

## 信息广角

## Orexigen 公司提交减肥药 Contrave 的上市申请

[关键词] Contrave; 纳曲酮; 安非他酮; 减肥药

[中图分类号] R 977.9

继 Arena 公司的 5-羟色胺受体激动剂 lorcaserin 和 Vivus 公司的 Qnexa(食欲抑制剂芬特明 + 抗癫痫/抗偏头痛药托吡酯)于 2009 年 12 月向美国 FDA 递交上市申请后的 3 个月, Orexigen Therapeutics 公司也递交了其开发的减肥药 Contrave(缓释纳曲酮 + 缓释安非他酮)在美国的上市申请。

此前, FDA 已为减肥药的批准制定了两项关于有效性的指标, 一是治疗组体重减少 5% 以上的受试者比例应为安慰剂组的 2 倍, 且必须有至少 35% 受试者体重减少量达到自身体重的 5%; 二是扣除安慰剂影响的体重减少量至少达 5%。

在为期 28 ~ 56 周、分别名为 COR-I 和 COR-II 的两项 III 期临床研究中, 分别给肥胖患者服用某剂量的 Contrave 或安慰剂, 结果, 两项试验均达到了上述第一项指标: Contrave32(缓释纳曲酮 32 mg + 缓释安非他酮 360 mg)组中分别有 48% 和 56% 的患者体重减少量达到了自身体重的 5%, 而安慰剂组仅为 16% 和 18% ( $P < 0.001$ )。

在 COR-II 研究中, Contrave32 组达到了上述第 2 项指标, 经安慰剂校正的平均体重减少量达 5.2%, 而在 COR-I 组试验中仅为 4.8%。

一项名为 COR-Diabetes 的研究主要考察了 Contrave32 对 2 型糖尿病肥胖患者的疗效。治疗 56 周后, Contrave32 组中有 44.5% 的受试患者的体重减少量达到自身体重的 5%, 而安慰剂组仅为 18.9% ( $P < 0.001$ ), 经安慰剂校正的平均体重减少量为 3.2%。

另一项名为 COR-BMOD 的 III 期临床试验中, 尽管 Contrave 达到了主要和关键次级指标, 即患者体重显著减轻, 心血管风险较低, 但却未能达到 FDA 所规定的上述指标。

Qnexa 的 III 期临床试验结果均达到了 FDA 的上述两项指标, 减肥效果尤为显著; Lorcaserin 可能未满足其中任何一项指标, 但被认为安全性优于 Qnexa 和 Contrave; Contrave 则被认为是将安全性和有效性结合得最好的药物, 不过, 在 FDA 给出明确的正面答复之前, 很难判断究竟哪种药可获得批准。

由于一些未达到临床肥胖指标的患者也会使用减肥药, 因此, FDA 在进行审评时, 对减肥药安全性的要求非常高。在各项 III 期临床试验中, Contrave 的安全性与其含有的 2 种活性组分的安全性一致, 患者未出现抑郁现象。故较其他未经大量临床试验验证的新药相比, 该药应更易获得 FDA 批准。其严重不良反应包括胆囊炎和心血管事件, 常见不良反应为恶心、呕吐、眩晕、便秘和口干。

Jefferies 分析员 Corey Davis 等称, 减肥药有着很大的市场空间, 并预言到 2015 年, Contrave 将成为减肥药市场的“重磅炸弹”。

除 Contrave 外, Orexigen 公司还推出了另一个主打候选药物 Empatic(缓释安非他酮 + 缓释唑尼沙胺), 该减肥药在 II 期临床试验中获得了令人满意的结果。

## 基因泰克公司的赫赛汀可用于治疗晚期胃癌

[关键词] 赫赛汀; 曲妥珠单抗; 胃癌

[中图分类号] R 979.1

基因泰克公司(罗氏)已就其开发的人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 靶向药物赫赛汀(通用名: 曲妥珠单抗)向 FDA 递交了将其用于治疗 HER2 阳性晚期胃癌(包括食管胃结合部腺癌)的补充性申请。赫赛汀起初用于治疗乳腺癌, 可使 HER2-阳性晚期乳腺癌患者的总生存期延长 5 个月, 为肿瘤个性化治疗中的一个成功案例。

罗氏公司的首席医学专家 Hal Barron 博士称: “我们承诺要为癌症患者研制出个性化疗药物, 通过诊断来判定哪些患者适用我们的药物, 我们希望赫赛汀与化疗药的联用将成为治疗 HER2 阳性晚期胃癌的首选。”

赫赛汀用于治疗 HER2 阳性晚期胃癌的申请已

于2010年1月在欧洲获得了批准。欧洲人用医疗产品委员会(CHMP)于2009年12月发表声明,赫赛汀可用于HER2阳性转移性胃癌患者的一线治疗。罗氏的子公司Chugai也于2010年3月在日本提出了相同申请。

赫赛汀此次扩大适应证的申请及其在欧洲的获批均是基于一项名为ToGA的研究结果。结果显示,与单用普通化疗药相比,赫赛汀与化疗药联用可使HER2阳性胃癌患者的总生存期中位数由11.1个月延长到13.8个月。对于癌细胞中HER2蛋白高表达的患者,联合用药的效果更加显著,总生存期中位数从11.8个月延长到16个月。

研究发现,识别并特异性靶向癌症的分子靶点可有效改善临床疗效。在美国,每年有2万多人患上胃癌,死亡人数达1万多;在欧美,胃癌患者的5年生存率低于30%。若赫赛汀此次在美国获得批准,其将成为首个用于治疗胃癌的靶向抗肿瘤药物。

## 新型降糖药 Victoza 在欧美上市

[关键词] Victoza; GLP-1类似物;糖尿病

[中图分类号] R 977.15

据《柳叶刀》杂志近期报道,在一项由诺和诺德(Novo Nordisk)公司赞助开展的开标记Ⅲb期临床试验中,该公司开发的降糖药——胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物利拉鲁肽(商品名:Victoza)疗效明显优于默克公司的二肽基肽酶Ⅳ(DPP-Ⅳ)抑制剂西格列汀(商品名:Januvia),可更好地控制血糖并减轻体重。Victoza分别于2009年和2010年1月在欧洲和美国批准上市。

在该项试验中,665名对二甲双胍治疗无应答的2型糖尿病患者被随机分为3组,分别使用Victoza(1.2或1.8 mg, sc)或Januvia(100 mg, po)。主要指标为治疗前后糖基化血红蛋白(HbA1c)水平的变化(受试者治疗前的平均HbA1c水平为8.5%)。结果,26周时,Victoza高、低剂量组HbA1c水平分别较治疗前下降了1.5%和1.24%;而Januvia组仅下降了0.9%( $P < 0.0001$ )。Victoza的一些次级指标也优于Januvia:Victoza高、低剂量组受试者的空腹血

糖水平分别下降1.87和2.14 mmol·L<sup>-1</sup>,而Januvia组仅下降0.83 mmol·L<sup>-1</sup>( $P < 0.0001$ );Victoza高、低剂量组患者平均体重分别下降3.38和2.86 kg,而Januvia组仅下降0.96 kg( $P < 0.0001$ )。

此外,该研究结果还显示,两种药物均具有较好的耐受性,不过相比于Victoza,Januvia的不良反应更少。Victoza高、低剂量组中分别有27%和21%的患者出现了恶心,而Januvia组仅为5%。

需指出的是,此次研究并非首次将GLP-1受体激动剂和DPP-Ⅳ抑制剂进行比较,在礼来和Amylin制药公司进行的一项名为DURATION-2的研究中,也将艾塞那肽(商品名:Byetta)的缓释制剂Bydureon(每周给药1次)与Januvia进行了类似的比较,其中受试患者治疗前的HbA1c水平为8.4%~8.6%,经为期26周的治疗后,Bydureon组的HbA1c水平下降了1.55%,而Januvia组仅下降0.92%。可以预见,Bydureon将是Victoza的最大竞争对手。

尽管GLP-1类似物和DPP-Ⅳ抑制剂的作用机制不同,但两者有密切联系:餐后体内可释放GLP-1,后者通过激动GLP-1受体导致胰岛素分泌增加,从而降低血糖水平。GLP-1类似物可通过模拟内源性GLP-1作用而发挥降糖效果。由于DPP-Ⅳ酶可灭活GLP-1,故DPP-Ⅳ抑制剂也可提高GLP-1水平,促使胰岛素分泌增加。

诺和诺德公司首席医学专家Moses博士对以上两类降糖药存在疗效差异的原因作出了解释:尽管DPP-Ⅳ抑制剂也可有效地提高GLP-1水平,但其仅能提高2~3倍,而GLP-1受体激动剂则可提高6~10倍。此外,由于在餐后人体自身可产生GLP-1,故认为DPP-Ⅳ抑制剂在餐后的作用最强,而GLP-1受体激动剂则具有更为持久的活性。

然而,尽管数据显示GLP-1类似物的疗效优于DPP-Ⅳ抑制剂,但这些注射剂的市场销售情况并不理想,人们更倾向选择口服DPP-Ⅳ抑制剂。Byetta曾于2005年在美国上市,2009年的销售额仅为6.67亿美元;相反,Januvia于2006年在美国上市,仅2009年的销售额即达19亿美元,同年该公司的Janumet(西他列汀+二甲双胍)的销售额也达到了6.58亿美元。

(常靓,邢爱敏 编译)