

2019年度FDA批准上市的突破性疗法药物研究进展

李吉翔, 田红, 肖桂芝, 朱建强

天津药物研究院有限公司, 天津 300462

摘要: 2019年美国食品药品监督管理局(FDA)共批准13个突破性疗法新药上市, 其中抗肿瘤药占比较大, 7个品种分别是用于治疗转移性膀胱癌的Balversa、B细胞淋巴瘤的Polivy、腱鞘巨细胞瘤的Turalio、非小细胞肺癌和所有神经因子受体酪氨酸激酶(NTRK)实体瘤的Rozlytrek、套细胞淋巴瘤(MCL)的Brukinsa、尿路上皮癌的Padcev和乳腺癌的Enhertu。血液系统用药包括Oxbryta、Adakveo。用于罕见病治疗的药物有9个, 主要品种包括Oxbryta、Vyndaqel、Trikafta、Rozlytrek、Polivy、Brukinsa、Turalio、Adakveo、Givlaari。

关键词: 突破性疗法; FDA; 获批新药; 抗肿瘤; 罕见病

中图分类号: R287, R961

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)09-1912-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.044

Research progress of breakthrough therapy drugs approved for marketing by FDA in 2019

LI Jixiang, TIAN Hong, XIAO Guizhi, ZHU Jianqiang

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd, Tianjin 300193, China

Abstract: FDA approved 13 new breakthrough therapy drugs in 2019. Antitumor is still accounted for bigger therapy area. 7 antitumor drugs include Balversa tenosynovitis for metastatic bladder cancer, Polivy for B cell lymphoma, Turalio for giant cell tumors, Rozlytrek for non-small cell lung cancer and all NTRK, Brukinsa, for solid tumor cell lymphoma (MCL), Padcev for urothelial carcinoma and Enhertu for breast cancer. Blood system drugs include Oxbryta, Adakveo. There are also a large number of orphan drugs, 9 drugs include Oxbryta, Vyndaqel, Trikafta, Rozlytrek, Polivy, Brukinsa, Turalio, Adakveo and Givlaari.

Key words: breakthrough therapy designation; FDA; approved new drug market; anti-tumor; rare diseases

为促进新药的快速审评,美国食品药品监督管理局(FDA)目前有4种加快新药审批方式,分别是快速通道指定、优先审评途径、加速批准指定、突破性治疗药物指定。2012—2015年共批准突破性疗法药物上市72个,这些品种全部给予了优先审评,72.22%的品种同时还获得了加速批准(28个)或快速通道指定(33个);另外,在获得批准上市的72个突破性疗法药物中,有52个获得了孤儿药资格认定^[1]。依据2012年7月9日通过的《FDA安全与创新法案》(Food and Drug Administration Safety and Innovation Act)第四条特别审批-突破性药物(Breakthrough Therapies)相关要求突破性治疗药物认定必须满足两个条件: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。制药企业可以将突破性治疗药物资格申请与新药研究申请(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^[2]。如果该药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。

突破性治疗药物指定与快速通道指定的区别在于,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^[3]。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。而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。

收稿日期: 2020-04-10

第一作者: 李吉翔,助理工程师,研究方向为制药工程。Tel: (022)23006898 E-mail: lijixiang@tjipr.com

2013年6月,FDA发布了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批程序》^[4],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。同时,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指导等。根据FDA发布的2019年度新药审评报告2019年共批准突破性疗法新药上市13个,其中抗肿瘤药仍然占比较大,有7个品种,分别是用于治疗转移性膀胱癌的Balversa、B细胞淋巴瘤的Polivy、腱鞘巨细胞瘤的Turalio、非小细胞肺癌和所有神经生长因子受体酪氨酸激酶(NTRK)实体瘤的Rozlytrek、套细胞淋巴瘤(MCL)的Brukinsa、尿路上皮癌的Padcev和乳腺癌的Enhertu。血液系统用药包括Oxbryta、Adakveo。主要品种包括Oxbryta、Vyndaqel、Trikafta、Rozlytrek、Polivy、Brukinsa、Turalio、Adakveo、Givlaari。本文将着重介绍2019年获批的突破性疗法新药对全球严重疾病的重大意义,包括其药物类别、作用靶点或机制、适应症、临床研究情况等。目的是帮助研究人员对2019年批准的突破性药物有整体把握,以促进相关领域的研究工作。

1 抗肿瘤类药物

1.1 抗体偶联药

抗体偶联药物(ADC)已成为一类非常有前景的抗癌治疗剂,是癌症治疗发展最快的领域之一。早期ADC药物研发的失败促使研究人员探索开发更有效的和性质改进的ADC药物,具有更低水平未偶联的抗体、更稳定的连接子,更好的药代动力学特性、治疗指数和安全性。ADC是通过一个化学链接将具有生物活性的小分子药物连接到单抗上,单抗作为载体将小分子药物靶向运输到目标细胞中,能够通过抗体-抗原相互作用增强肿瘤细胞中特定的药物传递,同时避免健康组织和细胞受到化疗损伤。

1.1.1 Polivy 2019年6月10日,FDA批准瑞士制药巨头罗氏(Roche)旗下基因泰克公司的Polivy(polatuzumab vedotin-piiq)上市,联合苯达莫司汀及利妥昔单抗,用于已经接受2种化疗方法且效果不明显的弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的治疗。此项获批是基于一项全球性Ib/II期临床研究数据,FDA给予了突破性疗法认定、加速批准和孤儿药资格认定。试验结果显示Polivy治疗组完全缓解率达到了40%,标准治疗组仅为18%^[5]。从缓解持续时

间(DOR)来看,Polivy治疗组完全缓解的患者中,有64%患者DOR \geq 6个月、48%患者DOR \geq 1年;标准治疗组完全缓解的患者中比例分别仅为30%和20%^[6]。

Polivy是一种专门靶向CD79b的首创(first-in-class)ADC,由一种人源化CD79b抗体与抗有丝分裂剂单甲基阿司他丁E(MMAE)偶联而成,可以抑制B细胞分裂的活性。MMAE是一种小分子抗有丝分裂的药物,通过一个可分裂的连接体与抗体共价结合。该单克隆抗体与B细胞特异性表面蛋白CD79b结合,结合CD79b后Polivy被内化,连接蛋白被溶酶体蛋白酶裂解,从而使MMAE在细胞内传递,抑制癌细胞分裂和诱导细胞凋亡。

弥漫性大B细胞淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)中发病率最多的肿瘤,发病比例男性略高于女性,前期典型症状包括淋巴结肿大、发热、反复盗汗和体质量减轻等,在美国,每年有超过18 000人被诊断出患有DLBCL^[7]。通过系统化治疗,绝大部分弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者可获得较好缓解,但有30%~40%的患者会最终出现病情复发^[8]。Polivy的获批可以为那些急需新药的缓解病情的患者带来新的希望。

1.1.2 Padcev 2019年12月,西雅图遗传学公司(Seattle Genetics)与阿斯泰来(Astellas)联合研发的抗体偶联药物Padcev(enfortumab vedotin-ejfv)获批上市,该药主要用于既往已接受一种程序性死亡受体-1(PD-1)或程序性死亡受体-配体1(PD-L1)抑制剂治疗、并且在新辅助治疗或在局部晚期转移性疾病治疗中已接受了含铂化疗的晚期尿路上皮癌(UC)患者。Padcev是首个获批用于治疗UC的ADC药物,也是首个获批用于先前接受过含铂化疗和一种PD-1或PD-L1抑制剂的局部晚期或转移性UC患者的药物。由于该药被认定为突破性疗法药物,并给予了加速批准资格,审批过程比预计加速了3个月。

Padcev靶向在膀胱癌中高度表达的一种细胞表面蛋白。该药由靶向连接蛋白-4(Nectin-4)的人IgG1单克隆抗体enfortumab与细胞毒剂MMAE偶联而成。Nectin-4是一种在包括UC在内的多种实体肿瘤中高度表达的治疗靶点。

此次批准基于关键性II期临床EV-201队列研究的结果,该研究共入组125例既往接受过含铂化疗与PD-1/PD-L1抑制剂治疗的局部晚期或转移性UC患者,评估了Padcev的疗效和安全性。结果显

示Padcev治疗迅速缩小了大多数患者的肿瘤,客观缓解率为44%(55/125,95%CI=35.1~53.2),完全缓解率为12%(15/125),中位缓解持续时间为7.6个月(0.95~11.3个月)^[9]。在所分析的患者亚组中缓解相似,包括预后最差的患者,如既往接受过3种或3种以上疗法的患者、肝转移患者、对PD-1/L1抑制剂无应答的患者。安全性方面,治疗相关不良事件发生在40%的患者中,包括疲劳、脱发、皮疹、食欲下降、味觉变化和周围神经病变。

在2018年,全球大约有54.9万患者确诊患有尿路上皮癌,大约20万患者因此而去世,其中转移性尿路上皮癌作为一种侵袭性和破坏性疾病占膀胱癌的90%以上^[10]。目前化疗和PD-1/PD-L1抑制剂是治疗膀胱癌患者的标准疗法。然而,对于对PD-1/PD-L1抑制剂产生耐药性的患者来说,他们的治疗选择非常有限。Padcev的批准对于那些在治疗失败后选择有限的患者来说是一个重大福音。Padcev临床试验收纳了一系列癌症难以治疗的患者,包括那些已经肝转移的患者,Padcev在这些患者中都表现出了显著的疗效。

1.1.3 Enhertu 2019年12月,阿斯利康和日本第一三共的Enhertu(fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)获批用于治疗原癌基因人类表皮生长因子受体2(HER2)阳性无法切除或转移性乳腺癌成人患者,这些患者在出现转移的情况下已接受过两种或两种以上抗HER2疗法。该药被认定为突破性疗法药物,并给予了加速批准资格和快速通道认定。

Enhertu是一款针对HER2的ADC,本次获批基于该药名为DESTINY-Breast01的II期临床试验数据结果。数据结果显示,确认的客观缓解率为60.9%($n=112$,95%CI=53.4~68.0),其中6.0%为完全缓解($n=11$),54.9%为部分缓解($n=101$)^[11]。

1.2 酪氨酸激酶抑制剂——泽布替尼

酪氨酸激酶(BTK)是一种胞内蛋白,属于胞质酪氨酸激酶(TEC family kinases, TFKs),主要是在造血系统发挥作用。BTK也被认为是B细胞受体(BCR)信号通路的重要调节因子,主要负责B淋巴细胞中的各种细胞内外信号的传导、抑制与放大。BTK抑制剂可通过直接抑制BCR内外信号通路达到抑制淋巴细胞分裂的作用^[12]。

2019年1月15日,中国百济神州公司首个自主研发的抗癌新药泽布替尼(Zanubrutinib,商品名Brukinsa)被美国FDA授予突破性治疗药物资格。同年11月获得批准上市,用于难治性MCL。同时,

该药还被授予了加速批准资格。

泽布替尼(BGB-3111)是一种BTK抑制剂,和已经上市同为BTK抑制剂的伊布替尼相比,泽布替尼在临床表现出对小分子BTK更高的选择性。通过对比二者分别发布的I期临床试验的数据可知,泽布替尼药效更加显著。泽布替尼的临床生化试验结果表明,泽布替尼对多种恶性肿瘤有效,其中对套细胞淋巴瘤完全缓解率高达78%^[13]。

泽布替尼作为第二代BTK靶向药的典型代表,从设计之初,科学家就希望克服第一代BTK靶向药伊布替尼的弱点:在体内浓度更高,能达到伊布替尼的10倍,抑制效果更好,因而杀灭癌细胞能力更强,此前治疗华氏巨球蛋白血症的关键II期临床试验结果显示,泽布替尼可以减少或消除85%患者的肿瘤细胞,而伊布替尼仅为42.6%,充分表明了泽布替尼的良好药效^[14]。

泽布替尼的选择性更强,脱靶更少,副作用比前一代的产品更小,药物研发和临床试验是新药上市前最重要的两个环节、也是成本最高的两个环节。其中临床试验研究的能力和临床技术资源的不足,也是目前众多创新药企所要面临的挑战之一。然而目前,在整个全球的范围内已有1300余例的患者成功接受泽布替尼的临床治疗。同时,百济神州对泽布替尼的广泛临床试验研究也已经取得了喜人的临床研究成果。比较了本品的临床试验数据表明,泽布替尼确实显现出更好的安全性,不良反应事件发生率更低了^[15]。有人整理了泽布替尼部分重要临床试验信息^[16],见表1。

在套细胞淋巴瘤的临床试验中,对于难治、复发性患者,在接受泽布替尼治疗后,84%的患者病情得到控制,59%的患者肿瘤完全消失,在一代BTK靶向药的临床试验中只能让68%的患者达到客观的缓解,而达到完全缓解的只有21%^[17]。

从市场格局来看,淋巴瘤药物占全球的市场销售份额很大,但目前国际上同类药物却非常少,国际市场对BTK抑制剂需求会非常大。而百济神州的泽布替尼,作为潜在的同类最佳药物,相信在这个市场中占得一席之地指日可待。

2 血液系统用药

镰状细胞贫血病(SCD)是指一组遗传性红细胞疾病,因红细胞呈“C”形或“镰刀”状而得名。镰刀型细胞贫血病是一种常染色体显性遗传血红蛋白病,因 β -肽链第6位氨基酸谷氨酸被缬氨酸所代替,构成镰状血红蛋白,取代了正常血红蛋白。临床表

表1 泽布替尼部分重要临床试验信息

Table 1 Important clinical trial information of Zanubrutinib

试验项目	试验分期	开始时间	国家
泽布替尼加利妥昔单抗与苯达莫司汀加利妥昔单抗在从未接受治疗的套细胞淋巴瘤治疗效果比较	3期	2019-06-01	美国
泽布替尼治疗边缘区淋巴瘤的研究	2期	2019-02-19	美国,中国
泽布替尼与伊布替尼治疗复发或难治性慢性淋巴细胞白血病的研究	3期	2018-11-05	美国,中国
泽布替尼在健康受试者和肝功能受损者中的安全性和药代动力学研究	1期	2018-05-50	美国
泽布替尼联合 Teslelizumab(BGB-A317)治疗B细胞恶性肿瘤的研究	1期	2016-02-01	澳大利亚,中国

现为慢性溶血性贫血、易感染和再发性疼痛危象引起慢性局部缺血从而导致器官组织损害^[18]。

2.1 Adakveo

2019年11月15日,美国FDA批准诺华公司突破性治疗药物 Adakveo (crizanlizumab) 上市,作为FDA批准治疗血管阻塞危机 (vaso-occlusive crisis, VOC) 的首款靶向疗法。该药主要用于16岁以上镰刀型细胞贫血病患者。目的是降低VOC的发生频率。同时,该药还被授予了孤儿药资格。

Adakveo (crizanlizumab) 又名 SEG101, 是一种P选择素 (P-selectin) 的单克隆抗体。P选择素可以在血管内皮细胞和血小板上发现的黏接分子,有助于细胞间的相互作用(包括内皮细胞、血小板、红细胞、镰状红细胞、和白细胞),从而造成多细胞粘连和聚集,进而阻塞血管。通过与P选择素结合, Adakveo可预防VOC的发生。

这一批准是基于包含198名具有VOC病史的SCD患者的随机临床试验结果。试验结果表明,接受Adakveo治疗的患者每年因VOC接受治疗的次数为1.63次,对照组(2.98次)降低45%,而且接受Adakveo治疗的患者中36%在临床试验中未出现任何VOC, Adakveo将接受治疗后第一次出现VOC的时间从1.4个月推迟到4.1个月^[19]。

SCD患者容易并发VOC,特别是血管阻塞性疼痛危象,这也是SCD患者寻求医疗服务的主要原因,但目前能够预防VOC的方案非常有限。VOC是由多细胞粘附或阻断血流的细胞簇所触发,并且与增加的发病率和死亡率相关。通过靶向P-选择素, Adakveo可有效降低多细胞黏附改善患者病情。

2.2 Oxbryta

2019年11月26日,美国FDA宣布加速批准Global Blood Therapeutics公司的创新疗法Oxbryta (voxelotor) 上市,用于治疗成人和12岁以上青少年患者的镰状细胞贫血病。此前该药曾获得

突破性治疗药物、孤儿药、加速审批、快速通道等多个快速审评资格。实际批准时间比预计提前了3个月。

Oxbryta通过增加血红蛋白对氧的亲合力达到治疗效果。由于氧合镰状血红蛋白不会聚合, Oxbryta可防止红细胞发生镰状改变以及血红细胞的损毁。Oxbryta有着恢复正常血红蛋白功能和改善氧气输送的潜力。

Oxbryta获得FDA批准,是基于一项名为HOPE的III期临床试验数据结果。试验结果表明,接受剂量为1500mg的Oxbryta患者组中59.5%的患者血红蛋白水平提高超过10g/L,安慰剂组这一数值为9.2%^[21]。以往研究表明,血红蛋白水平降低与负面临床后果相关,而将血红蛋白水平提高10g/L可能显著降低SCD患者临床并发症和死亡率^[21]。

3 其他药物

3.1 Givlaari

2019年11月20日,美国FDA批准Alnylam公司的一款RNA干扰(RNAi)药物Givlaari (givosiran) 上市,该药通过皮下注射给药,治疗急性肝卟啉症(AHP)成人患者^[22]。Givlaari也是Alnylam公司在过去16个月内获得FDA批准的全球第二款RNAi药物,也是GalNAc偶联RNA疗法的全球首次批准,标志着精密基因药物开发的一个重大里程碑。

Givlaari通过FDA的突破性治疗药物优先审查程序进行了审查并在新药申请(NDA)被受理后不到4个月内便获得批准,这样的受理审批速度此前是不存在的。同时,本品还被授予孤儿药和快速通道资格。

急性肝卟啉症是一种极少见的遗传性血红素合成障碍疾病,由肝内卟啉代谢紊乱,卟啉和(或)卟啉前体水平增加,在体内累积产生毒性反应所致。严重的腹痛是其最常见症状,同时伴有胸部和

四肢疼痛、恶心、焦虑、癫痫、四肢无力或便秘等体征。AHP的整体发病率为5/10万人^[23]。

Givlaari是一种5-氨基乙酰丙酸合成酶1(ALAS1)导向的小干扰RNA,通过RNAi的方式来降低肝细胞内升高的ALAS1 mRNA水平。Givlaari优势是减少卟啉症的发作次数,在此之前的治疗手段仅仅起到缓解病情作用。

此次批准基于一项III期临床研究ENVISION的积极数据,这是有史以来最大规模的AHP介入研究。该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多国研究,在18个国家的36个临床中心对94例AHP患者进行了治疗。2019年3月公布的数据,研究结果达到了主要终点和多个次要终点。与安慰剂相比,Givlaari将AHP患者卟啉病年发生次数减少了70%(95%CI=60%~80%)^[24]。此外,Givlaari治疗也使静脉注射血红素的使用、尿中神经毒性血红素中间产物氨基乙酰丙酸(ALA)和胆色素原(PBG)表现出类似的减少。该研究中,Givlaari最常见的不良反应(至少20%的患者报告)是恶心(27%)和注射部位反应(25%),其他不良反应(发生率比安慰剂高5%)包括皮疹、血清肌酐升高、转氨酶升高和疲劳^[25]。

Givlaari定价为每年57.5万美元,打折后42.5万美元。第一款RNAi产品Onpattro(治疗淀粉样多神经病,2018年上市,Alnylam公司)上市第一年的销售额达到0.125亿美元,预计Givlaari 2025年销售额可能超过5亿美元^[26]。

3.2 Zulresso

2019年美国FDA批准了Sage Therapeutics公司研发的一种针对产后抑郁(postpartum depression,PPD)的新药γ-氨基丁酸A型(GABA-A)受体变构调节剂Zulresso(brexanolone)上市。早前Zulresso已经获得了FDA的突破性疗法认定和欧洲药品管理局的优先药物资格认定。此次批准,使Zulresso成为全球首个也是唯一一个专门被批准治疗产后抑郁的药物,如果此药上市将改变此前的治疗模式。

Zulresso的活性药物成分为brexanolone,一种GABA-A受体调节剂。目前Zulresso治疗产后抑郁症这一最常见的产后疾病,其作用机制尚未充分了解,但被认为与它的GABA受体阳性别构调控相关。

Zulresso的获批,是基于一项名为Hummingbird的临床试验项目。这个项目包括3个多中心、随机、

双盲、平行组、安慰剂对照临床研究。这些研究评估了Zulresso注射液治疗中度至重度产后抑郁症(PPD)的疗效和安全性。试验入组的患者年龄分布为18~45岁,孕程不早于妊娠晚期(third trimester)或分娩后第4周,出现严重抑郁症状,但在治疗第60 h后,与安慰剂组相比,使用Zulresso治疗组汉密尔顿抑郁评分量表(HAM-D,抑郁症严重程度的一种常用衡量指标)总分较基线显著降低,早在第24 h,Zulresso治疗组的抑郁症状就有所缓解,并且在随访30 d内,Zulresso仍保持良好的效果^[27]。研究中最常见的不良事件为困倦、口干、意识丧失和潮红。

产后抑郁症是指女性于产褥期出现明显的抑郁症状或典型的抑郁发作,与产后心绪不宁和产后精神病同属产褥期精神综合征。常在妊娠晚期或分娩后4周内开始发生。临床表现如食欲不振、睡眠障碍、注意力不集中、无精打采、自尊心不足、自杀倾向。近年来逐渐成为产妇产后自杀的首要原因。据估计,美国大约每年有40万例产妇患有不同程度的产后抑郁症,其中一半以上没有得到专业的治疗和心里疏导^[28]。在Zulresso获批之前,尚无获批专门治疗产后抑郁症的药物。Zulresso上市后,必将造福于产后抑郁症患者并改变此前的治疗模式。

另外,还有治疗转移性膀胱癌的Balversa、用于腱鞘巨细胞瘤的Turalio、用于非小细胞肺癌和所有NTRK实体瘤的Rozlytrek、治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病的孤儿药Vyndaqel、治疗囊性纤维化的孤儿药Trikafta均获得了突破性疗法的指定,都将为全球的医学发展做出重要的贡献。

4 结语

近10年来我国在加快、优化药品审评及审批方面频出政策,例如《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号)和《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号)、国家药品监督管理局药品审评中心2019年11月8日发布的《突破性治疗药物工作程序》(征求意见稿),推进了药品审评审批政策规范化、全球化进程。最后根据FDA官方网站发布的批准信汇总如下表2

2020年1月22日,国家市场监督管理总局公布了《药品注册管理办法》,自2020年7月1日起施行。新的《药品注册管理办法》规定了4类药品加快上市注册程序,突破性治疗药物程序是其中之一,从该

表2 2019年美国FDA批准上市的突破性疗法新药

Table 2 Breakthrough therapeutics approved by FDA in 2019

药物名称	研发公司	适应症	作用机制	批准时间
Zulresso	SAGE Therapeutics	产后抑郁症	GABA-A受体调节剂	3月19日
Balversa	杨森生物(强生)	转移性膀胱癌	FGF受体拮抗剂	4月12日
Vyndaqel	Pfizer(辉瑞)	转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病	淀粉样蛋白沉积抑制剂	5月3日
Polivy	Genentech(罗氏下属)	复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	ADC	6月10日
Turalio	Daiichi Sankyo(日本)	腱鞘巨细胞瘤	兔抗人巨噬细胞集落刺激因子1受体多克隆抗体抑制剂	8月2日
Rozlytrek	Genentech(罗氏下属)	非小细胞肺癌和所有NTRK实体瘤	Trk受体抑制剂	8月15日
Trikafta	Vertex Pharmaceuticals	囊性纤维化	囊性纤维化跨膜传导调节蛋白调节剂	10月21日
Brukinsa	百济神州(中国)	套细胞淋巴瘤	BTK抑制剂	11月14日
Adakveo	诺华(Novartis)	镰状细胞贫血症	P选择素单抗	11月15日
Givlaari	Alnylam	急性肝叶卟啉症	5-氨基乙酰丙酸合成酶1抑制剂	11月20日
Oxbryta	Global Blood Therapeutics	镰状细胞贫血症	ALAS1蛋白酶调节剂	11月25日
Padcev	Agensys(日本)	局部晚期或转移尿路上皮癌	ADC	12月18日
Enhertu	阿斯利康;Daiichi Sankyo	无法切除或转移性乳腺癌	ADC	12月20日

程序的认定时间、认定范围、政策支持等方面看与美国FDA实施的突破性治疗药物指定的政策殊途同归,目标一致。

自从FDA实施突破性治疗药物指定政策8年来,取得了良好效果,相信随着我国突破性治疗药物程序的推行,将缩短严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病,且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药等的研发上市周期,比如肿瘤治疗药物、一些治疗严重的罕见病药物等;同时,将会促进制药企业开发新的技术,提升我国国际影响力。

参考文献

- [1] 2012—2015美国FDA突破性治疗药品大盘点 [OL]. (2015-11-04) [2020-01-31]. <http://drug.39.net/a/151104/4721439.html>.
- [2] Frequently Asked Questions: Breakthrough Therapies [OL]. (2020-01-24) [2020-01-31]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia/frequently-asked-questions-breakthrough-therapies>.
- [3] 肖桂芝,崔艳丽,高宏伟,等. 2014年5月—2015年3月美国FDA批准的突破性治疗药物 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 475-482.
- [4] FDA关于“突破性新药”的立法思路 [OL]. (2014-01-03) [2020-01-30]. <http://www.china-canny.com/xwzx/kydt/640.html>.
- [5] FDA. FDA approves first chemoimmunotherapy regimen

for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [OL]. (2019-06-10) [2020-01-30]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-first-chemoimmunotherapy-regimen-for-patients-with-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell-lymphoma-300864605.html>.

- [6] POLIVY治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤临床数据及不良反应 [OL]. (2019-08-16) [2020-03-30]. https://www.sohu.com/a/333170730_100199817.
- [7] FDA批准首个化学免疫药物Polivy治疗复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤、40%患者癌症完全消失! [OL]. (2019-06-19) [2020-03-30]. https://www.sohu.com/a/321610822_468664.
- [8] FDA. FDA approves first chemoimmunotherapy regimen for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [OL]. (2019-06-10) [2020-02-06]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-first-chemoimmunotherapy-regimen-for-patients-with-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell-lymphoma-300864605.html>.
- [9] Seattle Genetics. FDA Grants Accelerated Approval to Astellas' and Seattle Genetics' PADCEV™ (enfortumab vedotin-ejfv) for People with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer, the Most Common Type of Bladder Cancer [OL]. (2019-12-18) [2020-02-06]. <https://investor.seattlegenetics.com/press-releases/news-details/2019/FDA-Grants-Accelerated-Approval-to-Astellas-and-Seattle-Genetics-PADCEV-enfortumab-vedotin-ejfv-for-People-with-Locally-Advanced-or-Metastatic-Urothelial-Cancer-the-Most-Common-Type-of-Bladder-Cancer/>

- default.aspx.
- [10] 一线治疗晚期膀胱癌 ADC 组合疗法获FDA突破性疗法认定 [OL]. (2019-02-23) [2020-03-30] http://www.zgzyw.com/Article/20200223150033-1203_1.html.
- [11] LÖR. Enhertu (trastuzumab deruxtecan) approved in the US for HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer following two or more prior anti-HER2 based regimens [OL]. (2019-12-18) [2020-02-08]. <https://news.cision.com/se/astrazeneca/tr/enhertu--trastuzumab-derux-tecan-approved-in-the-us-for-her2-positive-unresec-table-or-metastatic-bre,c2996992>.
- [12] 黄菲, 朱海静, 周湘, 等. Bruton 酪氨酸激酶 BTK 及其抑制剂的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45 (6): 617-624.
- [13] 袁璐. 零突破!在美获批上市的抗癌新药"泽布替尼"北京研发 [OL]. (2019-11-15) [2020-03-15]. <http://www.bjd.com.cn/a/201911/15/WS5dcde96de4b079efdc337cb.html>.
- [14] 梁建. 百济神州发布 Q2 业绩 PD-1 产品和泽布替尼要来了? [OL]. (2019-08-11) [2020-03-11]. <http://www.bjd.com.cn/a/201911/15/WS5dcde96de4b079efdc337cb.html>.
- [15] 张洪涛. 中国第一个获得美国 FDA "突破性疗法"认证的抗癌新药, 到底好在哪? [J]. 科学导报, 2019, 37(11): 6-8.
- [16] 药疯. 5 个国产"替尼类"药物挺进 NDA 阶段, 迎接最后考验 [OL]. (2019-08-09) [2020-03-09]. <https://www.iyiou.com/p/108492.html>.
- [17] 人民网-科技频道. 零突破!中国抗癌新药在美获批上市 [OL]. (2019-11-15) [2020-02-15]. <http://www.bjd.com.cn/a/201911/15/WS5dcde96de4b079efdc337cb.html>.
- [18] 曹音. 什么是镰状细胞贫血病 SCD? [OL]. (2017-08-22) [2020-02-15]. <http://www.cnkang.com/yyk/article/308684.html?cache=1>.
- [19] Novartis. New Novartis medicine Adakveo® (crizanlizumab) approved by FDA to reduce frequency of pain crises in individuals living with sickle cell disease [OL]. (2019-11-15) [2020-02-15]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/new-novartis-medicine-adakveo-crizanlizumab-approved-fda-reduce-frequency-pain-crisis-individuals-living-sickle-cell-disease>.
- [20] EHA 2019 CORPORATE UPDATE. [OL]. (2019-09-07) [2020-02-07]. <https://ir.gbt.com/static-files/fe2a8a7a-ddd9-4bf5-a5ff-700746f1bca3>.
- [21] Pharmacy times. FDA OKs Novel Treatment Targeting Cause of Sickle Cell Disease [OL]. (2019-11-25) [2020-02-15]. <https://www.pharmacytimes.com/news/fda-oks-novel-treatment-targeting-cause-of-sickle-cell-disease>.
- [22] FDA. Novel Drug Approvals for 2019 [OL]. (2020-01-14) [2020-02-14]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>.
- [23] 吴惠敏, 华静. 急性肝卟啉病的评估与长期管理建议 [J]. 肝脏, 2018, 23(1): 9-10.
- [24] FDA News Release. FDA approves first treatment for inherited rare disease [OL]. (2019-11-20) [2020-02-17]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-inherited-rare-disease>.
- [25] 生物谷. 全球第二款 RNAi 药物! Alnylam 高度创新药物 Givlaari 获美国 FDA 批准, 治疗急性肝卟啉症 (AHP)! [OL]. (2019-11-21) [2020-03-21]. <http://news.bioon.com/article/6746977.html>.
- [26] 新浪新闻. 全球首款 AHP 药物 Givlaari® 定价 55.7 万美元 [OL]. (2019-12-19) [2020-03-22]. <https://www.astellas.com/en/news/15511>.
- [27] Investors & Media. Sage Therapeutics Announces FDA Approval of ZULRESSO™ (brexanolone) Injection, the First and Only Treatment Specifically Indicated for Postpartum Depression [OL]. (2019-03-19) [2020-02-16]. <https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-announces-fda-approval-zulressotm-brexanolone>.
- [28] 全球首个产后抑郁症药物! Sage 公司创新药 Zulresso 获美国 FDA 批准, 将改变临床治疗模式 [OL]. (2019-03-20) [2020-03-21]. http://k.sina.com.cn/article_1659674142_62ec9e1e02000hg9j.html.