

对3D打印医疗器械管理的政策建议

3D打印技术,又称为增材制造技术,是一种通过三维数据,通常由逐层加工的方式结合材料以制造构件的技术。近年来,随着技术的发展,3D打印已率先在医疗领域获得应用上的突破。这主要是因为医疗行业个性化定制需求显著,鲜有标准的量化生产,而个性化、小批量和高精度恰是3D打印技术的优势所在^[1]。目前,3D打印在医疗器械领域的应用主要包括:体外医疗器械,如医疗模型、假肢、齿科手术模板等;个性化植入物,如颅骨修复、颈椎人工椎体及人工关节等;常规植入物,如关节柄的表面修饰、种植牙、补片等;加入细胞3D打印人体器官等^[2]。

中国高度重视3D打印技术的发展,2015年2月28日,工信部发布《国家增材制造产业发展推进计划(2015—2016年)》,提出到2016年中国要初步建立较完善的增材制造产业体系,整体技术水平保持与国际同步。2015年5月19日,国务院印发《中国制造2025》规划,明确将3D打印产业作为发展重点。2015年9月,中国首个3D打印人体植入物——人工膝关节产品获得国家食品药品监督管理总局注册批准,一时引发了众多关注。

1 3D打印医疗器械管理面临的问题

1.1 管理制度滞后,累及企业健康发展

自2014年《医疗器械监督管理条例》(以下简称《条例》)修订以来,国家发布了众多配套部门规章以及规范性文件,基于医疗器械产品全生命周期初步构建了全程管理体系。该管理体系以医疗器械的质量管理为重心,以医疗器械法规体系和技术标准为两大管理依据。但遗憾的是,目前针对3D打印医疗器械的管理依据基本处于空白状态。

首先,对于非传统制造工艺生产的3D打印医疗器械,管理部门积累的监管经验极少,对它的生产经营以及使用的管理实践还很欠缺,要在短时间内出台针对性的行政管理规范实属“巧妇难为无米之炊”。尽管国家食品药品监督管理总局已经在定制式义齿和手术导板的管理上积累了一些经验,但还远不能籍

此解决所有的问题。

其次,严重缺乏相关技术标准。技术标准是医疗器械企业进行研发设计、检验检测、生产经营的重要依据。没有技术标准的支撑,企业的许多活动无从谈起。根据《条例》第九条的规定,在进行产品备案和产品注册时,备案人和注册申请人需要提交产品适用的相关标准和产品技术要求。但是,目前对于采用3D打印技术制备的医疗器械,中国还没有出台任何针对性的国家标准和行业标准。这既给相关企业对3D打印医疗器械的质量控制造成很大的困难,也给监管部门对3D打印医疗器械的技术审评带来很大的障碍。

再次,一些医疗器械质量管理规范如《医疗器械临床试验质量管理规范》(医疗器械GCP)、《医疗器械生产质量管理规范》(医疗器械GMP)、《医疗器械经营质量管理规范》(医疗器械GSP),主要适用于采用传统制造工艺生产的医疗器械,缺乏对3D打印医疗器械质量管理的指引内容。

1.2 技术评价受限,影响上市审批进展

目前,对3D打印医疗器械进行技术评价,不论是企业还是监管部门都存在不少的困难。

其一,对3D打印医疗器械进行管理,首先要解决的问题是它的分类。按照现行规定,医疗器械分类的基本依据是产品风险程度的高低。但是,怎样判断3D打印医疗器械的风险高低,进而确定其管理类别,目前存在较大困难。一是现行的《医疗器械分类规则》主要适用于采用传统制造工艺生产的医疗器械(譬如组装的医疗器械);二是3D打印医疗器械的结构特征和使用形式有别于传统工艺生产的医疗器械,难以运用以往的经验来判断产品风险的高低。

其二,就企业而言,3D打印设备与使用的材料是关系到产品质量的两大因素。随着3D打印设备的进步,打印材料也从无生物相容性的材料拓展到了活性细胞、蛋白及其他细胞外基质。对于不同的打印材料,质量控制有不同的关注点。如对金属类打印材料,就要关注金

属打印件的疲劳性能以及强度。但是,目前对3D打印材料疲劳度试验数据积累不充分,而且对3D打印件内部缺陷的监控还在研究之中,业界并没有完全解决使用金属粉末打印制备相关医疗器械的质量评价问题。而对使用活性细胞打印制备的体外仿生三维生物结构体,技术评价方法还在研究探讨当中。

其三,就监管部门而言,采用3D打印技术制备的标准化医疗器械,制造工艺和材料的安全有效性是技术审评的重点。3D打印医疗器械的技术审评应该在审评方法、程序、重点关键点上与传统医疗器械不同,但目前还没有相关的规定出台。3D打印技术在装备及核心器件、成形材料、工艺及软件等关键核心技术上还面临实现国产化的挑战^[3]。

由此可见,由于“对逐层加工这种崭新的制造技术研究尚浅,对该技术制备医疗器械的全生命周期缺乏深入探索,对终产品的有效检测检验手段尚不明晰,对产品制造过程的验证、确认过程以及放行方式尚处于探索阶段”^[4],相关企业及其监管部门对3D打印医疗器械的技术评价还有一段较长的路要走,也会影响产品的上市审批进展。

1.3 全程管理复杂,加大安全责任感

现行医疗器械管理制度对所有医疗器械产品的研发、检测、临床评价、注册、生产、经营、使用、不良事件监测和再评价、召回等各个环节实施全程管理,3D打印医疗器械也概莫能外。但3D打印医疗器械的全程管理比较复杂,主要体现在:

第一,现行医疗器械法规的基本调整对象仍是医疗器械生产经营企业,但3D打印技术发展后,制备3D打印医疗器械的主体可能是一些医疗机构、实验室甚至是个人,这就挑战了目前以企业法人为基本调整对象的法规体系。另外,现行法规体系下围绕医疗器械生产经营企业以及使用单位规定的法律义务和法律责任,也不能严格约束到3D打印医疗器械的所有生产主体。

第二,在医疗器械全程管理的不同环节,各个主体都有不同的管理分工。在3D打印医疗器械的环境下,定制类医

疗器械的生产流通比一般医疗器械更为灵活,时限更短,产品从桌面打印机下线就可直接上手术台给患者使用。因此,生产经营条件与传统生产方式变得截然不同,不需要运输、仓库等经营条件,可以不再需要经销商的参与,也就不需要经营质量的考核。原来的监管思路以及规制就不适应这种新情况了,其中的风险将更多地转嫁给医疗机构以及患者。

第三,医疗器械使用环节的管理主要针对在用医疗器械开展维护、维修、保养、不良事件监测及召回等质量管理活动,但是在用3D打印医疗器械的使用管理方式有别于传统器械的维护、维修、更换零部件等做法。特别是3D打印定制式医疗器械,一人一械,要实现所有定制医疗器械的质量追溯管理,企业和政府的管理成本均将上升。

2 对3D打印医疗器械管理的建议

3D打印作为先进制造工艺,其原材料、加工方法以及技术装备都在快速的发展中,适用领域非常广阔。干细胞和组织工程方面的3D打印技术运用,属于再生医学和临床医学的研究范畴,与常规的3D打印医疗器械有明显差别。因此,下述建议不针对使用生物体、细胞和组织等材料而打印的器械。

2.1 标准先行,尽快制定针对性的技术标准

目前,美国材料与试验协会(American Society for Testing and Materials, ASTM)和国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)已建立技术委员会推动3D打印的标准制定,欧洲标准化委员会(Comite Europeen de Normalisation)正在领导欧洲的标准化进程。中国虽然还没有出台3D打印医疗器械的相关标准,但应该尽早启动相关标准的制定工作。

标准是医疗器械赖以管理的技术规范,3D打印医疗器械技术标准的制订与发展,既可以确保3D打印医疗器械企业建立内部的质量管理体系,确保3D打印医疗器械的安全有效,又可以使医疗器械监管部门的技术审评行之有据,促进3D医疗器械的注册审评顺利开展。另外,3D打印材料的标准化,也将有助于拓宽材料可以使用的范围,促进3D打印医疗器械生产者之间的便利合作。根据2017年4月26日修订出台的《医疗器械标准管理办法》的规定,相关企业以及协

会以及早行动,抱团制定3D打印医疗器械团体标准,推动管理部门早日制定3D打印医疗器械的国家标准或行业标准。

2.2 法规更新,建立3D打印医疗器械管理制度

在医疗领域采用3D打印技术,既可以批量生产标准化医疗器械,又可以定制个性化医疗器械。3D打印医疗器械管理制度的建立,应分3D打印标准化医疗器械和3D打印个性化医疗器械两种不同的路径进行。其一,对于3D打印标准化医疗器械,应在现有的法规体系下,深化技术审评对3D打印制造工艺和打印材料的安全有效性评价,加强设计验证、工艺验证、生物学评价及临床试验资料的审核。对于批量生产的3D打印标准化医疗器械,与一般医疗器械主要不同的是,应加强对3D打印工艺以打印材料的审评。

其二,对于3D打印个性化医疗器械,由于产品设计特征独特、适用的患者人群单一,不足以通过常规的临床试验来证明产品的安全有效性,为此必须做到以下几点:1)创新3D打印个性化医疗器械的注册管理,要制定相应的注册规范性文件,将注册文件要求、生产条件、注册设计研发核查要求进行具体规定;2)改变3D打印个性化医疗器械注册质量体系核查模式,技术审评机构协同行政监管部门进行体系核查,对医院及第三方打印平台展开以医工结合能力、设计验证能力为重点的核查工作;3)在中国已有的定制式义齿和手术导板两种定制类器械管理经验基础上,逐步完善配套的技术指导原则、体系管理和临床使用的技术要求。

其三,强化3D打印个性化医疗器械生产者的责任。由于3D打印桌面机的大量使用,制备3D个性化医疗器械的主体将更多,它们可能是诊所、医生、医院以及企业。这给3D打印医疗器械的监管带来了极大的挑战。在法律责任上,现行的监管法规主要针对医疗器械生产经营企业及使用单位的违法行为进行处罚。但随着3D打印医疗器械的普及,更多的主体(医疗机构、生产企业、诊所、个人)将涉及到法律责任的承担,因此,相关监管规范必须认真考虑这一问题。

2.3 激励医生,注重3D打印技术知识产权保护

在美国,定制器械的生命周期是从临床医生出具包括详细设计特征的书面处方后开始的。作为风险控制的一部

分,需要对医生能力进行要求、对其行为进行规范。根据中国实际医疗现状,考虑监管对象,明确将临床机构或临床医生纳入监管的合理性和必要性^[5]。医生对于器械的临床需求有精准的把握,应该发挥医疗机构和医生的积极性,鼓励医疗机构和医生积极参与3D打印医疗器械的研发创新,加快3D打印技术成果在临床上的转化速度。

在3D打印技术使用过程中,打印文档很容易被复制流转,这给3D打印技术的知识产权保护带来了挑战。到2018年,全球因3D打印所引发的知识产权损失可能高达1000亿美元^[6]。要保护技术研发者的创新热情,就应该重视保护他们的知识产权。对于创新医疗器械,应该继续根据《创新医疗器械特别审批程序》以及《医疗器械优先审批程序》的规定提供审批绿色通道,加快创新医疗器械的上市步伐。同时,消除知识产权对3D打印技术开放创新的阻碍,平衡权利人与使用者、传播者之间的利益,对侵犯3D技术知识产权的违法行为进行惩罚。

参考文献

- [1] 张阳春, 张志清. 3D打印技术的发展与在医疗器械中的应用[J]. 中国医疗器械信息, 2015(8): 1-6.
- [2] 孙小磊, 汪纛, 张晖, 等. 3D打印技术在临床中的应用现状及展望[J]. 中国医疗设备, 2017, 32(1): 99-102.
- [3] 韩倩宜, 李淑萍, 肖雄夫, 等. 3D打印技术在植入式医疗器械中的应用[J]. 科技导报, 2017, 35(2): 72-79.
- [4] 王安琪, 柯林楠, 黄元礼, 等. 3D打印医疗器械标准现状和产品质量控制研究[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23(3): 25-29.
- [5] 闵玥, 刘斌. 美国定制类医疗器械监管模式介绍与思考[J]. 中国医疗器械杂志, 2017, 41(1): 43-47.
- [6] 曹阳. 个性化3D打印技术知识产权问题研究[J]. 上海政法学院学报, 2016, 31(1): 90-101.

致谢:本研究受中国药品监督管理局研究会“3D打印医疗器械对监管法规的影响研究”项目资助。

文/蒋海洪, 李晓

作者简介: 蒋海洪, 上海健康医学院, 讲师; 李晓, 国家食品药品监督管理局高级研修学院, 助教。

(责任编辑 王丽娜)