

Regulation, Ethics, & Future Perspectives

EunAh Lee, PhD

Impedance Imaging Research Center
Kyung Hee University



Focused investigation needs to consider the clinical need and the commercial & regulatory pathways at the outset for...

- **Clinical translation**
- **Market viability of the technology**

Regulatory considerations

- **Product complexity -> Regulatory complexity**
- **Regulatory complexity and associated burden can be minimized through identification and pursuit of the simplest product sufficient to meet the desired clinical need**

More tissue complexity -> more challenging in manufacturing

- Cost of the product increase accordingly
- Inter-lot consistency
- Inconsistency in cell populations
 - Thorough characterization & Establishing reproducible standard method of cell isolation and culture
- Safety issue

Regulatory considerations

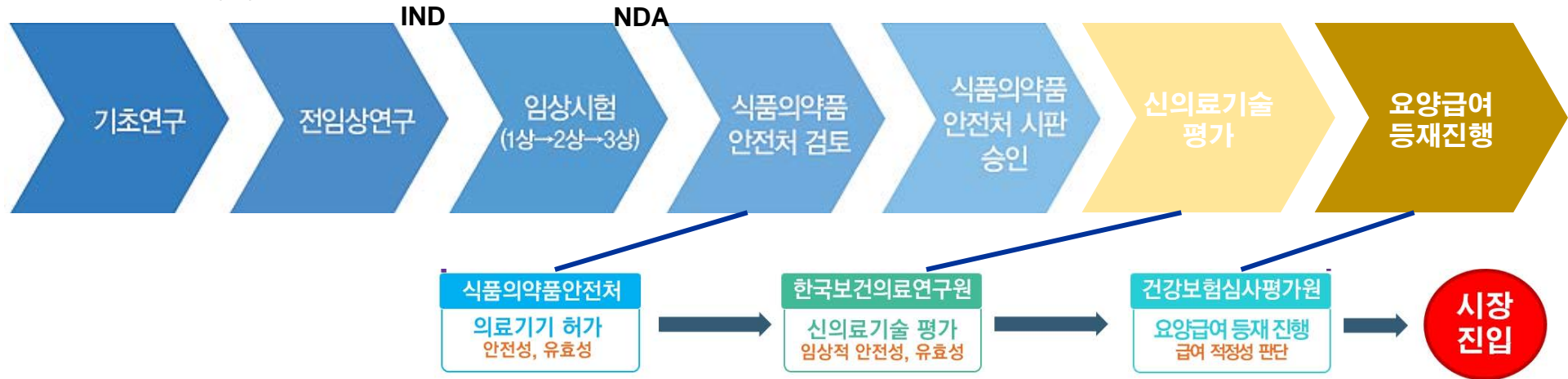
- Interaction w/ relevant regulation body should be initiated at the initial stages of technology development
- There are a lot of things to consider in preclinical evaluation (preclinical models, appropriate controls, establishment of suitable end points, appropriate measures & success criteria)

Regulation

Therapeutic agent VS Therapy

	줄기세포 치료제	줄기세포 치료술 (약사법 예외조항)
정의	줄기세포를 이용한 '약'	환자 유래 조직에 최소한의 조작만을 하여 다시 환자에게 투여하는 '의료행위'
관련법	약사법	의료법
개발 과정	동물실험→임상시험 1상→임상시험 2상→임상시험 3상	의사의 책임 하에 임상시험으로 시행한 치료술의 안전성 및 유효성에 대한 연구
승인 과정	임상 3상 시험 결과 안전성 및 유효성이 인정되는 경우에 신약으로 승인	해당 시술 결과가 보고된 다수의 의학문헌 고찰을 통하여 안전성 및 유효성(효과)이 인정되는 경우에 신의료기술로 인정
검토·승인 기관	식품의약품안전처	보건복지부 신의료기술평가위원회
진료비	개발과정 중에는 진료비 청구 불가. 허가된 줄기세포 치료제의 경우에만, 환자가 치료비용 부담	신의료기술로 인정되기 전에는 진료비 청구 불가. 신의료기술로 인정된 후에만, 환자가 치료비용 부담 ※ 단, 미용목적의 성형수술일 경우에는 예외

Q. How many years does this process take?

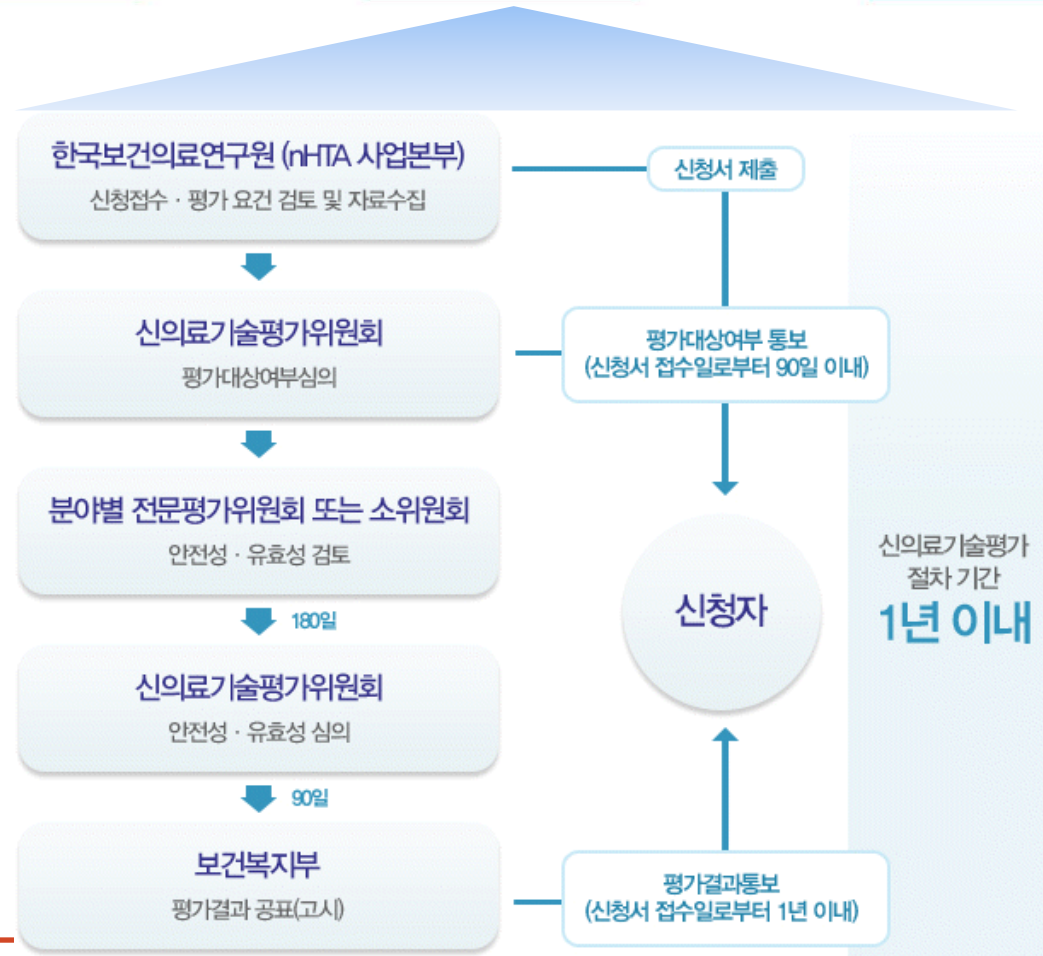
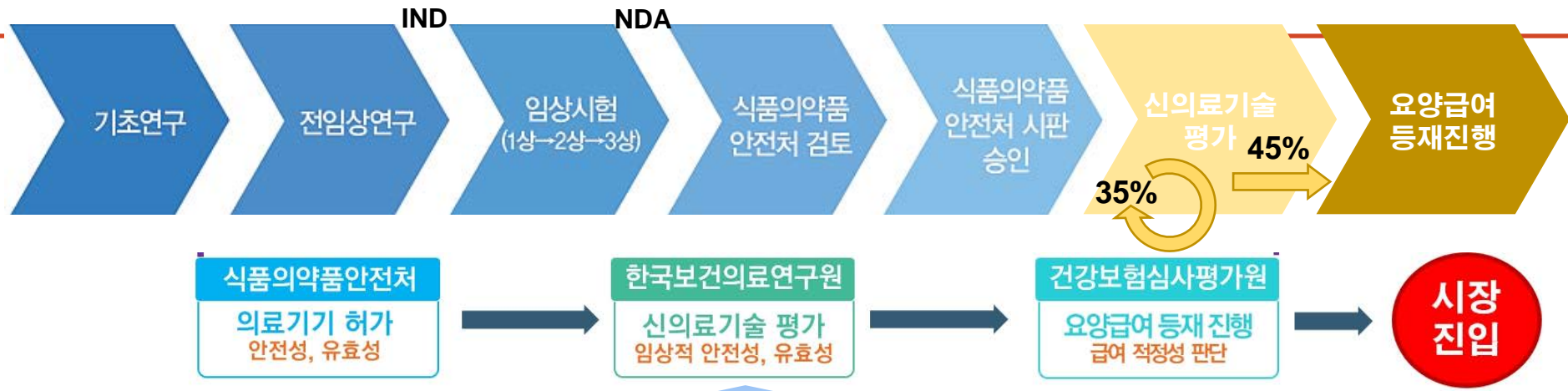


임상시험은 아직 검증되지 않은 치료제, 치료술, 치료기기를 적용하는 연구

임상시험은 '치료'가 아니라 '연구'

- 과학적으로 규명된 내용들을 바탕으로
- 윤리적으로 진행
- 환자의 권익 최대한 보장
 - 환자가 임상시험의 내용을 충분히 이해한 상태에서 자발적인 의사에 따라 임상시험에 참여하겠다는 서면 동의 필요
 - 임상시험 관련 손상 발생 시 보상이나 치료법
 - 환자의 연구/의학적 데이터 열람 관련 정보, 기밀유지관련 환자의 권리에 대한 정보







안전성 및 유효성 고려

- 식약처 허가
- 신의료기술평가

비용적 측면 고려

- 건강보험심사평가원

제한적 신의료기술

- 다른 대안적 치료법이 없을 때
신의료기술평가 통과 적용
- 연구기간: 연구자임상 3~4년 정도
- 보험 비급여로 활용

선별급여제도

- 4대 중증질환 관련
- 비급여 중 4대 중증질환인 것에 대해 급여로
가기 위한 중간 단계 적용
- 비용 효과성이 입증될 때까지 3년마다
재평가 실시
- 환자 본인 부담율이 높음 (50% 이상)

건강보험 적용

건강보험 비적용

급여

비급여

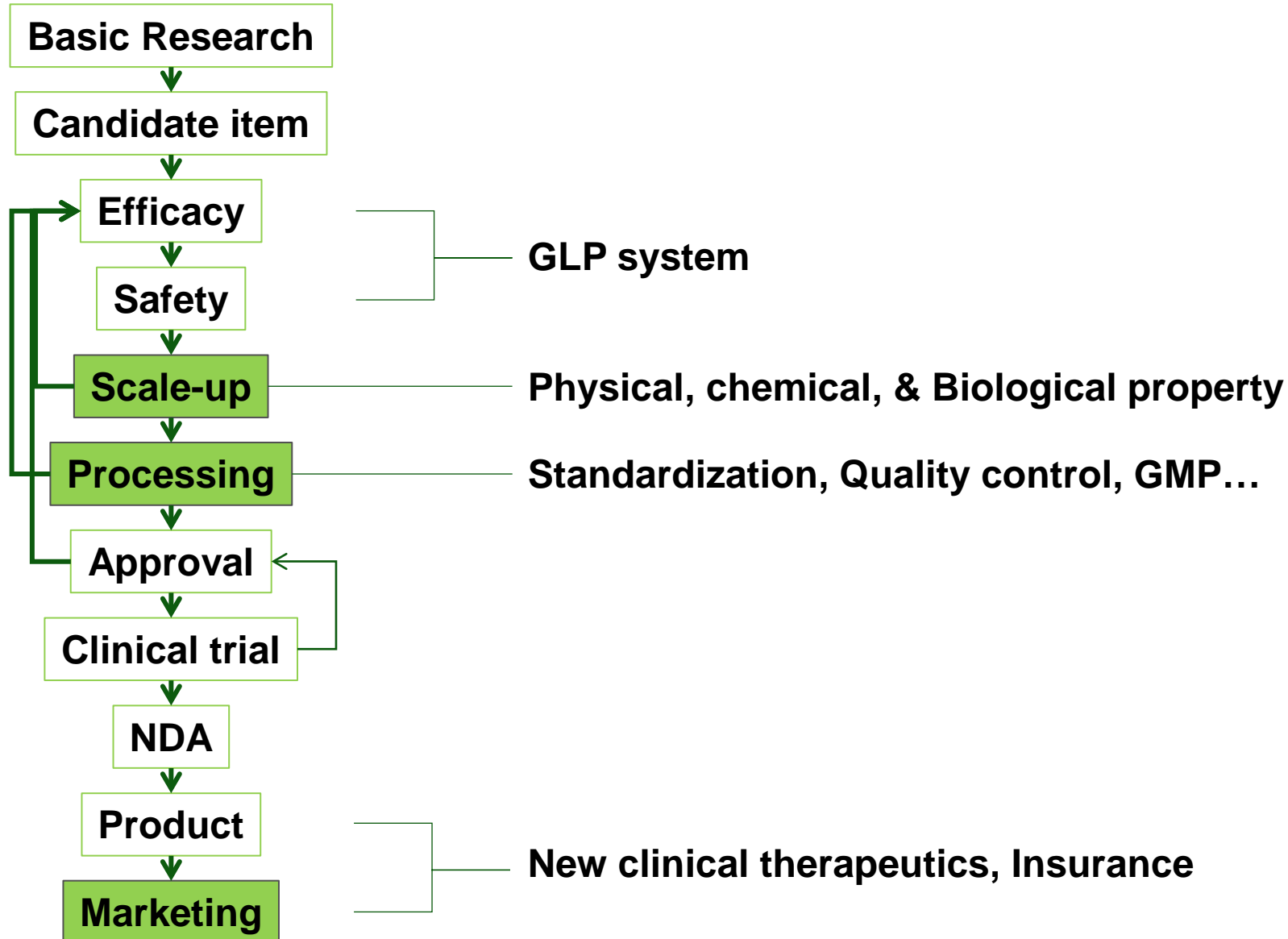
평가에 영향을 미치는 항목

- 개선효과 대비 비용 효과성
(고가이면 비급여 적용 가능성 높음)
- 대체 가능성
(다른 대체적 방법이 없으면 급여 채택
가능성 높음)

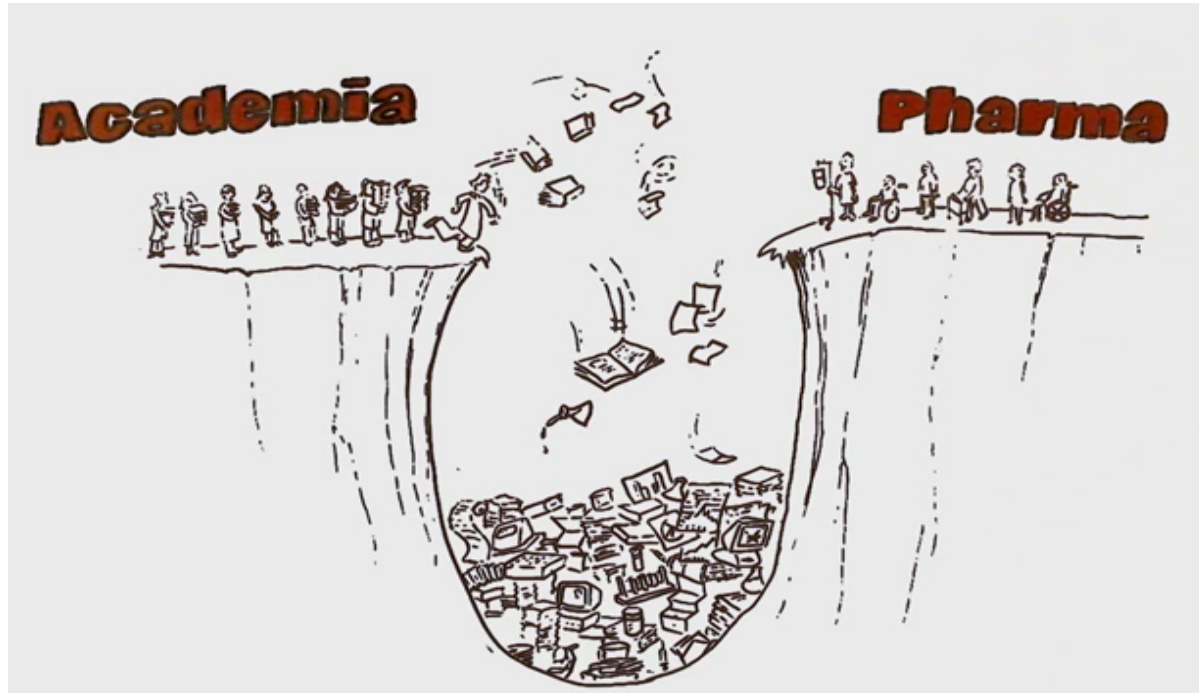
IND to NDA

개발 비용/ 시간 소요/ 성공율

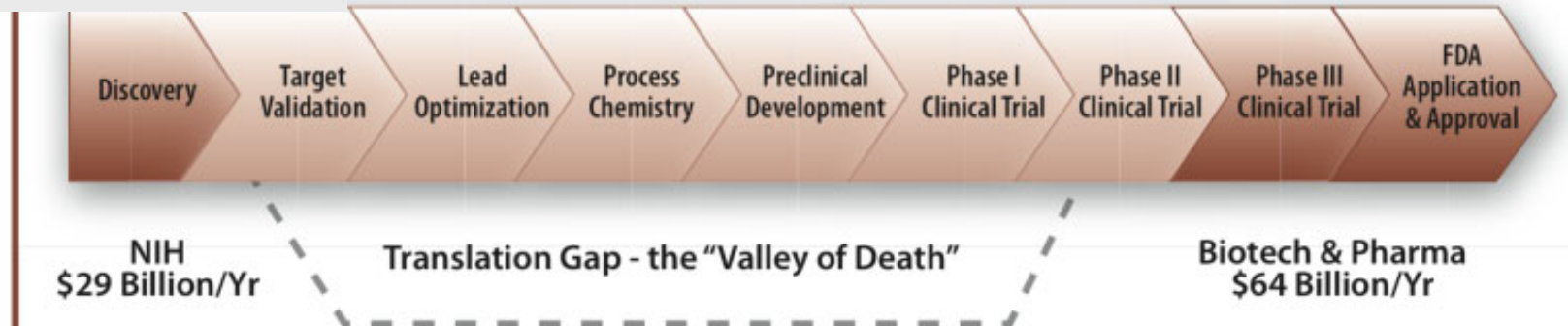
Commercialization of TE Product



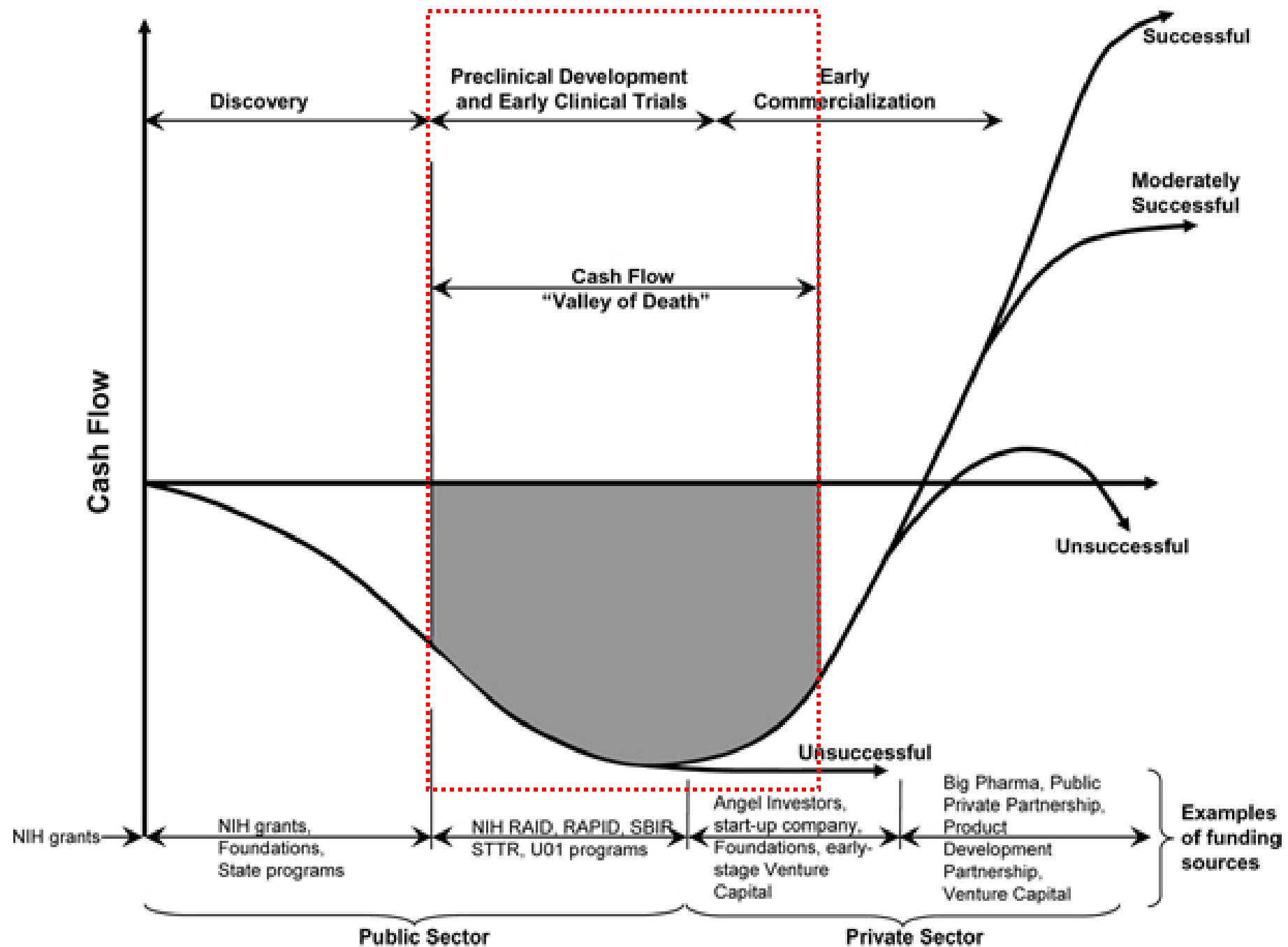
Valley of Death



Therapeutic Drug Discovery Pipeline

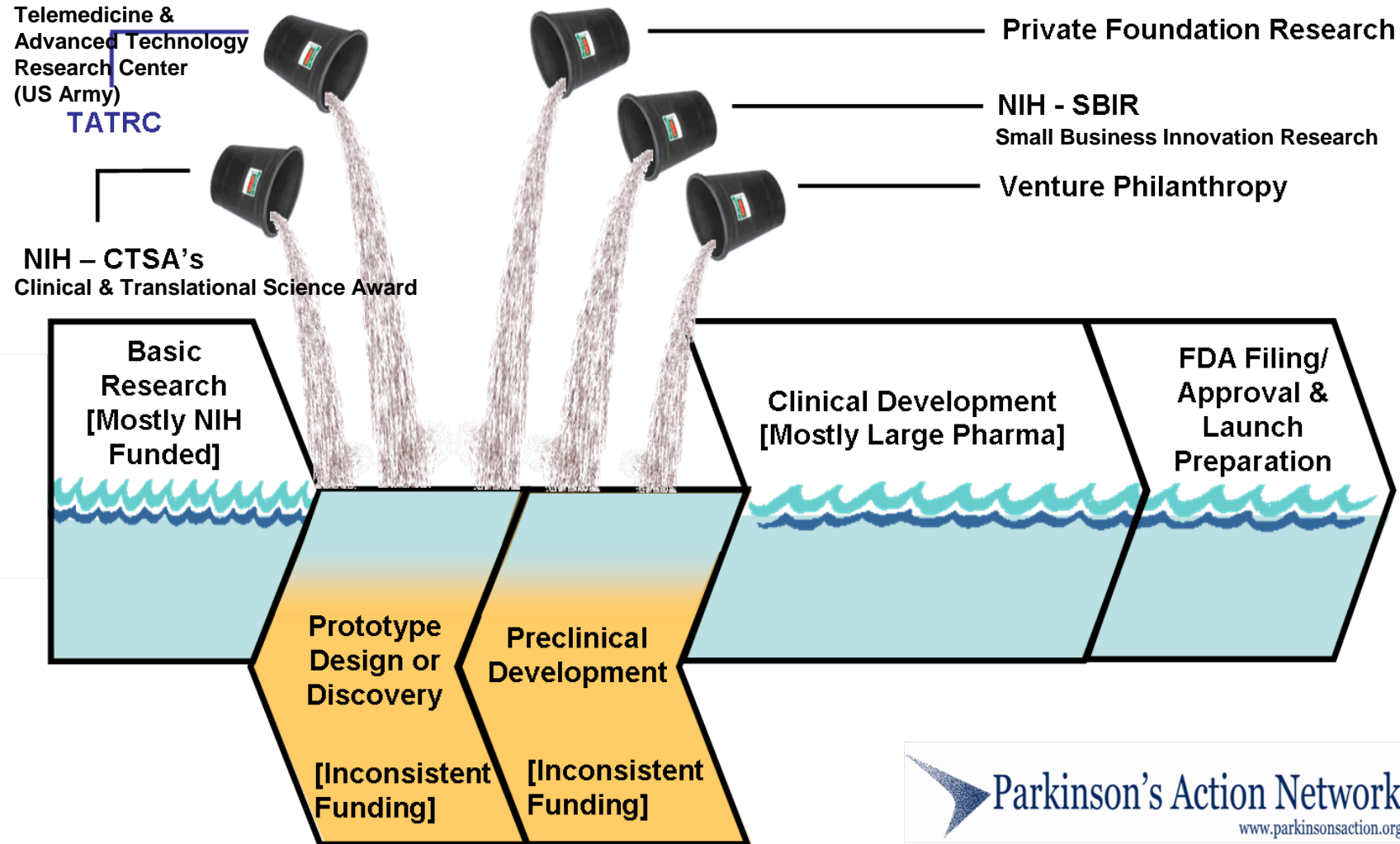


Sources: Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research; *FasterCures*



The Development Pipeline and Valley of Death

Various Solutions



현대 신약개발 전략 및 동향

- 병인학적 기전 – 진단 – 치료 전략 융합과학적 동시접근
- 성공사례 확보를 통한 진단-치료 R&D의 전이적 적용
- Google이 제시하는 500세 시대 – 초고령화 사회 실버 의료 초점



Daphne Koller

- Influential Women 2019 (The Business J)
- Co-founder of COURSERA Inc.
- CEO of insitro
- CTO of Calico
- Professor in Stanford Univ. Computer Science

Daphne Koller:

- 신약개발 분야에서 “낮게 매달린 과일들(쉬운 일들)”의 대부분은 이미 수확상태
- 신약개발에 대한 수익율은 매해 감소하고 있고 신약개발이 본질적으로 힘들어지고 있음
- 이제는 좀 더 전문화된, 특정 질병이나 특정 집단에 효과를 줄 수 있는 약물에 초점을 두어야 함



From IND to NDA

- Investigative New Drug
- New Drug Approval



Spin-off to company

Major Reasons of Drop-out

39% ADME

- Absorption
- Distribution
- Metabolism
- Elimination

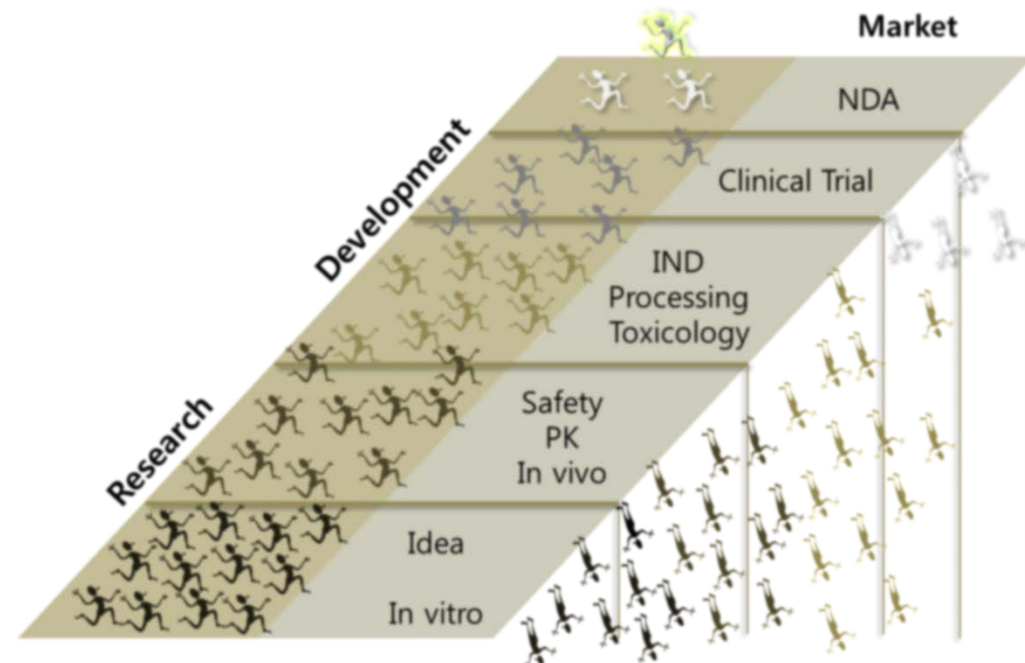
30% Lack of Efficacy

11% Animal Toxicity

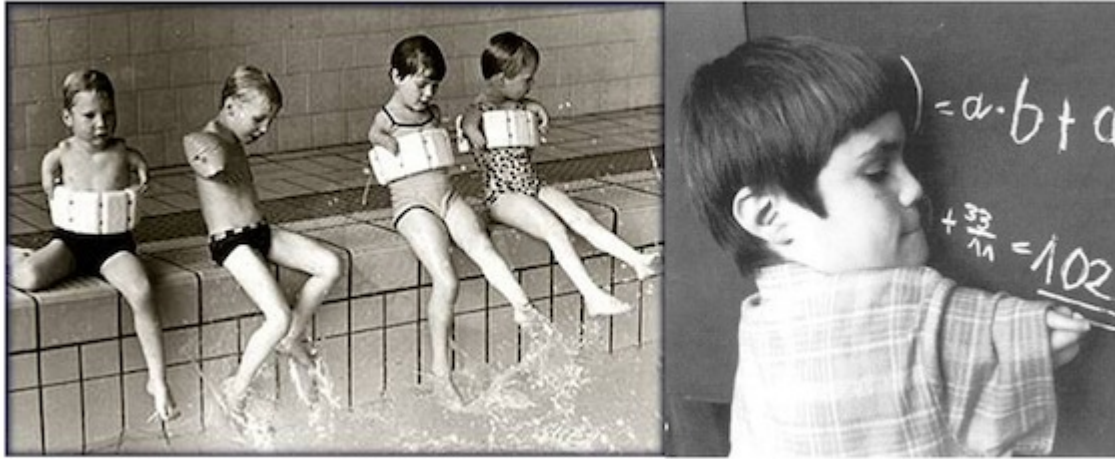
10% Adverse Effects in Man

5% Commercial Reasons

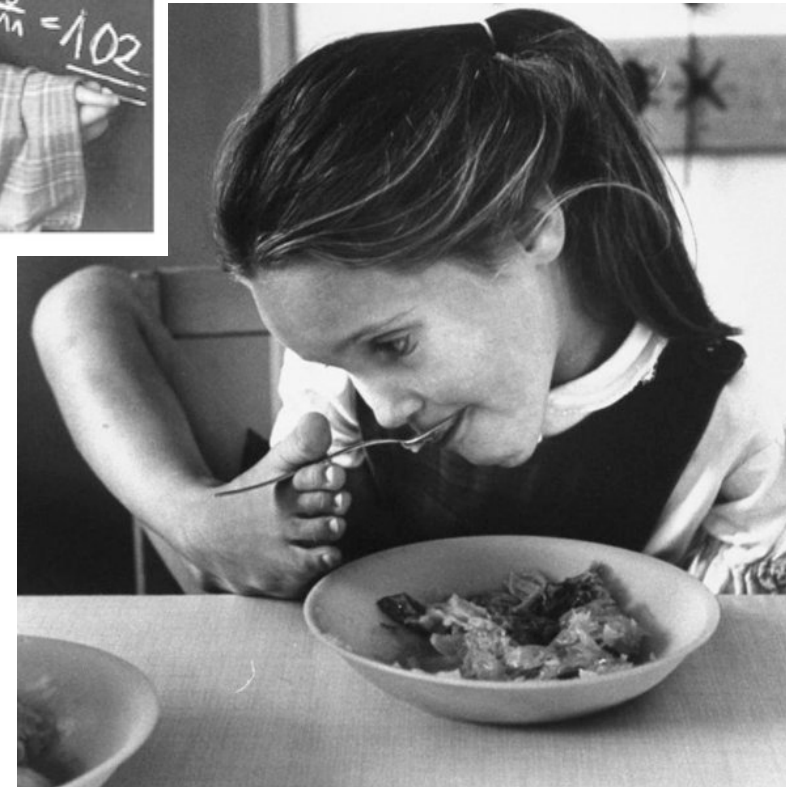
5% Miscellaneous



Example of Drop-out



- **Thalidomide**
- **Developed in Germany (1957)**
- **Use: Tranquilizer during gestation**
- **Side-effect resulted in anomaly in more than 10,000 newborns ("Thalidomide baby")**
- **No toxicity in animal study except for anomaly in rabbit experiment**
- **Banned in the US by FDA**



Pre-Clinical Study

Purpose: To obtain basic data needed for scientific & ethical clinical study

Efficacy - Animal model

ADME - Normal experimental animal

Pharmacology

Toxicity

의약품 임상시험계획 승인지침 (IND)

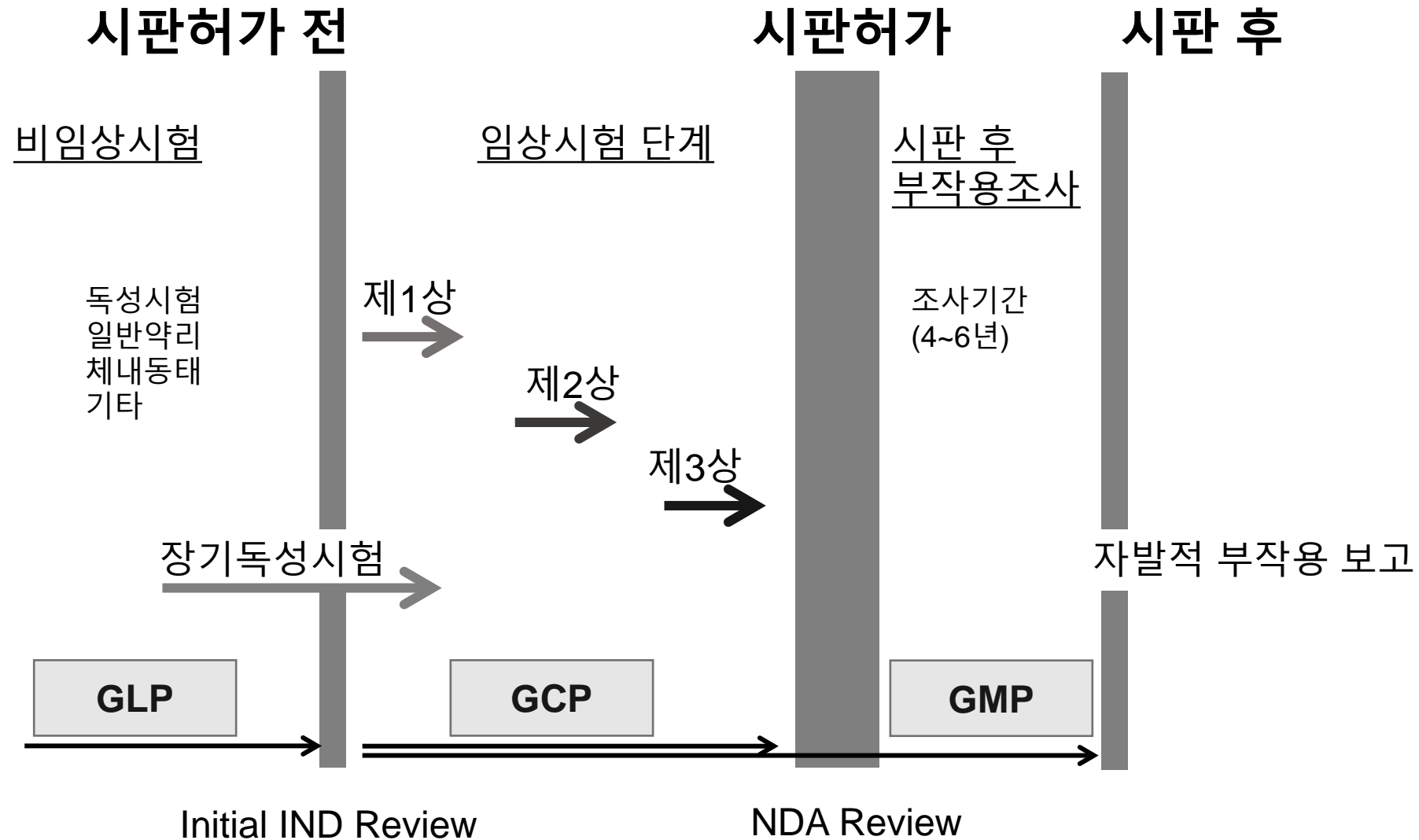
[illegible]

의약품 제조 품목허가 신청 (NDA)

- 의약품 등의 안전성 유효성 심사에 관한 규정 (식약청 고시 제2003-17호)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질 및 생물학적 성질(생물의약품) 자료 - 자사 기시법 포함
3. 안정성에 관한 자료(의약품 등의 안정성 시험기준)
 - a. 장기보전 (경시변화 인정되는 품목, 향생물질, 생물의약품) 또는 가속시험자료
 - b. 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - a. 단회투여독성시험자료
 - b. 반복투여독성시험자료
 - c. 생식, 발생독성시험자료
 - d. 유전독성시험자료
 - e. 면역독성시험자료(항원성시험 및 기타 면역독성시험자료)
 - f. 발암성 시험자료
 - g. 의존성 시험자료
 - h. 국소독성 시험자료
5. 약리작용에 관한 자료 (전문기관, SCI, 외국허가 승인자료)
 - a. 효력시험자료
 - b. 일반약리시험자료
 - c. 흡수, 분포, 대사, 및 배설 시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료 (의약품 임상시험 관리기준(GCP))
 - a. 임상시험자료집
 - b. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

R&D Facility - GLP, GCP, GMP



GLP (비임상시험 기준)

GLP (Good Laboratory Practice): 시험기관에서 행해지는 시험이 계획, 실행, 점검, 기록, 보고되는 체계적인 과정과 그 조건들에 관하여 총체적 사항을 규정하는 것

목적: 신뢰성 확보, 자원의 효율성 증대, 생명체의 희생을 최소화

필요성

- 국내 의약품 독성자료규격 OECD GLP 요구 (2003. 1. 부터 의무화)
- 해외 개발시 시간적, 경제적 중복투자 방지
- 개발물질에 대한 정확한 toxicity profile 확보

기본요건

- 조직과 인원 (운영책임자, 시험책임자, 주임시험자, ... 신뢰성보증책임자..)
- 표준작업수순서 (SOP)
- 신뢰성 보증부서(QAU)
- 시설
- 장비
- 시험계획서
- 시험 수행
- 최종보고서
- 자료보관

임상시험의 단계

임상시험 단계	피험자수	실시목적	내용
제1상 (임상약리)	20~100명 정상 건강인	안전성 및 약효가능성 검토	연구약물의 안전용량범위 확인 부작용 및 임상검사 변화 체내 약물동태 검토 약효가능성 검토
제2상 (임상연구)	수백명	단기유효성 및 안전성 검토	전기: 약효확인, 작용시간 및 유효용량 검토 후기: 약효입증, 유효용량 확인, 유효성 및 안전성의 균형 검토
제3상 (임상시험)	수백~수천명 (Multi-center study)	안전성 확립 유효성 재확인	충분한 환자에서 유효성 및 안전성 확립 장기투여 안전성 검토 약물 상호작용 및 특수환자군 용량 정립
제4상 (PMA: Pre-market approval)	Non-controlled	시판 후 부작용 조사 및 추가 임상시험	장기 투여시 희귀부작용 검토 안전성 재확립 새로운 적응증 탐색

Possible Side Effect of Stem Cell Therapeutic Agent

Allogeneic stem cell

- Immunological response

Long-term retention

- Proliferation
- Transformation
- Tumorigenesis
- Migration to undesired site
- Uncontrolled differentiation
(Ex. Osteogenesis of transplanted cornea)

Long term safety evaluation is needed.

Stem Cell Tourism

우리나라에서 식약처 승인이 되지 않은 상태에서 해외 원정시술로 줄기세포치료제를 투여 받거나 줄기세포 치료술을 받는 경우

이는 안전성 및 효과가 전혀 입증되거나 승인되지도 않은 방법에 비용을 지불하면서 환자 자신의 몸을 맡기는 경우 이므로 매우 위험하고 비합리적

| 해외
원정
시술

dongA.com

줄기세포 해외원정시술 받은 2명 사망

입력 2010-10-23 03:00:00 수정 2010-10-23 03:00:00

국내에서 허가받지 않은 줄기세포치료제로 중국 일본에서 원정 시술을 받은 환자 2명이 사망한 것으로 밝혀졌다. 국회 보건복지위원회 주승용 의원(민주당)은 22일 국정감사에서 “지난달 30일 바이오업체 알앤엘바이오의 협력병원인 일본 교토 베데스타클리닉에서 자가줄기세포치료제를 투여받은 임모 씨(73)가 폐동맥 색전증으로 사망했다”는 사실을 공개했다. 폐동맥 색전증이란 혈관 속에 흘러다니는 부유물이 혈관을 막아 생긴다. 이 환자는 알앤엘바이오와 1년짜리 메디컬투어 계약을 하고 일본에 건너가 시술을 받았다.

Randomized Controlled Trials (RCTs), An Issue on the Border between Regulation and Ethics

Basic concept of RCTs: “We cannot know which of two therapies is preferable until the therapies have been rigorously studied. Before and RCT, preference for one therapy over another is just a bias.”

By offering the patient participation in an RCT, we are protecting the patient from our ignorance and offering 50% chance of getting the superior therapy.

Making utilitarian calculation and sacrificing the interests of some patients for a much greater benefit to future patients.

The moral transgressions inherent in the trial are justified by the good they will produce.

[Dilemma] Physicians are ethically obligated to treat other people as ends in themselves, rather than as means.

The ethical justification for RCTs is based on the concept of equipoise.

- **Equipoise refers to a state of genuine uncertainty about the relative merits of two arms of a clinical trial.**

Genuine equipoise is a very fragile concept.

- **Physicians may not be in a state of genuine uncertainty.**
- **Interim results of the trial might destroy equipoise before statistical significance was achieved.**
 - **When AZT was tested against a placebo, only 1 patient in the AZT arm of the trial died, whereas 17 in the placebo arm died before the study was terminated.**
 - **Who wants to be the last patient randomized, the one who, by failing treatment, allow the P value to move from 0.06 to 0.05? If physicians were told that only one patient in the AZT arm and 15 in the placebo arm had dies, would choose AZT even though the results are not yet statistically significant.**

Physicians should know enough about the treatments to say that they are uncertain which is preferable. Physicians must know enough to know that the experimental treatment is roughly equivalent, or else they could not justify the trial in the first place.

Plus this, people are not identical and interchangeable.

Ethics

Research and Use of ES Cells
Design of Clinical Study

Ethical Considerations on ES Study

Formulated answers must be given by...

- **Scientists, clinicians, or patients using hES cells or therapies**
- **Society has to determine the extent to which hES cell research may require oversight and regulation.**

Is it necessary to use human embryos?

Is it morally permissible to destroy a human embryo?

May one benefit from others' destruction of embryos?

May we create an embryo in order to destroy it?

May we clone human embryos?

What ethical guidelines should apply to the use of human embryonic stem cells or induced pluripotent stem cells in the laboratory?

What norms should govern clinical translation of stem cell therapies?

Is It Necessary to Use Human Embryos?

There are currently hundreds of frozen embryos remaining from infertility procedures that will likely be destroyed and that could be used for research.

- Few frozen embryos are adopted.

“The application of stem cell research to therapies for human disease will require much more knowledge about the biological properties of all types of stem cells.” (National Research Council, 2001)

Does iPS technology ends debates about using hES cell lines?

- Problems of iPS in terms of clinical application: High rates of tumorigenicity in mice

In 2005, Bush administration’ s President’ s Council on Bioethics issued a White Paper encouraging research in alternate methods of hES cell derivation including the use of arrested or developmentally non-viable embryos.

Is it morally permissible to destroy a human embryo?

Establishment of hES cell line

- Chemical & physical disaggregation of an early, blastocyst stage embryo
- Composed of approximately 200 cells including ICM and placental material

Different view on embryo

- “Life begins at conception” (Roman Catholic)
- “Embryo is not fully human” - Gradualist view of life’s beginning
- Research conduct
 - 14 day limit on embryo development

Although the early embryo merits some respect as a nascent form of human life, the lives and health of children and adults outweigh whatever claim it possesses (Lebacqz, 2001)

Is It Free of Debate to Use Any Postnatal Stem Cells, Tissue & Organ?

What kind of ethical criteria should be applied for the used of human materials?

IRB (Institutional Review Board)

SCRO (Stem Cell Research Oversight committee) - another layer of review

Informed consent of donors

Animal/human chimeras

- The transplantation of pluripotent or multi-potent human stem cells into early animal embryos or embryonic brains. (Concerns on development of cognitive trait)**



Ethical Guidelines for Clinical Translational Research proposed by ISSCR 2008

Cell processing and manufacture

- Under scrupulous, expert, and independent review and oversight
- Minimally manipulated products require less oversight than those subjected to extensive manipulations
- GMP procedures and informed consent

Preclinical studies

- Sufficient studies in animal models including large animals

Clinical research

- Respect for persons
- Principles of Justice
- Peer review by an expert panel independent of the investigator or sponsors
- Fair subject selection, informed consent

Stem cell-based medical innovation

- Unproven stem cell interventions require a written plan.
- Formal clinical trial following experience with at most a few patients.
- Prompt report on side-effect

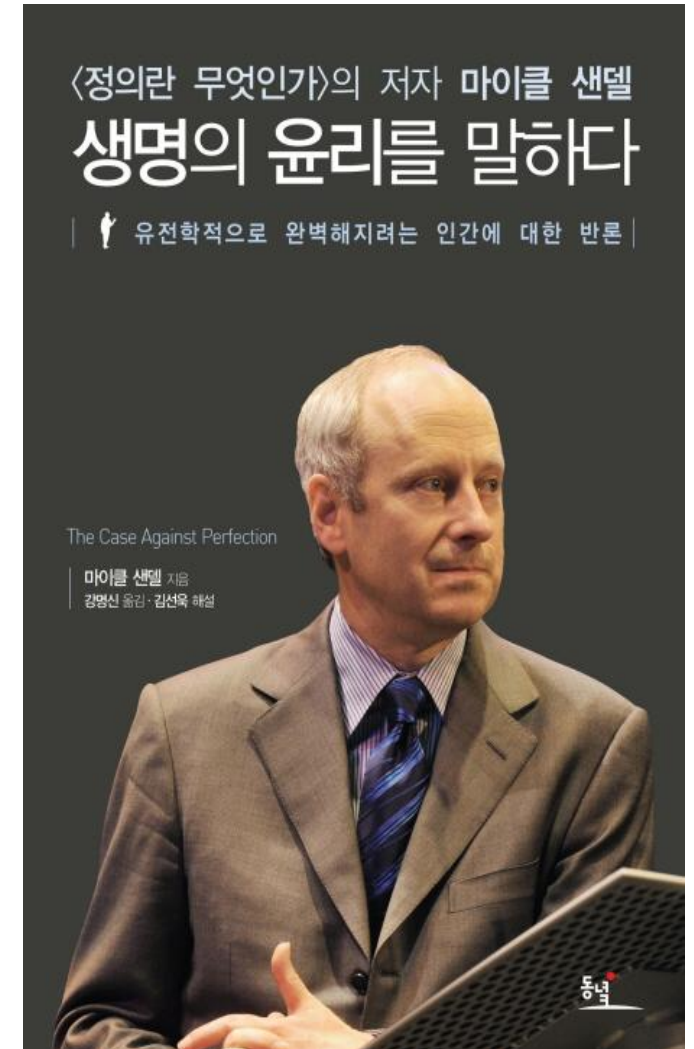
Considerations of social justice

- Public engagement in the policy making
- Fair allocation of benefits and risks
- Public funding to promote fair and broad access to the new diagnostics and therapies

Suggested Reading - “The Case Against Perfection” by Michael J. Sandel

"우리의 유전적인 재능이...주어진 선물이라면 달라지는 게 무엇인가? 시장경제에서 거둬들인 모든 것에 우리 각자가 전권이 있다고 가정하는 것이 잘못이고 자만이라는 얘기다. 그러므로 우리는 자기 잘못도 아닌데 남들 만한 재능이 없는 사람들과 이익을 공유할 책임이 있다. "

"....세상에 맞추기 위해 본성을 바꾸는 것은 자율권을 포기한 극단적 형태다. 그렇게 되면 우리는 세계를 비판적으로 볼 수 없다. 사회, 정치적 개선을 위한 충동을 죽인다. 우리의 유전적인 능력을 가지고 '인간성이 왜곡된 부분'을 곧게 펴는 게 아니라, 불완전한 인간의 재능과 제한에 좀더 친절한 사회 정치적인 제도를 만들기 위해 노력을 해야 한다."



Charles Sabine's Story



**An Emmy-award winning television journalist (26 years in NBC news, UK)
Was war correspondent.**

**Now a spokesman for patients and families suffering from degenerative brain disease.
Future Huntington's chorea patient, one of degenerative brain illness**

<https://www.youtube.com/watch?v=JenTXQ4V7mA>

Charles Sabine' s Story

- 1991 After the Gulf War, Iranian border with Iraq.
- Refugees are spilling across it running away from Saddam Hussein' s chemical attack.
- An image imprinted on his mind. (He said, he will never forget that.)
- A 12 year old girl carrying younger sister - 2 years old, barely alive.
- She carried her sister 90 miles (=144 km) with barefoot.
- That image showed him hope in the situation of destruction of human dignity (named war)
- His family history of HD started with his father' s illness. He had 50% chance of having the same gene that causes the disease.
- Sabine' s brother is 5 years older and already sick.

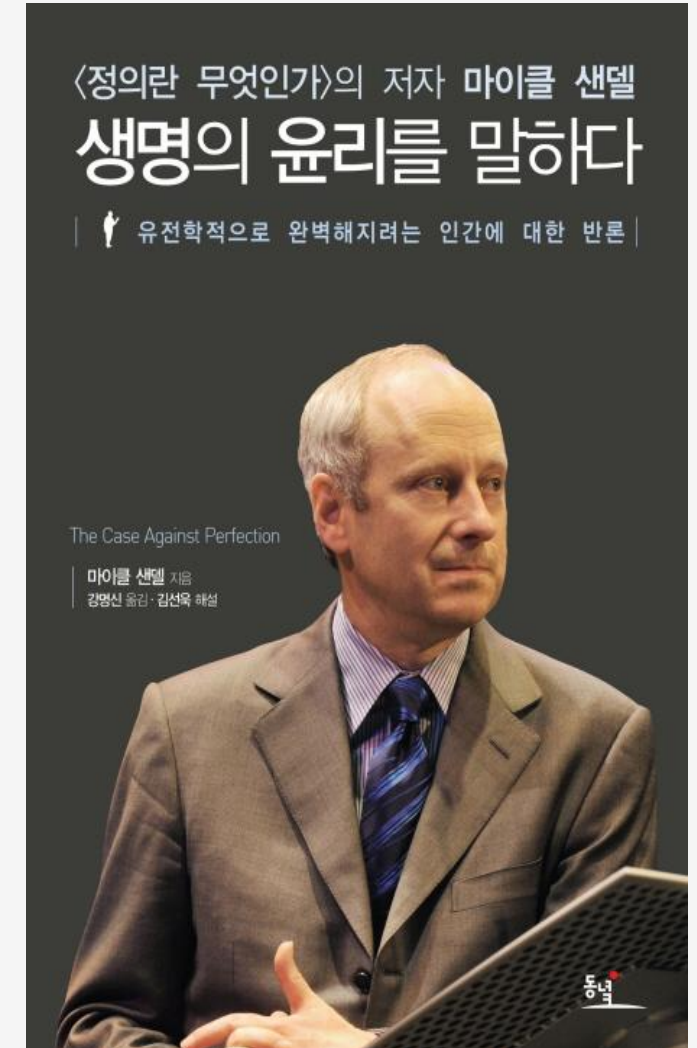
<https://www.youtube.com/watch?v=JenTXQ4V7mA>

-
- War and disease has something in common - Loss of human dignity & fear.
 - Loss of dignity. The worst part is passing the nightmare to your sons.
 - 7 years ago he took the test, finally discovered that he had the gene, too.
 - “is it going to happen now? I ask myself, will I be able to dance with my daughter for her 21st birthday?”
 - Even if for today’ s patients there’ s no real hope, there could be for the future ones.
 - Almost nothing in medicine has been cured, from cancer to AIDS, to flu. What we do is manage the symptoms. Manage the illness, living with dignity.
 - “The vacuum left by fear can this way be filled by hope”
 - “And it’ s in the darkest moments that human qualities shine brightest, it si in our nature.
 - The message? Don’ t waste your time. It is not unlimited.
 - Good health can never be taken for granted.

References

1. Lantos J 1994 Cancer
2. Pashuck ET - 2012 Sci Transl Med
3. 줄기세포치료의 모든것 (2015 NECA)
4. 생명의 윤리를 말하다 (마이클 샌델, 동녘)
5. Charles Sabine's Story

<https://www.youtube.com/watch?v=JenTXQ4V>



EOD

The Message

- Good health should never be taken for granted.
- Don' t waste your time. It is not unlimited.
- If you think what you do is meaningful and valuable, go for it with greatest endeavor.