人体变异都没有这个毒性信号，这也显示当今开发非致命疾病药物的困境。这个未能达到统计显著的副作用在晚期肿瘤应该是可以容忍的，但为了减少骨折风险可能就不值。最近默沙东先后终止了长效DPP4抑制剂omarigliptin、抗凝药Zontivity、和今天的odanacatib这些原来预计的重磅药物，显示现在新药开发的严酷环境。默沙东在这些项目投入巨大，临床总人数估计5万人以上。这些成本必须从上市药物收回，而现在限制药价的呼声却越来越高。政府和制药工业的博弈会直接影响以后新药的产出，双方都应该慎重对待。

双特异抗体Blincyto适应症扩大到儿童白血病

2016年9月2日



【新闻事件】：今天FDA批准了安进的双特异抗体Blincyto用于费城染色体阴性复发/难治性儿童白血病（rrALL）。这个决定是根据一个一期/二期公开标签临床试验结果。这个试验中约有30%病人达到完全应答，一期和二期部分中值复发时间分别为8.3和5.6个月。这个产品两年前已经获批，用于成人费城染色体阴性复发/难治性儿童白血病。

【药源解析】：Blincyto是CD19和CD3双特异抗体（BiTE），可以把杀伤性T细胞与表达CD19的B细胞链接起来，达到更有选择性杀伤肿瘤B细胞的治疗效果。这是利用免疫系统杀伤肿瘤细胞的所谓免疫疗法的诸多策略之一，和昨天讲的CAR-T有一定相似之处。现在最领先的CAR-T也都是针对表达CD19的B细胞，当然也有人研究针对其它肿瘤细胞表面抗原的CAR-T。

虽然BiTE和CAR-T有一定共同点，如机理相关副作用细胞因子风暴，但是BiTE的生产、物流、使用还属于传统的抗体药物，比CAR-T要更方便。CAR-T不仅生产、使用存在技术问题，因为是活体药物不良反应控制也更复杂，Juno的CAR-T已造成数名病人死亡，被FDA叫停两次。加上rrALL是个比较小的适应症，所以昨天诺华削减了CAR-T投入，Kite和Juno的股票也最近被投资机构降格。

多数ALL可以通过化疗治愈，但欧美每年大约有成人1000-1500例rrALL，约为10亿美元市场。多数ALL发生在21岁以下的未成年人，所以增加儿童rrALL大概扩大了一倍的市场。还有20-25%的rrALL为费城染色体阳性，也可能对Blincyto应答。

除了CAR-T，针对CD22的抗体药物偶联药物（ADC）也可能很快参与rrALL的竞争。Blincyto是第一个上市的双特异抗体，已获得FDA突破性药物地位。今天的批准属于加速审批，所以Blincyto还需在三期临床显示和标准疗法比较的OS优势。但是Blincyto在针对成人rrALL的三期临床中比标准疗法OS翻倍（7.7对4个月），所以在相对容易治疗的儿童应该有较大困难显示OS优势。

辉瑞分家暂停，收购继续

2016年9月27日

【新闻事件】：辉瑞今天宣布将暂时不会把成熟和创新药物分割成两个独立公司，而是作为一个公司的两个独立业务。但是CEO说如果以后机会成熟不排除分家可能。辉瑞自2010年以来在不同场合公开分家计划，2014、2015年收购阿斯列康、艾尔健先后失败后，投资者希望辉瑞能尽快做出决定，辉瑞承诺今年年底之前公布。投资者在分家问题上两极分化，但今天的消息令辉瑞股票下滑1.8%，似乎更多投资者希望分家。

【药源解析】：制药工业产品因为有专利期限所以销售随大产品的发现和专利过期而呈周期性。不仅单个产品有寿命，研发产出在更大尺度上也有周期性，一类新靶点（如免疫疗法）或新技术（如基因剔除技术）的出现可以造就连续丰收年。但也有连续灾年的时候，如刚刚过去的2000-2010这10年。为了缓冲这个内在不稳定性，很多大药厂都有现金流比较稳定，但回报略低的成熟产品或日常消费品业务。

但是成熟消费品和新药是完全不同的产品，投资者对这两类商品的期待完全不同。随着市场和技术环境的不断变化，有可能造成两个业务相互拖后腿的情况。比如新药丰年的时候成熟产品的利润率显得很寒酸，所以有投资者希望多投入新药。而新药灾年的时候喜欢投资成熟产品的人也嫌新药研发是个无底洞，烧钱太厉害。管理层也难以及时两面兼顾，造成所谓的trapped value现象，即两个业务相加还不如独立经营。辉瑞前几年就遇到这个情况，根据对同类公司市场估值的分析他们认为分家后总估值会更高。

另一个原因是海外避税。辉瑞当年收购AZ和艾尔健都是为了把总部转移到美国之外，因为美国企业税全球第三高。但是美国法律规定要移出美国收购方不能占总公司的60%以上，所以辉瑞不能到爱尔兰收购个杂货铺就能避免美国企业税。但可收购的海外大药厂是有限的，被AZ据后好不容易找到艾尔健，但财政部临时规定三年以内收购美国企业的部分不能算，而艾尔健过去三年收购了不少美国资产。辉瑞算分家后至少部分公司可以转移海外，因为可能不需要收购艾尔健这么大的企业就可以满足法律要求。

但现在辉瑞说市场对辉瑞估值不错，所以分不分家差不多。分家需要很多费用，仅研究、准备分家辉瑞已经花了6亿美元。这样大动干戈也影响正常经营。另外一个重要因素是美国大选。共和党人川普现在比半年前获选成功率大增，而他宣布如果当选将大幅度降低美国企业税。所以分家是个复杂的事，并非分家一定好。前几天拜尔刚刚660亿收购了孟山都，2014年诺华、葛兰素、礼来等多家药厂也曾一天交换资产300多亿。

分家暂停后辉瑞又回到自己最擅长的增长模式，即收购。最近辉瑞收购力度和前些年有显著下降，140亿收购MDVN、150亿收购Hospira、50亿收购Anacore都属于战略性收购。投资者和辉瑞都称这类收购还会继续，只是想买这样大小企业的药厂太多，而辉瑞却未必有耐心经常玩竞拍MDVN这样的游戏。

制药企业

艾尔健的承诺，制药业的现实

2016年9月7日



【新闻事件】：今天艾尔健CEO Saunders撰写长篇博客讨论现在美国药价问题，并宣布以后不会大幅度乱涨价。他说艾尔健过去参与过大幅涨价，但以后会停止这种行为。并承诺艾尔健产品以后每年最多涨价一次，而且每次涨价不会超过两位数。这是主要制药公司首次就药价问题发表具体承诺，整个社会将密切关注其它大药厂的态度。投资者对Saunders的言论做出积极反应，艾尔健股票上扬2%。

【药源解析】：制药公司虽然为社会提供治病救人的新药，但是制药工业的名声却一直不佳。最近一次的权威民意调查显示制药工业的声誉仅比联邦政府稍好，排在倒数第二位。这里面的原因当然很多，比如普通消费者难以接受一片其貌不扬的药物价格比黄金还贵，研发和生产成本很难被公众真正理解。但是有些不负责任厂家如Turing、Valeant、Mylan没有任何研发投入，仅仅因为病人必须使用其产品而乱涨价也令整个制药工业一起背黑锅。

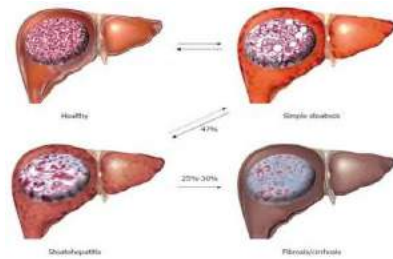
最近一次触犯众怒是Mylan的EpiPen。EpiPen是过敏孩子必备的药品，没有家长愿意在孩子身上冒险。正如一位妈妈说，我对药价很不满意，但我必须买。这大损制药行业形象。虽然很多其它药品也经常涨价，但这些涨价并未令药厂受益太大，而是流通环节收费增加。比如2015年品牌药价平均上涨12.4%，但药品出厂价只涨了2.8%。

如果不靠涨价药厂只能更有效地寻找更好新药，而这正是现在在制药企业发展的主要瓶颈。Saunders本人曾反对对自己寻找新药，提出把research & development变成search & development，即靠收购在研产品补充产品线。虽然后来准备和辉瑞合并时改变了立场，但是业界对他技术创新还是持保留态度的。如果其它药厂也被迫遵循这些规则，新药的竞争将更加残酷。不过对于有创新能力的生物技术公司来说这也可能是个机会，因为以后收购会更加频繁。

Saunders作此高姿态也不只是想做个好人，现在美国限制药价压力空前，希拉里已经明确表示允许政府紧急情况下从其它国家进口药物并处罚乱涨价企业。Saunders意识到企业自律要好于政府干预，毕竟药品的垄断地位依赖政府的专利和药监政策。而美国药价远高于其它发达国家，也是政府支持的一种体现。而这些政策随时可能改变。药价自律是所有药厂面临的新现实，希望制药工业能绝处逢生，真正把创新作为生存的首要资本。

艾尔健高价收购NASH资产

2016年9月21日



【新闻事件】：今天上午艾尔健宣布将以28美元现金、加上里程金可达49美元/股的高价收购Tobira Therapeutics，而昨天Tobira的收盘价为4.74美元。这笔交易仅首付就已溢价500%，创收购溢价记录。Tobira的主要产品是在研NASH药物、CCR2/5双抑制剂Cenicriviroc (CVC)。还没等大家镇静下来，下午艾尔健又以500万首付收购另一个NASH生物技术公司Akarna Therapeutics，将其尚在临床前研究的法尼酯X受体激动剂AKN-083收入产品线。

【药源解析】：NASH是比较公认的下一个主要新药市场，现在有包括诺华、吉利德在内近15家大小公司在这个领域竞争。最近几年这个领域收购也比较频繁，如吉利德科学先后收购了德国和美国生物制药公司Phenex与Nimbus Apollo、Shire收购Lumena等。现在数据最全、确证最好的靶点是法尼酯X受体激动剂，其中最领先的是Intercept的obeticholic acid (OCA)，已经被批准用于治疗原发性胆汁性肝硬化 (PBC)，NASH的三期临床去年5月开始。

CVC今年在二期临床错过一级终点，Tobira当天股票暴跌64%。但是CVC在该实验中达到一个二级终点，即有20%患者肝纤维化有显著改善，而安慰剂组只有10%患者达到这个指标。Intercept的OCA也在二期临床显示可以改善肝纤维化。虽然NASH可能会是下一个主要商业机会，但是现在尚无上市药物，上市路径也不是很清楚。艾尔健这样大手笔收购Tobira或者是艾尔健高估了或者是原来投资者低估了Tobira，当然也可能艾尔健看到尚未公开的有利数据。艾尔健今天股票下滑3%反映投资者的困惑。

一个主要的思路可能是艾尔健认为NASH这种复杂疾病需要多种机理组合疗法，单一机理干预本来就只能显示比较轻微疗效，所以CVC的肝纤维化改善已经可以作为组合疗法的一个支柱。Tobira还有另一个在研药物Evogliptin可以作为复方组分，今天同时收购Akarna也说明组合疗法是他们的主要策略，当然二期临床的一个二级终点还是有很大风险。但艾尔健今天的投入掀起一个NASH投资的小高潮，吉利德上扬3.5%，较小的Intercept则上扬13%。

艾尔健CEO前两周在EpiPen涨价事件之后发表宣言，保证不会乱涨价，每年药品涨价不超过10%。但最近艾尔健频繁以高价收购高风险资产，除了今天的收购艾尔健上周还以160%溢价收购了皮肤药厂家Vitae Pharmaceuticals。这样高价收购要求艾尔健有极强的开发技巧和独到的眼光，否则在其它厂家都主要依靠涨价维持增长的环境下难以保持可持续发展。

让蛋白动起来：Relay Therapeutics获5700万美元A轮投资

2016年9月15日



【新闻事件】：今天著名生物技术投资机构Third Rock风投宣布将投资5700万美元支持Relay Therapeutics。Relay的技术平台是蛋白动力学，即通过模拟蛋白构象变化来寻找别构抑制剂。公司CEO是CombinatoRX前CEO Alexis Borisy, CSO则是著名计算化学家、前福泰CSO Mark Murcko。

【药源解析】：蛋白晶体结构或溶液结构可以帮助设计药物，80年代基于结构的药物设计（SBDD）开始兴起。当时的想法是如果知道蛋白的三维结构，根据分子作用的基本原则可以更有效地寻找能与蛋白结合腔结合的配体。但是蛋白并非静态的，而是在不同构象之间转换。Relay的思路是通过分析不同构象之间的转换找到能和结合腔之外结合的配体，间接影响蛋白与配体的结合，从而阻断其功能。最近一个成功的例子是诺华的SHP2抑制剂SHP099。

蛋白的活性口袋是长时间进化而来，所以最容易结合。但是有些所谓undruggable靶点的配体如果结合强度高则分子需要很大或极性很高（如磷酸酶），所以无法进入细胞。而另一些蛋白同族蛋白太多，他们活性口袋结构类似，所以活性口袋结合配体选择性不行，很多激酶有这个问题。这些情况别构（allosteric）配体可以有很大优势。别构结合历史悠久，但理性设计并不容易。多数是药物上市后才发现作用机制，如苯并二氮卓类药物。也有筛选大型化合物库发现的如葛兰素的RIP抑制剂，来自筛选70亿DNA编码库。另一个依靠别构配体平台的企业Nimbus最近因为其Apollo分部被吉利得收购而上了新闻。

从晶体结构到动态蛋白类似从照片到电影的进步，所以潜在回报可能很大。但是制药界最不缺的就是意外事故，这一点Murcko和Borisy有亲身经历。Murcko曾是福泰新药策略的主要缔造者而福泰的初始技术平台是SBDD，这在80年代是非常前卫的技术。当时有一本叫做《10亿美元分子》的畅销书描写他们的创业过程。30年过去了福泰上市了两个药物。丙肝药物Incivek的发现确实使用了SBDD，但上市不到3年就被Sovaldi挤出市场。现在福泰唯一挣钱的产品是囊肿性肺纤维化药物Kalydeco，这是通过细胞筛选得到的药物，与SBDD完全不搭杠。

Borisy则曾是CombinatoRX的CEO。CombinatoRX当年也名噪一时，利用一个独特的细胞筛选平台筛选上市药物组合，并找到多种号称有意外疗效的组合。但这些组合先后在临床失败，公司更名Zalicus，转向开发单方止痛药。Cav2.2阻断剂Z160二期临床失败当天股票暴跌72%，随后被仿制药企业Epirus收购。去年以380万美元被印度仿制药企业太阳药业收购。所以Relay按计划发现颠覆新药几乎没有可能。

2016美中药源翻译比赛结果揭晓

2016年9月5日



2016美中药源翻译比赛经过严格的初审、复审，现在向大家公布结果，并向获奖者表示热烈祝贺！在此我们热烈祝贺戴学东（XWDL3）获得1500元大奖！

一等奖

戴学东（XWDL3），J&J Shanghai

二等奖

徐慧，沃尔得翻译印刷有限公司

郭莎，北京工商大学翻译硕士

三等奖

胡斌，药明康德

覃小恒，先声药业

鼓励奖

汪尔佳，Merck

钟凝慧，自由译员

后面附上一等奖获得者的译文。

请长按以下二维码查看详细评审过程。



第9届药源生物医药研讨会 暨同写意论坛第48期活动

第9届药源生物医药研讨会成功举办

9月21-22日



药界大咖齐聚莫干山

新药投资如何从创新前沿领域切入？9月21-22日，第9届药源生物医药研讨会暨同写意论坛第48期活动在莫干山成功召开，参会者就新药研发和新药投资展开了深度讨论。美中药源特将本次论坛研讨会部分精彩内容与大家分享。

从PARP1抑制剂的开发谈切入新药研发前沿的技巧

演讲人：朱贵东博士 美中药源会长兼理事长



观点：

- 1、临床开发的平均成功率大约只有10%，但这并不表明每一个新药开发都能获得相同的成功率。相反成功率会因不同适应症、调控模式（比如小分子、蛋白、抗体、RNA等）、候选药物质量、以及是否是on target和有否恰当的生物标记物等表现出巨大的差异。
- 2、新药开发在很大程度上如同登山，使劲爬不是登上顶峰的充分条件，而是需要选择一个合适的起始点，携带充足的装备（如不同新药开发技术平台），一直保持在可攀登的途径上（比如on target）。当然还要时时把握方向，既不掉到随时出现的陷阱，也不要错误地攀登不能到达顶峰的山头。如何切入新药开发的前沿就相当于如何选择登山的起始点，这对于是否能迅速抵达目标山头至关重要。
- 3、PARP抑制剂的开发过程波澜起伏、步步惊心，即代表了现代新药开发剧烈的竞争环境，也体现了新药开发难以预料的结果以及生物标记在临床开发中所起的巨大作用。

CAR-T细胞疗法实体瘤

演讲人：刘诚博士 优瑞科生物制药公司CEO



观点：

- 1、进入CAR-T领域的原因：对于创新创业公司来说，CAR-T领域是个前期投入不大，见效比较快的领域。作为基因治疗的一种方法，CAR-T治疗在临床I期就可以明确是否有疗效，节约了时间和资本的投入；
- 2、CAR-T细胞疗法在血液肿瘤领域有突破性的进展。但基于CD19的成功，研究者过度扩沿到了实体瘤的成功，导致这个领域一度成为热潮。Novartis临床II期的事故以及它宣布退出CAR-T领域，使该领域成为话题热点；
- 3、CAR-T领域要解决的三大问题：实体瘤、安全性、生产问题。在实体瘤方面的突破点在于找到肿瘤的专一性靶点，在安全性方面要考虑减少“细胞因子风暴”，简化生产过程。

重新思考精准医学和生物标记以及其在创新药开发中的应用

演讲人：赵英明博士 芝加哥大学教授、中科院上海药物所特聘教授



观点：

- 1、生物标志物是精准医学的三个主攻方向（精准诊断、精准药物研发、精准治疗）的核心；
- 2、以生物标志物为导向的药物研发手段将极大的提高新药研发效率；
- 3、下一代蛋白质组学技术将是生物标志物发现的核心技术；
- 4、高端蛋白质组学技术与其他学科的融合将极大地提高蛋白质组学技术的价值；
- 5、多通道、快速、微量检测是未来精准诊断的一个重要发展方向。

第9届药源生物医药研讨会 暨同写意论坛第48期活动

小核酸制药——现代制药的第三次浪潮？

演讲人：梁子才博士 苏州瑞博生物技术有限公司董事长、北京大学教授



观点：

- 1、小核酸有很好的特异性、靶点范围比较广，在研究基础、研究速度和成本、大规模生产等多方面具有优势。
- 2、小核酸目前处于加速发展的阶段，在未来20年可能超越目前如日中天的抗体药物，占据大量市场份额，与新兴的细胞免疫治疗、mRNA药物、基因编辑技术分割市场。
- 3、鉴于小核酸制药技术的优势，该领域在中国的制药行业前沿会形成局部优势最可能的突破口。

抗体药物偶联物（ADC）的发现、今天和未来

演讲人：Peter Senter 博士 华盛顿大学教授 西雅图遗传制药公司副总裁 美国化学会理事



观点：

抗体药物偶联物（ADC）技术作为一个崭新、革命性的靶向输送技术系统在临床上获得验证，新一代的ADC技术还正在持续获得开发。抗体、接头、细胞毒素等依然有进一步改善的空间，甚至更多的靶向药物也成为新一代ADC的“弹头”，ADC正在从1.0跨入3.0甚至4.0时代。

肿瘤免疫治疗大数据下的医疗图谱

演讲人：杨红飞 火石创造CEO



观点：

- 1、让投资人能够轻松勾勒出产业图谱，精准定位投资企业，快速锁定高潜标的；
- 2、对于创业者来说，能高效匹配创业资源，实时掌握行业动态，直接链接医健领袖；
- 3、对政府机构，能准确制定行业战略，数据支持项目的评估并面向全球发布政策。

海思科创新药的立项与投资经验分享

演讲人：郑伟 海思科药业董事、副总经理



观点：

- 1、中国市场现状催生的仿制药立项特点：专业界普遍看好的品牌，仿制厂家一哄而上。海思科成立初期选择了肠外营养、部分小众抗生素、小众肝病等项目，相对是属于市场盘子较小的产品，避开了恶性竞争；
- 2、从麻醉药HSK3486、长效DPPIV抑制剂HSK7653、阿比特龙前药HSK8822展开介绍研发中的困难选择。在创新药研究中可以借鉴仿制药的风险控制理念，尽量用早期探索性临床试验予以验证并结合相应商业模式进入风险评估；
- 3、目前，海思科在仿制药和创新药的定位是保持仿制与创新的平衡，思考资金、人才、目标、立项、模式等方面的问题。

第9届药源生物医药研讨会 暨同写意论坛第48期活动

国际化创新药物立项标准、发现方法及开发策略

演讲人：黄振华 山东亨利医药科技有限责任公司总裁兼首席执行官



观点：

- 1、新药的本质是个商业科学，其商业实质是能够在竞争中形成垄断地位。脱离了商业原则的新药只能是一种昂贵的无效劳动，没有临床需要的新药就没有商业价值。
- 2、三种主要的新药模式分别是首创新药模式、快速跟踪创新药模式、Me-only新药模式。
- 3、中国式新药（1.0模式）的特点——越到后期越困难。对于“三高一长”的新药来说，简单模式的新药即使在中国也无法生存。临床前的一些优势没有实际的临床价值、上市时间滞后、专利面临挑战，且集中在热门领域。
- 4、国际化新药（2.0模式）的基本要素是进入垄断领域实现全球竞争。评价标准是0到1立项五要素，分别为临床未满足需求、产品竞争性、成药性、专利、团队能力。
- 5、Me only新药“三无一有”的特征，适合竞争力弱的中国公司进入国际化。

2016版创新生态下的生物医药创业大潮

演讲人：刘毓文 薄荷天使基金创始合伙人



观点：

生物医药产业有很多创业投资机会，创新创业不仅仅是做创新药，去和美国对标，要根据自身的情况因地制宜，扬长避短。

从新药研发变化趋势看创新药投融资新机会

演讲人：朱迅博士 同写意新药英才俱乐部理事长



观点：

- 1、中国科学发展越来越快，但创新指数排名靠后，在新药研发领域并没有所谓的风口，这是一个4x400米混合泳的接力，需要多层次的合作。
- 2、新产品研发是生物医药产业发展的火车头，我国医药行业虽陷入“低投入”的恶性循环，但是中国的医药产业正在向规范业态转移，有很多新机会和突破口。我们的重点不在于考虑项目的优势，而是面临的问题。新药研发成功的案例不可复制，但是失败的案例可以拿来借鉴。

嘉宾合影



热烈祝贺
第9届药源生物医药研讨会
成功召开！