欧盟先进疗法医药产品的医院豁免条款研究及对我国的启示Δ

王艺霏*,谢金平#,邵　蓉(中国药科大学药品监管科学研究院/国家药品监督管理局药品监管创新与评价重点实验室,南京　211198)

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)11-1285-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.01

摘　要　目的 研究欧盟先进疗法医药产品的医院豁免条款特点,为完善我国细胞和基因治疗产品的监管体系提供启示与建议。**方法** 通过文献研究及检索欧盟各成员国官网,从"非常规"定义、生产质量标准、药物警戒要求方面比较各成员国适用和实施医院豁免条款的差异,分析医院豁免条款在实践中可能存在的问题,并结合我国细胞和基因治疗产品的监管现状提出政策建议。**结果与结论** 欧盟医院豁免条款为罕见病、缺乏有效治疗或更好治疗方案的患者提供了获得新治疗方法的机会,有效提高了患者用药的可及性。但欧盟各成员国针对医院豁免条款的规定存在一定差异,譬如部分成员国未明确界定"非常规"情形,各个成员国在生产质量标准及药物警戒要求方面不同。医院豁免条款在实施过程中也存在信息透明度不高、缺乏一定的限制条件等问题。结合我国细胞和基因治疗产业的发展及监管现状,建议我国在"非常规"情形下探索低风险细胞和基因治疗方法的临床转化应用,并从生产质量标准、药物警戒要求等方面加强对临床转化应用疗法的管理;应当进一步规范研究者发起的临床研究,并注意平衡临床应用与药品注册上市的关系,引导我国细胞和基因治疗产业持续健康发展。

关键词　先进疗法医药产品;医院豁免条款;细胞和基因治疗;研究者发起的临床研究

Study on hospital exemption clause of advanced therapy medicinal products in EU and its enlightenment to China

WANG Yifei, XIE Jinping, SHAO Rong (Institute of Regulatory Science for Medical Products, China Pharmaceutical University/NMPA Key Laboratory for Drug Regulatory Innovation and Evaluation, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the hospital exemption clause of advanced therapy medicinal products in the EU, and to provide policy recommendations for improving the regulatory system of cell and gene therapy (CGT) products in China. **METHODS** Through literature review and investigation of the official websites of EU member states, this study compared the differences in the application and implementation of the hospital exemption clause among member states from the perspectives of "non-conventional" definition, manufacturing standards, and pharmacovigilance requirements; the potential issues of hospital exemption clauses in practice were analyzed to propose policy recommendations based on the regulatory status of CGT in China. **RESULTS & CONCLUSIONS** EU has provided patients with rare diseases, who lack effective treatment or better therapy plans, with the opportunity to obtain new treatments through the hospital exemption clause, which has effectively improved the accessibility of medicines for patients. However, there still are certain disparities in the provisions of hospital exemption clause among EU member states. For instance, some member states have not explicitly defined "unconventional" circumstances; each member state has different requirements regarding production quality standards and pharmacovigilance requirement. Additionally, in the practical implementation of hospital exemption clause, issues such as poor transparency of information and a lack of certain restrictive conditions persist. Therefore, considering the current landscape and regulation of China's CGT, it is recommended that China explore the clinical translational application of low-risk CGT in "unconventional" situations, strengthen the management of clinical translational application in terms of production quality standards and pharmacovigilance requirement. At the same time, it is necessary to further standardize the investigator initiated trials, and pay attention to the balance between clinical application and drug registration and marketing, thereby guiding the sustained and healthy development of China's CGT.

KEYWORDS　advanced therapy medicinal products; hospital exemption clause; cell and gene therapy; investigator initiated trials

近年来,细胞和基因治疗(cell and gene therapy, CGT)已成为生命科学研究的前沿方向,是未来医学的发展趋势,且CGT产品具有技术迭代快、创新潜力巨大、产品作用机制复杂等特点[1]。目前,全球已有多款CGT产品上市,有关CGT的临床研究数量也呈爆发式增长。

Δ **基金项目** 中国药品监督管理研究会研究课题(No.2023-Y-Y-001)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规。E-mail: wyf18041292276@163.com

\# **通信作者** 讲师,硕士生导师,博士。研究方向:医药政策与法规。E-mail:15151870834@163.com

各国政府均认识到了CGT产业的广阔应用前景，给予其高度重视，出台了相关政策文件支持其发展[2-4]。但与此同时，产业的迅猛发展给药品监管机构带来了新的挑战，如何在患者用药可及的同时确保用药安全已成为重要的议题。欧洲药品管理局（the European Medicines Agency，EMA）作为药品监管的先驱者之一，将满足一定标准的CGT产品归为先进疗法医药产品（advanced therapy medicinal products，ATMPs），主要包括基因治疗药物、体细胞治疗药物、组织工程产品及以上三者与医疗器械的组合产品。欧盟要求所有ATMPs必须通过集中审批上市程序进行上市许可，但*Regulation（EC）No 1394/2007*法规（以下简称"ATMP法规"）对其提出了"医院豁免"（hospital exemption，以下简称"HE"）条款，即在医疗需求未得到充分满足且没有其他治疗方法的情况下，允许在指定医疗机构向患者提供未经上市许可的ATMPs进行治疗，这为临床急需患者提供了新的治疗机会，提高了患者用药的可及性。基于此，本文通过文献研究及检索欧盟各成员国官网，立足于欧盟ATMPs的HE条款，进一步研究欧盟典型成员国在适用和实施HE条款过程中的差异，分析HE条款在实践中可能存在的问题，为完善和优化我国CGT产品的监管体系提供启示和建议。

1 欧盟ATMPs的监管及许可流程

1.1 欧盟ATMPs监管的总体情况

鉴于ATMPs的特殊性及复杂性，EMA成立了先进疗法医药产品委员会（Committee for Advanced Therapies，CAT），专门对ATMPs的上市许可申请进行科学审评，包括产品生产要求、技术要求、获准上市的程序、临床试验要求等，并对产品的安全性和有效性、分类确定以及风险管理等方面提出相关建议。

针对ATMPs，欧盟相继出台了一系列相关的法规及政策。2004年，欧盟颁布指令*Directive 2004/23/EC*，为人体组织和细胞捐赠、获得、筛选、处理、保存、贮藏和配送制定了质量和安全标准；2006年，欧盟又先后颁布2个技术指令，即*European Directive 2006/17/EC*和*European Directive 2006/86/EC*，其分别对人体组织细胞的捐赠、采集与检测技术、人体组织细胞的可溯源技术标准、副作用警告与处理等技术要求进行了规范；2007年，欧盟在整合之前相关法规后，颁布了ATMP法规并成立了CAT。此外，欧盟在EMA官网出台了20余项指南文件，内容涵盖ATMPs的方方面面，如非临床和临床研究、上市注册咨询、生产质控、风险管理、载体管理、环境保护、包装标签、有效性测试等事项，对ATMPs整个生命周期的各个环节都给予了详尽而充分的指导，并保持不断更新。

1.2 欧盟ATMPs的许可流程

对于拟投放整个欧盟市场的ATMPs，欧盟建立了集中上市许可程序，要求所有ATMPs需获得集中上市授权，其上市前的监管标准与其他药品相同。在集中审评程序中，由CAT对产品安全性、有效性及质量信息进行评估，然后将相关建议交送至人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use，CHMP）。CHMP依据CAT提供的信息提出是否批准上市的建议，并由EMA整理后交送至欧盟，由欧盟做出最终决定。与其他药品一样，ATMPs上市后仍需持续监测和评估其安全性和有效性，相关工作由药物警戒风险评估委员会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee，PRAC）负责[5]。此外，欧盟的4种新药加快审评审批政策同样适用于ATMPs，分别为附条件批准（conditional marketing authorization，CMA）、特例批准（exceptional circumstance marketing authorization，EMA）、加速审评（accelerated assessment，AA）、优先药物（priority medicines，PRIME）。4种加速审批程序之间无排斥关系，可以同时采用多个加快审评审批程序加速新药的上市[6-7]。

除采用集中审评程序授权ATMPs外，欧盟相关法规还设置了HE条款，授权欧盟成员国主管当局批准使用未经上市许可的ATMPs。从适用条件来看，欧盟HE条款主要针对罕见病患者及缺乏有效治疗或更好治疗方案的患者，旨在为他们提供一种获得新治疗的机会；同时，其还针对一些商业价值低以及商业开发风险高的ATMPs，旨在激励欧盟各学术机构对先进疗法的创新，并以较低的成本促进不受制药企业关注的疾病产品的研发[8]。欧盟ATMPs的许可流程见图1。

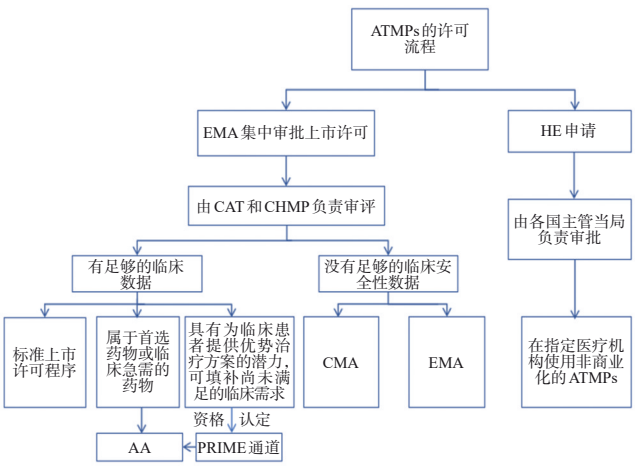

图1 欧盟ATMPs的许可流程

2 欧盟ATMPs的HE条款

2.1 HE条款的适用情况及要求

欧盟在指令*2001/83/EC*第3（7）条和ATMP法规第28（2）条中对ATMPs的HE条款适用的情况及要求作出以下规定：（1）在非常规条件下，按照特定质量标准生产制备；（2）在某个成员国的指定医院中使用，并且由1个医生单独负责；（3）针对特定患者制定个性化的医疗处方。

ATMP法规还提到，使用HE条款下的ATMPs需要获得成员国主管当局授权，并由该成员国确保获批的HE-ATMPs（即通过HE条款批准的ATMPs）与欧盟集中授权上市的ATMPs遵循相同的药品质量、可追溯性和药物警戒要求，以保障HE-ATMPs符合特定的质量标准；同时，HE-ATMPs不能进行批量生产，只能在具体和限制性条件下非常规使用，并且禁止进出口。

2.2 典型成员国HE条款的规定差异

虽然欧盟在指令*2001/83/EC*和ATMP法规中定义了HE条款的基本要求，但如何在各国实施HE条款由各成员国自行决定，这导致HE条款在欧盟各成员国中的实施方式有所不同[9]。在后文中，笔者将从“非常规”定义、生产质量标准、药物警戒要求3个方面比较各成员国在适用和实施HE条款过程中存在的差异。

2.2.1 “非常规”定义

尽管一些欧盟成员国将HE条款的内容纳入到了国家立法中，要求HE条款许可的产品必须满足“非常规”的条件，但大多数成员国主管当局并未对“非常规”条件作出明确规定。目前，只有德国、英国、荷兰在法律中对“非常规”进行了定义。

在德国，“非常规”被定义为生产规模小和使用数量少，但对于“非常规”到“常规”之间的转变并没有明确的数量来界定，主要取决于产品的适应证、发展状况以及风险效益的分析情况。英国药品和医疗保健产品监管局表示，提供一个简单的数字公式来划定“常规”和“非常规”生产之间的界限是不可行的，但会将产品生产的规模和频率作为考虑指标。荷兰也尚未通过具体的数量来界定“非常规”，仅将以自体细胞和非自体细胞制备的ATMPs以及小规模制备的ATMPs定义为“非常规”。

2.2.2 生产质量标准

欧盟ATMP法规规定，HE-ATMPs必须按照特定质量标准制造，这些标准与集中授权的ATMPs规定的质量标准相同。欧盟在2017年发布了针对ATMPs的《药品生产质量管理规范》（*Good Manufacturing Practice of Medical Products*，GMP），部分成员国主管当局对HE-ATMPs的生产质量标准也进行了规定。目前，欧盟成员国普遍要求生产HE-ATMPs的企业或医院必须持有药品生产许可证。HE-ATMPs可以由持有药品生产许可证的许可持有人自行生产，也可以委托获得药品生产许可证的生产商生产。例如德国、荷兰、英国、瑞典和西班牙等国家的药品生产许可证可以颁发给医院或药品委托加工制造商，HE-ATMPs的生产可以在医院中进行也可以不在医院中进行。但法国要求药品的生产与使用必须严格分开，医院不可以自行生产药品，HE-ATMPs只能由取得授权的制造商生产。

意大利、西班牙、瑞典和法国等国家都要求HE-ATMPs的生产遵循欧盟针对ATMPs的GMP[10]，但也有部分国家针对HE-ATMPs生产之后的放行设置了特殊标准要求。例如，荷兰强调要设置质量受权人（qualified person，QP）对HE-ATMPs进行放行和验证；在英国，可以不设置QP对HE-ATMPs进行放行，但需要配备1名质量控制员对其进行放行活动，验证其生产是否符合GMP要求。

2.2.3 药物警戒要求

欧盟要求各成员国应确保HE-ATMPs的药物警戒与获得上市许可的ATMPs保持一致[11]，但各成员国对此仍缺乏统一的标准和要求。在德国，获批HE-ATMPs的许可持有人应按要求建立一个质量管理体系的药物警戒系统和风险管理计划，此外，还需要定期提交HE-ATMPs的年度报告和安全报告。英国要求使用HE-ATMPs的临床医生/执业医师记录所有不良反应，并向国家主管部门报告严重不良反应。西班牙要求HE-ATMPs需严格遵循药物警戒的相关规定，由被授权许可的医疗机构负责建立药物警戒系统，同时需要设置1名药物警戒联系人，通过电子系统与西班牙主管当局保持联系。荷兰、瑞典和意大利的要求则更为严格，其规定应配备专门负责报告的人员对HE-ATMPs进行安全监测，并向国家主管部门报告所有不良事件，同时要定期更新安全报告，对HE-ATMPs的风险管理体系进行有效性评价。

2.2.4 欧盟各成员国HE条款的特点总结

总体来看，欧盟大多数成员国对HE条款都进行了不同的限制并提出了不同的要求，以进一步保障患者用药的安全性。在“非常规”定义方面，只有德国、英国、荷兰对其进行了相关定义，而多数成员国并未用患者使用的数量或产品生产的数量来对“非常规”进行限制。其原因可能在于HE-ATMPs的使用频率取决于适应证的流行程度、药品生产难度等各种因素。比如在某一特定年份，HE-ATMPs的患者使用数量或产品生产数量超过了规定的门槛，但该产品在其他方面仍然符合“高度个体化治疗”的条件，那么硬性的数量限制条件可能会影响主管部门对HE-ATMPs的判断。

欧盟各成员国强调HE-ATMPs的生产质量标准、药物警戒要求要与集中授权的ATMPs的标准或要求等同。在生产质量标准方面，HE-ATMPs的要求与ATMPs一致，可以由许可持有人自行生产也可以委托生产。如果ATMPs要求生产与使用严格分开，只能由授权的生产商生产，那么HE-ATMPs的生产也需要同样遵循该要求。对于HE-ATMPs生产后的放行，个别成员国则有更高的要求，需设置QP进行放行和验证。在药物警戒方面，各成员国之间可能会在报告方式、报告格式和数据的处理等细节上出现差异（如部分国家要求药物警戒专员来专门负责该项工作，或要求建立药物警戒系统和实施风险管理计划），但其目的都是强调要建立HE-ATMPs的药物警戒系统。

2.3 欧盟HE条款存在的问题

欧盟HE条款给予了申请人和监管机构足够的灵活性，并且为某些重病患者和罕见病患者提供了一种获得新治疗方法的机会。但在实践中，由于欧盟各成员国对HE条款的实施方式不同，对某些方面的重视程度也不相同，HE条款的实施仍然面临一些问题和挑战。

2.3.1 欧盟各成员国对HE条款缺乏统一规定

目前，欧盟各成员国对HE条款的规定和实施要求并不一致，缺乏明确、统一的立法规定。根据前文所述，针对HE条款，各成员国在“非常规”定义、生产质量标准、药物警戒要求方面存在差异。此外，在许可持有人方面，一部分成员国要求HE-ATMPs的许可持有人为医疗机构或制药企业，而另一部分成员国则要求许可持有人仅限于医院。例如，在德国，许可持有人多为小型的生物技术公司；而在西班牙，许可持有人仅限于医院，制药企业研发的ATMPs必须通过EMA集中程序申请上市许可授权。在HE条款实施方面，为防止HE条款的实施破坏ATMPs的销售市场，避免给寻求新药开发和药品即将上市的公司带来竞争，一部分欧盟成员国在相关法令中规定，如果已有相同或相似适应证药品获得上市许可的不可再批准HE-ATMPs，但另一部分成员国并未对此进行明确规定。

2.3.2 HE-ATMPs信息缺乏透明度

欧盟各成员国对公布的HE-ATMPs的描述信息差异很大，法国、意大利、英国等国家只披露了HE-ATMPs许可持有人及产品类型的基本信息，而西班牙和德国对产品细节及适应证提供了进一步的描述。此外，在使用HE-ATMPs的过程中，欧盟各成员国没有对已批准产品的后续临床数据收集作出具体要求，但该要求其实对其中涉及的利益相关者非常重要。对于临床医生来说，系统地收集该类信息可以对产品进行持续管理和跟进，确保产品的质量及其安全性和有效性；对于制药公司来说，通过公开的数据可以发现商业机会，更好地规划市场准入方向；对于患者来说，通过公开的数据可以进一步了解新的、潜在的治疗选择以及产品的治疗效果，充分了解自身的治疗方案，确保HE条款的相关程序与临床试验的程序保持一致，从而减少担心及怀疑。

2.3.3 HE条款缺乏一定条件限制

欧盟HE条款并非为药企提供另一种上市途径，而是考虑到在尚无其他有效治疗药物或更好治疗方案的情况下，为临床急需的少数重病患者提供一种新的治疗选择，以防止其出现生命危险。欧盟曾在2014年就提出警告，表示HE条款不可被用作绕过集中授权程序进入市场的替代途径；若HE条款的使用不加以限制，可能会对上市许可持有人的利益产生负面影响[12]。例如，当市场上同时存在相同或相似适应证的HE-ATMPs和经集中审评上市的ATMPs时，会导致两种产品之间出现竞争。与HE-ATMPs相比，集中审评上市的ATMPs因研发成本高，价格也相对较高，存在竞争劣势，不管是医生还是患者均更愿意使用价格更低的HE-ATMPs，而减少对ATMPs的使用，这可能会严重打击制药企业研发药物的积极性。

2.4 HE-ATMPs使用的实例分析

目前，已有部分欧盟成员国批准了HE-ATMPs在指定医院供特定临床患者使用。如西班牙药品和健康产品管理局在其网站上公开了2款获批的HE-ATMPs及相关细节信息（表1），分别为自体骨髓间充质干细胞NC1和嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy，CAR-T）产品ARI-0001，供马德里Puerta de Hierro医院和巴塞罗那Clínic医院的特定患者使用[13]。其中ARI-0001是欧盟第一个从实验室开发到临床使用的CAR-T产品，也是第一个在集中审评授权途径之外获得政府授权的CAR-T产品。

表1 西班牙获批的2款HE-ATMPs的相关信息

名称	HE授权持有人	批准时间	适应证	临床试验开展情况
自体骨髓间充质干细胞NC1[血浆细胞悬液中含有(100~300)×10^6个细胞]	马德里Puerta de Hierro医院	2019-01-29	适用于慢性创伤性脊髓损伤后遗症的成年（≤65岁）患者，或在背侧或腰部出现不完全脊髓损伤的成年（≤65岁）患者	(1)针对脊髓完全损伤的患者，开展了一项前瞻性、单中心、非随机、非对照的临床试验，有12例患者接受治疗；(2)针对脊髓不完全损伤的患者，开展了一项前瞻性、单中心、非随机、非对照的临床研究，有10例患者接受治疗
CAR-T产品ARI-0001[输液分散体中含有(0.1~1)×10^6个细胞]	巴塞罗那Clínic医院	2021-02-01	适用于25岁以上复发或难治性(R/R) CD19+急性淋巴细胞白血病的患者	开展了一项单臂、多中心、开放标签的Ⅰ期临床试验，共纳入58例患者

这2款HE-ATMPs针对的适应证在临床上都暂无其他有效的治疗策略，迫切需要进一步的治疗手段来改善患者的生命质量和延长其生存时间，而HE条款为患者提供了新的治疗选择。此外，在治疗费用方面，西班牙国家卫生系统对这2款HE-ATMPs进行医保报销，且ARI-001的价格仅为西班牙市售CAR-T产品价格的1/3。

3 我国CGT的监管现状

CGT产业具有巨大的发展潜力和市场前景，我国重视其发展，出台了一系列鼓励和支持的政策文件。2019年，国家药品监督管理局启动“中国药品监管科学行动计划”，“细胞和基因治疗产品技术评价与监管体系研究”被纳入首批重点研究项目中；2021年，“干细胞及基因治疗产品评价体系及方法研究”被纳入第二批重点项目中。同时，许多地方（如北京、上海、天津、深圳等）的政府部门也制定了一系列加快生命科学前沿技术领域发展的方针和政策，大力支持CGT产业的发展[14]。

在CGT的监管方面，我国实行“类双轨、偏单轨”的管理模式，即主要以生物医药企业为主体发起药物临床试验（industry-sponsored clinical trial，IST），并提交药物

临床试验申请（investigational new drug application，IND）和新药上市申请（new drug application，NDA），由国家药品监督管理局负责审评审批；同时，以医疗机构为主体，在医疗机构开展的由研究者发起的临床研究（investigator initiated trials，IIT）由国家卫生健康委员会管理。基于CGT产品的特殊性，大多数企业会在研发初期开展IIT来初步评估产品的安全性和有效性，以加快产品的研发和上市。但目前IIT完成后并不能直接转化应用，只能转回药物临床试验申请路径。

在实践过程中，由于IIT和IST归属于2个不同的管理部门，二者的衔接仍存在一定问题，IIT的临床数据较难应用于后续的IST中。此外，相较于IST，IIT的开展过程仍不规范，存在以下不足：一是在IIT的临床试验方案、病例报告表、知情同意书和统计分析计划的设计上与IST存在明显差距；二是发起者的研究水平存在一定差异，医疗机构和申办方的资质没有统一要求，各研究中心的审核力度和管理能力有所不同；三是在收集IIT研究数据的过程中可能存在问题，数据的准确性、可靠性及完整性都存在一定的不确定性，医疗机构研究者缺乏合规意识；四是在法律规定方面，IST的研究过程和研究结果受药监部门严格监管，而IIT尚未建立明确的监管细则，管理尚不规范[15]。

4 欧盟经验对我国CGT产业发展及监管的启示

欧盟HE条款允许各成员国基于前期安全、有效的临床数据批准个别重症患者使用未上市的HE-ATMPs，而目前我国CGT产品在完成IIT后尚不能直接转化应用，只能通过药物注册上市后才能使用。这导致我国虽然开展CGT产品的IIT数量较多，但与其他发达国家相比，上市的CGT产品数量仍然较少，临床转化效率较低。因此，本文通过借鉴欧盟ATMPs的监管体系、HE条款政策，并结合我国CGT产业发展及监管现状，提出以下建议。

4.1 引入风险分级管理理念，对低风险CGT疗法在完成IIT后允许临床应用

目前，我国针对CGT产品及其疗法密集发布了多项指导原则，但暂未对其进行统一专门的范畴界定，针对不同风险类别的CGT产品及其疗法也尚未实施分类管理。因此，建议我国遵循风险管理原则，将开展IIT的CGT疗法分为低、中、高风险级别，并进一步明确不同风险级别CGT疗法的范畴。同时，建议基于欧盟HE条款经验，探索我国在“非常规”情形下低风险CGT疗法的临床转化使用，即在初步证实低风险CGT疗法的安全性和有效性后，允许其在指定医疗机构转化应用。此外，对于“非常规”的情形，应明确相关定义以及可以开展临床转化应用的具体情形。

4.2 从生产质量标准、药物警戒要求等方面强化对CGT产品临床转化应用的管理

针对HE-ATMPs，欧盟要求其生产质量标准、药物警戒要求等要与集中授权的ATMPs保持一致，以确保患者用药的安全性。基于此，建议我国从生产质量标准、药物警戒要求等方面加强对CGT产品临床转化应用的管理。在生产质量标准方面，要求临床转化应用的CGT产品严格遵守GMP的基本原则和要求，加强对临床转化应用疗法的质量管理。在药物警戒方面，建议建立全生命周期的药物警戒系统，通过设置药物警戒专员来负责收集临床所有的不良事件，有效地实施风险控制措施，以最大程度降低患者用药过程中可能出现的风险。

4.3 出台IIT的监管细则，提高IIT的管理水平

欧盟的HE-ATMPs仅限于在指定医疗机构中使用，大部分的早期临床试验数据都来源于医疗机构发起的IIT。欧盟的IIT采取和IST统一的监管系统，要求必须向所在成员国主管当局递交临床研究申请，且IIT与IST遵循相同的监管要求和细则。近几年，我国开展的IIT数量与美国的差距正不断缩小。根据ClinicalTrial网站（https://classic.clinicaltrials.gov/）注册的IIT数量信息，2014年我国开展的IIT数量仅为美国的1/15，而到2022年3月中旬，我国开展的IIT数量约为美国的1/6[16]。但在实践过程中，我国IIT的开展仍存在一定挑战和不足，需进一步完善和优化。对此，建议我国结合《药物临床试验质量管理规范》、GMP等相关法规要求，从国家层面加强对IIT的监管，出台相关监管细则来统一规范IIT，确保IIT从立项到伦理审查的每一个步骤都符合要求、科学可靠。此外，医疗机构作为IIT质量管理的责任主体，应对IIT进行严格监管，并提升全程质量评估与综合监管能力，促进IIT获得高质量数据。

4.4 平衡临床应用与药品注册上市的关系，做好IIT与IST的衔接

所有CGT产品原则上都应在通过注册上市路径后使用，虽然在“非常规”情况下，可以探索低风险的CGT疗法在医疗机构为临床急需的重症患者转化使用，但仍需从使用条件、使用频率、医保支付等方面进行严格限制，以平衡临床转化应用与药品注册上市两者之间的关系。从IIT与IST的衔接来看，IIT用于支持IND的路径相对畅通，但用于支持NDA仍然面临一定挑战。对此，建议参照国家药品监督管理局药品审评中心发布的《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》，明确CGT产品IIT与IST衔接的总原则和具体要求，做好IIT与IST的衔接；在工艺和质量一致、临床研究合规及数据完整的前提下，IIT可作为支持性证据用于后续药品注册申请。

5 结语

CGT作为全球生物医药未来发展的重点方向，在许多传统治疗无效的严重或难治性疾病领域（如恶性肿瘤、遗传性疾病和器官损伤等）展示出了较大的应用潜力。相较于传统医药工业，CGT的监管面临更复杂的问

题，在产品的开发和监管过程中存在诸多挑战。目前，我国CGT产品发展迅速，相关的临床研究数量快速增加，但其在转化应用和产业化方面还存在很大的瓶颈。通过借鉴欧盟HE条款的成熟监管经验和思路，并剖析其制度的优势后，建议我国在证实前期IIT结果安全、有效的基础上，探索医疗机构使用经过安全有效性验证的低风险CGT疗法，从而为临床急需的重病患者提供新的治疗手段，提高患者用药可及性，同时进一步完善我国CGT产品的监管体系。

参考文献

[1] 高建超，韦薇，张旻，等. 细胞和基因治疗产品监管科学研究进展和展望[J]. 中国新药杂志，2022，31(2)：105-108.
GAO J C，WEI W，ZHANG M，et al. Progress and prospect of regulatory science in cell and gene therapy products[J]. Chin J N Drugs，2022，31(2)：105-108.

[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.
YU G J，WU Y F，WANG K，et al. Comparison of international supervision of cell and gene therapy products and its enlightenment to China[J]. China Food Drug Adm Mag，2019(8)：4-19.

[3] 陈云，邹宜諠，邵蓉，等. 美国干细胞产业发展政策与监管及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志，2018，49(12)：1733-1741.
CHEN Y，ZOU Y X，SHAO R，et al. The research and enlightenment about development policy and regulation of American stem cell industry[J]. Chin J Pharm，2018，49(12)：1733-1741.

[4] 王晶，鲁爽. 美国和欧洲细胞和基因治疗产品加快审评审批政策概况及对我国的启示[J]. 中国新药杂志，2023，32(24)：2441-2446.
WANG J，LU S. Overview of accelerated assessment and approval policies for cell and gene therapy products in the United States and Europe and its implications for China[J]. Chin J N Drugs，2023，32(24)：2441-2446.

[5] European Medicines Agency. How the committees work[EB/OL]. [2023-12-20]. https://www.ema.europa.eu/en/committees/how-committees-work.

[6] PIGNATTI F，ARONSSON B，GATE N，et al. The review of drug applications submitted to the European Medicines Evaluation Agency：frequently raised objections，and outcome[J]. Eur J Clin Pharmacol，2002，58(9)：573-580.

[7] 任晓星，史录文. 中美欧新药上市加快审评审批政策研究[J]. 中国新药杂志，2020，29(9)：961-971.
REN X X，SHI L W. A policy study on NDA/BLA expedited pathways in China，US and EU[J]. Chin J N Drugs，2020，29(9)：961-971.

[8] Cuende N，Ciccocioppo R，Forte M，et al. Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products[J]. Cytotherapy，2022，24(7)：686-690.

[9] Coppens D G M，Gardarsdottir H，Bruin M L D，et al. Regulating advanced therapy medicinal products through the hospital exemption：an analysis of regulatory approaches in nine EU countries[J]. Regen Med，2020，15(8)：2015-2028.

[10] Hills A，Awigena-Cook J，Genenz K，et al. An assessment of the hospital exemption landscape across European Member States：regulatory frameworks，use and impact[J]. Cytotherapy，2020，22(12)：772-779.e1.

[11] European Parliament，Council of the European Union. Regulation（EC）No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency[EB/OL]. (2022-01-28) [2023-12-20]. https://eur-lex. europa. eu/eli/reg/2004/726/oj.

[12] 陈云，李珊珊，邵蓉，等. 欧洲前沿疗法药物的监管、审批及其启示[J]. 中国新药杂志，2020，29(15)：1681-1690.
CHEN Y，LI S S，SHAO R，et al. Supervision and approval of advanced therapy medicinal products in European and its inspirations[J]. Chin J N Drugs，2020，29(15)：1681-1690.

[13] AEMPS. Autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada[EB/OL]. [2023-12-20]. https://www. aemps. gob. es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/?lang=en#aemps.

[14] 王广基，王越，李洁，等. 国外细胞治疗产品监管体系介绍及对我国的启示[J]. 中国食品药品监管，2023(9)：6-13，166-167.
WANG G J，WANG Y，LI J，et al. Introduction to the regulatory system of cell therapy products abroad and its enlightenment for China[J]. China Food Drug Adm Mag，2023(9)：6-13，166-167.

[15] 白桦，张抒扬. 研究者发起的临床研究用于支持新药研发面临的挑战[J]. 中国肺癌杂志，2022，25(7)：511-516.
BAI H，ZHANG S Y. Challenges of investigator-initiated clinical trials to support the new drug development[J]. Chin J Lung Cancer，2022，25(7)：511-516.

[16] 李会娟，苑杰，武阳丰. 研究者发起的临床研究中常见伦理问题及监管考量[J]. 医学与哲学，2022，43(7)：6-10.
LI H J，YUAN J ，WU Y F. Common ethical issues in investigator-initiated clinical studies and regulatory considerationst[J]. Medicine & Philosophy，2022，43(7)：6-10.

（收稿日期：2024-01-05　修回日期：2024-04-30）

（编辑：林　静）