

· 世界上市新药 ·

GLOBAL NEW DRUG APPROVALS



2017 年 2 月美国、欧盟和日本新批准药物概述

孙友松

[摘要] 2017 年 2 月，美国、欧盟和日本共批准 16 个新药，包括新分子实体、新有效成分、新生物制品、新增适应证及新剂型药物。对全球首次获得批准的新分子实体、新有效成分、新生物制品进行分析，重点介绍这些药物的临床研究结果和研发历史进程。

[关键词] 新药批准；临床试验；新分子实体；新生物制品

[中图分类号] R97

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2017) 03-0237-04

An Overview of New Drugs Approved in the US, EU and Japan in February 2017

SUN Yousong

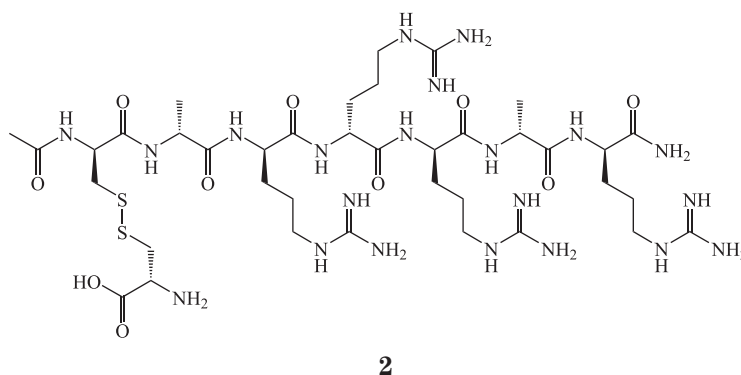
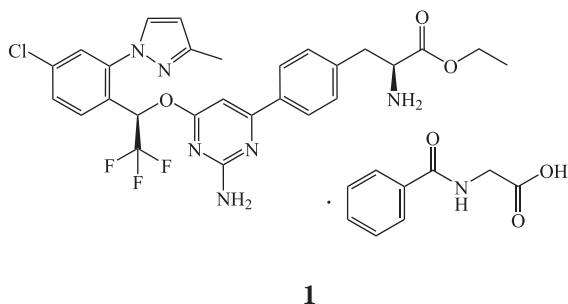
[Abstract] In February 2017, US Food and Drug Administration (FDA), European Commission, and Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) had totally approved 16 new drugs, including new molecular entities, new active ingredients, new biologics and new line extensions (new indications and new formulations). In this article, new molecular entities, new active ingredients and new biologics receiving their first global approval were analyzed with emphasis on the outcomes of clinical trials and development histories.

[Key words] drug approval; clinical trial; new molecular entity; new biologics

1 2017 年 2 月美国 FDA 新批准药物

2017 年 2 月，美国 FDA 共批准 9 个药物，包括 1 个全球首次批准的新分子实体 (telotristat etiprate, **1**)、

1 个全球首次批准的新生物制品 (brodalumab)、1 个美国首次批准的新分子实体 (etelcalcetide, **2**)、1 个新复方和 5 个新增适应证药物 (见表 1)。



1.1 Etelcalcetide

Etelcalcetide 是一种拟钙剂，由美国安进公司开发，商品名为 Parsabiv[®]。2016 年 11 月 11 日，欧盟委员会批准 etelcalcetide 用于治疗血液透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT)，2016 年 12 月 19 日，etelcalcetide 在日本获得批准。2017 年 2 月 7 日，美国 FDA 批准 etelcalcetide^[1]。

Etelcalcetide 此次获得美国 FDA 的批准基于两项为期 26 周、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究 (006 研究和 007 研究) 结果，两项研究共招募了 1 023 例中度至重度 SHPT 受试者，两项研究均达到主要临床终点^[2]。

SHPT 是慢性肾功能衰竭 (CKD) 患者常见的并发症，也是 CKD 终末期血液透析时最主要、最严重的

并发症之一,是CKD患者发生心血管事件与死亡的重要预测因子。2012年中国流行病学调查结果显示,目前中国成人慢性肾病的患病率为10.8%,总数高达

1.2亿人,即平均每10人就有1名慢性肾脏病患者。Etelcalcetide的上市,为患者提供了使用骨化三醇、帕立骨化醇、西那卡塞以外更优的选择。

表1 2017年2月美国FDA新批准药物
Table 1 New drugs approved by FDA in February 2017

开发公司	药物商品名	药物通用名	作用机制	批准日期	批准适应症	备注
百时美施贵宝	Opdivo	nivolumab	抗PD-1单克隆抗体	2017-02-02	二线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌	新增适应症
安进	Parsabiv	etelcalcetide	拟钙剂	2017-02-07	继发性甲状旁腺功能亢进症	美国首次批准的新分子实体
Bio Products Laboratory	Gammalex	免疫球蛋白 (immune globulin)	免疫球蛋白类	2017-02-08	原发性免疫缺陷病、特发性血小板减少性紫癜	新增适应症
Marathon 制药	Emflaza	地夫可特 (deflazacort)	肾上腺皮质激素类药物	2017-02-09	杜氏肌营养不良症	新增适应症
Valeant 制药	Siliq	brodalumab	抗IL-17单克隆抗体	2017-02-15	成人中至重度斑块型银屑病	全球首次批准的新生物制品
勃林格殷格翰	Spiriva Respimat	噻托溴铵 (tiotropiumbromide)	毒蕈碱受体拮抗剂	2017-02-16	6岁及以上人群及老年人哮喘的维持治疗	新增适应症
新基	Revlimid	来那度胺 (lenalidomide)	血管生成抑制剂	2017-02-22	多发性骨髓瘤患者自体干细胞移植后维持治疗	新增适应症
Lexicon 制药	Xermelo	telotristat etiprate	色氨酸羟化酶抑制剂	2017-02-28	类癌综合征腹泻	全球首次批准的新分子实体
阿斯利康	Qtern	达格列净/沙格列汀 (dapagliflozin/saxagliptin)	SGLT-2抑制剂	2017-02-28	2型糖尿病	新复方

来源: FDA

1.2 Brodalumab

Brodalumab是一种抗IL-17单克隆抗体,由美国Valeant制药开发,商品名Siliq[®]。2017年2月15日,美国FDA批准brodalumab用于治疗成人中至重度斑块型银屑病^[3]。美国FDA批准brodalumab的同时还附加了一个黑框警告(boxed warning)与一个风险评估和缓解策略(risk evaluation and mitigation strategy, REMS),提示brodalumab的用药风险。

Brodalumab此次获得美国FDA批准主要基于三项随机、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(AMAGINE-1、AMAGINE-2和AMAGINE-3),三项研究共招募4373例可进行全身性治疗或光照疗法的中重度斑块型银屑病受试者,随机分为brodalumab治疗组和安慰剂对照组,结果显示,与安慰剂组相比,brodalumab治疗组有更多受试者达到总体清除。在AMAGINE-2和AMAGINE-3两个临床研究中,还加入了与阳性对照药优特克单抗治疗组,以银屑病皮损面积和严重度指数PASI 100为主要终点指标,优特克单抗治疗组的PASI 100分别为22%和19%,而brodalumab治疗组的PASI 100分别为26%和27%,由此可见brodalumab与强生公司

优特克单抗相比治疗效果更优^[4]。

Brodalumab最早由安进公司研发,2012年安进公司与阿斯利康公司达成协议共同开发abrilumab、AMG 557、brazikumab、brodalumab和tezepelumab等多个单抗药物,并最终于2015年将brodalumab的开发权授予阿斯利康公司,阿斯利康随后将brodalumab的美国、欧洲的商业化权利授予Valeant制药,2016年阿斯利康又终止了Valeant在欧洲的商业化权利,将brodalumab在欧洲的商业化权利授予利奥制药。随着brodalumab在美国的获批,Valeant制药将向阿斯利康支付1.3亿美元的药品上市里程碑付款。

1.3 Telotristat etiprate

Telotristat etiprate是全球首个获得批准的色氨酸羟化酶抑制剂,由Lexicon制药研发,商品名Xermelo[®]。2017年2月28日,美国FDA批准telotristat etiprate与生长抑素类似物联用治疗类癌综合征腹泻^[5]。

Telotristat etiprate此次获得美国FDA批准主要基于两项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(NCT01677910和NCT02063659),两项研究共招募了211例类癌综合征腹泻患者,两项研究均达到主

要临床终点^[6]。

2007年, Lexicon 制药与 Symphony 达成 6 000 万美元的合作开发协议, 共同开发 LX 6171、LX 1031 和 LX 1032 这 3 个早期临床阶段药物, 并获得这 3 个药物的独家优先许可权利, 2010 年, Lexicon 制药行使优先许可权利, 购买了 Symphony 公司的全部资产。2014 年, Lexicon 制药以 1.45 亿美元交易总价授权给 Ipsen 制药除北美和日本外 telotristat etiprate 的商业化权利。随着 telotristat etiprate 在美国获得批准, Symphony 公司还将获得 2 100 万美元的药品上市里程碑付款。

2 2017 年 2 月欧盟新批准药物

2017 年 2 月, 欧盟委员会 (European Commission,

EC) 共批准 6 个药物, 包括 1 个全球首次批准的新分子实体 (baricitinib, **3**)、1 个欧盟首次批准的新分子实体 (艾乐替尼, **4**)、1 个欧盟首次批准的生物类似药 (Truxima)、2 个新增适应证药物和 1 个新剂型药物。

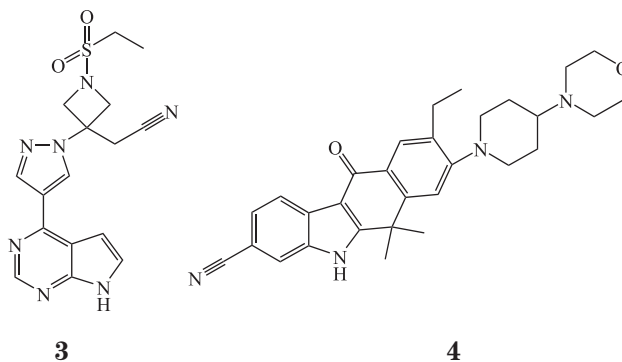


表 2 2017 年 2 月欧盟新批准药物

Table 2 New drugs approved by European Commission in February 2017

开发公司	药物商品名	药物通用名	作用机制	批准日期	批准适应证	备注
Swedish Orphan Biovitrum	Orfadin	尼替西农 (nitisinone)	对羟基苯基丙酮酸双氧化酶 (HPPD) 抑制剂	2017-02-02	酪氨酸血症 I 型	新增适应证
礼来	Olumiant	baricitinib	Janus 激酶 (JAK) 抑制剂	2017-02-13	中至重度类风湿性关节炎	全球首次批准的新分子实体
罗氏	Alecensa	艾乐替尼 (alectinib)	间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂	2017-02-21	二线治疗 ALK 阳性晚期转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)	欧盟首次批准的新分子实体
安进	Repatha	evolocumab	前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂	2017-02-21	高胆固醇血症	新剂型
Celltrion	Truxima	利妥昔单抗生物类似药 (rituximab biosimilar)	生物类似药	2017-02-22	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、韦格纳氏综合征	欧盟首次批准的生物类似药
新基	Revlimid	来那度胺 (lenalidomide)	血管生成抑制剂	2017-02-24	新诊断多发性骨髓瘤患者自体干细胞移植后单药维持治疗	新增适应证

来源: EMA

2.1 Baricitinib

Baricitinib 是一种 JAK 抑制剂, 由礼来公司开发, 商品名 Olumiant[®]。2017 年 2 月 13 日, 欧盟委员会批准 baricitinib 薄膜衣片单独使用或与甲氨蝶呤联用治疗中至重度类风湿性关节炎。Baricitinib 是全球首次批准, 也是欧盟委员会批准的第一个治疗类风湿性关节炎的 JAK 抑制剂^[7]。Baricitinib 在美国的预定审批期限 (prescription drug user fee act, PDUFA) 为 2017 年 4 月 19 日。

Baricitinib 此次在欧盟获批基于四项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究 (RA-BUILD、RA-BEACON、RA-BEAM 和 RA-BEGIN) 结果, 共招募超过 3 000 例中至重度类风湿性关节炎受试者^[8]。此外, 2014 年礼来公司还启动了一项包含中国临床中心的研究

(JAGS 研究), 为 baricitinib 早日进入中国市场做准备。

2009 年, 礼来公司和 Incyte 公司达成合作开发 baricitinib 的协议, 此次交易预付款 9 000 万美元, 总交易额高达 6.65 亿美元, 同时还包括两位数的上市后销售提成。随着 baricitinib 在欧盟获得批准, Incyte 公司将获得 6 500 万美元的药品上市里程碑付款。

2.2 艾乐替尼

艾乐替尼 (alectinib) 是一种 ALK 抑制剂, 由罗氏公司子公司中外制药开发, 商品名 Alecensa[®]。该药最早于 2014 年在日本获批, 2015 年 12 月 11 日美国 FDA 批准该药, 2017 年 2 月 21 日, 欧盟委员会批准艾乐替尼用于二线治疗克唑替尼治疗失败的 ALK 阳性晚期转移性 NSCLC^[9]。此次批准基于两项单臂 II 期临床研究 (NP28761 和 NP28673), 分别有 38% 和 44% 的患者

肿瘤局部萎缩,其疾病缓解期分别为7.5和11.2个月^[10]。

自首个分子靶向抗肿瘤药物伊马替尼于2001年获准以来,“替尼”类抗肿瘤药飞速发展。各大药企相继开发出伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、舒尼替尼和埃克替尼等重磅抗肿瘤药物。“替尼”类药物也和药物设计学的发展相辅相成,包括构效关系和组合化学等。未来小分子药物发现难度越来越高,肿瘤免疫疗法接力分子靶向抗肿瘤药物,自2013年以来以惊人的疗效

走进大众视野。奥巴马政府在任期间最后一次国情咨文中提及征服癌症的“新登月计划”,未来抗癌药物研发任重而道远。

3 2017年2月日本批准新药

2017年2月,日本厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)批准1个新增适应症药物(见表3)。

表3 2017年2月日本新批准药物

Table 3 New drugs approved in Japan in February 2017

开发公司	药物商品名	药物通用名	作用机制	批准日期	批准适应症	备注
辉瑞/卫材	乐瑞卡(Lyrica)	普瑞巴林(pregabalin)	钙通道阻滞剂	2017-02-17	神经性疼痛和纤维肌痛	新增适应症

来源: PMDA

[参考文献]

- [1] Amgen. FDA approves Amgen's Parsabiv™ (Etelcalcetide), first new treatment in more than a decade for secondary hyperparathyroidism in adult patients on hemodialysis[EB/OL]. (2017-02-07) [2017-02-22]. <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/02/fda-approves-amgens-parsabiv-etelcalcetide-first-new-treatment-in-more-than-a-decade-for-secondary-hyperparathyroidism-in-adult-patients-on-hemodialysis>.
- [2] Martin K J, Pickthorn K, Huang S, et al. AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (1): 191-197.
- [3] FDA. FDA approves new psoriasis drug[EB/OL]. (2017-02-15) [2017-02-25]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm541981.htm>.
- [4] Papp K A, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175 (2): 273-286.
- [5] Lexicon. FDA approves Lexicon drug Xermelo™ (Telotristat ethyl) 250 mg as first and only oral treatment for carcinoid syndromediarrhea in cancer patients with metastatic neuroendocrine tumors[EB/OL]. (2017-02-28) [2017-03-02]. <http://www.lexpharma.com/media-center/news/623-xermelo>.
- [6] Pavel M, Hoersch D, Caplin M, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (4): 1511-1519.
- [7] Eli Lilly and Company. European Commission approves once-daily Olumiant tablets for treatment of adults with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis[EB/OL]. (2017-02-13) [2017-02-24]. <http://lilly.mediaroom.com/index.php?s=9042&item=137633>.
- [8] Pavel M, Hoersch D, Caplin M, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (4): 1511-1519.
- [9] Roche. Roche receives EU approval of Alecensa (alectinib) for people with previously treated ALK-positive non-small cell lung cancer[EB/OL]. (2017-02-21) [2017-02-26]. <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-02-21.htm>.
- [10] Ito K, Hataji O, Kobayashi H, et al. Sequential therapy with crizotinib and alectinib in ALK-Rearranged non-small cell lung cancer-a multicenter retrospective study[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (2): 390-396.