

· 国外药事 ·

2020年美国FDA批准创新药分析

俞颖慧, 周斌* (中国医药工业研究总院, 上海 201203)

摘要 目的: 对2020年FDA批准的创新药物进行分析, 以供业界参考。方法: 基于美国FDA网站发布的2020年和历年的创新药获批数据、药品审评和数据库的相关信息, 并结合相关文献进行分析。结果与结论: 2020年美国药品审评与研究中心共批准了53款创新药, 其中包括40款新分子实体和13款新生物制品; 36款创新药产品通过至少一种加速审评通道获得批准; 突破性疗法认证药物批准数量创历年之最, 共批准了22个该认证药物。在新冠大流行背景下, FDA仍致力于支持罕见病药物的开发。抗肿瘤领域仍然是创新药开发的热门领域。小型生物技术企业和外部合作均促进了创新药的发展。

关键词: 创新药; 美国食品药品监督管理局; 新分子实体; 新生物制品; 获批

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)11-1276-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.11.010

An Analysis to Innovative Drugs Approved by FDA in 2020

Yu Yinghui, Zhou Bin* (China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To conduct a brief analysis of innovative drugs approved by the FDA in 2020, as a reference for industry. **Methods:** Based on the data of the approved innovative drugs in 2020 and the years before on the FDA website and the relevant information of the drug approvals and databases, the analysis is conducted combined with relevant literature. **Results and Conclusion:** In 2020, the Center for Drug Evaluation and Research of the United States has approved a total of 53 innovative drugs, including 40 new molecular entities and 13 new biological products. 36 innovative drug products have been approved by at least one Expedited Program. A total of 22 drugs were approved by Breakthrough Therapy in 2020 ranking the highest number in history. Under the COVID-19 pandemic, FDA has been dedicated to its crucial role in the development of medicines for rare diseases. The anti-tumor field is still a hot area for innovative drug development. Both small biotech companies and external collaborations have promoted the development of innovative drugs.

Keywords: innovative drugs; FDA; NME; BLA; approval

作者简介: 俞颖慧, 博士研究生; 研究方向: 社会管理药学; E-mail: euge_013@163.com

通信作者: 周斌, 研究员, 博士, 博士研究生导师; 研究方向: 医药产业经济政策与医药政策法规; Tel: (021) 62892865;

E-mail: zhoubin@sinopharm.com

在过去的多年中，美国都是全球创新药研发最活跃的市场，2020年全球新上市的药物中有51%的药物由美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准^[1]。本文基于FDA网站发布的2020年和历年创新药获批数据、药品审批和数据库（Drug Approvals and Databases）的相关信息，并结合相关文献对2020年批准的创新药物进行简要分析。

1 虽然面临新冠疫情的挑战，2020年批准的创新药数量仍高居第二

2020年，新冠疫情（COVID-19）对创新药研发和监管带来了诸多挑战，如临床研究开展、监管机构运营和现场核查等均受到影响，FDA采取多项措施应对挑战，如发布了超过65份与疫情相关的行业指南文件，包括疫情期间临床试验开展的指导原则，使用替代核查方案和新型评价技术应对现场核查挑战等^[2-3]。药品审评与研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）全年总计批准了53款创新药^[2]，其中包括40款新分子实体（New Molecular Entity, NMEs）和13款新生物制品（Biologics License Applications, BLAs），仅次于2018年的59款，在过去二十年创新药年度获批榜中位居第二^[4]。

所有创新药均在处方药使用者付费法案审批截止日期（Prescription Drug User Fee Act, PDUFA Date）前完成审批。21个药品为首创新药（First-in-class），49个（92%）在审评首轮获批^[2]，也就意味这些药物没有收到完全回应函（Complete Response Letter, CRL），CRL会要求重新提交更多信息，导致在药品可被批准之前需要更长的审评时间。其中，40个创新药（75%）先于任何其他国家在美国获批，领先其他国家和地区的监管机构^[4]。

2 新分子类型的药物不断获得批准

2020年批准的BLA中有2个抗体偶联药物（Antibody-drug Conjugate, ADC）、1个长效生长激素、1个单克隆抗体药物的复方和9个单克隆抗体药物。BLA批准数量略低于2018年的17个，在过去27年的BLA批准数量中位居第二^[5]。

ADC由单克隆抗体药物和小分子细胞毒药物通

过连接子偶联而成，同时具有抗体的靶向性和化疗的杀伤效应。自2000年首个ADC（Mylotarg）批准至今已有10个ADC药物获得FDA批准上市^[6]，2020年批准的Trodelvy是首个治疗三阴乳腺癌的ADC药物，也是首个获批的靶向人滋养细胞表面抗原2（Human Trophoblast Cell Surface Antigen 2, Trop-2）的ADC药物，是值得关注的“重磅炸弹药物”之一，根据Cortellis数据库预测2027年全球销售额将达到29亿美金。

2020年批准的NME中有38个小分子药物和2个寡核苷酸类药物。寡核苷酸类药物由20个以内的短链核苷酸组成，可精准抑制某些基因，阻止错误的蛋白质表达，在研的寡核苷酸种类有反义寡核苷酸（Antisense Oligonucleotides, ASO）、小干扰核苷酸（siRNA）、微小核糖核酸（miRNA）等。从1998年第一个ASO药物获批到2020年12月底，共有12个寡核苷酸类药物获批上市^[7]。2020年批准的2个寡核苷酸类药物分别为治疗杜氏肌营养不良症的ASO药物viltolarsen和治疗原发性高草酸尿症1型的siRNA药物lumasiran。

3 四种加速审评通道促进多个药物在美国首次上市

36个创新药产品通过至少一种加速审评通道获得批准，占全部获批创新药的68%。FDA通过四种通道促进和加快创新药的开发和审查，以解决在严重或危及生命的疾病中未满足的临床需求，这些加速审评通道包括快速通道、突破性疗法、加速批准和优先审评^[4]。这些通道的定义和药物入选标准如表1所述。

由于这四种加速审评通道相互之间具有一定的关联性，因此多个药物通过2个或2个以上的通道获批上市。2020年批准的药物有2个创新生物药同时获得了全部四种加速审评通道（图1），分别是Morphosys和Incyte合作开发的治疗复发难治型弥漫大B细胞淋巴瘤（r/r DLBCL）的CD-19单抗药物Monjuvi以及上文提到的吉利德子公司 Immunomedics开发的Trodelvy，这两个药物均为First-in-class药物并首先在美国获批上市。

表1 加速审评通道简介^[8]

加速审评通道	定义	入选标准
快速通道	该通道旨在促进治疗严重和危及生命疾病的药物的研发，并加快此类药物的审查，从而促进这类药物尽早上市	治疗严重疾病的药物，且临床前或临床数据证明该药物有治疗具有未满足临床需求的疾病的潜力；或已获得合格感染病治疗药物认证的药物
突破性疗法	该通道旨在加速药物的开发和审查，获该通道认证的药物需要证明比现有疗法有明显临床优势	治疗严重疾病的药物，且初步临床证据表明该药物与现有疗法相比在关键临床终点上有显著改善
加速批准	该通道的药物针对具有临床未满足需求的严重疾病，允许该类药物可以基于替代终点数据批准上市	治疗严重疾病的药物，与现有疗法相比有在替代终点有显著优势，替代终点包括：1) 可以合理预测临床获益的终点，2) 比不可逆发病率或死亡率 (IMM) 更早发生的可以预测对IMM产生影响的临床终点或，3) 其他临床终点，例如中间临床终点等
优先审评	该通道的药物针对严重疾病，如果获得该通道认证，则该药物会得到监管机构集中资源进行审评，并在6个月内对申请给出审评意见（常规审评需要10个月）	治疗严重疾病的药物，且安全有效性有明显优势；或根据505A法案基于儿童临床研究对某药物的说明书提出补充申请；或某药物已获得合格感染病治疗药物认证；或某药物使用优先审评券进行的正式申请或补充申请

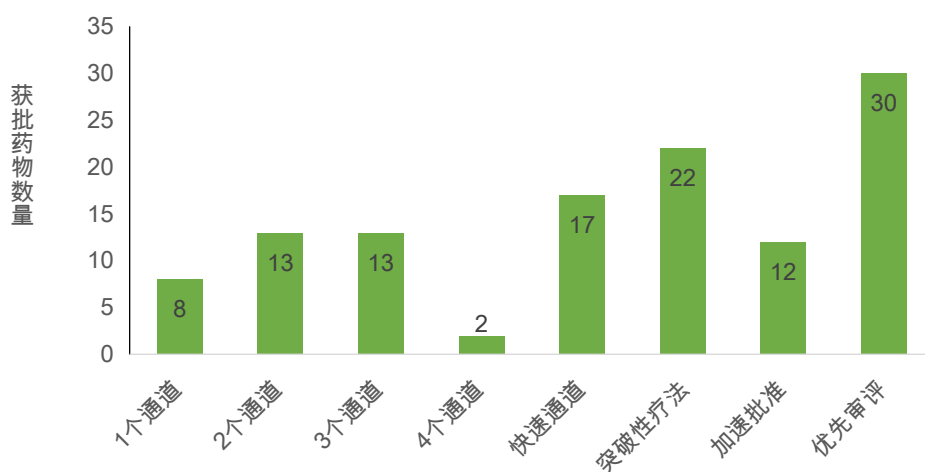


图1 2020年CDER批准的药物在不同审评通道的数量

突破性疗法认证的创新药获批数量创历史记录。2012年7月9日，FDA颁布了食品药品管理安全与创新法案，提出了突破性疗法认证。自2012年实

施到2020年末，FDA共收到了917个突破性疗法申请（图2），授予了375个，以2019年收到和授予的数量最多^[9]。

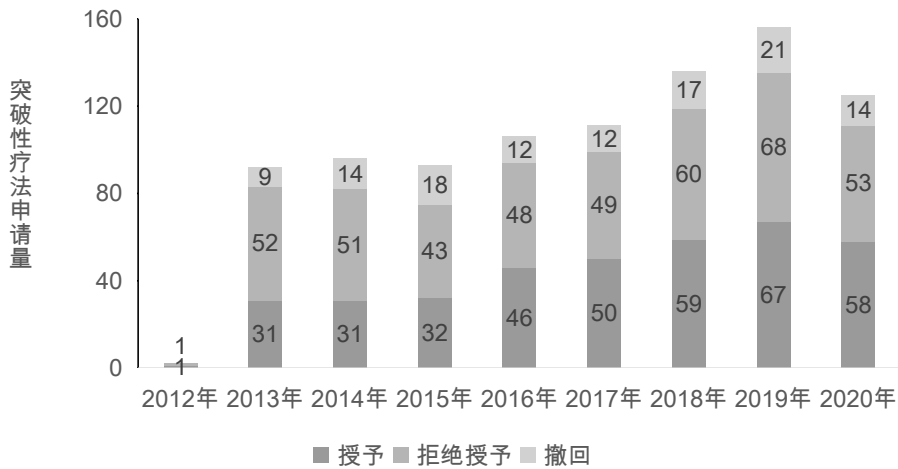


图2 突破性疗法历年申请及授予情况统计

突破性疗法自实施以来，一共有97个该认证药物被CDER首次批准上市，其中许多药物的不同适应症均获得了该项认证，如PD-1药物纳武单抗（Nivolumab）和派姆单抗（Pembrolizumab）分别

有10个不同适应症都获得该项认证。2020年是突破性疗法认证实施的第9个年头，获批的该认证药物创历年之最，共计有22个该类创新药物首次获批上市（图3），占全年获批创新药数量的41%^[10]。

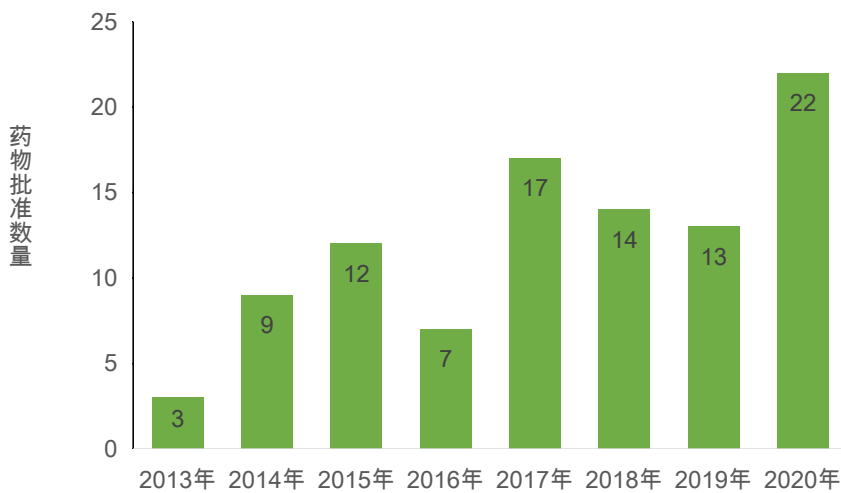


图3 突破性疗法药物历年首次获批数量统计

4 2020年在COVID-19大流行下，孤儿药依然备受关注

2020年FDA除了应对COVID-19疫情，仍致力于支持罕见病药物的开发。对于罕见病患者，通常很少或根本没有治疗选择。2020年CDER批准的创新药物中，58%是孤儿药资质产品，孤儿药资质产品主要针对罕见病的治疗、预防或诊断，包括22个

NME和9个BLA药物，在孤儿药资质产品中有13个药物是First-in-class药物。上文提到的两个RNA药物均是孤儿药资质产品。

2020年获批的孤儿药资质创新药中，有几个值得关注的药物，包括：

（1）阿斯利康和默沙东公司联合开发的首款治疗2岁及2岁以上儿童患者的1型神经纤维瘤

病(NF1)的药物Koselugo(Selumetinib),针对的患者伴有不能通过手术治疗的丛状神经纤维瘤(PN),该药物同时还获得了罕见儿科疾病认定计划授予的优先审评券^[11]。

(2) Horizon公司开发的Tepezza(Teprotumumab),该药物是首个批准的也是唯一获批治疗甲状腺眼病(TED)的药物。除了孤儿药认证之外,该药物还获得了治疗活动性TED的优先审评、突破性疗法和快速通道资格认证^[12]。

(3) 礼来公司开发的Retevmo(Selpercatinib)是首个批准的针对RET驱动基因相关的肺癌和甲状腺癌的特异性疗法,给RET驱动基因相关的肿瘤患

者带来新的治疗选择。Selpercatinib的开发速度非常快,2017年5月才进入临床试验研究,2020年5月初就获得批准上市,期间得到了监管机构的紧密合作和大力支持^[13]。

5 抗肿瘤领域仍然是创新药开发的热门领域

2020年批准的创新药用于多种不同疾病的诊断和治疗,获批药物的适应症领域以肿瘤、神经系统、全身性感染及消化道和新陈代谢领域居多(图4)。抗肿瘤和免疫调节剂药物占全部获批新药的34%,和过去5年一致仍稳居第一,神经系统用药占15%居第二位^[4]。

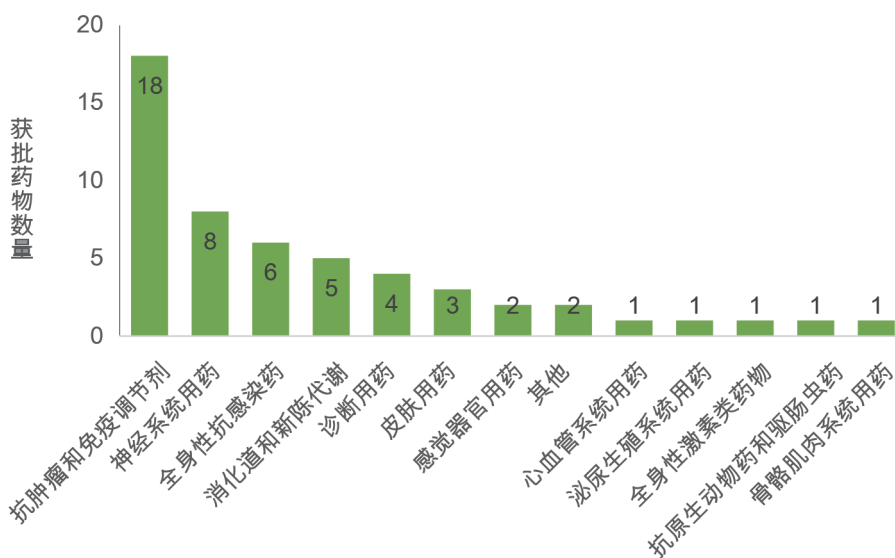


图4 2020年CDER批准的药物在不同领域的数量

在抗肿瘤和免疫调节剂药物中,大多是以实体瘤为适应症的创新药,共计15个,治疗血液肿瘤的创新药较少,共3个。其中有5个肿瘤创新产品(表2)是通过肿瘤卓越中心的Orbis项目审批上市的^[14]。

自2004年起,FDA血液与肿瘤产品办公室与其他国家药品监管机构包括澳大利亚治疗产品管理局、加拿大卫生部等多个国家及地区定期举行电话会议,以便就与各自审查的申请相关的特定主题交换信息并开展协作,并且和我国国家药品监督管理

局也已启动季度会议,讨论全球药品开发面临的监管问题。

2019年9月17日,在前述会议的基础上FDA宣布了Orbis项目,在该项目框架下各国际合作伙伴可以同时提交并审查抗肿瘤药物。目前有包括澳大利亚、加拿大、新加坡、瑞士、巴西和英国在内的六个国家的药品监管机构参加了该项目,通过该项目获批的创新药的中位审评时间在各合作伙伴机构之间差距较小,在一定程度上促进了这些国家的肿瘤患者更快地获得新的治疗药物。

表2 2020年CDER批准的肿瘤药列表

通用名	适应症	Orbis 项目
avapritinib	不可切除或转移性胃肠间质瘤	
tazemetostat	转移性或局部晚期上皮样肉瘤	
isatuximab	难治性多发性骨髓瘤	
selumetinib	1型神经纤维瘤	
pemigatinib	局部晚期或转移性胆管癌	
tucatinib	晚期不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌	✓
sacituzumab govitecan	转移性三阴乳腺癌	
capmatinib	转移性非小细胞肺癌	
selpercatinib	转移性非小细胞肺癌和甲状腺癌	
ripretinib	晚期胃肠间质瘤	✓
lurbinectedin	转移性小细胞肺癌	✓
cedazuridine, decitabine	骨髓增生异常综合征	✓
tafasitamab	复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤	✓
belantamab mafodotin-blmf	复发难治性多发性骨髓瘤	
pralsetinib	非小细胞肺癌	
naxitamab	复发难治性神经母细胞瘤	
margetuximab	转移性 HER-2 阳性乳腺癌	
relugolix	晚期前列腺癌	

6 批准创新药物的企业情况

在2020年获批的药物中，合作创新依然扮演着非常重要的作用，超过60%的药物是通过合作进行开发的，合作方式包括许可开发、商业化合作和并购等。

2020年小型Biopharma或者Biotech企业依然在创新药开发中扮演着非常重要的角色。有66%的药物来自于Biopharma或者是Biotech企业，有24%的药物来自于包括罗氏/基因泰克、礼来和阿斯利康等10家大型跨国药企，有9%的药物来自于包括丹麦灵北、日本大冢和再生元等在内的5家中型

药企。

2020年是人类健康史上特殊的一年，对于药品审批来讲也是特殊的一年。虽然COVID-19导致了许多临床试验被推迟，也有一些之前备受瞩目的药物被FDA拒绝批准，例如吉利德开发的用于治疗风湿性关节炎的JAK抑制剂filgotinib，诺华开发的用于治疗高血脂的siRNA药物inclisiran，以及艾伯维等开发的治疗湿性黄斑病变的药物abicipar pegol。但面对疫情的挑战，FDA依旧保持了较高的审批速度，继续保持监管的科学性，获批的药物将给全球患者带来更多的治疗选择。

参考文献：

- [1] Graul AI, Sorbera LA. The Year's New Drugs & Biologics 2020[J]. *Drugs of Today*, 2021, 57 (2) , 101-177.
- [2] U. S. Food and Drug Administration. FDA COVID-19 Pandemic Recovery and Preparedness Plan (PREPP) Initiative[EB/OL]. (2021-04-02) [2021-06-07]. <https://www.fda.gov/about-fda/reports/fda-covid-19-pandemic-recovery-and-preparedness-plan-prepp-initiative>.
- [3] U. S. Food and Drug Administration. 2020 at FDA: A Year of Unparalleled Contributions to Public Health[EB/OL]. (2020-12-28) [2021-06-07]. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/2020-fda-year-unparalleled-contributions-public-health>.
- [4] U. S. Food and Drug Administration. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2020 [EB/OL]. (2020-02-05) [2021-04-15]. <https://www.fda.gov/media/144982/download>.
- [5] Mullard A. 2020 FDA Drug Approvals[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20 (2) , 85-90.
- [6] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, et al. Strategies and Challenges for the Next Generation of Antibody-Drug Conjugates [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16 (5) , 315-337.
- [7] Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in Oligonucleotide Drug Delivery[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19 (10) , 673-694.
- [8] Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics[EB/OL]. (2020-06-25) [2021-04-15]. <https://www.fda.gov/media/86377/download>.
- [9] U. S. Food and Drug Administration. CDER Breakthrough Therapy Designation Requests Received by Fiscal Year [EB/OL]. (2020-12-31) [2021-04-15]. <https://www.fda.gov/media/95292/download>.
- [10] U. S. Food and Drug Administration. CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals[EB/OL]. (2020-12-31) [2021-04-15]. <https://www.fda.gov/media/95302/download>.
- [11] AstraZeneca and MSD Inc. Koselugo (selumetinib) Approved in US for Paediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1 Plexiform Neurofibromas[EB/OL]. (2020-04-13) [2021-4-15]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/koselugo-selumetinib-approved-in-us-for-paediatric-patients-with-neurofibromatosis-type-1-plexiform-neurofibromas.html>.
- [12] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (18) , 1748-1761.
- [13] PRNewswire. Lilly Receives U.S. FDA Approval for Retevmo™ (selpercatinib), the First Therapy Specifically for Patients with Advanced RET-Driven Lung and Thyroid Cancers[EB/OL]. (2020-05-08) [2021-04-15]. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-receives-us-fda-approval-retevmotm-selpercatinib-first>.
- [14] U. S. Food and Drug Administration. Project Orbis[EB/OL]. (2019-09-17) [2021-4-15]. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>.

(收稿日期 2021年5月8日 编辑 邹宇玲)