

## 组合产品的审评

### 幻灯片 1

组合产品在美国食品药品监督管理局（FDA）法规《美国联邦法规》第 21 篇第 3.2 部分中进行了定义，即由两种或三种以下受 FDA 监管的主要医疗产品组合而成的产品：生物制品、药品或医疗器械。组合产品可以以多种方式制成，即可以通过物理方法、化学方法或者其他方法进行组合；可以包装在一起；或者可以分开包装，但是标签注明需要一起使用。本演示文稿将介绍几种细胞疗法和医疗器械组合产品情况，以说明组合产品的审评过程，因为细胞、组织和基因疗法办公室审评的产品中多数是组合产品。

### 幻灯片 2

这个图示为适用于细胞疗法及器械组合产品的监管方案。将监管方案应用于组合产品的原则为，组合产品的每一部分，即组成部分，最好由跟该组成部分单独使用时相同的法规监管。然而，人们又认识到，当组成部分用在组合产品中时，可能会有一些重叠的法规。当出现重叠的法规时，监管方案又能为组合产品选择最科学适用的法规。

在本演示文稿所讨论的生物制品-医疗器械组合产品中，生物成分为一个细胞疗法产品。细胞疗法产品是从人体组织中提取的生物制品的一部分，即人体细胞、组织或组织衍生产品，简称为 HCT/P。当 HCT/P 产品作为独立产品或组合产品的组成部分使用时，《美国联邦法规》第 21 篇第 1271 部分中一组称为“组织法规”的规定适用于该产品。该组织法规着重预防 HCT/P 引起的传染病，并旨在与一般生物法规共同使用，包括用于确保许可的生物制品的安全性、纯度以及效力的法规。

器械法规同样适用于组合产品的器械组成部分。

当科学适当时，生物制品及医疗器械法规都被用来监管组合产品。

### 幻灯片 3

我们讨论的两种组合产品情况的第一种是生物制品的组合，即已研究并将标记为与特定给药导管一起使用的细胞疗法。本次演讲仅提供有关情况的概述，然而，FDA 最近发布了“心脏病的细胞治疗”最终指南，相关信息可访问 FDA 网站([www.fda.gov](http://www.fda.gov))上的细胞和基因治疗页面查阅。此幻灯片列出了指南的链接。

### 幻灯片 4

此幻灯片所示为此类导管的示例。该导管用来将细胞疗法直接输送到左心室壁的心肌。此幻灯片上的引用信息是图片的来源，也是众多报告该导管临床试验的文章之一的网站。该网站是访问有关该主题的出版文献的进入点。

### 幻灯片 5

生物制品和医疗器械是一起进行研究的，而上市授权也将同时针对这两类产品。由于细胞是组合产品的主要作用方式，FDA 生物制品中心的细胞、组织和基因疗法办公室为这类组合产品的审评提供管理和审评主导。FDA 医疗器械及放射健康中心的器械评价办公室心脏器械处提供关于给药导管的咨询审评。该咨询审评将包括对临床试验的工程、临床前和临床方面的审评意见。

### 幻灯片 6

此幻灯片以图示方式展示“审评的过程”，显示了审评责任的一般性分配，审评责任的分配是由细胞疗法-器械组合产品的组成部分产生的不同科学问题决定的。这些科学差异反映在审评人员的科学专业知识和 FDA 各产品中心的管理结构上。该图表的方框中展示了一些最重要的审评步骤。请注意图表中展示的审评过程的一般并行步骤。然而，为了完成对这类组合产品的审评，FDA 两个中心的审评需要彼此之间以及与

申办者之间的持续沟通，尽管这一点在此图表上没有体现。

尽管细胞产品生产的主要审评工作由生物制品中心进行，导管的主要审评工作由器械中心进行，分别在黄色和橙色方框中所示，我们也同时会关注评价单个组成部分的需要，且关注产品在临床前动物研究和临床试验中的最终组合使用，如蓝色方框中所示。在这些审评的后期阶段，两个中心的审评具有高度的互动性，因为整合其各自的审评，对于得出足以评估组合产品进行临床试验的安全性，并最终确定其安全性和有效性足以允许组合产品上市的审评结果是至关重要的。

### **幻灯片 7**

此幻灯片进一步详细阐述了上一张幻灯片中黄色方框中的内容，并展示了生物制品审评人员针对组合产品的细胞部分会看什么内容。需要评价的两个内容包括产品安全性和产品特性。产品安全性检测包括供体筛选、最终产品的外源性物质检测、致癌性和热原性。也可能会进行针对组合产品中细胞成分的动物研究，作为产品安全性检测的一部分。这些研究可能不包括组合产品的器械部分。

产品特性包括鉴别检测、活力检测和效力检测。这些问题在细胞治疗演示文稿中有详细介绍。

### **幻灯片 8**

此幻灯片进一步详细阐述了之前展示审评过程的幻灯片中橙色方框中的内容，并描述了器械审评人员针对组合产品的导管部分会看什么内容。注射导管的评价可以通过动物研究、基准测试或两者的结合来完成。使用导管进行细胞治疗的关键一点是要可靠地输送特定体积和数量的细胞，同时也要保持通过导管后的细胞活力和功能。此外，评估注射的成功率也很重要，尤其是对于心肌内注射的产品而言。

### **幻灯片 9**

此幻灯片详述了审评过程幻灯片上蓝色方框所示的高度整合的审评步骤。有几个问题需要考虑：导管对细胞有何影响？细胞活力会发生什么变化？细胞会粘附在导管上吗？细胞悬液浓度是否过高？细胞通过导管后功能是否如预期？

需要进行临床前评价以评估安全性和概念验证。临床安全性和有效性的评价在两个中心都一起进行，因为在临床试验期间观察到的不良反应事件可能与器械或生物制品有关，也可能与该器械和生物制品的组合有关。也可能会有不良反应事件原因不明的情况。

### **幻灯片 10**

为了凸显对此类组合产品审评整合的重要性，此幻灯片中所示的已发表的研究阐明了一种需要应用整合的审评方法，并对潜在治疗活性生物制品的临床研究有很大影响的情况。本研究显示了整合性和特异性生物相容性研究的重要性。本研究采用腺病毒进行人类基因治疗，结果显示导管改变了基因表达活性。这项研究的结论表明，腺病毒会黏附在导管上，因此，当注射腺病毒时，实际输送的剂量明显低于预期的剂量。

### **幻灯片 11**

这一主题的另一种常见变体是细胞-支架组合产品。这也是生物制品-器械组合产品的一种，但在此例中，其生物部分（即细胞治疗产品）与支架物理结合，两者一起用于病人，作为一个整体在病人身上或体内发挥作用。

### **幻灯片 12**

不同国家及监管机构对细胞-支架组合产品的定义有所不同。

在美国，接种在支架上的细胞被视为组合产品；当然，细胞属于生物制品，而支架属于器械。欧盟根据先

进治疗药品指令将带支架的细胞作为带支架的活细胞进行管理。这些产品可能被称为组织工程、或再生医学产品、细胞治疗组合产品或先进治疗药品 (ATMP)。

然而，尽管名称不同，科学和医学问题是一样的：这些产品是否安全有效，广泛使用的话，会有哪些风险和受益？

### **幻灯片 13**

在细胞-支架产品的审评过程中，经常会出现三种问题：一、为评估产品的风险或收益，需要对产品或其组成部分作何了解？

二、在产品装配的哪一阶段可获取到最精确的产品信息？例如，如果需将一个细胞或基因治疗组分植入到支架上，那么在细胞培养基质等溶液中进行细胞测试可能会更容易，而不是将细胞植入到支架后再进行细胞测试。细胞活力测试便是此类测试的一个例子。

第三个问题与前两个问题有关：当前有哪些可用的测试方法？哪些检测方法需要进行研发或规范？可用于检测细胞-支架产品的方法相对较少，而大量的检测方法都需要进行研发和/或规范。细胞、组织和基因疗法办公室作为监管部门，利用可用资源积极推进该产品领域新检测方法的研发和现有检测方法的标准化。

### **幻灯片 14**

此幻灯片与展示带输送器械的生物制品的幻灯片相似。这张幻灯片所展示的本质区别是，细胞及器械或支架可以在临床前检测之前，以及在生产过程中的任何阶段进行组合和检测，具体取决于生产过程的产品特性。带有输送器械的细胞被定义为组合产品，因为这两者被标记为一起使用；而细胞-支架组合产品属于组合产品是因为细胞和支架物理上相结合。在此情况下，细胞和支架可能作为生产过程的一部分，在培养时就进行了结合。这就引出了以下问题：最终产品放行的标准是什么？如何测量细胞治疗产品的安全性、鉴别、纯度以及效力？此外，如何通过测量器械性能来判定最终产品的一致性，并能反映出研究型试验中的情况？

本演示文稿提供了几个关于 FDA 如何监管生物制品-器械组合产品的例子。

### **幻灯片 15**

关于“组合产品的审评”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！