

Обзор лекарственных средств, одобренных национальным регуляторным ведомством США (FDA) в 2021 году

Подготовлено К.В. Балакиным и С.О. Бачуриным по материалам:

- *New Drug Therapy Approvals 2021. FDA's Center for Drug Evaluation and Research, Jan. 2022.*
<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>
- *A. Mullard. 2021 FDA approvals. Nature Rev. Drug Disc. V.21, February 2022, p.83-88.*
- *D. Halford. New drug approvals held steady in 2021. Chem. Eng. News., 2022, 100, 2.*
<https://cen.acs.org/content/cen/sections/drugs-approved-in-2021.html>

Обзор лекарственных средств, одобренных национальным регуляторным ведомством США (FDA) в 2021 году

Подготовлено К.В. Балакиным и С.О. Бачуриным по материалам:

- *New Drug Therapy Approvals 2021. FDA's Center for Drug Evaluation and Research, Jan. 2022.*
<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>
- *A. Mullard. 2021 FDA approvals. Nature Rev. Drug Disc. V.21, February 2022, p.83-88.*
- *D. Halford. New drug approvals held steady in 2021. Chem. Eng. News., 2022, 100, 2.*
<https://cen.acs.org/content/cen/sections/drugs-approved-in-2021.html>

Национальное регуляторное ведомство США по контролю за лекарственными и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration, FDA) уже многие годы является наиболее авторитетной в мире организацией подобного профиля. Это связано с рядом факторов, включая огромные объемы внутреннего фармацевтического и продовольственного рынка США, многоуровневой статистикой по различным аспектам деятельности, высоким уровнем инновационности регистрируемых лекарственных препаратов. FDA США является своеобразным барометром современных тенденций на мировом рынке фармацевтической разработки, а лекарственные препараты, получающие одобрение FDA, задают долгосрочные тренды всей глобальной фарминдустрии. Не случайным поэтому является огромный интерес мирового профессионального сообщества к новым лекарственным препаратам, ежегодно одобряемым FDA.

В 2021 году Центр оценки и исследования лекарственных средств (CDER) FDA одобрил 50 новых терапевтических средств по сравнению с 53мя в 2020 году (рис. 1, табл. 1).

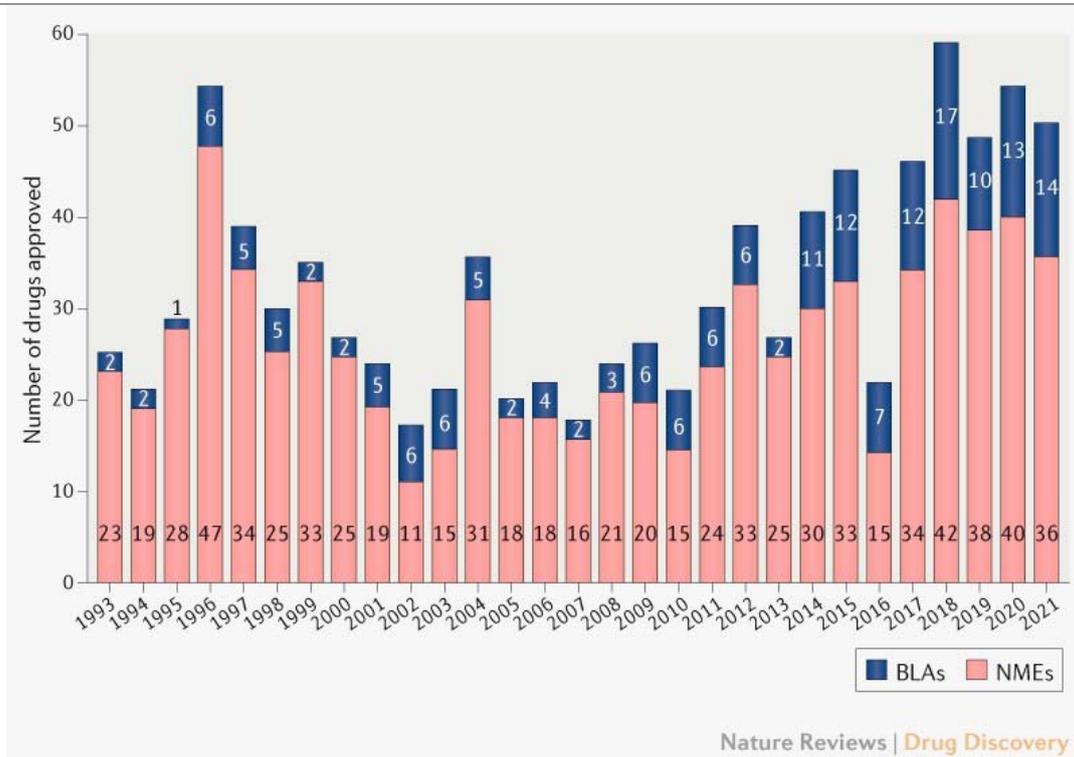


Рис. 1. Количество препаратов, ежегодно одобренных FDA с 1993 года. Ежегодное количество новых молекулярных соединений (NME) и лицензионных заявок на биологические препараты (BLA), одобренных Центром по оценке и исследованию лекарственных средств FDA (CDER). Вакцины и генотерапевтики не включены.

Количество препаратов, одобренных FDA в 2021 году, соответствовало тенденциям последних нескольких лет, несмотря на продолжающееся влияние COVID-19. Средний показатель за 5 лет составляет 51 препарат в год. Десятилетие назад этот показатель составлял 24 препарата в год.

Табл. 1. Препараты, одобренные CDER FDA в 2021 г.

препарат (наименование бренда)	спонсор	механизм	терапевтическая область	регуляторный статус
Vericiguat (Verquvo)	Merck & Co./Bayer	стимулятор sGC	хроническая сердечная недостаточность	P
Cabotegravir; rilpivirine (Cabenuva Kit)	ViiV	INSTI и NNRTI	инфекция ВИЧ-1	P
Voclosporin (Lupkynis)	Aurinia	Ингибитор кальциневрина	волчаночный нефрит	P
Teapotinib (Tepmetko)	EMD Serono	ингибитор MET киназы	немелкоклеточный рак легких	P, O, A
Umbralisib (Ukoniq)	TG Therapeutics	ингибитор PI3Kδ и CK1ε	MZL, фолликулярная лимфома	P, O, B, A
Evinacumab (Evkeeza) ^a	Regeneron	ANGPTL3- специфическое mAb	HoFH	P, O, B
Trilaciclib (Cosela)	G1 Therapeutics	ингибитор киназ CDK4 и CDK6	миелосуппрессия, индуцированная химиотерапией	P, B
Casimersen (Amondys 45)	Sarepta	ASO с пропуском экзона 45	DMD	P, O, A
Fosdenopterin (Nulibry)	BridgeBio	cPMP	MoCD, тип A	P, O, B
Melphalan flufenamide (Pepaxto) ^b	Oncopeptides	Пептид- конъюгированный алкилирующий препарат	множественная миелома	P, O, A
Dexmethylphenidate; serdexmethylphenidate (Azstarys)	Commave Therapeutics	ЦНС-стимулянт	ADHD	S
Tivozanib (Fotivda)	Aveo	ингибитор киназы VEGFR	ренально-клеточная карцинома	S
Ponesimod (Ponvory)	J&J	модулятор рецептора S1P	рецидивирующий рассеянный склероз	S
Dasiglucagon (Zegalogue)	Zealand Pharma	агонист рецептора глюкагона	тяжелая гипогликемия	S
Viloxazine (Qelbree)	Supernus	SNRI	ADHD	S

Drospirenone; estetrol (Nextstellis)	Mayne Pharma	аналоги спиронолактона и эстрогена	предотвращение беременности	S
Dostarlimab (Jemperli) ^a	GlaxoSmithKline	PD1-специфическое mAb	рак эндометрия	P, B, A
Loncastuximab tesirine (Zynlonta) ^a	ADC Therapeutics	CD19-специфический ADC	B-клеточная лимфома	P, O, A
Pegcetacoplan (Empaveli)	Apellis	Ингибитор C3 белка комплемента	PNH	P, O
Amivantamab (Rybrevant) ^a	J&J	EGFR×METR биспецифическое антитело	NSCLC, мутантный по экзону 20 гена EGFR	P, B, A
Piflufolostat F-18 (Pylarify)	Progenics	Радиоактивно меченый агент для визуализации PSMA	визуализация рака простаты	P
Infigratinib (Truseltiq)	BridgeBio	ингибитор киназы FGFR2	рак желчных протоков с мутацией FGFR2	P, O, A
Sotorasib (Lumakras)	Amgen	ингибитор KRAS-G12C	NSCLC с мутацией KRAS ^{G12C}	P, O, B, A
Olanzapine; samidorphan (Lybalvi)	Alkermes	Атипичный антипсихотик и опиоидный антагонист	шизофрения и биполярное расстройство	S
Ibrexafungerp (Brexafemme)	Scynexis	Тритерпеноид противогрибковый	вульвовагинальный кандидоз	P
Aducanumab (Aduhelm) ^a	Biogen/Eisai	амилоид-β-специфическое mAb	Болезнь Альцгеймера	P, A
Asparaginase erwinia chrysanthemi (Rylaze) ^a	Jazz	рекомбинантный аспарагин-специфический фермент	ALL и LBL, у пациентов с аллергией на продукты, полученные из <i>E. coli</i>	S, O
Finerenone (Kerendia)	Bayer	нестероидный антагонист MR	СКД при диабете типа 2	P
Fexinidazole (Fexinidazole)	Sanofi/DNDi	нитроимидазол противомикробный	сонная болезнь	P, O
Belumosudil (Rezurock)	Kadmon	ингибитор киназы ROCK2	хроническая GVHD	P, O, B
Odevixibat (Bylvay)	Albireo	ингибитор IBAT	прурит при PFIC	P, O
Anifrolumab (Saphnelo) ^a	AstraZeneca	IFNAR-специфическое mAb	SLE	S
Avalglucosidase alfa (Nexviazyme) ^a	Sanofi	рекомбинантная α-глюкозидаза	болезнь Помпе	P, O, B

Belzutifan (Welireg)	Merck & Co.	ингибитор HIF-2 α	болезнь фон Гиппеля-Линдау	P, O
Difelikefalin (Korsuva)	Cara Therapeutics	агонист κ -опиоидных рецепторов	прурит, связанный с ЦП	P, B
Lonapegsomatropin (Skytrofa) ^a	Ascendis Pharma	ПЭГилированный гормон роста человека	Нарушение роста вследствие GHD	S, O
Mobocertinib (Exkivity)	Takeda	ингибитор киназы EGFR	NSCLC, мутантный по экзону 20 гена EGFR	P, O, B, A
Tisotumab vedotin (Tivdak) ^a	Seagen/Genmab	ADC, специфичный к тканевому фактору	рак шейки матки	P, A
Atogepant (Qulipta)	AbbVie	антагонист рецептора CGRP	эпизодическая мигрень	S
Maralixibat (Livmarli)	Mirum	ингибитор IBAT	Прурит при синдроме Алагиля	P, O, B
Avacopan (Tavneos)	ChemoCentryx	антагонист рецептора комплемента 5a	ANCA-ассоциированный васкулит	S, O
Asciminib (Scemblix)	Novartis	ингибитор киназы ABL/BCR-ABL1	Ph ⁺ CML	P, O, B, A
Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ^a	PharmaEssentia	ПЭГилированный интерферон α -2b	Истинная полицитемия	S, O
Vosoritide (Voxzogo)	Biomarin	аналог CNP	Ахондроплазия	P, O, A
Maribavir (Livtency)	Takeda	ингибитор киназы pUL97 цитомегаловируса	посттрансплантационная инфекция CMV	P, O, B
Pafolacianine (Cytalux)	On Target Labs	агент для флуоресцентной визуализации	визуализация рака яичников	P, O
Efgartigimod alfa (Vyvgart) ^a	Argenx	FcRn-связывающийся фрагмент Fc	миастения гравис	S, O
Tezepelumab (Tezspire) ^a	AstraZeneca/Amgen	TSLP-специфичное mAb	Тяжелая форма астмы	P
Inclisiran (Leqvio)	Novartis/Alnylam	PCSK9-специфичная siRNA	HeFH или ASCVD	S
Tralokinumab (Adbry) ^a	LEO Pharma	IL-13-специфичное mAb	атопический дерматит	S

^aОдобрено как биологическое средство. ^bОтозвано в конце года. A – ускоренная процедура одобрения; ADC – конъюгат антитело-лекарство; ADHD – синдром дефицита внимания и гиперактивности; ALL – острый лимфобластный лейкоз; ASCVD – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ASO – антисмысловый олигонуклеотид; B – прорывное средство; CKD – хроническая болезнь почек; CMV – цитомегаловирус; CNP – натрийуретический пептид типа C; cPMP – циклический пираноптерин монофосфат; DMD – мышечная дистрофия Дюшенна; FR – фолатный рецептор; GHD – дефицит гормона роста; GVHD –

болезнь "трансплантат против хозяина"; HeFH – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; HoFH – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия; IBAT – транспортер желчных кислот; INSTI – ингибитор переноса нити интегразы; J&J – Johnson & Johnson; LBL – лимфобластная лимфома; mAb – моноклональное антитело; MoCD – дефицит кофактора молибдена; MR – минералокортикоидный рецептор; MZL – лимфома маргинальной зоны; NSCLC – немелкоклеточный рак легкого; NNRTI – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; O – орфанный препарат; P – приоритетный препарат; PFIC – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз; Ph+ CML – хронический миелоидный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой; PSMA – простата-специфический мембранный антиген; PNH – пароксизмальная ночная гемоглобинурия; S – стандарт; SIP – сфингозин-1-фосфат; sGC – растворимая гуанилатциклаза; siRNA – малая интерферирующая РНК; SLE – системная красная волчанка; SNRI – селективный ингибитор обратного захвата норадреналина; TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин.

В дополнение к указанным в Табл. 1 препаратам, Центр по оценке и исследованию биологических препаратов FDA (CBER) одобрил ряд вакцин, включая нашушевшую мРНК-вакцину компании Pfizer, и CAR-T клеточные продукты (Табл. 2). Разрешения на экстренное использование (EUA) также получили ряд антител и пероральных противовирусных препаратов для COVID-19 (Табл. 3). Следует отметить, что одобрения по линии CBER и EUA не включаются в официальный ежегодный список новых препаратов FDA.

Табл. 2. Препараты, одобренные в 2021 году Центром по оценке и исследованию биологических препаратов FDA (CBER).

Биологический препарат	Спонсор	Тип препарата	Терапевтическая индикация
Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)	BMS/Juno	CD19-специфичная CAR-T клеточная терапия	DLBCL
Idecabtagene vicleucel (Abecma)	BMS/Celgene	BCMA-специфичная CAR-T клеточная терапия	множественная миелома
Pneumar 20	Pfizer	Пневмококковая 20-валентная конъюгированная вакцина	профилактика инфекции <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Vaxneuvance	Merck & Co.	Пневмококковая 15-валентная конъюгированная вакцина	профилактика инфекции <i>Streptococcus pneumoniae</i>
TicoVac	Pfizer	вакцина для профилактики клещевого энцефалита	профилактика клещевого энцефалита
Comirnaty	Pfizer/BioNTech	мРНК-вакцина	профилактика COVID-19
Rethymic	Enzyvant	Аллогенная переработанная ткань тимуса	врожденная атимия

CAR – химерный антигенный рецептор; DLBCL – диффузная большая В-клеточная лимфома. Источник: FDA.

Табл. 3. Препараты, получившие в 2021 г. разрешение на экстренное использование (EUA).

Препарат	Спонсор	Тип препарата	Терапевтическая индикация
JNJ-78436735	J&J	вирусная векторная вакцина	профилактика COVID-19
Bamlanivimab plus etesevimab	Eli Lilly	S-белок-специфичные mAbs	легкие и умеренные формы COVID-19
Sotrovimab	GlaxoSmithKline	S-белок-специфичные mAbs	легкие и умеренные формы COVID-19
Tixagevimab plus cilgavimab	AstraZeneca	S-белок-специфичные mAbs	профилактика COVID-19
Nirmatrelvir plus ritonavir	Pfizer	комбинация ингибиторов MPRO и цитохрома р450	легкие и умеренные формы COVID-19
Molnupiravir	Merck & Co.	нуклеозидный аналог	легкие и умеренные формы COVID-19

EUA – разрешение на экстренное использование; MPRO – основная протеаза SARS-CoV-2. Источник: FDA.

Противоопухолевые лекарства традиционно доминируют: на них приходится 15 (30%) новых препаратов в списке FDA (рис. 2), а средний 5-летний показатель для противоопухолевых препаратов составляет 28%. Второе место по этому показателю уже третий год подряд занимают неврологические препараты – 5 (10%) новых одобренных средств. Средства терапии инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний поделили третье место, получив по 4 (8%) одобрения.

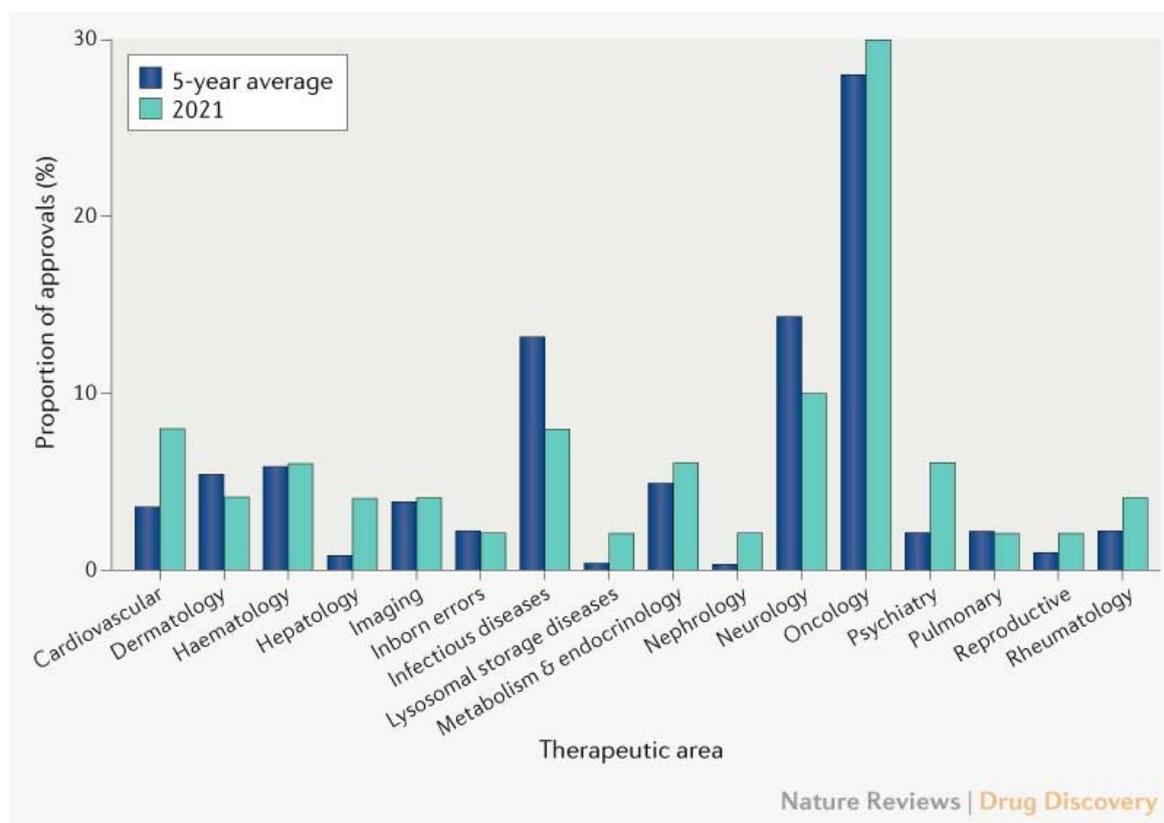


Рис. 2. Препараты, одобренные CDER в соответствии с терапевтическими направлениями.

На рис. 3 представлено распределение одобренных препаратов по типу соединений. Традиционным лидером являются низкомолекулярные соединения (34 препарата), однако все более значимую и ежегодно усиливающуюся конкуренцию им составляют биологические продукты, которые представлены в 2021 году четырнадцатью белками и двумя олигонуклеотидами. Одобрения CDER получили шесть антител (одно из которых стало сотым за всю историю), два конъюгата антитело-лекарство (ADC), биспецифическое антитело, модифицированный белок и два олигонуклеотидных препарата.

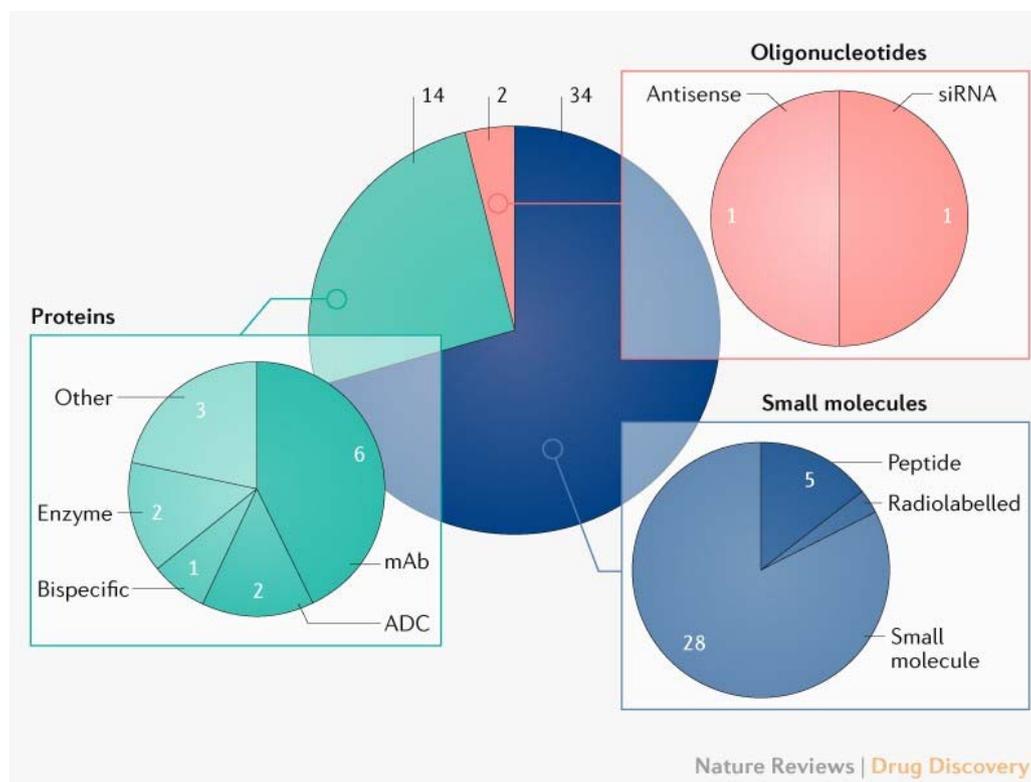


Рис. 3. Типы препаратов по химической природе. Низкомолекулярные соединения, пептиды длиной до 40 аминокислот и олигонуклеотиды FDA относит к новым молекулярным объектам (NME). Препараты на основе белков утверждаются через заявки на получение лицензий на биологические препараты (BLA). ADC – конъюгат антитело-лекарственный препарат; mAb – моноклональное антитело.

Особенностью регистрационной политики FDA является дополнительное ранжирование новых препаратов как по оригинальности (рис.4), так и в соответствии со степенью приоритетности, необходимости ускоренного внедрения и пр. (рис. 5). Более половины (54%) всех зарегистрированных лекарственных соединений относятся к «пионерским» препаратам - первым в своем классе («first-in-class»). 34 Препарата (68%) получили в 2021 году статус «приоритетных» (“Priority”), поскольку они, как ожидает FDA, предлагают "значительные улучшения" по сравнению со стандартом лечения. Статус "прорывных" (“Breakthrough”), т.е. высоко-инновационных терапевтических средств, которые способны обеспечить совершенно новые возможности по сравнению с имеющимися методами лечения получили 14 (28%) препаратов. Статус "орфанных" (“Orphan”), то есть средств лечения заболеваний, которыми страдают менее 200 000 человек в США, был присвоен 26 (52%) препаратам. Ускоренное одобрение (“Accelerated”) получили 14 (28%) препаратов на основании улучшения

суррогатных, непрямых показателей эффективности, которые, по мнению FDA, с достаточной вероятностью предсказывают клиническую пользу.

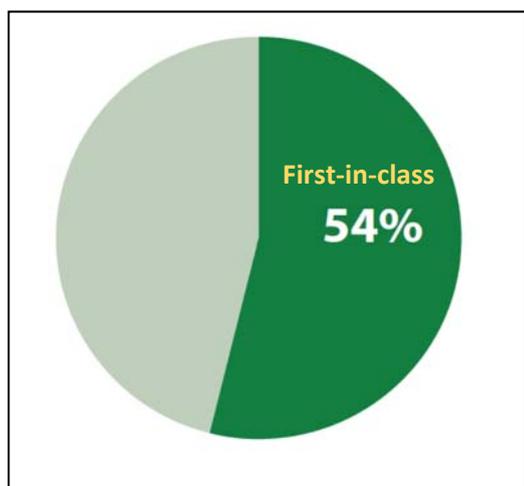


Рис.4. CDER определило 27 из 50 (54%) одобренных препаратов как «first-in-class», что означает первый одобренный препарат в данном классе соединений.

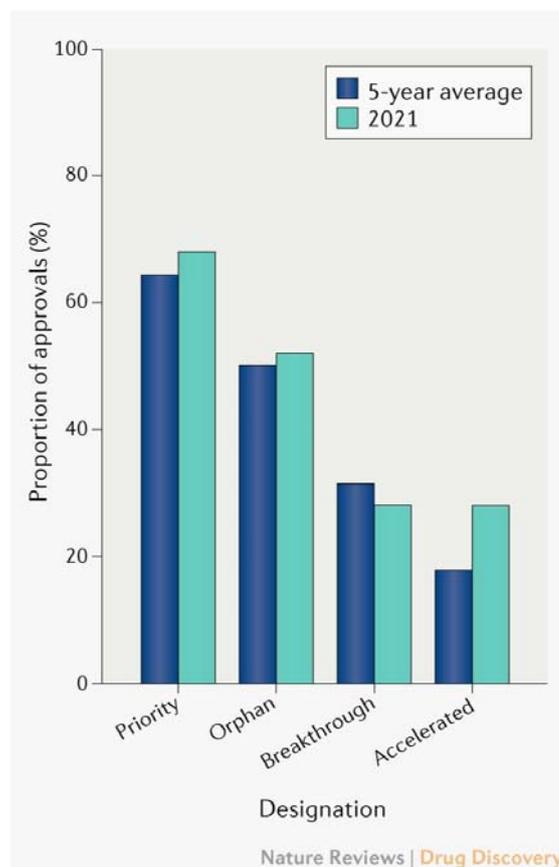


Рис. 5. Распределение одобренных лекарств по приоритетам.

Однако прогнозируемый потенциал продаж одобренных в 2021 году препаратов оказался ниже, чем в предшествующие годы. В соответствии с прогнозами системы Cortellis компании Clarivate Analytics, только 13 одобренных CDER препаратов достигнут статуса блокбастеров (Табл. 4). Анализ Boston Consulting Group говорит о том, что средний пик продаж составляет \$1,3 млрд, а медиана – \$0,5 млрд. Если исключить вакцину против COVID-19, средний показатель упадет до \$0,8 млрд.

Табл 4. Препараты, претендующие на статус «блокбастеров».

Препарат (спонсор)	Прогноз продаж на 2027 г. (US\$ млрд)
Comirnaty (Pfizer)	35 (прогноз на 2021 г.)
Pevnar 20 (Pfizer)	4.4
Aducanumab (Biogen)	4.1
Finerenone (Bayer)	1.9
Sotorasib (Amgen)	1.6

Inclisiran (Novartis)	1.4 (прогноз на 2025 г.)
Tezepelumab (AstraZeneca/Amgen)	1.4
Avacopan (ChemoCentryx)	1.4
Idecabtagene vicleucel (BMS)	1.3
Atogepant (AbbVie)	1.3
Vaxneuvance (Merck & Co.)	1.2
Lisocabtagene maraleucel (BMS)	1.1
Lonapegsomatropin (Ascendis)	1.1

Краткий обзор отдельных препаратов

Рекордные продажи вакцин. Вакцины, одобренные СВЕР, оказались настоящими звездами 2021 года по объемам рыночных продаж. Особенно впечатляющие результаты показала мРНК-вакцина **тозинамеран** от Pfizer и BioNTech. BioNTech начала работу над этой мРНК-вакциной для COVID-19 в январе 2020 года, а в марте заключила партнерство с Pfizer. В июле начались испытания фазы II/III, в ходе которых были получены данные по безопасности и эффективности для получения разрешения EUA к декабрю 2020 года. Полное одобрение было получено в августе 2021 года, всего через 1,5 года после начала программы разработки. Следует отметить, что средний срок от момента начала разработки до получения одобрения для вакцин составляет 10,7 лет. Тозинамеран также бьет исторические коммерческие рекорды. Аналитики прогнозируют объем продаж в 2021 году на сумму более \$35 млрд, что существенно превышает результат занявшего второе место 19-летнего TNF-блокатора адалимумаба компании AbbVie – \$21 млрд. Предыдущий лучший коммерческий результат для впервые выпущенного на рынок продукта был у противовирусной комбинации ледипасвир/софосбувир компании Gilead, которая заработала более \$10 млрд в первый год своего появления на рынке лечения инфекции вируса гепатита С.

Другая противоковидная вакцина **элазомеран (Spikevax)** компании Moderna показывает близкие результаты как по скорости внедрения, так и по прибыльности. Она также получила EUA на COVID-19 в декабре 2020 года. Полное одобрение FDA ожидается к апрелю 2022 года. Аналитики прогнозируют, что в 2021 году объем продаж элазомерана составит более 17 миллиардов долларов.

Эти успехи вызвали всплеск инвестиций в технологию мРНК – для лечения гриппа, других инфекционных заболеваний и рака. **Превнар 20**, 20-валентная конъюгированная вакцина против серотипов *Streptococcus pneumoniae* компании Pfizer, по прогнозам, достигнет объема продаж в \$4,4 млрд к 2027 году. Prevnar 20 – это версия нового поколения предыдущего продукта Prevnar 13, самой продаваемой в мире вакцины до появления тозинамерана. Аналитики также прогнозируют статус блокбастера для недавно одобренной 15-валентной вакцины против *S. pneumoniae* **Ваксньюванс** компании Merck & Co.

Разработка противоопухолевых препаратов. В области разработки противоопухолевых лекарств примечательным событием является одобрение **соторасиба**, ингибитора KRAS-G12C компании Amgen. Протоонкоген KRAS, входящий в число наиболее часто мутирующих генов

в раковых опухолях, был обнаружен более 40 лет назад. Однако он долго оставался «крепким орешком» для медицинского-дизайна ингибиторов из-за отсутствия стерически доступных центров для связывания. Только в 2013 году в Калифорнийском университете в Сан-Франциско был обнаружен аллостерический сайт связывания в этом ферменте, что послужило точкой опоры для дизайна перспективных соединений-ингибиторов. С этого момента мишень привлекла пристальный интерес индустрии. Препарат соторасиб стал первым из этой мишень-ориентированной группы лекарств, получившим одобрение для лечения KRASG12C-мутированного немелкоклеточного рака легких (NSCLC). В настоящее время компания Amgen проводит испытания соторасиба в комбинации с другими препаратами при различных видах рака. Аналитики прогнозируют объем продаж в размере \$1,6 млрд к 2027 году. На подходе и другие терапевтические препараты, нацеленные на KRAS. Компания Мирати ожидает, что ее ингибитор KRAS-G12C **адаграсиб** будет одобрен в 2022 году.

Бельзутифан компании Merck & Co. является развитием еще одной давней истории в области разработки противоопухолевых лекарств. FDA одобрило первый в своем классе ингибитор индуцируемого гипоксией фактора-2 α (HIF-2 α) для лечения опухолей, связанных с болезнью фон Хиппеля-Линдау (VHL), наследственным заболеванием, связанным с высоковакуляризованными опухолями. Десятилетия исследований патогенеза VHL показали, что HIF-2 α является ключевой движущей силой кислородного сенсинга в процессах ангиогенеза, что открыло путь к созданию нового антиангиогенного препарата. HIF-2 α - это транскрипционный фактор, еще один важный класс мишеней. Разработка Бельзутифана тоже стала возможной благодаря открытию в 2009 году аллостерического сайта связывания.

В результате одобрения препарата для лечения множественной миеломы **идекабтаген виклецел** компании Bristol Myers Squibb, онкологи получили доступ к CAR-T клеточной терапии (CAR-T – это химерный антигенный рецептор T), нацеленной на белковый антиген созревания В-клеток (B cell maturation antigen, BCMA). BCMA, который экспрессируется на поверхности В-клеток, стал в последние годы настоящим испытательным полигоном для антител, включая биспецифические, а также конъюгатов антител с лекарствами и клеточной терапии. FDA одобрило первый биологический препарат, нацеленный на BCMA, – белантамаб мафодотин (конъюгат антитела и лекарственного соединения) компании GlaxoSmithKline – в 2020 году. Идекабтаген виклецел предлагает новую альтернативу, основанную на клеточной терапии: Т-клетки собираются у пациента, модифицируются *ex vivo* для воздействия на BCMA, а затем повторно вводятся пациенту. FDA одобрило 5 других CAR-T-терапевтических препаратов для лечения рака крови, каждый из которых «охотится» на клетки, экспрессирующие CD19, и уничтожает их.

Моноклональное антитело (mAb) **достарлимаб**, нацеленное на биомишень PD1, является сотым антителом, получившим одобрение FDA с момента регистрации первого антитела в 1986 году. В настоящее время ежегодно FDA регистрирует в среднем 10 препаратов на основе антител. Достарлимаб – седьмое в ряду антител, специфичное к PD1/PDL1. FDA рассматривает еще четыре антитела, специфичных к PD1/PDL1, для утверждения в 2022 году.

В 2021 году FDA одобрило два конъюгата «антитело-лекарство». **Лонкастуксимаб тезири** компании ADC Therapeutics – это препарат для лечения В-клеточной лимфомы, нацеленный на CD19. **Тизотумаб ведотин** от Seagen и Genmab, нацеленный на тканевые факторы, предназначено для лечения рака шейки матки. Общее количество одобренных FDA препаратов этого типа достигло 11, причем 7 из них было одобрено за последние 3 года.

Компания J&J получила одобрение на **амивантамаб**, биспецифическое антитело, нацеленное на EGFR и MET, для лечения немелкоклеточного рака легких с мутациями экзона

20 EGFR, устойчивого к действию низкомолекулярных ингибиторов EGFR. Когда амивантамаб связывается с внеклеточным доменом любого из указанных рецепторов, он блокирует связывание лиганда, способствует эндоцитозу и деградации комплекса рецептор-антитело, а также запускает апоптоз и антителозависимую клеточную цитотоксичность. Амивантамаб – третье биспецифическое антитело на рынке. Этот тип антител составляет в настоящее время почти 20% от общего числа антител, находящихся на клинической стадии исследований. FDA также одобрило **мобоцетиниб** компании Takeda, низкомолекулярный ингибитор киназы, предназначенный для избирательного воздействия на EGFR с мутациями экзона 20 по тем же показаниям.

Препараты для лечения болезни Альцгеймера. Одобрение FDA антитела **адуканумаб**, снижающего уровень амилоида- β , разработанного компаниями Biogen и Eisai, стало самым противоречивым решением года. В начале 2019 года промежуточный анализ двух исследований III фазы адуканумаба при болезни Альцгеймера не выявил доказательств активности, что заставило Biogen прекратить разработку. Однако затем компания повторно проанализировала данные, обнаружила признаки эффективности и подала заявку на одобрение. В ноябре 2020 года независимая консультативная группа FDA вновь поставила под сомнение статистический подход компании Biogen и клиническую значимость заявленного эффекта. Тем не менее, FDA впоследствии использовало механизм ускоренного одобрения, чтобы дать зеленый свет адуканумабу на основании его способности снижать уровень амилоида – суррогатной конечной точки, связь которой с терапевтической эффективностью носит пока недоказанный характер. FDA дало компании Biogen срок до 2030 года, чтобы подтвердить, что антитело обеспечивает клинический эффект. Это решение вызвало многочисленные критические отклики в экспертном сообществе. В начале года аналитики прогнозировали продажи этого потенциального блокбастера компании Biogen в размере \$4,1 млрд к 2027 году. Но продажи начались медленно, а некоторые лечебные центры в США отказались выписывать адуканумаб. Первоначально компания Biogen установила цену на препарат в размере 56 000 долларов США в год, но с тех пор стоимость препарата снизилась вдвое. Европейские регуляторы отклонили антитело, и японские регуляторы, похоже, последуют их примеру. Коммерческий успех этого препарата будет зависеть от того, будет ли Medicare, национальная программа страхования людей в возрасте 65 лет и старше, покрывать расходы на его использование.

Еще два антиамилоидных антитела могут появиться в 2022 году. Компания Biogen и ее партнер Eisai завершают представление леканемаба. Компания Eli Lilly также завершает представление своего препарата донанемаб и надеется получить подтвержденные доказательства пользы в 2023 году.

Другие примечательные разработки. С одобрением препарата **инклизиран** компаний Novartis и Alnylam появился четвертый препарат на основе siRNA. Этот метод использует РНК-интерференцию для снижения экспрессии терапевтических мишеней. Инклизиран ингибирует PCSK9 для снижения уровня холестерина низкой плотности. В 2015 году FDA одобрило два антитела, направленных на PCSK9 – алирокумаб от Regeneron и Sanofi и эволокумаб от Amgen – для подгрупп пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, но эти препараты пока не оправдали надежд с точки зрения объемов продаж. Фактор удобства применения Инклизирана может помочь ему добиться лучших результатов: обычно антитела принимаются каждые 2-4 недели, но инклизиран можно принимать дважды в год.

Компания Regeneron добилась еще одного успеха в области сердечно-сосудистых заболеваний, представив первое в своем классе моноклональное антитело **эвинацумаб**, нацеленное на ANGPTL3. В 2017 году компания Regeneron генетически подтвердила эту мишень при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях. Теперь она добилась одобрения препарата для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (HoFH) – наследственного заболевания, которое характеризуется чрезвычайно высоким уровнем липопротеиновой низкой плотности.

Тезепелумаб от AstraZeneca и Amgen – первое в своем классе моноклональное антитело, нацеленное на TSLP, для лечения тяжелой астмы. TSLP – это IL-7-подобный цитокин, который модулирует множество воспалительных каскадов и может вызывать аллергические, эозинофильные и другие формы воспаления, связанные с заболеванием легких. Тезепелумаб – единственный биологический препарат, одобренный для лечения тяжелой астмы, в маркировке которого нет ограничений по фенотипу или биомаркерам.

Анифролумаб компании AstraZeneca – первый новый препарат, одобренный для лечения системной красной волчанки (СКВ) за последние десять лет. У многих пациентов с СКВ повышен уровень интерферонов I типа, а мутации в сигнальной системе интерферона связаны с предрасположенностью к заболеванию. Анифролумаб блокирует активность этих цитокинов, связываясь с рецептором интерферона I типа.

Пегцетакоплан компании Apellis Pharmaceuticals – первый одобренный ингибитор белка комплемента C3. FDA одобрило этот циклический пептид для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии, редкого и потенциально смертельного заболевания крови. **Авакопан** компании ChemoCentryx, одобренный FDA в 2021 году для лечения ANCA-ассоциированного васкулита (ANCA – антинейтрофильное цитоплазматическое антитело), является первым одобренным антагонистом рецептора комплемента 5a.

В то время как вакцины, антитела и противовирусные препараты COVID-19 демонстрируют рекордные сроки разработки и вывода на рынок, препарат **маривавир** компании Takeda представляет собой противоположный пример. Данные первой фазы исследования этого противовирусного препарата были впервые представлены в 1996 году. Этот противовирусный препарат пережил деприоритизацию и отзыв лицензии, неудачные испытания III фазы и две перепродажи прав, прежде чем в 2021 году он был одобрен для лечения цитомегаловирусной инфекции.

Некоторые выводы.

Анализ результатов 2021 года по выведению на рынок новых лекарственных препаратов позволяет сделать некоторые общие выводы:

1. Продолжающаяся пандемия COVID-19 резко повысила рыночный спрос на препараты для лечения и предупреждение вирусных заболеваний. Особенно высокий рост отмечен в секторе вакцин, суммарная продажа которых установила абсолютный исторический рекорд, превышающий 70 млрд. долларов США.
2. В ряду препаратов, одобренных FDA, количество новых молекулярных структур (NME), включающих низкомолекулярные соединения (31 соединение), короткие пептиды и олигонуклеотиды, по-прежнему составляет более 70%, а биологические препараты (BLA), одобренные FDA, не превышают 30%.
3. Более половины (54%) всех зарегистрированных лекарственных соединений относятся к «пионерским» препаратам (первым в своем классе, «first-in-class»), что говорит о

высоком спросе на инновационные разработки, открывающие новые возможности в терапии заболеваний.

4. По терапевтической направленности в 2021г., как и предыдущие годы, наибольшее число разработок связано с лечением онкологии, а также неврологических, инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний.
5. В 2021г. значительно (примерно на треть) возросло по сравнению с предыдущим 5-летним периодом число препаратов, получающих «ускоренное одобрение» (“accelerated agents”), которое дается на основании улучшения не прямых показателей эффективности, которые, по мнению FDA, с достаточной вероятностью предсказывают клиническую пользу. Прежде всего это относится к препаратам для лечения пандемических заболеваний и патологий, для лечения которых на настоящий момент нет эффективно действующих способов терапии.
6. Необходимо отметить также высокий процент препаратов, одобренных для лечения орфанных заболеваний. Это может говорить как о большом значении, которое придается лечению редких заболеваний, так и о финансовой заинтересованности компаний выводить на рынок такие, как правило, дорогостоящие препараты, с учетом высокой страховой стоимости лечения пациентов.