

· 全球药讯 ·

GLOBAL PHARMACEUTICAL
INFORMATION

编者按：本刊于2013—2020年连续8年分期译载了科睿唯安（原汤森路透公司）独家授权的“全球新药研发报告”，该报告一经刊出，就因内容全面、资料权威、视角独到、数据翔实、时效性强广受好评。读者纷纷来函索要单行本，众多药企高层对该报告也高度关注。本期“全球药讯”栏目继续刊登由科睿唯安独家授权的“2020年全球新药研发报告”。相信会为广大读者提供翔实、及时的行业资讯，为启迪研发思路、锁定研发管线助一臂之力！

2020 年全球新药研发报告（Ⅲ）

Graul A I, Sorbera L A

（科睿唯安）

【摘要】2020年因一场突如其来的疫情注定被载入史册，这场百年以来最严重的疫情以惊人的速度在全球迅速蔓延，影响了生活的方方面面。几乎2020年发生的所有事件或新闻报道在某种程度上均受到了新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的影响。从这个角度看，2020年也在第一批新冠疫苗和COVID-19治疗药物获得紧急授权使用中高调地结束。尽管新冠疫情大流行占据了2020年的新闻头条，但从年度报告中产品数量来看，各治疗领域推出的新药均创下历史新高，较上一年增加了约50%。值得关注的成果包括：首款丁型肝炎治疗药物上市；预防和治疗埃博拉病毒病的生物制剂获得监管机构批准，该制剂在抗击2016—2018年刚果爆发的埃博拉病毒病方面发挥了作用；首款Hutchinson-Gilford早衰综合征（一种罕见的导致早熟型老化的遗传性疾病）治疗药物获批；首款专门治疗甲状腺眼病（又称Graves眼病）的药物获批；首款非激素、按需用药、可调节阴道pH的避孕药获批；首款针对花生过敏的口服过敏原免疫疗法获批。

【关键词】新药上市；新药获批；产品管线拓展；新剂型；新适应症；新的联合用药方案；孤儿药；首创新药；加速审评；紧急使用授权；新型冠状病毒肺炎

【中图分类号】R97**【文献标志码】**A**【文章编号】**1001-5094 (2021) 11-0868-13

A Report of New Drugs Research and Development in 2020 (III)

Graul A I, Sorbera L A

(Clarivate Analytics)

【Abstract】2020 will go down in history as a year marked in every respect by the emergence and astonishingly rapid spread of the first major global viral pandemic in a century. It seems like nearly every event or story of the year was influenced in some way by COVID-19, and in that respect, the year ended on a high note with the authorization for emergency use of the first vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection and drugs to treat COVID-19. Despite the pandemic's dominance of the 2020 headlines, productivity was at a record high level across all therapeutic areas, as seen by the number of products in this year's review: approximately 50% more than the previous year. Notable achievements include the launch of the first treatment for hepatitis D; regulatory decisions on a suite of biologics for the prevention and treatment of Ebola virus disease, fruit of the 2016–2018 outbreak in the Democratic Republic of Congo; the approval of the first-ever drug to treat Hutchinson-Gilford progeria syndrome, a rare genetic disorder that leads to premature aging; the first treatment developed specifically for thyroid eye disease, also known as Graves' ophthalmopathy; the first nonhormonal, on-demand, vaginal pH-regulating contraceptive; and the first oral allergen immunotherapy for peanut allergy.

【Key words】new drug launch; new drug approval; line extension; new formulation; new indication; new combination; orphan drug; first-in-class drug; accelerated approval; authorization for emergency use; COVID-19

（接2021年第8期）

12 抗感染药物

2020年的COVID-19大流行将永远在所有人的

记忆中挥之不去。在这一年中，瑞德西韦（Veklury；吉利德）作为该疾病的首款抗病毒治疗药物获得快速研发和获批，是该领域取得的一个重大进展。抑

制 RNA 病毒 (如引起 COVID-19 的 SARS-CoV-2 病毒) 中最具特异性的靶点是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp), 其对病毒基因组的复制和转录过程起调控作用。RdRp 抑制剂瑞德西韦最初是作为埃博拉出血热的治疗药物进行研究的, 因此在 COVID-19 爆发早期即被确定为具有抗新冠病毒的潜力^[22]。FDA 在对包括美国国家过敏和传染病研究所 (NIAID) 申办的 ACTT-1 试验在内的几项大型临床试验进行评价后, 于 2020 年 5 月授予了瑞德西韦在美国的紧急使用授权 (EUA), 允许获得授权的医疗机构分发和使用该药物, 用于因 COVID-19 重症住院的成人和儿童患者。同年 5 月, 日本厚生劳动省 (MHLW) 已通过特殊审评途径批准瑞德西韦作为 SARS-CoV-2 感染的治疗药物。但值得注意的是, 日本的审评流程中并不包括紧急使用条款。2020 年 7 月, 欧洲药品管理局为瑞德西韦授予了有条件上市许可, 用于治疗需要补氧的成人和 12 岁及以上的青少年 COVID-19 患者。该许可准许瑞德西韦在所有欧盟国家上市, 同年 9 月在英国上市。2020 年 10 月, 瑞德西韦获得 FDA 的正式批准, 用于治疗需要住院治疗的体质量 $\geq 40\text{kg}$ 的成人及 12 岁及以上的儿童 COVID-19 患者。相比之下, 世界卫生组织 (WHO) 基于 10 月公布的 Solidarity 研究的结果, 于 11 月 20 日发布了一项有条件的建议, 即不论病情严重与否, 反对住院患者使用瑞德西韦, 并指出当时没有证据证实瑞德西韦可改善这些患者的生存期和其他结局。相关证据包括对死亡率、机械通气需求、至临床改善时间和其他对患者具有重要意义的结局均无显著影响。WHO 强调, 需要对抗病毒药物开展进一步临床评价^[23]。

法匹拉韦是由日本富山化学株式会社于 2017 年在日本推出的用于治疗甲型和乙型流感的核苷类似物, 该药也可抑制多种 RNA 病毒的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶; 除流感病毒外, 还可抑制黄热病病毒、埃博拉病毒、诺如病毒和基孔肯雅病毒的复制^[24]。尽管法匹拉韦在体外对 SARS-CoV-2 的抗病毒活性不高, 但由于其具有商业可及性和良好的耐受性, 因此, 开展临床试验评价该药在 COVID-19 早期患者中的疗效具有合理性。2020 年 6 月, 格

伦马克制药公司生产的法匹拉韦仿制药 (FabiFlu) 在印度获得加速批准, 适应症为治疗轻度至中度 COVID-19。该批准对药物的使用设置了一项限制, 即要求每名患者在接受治疗前必须签署知情同意书。由 R-Pharm 和俄罗斯制药投资与研发集团研发的法匹拉韦分别于 2020 年 9 月和 11 月在俄罗斯获得正式批准。R-pharm 的法匹拉韦 (Coronavir) 适用于治疗轻度至中度 COVID-19, 而俄罗斯制药投资与研发集团的法匹拉韦 (Avifavir) 适用于治疗重度 COVID-19。法匹拉韦由俄罗斯政府免费提供给患者。

在过去的一年中, 全球范围内还有几种 COVID-19 的治疗药物和生物制剂获批。其中大多数是紧急使用授权药物, 详见本报告的最后一节内容。

丁型肝炎是一种严重的肝脏炎症性疾病, 由嗜肝性病原体 [命名为丁型肝炎病毒 (HDV)] 感染引起。HDV 是一种有缺陷的 RNA 病毒: 如果没有乙型肝炎病毒 (HBV) 的辅助, HDV 仅能进行复制但无法释放病毒颗粒。病毒颗粒组装过程也需要乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 以及宿主细胞蛋白辅助其复制。因此, 丁型肝炎只能在既往存在慢性 HBV 感染 (即双重感染) 的个体或同时感染 2 种病毒 (即合并感染) 的个体中造成感染。截至 2020 年, 丁型肝炎的标准治疗方案是长时间 (≥ 48 周) 使用聚乙二醇干扰素 α -2a 或 -2b, 该疗法仅可使 1/3 的患者成功根除 HDV, 但此疗法具有潜在的严重不良反应。正因如此, 病毒入侵抑制剂 bulevirtide (Hepcludex; MYR Pharmaceuticals) 的成功开发代表了该治疗领域取得了显著进展。Bulevirtide 是一种具有较高特异性和稳定性的钠牛磺胆酸共转运多肽 (NTCP) 抑制剂, 而 NTCP 是 HBV 和 HDV 结合不可或缺的肝细胞表面受体。该药能诱导病毒进入另一条不会导致病毒增殖的通路, 从而防止细胞受到感染。2020 年 8 月, bulevirtide 获得欧盟委员会的有条件批准, 被认定为孤儿药和优先审评药物 (PRIME)。Bulevirtide 于 9 月在德国、法国和奥地利首次上市。

2020 年, 丙型肝炎的一种新疗法在中国上市。丙型肝炎 (HCV) 是一种患病率更高的病毒性肝炎, 中国的慢性丙型肝炎患者占全球患者总数的 14%^[25]。盐酸拉维达韦 (新力莱) 是歌礼制药有限

公司研发的一种非结构蛋白 5A (NS5A) 抑制剂, 于 2020 年 7 月获得中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准, 并在同年早些时候上市。该药适用于与丝氨酸蛋白酶 NS3/非结构蛋白 4A (NS3/NS4A) 抑制剂达诺瑞韦联合用药, 治疗基因 1 型 HCV 患者。

ViiV Healthcare 和 杨森 于 2020 年 3 月宣布加拿大卫生部已批准 Cabenuva (卡博特韦/利匹韦林缓释注射混悬剂) 作为首个也是唯一一种仅需每月给药 1 次的完整长效方案, 用于治疗已达到病毒学稳定和抑制 (HIV-1 RNA 低于每毫升 50 拷贝) 的 HIV-1 成人感染者, 以替代目前的抗逆转录病毒 (ARV) 方案。Cabenuva 采用组合包装, 内含有 2 种注射剂, 分别是杨森的利匹韦林和 ViiV Healthcare 的卡博特韦, 由两家公司共同开发。加拿大卫生部还批准了 Vocabria (卡博特韦) 口服片剂, 与 Cabenuva 联合用药, 短期使用。这是 Cabenuva 和 Vocabria 在全球范围内首次获批。Cabenuva 的获批基于关键性 III 期 ATLAS 研究 (NCT02951052) 和 FLAIR 研究 (NCT02938520), 两项研究供纳入了来自 16 个国家的 1 100 多名受试者。在开始进行 Cabenuva 给药前, 先进行了约 1 个月的卡博特韦和利匹韦林口服导入给药, 以评估卡博特韦和利匹韦林的耐受性。研究表明, 在为期 48 周的研究期间, 与继续每日口服抗逆转录病毒方案相比, 每月 1 次臀部肌肉注射 Cabenuva 在维持病毒抑制方面具有相同疗效。Cabenuva 和 Vocabria 于 2020 年 9 月在加拿大上市。欧盟、瑞士和澳大利亚也正在对该长效治疗方案进行审评。人用药品委员会 (CHMP) 于 2020 年 10 月对该方案给出了积极评价。

Fostemsavir (Rukobia) 是由 ViiV Healthcare 研发的抗 HIV 首创新药, 2020 年获得 FDA 批准, 用于与其他抗逆转录病毒药物 (ARV) 联合用药治疗既往接受过多种药物治疗, 但因耐药性、不耐受或安全性问题而导致当前抗逆转录病毒治疗失败的多重耐药的成人 HIV-1 感染患者。Fostemsavir 是一种前药, 口服给药后可转化为具有治疗活性的 temsavir。Temsavir 通过直接附着在病毒表面的 gp120 亚基上发挥抗病毒活性, 从而能够阻断 HIV 附着在宿主免疫系统的 CD4⁺T 细胞上, 并可防止病

毒感染这些细胞并进行增殖。作为首个靶向病毒生命周期中这一阶段的抗逆转录病毒疗法, 这可能对大多数存在其他药物耐药的患者有所帮助。该药物经快速通道获得 FDA 的优先审评资格并且被认定为突破性疗法, 获批后不久即在美国上市。

2020 年, 印度沃克哈特公司研发的 2 款新型抗生素药物在印度获批上市, 即 Emrok (左氧那地沙星精氨酸盐, 静脉注射液) 和 Emrok O (alalevonadi-floxacin mesylate, 口服制剂), 用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染, 包括糖尿病足感染和菌血症并发症。这 2 款新药获批是基于在印度 40 个研究中心 500 例患者中进行的一项 III 期研究。这 2 款新药对革兰阳性菌、对喹诺酮类敏感的细菌、革兰阴性菌、厌氧菌和非典型细菌, 包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA) 均具有强效杀菌作用。临床和非临床研究发现, 与早已上市的 MRSA 治疗药物 (包括万古霉素、替考拉宁、达托霉素和利奈唑胺) 相比, Emrok 和 Emrok O 的安全性特征更优。

喹诺酮类抗菌药盐酸拉库沙星 (Lasvic; Kyorin) 已于 2019 年获得日本 MHLW 批准, 并于 2020 年 1 月上市, 用于治疗呼吸道和耳鼻喉感染。该药物的适应证包括咽炎、口腔炎、扁桃体炎、急性支气管炎、肺炎、慢性呼吸道疾病继发感染、中耳炎及鼻窦炎。此外还适用于治疗因葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、卡他莫拉菌 (布兰汉菌)、克雷伯菌、肠杆菌、流感嗜血杆菌、嗜肺军团菌、普雷沃菌、肺炎支原体等敏感菌株引起的感染。

日本盐野义制药公司研发的头孢地尔 (Fetroja) 于 2020 年 2 月在美国上市, 用于治疗选择有限或无其他治疗选择的 18 岁及以上成人患者。该药的适应证包括由大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌引起的复杂性尿路感染 (cUTI), 包括肾盂肾炎。头孢地尔为头孢菌素类药物, 可作为铁载体与细胞外的游离铁结合而发挥作用。除通过孔蛋白通道进行被动扩散外, 头孢地尔还可通过铁载体的铁摄取机制主动穿过细菌的细胞外膜进入细胞周质间隙。该药物通过与青霉素结合蛋白结合抑制细菌细胞壁的生物合成, 从而

发挥杀菌作用。头孢地尔获得 FDA 授予的 QIDP 资格, 从而获得快速通道认定和优先审评资格。同年晚些时候, FDA 批准了头孢地尔的补充新药上市申请 (sNDA), 用于治疗 18 岁及以上由易感革兰阴性菌引起的医院获得性细菌性肺炎患者。

非洲锥虫病 (俗称昏睡病) 是由布氏冈比亚锥虫引起的寄生虫病, 通过受感染的舌蝇叮咬传播给人类。这种寄生虫会侵入人类的中枢神经系统, 因此, 昏睡病患者如果得不到及时诊治通常会致命。2020 年初, 抗锥虫药物非昔硝唑 (fexinidazole, Winthrop) 在刚果民主共和国 (DRC) 上市, 成为这种被忽视的热带病的首款直接口服治疗药物。WHO 已将非昔硝唑纳入成人和儿童的基本药物清单, 该药用于治疗昏睡病的第一阶段 (血液淋巴期) 和第二阶段 (神经期)。非昔硝唑最初由德国制药公司赫斯特 (现为赛诺菲旗下公司) 开发; 然而, 该公司在 20 世纪 80 年代放弃热带病项目后, 已放弃该开发计划。2005 年, 该化合物被重新开发。2009 年 5 月, 赛诺菲将此候选药物授权给被忽视疾病药物研发倡议组织 (DNDi) 进行开发、生产和分销, 用于治疗非洲锥虫病。在 DNDi 的推动下, 人们使用新的药物开发模式对非昔硝唑进行了开发, 最终有 15 个政府、私人企业和民间社会团体合作伙伴加入了这一开发项目, 其中, 赛诺菲是来自药企的主要合作伙伴。

Abametapir (Xeglyze; Dr. Reddy 实验室) 是一种金属蛋白酶抑制剂, 具有杀灭虱卵和灭虱功效, 于 2020 年 7 月在美国获批用于局部治疗 6 个月龄及以上患者的头虱侵染。由于大多数现有治疗方法无法杀灭虱卵, 该产品的成功上市代表了该治疗领域的重大进展。Abametapir 作为金属蛋白酶 (MMP-2、-8 和 -9) 抑制剂, 能够靶向虱卵孵化和若虫发育所需的金属蛋白酶^[26]。该产品由澳大利亚墨尔本的初创公司 Hatchtech 发现和开发, Hatchtech 已授权许可 Dr. Reddy 实验室在包括美国在内的大多数主要市场对该药进行商业化。

13 肌肉骨骼与结缔组织疾病药物

Janus 激酶 (JAK1) 抑制剂菲戈替尼 (Jyseleca;

吉利德) 于 2020 年 9 月在日本和欧盟获批。在日本获批的适应证为对常规治疗 (包括预防结构性关节损伤) 应答不足的类风湿关节炎 (RA)。在欧盟获批的适应证是对一种或多种缓解病情的抗风湿药物 (DMARD) 应答不足或不耐受的中重度活动性 RA, 可作为单药治疗或与甲氨蝶呤联合治疗。菲戈替尼于 2020 年 10 月中旬在德国首次上市。

另一种治疗类风湿关节炎的新型药物是抗 IL-6 单克隆抗体奥洛珠单抗 (Artlebia; R-Pharm), 于 2020 年在俄罗斯获批。该生物制剂由 UCB 公司发现, 并于 2013 年授权许可给 R-Pharm 进行研发和商业化。该药在 CREDO 国际 III 期临床试验项目中获得阳性结果。2020 年秋天, R-Pharm 在美国风湿病学学会年会上公布了 CREDO-1 研究的结果。结果表明, 奥洛珠单抗对既往甲氨蝶呤治疗失败的中重度 RA 患者的生活质量、工作效率和缓解疲乏方面具有良好疗效。

Consensi 是 COX-2 抑制剂塞来昔布和钙通道阻滞剂苯磺酸氨氯地平的固定剂量复方制剂, 2020 年首次在美国上市。Kitov Pharma 开发了一种新的联合治疗方案, 治疗那些适合使用氨氯地平治疗高血压以及塞来昔布治疗骨关节炎的患者。该药由 Burke Therapeutics 公司上市。

2020 年 12 月, FDA 批准了 2 种新型药物, 用于治疗极其罕见的自身免疫疾病——白介素 -1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 缺乏症 (DIRA)。DIRA 是由编码 IL-1Ra 蛋白的 *IL1RN* 基因突变引起。DIRA 通常于婴儿期发病, 其特征为伴有疼痛和可危及生命的皮肤和骨骼炎症、剧烈的慢性疼痛和生长发育迟缓。

重组人白介素-1 受体拮抗剂阿那白滞素 (Kineret; Sobi) 获批是基于一项评估阿那白滞素安全性和有效性的长期疾病自然史研究。该研究纳入了 9 例经基因检测确诊的 DIRA 患者 (开始接受治疗时的年龄为 1 个月至 9 岁), 这些患者接受该药物治疗的时间已长达 10 年。在报告了给药剂量的 6 例患者中, 阿那白滞素的起始剂量为每天 1~2 mg·kg⁻¹ (其余 3 例患者未报告起始剂量)。随后根据个体情况调整剂量, 以达到能够有效控制活动性炎症的稳定剂量。在接受阿那白滞素治疗期间, 所

有 9 例患者的炎症均达到缓解。炎症缓解定义为 C 反应蛋白水平恢复至正常水平 (不高于 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)，未出现脓疱病或炎症性骨病的症状和体征，使用阿那白滞素期间也未停用糖皮质激素。DIRA 患者最常见的不良事件为上呼吸道感染、皮疹、发热、流感样症状和胃肠炎；安全性特征与该药治疗新生儿期发病的多系统炎症性疾病 (NOMID) 这种既往获批的适应证的安全性特征一致。阿那白滞素最初于 2001 年获得 FDA 批准用于治疗中重度活动性类风湿关节炎，2013 年获批准用于治疗 NOMID。

2020 年 12 月，FDA 批准了 Kiniksa 公司提交的一项关于利纳西普 (Arcalyst) 的补充生物制品许可申请 (sBLA)，用于治疗 DIRA。利纳西普是一种二聚体融合蛋白，由人白介素-1 受体组件 (IL-1RI) 细胞外的配体结合域和与人 IgG1 的 Fc 片段串联的 IL-1 受体辅助蛋白 (IL-1RAcP) 组成。自 2008 年上市以来，利纳西普始终被用于治疗冷吡啉相关的周期性综合征，该药已被认定为治疗这 2 种适应证的孤儿药。

14 免疫调节剂和免疫治疗药物

Aimmune Therapeutics 公司 2021 年达成了一个重要目标：Palforzia (过敏原粉剂-dnfp) 获得 FDA 批准并首次上市。Palforzia 是一种口服过敏原免疫疗法，用于缓解过敏反应，包括敏感个体因意外食用花生发生的速发型过敏反应。在美国，大约有 100 万儿童对花生过敏，其中仅有 20% 的儿童成年后不再对花生过敏。此类疾病患者即使少量摄入花生，其免疫系统也会将其视为有害异物进行攻击。花生引起的过敏反应的发作时间和症状均无法预测，一些个体甚至食用极为微量的花生也会引起严重的过敏反应。躯体症状可在暴露于花生后数秒内出现，可能包括皮肤反应 (例如，荨麻疹、发红或肿胀)、胃肠不适或更危险的过敏反应，例如咽喉和气道痉挛收缩，以及身体重要器官供血不足。抗组胺药和肾上腺素可用于治疗过敏反应，但严重的过敏反应即使经过适当、及时的治疗也可能致命。Palforzia 经 FDA 的快速通道获批，并且被认定为突破性疗法。该产品于同年晚些时候获得欧盟委员会 (EC) 批准，

适用于治疗确诊为花生过敏的 4~17 岁患者，同时应避免花生饮食。根据 EC 的批准，18 岁及以上的患者可继续使用 Palforzia。该公司目前正在筹划于 2021 年 5 月将该药在欧洲 (德国和英国) 首次上市。

Imlifidase (Indfirix) 是一种来自化脓性链球菌的免疫球蛋白 G (IgG) 降解酶，由 Hansa Biopharma 公司开发，是用于肾移植患者脱敏治疗的首创新药。2020 年，Imlifidase 获得欧盟委员会的有条件批准，用于对需要接受肾移植但可能发生排斥反应的高敏患者进行脱敏治疗。Imlifidase 可特异地靶向 IgG，抑制 IgG 介导的免疫应答。使用 Imlifidase 是清除致病性 IgG 的一种新方法。该药起效迅速，可在给药后 24 h 内裂解 IgG 抗体并抑制其免疫反应性^[27]。该产品被认定为孤儿药资格，并获得欧洲药品管理局的 PRIME 认定。

在晚期 COVID-19 患者中，免疫功能紊乱是一种严重且可能危及生命的并发症。在该病病程的早期或渗出期，肺血管通透性增加，导致肺泡和间质中充满富含蛋白质的水肿液，同时可触发炎症反应。促炎细胞因子触发肺部或全身炎症反应，并进一步促使其在全身释放，有时这种情况被称为“细胞因子风暴”^[28]。肺泡巨噬细胞释放某些细胞因子 (IL-6、IL-10 和 TNF- α)，这些细胞因子可募集并激活肺组织中的中性粒细胞，导致炎症介质 (白三烯、抗氧化剂、血小板活化因子和中性粒细胞弹性蛋白酶) 进一步释放。所有这些物质均对毛细血管内皮和肺泡上皮产生有害影响，从而破坏毛细血管和肺泡之间的上皮屏障。结果导致肺泡和肺间质内充满水肿液、蛋白质和细胞碎片。在由此导致的事件级联反应中，肺泡表面活性物质被破坏，肺泡塌陷，造成通气/血流灌注比例失调，进而引起低氧血症。作为 COVID-19 中细胞因子风暴的主要驱动因素，IL-6 及其受体是治疗和预防这种有害级联事件的首个治疗靶点之一。Levilimab (Ilsira; Biocad) 是一种靶向 IL-6 受体 (IL-6R) 的单克隆抗体，2020 年在俄罗斯获批上市，用于预防严重 SARS-CoV-2 感染 (COVID-19) 住院患者发生细胞因子风暴，是全球首个获批用于治疗该适应证的药物。

其他免疫制剂 (包括几种疫苗) 2020 年获批准

于紧急治疗和预防 COVID-19, 详见本综述的最后一节。

2018 年 5 月, 刚果民主共和国向 WHO 报告了埃博拉病毒病的最初 2 例病例, 同年 8 月 1 日, 该国政府正式宣布爆发新的埃博拉疫情。疫情集中在 North Kivu 和 Ituri 这 2 个偏远和饱受战乱的省份, 使得防疫物资进入该地区困难重重。尽管如此, 医务人员和防疫物资还是被迅速派遣和发放至这 2 个地区; 物资中包括有史以来第一次发放的试验用药物和疫苗。刚果疫情是有史以来官方报告的埃博拉疫情第 2 次大爆发。在疫情持续近 2 年后, 最终于 2020 年 6 月 25 日由 WHO 宣布疫情结束。统计的最终病例总数为 3 470 例, 死亡人数为 2 287 例。

在刚果疫情爆发期间, 研究人员成功开发并现场检测了 2 种埃博拉新型疫苗, 即 2019 年 FDA 批准的默克公司研发的 Ervebo 疫苗和 2020 年 EC 批准的 2 针联合疫苗方案 Zabdeno (Ad26.ZEBOV) / Mvabea (MVA-BN-Filo)。该预防性方案包括第 1 针注射基于杨森公司的 AdVac 病毒载体技术研发的 Ad26.ZEBOV, 约 8 周后注射第 2 针基于 Bavarian Nordic 公司的 MVA-BN 技术研发的 MVA-BN-Filo 加强疫苗。该方案适用于 1 岁及以上的个体进行主动免疫, 以预防扎伊尔型埃博拉病毒属引起的埃博拉病毒病。该疫苗组合包含 2 种疫苗, 已向 EMA 提交了 2 项上市许可申请 (MAA)。这 2 项 MAA 得到以下研究数据的支持: 11 项 I 期、II 期和 III 期临床研究在美国、欧洲和非洲 6 500 多例成人和 1 岁及以上的儿童中评估了该疫苗方案的安全性和免疫原性, 以及 18 项临床前研究和比较临床和临床前有效性研究结果的免疫桥接分析。在对 MAA 进行加速审评并获得 EMA CHMP 的肯定评价后, 该疫苗组合在特殊审评模式下获得上市许可。通过此项批准, 杨森正在与 WHO 合作进行疫苗预认证, 这一举措将有助于加速其埃博拉预防性疫苗在非洲国家进行注册。疫苗方案将用于支持在疫情爆发风险最高的国家以及其他高危人群中进行预防性接种, 这些高危人群包括医务人员、BSL4 实验室工作人员、被派遣至疫情地区工作的军事人员、机场工作人员和前往高风险国家的访客。

除疫苗外, 再生元公司生产的一种名为 Inmazeb (atoltivimab/odesivimab/maftivimab) 的单克隆抗体鸡尾酒疗法 2020 年获得 FDA 的批准, 用于治疗成人和儿童扎伊尔型埃博拉病毒感染者, 包括病毒检测阳性的母亲所生的新生儿。该药由 3 种结构相似的单克隆抗体组成, 能与扎伊尔型埃博拉病毒糖蛋白上不同的非重叠表位相结合。这 3 种抗体均可阻断埃博拉病毒侵入患者细胞和 / 或募集其他免疫细胞靶向受病毒感染的细胞, 并将这些细胞从体内清除, 从而达到中和埃博拉病毒的效果。这是 FDA 首次专门批准用于治疗埃博拉病毒病的药物。2018 年在刚果启动的 PALM 研究证实了 Inmazeb 的有效性, 这是一项随机、多中心的对照研究, 共入组了 681 例患者。2019 年, 在预设的中期分析表明 Inmazeb 在降低死亡率方面优于该研究中的其他活性药物 (ZMapp 和瑞德西韦) 后, PALM 研究被提前终止^[29]。根据 2020 年 7 月宣布的协议中的部分内容, 再生元将在 6 年内向美国生物医学高级研究和发展管理局 (BARDA) 提供约定数量的 Inmazeb, 以此作为美国卫生和公共服务部实施公共卫生事件应急准备计划的一部分。

就在圣诞节前, 再生元制药公司的 Ebanga (ansvimab) 获得 FDA 批准。该药是一种靶向扎伊尔型埃博拉病毒糖蛋白的人源单克隆抗体, 用于治疗扎伊尔型埃博拉病毒感染的成人和儿童患者。Ansvimab 的作用机制是阻断病毒与细胞受体的结合, 从而阻止病毒侵入细胞。Ansvimab 既往被命名为 mAb-114, 是在 1995 年刚果的 Kikwit 市埃博拉疫情爆发后从一位人类幸存者体内分离得到的抗体。来自 NIAID 疫苗研究中心的科学家和合作研究者发现, 该幸存者在感染埃博拉病毒 11 年后, 体内仍保留了抗埃博拉病毒抗体。研究团队从该幸存者体内成功分离出这种抗体后, 在实验室和非人灵长类动物中进行了研究, 发现这种抗体最有效, 于是选择了这种最有前景的 ansvimab 进行临床试验。此外, ansvimab 在 PALM 研究^[29]中也显示出较好的疗效。在该研究中, 将患者随机分配至治疗组和对照组, 相较对照组, MAb 治疗组的生存期得到显著延长。FDA 已授予该 MAb 孤儿药和突破性疗法资格,

并进行了优先审评。

2020 年取得的另一项重大进展是, 印度上市了单克隆抗体的鸡尾酒疗法 TwinRab (docaravimab 和 miromavimab), 用作狂犬病毒暴露后的预防药物。该产品由 ZydusCadila 公司根据与 WHO 达成的协议开发, 旨在研发新型狂犬病防治药物, 以替代血清制成的狂犬病免疫球蛋白 (RIG)。其原因是 RIG 存在几个缺点, 包括供应有限、成本较高以及可能引起严重不良反应。TwinRab 由 2 种抗体组成, 能与狂犬病病毒糖蛋白上的 2 个不同的非重叠的表位结合。在一项随机、开放性的 III 期研究中, 与人狂犬病免疫球蛋白相比, TwinRab 显示出非劣效性以及良好的安全性特征^[30]。

Fluad Quadrivalent 是 Seqirus 公司研发的新型季节性流感疫苗, 于 2020 年 2 月在美国获批, 并在 2020—2021 年的流感季节来临之际及时上市。该疫苗适用于 65 岁及以上成人, 因为这类人群极易罹患严重疾病。疫苗的效力可能因年龄相关的免疫力下降而降低, 但该疫苗含 MF59 佐剂, 能够在该年龄段人群中诱导更强效的免疫应答。

季节性流感疫苗 BCHT LAIV (感雾[®], 鼻喷冻干流感减毒活疫苗; 长春百克生物科技) 于 2020 年 2 月获得 NMPA 批准。该疫苗无需注射, 是利用 BioDiem 公司的流感减毒活疫苗技术开发, 并在同年早些时候在中国上市。

接种人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗是一种已经证实可有效预防宫颈癌的策略。2020 年, 厦门万泰沧海生物技术有限公司推出重组 HPV 二价 (16、18 型) 疫苗馨可宁, 首次在中国上市。馨可宁适用于 9~45 岁女性预防 HPV 感染。

另一种首次在中国上市的疫苗是科兴生物开发的新型水痘带状疱疹病毒 (水痘) 疫苗。该疫苗于 2019 年底获得 NMPA 批准, 于 2020 年上半年上市, 适用于 1~12 岁儿童预防水痘带状疱疹病毒感染。

赛诺菲公司的四价脑膜炎球菌 (A、C、Y 和 W 群) 疫苗 MenQuadfi 于 2020 年 4 月获得 FDA 批准, 适用于 2 岁及以上人群预防侵袭性脑膜炎球菌病。MenQuadfi 旨在保护年龄段跨度更大的人群, 此次获批使其成为 FDA 批准的唯一适用于 2~56 岁及以

上人群的四价脑膜炎球菌疫苗。同时, MenQuadfi 也是美国上市的首款和唯一一款使用破伤风类毒素作为蛋白载体的四价脑膜炎球菌疫苗。赛诺菲表示, 这款新疫苗将在 2021 年上市。

15 抗肿瘤药物

由日本第一三共研发并授权许可阿斯利康公司进行共同开发和商业化的抗体药物偶联物 (ADC) trastuzumab deruxtecan (Enhertu), 于 2019 年 12 月底获得 FDA 的加速审批 (比 PDUFA 目标日期提前 4 个月), 并于 2020 年第 1 周上市。Enhertu 含有人源化抗 HER2 抗体, 通过四肽与拓扑异构酶 I 抑制剂偶联。本品适用于治疗既往至少接受过 2 种基于抗 HER2 方案治疗的不可切除或转移型 HER2 阳性乳腺癌成人患者。FDA 基于 DESTINY-Breast 01 研究 (NCT03248492) 中 184 例患者的治疗结果 (肿瘤缓解率和缓解持续时间) 对该药进行了加速审批。另外, FDA 此前也授予了该药快速通道和突破性疗法的特殊审评资格。更多乳腺癌适应证能否持续获批将取决于确证性试验中对临床获益的验证。

基因泰克公司研发的 Phesgo 于 2020 年 6 月获得 FDA 批准, 并于 8 月上市, 用于治疗 HER-2 阳性的早期和转移型乳腺癌患者。该药是帕捷特 (帕妥珠单抗) 和赫赛汀 (曲妥珠单抗) 与透明质酸酶 -zzxf 的固定剂量复方制剂, 通过皮下注射方式给药, 需要与静脉给药的化疗药物联合用药。该新型联合用药方案对于乳腺癌患者而言是该治疗领域的一大重要进展。Phesgo 的初始负荷剂量给药约需 8 min, 后续维持治疗期间每次给药时间约需 5 min。相比之下, 使用标准静脉制剂序贯输注帕捷特和赫赛汀的负荷剂量约需 150 min, 并且在后续的维持治疗期间, 2 种药物的输注时间为 60~150 min。此外, Phesgo 可在医疗机构由医务人员给药, 患者也可在家中自行给药。

2019 年, FDA 肿瘤学卓越中心 (OCE) 与其他国家的药品监管机构共同启动了 Orbis 计划。该举措为国际合作伙伴同时提交和审评抗肿瘤药物提供了框架。国际药品监管机构之间的合作可使药物在注册审批速度较慢的国家更快获批上市, 让恶性

肿瘤患者更早接受治疗^[31]。HER-2 抑制剂妥卡替尼 (Tukysa; Seattle Genetics) 是根据 Orbis 计划框架批准的首款药物, 该药适用于与曲妥珠单抗和卡培他滨联合用药, 治疗 HER-2 阳性乳腺癌。FDA 与澳大利亚药品管理局 (TGA)、加拿大卫生部、新加坡卫生科学局 (HSA) 和瑞士 Swissmedic (SMC) 联合进行了本次审评。妥卡替尼目前正在等待欧盟等监管机构的审批。

另一种抗 HER-2 单克隆抗体 margetuximab (Margenza; MacroGenics) 于 2020 年 12 月中旬获得 FDA 批准, 用于与化疗联合治疗既往至少接受过 2 种抗 HER-2 治疗方案 (其中至少有 1 种方案用于治疗转移型肿瘤) 的 HER-2 阳性转移型乳腺癌成年患者。Margetuximab 是一种靶向作用于 HER-2 肿瘤蛋白且 Fc 片段经过工程改造优化的单克隆抗体。与曲妥珠单抗相似, margetuximab 可抑制肿瘤细胞增殖, 减少 HER-2 胞外域的脱落, 同时介导抗体依赖性的细胞毒性 (ADCC)。但是, margetuximab 的不同之处在于, 其 Fc 片段通过 MacroGenics 的 Fc 优化技术进行了工程改造, 可以增强免疫系统的参与。在体外研究中, margetuximab 经修饰的 Fc 区域与活化的 Fc 受体 FCGR3A (CD16A) 的结合力得以增强, 同时减少了其与抑制性 Fc 受体 FCGR2B (CD32B) 的结合。这些改变导致其在体外实验中的 ADCC 和自然杀伤细胞活化能力得以增强。Margetuximab 生产商表示, 该药将于 2021 年春季上市。

同样在 2020 年, FDA 批准了 sacituzumab govitecan (Trodely; Immunomedics), 该药是一种 ADC 首创新药, 含有靶向滋养层细胞表面抗原-2 (TROP-2) 的单克隆抗体, 并与拓扑异构酶 I 抑制剂偶联组成。TROP-2 在胃癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌和三阴性乳腺癌 (TNBC) 等多种上皮肿瘤的细胞膜表面过表达。Sacituzumab govitecan 基于在单臂、多中心的 II 期研究中观察到的客观缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DoR) 获得加速审评资格。该药用于治疗既往接受过至少 2 种 (针对转移型肿瘤) 治疗药物治疗的转移型 TNBC 患者。该项研究对 108 例既往平均接受过 3 种 (针对转移型肿瘤)

全身治疗的成人 TNBC 患者进行了评估, 结果表明, sacituzumab govitecan 组的 ORR 达 33.3%, 中位 DoR 达 7.7 个月。该 ADC 在获批后几天内上市, 但其能否拓展获批范围取决于其确证性 III 期 ASCENT 研究中对临床获益进行验证的结果。由于该研究在多个终点均显示出令人信服的有效性证据, 独立数据与安全监察委员会提前终止了该项研究。

瑞卢戈利 (Orgovyx; Myovant Sciences) 是首款也是唯一一款口服促性腺激素释放激素 (GnRH) 受体拮抗剂, 于 2020 年 12 月下旬在美国获批准, 用于治疗晚期前列腺癌。该药是在获得 FDA 优先审评资格后, 基于一项在晚期前列腺癌男性患者中进行的 III 期 HERO 研究 (NCT03085095) 中获得的有效性和安全性数据, 获得 FDA 批准。该研究达到了主要终点: 瑞卢戈利治疗组中持续 48 周将睾酮抑制至去势水平 ($< 500 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$) 的男性患者比例达 96.7%, 而标准治疗组 (接受目前标准治疗药物醋酸亮瑞林注射) 的这一比例为 88.8%。此次获批的是该药的新适应证。该药首次于 2019 年在日本上市, 适应证为子宫肌瘤。

2020 年 3 月, 江苏豪森药业的阿美替尼 (阿美乐) 获得 NMPA 批准上市, 用于治疗在接受其他表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 疗法期间或之后, 出现疾病进展的 EGFR T790M 突变阳性的转移型非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。阿美替尼是第 2 款获批用于治疗 EGFR T790M 阳性转移型 NSCLC 患者的第 3 代 EGFR TKI, 此次获批为晚期 NSCLC 患者提供了一种高效且具有良好安全性特征的治疗方案。该药获批是基于 APOLLO 临床研究的结果。APOLLO 研究是一项多中心、开放性的单臂 II 期试验, 在 244 例携带 EGFR T790M 基因突变的复发性 NSCLC 患者中对阿美替尼的疗效进行了评价。该研究的主要终点是经盲态独立中心审阅委员会审查证实的 ORR, 而关键次要终点包括疾病控制率 (DCR)、DoR 和总生存期 (OS) 评估的无进展生存期 (PFS)。APOLLO 研究结果表明, 出现中枢神经系统 (CNS) 转移患者的 ORR 为 68.9%, DCR 为 93.4%, 中位 PFS 为 12.3 个月, ORR 为 61.5%。阿美乐于 2020 年 4 月在中国上市。

NMPA 也率先批准了间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂盐酸恩沙替尼 (贝美纳)。该药适用于二线治疗 ALK 阳性局部晚期或转移型 NSCLC 患者。在 NSCLC 患者中,棘皮动物微管相关蛋白样-4 (*EML4*) 基因与 *ALK* 基因的信号转导区域相融合,导致融合蛋白 *EML4/ALK* 成为肿瘤形成的驱动因子。在肺癌患者 (通常为不吸烟者) 中,有 3%~13% 的患者发生致瘤性的 *ALK* 易位。恩沙替尼由贝达药业与其控股子公司 Xcovery 共同开发,贝达药业保留了该药物在中国市场的所有权利。该药于 2020 年 12 月在中国上市。

2020 年初,靶向肝细胞生长因子受体 (HGFR, MET) 的抑制剂盐酸替波替尼 (Tepmetko; EMD Serono) 在日本获批,从而成为首个在日本上市的针对该特定靶点的化合物。替波替尼是一种口服的活性化合物,旨在对 *MET* 基因变异引起的致瘤性 *MET* 受体信号转导通路进行抑制。*MET* 基因变异包括 *MET*14 号外显子 (*METex14*) 跳跃突变和 *MET* 扩增,或 *MET* 蛋白过表达。该药适用于治疗伴有 *METex14* 跳跃突变的不可切除的晚期或复发的 NSCLC 患者。约 3%~5% 的 NSCLC 患者携带此类突变,这与肿瘤的侵袭性行为和不良预后相关。

第 2 款口服 *MET* 抑制剂 capmatinib (Tabrecta; 诺华) 于 2020 年 5 月在美国获得加速审批,用于治疗携带 *METex14* 跳跃突变 (经 FDA 批准的一种检测方法证实) 的转移性 NSCLC 成人患者。Capmatinib 获批用于一线治疗既往接受过治疗 (无论何种治疗) 的患者,并且获批后立即上市。

Selpercatinib (Retevmo; LoxoOncology) 是一款原癌基因酪氨酸蛋白激酶受体 Ret (RET, CDHF12, PTC) 抑制剂首创新药,该药在美国获得加速审批,用于治疗 *RET* 融合阳性的晚期 NSCLC、*RET* 突变型甲状腺髓样癌 (MTC) 和 *RET* 融合阳性的甲状腺癌。已发现 RET (在转染过程中发生重排) 是某些恶性肿瘤 (包括 NSCLC 和甲状腺癌) 的重要驱动因子。RET 激酶的基因组改变,包括融合和激活点突变,可导致 RET 信号转导过度活跃和细胞生长失控。在约 2% 的 NSCLC 和 10%~20% 的甲状腺乳头状癌、甲状腺 Hurthle 细胞肿瘤、间变性甲状

腺癌和低分化甲状腺癌中均检测到 RET 融合^[32]。Selpercatinib 在获批后不久即在美国上市。

2020 年 9 月,第 2 种 RET 抑制剂 pralsetinib (Gavreto; Blueprint Medicines) 获得 FDA 批准,用于治疗 *RET* 融合阳性 (经 FDA 批准的一种检测方法检测) 的转移性 NSCLC 成人患者。该适应证基于 I/II 期 ARROW 研究 (NCT03037385) 的数据,通过 FDA 的加速审评通道获得批准。该适应证能否继续拓展其获批范围将取决于确证性试验中对临床获益的验证。Pralsetinib 是一款每日口服 1 次的精准靶向治疗药物,其作用机制是选择性地靶向各种组织的 *RET* 基因变异,包括融合和突变。该药在美国由基因泰克公司共同进行商业化,获批后几乎立即上市,用于治疗 NSCLC。同年晚些时候,FDA 还对其下述适应证进行了加速审批:携带 *RET* 突变且需要接受全身治疗的晚期或转移型 MTC 的成人和 12 岁及以上未成年患者,或 *RET* 融合阳性需要接受全身治疗且为碘难治型的晚期或转移性甲状腺癌的成人和 12 岁及以上未成年患者。

神经内分泌肿瘤 (NET) 发生于与神经系统相互作用的细胞中或分泌激素的腺体中。NET 可起源于身体的各个部位,好发于肠道或肺部,可为良性或恶性。通常将 NET 分为胰腺神经内分泌瘤 (pNET) 或非胰腺神经内分泌瘤 (epNET) 这 2 种类型。2020 年 12 月下旬,激酶抑制剂索凡替尼 (苏泰达; 和黄医药) 获得 NMPA 批准,用于治疗 epNET。据该公司称,2018 年中国估计有 67 600 例新诊断为 NET 的患者,目前的患者人数多达 30 万。索凡替尼是一种口服血管免疫激酶抑制剂,可选择性地抑制与血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 以及成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 相关的酪氨酸激酶的活性。这种抑制作用可抑制血管生成和集落刺激因子-1 受体 (CSF-1R),后者对肿瘤相关的巨噬细胞具有调控作用,可增强机体对肿瘤细胞的免疫反应。和黄医药表示,将计划尽快在更多的市场上市该药物。

PharmaMar 公司的鲁比卡丁 (Zepzelca) 于 2020 年 6 月获得 FDA 的加速审批,用于治疗小细胞肺癌 (SCLC)。鲁比卡丁是一种烷化剂,可与 DNA 内的鸟嘌呤残基结合。这一过程可触发级联反

应事件,降低 DNA 结合蛋白(包括一些转录因子)的活性和破坏 DNA 的修复通路,导致细胞周期阻滞,并最终导致细胞死亡。该药用于治疗铂类药物化疗期间或之后出现疾病进展的转移性 SCLC 成人患者。该药由 PharmaMar 公司与其商业化合作伙伴 Jazz Pharmaceuticals 联合开发,几乎在获批后立即上市。

丝裂霉素是从头状链霉菌中分离得到的一种抗生素,在体内经活化后生成具有双功能和三功能的烷化剂。该药与 DNA 结合可引起交联反应并抑制 DNA 合成和功能。自 20 世纪 70 年代以来,人们始终使用膀胱内灌注丝裂霉素的方法治疗膀胱癌,且该法目前仍是膀胱癌术后化疗的标准疗法,尤其是对低危患者来说。2020 年春季,FDA 加速审批了一款名为 Jelmyto pyelocalyceal 溶液的丝裂霉素新型制剂,用于治疗成人低级别上尿路尿路上皮癌(LG UTUC)。Jelmyto 由丝裂霉素和无菌水凝胶组成,使用 UroGen Pharma 的专有缓释 RTGel 技术,以延长尿路组织暴露于丝裂霉素的时间,从而使非手术手段治疗肿瘤成为可能^[33]。该药物在经过优先审评后,基于 III 期 OLYMPUS 研究(NCT02793128)结果获得批准。该研究结果表明,Jelmyto 在 LG UTUC 成人患者中达到了具有临床意义的病灶根除效果。数据显示,在意向性治疗人群和诊断时被判定为不适合手术切除的亚组患者人群中,完全缓解(CR)率(主要终点)达 59%^[34]。在评估缓解持久性的 12 个月时间点,其中 19 例患者保持 CR,7 例患者出现疾病复发,9 例患者继续随访 12 个月以评估缓解持续时间。基于中期数据,通过 Kaplan-Meier 法评估的 12 个月缓解持久率为 84%。大多数不良事件为轻至中度,并可使用常规治疗方法进行管理。未发生治疗相关死亡。Jelmyto 于 2020 年 8 月在美国上市,用于治疗 LG UTUC 患者。

阿伐替尼(Ayvakit; Blueprint Medicines)是 KIT 和血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α) 突变激酶的强效选择性抑制剂,于 2020 年初在美国获批上市,并于同年早些时候获得 EC 批准。该激酶抑制剂在美国获批的适应证是治疗携带 PDGFR α 18 号外显子突变(包括 PDGFR α D842V 突变)的不可切除的

或转移型胃肠道间质瘤(GIST)成人患者。其在欧盟获批的适应证仅限于 PDGFR α D842V 突变患者。阿伐替尼在美国和欧盟均被认定为孤儿药,同时在美国获得突破性疗法认定。

第 2 种具有双重作用机制的 KIT/PDGFR α 抑制剂瑞派替尼(Qinlock; Deciphera)在几个月后获批,并立即在美国上市。该药在美国获批的适应证是 4 线治疗 GIST。该药物经过优先审评后,根据美国肿瘤产品实时审评计划以及一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心研究(INVICTUS 研究,NCT03353753)的结果获得批准。该研究入组了 129 例既往接受过 FDA 批准的其他靶向治疗药物(伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼)治疗的晚期 GIST 患者。在该研究中,受试者接受瑞派替尼或安慰剂治疗,每天给药 1 次,每 28 d 为一个周期重复给药,直至患者出现疾病进展或不可耐受的副作用。出现疾病进展后,之前被随机分配至安慰剂组的患者可选择改用研究药物。瑞派替尼的中位 PFS 为 6.3 个月,而安慰剂组为 1.0 个月,故瑞派替尼将疾病进展或死亡风险显著降低了 85%。此外,瑞派替尼的中位 OS 为 15.1 个月,而安慰剂组为 6.6 个月,故瑞派替尼将死亡风险降低了 64%^[35]。作为 Orbis 计划的一部分,FDA 与 TGA 和加拿大卫生部对该申请进行了联合审评。FDA 授予该药一系列特殊审评资格认定,包括孤儿药、快速通道和突破性疗法资格。

胆管癌是一种发生于胆管部位的罕见恶性肿瘤。根据解剖学起源,可将本病分为 2 种类型:发生于肝内胆管的肝内胆管癌(iCCA)和发生于肝外胆管的肝外胆管癌。胆管癌患者通常在疾病后期或晚期才得以诊断,但该阶段的预后较差。在北美和欧洲,胆管癌的发病率因地区而异,其范围为 0.3/100 000~3.4/100 000。2020 年 4 月,美国 FDA 批准了 Incyte 公司的培米替尼(Pemazyre),该药是一种 FGFR-1、-2 和 -3 抑制剂,适用于治疗既往接受过治疗的携带 FGFR2 融合或其他重排(经 FDA 批准的一种检测方法检测)的不可切除的局部晚期或转移型胆管癌成人患者。FGFR2 融合或重排几乎仅发生在 iCCA 患者中,在此类患者中的发生率为 10%~16%。培米替尼是首款也是唯一一款经

FDA 批准的针对该适应证的治疗药物。该药获批是基于 ORR 和 DoR 的数据, 在获得加速审批资格后获批。该药能否继续拓展其获批范围将取决于确证性试验中对临床获益的验证。该药物被授予孤儿药、优先审评和突破性疗法资格, 获批后随即上市。

硼中子俘获疗法 (BNCT) 是一种特定类型的肿瘤放疗方法, 其治疗原理是, 使用中子束照射稳定同位素硼 10 (10B), 使其产生高能 α 粒子和反冲锂-7 原子核, 从而俘获中子和引起裂变反应来破坏癌细胞。由于 α 粒子的射程极短 (5~9 μm), 其破坏作用仅限于含硼的肿瘤细胞, 预计对邻近肿瘤的关键正常组织几乎无影响。对 BNCT 的研究已进行了数十年, 尤其是在头颈癌和脑肿瘤中的应用^[36]。Borofalan (10B) (对-二羟基硼酰苯丙氨酸) 是由日本大阪府立大学和 StellaPharma 利用 Stella 的硼同位素富集技术开发的一种含硼药物。2020 年, borofalan (10B) (Steboronine; Stella Pharma) 在日本获批上市, 用于治疗不可切除的复发性局部或晚期头颈癌, 从而成为全球首款针对任何适应证上市的 BNCT。Borofalan (10B) 在日本被授予 Sakigake 资格。

Cetuximab sarotalocan (Akalux; Rakuten Medical) 是一种 ADC, 由靶向 EGFR 的抗体西妥昔单抗和酞菁染料 IRDye 700DX 组成。Cetuximab sarotalocan (又称 ASP-1929) 可与多种类型的实体瘤 (包括头颈癌、食管癌、肺癌、结肠癌和胰腺癌) 中表达的 EGFR 结合。ASP-1929 与肿瘤细胞结合后, 使用一种试验用红外激光器发射的无热量红光 (690 nm) 照射局部病灶, 以激活 ASP-1929 的药理学活性。本产品于 2020 年 9 月在日本获批, 用于治疗不可切除的局部晚期或复发型头颈癌。Akalux 于 2019 年 4 月获得 Sakigake 资格认定, 该公司根据日本监管机构的有条件提前审批制度提交了批准申请。

抗 PD-1 单克隆抗体 prolgolimab (Forteca; Biocad) 于 2020 年在俄罗斯获批用于治疗转移型或不可手术切除的黑色素瘤, 从而成为首款在该国获得监管审批的由本国研发的 PD-1 抑制剂。

11 月, FDA 批准了抗 GD2 单克隆抗体 naxitamab (Danylza; Y-mAbs Therapeutics) 的上

市申请, 用于治疗既往治疗时出现部分缓解、轻微缓解或疾病稳定的复发性或难治性高危骨/骨髓神经母细胞瘤的 1 岁及以上未成年患者和成人患者。此项批准得到了 2 项关键性研究临床证据支持, 这 2 项研究中纳入的受试者均为难治型或复发型高危神经母细胞瘤患者。Naxitamab 耐受性良好, 在临床试验中几乎未发生终止治疗的事件, 而且所发生的不良事件均可使用临床方法进行管理。FDA 采用加速审批批准了该药物; 正在进行的 Study201 临床研究是应监管机构要求而开展的上市后临床试验, 以对临床获益进行验证和进一步表征, 该研究计划入组至少 80 例患者。Naxitamab 作用于神经节苷脂 GD2 (其存在于细胞质膜中, 可调节细胞信号转导过程)。GD2 在多种起源于神经外胚层的肿瘤和肉瘤中高表达。Naxitamab 获得了 FDA 的优先审评、孤儿药、突破性疗法和罕见儿科药物资格。

Zeste 基因增强子同源物 2 (EZH2) 是一种基因转录调控酶, 也是组蛋白赖氨酸甲基转移酶家族的成员。EZH2 参与调节染色质的结构形成和介导 DNA 甲基化。EZH2 还负责启动胚胎发育过程中的基因沉默, 同时还可维持某些成人干细胞的多能性。此外, 大多数成人体细胞中的 EZH2 活性会下调, 以使谱系特异的基因表达程序得以表达。这种蛋白的扩增和过表达参与了多种恶性肿瘤 (包括实体瘤和血液系统恶性肿瘤) 的发生和进展^[37]。2020 年 1 月, FDA 批准了首创新药 EZH2 抑制剂 tazemetostat (Tazverik; Epizyme), 用于治疗转移性或局部晚期上皮样肉瘤 (一种罕见的软组织恶性肿瘤) 的成人和 16 岁及以上的未成年患者。6 月, FDA 批准了关于 tazemetostat 用于 2 种不同滤泡性淋巴瘤 (FL) 适应证的补充新药申请 (NDA): 用于 EZH2 突变阳性 (采用 FDA 批准的一种检测方法进行检测) 且既往接受过至少 2 种全身治疗的复发性或难治性 FL 成人患者, 以及目前尚无满意替代治疗选择的复发型或难治型 FL 成人患者。FDA 还批准了罗氏分子系统 (Roche Molecular Systems) 的 Cobas EZH2 突变检测试剂作为伴随诊断产品。基于 tazemetostat 在携带 EZH2 突变和野生型 EZH2 的 FL 患者中进行的 II 期研究中各队列达到的 ORR 和 DoR, FDA 对该

药的适应证进行了优先审评和加速批准。该药物在获批后不久即在美国上市。在日本, Epizyme 的商业化合作伙伴卫材公司正在对该药物治疗 *EZH2* 突变阳性 FL 的适应证提交监管审批。

多发性骨髓瘤 (MM) 是最常见的成人血液系统恶性肿瘤, 总体而言也是第二大常见的血液系统恶性肿瘤, 约占此类恶性肿瘤的 10%~13%。2020 年, 多发性骨髓瘤的 3 种新疗法首次上市。

2020 年 8 月, 美国 FDA 批准了用于治疗 MM 的首款 ADC: belantamab mafodotin (Blenrep; 葛兰素史克)。本品是一种靶向人源化抗 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的首创新药, 由 BCMA 单克隆抗体组成, 该抗体通过不可裂解的连接子与细胞毒性药物澳瑞他汀 F 偶联。BCMA 是一种在浆细胞存活中起重要作用的细胞表面蛋白, 其在成熟 B 淋巴细胞上优先表达, 在 MM 患者体内过度表达^[38]。同年 8 月, belantamab mafodotin 在欧盟获得了有条件的上市许可。其在欧盟 2 个市场获批的适应证均为: 单药治疗既往接受过至少 4 种治疗 (包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体) 的多发性骨髓瘤成人患者。Belantamab mafodotin 在美国获批后随即上市, 但仅限于向那些加入风险评估和缓解策略计划的医疗机构提供。

抗 CD38 单克隆抗体达雷木单抗于 2015 年上市, 并迅速成为治疗 MM 的常规药物。2020 年, FDA 批准了 Darzalex Faspro, 该药是一种含重组人透明质酸酶 PH20 (rHuPH20) 的新型达雷木单抗皮下注射剂, 给药时间可从传统制剂的几小时缩短至 3~5 min。Darzalex Faspro 获批用于治疗成人 MM 患者的适应证包括: 与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合用药, 用于治疗不适合接受自体干细胞移植 (ASCT) 的新确诊患者; 与来那度胺和地塞米松联合用药, 用于治疗不适合接受 ASCT 的新确诊患者和既往接受过至少 1 种其他治疗的复发型或难治型 MM 患者; 与硼替佐米和地塞米松联合用药, 用于治疗既往接受过至少 1 种其他治疗的患者; 单药治疗既往接受过至少 3 线治疗 [包括蛋白酶体抑制剂 (PI) 和免疫调节剂] 或对 PI 和免疫调节剂均耐药的患者。该款新型制剂由丹麦的 Genmab 公司研发, 后授权给

杨森进行全球开发和商业化。该药已于 5 月上市。

另一款抗 CD38 单克隆抗体 isatuximab (Sarclisa; 赛诺菲) 于 2020 年在美国、欧盟、澳大利亚、日本和加拿大获批。该药物适用于与泊马度胺和地塞米松 (pom-dex) 联合用药, 治疗既往接受过至少 2 种治疗 (包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂) 的复发型或难治型多发性骨髓瘤成人患者。在 ICARIA-MM 研究 (NCT02990338) 中, isatuximab 与 pom-dex 联合用药可显著增加 PFS, 中位 PFS 为 11.53 个月, 而 pom-dex 单药治疗的 PFS 为 6.47 个月。与 pom-dex 单药治疗相比, isatuximab 与 pom-dex 联合用药的 ORR 也得到显著提高, 分别为 60.4% 和 35.3%^[39]。Isatuximab 于 7 月在加拿大首次上市; 其在美国和欧盟已被授予孤儿药资格。

7 月, 加拿大卫生部和美国 FDA 批准了 Inqovi, 该药物是一种由去甲基化药物地西他滨和胞苷脱氨酶抑制剂 cedazuridine 组成的固定剂量复方制剂, 可抑制地西他滨在胃肠道和肝脏中的降解, 因而使其能够通过口服给药吸收。Inqovi 是首款也是唯一一款适用于治疗以下患者的口服去甲基化药物: 中高危骨髓发育异常综合征 (MDS) 患者, 包括既往经治疗和未经治疗的、新发和继发性 MDS 且伴有以下法国-美国-英国亚型 [难治性贫血、难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多、原始细胞过多型难治性贫血和慢性髓单核细胞白血病 (CMML)] 的成人患者。该药物在 Orbis 计划框架下获得了审评和批准, 其开发商同时在美国、加拿大和澳大利亚提交了新药上市申请。FDA 还授予了该产品孤儿药和优先审评资格。Inqovi 于 9 月在美国上市。

CD19 是一种细胞表面跨膜蛋白, 是 B 细胞受体信号转导的正向调控因子。CD19 受体在 B 淋巴细胞表面特异性表达, 并在大多数非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、急性淋巴细胞白血病和慢性淋巴细胞白血病细胞表面表达^[40]。Tafasitamab (Monjuvi; MorphoSys/Incyte) 是一种 Fc 片段优化的人源化溶瘤性抗 CD19 单克隆抗体, 于 7 月获得 FDA 批准, 用于与来那度胺联合用药治疗非特异的复发型或难治型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) (包括低级别淋巴瘤引起的 DLBCL) 以及不适合接受自体干细

胞移植的成人患者。DLBCL 是 NHL 的最常见类型, 约占全球病例总数的 1/3。Tafasitamab 基于 ORR 数据获得加速审评; 能否拓展该适应证的批准范围将取决于确证性试验中对临床获益的验证。该药是 FDA 批准的首款用于 DLBCL 一线治疗期间或之后出现疾病进展的成人患者的二线治疗药物。该单克隆抗体于 2020 年第 3 季度在美国上市, 目前正在接受欧盟监管机构的审评。

2020 年夏天, FDA 还授予 brexucabtagene autoleucl (Tecartus; KitePharma) 加速审批资格。该药物是一种抗 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法, 用于治疗复发性或难治性套细胞淋巴瘤 (MCL, 另一种 NHL) 成人患者。FDA 基于正在进行的关键性研究 ZUMA-2 (NCT02601313) 的结果, 在优先审评后批准了该一次性疗法。该项单臂、开放标签研究入组了 74 例既往接受过蒽环类药物或苯达莫司汀的化疗、抗 CD20 抗体药物治疗和布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂 (伊布替尼或 acalabrutinib) 的复发性或难治性 MCL 成人患者。在研究中, 87% 患者 (60 例可评估疗效分析的患者) 对单次输注 brexucabtagene autoleucl 产生应答, 有 62% 患者达到完全缓解。在所有患者中, 至少在患者达到首次客观缓解后 6 个月时开始随访。该药物获批时尚未达到中位 DoR。同年早些时候, Tecartus 在美国 (第一个市场) 首次上市, 而 EMACHMP 对

该产品用于同一适应证给予了积极评价。

BTK 是 B 细胞信号转导复合物的关键信号转导分子, 在恶性 B 细胞的发育和成熟中起重要作用。该分子介导由 B 细胞受体和 IL-5 受体启动的信号转导过程。研究发现 BTK 也是一种在细胞凋亡中起双重调控作用的因子。BTK 抑制剂可与 BTK 结合并阻断后者的活性, 从而阻断 B 细胞活化和 B 细胞介导的信号转导过程, 并可抑制在许多血液系统恶性肿瘤中过表达的恶性 B 细胞的生长^[41]。BTK 抑制剂盐酸替拉鲁替尼 (Velebr; Ono) 于 2020 年在日本获批上市, 用于治疗 3 种不同类型的 NHL: 原发性中枢神经系统淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症和淋巴瘤浆细胞淋巴瘤。

12 月末, 另一种新的 BTK 抑制剂奥布替尼 (宜诺凯) 获得 NMPA 优先审评并获批用于治疗 2 种适应证: 复发性或难治性慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 和复发性或难治性 MCL。

抗 PD-1 单克隆抗体替雷利珠单抗 (百泽安; 百济神州) 于 2020 年初在中国上市, 适用于治疗既往接受过至少 2 种治疗药物的经典霍奇金淋巴瘤 (cHL) 患者。同年早些时候, 该药的第 2 种适应证获批并上市, 用于治疗既往经治的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。

注: 关于本报告详细图表及全文请扫描以下二维码获得。



(待续)

原文来源: *Drugs of Today*, 2021, 57(2): 101-177

 Clarivate™
科睿唯安™