

生物产业动态

2020年 第十期

(总第一百四十六期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
新冠疫情：5953 万！疫苗捷报频传：阿斯利康/牛津大学 AZD1222 有效率 60-90%，向全球无利润供应!	1
6 个月一次的长效 HIV 疗法！吉利德新型衣壳功能抑制剂 LENACAPAVIR(GS-6207)2/3 期临床获得成功！	2
创新与科技赋能慢病管理，赛诺菲打造智能糖尿病管理生态系统	4
渐冻症有望迎来新药 生存期延长半年	6
国内动态.....	8
肝癌治疗药物概览 期待下一个突破.....	8
三代试管婴儿法规监管里程碑：首个“有证”PGS 试剂盒亮相中华医学会 2020 生殖医学年会	10
祝贺！百济神州安加维®(XGEVA)获批：预防实体瘤骨转移及多发性骨髓瘤引起的骨骼相关事件!	11
CDE：符合两种情况 药品临床期间即可申请批准	13

国际动态

新冠疫情：5953 万！疫苗捷报频传：阿斯利康/牛津大学

AZD1222 有效率 60-90%，向全球无利润供应！

目前，国外新冠肺炎疫情仍在迅速蔓延。根据百度《新型冠状病毒肺炎疫情实时大数据报告》，截止 2020 年 11 月 24 日 12 时，全球累计确诊超过 5953 万例，死亡超过 140 万例。

最近，COVID-19 疫苗开发方面捷报频传，有多款疫苗取得了重大突破，包括辉瑞/BioNTech 的 mRNA 疫苗 BNT162b2（有效率 95%）、Moderna 公司的 mRNA 疫苗 mRNA-1273（有效率 94.5%）、阿斯利康/牛津大学的腺病毒疫苗 AZD1222（有效率 60%-90%）。需要指出的是，尽管有效性不如前面 2 款 mRNA 疫苗，但 AZD1222 可以常规冷藏（2-8℃），而 mRNA 疫苗需要在零下 70℃ 下储存、配送，有很大的局限性。

近日，阿斯利康（AstraZeneca）公布在英国和巴西开展的评估 COVID-19 疫苗 AZD1222 临床试验中期分析的阳性高水平结果。数据显示，AZD1222 在预防 COVID-19（主要终点）方面非常有效，并且在接受疫苗的受试者中没有出现住院或严重病例报告。在临床试验中，2 种不同的免疫方案均显示出了有效性，其中一种方案的效果更好。此次中期分析，共报告了 131 例 COVID-19 病例。

AZD1222 由牛津大学及其剥离的公司 Vaccitech 共同发明。它使用基于普通感冒病毒（腺病毒）的弱化版本的复制缺陷型黑猩猩病毒载体，该病毒在黑猩猩中引起感染，并包含 SARS-CoV-2 病毒刺突蛋白的遗传物质。接种疫苗后，会产生表面刺突蛋白，激发免疫系统攻击 SARS-CoV-2 病毒。

根据阿斯利康的通报，其中一种免疫方案（n=2741）显示：当 AZD1222 作为半剂量给予 1 剂、随后间隔至少一个月给予 1 剂全剂量时，疫苗的有效性为 90%；另一种免疫方案（n=8895）显示，AZD1222 作为全剂量给予 1 剂、随后间隔至少一个月给予 1 剂全剂量时，疫苗有效率为 60%。2 种免疫方案（n=11636）的合并分析得出的平均有效率为 70%。所有结果均具有统计学意义（ $p \leq 0.0001$ ）。更多

的数据将继续积累，并将进行额外的分析，细化有效性数据，确定保护期限。

一个独立的数据安全监测委员会（DSMB）确定，该分析达到了主要终点：即在接种 2 剂疫苗后 14 天或更长时间内对 COVID-19 有保护作用。尚未发现与疫苗相关的严重安全事件。2 种免疫方案中，AZD1222 的耐受性良好。

现在，阿斯利康将立即准备向世界各地有条件或早期批准框架的监管机构提交数据。该公司将向世界卫生组织（WHO）寻求将 AZD1222 列入应急使用清单（Emergency Use Listing），以便在低收入国家加快获得疫苗供应的途径。同时，对中期结果的全面分析将在同行评议的期刊上发表。

阿斯利康首席执行官 Pascal Soriot 表示：“今天是我们抗击 COVID-19 大流行的一个重要里程碑。这种疫苗的有效性和安全性结果已证实了它对预防 COVID-19 的高度有效性，并将对这一突发公共卫生事件产生直接影响。此外，该疫苗的供应链简单，我们的无利润承诺以及对广泛、公平和及时获取疫苗的承诺，意味着它将是可负担得起的，并可在全球范围内提供，经批准后可供应数亿剂疫苗。”

此次汇总分析，包括来自英国 COV002 II/III 期试验和巴西 COV003 III 期试验的数据。超过 23000 名受试者接受了 2 种免疫方案（半剂量/全剂量方案，2 剂全剂量方案）或一种对照疫苗（脑膜炎球菌结合疫苗 MenACWY）或生理盐水，目前正在进行评估。这些全球试验正在评估来自不同种族和地理群体的 18 岁或 18 岁以上的健康或有稳定基础疾病的受试者。

目前，临床试验也正在美国、日本、俄罗斯、南非、肯尼亚和拉丁美洲进行，并计划在其他欧洲和亚洲国家进行试验。阿斯利康预计将在全球总共入组 6 万名受试者。

阿斯利康在生产方面正在取得迅速进展，在 2021 年的生产容量将达到 30 万剂。AZD1222 疫苗可以在正常的冷藏条件下（2-8 摄氏度/36-46 华氏度）储存、运输和处理至少 6 个月，并在现有的医疗机构内进行管理。

阿斯利康将继续与世界各地的政府、多边组织和合作者合作，以确保在 COVID-19 大流行期间广泛、公平地获得无利润的疫苗。

6 个月一次的长效 HIV 疗法！吉利德新型衣壳功能抑制剂

lenacapavir(GS-6207)2/3 期临床获得成功！

吉利德科学 (Gilead Sciences) 近日公布了 2/3 期 CAPELLA 试验的顶线结果。该试验评估了 lenacapavir (GS-6207) 治疗既往已接受过多种疗法的耐多药 HIV-1 感染者的疗效和安全性。结果显示, 在 14 天的功能性单药治疗结束时, lenacapavir 治疗组有 88% (n=21/24) 的患者 HIV-1 病毒载量至少降低了 0.5 log₁₀ 拷贝/毫升, 而安慰剂组达到这一水平的患者比例仅为 17% (n=2/12)。

lenacapavir 是一款在研的首创、新型、选择性 HIV-1 衣壳功能抑制剂, 该药具有强大的抗病毒活性, 单次皮下注射给药后可迅速降低病毒载量, 目前正被开发作为一种长效方案的组成部分, 联合其他抗逆转录病毒药物, 用于治疗 HIV-1 感染。

如果获得批准, lenacapavir 将成为第一个可用于治疗 HIV-1 感染的 HIV 衣壳抑制剂。在 2019 年 5 月, 美国 FDA 授予了 lenacapavir 突破性药物资格(BTD), 联合其他抗逆转录病毒药物, 用于既往已接受过多种疗法的耐多药 HIV-1 感染者。

吉利德科学高级副总裁兼病毒学治疗区域负责人 Diana Brainard 医学博士表示: “在既往已接受过多种疗法的耐多药 HIV 感染者中, 对解决复杂需求的治疗选择仍存在着显著未满足的医疗需求。lenacapavir 是一种新型的衣壳抑制剂, 每 6 个月进行一次皮下注射, 代表了 HIV 治疗领域的潜在重大进展。我们期待明年分享 CAPELLA 研究的长期随访数据, 并将这些数据提交监管部门批准。”

在 CAPELLA 试验中, 36 例耐多类 HIV 药物且在接受一种失败方案中可检测到病毒载量的 HIV-1 成人感染者, 以 2:1 的比例随机分配, 再继续接受已失败方案的同时, 接受口服 lenacapavir 或安慰剂治疗 14 天 (功能性单药疗法)。随机分配至 lenacapavir 的 24 例患者中, 基线病毒载量的中位数为 4.2 log₁₀ 拷贝/毫升, 67% 的患者 CD4 计数低于 200 个/微升。在 14 天功能性单药治疗结束时, 与安慰剂组相比, lenacapavir 治疗组有统计学显著更高比例的患者达到病毒载量减少至少 0.5 log₁₀ 拷贝/毫升主要终点 (88% vs 17%, p<0.0001)。此外, 与安慰剂组相比, lenacapavir 治疗组病毒载量平均变化在统计学上更显著 (-1.93 log₁₀ 拷贝/毫升 vs -0.29 log₁₀ 拷贝/毫升, p<0.0001)。

研究中, lenacapavir 总体上安全且耐受性良好, 在 14 天期间没有观察到

与研究药物相关的严重不良事件，也没有研究药物因任何原因停药，包括没有因不良事件而停药。在这部分研究中观察到的最常见的不良事件包括注射部位肿胀（21%）和注射部位结节（17%），其中大多数严重程度为 1 级或 2 级。

该研究的其他数据将在未来的科学会议上公布。在为期 14 天的功能性单药治疗期后，所有患者均接受开放标签 lenacapavir 治疗，并加入优化的背景方案。该研究的维持期将评估 lenacapavir 每 6 个月一次皮下注射给药，以及 lenacapavir 联合优化背景方案在治疗第 26 周和第 52 周的疗效和安全性。

奥兰多免疫中心医学主任 Edwin DeJesus 医学博士表示：“对于那些治疗选择有限且不能在当前治疗中保持病毒学抑制的 HIV 感染者来说，迫切需要创新的治疗方案，无论是来自于坚持复杂疗法的挑战，还是因 HIV 突变导致抗药性。来自 CAPELLA 试验的初步结果表明，lenacapavir 治疗在既往接受过多种疗法的耐多药 HIV 感染者中可迅速降低病毒载量。这种临床反应可能对患者个人和公众健康产生重要影响。”

与目前可用的抗逆转录病毒药物相比，lenacavivir 以一种新的方式发挥作用，通过阻断 HIV 衣壳（一种包围并保护病毒遗传物质和必需酶的蛋白质）的活性。在体外研究中，lenacapavir 可阻断病毒生命周期的多个不同阶段，有潜力阻止病毒感染和接触未感染的细胞。

目前，lenacapavir 的安全性、有效性、给药方案正在多项临床试验中进行评估。今年 7 月，在第 23 届国际 AIDS 大会（AIDS 2020）上公布的来自正在进行的 I 期研究的数据，支持每 6 个月皮下注射一次 lenacapavir，用于 HIV 的治疗和预防。今年 10 月，在 2020 年美国感染性疾病周（IDWEEK 2020）上，吉利德科学公布了在女性 HIV 预防研究中增加了一个新的研究组，使用 lenacapavir 作为一种每 6 个月给药一次的注射型暴露前预防性用药（PrEP）选择。吉利德科学还计划在 2021 年中后期，在与男性和变性女性发生性行为的男性中启动另一项 lenacapavir 的 PrEP 研究。

创新与科技赋能慢病管理，赛诺菲打造智能糖尿病管理生态系统

2020 年 10 月 31 日，第一届糖尿病诊疗创新论坛在上海成功举办。十余位糖尿病领域临床专家，几十位医院领导，上百位医院医生，互联网医院、医保机

构、医疗器械和科技公司代表以及赛诺菲相关领域合作伙伴汇聚一堂，共同研讨糖尿病领域治疗现状和未来趋势，以及运用数字化等前沿技术打造一体化诊疗的更多可能。

赛诺菲中国区总裁贺恩霆博士（Pius S. Hornstein PhD）表示：“过去 100 多年，赛诺菲在糖尿病领域积累了深厚的全球经验和资源。我们致力于将创新药物以及集诊疗、服务、数据分析为一体的综合解决方案融入中国糖尿病防治事业。我们也积极携手各方伙伴，共同推动糖尿病领域的颠覆式创新，以实现逆转慢性病蔓延趋势的美好愿景。”

作为拥有最丰富的糖尿病药物产品组合和数字化程度最高的跨国医药公司之一，赛诺菲早在 2014 年就着手探索运用数字化技术赋能糖尿病管理。在过去六年多的时间里，赛诺菲在中国推出了集新型智能疾病科普、诊疗、管理为一身的糖尿病管理解决方案。

临床决策支持系统提升基层医疗效率

基于人机交互的医疗信息技术应用系统，赛诺菲设计的临床决策支持系统通过数据、模型等辅助为医生和其他医疗卫生专业人士提供临床决策支持。

这套能够助力患者、医生、政府实现“三赢”的糖尿病管理工具，不仅能帮助基层医务人员在忙碌的医疗实践中快速获取基于知识驱动和数据驱动的诊疗指南，为患者带来更规范的治疗；还能参考相似病例信息、预测信息，为患者提供相似经验参考，增强治疗信心，更好地控制疾病；更能方便医疗健康管理部门查看糖尿病管理是否遵循指南，为糖尿病管理相关政策制定提供所需的资料。

“智爱三人行”助力患者血糖达标

2014 年上线的“智爱三人行”（TRIO）项目，基于医生、护士、患者“三合一”流动医疗的糖尿病管理模式，采用数据化、人工智能的方式，分阶段、分人群、全天候地为新基础胰岛素治疗的糖尿病患者提供个性化干预手段，解决了医生、护士、和患者三方互相触达和信任的难题，完整地解决糖尿病患者从院内就诊治疗，再到治疗方案院外执行的需求。目前，TRIO 已覆盖 550 多家医院，未来，还将继续以每年服务 10-20 万患者数量进行累积。

慢病协同管理体系实现医疗资源合理利用

在赛诺菲的支持下，由中国国际经济交流中心发起并领导的中国慢病协同管理体系建设项目于今年 10 月全面启动，通过整合多方资源，从政策、商业模式和产业化层面形成系统指导，充分体现价值医学的理念，构建平时与应急状态下的慢病协同管理体系，并加强多层次的慢病管理能力建设，为患者构建全生命周期的健康保障和医疗支持，助力实现健康中国 2030。

智能糖尿病管理生态系统有效控制医疗支出

赛诺菲希望在药物研发之外进行创新转型，建立更全面、互联和灵活的医疗服务平台，帮助患者更好地管理疾病。

基于其在糖尿病数字化管理六年的坚实基础，赛诺菲将会进一步将其在疾病领域的专业所长、合作伙伴、数字化技术独特地结合在一起，为患者和医保机构提供专业、个性化的综合管理解决方案，帮助政府控制医疗支出，用智能化的手段变革多种慢性病的诊疗和护理方式，从而让更多患者享受健康生活。

渐冻症有望迎来新药 生存期延长半年

今年，一场突如其来的疫情让许多人记住了“人民英雄”张定宇，也认识了“渐冻症”这种罕见病。

张定宇曾隐瞒渐冻症病情奋战抗疫一线，被授予“人民英雄”荣誉称号。在“全国抗击新冠肺炎疫情表彰大会”上，他蹒跚步入人民大会堂的情景，曾让无数人泪目。

最近，“渐冻人”迎来好消息：一项新研究证明，在研口服新药 AMX0035 可以延长患者的生存期达半年。此前，该药已被证明可延缓“渐冻症”疾病进展。相关结果已发表在《肌肉与神经 (Muscle & Nerve)》期刊上。

比癌症更残忍的“渐冻症”

提到“渐冻人”，最著名的要数物理学家斯蒂芬·霍金。

霍金与渐冻症抗争了 50 多年，我们看到的永远都是一个人歪着头、咧着嘴，只能通过缩在轮椅上的手指来表达自己的思想。霍金几乎是世界上活得最久的“渐冻人”。一般这种疾病从确诊到死亡，不过 2 ~ 5 年。

“渐冻症”又称肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)，是一种罕见的神经退行性疾病，它会攻击人的大脑和脊髓神经细胞 (神经元)，导致肌肉逐渐萎缩和退化。

“渐冻症”被世界卫生组织列为五大“绝症”之一，病因至今不明，遗传、基因缺陷、环境因素都有可能造成运动神经元损害。

运动神经元控制着人体运动、说话、吞咽和呼吸过程中的肌肉活动。一旦遭到破坏，肌肉萎缩和退化，不能活动和说话，吞咽和呼吸功能也会逐渐衰退，最终死于呼吸肌无力导致的呼吸衰竭。

在这个过程中，人的身体好像是被逐渐“冻住”一样，但意识非常清楚，只能眼睁睁地看着自己死去，因此“渐冻症”也被视为“比癌症更残忍的疾病”。

美国曾发起“冰桶挑战赛”，让更多的人认识并关注“渐冻人症”。挑战者被冰水浇头的那一瞬间所体会到的“麻木无力”，正是“渐冻症”患者的切身感受。

张定宇 2017 年被诊断为“渐冻症”。谈及病情，他说：“每天晚上我都会抽筋，非常痛，得起来用体重压住。病情重的时候需要用热水才能缓解，但是病痛并没有压倒我。”

目前，全球治疗“渐冻症”的手段和药物仍十分有限，多数以对症治疗为主，且无法治愈。截至目前，获批治疗 ALS 的药物仅有 2 种，利鲁唑（Riluzole）和依达拉奉（Edaravone）。后者已于今年 9 月在国内获批。

关于新药 AMX0035

在研新药 AMX0035 是钠苯丁酸钠（PB）和去氧胆酸（TUDCA）两个小分子化合物的组合药物，主要针对神经细胞能量产生的线粒体和蛋白质加工内质网中的氧化应激，防止神经退行性变。

在临床前研究中，研究人员已证明 PB 和 TUDCA 在治疗 ALS 时具有协同作用，且疗效高于单一药物治疗。

此前，美国 FDA 和欧洲药品管理局（EMA）分别授予 AMX0035 “孤儿药”称号。

多活半年！患者生存期显着延长

在一项二期临床试验（CENTAUR）中，137 名 ALS 成年患者按 2: 1 的比例随机分配，分别接受 AMX0035 或安慰剂治疗。

初始研究证明：在 6 个月内，AMX0035 显着减缓了 ALS 患者的疾病进展，并对患者日常生活中的各种活动产生影响，如行走、说话、使用餐具或吞咽食物的

能力。

随后，完成 6 个月（24 周）随机分组的患者有资格参加新一轮的开放标签扩展试验，旨在评估药物的长期安全性和有效性。随访时间近三年（35 个月）。

新研究显示：

最初随机接受安慰剂治疗的患者中位生存期为 18.5 个月，而最初随机接受口服药物 AMX0035 的患者中位总生存期为 25.0 个月。治疗组患者的平均多活了半年（6.5 个月）。

与安慰剂组相比，治疗组患者的死亡风险降低了 44%。

哈佛医学院的神经病学教授 Julieanne Dorn 表示：“这是第一个在患者功能和生存期方面都有显著获益的研究，希望这是 ALS 新疗法的开始。”

张定宇曾说：“我不能延长生命的长度，但为什么不让生活更丰满呢？”

这句话掷地有声，背后却也透着张定宇的无奈。“人民英雄”的生活已经足够丰满，如果可以，我们更希望他能延长生命的长度。

AMX0035 作为神经保护疗法，不仅可以减少运动神经元的死亡和功能障碍，还能显著延长生存期。不要小看这短短半年时间，在医学进步日新月异的今天，“渐冻人”说不定就能跑赢病魔，迎来更多新药和救治希望。

最后，期待更多新药早日获批，帮助包括张定宇在内的“渐冻人”提高生活质量，延长生存期。

国内动态

肝癌治疗药物概览 期待下一个突破

我国肝癌发病率和死亡率在各大癌症疾病中均排在前列，其中九成以上为肝细胞癌，严重危害着我国人民健康。近年来，我国肝癌的治疗取得了一定进展，但相对于非小细胞肺癌、血癌等其他癌症来说，还有巨大的开发需求，让我们一起来看一看。

2007 年，索拉非尼（sorafenib）对肝癌的治疗效果获随机对照试验证实，开启了肝癌的靶向治疗。随后，仑伐替尼（Lenvatinib）、瑞戈非尼（Regorafenib）、卡博替尼（Cabozantinib）等肝癌靶向药物相继获批上市。这些靶向药物给肝癌

的治疗带来了很大的突破。

2020 年的美国临床肿瘤学会（ASCO）会议上，我国原创药物阿帕替尼（Apatinib）、多纳非尼（Donafenib）被报道在针对肝癌的随机对照临床试验中获得了优秀数据，受到了高度关注。

阿帕替尼（Apatinib）是由我国江苏恒瑞医药自主研发的一款抗癌药物，也是我国首个完全自主研发的抗癌新药，最初在 2014 年上市用于胃癌的治疗。最近报道的临床研究结果显示，在治疗经索拉非尼和/或系统化疗失败的晚期肝癌方面，阿帕替尼（Apatinib）与安慰剂相比可显著延长患者中位 OS 和中位 PFS（8.7 月 VS 6.8 月；4.5 月 VS 1.9 月）。

多纳非尼（Donafenib）是由我国苏州泽璟生物制药股份有限公司开发的一款抗癌药物，最近报道的临床研究结果显示，与索拉菲尼一线用药相比，多纳非尼（Donafenib）可显著延长肝癌患者的 OS，其与索拉菲尼的治疗风险比为 0.83，且 3 度以上不良反应发生率明显低于索拉菲尼。

基于以上两项积极的临床研究结果，我国抗癌协会临床肿瘤学会《2020 版原发性肝癌诊疗指南》已将阿帕替尼（Apatinib）和多纳非尼（Donafenib）纳入了肝癌的二线、一线治疗选择。

其次，近年来免疫治疗给癌症治疗带来了巨大变革，免疫治疗（包括免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体 T 淋巴细胞免疫疗法）用于肝癌治疗的尝试也无时无刻不在进行之中。值得一提的是，免疫检查点抑制剂的针对肝癌单药治疗临床显示收效非常有限，包括纳武利尤单抗（O 药）和帕博利珠单抗（K 药）在；相比之下，免疫检查点抑制剂与其他药物联用在肝癌治疗上收效明显，阿替利珠单抗（atezolizumab）与贝伐珠单抗（bevacizumab）联用是索拉非尼获批用于治疗肝癌以来唯一以明显优势取得成功的治疗方案，OS 和 PFS 均显示出了明显差异；另外，帕博利珠单抗（K 药）联合仑伐替尼（Lenvatinib）在治疗肝癌上也取得了较大进展，已经获美国 FDA “突破性疗法”认定。

除了免疫检查点抑制剂，嵌合抗原受体 T 淋巴细胞免疫疗法（CAR-T）在肝癌的治疗上近来也取得了一些进展，但 CAR-T 目前主要用于血液系统癌症，对肝癌等实体瘤的治疗研究进展较慢，尚处于开发初期。

总的来说，近年来肝癌的治疗取得了一定进展，但从缓解率和无进展生存期

等指标上来看，肝癌（特别是晚期肝癌）的治疗效果尚有待提高。免疫治疗以及药物联用治疗方案给肝癌的治疗带来了新的希望，在临床效果上获得了肯定，或许是未来肝癌药物开发的重要方向，让我们一起期待下一个突破！

三代试管婴儿法规监管里程碑：首个“有证”PGS试剂盒亮相

中华医学会 2020 生殖医学年会

1. 国内唯一“有证”三代试管 PGS 试剂盒亮相中华医学会生殖年会

2020年11月26日-29日中华医学会第十四次全国生殖医学学术会议在珠海国际会展中心举办，此次会议主题为“携手共创新生命”。本次大会国内辅助生殖领域龙头企业苏州贝康医疗股份有限公司携国内首个“有证”三代试管 PGS 产品亮相会议现场。该产品可针对胚胎进行植入前染色体筛查，从而大幅提高试管婴儿临床妊娠率，降低流产率，也是目前唯一能够实现胚胎全染色体精准筛查的III类医疗器械注册产品。

从2016年开始，历经4年时间，经过3万多例胚胎临床样本的PGS检测，数据统计显示，PGS试剂盒将试管婴儿临床妊娠率由原来的46%提高至72%，流产率由33%降低到6.9%。该检测试剂盒也于今年获得了行业内首个医疗器械注册证（国械注准：20203400181），填补了我国三代试管临床应用的技术空白，标志着三代试管PGS检测正式进入“有证”时代。

2. 医患纠纷频繁的今天，使用无证医疗器械，如履薄冰

2014年3月，国家药监局发布的《医疗器械监督管理条例》（以下简称《条例》）第四十条明确规定，“医疗器械、使用单位不得经营、使用未依法注册的医疗器械”，第六十三条、第六十六条明确规定“对于经营和使用未注册医疗器械的处罚条款”。同时，国家药监局还发文表示，将切实加强医疗器械使用监管，进一步规范生产、经营和使用秩序，严厉打击生产、经营和使用无注册证体外诊断试剂行为，保障患者用械安全、有效。

使用无证医疗器械产品，不但有损患者利益，对医院自身也带来极高的违法成本。2016年8月1日，临漳县食品药品监督管理局根据群众举报，对临漳县妇幼保健院执法检查，最终，该院因使用未经注册的医疗器械而收到了1765.4

万元的行政处罚，众多医疗机构为之震动，这一处罚给所有使用无证医疗器械的医疗机构敲响了警钟。

3. 三代试管婴儿检测产品属于最高级别的医疗器械，院内及外送检测须谨慎

2014年2月，国家药监局和卫健委联合发布《关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理通知》，明确了基因测序诊断产品属于医疗器械，基因测序需要应用的检测仪器、诊断试剂和相关医用软件等产品，需要经过国家药监部门审批注册，并经卫生计生行政部门批准技术准入。PGS试剂盒属于III类医疗器械，按照国家医疗器械相关法律强制性规定，任何医疗机构（包括医院、医学检验所、医学检验中心等）在开展临床应用项目时，均应当使用有注册证的医疗器械，产品开发依托的平台也必须获得三类医疗器械注册证。

自PGS试剂盒获批上市后，国家药品监督管理局紧接着发布公告，2020年8月1日起，PGS试剂盒被纳入强制性医药行业标准。《条例》第六条规定“医疗器械产品应当符合医疗器械强制性国家标准；尚无强制性国家标准的，应当符合医疗器械强制性行业标准。”各有关单位要充分认识强制性行业标准的法律地位，切实维护强制性行业标准的权威性，确保强制性行业标准规范、有效实施。

据弗若斯特沙利文的调研资料显示，中国辅助生殖市场规模大约1000亿元，三代试管婴儿的市场由2015年约3亿元增加至2019年的25亿元，复合增长率达到70.8%，预计2024年达到250亿元。三代试管婴儿的创新技术给不孕不育夫妇提供了新的选择，为携带遗传性疾病的备孕夫妇带来了新的希望，三代试管PGS试剂盒将成为临床的刚需。正是由于市场的不断发展，医疗器械的经营和使用也面临越来越严格的法律规范要求及合规挑战，未来有证医疗器械的使用也是必然的发展趋势。医疗机构及医务人员也应加强医疗安全意识和风险防范意识，合法合规使用药械，避免因使用无证产品带来的各种风险。

祝贺！百济神州安加维®(Xgeva)获批：预防实体瘤骨转移及多发性骨髓瘤引起的骨骼相关事件!

百济神州（BeiGene）近日宣布，国家药品监督管理局（NMPA）已批准安加

维® (Xgeva®, 通用名: denosumab, 地舒单抗注射液), 用于预防实体瘤骨转移及多发性骨髓瘤 (MM) 引起的骨骼相关事件 (SRE)。

安加维®由安进开发, 百济神州根据今年早先达成的全球肿瘤战略合作获得其授权。之前, 安加维®在中国已获批用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤 (GCTB) 患者, 并完成商业化上市。

骨转移通常由于癌细胞从原发肿瘤转移至骨组织引起。骨组织是第三大常见癌细胞转移部位, 位列肺部和肝脏之后。尽管所有肿瘤均可能扩散并转移至骨组织, 前列腺癌和乳腺癌是最常见引起骨转移的肿瘤类别, 占有病例七成。溶骨性病变是骨转移的一种, 具有损害正常骨组织的特点, 多达九成的多发性骨髓瘤患者在患病期间会出现溶骨性病变。

安加维®(Xgeva)是一种单克隆抗体药物, 靶向结合 RANK 配体 (RANKL) 来抑制骨细胞 (osteoclast) 的形成、功能及生存, 而骨细胞负责骨吸收, 会破坏骨骼。

此次批准, 基于 4 项随机全球临床试验的结果 (NCT00321464、NCT00330759、NCT00321620 及 NCT01345019)。这些试验共入组 7000 余例患者, 在每项试验中, 主要评价指标为安加维®对比标准疗法唑来膦酸, 能够在首次出现 SRE 时间上展示非劣效性。支持性的次要评价指标分别为能够在首次出现 SRE 时间上、在首次及往后 SRE 时间上展示优效性。在预先设定的治疗乳腺癌、去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 以及包括非小细胞肺癌在内的其他实体瘤骨转移的综合分析中 ($p < 0.0001$), 安加维®较唑来膦酸能够显著延长首次出现 SRE 的时间。

在治疗多发性骨髓瘤引起的溶骨性病变中, 安加维®在延长首次出现 SRE 时间上不劣于唑来膦酸。在接受安加维®治疗的实体瘤骨转移患者中, 最常见的不良反应为乏力或衰弱、低磷血症以及恶心, 最常见的严重不良反应为呼吸困难; 导致试验中断最常见的不良反应为骨坏死和低钙血症。在接受安加维®治疗的多发性骨髓瘤患者中, 最常见的不良反应为腹泻、恶心、贫血、背痛、血小板减少症、外周水肿、低钙血症、上呼吸道感染、皮疹和头痛; 最常见的严重不良反应为肺炎; 导致试验中断最常见的不良反应为下颌骨坏死。所有在临床试验中观察到的不良反应在安加维®以及唑来膦酸中均类似。

CDE：符合两种情况 药品临床期间即可申请批准

11月19日，CDE官网发布了关于《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》的通告。根据该指导原则，药物临床试验期间，符合两种特定情形的药品，可以申请附条件批准。通告显示，该文件自发布之日起施行。

药品附条件批准上市技术指导原则（试行）

一、概述

为鼓励以临床价值为导向的药物创新，加快具有突出临床价值的临床急需药品上市，根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》、《中华人民共和国中医药法》、《药品注册管理办法》，借鉴国际经验，结合我国药品审评工作实践，制定本指导原则。

附条件批准上市的目的是缩短药物临床试验的研发时间，使其尽早应用于无法继续等待的危重疾病或公共卫生方面急需的患者。支持附条件批准上市的临床试验数据质量应符合ICH以及国内相关技术指导原则的要求和标准。附条件批准上市不包括因临床试验设计或执行过程中存在缺陷而不能达到上市许可要求的情况。

通常，附条件批准上市药品的药学、药理毒理学要求与常规批准上市药品相同；对于公共卫生方面急需的药品或应对重大突发公共卫生事件的药品，可根据具体情况，结合药品的获益-风险进行评价。

在获得附条件批准上市后，药品上市许可持有人需按照药品注册证书中所附的特定条件，开展新的或继续正在进行的临床试验，这些临床试验通常是以确认预期的临床获益为目的的确证性临床试验，为常规上市提供充足证据。

本指导原则适用于未在中国境内上市销售的中药、化学药品和生物制品。

二、附条件批准上市的情形

（一）药物临床试验期间，符合以下情形的药品，可以申请附条件批准：

1. 治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的；
2. 应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗，经评估获益大于风险的。

（二）相关定义

附条件批准上市是指用于严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病、公共卫生方面急需的药品，现有临床研究资料尚未满足常规上市注册的全部要求，但已有临床试验数据显示疗效并能预测其临床价值，在规定申请人必须履行特定条件的情况下基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而批准上市。应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗，基于III期临床试验期中分析数据，经评估获益大于风险的也可附条件批准上市。

严重危及生命的疾病是指若不尽早进行治疗会在数月或更短时间内导致患者死亡的疾病或疾病的某个阶段，例如晚期恶性肿瘤等。

公共卫生方面急需的药品是指由国家卫生健康主管部门等有关部门依据国家公共卫生方面的需要提出急需上市的药品。

重大突发公共卫生事件急需的疫苗是指按照《突发公共卫生事件应急条例》、《国家突发公共卫生事件应急预案》等认定的重大突发公共卫生事件（II级）或者特别重大突发公共卫生事件（I级）相关疾病急需的预防用疫苗。

三、附条件批准上市的技术要求

（一）附条件批准上市的药品应能提供有效治疗手段，具体应满足下列条件之一：

1. 与现有治疗手段相比，对疾病的预后有明显改善作用；
2. 用于对现有治疗手段不耐受或无疗效的患者，可取得明显疗效；
3. 可以与现有治疗手段不能联用的其他关键药物或治疗方式有效地联用，并取得明显疗效；
4. 疗效与现有治疗手段相当，但可通过避免现有疗法的严重不良反应，或明显降低有害的药物相互作用，显著改善患者的依从性；
5. 可以用于应对新出现或预期会发生的公共卫生需求。

现有治疗手段是指在境内已批准用于治疗相同疾病的药品，或者标准治疗方法等。通常，这些治疗手段应为当前对该疾病的标准治疗。附条件批准上市的药品，在临床获益未经证实前不作为现有治疗手段。

（二）有效性评价的考虑要点

通常用于药物有效性评价的指标应为临床终点。临床终点是指可以直接反映

药物疗效的特征或变量，即药物对患者感觉（例如症状缓解）、功能（例如运动性改善、延缓或阻止功能衰退等）或生存影响的直接评价。

对于符合附条件批准情形的药品，可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市。申请人应充分评估说明所选择的替代终点、中间临床终点或选择早期临床试验数据与预期的临床获益之间的相关性、合理性，并提供相应的证据。

1. 很可能预测临床获益的替代终点

替代终点是指用于间接反映临床获益的终点指标，对于临床急需的药物，希望采用替代终点来快速评价疗效。

替代终点可以是实验室检查项目、放射影像学、体征或其他指标，其本身并不衡量临床获益，但可以预测临床获益。例如，在某些癌症类型中，肿瘤缩小（反应率）的影像学证据有可能预测整体生存率的改善。依据替代终点对临床获益的预测能力，其可以是已知能够合理预测临床获益的指标（可用于常规批准），或者是很可能预测临床获益的指标（可用于附条件批准）。

评估替代终点是否可以预测临床获益以及预测能力，需要根据疾病、临床终点和药物预期作用之间关系的生物学合理性以及支持这种关系的证据或经验进行判断。如，替代终点与疾病病因的关系、替代终点与临床终点的关系及其预测价值、替代终点与疾病预后之间流行病学关系的相关程度、药物对替代终点的影响程度与药物对临床终点的影响程度的一致性。

在关键注册临床试验中，如果应用预先设定的很可能预测临床获益的替代终点指标评价疗效并获得阳性结果的，可申请附条件批准上市。

2. 可以早期评估临床获益的中间临床终点。

中间临床终点一般是指在治疗慢性或渐进性进展疾病的临床获益评价中，通常认为短期临床获益很可能预测长期临床获益。例如，治疗多发性硬化病的药物在获得常规批准时需要提供 2 年的用药临床疗效评价，而在附条件批准时，中间临床终点指标则可以是 1 年的用药疗效评价。

在关键注册临床试验中，如果应用中间临床终点指标的研究结果可以合理预测该药品很可能具有疗效和临床获益的，可申请附条件批准上市。

3. 早期临床试验数据

早期临床试验数据通常是指在开展确证性临床试验前所获得的临床数据。根据早期临床试验数据，可合理预测或判断其临床获益的，可以在完成确证性临床试验前申请附条件批准上市。

对重大突发公共卫生事件等急需的中药新药，高质量的中药人用经验数据或设计良好的临床研究总结可视为早期临床试验数据。

此外，对重大突发公共卫生事件等急需的创新疫苗，可考虑采用III期临床试验期中分析数据支持附条件批准上市。例如，在疫苗的III期临床试验中，可以按照方案设计，开展1-2次期中分析，由独立的数据监查委员会（IDMC）对期中数据进行审核，当期中分析结果显示试验疫苗在保护效力方面表现出优于安慰剂对照组并达到预先设定的标准，能够提示获益大于风险时，可申请附条件批准疫苗上市。

（三）附条件批准上市的沟通交流要点

与监管部门的沟通交流，在新药的研发过程中非常重要。在临床试验过程中，沟通交流的内容主要涉及临床试验方案的更新、临床试验中的相关问题的讨论等。

对于符合附条件批准情形的药物，申请人可以在临床试验期间提出附条件批准的申请。申请人应针对支持附条件批准的临床试验设计以及临床试验结果与国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）进行沟通交流。

1. 开展用于支持附条件批准上市的临床试验前

鼓励申请人根据药物开发的实际情况，在拟用于支持附条件批准上市的临床试验开展前，与药审中心进行沟通交流，以明确下列问题：

（1）临床试验中所选择的替代终点指标或中间临床终点指标或早期临床试验数据的合理性及其可合理预测临床获益的标准；

（2）上市后临床试验的设计和实施方案。

（3）其他附条件批准的前提条件，包括药学、药理毒理学研究等。

2. 提交上市申请前

申请附条件批准上市前，申请人应当就已获得的临床试验数据、药学和药理毒理学数据、申请附条件批准上市的意向以及上市后临床试验的设计和实施方案、上市后风险管理计划等与药审中心进行沟通交流。沟通交流前，申请人应向药审中心提交已经完成的所有临床试验结果、申请附条件批准的理由和依据、上市后

临床试验方案及完成期限、上市后风险管理计划等，经沟通交流认为符合附条件批准要求的，可提出药品上市许可（NDA）申请；对于不符合附条件批准条件和要求的，应视临床试验结果，决定是否继续产品的研发以及继续开展临床试验的方案设计等。

沟通交流会议纪要将作为附条件批准上市申请的受理、立卷审查和审评的重要依据。在上市申请审评期间，申请人仍可就上述内容与药审中心进一步沟通交流并达成一致意见。

四、附条件批准上市所附条件

（一）明确该药品为“附条件批准”

附条件批准上市的药品在说明书【适应症】/【功能主治】和【临床试验】项下，注明本品为基于替代终点（或中间临床终点或早期临床试验数据）获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市进一步确证。

【批准文号】项下应注明“附条件批准上市”字样。药品标签中相关内容应与说明书保持一致。

（二）上市后要求

鉴于附条件批准上市药品尚未满足常规上市注册的全部要求，因此申请人应与药品审评中心就上市后承诺完成的研究等内容共同讨论并达成共识。应至少包括如下内容：上市后临床研究计划、研究完成日期、最终临床研究报告提交日期以及上市后风险管理计划等，申请人应承诺按时完成所有的临床试验。

1. 上市后临床研究计划

上市后临床研究计划应包括临床试验总体计划、申请人承诺并经药审中心审评认可的各项临床试验方案。如，根据替代终点和早期临床试验数据而附条件批准上市的，应设计并完成以临床终点为主要终点指标的确证性临床试验。根据中间临床终点而附条件批准上市的，应继续完成确证性临床试验。

2. 研究完成日期

申请人应综合考虑临床研究实际情况，明确并承诺上市后研究完成的日期。

3. 临床研究报告提交日期

申请人应综合考虑临床研究完成后统计分析和撰写临床研究报告等实际情况，明确并承诺预计的临床研究报告提交日期。

4. 上市后风险管理计划

药品上市许可持有人应当按照制定的上市后风险管理计划,对已存在或已识别的风险以及潜在风险采取相应的风险管理措施,保证患者用药安全。

附条件批准上市后开展新的或继续进行的临床试验,仍需符合 ICH E6 以及《药物临床试验质量管理规范》的相关要求,并需定期提交药物研发期间安全性更新报告(DSUR),直至药品常规上市。

药品上市许可持有人应按照药品注册证书中所附的特定条件,在规定期限内完成新的或正在进行的药物临床试验,以补充申请方式报药审中心申请常规批准上市。