

细胞治疗临床研究和转化应用的思考

Consideration on clinical research and translational application of cell therapy

梅恒^{1,2} 胡豫^{1,2}

[关键词] 细胞治疗;临床研究;转化应用

Key words cell therapy;clinical research;translational application

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.07.001

[中图分类号] R55 [文献标志码] C



专家简介:胡豫,医学博士、教授、主任医师、博士生导师,华中科技大学同济医学院附属协和医院院长,华中科技大学血液病研究所所长。全国政协委员、国家重点学科带头人、教育部长江学者特聘教授、教育部新世纪百千万人才、国家杰出青年科学基金获得者、国家科技进步二等奖获得者、卫生部有突出贡献中青年专家、国家二级教授、国务院政务特殊津贴获得者。担任中华医学会血液学分会副主委、中华医学会血液学分会血栓与止血学组组长、中国医师协会血液学分会副会长、中国病理生理学会实验血液学会副主委、中华医学会内科学分会副主委,国际血栓与止血学会教育委员会委员、亚太血栓与止血协会常委、中国研究型医院学会生物治疗学会常委、湖北省医学会血液病分会主委等。担任本专业国际刊物《Thrombosis Haemostasis》、《Thrombosis Research》副主编、《临床急诊杂志》主编、《中华血液学杂志》副主编、《临床血液学杂志》副主编、《柳叶刀中文版》、英国《Thrombosis Journal》、《Chinese Medical Journal》等编委。从事血液病医疗工作 30 余年,主持临床一线工作。在各种疑难血液病的临床诊治方面具有丰富经验,特别是对出、凝血疾病如难治 ITP、易栓症等;恶性血液疾病如多发性骨髓瘤等具有较深造诣。2018 年获国家科技进步二等奖、法国圣安东尼-EBMT(欧洲血液和骨髓移植协会)成就奖、亚洲医院管理奖年度医院院长卓越奖。血液学专业期刊发表论文 200 余篇,其中 Pubmed 收录论文 158 篇(以第一作者及通讯作者 SCI 收录期刊 70 余篇)。

随着医学技术不断革新及快速发展,细胞治疗为某些难治性恶性肿瘤患者带来了新的希望。细胞治疗早期以自体 TIL、DC-CIK、NK 细胞治疗为主,自 2012 年起新型细胞治疗产品“CAR-T 细胞”治疗逐渐风靡全球,并在美欧日等发达经济体以多种方式开始进入临床应用^[1-2],我国台湾省也于 5 月 3 日正式批准了首家免疫细胞治疗的临床医院。我国医疗机构虽相继开展了大量细胞治疗的基础与临床研究^[3],但在研究成果转化应用以及产业化方面,与其他发达地区相比仍有较大的差距。

为规范并加快细胞治疗基础及临床研究和成

果快速转化应用,国家卫生健康委办公厅于 3 月 29 日发布了《关于征求体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)(征求意见稿)》。《征求意见稿》中明确指出:医疗机构是体细胞治疗临床研究和转化应用的责任主体,对体细胞制备的质量负责。正在开展及拟开展体细胞治疗临床研究和转化应用的医疗机构应当进行备案。在临床研究取得体细胞治疗安全性、有效性等证据的基础上,总结形成针对某种疾病(适应证)的治疗方案和技术标准(包括细胞治疗的种类/途径、治疗剂量/次数和疗程等),通过该机构学术委员会的转化应用评估审查和伦理委员会的伦理审查,经备案符合条件后可以在开展临床研究的医疗机构进入转化应用。体细胞治疗临床研究不得向受试者收取任何研究

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

² 湖北省肿瘤疾病细胞治疗临床医学研究中心
通信作者:胡豫,E-mail:dr_huyu@126.com

相关费用。体细胞治疗转化应用项目备案后可以转入临床应用,依照相关要求向当地省级价格主管部门提出收费申请^[4]。

2016 年 5 月原国家卫计委曾停止以 DC-CIK 等为代表的生物免疫治疗,并随后规定我国自体免疫细胞治疗技术属于临床研究,不能进入临床应用。因此,2019 年 3 月底的《征求意见稿》引发了不同反应,有专家指出细胞治疗的管理模式可能又回到过去。国际上也非常关注中国此次文件的出台,5 月 2 日《自然》杂志就此报道了多位业内专家的看法和见解^[5]。如有专家赞成此前禁止销售未经测试的细胞疗法,但也指出自 2016 年禁令颁布以来医院很难招募临床试验参与者,有必要制定新的、更明确的规则鼓励安全开发细胞疗法;还有的学者表示这将促进细胞治疗的创新和产业化,最终将使患者受益;而有的专家也担忧缺乏临床试验经验的医生,没有足够合格专家的医疗机构,或者医院的审查委员会错误批准对患者不安全的免疫疗法都是潜在的危险因素;美国宾夕法尼亚大学的研究员 Bruce Levine 表示,《征求意见稿》是朝着正确方向迈进一步,但质疑医院是否为细胞疗法的潜在危险做好准备。

自 2016 年以来,我国相继出台了《关于细胞制品研究与评价技术指导原则(征求意见稿)》^[6]、《嵌合抗原受体修饰 T 细胞(CAR-T 细胞)制剂制备质量管理规范》等系列文件^[7],一定程度上体现了国家对细胞疗法的支持,但是由于不可控的潜在因素,未全面放开政策。从目前全球数据来看,质量可信、可控的 CAR-T 产品确实具有一定的有效性及安全性,绝大部分研究报道的总有效率达 80% 以上,完全缓解率也在 60% 左右,如 Kite 公司的 Axicabtageneclotxel 治疗复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤患者(ZUMA-1),中位随访 27.1 个月后,仍有 58% 的患者维持完全缓解^[8]。除 CAR-T 细胞治疗以外,其他细胞治疗技术也在同步发展^[9-11],相应的临床试验在一定程度上证实了其有效性及安全性。现阶段细胞治疗的有效性、安全性在一定程度上得到认可,中国作为全球最大的癌症免疫治疗市场之一,《征求意见稿》是为了满足临床需求规范并加快细胞治疗科学发展而出台的,初衷是为了将患者的利益最大化。方向是正确的,但是最终是否能到达理想的目的,避免过去在临床应用及转化中出现的问题,关键在于完美实践《征求意见稿》各项细则和要求。

此次《征求意见稿》突出四大特点:①准入标准较高:强调医疗机构是体细胞治疗临床研究和转化应用的责任主体,门槛高则在于对“医疗机构”的选择,必须满足以下要求:三级甲等医疗机构,具备较强的医疗、教学和科研能力,具有与所开展体细

胞治疗项目相应的诊疗科目并完成药物临床试验机构备案;承担过省级及以上科技部门或卫生健康行政部门立项的体细胞治疗领域研究项目;具有与开展体细胞治疗相适应的项目负责人、临床医师、实验室技术人员、质量控制人员及其他相关人员;具有满足体细胞制备所需要的实验室以及相应的设施设备。②审查更加严格:开展体细胞治疗临床研究和转化应用的医疗机构均应进行备案,审查体现在备案时的严格把关,明确规定备案的体细胞治疗临床研究项目:须具备充分的科学依据,用于尚无有效干预措施的疾病,或用于严重威胁生命和影响生存质量的疾病,旨在提高现有治疗方法的疗效;适应证明确、临床研究设计合理,且有前期研究基础;通过本机构学术委员会的科学性审查和伦理委员会的伦理审查,并由医疗机构主要负责人审核立项;具有相应的项目研究经费支持。③监察更严密:医疗机构应当根据信息公开原则,在备案信息系统上逐例报送体细胞治疗项目开展情况数据信息,公开项目进展和不良反应的发生及处置等有关情况,并对登记内容的真实性负责,进入转化应用的项目应当继续积累数据,开展系统评估,按年度进行总结,每年 1 月 20 日前向省级卫生健康行政部门提交上一年度工作报告。国家卫生健康委采取飞行检查等方式对备案医疗机构和项目进行检查、专项检查或有因检查,省级卫生健康行政部门做好本辖区医疗机构开展体细胞治疗临床研究和转化应用的日常监督管理,每年向国家卫生健康委报送监督管理工作报告。④收费的可能性:一切临床研究均不得向受试者收取任何研究相关费用,临床研究项目结束后在取得安全性、有效性等证据的基础上,可以进行转化应用备案,符合条件后可向当地省级价格主管部门提出收费申请。

《自然》报道中提到,在许多国家细胞疗法的使用需要获得药物监管机构的批准,这意味着需要进行严格、昂贵和耗时的 I / II / III 临床试验证明其安全性及有效性^[5]。而根据《征求意见稿》,具备一定资质的医疗机构通过审查经备案后可开展体细胞治疗项目,已经提供足够证据证明治疗是安全有效的,项目可进入临床转化,也就是说一旦医院获得许可,如果细胞治疗管理委员会决定项目已经提供了足够的证据证明治疗是安全、有效的,医院就可以开始销售这种疗法,这提出了我国体细胞治疗行业的一种全新管理模式,即“错位管理”,实施细胞治疗临床备案和药物审批“双规”并跑,对广大医务工作者、科研人员而言,相应政策及基金的支持使得患者招募更加顺畅,也更利于临床研究的开展,安全有效的新技术使难治性疾病得以控制,对患者而言也是福音。从推进细胞治疗基础及临床研究和成果快速转化应用的角度来说,《征求意见稿》起到

一定的促进作用,但是潜在的危险因素不可忽视,因此,其实施必须环环相扣,每一步都要严格把关,才能最大程度上保障患者从体细胞治疗中受益。完美实践取决于“医疗机构的自觉”和“相关部门的严格监管”两方面。“医疗机构的自觉”要求必须具备有开展体细胞治疗临床项目的资质,其次是一切研究结果需要公开化以及保障绝对真实,申请进入临床转化的项目要提供足够可靠的安全性及有效性的证据,为细胞疗法的潜在危险做好完全的准备。“相关部门的严格监管”要求临床研究委员会的科学性审查、伦理委员会的规范伦理审查、省级卫生健康行政部门的日常监督管理以及国家卫生健康委的飞行检查,多方把关严格控制;参考国外经验,今后需更加重视伦理委员会建设,可考虑建立国家级的区域伦理中心,更好发挥伦理委员会在临床研究和转化应用中的监督作用。然而,从事细胞治疗行业的企业角色在《征求意见稿》中尚未完全明确,是否允许企业直接参与体细胞临床研究和转化以及相关知识产权保护还有待进一步探讨。

目前,我国在细胞治疗研究方面的水平大体与国际同步,但对于如何确保细胞制剂质量、实现细胞治疗产业化以及技术创新方面还有诸多难题,任重道远。《征求意见稿》出台将有利于我国细胞免疫治疗临床研究的规范化管理,促进相关技术转化应用,但同时亟待我国广大医务工作者、科研人员和政府各部门全面配合,在实践中更好落实。

参考文献

- [1] Maus MV, Grupp SA, Porter DL, et al. Antibody-modified T cells; CARs take the front seat for hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2014, 123: 2625—2635.
- [2] Park JH, Geyer MB, Brentjens RJ. CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date [J]. *Blood*, 2016, 127: 3312—3320.
- [3] Liu B, Song Y, Liu D. Clinical trials of CAR-T cells in China [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10: 166.
- [4] 中国国家卫生健康委办公厅.《关于征求体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)(征求意见稿)意见的函》. 2019-03-29.
- [5] Cyranoski D. Chinese hospitals set to sell experimental cell therapies [J]. *Nature*, 2019, 569: 170—171.
- [6] CDE.《关于细胞制品研究与评价技术指导原则(征求意见稿)》的通知. 2016-12-19.
- [7] 中国医药生物技术协会.《嵌合抗原受体修饰 T 细胞(CAR-T 细胞)制剂制备质量管理规范》. 2018-09.
- [8] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1—2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 31—42.
- [9] Guillerey C, Huntington ND, Smyth MJ. Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17: 1025—1036.
- [10] Siegers GM, Lamb LS Jr. Cytotoxic and regulatory properties of circulating V δ 1+ $\gamma\delta$ T cells: a new player on the cell therapy field? [J]. *Mol Ther*, 2014, 22: 1416—1422.
- [11] Mirzaei HR, Mirzaei H, Lee SY, et al. Prospects for chimeric antigen receptor (CAR) gammadelta T cells: A potential game changer for adoptive T cell cancer immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380: 413—423.

(收稿日期: 2019-06-11)