

科學界對未經證實的細胞療法的定位：2015 國際細胞治療學會的觀點

Massimo Dominici^{1*}, Karen Nichols², Alok Srivastava³, Daniel J. Weiss⁴, Paul Eldridge⁵, Natividad Cuende⁶, Robert J. Deans⁷, John E.J. Rasko⁸, Aaron D. Levine⁹, Leigh Turner¹⁰, Deborah L. Griffin¹¹, Lynn O'Donnell¹², Miguel Forte¹³, Chris Mason¹⁴, Edwin Wagena¹⁵, William Janssen¹⁶, Robert Nordon¹⁷, Dominic Wall¹⁸, Hong-Nerng Ho¹⁹, Milton A. Ruiz²⁰, Steve Wilton²¹, Edwin M. Horwitz²² & Kurt C. Gunter²³

All belonging to the 2013–2015 ISCT Presidential Task Force on Unproven Cellular Therapy

*Correspondence:

Massimo Dominici, MD

Laboratory of Cellular Therapy, University of Modena & Reggio Emilia, Via Del Pozzo, 71, Modena, Italy.

E-mail: massimo.dominici@unimore.it

本文由國立台灣大學 Hong-Nerng Ho, MD 和 Daphne Kan, PhD 翻譯，Global Medical Writing & Translation 公司 Emily Stephens, MSc 和 Xin Liu, PhD 編輯

- 1 Division of Oncology, Laboratory of Cellular Therapy, University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy.
- 2 NantKwest, Inc. Culver City, CA USA.
- 3 Center for Stem Cell Research (a unit of inStem, Bengaluru) and Department of Hematology, Christian Medical College, Vellore, India.
- 4 Department of Medicine, University of Vermont, Burlington, VT, USA.
- 5 University of North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center, Advanced Cellular Therapeutics Facility, Chapel Hill, NC, USA.
- 6 Andalusian Initiative for Advanced Therapies. Junta de Andalucía. Sevilla, Spain.
- 7 Rubius Therapeutics. Boston, MA, USA.
- 8 Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, Centenary Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia.
- 9 School of Public Policy, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, USA.
- 10 University of Minnesota Center for Bioethics and School of Public Health, Minneapolis, MN, USA.
- 11 Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA.
- 12 Hematology Division, Department of Internal Medicine, Ohio State University, USA.
- 13 TxCell SA, Valbonne - Sophia Antipolis, France.
- 14 Advanced Centre for Biochemical Engineering, University College London, London, UK.
- 15 Voorburg, Netherlands.
- 16 St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA.
- 17 Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales, Sydney, Australia.
- 18 University of Melbourne, Parkville, Australia & Cell Therapies, East Melbourne, Australia.
- 19 Department of Obstetrics and Gynecology, National Taiwan University, College of Medicine, Taipei, Taiwan.
- 20 Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy Unit. Associação Portuguesa de Beneficência, SJ Rio Preto, SP, Brazil.
- 21 Western Australian Neuroscience Research Institute, Centre for Comparative Genomics, Murdoch University, Perth, Australia.
- 22 The Division of Hematology/Oncology/BMT, Nationwide Children's Hospital, Departments of Pediatrics and Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH, USA.
- 23 Cell Medica Inc., Houston, TX, USA



引言

目前，市場上有許多未經證實或是未經充分證明的細胞療法，可以提供給希望尋求治癒各種病況的患者。儘管它們未達到公認的生物醫學安全性和有效性的標準，這些所謂的“治療”，目前常常經廣告、銷售和提供給患者使用。此外，它們通常非常昂貴，提供在常規臨床治療之外，並在監管機構監督和監控的常規臨床試驗之外。本文概述了國際細胞治療學會（ISCT）的一份立場文件，是面向專業人士和患者協會的一份公開稿件。本文迴避了系統性概述同行評審的相關文獻和調查，目的是探討未經證實的細胞治療幹預的多個方面，包括其定義，生產問題，法規，經濟因素和通訊。通過這個文件，ISCT旨在用一種增進合作的方式，來促進發展安全有效的療法，同時減少和平衡患者的風險，最終能聯合所有利益相關者，實現建立一個廣泛的有利於患者的細胞治療聯盟的願景。

問題

ISCT已經確認了未經證實的細胞治療幹預的主要特點，目前正努力促進不同立場之間使用有效的溝通策略，包括考慮使用臨床細胞治療幹預的人、患者協會和醫療保健的利益相關者[1]。這些治療手段已越來越頻繁地使用在對此沒有明確監管政策的國家中或是在規避現有法律的情況下[2,3]。因為所涉及的臨床醫生不需發表或以其他方式共享數據，很少能見到可靠的、經過同行評審的關於這些療法成功或失敗的報

表一：定義未經證實的細胞療法。

• 沒有清楚的科學原理顯示其有潛在的有效性
• 對作用機制和/或生物功能的理解不足以支持臨床應用
• 關於安全性的體外測定、動物模型和臨床研究的數據不足以支持其可使用於患者
• 缺乏標準化的方法來確認產品的質量和確保細胞生產的一致性
• 給病人的信息不足以提供適當的知情同意
• 使用非標準化或未經驗證的施藥方式
• 無人體試驗流程的控制

告。此外，這些療法不僅不道德，會將病人暴露於不必要的風險，還引起了人們真切的擔憂，這些未經證實和可能有害的細胞治療幹預一旦普及化，反而可能會對實證細胞療法的合法發展產生負面影響。

適當地進行細胞治療研究的需求

細胞高度複雜，並且會因環境和時間而不斷地發生改變。因此，細胞療法的標準化，很難使用與設計和大規模生產藥物或分子產品相同的方法。鑒於一個積極的臨床研究結果可能由同一個幹預治療產生的一種或多種不同作用機制造成，細胞療法的實用性也變得複雜起來。在建立安全和有效的細胞療法時考慮這些技術挑戰，嚴格設計和仔細進行臨床研究，能夠收集到關於此類產品的安全性和有效性的可靠證據。這些證據必須是嚴格的並可以通過獨立的驗證。而且這些治療由專業的細胞療法生產商、開發者和醫療提供者分銷之前，必須先得到關於安全性和有效性的支持性證據 [4]。

定義

在涉及到這麼多國家的情況之下，問題在於如何促進全球患者的安全並滿足患者對未經證實的細胞治療幹預的需求。因此，定義我們所謂的“未經證實的細胞療法”很重要。授權與非授權的細胞療法的法律定義由每個國家的監管機構決定。然而，我們希望通過提出一份對未經證實的細胞療法的定義標準清單，來促進細胞治療領域內的交流（表一）。



定義和實施安全、有效的“經證實”的細胞療法所需要的科學原理和標準，已經被廣泛地接受 [5]。這最開始用在基於體外研究的概念驗證測試中，隨後用在適當的臨床前動物模型上。這種“早期”的證據界定細胞及機理研究，可用於驗證在特定疾病中的細胞作用機制 [6]。隨後，應使用通過可重複的方法，在全面監控的條件下製造的細胞產品來完成合理設計和監測的臨床研究。清楚地記錄前瞻定義的、可衡量的臨床結果，應可以證實其安全性和有效性。此外，有必要進行適當的隨訪，來確定長期的安全性，這是進行此類研究的一個重要的組成部分。雖然證明療效所需的數據量取決於多種因素，經同行評審的結果和適當的監管流程，應該會有助於任何一種療法的批准 [7]。根據不同的疾病、監管環境和細胞治療幹預的類型，這個流程可以發生在地方，區域或國際層面，並且應該通過獨立的驗證評估機制來實現。

細胞產品的製造和規定

在評估細胞療法產品的安全和風險因素時，對其生產設施和操作進行詳細的評估很重要。由嚴格的政府機構或獨立的國際認證機構提供的認證，是最可靠的評估機制。然而，可能不是所有的監管機構和認證組織都能提供同等程度的保證。因此，當務之急是要審核這些部門的認證資格和潛在利益衝突，並確保他們可以充分監督生產設施和操作流程。根據國家和產品類型，細胞的和基於組織的產品會受到差異很大的複雜法規的管制。因此，從監管的角度來看，如何對不同的產品進行分類和管理取決於相應的環境 [8]。許多國家用現有的常規醫藥的監管結構作為框架，來監管細胞和基因療法。其他一些國家則已經制定了生物製劑的新規定或調整了藥品、醫療器械的規定，以適用於管理細胞治療幹預。因此，很重要的是要先評估不同國家和地區的監管體制在發現差距和設計與實施的局限性方面有多健全和嚴格。機構間和國際合作，甚至第三方的認證機構可協助改善，加強和補充規定。這個過程必須同時考慮到社會經濟發展程度，文化規範，監管能力和醫療基礎設施的差異。

商業慣例

商業慣例是未經授權未經證實的細胞療法最關鍵的因素之一，它直接影響到細胞療法的可信度和公眾接受

度。目前許多細胞治療幹預還未測試其安全性和有效性，就直接對消費者進行宣傳[9]。這種過早的商業化，會給個人患者和醫療保健系統帶來顯著風險。對於未經證實的細胞治療幹預，人們有各種不同的論斷，從認為有希望的到不可信的都有。不道德的推廣未經證實的細胞療法通常是基於毫無根據的論斷，意圖吸引弱勢的患者群體。這些可疑的做法，因為基於誇張毫無根據的論斷，讓付費進行幹細胞治療的病人暴露於不必要的風險中。

如果沒有適當的機構的加以規範，這些不道德的行為可能會對患者造成傷害，並且會將細胞療法領域捲入爭議。最近的一個事件再次指出了未經證實的細胞療法會因其使用安全性和有效性未知、性質不明確的產品而帶來損傷身體的風險[10]。患者及其家屬也會面臨財務風險，以及因希望破滅和其他形式造成的心理傷害。未經證實的細胞治療幹預的風險也會擴展到醫療保健體系。直接對消費者推銷未經證實的細胞治療幹預，會削弱旨在避免身體傷害和經濟剝削的監管體制。

全球性的挑戰

未經證實的細胞療法在全球需要不同級別的監管機構批准。許多國家在臨床前和臨床研究仍在進行時，就已經提供生物製劑給患者使用。在這些監管環境下，細胞治療幹預必須在進入市場之前，先證實它對治療特定疾病或損傷具有安全性和有效性。然而，在某些地區，監管標準被迫由需要證明安全性和有效性，變成在銷售細胞療法之前只要求證明安全性的監管模式 [11,12]。這種較低標準的監管結構默認市場的力量將漸漸地確保只有最有效的細胞治療能獲得商業上的成功。然而，某種細胞產品的療效和對特定臨床適應症的有治療作用的證據，對於嚴格確保這種產品在臨床使用中能讓患者受益，並可持續地在醫療體系中使用，是一個相當重要的前提。

目前有些區域的經濟發展策略，開始包含加快審查批准的選項，目的大概是為了吸引投資 [11]。一方面，這可能代表在新興市場中，未經證實的細胞治療的標準會緊縮；另一方面，它也可以增強區域競爭力並讓治療贊助商更多地接觸非傳統管理策略。



ISCT的角色

ISCT和其他相關的專業協會現在相對地處於非常有利的地位，可以通過建議國家和地區的利益相關者處理並盡可能排除細胞療法的臨床應用和商業化在科學、技術和經濟上的障礙，從而增進公開交流，促進所有國家對安全、有效的細胞療法的監控。在共同努力下，細胞治療協會組成的聯盟可以通過和監管機構增加合作，來顯著影響公共和私營部門對細胞治療定位的觀點。

我們因此提議一系列行動，來確保在增進公眾對細胞

療法的了解過程中，病人的福利仍然是最重要的關注點。為這個聯盟提出的具體行動詳見表二。在此領域中的不同成員間建立夥伴關係是必須的。為了增強可信性，並盡量減少可能因傾向於企業的利益衝突問題，很關鍵的是要讓聯盟包含患者、患者組織和患者權益保護者。該聯盟將需要平衡患者獲得治療的權利和參與一個合乎道德的知情同意過程的權利，能夠從中了解所有相關的風險和可能的益處。監管機構將提供監督，同時審查委員會將確保這些尚待證實的治療幹預在商業化之前，通過了設計合理和合乎倫理的臨床試驗的檢測。

表二：ISCT會長特別工作組對未經證實的細胞療法的提議。

<ul style="list-style-type: none"> • 建立一個由患者組織，專業協會和監管機構組成的多邊工作組，概括出必要的行動，以確保病人得到保護。
<ul style="list-style-type: none"> • 實施一個長期的項目，以促進全球監控的協調，包括為滿足迫切需求而設的允許收回成本和報銷的早期獲取項目，以及識別不同級別風險和利益的規範，並提供相應級別的監管。
<ul style="list-style-type: none"> • 建立一個全球的、公開的細胞療法患者安全登記中心。
<ul style="list-style-type: none"> • 促進該領域的合理的科學發展。
<ul style="list-style-type: none"> • 准許合乎道德地和慈善地提早使用有前景的細胞療法。
<ul style="list-style-type: none"> • 與患者、科學和專業組織合作，與潛在患者充分利用和共享現有的流程和資源。
<ul style="list-style-type: none"> • 為提供患者可以用來評估潛在療法的諮詢工具。
<ul style="list-style-type: none"> • 建立報銷結算中心，來幫助那些正在發展的合乎道德的細胞療法的早期公司，提供一個低廉的經費報銷策略資源，並瞭解如何實施該項目。

綜上所述，醫生、科學家、患者權益保護組織和專業協會在促進患者知情決定和幫助患者了解任何未經證實的細胞療法的風險和益處等方面，扮演著重要的角色。雖然生物醫學研究發展有很長的歷史，然而在銷售未經證實的、有時甚至是危險的治療幹預中的濫用研究和暴利行為，有著同樣漫長的歷史。確保所有研究對象都能夠做出知情的選擇、獲得有利的利害比例、受到有尊嚴、誠實、同情心和尊重的對待是很重要的。我們擬議的聯盟旨在幫助患者、研究參與者，研究者和相應的協會，以知情的方式更好地評估未經證實的細胞療法，促進各方理解人體試驗的關鍵倫理、法律和科學要素。

致謝

我們感謝 RonyGanon（區域事務和教育協調員，ISCT）和Queenie Jang（執行董事，ISCT）在此項目實施中的寶貴支持。我們也衷心感謝 Emily Stephens（科學編輯）和 John Barrett（總編輯，*Cytotherapy*，ISCT雜誌）對本文的編輯。

權益披露：作者在本文中敘述的產品或公司沒有商業、所有權或經濟利益。



參考文獻

- 1 Dominici M, Nichols K, Srivastava A, Weiss DJ, Eldridge P, Cuende N, Deans RJ, Rasko JE, Levine AD, Turner L, Griffin DL, O'Donnell L, Forte M, Mason C, Wagena E, Janssen W, Nordon R, Wall D, Ho HN, Ruiz MA, Wilton S, Horwitz EM, Gunter KC; 2013–2015 ISCT Presidential Task Force on Unproven Cellular Therapy. Positioning a Scientific Community on Unproven Cellular Therapies: The 2015 International Society for Cellular Therapy Perspective. *Cytotherapy*. 2015;17:1663-6.
- 2 Gunter KC, Caplan AL, Mason C, et al. Cell therapy medical tourism: time for action. *Cytotherapy*. 2010;12:965-968.
- 3 Margottini L. Stem cells. Italian Parliament orders €3 million trial of disputed therapy. *Science*. 2013;340:1028.
- 4 Srijaya TC, Ramasamy TS, Kasim NH. Advancing stem cell therapy from bench to bedside: lessons from drug therapies. *J Transl Med*. 2014;12:243.
- 5 Scadden D, Srivastava A. Advancing stem cell biology toward stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell*. 2012;10:149-150.
- 6 Bravery CA, Carmen J, Fong T, et al. Potency assay development for cellular therapy products: an ISCT review of the requirements and experiences in the industry. *Cytotherapy*. 2013;15:9-19.
- 7 Main H, Munsie M, O'Connor MD. Managing the potential and pitfalls during clinical translation of emerging stem cell therapies. *Clin Transl Med*. 2014;3:10.
- 8 Cuende N, et al. Concise Review: Bone Marrow Mononuclear Cells for the Treatment of Ischemic Syndromes: Medicinal Product or Cell Transplantation? *Stem Cells Transl Med*. 2012;1:403–408.
- 9 Regenberg AC, Hutchinson LA, Schanker B, Mathews DJ. Medicine on the fringe: stem cell-based interventions in advance of evidence. *Stem Cells*. 2009;27:2312-2319.
- 10 Robyn MP, Newman AP, Amato M, Walawander M, Kothe C, Nerone JD, Pomerantz C, Barton Behravesh C, Biggs HM, Dahlgren FS, Pieracci EG, Whitfield Y, Sider D, Ozaldin O, Berger L, Buck PA, Downing, M, Blog D. Q Fever Outbreak Among Travelers to Germany Who Received Live Cell Therapy — United States and Canada, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2015. 64;1071-1073.
- 11 Salter B, Zhou Y, Datta S. The political economy of the global stem cell therapy market. King's College London (UK). 2013.
- 12 Salter B, Zhou Y, Datta S. Health consumers and stem cell therapy innovation: markets, models and regulation. *Regen Med*. 2014;9:353-66.