

• 专 论 •

2014年5月—2015年3月美国FDA批准的突破性治疗药物

肖桂芝¹, 崔艳丽¹, 高宏伟², 贺 星¹, 沈雪砚¹, 陈常青¹

1. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

2. 天津水泥工业设计研究院有限公司, 天津 300400

摘 要: FDA 突破性治疗药物指定评审新政的实施填补了治疗某些疾病药物的空白, 并得到制药企业的积极响应。药品评价与研究中心(CDER)截止到2015年3月, 生物药品评价与研究中心(CBER)截止到2015年1月, FDA共收到299项突破性治疗药物申请, 其中授权87项, 拒绝161项, 其余51项处在审查中, 2014年5月—2015年3月获批了18项突破性治疗药物, 从药物治疗类别、作用靶点或机制、获得批准上市情况以及不良反应等方面重点介绍其中的突出品种。

关键词: FDA; 药品评价与研究中心; 生物药品评价与研究中心; 突破性治疗

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)05-0475-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.001

Breakthrough therapies designation drugs approved by FDA from May 2014 to March 2015

XIAO Gui-zhi¹, CUI Yan-li¹, GAO Hong-wei², HE Xing¹, SHEN Xue-yan¹, CHEN Chang-qing¹

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

2. Tianjin Cement Industry Design & Research Institute Co., Ltd, Tianjin 300400, China

Abstract: The implementation of new policy of breakthrough therapies designation drugs approved by FDA fills the blank for the treatment drugs of certain diseases, and it has got a positive response from the pharmaceutical industry. By the end of March 2015 of Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2015 of Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), FDA received total 299 requests for breakthrough therapies designation drugs, of which 87 requests were granted, 161 requests were denied, and the other 51 requests were under examination. Eighteen breakthrough therapies designation drugs were approved from May 2014 to March 2015, and the outstanding varieties of which are introduced from drug treatment category, targets or mechanisms, the situation of approval, and adverse reaction.

Key words: FDA; Center for Drug Evaluation and Research; Center for Biologics Evaluation and Research; breakthrough therapies

突破性治疗药物指定新政实施近3年来, 虽然实施过程中社会上出现了有关安全等方面的担忧, FDA在新药安全性和有效性之间寻找平衡点, 确保患者用药安全的前提下, 填补了治疗某些疾病药物的空白, 为患者带来福音, 如尼达尼布和吡非尼酮在美国的获批, 为饱受慢性、致命性特发性肺纤维化患者提供了希望和帮助。制药企业申请的热情依然不减, 提交的申请数量逐年缓慢上升。2012—2015财政年突破性治疗药物的申请数量缓慢上升, 据

FDA最新公布的突破性治疗药物收审数据统计, 药品评价与研究中心(CDER)截止到2015年3月, 生物药品评价与研究中心(CBER)截止到2015年1月, FDA共收到299项突破性治疗药物申请, 其中授权87项, 拒绝161项, 其余51项处在审查中。FDA加快重要药物审批的4种程序以及2014年4月底前获得批准的突破性治疗药物已经在先前研究中进行报道^[1], 本文将从药物治疗类别、作用靶点或机制、获得批准上市情况以及不良反应等方面重

收稿日期: 2015-04-07

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

点介绍 2014 年 5 月—2015 年 3 月获批的 18 项突破性治疗药物中的突出品种,按领域分类,肿瘤位列第一

(7 项),感染和呼吸系统并列第二(均为 4 项),感觉器官用药 2 项,血液与造血系统用药 1 项,见表 1。

表 1 2014 年 5 月—2015 年 3 月美国 FDA 批准的突破性治疗药物

Table 1 Breakthrough therapies designation drugs approved by FDA from May 2014 to March 2015

通用名	作用靶点	适应症	申请公司	批准日期
阿普西柏	血管内皮细胞生长因子	糖尿病黄斑水肿患者糖尿病视网膜病变	Regeneron	2015-03-25 ^a
ivacaftor	囊性纤维化跨膜传导调节因子	2 岁及以上囊性纤维化 6 岁及以上囊性纤维化	Vertex	2015-03-17 2014-12-29 ^b
雷珠单抗	血管内皮细胞生长因子	糖尿病黄斑水肿性视网膜病变	基因泰克/罗氏	2015-02-06
palbociclib	周期蛋白依赖性激酶 4/6	ER ⁺ /HER ² -绝经后晚期乳腺癌	辉瑞	2015-02-03
ibrutinib	Bruton 酪氨酸激酶	Waldenstrom 巨球蛋白血症 17p 缺失慢性淋巴细胞白血病	Pharmacyclics	2015-01-29 ^b 2014-07-28 ^b
bexxero	脑膜炎双球菌	B 型脑膜炎球菌	诺华	2015-01-23
nivolumab	程序性细胞死亡蛋白 1	黑色素瘤	百时美施贵宝	2014-12-22
ombitasvir, patitaprevir, ritonavir, dasabuvir	NS5A/NS3/4A/CYP3A/ 非核苷 NS5B	基因 1 型丙肝	艾伯维	2014-12-19
blinatumomab	CD19/CD3	费城染色体阴性复发或难治性急性淋巴细胞白血病	安进	2104-12-03
trumenba	脑膜炎双球菌	B 型脑膜炎球菌	辉瑞	2014-10-29
吡非尼酮	不详	特发性肺纤维化	Intermune	2014-10-15
尼达尼布	酪氨酸激酶	特发性肺纤维化	勃林格殷格翰	2014-10-15
sofosbuvir/ledipasvir	NS5B/NS5A	丙肝	吉利德	2014-10-10
pembrolizumab	程序性死亡受体-1	黑色素瘤	默克	2014-09-04
艾曲波帕	血小板生成素受体	重型再生障碍性贫血	葛兰素史克	2014-08-26 ^b
idelalisib	磷酸肌醇酯 3-激酶	慢性淋巴细胞白血病	吉利德	2014-07-23

a-补充生物制品许可申请 b-补充新药申请

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

1 抗肿瘤类药物

2014 年 5 月—2015 年 3 月, FDA 经突破性治疗药物指定批准了 6 个抗肿瘤药物的 7 项适应症。先前有文章报道了 ibrutinib 在 2013 年 11 月获得 FDA 批准用于治疗接受过至少一种治疗的套细胞淋巴瘤^[1],两个新适应症分别在 2014 年 7 月和 2015 年 1 月获得 FDA 批准,见表 1。下面主要介绍抗肿瘤药物 palbociclib、nivolumab、pembrolizumab 和 idelalisib。

1.1 palbociclib

2015 年 2 月 3 日, FDA 加速批准了 palbociclib 联合来曲唑(FDA 批准的一种治疗绝经期妇女乳腺癌药物)治疗未接受过激素治疗的雌激素受体阳性、人类表皮生长因子受体 2 阴性(ER⁺/HER²-)的绝

经后晚期乳腺癌^[2-3]。palbociclib 与来曲唑的联合应用为晚期乳腺癌患者提供了新的治疗选择。除此之外, palbociclib 还获得 FDA 授予突破性治疗药物和优先审评资格,较预期提前 2 个月获得批准。

在美国,乳腺癌为女性第二大常见癌症。美国国家癌症研究所估计美国有 23.3 万乳腺癌患者,在 2014 年约有 8 万人死于乳腺癌。

palbociclib 为辉瑞公司开发的一种口服细胞周期依赖性激酶(CDKs) 4/6 抑制剂。CDKs 4/6 是细胞周期的关键调节因素,处于细胞增殖信号通路的下游。在体外, palbociclib 通过阻断细胞周期的进程减少 ER⁺乳腺癌细胞增殖。palbociclib 联合抗雌激素的治疗方法能够降低视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)的磷酸化,从而导致蛋白调控转录因子 2(E2F)

表达和信号降低,增加细胞衰老。因此与单药治疗相比,联合 palbociclib 用药能促进细胞生长停滞^[4]。药物最常见的副作用是中性粒细胞减少、白细胞减少、疲劳、红细胞减少(贫血)、上呼吸道感染、恶心、口腔发炎、脱发、腹泻、血小板减少症、食欲减少、呕吐、精神不振、周围神经病和鼻出血。

1.2 nivolumab

2014年12月22日,FDA加速批准 nivolumab 用于治疗不能切除或对药物无应答的晚期黑色素瘤。在美国,黑色素瘤是排位第5的常见癌症^[5]。nivolumab通过抑制程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)发挥作用,这些蛋白阻断身体免疫系统对黑色素瘤攻击的反应。nivolumab用于之前经过伊皮木单抗治疗的患者、BRAF V600基因突变的黑色素瘤患者以及使用伊皮木单抗联合 BRAF 抑制剂治疗的患者。

nivolumab 是自2011年以来第7个获得FDA批准的黑色素瘤治疗药物。nivolumab较预定时间提前3个月获得FDA批准。由于与现有治疗方式相比,初步的临床研究证明 nivolumab 可能提供实质性的治疗改善,因此其还获得FDA授予突破性治疗药物指定、优先审评和孤儿药资格。

120例不可切除或晚期黑色素瘤患者参与的临床试验证明 nivolumab 具有有效性。结果表明,32%的参与者肿瘤缩小(客观应答率),这种效应至少持续了6个月以上。最常见的药物副作用为皮疹、发痒、咳嗽、上呼吸道感染、和液体潴留(水肿)。最严重的副作用为免疫介导的不良反应,它们可累及健康器官(包括肺、结肠、肝、肾以及产生激素的腺体)。

1.3 pembrolizumab

pembrolizumab 是第一个获得FDA批准的PD-1阻断抗体,为注射用制剂。2014年9月4日,根据肿瘤的应答率和应答的持久性,FDA通过加速批准程序批准其用于接受伊匹单抗疗法后不可切除性或转移性黑色素瘤患者的治疗^[6]。

FDA对 pembrolizumab 的批准是按加速批准计划进行的。这一计划可以让患者更早地获取有前景的新药,同时制药公司要进行验证性临床试验,因为在生存期或疾病相关症状方面的改善尚未确定。对于能够治疗严重疾病或具有优于(显著改善有效性或安全性)现有治疗手段潜力的药物可以获得优先审评的资格。因为申请者通过初步临床证据证明其可以提供与现有治疗药物相比的实质性进

展,FDA授予 pembrolizumab 突破性治疗药物资格。孤儿药资格授予旨在治疗罕见疾病的药物。pembrolizumab 同时获得了FDA的快速通道指定、优先审评、突破性治疗药物指定和孤儿药资格^[7]。

一项纳入173例既往经过治疗后疾病又恶化的晚期黑色素瘤患者的临床试验表明 pembrolizumab 具有有效性。所有受试者均接受 pembrolizumab 治疗,用药剂量在推荐剂量(2 mg/kg)和高剂量(10 mg/kg)中二选一。有一半患者接受推荐剂量治疗,其中大约24%患者肿瘤缩小。这种效果可以持续1.4~8.5个月。在高剂量组中,有类似比例的患者肿瘤出现缩小。

pembrolizumab 的安全性是基于411例晚期黑色素瘤患者参与的临床试验结果。最常见的副作用有疲劳、咳嗽、恶心、皮肤瘙痒、皮疹、食欲下降、便秘、关节疼痛(关节痛)和腹泻。pembrolizumab 有潜在的免疫介导的严重副作用。在411例晚期黑色素瘤受试者中,累及健康器官(包括肺、结肠、产生激素的腺体及肝脏)的免疫介导的严重副作用很少发生。

pembrolizumab 是自2011年以来第6个获得FDA批准的黑色素瘤治疗药物^[8],意味着黑色素瘤研究取得良好进展。之前获得FDA批准的5个黑色素瘤药物分别为伊匹单抗(2011年)、聚乙二醇化干扰素 α -2b(2011年)、威罗菲尼(2011年)、达拉菲尼(2013年)和曲美替尼(2013)。这些药物具有多种不同的作用机制,为黑色素瘤患者带来新的治疗选择。

1.4 idelalisib

idelalisib 由吉利德公司开发的首个选择性口服有效的磷脂酰肌醇3-激酶 δ (PI3K)抑制剂,能高度选择性地作用于 δ 亚基^[9]。PI3K在B细胞的活化、增殖和分化过程中发挥重要作用。PI3K信号通路在多种B细胞白血病和淋巴瘤中处于活化状态。idelalisib与PI3K结合能够阻断一些促进B细胞分化的信号通路^[10]。

2014年7月23日,FDA批准抗癌药 idelalisib 用于3种类型血液肿瘤患者的治疗^[11],分别为:(1) idelalisib 联合罗氏抗癌药利妥昔单抗治疗因现有医疗条件不适合利妥昔单抗单独治疗的复发性慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者;(2) idelalisib 治疗既往接受过至少2种系统治疗方案的复发性滤泡B细胞非霍奇金淋巴瘤(FL)患者;(3) idelalisib 治疗

既往接受过至少2种系统治疗方案的小细胞淋巴瘤(SLL)患者。

FDA以常规审批程序批准 idelalisib 用于 CLL 患者,而基于总缓解率(ORR)数据加速批准 idelalisib 的另外两个适应症 FL 和 SLL。

idelalisib 是第5个以突破性治疗药物资格获FDA批准的药物,也是第3个获得FDA批准用于治疗 CLL 的突破性治疗药物^[12]。idelalisib 是吉利德的首个肿瘤产品,标志着吉利德正式进入份额最大的肿瘤药物市场,并与其他大型药企竞争。据吉利德公司年报,idelalisib 在2014年上市当年几个月的销售额高达2300万美元^[13]。由于 idelalisib 一举获批3个适应症,市场对于 idelalisib 的表现预期也比较乐观,EvaluatePharma 分析师预计,到2020年,idelalisib 的年销售额将突破12.38亿美元,使其当之无愧的成为吉利德后期管线中的一枚重磅明星药物^[14]。

2 抗感染类药物

2014年5月—2015年3月获得FDA批准的抗感染类突破性治疗药物共有4个,重点介绍治疗丙型肝炎复方中的一个品种 sofosbuvir/ledipasvir。

2014年10月10日,美国FDA批准了吉利德全口服、一天一次的抗丙肝二联复方 sofosbuvir(400 mg)和 ledipasvir (90 mg) 治疗基因1型的丙型肝炎感染。sofosbuvir/ledipasvir 是第3个获得FDA批准的用于治疗丙型肝炎病毒感染的药物,首个获得批准的治疗基因1型的丙肝复方口服制剂,也是第一个被批准的不需要联合干扰素或利巴韦林的丙肝治疗方案^[15-16]。

据吉利德2014年度财务报告,sofosbuvir/ledipasvir 在2014年上市当年的销售额高达21.27亿美元,未来仍会继续快速增长,有分析师预测到2017年 sofosbuvir/ledipasvir 的销售额将达到94.70亿美元^[13]。

sofosbuvir/ledipasvir 还获得FDA优先审评和突破性治疗药物指定。支持FDA批准 sofosbuvir/ledipasvir 的关键数据主要来自3个共有1518例患者参与的III期临床试验。参与试验的受试者包括既往未接受过治疗患者或对之前治疗没有反应的肝硬化患者。受试者随机分到 sofosbuvir/ledipasvir 治疗组和 sofosbuvir/ledipasvir/利巴韦林联合治疗组。试验旨在衡量在完成治疗后至少12周以上血液中是否不再检测到丙型肝炎病毒,即12周持续病毒学应答率(SVR12),其能证明参与者丙型肝炎感染是否治愈。3项试验结果均显示 sofosbuvir/ledipasvir 有

效,SVR12在94%以上。最常见的副作用为疲劳和头痛。在所有3个临床试验中,利巴韦林没有提高患者应答率^[17]。

3 呼吸系统用药

2014年5月—2015年3月获得FDA批准的呼吸系统领域的突破性治疗药物共有3个药物的4项适应症,重点介绍2个特发性肺纤维化(IPF)治疗药物。

3.1 吡非尼酮

吡非尼酮最初由 Intermune 和 Shionogi 公司研究开发,现已被罗氏收入囊中,2014年罗氏以83亿美元收购 Intermune 公司。吡非尼酮为口服的吡啶类药物,剂型为胶囊剂,目前作用机制不明确,但是能调节许多细胞因子,包括转化生长因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子(CTGF)、血小板衍生因子(PDGF)和肿瘤坏死因子(TNF- α),改变胶原表达合成和累积,抑制细胞外基质增殖和表达,具有抗炎、抗氧化及抗纤维化的作用^[18]。IPF是一种病因不明,危害大且具有致命性威胁的疾病,以肺部的进行性纤维化损害为特征的慢性进展性疾病,是最为常见的特发性间质性肺炎。IPF患者通常出现呼吸气短、咳嗽和日常运动活动困难等症状。当前的治疗方法包括氧气疗法、肺康复和肺移植。

2014年10月15日,吡非尼酮获得FDA批准治疗IPF^[19],FDA基于3项大型III期临床试验(ASCEND、CAPACITY 1和CAPACITY 2)批准吡非尼酮上市。在ASCEND试验研究中,主要的终点为用力肺活量(FVC)百分比改变(尽力深吸后呼出气体的量),可以评估肺部工作的好坏。与对照组相比,治疗组患者肺功能下降速度减慢。

FDA还授予吡非尼酮快速通道、优先审评、孤儿药、突破性治疗药物指定等地位^[20]。

2011年,吡非尼酮获得欧盟批准上市,早在2008年首次获得日本批准上市,目前已在包括中国在内的多个国家地区上市,用于治疗IPF^[21]。

吡非尼酮主要的不良反应有肝酶升高和光敏感或皮疹,吡非尼酮和安慰剂组分别为3.7%、0.8%、9.0%、1.0%。吡非尼酮和安慰剂组由于胃肠道不良反应停止治疗的患者分别为2.2%、1.0%。

3.2 尼达尼布

尼达尼布是勃林格殷格翰公司针对IPF开发的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI),其能阻断参与肺纤维化进程中的多种信号通路。

2014年10月15日, FDA批准尼达尼布用于治疗IPF, 此次批准基于III期临床试验的结果, 试验显示尼达尼布可使绝大多数IPF患者人群获益于疾病进展的减缓, 表现为可降低肺功能年下降率, 降幅约为50%, 而肺功能年下降率是评估疾病进展的指标, 其中也包括处于疾病早期阶段的患者(用力肺活量占预计值的百分比>90%)、高分辨率计算机体层扫描(HRCT)未检出蜂窝肺病变和/或合并肺气肿的患者。

尼达尼布是首个在两项具有相同研究设计的III期临床试验中均达到主要终点的IPF靶向治疗药物。尼达尼布还可显著降低IPF急性加重发生风险。IPF急性加重可显著影响疾病进程, 导致肺部疾病恶化的一系列事件。在因IPF急性加重而住院的患者中, 有半数会在住院期间死亡^[22]。

此次批准也使尼达尼布成为首个、也是唯一一个获准用于治疗IPF的TKI。尼达尼布每日给药两次, 每次1粒胶囊, 可确保便捷用药^[23]。

2014年7月, 尼达尼布成为FDA认定的首个IPF领域突破性治疗药物, 除突破性治疗药物指定外, 尼达尼布还获得FDA快速通道、优先审评以及孤儿药指定。

2015年1月15日, 通过加速审批和2014年11月20日获得的CHMP的支持意见, 欧盟委员会(EC)已批准将尼达尼布用于治疗IPF, 在欧盟尼达尼布同样被指定为孤儿药^[24]。

尼达尼布最常见($\geq 5\%$)的副作用有腹泻、恶心、腹痛、呕吐、肝酶升高、食欲下降、头痛、体重下降和高血压^[25]。不建议中度-重度肝病患者使用尼达尼布。尼达尼布导致胚胎出生缺陷或死亡, 女性患者在服用尼达尼布期间不适宜怀孕, 在停药至少3个月以上才可以准备怀孕。

4 感觉器官用药

2014年5月—2015年3月获得FDA批准的感觉器官突破性治疗药物都为眼科药物, 有阿柏西普注射液和雷珠单抗。

4.1 阿柏西普注射液

阿柏西普注射液为Regeneron和拜耳公司共同研发的眼科药物, 是一种新型玻璃体内注射用血管内皮细胞生长因子(VEGF)抑制剂, 也是一种重组融合蛋白。阿柏西普注射液作为VEGF家族各成员(包括VEGF-A)及胎盘生长因子(PlGF)的一种可溶性高亲和力受体发挥作用, 抑制这些因子与

同源VEGF受体结合, 从而抑制异常的血管生成及渗漏。目前, Regeneron和拜耳合作全球开发商业化阿柏西普注射液, Regeneron保留其在美国的独占权利, 拜耳则获得该药在美国以外市场的独占权。据Regeneron年报数据, 2014年阿柏西普注射液在美国的销售净利润为17.36亿美元, 较2013年增长23%, 而拜耳公司在美国以外的市场销售阿柏西普注射液的净利润由2013年的4.72亿美元上升到2014年的10.38亿美元^[26], 增长势头强劲。

2015年4月, 拜耳公司向中国提交了阿柏西普注射液治疗湿性黄斑变性的新药申请。

美国FDA批准了阿柏西普注射液的多个适应症。2011年11月18日, FDA批准阿柏西普注射液用于治疗新生血管(湿性)年龄相关黄斑变性(AMD), 也是获批的第一个适应症^[27]。

2012—2014年, 阿柏西普注射液又获得FDA批准用于治疗视网膜静脉闭塞黄斑水肿(RVO)、糖尿病性黄斑水肿和视网膜中央静脉阻塞(CRVO)黄斑水肿。

2014年, FDA授予阿柏西普注射液治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)患者糖尿病性视网膜病变(DR)的突破性治疗药物资格, 该认定是基于两项III期研究(VIVID-DME和VISTA-DME)的积极数据, 显示经过2年治疗后, DME患者DR病情得到了显著改善($P<0.05$)。2015年3月25日, 阿柏西普注射液治疗DME患者DR的适应症获得FDA批准。目前获得批准用于治疗DR的药物只有雷珠单抗和罗氏的抗癌药贝伐单抗。但是贝伐单抗为超说明书使用用于治疗DME。

由美国国家卫生研究院(NIH)的国家眼科研究所进行的一项临床试验比较阿柏西普注射液、贝伐单抗和雷珠单抗注射液治疗DME的效果^[28-29]。结果发现3个药物是安全和有效的, 经稀释的贝伐单抗在治疗AMD方面与阿柏西普注射液和雷珠单抗的效果相仿, 但是, 阿柏西普注射液和雷珠单抗注射液的价格比贝伐单抗贵10倍多。贝伐单抗的超说明书使用开始流行, 通过特定资质的药房分装稀释, 由眼科医生处方供患者临床使用, 因价格便宜, 深受眼科医生和患者欢迎, 但是尚未得到FDA的正式批准, 在安全使用和生产(分装)质量控制上还有隐患^[30]。

4.2 雷珠单抗

雷珠单抗由罗氏旗下基因泰克和诺华合作开发

的一种人源化的治疗性抗体片段,为血管内皮细胞生长因子抑制剂,能够抑制血管内皮细胞生长因子A的活性。血管内皮细胞生长因子A在新血管生成和血管通透性方面发挥重要作用,在湿性AMD和其他眼科疾病如DME和RVO中水平升高。

雷珠单抗的第一个适应症于2006年获批^[31]。2015年2月6日,FDA批准雷珠单抗用于治疗DME患者DR,为该适应症获得FDA批准的首款治疗药物,也是2006年以来,雷珠单抗获得批准的第4个适应症。DME在DR的任何阶段都能发生,同时也是美国成年人致盲的主要原因。估计,在美国约有75万DME患者,其中约10%(7.5万)为DR患者。因此雷珠单抗的市场广阔且非常有利可图。

雷珠单抗获得FDA批准的适应症包括AMD、RVO继发黄斑水肿(ME)、DME(第一个获得FDA批准药物)。除美国外,雷珠单抗已经在全球超过100个国家获批上市,包括用于治疗AMD、DME、视网膜分支静脉阻塞(BRVO)黄斑水肿和视网膜中央静脉阻塞(CRVO)黄斑水肿。

基因泰克公司已经开展了关于雷珠单抗的8项关键性临床试验,全球范围的21项试验中参与患者已超过9 080例。试验结果证明雷珠单抗有效和安全,基于两项III期临床试验(RISE和RIDE)的结果,雷珠单抗获得FDA授予突破性治疗药物和优先审评指定。

雷珠单抗为注射用处方药物。眼内或眼睛周围有感染者,对雷珠单抗以及其所含成分过敏者都不建议使用雷珠单抗。最常见的眼部副作用为眼睛红、眼睛疼痛、视觉不清和眼压升高。最常见非眼睛相关的副作用是鼻子和喉咙感染,头痛、肺、呼吸道感染和恶心。

有些患者使用后会现视网膜分离以及眼内严重感染。患者出现严重致命性血栓不良反应如心脏病和卒中非常罕见。有些患者在注射后1 h内出现眼压升高。严重的副作用有眼内炎症,与注射过程相关的问题如白内障很少。这些副作用可使视觉变得更糟。

5 血液与造血系统用药

艾曲波帕是由葛兰素史克公司开发的一个小分子、非肽类血小板生成素(TPO)受体激动剂,通过诱导骨髓干细胞的增殖和分化而增加生成血细胞^[32-33]。重型再生障碍性贫血(SAA)是一种罕见的血液疾病,患者骨髓无法制造足够的红细胞、白

细胞和血小板。该病的确切病因尚不清楚,但是SAA患者遭受致命性感染或出血。在美国,每年约有300~600例新确诊SAA患者。

2014年1月,FDA指定艾曲波帕为治疗SAA的突破性治疗药物,2014年4月FDA授予了艾曲波帕优先审评的资格。2014年8月26日,FDA批准葛兰素史克公司药物艾曲波帕的补充新药申请(sNDA),用于对免疫抑制疗法(IST)反应不足的SAA患者血细胞减少症的治疗,为这类患者提供了一线治疗的新选择^[34]。此次的获批是基于一项II期临床试验(09-H-0154),由国家心脏、肺和血液研究所(NHLBI)在国立卫生研究院开展,该临床研究共纳入了43名既往至少接受过一次免疫抑制疗法治疗而应答不足的SAA患者。服用艾曲波帕的初始剂量为50 mg,每天1次,服用两周,两周1个周期后加量至最大剂量150 mg,每天1次。主要终点为评估艾曲波帕初次用药12周后血液应答。如果16周之后没有观察到血液应答就停止治疗。其他有效性评估还包括中位应答持续时间。

服用艾曲波帕12周后,40%的患者($n=17$)产生血液应答,至少有1个血液指标(血小板、红细胞、白细胞)发生变化。在延伸治疗阶段,8名患者产生多系血液指标应答,其中4名患者逐渐停止治疗并维持这种血液应答(中位持续时间为8.1个月)。91%患者在基线时依赖输入血小板,而经过治疗应答的患者可以在8~1 096 d不用输入血小板(中位数时间为200 d)。86%患者在基线时依赖输入红细胞,服用艾曲波帕有血液应答的患者可以持续15~1 082 d(中位数时间为208 d)不用输入红细胞。

最常见($\geq 20\%$)的不良反应有恶心(33%)、疲倦(28%)、咳嗽(23%)、腹泻(21%)和头痛(21%)。研究中,患者通过骨髓穿刺的方法评估染色体是否发生异常,有8名患者出现了染色体异常,其中5名患者染色体发生复杂变化。如果发现新的染色体异常,应当考虑停止服用艾曲波帕。

6 结语

突破性治疗药物指定新政作为一种加快新药审评的监管方法,允许FDA和申请者遵循现代科学在药物开发和批准过程中建立更多的合作;同时,突破性治疗药物指定在实施中还建立了评估有潜力药物安全性和有效性的机制。虽然突破性治疗药物指定实施带来的长期影响目前不清楚,但是,其对临床开发方法、推进监管科学,患者获得新药和公

共卫生方面产生积极显著的影响^[35]。

FDA 实施突破性治疗药物指定的目标是加速患者获得救命药。虽然更快的临床开发过程在理论上可以直接加速药品获得时间,但是审批时间不是唯一的加快因素。加快临床开发对药物开发的其他过程带来压力,因为药物整个开发过程同样需要加快。很大程度上,突破性治疗药物为特殊药物,成本较高,而且也不能保证健康保险公司支付药物高成本的大部分。更广泛地说,缩短药物开发和审查时间,较早地获得药物意味着风险和受益并存,有可能带来影响公共健康的安全问题。

FDA 一直积极努力寻找平衡药物获得时间、安全性和有效性的方法。对于不满足条件的药物,FDA 会撤销或取消突破性治疗药物资格,如百时美施贵宝的抗丙肝治疗复方药物 daclatasvir/asunaprevir 和默克公司的复方 MK-5172/MK-8742。随着科学技术的进步,抗肿瘤药物研发白热化,许多靶向治疗药物需要诊断伴侣,该伴侣可以根据患者个体差异筛选不同的治疗使特定人群受益。目前诊断伴侣必须通过 FDA 单独的审批途径获得批准,还没有针对诊断伴侣的突破性指定程序(尽管和药物一起可能被授予优先审评),但是通常诊断伴侣要比药物晚几个月获得批准。

面对社会的肯定与质疑,FDA 未来继续将突破性治疗药物指定与新的科学发现结合进一步完善有关政策。紧跟药物开发的步伐与临床诊断的需求,FDA 有可能制定有关药物诊断伴侣的突破性指定程序和指导原则,同时加强监测突破性治疗药物上市后的安全,平衡患者受益-风险,在兼顾新药有效性和安全性的前提下,不忘解决临床未满足用药需求的目的。

参考文献

- [1] 肖桂芝,田苗,田红,等. FDA 加快新药审批程序及突破性治疗药物分析 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 447-454.
- [2] FDA approves Ibrance for postmenopausal women with advanced breast cancer [OL]. [2015-02-03]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm432871.htm>.
- [3] 崔艳丽,金玉洁,田苗,等. 周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 palbociclib [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1178-1182.
- [4] IBRANCE® (palbociclib) capsules, for oral use FDA label [OL]. [2015-02-03]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207103s000lbl.pdf.
- [5] FDA approves Opdivo for advanced melanoma [OL]. [2014-12-22]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427716.htm>.
- [6] KEYTRUDA (pembrolizumab) for injection, for intravenous use label [OL]. [2014-09-04]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125514lbl.pdf.
- [7] GADIS Webinar: Novel drugs approved in 2014 [OL]. [2015-02-25]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/resourcesforyou/healthprofessionals/ucm437948.pdf>.
- [8] FDA approves Keytruda for advanced melanoma [OL]. [2014-09-04]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm412802.htm>.
- [9] 崔艳丽,田红,金玉洁,等. 新型磷脂酰肌醇-3 激酶 δ 抑制剂 idelalisib [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 552-556.
- [10] US Food and Drug Administration Approves Gilead's Zydrelig (idelalisib) for relapsed chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma [OL]. [2014-07-23]. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/7/us-food-and-drug-administration-approves-gileads-zydelig-idelalisib-for-relapsed-chronic-lymphocytic-leukemia-follicular-lymphoma-and-small-lymphocytic-lymphoma>.
- [11] ZYDELIG (idelalisib) tablets, for oral use label [OL]. [2014-07-23]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206545lbl.pdf.
- [12] FDA approves Zydrelig for three types of blood cancer [OL]. [2014-07-23]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm406387.htm>.
- [13] Gilead Sciences announces fourth quarter and full year 2014 financial results [OL]. [2015-02-25]. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2015/2/gilead-sciences-announces-fourth-quarter-and-full-year-2014-financial-results>.
- [14] Gilead在抗感染药物领域之外还能再获成功吗? [OL]. [2014-07-28]. http://www.newdrug.cn/news/news_content.asp?cid=1&id=1620.
- [15] HARVONITM (ledipasvir and sofosbuvir) tablets, for oral use prescribing information [OL]. [2014-07-28]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205834s000lbl.pdf.
- [16] FDA approves first combination pill to treat hepatitis C [OL]. [2014-10-10]. <http://www.fda.gov/newsevents/news>

- room/pressannouncements/ucm418365.htm.
- [17] US Food and Drug Administration approves Gilead's Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir), the first once-daily single tablet regimen for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C [OL]. [2014-10-10]. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/10/us-food-and-drug-administration-approves-gileads-harvoni-ledipasvirsofosbuvir-the-first-oncedaily-single-tablet-regimen-for-the-treatment-of-genotype-1-chronic-hepatitis-c>.
- [18] 邵明香, 王维亭, 赵专友, 等. 抗肺纤维化新药吡非尼酮 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 409-414.
- [19] FDA approves Esbriet (pirfenidone) for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in the United States [OL]. [2014-10-16]. <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2014-10-16b.htm>.
- [20] Novel new drugs 2014 summary [OL]. [2015-01-15]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/ucm430299.pdf>.
- [21] CHMP recommends label update for Esbriet in idiopathic pulmonary fibrosis, strengthening mortality benefit and reinforcing safety profile [OL]. [2014-10-24]. CHMP recommends label update for Esbriet in idiopathic pulmonary fibrosis, strengthening mortality benefit and reinforcing safety profile.
- [22] FDA approves Ofev to treat idiopathic pulmonary fibrosis [OL]. [2014-10-5]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm418994.htm>.
- [23] 尼达尼布被FDA批准为美国首个特发性肺纤维化治疗药物 [OL]. [2014-10-16]. http://www.boehringer-ingelheim.com.cn/news_centre/press_releases/2014101601.html.
- [24] Ofev, nintedanib [OL]. [2015-01-15]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003821/human_med_001834.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- [25] OFEV (nintedanib) capsules, for oral use label [OL]. [2014-10-15]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205832s0001bl.pdf.
- [26] 2014 annual report [OL]. [2015-02-12]. http://files.shareholder.com/downloads/REGN/111937130x0x823964/AD560903-0C66-4FAC-A740-0E4AAF080BD1/REGN_2014_Annual_Report.pdf.
- [27] eylea BLA approval letter [OL]. [2011-11-18]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/125387s000ltr.pdf.
- [28] FDA approves new treatment for diabetic retinopathy in patients with diabetic macular edema [OL]. [2015-03-25]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm439838.htm>.
- [29] Which drug is best for treating diabetic macular edema, an eye complication of diabetes? [OL]. [2015-02-20]. <http://www.kellogg.umich.edu/news/15/eylea-diabetic-macular-edema.html>.
- [30] Bevacizumab, from Wikipedia, the free encyclopedia [OL]. [2015-04-29]. <http://en.wikipedia.org/wiki/Bevacizumab>.
- [31] FDA approves Genentech's Lucentis (Ranibizumab Injection) for treatment of diabetic retinopathy in people with diabetic macular edema [OL]. [2015-02-06]. <http://www.gene.com/media/press-releases/14585/2015-02-06/fda-approves-genentechs-lucentis-ranibiz>.
- [32] 肖桂芝, 贺星, 田红, 等. 用于治疗慢性特发性血小板减少性紫癜药物: Eltrombopag [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 476-478.
- [33] Promacta (eltrombopag) tablets, for oral use prescribing information [OL]. [2014-08-26]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022291s0121bl.pdf.
- [34] GSK receives FDA approval of an additional Promacta (eltrombopag) indication for use in patients with severe aplastic anaemia (SAA) who have had an insufficient response to immunosuppressive therapy (IST) [OL]. [2014-08-26]. <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2014/gsk-promacta-eltrombopag-receives-fda-approval-of-an-additional-indication/>.
- [35] Breakthrough therapy designation. The FDA has new authority to expedite the approval process for drugs intended to treat serious or life-threatening conditions [OL]. [2015-05-15]. http://www.rwjf.org/content/dam/farm/reports/issue_briefs/2014/rwjf413386.