

· 全球药讯 ·

GLOBAL PHARMACEUTICAL  
INFORMATION



**编者按:**本刊于2013—2018年连续6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“2018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!

## 2018 年全球新药研发报告——第 1 部分： 新药和生物制剂 (Ⅲ)

Graul A I, Pina P, Cruces E, Stringer M

(科睿唯安)

**【摘要】**2018年全球首次获批或上市的新药和生物制剂共64种,达近10年来最大数量。同年,还有19种产品线拓展产品(即新适应症、新联合用药和新制剂等)获批,以及23种新产品和产品线拓展产品获批但在2018年12月31日前尚未上市。作为近年来的发展趋势,抗肿瘤是上市药物最活跃的治疗领域,抗癌药物占2018年全球获批或上市新药及生物制剂的25%。2018年首次上市8个同类首创新药(first-in-class),包括首个RNA干扰剂,3种不同类型的非血管收缩性抗偏头痛药物和抗降钙素基因相关肽(CGRP)单克隆抗体。2018年29种指定孤儿药的获批反映了被忽视疾病领域投资的持续增长。这在美国尤为突出,因为2018年美国有25种孤儿药获批上市。总体而言,美国是新药和生物制剂最活跃的市场,占2018年所有新上市产品的2/3。

**【关键词】**新药上市;新药批准;产品线拓展;新剂型;新适应症;新联合用药;孤儿药;同类首创新药

**【中图分类号】**R97

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1001-5094(2019)07-0551-07

## A Report of New Drugs Research and Development in 2018—Part I: New Drugs & Biologics (III)

Graul A I, Pina P, Cruces E, Stringer M

(Clarivate Analytics)

**【Abstract】**Sixty-four new drugs and biologics reached their first global markets in 2018, the greatest number in at least a decade. In addition, 19 important new line extensions (new indications, new combinations or new formulations of previously marketed drugs) were introduced over the course of 2018. Twenty-three other new products and new line extensions were approved but not launched before December 31. As has been the trend in recent years, oncology was the most active therapeutic area in terms of new launches, with cancer drugs accounting for 25% of all novel drugs and biologics introduced worldwide last year. Eight first-in-class agents were launched for the first time in 2018, including the first RNA interference agent as well as the photo-finish approval and rollout of the first three members of a radically different class of non-vasoconstricting antimigraine agents, the anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies. Twenty-nine of the drugs launched last year were designated orphan drugs, reflecting the continued upswing in investment in the area of neglected diseases. This is especially true in the U.S., which welcomed 25 of the newly launched orphan drugs. Overall, the U.S. was the most active market for new drugs and biologics, accounting for two-thirds of all new launches in 2018.

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

(接2019年第5期)

### 13 免疫调节剂和免疫药物

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是一

种超罕见、进展迅速且通常致命的过度炎症综合征,其中干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的大量过表达被认为会驱动免疫系统过度活化,最终导致器官衰竭。其存在形

式包括原发性(家族性)和继发性(获得性)。根据免疫缺陷基金会报道,原发性 HLH 是一种罕见的疾病,每年全球新生儿发病率约为 1:50 000<sup>[29]</sup>。2018 年 11 月, FDA 批准了一种结合并中和 IFN- $\gamma$  的单克隆抗体 emapalumab (Gamifant), 是近 25 年来首个用于 HLH 的新治疗方法。在该药获批之前, HLH 的标准疗法包括类固醇、化学疗法和造血干细胞移植。Emapalumab 由 NovImmune 公司发现和开发,并将由 Sobi 公司销售,其计划于 2019 年第 1 季度上市。该药物在美国获得孤儿药、突破性疗法资格认定和罕见儿科疾病治疗资格,并获得了 FDA 的优先审查。

2018 年,中国政府开始储备由生物医学工程研究所(Institute of Biomedical Engineering)、军事医学科学院(Academy of Military Medical Sciences)和天津康西诺生物技术公司(Tianjin CanSino Biotechnology)联合开发的新型埃博拉疫苗。该疫苗被命名为 Ad5-EBOV,由重组 E1 和编码埃博拉病毒扎伊尔 2014 株糖蛋白的 E3 缺失腺病毒 5 型载体组成。与其他国家开发的液体埃博拉疫苗相比,中国实验室的冻干埃博拉病毒疫苗具有更高的稳定性,适合在非洲等高温地区运输和使用。这是自 2013 年西非爆发埃博拉疫情以来,第 2 种上市销售的埃博拉疫苗(第 1 种疫苗 Gam Evac Combi 于 2015 年在俄罗斯上市)。

2017 年 11 月,美国 FDA 批准了 Dynavax 公司的 Hcpilisav-B,这是该国 25 年来首个新型乙肝疫苗。Hcpilisav-B 由乙肝病毒表面抗原与硫代磷酸寡核苷酸免疫刺激序列(1018-ISS)组成,该序列是该公司的前体 Toll 样受体 9 (TLR9) 激动剂,可增强免疫反应。与常规疫苗不同,它只需要间隔 1 个月进行 2 次免疫接种,便可达到保护性乙肝抗体反应。目前的乙肝疫苗需在 6 个月内完成 3 次接种,近一半的成年人无法在 1 年内完成连续接种。Hcpilisav-B 于 2018 年 1 月在美国上市。2 月份,免疫接种实践咨询委员会(ACIP)建议该疫苗用于 18 岁及以上的人群,称改进的给药计划是其明显优势<sup>[30]</sup>。

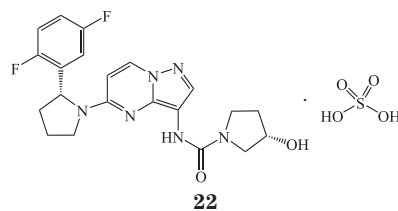
GC-1107 (Green Cross TD 疫苗)由 Green Cross 于 2018 年初在韩国上市。该疫苗用于预防白喉和破伤风。

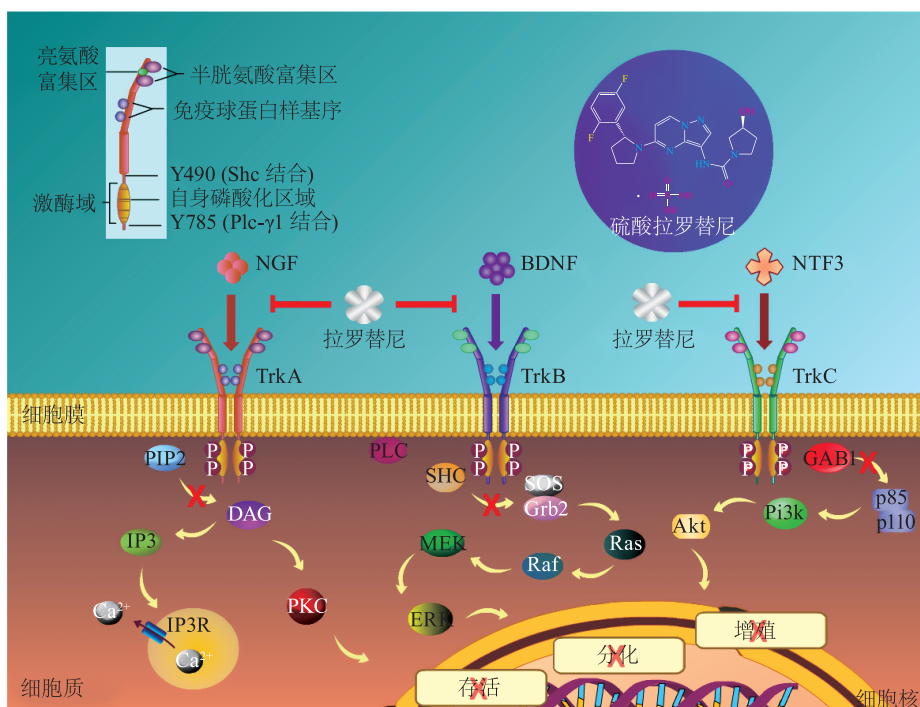
2018 年 7 月, NPO Petrovax Pharm 公司在俄罗斯获得 Grippol Quadrivalent 的上市许可。Grippol

Quadrivalent 是一种 4 价、佐剂、灭活的亚单位疫苗,用于预防季节性甲型和乙型流感。这种不含防腐剂的疫苗采用抗原保护技术。它是俄罗斯首个 4 价流感疫苗,可以预防 4 种流感病毒株: H1N1、H3N2、B/Yamagata 和 B/Victoria。I~III 期临床试验(方案 GriQv-III-16)的结果表明该疫苗具有良好的安全性和高效性。Grippol Quadrivalent 以单剂量注射器形式于同年 9 月上市。

## 14 癌症治疗药物

2018 年 11 月下旬, FDA 批准了第 2 种用于治疗具有特定突变的实体瘤的抗肿瘤药物,而不考虑肿瘤在体内原发位置。因此,该批准支持开发“组织不可知”抗癌药物的新举措。硫酸拉罗替尼(larotrectinib sulfate, Vitrakvi; Loxo 肿瘤/拜耳, 22)是一个原肌球蛋白相关激酶(Trk)抑制剂的同类首创新药(作用机制见图 8)。它适用于治疗携带神经节苷脂受体酪氨酸激酶(NTRK)基因融合但无已知的获得性耐药突变的实体瘤成人和儿童患者,及肿瘤具有转移性或手术切除可能导致严重发病率、无令人满意的替代治疗或治疗进展的实体瘤成人和儿童患者。NTRK 基因融合是基因组改变,其导致组成激活嵌合 TRK 融合蛋白产生,从而充当致癌驱动因子,促进肿瘤细胞中的细胞增殖和存活。根据总反应率(ORR)和反应持续时间,larotrectinib 接受了优先审查并获得加速批准;对该适应证的持续批准可能取决于验证性试验中临床疗效的验证和描述。在 TRK 融合癌的成人和儿童患者的临床试验的汇总结果中,larotrectinib 的 ORR 为 75%,包括 22% 的完全缓解率。其在许多肿瘤类型中可观察到临床益处,包括肺、甲状腺、黑色素瘤、胃肠道间质瘤、结肠、软组织肉瘤、唾液腺和婴儿纤维肉瘤。Larotrectinib 为该适应证的孤儿药,获得突破性疗法资格认定及罕见儿科疾病治疗药物资格认定,并立即在美国上市。





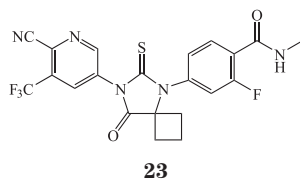
© 版权所有: 科睿唯安或其授权商

注: 硫酸拉罗替尼是一种口服可利用的小分子, 用于阻断原肌球蛋白相关激酶 (Trk) 受体家族的 ATP 结合位点, 这些受体由神经生长因子激活并有助于调节细胞分化、增殖和存活。涉及 Trk 结构域内基因融合和易位、Trk 配体结合位点的突变、神经生长受体酪氨酸激酶 (NTRK) 扩增或 Trk 剪接变体表达的染色体畸变, 都可导致形成活化的嵌合 Trk 融合蛋白。这些蛋白作为致癌的驱动因子, 诱导肿瘤细胞增殖和存活。拉罗替尼是一种对 TrkA、TrkB 和 TrkC 受体具有选择性的 ATP 竞争性抑制剂。通过与 Trk 结合发挥作用, 阻断神经生长蛋白-Trk 复合物的形成, 从而阻断 Trk 活化, 最终导致 Trk 过表达的肿瘤细胞凋亡和抑制细胞生长。该药特别适用于具有 NTRK 基因融合但尚未发现获得性耐药突变或处于转移期或手术切除容易导致严重发病率的成人和儿童实体瘤患者。

图 8 硫酸拉罗替尼的作用机制

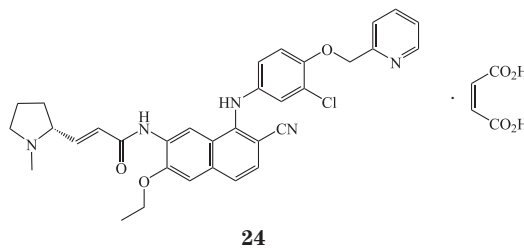
Figure 8 Scheme of action mechanism of larotrectinib sulfate

前列腺癌是一种高度激素依赖性的恶性肿瘤, 雄激素阻断疗法是治疗的根本。2018 年, 美国批准并上市了新一代雄激素受体抑制剂 apalutamide (Erleada; Janssen, **23**), 用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌。在 III 期 SPARTAN 研究 (NCT01946204) 中, 与安慰剂相比, apalutamide 降低了去势抵抗性前列腺癌患者 72% 的死亡或转移风险, 并使无转移生存期中值延长了 2 年以上<sup>[31]</sup>。



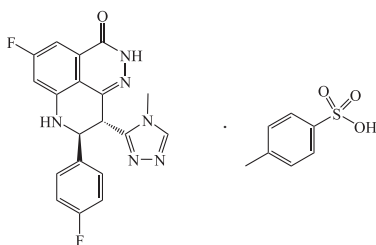
马来酸吡咯替尼 (艾瑞妮, **24**) 是江苏恒瑞开发的一种口服酪氨酸激酶抑制剂。该药是 ErbB 受体酪氨酸激酶的不可逆抑制剂, 对表皮生长因子受

体 (EGFR) / HER1、HER2 和 HER4 具有抑制作用<sup>[32]</sup>。2018 年, 马来酸吡咯替尼在中国获得批准并上市, 用于 HER2 阳性晚期乳腺癌的一线 and 二线治疗。



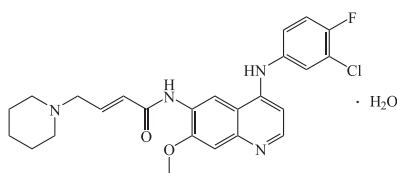
2018 年 10 月, FDA 批准了辉瑞公司的聚 [ADP-核糖] 聚合酶 (PARP) 抑制剂 talazo parib tosylate (Talzenna, **25**), 用于治疗 BRCA 突变或疑似 BRCA 突变、HER2 阴性、局部晚期或转移性乳腺癌的患者。FDA 还批准了 Myriad Genetics 的 BRCA Analysis CDx 作为 talazoparib 的伴随诊断。该批准是基于一项开放标签临床试验 EMBRACA

(NCT01945775), 该试验随机选择 431 名 BRCA 突变的 HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者, 分别接受 talazoparib (1 mg) 或医生指定的化疗方案 (卡培他滨、艾里布林、吉西他滨或长春瑞滨)。Talazoparib 和化疗组的中位无进展生存期分别为 8.6 和 5.6 个月。处方信息包括骨髓增生异常综合征 / 急性髓性白血病 (AML)、骨髓抑制和胚胎-胎儿毒性的警告和预防。任何等级中最常见 (发生率为 20% 及以上) 的不良反应是疲劳、贫血、恶心、中性粒细胞减少、头痛、血小板减少、呕吐、脱发、腹泻和食欲下降<sup>[33]</sup>。Talazoparib tosylate 在批准后不久上市, 成为第 2 个可用于乳腺癌治疗的 PARP 抑制剂; 第 1 种药物奥拉帕尼在 2018 年也被批准新增适应证用于乳腺癌治疗。



25

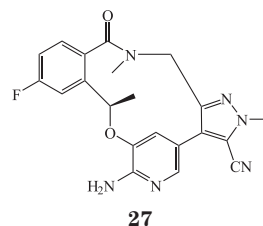
口服活性 HER( ErbB) 抑制剂达克替尼 (Vizimpro; 辉瑞, **26**) 于 2018 年 9 月获得 FDA 批准, 并在此后不久上市。该药用于经 FDA 批准试验检测为 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 替代突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗。在 ARCHER 1050 试验 (NCT01774721) 中, 一项随机、多中心、多国、开放标签研究招募具有这些突变且无法切除的转移性 NSCLC 患者, 达克替尼组的中位无进展生存期为 14.7 个月, 而 EGFR 抑制剂吉非替尼治疗组的中位无进展生存期为 9.2 个月<sup>[34]</sup>。



26

辉瑞公司的劳拉替尼 (lorbrena, **27**) 是一种新型小分子 ATP 竞争性肿瘤间变淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 和原癌基因酪氨酸蛋白激

酶 ROS (proto-oncogene tyrosin-protein kinase ROS, ROS1) 抑制剂。2018 年 9 月, 其在日本被批准用于治疗对 ALK 酪氨酸激酶抑制剂具有耐药或不耐受, ALK 突变阳性、晚期无法切除或复发性 NSCLC 患者。这是该产品的全球首次批准; FDA 于同年 11 月发布了其批准。美国批准的适应证是治疗患有 ALK 突变阳性转移性 NSCLC 患者, 这些患者已在使用克唑替尼和至少一种其他转移性肿瘤 ALK 抑制剂后疾病进展, 或在使用艾乐替尼或色瑞替尼作为首次 ALK 抑制剂治疗后疾病进展。根据肿瘤反应率和反应持续时间, 该适应证获得加速审批。劳拉替尼于 2018 年 11 月底在其第 1 个市场日本上市。

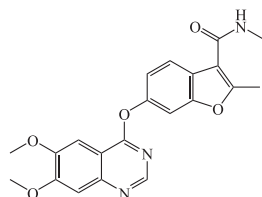


27

和记中国医疗科技有限公司 (Chi-Med) 的口服活性血管内皮生长因子受体 (VEGFR-1, -2 和 -3) 抑制剂呋喹替尼 (Elunate, **28**) 于 2018 年在中国经优先审评后首次获批。该药适用于无论之前是否接受抗 VEGF 或 EGFR 治疗但至少曾接受过 2 种全身抗肿瘤药物 (包括氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康等) 治疗无效的转移性结直肠癌 (CRC) 患者。III 期临床 FRESKO 试验 (NCT02314819) 招募之前接受至少 2 种化疗方案的 519 名转移性 CRC 和疾病进展的中国患者, 结果显示随机接受呋喹替尼治疗的患者总存活时间明显长于给予安慰剂的患者 (9.3 vs 6.6 个月)。给予 VEGF 抑制剂的患者中位无进展生存期也明显延长 (3.7 vs 1.8 个月), 但不良事件发生率也较高<sup>[35]</sup>。然而, 据 Chi-Med 透露, 与其他 VEGF 抑制剂相比, 呋喹替尼具有较低的脱靶毒性。CRC 是中国第 2 常见的癌症类型, 每年约有 38 万新确诊病例。这种新疗法于 2018 年 11 月上市。

2018 年年底, 抗程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) toripalimab 单抗 (TeRuiPuLi; 上海君实生物医药科技) 被批准用于治疗系统性疗法失败的局部晚期或转移性黑色素瘤患者。Toripalimab 是国内首个获得

中国监管部门批准的免疫检查点抑制剂。此后不久, 中国批准了第 2 种抗 PD-1 单抗 sintilimab (Tyvyt; 信达生物)。Sintilimab 用于治疗复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤。这 2 项批准突出了中国在免疫肿瘤学这一日益重要和竞争日益激烈领域的崛起。

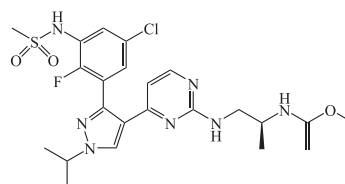


28

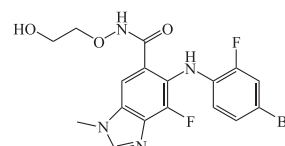
2018 年, FDA 还批准了 Raf 激酶 B (V600E 突变体) 抑制剂 encorafenib (Braftovi, **29**) + 口服活性 MEK1/2 抑制剂 binimetinib (Mektovi, **30**), 组合治疗 FDA 批准检测方法检测为 *BRAF* V600E 或 V600K 突变、无法切除或转移的黑色素瘤患者。这 2 种新型药物由 Array BioPharma 开发, 并于 2018 年 6 月底经 FDA 批准后立即上市。该批准是基于 III 期临床 COLUMBUS 试验 (NCT01909453) 的结果, 该试验表明, 与 vemurafenib 单一疗法相比, 联合治疗的中位无进展生存期增加了 1 倍 (分别为 14.9 和 7.3 个月)<sup>[36]</sup>。接受 encorafenib + binimetinib 治疗的患者中只有 5% 因不良反应而停止治疗。接受联合治疗的患者最常见的不良反应 (发生率为 25% 及以上) 是疲劳、恶心、腹泻、呕吐、腹痛和关节痛。随后报告的数据显示, 计划的总生存期分析中, 与每日 960 mg 维罗非尼治疗相比, 联合治疗降低了死亡风险。接受联合治疗的患者中位总生存期为 33.6 个月, 而接受 vemurafenib 单一疗法的患者为 16.9 个月<sup>[37]</sup>。同年 9 月, 欧盟委员会批准 Braftovi+Mektovi 联合用于治疗通过有效方法检测到 *BRAF* V600 突变无法切除或转移的黑色素瘤成年患者。这 2 种产品在美国都获得孤儿药认定资格。

2018 年 9 月底, FDA 批准了赛诺菲和 Regeneron 公司开发的新型免疫检查点抑制剂 cemiplimab (Libtayo), 用于治疗不可手术或放射治疗的转移性皮肤鳞状细胞癌 (CSCC) 或局部晚期 CSCC 患者。这是 FDA 首次批准一种专门用于第 2 常见皮肤癌

CSCC 适应证的药物。Cemiplimab 是一种完全人类抗 PD-1 单抗, 获得晚期 CSCC 突破性疗法资格认定, 并接受了优先审查。其批准后立即在美国上市。



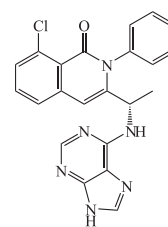
29



30

益生物制药公司的 YS-ON-001 (Yivyka) 是一种冻干狂犬病疫苗, 由经 PIKA 修饰的固定灭活纯化狂犬病病毒株构成, 其成分包括聚 (I:C)、卡那霉素和钙的稳定衍生物。该免疫疗法于 2018 年首次在柬埔寨上市, 用于治疗晚期实体瘤, 包括肺癌、乳腺癌、肝癌、结肠直肠癌和胃癌。

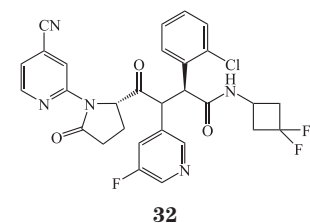
同样在 9 月, FDA 经过优先审查批准了 Verastem 的 duvelisib (Copiktra, **31**), 用于治疗经至少 2 次既往治疗后的复发或难治性慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤成年患者。Duvelisib 也获得加速审批, 用于治疗经至少 2 次既往系统性治疗后的复发或难治性滤泡淋巴瘤成年患者。Duvelisib 是第 1 个被批准的磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) - $\delta$  和 PI3K- $\gamma$  的双重抑制剂, 2 种批准适应证均获得孤儿药认定资格, 并在批准后立即上市。如警告框所示, 使用该药物会导致 4 种致命和 (或) 严重毒性 (感染、腹泻或结肠炎、皮肤反应和肺炎)。因此, 该公司正在进行信息风险评估和缓解策略。



31

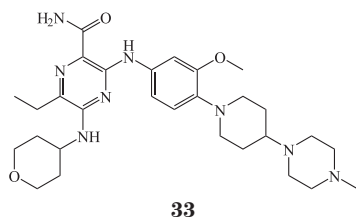
异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 在三羧酸循环中催化

异柠檬酸转化为  $\alpha$ -酮戊二酸, 有 3 种同工酶, 即 IDH1、IDH2 和 IDH3。正如 2017 年度报告所述, 第 1 种 IDH2 抑制剂( enasidenib mesylate )于 2017 年上市, 用于治疗复发或难治性 AML ( R/R AML )。2018 年, Agios Pharmaceuticals 公司的 ivosidenib ( Tibsovo, **32** ) 作为第 1 种 IDH1 抑制剂进入市场。该口服药物在 7 月获得 FDA 批准, 并立即上市。其可用于经 FDA 批准的试验检测的 IDH1 突变的 R/R AML 治疗。在 6%~10% 的 AML 患者中, 突变的 IDH1 酶阻断了正常的血液干细胞分化, 导致急性白血病的发生。Ivosidenib 与雅培 RealTime IDH1 伴随诊断检测同时获得批准, 用于选择 R/R AML 患者进行药物治疗。



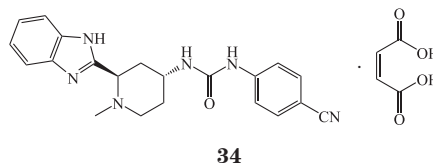
2018 年 9 月, FMS 样酪氨酸激酶 3 ( FLT3 ) 抑制剂吉尔替尼 ( Xospata; 安斯泰来, **33** ) 在日本获批生产和上市, 其用于 FLT3 突变阳性 R/R AML 治疗。根据安斯泰来的数据, 每年大约有 5 500 例新增 AML 病例被确诊, 其中 1/3 的 AML 患者有 FLT3 突变。该药于 2 个月后在美国获得批准, 其可用于治疗经 FDA 批准的试验检测具有 FLT3 突变的 R/R AML 成年患者。

吉尔替尼在日本、美国和欧盟均为治疗 FLT3 突变阳性 AML 的孤儿药。它也是首批获得创新药物资格的药品之一。安斯泰来的吉尔替尼于 11 月底在美国上市, 12 月初在日本上市。



辉瑞公司的 hedgehog ( Hh ) 通路抑制剂 glasdegib maleate ( Daurismo, **34** ) 于 2018 年 11 月获得 FDA 批准, 与低剂量阿糖胞苷联合治疗 75 岁及以上的新诊断 AML 成年患者, 或者患有并发症

不能使用强化诱导化疗的患者。AML 是成人中最常见的生存率最低的恶性骨髓疾病。该病的男性患者多于女性, 发病时的中位年龄为 70 岁。Glasdegib 是第 1 种作为 Hh 信号通路抑制剂的抗白血病药物。Hh 通路在胚胎发育中起重要作用; 然而, 成人 Hh 信号传导的异常激活会导致癌症干细胞的发生和发展。该产品于 12 月初在美国上市。



Calaspargase pegol ( Asparlas; Servier ) 是一种用于治疗儿童和年轻人 ( 1 个月至 21 岁 ) 急性淋巴细胞白血病 ( ALL ) 的新型酶疗法, 于 2018 年 12 月下旬被 FDA 批准。该产品由一种从大肠埃希菌中提取的天门冬酰胺特异性酶组成, 该酶是 L-天冬酰胺酶 ( L-天冬酰胺酰胺基水解酶 ) 和带有丁二碳酸酯连接臂的单甲基氧基聚乙二醇 ( mPEG ) 的偶联物。L-天冬酰胺酶是催化氨基酸 L-天冬氨酸转化为天冬氨酸和氨的酶。根据 FDA 批准的药品说明书, calaspargase pegol 的药理作用是基于血浆 L-天冬酰胺的消耗而选择性杀死白血病细胞。天门冬酰胺合成酶低表达的白血病细胞合成 L-天门冬酰胺的能力降低, 因此依赖于外源性的  $\beta$ -天冬酰胺来存活。Calaspargase pegol 被批准作为 ALL 多药化疗方案的其中一部分, 并在美国为孤儿药。与其他可用的 pegaspargase 产品相比, 新产品提供了更长的剂量间隔时间。

毛细胞白血病 ( HCL ) 是一种罕见、慢性、生长缓慢的白血病, 其中骨髓过度产生异常的 B 淋巴细胞。HCL 可导致严重且危及生命的病症, 包括感染、出血和贫血。在美国, 每年大约有 1 000 人确诊为 HCL。虽然许多患者最初对治疗有反应, 但 30%~40% 的患者在首次治疗后 5~10 年会复发。2018 年 9 月, 第 2 代免疫毒素 moxetumomab pasudotox ( Lumoxiti; 阿斯利康 ) 获得 FDA 批准, 用于治疗复发性或难治性 HCL 成年患者, 这些患者此前至少接受过 2 种系统性治疗 ( 包括嘌呤核苷类

似物治疗)。Moxetumomab pasudotox 包括一个以 CD22 受体为靶点的二硫相连抗体片段 (dsFv), 其与一种特异性工程毒素分子 (假单胞菌外毒素 PE38) 融合, 使非靶向毒性降到最低。在整个免疫毒素通过 CD22 受体内化后, 该分子通过细胞内释放毒素起作用。该药物经过优先审查获得批准, 其批准基于一项 80 例曾接受过至少 2 次治疗 [包括嘌呤核苷类似物 (NCT01829711)] 的 HCL 患者的单臂、开放标签的本品单一疗法的 III 期临床试验数据。试验结果显示, 75% 接受 moxetumomab pasudotox 的患者获得了总体应答, 而 30% 的患者具有持久的完全应答。血液学缓解的中位时间为 1.1 个月 (范围: 0.2~13)。在数据采集截止时, 在随访中位数 16.7 个月后, 完全应答的中位持续时间没有达到。处方信息包括一个警告框, 提示其不良反应与已报告用免疫毒素治疗一样, 可能会出现毛细血管渗漏综合征和溶血性尿毒症综合征。Moxetumomab pasudotox 是 20 多年来第 1 个新的 HCL 治疗药物, 并且在美国为孤儿药, 于 2018 年 10 月上市。

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疾病, 可侵犯多个器官, 包括淋巴结和皮肤。它通常表现为白血病或进展为急性白血病。与女性相比, 这种疾病更常见于男性和 60 岁以上的患者。2018 年年底, FDA 批准了 BPDCN 的第 1 种治疗方法——CD123 定向的细胞毒素 tagraxofusp (Elzonris; Stemline

Therapeutics)。CD123 是鉴别 BPDCN 的关键标记物, 并且是该疾病和多种其他癌症治疗研究中迅速出现的新兴靶标。Tagraxofusp 是第 1 个批准的 CD123 靶向治疗药物。这一获得优先审查的生物制品许可申请 (BLA) 是基于针对未接受治疗或先前治疗的 BPDCN 患者的多中心、多队列、开放标签、单臂临床试验 (NCT02113982) 结果。在第 3 阶段 (关键) 队列中, 13 名未接受治疗的 BPDCN 患者按标记剂量和计划接受 tagraxofusp 治疗。药效以完全缓解率或临床完全缓解率 (CR/CRc) 为依据, 其中 CRc 定义为皮肤残留异常不提示活动性疾病的完全缓解。在该关键队列中, CR/CRc 率为 53.8% (7/13) (95%CI: 25.1, 80.8)。未达到 CR/CRc 的中位持续时间 (范围: 3.9~12.2 个月)。Stemline 宣布该产品将于 2019 年初上市。

澳大利亚治疗药品管理局 (TGA) 于 2018 年底首次批准了 PharmaMar 的新型抗癌药物 plitidepsin (Aplidin)。Plitidepsin 是海洋被膜状白化无毛蕨中分离所得产物的全合成化合物, 其具有新的作用机制: 结合并阻断蛋白质真核伸长因子 eEF1A2, 最终通过多种途径的改变, 导致细胞周期阻滞、生长抑制和凋亡<sup>[38-39]</sup>。Plitidepsin 适用于与地塞米松联合治疗多发性骨髓瘤, 以及对 2 种既往治疗方法 (蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂) 失败或有抗药性的患者。该药将由 PharmaMar 的亚洲营销合作伙伴 Specialized Therapeutics Asia Pte 销售。

(待续)

原文来源: *Drugs of Today*, 2019, 55(1): 1-55

 Clarivate  
Analytics