

从容应对 mRNA 产品监管环境的不确定性

有效预防新型冠状病毒 (COVID-19) 疫苗的成功研发已经证实了 mRNA 技术具有巨大的潜力, 该技术目前应用于多个临床领域, 包括肿瘤、艾滋病病毒 (HIV)、罕见病以及个性化医疗。鉴于 mRNA 技术的应用尚且处于起步阶段, 针对工艺开发过程中 mRNA 质量方面的监管指南和行业标准仍然需要不断完善, 现阶段的监管指南和行业标准主要聚焦于 mRNA 疫苗。

监管指南将如何指导 mRNA 产品开发者研发其他的治疗方法还有待观察。开发者需要机动灵活地应对监管环境的变化, 并随时了解适用于其独特疗法的新监管指南。选择与拥有相应行业知识和丰富经验的 CDMO 合作伙伴进行合作, 开发者就能够更从容地应对这些挑战, 并加速新型 mRNA 产品的上市。

现行及正在制定的 mRNA 产品监管指南

mRNA 产品目前按照美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 现行监管框架进行管控。美国 FDA 通过其生物制品审评和研究中心 (CBER) 对 mRNA 产品进行监管, 根据产品的适应症 (例如疫苗、肿瘤) 来确定具体的审评部门。在欧洲, mRNA 疫苗由于用途的不同 (是否用于防治传染性疾病) 需要满足的监管标准也不尽相同。

先进治疗药物 (ATMP) 的监管框架包括基因治疗药物 (GTMP) 和体细胞治疗药物 (sCTMP)。mRNA 产品根据其预期用途归入上述两类的其中一种。为了从容应对欧洲复杂的监管环境, 欧洲药品管理局下属的咨询委员会——先进治疗

药物委员会 (CAT) 会提供包括先进治疗药物归类的非强制性意见和指导。了解当前的法规要求至关重要, 因为相关法规可能会涉及到旨在降低不同产品类别风险的不同管控措施和其他特殊规定。

充分了解某一个区域的法律法规也并非易事, 有时候不同的法律法规也会造成混淆。指导性文件在向制药行业提供医疗卫生监管机构对监管政策的解读方面发挥着重要作用, 但是并不具备法律效力。因此指导性文件毫无疑问地成为了该区域监管框架的关键部分。监管指南的制定与发布过程须始终围绕着监管政策本身, 还会涉及到征求公众意见, 因此耗时较长。

截止至 2024 年 3 月, FDA 和 EMA 均未出台与 mRNA 产品的化学、生产和控制 (CMC) 注意事项相关的具体指南。FDA 过去发布的指南, [比如在 2018 年发布的关于脂质体药物最终指南](#)和 [2022 年发布的关于含纳米材料生物制剂的最终指南](#)等, 为采用脂质体递送策略的 mRNA 开发者提供了一些监管意见, 但是这些指南写得很笼统, 对 mRNA 产品没有很强的针对性。

在新冠疫情时期, mRNA 疫苗迅速进入临床并上市, 鲜明地体现了采用协作方法规范质量预期的必要性, 有助于确保疫苗研发的成功。虽然初期的重点是针对传染病防治疫苗, 但毫无疑问的是 mRNA 治疗药物相关的监管原则和考量也会陆续完善。

2023 年 6 月, 负责向欧洲药品管理局科学委员会提供质量与安全建议的生物制品工作小组[发布了一份关于编制 mRNA 疫苗质量指南的概念文件](#)。这份概念文件承认了 mRNA 疫苗在传染性疾病预防方面还属于新兴技术, 因此并不完全适用现有的人用疫苗一般指南。在后续制定的指南中, 质量方面的具体考虑因素将包含起始物料的定义与控制、效力测试和处方策略。

美国药典委员会 (USP) 是一家负责制定药物质量标准的非盈利组织, 在 2023 年 4 月发布了[第二版《mRNA 疫苗质量分析方法》](#) (指南草案)。USP 此举的一个主要目标就是通过制定一套 mRNA 疫苗质量分析方法, 让制药行业对 mRNA 质量属性形成一种共识, 从而加速 mRNA 产品的开发。

虽然近期的工作主要侧重于对 mRNA 疫苗的监管期望, 但是仍然需要开展大量的工作来明确对其他 mRNA 产品的要求, 因为不同类型的治疗方法在剂量、给药方式和临床靶标方面可能存在很大的差异。这些差异表明需要考虑不同的或者标准更严格的质量控制要素。

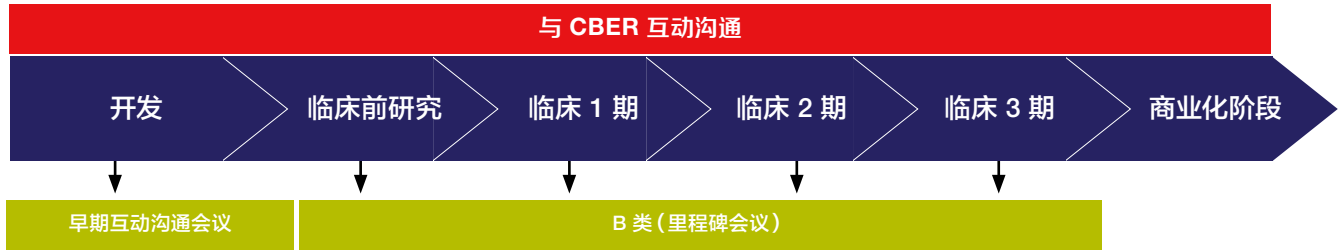
随着监管机构不断制定和完善相应的指南, 开发者也在积极响应这些活动, 提供相关的意见和建议, 加入目标市场中可参与监管政策制定的行业团体, 可以开展有效的协作和确保合规性。

尽早与监管机构互动沟通的重要性

与监管机构建立良好的关系, 获取有针对性的产品指南是药物开发计划的一个重要战略组成部分, 对新研发的药物和尚未发布相关指南的药物尤为如此。在药物开发过程的早期召开科学咨询会议是构建牢固合作关系的第一步。这有助于审评部门熟悉产品和工艺流程, 同时也为规避与开发策略相关的风险提供了可能。然而, 此类会议能否成功召开取决于申办者是否做足了准备。提交给监管机构的资料包必须完整详实, 提出的问题也必须精准, 以便监管机构可以给出建设性的反馈。如果申办者做好了充分的准备、愿意对其药物开发策略进行详尽的讨论并积极解决棘手的问题, 科学咨询会议就能发挥极大的作用。

随着产品开发推进到新的临床里程碑, 与监管机构进行进一步的沟通和互动通常十分关键, 因为这可以确保 CMC 开发进程符合监管期望。与 FDA 讨论药物开发方面的事宜, 可以通过里程碑会议 (阶段结束时), 也可以计划召开临时技术会议 (C 类或 D 类)。下图为临床开发过程中与 FDA 互动沟通的示意图。

图 1: 点击灰色方框, 可以了解各阶段会议内容相关的更多信息。



资料来源: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/formal-meetings-between-fda-and-sponsors-or-applicants-pd/ifa-products>

选择 mRNA 开发战略合作伙伴

为了有效地应对 mRNA 疗法开发所面临的特定挑战和满足监管框架, 不少公司会选择与 CDMO 进行合作。这样可以利用 CDMO 的专业知识、技术和丰富的经验来规避风险。在筹划与监管机构的会议时, 让您的生产合作伙伴参与进来是极为有利的, 因为他们积累的经验可以丰富与监管机构的讨论内容, 还可能提高讨论的深度, 并获得有价值的反馈。

考虑到 mRNA 领域的发展日新月异, 一个合格的 CDMO 战略合作伙伴应当要证明其具备 mRNA 开发经验, 同时还能随时了解 mRNA 疗法开发监管的最新动态, 并能及时响应。开发者在选择 CDMO 合作伙伴时可以参考各种指南, 包括这份[关键属性清单](#)。

结论

mRNA 技术为解决各种临床难题和具有挑战性疾病的创新治疗药物描绘了美好的前景。由于尚未有针对 mRNA 产品的具体指南, 这可能会导致监管不明确性, 因此与监管机构建立战略合作关系, 并在开发早期就经常进行互动沟通, 这是确保您的新 mRNA 产品以最快速度获批上市的关键。