

· 新药注册与审评技术 ·

非注册类临床试验用于药品注册审评的几点思考

高建超,韦 薇,黄云虹,杨 焕,高晨燕

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 近年来,我国细胞治疗技术发展迅速,临床试验的数量和规模呈爆发式增长,很多研究机构或企业通过第三类医疗技术相关的非注册类临床试验积累了大量的人体研究数据。如何在提交新药研究申请(IND)时充分利用这些临床研究数据,是临床试验监管部门和制药企业共同关注的问题。在本文中我们从工艺稳定性、临床试验的合规性、试验数据质量等角度,讨论上述非注册类临床试验的研究数据在用于新药上市审评时应注意的问题,以期为规范和完善细胞治疗产品的申报注册和管理模式提供参考。

[关键词] 第三类医疗技术;非注册类临床试验;细胞治疗产品;药品注册审评

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** C **[文章编号]** 1003-3734(2018)11-1249-05

Several thoughts on accepting non-registered clinical trials in IND registration evaluation

GAO Jian-chao, WEI Wei, HUANG Yun-hong, YANG Huan, GAO Chen-yan

(Center for Drug Evaluation, State Drug Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] In recent years, cell therapy has been developed rapidly in China, and the number and scale of clinical trials have increased dramatically. Many research institutions and companies have accumulated lots of human research data through non-registered clinical trials which related class III medical technology. How to make full use of these clinical data at the time of submitting the investigational new drug (IND) application has become a great concern which clinical trial regulatory authorities and pharmaceutical companies focus. In this paper, we discuss the problems that should be paid attention to when using non-registered clinical trial data in the evaluation of IND from several aspects, including process stability, compliance of clinical trials and quality management of non-registered clinical trials data, in order to provide advice for standardizing and improving the registration and management of cell therapy products.

[Key words] class III medical technology; non-registered clinical trials; cell therapy products; drug registration evaluation

近年来,我国开展的与第三类医疗技术相关的非注册类临床研究数量不断增加,其中包括很多与细胞和基因治疗技术有关的临床研究,研究领域涵盖自体干细胞和免疫细胞治疗技术、基因治疗技术、异基因干细胞移植技术、瘤苗治疗技术^[1]等。很多研究机构或医药企业通过开展上述非注册类临床试验,积累了较多与细胞或基因治疗有关的研究数据和临床经验。随着各国监管部门对细胞和基因治疗

技术认识的不断加深,细胞和基因治疗技术的监管思路逐渐清晰。细胞和基因治疗产品在用于临床治疗时需严格按照 GMP 标准进行生产管理,并应通过科学设计的临床试验验证有效性和安全性,已经成为世界主要国家监管部门的共识,因此,越来越多的国家将细胞和基因治疗产品纳入药品管理体系。在我国现行的《药品注册管理办法》中,将基因治疗、体细胞治疗及其制品列为治疗用生物制品注册分类 3。2017 年 10 月 30 日,国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布的《药品注册管理办法(修订稿)》(征求意见稿)中,也明确了细胞和基因治疗产品可

[作者简介] 高建超,男,主管药师,主要从事药品审评工作。联系电话:(010)85243077,E-mail:gaojch@cde.org.cn。



以按照药品申报上市。在我国现行对细胞和基因治疗产品的监管模式下,很多细胞和基因治疗产品在向药品监管部门提出临床试验申请(IND)时,已经以第三类医疗技术的方式开展了部分临床研究并积累了一定的临床研究数据。因此,在新药申报过程中如何充分分析和利用这些数据,成为产业界和监管部门共同关注的重要问题。在本文中,我们以细胞治疗产品为例,从工艺稳定性、临床试验的合规性、试验数据质量等角度,讨论上述非注册类临床试验的研究数据在用于新药上市审评时应注意的问题,以期为规范和完善细胞治疗产品的申报注册和管理模式提供参考。

1 我国目前正在进展的细胞治疗临床试验的基本情况

截至目前,我国在美国 NIH 临床试验登记网站 clinicaltrial.gov 上登记的与细胞治疗有关的临床试验数量已经超过 2 300 项,细胞治疗产品的类型包括脐带血干细胞、间充质干细胞、树突状细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)、T 细胞受体修饰的 T 细胞(TCR-T)等。2014—2016 年,我国每年细胞治疗临床试验数量以超过 30% 的速度迅速增加,其中 CAR-T 细胞治疗临床试验增长速度最为显著。从 2012 年我国首次在 clinicaltrial.gov 上登记 CAR-T 细胞临床试验以来,我国每年新注册的 CAR-T 细胞临床试验以数倍的速度爆发式增加。目前,我国在 clinicaltrial.gov 上登记的 CAR-T 细胞临床试验超过 120 项,已经超过美国成为世界上 CAR-T 细胞临床试验注册数量最多的国家,其中约 1/3 由医药企业作为发起人或合作者。

与美国大多数细胞治疗临床试验在获得 FDA 的 IND 许可后才进行的情况不同,我国除干细胞相关的非注册临床研究向国家卫生计生委和 CFDA 备案外,绝大多数细胞治疗的临床研究仍是以第三类医疗技术的形式开展的非注册临床研究,在开展临床研究前并未向药品审评部门提交过 IND 申请。随着细胞治疗产品研发的不断成熟以及产业化,以及我国对细胞治疗产品监管政策的逐渐明确,很多企业或研究者希望在新药注册审评时利用这些临床试验数据,加快新药的审评速度。

2 非注册类临床试验数据用于新药注册审评时应考虑的问题

2.1 生产工艺稳定性

细胞治疗产品的有效成分是人体的活细胞,其

在临床研究中的安全性和有效性与细胞的质量密切相关。生产工艺操作步骤和参数有可能会影响到产品的质量,因此,稳定的生产工艺可以保证临床试验中使用的细胞治疗产品的质量稳定性,从而确保临床试验结果的一致性。这也是非注册类临床试验结果用于药品注册申请的基本前提。

在非注册临床试验中,一些细胞治疗产品的生产工艺尚不十分完善,发起人或研究者可能会根据临床试验中患者的有效性和安全性结果调整细胞治疗产品的制备工艺。因此,在工艺调整后,产品质量可能发生改变,使得非注册临床试验数据的分析评价更加复杂。当非注册临床试验的研究数据拟用于新药申报审评时,申请人应明确试验中使用的细胞产品的生产工艺参数、产品质量情况等,评估影响产品疗效或安全性的关键因素,并在工艺变更后进行适当的可比性研究。

2.1.1 工艺参数和质量控制 明确产品的工艺参数和进行合理的质量控制,是细胞治疗产品用于注册临床试验的必要前提。由于细胞治疗产品的生产原材料来源于患者本人或健康人体等,原材料的个体差异较大,可能会影响产品质量或特性的一致性。因此,需通过严格的生产工艺控制并根据产品特点制订合理的质量控制策略,才能使产品质量基本稳定,避免不同批次间产品质量的差异使临床试验的结果产生偏倚,从而保证临床试验结果的可分析性。此外,明确不同阶段产品的工艺参数和质量情况,也有助于了解非注册临床试验中使用的细胞治疗产品与申报 IND 产品的差异,从而用于分析非注册临床试验数据是否可以用于产品的注册申报或具有多大的参考意义。

以嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)产品为例,工艺参数包括:外周血细胞分离、细胞活化、病毒载体的制备和转导、细胞扩增、制剂过程、低温运输等生产步骤。质量控制策略包括:生产过程的质量控制、质量研究和放行质量检测等方面。研究或检测的项目包括:外观颜色、CAR 序列鉴定、安全性检测(如细菌内毒素、无菌、支原体等)、纯度检测(如活细胞比例、转染效率、细胞活力等)、杂质检测(如磁珠残留、外源刺激因子)、数量检测(如总细胞数、活细胞数等)以及效力检测(如细胞杀伤效力、IFN- γ 等细胞因子分泌等)。另外,生产用材料的来源和质量也会影响到产品的质量,需要研究者关注。

2.1.2 质量可比性研究 如果拟作为药品进行申

报的细胞治疗产品与非注册临床试验过程中试验样品的生产工艺发生了变更,那么研究者应利用质量可比性研究评估工艺变更对产品质量的影响,并分析工艺变更前、后产品质量情况对人体安全性或有效性的影响,为非注册临床试验数据用于药品申报提供桥接证据。基于工艺变更的类型和程度、研究方法的适用性或权威性、对产品的了解程度、可能产生的风险类型等因素的差异,可比性研究的方法可能也不尽相同。细胞治疗产品的可比性研究可以参考“人用药品注册技术要求国际协调会议”(ICH) Q5E^[2]中的基本技术要求。考虑到细胞治疗产品与传统生物制品质量属性方面的差异,质量可比性研究还需要具体问题具体分析。

2.2 临床试验的合规性

为了保证药物临床试验的规范开展,根据我国《药品注册管理办法》^[3]的规定,药物临床试验必须执行《药物临床试验质量管理规范》(GCP)。因此,当以医疗技术产品非注册临床研究结果用于支持药品评价时,需要有充分的证据证明非注册临床试验的伦理审查、知情同意、受试者保护、风险控制等过程是严格按照 GCP 的相关要求开展的,这将有利于临床试验过程中对受试者的保护并增加试验数据的可信性。反之,如果非注册临床试验未完全按照 GCP 的要求进行,一方面受试者的权益可能受到损害;另一方面,将试验数据作为药品审评的支持性证据时也存在较大的风险隐患。

2.2.1 伦理审查和知情同意 根据我国 GCP 的相关规定,为了保障受试者的权益,药物临床试验开始前必须取得伦理委员会的批准及受试者的知情同意。因此,第三类医疗技术形式开展的非注册临床试验的发起人或研究者在将试验数据用于产品的申报注册时,应将伦理委员会对临床试验方案的审查批准和取得受试者知情同意的证明文件作为优先提交的资料。

根据《世界医学大会赫尔辛基宣言》的原则,受试者的权益和安全是药物临床试验考虑的首要因素,应高于对科学和社会获益的考虑。因此,在实际的非注册临床试验中,如果临床试验的发起人或研究者通过非法的手段或不符合医学伦理学的要求,在患者不完全知情的情况下在患者体内进行临床试验,即使临床试验证明了试验产品的临床疗效或安全性,临床试验数据能否用于药品的注册审评也值得商榷^[4]。如果这种情况下取得的试验数据用作

药品注册审评的支持性证据,可能形成不良的示范作用,在药物临床试验领域中产生劣币驱逐良币的影响,破坏伦理审查和知情同意在规范临床试验中的基石作用,不利于我国药物临床试验的整体良性发展。

2.2.2 受试者保护 《赫尔辛基宣言》中确立了临床试验的 3 项基本原则,即自愿原则、科学原则和获益风险平衡原则。1979 年,在《赫尔辛基宣言》的基础上发表了《贝尔蒙报告》^[5],确立了 3 项受试者保护原则:尊重受试者、行善原则和正义原则。受试者应充分了解参与临床试验的风险并遵循完全自愿的原则参与临床试验,而且受试者权益在临床试验中必须得到充分保护。细胞治疗产品是随着现代分子生物学和免疫学等理论的发展而出现的新型治疗类生物制品,目前对这类产品的风险认知尚不充分,临幊上已经有细胞因子风暴、神经毒性、脑水肿、肿瘤溶解综合征、脱靶毒性等严重不良反应甚至死亡病例的报道。因此,在临床试验中告知受试者参与临床试验的风险并保护受试者的安全性显得尤为重要。

在非注册临床试验的研究方案中,应根据试验产品可能的获益风险特征选择合适的研究对象,例如,如果受试者病情较轻或有可供选择的治疗方法,参加临床试验时可接受的风险程度较低。在“魏则西事件”出现之前,很多以第三类医疗技术开展的有偿非注册临床试验违背受试者保护的基本原则,在招募受试者时未有效地对研究对象进行评估,甚至造成部分患者在没有明显获益的情况下承受不必要的风险。因此,如果非注册临床试验数据用于支持产品的注册审评,应首先确认临床试验的研究对象和入排标准符合药品注册相关法律法规和指导原则的要求。另一方面,受试者保护原则也要求试验方案中针对可能出现的不良事件制定完善的风险控制措施,并在受试者出现不良事件时能够得到及时有效的处理。

2.2.3 临床试验数据真实性 药物临床试验结果是支持新药上市最重要的依据,如果临床试验发起人或研究者希望将非注册临床试验数据用于支持药品注册审评,必须对研究数据的真实性完全负责。与 IND 申请下的注册临床试验不同,以第三类医疗技术开展的非注册临床试验无须经过药品审评部门的许可即可开展,在试验过程中也无须向药品监管部门报告研究进展情况和不良事件信息。药品监管

部门往往只有在临床试验结束后,发起人或研究者向药品审评部门提出将试验数据用于产品的注册审评时,才获得与非注册临床试验有关的数据和信息,往往不能及时了解试验方案内容(如受试人群、入排标准、研究终点、统计假设、风险控制方案等)以及在临床试验中出现的不良事件及其处理过程。因此,非注册临床试验数据的真实性核查就尤为重要,只有确认试验样品制备、研究者和研究机构、试验方案、伦理审查和知情同意过程、受试者入组筛查和诊断治疗、不良反应报告和处理、试验数据的汇总和统计分析等完全真实的情况下,非注册临床试验数据才有用于药品注册审评的价值。

通过临床试验数据核查将有助于确认非注册临床试验的资料和数据是否真实。与注册临床试验的数据核查相比,细胞治疗产品非注册临床试验的数据核查可能更加复杂,除了CFDA发布的《药物临床试验数据现场核查要点》^[6]所涵盖的核查内容外,可能还需要对临床试验方案、试验药物制备过程的真实可靠性等进行核查。

2.3 临床试验信息的完整性和数据质量

2.3.1 临床试验信息的完整性 临床试验作为一种试验数据的生产过程,同样适用“质量源于控制”的理念^[7]。一项完整的药物临床试验包括试验方案设计、伦理审查、方案实施以及试验数据的总结分析等过程。当非注册临床试验数据用于注册审评时,除了临床试验数据外,试验方案设计是否合理、伦理审查是否规范、试验实施过程是否严格按照方案进行、试验数据的保存记录和统计分析是否真实准确等都是非临床试验数据用于药品注册审评的影响因素。例如,在复发难治的晚期肿瘤患者中进行的临床试验,如果招募了早期肿瘤或未经过其他治疗的患者,由于这些患者对治疗的反应或不良反应的耐受程度往往好于目标治疗人群,可能导致试验药物的安全性或有效性结果优于实际的目标人群,从而影响对试验结果的分析判断。对于细胞治疗产品来说,由于原材料的个体差异较大,试验药物的生产过程和检验对临床试验结果的影响远大于传统的化学或生物大分子药物。因此,除了临床试验结果的总结报告外,完整的临床试验信息还包括临床试验方案的设计、临床试验的研究者和机构信息、伦理审查和知情同意过程、试验药物的生产和检验记录、受试者筛查和诊断治疗过程、不良事件的报告和处理记录等内容。

以第三类医疗技术形式开展的非临床试验数据用于药品注册审评时,考虑到药品监管部门早期对这类临床试验的了解信息有限,注册申请人在试验数据总结报告的基础上,提供完整的临床试验信息将有助于审评部门对非注册临床试验数据的分析并增强这类数据用于药品注册审评的说服力。

2.3.2 数据质量 临床试验数据质量是评价临床试验结果的基础,主要体现在数据的完整性、准确性、及时性和可追溯性等方面^[8]。2012年5月,CFDA药品审评中心(CDE)发布了《临床试验数据管理工作技术指南》^[9],为规范药物临床试验的数据管理提出了指导性意见。当非注册临床试验的研究数据用于注册审评时,其试验数据的质量管理应符合GCP的相关规定,临床试验的所有纸质或电子资料均应被妥善地记录、处理和保存,并确保能正确用于临床试验的报告、解释和核对。

用于注册审评的非注册药物临床试验数据应满足高质量临床研究数据对真实性、准确性、完整性和可靠性的要求。申报数据必须真实地建立在临床原始数据的基础上。原始数据应当及时准确地录入病例报告表(CRF)中。CRF表应当完整地记录临床试验中采集的信息。一方面,CRF表中信息采集的内容应当全面,包括:^①受试者的人口统计学信息,如出生日期、身高、体重、性别等。^②受试者用药前后的生命体征,如体温、血压、心率、呼吸频率等。^③病史和诊断情况,如既往史、现病史、既往用药史、过敏史及疾病诊断等。^④疗效指标,包括主要和次要疗效指标或与评价疗效相关的指标。^⑤实验室检查,包括用药前后的实验室检查、影像学、心电图及其他检查及临床意义判断。^⑥合并用药情况。^⑦不良事件,包括不良事件的描述、关联性评价、临床处理和转归等。^⑧试验药物的制备和回输情况,如采血量、放行质量检查数据、回输细胞数等。^⑨时间和日期,包括入组日期、采血日期、回输日期、访视日期等。^⑩完成情况,如受试者筛选情况、终止或退出试验原因等^[10]。另一方面,所有入组受试者的信息都应记录在CRF表中,不能因为受试者中止或退出试验而遗漏其信息。

3 结语

近年来,我国细胞和基因治疗技术发展迅速,临床试验的数量和规模呈爆发式增加,很多研究机构通过临床试验积累了大量的人体研究数据。很长一段时间内,我国对于细胞和基因治疗产品存在2种

不同的监管路径。一种是按照药品申报,在 IND 申请下开展规范的注册临床试验;另一种是以第三类医疗技术的形式开展临床试验,无须向药品监管部门提交 IND 申请。随着国内外监管部门认识的不断深入,细胞和基因治疗产品按照药品管理的相关要求,在 GMP 条件下进行生产并开展符合 GCP 要求的注册临床试验,成为世界主要国家的主流监管模式。由于我国目前绝大多数细胞和基因治疗产品的临床试验是以第三类医疗技术形式开展的非注册临床试验,没有向药品监管部门提交过 IND 申请,因此,如何在申报 IND 时充分利用现有的临床研究数据,是临床试验监管部门和制药企业共同思考的问题。

细胞和基因治疗产品的非注册临床试验数据用于注册审评时,一方面需要满足注册临床试验相关的监管和技术要求,另一方面,由于细胞和基因治疗产品的生产和临床应用与传统化药或生物大分子药物有显著差异,其生物学特点对临床试验的数据提出了更多要求。总体上,非注册临床试验数据用于注册审评时,应考虑以下 3 个方面的问题:药学一致性、临床试验合规性和数据管理。药学一致性是非临床试验数据用于注册审评的基本前提。临床试验的合规性和高质量的数据管理是药品监管部门接受非注册试验数据的必要条件。不管通过何种途径开展细胞和基因治疗产品的临床试验,只要其试验数据用于药品的申报注册,都应满足对药品注册临床试验的一般要求,并考虑产品特性对临床试验的影响,从而促进我国细胞和基因治疗产业的健康发展并保障广大患者用药的安全有效。

[参 考 文 献]

- [1] 国家卫生和计划生育委员会. 第三类医疗技术目录 [EB/OL]. (2013-06-05) [2017-11-02]. <http://www.moh.gov.cn/zwgkzt/mdml/201306/4d1b9d11323342dcacedd31e893efac0.shtml>.
- [2] ICH. Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process [EB/OL]. (2004-11-18) [2017-11-10]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf.
- [3] 国家食品药品监督管理总局.《药品注册管理办法》[EB/OL]. (2007-07-10) [2017-11-13]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [4] 黄洁夫. 临床科研中的伦理学问题[J]. 中国医学伦理学, 2006, 19(1):1-3.
- [5] 刘激扬, 田勇泉. 提高生命科学研究中的伦理审查质量的思考[J]. 医学与哲学, 2007, 28(23):8-9.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告 [EB/OL]. (2015-11-10) [2017-11-21]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/134440.html>.
- [7] 高建超, 黄云虹, 杨焕, 等. 我国药物临床试验监督和管理的方法探讨 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(18): 2149-2153.
- [8] 陈朝华, 黄钦, 邓亚中, 等. 临床试验数据管理质量评价指标体系 [J]. 药学学报, 2015, 50(11):1374-1379.
- [9] 王骏, 王玉珠, 黄钦.《临床试验数据管理工作技术指南》解读 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(11):874-876.
- [10] 于永沛, 朱赛楠, 阎小妍, 等. 新药临床试验数据管理常见疑问类型分析 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11):1004-1011.

编辑:王宇梅 / 接受日期:2018-02-16

