



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

**ФДМО**  
ФАРММЕДОБРАЩЕНИЕ

# Оценка эффективности биомедицинских клеточных продуктов в ходе доклинических и клинических исследований

Чапленко Александр Андреевич,  
эксперт 1 категории  
22 мая 2019 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ  
«О биомедицинских клеточных продуктах»:

*БМКП - комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий)  
и вспомогательных веществ  
в сочетании с лекарственными препаратами и (или) фармсубстанциями,  
и (или) медицинскими изделиями*

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
СУБСТАНЦИЯ (ФС)

ЛЕКАРСТВЕННОЕ  
СРЕДСТВО (ЛС)

КЛЕТОЧНАЯ ЛИНИЯ

МЕДИЦИНСКОЕ  
ИЗДЕЛИЕ (ИМН)

стандартизованная популяция клеток одного типа с воспроизводимым клеточным составом,  
полученная путем изъятия из организма человека биологического материала  
**С ПОСЛЕДУЮЩИМ КУЛЬТИВИРОВАНИЕМ КЛЕТОК** вне организма человека

# ПРОЦЕДУРА РЕГИСТРАЦИИ БМКП



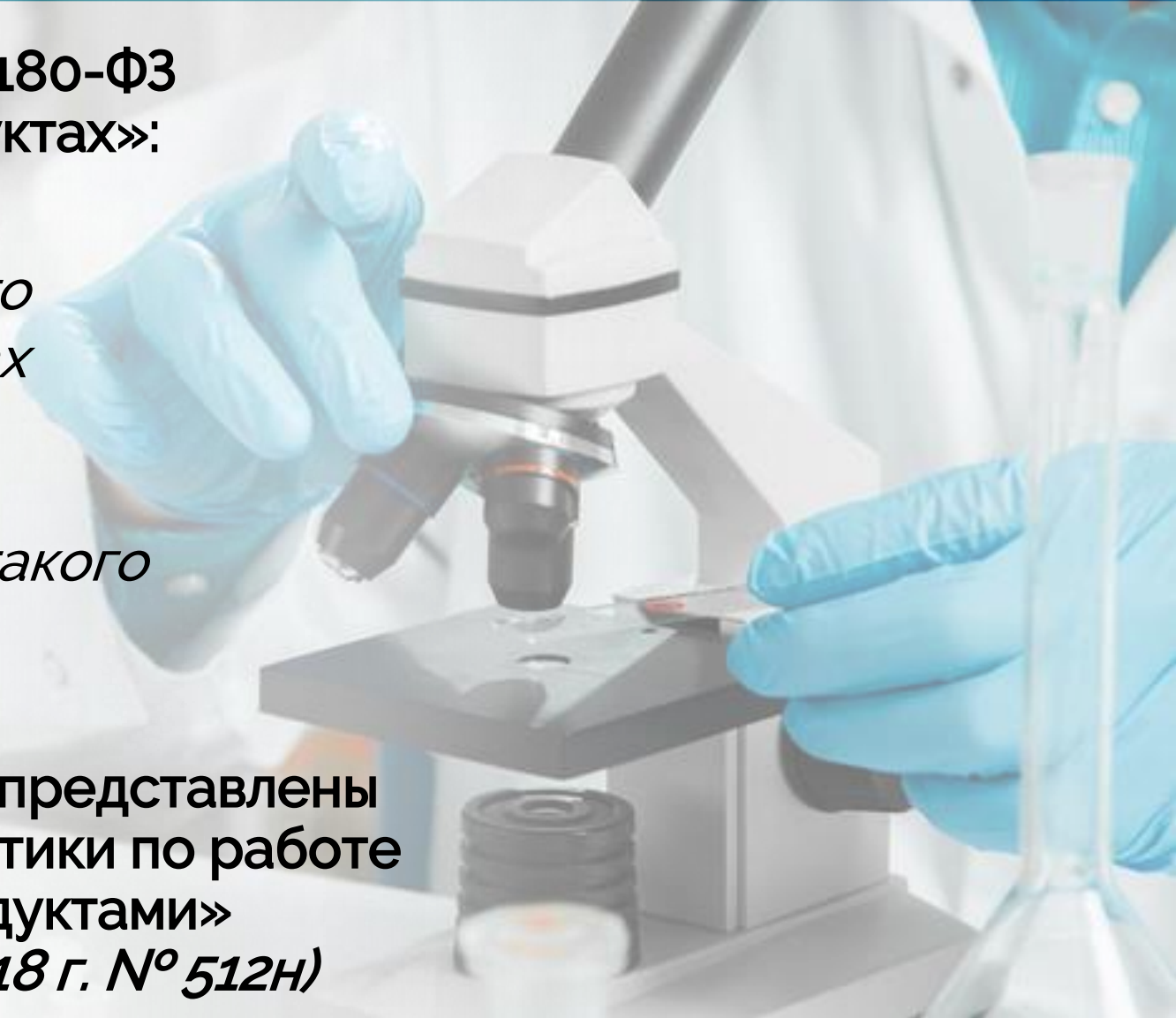


**Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ  
«О биомедицинских клеточных продуктах»:**

*...проводятся на моделируемых в  
организме животных либо вне живого  
организма патологических процессах  
и (или) состояниях человека...*

*...на моделях, позволяющих выявить  
специфический механизм действия такого  
продукта, его эффективность и  
безопасность...*

**Более подробно правила ДКИ БМКП представлены  
в составе «Правил надлежащей практики по работе  
с биомедицинскими клеточными продуктами»  
(утв. Приказом МЗ РФ от 8 августа 2018 г. № 512н)**







**ЭФФЕКТИВНОСТЬ**  
(специфическое действие)

**БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ**  
(кинетические исследования)

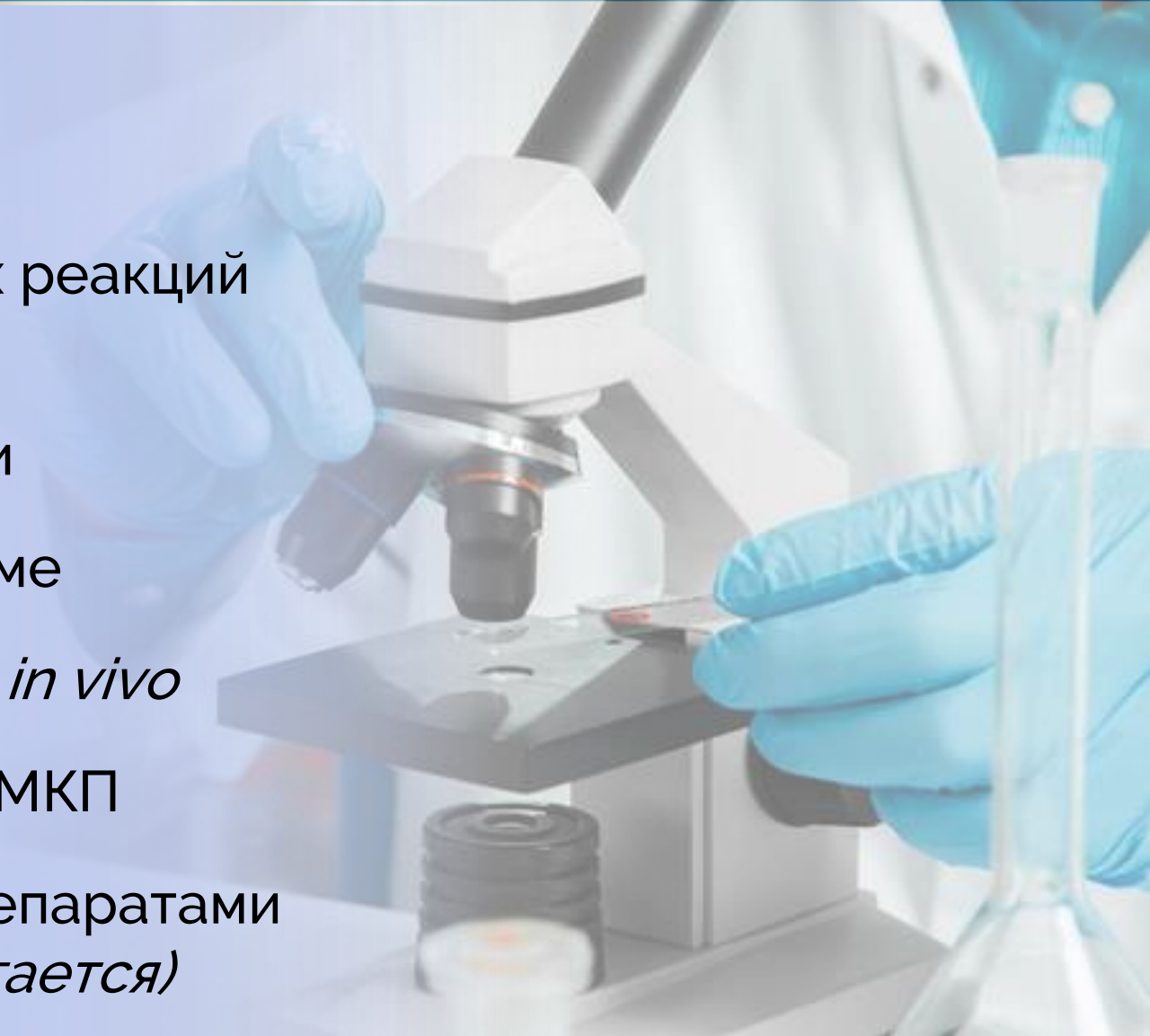
**БЕЗОПАСНОСТЬ**  
(общая и местная токсичность, туморогенность,  
онкогенность, репродуктивная токсичность)





## ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЙ:

- Результат и/или механизм действия
- Влияние на течение иммунологических реакций  
(для иммуномодулирующих БМКП)
- Интеграция БМКП в окружающие ткани
- Пролиферация клеток БМКП в организме
- Сохранение или биodeградация БМКП *in vivo*
- Процессы дифференцировки клеток БМКП
- Взаимодействие с лекарственными препаратами  
(если такое взаимодействие предполагается)





## Стимуляция регенерации собственных клеток реципиента

Аллогенные МСК различного происхождения, дермальный эквивалент,  
GINTUIT®, Prochymal®, ALOFISEL®

## Замещение дисфункционирующих клеток и тканей

STRIMVELIS®, MACI®, LAVIV®, SPHEROX®, ZALMOXIS®, HOLOCLAR®

## Клеточная иммунотерапия онкологических заболеваний

PROVENGE®, YESCARTA®, KYMRIAH®



## Оценка свойств клеточной линии

Морфология клеток, иммунофенотип (маркеры дифференцировки), кариотип, время удвоения, уровень теломеразной активности, МТТ-тест, уровень экспрессии целевых факторов, эффективность трансфекции/трансдукции и иные характеристики, способные влиять на специфическое действие БМКП

## Оценка взаимодействия компонентов БМКП

Взаимное влияние фармсубстанции/препарата/медицинского изделия и клеточной линии, обоснование состава продукта

## Оценка взаимодействия БМКП и модели микроокружения

Тропность к отдельным типам клеток и тканей; хоуминг и стимулирование регенерации/пролиферации тканей (scratch assay), иммуномодуляторные свойства, способность вызывать гибель/подавлять пролиферацию опухолевых клеток (в т. ч. селективность воздействия); возможность передачи трансгена сокультивируемыми клеткам



Выбор модели

- ✓ модель патологического процесса/состояния, для лечения которого показан БМКП («схожая модель»)
- ✓ сходный с ожидаемым у человека биологический ответ
- ✓ иммунная толерантность

Тип исследуемого продукта



Исследуемый БМКП (на основе человеческих клеток)

Гомологичная модель БМКП (на основе клеток животных)

## ВАРИАНТЫ ДИЗАЙНА ИССЛЕДОВАНИЙ

Животные с фармакологически индуцированным заболеванием + гомологичные модели БМКП	Трансгенные/нокаутные животные + гомологичные модели БМКП	Ортотопическая ксенотрансплантация клеток человека иммунодефицитным животным + БМКП	Ксенотрансплантация клеток человека или формирование человеческих органов у гуманизированных животных + БМКП
--	---	---	--

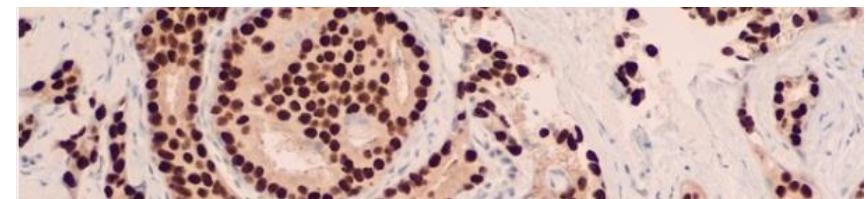
Физиологические показатели  
здоровья животного

Поведенческие тесты

Оценка содержания маркеров  
активности БМКП в биологических  
жидкостях и тканях

Гистоморфологическая характеристика  
целевого органа/ткани

Иммуногистохимическое  
окрашивание





## Исследования «технологий клеточной терапии» без цели регистрации продукта

- Проводятся не в соответствии с правилами надлежащей клинической практики
- Основное внимание уделяется положительным качествам продукта, субъективная оценка
- Зачастую некорректная рандомизация и методы статистической обработки результатов
- Минимальная выборка пациентов (начиная с n=1-2)
- Вводимый продукт произведен не по стандартам GMP или аналогичным

## Исследования клеточных продуктов в соответствии с требованиями регуляторов

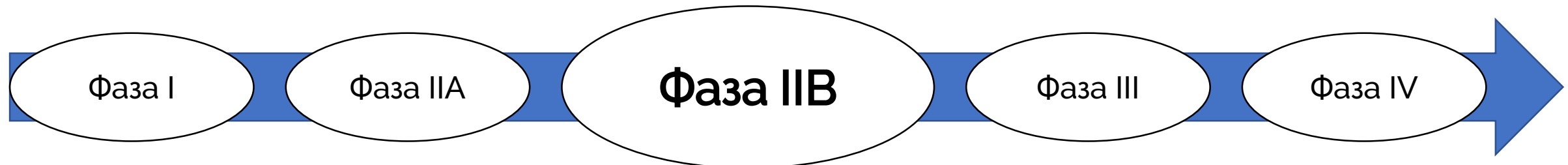
- Соблюдены права врачей и пациентов
- Ведется строгий мониторинг нежелательных реакций
- Удовлетворительная статистическая мощность исследований
- Предварительно утверждены критерии включения/исключения из исследования, точки оценки эффективности
- Технология производства продукта отработана, качество строго контролируется, проведены доклинические исследования

> 96% проводимых исследований  
(по данным *clinicaltrials.gov*)

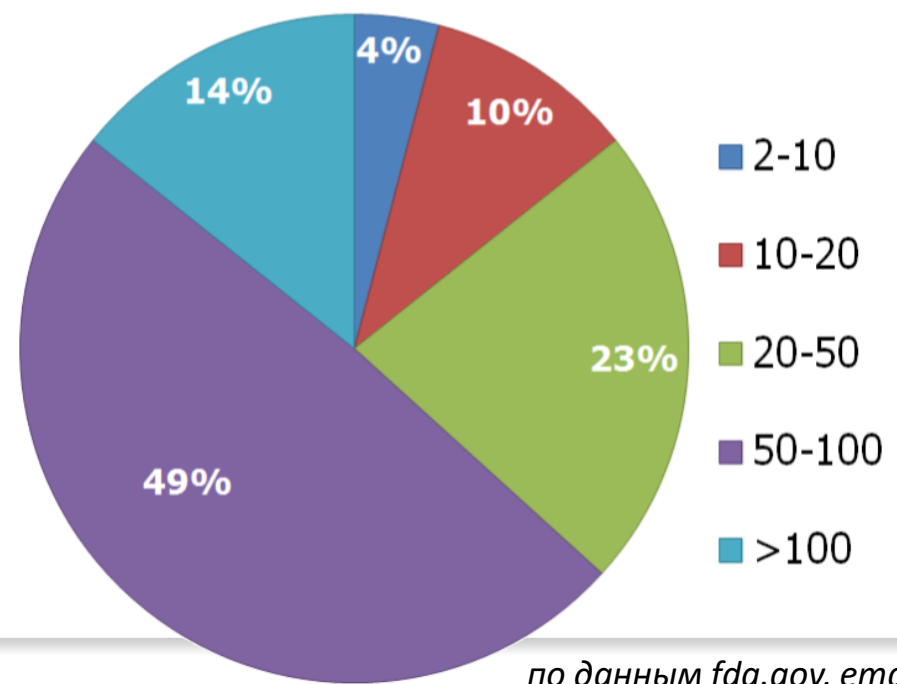


- **Необходима аккредитация на право проведения клинических исследований БМКП** (на данный момент аккредитовано 23 организаций)
- **Особые требования к продуктам, произведенным для проведения клинических исследований**
- **Последовательное включение пациентов в исследование для контроля нежелательных реакций**
- **Ограниченное число пациентов – при лечении орфанных заболеваний либо распространенных заболеваний с нестандартным патогенезом, а также в связи со значительной стоимостью терапии**
- **Отсутствие контрольной группы, выбывание значительной доли пациентов из исследования – при лечении жизнеугрожающих состояний, для которых ранее показана неэффективность традиционных схем терапии**
- **Длительное наблюдение за пациентами после проведения основных исследований – для оценки возможности отсроченных рецидивов заболевания, отслеживания передачи трансгена потомкам и др.**

Чаще всего эффективность БМКП оценивают в ходе клинических исследований фазы IIВ



**Число пациентов в исследованиях аналогов БМКП**



**Доля контролируемых исследований аналогов БМКП**



по данным [fda.gov](http://fda.gov), [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu), [pmda.go.jp](http://pmda.go.jp), [mfds.go.kr](http://mfds.go.kr)





## Используемые подходы

- метод «double-dummy» - в связи с особым способом введения БМКП пациентам контрольной группы проводят плацебо-инфузии / плацебо-операции, а исследуемая группа наряду с введением БМКП принимает плацебо-таблетки/капсулы (соответствующие традиционной терапии)
- контроль минимальной остаточной болезни (MRD) для иммунотерапевтических БМКП

## Выбор суррогатных и конечных точек оценки эффективности

- Объективные суррогатные точки (концентрация биомаркеров, физиологические показатели, частота повторной госпитализации) предпочтительнее субъективных (макроскопический вид тканей, интерпретация гистологических данных)
- Золотой стандарт оценки эффективности – количество продленных лет жизни и её качество (QALY)

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения