

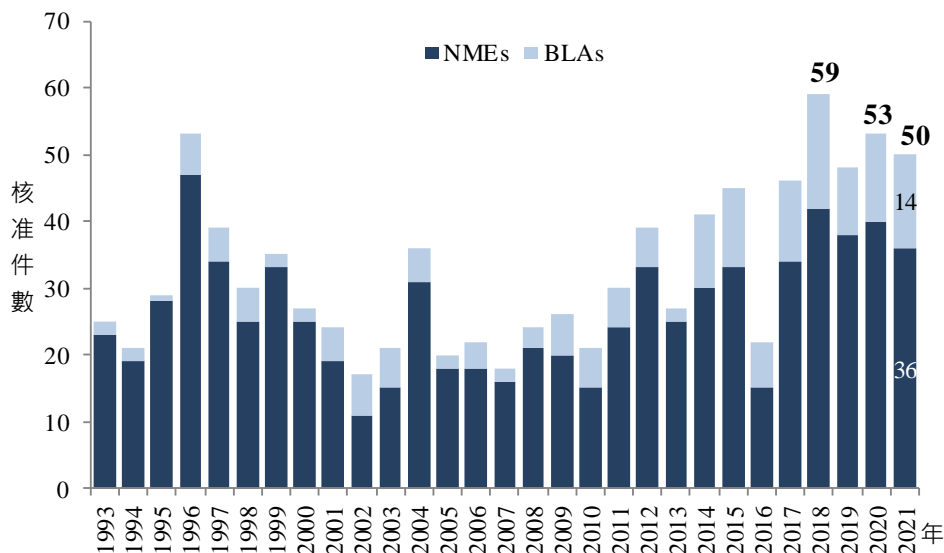
2021 年美國 FDA 核准之新藥回顧

台灣亞太產業分析專業協進會 104 年認證資深產業分析師鄭宇婷

雖然 2021 年 COVID-19 的影響仍持續，但美國食品暨藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准之新藥件數仍高達 50 件，核准件數並未明顯衰退，以下針對 2021 年美國 FDA 所核准之新藥類型進行分析，同時介紹 2021 年核准之重要藥品。

一、2021 年美國 FDA 核准新藥的件數為歷年第三高，未因 COVID-19 疫情影響而大幅下滑

2021 年美國 FDA 藥物評估暨研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 核准之新藥件數高達 50 件，為自 1993 年以來第三高的件數，僅次於 2018 年的 59 件及 2020 年的 53 件，此外專門審查細胞治療、基因治療及疫苗等產品的生物製劑評估暨研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)，在 2021 年所核准之件數亦有 10 件，顯示 COVID-19 疫情並未阻礙美國 FDA 核准新藥的速度 (圖 1)。

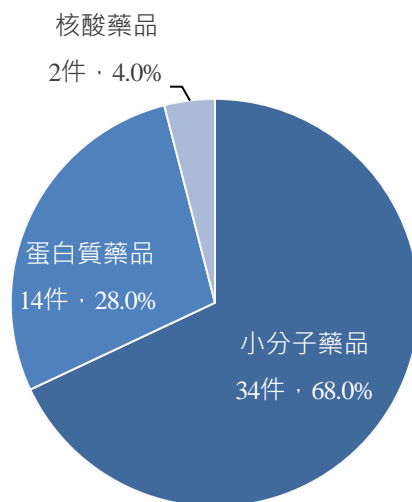


資料來源：Nature；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理 (2022.02)

圖 1 1993~2021 年美國 FDA CDER 核准之新藥件數

另分析核准的新藥類型，CDER 核准之藥品以小分子藥品的占比最高，件數達 34 件，占 CDER 核准新藥件數的 68%；蛋白質藥品則有 14 件，占比為 28%；此

外隨著核酸藥品在傳輸技術及包覆技術突破，再加上其療效及安全性被驗證，近幾年來，每年均有核酸藥品取得美國 FDA 的上市許可，2021 年即有 2 件核酸藥品獲准上市（圖 2）。另觀察 CDER 核准新藥之適應症布局情形，癌症仍為主要之適應症領域，約占三成；其次則為神經科學，約為一成；傳染性疾病及心血管疾病則均有 4 件產品獲准上市，占比為 8%，位居第三。



資料來源：美國 FDA；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理（2022.02）

圖 2 2021 年美國 FDA 核准之新藥藥品類型占比

CBER 在 2021 年亦批准多項生物製劑，包括疫苗、嵌合抗原受體 T 細胞（Chimeric Antigen Receptor T cell, CAR-T 細胞）療法及組織再生等產品。觀察 CBER 核准之產品類型，以疫苗產品件數最多，達 5 件，而用於預防 COVID-19 的 mRNA 疫苗亦在其中；另 CAR-T 細胞療法及組織再生則各有 2 件產品獲得 CBER 核准上市。

2021 年美國 FDA 核准的新藥中，有多項具里程碑意義的產品獲准上市，包括第一個治療阿茲海默症的抗體藥品 Aduhelm (aducanumab)、預防 COVID-19 的 mRNA 疫苗 Comirnaty (tozinameran)、第一個 KRAS^{G12C} 抑製劑 Lumakras (sotorasib)、以及第一個針對 B 細胞成熟抗原 (B-Cell Maturation Antigen, BCMA) 的 CAR-T 細胞治療產品 Abecma (idecabtagene vicleucel) 等，以下分別介紹。

二、第一個號稱可緩解阿茲海默症病程發展之藥品，成為 2021 年最具爭議的產品—Aduhelm

在 Aduhelm 之前，阿茲海默症的治療藥品主要使用乙醯膽鹼酶抑制劑 (acetylcholinesterase inhibitor) 及 NMDA 受體拮抗劑 (NMDA receptor antagonist) 兩大類，其中乙醯膽鹼酶抑制劑可抑制腦中乙醯膽鹼酶，減緩症狀的惡化，而 NMDA 受體拮抗劑則是可降低麩胺酸對腦細胞形成的破壞，兩者均屬於症狀治療，而無法減緩病程的發展，更遑論治癒。

Aduhelm 為 Biogen 所開發的阿茲海默症抗體藥品，患者在用藥後，可觀察到腦中因 β 型類澱粉蛋白 (β -amyloid protein, A β 蛋白) 聚集而產生的蛋白斑塊減少累積，藉由這樣的結果期待可以延緩病情的發展，進而達到治療疾病的目的。但該項藥品的開發過程相當戲劇性，2019 年 3 月因未能在 Aduhelm 的兩個臨床 III 期試驗期中結果找出患者認知改善的療效證據，因此宣布暫停開發。而同年 10 月 Biogen 改變其評估方式，重新分析數據後，發現在臨床 III 期試驗中，Aduhelm 可抑制 A β 蛋白的累積，其中高劑量組別更可抑制 59~71% 的 A β 蛋白斑塊生成，因此 Biogen 再次向美國 FDA 提交審查申請。2020 年美國 FDA 委託成立的獨立專家小組則因無法確認 Aduhelm 之療效，質疑觀察 A β 蛋白斑塊累積的臨床意義而反對核准，而 FDA 仍根據患者腦中的斑塊消失，在 2021 年 6 月加速批准 (accelerated approval) 上市，使得 Aduhelm 成為 2021 年最具爭議的產品。

雖然 Aduhelm 在美國順利上市，但美國 FDA 要求 Biogen 後續應進行確認性試驗，以確定其療效，如最後為負面結果，美國 FDA 將可能取消其加速批准。此外 Aduhelm 在歐洲仍有一段路要走，2021 年 12 月歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 因 Biogen 所提供的臨床資料雖顯示可減少 A β 蛋白斑塊累積，但未有明顯的臨床效果，且雖然高劑量組可更有效的抑制 A β 蛋白斑塊累積，但是可能造成使用者腦部異常腫脹或出血的副作用，因此予以駁回。

而除了取證在美國以外的地區受挫之外，Aduhelm 在銷售方面亦面臨極大的挑戰，以受到質疑的數據取證，且依開始的訂價訂為 56,000 美元，在引發大眾強烈的不滿之後，Biogen 調降售價至 28,200 美元，在種種因素影響下，使 Aduhelm 在 2021 年僅貢獻 Biogen 營收 300 萬元，雖 Aduhelm 取得 CMS 的醫療保險，但因其覆蓋範圍僅限於被核准的臨床試驗中的患者，預估在 2022 年對於 Biogen 的營收貢獻不樂觀。在後續臨床試驗持續進行造成龐大的支持，及市場銷售預期不佳的情形之下，拖累被學名藥及其他競爭者分蝕 Biogen 營運表現，未來如何規劃

Aduhelm 的銷售策略及其臨床驗證結果都將影響 Biogen 的發展。

三、技術逐漸成熟及環境急迫的需求，推動 mRNA 疫苗快速上市－Comirnaty

2020~2021 年無疑是 mRNA 疫苗最風光的年代，受到 COVID-19 疫情的影響，全球經濟陷入癱瘓，民眾的健康也受到嚴重威脅，為加速預防性產品的開發及上市，mRNA 疫苗因其開發原理及流程，使其開發時間相較於過往的蛋白質疫苗快速，從獲得病毒序列之後，最快可在六個星期後產生候選疫苗進入臨床試驗，對於突發的或病毒變異速度快的流行性疾病而言，可以有效解決迫切需要預防性疫苗的問題。

2020 年 1 月 BioNTech 即投入 COVID-19 的 mRNA 疫苗 Comirnaty 開發，同年 3 月 Pfizer 亦與其合作，5 月進行臨床 I/II 期試驗，7 月更是開始臨床 II/III 期試驗，期間滾動式將相關試驗數據提交給法規單位，雖然臨床 II/III 期試驗在當時尚未完成，但相關數據證明其安全性及有效性，因此在 2020 年 12 月美國 FDA 即核准緊急使用授權，後續持續 BioNTech 及 Pfizer 更是持續進行臨床試驗，在 2021 年 8 月取得正式的全面許可（full approval）。Comirnaty 的整體開發時間耗時 1.5 年，相較於過往疫苗的開發時間 10.7 年，明顯縮短，除歸功於 mRNA 的候選疫苗開發時間快之外，法規單位積極配合產品驗證，並在可接受的情況下簡化臨床試驗的程序，亦為 Comirnaty 可這麼快取得上市許可的重要推動力。

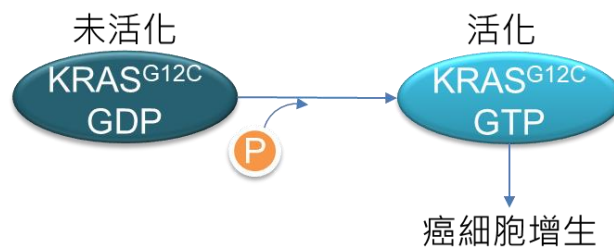
自 2012 年開始，Pfizer 有多項暢銷藥品在各主要市場陸續到期，使 Pfizer 的營收受到壓力，為彌補營收成長的缺口，Pfizer 積極尋找新機制藥品或創新療法以增加產品線及公司競爭力。2015 年 Pfizer 即開始布局 mRNA 技術，並於 2018 年與 BioNTech 合作開發 mRNA 流感疫苗，至 2020 年年初全球爆發 COVID-19 疫情，再次與 BioNTech 合作開發 mRNA COVID-19 疫苗 Comirnaty。而 Comirnaty 除了在疫苗上市速度創下紀錄之外，其銷售成果對於開發廠商的營收貢獻亦不容小覷，根據 Pfizer 在 2022 年 2 月公布的第 4 季財報顯示，2021 年 Pfizer 全年營收為 813 億美元，其中單 Comirnaty 的銷售金額高達 368 億美元，占 Pfizer 營收的 45%，而這樣的結果除了因龐大的市場需求之外，亦受惠於 Pfizer 長期布局 mRNA 疫苗的結果，使 Pfizer 可在疫情初期即投入疫苗產品的開發。

Comirnaty 讓 Pfizer 對於 mRNA 技術更具信心，2021 年年底及 2022 年年初即與多家核酸技術平台公司簽約，如與 Codex DNA 合作，取得合成 DNA 技術，加

速 mRNA 疫苗開發；與基因編輯技術公司 BEAM 合作，取得鹼基基因編輯技術，用於開發罕見遺傳疾病的療法；取得 Acuitas 專屬授權 LNP 技術，包覆 mRNA，使其更加穩定。在嘗到 mRNA 技術所帶來的甜頭之後，未來 Pfizer 仍將持續應用 mRNA 技術於疫苗開發，擴大疫苗產品線，亦將探尋 mRNA 技術未來具可能性的發展。

四、新藥物開發平台克服無法成藥之治療標的—Lumakras

Amgen 所開發之 Lumakras 於 2021 年 5 月獲美國 FDA 上市許可，其適應症為治療 KRAS^{G12C} 突變的晚期局部或轉移性非小細胞肺癌的二線用藥。自 40 多年前，KRAS 被發現為原致癌基因 (proto-oncogene) 後，越來越多的研究顯示許多癌症患者有 KRAS 突變，其中非小細胞肺癌患者約有 1/4 帶有 KRAS 突變，大腸癌約三成，另胰臟癌患者則約有六成。KRAS 突變將造成持續活化，並將訊息傳遞至下游，使抑制細胞凋亡的機制被開啟，讓細胞異常增生，進而形成腫瘤，因此成為癌症治療的重要靶點 (圖 3)。



資料來源：DCB 產資組 ITIS 研究團隊 (2022.02)

圖 3 KRAS^{G12C} 致癌簡圖

但是 KRAS 蛋白質的表面結構平滑，缺乏抗原表位，另 KRAS-GTP 具高結合常數 (association constant, K_a)，一般小分子藥品難與之競爭使 KRAS 回復至為活化狀態，因此使得這個靶點成為難以成藥的蛋白 (undruggable protein)，不易開發藥品進行治療。而因 KRAS 不易成藥，新興藥品開發策略或機制成為，例如 PROTACs、外泌體 (exosomes) 等，被應用於開發 KRAS 標靶藥品，但目前仍在研發階段。

Lumakras 則是反其道而行，未與活化的 KRAS^{G12C} 競爭 GTP 的結合位點，反而針對未活化 KRAS^{G12C} 之小分子標靶藥品，在與未活化 KRAS^{G12C} 結合後，抑制其活化，進而中止癌細胞增生之訊息傳導路徑。Lumakras 之所以能夠攻克不易成藥的 KRAS 這座大山，在於 Amgen 與 Carmot 合作，利用 Carmot 的基於片段的藥

物設計方法 (Fragment-Based Drug Design, FBDD) 尋找 KRAS^{G12C} 候選藥物，以片段結構資料庫篩選可鍵結於作用標的之片段，再將數個片段組合並優化。在 Lumakras 治療 124 名 KRAS^{G12C} 非小細胞肺癌患者的臨床試驗中，其客觀緩解率有 36%，疾病控制率達 81%，另反應持續時間中位數達 10 個月，其研究的結果使美國 FDA 加速批准 Lumakras，從進入臨床試驗至取得上市許可，僅花了 3 年不到的時間即完成。

目前 Lumakras 所布局的適應症除了非小細胞肺癌之外，亦進行大腸癌及胰腺癌的臨床試驗。在 2022 年 2 月的 ASCO 會議中，Amgen 發表 Lumakras 治療 KRAS^{G12C} 晚期胰腺癌的結果具臨床意義，其客觀反應率為 21%，疾病緩解率達到 84%，中位存活期為 6.9 個月，對於五年生存率僅 10% 的胰腺癌患者而言不啻為福音。而靶向不易成藥的靶點及持續擴充的適應症也讓 Lumakras 未來的銷售看漲，自 2021 年 5 月 Lumakras 取得美國上市許可之後，其在 2021 年的銷售總額達到 9,000 萬美元，而根據 Globaldata 的資料顯示，預估 2025 年 Lumakras 的銷售額將達 12.1 億美元，可望邁入暢銷藥物之列。

五、CAR-T 細胞療法擴展適應症領域至多發性骨髓瘤 — Abecma

為了突破暢銷藥物專利到期的困境，Bristol Myers Squibb (BMS) 積極布局新興生物藥品，將資源重新分配，2018 年併購細胞治療廠商 Juno，取得 CAR-T 細胞治療技術。2020 年 BMS 第一個 CAR-T 細胞治療產品 Breyanzi 取得美國 FDA 上市許可，該項產品標靶於 CD19，取得之適應症為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的二線治療。

2021 年 3 月 BMS 與 Bluebird 合作開發的 CAR-T 細胞療法產品 Abecma，成為 BMS 第二個通過美國 FDA 審查的 CAR-T 細胞治療產品，該項產品標靶於 BCMA，用於治療 4 線以上復發或難治型多發性骨髓瘤成年患者。Abecma 為第 1 個針對 BCMA 之 CAR-T 細胞療法，先前的 4 個產品則都是針對 CD19，而這個產品上市後，也讓 BMS 成為第一個也是唯一一個擁有 2 個靶點不同的 CAR-T 細胞治療產品，此外，新的腫瘤抗原標的，也使得 CAR-T 細胞療法可望擴充適應症，增加治療領域。

Abecma 上市後，因為首個多發性骨髓瘤的 CAR-T 細胞療法產品，但無其他同類型的競爭者，且對於多發性骨髓瘤的治療效果佳，因此銷售表現相當亮眼。

根據其臨床試驗結果，總體緩解率達 72%，28% 的患者達到完全緩解；此外，65% 患者的緩解持續至少 12 個月，其治療明顯優於現有標準療法，因此雖然價格昂貴，但市場需求仍高。2021 年 3 月獲准上市，並於 5 月正式於市面銷售，其在 2021 年的銷售額達 1.64 億美元。但 Abecma 出貨發生供不應求的狀況，除了因為市場需求大大超過產能之外，病毒載體的短缺也是影響產量的重要因素。為解決 Abecma 供應短缺的問題，BMS 積極與委託研究開發暨生產服務 (Contract Development and Manufacturing Organization, CDMO) 廠商合作，協助快速生產病毒載體，同時培訓員工以提升 CAR-T 細胞治療產品的產量及工作效率。由 Abecma 的例子可以看到新興療法除了產品的療效確認之外，後續的供應亦相當重要，而為了確保產品足夠滿足市場需求，國際大廠透過委外代工取得病毒載體，並以內部自建提高 CAR-T 細胞治療產品生產效率的方式，建構其供應鏈。

六、結論

回顧 2021 年美國 FDA 審查取得上市取可的產品，其件數未明顯下滑，並由癌症藥品領軍，核准件數最多，另根據 CDER 的資料顯示，2021 年核准的 50 件產品中，有 27 件產品 (54%) 為 First-in-Class 產品，新開發方式如 FBDD 或新興藥物類型如核酸藥品，推動這些新獨特作用機制的產品上市。

自 2020 年 COVID-19 疫情大流行後，對於美國 FDA 的新藥審查工作帶來重大的挑戰，而因為無法進行實地審查，根據 Endpoints News 的資料顯示，在 COVID-19 疫情爆發之前，監管單位每年約 1,000 次的國外藥品檢查，而從 2021 年 4~9 月僅進行 37 項外國藥品檢查，根據 2021 年 11 月美國 FDA 所公布的報告顯示有 55 件產品在審查階段被延誤，使得少數產品無法在 2021 年獲得上市許可。然而為降低相關案件的積壓，自 2021 年 7 月之後，美國 FDA 開始啟動檢查其國內的生產設施工作，為使審查工作能持續，美國 FDA 除要求工廠提供相關生產文件使審查人員可在廠外進行檢查之外，亦運用遠距工具如視訊訪視、審查等進行藥品的監管，維持穩定的審查步伐並核准新藥上市。

雖然面臨審查上的重大挑戰，但是受到新興技術漸趨成熟及市場需求的迫切性影響，2021 年美國 FDA 仍通過多件具里程碑意義的產品的上市申請，如不易成藥的靶點-KRAS 抑制劑、COVID-19 的 mRNA 疫苗及阿茲海默症抗體藥品等，而在安全性及有效性提升的前提下，美國 FDA 勇於嘗試創新的作用標靶及新興藥物類型，期待能滿足疾病治療的需求，增加病患的福祉。

為了減少上市產品專利到期對公司營收的影響，或尋找競爭者較少、發展機會較多的市場，藥廠積極布局新作用標的或新藥品類型。而從 2021 年被美國 FDA 核准的新藥可以看到，越來越多新作用標的或新藥品類型上市。另觀察這些新藥上市後的情形可以發現，新藥的開發除了產品療效確認之外，後續的訂價策略、生產供應等亦須及早進行考慮及規劃，避免在產品取得上市許可後，與 Biogen 及 BMS 一樣分別面臨定價爭議及供貨不及的狀況，影響公司銷售表現。國內亦有多家新藥開發廠商，布局新作用標的或新藥品類型，借鏡這些上市藥品及其上市後之情形，擬定產品的定位、方向及商業化策略，有助於降低發展的阻力，使新藥開發及商業化的路程更加順利。

(本文作者為生技中心執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>