

2016 年 FDA 和 EMA 批准的新药

汤立达, 肖桂芝

天津药物研究院, 天津 300193

1 FDA 批准的新药总览

在连续两年高位数之后, FDA 批准的新药数量在 2016 年急剧下降, 只有 22 个, 位于 1993 年以来的第 19 位, 该数量不仅远低于 2015 年的批准数, 也低于过去 5 年的平均批准数 35 个以及 10 年的平均批准数 29 个。1993 年以来 FDA 每年度批准的新药数量见图 1。2016 年 FDA 药品评价和研究中心 (CDER) 批准的新药见表 1, 其中有 5 个已经在中

国申请进口或临床验证, 表明国际制药公司对中国市场的重视。2016 年获批新药中有 7 个获得突破性疗法资格, 占 32%, 2015 年有 10 个 (10%), 2014 年有 9 个 (22%)。至今已有 141 个品种获得突破性疗法资格, 有人认为 FDA 设定的突破性疗法的门槛可能太低了。2016 年 FDA 批准了 9 个 (41%) 是孤儿药, 这与业界近来对罕见病兴趣增加相一致, 2015 年和 2014 年分别是 21 个 (47%) 和 17 个 (41%)。

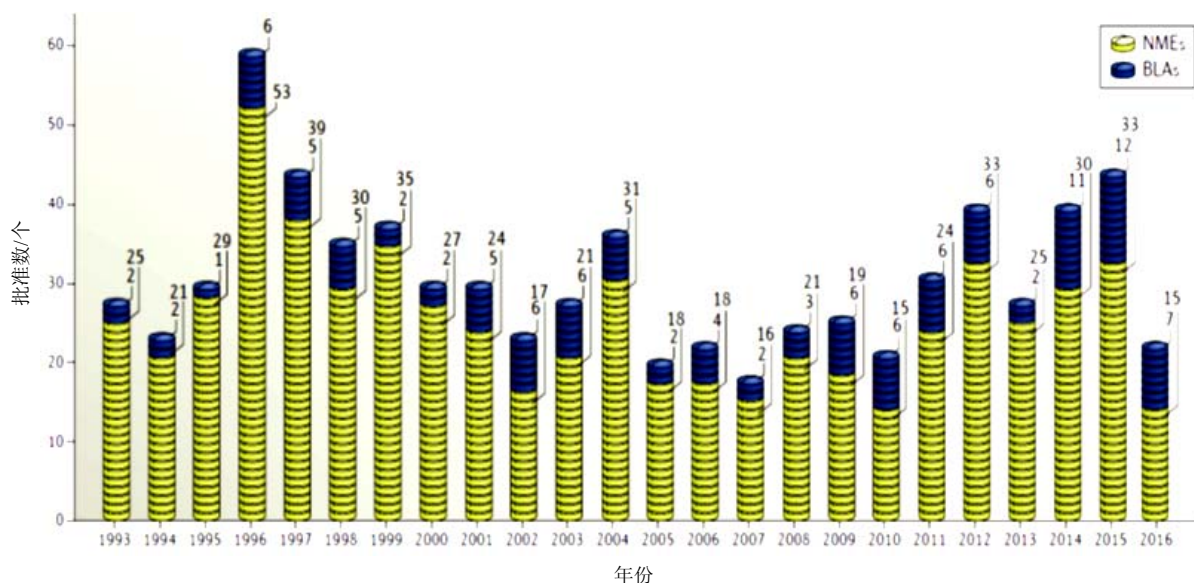


图 1 1993 年以来 CDER 历年批准的新药

Fig. 1 NMEs and BLAs approved by CDER since 1993

2016 年批准数量的下降并不能完全反映 FDA 或制药界的真实情况, 有些仅是因为提交申请或批准时间所致。如在 2015 年获批的 5 个品种按计划在 2016 年批准的, 如果考虑到这一因素, 则 2015 年和 2016 年批准获批的新药数量就很接近了。另外, 新药的申请数量也可以佐证这一观点, 至 2016 年 12 月中旬, 业界共提交了 36 个新药申请 (NDAs)

和生物制品许可申请 (BLAs), 2015 年和 2014 年全年的申请数量分别为 41、40 个。2016 年获批数量减少的另一个重要原因是被 FDA 拒绝的数量增多了, 这一年 FDA 共签发了 14 封完全回复函, 大部分遭拒的原因是申报者不符合 GMP 要求。综合分析各种原因, 这种现象并不意味着制药界出现了创新产出危机。2016 年 FDA 部分完全回应函见表 2。

收稿日期: 2017-02-09

作者简介: 汤立达 (1963—), 男, 研究员, 博士, 博士生导师, 主要从事新药研发和管理工作。Tel: (022)23006950 E-mail: tangld@tjpr.com

表 1 2016 年 CDER 新批的品种
Table 1 New CDER approvals in 2016

药物名称	公司名称	作用机制	适应症	审评类型	国内注册	
					申报公司	申报状态
elbasvir+grazoprevir	默克公司	NS5A 抑制剂/NS3/ 4A 蛋白酶抑制剂	基因 1 型和 4 型丙肝	P、B	默沙东研发（中国）有限公司	在审评
布瓦西坦	UCB	与 SV2A 结合	部分癫痫发作	S	UCB Pharma SA	已发批件
obiltoximab*	Elusys Therapeutics	对抗炭疽毒素 mAb	炭疽病	S、O	无	无
ixekizumab*	礼来	IL-17A 拮抗剂	斑块状银屑病	S	礼来	在审评
瑞利珠单抗*	梯瓦	IL-5 拮抗剂	严重性哮喘	S	无	无
defibrotide sodium	Gentium	纤维蛋白溶解	肝静脉闭塞性疾病	P、O	无	无
venetoclax	雅培	BCL-2 抑制剂	慢性淋巴细胞性白血病	P、O、B、A	无	无
匹莫范色林	Acadia Pharmaceuticals	非典型抗精神病药	帕金森病相关的幻觉和妄想	P、B	无	无
阿特朱单抗*	基因泰克	PDL1 抑制剂	膀胱上皮癌	P、B、A	F.Hoffmann-La Roche Ltd	在审评
奥贝胆酸	Intercept	FXR 激动剂	原发性胆汁性胆管炎	P、O、A	无	无
fluciclovine F-18	Blue Earth	放射性诊断剂	疑似前列腺癌复发	P	无	无
daclizumab*	百健	IL-2-targeted mAb	多发性硬化症	S	无	无
gallium Ga 68 dotatate	Advanced Accelerator Applications	放射性诊断剂	神经内分泌肿瘤	P、O	无	无
索非布韦/维帕他韦	吉利德	核苷酸类似物、NS5B 基因型 1-6 聚合酶抑制剂、HCVNS5A 抑制剂	丙肝	P、B	无	无
立他司特	Shire Pharmaceuticals	LFA1 拮抗剂	干眼病	P	无	无
利西拉来	赛诺菲	GLP1 受体激动剂	糖尿病	S	赛诺菲	已发批件
eteplirsen	Sarepta Therapeutics	靶向肌营养不良蛋白杜兴氏肌营养不良前 mRNA 的 ASO	肌营养不良	P、O、A	无	无
olaratumab*	礼来	PDGFRα 阻断抗体	软组织肉瘤	P、O、B、A	无	无
bezlotoxumab*	默克	抗艰难梭菌	艰难梭状芽孢杆菌感染的复发	P	无	无
crisaborole	辉瑞/Anacor 制药公司	PDE4 抑制剂	特应性皮炎	S	无	无
rucaparib	Clovis Oncology	PARP 抑制剂	BRCA 阳性卵巢癌	P、O、B、A	无	无
nusinersen	百健/Ionis 制药公司	靶向 SMN2 pre-mRNA 的 ASO	脊髓性肌肉萎缩	P、O	无	无

A-加速批准；B-突破性治疗药物；O-孤儿药；P-优先审评；S-标准审评；*-生物制品

表 2 2016 年 FDA 部分完全回复函
Table 2 Part of fully back to reply of FDA in 2016

药物名称	公司	性质	适应症	状态
drisapersen	BioMarin	Splice-modulating ASO	氏肌营养不良	暂停
deutetrabenazine	梯瓦	氘化 VMAT2 抑制剂	亨廷顿病	重新提交
rociletinib	克洛维斯肿瘤公司	T790M 突变 EGFR 抑制剂	非小细胞肺癌	暂停
andexanet alfa	Portola Pharmaceuticals	Xa 因子抑制剂解毒剂	Xa 因子抑制剂解毒剂	重新提交
sarilumab	再生元	抗 IL6R mAb	类风湿关节炎	预期重新提交
solithera	Cempra/默克	大环内脂抗生素	社区获得性肺炎	进行其他安全性研究

据波士顿咨询公司 (BCG) 的分析, 2016 年获批新药的累积销售峰值也将小于往年, 据预测其累加销售峰值约 350 亿美元, 仅为 2015 年新药峰值的一半。2016 年获批新药中有 11 个品种有发展成重磅炸弹的潜力, 2015 年批准品种中则有 16 个, 2014 年批准新品中有 12 个。不过, 这些销售额预测很不可靠, 误测率高达 40%。2016 年批准可能的重磅炸弹品种及销售峰值见图 2。

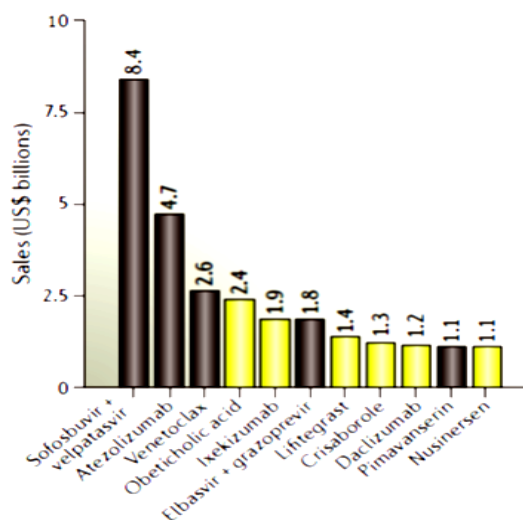


图 2 2016 年批准可能的重磅炸弹品种及销售峰值

Fig. 2 Anticipated blockbusters approved in 2016 and estimated sales

2 FDA 批准新药的类别构成

2016 年获批新药的类别构成见图 3, 一个重大变化是抗肿瘤新药不再占居占据优势, 2016 年只批准了 4 个 (18%), 远少于 2015 年的 14 个 (31%), 2014 年的 9 个 (22%), 和 2013 年的 9 个 (33%)。但这可能仅是暂时现象, 2016 年制药企业向血液学和肿瘤学办公室提交的新药申请约占申请量的三分之一。全社会仍倾向肿瘤、免疫疗法以及罕见病药物的开发。

新批准的抗肿瘤药中有 2 个的销售额有可能超过 20 亿美元。其中基因泰克公司的 atezolizumab 最有希望, 这是第 1 个靶向 PDL-1 的单抗。AbbVie 公司的 venetoclax 是另一候选者, 这是第 1 个阻止癌细胞逃离凋亡的小分子抑制剂, 同时也是第 1 个上市的蛋白-蛋白相互作用的抑制剂。

抗感染药物和神经系统药物均为 4 个。抗感染药物中, 吉利德的丙肝复方制剂 epclusa 被认为是 2016 年批准获批新药品种中最赚钱的。本品是聚合

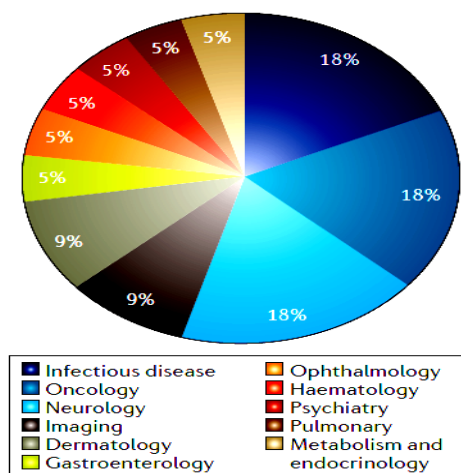


图 3 2016 年新批品种的领域分布

Fig. 3 Approvals by therapeutic area

酶抑制剂索非布韦和 NS5A 抑制剂 velpatasvir 的复方, 对所有 6 种基因型的 HCV 均有效, 吉利德尤其看好本品对基因型 2 和 3 (这是目前治疗丙肝药中疗效最差的二种基因型) 丙肝的疗效, 吉利德相信 epclusa 将成为抢占日益竞争激烈的市场的有力武器。

FDA 批准了默克公司的 bezlotoxumab 单抗, 这是一种开创性的毒素靶向的抗菌抗体药物, 用于防止艰难芽孢杆菌感染的反复。

神经系统药物中, FDA 特别给治疗 DMD 的 eteplirsen 开了绿灯, DMD 是由基因缺陷引起的肌肉退行性疾病。本品是一种反义寡核苷酸, 能够促进 51 外显子的表达, 以避免基因缺陷的后果。本品的批准也遭到一些界内人士的批评, 因为仅根据 12 例 II 期临床试验的结果。FDA 批准了另 1 个绞接修饰的反义寡核苷酸药物, Biogen&Ionis 公司治疗脊髓性肌萎缩症 (SMA) 的 nusinersen。SMA 是由于 SMN1 基因突变所致的肌肉无能疾病, nusinersen 可以修饰与 SMN2 基因相关的转录绞接, 于补代偿 SMN1 突变的功能。绞接修饰技术也给其他疾病提供了一种新的治疗手法。

Acadia 公司的匹莫范林是首个用于治疗伴有妄想、幻觉等精神症状的帕金森患者的药物, 多达一半的帕金森患者有此症状。

Biogen 公司抗 IL-2 单抗 daclizumab 获新批准用于多发性硬化病治疗。FDA 在 1997 年曾拒绝本品用于肾移植排斥, 后来罗氏获得了 daclizumab 治疗肾移植排斥的权力, 但因需求少于 2009 年撤市。

Intercept 公司的鹅去氧奥贝胆酸获得批准用于治疗原发性胆汁性胆管炎主胆管炎,证明了法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂的价值,但本品真正的市场价值在于将获得批准用于酒精性脂肪肝,这个目前临床未满足的治疗领域有 150 亿元的市场规模。

2016 年 CDER 未批准心血管系统和抗风湿类

药物。2016 年生物制品评价和研究中心 (CBER) 批准了去年有几个引人注目的新药,见表 3。3 个新批准的生物类似药加剧了融合蛋白和单抗的竞争,见表 4。

表 5 列出了部分可能在 2017 年获得批准的品种。罗氏的抗 CD20 单抗,提供了进行性多发性硬

表 3 2016 年 CBER 批准的部分新药

Table 3 Part of new CBER approvals in 2016

药物名称	公司名称	性质	适应症
idelvion	CSL Behring	凝血因子 IX-白蛋白融合蛋白	B 型血友病
kovaltry	拜耳	长效 VIII 因子	A 型血友病
afstyla	CSL Behring	长效 VIII 因子	A 型血友病
vaxchora	Pax Vax	口服霍乱疫苗 (活)	对霍乱弧菌免疫

表 4 2016 年批准的生物类似物

Table 4 Biosimilars approved in 2016

药物名称	商品名	公司名称	性质	2016 年原研公司销售额/亿美元
英夫利昔单抗-DYYB	Inflectra	Celltrion	TNF 阻断剂	88
依那西普-SZZS	Erelzi	山德士	TNF 阻断剂	91
阿达木单抗-ATTO	Amjevita	安进	TNF 阻断剂	164

表 5 2017 年部分有潜力获得批准的药物

Table 5 Part of potential approvals in 2017

药物名称	公司	作用机制	适应症	申报审评计划
ocrelizumab	罗氏	第 2 代抗 CD20 mAb	多发性硬化	3 月份 PDUFA
baricitinib	礼来	JAK 抑制剂	类风湿关节炎	4 月份 PDUFA
brigatinib	Ariad Pharmaceuticals	ALK 突变体抑制剂	非小细胞肺癌	4 月份 PDUFA
avelumab	默克 KGaA/ 辉瑞	PDL1 抑制剂	梅克尔细胞癌	5、6 月份 PDUFA
durvalumab	阿斯利康	PDL1 抑制剂	膀胱癌	第 2 季度 PDUFA
romosozumab	安进	抗骨硬化蛋白 mAb	骨质疏松	7 月份 PDUFA
KTE-C19	Kite Pharma	CART (CD19)	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	预计第 1 季度提交申请
CTL019	诺华	CART (CD19)	B 细胞急性淋巴细胞白血病	预计第 1 季度提交申请
voretigene neparvovec	Spark Therapeutics	基因治疗 (RPE65)	Leber's 先天性黑蒙	预计在上半年提交申请
AG-221	Agios	IDH 抑制剂	急性骨髓性白血病	预计提交申请

皮病的新疗法,安进公司的 romosozumab 是首个抗硬骨素单抗,可以促进骨质形成,减少骨吸收,用于治疗骨质疏松。个别 2016 年被 FDA 拒绝的品种在 2017 年再次申请,其中就有梯瓦公司的氘化四苯噻嗪,这是第 1 个氘化药物。

3 EMA 批准新药的简况

EMA 在 2016 年也只批准了 27 个新治疗产品,

少于 2015 年的 39 个和 2014 年的 40 个。EMA 批准的产品中包括了小分子药物、抗体、血液制品、细胞产品及疫苗等,FDA 的 CDER 只包括小分子药物和部分生物制品,二者间没有可比性。

EMA 批准的产品大部分都是 FDA 2016 年或 2015 年批准的品种,但有 1 个明显的差异,就是欧盟批准了 2 个前沿性的细胞治疗产品,FDA 还没有批准。

GS 公司的 strimvelis 是欧盟批准的第 2 个基因治疗产品, 用于治疗腺苷脱氨酶 (ADA) 缺陷所造成的严重免疫缺陷, 这些细胞从特定患者的骨髓中制备, 并在体外导入可表达 ADA 的病毒载体。

EMA 批准的另 1 个细胞治疗产品是 MolMed 公司的 zalmoxis, 这是一种经过基因改造后的外源 T 细胞, 携带有低亲和力的神经生长因子受体和疱疹病毒胸腺嘧啶激酶 (HSV-TK Mut2), EMA 批准本品用于治疗造血干细胞移植后免疫系统的重建。HSV-TK Mut2 是一种自杀开关, 一旦这些 T-细胞可

能使宿主致病时, 就引发这些细胞对更昔洛韦、缙更昔洛韦的敏感性。

EMA 率先批准了礼来的 JAK 抑制剂 baricitinib 用于治疗风湿性关节炎, FDA 对本品的批准按 PDUFA 预计在 2017 年 4 月。

有 2 个在 2016 年被 FDA 拒绝的新药在 EMA 获批, 一个是 Amicus 的 migalastat, 这是一种治疗 Fary 病的药物伴侣, 还有一个是安进的 etelcalcetide, 这是一种拟钙剂, 用于治疗慢性肾炎所致的继发性高甲状旁腺机能亢进。