

Н.В. Пятигорская, М.А. Тулина, Ж.И. Аладышева, В.В. Береговых

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Международные подходы к регулированию препаратов клеточной терапии

В обзоре описаны основные международные подходы и направления нормативного регулирования препаратов клеточной терапии в США, Канаде, Европе, Австралии, Японии и Южной Корее. Интенсивное научно-технологическое развитие клеточной и тканевой инженерии привело к активному использованию человеческих клеток и тканей для лечения различных заболеваний и комбинированных повреждений. Регуляторные органы разных стран работают над установлением нормативно-правовой базы, основанной на оценке рисков, с некоторыми общими чертами.

В ряде стран мира имеется многоступенчатая система контроля, гарантирующая качество и безопасность применения клеточного продукта. Государственные регуляторные органы предъявляют жесткие требования не только к безопасности самой продукции, но и к стандартам осуществления надлежащей лабораторной, производственной, клинической и тканевой практики.

Ключевые слова: клеточная терапия, стволовые клетки, регуляторная база, международный подход.

4

Лечение при помощи соматических стволовых клеток (SCT) — стремительно развивающееся направление, открывающее широкий спектр терапевтических возможностей.

Концепция регенеративной SCT основана на предположении, что трансплантация зрелых стволовых клеток человека способствует регенерации органов, регулирует иммунитет и гемопоэз.

Клеточные технологии представляют собой новый раздел медицины, основанный на использовании различных типов стволовых и иммунокомпетентных клеток в лечении различных заболеваний и повреждений органов и тканей. Данное направление особенно интенсивно развивается в последние 20 лет и, по мнению экспертов, способно привести к прорыву в терапии многих заболеваний, не имеющих в настоящее время эффективных методов лечения. В частности, с клеточными технологиями связывают перспективы развития регенеративной медицины, а также технологий иммуномодуляции, направленных либо на стимуляцию противоопухолевого и противовирусного иммунного ответа, либо на индукцию иммунологической толерантности (для подавления трансплантационных и аутоиммунных реакций).

Сейчас данное инновационное направление проходит стадию бурного развития, поэтому деятельность в

области клеточных технологий, а также обращение инновационных продуктов для клеточной терапии должны соответствовать определенным требованиям, которые обеспечили бы эффективность и безопасность их применения в клинических исследованиях и в медицинской практике.

Для общего описания лекарственных препаратов, содержащих жизнеспособные клетки, используют термин «лекарственные препараты для клеточной терапии» (cell-based medicinal products, СМВР). Данный термин не включает средства, содержащие нежизнеспособные клетки или клеточные фрагменты. Эти препараты разнородны по происхождению и типам клеток, а также по сложности состава. Клетки могут представлять собой самообновляющиеся стволовые клетки, более детерминированные клетки-предшественники или полностью дифференцированные клетки, проявляющие специфические регенеративные функции. Клетки могут иметь как аутологическое, так и аллогенное происхождение. Их можно применять отдельно, либо в комбинации с биомолекулами, химическими веществами или структурными материалами, которые, возможно, усилят их ожидаемый эффект.

В ряде стран мира имеется многоступенчатая система контроля, гарантирующая качество и безопасность

N.V. Pyatigorskaya, M.A. Tulina, Zh.I. Aladysheva, V.V. Beregovykh

The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russian Federation

International approaches to the regulation of cell therapy products

This article is a review of the main methods and approaches used in regulation of cell therapy products in the United States of America, Canada, European Union, Australia, Japan and South Korea. Intensive developments of scientific and technological aspects in stem cell and tissue engineering have led to the wide use of human cells and tissues for the treatment of various diseases and injuries of organs and tissues. Drug regulatory agencies of different countries are working on implementation of a risk-based legal framework with some common features.

In many countries there is a multilevel control system that assures quality and safety of used cell products. Competent authorities establish strict requirements both to safety of the products and to the implemented standards of good laboratory, manufacturing, clinical and tissue practices.

Key words: cell therapy, stem cells, regulatory frameworks, international approach.

применения клеточного продукта. Государственные регуляторные органы предъявляют жесткие требования не только к безопасности самой продукции, но и к стандартам осуществления надлежащей лабораторной, производственной, клинической и тканевой практики.

Многие регуляторные ведомства, включая США, Канаду, Евросоюз, Сингапур, Японию и Корею, относят продукты для клеточной терапии (СТТPs) к лекарственным препаратам или медицинским продуктам, признавая при этом, что общая лекарственная регуляторная база не учитывает особенности этих продуктов. В связи с этим в последние несколько лет стала формироваться отдельная нормативная база для улучшения регулирования клеточных продуктов [1].

Руководства Евросоюза к препаратам для клеточной и тканевой терапии используют термин «передовые терапевтические медицинские продукты» (advanced therapeutic medicinal products, ATMPs). ATMPs включают в себя 3 категории продуктов:

- терапевтические — из соматических клеток;
- генные терапевтические;
- тканевой инженерии.

Основа для ATMP регулирования — Постановление Европейской комиссии (Regulations EC) № 1394/2007 — было выпущено 30 декабря 2008 г. Правила и руководства, которые устанавливают стандарты для забора, получения, анализа, обработки, хранения и продажи клеток и тканей человека, изложены в Директиве 2004/23/ЕС. В настоящее время в дополнение к существующему руководству ЕМА по препаратам, изложенному в Директиве 2001/83/ЕС, необходимо четкое соответствие ATMP руководствам. Клинические испытания с участием ATMPs подлежат регулированию со стороны отдельных государственных подразделений. ЕМА опубликовало специальные подробные рекомендации по проведению качественных клинических исследований ATMPs.

В 2010 г. Совет Европы издал «Руководство по безопасности и обеспечению качества при трансплантации органов, тканей и клеток». Цель его создания — максимально повысить качество продуктов трансплантации и минимизировать риски при их использовании. Оно включает стандарты качества и безопасности при закупках, хранении, переработке, дистрибуции продуктов, предназначенных для трансплантации, а также требования по отбору доноров [2].

В Европейскую фармакопею включены методы контроля качества клеточных продуктов: метод проточной цитометрии (разд. 2.7.24), методы определения числа гемопоэтических клеток-предшественников человека (разд. 2.7.28), определение числа и жизнеспособности ядерных клеток (разд. 2.7.29).

Основные элементы регулирования ATMP в ЕС включают:

- централизованную процедуру государственной регистрации;
- создание нового экспертного комитета, который должен оценить ATMPs, дать научные рекомендации по классификации ATMPs, рекомендации по проекту и соответствию клинического исследования, подтверждению качества и значимости ранней информации доклинических исследований;
- индивидуальные технические требования, требования по менеджменту рисков и их мониторингу;
- специальные стимулирующие меры для малых и средних предпринимателей в поддержку высокотехнологического предпринимательства [3].

Кроме того, отдельные государственные подразделения Евросоюза будут организовывать инспекции и меры контроля, чтобы гарантировать обеспечение соответствия тканей требованиям Директивы 2004/23/ЕС.

Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии (Therapeutic Goods Administration, TGA) разработало многоуровневую, основанную на оценке рисков, регуляторную базу для биологических препаратов, включая продукты, содержащие или полученные из клеток или тканей человека (СТТPs). База была введена в действие 31 мая 2011 г. TGA опубликовало руководство (Australian Regulatory Guidelines) по биологическим препаратам для промышленных предприятий, заявителей, работников здравоохранения и других заинтересованных сторон, а также стандарты для различных тканей человека (глазной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой, кожи). Также были установлены требования к маркировке биологических препаратов, руководства по отбору доноров и минимизации распространения инфекционных заболеваний. Прежде чем биологические препараты могут быть легально импортированы, экспортированы, произведены или поставлены в Австралию, они должны быть включены в Австралийский реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Australian Register of Therapeutic Goods), иными словами, одобрены или авторизованы.

Регуляторная база биологических препаратов в Австралии основана на следующих критериях:

- насколько давно биопродукты получены из источника (т.е. сколько они обрабатывались в течение выделения и производства и как были изменены);
- насколько близко назначение биопродуктов соответствует их естественной биологической функции [4].

Администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (US FDA) несет ответственность за оценку безопасности, качества и эффективности человеческих клеток, тканей и продуктов на основе клеток и тканей (НСТ/Ps), предназначенных для применения в медицинской практике. В основанной на рисках многоуровневой системе регулирования НСТ/Ps фокусируется на следующих 3 критических целях [5]:

- предотвращение непреднамеренного использования контаминированных тканей с потенциалом для передачи инфекционных заболеваний, таких как СПИД и гепатит;
- предотвращение ненадлежащего обращения и обработки, которые могут привести к контаминации или повреждению тканей;
- обеспечение клинической безопасности и эффективности тканей с высокой степенью переработки, которые применяют для иных функций, чем естественные, комбинируют с нетканевыми компонентами или которые зависят от метаболической активности живых клеток [6].

В зависимости от нижеперечисленных факторов, клеточные продукты рассматривают или как препараты на основе человеческих тканей и клеток, или как биологические продукты:

- минимальная степень обработки клеток или тканей — «обработка не изменяет исходные соответствующие характеристики клеток и тканей»;
- предполагаемое гомологичное использование, что определено информацией в инструкции по применению и в маркировке, а также предполагаемыми рекламными материалами;

- отсутствие сочетания с другими материалами, за исключением воды, солевых растворов кристаллоидов или антимикробных консервантов и стабилизаторов;
- отсутствие у клеток и тканей системного эффекта, зависимости действия от метаболической активности живых клеток, или, если такой эффект присутствует, то клетки и ткани предназначены для аутологичного или аллогенного использования родственниками или для репродуктивных целей.

При соблюдении указанных условий продукты попадают под действие секции 361 PHS Act (закон «О медицинских услугах»). В противном случае они регулируются секцией 351 PHS Act или законом «О пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах» (Food, Drug and Cosmetics Act), рассматриваются как лекарственные препараты или биологические продукты и являются предметом регистрационных и пострегистрационных требований для биологических препаратов (biologic license application), и их производство должно соответствовать требованиям действующих «Правил надлежащей производственной практики» (cGMP) [7].

Требования к получению и производству рассматриваемой группы лекарственных препаратов установлены в руководстве по Надлежащей тканевой практике (GTP) и Правилах GMP. Правила GTP направлены на предупреждение контаминации НСТ/Ps возбудителями инфекционных заболеваний и, в то же время, на поддержание целостности и функциональных способностей клеток. Кроме того, учреждения, которые обрабатывают клетки и ткани, должны быть зарегистрированы и перечислены в установленном FDA порядке [8, 9].

В **Сингапуре** комплексный подход к регулированию СТТРs осуществляется Министерством здравоохранения (МОН) и Управлением медицинских наук (Health Sciences Authority, HSA). МОН регулирует клиническое использование СТТРs, в то время как HSA — их качество, безопасность и эффективность. Профессиональная медицинская деятельность, связанная с применением клеточной терапии, подлежит лицензированию. Лицензирование учреждений регламентируют Правила частных больниц и клиник (Private Hospitals and Medical Clinics Act, PHMC).

Некоторые требования к лицензированию учреждений:

- лицо, ответственное за учреждение СТТРs, должно быть зарегистрированным медицинским СТТРs-специалистом;
- должно быть получено информированное согласие от пациентов до введения СТТР;
- пациенту должен быть предоставлен семидневный период для обдумывания СТТРs-терапии;
- должны быть разработаны и введены в действие все соответствующие локальные акты медицинской организации по использованию СТТРs, например забор, получение и испытания СТТРs;
- необходимо разработать систему идентификации продукта, обеспечивающую контроль и прослеживающую движение клеток от донора до реципиента и наоборот;
- СТТРs с низкой доказанной эффективностью могут использоваться только в определенных условиях, при получении одобрения Министерства здравоохранения и при неэффективности обычных методов лечения как «последнее средство» лечения.

Лицензированные медицинские учреждения, намереваясь использовать СТТРs высокого риска, должны отвечать дополнительным требованиям HSA, а именно:

- требованиям GMP к продукции, которая была подвергнута существенной переработке: организации

по производству СТТРs должны выполнять требования действующей версии Правил GMP, разработанных Конвенцией по фармацевтическим инспекциям / Схемой сотрудничества фармацевтических инспекторов (Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S));

- проходить аттестацию на проведение клинических исследований;
- вести отчетность о наблюдавшихся серьезных нежелательных реакциях при применении СТТРs;
- осуществлять учет пациентов, которым были введены СТТРs [10].

В **Японии** продукты для клеточной и тканевой терапии регулируются законом «О фармацевтической продукции» (Pharmaceutical Affairs Law), разработанным Агентством фармацевтических препаратов и медицинских устройств (Pharmaceutical and Medical Devices Agency) [11], как лекарственные препараты или медицинские изделия. Специальные руководства пока не изданы. Так, Министерство здравоохранения, труда и социального развития зарегистрировало аутологичный культивируемый эпидермис (JACE) в качестве медицинского изделия.

В **Канаде** руководства по безопасности человеческих клеток, тканей и органов, предназначенных для трансплантации, были впервые опубликованы в 2007 г. (Safety of Human Cells, Tissue and organs for Transplantation Regulations). Эти правила распространяются на органы, минимально переработанные клетки и ткани, которые предназначены для аллогенного или гомологичного использования. Нормативные акты направлены на обеспечение максимально возможной безопасности ССТРs и снижение потенциального риска для здоровья, а также на определение потребности в безопасных ССТРs, предназначенных для трансплантации. Все организации и предприятия, которые распространяют или импортируют клетки, ткани и органы, подлежат регистрации в Министерстве здравоохранения Канады (Health Canada). Правила также содержат перечень терапевтических продуктов и продуктов медицинского назначения, которые не попадают под их действие. Такие продукты регулируются как препараты или медицинские изделия в соответствии с главами закона «О пищевых продуктах и лекарственных средствах» и подзаконных актов Канады [12, 13]:

- клетки, ткани и органы для негомологичного использования;
- клетки, ткани и органы для аутологичного использования;
- сердечные клапаны и твердая мозговая оболочка;
- клетки и ткани, имеющие системный эффект и зависящие от их метаболической активности для выполнения основной функции;
- медицинские устройства, содержащие клетки;
- клетки, ткани и органы, являющиеся предметом клинических исследований;
- компоненты крови и др.

Биофармацевтические препараты, препараты рекомбинантных белков, клеточных культур, продукты для клеточной терапии и другие продукты с похожими свойствами в **Южной Корее** регулируются законом «О лекарственных средствах» и отнесены к компетенции FDA Южной Кореи (K-FDA) [14]. Также эти препараты попадают под действие законов «Об эпидемиологической безопасности» и «О безопасности тканей человека». K-FDA уже зарегистрировал более 15 продуктов для клеточной терапии по различным показаниям, включая дефекты

суставного хряща, ожоги, диабетическую стопу, язву, онкологические заболевания, переломы, некрозы костной ткани, а также применение продукта стволовых клеток при остром инфаркте миокарда.

Правила в отношении эффективности, безопасности и качества препаратов для клеточной и тканевой терапии в разных странах находятся на разных стадиях готовности и детализации, и международные подходы к регулированию этих препаратов пока еще развиваются (табл.). Основные методы и подходы по обеспечению качества, безопасности и эффективности в имеющихся руководствах по продуктам для клеточной терапии рассмотренных стран схожи и основаны на методологии управления рисками.

Тем не менее, несмотря на уже достаточно широкое применение клеточных технологий в медицинской практике, пока отсутствует согласованная международная терминология и гармонизированные технические требования для этой группы препаратов. О высокой востребованности в гармонизации подходов к регулированию препаратов для клеточной терапии свидетельствует организация соответствующих работ в рамках Международной конференции по гармонизации технологических требований к регистрации лекарственных средств (ICH), а также рекомендации 15-й Международной конференции регуляторных органов по лекарственным средствам (2012), развитию национальных программ по гемопоэтическим клеткам-предшественникам.

Таблица. Международные подходы к регулированию препаратов, созданных на основе человеческих клеток и тканей

Страна	Регуляторный орган	Регуляторные документы	Подходы к регулированию продуктов, созданных на основе человеческих клеток и тканей
США	US FDA — Food and Drug Administration	CFR Title 21 Part 1271 Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) — Надлежащая тканевая практика и дополнительные требования по производству человеческих клеток, тканей и продуктов на основе клеток и тканей. Section 361 Public Health Service Act Section 351 Public Health Service Act	Определено 2 подхода к регулированию: изделия, содержащие или состоящие из человеческих клеток или тканей, которые предназначены для имплантации, трансплантации, введения или передачи в человеческий организм, и медицинские устройства и биологические препараты, требующие рассмотрения заявки на получение разрешения на маркетинг Производственные требования касаются отбора доноров, производства, контроля качества, упаковки, маркировки, дистрибуции, хранения и применения клеточных продуктов и направлены на предотвращение возникновения инфекционных заболеваний у реципиентов. Программа по обеспечению качества включает валидацию, мониторинг отклонений по качеству, квалификацию персонала, корректирующие и предупреждающие действия (CAPA), незамедлительное информирование касательно риска инфекционных заболеваний, четкое документирование всех процессов и аудиты
Европейский союз	EMA — European Medicines Agency Committee for Advanced Therapies European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare. Council of Europe	Директивы Европейского парламента и Совета в отношении высокотехнологичных лекарственных средств, человеческих клеток и тканей (2004/23/EC, 2001/83/EC, 2006/17/EC, 2009/120/EC, 2010/453/EU и др.) Guide to the safety and Quality Assurance for the Transplantation of Organs, Tissue and cells	Правила и руководства устанавливают стандарты для забора, получения, анализа, обработки, хранения и дистрибуции клеток и тканей человека, клинические исследования, стандарты доступа на рынок, системы прослеживаемости самих продуктов и их исходных материалов, требования к производственному процессу, стандарты импортирования, классификации лекарственных продуктов, включая гомеопатические средства и продукты передовых технологий
Австралия	Therapeutic Goods Administration	Australian Regulatory Guidelines for Biologicals. 2011	Многоуровневая, основанная на оценке рисков, регуляторная база для продуктов, полученных из / содержащих клетки или ткани человека, отнесенных к биологическим препаратам (biologicals)
Канада	Cells, Tissues and Organs Unit Policy and Promotion Division Biologics and Genetic Therapies Directorate Health Canada	Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation Regulations Canada. 2009 Food and Drug Regulations. Canada. 2013	Нормативные акты содержат требования в отношении пригодности доноров, организации производства на основе системы менеджмента качества, контроля качества, упаковки, маркировки, дистрибуции, хранения, сообщения о нежелательных явлениях, инспекциях и аудитах
Япония	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	Japan Pharmaceutical Affairs Law. 2013	Продукты для клеточной и тканевой терапии регулируются как лекарственные препараты или медицинские изделия. Специальные руководства пока не изданы. В мае 2013 г. Кабинет правительства Японии внес в закон коррективы относительно применения стволовых клеток в регенеративной медицине
Сингапур	MOH & Health Sciences Authority, HSA	Guidelines for Private Hospitals, Medical Clinics and Clinical Laboratories. 2007	Устанавливает требования к лицензированию профессиональной медицинской деятельности, связанной с использованием клеточной терапии

Окончание таблицы

Страна	Регуляторный орган	Регуляторные документы	Подходы к регулированию продуктов, созданных на основе человеческих клеток и тканей
Южная Корея	South Korean Food and Drug Administration	Pharmaceutical Affairs Act. 2010 Human Tissue Safety & Control Act. 2004	Продукты для клеточной и тканевой терапии регулируются законами «О лекарственных средствах» и «О безопасности и контроле человеческих тканей». Законы направлены на предотвращение распространения у реципиентов инфекционных болезней и описывают критерии отбора доноров и процедуры надлежащей обработки и обращения клеток и тканей

REFERENCES

- Kellathur S.N., Lou H.-H. Cell and tissue therapy regulation: worldwide status and harmonization. *Biologicals*. 2012; 40 (3): 222–224.
- Guide to the safety and Quality Assurance for the Transplantation of Organs, Tissue and cells. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare. Council of Europe, Strasburg.
- European commission’s draft detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products. *Brussel*. 2009.
- Therapeutic goods administration, Australia’s regulatory framework for biological. *Symonston*. 2011.
- Weber D.J. Understanding and Implementing GTPs. *Regulatory Focus*. 2008; 9: 19–28.
- US Food and Drug Administration Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps). *Silver Spring*. 2007.
- Shapiro J.K., Wesoloski B.J. FDA’s Regulatory Scheme for Human Tissue / Human Tissue Regulation. 2007; 11/12:9–12.
- Weber D.J. Navigating FDA Regulations for Human Cells and Tissues. *BioProcessing Int*. 2004; 2 (8): 22–26.
- US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps). *Silver Spring*. 2011.
- Guidelines for Private Hospitals, Medical Clinics and Clinical Laboratories. *Ministry of Health Singapore*. 2007.
- Japan Pharmaceutical Affairs Law. *Tokyo*. 2013.
- Safety of human cells, tissues and organs for transplantation regulations. *Canada*. 2009.
- Food and Drug regulations. *Canada*. 2013.
- Pharmaceutical Affairs Act. *South Korean Food and Drug Administration*. 2010.

8

FOR CORRESPONDENCE

Pyatigorskaya Natal'ya Valer'evna, PhD, Deputy director for Research of Research Institute of Pharmacy, professor of the Department of Industrial Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 45, Nakhimovsky avenue, Moscow, 117418; **tel.:** (499) 128-57-55, **e-mail:** osipova-mma@list.ru
Beregovykh Valerii Vasil'evich, PhD, professor, cor. member of RAMS, assistant to the President of RAMS, Head of the Department of Industrial Pharmacy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 117418, Moscow, Nakhimovsky avenue, 45; **tel.:** (499) 128-57-77, **e-mail:** osipova-mma@bk.ru
Aladysheva Zhanna Igorevna, MD, associate professor of the Department of Industrial Pharmacy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 117418, Moscow, Nakhimovsky avenue, 45; **tel.:** (499) 128-57-55, **e-mail:** osipova-mma@list.ru
Tulina Mariya Aleksandrovna, postgraduate student of the Laboratory of Analysis and Technology of the Department of Drug Discovery of Research Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 117418, Moscow, Nakhimovsky avenue, 45; **tel.:** (499) 128-57-55, **e-mail:** mari_bel_90@mail.ru