

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 10
October 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ 免疫疗法组合试探安全空间，投资者高度紧张 2
- ◇ 寻找生命的雏形 2
- ◇ 新药开发从哪开始、到哪结束 3
- ◇ 如何培养未来药物化学家 3
- ◇ 最小机器最大奖：2016年度诺贝尔化学奖揭晓 4
- ◇ 大隅良典因蛋白自噬研究获2016年度诺贝尔医学奖 4

临床快讯

- ◇ 一失足千古恨，Locilex糖尿病足病三期临床失败 5
- ◇ Keytruda又一次领先，获批一线治疗PD-L1高表达晚期非小细胞肺癌（NSCLC） 5
- ◇ 肿瘤疫苗再摔一跤，Aduro李斯特细菌平台被FDA叫停 6
- ◇ Alkermes抗抑郁药物ALKS5461三期临床一胜两负，美国FDA或将再次面临考验 7
- ◇ 吉利德ASK1抑制剂Selonsertib一胜两负进入三期临床 7
- ◇ PD-L1抗体用于二线肺癌：FDA批准，NCCN拒绝 8
- ◇ 四两拨千斤：PCSK9 siRNA显示长期疗效 8
- ◇ 赛尔基因口服RNA药物显示疗效 9
- ◇ Adaptimmune卵巢癌TCR疗法一期临床无应答 9
- ◇ Chemate026余震，施贵宝再跌10% 10
- ◇ Alnylam叫停revusiran临床，RNAi平台受到质疑 10
- ◇ 波立维逼平倍林达，阿斯列康再度受挫 11
- ◇ 韩美三代T790m变异EGFR抑制剂因毒性暂停临床开发 11

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com



制药工业

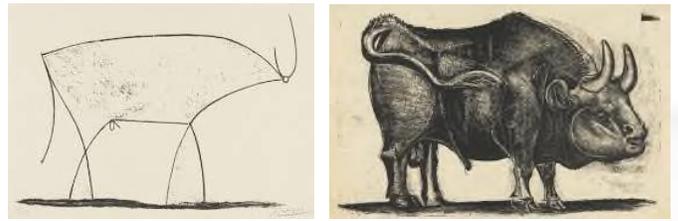
免疫疗法组合试探安全空间，投资者高度紧张

2016年10月28日



寻找生命的雏形

2016年10月23日



【新闻事件】：今天阿斯列康免疫疗法PD-L1抗体durvalumab与CTLA4抗体tremelimumab组合在两个头颈癌临床试验中发生病人出血事件，FDA因此部分叫停这两个分别叫做KESTREL 和EAGLE的临床试验，即停止招募新病人但已招募病人继续。这个组合的其它适应症临床试验未受影响，但草木皆兵的投资者依然反应强烈，AZ股票下滑3.5%。

【药源解析】：无论从投入力度还是产品销售看，现在制药界最重要的疾病是肿瘤，而肿瘤疗法最重要的是免疫疗法，尤其是检查点抑制剂。这是个巨大的市场，估计最后可达近千亿美元，所以主要竞争者都以极限速度推进自己的项目。和赛车一样，速度越快越可能出现事故、事故可能越严重，而一次事故可以令赛事形势发生巨大改变。今年一直领先的Opdivo因为NSCLC一线试验Checkmate026失败令施贵宝损失350亿美元市值。

新药开发发生毒副作用司空见惯，尤其是新机理药物，激活免疫系统更是如履薄冰。AZ称因为头颈癌的发病位置和背景疗法所以出血并非罕见事件，而两个药物也都有消化道免疫副作用，所以这样的安全事件按理不是太意外的事情。但是这是IO赛场，投资者赌的是万里无事故，车晃一下都有人抛售股票。Durvalumab是AZ最重要的在研资产，但因为在最主要的肺癌领域落后O、K、T太多所以投资者把希望寄托在其它适应症上。今年这个组合虽然在肺癌患者产生不错应答但是当天股市反应冷淡，而AZ自己已经放弃durvalumab单方治疗肺癌的开发计划。

现在默沙东、施贵宝、罗氏都有大量免疫疗法组合在临床试验中，仅默沙东一家就有300多个临床试验。而单方落后的罗氏和暂时受到挫折的施贵宝都把组合疗法作为翻盘的机会。这个结果则提示免疫组合疗法虽然是未来方向，但并非所有组合都会有足够治疗窗口、都会显著改善标准疗法。问题是没人能事先预测哪个会成功，也不是一个特定组合在谁手里都会同样成功。CTLA4和PD-L1都已有上市药物，可以算是确证靶点。即使这样其组合还是发生意外事件，现在PD-1与其它新机理药物的组合风险更大，对开发者技巧要求更高。IO组合开发是临床前研究与临床开发的混合双打，二者不仅都要技术精湛还要配合默契，可以算是肿瘤药物开发技能的终极较量。

从化学角度看，生物过程简直精妙得无法想象。但是化学家在膜拜生物神之前应该想到世界上很多其它东西也很复杂，但这些复杂体系并非一日建成，而通常是在一个关键雏形（prototype）上长时间优化而来。比如飞行，任何人看到现在的波音747都会对其复杂功能和控制系统叹为观止。但是飞行最重要的突破可能是怀特兄弟的可控飞行器，而那个初始飞机远远没有747那么令人感到深不可测。根据那个雏形优化到747虽然也不容易，但都是技术细节。

所以找到生命的雏形对理解生命过程很重要。生物学家很长时间就探索最简单的生命需要多少基因。今年Craig Venter的团队从一个天然细菌开始，经基因工程改造得到一个只有473个基因的细菌，这是迄今为止最简单的生命。虽然这个叫做JCV-syn3.0的家伙除了吃和拉之外几乎没有其它功能，但是人家的确是个生命。从这个角度看有3万个基因的人体和这个细菌比并无本质区别，高等动物的很多蛋白可能是me too蛋白，只是可以对付更复杂的环境压力。

化学家则试图使用非蛋白、核酸等生物分子建造有生命特征的化学系统，如最近George Whitesides设计的硫酯/硫醇系统。生命过程使用的化学反应只占已知化学反应的极少一部分（室温、水溶液反应），细胞利用这有限的化学反应能够复制自己、抵抗各种外部压力的原因是巧妙地把一系列化学反应偶联起来组成一个远离化学平衡的系统。封闭体系的化学反应最终会达到化学平衡，从生物学角度看这相当于死亡。利用外部能量和物质维持远离化学平衡的有序行为是生命的特征之一。

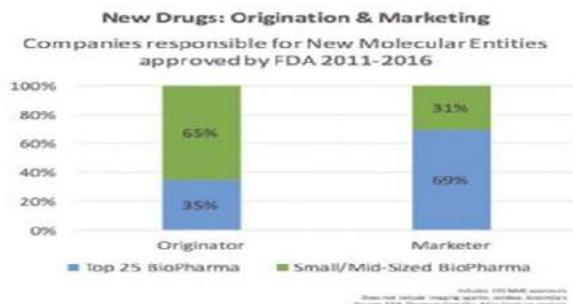
Whitesides用一个四组分的简单化学体系（都是常见化工原料）和一个流动供料系统制造了一个可控的有序体系，这个体系可以自催化复制某类分子、自己定时何时开始生产产物。根据供料速度这个体系可以显示一些生命过程的特征，如双稳定性和持续摇摆输出产物。这离把鸡汤变成活鸡还差很远，但是关键的第一步。

硫酯是生物过程常见的物种。这类研究不仅可能解决生命起源这类学术问题，而且有朝一日可能会帮助药物研究。现在的靶点选择通常是通过敲除某个基因观测生物体性质变化，而我们对生物体的设计原理还几乎一无所知。这如同在不知飞机设计原理的情况下一次取下一个零件然后观察飞机的飞行性能，我估计飞机检修不是这个做法，因为我们知道飞机的设计原理。同样如果我们知道最雏形生物功能如免疫反应的化学基础，或许我们治疗疾病会采取完全不同的策略。

制药工业

新药开发从哪开始、到哪结束

2016年10月14日



【新闻事件】：今天LifeSciVC的著名博主Bruce Booth发表一篇博文分析2011-2016年FDA批准药物的发源与完成厂家。这五年FDA共批准170个新分子药物，其中65%从小生物技术公司开始，但是69%是由最大的25个药厂最后完成报批上市。这些药物中有125个有预测峰值销售数据，大药厂上市药物的峰值销售是小药厂的2倍（15亿对7亿），而大药厂无论是收购还是自己开始的项目峰值销售非常接近（15.5对14.5亿），这两点都说明大企业更需要大产品。这些药物中有54%曾经得到VC的支持。

【药源解析】：所有项目都是有一定商业潜力才能开始，但是大药厂立项通常受自己产品战略、销售队伍、以及类似宏观设施的制约。而小公司则没有这些限制，有更大自由度追逐技术上更有区分度的项目。目前看新药的颠覆性在项目开始时几乎没人能预测，这一点大药厂和小型企业同样无能为力。正是因为我们对于早期项目预测能力非常有限，所以多元化是更有效发现策略，所以更自由的小公司发现了更多有区分的新药。当然小公司项目数量上也超过大公司，所以即使比例一样也会发现更多项目。

二期临床以后项目的失败率已经比较低，主要看谁有资本、技术、和胆量去找出那50%会成功的项目。晚期开发成功率虽高但玩法更复杂，这包括庞大的开发团队和与FDA的沟通能力等。成功率高意味着可控性更强，所以对无谓牺牲更不能容忍。晚期开发赌注也大得多，一着不慎满盘皆输。最近施贵宝Checkmate026失败损失350亿美元市值是个突出的例子。所以虽然小企业发现了多数候选药物，但是多数情况下大企业决定最后哪个产品有机会上市。哪些即没被大药厂看中，小药厂也无力开发的项目则成了无头案，难以估计多少如果有人投资也可能会上市。但制药界有个著名的Feuerstein-Ratain规则，即抗癌药企业如果市值低于三亿美元无法上市新药，目前尚未有例外，说明至少在肿瘤领域投资者和大药厂眼光还可以。

这些数据第一眼看去似乎表面大药厂更擅长开发和报批，而小型公司更擅长创新和发现新产品。这可能有一定道理，但是因为有多个其它因素混在一起，所以并不容易分清到底哪个因素是主要驱动。如果中早期项目交易价格合理，大药厂早期则不需要面面俱到，可以在更符合自己战略优势和更高回报领域重点投入，虽然这样会漏掉很多项目。而中小企业到了晚期开发也没必要玩俄罗斯轮盘，不成功则成仁。大药厂和小型生物技术公司已经形成一个不可分割的生态系统。

如何培养未来药物化学家

2016年10月12日



【新闻事件】：今天《J. Med. Chem.》发表一篇文章讨论如何培养未来的药物化学家。文章作者Michael Rafferty是堪萨斯大学教授，但此人曾是辉瑞的药化领导人之一，所以对大学和制药界都有相当的理解。文章题目非常震撼，叫做“不可否认，药物化学训练问题重重”。他指出传统的学校学有机，工作学药化的模式不成功。主要证据是即使经验丰富的药物化学家对同一问题看法也高度不一致，对化合物理化性质关注不够。他的解决办法是工业界与大学联合办学。

【药源解析】：药物化学是一门非常复杂的应用科学，有机合成是个关键的技能。但药物化学远远不限于有机合成，包括大量其它技能。所以在什么地方、什么时候、学习何种技能一直是大家争论的问题。传统的模式是在大学掌握全部有机合成技能，在工作中学习其它技能。这个模式肯定有缺点，如作者所说药化技能和你工作企业、科研项目直接相关，工作中不可能得到全面系统的训练。

但是通过大学培养药物化学家我认为更不靠谱。一是大学非常擅长基础研究，包括合成技术，所以在大学学有机效率最高。而工业界很少关注合成技能提高，如果你离开学校时这个基本能力不够那么在工作中提高几乎没有可能，因为合成的问题很少讨论。反过来学校也不是学习药物化学的地方，因为药物化学技能需要通过实战获得，而学校没有资源参与真正的药物开发实战训练。现在有能力从靶点筛选、通过晶体结构设计化合物、优化药代、疗效、毒性等性质的科研组不能说没有，但不用一只手指头就能数过来。这如同足球训练没有场地、器材，不可能学到真正的技能。

作者文中提到有工作经验的药物化学家也无法从众多分子中挑出已经证明失败的药物分子，但这不能证明其它训练模式更有效。药物化学现在还是一门艺术，无论哪个培训模式出来的人也不可能意见高度一致，更不可能一致预测哪个分子会通过漫长的先导物优化障碍。新药优化大概有20%是可控的，另外20%是灰色地带，剩下60%在我们现在的知识范围之外。分清那些是我们能控制的并最有效优化这部分性质，不要假装我们理解那些随机事件，你的成功率就会高于其他人。

化合物的理化性质当然很重要，但不同项目的主要障碍不同。如酶抑制剂的选择性最为重要，一个理化性质不好但选择性很好的化合物比一个理化性质好但选择性不好的化合物潜力要大得多。但因为药物开发过程漫长，影响因素众多，很难用真正数据证明哪个模式更有效，也很难鉴定新模式成功与否。这些争论都是理论上的，所以争论了这么多年还是一本糊涂账。

制药工业

最小机器最大奖：2016年度诺贝尔化学奖揭晓

2016年10月6日

【新闻事件】：诺贝尔奖评审委员会星期三将化学奖颁发给让皮埃尔·索维奇、詹姆斯·弗雷泽·斯托达特和伯纳德·费伦加等三位科学家，奖励他们在开发分子机器上做出的贡献。虽然现在尚无实际应用但瑞典皇家科学院说分子机器与工业革命年代电动机类似，当时人们看到各种曲柄和齿轮也不知用途到底有多大。

【药源解析】：今年诺奖说是奖励分子机器的发明，更准确的说是分子机器零件的发明。最先进的分子机器现在也没什么大用，费伦加的分子汽车加了10次油跑了6纳米，倒是没有噪音和尾气。其他两位化学家主要贡献是用化学方法设计合成了一些超分子零件。和DNA等生物分子靠分子间弱相互作用不同，这些分子零件靠所谓的机械键接在一起，一般条件下不会散架子。和坚固的共价键和离子键不同，机械键并不是真正的化学键而是通过立体阻碍把特殊形状分子连在一起。

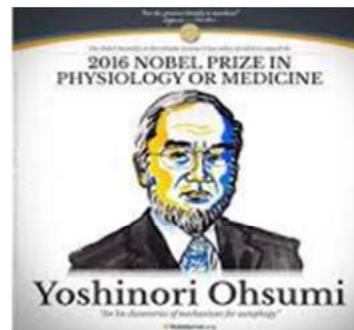
微观世界和宏观世界完全不同。微观世界里的分子在不停地运动，所以动力不是问题。但微观运动是随机的，没有方向性，也没有控制系统，所以这类运动和机械运动完全不同。如果把溶液里每个分子比作一辆汽车，那每辆汽车都可以因为布朗运动到达容器内的任何空间。事实上所有分子间反应都是分子车祸的结果。很多重排反应也涉及分子空间相对位置的变化，但这时分子也发生了变化，更像变形金刚，而不是改变环境的机器。分子机械可以通过外部输入完成类似机械的功能，如定向移动或运输货物。另外分子世界有一些与宏观世界直觉相悖的规律设计时要考虑。比如在微观世界走盘山公路和直接从山谷里开上去难度是一样的，因为能垒高度而不是能量曲线形状决定化学过程速度。

这些分子零件是由两个以上分子组成的各种复合体。输入能量（光、电、热）后引发化学反应（通常是可逆的异构化反应）而改变分子形状，如果多个零件同时以同一方式改变形状则可以在某些表面定向移动。也有分子开关、镊子等其它机械。现在这些分子机械和生物体消耗ATP驱动分子机器比（如获今年医学奖的自噬反应机械系统），无论从功能、设计精巧程度、和效率都无法相提并论。理论上讲人工设计的分子机器可能作为治疗手段代替人体破损的天然动力蛋白，但利用生物体DNA、RNA系统的基因和mRNA疗法应该效率更高。

诺贝尔遗嘱指出该奖授予对人类有贡献的发现发明，所以有人说给尚未改变人类生活的分子机器有点过早，但是这些纯粹的基础研究长远看几乎肯定会有实际应用。因为我们已有知识和未知比如沧海一粟，没人能预测100年以后会是什么情况，如同现在临床前没人能预测哪个项目会成为下一个检查点抑制剂。长期看兴趣驱使和有转化目标的基础研究各有千秋，前者更具颠覆性，后者更可控。任何与已有技术完全不同的新发明几乎可以肯定在未来某个阶段会成为新技术的重要组成部分。祝贺这三位杰出的化学家！

大隅良典因蛋白自噬研究获2016年度诺贝尔医学奖

2016年10月4日



【新闻事件】：今天诺贝尔基金会宣布今年的诺贝尔生理或医学奖将授予日本科学家大隅良典（Yoshinori Ohsumi）教授，以表彰他在蛋白自噬反应（autophagy）研究中所做出的卓越贡献。这个工作为以后多种疾病药物研发奠定了理论基础。

【药源解析】：蛋白是生命最重要的成分之一。早期的工作更关注蛋白的合成，但蛋白的清除同样重要，在某些情况下甚至更重要。在各种环境压力下蛋白分子经常会受到损伤，而偏离其精确三维结构的蛋白成了残次品后需要及时清除。对于可溶性残次蛋白，泛素/蛋白酶体是主要的清除机制，而对于不溶变性蛋白则需依靠自噬反应清除。

蛋白清除障碍对于快速分裂细胞影响较小，但对于休眠细胞则可以严重影响其功能，所以自噬反应可能在糖尿病、阿尔茨海默病、帕金森氏症等多种严重威胁人类健康的疾病有一定作用。肿瘤细胞由于分裂失控无法进行不对称分裂（即把残次蛋白集中在一个子细胞而把正常蛋白保留在另一个），而肿瘤细胞因基因变异而残次蛋白更多，所以自噬反应对肿瘤细胞生存也很重要。

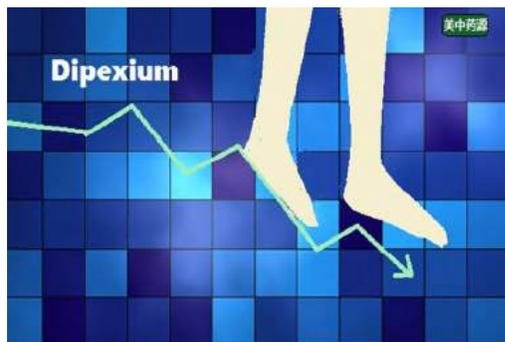
抑制蛋白酶体药物已有几个上市，如武田的Velcade（从千禧制药收购）和安进的Kyprolis（从Onyx收购）。但这两个药物目前只能用于血液肿瘤，主要是多发性骨髓瘤，治疗窗口也比较小。另一个在研的药物是p97抑制剂，据说一期临床显示一定实体瘤疗效，刚刚得到包括赛尔基因在内多个投资机构支持。Kyprolis的发明人耶鲁大学的Crews教授去年又发明了利用连接酶降解特定蛋白的PROTAC技术，今年和几个大药厂签订了几亿美元的合作。这个技术目前虽然多用于靶点确证，但也不排除以后会成为治疗手段。

针对蛋白酶体的药物都是抗癌药。这些药物抑制蛋白酶体功能，导致残次蛋白蓄积而诱导癌细胞死亡。未来针对自噬反应的药物多数可能是激活剂，这从做药角度讲比抑制剂（如Velcade）要难一些。当然抑制一个抑制性蛋白功能上等于激活，如检查点抑制剂虽然抑制PD-1/CTLA4但是免疫激活剂。现在调控自噬反应的药物研究还刚刚开始，从可靠体外生物评价到具体疾病的选择现在还都在婴儿期。把这个重要基础研究发现转化成能真正改变上述诸多疾病的标准疗法还需要大量的工作。

临床快讯

一失足千古恨，Locilex糖尿病足病三期临床失败

2016年10月26日



【新闻事件】：今天美国生物技术公司Dipexium宣布其多肽抗生素Locilex（0.8% pexiganan 软膏）在两个糖尿病足病三期临床失败，但具体数据没有公布。在轻度糖尿病足病患者中Locilex在标准治疗背景下没有比安慰剂显示优势，伤口愈合也无显著改善。二级终点清除细菌也无显著优势，但严重副作用多于对照组。投资者反应激烈，Dipexium股票暴跌80%。

【药源解析】：Pexiganan是一个合成多肽广谱抗生素，是一个从非洲青蛙皮中提出的天然产物magainin（美甘宁）的一个类似物。这个抗生素据报道对引起糖尿病足病的多种常见细菌都有活性，作为外用药可以到达200倍MIC以上的局部浓度。外用药一般对安全窗口要求较低，但Pexiganan严重副作用还是高于对照组。

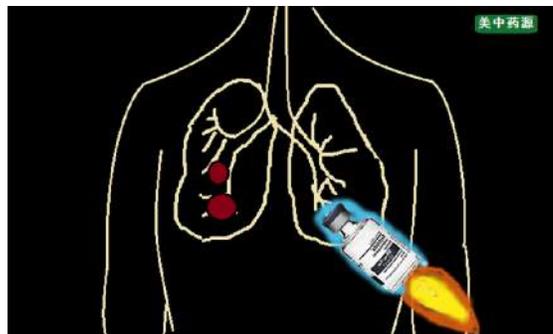
这个产品有着悠久的历史，但制药工业对它的兴趣随着若干临床试验的失败却一直在下降。早在1997年当时的史克与Genarea合作开发这个产品，但1999年申请上市被拒。一是疗效证据不足，二是这个22肽是传统液相合成，当时GMP也没过关。史克被葛兰素收购后退出，Macrochem以100万美元收购了其权益，后来Macrochem被收购又把权益退给Genarea。Genarea破产后Dipexium获得Pexiganan，并重新做了现在的剂型。2014年IPO融资3800万美元开始了这两个临床试验。

糖尿病足病表现比较直观但是个复杂的疾病，现在尚无标准诊断指标，并发症和代谢指标不同也影响治疗手段。虽然细菌感染是个重要因素，但是在口服抗生素基础上加入外用抗生素附加价值值得商榷，尤其是对轻症病人。据这两个试验负责人讲这是第一个轻症糖尿病足病的安慰剂对照临床试验，但我粗查以下搜到几个中、轻度患者的RCT。如果真是以前从未有过针对这类病人的RCT，那么现在的疗法是否有效也存疑，使用抗生素控制这类病人病情这个策略也就存疑。可能Pexiganan的开发本来就比想象要复杂。

虽然Dipexium今天说要考虑其它适应症的开发，但这两个临床结果加上Pexiganan的历史令新一轮融资几乎没有可能。现在Dipexium现金只够烧一年，恐怕要步Genarea后尘走向破产的深渊。

Keytruda又一次领先，获批一线治疗PD-L1高表达晚期非小细胞肺癌（NSCLC）

2016年10月25日



【新闻事件】：默沙东在今天下午宣布，其明星抗肿瘤免疫疗法Keytruda（通用名：pembrolizumab）的补充生物制剂许可申请（sBLA）获得FDA批准，作为一线疗法，治疗PD-L1高表达的（ $\geq 50\%$ ）晚期非小细胞肺癌（NSCLC）。这是自2周前在一线肺癌领域战胜了施贵宝的Opdivo之后，又提前了2个月收到来自FDA的圣诞礼物（PDUFA是2016年12月24日）。这也标志着PD-L1高表达的肺癌患者或将摆脱化疗的折磨，是肺癌治疗史上一个重要里程碑。

【药源解析】：不得不承认Keytruda的开发历程是制药工业的一个奇迹，也是制药巨头大兵团作战实力的见证。默沙东在免疫哨卡抑制剂开发领域明显落后于施贵宝的情况下采用一个1千多人的超大型一期临床试验得以弯道超车，Keytruda最终得以在2014年9月4日率先在美国上市，治疗不再对其它药物响应的晚期或无法切除的黑色素瘤。随后默沙东又把战果迅速扩大到肺癌领域，在2015年10月2日获批治疗PD-L1阳性、含铂化疗进行或术后疾病进展的转移性NSCLC。12月18日，Keytruda又获批成为不可切除性或转移性黑色素瘤的一线疗法。Keytruda也是目前第一个也是唯一的一个和Ipilimumab相比，抗PD-1治疗取得更好的整体生存率的疗法，甚至被病人昵称“总统用药”。今年8月5日，美国FDA又加速批准了Keytruda治疗复发或转移性头颈鳞状细胞癌。Keytruda曾获得了包括一线治疗肺癌适应症在内的6个突破性疗法认定。这些辉煌的战果再一次说明，针对高度验证性分子靶点的开发制药巨头拥有绝对的优势。

本次补充生物制剂许可申请主要是基于KEYNOTE-024的积极数据。这个三期临床试验招募了PD-L1高表达的（ $\geq 50\%$ ），之前未经治疗的晚期NSCLC患者，比较Keytruda作为单药疗法，每三周200毫克与含铂化疗标准护理（SOC）相比较的疗效和安全性。结果显示与标准化疗相比，Keytruda在主要终点（无进展生存期）和次要终点（总生存期）方面均表现明显的疗效和安全性优势。一个独立的数据监测委员会甚至因此建议提前终止这个临床试验，以便接受化疗的患者有机会改用Keytruda继续治疗。

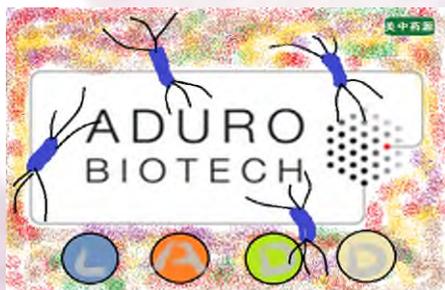
临床快讯

Keytruda也并非一枝独秀。相比之下施贵宝的同类疗法Opdivo曾经一点也不逊色。Opdivo是全球首个获批上市的抗PD-1抗体，在不到2年内获批治疗4种不同类型肿瘤的8个批文，以及6个突破性疗法认定。尤其是在2015年10月9日获批成为晚期非小细胞肺癌的二线疗法之后，销售额远远领先Keytruda。遗憾的是BMS在8月5日宣布，Opdivo一线单药治疗晚期PD-L1低表达的NSCLC ($\geq 5\%$, CheckMate-026) 未能达到PFS的主要临床终点。而且即使在PD-L1 $>50\%$ 患者中Opdivo也没有显示优势，而Keytruda的PFS击败了标准化疗。这个Chemate026核心数据的公布引起了“26级地震”，BMS共因此损失市值超过320亿美元。雪上加霜的是在10月20日，抗肿瘤领域最权威的NCCN也公布了肺癌新指南，Keytruda被推荐用于NSCLC一线治疗（标签外使用），而Opdivo和罗氏的Tecentriq分别被拒绝推荐用于NSCLC一线和二线治疗。

无可否认大量临床前和临床研究显示Keytruda和Opdivo高度相似，Keytruda在一线肺癌领域击败Opdivo的结果令人难以理解。一个重要原因可能是这两个产品的PD-L1伴随检验试剂盒的差异导致受试者实际PD-L1表达水平的差别。当然也有可能是分组出现偶然偏差，比如患者对PD1抗体敏感程度不同。不过即使一线NSCLC是PD-1的主战场，而Keytruda明显暂时领先，K、O的市场竞争也还没有决出胜负。除此之外FDA又在10月20日批准了罗氏的PD-L1抗体Tecentriq（通用名atezolizumab）用于所有化疗、靶向疗法失败的二线肺癌治疗，且不受PD-L1水平限制，因而也显示了非常明显的生存优势。所以在免疫哨卡抑制剂开发领域将会形成K、O、T三足鼎立之势，Keytruda是否能笑到最后尚未可知。

肿瘤疫苗再摔一跤，Aduro李斯特细菌平台被FDA叫停

2016年10月25日



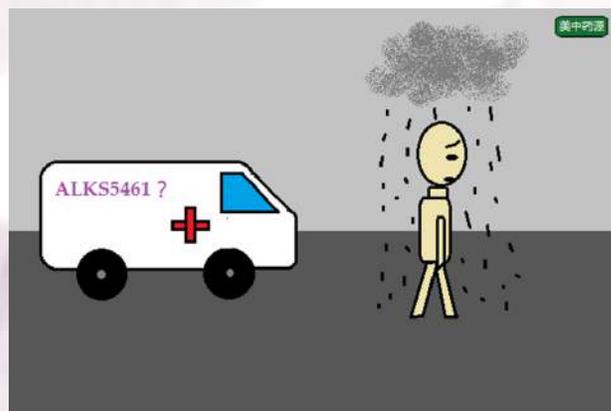
【新闻事件】：今天Aduro Biotech宣布其李斯特细菌平台（LADD）因有病人感染李斯特菌而被FDA叫停，Aduro将暂时停止招募新病人，但已入组病人将继续（除了那个感染患者）。据称感染患者使用抗生素后病情稳定。Aduro如果要恢复LADD相关试验需要改变操作，包括联合使用抗生素。受此影响Aduro股票一度下滑22%，最后以下滑4%收盘。同样开发李斯特菌的Advaxis被殃及池鱼，也下滑3%。另一家开发DNA疫苗递送装置的Inovio因仪器稳定性问题被FDA叫停尚未开始的三期临床，股票下滑16%。

【药源解析】：肿瘤疫苗是个历史悠久的概念，100多年前Coley就使用细菌激活免疫系统治疗肿瘤，现在有一个叫做BCG的细菌疗法用于膀胱癌手术后治疗。细菌疗法虽然可以诱发一定肿瘤应答，但应答通常不够持久，而且选择性很差，后来被放疗、化疗代替。现在的细菌疗法都加入肿瘤特异抗原，以增加选择性和应答持久性。

LADD技术平台使用减活的李斯特菌携带肿瘤特异抗原，最领先的产品是胰腺癌疫苗CRX-207。今年5月因二期临床失败导致Aduro股票当天下降17%，大家怀疑这次导致李斯特菌感染的就是CRX-207。细菌疗法虽然历史悠久，但李斯特菌并非首选，直到最近才开始临床试验。动物实验显示李斯特菌肿瘤疫苗主要在肝脏蓄积，所以主要向肝脏转移又非常难治的胰腺癌成为主攻适应症。

和病毒载体相比，李斯特菌如果发生感染可以用抗生素控制。对于这个新技术平台来说，感染可能不是最大的忧虑。这个优势可能令厂家反而掉以轻心，没有把减活作为主要优化指标，2015年Advaxis也发生过一例李斯特菌感染事件。当然更关键的问题是否能选择性激活免疫系统，有目标打击肿瘤，显著改善标准疗法。Advaxis的产品虽然细胞因子风暴严重但疗效却不明显，显示单个肿瘤抗原似乎不足以产生高质量、持久的特异应答。如果敌人碉堡比民屋更坚固，一味增加活力只能误伤更多平民百姓。

LADD这类疗法现在只是在动物实验疗效很好，但和所有其它疗法一样如何把这些动物结果转化到病人是个巨大的挑战。这类疫苗能否安全地在病人诱导同样免疫反应、组织分布是否和动物相似、减活是否彻底、不同减活方法是否效果相同等问题都要在临床研究中定义。另外并非所有细菌都以同样方式激活免疫系统，不是登上珠穆朗玛峰就能登上所有其它山峰。新技术成功转化面临各种大小问题，递送器械的稳定性（如今天Inovio）都可能延误疫苗产品的上市。即使上市也可能被更新更好的药物很快取代，如Provenge。对病人来说这种大浪淘沙式残酷竞争的积极后果是真正有价值的产品会最后上市、生存。对这些药厂来说则好比一首老歌所唱，把我的忧伤化作喜悦奉献给你。



临床快讯

Alkermes抗抑郁药物ALKS5461三期临床一胜两负， 美国FDA或将再次面临考验

2016年10月21日

【新闻事件】：今天爱尔兰生物制药公司Alkermes宣布其抗抑郁药物ALKS5461在一个叫做FORWARD-5的临床试验中达到一级临床实验终点。该临床试验有407位对标准疗法应答不佳的受试者，按照Montgomery-Åsberg抑郁评定量表和安慰剂相比患者的抑郁严重程度获得明显改善，但没有报道具体评分，据说副作用一般不是很严重。Alkermes公司的CEO Richard Pops披露，准备把这个结果和之前的二期临床结果打包申报上市。投资者反应强烈，Alkermes公司股票在市后交易中暴涨45%至每股61美元。

【药源解析】：抑郁是一个非常常见的大众性疾病，据说高达三分之一的人群有不同程度的抑郁。全球有3-4亿的人口受抑郁的困扰，而且多数患者对标准疗法不应答。在美国有60%以上的患者需要使用二线药物，其中大于40%的人群对二线药物的应答也不理想。更严重的是因为开发抗抑郁症药物非常困难，多数药厂已经逐渐离开这个领域。安慰剂效应大而又波动是抗抑郁药物开发的主要难题之一。

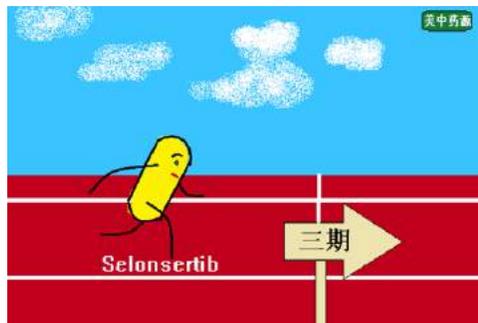
一天一次口服的ALKS5461是丁丙诺啡（Buprenorphine）和Samidorphan（ALKS 33）的复方组合。前者是阿片受体kappa亚型拮抗剂，但有mu亚型激动剂活性，所以有成瘾风险。Samidorphan则是mu亚型拮抗剂，可以抵消丁丙诺啡的激动剂功能，净结果是抑制kappa亚型。临床实验表明，每天服用一次ALKS 5461，不会引起上瘾。ALKS 5461早在2013年10月获得美国FDA的快速审批资格，用于治疗标准疗法不起作用的重度抑郁症（MDD）的辅助治疗。但在今年1月21日，Alkermes公布ALKS5461在共有814位对标准疗法应答不佳的受试者参与的FORWARD-3和FORWARD-4试验中，两个剂量的ALKS5461都未能比安慰剂改善抑郁症状。Alkermes股票当天被无情腰斩。

尽管Alkermes的CEO信誓旦旦，对FDA批准以FORWARD-5为主体的新药申报充满信心，但笔者以为FDA据此批准ALKS5461的机会很小，相反很有可能要求Alkermes再做一个三期临床。正是因为抗抑郁类药物安慰剂效应比较大，即使上市上市药物之前也经常在晚期临床试验中错过试验终点，所以这样药物的批准通常需要至少2个或以上的阳性3期临床结果。除非FORWARD-5的阳性结果非常显著，以至于能使FDA再次破例。至于Richard Pops提到的采用之前二期临床的阳性结果替代，这个二期临床不仅未达到统计学显著，而且量效曲线成U型，即低剂量疗效好于高剂量。

FDA在上个月批准了Sarepta Therapeutics极富争议的RNA药物Eteplirsen（商品名Exondys 51），用于治疗外显子51跳跃型杜氏营养肌不良症（DMD）。据此许多投资者认为FDA批准新药的门槛有所下降。一些药厂甚至也跃跃欲试，再次申报一些之前被拒的新药申请。“但这个审批决定不是建立在严格的科学数据之上，而是真情战胜了科学，是FDA傲慢与偏见的产物。”所以笔者认为投资者的这次反应有点过度，股票市后交易涨至每股61美元，回到今年1月Alkermes公布2个失败临床结果之前的水平。Alkermes公司的这次临床申报可能再次让美国FDA面临考验。

吉利德ASK1抑制剂Selonsertib 一胜两负进入三期临床

2016年10月21日



【新闻事件】：今天吉利德科学公布了其ASK1抑制剂selonsertib（GS4997）的三个二期临床结果。这个化合物在肺动脉高血压和糖尿病肾病的二期临床彻底失败，但在一个72人的NASH二期临床显示一定疗效信号。18毫克selonsertib与另一个在研药物、LOXL2抗体sintuzumab（SIM）联用令43%病人改善一档纤维化指标，6毫克selonsertib与SIM联用有30%病人改善一档，而单独使用SIM只有20%病人改善一档。这个试验因病人较少、使用时间较短（24周）、没有安慰剂对照所以很多人认为结果难以解释，但吉利德准备根据这个数据开始一个三期临床。

【药源解析】：这个二期试验比较两个未上市抗纤维化药物或比较其组合与其中一个（SIM），而不是单独与安慰剂比较，所以令试验结果解释更加复杂。上面提到的数据是两个剂量selonsertib与单独使用SIM的比较，但是如果比较单独使用selonsertib和selonsertib/SIM组合，单独使用selonsertib甚至效果好于组合。这是试验噪音还是说SIM起了反作用？SIM是另一个抗纤维化药物，已经在IPF试验失败，但NASH的试验还在进行。

NASH是个复杂的疾病，临床前模型用一个药厂高管的话说“suck”，现在在临床试验的药物没有干净的疗效数据。这样未知领域开发两个未上市药物组合风险相当大，如果出现毒性信号很难确定来自哪个药物。当然吉利德对开发复方药物并不陌生，他们成功的HIV、HCV新药都是复方药物。用两个新分子药物组合同时探索多个适应症（如今天的NASH、PAH、DKD），而且人数较少，疗效上也容易出现假阳性。既然这个机理可能在三个适应症都有同样机会有效，如果一胜两负，而且那一胜也有不少问题，那么似乎再做一个更严格的二期临床更合理。

但是新药研发不是请客送礼。吉利德科学现在销售严重下滑，比去年同时期下降20%，所以投资者强烈要求管理层抓紧填补产品线。前一阵投行Leerink的分析师Geoffrey Porges因为吉利德收购不够及时果断而降低其股票评分，令其市值损失18亿美元。NASH是公认的下一个重磅市场，而吉利德虽然最近收购了几个NASH资产，但仍落后于Intercept。吉利德靠肝病起家，所以在NASH是志在必得。在这几重压力下吉利德冒险进入三期也属无奈。

临床快讯

PD-L1抗体用于二线肺癌：FDA批准，NCCN拒绝

2016年10月20日



【新闻事件】：昨天FDA批准了罗氏的PD-L1抗体Tecentriq（通用名atezolizumab）用于所有化疗、靶向疗法失败的二线肺癌治疗，并不受PD-L1水平限制。这个决定是根据一个叫做POLAR的二期临床和一个叫做OAK的三期临床结果，Tecentriq比标准化疗延长4.2个月OS。今天NCCN也公布了肺癌新指南，Keytruda被推荐用于NSCLC一线治疗，而Opdivo和Tecentriq分别被拒绝推荐用于NSCLC一线和二线治疗。

【药源解析】：Tecentriq已经被批准用于膀胱癌，但肺癌是最大的肿瘤市场。现在已有两个PD-1抗体Opdivo和Keytruda批准用于二线肺癌，但Keytruda只能用于PD-L1阳性患者。Tecentriq的批准标签没有要求PD-L1水平，这是一个关键的竞争优势。但是三个PD-1药物中只有Keytruda被推荐用于一线治疗。Opdivo因为Checkmate026的失败估计不大可能以单方进入一线，Tecentriq申请进入NCCN指南时可能尚无OAK数据，估计下一次更新应该进入二线治疗指南。

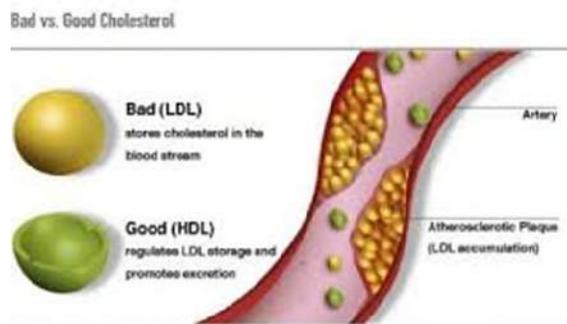
Keytruda因为NCCN推荐可能在FDA批准之前就会被标签外使用用于一线。NCCN这类指南很有影响，当年强生的丙肝药物Olysio因为被美国肝病协会推荐与Sovaldi联用，虽然不在FDA标签内仍然创造第一年上市销售20亿美元的奇迹，而更早上市的两个同类药物当时已经未老先衰。Keytruda率先进入一线也可能增加其二线使用的吸收。但是患者需要测量PD-L1水平是个障碍，因为这三个药伴随测量方法都不一样，所以除非医生已经决定使用哪个药物否则难以决定用哪种方法测PD-L1。

罗氏是上一波肿瘤重磅药物的主要开发者，而现在这些药物都已专利逐渐到期，美国也开始批准生物类似药上市，所以罗氏面临巨大的专利悬崖威胁。Tecentriq无疑是其最重要的增长产品之一，进入肺癌二线虽然重要但不足以填补老一代重磅药物退休的损失。Tecentriq以后的开发至关重要，如Checkmate026显示，一个失误即可带来数百亿美元的损失。肿瘤治疗依靠组合法，谁能找到PD-1的最佳组合伙伴将成为这个近千亿市场的领导者。

现在PD-1药物在肺癌治疗形成三足鼎立之势，AZ的PD-L1抗体也可能不久就上市。这对患者和支付体系都是好事，但厂家显然需要承受更大压力。虽然三个药物的定价相似，但可能会被迫给予保险公司更大折扣。丙肝药物Sovaldi在同类药物Viekira Pak上市后立即给出30%折扣。免疫疗法虽然给先驱厂家挣了不少钱但也在以惊人速度烧很多其它厂家的钱，现在无数的PD-1 me-too药物和大量免疫激活剂能以多大代价改变多少标准疗法尚未可知。10年以后我们会发现PD-1的发现对多数厂家是个curse，而非blessing。当然对于患者来说，PD-1药物的上市是一个颠覆性进展。

四两拨千斤：PCSK9 siRNA显示长期疗效

2016年10月19日



【新闻事件】：今天Medicine's Company宣布其PCSK9 siRNA药物PCSK9si（ALN-PCSsc）在一个二期临床“显著超出预期”的疗效并耐受性良好，但具体数据将在下个月的美国家心脏协会年会上公布，包括501人跟踪90天的详细数据和200人跟踪180天的核心数据。据称在这个叫做ORION-1的二期临床中，患者使用低剂量PCSK9si 90天后仍显著降低LDL-C。Medicine's Co的股票今天上扬6%。

【药源解析】：这个试验是去年公布的一期临床的延伸。在那个试验中500毫克PCSK9si可以平均降60% LDL-C，这和PCSK9抗体疗效类似。当时报道单剂量140天以后LDL-C水平还比基线低40%，这比抗体显示一定优势因为抗体要每月注射1-2次，而按ORION-1的持久性看PCSK9si只需每年注射2-3次。

Repatha和Praluent虽然疗效很好但因为是生物抗体，而且使用剂量较大，所以价格是个很大的使用障碍。如果PCSK9si能显著降低生产成本或许是这个优质靶点更好的产业化模式。但是药效持续时间长的反面是如果一旦有脱靶副作用逆转也困难，相当于分子手术。另外现在看RNA药物和抗体比特异性稍差。

RNA药物虽然仍然磕磕绊绊，但是显然前进比倒退的次数多了。昨天赛尔基因的口反义RNA药物Mongersen在克罗恩症显示一定积极疗效，今年8月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，有望成为重磅ASO药物。MiRNA和mRNA药物开发也有较大进展。

当然siRNA与ASO机理不同，开发时间也更短，所以仍然在探索阶段。两周前Alnylam因临床试验死亡病人分布不均，而且疗效较弱宣布叫停revusiran的一个三期临床开发，股票当天被腰斩。虽然这些后来的RNA技术可以借鉴ASO的开发经验，包括递送和碱基改造，但是任何颠覆性技术的产业化都会遇到想不到的技术障碍，如抗体技术从发明到重要产品上市历时30年。PCSK9si不一定成功，但其开发一定会推动siRNA技术的完善。RNA可以调控任何蛋白，包括小分子无法调控的undruggable靶点和抗体无法到达的细胞内靶点，所以长期看RNA药物在疾病治疗必有一席之地。

临床快讯

赛尔基因口服RNA药物显示疗效

2016年10月18日



【新闻事件】：今天赛尔基因宣布其口服RNA药物mongersen (GED0301) 在一个克罗恩症临床1b试验中显示疗效。这个临床试验中有63名中重度克罗恩患者参与，三组病人使用每日160毫克mongersen (12周mongersen, 8周mongersen+4周安慰剂, 4周mongersen+8周安慰剂)。12周时37%患者通过内窥镜观察显示至少改善25%，48%患者显示病情消退，但各组没有差别。投资者对此消息反应不一致，赛尔基因股票上扬1%。

【药源解析】：克罗恩症是一种消化道炎症，相对罕见，美国每年新增病人3-4万，现在主要使用注射免疫抑制药物。但有1/3病人对现有药物不响应，注射药物也有使用障碍，所以新型口服药物无论从治疗无应答病人还是应答病人使用方便性角度都有需求。除了mongersen，以辉瑞JAK1/3双抑制剂为代表的口服小分子药物也正在进入这个疾病领域。

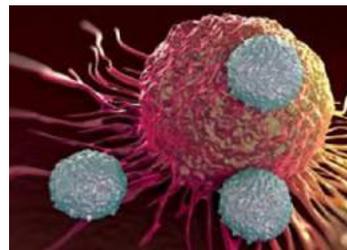
Mongersen是一个一代反义RNA (ASO) 药物，抑制一个叫SMAD7蛋白的合成。SMAD7是TGFb抑制剂，而TGFb有免疫抑制功能，所以抑制SMAD7增强TGFb功能，抑制免疫反应，这是生物学里常见的绕口令。Mongersen由爱尔兰制药商Nogra制药开发，两年前被赛尔基因以7.1亿美元收购。Mongersen虽然显示一定疗效，但有人认为改善25%标准太低。另外三组虽然用药时间不同但疗效一样，没有量效关系也令人担忧。这可能是因为ASO的PK/PD关系与小分子不同，也可能是看到的疗效是实验噪音，因为这个试验人数很少。另外还有一些细节没有公布（如各组缓解率），所以今天投资者反应不一。

Mongersen虽然是RNA药物但因这里是针对消化系统疾病，不需系统暴露，所以可以口服。事实上系统暴露可能增加毒副作用风险，所以理论上用RNA药物治疗消化系统疾病是个明智选择。小分子消化道药物为了避免系统暴露通常会加上一个永久电荷如季胺盐。当然因为是细胞内靶点，所以还是必须要通过细胞膜的。如果Mongersen成功会对现在主流的注射药物构成一定威胁，但是和口服小分子药物比可能会有更多的开发障碍。

但是我们非常了解的小分子药物开发多数也以失败告终。新药研发共同的分母是靶点功能的不确定性，如果SMAD7对于免疫反应并无决定作用，无论使用RNA还是小分子药物都无法看到疗效。Mongersen并非第一个用于克罗恩症的ASO。早在20年前Ionis (当时还叫ISIS) 就开发一款叫做alicaforsen的针对另一个免疫蛋白ICAM的ASO，但在三期临床失败，现在怀疑是靶点的问题。新技术（如RNA药物）本身的问题和其它开发难题混在一起，令Mongersen这样药物的开发更充满不确定性。

Adaptimmune卵巢癌TCR疗法一期临床无应答

2016年10月13日



【新闻事件】：今天英国生物技术公司Adaptimmune宣布其卵巢癌TCR疗法NY-ESO SPEAR在一个I/IIa期临床中未能产生任何应答。这个针对肿瘤抗原NY-ESO-1的TCR疗法使用环磷酸胺作为预处理，而没有包括细胞免疫疗法经常使用的氟达拉滨。Adaptimmune称将继续招募10位病人，使用包括氟达拉滨在内的预处理化疗组合。受此影响Adaptimmune股票下滑8%。

【药源解析】：上个周末Adaptimmune刚刚报道了NY-ESO SPEAR在滑液肉瘤的进展。这个疗法在高表达患者产生50%应答率，但前提是使用环磷酸胺加氟达拉滨作为预处理药物。没有氟达拉滨预处理的5位病人也没有产生应答。氟达拉滨是把双刃刀，虽然能有效清除抑制性免疫细胞，但如果剂量稍有闪失即可能产生严重神经毒性。今年Juno的CAR-T药物曾因为三例死亡事件被FDA叫停开发，他们怀疑氟达拉滨是罪魁祸首。

细胞疗法和传统药物不同，不存在代谢和吸收等PK问题，但是却存在生存和扩张问题。如果抑制性细胞或其它清除改造过TCR细胞机制不被有效清除，这些免疫战士即使真能杀伤肿瘤也寿命或人数不够。如果从药物浓度角度看这和传统药物的PK问题十分类似。在Lipinski五规则提出之前PK曾是小分子药物临床开发失败的主要原因，随着业界对理化性质的重视、新型高通量体外PK测试的普及、和人体PK预测模型的成熟，现在因为PK失败的药物已经微不足道。可以预测如果细胞疗法真的有显著价值，安全可靠的预处理技术肯定会出现。即使现有化疗毒性太大，从头寻找选择性清除免疫抑制细胞的新型化疗药物也不应是太大问题。早期治疗HIV的CAR-T可以在体内存活10年以上。

和CAR-T只能针对细胞表面靶点不同，TCR技术可以针对细胞内抗原，所以理论上应用范围更大。现在已有一些临床数据显示TCR技术在实体瘤可以产生比较好的应答，而这是CAR-T尚未能突破的技术障碍。另外TCR技术可以针对每个病人的特异肿瘤新抗原，可以更加个体化精准治疗肿瘤。和其它免疫疗法如检查点抑制剂和肿瘤疫苗比，TCR技术起效更快。而和传统的TIL比，TCR靶向性、活性都更好。

但是这毕竟是个全新的技术，以后有多少障碍尚无人能预测。在病人体内生存发展只是TCR疗法开发诸多障碍中的一个，最关键的疗效/安全性窗口还有待临床试验定义。和CAR-T一样，TCR疗法的生产、使用、和成本控制也充满挑战。Adaptimmune市值4亿美元，其中2亿是现金，显示投资者对这些不确定因素的顾虑。但是晚期肿瘤是以前根本束手无策的疾病，如果生产成为晚期肿瘤的治疗瓶颈，我认为那是生物技术的一个阶段性胜利。

临床快讯

Chemate026余震，施贵宝再跌10%

2016年10月11日



【新闻事件】：这个周末施贵宝在欧洲肿瘤年会上公布了其PD1抗体Opdivo作为一线药物在一线非小细胞肺癌的详细结果。在这个叫做Chemate026的三期临床试验中，在PD-L1>5%的NSCLC患者中Opdivo和铂类化疗药物比既没有延长PFS（4.2对5.9个月），也没有延长OS（14.4对13.2个月）。而默沙东的同类药物Keytruda在PD-L1>50%的类似人群中显著延长PFS（10.3对6.0个月），中值OS尚未达到，但Keytruda降低40%死亡风险。今天股市开盘施贵宝下滑10%，默沙东上扬1.8%。

【药源解析】：8月份施贵宝公布Chemate026核心数据时引起26级地震，当天损失240亿美元市值。而今天的余震也不小，施贵宝损失10%。当时很多人认为PFS作为一级终点不恰当因为在二线肺癌Opdivo的PFS也不明显。另外大家普遍认为施贵宝误算了Opdivo的适用范围，包括太多PD-L1低表达患者。但昨日公布的数字显示即使在PD-L1>50%患者Opdivo也没有显示优势，而Keytruda的PFS也击败了标准化疗。

所以这两个结果令人难以理解。一个重要原因可能是两个公司测定PD-L1的方法不同，所以不完全是相同分类。另一个原因可能是分组出现偶然偏差，比如Chemate026两组的PD-L1水平偏高患者可能分布不均衡。或者有其他原因这个试验的患者对PD1抗体敏感程度不同。Keynote024的三级以上严重不良反应为26%，而Checkmate026只有18%，虽然两个试验对照组的PSF和不良反应率相似。所以Checkmate026的患者可能没有达到Opdivo的最大耐受剂量。

Opdivo和Keytruda已经经过大量临床前和临床研究，所有已有证据显示这两个产品高度相似。Keynote024和Checkmate026的区别只是一个适应症的一次较量，难以颠覆已有的大量数据所显示的二者高度相似性。Keytruda和Opdivo的差距可能正如这两个试验编号显示也就是024和026的区别，股市反应有点过激。即使一线NSCLC是PD-1的主战场，K、O的角斗还远远没有决出胜负。现在肿瘤治疗单方用药很少，组合疗法的疗效和耐受会决定最后的市场份额，而这些试验还都在进行中。

但是短期内Opdivo显然受到严重一击。除了Keytruda罗氏的PD-L1抗体也在NSCLC二线显示非常显著的生存优势，仗仗基因泰克老到的临床开发经验，Atezolizumab后来居上的可能也不是不存在。很多单一适应症药物的竞争由一两个试验决定，但PD-1这种平台型药物的竞争如同NBA总决赛，场场赢的可能性很低。最后很可能出现K、O、A三足鼎立的局面。

Alnylam叫停revusiran临床，RNAi平台受到质疑

2016年10月25日



【新闻事件】：昨天美国生物技术公司Alnylam宣布叫停revusiran一个叫做ENDEAVOUR的三期临床开发。在这个206位转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌损伤病人参与的临床试验中有18位病人死亡，中期分析显示用药组死亡人数偏多，疗效也不显著。但具体多死多少人、疗效到底如何公司没有公布。投资者最讨厌模棱两可，但公司依然未澄清数据，说明数据可能比模棱两可更严重。投资者担心其整个RNAi技术平台可能有问题，Alnylam股票今天被腰斩。

【药源解析】：腰斩虽然从刑法里早就消失，但是生物技术股市经常以此酷刑惩罚运气不佳的新药项目。今年另一家RNA技术公司Ionis的类似药物IONIS-TTRrx在类似疾病（转甲状腺素蛋白淀粉样变性神经损伤，FAP）三期临床发现5例血小板严重下降，被合作伙伴葛兰素抛弃，当天股票也接近被腰斩。转甲状腺素蛋白是一转运蛋白，但变异后可能在重要器官如心脏、肾脏、神经蓄积，造成FAC、FAP这类罕见遗传疾病。

Ionis的技术平台是反义RNA（ASO），为单链。而Alnylam的平台是双链的RNAi，不仅是双链而且一般序列也更长，在22-27碱基对之间（ASO一般14-20碱基对），所以化学性质差异很大。二者作用机理也不同。RNAi与降解mRNA的一个复合物结合，而ASO与RNase H结合。虽然ASO有两个药物上市，RNAi因为大小、结构、机理不同上市前可能还有未知障碍。所以投资者反应强烈。当然上周Alnylam的另一个RNAi药物ALN-AAT因为转氨酶升高被叫停也没起积极作用。

另一类较小的RNA药物、microRNA最近也遇到一些麻烦，MiRNA主打产品MRX34因细胞因子风暴而终止了一期临床。但是分子量大的mRNA却风生水起，基因泰克斥资3.1亿美元与BioNTech合作开发肿瘤新抗原，而Moderna则大兴土木建造二、三期临床用药厂房，虽然现在还没有药物进入二期。人们对新技术通常有不切实际的期待，同样遇到今天这样挫折也有人过度反应。认为投资者不仅会质疑RNAi，甚至会质疑包括IO等其它新技术的整个生物制药，这有点过度悲观了。

任何新药开发都不容易，但这些全新治疗手段的开发更充满未知。这好比到外星探险。空降某星球后开始有人死亡，这可能是自然死亡，也可能是受到人类尚不理解武器的袭击，所以要继续探险还是赶紧返回地球是个复杂的决定。如果外星人本来没有秘密武器就贸然返回，所有以前的大量投入都付之东流不说，这个星球可能没人再敢来了。反过来如果外星人真有比我们先进几亿年的武器，那么继续探险只能意味更大牺牲。RNAi一方面需要在基础研究层面更深入了解这些药物和其载体的性质，另一方面在平衡风险收益前提下也要继续临床开发。毕竟有些疾病RNAi可能是最佳选择。

临床快讯

波立维逼平倍林达，阿斯列康再度受挫

2016年10月5日



【新闻事件】：今天阿斯列康宣布其可逆其P2Y12受体拮抗剂、抗凝药倍林达（通用名替格瑞洛）在一个叫做EUCLID三期临床试验中未能击败P2Y12受体不可逆抑制剂波立维。这个试验共招募13885名外周动脉粥样硬化患者，比较倍林达和波立维对心血管死亡、心梗、和中风的影响。这是倍林达半年内第二次失败大型临床试验。在另一个叫做SOCRATES的中风临床试验中倍林达被阿司匹林逼平。今天AZ股票下滑1.3%。

【药源解析】：波立维曾长时间是一药之下、万药之上、销量仅次于立普妥的世界第二大药，在立普妥专利过期的短时间内也曾是世界药王。波立维是不可逆抑制剂，所以起效、停药疗效消失都比较慢。另外波立维需要2C19代谢激活而很多人（尤其亚洲人）缺乏这个酶，所以有人对波立维不敏感。找到一个针对世界第二大药同一靶点、不需代谢激活的可逆抑制剂在90年代是个非常顺理成章的策略。倍林达的发现和开发都异常辛苦。先导物是ATP，做药的都知道把ATP优化成口服药物的难度。据说化合物优化的生物测试也很困难，临床开发更耗时耗力，在这两个大实验之前AZ已经花了20亿美元。

然而好的策略并不足以产生新的药王，更没人关心你发现、开发有多困难。上市这么多年销售增长缓慢，去年只有7亿美元。EUCLID和SOCRATES这样大临床对大药厂也伤筋动骨，不仅投入巨大，如果失败也显示扩大适应症无望。原来这个产品是AZ预想的主要增长驱动，预计2023年可达35亿美元。今天AZ说这个目标无法实现，专家估计峰值销售在20亿美元左右。

AZ过去10年除了T790m变异EGFR抑制剂Tagrisso比较成功外，其它主要竞争领域都缺乏亮点，上市产品平均成本高居大药厂榜首。昨天宣布以15亿美元把IL23抗体MEDI2070卖给艾尔健，退出这个竞争激烈的比赛。免疫疗法是AZ重点投入的方向，但PD-L1和CTLA4抗体开发也经常慢半拍。从施贵宝收购糖尿病业务的主要产品GLP激动剂和SGLT抑制剂的开发推广也不如诺和诺德和礼来的同类产品。

AZ多年来靠耐信和可定两个me-too药物支撑，这两个产品虽然给AZ带来大量销售但似乎降低了AZ对新药标准的控制。和耐信（奥咪拉唑的纯对应体）比倍林达绝对是高度创新，但现在新药竞争好主意已经不够。在现在的江湖混要有更颠覆性思路、更完美执行；冒更大风险的同时终止二流产品投入要更果断。倍林达还要开始一个在糖尿病人的19000人大型临床，这是否是宝贵研发资源的最佳去处？AZ大胆投入mRNA新贵Moderna令人敬佩，但要重返奥咪拉唑时代的辉煌胆子还要再大一点、步子还要再快一点。

韩美三代T790m变异EGFR抑制剂因毒性暂停临床开发

2016年10月1日

【新闻事件】：今天韩美和BI合作开发的三代EGFR抑制剂（针对T790m变异）olmutinib因严重皮肤毒性而终止临床开发，BI同时终止与韩美在这个项目的合作。HM-EMSI-101和202试验发生两起严重皮肤溶解，其中一人死亡。另有一例相对轻微的Stevens-Johnson综合症，也是皮肤毒性。韩美股票下滑18%，BI是非上市公司，投资者态度未知。

【药源解析】：韩美最近几年频繁为跨国药企提供产品线补给，成为发展中国家新药开发的一个模板。本周刚刚与抗癌药大佬基因泰克签订总值可达9.1亿美元的RAF抑制剂合作，在此之前韩美曾与礼来合作开发BTK抑制剂（总值可达6.9亿）、与赛诺菲合作开发糖尿病药物（总值可达42亿美元）。与BI的合作潜在总值可达7.7亿美元，但现在BI撤出韩美只获得6500万美元。Olmotinib的中国权益被再鼎收购。

EGFR活性变异的NSCLC患者的一线用药是一代EGFR抑制剂，约50%患者使用EGFR抑制剂会产生获得性T790m变异，所以有了不可逆二代和选择性更好的三代EGFR抑制剂。阿斯列康的Tagrisso率先上市，临床开发仅用了两年半，创近代新药开发速度记录。一直与其竞争的是Clovis的rociletinib，但因为确证应答率低于开始报道的应答率，FDA专家组拒绝支持提前批准rociletinib，Clovis股票一天暴跌70%。最近因为PARP的兴起其股票有所回升。

虽然EGFR的E是表皮（epidermal）的字头，皮肤细胞也分化较快，但是EGFR抑制剂的皮肤毒性机理仍然并非十分清楚。但EGFRi皮肤毒性是非常普遍的，60%患者的Tagrisso副作用和皮肤有关，但Tagrisso的临床试验中并没有患者因为皮肤毒性死亡。从分子结构看Tagrisso、rociletinib、和Olmotinib都是所谓两点结合hinge（一个氢键受体加上一个供体），但前者都有一个控制选择性的临取代苯胺。有些药物分子有一些似乎“明显”的设计缺陷，但这可能是平衡各种风险之后的折中选择，并非设计者功力不够。我虽然没找到Olmotinib的选择性数据，但从结构看应该是相当不错的。造成严重毒性的最主要原因我估计是PK，或者在皮肤蓄积、或者半衰期过长，但这些指标都非常难以事先精确定义（多长才算太长？）。不可逆抑制剂是双刃刀，完成目标任务要及时清除，否则误伤无辜。

肺癌的治疗正在快速变化，副作用更小的免疫疗法即将成为部分人群的一线疗法，而免疫疗法与化疗组合可逆会成为所有患者的一线疗法。风险收益比正在快速重新定义，有些原来可以接受的风险现在已经无法接受。今天这样的开发障碍也进一步拉开了Olmotinib与Tagrisso的差距，而历史数据表明同类药物相差3年以上上市市场占有率会非常不利。即使替尼这样的成熟领域的me-too项目也可能随时遇到灭顶之灾，新药研发之残酷可见一斑。