

科学界对未经证实的细胞疗法的定位：2015 国际细胞治疗学会的观点

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 Pozzop, 71, Modena, Italy.

E-mail: massimo.dominici@unimore.it

本文由国立台湾大学Hong-Nerng Ho, MD 和Daphne Kan, PhD 翻译，Global Medical Writing & Translation公司 Emily Stephens, MSc 和Xin Liu, PhD 编辑

- 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，市场上有许多未经证实或是未经充分证明的细胞疗法，可以提供给希望寻求治愈各种病况的患者。尽管它们未达到公认的生物医学安全性和有效性的标准，这些所谓的“治疗”，目前常常经广告、销售和提供给患者使用。此外，它们通常非常昂贵，提供在常规临床治疗之外，并在监管机构监督和监控的常规临床试验之外。本文概述了国际细胞治疗学会（ISCT）的一份立场文件，是面向专业人士和患者协会的一份公开稿件。本文回避了系统性概述同行评审的相关文献和调查，目的是探讨未经证实的细胞治疗干预的多个方面，包括其定义，生产问题，法规，经济因素和通讯。通过这个文件，ISCT旨在用一种增进合作的方式，来促进发展安全有效的疗法，同时减少和平衡患者的风险，最终能联合所有利益相关者，实现建立一个广泛的有利于患者的细胞治疗联盟的愿景。

问题

ISCT已经确认了未经证实的细胞治疗干预的主要特点，目前正努力促进不同立场之间使用有效的沟通策略，包括考虑使用临床细胞治疗干预的人、患者协会和医疗保健的利益相关者 [1]。这些治疗手段已越来越频繁地使用在对此没有明确监管政策的国家中或是在规避现有法律的情况下 [2,3]。因为所涉及的临床医生不需发表或以其他方式共享数据，很少能见到可靠的、经过同行评审的关于这些疗法成功或失败的报

告。此外，这些疗法不仅不道德，会将病人暴露于不必要的风险，还引起了人们真切的担忧，这些未经证实和可能有害的细胞治疗干预一旦普及化，反而可能会对实证细胞疗法的合法发展产生负面影响。

适当地进行细胞治疗研究的需求

细胞高度复杂，并且会因环境和时间而不断地发生改变。因此，细胞疗法的标准化，很难使用与设计和大规模生产药物或分子产品相同的方法。鉴于一个积极的临床研究结果可能由同一个干预治疗产生的一种或多种不同作用机制造成，细胞疗法的实用性也变得复杂起来。在建立安全和有效的细胞疗法时考虑这些技术挑战，严格设计和仔细进行临床研究，能够收集到关于此类产品的安全性和有效性的可靠证据。这些证据必须是严格的并可以通过独立的验证。而且这些治疗由专业的细胞疗法生产商、开发者和医疗提供者分销之前，必须先得到关于安全性和有效性的支持性证据 [4]。

定义

在涉及到这么多国家的情况下，问题在于如何促进全球患者的安全并满足患者对未经证实的细胞治疗干预的需求。因此，定义我们所谓的“未经证实的细胞疗法”很重要。授权与非授权的细胞疗法的法律定义由每个国家的监管机构决定。然而，我们希望通过提出一份对未经证实的细胞疗法的定义标准清单，来促进细胞治疗领域内的交流（表一）。

表一：定义未经证实的细胞疗法。

• 没有清楚的科学原理显示其有潜在的有效性
• 对作用机制和/或生物功能的理解不足以支持临床应用
• 关于安全性的体外测定、动物模型和临床研究的数据不足以支持其可适用于患者
• 缺乏标准化的方法来确认产品的质量并确保细胞生产的一致性
• 给病人的信息不足以提供适当的知情同意
• 使用非标准化或未经验证的施药方式
• 无人体试验流程的控制



定义和实施安全、有效的“经证实”的细胞疗法所需要的科学原理和标准，已经被广泛地接受 [5]。这最开始用在基于体外研究的概念验证测试中，随后用在适当的临床前动物模型上。这种“早期”的证据界定细胞及机理研究，可用于验证在特定疾病中的细胞作用机制 [6]。随后，应使用通过可重复的方法，在全面监控的条件下制造的细胞产品来完成合理设计和监测的临床研究。清楚地记录前瞻定义的、可衡量的临床结果，应可以证实其安全性和有效性。此外，有必要进行适当的随访，来确定长期的安全性，这是进行此类研究的一个重要的组成部分。虽然证明疗效所需的数据量取决于多种因素，经同行评审的结果和适当的监管流程，应该会有助于任何一种疗法的批准 [7]。根据不同的疾病、监管环境和细胞治疗干预的类型，这个流程可以发生在地方，区域或国际层面，并且应该通过独立的验证评估机制来实现。

细胞产品的制造和规定

在评估细胞疗法产品的安全和风险因素时，对其生产设施和操作进行详细的评估很重要。由严格的政府机构或独立的国际认证机构提供的认证，是最可靠的评估机制。然而，可能不是所有的监管机构和认证组织都能提供同等程度的保证。因此，当务之急是要审核这些部门的认证资格和潜在利益冲突，并确保他们可以充分监督生产设施和操作流程。根据国家和产品类型，细胞的和基于组织的产品会受到差异很大的复杂法规的管制。因此，从监管的角度来看，如何对不同的产品进行分类和管理取决于相应的环境 [8]。许多国家用现有的常规医药的监管结构作为框架，来监管细胞和基因疗法。其他一些国家则已经制定了生物制剂的新规定或调整了药品、医疗器械的规定，以适用于管理细胞治疗干预。因此，很重要的是要先评估不同国家和地区的监管体制在发现差距和设计实施的局限性方面有多健全和严格。机构间和国际合作，甚至第三方的认证机构可协助改善，加强和补充规定。这个过程必须同时考虑到社会经济发展程度，文化规范，监管能力和医疗基础设施的差异。

商业惯例

商业惯例是未经授权未经证实的细胞疗法最关键的因素之一，它直接影响到细胞疗法的可信度和公众接受

度。目前许多细胞治疗干预还未测试其安全性和有效性，就直接对消费者进行宣传 [9]。这种过早的商业化，会给个人患者和医疗保健系统带来显著风险。对于未经证实的细胞治疗干预，人们有各种不同的论断，从认为有希望的到不可信的都有。不道德的推广未经证实的细胞疗法通常是基于毫无根据的论断，意图吸引弱勢的患者群体。这些可疑的做法，因为基于夸张毫无根据的论断，让付费进行干细胞治疗的病人暴露于不必要的风险中。

如果没有适当的机构的加以规范，这些不道德的行为可能会对患者造成伤害，并且会将细胞疗法领域卷入争议。最近的一个事件再次指出了未经证实的细胞疗法会因其使用安全性和有效性未知、性质不明确的产品而带来损伤身体的风险 [10]。患者及其家属也会面临财务风险，以及因希望破灭和其他形式造成的心理伤害。未经证实的细胞治疗干预的风险也会扩展到医疗保健体系。直接对消费者推销未经证实的细胞治疗干预，会削弱旨在避免身体伤害和经济剥削的监管体制。

全球性的挑战

未经证实的细胞疗法在全球需要不同级别的监管机构批准。许多国家在临床前和临床研究仍在进行时，就已经提供生物制剂给患者使用。在这些监管环境下，细胞治疗干预必须在进入市场之前，先证实它对治疗特定疾病或损伤具有安全性和有效性。然而，在某些地区，监管标准被迫由需要证明安全性和有效性，变成在销售细胞疗法之前只要求证明安全性的监管模式 [11,12]。这种较低标准的监管结构默认市场的力量将渐渐地确保只有最有效的细胞治疗能获得商业上的成功。然而，某种细胞产品的疗效和对特定临床适应症有治疗作用的证据，对于严格确保这种产品在临床使用中能让患者受益，并可持续地在医疗体系中使用，是一个相当重要的前提。

目前有些区域的经济策略，开始包含加快审查批准的选项，目的大概是为了吸引投资 [11]。一方面，这可能代表在新兴市场中，未经证实的细胞治疗的标准会紧缩；另一方面，它也可以增强区域竞争力并让治疗赞助商更多地接触非传统管理策略。



ISCT的角色

ISCT和其他相关的专业协会现在相对地处于非常有利的位置，可以通过建议国家和地区的利益相关者处理并尽可能排除细胞疗法的临床应用和商业化在科学、技术和经济上的障碍，从而增进公开交流，促进所有国家对安全、有效的细胞疗法的监控。在共同努力下，细胞治疗协会组成的联盟可以通过和监管机构增加合作，来显著影响公共和私营部门对细胞治疗定位的观点。

我们因此提议一系列行动，来确保在增进公众对细胞

疗法的了解过程中，病人的福利仍然是最重要的关注点。为这个联盟提出的具体行动详见表二。在此领域中的不同成员间建立伙伴关系是必须的。为了增强可信性，并尽量减少可能因倾向于企业的利益冲突问题，很关键的是要让联盟包含患者、患者组织和患者权益保护者。该联盟将需要平衡患者获得治疗的权利和参与一个合乎道德的知情同意过程的权利，能够从中了解所有相关的风险和可能的益处。监管机构将提供监督，同时审查委员会将确保这些尚待证实的治疗干预在商业化之前，通过了设计合理和合乎道德的临床试验的检测。

表二：ISCT会长特别工作组对未经证实的细胞疗法的提议。

<ul style="list-style-type: none"> 建立一个由患者组织，专业协会和监管机构组成的多边工作组，概括出必要的行动，以确保病人得到保护。
<ul style="list-style-type: none"> 实施一个长期的项目，以促进全球监控的协调，包括为满足迫切需求而设的允许收回成本和报销的早期获取项目，以及识别不同级别风险和利益的规范，并提供相应级别的监管。
<ul style="list-style-type: none"> 建立一个全球的、公开的细胞疗法患者安全登记中心。
<ul style="list-style-type: none"> 促进该领域的合理的科学发展。
<ul style="list-style-type: none"> 准许合乎道德地和慈善地提早使用有前景的细胞疗法。
<ul style="list-style-type: none"> 与患者、科学和专业组织合作，与潜在患者充分利用和共享现有的流程和资源。
<ul style="list-style-type: none"> 为提供患者可以用来评估潜在疗法的咨询工具。
<ul style="list-style-type: none"> 建立报销结算中心，来帮助那些正在发展的合乎道德的细胞疗法的早期公司，提供一个低廉的经费报销策略资源，并了解如何实施该项目。

综上所述，医生、科学家、患者权益保护组织和专业协会在促进患者知情决定和帮助患者了解任何未经证实的细胞疗法的风险和益处等方面，扮演着重要的角色。虽然生物医学研究发展有很长的历史，然而在销售未经证实的、有时甚至是危险的治疗干预中的滥用研究和暴利行为，有着同样漫长的历史。确保所有研究对象都能够做出知情的选择、获得有利的利害比例、受到有尊严、诚实、同情心和尊重的对待是很重要的。我们拟议的联盟旨在帮助患者、研究参与者，研究者和相应的协会，以知情的方式更好地评估未经证实的细胞疗法，促进各方理解人体试验的关键伦理、法律和科学要素。

致谢

我们感谢Rony Ganon（区域事务和教育协调员，ISCT）和Queenie Jang（执行董事，ISCT）在此项目实施中的宝贵支持。我们也衷心感谢Emily Stephens（科学编辑）和John Barrett（总编辑，Cytotherapy，ISCT杂志）对本文的编辑。

权益披露：作者在本文中叙述的产品或公司没有商业、所有权或经济利益。



参考文献

- 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.