

## 跨国药械进入中国的另一种「算法」

■ 本报记者 袁宇 李关平

临床真实世界数据应用试点在海南乐城取得初步成果

一款先进药械进入中国的时间,5个月还是5年?对于一家国际药械企业意味着什么?对于急需这款产品的广大人民群众来说又意味着什么?在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区(以下简称乐城先行区),国家正在给人民一个清晰的答案。

今年3月26日,在完成真实世界临床数据采集、分析、审评等工作后,跨国药企艾尔建公司的青光眼引流管产品通过国家药监局审批在国内上市,总历时不到5个月。而在过去,国际先进药械产品至少需要3年到5年的“长跑”才能进入国内市场。

“使用艾尔建青光眼引流管的手术,是目前国际上公认的最微创的手术。”海南博鳌国际眼视光眼科中心副主任刘密密说,这对于患者来说手术创伤最小、成功率最高。

艾尔建的青光眼引流管产品正是海南乐城先行区在全国唯一试点临床真实世界数据应用研究后的第一款国际药械。2019年9月,国家四部委联合发文支持乐城先行区发展,并明确提出“开展真实世界临床数据应用研究”。2020年4月10日,“博鳌乐城真实世界数据研究创新中心”在乐城先行区揭牌。

开展临床真实世界数据应用研究,是中国医药领域改革开放与科学研究的重大创举。通过探索将临床真实世界数据用于药品医疗器械产品注册和监管决策实践,海南为国家药品医疗器械审评审批制度改革、提速全球创新产品在我国临床使用的可及性提供新途径、新方式。



## 名词解释

## 真实世界研究

真实世界研究,是指针对预设的临床问题,在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据(即真实世界数据,Real World Data, RWD)或基于这些数据衍生的汇总数据,通过分析,获得医疗产品的使用情况及潜在获益或风险的临床证据(即真实世界证据,Real World Evidence, RWE)的研究过程。

真实世界数据,是与患者使用药物以及健康状况有关的、来源于各种日常医疗过程所收集的数据,包括了电子病历、医保索赔、患者报告结果、患者和疾病登记、前瞻性观察研究、可穿戴设备和传感器、移动健康数据等。

真实世界证据,则指通过真实世界数据开展真实世界研究,通过整理、分析所得到的回答相应临床问题的临床证据。



观展者在博鳌乐城“永不落幕”国际创新药械展现场体验新技术。

(本版图片均由本报记者 袁宇 摄)

## A

## 向世界贡献海南经验,每一步都是创新

“获批上市速度之快,令人震惊。”近日,在接受海南日报记者采访时,参与了青光眼引流管临床真实世界数据采集的刘密密连连用“震惊”表达自己的情绪,他说,“医院、药企包括专家团队,所有人都没料到成果来得这么快。”

刘密密的惊叹并不奇怪。此前在全国范围内,将临床真实世界数据用于医疗器械产品注册实践,并无先例。

省药监局医疗器械注册与监管处处长吴华兵告诉海南日报记者,即使是在真实世界研究中处于领先的美国,也仅仅只有基于真实世界证据拓展药物适用人群的先例。

创新就意味着挑战。没有先例可循,没有可供借鉴的研究和注册案例,标志着海南真实世界研究全过程每一步都是创新。要产生高质量真实世界证据,既需要完整、准确和可用的数据,还需要通过科学合理的研究设计和数据分析过程,最终回答决策层面需要解决的问题。

“首先是产品的选择。”乐城先行区管理局局长顾刚告诉海南日报记者,基于安全性考虑,首批临床真实世界数据应用研究产品以医疗器械为主,“为了尽快探索试点经验,选择了国内临床急需,且有一定海外临床试验和使用数据积累的医疗器械产品。”

2019年10月,乐城先行区开始首批临床真实世界数据应用研究产品的遴选,只有8个企业共10个产品申报。“不仅我们是‘摸着石头过河’,很多企业也是第一次‘吃螃蟹’。”顾刚说,很多企业准备并不充分,有的企业来的是代理商。多次沟通、协调,最终包括青光眼引流管产品在内的3个产品成功成为第一批临床真实世界数据应用研究产品。

2019年11月,青光眼引流管正式启动真实世界研究,通过临床采集真实世界数据。“该产品已在国外上市,需要采集数据以评估人种差异性。”刘密密说,该产品是用于微创房水内引流术的器械,国内尚无同类产品。

临床真实世界数据采集需要标准。海南省委、省政府高位推动,真实世界研究得到国家部委大力支持。国家药监局与海南省政府联合成立工作领导小组,共同组织、协调、推动,还选派优秀人才赴海南挂职,助力试点工作推进。国家药监局医疗器械注册司、药品注册司、医疗器械审评中心、药品审评中心等审评审批部门也都指派专人全程对接、耐心指导。很快,真实世界研究所需要的标准及指导原则便初步建立起来。

为了进一步支持真实世界研究,省药监局也大胆创新,一方面专门组建临床真实世界数据应用试点办公室,抽调最精干力量集中推动工作,同时主动服务企业,邀请国内真实世界研究领先的主要团队为企业担任智囊;另一方面又将乐城先行区内允许使用临床急需进口医疗器械的医疗机构数量扩大至共5家医疗机构,增加有效病例数。

“政府部门给予了我们最真诚的帮助。”艾尔建中国区相关负责人说,药监部门通过产品研讨会、专题会议等形式给予指导,尤其是新冠肺炎疫情防控期间,国家药监局相关部门采用电话会议等方式开展工作,以保证审评审批进度,“很多时候,药监部门的人还帮着我们出主意、想办法。真实世界研究就像直通车,企业直接对接上了部门,工作顺利推进。”

2020年3月26日,国家药监局经审查,批准了青光眼引流管的注册申请,海南医疗器械临床真实世界研究顺利取得首个成果。这也标志着海南为中国在真实世界数据研究与应用这一世界级课题中贡献了海南智慧、海南经验。

## B

## 世界先进药械进入中国市场,海南通道是捷径

“艾尔建青光眼引流管产品目前正在寻找在国内市场的代理商,很快就将在国内上市销售。”刘密密告诉海南日报记者。

3年至5年的时间缩短成5个月。差别为什么这么大?“实际上,这就像一道数学题的多种解法。”刘密密说,回答问题的方式不一样,因而流程也有较大差别,“传统临床研究按部就班,要做大量基础性工作。而我国真实世界研究则承认国外药械基础性数据,能省下很多基础性工作。”

吴华兵对海南日报记者说,真实世界研究相比传统临床研究有不同特点,“传统临床研究就像利用人工池塘养鱼,不仅挑鱼,也挑池塘。这种模拟环境存在诸多不足。而真实世界研究通过真实临床环境采集数据,比模拟环境更全面有效,尤其是在罕见病领域。”

“业内公认,真实世界研究能够非常快速地推动产品注册上市。”强生眼力健中国区总经理王利平表示,该公司旗下的Catalys飞秒激光产品去年11月底在乐城先行区启动真实世界研究,已收集超过70%的数据,“顺利的话,今年内能够完成并上市。总用时约1年,传统临床研究进程至少需3年至5年。”

事实上,青光眼引流管通过使用在乐城先行区收集的真正世界数据,不到5个月便在中国注册上市的消息,已在国际药械市场上引起巨大“震动”。

“政策红利正持续释放,乐城先行区已是跨国药企进入中国的最佳落点。”今年4月10日,国际知名医疗科技公司波士顿科学与乐城先行区合作,启动了一次性十二指肠镜EXALT Model D真实世界数据研究,以期加速这一创新性无菌器械的落地应用。该公司全球副总裁张珺表示,他们非常看好乐城先行区的未来和海南自贸港的前景,公司将在先行区引进更多世界领先的微创介入产品,借助先行区的政策优势,推动相关产品在中国市场上市。

省药品和医疗器械审评服务中心林允海副主任介绍,第二批临床真实世界数据应用试点共有30家企业47个产品报名参与,比第一批增长292%,覆盖美国、日本、瑞士、德国、法国、意大利等多个国家地区,其中大多数是知名国际药企的产品。

显而易见,支撑跨国医疗公司对我国医疗领域真实世界数据研究投入极大热忱的是中国背后的巨大市场。

省药监局局长贾宁说,乐城先行区临床真实世界数据应用试点能够极大地缩短全球创新药物进入中国市场的时间,降低全球创新药物进入中国市场的成本,使国际企业将全球最好的药物和器械引进中国市场的积极性更高,“这也将进一步巩固乐城先行区作为全球创新药械进入中国的门户地位。”

## C

## 中国药械追赶世界水平,海南勇当“试验田”

海南医疗器械临床真实世界研究取得首个成果,也是国家药监局监管科学的重要实践与创新。

海南日报记者了解到,我国于2019年4月底启动实施中国药品监管科学行动计划,并将真实世界数据用于医疗器械临床评价的方法学研究列入首批项目;同年6月,国家药监局与海南省政府联合启动了海南临床真实世界数据应用试点工作,探索将临床真实世界数据用于医疗器械产品注册;同年9月,国家四部委联合发文支持博鳌乐城先行区发展,并明确提出“开展真实世界临床数据应用研究”。

省药监局副局长朱宁告诉海南日报记者,目前世界范围内都在开展真实世界研究,我国在真实世界研究中率先取得实际应用成果,不仅为国家医疗器械审评审批制度改革提供了新方案,也为中国药械追赶国际先进水平提供了全新路径。

在乐城先行区,博鳌研究型医院项目现场正加班加点施工。这个项目自3月30日开工后昼夜不停施工,建成后将作为国家真实世界临床数据研究中心,进一步推动海南临床真实世界数据应用试点建设,同时通过临床与科研并举,加大科研投入,推动海南甚至国家临床诊疗水平持续提高。

“通过引进的先进产品,研究国外先进技术及标准,最终建立一套适用于国内的标准和体系,进一步激发国内医药领域创新活力。”吴华兵说。而在真实世界研究的开展过程中,国内科研院所、医疗机构以及专家团队将与国外先进技术团队合作,也将进一步提升国内药品医疗器械研发水平。

据不完全统计,目前国内每年至少有60万患者选择出国治病,花费至少上千万美元,还有很多患者受限于国内医疗技术水平无法得到有效治疗。这些患者的用药用械需求,未来有望通过海南临床真实世界数据应用试点的推进得到满足。

今年3月31日,省药监局出台《关于优化服务助推自贸区(港)医药产业高质量发展若干措施》,其中明确提出要积极推动临床真实世界数据应用试点。目前,海南向国家药监局上报的两批真实世界研究试点产品都以医疗器械为主,下一步也将遴选国际先进药品参与试点。

“我们希望通过用好乐城先行区的特殊政策,发挥好‘试验田’作用,为国家深化改革开放作出更大贡献,满足人民群众对美好生活的向往。”贾宁说,人民的获得感、幸福感、安全感都离不开健康,通过大力推动真实世界研究,加快引进更多国际先进药品与医疗器械,并通过助力国家医疗器械审评审批制度改革,让更多人能够用上国际先进水准的药品及医疗器械,推动人民健康水平提升,“只有管得住才能放得开,省药监局将在确保监管到位的基础上开展工作,未来随着试点范围扩大,将有更高规范、更高标准以及更细致的要求。”

(本报海口5月27日讯)



国际先进药械产品亮相博鳌乐城“永不落幕”国际创新药械展。