

## Мировая практика научного консультирования по вопросам разработки и регистрации инновационных препаратов

Е. В. Мельникова<sup>1,\*</sup>, О. В. Меркулова<sup>1</sup>, В. А. Меркулов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет)  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Современные вызовы здравоохранению, связанные как с появлением новых заболеваний, так и с отсутствием терапии для уже известных заболеваний и жизнеугрожающих состояний, выявлением пациентов, не реагирующих на стандартные подходы лечения, с одной стороны, и развитие научного представления о патогенезе заболеваний, препаратах/методах лечения, причинах отсутствия ответа на терапию, активное внедрение в клиническую практику достижений молекулярной биологии и генетической инженерии, с другой стороны, создают условия и возможности для поиска инновационных препаратов для медицинского применения. Относительно новым классом являются препараты на основе клеток и тканей человека (в соответствии с российским законодательством — биомедицинские клеточные продукты, БМКП). Однако невозможность четкого прогнозирования эффективности и финансовой привлекательности таких препаратов для фармацевтических компаний, а также значительные трудовые и финансовые затраты, связанные с их разработкой и внедрением в клиническую практику, являются ощутимыми барьерами для вывода их на фармацевтический рынок. Цель работы — анализ нормативно-правовой базы зарубежных регуляторных органов и опыта их научного консультирования в ходе разработки и вывода на фармацевтический рынок препаратов на основе клеток и тканей человека, что может быть использовано в практике консультирования экспертным учреждением разработчиков БМКП. В статье представлены данные анализа нормативных документов, регламентирующих процедуру научного консультирования регуляторными органами ЕС, США, России, а также проанализировано содержание консультаций для разрешенных к применению в медицинской практике ЕС и США препаратов на основе клеток и тканей человека. Практика консультирования зарубежными регуляторными органами показывает, что наибольшее количество консультаций было проведено по препаратам на основе генетически модифицированных клеток человека для лечения онкологических и генетических заболеваний. Вопросы преимущественно касались состава спецификации на готовый препарат, оценки безопасности, сокращения программ доклинических исследований ввиду отсутствия релевантных моделей животных или заболеваний, а также количества пациентов, конечных точек эффективности в клинических исследованиях, оценки появления репликационно-компетентных ретровирусов.

**Ключевые слова:** инновационные препараты; препараты на основе клеток и тканей человека; биомедицинские клеточные продукты; научные консультации; поддержка в рамках протокола

**Для цитирования:** Мельникова ЕВ, Меркулова ОВ, Меркулов ВА. Мировая практика научного консультирования по вопросам разработки и регистрации инновационных препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(3):167–177. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-167-177>

\* **Контактное лицо:** Мельникова Екатерина Валерьевна; [melnikovaev@expmed.ru](mailto:melnikovaev@expmed.ru)

## World practice of providing scientific advice on the development and authorisation of innovative medicines

E. V. Melnikova<sup>1,\*</sup>, O. V. Merkulova<sup>1</sup>, V. A. Merkulov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Current challenges to healthcare, i.e. the emergence of new diseases, lack of therapies for known diseases and life-threatening conditions, identification of patients who do not respond to standard treatment, on the one hand, and the evolution of scientific understanding of disease processes, medicines, therapies, causes of treatment failures, and implementation in clinical practice of innovations related to molecular biology and genetic engineering, on the other hand, create conditions and opportunities for the development of innovative medicinal products. A relatively new class of medicines is based on human cells and tissues (the term used in Russian legislation is biomedical cell products, BCP). However, the inability to accurately predict the efficacy and financial rewards of such medicines for pharmaceutical companies, as well as significant labour and financial costs associated with their development and clinical use, hinder their entry into the market. The aim of the study was to analyse the foreign regulatory setting for the development and launch of human cell- and tissue-based products, as well as approaches of foreign regulatory authorities

to scientific advice, which can be drawn upon by the Russian expert authority when providing advice to BCP developers. The paper summarises the results of analysis of regulations establishing the procedure for providing scientific advice by EU, USA, and Russian regulatory authorities, and analyses the advice provided for the human cell- and tissue-based products which are now authorised in the EU and USA. The analysis of advice provided by foreign regulatory authorities shows that the largest number of consultations were given for medicinal products based on genetically modified cells for the treatment of cancer and genetic diseases. The questions were mainly related to the contents of specifications for finished pharmaceutical products, safety evaluation, curtailing of preclinical studies due to the lack of relevant animal/disease models, the number of subjects and efficacy endpoints in clinical studies, assessment of the appearance of replication-competent retroviruses.

**Key words:** innovative medicines; human cell- and tissue-based products; biomedical cell products; scientific advice; protocol assistance

**For citation:** Melnikova EV, Merkulova OV, Merkulov VA. World practice of providing scientific advice on the development and authorisation of innovative medicines. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(3):167–177. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-167-177>

\* **Corresponding author:** Ekaterina V. Melnikova; melnikovaev@expmed.ru

Сложность состава препаратов на основе клеток и тканей человека (аналогов биомедицинских клеточных продуктов, БМКП) — наличие жизнеспособных клеток со своим набором генов и секретируемых факторов, обуславливает определенные риски их применения в медицинской практике, связанные, главным образом, с возможностью проявления туморогенного и онкогенного потенциала. Большой проблемой является и невозможность стандартизации как производства, так и конечного продукта в большинстве случаев (особенно для аутологических препаратов, когда характеристики и объем конечного продукта могут значительно варьировать) [1]. Кроме того, не всегда требования нормативных документов по объему, дизайну и продолжительности исследований могут быть выполнены разработчиками; особенно это касается препаратов для лечения генетических заболеваний [2, 3]. Поэтому разработка, производство, проведение доклинических (ДКИ) и клинических исследований (КИ) препаратов на основе клеток и тканей человека представляют собой процесс значительно более сложный, трудоемкий, долгосрочный и дорогостоящий по сравнению с традиционными лекарственными препаратами (ЛП), а рассмотрение регуляторными органами результатов разработки с целью вывода на рынок таких препаратов всегда основано на персонализированном подходе [4–7]. Одним из механизмов поддержки разработчиков инновационных препаратов со стороны международных регуляторных органов здравоохранения является научное консультирование.

Цель работы — анализ нормативно-правовой базы и опыта научного консультирования зарубежных регуляторных органов в ходе разработки и вывода на фармацевтический рынок препаратов на основе клеток и тканей человека, что может быть использовано в практике консультирования экспертным учреждением разработчиков БМКП.

### Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA)

Взаимодействие EMA с разработчиками/спонсорами ЛП осуществляется с 1995 г. В Комитете по ЛП для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) EMA создана рабочая группа по научным консультациям (Scientific Advice Working Party, SAWP), единственной задачей которой является предоставление заявителям научных консультаций (Scientific Advice) и поддержки в рамках протокола (Protocol Assistance). SAWP является многопрофильной экспертной группой и включает председателя и 28 членов, среди кото-

рых заместитель председателя, один представитель Комитета по передовой терапии (Committee for Advanced Therapies, CAT), один представитель Комитета по педиатрии (Paediatric Committee) и до 3 представителей Комитета по орфанным лекарственным средствам (Committee for Orphan Medicinal Products). Председатель назначается CHMP на трехлетний срок с возможностью продления в соответствии с руководством 2017 г.<sup>1</sup>

На любом этапе разработки спонсор может запросить у EMA рекомендации и указания относительно подходящих методов и исследований для получения достоверной информации о том, насколько эффективен и безопасен ЛП, независимо от того, подходит ли ЛП для централизованной процедуры авторизации или нет. Кроме того, научные рекомендации регуляторного органа служат дополнительной гарантией правильности выбранных направлений исследований по разработке ЛП при дальнейшей оценке заявки на получение разрешения на маркетинговую авторизацию (marketing authorization application, MAA), а также помогают исключить участие пациентов в КИ, которые не могут продемонстрировать доказательств эффективности и (или) безопасности препарата.

Научные консультации и поддержка в рамках протокола полезны разработчикам ЛП в том случае, если:

- разрабатываются инновационные ЛП, для которых отсутствуют требования или они недостаточно детализированы по разработке и проведению ДКИ и КИ в руководствах ЕС или в монографиях Европейской фармакопеи, включая проекты документов и монографии, выпущенные для обеспечения консультирования;
- разработчик решает отклониться от научных рекомендаций в своем плане разработки ЛП;
- разработчик ЛП имеет ограниченные знания о регулировании ЛП, это касается прежде всего академических научных групп или малых и средних предприятий (МСП).

Разработчики ЛП могут запросить научную консультацию или поддержку в рамках протокола как во время разработки ЛП до подачи MAA, так и после авторизации (рис. 1)<sup>2</sup>.

Поддержка в рамках протокола — это особая форма научного консультирования, доступная разработчикам препаратов, отнесенных к орфанным для лечения редких заболеваний, и касающаяся вопросов критериев их авторизации, к которым относятся:

- демонстрация значимой пользы от применения ЛП для конкретного орфанного заболевания;

<sup>1</sup> Guidance for Applicants seeking scientific advice and protocol assistance (EMA/4260/2001 Rev. 10). EMA; 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf)

<sup>2</sup> How scientific advice works. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/how-scientific-advice-works>

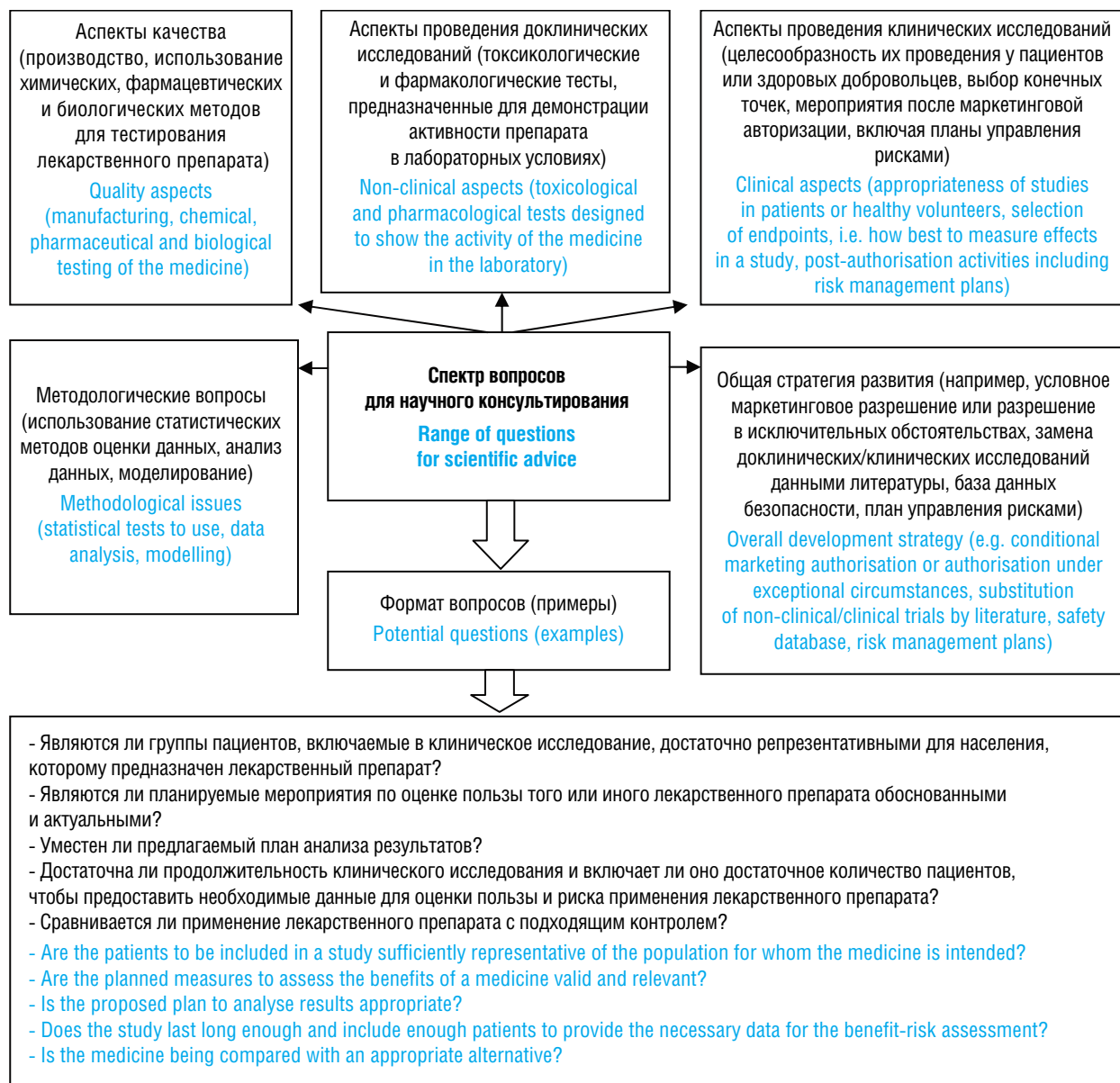


Рис. 1. Спектр вопросов для научного консультирования в Европейском агентстве по лекарственным средствам.  
Fig. 1. Types of questions addressed during scientific advice at the European Medicines Agency.

- сходство или клиническое превосходство применения над другими препаратами и (или) методами лечения. Это особенно актуально при наличии на рынке других орфанных ЛП, действие которых аналогично новому продукту для этого же показания.

С 2015 г. возможны научные консультации по изучению безопасности после авторизации (Scientific advice on Post-Authorisation Safety Studies, PASS) по вопросам дизайна долгосрочных пострегистрационных КИ, предназначенных для сбора дополнительной информации о безопасности ЛП после появления его на фармацевтическом рынке<sup>3</sup>.

Кроме того, начиная с 2006 г. доступна процедура параллельного консультирования EMA с FDA (Parallel Scientific Advice (FDA-EMA), PSA) в соответствии со следующими основными принципами:

- процедура параллельной консультации может быть только однократной;

- запрос PSA не гарантирует, что процедура PSA будет удовлетворена. По ряду причин одно или оба агентства (EMA и FDA) могут отказаться от участия в мероприятии. Если запрос спонсора на параллельную консультацию не будет удовлетворен, то спонсор вправе запрашивать процедуру научного консультирования с каждым агентством индивидуально;

- если оба агентства удовлетворяют запрос PSA, спонсор получит электронное письмо от каждого агентства, подтверждающее такое соглашение, с указанием основного контактного лица в каждом агентстве;

- процесс рассмотрения PSA в целом занимает 70 дней. Теле- или видеоконференция со спонсором и обоими агентствами обычно планируется на 60-й день после получения запроса;

- после процедуры PSA каждое ведомство сохранит свое индивидуальное принятие регуляторных решений, полномочий

<sup>3</sup> Guidance for Applicants seeking scientific advice and protocol assistance (EMA/4260/2001 Rev. 10). EMA; 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf)

по вопросам разработки ЛП и необходимых документов для маркетинговой авторизации. Рекомендации каждого ведомства могут отличаться после совместного обсуждения<sup>4</sup>.

Также с июля 2017 г. возможны и параллельные консультации ЕМА с Европейской сетью по оценке технологий здравоохранения (European Network for Health Technology Assessment, НТА)<sup>5</sup>, что позволяет разработчикам получать обратную связь от регуляторных органов и органов НТА для поддержки принятия решений на МАА и возможности возмещения затрат на новые ЛП одновременно. Консультации могут проводиться до или после выхода продукта на рынок. Эта процедура заменяет параллельную процедуру научного консультирования органами ЕМА и НТА, при которой разработчики ЛП должны обращаться в органы НТА государств — членов ЕС индивидуально. Оценка НТА затем используется для информирования о возмещении затрат на лечение и цене разрешенного ЛП на национальном уровне<sup>6</sup>.

ЕМА взимает плату за научную консультацию, которая варьирует в зависимости от объема консультации<sup>7</sup>: от 43,70 до 87,60€ (данные на 2019 г.); 75% снижение платы за научное консультирование возможно для ЛП, предназначенных для лечения орфанных заболеваний; 90% снижение пошлин предусмотрено для МСП, причем, если разрабатываемый препарат предназначен для лечения орфанного заболевания или отнесен к механизму приоритетной медицины PRIME (priority medicine), научные консультации проводятся для МСП бесплатно<sup>8</sup>.

Соблюдение научных рекомендаций увеличивает шансы на получение разрешения на маркетинговую авторизацию, но не гарантирует его.

На этапах разработки и оценки подробные рекомендации, данные разработчику ЛП, не публикуются. Однако информация становится доступной по запросу в ЕМА после того, как ЛП получает разрешение на маркетинговую авторизацию. Все отчеты по оценке ЛП, которые были завершены после 1 января 2019 г., включают резюме вопросов разработчика и ключевые элементы рекомендаций ЕМА, а также информацию о том, выполнил ли разработчик эти рекомендации в рамках отчета по оценке. Научные рекомендации также являются одним из основных источников обновления научных рекомендаций ЕМА по развитию медицины и по конкретным заболеваниям<sup>9</sup>.

Процедура научного консультирования включает 2 этапа:

- этап планирования с предварительным совещанием или без него;

- этап оценки без дискуссионного совещания (40 дней) или с дискуссионным совещанием (70 дней).

Заявитель будет проинформирован о точном сроке проведения дискуссионного совещания приблизительно за 10 рабо-

чих дней до проведения. На очное консультирование отводится 90 минут.

Важным является и тот факт, что в процедурах научных консультаций нередко участвуют пациенты. Им предлагается поделиться своим личным опытом в отношении конкретного препарата по определенному показанию. Это может помочь разработчикам ЛП и регуляторным органам понять эффективность исследуемого препарата и разработать оптимальную схему его применения, а также оценить важные аспекты терапии для самого пациента. В 2018 г. каждая пятая процедура научного консультирования включала пациентов, и члены SAWP считали, что почти в 90% случаев участие пациентов обесценивало дополнительную ценность научного консультирования. Примерно в каждом четвертом случае SAWP рекомендовала изменить план разработки ЛП с учетом рекомендаций пациентов.

### Консультирование ЕМА в рамках регистрации препаратов на основе клеток и тканей человека

Консультирование в ЕМА по разработке и регистрации препаратов на основе клеток и тканей человека осуществляет Комитет CHMP.

В ходе разработки препарата Yescarta (axicabtagene ciloleucel, КТЕ-С19), Kite Pharma, на основе химерных антигенных рецепторов для лечения рефрактерных/рецидивирующих неходжкинских лимфом (НХЛ) заявитель получил четыре научные консультации от ЕМА: 23 июля 2015 г., 17 декабря 2015 г., 23 февраля 2017 г. и 14 сентября 2017 г., которые касались аспектов качества, ДКИ и КИ по следующим вопросам<sup>10</sup>.

1. Производственный процесс, определение исходного материала, перечень исследований для выпуска препарата (конечного продукта) и включения в спецификацию, тестирование препарата на наличие репликационно-компетентного ретровируса, стратегия тестирования банков клеток, контроль стерильности, сопоставимость продуктов после изменений процесса производства, программа оценки стабильности и срока годности при хранении, валидация процесса получения ретровирусного вектора.

2. Объем программы ДКИ, учитывая отсутствие соответствующих моделей животных. Оценка инсерционного мутагенеза.

Принимая во внимание тот факт, что препарат Yescarta был ранее рассмотрен FDA и разрешен к медицинскому применению в США, а также то, что по эффективности трансдукции и производственным характеристикам (скорость роста клеток, жизнеспособность, профиль секретируемых факторов) препарат сопоставим с продуктом, разработанным ранее в Национальном институте рака (NCI, США), в ходе консультации было решено, что доклинические данные, полученные с помощью

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Parallel consultation with regulators and health technology assessment bodies. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/parallel-consultation-regulators-health-technology-assessment-bodies>

<sup>6</sup> Guidance for Parallel Consultation (EMA/410962/2017 Rev.2). EMA; 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-parallel-consultation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-parallel-consultation_en.pdf)

<sup>7</sup> Fees payable to the European Medicines Agency. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/fees-payable-european-medicines-agency>

Explanatory note on general fees payable to the European Medicines Agency (EMA/909567/2019). EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-1-april-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-1-april-2019_en.pdf)

<sup>8</sup> User guide for micro, small and medium-sized enterprises. EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/user-guide-micro-small-medium-sized-enterprises\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/user-guide-micro-small-medium-sized-enterprises_en.pdf)

<sup>9</sup> Guidance for Applicants seeking scientific advice and protocol assistance (EMA/4260/2001 Rev. 10). EMA; 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf)

How scientific advice works. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/how-scientific-advice-works>

<sup>10</sup> Assessment report. Yescarta (EMA/CHMP/481168/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf)



CD19 CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеток, изготовленных в NCI, не должны повторяться производителем Kite Pharma при условии доказательства сопоставимости продуктов и процессов производства.

Отсутствие исследований канцерогенности и генотоксичности препарата Yescarta при проведении ДКИ в ходе консультации было признано приемлемым, несмотря на существующий возможный риск трансформации, индуцированной интеграцией  $\gamma$ -ретровирусных векторов в геном Т-клеток. Кроме того, не было зарегистрировано случаев инсерционного онкогенеза в клинической практике как самого препарата, так и Т-клеток, трансдуцированных  $\gamma$ -ретровирусными векторами, кодирующими другие трансгены. Опыт, накопленный до сих пор с мышиными и человеческими Т-клетками, показывает, что трансформация Т-клеток вследствие геномной интеграции  $\gamma$ -ретровирусных векторов является очень редким событием.

3. Открытое неконтролируемое КИ I/II фазы препарата Yescarta: определение целевой популяции (для разных типов НХЛ) и наличие необеспеченной медицинской потребности (unmet medical needs) по заболеванию. Кроме того, рассматривались следующие вопросы: считаются ли частота и продолжительность ответа клинически значимыми по сравнению с историческим контролем; статистическая оценка в разных когортах агрессивных В-клеточных НХЛ; предполагаемый уровень безопасности применения препарата на основе результатов клинической программы.

4. Рандомизированное открытое основное КИ фазы III при сравнении со стандартной терапией: выбор популяции для КИ препарата Yescarta (по показанию рецидивирующая/рефрактерная диффузная В-крупноклеточная лимфома, ДВККЛ) и определение количества пациентов. Выживаемость как конечная точка, ее определение, целесообразность для демонстрации клинического преимущества в ходе второй линии терапии ДВККЛ. Ключевые вторичные конечные точки (объективная частота ответов и общая выживаемость). Репрезентативность для европейских пациентов со стандартным лечением в контрольной группе. Методика и частота визуализации и оценки опухоли. План статистического анализа для первичных и вторичных точек, включая промежуточный анализ. Сообщение о серьезных нежелательных явлениях. План мониторинга предполагаемой безопасности, включающий оценку появления репликационно-компетентного ретровируса, определение уровней цитокинов и иммуногенности [1].

При взаимодействии разработчика препарата Kymriah (tisagenlecleucel), Novartis, на основе химерных антигенных рецепторов для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с EMA было проведено 4 консультации, включая поддержку в рамках протокола: 25 апреля 2014 г., 28 апреля 2016 г., 20 июля и 14 сентября 2017 г. Консультации касались аспектов качества, ДКИ и КИ (в нормативной документации детализация содержания консультации не представлена)<sup>11</sup>.

В ходе разработки препарата Strimvelis (GSK2696273), GSK<sup>12</sup>, для лечения генетического заболевания — тяжелого комбинированного иммунодефицита, связанного с дефектом гена аденозиндеаминазы, заявитель получил пять научных консультаций от CHMP: 21 июня 2007 г., 25 сентября 2008 г.,

23 июня 2011 г., 20 февраля и 11 марта 2014 г. Рекомендации касались аспектов качества, ДКИ и КИ. В частности, в ходе научных консультаций было решено следующее.

1. Оценка риска опухолевого процесса для препарата может быть основана на клинических данных и по данным литературы для аналогичных векторов, если исследования общей токсичности не выявили образования опухоли из клеток.

2. Было признано приемлемым, что ДКИ туморогенности нецелесообразно, поскольку невозможно продемонстрировать длительное приживление трансдуцированных клеток у мышей.

3. ДКИ канцерогенности препарата Strimvelis не проводились из-за отсутствия адекватной модели животных, что приемлемо в связи с отсутствием проявления опухолевой трансформации клеток в КИ. Однако в соответствии с планом управления рисками вероятность образования опухоли будет оцениваться в ходе длительного наблюдения за КИ AD1115611 и с помощью реестра пациентов.

При разработке препарата Zynteglo (bluebird bio), предназначенного для лечения другого генетического заболевания —  $\beta$ -талассемии, заявитель получил 5 научных консультаций по разработке препарата, включая поддержку в рамках протокола: 25 апреля и 23 июля 2015 г., 16 сентября 2016 г., 21 апреля и 9 ноября 2017 г.<sup>13</sup> Поддержка в рамках протокола касалась следующих аспектов качества: производственный процесс и его влияние на результаты КИ, в частности, при изменении площадки производства и совершенствовании производственного процесса; надежность характеристик препарата и аналитических методов при выпуске, его стабильность; состав спецификации на препарат, предназначенный для КИ; передача (трансфер) технологии; состав досье для заявки на получение разрешения на маркетинговую авторизацию, сроки представления данных, квалификация центров для проведения афереза и прослеживаемость материала для производства и продукта.

В ходе разработки препарата Zynteglo было описано несколько вариантов производственного процесса и соответствующих продуктов (HGB-205, HGB-204, HGB-207 и 212). Предлагаемые производственные изменения и шаги для обеспечения репрезентативности выборки при анализе партий продукта, произведенного ранее, с продуктом, произведенным после совершенствования технологического процесса, обсуждались в ходе четырех консультаций до подачи заявки на получение разрешения на маркетинговую авторизацию. SAWP было признано, что результаты исследований достаточно наглядно демонстрируют, что технологические процессы производства и партии продукта сопоставимы. Наблюдаемые различия производственного процесса могут быть приемлемыми с точки зрения безопасности и эффективности. Неопределенность была надлежащим образом устранена заявителем в ответ на запрос.

Поддержка в рамках протокола касалась следующих перечисленных аспектов КИ препарата Zynteglo в контексте двух параллельных консультаций EMA и рекомендаций по оценке технологий (НТА).

1. Пригодность данных, полученных в ходе КИ при усовершенствовании производственного процесса для поддержки МАА, включая количество пациентов, получивших препарат, и их генотип.

<sup>11</sup> Assessment report. Kymriah (EMA/485563/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>12</sup> Assessment report. Strimvelis (EMA/CHMP/272303/2016). EMA; 2016. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/strimvelis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/strimvelis-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>13</sup> Assessment report. Zynteglo (EMA/56140/2020). EMA; 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynteglo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynteglo-epar-public-assessment-report_en.pdf)

2. Адекватность предлагаемых конечных точек.
3. Наиболее ранний момент времени для получения данных об эффективности и безопасности в поддержку получения условного разрешения на продажу.
4. Планы статистического анализа.
5. Экстраполяционные модели для прогнозирования долгосрочной эффективности, а также для включения детей в КИ.
6. Дизайн подтверждающих КИ и практический мониторинг для проведения долгосрочных исследований эффективности и безопасности.
7. Предлагаемые планы фармаконадзора и минимизации рисков.

Для препарата Zalmoxis, MolMed SpA, предназначенного для восстановления иммунной системы пациентов с лейкемией после трансплантации костного мозга, было проведено 5 научных консультаций: 19 ноября 2004 г., 7 февраля 2007 г., 22 октября 2009 г., 7 января и 17 ноября 2011 г. Рекомендации касались аспектов качества, ДКИ и КИ. В частности, при обсуждении программы ДКИ было признано приемлемым совмещение ДКИ по доказательству концепции и токсикологических исследований. Кроме того, объектом согласования в ходе консультаций был тот факт, что ДКИ *in vitro* и *in vivo* на иммунодефицитных мышях проводили с использованием генетически модифицированных клеток как на основе ретровирусного вектора SFCMM-3#35, так и оптимизированного варианта вектора, кодирующего мутантную форму гена HSV-TK herpes simplex I virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2), а также оптимизация всего процесса производства до начала фазы III КИ<sup>14</sup>.

Взаимодействие разработчика препарата Holoclar, Holostem Therapie Avanzate S.R.L, для лечения поражений роговицы, связанных с недостатком лимбальных стволовых клеток, включало 4 консультации: 25 июня и 25 сентября 2009 г., 23 июня и 5 сентября 2011 г.<sup>15</sup> Поддержка в рамках протокола касалась аспектов качества, доклинических и клинических исследований. В частности, в ходе разработки препарата была осуществлена замена некоторых видов сырья: переход от необлученных к гамма-облученным сывороткам крупного рогатого скота и введение реагентов более высокого класса чистоты, как это было предложено в ходе оказания поддержки в рамках протокола.

Кроме того, в ходе консультаций представителями SAWP было выдвинуто одно серьезное возражение в отношении клеток мышей 3Т3, используемых в качестве фидерных при производстве препарата Holoclar, поскольку было недостаточно продемонстрировано отсутствие пролиферации мышинной клеточной линии после облучения. Заявителю было предложено использовать валидированную методику для демонстрации отсутствия пролиферации клеток 3Т3 после облучения. Эта проблема была в достаточной степени решена путем валидации методики облучения, а отсутствие пролиферации облученных клеток было подтверждено несколькими способами.

В целом, что касается производства, характеристики и контроля качества, идентичности, активности, чистоты, примесей препарата Holoclar, в ходе научного консультирования были рассмотрены другие замечания, которые были в достаточной мере учтены заявителем.

При разработке препарата Alofisel, Takeda Pharma A/S, на основе мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) для лечения свищей при болезни Крона, заявитель получил 4 консультации (поддержка в рамках протокола) в 2005, 2006, 2009 и в 2011 г., которые касались качества, доклинических и клинических аспектов изучения препарата<sup>16</sup>. В ходе первых трех консультаций рассматривались аспекты качества и применение аутологичных МСК ЖТ, рекомендации 2011 г. касались уже применения аллогенных МСК ЖТ, рекомендации по качеству аллогенных МСК ЖТ были экстраполированы с ранних консультаций для аутологичных МСК ЖТ. Кроме того, были определены критические стадии производства.

В ходе ДКИ по подтверждению концепции модель анальных свищей у животных не использовалась. Это было согласовано в ходе научной консультации 2011 г., вместо этого была использована экспериментальная модель колита для оценки влияния МСК ЖТ на воспаление в кишечнике.

Также в ходе консультаций обсуждалось определение первичной конечной точки КИ препарата Alofisel: CHMP прокомментировал, что первичная конечная точка в основном КИ фазы III должна определяться в соответствии с руководством<sup>17</sup>, т.е. «полное закрытие свищей без образования новых свищей». Считалось, что оптимальная конечная точка для демонстрации ремиссии на 24 неделе будет сочетанием полного заживления (отсутствие выделений после легкого нажатия) с полным закрытием свищей на основе данных МРТ. В основном КИ первичная конечная точка эффективности не соответствует этой рекомендации и соответствует определению: «клиническое закрытие свищей более 2 см, которые были дренированы в основном, при легком нажатии — отсутствие выделений», подтвержденное МРТ-изображениями, на 24 неделе.

В ходе разработки препарата Spherox, Co.dop AG, на основе хондроцитов для лечения остеохондральных поражений коленного сустава, заявитель получил 2 научные консультации в январе и сентябре 2009 г. Рекомендации касались аспектов качества, ДКИ и КИ<sup>18</sup>. В ходе второй консультации было заявлено, что дизайн КИ в значительной степени согласуется с ранее предоставленными научными рекомендациями, в том числе по выбору активного компаратора в КИ фазы III. Однако заявителю было рекомендовано продемонстрировать зависимость дозы–ответа в КИ фазы II, учитывая отсутствие соответствующего контроля для КИ при площади поражения хряща более 4 см<sup>2</sup>, несмотря на то, что это было осложнено узким диапазоном доз, выбранных для данного исследования.

### Взаимодействие Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA, США) с разработчиками/спонсорами лекарственных препаратов

В соответствии с национальной процедурой регистрации ЛП в США первоначально подается заявка на исследование применения нового препарата (investigational new drug, IND), результаты рассмотрения которой показывают клиническую значимость нового продукта, основанные на данных о качестве

<sup>14</sup> EPAR summary for the public. Zalmoxis (EMA/454627/2016). EMA; 2016. [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/zalmoxis-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/zalmoxis-epar-summary-public_en.pdf)

<sup>15</sup> Summary of product characteristics. Holoclar (EMA/6865/2015). EMA; 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002450/WC500183404.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002450/WC500183404.pdf)

<sup>16</sup> Assessment report. Alofisel (darvadstrocel) (EMA/CHMP/64055/2018). EMA; 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alofisel-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alofisel-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>17</sup> Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease (CHMP/EWP/2284/99 Rev. 2). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf)

<sup>18</sup> Summary of product characteristics. Spherox. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spherox-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spherox-epar-product-information_en.pdf)

и ДКИ. Период времени IND — это промежуток времени, в течение которого ведется исследование нового препарата на человеческой популяции. С точки зрения FDA, фаза подачи заявки IND разработки ЛП охватывает период времени от первой заявки на разработку нового препарата (включая предварительные консультации, первичные консультации для биоаналогов или собственно подачу заявки) до подачи заявки на маркетинг. Со стороны разработчика или спонсора фаза подачи заявки IND может включать также КИ в других странах. Кроме того, при внесении нового показания применения препарата подается заявка NDA (new drug application, новое применение препарата). Для вывода препарата на рынок необходимо лицензирование препарата (biologics license applications, BLA). Заявка BLA рассматривается от 10 до 12 месяцев с момента подачи<sup>19</sup>.

Консультирование FDA осуществляется в соответствии с руководством для отрасли 2009 г.<sup>20</sup> Данное руководство содержит рекомендации для промышленности по проведению официальных встреч (консультаций) между FDA и заявителями (спонсорами), имеющими отношение к разработке ЛП, в том числе биологических (далее продукты), регулируемых Центром экспертизы и исследования лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) и Центром экспертизы и исследования биологических препаратов (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER).

В 2017 г. был выпущен проект руководства<sup>21</sup>, уточняющий предыдущее.

Консультации могут осуществляться в следующих форматах:

- очная встреча (face to face);
- телеконференция;
- видеоконференция;
- письменная консультация (written response only).

В соответствии с проектом руководства<sup>21</sup>, существует четыре типа официальных встреч (консультаций), которые происходят между заявителями и FDA: тип А, тип В, тип В (end of phase, EOP) и тип С.

Встречи типа А — это консультации, которые необходимы для продолжения разработки продукта, выбора программы новых направлений КИ или решения важной проблемы безопасности. Примеры встреч типа А включают:

- заседания по разрешению споров (в соответствии с 21 CFR 10.75, 312.48 и 314.103<sup>22</sup> и руководством<sup>23</sup>);
- обсуждение нового направления исследования препарата;
- встречи, которые запрашиваются после получения оценки специального протокола FDA;
- консультации, запрошенные в течение 3 месяцев после принятия другого регламентационного постановления FDA;
- встречи, запрошенные в течение 30 дней с момента выдачи FDA письма об отказе в подаче заявки на исследование нового ЛП (21 CFR 88.314.101(a) (3)<sup>22</sup>).

Совещания типа В проводятся в следующих случаях:

- встречи по рассмотрению проведенных предварительных исследований применения новых лекарственных средств (pre-IND);
- консультации по разрешению использования препарата в экстренных случаях;
- предварительные встречи для подачи заявки на применение нового препарата / на регистрацию нового препарата (pre-NDA/pre-BLA) (21 CFR 312.47)<sup>24</sup>;
- консультации, запрошенные через 3 или более месяцев после принятия другого регламентационного постановления FDA;
- встречи, посвященные стратегии оценки рисков и смягчения их последствий или требованиям к пострегистрационным исследованиям, которые проводятся вне контекста рассмотрения заявки на маркетинговую авторизацию;
- встречи по обсуждению общей программы развития продуктов для присвоения статуса прорывной терапии (breakthrough therapy designation). Последующие встречи по назначенным продуктам прорывной терапии будут рассматриваться либо как встречи типа В, либо, возможно, как встречи типа А, если запрос на консультацию соответствует критериям для встречи типа А.

Как правило, FDA предоставляется по одной консультации типа В перед подачей заявки IND, заявки NDA или заявки BLA. Исключением являются препараты, получившие статус прорывной терапии, количество консультаций может быть больше.

К консультациям типа В (end-of-phase, EOP) относятся:

- определенные встречи в конце фазы I КИ (например, для продуктов, которые будут рассматриваться для регистрации в соответствии с 21 CFR часть 312, подраздел Е, или 21 CFR часть 314, подраздел Н, или аналогичные продукты<sup>25</sup>);
- встречи в конце фазы II или перед фазой III КИ (21 CFR 312.47)<sup>26</sup>).

Консультации типа С посвящены разработке и обзору продукта, включая совещания для содействия ранним консультациям по использованию биомаркера в качестве новой суррогатной конечной точки, которая ранее никогда не использовалась в качестве основной для утверждения продукта по данному показанию.

Сроки принятия решения о проведении консультаций, предоставления пакета документов определяются типом консультаций (табл. 1)<sup>27</sup>.

Запрос о проведении консультации может быть отклонен, например, потому что ее проведение является преждевременным на данном этапе разработки продукта или представленный пакет документов не обеспечивает возможность обсуждения поставленных вопросов.

<sup>19</sup> Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development Guidance for Industry and Review Staff Good Review Practice. FDA; 2017. <https://www.fda.gov/media/94850/download>

<sup>20</sup> Guidance for Industry Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants. FDA; 2009. <https://www.fda.gov/media/72253/download>

<sup>21</sup> Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Guidance for Industry (Draft). FDA; 2017. <https://www.fda.gov/media/109951/download>

<sup>22</sup> Code of Federal Regulations Title 21. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm>

<sup>23</sup> Formal Dispute Resolution: Sponsor Appeals Above the Division Level. Guidance for Industry and Review Staff. <https://www.fda.gov/media/126910/download>

<sup>24</sup> Code of Federal Regulations. 21 CFR 312.47 Meetings. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=312.47>

<sup>25</sup> Code of Federal Regulations. 21 CFR.312 Investigational new drug application. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312>

Code of Federal Regulations. 21 CFR.314 Applications for FDA approval to market a new drug. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=314>

<sup>26</sup> Code of Federal Regulations. 21 CFR 312.47. Meetings. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=312.47>

<sup>27</sup> Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Guidance for Industry (Draft). FDA; 2017. <https://www.fda.gov/media/109951/download>

**Таблица 1.** Типы консультаций при взаимодействии FDA с заявителями/спонсорами<sup>28</sup>  
**Table 1.** Types of FDA meetings with applicants/sponsors<sup>28</sup>

| Описание процедуры<br>Description of the procedure   | Тип консультации<br>Type of meeting   |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
|  | A   | B  | B (EOP)  | C  |
| Срок ответа на запрос о проведении/непроведении встречи (календарные дни с момента поступления запроса)<br>Response timelines for meeting requests/meeting cancellation requests (calendar days from receipt of the request) | 14  | 21   | 14   | 21   |
| Предоставление пакета документов для проведения консультации<br>Requester meeting package timelines  | В момент подачи запроса<br>At the time of the meeting request   | Не позднее чем за 30 дней до проведения консультации<br>No later than 30 days before the scheduled date of the meeting | Не позднее чем за 50 дней до проведения консультации<br>No later than 50 days before the scheduled date of the meeting | Не позднее чем за 47 дней до проведения консультации <sup>a</sup><br>No later than 47 days before the scheduled date of the meeting <sup>a</sup> |
| Предварительные ответы FDA на запросы (если применимо)<br>Preliminary FDA responses to requests (if applicable)  | Не позднее чем за 2 дня до проведения консультации<br>No later than 2 days before the scheduled date of the meeting |  | Не позднее чем за 5 дней до проведения консультации<br>No later than 5 days before the scheduled date of the meeting   |  |
| Срок предоставления консультации (календарные дни с момента поступления запроса)<br>Meeting scheduling time frames (calendar days from receipt of the meeting request)   | 30  | 60   | 70   | 75   |
| Предоставление протокола (если применимо)<br>Provision of the meeting minutes (if applicable)  | 30 дней после консультации<br>within 30 calendar days after the meeting   |  |  |  |

<sup>a</sup> Для совещаний типа С, которые запрашиваются в качестве ранних консультаций по использованию новой суррогатной конечной точки, которая будет использоваться в качестве основной для утверждения препарата по данному показанию, пакет документов должен быть представлен во время запроса на проведение консультации.

<sup>a</sup> For Type C meetings that are requested as early consultations on the use of a new surrogate endpoint to be used as the primary basis for product approval in a proposed context of use, the meeting package is due at the time of the meeting request.

Причинами изменения дат встреч (сроков проведения консультации в соответствии с таблицей 1) могут быть:

- информация из представленного пакета документов недостаточна для проведения консультации и требуются дополнительные сведения;
- недостаточно времени для рассмотрения представленных материалов;
- задержка в предоставлении документов заявителем/спонсором;
- в случаях, когда требуется присутствие других подразделений FDA (не CDER или CBER), например юристов, но первоначально этого не было отражено в запросе на консультацию.

Консультация (встреча) может быть отменена в следующих случаях:

- пакет документов не представлен в сроки, указанные в таблице 1, или его содержание не позволяет провести консультацию по поставленным вопросам;
- если заявитель удовлетворен предварительным ответом CBER, он может запросить отмены очной встречи, однако она может быть отменена на усмотрение CBER, так как иногда вопросы остаются у регуляторного органа (например, связанные с определением дозы, популяции пациентов, с особым рассмотрением безопасности).

### Консультирование FDA в рамках регистрации препаратов на основе жизнеспособных клеток человека

При рассмотрении заявки на препарат Kymriah (tisagenlecleucel), Novartis, на регистрацию BLA (была подана в феврале 2017 г. и установлено рассмотрение материалов в течение 8 месяцев — ускоренное в связи с присвоенным статусом препарата прорывной терапии) по показанию ОЛЛ, заседание Консультативного комитета по онкологическим препаратам (Oncology Drugs Advisory Committee, ODAC) состоялось 12 июля 2017 г. для предоставления рекомендаций FDA относительно качества и безопасности продукции, клинической безопасности и в целом оценки рисков и пользы применения Kymriah, были приняты следующие решения<sup>29</sup>.

1. Комитет ODAC согласился с тем, что меры по снижению риска, предусмотренные в КИ В2202 (Eliana<sup>30</sup>), были достаточными. Также было признано, что инсерционный мутагенез является потенциальным риском применения препарата, однако озабоченности по поводу отсутствия результатов тестирования на предмет появления репликационно-компетентного ретровируса выражено не было.

2. Комитет ODAC одобрил 15-летний срок запланированных пострегистрационных КИ В2401.

<sup>28</sup> Там же.

<sup>29</sup> Summary Basis for Regulatory Action. Kymriah. <https://www.fda.gov/media/107962/download>

<sup>30</sup> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849?term=NCT02435849&draw=2&rank=1>



3. Профиль отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата был признан приемлемым (10 из 10 членов ODAC проголосовали положительно).

Переговоры между FDA и заявителем относительно продолжительности ответа, необходимого для установления эффективности препарата Kymriah для лечения ДВКЛП, проходили в виде нескольких телекоммуникационных консультаций<sup>31</sup>: на предварительном заседании по рассмотрению заявки BLA 4 августа 2017 г. заявитель предложил провести оценку эффективности на основе промежуточного анализа данных 81 пациента на 8 марта 2017 г. Используя этот график, заявитель сможет представить полный 3-месячный ответ и последующие данные по всем пациентам (81), но только 46 из них завершили бы 6-месячное наблюдение. Рецензенты КИ FDA указали, что такой продолжительности последующих мероприятий будет недостаточно для демонстрации долговременного эффекта, после чего заявитель предложил дополнить их первоначальное представление 30-дневным сроком действия и обновленными данными безопасности (с датой анализа данных на 6 сентября 2017 г.) и окончательным обновлением данных по безопасности на 120-й день для 92 пациентов. Этот график предусматривает 9-месячные оценки для всех пациентов из КИ.

При взаимодействии с FDA по препарату Yescarta (axicabtagene ciloleucel, KTE-C19), Kite Pharma, в октябре 2016 г. перед подачей заявки на регистрацию была проведена консультация типа В, в ходе которой эксперты FDA указали о преждевременности предоставления заявки BLA, так как период наблюдения за пациентами в КИ ZUMA-1<sup>32</sup> составлял менее 6 месяцев, а также количество пациентов было меньше, чем предварительно определенное количество испытуемых в первичном анализе<sup>33</sup>. FDA запросило данные о продолжительности ответа после 6 месяцев наблюдения для всех пациентов, получивших препарат. FDA согласилось на поэтапное предоставление данных: первый модуль был представлен 2 декабря 2016 г., а заключительные модули — 31 марта 2017 г. После подачи заявки BLA телеконференция была проведена 31 мая 2017 г. по вопросу адекватного наблюдения за эффективностью применения препарата в клинической практике.

Летом 2020 г. FDA был разрешен к медицинскому применению третий в мире препарат на основе химерных антигенных рецепторов — Tecartus (brexucabtagene autoleucel, Kite Pharma), предназначенный для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной мантийноклеточной лимфомой. Учитывая, что препарат Tecartus аналогичен ранее одобренному препарату Yescarta, вопросов по выводу его на рынок у заявителя не возникло. Однако были проведены две встречи типа В: в апреле 2019 г. обсуждался формат и содержание BLA, а в ноябре 2019 г. состоялось предварительное совещание непосредственно перед подачей заявки на маркетинг BLA<sup>34</sup>.

Очная консультация при регистрации препарата Gintuit (Organogenesis Inc.) на основе кератиноцитов и фибробластов для восстановления слизистой оболочки полости рта была проведена FDA 17 ноября 2011 г.<sup>35</sup> Обсуждаемые темы включали сопоставимость банков клеток, активность продукта,

клиническую эффективность и безопасность Gintuit, а также отчет, описывающий показания и предполагаемую популяцию пациентов.

1. Было отмечено, что заявитель не представил никаких данных, подтверждающих эквивалентность между банками клеток, поэтому и отсутствует корреляция между несколькими клеточными банками и активностью материала. Было рекомендовано расширить перечень определяемых биологических характеристик (например, количество экспрессируемых цитокинов) для поддержания эквивалентной активности продуктов из разных партий.

2. В ходе консультации было сделано заключение о недостаточности проведения гистологического анализа препарата для подтверждения активности. Гистологический анализ подходит для демонстрации структурной целостности продукта, но не подтверждает его биологическую активность. Было рекомендовано для определения активности включить исследование по определению уровней продукции цитокинов.

3. Клинические аспекты включали клиническую эффективность, показания к применению, популяцию пациентов и безопасность препарата Gintuit для применения в стоматологии. Члены консультационной группы согласились с тем, что данный продукт является эффективным, поскольку он удовлетворяет следующим требованиям: первичная точка эффективности — уменьшение зоны ороговения тканей, а также вторичные конечные точки, включая подбор цвета, подбор текстуры, предпочтения пациента и отсутствие ороговевшей ткани размером более 1 мм.

Что касается безопасности препарата Gintuit, то некоторые члены консультационной группы полагали, что могут возникнуть вопросы, связанные с возможными воспалительными и иммунными реакциями, а также существует риск развития опухоли в полости рта. Поэтому было рекомендовано наблюдение за пациентами в течение более чем 6 месяцев для оценки риска развития воспаления и онкогенеза.

4. Дополнительно обсуждались клинические аспекты относительно подходящей популяции пациентов. Некоторые члены комитета заявили, что продукт после регистрации может быть использован у детей и рекомендовали препарат для проведения КИ у детей с последующим наблюдением за безопасностью более 6 месяцев.

#### Научное консультирование экспертным учреждением по вопросам разработки, проведения доклинических и клинических исследований инновационных препаратов для медицинского применения в Российской Федерации

В Российской Федерации новым является механизм консультирования экспертным учреждением по вопросам государственной регистрации, проведения ДКИ, КИ, биомедицинской экспертизы БМКП. Для лекарственных средств в национальном законодательстве подобного механизма не существовало и стало возможным только с появлением законодательства Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

<sup>31</sup> Summary Basis for Regulatory Action Template. Kymriah. <https://www.fda.gov/media/113215/download>

<sup>32</sup> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216?term=Zuma+1&draw=2&rank=1>

<sup>33</sup> Summary Basis for Regulatory Action. Yescarta. <https://www.fda.gov/media/108788/download>

<sup>34</sup> Summary Basis for Regulatory Action. Tecartus. <https://www.fda.gov/media/141093/download>

<sup>35</sup> Summary Basis for Regulatory Action. Gintuit. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723023240/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM297753.pdf>

В рамках ЕАЭС согласно статье 26 Решения № 78<sup>36</sup> уполномоченные органы или экспертные организации государств-членов вправе по запросу заявителя проводить научные и предрегистрационные консультации в соответствии с законодательством государств-членов. Консультации проводятся до подачи заявления на регистрацию ЛП по вопросам, связанным с проведением аналитических испытаний, ДКИ и КИ, аспектам процедуры регистрации, формата подачи заявления и регистрационного досье, по вопросам предоставления образцов ЛП, стандартных образцов и других материалов, необходимых для проведения лабораторной экспертизы качества, и по другим вопросам. В настоящее время отдельного нормативно-правового акта ЕАЭС по механизму консультирования пока не принято.

Национальным законодательством в области БМКП (180-ФЗ)<sup>37</sup> предусмотрена возможность взаимодействия заявителя с Минздравом России и экспертным учреждением по вопросам государственной регистрации БМКП. Приказ Минздрава России от 28.02.2017 № 80н<sup>38</sup> о порядке дачи разъяснений положений документации предполагает разъяснение положений 180-ФЗ, постановлений Правительства и нормативно-правовых актов, обеспечивающих реализацию 180-ФЗ через обращение в Минздрав России.

Возможно проведение консультирования экспертным учреждением по вопросам государственной регистрации, биомедицинской экспертизы, проведения ДКИ и КИ БМКП<sup>39</sup>, в том числе и очных консультаций<sup>40</sup>.

Порядок консультирования следующий:

- обращение осуществляется через официальный письменный запрос на консультирование в экспертное учреждение на имя генерального директора;

- запрос рассматривается и направляется ответ в течение не более 10 рабочих дней;

- необходимо обратить внимание, что очное консультирование может осуществляться только после письменного ответа экспертного учреждения при повторном запросе (на очное консультирование) заявителя. После получения такого запроса происходит согласование между экспертным учреждением и заявителем даты проведения очного консультирования. Консультирование проводится на базе экспертного учреждения и фиксируется посредством аудио- или видеозаписи<sup>41</sup>;

- информация о содержании запросов ежеквартально размещается на официальном сайте экспертного учреждения с соблюдением ограничений, установленных законодательством Российской Федерации о персональных данных, коммерческой, государственной и иной охраняемой законом тайне.

За 2 года (2018–2020 гг.) в экспертное учреждение поступило 18 запросов о консультировании (8 через профильный Департамент Минздрава России), проведено 9 письменных консультаций и 1 очная.

Все запросы касались экспертизы, проведения ДКИ и КИ конкретных типов БМКП, в частности: состава документов

для проведения биомедицинской экспертизы, рекомендаций для написания нормативной документации на БМКП, экспертизы качества в месте производства, проведения исследований специфического действия, выбора моделей животных для токсикологических исследований, продолжительности исследований онкогенности, выбора способов введения, объема международных многоцентровых КИ. В настоящее время наиболее часто задаваемые вопросы с ответами экспертного учреждения размещены на официальном сайте экспертного учреждения<sup>40</sup>.

## Заключение

Таким образом, практика консультирования EMA и FDA за последние 20 лет показывает, что наибольшее количество консультаций (в среднем 4–6) было проведено для препаратов на основе жизнеспособных клеток человека, предназначенных для лечения заболеваний (генетических, онкологических), содержащих генетически модифицированные клетки, и отнесенных к необеспеченным медицинским потребностям (в том числе в США — препаратов, имеющих статус препаратов прорывной терапии, в ЕС — препаратов, имеющих статус PRIME). Наиболее часто рассматриваемые вопросы преимущественно касались состава спецификации на готовый препарат, объема ДКИ, различных аспектов оценки эффективности и безопасности препаратов, количества пациентов, конечных точек эффективности в КИ (часто — продолжительности наблюдения), оценки появления репликационно-компетентных ретровирусов. Кроме того, необходимо отметить, что в США консультирование преимущественно проводилось уже в период рассмотрения заявки на регистрацию, тогда как в ЕС консультации проходили с ранних этапов разработки и перерывы между ними для одного препарата могли составлять до нескольких лет.

Регламентируемые национальными нормативными актами процедуры консультирования похожи в EMA и FDA. Значительные преференции по оплате консультаций предоставляются в EMA: если разрабатываемому препарату присвоен статус PRIME или он предназначен для лечения орфанного заболевания, то для заявителя консультации проводятся с 75% скидкой, также имеются льготы по оплате для МСП.

В России для экспертного учреждения механизм научного консультирования в области БМКП и по правилам ЕАЭС является новым, что объясняет отсутствие опыта его проведения, сравнимого с опытом регуляторных органов ЕС и США. Необходимо обратить внимание, что срок предоставления консультаций по национальной процедуре для БМКП значительно меньше по сравнению с таковым EMA и FDA.

Изученный опыт научного консультирования EMA и FDA (в том числе применительно к разрешенным к медицинскому применению препаратам на основе клеток и тканей человека — аналогов БМКП) может быть использован в России в практике консультирования экспертного учреждения.

<sup>36</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>37</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

<sup>38</sup> Приказ Минздрава России от 28.02.2017 № 80н «Об утверждении Порядка дачи разъяснений положений документации, связанной с государственной регистрацией, а также с доклиническими и клиническими исследованиями биомедицинских клеточных продуктов».

<sup>39</sup> Приказ Минздрава России от 23.08.2017 № 542н «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».

<sup>40</sup> Приказ Минздрава России от 07.12.2018 № 855н «О внесении изменений в порядок 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, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 августа 2017 г. № 542н».

<sup>41</sup> [https://www.regmed.ru/content/page/EXPERTISE\\_BCP\\_FAQS](https://www.regmed.ru/content/page/EXPERTISE_BCP_FAQS)

**Вклад авторов.** *Е. В. Мельникова* — идея, концепция и дизайн исследования, анализ и обобщение результатов исследования по научным консультациям, проводимым ЕМА и FDA, по зарегистрированным за рубежом препаратам на основе жизнеспособных клеток человека; *О. В. Меркулова* — анализ и обобщение данных, изложенных в нормативных документах Российской Федерации, написание, доработка текста; *В. А. Меркулов* — интерпретация результатов исследования, окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

**Authors' contributions.** *Ekaterina V. Melnikova*—elaboration of the study idea, concept, and design, analysis and preparation of the summary of the study results on scientific advice provided by the EMA and FDA for human viable cell-based products authorised in the foreign markets; *Olga V. Merkulova*—analysis and consolidation of data from Russian regulatory documents, writing and revision of the text; *Vadim A. Merkulov*—interpretation of the study results, final approval of the paper for publication.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Конфликт интересов.** В. А. Меркулов является главным редактором журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

## Об авторах / Authors

**Мельникова Екатерина Валерьевна**, канд. биол. наук. *Ekaterina V. Melnikova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

**Меркулова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук. *Olga V. Merkulova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7013-0394>

**Меркулов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Поступила 13.01.2021

После доработки 09.03.2021

Принята к публикации 03.09.2021

**Conflict of interest.** Vadim A. Merkulov is the Editor-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

## Литература/References

1. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Curr Opin Biotechnol.* 2018;53:164–81. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.01.025>
2. Ferrua F, Aiuti A. Twenty-five years of gene therapy for ADA-SCID: from bubble babies to an approved drug. *Hum Gene Ther.* 2017;28(11):972–81. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.175>
3. Alessandrini M, Krause K-H, Speck RF, Pepper MS. Transplantation of gene-modified haematopoietic stem cells: application and clinical consideration. *S Afr Med J.* 2019;109(8b):64–9. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.013910>
4. Li Y, Huo Y, Yu L, Wang J. Quality control and nonclinical research on CAR-T cell products: general principles and key issues. *Engineering.* 2019;5(1):122–31. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.12.003>
5. Pellegrini G, Ardigò D, Milazzo G, Iotti G, Guatelli P, Pelosi D, et al. Navigating market authorization: the path holoclar took to become the first stem cell product approved in the European Union. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(1):146–54. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0003>
6. Yu TTL, Gupta P, Ronfard V, Vertès AA, Bayon Y. Recent progress in European advanced therapy medicinal products and beyond. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018;21(6):130. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00130>
7. Jeng Ting DS, Peh G, Adnan K, Mehta J. Translational and regulatory challenges of corneal endothelial cell therapy: a global perspective. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020; Jan 11. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0319>

Received 13 January 2021

Revised 9 March 2021

Accepted 3 September 2021