

Разработка регуляторных подходов к управлению рисками применения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации

А.А. Таубэ^{1,2}, Р.Н.Аляутдин¹, В.А. Меркулов¹, Е.В. Мельникова¹, Д.В. Горячев¹

¹Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2;

²Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Таубэ Александра Альбертовна – ведущий научный сотрудник Центра планирования и координации Научного центра экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП), доцент кафедры экономики и управления Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (911) 714-33-23. E-mail: taubea@expmed.ru. *ORCID: 0000-0001-5594-4859*

Аляутдин Ренад Николаевич – директор Управления экспертизы безопасности лекарственных средств НЦЭСМП, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (916) 101-33-25. E-mail: Alyautdin@expmed.ru. *ORCID: 0000-0002-4647-977X*

Меркулов Вадим Анатольевич – заместитель генерального директора по экспертизе НЦЭСМП, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (495) 121-06-00. E-mail: merkulov@expmed.ru. *ORCID: 0000-0003-4891-973X*

Мельникова Екатерина Валерьевна – начальник лаборатории биомедицинских клеточных продуктов НЦЭСМП, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (495) 121-06-00. E-mail: MelnikovaEV@expmed.ru. *ORCID ID: 0000-0002-9585-3545*

Горячев Дмитрий Владимирович – директор центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств НЦЭСМП, доктор медицинских наук. Тел.: +7 (495) 121-06-00. E-mail: Gorachev@expmed.ru. *ORCID ID: 0000-0001-8583-2372*

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние годы в Российской Федерации создана нормативно-правовая база для введения в гражданский оборот биомедицинских клеточных продуктов (БМКП). Рынок БМКП в нашей стране только начинает развиваться, в то время как в ЕС и США этот рынок активно предоставляет новые возможности для здравоохранения и пациентов. В связи со сложностью состава, индивидуальным применением, высокой стоимостью таких лекарственных препаратов перед разработчиками и регуляторными органами встают новые вопросы по управлению рисками, связанными с применением БМКП.

Цель работы – анализ риск-ориентированных подходов зарубежных регуляторных органов, имеющих практический опыт экспертизы и регулирования обращения на рынке аналогов БМКП с целью разработки национальных подходов к управлению рисками применения БМКП.

Материал и методы. Основой исследования служили нормативные документы, регулирующие обращение аналогов БМКП в США и ЕС и руководства, подготовленные регуляторными органами, в работе были использованы логические методы системного анализа и моделирования.

Результаты. Изучены разработанные в настоящий момент требования к управлению рисками на всех этапах жизненного цикла БМКП, начиная со стадии ранней разработки. Приведены сведения о внедренных подходах в управлении рисками БМКП. На основе проведенного анализа различных регуляторных подходов к оценке рисков при обращении БМКП предложены направления совершенствования регулирования обращения БМКП. Показана необходимость создания отдельных руководств для разработчиков БМКП на всех стадиях жизненного цикла, с учетом специфических рисков для каждого вида БМКП.

Заключение. Необходимо создать и поддерживать на всех этапах жизненного цикла БМКП от производства до уничтожения систему прослеживаемости пациентов и продуктов с необходимой детализацией для обеспечения качества и установления причинно-следственных связей между лекарственными препаратами и поступающими сигналами, а также между лекарственным препаратом и пациентом.

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт (БМКП), препараты на основе жизнеспособных клеток человека, генная терапия, соматическая клеточная терапия, тканеинженерный продукт, риск-ориентированный подход, план управления рисками.

Для цитирования: Таубэ А.А., Аляутдин Р.Н., Меркулов В.А., Мельникова Е.В., Горячев Д.В. Разработка регуляторных подходов к управлению рисками применения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации. Фармация, 2021; 70 (5): 5–14. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-05-01>

ELABORATION OF REGULATORY APPROACHES TO MANAGING THE RISK OF THE USE OF BIOMEDICAL CELL PRODUCTS IN THE RUSSIAN FEDERATION

A.A. Taube^{1,2}, R.N. Alyautdin¹, V.A. Merkulov¹, E.V. Melnikova¹, D.V. Goryachev¹¹Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation;²Saint Petersburg Chemopharmaceutical University, 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Taube Aleksandra Al'bertovna – Leading Researcher, Center for Planning and Coordination of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP); Associate Professor of the Department of Economics and Management, St. Petersburg University of Chemistry and Pharmacy, PhD. Tel.: +7 (911) 714-33-23. E-mail: taubeaa@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-5594-4859

Alyautdin Renad Nikolaevich – Director of the Department of Drug Safety Expertise of the SCEEMP, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (916) 101-33-25. E-mail: Alyautdin@expmed.ru. ORCID: 0000-0002-4647-977X

Merkulov Vadim Anatol'evich – Deputy General Director for Expertise of the SCEEMP, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (495) 121-06-00. E-mail: merkulov@expmed.ru. ORCID: 0000-0003-4891-973X

Mel'nikova Ekaterina Valer'evna – Head of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the SCEEMP, PhD. Tel.: +7 (495) 121-06-00. E-mail: MelnikovaEV@expmed.ru. ORCID ID: 0000-0002-9585-3545

Goryachev Dmitriy Vladimirovich – Director of the Center for Expertise and Control of Medicinal Products of the SCEEMP, Doctor of Medical Sciences. Tel.: +7 (495) 121-06-00. E-mail: Gorachev@expmed.ru. ORCID ID: 0000-0001-8583-2372

SUMMARY

Introduction. In recent years, the Russian Federation has created a regulatory framework for putting biomedical cell products (BMCP) into civil circulation. The BMCP market in our country is just beginning to develop, while this market in the EU and the USA is actively providing new opportunities for healthcare and patients. Due to the complexity of the composition, to the individual use, and high cost of these medicines, developers and regulatory authorities face new questions about the management of risks associated with the use of BMCP.

Objective: to analyze risk-oriented approaches by foreign regulatory authorities having their practical experience in examining and regulating the circulation of BMCP analogues on the market in order to elaborate national approaches to managing the risk of BMCP usage.

Material and methods. The investigation was based on the normative documents regulating the circulation of BMCP analogues in the USA and the EU and the guidelines prepared by regulatory authorities. Logical methods of system analysis and modeling were used in the investigation.

Results. The investigators studied the currently developed requirements for risk management at all stages of the BMCP life cycle, starting from the early development stage. The information about the introduced approaches to BMCP risk management is given. The analysis of various regulatory approaches to assessing the risks during BMCP circulation made it possible to propose areas for improving the regulation of BMCP circulation. It showed the necessity of creating separate guidelines for developers of BMCP at all stages of their life cycle, by taking into account the specific risks for each type of BMCP.

Conclusion. It is necessary to create and maintain a patient and product traceability system with the necessary detail to ensure quality and establish causal relationships between drugs and incoming signals, as well as between a drug and a patient at all stages of the BMCP life cycle from production to destruction.

Key words: biomedical cell product (BMCP); medicinal products based on viable human cells; gene therapy; somatic cell therapy; tissue-engineering product; risk-oriented approach, risk management plan.

For reference: Taube A.A., Alyautdin R.N., Merkulov V.A., Melnikova E.V., Goryachev D.V. Elaboration of regulatory approaches to managing the risk of the use of biomedical cell products in the Russian Federation. *Farmatsiya*, 2021; 70 (5): 5–14. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-05-01>

Введение

Клеточная терапия открывает новые возможности лечения тяжелых заболеваний и жизнеугрожающих состояний, для которых не существует эффективных лекарственных средств (ЛС) и(или) методов лечения. Одним из основных направлений применения препаратов на основе жизнеспособных клеток человека (в РФ – биомедицинских клеточных продуктов – БМКП), в ЕАЭС – высокотехнологичных лекарственных препаратов (ВТЛП), в ЕС – препаратов передовой терапии (ППТ), в США – препаратов на основе клеток и тканей человека, НСТ/Ps) является регенеративная медицина [1]. В тоже время из-за сложности состава и новаторского характера таких

препаратов их внедрение в медицинскую практику ставит новые научные и нормативные проблемы как разработчикам, так и регулирующим органам [2, 3]. Использование любого субстрата человеческого происхождения в клинической практике сопряжено главным образом с риском передачи инфекционных заболеваний от донора реципиенту. Основным критерием внедрения новых схем лечения в развитых странах являются приоритеты для общества [4, 5].

В период с 1999 по 2015 гг., по экспертным оценкам, в ЕС было проведено около 939 клинических исследований (КИ) ППТ (аналогов БМКП), в том числе в 1999–2003 гг. зарегистрировано 34 КИ, в 2004–2010 гг. – 333 и в 2011–2015 гг. – 572

[6]. Однако к 2015 г. в ЕС было зарегистрировано только 5 ППТ, а в 2018 г. – 10 [7]. В США в настоящее время одобрены 17 препаратов на основе клеток и тканей человека.

Сложность и специфичность препаратов на основе жизнеспособных клеток человека требует разработки индивидуальных подходов к оценке рисков их применения [8, 9]. В настоящее время признанным в мире научным принципом к разработке, выбору методов исследования показателей качества, эффективности и безопасности с целью безопасного применения в клинической практике аналогов БМКП является риск-ориентированный подход, который определяется как «стратегия, направленная на определение объема данных о качестве, доклинических и клинических исследований, подлежащих включению в заявку на маркетинговую авторизацию (marketing authorization, MA), в соответствии с научными руководящими принципами, касающимися качества, безопасности и эффективности препарата, и на обоснование любого отклонения от технических требований, определенных в части IV приложения I Директивы 2001/83/ЕС».

Цель работы – анализ риск-ориентированных подходов зарубежных регуляторных органов, имеющих практический опыт экспертизы и регулирования обращения на рынке аналогов БМКП с целью разработки национальных подходов к управлению рисками применения БМКП.

Материал и методы

Основой исследования послужили следующие нормативные документы, регулирующие обращение аналогов БМКП в США и ЕС и руководства, подготовленные регуляторными органами, в США – CBER (FDA) и ЕС – CHMP (EMA) для участников рынка:

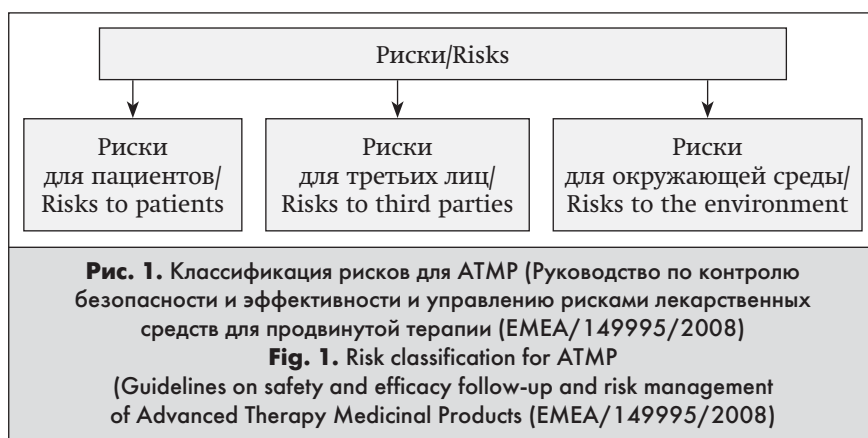
- Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drugs Part 1271— Human cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products;
- Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products (Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-630) Food and Drug Administration);
- Investigating and Reporting Adverse Reactions Related to Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Regulated Solely under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR Part 1271, Guidance for Industry;
- Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products;

- Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products;
- Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008);
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP);
- Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products;
- Summary of the 2018 annual reporting of serious adverse reactions and events for tissues and cells;
- Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/125491/06).

Для наглядной демонстрации документального оформления рисков применения аналогов БМКП в исследовании проанализирован утвержденный в ЕС план управления рисками (ПУР) для зарегистрированного на территории ЕС ППТ Kymriah (tisagenlecleucel), Novartis, в дозе $1,2 \cdot 10^6 - 6 \cdot 10^8$ CAR+T-клеток/кг, аутологичные T-клетки человека, генетически модифицированные *ex vivo* с использованием лентивирусного вектора, кодирующего химерный антигенный рецептор к CD19, получившего маркетинговую авторизацию по централизованной процедуре EMA 22.08.2018. В работе использованы логические методы системного анализа и моделирования.

Результаты и обсуждение

Централизованное разрешение на маркетинговую авторизацию для ППТ в ЕС является обязательным. На начальном этапе в рамках предварительных консультаций до подачи заявки на маркетинговую авторизацию происходит обязательное рассмотрение комитетом по передовой терапии (EMA's Committee for Advanced Therapies, CAT) данных о лекарственном препарате (ЛП) на предмет возможности отнесения его к ППТ (в среднем от 2 до 7 заявок в год на признание продукта ППТ отклоняются). За научную оценку заявок на получение разрешений на продажу отвечает Комитет по лекарственным средствам для человека (CHMP) EMA в содействии с национальными агентствами. EMA выпускает и периодически пересматривает отдельные руководства по различным типам ППТ, в которых предлагаются подходы в том числе для определения, минимизации и (или) дополнительной классификации



важных рисков, связанных с клиническим использованием ППТ. Классификация рисков представлена на рис. 1.

Идентификация рисков должна начинаться уже с разработки продукта. В соответствии с жизненным циклом ЛП нормативные документы и руководства ЕМА делятся на три вида: для этапа разработки выпускаются научные руководства по научному консультированию, разработке, производству, проведению ДКИ и КИ; на этапе регистрации – руководства по классификации ППТ и процедурам подачи и рассмотрения заявок на маркетинговую авторизацию; на этапе обращения – руководство по осуществлению постмаркетингового фармаконадзора.

Риск-ориентированный подход предусматривает Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products, в соответствии с которым риск – «потенциальное неблагоприятное влияние, которое можно отнести к клиническому использованию ППТ, которому подвергается пациент и (или) окружающие».

В рамках оценки заявки на маркетинговую авторизацию регулятором проводится оценка рисков для того, чтобы определить те, которые должны быть минимизированы и далее учитывать их в постмаркетинговый период. Ответственность за проведение инспекций по фармаконадзору возлагается на национальные компетентные органы. Заявитель подает в составе регистрационного досье детальное описание мер, обеспечивающих последующий контроль за эффективностью ППТ и нежелательными реакциями. Поэтому, в системе фармаконадзора держатель разрешения на маркетинг (МАН) на ППТ должен обеспечить процедуры для отслеживания зарегистрированных побочных реакций, которые позволяют идентифицировать партию

и определить причинно-следственную связь с полученными сообщениями; заключение соглашений с владельцами реестра участников исследований, чтобы разрешить использование данных о пациентах в нормативных целях. В этих случаях должно быть получено информированное согласие пациента, разрешающее использование его данных.

Информация о рисках для пациентов в отношении каче-

ства, хранения и применения может включать: риск передачи заболеваний, риск туморогенности и риск сохранения жизнеспособности препарата при хранении и доставке пациенту, на основании которых производители должны установить в спецификации пределы безопасности, которые состоят из резюме важных выявленных и потенциальных рисков и потенциально недостающих сведений (рис. 2). Выбор методов исследования качества, эффективности и безопасности должен учитывать данные риски.

Таким образом, можно выделить главный принцип при выборе методов контроля качества аналогов БМКП/БМКП для минимизации рисков для пациента, связанных с качеством продукта: методы контроля показателей качества БМКП должны обеспечивать полноту сведений о показателях качества в спецификации, а инструкция по медицинскому применению БМКП должна содержать сведения о возможных последствиях лечения.

К рискам, связанным с сопутствующими состояниями пациента/болезнью или основным заболеванием, или сопутствующим лечением/взаимодействием с другими лекарственными средствами относятся:

- нежелательная иммуногенность и ее последствия (включая анафилактический шок, реакцию «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата, появление нейтрализующих антител, реакции гиперчувствительности, иммунодефициты, возникновение синдрома высвобождения цитокинов, воспаления и др.);
- риски, связанные с состоянием пациентов (например, в случае применения препаратов на основе химерных антигенных рецепторов у пациентов с тяжелыми онкологическими заболеваниями);



- риски, связанные как с преднамеренным, так и с непреднамеренным воздействием на клетки пациента (апоптоз, изменение функции клеток, их ростовых свойств и(или) дифференцировки, возникновение опухолевого потенциала);
- риски, связанные с введением, дифференцировкой, миграцией и распространением ППТ;
- риски, связанные с инфицированием векторами, используемыми в ППТ генной терапии (тип вектора, клетки-мишени, персистенция, потенциал латентности и реактивации, потенциал интеграции генетического материала в геном хозяина, пролонгированная экспрессия трансгена и измененная экспрессия генов хозяина);
- риски, связанные с особенностями терапии (иммуносупрессия, связанная с сопутствующим лечением или лечением осложнений, или для облегчения диагностических процедур и т.д.).

Риски для пациентов, связанные с процедурами введения включают: ошибки дозирования и(или) неправильное назначение или проведение процедуры введения продукта; риски, связанные с медицинскими или хирургическими процедурами или назначением ППТ; риски, связанные с повторными хирургическими манипуляциями или процедурами введения препарата или связанные с использованием медицинского изделия (в части технических или механических аспектов).

К рискам, связанным с пациентом, относят наличие разработанных и внедренных мер неотложной помощи или антидотов и их риски; поздние осложнения, в частности, злокачественные новообразования и аутоиммунные заболевания; соображения о потенциальном воздействии предшествующих, сопутствующих или будущих методов лечения, а также ППТ на организм человека; риск неспецифической интеграции ППТ в другие клетки и органы с потенциалом индукции опухо-

леобразования и риск генетической трансформации половых клеток.

Рисками для третьих лиц являются риски для медицинских работников, лиц, осуществляющих уход, риски других контактов, специфические риски, например, передача плоду от матери. Также в эту группу включается риск фактора возможной репликации вируса/вектора из продукта или его компонента в теле пациента в течение определенного периода времени увеличивает вероятность передачи третьим лицам.

Выделяются также риски для окружающей среды – воздействие на окружающую среду, связанное с происхождением и свойствами ППТ, например, генотерапевтический ЛП, содержащий или состоящий из генетически модифицированного организма (ГМО) может представлять опасность для окружающей среды.

Результат риск-ориентированного подхода – систематизированное изложение материалов в табличной форме, может быть использован в качестве одной из отправных точек для спецификаций безопасности в рамках плана управления рисками. В графах таблицы описывается риск и разделы общей технической документации, в котором содержится информация о методах и объектах контроля на всех стадиях «жизни» препарата: производство, ДКИ, применение в клинике.

Таким образом, аспекты, которые следует учитывать при определении факторов риска, включают: природу продукта и неклеточных компонентов, биораспределение, производственные вопросы и клинические аспекты. Немаловажное значение следует уделить и рискам выделения от пациента и передачи третьим лицам (медицинскому персоналу, родственникам и т.д.) и в окружающую среду вирусов, использующихся в качестве вектора для генетической модификации клеток.

Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения ППТ при максимально возможном превышении пользы определенного ЛП (или совокупности ЛП) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Это может быть достигнуто путем увеличения эффективности или путем снижения рисков.

Представление разработчика ППТ о риск-ориентированном подходе должно быть изложено в Модуле 2.2. регистрационного досье. Требования к плану управления рисками (ПУР) такие же, как ко всем ЛП: ПУР для ППТ должен содержать сведения о важных потенциальных и идентифицированных рисках. ПУР проходит согласование

у регуляторного органа при процедуре получения маркетинговой авторизации. Регламент [3] предлагает следующие действия, способствующие минимизации рисков для ППТ: рутинные меры по минимизации рисков; дополнительные меры по минимизации рисков в зависимости от специфических характеристик продукта. Для ППТ, содержащих ткани и(или) клетки, необходимо создание системы прослеживаемости данных, например, создание реестра партий продукции, на протяжении всей логистической цепочки. Обязательства по отслеживанию от производителя до медицинского центра установлены законодательно. Также требования дополнительно разработаны в Руководящих принципах Европейской Комиссии по надлежащей производственной практике, специфичной для ППТ. Они, в частности, требуют, чтобы система отслеживания предусматривала учетную связь с базой данных фармаконадзора по сообщениям, полученным из каждого медицинского центра, в котором применяется ППТ; связь каждого ППТ с пациентом; тщательный отбор исследовательских центров; дополнительные меры по обучению медицинского персонала.

Необходимо оценивать риски для окружающей среды на этапе перехода от клинических исследований к обращению на рынке. Стратегия управления рисками, предложенная ЕМА, предполагает снижение экологического риска и предполагает различные программы в зависимости от природы ЛП.

В ПУР на ППТ Kymriah помимо общих требований, предъявляемых к этому документу для всех ППТ и представляемых в модуле 1.8.2 регистрационного досье, предполагаются дополнительные меры по минимизации рисков. Среди которых МАН определяет:

1. Риски, связанные с медицинскими работниками – контроль квалификации медицинских учреждений и медицинского персонала, принимающего участие в оказании терапии.

2. Программа обучения персонала и пациентов. Содержание и формат учебных материалов согласовываются с национальным регуляторным органом. В задачи программы обучения для персонала входит: облегчение выявления и анализ серьезных неврологических побочных реакций; обеспечение адекватного мониторинга синдрома высвобождения цитокинов и серьезных неврологических побочных реакций; облегчение предоставления всей необходимой информации пациентам; обеспечение адекватных сообщений о побочных реакциях; обеспечение предоставления

подробных инструкций о процедуре подготовки ЛП к введению пациентам. Для Kymgiah процедурой подготовки является размораживание; обязательным условием начала применения Kymgiah пациентом – наличие 4 доз для каждого пациента. В задачи персонала входит информирование и разъяснение пациентам рисков серьезных неврологических побочных реакций, связанных с применением ЛП; необходимость немедленно сообщить о симптомах своему лечащему врачу; необходимость оставаться в непосредственной близости от медицинского центра, где применялся препарат; необходимость всегда иметь при себе карточку предупреждения пациента.

3. Обязательство МАН проводить следующие пострегистрационные мероприятия в установленные ПУР сроки: проведение КИ безопасности после маркетинговой авторизации (PASS) с целью определения характеристики профиля безопасности ППТ, включая долгосрочную безопасность. МАН должен провести и представить в согласованный с регулятором срок данные КИ из реестра пациентов, которым применялся препарат.

Позиция FDA предполагает регулирование препаратов НСТ/Ps с помощью многоуровневого подхода, который планируется регулярно пересматривать в зависимости от поступления новой информации (табл. 1). FDA описывает основные направления для регулирования НСТ/Ps по комбинациям следующих критериев:

- факторы риска (характеристики продукта);
- проблемы, влияющие на эти факторы риска.

В зависимости от комбинаций этих условий предполагаются различные уровни испытаний, контроля и формы документации для предоставления необходимой информации регулятору. Таким образом, чтобы определить все регулирующие механизмы, которые будут применяться к любому конкретному продукту или использова-

нию, необходимо провести оценку по факторам риска и характеристикам продукта, влияющим на факторы риска (табл. 2). Характеристики, влияющие на факторы риска:

- состав препарата (аутологичный, аллогенный, комбинированный);
- уровень манипуляций;
- изменение функции продукта – гомологичная/негомологичная; комбинации ЛП с неклеточными/нетканевыми компонентами (combination with non-cell/non-tissue components) медицинскими устройствами;
- применение – изменение иммунологических реакций, восстановление структуры (регенерация), репродуктивное.

Фактор риска – качество. Аутологичные и аллогенные препараты, предназначенные для использования близкими родственниками, оцениваются как препараты минимального риска. Риски передачи инфекционных заболеваний, а также риски безопасности и эффективности аутологичного продукта при применении от донора самому себе в рамках одной хирургической процедуры, как правило, ничем не отличаются от тех, которые связаны с хирургическими операциями. Возможен также риск передачи инфекционного заболевания вследствие инфицирования или ошибок на одном из этапов логистической цепочки на другие ЛП и сырье для них при хранении. Например, инфицированный ЛП может перекрестно загрязнять другие клеточные или тканевые продукты, хранящиеся в той же морозильной камере с жидким азотом, или может загрязнять технологическое оборудование, которое, если оно не будет должным образом обработано, может загрязнить другие ткани, обработанные с помощью этого оборудования. Если загрязненная ткань не будет должным образом протестирована или маркирована, работники здравоохранения, а также

Таблица 1

Виды регулирования FDA

Table 1

Types of FDA regulation

Виды регуляторного подхода	НСТ/Ps
Нет регулирования (нет маркетинговой авторизации)	Аутологичные минимально манипулированные
Регулирование по схеме IND, BLA	Репродуктивные, минимально манипулированные
Специальные требования при экспертизе к качеству эффективности и безопасности к НСТ/Ps	Аллогенные
Регулирование по правилам медицинских изделий или радиофармацевтических препаратов	Комбинированные, содержание неклеточных/нетканых компонентов

Регуляторные оценки рисков FDA к продуктам НСТ/Ps

Table 2

FDA Regulatory Risk Assessments for HCT/Ps

Факторы риска	Характеристика продукта	Требования по предоставлению отчетности
Контроль передачи инфекционных заболеваний	Извлекают и пересаживают от одного и того же человека в одной процедуре	Нет
	Репродуктивные (от сексуально близкого партнера); Аллогенные, нежизнеспособные; Аллогенные, жизнеспособные; Минимально манипулированные, гомологичная функция, отсутствие нетканевого компонента и структурная или репродуктивная или метаболическая функция	Специальные требования в соответствии с пунктами 351, 361/ 21 CFR 1271
Контроль обработки данных, подтверждающих сохранение целостности и функций продукта	Извлекают и пересаживают от одного и того же человека в одной процедуре	Нет
	Аутологичные/минимально манипулированные; Репродуктивные (от сексуально близкого партнера)	Нет
	Минимально манипулированные, гомологичная функция, отсутствие нетканевого компонента и структурная или репродуктивная или метаболическая функция	Нет
	Более чем минимально манипулированные	Если безопасность и эффективность могут быть гарантированы путем выполнения технических характеристик и контроля за его обработкой, тогда заявителям потребуется только представить документы, подтверждающие технические характеристики изделия и управления процессом обработки
Клиническая безопасность и клиническая эффективность	Минимально манипулированные, гомологичная функция, отсутствие нетканевого компонента	Нет
	Продукт предназначен для структурного применения, более чем минимально манипулирован и(или) негомологичная функция и(или) имеет нетканевой компонент	Исследования проводятся по стандартам IND, по стандартам для манипулируемых аутологичных структурных клеток согласно руководству
	Продукт предназначен для репродуктивного или структурного применения и более чем минимально манипулирован и(или) негомологичная функция и(или) имеет не тканевой компонент	Исследования должны быть проведены в рамках IND; определение эффективности как для биологических препаратов (BLA)

пациенты могут подвергнуться риску. Такие препараты будут регулироваться на основании разделов 351 и 361 Закона США об общественном здравоохранении (PHSA), в соответствии с которым FDA принимает нормативные акты для предотвращения введения, передачи или распространения различных инфекционных заболеваний, в том числе, введением в действие части 1271 21 CFR, кроме того, обязательным регуляторным требованием является проведение процедур скрининга доноров и испытаний продукции.

Обработка клеток и неструктурных тканей считается «минимальной манипуляцией», когда

обработка не изменяет биологических характеристик клеток или тканей. Обработка клеток и неструктурных тканей рассматривается как «более чем минимальная манипуляция», когда обработка изменяет биологические характеристики и, таким образом, потенциально, функцию или целостность клеток или тканей. Степень манипулирования (обработки), как было доказано [10, 11], значительно увеличивает не только эффективность ЛП, но и риск его применения.

В соответствии с позицией FDA, клеточные продукты выполняют гомологичную функцию, когда они используются для выполнения своей

собственной функции, и негомологичную функцию, когда они используются для выполнения других функций. Примером гомологичного использования являются гемопоэтические стволовые клетки, используемые для восстановления кровотока у лиц с аплазией костного мозга, вызванной химиотерапией. FDA считает, что структурная ткань должна использоваться для выполнения гомологичной функции, когда она используется для замены аналогичной структурной ткани, которая была повреждена или иным образом не функционирует должным образом. Примеры негомологичного использования структурной ткани включают амниотическую мембрану, используемую для заживления ран на роговице, и хрящ, расположенный под субмукозным слоем мочевого пузыря, применяемый для изменения угла мочеоттока и тем самым предотвращения обратного потока мочи из мочевого пузыря в мочеточник.

Регуляторные требования к контролю качества отличаются в зависимости от того, являются клетки или ткани нежизнеспособными или жизнеспособными. Жизнеспособные клетки и ткани, богатые лейкоцитами (например, стволовые клетки), могут содержать лимфотропный вирус (HTLV) и цитомегаловирус (CMV), и таким образом испытания на эти инфекции являются обязательными для доноров. Ткани, не содержащие лейкоцитов (роговица, кожа), и ткани, полученные от умерших людей (которые не содержат жизнеспособных лейкоцитов) не будут подлежать требованиям такого тестирования и к таким ЛП не будет постмаркетинговых требований в плане определения вирусов. Таким образом, специфическими показателями для обеспечения качества будет контроль за передачей инфекционных агентов и контроль за сохранением целостности и функций продукта.

Клинические проблемы безопасности и эффективности зависят от тех же факторов, что и качество (степень манипуляции, гомологичная или негомологичная функция, сочетание с неклеточными/неткаными компонентами; метаболическая функция). Деление на «минимально манипулированные» и «более чем минимально манипулированные» влияет как на эффективность, так и на безопасность. Следовательно, будет меняться и отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП. Требования регулятора могут отличаться в зависимости от показаний к применению ЛП, например, восполнение недостающей ткани или изменение метаболической функции имеющейся ткани, а также планируемых медицинских манипуляций. Мини-

мально манипулируемые клеточные и тканевые продукты с метаболической функцией имеют больше риска клинической безопасности и эффективности, чем продукты со структурной или репродуктивной функцией. Поэтому на продукты с метаболической функцией накладываются как предмаркетинговые, так и постмаркетинговые регуляторные требования.

Для аутологичного или аллогенного использования у близких родственников минимально манипулированных гемопоэтических стволовых клеток FDA не требует информации о клинической безопасности и эффективности, но требует их для «несемейного» аллогенного использования тех же клеток. Для продуктов «более чем минимально манипулированных» подтверждение эффективности и безопасности обязательно, т.к. манипулирование предполагает изменение исходных функций и характеристик продукта.

Наиболее крупным и быстрорастущим классом комбинированных продуктов являются продукты, содержащие неклеточные компоненты. Примерами комбинированных продуктов являются эпителиальные клетки на биоматрице для лечения ожогов; аллогенные клетки поджелудочной железы, секретирующие инсулин, в капсуле. Комбинированные продукты, механизм действия которых обусловлен медицинским устройством, регулируются Центром устройств и радиологического здоровья FDA (CDRH). Комбинированные продукты, механизм действия которых является следствием проявления биологического эффекта клеток/векторов и др., регулируются Центром оценки и исследования биологических препаратов FDA (CBER). Комбинированные препараты, механизм действия которых обусловлен лекарственным средством, регулируются Центром оценки и исследования лекарственных средств FDA (CDER). Для комбинированных продуктов с синтетическими или механическими компонентами (которые составляют самый большой класс комбинированных продуктов), целью КИ должно быть определение безопасности и эффективности всего продукта, а также совместимость технических компонентов и безопасность для окружающей среды. В данном случае КИ будут проводиться в соответствии с требованиями к IND (Investigational New Drug) или IDE (Investigational device exemption).

Заключение

Таким образом, подход к определению и управлению рисками препаратов на основе жизнеспособных клеток человека одинаков у регу-

ляторных органов государств, имеющих практический опыт регулирования данного класса препаратов. Он заключается прежде всего в индивидуальном подходе к каждому препарату и раннему выявлению специфических рисков. Классический регуляторный подход недостаточен из-за сложности продуктов. В РФ возможно применить аналогичный подход. Основными принципами регулирования следует сделать многоуровневый подход к экспертизе безопасности БМКП с учетом специфических рисков для пациентов, третьих лиц и окружающей среды. Необходимо предварительно нормативно классифицировать факторы риска и проблемы, влияющие на факторы риска.

В связи с разнообразием БМКП необходимо создание отдельных руководств для разработчиков БМКП для всех стадий жизненного цикла с учетом специфических рисков для каждого вида БМКП, создание и поддержание на всех этапах жизненного цикла БМКП от производства до уничтожения системы прослеживаемости пациентов и препарата с необходимой детализацией для обеспечения качества и установления причинно-следственных связей между применением БМКП и поступающими сигналами, а также между БМКП и пациентом. Это касается как банков клеток, фармацевтических производств, дистрибьюторов, так и медицинских учреждений, в которых предполагается использовать БМКП.

Следует укреплять взаимодействие регуляторных органов с участниками фармацевтического рынка, прежде всего фармацевтическими производителями и профессиональными ассоциациями для выработки регуляторных направлений разработки БМКП. Управление рисками БМКП следует проводить на протяжении всего жизненного цикла. Прежде всего, в РФ следует закрепить практику консультирования разработчиков БМКП на этапе их ранней разработки. Целесообразно установить требования к контролю в процессе производства, который будет гарантировать получение БМКП запланированного качества и количества, а также законодательно установить подходы к оценке влияния изменений/отклонений процесса производства на конечный результат.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16 (3): 93–108. [Sevastianov V.I. Technologies of tissue engineering and regenerative medicine. Russian J. of Transplantology and Artificial Organs. 2014; 16 (3): 93–108 (in Russian)]. DOI:10.15825/1995-1191-2014-3-93-108
2. Srinivasan N., Kellathur S.N., Lou H.-H. Cell and tissue therapy regulation: worldwide status and harmonization. *Biologicals*. 2012; 40 (3): 222–4. DOI: 10.1016/j.biologics.2012.01.004
3. Vestergaard H.T., D'Apote L., Schneider C.K., Herberts C. The Evolution of Nonclinical Regulatory Science: Advanced Therapy Medicinal Products as a Paradigm. *Molekular Therapia*. 2013; 21 (9): 1644–8. DOI:10.1038/mt.2013.175
4. Anastasaki E., Walker A., Bradshaw S. An Update on Clinical And Economic Evidence Requirements for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe. 2014; 17 (7): A444. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.1176
5. Pearce K.F., Hildebrandt M., Greinix H. et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy*. 2014; 16 (3): 289–97. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.08.003
6. Hanna E., Rémuzat C., Auquier P., Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J. Mark. Access. Health Policy*. 2016; 4 (1): 31036. DOI: 10.3402/jmahp.v4.31036
7. Salmikangas P., Schuessler-Lenz M., Ruiz S. et al. Marketing Regulatory Oversight of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe: The EMA/CAT Perspective. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 871: 103–30. DOI: 10.1007/978-3-319-18618-4_6
8. Madeira C., Santhagunam A., Salgueiro J., Cabra J.M.S. Advanced cell therapies for articular cartilage regeneration. *Trends in Biotechnology*. 2015; 33 (1): 35–42. DOI: 10.1016/j.tibtech.2014.11.003
9. Иволгин Д.А., Кудлай Д.А. Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021; 8 (1): 64–84. [Ivolgin D.A., Kudlay D.A. Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature). *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*. 2021; 8 (1): 64–84 (in Russian)].
10. Viganò M., Lugano G., Perucca Orfei C. et al. Autologous Microfragmented Adipose Tissue Reduces the Catabolic and Fibrosis Response in an in vitro model of Tendon Cell Inflammation. *Stem. Cells Int*. 2019; 5: 5620286. DOI: 10.1155/2019/5620286
11. Henriques D., Moreira R., Schwamborn J. et al. Successes and Hurdles in Stem Cells Application and Production for Brain Transplantation. *Front Neurosci*. 2019; 19 (13): 1194. DOI: 10.3389/fnins.2019.01194

Поступила 22 апреля 2021 г.

Received 22 April 2021

Принята к публикации 10 июля 2021 г.

Accepted 10 July 2021