

• 上市新药 •

2012 财政年度 FDA 新药批准数量再创新高

袁永兵, 邵文, 时圣明, 陈常青
天津药物研究院, 天津 300193

关键词: FDA; 新药; 新分子实体; 处方药使用费法案 (PDUFA)

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)01-0069-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.01.

2012 财政年度 (2011 年 10 月 1 日—2012 年 9 月 30 日) 中, 美国食品和药物管理局 (FDA) 共批准了 35 个全新的药物, 其中 31 个被列为新分子实体 (NMEs)。这一数据与 2011 财政年度相同, 是 2004 年以来的最高水平之一。

1 2012 财政年度 FDA 批准的新药概况

FDA2012 财年批准的新药中有 32 个也已在其他

国家获得批准, 但是在美国全球首次批准药物为 24 个, 占 75%。77% 的药物在首轮评审后即获批准。35 个新药中的 34 个 (97%) 是在处方药使用费法案 (PDUFA) 规定的时限内完成审批, 超过了 PDUFA 规定的 90% 的新分子实体药物应在规定期限完成审批的要求。通过优先审评获得批准的新药有 12 个, 见表 1、2^[1]。

表 1 2012 财政年度 FDA 批准的优先审评新药
Table 1 Priority drugs approved in FY 2012

商品名	化学名	批准日期	适应症	罕见病 药物	首先在美 国获批	满足 PDUFA 日期	首轮 获批	提交者
Amyvid	florbetapir F18	2012-04-06	用于估测认知功能障碍患者大脑中 β-淀粉样蛋白斑块密度		√	√		Avid Radio-pharmaceuticals 公司
Choline C11	—	2012-09-12	用于疑似前列腺癌的 PET 成像		NA	√	√	梅奥诊所 PET 放射化学厂
Erivedge	vismodegib	2012-01-30	用于晚期基底细胞癌		√	√	√	基因泰克公司
Erwinaze	asparaginase erwinia chrysanthemii	2011-11-18	用于急性淋巴细胞白血病以及对大肠杆菌衍生性门冬酰胺酶和培门冬酶化疗药物过敏的患者	√			√	EUSA 制药 (美国) 公司
Eylea	aflibercept	2011-11-18	治疗有新生血管 (湿) 年龄相关黄斑变性 (AMD) 患者		√	√	√	Regeneron 制药有限公司
Jakafi	ruxolitinib	2011-11-16	治疗骨髓纤维化	√	√	√	√	Incyte 公司
Kalydeco	ivacaftor	2011-11-31	用于 G551D 突变囊性纤维化 (CF) 患者	√	√	√	√	Vertex 制药公司
Perjeta	pertuzumab	2012-06-08	用于 HER2 阳性转移性乳腺癌患者		√	√	√	基因泰克公司
Stivarga	regorafenib	2012-09-27	治疗转移性结直肠癌		√	√	√	拜耳医疗保健制药公司
Voraxaze	glucarpidase	2012-01-17	治疗由于肾衰血中氨甲蝶呤毒性水平的患者	√	√	√	√	BTG 国际公司
Xtandi	enzalutamide	2012-08-03	用于转移性去势抵抗性前列腺癌		√	√	√	Medivation 公司
Zaltrap	ziv-aflibercept	2012-08-03	用于转移性结直肠癌		√	√	√	赛诺菲美国公司

收稿日期: 2013-01-15

作者简介: 袁永兵, 助理研究员。E-mail: yuanyb@tjipr.com

表2 2012 财政年度 FDA 批准的标准审评新药

Table 2 Standard drugs approved in FY 2012

商品名	化学名	批准日期	适应症	罕见病 药物	首先在美 国获批	满足 PDUFA 日期	首轮 获批	提交者
Aubagio	teriflunomide	2012-09-12	用于治疗成人复发性多发性硬化症		√	√	√	赛诺菲美国公司
Belviq	lorcaserin hydrochloride	2012-06-27	用于慢性体重控制		√	√		Arena 制药公司
Bosulif	bosutinib	2012-09-04	用于治疗慢性髓细胞性白血病 (CML)	√	√	√	√	辉瑞公司
Elelyso	taliglucerase alfa	2012-05-01	用于治疗罕见遗传疾病——戈谢病	√	√	√		Protalix 生物制药公司
Ferriprox	deferiprone	2011-10-14	地中海贫血患者由于输血有铁超负荷患者	√		√		Apopharma 公司
Gintuit	allogeneic cultured keratinocytes and fibroblasts in bovine collagen	2012-03-09	用于外敷辅助治疗成人膜瓣手术所致创面的血管损伤		√	√	√	Organogenesis 公司
Hemacord	hemapoietic progenitor cells, cord (Hpc-c)	2011-11-10	用于某些血液疾病患者不相关供体造血干细胞移植		NA	√	√	纽约血液中心
Hpc, Cord Blood	hemapoietic progenitor cells, cord (HPC-C)	2012-05-24	用于某些血液疾病患者不相关供体造血干细胞移植		NA	√	√	Clinimmune 实验室
Inlyta	axitinib	2012-01-27	用于晚期肾癌		√	√	√	辉瑞公司
Kyprolis	carfilzomib	2012-07-20	用于多发性骨髓瘤	√	√	√	√	Onyx 制药公司
Linzess	linaclotide	2012-08-30	用于治疗成人便秘型肠易激综合征 (IBS-C)		√	√	√	Forest 实验室公司
Menhibrix	Meningococcal Groups C and Y and Haemo-philus b Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine	2012-06-14	用于儿童脑膜炎球菌病和 b 型流感嗜血杆菌 (Hib) 的组合疫苗		√	√		葛兰素史克生物制品公司
Myrbertiq	mirabegron	2012-06-28	用于治疗膀胱过动症			√	√	阿斯泰来制药全球开发公司
Neutroval	tbo-filgrastim	2012-08-29	用于降低化疗患者中性粒细胞减少的持续时间			√		Sicor 生物技术公司
Omontys	peginesatide	2012-03-27	用于治疗慢性肾脏疾病患者透析时的贫血		√	√	√	Affymax 公司
Onfi	clobazam	2011-10-21	用于治疗与 Lennox- Gastaux 综合征相关的癫痫发作	√		√	√	Lundbeck 公司
Picato	ingenol mebutate	2012-01-23	用于局部治疗光化性角化病		√	√	√	Leo 制药公司
Prepopik	sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid	2012-07-16	对于结肠镜检查准备时的结肠清洗			√	√	Ferring 制药公司
Stendra	avanafil	2012-04-27	用于治疗勃起功能障碍 (ED)			√	√	Vivus 公司
Stribild	elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate	2012-08-27	用于治疗 HIV-1		√	√	√	Gilead 科学公司
Surfaxin	lucinactant	2012-03-06	为了防止早产儿呼吸窘迫综合征 (RDS)		√	√		Discovery 实验室公司
Tudorza Pressair	aclidinium bromide	2012-07-23	用于对慢性阻塞性肺病的支气管痉挛长期维持治疗		√	√	√	Forest 实验室公司
Zioptan	tafluprost	2012-02-10	用于青光眼或高血压症患者降低眼内压 (IOP)			√		默沙东公司

在 2012 财政年度批准的新药中, 有 10 只抗癌药物, 其中包括第一种用来治疗皮肤基底细胞癌的药物, 用来治疗 HIV 和黄斑变性的药物, 一只脑膜炎疫苗以及第一只针对囊肿性纤维化 (CF) 遗传基础的药物。两只减肥药也在 2012 年获准上市销售, 这是十多年来首批这样的产品获得批准。不过, 其中一只产品 (由 Vivus 公司生产的 Qsymia) 并没有被归类为 NME, 因为它含有两种先前已被批准的活性成分。还有 9 只新药用来治疗罕见病。

小型生物技术公司获批的新药数量引人注目, 其中包括 Vertex 制药公司用来治疗特定基因变异 CF 患者的药物, Medivation 公司开发的一只前列腺癌治疗药物 Xtandi (enzalutamide)。在大药厂中, 拜耳、罗氏、辉瑞和赛诺菲今年也有新的抗癌药获批。

2 2012 财政年度 FDA 批准的癌症新药简介

在 2012 年, FDA 批准了 11 个用于治疗癌症的新药物, 几乎所有的药物都是靶向药物, 旨在阻断参与肿瘤生长的特定蛋白质的活动。

2.1 Inlyta (axitinib)

axitinib 已被证明能够抑制受体酪氨酸激酶, 包括血管内皮生长因子受体 (VEGFR)-1, VEGFR-2, VEGFR-3。对 723 名经前期系统治疗但在治疗期或治疗后疾病仍有进展的患者, 进行随机、双盲、多中心临床试验评估了该药的安全性和有效性。研究衡量患者无进展生存时间, 结果显示, 与标准治疗 (索拉非尼) 4.7 个月的中位无进展存活期相比, axitinib 的中位无进展存活期为 6.7 个月^[2]。

在临床研究中观察到的最常见 (大于 20% 的患者) 副作用为腹泻、高血压、疲劳、食欲减退、恶心、失音 (言语困难)、手-足综合征、体重减轻、呕吐、虚弱和便秘。高血压患者在服用 axitinib 前应加以良好控制。一些患者在服用 axitinib 后出现了出血问题, 这在一些病例中是致命的。未经治疗的脑瘤或胃肠道出血患者不应服用 axitinib。

2.2 Erivedge (vismodegib)

基底细胞癌是一种起源于表皮层的最常见皮肤癌, 通常生长缓慢并且无痛。此种癌症多发生在经常暴露于阳光或其他紫外线照射的皮肤区域。vismodegib 通过抑制 Hedgehog 信号通路发挥作用, 该通路在大部分基底细胞癌中活化, 但仅在毛囊等少数正常组织中活化。

一项涉及 96 例患者的临床研究就该药的有效

性和安全性进行了评估, 受试者均伴有局部晚期或转移性基底细胞癌。此项研究的主要终点为客观有效率 (ORR), 或治疗后癌性病变出现完全和部分缩小或消失的患者百分比。结果显示, 30% 接受 vismodegib 治疗的转移性基底细胞癌患者部分缓解; 43% 的局部晚期基底细胞癌患者完全或部分缓解。此药的最常见副作用为肌痉挛、脱发、体重减轻、恶心、腹泻、疲乏、味觉障碍、食欲减退、便秘、呕吐和味觉功能丧失。vismodegib 有可能造成死胎或严重的出生缺陷, 故启动治疗前必须明确妊娠状况^[3]。

2.3 Perjeta (pertuzumab)

pertuzumab 是一种重组人源化单抗, 靶向细胞为人表皮生长因子受体 2 蛋白 (HER2) 二聚化结构区 (子结构区 II), 用于治疗 HER2-阳性的晚期 (转移性) 乳腺癌。Perjeta 旨在用于那些既往未接受过抗 HER2 疗法或化疗治疗的转移性乳腺癌患者。Perjeta 可与曲妥珠单抗或其他抗 HER2 疗法和多西他赛联用。

HER2 是一种参与正常细胞生长的蛋白质。在某些类型的癌细胞中, HER2 的数量会增加 (HER-2 阳性), 包括乳腺癌。在这些 HER-2 阳性乳腺癌中, HER2 蛋白促成了癌细胞的生长和生存。Perjeta 通过静脉给药, 并被认为作用于与曲妥珠单抗不同的靶点, 从而使得 HER-2 阳性乳腺癌细胞的生长和生存进一步降低。

一项涉及 808 例 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的单一临床试验评价了 Perjeta 的安全性和有效性。这些患者在接受治疗前接受检查, 以确定 HER2 蛋白是否增加。患者被随机分配接受 Perjeta、曲妥珠单抗联合多西他赛, 或是曲妥珠单抗、多西他赛联合安慰剂, 研究观察患者的无进展生存期 (PFS)。结果显示, 包含有 Perjeta 的联合治疗组的中位 PFS 为 18.5 个月, 而包含有安慰剂的联合治疗组的中位 PFS 为 12.4 个月。临床研究表明, Perjeta 联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗最常见的副作用是腹泻、脱发、白细胞减少、恶心、乏力、皮疹和神经损伤^[4]。

2.4 Kyprolis (carfilzomib)

Kyprolis 用于此前至少经过两个优先疗法包括硼替佐米和免疫调节剂治疗的多发性骨髓瘤患者的治疗。多发性骨髓瘤是发生在浆细胞中的血癌, 它通常生长在骨髓、大多数的骨髓海绵软组织内。通过对 266 例事先接受了硼替佐米和沙利度胺治疗

的多发性骨髓瘤复发患者进行的临床研究，对 Kyprolis 的安全性和有效性进行了评估。此项研究的目的是测定治疗后肿瘤完全或部分消失患者比例（总响应率）。结果 Kyprolis 总响应率为 23%，响应时间中位数为 7.8 个月^[5]。

在超过 30% 的参加研究者中观察到的最常见副作用有疲劳、低血细胞计数和血小板水平、气短、腹泻、发烧。观察到的与 Kyprolis 有关的严重副作用包括心脏衰竭和呼吸急促。

2.5 Zaltrap (ziv-aflibercept)

ziv-aflibercept 为一种血管生成抑制剂，通过与内源性配体结合，可以抑制其同源受体的结合和激活。这种抑制作用会导致新生血管减少，降低血管通透性，可使肿瘤因缺少足够的血流供应而无法生长。其获准上市，为那些肿瘤发生转移的患者，以及对含奥沙利铂化疗方案耐药或接受该疗法后发生恶化的患者带来了希望。

一项共有 1 226 名曾接受以奥沙利铂为基础的联合化疗后肿瘤生长，或术后接受以奥沙利铂为基础的联合化疗后 6 个月内出现肿瘤复发的转移性结肠直肠癌患者参加的随机临床研究，对 ziv-aflibercept 的安全性和有效性进行了评价。研究中受试者被分为两组，分别接受 ziv-aflibercept + Folfiri 方案和安慰剂 + Folfiri 方案治疗，直至其肿瘤进展或出现难以接受的毒副作用。结果显示，ziv-aflibercept + Folfiri 方案组和安慰剂 + Folfiri 方案组受试者的平均生存时间分别为 13.5 和 12 个月，两组中肿瘤体积缩小的患者比例分别为 20% 和 11%。此外，上述两组受试者的 PFS 分别为 6.9 和 4.7 个月。ziv-aflibercept + Folfiri 方案组受试者中，最常见不良反应包括白细胞计数降低、腹泻、口腔溃疡、疲劳、高血压、尿蛋白增加、体质量下降、食欲减退、腹痛及头痛^[6]。

2.6 Xtandi (Enzalutamide)

Xtandi (enzalutamide) 用于治疗已扩散或复发的晚期（转移性）男性去势抵抗性前列腺癌，即使其已接受过为减少睾酮的药物或手术治疗。该药物被批准与多西他赛联合治疗前列腺癌患者。

一项对照、双盲的 III 期临床试验结果证实了 Xtandi 显著延长化疗后的转移性去势抵抗性前列腺癌男性的生存。该研究共纳入 1 199 名既往接受过多西他赛治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌的患者，根据 ECOG 评分和疼痛强度分级，将患者以 2 :

1 的比例随机分组，有 800 例患者分到治疗组，接受 Xtandi，口服，160 mg/d，安慰剂 399 例患者。研究的主要终点是要衡量男性接受 Xtandi 与接受安慰剂相比总生存期（死亡前的时间长度）的变化。结果显示，Xtandi 组的中位总生存期为 18.4 个月，而安慰剂组中位生存期为 13.6 个月。治疗组与安慰剂相比的优越性显示在所有次要终点：前列腺特异性抗原（PSA）水平治疗组减少 50% 或更多；软组织反应率治疗组为 29%，安慰剂组为 4%；生活质量的缓解率治疗组 43%，安慰剂组 18%；PSA 进展时间治疗组 8.3 个月，安慰剂组 3.0 个月；影像学无进展生存期治疗组 8.3 个月，安慰剂组 2.9 个月^[7]。

在研究中接受 Xtandi 治疗观察到的最常见的副作用是虚弱或疲劳、腰背痛、腹泻、关节痛、潮热、组织肿胀、肌肉骨骼疼痛、头痛、上呼吸道感染、头晕，压迫脊髓和马尾神经综合征、肌无力、睡眠困难、下呼吸道感染、血尿、刺痛感、焦虑和高血压。约 1% 接受 Xtandi 的患者有癫痫发作。

2.7 Stivarga (Regorafenib)

Stivarga 是一种多-激酶抑制剂，阻断促进肿瘤生长的多种酶。根据美国疾病控制和预防中心统计，结肠直肠癌是美国发病率和致死率都排在第三位的癌症。

一项名为 CORRECT 研究的 III 期临床试验中，505 名病人被随机分配 po Stivarga 160 mg，255 名病人进入安慰剂组，患者持续治疗直到疾病进展，死亡或是出现不可耐受的毒性。结果 Stivarga 组的中位总生存期为 6.4 个月，而安慰剂组为 5.0 个月，生存期增加了 29%。除了总生存期改善外，中位无进展生存期也得到改善（2.0 vs 1.7 个月），疾病控制率也同样如此（44% vs 15%）^[8]。

Stivarga 被批准时同时带有黑框警告，指出可能有严重或致命性的肝毒性。用 Stivarga 治疗患者报道最常见副作用包括软弱或疲乏、食欲不振、手足综合征、腹泻、口腔溃疡、体重减轻、感染、高血压和发音困难。

2.8 Bosulif (bosutinib)

Bosulif 预期用于慢性期、加速期或急变期 Ph (+) CML 患者，这些患者对其他治疗方法耐药或无法耐受，包括伊马替尼。Bosulif 通过阻断酪氨酸激酶刺激骨髓加速产生畸形不健康的粒细胞的信号而发挥作用。近来 FDA 批准用于治疗不同类型的 CML 的其他药物包括伊马替尼（2001 年）、达沙替

尼(2006年)和尼洛替尼(2007年)。

Bosulif的安全性和有效性评估试验中,546名成人慢性期、加速期或急变期CML患者均曾接受过伊马替尼治疗,或者在达沙替尼和(或)尼洛替尼治疗之后接受伊马替尼治疗,或者不能耐受前述方法的副作用,且疾病进一步恶化。试验中的所有患者均接受Bosulif治疗。慢性期CML患者的疗效通过治疗的第一个24周出现主要遗传学缓解(MCyR)的患者数量确定。结果显示,24周后34%的曾接受过伊马替尼治疗的患者达到MCyR。所有达到MCyR的患者中,52.8%的患者的反应持续了至少18个月。在那些达沙替尼和/或尼洛替尼治疗失败后使用伊马替尼治疗的患者中,约27%的人在治疗的第一个24周达到了MCyR,所有达到MCyR的患者中,51.4%的人持续了至少9个月。在使用过伊马替尼治疗的加速期CML患者中,在治疗的第一个48周,33%的患者血细胞计数恢复到正常范围(完全血液学缓解),55%患者达到没有出现过多白细胞的正常血细胞计数(整体血液学缓解)。同时,15%和28%的急变期CML患者分别达到完全血液学缓解和整体血液学缓解^[9]。

接受Bosulif治疗的患者中观察到的最常见的副作用包括腹泻、恶心、血小板减少、呕吐、腹痛、皮疹、贫血、发热和乏力。

参考文献

- [1] FDA. FY 2012 Innovative Drug Approvals [EB/OL]. (2012-12-10)[2012-12-28]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/ucm276385.htm>
- [2] FDA. FDA approves Inlyta to treat patients with a type of advanced kidney cancer [EB/OL]. (2012-01-31) [2012-12-25]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289423.htm>
- [3] FDA. FDA approves new treatment for most common type of skin cancer [EB/OL]. (2012-01-31) [2012-12-06]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289545.htm>
- [4] FDA. FDA approves Perjeta for type of late-stage breast cancer [EB/OL]. (2012-06-11) [2012-12-25]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm307549.htm>
- [5] FDA. FDA approves Kyprolis for some patients with multiple myeloma [EB/OL]. (2012-07-20) [2012-12-26]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312920.htm>
- [6] FDA. FDA approves Zaltrap for metastatic colorectal cancer [EB/OL]. (2012-08-03) [2012-12-26]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm314372.htm>
- [7] FDA. FDA approves new treatment for a type of late stage prostate cancer [EB/OL]. (2012-08-31) [2012-12-25]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm317838.htm>
- [8] FDA. FDA approves new treatment for advanced colorectal cancer [EB/OL]. (2012-09-27) [2012-12-26]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm321271.htm>
- [9] FDA. FDA approves new orphan drug for chronic myelogenous leukemia [EB/OL]. (2012-09-04) [2012-12-26]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm318160.htm>