

FDA 药-械组合产品桥接指导原则介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)的“供企业用药-械和生物制品-器械组合产品的桥接指导原则(草案)”详细描述了药-械组合产品注册申请人,利用另外的开发方案产生的信息,作为拟开发产品的注册资料(即桥接),替代试验研究资料的方法,支持拟申报产品的批准;推荐渐进式5步骤法,确定桥接策略和信息需求并列举了3个示例予以解读。详细介绍该指导原则的内容,期望为中国药-械组合产品研发和监管开辟新思路,建议在合适的条件下可考虑利用“桥接”方法减少试验研究,加速研究进程,缩短研究周期,节省研究经费,促进药-械组合产品的开发。

关键词: 美国食品药品监督管理局;药-械组合产品;桥接;指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)03-0461-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.001

Introduction to FDA's bridging for drug-device combination products guidance

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The FDA's *Bridging for Drug-Device and Biologic-Device Combination Products Guidance for Industry (Draft)* described in detail that the applicant for registration of drug-device combination products can use the information developed by another development program as the registration information of the product to be developed (i. e. bridging) and replace the experimental research data to support the approval of the product to be applied for. That is to say, the stepwise five step approach is recommended to determine the bridging strategy and information requirements are determined, and three examples are given to interpret. This paper introduces the guidance in detail, hoping to open up new ideas for the research and development as well as supervision of drug-device combination products in China. In suitable conditions, it can be considered to use "bridging" method to reduce experimental research, speed up the research process, shorten the research cycle, save research funds, and promote the development of drug-device combination products.

Key words: FDA; drug-device combination product; bridging; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年12月发布了“供企业用药-械和生物制品-器械组合产品的桥接指导原则(草案)”^[1]。所谓“桥接”是指药-械组合产品注册申请人利用该开发方案早期阶段或另一个开发方案产生的信息,作为其注册申报产品的资料。这样可减免相应的试验研究。

在中国,药械组合产品是指药品与医疗器械共同组成,并作为一个单一实体生产的产品。而且近年来申报注册的药械组合产品的数量和种类日益增多,由于其多样性和复杂性,中国药品监管部门

正在加速完善并加强这方面的工作。目前规定以药品作用为主的药械组合产品,需按照药品申报注册,由药品审评中心牵头审评;以医疗器械作用为主的药械组合产品,需按照医疗器械申报注册,由医疗器械技术审评中心牵头审评。对于联合审评的药械组合产品,由药品审评中心与医疗器械技术审评中心协同完成。国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心负责药械组合产品属性界定工作^[2]。虽然2009年发布了“含药医疗器械产品注册申报资料撰写指导原则”^[3],但并未涉及“桥接”

收稿日期: 2021-01-12

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

问题。

目前中国尚没有类似“供企业用药-械和生物制品-器械组合产品的桥接指导原则(草案)”的指导原则。本文详细介绍FDA的该指导原则,希望对加速中国药-械组合产品开发、研究有所启示,并对该类产品监管有所帮助。

1 前言

FDA该指导原则向企业和FDA工作人员提供,关于如何在药-械和生物制品-器械的单个实体或共包装的组合产品的新药申请(NDA)或生物制品许可证申请(BLAs)中,进行桥接的建议,这类产品包括:使用不同器械组成部分与相同的药物组成部分的组合产品,与拟议的组合产品相关信息的桥接。就该指导原则目的而言,除非特别指明,提及药物或药物组成部分包括药物或生物制品组成部分;使用不同药物组成部分与相同的器械组成部分的组合产品,与拟议的组合产品相关信息的桥接。

就该指导原则目的而言,桥接(bridging)一词是指为支持申请人正在寻求批准的组合产品,建立其与该开发方案早期阶段或另一个开发方案产生的信息的科学相关性的过程。一旦申请人确定了这类信息与其产品的相关性(即可桥接到该产品),申请人就可以利用这些信息简化其开发方案^[4]。从科学角度看,如果申请人希望在其当前申请中利用这类信息,则申请人必须将其当前申请与该开发方案早期阶段或另一个开发方案产生的信息桥接。对于某些类型的申请,使用来自另一个开发方案的信息,可能需要申请人拥有该信息或拥有其参考权。

关于该指导原则中的建议和示例,假设申请人拥有或拥有参考权或使用权,允许申请人使用来自另一个开发方案的信息。这里“参考权或使用权是指,为获得NDA批准而依赖或以其他方式使用研究资料的权力,包括在必要时将研究所得的基本原始数据提供给FDA审核的资格。”[见《美国联邦法规》第21篇314.3节(21 CFR 314.3)]。

该指导原则旨在阐明如何与另一个开发方案收集的信息桥接,以利用该信息支持申请。为了促进这一过程,该指导原则描述了申请人确定和解决申请信息差距的方法。

该指导原则适用于:根据《美国联邦法规》第21篇312部分(21 CFR part 312)的研究性新药申请(IND)、根据21 CFR part 314的新药申请或根据21 CFR part 601的生物制品许可申请项目的人用处方组合产品;作为IND、NDA或BLA项目的人用非

处方药组合产品。

该指导原则中的所有这类产品均称为组合产品。除特别注明情况外,药品和药品组成部分可互换使用,也指生物制品和生物制品组成部分;器械和器械组成部分可互换使用,并且负责产品开发的人被称为申请人。

尽管该指导原则旨在帮助申请人考虑,可用于组合产品开发方案的信息类型和范围,但该指导原则并没有涉及适用于任何特定组合产品的所有问题。FDA鼓励申请人与FDA联系,讨论支持其个人申请所需的具体信息^[5]。

该指导原则未讨论申请人将特定组合产品推向市场,应采用的适当监管途径^[6]。

2 背景

虽然药物、器械和生物制品在作为组合产品的组成部分时,保留其独立的监管身份,但组合产品包含可受专门监管要求约束的不同类别的医疗产品^[7-8]。组合产品的监管要求源自适用于药品、器械和生物制品的法定的和监管的要求^[7-8]。根据《联邦食品、药品和化妆品法》第503(g)节,FDA致力于采用一致的、基于风险的方法,利用FDA领导和咨询中心的相关专业知识,处理类似的监管问题(包括科学问题)。

根据申请人的开发方案,在申请人拥有关于另一个组合产品或拟议组成部分的现有信息(或参考信息的权利)的情况下,如果能够建立适当的桥梁,这些信息可用于支持对拟议组合产品的批准。一般来说,只有在需要其信息解决组合产品中组成部分的拟议用途或功能引起的额外安全性或有效性问题时,FDA才要求额外的数据和信息。一般来说,如果拟议用作组合产品器械组成部分的单独的器械,先前已经被批准或已经明确,申请人可以利用相关的现有器械相关数据,用于开发新的组合产品,前提是数据已经被桥接(即已证明是科学相关的)。

在某些情况下,可用于这类的拟议组合产品的信息数量可能极少,或者不可能利用。例如,改变复杂生物制品的给药途径,可引起额外的安全性和(或)有效性考虑,并且这类考虑可能难以桥接到拟议的组合产品。与FDA讨论有关方案的利用,有助于在药物开发早期发现问题。

3 制定分析框架,确定信息差距,预测桥接和利用的方法

制定分析框架,确定组合产品开发方案中可能

存在的信息差距,是申请人的重要任务。下列信息假设申请人熟悉现有的FDA法规、指导原则文件以及药物和器械开发资源[这些资源可从药物评价和研究中心(CDER)、生物制品评价和研究中心、器械和放射卫生中心以及组合产品办公室获得],以评估应包含在IND、NDA或BLA中的信息。在这种前提下,下面的框架示例假设申请人试图把FDA批准的药-械(给药系统)组合产品A桥接到拟议组合产品B。FDA建议申请人采用下列渐进式方法,对拟议组合产品B进行差距分析。

步骤1:确定组合产品A和B之间的所有差异,并考虑个体差异和总体差异对组合产品B的安全性和有效性特性的潜在影响。

具体来说,组合产品B与组合产品A相比,安全性和有效性特性应包括清楚、全面地列出,器械组成部分、药物组成部分和作为一个整体的组合产品的差异。与组合产品A的现有安全性和(或)有效性特性相比,组合产品B的药物或器械组成部分的变化的潜在影响的一些例子包括:(1)局部注射不良反应特性的变化,包括与药物浓度增加、药物黏度或处方变化或注射速率变化有关的变化;(2)改变药物处方时,同一器械组成部分的剂量准确度的变化;(3)可能影响药品质量的生产工艺和(或)器械组成部分的变化;(4)当器械组成部分的用户界面发生变化时,预期用户是否能安全有效地使用组合产品B的变化;(5)由于器械、处方或给药途径的变化而引起药物的生物利用度和(或)其代谢特性的变化,例如针头深度、组织水平或输液速度的变化,即使用同样的器械给药,也会导致肺沉积不同的药物处方的变化;(6)可能影响组合产品的可浸出和可提取特性的药物处方的变化。

步骤2:确定组合产品B的现有信息(即通过对拟议组合产品本身的研究和评估而收集或生成的信息),并将其与批准所需的安全性和有效性提交资料要求对比。

步骤3:考虑步骤1中谈及的因素和步骤2中已经收集的信息,确定并解释如何和为什么可桥接和利用组合产品A的现有信息,支持组合产品B的批准。

步骤4:关注步骤2和步骤3留下的任何信息差距,并考虑是否可以根据下文步骤5所述的拟议监管途径,审查和使用除直接为组合产品A或B收集的信息之外的其他现有信息,以解决这些差距。

步骤5:比较步骤2到步骤4的结果,确定需要

在产品申请中解决信息的剩余差距。

在完成差距分析后,FDA建议申请人与FDA的领导中心审评部门以及咨询审评人员会面,讨论可能需要哪些新信息或研究,支持组合产品B的申请。

特别注意的问题:上述渐进式框架和相关分析是关于申请人应如何准备申请的一般注意的问题。然而,利用某些组合产品可能具有挑战性或不可能,因为它们包含复杂的组成部分和(或)可能受到看似微小的变化的影响。例如,包括某些生物制品或复杂给药系统的组合产品,可能不允许与包括特征明显的药物或易于理解的器械的组合产品,具有相同程度的利用。尽管如此,该指导原则中的框架和相关分析,至少可能适用于这类组合产品。

4 桥接和利用示例

在本节中,提供3个案例来说明申请人如何恰当地应用上述渐进框架和相关分析,确定开发方案中的桥接策略和信息需求,然后提交给FDA。需要注意的是,这些案例是假设的例子。所采取的方法提供一种可以接受的方式,从申请人的角度,分解围绕准备申请的思维过程。FDA认识到许多申请人可能同时考虑框架的多个步骤。最重要的是这些考虑和建议并不适用于任何特定的开发方案。对特定于产品的考虑,将导致FDA对信息的不同要求。FDA鼓励申请人与FDA讨论他们的特定开发方案和桥接策略。

如果申请人在药物开发方案的早期确定其目的是上市多种组合产品的器械组成部分或与早期开发研究不同的组合产品的器械组成部分,FDA鼓励申请人使用其拟上市组合产品(即最终的组合产品成品)的器械组成部分进行临床研究。如果这样做,可能不需要桥接临床数据,因为其数据可通过最终的组合产品成品产生。

4.1 在IND内从预充注射器开发的药物桥接到自动注射器开发的药物

在这个假设的例子中,申请人正在开发1种含有新分子实体(NME)药物组成部分的组合产品,其初始计划是以预充注射器(PFS)器械组成部分上市,供给包括患者在内的外行在家使用。在开发过程中,申请人决定,希望NME也以自动注射器器械组成部分上市。新提议的器械组成部分的最终组合产品成品,将是在最初PFS旁边组装自动注射器。与药物直接接触密封的主容器(即空筒、活塞和针头)保持不变,药物处方保持不变。给药途径(皮下)相同。申请人拟在市场上销售PFS和自动

注射器两种器械组成部分。采用渐进框架,申请人的差距分析确定如下:

步骤1: 申请人确定第1和第2种器械组成部分之间的差异。主要差异是通过在PFS组合产品中添加自动注射器,改变器械组成部分。在这种情况下,自动注射器导致3个关键变化:(1)增加了1个新的二级密封容器;(2)改变了药物组成部分注射的方法;(3)有不同的用户界面。

考虑到个别和总体差异对自动注射器组合产品整体安全性和有效性的潜在影响,申请人确定了下列差距分析考虑因素:(1)用户界面的差异留下了1个未回答的问题,即用户界面设计是否支持安全有效的使用,与PFS相比,这可能改变其安全性和有效性特性。(2)如果自动注射器的生产工艺对药物产生不利影响,包括但不限于与组装相关的降解和工艺对无菌的影响,则将预充注射器组装到自动注射器中可能改变药物组成部分的质量考虑。同样,在这种环境下,化学、生产和控制(CMC)考虑因素包括对注射器抗破损性、整个保质期内的功能性和有效期的影响。(3)药物组成部分注射方法的改变,可使药物释放到靶组织的速度改变,从而可影响局部不良反应特性。例如,预计PFS与真实世界的注射时间较大可变性相关,而自动注射器设计可达到特定的注入时间规范。(4)药物组成部分的注射方法的改变,可影响药物的药动学(PK)曲线。例如,改变释药方法可能导致差异,包括注射角度的一致或变化,组织深度(可能与注射时间确定的药物释放速率相关)和注射的完整性。(5)在PFS旁拼装自动注射器,除其他之外,需要评估附加自动注射器组合产品的设计特征^[9]。

步骤2: 申请人尚未获得与自动注射器器械组成部分相结合的药物具体信息,因此,必须利用现有信息或获得新的支持数据。

步骤3: 申请人用PFS器械组成部分进行了III期临床研究。这些研究提供了有关PK、非临床数据、毒性、安全性和有效性以及可浸出和可提取特征的数据。申请人确定了可应用于新的自动注射器组合产品的下列信息和相关原理:

(1)由于拟议的药物、适应症、剂量、处方和给药途径是相同的,申请人认为,如果通过试验证明PK曲线是相同的,那么在现有的PFS器械组成部分的临床方案中收集的非临床、毒性和安全性及有效性数据也可用于自动注射器器械组成部分。(2)因为两种器械组成部分的密封主容器(PFS)是相同

的(药物在使用时可接触到PFS的玻璃、弹性活塞和针头),并且因为申请人希望在组合产品的生产和储存过程中,次要容器密封自动注射器材料不与药物直接接触或改变其特性,申请人认为PFS器械组成部分收集到的可浸出和可提取特性,也应适用于自动注射器器械组成部分。

步骤4: 申请人考虑是否可以利用其他现有信息,支持步骤4中的项目。在审查其他可用信息的过程中,申请人应确定以下内容。

具有相同用户界面的自动注射器,先前已被批准作为与申请人的产品组合中的另一种药物的组合产品的一部分。已批准的组合产品开发用于不同的疾病状态和适应症,并用于不同注射部位的不同患者群。已批准的组合产品已上市2年,根据申请人调查,目前没有不良依从性行为或上市后安全问题。申请人考虑是否应在先前批准的组合产品和提议的自动注射器之间确立桥接,以利用人因素(human factor, HF)验证数据。但是,申请人认识到由于该产品开发用于另外人群和适应症,因此很难桥接其申请,以及拟进行HF验证研究和编写HF验证研究报告,作为上市申请的一部分提交。

申请人还认为应该能够在与药物无关的器械性能方面桥接自动注射器,因为这在产品之间是不变的。特别是,由于之前批准的自动注射器设计使用相同的空筒和相同的预加针头,申请人认为它可以利用与所注射药物无关的设计验证数据(如延长针头长度、自动注射器激活力和脱帽力)。然而,申请人打算就受药物影响的因素(如剂量准确性、注射时间等)生成额外的验证数据。此外,申请人认为从验证角度来看,适应症、注射部位或使用人群的变化,可能影响剂量精度、延长针头长度、注射时间、自动注射器激活力、脱帽力和其他自动注射器性能规范的可接受性。因此,申请人计划提供设计验证,以确认自动注射器的性能规格适合新药。

步骤5: 申请人确定可能仍然需要下列5点信息。

(1)自动注射器器械组成部分的HF验证数据,支持新的用户界面。(2)评估新界面如何影响给药疼痛的局部不良事件数据。这可能包括注射时间的任何潜在变化,进而可能改变给药到靶组织的速率。(3)CMC和技术数据:注射器抗破损性、功能性、在保质期内保持无菌性、组装过程中药物降解和有效期。请注意,公司与无菌和降解相关的试验主要是为了验证新工艺没有产生问题。(4)自动注射器

器械组成部分的设计验证和确认数据^[9],包括剂量精度和注射时间^[10]。申请人还拟提供释放系统和整个组合产品的设计控制文件的复印件,包括设计要求和规范、设计验证、设计确认以及申请人先前被批准的自动注射器与新药一起使用的风险分析。(5)申请人拟评估给药的任何变化如何影响组合产品的PK曲线。给药变化包括给药的组织水平的变化,给药速率的变化(由于PFS和自动注射器之间的注射时间的变化),以及注射角度一致性的变化。现有的安全性数据或有效性数据能够在多大程度上被桥接和利用,将取决于PK比较,这种比较将允许评估产品之间生物利用度的任何差异。如果在PK曲线中没有观察到差异,申请人将利用PFS器械组成部分的现有临床方案中收集的非临床、毒性和安全性及有效性数据。如果在两种器械组成部分之间的PK曲线中观察到差异(例如最大浓度、曲线下面积、浓度-时间曲线形状),申请人拟收集额外信息,评估这些差异的临床影响^[11]。

4.2 在完成III期临床试验后,但在提交NDA之前,同一药物从一种自动注射器(原型1)桥接到另一种自动注射器(原型2)

在这个假设的案例中,申请人为完成其III期临床研究使用的药品X,开发了一种自动注射器。在提交的开发过程中,申请人决定修改TBM自动注射器(原型2),以改进其功能;但是,申请人不打算修改器械性能规范(如剂量精度、注射时间)。在这种情况下,与药物直接接触的密封主容器(即空筒、活塞和针头)保持不变。在生产过程中用于形成自动注射器的装配过程保持不变。药物处方保持不变。给药途径相同(皮下)。用户界面也相同。利用渐进框架,申请人的差距分析确定如下5个步骤。

步骤1: 申请人确定临床研究的自动注射器(原型1)器械组成部分和TBM自动注射器(原型2)器械组成部分之间的差异。在不改变用户界面的情况下,修改了组合产品前、后壳组件的内部组件尺寸和材料,从而提高组合产品的功能。

考虑到个体和总体差异对器械修改带来的安全性和有效性的可能影响,申请人确定了下列2个考虑因素:(1)如果与药物直接接触的密封容器和处方保持不变,则自动注射器的修改预计不改变药物组成部分的质量考虑。生产工艺原型2与原型1相当,因此修改自动注射器的生产工艺,预计不影响药物组成部分的质量。但是,如果器械组成部分的性能存在差异,则可能影响药物组成部分。(2)器

械变化可影响药物的PK曲线。如改变前、后壳组件的内部组件的尺寸和材料可能导致差异,包括注射角度、组织深度(可能与由注射时间确定的药物给药速率相关)和注射完整性的一致性 or 可变性。

步骤2: 申请人没有收集TBM产品新的临床数据,但如步骤3所示,TBM自动注射器(原型2)的验证试验,确认器械临床研究的原型1和TBM(原型2)版本之间的性能保持不变。这包括按照相关标准的试验,以及评估申请人已确定可能受组件修改影响的某些性能要求,如果受到影响,可能对器械操作产生不利影响。在这种情况下,TBM器械(原型2)的验证试验包括下列性能要求:剂量精度、注射深度(针头延长)、注射时间和激活力。

申请人知道,上面是可能影响给药因素的例子,应在组合产品保质期内评估。申请人已经比较了两种自动注射器原型(1和2)的性能要求,并确定在器械的临床研究原型1和TBM(原型2)版本之间性能要求保持不变。

步骤3: 申请人先前进行了III期临床研究,使用的是自动注射器器械组成部分的原型1。申请人还对临床研究的自动注射器(原型1)进行了设计验证试验并完成了HF验证试验。申请人确定了可用于修改的TBM自动注射器(原型2)器械组成部分的下列5方面信息。

(1)如上所述,试验确认原型1和TBM原型2的剂量精度、给药时间、注射深度、注射角度和注射部位相同,从而可桥接这些器械组成部分的这些信息;因此,申请人确定,使用自动注射器原型1进行的PK研究可以被利用。(2)用户界面没有改变。此外,激活力和注射时间保持不变;另外,申请人确定原型1和2之间的HF数据可以桥接。因此,使用原型1自动注射器为组合产品收集的HF数据,可用于使用原型2自动注射器器械组成部分的组合产品。(3)建议的适应症、剂量和给药方式相同,给药方式没有变化(如剂量精度、注射时间、注射深度)。因此,申请人确定使用原型1自动注射器器械组成部分,在现有临床方案中收集的非临床、毒性和安全性及有效性数据,可以桥接到原型2自动注射器器械组成部分并加以利用。(4)原型1和原型2自动注射器的密封主容器相同以及申请人可以证明,在组合产品的生产和储存过程中,使用的自动注射器组件和材料没有与药物直接接触。因此,申请人确定了使用原型1自动注射器器械组成部分,收集的器械组成部分和可浸出特性的CMC信息,可以桥

接到原型2自动注射器器械组成部分并加以利用。(5)从临床研究的原型1自动注射器到TBM原型2自动注射器,密封主容器保持不变,注射时间保持不变。因此,申请人确定了有可能桥接有关两种产品的信息并利用原型1的药-械相容性研究。

步骤4: 申请人确定没有可被利用的其他现有信息。

步骤5: 申请人认为除上述信息外,无需获得任何新的信息。申请人拟通过提交证明设计之间可比性的数据支持评估,包括通过提交TBM原型2的完整设计验证数据,证明其器械性能与原型1相当。此外,申请人拟包括使用原型1,对组合产品的用户界面平行比较,该原型在HF验证研究中已评估,而组合产品则使用原型2作为NDA提交的一部分,以便于审查,证明在用户界面上没有差异。

4.3 使用相同器械与不同药物组合的组合产品的数据桥接

在这个假设的案例中,申请人先前开发了组合产品A,该产品在NDA中获得了FDA的批准,包括与定量吸入器连接的预填充药筒。组合产品A用于预防和缓解18岁及以上可逆性阻塞性气道疾病患者的支气管痉挛。申请人现在处于组合产品B开发的早期,该产品将NME药物组成部分与组合产品A中相同的定量吸入器组合在一起。对于组合产品B,申请人正在寻求预防和缓解4岁及以上可逆性阻塞性气道疾病患者支气管痉挛的适应症。

相同的给药途径适用于组合产品A和B。两种组合产品需要相同的驱动力,给药吸入。这两种组合产品都用于紧急情况下,迅速翻转支气管痉挛。利用渐进框架,申请人的差距分析确定如下。

步骤1: 申请人确定了组合产品A和B之间的差异。关键的差异是药物组成部分的变化和儿科年龄组的纳入。

考虑到两种不同药物和组合产品作为一个整体,在安全性和有效性方面的个体差异和总体差异的潜在影响,申请人确定需要NME整体特征,以确定药物组成部分的安全性和有效性。此外,纳入儿童年龄组留下了1个未解决的问题,即这类用户群是否能够安全有效地使用该产品。

步骤2: 申请人尚未获得组合产品B的任何信息,因此,必须利用器械组成部分的现有信息或获取新数据。

步骤3: 申请人确定组合产品A和B之间的用户界面相同,且产品的用途和使用环境不变^[12]。对

于成年人群,其使用相关风险分析结果未发现组合产品A和B之间存在任何新的或不同的使用相关风险,从而为产品之间的成人用户界面信息创建1个桥梁。然而,申请人认为需要对儿童人群进行评估,以评估HF,因为没有对该人群研究组合产品A。此外,申请人确定根据步骤5中讨论的评估,为组合产品A开发的设计控制系统,可用于组合产品B的设计验证和确认。

申请人还确定由于材料保持不变,因此可依赖先前对组合产品A(评估口唇与吸入器塑料的接触)进行的生物相容性研究。

步骤4: 申请人确定没有可能被利用的其他现有信息。

步骤5: 申请人确定,由于药物和预期患者群的变化,需要进行研究,以充分显示组合产品B的NME特征,并重新评估组合产品A的设计输入和输出(设计规范)的适用性。此外,由于组合产品A和B之间的这些差异,可能会影响器械设计和性能,申请人确定,需要对组合产品B进行III期临床研究(包括TBM器械),以及对组合产品B进行其他设计验证试验。此外,申请人拟为儿童人群编写HF确认研究报告。

5 结语

FDA在药-械组合产品桥接指导原则中推荐采用下列渐进式5步骤法确定桥接策略和信息需求:(1)确定拟申报注册的药-械组合产品与FDA已批准的药-械组合产品的差距;(2)确定拟申报产品的现有信息与审批要求的差距;(3)确定并解释如何和为什么可桥接和利用已批准产品的信息,支持拟申报产品的批准;(4)确定是否有其他现有信息,可解决经(2)和(3)后遗留的差距;(5)确定在拟申报产品中需要解决的最终遗留信息差距。

该FDA指导原则中列举了3个案例,说明如何用上述渐进式5步骤法确定桥接策略。其中案例1是申请人正在开发一种NME——预充注射器(PFS)的组合产品,在IND开发过程中,拟添加NME-自动注射器。最终该产品要有PFS和自动注射器两种器械组成部分。经上述渐进式5步骤法分析得出下列结论:(1)PFS器械组成部分收集到的可浸出和可提取特性,也可适用于自动注射器器械组成部分;(2)如果在两种器械组成部分的PK曲线中没有观察到差异,PFS器械组成部分的现有临床方案中收集的非临床、毒性和安全性及有效性数据,也可用于自动注射器器械组成部分。案例2是完成

III期临床研究使用的药品X——自动注射器(原型1),在提交NDA之前,修改自动注射器前、后壳组件的内部组件尺寸和材料(原型2),改进其功能,但不改变器械性能规范。经上述5步骤法分析认为下列原型1的信息可桥接到原型2并可被利用:(1)PK研究信息;(2)HF数据;(3)非临床、毒性和安全性及有效性数据;(4)CMC信息;(5)药-械相容性研究。而且无需获得任何新的信息。案例3为药物A——定量吸入器组合产品已批准用于18岁及以上可逆性阻塞性气道疾病患者的支气管痉挛,申请人拟开发药物B——定量吸入器组合产品用于4岁及以上可逆性阻塞性气道疾病患者支气管痉挛。两种组合产品器械相同,而药物不同;适应症相同,而适用人群年龄组不同。经上述5步骤法分析认为,已批准的组合产品的下列信息,可以用于拟开发的产品:(1)设计控制系统;(2)生物相容性研究。

本文介绍的FDA药-械组合产品桥接指导原则,可给中国药-械组合产品开发者开辟新思路,也就是说在新产品开发时,可利用其他产品的已有信息,替代试验资料,用于支持新产品的注册批准;从而能减少试验研究,加速研究进程,缩短研究周期,节省研究经费。同时我国药品监管部门也可借鉴FDA的做法,制定类似的指导原则,完善我国药-械组合产品的管理,促进我国药-械组合产品的开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Bridging for Drug-Device and Biologic-Device Combination Products Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2019-12-19) [2020-05-10]. <https://www.fda.gov/media/133676/download>.
- [2] 国家药监局. «关于药械组合产品注册有关事宜的通告»(修订草案公开征求意见稿)意见的函 [EB/OL]. (2021-01-12) [2021-01-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjylqx/20210112170437160.html>.
NNMDA. Letter of comments on Notice on matters related to the registration of drug-device combination products (Revised Draft for public comments) [EB/OL]. (2021-01-12) [2021-01-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjylqx/20210112170437160.html>.
- [3] 国家药监局. 含药医疗器械产品注册申报资料撰写指导原则 [EB/OL]. (2009-02-20) [2021-01-19]. https://www.cmde.org.cn/CL0112/index_20.html.
- [4] FDA. Draft Guidance for Industry Applications Covered by Section 505(b) (2) [EB/OL]. (1999-12) [2020-05-10]. <https://www.fda.gov/media/72419/download>.
- [5] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Guidance for Industry (draft) [EB/OL]. (2017-12-18) [2020-05-10]. <https://www.fda.gov/media/109951/download>.
- [6] FDA. Principles of Premarket Pathways for Combination Products 3 Guidance for Industry and FDA Staff(Draft) [EB/OL]. (2019-02-05) [2020-05-10]. <https://www.fda.gov/media/119958/download>.
- [7] 21 CFR Part 4, Subpart A. Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products [EB/OL]. (2019-04-01) [2020-05-10]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=4&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.4.1>.
- [8] 21 CFR Part 4, Subpart B. Postmarketing Safety Reporting for Combination Products [EB/OL]. (2019-04-01) [2020-05-10]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=4&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.4.2>.
- [9] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff: Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products [EB/OL]. (2017-01-11) [2020-05-10]. <https://www.fda.gov/media/90425/download>.
- [10] FDA. guidance for industry and FDA staff Technical Considerations for Pen, Jet, and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological Products [EB/OL]. (2013-06-07) [2020-05-10]. <https://www.fda.gov/media/76403/download>.
- [11] FDA. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-02-26) [2020-05-10]. <https://www.fda.gov/media/121311/download>.
- [12] FDA. Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-04-12) [2020-05-10]. <https://www.fda.gov/media/84903/download>.

[责任编辑 李红珠]