

中国皮肤科药物创新研发及审评审批进展

翟云,徐鹏遥,钱思源,葛玉梅,赵聪,杨靖怡,韵文萍,谢松梅
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 102600)

[摘要] 药品审评审批制度改革以来,在一系列鼓励创新的政策和技术支持下,大批皮肤科治疗新药获批临床试验,创新药、高质量仿制药和生物类似药加速上市,在一定程度上满足了药物的可获得性和可及性。为了更好地指导皮肤科治疗领域药物创新及科学研究,本文梳理了我国药品审评审批制度改革、药品监管体系持续完善、皮肤科药物创新研发及审评审批进展情况,重点关注该治疗领域药物在研发、评价和监管中面临的挑战、机遇及改进措施。通过多措并举,最终目标是为了满足皮肤科患者临床用药的迫切需求,使安全有效的药物尽早惠及患者。

[关键词] 改革;创新;沟通交流;皮肤病;靶点;生物类似药

[中图分类号] R976 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1909-06

Progress in development, evaluation and approval of new drugs for skin disease in China

ZHAI Yun, XU Peng-yao, QIAN Si-yuan, GE Yu-mei, ZHAO Cong, YANG Jing-yi,
YUN Wen-ping, XIE Song-mei

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 102600, China)

[Abstract] Since the reform of the drug review and approval system, with the support of a series of policies and technology that encourages innovation, a large number of clinical trial application of new drugs for skin disease has been approved. In addition, innovative drugs, high-quality generic drugs, and biosimilar products have been accelerately approved, which meets the availability and accessibility of drugs to a certain extent. In order to guide innovation and scientific development of new drugs for skin disease, this article reviews the reform of drug review and approval system, the continuous improvement of the drug regulatory system, and the progress in development, evaluation and approval of new drugs for skin disease in China. We focus on the challenges, opportunities, and improvement measures faced in the development, evaluation, and regulation of drugs in this field. With multiple measures simultaneously taken, the goal is to meet the urgent clinical medication needs of patients with skin disease, so that effective and safe drugs can benefit patients as soon as possible.

[Key words] reform; innovation; communication and exchange; skin disease; target points; biosimilar products

2015年药品审评审批制度改革以来,国家药品监督管理局为了鼓励和促进药物创新、满足患者临床用药迫切需求,提供了一系列的政策保障和技术支持。随着皮肤科治疗领域大批新药、高质量仿制

药和生物类似药的加速上市,药物的可获得性和可及性得到了极大的满足。本文通过梳理我国药品审评审批制度改革、药品监管体系持续完善和皮肤科药物创新研发及审评审批进展情况,对皮肤科治疗药物在研发、评价和监管中面临的挑战、机遇及改进措施进行探讨,以期更好地指导该领域药物创新及科学研究。

1 不断完善的药品监管体系

2015年,我国开始实施审评审批制度改革,国务

[作者简介] 翟云,女,博士,主治医师,主要从事药品技术审评工作。联系电话:(010)80995756,E-mail:zhai@cde.org.cn。

[通讯作者] 谢松梅,女,博士,主任药师,主要从事药品技术审评工作。联系电话:(010)80995739,E-mail:xiesm@cde.org.cn。

院、中共中央办公厅和国务院办公厅先后发文^[1-2],对改革审评审批制度和鼓励药物创新提出了具体要求。在上述政策的引领下,一系列国家药品监督管理局公告以及新法律法规、配套程序和规范出台^[3-7],聚焦严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病、罕见病等领域的新药研发,持续优化审评审批,具体举措主要体现在:① 药物临床试验审评审批时限调整至自申请受理并缴费之日起 60 d 内。② 加大临床试验过程中的沟通交流力度。③ 对于临床急需境外新药建立了专门通道加快审评审批,增加了药物的可获得性。④ 通过突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序加快药品上市注册。⑤ 强化临床试验过程中的安全监管。⑥ 加强药品全生命周期的监管。

基于法律、法规、配套程序和规范以及技术标准 4 层级的共同保障,药品监管体系在持续完善,共同助力加快皮肤科新药的研发和上市。其中,法律和法规为鼓励创新提供了政策支持,配套程序规范了审评审批流程。在此基础上,评价标准体系的建立和完善则为审评审批提供了科学性支持,并指导和帮助申请人结合皮肤科药物的特点、境内外临床试验整体证据、种族因素影响的评估、中国患者获益-风险评估的需要等,合理设计临床研发计划和临床试验方案。现有的皮肤科药物评价标准体系包括国家药品监督管理局发布的临床试验设计共性指导原则、ICH E 系列指导原则、《接受境外临床试验数据的技术指导原则》、《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》、《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》、《生物类似药研发和评价技术指导原则》、《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》、生物类似药个药临床试验指导原则(如注射用奥马珠单抗、阿达木单抗注射液等)、《急性细菌性皮肤及皮肤结构感染抗菌药物临床试验技术指导原则》、《特应性皮炎治疗药物临床试验技术指导原则》(征求意见稿)等,其他常见皮肤病治疗药物临床试验技术指导原则也在计划中。

2 药品监管制度改革以来皮肤科新药审评审批情况

2.1 临床试验申请审评审批情况

2015—2022 年,皮肤科新药共 205 个品种(329 个受理号)获批临床试验,其中包括生物制品 84 个品种和化学药品 121 个品种,也有生物类似药(如注射用奥马珠单抗、司库奇尤单抗注射液、乌司奴单抗注射液)获批临床试验。适应证主要集中在自身

免疫性皮肤疾病、中重度银屑病、特应性皮炎领域,此外还有荨麻疹、天疱疮、痒疹、斑秃、痤疮等。涉及适应证分布情况详见图 1 和图 2。

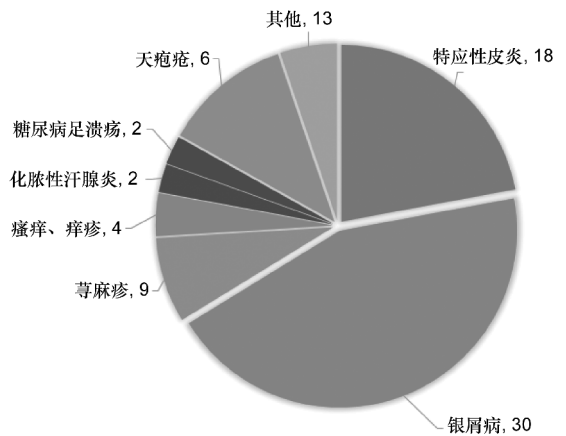


图 1 2015—2022 年皮肤科生物制品获批临床试验适应证分布情况

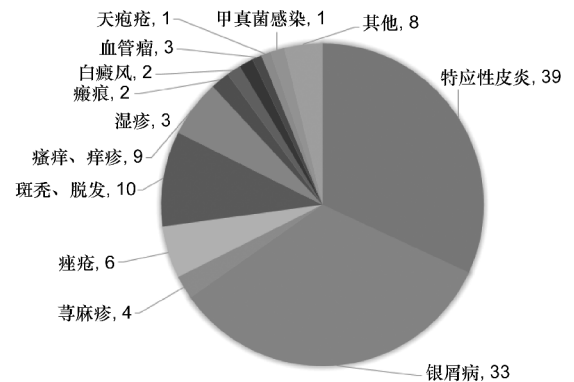


图 2 2015—2022 年皮肤科化学药品获批临床试验适应证分布情况

2.2 上市申请审评审批情况

基于鼓励创新机制以及加快境外已上市原研药品进口的政策,大批新药加速上市,增加了药物的可获得性,患者无药可用的问题可以得到解决。在此基础上,推进高质量仿制药和生物类似药研发,可以增加药物的可及性并减轻患者的经济负担。

2015—2022 年,含原 3 类化学药品和生物类似药在内的 30 项申请(22 个品种)获准生产/进口(见图 3),包括国产创新产品 2 个(本维莫德乳膏、他扎罗汀倍他米松乳膏),全球同步研发同步申报上市产品 3 个(阿布昔替尼片、乌帕替尼缓释片、佩索利单抗注射液),原研进口产品 10 个(阿达木单抗注射液成人适应证、乌司奴单抗注射液、司库奇尤单抗注射液、依奇珠单抗注射液、古塞奇尤单抗注射液、

克立硼罗软膏、度普利尤单抗注射液、布罗利尤单抗注射液、阿普米司特片、注射用奥马珠单抗),原3类化学药品2个(氟曲马唑乳膏、克林霉素磷酸酯过氧苯甲酰凝胶),扩展人群3个(阿达木单抗注射

液适应证扩展至4岁以上青少年和儿童、度普利尤单抗注射液适应证扩展至12岁以上青少年、度普利尤单抗注射液适应证扩展至6岁以上儿童),生物类似药2个(阿达木单抗注射液、注射用英夫利西单抗)。

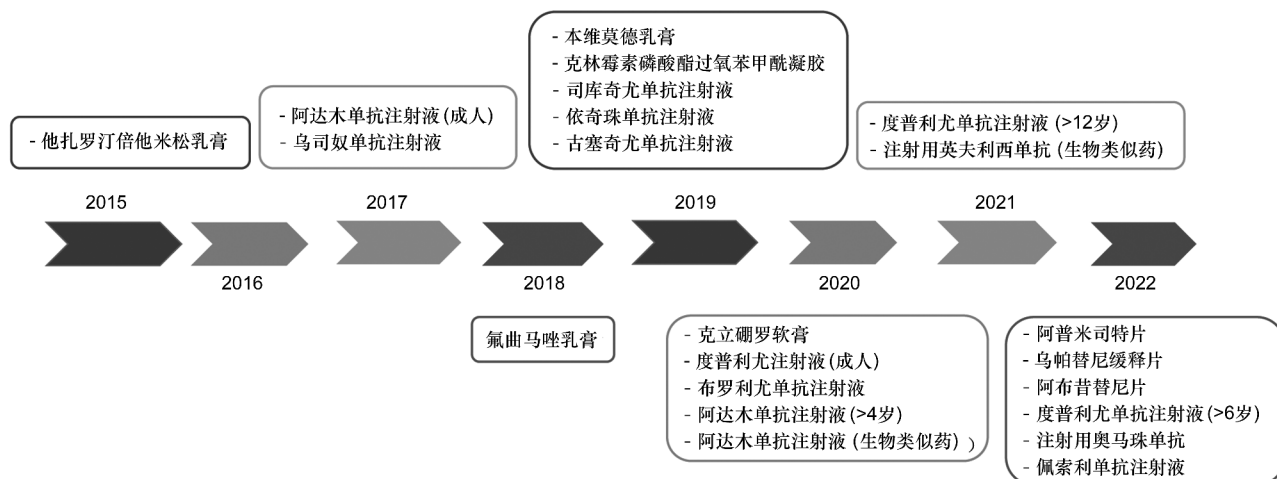


图3 2015—2022年皮肤科新药上市情况

目前皮肤科新药以进口为主,国内创新药物数量也在逐年递增。新药适应证主要集中在银屑病领域(10个品种),此外还用于特应性皮炎(4个品种)、痤疮、皮肤感染(2个品种)和荨麻疹(1个品种)。

上述获批上市的22个药品中,13个药品通过加快上市注册程序获得加快批准。如突破性治疗药物审评工作程序(佩索利单抗注射液)、上市许可优先审评审批工作程序(阿达木单抗注射液成人适应证、阿达木单抗青少年和儿童适应证的扩展、本维莫德乳膏、乌帕替尼缓释片、阿布昔替尼片)以及临床急需境外新药审评审批程序(司库奇尤单抗注射液、依奇珠单抗注射液、古塞奇尤单抗注射液、克立

硼罗软膏、度普利尤注射液成人适应证、布罗利尤单抗注射液、阿普米司特片)。

改革措施大幅缩短了全球新药国内外上市时间差,甚至国内新机制、新靶点药物全球范围内率先在中国上市。如表1所示,中国自主研发的创新药“本维莫德乳膏”于2019年在中国获批上市,比美国2022年批准整整早3年上市。同时,中国参加全球国际多中心临床试验并获批上市的3个皮肤科新品种,实现了全球同步研发、同步上市。有7个境外已上市、境内未上市、临床急需皮肤科新药,基于境外临床数据和中国临床数据以最快的速度批准进口上市。

表1 中国2015—2022年皮肤科新药国内外批准时间对比

研发上市情况	品名	适应证	中国	美国	欧盟
中国自主研发创新	本维莫德乳膏	银屑病	2019年5月	2022年5月	尚未
全球同步研发同步上市	阿布昔替尼片	特应性皮炎	2022年4月	2022年1月	2021年12月
	乌帕替尼缓释片	特应性皮炎	2022年2月	2022年1月	2021年8月
境外已上市境内未上市临床急需	佩索利单抗注射液	泛发性脓疱型银屑病	2022年12月	2022年9月	2022年12月
	克立硼罗软膏	特应性皮炎	2022年1月	2016年12月	2020年3月
	阿普米司特片	银屑病	2021年8月	2014年9月	2015年1月
	度普利尤单抗	特应性皮炎	2020年6月	2017年3月	2017年9月
	布罗利尤单抗	银屑病	2020年6月	2017年2月	2017年7月
	依奇珠单抗	银屑病	2019年8月	2016年3月	2016年4月
	古塞奇尤单抗	银屑病	2019年3月	2015年1月	2017年11月
司库奇尤单抗	银屑病	2019年3月	2015年1月	2015年1月	

2.3 近年来皮肤科常见适应证新药国内研发进展

2.3.1 银屑病 截至 2022 年底,在银屑病治疗领域,国内已上市创新药 10 个(见图 4),包括本维莫德乳膏、英夫利西单抗注射液、阿达木单抗注射液成人适应证以及青少年和儿童适应证的扩展、乌司奴

单抗注射液、司库奇尤单抗注射液、依奇珠单抗注射液、古塞奇尤单抗注射液、布罗利尤单抗注射液、阿普米司特片和佩索利单抗注射液。其中,仅本维莫德乳膏为国内自主研发的创新药物。

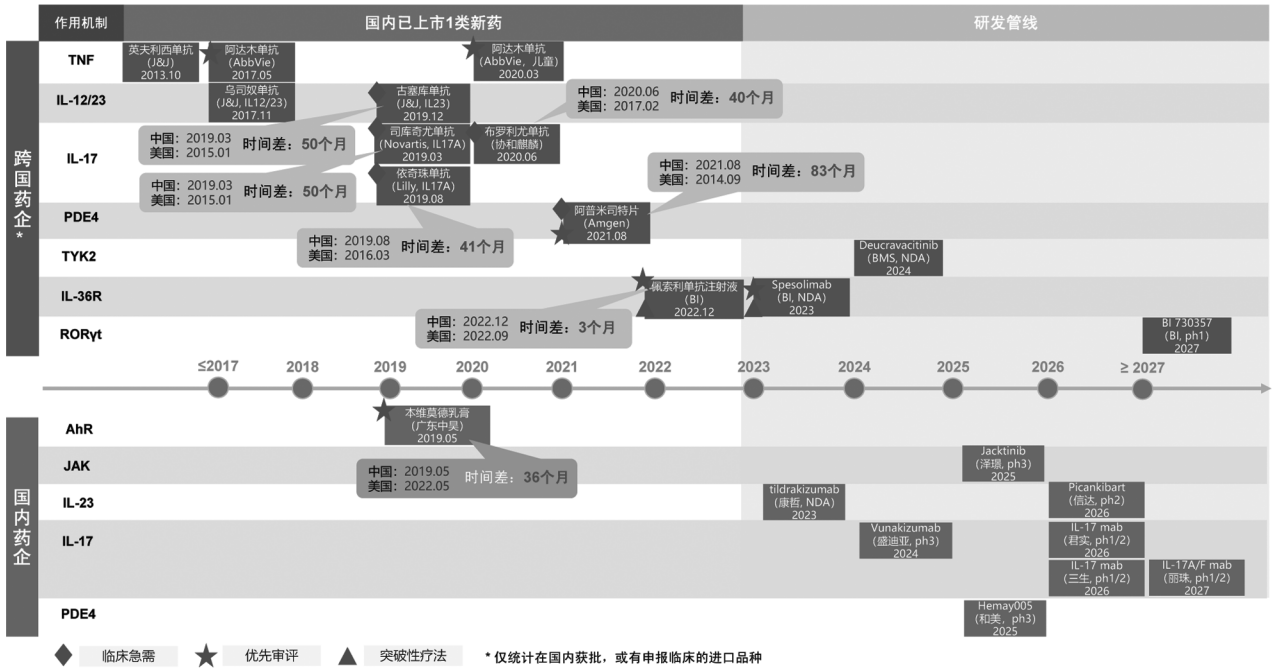
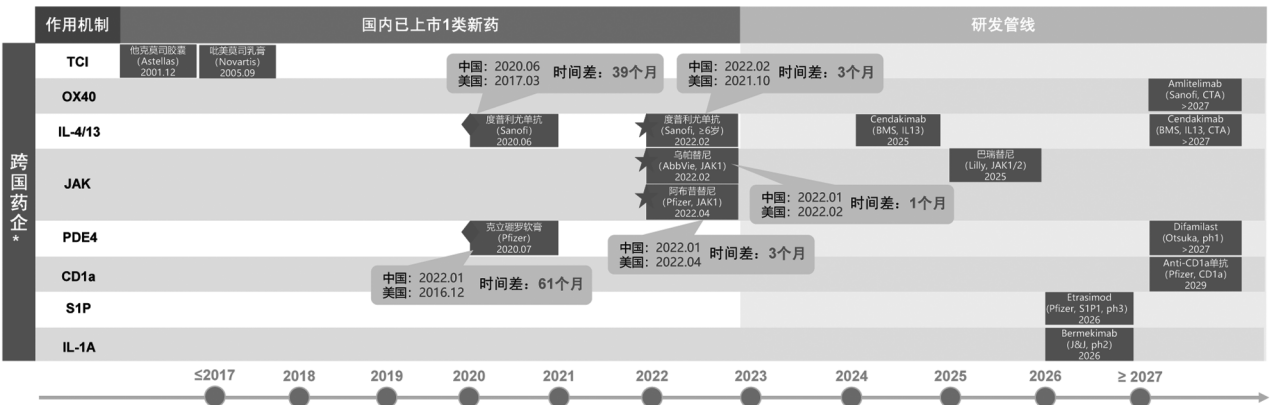


图 4 银屑病治疗药物国内研发情况

已上市药品作用靶点/作用机制主要涉及肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-12/23(IL-12/23)、IL-17、磷酸二酯酶 4 (PDE4)、IL-36R 和芳香烃受体 (AhR)。针对选择性酪氨酸激酶 2 (TYK2)、维 A 酸相关孤儿受体 γt (ROR γt)、Janus 激酶 (JAK) 等新靶点的药物正在研发中,但主要集中在境外企业。在银屑病治疗领域,现阶段国内企业尚缺乏对新靶点/新机制药物的研发。

2.3.2 特应性皮炎 在特应性皮炎治疗领域,目前全球都仍在积极探索新机制/靶点及具有更高疗效的药物。截至 2022 年底,国内已上市创新药 6 个(见图 5),包括他克莫司胶囊、吡美莫司乳膏、度普利尤单抗注射液成人适应证以及青少年和儿童适应证扩展、克立硼罗软膏、乌帕替尼缓释片、阿布昔替尼片,均为境外企业进口或全球同步研发、同步上市药物。



作用机制	国内已上市1类新药	研发管线			
		lvarmactinib (他瑞, JAK1, ph3) 2025	Jacktinib片/注射液 (泽瑞, JAK, ph3) 2026	FZJ-003注射液 (健江, ph2/3) 2025	HPF737 (恒翼, ph2) 2026 Hemay005 (合美, ph2) 2026 CM326 (康清立, ph2) 2026
JAK					
PDE4					
TSLP					
IL-4R		CBP-201 (康乃德, ph3) 2024	CM310 (康诺亚, ph3) 2025	GR1802 (新雅, ph2) 2026 AK120 (中山康力, ph1/2) 2026	QX005N (泰利, ph1) 2027 IL-4Ra mAb (三生国健, ph1) 2027 SHR-1819 (恒瑞, ph1) 2027 TGH2722 (正大天晴, ph1) 2027 CBP-307 (康乃德, ph1) >2027 S14 mAb (迈威, ph1) >2027 SYR01001 (石药欧意, ph1) >2027 TCS344 (正大天晴, ph2) 2027
S1P					
ST2					
JAK/SYK					
PTGDR2					
AhR					本维莫德乳膏 (广东中昊, ph2) 2026

◆ 临床急需 ★ 优先审评 ▲ 突破性疗法 * 仅统计在国内获批, 或有申报临床的进口品种

图5 特应性皮炎治疗药物国内研发情况

已上市药品作用靶点/作用机制主要涉及钙调神经磷酸酶抑制剂 (TCI)、IL-4/13、JAK 和 PDE4。境外和国内企业均在积极开展针对新靶点药物的研发,如肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (OX40)、分化簇 1a (CD1a)、鞘氨醇 1-磷酸 (S1P)、IL-1A、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、IL-4R、生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2)、Janus 激酶/脾酪氨酸激酶 (JAK/SYK)、前列腺素 D2 受体 (PTGDR2)、AhR 等。

2.3.3 其他 截至 2022 年底,重度斑秃、白癜风、痤疮治疗领域国内尚无新药上市。

境内外企业对于重度斑秃和白癜风治疗药物的研发仅集中在针对 JAK 靶点,且品种数量极其有限。JAK 抑制剂巴瑞替尼片 (Lilly 公司) 和利特昔替尼胶囊 (Pfizer 公司) 均已申报上市,用于重度斑秃,目前正在审评过程中。其余几个品种均仍在临床试验过程中。

目前痤疮治疗在研新药数量也极少,主要包括四环素类“sarecycline”以及靶向脂肪酸合成酶 (FASN) 和雄激素受体 (AR) 的药物,均在临床试验过程中。

3 挑战与机遇

当前皮肤科治疗药物的监管、临床研发和评价面临极大挑战。

皮肤科治疗药物研发过程中存在的问题主要体现在以下几个方面:① 目前皮肤科疾病仍存在流行病学研究不足以及部分疾病自然病史特征不明确的

情况。② 让中国患者尽早参与国际多中心临床试验实现全球同步研发,在实际操作中可能会受到技术、管理等多方面的影响。③ 临床试验新技术、新方法如何合理开发和应用。④ 临床试验设计中的一些关键要素仍需要研究与探讨。⑤ 监管机构、申请人、研究机构等多方的认知、能力和经验有待提升。鉴于上述存在的问题,对于监管机构而言,就需要考虑和关注监管政策的落实和完善,建立良性循环,合理优化使用监管资源,结合疾病特点考虑临床试验设计和评价的科学性和灵活性,同时需建立与完善技术标准体系。只有从政策保障和技术支持两方面协同,才能有力推进皮肤科治疗新药的研发和上市。

在皮肤科治疗药物的临床研发和评价中,如何做到临床研究设计能够兼顾科学性和灵活性是极具挑战性的。具体而言,包括结合疾病和药物特点选择合适的人群和设定研究周期;对照组的合理选择;样本量的考虑;主要疗效指标的选定;临床终点中是否关注了患者感受;是否以患者为中心设计、实施和评价临床结局指标;是否关注了生物标志物或替代指标对临床结局的可预测性;长期安全性风险的评估;上市后风险控制及上市后研究等。

此外,在新药研发过程中,申请人和监管机构都应该关注沟通交流的重要性。中国自主研发的创新药“本维莫德乳膏”的成功就是很好的案例,在监管机构全程的沟通指导下,双方尊重科学,科学严谨设

计并逐步递进开展临床试验,对药物的有效性和安全性进行了充分的探索和确证,最终获得了本品可用于治疗轻中度寻常型银屑病的完整证据链。然而现阶段,有部分申请人在临床试验过程中未与监管机构及时沟通,给药方案探索不充分,在缺少充分依据的情况下急于开展Ⅲ期临床试验;或者申请人虽然与监管机构进行过沟通,但未采纳监管机构的意见和建议,不尊重科学,急于完成临床试验。这些都会导致临床试验的失败,而且会给试验结果的分析带来困扰,很难判断究竟试验药物不是一个有效治疗药物、还是现有的临床试验设计未能证明试验药物的疗效。同时,由于监管机构审评人力资源及审评人员精力有限,也可能存在沟通不充分、不到位的情况,对推进新药研发造成一定的影响。今后,申请人和监管机构都应落实加大临床试验过程中沟通交流力度,保障创新药高效研发、加快上市。

4 总结和展望

基于不断完善的药品监管体系所提供的政策保障和技术支持,大批皮肤科治疗新药获批临床试验,以及新药和高质量仿制药和生物类似药加速上市,在一定程度上满足了药物的可获得性和可及性。国内创新药物数量在逐年递增,本维莫德乳膏率先在中国获批、并随后在美国获批的成功“出海”更是给我们国内企业的药物创新研发带来了极大的鼓舞。同时我们也看到新药适应证主要集中在银屑病和特异性皮炎治疗领域,仍有部分适应证治疗领域(如重度斑秃、白癜风、痤疮等)存在极大的未满足的临床需求。

目前,虽然我国皮肤科治疗药物在研发和上市方面取得了些许成绩,但皮肤科治疗药物的监管、临床研发和评价仍面临极大挑战,需要关注和重视。

未来监管机构将继续落实药品监管改革的要求,培育并维护皮肤科药物创新研发良好生态,持续加强与临床研究机构、工业界、医生和患者的交流合作,不断完善皮肤科药物临床研究技术标准体系,坚持基于风险、科学和数据的综合评价理念,促进皮肤科药物创新、全球皮肤科新药早期同步研发并尽早在我国上市以及高质量生物类似药研发上市。上述多措并举的最终目标是为了满足皮肤科患者临床用药的迫切需求,使有效和安全的药物尽早惠及患者。

[参 考 文 献]

- [1] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见(国发【2015】44号)[EB/OL]. (2015-08-18)[2023-08-05]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [2] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 中国中央办公厅国务院办公厅关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见(厅字【2017】42号)[EB/OL]. (2017-10-08)[2023-08-05]. https://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [3] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 国家药品监督管理局国家卫生健康委员会关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告(2018年第23号)[EB/OL]. (2018-05-23)[2023-08-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180523110601517.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告(2018年第50号)[EB/OL]. (2018-07-27)[2023-08-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ywlchshyjrdgg/20180727172901286.html>.
- [5] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 国家药品监督管理局国家卫生健康委员会关于临床急需境外新药审评审批相关事宜的公告(2018年第79号)[EB/OL]. (2018-10-30)[2023-08-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqt-gg/20181030171201646.html>.
- [6] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令27号)[EB/OL]. (2020-01-22)[2023-08-05]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-09-22