

• 新药资讯 •

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

2017 年 FDA 批准的新药

截至 2017 年 12 月 12 日, 美国 FDA 共批准 44 种新药或新疗法 (见表 1), 今年预期或可达 45 种, 包括新分子实体 29 种, 生物制品 13 种, 细胞疗法 2 种。不计细胞疗法, 共有 22 种新药进入优先审评通道、5 种新药获得加速批准、15 种新药获得突破性疗法认定、4 种新药进入快速通道、17 种新药获得孤儿药资格认定。

从治疗领域来看, 抗肿瘤新药研发仍是热点、重点, 全球市场规模有望从 2016 年的 1 145 亿美元升至 2020 年的 1 500 亿美元。今年共有 15 种抗肿瘤新药或新疗法获批。其中代表性的事件如: ①创新 CAR-T 疗法取得突破性进展, 诺华的 Kymriah (Tisagenlecleucel) 和 Kite Pharma 的 Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) 分别获批上市, 成为医学史上的标志性事件。此方法利用患者自身的免疫系统消灭癌细胞, 可在相对短时间内清除癌细胞且可能对大部分癌症有效。首个获批的 Kymriah 在 II 期临床试验中, 3 个月、1 年的应答率分别达 83%、79%。② PD-1/PDL1 药物市场竞争不断升温, 阿斯利康的 PD-L1 抗体 Imfinzi (durvalumab) 成为第 5 个获批上市的 PD-1/PD-L1 药物, 获准用于转移性膀胱癌的治疗。在 II 期临床试验中, 该药客观应答率为 31%, PD-L1 高表达患者应答率为 46%。③ Tesaro 的 PARP 抑制剂 Zejula (Niraparib) 获批上市, 成为首个无需 BRCA 突变或其他生物标志物检测便可用于治疗卵巢癌/输卵管癌/腹膜癌的药物。④首款异柠檬酸脱氢酶 2 (Isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 抑制剂 Idhifa (Enasidenib) 获批上市, 用于携带 IDH2 基因突变的复发性或难治性急性骨髓性白血病的治疗, 其代表了全新的抗肿瘤机制。⑤辉瑞开发的 CD22 靶向的抗体药物偶联物 Besponsa (Inotuzumab ozogamicin) 获批, 用于成人复发或难治性前体 B 细胞急性

淋巴细胞白血病的治疗, 其完全缓解率达 81%, 优于化疗的 29%。

针对神经系统疾病, 共有 6 种治疗药物获批, 代表性品种包括: 罗氏开发的 B 细胞 CD20 单抗 Ocrevus (Ocrelizumab), 为首个获批可同时用于治疗复发型多发性硬化症和原发进展型多发性硬化症的药物, 只需 6 个月输注 1 次, 可能成为“重磅炸弹”式药物; 梯瓦的 Austedo (Deutetrabenazine) 为首个获批的氘代药物, 用于亨廷顿舞蹈症的治疗。

抗感染药物也有 6 种新药获批上市, 其中丙肝治疗药物又有 2 种上市, 包括吉利德的复方 Vosevi (Sofosbuvir/velpatasvir/Voxilaprevir) 和艾伯维的复方 Mavyret (Glecaprevir/Pibrentasvir), 均达到 95% 以上的治愈率。

针对皮肤科疾病, 有 4 种治疗药物获批上市, 值得关注的有赛诺菲/再生元合作开发的白细胞介素 3/ 白细胞介素 4 单抗 Dupixent (Dupilumab) 获批用于中度至重度特应性皮炎的治疗, 其市场可期, 竞争对手仅有辉瑞的 Eucrisa (Crisaborole)。

多个疾病领域有 2 种新药获批:

①针对内分泌系统疾病, 分别是安进的拟钙剂 Parsabiv (Etelcalcetide) 和 Ultragenyx 的酶替代疗法 Mepsevii (Vestronidase alfa-vjbk)。Parsabiv 只需 3 周给药 1 次, 提高了患者的治疗依从性。②针对血液系统疾病, 分别是 Portola 的 Xa 因子抑制剂 Bevyxxa (Betrixaban) 和罗氏的凝血因子 IXa/X 抗体 Hemlibra (Vmicizumab), 其中 Hemlibra 是 20 年来首个获批的血友病新药, 其在 II 期临床试验中每周给药一次, 治疗出血率降低 87%。③针对循环系统疾病, 2 种新药均用于对抗便秘, 分别是 Synergy 的 GC-C 受体激动剂 Trulance (Plecanatide) 和盐野义/普渡合作开发的外周阿片受体拮抗剂 Symproic (Naldemedine)。④针对

代谢性疾病, 2 种新药均为糖尿病患者设计, 分别是诺和诺德的 GLP-1 受体激动剂 Ozempic (Semaglutide) 和赛诺菲的短效胰岛素 Admelog (Insulin lispro injection)。其中, Admelog 是首款通过 505(b)(2) 途径获批上市的短效胰岛素。

另外, Marathon 的 Emflaza (Deflazacort) 获批用于 5 岁以上杜氏营养肌不良症治疗, 其采用了老药新用策略; Radius Health 开发的甲状旁腺激素相关蛋白类似物 Tymlos (Abaloparatide) 获批用于绝经后妇女骨质疏松症的治疗; 诺诺啡/再生元合作开发的白细胞介素 -6 α 受体单抗 Kevzara (Sarilumab) 获批用于中度至重度活动性类风湿性关节炎的治疗; 阿斯利康开发的白细胞介素 -5 α 受体单抗 Fasenna (Benralizumab) 获批用于 12 岁以上严重嗜酸性粒细胞性哮喘的治疗, 是惟一一种可以在 24 h 之内将嗜酸性粒细胞近乎完全清除的生物药。

纵观 2017 年批准上市的品种, 数量上相较 2016 年的 22 种有大幅提高。分析其中原因, 除去临床在研的项目数量因素, FDA 对创新的鼓励和日趋宽松的政策也是驱动新药不断上市的原因。另外, 分析获批药物可知, 首创新药仅占约 20%, 并呈逐年下降趋势。可见 me-too 药物研发虽已非主流模式, 但其成功率仍明显高于首创。有分析认为, 同类药物若上市 4~5 个, 便难再参与市场竞争, 即使在 PD-1/PDL1 药物领域。Imfinzi 作为第 5 个 PDL1 药物获批用于膀胱癌治疗, 预计仅可占该疾病市场 10% 份额, 其命运取决于作为肺癌一线疗法头对头的关键 III 期临床试验。如今变革性的新技术、新疗法不断出现, 传统的“重磅药物模式”逐渐褪去, 甚至现有的小分子/蛋白研发体系也开始被颠覆。全新的 CAR-T 疗法获批, 成为医学史上的标志性事件, RNAi、基因疗法也正逐次登上历史舞台。

(肖典, 樊士勇, 周辛波 综译)

表 1 2017 年美国 FDA 批准的新药

序号	商品名	通用名	疾病领域	适应证	研发公司	作用机制	批准时间	审评通道				孤儿药
								优先审评	加速批准	突破性疗法	快速通道	
1	Trulance	Plecanatide	循环系统疾病	成年患者慢性特发性便秘	Synergy	GC-C 受体激动剂	1月19日					
2	Parsabiv	Etelcalcetide	内分泌系统疾病	正接受血液透析治疗的慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进	安进	拟钙剂	2月8日					
3	Emflaza	Deflazacort	遗传病	5岁以上杜氏营养不良症	Marathon	糖皮质激素	2月9日	✓				✓
4	Siliq	Brodalumab	皮肤科疾病	成年患者中度至重度斑块型银屑病	Valeant	IL-17 抑制剂	2月15日					
5	Xermelo	Telotristat ethyl	肿瘤	成年患者类癌综合征腹泻	Lexicon	色氨酸羟化酶抑制剂	2月28日	✓			✓	✓
6	Kisqali	Ribociclib	肿瘤	绝经后 HR ⁺ /HER2 ⁻ 晚期或转移性乳腺癌	诺华	CDK4/6 抑制剂	3月13日	✓		✓		
7	Xadago	Safinamide	神经精神系统疾病	帕金森病	Newron	MAO-B 选择性抑制剂	3月21日					
8	Bavencio	Avelumab	肿瘤	默克细胞癌	辉瑞 / 默克	PD-L1 抑制剂	3月23日	✓	✓	✓		✓
9	Symprioic	Naldemedine	循环系统疾病	慢性非癌性疼痛成年患者中阿片类药物引起的便秘	盐野义 / 普渡	外周阿片受体拮抗剂	3月23日					
10	Zejula	Niraparib	肿瘤	复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	Tesaro	PARP 抑制剂	3月27日	✓		✓	✓	✓
11	Dupixent	Dupilumab	皮肤科疾病	中度至重度特应性皮炎	赛诺菲 / 再生元	IL-4/IL-13 抑制剂	3月28日	✓		✓		
12	Ocrevus	Ocrelizumab	神经精神系统疾病	复发型多发性硬化症和原发进展型多发性硬化症	罗氏	靶向 B 细胞 CD20 单抗	3月28日			✓		
13	Austedo	Deutetrabenazine	神经精神系统疾病	亨廷顿舞蹈症	梯瓦	VMAT2 抑制剂 (四苯喹啉的氘代药物)	4月3日					✓
14	Ingrezza	Valbenazine	神经精神系统疾病	成人迟发性运动障碍	Neurocrine Biosciences	选择性 VMAT2 抑制剂	4月11日	✓		✓		
15	Brineura	Cerliponase alfa	神经精神系统疾病	2 型晚期婴儿型神经元蜡样脂褐质沉积症	BioMarin	重组型的人 TPP1	4月27日	✓		✓		✓
16	Alunbrig	Brigatinib	肿瘤	Crizotinib 治疗后病情出现进展或不耐受的 ALK 阳性非小细胞肺癌	阿瑞雅德	ALK 抑制剂	4月28日	✓	✓	✓		✓
17	Rydapt	Midostaurin	肿瘤	FLT3 阳性的急性骨髓性白血病	诺华	包括 FLT3 在内的多酶抑制剂	4月28日	✓		✓		✓
18	Tymlos	Abaloparatide	骨科疾病	处于骨折风险或对其它治疗药物无效的绝经后妇女的骨质疏松症	Radius Health	甲状旁腺激素 1 型受体选择性激活剂	4月28日					
19	Imfinzi	Durvalumab	肿瘤	晚期或转移性尿路上皮癌	阿斯利康	PD-L1 抑制剂	5月1日		✓			
20	Radicava	Edaravone	神经精神系统疾病	肌萎缩侧索硬化	MT Pharma America, Inc.	自由基清除剂	5月5日					✓
21	Kevzara	Sarilumab	结缔组织疾病	既往接受一种或多种生物类或非生物类疾病修饰抗风湿病治疗缓解不足或不耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎	噬诺啡 / 再生元	IL-6R α 抑制剂	5月22日					
22	Baxdela	Delafloxacin	皮肤科疾病	由易感细菌引起的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染	Melinta	拓扑异构酶 IV、II 抑制剂	6月19日					
23	Bevyxxa	Betrixaban	血液系统疾病	预防急性重症病人的静脉血栓及并发症	Portola	Xa (FXa) 因子抑制剂	6月23日	✓			✓	
24	Tremfya	Guselkumab	皮肤科疾病	中度至重度斑块性银屑病	Janssen Biotech	IL-23 单抗	7月13日	✓				
25	Nerlynx	Neratinib maleate	肿瘤	早期 HER ⁺ 乳腺癌患者的扩展辅助治疗	Puma	BTk 抑制剂	7月17日					
26	Vosevi	Sofosbuvir / velpatasvir / Voxilaprevir	感染科疾病	无肝硬化 (肝病) 或轻度肝硬化的 1-6 型慢性丙型肝炎	吉利德	核苷类似物聚合酶抑制剂 / 泛基因 NS5A 抑制剂 / 泛基因型 NS3 蛋白酶抑制剂	7月18日	✓		✓		
27	Idhifa	Enasidenib	肿瘤	携带 IDH2 基因突变的复发性或难治性急性骨髓性白血病	Agiros/Celgene	IDH2 抑制剂	8月1日	✓				✓
28	Mavyret	Glecaprevir / Pibrentasvir	感染科疾病	没有肝硬化 (肝脏疾病) 或有轻度肝硬化的 (HCV) 基因型 1-6 慢性丙型肝炎	艾伯维	NS3/4A 蛋白酶抑制剂 / NS5A 抑制剂	8月3日	✓		✓		
29	Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	肿瘤	成人复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病	辉瑞	CD22 靶向的抗体药物偶联药物	8月17日	✓		✓		✓
30	Vabomere	Meropenem / Vaborbactam	感染科疾病	成人复杂尿路感染	Rempex	青霉素结合蛋白抑制剂	8月29日	✓				
31	Benznidazole	Benznidazole	感染科疾病	查加斯病	Chemo Research	硝基咪唑类抗寄生虫药	8月29日	✓				✓
32	Aliqopa	Copanlisib	肿瘤	复发性滤泡性淋巴瘤	拜耳	PI3K 抑制剂	9月14日	✓	✓			✓
33	Solosec	Secnidazole	感染科疾病	成年女性的细菌性阴道炎	Symbiomix	硝基咪唑类抗感染药	9月15日					
34	Verzenio	Abemaciclib	肿瘤	HR ⁺ /HER2 ⁻ 晚期或转移性乳腺癌	礼来	CDK4/6 抑制剂	9月28日	✓		✓		
35	Calquence	Acalabrutinib	肿瘤	套细胞淋巴瘤	阿斯利康	BTk 抑制剂	10月31日	✓	✓	✓		✓
36	Vyzulta	Latanoprostene bunod ophthalmic solution	眼科疾病	青光眼	瓦伦特	拉坦前列素酸 / 丁二醇单硝酸酯	11月2日					
37	Prevymis	Letermovir	感染科疾病	巨细胞病毒感染	默沙东	末端酶复合物抑制剂	11月8日					✓
38	Fasenra	Benralizumab	呼吸系统疾病	12 岁以上严重嗜酸性粒细胞性哮喘	阿斯利康	IL-5R α 抑制剂	11月14日					
39	Mepsevii	Vestronidase alfa-vjkb	内分泌系统疾病	VII 型粘多糖贮积症	Ultragenyx	酶替代疗法	11月15日				✓	✓
40	Hemlibra	Vmicizumab	血液系统疾病	A 型血友病	罗氏	因子 IXa / 因子 X 定向抗体	11月16日	✓		✓		✓
41	Ozempic	Semaglutide	新陈代谢疾病	成年 2 型糖尿病	诺和诺德	GLP-1 受体激动剂	12月5日					
42	Admelog	Insulin lispro injection	新陈代谢疾病	1 型糖尿病	赛诺菲	短效胰岛素	12月12日					
43	Kymriah	Tisagenlecleucel	肿瘤	25 岁以下青少年儿童复发性或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	诺华	CAR-T 疗法	8月31日	✓		✓	✓	
44	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	肿瘤	特定类型的大 B 细胞淋巴瘤	Kite Pharma	CAR-T 疗法	10月19日	✓		✓		✓