

## 美国突破性治疗认定上市的药品及其创新点分析

王亚星, 龚时薇

(华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030)

**[摘要]** **目的:**了解美国突破性治疗认定(BTD)程序实施后上市药品的创新点,为我国 BTD 药品的研发以及审评工作提供可借鉴的依据。**方法:**收集截至 2021 年美国 FDA 批准上市的 BTD 药品,对这些药品创新性的治疗模式、治疗机制和技术突破等方面的特点进行分类统计分析。**结果:**美国 FDA 获得 1 192 个 BTD 药品申请,审批上市 242 个。上市药品中有 42 个(17%)为填补临床治疗空白的新药,有 99 个(41%)为扩大适应证或新适用人群的药品,有 27 个(21%)为联合治疗的药品组合,有 16 个(7%)为更具临床治疗优势的新药,有 31 个(12.8%)为新作用机制药品,有 12 个(5%)为新的剂型或工艺制备的药品。**结论:**突破性治疗药品临床治疗功效的实质性提高,体现在药品的创新性和治疗的进步性两方面。

**[关键词]** 突破性治疗认定;药品创新点;新的治疗模式;新的治疗机制;新的技术

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)20-2022-07

## Analysis of drugs marketed under the U. S. breakthrough therapy designation program and their innovation points

WANG Ya-xing, GONG Shi-wei

(School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**[Abstract]** **Objective:** To understand the innovation points of drugs marketed after the implementation of the U. S. breakthrough therapy designation (BTD) program, and provide a reference basis for the development of innovative drugs and the review of breakthrough therapy drugs in China. **Methods:** As of 2021, all BTD drugs approved by the U. S. FDA for marketing were collected, and the characteristics of these drugs in terms of innovative therapeutic modalities, treatment mechanisms, and technological breakthroughs were categorized and statistically analyzed. **Results:** The US FDA received 1 192 BTD drug applications and approved 242 for marketing. Among the marketed drugs, 42 (17%) were new drugs to fill clinical treatment gaps, 99 (41%) were drugs for expanded indications and new applicable populations, 27 (21%) were drug combinations for combination therapy, 16 (7%) were new drugs with more clinical treatment advantages, 31 (12.8%) were drugs with new mechanisms of action, and 12 (5%) were drugs prepared in new dosage forms or processes. **Conclusion:** The substantial improvement of the clinical efficacy of BTD drugs is reflected in the innovation of drugs and advancement of treatment.

**[Key words]** breakthrough therapy designation; innovative point of drug; new treatment model; new treatment mechanism; new technology

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(71373089)

**[作者简介]** 王亚星,女,本科生在读,主要从事药品研发政策评估研究。E-mail: yaxingwang@hust.edu.cn。

**[通讯作者]** 龚时薇,女,博士,教授,主要从事药事管理和药物政策研究。联系电话:(027)83692762,E-mail: shwgong@hust.edu.cn。

许多恶性疾病患者面临无药可治的困境使美国 FDA 意识到促进未满足医疗需求领域新药研发的重要性<sup>[1]</sup>。为了加速开发和评审针对严重或危及生命的疾病突破性治疗药品或生物制品,2012 年

7月美国《FDA 安全和创新法案》(FDASIA)创建了突破性治疗认定(breakthrough-therapy designation, BTD)政策。BTD 针对没有令人满意的治疗方案的严重或危及生命的疾病,可以是单独药品或与1种或多种其他药品联合使用的复方<sup>[2]</sup>。BTD 药品开发过程中,美国 FDA 通过增加和研发者的互动活动,将引导研发者建立最有效的开发计划。同时,BTD 的药品也有资格获得快速通道的审批程序<sup>[3]</sup>。有数据显示,除了评审期缩短约3个月外,与非 BTD 药品相比,BTD 药品开发上市的时间总共减少了2~3年<sup>[4]</sup>。

Conrad 等<sup>[5]</sup>通过对美国 BTD 认定政策实施4年的效果分析显示,美国 FDA 的药品审评与研究中心(CDER)驳回182个(50%)BTD 申请,其中109个是因为缺乏实质性的治疗提高。BTD 政策取得成功的关键是药品突破性治疗的创新点具有实质性的治疗价值或优势。2020年我国出台《药品注册管理办法》和《突破性治疗药物审评工作程序(试行)》,首次提出突破性治疗药品加快上市注册程序。本研究通过对美国 BTD 上市药品的创新点分析,为我国加快突破性治疗药品研发和审批提供可借鉴的经验。

## 1 数据来源与方法

通过美国 FDA 官方网站,获得2012年9月—

2021年12月31日美国 FDA 批准的 BTD 化学药品和生物药品目录<sup>[6-9]</sup>。药品在中国的上市情况通过查询我国国家药品监督管理局的国产药品和进口药品数据库确定<sup>[10]</sup>。

从新的治疗模式、新的治疗机制和新的技术突破3个角度对收集到的突破性治疗药品的创新点进行分类。所有美国上市突破性治疗药品创新点的信息来自美国 FDA 网站、药品生产企业网站和学术文献的报道。

## 2 美国 FDA 历年申请、认定和审批的 BTD 药品数量

在2012—2021年期间,美国 FDA 的 CDER 和生物药品审评和研究中心(CBER)共获得的 BTD 药品申请、认定和审批的数量分别为1 192,472和242个,平均每年的申请、认定和审批的药品数量分别为119,48和25个。如图1所示,美国 FDA 历年 BTD 药品的申请、认定和审批数量的趋势。美国 FDA 年均 BTD 申请认定率为40.15%,申请审批率为18.01%,认定审批率为44.77%。有108个 BTD 药品(45%)为新分子实体(NME)或新的生物制品(BLA)。Conrad 等<sup>[5]</sup>的研究显示,所有被认定的 BTD 药品均是经过良好试验设计并被证明药品在安全性和/或有效性方面有实质性提高的。

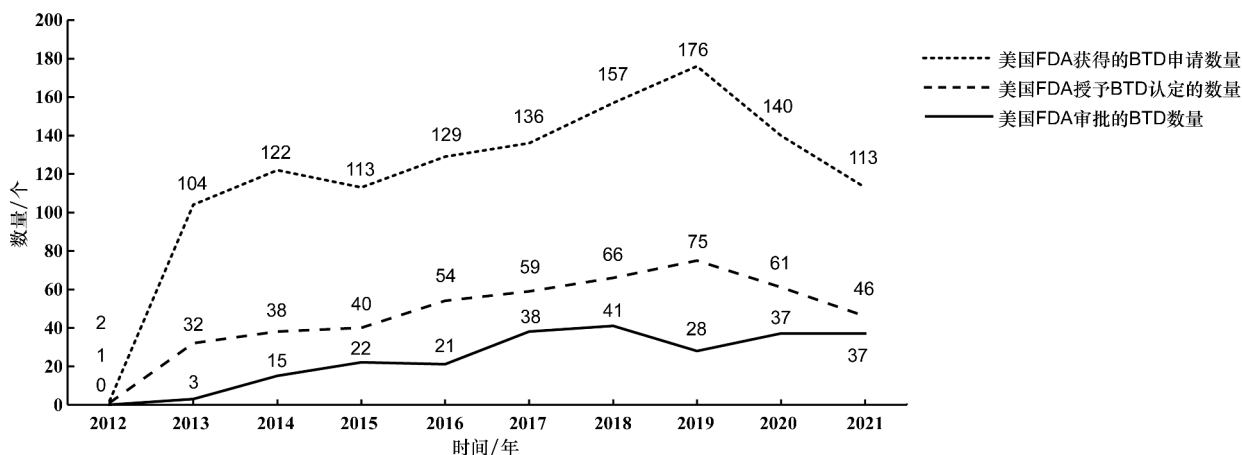


图1 2012—2021年美国FDA申请、认定和审批的BTD药品数量趋势图

## 3 新的治疗模式的 BTD 药品

**3.1 填补临床治疗空白** 填补临床治疗空白的药品主要指用于没有可用疗法的适应证,美国 FDA 首次批准用于治疗该适应证的 BTD 新药。如表1所示,美国上市42个(占总数的17%)属于填补临床

空白的新治疗药品,其中34个属于NME或BLA(81.0%),13个(10%)在我国上市。按疾病类型统计,治疗遗传疾病的药品12个、治疗肿瘤疾病的药品7个、治疗精神疾病的药品4个。

表 1 填补临床治疗空白的 BTD 药品目录

英文药品通用名	中文药名	适应证
pirfenidone <sup>a</sup>	吡非尼酮 <sup>b</sup>	特发性肺纤维化 (IPF)
nintedanib <sup>a</sup>	乙磺酸尼达尼布 <sup>b</sup>	特发性肺纤维化 (IPF)
sebelipase alfa <sup>a</sup>	色贝脂酶 α	溶酶体酸性脂肪酶缺乏症
lumacaftor and Ivacaftor <sup>a</sup>	依伐卡托和芦马卡托	囊性肺纤维化 (CF)
idarucizumab <sup>a</sup>	依达赛珠单抗 <sup>b</sup>	逆转抗凝
asfotase alfa <sup>a</sup>	阿福他酶 α	低磷酸酯酶症
uridine triacetate <sup>a</sup>	三醋酸尿苷	遗传性乳清酸尿症
pimavanserin <sup>a</sup>	酒石酸哌马色林	与帕金森病精神病相关的幻觉和妄想
deutetrabenazine	氘丁苯那嗪 <sup>b</sup>	迟发性运动障碍 (TD)
valbenazine <sup>a</sup>	甲苯磺酸缙苯那嗪	迟发性运动障碍 (TD)
ocrelizumab <sup>a</sup>	奥瑞珠单抗	多发性硬化症
letermovir <sup>a</sup>	来特莫韦 <sup>b</sup>	巨细胞病毒 (CMV) 感染和疾病的预防
amikacin liposome inhalation suspension	阿米卡星脂质体吸入混悬液	鸟分枝杆菌复合群 (MAC) 肺炎
ioberguane I 131	碘 [131I] 苯胍	嗜铬细胞瘤或副神经节瘤
burosumab-twza <sup>a</sup>	布罗索尤单抗 <sup>b</sup>	X 连锁低磷血症
amifampridine <sup>a</sup>	二氨吡啶	兰伯特-伊顿肌无力综合征
emapalumab-lzsg <sup>a</sup>	依马利尤单抗 <sup>b</sup>	原发性嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症
cemiplimab-rwlc <sup>a</sup>	西普利单抗	转移性皮肤鳞状细胞癌
patisiran <sup>a</sup>	帕替司兰钠	家族性淀粉样变性多发性神经病
cenegermin-bkbj <sup>a</sup>	塞奈吉明滴眼液 <sup>b</sup>	神经营养性角膜炎
crizanlizumab-tmca <sup>a</sup>	立赞利珠单抗	血管阻塞危象
pexidartinib <sup>a</sup>	盐酸培达替尼	腱鞘巨细胞瘤
tafamidis meglumine <sup>a</sup>	氯苯唑酸葡胺 <sup>b</sup>	淀粉样变性心脏病
brexanolone <sup>a</sup>	布瑞诺龙	产后抑郁症
artesunate <sup>a</sup>	青蒿素	重症疟疾
avapritinib <sup>a</sup>	阿伐替尼 <sup>b</sup>	胃肠道间质瘤
setmelanotide <sup>a</sup>	醋酸塞美兰肽	慢性体重管理
selumetinib <sup>a</sup>	硫酸舍美替尼	神经纤维瘤病
lumasiran <sup>a</sup>	鲁玛西兰钠	1 型原发性高草酸尿症
pemigatinib <sup>a</sup>	佩米替尼 <sup>b</sup>	胆管癌
teprotumumab-trbw <sup>a</sup>	特普妥木单抗	甲状腺功能障碍性眼病
inebilizumab-cdon <sup>a</sup>	伊奈利珠单抗 <sup>b</sup>	视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD)
lonafarnib <sup>a</sup>	洛那法尼	早老症
belimumab	贝利尤单抗 <sup>b</sup>	成年活动性狼疮肾炎
trilaciclib <sup>a</sup>	盐酸曲拉西利 <sup>b</sup>	小细胞肺癌
fosdenopterin <sup>a</sup>	盐酸福德蝶呤	A 型钼辅因子缺乏
maralixibat <sup>a</sup>	氯马昔巴特	Alagille 综合征胆汁淤积性瘙痒
maribavir <sup>a</sup>	马立巴韦	CMV 感染
sirolimus	西罗莫司 <sup>b</sup>	恶性血管周围上皮样细胞瘤
allogeneic processed thymus tissue	同种异体处理的胸腺组织	小儿先天性心动过速
peanut (arachis hypogaea) allergen powder	花生过敏原粉	花生过敏
coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo	重组凝血因子 Xa	抗凝药品解毒剂

a: 表示药品为新的分子实体或新的生物制品; b: 表示在我国上市 (下表同)

3.2 扩大适应证或新适用人群 主要是指已经上市

比有实质性的治疗改进而获得 BTD 认定的药品, 属于“老药新用”的情形。统计显示, 美国上市 99 个

BTD 药品(占 41%)为扩大适应证或新适用人群的药品。其中,59 个药品适应证扩展为肿瘤疾病、14 个为血液和淋巴系统疾病。例如,排第 1 名的帕博利珠单抗扩展 11 个适应证,包括经典型霍奇金淋巴瘤(CHL)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肾细胞癌(RCC)、尿路上皮癌(UCC)、梅克尔细胞癌、乳腺癌、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、转移性微卫星高度不稳定或错配修复缺陷实体瘤、结直肠癌、转移性黑色素瘤、子宫内膜癌;其次为纳武利尤单抗扩展 8 个适应证,包括 CHL、肝细胞癌(HCC)、NSCLC、RCC、UCC、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、转移性结直肠癌(mCRC)。依鲁替尼、达拉非尼、仑伐替尼、曲美替尼、伊匹木和维布妥昔单抗等 9 个药品扩展 3 到 4 个适应证。由此,治疗 NSCLC、RCC、乳腺癌和 HCC 的 BTD“老药”分别增加 11,7,6 和 4 个。治疗高死亡率

的 HCC 新增伊匹木单抗、阿替利珠单抗、贝伐珠单抗和纳武利尤单抗,且均在我国上市。总体上,美国的这类 BTD 药品在我国上市最多,达 73 个(57.6%)。

**3.3 联合治疗的药品组合** 主要是指已上市药品之间相互联合使用作为某一严重疾病的新的突破性疗法。如表 2 所示,美国上市 27 个 BTD 药品(占 21%)为联合治疗的药品组合,其中 1 个药品为 NME,26 个(占 96%)用于治疗肿瘤疾病,92.6%的药品在我国上市。另外,有 16 个 BTD 药品(7%)为复方制剂,集中在抗肿瘤、CF 和白血病的治疗,例如:治疗 CF 的二联制剂 lumacaftor 和 ivacaftor 以及 tezacaftor 和 ivacaftor,三联制剂 elexacaftor,tezacaftor 和 ivacaftor。我国上市治疗慢性丙型肝炎 4 个复方制剂 BTD 药品,包括来迪派韦索磷布韦、索磷布韦维帕他韦、艾尔巴韦格拉瑞韦和格卡瑞韦哌仑他韦片。

表 2 联合治疗的药品组合 BTD 药品目录

名称	中文药名	联合药品组合	适应证
ofatumumab	奥法妥木单抗	苯丁酸氮芥	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL)
palbociclib	哌柏西利 <sup>b</sup>	氟维司群	乳腺癌
daratumumab	达雷妥尤单抗 <sup>b</sup>	来那度胺和地塞米松	多发性骨髓瘤 (MM)
lenvatinib	甲磺酸仑伐替尼 <sup>b</sup>	依维莫司	晚期肾细胞癌
midostaurin <sup>a</sup>	米哌妥林	标准阿糖胞苷和柔红霉素诱导和阿糖胞苷巩固化疗	急性髓系白血病 (AML)
palbociclib	哌柏西利 <sup>b</sup>	芳香化酶抑制剂或氟维司群	乳腺癌内分泌治疗
trametinib	曲美替尼二甲亚砷 <sup>b</sup>	达拉非尼	NSCLC
dabrafenib	甲磺酸达拉非尼 <sup>b</sup>	曲美替尼	NSCLC
dabrafenib	甲磺酸达拉非尼 <sup>b</sup>	曲美替尼	甲状腺未分化癌 (ATC)
eltrombopag	艾曲泊帕乙醇胺 <sup>b</sup>	标准免疫抑制治疗	再生障碍性贫血
nivolumab	纳武利尤单抗 <sup>b</sup>	伊匹木单抗	肾细胞癌
nivolumab	纳武利尤单抗 <sup>b</sup>	伊匹木单抗	转移性结直肠癌
trametinib	曲美替尼二甲亚砷 <sup>b</sup>	达拉非尼	黑色素瘤
dabrafenib	甲磺酸达拉非尼 <sup>b</sup>	曲美替尼	黑色素瘤
trametinib	曲美替尼二甲亚砷 <sup>b</sup>	达拉非尼	甲状腺未分化癌 (ATC)
venetoclax	维奈克拉 <sup>b</sup>	阿扎胞苷或地西他滨或低剂量阿糖胞苷	急性髓系白血病 (AML)
ipilimumab	伊匹木单抗 <sup>b</sup>	纳武利尤单抗	肾细胞癌
lenvatinib	甲磺酸仑伐替尼 <sup>b</sup>	帕博利珠单抗	子宫内膜癌
venetoclax	维奈克拉 <sup>b</sup>	奥妥珠单抗	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL)
pembrolizumab	帕博利珠单抗 <sup>b</sup>	阿昔替尼联合	肾细胞癌
pembrolizumab	帕博利珠单抗 <sup>b</sup>	仑伐替尼	子宫内膜癌
palbociclib	哌柏西利 <sup>b</sup>	芳香化酶抑制剂或氟维司群	乳腺癌
ipilimumab	伊匹木单抗 <sup>b</sup>	纳武利尤单抗	肝细胞癌
atezolizumab	阿替利珠单抗 <sup>b</sup>	贝伐珠单抗	肝细胞癌
nivolumab	纳武利尤单抗 <sup>b</sup>	伊匹木单抗	肝细胞癌
lenvatinib	甲磺酸仑伐替尼 <sup>b</sup>	帕博利珠单抗	肾细胞癌
abatacept	阿巴西普 <sup>b</sup>	钙调磷酸酶抑制剂和甲氨蝶呤	急性移植物抗宿主病 (aGVHD)

## 4 新的治疗机制的 BTD 药品

**4.1 更具临床治疗优势的新药** 主要是指在已有可用药品治疗某一严重疾病的情况下,批准通过的第一个单一针对该疾病的 BTD 药品。如表 3 所示,美国

上市 16 个 BTD 药品(占 7%)为更具临床治疗优势的新药,其中的 6 个药品(占 37.5%)为 NME 或 BLA,12 个用于治疗肿瘤疾病。我国已上市 1 个药品,为 CAR-T 疗法的阿基仑赛(aticabtagene ciloleucel)。

表 3 更具临床治疗优势的 BTD 新药目录

药品通用名	中文药名	治疗优势(美国 FDA 批准理由)
cytarabine 和 daunorubicin	阿糖胞苷和柔红霉素	高风险 AML 患者
enfortumab vedotin-efv <sup>a</sup>	维恩妥单抗	先前接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂和含铂药品的局部晚期或转移性 UCC 成人患者
atoltivimab, maftivimab 和 odesivimab-ebgn <sup>a</sup>	阿替韦单抗;玛替韦单抗;奥西韦单抗	埃博拉病毒
mitomycin	丝裂霉素	成人低级别上尿路上皮癌
selpercatinib <sup>a</sup>	塞普替尼	携带 <i>RET</i> 基因改变的癌症
capmatinib <sup>a</sup>	盐酸卡玛替尼	<i>Metex14</i> 跳跃突变转移性 NSCLC
difelikefalin <sup>a</sup>	醋酸地法克林	血液透析成人患者慢性肾脏病相关瘙痒
mobocertinib <sup>a</sup>	琥珀酸莫博赛替尼	<i>EGFR exon20</i> 插入突变的 NSCLC 口服疗法
brexucabtagene Autoleucel	—	成人复发或难治性套细胞淋巴瘤(R/R MCL)的 CAR-T 疗法
idecabtagene vicleucel	艾基维仑赛	B 细胞成熟抗原(BCMA)导向的 MM 的 CAR-T 疗法
lisocabtagene maraleucel	利基迈仑赛	复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤(R/R LBCL)的 CAR-T 疗法
brexucabtagene autoleucel	—	R/R MCL 的 CAR-T 疗法
onasemnogene abeparovvec	阿帕沃维-昂森诺近	儿童脊髓性肌萎缩症的基因疗法
tisagenlecleucel	替沙仑赛	R/R LBCL 成人患者的 CAR-T 疗法
voretigene Neparovvec	奈-沃瑞替近	遗传性视网膜疾病的基因疗法
axicabtagene Ciloleucel	阿基仑赛 <sup>b</sup>	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的 CAR-T 疗法

**4.2 新作用机制** 主要是指通过与之前上市的治疗药品不相同的新的作用靶点或其他作用机制治疗某一严重疾病的药品。如表 4 所示,美国 31 个 BTD 药品(占 12.8%)具有新作用机制,其中 29 个(占 93.5%)为 NME 或 BLA,我国已上市 14 个。按疾病类型统计,治疗肿瘤性疾病的药品有 14 个、治疗感染性疾病的 5 个、治疗血液和淋巴系统疾病的 4 个。代表性的新作用机制新药包括采用酶替代疗法的 *avalglucosidase*alfa-ngpt, cPMP 底物替代疗法的 *fosdenopterin* 以及阻断早衰蛋白异常法尼基化的 *lonaf-*

*arnib*<sup>[11]</sup>、补救尿苷合成阻滞疗法的 *uridine triacetate*, 靶向 B 细胞表面抗原治疗自身免疫疾病的 *inebilizumab-cdon*, 针对病毒入侵方式治疗病毒感染的 *ibalizumab-uiyk* 和 *fostemsavir* 等。新的作用靶点主要包括针对特应性皮炎的 *IL-4 $\alpha$* 、针对免疫功能障碍的 *ROCK2*, 针对白血病的 *CD22*, *CD123*, *CD38*, *Pi3K* 和 *BCL-2* 抑制剂以及针对其他癌症的 *CCR4*, *CDK4/6*, *PD-1/PD-L1*, *Trop-2*, *PARP* 等。这些靶点在肿瘤逃逸免疫系统监控、肿瘤细胞生长、增殖和迁移相关蛋白表达通路中发挥作用。

表 4 新作用机制的 BTD 药品目录

药品通用名	中文药名	靶点	作用机制
ibrutinib <sup>a</sup>	依鲁替尼 <sup>b</sup>	BTK	—
blinatumomab <sup>a</sup>	贝林妥欧单抗 <sup>b</sup>	CD19/CD3	首个 BiTE 免疫疗法
pembrolizumab <sup>a</sup>	帕博利珠单抗 <sup>b</sup>	PD-1	—
nivolumab <sup>a</sup>	纳武利尤单抗 <sup>b</sup>	PD-1	—

药品通用名	中文药名	靶点	作用机制
idelalisib <sup>a</sup>	艾德拉尼	Pi3K	—
daratumumab <sup>a</sup>	达雷妥尤单抗 <sup>b</sup>	CD38	—
palbociclib <sup>a</sup>	哌柏西利 <sup>b</sup>	CDK4/6	—
lumacaftor and ivacaftor <sup>a</sup>	依伐卡托和芦马卡托	F508del 突变	—
venetoclax <sup>a</sup>	维奈克拉 <sup>b</sup>	BCL-2	—
inotuzumab ozogamicin <sup>a</sup>	奥加伊妥珠单抗 <sup>b</sup>	CD22	抗体-药物偶联物(ADC)
dupilumab <sup>a</sup>	度普利尤单抗 <sup>b</sup>	IL-4 $\alpha$	—
letermovir <sup>a</sup>	来特莫韦(片剂) <sup>b</sup>	新型非核苷 CMV 抑制剂	特异性靶向病毒蛋白酶复合物
letermovir	来特莫韦(注射液) <sup>b</sup>	新型非核苷 CMV 抑制剂	特异性靶向病毒蛋白酶复合物
tagraxofusp-erzs <sup>a</sup>	他拉福司	CD123	—
mogamulizumab-kpkc <sup>a</sup>	莫格利珠单抗 <sup>b</sup>	CCR4	—
ibalizumab-uiyk <sup>a</sup>	艾巴利珠单抗	—	干扰病毒吸附
crizanlizumab-tmca <sup>a</sup>	立赞利珠单抗	P-选择素	—
enfortumab vedotin-ejfv <sup>a</sup>	维恩妥人单抗	Nectin-4	ADC
polatuzumab vedotin-piiq <sup>a</sup>	维泊妥珠单抗 <sup>b</sup>	CD79b	ADC
belantamab mafodotin-blmf <sup>a</sup>	玛贝妥单抗	BCMA	ADC
pralsetinib <sup>a</sup>	普拉替尼 <sup>b</sup>	—	激活 RET 的融合和突变
atoltivimab, maftivimab, odesivimab-ebgn <sup>a</sup>	阿替韦单抗; 玛替韦单抗; 奥西韦单抗	—	与扎伊尔埃博拉病毒糖蛋白上不同的非重叠表位结合
fostemsavir <sup>a</sup>	磷腾沙韦	—	干扰病毒吸附
sacituzumab govitecan-hziy <sup>a</sup>	戈沙妥珠单抗-hziy <sup>b</sup>	Trop-2	—
inebilizumab-edon <sup>a</sup>	伊奈利珠单抗	—	B 细胞消耗剂
evinacumab-dgmb <sup>a</sup>	依维苏单抗	ANGPTL3	—
sotorasib <sup>a</sup>	索托雷塞	KRAS 突变	—
amivantamab-vmjw <sup>a</sup>	埃万妥单抗	—	全人源化 EGFR-MET 双特异性抗体
bupivacaine and meloxicam	布比卡因; 美洛昔康	—	缓释双重作用局部麻醉药
belumosudil <sup>a</sup>	甲磺酸贝舒地尔	人 Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 2 (ROCK2)	—
avalglucosidase alfa-ngpt <sup>a</sup>	艾夫糖苷酶 $\alpha$	甘露糖-6-磷酸 (M6P) 受体	改善细胞酶摄取并提高靶组织中的糖原清除率

## 5 新制剂技术研发的 BTD 药品

主要是指某种活性成分被制备成新的剂型或使用创新的工艺技术制备、对某一严重疾病有实质性治疗改进的新药。如表 5 所示,美国上市 12 个(占 5%)为新的剂型或工艺制备的 BTD 药品,其中的 4 个药

品成分为 NME,我国上市 3 个药品(占 2%)。satralizumab-mwge 使用新型回收抗体技术,该技术可以延长抗体的体内循环时间,减少用药频率,每 4 周进行一次皮下注射<sup>[12]</sup>。givosiran 为 GalNAc 偶联 RNAi 疗法, GalNAc 偶联增强了 RNA 的稳定性与药效<sup>[13]</sup>。

表 5 新制剂技术研发的 BTD 药品目录

名称	中文药名	制剂	适应证
obinutuzumab <sup>a</sup>	奥妥珠单抗 <sup>b</sup>	糖基化 CD20 单克隆抗体	CLL/SLL
ivacaftor	依伐卡托	口服颗粒剂	CF
cabozantinib	苹果酸卡博替尼	片剂	RCC
letermovir	来特莫韦 <sup>b</sup>	片剂和注射液	CMV 感染和疾病的预防

名称	中文药名	制剂形式	适应证
tocilizumab	托西利单抗	皮下注射注射剂	巨细胞动脉炎
amikacin liposome inhalation suspension	阿米卡星脂质体吸入混悬液	脂质体吸入混悬液	MAC 肺病
lumacaftor and Ivacaftor	依伐卡托和芦马卡托	口服颗粒剂	CF
larotrectinib	硫酸拉罗替尼 <sup>b</sup>	口服溶液	神经营养受体酪氨酸激酶基因融合而 无已知获得性耐药突变的实体瘤
givosiran <sup>a</sup>	吉伏司兰钠	GalNAc 偶联 RNA 疗法	急性肝叶卟啉症
ansuvimab-zykl <sup>a</sup>	安舒韦单抗	冻干	埃博拉病毒感染
satralizumab-mwge <sup>a</sup>	萨特利单抗-mwge <sup>b</sup>	新型回收抗体技术及皮下注射	NMOSD
voxelotor	沃塞洛托	口服混悬剂	镰状细胞贫血

## 6 总结

BTD 药品最重要的特点是通过创新实质性提高药品的临床疗效, 不管这样的提高是来自新的药品结构、新的治疗机制、新的作用靶点还是新的治疗方式或新的制剂技术<sup>[14]</sup>。新的靶点、癌症的共同生物标志物、双特异性抗体衔接技术、ADC 等为抗癌治疗开辟新领域。绝大多数填补临床治疗空白和新作用机制的 BTD 药品属于新的分子实体或新的生物制品, 对疾病发生机制的研究将有助于精准地开发出具有突破性治疗价值的新药。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] NALLEY C. Breakthrough therapy designation [J]. *Oncol Times*, 2019, 41: 1.
- [2] CHIZKOV RR, MILLION RP. Trends in breakthrough therapy designation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 597 - 598.
- [3] HERINK MC, IRWIN AN, ZUMACH GM. FDA breakthrough therapy designation: evaluating the quality of the evidence behind the drug approvals[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(9): 967 - 980.
- [4] WILLS T. Breakthrough Therapy Designation: The Real World Impact of Structural Novelty[EB/OL]. (2022 - 09 - 23) [2023 - 05 - 10]. <https://www.cas.org/resources/cas-insights/drug-discovery/breakthrough-therapy-designation-real-world-impact>.
- [5] CONRAD R, TAYLOR K, RAGGIO M, et al. Breakthrough therapy designation: CDER analysis of requests 4 years into the program[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2017, 51(4): 509 - 515.
- [6] U. S. Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy Designation Approvals[EB/OL]. (2021 - 12 - 31) [2023 - 05 - 10]. <https://www.fda.gov/media/95302/download>.
- [7] U. S. Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy Approvals[EB/OL]. (2022 - 10 - 27) [2023 - 05 - 10]. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/breakthrough-therapy-approvals>.
- [8] U. S. Food and Drug Administration. Cumulative CBER Breakthrough Therapy Approvals[EB/OL]. (2021 - 12 - 31) [2023 - 05 - 10]. <https://www.fda.gov/media/102616/download>.
- [9] U. S. Food and Drug Administration. CBER Approvals for Breakthrough Therapy Designated Drugs[EB/OL]. (2022 - 10 - 27) [2023 - 05 - 10]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fda-sia/cber-approvals-breakthrough-therapy-designated-drugs>.
- [10] 中国国家药品监督管理局. 药品数据查询[EB/OL]. (2022 - 08 - 30) [2023 - 05 - 10]. <https://www.nmpa.gov.cn/data-search/home-index.html#category=yp>.
- [11] EIGERBIO. Eiger BioPharmaceuticals Announces FDA Approval of Zokinvy (lonafarnib): The First Treatment for Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Processing-Deficient Progeroid Laminopathies[EB/OL]. (2023 - 04 - 09) [2023 - 05 - 10]. <https://ir.eigerbio.com/news-releases/news-release-details/eiger-biopharmaceuticals-announces-fda-approval-zokinvytm>.
- [12] Genentech. FDA Approves Genentech's Enspryng for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder[EB/OL]. (2023 - 05 - 05) [2023 - 05 - 10]. <https://www.genetec.com/media/press-releases/14873/2020-08-14/fda-approves-genentechs-enspryng-for-neu>.
- [13] Alnylam. Alnylam Announces U. S. Food and Drug Administration (FDA) Granted Priority Review of the Givosiran New Drug Application (NDA) for the Treatment of Acute Hepatic Porphyria [EB/OL]. (2023 - 05 - 05) [2023 - 05 - 10]. <https://investors.alnylam.com/press-release?id=24001>.
- [14] 唐金蕾, 司淑萍, 翟金国, 等. 新型抗精神病药 SEP-363856 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(8): 685 - 689.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2023 - 03 - 13