生物疗法监管问题及路径探索
——以“魏则西事件”为视角

王廷梅
(武汉大学法学院,湖北 武汉 430072)

摘 要:生物免疫疗法作为当前医学科研热门,其监管问题随着“魏则西事件”进入公众视野。从最初的审批制到目前的备案制,生物疗法实际上一直处于“零”监管状态,从科研到临床应用的决定权基本掌握在医院手中,引发了大量的社会问题。良好的监管状态有利于科学的进步,尤其在涉及到公民生命健康权利的医学领域,更是十分关键。文章结合国内外立法现状及经验,以研析更适于目前国内的生物疗法监管路径。

关键词:生物疗法;审批制;监管
中图分类号:R197.323 **文献标志码**:A **文章编号**:1671-0479(2017)01-026-005
doi:10.7655/NYDXBSS20170106

一、生物免疫疗法监管问题

当下自体干细胞及免疫细胞治疗研究可谓是医学热门,具有较大的发展潜力,甚至被誉为未来攻克肿瘤之星。然而由于其研究范围广,规模较大,商业趋利性巨大等特征,容易引发市场混乱、学术造假等问题。如2012年“锡安医疗干细胞神话”事件,2016年的“魏则西事件”。还有学者根据WHO统计的全球恶性肿瘤患者死亡及患病人数分析细胞生物治疗的市场需求量。国外也爆出相关学术造假丑闻,2006年韩国“黄禹锡干细胞论文造假”,2014年1月日本“小保方晴子干细胞丑闻”。因而完善干细胞研究及临床应用的监管制度极为必要。

(一)生物免疫疗法的指导性规范适用不足

早在1992年,北京大学附属人民医院等就开始进行早期的免疫细胞治疗。2003年,国家食品药品监督管理局发布《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》,将免疫细胞制品纳入监管范围。由于免疫细胞疗法涉及专业的生物制剂管理,当时将其按照药品管理。2005年之后,食品药品监督管理局人事震荡,此后不再受理生物疗法审批,管理出现真空状态。2009年3月2日,原卫生部印发《医疗技术临床应用管理办法》(以下简称《办法》),其中第七条将医疗技术分为三类,“第三类医疗技术是指具有下列情形之一,需要卫生行政部门加以严格控制管理的医疗技术:(一)涉及重大伦理问题;(二)高风险;(三)安全性、有效性尚需经规范的临床试验研究进一步验证;(四)需要使用稀缺资源;(五)卫生部规定的其他需要特殊管理的医疗技术。”第八条规定,卫生部负责第三类医疗技术的临床应用管理工作。同年5月1日,卫生部公布《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》,其中第四项便是自体免疫细胞(T细胞、NK细胞)治疗技术,卫生部第三类医疗技术审核机构包括中国医院协会、中国医学科学院、中国医师协会等五家医疗机构。卫生部作为负责审定临床应用技术的卫生行政部门。至此,免疫细胞疗法作为临床技术由卫生部监管。

然而该《办法》出台后,却有名无实。中国医院协会医疗技术应用专业委员会工作人员告知:“2009年管理办法出台便将干细胞和免疫细胞治疗技术列入审批名单,此前也有不少单位提交材料,但实际上,到今日管理审批被取消,我们并未进行任何一例有关细胞治疗技术的审核工作。”[1]第三类医疗技术一直处于真空监管状态。虽然未经审批,关于生物治疗的研究热度却持续上升,借此噱头进行违规治疗的行为也屡见不鲜。其间,多起“干细胞神话”丑闻曝

收稿日期:2016-07-06
作者简介:王廷梅(1992—),女,云南昭通人,硕士研究生在读,研究方向为医事法。

光,问题层出不穷。2011 年 12 月 16 日,发布“关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知”,指出对于已经获国家食品药品监督管理局批准的干细胞制品临床试验项目,应当严格按照临床试验批件以及《药品临床试验质量管理规范》的要求进行,不得随意变更临床试验方案,更不得自行转变为医疗机构收费项目。

2014 年 8 月国家卫生计生委出具的《政府信息公开告知书》指出,“目前我委未组织开展自体免疫细胞(T 细胞、NK 细胞)治疗技术相关的临床试验”,“目前尚无经我委批准开展自体免疫细胞 (T 细胞、NK 细胞)治疗技术的医疗机构”[2]。如其所述,至此开展的相关临床研究及临床治疗皆为违规操作,然而国内各大医疗机构几乎都在开展此类研究乃至临床治疗。2014 年,中山大学附属第三医院新开展半相合异体树突状细胞因子诱导的杀伤细胞治疗 (半相合异体 CIK 治疗)技术。同年,广东药学院附属第一医院开展恶性肿瘤自体免疫细胞治疗技术。2014 年 12 月,广州医科大学与中国科学院广州生物医药与健康研究院合作共建的干细胞转化医学中心在广州医科大学附属第二医院成立,其主要研究方向包括开展恶性肿瘤免疫细胞治疗。中山大学肿瘤医院生物治疗中心张晓实指出,他所在的医院每年有 5 000 例次的细胞免疫治疗案例。2012 年 12 月,美国 Fred Hutchinson 肿瘤中心 Cassian Yee 教授受聘为该院客座教授,其主要研究方向是转移性黑色素瘤的抗原特异性 T 淋巴细胞过继性免疫治疗,MHC-肽四聚体抗肿瘤免疫,及黑色素 $CD4^+$T 淋巴细胞的免疫反应。干细胞治疗研究作为医学前沿,卫生行政部门却未进行任何一项审批工作,其监管可谓完全滞后于该项研究的实际发展。完全宽松的监管状态让人觉得这是默认被许可的,这样看来引发的一系列社会问题是无法避免的。

(二)生物免疫疗法的监管性政策施行不佳

2015 年 5 月 4 日,国务院发布《关于取消非行政许可审批事项的决定》,7 月 2 日,国家卫生计生委网站发布《关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》,从此,关于细胞免疫疗法的监管彻底游离于灰色地带。虽其中指出应强化行政临床应用事中事后监管责任,但事前监管不明,如何事中事后监管。

2015 年 3 月 25 日,国家食品药品监督管理总局发布“关于征求干细胞临床研究管理办法(试行)意见”的函,内附带《干细胞临床研究管理办法(试行)》(以下简称《办法(试行)》)的文件,同年 7 月 20 日,发布了“关于印发干细胞临床研究管理办法(试行)的通知”,指出干细胞治疗相关技术不再按照第三类医疗技术管理。明确开展干细胞临床研究前,应按要求对项目进行学术、伦理审查,并将立项材料报省级卫生计生行政部门会同食品药品监管部门审核后向国家卫计委与食品药品监管总局备案。对于违规开展者,责令暂停,限期整改;整改不合格的,责令停止。根据《办法(试行)》要求,2016 年 3 月 22 日,成立国家干细胞临床研究管理工作领导小组,于同年 4 月成立国家干细胞临床研究专家委员会,由干细胞技术及临床相关专业、干细胞制剂制备和质量控制等领域的 33 位专家组成,旨在为干细胞临床研究规范管理提供技术支撑。伦理检查与指导等工作则由国家卫计委医学伦理专家委员会承担。新的规范仍实行审查备案制,这对于目前国内混乱的干细胞市场整治效果如何有待观察。

二、国外干细胞研究监管状况及对中国的启示

(一)《欧盟母指令》及其部分成员国的监管策略

关于对人体组织细胞研究和应用行为的监管策略,欧盟分别于 2004 年、2006 年颁布了三个细胞指令。为其成员国的人体组织和细胞方面的研究提供了立法框架以及详细的技术基准。旨在为用于治疗的人体组织和细胞研究构建一个高标准的质量和安全准则,并在欧盟共同体内部建立统一的监管框架。母指令为其适用范围内的组织和细胞的捐赠、获得、测试等环节都制定了统一基准。其特点是,在技术层面规范较为严谨与详尽,但涉及纯粹伦理方面的问题则采取不干预态度,盖因考虑到各个成员国间文化、宗教及对社会伦理问题理解差异等因素。与一般指导原则不同的是,母指令是具有强制性的。其要求成员国根据其规范制定与其相匹配的法律、法规。如必须制定关于设立人体组织细胞主管机关的制度,以负责医院等机构的许可、授权和监督问题。具体的规范由成员国根据自己情况制定。

英国作为欧盟成员国,根据其细胞母指令要求制定了《人体组织法》,建立人体组织管理局(HTA)。为了鼓励干细胞研究、临床应用以及与企业之间的合作,计划在全国建立一个综合的干细胞研究网络。英国为干细胞研究制定了一套相对完善的伦理和药品监管体系。在开展一项干细胞研究项目前,必须就涉及人类应用的研究项目向 HTA 提交申请,HTA 依据《人体组织法案 2004》及《人体组织(人类应用的质量、安全)监管条例 2007》审查,有人类受试者参与的还需获得科研伦理委员会(LREC)的批准[3]。

同时,对于干细胞疗法及产品的上市还需经药品和健康产品管理局(MHRA)审批。2012年11月,“英国干细胞倡议小组”发布Pattison报告,指出建立政府主导的公私联营财团发展干细胞技术[4]。

(二)美国对干细胞研究的监管策略

美国1996年的《迪克修正案》指出,联邦出资进行干细胞研究,但设置了一系列的限制条款。如果研究者不愿受限,可以依靠私人基金进行独立研究。2004年,加利福尼亚州71号提案中的“干细胞研究治疗法案”允许公民在不违反宪法的条件下开展干细胞研究,且为未来干细胞研究建立一个30亿美金的债券计划。该提案成立独立的公民监督委员会(ICOC),由政府指定的有多样背景的成员组成。该机构将接受与研究经费、医疗责任标准、医疗研究机构相关的提议,旨在让政府在此问题上达到一个平衡的位置。该提案引起联邦政府的关注,他们担心如果一直限制联邦政府对干细胞研究的资助,会导致人才流失。直到2009年3月,奥巴马宣布解禁联邦政府资助干细胞研究。

美国关于干细胞的临床试验及临床治疗等实行严格的审批制,具体由FDA下的生物制品评估与研究中心(CBER)进行监管。如2016年3月30日,美国FDA批准了第一个治疗严重肝小静脉闭塞的药品,其有效性通过528例患者,进行了两个前瞻性临床试验和扩大途径研究[5]。除了具有强制性的法律规范外,FDA在其官网上提出警告,客户应确认其正在考虑的干细胞治疗是经过我方批准的,或是已经提交并经我方允许正在进行的临床研究[6]。

(三)国外干细胞研究监管策略对我国的启示

对于母指令的部分内容,我国也有所借鉴。如母指令的可追溯制度①。但其关于干细胞治疗领域的严格审批策略,应是我们借鉴的关键。

与传统肿瘤治疗技术不同,生物免疫疗法是通过调动机体的防御机制或借助生物制剂的作用调整机体的生物学反应,以抑制肿瘤细胞的生长。多用于放化疗后辅助治疗,或者由治疗效果不佳的癌症晚期患者自愿加入。拥有“增强免疫力,治疗疾病”放之四海而皆准的噱头,虽不良反应较小,但费用昂贵,若监管不到位,势必成为追逐商业盈利的温床。关于生物免疫疗法的监管问题,过去的审批制度虽一直处于有名无实的状态。但目前为了响应政府“简政放权”号召而彻底取消第三类医疗技术临床应用准入审批,并非理性选择。卫生领域具有特殊性,其关系到国民的生命身体健康安全,政府应严格把关,尤其在目前细胞免疫疗法市场混乱,问题突出,以及医疗体系“公益性”严重削弱的大环境下更是如此。事前控制效果最佳,当下实行的备案制、事中事后监管制不利于管理。有学者指出,该领域容易“一管就死,不管就乱”,笔者认为应是“一管不一定死,不管定乱,乱则阻碍技术进步”。从欧盟成员国执行母指令的情况看,严格的管理环境并没有使成员国在该领域的技术处于滞后地位。相反,采用严格的安全和质量标准,为成员国干细胞研究和治疗技术的发展提供了良好的外部环境[7]。因此,事前的严格审批应作为最基本的指导原则,贯穿监管的始终。

三、我国生物免疫疗法监管路径探讨

(一)建立有效的医疗技术评估机制

生物免疫疗法类新型医疗技术的引进,使国家的卫生保健费用大幅上涨的同时,也给卫生政策带来冲击。通过制定法律、法规以规范该类技术的开发、实施、应用、推广十分必要。因而,医疗技术评估、医疗技术准入成为各个国家卫生政策的重要组成部分。该机制起源于美国,旨在缓解新型医疗技术过度使用带来的负面影响,如飞速上涨的国家医疗保健费用负担、医疗风险控制困境等。1972年美国国会通过了《技术评估条例》,成立技术评估办公室,对医疗卫生技术进行评估管理[8]。其后在各个发达国家广泛开展。医疗技术评估是通过对医疗技术的有效性、安全性、经济性等进行系统评价。为临床医务人员提供科学的技术信息与决策依据,对医疗技术的开发、应用、推广与淘汰实行政策干预,从而合理配置卫生资源[9]。荷兰1986年开展了类似于该制度的一项医学调查计划,其议题是取消效果不佳或者成本效果性价比低的医疗技术的推广应用,同时确定成本效果性价比高的可由保险补偿的技术服务[10]。我国与发达国家比较,劣势在于卫生服务体系布局失衡,如公立医院占据绝对的主导地位,严重抑制了民营等私立医院的发展,结构单一,不利于建立多元化的评价体制;优势在于作为规范对象的新型医疗技术绝大多数集中于卫生资源丰富的公立医院,有利于政府集中管理,制定统一的评估规范。美国的医疗技术评估主要由非政府组织进行,缺乏政府宏观调控,稳定性和公正性难以得到保障,其公众也在呼吁政府参与。

①《干细胞临床研究管理办法(试行)》第二十七条,在临床研究过程中,所有关于干细胞提供者和受试者的入选和检查,以及临床研究各个环节须由操作者及时记录。所有资料的原始记录须做到准确、清晰并有电子备份,保存至临床研究结束后30年。

综上,我国可建立以政府,亦即卫生行政部门为主导,各医疗行业协会为辅的评估体系。对于已经进入临床应用的生物免疫疗法,定期开展医学调查计划,对其安全性、有效性、经济性以及社会适应性等作出系统全面的评价。该评价体系的首要原则应是保护患者的基本权利,如可通过审查各同意书签署情况了解患者的知情权保护状况。其次,应从经济效益的角度控制卫生保健费用的过快增长。确认安全性高、效果较好、经济效益好的医疗技术,允许继续临床应用及推广,并可将其纳入医保范围。取缔安全性低、效果差、价格昂贵和社会适应性差的技术,排除其临床应用,直接取消,或者回复到临床试验阶段。对于未经审批直接应用,或者被取缔后继续违规开展的医疗机构及其直接负责人,可以给予行政甚至刑事处罚。

(二)确立审批与备案结合的医疗技术准入制度

在“魏则西事件”类的社会问题逐一爆发后,恢复生物免疫疗法的临床应用审批制具有重要意义,也是规制滥用医疗资源实现商业盈利目的行为的最佳制度。目前,我国新型医疗技术的临床应用审批权集中在医疗机构,在国内公立医院“公益性”削弱,卫生体系合理竞争机制缺失的环境下,对卫生部门的日常监管及患者权利保护极为不利。

鉴于目前生物免疫疗法相关审批规则的缺失,以及审批制取消前卫生部的真空监管状态,可考虑由卫计委与食品药品监督管理局联合监管。参照药品进行管理,系由于我国对于药品的监管法规相对完善、严谨、具体,从研发、四期临床试验到推广应用都有明确的监管规则。药品可申请专利保护,在经济效益的推动作用下,即使严格审批监管也不会影响其科研创新积极性。而临床技术不可以申请专利,在缺乏激励机制的情况下,可能会抑制相关医疗技术的进步与创新。然笔者认为,目前国内卫生体系本身处于不合理的发展状态,政府投入捉襟见肘,本该承担社会公益、福利最大化责任的公立医院,为谋求自身发展亦以盈利为导向。若政府把该类医疗技术准入的权力全部下放到医疗机构,而仅以审核备案的方式监督,“魏氏”事件难以遏制。两害应取其轻,当以保护患者的权利为首要原则。同时也是减少医疗技术滥用,合理分配医疗资源的路径。对符合标准,经过审批的生物免疫疗法才可进入临床应用和推广。如上述,应同时参与医疗调查计划,进行医疗技术评估,对于安全性、经济性较低的及时取缔或恢复到临床试验阶段。

生物免疫疗法的临床试验可继续适用审核备案制,由医疗机构自主开展科研项目,或者申请相应的国家科研基金进行,并及时到卫生行政部门备案,由其进行定期的事中、事后审查。开展试验的主体应具备相应的资质,如技术、人员、设备等。患者可自愿参与该类试验,但禁止收取费用。对试验成功,进步突出的医疗机构可给予奖励,如可优先申请国家临床试验基金等。

综上,实行临床应用审批与临床试验备案相结合的制度,应更有利于对生物免疫疗法的监管及对患者基本权利的保护。鉴于该类技术应用范围广,趋利性强,易引发社会问题等特性,卫生行政部门应建立信息公开制度,对于目前通过审批的生物免疫疗法与有资质开展的医疗机构等信息,及时在官方网站上公布。

四、结 语

生物治疗领域在未来医学发展中具有较大潜力,不能因为目前问题突出就一刀切,阻碍我国医学的进步,良好的监管制度才是良方。虽然科技部 2012 年 4 月发布的《干细胞研究国家重大科学研究计划“十二五”专项规划(公示稿)》对干细胞治疗的地位作了上述评估,也代表了中国政府对干细胞治疗的基本认识。但即便如此,相应的监管制度并没有跟上,科研环境一直不稳定,市场仍是混乱状态。政府在此应起到主导作用,加大资金投入,不作为或把希望寄托于商业化公司只会削弱监管权。同时,应制定综合且有强制力的系统来救济因干细胞治疗受损的被侵害人[11]。

“莆田系”丑闻看似是因为“魏则西事件”的偶然曝光得以揭露,其背后隐藏的却是关于我国卫生体系的监管困境及畸形运行问题。表面为偶然的矛盾激发,实则必然。加大政府对医疗服务体系的投入及构建合理的监管体例是关键,使医院“公益性”得以保障的同时,对政府本身监管能力的增强也有所助益。建立多元化的医疗格局,形成良性的竞争机制,从根源处解决老百姓“看病难”等问题。让“莆田系”类毒瘤无处滋生,以望不会有下一个“魏则西”。

参考文献

[1] 陈天伦. 第三类医疗技术结束曲折审批路[J]. 中国医院院长,2015(12):40
[2] 解伟. 严格监管第三类医疗技术 [J]. 中国卫生人才,2015(6):50–53
[3] 谢正福. 国内外干细胞研究及临床应用监管状况[J]. 生命的化学,2013(4):478–482

[4] 黄清华. 干细胞政策: 英国和日本的举国体制与启示[J]. 科技导报,2012,30(27):81
[5] FDA approves first treatment for rare disease in patients who receive stem cell transplant from blood or bone marrow [EB/OL]. [2016-03-30]. http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm493225.htm
[6] FDA Warns About Stem Cell Claims[EB/OL].[2012-01-06].http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm286155.htm
[7] 黄清华. 欧盟关于细胞的三个指令及其执行情况与启示[J]. 法治研究,2014(2):122-131
[8] 贾泽明,刘殿奎,汪建荣,等. 医疗技术评估与准入管理研究[J]. 中国现代医学杂志,2011,21(10):1274-1276
[9] 李大平. 探索性医疗技术临床准入立法的基本原则和基本制度[J]. 证据科学,2007,14(2):89-101
[10] 郑学宝,李大平. 国外医疗技术准入制度比较[J]. 中国医院管理,2006,26(4):15-17
[11] Wood JM,Smith R, Kupchyk AL, et al. Product liability protection for stem cell research and therapies—A proposal[J]. Health Law, 2005(18):13

Supervision and route search of biological therapy: From the perspective of "Wei Zexi incident"

Wang Tingmei
(School of Law, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract: Biological immunotherapy is a popular medical research, and its regulatory issues occur into public view because of the Wei Zexi event. From the initial approval system to the current record-keeping system, biological therapy has actually been in a "zero" state of supervision. Its discretion rests from research to clinical application are in the hands of the hospital, which causing a lot of social problems. A good state regulation is beneficial to scientific progress, especially in the medical field which related to the life and health of citizen. It is very crucial. In this paper, we combine the status quo of legislative experiences at home and abroad to research the better regulatory path of biological therapy that suited to China.

Key words: biological therapy; approval system; supervision