

• 专论 •

FDA 加快新药审批程序及突破性治疗药物分析

肖桂芝, 田 苗, 田 红, 沈雪砚, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: FDA 注重加快审批治疗人类严重疾病的新药, 尤其是可填补空白或优于现有治疗的药物。为加快这类药物的审批, FDA 已经建立了 3 种不同但很成功的方法, 即快速通道指定、优先审评途径、加速批准指定。2012 年 7 月 9 日, 《FDA 安全与创新法案》正式实施, 法案中制定了一个新的加快药物开发审批的方式, 即突破性治疗药物指定。突破性治疗药物指定自实施以来得到多方面的认可, 截止到 2014 年 5 月 5 日, FDA 共收到 186 项突破性治疗药物指定申请, 其中授予 48 项, 拒绝 96 项, 另外 42 处正在审核过程中。这些药物涵盖小分子化学药、抗体、蛋白类、反义寡核苷酸类等。它们治疗多种疾病, 尤其是癌症、丙型肝炎和囊性纤维化。授予突破性治疗药物指定资格后获得 FDA 批准上市的有 5 项。综述 FDA 的 4 种加快重要药物审批的程序以及突破性治疗药物指定的情况, 以期为我国完善药物审批方式提供一定的参考。

关键词: FDA; 快速通道; 优先审评; 加速批准; 突破性治疗

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)05-0447-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.001

Analysis on accelerating drug approval process and breakthrough therapies designation drugs by FDA

XIAO Gui-zhi, TIAN Miao, TIAN Hong, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The Food and Drug Administration (FDA) has been interested in speeding the development and availability of drugs that treat serious diseases, especially the drugs that are the first available treatment or have advantages over existing treatments. To make such drugs available as rapidly as possible, FDA has developed three distinct and successful approaches: fast track, priority review, and accelerated approval. On July 9, 2012, President Obama signed into the law of *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* ("FDASIA"). FDASIA made a new way to accelerate the development of drug approval, namely breakthrough therapies designation drugs specified, which has been recognised by many since the implementation. By the end of March 21, 2014, FDA received 186 total requests for breakthrough designation, of which 48 requests were granted and 96 requests were denied. These drugs include small molecules, antibodies, proteins, antisense oligonucleotides, and so on. They can treat a range of illnesses, especially, cancer, hepatitis C, and cystic fibrosis. Five breakthrough designation drugs received full FDA approval. Four accelerating procedures for important drug approval of FDA and the situation of breakthrough therapies designation drugs are reviewed, in order to give some reference to improve the way for examination and approval of drugs in our country.

Key words: FDA; fast track; priority review; accelerated approval; breakthrough therapies

自 1962 年以来, FDA 和美国国会一直在新药有效性的审查和收益风险判断之间的钢丝上保持平衡。任何方向上的误判都会引发严重问题。一方面, FDA 因证据问题延缓有前景药物的上市会受到制药公司及患者团体的指责。另一方面, 缩短上市前审查可导

致无效、不安全或两者兼有药物的被批准^[1-2]。FDA 的成功与其加快药物开发审批的方法息息相关, 同时也与 FDA 严格的监管密不可分。2012 年以前, FDA 采用 3 种方法加快获得治疗严重疾病的药物, 包括快速通道指定、优先审评途径、加速批准指定。2012

收稿日期: 2014-04-17

作者简介: 肖桂芝 (1983—), 女, 主要从事心血管药物信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: xiaogz@tjipr.com

年 7 月 9 日, 突破性治疗药物指定给 FDA 加快获得药物方法注入了新鲜血液。其在实施将近 2 年的时间里得到了多方的认可。本文首先阐述 FDA 的 4 种加快重要药物审批的程序, 再就突破性治疗药物指定新政策的实施背景、内容及进展情况进行系统分析, 对于获得指定的药物从治疗类别、作用靶点以及获得批准上市情况等方面做以简要概述, 以期为我国完善药物审批方式提供一定的参考。

1 FDA 加快重要药物审批的程序

快速通道指定、优先审评途径、加速批准指定、突破性治疗药物指定 4 种加快方式具有不同的特征, 意味着美国 FDA 加快新药审批的速度有所不同, 同时也比较容易混淆^[3-4]。

1.1 快速通道

获得快速通道的药物需满足两个条件, 即治疗严重疾病和有数据证明该药物有潜力解决尚未满足的医疗需求或是一种传染病治疗药物^[5]。严重疾病包括代表性的艾滋病、阿尔茨海默病、心衰和癌症, 另外癫痫、抑郁和糖尿病也可视为严重疾病。解决尚未满足的医疗需求定义为提供一种新的治疗药物或优于现有的治疗药物。制药企业主动提出快速通道指定申请, 可以与临床研究申请 (IND) 一同提出, 或在 IND 提交后任何时候提出, 但最好在生物制品许可申请 (BLA) 或新药申请 (NDA) 会议之前, FDA 在收到申请后 60 d 内给出答复。对进入快速通道的药物, FDA 将进行早期介入, 对哪些试验该做哪些试验可以不做等内容提出指导意见, 以达到让该产品在研发过程中少走弯路, 加快整个研发过程和审评的效果。另外, FDA 对进入快速通道的药物实施滚动审评, 也就是制药企业可分阶段递交已完成的申报材料, FDA 即可进行审评, 而不需要一次性递交全部申请材料。如果该药物满足加速批准和优先审评的标准, 那么它也可以获得相应的资格。但是如果药物不再满足快速通道药物指定资格标准, FDA 将会撤销该药物的快速通道指定。

1.2 加速批准

传统的批准要求在获得批准前必须证明临床疗效。加速批准授予那些治疗缺乏满意疗法威胁生命的严重疾病的新药。加速批准可使 NDA 在获得通常批准所必需的有效性方法前就被批准。FDA 用称为替代终点或者中间临床终点代替临床终点来评价有效性^[5]。替代终点可以是某些实验室研究结果或体征, 本身不一定对患者的感觉、功能或生存作出直

接的度量, 但其可以用于预测药物疗效, 间接证明临床获益^[3]。中间终点可以预测药物的有效性, 如能够影响不可逆的发病率与死亡率。在药物开发过程中, 申请者一般需与药物审评部门讨论药物加速批准的可能性, 如采用一个计划终点作为批准的依据并且讨论验证性试验。FDA 给予答复的期限不详。先批准后验证, 批准后需要进行验证临床获益的试验, 如果上市后验证了临床疗效, 则 FDA 维持原先的批准。如果验证试验未能证实该药物可使临床获益, 或其他证据表明该药物正常情况下使用不安全或无效, FDA 都会撤销该药物加速批准的资格。

1.3 优先审评

1992 年 FDA 引入优先审评, 能够治疗严重疾病或具有优于 (显著改善有效性或者安全性) 现有治疗手段潜力的药物获得优先审评的资格。优先审评需要药企在提交 NDA、BLA 或补充申请时主动提出, FDA 将在 60 d 内给出答复。与快速通道、加速批准不同的是, 优先审评只针对审评阶段, 不会改变科学/医学审评标准, 也不加速临床试验^[3]。根据《处方药使用者法案》, 优先审评的周期仅为 6 个月, 而标准审评周期为 10 个月。

1.4 突破性治疗药物

突破性治疗药物的认定需满足两个条件: 一是适应证为严重的或危及生命的疾病; 二是有证据显示在某一重要临床终点上明显优于现有药物^[3]。制药企业可以将突破性治疗药物资格申请与 IND 一同提交, 或在 IND 提交后任何阶段, 但是建议不晚于 II 期临床试验会议结束, FDA 在收到申请 60 d 内给予答复。如果该药物不再满足突破性治疗药物指定的资格, FDA 将撤销对其的指定。

突破性治疗药物与快速通道几乎一模一样, 都是为了加速治疗严重的或危及生命的疾病药物的研发与审批, 而不同点在于取得认定所需要提供的证据。突破性治疗药物需要提供初步的临床证据表明该药能够实质性改善现有治疗药物的临床终点。快速通道需要提供非临床和临床数据, 表明该药有解决医疗需求不足的潜力。满足医疗需求不足可分为提供现在没有的治疗药物或提供优于现有治疗的药物。

2013 年 6 月, FDA 发布期待已久的加快药物审批指南草案《行业指导原则: 严重疾病药物和生物制剂加急审评程序》, 首次为该机构通过突破性治疗新药认定途径审批药物提供了官方指南。凭借指

南草案广泛的内容, FDA 制定了需要初步的临床证据表明申请药物与目前可用的治疗药物相比, 对严重或危及生命的疾病具有实质性改善。业界欢迎该指南草案作为一个良好的开端, 但也指出有较多突出的歧义^[6]。FDA 指南草案还规定了突破性治疗药物认定的好处, 可以享受快速通道的所有权利, 在有效的药物研发中获得强化指导(早在 I 期临床研究), 申请者还获得高效的审评员指导, 可以说是受到了 FDA 各种“照顾”。

2 FDA 指定的突破性治疗药物

自突破性治疗药物指定实施以来得到了决策者、消费者保护团体及 FDA 本身的拥护, 这种审评途径已被制药业接受, 并产生了远超预期的早期结果。截止到 2014 年 5 月 5 日, FDA 共收到 186 项突破性治疗药物指定申请, 其中授予 48 项, 拒绝 96 项, 另外还有 42 项正在审核过程中。其中 FDA 的药品评价与研究中心(CDER)共收到 156 项, 其中授权 44 项, 拒绝 73 项, 另外还有 39 项正在审核过程中^[7-9]。截止到 2014 年 4 月 30 日, FDA 的生物药品评价与研究中心(CBER)共收到 30 项突破性治疗药物申请, 其中授权 4 项, 拒绝 23 项, 还有 3 项正在审核过程中^[10-12]。值得一提的是, FDA 可以对已经获得上市的药物授予突破性治疗药物资格, 如治疗兰伯特伊顿肌无力综合征的药物 amifampridine phosphate 在 2013 年 8 月 27 日获得 FDA 突破性治疗药物指定, 但早在 2010 年 4 月该药已经获批上市, 类似的还有诺华的脑膜炎球菌 B 病治疗药物 Bexsero®和葛兰素史克的慢性淋巴细胞白血病治疗药物 ofatumumab。此外, ibrutinib 有 3 个适应症获得突破性治疗药物指定, 其中 2 个适应症在获得指定后已经获得 FDA 的批准。

公开日期截止到 2014 年 5 月 5 日, FDA 指定的突破性治疗药物共公开了 29 项(不包括已批准), 见表 1。

在目前公开的 36 项突破性治疗药物认定(包括指定后批准)中, 抗癌药物是最为成功的领域, 占 14 项(38.9%)。非肿瘤治疗领域集中在感染性疾病丙型肝炎、呼吸系统疾病囊性纤维化和心衰, 依次占 5 项(13.9%)、2 项(5.5%)、2 项(5.5%)。其余的药物涉及许多领域, 其中约一半是针对遗传疾病的治疗。葛兰素史克、辉瑞、诺华等大型制药公司表现突出, 享有了近 50%的突破性药物指定的特权。但就临床试验阶段状态而言, 突破性治疗药物认定情况同样令人关注。FDA 在其指南草案中建

议, 申请者提交突破性治疗药物认定申请的理想状态是不迟于 II 期临床试验结束的会议。但在上述突破性治疗药物的认定申请中, 约一半正在或已完成 III 期临床试验(公开突破性药物指定时的状态), 表 1 中药物的状态为更新到 2014 年 4 月底时的。虽然 FDA 注重加快早期药物开发, 但是更注意药物的安全性和有效性, 而安全性和有效性必须从临床试验获得。获得突破性治疗药物资格也不代表或暗示 FDA 对最终新药上市申请的任何承诺, 如果该药物不再满足突破性治疗药物指定的资格(试验结果不能证明公司早期对药物的承诺), FDA 将撤销对其的指定。葛兰素史克和 Prosensa 开发的反义寡核苷酸药物 drisapersen, 用于治疗杜氏肌营养不良症, 2013 年 6 月被 FDA 指定为突破性治疗药物, 该指定是基于由 53 名患者参与的 II 期临床研究结果。但 2013 年 9 月, drisapersen 的 III 期临床试验失败, 该试验结果未能达到主要的终点, 数据显示对于改善杜氏肌营养不良患者 6 min 的步行距离, drisapersen 组与安慰剂组相比, 在统计学上并没有显著性差异。drisapersen 是否会成为第一个被 FDA 撤销突破性治疗指定的药物, 如果撤销将会对制药企业产生怎样的影响, FDA 会怎样完善或者修订突破性治疗药物程序, 备受关注。

3 FDA 批准上市的突破性治疗药物

截至 2014 年 3 月 21 日, FDA 共批准 5 项突破性治疗药物上市^[13-15], 见表 2。

3.1 obinutuzumab

obinutuzumab 是第一个被美国 FDA 批准的突破性治疗药物, 联合苯丁酸氮芥治疗慢性淋巴细胞白血病。此前, FDA 已授予 obinutuzumab 突破性治疗药物认定及优先审评资格(2013 年 5 月 15 日公开), 旨在加快药物的开发及审批。同时, obinutuzumab 在 2012 年被 FDA 指定为治疗慢性淋巴细胞性白血病的孤儿药。

obinutuzumab 是首个糖基化的 II 型抗 CD20 单克隆抗体。公司采用 GlycoMAb 技术修改了 obinutuzumab 中的特定糖分子, 以此来改变其与人体免疫细胞的相互作用, 从而帮助人体免疫系统清除癌细胞。此外, obinutuzumab 与 CD20 结合, 能够直接杀死癌细胞。

2013 年 7 月 24 日, 罗氏公布了 obinutuzumab 的 III 期 CLL11 研究的积极数据。在一项既定的中期分析中, 一个独立数据监控委员会分析发现, 该项研究达到了主要终点: 在既往未经治疗的慢性淋

巴细胞白血病 (CLL) 患者中, 与美罗华/苯丁酸氮芥相比, obinutuzumab/苯丁酸氮芥显著延长了中位无进展生存期 (PFS) [16]。在 2013 年 5 月 16 日公布的第一项试验结果显示, obinutuzumab 联合苯丁酸氮芥能够使疾病进展、复发或死亡的风险降低 86%。与苯丁酸氮芥单用相比, obinutuzumab/苯丁

酸氮芥使中位无进展生存期增加了 1 倍 (23 个月 vs 10.9 个月) [17]。

obinutuzumab 联合苯丁酸氮芥用药患者最常见副作用包括输注相关反应、白细胞降低、血液中血小板水平降低、红细胞水平降低、肌肉骨骼疼痛和发热。

表 1 FDA 指定的突破性治疗药物

Table 1 Breakthrough therapies designation drugs assigned by FDA

药物名称	作用靶点	适应症	研发公司	状态	宣布时间
ivacaftor/lumacaftor	囊性纤维化跨膜传导调节因子	囊性纤维化	Vertex	III	2013-01-06
ibrutinib	Bruton 酪氨酸激酶	华氏巨球蛋白血症	Pharmacyclics/强生	II	2013-02-12
palbociclib	周期蛋白依赖性激酶 4、6	乳腺癌	辉瑞	III	2013-04-10
lambrolizumab	程序性死亡分子 1	晚期黑色素瘤	默沙东	注册前	2013-04-24
daclatasvir/asunaprevir/ BMS-791325	NS5A/NS5B 聚合酶	丙型肝炎	百时美施贵宝	III	2013-04-25
SD-101	干扰素配体调节因子	遗传性大疱性表皮松解	Sciaderm	II	2013-04-29
daratumumab	ADP 核糖基环化酶-1	多发性骨髓瘤	强生/Genmab	II	2013-05-01
ABT-450/ABT-267/ ABT-333	NS3/4A 蛋白酶/NS5A/ NS5B 聚合酶	丙型肝炎	AbbVie	注册前	2013-05-06
sebelipase alfa	脂肪酶	溶酶体酸脂肪酶缺乏症	Synageva	III	2013-05-20
asfotase alfa	重组碱性磷酸酶	低磷酸酯酶	Alexion	III	2013-05-28
serelaxin	松弛素家族肽受体	急性心脏衰竭	诺华	注册前	2013-06-21
drisapersen	肌营养不良蛋白基因	杜氏肌营养不良症	葛兰素史克/Prosensa	III	2013-06-27
sofosbuvir/ledipasvir	NS5B 聚合酶/NS5A	丙型肝炎	Gilead	注册前	2013-07-25
bimagrumab	激活素 IIB 型受体	散发性包涵体肌炎	诺华	III	2013-08-20
amifampridine phosphate	钾离子通道	兰伯特伊顿肌无力综合征	Catalyst Pharma	上市*	2013-08-27
entinostat	组蛋白去乙酰化酶	晚期乳腺癌	Syndax	III	2013-09-11
volasertib	极体样激酶	急性髓细胞白血病	勃林格殷格翰	III	2013-09-17
alectinib	间变性淋巴瘤激酶	ALK 阳性非小细胞肺癌	罗氏	注册前	2013-09-23
MK-5172/MK-8742	NS3/4A 蛋白酶/NS5A	丙型肝炎	默沙东	II	2013-10-22
ALXN1101		钼辅因子 A 缺乏	Alexion	II	2013-10-24
Idelalisib	磷酸肌醇酯 3-激酶 (PI3K)	慢性淋巴细胞白血病	Gilead	注册前	2013-11-18
andexanet alfa	凝血因子 Xa	抗凝血	Portola	III	2013-11-25
tafenoquine		间日疟的治疗和预防复发	葛兰素史克	III	2013-12-20
dabrafenib	BRAF 基因	非小细胞肺癌	葛兰素史克	II	2014-01-13
eltrombopag	血小板生成素受体	重度再生障碍性贫血患者 血细胞减少症	葛兰素史克	注册前	2014-02-03
bivalent rLP2086	LP2086 蛋白	脑膜炎球菌 B 病	辉瑞	III	2014-03-20
Bexsero®	Neisseria meningitidis	脑膜炎球菌 B 病	诺华	上市*	2014-04-07
Mydicar	SERCA2a 酶	充血性心力衰竭	Celladon	III	2014-04-10
AZD9291	表皮生长因子	非小细胞肺癌	阿斯利康	I	2014-04-24

*突破性治疗药物指定之前已经获得批准上市

*drug already marketed before the breakthrough therapy designation

表2 FDA 批准上市的突破性治疗药物

Table 2 Approved drugs through FDA's breakthrough therapy designations

商品名	通用名	作用靶点	适应症	申请公司	批准日期
Gazyva	obinutuzumab	CD20 抗原	慢性淋巴细胞性白血病	Genentech	2013-11-01
Imbruvica	ibrutinib	Bruton 酪氨酸激酶	套细胞淋巴瘤 慢性淋巴细胞性白血病	Pharmacyclics	2013-11-13 2014-02-12
Sovaldi	sofosbuvir	NS5B 聚合酶	丙型肝炎	Gilead	2013-12-06
Kalydeco	ivacaftor	囊性纤维化跨膜传导调节因子	囊性纤维化	Vertex	2014-02-21 ^a
Arzerra	奥法木单抗	B 淋巴细胞抗原 CD20	慢性淋巴细胞白血病	葛兰素史克	2014-04-17 ^b
Zykadia	ceritinib	间变性淋巴瘤激酶	非小细胞肺癌	诺华	2014-04-29

a-补充新药申请 b-补充生物制品许可申请

a-supplemental new drug application (sNDA) b-supplemental biologics license application (sBLA)

obinutuzumab 获批时带有一项黑框警告,提示它与乙型肝炎病毒的再活化及一种罕见疾病(进行性、多灶性白质脑病)有关,该罕见疾病能损伤大脑白质中覆盖和保护神经的物质。这些是与该类药物中其他单克隆抗体共有的已知风险,而罕见病例在 obinutuzumab 的其他临床试验受试者身上得到了证实。患者应该被告知这些风险,并对患者乙型肝炎病毒及其再活化的风险进行评估。

3.2 ibrutinib

强生旗下杨森及其合作伙伴 Pharmacyclics 合作开发的肿瘤药物 ibrutinib 是一种口服 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂。2013 年 11 月 13 日, FDA 批准 ibrutinib 用于已经接受过至少一种治疗的套细胞淋巴瘤的治疗,该批准是基于一项多中心、国际、单臂的临床试验^[18]。试验共纳入了 111 例患者。根据国际工作组(IWG)修改后的非霍奇金淋巴瘤(NHL)标准评估肿瘤应答率。试验有效结果表明总体应答率为 65.8%, 17% 的患者发生完全应答, 49% 的患者发生部分应答。应答时间的中位数为 17.5 个月。

最常见的不良反应为非血液学不良反应(≥5%), 有肺炎、腹痛、心房纤颤、腹泻、疲劳和皮肤感染。5% 的患者有出血事件如硬膜下血肿、胃肠道出血、血尿。处方信息中列出的注意事项包括出血、感染、骨髓抑制、肾毒性和胚胎-胎儿毒性。

2014 年 2 月 12 日, ibrutinib 又获得 FDA 批准用于已经接受过至少一种治疗的慢性淋巴细胞性白血病的治疗,它是治疗慢性淋巴细胞性白血病的第一个每日服药一次、单药的口服激酶抑制剂。该批准是基于一项 Ib/II 临床试验,主要终点是安全性和次要终点是总体应答率(ORR)。结果显示 ORR 为 58.3%, 所有患者部分应答。应答时间(DOR)为

5.6~24.2 个月^[19]。

2013 年 3 月和 4 月, ibrutinib 分别被 FDA 和欧盟授予治疗慢性淋巴细胞性白血病的孤儿药地位。到目前为止, ibrutinib 已经获得治疗套细胞淋巴瘤(2013 年 2 月 12 日公开)、慢性淋巴细胞白血病(2013 年 4 月 8 日公开)和华氏巨球蛋白血症^[20]的 3 项突破性治疗药物称号,其中华氏巨球蛋白血症(WM)是一种 NHL。

3.3 sofosbuvir

sofosbuvir 是丙肝病毒(HCV) NS5B 聚合酶抑制剂,也是一种核苷酸类似物,直接参与 HCV 生命周期从而抑制病毒复制。其由 Gilead 公司开发和上市, 2013 年 10 月被 FDA 指定为突破性治疗药物。Gilead 公司还开发了 sofosbuvir 和 NS5A 抑制剂 GS-5885 的固定剂量复方药物,用于治疗 HCV 感染。

Gilead 开展了 4 项 III 期临床试验评价 sofosbuvir 的安全性和有效性,即 FISSION、POSITRON、FUSION、NEUTRINO,也是基于上述 4 项试验向 FDA 提交的新药申请^[21-22]。

FISSION 试验:既往未接受治疗的 496 例慢性丙型肝炎病毒(HCV)基因 2 型(GT2)和 GT3 感染患者,分为 sofosbuvir/利巴韦林组(为期 12 周)、聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)/利巴韦林组(为期 24 周)。该研究达到了主要的有效终点, sofosbuvir/利巴韦林组不劣于聚乙二醇干扰素/利巴韦林组,两组的 12 周持续病毒学应答(SVR12)率均为 67%。对于 HCV GT2 感染,两组 SVR12 率分别为 97%、78%;对于 HCV GT3 感染,两组 SVR12 率分别为 56%、63%。常见的不良反应包括疲劳、头痛、恶心、失眠和头晕,对照组不良反应发生率比治疗组频繁。患者对 sofosbuvir 联合利

巴韦林耐受性良好。

POSITRON 试验：招募了 278 例 HCV GT2 和 GT3 感染患者，他们对于干扰素治疗不耐受、或不适于干扰素疗法、或不愿接受干扰素疗法。患者被随机分配到治疗组和安慰剂组，接受为期 12 周的 sofosbuvir/利巴韦林治疗 ($n=207$)，或接受安慰剂治疗 ($n=71$)。经过 12 周治疗后，sofosbuvir/利巴韦林治疗组的 SVR12 率为 78%，而接受安慰剂治疗的患者均未达到 SVR12。对于 HCV GT2、GT3 感染，治疗组 sofosbuvir/利巴韦林的 SVR12 率分别为 93%、61%。而安慰剂组都为 0%。

FUSION 试验：既往接受治疗的 195 例 HCV GT2、GT3 感染患者，sofosbuvir/利巴韦林治疗组治疗 16 周的 SVR12 率比治疗 12 周的有明显提升，分别为 73%、50%。治疗 16 和 12 周后，HCV GT2 感染患者的 SVR12 率分别为 94%、86%；HCV GT3 感染患者的 SVR12 率分别为 62%、30%。

NEUTRINO 试验：该试验为单组，开放标签的 III 期临床研究，用以评估 sofosbuvir/聚乙二醇干扰素/利巴韦林治疗 HCV 的有效性和安全性。试验纳入 327 例既往未接受治疗的 HCV GT1 ($n=292$)、GT4 ($n=28$)、GT5 ($n=1$)、GT6 ($n=6$) 感染患者。经过 12 周治疗后，患者的 SVR12 率为 90%，HCV GT1、GT4、GT5、GT6 感染患者的 SVR12 率分别为 89%、96%、100%、100%。

3.4 ivacaftor^[23]

ivacaftor 是由美国 Vertex 公司研发，于 2012 年 1 月 31 日经 FDA 批准上市，商品名为 Kalydeco，用于治疗一种囊性纤维化跨膜转导调节因子 (CFTR) 基因 G551D 突变引起的罕见型囊性纤维化 (CF)，适合于 6 岁及以上患者使用。同时 ivacaftor 是首个靶向囊性纤维化根本病因的治疗药物。

ivacaftor 此次获批是基于两项 III 期临床试验的阳性结果^[24]。2 项为期 48 周、共有 213 名患者参加的安慰剂对照临床试验，以对 Kalydeco 的安全性和有效性进行研究。其中一项入组患者年龄在 12 岁及以上，另一项入组患者年龄为 6~11 岁。两项研究结果显示，ivacaftor 都能使患者的肺功能得到显著且持续的改善。Ivacaftor 最常见的不良反应包括上呼吸道感染、头痛、胃痛、皮疹、腹泻和头晕。

ivacaftor 单药和 ivacaftor/lumacaftor (VX-809) 复方药用于治疗 CF。VX-809 在 2013 年 1 月第一个被 FDA 认定为突破性治疗药物。

2013 年 9 月，FDA 受理了 ivacaftor 的补充新药申请，单药用于治疗 6 岁及以上患者囊性纤维化，该病至少由一个非 G551D 突变导致。2014 年 2 月，ivacaftor 获得 FDA 批准。

2013 年 10 月，Vertex 制药公司计划向 FDA 提交 ivacaftor 单药的补充新药申请，治疗 6 岁及以上患者囊性纤维化，该病至少由一个 CFTR 基因 R117H 突变导致。2013 年 12 月，有关 R117H 基因突变的研究未能达到其终点，虽然亚组分析结果显示该药能使 18 岁及以上患者获益。Vertex 制药公司计划与 FDA 会晤讨论该适应症的补充新药申请。

3.5 奥法木单抗

英文名称为 ofatumumab，商品名为 Arzerra，系全人源化靶向抗 CD20 单克隆抗体，于 2009 年 10 月 26 日获得美国 FDA 的批准，用于氟达拉滨和阿仑珠单抗治疗无效的顽固性慢性淋巴细胞白血病 (CLL)，在 2013 年 9 月，又获得 FDA 突破性治疗药物指定。2014 年 4 月 17 日，奥法木单抗的补充生物制品许可申请获得 FDA 的批准^[25]，与苯丁酸氮芥联合用药，用于那些不适合使用氟达拉滨、既往未接受过治疗的 CLL 患者的治疗。该适应症的批准是基于一项名为 COMPLEMENT I 的 III 期临床研究数据。该试验共纳入 447 名既往无治疗史的 CLL 患者。患者被随机分为奥法木单抗+苯丁酸氮芥组 ($n=221$) 和苯丁酸氮芥组 ($n=226$)。经过治疗后，结果显示与苯丁酸氮芥相比，奥法木单抗联合苯丁酸氮芥能够显著改善患者中位无进展生存期 (13.1 个月 vs 22.4 个月)。两组的大多数不良反应为 2 级或以下。研究者报道的最常见的非输注相关不良反应为中性粒细胞减少、虚弱、头痛、白细胞减少、单纯性疱疹等。两组中均观察到输液反应发生。

3.6 ceritinib

ceritinib 别名为 LDK378，商品名 Zykadia，由诺华公司开发的一种间变性淋巴瘤酶 (ALK) 酪氨酸激酶抑制剂，2014 年 4 月 29 日获得 FDA 的批准，用于 ALK 阳性的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 进展或对克唑替尼 (crizotinib) 不耐受患者的治疗。2013 年 3、9 月，ceritinib 分别被 FDA 授予突破性治疗药物、孤儿药资格。

一项多中心，单臂，开放标签的临床试验^[26]，共涉及 163 例 ALK+转移性 NSCLC 患者，他们接受 crizotinib 治疗无效或者对 crizotinib 不耐受。所有患者一次服用 ceritinib 750 mg/d。主要疗效终点

是根据相关标准评估的客观应答率。该项试验的结果证实 ceritinib 是安全和有效的,也是 ceritinib 获得 FDA 批准的重要支撑。

2014 年,诺华公司在新英格兰医学期刊 (NEJM) 上发表了 ceritinib 的一项临床试验结果^[27],该试验纳入了 114 例 ALK 阳性的 NSCLC 成人患者,他们之前未接受过 ALK 抑制剂治疗,以及正在接受或既往接受过常规 ALK 抑制剂克唑替尼治疗。该试验的总体应答率 (ORR, 包括完整应答和部分应答) 为 58%, 平均无进展生存期 (PFS) 为 7 个月。该试验中最常见的不良反应为恶心 (82%)、腹泻 (75%)、呕吐 (65%)、疲劳 (47%)、丙氨酸氨基转移酶水平 (35%) 升高。

ceritinib 的有效性和获批可以为 ALK 阳性的 NSCLC 患者提供一种新的治疗选择,同时也可能会对克唑替尼带来巨大的冲击。但是也要高度警惕临床结果和关注上市后监测情况,因为公开报道的基本都为早期临床结果 (I 期), 针对 ceritinib 开展的 II 和 III 期临床试验研究仍在进行中,未得到试验数据结果。

4 结语

FDA 加快重要药物审批的程序启动以来,为新药快速批准上市提供了很多方便,尤其是自从突破性治疗药物指定诞生以来,对业界带来很大影响,各项措施有利于提升药企研发治疗人类严重疾病或提供优于现有治疗药物的积极性;解决了未满足的临床用药需求问题。目前虽然有些规定界定比较模糊,容易引起歧义,但 FDA 一直在思考和完善突破性治疗药物指定的各项规定和工作。相信 FDA 在边监管边完善中能够造福广大患者,使他们更快获得安全有效的药物。

近年来,我国药品审评监督管理部门不断摸索中前进,合理加快药物审评速度。如《药品注册管理办法》中规定国家鼓励研究创制新药,对创制的新药、治疗疑难危重疾病的新药实行特殊审批。在 2013 年 2 月,为了推进药品审评审批改革,加强药品注册管理,提高审评审批效率,鼓励创新药物和具有临床价值仿制药,满足国内临床用药需要,确保公众用药更加安全有效,国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 发布了《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》。这些法规在加快新药的上市申请与批准方面做了明确的规定,但在实际运行中一定会遇到这样或那样的问题,因此建议

我国药品监督管理部门要结合药品的特殊性和我国的国情,借鉴美国 FDA 加快药物审批的成功经验,逐渐完善我国的药品审评程序、监管方式和保障措施,调动制药企业的积极性,最大限度地保证广大患者能够快速获得安全有效的治疗药物。

参考文献

- [1] NEJM. FDA 突破性治疗药物资格评价对患者的影响 [OL]. (2014-04-03) [2014-04-16]. <http://oncol.dxy.cn/article/71592>.
- [2] 王根琴, 曹 晶, 马晓慧, 等. 美国 FDA 对植物药制剂临床前毒理研究的要求 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 116-119.
- [3] Fast track, breakthrough therapy, accelerated approval and priority review. [OL]. [2014-04-16]. <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>.
- [4] small business chronicles [OL]. (2013-01-15) [2014-04-15]. http://www.fda.gov/downloads/drugs/development_approval_process/smallbusinessassistance/ucm335628.pdf.
- [5] Guidance for industry expedited programs for serious conditions—drugs and biologics [OL]. (2013-06-10) [2014-04-15]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf>.
- [6] Mullard A. Learning from the 2012–2013 class of breakthrough therapies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 12(12): 891-893.
- [7] FY2012 CDER Breakthrough Therapy Requests [OL]. [2014-04-15]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/INDActivityReports/UCM388459.pdf>.
- [8] FY2013 CDER Breakthrough Therapy Requests as of December 06, 2013. [OL]. [2014-04-15]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCAAct/SignificantAmendments to the FDCA Act/FDASIA/UCM357123.pdf>.
- [9] FY2014 CDER Breakthrough Therapy Requests as of May 05, 2014. [OL]. [2014-05-06]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCAAct/SignificantAmendments to the FDCA Act/FDASIA/UCM372406.pdf>.
- [10] FY2012 CDER Breakthrough Therapy Requests [OL]. [2014-04-15]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCAAct/SignificantAmendments to the FDCA Act/FDASIA/UCM354843.pdf>.
- [11] FY2013 CDER Breakthrough Therapy Requests [OL]. [2014-04-15]. <http://www.fda.gov/downloads/Regulatory>

- Information/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/UCM354896.pdf.
- [12] FY2014 CBER Breakthrough Therapy Requests as of Apr 30, 2014. [OL]. [2014-05-06]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/UCM373613.pdf>.
- [13] CDER Breakthrough Therapy Products Approved in Calendar Year (CY) 2012 [OL]. [2014-04-04]. <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstothefdact/fdasia/ucm376884.pdf>.
- [14] CDER Breakthrough Therapy Products Approved in Calendar Year (CY) 2013 [OL]. [2014-04-04]. <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstothefdact/fdasia/ucm376885.pdf>.
- [15] CDER Breakthrough Therapy Products Approved in Calendar Year (CY) 2014 [OL]. [2014-05-06]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/UCM380724.pdf>.
- [16] Roche's obinutuzumab (GA101) delayed disease progression longer than MabThera/Rituxan in people with one of the most common forms of blood cancer [OL]. (2013-07-24) [2014-04-15]. http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2013-07-24.htm.
- [17] Roche's obinutuzumab (GA101) significantly reduced the risk of disease progression or death in people with one of the most common forms of blood cancer [OL]. (2013-05-16) [2014-04-15]. http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2013-05-16.htm.
- [18] U.S. Food and Drug Administration Approves IMBRUVICA? (ibrutinib) as a Single Agent for Patients with Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy [OL]. (2013-11-13) [2014-04-13]. <http://ir.pharmacyclics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=807003>.
- [19] U.S. Food and Drug Administration Approves IMBRUVICA? (ibrutinib) as a Single Agent for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Who Have Received at Least One Prior Therapy [OL]. (2014-02-12) [2014-04-13]. <http://ir.pharmacyclics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=825287>.
- [20] Pharmacyclics Announces Third Breakthrough Therapy Designation for Ibrutinib from the U.S. Food and Drug Administration [OL]. (2013-04-08) [2014-04-13]. <http://ir.pharmacyclics.com/ReleaseDetail.cfm?ReleaseID=754820>.
- [21] FDA Advisory Committee Supports Approval of Gilead's Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Infection. [OL]. (2013-10-25) [2014-04-13]. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/10/fda-advisory-committee-supports-approval-of-gileads-sofosbuvir-for-chronic-hepatitis-c-infection>.
- [22] Sofosbuvir For Treatment of Chronic Hepatitis C Infection [OL]. [2014-04-28]. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371877.pdf>.
- [23] Vertex Outlines Corporate Strategy and Defines Key 2013 Business Priorities. [OL]. (2013-01-06). [2014-04-13]. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=731630>.
- [24] FDA Approves KALYDECO? (ivacaftor), the First Medicine to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis [OL]. (2012-01-31) [2014-04-16]. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=644257>.
- [25] GSK and Genmab Receive FDA Approval for Arzerra® (ofatumumab) as First-Line Treatment in Combination with Chlorambucil for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) for Whom Fludarabine-Based Therapy is Considered Inappropriate [OL]. (2014-04-17) [2014-05-06]. <http://ir.genmab.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=840924>.
- [26] Zykadia™ (ceritinib) full prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205755s000lbl.pdf.
- [27] Novartis study published in NEJM showed LDK378 demonstrated an overall response rate of 58% in patients with ALK + NSCLC. [OL]. (2014-03-26) [2014-5-6]. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1772001.shtml>.