2019-02-25

**陳如月**

**2019年值得關注的上市新藥 (2之2)**

**接續上週～。**

1. **LentiGlobin TDT – 歐洲第一個基因療法**

基因治療公司Bluebird Bio的首個產品有望在今年獲得核准，預計歐洲將先於美國獲得核准。總部位於麻塞諸塞州的Bluebird Bio公司去年向EMA申請LentiGlobin TDT的基因治療，一種治療青少年和成人患者的輸血依賴乙型地中海型貧血 (transfusion- dependent β-thalassemia，TDT) 和non-β0/β0基因型。

兩項對嚴重遺傳性血液疾病的研究的關鍵數據表明，基因療法可以透過為許多患者提供治癒方法，從而改變對這種疾病的治療方式。在最近發表的一項研究中，8名患者中有7名不再需要長期輸血，繼續顯示正常的血紅素水準。

Bluebird公司表示，之所以決定先在歐洲申請查登，部分原因是LentiGlobin獲得EMA的快速通道認定，它允許對數據需求和突破性療法中的試驗設計進行早期討論。

分析師William Blair預測，LentiGlobin在TDT最終可能達到8億美元的全球峰值營收，但這將取決它在更難治療的β0/β0基因型患者的療效，這些患者的地中海型貧血更為嚴重。

分析人士預測，此藥的價格將在每次治療55萬美元 (472,000歐元) 左右，與傳統幹細胞療法50萬~100萬美元的費用相比，是有利的。

與總部位於麻薩諸塞州的基因治療公司Spark Therapeutics不同的是，Bluebird選擇在歐洲和美國銷售自己的產品。該公司已經在歐洲建立了一個法規、行銷和市場准入團隊，並正在與歐洲大陸的支付方進行深入討論，包括以財務為基礎的支付系統。

1. **Daurismo – 新一波的AML治療**

在多年沒有新療法的情況下，急性骨髓性白血病（acute myeloid leukaemia，AML) 的治療將迎來快速變化，這要歸功於一波競爭產品的上市。

這些包括Pfizer的Daurismo，第一個被核准用於血癌的smoothened (SMO)受體抑制劑。USFDA在2018年11月下旬核准了Daurismo (glasdegib)與低劑量cytarabine併用，用於75歲或75歲以上新確診的AML患者，這些患者太過虛弱，無法接受密集化療。

USFDA還核准了AbbVie和Roche的Venclexta (venetoclax)與cytarabine或去甲基化藥物 (azacitidine或decitabine)給予完全相同的適應症–增加患者群體的選擇，經過幾十年的停滯，新藥總數在過去幾年增加到7個。為支援 Daurismo的上市申請而提交的第2階段資料顯示，在這些患者中，Daurismo併用cytarabine可降低54%的死亡風險。

這種小分子藥物阻斷了音蝟因子路徑的一部分，這也是其他癌症藥物的目標，包括Roche的Erivedge (vismodegib) 和Novartis的Odomzo (sonidegib)的基底細胞癌，其患者人數比AML少。

Credit Suisse分析師預測，如果Pfizer也能在骨髓增生不良症候群 (myelodysplastic syndrome，MDS)、急性淋巴性白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）、慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia，CML) 和實質固態瘤(solid tumors)等其他適應症獲得核准，到2020年，AML的核准可能會使glasdegib成為一個價值4.5億美元的產品。

與此同時，Venclexta的最新核准增加AbbVie和Roche的BCL-2的抑制劑的成長動能，該藥也被申請核准用於治療以前未接受密集化療的AML患者，以及現有的慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia，CLL) 適應症。EvaluatePharma預測，到 2024年，它可能成為一個價值近25億美元的產品，前提是它還可以獲得AML和多發性骨髓瘤（multiple myeloma）等其他適應症。

1. **Vitrakvi –免疫腫瘤學市場的新成員**

2018年早些時候，當它的PD-1抑制劑Keytruda (pembrolizumab)被用於一種被稱為高頻率微小衛星不穩定性(MSI-H)的生物標誌的癌症時，MSD成為第一家獲得「組織未定性（tissue-agnostic）[[1]](#footnote-1)」藥品核准的公司。

MSD因為Kytruda而在免疫檢查點抑制劑免疫腫瘤(immuno-oncology，IO) 似乎佔據了主導地位，但是透過新的IO製劑，市場仍有成長空間。

這尤其適用於相當比例的患者，他們對任何現有的IO治療都沒有反應。Vitrakvi (larotrectinib) 在2018年11月下旬獲得USFDA 核准，用於治療任何具有神經營養酪氨酸受體激酶 (neurotrophic tyrosine receptor kinase，NTRK) 基因融合的實質固態瘤。NTRK基因融合可產生TRK，TRKㄧ種促進腫瘤生長的蛋白質家族。

這是Loxo Oncology及其行銷夥伴Bayer在美國獲得的首個產品核准，成為第二個獲得USFDA支持的藥物，該藥物治療癌症是基於一種特定的基因突變而非其在體內的位置。

在歐洲，larotrectinib的行銷申請於去年8月提交給EMA，有望在2019年年中獲得核准。

Oppenheimer的分析師預測，由於臨床試驗取得了令人印象深刻的成果，到2024年，Vikrakvi的年銷售額將成長到10億美元以上。NTRK融合是罕見的– Loxo估計，美國每年大約有2,500至3,000個晚期NTRK融合癌症的新病例–因此，Loxo和Bayer面臨的最大挑戰將是鼓勵腫瘤學家進行檢測，並確定可能符合使用Vitrakvi的患者。Vikrakvi將以ㄧ年 393,600美元較高的價格上市。

不過，Bayer將為那些在三個月內沒有看到藥物療效的患者提供退款。目前還沒有NTRK融合的配套診斷，因此需要透過免疫組織化學或基因定序方法等基因體分析技術來識別患者，而這些技術往往只能透過專業中心獲得。

該公司表示，對所有年齡的晚期實質固態瘤患者進行篩檢，以獲得 "可操作的基因組洞察"，對於改善護理或納入臨床試驗至關重要。Loxo已經在主要競爭對手Roche的entrectinib之前上市。Roche正在進行後期臨床試驗，可能會在今年年底前申請許可。

1. **Erleada – 下一代前列腺癌治療**

Johnson & Johnson於2018年2月獲得USFDA對Erleada的核准，並在歐洲第一個獲得核准作為非轉移性、去勢療法無效前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer，CRPC) 的治療方法。

Erleada (apalutamide) 是第一個在無轉移存活率(metastasis-free survival，MFS)的基礎上核准的藥物，這個試驗終點從未在任何USFDA癌症藥物批准中使用過。分析師們相信，此藥的銷售額可能達到17億美元左右的峰值，但將面臨Pfizer和Astellas現有的 Xtandi的激烈競爭。

大約10-20%的前列腺癌患者是去勢抗性的，其中多達16%的患者沒有證據表明癌症在去勢抗性診斷時已經擴散。

在非轉移性CRPC患者中，延遲轉移的發展和進展到晚期前列腺癌有很高的未滿足需求。

Erleada是根據SPARTAN試驗的數據獲得核准的，該試驗涉及1200多名非轉移性CRPC患者，他們在接受性腺激素釋放素(gonadotropin- releasing hormone，GnRH) 類似物或手術去勢的基礎上，接受了Erleada或安慰劑的治療。

服用Erleada的患者的MFS中位數為40.5個月，安慰劑組為16.2個月。J&J之所以需要上市此藥，是因為其現有的前列腺癌重磅藥Zytiga在美國正面臨學名藥的競爭，在美國的銷售占該藥25億美元營收的一半。

這也讓J&J在與Pfizer和Astellas及其Xtandi產品的大市場爭奪戰中獲得支持。根據在PROSPER試驗MFS數據優勢，Xtandi也已在美國和歐盟申請非轉移性CRPC許可。

1. **Buvidal – 鴉片類藥物依賴治療的進展**

自20世紀90年代OxyContin和Vicodin等處方藥成為治療多種病症的常用藥物以來，美國的鴉片類物質成癮激增。

去年，超過47,600名美國人死於鴉片類藥物過量。在美國，約有250萬人被診斷出鴉片類物質依賴，近100萬人正在接受治療。

雖然這個問題在歐洲沒有那麼嚴重，但在整個歐洲大陸，它仍然是一個重大和日益嚴重的問題。

現在，對治療的需求越來越大，這些治療可以幫助依賴這些處方藥的病人，或者幫助許多人過渡到街頭毒品。今年鴉片類物質依賴治療市場的新產品是CAM2038，由總部位於瑞典Lund的Camurus行銷。

CAM2038是一種注射液，它能緩慢地將治療鴉片類成癮的最常見藥物buprenorphine釋放到體內，從而消除了對每日劑量的需求，也消除該物質進入黑市的風險。

該產品於2018年11月獲得EMA核准，並於12月26日獲得USFDA核准。Camurus目前正準備最早在今年1月在第一個歐洲市場推出這種藥物，預計2019年期間此藥的銷量將非常可觀，不過還需要3到6個月的時間才能實現成長。從長期來看，預計美國市場的接受治療患者人數的占率為10%，即年銷售額約14億美元。

美國鴉片類物質成癮治療市場目前由Indivor的Suboxone主導，這是一天一次的舌下錠。CAM2038等療法的優點是，患者可以連續接受治療，而不會有錯過劑量的風險，也不必在兩次注射之間到診所就診。

雖然目前的大多數療法都是每日給藥，但長效注射的使用預計在未來幾年將會增加。與Indivor銷售的類似藥相比，這種藥具有靈活性的優勢。注射量較低，可以每週或每月注射一次，也可以給身體的不同部位注射。

**12/13. Upadacitinib + Risankizumab – 雙消炎重磅藥正在興起**

201年，全球最暢銷藥Humira在歐洲的市場專營權被生物相似藥競爭對手奪走，AbbVie很清楚美國的專利即將在2022年到期。

對該公司來說，好消息是，不只一個而是兩個潛力**重磅藥可能在2019年獲得核准**：Upadacitinib (AbbVie) 用於類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis，RA）和risankizumab (與Boehringer Ingelheim共同銷售)用於乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)、克隆氏症(Crohn’s disease)、和其他發炎狀態。

2018年，Humira的營收約200億美元，這意味著AbbVie很快就會有一個非常大的營收缺口要填補。該公司將upadacitinib視為其後Humira投資組合的關鍵組成部分，並預測該藥最終可能達到65億美元的年銷售額，而risankizumab可能再增加40億~50億美元。

AbbVie發表有關治療乾癬的risankizumab候選藥物和upadacitinib治療異位性皮膚炎的新數據，這些數據顯示，AbbVie正在發展一個潛在利潤豐厚的皮膚科專營權的方式。該公司於2018年12月20日宣布在美國和歐洲申請upadacitinib，預計今年年初申請risankizumab。

2018年，針對乾癬的interleukin-23抑制劑risankizumab進行的三項研究，在監管機構可能核准該藥之前，證實了該藥的有效性。該公司還公佈了其JAK1抑制劑upadacitinib在異位性皮膚炎的中期數據，為其在類風濕關節炎方面的早期成功增加了一項臨床優勢。對於risankizumab來說，這些新數據對於幫助AbbVie將其IL-23抑制劑與Novartis、Lilly、和 J&J等公司的乾癬新療法在日益擁擠的市場區分開來可能非常重要。

分析集中在兩項研究的患者報告結果數據上。這兩項研究將risankizumab與J&J每年40億美元的IL-12/IL-23抑制劑Stelara (ustekinumab)進行比較，和一項對照其自身的Humira比較。分析顯示，在risankizumab一年的治療後，56%的患者無症狀，而Stelara組為30%。

相對於Humira，AbbVie的藥在生活品質方面有顯著改善，相對於Stelara，在焦慮和抑鬱方面也有顯著改善。在不因皮膚疾病導致工作效率下降問題上，risankizumab的表現優於兩種對照藥。

同時，upadacitinib的2b階段結果顯示，該藥能夠改善中度至重度異位性皮膚炎 (濕疹) 患者的皮膚病灶和搔癢，在所有測試劑量中均有療效，持續治療效果超過32週。

Upadacitinib已經在異位性皮膚炎進行第3階段試驗，並在2018年初從USFDA獲得此適應症的突破性療法認定 (breakthrough designation，BTD) 。AbbVie在類風濕關節炎方面進行了五項試驗，在2018年12月提出申請。

有關異位性皮膚炎的新數據為這藥提供了新的證據，一些分析師預測，此藥可能會打開一個10億美元以上的市場，不過AbbVie並不是唯一看重它的口服JAK抑制劑開發商。Lilly已被核准的Olumiant (baricitinib) 和Pfizer的PF-04965842是Abbvie的upadacitinib的競爭對手，但是Gilead和Galapagos的filgotinib (AbbVie遺棄的) 現在看起來是最大的競爭威脅。它也在異位性皮膚炎的第二階段試驗中。

在競爭日益激烈的中度至重度亁癬市場中取得市佔率，Risankizumab幾乎不可避免地會有一個艱困時間，有幾種新的注射劑和潛在的新的口服療法，如BMS等的Tyk抑制劑，但結果數據可以幫助AbbVie說服處方者支持該藥，前提是它獲得監管機構的核准。

同樣，upadacitinib在類風濕關節炎和異位性皮膚炎方面都將面臨競爭，特別是來自filgotinib的競爭。最後，2019年整個歐洲對Humira生物相似藥的需求將迅速增加，這也是抑制對新藥需求的另一個因素，並提高這些治療領域價格和競爭的風險。

(取材自PMLiVE)

–End–

1. Tissue-agnostic（組織未定性）癌症藥物是指不以癌症發生器官或組織類別為適應症範圍界定的藥物 [↑](#footnote-ref-1)