

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 11
November 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ EXP3完败、ROCKET死人：科学探索的代价 2
- ◇ 擒贼先擒王：填补主流研发模式盲区 2
- ◇ 吉利德连续失利，科学家领导集团为何也失灵？ 3
- ◇ EXPEDITION3试验即将公布结果，粉状蛋白假说面临审判 4
- ◇ 美国血液病协会年会引发多股下跌 4
- ◇ 假阳性还是难定性？再谈ApoA-1 5

临床快讯

- ◇ Repatha显示降低动脉粥样硬化斑块疗效，酒香就不怕巷子深？ 6
- ◇ 另类药物Dal-fampridine中风试验失败 6
- ◇ CB2激动剂resunab硬皮病显示疗效：另类Me-better? 7
- ◇ PD-1抗体开始败血症临床研究 8
- ◇ MDC0-216开发终止，HDL假说陷入更深危机 8
- ◇ RNA药物迈向主流，Nusinersen有望今年上市 9
- ◇ FDA专家组7：6支持solithromycin上市，FDA犯难 9
- ◇ 诺华Ribociclib获得FDA优先评审，辉瑞Ibrance倍感压 10

临床快讯

- ◇ 施贵宝1亿收购 siRNA纤维化药物，NASH继续发酵 11
- ◇ Cempra抗生素安全性遭FDA质疑，股票跌60% 11
- ◇ 安全有效无前景，辉瑞终止PCSK9抗体bococizumab 12
- ◇ Novogen廉价获得罗氏脑瘤药物GDC-0084，PI3K抑制剂回到解放前 12

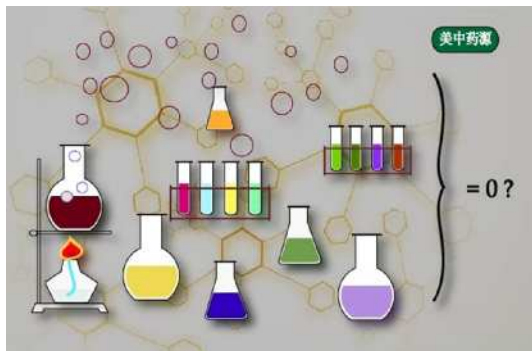
Published by YAO YUAN
www.yypharm.com



制药工业

EXP3完败、ROCKET死人：科学探索的代价

2016年11月24日



【新闻事件】：今天生物制药受到重击。先是礼来的粉状蛋白抗体Solanezumab的第三个三期临床Exp3没有达到试验终点，礼来宣布将放弃申请上市。接着Juno的CAR-T药物JCAR015的ROCKET试验又有两位病人因脑水肿死亡，Juno自觉暂停该试验。受此影响礼来股票下滑10.5%，Juno下滑24.5%。

【药源解析】：ROCKET今年7月已经造成三例脑水肿死亡事件并被FDA叫停该试验，当时Juno认为是作为预处理的化疗药物氟达拉滨剂量过高造成。在Juno同意停止使用氟达拉滨后FDA仅过了几天就回复了这个临床试验，今天这个结果显示氟达拉滨不是毒性来源、至少不是唯一来源，FDA的快速反应也因此受到质疑。Juno的其它CAR-T和Kite正在开发的同类药物并未发现这样严重副作用，这可能是由于不同CAR-T结构的微小差异造成，也可能是现在样本不够大，毒性事件尚未出现。另一个CAR-T先驱诺华今年解散了细胞疗法部门，并裁员120人。CAR-T虽然显示惊人的应答率，但持久性没有原来预想的好。加上价格、生产、和安全问题，曾经充满希望的CAR-T现在面临信任危机。

现在新药的竞争十分残酷。上一代颠覆性技术抗体药物早期并没有太多竞争者，甚至上市以后也没有人做me-too跟踪药物。但CAR-T从一开始就有多家企业参与，竞争十分激烈。厂家无疑都想第一个上市，但这是一个非常危险的前沿，平衡速度和风险需要很高的技巧。另外虽然厂家投入了资本和技术，但病人也是不可或缺的一部分，而病人的生命不能用金钱去计算。所以竞争中不要忘记技术的局限和对病人的责任。

AD虽然听起来不像ALL那么吓人，但我曾到到几位晚期AD病人，当时觉得年轻时死于癌症并非最大灾难。It was really that bad. AD是比ALL大得多的疾病，病人人数随着人口老龄化正在迅速增加。现在AD只有几个缓解症状药物，而没有改变疾病进程药物。改善症状好比电视坏了有时从某个角度拍一下也能将就看几天，所以不需要对电视内在结构有任何了解。改变疾病进程好比真正修好电视故障，这需要知道电视的工作原理。

粉状蛋白假说是治疗AD的核心假说，但多年来若干清除粉状蛋白的药物都无一例外失败。很多失败被归结于试验设计缺陷，而Exp3是设计最完善的试验之一（只招募早期、粉状蛋白蓄积

患者），这个彻底的失败令粉状蛋白假说陷入危机。虽然有零星数据显示不同粉状蛋白可能毒性不同，但和整个粉状蛋白假说比较证据要弱很多。现在罗氏、百健正在进行的粉状蛋白抗体和默沙东的BACE抑制剂MK8931试验会在一两年内揭晓。但从今天的结果看这些试验只能当作成功率很低的探索性试验，而不是确定性的三期临床。

CAR-T代表当今最前沿的生物技术，而阿尔茨海默（AD）可算是当今最大的未满足医疗需求，所以这两个产品都备受业界人士关注。和所有科学探索一样，生物技术创新充满风险，无论是资本还是病人人身安全。把未知变成已知如同两军作战，最前沿的开拓者非常艰苦，可谓一寸山河一寸血。我们可能对这些企业的风险评估有不同意见，但是没有这些企业的巨额投入科学技术无法走出象牙塔。从这个角度讲我们都要感谢礼来、Juno这样企业的创新投入。

擒贼先擒王：填补主流研发模式盲区

2016年11月23日



这周是感恩节，所以生物技术创新节奏有所放缓，今天咱们就聊点一般性问题。昨天Dalfampridine的故事令我琢磨现在主流研发模式是否存在误区。这个药物几乎没有可能用现在从HTS开始的主流研发过程发现，而这并非极端个例。现在市场上有几十个分子量不足200的超小分子药物，包括阿司匹林、扑热息痛这样广泛使用的药物。那么现在主流模式有哪些问题造成这样大片盲区呢？我认为有两个核心问题。一是过分注重抑制而忽视激动功能，二是过分依赖信号传导而忽略信号识别。

现在靶点发现的主要技术工具是基因敲除或RNA水平的抑制，即彻底除掉或几乎彻底除去某个蛋白功能然后观测功能变化。所以CRISPR和Protac这样的新技术令制药工业十分兴奋。抑制这样发现的靶点通常要和内源性配体竞争，根据内源性配体和蛋白本身的内在性质不同对化合物可能有很高要求。如果蛋白有很多同源蛋白选择性则很难做到，如激酶、磷酸酶。而配体如果是另一个蛋白或与靶标结合能力很强则活性很难达到，如蛋白相互作用核RAS蛋白。

制药工业

现在多数靶点都是细胞内靶点。这些靶点的功能是把受体接到的信号尽可能传递到细胞核。这是一个非常坚固的体系，经过数十亿年的进化这个信号传递系统如同一个作战能力超强的野战军，有很多对付化学调控的办法。一是有负反馈机制可以对抗化学抑制，如抑制HMGC0A还原酶会诱导这个酶的表达。二是有替代酶可以完成同样任务，如能量代谢的很多酶。所以有合成致死一说，即至少抑制两个酶才能关闭一个功能。所以这是生物体比较难以用化学手段调控的部分。

而膜受体、核受体则相当于军队的指挥系统，有些受体只需要非常微弱的信号就能引发非常强烈的生物反应，如过敏反应、嗅觉等。有时候一支匪军可以无比凶悍，但贼头可能是个文弱书生，无力对抗化学调控。这可能是超小药物存在的一个重要原因。所以如何设计我们的新药发现系统能抓到这些贼头可能是个机会。

历史上有许多药物是受体激动剂，但这些药物都是通过整体动物筛选或临床偶然发现所得，或是天然荷尔蒙类似物，真正从HTS开始理性、系统发现的受体激动剂并不多。当然多数受体功能复杂，如PPAR虽然已有药物上市但其生物功能无比复杂，对制药工业是个挑战。但Dalfampridine这样的药物存在说明现在主流模式确实存在盲区，而优质靶点匮乏也是困扰制药工业的一个老大难问题，所以不是水坑就是火坑，也没什么可害怕的。我们可能要扩展靶点发现、先导物评价优化等核心步骤的技术范围，不能一切围绕细胞内蛋白的KO。有时确实是失之毫厘，谬之千里。

吉利德连续失利，科学家领导集团为何也失灵？

2016年11月18日



【新闻事件】：最近吉利德多个临床试验连续失败，从乙肝药物TLR7激动剂GS-9620到NASH药物simeprevir；从钠电流调控剂eleclazine到MMP9抑制剂GS-5745，昨天JAK抑制剂momelotinib也未能显示比已有的JAK1抑制剂Jakafi更优越。今天Adam Feuerstein撰文说吉利德别再自己开发了，赶紧去买晚期资产。

【药源解析】：Feuerstein并非第一个要求吉利德赶紧收购的人。今年早些时候Leerink的分析师Geoffrey Porges也曾指责吉利德科学在丙肝市场快速缩小的不利情况下收购不力。而吉利德自己也确实在为收购做准备，比如虽然丙肝药物挣了大量现金仍然在利率较低时借了100亿。但是吉利德认为看得上的资产价格虚高，价格低的又觉得风险太大。上面提到那些收购资产先后失败，而竞拍Medivation又未能当机立断。Feuerstein认为吉利德抗病毒以外领域没有经验，其它生物制药公司比吉利德更会发现新药。所以吉利德应该把整个生物制药领域作为潜在产品线而不是局限在自己的一亩三分地，并建议收购Incyte、Vertex等企业。

去年Sovaldi如日中天的时候当时CEO John Martin接受福布斯采访时说吉利德之所以所向披靡是因为高层都是科学家，为何仅仅过了一年这个科学家领导集团就失灵了呢？新药研发和很多复杂事情如股市一样大部分事件是随机的，你就是把整个制药工业最牛的领导和科学家组合起来成立一个超级制药公司也未必就一定成功。制药行业风险巨大、回报巨大，所以所有人都希望找到真正武功秘籍，但多数情况即使专家找到的所谓“规律”也基本是噪音。确实有研发型CEO如Vagelos造就了默沙东王朝，但也有很多非常优秀科学家领衔的企业业绩并不突出。用Nassim Taleb的话来说我们经常fooled by randomness。

新药进入临床后还有90%的可能失败，长期看最成功的研发型企业也只能平均每年上市一个新分子药物。所以失败是常态，成功是偶然，无论谁来领导。当然10%成功率是平均值，有人能做到15%、有人只能做到5%，那是三倍的区别。最好企业能每年上市一个新药只是上限，做不好也可能几十年如一日找不到任何新药。所以新药研发也并非完全是随机的。

新药研发关键是把那可控制的10%做到万无一失，比如不要发生花了九牛二虎之力证明了疗效、安全性，结果因为生产出了问题被FDA延迟批准，今年已经发生若干类似事件。或者仓促找个半吊子化合物希望病人比动物模型更友好，存在best in class是first in class的无能，说明有些企业虽然幸运撞上好靶点却未能彻底优化自己的药物。另外把可赌的10%交给经验老道的操盘手，默沙东开发Keytruda的弯道超车和高度自律的追赶是个例子。最后不要在随机的那80%里面浪费太多时间。临床试验失败别浪费时间去做亚组分析，失败了两个同类药物就别再分析作为第三的你为何会成功了。不是说没有例外，但作为一个模式不可持续。



制药工业

EXPEDITION3试验即将公布结果， 粉状蛋白假说面临审判

2016年11月19日



【新闻事件】：礼来前一阵曾宣布将在下周感恩节公布其阿尔茨海默病（AD）药物Solanezumab（sola）第三个三期临床EXPEDITION3（Exp3）的结果。这可能是2016年最重要的临床试验，对礼来和AD患者都非常重要。如果成功不仅会给礼来带来每年50亿美元以上销售、为患者带来第一个能改变疾病进程的新药，更重要的是可能确证粉状蛋白假说、为攻克这个恐怖疾病治疗建立第一个战略基地。那么这个试验成功可能有多大呢？

【药源解析】：和心血管疾病类似，AD机理复杂、药物开发风险高度滞后，过去十几年99%以上临床项目失败，开发成功率远低于其它疾病药物。粉状蛋白是AD的标志，但是有些人虽然有粉状蛋白蓄积但无AD症状，而很多老年痴呆患者脑内并无过量粉状蛋白。虽然粉状蛋白蓄积和AD病情似乎正相关，也有动物试验显示粉状蛋白蓄积可能是病因之一，但是目前尚未有任何清除粉状蛋白或抑制其合成的药物显示临床疗效。

追逐粉状蛋白假说的过程充满艰辛。被寄予厚望的bapineuzumab（辉瑞）、ganetenerumab（罗氏）、semagacestat（礼来）先后高调失败。去年三月aducanumab的一个一期临床虽然显示一定疗效，但一是没有疗效关系、二是分组不均匀、三是治疗窗口比较小。Sola已经失败了三个三期临床，但如果统计两个临床中轻度患者sola似乎有一定疗效。试验结束后用药组和对照组都使用半年sola后原来的对照组没有赶上用药组，似乎显示sola不仅是改善了症状，而是改善了疾病本身。但亚组分析不足为证，今年三月Exp3试验进行中被迫改变临床终点令很多人颇为不安。

这些试验失败的主要原因有几个。一是早期试验没有筛查粉状蛋白基线，有高达20-30%患者并没有粉状蛋白异常。二是这些药物治疗窗口有限，剂量稍高就有脑水肿事件。三是粉状蛋白代谢在出现症状10-15年前已经发生，所以有症状再清除可能已经晚了。而这个Exp3严格筛查病人粉状蛋白、并针对症状较轻的早期病人，所以可能第一次真正不受干扰地审判粉状蛋白假说。

但这只意味着试验结果可以比较可靠地检验这个假说，并不意味着试验结果更可能是阳性。事实上根据AD药物开发的高失败率历史、复杂疾病治疗假说的不可靠性（如HDL假说），第一个干净验证粉状蛋白假说试验的成功率不大会超过10%。两个主要终点的一个勉强达到统计显著已经不错。这虽然可能令sola的上市希望渺茫，但至少令粉状蛋白假说有一定可信度。如果默沙东BACE抑制剂MK8931的三期明年也显示一定疗效，那么这至少还是一个值得挖掘的领域。但Exp3也有很大可能彻底错过试验终点，粉状蛋白可能只是最容易观测的器质性变化，而与疾病没有半毛钱关系。

美国血液病协会年会引发多股下跌

2016年11月4日



【新闻事件】：一年一度的美国血液病协会年会的会议摘要今天公布，结果因为有多家企业的在研药物有不利数据首次公开造成股票下跌。蓝鸟的镰刀状细胞贫血药物LengiGlobin除了一位超级应答者（估计是第一个用药的那个法国患者），其它七位患者应答不理想，股票下滑11%。基因疗法先驱Spark的血友病药物SPK-9001因引发一例病人免疫反应而失去疗效，股票下滑14%。罗氏的血友病药物、双特异抗体emicizumab则在110位病人参与的试验中造成4例血栓事件，股票下滑1%。损失最严重的是Trillium，其CD47融合蛋白TTI-621在高剂量5位癌症病人造成2例转氨酶升高和血小板下降，股票被腰斩。

【药源解析】：凝血过程是动物生存的重要基础。动物为了争夺食物经常造成外伤，所以及时凝血避免过度失血是生存需要。而养分和信号分子需要通过血液传导，所以血液的流动性也十分重要。凝血过程相对简单，由血纤维蛋白原完成。因为凝血的重要性，纤维蛋白原占血液蛋白总量的3%。但调控纤维蛋白原活性是个非常复杂的过程。和细胞增长、免疫应答类似，一个多组分的电路系统负责分析、放大凝血信号，这个系统如果某个零件出现故障就可能造成凝血障碍。

抗凝血药物已有很长的历史，从意外发现华法林到小分子肝素，加上另一类血小板抑制剂如阿司匹林和波立维，抗凝药一直是一大类主要药物。但治疗流血疾病却要复杂的多。这类疾病多是遗传疾病，因为蛋白失活造成，而传统药物在激活生物功能方面有局限。虽然抑制负调控蛋白结果是增加活性，但这类靶点

制药工业

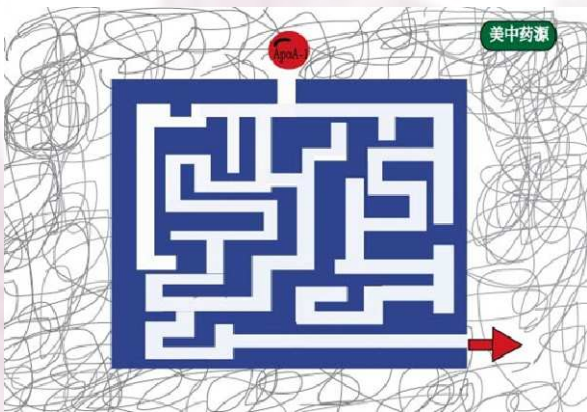
也不多。双特异抗体、基因疗法、RNA技术（如前两天Ionis的ASO抗凝药物IONIS-FXR_x也有积极数据公布）令这类疾病的治疗成为可能，但显然仍有很多技术难题需要解决。

这些药物都是技术含量非常高的生物药，在很大程度上代表各自技术的最前沿。这好比战争时的先锋部队，失败风险很大。这个周末又看了一遍《拯救大兵雷恩》，诺曼底登陆第一批下船的战士和自杀没什么区别。同样这些全新技术也面临比传统药物大得多的开发障碍，但一旦成功不仅这些罕见病的治疗会有突破性进展，更重要的是为以后其它类似药物的开发铺平了道路。

所以这类药物的开发注定大起大落，但有几个因素决定大起发生在较早阶段，而后面大落的机会更大。一是统计上的中值回归现象，只有那些最远离中值的事件会引起投资者和科学家的兴趣。蓝鸟的LengiGlobin在第一例患者产生非常惊人的疗效，但第二例病人就差很多，去年公布第二例病人疗效时蓝鸟已经被腰斩一次。二是这些早期试验通常很小，只有相对普遍的副作用能被观测到，而严重罕见副作用因为样本小不一定出现。罗氏的emicizumab在一期没有出现任何凝血事件，但这一次有4%的患者发生血栓。另外对于这些全新技术，厂家肯定会从最有可能见到疗效信号的人群开始，随着病人异质性和复杂性的增加，疗效经常就没有原来那么显著了。

假阳性还是难定性？再谈ApoA-1

2016年11月17日



【新闻事件】：昨天AHA年会上公布两个ApoA-1药物的详细临床结果。Medicines Company的ApoA-1 Milano/磷酸酯组合MDCO-216在MILANO-PILOT未能比安慰剂更好改善粥样瘤体积（atheroma volume），MDCO已经宣布终止这个药物的研发。另一个类似药物CSL Behring的apoA-1 CSL112在一个叫做AEGIS-1的安全性试验中显示比较安全，但是因为只发生74例心血管事件所以无法判断疗效。ApoA-1 Milano是变异ApoA-1，现在基本寿终正寝。ApoA-1 CSL112是野生型，数据暧昧令厂家左右为难。

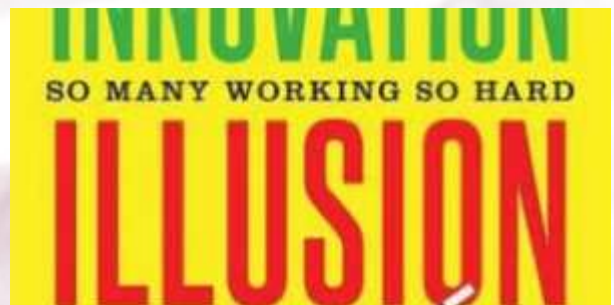
【药源解析】：前几天我们讲过MDCO-216的故事。90年代有人发现意大利一个小村庄有三十左右人有一种变异的ApoA-1，虽然HDL很低但心血管事件发生不高，所以当时认为ApoA-1 Milano有保护心脏作用。这个发现只根据一个村庄的30个人，而且都是同一个人的后代，相当于单中心、单家族临床试验，并非十分可靠。对于心血管这样高度复杂的疾病来说，任何治疗策略都只有极小的可能最后成功，所以这样一个发现虽然重要但需要更多数据确证。

但是心血管疾病市场太诱人，这种诱惑经常使很多人失去了应有的立场，而且业界有跟风吹泡沫的习惯。一旦某个靶点有些早期数据，阳性数据会不断发表，而负面数据则无人问津，造成类似股市泡沫的策略泡沫。后来有研究扩展ApoA-1 Milano心脏保护居然包括9岁儿童。动物模型疗效虽然不能说是选择性发表，但模型毕竟不是疾病，是人为建立的，主观成分很大。几个早期临床试验显示一定疗效也只说明ApoA-1 Milano热身赛表现不错，世界杯上怎么样还有很多变数。

对于心血管疾病这样需要大规模临床试验才能最后决定对错的赌博来说，赌对的未必是因为正确的推理，比如现在我们还不清楚他汀药物的真正作用机制。Vioxx撤市12年后我们还不清楚COX2i是否比NSAID更危险。而赌错的也未必真是错了，只是继续下去风险太大。

2003年那篇引爆整个领域的文章用的是IVUS（颈动脉厚度）而不是心血管事件作为终点，而这个失败的MILANO-PILOT用的是另一个代替终点，也不一定预测心血管事件。ApoA-1 Milano不一定不能降低心血管事件，只是从已有数据和未来需要的投入看，这个产品风险收益不成比例。ApoA-1 Milano和野生型只有一个氨基酸差别，apoA-1 CSL112将考验投资者的智慧。

表面上看ApoA-1 Milano是个假阳性先导物，但实际情况更复杂。我们经常提假阳性、假阴性，似乎新药研发有标准答案。如果把新药开发比作考试，那么这个考试不仅没有标准答案，而且每个提示都需要投入巨额资金才能买到，所以极少有人经济上有能力完成这个考试。



临床快讯

Repatha显示降低动脉粥样硬化斑块疗效，酒香就怕巷子深？

2016年11月17日



【新闻事件】：昨天安进公司在美国心脏病协会年会上报告了其抗PCSK9单抗Repatha的积极影像学结果：Repatha和他汀类降脂药联合使用相比他汀单独用药能更多降低患者的动脉粥样硬化斑块。因为已经有大量数据显示动脉粥样硬化斑块的体积和心血管风险的线性关系，Repatha除了直接下调低密度胆固醇（LDL-C）之外，再向显示心血管收益跨进了一步。

【药源解析】：Repatha在2015年7月获得欧洲药监局批准用于治疗高胆固醇症，成为首个全球上市的PCSK9抑制剂。大量临床数据已经充分证明，Repatha和安慰剂相比能下调55-75%的胆固醇，甚至和ezetimibe（默沙东Zetia或其它仿制药）相比在原发性高脂血症和混合性血脂异常的患者中也能进一步下调35-45%的胆固醇，但遗憾的是到目前为止还未能证明同时降低心血管事件发生的风险。

安进在这个叫做GLAGOV的3期临床试验中招募了968例接受冠状动脉血管造影的冠状动脉疾病患者。这些患者都接受了他汀类降脂药（比如辉瑞的立普妥）治疗，其中一部分除了接受他汀类药物之外每月注射一次420毫克的Repatha。一级临床终点是78周之后通过血管内超声测量动脉粥样硬化体积百分比（PAV）的变化。结果发现，Repatha/他汀联合用药组的动脉粥样硬化体积百分比（PAV）和基线相比下降了0.95%，高于他汀单独用药组的0.05%。另外，因为额外加入Repatha而导致斑块退化的患者百分比达到64.3%，高于安慰剂组的47.3%。这些临床结果都具有统计学显著。

毋庸置疑，GLAGOV试验的结果是积极的，Repatha在这个三期试验中达到一级临床终点，而且也是抗PCSK9抗体除了降低LDL-C之外首次在临床上证明缩小了动脉粥样硬化斑块。考虑到动脉粥样硬化斑块的体积和心血管风险的线性关系，GLAGOV试验的积极结果显然上调了明天揭晓的FOURIER outcome临床研究的成功几率。而且尽管这个临床设计并不是为了评价药物对心血管事件的影响，一些探索性的分析显示主要心血管事件的发生率对照组的15.3%降低到联合治疗组的12.2%。那么Repatha会因此高枕无忧，就酒香不怕巷子深了吗？

事实上Repatha不仅不会因为这个积极结果高枕无忧，相反市场压力可能反而更高。首先，这是因为药厂已经逐渐沦为弱势群体，如果不能证明昂贵的血脂异常药物能真正带来心血管收益，已经很难说服支付方为其买单。尽管抗PCSK9抗体是制药工业除了免疫哨卡抑制剂之外最重要的新药开发，但Repatha的市场吸收非常暗淡，比如今年第三季度销售额只有4000万美元，远远低于预期。其次，Repatha虽然显示影像学疗效，但降低1%粥样斑块体积大约只能换算到10%的心血管风险，按照线性关系低于降低LDL-C应该带来的心血管收益，也低于绝大部分分析师预期的20-50%心血管风险降幅。第三，虽然辉瑞最近因为不良反应放弃了其抗PCSK9抑制剂bococizumab的临床开发，安进因而少了一个强劲竞争对手，但Medicines Co.和Alynham同样在昨天的美国心脏病协会年会上公布，他们旗下靶向PCSK9的siRNA（命名为inclisiran）在一个2期临床试验中结果非常理想。第一批189名受试者在连续注射2针300毫克的inclisiran时，120天之后患者的LDL-C依然下调了57%，180天之后下降52%。即使注射一针300毫克的inclisiran，半年之后的LDL-C也下调了43%。虽然这个降幅稍低于抗PCSK9单抗的疗效，但达到了华尔街40-60%的预期结果。因为半年只需要打一针，inclisiran很有可能成为Repatha的又一个竞争对手。

另类药物Dalfampridine中风试验失败

2016年11月22日



【新闻事件】：今天生物技术公司Acorda宣布其钾离子通道阻断剂Dalfampridine（商品名Ampyra）在一个中风试验中因疗效不佳而终止开发。在这个叫做Milestone的试验中，19%患者使用一日两次10毫克Dalfampridine在两分钟走测试中至少改善20%，14%的7.5毫克剂量组、13.5%安慰剂组患者达到这个疗效终点，但用药组摔倒、尿道感染也高于对照组。因为投资者对这个试验期待值较低，今天Acorda股票仅下滑5%。

【药源解析】：Dalfampridine的化学身份是4-氨基吡啶，是分子量最小的药物之一，只有7个重原子。按照Kuntz统计的最高效结合能1.5千卡/重原子算，Dalfampridine也只能是个微摩尔级的配体。事实上虽然Dalfampridine号称是钾离子通道阻断剂，但到现在也没找到哪个通道是真正机理。体外实验显示这个化合物与不同类型钾离子通道的结合能力在微摩尔到毫摩尔范围，这在药物中相对罕见。但其临床有效活性浓度却在比较常见的100-200 nM范围，所以这个药物至少从PK/PD关系上看是个另类。

临床快讯

但这不等于这个药物无效。事实上Dalfampridine已经于2010年上市用于改善多发性硬化症患者的行走功能。对于这样一个小分子来说每天20毫克剂量不算高。其原因是这个药物有剂量限制毒性，所以确实在微摩尔浓度以下就干扰生物系统。它的一个简单类似物3, 4-二氨基吡啶（商品名Firdapse，通用名 amifampridine）也是一个上市药物，在欧洲用于其伊顿肌无力（Lambert-Eaton myasthenic syndrome，LEMS）治疗，也和运动功能有关。所以尽管Dalfampridine在现在药物化学中当作分子片段都有点勉强，但其生物功能确实有相当丰满的证据。

至于Dalfampridine的这些生物功能来自何处却难以解释和证实。通常出现PK/PD失联的情况活性代谢产物是个主要可能。这个分子虽然很小，但其代谢产物可能是化学活性物质，即可以和生物靶点发生化学反应，这样分子不需要很大就可以有极高的结合能。另外这个氨基也可能被磷酸化等二级代谢修饰，那样也可能生成分子量较大、结合能力较强的衍生分子。生物信号传递体系类似一个集成电路，虽然多数干扰会被负反馈和代替途径削弱，但也不排除有正反馈存在放大干扰信号。毕竟有些生物机制可以检测、放大微弱环境信号。

这个分子虽小，但其适应症却都是复杂的疾病。现在批准的适应症是多发性硬化症的行走功能，今天这个试验是改进中风后行走功能。这两类疾病都很复杂。中风药物研发是有名的重灾区，前几年统计有上千临床试验失败。Dalfampridine机理不清、无法根据生物标记细分病人，临床开发难免有些盲目，今天这个结果之前Dalfampridine已经失败若干临床试验。另外这样药物物质专利早就不存在，只能依靠剂型和其它药监政策维持垄断。但这些不确定性也是竞争壁垒，并不是每个企业都敢于参与这样的竞争。每隔一段时间就会有这样另类分子出现，提醒我们现在主流研发模式虽然在目前的条件下可能最有效，但不排除这个模式可能有根本性的错误，至少会漏掉一些重要药物。

CB2激动剂resunab硬皮病显示疗效：另类Me-better?

2016年11月15日



【新闻事件】：今天生物技术公司Corbus宣布其二型大麻受体（CB2）激动剂resunab在一个弥漫性系统硬皮病二期临床显示疗效。用一个叫做CRISS指标衡量，患者使用12周resunab比使用4周安慰剂加8周resunab多改善33%，而20%改善被认为是有治疗价值，Corbus说将和药监部门讨论上市问题。今天Corbus股票一度翻翻，最后以上扬50%收盘。

【药源解析】：硬皮病是一类自身免疫疾病，导致连接组织纤维化。这个病比较罕见，美国约有30万病人。硬皮病在亚洲人种更为罕见，发病率在百万分之1-2，但我还真认识一位硬皮病患者，很痛苦的一个慢性病。弥漫性系统硬皮病是硬皮病中较为严重的一种，约占30%。硬皮病没有特效药，绝大多数药物在RCT中未能击败安慰剂，所以专家预测如果resunab能在更大试验中重复这个结果将可能成为10-20亿美元的重磅药物。

Resunab是一个大麻素衍生物，是选择性二型大麻受体（CB2）激动剂。Resunab最早是由麻州大学Sumner Burstein教授发现，后来多次转手经Atlantic到Indevus到JB Therapeutics到现在的Corbus。大麻受体这个命名其实非常不科学，好像通过这个受体产生的效果都是吸食大麻的结果。实际上大麻里面有几十种活性成分，大麻素是个脂溶性极强的化合物，可以和很多蛋白结合。而恰好有不少所谓孤儿G蛋白偶联受体（GPCR）尚无已知内源性配体，所以首先和大麻素结合的两个GPCR被命名为CB1和CB2。后来发现GPR18和GPR55也有大麻受体的很多特征，但现在还未正式更名。

CB1和CB2受体其实有很多与大麻根本不沾边的重要生理功能，其内源性配体都是脂肪酸衍生物，所以可能对检测环境压力有重要功能。这些内源性配体多是酰胺，随环境需要即时合成和清除。脂肪酸酰胺水解酶（FAAH）是重要调控蛋白之一，去年在一期临床造成严重事故的BIA 10-2474就是一个FAAH抑制剂。FAAH也曾吸引很多制药公司，可见CB受体的重要性。CB1曾经是一个减肥的重要靶点，一个叫做RimonabantCB1拮抗剂曾经是潜力最大的重磅药物之一，但上市后发现有中枢副作用而撤市。

过去CB2激动剂一直作为止痛药开发，但基本全军覆没。CB2主要在免疫和血液细胞表达，所以对免疫疾病可能有重要作用。Resunab不仅用于硬皮病，还有多个免疫疾病临床试验在进行中。虽然这个试验有诸多缺陷，如试验是开放标签、只有27人用药、也勉强达到统计显著（ $p=0.044$ ），但是Corbus把机理相对清楚、毒副作用已经有很多经验的药物用于全新适应症这个策略还是有可取之处的。老药re-position是个常见的策略，而把新机理失败药物用于新适应症可以算是一种另类的me-better策略。

临床快讯

PD-1抗体开始败血症临床研究

2016年11月12日



【新闻事件】：最近施贵宝开始了一个用PD-1抗体Opdivo治疗败血症的临床研究，这代表PD-1抗体从肿瘤向其它适应症扩张的开始。除了Opdivo，施贵宝还有另外两个败血症资产BMS-986189、BMS-936559。这是最近继纤维化之后施贵宝开始涉足的另一个重要未满足医疗需求。

【药源解析】：败血症是历史最悠久、也最难治疗的一个严重疾病。美国每年有75万病例，10%的ICU患者会并发败血症。败血症是机体对全身感染做出的过激应答，通常是在某些重要器官功能衰退情况下免疫应答失控造成。现在尚无批准药物，但约有100个左右临床阶段药物，多是抑制免疫应答。但是败血症不仅是免疫应答过度，而是一个复杂多变的过程，存在免疫抑制阶段。在PD-1抗体还没有成为抗癌明星时就有人提议用PD-1抗体治疗败血症，但Opdivo是第一个真正开始临床试验的。

PD-1在抗癌领域的竞争已经达到白热化，据说现在有~800个临床试验正在进行。Opdivo现在还是最大PD-1产品，但自一线肺癌失败后元气大伤，而主要对手Keytruda已经获得PD-L1高表达一线标签。罗氏和AZ的PD-L1抗体也开始蚕食PD-1地盘，但这四个主要参赛者在这个高速度、高投入、仍有很多未知因素的竞争中都有失手风险，所以并非只是看谁收钱速度更快。PD-1开始本来是作为抗感染（主要是HIV）开发，所以成药性经多个肿瘤试验验证后进军败血症也是合情合理。

和纤维化类似败血症也是市场很大的主要疾病。据统计相当数目的人在ICU比此前一辈子花的医药费还多，而现在也没有专门针对败血症的标准疗法，所以市场是很大的。也和纤维化类似败血症是一个失败率极高的新药研发领域，有新药百慕大之称。大家知道在新药世界百慕大之外的水域也经常翻船，可见这个领域的难度。败血症发生在器官衰竭的不利情况下，好比后卫受伤遭到对手反击，仅仅完善常规战术不够的。和所有尚无有效药物的主要疾病一样，败血症机理复杂、病人异质性强、动物模型很不可靠，这些都是这个古老的严重疾病一直没有有效药物的原因。

治疗这些疾病的药物是社会的真正需求，而只有满足这样真正需求药厂才能得到足够回报。现在各国支付能力都已接近极限，所以新药支付必然会有末位淘汰。新药专利远远没有过期就退市（如Incivek），或即使机理新颖、疗效显著也入市困难

（如Entresto、PCSK9抗体）的事件发生会越来越频繁。硬币的另一面是厂家被迫进入未知领域会有更高失败率，所以成本会继续上升，给支付体系施加更大压力。新的平衡停在哪现在不好预测，但是可以预测肯定未来药厂的研发模式和现在会有很大不同。

MDC0-216开发终止，HDL假说陷入更深危机

2016年11月9日



【新闻事件】：今天Medicines Company宣布将停止其二号心血管药物、变异Apo-A1/磷酸酯组合MDC0-216的临床开发，而将集中精力和资源开发其头号心血管药物、siRNA药物PCSK9si。MDC0称在一个叫做MILANO-PILOT的二期临床中MDC0-216未能显著改善动脉粥样硬化，所以没有继续开发价值。完整数据要等在下周的AHA年会上公布。

【药源解析】：心血管疾病曾是世界（在很多地区依然是）头号杀手，流行病学研究显示高HDL和低心血管事件相关，所以有了HDL假说，HDL-C也被称作好胆固醇。Apo-A1是HDL的主要组分，所以Apo-A1可能会帮助降低CV事件。多年以前有人发现意大利一个小村庄有几十人有一种变异的Apo-A1，虽然HDL很低但心血管事件发生不高，而且多是寿星，所以当时认为这种变异Apo-A1可能是HDL中的战斗机。因为发现这个变异的科学家来自Milano，所以这个变异Apo蛋白命名为Apo-A1 Milano。

后来立普妥的发明人之一Roger Newton创立的Esperion开发了一个Apo-A1 Milano和磷酸酯的复合物（磷酸酯是HDL储存胆固醇的地方），取名ETC216。2003年，大佬Nissen小组发现静脉输入ETC216和安慰剂比显著改善动脉粥样硬化，但没有显示疗效关系。另外因为ETC216有两个组分，所以不能肯定Apo-A1 Milano是活性物质。同年ETC216被辉瑞收购。2006年另一个升HDL药物torcetrapib失败后辉瑞心灰意冷退出血脂药研究，ETC216于2009年被MDC0收购，更名为MDC0-216。Esperion还有一个降LDL药物ETC1002时不常冒个泡，但前景也不看好。

HDL药物曾被寄予厚望，以为会成为后他汀时代的老大，但通过多个机理升高HDL的药物均未显示心血管事件疗效，虽然可以显著升高HDL。CETP是最著名的机理，但辉瑞、罗氏、礼来先后放弃了CETPi，只有默沙东还在继续他们的REVEAL试验。安进去年15亿买了一个CETPi，现在生死未知。另一个升HDL药物Tredaptive已经因安全问题撤市。今天MDC0-216退出开发令HDL假说陷入更深危机。

临床快讯

可见HDL与CVD关系十分复杂，可能需要多家联手才可能有较大突破。MDCO的精神可嘉，但这种进赌场直奔VIP包房的打法未必适合这个规模的企业。他们千辛万苦（失败两个三期后第三个三期成功）开发的另一个心血管药物cangrelor（Kengreal）也标签很窄，今年已经打包卖给Chiesi。新药竞争错过重要靶点无疑令人顿足捶胸，但追逐假阳性风险也不小，多数情况看似大餐的实际上是诱饵。随着药品限价压力的上升，药厂要重新思考哪些风险会得到足够回报。人均收入5万的社会能支付10万美元新药的数目是有限的。

RNA药物迈向主流，Nusinersen有望今年上市

2016年11月8日



【新闻事件】：今天Ionis和百健的SMN2反译RNA药物Nusinersen（商品名SPINRAZA）在第二个儿童脊髓性肌肉萎缩症（SMA）的三期临床中期分析显示达到试验一级终点。这个叫做CHERISH的临床试验有126名二型SMA儿童参与，使用Nusinersen的84名儿童运动机能改善4.0点（HFMSE），而使用安慰剂的42名患者恶化1.9。专家估计这个产品最快今年就可以上市。今天百健和Ionis股票分别上涨6%和18%。

【药源解析】：脊髓性肌肉萎缩症是一种罕见的遗传病，发病率约万分之一，但致死率极高，是婴儿头号杀手。SMA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。今年8月Nusinersen在另一个叫做ENDEAR的试验中因疗效显著而被提前终止，但那个试验是病人数目较少的一型SMA患者，主要市场只有2500患者。今天这个试验患者是人数较多的二型SMA，主要市场有10000患者。因为所有SMA的病理相同，这个产品上市可能被标签外用于三型、四型SMA。业界预测Nusinersen峰值销售可达17亿美元。

算上最近上市的DMD药物Exondys51，现在已有3个ASO和一个aptamer上市，但都是销量很小的药物。Exondys51虽然潜在市场不小，但因其疗效证据不足很多主要保险公司在支付上态度消极，最后难以成为大产品。和DMD比SMA发病率略低，但Exondys51只适用13%的DMD患者，所以Nusinersen潜在市场要更大。FDA在Exondys51证据不足的情况下批准了那个药物，为后来类似严重疾病药物审批提供了一个参照。SMA比DMD致死率更高，90%一型患者活不到2岁。Nusinersen和Exondys51都是ASO药物，但前者安全性更好，这两个临床试验没有严重副作用。疗效Nusinersen和Exondys51更不可同日而语。所以既然FDA批准了Exondys51就没有理由不批准Nusinersen。

Nusinersen比其它ASO疗效和安全性更好可能和脊椎内给药有关，但动物模型显示系统给药疗效更持久、更广泛。这两个试验只观测运动机能，其它肌肉如呼吸肌的功能是否改善尚未可知。如果呼吸肌肉功能因为脊椎给药未能改善，患者虽然活动能力增强但对延长寿命未必有显著疗效。但系统给药的安全性可能成为一个障碍，今年Ionis已有两个ASO发生血小板下降严重副作用，而Nusinersen是用于新生儿和幼儿，风险更大。所以这个药上市后还需进一步研究。

全新技术的发展成熟不一定能完全根据现有知识理性外推。当初冷泉实验室的科学家是希望用一短肽促进7号外显子表达，使用一段RNA是为了靶向递送这个短肽。后来意外发现RNA自己就能促进7号外显子表达。后来Ionis和冷泉合作筛选500多个ASO后找到Nusinersen，后被百健收购。Nusinersen这两个试验的积极疗效是RNA药物研发的一个主要进步，这里面有很多我们未必完全理解但可以借鉴的东西，如给药方式、靶点选择（神经细胞？蛋白降解速度？）。RNA药物在努力20几年后终于开始进入主流药物行列。

FDA专家组7：6支持solithromycin上市，FDA犯难

2016年11月5日



【新闻事件】：今天FDA外部专家组以7：6支持Cempra的大环内酯抗生素solithromycin用于社区肺炎。专家组需要在3个问题上投票，其中疗效是13：0的一边倒支持，但专家组以12：1否定solithromycin的肝毒性已经搞清楚。最关键的问题是收益是否大于风险，专家组给出7：6的最接近投票支持上市。Solithromycin的PDUFA日期是今年12月28日。

【药源解析】：本周早些时候FDA公布了其内部专家意见，对solithromycin的肝毒性提出严重质疑，令Cempra股票当天暴跌60%。今天因为专家组投票所以Cempra停止交易。今天专家组的意见比FDA内部意见要积极得多，所以Cempra下周一开盘有望反弹。

但这个投票结果令FDA有点左右为难。最近因为DMD药物Exondys51没有采纳专家组意见而闹得满城风雨，所以solithromycin评审会有点特殊。Exondys51专家组投票也是7：6，但反对其上市。FDA内部也有很多反对声音，唯有Woodcock认为应该批准并成功说服老大Califf。现在FDA内外一片质疑声，FDA被搞得很被动。Solithromycin成为Exondys51后第一个7：6投票药物，FDA如何对待这个有争议药物受到广泛关注。

临床快讯

Exondys51受到批准的唯一原因是DMD没有任何药物。虽然肺炎有很多药物，但是细菌耐药是个严重问题。而因为抗生素用药时间短、价格较低，所以制药工业并没有动力开发新抗生素。DMD是个致死疾病，但只影响万分之三的男孩，Exondys51只适用这万分之三的13%。而如果耐药菌广泛出现影响的范围要大得多，没有抗生素的时代感染曾是人类第一杀手。社会各界一直为激励药企开发抗生素献计献策，从20亿奖金到审批照顾不一而足。现在真有一个疗效肯定、毒性模糊的抗生素摆在眼前，FDA要是不批有点叶公好龙的嫌疑。

FDA内部专家似乎更倾向推迟批准。主要原因我估计是担心如果上市出现肝毒性会有人翻Ketec的旧账，而不批准却不会有类似DMD家属质疑事件。FDA当然希望每个申请都是PD-1抗体，4个工作日批准全社会一起鼓掌，皆大欢喜。但是这些争议药物也是技术进步的一部分，这类药物更考验FDA的权威性，也是纳税人给FDA发工资的主要原因。专家估计最有可能的结果是批准上市，但标签很窄，并要求上市后四期临床准确定义肝毒性。这对Cempra虽然不是最坏结果，但无疑会令收回成本更加困难。

诺华Ribociclib获得FDA优先评审， 辉瑞Ibrance倍感压力

2016年11月2日

【新闻事件】：今天美国FDA授予诺华的CDK4/6双抑制剂ribociclib (LEE011) 的加速评审地位 (priority review)，用于和来曲唑联用，作为一线用药治疗HR阳性/ HER2阴性的绝经后妇女的晚期乳腺癌。欧洲药监局也接受了ribociclib用于相同适应症的新药申请。今年5月，ribociclib (LEE011) 在一个叫做MONALEESA-2的3期临床试验中，和来曲唑联合使用相比安慰剂因显著延长患者的无进展生存期 (PFS) 而被提前终止。8月，ribociclib获得FDA的突破性药物认定。

【药源解析】：辉瑞的口服、选择性的CDK4/6抑制剂palbociclib在2015年2月3日获得FDA加速批准上市 (商品名：Ibrance)，成为HER2阴性、HR阳性的绝经后妇女乳腺癌的一线用药。今年二月，FDA进一步批准Ibrance扩展到这个人群的二线药物，即和氟维司群联用治疗对内分泌治疗后疾病进展的妇女。HER2阴性、HR阳性的患者是绝经乳腺癌患者的主要类型 (约占60%)，Ibrance作为原研首创在商业上非常成功，上市第一年 (2015年) 的销售额就达到7.23亿美元，今年Ibrance的前三个季度的销售额已经达到15.19亿美元。尽管Ibrance今年第三季度的增长略低于预期 (5.5亿美元vs. 5.76亿美元)，但今年的销售额也能达到或接近预期的21亿美元。包括Leerink Partners、JP Morgan在内的多个机构预测Ibrance的销售峰值更高达40至50亿美元。

诺华的Ribociclib排在这个激烈竞争领域的第二位。虽然获得FDA的优先评审，而且FDA也经常出其不意地提前批准那些疗效出色的药物，但ribociclib至少要比Ibrance晚上市两年时间。

诺华这次申报上市的数据主要来自是一个叫做MONALEESA-2的随机、双盲、安慰剂对照3期临床试验。这个注册临床有668位激素受体阳性 (HR+) 和人表皮生长因子受体2阴性 (HER2-) 的绝经后妇女患者参加，一级实验终点是无进展生存期 (PFS)，次要终点有总生存期 (OS)、客观应答率 (ORR)、生活质量、安全性和耐受性。今年5月，一个独立数据监测委员会按照预定计划对MONALEESA-2进行了中期数据分析发现，ribociclib/来曲唑联合用药组和安慰剂对照组相比显著改善无进展生存期 (PFS) 因而试验被提前终止。

Ribociclib和Ibrance在结构上很相像，抑制CDK4和CDK6的活性以及对其它CDK的选择性也高度接近，而且到目前为止临床上也未观察到任何区分。这两个药物都获得FDA的突破性药物认定，也都因明显延长患者的无进展生存期而临床试验被提前终止，中期分析显示总生存率也都未改善。因为Ribociclib在美国申报和Ibrance相同的适应症，但至少晚2年上市，故一些机构 (Cowen and Company) 预计其销售远低于Ibrance。Ribociclib即使顺利上市在2017年的销售额大约只有1亿美元，虽然2018年的销售有望达到5.1亿美元，但之后随着礼来abemaciclib的上市销售可能还会下滑，至2022年销售额大约在3.5亿美元左右。

礼来的abemaciclib虽然排名第三但因为耐受性稍好，所以一些机构对其商业表现更乐观。Abemaciclib可以连续给药不需要例假，而Ibrance和ribociclib在最高剂量下都是给药三周、停药一周。如果abemaciclib能顺利在2018年上市，第一年的销售估计能达到2.5亿美元，Cowen and Company甚至乐观地预计其在2022年的销售额有望达到23亿美元。遗憾的是今年8月，abemaciclib在其三期临床试验的中期分析中未能因疗效明显而被提前终止，这样给abemaciclib的商业前景蒙上一些阴影。这个名叫MONARCH 2的试验招募了669名HER2阴性、HR阳性的绝经乳腺癌患者，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。结果中期分析未能象辉瑞的Ibrance和诺华ribociclib那样因疗效显著而被提前终止。Abemaciclib本来预期今年年底申请上市，现在看来这个计划显然需要推迟。

虽然辉瑞因礼来的abemaciclib“摔了一跤”而喘了口气，但对ribociclib的即将上市也明显感到压力。尤其是Ibrance在欧洲只是作为二线药物上市，而ribociclib申报用于一线疗法，一旦获批在欧洲市场有相当大的优势。另外之前我们也讨论过，CDK4/6抑制剂的开发和制药工业的一些其它竞争靶点不同，开始并没有受到重视 (比如Ibrance早在2001年被合成，拖到2009年才进入2期临床)，暗示制药工业的另一个潜在开发模式或许是对那些高风险的开发领域采取“多踩点少总攻”的开发策略，比如Ibrance在二期临床显示疗效后才加大了投资力度，诺华和礼来也因此全力推进自己的CDK项目。这样充分发挥了制药巨头的资源优势，免疫哨卡抑制剂也存在相似的情况。

制药企业

施贵宝1亿收购 siRNA纤维化药物，NASH继续发酵

2016年11月11日

【新闻事件】：今天施贵宝宣布将出资1亿美元收购日本生物技术公司Nitto针对热休克蛋白47的siRNA系列药物，包括已经进入临床1b阶段研究的ND-L02-s0201。这个产品是一个含有维生素A的新剂型RNA药物，用于非酒精脂肪肝（NASH）或感染造成的肝纤维化。施贵宝过去几年先后与生物制药公司Galacto、Promedior建立合作关系开发纤维化药物TD139和PRM-151，投入总值可达20亿美元以上。施贵宝自己也有PEG-FGF21在二期临床。

【药源解析】：纤维化是正常组织受到损伤或感染之后做出的断臂求生应答，以牺牲部分组织换取个体的生存。感染是一个主要诱因，如肝炎、心肌炎都可能造成纤维化，组织损伤是另一个主要诱因。在漫长的进化过程中人体很多组织选择纤维化作为最经济的应对损伤方式，但多数纤维化的机理并非很清除。当然象囊性肺纤维化这种机理清楚的遗传性疾病也有，但更大众的肝、肾纤维化异质性很强，机理复杂。

因为死亡前很多组织会发生纤维化有人估计半数死亡与组织纤维化有关。NASH是最大的一类组织纤维化疾病，估计影响10%左右的成人，尤其是肥胖人群。但NASH尚无批准药物，相当于大众性罕见病，即人群大但无标准疗法。在目前的支付环境下这是最吸引药厂的适应症，因为审批和支付阻力都较小。所以最近NASH交易十分频繁，除了施贵宝，默沙东、吉利德、赛尔基因、BI等大药厂纷纷进入这个领域。这个领域最领先的是Intercept的法尼酯X受体激动剂OCA，我们以前报道过多次。

因为机理复杂所以纤维化药物开发十分困难，绝大多数临床试验以失败告终，但也有一些重要进展。如机理相对清楚的囊性肺纤维化部分亚型已有高效药物，福泰的Kalydeco曾获得FDA首个突破性药物殊荣。2014年特发性肺纤维化治疗有了重要突破，FDA同一天批准了罗氏的Pirfenidone（商品名Esbriet，从Intermune以83亿美元收购）和BI的多蛋白激酶抑制剂Nintedanib（商品名Ofev）。但是影响多数纤维化病人的药物研究还在艰难的爬坡阶段。

现在很多靶点还是猜测性的，多数针对代谢和免疫应答信号通路，Pirfenidone则是整体动物筛选发现的。新药研发很多时候真正的模式是做很多实验、有些会成功，所以这些在研项目也不能算另类。对于这样一类复杂疾病由于我们对机理了解的局限和粗糙的动物模型，早期药物难免会有诸多不足。比如最领先的NASH药物OCA有升高LDL的副作用，但是如昨天美国大选一样，所有决定都要比较大。对这种新领域新药威胁最大的是支付能力已经接近饱和，所以厂家可能要适当下调风险阈值。RNA虽然最近有些重要突破、也适合肝脏疾病，但这毕竟还是试验阶段的技术，用于NASH可能有点过于前卫。

Cempra抗生素安全性遭FDA质疑，股票跌60%

2016年11月3日



【新闻事件】：今天FDA在其网站公布了对Cempra的大环内酯抗生素solithromycin安全性的质疑。FDA认为虽然solithromycin在社区肺炎临床试验中显示和比较莫西沙星的非劣性，但在较小人群已经显示多个肝毒性信号，包括转氨酶升高。FDA专家组将在本周五讨论solithromycin的上市申请，PDUFA定为今年12月底。加上最近生产出现的问题，今天的消息令Cempra股票下跌60%。

【药源解析】：Solithromycin是大环内酯类抗生素，与另一个著名大环内酯Telithromycin（商品名Ketek）结构非常接近。当年Ketek上市时非常受医生欢迎，因为上呼吸道感染疗效非常好。遗憾的是这个产品可以造成严重的肝损伤，而且一个参与临床试验的主要医生涉嫌伪造数据，结果Ketek的标签被FDA缩减。Ketek的阴影是Solithromycin被质疑的关键因素之一。

事实上在最大的三期临床试验中Solithromycin组三级和四级转氨酶升高分别为4.6% 和0.5%，而莫西沙星组则分别为2.1%和1.2%，在最严重的四级反应对照组反而更高。转氨酶升高是所有大环内酯抗生素的共同特征，连用量巨大的阿奇霉素也有这个副作用。90年代辉瑞曾经做过阿奇霉素预防心脏病的长期临床试验，四千多人使用一年并未发生严重肝毒性，而Solithromycin申请的适应症是短期使用的上呼吸道感染。另外转氨酶升高只是移过性的，所以造成肝损伤的机会很小。

约万分之七患者使用Ketek后得了肝炎，但这个产品并未被撤市，还用于治疗肺炎。之前已有1-2千患者使用过Solithromycin，但尚未发现药物诱导肝炎，似乎显示Solithromycin安全性不会比Ketek差。当然这类罕见副反应需要大量病人观察，即使FDA批准Solithromycin上市可能也得有黑框警告和四期临床跟踪等附加条件。

Solithromycin本质上是me-too药物，如果没有明显区分FDA没有动力立即批准这个药物。但另一方面现在抗生素研发处于低潮，对于迟早会出现的抗生素耐药整个社会准备不足，所以FDA也得保护少数寻找新抗生素企业的热情。FDA外部专家组可能和FDA内部看法相差较大，FDA也说如果专家组给出积极意见他们会认真考虑，所以这个产品确实存在不少变数。

制药企业

安全有效无前景，辉瑞终止PCSK9抗体bococizumab

2016年11月2日

【新闻事件】：今天辉瑞宣布将终止其PCSK9抗体bococizumab的开发，正在进行的两个三期临床SPIRE1和SPIRE2将停止，虽然这两个临床已经完成病人招募（共27000人，完成招募就是大工程）。辉瑞说在经过6个三期临床后发现bococizumab和领先的Repatha、Praluent比，免疫原性更强、注射点反应更严重。更严重的是由于中和抗体的产生所以疗效逐渐下降。加上第三季度利润下降38%，辉瑞今天股票下跌2%。

【药源解析】：PCSK9角逐虽然没有PD-1激烈但在当时也算是竞争最激烈的靶点。与安进和赛诺菲比辉瑞起步略晚，但是辉瑞CVOT试验开始得并不晚，所以在主流适应症（他汀不耐受人群）应该并不落后。但bococizumab不是全人源化抗体而Repatha和Praluent都是，现在看中和抗体的产生是最大的问题。这个缺点按理说不需要6个三期临床来发现，辉瑞是否为了追求速度而放松了质量控制不得而知。为了追赶PD-1大潮，今天辉瑞宣布将开始免疫疗法的四个三方组合临床，这个种过分依赖运气的研发模式令人有点担忧。

Repatha和Praluent的CVOT试验尚在进行，如果中和抗体也在一定程度上削减长期疗效那么CVOT试验结果变数增加。而通过RNA调控PCSK9给药频率低、剂量也小于抗体所以是规避这个技术难题的一个腾挪之术。Medicine's Company的PCSK9si（ALN-PCSSc）瞬间升值，其股票今天上扬3%。

当然Repatha和Praluent上市表现乏力、支付环境继续恶化也是辉瑞终止boco的因素。辉瑞自立普妥成功后一直钟情与降脂药，但CETP抑制剂torcetrapib和今天boco的失败令其损失惨重。Torcetrapib据说烧掉8亿美元，而boco的6个三期共有三万多人，仅这一项至少损失5亿美元。当时看降脂药在他汀后仍有市场空间，但这几年支付环境的变化已经令旧模式无法生存。现在药品竞争已经类似金字塔，站在顶尖的产品会占据大部分市场，20个beta阻断剂一起赚钱的时代已成追忆。

一般这样大临床试验提前终止或者因为疗效太好继续下去对安慰剂组病人不公平，或者疗效明显不行或有严重副作用，但这两个研究的监督委员会并未建议试验终止。根据已有数据看bococizumab和安慰剂比较应该是安全有效的，甚至可以达到FDA批准标准。但是现在达到FDA标准已经不是最大障碍，除非是在没有标准疗法的罕见病领域。降血脂已经有多类药物，PCSK9也有两个产品上市。作为第三个上市的同类药物bococizumab必须有明显优势才有市场前景。这种压力以后要成为新常态，Incivek、Olysio、Yervoy等前辈的命运已经显示现在是技术为王的新时代，即使辉瑞这样的销售顶尖高手也无力推广一个没有区分的me three药物。

Novogen廉价获得罗氏脑瘤药物GDC-0084，

PI3K抑制剂回到解放前

2016年11月1日



【新闻事件】：今天罗氏宣布将以500万美元的白菜价将其PI3K抑制剂GDC-0084转让给澳大利亚生物技术公司Novogen。这个产品已经完成了一个一期临床并会很快开始二期。GDC-0084是少数能通过血脑屏障的PI3K抑制剂。

【药源解析】：PI3K-AKT-mTOR通路过度活跃是肿瘤的一个常见特征，这个信号通路控制很多肿瘤的标志性特性以及肿瘤微环境的维护。这个通路是人类肿瘤中最为常见的变异信号途径之一，所以一直是个热门靶点。但是这个通路功能重要不等于抑制PI3K就能抗癌。一是这个通路太重要了，所以一旦部分功能失灵有很多备用机制，所以晚期肿瘤并非完全依赖PI3K功能。二是这个通路在正常组织也很重要，所以很多早期PI3K抑制剂都有剂量限制毒性。肿瘤缩小90%基本不伤元气，但正常组织如果90%被伤基本就无法恢复了（除了B细胞这样的特殊情况）。所以治疗窗口是个巨大挑战。

现在已有一个上市PI3K抑制剂（吉利德的Idelalisib），但这是一个例外，其活性主要不是来自细胞毒，而是通过改变免疫微环境。考虑到诸多失败的PI3K抑制剂，这个靶点能否算作一个确证靶点尚有讨论余地。这个通路错综复杂，有时敲出一个催化复合体的不同组分基因都会有不同后果，药物开发十分困难。现在肿瘤药物开发最有经验的罗氏退出，一来说明这个机理的吸引力有限，二来也很可能令这个靶点药物开发速度减慢。这个交易对Novogen应该说很合算，因为现在一个一期临床药物的成本价也得10倍这个价钱，但对这个领域却不能算是利好消息。

过去大药厂很少向外转让在研项目，即使项目没有什么前景。因为一旦项目在别人手里成了重磅产品不好向公司交代，但雪藏起来并无什么大错。但是现在开发成本越来越高，市场情况变化瞬息万变，很多大药厂也只能开发部分在研产品。以后企业间的合作越来越必要，一是共担风险，二是组合疗法越来越普遍。另外有些缺钱的企业转卖一些晚期在研资产，如今年AZ清仓卖了不少晚期项目，2014年葛兰素把整个肿瘤产品线卖给诺华。

有人敏锐地抓住这个趋势，如对冲基金经理Vivek Ramaswamy。此人去年从葛兰素500万买了个5HT6拮抗剂创生物技术IPO记录，上周空手套白狼从武田免费获得两个药物，造就今年最大IPO（2.2亿），武田将获得12%股份和销售提成。但我估计罗氏不会采用这个模式，战略考虑可能会多一些，比如如果GDC-0084成功罗氏将有合作优先权。但因为交易细节没有公布所以罗氏能有哪些收益不得而知。