



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Государственная регистрация биомедицинских клеточных продуктов: нормативно-правовое регулирование

Меркулов Вадим Анатольевич,
доктор медицинских наук, профессор

2 ноября 2017 г.

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ
РАЗРАБОТОК ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»



Препараты на основе клеток и тканей человека в мире



Количество клинических исследований препаратов на основе клеток человека для регенеративной медицины, в мире (спонсируемые коммерческими компаниями)





Одобрены регуляторными органами препараты на основе жизнеспособных клеток человека в мире

Apligraf, Organogenesis

Разрешен к медицинскому применению
FDA (США) в 1998 г.

Для регенерации кератинизированной ткани при синдроме
диабетической стопы и варикозной язвы

Аллогенный препарат

Двуслойный клеточный компонент:
верхний слой – кератиноциты человека,
нижний слой – дермальные фибробласты человека
в матриксе из бычьего коллагена, поддерживающийся пористой
(поликарбонатной) мембраной

Около 250 тысяч пациентов получили лечение
с 1998 г. по 2010 г.



Одобрены регуляторными органами препараты на основе жизнеспособных клеток человека в мире

Препарат/ производитель	Заболевание/ состояние	Тип используемых клеток	Разрешен к мед. при- менению	Примечание
<i>Carticel</i> , Genzyme BioSurgey	Повреждение хряща коленного сустава	Аутологичные хондроциты (дифференцированные)	FDA в 1997 г.	Лечение 17 тыс. пациентов с 1997 по 2010 г.
<i>Dermagraft</i> , Advanced Tissue Sciences	Для лечения диабетической язвы стопы	Аллогенные фибробласты на синтетической резорбируемой основе	FDA в 2001 г.	Одобен FDA в качестве устройст- ва для мед. примене- ния; лечение более 50 тыс. пациентов за 2001-2010 гг.
<i>ChondroCelect</i> , TiGenix	Одиночный клинически выраженный дефект хряща коленного сустава	Аутологичные хондроциты (дифференцированные)	EMA в 2009 г.	Лечение 500 пациентов за 2009-2010 г., отозван в 2014 г.
<i>Holoclar</i> , Chiesi Farmaceutici	Ожоги глаз, в том числе химические	Аутологичные эпителиальные стволовые клетки роговицы	EMA в 2015 г.	Опробирование к клинической практике с 1998 г.
<i>Strimvelis</i> , GSK	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, связанный с дефектом гена аденозиндезаминазы	Гематопозитические клетки, генетически модифицированные ретровирусным вектором, кодирующим аденозиндезаминазу	EMA в 2016 г.	Генная терапия ex- vivo
<i>Kymriah</i> (tisagenlecleucel)	Острый лимфобластный лейкоз у детей и молодых людей до 25 лет	Генетически модифицированные аутологичные Т клетки, в которые встроен ген, ответственный за синтез химерного рецептора к CD19.	FDA в 2017 г.	Генная терапия ex- vivo Препарат на основе CAR-T технологии



Одобрены регуляторными органами препараты на основе мезенхимальных стволовых клеток человека в мире

Препарат/ производитель	Заболевание/ состояние	Тип используемых клеток	Разрешен к мед. примене-нию
<i>Prochymal</i> , Osiris	Реакция «трансплантат против хозяина» у детей, резистентных к стероидной терапии после трансплантации костного мозга	Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга	Канада, Новая Зеландия в 2012 г.
<i>TEMCELL</i> , JCR Pharmaceuticals Co Ltd по лицензии Mesoblast Ltd	Реакция «трансплантат против хозяина», лучевые поражения, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Крона		Япония, 2015 г.
<i>Hearti-cellgram-AMI</i> , Pharmicell-FB	Восстановление тканей сердца после инфаркта миокарда	Аутологичные мезенхи- мальные стволовые клетки костного мозга	Корея в 2011 г.
<i>Cartistem</i> , Medipost (лечение получили 2,5 тыс. пациентов за 2012-2013 г.)	Травматический и дегенеративный остеоартрит	Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови	Корея в 2012 г.
<i>Cupistem</i> , Anterogen	Для лечения свищей Крона	Аутологичные мезенхи- мальные стволовые клетки жировой ткани	Корея в 2012 г.



Опыт применения препаратов на
основе жизнеспособных клеток
человека в клинической практике в
Российской Федерации



Применение препаратов на основе клеток человека в клинической практике на территории РФ

Росздравнадзор с 2004 г. до 1 января 2012 г.

**Разрешения
на применение новой
медицинской технологии**

**Лицензии на медицинскую деятельность
при осуществлении высокотехнологичной
медицинской помощи
по применению клеточных технологий**

**Выданные до 2007 г. разрешения и лицензии имели
ограниченный срок действия, далее разрешения и
лицензии выдавались бессрочно**

**Выдача разрешений и лицензий прекращена в связи с отсутствием
в ФЗ «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации»
понятия «новая медицинская технология»
(Письмо Министерства здравоохранения и социального развития
РФ от 23 марта 2012 г. N 12-1/10/2-2744)**



Применение препаратов на основе клеток человека в клинической практике на территории РФ



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

РеМеТэкс

Профессиональные клеточные технологии

НПО

"Инновационные
клеточные
технологии"



НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова

По состоянию на 30 декабря 2011 г. в «Перечне медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике» содержались сведения, как минимум, о **16** действующих бессрочно разрешениях на получение (способ получения), культивирование, хранение, транспортировку или применение клеточных препаратов, которые в настоящее время **должны быть отнесены к БМКП**



Медицинский
радиологический
научный центр
(г. Обнинск)

ООО
"Медицинские
технологии"

ЗАО "Центр
Флебологии"

ГУЗ г. Москвы
"Банк стволовых
клеток Департа-
мента здравоох-
ранения г. Москвы"



Применение препаратов на основе клеток человека в клинической практике на территории РФ

Действующие разрешения на применение

дендритно-клеточные вакцины

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, ФС № 2010/390

аутологичные и аллогенные фибробласты

ОАО Институт Стволовых
Клеток Человека

ММСК жировой ткани, костного мозга

кардиомиобласты

ЗАО «Реметэкс»

Медицинский
радиологический НЦ им.
А.Ф. Цыба - (г. Обнинск)

клеточный материал из плаценты и пуповины
человека

Банки стволовых
клеток



*Мультипотентные мезенхимальные стромальные
клетки плаценты и костного мозга*

ГБУЗ «Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения
города Москвы» (ГБУЗ «БСК ДЗМ»)

Первое государственное учреждение, созданное в 2003 г. для решения проблем клеточных технологий в российской практике здравоохранения и функционирующим до 2013 г.

ФС № № 2010/374 - Экспансия ex vivo мезенхимальных стволовых клеток

За период с 2010 г. по сентябрь 2013 г. в ГБУЗ «БСК ДЗМ» было
выдано **70** доз МСК КМ для клинического применения 23
пациентам при котрансплантации с ГСК, и **42** дозы (26 образцов)
МСК ПЛ 22-м пациентам

Показания к применению: трансплантация ГСК (создание условий для приживания ГСК, профилактика РТПХ), терапия РТПХ, гипофункция трансплантированных ГСК, регенерация печени, различные виды лейкоза, анемия Фанкони, апластическая анемия, аденолейкодистрофия, синдром Вискотт-Олдрича, тяжелый комбинированный иммунодефицит, лимфогистиоцитоз, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром, остеопетроз, цирроз печени, связанный с HBV-инфекцией, первичный биллиарный цирроз печени, хронический панкреатит



Дендритно-клеточные вакцины

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
ФС № 2010/390

Иммунотерапия костномозговыми предшественниками дендритных клеток, сенсibilизированных фотомодифицированными опухолевыми клетками *in vivo*, больных с диссеминированными солидными опухолями

Вакциноterapia дендритными клетками при таких видах онкологических заболеваний, как кожная меланома, саркома мягких тканей, рак кишечника, рак почки

Аутологичный продукт

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» разработано более 10 противоопухолевых вакцин, в клиническую практику внедрено только две

Инновационная технология применяется более 15 лет,
с 2010 г. проведено более **1580**-и лечебных циклов для **203**-х больных

Проект «Аутологичная дендритно-клеточная вакцина на основе раково-тестикулярных антигенов для лечения сарком мягких тканей (CaTeVac)» - победитель конкурса «ОнкоБиоМед-2016», организованного фондом «Сколково» и РАН



Аутологичные фибробласты

ОАО Институт Стволовых Клеток Человека

ФС № 2009/398

Забор, транспортировка, выделение, культивирование, криоконсервирование и хранение фибробластов кожи для аутологичной и аллогенной трансплантации

SPRS-терапия для коррекции возрастных и структурных изменений кожи пациента

Технология разрабатывалась в течение 12 лет с проведением большого количества исследований, оформлением патентов, проведением доклинических, клинических и постмаркетинговых исследований

ФС № 2010/419 (ФГУ ЦНИИС и ЧЛХ)

Забор, транспортировка, выделение, культивирование, криоконсервация, хранение и клиническое применение фибробластов слизистой оболочки полости рта человека для лечения пациентов с рецессиями и дефицитом слизистой оболочки в области зубов и зубных имплантатов

SPRG-терапия для устранения дефектов десны

Проведенные на базе ФГУ ЦНИИС и ЧЛХ клинические исследования продемонстрировали безопасность и клиническую эффективность применения технологии для увеличения толщины десны и устранения ее дефицита



2006-2009 гг.

*сообщения о разработке, доклинических и
клинических исследованиях клеточных препаратов
ЗАО Реабилитационные медицинские технологии*

Тканеинженерная конструкция RMosteo-AT на основе аутологичных МСК ЖТ, преддифференцированных в остеогенном направлении	Для восполнения костных дефектов верхней и нижней челюсти в качестве подготовки к внутрикостной имплантации; ДКИ: проводились; КИ, фазы: 2006-2009 гг. I/II фазы; количество пациентов - 8 человек; Базы проведения КИ: ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Росмедтехнологий, ЗАО "РеМеТэкс"
Тканеинженерная конструкция RMchondro-D создана для регенерации хрящевой ткани	Аутологичные хондробласты, иммобилизованные на 3D носителе из желатина. ДКИ: проводились; КИ: н.д.
Тканеинженерная конструкция RMstro-AT на основе стромальной фракции жировой ткани для лечения стрессового недержания мочи	ДКИ: проводились КИ: I/II фазы; количество пациентов - 30 человек. Базы проведения КИ: ФГУ «НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи", ЗАО "РеМеТэкс"
Клеточные трансплантаты RMstro-ВМ и RMmn-ВМ (МСК КМ) для лечения хронической ишемии нижних конечностей	ДКИ: проводились КИ: 2007-2008 гг.; количество пациентов - 30 человек. Базы проведения исследования: ГУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН», ЗАО «РеМеТэкс»
Инъекционная форма трансплантата Rmfibrocell для локального формирования рыхлой волокнистой соединительной ткани	Н.д.



Кардиомиобласты и МСК

Медицинский радиологический НЦ им. А.Ф. Цыба - филиал
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск)

ФС № 2010/255 - Использование системной трансплантации адгезивных кардиомиобластов (КМ), полученных из МСК аутологичного костного мозга, при комплексной терапии пациентов с заболеваниями, вызванными поражениями сердечной мышцы различного генеза

РЦ совместно с ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва) проводили ДКИ и ограниченные КИ новой медицинской технологии при лечении больных с язвенным колитом и болезнью Крона при использовании МСК

Совместно с ЦНИИ туберкулеза (Москва) была показана эффективность дополнения специфической противотуберкулезной терапии системными трансплантациями МСК у больных с резистентными к химиотерапии формами туберкулеза

К 2012 г. в Медицинском радиологическом НЦ им. А.Ф. Цыба были проведены трансплантации МСК или КМ более чем **200** больным с различными заболеваниями



**«Пласт кератиноцитов многослойный, ПКМ»,
«Эквивалент дермальный, ЭД»**

Институт цитологии РАН (г. Санкт-Петербург)

Первые изделия медицинского назначения,
в которых использовались клетки кожи человека

Предназначены для лечения термических поражений, трофических язв
и ран другой этиологии

сроки действия разрешений на применение клеточных технологий и регистра-
ционные удостоверения на изделия медицинского назначения **ИСТЕКЛИ**

КИ «Эквивалента дермального» успешно прошли в Военно-Медицинской
Академии, госпитале им. Бурденко, НИИ скорой помощи им. Джанелидзе

Были пройдены технические испытания продукта, а также токсикологические
(в московском Институте трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ)

В процессе применения в клинической практике к 2012 г. было вылечено **450**
пациентов с разнообразными повреждениями кожного покрова и другими
ранами



Применение препаратов на основе клеток человека в клинической практике на территории РФ

Клеточные технологии, имеющие действующие
бессрочно разрешения и лицензии на их
использование, с 1 января 2017 г. должны
регулироваться ФЗ-180

«О биомедицинских клеточных продуктах» и
нормативно-правовыми актами (НПА),
обеспечивающими его действие



Критерии отнесения медицинского средства к БМКП

ФЗ № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах»

НЕ РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ НА:

- донорство органов и тканей человека в целях их трансплантации (пересадки);
- донорство крови и ее компонентов;
- использование половых клеток человека в целях применения вспомогательных репродуктивных технологий;
- отношения, возникающие при обращении клеток и тканей человека в научных и образовательных целях.

Клеточная линия, входящая в состав БМКП, - стандартизованная популяция клеток одного типа с воспроизводимым клеточным составом, полученная путем изъятия из организма человека биологического материала с последующим культивированием клеток вне организма человека



Основной признак отнесения препарата, содержащего клетки человека к БМКП - накопление (культивирование) клеток, входящих в его состав, или их модификация (ч. 1 ст. 4 ФЗ-180 Приготовление клеточных линий)



Качество биомедицинского клеточного продукта

Спецификация

Сведения о качестве готового продукта, которое должно быть подтверждено в ходе проведения экспертизы качества при государственной регистрации

Ограниченная жизнеспособность и стабильность исходного клеточного материала

Соблюдение условий транспортировки и хранения образцов БМКП, клеточных линий; валидация процессов производства

Небольшой объем материала для тестирования

ФЗ-180 при проведении экспертизы качества **НЕ ПРЕДУСМАТРИВАЕТ** принцип минимально допустимого объема исследований для персонализированных БМКП, полученных в ограниченном количестве, с целью сохранения доз препарата для пациента

Наличие нескольких активных ингредиентов (для комбинированных БМКП) или сочетание с матрицами, устройствами и т.д. может привести к сложности характеристики готовой формы БМКП

Сведения о некоторых показателях качества с последней критической точки производства

Сложность стандартизации клеточного компонента БМКП и отсутствие соответствующих референсных препаратов

спецификация должна содержать диапазон приемлемых значений показателей для каждой из составляющих БМКП



Этапы экспертизы при государственной регистрации БМКП

П.3 статьи 8 ФЗ 180 «О биомедицинских клеточных продуктах»

Биомедицинская экспертиза, I этап

Экспертиза качества и экспертиза документов для получения разрешения на проведение КИ (не более **100** р.д. со дня получения задания экспертным учреждением)

Этическая экспертиза возможности проведения КИ БМКП

Клинические исследования биомедицинского клеточного продукта

Биомедицинская экспертиза, II этап

Экспертиза эффективности и экспертиза польза-риск по результатам клинических исследований (не более **25** р.д. со дня получения задания экспертным учреждением)

Биомедицинская экспертиза БМКП: ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России



Аттестация экспертов ФГБУ «НЦЭСМП»

**Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 декабря 2016 г. N 1031н
"Об утверждении Порядка формирования и деятельности
квалификационных комиссий Министерства здравоохранения Российской
Федерации в целях аттестации экспертов на право проведения
биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов"**

**Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 декабря 2016 г. N 1032н
"Об утверждении требований к профессиональной подготовке экспертов и
стажу работы по специальности, порядка их аттестации на право
проведения биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных
продуктов в целях их государственной регистрации"**

**В июле 2016 г. на базе Испытательного центра экспертизы качества
лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП»
создана лаборатория биомедицинских клеточных продуктов
Ведется подготовка экспертов для проведения экспертизы качества БМКП,
экспертизы эффективности и отношения ожидаемой пользы к возможному
рisku применения БМКП**



Спасибо за внимание!