

Обзоры и оригинальные статьи
Reviews and Original Articles

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.065

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДСТВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Яворский А.Н.,
Бунятян Н.Д., Меркулов В.А., Миронов А.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Средства передовой терапии (СПТ) представляют гетерогенную группу медицинских продуктов, объединенную необходимостью особого регулирования их обращения. К СПТ относят средства для генной терапии, средства терапии соматическими клетками, средства тканевой инженерии и комбинированные средства передовой терапии. В рамках Европейского агентства по медицинским продуктам (ЕАМП) создан Комитет по средствам передовой терапии (КСПТ), определяющий стратегию по выявлению и анализу рисков, связанных с клиническим применением СПТ и факторов риска, обусловленных качеством продукта и соотношением польза-риск. В статье представлены методы анализа факторов риска при исследовании СПТ.

Ключевые слова: средства передовой терапии, нежелательные реакции, факторы риска.

Библиографическое описание: Аляутдин РН, Романов БК, Яворский АН, Бунятян НД, Меркулов ВА, Миронов АН. Оценка факторов риска средств передовой терапии. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 1: 7–12.

RISK ASSESSMENT OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

Alyautdin R.N., Romanov B.K., Yavorsky A.N.,
Bunyatyan N.D., Merkulov V.A., Mironov A.N.

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Advanced therapy medicinal products (ATMP) represent a heterogeneous group of medicinal products, combined with the need for special regulation of their circulation. ATMP is a gene therapy medicinal products, a somatic cell therapy medicinal products, a tissue engineered products and combined ATMPs. The regulatory framework for ATMPs is established by Regulation (EC) No 1394/2007 on ATMPs which is designed to ensure the free movement of these medicines. The Committee for Advanced Therapies (CAT) of the European Medicines Agency (EMA) was established in accordance with the Advanced Therapies Regulation as a multidisciplinary committee, whose primary responsibility is to assess the quality, safety

and efficacy of ATMPs, and to follow scientific developments in the field. Since June 2009 the CAT issues scientific recommendations on ATMPs classification. CAT defines the strategy for the identification and analysis of risks associated with the clinical application of ATMP and risk factors determined by the quality of the product and the ratio of benefit-risk. The article presents methods of analysis of risk factors in the study of ATMP.

Key words: advanced therapy, medicinal products, adverse reactions, risk factors.

Bibliographic description: Alyautdin RN, Romanov BK, Yavorsky AN, Bunyatyan ND, Merkulov VA, Mironov AN. Risk assessment of advanced therapy medicinal products. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2015; 1: 7–12.

Существенные достижения в области молекулярной биологии и развитие медицинских технологий привели к появлению медицинских продуктов, которые по своим свойствам, особенностям механизма действия, способностью вызывать нежелательные реакции в значительной степени отличаются от уже используемых в медицинской практике продуктов и технологий. Такие средства и методы лечения образуют инновационные группы. Так, прогресс в области клеточной и молекулярной биотехнологии открыл новые возможности в области генной терапии, клеточной инженерии и лечении соматическими клетками, что привело к появлению нового для медицины понятия – средств передовой терапии (СПТ).

Продукты медицинских технологий, входящие в эту группу имеют принципиальные различия с т.н. низкомолекулярными соединениями и традиционными продуктами биотехнологии как по механизму действия, так и по метаболизму в организме.

Важно отметить, что выделенные в отдельный класс СПТ представляют гетерогенную группу, объединенную, по большей мере, необходимостью особого регулирования разработки, производства и оборота этих средств.

В настоящее время, согласно принятому в странах ЕС определению к СПТ относят:

1. Средства для генной терапии (СГТ) которые содержат активные вещества, включающие или состоящие из рекомбинантных нуклеиновых кислот.

СГТ используются с целью регуляции, восстановления, добавления или удаления генетической последовательности.

Терапевтическое, профилактическое или диагностическое действие СГТ относится непосредственно к последовательности рекомбинантных нуклеиновых кислот или продукту генетической экспрессии на основе этой последовательности.

К СГТ не относятся противоинфекционные вакцины.

2. Средства терапии соматическими клетками, содержат клетки или ткани, биологические характеристики которых были изменены таким образом, чтобы их биологические характеристики, физиологические функции и структура обеспечивали лечение, профилактику или диагностику заболеваний, при этом не предполагается использование клеток с той же целью у реципиента и донора.

Лечебный, диагностический или профилактический эффект обеспечивается за счет фармакологического, иммунологического или метаболического действия клеток или тканей.

3. Средства тканевой инженерии (СТИ), содержат клетки или ткани, которые были изменены таким образом, что могут использоваться для восстановления, регенерации или замены тканей.

СТИ могут содержать человеческие клетки или ткани, либо полученные от животных, либо их комбинацию.

Клетки и ткани могут быть жизнеспособными или нежизнеспособными.

СТИ могут содержать дополнительные вещества, такие как клеточные продукты, биомолекулы, химические вещества, матрицу.

К СТИ не относятся продукты, состоящие из нежизнеспособных клеток и не обладающих фармакологическим, иммунологическим или метаболическим действием.

4. Комбинированные СПТ (КСПТ), содержащие один или более компонентов как интегральную часть (части) продукта. Примером КСПТ могут быть клетки, имплантированные в биодеградирующий матрикс [1, 2]. С целью достижения гармонизации в области регулирования оборота СПТ Европейская Комиссия (ЕК) определила соответствующую законодательную базу (Regulation EC № 1394/2007).

Оценка СПТ часто требует весьма специфического спектра знаний и опыта, которые выходят за рамки традиционного фармацевтического поля и охватывают области, граничащие с другими областями знания, такими, как биотехнология и медицинские устройства.

По этой причине в странах ЕС было признано целесообразным создание в рамках Европейского агентства по медицинским продуктам (ЕАМП, European Medicines Agency, ЕМА) нового подразделения – Комитета по средствам передовой терапии (КСПТ, *Committee for Advanced Therapies*).

На КСПТ была возложена ответственность за подготовку пакета документов по качеству, безопасности и эффективности СПТ для окончательного утверждения Агентством по лекарственным препаратам для человека [3].

В дополнение, КСПТ было поручено проведение консультаций при разработке или оценке любого другого лекарственного средства, создание которого требует специальных знаний, отнесенных к области компетенции КСПТ [4].

Необходимым компонентом работы КСПТ является выявление и анализ

различных рисков, связанных с клиническим применением СПТ, и факторов риска, обусловленных качеством продукта, а также соотношения польза-риск фармакотерапии.

Специфические факторы риска (канцерогенность, неэффективность) относятся к конкретному продукту и могут быть мультифункциональными.

Кроме того, факторы риска СПТ связаны с биологическими характеристиками продукта, процессом его производства, особенностями их применения.

Примерами факторов риска, связанных с основанными на клеточных технологиях видами СПТ, могут быть принадлежность органа или клеток (аутологичные/аллогенные), способность клеток к пролиферации и дифференцировке, способность инициировать иммунный ответ (как мишень или эффектор), уровень манипуляций клетками (*in vitro/ex vivo*, экспансия/активация, генетическое взаимодействие), особенности производства, неклеточные компоненты, способы введения (перфузия *ex vivo*, местно, системно) и длительность экспозиции.

Методология оценки рисков основана на определении каждого фактора, его вклада в развитие нежелательной реакции. Идентифицированные риски должны быть представлены с указанием и обоснованием степени риска в представляемом досье [4].

Факторы риска ГСПТ зависят в первую очередь от вектора, обеспечивающего доставку нуклеиновых кислот в клетку, а также связаны с экспрессией доставляемых генов, а в случае с созданными на клеточных технологиях ГСПТ – от клеточной популяции-мишени.

Типичными факторами риска (что, однако, не исключает появления дополнительных) являются потенциальная способность вектора к интеграции в геном хозяина, иммуногенность вектора, способность к переходу из латентного состояния и реактивации, возможность биораспределения не в органах-мишенях.

В случае ГСПТ, созданных на клетках, возможной проблемой может быть соответствие вектора при репликации клеток [5, 6, 7].

Оптимизация контроля за рисками при использовании СПТ требует разработки методологии профилирования рисков, которая включает несколько «шагов» (этапов).

Шаг 1: определить риски, связанные с клиническим применением СПТ. Такой подход начинается с выявления рисков, связанных с клиническим использованием СПТ, учитывая любые соответствующие риски для пациента и/или иных лиц. Идентификация риска должна начинаться как можно раньше в процессе разработки продукта и может быть поддержана ссылками на опубликованные данные. В целом риски для СПТ не обязательно должны отличаться от таковых других классов лекарственных средств.

Шаг 2: определить специфические факторы риска продукта, способствующие развитию каждого идентифицированного риска. Заявитель должен определить каждый фактор риска, способствующий развитию выявленного риска. Эти факторы риска могут быть связаны, например, с природой и составом продукта, особенностями производственного процесса, неклиническими и клиническими аспектами. Важно подчеркнуть, что эти факторы риска могут способствовать развитию нескольких рисков и могут быть взаимосвязаны по своему воздействию на конкретный риск. Факторы риска, связанные с СПТ на стадии разработки

и их клинического применения должны быть определены, начиная с оценки исходного материала, а далее в процессе всей разработки продукта, включая клинические испытания.

Шаг 3: Установление факторов риска. С целью оценки вклада каждого фактора риска выявленным рискам, в таблице должны быть отображены важные источники данных о каждом факторе риска. С помощью этой матрицы может быть установлена связь между факторами риска (таблица 1). Для тех комбинаций факторов риска – риска, где была выявлена взаимосвязь, дополнительно должна быть предоставлена следующая информация:

- 1) описание взаимосвязи;
- 2) исследования по изучению этой взаимосвязи или объяснение отсутствия собственных исследований в этой области;
- 3) наличие описаний этих исследований в общей технической документации в досье заявки.

Шаг 4: заключение об отношении фактор риска/риск.

Для того чтобы сделать заключение о наличии взаимосвязи между фактором риска и риском необходимо предоставление детального рассмотрения следующих аспектов.

I. Научно обоснованная причинно-следственная связь.

II. Обзор исследований, проведенных для оценки влияния выявленных факторов риска на конкретные риски. Если такие исследования не проводились, необходимо научно-обоснованное объяснение, почему доклинические

Таблица 1. Пример матрицы для оценки рисков генного СПТ с адено-ассоциированным вирусом в качестве вектора

Риск Фактор риска	Канцерогенность	Нежелательная иммуностимуляция	Отсутствие эффекта	Нежелательные реакции, обусловленные изменением экспрессии генов
Рекомбинация/мобилизация				
Интеграция вектора				
Тип трансгенности, уровень трансгенной экспрессии				
Примеси				
Биораспределение				
Адекватность модели in vivo				

и/или клинические исследования в таком формате не нужны.

III. Вывод о том, что представленные научные данные (их качество, формат, доклинические и клинические) и/или опубликованная научная информация о взаимосвязи факторов риска и риска являются адекватными

и достаточными для оценки рисков [8, 9].

Таким образом, представленная система оценки рисков СПТ, несмотря на кажущуюся ее громоздкость, позволяет подготовить научно обоснованный прогноз о наличии факторов риска и о потенциале их реализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no 1394/2007. 2013. EMA.
2. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. 2012. EMA.
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf.
5. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:194:0007:010:EN:PDF>.
6. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500169466.pdf.
7. Lentz T., Gray S., Samulski R. Viral Vectors for Gene Delivery to the Central Nervous System. *Neurobiol Dis.* 2012; 48(2): 179–188.
8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf.
9. Torrecilla J, Rodriguez-Gascyn A, Solinns MA. Lipid Nanoparticles as Carriers for RNAi against Viral Infections: Current Status and Future Perspectives. *BioMed Research International.* 2014, Article ID 161794, 17 p..

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Аляутдин Ренад Николаевич. Заместитель директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.
Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

REFERENCES

1. Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no 1394/2007. 2013. EMA.
2. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. 2012. EMA.
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf.
5. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:194:0007:010:EN:PDF>.
6. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500169466.pdf.
7. Lentz T., Gray S., Samulski R. Viral Vectors for Gene Delivery to the Central Nervous System. *Neurobiol Dis.* 2012; 48(2): 179–188.
8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf.
9. Torrecilla J, Rodriguez-Gascyn A, Solinns MA. Lipid Nanoparticles as Carriers for RNAi against Viral Infections: Current Status and Future Perspectives. *BioMed Research International.* 2014, Article ID 161794, 17 p

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Alyautdin RN. Deputy director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.
Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Яворский Александр Николаевич. Ученый секретарь, д-р мед. наук.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Первый заместитель генерального директора, д-р мед. наук.

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор, д-р мед. наук

Yavorsky AN. Scientific Secretary. Doctor of Medical Sciences.

Bunyatyán ND. Deputy Director General for the scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Merculov VA. First Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences.

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Аляутдин Ренад Николаевич, Alyautdin@exrmed.ru

Статья поступила 06.11.2014 г.

Принята к печати 08.12.2014 г.