

细胞治疗全生命周期监管模式研究及借鉴

杨帆^{1,2}, 谢金平^{3,4*}

1. 南京医科大学医政学院, 南京 211166; 2. 南京医科大学健康江苏研究院, 南京 211166; 3. 中国药科大学药品监管科学研究所, 南京 211198; 4. 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198

【摘要】我国大陆干细胞治疗、肿瘤免疫细胞治疗呈蓬勃发展态势,但目前对细胞治疗的双轨制监管模式一定程度上制约了细胞治疗行业的全链条健康发展。通过文献研究法、比较研究法,深入分析我国台湾地区覆盖全生命周期的细胞治疗双轨制监管模式和政策,发现无论以医疗技术或者产品监管,监管部门均应当建立覆盖全生命周期的管理机制,对细胞治疗进行风险分级,并要求细胞治疗产品制备过程执行统一规范,由此保证产品质量的稳定、安全、有效,并尽可能快地满足患者的用药需求和权益、同时促进产业健康发展。考虑到我国大陆在细胞治疗、基因治疗等领域飞速发展的现状,在对于高新医药技术的监管中,应设置产业层面的长远规划,使监管模式与科技发展水平相协调,才能以政策促使产业的快速、健康发展。

【关键词】细胞治疗;全生命周期;监管模式;双轨制

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)12-0035-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.12.007

The research of the life-cycle regulatory model of cell therapy and its reference

YANG Fan^{1,2}, XIE Jin-ping^{3,4*}

1. School of Medical Administration, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 2. Jiangsu Institute of Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 3. Scientific Research Institute of Drug Administration, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 4. National Center for Pharmaceutical Policy and Pharmaceutical Industry Economics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

【Abstract】 Stem cell therapy and tumor immune cell therapy are booming in Chinaese mainland, but the current dual-track regulatory model restricts the healthy development of the whole chain of cell therapy industry to some extent. Through literature research and comparative research methods, the present study combed and analyzed life-cycle cell therapy product regulatory models and policies in Taiwan China. It was found that the regulatory authorities should establish a management mechanism covering the whole life cycle, classify the risks of cell therapy, and require the preparation process of cell therapy products to implement unified specifications, so as to ensure the stability, safety. It is effective and can meet the drug needs and rights of patients as soon as possible, while promoting the healthy development of the industry. As the rapid development in the fields of cell therapy and gene therapy, a long-term plan should be taken in the supervision of new medical technology to make sure that the supervision mode and the development level of science and technology can be coordinated.

【Key words】 cell therapy; life-cycle; regulatory model; dual-track regulation

细胞治疗是生物治疗的一个组成部分,指从活细胞中提取具有治疗效果的生物产品的一种方法^[1]。随着科学技术的进步,细胞治疗在恶性肿瘤、炎症、自身免疫性疾病、代谢性疾病等多个领域取得重大进

展,成为人类干预疾病的又一重要手段。从科研角度,可按照作用原理、供体来源、细胞来源和分化潜能等,将细胞治疗分为不同类别^[2]。从监管角度出发,通常将细胞治疗分为两类:一类是医疗技术,偏向于

基金项目:江苏省高校哲学社会科学研究基金项目“仿制药一致性评价政策背景下医生的仿制药替代行为及对策研究”(2019SJA0295)

*通信作者:谢金平,博士,讲师,研究方向:药物政策与法规。E-mail:15151870834@163.com

强调个体化、差异化治疗;另一类是产品,应具备稳定性、安全性和有效性,更强调商品化、规模化。由于细胞治疗的成分特殊性、制备工艺复杂性、体内生物学特性多变等特点,各国家或地区的监管模式存在差异,如欧盟各国、美国、日本等通常将细胞治疗作为产品监管,执行与药品相同的、严格的上市审批程序,必要时辅以医疗操作豁免条款,允许医师使用细胞治疗为患者个体进行治疗,保障患者权益^[3-4]。

我国干细胞治疗、肿瘤免疫细胞治疗的临床研究数量处于国际领先水平,呈蓬勃发展态势^[5-6]。两款嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)产品的成功上市,代表我国细胞治疗领域向商业化迈出了重要一步。2022年10月31日,国家药品监督管理局审核查验中心发布了《细胞治疗产品生产质量管理指南》^[7],明确了将我国细胞治疗中的一部分按照产品进行管理。目前大陆对于细胞治疗仍处于按医疗技术和产品的双轨制监管模式,相关政策多以技术性指导文件为主,未能形成覆盖全生命周期的多层次政策法规体系,在一定程度上制约了细胞治疗产业化和临床应用,阻碍了细胞治疗行业全链条的健康发展^[8]。我国台湾地区细胞治疗以医疗技术和产品双轨监管,与大陆监管模式接近,但由于起步较早,相关政策法规体系较为完善,基本覆盖了细胞治疗的全链条。故本文拟对我国台湾地区覆盖细胞治疗全生命周期的双轨制监管模式进行研究。

1 我国台湾地区细胞治疗监管沿革

我国台湾地区细胞治疗经历了以新医疗技术管理到以产品管理再到目前以医疗技术和产品双轨管理的过程^[9]。2010年1月之前,细胞治疗被视为新医疗技术,在医疗行为的架构下管理,经过人体试验确认安全性、有效性,可申请为常规医疗^[9]。2010年1月以后,由于细胞治疗常需经过体外处理,制备过程复杂且可能改变细胞原有特性,故将其归为产品,执行药物临床试验、查验登记、上市后追踪等全生命周期管理。基于细胞治疗大多为学术用临床试验,医师完成试验后不申请产品上市。为避免阻碍细胞治疗发展,影响患者使用权益,2018年9月,相关部门修订特定医疗技术的管理规定,新增细胞治疗项目监管的

相关条款,将部分细胞治疗项目纳入特定医疗技术范畴,开启了我国台湾地区细胞治疗医疗技术和产品双轨制管理模式。

2 我国台湾地区细胞治疗医疗技术与产品双轨监管模式介绍

我国台湾地区的双轨监管模式中,在一定条件下,医疗技术和产品之间存在数据认可和路径转化。由于细胞治疗成分特殊性、制备过程复杂性,无论以何种类别监管,均要求符合人类细胞的优良操作规范,对于细胞治疗产品还需符合一般药品需要遵守的药品生产优良管理规范要求。由于细胞治疗观察到疗效与不良反应的时间比普通产品更长,我国台湾地区要求对细胞治疗医疗技术与产品进行风险管理,长期保存相关数据记录或提供长期安全性追踪计划^[10]。

2.1 以特定医疗技术管理的细胞治疗

2.1.1 医疗技术分类 医疗技术包括常规医疗、特定医疗及新医疗技术3类,管理要求逐级提高:常规医疗医师可自由执行,不需要管理单位的事先许可;特定医疗技术为临床医疗行为,可收取医疗费用且不需要经过伦理审查,但是需要经各级主管部门登记;人体试验必须获得最高级主管部门及研究伦理委员会双重许可,取得受试者书面同意,并且不得向受试者收取任何相关费用。

2.1.2 以特定医疗技术管理的细胞治疗范畴 将“使用无药物结合的人体细胞组织物,重建人体构造、机能或者治疗疾病的技术”作为纳入特定医疗技术的细胞治疗技术^[7]。其中,人体细胞组织物包括人体细胞、组织、体液或者含有细胞之衍生物,不包括异种来源细胞和基因工程实验操作产生的细胞衍生物,比如CAR-T细胞等;无药物结合指细胞制备过程中未结合药物,或使用的药物不会改变细胞原有的生物特性或基因组成。目前,特定医疗技术相关的管理办法将6种国际已施行、风险较低或者已经在台湾地区施行人体试验并累计一定个案数、具备安全性、疗效可预期的细胞治疗项目纳入了特定医疗技术管理,具体有:①自体CD₃₄⁺ selection周边血干细胞移植,适应证包括血液恶性肿瘤[白血病(不包括慢性骨髓白血病之慢性期)、淋巴瘤和多发性骨髓瘤]、慢性缺血性脑卒中严重下肢缺血症;②自体免疫细胞治疗,包括细

胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer cell, CIK细胞)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、树突状细胞(dendritic cell, DC)、DC-CIK、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)、gamma-delta T之adoptive T细胞输入疗法,适应证为血液恶性肿瘤经标准治疗无效、第一至第三期实体癌,经标准治疗无效和实体癌第四期;③自体脂肪干细胞移植,适应证为慢性或满6周末愈合之困难伤口、占总体表面积20%及以上之大面积烧伤或皮肤创伤受损、皮下及软组织缺损、退化性关节炎及膝关节软骨缺损及其他表面性微创技术之合并或辅助疗法;④自体纤维母细胞移植,适应证为皮肤缺陷(皱纹、凹洞及疤痕之填补及修复)、皮下及软组织缺损和其他表面性微创技术之合并或辅助疗法;⑤自体骨髓间质干细胞移植,适应证为退化性关节炎及膝关节软骨缺损、慢性缺血性脑中风和脊髓损伤;⑥自体软骨细胞移植,适应证为膝关节软骨缺损^[7]。

2.1.3 以特定医疗技术管理的细胞治疗具体管理规定 基本要求:申请施行细胞治疗技术需要遵循的法律法规可概括为以下几个方面,一是医疗行为监管法规;二是与人体临床试验相关的监管法规;三是与细胞治疗相关的法律法规,如细胞治疗技术审查的收费标准、细胞治疗技术的申请须知、开展细胞治疗的医师培训及课程办理相关的规定等。

具体审查与管理:根据我国台湾地区对特定医疗技术相关的管理办法,仅医疗机构可申请施行细胞治疗技术,施行细胞治疗技术的医师需为该疾病治疗领域的专科医师,且完成相关训练课程或者执行过相关细胞治疗技术人体试验。医疗机构开展特定医疗技术相关管理办法中列出的6种细胞治疗项目,仅需拟定施行计划,包括机构名称、细胞治疗项目、适应证、符合规定之操作医师、施行方式等事项,向最高级主管部门申请、经行政审查和实质审查、人类细胞优良操作规范核查、各级主管部门登记后即可为之;若施行以上6种细胞治疗以外的项目,原则上需要申请人体试验,或者根据已发表的相关文献报告,拟定施行计划后报最高级主管部门核准,且需经过再生医学及细胞治疗发展咨议委员会会议审查。其中,细胞治疗技术中涉及细胞处理、培养及储存的,应在符合人类细胞优良操作规范的场所进行,该场所可以属于医疗机

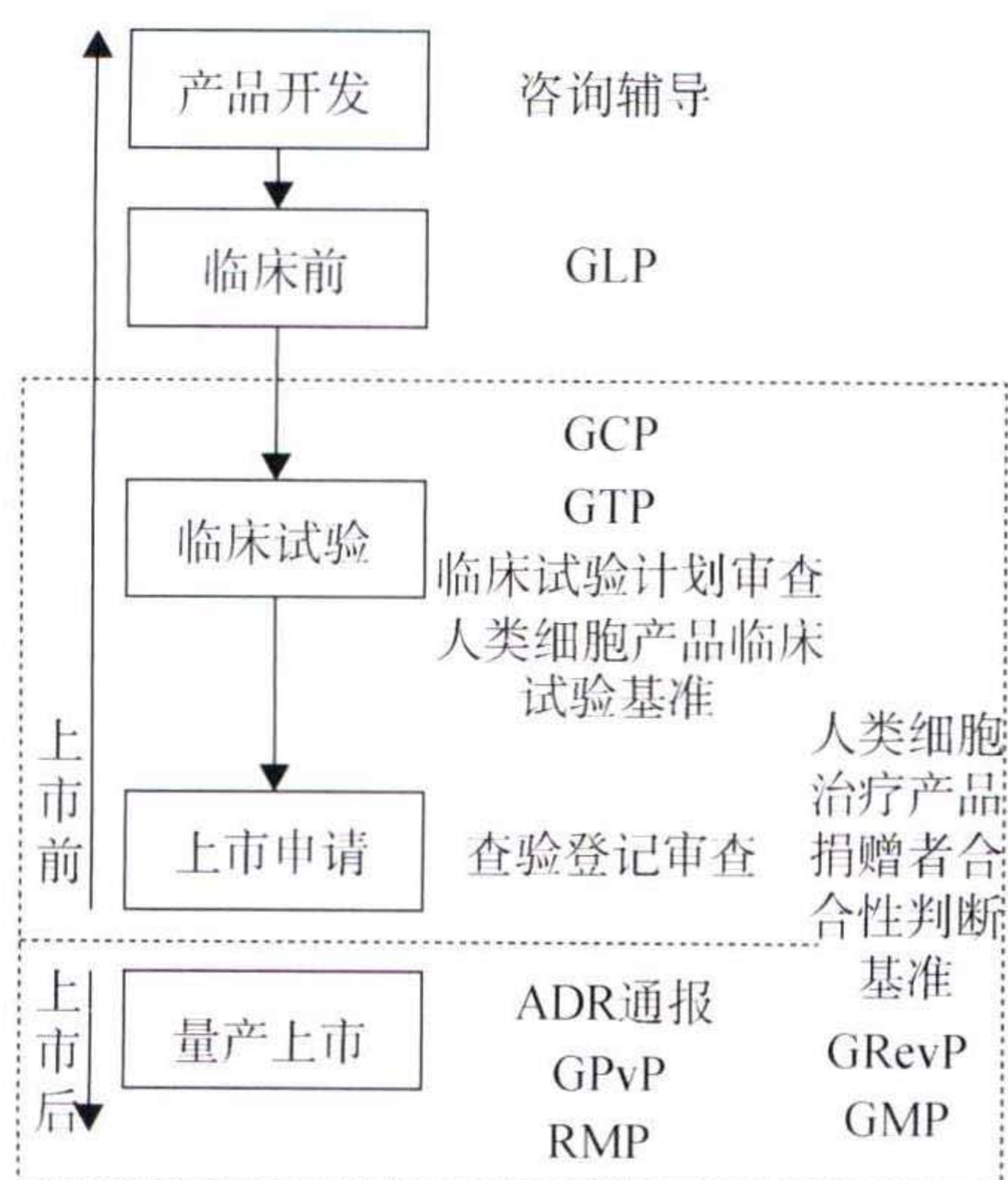
构,也可以委托符合人类细胞优良操作规范的场所执行。只有申请施行细胞治疗技术和人类细胞优良操作规范认可同时通过审查,才会发给施行计划核准函及细胞制备场所人类细胞优良操作规范认可函;当施行计划通过审查,而人类细胞优良操作规范认可检查不通过时,计划审查结果可保留6个月,医疗机构可通过制备场所重新申请人类细胞优良操作规范认可检查。

2.2 以产品管理的细胞治疗

2.2.1 基本要求 人类细胞治疗产品指使用取自人类自体或同种异体的细胞,施用于患者,以达到疾病治疗或预防的目的,不包括异种异体细胞治疗产品。细胞治疗产品和一般药品一样,从研发至上市后,需要遵循药品监管的通行规定,包括药品监管和医疗行为监管的基本法律;临床前阶段的实验室优良操作规范;临床试验阶段对于人体临床试验的管理办法以及药物临床试验的优良操作规范;上市申请阶段的药品查验审查相关的操作规范;上市后阶段的药品不良反应通报、药品安全监测信息收集相关规范以及药品的风险管理计划(risk management plan, RMP);除此以外,还应遵守贯穿临床试验至上市后的药品审查相关的优良操作规范、药品生产相关的优良操作规范等。为完善细胞治疗法规及监管,2014年8月成立审查单位再生医学咨议小组,发布细胞治疗产品专门的管理规范,补充并形成细胞治疗产品全生命周期管理规范:包括专门针对人类细胞治疗产品的临床试验申请与审查规范;人类细胞治疗产品上市申请阶段的查验登记审查基准;覆盖临床试验至上市后监管的人类细胞治疗产品捐赠者合适性判定基准。见图1。

2.2.2 审查与管理的特殊规定 与普通药品类似,细胞治疗产品的研发上市需要经过产品开发,临床前研究,临床试验,上市申请及上市后追踪等过程,可适用普通药品审查与管理的一般规定。此外,针对其治疗危重疾病的特征,出台了一些特殊规定。

制定临床试验计划快审机制:细胞治疗产品临床试验计划申请案审查天数为150 d,自相关部门收件日起10 d内完成分配,接下来110 d完成实验室访查、技术性审查、再生医学咨议小组讨论及厂商补件,最后30 d核定结案。为加快细胞治疗产品新药临床研究审批(investigational new drug, IND)审查程序,



注:GLP指实验室的优良操作规范;GCP指药品临床试验的优良操作规范;GTP指人类细胞的优良操作规范;ADR指不良反应;GPvP指药品的安全监视与警讯收集;RMP指药品风险管理计划;GRevP指优良审查的相关规范;GMP指药品生产相关的优良管理规范

图1 细胞治疗产品全生命周期管理及执行规范

2017年8月发布了药物临床试验计划审查流程的改进措施,其中针对①属多国(须包含德国、美国、英国、法国、日本、瑞士、加拿大、澳大利亚、比利时、瑞典等国之一)、多中心、非首次用于人体的临床试验计划;②同实验室制备的产品,已在我国台湾地区核准过临床试验,此次申请为供学术研究用非枢纽试验临床试验计划两种情形,原则上取消技术审查后再生医学咨议小组讨论环节,将符合上述规定的细胞治疗产品IND审查时限缩短至30 d。对于其他类别细胞治疗产品临床试验案件,经技术审查不存在疑虑的,也可45 d内审查完毕。

根据风险级别调整临床试验计划审查程序:根据人类细胞产品临床试验的申请和审查相关规定,当细胞治疗产品符合以下4个条件时:①符合最小化操作;②同源使用;③不与其他产品合并使用;④不引起身体系统性影响,或者虽有系统性影响,但是用于自体、1级或2级亲属、生殖使用,即归属于低风险类别,相关将相应调整审查程序。

制定人类细胞治疗产品临床试验附属计划:由于细胞治疗列为产品管理后,上市程序复杂,发展缓慢,影响危重患者接受先进疗法的权益。2016年4月对人体试验相关的管理办法进行了修订,针对危及生命或严重失能且本地尚无适当药物或替代疗法的疾病,有条件开放细胞治疗产品人体试验,由医疗机构在原

人体试验计划基础上拟定附属计划,向最高级主管部门申请核准后用于不能符合人体试验受试者资格的患者,并可以收取成本费用,但是收纳人数不能超过原临床试验受试者人数。

为了适应更加灵活、多样的管理模式,便于危急患者尽快使用到合适的细胞治疗,我国台湾地区还探索建立了医疗技术与产品之间的临床试验数据认可及路径转化方式,详见图2。



图1 医疗技术与产品之间的临床试验数据认可及路径转化方式

3 监管借鉴

3.1 建立细胞治疗产品风险分级管理机制

不同细胞治疗产品在体外操作水平、生物学特性改变程度、安全风险存在较大差异。国际上普遍采用基于风险的分级管理机制,对符合干预最小化、同源性使用,不与其他产品结合、不引起身体系统性影响等细胞治疗产品采用简化、较低层级的准入路径。建议基于风险,对低危产品,加快准入;对高危产品提高监管要求,分配更多监管资源,并密切关注可能引发的新的临床安全问题。

3.2 细胞治疗产品制备过程执行统一的操作规范

基于细胞治疗产品为活细胞,种类繁多、差异大、制备过程复杂且性质多变,应当加强对细胞治疗产品制备过程的管控。无论以医疗技术临床转化应用或者通过药品途径上市的细胞治疗产品,其细胞和生产原材料来源、制备过程及放行标准均应当符合人类细胞的优良操作规范规定,以商业化上市的细胞治疗产品还应符合药品生产相关质量管理规范的规定。

3.3 成立专门的机构或者咨询委员会负责细胞产品监管和审查

细胞治疗产业是典型的技术密集型产业。随着生物技术的日新月异,仅仅依靠监管部门一方之力是不够的。应借力产学研的综合力量,组建专业咨询机构,共同商讨制定细胞治疗产业监管政策框架,评估风险和效益,以便更快地为患者提供安全、有效的产品,推动我国细胞治疗领域健康有序发展。

综上,细胞治疗的监管模式与各国家(地区)的监管理念、风险认知、技术发展程度等密切相关,但无论以医疗技术或者产品监管,监管部门均应以患者为中心,在保证产品安全、有效、质量稳定的基础上,尽可能地满足患者用药需求和权益,同时促进细胞治疗产业的健康发展。目前,我国台湾地区正在推动与再生医疗发展、实施管理、制剂管理等密切相关的三部规章的制定工作,将细胞治疗、基因治疗、组织工程等纳入再生医疗监管,并更关注产业的整体发展规划,也更加符合国际监管趋势^[11]。考虑到我国大陆在细胞治疗、基因治疗等领域飞速发展的现状,在对于高新医药技术的监管中,应设置产业层面的长远规划,使监管模式与科技发展水平相协调,才能以政策促使产业的快速、健康发展。

【参考文献】

- [1] Cornetta K, Patel K, Wanjiku CM, et al. Equitable access to gene therapy: a call to action for the American Society of Gene and Cell Therapy[J]. *Mol Ther*, 2018, 5, 26(12): 2715-2716.
- [2] 高建超. 关于我国细胞治疗产业发展现状和监管思路的浅见(上)[J]. *中国医药生物技术*, 2019, 14(3): 193-198.
- [3] 吴曙霞, 杨淑娇, 吴祖泽. 美国、欧盟、日本细胞治疗监管政策研究[J]. *中国医药生物技术*, 2016, 11(6): 491-496.
- [4] 王晴晴, 王冲, 黄志红. 中国、美国和欧盟的细胞治疗监管政策浅析[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(11): 1297-1302.
- [5] 孙耀, 张斌, 陈虎. 中国细胞治疗行业发展现状与前景[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(6): 549-554.
- [6] 郭振红, 曹雪涛. 肿瘤免疫细胞治疗的现状及展望[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(2): 149-160.
- [7] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 细胞治疗产品生产质量管理指南 [EB/OL]. (2022-10-31) [2022-11-26]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14938.html>.
- [8] Wu WJ, Wang YY, Tang ZJ, et al. Regulatory oversight of cell therapy in China: Government's efforts in patient access and therapeutic innovation[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104889.
- [9] 黄郁涵. 细胞疗法发展现状[N]. *台湾经济新报*. 2019-06-03.
- [10] Chen YC, Cheng HF, Yeh MK. Cell therapy regulation in Taiwan[J]. *Cell Transplantation*, 2017, 13, 26(3): 483-492.
- [11] Abolarinwa BA, Shaw MK, Lee CH. Perspectives on challenges to cell therapy development in Taiwan: strengthening evidential standards and ways forward[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 789043.

收稿日期: 2022-10-10

本文编辑: 杨昕