

· 全球药讯 ·

GLOBAL PHARMACEUTICAL  
INFORMATION



**编者按：**本刊于2013—2019年连续7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“2019年全球新药研发报告”（Ⅲ）。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！

## 2019 年全球新药研发报告（Ⅲ）

Graul A I, Pina P, Tracy M, Sorbera L

（科睿唯安）

**【摘要】**通过对全球药品市场新获批和新上市的药物进行年度综述，重点内容包括：截至目前，在囊性纤维化治疗中应用最广泛的 Trikafta 的获批和上市；首款常规（非应急）接种用的埃博拉疫苗的获批；全球首款疟疾疫苗在3个非洲国家的试点推广；一种新型多药耐药细菌感染治疗药物的获批；首款阿尔茨海默病原研药在中国的获批上市，结束全球10余年来相关领域无新药上市的历史。随着多款新型免疫检查点抑制剂和抗体药物偶联物的恶性肿瘤适应证相继获批，证实了生物制药行业对恶性肿瘤免疫疗法的投入热情持续上涨。2019年最引人瞩目的趋势是美国FDA授予了创纪录数量的加速审批，其中多项审评的批准早于预期批准日期多达数月。

**【关键词】**新药获批；产品线拓展产品；新剂型；新适应证；新联合用药；孤儿药；同类首创新药；加速审批

**【中图分类号】**R97

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1001-5094 (2020) 08-0629-12

## A Report of New Drugs Research and Development in 2019 (III)

Graul A I, Pina P, Tracy M, Sorbera L

(Clarivate Analytics)

**【Abstract】** Highlights of our annual review of new approvals and launches on global drug markets include the approval and launch of Trikafta, the most widely applicable treatment to date for cystic fibrosis; approval of the first Ebola vaccine for general (rather than emergency) use; the pilot rollout in three African countries of the world's first malaria vaccine; approval of a new treatment option for multidrug-resistant bacterial infections; and the approval and launch in China of the first new drug to treat Alzheimer's disease in more than a decade. Several new immune checkpoint inhibitors and antibody-drug conjugates were approved for cancer indications, confirming continued industry enthusiasm for cancer immunotherapy. The most notable trend of 2019 was the granting by the Food and Drug Administration (FDA) of a record number of accelerated approvals, many of which were issued several months ahead of the expected action date.

**【Key words】** new drug approval; new line extension; new formulation; new indication; new combination; orphan drug; first-in-class drug; accelerated approval

（接2020年第6期）

### 9 内分泌系统药物

在胰岛素促泌剂类降糖药物中，肠促胰素类似物是一种重要且应用日益广泛的治疗选择。2019年，Hansoh Pharma 公司在中国上市了长效胰高血糖素样肽1（GLP-1）受体激动剂聚乙二醇洛赛那肽（孚来

美）；中国糖尿病的患病率接近10%。本品适用于单药治疗或与二甲双胍联合使用，结合饮食控制和运动来改善成人2型糖尿病（T2D）患者的血糖控制。

2019年，美国上市了另一种GLP-1激动剂——诺和诺德的索马鲁肽（Rybelsus），此次上市的是片剂新剂型。该药活性成分注射剂（Ozempic）之前已获批上市。Rybelsus是首款口服GLP-1受体激动剂，

适用于在饮食控制和运动基础上作为辅助治疗药物以改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。FDA 批准该药是基于 10 项 PIONEER 试验的结果, 其中包含 9 543 例成人 2 型糖尿病患者。Rybelsus 的降糖效果优于西格列汀和恩格列净。Rybelsus 治疗可使患者体质量减轻多达 4.4 kg。Rybelsus 在 PIONEER 研究中安全性和耐受性表现良好, 最常见的不良事件为轻中度恶心, 并可随时间推移而减轻。

尽管钠/葡萄糖协同转运蛋白 (SGLT) 抑制剂上市时间不足 10 年, 但其作为 2 型糖尿病的口降糖药已得到广泛应用。2019 年, SGLT 抑制剂仍是引人瞩目的降糖药物: Glenmark Pharmaceuticals 公司的 Remo (remogliflozin etabonate) 在印度获批上市以及复方制剂 Remo-M (remogliflozin etabonate/二甲双胍) 获批, sotagliflozin (Zynquista; Lexicon) 在欧盟获批。

阿斯利康公司的 Qternmet XR 是一种三联药物, 由 SGLT 抑制剂达格列净、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂沙格列汀和胰岛素增敏剂二甲双胍组成, 已于 2019 年 5 月获 FDA 批准用于治疗成人 2 型糖尿病患者。该复方制剂已于 2019 年 11 月在欧盟获批上市, 商品名为 Qtrilmet, 适应证为当二甲双胍联合或不联合磺酰脲类药物且沙格列汀或达格列净无法充分控制血糖时, 或当 2 型糖尿病患者已接受二甲双胍、沙格列汀和达格列净治疗时, 用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

在相关的新闻报道中, 基于其对糖尿病患者心血管疾病的获益, FDA 批准了已上市的 SGLT 抑制剂坎格列净 (Invokana; 田边三菱 / 杨森) 的新适应证: 降低成人 2 型糖尿病和伴有蛋白尿的糖尿病肾病患者的终末期肾病、血清肌酐翻倍、心血管死亡以及因心力衰竭住院的风险。新适应证是基于在 2 型糖尿病和糖尿病肾病患者中进行的一项 III 期 CREDENCE 研究的结果, 该研究在达到预先设定的疗效标准后提前终止 (NCT02065791)。在该项随机、双盲、事件驱动、安慰剂对照、平行设计、双臂多中心研究中, SGLT 抑制剂显示出主要复合终点 (终末期肾病、血清肌酐翻倍和肾死亡或心血管死亡) 风险降低 30% 的疗效。结果还表明, 坎格列净可降

低次要心血管终点的风险, 包括因心力衰竭住院的风险降低 39%。总体而言, 不良事件和严重不良事件相似, 但坎格列净治疗组的发生率低于安慰剂组。在治疗组中, 糖尿病酮症酸中毒和生殖器真菌感染的发生率更高, 这与其他临床试验中观察到的结果一致。此外, 两组试验中下肢截肢或骨折的发生率相似, 未发现新的安全性相关信号<sup>[16]</sup>。

低血糖定义为血糖水平低于  $54 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  ( $3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 是运动、饮酒或长期禁食以及血糖控制不佳或血糖控制过严导致的潜在危险后果, 最常见于接受胰岛素治疗的糖尿病患者。低血糖可引起一系列症状, 从头晕、焦虑和意识模糊直到出现身体协调性问题、视力模糊、意识丧失和痉挛。长期低血糖可对认知功能和大脑显微解剖结构产生严重不良影响, 尤其是在 1 型糖尿病儿童患者中, 严重的低血糖可危及生命。轻度低血糖可通过口服碳水化合物 (糖果、果汁、苏打水或葡萄糖片) 逆转, 更严重的低血糖则可能需要肌肉注射胰高血糖素。2019 年上市了 2 种用于治疗低血糖的新型胰高血糖素制剂, 极大地改善了低血糖的治疗现状。2019 年 7 月, FDA 批准了礼来公司的 Baqsimi, 这是一种胰高血糖素鼻粉剂, 通过鼻内递送装置单剂量给药。该药适用于治疗 4 岁以上糖尿病患者发生的严重低血糖, 并已于 2019 年 8 月上市。2019 年 10 月, FDA 批准了 Xeris Pharmaceuticals 公司开发的 Gvoke, 这是一种单剂量预填充针剂或 HypoPen 自动注射装置, 用于 2 岁以上患者的治疗。Gvoke 已于 2019 年 11 月上市。

2019 年 4 月, TherapeuticsMD 公司宣布 Bijuva (17 $\beta$ -雌二醇/孕酮) 上市, 这是 FDA 批准的首款也是唯一一款以单个口服胶囊形式递送雌二醇和孕酮复方制剂的生物相同 (bio-identical) 激素的组合法。该药的适应证为保留有子宫的女性因更年期引起的中重度血管舒缩症状。该药获批是基于 Bijuva 临床开发计划, 其中包括关键的 Replenish III 期临床试验 (NCT01942668), 旨在评估 Bijuva 用于治疗健康且绝经后保留有子宫的女性中重度潮热症状的安全性和有效性<sup>[17]</sup>。与安慰剂相比, Bijuva 在降低子宫内膜病变风险的同时, 在降低潮热的发生频率和严重程度方面均较基线有显著改善。最常

见的不良反应为乳房压痛、头痛、阴道出血、阴道分泌物异常和盆腔疼痛。与安慰剂相比,在血脂、凝血或血糖参数方面未见有临床意义的变化,并且未观察到非预期的安全性信号。

屈螺酮 (Slynd; Exeltis USA) 为首款仅含孕激素的口服避孕药,于 2019 年 5 月获得 FDA 批准,用于避孕。这种新型的不含雌激素的避孕药是一种以“24(片,含活性药物)+4(片,不含活性药物)”方案给药的片剂。值得注意的是,这种给药方案为漏服药物的情况设计了 24 h 的时间窗。这不仅意味着该药具有良好的安全性和疗效,而且可改善出血特征并在发生延迟给药或漏服药物的情况下可维持长达 24 h 的避孕效果。Slynd 于 2019 年 9 月在美国上市。

美国人口理事会的 Annovera (醋酸烯诺孕酮-乙炔雌二醇阴道系统) 于 2019 年在美国上市,该避孕环为在美国上市的首款可由使用者自行控制、无需其他操作以及可逆性的长效处方避孕用具。Annovera 是一个小而柔软的可弯曲圆环,用于抑制排卵,每个环可重复使用 1 年 (13 个周期),由女性使用者自行决定放置和取出;每个周期为 28 d,可重复使用。该避孕环中含有低剂量的新型孕酮,即醋酸烯诺孕酮和已得到广泛使用的雌激素乙炔雌二醇。该避孕环的获批基于 17 项临床试验的部分数据,包括 2 项关键的 III 期安全性和有效性研究。该 III 期研究在美国、拉丁美洲、欧洲和澳大利亚的 27 个研究中心共招募了 2 308 名女性。所纳入的女性受试者年龄为 18~40 岁,她们按照研究方案在 13 个月经周期 (1 年) 内使用该用具。研究数据显示,Annovera 在按说明使用时避孕成功率可达 97.3%。Annovera 的风险特征与其他激素复方避孕药相似,并且说明书中有警告框提示吸烟时使用 Annovera 可增加心血管相关疾病的发病风险。TherapeuticsMD 公司已获得 Annovera 在美国的商业化权益。

2019 年夏季,美国 FDA 批准了 bremelanotide (Vyleesi; Palatin Technologies/AMAG Pharmaceuticals),这是一种同类首创的黑皮质素 MC<sub>3</sub>/MC<sub>4</sub> 受体激动剂,适用于治疗患有获得性、广义的功能减退性性欲障碍的绝经前女性。Vyleesi 由女性使用者通过自动注射器皮下注射给药,需要在性活动前至

少提前 45 min 给药。该药的批准基于从 2 项关键性、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验 (RECONNECT) 中约 1 200 例女性获得的数据。在 2 项注册试验中,bremelanotide 达到预先设定的共同的主要终点,即性欲增加和性交痛减轻,并通过经验证的患者报告的结局方法进行评估,结果显示具有良好的安全性。该研究完成后,参与的女性可以选择继续参加一项为期 12 个月的自愿参加的开放安全性扩展研究。完成该 III 期临床试验的患者中有近 80% 的患者选择继续参加这项开放性的后续研究,所有受试者均接受了活性药物治疗。Bremelanotide 已于 2019 年 8 月下旬上市。

武田公司的促性腺激素释放激素 (GnRH) 受体拮抗剂 relugolix (Relumina) 已于 2019 年在日本获批上市,用于缓解子宫肌瘤的症状。武田公司基于在子宫肌瘤患者中开展的日本 III 期临床试验 (TAK-385/CCT-002 研究和 3008 研究),于 2018 年 2 月提交了申请。2018 年 5 月,武田公司将该适应证在日本的独家销售权许可给 Aska 公司。Evocalcet (Orkedia; Kyowa Kirin) 是一种口服钙感受体 (CaSR) 激动剂,于 2018 年首次获批用于治疗继发性甲状旁腺功能亢进,2019 年底新适应证在日本获批并上市,用于治疗无法接受甲状旁腺切除术或甲状旁腺切除术后复发的甲状旁腺癌或原发性甲状旁腺功能亢进患者的高钙血症。根据一项 III 期临床试验的结果,日本厚生劳动省 (MHLW) 授予该药“部分变更批准”资格。Evocalcet 该新适应证在日本被认定为孤儿药。

## 10 皮肤科用药

2019 年 1 月,Almirall 公司在美国上市了每日 1 次口服窄谱四环素衍生抗生素 sarecycline hydrochloride (Seysara),适用于治疗 9 岁以上的中重度非结节性炎症性寻常性痤疮患者。Sarecycline 对主要的皮肤/软组织感染病原体显示出抗菌活性,对痤疮杆菌 (一种与痤疮皮损相关的革兰阳性厌氧菌) 具有靶向活性<sup>[18]</sup>。与治疗寻常型痤疮的其他四环素类药物相同,该药还具有抗炎作用。与广谱四环素类药物相比,sarecycline 对革兰阴性需氧杆菌和与内源性肠道微生物菌群相关的厌氧菌的作用较

弱。这使其具有特异性抗菌谱, 发生不良脱靶抗菌作用的概率更低, 因此, 与同类其他药物相比是一种更具前景的治疗选择。已证实该药比其他四环素类抗生素的耐药倾向低, 且对四环素耐药的金黄色葡萄球菌以及红霉素和克林霉素耐药的痤疮杆菌菌株具有抗菌活性。Sarecycline 由 Paratek 公司发现, 并授权给艾尔建公司, 后者又将其美国医学皮肤病产品组合剥离给 Almirall 公司。

Galderma 公司的 trifarotene (Aklief) 于 2019 年在美国获批上市, 用于 9 岁以上痤疮患者的局部治疗。Trifarotene 是唯一一款可选择性靶向皮肤中最常见的维甲酸受体 (RAR)- $\gamma$  的外用维甲酸类药物, 是 20 多年来 FDA 批准的用于治疗痤疮的首款新型维甲酸类药物。

白细胞介素 (IL)-17 家族有 6 个已知成员 (IL-17A-F); IL-17A 是主要的辅助性 T 细胞 17 (Th17) 效应细胞因子。已在多种自身免疫性疾病 (包括银屑病) 中发现了 Th17/IL-17 应答的激活, 靶向该细胞因子的几种生物制剂已作为银屑病药物上市销售。Netakimab (Efleira; Biocad) 是最近在抗 IL-17A 单克隆抗体家族中新增加的一个成员, 该药于 2019 年在俄罗斯首次获批上市, 用于治疗中重度斑块型银屑病。

IL-23 作为 IL-17 的上游因子可有效抑制下游细胞因子, 同时可以降低给药频率。Risankizumab (Skyrizi) 是由勃林格殷格翰和艾伯维公司联合开发的一种靶向 IL-23 的人源化单克隆抗体, 由艾伯维公司在美国和英国上市, 用于治疗准备接受全身性治疗的成人中重度斑块型银屑病患者。Risankizumab 已在日本上市, 用于治疗银屑病关节炎和斑块型、脓疱性或红皮病性银屑病成年患者, 这些患者通常对常规治疗应答不足。靶向 IL-17/IL-23 信号通路的药物的上市改变了银屑病治疗现状。

Duobrii 是由 Bausch Health (原名 Valeant) 开发的丙酸氯倍他索和他扎罗汀固定剂量复方制剂, 于 2019 年在美国上市, 用于成人斑块型银屑病的局部治疗。Duobrii 是首款也是唯一一款外用乳液, 含有丙酸氯倍他索 (一种皮质类固醇) 和他扎罗汀 (一种维甲酸) 的独特复方制剂。当 2 种药物分别单独

用于治疗斑块型银屑病时, 按照 FDA 标签, 丙酸氯倍他索的持续使用时间不得超过 2~4 周; 而他扎罗汀由于耐受性问题, 应限制使用。相比之下, 在安全性研究中, Duobrii 已成功使用长达 52 周。

Tapinarof 是一种天然来源的局部抗炎药, 作为芳香烃受体 (AhR) 激动剂发挥作用。2019 年 5 月, 该药在中国获批, 用于治疗成人中度稳定性寻常型银屑病。2019 年 7 月, 由冠昊生物技术股份有限公司子公司天济医药针对该适应症上市。

白塞病是一种罕见的、慢性易复发、特发性自身免疫性疾病, 可导致全身小血管发炎, 即血管炎。该病的症状因受累部位的不同而异, 包括复发性口腔和 (或) 生殖器溃疡、其他皮肤病变、葡萄膜炎和可能导致失明的眼部病变。白塞病的治疗通常基于经验, 治疗目标是控制症状、抑制炎症进程和预防器官损伤。主要治疗手段包括各种抗炎和免疫抑制剂, 但这些药物均无法有效控制所有症状。基于小分子磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂 apremilast 在其他适应症中的抗炎活性, 对该药在治疗白塞病患者的口腔溃疡方面的疗效进行了评价。Apremilast 可通过抑制 PDE4 提高细胞 (尤其是免疫细胞) 中的环磷腺苷水平。这导致促炎细胞因子 [肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-23 和干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )] 水平降低以及抗炎细胞因子 (如 IL-10) 水平升高。2019 年, 基于随机安慰剂对照的双盲 RELIEF III 期临床试验结果, apremilast (Otezla; Celgene) 在美国获批上市, 用于治疗白塞病患者的口腔溃疡。该产品的这一新适应症被认定为孤儿药。Apremilast 于 2014 年上市, 用于治疗银屑病和银屑病性关节炎。

## 11 抗感染药物

几十年来, 专家们始终对因缺乏新型抗生素无法应对日益紧迫的多药耐药的威胁而深感担忧。因此, 当 2019 年全球有多个新型抗感染药物和复方制剂获得监管机构的批准时, 人们认为发生了令人鼓舞的进展。

截短侧耳素类抗生素通过与细菌 50S 核糖体亚基的 23S rRNA 发生特异性相互作用而干扰细菌的蛋白质合成。这类抗生素具有独特的抗菌特性, 并

且与任何其他种类的抗生素没有交叉耐药性<sup>[19]</sup>。2019年8月,美国FDA批准将截短侧耳素类抗生素 lefamulin (Xenleta; Nabriva Therapeutics) 的口服和静脉制剂用于治疗成人社区获得性细菌性肺炎 (CABP)。因此, lefamulin 成为近20年来FDA批准的首个具有新作用机制的静脉注射和口服抗生素制剂。Lefamulin 的静脉注射和口服制剂均已获得FDA的合格感染疾病产品 (QIDP) 和快速通道资格认定。lefamulin 通过 QIDP 获得的优先审评于2019年9月上市。

2019年6月, FDA 批准了默克公司的新型复方抗菌药物 Recarbrio (亚胺培南/西司他丁钠/ relebactam), 用于治疗替代疗法有限或无其他治疗选择的18岁以上成人患者, 可治疗由易感革兰阴性菌如阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、好氧性克雷伯菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌引起的包括肾盂肾炎在内的复杂性尿路感染 (cUTI)。Recarbrio 也适用于治疗18岁以上、替代疗法有限或无其他治疗选择的患者, 可治疗敏感的革兰阴性菌如粪拟杆菌、脆弱拟杆菌、卵形拟杆菌、粪便拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、具核梭杆菌、产气克雷伯菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、狄氏副拟杆菌和铜绿假单胞菌引起的复杂性腹腔内感染。基于 Recarbrio 有限的临床安全性和疗效数据, 这些适应证通过优先审评获批。为减少耐药菌的形成和维持 Recarbrio 及其他抗菌药物的有效性, Recarbrio 应仅用于治疗或预防已证实或强烈疑似由敏感细菌引起的感染。2019年12月中旬, 欧洲药品管理局 (EMA) 的人用医药产品委员会 (CHMP) 采纳了肯定意见, 建议批准 Recarbrio 用于治疗选择有限的成人革兰阴性需氧菌感染。

2019年11月中旬, FDA 批准了 Shionogi 公司的 cefiderocol (Fetroja), 用于治疗选择有限或无其他治疗选择的18岁以上的成人患者, 治疗大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌复合菌引起的 cUTI, 包括肾盂肾炎。Cefiderocol 为头孢菌素类药物, 可作为铁载体与细胞外游离铁结合而发挥作用。除了通过孔蛋白通道

被动扩散外, cefiderocol 还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而发挥杀菌作用。Cefiderocol 被 FDA 认定为 QIDP 资格, 从而获得快速通道认定和优先审评资格。值得注意的是, 一项在碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的重症患者中开展的多国随机开放的试验 (NCT02714595) 发现, 与现有最佳疗法相比, cefiderocol 治疗患者的全因死亡率增加; 因此, 该药应仅限于治疗选择有限或无其他治疗选择的患者使用。Shionogi 预计 cefiderocol 将在2020年初上市销售。

新型四环素类抗生素 omadacycline (Nuzyra; Paratek) 在2018年底获批后, 已于2019年初在美国上市, 适用于治疗急性细菌性皮肤及皮肤结构感染以及由敏感微生物引起的成人 CABP 患者。Omadacycline 在美国获得快速通道和 QIDP 认定资格, 适用于治疗上述2种适应证。Paratek 也已在欧盟提交 omadacycline 这些适应证的申请; 但是, Paratek 于2019年10月, 继 EMA 要求在 CABP 患者中额外进行一项临床研究后, 决定撤回这2项申请, 以待后期获得同步审批。

喹诺酮类抗菌药 lasufloxacin (Lasvic; Kyorin) 已于2019年获得日本 MHLW 批准, 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、扁桃腺炎、急性支气管炎、感染性肺炎、慢性呼吸道疾病继发感染、中耳感染和鼻窦炎, 适用于治疗葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、卡他莫拉菌 (布兰汉菌属)、克雷伯菌、肠杆菌属、流感嗜血杆菌、嗜肺军团菌、普氏菌属和肺炎支原体等敏感菌株引起的感染。

Dovato 是 HIV 整合酶抑制剂多替拉韦和逆转录酶抑制剂拉米夫定的固定剂量复方制剂, 2019年在美国、欧盟和加拿大获批, 用于治疗对其中任何一种药物均无已知耐药性且未经治疗的成人 HIV-1 感染者。该复方制剂由 ViiV Healthcare 研发, 旨在简化抗 HIV 治疗方案, 并于2019年4月首次在美国上市。

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。因该寄生虫会侵入中枢神经, 昏睡病患者如

果得不到及时诊治通常会致命。2019 年, 抗锥虫药 fexinidazole (Fexinidazole Winthrop) 在刚果民主共和国 (DRC) 和欧盟 (后者被批准用于欧盟以外地区) 获批, 成为这种被忽视的热带病的首款全口服治疗药物。2019 年 7 月, 世界卫生组织 (WHO) 在成人和儿童的基本药物清单中增加了 fexinidazole, 用于治疗昏睡病的第 1 阶段 (血液淋巴期) 和第 2 阶段 (神经期)。在受忽视疾病药物研发倡议 (DNDi) 的推动下, 使用新的药物开发模式开发了 fexinidazole, 该开发过程最终涉及 15 个政府、私人企业和民间社会团体合作伙伴, 其中, 赛诺菲是来自药企的主要合作伙伴。

Pretomanid 是一种干扰细胞壁生物合成的小分子抑制剂, 2019 年 8 月获得 FDA 批准, 作为贝达喹啉和利奈唑胺口服联合治疗方案 (BPaL 方案), 用于治疗成人广泛耐药肺结核 (XDR-TB) 和治疗不耐受或无应答的多药耐药肺结核 (MDR-TB)。Pretomanid 于 2019 年 10 月, 即获批后仅 2 个月, 被添加至遏制结核病伙伴关系全球药物机构 (GDF) 药物目录中, 从而使该药在全球 150 个国家和地区得以应用。Pathogenesis 公司首先发现了 pretomanid, 随后授权给 TB Drug Development (TB Alliance) 进行开发, 并承诺以免除专利费的方式提供给结核病流行国家使用。2019 年, TB Alliance 公司签署了一项《许可和合作协议》, 授权 Mylan 公司将 pretomanid (作为 BPaL 方案的一部分) 商业化, 用于治疗 XDR-TB 和 MDR-TB。Pretomanid 已在美国获得孤儿药、快速通道和 QIDP 资格认定。

## 12 肌肉骨骼与结缔组织疾病治疗药物

Janus 激酶 (JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2) 与关节炎相关细胞因子 (包括 IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-12、IL-15 和 IL-23) 的不同受体有关。因此, JAK 抑制剂作为潜在的疾病缓解性抗风湿药物已得到广泛研究, 并最终于 2012 年开发出同类首创药物托法替尼。2019 年上市了 2 种新型 JAK 抑制剂, 用于治疗类风湿性关节炎: peficitinib hydrobromide (Smyraf; Astellas) 在日本上市, upadacitinib tartrate (Rinvoq; AbbVie) 在美国上市。

如上所述 (见皮肤科用药章节), IL-23/IL-17

可调节获得性免疫以及促炎性反应和过敏反应, 已被确定为强直性脊柱炎 (AS) 的重要炎症信号途径。2019 年, 抗 IL-17A 单抗 ixekizumab (Taltz; 礼来) 获批并上市, 用于治疗成人活动性强直性脊柱炎 (又称为放射学轴向脊椎关节炎)。该病为 ixekizumab 单克隆抗体的新适应证, 此前该单抗已上市用于治疗银屑病、斑块型银屑病和银屑病关节炎。

2019 年 8 月, 日本第一三共宣布, FDA 已批准 pexidartinib (Turalio) 作为成人症状性腱鞘巨细胞瘤 (TGCT, 一组可累及大小关节的罕见非恶性肿瘤) 的首款也是唯一一款治疗药物。研究人员已经确定 TGCT 中的少数细胞在染色体 1 和 2 的特定区域发生特定的染色体易位。携带这种染色体易位的细胞过度表达集落刺激因子 1 (CSF-1)<sup>[20]</sup>, 因此会吸引表达 CSF-1 受体 (CSF-1R) 的其他细胞, 例如巨噬细胞。这些其他的细胞构成 TGCT 的主体, 并且最有可能引起与这些肿瘤相关的炎症改变。Pexidartinib 是一种小分子 CSF-1R 抑制剂, 由 Plexxicon 公司发现。Plexxicon 于 2011 年被日本第一三共收购, 但继续作为一个独立的部门运营。Pexidartinib 适用于治疗病情严重或功能受限且不适合通过手术改善病情的 TGCT 患者。由于该药存在肝毒性风险, 因此只能通过风险评估和缓解策略项目 (Turalio REMS) 获得, 并且只能由具有资质的医务人员开具处方。由于 TGCT 为一种罕见病 (在美国人群中的发病率为 1.8/1 000 000), pexidartinib 已获得孤儿药和突破性疗法资格认定。

## 13 免疫调节剂和免疫治疗药物

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH) 是一种极其罕见、进展迅速且通常可能致死的过度炎症反应综合征, 其中, IFN- $\gamma$  的过量高表达被认为可驱动免疫系统过度激活, 最终导致器官衰竭。该病分为原发性 (家族性) 和继发性 (获得性) 2 种类型。根据免疫缺陷基金会<sup>[21]</sup> 报道, 原发性 HLH 是一种罕见病, 全球每年新生儿中的新发病率约为 1/50 000。2018 年年底, FDA 批准了 emapalumab (Gamifant), 这是一种能与 IFN- $\gamma$  结合并对后者的作用进行中和的单克隆抗体, 是近 25 年来上市的

首款 HLH 新型治疗药物。在该药物上市前, HLH 的标准治疗包括类固醇、化疗和造血干细胞移植。Emapalumab 由 NovImmune 公司发现并进行开发, 由 Sobi 公司上市; 该产品于 2019 年第 1 季度上市。Emapalumab 在美国获得孤儿药资格以及突破性疗法和罕见儿科疾病资格认定, 并获得了 FDA 的优先审评资格。

Asceniv ( 静脉注射用免疫球蛋白, human-slra ) 是 ADMA Biologics 公司生产的血浆来源的多克隆静脉注射用免疫球蛋白。该产品于 2019 年 4 月获得 FDA 批准, 用于治疗成人和青少年 ( 12~17 岁 ) 原发性体液免疫缺陷 ( PI ) 或原发性免疫缺陷病。PI 包括但不限于先天性无丙种球蛋白血症、常见变异型免疫缺陷病 ( CVID )、X- 连锁无丙种球蛋白血症、Wiskott-Aldrich 综合征和重度联合免疫缺陷病 ( SCID ) 中的体液免疫缺陷。Asceniv 在其生产工艺获得优化后, 于 2019 年 10 月在美国首次上市。

2019 年夏季, Grifols 公司的 Xembify ( 皮下注射用免疫球蛋白, human-klhw ) 获得 FDA 批准, Xembify 是一种皮下注射用免疫球蛋白, 也适用于治疗 PI, 包括但不限于先天性无丙种球蛋白血症、CVID、X 连锁无丙种球蛋白血症、Wiskott-Aldrich 综合征和 SCID。该产品适用于年满 2 岁的患者, 于 2019 年 12 月中旬上市。

JAK 抑制剂磷酸芦可替尼 ( Jakafi; Incyte ) 的新适应证于 2019 年在美国获批并上市, 用于成人及儿童 ( 年满 12 岁 ) 类固醇难治性急性移植物抗宿主病 ( GvHD )。该药通过优先审评获批是基于 REACH1 的数据, 该研究是一项在类固醇难治性 II-IV 级急性 GvHD 患者中评价芦可替尼与皮质类固醇联合用药疗效的开放性、单臂、多中心研究 ( NCT02953678 )。在入组 REACH1 的 71 例患者中, 49 例为类固醇单药难治性患者, 12 例患者既往接受过 2 种及以上抗 GvHD 治疗, 10 例患者在其他方面不符合 FDA 有关类固醇难治性的定义。根据第 28 d 的总缓解率 ( ORR ) 评价疗效, ORR 定义为根据国际血液和骨髓移植研究中心 ( CIBMTR ) 标准判定的完全缓解 ( CR )、非常好的部分缓解或部分

缓解。49 例类固醇单药难治性患者在治疗第 28 d 的 ORR 为 57%, CR 为 31%。在所有 71 例受试者中, 最常见的不良反应为感染 ( 55% ) 和水肿 ( 51% ), 最常见的实验室指标异常为贫血 ( 75% )、血小板减少 ( 75% ) 和中性粒细胞减少 ( 58% )。芦可替尼 2011 年被批准用于治疗骨髓纤维化以及 2014 年被批准用于真性红细胞增多症。该药物用于 GvHD 已被认定为孤儿药, 获得突破性疗法资格认定。

Medac 公司的 DNA 烷化剂 treosulfan ( 卵巢癌适应证早已上市 ) 2019 年在欧盟获批用于治疗新适应证: 与氟达拉滨联合使用, 作为恶性和非恶性疾病成人患者以及恶性疾病儿童患者接受异体造血干细胞移植前的预处理药物。与其他预处理方案相比, 含 treosulfan 的方案可在维持较高的预处理强度和抗白血病作用的同时减少毒副作用。该药物的新适应证采用 Trecondi 为商品名, 于 2019 年第 3 季度在德国上市。其在欧盟和美国的该适应证获孤儿药资格认定。

2019 年, WHO 在收到 CHMP 的肯定性科学意见的 4 年后, 宣布了一项具有里程碑意义的试点项目: 在马拉维上市 RTS, S/AS01E 疟疾疫苗 Mosquirix, 以此为长达 30 年之久的疫苗研发工作划上了圆满的句号。马拉维是 3 个非洲国家中首个向 2 岁以下 ( 含 2 岁 ) 的儿童提供疫苗接种的国家; 此后不久, 该疫苗也会相继在加纳和肯尼亚上市。该试点计划将招募约 36 万名儿童受试者。该计划旨在获得证据和经验, 从而向 WHO 提供关于普及使用 Mosquirix 的政策建议<sup>[22]</sup>。该计划将关注儿童死亡率的降低情况以及疫苗的接种情况, 包括父母是否按时带其孩子接受 4 次疫苗接种以及常规使用时疫苗的安全性。该试点计划由 WHO 负责协调, 是一项涉及加纳、肯尼亚和马拉维三国卫生部以及包括 PATH 和疫苗研发者兼生产商葛兰素史克在内的一系列国内和国际合作伙伴的合作计划。葛兰素史克为此试点计划捐赠了高达 1 000 万剂疫苗。

2019 年的另一款新开发的药物也令人振奋: 欧盟委员会 ( EC ) 于 2019 年 11 月对默克公司的扎伊尔埃博拉疫苗 ( Ervebo ) 授予有条件批准, 这是首款在大型临床试验中进行评价后获得监管机构批准

的埃博拉疫苗; 1 个月后, 该疫苗也获得了 FDA 的有条件批准。在美国生物医学高级研究和发展管理局 (BARDA) 的资助下, 加拿大国家微生物学实验室发现了该疫苗, 并与 NewLink Genetics 和默克公司通过政府与民间合作的形式进行研发。该疫苗已在最近 2 次西非地区 (2013—2016 年) 和刚果民主共和国 (2018—2019 年) 的埃博拉大爆发中经受了广泛的考验。Ervebo 适用于在年满 18 岁的个体中诱导主动免疫, 以预防扎伊尔型埃博拉病毒引起的埃博拉病毒病。该疫苗获批后, Merck 即可在德国启动许可剂量的生产工作, 预计从 2020 年第 3 季度开始生产。Merck 还将与 WHO、美国政府和 Gavi (疫苗联盟) 合作, 确保持续供应疫苗, 以在对刚果目前爆发的疫情开展的国际应对工作时提供支持。之前已批准的另外 2 款埃博拉疫苗基于 I、II 期临床试验, 但仅供应紧急接种使用。俄罗斯 Gamaleya 联邦流行病学和微生物学研究中心研发了 Gam Evac Combi, 这是一款抗埃博拉热的联合载体疫苗, 于 2015 年获批在俄罗斯联邦境内用于医疗实践。2017 年, 中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准了由中国人民解放军军事医学科学院生物医学工程研究所和天津康希诺生物股份公司联合研发的 Ad5-EBOV 疫苗。

2019 年 9 月, Bavarian Nordic 公司的 MVA-BN 天花疫苗 (Jynneos) 获得 FDA 的上市批准, 用于确定在具有天花或猴痘感染高风险的年满 18 岁成人中进行天花和猴痘的预防。该公司获得了优先审评凭券和批准。虽然该疫苗自 2013 年以来已在欧盟上市用于预防天花, 但猴痘在美国为新增适应证, 可能为其带来了新的商机; Jynneos 是全球首款猴痘疫苗。Jynneos 正在供应给美国政府, 供其纳入国家战略储备。

同样在 9 月, 印度药物控制中心批准了一种由 Zydus Cadila 公司与 WHO 合作研发的 2 种单克隆抗体组成的鸡尾酒式新药 Twinrab。该药获批与狂犬病疫苗联合使用, 用于狂犬病病毒暴露后的预防, 避免出现狂犬病病毒感染。

丹麦疫苗公司 AJ Vaccines 于 2017 年接管了 Statens Serum Institute 的疫苗业务, 并于 2019 年在丹麦获得脊髓灰质炎灭活疫苗 Picovax (IPV-AI-SSI)

的上市批准。该疫苗由 1 型、2 型和 3 型灭活脊髓灰质炎病毒组成, 根据专有配方技术制成, 允许使用较低剂量的活性物质; 适用于 6 周龄 (含 6 周龄) 以上婴儿的疫苗初种及婴儿、儿童、青少年和成人的疫苗再次接种。AJ Vaccines 获得丹麦上市批准为通过 WHO 资格预审做了准备, 使得其可在 2020—2024 年间向联合国机构最多提供 1 亿剂 Picovax。虽然脊髓灰质炎在具备有效国家免疫接种计划的工业化国家已基本根除, 但该疾病仍在 3 个国家 (阿富汗、尼日利亚和巴基斯坦) 流行; 此外, 还有 13 个国家被视为“爆发国家”, 即那些本地脊髓灰质炎野生病毒已得到遏制但正在经历再次感染的国家, 引起再次感染的 2 个途径为: 通过从另一国家输入野生病毒或疫苗衍生的脊髓灰质炎病毒, 或疫苗衍生的脊髓灰质炎病毒在本国出现和传播<sup>[23]</sup>。

2019 年 12 月下旬, 北京科兴生物公司宣布, 中国 NMPA 已批准了该公司的水痘减毒活疫苗并签发了产品许可证, 其适应证为预防 1~12 岁儿童出现水痘-带状疱疹病毒 (水痘) 感染。该疫苗是继 2019 年 6 月中国新版疫苗管理法获得通过后, 中国政府批准的首款疫苗产品。中国在发生了一系列疫苗安全问题后实施了该法律, 该法律要求对疫苗的生产、研究和分装进行更严格的管理<sup>[24]</sup>。

人乳头瘤病毒 (HPV) 是一种已知的致癌物, 与几乎所有宫颈癌的发生有关; 也是阴茎、阴道/外阴、肛门和口咽部位癌症的主要风险因素。HPV 占全球恶性肿瘤总负荷的 5% 以上, 其中近 1/3 的恶性肿瘤由感染性病原体所致。2006 年, 首款 HPV 疫苗 (Merck 公司的 Gardasil) 上市, 随后又有 2 种上市。许多国家在免疫接种计划中纳入 HPV 疫苗后, 宫颈癌发病率和死亡率显著下降; 但是, 在发展中国家, 如中国, HPV 疫苗接种仍未得到普及应用, 因为对于普通大众而言, 进口疫苗过于昂贵<sup>[25]</sup>。因此, 国内研发的针对 HPV-16 和 HPV-18 L1 衣壳蛋白的双价 HPV 病毒样颗粒 (VLP) 疫苗馨可宁 (厦门万泰沧海生物技术有限公司开发) 于 12 月 31 日在中国获批, 这属于一项重大进展。该疫苗适用于女童和 9~45 岁的女性接种。2012 年, 在 37 个中国城市进行的筛查研究中发现, HPV 的患病率为

18.4% (南昌) ~31.9% (海口) [26]。

#### 14 癌症治疗药物

大多数前列腺癌在早期具有雄激素依赖性, 因此雄激素剥夺治疗 (ADT) 是首选的一线治疗方法, 包括 GnRH 激动剂、抗雄激素或手术去势。前列腺癌经过上述激素疗法治疗一段时间后, 可能会进展为雄激素非依赖性 (又称去势抵抗性) 状态, 即使没有雄激素的刺激, 肿瘤仍会继续生长和转移, 因此必须调整治疗方案。2019 年, 美国批准并上市了一种新一代的雄激素受体抑制剂 darolutamide (Nubeqa; 拜耳/Orion), 用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌。FDA 基于评价 darolutamide 联合 ADT 疗法的 III 期 ARAMIS 试验批准了该药物; 该试验表明, 主要终点无转移生存期得到显著改善, 中位无转移生存期为 40.4 个月, 而安慰剂联合 ADT 为 18.4 个月 [27]。

2019 年 5 月, FDA 经过优先审评, 批准诺华公司的磷脂酰肌醇-3 激酶  $\alpha$  (PI3K $\alpha$ ) 抑制剂 alpelisib (Piqray) 联合氟维司群治疗激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 (HER2) 阴性 (HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>)、携带 *PIK3CA* 突变的晚期或转移性乳腺癌且在接受内分泌治疗方案期间或之后仍出现进展的绝经后女性和男性患者, 患者的诊断基于 FDA 批准的一种检测方法。该药的获批基于 III 期临床试验 SOLAR-1 的结果, 该研究发现, 与氟维司群单药治疗相比, alpelisib 联合氟维司群治疗后, 携带 *PIK3CA* 突变的 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 晚期乳腺癌患者的中位无进展生存期 (mPFS) 几乎翻倍 (11.0 个月 vs 5.7 个月) (NCT02437318) [28]。Alpelisib 在预先设定的亚组, 包括既往接受细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂治疗的患者中获得了一致的 PFS 结果。在接受氟维司群治疗的携带 *PIK3CA* 突变患者中加用 alpelisib 时, ORR 增加 1 倍以上 (35.7% vs 16.2%)。Alpelisib 与其伴随诊断检测试剂 (Qiagen' s therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit) 同时获批; alpelisib 是 FDA 肿瘤卓越中心实时肿瘤审评 (RTOR) 试点计划批准的首个联合疗法 [29]。获批后不久, alpelisib 即在美国上市。

由日本第一三共发现并随后与阿斯利康进行共同开发和商业化的抗体-偶联物 (ADC) trastuzumab deruxtecan (Enhertu), 于 2019 年 12 月底 (比 PDUFA 提前 4 个月) 获得 FDA 的加速批准。ADC 由人源化抗 HER2 抗体组成, 通过四肽连接拓扑异构酶 I 抑制剂, 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性 HER2 阳性乳腺癌成人患者。FDA 基于 DESTINY-Breast01 (NCT03248492) 研究中 184 例患者的疗效结果 (缓解率和缓解持续时间) 对该药进行了加速审评, 另外, 此前也先后授予了该产品快速通道和突破性疗法资格。该适应证能否获得完全批准取决于验证性临床是否可以证明其临床获益。

首创新药泛成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂 erdafitinib (Balversa; Janssen) 于 2019 年在美国获批并几乎立即上市, 适用于治疗携带易感的 *FGFR3* 或 *FGFR2* 基因突变以及在既往接受至少一种含铂化疗期间或之后出现进展的成人局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。Erdafitinib 是 FDA 批准的首个口服泛 FGFR 激酶抑制剂, 可与 4 种 FGFR (FGFR-1~FGFR-4) 结合, 从而减少细胞信号传导和细胞凋亡。Erdafitinib 还与 RET、CSF-1R、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) - $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$ 、Fms 相关酪氨酸激酶 4 (FLT4)、KIT 和血管内皮细胞生长因子受体 2 (VEGFR-2) 结合, 显示出杀灭肿瘤细胞的其他抗肿瘤机制。此外, erdafitinib 是尿路上皮癌患者的首个口服治疗药物。

2019 年底, FDA 加速批准了治疗尿路上皮癌的第 2 款新药 enfortumab vedotin (Padcev; Astellas/Seattle Genetics), 这是一种 ADC, 由靶向细胞黏附分子 nectin-4 的全人源单克隆抗体和微管破坏剂 monomethyl auristatin E (MMAE) 组成, 抗体与 MMAE 通过缬氨酸瓜氨酸可裂解连接子偶联。ADC 可在血流中保持稳定, 但内化到表达 nectin-4 的肿瘤细胞后则会释放 MMAE, 从而具有靶向杀灭细胞的作用。在一项 enfortumab vedotin 的早期临床试验中, 经检测发现, 97% 的膀胱癌标本显著表达 nectin-4, 证实了该靶点普遍存在于膀胱癌中。FDA 批准 enfortumab vedotin 用于治疗既往接受过 PD-1/

PD-L1 抑制剂和在术前 / 术后或在局部晚期或出现转移后接受过铂类化疗的成人局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。Seattle Genetics 公司估计, 在美国每年诊断为转移性尿路上皮癌的 2 万例患者中, 将有 2 000~3 000 例患者适合接受该药物作为三线治疗。FDA 基于一项入组了 125 例患者的单臂 II 期多中心关键性试验 EV-201 获得的治疗应答率, 通过加速审评批准了该药物<sup>[30]</sup>。该适应证能否获得完全批准取决于验证性临床是否可以证明其临床获益。

2019 年夏, FDA 加速批准了另一款新型 ADC: polatuzumab vedotin (Polivy; 基因泰克)。该药物由抗 CD79b 单克隆抗体与 MMAE 组成, 两者通过蛋白酶可裂解肽连接子偶联。该药适用于与苯达莫司汀 + 利妥昔单抗联合用药治疗既往至少接受过 2 种治疗的成人复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者。该药在美国已获得孤儿药认定资格。Polatuzumab vedotin 是首款 CD79b 蛋白 (在大多数 B 细胞中均有特异性表达) 靶向药物。该药物可与 CD79b 结合, 并通过递送抗肿瘤药物 MMAE 破坏这些 B 细胞, 同时对正常细胞的毒性作用极小。Polatuzumab vedotin 获批后不久即在美国上市。2019 年, Polivy 还获得了欧盟的有条件批准, 该药物在欧盟获得 PRIME 称号和孤儿药资格, 同时还被认定为高级治疗药物产品。

骨髓纤维化被视为一种慢性白血病, 是一种不常见的血液系统恶性肿瘤, 患者的骨髓会逐渐被纤维瘢痕组织替代。骨髓纤维化可能是原发性疾病, 也可能继发于自身免疫性疾病或其他骨髓肿瘤。约 50% 的原发性骨髓纤维化患者携带 *JAK2* 基因突变; 骨髓纤维化的首个特异性治疗药物是 *JAK2* 抑制剂芦可替尼, 已于 2011 年上市。2019 年, 具有双重作用机制的 *JAK2/FLT3* 抑制剂 fedratinib (Inrebic; Celgene) 在美国获批上市, 增加了该罕见病的治疗选择。Fedratinib 适用于治疗伴有中危 -2 或高危的原发性或继发性 (真性红细胞增多症后或原发性血小板增多症后) 成人骨髓纤维化患者。该药物因该适应证在美国被认定为孤儿药。

2019 年 6 月, 日本 MHLW 批准了口服 *FLT3* 抑制剂奎扎替尼 (Vanflyta; 第一三共), 用于

治疗成人复发/难治性 *FLT3-ITD* 急性髓性白血病 (AML), 患者的诊断基于 MHLW 批准的一种检测方法。该药物基于全球关键性 III 期 QuANTUM-R 研究 (NCT02039726) 和一项在日本开展的奎扎替尼治疗复发/难治性 *FLT3-ITD* AML 患者的 II 期临床结果获批。QuANTUM-R 是第一项评价 *FLT3* 抑制剂单药口服给药在复发/难治性 *FLT3-ITD* AML 患者中疗效的随机 III 期临床试验, 结果表明, 与化疗相比, 奎扎替尼可延长该病患者的总生存期 (OS, 6.2 个月 vs 4.7 个月)<sup>[31]</sup>。奎扎替尼在日本被认定为孤儿药, 已于 2019 年 10 月上市。

2019 年 11 月, 中国 NMPA 批准了甲磺酸氟马替尼 (Hausen Xin Fu), 该药物由江苏豪森药业开发, 适用于治疗携带费城染色体 ( $Ph^+$ ) 突变的慢性髓系白血病。该药获得了优先审评资格。甲磺酸氟马替尼是一种酪氨酸蛋白激酶 *ABL1* 抑制剂, 可抑制 *Bcr-ABL1* 的活性和肿瘤细胞增殖。

核输出蛋白-1 (*XPO1*, *CRM1*) 是一种核输出转运受体, 负责从细胞核中转运蛋白, 包括肿瘤抑制蛋白。肿瘤抑制蛋白的核输出转运是肿瘤细胞避免凋亡和细胞死亡的重要机制。*XPO1* 过表达会导致无法准确定位肿瘤细胞, 造成预后不良。美国 FDA 于 2019 年夏季加速批准了首创新药 *XPO1* 受体拮抗剂 selinexor (Xpovio; Karyopharm), 用于治疗既往至少接受过 4 种治疗方案且产生耐药的成人复发/难治性多发性骨髓瘤患者。Selinexor 因该适应证在美国被认定为孤儿药。

个体化抗肿瘤药物恩曲替尼 (Rozlytrek; Chugai/罗氏) 于 2019 年 6 月在日本首次获批, 不久后在美国获批并上市。恩曲替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, 可阻断 *ROS1* (原癌基因 *c-Ros-1*) 和 *TRK* (神经营养因子受体) 家族成员。该药物在美国的适应证为伴有神经营养性酪氨酸激酶受体 (*NTRK*) 基因融合但无已知获得性耐药突变、存在转移性疾病或手术切除可能导致病情加重以及治疗后出现进展或目前尚无满意替代疗法的年满 12 岁的儿童和成人实体瘤。*NTRK1/2/3* 基因与其他基因发生融合后会导致伴有 *NTRK* 融合的恶性肿瘤, 导致 *TRK* 蛋白 (*TRKA/TRKB/TRKC*) 改变, 进而激

活与某些类型恶性肿瘤细胞增殖相关的信号传导通路。NTRK 基因融合与肿瘤类型无关, 已在多种实体瘤, 包括乳腺癌、胆管癌、结直肠癌、妇科恶性肿瘤、神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、唾液腺癌、胰腺癌、肉瘤和甲状腺癌中检测到 NTRK 基因融合。恩曲替尼在美国的适应证也包括伴有 *ROS1* 基因融合的成人转移性非小细胞肺癌患者。该药物因这 2 种适应证均被认定为孤儿药。

中国公司百济神州研发的 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂泽布替尼 (Brukinsa) 获得了 FDA 加速审评, 2019 年 11 月获批后旋即上市。该药物适用于治疗既往至少接受过一次治疗的成人套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者。该药获批基于 2 项单臂试验的疗效评价结果, 主要终点为独立审查委员会根据 2014 Lugano 分类法评估的 ORR。泽布替尼在 2 项试验中的 ORR 均达到了 84%。在一项泽布替尼治疗复发/难治性 MCL 患者的多中心 II 期临床试验 (NCT03206970) 中, ORR 为 84%, 包括 59% 的完全应答率 (CR, 需 FDG-PET 扫描确认), 24% 的部分缓解率 (PR)。在本研究中, 中位缓解持续时间 (DOR) 为 19.5 个月, 研究期间的中位随访时间为 18.4 个月。在另一项全球 I/II 期临床试验 (NCT02343120) 中, ORR 达 84%, 包括 22% 的 CR (无需 FDG-PET 扫描确认) 和 62% 的 PR。在该项研究中, 中位 DOR 为 18.5 个月, 研究期间的中位随访时间为 18.8 个月。泽布替尼在中国也已报产, 处于审评状态。

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 (BPDCN) 是一种侵袭性和罕见的骨髓和血液系统疾病, 可累及包括淋巴结和皮肤在内多个器官。该病通常表现为白血病或进展为急性白血病。这种疾病更常见于男性和 60 岁以上的患者。2018 年年底, 美国 FDA 批准了 BPDCN 的首个治疗药物: 靶向 CD123 的细胞毒素 tagraxofusp (Elzonris; Stemline Therapeutics)。CD123 是识别 BPDCN 的一个关键标志物, 并且是该疾病和多种其他恶性肿瘤治疗干预的靶标。Tagraxofusp 于 2019 年初上市。

免疫检查点抑制剂是一类数量不断增加的肿瘤免疫药物, 能够在高选择的亚组患者 (包括恶性淋巴瘤患者) 中恢复对肿瘤的免疫功能<sup>[32]</sup>。2019 年新

推出了数个免疫检查点抑制剂, 均在中国上市。抗 PD-1 单抗信迪利单抗 (Tyvyt; 信达/礼来) 在 2018 年年底获批后, 于 2019 年 2 月上市, 其适应证为复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤 (cHL)。数月后, 江苏恒瑞的抗 PD-1 单抗卡瑞利珠单抗获批上市。卡瑞利珠单抗适应证是作为接受过二线全身化疗的复发/难治性 cHL 患者的三线治疗; 2019 年 12 月, 百济神州的人源化抗 PD-1 单克隆抗体替雷利珠单抗获批用于同一适应证。此外, 抗 PD-1 单抗特瑞普利单抗 (Tuoyi; 上海君实生物) 也已上市, 用于治疗常规全身治疗失败的局部晚期或转移性黑色素瘤患者。

Nanobiotix 公司的放疗增强剂 NBTXR-3 (Hensify) 于 2019 年 4 月获得欧盟的 CE 标志认证, 用于联合放疗治疗局部晚期软组织肉瘤。该药物是一种晶体状的二氧化钍纳米颗粒的水性混悬液, 用于在患者接受首次标准放疗前直接注射至肿瘤中。Hensify 可在暴露于电离辐射时增强辐射的局部和肿瘤内杀伤效应。该方法可增加递送至肿瘤的 X 射线剂量, 而健康组织受到的辐射剂量不变。原发灶的肿瘤细胞可通过物理方法杀灭, 而对于所有的转移灶则需要通过免疫系统激活和免疫原性细胞杀灭的方式进行破坏。

## 15 眼科用药

继 2019 年 3 月份获得 FDA 批准后, Aerie Pharmaceuticals 公司的新型固定剂量复方制剂 Rocklatan 滴眼液 (甲磺酸奈他地尔/拉坦前列素) 于 2019 年 5 月在美国上市。该药物适用于降低开角型青光眼或高眼压患者的眼内压升高 (IOP)。奈他地尔是一种 Rho 激酶 (ROCK) 抑制剂, 而拉坦前列素是一种前列腺素类似物; 2 种成分作用机制互补, 协同作用, 其降低 IOP 的疗效优于其中任一单药治疗。奈他地尔的作用机制为恢复经小梁网的房水外流, 拉坦前列素则通过一种称为葡萄膜巩膜通道的次要机制增加房水外流。

眼部血管生成定义为眼部现有血管结构中生成异常的新血管, 是老年性黄斑变性 (AMD) 患者眼部发病的重要原因。血管生成抑制剂尤其适用于治疗湿性 AMD, 其特征为脉络膜异常新生血管形成。

2019 年, 诺华公司开发的一种新型血管生成抑制剂 brolocizumab (Beovu) 在美国获批上市, 用于治疗湿性 AMD。Brolocizumab 是一种靶向 VEGF-A 的人源化单克隆单链抗体 Fv 片段 (scFv)。该项批准基于 III 期 HAWK 和 HARRIER 试验 (NCT02307682 和 NCT02434328) 结果, 这 2 项试验是长达 96 周的前瞻性、随机、双盲、多中心研究, 旨在比较湿性 AMD 患者玻璃体内注射 brolocizumab 6 mg (HAWK 和 HARRIER) 和 3 mg (仅 HAWK) 与已上市的血管生成抑制剂阿柏西普的疗效和安全性<sup>[33]</sup>。在这 2 项试验进行的第 1 年 (第 48 周) 与 aflibercept 进行对比, 在最佳矫正视力的平均改变方面, brolocizumab 显示出非劣效性。在 2 项试验中, 约 30% 的患者在研究第 1 年时的视力相对基线时在视力表上至少增加了 15 个字母。在 HAWK 和 HARRIER 研究中, 早在第 16 周和第 1 年时, brolocizumab 已显示出中央视网膜厚度显著减少的

疗效, 而且只有极少数的患者出现视网膜内和 (或) 视网膜下积液。在给药期后, 符合标准的患者可以立即维持 3 个月的给药间隔。研究第 1 年时, 有一半以上的患者可维持 3 个月的给药间隔 (HAWK 为 56%, HARRIER 为 51%)。研究中的其余患者则以 2 个月给药方案接受治疗。Brolocizumab 的总体安全性特征与阿柏西普相似。

Dextenza (地塞米松泪点塞) 是 Ocular theraptix 公司开发的一种新型抗炎作用的糖皮质激素眼内给药制剂, 2019 年在美国上市用于治疗眼科手术后的眼部炎症和疼痛。Dextenza 是一种不含防腐剂的泪小管内插入物, 可通过泪点插入下泪小管中。一次插入可释放 0.4 mg 剂量的地塞米松, 药效最长可维持 30 d。因此, Dextenza 有可能取代目前的一种复杂的滴眼液给药方案, 即根据目前的标准治疗, 需要局部使用眼用类固醇滴眼液滴眼多达 70 余次。

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*, 2020, 56(1): 1-57

**Clarivate™**  
科睿唯安™