

药品监管科学研究之基因和细胞治疗产品 I：我国监管体系的问卷调研及结果分析

杨建红¹, 陈江鹏¹, 赵晓宇¹, 高凯^{1,2}, 苏岭^{1,3}, 王刚^{1,4}, 耿洁⁵, 罗丛馨⁶, 高薇⁶, 杨萌⁷, 刘艳玮⁸, 邵瑞莹⁸, 扈正桃⁹, 梁旻¹⁰, 曹艳华¹¹, 鲁薪安^{1,12}, 宋晓东¹³, 徐应永¹⁴, 盛炜¹⁵, 丁发明¹⁶, 吕心欢¹, 张象麟^{1*} [1. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 2. 上海大学生命科学学院, 上海 200444; 3. 礼来亚洲基金, 上海 200021; 4. 上海君实生物医药科技股份有限公司, 上海 201203; 5. 北京汉氏联合生物技术股份有限公司, 北京 100176; 6. 西安杨森制药有限公司, 西安 710043; 7. 上海罗氏制药有限公司, 上海 201201; 8. 武田(中国)投资有限公司, 上海 200040; 9. 成都华西海圻医药科技有限公司, 成都 610041; 10. 上海锦斯浚创生物技术有限公司, 上海 201318; 11. 南京驯鹿医疗技术有限公司, 南京 210032; 12. 北京艺妙神州医药科技有限公司, 北京 100195; 13. 上海优替济生生物医药有限公司, 上海 201103; 14. 再鼎医药(上海)有限公司, 上海 200131; 15. 昆翎企业管理(上海)有限公司, 上海 200032; 16. 箕星药业科技(上海)有限公司, 上海 200040]

摘要 目的：梳理我国基因和细胞治疗领域监管体系存在的突出问题，探索加强该领域监管体系建设的可行措施。方法：在前期文献调研的基础上，提炼关键要素，开展问卷调查，并对调查结果进行分析。采用非概率抽样法，选择从事基因和细胞治疗产品监管、研发、注册、生产等工作专业人员作为调查对象，以微信方式发放电子问卷进行调查。结果：大多数调研对象认为，我国现行基因和细胞治疗产品监管体系还不能满足产业发展的需求，需要进一步的改进和完善。结论：本调研为进一步提出我国基因和细胞治疗产品监管体系的完善建议提供了数据支持。

关键词：基因治疗产品；细胞治疗产品；监管政策

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2021)05-0504-12

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.05.003

Scientific Research I on the Inspection of Gene and Cell Therapy Products: Questionnaire Survey and Result Analysis on the Regulatory System in China

Yang Jianhong¹, Chen Jiangpeng¹, Zhao Xiaoyu¹, Gao Kai^{1,2}, Su Ling^{1,3}, Wang Gang^{1,4}, Geng Jie⁵, Luo Congxin⁶, Gao Wei⁶, Yang Meng⁷, Liu Yanwei⁸, Shao Ruiying⁸, Hu Zhengtao⁹, Liang Min¹⁰, Cao Yanhua¹¹, Lu Xin'an^{1,12}, Song Xiaodong¹³, Xu Yingyong¹⁴, Sheng Wei¹⁵, Ding Faming¹⁶, Lü Xinhuan¹, Zhang Xianglin^{1*} [1. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 2. School of Life Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 3. Lilly Asia Ventures, Shanghai 200021, China; 4. Shanghai

Junshi Biosciences Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 5. Beijing Health-Biotech Group Co., Ltd., Beijing 100176, China; 6. Xi'an Janssen Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an 710043, China; 7. Shanghai Roche Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201201, China; 8. Takeda (China) Investment Co., Ltd., Shanghai 200040, China; 9. WestChina-Frontier Pharmatech Co., Ltd., Chengdu 610041, China; 10. GeneSail Biotech(Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 201318, China; 11. Nanjing Iaso Biotherapeutics Co., Ltd., Nanjing 210032, China; 12. Beijing Immunochina Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100195, China; 13. Shanghai Utijisheng Biomedical Co., Ltd., Shanghai 201103, China; 14. Zaiding Pharmaceutical (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200131, China; 15. ClinChoice, Shanghai 200032, China; 16. Jixing Pharmaceutical Technology (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200040, China]

Abstract Objective: The main problems in the regulatory system of gene and cell therapy in China were summarized, and the feasible measures to strengthen the construction of the regulatory system in this field were explored. **Methods:** Based on the previous literature research, a questionnaire survey on the key factors extracted was carried out and the survey results were analyzed. By using the non-probability sampling method, the professionals engaging in supervision, research and development, registration and production of the gene and cell therapy products were selected as the respondents, and the surveys were conducted by issuing electronic questionnaires through WeChat. **Results:** Most survey subjects believed that the current regulatory system of gene and cell therapy products in China could not meet the needs of industrial development and needed to be further improved and perfected. **Conclusion:** This survey provides data support for further suggestions on improving the regulatory system of gene and cell therapy products in China.

Keywords: gene therapy products; cell therapy products; regulatory policies

随着生物技术迅速发展,基因和细胞治疗产品类型日新月异,各类产品技术特点存在较大差异,具有研发技术含量高、技术更新迭代快、产品有效期短、制备操作环节多、质量控制难度大且要求严格、个性化程度高、对临床医生的协同要求高等特点,且其覆盖的临床适应症广泛。在不同研发阶段、不同临床适应症产品所需的研究也不尽相同^[1],这对企业、医疗机构以及监管部门都提出了更高的要求 and 新的挑战^[2]。因此,亟待构建适合基因和细胞治疗产品特点的法规监管体系,以促进基因和细胞治疗产品产业发展、惠及患者。

美欧日等发达国家监管机构已经基于基因和细胞治疗产品的特殊性,初步建立了一套特殊的管理体系、政策指南和其他相应措施。美国将基因和细胞治疗产品归类于细胞、组织或基于细胞、组织的产品(Human Cells, Tissues, or Cellular or Tissue-based Products, HCT/Ps)。HCT/Ps是指“含有人体细胞或组织,或由人体细胞或组织构成的产品,这些产品用于植入、移植、注入或转移至人体内”,属于人类细胞和组织类产品的范

畴。依据HCT/Ps风险性的高低,FDA将其管理分为两大类:高风险类PHS 351产品与低风险类PHS 361产品,前者由美国生物制品评价与研究(CBER)统一负责审批,后者则可以在医院直接进行临床应用^[3]。欧盟于2007年颁布《先进治疗产品法规》(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP)^[4],并成立了先进疗法委员会,负责基因和细胞治疗产品的监管和咨询。同时,根据《先进治疗产品法规》中的“医院豁免”条款,“为特定患者定制的ATMP产品”无需取得药品上市许可,即可在医院内使用^[5],但必须符合该条款下所有要求时方可适用。日本对于细胞治疗、基因治疗、组织工程等再生医学产品作为独立于药物、医疗器械之外的单独分类进行监管,并为其上市申请提供了创新性的快速审评通道^[6]。

我国是世界上较早开展基因治疗的国家之一,细胞治疗产品的研究也大体与欧美等发达国家同步^[7],已成为世界上细胞治疗临床研究最活跃的地区之一,并在部分疾病领域取得了一定的研究成果^[8],但在基因和细胞治疗的法律法规、监管框

架、审评指南、技术规范、组织管理等方面与发达国家相比还存在差距。

本研究采用专家咨询的方法,广泛调研领域内资深专家,汇总梳理了我国现阶段基因和细胞治疗领域法规体系建设中亟需厘清和明确的问题,并通过对美欧日基因与细胞治疗产品监管体系的深入研究,提取了美欧日基因和细胞治疗产品法规、监管制度建设过程中涉及的关键技术问题的解决方案,设计了本调研问卷,旨在纳入更大范围的专业人员对该领域监管模式的观点和建议,进一步明确我国基因和细胞治疗监管体系存在的突出问题及美欧日方案的适用性,从而探索加强该领域法规体系建设的可行措施。

1 资料与方法

1.1 问卷设计

基于对美国、欧盟、日本基因和细胞治疗产品监管体系的深入研究,课题组提取了基因和细胞治疗产品法规、监管制度及审评过程中涉及的关键问题,设计调研问卷,并组织行业内从事基因和细胞治疗产品研发或监管的专家,针对问卷设计提供修改建议。问卷包含四个部分:调研对象的基本信息(5题)、基因和细胞治疗产品监管关键问题(12题)、基因和细胞治疗产品关键技术问题(14题)、细胞治疗双轨制问题(8题)。最后一题设置为开放性问题,其他题目为单选或多选题。

1.2 调研对象与方法

调研对象为从事基因和细胞治疗产品监管、研发、注册、生产等工作以及监管机构的专业人员。

调研方法为非概率抽样,通过问卷星发放电子版问卷198份,回收有效问卷198份(有效问卷是指答卷人员工作背景符合目标调研对象的要求,且回答了除开放性问题之外的所有问题)。

2 调研结果

2.1 调研对象基本信息

2.1.1 从事医药行业时间

问题1:您从事医药行业的时间?(单选)

调研对象中具有5年以上医药行业从业经验的人员占77%,且具有10年以上医药行业从业经验的

人员占50%以上。

2.1.2 工作单位

问题2:您目前的工作单位属于?(单选)

51.01%的调研对象来自药品研发机构;21.21%来自药品生产企业,8.59%来自药品监管机构,6.57%来自CDMO(Contract Development Manufacture Organization);6.57%来自药品临床试验机构。

2.1.3 工作领域

问题3:您目前的工作领域主要涉及?(单选)

调研对象中从事过基因或细胞治疗产品相关工作的人员占81.3%,其中仅涉及细胞治疗的占47.47%,仅涉及基因治疗的占10.1%,同时涉及两类产品的占22.73%;其余19.7%的调研对象,约一半以上从事过生物制品相关工作。调研对象工作领域的构成与调研内容匹配。

2.1.4 对基因和细胞治疗产品了解程度

问题4:您是否了解基因和细胞治疗产品?(单选)

调研对象中了解(包括有了解、熟悉和有深入研究)基因和细胞治疗产品的人员占80.4%。调研对象的相关知识储备符合预定目标。

2.1.5 对欧、美、日基因和细胞治疗产品监管体系的了解程度

问题5:您是否了解欧美日监管机构基因和细胞治疗产品的监管法规体系?(矩阵量表)

调研对象对美、欧、日基因和细胞治疗产品监管体系了解(包括了解、熟悉或有深入研究)的人员分别占50.51%、39.4%和23.23%(如图1所示)。总体而言,业界对于欧日基因和细胞治疗产品监管体系了解程度不高,对美国了解程度相对较高。

综上所述,80%以上调研对象从事过基因或细胞治疗相关工作,80%以上调研对象对基因和细胞治疗产品有一定了解(包括了解、熟悉或有深入研究),50%以上的调研对象对美国或欧盟或日本基因和细胞治疗产品监管体系有一定了解。

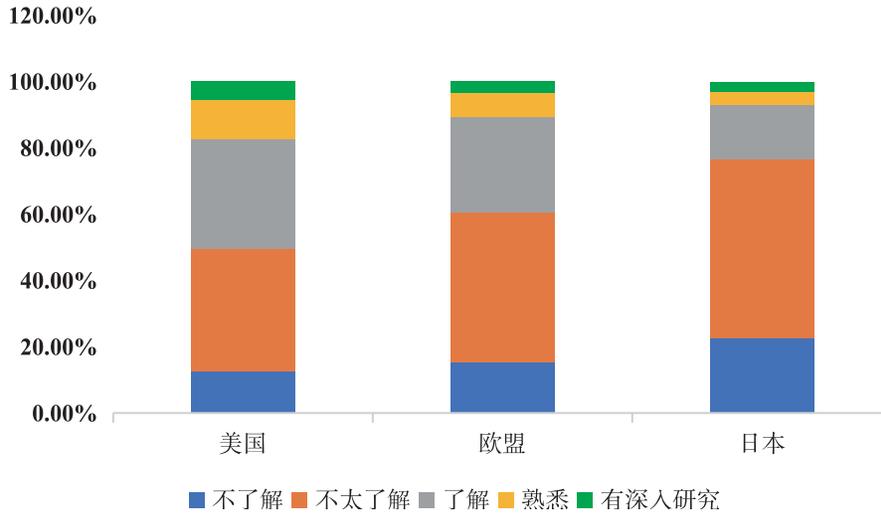


图1 调研对象对各国基因和细胞治疗产品监管体系的了解程度分析

2.2 基因和细胞治疗产品监管关键问题

2.2.1 基因和细胞治疗产品的主要风险

问题6: 您认为基因和细胞治疗产品的主要风险包括? (多选)

调研对象认为基因和细胞治疗产品的主要风险包括: 安全性监管风险 (89.9%)、生产和质量的监管风险 (82.83%)、临床使用的技术风险 (73.74%)、产业化生产的技术风险 (67.17%)、有效性的监管风险 (59.6%)、研发技术风险 (28.79%)、包括伦理学风险在内的其他风险 (2.02%)。风险权重与该类药物特点相匹配。

2.2.2 现有法规满足基因和细胞治疗产品监管要求的认定分析

问题7: 基于基因和细胞治疗产品的特点, 您认为我国目前的法规是否可以满足基因和细胞治疗产品的监管要求? (单选)

如图2所示, 88.38%的调研对象认为当前法规体系有必要进一步改进以便更好地满足监管需求 (包括一般满足、基本不满足、完全不满足)。认为现行法规完全不满足或基本不满足监管需求的调研对象比例 (35.62%) 显著高于认为较好满足或完全满足的调研对象比例 (11.62%)。

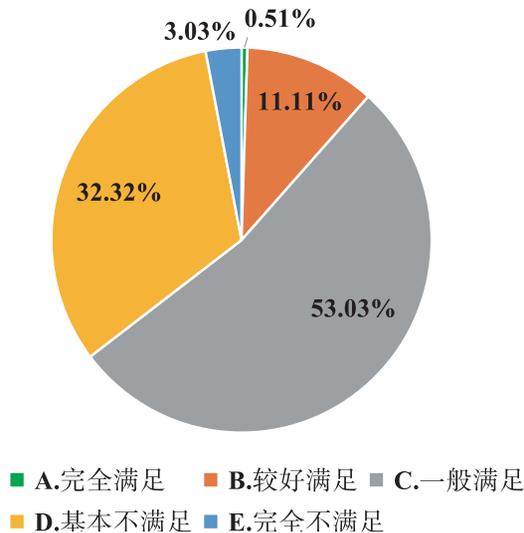


图2 现有法规满足基因和细胞治疗产品监管要求的认定分析

进一步分析不同机构调研对象对目前法规的满意度,发现100%的监管机构人员认为现行法规体系不能较好满足(包括一般满足、基本不满足、完全不满足)基因和细胞治疗产品监管需求,其中41%的监管机构人员认为基本不能满足当前监管需求(亟待改进),显著高于药品研发企业(35%)、生产企业(36%)、CDMO(23%)和临床试验机构(31%)中认为基本不能满足当前监管需求的比例。监管机构无人认为现行法规能够较好满足监管需求,这可能与其身处监管一线,在审评中切实遇到各种法规问题有关,同时也反映出药监部门希望改进监管法规体系的意愿。

进一步分析不同领域的调研对象对当前法规

的满意度,发现基因治疗领域调研对象较细胞治疗领域有更高的比例(90%)认为目前法规体系无法较好满足监管需要,需要完善改进(包括一般满足、基本不满足和完全不满足)。

2.2.3 基因和细胞治疗产品法规体系的完善方向

问题8:对于我国基因和细胞治疗产品法规体系的完善,您认为应从如下哪些方面入手?(多选)

如图3所示,调研对象认为应从以下方面入手:技术指导原则(96.46%)、技术评审实践(72.22%)、行业共识(59.09%)、行政法规(56.57%)、法律(43.43%)。其他补充意见还包括质量标准的建立。

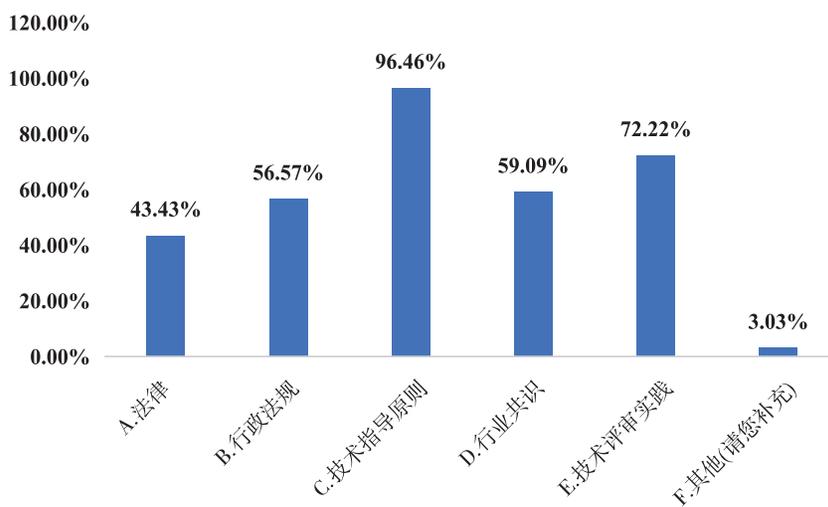


图3 基因和细胞治疗产品法规体系的完善方向分析

基因和细胞治疗产品作为生物制药的新技术产品,除需要完善法规体系外,当前也亟需出台或完善相关的技术指导原则,以指导研发。

2.2.4 基因和细胞治疗产品法规体系完善应遵循的基本原则

问题9:对于我国基因和细胞治疗产品法规体系完善应遵循的基本原则,根据重要程度排序,您的选择是?(排序)

调研对象给出的基本原则按支持度排序依次为“体现以患者为中心”“基于风险”“基于临床需求”“体现监管的科学性及适应新技术发展”。其他补充意见还包括明确监管主体分工及职责、保障基因和细胞治疗产品的可及性、价格等。

由此可见,基因和细胞治疗产品的法规体系构建应将“体现患者为中心”作为首要原则,同时考虑基于风险、基于临床需求及体现监管的科学性及适应新技术发展的原则。

2.2.5 支持基因和细胞治疗产品研发和上市的措施

问题10:您认为如下哪些措施可以更好地支持基因和细胞治疗产品的研发和上市?(多选)

调研对象认为,支持基因和细胞治疗产品研发和上市的措施应包括:临床方案设计过程中获得科学建议(81.82%);在特定研发阶段召开面对面的沟通会议(73.23%);审评机构指定特定的审评小组从早期跟进、指导项目(71.72%);根据药物研发逐步递进的需求,技术评价中分阶段对

此类产品灵活要求(70.71%);研发立项时获得监管机构科学建议(63.64%);讨论研究数据是否支持上市申请的面对面沟通会议(62.63%)。以上各项支持措施均在60%以上,值得在法规体系完善中给予考虑。

2.2.6 基因和细胞治疗产品临床研究的关注点

问题11:相较于化学药品和治疗用生物制品,您认为基因和细胞治疗产品的临床研究需要特别关注哪些方面?(多选)

调研结果显示,相较于化学药品和其他治疗用生物制品,基因和细胞治疗产品有其特殊性,调研对象认为值得特殊关注的问题依次为“安全性研究中,需根据产品特点设计合理的评价方法和观察期,以支持临床试验方案,而非简单套用常规的毒性评价方法,还应关注包括CAR-T的个体化免疫细胞治疗产品的脱靶毒性及基因修饰导致的插入突变的风险”(90.91%);“由于其高风险的特性,须制订操作性强的风险控制方案”(80.81%);“由于CAR-T特有的细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)和中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)风险,临床试验时应特别关注并制定预防、处理及救治方案”(65.15%);“临床研究要关注短期疗效和长期疗效及临床结局的关系”(61.11%);“早期剂量探索研究中,须特别观察患者安全性和耐受性情况”(58.59%);其他建议(2.02%)包括长期致癌性、成瘤性,异物临床安全影响,基于病毒载体的长期安全与有效性随访。

这些临床特别关注点,需要在临床设计和实施中重点关注,并可通过相关临床研究技术指南给予细化。

2.2.7 基因和细胞治疗产品批准前检查的关注点

问题12:对于基因和细胞治疗产品的批准前检查,您认为应关注的有别于一般生物制品的环节包括?(多选)

调研对象认为,基因和细胞治疗产品有别于一般生物制品的批准前检查环节,按支持率依次为防止生产过程中产品污染和交叉污染(85.35%),产品稳定性(74.24%),生产全周期的物流管理及物流验证(70.2%),冷链运输要求(68.18%),生产中非密闭操作的环境控制(68.18%),杜绝样品与生产原辅料及试

剂耗材的混淆(60.61%),防止不同产品的混淆(58.08%),货架期(26.26%),其他建议(7.07%)包括早期工艺与临床试验期间变更可比性研究及工艺验证的管理、医疗机构中使用和储存条件等。调研结果提示,基因和细胞治疗产品批准前的检查要点应充分考虑以上关键点,以保证产品质量。

2.2.8 基因和细胞治疗产品的放行检验要求

问题13:对于基因和细胞治疗产品的放行检验,您认为应允许有别于一般生物制品的要求包括?(多选)

针对基因和细胞治疗产品有别于一般生物制品的放行检验问题,按支持率依次为“在保证用药安全的前提下,允许有条件放行”(81.82%);“当留样不能满足留样要求时,允许留用检测样品或中间产品,但需保存完整批记录及成品照片”(70.71%);“在产品运输或使用中发现有质量缺陷,如不涉及产品的安全性指标,允许使用”(18.18%);其他建议(4.55%)包括建议取消上市申请注册检验和上市后进口检验,终产品条件放行必须进行风险评估等。

调研结果提示,基因和细胞治疗产品的生产制备有别于一般生物制品,对于其放行检验应该考虑此类产品的特点,制定适宜的管理要求。

2.2.9 基因和细胞治疗产品上市后研究的要求

问题14:对于基因和细胞治疗产品,我国现阶段对其上市后研究应优先明确的要求包括?(多选)

调研对象认为我国基因和细胞治疗产品上市后研究应优先明确的要求:开展上市后安全性研究的具体要求(71.21%)、对支持上市的确证性临床进行扩展研究的要求(69.19%)、上市后生产工艺变更需进行临床研究的情形和相关要求(66.67%)、上市后研究用于支持适应症扩展的考虑(53.03%)。以上上市后研究要求的支持率均在50%以上,建议出台相关指南予以明确。

2.2.10 基因和细胞治疗产品上市后安全性监测的监管需求分析

问题15:我国已有的上市后药物不良反应报告制度和药物警戒监管要求,能否满足基因和细胞治疗产品上市后安全性监测的需求?(单选)

针对我国已有上市后药物不良反应报告制度和药物警戒监管要求能否满足基因和细胞治疗产品

上市后安全性监测需求的问题, 76.27%的调研对象认为已有的上市后药物不良反应报告制度和药物警戒监管要求需要进一步完善(包括一般满足、基本不满足、完全不满足), 才能满足基因和细胞治疗产品上市后安全性监测的需求, 其中60.1%认为一般满足, 13.64%认为基本不满足, 2.53%认为完全不能满足; 21.72%认为较好满足, 2.02%认为完全满足。

2.2.11 鼓励基因和细胞治疗产品研发上市的药品报销及支付模式

问题16: 对于如下药品报销及支付模式, 从

鼓励基因和细胞治疗产品研发上市的可能性的角度分析, 您的排序是?(排序)

如图4所示, 针对基因和细胞治疗产品的支付模式, 调研对象认为应采取的支付模式优先顺序: 纳入大病医疗保险(平均综合得分3.49)、建立医疗救助项目(2.87)、纳入补充医疗商业保险范畴(2.66)、建立专项基金保障模式(2.32)、纳入基本医疗保险(2.13)。根据调研结果, 可考虑建立上述一种或几种支付模式, 帮助覆盖或部分覆盖基因和细胞治疗产品费用, 才能起到鼓励基因和细胞治疗产品研发的作用。

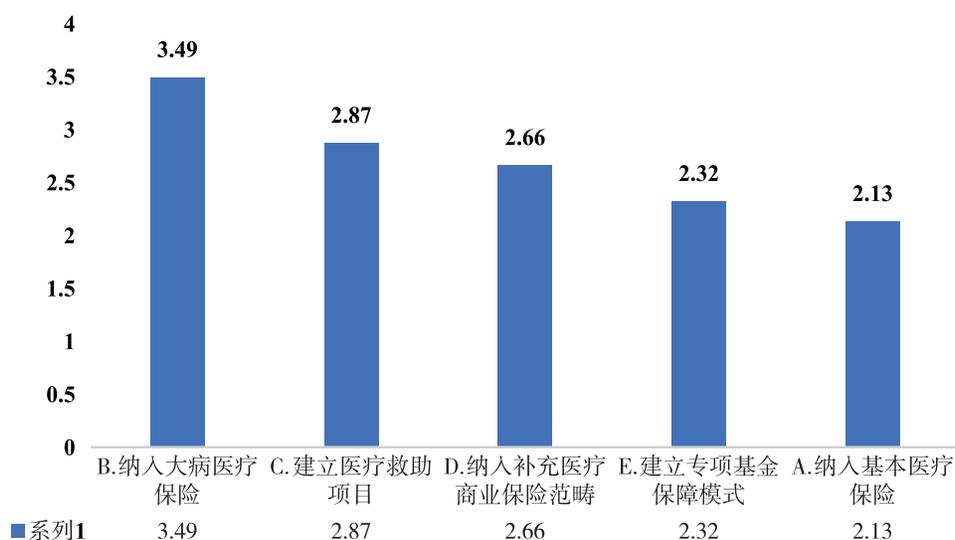


图4 药品报销及支付模式鼓励基因和细胞治疗产品研发上市的可能性排序

2.2.12 基因和细胞治疗产品医保支付的评估重点

问题17: 现阶段国家基本医疗保险中对基因和细胞治疗产品进行支付时, 您认为的评估重点是?(打分)

调研对象认为基因和细胞治疗产品纳入医保支付的评估重点按重要性排序: 长期的疗效和安全性(平均分4.44)、疗法本身的性价比(4.13)、疗法的总治疗价格(4.06)、短期的疗效和安全性(4.06)、疗法针对治疗领域的疾病负担(4.01)、创新支付方式的可行性(3.83)、疗法对医保基金的总体影响(3.82)。

2.3 基因和细胞治疗药品关键技术问题调研

2.3.1 与安全性相关的关键质量属性的确定阶段

问题18: 您认为基因和细胞治疗产品与安全

性相关的关键质量属性在哪个阶段确定?(单选)

71%的调研对象认为基因和细胞治疗产品与安全性相关的关键质量属性应在临床申请阶段确定, 24%认为应在上市申请阶段确定。调研结果反映出目前行业对安全性相关的关键质量属性和关键安全指标存在一定的混淆, 对关键质量属性的确定阶段还存在认识上的偏差, 需要在相关指南中明确。

2.3.2 与有效性相关的关键质量属性应确定的阶段

问题19: 您认为基因和细胞治疗产品与有效性相关的关键质量属性在哪个阶段确定?(单选)

调研结果显示, 52.53%的调研对象认为有效性相关的关键质量属性应在上市申请阶段确定, 43.94%认为应在临床申请阶段确定。从调研结果来看, 当前行业对有效性相关的关键质量属性确定

阶段还存在很大分歧，对关键质量属性的认识不够清晰，需要在相关指南中明确。

2.3.3 细胞治疗药品所使用的质粒和病毒的要求

问题20：您认为细胞治疗药品所使用的质粒和病毒应该按照哪种要求提供资料？（单选）

37.37%的调研对象认为细胞治疗药品所使用的质粒和病毒应按照原材料要求提供资料；36.87%认为应按照原料药要求提供资料；23.23%认为应按照制剂要求提供资料。从调研结果来看，目前行业对质粒和病毒的申报类别还存在较大分歧，尚未达成共识。

2.3.4 细胞治疗药品生产所使用的质粒和病毒的包材相容性研究

问题21：您认为细胞治疗药品生产所使用的质粒和病毒的包材是否需要进行相容性研究？（单选）

72.22%的调研对象认为细胞治疗药品生产所使用的质粒和病毒的包材需要进行相容性研究；23.23%认为不需要；其他建议（4.55%）包括认为需要通过风险评估确定或根据病毒质粒不同要求确定。

2.3.5 基因和细胞治疗产品生产工艺验证的要求

问题22：对于基因和细胞治疗产品的生产工艺验证，您认为应关注的有别于一般生物制品的要素包括？（多选）

调研对象认为，与一般生物制品的生产工艺验证不同，基因和细胞治疗产品应重点考虑下述问题：“考虑到个性化生产的特点，比如多条相同生产线的选择及共线问题”（78.79%）；“涵盖最大容量的情况，关注点包括生产过程中可能发生的不同样品或批次的混淆，交叉污染以及对环境洁净度的影响”（75.76%）；“考虑到质量检测实验室同时检测多批次的负荷能力”（28.28%）；其他建议（2.53%）包括“建议临床试验期间对工艺验证的要求依据研发程度提供申报资料”“potency方法的成熟度，尤其是针对罕见病适应症产品”“复杂技术过程的控制”“应当优先考虑能够提供基础研究数据与报告的制备工艺，以及基于该理论的自动化提取工艺”以及“批次之间的差异化”。

由此可见，基因和细胞治疗产品的生产工艺验证，有别于一般生物制品，其工艺验证要求应该

考虑此类产品的特点，制定适宜的验证要求。

2.3.6 细胞治疗产品的工艺验证使用细胞的来源

问题23：您认为细胞治疗产品的工艺验证应该使用如下哪种来源的细胞？（单选）

针对细胞治疗产品的工艺验证所使用的细胞来源问题，63.64%的调研对象认为应该使用患者和健康受试者两种来源的细胞，20.71%的调研对象认为只需要使用患者来源的细胞，15.66%认为只需使用健康受试者来源的细胞。

2.3.7 非临床研究中目的基因（含病毒）的风险考察

问题24：若经基因修饰的细胞类产品中，生产过程需借用病毒将目的基因整合于细胞基因组，您认为在非临床研究中是否有必要增加对该目的基因（含病毒）在动物体内的风险考察？（单选）

调研结果显示，针对基因和细胞治疗产品非临床研究考察项目，57.07%的调研对象认为非临床研究中有必要增加对目的基因（含病毒）在动物体内的风险考察，42.42%的调研对象认为非临床阶段没有必要考察目的基因风险，只需将细胞和胞内基因组看做一个整体进行评价，可在前期开发和生产阶段进行风险研究和把控。可见，目前针对非临床研究中是否有必要增加对目的基因（含病毒）在动物体内的风险考察问题，行业还未达成共识。

2.3.8 我国现有基因和细胞治疗产品技术指导原则的适用性

问题25：您认为我国现有基因和细胞治疗产品的技术指导原则能否满足研发、注册及监管的需求？（单选）

进一步分析调研对象从事领域发现，从事基因治疗领域的调研对象100%认为我国现有基因和细胞治疗产品的指导原则不能很好地满足研发、注册及监管要求（包括一般满足、基本不满足和完全不满足），需要进一步完善改进，显著高于从事细胞治疗领域调研对象认为不能很好满足的比例（79.79%）。

2.3.9 我国基因和细胞治疗产品的技术指南体系框架的完善方向

问题26：对于我国基因和细胞治疗产品的技术指南体系框架的完善，您认为应从如下哪些方面入手？（多选）

针对我国基因和细胞治疗产品技术指南体

系框架的完善, 调研对象认为应从以下方面入手, 制定基因和细胞治疗产品不同专业的技术指南, 如药学研究 (Chemical Manufacture and Control, CMC)、非临床研究、临床研究 (支持率90.4%); 制定不同基因载体的基因治疗产品指南 (66.67%); 制定基因和细胞治疗产品的总体原则 (66.16%); 制定治疗特定疾病的基因和细胞治疗产品的指南 (43.94%); 其他建议 (3.54%) 包括根据产品特性灵活制定技术指南、制定针对不同基因载体的质量标准、针对罕见疾病孤儿药的申报应从产品研发阶段提供指导及框架设计。

调研结果提示, 基因和细胞治疗产品技术指南体系框架的完善, 应首先从总体原则、不同专业的技术指南、不同基因载体的基因治疗产品指南入手。

2.3.10 关于国外已上市基因和细胞治疗产品的非临床研究评价内容

问题27: 对于国外已上市的基因和细胞治疗产品, 您认为我国是否应出台相应指导原则简化非临床研究的评价内容? (单选)

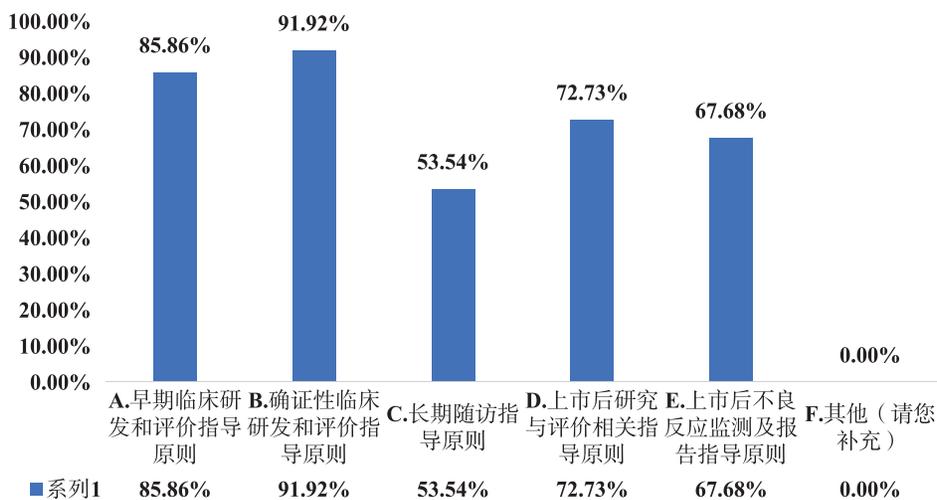


图5 我国现阶段应制定的基因和细胞治疗产品在临床研究方面的一般性指导原则

2.3.12 制定临床研究指导原则时应优先选择的疾病领域

问题29: 在制定我国基因治疗产品的临床研究指导原则时, 您认为应该优先选择的疾病领域或类别包括? (多选)

如图6所示, 调研对象认为, 制定我国基因和细胞治疗产品临床研究指导原则时, 应优先选择

对于国外已上市的基因和细胞治疗产品, 81.31%的调研对象认为我国应出台相应指导原则简化非临床研究的评价内容; 16.16%认为不应出台; 其他建议 (2.53%) 包括应基于风险评估。

2.3.11 基因和细胞治疗产品临床研究的一般性指导原则

问题28: 在基因和细胞治疗产品的临床研发方面, 您认为我国现阶段应制定的一般性指导原则包括? (多选)

如图5所示, 针对我国基因和细胞治疗产品临床研究指导原则的制定, 调研对象认为我国现阶段应制定的一般性指导原则包括: 确证性临床研发和评价指导原则 (支持率91.92%); 早期临床研发和评价指导原则 (85.86%); 上市后研究与评价相关指导原则 (72.73%); 上市后不良反应监测及报告指导原则 (67.68%); 长期随访指导原则 (53.54%)。调研结果提示, 基于基因和细胞治疗产品自身及治疗疾病的特点, 需要制定上述临床研究的一般性指导原则, 以指导临床研究。

以下疾病领域率先出台临床研究指导原则: 肿瘤 (支持率93.94%); 血液系统疾病 (80.81%); 罕见病 (74.24%); 心血管系统疾病 (49.0%); 眼科疾病 (32.50%); 其他疾病 (5.05%) 包括病毒感染、肝脏疾病、中枢神经系统疾病、神经系统疾病。

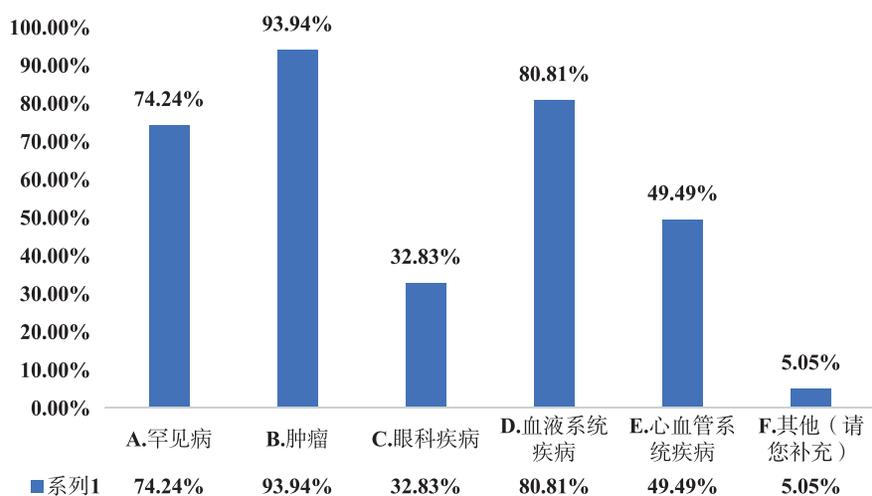


图6 制定基因治疗产品临床研究指导原则时应优先选择的疾病领域或类别

2.3.13 制定基因和细胞治疗产品临床研究指导原则时应特别阐明的关键要素

问题30: 在制定我国基因和细胞治疗产品研发和评价指导原则时, 您认为应特别阐明的要素包括? (多选)

调研对象认为制定我国基因和细胞治疗产品临床研究指导原则时, 应特别阐明的要素包括: 申请产品上市所需临床数据(安全性和有效性所需受试者人数)的考虑(支持率88.38%); 首次人体试验剂量选择(80.81%); 接受主要有效性数据的考量(72.73%); 接受非新药研究申请(Investigational New Drug, IND)的临床研究(Investigator Initiated Trials, IIT)临床数据的考量(71.72%); 接受境外临床试验数据的考量(65.15%); 长期随访安全性数据的考量(62.12%); 其他建议(2.02%)包括患者准入原则和事故处理原则、免非临床长毒研究和免传统PK研究的原则。调研结果提示, 上述要素应在基因和细胞治疗产品临床研究指导原则制定时给予重点关注和考虑。

2.3.14 基因和细胞治疗具体产品的技术指南

问题31: 您认为在我国基因和细胞治疗产品技术指南体系框架下, 应建立的具体的基因和细胞治疗产品的技术指南包括? (多选)

调研对象认为, 在我国基因和细胞治疗产品技术指南体系框架下, 应建立的具体的基因和细胞治疗产品的技术指南包括: CAR-T、Universal

CAR-T和TCR-T等类似产品的技术指南(支持率77.27%); 不同病毒载体类基因治疗产品技术指南(62.12%); 干细胞疗法基因治疗产品技术指南(47.98%)。

2.4 细胞治疗双轨制问题

2.4.1 实行细胞治疗双轨制的必要性

问题32: 鉴于细胞产品的非常规药品属性, 以申报新药申请(NDA)为目的的细胞治疗产品注册制与临床研究为目的的细胞治疗临床研究备案制形成双轨制, 即同一细胞治疗存在分别从两条平行路径切入临床研究的管理模式。基于受试者风险考虑, 您认为设置细胞治疗双轨制的必要性? (单选)

针对建立细胞治疗双轨制的必要性问题, 81.31%的调研对象认为有必要, 其中39.39%认为非常必要, 24.24%认为比较必要, 17.68%认为必要; 9.6%认为不太必要, 9.09%认为不必要。

进一步分析调研对象所在机构发现, 100% CDMO企业和药品临床研究机构调研对象认为有必要实行双轨制(包括必要、比较必要、非常必要), 显著高于药品研发机构(83.16%)、药品生产企业(73.82%)和监管机构(64.71%)调研对象认为有必要实行双轨制的比例。

进一步分析调研对象的从事领域发现, 88.3%的细胞治疗领域调研对象认为有必要建立双轨制(包括必要、比较必要和非常必要), 75%的基因治疗领域调研对象认为有必要建立双轨制, 既从事

过基因治疗也从事过细胞治疗领域工作的调研对象中有73.34%认为有必要建立双轨制。

2.4.2 细胞治疗“风险分级、准入分类”管理方式

问题33：如果细胞治疗借鉴先进国家普遍采取的“风险分级、准入分类”的管理方式，对于“风险最小化”的细胞治疗（如造血干细胞移植、成分输血细胞治疗等）作为“限制性医疗技术”准入；对于大于“风险最小化”的中高风险细胞治疗（如体外扩增、诱导、修饰、非同源使用等的细胞治疗），均按药品注册程序准入。您认为是否合理？（单选）

如细胞治疗借鉴先进国家普遍采取的“风险分级、准入分类”的管理方式：对于“风险最小化”的细胞治疗作为“限制性医疗技术”准入；对于大于“风险最小化”的中高风险细胞治疗均按药品注册程序准入。96.46%调研对象认为合理，其中50%认为比较合理，29.29%认为非常合理，17.17%认为基本合理；3.03%认为不太合理；0.51%认为不合理。调研结果提示，可对细胞治疗产品采取“风险分级、准入分类”的管理方式。

2.4.3 双轨制管理的细胞治疗产品的界定

问题34：您认为我国目前双轨制管理的细胞治疗产品的界定是否清晰？（单选）

调研结果显示，36.87%的调研对象认为我国目前双轨制管理的细胞治疗产品的界定不太清晰，9.6%认为不清晰，30.81%认为基本清晰；只有19.7%的调研对象认为比较清晰，3.03%认为非常清晰。调研结果提示，有必要对双轨制管理的细胞治疗产品的界定进一步明晰。

2.4.4 双轨制管理的细胞治疗产品监管规范的一致性

问题35：您认为目前双轨制管理的细胞治疗产品的监管规范是否一致？（单选）

调研结果显示，27.27%的调研对象认为我国双轨制管理的细胞治疗产品监管规范比较一致或完全一致，24.24%认为不太一致或完全不一致，可见行业内对双轨制管理的细胞治疗产品管理规范的一致性尚未达成一致。

2.4.5 双轨制管理的细胞产品的质量要求

问题36：按照医疗技术管理的细胞产品与按照药品管理的细胞产品，您认为两者的质量要求是否一致？（单选）

调研结果显示，37.37%的调研对象认为我国双轨制管理的细胞治疗产品质量要求具有一致性（包括比较一致和非常一致），37.37%认为完全不一致或不太一致，可见行业内对我国双轨制管理的细胞治疗产品质量要求的一致性尚未达成一致。

2.4.6 按双轨制管理的细胞产品的质量要求的主要差异

问题37：如您认为按照医疗技术管理的细胞产品与按照药品管理的细胞产品，两者的质量要求完全不一致或不太一致，请选择或说明主要差异点。（多选）

认为双轨制管理的细胞产品质量要求不一致的调研对象指出，两者质量要求的主要差异点在于：质量保证GMP（支持率77.03%），主要质量属性（62.16%），主要工艺参数（39.19%），其他观点（2.7%）包括质量观念和质量体系（2.7%）。

产品质量对患者安全至关重要，调研结果提示，按医疗技术管理的细胞产品应在质量保证GMP、主要质量属性等方面与按照药品管理的细胞产品保持一致，以切实保障患者用药安全。

2.4.7 医疗技术产品转为药品管理时应关注的要素

问题38：如果医疗技术产品转为药品管理，对于需要关注的要素按照重要程度排序，您的选择是？（排序）

如图7所示，如医疗技术产品转为药品管理，调研对象认为需要关注的要素按照重要程度排序依次为安全性（综合得分5.27）、质量可控性（4.34）、有效性（4.12）、成药性（3.91）、成本（2.29）、其他（1.07）。

2.4.8 基因和细胞治疗监管体系其他完善建议

问题39：围绕基因和细胞治疗监管体系（法规体系、技术指南、药品报销及支付模式、细胞治疗双轨制等），您还有哪些完善的建议？（开放）

此题共收集到有效建议共49条，主要内容涉及：①尽快建立针对细胞及基因治疗产品特殊性的更加灵活的相关技术指导原则及变更指导原则；②尽快明确是否建立双轨制或如何建立清晰明确的双轨制；③建立企业与审评机构间的灵活的沟通与指导机制；④尽快建立合理的基因和细胞治疗产品支付模式。

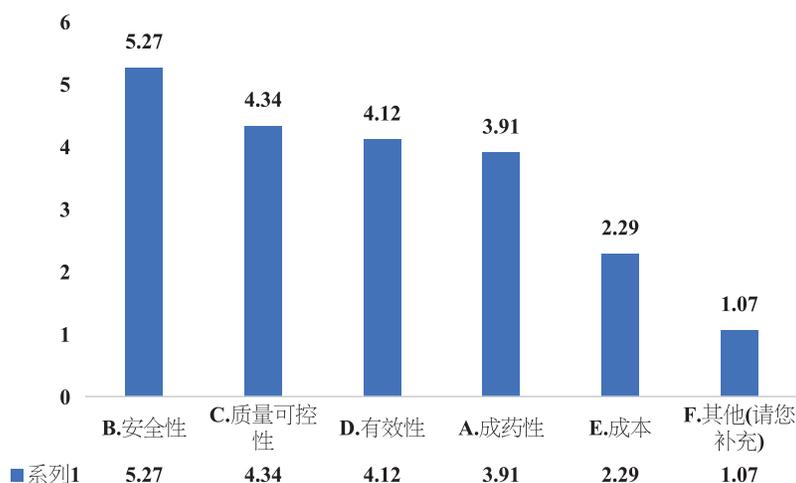


图7 医疗技术产品转为药品管理时的关注要素重要程度排序

3 总结

基因和细胞治疗产品不同于化学药品和一般生物制品，不同类型的基因和细胞治疗产品制备工艺复杂程度、体内生物学特性及安全性风险、个体化应用等特性均与现有其他药品存在显著差异，给其监管法规体系的构建带来诸多挑战和不确定性。因此，本研究着眼于基因和细胞治疗产品研发过程中的特殊性，通过分析美国、欧盟、日本基因和细胞治疗产品监管体系发展经验与特点，并系统梳理了我国基因和细胞治疗产品监管中存在的突出问题，在此基础上设计问卷并开展调研，从一个侧面收集了业界对我国现行基因和细胞治疗产品监管体系的意见和建议。总体来看，调研对象认为我国现行基因和细胞治疗产品监管体系需要进一步的改进和完善，并对改进的方向和具体可行措施给出建议。

致谢：本文来自亦弘商学院组织开展的“基因和细胞治疗产品监管科学研究”课题。感谢研究期间课题支持单位及业界专家同仁给予的大力支持。

参考文献：

- [1] FDA. Cellular & Gene Therapy Products[EB-OL]. [2020-09-23]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>.
- [2] America's Biopharmaceutical Companies. Nearly 400 Cell and Gene Therapies in Development Target a Broad Range of Diseases[EB/OL]. [2021-09-23]. <https://phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/>

A-C/MID-cell-and-gene-therapy-2020.pdf.

- [3] FDA. Chemistry, Manufacturing, and Control(CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)[EB/OL]. (2020-01) [2021-09-23]. <https://www.fda.gov/media/113760/download>.
- [4] 虞淦军, 吴艳峰, 汪珂, 等. 国际细胞和基因治疗制品监管比较及对我国的启示[J]. 中国食品药品监管, 2019, (8): 4-19.
- [5] EMA. Guideline on the Risk-based Approach According to Annex I, Part IV of Directive 2001/83/EC Applied to Advanced Therapy Medicinal Products[EB/OL]. (2013-03-08) [2020-09-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-2001/83/ec-applied-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf.
- [6] Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, et al. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells[J]. Regenerative Therapy, 2015, 2: 57-69.
- [7] 刘昌孝, 闫凤英, 曹彩. 发展监管科学, 促进细胞治疗产品和技术应用科学规范发展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2125-2135.
- [8] 人民政协报. 饶子和委员: 推动细胞核基因治疗产业化[EB-OL]. (2020-07-08) [2020-09-23]. http://www.china.com.cn/txt/2020-07/08/content_76249067.htm.

(收稿日期 2021年1月28日 编辑 王雅雯)