

新型冠状病毒肺炎疫情下 把握干细胞非注册临床研究的质量要素

李奕莹*, 谢丽*, 吕文文, 吴朝晖, 钱碧云

新型冠状病毒(COVID-19)疫情于2019年12月出现并快速蔓延,全球已确诊10万余例,死亡5千余人,严重影响各国人民的身心健康,并带来难以估量的经济损失。世界卫生组织(WHO)呼吁加快COVID-19的科研和创新工作,协调各界力量,确定研究重点并加快防治进展。我国在疫情早期便成立了科研攻关工作组,并支持社会各界开展研究,为疫情防控提供科技支持,临床研究项目爆发式出现。截至2020年3月初,临床研究注册网站ClinicalTrials.gov上已有69项以“COVID-19”为题目的研究,中国临床试验注册中心(ChiCTR)已有325项。

1 疫情下的干细胞疗法临床研究项目

干细胞治疗技术发展迅速,国际上已相继有十余款产品获批临床使用,干细胞治疗的临床研究不断涌现,推进相关新技术、新应用和新科学知识的成长,为肿瘤、阿尔茨海默症、自身免疫性疾病,遗传性疾病等诸多领域提供新的诊疗思路,为患者带来新的希望^[1-2]。在疫情下,干细胞疗法治疗COVID-19可能性也被提出。然而,干细胞本身具有分化、增殖和迁移的特性,不同种类干细胞显著的生物学差异,以及相对有限的在人体内检测细胞特征和生命周期的技术,目前干细胞治疗在人体内的作用机理仍然不完全明朗。这使得干细胞治疗在临床研究和应用中,受试者和患者将承受未知的风险^[3],也为干细胞临床研究项目的质量评估和疗效评价提出挑战。

保证研究质量,提高临床研究结果的价值和影响力,是国际上临床研究领域的一个重要议题^[4],干细胞的临床研究更应保证质量和科学性。临床和科学领域都期望着高质量临床证据,以支持干细胞治疗领域的发展和临床应用,甚至反过来提示干细胞基础研究的方向。在COVID-19疫情爆发的紧张时期,有部分研究者认为临床科研存在实施可行性的挑战,可以在方案设计的科学性和实施过程的严谨性上做出让步。但是低质量临床研究产生的不可靠结论,将无效治疗和副作用的风险转嫁给患者,误导舆论方向和科研方向。越是疫情紧张的时期,越需要真实、严谨、可靠的研究结果,需要科学、规范地开展临床研究^[5]。

目前,已有近20项干细胞疗法治疗COVID-19的计划提交备案,已有11项干细胞疗法在ChiCTR上注册完成。如何快速、精准、规范的筛选出高质量的研究设计,并保证严谨执行研究计划,产生对临床有价值,对患者有益的

临床研究证据,是亟待解决的问题。

2 我国干细胞临床研究监管的“双轨制”制度

我国制定了一系列加快干细胞临床转化和应用的方针和政策,以保护受试者为核心,鼓励干细胞临床研究项目的开展。目前,我国采用“双轨制”监管制度,体现监管部门对干细胞注册研究和非注册研究的不同期望和要求。干细胞产品的注册,主要目的是使用系统、稳健的方法,提供可靠、真实、符合标准的临床证据,证明其疗效和安全性,需要大量的时间和经济成本。相对的,非注册研究则在登记备案后由机构自行管理,具体政策上有一定的灵活性,鼓励临床医生开展有科学价值的研究。非注册临床研究在目前疫情紧张的情况下,在产生对临床决策有益的证据方面,具有难以忽视的优势。

“双轨制”自2015年起实施开始,目前已公布69个非注册项目备案。近年来,相关部门提出了《干细胞制剂制备质量管理检查指导原则》(GMP)和《干细胞临床研究管理办法》,对干细胞制剂的质量和临床研究的规范性发挥了积极的意义。

最近疫情状态下大量应急临床试验开展,在实践过程中已暴露出一些问题,提示质量监管体系仍待建立与完善^[6]。首先,对于以科学探索为主要目的的非注册临床研究来说,目前监管工具和指南大多关注在行政制度和材料准备阶段,但注册文件齐全不意味着高质量的实施标准或可靠的临床证据。何况一些项目的临床研究方案部分出现如结构不完整、研究目的不明确、细胞来源不清晰、统计学考量欠缺、受试者保护措施缺乏考量等重大问题^[7],实施阶段更加难以照计划开展。其次,项目的创新性水平、设计方法和团队开展临床试验能力待系统化科学评估。有些机构内学术委员会、伦理委员会水平不一,难以恰当客观地评价并促进前沿技术健康发展,在疫情应急情况下更加令人担忧。第三,机构与项目组在执行过程的质量控制理念相对薄弱,缺乏常态化的过程监管机制,导致“仅审查项目相关文件”这样过于宽松的审查与“每例受试者必查”这样严格的管理同时存在。

基金项目:长宁区2018年校企合作人才共育项目培育支持计划(XQHZRC2018)

作者单位:200025 上海交通大学医学院临床研究中心/上海交通大学医学院虹桥国际医学研究院/上海市同仁医院(李奕莹、谢丽、吕文文、钱碧云);100022 北京,中国医药生物技术协会(吴朝晖)

通信作者:钱碧云,Email: qianbiyun@sju.edu.cn

收稿日期: 2020-03-08

*同为第一作者

疫情下受限于繁重的临床工作, 执行质量更加难以保障。宽松的管理难以确保数据产生的过程符合方案要求, 削弱临床研究证据的可靠性。同时, 过于教条地管理也不利于已备案的项目顺利开展。

这些现象反映出的核心问题是把控研究质量的关键属性仍不明确。特别对于干细胞非注册临床研究而言, 应充分理解干细胞临床研究的要求和特殊性以及非注册临床研究的特征, 全面、科学地分析干细胞制剂和临床试验过程的关键流程, 有针对性的提出指导原则。

3 明确干细胞临床研究关键质量属性, 促进临床转化

我国干细胞基础研究的成果位居世界前列, 但临床转化应用存在一定差距。我国免疫细胞治疗领域曾存在扎堆、数据质量低等临床研究的问题, 鲜有国际上高影响力的临床研究出现^[8]。作为前车之鉴, 干细胞临床研究应更加规范、有突破性、具有科学和临床意义, 最终服务于临床实践。为此, 结构完整、规范、科学的非注册干细胞临床研究实施规范是必要的^[9]。基于对临床研究目的和流程的理解上开发的评价工具, 可以有效确保项目质量^[10-11], 但是尚无针对干细胞临床研究的完善的工具。

截至目前, 上海交通大学医学院临床研究中心已承担上海市 30 余家三甲医院的由研究者发起的临床研究项目实施过程的质量评估, 开发出一套综合考虑研究执行进度、执行质量、伦理合规及科学性的评估框架, 并成功应用于临床研究项目的质量和流程评估^[12-13]。结合理论框架和干细胞临床研究质量评估的工作经验, 就干细胞非注册研究项目开展的规范化和系统化, 以及干细胞临床研究的关键质量属性进行探讨。初步提出伦理合规-科学性-干细胞制剂-执行进度-执行质量 (Regulation-Science-Cells-Progress-Quality, RSCPQ) 质量评估框架, 为干细胞非注册临床研究质量保障提供理论基础。

4 干细胞非注册临床研究质量评估框架

临床研究设计、实施和分析中的缺陷, 会产生不可靠甚至错误的临床研究结果, 误导临床和科学的方向。在研究的整个过程中, 不能较好地处理偏倚和混杂因素, 会掩盖临床干预的效果, 使有潜力的治疗方法无法被进一步验证, 也有可能夸大无效的治疗手段, 给更多的受试者带来风险, 浪费研究资源^[14]。

4.1 伦理合规

伦理合规是干细胞临床研究质量评估的首要任务, 在紧急的疫情下更应强调其重要性。《干细胞临床研究管理办法》提出伦理委员会的组成和工作流程等, 对规范干细胞临床研究的伦理合规性有着重要意义。疫情下的干细胞临床研究集中提交备案, 对伦理和备案审评的应答速度和快速判断提出

挑战。干细胞非注册临床研究的备案和伦理审批亟需进一步优化结构和 workflows, 缩短审评时间同时, 维持较高标准,

确保对干细胞临床研究项目的安全性和质量做出科学、客观、稳健的判断。

由于干细胞在人体内存在尚不明确的分化、分裂、迁移、凋亡、促炎以及其他机制和表现, 干细胞治疗为受试者带来已知或未知的风险。在干细胞治疗 COVID-19 肺炎的临床研究中应首先选择预期治疗可能获益的患者, 尚无有效治疗手段的、病情较重的患者可以承受相对较大的风险, 并且更容易达到风险-临床获益平衡, 因此早期阶段人体内安全性和有效性的研究可考虑首先纳入 COVID-19 肺炎的重型、危重型患者^[15-16]。

干细胞在动物模型和人体内可能存在不同的机制, 通常需要临床研究来观察受试者的反应和症状, 因此难以在试验设计阶段做到预判并做好风险应对计划。开展干细胞临床研究的团队和机构需要具有充足的经验和资源以应对未知风险, 这是与目前干细胞临床项目的备案要求一致。另外, 随着干细胞治疗临床的证据不断涌现, 各种疾病领域以及不同类型干细胞治疗的不良反应的知识开始积累。临床研究相对集中的领域, 单纯依赖研究团队的应变能力是不合适的, 临床观察证据也应逐渐成为研究者编写计划和方案的主要依据。同时, 作为未来干细胞临床研究保障受试者安全和应对风险的基础, 建议研究数据 (尤其是安全性相关的数据) 有条件公开。

4.2 科学性

科学性是临床研究的核心价值。干细胞非注册临床研究具有“非注册研究”的特征, 可以应用多样化的临床研究设计方法, 降低时间、金钱和人力成本, 得到一系列临床研究证据。《干细胞临床研究管理办法》提出干细胞临床研究应为优效设计, 或用于尚无有效治疗手段的疾病, 为干细胞临床研究的价值做出初步定义。另外, 建议从以下角度进行评估。

4.2.1 控制偏倚 COVID-19 肺炎有效治疗药物需要坚持随机、对照等基本原则, 基于客观证据。但干细胞治疗作为新提出的疗法, 在肺炎患者中的早期安全性、有效性证据也非常重要。需要注意的是, 不采用随机化、对照的研究结果可能会被与结果相关的其他因素干扰, 得出错误的结论。即使采用随机、有对照的设计, 也可能因存在执行质量在对照和干预组的不一致等问题而产生不准确的结论^[17]。

4.2.2 结局评价指标 结局评价指标的选择对于判断干细胞治疗 COVID-19 肺炎的价值至关重要。结局指标的选择需要兼顾临床治疗目标与统计学考虑。为快速应对突发疫情下的临床需求, 缩短疗效评估时间, 采用短期替代指标如自觉症状减轻、短期发热、血氧含量、呼吸急促症状缓解等是可以接受的。但是判断干细胞疗效和安全性的最可靠的依据, 仍应是病死率和治愈率等客观、准确的临床获益指标^[5], 最终的结论应全面考量临床硬指标和软指标。

4.2.3 样本量和检验效能 在面对一个全新病毒的紧急情

况下, 临床研究中的样本含量估计面临前所未有的挑战。在既缺少历史依据, 也暂无可靠的样本含量估计参数的情况

下, 准确估算所需要的样本量是非常困难的。然而随着干细胞治疗研究不断进展, 以及对 COVID-19 肺炎疾病的临床认识加深, 研究目标从探索性向验证性转移, 应开始考量样本量估算依据, 从安全性、有效性等指标作全面考量, 以产生可信度高的临床证据。判定干细胞疗效和安全性的特异性生物标志物仍在讨论, 有研究可能综合多种标志物和临床终点, 得出结论。这种情况下, 需要提前设计合适的统计学方法, 保证检验效能。

4.2.4 干细胞治疗的特殊性 干细胞特殊性考虑不足, 也可能会严重影响研究的科学性。不同类型干细胞在人体内作用机制差异较大, 因此进入临床研究阶段应基于较充分的临床前和动物模型研究。例如间充质干细胞治疗 COVID-19 肺炎的理论机制是间充质干细胞旁分泌因子 IL-1Ra、TSG-6、IGF1 和前列腺素 E2 等调节免疫, 减少肺组织损害, 目标是治疗重症患者的主要死因急性呼吸窘迫综合征^[18-19], 不直接杀灭病毒。结合干细胞治疗机制和国家卫生健康委最新发布的 COVID-19 肺炎诊疗方案(试行第七版)中, 建议仅对部分有临床和实验室检测特征的重型、危重型患者给予免疫治疗的内容, 干细胞临床研究应科学选择受试者, 合理设计入选和排除标准, 确保受试者可以受益于干细胞治疗并且受到相对较小的伤害。此外干细胞治疗可能需要长期研究来监测特定的安全性问题, 如免疫原性和恶性转化等, 因此建议设置足够长的随访时间以评价其安全性。

干细胞临床试验执行中还可能会出现剂量调整, 预实验使用的剂量与后续纳入的受试者不一致。也有预实验首先采用较高剂量, 后续研究剂量降低的情况出现, 为首批受试者带来不确定风险, 也容易误导临床医生。在探索阶段, 剂量调整在保证安全性原则上是可以接受的, 同时应基于较充分的科学依据。

4.2.5 对照组 在初步证明干细胞疗法的有效性、安全性和可行性, 进入验证性阶段时, 可以考虑使用平行对照设计。出于伦理和科学性考量, 对照组建议采用阳性对照, 即现有公认最有效的治疗方案。对于尚无有效治疗方案的疾病, 如目前的较重症的 COVID-19 肺炎, 可考虑采用加载设计, 在保障最佳支持治疗的基础上随机选择采用干细胞治疗或安慰剂对照。无效的治疗可能会为肺炎重症患者和其他疾病重症受试者带来潜在风险。

4.3 干细胞制剂

干细胞治疗的干预应详细说明干细胞类型、制备的工艺参数、剂量、给药方案和途径等, 目的是确保项目过程中干细胞产品工艺质量的一致性。干细胞制剂的生产符合 GMP, 是出厂时制剂质量的保障。不同批次、世代的细胞, 干细胞本身的凋亡和分化, 以及运输、存储需要的冷冻和使用时的解冻, 都会对制剂的有效性和安全性产生影响^[20]。与 GMP 一致, 在临床研究中与设立干细胞制剂相关的采取细胞、体外扩增、产品复检、使用流程、标签和管理指南

并按照指南执行的目的, 是为了保证制剂使用在受试者身上时, 与通过 GMP 检测的批次具有相似的有效性和安全性。

这些内容已经是美国 FDA 监管的部分 (21CFR Part 210)。

然而, 流程评估具有一定的局限性, 无法直接证明临床使用的细胞制剂有效和安全。采取流程评估, 是因为目前尚无公认标准检测方法, 也无统一的指标证明制剂的效果^[21-22]。理想的临床研究干细胞制剂管理, 基于适合临床复检的标准检测方法和试剂标准, 客观地确认临床使用的试剂质量。

4.4 执行进度

临床研究进程符合预期, 是保证临床研究顺利完成, 达到足够效力的基本条件。执行进度中除一般需要考虑的项目整体进度、受试者招募进度、经费执行进度和数据采集录入进度外, 依据设计方案, 干细胞临床研究还需要对项目阶段开展监控, 避免冒进。如早期剂量探索试验, 考虑到安全性, 推荐在充分观察低剂量组受试者的效果和不良反应, 再进入高一级的剂量组。如采用这种设计, 应对低剂量组完整的有效性和安全性数据开展评估, 稳健地进入下一组剂量。

为探索干细胞疗法在新疾病领域的疗效, 保证受试者的安全性和研究的成功, 有研究者选择先行开展预试验, 对效果进行初步评估。采用这种设计的项目, 应提前定义可以进入正式试验阶段的标准, 综合、客观地考虑中期评估指标、替代指标、临床疗效指标, 科学地评估较大规模临床研究的必要性。建立数据与安全监查委员会 (data and safety monitoring board, DSMB), 提前定义 DSMB 的构成、职能和 workflows, 并切实履行职责, 是保障评估和决策客观性的较好方法。

4.5 执行质量

COVID-19 肺炎临床研究数量不断增加, 有限的患者数量很难满足所有临床研究的样本量要求。因此, 建议开展多中心干细胞临床研究, 能够较快获得充足的样本量, 纳入代表性较好的受试者人群, 增强研究结果的统计学效能和外推性。同时有利于整合多个医院的研究能力和资源。但多中心临床研究需要着重注意各中心临床实践的差异, 预防并处理执行期间各分中心的标准治疗不同、终点测量差异、实验室检测能力差异等问题。DSMB 在多中心干细胞临床研究中, 可以起到客观评估干细胞治疗在各分中心的有效性和安全性等重要作用, 为每个中心分别是否应继续试验的决策提供证据。对于干细胞临床研究来说, 同时需要确保参与的中心具有充足的经验和资源保障干细胞试剂的安全使用和风险应对, 保护受试者安全。

临床研究的过程符合方案的目的和质量规范, 是保障高质量、真实的数据的基础, 也是做出准确的统计推断的基本条件。干细胞治疗临床研究多针对终末期尚无好的治疗方案的患者, 患者症状、用药情况复杂, 非计划的伴随用药和突发症状容易发生, 严格按照方案执行干预和访视存在困难。但是, 研究者不应为应对这种情况, 在计划方案执行的严谨性上打折扣。考虑到目前干细胞治疗的临床应用场景, 纳入某些重症受试者是符合临床实际的。干细胞临床研究也应如

实记录非计划用药、治疗和受试者出现的症状,这些都是支持临床决策的重要证据。

5 小结

新型冠状病毒疫情爆发,对临床科研能力提出挑战。如何能快速地获得真实、可靠、科学的临床研究证据,是亟待解决的问题。受益于“双轨制”监管制度和相继出台的干细胞制剂及干细胞临床研究指南,我国干细胞临床研究近年恢复快速发展的趋势,受试者的健康权益和安全得到保障。同时,非注册临床研究在突发疫情下能够快速反应,产生新治疗方案的关键证据。在考虑干细胞治疗特殊性的基础上,明确临床研究质量关键属性^[6],构建具体的质量评估指南,保证高质量、充分的科学性。

针对干细胞非注册研究计划和实施过程中缺乏有效的质量标准,尤其在疫情紧张时期如何快速、稳健地确保研究的科学和临床价值是亟待解决的问题。本研究基于常规非注册研究的质量评价理论框架和国际上干细胞临床试验监管的讨论,提出5个干细胞临床研究质量属性,包括伦理合规、科学性、干细胞制剂、执行进度和执行质量,并就各质量属性提出干细胞临床研究中的关键点。其核心原则是研究者要全面理解干细胞临床研究项目的目的、设计方法、流程、质量控制和潜在风险,并在方案计划和实施过程中反映出来,产生公认有价值的干细胞临床研究证据。

随着 COVID-19 疫情全球影响范围不断扩大,尚无特效的药物治疗手段,干细胞作为可能的治疗方案被提及,临床研究相继开展,已有研究团队初步公布间充质干细胞治疗 COVID-19 肺炎的有效性和安全性结果。紧急情况下,临床实践需要高质量的临床研究证据的支持,低质量的错误的结论会对患者、临床和社会带来危害。为评估和筛选高质量、可靠、有价值的临床研究,指导创新并且有影响力的科学证据的产生,干细胞临床研究的质量标准应走在国际前列,支持干细胞产品转化和疫情控制。

参考文献

- [1] Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A, et al. Gene therapy targeting haematopoietic stem cells for inherited diseases: progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(6):447-462.
- [2] Blau HM, Daley GQ. Stem cells in the treatment of disease. *N Engl J Med*, 2019, 380(18):1748-1760.
- [3] Yuan BZ. Stem cell-based medicinal products-related risk factors. *Chin J Biol*, 2013, 26(5):736-739. (in Chinese)
袁宝珠. 治疗性干细胞产品的相关风险因素. *中国生物制品学杂志*, 2013, 26(5):736-739.
- [4] Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*, 2014, 383(9912):101-104.
- [5] Chen F, Hao YT, Zhang ZJ, et al. An urgent call for raising the scientific rigorousness of clinical trials on COVID-19. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(3):301-302. (in Chinese)
陈峰, 郝元涛, 张志杰, 等. 关于科学、规范、有序地开展新型冠状病毒肺炎相关临床试验的建议. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(3):301-302.
- [6] Yuan BZ. The Law-Regulation-Guidance regulatory system for stem

cell-based medicinal products. *Chin Bull Life Sci*, 2016, 28(8):949-957. (in Chinese)

袁宝珠. 干细胞的“法规—监管—指导原则”体系. *生命科学*, 2016, 28(8):949-957.

- [7] Xie L, Lu MJ, Shen L, et al. Common problems in the design of stem cell clinical trials in China and their optimization measures. *Chin Med Biotechnol*, 2019, 14(3):280-285, 272. (in Chinese)
谢丽, 路茂杰, 沈力, 等. 我国干细胞临床试验方案设计常见问题及其优化措施. *中国医药生物技术*, 2019, 14(3):280-285, 272.
- [8] Gou L, Gao J, Yang H, et al. The landscape of CAR T - cell therapy in the United States and China: A comparative analysis. *International J Cancer*, 2019, 144(8):2043-2050.
- [9] International Society for Stem Cell Research. Guidelines for stem cell research and clinical translation. 2016.
- [10] Brosteau O, Schwarz G, Houben P, et al. Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. *Clin Trials*, 2017, 14(6):584-596.
- [11] Stenning SP, Cragg WJ, Joffe N, et al. Triggered or routine site monitoring visits for randomised controlled trials: results of TEMPER, a prospective, matched-pair study. *Clin Trials*, 2018, 15(6):600-609.
- [12] Lyu WW, Hu TT, Zhang WT, et al. Discussion on quality assessment process of investigator-initiated trial implementation. *Chin J New Drugs Clin Remedies*, 2020, 39(1):17-21. (in Chinese)
吕文文, 胡婷婷, 张维拓, 等. 研究者发起的临床研究项目实施过程质量评估流程的探讨. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(1):17-21.
- [13] Lyu WW, Zhang WT, Xie L, et al. Discussion on construction of quality evaluation indexes of investigator-initiated trial in implement. *Chin J New Drugs Clin Remedies*, 2019, 38(2):85-89. (in Chinese)
吕文文, 张维拓, 谢丽, 等. 研究者发起的临床研究项目实施过程质量评估指标构建探讨. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(2):85-89.
- [14] Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet*, 2014, 383(9912): 166-175.
- [15] MacPherson A, Kimmelman J. Ethical development of stem-cell-based interventions. *Nat Med*, 2019, 25(7):1037-1044.
- [16] Hey SP, Kimmelman J. The risk-escalation model: a principled design strategy for early-phase trials. *Kennedy Ins Ethics J*, 2014, 24(2):121-139.
- [17] Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med*, 2018, 16(1):29.
- [18] Walter J, Ware LB, Matthay MA. Mesenchymal stem cells: mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis. *Lancet Respiratory Medicine*, 2014, 2(12), 1016-1026.
- [19] Liu GY, Zheng LB, Wang H, et al. Therapy of novel coronavirus pneumonia with mesenchymal stem cells. *Drug Eval Res*, 2020, 43(3): 372-377. (in Chinese)
刘广洋, 郑力搏, 王皓, 等. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的研究. *药物评价研究*, 2020, 43(3):372-377.
- [20] Bahsoun S, Coopman K, Akam EC. The impact of cryopreservation on bone marrow-derived mesenchymal stem cells: asystematic review. *J Transl Med*, 2019, 17(1):397.
- [21] 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(1):9-19.
- [22] Bieback K, Kuci S, Schafer R. Production and quality testing of multipotent mesenchymal stromal cell therapeutics for clinical use.

Transfusion, 2019, 59(6):2164-2173.