

# 药品监管科学研究之基因和细胞治疗产品 II：我国监管体系的完善建议

赵晓宇<sup>1</sup>，苏岭<sup>1,2</sup>，杨建红<sup>1</sup>，王刚<sup>1,3</sup>，耿洁<sup>4</sup>，宋晓东<sup>5</sup>，鲁薪安<sup>1,6</sup>，张象麟<sup>1</sup>，高凯<sup>1,7\*</sup>（1. 沈阳药科大学亦弘商学院，北京 100055；2. 礼来亚洲基金，上海 200021；3. 上海君实生物医药科技股份有限公司，上海 201203；4. 北京汉氏联合生物技术股份有限公司，北京 100176；5. 上海优替济生生物医药有限公司，上海 201103；6. 北京艺妙神州医药科技有限公司，北京 100195；7. 上海大学生命科学学院，上海 200444）

**摘要** 目的：为完善我国基因和细胞治疗产品监管体系提供参考。方法：对美国、欧盟和日本等监管机构的基因和细胞治疗产品监管体系进行对比研究，结合对我国相关行业开展的问卷调查结果进行综合分析。结果与结论：从药品生命周期管理的角度，提出完善我国基因和细胞治疗产品监管体系的建议，包括我国基因和细胞治疗产品监管体系完善的原则与思路、基因和细胞治疗产品不同生命周期的个性化监管要求、细胞治疗产品双轨制的构建与完善建议，以及提高基因和细胞治疗产品可及性的措施。

**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)05-0516-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.05.004

## Scientific Research II on the Inspection of Gene and Cell Therapy Products: Suggestions on Improving the Regulatory System in China

Zhao Xiaoyu<sup>1</sup>, Su Ling<sup>1,2</sup>, Yang Jianhong<sup>1</sup>, Wang Gang<sup>1,3</sup>, Geng Jie<sup>4</sup>, Song Xiaodong<sup>5</sup>, Lu Xin'an<sup>1,6</sup>, Zhang Xianglin<sup>1</sup>, Gao Kai<sup>1,7\*</sup> (1. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 2. Lilly Asia Ventures, Shanghai 200021, China; 3. Shanghai Junshi Biosciences Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 4. Beijing Hanshi United Biotechnology Co., Ltd., Beijing 100176, China; 5. Shanghai Utijisheng Biomedical Co., Ltd., Shanghai 201103, China; 6. Beijing Immunochina Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100195, China; 7. School of Life Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

**Abstract Objective:** To provide references for improving the regulatory system of China's gene and cell therapy products. **Methods:** A comparative study on the regulatory systems of gene and cell therapy products in the United States, the European Union and Japan was carried out, combined with the results of questionnaire surveys conducted in China by the relevant industries. **Results and Conclusion:** From the perspective of drug life cycle management, suggestions for improving the regulatory system of China's gene and cell therapy products were proposed, which included suggestions about the principles and ideas for improving the regulatory system of gene and cell therapy products in China, the personalized regulatory requirements for gene and cell

therapy products in different life cycles, the construction and improvement of the dual-track system of cell therapy products, as well as the measures to improve the availability of gene and cell therapy products.

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

近年来,国内创新性基因和细胞治疗技术迅猛发展,新技术、新产品研发非常活跃,在恶性肿瘤、炎症、自身免疫性疾病、代谢性疾病、再生医学等多个领域尤其是在某些罕见病领域,显示出巨大的应用潜力。但由于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,因此不能完全照搬一般生物制品的方法进行监管<sup>[1]</sup>,需要监管机构与申办方共同研讨、探索更加恰当的针对不同品种的个性化的审评要求,给予更加科学、灵活和具有品类针对性的监管政策,共同支撑起我国基因和细胞治疗产品的创新和发展。本文在分析国外经验及问题调研的基础上,提出进一步完善我国基因和细胞治疗产品的监管体系的建议。

## 1 关于我国基因和细胞治疗产品监管体系完善的原则与思路

### 1.1 体现以患者为中心的基本原则,实施全生命周期监管

基因和细胞治疗产品在某些疾病领域,如罕见病领域,具有特有的临床价值,可极大地满足患者的临床需求,解决某些疾病无药可用的迫切需求。基因和细胞治疗产品监管应将“以患者利益为中心”作为基本原则,并在监管制度、审评程序、技术指南及鼓励政策的制定中切实适当地运用。调研调研结果显示,多数调研对象认为基因和细胞治疗产品监管体系应“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”。

建议:将“以患者利益为中心”作为最基本原则,以满足患者对新疗法的迫切临床需求为目标,建立贯穿基因和细胞治疗产品全生命周期(包括药学研究、非临床研究、临床研究和上市后研究)的协调统一的监管体系,使基于风险的监督管理更加适应新技术发展。

### 1.2 建立个性化的审评支持措施

一方面,基因和细胞治疗产品的质量属性、

作用机制、代谢特点等与传统小分子或生物大分子药物均有显著差异,且基因和细胞治疗产品具有研发难度大、技术发展快、有效期短、制备操作环节多、质量控制难度高、个性化程度高、适应症患者数量相对较少、对临床医生协同要求高等特点<sup>[2]</sup>,应基于此类产品的特点建立科学的个性化的评价体系和支持措施;另一方面,针对基因和细胞治疗这类可以改善临床未满足需求的创新产品,我国监管法规已设立包括突破性疗法等支持其快速转化的激励机制,部分产品在Phase II可以申请上市,因此,该类产品的商业化生产工艺开发和参数锁定的时间更紧,迫切需要监管机构的技术指导。目前我国已经建立了特定研发阶段与监管机构面对面沟通的会议机制,但应进一步加大对基因和细胞治疗产品沟通交流的支持力度,将针对基因和细胞治疗产品的开发计划、临床方案设计、上市后研究及上市变更等内容纳入沟通交流的范围,需要高度关注并予以支持。

建议:在国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, NMPA, CDE)现有“基因和细胞治疗临床专家咨询委员会”的基础上,进一步丰富药学和非临床专家,在现有沟通交流制度基础上,进一步实现监管和评价的更早期介入,为产品开发及临床方案设计提供较早期的符合产品特点的科学建议与指导;为上市后研究和上市变更研究提供指导。

### 1.3 及时出台不同层级的指导文件

鉴于基因和细胞治疗产品具有上文所述特点。调研调研结果显示,当前基因和细胞治疗产品的技术指导原则尚不能满足研发和监管要求,亟待完善,因此,应尽快建立完善基因和细胞治疗产品技术指导原则体系,出台不同层级的技术指导原则,有效指导研发。基于基因和细胞治疗产品技术迭代快、案例积累较少的特点,相关各方的共同探讨、探索是有益的。

建议:针对基因和细胞治疗产品个性化及新技术不断迭代的特点,建议充分运用并及时出台不同层级的指导文件,如技术审评考虑要点、审评问

与答、研讨共识等,积极审慎地引导该类产品的研发,并在过程中加强与业界的交流,总结积累经验,制定出台不同层级的技术指导原则,包括基因和细胞治疗产品的总体原则、不同专业的技术指南(如临床、非临床、药学研究)、治疗特定疾病的基因和细胞治疗产品指南、针对罕见病(患者数量较少)的基因和细胞治疗产品上市后确证性临床研究指导原则以及基因和细胞治疗具体产品的技术指南。

## 2 基于基因和细胞治疗产品特殊性,明确具有针对性的全生命周期的监管要求<sup>[3]</sup>

### 2.1 药学评价

(1) 基于基因和细胞治疗产品制备特点和临床研究的阶段性,明确基因和细胞治疗产品申报新药临床试验(Investigational New Drug, IND)和新药上市申请(New Drug Application, NDA)时药学研究(Chemical Manufacturing Control, CMC)的要求、临床批次数量和稳定性要求。建议参考国际惯例,制定合理恰当的要求,既可保证病人安全,又可减轻申办方的负担,缩短从产品研发到临床的时间。

建议:明确基因和细胞治疗产品申报IND、NDA时CMC的要求,如直接进入人体的病毒载体、细胞的生产批次、质量、规模、工艺稳定性、产品稳定性等。具体包括:①借鉴国际通用规则,明确适宜的基因和细胞类产品临床批次要求。②应考虑实际情况,借鉴文献及同类的已商业化或已上临床产品的稳定性数据和产品研发过程中积累的数据,合适的情况下,放宽对药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)条件生产的临床试验用药品批次稳定性的要求,以促进临床的开发。③根据监管实践的积累,及时更新或发布相关技术要求或指导文件<sup>[4-6]</sup>。

(2) 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程度的混淆,对关键质量属性的确定阶段还存在认识上的偏差,关键质量属性是随着研发进程和知识积累逐步确定的,需要在相关指导原则中明确。

建议:明确与安全性、有效性相关的质量属性的确定阶段。

(3) 病毒和质粒不是直接进入人体的原料药(Drug Substance, DS),对质量的要求和放行的

标准应该有别于一般的DS。对病毒和质粒生产起始物料(如细胞系、细胞库、菌种、菌种库)、规模、工艺、批次、稳定性等等也应该考虑实际情况,借鉴国际通用规则并可以参考生产原辅料、关键物料、中间体、起始物料等等的放行标准。

建议:对基因和细胞治疗产品中使用到的病毒载体,和包装载体的质粒的属性(生产原辅料、关键物料、中间体、起始物料等等)给出清晰的定义,并明确对其CMC的要求。

(4) 工艺放大符合生物产品研发、生产和上市的规律,临床早期很难预期规模并固定最优工艺。在不影响关键质量属性和质量的前提下提高工艺放大效率,缩短从产品研发到临床再到商业化的时间,并降低生产成本(Cost of Goods Sold, COGs),有利于商业化。

建议:个性化的细胞治疗产品工艺开发过程中的规模可以与研究阶段相匹配,允许并鼓励在商业化申报之前进行生产规模的放大,工艺的优化、简化和质量的提高。如在扩大生产规模中引入了新生产工艺,应重点关注工艺变化对质量的可能影响并在可能的情况下开展质量可比性研究。鼓励采用基于风险的分析 and 科学的分析,使商业化以后必要的且有意义的工艺变更可执行,变更中遵循科学判断产品质量的原则,使桥接设计可执行<sup>[7]</sup>。

(5) 个性化的细胞治疗产品的生产与一般生物制品的生产相比有其特殊性,所以个性化的细胞治疗产品的工艺验证应该考虑到个性化生产的特点。这些特点包括多批次的细胞治疗产品在同一时间内同时生产。如何防止不同批次细胞治疗产品生产过程中的混淆以及交叉污染将是工艺验证中一个重要组成部分。工艺验证中还要充分考虑多批次细胞治疗产品同时进行生产时,生产人员、生产中所需的设备、试剂耗材、质检人员以及质检是否可以完全满足生产和质控的需求。

建议:个性化的细胞治疗产品的生产工艺验证应充分考虑其个性化生产的特点,明确针对性的验证要求,比如对多批次的细胞治疗产品在同一时间内同一个环境下生产的要求。

(6) 个性化的细胞治疗产品的生产与一般生物制品的生产相比有其特殊性,个性化治疗的细胞治疗产品的批准前检查应适应个性化生产的特点。

建议：个性化的细胞治疗产品上市批准前检查除常规检查要素外，应基于生产特点关注防止生产过程中产品污染和交叉污染、产品稳定性、生产全周期的物流管理及物流验证、冷链运输要求、生产中非密闭操作的环境控制、杜绝样品与生产原辅料及试剂耗材的混淆。

(7) 个性化的细胞治疗产品的生产与一般生物制品的生产相比有其特殊性，如样品量少、起始物料不能再生等。个性化的细胞治疗产品的放行检验应该考虑到个性化生产的特点。

建议：对于个性化治疗的细胞治疗产品，在保证用药安全的前提下，允许有条件放行。应当针对特殊情况制定取样留样计划，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样品照片。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和有效性，应允许使用。

(8) 随着细胞治疗产品由研发阶段向临床转化的进展，后续细胞治疗产品将作为商品进入市场，如何保护人体组织和细胞捐献者的利益，目前的法律法规尚未完善。

建议：对于同种异体细胞治疗，应构建基于保护捐献者的伦理、隐私、授权、补偿的法规体系，保护捐献者权益。

## 2.2 非临床研究评价考量

(1) 考虑到不同类型的基因和细胞治疗产品制备工艺的复杂性、体内生物学特性及安全性风险因素等不同于常规生物制品，因此，应制定适合基因和细胞治疗创新产品特点的非临床研究和评价要求，明确须开展的动物安全性实验项目及不同产品应选用的实验动物种属及具体实验要求，以确保人体临床试验时受试者的安全<sup>[8]</sup>。

建议：制定适合基因和细胞治疗创新产品特点的非临床研发和评价要求。

(2) 调研结果显示，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国外已上市基因和细胞治疗产品的非临床研究的评价内容；考虑到国外上市产品在安全性有效性方面已有了一定的认知基础，故适度简化此类产品的非临床评价内容是符合实际的<sup>[9-10]</sup>。

建议：简化国外已上市基因和细胞治疗产品

的非临床评价内容。

## 2.3 临床研究评价考量

基因和细胞治疗产品由于其制备的特点会产生需要特别关注的安全性问题，其临床试验设计及风险控制的关键要素也有着特别的考量，可以参考美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）、欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）的基因和细胞治疗产品相关指导原则、国内外审评实践及我国目前研发及审评中出现的重点问题进行综合考虑<sup>[1]</sup>，制定有针对性的指导原则以有效指导临床开发。

建议1：根据不同产品类别和疾病类型分别制定临床研究设计评价标准和风险管控标准，具体可通过技术指导原则体现。①指导原则应包含符合基因和细胞治疗产品特点的特殊不良反应评价方法和观察期要求（如细胞治疗产品应关注脱靶毒性，基因治疗产品应关注基因插入风险等）。②应基于现有临床审评实践经验，就如何制订切实可行的风险控制方案发布相关指导原则（如针对CAR-T特有的细胞因子释放综合征和中枢系统风险制定预防、处理及救治方案等）。

建议2：制定共性临床研究指导原则，建议包括但不限于以下需考量的关键要素：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、首次人体试验剂量选择、接受主要有效性数据的考量、接受非IND的研究者发起的临床试验（Investigator Initiated Trials, IIT）数据的要求、短期疗效和长期疗效及临床结局的关系、单臂试验设计（外部对照）适用性考虑、接受境外临床试验数据的考量、长期随访安全性数据。

建议3：制定特定疾病领域的指导原则，建议优先选择肿瘤、血液系统疾病、罕见病、心血管系统疾病、眼科疾病等领域，出台基因和细胞治疗产品的临床研究指导原则。

## 2.4 上市后监管要求

(1) ①基因和细胞治疗产品的适应症多为罕见病，患者数量较少，临床研究数据相对局限，且可能多采取附条件批准方式上市，上市后长期随访或确证性临床研究应根据产品和疾病特点制定更加科学合理的要求，可考虑根据《真实世界证据支持药物研发与审评指导原则（试行）》采纳真实世界数据支持上市后长期随访或确证性临床研究；②建

议分为低、中、高风险级别分别对待,关乎安全性的高风险级别问题,需更早地沟通交流,建议药监部门提供顺畅的沟通渠道,请企业自行评估风险后对高风险事项主动提出沟通交流,监管机构给予合理的特定措施支持。

建议:制定符合基因和细胞治疗产品特点的上市后长期随访或确证性临床研究技术要求并根据风险级别给予特定的支持措施。

(2) 基因和细胞治疗产品出厂放行至临床使用前的任何操作,都是产品质量控制的重要组成部分,均需要按照经过验证的方法和条件进行冷链运输、暂时保存、使用过程保存,一旦忽视,将给产品质量带来重大挑战,并动摇前期审评和监管效果的确定性。

建议:加强基因和细胞治疗产品出厂放行后的质量监管,构建医疗机构操作基因和细胞治疗产品的技术指导原则,指导临床机构正确接收、复核、保存、运输、使用产品,保证基因和细胞治疗产品在医疗机构给药前的一系列操作对产品的安全性和有效性不产生负面影响;临床使用前的操作步骤和注意事项应以产品说明书、标签或指导手册形式公示给操作人员;建立有效的临床使用前的放行质量控制制度和办法。

### 3 细胞治疗产品双轨制的构建与完善

所谓细胞治疗产品的“双轨制”,是指对于体细胞治疗有以NDA为目的的新药临床试验和临床研究备案两条路径开展临床试验或研究,即药监局的药品“注册制”和卫健委的医疗技术“备案制”。一方面,双轨制的管理模式在某种程度上推动了我国细胞治疗快速发展,非注册类干细胞和免疫细胞治疗临床研究数量逐年增加;另一方面,由于细胞治疗产品临床试验刚刚起步,非注册类免疫细胞治疗临床研究缺乏监管细则,两类研究相互交错,产品或技术的质量评价标准和监管要求均缺乏一致性,监管路径一直存在争议,给行业的持续健康发展带来挑战。从“以患者为中心”的基本原则出发,无论是按照医疗技术还是药品进行监管,都必须满足对质量稳定、安全可控、疗效确切的基本需求。目前我国试行的细胞治疗产品双轨制管理模式导致同一产品在两套监管体系下,存在着不同的质量要求和监管要求,亟须出台更加明确和细化的管理规范 and 标准。

#### 3.1 关于双轨制管理的细胞治疗产品的质量要求

(1) 欧盟ECNo1394/2007第28条第2款[即2001/83/EC中的3.7条款,所谓的“医院豁免(Hospital Exemption)”条款],成员国可以允许在其领土内使用先进治疗产品(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP),而无需获得上市许可。但可享受“医院豁免”权力的ATMP需符合:根据特定的质量标准制备(要求相当于通过集中上市许可的ATMP)。(2) 同样的细胞无论是作为药品还是技术用在患者身上,治疗同种疾病,都应满足同样的质量标准,都应符合原国家食品药品监督管理总局发布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》(试行,2017年第216号)的要求,不应出现双重标准,以保证患者安全和对患者的公平公正<sup>[12]</sup>。

建议:双轨制管理的细胞治疗产品的质量要求应保持一致。

#### 3.2 关于IIT研究数据在药品注册中的应用

IIT研究得到的临床数据,可以为细胞治疗产品开展注册临床试验提供重要经验。在保证IIT研究所使用细胞治疗产品质量与作为药品申报的细胞治疗产品质量相同时,可以考虑合理采纳符合条件的IIT研究的临床数据。

建议:首先明确医疗技术产品转为药品管理的关注要素,并尽快制定药品注册接受IIT研究数据的指导原则。

#### 3.3 关于我国细胞治疗产品的管理模式

参考国外经验,根据产品风险等级实施分类管理,尽可能降低新产品应用带来的风险。美国FDA将细胞治疗产品分为高风险类(PHS 351)产品和低风险类(PHS 361)产品,前者由美国生物制品评价与研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)统一负责审批,后者则只需要在FDA对其细胞产品机构和产品进行登记后,即可在医院直接进行临床应用。低风险产品应同时满足“干预最小化、同源性使用/自体细胞、未与其他药品或医材成分并用、不产生系统作用”的要求。日本对于医疗机构内进行的临床研究或技术也进行了风险分类管理,高风险类临床研究的审查和认证遵循较高的标准和要求,审查程序也更加严谨<sup>[13]</sup>。

建议:探索“风险分级、准入分类”的临床

研究管理模式,按细胞治疗产品的风险大小实行“风险分级、准入分类”。

#### 4 制定提高基因和细胞治疗产品可及性的措施

4.1 关于基因和细胞治疗产品的医保支付评估方法  
基因和细胞治疗产品多以治疗罕见病为目标,很难用传统的药物经济学方法进行评估,需根据产品特殊性,开展经济学评估。

建议:研究建立新的多维度的基因和细胞治疗产品医保支付评估方法,需考虑的评估要素包括长期的疗效和安全性、疗法本身的性价比、疗法的总治疗价格、短期的疗效和安全性、疗法给患者带来的经济负担、创新支付方式的可行性、疗法对医保基金的总体影响。

#### 4.2 关于基因和细胞治疗产品的支付模式

基因和细胞治疗产品疗法研发成本高昂,适用患者非常少,导致基因和细胞治疗产品的价格不可避免地超出一般疗法的单次或短期治疗费用。给予按药品申报上市的细胞治疗产品一定程度的医保覆盖或专项补助,有助于平衡降低患者负担,消化研发成本,促进高质量基因和细胞治疗产品的研发,促进行业规范有序发展。

建议:参考国外基因和细胞治疗的支付模式,研究建立适当的基因和细胞治疗药品支付模式以惠及患者并补偿高额研发投入。可考虑将按药品申报上市的基因和细胞治疗产品纳入大病医疗保险、建立医疗救助项目、纳入补充医疗商业保险范畴、建立专项基金保障模式、纳入基本医疗保险等,帮助患者承担一定比例的用药费用;按医疗技术管理的基因和细胞疗法则由患者自行承担医疗费用<sup>[14-15]</sup>。

#### 5 结语

基因和细胞治疗技术是目前生物医药领域发展最快、最前沿的领域之一,该领域法律法规、技术规范、审评指南也必须适应技术发展的要求和特点,在充分考虑该领域产品特殊性的基础上,不断推出更加具体的审评指南和更加灵活的审评机制。美欧日等发达国家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。研究发达国家已经建立的基因和细胞治疗产品相关的政策、法规和制度,总结其经验教训,并分析其对我国的适用性,可以加快我

国相关法规制度的出台,更好地促进产业发展。课题组在研究借鉴发达国家基因和细胞治疗监管机构法规体系的基础上,结合我国目前面临的突出问题及产业发展需要,提出了完善我国基因和细胞治疗监管体系的建议。但随着该领域新技术与新产品的不断涌现,仍将会对现行监管法规体系提出新的要求,法规体系不断适应技术发展,不断更新完善亦是常态。

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] 孔繁圃. 开拓细胞和基因治疗产品监管新思路[N]. 中国医药报, 2020-06-22(001).
- [2] 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.
- [3] Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management[EB/OL]. (2019-11-20) [2020-12-20]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q12\\_Guideline\\_Step4\\_2019\\_1119.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf)
- [4] Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines Used for Production of r-DNA Derived Protein Products. ICH Harmonised Tripartite Guideline[J]. Dev Biol Stand, 1998, 93: 205-208.
- [5] Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. Annex to the ICH Harmonised Tripartite Guideline for the Stability Testing of New Drug Substances and Products[J]. Dev Biol Stand, 1998, 93: 211-219.
- [6] Dobbelaer R. ICH Guidelines and PhEur Monographs on Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products. International Conference on Harmonisation[J]. Dev Biol Stand, 1999, 98: 159-165, discussion 167.
- [7] Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices[EB/OL]. (2011-01) [2020-12-20]. <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
- [8] 孟淑芳, 王佑春, 吴雪伶, 等. CAR-T细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点[J]. 中国药

- 事, 2018, 32 ( 6 ) : 831-852.
- [9] Guideline on the Non-clinical Studies Required before First Clinical Use of Gene Therapy Medicinal Products[EB/OL]. ( 2008-11-01 ) [2020-12-20]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-studies-required-first-clinical-use-gene-therapy-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-studies-required-first-clinical-use-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf).
- [10] Guideline on the Quality, Non-clinical and Clinical Aspects of Gene Therapy Medicinal Products[EB/OL]. ( 2019-08-01 ) [2020-12-20]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy_en.pdf).
- [11] The European Commission. Guidelines on Good Manufacturing Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products adopted[S]. 2017.
- [12] EMA. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council[EB/OL]. ( 2007-11-13 ) [2020-12-20]. <https://www.legislation.gov.uk/eur/2007/1394/contents#>.
- [13] FDA. The Code of Federal Regulations-Title 21-Food and Drugs, 21CFR[EB/OL]. ( 2018-03-22 ) [2020-12-20]. <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-databases/code-federal-regulations-title-21-food-and-drugs#:~:text=Code%20of%20Federal%20Regulations%20-%20Title%2021%20-,for%20rules%20of%20the%20Food%20and%20Drug%20Administration>.
- [14] Aleksandra Baran-Kooiker, Marcin Czech, Coen Kooike. Multi-Criteria Decision Analysis ( MCDA ) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs-A Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development? [J]. *Frontiers in Public Health*, 2018, DOI:10.3389/fpubh.2018.00287 PMID:30374435.
- [15] Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J, et al. HTA Methodology and Value Frameworks for Evaluation and Policy Making for Cell and Gene Therapies[J]. *Eur J Heal Econ*, 2020, 1: 3.

( 收稿日期 2021年1月28日 编辑 王雅雯 )