

www.yypharm.com

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 12
December 2016



本期主要目录

制药工业

- ◇ 有井水饮处已无机：药源回顾2016 2
- ◇ 药情咨文：2016年最新药物、药靶统计 3
- ◇ 一花一世界：在研靶点分布背后的百态人生 4
- ◇ 投资生物制药：投人还是投项目？ 4
- ◇ Jenkins的最后一课：2016年FDA成绩单 5

临床快讯

- ◇ SGN-CD33A出现严重肝毒性，部分临床试验叫停 5
- ◇ 罗氏血友病药物emicizumab有望明年上市 6
- ◇ Nuplazid在AD躁狂显示疗效，Acadia口齿不清股票玩跳高 7
- ◇ FDA批准Clovis PARP抑制剂rucaparib 7
- ◇ Ophthotech老年性黄斑变性药物三期临床失败，股票下跌86% 8
- ◇ 百健粉状蛋白抗体显示积极疗效，但副作用令人担心 8
- ◇ KTE-C19成为首个CAR-T BLA，最危险药物明年有望上市 9
- ◇ Jardiance心血管疗效进入标签，CAR-T驶入BCMA赛道 10
- ◇ 一朵忽先变：CAR-T首例实体瘤疗效 10

制药企业

- ◇ 吉利德可能因丙肝药物侵权创专利赔偿记录 11
- ◇ 辉瑞牵手IBM华生开发新药 11
- ◇ BI牵手东南大学开发耳聋药物 12

Published by YAO YUAN



有井水饮处已无机：药源回顾2016

2016年12月11日



2016年对制药界可算一个多事之秋。从市场角度看各国、尤其美国市场的支付能力接近饱和，而业内发现和转化优质项目能力却没有突破性进展。厂家创造附加价值的高成本和支付部门已饱和的支付能力之间的矛盾日益尖锐，制药业被迫以多种形式冒更大风险。下面我们回顾一下今年这个根本矛盾带来的几个新趋势。

1、产品：既生瑜、何生亮

现在市场允许同类无区分药物的数量在迅速下降。即使像PD-1这样颠覆性技术也没有太多厂家严肃地参与竞争，事实上只有施贵宝、默沙东、罗氏、AZ四家真正靠谱的参与者，其中罗氏虽然较晚但是肿瘤药物开发经验最丰富的制药企业。鸡肋药物如吸入胰岛素Affrezza、减肥药Beliviq、女伟哥爱弟、IL17抗体brodalumab给厂家带来的麻烦则多于价值。很多顶尖药厂已有巨额研发投入的项目在此压力下被迫终止，如默沙东先后放弃了长效DPP4抑制剂omarigliptin、骨质疏松药物odanacatib、抗凝药Zontivity（已上市）。辉瑞则终止了有望第三个上市的PCSK9抗体bococizumab，AZ更是年中出售了大量在研项目。这些产品在旧体制下都可能成为重磅药物，但是现在的支付体系已经不能容忍这样的低附加值产品。

2、竞争：Speed makes medicine

在同样压力下很多厂家被迫以高失败率为代价提高开发速度，以争取最早上市，尤其在临床前模型不准的领域如免疫疗法。默沙东利用一期临床试验数据上市Keytruda的弯道超车经验立即被大范围推广，现在已有若干超过200人的一期临床在进行。AZ的PD-L1抗体durvalumab与CTLA4抗体tremelimumab组合二度出事，JUNO的CAR-T造成多人死亡，而辉瑞宣布将开始三组分免疫疗法临床试验。临床试验是为了验证临床前观察，把它作为优化化合物的一个步骤是难以持续的研发模式。

3、核心资产：庙堂依之为长城，草野望之如时雨

支付能力有限时真正为患者带来价值的产品会得到优先支付，令这类产品成为厂家的灵魂和病人的希望。PD-1抗体Opdivo因为一线肺癌一个试验失败令施贵宝损失350亿美元市值，FDA受理第四个PD-1药物durvalumab上市申请居然令AZ这样大药企当天停止股票交易。小型生物制药公司核心资产研发失利股票被一天腰斩的事件时有发生。审批较慢国家患者则对这些创新药物望之如时雨，飘洋过海买新药已经是半个产业。

4、新技术：探索外层空间

厂家另一个冒险的方向是探索传统小分子、抗体药物以外的空间。以CAR-T为代表的细胞疗法最令人瞩目。Kite和诺华的CAR-T都有望明年上市，而蓝鸟更安全的BB2121令BCMA成为药靶里的新宠。RNA药物经过多年奋战也迈向主流。Nusinersen有望今年上市，PSC9si继续显示惊人疗效，口服RNA药物monagersen也显示一定早期疗效。今年FDA批准了首个蛋白相互作用抑制剂Venetoclax。谷歌旗下Verily则和包括诺华、葛兰素在内的多家大药厂合作开发电子药物。

但是探索并非一帆风顺，Juno的ROCKET试验造成5人死亡，Arrowhead终止EX1 RNA递送技术，Alynlym叫停另一个RNA药物revusiran。肿瘤疫苗依然百战百败，Celldex、Aduro的治疗性疫苗先后失败。

5、另类药物：不一定

若干来自毒品的药物上演了制药界的无间道。K粉氯胺酮抗抑郁两个三期临床今年开始，大麻二酚有望上市治疗癫痫，而大麻受体激动剂resunab则在硬皮病显示疗效。Zafgen的不可逆抑制剂beloranib因凝血造成两人死亡，开发终止。超小药物Dalfampridine未能创造奇迹，中风试验失败。曾经风光一时的降脂药ETC1002也后劲不足。另类药物固然可能带来价值，但难以用主流模式优化、鉴定，这是另类风险。

6、收购：买药如买房

收购是填补产品线最便捷的办法，但只能作为急救手段，普遍使用会造成通货膨胀，抢购Medivation是个突出例子。Medivation凭借前列腺癌药物Xtandi和PARPi吸引了世界上半大药厂的竞拍，最后被辉瑞以140亿美元收购。可能创纪录的辉瑞收购艾尔健计划被财政部搅局，但艾尔健学到了辉瑞大手笔收购的本领，先后高价收购包括NASH资产在内的多个早期产品。而吉利德一边研发乏力，另一边舍不得消费令投资者颇为恼火。赛尔基因长期、持续、多元化的收购模式更能创造价值。

7、主要前沿：一寸山河一寸血

抗癌药依旧是最大热点，Keytruda令部分肺癌患者免受化疗之苦，开辟了主要肿瘤治疗的无化疗时代。随着Tecentriq的上市，PD-1领域形成O、K、T三足鼎立之势。CDK4/6、PARP、T790m领域的竞争也十分激烈，Ibrance、Lynparza、Tagrisso面临多个跟进产品的挑战。Opdivo/Yervoy组合在PD-L1高表达晚期肺癌患者产生90%应答，CAR-T也在几个末期血液肿瘤产生80%以上应答，说明晚期肿瘤武功也不是深不可测。平淡的ASCO让世界知道了Claudin18.2，很快被安斯泰来收购。糖尿病药物Jardiance的心血管疗效进入产品标签，成为首个降低心血管事件降糖药。利拉鲁肽也显示心血管收益，这两个产品有望改变糖尿病治疗理念。NASH领域交易频繁，但没有实质性进展。

AD药物研发继续爬坡。Solanezumab彻底失败，令粉状蛋白假说受到质疑。其它机理AD药物如Idalopirdine、LMTX也先后错过试验终点。Milano ApoA-1药物MDCO-216开发终止，HDL假说陷入更深危机。抗血小板新贵倍林达未能击败波立维，依折麦布/

/Vytorin标签扩展被拒。20年来首个心衰药物Entresto被迫开始40个新临床试验证明其价值，西方首个基因疗法Glybera4年仅出售一支。这些领域厂家投入巨大，探索未知举步维艰。

8、审批：可能放宽但已非瓶颈

FDA置专家组意见于不顾，在证据严重不足的情况下加速批准了DMD药物Exodys51，以后类似药物上市可能会比原来简化。21世纪治愈法案高票通过参众两院，也包含若干简化新药审批条款。但是多家保险公司拒绝支付Exodys51，丙肝药物在PMB压力下被迫降价，PSCK9抗体、Entreso等颠覆性药物市场吸收缓慢，显示支付部门而不是监管部门逐渐成为产品市场成败的关键。

9、药价：极限环境，好自为之

Mylan重演去年Turing故事，儿童救命药Epipen乱涨价刺痛大众底线被国会传唤，靠涨价谋生的Valeant今年股票跌的所剩无几。多数人无法把这些极端行为和主要靠创新为生的整个制药行业区分开，政客纷纷表示要限制药价，包括新科总统特朗普。制药界意识到自律比劳改危害更小，艾尔健率先承诺新药每年涨价不会超过10%。欧洲对药价更为苛刻，Opdivo都被NICE拒绝支付。今年美国市场首次迎来抗体生物类似药，但对药价影响十分有限。

结语

2016年制药工业流年不利。到目前为止FDA仅批准20个新分子药物，远低于去年的45个，也终止了过去5年的连续上升趋势。纳斯达克生物技术指数今年损失近20%，生物技术IPO也较去年有较大退步。在支付压力下制药界必须寻找高附加值新药，这意味着以更快速度、更强投入、更大胆量向未知领域开拓。有井水饮处已无机会，非常之观，仅存险远。

药情咨文：2016年最新药物、药靶统计

2016年12月07日



【新闻事件】：今天《自然药物发现》杂志发表了一个由欧洲生物信息研究所、新墨西哥大学、和英国癌症研究院合作研究结果，统计到目前为止FDA批准药物数量和这些药物的作用靶点。至2015年现在共有1578个FDA批准药物，作用于893个靶点，其中有667个人体靶点（其余为细菌、病毒靶点）。如果包括美国以外上市的抗疟疾药物，那么药物总数为1669个，其中1419个小分子、250个生物大分子药物。

【药源解析】：本文部分作者2006年曾发表过类似文章，当时统计有1357个药物、324个靶点。过去10年药物增加了221个，靶点却增加了343个。这一方面是因为蛋白激酶是过去10年的一个主要方向，而很多激酶抑制剂有多个靶点。但更重要的是作者计算靶点的方法有了变化，比如把功能复合物细化到每个单元、不仅考虑基因还考虑表达后蛋白修饰、蛋白亚型等。

和10年前类似，GPCR、离子通道、核受体依然是主要药靶，但激酶抑制剂现在成为另一个主要药物。这四类蛋白成为当今药物靶标的四大家族，占整个药靶的44%。蛋白酶抑制剂也增长很快，占到4%。过去10年新药增长最快的领域为抗癌、免疫抑制、抗病毒、降糖、抗凝，而心血管、中枢神经等传统领域则相对安静。比较针对某类靶点的合成化合物数量和上市药物数量，GPCR、核受体药物发现效率较高，而激酶、蛋白酶抑制剂则效率较低。

制药界年复一年拼死拼活地干到底发现多少新药、这些新药到底创新程度怎样是个重要统计数字。FDA批准新药数目很容易统计，但是要找出这些药物对应的靶点却不是一件容易的事情。因为要找出这些靶点你得首先假设药物是通过一个或多个靶点起作用，然后得在每个药物能结合的蛋白中找到产生疗效的蛋白。另外如何知道是抑制还是激活起的作用也并非易事。所以三个单位跨洲合作并非是牛刀杀鸡。

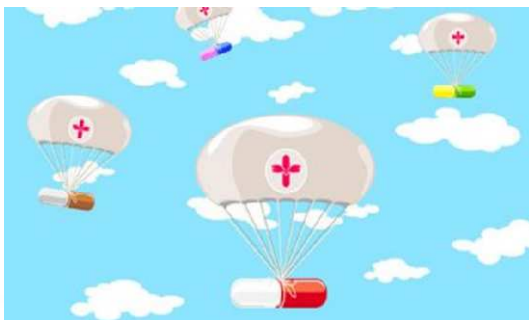
药物是通过单个靶点还是多个靶点起效难以准确定义。实践中如果类似药物活性类似、选择性很好但不同，如果这些药物临床疗效类似则基本认为是单靶点起效，如果有人体基因变异和动物基因敲除数据支持则更为确凿。如果药物同时和多个蛋白结合，如GPCR和激酶抑制剂则难以判断靶点是一个还是多个蛋白。如果是一个是哪一个也难以判断，尤其考虑到很多药物活性可以很差（2006年那篇文章统计有10%药物IC50大于1 mM）。加上靶点组织分布、游离药物浓度、活化代谢产物等可测不可测因素，找到真正靶点更加困难。

这一切还是建立在蛋白活性与临床疗效相关这个逻辑框架之上，而生物体可能比这个模型复杂得多。很多基因敲除、彻底失去功能在正常条件下并没有显著表型变化，只有特定环境压力才能产生变化。而人的鼻子能闻到亿万分之一的戊硫醇，这样低的浓度能改变多少靶点功能？安慰剂也经常有很强的治疗效果，安慰剂的靶点是什么？为什么富马酸二甲酯、碳酸锂这些化工原料都能成为药物，而我们辛辛苦苦高度优化的化合物却什么疗效都没有？这是我们找新药还是新药找我们？



一花一世界：在靶点分布背后的百态人生

2016年12月27



【新闻事件】：最近《自然新药发现》发表了一篇文章分析现在在靶点的竞争情况。作者总共分析了661个靶点，其中285个为确证靶点（至少上市一个新药）和376个新颖靶点（尚无上市药物）。因为2013年曾有过类似分析，所以这个分析不仅能给出生物制药今天的投资取向，也在一定程度上反映制药业3年来的变化趋势。选择靶点是一个制药企业最重要的工作之一，所以这661个靶点的选择、这个五颜六色分布馅饼的背后是当今制药业各阶层生存状况的反映。

【药源解析】：从全景分布图上可以看出，无论是新靶点还是确证靶点，只有一个企业参与和超过五个企业参与的靶点数目最多。但是对于新靶点，前者是后者的2倍（36%对20%）。而对于确证靶点前者是后者的1/5（12%对58%）。企业寻找新药目的、技术能力、风险承担能力都有很大不同，参与新靶点和确证靶点竞争的是不同类型企业。两个馅饼虽然分布形状类似但起因却不尽相同。

真正创新型企业（也是真正烧钱型企业）的模式是以高投资、高风险换取首创地位的高回报，如果离首创太远不惜放弃已经投入很大的项目。新靶点是这些企业追逐的目标，所以只有一个公司参与的靶点最多，而有多家企业参与竞争的项目较少。有多个参与的主要原因是项目同时开始，也预计几乎同时上市，如Keytruda和Opdivo的竞争。但为什么仍有20%的靶点有五个以上企业参与竞争呢？如果看看这7个靶点大家就会发现这是几个生物功能非常吸引人、但成药性较差的靶点。这些领域进展相对缓慢，所以参与者被甩在圈外的心理压力较小。

确证靶点竞争吸引的是风险承担能力较低、创新能力较差的企业。高达58%的靶点（共50个）有五个以上的竞争企业，包括EGFR、DPP4这些首创药物都已经要专利过期的靶点。这些企业颗粒归仓，收获确证靶点的余热，虽然回报较小但风险和投入也远低于新靶点。如果一个靶点已经有药物上市，其成药性、安全性、疗效这几个重要障碍已经不存在，所以找到新药的技术难度显著下降。有些企业可能对市场有不切实际的幻想，也可能准备进入不同市场，所以加入这些靶点的竞争。另外随着生物研究的进步，不仅老药可有新用，老的靶点也可以有新用途。比如最后上市的ACE抑制剂也是唯一有心肌保护标签的ACEi，但这种机会也相对罕见。

过去三年只有一个企业参与的靶点从42%降到26%，而有五个企业参与的靶点从26%增加到36%，说明整个新药发现的竞争在加剧，优质靶点空间在缩小。现在确证靶点的竞争和三年前变化不大，说明竞争已经白热化，更激烈就要死人了。而新靶点的竞争确实更加激烈，只有一个企业参与的项目从2013年的54%降到现在的36%。另一方面，2013年新靶点竞争到了三期临床只有30%的项目只有一家参与，现在有70%的项目只有一家参与。这说明到了真刀真枪的三期临床企业对竞争的恐惧也在加剧，当然向孤儿药的扩张也是主要原因之一。

新药研发如同登山，只有少数企业有能力登上无人去过的山峰。而即使珠峰如果有人探好了路也可能几年内变成旅游景点，半职业选手都可以登上。第100个登上珠峰和第一个登上世界第100高峰的技术、能力、风险、和价值完全不同，正如现在制药工业的千姿百态生存方式。

投资生物制药：投人还是投资项目？

2016年12月24日



这个周末是圣诞节，生物制药也进入假日节奏。今天聊个没有标准答案的话题，就是投资生物制药到底是投人还是投资项目。严格地讲人和项目都很重要。团队再强没有好项目也是巧妇难为无米之炊，项目再好团队不给力也都糟蹋了。所以这里谈的哪个更重要是相对的。另外大厂好的团队能持续找到好项目也不在讨论之列，这里只谈相对较小的生物制药投资。

如果把开发新药比作开发新型跑车、并假设跑车性能主要和发动机有关，那么新药项目则类似跑车发动机。显然如果有一个性能卓越的发动机你已经成功了一半，但是合理选择配件、高效完成组装和各种路面测试也非常重要，而这要依赖团队的经验 and 能力。所以真正的问题不是人和项目哪个更重要，而是哪个更缺乏。

传统的生物制药投资更倾向于投有成功经历的团队。给Vagelos一笔钱估计十有八九他能给你找个新药，但这个模式也有缺点。一是Vagelos这样的人太少，可遇不可求。二是这个模式先期投入较大。Vagelos也得有帮手、有实验室，他认同的人可能来自五湖四海，迁移成本不小。招来各路人马不能只做一个项目，否则这个项目失败大家又得搬家。但是要做多个项目就有三六九等，有些项目可能就未必完全值得做。同样原因，终止项目因为先期的大投入也更困难，与“kill the losers”原则不符。

这个模式也受大环境的限制。以前新药审批、支付标准较低，好比随便找个发动机只要团队有能力组装一个和现有跑车速度差不多的新车，上市和销售都问题不大。但现在要求不仅速度要更快，还要各种路面都能跑，而这样的发动机实在寥若晨星。即使你的团队能组装出造型最酷的新车，如果发动机不行新车性能也达不到现在支付部门的要求。很多人认为现在优质发动机是更缺乏的资源，当然也不排除现在Vagelos式的人物太少，很多好项目浪费了。

所以近年来一个叫做资产为中心（asset-centric）投资模式正在慢慢兴起。这种VC更关心项目质量，而且只投单个项目，所以先期投入很小。一旦出现可信的负面数据可以立即关门走人。当然如果成功还要继续投入，但并不指望团队这些人能重复这个成功。VC的目的只是通过转让这个成功项目获得回报。这个模式当然也有缺点。因为团队较小所以对VC的技术能力要求很高，活总得有人干，不是雇别人就得靠自己。这个模式也不能建立一个可持续发现新药的平台，无法帮助成立下一个基因泰克。

这两个模式不能说完全相反，因为二者侧重点不同。资产为中心模式更专注找到为数不多的优质项目，更灵活但更局限于早期项目。团队为中心模式更关注可持续性，可能重复基因泰克的奇迹，但不可避免地会引入一些官僚机制，影响资本效率。生物制药周期长，失败率高，项目复杂，所以难以衡量哪个模式更高效。但不管进攻型还是防守型打法，只要用到极致都能赢球。

Jenkins的最后一课：2016年FDA成绩单

2016年12月15日



【新闻事件】：今天FDA新药负责人John Jenkins给了他退休前最后一次年终总结，回顾2016年FDA新药审批工作。加上今天辉瑞从Anacor买的crisaborole，今年FDA批准的新分子药物数目也刚到20，和去年的45个比不可同日而语。他分析今年新分子药物数量较低的原因有几点。一是5个本来计划批准的药物因为疗效突出和FDA的效率去年就批准了。二是今年申请就少，只有36个。三是今年申请拒绝率较高。

【药源解析】：如果算上去年提前批准的5个药物，加上今年还有半个月时间，所以实际差距没有看上去那么大，所以研发效率并没有一年就减半。对于新药这个长周期产业，这种一年的波动

不能反映长期趋势。事实上现在临床在研项目在以每年~6%速度增长，而临床研究成功率也有所提升，所以长期看新药数量应该呈上升趋势。

过去10年平均新分子药物申请数目是35个，所以今年的36个也不算太差。但是不可否认的是现在市场环境确实严峻，导致很多10年前不仅能上市、而且能成为重磅药物的在研产品因商业原因中断开发，如长效DPP4抑制剂omaligaptin、骨质疏松药物odanacatib、PCSK9抗体bococizumab等。最近统计商业考虑已经成为临床开发中断的重要因素。这些可以批准、但因无市场前景而退出的药物是NME申请数量下降的一个重要原因。

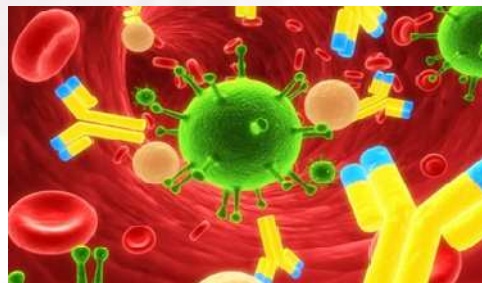
因为me too药物受到排挤，所以厂家都希望把少数全新机理药物的所有适应症都开发出来。默沙东现在有300多个Keytruda的临床试验在进行，今年在这个产品上的研发投入据说达到20亿美元。每个公司的研发投入都是有限的，这种单个产品高投入肯定影响其它NME的开发。但是这种新增适应症的商业价值可能比一般NME还要高，所以只算NME数目也确实不能完全反映创新现实。

但是不可否认制药工业依然面临诸多挑战，昨天Deloitte公布的统计数字显示现在大药厂的内部投入回报率只有3.7%，远低于2010年的10.1%，而2010年也不是什么光辉岁月。主要原因是新产品的销售不给力，虽然平均成本有所下降。今年上市7个罕见病药物也似乎说明制药工业被迫向市场较小、但缺乏标准疗法的小病种转移。

Jenkins在任期间曾批评有些突破性药物价值有限，也反对DMD药物Exondys51的上市。但胳膊拧不过大腿，在Woodcock和Califf的支持下Exondys51成功上市。这个药可能是未来FDA政策的风向标，因为刚通过的21世纪治愈法案也包含类似条款。所以Woodcock批准Exondys51也可能是更大一盘棋的一部分，而Jenkins则因不合时宜而被迫退出。

SGN-CD33A出现严重肝毒性，部分临床试验叫停

2016年12月28日



【新闻事件】：今天Seattle Genetics宣布其AML在研药物、针对CD33的抗体药物偶联药物（ADC）SGN-CD33A（vadastuximab talirine）在临床试验中造成6例肝毒性，其中4人死亡。现在一个临床试验被叫停，另外两个停止招募新病人，但还有一个关键三期临床继续进行。到目前为止已经有300左右病人使用过SGN-CD33A。受此消息影响，Seattle Genetics股票下滑17%后停止交易。

【药源解析】：AML是治疗进展最缓慢的常见白血病，现在美国每年仍有~10000患者死于这个疾病。CD33在多数AML的肿瘤细胞表达，但CD33抗体疗效十分有限。ADC的思路是用化学链接在抗体上接一个毒性超大、没有治疗窗口的细胞毒药物。肿瘤特异抗体可以把这个毒素选择性带入肿瘤细胞，化学链接在细胞内通过蛋白水解酶切断而释放毒素，所以扩大治疗窗口。惠氏于2000年上市了史上第一个ADC药物gemtuzumab ozogamicin (GO, 一个CD33-卡奇霉素偶联物)，但因毒性太大后来撤市。

但是GO确证了CD33可以作为一个有效ADC靶点，当时一个理论认为GO毒性是因为毒素在抗体上的分布不均造成。所以SGEN发明了一个更均匀的化学链接技术，并使用另外一个叫做吡咯苯并二氮卓二聚体的毒素与CD33抗体链接。这个药物与DNA甲基化药物联合在一线AML患者产生76%的客观应答率，疗效相当不错。今年5月SGEN开始了SGN-CD33A的三期注册临床试验。

因为肝脏是主要代谢器官，所以并不奇怪肝毒性是药物最常见毒性。CD33在肝脏几乎没有表达，所以如果SGN-CD33A本身不应该有严重肝毒性。或者SGN-CD33A在进入AML肿瘤细胞之前就被部分水解，或者肿瘤细胞水解释放化学毒素有部分毒素逃离。不管什么原因，300病人发生四例肝毒性死亡是严重的副作用，即使对于AML患者。

ADC是现在肿瘤甚至一些慢性病治疗的一个主要策略，除了已经撤市的GO，现在罗氏的Kadcyla（赫赛汀-美登素偶联物）和SGEN的Adcetris已经被FDA批准。化学链接是ADC药物的一个关键技术，而SGEN是这个技术的领导者之一。ADC和双特异抗体、CAR-T、PROTACs等目前流行的技术类似，通过定向递送提高治疗窗口，但今天的事件显示有时人算不如天算。尽管这些技术理论上很吸引人，但进入复杂的生物体后所有技术都要重新洗牌。

罗氏血友病药物emicizumab有望明年上市

2016年12月23日



【新闻事件】：今天罗氏宣布其VIII号凝血因子模拟物emicizumab (ACE910) 在一个关键三期临床中达到试验终点。在这个有109人参与叫做HAVEN 1的试验中，一周一次皮下注射emicizumab比标准疗法旁路凝血制剂减少流血次数，达到试验一级终点。试验二级终点包括关节出血、病人自身病史比较等也都

达到统计显著。试验中发生4例血栓事件，但都得到有效控制，其中两人重新使用emicizumab。四例血栓全部发生在同时使用emicizumab和旁路疗法的病人。

【药源解析】：血友病是一种严重的凝血障碍遗传疾病，其中A型血友病占多数，每5000新生儿有一例。这类病人先天缺少VIII号凝血因子，50%病人这个因子活性低于正常人的1%。60年代以前只能通过输血治疗，患者得血液传染疾病风险很大，当时也没有有效的HIV、HCV药物。后来发现的凝血因子富集物和重组VIII号凝血因子，负担很大，尤其是儿童。另外长期输入VIII号凝血因子会产生中和抗体，令这个疗法失效或疗效不够，这时需要使用可以绕过VIII号因子的所谓旁路凝血制剂。

VIII号凝血因子的功能是把IXa和X因子拉到一起，从而激活X号因子。Emicizumab是IXa和X因子双特异抗体，功能上和VIII号凝血因子类似。但emicizumab半衰期要长得多，只要每周注射一次，而且是皮下给药，患者负担小很多。Emicizumab是由日本中外制药发现，现与罗氏旗下基因泰克合作开发。在早期的小型临床试验中这个药物完全控制出血，并没有血栓事件，被认为是颠覆性进展，因此获得FDA突破性药物地位。但今年公布的结果显示在更大的三期临床中确实出现严重血栓事件，但似乎都可以有效控制。

因为血友病的发病机理清楚，即缺少凝血因子，所以适合基因疗法和RNA疗法。百健和BioMarin都有晚期基因疗法在研药物，而赛诺菲今年参与了Alnylam siRNA药物fitusiran的开发。沙尔和诺和诺德的已有产品因有黑框警告面临这些新产品的挑战。

底物合成时间和化学反应发生地点对保证生物过程秩序很重要。空间选择性可以代替化学选择性，令生命运作成本下降（否则需要更多DNA内存），当然也可能提高药物治疗窗口。早期药物的空间选择性主要来自偶然发现，如质子泵抑制剂只在酸性环境下代谢活化、他汀系统暴露有现但在肝脏蓄积。后来有了理性设计药物如用于胃肠道疾病的季胺盐（无法进入系统）、近来靶向肿瘤组织的ADC和CAR-T。双特异抗体和小分子PROTAC则选择性地能和他们结合的两个反应物撮合在一起，非诚勿扰。去年FDA批准了第一个双特异抗体药物blinatumomab，但PROTAC尚无上市药物。



Nuplazid在AD躁狂显示疗效， Acadia口齿不清股票玩跳高

2016年12月21日



【新闻事件】：今天美国生物技术公司Acadia公布其5HT_{2A}受体反向激动剂Nuplazid（通用名pimavanserin）在一个治疗阿尔茨海默躁狂的二期临床试验中达到试验一级终点。在这个181 病人参与的二期临床试验中，每天使用34 毫克Nuplazid 6个月比安慰剂多改善1.8点（3.76对1.93）一个叫做NPI-NH 的衡量躁狂指标。受此消息影响Acadia股票在开盘前一度上扬50%，但很快有人发现这次公布的试验终点和在clinicaltrials.gov上注册的不同，Acadia股票又快速下跌，最后以上扬12%收盘。

【药源解析】：阿尔茨海默（AD）是一个正在迅速增长的疾病，约有20%患者会有伴发躁狂症状。虽然制药工业在逆转AD恶化速度上投入巨大，但到目前为止没有任何进展，所以改善症状的药物依然有很大市场。Nuplazid™是高选择性5羟色胺受体2A亚型反向激动剂，但没有多巴胺受体活性，因此没有其它精神分裂药物的不自主运动副作用。这个药物已经在今年4月被批准用于帕金森氏症并发躁狂，仅这个适应症峰值销售据估计可达14亿美元。

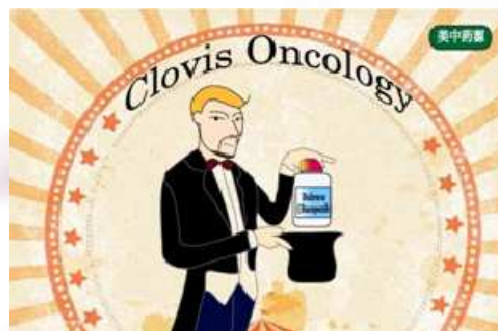
今天Acadia公布这个试验达到一级终点，但有人发现这个终点是6个月的数据，但clinicaltrials.gov注册的一级终点是12个月的症状改善。这个区别很关键，因为12个月时Nuplazid和安慰剂的区别没有达到统计显著，而6个月时数据勉强达到统计显著（ $p=0.045$ ）。Acadia的解释是clinicaltrials.gov是个笔误，一级终点一直是6个月，12个月数据是二级终点。当然这个试验并非注册试验，达到一级终点更主要的是能说服Acadia自己开始三期临床。显然Acadia已经决定要开始这个三期临床。

1.8个点的区别和勉强达到的统计显著说明这个产品即使有效疗效也很轻微，原来Acadia自己说3个点的区别才有临床意义。不管6个月还是12个月是一级终点，Nuplazid似乎疗效不够持久。NPI-NH是否能作为注册临床终点也未可知，因为这是一个在医院环境下使用的指标。Nuplazid没有比安慰剂更显著改善另一个衡量躁狂的指标。另外这个试验是一个单中心试验，结果是否能在国际多中心试验重复也是未知数。Nuplazid的主要副作用是摔倒和易怒。前者是老年人很忌讳的副作用因为老年人摔跤后果严重（如脑出血），直接导致死亡上升。后者则对看护者影响较大，而AD本来已是对家属压力很大的疾病。最后这个产品能否在AD躁狂病人显示有价值的风险/收益比存在诸多变数。

Acadia过去5年如做过山车，股票最高达到过50美元，也曾跌破过1美元。PD躁狂的前两个关键临床试验也失败，去年因为生产问题又推迟了上市申请，同一天CEO突然离职却没有官方解释。今天这个一级终点乌龙也是非常少见。幸好AD、PD并发躁狂除了Nuplazid没有其它批准药物，Nuplazid短期内也几乎没有竞争对手，否则这么折腾早就挂了。

FDA批准Clovis PARP抑制剂rucaparib

2016年12月20日



【新闻事件】：今天FDA批准了Clovis的PARP抑制剂rucaparib（商品名Rubraca）作为三线以后药物用于BRCA变异晚期卵巢癌。同时FDA还批准了FoundationFocus 的伴随诊断试剂CDxBRCA。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。PDUFA原定为2017年2月23日，所以提前这么长时间批准有点令人意外。今天Clovis股票上扬10%。

【药源解析】：这是继2014年阿斯列康olaparib（商品名：Lynparza）后第二个在美国上市的PARPi，另外还有三四个同类产品有望在1-2年内上市。和传统的化疗、靶向疗法、以及最近的免疫疗法不同，PARPi抑制DNA修复，所以机理相对独特。肿瘤细胞虽然成事不足、败事有余，但复制时依然需要保持DNA的相对完整。如果阻断这个功能，肿瘤细胞可能会死亡。

作为一个独特的机理PARP当年吸引了很多厂家的注意，遗憾的是第一个进入三期临床的iniparib彻底失败，令后面本来就底气不足的几个对手打了退堂鼓。Clovis的这个Rucaparib原来是辉瑞的，默沙东把niraparib卖给了Tesarro，BioMarin则把talazoparib卖给了Medivation，今年又被辉瑞收购。但后来证明iniparib并非PARP抑制剂，赛诺菲搞了一个天大的乌龙。Iniparib是一个结构可疑的化学试剂，为何赛诺菲开始三期临床前没有认真鉴定这个化合物对外人来说是个谜。赛诺菲曾经的药王波立维是一个需要代谢激活、机理非常怪异的药物，不知波立维的成功是否令赛诺菲觉得守株待兔是个不错的打猎策略（iniparib有个硝基也可能代谢激活）。

Olaparib和Rucaparib都是批准用于BRCA变异人群，约占病人总数的15-20%。精准医疗和伴随诊断试剂是现在肿瘤药物开发和审批的一个趋势，以小人群为代价换取高价值，以获得支付部门认同。BRCA是个抑癌基因，也负责DNA修复。BRCA如果失活导

临床快讯

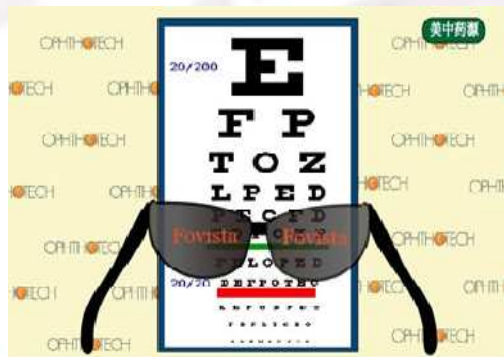
致细胞更容易变异，所以肿瘤风险增加。但是如果已经得了肿瘤这类患者对另外DNA修复抑制剂如PARPi更敏感，即所谓的合成致死现象。合成致死相当于武林高手平时谁也不怕，但和天地换气时武功全无、一个地痞就可以将其拿下。PARPi/BRCA组合是最早的合成致死临床实例之一。另外现在抗癌药多是抑制致癌基因（如激酶抑制剂），但抑癌基因失活变异是肿瘤发生更常见的原因。虽然激活抑癌基因一直是努力的方向，但因为增加功能要困难得多所以目前没有成功例子。PARPi也是间接利用抑癌基因的一个范例。

Rucaparib获得FDA孤儿药、加速审批、优先审批、突破性药物地位，所以提前批准也并非完全意外。今年FDA只批准了22个新药，为10年来最低，不知是否这也是FDA提前批准Rucaparib的原因之一。阿斯列康在EGFR T790m彻底击败Clovis，也把Clovis市值抹去大半。但躲得过初一躲不过十五，现在美国市场面临Rucaparib的竞争。Olaparib在欧洲批准的人群是化疗后维持治疗，而Tesaro的niraparib在这个人群不仅PFS优势更大，而且没有BRCA变异限制，所以对Olaparib威胁更大。PARP抑制剂领头羊跑丢、后面产品多次易主、最后利用抑癌基因合成致死而靶向特定人群，绝对是对技能和意志品质的考验。

Ophthotech老年性黄斑变性药物三期临床失败，

股票下跌86%

2016年12月13日



【新闻事件】：今天美国生物技术公司Ophthotech宣布其老年性黄斑变性药物Fovista（pegleranib）在两个关键三期临床失败。在这两个分别叫做OPH1002和OPH1003、共有1250湿性老年性黄斑变性患者参加的试验中，Fovista和罗氏/诺华的上市药物Lucentis（ranibizumab）联用和单独使用Lucentis比在改善视力没有显著差别。今天大部分Ophthotech股票蒸发，下跌86%。

【药源解析】：老年性黄斑变性（AMD）是一个高发老年病，据估计有2500万人有不同程度的AMD。干性AMD相对轻微，湿性AMD则恶性程度较高，是造成视力丧失的主要原因。严重湿性AMD药物治疗主要依靠VEGF抗体如Lucentis、Avastin、Eylea，其中Eylea因使用较方便增长势头很好，应该算是同类最佳。今天挑战者Fovista失败后再生元今天股票上扬3.8%。

但是有三分之二患者对VEGF抗体应答不好，而且这个机理善症状有一定极限。几个上市药物的临床疗效几乎一样，要进一步改善需要另一个机理的参与。Fovista是一个中和另一个生长因子PDGF的寡聚核酸（叫做aptamer）。PDGF和VEGF功能类似，现在的假说是这些生长因子过度表达可能引起血管生成失控，造成功能不健全的眼内血管过度增长。VEGF在重度AMD患者眼内浓度增加，VEGF抗体确实改善症状。但PDGF似乎情况更为复杂，这个家族共有五个双聚配体，但不同程度AMD患者的不同亚型PDGF二聚体浓度和健康对照比较高有低。

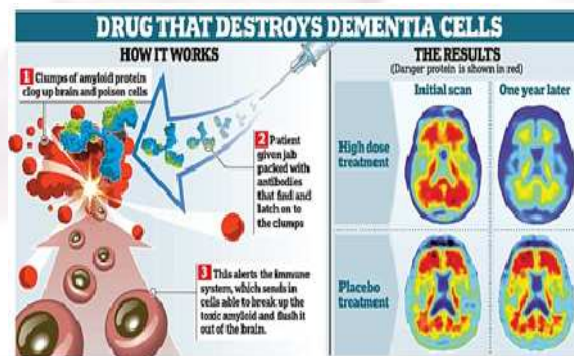
Fovista与PDGF-B结合，作为单方在临床前和临床试验中均无显著疗效。但是和VEGF抗体联合使用在动物模型显示优于单独使用VEGF抗体。在此前一个449人参与的二期临床中Fovista和Lucentis联用比单独使用Lucentis更显著改善视力。口服小分子激酶抑制剂sorafenib（同时抑制多个激酶包括VEGFR、PDGFR）也在对VEGF抗体无应答患者显示一定疗效。所以PDGF看起来确实是个有希望的机理。投资者因此对Fovista抱有很大希望，这也是为什么股市反应如此激烈的原因之一。

Fovista的研发基础应该说相当坚实。尽管PDGF生物过程非常复杂，但是Fovista无论在机理上、还是临床前模型、临床试验中都显示与机理吻合的疗效。这也是现在新药发现面临的一个主要困境。生物体十分复杂，我们对其构造的了解还很初级。很多药物即使有效也难以真正验证治疗假说，Eylea疗效是否是因为清除VEGF降低血管生成依然是个严肃的问题。从这个意义上说扩展任何医学理论失败都是正常的。进入一个陌生的疾病领域我们做好所有的工作只是成功的一部分，本地山神的背景是更主要的决定因素。

百健粉状蛋白抗体显示积极疗效，

但副作用令人担心

2016年12月10日



【新闻事件】：昨天阿尔茨海默临床试验年会（CTAD）组织者不慎提前泄露了百健AD药物aducanumab的会议摘要，结果百健股票今天开盘一度上扬4%。但今天完整数据公布后投资者热情大减，百健以下滑0.6%收盘。这个试验包括四个固定剂量组（1、3、6、10毫克）和一个滴定剂量组（从1逐渐增加到10毫克）外加一个安慰剂组。固定剂量组数据以前公布过，这次公布的是滴定剂

临床快讯

量组数据。在中重度高危ApoE4携带AD患者，和安慰剂比这个给药组合一年显著降低大脑粉状蛋白蓄积，衡量认知功能的指标CDR-SB也显著改善。但是ARIA副作用发生率依然高达35%，其中一人严重痉挛。虽然这个比例低于10毫克固定剂量组的55%，但仍令投资者担心。一年以后部分安慰剂组患者使用aducanumab，用药一年后粉状蛋白蓄积仍然高于连续使用两年药物的患者，说明用药时间和清除粉状蛋白蓄积相关。但这些换组病人也发生用药组类似频率的ARIA副作用。

【药源解析】：两周前礼来的Solanezumab的三期临床失败，令粉状蛋白假说受到严重质疑。但今天公布的详细结果显示虽然sola未能显著改善认知功能，但有改善趋势。另外sola只清除血液粉状蛋白，对中枢粉状蛋白蓄积无影响。Aducanumab却可以减少中枢粉状蛋白蓄积。所以这些结果令粉状蛋白假说又有了一线生机。乐观的人认为如果sola都显示一定趋势，那么aducanumab可能会有更显著的作用。

但是这可能有点过度乐观。认为aducanumab会更好实际上是假设sola确实有轻微作用，但达到统计显著的轻微疗效和未达到统计显著的积极趋势还是有区别的。另外以前辉瑞的粉状蛋白抗体bapi也能清除中枢蓄积，但并没有改善认知功能。更早的一个叫做AN-1792的粉状蛋白疫苗虽然也清除中枢蓄积但没有改善AD恶化进程。

这毕竟是个较小的试验，每组只有30左右病人。如果安慰剂组碰巧处于恶化速度较快阶段、或副作用导致双盲不彻底，观测到的疗效可能会高于真实疗效。可靠的量效关系可能排除这些可能，而这个试验不同时间的不同观测指标的量效曲线有交叉，所以并非非常可靠。当然这些数据可能都无关紧要，因为aducanumab的三期临床已经开始，预计会在2019年结束。

基因研究显示如果产生过多的粉状蛋白会增加AD风险，但并无法预测是血液中的粉状蛋白、还是已经沉淀的粉状蛋白、还是其它存在形式是直接凶手。如果真是蓄积粉状蛋白最后证明是最有效干预目标，那么sola真是起个大早赶个晚集（sola不能有效清除粉状蛋白这个事实似乎在二期就应该搞清楚，而不是等到三个三期临床后）。Bapi、AN-1792的失败和aducanumab自己的ARIA副作用令这个产品依然是个很大的变数。今天百健股票上下浮动5%也反映了投资者的忐忑心情。

KTE-C19成为首个CAR-T BLA， 最危险药物明年有望上市

2016年12月06日



【新闻事件】：今天美国生物制药公司Kite宣布将开始滚动申请上市其CAR-T药物KTE-C19（从此改名为axicabtagene ciloleucel）。这个申请是根据一个叫做ZUMA-1的临床试验结果，适应症为三个比较恶性的非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）：弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）、变质滤泡性淋巴瘤（TFL）、原发性纵隔B细胞淋巴瘤（PMBCL）。同时诺华也宣布将在明年初申请上市自己的CAR-T疗法CTL019，用于青少年复发难治型急性淋巴性白血病（rrALL）。而JUNO则因事故频繁而被甩出第一梯队。

【药源解析】：KTE-C19在比较恶性的NHL治疗疗效明显，一个月完全应答率为47%，三个月为33%，但现在尚未更长期数据。ORR一个月为71%，但三个月、六个月、九个月都是43%，似乎持久性不错，尤其如果一个月应答包括部分假阳性应答的话。但Zuma-1试验发生两例病人因细胞因子风暴死亡事件，突显CAR-T仍然是非常危险的治疗手段。

CTL019疗效同样显著，一期临床在没有任何治疗希望的rrALL病人曾有高达93%应答率。昨天公布一个叫做Eliana的二期临床中82%患者达到完全应答（KTE-C19在rrALL的完全应答率也是82%）。但48%患者发生3-4级细胞因子风暴，虽然没有死亡事件。另有15%患者发生神经毒性。CTL019更大的问题是持久性。上面说的93%应答率为一个月应答率，一年完全应答率将为46%。虽然这依然是非常了不起的疗效，但需要和其风险和高昂价格平衡。

Eliana是真正国际多中心试验，令CTL019的疗效更加可信。细胞生产在新泽西，但运送到欧亚等试验中心。Zuma-1也是多中心，但所有实验点都在美国。这个微小差别估计不会影响这两个药物的批准，但投资者可能对诺华的生产和配送能力更有信心。毕竟这是一类非常复杂的药物。

如果上市CAR-T可能会成为最危险的一类药物。不仅临床试验中发生多例死亡事件，约有50-60%的患者因细胞因子风暴被送到ICU，这令急救设施较差地区患者使用这个疗法困难加大。虽然这些疾病是恶性极高的晚期癌症，但是这么小的治疗窗口也实在令人胆战心惊。最近蓝鸟生物公布的针对另一个B细胞抗原BCMA的CAR-T似乎安全性略好，但那个疗法还在早期临床鉴定中。

CAR-T给了晚期血液肿瘤患者一个生存希望，但是我们急需新技术提高CAR-T的安全性。病人被迫在水坑和火坑之间做出选择肯定不是理想情况。当然厂家也同样面临前无后路、后有追兵的两难困境。不是开发CAR-T这种安全性很差的疗法，就得去找类似abeta抗体、CETP抑制剂这样疗效没谱的新药。如果象吉利德握着300亿美元想找个靠谱点的产品再动手又会因为产品线贫瘠受到投资者质疑。理解万岁。



Jardiance心血管疗效进入标签， CAR-T驶入BCMA赛道

2016年12月03日

【新闻事件】：今天FDA批准了礼来和BI的糖尿病药物、SGLT2抑制剂Jardiance用于降低二型糖尿病患者心血管事件，这是降糖药降低心血管事件功效第一次写进标签。今天礼来股票上扬的2%。昨天蓝鸟生物针对BCMA抗原的CAR-T疗法BB2121在复发型多发性骨髓瘤（MM）一期临床显示很好应答，并没有发生严重的细胞因子风暴事件。昨天蓝鸟股票上涨20%。

【药源解析】：糖尿病是威胁全球的大众病，估计有4-5亿患者。严格地说糖尿病本身并非疾病，但却是心血管和微循环疾病的风险因素。据估计糖尿病患者比非糖尿病患者心血管发病率高70%。但直到最近没有降糖药能显示降低心血管事件风险，甚至有的降糖药如PPAR激动剂还可能增加风险，虽然现在有证据显示这个结论可能是乌龙。

去年礼来和其合作伙伴在一个名为EMPA-REG OUTCOME的前瞻性临床试验中证明Jardiance可以降低35%心衰住院率，并降低39%的肾损伤发生或恶化风险、降低55%开始肾透析病人数量。但Jardiance对心梗、中风无影响。今年诺和诺德的利拉鲁肽则显示可以降低13%心梗、中风、全因死亡相对风险，降低22%心血管死亡率。这两个药物标志着糖尿病药物从简单降糖向降低心血管事件过渡的开始，这可能改变以后糖尿病的治疗标准。

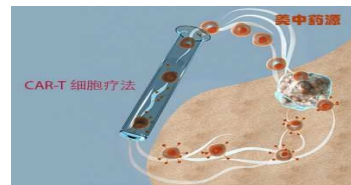
仅有可靠的临床数据厂家并不能推广药品功能，至少在美国只有写进标签的适应症才可以合法推广。今年FDA专家组以12:11的微弱优势支持降低心血管事件这个新适应症，主要原因是这是第一个有此疗效的药物，但这个疗效只有一个大型试验支持。另外疗效机理也有点模糊加上一些其它技术细节，导致很多专家反对标签扩展。礼来上周刚经历Exp3失败的重挫，而BI昨天则宣布关闭美国的小分子研究分支。今天这个消息对这两个心情低落的公司是个鼓舞。

CAR-T最近也是车祸频繁，JUNO的ROCKET试验上周又导致两个病人死亡，令这个技术的安全性受到更深质疑。加上生产、配送的障碍，投资者对CAR-T的热情远不如去年高涨。目前有良好临床数据的CAR-T都是针对CD19用于ALL，而BB2121是针对令一个B细胞特异抗原BCMA，适应症是MM。虽然MM是比ALL更大的适应症，但也更拥挤。去年一年FDA就批准了4个MM新药。BB2121的安全性、应答率、应答持久性（只有一个低剂量患者9个月复发）令投资者看到新希望。但CAR-T急需找到实体瘤切入点，否则难以成为主流疗法。如果只是作为末线血液肿瘤疗法，必要的宏观设施建设将进展缓慢。

CAR-T给几乎没有生路的患者一线生机，这些患者愿意尝试这样一个不确定疗法说明他们已经没有后路了。当然BB2121也没有辜负患者的勇气，有的患者两年多仍无复发。而Jardiance则提高了降糖药的标准。改善化验单对患者并无意义，患者需要降低住院和死亡风险。这几天美国正在讨论未来药品价格问题，大家的共识是药品如果要维持较高价格必须有足够创新和价值，而这两个药物确实代表了价值和创新。

一朵忽先变：CAR-T首例实体瘤疗效

2016年12月30日



【新闻事件】：今天《新英格兰医学杂志》报道一例CAR-T治疗实体瘤的案例。一名50岁脑瘤患者在手术、化疗、放疗6个月复发后，局部使用16次（6次手术病灶、10次脑室）针对IL13Ra2抗原的CAR-T后颅内和脊髓肿瘤消失，应答持续7.5个月，同时中枢细胞因子和免疫细胞增加。这个剂量（100万CAR-T细胞）没有发生3级以上毒副作用。这是CAR-T治疗实体瘤应答最为显著的个案报道。

【药源解析】：CAR-T到目前为止尚没有实体瘤成功报道，这个技术现在最成熟的适应症是针对CD19的各种晚期血液肿瘤。不出意外明年诺华和Kite的CD19 CAR-T应该上市，今年针对另一个B细胞抗原BCMA的CAR-T也有早期积极数据报道。但是随着临床试验的深入，CAR-T的一些弱点也逐渐显现，如应答不够持久、毒性太大等。最早参与开发的诺华今年缩减了CAR-T投入，其它几家CAR-T企业市值也开始走低。

实体瘤疗效是CAR-T领域最需要的进展，因为实体瘤发病率是血液肿瘤的10倍左右。如果能用于实体瘤，厂家将更有动力建设昂贵的生产、配送设施。但实体瘤因异质性、肿瘤微环境的免疫抑制、缺少特异抗原等因素令CAR-T开发困难更大。此前已有使用针对IL13Ra2抗原的CAR-T治疗脑瘤试验，但效果轻微，今天报道是改进的新型CAR-T。脑瘤是最恶性的肿瘤之一，而据报道这个患者得的是一种高度恶性脑瘤。这个CAR-T疗法没有象其它CAR-T疗法经过毒性很大的化疗预处理，所以能有这样显著应答是非常振奋人心的。IL13Ra2虽然在脑瘤过度表达，但在正常组织也有表达，所以毒性这么低也有出人意料。

初步研究显示该病人复发原因是因为IL13Ra2抗原表达下降，这也是CD19 CAR-T复发的机制之一。为什么肿瘤细胞铁了心了一定要成为肿瘤呢？肿瘤被清除后由正常组织接管不是很好吗？因为这是细胞之间的事，和组织、机体的健康关系不大。肿瘤细胞作为细胞是成功的，但对机体的贡献是负面的。所以估计正常细胞也都渴望成为生存能力更强的肿瘤细胞（实验室里很少有正常细胞株，无法生存），但因外部条件不成熟又慑于抑癌基因的威力不敢轻举妄动而已。

这个个例虽然很令人兴奋，但肿瘤治疗以前也有很多疗法产生n-of-1应答，但最后无法扩展用于广泛人群。有些肿瘤可以自动消失，如今年报道的一个已经放弃治疗等死的儿童肿瘤患者突然奇迹般康复。虽然今天这个案例有机理支持，如输入CAR-T后中枢T细胞增加30倍，多种细胞因子增加10倍以上，但是这个观察能否推广到更多病人还是问号。这类颠覆性观察在更大范围人群的效果通常要大打折扣，很多根本无法重复，所以一朵忽先变后面不一定是百花皆后香。不过对于象脑瘤这样缺乏有效疗法的恶性肿瘤，任何疗效对病人都是福音。

制药企业

吉利德可能因丙肝药物侵权创专利赔偿记录

2016年12月17日



【新闻事件】：昨天特拉华州的一个联邦陪审团认为吉利德的丙肝药物Sovaldi和Harvoni侵犯默沙东的专利，并要求吉利德赔偿默沙东25.4亿美元损失。吉利德认为默沙东的专利无效，但陪审团否定了这个看法，并认为吉利德是故意侵权，所以法官可能加以3倍于25.4亿美元的惩罚。另外吉利德可能需要支付默沙东未来这两个药物10%的销售提成。如果法庭最终同意这些所有判决，这将是创纪录的侵权赔偿案。

【药源解析】：这是这两个公司的第二场有关Sovaldi的官司。今年三月也是陪审团认定吉利德要赔偿默沙东2亿美元，后来法官认为默沙东的科学家做伪证，不仅撤销了2亿美元赔款，默沙东还得交近2000万美元的官司费。据彭博社报道，原Idenix（后被默沙东以38亿美元收购）的一个科学家向他的一个好朋友透露了他们的丙肝药物。而这个朋友是Pharmasset（后被吉利德以110亿美元收购）的创始人之一，也做同样研究。结果这个朋友把这个信息告诉公司的化学家，因此设计了Sovaldi。陪审团认为这是对朋友的背叛行为，且明知故犯，罪加一等，所以对吉利德课以重罚。但是这种酒吧里的聊天很难证实，吉利德当然是一口否认。

这只是这场纠纷的第一步，吉利德肯定会上诉。美国专利法远远不仅是陪审团认定事实这么简单，最终判决将是比陪审团专利法和化学知识更丰富的法官，所以最后输赢还很难说。业界人士认为即使吉利德输了，最后也不大会赔偿这么多。另外据说昨天公布的只是判决的一部分，还有一部分没有对大众公布，对谁家有外人并不知晓。今天吉利德股票下滑2%，默沙东几乎没动，也反映投资者相对安静。

美国专利法非常复杂，而陪审团通常是没有科学、法律训练的普通群众，难以想象这些人能在短时间内准确理解复杂的专利法、判断药物设计这种复杂过程的侵权行为。但是上诉法庭的联邦法官要懂行的多，而且这种大的纠纷为后面的官司设立先例，所以法官要很谨慎。另外专利是新药的生命线，所以任何厂家在投入大量资金开发、收购之前（吉利德花了110亿收购sovaldi）都要确认专利没有问题。所以虽然制药公司之间相互起诉是家常便饭、仿制药也经常试图证明原创公司药物专利无效，但原告胜的并不多。最近一个例外是施贵宝的乙肝药物

Baraclude败诉案。梯瓦以其专利没有通过obviousness试验为由认为专利无效，结果Baraclude仿制药因此官司获胜提前上市。但很多专利律师对这个判决很不以为然。

吉利德今年走背字。Sovaldi和Harvoni上市两年后销售都开始大幅度下滑，而其它领域的研发没有任何突破，收购缩手缩脚也受到投资者质疑。这场官司又出师不利，虽然最后不一定输或赔这么多，但是吉利德确实不需要这种屋漏又逢连阴雨的事情了。

辉瑞牵手IBM华生开发新药

2016年12月14 2016年12月



【新闻事件】：最近辉瑞和IBM开始一个合作项目，将使用其智能软件“华生新药发现”帮助辉瑞寻找更好的免疫疗法。华生是一个智能搜索加工软件，不仅可以快速搜索海量文献（2500万摘要，100多万文章），更重要的是可以从这些文献中提取智能信息。华生已经有多个不同专业化版本，用于不同的领域如肿瘤基因测序。今天JAMA就有一篇文章介绍人工智能在诊断方面的应用。但与辉瑞这个合作是人工智能第一次进入新药发现。

【药源解析】：新药研发高度复杂，所以不断有新技术号称能显著提高研发效率。也正因为这个过程高度复杂，所以极少有任何单一技术能显著提高总体效率。很多人听到这个合作的第一反应是“not again”，认为这是和CADD、组合化学、各种组学一样雷声大雨点小。当然这个看法有情可原，连设计合成路线这样相对简单的任务现在计算机都难以战胜优秀的化学家，找新药可能确实还有差距。但另一方面IBM深蓝已经是世界象棋第一高手，谷歌阿法狗去年也4:1击败围棋顶级高手李世石。现在的人工智能已经达到相当水准。

寻找新药相关信息类似寻找民间高手。华生可能比人能更高效找到所有自封的民间高手，但却不一定有能力从大量江湖术士中挑出少数真正高手。这是新药研发和百科知识的关键不同。新药相关研究鱼目混杂，大部分无法重复。很多都是垃圾，而鉴别真伪不是计算机长项。另外也很难培训华生，因为新药研发个体化严重。每个公司都有不同套路，同一公司不同科学家对同一问题也看法不同。另外真正知识（所谓tacit knowledge）很少发表，多数公开发表的东西都是经过包装过的，只能误导华生。

制药企业

最后真正有可能有突破潜力研究的一般发表在比较高端杂志，也会被高频率引用。需要华生这样超级软件才能找到的研究极少会是很重要的。

但是华生也可能为新药研发做出一定贡献，因为华生可以高效提供很多有帮助的线索。比如你的化合物出现PK/PD失联，华生可以告诉你有人在1982年报道一系列化合物和你的化合物有70%类似，但调控另一个靶点。这样你可以更快找到可能的脱靶蛋白。或60年代有人在寻找免疫抑制剂时意外发现免疫激活作用，但当时不知如何使用这些另类化合物。这些功能类似写文章的同义词提示，即使最优秀的作家也可以从同义词提示得到一些帮助。

今天最新统计大药厂的内部投入回报已经降到3.7%这个几乎不可持续的水平，所以任何能够帮助提高研发效率的工具都是有益的。华生是根据IBM首任CEO Tom Watson命名，但是恰巧大侦探福尔摩斯的助手也叫华生（John Watson）。我们首先要吧华生当作助手而不是对手，华生短时间内还不能取代Vagelos，做决定的还是科学家。

BI牵手东南大学开发耳聋药物

2016年12月01日



【新闻事件】：今天德国制药公司勃林格殷格翰（BI）宣布将与东南大学柴人杰教授合作开发耳聋药物，这是BI继今年三月与日本京都大学合作后的第二个所谓蓝天（意为风险很大）研发合作项目。柴教授的专长是听毛细胞的再生与分化，这个合作项目标志着中国基础研究开始进入跨国制药企业的视线。

【药源解析】：听力障碍是老年人的一个高发常见病，美国就有4000万患者，目前助听器械是主要手段。声音通过听毛细胞被检测，而哺乳动物听毛细胞无法再生。但是鸟类、鱼类动物的听毛细胞可以再生，所以有可能通过调控人听毛干细胞和祖细胞的某些信号通路而增生这类前体细胞，进而分化成有正常功能的听毛细胞。

当然这些事情说起来容易做起来难，这类研究叫blue sky是有原因的。虽然现在已有多家大药厂开始听力障碍研发，但目前还没有临床确证的治疗策略，所以充满未知。耳病可以局部给药，这是个优势。听力系统是个相对独立的系统，所以和人体其它关键功能可能交叉较少。但他们的切入点是细胞分化，所以选择性还是个很大困难。诱导细胞分化显然必须高度可控，否则有致癌风险。虽然人和小鼠的听力系统生物结构类似，但动物模型是化学诱导的，与自然发生的耳聋比要简单得多。BI估计希望柴教授能找到一个或多个druggable药靶，而柴教授也可借助BI的筛选、优化平台更有效把基础研究结果转化成治疗手段。

中国与世界新药研发力量的合作开始于90年代末的外包服务，其中以药明康德为代表。最近几年以百济神州、和记黄埔为代表的企业也开始在欧美进行me too型药物的开发。去年恒瑞以2500万美元将其PD-1抗体转让给Incyte，本周信达获得2.6亿美元融资，在生物制药融资史上排名第七。这些事件表明中国企业在制药的多个环节已经开始接近世界水平。但是中国的基础研究、尤其是靶点的发现和确证还没有太大突破，今天这个合作说明在这个关键环节中国的科学家也开始受到世界的关注。

现在竞争日趋激烈，每个适应症能容纳的产品在减少。而支付压力的增加令附加值不高的产品生存困难。同时主要疾病的治疗今年有了长足进展，所以药厂被迫向耳聋这样的处女地扩张。优质药靶的缺乏令所有药厂都在与大学合作，地毯式轰炸般寻找新靶点。这个大趋势也是促成合作的部分原因。这类合作应该是共赢，但即使暂时肥水流到外人田里一点，对于新药尚处于起步阶段的中国制药界更有战略意义。所以应该为年轻有为的柴教授点赞。



美中药源祝各位朋友们在即将到来的2017年身体健康，家庭幸福，事业有成！