



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

# **Мировая практика регулирования препаратов на основе клеток человека (аналогов биомедицинских клеточных продуктов)**

Мельникова Екатерина Валерьевна,  
кандидат биологических наук

**I Международная (II Всероссийская) конференция  
«Реальный путь от научных разработок до лекарственных средств»**



# Биомедицинские клеточные продукты: зарубежные аналоги и регулирование

Российская  
Федерация

БМКП

Страны ЕС, США, Канада, Япония  
Южная Корея, Сингапур

«biologicals»

## Классификация

- по типам продуктов (аутологичные и аллогенные)

Отсутствие  
понятий  
минимального  
манипулирова  
ния, гомоло  
гичного и  
негомولوجно  
го применения,  
«опасных»  
БМКП

- по степени опасности и риску применения (Япония);
- по степени манипулирования и гомологичности использования (ММ и/или для гомологичного использования препараты без государственной регистрации разрешены к применению в Южной Корее и Сингапуре (аутологичные и аллогенные), в Канаде (аутологичные));
- «hospital exemptions» (Директива 1394/2007 ЕС: «...ппт, которые производятся и применяются не на постоянной основе в пределах одной страны – члене Евросоюза в соответствии с индивидуальными стандартами качества в одной больнице по персональному назначению и под профессиональную ответственность врача для одного пациента...»).



## Биомедицинские клеточные продукты: ЕАЭС - Беларусь

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 ноября 2014 г. № 1120 «**О некоторых вопросах государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов**» утверждено Положение о порядке государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов.

***Биомедицинские клеточные продукты*** – пересадочный материал, полученный на основе клеток человека, за исключением эмбриональных, фетальных и гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных клеток человека (абз. 2 п. 3 Положения).

ПЕРЕЧЕНЬ биомедицинских клеточных продуктов, не подлежащих государственной регистрации:

1. Стволовые клетки костного мозга.
2. Стволовые клетки периферической крови, способные образовывать клетки миелоидного ряда (эритроциты, нейтрофилы, макрофаги).
3. Стволовые клетки пуповины человека, способные образовывать клетки миелоидного ряда (эритроциты, нейтрофилы, макрофаги).



# БМКП: государственный реестр Беларуси

Дата регистрации: 31 июля 2015 г.

№ п/п	Наименование	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения
1	Клетки мезенхимальные	9-ая городская клиническая больница Учреждение здравоохранения УНП:100660677 г. Минск, БЕЛАРУСЬ	9-ая городская клиническая больница Учреждение здравоохранения УНП:100660677 г. Минск, БЕЛАРУСЬ	БМКП-7.103083
2	Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека	Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии ГУ УНП:600395123, БЕЛАРУСЬ	Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии ГУ УНП:600395123, БЕЛАРУСЬ	БМКП-7.103084
3	Культура мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека	Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси Государственное научное учреждение УНП:100217351, БЕЛАРУСЬ	Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси Государственное научное учреждение УНП:100217351, БЕЛАРУСЬ	БМКП-7.103082

МСК для лечения новообразований, циррозов печени, стероидрезистентных форм РТПХ

МСК для лечения трофических язв конечностей

Республиканский научно-медицинский центр «Клеточные технологии» при Институте биофизики и клеточной инженерии открыт 5 декабря 2014 г., включает в себя производство биомедицинских клеточных продуктов, банк стволовых клеток и поликлиническое отделение, цель - лечение заболеваний с использованием стволовых клеток (ожоги, раны, пролежни, трофические язвы, болезни пародонта, лечение суставов и др.).



# **Регулирование препаратов на основе клеток и тканей человека в мире: подходы**

**Присвоение препаратам особого статуса для  
приоритетного рассмотрения и ускоренного ввода в  
медицинскую практику**

**Совершенствование нормативной базы в  
соответствии с накопленным опытом**

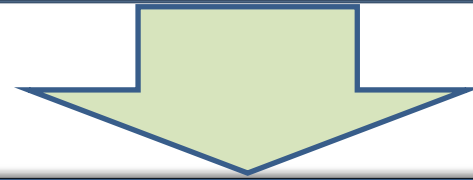
**Взаимодействие с регуляторными органами  
на всех стадиях разработки (в т.ч. на  
ранних): scientific advise, preIND, preBLA  
встречи**



# Механизмы рассмотрения препаратов на основе клеток и тканей человека

## США

- ускоренное рассмотрение (**Fast Track designation**, 1997);
- присвоение статуса препарата прорывной терапии (**Breakthrough Therapy designation**, 2012);
- присвоение статуса передовых препарата регенеративной медицины (**RMAT**, 2016).



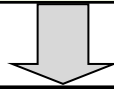
Приоритетное рассмотрение BLA (**Priority Review designation**) для лечения орфанных заболеваний; наличие результатов КИ на момент подачи заявки на маркетинг (сокращение процедуры с 12 до 6 месяцев)

Ускоренное утверждение (**Accelerated Approval**) препаратов для лечения жизнеугрожающих состояний, орфанных и онкологических заболеваний; данный механизм используется для препаратов, применяемых преимущественно в лечении, требующем долгосрочных наблюдений



# Механизмы приоритетного рассмотрения FDA препаратов на основе клеток и тканей человека

Механизмы FDA приоритетного рассмотрения (Priority Review designation) и ускоренного утверждения (Accelerated Approval) могут применяться к препаратам на основе клеток и тканей человека, получивших один из статусов\*



## **Fast Track designation:**

потенциал для решения необеспеченной медицинской потребности.

## **Breakthrough Therapy designation:**

существенное преимущество над имеющимися терапиями на одной или более клинически значимых конечных точках.

## **Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation:**

препарат соответствует определению терапии РМ; предназначен для лечения/улучшения серьезного состояния; препарат может удовлетворить необеспеченные медицинские потребности конкретного состояния.

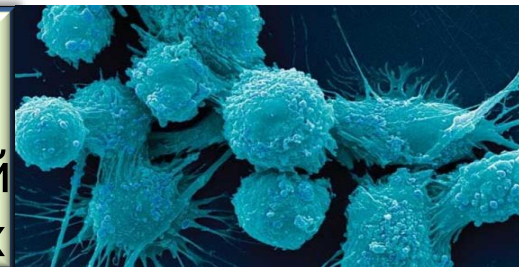




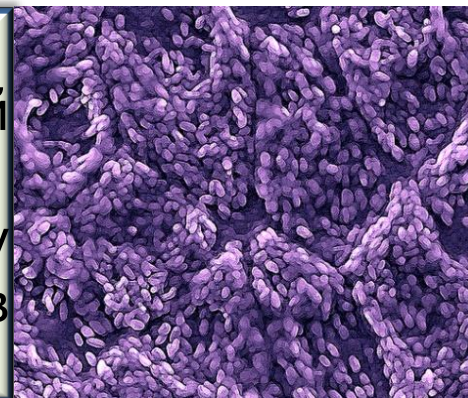
# Breakthrough Therapy Designation: гипотетические примеры

Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions  
/ Draft Guidance for Industry / U.S. Department of Health and Human Services  
FDA, CBER. November 2017

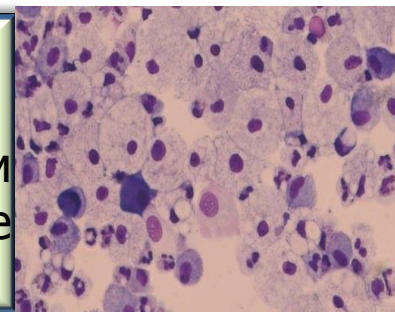
**Продукт:** аллогенные линии опухолевых клеток;  
**Заболевание:** метастатический рак МЖ;  
**Предварительный результат:** полный  
клинический ответ у значительной части испытуемых



**Продукт:** клетки пигментного эпителия сетчатки;  
**Заболевание:** тяжелые формы возрастной макулярной дегенерации;  
**Предварительный результат:** улучшают остроту зрения и/или уменьшают площадь области атрофии в течение одного года после введения.



**Продукт:** ГСК в буферном растворе;  
**Заболевание:** тяжелый остеоартрит;  
**Предварительный результат:** по сравнению с введением буферного раствора, уменьшают боль и улучшают двигательные функции.





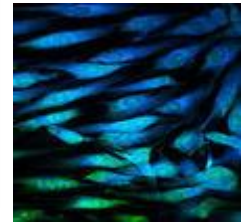
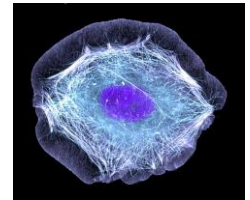


# Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation : гипотетические примеры

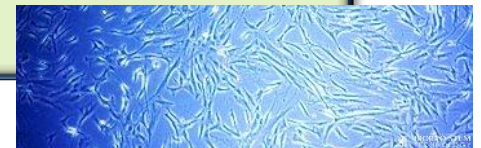
Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions / Draft  
Guidance for Industry / U.S. Department of Health and Human Services FDA, CBER.

November 2017

**Продукт:** аллогенные кератиноциты и фибробласты;  
**Заболевание:** обширные ожоги;  
**Предварительные результаты:** в открытом рандомизированном КИ, проводимом на базе нескольких ожоговых центров показывают быструю реэпителизацию ран с глубокими ожогами в большинстве ожоговых центрах.



**Продукт:** аллогенные мезенхимальные клетки-предшественники;  
**Заболевание:** хроническая сердечная недостаточность, рефрактерная к медицинской терапии;  
**Предварительный результат:** дозозависимо приводят к улучшению ряда физиологических показателей работы левого желудочка





# Regenerative Medicine Advanced Therapy: конечные точки КИ, примеры (отсутствие долгосрочных исследований эффективности и безопасности при BLA)

Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions / Draft  
Guidance for Industry / U.S. Department of Health and Human Services FDA, CBER.

November 2017

В качестве критической точки при лечении врожденного амавроза Лебера, когда, возможно, не удастся достичь статистически значимого изменения остроты зрения, рассматривается улучшение в функциональном зрении (т. е., улучшение в выполнении действий, которые требуют визуальной функции) - **как доказательство эффективности.**



В регенеративной терапии с помощью клеточных или тканевых конструкций, предназначенных для замены ткани или органа, признается, что оценка долгосрочной эффективности конструкции может быть невозможна до утверждения маркетинга. Для этих продуктов может быть рассмотрена **краткосрочная эффективность по клинически значимым конечным точкам.**



## **PRIME - это схема усиленной научной и регуляторной поддержки для оптимизации разработки и ускоренной оценки новых лекарственных средств**

**40 к.д.**

European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme // 7 May 2018. EMA/191104/2015. Human Medicines Research and Development Support Division

Критерии приемлемости для механизма PRIME :

- для удовлетворения неудовлетворенных медицинских потребностей;
- преимущество над существующими методами лечения.

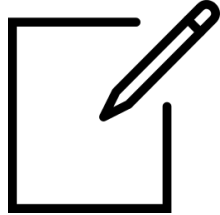
Разработчики могут подать заявку на PRIME после успешных КИ по доказательству концепции.

В исключительных случаях представители малого и среднего бизнеса и НИИ могут подать заявку на получение механизма PRIME на более раннем этапе развития, если

- получены убедительные данные эффективности и безопасности ДКИ на соответствующей модели;
- первые исследования на людях указывают на адекватное воздействие для желаемых фармакотерапевтических эффектов и переносимости.



## Совершенствование нормативной базы в соответствии с накопленным опытом



**2018-2019 гг.**

Руководство по генной терапии и обзор руководства по генетически модифицированным клеткам, в которых будут представлены нормативные требования для разработчиков новых методов лечения ППТ

Адаптированные требования Руководства надлежащей лабораторной практики для ППТ в плане зачета КИ и предоставления разрешения на проведение маркетинговых исследований в случаях, когда проведение ДКИ, соответствующих требованиям GLP, не представляется возможным

Изменения в Руководство ЕМА по безопасности, эффективности и управления рисками для ППТ

- специфические требования GCP для ППТ (2019);
- пояснения о новых методах редактирования генома (2018).



## Совершенствование нормативной базы в соответствии с накопленным опытом

### Проекты руководств - 2018



#### **Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products / Draft Guidance for Industry, July 2018:**

Долгосрочные наблюдения необходимы:

- 15 лет для интеграционных векторов, таких как гаммаретровирусные и лентивирусные векторы, и элементов транспозонов.
- До 15 лет для продуктов, полученных при технологии редактирования генома.
- До пяти лет для векторов на основе AAV.

#### **Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up / Draft Guidance for Industry, July 2018:**

Кроме того, даны рекомендации по мониторингу пациентов на наличие ретровирусной инфекции после введения препаратов ГТ на основе ретровирусов, который включает анализ образцов в следующих временных интервалах: предварительное лечение, а затем тестирование в течение трех, шести и двенадцати месяцев после лечения и ежегодно в течение пятнадцати (15) лет. Однако если в течение первого года все анализы после лечения окажутся отрицательными, сбор последующих ежегодных проб может быть прекращен.



## Совершенствование нормативной базы в соответствии с накопленным опытом

### Проекты руководств - 2018



#### **Expansion Cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics / Draft Guidance for Industry, July 2018:**

содержит рекомендации относительно разработки и проведения первых клинических испытаний на людях, направленных на эффективное ускорение клинической разработки препаратов для лечения рака, включая биологические продукты

#### **Human Gene Therapy for Rare Diseases / Draft Guidance for Industry, July 2018:**

Рекомендации по стратегии развития препаратов в отношении редких заболеваний в отношении критических параметров качества, дизайна проведения ДКИ и КИ





## Аспекты регулирования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека: Holoclar

**APPROVED**

Лимбальные СК для лечения ожогов глаз, в том числе химических

Присвоение статуса препарата  
**для лечения орфанного заболевания – ноябрь 2008 г.**

положительный клинический  
опыт с **1998 г.**

отсутствие подходящих  
экспериментальных моделей

Сокращенная программа ДКИ. Обычные исследования на канцерогенность/туморогенность были заменены на оценку трансформационного потенциала и пролиферативной активности

**2015 г. - Условная регистрация**  
(conditional marketing authorisation)

План педиатрический исследований согласован 30 октября 2015 г. до мая 2020 г.



# Аспекты регулирования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека: препарат генной терапии Strimvelis, GSK



**APPROVED**

Для терапии **тяжелого комбинированного иммунодефицита**, связанного с **дефектом гена аденозиндезаминазы** (ГСК, генетически модифицированные ЛВ)

**Пилотные клинические исследования:** 18 пациентов (2000-2011 гг.), для 10 пациентов результаты были получены в 2009 г. и показали улучшение иммунной функции.

Результаты наблюдения после лечения всех 18 пациентов в течение медианного периода 6,9 лет (2,3-13,4 лет) показали **100% выживаемость**. **За первым пациентом проведены наблюдения в течение 16,5 лет.**

Присвоение статуса препарата  
**для лечения орфанного заболевания – август 2005 г.**

План педиатрических исследований завершен в июле 2011 г.

**Разрешен к медицинскому применению ЕМА (ЕС) в 2016 г.**

**Первый пациент получил коммерческое лечение Strimvelis в марте 2017 г.**

**МАН в течение 12 мес.**



# Аспекты регулирования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека: Zalmoxis



**APPROVED**

Для лечения пациентов больных лейкемией или лимфомами после трансплантации ГСК для восстановления иммунной системы пациента (аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные репликационно-дефектным  $\gamma$ -ретровирусным вектором, кодирующим  $\Delta$ LNFR и HSV-TK Mut2)

**Клинические исследования:** препарат способен увеличить общую выживаемость - данные 45 пациентов, пролеченных с Zalmoxis показал, что выживаемость составила 49% через один год, по сравнению с данными **ИЗ БАЗ ДАННЫХ:** у 140 пациентов, которым была выполнена гаплоидентичная ТГСК без Zalmoxis выживаемость составила 37%.

**Оценка эффективности в КИ:  
ретроспективная группа сравнения**

Присвоение статуса препарата  
**для лечения орфанного заболевания – сентябрь 2003 г.**

**Условная регистрация (conditional marketing authorisation) –  
в июне 2016 г.**



## Аспекты регулирования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека: Alofisel



**APPROVED**

Для лечения сложных параректальных свищей у пациентов с болезнью Крона (стволовые клетки из жировой ткани)

**Клинические исследования:** препарат вызывает ремиссию заболевания через 24 недели после применения в экспериментальной группе чаще на 15%, чем в группе плацебо, через 52 недели – на 17 %. Наблюдаемый эффект по сравнению с контролем выглядит скромным, но считается клинически значимым, поскольку другие варианты лечения свищей в настоящее время не дают результатов. Результаты долгосрочных КИ эффективности фазы 3 Sx601-303 ожидаются в 2022 г.

База данных по безопасности Alofisel считается ограниченной, но обеспечивает достаточную характеристику профиля безопасности для разрешения на продажу.



Присвоение статуса препарата **для лечения орфанного заболевания – 8 октября 2009 г.**

**Заявка на регистрацию подана 2 марта 2016 г.**  
**Регистрация (marketing authorisation) – в январе 2018 г.**



# ПЛАН мероприятий ("дорожная карта") «по совершенствованию законодательства и устранению административных барьеров в целях обеспечения реализации плана мероприятий Национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет» (Распоряжение Правительства РФ № 870-р от 5 мая 2018 г.)

## 5. Совершенствование законодательства в области вывода на рынок и обращения биомедицинских клеточных продуктов

19.  Определение понятий минимально манипулированных клеток и девааскуляризованных тканей, определение порядка их обращения и применения для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или состояний пациента, сохранности беременности и медицинской реабилитации пациента	федеральный закон "Об обращении донорских тканей и клеток"	устранение барьеров, связанных с отсутствием законодательного регулирования применения минимально манипулированных клеток и девааскуляризованных тканей	декабрь 2019 г.	Минздрав России, Минэкономразвития России, Минфин России, ФТС России. Росздравнадзор с участием автономной некоммерческой организации "Агентство стратегических инициатив по продвижению новых проектов" и рабочей группы "Хелснет"
20.  Определение порядка проведения очных консультаций при разработке, доклинических и клинических испытаниях в целях государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов	приказ Минздрава России об утверждении порядка консультирования по вопросам, связанным с проведением доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов, государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов	сокращение сроков государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов	декабрь 2018 г.	Минздрав России, Росздравнадзор с участием автономной некоммерческой организации "Агентство стратегических инициатив по продвижению новых проектов", акционерного общества "Российская венчурная компания", рабочей группы "Хелснет" и инфраструктурного центра "Хелснет"



**Спасибо за внимание!**

**Международная конференция:  
РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
МОСКВА, 1-2 ноября 2018 г.**