·世界上市新药·
GLOBAL NEW DRUG APPROVALS

2018 年 FDA 批准的新药评述（Ⅱ）

魏利军

（舒泰神生物制药股份有限公司，北京 100176）

[摘要] 2018 年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了 59 个新分子实体上市，创下了新的历史纪录。其中，39 个为全球首次获批，34 个为孤儿药。这些药物为某些疾病（如艾滋病、偏头痛）带来了全新的治疗选择，有的甚至是一些适应证（如原发性噬血细胞淋巴组织细胞增多症、母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤）的首个治疗药物。总结和评述这些新药的研发历程、临床研究结果和市场预期，以供参考。

[关键词] FDA；新药；销售额；临床试验

[中图分类号] R97　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1001-5094（2019）02-0141-17

Reviews of FDA New Drug Approvals in 2018 (II)

WEI Lijun

(Staidson Biopharmaceutical Inc., Beijing 100176, China)

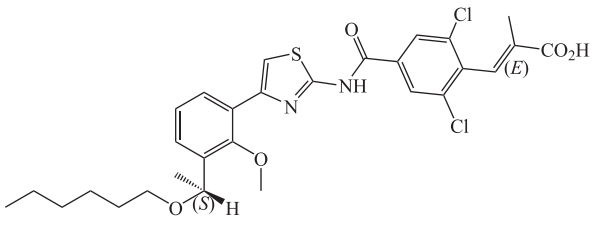
[Abstract] The US Food and Drug Administration (FDA) approved 59 new molecular entities in 2018, which sets an unprecedented record. Among the list, 39 drugs receive approvals for the first time globally, and 34 products are orphan drugs. These products offer new treatment options for some diseases like acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and migraines, and some even represent the very first options for certain indications like primary hemophagocytic lymphohistiocytosis and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In this review, we will summarize the R&D history, clinical results and market projections of these new drugs, and provide comments accordingly.

[Key words] FDA; new drug; sale; clinic trial

（接 2019 年第 1 期）

25 鱼油三酰甘油乳剂

2018 年 7 月 24 日，FDA 批准了费森尤斯卡比公司的鱼油三酰甘油乳剂（fish oil triglycerides，商品名：Omegaven，**19**），这是一种含多种三酰甘油的静脉注射乳剂，以替代普通的肠外营养，为患肠外营养相关的胆汁淤积症的儿童提供能量和脂肪酸。Omegaven 是一种全新的肠外营养药物，含有二十碳五烯酸（EPA）、二十二碳六烯酸（DHA）、棕榈酸、油酸、棕榈烯酸、亚油酸、豆蔻酸、花生四烯酸和 α-亚麻酸等多种必需脂肪酸。此次批准基于 2 项开放标签的单中心临床试验数据，共纳入 123 名患者，其中 80 名患者接受 Omegaven 治疗，41 名患者采用病例对照（接受大豆油乳剂治疗），结果显示：接受本品治疗的儿童体质量增长情况与大豆油乳剂疗法相似，直接或结合胆红素（DBIL）水平从开始治疗时的 2.0 mg·dL^{-1}，下降到 0.60 mg·dL^{-1} [44]。早产儿往往需要通过肠外营养途径来获取能量，但长期使用肠外营养可能会导致肝脏内发生胆汁淤积，本品的上市将为这些患者带来一种替代方案。由于患者基数有限，本品获得 FDA 的孤儿药资格认定。



19

26 Lusutrombopag

2018 年 7 月 31 日，FDA 批准了盐野义公司的 lusutrombopag（商品名：Mulpleta），用于慢性肝病导致的血小板减少症治疗。FDA 批准本品是基于 L-PLUS 1（n=97）和 L-PLUS 2（n=215）2 项临床试验的数据，这 2 项试验设计几乎相同，患者分别接受 lusutrombopag 或安慰剂治疗 7 d，血小板计数每升超

过 50×10^9 且血小板增量每升超过 20×10^9 的患者比例分别为 76% *vs* 6%（Mulpleta *vs* 安慰剂，L-PLUS 1）和 65% *vs* 13%（Mulpleta *vs* 安慰剂，L-PLUS 2）。尽管促血小板生成素受体激动剂可以大幅减少患者对血小板输液的依赖，但截至目前 FDA 已批准 eltrombopag[45]、avatrombopag 和 lusutrombopag[46] 3 个同类产品上市，且横向比较了这 3 个产品的临床试验数据，发现结果并不存在质的差异（见表 2）。Eltrombopag 已上市超过 5 年，目前其销售额仍不足 10 亿美元，因此 lusutrombopag 年销售额要超过 10 亿美元的难度巨大，科睿唯安预测本品在 2023 年的销售额为 1.13 亿美元。

表 2 促血小板生成素受体激动剂疗效对比

Table 2 Efficacy comparison of thrombopoietin receptor agonists

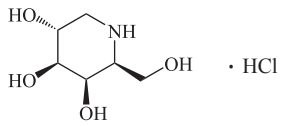
试验名称	疗法	应答率
773A	eltrombopag *vs* 安慰剂	70% *vs* 11%
773B		59% *vs* 16%
ADAPT-1	avatrombopag *vs* 安慰剂	66% *vs* 23%
ADAPT-2		69% *vs* 35%
L-PLUS 1	lusutrombopag *vs* 安慰剂	76% *vs* 6%
L-PLUS 2		65% *vs* 13%

27 Mogamulizumab

2018 年 8 月 8 日，FDA 批准了日本麒麟协和发酵公司的 mogamulizumab（商品名：Poteligeo），用于复发性蕈样真菌病（MF）或塞扎里综合征（SS）的二线治疗。MF 是一种 T 细胞惰性淋巴瘤，多发于皮肤，其典型特征是多种多样的红斑，MF 比较少见，仅占非霍奇金淋巴瘤的 2%～3%[47]。SS 是一种全身性成熟 T 细胞淋巴瘤，以红皮病、淋巴结肿大和外周血中出现 sezary 细胞为特征[48]。MF 和 SS 均为罕见且又难治的非霍奇金淋巴瘤类型，本品的获批将为患者带来全新的治疗选择。Mogamulizumab 是一种 CC 趋化因子受体 4（CCR4）单抗，本品的获批是基于一项共有 372 例 MF 和 SS 患者参与的临床试验（NCT01728805）的结果，入组患者被以 1∶1 的比例分组，分别被给予本品或伏立诺他治疗，结果显示 mogamulizumab 治疗组无进展生存期中位值为 7.6 个月，而伏立诺他治疗组仅为 3.1 个月[49]。因为 MF 和 SS 疾病比较罕见，mogamulizumab 仅靠用于 MF 或 SS 的治疗，销售额难以达到重磅炸弹药物级别。

28 Migalastat

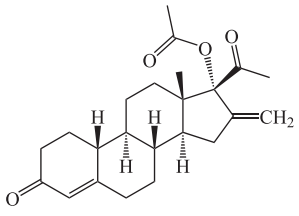
2018 年 8 月 10 日，FDA 批准了 Amicus 公司的 migalastat（商品名：Galafold，**20**），用于法布里病的治疗。法布里病是一种 X 染色体上 α-半乳糖苷酶 A（*GLA*）基因突变导致的遗传病，其特征为溶酶体内酰基鞘鞍醇三己糖堆积。法布里病非常罕见，男性患病率为 1/40 000，晚发型法布里病较为常见，在某些人群中患病率可达 1/4 000～1/1 500。在本品获批以前，法布里病主要是 α-半乳糖苷酶 A 替代治疗，而本品是一种 GLA 增强剂，可增加该酶的活性，进而发挥治疗作用。本品的有效性在一项由 45 名法布里病患者参与的临床试验中得到证实，与安慰剂组相比，migalastat 治疗组患者肾脏血管中的酰基鞘鞍醇三己糖含量显著下降[50]。市场方面，本品已在欧洲上市，从销售额来看，本品也是孤儿药中的佼佼者，科睿唯安预测其在 2023 年的销售额可达 6.76 亿美元。



20

29 Segesterone/ethinyl estradiol

2018 年 8 月 10 日，FDA 批准了新型复方避孕药 segesterone/ethinyl estradiol（商品名：Annovera），这是一种含 segesterone（**21**）和炔雌醇的阴道环，该环不可降解，可在阴道中放置 3 周，然后取出放置 1 周，每 4 周 1 个循环，可重复循环使用 13 次（1 年）。FDA 批准本品是基于一项由 2 265 名受试者参与的 2 项临床试验结果，数据统计显示 2 111 名女性在 1 年内完成了 17 427 次循环，珀尔指数（Pearl index）统计显示，汇总怀孕率为每年 2.98%[51]。避孕药市场庞大，但对产品要求较高，不良反应、避孕效率、使用便捷性均是影响成败的关键性因素。



21

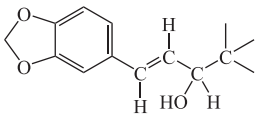
30 Patisiran

2018 年 8 月 10 日，FDA 批准了 Alnylam 公司的

patisiran（商品名：Onpattro），用于家族性转甲状腺素蛋白淀粉样变（hATTR）相关的多发性神经病治疗。本品是一种脂质包裹的双链小干扰核糖核酸（RNAi），可作用于野生或突变型转甲状腺素蛋白（TTR）mRNA，从而导致 TTR 蛋白形成和沉积减少。FDA 批准本品是基于一项名为 APOLLO 的Ⅲ期临床研究，结果发现家族性淀粉样多发性神经病患者（包括心肌变性患者）接受 patisiran 或安慰剂治疗后，神经损伤程度得到显著改善，治疗 18 个月的 NIS+7 评分（一种神经损伤的综合评分）为 −6.0 分，而安慰剂组为 28.0 分，相差 34.0 分 [52]。在全球范围内，约有 5 万人罹患此病，patisiran 是截止目前该领域最好的药物，获得了 FDA 孤儿药、优先审评和突破性疗法 3 项认定 [53]，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额可达 10.75 亿美元，是 2018 年最值得关注的药物之一。

31 Stiripentol

2018 年 8 月 20 日，FDA 批准了 Biocodex 公司的 stiripentol（商品名：Diacomit，**22**），与氯巴占联合用于 Dravet 综合征治疗，这是 FDA 在 2018 年批准的第 2 个 Dravet 综合征用药。本品的作用机制目前尚未完全清楚，FDA 批准本品上市是基于 2 项临床试验的结果。这 2 项试验共有 64 名 Dravet 综合征患者参加，患者在接受氯巴占或丙戊酸治疗的基础上，添加 50 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 的本品或安慰剂治疗 2 个月，在试验一中本品治疗组有 15 名（71%）患者强直-阵挛性或阵挛性癫痫发作频率下降 50% 以上，而安慰剂组仅有 1 人（5%），试验二结果与试验一类似，其中本品治疗组为 8 人（67%），安慰剂组为 1 人（9.1%）。另外，在试验期间，分别有 43% 和 25% 的患者未出现全身性阵挛性或强直-阵挛性癫痫发作 [54]。Stiripentol 早在 20 世纪 80 年代就已被发现，并于 2007 年获得了 EMA 的批准，从目前的市场表现来看，本品因新获 FDA 的批准而成为重磅炸弹药物的可能性不大。



22

32 Cenegermin

2018 年 8 月 22 日，FDA 批准了 Dompe 公司的重组神经生长因子（NGF）cenegermin（商品名：Oxervate），用于神经营养性角膜炎的治疗。Oxervate 已在 2017 年获得 EMA 的批准，FDA 批准本品上市是基于 2 项共计 151 例神经营养性角膜炎患者参加的临床试验的结果。在 NGF0214 试验中，经过本品 8 周的治疗，65.2% 的患者达到角膜完全愈合，而安慰剂组仅为 16.7%。NGF0212 试验得出的结果也几乎类似， 本品治疗组 72.0% 的患者角膜完全愈合，安慰剂组仅为 33.3% [55]。本品的主要不良反应是眼痛和眼部充血。神经营养性角膜炎是一种罕见疾病，发病率不足 5/100 000，因此本品获得了 FDA 孤儿药资格认定 [56]。本品已于 2017 年获得 EMA 批准，但 Dompe 公司并没有公开其销售数据，考虑到患者不多，而且眼痛的不良反应比较明显，临床试验中脱组率较高，因此本品成为重磅炸弹药物的潜力不大。

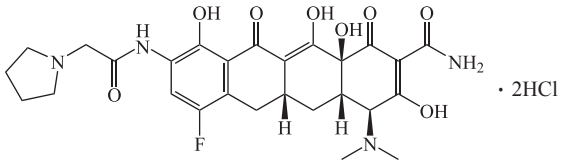
33 Lanadelumab

2018 年 8 月 23 日，FDA 批准了夏尔公司的 lanadelumab（商品名：Takhzyro），用于遗传血管紧张性水肿（HAE）的治疗。Takhzyro 是一种血浆激肽释放酶抑制剂，可通过抑制血浆激肽释放酶而阻止缓激肽的生成，用于防止肿胀发生。FDA 批准本品是基于一项由 125 名Ⅰ型 HAE 患者参与的多中心临床试验（NCT02586805）[57]。经过为期 6 个月的治疗，150 mg 每 4 周 1 次 lanadelumab 治疗组患者的 HAE 发生率相比安慰剂组下降 76%，300 mg 每 4 周 1 次 lanadelumab 治疗组下降 73%，300 mg 每 2 周 1 次 lanadelumab 治疗组下降 87% [58]。HAE 是一种常染色体显性遗传、以反复发作自限性组织水肿为特征的罕见病，尤其在遭受轻微创伤、精神压力增大时更易发生，大约每 5 万名男性中可能就有 1 个人罹患此病，其中Ⅰ型 HAE 最为常见，约占患者总数的 85% [59]。尽管受众人群并不多，但 HAE 有巨大的治疗需求，2017 年市场规模已经超过 7 亿美元。在众多 HAE 治疗药物中，本品的疗效和不良反应几乎均是最理想的，而且是皮下给药，因此市场潜力被分析师们一致看好，科睿唯安预测本品在 2023 年的销售额可达 15.32 亿美元，是 2018 年最值得关注的药物之一。

34 Eravacycline

2018 年 8 月 27 日，FDA 批准了 Tetraphase 公司的 eravacycline（商品名：Xerava，**23**），用于敏感菌所致的腹腔感染治疗。Eravacycline 是一种新型全合成含

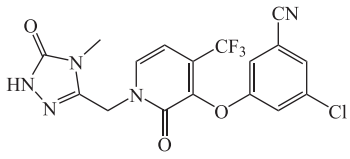
氟四环素类抗生素，对多种革兰阴性菌具有抗菌活性，包括各种杆菌以及对碳青霉烯类、头孢菌素类、氟喹诺酮类和 β-内酰胺类抗生素耐药的多种菌株[60]。FDA 批准本品是基于 2 项共有 1 041 名患者参与的临床试验的结果，试验一（NCT01844856）中，eravacycline 治疗组有 86.8% 的患者达到临床治愈，而厄他培南组为 87.6%，达到统计学意义的非劣效性；试验二（NCT02784704）中，eravacycline 治疗组有 90.8% 的患者达到临床治愈，而美罗培南组为 91.2%，同样达到统计学意义的非劣效性[61]，科睿唯安预测 Xerava 在 2024 年的销售额可达 2.19 亿美元。



23

35 Doravirine

2018 年 8 月 30 日，FDA 批准了默沙东公司的 doravirine（商品名：Pifeltro，**24**），与其他抗逆转录药物联合用于治疗未接受抗逆转录药物治疗的 HIV-1 感染患者。本品是一种非核苷类逆转录酶抑制剂，其有效性已在 2 项活性对照的Ⅲ期临床试验中得到确认。在一项名为 DRIVE-FORWARD（NCT02275780）的试验中，患者分别接受 doravirine＋恩曲他滨＋替诺福韦或 darunavir＋ritonavir＋恩曲他滨＋替诺福韦治疗 48 周，结果显示含本品治疗组中 84% 的患者 HIV-1 的 RNA 载量小于每毫升 50 拷贝，而含 darunavir＋ritonavir 治疗组达此疗效的患者比例为 80%[62]。DRIVE-AHEAD（NCT02275780）试验设计与 DRIVE-FORWARD 试验类似，728 例患者分别接受 Delstrigo（doravirine＋拉米夫定＋替诺福韦）或 Atripla（依法韦仑＋恩曲他滨＋替诺福韦）治疗 48 周，结果显示 Delstrigo 治疗组中 84% 的患者 HIV-1 的 RNA 载量小于每毫升 50 拷贝，而 Atripla 治疗组达此疗效的患者比例仅为 81%；此外，Delstrigo 治疗组头晕（7% *vs* 32%）、多梦（5% *vs* 9%）和潮红（2% *vs* 12%）等不良反应的发生率明显低于 Atripla 治疗组[63]。尽管 Delstrigo 相比 Atripla 已经占据明显的优势，但 Atripla 只是吉利德公司 2006 年上市的抗 HIV 鸡尾酒疗法，在最新上市的诸多鸡尾酒疗法面前，优势已不再。因此，不论是单方 Pifeltro，还是复方 Delstrigo，均很难发展成为重磅炸弹药物，科睿唯安预测 Pifeltro 在 2024 年的销售额仅为 2.03 亿美元。



24

36 Moxetumomab pasudotox

2018 年 9 月 13 日，FDA 批准了阿斯利康公司的抗体药物偶联物 moxetumomab pasudotox（商品名：Lumoxiti），用于复发性或难治性多毛细胞白血病（HCL）的治疗。Moxetumomab 是一种 CD22 抗体，而 pasudotox 是一种细胞毒性药物。在一项由 80 名复发或难治性 HCL 患者参加的单臂临床试验（NCT01829711）中，患者接受本品治疗后客观缓解率达 75%，其中 41% 的患者完全缓解，34% 的患者部分缓解。HCL 是一种进展缓慢的罕见白血病，美国每年约有 1 000 人被诊断为此病，虽然很多患者在首次治疗时会产生应答，但有 30%～40% 的患者会在 5～10 年内复发，一旦复发，几乎无药可治，本品的获批将为医生带来新的治疗选择[64-65]。因为 HCL 患者基数太小，本品的市场潜力比较有限，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额为 1.27 亿美元。

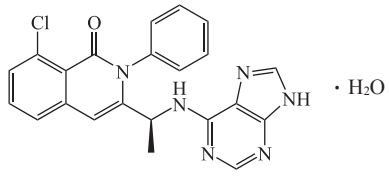
37 Fremanezumab

2018 年 9 月 14 日，FDA 批准了梯瓦公司的 fremanezumab（商品名：Ajovy），用于偏头痛的治疗。Fremanezumab 是一种 IgG2 单抗，也是 FDA 批准的第 2 个降钙素基因相关肽（CGRP）抑制剂。FDA 批准本品上市是基于 2 项Ⅲ期临床试验数据，试验一（NCT 02629861）是一项三臂临床试验，阵发性偏头痛患者分别每月 1 次给予本品 225 mg、每季度（3 个月）1 次给予本品 675 mg 或安慰剂治疗，结果显示每月 1 次 225 mg 治疗组每月偏头痛平均发作天数相比基线下降 3.7 d，每季度 1 次 675 mg 治疗组下降 3.4 d，安慰剂组仅为 2.2 d。试验二（NCT 02621931）是一项针对慢性偏头痛设计的临床试验，其试验设计几乎与试验一相同，结果显示每月 1 次 225 mg 治疗组每月平均偏头痛发作天数相比基线下降 5.0 d[66]，每季度 1 次 675 mg 治疗组下降 4.9 d，安慰剂组为 3.2 d[67]。本品耐受性较好，优势是首个每季度 1 次的疗法，劣势是在疗效没有显著优势的条件下获批进度上比安进/诺华公司的产品慢了

4 个月，尽管如此，本品的最高销售额仍有望超过 10 亿美元，毕竟全美有超过 3 600 万人患此病，其中 40% 的患者可使用 fremanezumab 进行治疗 [68]。

38 Duvelisib

2018 年 9 月 24 日，FDA 批准了 Verastem 公司的 duvelisib（商品名：Copiktra，**25**），用于复发或难治性慢性淋巴细胞白血病（CLL）、小淋巴细胞性淋巴瘤（SLL）或滤泡型淋巴瘤（FL）的三线治疗。本品是一种磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）抑制剂，FDA 批准本品上市是基于 2 项临床试验的数据。试验一（NCT02004522）是一项针对复发或难治性 CLL 或 SLL 患者开展的临床试验，196 名入组患者分别以 1∶1 的比例接受本品或 ofatumumab 治疗，结果显示客观缓解率分别为 78% 和 39%，中位无进展生存期分别为 16.4 个月和 9.1 个月。试验二（NCT02204982）是针对 FL 患者开展的临床试验，83 名符合入组条件的患者接受本品治疗后，客观缓解率为 42%，其中完全缓解率为 1%，部分缓解率为 41% [69]。因为使用本品的患者基数不大，市场潜力有限，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额为 1.63 亿美元。



25

39 Galcanezumab

2018 年 9 月 27 日，FDA 批准了礼来公司的 galcanezumab（商品名：Emgality），用于偏头痛的治疗，这是 FDA 批准的第 3 个 CGRP 抗体。FDA 批准本品是基于 2 项针对阵发性偏头痛设计的临床试验和 1 项针对慢性偏头痛设计的临床试验。试验一（NCT02614183）共有 858 名患者入组，试验二（NCT02614196）共有 915 名患者入组，患者分别接受本品 120 mg 每月 1 次，240 mg 每月 1 次或安慰剂治疗，结果显示 240 mg 相比 120 mg 并没有更多获益 [70]。在试验一中，120 mg 治疗组患者每月偏头痛平均发作天数相比基线下降 4.7 d，安慰剂组为 2.8 d，而在试验二中，则分别下降 4.3 d 和 2.3 d；试验三（NCT02614261）的设计与试验一和试验二类似，共计有 1 113 名患者入组了该试验，结果显示 120 mg 治疗组每月偏头痛平均发作天数相比基线下降 4.8 d，而安慰剂组为 2.7 d（见表 3）。市场方面，本品已是第 3 个 CGRP 抗体，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额可达 9.00 亿美元。

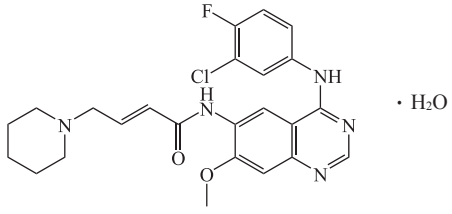
表 3 降钙素基因相关肽抑制剂疗效对比

Table 3 Efficacy comparison of calcitonin gene related peptide inhibitors

药品名称	每月降低偏头痛发作天数（相比基线）		
	试验一（阵发性偏头痛）	试验二（阵发性偏头痛）	试验三（慢性偏头痛）
erenumab	70 mg：3.2 d 140 mg：3.7 d 安慰剂：1.8 d	70 mg：2.9 d 安慰剂：1.8 d	70 mg：6.6 d 140 mg：6.6 d 安慰剂：4.2 d
fremane-zumab	225 mg（月）：3.7 d 675 mg（季）：3.4 d 安慰剂：2.2 d		225 mg（月）：5.0 d 675 mg（季）：4.9 d 安慰剂：3.2 d
galcane-zumab	120 mg：4.7 d 安慰剂：2.8 d	120 mg：4.3 d 安慰剂：2.3 d	120 mg：4.8 d 安慰剂：2.7 d

40 Dacomitinib

除了 Emgality，FDA 还在 2018 年 9 月 27 日，批准了辉瑞公司的 dacomitinib（商品名：Vizimpro，**26**），用于表皮生长因子受体（*EGFR*）基因外显子 19 缺失或外显子 21L858R 突变的非小细胞肺癌（NSCLC）的治疗 [71]。Dacomitinib 是一种有选择性且不可逆的 EGFR 抑制剂。在一项名为 ARCHER 1050（NCT01774721）的Ⅲ期临床试验中，452 名 *EGFR* 基因外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变的 NSCLC 患者分别接受本品或吉非替尼治疗，结果显示本品治疗组无进展生存期为 14.7 个月，而吉非替尼组仅为 9.2 个月，风险比为 0.59 [72]。虽然本品被 FDA 授予了优先审评和孤儿药资格，但 *EGFR* 阳性的 NSCLC 患者主要在亚洲，因此本品在上市 5 年内销售额突破 10 亿美元的潜力并不大，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额为 2.92 亿美元。



26

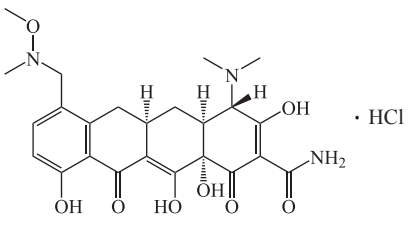
41 Cemiplimab

2018 年 9 月 28 日，FDA 批准了赛诺菲和再生元联合开发的程序性死亡配体-1（PD-L1）单抗 cemiplimab（商品名：Libtayo），用于转移性或局部转移性皮肤

鳞状细胞癌（CSCC）的治疗。本品的有效性已在 2 项开放标签的临床试验中进行了评估，108 名 CSCC 患者（75 名为转移性 CSCC，33 名为局部转移性 CSCC）在接受本品治疗后，客观缓解率为 47.2%，其中 3.7% 的患者完全缓解，43.5% 的患者部分缓解，持续缓解时间超过 6 个月的患者达 61%。CSCC 是美国第二大高发癌症，每年新发病例高达 70 万人，虽然绝大部分患者经过手术治疗后可治愈，但一旦发生转移，将会危及生命，本品是首款专门针对 CSCC 的疗法，获得了 FDA 优先审评和突破性疗法 2 项认定 [73]。本品作为一种 PD-L1 抗体，对多种癌症有潜在疗效，随着适应证的不断拓宽，本品用于 NSCLC、宫颈癌以及其他多种癌症治疗的潜力将逐步展现，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额可达 18.29 亿美元。

42 Sarecycline

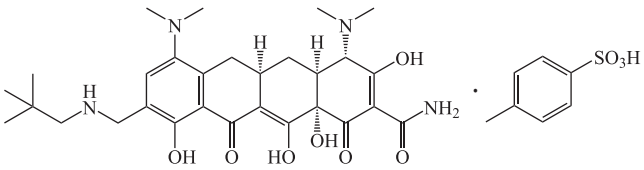
2018 年 10 月 1 日，FDA 批准了艾尔建公司的 sarecycline（商品名：Seysara，**27**），用于非结节性中重度寻常性痤疮引起的炎性病变治疗。Sarecycline 是一种口服给药的四环素类抗生素，FDA 批准本品是基于 2 项为期 12 周的多中心临床试验的数据，2 002 名患者分别口服本品或安慰剂，经过 12 周的治疗，患者的皮肤状况显著改善。在试验一（NCT02320149）中，sarecycline 治疗组研究者总体评分（IGA）为 0 或 1 分，且相比基线下降 2 分的患者数达总量的 21.9%，而安慰剂组仅为 10.5%；试验二（NCT02322866）得到相似的结果，分别为 22.6% 和 15.3%。此外，经过 12 周的治疗，sarecycline 治疗组患者的炎症病变计数相比安慰剂组明显减少，分别相比基线平均下降 52.2%（试验一）和 50.8%（试验二），而对应的安慰剂组仅为 35.2% 和 36.4% [74]。但市场方面，分析师们对本品并不看好，科睿唯安预测本品在 2022 年的销售额仅为 0.2 亿美元。



27

43 Omadacycline

2018 年 10 月 2 日，FDA 批准了 Paratek 公司的 omadacycline（商品名：Nuzyra，**28**），用于社区获得性肺炎（CABP）与急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）的治疗。本品是 2018 年度获得 FDA 批准的第 3 个四环素类抗生素，FDA 批准本品是基于 3 项Ⅲ期临床试验的数据。试验一（NCT #02531438）是一项由 774 例 CABP 成人患者参与的临床试验，患者分别接受本品或莫西沙星治疗，结果显示二者疗效几乎相当，临床应答（存活以及 CABP 的体征和症状改善、不需要进一步抗菌治疗的患者）率分别为 87.6% 和 85.1%。试验二（NCT #02378480）和试验三（NCT #02877927）是针对 ABSSSI 设计的试验，1 390 名患者分别接受本品和利奈唑胺治疗，结果显示二者疗效几乎相当，临床应答率分别为 86.1% *vs* 83.6%（试验二）和 83.9% *vs* 80.5%（试验三）[75]。市场方面，本品有望成为新一代四环素药物的佼佼者，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额可达 3.27 亿美元。



28

44 Inotersen

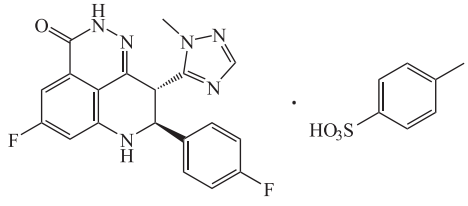
2018 年 10 月 4 日，FDA 批准了 Ionis 公司的 inotersen（商品名：Tegsedi），用于转甲状腺素蛋白相关家族性淀粉样变性多发性神经病的治疗。Inotersen 是一种反义寡核苷酸，可与 TTR mRNA 结合，引发突变型和野生型 *TTR* 基因 mRNA 降解，最终导致 TTR 蛋白生成和沉积下降。在一项多中心的临床试验（NCT 01737398）中，172 名入组患者以 2∶1 比例分组，分别接受 inotersen 和安慰剂治疗，结果显示 inotersen 治疗组 mNIS+7 评分和 Norfolk QoL-DN 评分分别相比安慰剂组降低 19.7 分和 11.7 分 [76]。虽然 inotersen 的疗效非常出色，但进度上落后于 patisiran，而且 patisiran 在临床试验中表现出更喜人的数据（mNIS+7 评分相比安慰剂降低 34.0 分，Norfolk QoL-DN 评分相比安慰剂下降 21.1 分 [77]），此外，inotersen 还被 FDA 加黑框警告，具有诱发血小板减少、肾小球肾炎的风险，需要在监控下使用 [78]。由于受到这些不利条件的影响，inotersen 的市场竞争力将会大打折扣，但科睿唯安依然预测本品在 2024 年的销售额将达 10.07 亿美元。

45 Elapegademase

2018 年 10 月 5 日，FDA 批准了 Leadiant 公司的 elapegademase（商品名：Revcovi），用于腺苷脱氨酶（ADA）缺陷所致的重症联合免疫缺陷病（ADA-SCID）的治疗。ADA-SCID 是一种罕见的遗传性疾病，其很大一部分患者与先天性缺乏 ADA 酶有关。ADA 酶参与嘌呤代谢，ADA 酶缺乏可导致腺苷水平升高，进而引起严重的 T 淋巴细胞减少。本品是一种外源性 ADA 酶，其有效性在 2 项临床试验中得到了证实。试验一（NCT 01420627）为一项开放标签的临床试验，6 名患者接受本品治疗 21 周以后，5 名患者达到治疗终点（红细胞脱氧腺苷核苷酸浓度≤ 0.02 mmol·L^{-1}、血浆 ADA 活性浓度≥ 15 mmol·h^{-1}·L^{-1}、免疫状态评估）。试验二是在日本开展的一项临床试验，该试验的设计与结果均与试验一类似 [79]。

46 Talazoparib

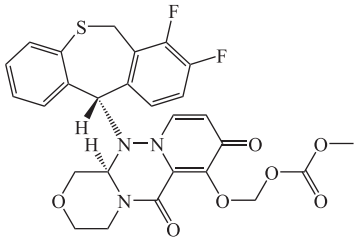
2018 年 10 月 16 日，FDA 批准了辉瑞公司的聚 ADP 核糖聚合酶（PARP）抑制剂 talazoparib（商品名：Talzenna，**29**），用于人表皮生长因子受体 2（*HER2*）阴性、乳腺癌易感基因（*BRCA*）突变的乳腺癌的治疗 [80]。在一项名为 EMBRACA 的临床试验（NCT01945775）中，431 名 *BRCA* 突变和 *HER2* 阴性患者按 2∶1 比例被分为 2 组，分别接受本品治疗或化疗。结果显示：本品治疗组患者的中位无进展生存期为 8.6 个月，而化疗组仅为 5.6 个月，风险比为 0.54 [81]。尽管 FDA 已经批准了 4 个 PARP 抑制剂，但目前只有本品和奥拉帕尼获批用于乳腺癌治疗，而且本品的数据稍微好于奥拉帕尼，这让辉瑞公司赢得了突破空间。虽然仅凭借 *HER2* 阴性、*BRCA* 突变的乳腺癌的适应证不足以让 talazoparib 成为重磅炸弹药物，但随着其适应证的不断拓宽，talazoparib 的最终销售额有望超过 10 亿美元，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额为 2.60 亿美元。



29

47 Baloxavir

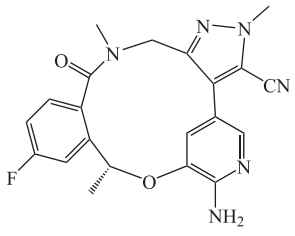
2018 年 10 月 24 日，FDA 批准了盐野义制药的 baloxavir（商品名：Xofluza，**30**），用于症状持续时间不超过 48 h 的急性单纯性流感治疗。Baloxavir 是一种核酸内切酶抑制剂，同时也是一种单剂量口服的抗流感药物，baloxavir 的有效性已在 1 832 名患者参与的临床试验中得到证实，其中 2 项临床试验数据显示，baloxavir 治疗组患者症状缓解的时间比安慰剂组更短（53.7 h *vs* 80.2 h）[82]，而另外一项临床试验数据显示，虽然接受 baloxavir 治疗的患者其症状缓解时间与奥司他韦对照组无显著差异（53.5 h *vs* 53.8 h），但 baloxavir 在治疗 1 d 后的病毒载量下降更快 [83]。Baloxavir 是一种全新机制的抗流感药，耐药性更低，服用更方便，但本品治疗成本相对奥司他韦更高，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额将达 2.53 亿美元。



30

48 Lorlatinib

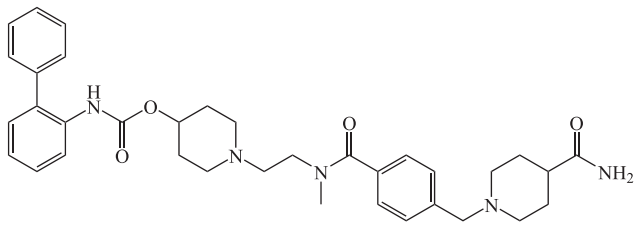
2018 年 11 月 2 日，FDA 批准了辉瑞公司的 lorlatinib（商品名：Lorbrena，**31**），用于间变性淋巴瘤激酶（*ALK*）阳性 NSCLC 的治疗。Lorlatinib 是一种第 3 代 ALK 抑制剂，可同时靶向作用于 *ALK* 和 C-ros 致癌基因 1（*ROS1*）阳性的肿瘤细胞 [84]。在一项名为 B7461001 的临床试验（NCT01970865）中，215 名此前已接受至少一种 ALK 抑制剂治疗的 *ALK* 阳性 NSCLC 患者，接受本品治疗后，客观缓解率为 48%，其中 4% 完全缓解，44% 部分缓解，中位持续缓解时间为 12.5 个月 [85]。市场方面，尽管本品疗效出色，但 *ALK* 阳性的患者只占所有 NSCLC 患者的 4%，而且本品是典型的二线治疗药物，患者基数非常有限，科睿唯安预测 lorlatinib 在 2024 年的销售额仅为 2.56 亿美元。



31

49 Revefenacin

2018 年 11 月 9 日，FDA 批准了 Theravance 公司的 revefenacin（商品名：Yupelri，**32**），用于慢性阻塞性肺疾病（COPD）的维持治疗。Yupelri 是一种含长效毒蕈碱受体抑制剂（LAMA）的吸入溶液，其有效性已在 2 项多中心的临床试验中得到证实。试验一（NCT02459080）和试验二（NCT02512510）分别有 380 名和 368 名 COPD 患者入组，试验一结果显示：经过 12 周的治疗，Yupelri 治疗组患者的肺功能获得显著性改善，采用小二乘法计算得出 FEV1（最大深吸气后做最大呼气，最大呼气第 1s 呼出的气量的容积）值相比基线增加 127 mL，而安慰剂组则为 −19mL，试验二也得到类似的结果，分别为 102 mL 和 −45mL [86]。COPD 是一种非常常见的慢性疾病，全球 COPD 患者超过 3 亿人 [87]，本品的疗效在 LAMA 中属于佼佼者，但剂型是吸入溶液，具有诸多不便性，这在很大程度上阻碍了其市场的扩张，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额仅为 2.92 亿美元。



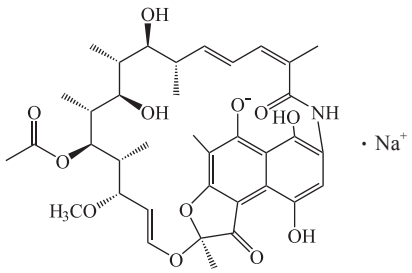
32

50 利福霉素

2018 年 11 月 16 日，FDA 批准了 Cosmo 公司的利福霉素（rifamycin，商品名：Aemcolo，**33**），用于非侵入性大肠杆菌所致的旅行者腹泻治疗。利福霉素是一种古老的抗结核药，早在 20 世纪 50 年代就已经开始使用，但美国一直没有批准本品上市。Cosmo 公司对本品的定位也不是结核，而是开发了新的适应证，因此 Aemcolo 也可以算是一个老药新用的代表。FDA 批准本品上市是基于 2 项临床试验的结果。在试验一（NCT01142089）中，199 名患者接受本品治疗，而 65 名患者接受安慰剂治疗，结果显示 Aemcolo 治疗组的临床治愈率为 81.4%，而安慰剂组为 56.9%，试验二的结果与试验一一致 [88]。

51 Emapalumab

2018 年 11 月 20 日，FDA 批准了 Novimmune 公司的 emapalumab（商品名：Gamifant），用于复发、难治或进展性的原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）的治疗。原发性 HLH 是一种罕见且威胁生命的疾病，主要发生机制为机体免疫系统受到感染刺激后，组织细胞、自然杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞等过度增生与活化，分泌大量炎性细胞因子和化学因子，进而引发各种炎症。Gamifant 是一种干扰素 γ（IFNγ）抗体，也是专门针对 HLH 的首个药物，其疗效已在 27 名儿童患者身上得到确认，经过 6 个月的治疗，63% 的患者表现出缓解，70% 的患者能够进行干细胞移植 [89]。Gamifant 是一个集优先审评、孤儿药和突破性疗法于一身的产品，但其受众患者基数不大，因此很难成为重磅炸弹药物。



33

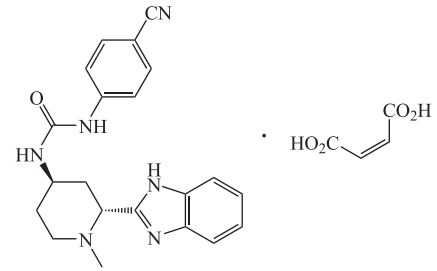
52 Glasdegib

2018 年 11 月 21 日，FDA 批准了辉瑞公司的 glasdegib（商品名：Daurismo，**34**），与低剂量阿糖胞苷联用治疗新确诊的 75 岁以上或因健康和疾病问题无法使用高强度化疗的急性粒细胞淋巴瘤（AML）患者。Glasdegib 是一种 Hedgehog 信号通路抑制剂，在一项由 115 名患者参与的临床试验（NCT01546038）中，入组患者分别接受本品 + 低剂量阿糖胞苷联合治疗或阿糖胞苷单独治疗，结果显示：接受本品 + 低剂量阿糖胞苷联合治疗的患者中位总生存期达 8.3 个月，而阿糖胞苷单独治疗的患者中位总生存期仅为 4.3 个月 [90]。本品的不良反应主要是红细胞计数减少、出血、疲倦、白细胞计数减少、肌肉疼痛、恶心等。除了 AML，辉瑞公司还开展其针对多个适应证的临床研究，但其销售额在 5 年内突破 10 亿美元的潜力不大，科睿唯安预测该产品在 2024 年的销售额为 2.29 亿美元。

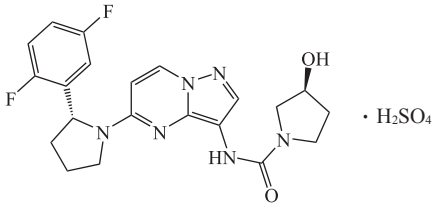
53 Larotrectinib

2018 年 11 月 26 日，FDA 批准了 Loxo Oncology 公司的原肌球蛋白受体激酶（TRK）抑制剂 larotrectinb

（商品名：Vitrakvi，**35**），用于携带神经营养性受体酪氨酸激酶（*NKRT*）基因融合的局部晚期或转移性实体瘤的治疗。Larotrectinb 是一种“广谱”抗癌药，一项由 55 名患者参与的临床试验结果显示：本品对携带 *NKRT* 基因融合的 17 种实体瘤有效，客观缓解率为 75%[91]，缓解患者中 73% 的患者持续缓解时间超过 6 个月[92]。这是继默沙东公司的 Keytruda 获批用于微卫星高度不稳定性（MSI-H）或携带错配修复（MMR）基因缺失的多种实体瘤之后，FDA 第 2 次基于生物标志物批准的用于多种癌症的治疗药物，由于是加速批准，无进展生存期和总生存期等临床终点尚未达到。市场方面，由于本品获批或处在临床后期的适应证基本都是罕见的癌症类型，在 5 年内销售额突破 10 亿美元的潜力不大。



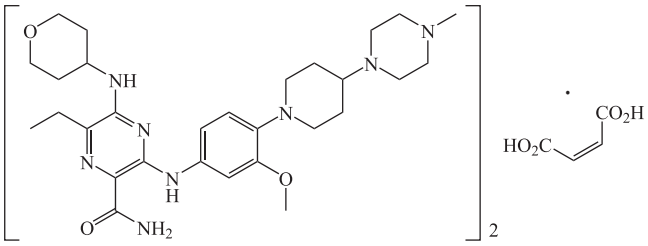
34



35

54 Gilteritinib

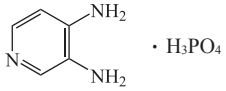
2018 年 11 月 28 日，FDA 批准了安斯泰来公司的 gilteritinib（商品名：Xospata，**36**），用于 Fms 样酪氨酸激酶 3（*FLT3*）突变的复发或难治性 AML 的治疗。AML 是一种快速进展的癌症，需要持续不断地输血，每年约有 19 520 名美国人被诊断为 AML，其中 25%~30% 的患者属于 *FLT3* 突变。本品的有效性在一项由 138 名复发或难治性 *FLT3* 突变的 AML 患者参与的临床试验中进行了评估，结果显示 21% 的患者达到完全缓解（无疾病迹象且血细胞计数完全恢复）或部分血液学恢复的完全缓解（无疾病迹象且血细胞计数部分恢复）。Xospata 治疗开始时需要红细胞或血小板输注的 106 名患者中，53.1% 的患者在至少 56 d 内无输血。因为本品潜在患者人群较少，被 FDA 授予了快速通道、优先审评和孤儿药资格[93]，市场方面，本品的销售额有望突破 1 亿美元，但难以达到重磅炸弹药物级别，科睿唯安预测本品在 2023 年的销售额可达 3.54 亿美元。



36

55 Amifampridine

2018 年 11 月 28 日，FDA 还批准了 Catalyst Pharma 公司的 amifampridine（商品名：Firdapse，**37**），用于 Lambert-Eaton 肌无力综合征（LEMS）的治疗。LEMS 是一种非常罕见的疾病，全球每 100 万人中只有 3 人罹患此病。Firdapse 的有效性已在 2 项临床试验中得到了确认，共计 64 名 LEMS 患者被纳入了临床试验，本品的疗效通过定量重症肌无力评分（Quantitative Myasthenia Gravis score，一种评估肌无力的 13 项医生评分量表）和受试者整体印象评分（Subject Global Impression，一种患者对治疗药物疗效的整体印象评分）进行评估，与安慰剂组相比，服用 Firdapse 的患者可显著性获益[94]。2013 年 amifampridine 首次被 EMA 批准用于 LEMS 的治疗，因为临床急缺和疗效突出，FDA 授予了本品孤儿药、突破性疗法和优先审评 3 项资格，以加速本品的上市速度；市场方面，科睿唯安预测 Firdapse 在 2024 年的销售额为 1 960 万美元。

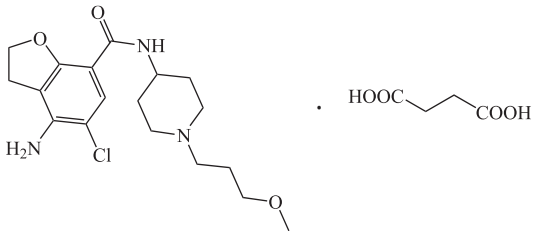


37

56 普芦卡必利

2018 年 12 月 14 日，FDA 批准了夏尔公司的普芦卡必利（prucalopride，商品名：Motegrity，**38**），用于慢性特发性便秘（CIC）的治疗。普芦卡必利是一种 5-羟色胺 4（5-HT_4）受体激动剂，能够刺激结肠蠕动，进而促进排便。为了获得 FDA 的批准，夏尔公司设计了 6 项临床试验证明了本品的有效性[95]。在 6 项试验中，普芦卡必利治疗组应答率（每周自发排便次数≥ 3

次或每周自发排便次数至少增加 1 次）最高为 32%（试验二），最低为 13%（试验三），而对应的安慰剂组则分别为 14% 和 5%。6 项试验的平均治疗差异为 11.5%，与鸟苷酸环化酶（GC-C）激动剂不相上下，但本品作为老药新批的品种，价格上可能会更便宜。本品早在 2009 年就已经获得 EMA 批准上市，而且中国也在 2012 年批准了本品，但在过去 10 年中，普芦卡必利的市场表现非常不如人意，此次在美国获批能否让该产品重新获得市场青睐，值得期待。



38

57 Calaspargase pegol

2018 年 12 月 20 日，FDA 批准了施维雅公司的 calaspargase pegol（商品名：Asparlas），作为多药化疗方案的一个成分，用于 1 个月至 21 岁的急性淋巴细胞白血病（ALL）患者的治疗。Asparlas 含有 L-天冬酰胺酶（L-天冬酰胺酰胺基水解酶），该酶可催化 L-天冬酰胺转化为天冬氨酸和氨。Asparlas 的药理作用为通过降低血浆中天冬酰胺的含量，而间接地杀灭高度依赖外源性天冬酰胺的白血病细胞 [96]。因为本品是在培门冬酶（pegaspargase）的基础上开发的，而培门冬酶用于 ALL，已是临床证据非常充分的一线疗法 [97]。因此，本品的疗效仅需证明每 3 周 1 次静脉注射本品 2 500 $U \cdot m^{-2}$，可实现并维持天冬酰胺酶的活性（NSAA）高于 0.1 $U \cdot mL^{-1}$。一项共有 124 例 B 细胞系 ALL 患者入组的试验发现，通过药动学检测，123 名患者在第 6、12、18、24 和 30 周的 NSAA 均维持在 0.1 $U \cdot mL^{-1}$ 以上 [96]。尽管本品也是门冬酰胺酶类药物，但给药时间间隔更长，具有明显的临床优势。

58 Ravulizumab

2018 年 12 月 21 日，FDA 批准了亚力兄弟公司的 ravulizumab（商品名：Ultomiris），用于阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）的治疗。Ravulizumab 是一种人源化、以补体 5（C5）为靶点的单抗，为依库珠单抗的下一代产品 [98]。FDA 批准本品主要是基于一项针对 PNH 的Ⅲ期临床试验（NCT02946463）的结果，在该试验中患者基于体质量在第 1 d 给予本品一个负荷剂量，第 15 d 给予维持剂量（体质量 40～60 kg：负荷剂量为 2 400 mg，维持剂量为每 8 周 3 000 mg；体质量 60～100 kg：负荷剂量为 2 700 mg，维持剂量为每 8 周 3 300 mg；体质量＞ 100 kg：负荷剂量为 3 000 mg，维持剂量为每 8 周 3 600 mg），而依库珠单抗则根据说明书给药。经过 26 周的治疗，本品治疗组患者避免输血率为 73.6%，乳酸脱氢酶（LDH）正常化率为 53.6%，而依库珠单抗组分别只有 66.1% 和 49.4%，达到预设的临床终点，2 组患者间疲劳状况并无显著性差异 [99]。依库珠单抗是世界上最天价的药物之一，年销售额高达 30 亿美元，是亚力兄弟公司营收的主要来源。随着依库珠单抗的日益走俏，布局 C5 领域的公司开始增多，ravulizumab 的获批有望让该公司继续保持领先的优势，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额可达 18.98 亿美元。

59 Tagraxofusp-erzs

2018 年 12 月 21 日，FDA 还批准了 Stemline Therapeutics 公司的 tagraxofusp（商品名：Elzonris），用于母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤（BPDCN）的治疗。BPDCN 是一种罕见的侵袭性骨髓和血液疾病，可以影响包括淋巴结和皮肤等多个组织器官，其通常表现为白血病或进展为急性白血病。FDA 批准本品是基于一项多中心的单臂临床试验（NCT02113982）的数据，受试者被分成了 2 个亚组，亚组 1 的 13 名患者均为初治型 BPDCN，经过本品的治疗，7 名患者（54%）达到完全缓解（CR）或皮肤异常并未表明活动性疾病的完全缓解（CRc）；亚组 2 的 15 名患者则均为复发或难治性 BPDCN，经过本品的治疗，1 名患者达到 CR，1 名患者达到 CRc [100]。在本品之前，FDA 并未批准专门针对 BPDCN 的药物，因此本品获得了突破性疗法、优先审评和孤儿药资格 3 项认定 [101]。虽然 BPDCN 是一种非常罕见的疾病，但本品有多个适应证正在开展临床试验，随着适应证的不断拓宽，本品的市场潜力将不断地展现出来，科睿唯安预测本品在 2024 年的销售额可达 3.29 亿美元。

60 结语与展望

2018 年是非常令人兴奋的一年，在这一年里，FDA 共批准了 59 个新药（见表 4）。对于患者而言，

可能是盼来了救命的药，对创新药研发人而言，或许看到了更美好的未来。虽然“59”开创了新纪录，但不会是永远的纪录！因为在过去的大半个世纪里，创新药的研发投入一直在增加，创新药研发资源一直在扩大，FDA 批准的新分子实体数量也在曲线上升，随着新靶点的不断发现和新技术的不断运用，这个纪录必将很快被打破。

表 4 2018 年 FDA 批准的新分子实体

Table 4 New drug entities approved by FDA in 2018

序号	商品名	通用名	靶点/作用机制	审评类型	申请人	适应证	批准日期	是否首次批准
1	Lutathera	^{177}Lu-dotatate	生长抑素受体阻断剂	P、O	Advanced Accelerator Applications	生长抑素受体阳性的胃肠胰神经内分泌瘤	2018-01-26	否
2	Biktarvy	bictegravir sodium/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate	整合酶抑制剂/核苷类逆转录酶抑制剂/非核苷类逆转录酶抑制剂	P	吉利德	未接受抗逆转录药物治疗或未出现抗逆转录药物耐药的 HIV-1 感染治疗	2018-02-07	是
3	Symdeko	ivacaftor/tezacaftor	囊性纤维化跨膜兴奋传导调节剂	P、O、B	Vertex	*F508del* 基因突变、或 *CFTR* 基因突变且对药物敏感的囊性纤维化	2018-02-12	是
4	Erleada	apalutamide	雄性激素受体阻滞剂	P	强生	非转移性去势抵抗的前列腺癌	2018-02-14	是
5	Trogarzo	ibalizumab	HIV 融合抑制剂	P、O、B	Taimed	与其他抗逆转录药联合治疗高度耐药的 HIV-1 感染	2018-03-06	是
6	Ilumya	tildrakizumab	IL-23 受体抑制剂	S	太阳制药	适合接受光照或激光治疗的中重度斑块型银屑病患者	2018-03-20	是
7	Crysvita	burosumab	FGF23 抑制剂	P、O、B	Ultragenyx	X 连锁低磷血症	2018-04-17	否
8	Tavalisse	fostamatinib disodium	Syk 激酶抑制剂	S、O	Rigel	慢性免疫性血小板减少症辅助治疗	2018-04-17	是
9	Akynzeo	fosnetupitant/ palonosetron	NK1 受体抑制剂	S	Helsinn	化疗性恶心呕吐的预防与治疗	2018-04-19	是
10	Lucemyra	lofexidine hydrochloride	肾上腺素 α_2 受体激动剂	P	US Worldmeds	缓解阿片药物的戒断症状	2018-05-16	否
11	Aimovig	erenumab	降钙素基因相关肽受体抑制剂	S	安进、诺华	偏头痛	2018-05-17	是
12	Lokelma	sodium zirconium cyclosilicate	钾结合调节剂	S	阿斯利康	高血钾症	2018-05-18	否
13	Doptelet	avatrombopag	促血小板生成素受体激动剂	P、O	Akarx	慢性肝病导致的血小板减少症	2018-05-21	是
14	Palynziq	pegvaliase	苯丙氨酸酶类似物	O	Biomarin	苯丙酮尿症	2018-05-24	是
15	Olumiant	baricitinib	JAK1/2 抑制剂	S	礼来	类风湿性关节炎	2018-05-31	否
16	Moxidectin	moxidectin	氯离子通道激动剂	P、O	Medicines Development for Global Health	盘尾丝虫病	2018-06-13	否

续表 4

序号	商品名	通用名	靶点/作用机制	审评类型	申请人	适应证	批准日期	是否首次批准
17	Zemdri	plazomicin	蛋白合成抑制剂	P、B	Achaogen	尿路感染	2018-06-25	是
18	Epidiolex	cannabidiol	大麻素受体反向激动剂	P、O	Gw Research	Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征	2018-06-25	是
19	Braftovi	encorafenib	BRAF 抑制剂	S、O	Array	与 binimetinib 联合治疗 *BRAF*^{V600E} 或 *BRAF*^{V600K} 阳性且无法手术的黑色素瘤	2018-06-27	是
20	Mektovi	binimetinib	MEK 激酶抑制剂	S	Array	与 encorafenib 联合治疗 *BRAF*^{V600E} 或 *BRAF*^{V600K} 阳性且无法手术的黑色素瘤	2018-06-27	是
21	Tpoxx	tecovirimat	天花病毒 p37 蛋白抑制剂	P、O	Siga	天花病	2018-07-13	是
22	Krintafel	tafenoquine	电子传递复合物Ⅲ抑制剂	P、O	葛兰素史克	预防间日疟复发	2018-07-20	是
23	Tibsovo	ivosidenib	异柠檬酸脱氢酶-1 抑制剂	P、O	Agios	*IDH1* 突变的 AML	2018-07-20	是
24	Orilissa	elagolix sodium	LHRH 受体阻滞剂	P	艾伯维	子宫内膜异位症诱发的中重度疼痛	2018-07-23	是
25	Omegaven	fish oil triglycerides	三酰甘油类	P、O	费森尤斯卡比	肠外营养相关的胆汁淤积症儿童患者营养补充	2018-07-27	否
26	Mulpleta	lusutrombopag	血小板生成素受体激动剂	P	盐野义	慢性肝病导致的血小板减少症	2018-07-31	否
27	Poteligeo	mogamulizumab	CCR4 受体抑制剂	P、O、B	麒麟协和发酵	复发性蕈样肉芽肿或塞扎里综合征	2018-08-08	否
28	Galafold	migalastat	α-半乳糖苷酶促进剂	P、O	Amicus	法布里病	2018-08-10	否
29	Annovera	segesterone acetate/ethinyl estradiol	孕酮受体激动剂	S	The Population Council Inc	避孕药	2018-08-10	是
30	Onpattro	patisiran	RNAi	P、O、B	Alnylam	家族性 hATTR 多发性神经病	2018-08-10	是
31	Diacomit	stiripentol	GABAA 受体激动剂	P、O	Biocodex	Dravet 综合征	2018-08-20	否
32	Oxervate	cenegermin	NGF 受体激动剂	P、O、B	Dompe	神经营养性角膜炎	2018-08-22	否
33	Takhzyro	lanadelumab	血浆激肽释放酶抑制剂	P、O、B	夏尔	遗传血管紧张性水肿	2018-08-23	是
34	Xerava	eravacycline	核糖体 30S 亚基抑制剂	P	Tetraphase	敏感菌所致的腹腔感染	2018-08-27	是
35	Pifeltro	doravirine	非核苷类逆转录酶抑制剂	S	默沙东	未接受抗逆转录药物治疗的 HIV-1 感染	2018-08-30	是
36	Lumoxiti	moxetumomab pasudotox	CD22 抗体介导的细胞毒性药物	P、O	阿斯利康	复发性或难治性多毛细胞白血病	2018-09-13	是
37	Ajovy	fremanezumab	降钙素基因相关肽受体抑制剂	P	梯瓦	偏头痛	2018-09-14	是
38	Copiktra	duvelisib	PI3K 抑制剂	P、O	Verastem	小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤	2018-09-24	是

续表 4

序号	商品名	通用名	靶点/作用机制	审评类型	申请人	适应证	批准日期	是否首次批准
39	Emgality	galcanezumab	降钙素基因相关肽受体抑制剂	S	礼来	偏头痛	2018-09-27	否
40	Vizimpro	dacomitinib	EGFR 抑制剂	P、O	辉瑞	*EGFR* 基因外显子 19 缺失或外显子 21L858R 突变的 NSCLC	2018-09-27	是
41	Libtayo	cemiplimab	PD-L1 单抗	P、B	赛诺菲、再生元	转移性皮肤鳞状细胞癌	2018-09-28	是
42	Seysara	sarecycline	核糖体 30S 亚基抑制剂	S	艾尔建	痤疮	2018-10-01	是
43	Nuzyra	omadacycline	核糖体 30S 亚基抑制剂	P	Paratek	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染	2018-10-02	是
44	Tegsedi	inotersen	反义 RNA 药物	P、O	Ionis	家族性淀粉样变性多发性神经病	2018-10-05	否
45	Revcovi	elapegademase	腺苷脱氨酶替代疗法	P、O	Leadiant	腺苷脱氨酶缺陷所致的重症联合免疫缺陷	2018-10-05	是
46	Talzenna	talazoparib	PARP 抑制剂	P	辉瑞	*HER2* 阴性、*BRCA* 基因突变的乳腺癌	2018-10-16	是
47	Xofluza	baloxavir	核酸内切酶抑制剂	P	盐野义	症状持续时间不超过 48 h 的急性单纯性流感	2018-10-24	否
48	Lorbrena	lorlatinib	ALK 抑制剂	B、P、O	辉瑞	*ALK* 阳性的 NSCLC	2018-11-02	否
49	Yupelri	revefenacin	M 受体阻滞剂	S	Theravance	慢性阻塞性肺疾病维持治疗	2018-11-09	是
50	Aemcolo	rifamycin	抗生素	P	Cosmo	非侵入性大肠杆菌所致的旅行者腹泻	2018-11-16	否
51	Gamifant	emapalumab	IFNγ 抗体	B、P、O	Novimmune	复发、难治或进展性的原发性噬血细胞淋巴组织细胞增多症	2018-11-20	是
52	Daurismo	glasdegib	Hedgehog 信号通路抑制剂	P、O	辉瑞	急性粒细胞淋巴瘤	2018-11-21	是
53	Vitrakvi	larotrectinib	TRK 抑制剂	B、P、O	Loxo Oncology	*NKRT* 基因融合的局部晚期或转移性实体瘤	2018-11-26	是
54	Xospata	gilteritinib	FLT3 抑制剂	P、O	安斯泰来	*FLT3* 突变的急性粒细胞白血病	2018-11-28	否
55	Firdapse	amifampridine	广谱钾通道阻滞剂	B、P、O	Catalyst Pharma	Lambert-Eaton 肌无力综合征	2018-11-28	否
56	Motegrity	prucalopride	5-HT_4 受体激动剂	S	夏尔	慢性特发性便秘	2018-12-14	否
57	Asparlas	calaspargase pegol	L- 天冬酰胺酶	O	施维雅	急性淋巴细胞白血病	2018-12-20	是
58	Ultomiris	ravulizumab	C5 单抗	P、O	Alexion Pharma	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	2018-12-21	是
59	Elzonris	tagraxofusp	CD123 介导的细胞毒性药物	B、P、O	Stemline Therapeutics	母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤	2018-12-21	是

注：B 为突破性疗法；P 为优先审评；O 为孤儿药认定；S 为标准审评

虽然中国的制药产业还是以仿制药为主，但在“限制辅助性用药”和“仿制药带量采购”的大背景下，仿制药将不再是我国医药市场的主要增长点。在过去的一年里，国家药品监督管理局（NMPA）批准了 48 个新分子实体，其中还包括 10 个本土创新药，很多具有巨大临床需求的新分子实体将有望纳入医保，中国的药品市场正在从“以市场需求为导向”到“以临床需求为导向”的模式转变，而医疗保障也正在“从无到有”到“从有到优”转变。在国家一系列政策的推动下，我国的很多仿制药企将“破釜沉舟”做创新药和创新制剂，相信在不远的将来，FDA 批准的新药中将出现来自中国的产品。

创新药占据目前全球 70% 以上的药品市场，是制药行业利润的主要来源，我国制药企业要做大、做强，必须要从仿制到创新转型。虽然我国的创新药事业起步较晚、研发投入较低，但 FDA 批准的新药为我们提供了很多低技术的廉价创新案例，虽然美国药品研究和制造商协会（PhRMA）报告指出，创新药的平均研发成本（含失败项目）高达 26 亿美元，但并非每一个新药都那么天价，Tpoxx 和 Asparlas 就是最典型的代表，Tpoxx 从研发到上市，没有在人身上做过有效性临床试验，而 Asparlas 仅仅只是基于药动学的数据就获批了。

[参考文献]

[1] FDA. Lutathera[EB/OL]. (2018-01-26) [2018-04-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208700s000lbl.pdf.

[2] CSCO 神经内分泌肿瘤专家委员会 . 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志 , 2013, 18(9): 815-832.

[3] FDA. FDA approves new treatment for certain digestive tract cancers[EB/OL]. (2018-01-26) [2018-04-11]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm594043.htm.

[4] FDA. Biktarvy[EB/OL]. (2018-02-07) [2018-04-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210251s000lbl.pdf.

[5] Gallant J, Lazzarin P A, Mills A, *et al*. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10107): 2063-2072.

[6] FDA. Symdeko[EB/OL]. (2018-02-12) [2018-04-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210491lbl.pdf.

[7] 刘亭威 , 康健 . 中国人囊性纤维化临床特点分析 [J]. 临床诊疗提示 , 2012, 15(8C): 2807-2810.

[8] FDA. Orkambi[EB/OL]. (2018-01-25) [2018-04-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206038s010lbl.pdf.

[9] FDA. FDA approves new treatment for a certain type of prostate cancer using novel clinical trial endpoint[EB/OL]. (2018-03-06) [2018-04-11]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm596768.htm.

[10] Emu B, Fessel J, Schrader S. *et al*. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 645-654.

[11] FDA. FDA approves new HIV treatment for patients who have limited treatment options[EB/OL]. (2018-03-06) [2018-04-11]. https://www.fd0a.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm599657.htm.

[12] FDA. Ilumya[EB/OL]. (2018-03-20) [2018-04-19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761067s000lbl.pdf.

[13] FDA. FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, x-linked hypophosphatemia[EB/OL]. (2018-04-17) [2018-07-25]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm604810.htm.

[14] FDA. Tavalisse[EB/OL]. (2018-04-17) [2018-07-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209299lbl.pdf.

[15] FDA. Akynzeo[EB/OL]. (2018-04-19) [2018-07-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210493s000lbl.pdf.

[16] FDA. FDA approves the first non-opioid treatment for management of opioid withdrawal symptoms in adults[EB/OL]. (2018-05-16) [2018-07-25]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm607884.htm.

[17] MHRA. BritLofex[EB/OL]. (2015-02-01) [2018-07-25]. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1528431858905.pdf.

[18] Goadsby P J, Reuter U, Hallström Y, *et al*. A controlled trial of erenumab for episodic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2123-2132.

[19] FDA. Aimovig[EB/OL]. (2018-05-17) [2018-07-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761077s000lbl.pdf.

[20] Edvinsson L, Haanes K A, Warfvinge K, *et al*. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(6): 338-350.

[21] FDA. Lokelma[EB/OL]. (2018-05-17)[2018-07-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207078s000lbl.pdf.

[22] FDA. Doptelet[EB/OL]. (2018-05-21)[2018-07-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210238s000lbl.pdf.

[23] FDA. Palynziq[EB/OL]. (2018-05-24)[2018-07-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761079s000lbl.pdf.

[24] 毛丹丹 , 傅咏南 , 王校 , 等 . 苯丙酮尿症基因诊断研究方法 [J]. 中国优生优育 , 2013, 19(8): 648-652.

[25] FDA. FDA approves a new treatment for PKU, a rare and serious genetic disease[EB/OL]. (2018-05-24) [2018-07-28]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm608835.htm.

[26] FDA. FDA issues complete response letter for baricitinib[EB/OL]. (2017-04-14) [2018-08-03]. https://www.drugs.com/nda/baricitinib_170414.html.

[27] FDA. Olumiant[EB/OL]. (2018-05-31) [2018-08-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207924Orig1s000lbl.pdf.

[28] FDA. Moxidectin[EB/OL]. (2018-06-13)[2018-08-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210867lbl.pdf.

[29] FDA. Zemdri[EB/OL]. (2018-06-25)[2018-08-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210303Orig1s000lbl.pdf.

[30] FDA. FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy[EB/OL]. (2018-06-25)[2018-08-03]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm611046.htm.

[31] Devinsky O, Patel A D, Cross J H, *et al*. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1888-1897.

[32] Thiele E A, Marsh E D, French J A, *et al*. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 391(10125): 1085-1096.

[33] Devinsky O, Cross J H, Laux L, *et al*. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2011-2020.

[34] Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, *et al*. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF -mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 603-615.

[35] FDA. Mekinist[EB/OL]. (2018-05-04) [2018-08-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114Orig1s009lbl.pdf.

[36] FDA. Cotellic[EB/OL]. (2018-01-26) [2018-08-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206192s002lbl.pdf.

[37] FDA. Tpoxx[EB/OL]. (2018-07-13) [2018-11-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208627s000lbl.pdf.

[38] FDA. FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox [EB/OL]. (2018-07-13) [2018-11-11]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm613496.htm.

[39] Siga Technologies Inc. SIGA announces priority review voucher transaction totaling $80 million[EB/OL]. (2018-07-13) [2018-11-11]. https://investor.siga.com/news-releases/news-release-details/siga-announces-priority-review-voucher-transaction-totaling-80.

[40] FDA. Krintafel[EB/OL]. (2018-07-20) [2018-11-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210795s000lbl.pdf.

[41] FDA. FDA approves first targeted treatment for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia who have a certain genetic mutation[EB/OL]. (2018-07-20) [2018-11-11]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm614115.htm.

[42] FDA. Orilissa[EB/OL]. (2018-07-23) [2018-11-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210450s000lbl.pdf.

[43] Taylor H S, Giudice L C, Lessey B A, *et al*. Treatment of endometriosis-associated pain with Elagolix, an oral GnRH antagonist[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 28-40.

[44] FDA. Omegaven[EB/OL]. (2018-07-24) [2018-11-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/0210589s000lbledt.pdf.

[45] FDA. Promacta[EB/OL]. (2018-07-31) [2018-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022291s020,207027s005lbl.pdf.

[46] FDA. Mulpleta[EB/OL]. (2018-07-31) [2018-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210923s000lbl.pdf.

[47] 张红 , 董静 , 陈晓云 , 等 . 一例蕈样真菌病型皮肤 T 淋巴细胞淋巴瘤的护理 [J]. 护士进修杂志 , 2008, 23(5): 460-463.

[48] 林洁 , 康慧媛 , 宋宏丽 , 等 . Sezary 综合征 1 例并文献复习 [J]. 临床血液学杂志 , 2011, 24(1): 22-24

[49] FDA. FDA approves treatment for two rare types of non-Hodgkin lymphoma[EB/OL]. (2018-08-08) [2018-11-15]. https://www.fda.gov/

NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm616176.htm.

[50] FDA. FDA approves new treatment for a rare genetic disorder, Fabry disease[EB/OL]. (2018-08-10) [2018-11-15]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm616598.htm.

[51] FDA. Annovera[EB/OL]. (2018-08-10) [2018-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209627s000lbl.pdf.

[52] Adams D, Gonzalez-Duarte L, O'Riordan W D, *et al*. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 11-21.

[53] FDA. FDA approves first-of-its kind targeted RNA-based therapy to treat a rare disease[EB/OL]. (2018-08-10) [2018-11-15]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm616518.htm.

[54] FDA. Diacomit[EB/OL]. (2018-08-20) [2018-11-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206709s000,207223s000lbl.pdf.

[55] FDA. Oxervate[EB/OL]. (2018-08-22) [2018-11-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761094s000lbl.pdf.

[56] FDA. FDA approves first drug for neurotrophic keratitis, a rare eye disease[EB/OL]. (2018-08-22) [2018-11-16]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm618047.htm.

[57] FDA. Takhzyro[EB/OL]. (2018-08-23) [2018-11-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761090s000lbl.pdf.

[58] Kaplon H, Reichert J M. Antibodies to watch in 2018[J]. *MAbs*, 2018, 10(2): 183-203.

[59] Nzeako U C, Frigas E, Tremaine W J. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(20): 2417-2429.

[60] Zhang Y, Lin X, Bush K. *In vitro* susceptibility of β-lactamase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) to eravacycline[J]. *J Antibiot*, 2016, 69(8): 600-604.

[61] FDA. Xerava[EB/OL]. (2018-08-27) [2018-11-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211109lbl.pdf.

[62] Molina J M, Squires K, Sax P E, *et al*. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet HIV*, 2018, 5(5): e211-e220.

[63] FDA. Pifeltro[EB/OL]. (2018-08-30) [2018-11-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210806s000lbl.pdf.

[64] FDA. FDA approves new kind of treatment for hairy cell leukemia[EB/OL]. (2018-09-13) [2018-11-22]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm620448.htm.

[65] Kreitman R J, Dearden C, Zinzani P L, *et al*. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia[J]. *Leukemia*, 2018, 32(8): 1768-1777.

[66] FDA. Ajovy[EB/OL]. (2018-09-14) [2018-11-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761089s000lbl.pdf.

[67] Silberstein S D, Dodick D W, Bigal M E, *et al*. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2113-2122.

[68] Teva pharma. Teva announces U.S. approval of AJOVY™ (fremanezumab-vfrm) injection, the first and only anti-CGRP treatment with both quarterly and monthly dosing for the preventive treatment of migraine in adults[EB/OL]. (2018-09-14) [2018-11-22]. https://www.tevapharm.com/news/teva_announces_u_s_approval_of_ajovytm_fremanezumab_vfrm_injection_the_first_and_only_anti_cgrp_treatment_with_both_quarterly_and_monthly_dosing_for_the_preventive_treatment_of_migraine_in_adults_09_18.aspx.

[69] FDA. Copiktra[EB/OL]. (2018-09-24) [2018-11-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211155s000lbl.pdf.

[70] FDA. Emgality[EB/OL]. (2018-09-27) [2018-11-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761063s000lbl.pdf.

[71] FDA. Vizimpro[EB/OL]. (2018-09-27) [2018-11-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211288s000lbl.pdf.

[72] Wu Y L, Cheng Y, Zhou X, *et al*. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR -mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454-1466.

[73] FDA. FDA approves first treatment for advanced form of the second most common skin cancer[EB/OL]. (2018-09-28) [2018-11-24]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622044.htm.

[74] FDA. Seysara[EB/OL]. (2018-10-01) [2018-11-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209521s000lbl.pdf.

[75] FDA. Nuzyra[EB/OL]. (2018-10-02) [2018-11-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209816_209817lbl.pdf.

[76] Benson M D, Waddington-Cruz M, Berk J L, *et al*. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 22-31.

[77] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan W D, *et al*. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J*

Med, 2018, 379(1): 11-21.

[78] FDA. Tegsedi[EB/OL]. (2018-10-04) [2018-11-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211172lbl.pdf.

[79] FDA. Revcovi[EB/OL]. (2018-10-05) [2018-11-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761092s000lbl.pdf.

[80] FDA. Talzenna[EB/OL]. (2018-10-16) [2018-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211651s000lbl.pdf.

[81] Litton J K, Rugo H S, Ettl J, *et al*. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 753-763.

[82] FDA. FDA approves new drug to treat influenza[EB/OL]. (2018-10-24) [2018-11-30]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm624226.htm.

[83] Mushtaq A. Baloxavir: game-changer or much ado about nothing?[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(12): 903-904.

[84] Waqar S N, Morgensztern D. Lorlatinib: a new-generation drug for ALK-positive NSCLC[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1555-1557.

[85] FDA. Lorbrena[EB/OL]. (2018-11-02) [2018-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210868s000lbl.pdf.

[86] FDA. Yupelri[EB/OL]. (2018-11-09) [2018-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210598s000lbl.pdf.

[87] Adeloye D, Chua S, Lee C, *et al*. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis[J]. *J Glob Health*, 2015, 5(2): 020415. Doi: 10.7189/jogh.05-020415.

[88] FDA. Aemcolo[EB/OL]. (2018-11-16) [2018-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210910s000lbl.pdf.

[89] FDA. Gamifant[EB/OL]. (2018-11-20) [2018-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761107s000lbl.pdf.

[90] FDA. Daurismo[EB/OL]. (2018-11-21) [2018-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210656s000lbl.pdf.

[91] Drilon A, Laetsch T W, Kummar S, *et al*. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739.

[92] FDA. FDA approves an oncology drug that targets a key genetic driver of cancer, rather than a specific type of tumor[EB/OL]. (2018-11-26) [2018-12-05]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm626710.htm.

[93] FDA. FDA approves treatment for adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a certain genetic mutation[EB/OL]. (2018-11-28) [2018-12-05]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm627072.htm.

[94] FDA. FDA approves first treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome, a rare autoimmune disorder[EB/OL]. (2018-11-28) [2018-12-05]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm627093.htm.

[95] FDA. Motegrity[EB/OL]. (2018-12-14) [2018-12-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210166s000lbl.pdf.

[96] FDA. Asparlas[EB/OL]. (2018-12-20) [2018-12-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761102s000lbl.pdf.

[97] Horvat T Z, Pecoraro J J, Daley R J. *et al*. The use of Erwinia asparaginase for adult patients with acute lymphoblastic leukemia after pegaspargase intolerance[J]. *Leuk Res*, 2016, 50: 17-20.

[98] Ricklin D, Mastellos D C, Reis E S, *et al*. The renaissance of complement therapeutics[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(1): 26-47.

[99] FDA. Ultomiri[EB/OL]. (2018-12-21) [2018-12-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761108s000lbl.pdf.

[100] FDA. Elzonris[EB/OL]. (2018-12-21) [2018-12-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761116s000lbl.pdf.

[101] FDA. FDA approves first treatment for rare blood disease[EB/OL]. (2018-12-21) [2018-12-25]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm629020.htm.