

体细胞临床研究规范“更上一层楼”

● 丁思月

近日,国家卫健委科技教育司发布《体细胞临床研究工作指引(征求意见稿)》(以下简称《征求意见稿》),并面向社会公开征求意见。

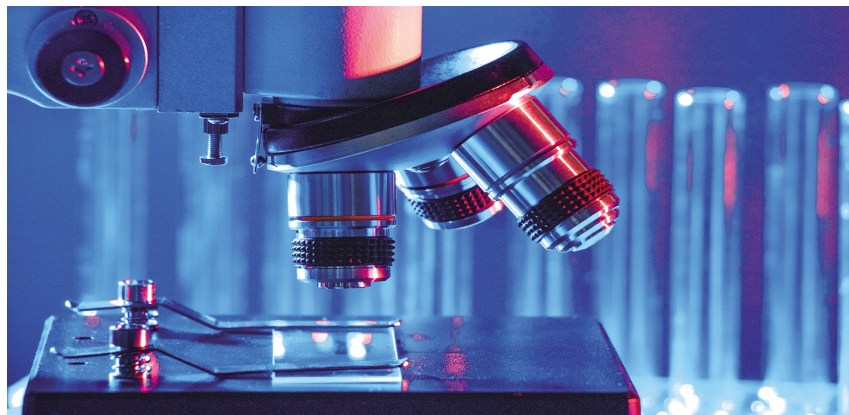
据悉,体细胞治疗属于细胞治疗,是一种具有特殊性质的疾病治疗方法,目前体细胞治疗根据其开展方式,受到国家药品监督管理局和国家卫生健康委员会“双轨制”监管。

如果法规落地,包括 CAR-T 细胞疗法、TCR-T 细胞疗法、自然杀伤细胞(NK)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法、淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)疗法、细胞因子诱导杀伤细胞(CIK)疗法在内的体细胞疗法的临床研究都可能受到影响。

出台顺应时势

据悉,我国医药监管体制下,对药品和医疗技术的临床研究活动的监管主要分别由药监局和国家卫健委负责。鉴于体细胞治疗的应用处于药品和医疗技术的交汇地带,因此以产品上市为目的的体细胞治疗产品应作为治疗用生物制品被药监局监管;不以产品上市为目的的体细胞治疗技术由国家卫健委主要监管。其中,自2015年出台的《干细胞临床研究管理办法(试行)》规定干细胞治疗不再按照第三类医疗技术管理,并且2018年出台的《医疗技术临床应用管理办法》中明确细胞治疗技术的监督管理不适用该规定,不以产品上市为目的的体细胞治疗技术已经明确被禁止直接进行临床应用,同时对利用体细胞治疗技术开展的由研究者发起的临床研究(以下简称 IIT)按照临床研究进行备案管理。汉坤律师事务所顾决指出,如果 IIT 涉及的技术未来希望作为产品(药品)实现商业化,则仍然需要在药监局的监管下进行药品注册及相关的临床试验。

研究者发起的体细胞临床研究的火热,源于体细胞治疗技术与产品在开发与应用中的一些特别需求。与其他技术与产品不同,体细胞治疗的开展往往需要“经体外操作后回输(或植



图片来源:摄图网

入)人体”,产品的开发往往需要更早的临床参与。因此,在注册临床研究(IND)之前,相比仅就产品进行临床前研究,行业内更多企业仍希望通过与医院合作进行 IIT 收集数据并对细胞治疗产品进行早期确证。鉴于这种需求,体细胞临床研究突破了传统 IIT 仅针对已上市产品的限定,在早期验证阶段即引入以促进技术发展,但也意味着不合规的 IIT 过程给受试者带来的风险会更大。

“在上述背景下,本次发布《征求意见稿》补充了现有国家卫健委监管条线下体细胞 IIT 的监管规定。”顾决说道。

首先,国内目前尚未有现行有效的全国范围的体细胞临床研究规定,2021年国家卫健委发布的《医疗卫生机构开展研究者发起临床研究管理办法(试行)》(以下简称《2021 试点规定》)仅适用于12个试点省份,需要一份在国内通行有效的规定。第二,尽管《2021 试点规定》明确规定非产品研制体细胞临床研究参照2015年的《干细胞临床研究管理办法(试行)》,但是该规定发布于8年前,其中的部分规定是否仍然符合目前 IIT 的行业实践仍有待考察,同时一份专门针对体细胞临床研究的文件更有助于依照体细胞 IIT 的实践对现有规范进行扩展、释明和调整。第三,上述规范大多属于框架性的规定,需要一份细则性质的规定补充具体要求和标准。

明确多项要点

顾决表示,本次发布的《征求意见

稿》是国家卫健委监管下的指引性文件,如果落地应属于规范性文件。在此之前,国家卫健委及其前身的卫生部门已经发布的文件包括2014年的《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》、2015年的《干细胞临床研究管理办法(试行)》、2019年的《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(征求意见稿)》以及《2021 试点规定》。

另外,本次《征求意见稿》明确了体细胞 IIT 数据的地位。文件中明确了体细胞 IIT 不能代替药物临床试验管理,同时仅将体细胞 IIT 作为“科学支持”。

对体细胞临床研究提出的技术要求是本次《征求意见稿》的篇幅重点,也体现出监管部门通过强化监管要求来提高体细胞治疗技术/产品质量的决心。在医疗机构应当具备的技术条件方面,《征求意见稿》与《干细胞临床研究管理办法(试行)》等规定的要求比较接近,主要规定了以下方面的技术要求:三甲医院、相应诊疗科目与临床试验机构资质,全国重点实验室、国家重大科技基础设施建设单位或具备相应的细胞药物临床试验经验,质量控制、质量授权人制度与审计体系,人员资质与培训要求,学术委员会和伦理委员会,风险管理和不良反应处理机制。

而在临床研究须达到的技术要求方面,《征求意见稿》从基本要求、体细胞制剂、临床前研究、研究方案和伦理合规五个方面出发,提出了非常细致、严格的技术管理要求。特别是在体细胞制剂方面,《征求意见稿》明确强调了用于临床研究的体细胞制剂的制备

应当符合《药品生产质量管理规范》(GMP)的基本原则和相关要求,要求体细胞制剂提供方建立符合 GMP 基本原则的体细胞制备质量保证体系。从《征求意见稿》规定看,对体细胞临床研究和制剂制备的监管思路明显向 IND 以及 GCP、GMP 的高质量监管标准靠近。

相关企业需引起重视

细胞治疗作为当前生物医药领域备受瞩目的研究方向,为医药技术的创新发展和人类复杂难治疾病的诊治带来了前所未有的希望。目前,我国许多企业和医院正在这个领域积极投入、探索创新,陆续取得以 CAR-T 细胞治疗技术为代表的部分备受国际认可的技术成果,推动了该领域的快速发展。在我国细胞治疗产业快速发展的同时,药监部门和卫健部门正通过积极发布和修改细胞治疗产业监管政策,来指导和规范我国细胞治疗产业的发展,本次《征求意见稿》的出台同样是我国医药卫生体制探索完善细胞治疗产业监管工作的重要探索。

《征求意见稿》从备案管理、机构与产品技术要求、责任主体和核查要求与利益规避等方面出发,提出了接近于 GCP 和 GMP 标准的严格监管要求,虽然体现出监管部门整顿体细胞产品/技术质量、解决行业绿色发展问题的决心,但同样存在着监管要求过高进而抑制体细胞临床研究项目开展的潜在弊端。“我们呼吁监管部门审慎监管,充分考虑医疗机构和临床研究项目的实际情况,从尊重行业的发展规律和促进行业良性发展的角度出发,为体细胞临床研究工作提供更合理的监管环境。”顾决说,“对于细胞治疗行业的公司和临床研究相关医疗机构而言,虽然目前工作指引尚处于征求意见的阶段,但相关监管要求仍然应当引起相关企业和医疗机构的高度重视,充分考虑监管趋势发展和要求变化,提前在制剂质量和临床研究管理等方面做好准备,以满足未来更加严格的监管要求。”