

пии. В патогенезе нейропатии большую роль играет окислительный стресс, гиперпродукция свободных радикалов и других активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов, которые приводят к деградации мембран и гибели нейронов. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота относится к природным антиоксидантам. Один из препаратов, содержащих альфа-липоевую кислоту, – Эспа-Липон. Эспа-Липон – антиоксидант, ингибитор свободных радикалов, мембранопротектор, кроме того, он участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, улучшает трофику нейронов. Эспа-Липон способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Эспа-Липон выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и концентрата для приготовления раствора для инфузий. При тяжелых формах полинейропатии препарат вводится 1 р./сут в виде внутривенных капельных инфузий 24 мл раствора в 250 мл изотонического раствора

хлорида натрия. Длительность приема – 2–4 нед., с последующим переходом на поддерживающую терапию таблетками в дозе 600 мг/сут в течение 3–6 мес. Препарат хорошо переносится, нежелательные явления, связанные с приемом препарата, встречаются крайне редко.

В комплексной терапии диабетической нейропатии наряду с перечисленными препаратами используют витамины А, С, Е, обладающие антигипоксическим действием. В 2003 г. впервые была доказана способность тиамин через активацию транскетолазы уменьшать выраженность метаболических нарушений, вызванных гипергликемией, и предотвращать сосудистое поражение сетчатки. Нейротропным действием обладают также витамины В₆, В₁₂. Среди ноотропных препаратов представляет интерес депротеинизированный гемодериват, обладающий доказанной эффективностью при лечении как центральной, так и периферической формы диабетической нейропатии.

Таким образом, диагностика и лечение диабетической нейропатии являются сложной междисциплинарной проблемой, требуют от врача глубоких знаний и определенной настойчивости.

Особенности разработки, доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов

М.А. Тулина, профессор Н.В. Пятигорская

Институт фармации и трансляционной медицины
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Статья содержит рекомендации по разработке биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), описание проведения доклинических и клинических исследований с учетом биологической природы продуктов. Сведения сформированы на основе опыта нормативного правового регулирования данной сферы США и стран Евросоюза и требований федерального законодательства.

Цель: изучить особенности разработки, доклинических и клинических исследований БМКП.

Материал и методы: поиск и анализ отечественных и международных законодательных и нормативных актов, публикаций по надлежущим практикам обращения клеточных продуктов.

Результаты и заключение: анализ международных стандартов и нормативных документов показал, что относительно БМКП в фазе клинических исследований используются стандартные требования, применяемые к другим лекарственным препаратам. Кроме того, имеются руководства, описывающие особенности разработки БМКП и дизайна доклинических и клинических исследований с учетом специфики клеточного материала. Программа разработки БМКП должна основываться на выборе материалов и производственных процессов с точки зрения терапевтической функции, поддержания и сохранения клеточной популяции. Целостность клеточного компонента является наиболее важным аспектом для БМКП и должна быть оценена по способности клеток к выживанию и сохранению генотипа и фенотипа, необходимых для выполнения определенных функций при клиническом применении. Рекомендации в отношении доклинических и клинических исследований БМКП касаются особенностей выбора экспериментальной модели, определения фармакологического и токсикологического эффекта БМКП на организм человека, проведения фармакодинамических и фармакокинетических исследований, определения дозировки и клинических исследований эффективности и безопасности, а также уделяют внимание аспектам фармакобезопасности и менеджменту рисков. Биологические эффекты БМКП сильно зависят от окружающей среды *in vivo*, самой процедуры трансплантации, от иммунной реакции пациента и «поведения» клеток в его организме. Все эти эффекты должны быть приняты во внимание, и их стандартизация и оптимизация должны быть неотъемлемой частью клинических исследований.

Ключевые слова: регенеративная медицина, биомедицинские клеточные продукты, доклинические исследования, клинические исследования.

Для цитирования: Тулина М.А., Пятигорская Н.В. Особенности разработки, доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов // РМЖ. 2017. № 11. С. 830–835.

ABSTRACT

Special aspects of the biomedical cell products' development, non-clinical and clinical trials

Tulina M.A., Pyatigorskaya N.V.

Institute of Pharmacy and Translational Medicine, Moscow
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

This article contains recommendations on the development of biomedical cell products (BMCP), describes the special aspects of the preclinical and clinical trials considering the biological nature of these products. The data is based on the experience of the United States and the European Union legal regulation and federal legal requirements in this area.

Aim: to examine the special aspects of a BMCPs' development, non-clinical and clinical trials.

Material and methods: search and analysis of national and international laws and regulations, publications on good practices for cell products.

Results and conclusion: analysis of international standards and regulatory documents showed that for a BMCP in the clinical trial phase the same requirements as for the other medicinal products are applied. Moreover, there are manuals that describe in detail the BMCPs' development of non-clinical and clinical studies considering the specifics of the cellular material. The program for the development of the BMCP should be based on the choice of materials and production processes in terms of the therapeutic function, maintenance and preservation of the cell population. The integrity of the cell component is the most important aspect for the BMCP, and should be assessed by the ability of the cells to survive and retain the genotype and phenotype necessary to perform certain functions in clinical use. Recommendations for preclinical and clinical studies of the BMCP concern the choice of the experimental model, the determination of the pharmacological and toxicological action of BMCP in the human body, pharmacodynamic and pharmacokinetic studies, dose-finding studies and clinical efficacy and safety studies, as well as the aspects of pharmacovigilance and risk management. Biological effects of BMCP strongly depend on the environment in vivo, the very procedure of transplantation, on the immune response of the patient and the "behavior" of cells in his body. All these aspects must be taken into account, and their standardization and optimization should be an integral part of clinical research.

Key words: regenerative medicine, biomedical cell products, preclinical studies, clinical trials.

For citation: Tulina M.A., Pyatigorskaya N.V. Special aspects of the biomedical cell products' development, non-clinical and clinical trials // RMJ. 2017. № 11. P. 830–835.

Введение

Биомедицинские клеточные технологии – это активно развивающееся в Российской Федерации направление регенеративной медицины, на которое возложены большие надежды в области трансплантологии и терапии заболеваний, не имеющих на сегодняшний день эффективных методов лечения.

В июне 2016 г. Государственная Дума Российской Федерации приняла Федеральный закон «О биомедицинских клеточных продуктах», разработанный Министерством здравоохранения. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [1] подготовлен с учетом международного опыта, зарубежной правоприменительной практики и направлен на регулирование отношений, возникающих в связи с обращением биомедицинских клеточных продуктов (БМКП).

Развитие собственной научной базы в области регенеративной медицины с целью обеспечения граждан инновационными, эффективными БМКП является одной из задач здравоохранения Российской Федерации на ближайшие годы [2].

Клеточные технологии уже достаточно давно применяются в мировой клинической практике. Известно о более чем 2000 клинических испытаний, которые проводятся в мире в этой области. Более 250 зарубежных фармацевтических компаний разрабатывают коммерческие продукты, которые направлены на отдельные заболевания или состояния [3, 4].

Анализ международных нормативных актов и руководств показывает, что схема традиционных доклинических фармакологических и токсикологических исследований лекарственных средств не применима для исследований БМКП, а также показывает, какие доклинические исследования необходимы, чтобы провести предварительную оценку и определить фармакологический и токсикологический эффект БМКП на организм человека. Клинические исследования БМКП также имеют свои особенности,

учитывающие клеточную природу исследуемого материала [5, 6].

Цель работы: изучить особенности разработки, доклинических и клинических исследований БМКП.

Материал и методы

Основными объектами нашей работы являются нормативные правовые акты Российской Федерации, официальные документы Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА), Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), публикации по надлежащим практикам проведения доклинических и клинических исследований БМКП, официальные документы Всемирной организации здравоохранения, Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH), Системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям в области производства лекарственных средств (PIC/S), Международной фармацевтической федерации (FIP), Международной организации по фармацевтическому инжинирингу (ISPE); публикации по системам обеспечения качества клеточных продуктов.

В работе использованы методы: литературный поиск, контент-анализ, менеджмент качества, анализ рисков, статистические методы.

Результаты и обсуждение**Разработка БМКП**

Принимая во внимание сложность состава и динамический характер БМКП, необходимо соблюдать крайне специализированные фармацевтические и биофармацевтические требования для каждой программы разработки конечного продукта из отдельных клеточных компонентов.

Программа разработки БМКП должна основываться на выборе материалов и производственных процессов с точки зрения терапевтической функции, поддержания и со-

хранения клеточной популяции. Целостность клеточного компонента является наиболее важным аспектом для БМКП и должна быть оценена по способности клеток к выживанию и сохранению генотипа и фенотипа, необходимым для выполнения определенных функций при клиническом применении. Возможные изменения в клеточной структуре, жизнеспособность клеток, их способность экспрессировать необходимый продукт должны быть аналитически оценены [7].

Среди основных задач при разработке БМКП выделяют:

- повышение контроля за дифференциацией трансплантированных клеток;
- исключение инфицирования продукта на каждом этапе его жизненного цикла;
- достижение максимальной эффективности продукта в пораженном органе;
- исключение иммуносупрессии трансплантируемыми клетками;
- обеспечение миграции клеток в пораженный участок тела [8].

БМКП могут содержать неклеточные компоненты, такие как биоматериалы, биоактивные молекулы, белки или химические вещества. Они могут выполнять функцию структурной основы, среды для роста, биологической сигнализации, изменения пути доставки активного вещества или удержания клеток после введения. Кроме этапа разработки БМКП, оценка неклеточных компонентов может быть включена в исследование конечного продукта в целом.

Чтобы подтвердить, что используемый биоматериал обеспечивает правильное функционирование клеток и тканей, с которыми он находится в непосредственном контакте, и поддерживает общую производительность продукта, рекомендовано соблюдать следующие требования:

- должны отсутствовать компоненты, токсичные для роста клеток или снижающие запланированную производительность;
- соблюдать параметры, необходимые для надлежащей структурной поддержки, оптимизации жизнеспособности и роста клеток или других функциональных характеристик;
- обеспечить биосовместимость структурного компонента с клетками и тканями;
- обеспечить подходящую для достижения желаемого эффекта кинетику высвобождения биоактивных молекул [7].

Для того чтобы установить биосовместимость, необходимо указать: характер биологических реакций; какой биоматериал необходим для того, чтобы получить тканевой или клеточный компонент из организма донора; доказательства, что желаемая реакция ткани достигается в данной модели.

Стабильность неклеточных компонентов следует оценивать в присутствии и в отсутствие клеточных компонентов, для того чтобы определить, подвергаются ли неклеточные компоненты деградации или физико-химическим изменениям (например, агрегации, окислению), которые могут повлиять на качество продукта. Аналогичные исследования следует проводить и для клеточных компонентов [9].

После того как будет определен состав БМКП, необходимо представить параметры для определения роли каждого компонента и целесообразности данной композиции.

Доклинические исследования

Ввиду сложной природы БМКП затруднительно описать полноценно все характеристики готового продукта. Малейшие вариации в производственном процессе могут значительно изменить конечный продукт, что, в свою очередь, может отразиться на поведении продукта в организме реципиента и привести к нежелательным побочным эффектам и снижению эффективности. По этой причине любые изменения в производственном процессе должны сопровождаться исследованиями сопоставимости, для того чтобы результаты предыдущих доклинических исследований не были признаны недействительными. Учитывая, что исследование сопоставимости может значительно задержать всю клиническую программу разработки БМКП и повлечь значительные расходы, лучшим решением признаются тщательное определение и строгий контроль производства тестовых клеточных продуктов для доклинических исследований. В большинстве случаев рекомендуется организация GMP/GTP сертифицированного производства БМКП, предназначенных для доклинических исследований [10, 11].

БМКП на основе человеческих клеток ксеногенны по отношению к животным моделям, поэтому зачастую имеет место реакция иммунного отторжения трансплантата. Одним из возможных решений этой трудности является использование иммунодефицитных животных (например, грызунов), которые успешно используются для изучения человеческих клеточных продуктов. Проблема заключается в том, что организм грызуна не может полноценно имитировать биологический ответ организма человека на БМКП. Большое сходство демонстрируют модели с использованием собак, свиней и приматов, однако они экономически более затратные и затруднительные с точки зрения подавления иммунитета. Поэтому наиболее уместным считается использование в доклинических исследованиях гомологичных БМКП, полученных от того же типа животных клеток или тканей, с применением схожей технологии, аналогичных по составу, фармакологическим и токсикологическим свойствам. Сопоставимость БМКП и продукта-гомолога в данном случае должна быть оценена в первую очередь с точки зрения прогнозирования человеческой безопасности и эффективности [12].

При планировании доклинических исследований необходимо учитывать природу самих продуктов, их изменчивость и потенциальные риски, связанные с их применением. Доклинические исследования должны проводиться в соответствии с требованиями Правил доклинических исследований БМКП. Любые отклонения от данных требований должны быть обоснованы.

Основными целями доклинических исследований БМКП являются:

- 1) определение принципа действия БМКП;
- 2) фармакологические и токсикологические эффекты;
- 3) предсказание реакции человеческого организма на продукт;
- 4) определение доз, безопасных для клинических испытаний;
- 5) определение способа введения и кратности применения;
- 6) определение продолжительности действия;
- 7) обнаружение побочных реакций и длительность последующего наблюдения за ними;

- 8) определение органов, на которые может быть оказано токсическое действие;
- 9) определение критериев пригодности пациентов;
- 10) определение параметров мониторинга пациентов, получающих данное лечение;
- 11) выявление потенциальных рисков для здоровья населения (окружающих людей, членов семьи и т. д.) [6].

До начала основных доклинических исследований рекомендуется проведение исследований *in vitro* (например, изучение пролиферации, гетерогенности, уровня дифференцировки клеток и тканей, функциональной активности, иммунофенотипирование, морфологическая оценка) и экспериментальных исследований на животной модели, чтобы установить биологическую значимость конкретного вида животных для исследуемого продукта.

Кроме того, международные руководства отдают приоритет исследованиям экспериментальной проверки концепции (Proof-of-Concept Studies) [5]. Основной целью данных исследований является определение целесообразности и рациональности использования исследуемого БМКП в целевой популяции. Такие исследования помогают оценить возможные риски и пользу. Исследования экспериментальной проверки концепции включают:

- изучение фармакологически эффективного диапазона доз (т. е. минимально эффективной дозы и оптимальной биологической дозы);
- оптимизацию режима дозирования и подтверждение того, что продукт достигнет целевого анатомического участка (ткани, клетки);
- оптимизацию сроков введения продукта по сравнению с началом болезни;
- оптимизацию схемы дозирования;
- определение предполагаемого механизма действия и биологической активности БМКП [5].

Для определения фармакодинамики используются маркеры биологической активности. Если предполагается использовать БМКП, например, для тканевой регенерации, то необходимо применить соответствующие тесты, чтобы подтвердить, что ткань/функция действительно восстанавливается. Если они предназначены для адаптивной терапии больных раком, то иммунологическое действие должно быть адекватно подтверждено.

Предварительные исследования эффективности включают: подтверждение положительного эффекта БМКП на течение заболевания; определение безопасных и эффективных дозировок; определение сроков хранения продукта при сохранности его эффективности. Исследования устанавливают минимальное и оптимальное эффективное количество БМКП, необходимое для достижения желаемого эффекта.

Биораспределение, потенциальные нежелательные эффекты БМКП и его биоактивных компонентов изучаются на животной модели в ходе исследований вторичной фармакологии. Клетки могут мигрировать из места их предполагаемого назначения после системного введения, а также могут секретировать дополнительные биологически активные молекулы, взаимодействующие с иными мишенями и представляющие интерес для дальнейшего изучения их клинического применения [7].

Кинетические исследования включают изучение пути введения и миграцию клеток, схему пребывания БМКП в организме для достижения ожидаемого терапевтического

эффекта. Различные методы визуализации используются для оценки биораспределения, такие как полимеразная цепная реакция, иммуногистохимия, обнаружение радиоизотопных меченых клеток, генетически модифицированных клеток и т. д.

Безопасность БМКП должна оцениваться в каждом конкретном случае в зависимости от их характеристик. Клетки могут секретировать биологически активные вещества, оказывающие различное влияние на центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, сердце, легкие, почки и т. д. Необходимо подтвердить отсутствие контаминации клеток инфекционными агентами, отсутствие тератогенности и способности вызывать образование опухолей, иммунологическую безопасность, биосовместимость сопутствующих веществ и обоснованность их использования при производстве БМКП.

Необходимость токсикологических исследований оценивается индивидуально для каждого БМКП. Токсичность может развиваться, например: вследствие изменения структур клеток при производственном процессе; при аллогенной трансплантации; как реакция на компоненты, которые используются в производственном процессе или являются частью структурного компонента; вследствие пролиферации клеток в нежелательном количестве или месте. Если не происходит немедленного отторжения клеток организмом реципиента, то исследования токсичности могут быть проведены одновременно с исследованиями безопасности и эффективности. Продолжительность наблюдения за токсикологическими эффектами должна превышать длительность наблюдения за фармакологическими эффектами. Данные, полученные из токсикологических исследований, помогут определить уровень начальной дозы и схему последующей эскалации дозы в клинических исследованиях и значительно снизить токсический риск у будущих участников.

В дополнение к вышеперечисленным исследованиям, в случае предполагаемой аллогенной трансплантации БМКП, проводятся исследования иммуногенности к антигенам БМКП, не встречающимся у реципиента, и исследования цитотоксических реакций к поверхностным антигенам клеток, входящих в состав БМКП.

Клинические исследования

В фазе клинических исследований относительно БМКП используются стандартные требования, применимые к другим лекарственным препаратам. План клинических исследований включает исследования фармакодинамики, фармакокинетики, механизма действия, дозировки и рандомизированные клинические исследования в соответствии с Федеральным законом от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [1] и специальными требованиями, учитывающими биологическую природу продуктов. Терапия БМКП может требовать определенных хирургических вмешательств, характерного способа введения или проведения сопутствующего лечения для достижения желаемого терапевтического эффекта. Биологические эффекты БМКП сильно зависят от окружающей среды *in vivo*, самой процедуры трансплантации, от иммунной реакции пациента и «поведения» клеток в его организме. Все эти эффекты должны быть приняты во внимание, их стандартизация и оптимизация должны быть неотъемлемой частью клинических исследований [7].

В фазе клинических исследований БМКП изучаются 6 основных параметров.

1. Фармакодинамика. Необходимо четко понимать все эффекты БМКП в организме реципиента. В случае когда целью терапии БМКП является восстановление функции неполноценных клеток/тканей, требуется проведение специальных функциональных тестов. Если предполагаемым эффектом является восстановление (замена) клеток (тканей) на протяжении всей жизни, возможно использование фармакодинамических гистологических анализов. Кроме того, в исследованиях фармакодинамики могут быть использованы микроскопические методы, методы оценки ферментативной активности и различные методы визуализации.

2. Фармакокинетика. Необходимо изучить фармакокинетические аспекты БМКП, такие как мониторинг жизнеспособности, пролиферации (дифференциации), распределения (миграции) в организме человека и функциональности в период предполагаемой жизнеспособности продукта.

3. Дозировка. Несмотря на то что дозировка БМКП определяется индивидуальными характеристиками конкретного пациента, необходимо ее проанализировать и подтвердить в I и II фазах клинических исследований.

4. Клиническая эффективность. Исследования клинической эффективности должны продемонстрировать эффективность в целевой популяции пациентов с использованием клинически значимых конечных точек, установить соответствующий график доз, приводящий к оптимальному терапевтическому эффекту, оценить продолжительность терапевтического эффекта в организме и соотношение рисков и преимуществ. Исследования проводятся в соответствии с действующими руководствами для исследований лекарственных препаратов, все отклонения от них должны быть обоснованы.

5. Клиническая безопасность. Оценка клинической безопасности основывается на своевременном обнаружении неблагоприятных событий. Особое внимание должно уделяться биологическим процессам, включающим иммунный ответ, инфекции, злокачественную трансформацию и сопутствующую терапию во время разработки и постмаркетинговой фазы жизни БМКП. В случае долгосрочной жизнеспособности продукта должны быть подтверждены эффективность и безопасность в течение всего срока его действия [13].

6. Фармакобезопасность и управление рисками. Процедура фармаконадзора и прослеживаемость БМКП должны быть описаны в Плана управления рисками аналогично применяемым для лекарственных препаратов. Относительно БМКП могут потребоваться специальные долгосрочные исследования конкретных вопросов безопасности, в т. ч. потери эффективности.

БМКП обладают потенциалом вызывать иммунный ответ (иммуногенностью). Индукция иммунного ответа может быть желаемым эффектом некоторых продуктов, таких как терапевтические вакцины. Для других БМКП иммуногенность представляет риск. Например, имеющиеся в организме реципиента антитела или антитела, которые вырабатываются в ответ на введение препарата, могут уменьшить или погасить положительный эффект, стать причиной неблагоприятных реакций (например, аутоиммунного синдрома) или повлиять на эффективность и безопасность при последующих трансплантациях.

Кроме того, клетки, входящие в состав БМКП, имеют следующие динамические особенности:

- могут изменяться с течением времени под влиянием микросреды;
- могут дифференцироваться в естественных условиях в нежелательные типы клеток;
- могут развивать нежелательные автономные функции (например, клетки с характеристиками кардиомиоцитов формируют фокус, который генерирует электрическую активность, несогласованную с остальными частями сердца);
- стволовые клетки, которые имеют потенциал развития в различные типы зрелых тканей, могут трансформироваться и начать формирование опухолей;
- могут быть представлены различными типами клеток, и может быть не ясно, какой тип клеток несет ответственность за конкретный токсический или лечебный эффект;
- могут мигрировать, и системное введение БМКП может привести к распространению клеток в различные ткани организма, в т. ч. в непредвиденные [6].

Сложность производственного цикла БМКП может наложить практические ограничения на дозировку полученного продукта или ввести лимит концентрации или объема продукта, который может быть доставлен в организм реципиента. Таким образом, эти факторы могут ограничить диапазон доз, реализуемых на ранних стадиях клинических исследований.

Руководство Европейской комиссии по надлежащей клинической практике для медицинских продуктов передовой терапии [5] выделяет 5 наиболее важных принципов клинических исследований БМКП.

1. Использование каждого БМКП должно быть прослежено. Каждый индивидуальный продукт должен быть прослежен по источникам биоматериала, производственному процессу, упаковке, хранению, транспортировке, доставке до клинического учреждения, введению субъектам и уничтожению.

2. Субъекты должны находиться на последующем наблюдении (follow-up) после окончания клинического исследования как для контроля за их состоянием, так и для сбора дополнительных данных. Особенности последующего наблюдения формируются на основе характера БМКП, текущего состояния знаний о БМКП и анализа рисков.

3. Медицинская помощь и медицинские решения всегда находятся под ответственностью квалифицированного персонала. Однако имеют место обстоятельства, когда обученный представитель Спонсора должен присутствовать при введении БМКП реципиенту. Этот эксперт может предоставить врачу-исследователю консультацию, но ответственность за принятие решения о прекращении или изменении терапии лежит на враче-исследователе.

4. События, связанные с проведением клинического исследования и способные повлиять на безопасность субъектов, должны сообщаться в установленные сроки Спонсору и в регуляторные органы. Они включают:

- серьезные нежелательные явления, связанные с процедурами клинического исследования и требующие модификации клинического исследования;
- побочные эффекты, связанные с введением БМКП;
- подозреваемые или подтвержденные случаи заражения;
- неожиданные реакции (например, гиперчувствительность, иммунологические, токсикологические и иные реакции);

- неблагоприятные события, связанные с отсутствием эффективности;
- неблагоприятные события, связанные с обязательным использованием сопутствующих лекарственных средств (например, для иммуносупрессии);
- побочные эффекты, связанные с медицинскими устройствами, которые являются частью продукта или используются для применения продукта.

5. Дифференцированная оценка причинно-следственной связи в отношении вопросов безопасности, упомянутых выше, должна быть описана в протоколе клинического исследования и реализована в системе отчетности по неблагоприятным событиям [5].

Вопросы дизайна клинических исследований ранней фазы продуктов клеточной и генной терапии [6] посвящены отличительным аспектам БМКП и их потенциальному применению, не касаясь элементов дизайна исследования, которые в целом одинаковы для всех фармацевтических препаратов.

Некоторые БМКП применяются при серьезных и жизнеугрожающих состояниях, и вызываемые ими токсические реакции при этом могут быть ожидаемыми и приемлемыми. В таких ситуациях одной из основных целей клинического исследования может стать определение максимальной переносимой дозы – самой высокой дозы с приемлемой степенью токсичности. С этой целью используют хорошо известный принцип эскалации дозы. Если же токсичность недопустима, то целью исследования становится определение диапазона биологически активных и максимально допустимых доз [4].

Большое значение придается выбору субъектов исследования. Выбор субъектов исследования обосновывается рядом факторов, включающим как потенциальные риски, так и потенциальные выгоды. Участие в исследованиях здоровых добровольцев не всегда приемлемо из-за возможной токсичности БМКП. Пациенты с тяжелой степенью заболевания в большей степени готовы принять риски от исследуемого БМКП, хотя в некоторых случаях выбор субъектов с менее тяжелым и прогрессирующим заболеванием может быть более целесообразным ввиду наличия физиологического резерва [13].

В клинических исследованиях БМКП, когда нет предыдущего опыта применения данного продукта у человека, лечение нескольких пациентов одновременно может повлечь существенные риски. Рекомендуется использовать «шахматное лечение» (Staggered treatment), чтобы ограничить количество субъектов, которые могут подвергнуться непредвиденным рискам. В «шахматном лечении» есть определенный интервал последующего наблюдения (follow-up) между введением продукта пациенту или группе пациентов и введением следующему пациенту или группе пациентов. Интервал внутри когорты или между когортами должен быть достаточно продолжительным, чтобы отследить острые неблагоприятные события до введения той же дозы БМКП следующим пациентам или до увеличения дозы [6].

Основной целью клинических испытаний ранней фазы считается оценка безопасности и фармакологической активности. Фармакологическая активность БМКП может развиваться медленно или отсроченно по сравнению с традиционными лекарственными средствами, поэтому важно продолжать мониторинг пациентов независимо от того, получили они полную схему лечения или нет. Необходимо учитывать все неблагоприятные явления, даже если иссле-

дуемый продукт применяется как дополнение к токсической терапии, такой как химиотерапия или лучевая терапия.

Продолжительность последующего наблюдения за пациентами зависит от результатов доклинических исследований, опыта работы с подобными продуктами, процесса заболевания, а также другой научной информации. Так, долгосрочный мониторинг безопасности применим в случае, если продукт содержит клетки, относительно которых существует опасение, либо если из исследований на животных или из иных научных данных известно, что клетки могут трансформировать или иным образом вызвать развитие атипичной ткани. Программа мониторинга должна учитывать продолжительность рисков от каких-либо сопутствующих препаратов, таких, например, как иммунодепрессанты.

Принимая во внимание значительную неопределенность частоты и тяжести побочных реакций при клинических исследованиях БМКП, необходимо включать в протокол правила остановки исследования. Эти правила устанавливают количество и частоту нежелательных явлений или смертей, при которых следует для оценки ситуации временно приостановить применение продукта и набор пациентов. В зависимости от оценки ситуации протокол клинического применения БМКП может быть пересмотрен и изменен в целях снижения риска для субъектов исследования. Изменения могут коснуться критериев включения (например, чтобы исключить лиц с высоким риском развития побочных реакций), снижения дозы, подготовки продукта, способа введения, плана мониторинга. После внесения изменений в протокол клиническое исследование возобновляется. Хорошо продуманные правила остановки исследования гарантируют, что риски для субъектов будут оправданными [6].

Заключение

Анализ международных стандартов и нормативных документов показал, что относительно БМКП в фазе клинических исследований используются стандартные требования, применяемые к другим лекарственным препаратам. Кроме того, имеются руководства, описывающие особенности разработки БМКП и дизайна доклинических и клинических исследований с учетом специфики работы с клеточным материалом. Рекомендации касаются выбора экспериментальной модели, определения фармакологического и токсикологического эффектов БМКП, оказываемых на организм человека, проведения фармакодинамических и фармакокинетических исследований, определения дозировки и клинических исследований эффективности и безопасности, а также фармакобезопасности и управления рисками.

Литература

1. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» // Российская газета. 2016 [Federal'nyj zakon ot 23 iyunya 2016 g. № 180-FZ «O biomeditsinskih kletochnyh produktah» // Rossijskaya gazeta. 2016 (in Russian)].
2. Тулина М.А., Пятигорская Н.В. Разработка правил Надлежащей Практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. №4 (46). Ч. 5. С. 146–148 [Tulina M.A., Pyatigorskaya N.V. Razrabotka pravil Nadležashchej Praktiki po rabote s biomeditsinskimi kletochnymi produktami // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2016. №4 (46). Ch. 5. S.146–148(in Russian)].
3. Murphy M.B., Moncivais K., Caplan A.I. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine // Experimental & Molecular Medicine. 2013. Vol. 45. P. 1–16.
4. Li M.D., Atkins H., Bubela T. The global landscape of stem cell clinical trials // Regenerative medicine. 2014. Vol. 9(1). P. 27–39.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>