

## IFPMA 意见书： 先进疗法产品的国内试验

### 前言

先进疗法产品 (ATMP) 是指基于细胞、基因或组织的药物。它们为疾病和伤害的治疗提供了突破性的新机会。监管要求尚未追上 ATMP 创新进步的步伐。因此，ATMP 在国际市场上受到各种方式的监管，在许多情况下缺乏具体的监管。在这些新型疗法的具体考量未得到确认的情况下，针对传统生物制品的现有国内试验要求可能适用。

本意见书讨论了 ATMP 的细节问题，指出传统的国内试验具有挑战性，概述用于检测潜在问题的现有控制策略，提供免除国内试验而不影响产品安全性、质量和疗效且符合要求的建议 - 即通过从有成熟的国家监管机构 (NRA) 的国家取得产品认证。

### 关键信息

- 与传统生物制品相比，ATMP 可能具有更小的批次规模、更低产量、更短保质期，需要更快周转时间，具有不同的配送模式、储存条件和特定且复杂的分析方法。鉴于这些差异，所有利益相关者需要转变观念模式。
- 考虑到 ATMP 的批次规模较小，试验样品的消耗与批次规模不成比例，并且与目前可用于患者治疗的材料进行竞争。
- 国内试验不必要地延迟患者对产品的可及性，在疾病出现进展的情况下可能导致患者无法获得产品。
- ATMP 的国内试验极具挑战性（例如，当药物是直接向治疗中心供货时）或不完全有代表性（即，为个性化产品或患者套件单独包装和配送的附加样品）。
- 应当强化现有信赖路径，以实现及时、可预测的 ATMP 注册和进口程序。信赖成熟 NRA 的检验和批准对于优质药品实现可靠的全球供应至关重要。
- NRA 应当引入适当程序，为在经过成熟 NRA 稽查、符合 GMP 要求的厂家生产的产品免除国内试验。
- 对于在经过成熟 NRA 稽查、符合 GMP 要求的厂家生产的产品，NPA 应当认可其制造商签发的分析证书 (CoA)。

\* 成熟 NRA 是指严格监管机构 (SRA) [1-3]。WHO 发布的 SRA 列表请参见此处。  
一旦 WHO 列名机构 (WLA) 系统完全实施，术语 WLA 将会取代术语 SRA。

## 不确定性的影响

在很多市场中缺乏 ATMP 具体监管给监管批准和进口试验要求所需的要求带来不确定性。

全球只有少量地区对 ATMP 有监管架构，在这些地区，一般认为进口试验通常不可行。这些市场不要求进口试验（例如巴西）或是采用灵活的方式（例如欧盟 [4]）。具体而言，欧盟承认，在 GMP 相互承认协议 (MRA) 缺位的欧盟以外地区确实需要依赖于实施的管控，并陈述了以下例外条件：1) 产品数量有限或 2) 保质期短且正在 GMP 认证工厂进行第三国试验 [4]。

与传统医药产品的试验要求相比，灵活的 ATMP 试验要求定义是一项重大改进。但是，应该注意的是，（个案）决策的自由裁量性质在注册程序结束之前都会导致不确定性。此类不确定性会妨碍申请人准备商业供应，例如

提升试验能力、供应和验证产品特定仪器的资格、实现技术转移或预测和生产试验材料（例如，标准品、对照溶液）。

## 增加国际信赖

越来越多国家 / 地区在整个产品周期（监管审核、检验、上市后变更）中采用不同的信赖方法。

其他信赖示例包括基于风险的方法，即 NRA 申请加速新药的上市许可和患者供应。基于这些所谓的信赖路径，通过信赖或认可其他国家 / 地区的先前审核来加快产品批准，例如成熟 NRA 或 ICH 国家 / 地区 [5-8]。

WHO 通过发表以下声明支持此类方法 [9]：“在决定申请特定产品分析之前应先进行品质低劣风险的评估。例如，如果生产厂已经符合 GMP 指导原则，制造商处于正在申请国际标准的 NRA 的常规监管之下，且没有明确的原因要求对产品进行额外试验（例如质量投诉或在配送和储

存期间怀疑质量劣化）。则制造商的批分析证书可用于指示产品的质量。”因此，WHO 提出，所有 NRA 应采用信赖方法并作为监管业务的组成部分 [10]。

信赖成熟 NRA 的检验和认证对于优质药品实现可靠的全球供应至关重要 [4]。

## 结论

对于患有危及生命的遗传疾病的患者而言，ATMP 已经取得了积极成果。

认识到这一转换疗法潜力，还需要承认对这种新型药物需要转变模式。尽管与传统产品有诸多相似，但是还需要单独考虑 ATMP 的细节问题（在附件中进一步说明）。一些 NRA 已经淘汰或降低了传统产品的进口试验要求。

真实数据表明，进口试验程序并不会给患者带来更多益处，前提是根据全球调和的生产和配送标准对产品进行不间断管控。

## 建议

- 通过信赖经过成熟 NRA 检验和批准的产品的制造商签发的分析证书 (COA)，可以在无需额外试验的情况下保证进口 ATMP 的质量。

成熟 NRA 的认可能够确保制造商：

- 提供证据（例如 GMP 证书）以证明产品生产、试验和储存 / 配送系统得到有效管控和验证；
- 已经实施 QMS 以保证合规性；以及
- 处于独立稽查和全球公认监督机构（例如成熟 NRA 或 PIC/S 成员）的常规监管之下，如 WHO 药品证书 (CPP) 程序所述 [11]

需要国际协作和信赖，进一步推动全球协调，共同目标是为患者提供安全有效的产品。大多数 ATMP 服务于（极）少数患者人群。鉴于其所有的固有挑战，ATMP 需要精简、有效且可预测的进口程序，以确保真实性、质量、适用性和注册合规性。需要灵活操作，以便等待的患者能够更快、更容易接受这些治疗。信赖成熟 NRA 的检验和认证受到强烈推荐。通过信赖其工厂已经过成熟 NRA 检验的制造商签发的 CoA，应当免除这些产品的进口试验。

## ATMP 因何而不同

### 背景

国内试验尤其适用于两个试验类别：(1) 注册试验，包括生命周期管理<sup>11</sup>和(2) 进口试验，在特定国家/地区传统医药产品（小分子、生物制品/生物技术和疫苗产品）仍然需要开展此类试验[12,13]。本意见书着重于进口试验，注册试验的其他考量将在专门章节中进行讨论。试验要求已经存在数十年，例如在欧盟始于1975年。在历史上，由于药品生产质量管理规范(GMP)/药品优良营销规范(GDP)监督和调控未调和且并非存在于所有区域，曾在法规中增加了重新试验要求。进口试验的进一步动机总结于表1中。实施进口试验是为了监测和确认成品被引入当地供应链时的质量，即检测仿造产品、确认产品仍然符合CoA和许可证要求，确保产品形象、疗效和安全性。

表 1. 改动自 [14] 的实施进口试验依据。

过去进口试验的动机	ATMP 的当前状态：过去进口试验动机的解决方式
GMP/GDP 监督和调控不够调和或明确	实施了协调的 GMP 和 GDP 指导原则，并且根植作为稳健的质量管理体系(QMS)的一部分。确立了 NRA（例如 MRA、MOU、CDA）和检验方案（例如 PIC/S）之间的法规监督和信息交换。因此，在整个供应链中借助于行业和监管机构的力量管控和保证供应产品的质量。
法规和实施程序的开发不完善	
对进口的品质低劣产品不信任	注册程序得到改进（例如 CTD 结构），并且可以查询到有关国外供应商的信息。  产品运输得到管控/监测，并且端到端可追溯性和序列化实施到位。装运系统资格认证解答了配送周期、时间表、持续时间问题（评估运输环境的力、条件和顺序、水平冲击和旋转面跌落、振动和按压）。  如今导致不信任的主要威胁是伪造药品，这无法通过注册或进口试验加以鉴别，而是通过监测试验或特定试验项目加以鉴别。
进行仿造产品检测的机会有限	采用标准的技术能力以用于快速、可移动地鉴别伪造产品的技术能力（例如近红外光谱法、NIR 和全球产品数据库）已实现标准化，且作为上市后监测活动的一部分。

CDA：保密协议；CTD：通用技术文件；MRA：相互承认协议；  
MOU：谅解备忘录；PIC/S：国际药品认证合作组织

<sup>11</sup> 本意见书中使用的术语“注册试验”是指试验连同注册程序（新注册、执照更新、产品线扩展、上市后变更）。

自从进口试验实施以来，NRA 与国际协调之间出现了显著趋同。例如，监管标准（例如 CTD 结构）、国际药品认证合作组织 (PIC/S) 和国际协调理事会 (ICH) 已被广泛采用。实施协调的 GMP 和 GDP 标准后，供应链中的产品质量得到管控和维持，并通过持续法规监督加以确认。越来越多国家 / 地区已经承认，与完全或部分免除国内试验的优势相比，进口试验的价值有限，这些国家 / 地区包括澳大利亚 [15]、巴西 [16]、中国 [17,18]、哈萨克斯坦 [19]、墨西哥 [20]、俄罗斯联邦 [21]、美国 [22] 和乌克兰 [22]。但是，在亚洲、欧洲和拉丁美洲的许多市场，这仍然是一项强制性要求。

## ATMP 的优势和唯一性

ATMP 让人们有希望解决先前无法医治的疾病，以及治愈患者而不是减轻症状。多个获批产品已在全球上市，并且临床试验的数量也在持续增长。正如任何新型和创新技术一样，ATMP 开发商也面临着许多监管挑战，其中之一就是进口试验。

ATMP 涉及非常多样化的模式和产品类型（图 1）。这些模式需要唯一的方法，可能不同于应用到更传统生物制药产品的方法。ATMP 是基于细胞、基因或组织的人用药品，具体而言：<sup>\*\*\*</sup>

- 体细胞治疗医药产品 (sCTMP，下文简称为 CT)：这些包含已被操作以改变其生物学特征的细胞或组织，或是预期未用于人体内相同的基本功能的细胞或组织。它们可用于治愈、诊断或预防疾病。
- 基因治疗医药产品 (GTMP，下文简称为 GT)：这些包含将产生治疗、预防或诊断效果的基因。其工作原理是在体内插入“重组”基因，通常用于治疗各种疾病，包括遗传疾病、癌症和慢性疾病。

两种类型的 GT 很好区分：直接将基因插入特定组织的细胞被称为**体内 GT**。**离体 GT** 包括人工培养细胞（例如干细胞）中的初始基因导入，然后再将这些细胞插入患者体内。

- 组织工程产品 (TEP)：这些包含已被修饰用于修复、再生或替代人体组织的细胞或组织。

除了上述定义，ATMP 还可基于患者人群和生产模式进行分类：(1) **备货型生产 (MTS)**（也称为现货产品）用于少量患者，以及 (2) **订货型生产 (MTO)**，用于单个患者（也称为个性化治疗）（图 1b）。

虽然 MTS 产品与传统生产计划更为相似，很大程度上将发明与预期的消费者需求相匹配，但是与传统产品相比存在模式转变。大多数 MTS ATMP 用于治疗罕见或超罕见疾病，意味着患者人群很小至非常小（罕见是指患病比例 < 5/10,000 [24]，超罕见是指患病比例 < 1/50,000 [25]）。这些加上其他固有供应差异，例如更小批次规模、更低储存温度要求和（在某些情况下）根据患者定制剂量（称为“配套采购”，即个性化包装），导致产品管理和区域分配方法大为不同。MTO 个性化产品根据订单生产；每个批次仅为单个患者生产，且仅可用于治疗特定患者，不允许出现错误或短缺。这两种产品分支的供应链要求有共同的特定特征，不同于传统产品。

<sup>\*\*\*</sup> 本意见书使用欧洲药品管理局的 ATMP 分类 [23]。本意见书全文使用缩写（细胞疗法，CT；基因疗法，GT；组织工程产品，TEP）。本意见书着重于 CT 和 GT；引入 TEP 是为了内容完整。



图 1. ATMP—需要特定考量的一类医药产品。(a) 患者供应模式：从患者角度看传统产品供应与 ATMP 供应之间的差异（改动自 Oh [25]）。(b) ATMP 分为三个大类：细胞疗法 (CT)、基因疗法 (GT) 和组织工程产品 (TEP)。根据生产模式，每个类别还可细分为 (1) 备货型生产 (MTS) 和 (2) 订货型生产 (MTO)。MTS：同种异体 CT 是用于治疗多个患者的单一来源细胞（供体）。存在供体细胞专用于某个患者的情况（相合供体场景）。体内 GT 产品用于治疗遗传疾病。同种异体 TEP 可用于治疗多个患者，例如成纤维细胞衍生真皮替代物。MTO：自体 CT 产品是指取患者的自体细胞并进行离体基因改造，然后再导入患者体内用于治疗。体内 GT 产品根据个人基因组专为单个患者生产，用于治疗该患者的特定疾病。自体 TEP 由患者的自体组织制成，例如用于修复软骨缺陷。

## 批次规模小和产品稀缺性考量

虽然批次规模可能各有不同，但一般来说 ATMP 批次规模显著小于传统产品（图 2）。

- 大部分 MTS 产品用于治疗罕见遗传疾病，每年仅需要为少数患者人群生产几个批次。这些少量产品需要配送至全球用于患者治疗；一个批次可能被进口到数个国家 / 地区。
- 即使增加生产批次，ATMP 生产能力也更小，导致批次规模小于传统产品。由于批次规模更小和固定分批抽样要求（例如，放行检验、稳定性、标准品和留存样品），导致可供患者使用的产品更少。
  - 对于 MTS 同种异体产品（相合供体场景）和 MTO 自体产品，起始材料取自供体或患者。患者材料非常稀缺或珍贵；取决于患者健康状况，材料量非常多变（离体细胞的扩展能力有限，或者基于给药要求有很低的“患者收益”）。需要评估每项抽样要求，以使可用产品和患者治疗最大化。
  - MTO 产品为单个患者生产一个批次。可用的产品数量有限，特别是对于多次给药方案。
- 许多 MTS 产品需要根据患者体重进行个性化包装（所谓的患者套件）。产品限制迫使一个患者套件组合了不只一个批次的产品（例如，一个患者套件可能由两个单独批次组成，以获得根据患者体重所需的治疗剂量）（图 3）。
- 传统产品生产的每批产量更高，因此进口试验消耗的单位数量带来的影响更小。考虑到 ATMP 批次规模较小，这些单位消耗数量可能与批次规模不成比例（图 2）。

## 时间是关键因素

时间对于 ATMP 的生产、配送和给药都很关键。ATMP 的治疗形式要求特定的储存条件，通常需在生产之后不久完成给药。建立和控制供应链，以快速将产品配送到患者手中。这些要求导致需要精简、有效且可预测的进口程序。

- **保质期**：ATMP 通常需要储存在超低温条件下（例如  $-70^{\circ}\text{C}$  或液氮蒸汽相中）以维持保质期。如果无法实现低温保存，且因此无法储存在超低温条件下，保质期可能太短无法进行进口试验（例如 Alofisel 在  $15-25^{\circ}\text{C}$  条件下的保质期为 72 小时 [27]），即运输至当地检测实验室、完成试验、数据物流。试验程序会耗尽剩余的产品保质期，可能影响患者侧的供应和可用性。
- **周转时间 (TAT)**：对于 MTO ATMP，总 TAT 是生产和治疗过程中的一个重要方面，对于整个过程都至关重要。只有在完成患者样本（例如血液、组织）采集之后才可启动生产，然后患者等待产品生产完成并配送到其手上。在“等待时间”内（例如，从采血到产品交付时间约为 3 到 5 周），患者的健康状况可能会恶化，患者可能无法再从治疗中获益，甚至未能接受治疗。重要的是，需要建立一致且可靠的 TAT 时间框架以管理其不确定性，并最大程度避免出现患者变得不符合治疗资格的情况。

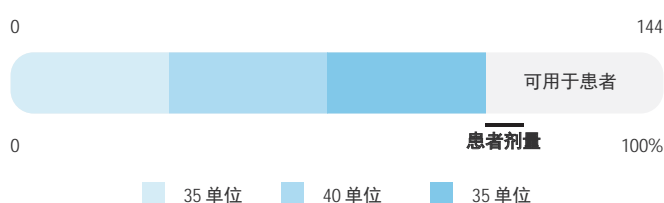
## (A) 传统生物制品 - 批量 50,000 单位



## (B) MTS GT - 批量 500 单位



## (C) MTO GT - 批量 144 单位



## (D) MTO CT - 批量 330 mL



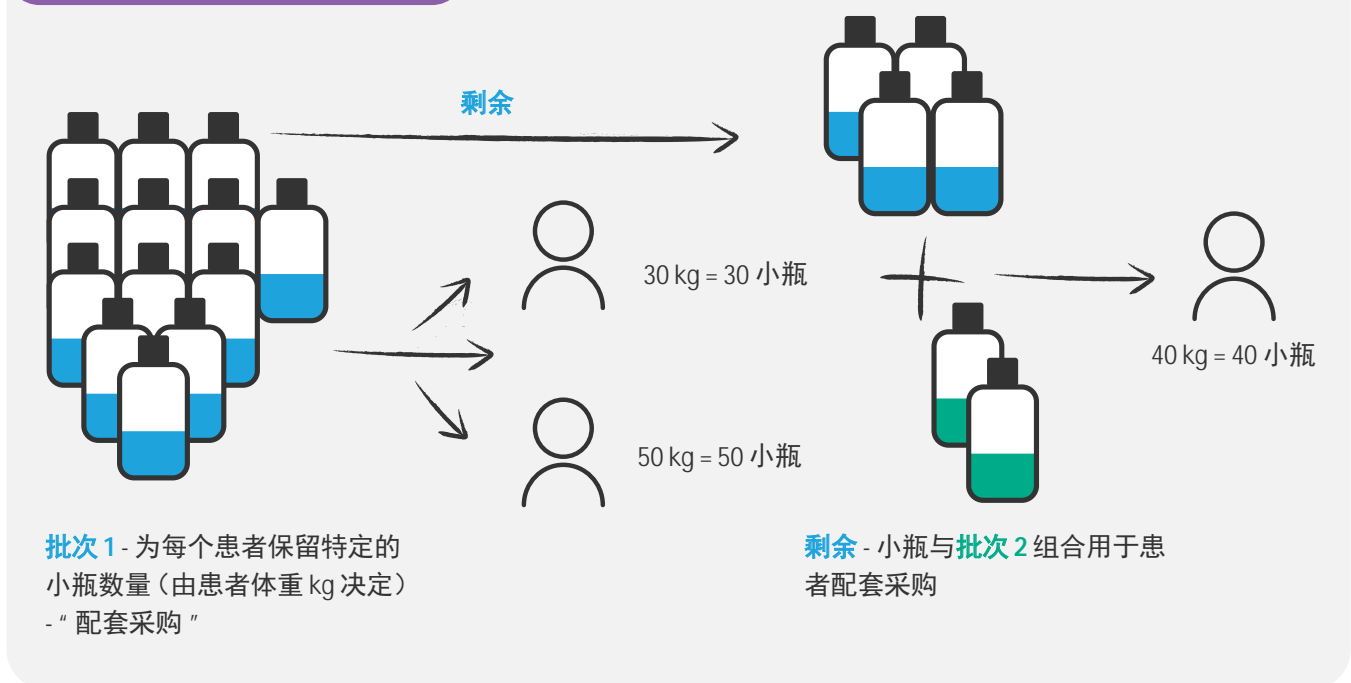
	(A) 传统产品	(B) MTS-GT	(C) MTO-GT	(D) MTO-CT
批次规模	50,000 单位 - 100%	500 单位 - 100%	144 单位 - 100%	330 - 404 mL (可变) - 100%
(1) 放行检验	80 单位 - 0.16%	16 单位 - 3.2%	35 单位 - 24%	50-60 mL <sup>c</sup> - 18%
(2) 参考 / 保留	160 单位 - 0.32%	32 单位 - 6.4%	40 单位 - 28%	
(3) 稳定性项目 <sup>A</sup>	600 单位 - 1.2%	160 单位 - 32%	不适用	不适用
(4) 国内试验 <sup>B</sup>	80 单位 - 0.16%	16 单位 - 3.2%	35 单位 - 24%	40 - 50 mL <sup>c</sup> - 15%
剩余单位	49,080 单位 - 98%	276 单位 - 55%	34 单位 - 24%	210 - 284 mL (67 - 70%)
可治疗的最大患者数量	16,360 <sup>D</sup>	9.2 <sup>E</sup>	1	1

<sup>A</sup> 抽样用于进行中的稳定性研究 (年度要求, 不是例行要求) <sup>B</sup> 每次额外的重新试验均需要使用相同的单位数量

<sup>C</sup> 在本示例中, QC 样品量必须已知且在 DP 填充之前制备成等分量; 不可以从 DP 袋抽样。取决于起始体积, 批次规模可变 (2-4 袋)。 <sup>D</sup> 假设患者体重为 80 kg (每个患者 3 个单位) <sup>E</sup> 假设儿科患者体重为 30 kg (患者套件包含 30 单位)

**图 2. ATMP 批次规模小于传统产品。** 此图提供了每个产品类别的典型批次规模。(a) 与传统产品例如单克隆抗体批次相比, 大多数 ATMP 的批次规模都更小。(b) 备货型生产基因疗法 (MTS GT); 在此示例中, 批次规模为 500 单位, 有固定抽样要求。因此, 可用于患者的产品量更少。(c) 订货型生产基因疗法 (MTO GT); 为单个患者生产, 批次规模更小 (在本示例中为 144 单位)。更小批次规模加上固定抽样要求, 导致每个批次可用于患者的产品数量非常有限。每个批次仅生产一次, 每个单位对于患者治疗都至关重要。(d) 订货型生产细胞疗法 (MTO CT) 批次高度多变, 且取决于患者健康状况和细胞生长能力。进口试验对个性化治疗来说不可行。





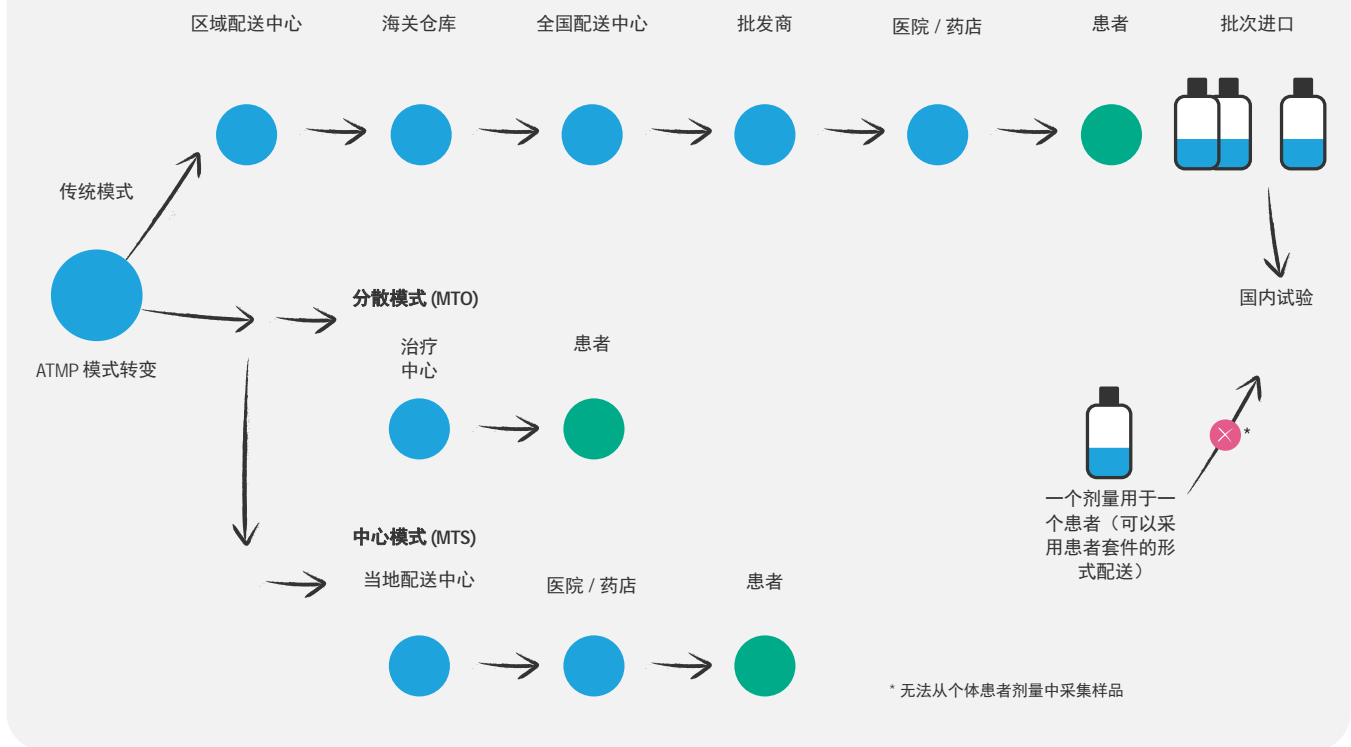
**图 3. 备货型生产 (MTS) 产品可能需要配套采购。** 患者套件按患者体重进行定义。必须将批次 1 剩余的单位数加上批次 2 才能为患者治疗提供足够的产品。

### 运输、配送和储存

ATMP 可能为单个患者生产，且 / 或需要配套采购（参见图 3）。为确保短 TAT 和患者特定配送，需要建立不同于传统产品的配送模式（图 4）。

- 在大多数情况下，ATMP 将不会从全国配送中心配送，而是从生产厂直接配送到治疗中心，跳过正常配送渠道。患者从处于制造商 / 许可证持有人全程监督之下的更短直接配送链中获益。此外，“订单到付款”信息系统完全且专为 ATMP 设计，消除了伪造 / 伪劣品的风险。
- ATMP 的稳定性通常要求在超低温下以冻结状态储存，要求接收机构（例如海关仓库、政府实验室）有适当的接收和储存程序以及合适的基础设施。
- 将批次分配到多个国家 / 地区。鉴于可使用这些产品进行治疗的患者数量相对较少，可能难以准确地预测产品的国家 / 地区需求。一个批次可能被配送到多个国家 / 地区，或者甚至从一个国家 / 地区重新分配到另一个国家 / 地区，导致一个批次可能需要进行多次试验，进一步耗尽可用于治疗患者的产品数量。

- 短保质期产品和短 TAT 要求直接配送至治疗中心，通过严格的供应链物流控制加以保证。进口试验可能需要额外干预，因为样品必须取自整数运输单位。这会增加温度偏移的风险（例如部分解冻），可能影响产品质量并因此导致产品被拒绝。产品补货不及时（产品限制和保质期短的情况下没有安全库存）。或者，附加样品可能需要从同一个批次中抽样，并单独包装和分配到试验中心。附加样品可能无法完全代表进口的产品，并减少可用于患者的产品数量。
- 对于 MTO 产品，无法抽样进行进口试验，或者抽样无法完全代表 MTS 患者套件：
  - MTO 自体产品供应链从采集患者样本（例如血液、组织、细胞、肿瘤活检）开始，然后产品被导回患者体内；
  - MTS 套件对应于个体患者体重。可能需要代表患者套件内所含全部批次的附加样品。



**图 4. ATMP 有不同于传统产品的供应链要求。** 传统产品采用的模式（在本示例中）是，产品首先被运输到区域配送中心、海关仓库，然后运输至全国配送中心、批发商，最后运输到医院或药店用于患者治疗。整个批次均遵循这个流程，并且存在为进口试验抽样的个体单位。相反，ATMP 可能是患者特定的，MTS 产品需要配套采购，而 MTO 产品用于单个患者，加上周转时间短，因此需要不同的配送模式。ATMP 将不会从全国配送中心配送，而是从专门的区域或国际中心直接配送到治疗中心，跳过正常配送渠道。无法从个体患者剂量中采集样品用于进口试验；可能需要单独的样品包。

### 进口试验的实施和执行

ATMP 需要非传统的分析技术，可能还需要实时放行检验，即对工艺中间体进行试验。此外，实施分析方法时通常需要较长的提前期以部署这些方法。

### 分析方法

- 用于传统生物制品的方法不够充分，需要其他技术（例如，光散射、分析型超速离心、测序技术），需要特定仪器设备和专业知识。
- 如果未同时进行适当的分析技术转移或使用了不同的设备，则方法在不同国家/地区的性能可能不一致，生成不同结果，导致需要调查确认无误后才可用于患者治疗。

### 产品限制

- 应最小化产品的任何使用，以确保有足够的产品可用于患者治疗。一般用于传统生物制品的样品量和试验持续时间可能不适用于 ATMP（特别是 MTO 产品）。
- 产品限制可能导致偏离药典样品量要求，或者新方法被明确作为合适的替代品（例如，快速微生物方法）。

### 中间产品的试验

- 并非所有试验都在成品水平进行，而是在不同的中间工艺步骤中进行。例如，CoA 试验可能在加入冷冻保护剂的最终配制之前进行，且无法在配送的产品上重复。
- 过程水平的实时放行检验 (RTRT) 可能适用于缩短 TAT，特别是对于保质期短的产品。

## 时间消耗

- 进口试验需要较长的方法建立时间和严格的产品放行规划。以进一步优化 TAT 和允许患者更快获得产品为目标的创新（例如，方法论、仪器）在不断地演化。进口试验损耗了创新受益，并且不必要地延误患者治疗。
- 实时数据表明，传统产品的方法建立和国内试验需要大量时间，可能延误患者评估 [12,13]。鉴于 ATMP 方法的特定性质，可以预料到这一问题进一步放大。

表 2 总结了本出版物中讨论的影响进口试验可行性的 ATMP 细节问题。

### 产品稀缺性

批次规模小限制了产品对患者的可用性。如果 MTS 产品需要进口试验，这对供应产生直接影响；需要消耗批次中不成比例的数量用于试验。MTO 产品生产的进口试验不可行；着重点应放在患者治疗上，且所有抽样应被局限在生产过程中。

### 时间考虑

鉴于 ATMP 可能有较短保质期的考虑，加上进口试验所需的时间，缩小了患者治疗窗口。进口试验将会导致患者供应延迟，如果患者材料用作起始材料（MTO 产品）且患者治疗非常危急时影响可能更大。时间方面的努力应始终着重于生产和患者回报，因为进口试验导致的延误可能由于疾病进展而使患者治疗不可行。

### 运输、配送和储存

建立 ATMP 供应链是为了最小化产品风险（温度偏移）和干预（供应链中断）。进口试验可能需要额外的产品移动，从而给患者供应带来风险。

### 进口试验的实施和执行

ATMP 可能需要非传统的分析技术，可能需要实时放行检验，即对关键中间体进行试验。试验和不同技术在国际地点的实施时间较长，将会延误患者的治疗。

## 进口试验所需的端到端控制策略偏移

如果企业已经证实为生产和配送过程实施了适当管控措施（例如，通过成熟 NRA 签发的证书），则不需要进行额外的进口试验。

### 传统医药产品的进口试验

国家水平的小分子、生物制品 / 生物技术和疫苗产品进口试验不大可能增加公共卫生保护，而是可能延误批次放行，因而延误患者对这些产品的获得性，并为公共保健系统和全球制药行业增加不必要的负担 [12]。此外，进口试验无法检测出伪造或次等产品，也无法降低与当地配送渠道相关的额外风险，因为试验在某个国家 / 地区的入境点进行。上市后监测试验更适用于控制更贴近患者的药品质量，解决高度相关的问题：伪造产品和供应中断 [14,28]。

## ATMP 在整个供应链中得到严格控制和追踪，其程度与传统产品相当或更甚

行业和 NRA 已经开发出相应流程和质量监督系统，包括检验规范 [13,22]。产品质量在生产厂进行确认，并明确记录在 CoA 和 / 或合格证书上。制造商保证符合 GMP 及适当质量管理体系 (QMS) 的要求，并且处于成熟 NRA 监督机构使用广泛协调的检验方案实施的常规管控之下。

现代 QMS 的角色已经从单单对成品进行质量控制转变为通过整个 GMP 生产工艺确定的质量理念：

- 通过整个生产工艺中的多项生产控制措施确定产品质量，而不仅仅通过放行检验确定。现代生产工艺的控制策略包括数项关键 / 非关键工艺参数 (CPP/ 非 CPP) 和关键 / 非关键质量属性 (CQA/ 非 CQA)。无法根据最终产品评估某个批次的质量，而必须考虑整个控制系统。
- 放行检验代表了一个与质量基础设施及法规监督相结合的稳健系统。产品质量取决于工艺验证、工艺控制，将产品知识应用到生产（例如“质量源于设计”原理）中保证批次间的输出一致。\*\*\*\*

同样地，在符合 GDP 要求的整个产品配送过程中实施控制：

- 开发用于管理和控制监管链 (CoC) 和身份链 (CoI) 的系统和流程采用严格的管控设计：唯一（通常是患者级）的标识符可确保通过一系列的供应链交接正确识别。此系统可以明确地保证患者特定产品的双向跟踪。CoC 允许端对端向上追溯至产品给药。这包括诸如交接信息、温度和储存条件、执行的操作、执行人以及这些操作的相关位置、日期和时间等数据点。对于 MTO 疗法，供应链始于患者样本（例如血液、组织、细胞、肿瘤活检）的采集，因此与医院或诊所之间的密切联系是必不可少的。

近年来全球监管机构已经发生了极大变化，即货物的完整性得到充分管控，并在收货时进行验证，确保了产品质量没有受到损害。在监督到位的情况下，患者可以及时收到药品，因此重复试验被认为是多余的，因为这并未为产品质量或识别提供额外担保。证实产品质量在整个供应链中得到持续监测的风险评估支持了这一结论 [29]。

Garbe 等人 [12] 根据从多个跨国制药公司收集的实时数据证实了这一观点。具体而言，对进口试验的效力和持续时间进行了分析。发现批次不良率为 0.005% (= 对 18,616 个批次进行重新检验，其中 1 个批次被拒绝)。报告的最大试验持续时间为 22 周。这些图形表明，进口试验并不会为药品质量或安全性带来显著收益，且试验可能导致产品供应显著延误和产品剩余有效期重大损失。

在理解整个供应链中连续管控的价值的基础上，一些政府（包括澳大利亚 [15]、巴西 [16]、中国 [17,18]、哈萨克斯坦 [19]、墨西哥 [20]、俄罗斯联邦 [21]、美国 [22] 和乌克兰 [22]）已经淘汰或降低了进口试验要求。

\*\*\*\* 必须承认，一些 ATMP 生产工艺的稳健性和对此类工艺的理解仍然有限，因此 ATMP 一般不被视为“良好表征”。即使 ATMP 工艺与传统产品工艺相比有更大变化性，但通过经验证的 GMP 生产工艺可以充分管控和明确产品质量。

## 注册试验—额外考虑

注册试验和进口试验有很大可比性，二者均在产品进口时进行。所陈述的理由同样适用于注册试验。对于注册试验，在约 70 个国家 / 地区对于传统产品来说仍是强制性要求 [13]，其中有一些额外考虑：

### 产品稀缺性

- 要支持国家注册试验活动，需要消耗不成比例的 ATMP 批次，特别是需要备用样品时。此外，一些国家 / 地区要求对数个批次进行试验。作为 ATMP 批次规模较小（例如 MTO 产品）的结果，将需要生产数个原料药和药品批次，专门用于符合所有注册试验要求。
- 来自传统产品的证据表明，上市许可试验需要的样品数量范围为 2-100 件，更新为 2-50 件，上市后变更为 3-50 件 [13]。对于各种变化，一些国家 / 地区要求提供同样数量的样品，无论变更的分类如何（次要或主要分类）。

### 时间考虑

- 真实生活数据表明，对于传统医药产品，实施试验方法和执行注册试验所需的时间最长可达 12 个月 [13]。对于 ATMP，甚至报告了更长的期限，最长达 18 个月。在特定情况下，由于仪器设备的限制，试验完全不可行。
- 生产样品和进口样品至监管机构所需的提前期可能因监管程序而异。对于传统产品，上市许可所需的这一时间范围可能达到 60-180 天，主要和次要上市后变更达到 60-365 天。向监管机构提供样品所需的这些提前期对新药以及上市后变更的批准时间线有直接影响 [13]。

综合起来，当产品已经通过成熟 NRA 的认证时，注册试验会耗尽已经很小规模的批次的产品供应，并且不必要地延长患者获得新药所需的时间，而不会提供额外价值。

## 临床试验中使用的 ATMP 需要开发期 适应型方法

PIC/S [30] 和欧盟 [4] 强烈支持对临床试验中使用的 ATMP 采用开发期适应型和风险型方法，承认并不总是可以执行所有规定的试验或使用常规样品量。对于小规模生产的产品，可用的样品数量可能有限，例如自体产品、相合供体场景中的同种异体产品、用于超罕见疾病的产品以及用于首次人体或 II 期临床试验的产品。因此，可以开发并明确改良的试验和样品保留策略。

基于上述原因，从第三国进口的试验性 ATMP 的进口试验不应列为强制性要求（适用时，例如欧盟 [31]）。进口商应确保批次质量符合临床试验许可的条款，且产品是根据至少等同于进口国 GMP 要求的质量标准进行生产的。为此，不需要第三国 NRA 对开发生产厂或试验中心进行 GMP 认证（GMP 证书并不总是可用）。

此外，在开发期间充分应用了用于管理和严格控制 CoC 和 Col 的系统和流程，允许端对端向上追溯至产品给药。因此，依赖于在第三国根据 GMP 进行的试验是合理的。

## 参考文献

- [1] WHO (2019) Concept Note: A framework for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO-listed authorities. Working document QAS/19.808.
- [2] WHO (2014) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Technical Report Series, No. 986, Annex 5.
- [3] WHO: Stringent Regulatory Authority (SRA) country list. [www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs](http://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs).
- [4] European Commission: EudraLex, Volume 4, Good Manufacturing Practice: Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Nov 2017.
- [5] EFPIA (2017) White paper on reliance and expedited registration pathways in emerging markets: [www.efpia.eu/media/412592/white-paper-on-reliance-and-expedited-registration-pathways-in-emerging-markets-2.pdf](http://www.efpia.eu/media/412592/white-paper-on-reliance-and-expedited-registration-pathways-in-emerging-markets-2.pdf)
- [6] Goñi, Mercè Caturla (2016) Accelerating regulatory approvals through the World Health Organization collaborative registration procedures. *Pharmaceuticals Policy and Law* 18 (1-4):109–120.
- [7] WHO (2016) Regulatory collaboration. Collaboration, not competition: developing new reliance models. *WHO Drug Information* 30(4). [www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO-DI\\_30-4\\_RegCollaboration.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO-DI_30-4_RegCollaboration.pdf)
- [8] IFPMA Position on Convergence of Good Manufacturing practice (GMP) standards and Related Inspections. Position Paper, June 09, 2017. [www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-position-on-convergence-of-good-manufacturing-practice-gmp-standards-and-related-inspections](http://www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-position-on-convergence-of-good-manufacturing-practice-gmp-standards-and-related-inspections)
- [9] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2018) Technical Report Series, No. 1010, Annex 3, Considerations for requesting analysis of medicines samples. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272452/9789241210195-eng.pdf>
- [10] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2021) Technical Report Series, No. 1033, Annex 10, Good Reliance Practices in Regulatory Decision Making: High-Level Principles and Recommendations. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340323/9789240020900-eng.pdf>
- [11] IFPMA: Position on the Use of a Certificate of Pharmaceutical Product (CPP). Position Paper. August 17, 2018. [www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/05/CPP-Position-paper\\_17Aug\\_vF.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/05/CPP-Position-paper_17Aug_vF.pdf)
- [12] J. Garbe, K. Ennis, G. Furer, M. Jacobs, S. Roenninger (2015) Import Testing of Pharmaceutical Products Has Limited Safety Benefits and Can Add Risk to Patients. *Pharm. Tech. Eur.* 27(8):s6-s20. <http://images2.advantstar.com/pixelmags/pharma-tech-eu/pdf/2015-08-sp.pdf>
- [13] IFPMA: Best Practices for In-Country Testing and Sample Management. Policy Position, 22 Oct 2020. [www.ifpma.org/resource-centre/position-paper-best-practices-for-in-country-testing-and-sample-management](http://www.ifpma.org/resource-centre/position-paper-best-practices-for-in-country-testing-and-sample-management)
- [14] J. Garbe, M. Jacobs, S. Roenninger (2017) Import Testing: An Outdated Practice? Opportunities for Improved Access to Safe and Efficient Medicines. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 51(5): 620-624. <http://journals.sagepub.com/eprint/TPEbPthrZhJiiMZlvNKq/full>
- [15] Australia: Testing of biological medicines. Version 2.0, July 2019 (marked as historical document). [www.tga.gov.au/sites/default/files/testing-biological-medicines.pdf](http://www.tga.gov.au/sites/default/files/testing-biological-medicines.pdf)
- [16] Brazil: Resolution RDC No. 234, 17 August 2005.
- [17] China: Opinions on Deepening the Reform of the Review and Approval System and Encouraging the Innovation of Drugs and Medical Devices, 2017. [www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm)
- [18] China: NMPA Announcement on matters related to customs clearance and import testing of imported chemical drugs, 2018. [www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgg/gg/ypqtgg/20180426144301235.html](http://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgg/gg/ypqtgg/20180426144301235.html)
- [19] Kazakhstan: Order No. ҚР ДСМ-282/2020 “On Approval of the Rules for Assessing the Quality of Medicines and Medical Devices registered in the Republic of Kazakhstan”, 20 December 2020.
- [20] Mexico: NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, 2015.
- [21] Russian Federation: Federal Law N 449-FZ “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the entry into civil circulation of medicines for medical use”, 28 November 2018
- [22] IFPMA: Appropriate Control Strategies Eliminate the Need for Redundant Testing of Pharmaceutical Products. Position Paper, 29 Feb, 2016. [www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/04/IFPMA-Position-Paper-on-Redundant-Testing.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/04/IFPMA-Position-Paper-on-Redundant-Testing.pdf)
- [23] EMA: Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010. rev.1. Committee for Advanced Therapies (CAT). 21 May 2015.

- [24] EMA: Orphan designation: Overview. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview)
- [25] M. Schlander, S. Garattini, P. Kolominsky-Rabas, E. Nord, U. Persson, M. Postma, J. Richardson, S. Simoens, O. de Solà-Morales, K. Tolley, M. Toumi (2016). Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement, J Mark Access Health Policy. 4(1): 33039. [www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jmahp.v4.33039](http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jmahp.v4.33039)
- [26] Steven Oh: Facilitating Expedited Development of Advanced Therapy Products. Presentation at the CASSS Cell & Gene Therapy Products Conference 2019. [https://cdn.ymaws.com/www.casss.org/resource/resmgr/cell&gene\\_therapy/cgtp\\_slides/2019\\_cmcs\\_oh\\_steven\\_slides.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.casss.org/resource/resmgr/cell&gene_therapy/cgtp_slides/2019_cmcs_oh_steven_slides.pdf)
- [27] EMA: European Public Assessment Report - Product Information Alofisel. Last update: 04 January 2021. [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel)
- [28] J. Garbe, S. Roenninger (2015) The Value of Import Testing versus Surveillance Testing, Infographic. PDA Letter, LI(8):34. [www.ifpma.org/resource-centre/the-value-of-import-testing-vs-surveillance-testing](http://www.ifpma.org/resource-centre/the-value-of-import-testing-vs-surveillance-testing)
- [29] S. Roenninger, J. Garbe (2016) Import Testing Turned into an Unnecessary Limitation of Patient Access to Medicines as Risks are Managed Effectively. International Pharmaceuticals Policy and Law. 18 (1-4):141-156. [www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/11/13.-Import-Testing.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/11/13.-Import-Testing.pdf)
- [30] PIC/S: Annex 2A - Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use. May 2021.
- [31] European Commission Directive 2003/94/EC: Principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use, Art 11 §2. 08 October 2003