

丁甘交联玻璃酸钠注射液 (JXHS2101035) 申请上 市技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 04 月

目录

一、基本信息.....	3
(一) 申请人信息	3
(二) 药品的信息	3
(三) 审评经过	5
(四) 其他	5
二、核查检验及合规评价情况	5
(一) 研制和生产现场检查情况	5
(二) 样品检验情况	5
(三) 合规性评价	5
三、综合审评意见.....	6
(一) 适应症/功能主治	6
(二) 药理毒理评价	7
(三) 临床药理学评价	7
(四) 有效性评价	7
(五) 安全性评价	9
(六) 风险分析与控制	10
(七) 获益与风险评估	10
(八) 说明书审核	10
四、处理意见.....	11
(一) 技术结论	11
(二) 上市后要求	11
(三) 上市后风险控制	11

批准日期：2023年03月28日

批准文号：国药准字 HJ20233147

丁甘交联玻璃酸钠注射液（JXHS2101035）

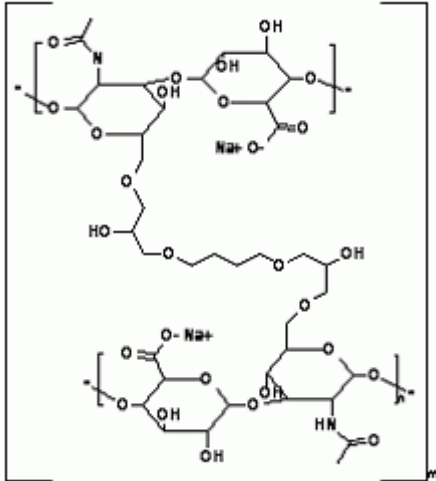
申请上市技术审评报告

一、基本信息

（一）申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	LG Chem, Ltd.	129, Seogam-ro, Iksan-si, Jeollabuk-do, Republic of Korea
生产企业	LG Chem, Ltd.	129, Seogam-ro, Iksan-si, Jeollabuk-do, Republic of Korea

（二）药品的信息

通用名	丁甘交联玻璃酸钠注射液
英文名	BDDE-Crosslinked Sodium Hyaluronate Injection
化学名	1, 4-丁二醇二缩水甘油醚（BDDE）交联玻璃酸钠
化学结构	
分子式/分子量	分子式： $[[C_{14}H_{20}NNaO_{11}]_{x+y} C_{10}H_{18}O_4]_z$

	分子量：HA重复单位的分子量： $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n=401.30$ BDDE ($C_{10}H_{18}O_4$) 的分子量=202.25
结构特征	<input type="checkbox"/> 新化学实体 <input checked="" type="checkbox"/> 已有化合物的成盐或酯等 <input type="checkbox"/> 不适用 <input type="checkbox"/> 其他：
剂型及规格	注射剂，3ml: 60mg（按玻璃酸钠计）
适应症等	<input checked="" type="checkbox"/> 适应症 <input type="checkbox"/> 功能主治 <input type="checkbox"/> 接种人群 本品适用于对非药物保守治疗及单纯止痛药物治疗（如对乙酰氨基酚）疼痛缓解效果欠佳的膝骨关节炎（OA）成人患者。
用法用量	1次1支，将1支药品注射至膝关节腔内，也可以根据症状调节注射间隔（6个月以上），适量注射。
受理的注册分类	化学药品第5.1类
完成的临床试验内容	境内 <input type="checkbox"/> I期 <input type="checkbox"/> II期 <input checked="" type="checkbox"/> III期 境外 <input type="checkbox"/> I期 <input type="checkbox"/> II期 <input type="checkbox"/> III期 其他：
临床试验的合规性	临床试验批件号： 临床试验通知书编号：伦理审查批件： <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 知情同意书： <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
附条件批准	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
优先审评审批	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> （一）临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药； <input type="checkbox"/> （二）符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂量和规格； <input type="checkbox"/> （三）疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗； <input type="checkbox"/> （四）纳入突破性治疗药物程序的药品； <input type="checkbox"/> （五）符合附条件批准的药品； <input type="checkbox"/> （六）国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情况。
申报情况	<input checked="" type="checkbox"/> 首次申请上市 <input type="checkbox"/> 增加新适应症

(三) 审评经过

受理日期：2021 年 7 月 21 日

2021 年 8 月 30 日，本品随机核查结果：临床，启动核查；药理毒理，不启动核查；药学，不启动核查。

2022 年 3 月 9 日，书面补充资料，涉及专业：药学。

2022 年 7 月 21 日，申请人回复补充资料。

(四) 其他

根据药典化函〔2021〕314 号显示：原料药中文通用名称为丁甘交联玻璃酸钠，英文名称为 BDDE-Crosslinked Sodium Hyaluronate. 制剂的中文通用名称为丁甘交联玻璃酸钠注射液，英文名称为 BDDE-Crosslinked Sodium Hyaluronate Injection。

二、核查检验及合规评价情况

(一) 研制和生产现场检查情况

根据《药品审评中启动核查检验工作的标准与程序（暂行）》（药审业〔2020〕5 号），本品药学注册核查纳入随机核查高风险情形，经系统随机，不启动药学注册核查。

(二) 样品检验情况

中检院进行了三批样品检验和标准复核，结果符合规定。

(三) 合规性评价

根据《药品审评中启动核查检验工作的标准与程序（暂行）》（药审业〔2020〕5 号），经系统随机，不启动药学注册核查；临床注册核查纳入必

查情形，对本品Ⅲ期临床试验（研究方案编号：LG-HACL020）进行了常规核查。

按照药品技术审评需求，本次共抽查 2 家临床试验机构，分别为长治医学院附属和平医院和郑州市中心医院。根据本品《药品注册临床试验现场核查审核报告》，均未发现真实性问题和重点关注问题。合规审评通过。

三、综合审评意见

（一）适应症/功能主治

膝骨关节炎（Knee osteoarthritis, KOA）是一种以退行性病理改变为基础的疾患，是最常见的关节疾病之一。多患于中老年人群，其症状多表现为膝盖红肿痛、上下楼梯痛、坐起立行时膝部酸痛不适等。也会有患者表现肿胀、弹响、积液等，如治疗不及时，则会引起关节畸形，残废。有统计显示，我国膝关节炎患病率为 8.1%，女性明显高于男性。中国 2012 年约 20 万患者行膝关节置换术。

膝关节炎治疗的主要目的是控制疼痛。最近常用的是环氧化酶-2 抑制剂和关节腔内注射玻璃酸钠（HA），HA 是构成关节滑液和软骨表面的主要成分，它通过关节腔内润滑和减震作用改善疼痛，还可使关节内粘度和弹性逐渐恢复。

HA 作为一种生物高分子物质以不同的分子量（约 0.01 万~1000 万道尔顿），几乎分布于体内所有组织中。目前，国内已有玻璃酸钠注射液（每周一次，每次 25ml/2.5ml，连续 5 次）和交联玻璃酸钠注射液（每周一次，每次 16mg/2ml，连续 3 次）上市用于治疗膝骨关节炎。

本品通过交联凝胶化反应交联 HA 和 1,4-丁二醇二缩水甘油醚（BDDE），是一种单次给药的产品，其分子量为 600 万道尔顿。由于通过交联反应使得

玻璃酸钠分子量最大化，减少了给药次数，降低由于重复关节腔内注射引起炎症和感染等的发生率，也节省了医护人员重复给药的时间和社会其他支出成本。另外，本品中的 HA 通过使用基因工程技术的微生物发酵方法生产，与从鸡冠中提取的常规 HA 不同，不含藻类蛋白质。

（二）药理毒理评价

药理作用

丁甘交联玻璃酸钠的粘弹性接近正常成人关节滑液，注射后在关节腔中有较长的存留时间，可以作为关节液的临时性替代和补充品，通过粘弹性补充疗法，恢复病变关节组织生理学和流变学状态。

毒理研究

丁甘交联玻璃酸钠的 Ames 试验、CHL 细胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验结果阴性。

未开展丁甘交联玻璃酸钠的生殖毒性及致癌性研究。

（三）临床药理学评价

尚无人体药代动力学研究资料。

本品仅用于关节腔内注射，不建议合并使用其他关节腔内注射药物。

（四）有效性评价

1. 关键临床试验设计和结果

本品在韩国开展的两项临床研究相关综述资料。在以每周一次连续 3 次注射给药的玻璃酸钠为对照的研究中（方案号：HACL010），入选的受试者为尽管既往曾使用过 NSAID 或其他镇痛药，但仍持续存在疼痛的患者。研究结束时（末次给药后第 12 周）主要终点指标负重疼痛（100mm-VAS）与基线值相比的变化与对照组的非劣性成立。膝关节负重疼痛平均值差异的双侧

95%置信区间的下限为-1.87 mm（对照组-研究组），大于非劣效性限值-10 mm，证明试验药物的临床疗效不劣于对照药的疗效。两组间负重疼痛，WOMAC-likert 评估，患者全面评估，研究者全面评估，休息时/夜间/运动时疼痛，身体评估，使用的挽救治疗量，缓解率等次要终点指标也无统计学差异。再次给药治疗的单臂研究（方案号：HACL013）显示，间隔 26 周再次使用本品仍然有效且不会增加安全性风险。

申请人在我国开展了一项双盲、活性对照、平行对照、随机、多中心研究，目的是证明 LBSA0103 关节腔内给药一次相较阳性对照药 Synvisc 注射液每周一次连续 3 周关节腔内给药的非劣效性，然后比较两组治疗膝骨关节炎的疗效和安全性（LG-HACL020）。研究计划入选 264 例受试者，实际共筛选 317 例受试者，其中 52 例筛选失败，随机成功 265 例，其中试验组 132 例，对照组 133 例。1 名受试者在给药前退出了研究，试验组有 131 名受试者接受了 LBSA0103 给药，对照组有 133 名受试者接受了 Synvisc 给药。基线时疼痛评分在 7~16 之间，中位值为 9。

研究的主要疗效指标在 PPS 数据集中，试验组和对照组在末次给药 13 周后 WOMAC-Likert 疼痛评分均显著降低，下降均值分别为-7.43 和-6.79，组间差(95%CI):-0.64(-1.30,0.02)，试验组降低幅度要显著大于对照组（ $P=0.039$ ）。在 FAS 数据集中，试验组和对照组相对于基线评分降低均值分别为-7.33 和-6.76，组间差(95%CI): -0.57(-1.24,0.10)，降低幅度的差异不显著（ $P=0.05$ ）。在 PPS 数据集中，试验组和对照组 WOMAC-Likert 疼痛评分相较于基线变化的均值差为-0.64，95%置信区间上限为 0.02，小于非劣效界值 1.6，满足相对于对照组的非劣效性结论。

2. 临床与统计评价

国外关键性研究以负重疼痛评分为主要终点，本次研究采用的 WOMAC-Likert 疼痛评估较基线的变化作为主要终点指标。本品国外的 HACL010 研究

中以 WOMAC 疼痛评分作为次要疗效指标，与主要疗效指标具有很好的一致性。根据先前研究结果推算，末次给药后 13 周时各研究组 WOMAC-Likert 疼痛评估的相对于基线改变的标准差推定为 3.37。根据既往研究的考量选择非劣效性范围为 1.6（20 的 8%；疼痛评分总分为 20，5 个问题，0=无，1=有点，2=中度，3=重度，4=极重度）。审评认可。

受试者入选需在基线筛选和基线访视时 WOMAC Likert 疼痛分项评分均为 7~17。本次临床试验以 WOMAC-Likert 疼痛评分基线数值和膝骨关节炎的偏侧性（单侧或双侧）作为协变量进行协方差分析，以含交互作用项和不含交互作用项计算修正均数，在 FAS 数据集和 PPS 数据集中，两组修正均数差的 95% 置信区间上限值均小于 1.6，表明试验组非劣效于对照组。亚组分析中，单侧和双侧膝骨关节炎患者中的有效性结论与总体一致。

（五）安全性评价

1. 安全性数据

试验组中最常发生的不良事件为注射部位痛（5.34%）、上呼吸道感染（3.82%）、关节痛（3.82%）、鼻咽炎（3.05%）和失眠（3.05%），对照组中最常发生的不良事件为关节痛（8.27%）、注射部位痛（5.26%）、关节肿胀（4.51%）、上呼吸道感染（3.76%）和咳嗽（3.01%）。在最常发生的不良事件中，关节痛和关节肿胀在对照组中的发生率要高于试验组，注射部位痛在两组间发生率相似。

2. 临床与统计评价

安全性结果未显示未发现新的安全性特征，试验组中最常发生的不良事件为注射部位痛（5.34%）、上呼吸道感染（3.82%）、关节痛（3.82%）、鼻咽炎（3.05%）和失眠（3.05%），对照组中最常发生的不良事件为关节痛（8.27%）、注射部位痛（5.26%）、关节肿胀（4.51%）、上呼吸道感染

(3.76%) 和咳嗽 (3.01%)。在最常发生的不良事件中，关节痛和关节肿胀在对照组中的发生率要高于试验组，注射部位痛在两组间发生率相似。

(六) 风险分析与控制

根据本品国内外临床研究资料，常见的不良反应与本品特性及给药方式有关，需要关注的严重不良事件包括：肝功能异常，注射关节部位皮肤疾病或感染，休克症状和过敏等。已体现在本品说明书中。

(七) 获益与风险评估

本品于 2013 年 10 月 15 日首次在韩国获批上市。本次申请人完成一项多中心、随机、双盲、平行、活性药物对照研究，比较膝关节骨性关节炎患者中 BDDE-交联玻璃酸钠注射液单次给药和玻璃酸钠注射液 (Synvisc inj.) 按照 1 周时间间隔 3 次给药的疗效和安全性 III 期临床研究，在关键研究中满足非劣效研究的主要终点，且未发现异常安全性信号。经技术审评，相对于已上市玻璃酸钠注射剂，本品临床应用更为方便，给药频次低，疗效和安全性相近。本品用于对非药物保守治疗及单纯止痛药物治疗（如对乙酰氨基酚）疼痛缓解效果欠佳的膝骨关节炎 (OA) 患者具有较好的获益风险比，建议批准本品注册上市。

(八) 说明书审核

本品说明书在韩国获批上市说明书基础上，按照《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》进行完善。

四、处理意见

(一) 技术结论

经风险获益评估，现有研究和数据支持本品上市/进口用于“对非药物保守治疗及单纯止痛药物治疗（如对乙酰氨基酚）疼痛缓解效果欠佳的膝骨关节炎（OA）成人患者”。

(二) 上市后要求

不适用。

(三) 上市后风险控制

类别	安全性问题
重要已识别风险	NA
重要潜在风险	<ul style="list-style-type: none">严重感染
缺失信息	<ul style="list-style-type: none">老年患者儿童/青少年妊娠/哺乳期女性
重要潜在风险：严重感染	
拟定措施	<u>常规药物警戒</u> <ul style="list-style-type: none">常规药物警戒实践<ul style="list-style-type: none">管理系统和流程，以可用且及时的方式向 LGC 的 PV 部门报告所有不良事件的信息；个例安全性报告（ICSR）的处理和定期安全性更新报告（PSUR）的编写；定期文献检索；安全性特征的持续监测；作为需特别关注的 AE 进行强化监测 <u>其他药物警戒</u> 无
风险最小化活动	<u>常规风险最小化活动</u> <ul style="list-style-type: none">一般信息和说明书：非无菌操作可能引起重度感染，注射部位附近皮肤存在感染或疾病的患者风险较高。因此，一般信息和说明书的注意事项中包括该警告通过对医生进行预防措施和注射方法的培训，尽量减少潜在感染的风险。 <u>其他风险最小化活动</u> 无

重要缺失信息：老年患者用药	
拟定措施	<u>常规药物警戒</u> <ul style="list-style-type: none"> • 常规药物警戒实践 ■ 管理系统和流程，以可用且及时的方式向 LGC 的 PV 部门报告所有不良事件的信息； ■ 个例安全性报告（ICSR）的处理和定期安全性更新报告（PSUR）的编写； ■ 定期文献检索； ■ 安全性特征的持续监测； <u>其他药物警戒</u> 无
风险最小化活动	<u>常规风险最小化活动</u> 一般信息和说明书：在“特定人群用药”中提到了老年患者用药的注意事项。 <u>其他风险最小化活动</u> 无
重要缺失信息：儿童/青少年用药	
拟定措施	<u>常规药物警戒</u> <ul style="list-style-type: none"> • 常规药物警戒实践 ■ 管理系统和流程，以可用且及时的方式向 LGC 的 PV 部门报告所有不良事件的信息； ■ 个例安全性报告（ICSR）的处理和定期安全性更新报告（PSUR）的编写； ■ 定期文献检索； ■ 安全性特征的持续监测； <u>其他药物警戒</u> 无
风险最小化活动	<u>常规风险最小化活动</u> 一般信息和说明书：在“特定人群用药”中提到了儿童患者用药的注意事项。 <u>其他风险最小化活动</u> 无
重要缺失信息：妊娠/哺乳期女性用药	
拟定措施	<u>常规药物警戒</u> <ul style="list-style-type: none"> • 常规药物警戒实践 ■ 管理系统和流程，以可用且及时的方式向 LGC 的 PV 部门报告所有不良事件的信息； ■ 个例安全性报告（ICSR）的处理和定期安全性更新报告（PSUR）的编写； ■ 定期文献检索； ■ 安全性特征的持续监测； • 妊娠报告的结局随访 <u>其他药物警戒</u>

	无
风险最小化活动	<u>常规风险最小化活动</u> 一般信息和说明书：在“特定人群用药”中提到了妊娠/哺乳期女性用药的注意事项。 <u>其他风险最小化活动</u> 无