

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
20 березня 2024 року № 480



## НАСТАНОВА

---

СТ-Н МОЗУ 42 – 9.0:2024

# ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

*Видання офіційне*

Київ  
Міністерство охорони здоров'я України  
2024

## ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **Т. Герасимчук**, канд. фарм. наук; **Л. Комар**, канд. фарм. наук.

- 2 РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.03.2024 року № 480

- 3 Ця настанова відповідає документам ВООЗ, Європейської Комісії (European Commission) та керівництву FDA:

EMA/CAT/600280/2010 rev.1 Committee for Advanced Therapies (CAT) Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (Роздум про класифікацію лікарських засобів прогресивної терапії, 2010) [34];

World Health Organization 2023 Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products (Міркування щодо розробки нормативної бази для клітин і тканин людини та для лікарських засобів передової терапії, 2023) [35];

WHO/CGTPs/DRAFT/16 December 2021 WHO considerations on Regulatory Convergence of Cell and Gene Therapy Products (Міркування щодо регуляторної конвергенції продуктів клітинної та генної терапії, 2021) [36];

Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research Center for Devices and Radiological Health Office of Combination Products Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products July 2020: Minimal Manipulation and Homologous Use (Міркування щодо людських клітин, тканин і продуктів на основі клітин і тканин: мінімальні маніпуляції та гомологічне використання, 2021) [37].

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 УВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Міністерство охорони здоров'я України, 2024  
Державний експертний центр МОЗ України, 2024

## ЗМІСТ

	Стор.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	11
Терміни та визначення понять	11
Нормативні посилання	13
Познаки та скорочення	16
Класифікація лікарських засобів передової терапії	19
1. Резюме	19
2. Галузь застосування	20
3. Обговорення	21
3.1. Правові основи класифікації ЛЗПТ	21
3.1.1. Лікарський засіб для генної терапії	21
3.1.2. Лікарський засіб соматичної клітинної терапії	22
3.1.3. Продукти тканинної інженерії	23
3.1.4. Комбіновані лікарські засоби передової терапії	23
3.1.5. Додаткові правові роз'яснення в Регламенті (ЄС) № 1394/2007	24
3.2. Наукові принципи класифікації ЛЗПТ	25
3.2.1. Визначення клітини, життєздатної клітини та тканини для цілей класифікації	25
3.2.2. Заявлений спосіб дії (MoA)	26
3.2.3. Критерії GTMP	26
3.2.4. Критерії для лікарських засобів соматичної клітинної терапії (sCTMP) і продуктів тканинної інженерії (TEP)	30
3.2.5. Критерії комбінованих ЛЗПТ	36
3.3. Складно класифіковані випадки, які знаходяться на межі визначень	37
3.3.1. ЛЗПТ проти методів лікування шляхом трансплантації/переливання	37
3.3.2. Класифікація генетично модифікованих бактерій як лікарських засобів генної терапії	39
3.3.3. Лікарський засіб для генної терапії проти лікарського засобу для клітинної терапії	39
3.3.4. Комбіновані ЛЗПТ проти некомбінованих ЛЗПТ	40
ДОДАТОК А: Міркування щодо розробки нормативної бази для клітин і тканин людини та для лікарських засобів передової терапії	42
ДОДАТОК Б: Міркування щодо регуляторної конвергенції продуктів клітинної та генної терапії	60
ДОДАТОК В: Міркування щодо людських клітин, тканин і продуктів на основі клітин і тканин: мінімальні маніпуляції та гомологічне використання	73
БІБЛІОГРАФІЯ	100

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Новий науковий прогрес у клітинній і молекулярній біотехнології призвів до розвитку передових методів лікування, таких як генна терапія, соматична клітинна терапія та тканинна інженерія. Лікарські засоби передової терапії (ЛЗПТ) представляють собою нову категорію ліків із широким терапевтичним потенціалом для лікування різних типів захворювань, таких як рак, нейродегенеративні та серцево-судинні захворювання. ЛЗПТ мають потенціал революціонізувати спосіб лікування хвороб і змінити життя пацієнтів. Багато з цих продуктів призначають як разове одноразове лікування, яке забезпечує довічні переваги для пацієнтів. Вони можуть запропонувати значну економію для Національної служби охорони здоров'я, зменшивши або усунувши потребу в комплексному або довгостроковому догляді для деяких пацієнтів.

У жовтні 2017 року Європейська комісія та ЕМА опублікували спільний план дій щодо ЛЗПТ, метою якого є оптимізація процедур. Через новизну, складність і технічну специфіку ЛЗПТ можуть виникнути питання щодо меж віднесення ЛЗПТ до того чи іншого підкласу.

Для сприяння нормативному зближенню визначень та підвищення безпеки пацієнтів, які отримують продукти клітин і тканин людини (НСТ) або ЛЗПТ, ВООЗ також розробив Рекомендації щодо класифікації ЛЗПТ та НСТ, що включені в додаток до Настанови, які базуються на надійних наукових та етичних принципах і включають вимогу щодо всебічної оцінки ризиків і переваг, які застосовуються до різних категорій НСТ та ЛЗПТ.

Метою Настанови є представлення узагальненої, заснованої на класифікаціях ЕМА, FDA WHO інформації щодо ЛЗПТ та НСТ; надання вказівок щодо визначень ЛЗПТ та НСТ; а також тлумачення ключових концепцій класифікацій лікарських засобів генної соматичної клітинної терапії та тканинної інженерії і комбінованих лікарських засобів прогресивної терапії.

Ця настанова розроблена на підставі керівництв, що визначають особливості віднесення лікарського засобу до класу ЛЗПТ генної терапії, соматичної клітинної терапії, тканинної інженерії або комбінованого ЛЗПТ:

EMA/CAT/600280/2010 rev.1 Committee for Advanced Therapies (CAT) Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (Роздум про класифікацію лікарських засобів прогресивної терапії) [34];

World Health Organization 20–24 March 2023 Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products (Міркування щодо розробки нормативної бази для клітин і тканин людини та для лікарських засобів передової терапії)[35];

World Health Organization WHO/CGTPs/DRAFT/16 December 2021 Considerations on Regulatory Convergence of Cell and Gene Therapy Products (Розгляд регуляторної конвергенції продуктів клітинної та генної терапії)[36];

Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research Center for Devices and Radiological Health Office of Combination Products (Департамент охорони здоров'я та соціальних служб США Центр оцінки біологічних препаратів і дослідницький центр пристроїв і Управління радіологічної охорони здоров'я комбінованих продуктів, Регуляторні міркування щодо людських клітин, тканин і клітинних і тканинних продуктів: Мінімальні маніпуляції та гомологічні вказівки для працівників промисловості та харчових продуктів і медикаментів) [37].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України. Ця настанова буде переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до вище перерахованих Керівництв.

Настанова містить положення, що відповідають законодавству України: статтям 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби» [1], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року

за № 1010/17026 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 р. № 523) [4], Настанові з належної лабораторної практики [3], Настанові з належної виробничої практики [5, 6] та Настанові з належної клінічної практики [7].

До цієї настанови внесено окремі зміни, зумовлені правовими положеннями і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [9];
- додатково введено такі структурні елементи настанови як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [10] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [9]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;
- основні положення викладено у розділі «Класифікація лікарських засобів передової терапії»; при цьому кожен структурний елемент у даній настанові відповідає такому у керівництві: ЕМА/САН/600280/2010 rev.1 [34];
- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;
- у розділі «Терміни та визначення понять» додатково наведено перелік визначень, що згадуються у даній настанові;
- у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у даній настанові;

- перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Позначки та скорочення»;
- у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено словом «державна реєстрація»;
- у цій настанові словосполучення «медичний пристрій» замінено визначенням «медичний виріб»;
- у цій настанові словосполучення «трансплантація/переливання» замінено на визначення «методи лікування шляхом трансплантації/переливання»;
- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови, наприклад, перенесені таблиці та схеми з додатків («Appendix 1, 2») у зміст основного тексту, та відповідно перейменовані на «Таблиця 1», «Схема 2»;
- додатково до посилань на керівництва ІСН та ЕМА зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідних керівництв у ЄС та інших країнах ІСН та США, з якими гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених фармацевтичним законодавством України. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова носить рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню документації з якості

досліджуваних лікарських засобів, прискоренню впровадження у медичну практику нових лікарських засобів.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з ліків (EMA). Вказаний підхід відповідає позиції ВТО щодо застосування стандартів.



# НАСТАНОВА

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Класифікація лікарських засобів передової терапії

## MEDICINAL PRODUCTS

### Classification of drugs of advanced therapy

Чинна від 20 березня 2024 року

#### СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає наукові рекомендації з метою визначення того, чи підпадає вказаний продукт, заснований на генах, клітинах або тканинах, науковим критеріям, які визначають ЛЗПТ.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організації), які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заявок на проведення клінічних випробувань/досліджень ЛЗПТ на території України незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу матеріалів клінічних випробувань/досліджень, а також для аудиторів та інспекторів, які проводять аудит клінічного випробування/дослідження ЛЗПТ, також для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну.

Ця настанова застосовується разом із положеннями Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики, затвердженого наказом міністерства охорони здоров'я України України від 23 вересня 2009 року № 690 зі змінами, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 р. № 523).

## ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Наведені нижче визначення застосовуються до термінів, які використовуються в цьому документі. Ці терміни можуть мати різні значення в інших контекстах або в інших міжнародних чи регіональних нормативних актах. У цьому документі, якщо не вказано інше, термін «клітини» стосується людських клітин, за винятком без'ядерних клітин, таких як еритроцити та тромбоцити.

**Алогенні:** це клітини та тканини, пожертвовані однією людиною та використані для лікування захворювання іншої людини.

**Аутологічні:** це клітини та тканини, взяті з них і використані для лікування станів тієї самої особи.

**Ксеногенні:** це клітини, тканини або органи, що походять від одного виду і введені особині іншого виду.

**Аутологічний клітинний продукт** виготовляється з власних клітин пацієнтів.

**Алогенний клітинний продукт** виготовляється з клітин, отриманих із добровільних пожертвувань, часто від здорових людей для лікування або профілактики захворювань людини або фізіологічних станів.

**Гомологічне використання** (однакова основна функція/функції): концепція того, що основні функції клітин або тканин у реципієнта однакові або дуже подібні до їхніх функцій у донора. Наприклад, вливання клітин кісткового мозку для відновлення кровотворення вважатиметься гомологічним використанням, тоді як використання моноклеарних клітин кісткового мозку для лікування травми спинного мозку, серцевої недостатності або остеоартриту вважатиметься негомологічним використанням. Кістковий трансплантат від трупного донора, який використовується для заміни кістки в реципієнта, вважатиметься гомологічним використанням.

**Комбіновані ЛЗПТ** – це продукти клітинної або генної терапії або продукти тканинної інженерії, які включають медичний(і) виріб(вироби), каркас або матрицю як невід'ємну частину виробу, де виріб або додаткова підтримувальна конструкція відіграє роль/функцію в загальній дії продукту та не призначені для видалення, а є невід'ємною частиною продукту.

**Критичний атрибут якості (CQA):** будь-яка фізична, хімічна, біологічна та/або мікробіологічна властивість та/або характеристика лікарського засобу, яка має бути у відповідних межах, діапазоні чи розподілі для забезпечення бажаної якості продукту.

**Лікарський засіб передової терапії (ЛЗПТ):** будь-який продукт клітинної або генної терапії або продукт тканинної інженерії, який зазнав суттєвих маніпуляцій та/або виконує інші функції у реципієнта, ніж у донора. ЛЗПТ зазвичай виробляють із генетично модифікованих та/або істотно маніпульованих соматичних клітин або тканин. ЛЗПТ також включають нуклеїнові кислоти, вірусні та невірусні вектори, рекомбінантні бактеріальні клітини та рекомбінантні онколітичні віруси. Ксеногенні клітини та тканини включені у визначення ЛЗПТ, але не входять до сфери застосування цього документа через складність їх застосування.

**Людські клітини та тканини для медичного використання (НСТ):** людські клітини та тканини, які зазнали мінімальних маніпуляцій і які можуть бути використані для забезпечення тих самих основних функцій у реципієнта, що й у донора.

**Мінімальна маніпуляція** — це концепція, згідно з якою клітинний або тканинний продукт не піддається обробці, окрім певних рудиментарних етапів, які не змінюють характеристики, функціональність або профіль ризику продукту. Прийнятні етапи обробки клітин або тканин можуть включати визначення розміру, промивання такими розчинами як фізіологічний розчин (наприклад, промивання зібраної тканини у звичайному фізіологічному розчині для видалення сміття із зібраного матеріалу перед зберіганням буде мінімальною маніпуляцією), різання, подрібнення, центрифугування, обробку антибіотиками, стерилізацію/опромінення, відділення або видалення клітин, ліофілізацію, сублімаційне сушіння, суспендування клітин, концентрацію, фільтрацію та/або кріоконсервацію, вітрифікацію, ферментативне розщеплення та коротку інкубацію клітин, якщо вони не включають поділ клітин або зміну відповідних біологічних властивостей клітин.

**Продукт генної терапії in vivo:** продукт генної терапії, що вводиться безпосередньо реципієнту.

**Продукт генної терапії:** лікарський засіб, що містить нуклеїнові кислоти (наприклад, плазмід, мРНК або ДНК), які призначені для регулювання, відновлення, заміни, додавання або видалення генетичної послідовності. Передбачуваний терапевтичний ефект залежить від використовуваного кодованого гена. Продукти генної терапії включають елементи, що містять невірусні вектори (наприклад, ліпідні наночастинки) або вірусні вектори, які використовуються in vivo, а також клітини, які були модифіковані цими типами векторів ex vivo. Вони можуть містити плазмід, мРНК або ДНК, які можна використовувати in vivo або ex vivo, а також можуть включати онколітичні віруси, які генетично не модифіковані для експресії трансгену. Відповідно до цього визначення, відредаговані гени вважаються продуктами генної терапії. Вірусні продукти для інфекційних захворювань виключені та не вважаються продуктами генної терапії. Відповідно, вакцини призначені для виклику імунної відповіді для запобігання інфекційним захворюванням (наприклад, мРНК, плазмідна ДНК або вірусно-векторні вакцини) виключені з цього визначення і не вважаються продуктами генної терапії в рамках визначення ЛЗПТ.

**Продукт клітинної терапії:** продукт, що складається з ядерних клітин людини, призначений для заміни або відновлення та/або для лікування або профілактики захворювань людини або фізіологічних станів за допомогою фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії його клітин або тканин.

**Продукт тканинної інженерії:** лікарський засіб, що складається з життєздатних клітин людини або тварини з ядром, які суттєво маніпулювали та/або використовували негомологічним способом і призначені для відновлення, заміни або регенерації тканин. Деякі продукти тканинної інженерії можуть включати медичні пристрої та/або природні чи штучні каркаси, такі як позаклітинні матричні білки.

**Регуляторна гармонізація:** процес, за допомогою якого технічні керівні документи розроблено для досягнення єдиних нормативних вимог між юрисдикціями-учасниками.

**Регуляторна залежність:** дія, за якою регуляторний орган в одній юрисдикції може брати до уваги та надавати значну вагу – тобто повністю або частково покладатися на оцінки, виконані іншим регулятивним органом або довіреною установою для досягнення власного рішення. Довіряючий орган залишається відповідальним і підзвітним за прийняті рішення, навіть якщо він покладається на рішення та інформацію інших.

**Регуляторна конвергенція:** добровільне узгодження регулятивних підходів і вимог у країнах і регіонах, які можуть включати поступове впровадження міжнародних технічних керівних документів та стандартів, а також міжнародно визнаних наукових принципів, практик та процедур.

Нормативно-правова база: збірники законів, постанови, інструкції та інші регуляторні інструменти, за допомогою яких уряд регулює дослідження НСТ та ЛЗПТ розробку, виробництво, клінічну оцінку, маркетинг, просування та моніторинг постринкової безпеки, а також донорство людських клітин і тканин, отримання, тестування, обробку, збереження, зберігання, розповсюдження, клінічне використання, відстеження та біонагляд.

**Редагування генів:** метод, який дозволяє додавати, видаляти або змінювати генетичний матеріал у геномі відповідно до послідовності. Наразі найчастіше використовувані підходи базуються на нуклеазах цинкового пальця (ZFN), ефекторних нуклеазах, подібних до активатора транскрипції (TALEN) або кластеризованих регулярно вкраплених коротких паліндромних повторах (CRISPR) разом із Cas9-ендонуклеазою (CRISPR Cas9).

## НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби» [1].

Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» [2].

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 р. № 523) [4].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика/М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова, та ін. – Київ, МОЗ України, 2020 [5].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії/М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова, та ін. – Київ, МОЗ України, 2020 [6].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2017 [7].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко, та ін. – Київ, МОЗ України, 2012 [8].

Regulation (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Постанова (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відміняє Директиву 2001/20/ЄС) [15].

Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Регламент (ЄС)

№ 1394/2007 Європейського Парламенту та Ради від 13 листопада 2007 року, про лікарські препарати передової терапії і змін до Директиви 2001/83/ЄС та Регламенту (ЄС) № 726/2004 (зі змінами)) [18].

GUIDELINES on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products European Commission (Керівництва з належної клінічної практики, специфічної для лікарських препаратів передової терапії C(2019) 7140 остаточна версія від 10.10.2019) [24].

ICH E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Current Step 4 version dated 9 November 2016 (E6(R2) Належна клінічна практика: Інтегрований додаток до ICH E6(R1)) [25].

The Rules Governing Medicinal Products in European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та застосування у ветеринарії) [26].

Current good tissue practice (CGTP) and additional requirements for manufacturers of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps). Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2011 (Поточна належна практика тканин (CGTP) і додаткові вимоги до виробників людських клітин, тканин, а також продуктів на основі клітин і тканин (HCT/Ps). Керівництво для промисловості) [27].

Ph. Eur. General Chapter 2.7.29: Nucleated cell count and viability. (01/2008:20729) (Європейська Фармакопея. Загальна глава Кількість ядерних клітин і життєздатність. (01/2008:20729)) [28].

Guideline on human cell-based medicinal products «Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини» (EMA/CHMP/410869/2006) [29].

EMA/CAT/600280/2010 rev.1 Committee for Advanced Therapies (CAT) Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (Роздум про класифікацію лікарських засобів прогресивної терапії) [34].

World Health Organization 20–24 March 2023 Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products (Міркування щодо розробки нормативної бази для клітин і тканин людини та для лікарських засобів передової терапії) [35].

World Health Organization WHO/CGTPs/DRAFT/16 December 2021 Considerations on Regulatory Convergence of Cell and Gene Therapy Products (Розгляд регуляторної конвергенції продуктів клітинної та генної терапії) [36].

Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research Center for Devices and Radiological Health Office of Combination Products (Департамент охорони здоров'я та соціальних служб США Центр оцінки біологічних препаратів і дослідницький центр пристроїв і Управління радіологічної охорони здоров'я комбінованих продуктів, Регуляторні міркування щодо людських клітин, тканин і клітинних та тканинних продуктів: Мінімальні маніпуляції та гомологічні вказівки для працівників промисловості та харчових продуктів і медикаментів) [37].

## ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДК	Дендритні клітини
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЄС	Європейський Союз
ЛЗПТ	Лікарський засіб передової терапії
мРНК	Матрична рибонуклеїнова кислота
МСК	Мезенхімальні стовбурові клітини
Регламент ЛЗПТ	Регламент Європейського Союзу № 1394/2007
США	Сполучені Штати Америки
Центр	Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України»
CAR	Chimeric antigen receptor (Химерний антигенний рецептор)
CAT	Committee for Advanced Therapies (Комісія з передової терапії)



CD	Cluster of Differentiation (Кластер диференціації)
CGTPs	Cell and Gene Therapy Products (Продукти для клітинної та генної терапії)
CPMP або CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
CQA	critical quality attribute (критичний атрибут якості)
CTA	Clinical Trial Application (Заявка на клінічне випробування)
CTP	Cell Therapy Product (Продукт клітинної терапії)
DNA	deoxyribonucleic acid (ДНК)
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines (Європейський Директорат з якості лікарських засобів)
EMA	European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
GCP	Good Clinical Practice (Належна клінічна практика)
GLP	Good Laboratory Practice (Належна лабораторна практика)
GMP	Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)
sCTMP	Somatic cell therapy medicinal products (лікарський засіб для соматичної клітинної терапії)
GTMP або GTP	Gene therapy medicinal products (лікарський засіб для генної терапії)
TEP	Tissue engineered products (продукт тканинної інженерії)
MoA	Claimed mode of action (заявлений спосіб дії)
	Gene Therapy Product
HCT	Human Cells and Tissues for Medical Use (людські клітини та тканини для медичного використання)
HLA	Human leukocyte antigen (людський лейкоцитарний антиген)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Вірус імунодефіциту людини)
ICDRA	International Conference of Drug Regulatory Authorities (Міжнародна конференція органів з регулювання лікарських засобів)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
IMP	Investigational Medicinal Product (досліджуваний лікарський засіб)
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier (Досьє на досліджуваний лікарський засіб)
IPC	process parameters and in-process-tests (параметри процесу та випробування у процесі виробництва)
iPSC	induced pluripotent stem cells (індуковані плюрипотентні стовбурові клітини)
mRNA	messenger RNA (матрична РНК)
NRA	national regulatory authority (національний регуляторний орган)

PBMCs	Peripheral mononuclear cells (Периферичні мононуклеарні клітини)
PD	Pharmacodynamic (Фармакодинаміка)
PK	Pharmacokinetic (Фармакокінетика)
Ph.Eur	European Pharmacopoeia (Європейська Фармокопея)
SMA	Spinal Muscular Atrophy (Спінальна м'язова атрофія)
SMN1	Survival of motor neuron 2, centromeric (білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі п'ятої хромосоми)
SmPC	summary of product characteristics (коротка характеристика)
hESC	ембріональні стовбурові клітини людини
HSC	гемопоетичні стовбурові клітини
FDA	Food and Drug Administration (Управління продовольства та медикаментів США)
WHO	World Health Organization (ВООЗ)

## КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

### 1. РЕЗЮМЕ

На додаток до імплементації статті 17 Регламенту (ЄС) № 1394/2007 (Регламент ЛЗПТ) [18], у Європейському союзі заявники мають доступ до додаткової процедури щодо класифікації ЛЗПТ, яку здійснює САТ (Комітет із вдосконаленої терапії). Це підкріплено Регламентом ЛЗПТ, який дозволяє Європейському агентству з лікарських засобів (ЕМА) у тісній співпраці з Європейською комісією визначати, чи підпадає відповідний продукт під визначення ЛЗПТ у Європейському Союзі.

Регламент ЛЗПТ і Директива 2001/83/ЕС Додаток I Частина IV [13] надають точні юридичні визначення для ЛЗПТ.

Класифікація ЛЗПТ базується на оцінці того, чи відповідає даний продукт одному з визначень лікарського засобу для генної терапії (GTMP), лікарського засобу для соматичної клітинної терапії (sCTMP) або продукту тканинної інженерії (TEP), а також чи відповідає продукт визначенню комбінований ЛЗПТ, чи ні. Однак також визнається, що через складну природу цих терапевтичних продуктів, обмежений пакет даних на ранній стадії розробки продукту та швидкий розвиток науки і технологій можуть виникнути питання про межу.

Як зазначено у статті 17 Регламенту 1394/2007, «будь-який заявник, який розробляє продукт на основі генів, клітин або тканин, може запросити наукову рекомендацію Агентства з метою визначення того, чи згаданий продукт на наукових підставах підпадає під визначення лікарського засобу передової терапії». Для вітчизняних виробників консультації щодо класифікації лікарських засобів передової терапії проводяться за попереднім запитом у Центрі. Висновок консультації подається разом з матеріалами для експертизи та погодження проведення клінічного випробування.

Класифікація ЛЗПТ проводиться САТ або Центром (для вітчизняних виробників) на запит і на основі інформації, наданої розробником продукту на

основі генів, клітин або тканин, і тому результат класифікації є специфічним для продукту, що розробляється. Приклади та висновки, згадані в цьому документі, можуть бути безпосередньо незастосовні до інших продуктів, які можуть бути іншого походження або виготовлені з використанням інших процесів/піддаються іншим етапам маніпулювання. Приклади класифікації САТ у документі для роздумів не слід розуміти як загальні класифікації для певних класів ЛЗПТ.

Після уточнення та підтвердження кандидатської класифікації ЛЗПТ діалог можна продовжити з використанням інших регуляторних процедур, таких як наукові консультації з питань якості планування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів, зокрема лікарських засобів передової терапії, відповідно до нормативно-правових актів України та правил Належної клінічної практики (GCP) [7, 25].

Класифікація ЛЗПТ також може допомогти під час подання досьє клінічного випробування, оскільки заявник буде поінформований про класифікаційну позицію міжнародних регуляторних органів та Центру, яка може прояснити та полегшити ідентифікацію найбільш релевантних критеріїв і процедур, які мають застосовуватися.

Крім того, класифікація ЛЗПТ може застосовуватися навіть на будь-якому етапі розробки продукту, коли доклінічні та клінічні дані відсутні. Слід зазначити, що наукові рекомендації завжди стосуються певного продукту. Таким чином, неможливо класифікувати наукові «концепції» за відсутності чіткого опису продукту.

Для інформації, зведені результати класифікації ЛЗПТ, оцінені на даний момент САТ, доступні на веб-сайті ЕМА, а з 2011 року публікуються підсумкові звіти всіх класифікацій ЛЗПТ.

## **2. ГАЛУЗЬ ЗАСТОСУВАННЯ**

Метою цього документа є надання вказівок щодо процедури класифікації ЛЗПТ, а також щодо тлумачення ключових понять визначення лікарського

засобу для генної терапії, лікарського засобу для соматичної клітинної терапії, продукту тканинної інженерії та комбінованого лікарського засобу для передової терапії. Керівництво відображає досвід, отриманий у застосуванні процедури класифікації в ЕМА, FDA та ВООЗ.

### **3. ОБГОВОРЕННЯ**

#### **3.1. Правові основи класифікації ЛЗПТ**

Згідно зі статтею 2(1) (а) Регламенту (ЄС) № 1394/2007, «лікарський засіб передової терапії» означає будь-який із наступних лікарських засобів для використання людиною:

лікарський засіб для генної терапії, як визначено в частині IV Додатку I до Директиви 2001/83/ЄС [13],

лікарський засіб для соматичної клітинної терапії, як визначено в частині IV Додатку I до Директиви 2001/83/ЄС [13],

продукт тканинної інженерії, як визначено у статті 2 (1) (b) Регламенту (ЄС) № 1394/2007.

Стаття (2) (1) (d) Регламенту ЛЗПТ також дає визначення «комбінованого ЛЗПТ». Ці продукти містять невід'ємну частину продукту – медичний пристрій. Визначення лікарського засобу для генної терапії та лікарського засобу для соматичної клітинної терапії згідно з Директивою 2001/83/ЄС, Додаток I, Частина IV, зі змінами (імплементативна Директива 2009/120/ЄС) [23] є такими:

##### **3.1.1. Лікарський засіб для генної терапії**

Лікарський засіб для генної терапії означає біологічний лікарський засіб, який має наступні характеристики:

а) містить активну речовину, яка містить або складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти, яка використовується або вводиться людям з метою регулювання, відновлення, заміни, додавання або видалення генетичної послідовності;

б) його терапевтичний, профілактичний або діагностичний ефект безпосередньо пов'язаний з рекомбінантною послідовністю нуклеїнової

кислоти, яку він містить, або з продуктом генетичної експресії цієї послідовності.

Лікарські засоби для генної терапії не включають вакцини проти інфекційних захворювань.

Слід зазначити, що для того, щоб вважатися лікарським засобом для генної терапії, вони мають відповідати характеристикам як (a), так і (b).

### **3.1.2. Лікарський засіб соматичної клітинної терапії**

Лікарський засіб соматичної клітинної терапії – біологічний лікарський засіб, який має такі характеристики:

a) містить або складається з клітин або тканин, які були піддані істотним маніпуляціям таким чином, що біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості, важливі для передбачуваного клінічного використання, були змінені, або з клітин чи тканин, які не призначені для використання для однакових основних функцій у реципієнта та донора;

b) представлений як такий, що має властивості або використовується для введення людям з метою лікування, профілактики або діагностики захворювання за допомогою фармакологічних, імунологічних або метаболічних дій його клітин або тканин.

Не розглядаються як істотні маніпуляції, ті, що перелічені в Додатку I до Регламенту (ЄС) № 1394/2007, зокрема: різання, шліфування, формування, центрифугування, замочування в розчинах антибіотиків або протимікробних засобів, стерилізація, опромінення, відділення клітин, концентрація або очищення, фільтрація, ліофілізація, заморожування, кріоконсервація та вітрифікація.

Слід зазначити, що цей перелік несуттєвих маніпуляцій не є вичерпним.

Слід також зазначити, що для того, щоб вважатися лікарським засобом для соматичної клітинної терапії, обидві характеристики (a) і (b) повинні відповідати.

### **3.1.3. Продукти тканинної інженерії**

Продукти тканинної інженерії, відповідно до статті 2(1) (b) Регламенту (ЄС) № 1394/2007, означають продукт, який:

- a) містить або складається з сконструйованих клітин або тканин, а також
- b) представлений як такий, що володіє властивостями, або використовується або вводиться людям з метою регенерації, відновлення або заміни людської тканини;
- c) продукт тканинної інженерії може містити клітини або тканини людського чи тваринного походження, або обидва. Клітини або тканини можуть бути життєздатними або нежиттєздатними. Він також може містити додаткові речовини, такі як клітинні продукти, біомолекули, біоматеріали, хімічні речовини, скелети або матриці.

Продукти, що містять або складаються винятково з нежиттєздатних клітин та/або тканин людських тварин, які не містять жодних життєздатних клітин або тканин і які не діють переважно шляхом фармакологічної, імунологічної чи метаболічної дії, виключаються з цього визначення.

У статті 2(1) (c) Регламенту (ЄС) № 1394/2007 [18] також зазначено, що: клітини або тканини вважаються «сконструйованими», якщо вони відповідають принаймні одній з наступних умов:

- a) клітини або тканини були піддані істотним маніпуляціям так, що змінені їх біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості, які мають відношення до запланованої регенерації, відновлення або заміни. Маніпуляції, перелічені в Додатку I, не вважаються суттєвими маніпуляціями;
- b) клітини або тканини не використовуються для виконання тієї ж основної функції або функцій у реципієнта, що й у донора.

### **3.1.4. Комбіновані лікарські засоби передової терапії**

Згідно зі статтею 2(1) (d) Регламенту (ЄС) № 1394/2007, «комбінований лікарський засіб передової терапії» означає лікарський засіб передової терапії, який відповідає таким умовам:

- він повинен включати як невід’ємну частину продукту, один або більше медичних пристроїв у значенні статті 1(2) (а) Директиви 93/42/ЄЕС [20] або один або більше активних імплантованих медичних пристроїв у значенні статті 1(2) (с) Директиви 90/385/ЄЕС [21], і

- його клітинна або тканинна частина повинна містити життєздатні клітини чи тканини, або

- його клітинна або тканинна частина, що містить нежиттєздатні клітини чи тканини, повинна мати здатність впливати на організм людини з дією, яка може вважатися первинною щодо дії пристроїв, про які йдеться.

Детальні вимоги до медичних виробів та імплантів описані у відповідних інструкціях Європейської комісії та законодавства України щодо медичних виробів.

### **3.1.5 Додаткові правові роз’яснення в Регламенті (ЄС) № 1394/2007**

Стосовно продуктів, що містять клітини або тканини, стаття 2 (2) зазначає: «Якщо продукт містить життєздатні клітини або тканини, фармакологічна, імунологічна або метаболічна дія цих клітин або тканин повинна розглядатися як основний спосіб дії продукту».

Механізм дії продуктів тканинної інженерії пов’язаний з регенерацією, відновленням або заміною людської тканини, як описано у статті 2 (1) (b).

Відповідно до частини 3 статті 2, лікарський засіб передової терапії, що містить як аутологічні, так і алогенні клітини або тканини, вважається призначеним для алогенного використання.

#### **Правило розмежування між ЛЗПТ**

У статтях 2 (4) і 2 (5) зазначено, що: «Продукт, який може підпадати під визначення продукту тканинної інженерії та під визначення лікарського засобу для соматичної клітинної терапії, вважається продуктом тканинної інженерії. Продукт, який може підпадати під визначення лікарського засобу для соматичної клітинної терапії або продукт тканинної інженерії та лікарський засіб для генної терапії вважаються лікарським засобом для генної терапії».



## 3.2. Наукові принципи класифікації ЛЗПТ

Відповідно до статті 17 Регламенту ЛЗПТ продукти класифікуються відповідно до відповідних визначень лікарського засобу для генної терапії, лікарських засобів для соматичної клітинної терапії, продукту тканинної інженерії та комбінованого ЛЗПТ на основі наукової інформації, наданої заявником.

У цьому розділі пояснюються наукові критерії, які застосовуються для класифікації ЛЗПТ. Наведений нижче перелік критеріїв базується в основному на досвіді, отриманому САТ завдяки рекомендаціям щодо класифікації ЛЗПТ, виданих до цього часу. Їх не слід вважати вичерпними і вони можуть змінюватися в міру розвитку науки.

### 3.2.1. Визначення клітини, життєздатної клітини та тканини для цілей класифікації

З метою класифікації ЛЗПТ САТ вважає, що клітина визначається наступним чином: «**Клітина** - це найменша одиниця організму, яка утворилася безпосередньо в результаті мітозу. Клітина містить ядро (еукаріотичні клітини) або нуклеоїдний матеріал (прокаріотичні клітини) і цитоплазму, оточену клітинною мембраною. Життєздатна клітина повинна бути здатна виробляти енергію та синтезувати нові молекули із сировини».

Це визначення слід читати в поєднанні з відповідним законодавством, включаючи Регламент (ЄС) № 1394/2007 [18] і Директиву 2001/83/ЄС [13], включаючи її Додаток I, частина IV (технічні вимоги до ЛЗПТ).

**Життєздатна клітина** - це клітина, яка має функціональну цитоплазматичну мембрану. Європейська фармакопея надає інформацію про аналізи для демонстрації цілісності та активності цитоплазматичної мембрани [Ph. Eur. Загальна глава 2.7.29 (01/2008:20729)] [28]. Зокрема, відповідний метод відноситься до фарбування клітин життєздатними барвниками та ручного або автоматизованого аналізу під світловим мікроскопом або проточною цитометрією клітинної суспензії з метою визначення відсотка життєздатних

клітин. Те саме визначення життєздатних клітин міститься в «Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини» (ЕМЕА/СНМР/410869/2006) [29].

Тканини визначаються в Директиві 2004/23/ЕС [22] (ст. 3.b) як «усі складові частини людського тіла, сформовані з клітин».

### **3.2.2. Заявлений спосіб дії (MoA)**

Інформація щодо заявленого МоА особливо важлива, щоб з'ясувати, чи призначений продукт для лікування, профілактики або діагностики захворювання та чи діє він через фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію, чи призначений продукт для регенерації, відновлення або заміни клітини/тканини. Можливий МоА слід розглядати разом з передбачуваними показами.

Наприклад, якщо мезенхімальні стовбурові клітини використовуються для лікування хворого органа, дія може бути виражена через комбінацію механізмів, які можуть включати метаболічні, імунологічні, фармакологічні дії, регенерацію та відновлення. У такому випадку заявлений переважний спосіб дії впливатиме на те, чи буде препарат класифікуватися як ЛЗ соматичної клітинної терапії чи продукт тканинної інженерії.

Твердження може ґрунтуватися на даних та/або на поточних наукових знаннях, але в кожному конкретному випадку воно має бути достатньо обґрунтованим. В іншому випадку комісія (САТ чи Центру) може лише зробити висновок, що продукт є ЛЗПТ.

### **3.2.3. Критерії GTMP**

Визначення лікарського засобу для генної терапії відповідно до Додатку I, частина IV, розділ 2.1 Директиви 2001/83/ЄС [13] з поправками сформульоване за двох умов, які мають бути виконані одночасно: 1) продукт має бути біологічним лікарським засобом і містити рекомбінантну нуклеїнову кислоту (кислоти) і 2) рекомбінантна нуклеїнова кислота (кислоти) повинна брати безпосередню участь у механізмі дії (і, отже, терапевтичної дії продукту).

З цього приводу можна зробити наступні спостереження:

рекомбінантні нуклеїнові кислоти повинні мати біологічне походження незалежно від походження векторної системи, що використовується (наприклад, вірусні/бактеріальні вектори або міцелярні та ліпосомальні препарати тощо);

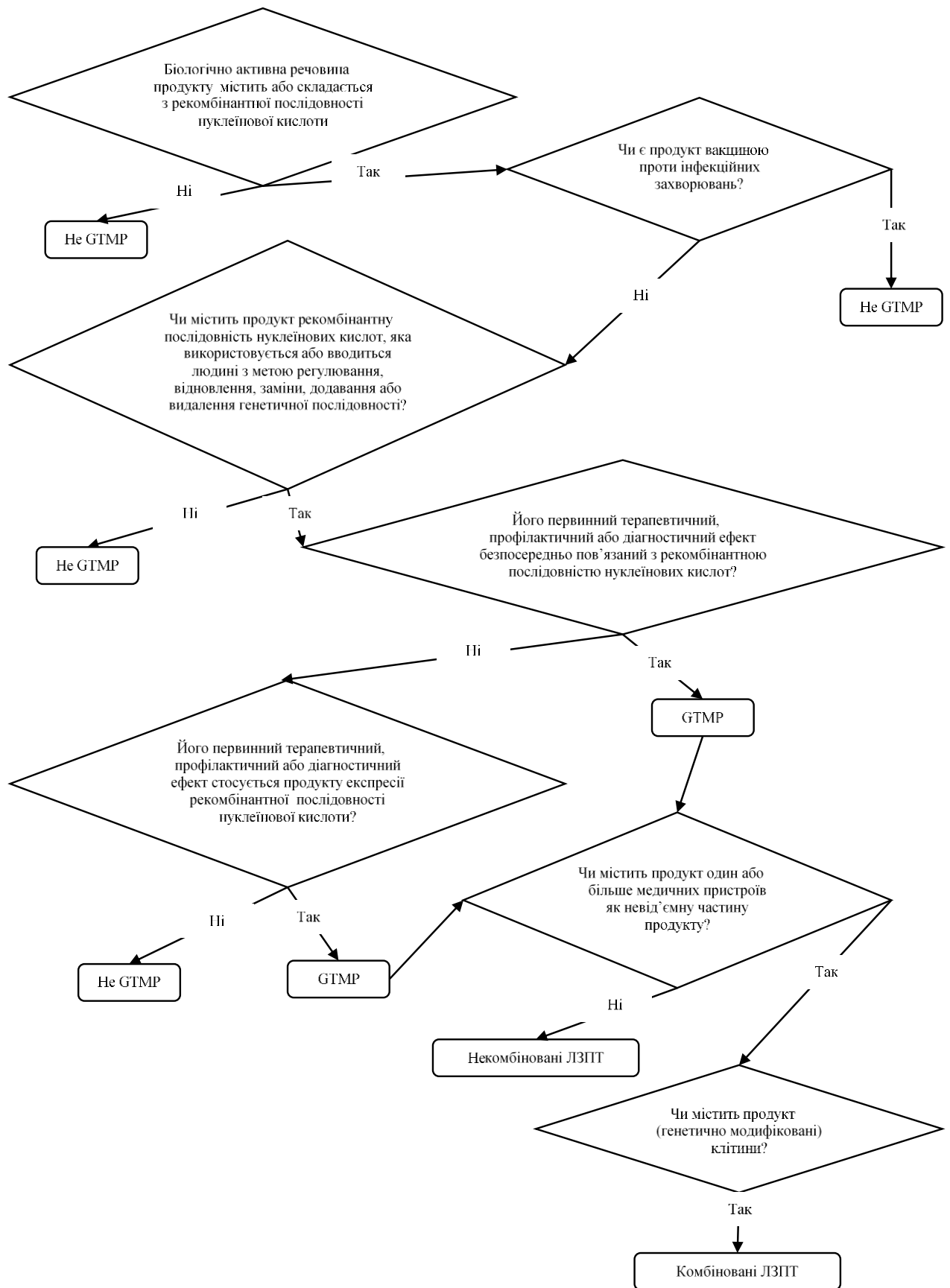
«його терапевтичний, профілактичний або діагностичний ефект безпосередньо пов'язаний з рекомбінантною послідовністю нуклеїнової кислоти, яку він містить, або з продуктом генетичної експресії цієї послідовності»: МоА та запропоновані показання, які стверджує заявник, є важливими для оцінки наявності «прямого» зв'язку між терапевтичним, профілактичним або діагностичним ефектом продукту та доставленою генетичною послідовністю або експресованим продуктом. Як ілюстрацію, САТ надав дві наукові рекомендації щодо класифікації генетично модифікованих Т-клітин, що кодують ген екзогенної тимідинкінази. Т-клітинні препарати були призначені для відновлення імунітету як допоміжного лікування при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Ці Т-клітинні препарати були класифіковані як лікарські засоби для соматичної клітинної терапії, враховуючи, що лікування було допоміжною Т-клітинною терапією, що підтримує імунну реконституцію пацієнтів з лейкемією, які пройшли трансплантацію кісткового мозку після міелоаблативного режиму кондиціонування. В обох випадках генетична модифікація, що призводить до експресії екзогенного гена тимідинкінази вірусу простого герпесу шляхом додавання відповідної генетичної послідовності, пов'язана з лікуванням (за допомогою введення ганцикловіру) потенційної реакції «трансплантат проти господаря», яка може виникнути у деяких пацієнтів, які проходять терапію гемопоетичними стовбуровими клітинами (HSCT). Рекомендація щодо класифікації препарату як соматичної клітинної терапії заснована на тому, що основною роллю клітин є «відновлення імунітету» пацієнтів, тоді як генетична модифікація обмежується другорядною роллю контролю потенційного ризику реакції «трансплантат проти господаря». Однак слід підкреслити, що оскільки вони розглядаються як генетично модифікований продукт соматичної клітинної

терапії, більшість принципів і вимог, які зазвичай застосовують до лікарських засобів генної терапії, також можуть застосовувати до цих продуктів (тобто класифікація не обов'язково звільняє від відповідних наукових вимог GTMP).

Генетичні маніпуляції не обов'язково мають відбуватися в організмі людини, оскільки, наприклад, продукти, що складаються з генетично модифікованих клітин, створених *ex vivo*, також класифікуються як лікарські засоби для генної терапії (наприклад, аутологічні CD34+ гемопоетичні стовбурові клітини (HSC), трансдуковані вектором лентивірусу, що кодує кДНК ABCD1 людини та аутологічні гемопоетичні стовбурові клітини (HSC) CD34+, трансдуковані лентивірусним вектором, що кодує ген глобіну  $\beta$ A-T87Q людини).

Законодавство передбачає, що «лікарські засоби для генної терапії не повинні включати вакцини проти інфекційних захворювань». Для цілей класифікації очікується, що вакцини мають профілактичний спосіб дії, тобто попередження інфекційних захворювань у людей. Якщо продукт призначений для лікування патологій, спричинених інфекцією (наприклад, злоякісних пухлин), він класифікується як GTMP. Живі рекомбінантні вірусні вектори (доставляють гени, що кодують специфічні антигенні послідовності в соматичні клітини людини) можуть відповідати визначенню лікарських засобів для генної терапії (GTMP), при застосуванні, наприклад, в онкології, але подібні продукти не будуть класифікуватися як GTMP, якщо призначені для профілактики інфекційних захворювань. Для того щоб уможливити класифікацію продуктів, що знаходяться на межі визначень (лікування інфекцій або передракових захворювань), слід чітко визначити терапевтичні показання та цільову популяцію. Наступна Схема 1 може допомогти заявникам класифікувати свій продукт.

Схема 1. ДЕРЕВО РІШЕНЬ ДЛЯ GTMP



### 3.2.4. Критерії для лікарських засобів соматичної клітинної терапії (sCTMP) і продуктів тканинної інженерії (TEP)

а) sCTMP і TEP містять або складаються з сконструйованих клітин або тканин (див. визначення в розділі 2.1. вище).

Щоб вважатися «сконструйованими», клітини або тканини повинні відповідати принаймні одному з наступних критеріїв:

- Істотна маніпуляція

Клітини або тканини були піддані маніпуляціям під час виробничого процесу таким чином, щоб їх біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості були модифіковані, щоб відповідати призначеній функції. Приклади істотних маніпуляцій включають клітинну експансію (культуру), генетичну модифікацію клітин, диференціювання/активацію за допомогою факторів росту.

Культивування клітин, що веде до розширення, вважається істотною маніпуляцією. Індукційну проліферацію клітин під час культивування клітин слід розглядати як зміни їхніх біологічних характеристик і структурних властивостей або через негайну зміну функціональності клітини чи клітинного фенотипу, або через збільшення кількості клітин для посилення бажаної функції клітин.

Крім того, більшість прикріплених клітин зазнають впливу повторюваних циклів прикріплення та від'єднання. Було продемонстровано, що навіть методи, які застосовуються для від'єднання клітин, можуть призводити до різних фенотипічних змін, особливо білків клітинної поверхні (наприклад, мембранних рецепторів).

Ферментативне розщеплення тканини для вивільнення клітин також вважається суттєвою маніпуляцією, коли метою є роз'єднання міжклітинних контактів, а вивільнені клітини вводять пацієнтам з подальшою маніпуляцією або без неї. Прикладом можуть бути кератиноцити зі шкіри, для яких ферментативне розщеплення знищило б архітектуру тканини та функціональні

взаємодії клітин, які неможливо відновити в клітинній суспензії: це буде вважатися істотною маніпуляцією.

Якщо ферментативне розщеплення призводить до ізоляції функціонально непошкоджених одиниць тканини (наприклад, острівців підшлункової залози) або є наукові докази того, що початкові структурні та функціональні характеристики зберігаються, процедура не вважається суттєвою маніпуляцією.

Якщо тканину обробляють для видалення клітин і її використовують без будь-яких клітинних компонентів (наприклад, амніотична мембрана, кістка) продукт не є ЛЗПТ, оскільки він більше не містить клітин або тканини.

Якщо кількість певних клітин (наприклад, МСК у трансплантатах жиру) збагачується шляхом відбору, а обробка не змінює характеристики клітин, це не вважається суттєвою маніпуляцією.

Крім того, виходячи з наукових міркувань, САТ також може вважати інші маніпуляції «несуттєвими». Одним із прикладів є радіомічення лейкоцитів для діагностичних цілей. Ця методика не має істотного впливу на функціональні властивості клітин і, отже, не повинна розглядатися як істотна маніпуляція.

- Різна основна функція (негомологічне використання)

Якщо суттєвих маніпуляцій з клітинами/тканинами не відбувається, класифікація базується на основній функції клітин/тканин. Такі несуттєво маніпульовані клітини або тканини, які використовуються для тієї ж основної функції, не вважаються ЛЗПТ. Така сама суттєва функція для клітинної популяції означає, що клітини, видалені з їх початкового середовища в організмі людини, використовуються для підтримки початкової функції (функцій) у тому самому анатомічному або гістологічному середовищі. Прикладами цієї категорії є клітини кісткового мозку або клітини периферичної крові, які використовуються для відновлення кровотворення або імунної системи. Інші види клінічного використання клітин кісткового мозку розглядатимуться як ЛЗПТ, за винятком тих випадків, коли такі ж основні функції та те саме анатомічне/гістологічне середовище можуть бути

продемонстровані для клітин/тканин як у донора, так і в місці введення (тканині).

Той самий принцип застосовується до інших несуттєво маніпульованих клітин різного походження, наприклад, жирові клітини, трансплантовані в іншу тканину, ніж жирова тканина, вважаються ЛЗПТ.

Заміна тканини як цілої або функціональної одиниці тканини (такої як рогівка або острівці підшлункової залози) розглядається як використання для тієї ж основної функції. Подібним чином вважається, що трансплантація необробленої тканини в інше місце в тому самому анатомічному або гістологічному середовищі також виконує ту саму основну функцію. Це стосується трансплантації шкіри з однієї частини тіла на іншу, підшкірної імплантації панкреатичних острівців або заміни артерій венами. Однак у випадку панкреатичних острівців класифікація також залежатиме від маніпуляції та функціональної цілісності острівців.

#### **b) Розрізнення між sCTMP і TEP**

Основна відмінність між sCTMP і TEP визначається на основі призначеної функції продукту, яку стверджує заявник. sCTMP призначені для профілактики, діагностики та/або лікування захворювань за допомогою фармакологічної та метаболічної дії, тоді як TEP використовуються або вводяться людям з метою регенерації, відновлення або заміни людської тканини. Рішення про те, чи відповідає продукт вимогам sCTMP або TEP, приймається на основі заявленого способу дії у поєднанні з його пов'язаною заявленою призначеною функцією.

Терапевтична дія продукту, тобто «регенерація-відновлення-заміна» є важливим компонентом у визначенні класифікації продукту як TEP. Це можуть бути взаємопов'язані процеси, які не можна визначити окремо, тому їх потрібно розглядати разом. Ці три процеси можуть відбуватися одночасно або послідовно (наприклад, імплантація хондроцитів для заміни відсутнього хряща з подальшим відновленням та індукцією регенерації).

САТ вважає, що продукт, який складається зі сконструйованих клітин, який індукуює регенерацію, відновлення або заміну в нативній тканині,



наприклад, через секрецію паракринних факторів (сконструйовані клітини/тканини), також відповідає визначенню ТЕР. У багатьох випадках такі продукти також відповідатимуть визначенню sCTMP, і тому класифікація ТЕР базується на правилі демаркації в ст. 2 (4) Регламенту ЛЗПТ.

Ізольовані бета-клітини підшлункової залози, вбудовані в альгінатну матрицю, можуть служити прикладом для розмежування соматичної клітинної терапії та тканинної інженерії: цей клітинний продукт призначений для введення пацієнтам з метою відновлення, корекції або модифікації фізіологічної функції через метаболічну дію клітин, які він містить (секреція інсуліну). Оскільки заявлений МоА продукту був тимчасовим відновленням активності бета-клітин («заміна функції»), але не регенерацією, відновленням або заміною самої людської тканини, було зроблено висновок, що продукт був соматичною клітиною терапією. Відповідно до цього підходу клітини-попередники, отримані з печінки людини, також були класифіковані як терапія соматичними клітинами, оскільки клітини в основному замінюють функцію (лікування вроджених порушень метаболізму печінки), а не самої тканини.

Навпаки, препарат клітин, отриманих із тканини скелетних м'язів дорослої людини, призначений для лікування стресового нетримання сечі, був класифікований як ТЕР, оскільки клітини вводилися головним чином з метою регенерації, відновлення або заміни людської тканини (заміна уретри, м'язові клітини сфінктера або для відновлення відповідної пошкодженої тканини).

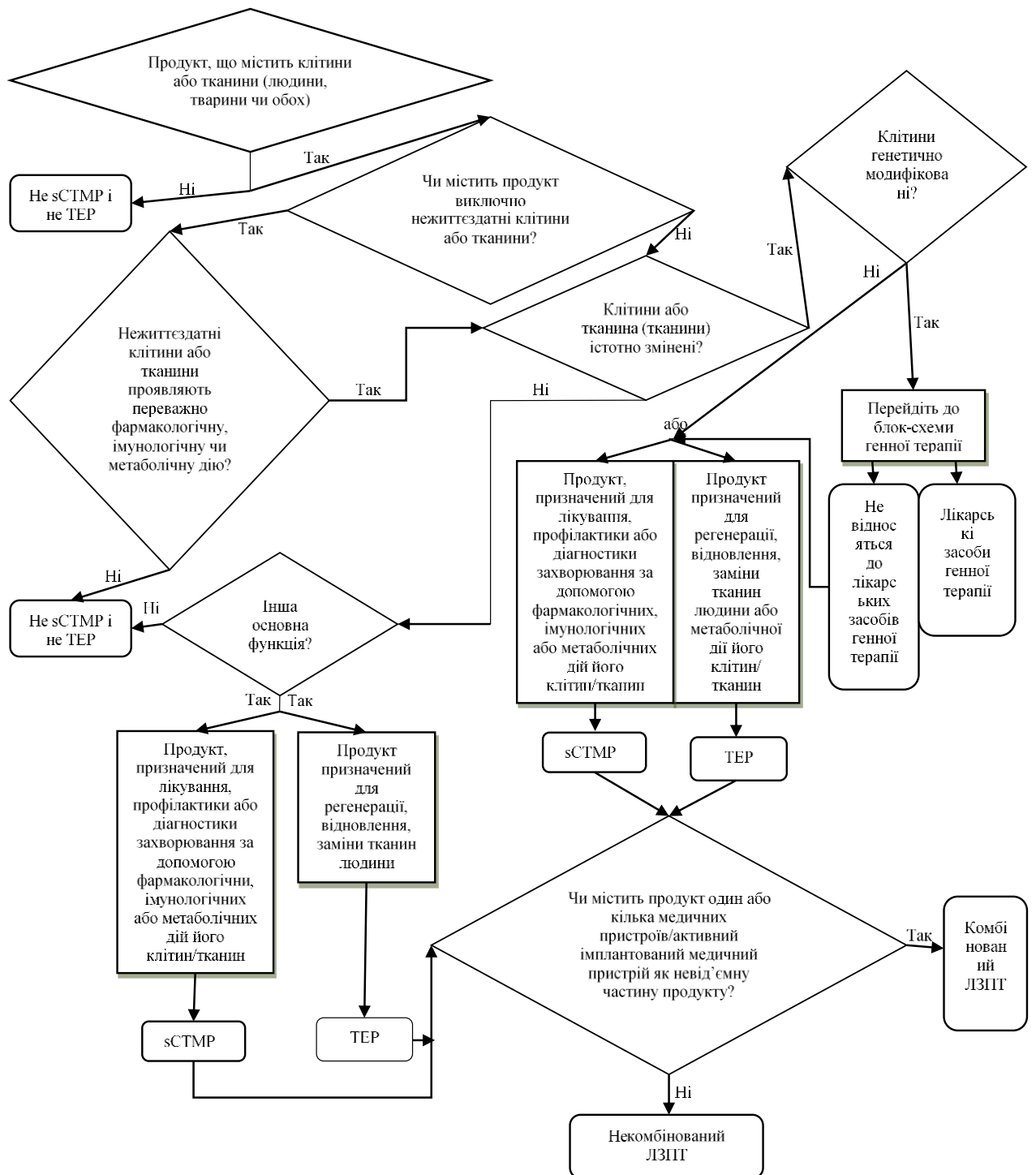
Слід зазначити, що ефект тканинної інженерії може бути тимчасовим, наприклад, аутологічні кератиноцити людини, призначені для лікування гострих опіків, можуть лише тимчасово відновити структуру, що лежить в основі, а потім замінити.

**с) Включення та виключення:**

Продукти, що містять або складаються з клітин або тканин тварин, призначені для введення людям, завжди розглядатимуться як ЛЗПТ.

Продукти, що містять винятково нежиттєздатні клітини або тканини і не мають головним чином фармакологічної, імунологічної чи метаболічної дії, не розглядаються як ЛЗПТ. Наступні запитання можуть допомогти заявникам класифікувати свій продукт (Схема 2).

## Схема 2. ДЕРЕВО РІШЕНЬ ДЛЯ sCTMP і TEP



пояснення:

\*) Див. розділ 3.2.1. про те, що вважаються життєздатними клітинами. Слід зазначити, що продукт, який містить винятково нежиттєздатні клітини/тканини та медичний пристрій/активний імплантований медичний пристрій як невід'ємну частину, вважатиметься комбінованим ЛЗПТ, якщо ці нежиттєздатні клітини/тканини здійснюють основну дію комбінованої дії продукту. Ця первинна дія повинна ґрунтуватися на фармакологічній, імунологічній або метаболічній дії нежиттєздатних клітин/тканин.

\*\*) Див. розділ 3.2.4. Критерії для лікарських засобів соматичної клітинної терапії (sCTMP) і продуктів тканинної інженерії (TEP).

### 3.2.5. Критерії комбінованих ЛЗПТ

Продукт класифікується як комбінований ЛЗПТ, якщо він відповідає визначенням, наведеним у статті 2 (1) (d) Регламенту ЛЗПТ (ЄС) № 1394/2007 [18] (див. розділ 3.1.4 ).

Комбіновані ЛЗПТ включають активну речовину, тобто клітинну або тканинну частину, що складається з життєздатних або нежиттєздатних клітин або тканин і з одного або кількох медичних виробів або одного чи кількох активних медичних виробів, що імплантуються, та є невід'ємною частиною продукту. Якщо клітини або тканини нежиттєздатні, вони повинні здійснювати основну дію комбінованого продукту.

#### Приклади комбінованих ЛЗПТ

Розширені аутологічні хондроцити висівали на колагенову мембрану та вводили закріпленими на цій мембрані в ушкоджений хрящовий суглоб. Основна дія комбінованого продукту здійснюється життєздатними клітинами, які відновлюють пошкоджену тканину, тоді як частина медичного пристрою є інструментом, який необхідний для фізичного утримання клітин у хрящовому суглобі.

Аутологічні остеопрогеніторні клітини, виділені з кісткового мозку, вирощуються всередині та навколо біорозсмоктуваної основи, яка діє як фізична опора. Готовий комбінований продукт являє собою інтегрований продукт, що складається з клітинного компонента і матриці. Ефект відновлення/заміщення дефекту кістки здійснюється живими клітинами, які продовжують рости всередині ураження, тоді як біорозкладна матриця поступово видаляється. Однак, як і в першому прикладі, матриця все ще виконує свою призначену функцію на момент імплантації.

Генно-інженерні клітини, в яких рекомбінантний ген людини у векторі експресії ссавців вводять у клітини людини шляхом трансфекції, а отримані клітини далі культивують *in vitro*, включають як невід'ємну частину продукту два компоненти: напівпроникну капсулу з порожнистими волокнами (НFM) і каркас із ниток поліетилентерефталату (PET). Обидва компоненти відповідають

визначенню медичних виробів та/або активних імплантованих медичних виробів, оскільки вони необхідні для підтримки клітин (підтримка росту, доставка поживних речовин), а напівпроникна капсула потрібна для вивільнення терапевтичної молекули. Оскільки комбінований продукт відповідає визначенню як продукту тканинної інженерії, так і лікарському засобу для генної терапії, його було класифіковано як комбінований лікарський засіб для генної терапії.

Слід зазначити, що медичний виріб повинен зберігати своє призначення/спосіб дії в комбінації, щоб розглядатися як «невід'ємна частина» кінцевого продукту і, таким чином, кваліфікуватися як комбінований продукт. Тому САТ класифікував деякі продукти як некомбіновані ЛЗПТ, де функція матриці більше не вважалася пов'язаною з її структурними властивостями. Це обговорюється далі в розділі 3.3.4 щодо комбінованих ЛЗПТ проти некомбінованих ЛЗПТ.

### **3.3. Складно класифіковані випадки, які знаходяться на межі визначень**

Процедура класифікації ЛЗПТ також повинна прояснити межі між ЛЗПТ і не ЛЗПТ, а також між різними категоріями продуктів у сфері ЛЗПТ. Нижче наведено приклади, які ілюструють тип питань, які беруться до уваги при оцінці спірних випадків.

#### **3.3.1. ЛЗПТ проти методів лікування шляхом трансплантації/переливання**

Продукти, що складаються з клітин або тканин, з наукової точки зору можуть перебувати на межі між Директивою про тканини та клітини (Директива 2004/23/ЕС [22]) і Регламентом ЛЗПТ. Клітини/тканини, зібрані та відокремлені за допомогою простого методу відбору (який не призводить до суттєвих маніпуляцій з клітинами/тканинами) і повторно введені для виконання їхньої тієї ж основної функції, як правило, розглядатимуться як не ЛЗПТ. Однак, залежно від того, чи змінить процес/метод відбору початкові характеристики клітин/тканин, вони можуть бути класифіковані як ЛЗПТ.

Подібним чином клітини, отримані з крові людини (наприклад, лімфоцити), які значною мірою маніпулювали або використовуються для іншої важливої функції, класифікуються як ЛЗПТ.

Одним із прикладів є рекомендація САТ про те, що препарат панкреатичних острівців Лангерганса людини не слід класифікувати як ЛЗПТ. САТ вважає, що для цього препарату описані етапи процесу не є суттєвими маніпуляціями для запланованого використання, тому що біологічні характеристики острівців не змінюються. Крім того, продукт був призначений для використання тієї самої важливої функції у реципієнтів, описаних в алогенних або аутологічних станах. Цей висновок, однак, не стосується безпосередньо будь-яких інших продуктів бета-клітин підшлункової залози, які можуть бути подані на класифікацію, оскільки вони можуть бути отримані з дуже різних і більш складних процесів зі значними маніпуляціями, як обговорювалося у розділі 3.2.4 (клітинний продукт, що складається з ізольованих бета-клітин, вбудованих в альгінатну матрицю). Навпаки, деякі продукти, які раніше вважалися не ЛЗПТ через мінімальну маніпуляцію або підтримку початкових біологічних властивостей, були класифіковані як ЛЗПТ через їх передбачуване використання на основі різних основних функцій клітин/тканин. Наприклад, використання аутологічних клітин-попередників кісткового мозку, призначених для лікування пацієнтів з інфарктом міокарда або іншими судинними захворюваннями, розглядатиметься як інша основна функція, і тому такі продукти класифікуються як ЛЗПТ (у цьому випадку продукти тканинної інженерії) (див. розділ 3.2.4).

Цілком можливо, що клітинні продукти, які вводяться в те саме анатомічне місце, підпадають під визначення ЛЗПТ на тій підставі, що вони використовуються для іншої важливої функції. З цим можна зіштовхнутися, коли спосіб дії клітин не ідентичний тому, який приписують клітинам наукові знання, наприклад, ін'єкція концентрованого кісткового мозку у місці пошкодження кістки з метою загоєння ураження кістки.

### **3.3.2. Класифікація генетично модифікованих бактерій як лікарських засобів генної терапії**

САТ обговорив кілька прикладів генетично модифікованих бактерій, які експресують послідовність людського гена у пацієнта після введення. Ці продукти викликали складні питання щодо тлумачення першого абзацу у визначенні лікарського засобу для генної терапії (тобто що «він містить активну речовину, яка містить або складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти, яка використовується або вводиться людям з метою регулювання, відновлення, заміни, додавання або видалення генетичної послідовності»). У цьому відношенні є доречними наступні міркування: (а) можна вважати, що генетична послідовність не «додається» до клітин людини, а залишається в бактерії, а також білок, який вона експресує; і (б) можна вважати, що лікарський засіб додає генетичну послідовність у людину, щоб спричинити фармакологічний ефект. Однак, враховуючи, що перший абзац визначення не містить вимоги щодо того, що відновлення, заміна, додавання або видалення генетичної послідовності виконується «на рівні людської клітини», САТ класифікував цей лікарський засіб як засіб генної терапії. Таким чином переважило те, що людині вводять генетичну послідовність і ефект зумовлений продуктом, вираженим із цієї доданої генетичної послідовності.

### **3.3.3. Лікарський засіб для генної терапії проти лікарського засобу для клітинної терапії**

Інший граничний сценарій стосується продуктів, які модифікуються шляхом додавання послідовності мРНК, наприклад, дендритні клітини (ДК), електропоровані з мРНК *in vitro* та введені пацієнту, викликають специфічну імунну відповідь. Можна стверджувати, що заявлений механізм дії безпосередньо пов'язаний з експресією кодованих мРНК антигенів для стимуляції, наприклад, пухлиноспецифічні імунні відповіді. Однак через відносно короткий період напіврозпаду залишкова мРНК може бути невеликою або взагалі не залишатися під час повторного введення дендритних клітин пацієнту. Таким чином, можна стверджувати, що рекомбінантну нуклеїнову

кислоту не вводять людям з метою додавання генетичної послідовності, а скоріше електропоровані ДК мРНК можна розглядати як проміжний продукт у виробничому процесі, де фенотип остаточно змінюється без зміни генотипу клітин. Тому було визнано, що продукт не відповідає визначенню лікарського засобу для генної терапії. Натомість САТ вважала, що лікарський засіб був продуктом соматичної клітинної терапії, оскільки він складається з клітин, які вводили людям з метою лікування захворювання за допомогою імунологічної дії модифікованих популяцій клітин.

### **3.3.4. Комбіновані ЛЗПТ проти некомбінованих ЛЗПТ**

Межа між комбінованими та некомбінованими ЛЗПТ часто обговорюється у процедурах класифікації. Цей розділ слід читати разом із розділом 3.2.5, який описує критерії для комбінованих ЛЗПТ. У зв'язку з цим важливо враховувати, чи (а) медичний пристрій є невід'ємною частиною кінцевого продукту (об'єднаний) або (б) якщо комбінований компонент (хоча має маркування СЕ) не використовується або більше не використовується як медичний пристрій, але повинен розглядатися як «допоміжна речовина» в остаточній рецептурі препарату (і тому не комбінований).

Нижче наведено два приклади, коли матриця не зберігає свою початкову призначену структуру та/або більше не функціонує як медичний виріб, і один приклад, коли колагенова матриця діє як медичний виріб.

Прикладом некомбінованого ЛЗПТ можна навести ендотеліальні клітини людини, культивовані в желатиновому матриксі та використані для лікування пошкоджень судин. Стверджувалося, що продукт зменшує потовщення інтими судин, пошкоджених частими процедурами артеро-венозних трансплантатів і фістул у пацієнтів, які проходять гемодіаліз. Основний механізм дії базується на концепції, що алогенні ендотеліальні клітини вивільняють біологічні фактори, які пригнічують гіперплазію інтими, зменшують тромбоз трансплантата та відновлюють ушкодження судин. Гелева матриця є медичним виробом із маркуванням СЕ, показаним під час хірургічних процедур як доповнення до гемостазу. Гель, який засіяний клітинами, сприяє формуванню



кінцевого продукту. Гелева матриця має функцію утримувати клітини навколо місця пошкодження судин для вивільнення терапевтичних факторів, але вона також певним чином сприяє подачі правильних сигналів клітинам. САТ вважає, що матриця свинячого желатину як компонент цього лікарського засобу переробляється клітинами, що сприяє ефективності продукту. Таким чином, виробничий процес використовує матрицю іншим способом, ніж її цільове використання, якщо розглядати як медичний пристрій. У цьому формулюванні (наприклад, матриця зі свинячого желатину та ендотеліальні клітини аорти людини) матриця більше не вважалася медичним пристроєм. Тому САТ класифікував продукт як sCTMP, а не як комбінований ЛЗПТ.

Подібна ситуація стосується іншого прикладу, який є сумішшю бета-клітин підшлункової залози та супутніх їм популяцій ендокринних клітин, вбудованих в альгінатну матрицю, призначену для лікування цукрового діабету. САТ висловив думку, що інертна альгінатна матриця переробляється клітинами під час культивування та стає невід'ємною частиною продукту, який підтримує/зберігає біологічні характеристики та функціональну активність клітин. Функція альгінованої матриці більше не вважалася пов'язаною з її структурними властивостями. Тому САТ класифікував продукт як sCTMP, а не як комбінований ЛЗПТ.

Навпаки, людські фібробласти, культивовані на біологічно розкладаній колагеновій матриці, класифікували як ТЕР, комбінований ЛЗПТ. Тут матриця є невід'ємною частиною продукту, і вона виконує свою функцію медичного пристрою з маркуванням CE під час введення пацієнтам.

**ДОДАТОК А**  
(Обов'язковий)

**МІРКУВАННЯ ЩОДО РОЗРОБКИ НОРМАТИВНОЇ БАЗИ ДЛЯ  
КЛІТИН І ТКАНИН ЛЮДИНИ ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ**

## ВСТУП

Використання продуктів клітинної, тканинної та генної терапії для лікування захворювань людини викликали широкий інтерес через їхній потенціал у вирішенні незадоволених медичних потреб. Цей дуже широкий і різноманітний клас лікарських засобів демонструє рівні складності, починаючи від продуктів, які до цього мінімально маніпулювали (наприклад, необроблені аутологічні клітини і тканини трансплантатів), до продуктів, що зазнали значної обробки, культивування та/або інших маніпуляцій (наприклад, істотно маніпульовані та/або генетично модифіковані клітини). Зараз у багатьох країнах встановлено ефективні законодавчі рамки та правила для захисту донорів і забезпечення результатів лікування пацієнтів. Такі рамки та правила відображають різноманітність та складність цього класу терапевтичного продукту з точки зору безпеки та ефективності. Клітини та тканини людини, які зазнали мінімальних маніпуляцій та забезпечують ті самі основні функції в реципієнта, що й у донора, визначені в цьому документі як людські клітини та тканини для медичного використання (НСТ). Приклади НСТ включають гемопоетичні стовбурові клітини для лікування гематологічних злоякісних новоутворень, трансплантати рогівки для відновлення зору та шкіри для лікування опіків. Такі НСТ можуть бути отримані від живих донорів (наприклад, гемопоетичні стовбурові клітини) або від померлих (наприклад, серцеві клапани, рогівка та шкіра). З розвитком медицини кількість і різноманітність НСТ постійно зростає.

НСТ найчастіше регулюються в рамках медичних процедур переливання або трансплантації, в яких етичні принципи та нормативний нагляд встановлені для захисту живих донорів, забезпечення якості та безпеки донорського матеріалу та покращення результатів для реципієнтів трансплантації через найкращі клінічні практики та відстеження.

**Таблиця 1. Приклади НСТ та ЛЗПТ, що демонструють широкий діапазон складності продукту та основні потенційні ризики, що спричиняють занепокоєння**

Клас продукту	Тип продукту	Обробка	Індикація	Потенційні клінічні ризики
НСТ	Алогенні клітини кісткового мозку	Збір кісткового мозку	Відновлення кровотворення	Інфекція; неспроможність
НСТ	Алогенна амніотична мембрана	Збір і сушіння заморожуванням, визначення розмірів	Лікування очних ран	Інфекція; імуногенність
НСТ	Алогенні вірусспецифічні Т-клітини, неконструйовані	Збір, відбір, промивання та заморожування відібраних Т-клітин (без культивування та/або розмноження)	Лікування важких інфекцій	Інфекція; імуногенність
ЛЗПТ/СТР	Аутологічні мононуклеарні клітини периферичної крові (РВМС)	Збір, виділення та розмноження клітин, промивання, формулювання	Лікування інфаркту серця	Інфекція; змінена реактогенність
ЛЗПТ/ТЕР	Аутологічні культивовані хондроцити	Збір, розширення, формулювання	Відновлення хряща	Бідний (поганий), негіаліновий хрящ
ЛЗПТ/GTP in vivo	Аденоасоційований вірус + ген SMN1	Більшість вірусних генів замінено на касету SMN1, розмноження вірусу, очищення, формулювання	Лікування спінальної м'язової атрофії	Вірусна інфекція; імуногенність; імунозалежна гостра печінкова недостатність
ЛЗПТ/СТР	Алогенні плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC/hESC)	Збір, очищення, розширення, диференціація, формулювання	Лікування пігментного ретиніту	Імуногенність; пухлиногенність
ЛЗПТ/GTP ex vivo	Лентивірус + ген глобіну в аутологічних клітинах CD34+	Виробництво лентивірусного вектора з використанням плазмід, очищення та трансдукція в клітини CD34+ пацієнта, клітинна експансія, рецептура	Лікування бета-таласемії	Інсерційний мутагенез; онкогенез; вірусна інфекція
ЛЗПТ/GTP ex vivo	Алогенні Т-клітини CD19 CAR	Конструювання CAR у лентивірусний вектор, видалення генів HLA з Т-клітин шляхом редагування генів, розширення, формулювання	Злоякісні новоутворення кровотворної системи	Генотоксичність; імунотоксичність; нецільове редагування; інсерційний мутагенез; нейротоксичність

Лікарські засоби передової терапії (ЛЗПТ) для використання людиною визначаються як продукти клітинної, генної терапії та продукти тканинної інженерії, які були істотно маніпульовані та/або виконують інші функції у

реципієнта, ніж у донора. ЛЗПТ також можуть включати нуклеїнові кислоти, вірусні і невірусні вектори, а також рекомбінантні бактеріальні клітини та рекомбінантні онколітичні віруси. ЛЗПТ дуже різноманітні і можуть включати розширені аутологічні або алогенні клітини, сконструйовані органи, вірусні продукти, генетично модифіковані клітини і нові модифіковані гени та/або відредаговані продукти (див. Таблицю 1).

ЛЗПТ також можуть поєднуватися з медичними пристроями, скафолдами або містити матрицю як невід'ємну частину продукту («комбіновані ЛЗПТ»). Ця широка різноманітність типів продуктів означає, що ЛЗПТ мають потенціал для вирішення широкого спектра клінічних показань і можуть мати переваги над деякими існуючими методами лікування та поточними стандартами догляду. Деякі з цих продуктів швидко з'являються як методи лікування, які забезпечують довгострокову користь, потенційно змінюючи лікування таких захворювань як таласемія, серповидно-клітинна анемія, гемофілія, атрофічне ураження хребта, вроджений амавроз Лебера, деякі види раку, моногенні спадкові розлади та багато інших захворювань. ЛЗПТ мають свої особливості в розробці та виробництві, які відрізняють їх від фармацевтичних препаратів та інших біотерапевтичних продуктів. Вони також відрізняються від НСТ через їх значну маніпуляцію та/або негомологічне використання. Як наслідок, ЛЗПТ можуть відрізнятися від інших лікарських засобів з точки зору їх виробництва та вимог до контролю якості, доклінічної оцінки, клінічної розробки та постмаркетингового моніторингу. Тому розуміння цих викликів має вирішальне значення у розробці та встановленні надійної нормативно-правової бази для нагляду, дозвілу на випуск і клінічне використання таких продуктів.

Виробничі потужності для ЛЗПТ зазвичай знаходяться окремо від потужностей, вихідного матеріалу, де його отримують і обробляють, і вимагають спеціального дозволу компетентних органів на їх експлуатацію. Крім того, будь-які медичні пристрої, що використовуються як частина комбінованого ЛЗПТ або для введення ЛЗПТ, також вимагають дотримання правил виробництва та випуску.

Доклінічна оцінка безпеки та ефективності ЛЗПТ є складною, особливо для рідкісних захворювань. Проблеми стосуються встановлення відповідності системи *in vitro* та/або моделі на тваринах для вивчення безпеки продукції та підтвердження концепції його функціональності. Багато пов'язаних обмежень виникають через властиві відмінності в імунній системі та фізіології різних видів тварин і людини, а також відсутності встановлених тваринних моделей хвороби. Для клітинної терапії з декількома рецепторами-лігандами взаємодія відбувається між введеним клітинним продуктом і навколишньою тканиною господаря, де фізіологічний результат цих взаємодій також може відрізнятися між видами. Таким чином, коли продукти тестуються між видами, ймовірно, спостережувані відповіді відрізняються.

Подібним чином, вірусні вектори також можуть представляти свої труднощі при дослідженні *in vitro* та/або на тваринній моделі, оскільки вони можуть відрізнятися своєю тропністю і не обов'язково інфікують усі види. Клітинна імунотерапія також може представляти проблеми в доклінічному плані через їх високу специфічність, а також через такі ускладнення як реакція «господар проти трансплантата», якщо клітини людини вводити імункомпетентним тваринам. Ще більше ускладнень виникає, якщо клітинна імунотерапія включає видоспецифічну генетичну модифікацію. Крім того, доклінічні випробування методів лікування, які використовують редагування геному, вимагають використання людських клітин, гуманізованих систем або тестування адаптованої до тварин версії продукту для оцінки потенційних нецільових ефектів.

Будь-яка програма клінічного розвитку НСТ та ЛЗПТ також вимагає особливих регулятивних міркувань, оскільки ці лікарські засоби часто розробляються для лікування рідкісних захворювань. Крім того, тлумачення ефективності контрольованих клінічних випробувань для деяких ЛЗПТ може бути важким завданням, якщо немає відповідного компаратора. Деякі ЛЗПТ, такі як клітини, що містять інтегровані нуклеїнові кислоти або системно введені інтегруючі вектори, можуть мати ефект, який триватиме протягом років або

десятиліть. За цих обставин важливо оцінити необхідність адекватного тривалого спостереження за пацієнтами.

З огляду на дуже різноманітну природу НСТ і ЛЗПТ, не дивно, що розроблені національні або регіональні нормативні рамки для нагляду за цими лікарськими засобами відрізняються по всьому світу. Однак, незважаючи на їх відмінності, такі рамки призначені для забезпечення найвищих стандартів захисту донорів, а також забезпечення якості, безпеки та ефективності введених продуктів. Будь-яка така нормативна база заснована на надійних наукових та етичних принципах, а також включає вимогу до комплексності оцінки співвідношення користі та ризику, застосовної до кожної з різних категорій НСТ та ЛЗПТ.

НСТ, які не відносяться до ЛЗПТ, в Україні ругуються Законом України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» [2] та Порядком отримання і надання гемопоетичних стовбурових клітин та обміну інформацією щодо наявних анатомічних матеріалів людини, призначених для трансплантації, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2020 року № 257 [11]. Для НСТ правила зосереджуються на контролі можливої передачі інфекційних захворювань та забруднювачів, а також на забезпеченні якості та безпечності продукції для використання за призначенням, що ґрунтується на етичних міркуваннях як донора, так і реципієнта.

ЛЗПТ в Україні регулюються відповідно до статей 3, 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист персональних даних» [3] з урахуванням вимог Директив Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС від 04 квітня 2001 року [12], 2001/83/ЄС від 06 листопада 2001 року (Додаток I, частина IV (технічні вимоги до ЛЗПТ)) [13], Регламенту (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 року стосовно клінічних випробувань лікарських засобів для людини, що скасовує Директиву 2001/20/ЄС [15], Регламентів Європейського Парламенту і Ради

1901/2006 від 12 грудня 2006 року [16] та 1902/2006 від 20 грудня 2006 року [17], Регламенту (ЄС) № 1394/2007 Європейського Парламенту та Ради від 13 листопада 2007 року, про лікарські препарати передової терапії і змін до Директиви 2001/83/ЄС [18], та Регламенту (ЄС) № 726/2004 (зі змінами), Директиви 2005/28/ЄС [19], Директиви 2004/23/ЄС (із технічними директивами) [22], Керівництва з належної клінічної практики, специфічної для лікарських препаратів передової терапії С (2019) 7140 остаточна версія від 10.10.2019 [24], ICH GCP [25], ICH GLP, GTP/cGTP, міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень із залученням людини та етичного кодексу лікаря. Нормативні вимоги до ЛЗПТ відрізняються залежно від стадії розробки продукту. Чим більше знань набувається про продукт, його безпеку та ефективність, а також про те, як продукт переходить від досліджуваного до лікарського засобу після авторизації, тим більше вимоги адаптуються до відповідного рівня суворості і охоплюють все більшу кількість параметрів.

Досягнення правильного балансу має вирішальне значення, адже недостатнє регулювання може наражати пацієнтів на ризик, а надмірне регулювання може стримувати інновації та перешкоджати доступу до новинок терапії. Ключові елементи ефективної нормативно-правової бази для цих видів лікарських засобів включають:

- чітке визначення категорій, які становлять НСТ та ЛЗПТ;
- стратифікація ризиків НСТ та ЛЗПТ і рівня регуляторного нагляду для кожної категорії.

### **Мета та сфера застосування**

Цей документ є ще одним кроком у відповідь на резолюцію WHA67.20 (26) [14] та до рекомендацій Комітету експертів ВООЗ з біологічної стандартизації та ICDRA 2018. Окресливши ряд принципів та концепції регуляторного нагляду за різними типами НСТ та ЛЗПТ, документ призначений для гармонізації нормативно-правової бази з метою підвищення безпеки продукції, забезпечення ефективності та запобігання експлуатації донорів і пацієнтів. Передбачається,



що це, у свою чергу, полегшить як розробку, так і доступ до передових лікарських засобів.

Основні аспекти, розглянуті в цьому документі, включають:

- надання визначень ключовим термінам;
- класифікація НСТ та ЛЗПТ;
- використання ризик-орієнтованого підходу до регуляторного нагляду за НСТ та ЛЗПТ;
- ключові елементи ефективної нормативно-правової бази.

Слід зазначити, що визначення НСТ і ЛЗПТ можуть відрізнятися в різних країнах. Для уніфікації нормативних керівних документів у цій сфері ВООЗ навів визначення та терміни в розділі Термінологія нижче. Слід також зазначити, що статеві клітини та/або потенційно спадкові генетичні модифікації виходять за рамки поточного документа та визначень, що містяться в ньому. Документ також не поширюється на ксеногенні продукти та органи для трансплантації.

Подібним чином вакцини, призначені для виклику імунної відповіді проти інфекційних захворювань, також виходять за рамки цього документа та виключаються з визначення продукту генної терапії. Однак терапевтичні вакцини, такі як ті, що розробляються для лікування раку, підпадають під дію цього документа.

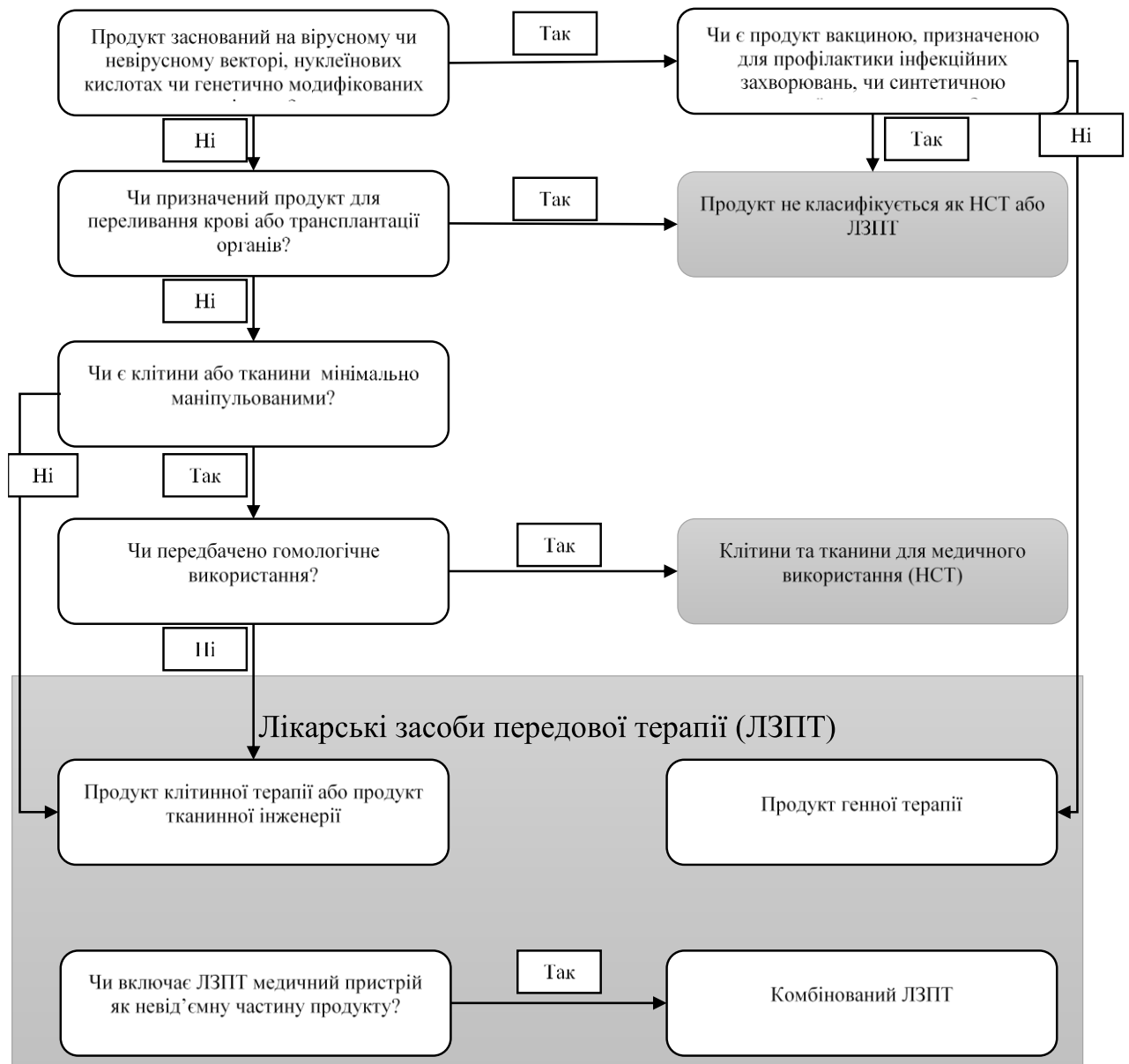
### **Класифікація НСТ та ЛЗПТ**

Мінімальні маніпуляції та гомологічне використання – це концепції, які були прийняті чисельними регуляторними органами, коли розрізняли НСТ та ЛЗПТ. Визначення цих понять наведено в розділі «Термінологія» вище, а їх застосування проілюстровано в Таблиці 1 і Схемі 3. Для цілей цього документа клітини та тканини, які відновлюються та які піддаються лише мінімальним маніпуляціям (проста обробка, така як промивання або визначення розміру) і які використовуються для досягнення тієї ж основної функції (функцій) у реципієнта, що й у донора (гомологічне використання), вважаються НСТ. Більшість клітин і тканин, підданих мінімальній маніпуляції, мають менше

невизначеностей у своєму профілі ризику, який необхідно враховувати при оцінці ризику, порівняно з клітинами або тканинами, підданими істотним маніпуляціям. Як наслідок, їхні нормативні вимоги головним чином зосереджені на забезпеченні якості та безпеки клітин і тканин, а також на захисті донорів і реципієнтів шляхом дотримання відповідних етичних принципів у рамках трансплантації. Елементи якості та безпеки регулювання НСТ у першу чергу спрямовані на запобігання можливій передачі захворювань і пом'якшення ризиків, пов'язаних з їх походженням, або які можуть виникнути під час отримання та/або обробки клітин або тканин. Якщо передбачається гомологічне використання людських клітин і тканин, необхідно надати докази їх клінічної ефективності, тоді як клінічні дослідження конкретного продукту зазвичай не потрібні.

Людські клітини або тканини також можуть бути вихідним матеріалом для клітинної або тканинної основи ЛЗПТ і, отже, повинні відповідати нормативним вимогам, що застосовуються до донорства, отримання та тестування таких клітин та/або тканин. Більша складність ЛЗПТ порівняно з НСТ виникає тому, що ЛЗПТ зазвичай потребують контрольованих виробничих процесів зі значними маніпуляціями з клітинним або генетичним вихідним матеріалом, і це може включати етапи розширення та/або очищення (Таблиця 1). Крім того, їх безпеку та ефективність не можна передбачити без добре контрольованих клінічних досліджень через біологічну складність клітин і тканини, а також тому, що їх структура та/або функція була змінена під час маніпуляцій у виробничому процесі. Залежно від продукту та захворювання можуть знадобитися клінічні дослідження з інноваційним дизайном, що відповідає меті, яка враховує складність як ЛЗПТ, так і лікування. Тому ЛЗПТ потребують комплексного регулювання та демонстрації безпеки та ефективності, з надійними даними, необхідними для демонстрації високої якості продукту, біологічної активності і послідовності виробництва, як до отримання дозволу на випуск, так і після нього, в разі зміни виробничого процесу.

### Схема 3. Запропонована загальна схема класифікації НСТ та ЛЗПТ



Крім того, правила для ЛЗПТ, засновані на реплікації та нереплікації вірусних векторів, життєздатних вірусів (наприклад, онколітичних вірусів) або інших потенційно інфекційних агентів, які можуть виділятися від реципієнта, повинні містити окремі міркування щодо можливості їх потрапляння в навколишнє середовище та викликання хвороб у (або передача) третіх/м осіб/особам. Повинні бути в наявності стратегії для зменшення ризику такого явища. Цей тип продукції має бути підданий оцінці екологічного ризику для

оцінки потенційних негативних наслідків у разі їх передачі та/або викиду у навколишнє середовище.

Широкий спектр лікарських засобів із різними профілями ризику, які входять до складу ЛЗПТ, вимагає розгляду їх регулювання як загального класу продуктів. Через значні маніпуляції, необхідні для виробництва більшості ЛЗПТ, необхідні контрольовані виробничі процеси для забезпечення узгодженості виробництва та прийнятних рівнів варіації від партії до партії. Це включає гарантію ідентичності продукту, його чистоти, біологічної активності та відсутності сторонніх агентів (наприклад, вірусів і пріонів). Тому важливим аспектом у розробці ЛЗПТ є визначення критичних атрибутів якості (CQA) для кожного продукту. Через біологічну складність виробництва ЛЗПТ необхідний багаторазовий контролю CQA. В ідеалі ці CQA мають корелюватися із клінічним результатом (наприклад, кореляція потенції з ефективністю продукту) – хоча це не завжди можливо. Приклади потенційних CQA включають:

- мінімальний відсоток певного типу клітин, визначений специфічними маркерами клітинної поверхні;
- відсоток життєздатності клітин;
- ефективність *in vitro* або *in vivo*;
- співвідношення повних і порожніх вірусних капсидів;
- правильна геномна послідовність.

Довгострокове спостереження за безпекою та ефективністю пацієнтів, які отримували ЛЗПТ, також може бути проблемою, оскільки ці продукти можуть мати довгострокові наслідки навіть після одного застосування. Наприклад, клітини CD34+, трансдуковані лентивірусним вектором, які системно вводять для виправлення генетичного дефекту, можуть проявляти свій ефект протягом багатьох років завдяки інтегрованій присутності вектора в клітинах. Таким чином, ризик інсерційного мутагенезу слід розглядати в доклінічних і клінічних дослідженнях, а системи моніторингу безпеки, які дозволяють довгострокове спостереження за всіма пролікованими пацієнтами, повинні бути встановлені

для виявлення будь-яких серйозних побічних реакцій, що виникають, включаючи розвиток злоякісних новоутворень.

Підхід, заснований на оцінці ризику, повинен використовуватися для визначення тривалості будь-якого довгострокового нагляду за безпекою. Необхідно ретельно розглянути питання, щоб забезпечити оптимальний збір необхідних даних, щоб це не було надмірно обтяжливим для пацієнтів, які отримують продукти генної терапії.

Слід також зазначити, що профілі ризику НСТ та ЛЗПТ не завжди чіткі, і що НСТ не обов'язково мають нижчий профіль ризику, ніж ЛЗПТ.

Наприклад, використання свіжих і заморожених клітин/тканин може мати значний вплив на результат лікування, тоді як ризики використання вектора можуть відрізнятися залежно від того, чи він використовується *in vivo* або для трансдукції *ex vivo*. Ідентифікація ризику також повинна брати до уваги рівень наукових знань, що підтверджують використання лікарського засобу (наприклад, біологія клітин і тканин та їх нормальна функціональність), а також попередній досвід для аналогічних продуктів. Особливу увагу слід звернути на лікарські засоби, що застосовуються вперше та/або якщо відомості про їх безпеку чи ефективність та досвід їх виробництва обмежені або відсутні.

### **Регуляторні вимоги до НСТ та ЛЗПТ**

Робота над глобальним зближенням регуляторних очікувань щодо НСТ та ЛЗПТ, і, в кінцевому підсумку регуляторної гармонізації, полегшить глобальний доступ до цих потенційно трансформуючих лікарських засобів. Узгодження нормативних актів і регуляторних очікувань матиме вирішальне значення для підтримки своєчасної розробки продукту та доступу – частково тому, що це дозволить розробникам продукту подавати нормативні заявки більш ефективно та рентабельно в різних юрисдикціях.

Як перший крок до конвергенції, корисно розглядати продукти клітинної, тканинної та генної терапії як такі, що належать до однієї з двох широких категорій на основі ризиків, пов'язаних з їх обробкою та/або виробництвом:

1. НСТ – де мінімальна обробка клітин або тканин та їх передбачуване гомологічне використання вносить менше невизначеностей у їхній профіль ризику або

2. ЛЗПТ – які вимагають складних етапів виробництва або складаються з клітин, які не використовуються для однакових основних функцій, що вносить більшу невизначеність у їхній профіль ризику.

Такі визначення категорії можна зробити, відповівши на наступні фундаментальні запитання:

- Чи є продукт продуктом генної терапії та/або чи містить він генетично модифіковані клітини?
- Чи призначений продукт для переливання крові або трансплантації органів?
- Чи продукт мінімально маніпульований?
- Чи призначений продукт для гомологічного використання?

Схематична ілюстрація застосування цих запитань у класифікації НСТ та ЛЗПТ наведена в Таблиці 1.

Хоча НСТ зазвичай не потребують дозволу на випуск, їх донорство, обробка та трансплантація, як правило, повинні бути дозволені компетентними органами для забезпечення їх якості та безпеки, а також для захисту донорів і реципієнтів. Крім того, потужності та установи, призначені для закупівлі та обробки НСТ, також можуть вимагати схвалення/ліцензування компетентними органами. Використання НСТ для лікування захворювань або фізіологічних станів також може потребувати схвалення місцевого або інституційного комітету з етики, тоді як інформація про ефективність лікування зазвичай збирається за допомогою клінічних досліджень та/або реєстрів. Крім того, будь-які зміни після схвалення в обробці НСТ також можуть вимагати оцінки пов'язаних ризиків, а також оцінки впливу змін на специфікації продукту та критерії випуску.

У багатьох юрисдикціях для ЛЗПТ, пов'язаних зі спектром складнощів і ризиків (див. Таблиця 1), було встановлено правила, що ґрунтуються на суворих

вимогах до якості, безпеки та ефективності продукції, а також на забезпеченні послідовності виробництва. Країнам, які розробляють нормативну базу для НСТ і ЛЗПТ, рекомендується узгодити такі правила з іншими відповідними нормативними актами, які вже можуть бути встановлені в юрисдикції, з будь-якими додатковими вимогами, адаптованими для відображення особливостей НСТ і ЛЗПТ.

### **Ризик-орієнтований підхід до регуляторного нагляду за НСТ та ЛЗПТ**

Незважаючи на те, що НСТ і ЛЗПТ можуть принести значну користь людям для широкого спектра захворювань, вони також можуть завдати серйозної шкоди, якщо їх не готувати та використовувати належним чином або не підтверджувати відповідними доклінічними та клінічними доказами. Таким чином, регуляторам важливо добре розуміти продукт, перш ніж вони схваллять його використання, щоб мінімізувати ризик впровадження неперевірених методів лікування, для яких недостатньо доказів на підтримку клінічного використання. Що стосується ЛЗПТ, зокрема, розробники можуть скористатися ранніми обговореннями з регулятивним органом і регуляторними вказівками перед початком клінічних досліджень, щоб переконатися, що ризики виявлені та належним чином зменшені. Потрібно буде ретельно розглянути фармацевтичну розробку та контроль продукту під належним регулятивним наглядом. Проведення дослідницьких досліджень або використання цих лікарських засобів, особливо ЛЗПТ, без належного регуляторного нагляду та адекватного моніторингу безпеки може призвести до серйозних несприятливих наслідків для одержувачів препарату. Подібним чином неспроможність забезпечити збереження ЛЗПТ, виготовлених із використанням реплікованих мікробних векторів, може становити ризик для третіх сторін та/або навколишнього середовища. Таким чином, життєво важливо, щоб усі регуляторні органи були ознайомлені з потенційними ризиками та нормативними міркуваннями щодо НСТ та ЛЗПТ, а також із відповідним рівнем регулювання, необхідним у кожному конкретному випадку.

ЛЗПТ також повинні бути дозволені компетентним регуляторним органом, який оцінив якість, безпеку та ефективність продукту. Це буде важливо для того, щоб пацієнти не отримували лікування та терапію, які не мають доведеної користі.

Науково обґрунтований підхід, що ґрунтується на ризиках, є практичним способом регулювання НСТ та ЛЗПТ і був прийнятий у більшості поточних національних і міжнародних рекомендаціях. Підхід, що ґрунтується на оцінці ризику, передбачає виявлення та врахування всіх різноманітних ризиків і факторів ризику, які можуть вплинути на якість, безпеку та ефективність продукту, включно з факторами ризику, які можуть бути притаманними НСТ або ЛЗПТ, і забезпечення пом'якшення цих ризиків. Оскільки НСТ та багато ЛЗПТ отримують або готують із живих організмів або самі є живими організмами, ризик передачі інфекційних захворювань є основним занепокоєнням і має бути зменшений. Додаткові потенційні ризики можуть відрізнятися і значною мірою залежать від типу клітин або тканин або ЛЗПТ. Зменшення таких ризиків може включати необхідність відповідного підбору лейкоцитарного антигену людини (HLA) у певних трансплантатах і застосуваннях, а також розгляд потенційної імуногенності, пухлиногенності, генотоксичності, відмови імплантату та інсерційного мутагенезу продукту.

Маніпуляції з клітинами та тканинами можуть збільшити ризик їх трансформації та пухлиногенності, а також їх небажаної імуногенності та іншої серйозної токсичності. Багато продуктів генної терапії виготовляються з використанням рекомбінантних форм звичайних вірусів, дикі типи яких можуть бути збудниками захворювань людини. Тому вектори генної терапії зазвичай конструюють так, щоб вони не містили тих частин їх нативних геномів, які роблять їх патогенними або дозволяють їм реплікуватися. Проте інші ризики, пов'язані з продуктами генної терапії, залишаються, включаючи реплікаційно-компетентні вірусні забруднення, небажану імуногенність та інсерційний мутагенез, що призводить до пухлиногенності. Належна виробнича практика (GMP) [5, 6, 26], належна лабораторна практика (GLP) [8] і адекватні доклінічні



та клінічні дослідження, що проводяться відповідно до належної клінічної практики (GCP) [7, 25], необхідні для виявлення та пом'якшення якомога більшої кількості ризиків для забезпечення безпеки пацієнтів.

Для клітин і тканин, призначених для аlogenної трансплантації, вкрай важливо, щоб були вжиті належні заходи для перевірки донорів (живих або померлих) на відповідні ризики інфекційних захворювань, які можуть бути пов'язані з передачею захворювання від донора до реципієнта. Зазвичай проводяться тести на певні віруси (наприклад, вірус гепатиту В, вірус гепатиту С і вірус імунодефіциту людини), а також інші інфекційні агенти, які можуть мати локальне або глобальне значення. Крім того, для захисту реципієнтів необхідно провести відповідне тестування клітин або тканин для виявлення контамінації (наприклад, мікробіологічні культури).

Організації, які проводять скринінг чи тестування донорів, або які відновлюють, обробляють, зберігають та/або розповсюджують НСТ, як правило, зареєстровані регуляторним органом, який їх контролює, і повинні відповідати поточній належній практиці роботи з тканинами, якщо вона прийнята. Реєстрація включає як мінімум запис назви та фізичного розташування закладу, що надає НСТs, а також детального списку різних клітин або тканин, які пропонує заклад. Це сприятиме впровадженню систем відстеження між донором і реципієнтом, що буде життєво важливо, якщо в донора чи реципієнта НСТ виявлено або підозрюється збудник інфекції. Це також полегшить своєчасно відкликати цілі партії або класи продуктів у разі виявлення таких проблем як бактеріальне або вірусне зараження. Крім того, слід переконатися, що скринінг і тестування донорів, а також відновлення, обробка, зберігання, розповсюдження та використання НСТ не становлять інших ризиків для реципієнтів. Слід також перевірити, чи НСТs не відповідають критеріям ЛЗПТ – у цьому випадку вони потребуватимуть державної реєстрації.

ЛЗПТ вимагають такого ж підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, як і НСТ, щоб запобігти передачі інфекційних захворювань і зменшити будь-які

інші потенційні ризики, які можуть бути властиві продукту. Крім того, ЛЗПТ вимагають дотримання інших ключових нормативних практик, зокрема:

- GMP для забезпечення того, щоб ЛЗПТ, які використовуються для клінічних випробувань і клінічного використання, вироблялися відповідно до системи управління якістю з відповідним контролем якості на етапі дослідження та діючими процедурами для управління змінами процесу.

- Застосування GLP, де це можливо, у необхідних доклінічних дослідженнях, які використовуються для збору даних про безпеку НСТ та ЛЗПТ, щоб переконатися, що ризики усвідомлені та зменшені перед використанням на людях. Фармакодинамічний (ФД), фармакокінетичний (ФК) аналіз біорозподілу, включений у токсикологічне дослідження, не обов'язково повинен проводитися відповідно до GLP.

- GCP застосовується до всіх клінічних досліджень ЛЗПТ з належним дизайном і контролем, щоб забезпечити збір надійних даних про безпеку та ефективність продукту та належне довгострокове спостереження за пацієнтами.

Ці аспекти вимагають, щоб регуляторний орган мав спроможність і досвід для оцінки та дозволу як на клінічні випробування, так і державної реєстрації, а також для нагляду за постринковим наглядом для моніторингу довгострокової безпеки та ефективності авторизованих ЛЗПТ. Крім того, забезпечення відповідності нормам GMP, GLP і GCP вимагає, щоб регуляторний орган та/або його інспекція мали потенціал і досвід, необхідні для проведення необхідних перевірок.

Важливо, щоб безпека всіх дозволених ЛЗПТ постійно контролювалася під час їх використання у медичній практиці. Це включатиме впровадження системи фармаконагляду для таких продуктів, у якій повинні брати участь усі власники дозволів. З цією метою власник дозволу на лікарський засіб повинен мати систему збору, обробки та оцінки інформації про підозрювані побічні реакції та передачі цієї інформації регуляторному органу. Це забезпечить раннє виявлення ризиків та ефективне пом'якшення їх наслідків для пацієнтів, а також

допоможе розробити відповідні післяреєстраційні дослідження для моніторингу безпеки та ефективності продукту.

**ДОДАТОК Б**  
**(Обов'язковий)**

**МІРКУВАННЯ ЩОДО РЕГУЛЯТОРНОЇ КОНВЕРГЕНЦІЇ ПРОДУКТІВ  
КЛІТИННОЇ ТА ГЕННОЇ ТЕРАПІЇ**

## ВСТУП

Використання клітин, тканин і продуктів генної терапії для лікування захворювань або фізіологічних станів викликало широкий інтерес через їх потенційну можливість задовольняти серйозні незадоволені медичні потреби. Ці продукти клітинної та генної терапії (CGTP) охоплюють надзвичайно широкий діапазон складності, починаючи від необроблених трансплантатів шкіри (відносно простих) до генної терапії (дуже складної). Прості клітини та тканини з мінімальними маніпуляціями часто використовуються для виконання тих самих основних функцій у реципієнта, що й у донора (трансплантація, переливання), і регулюються в основному для запобігання можливої передачі захворювання (тут визначаються як людські клітини та тканини для медичного використання, НСТ). Лікарські засоби передової терапії (ЛЗПТ) складаються з продуктів клітинної та генної терапії та продуктів тканинної інженерії, які виробляються з маніпульованих клітин або тканин, генетичних матеріалів або відповідних векторів, таких як плазміди чи віруси. Типи продуктів ЛЗПТ різноманітні і варіюються від розширених клітин пацієнтів до сконструйованих органів, вірусних продуктів, генетично модифікованих клітин і нових продуктів редагування генів (див. Таблицю 2).

ЛЗПТ також можуть включати медичні пристрої (наприклад, каркаси або матриці) як невід'ємну частину продукту; вони називаються комбінованими ЛЗПТ, для яких також можуть застосовуватися правила щодо пристроїв. ЛЗПТ мають потенціал для вирішення різноманітних незадоволених медичних потреб або можуть мати властиві переваги перед існуючими методами лікування. Вони також швидко з'являються як потенційно лікувальні методи лікування, які можуть змінити лікування таких захворювань як таласемія, серповидно-клітинна анемія, гемофілія, спінальна м'язова атрофія (SMA), вроджений амавроз Лебера (LCA) та багато інших спадкових захворювань.

ЛЗПТ мають унікальні особливості, які відрізняють їх від більш традиційних фармацевтичних продуктів, і їх розвиток може відрізнитися від традиційного шляху в різних сферах, включаючи доклінічну оцінку,

виробництво, клінічну розробку та постринковий моніторинг. Що стосується багатьох нових показань, особливо для орфанних захворювань, доклінічне тестування ЛЗПТ часто може бути складним, зокрема для пошуку відповідних систем *in vitro* або моделей на тваринах.

Крім того, існує ряд проблем, досить унікальних для ЛЗПТ, як-от видова специфіка, яка може перешкоджати екстраполяції доклінічних результатів на людей. Специфічність окремого людського білка щодо його ліганду може обмежити види тварин, у яких продукт може бути оцінений. Для клітинних лікарських засобів, як правило, задіяні чисельні взаємодії рецептор-ліганд, і навіть якщо вони сумісні, фізіологічний результат цих взаємодій також може відрізнятися між видами. Подібним чином вірусні вектори відрізняються своєю тропністю і не обов'язково інфікують усі види. Імуноterapia, заснована на клітинах з або без одночасної генетичної модифікації, можливо, становить найбільшу проблему в доклінічних оцінках через виняткову специфічність імунної системи та вбудовані механізми захисту господаря. Крім того, для терапевтичних продуктів, які використовують технологію редагування геному, доклінічні тести для оцінки нецільових ефектів зазвичай вимагають використання клітин людини.

Виробництво ЛЗПТ може бути дуже складним і вимагати дуже спеціалізованого обладнання, а також методи, що дозволяють обробку продукту та рецептуру. Це особливо стосується генетично модифікованих клітин і продуктів генної терапії, які безпосередньо вводяться.

Клінічна розробка може спричинити багато проблем, у тому числі відсутність адекватно задокументованої природної історії рідкісних захворювань, а також необхідність оцінки клінічної безпеки та ефективності в дуже невеликих групах пацієнтів. Крім того, інтерпретація результатів рандомізованого контрольованого клінічного випробування для деяких ЛЗПТ може ускладнюватися незначними клінічними ефектами та відсутністю відповідних препаратів для порівняння. Нарешті, оскільки деякі з цих продуктів можуть мати ефект, який триватиме багато років, забезпечення адекватного

спостереження за пацієнтами для сприяння належному постмаркетинговому нагляду може бути складним завданням. Наприклад, системне введення продуктів генної терапії потенційно може мати ефект, який триватиме десятиліттями. Разом ці фактори відрізняють ЛЗПТ від більш звичайних препаратів і профілактичних або терапевтичних біопрепаратів і вимагають особливого розгляду.

Частково через різноманітність CGTPs, не дивно, що регулятивне законодавство розвивалося дещо по-різному в Європі, Азії, Австралії, Північній і Південній Америці та Африці. Однак ЛЗПТ регулюються здебільшого як лікарські засоби згідно з існуючим або спеціальним законодавством для забезпечення якості, безпеки та ефективності до того, як вони будуть дозволені для використання у пацієнтів. Нормативно-правова база має ґрунтуватися на надійних наукових та етичних принципах і комплексній оцінці ризиків і переваг для різних категорій CGTP. Для НСТ з низьким рівнем ризику нормативні документи зосереджені на контролі можливих забруднень і передачі захворювань, тоді як регулятивні вимоги до ЛЗПТ є вищими, щоб усунути ризики, пов'язані з продуктами, які сильно маніпулюють. Ключові елементи структури включають:

- 1) чітке визначення категорій продуктів, які становлять CGTP,
- 2) стратифікацію ризиків продуктів, визначених як CGTP,
- 3) узгодження рівня регуляторного контролю на основі різних категорій ризику,
- 4) розгляд рівня зрілості, досвіду та ресурсів регуляторного органу для забезпечення нагляду за CGTP у різних категоріях ризику.

Настанову розроблено для подальшого регуляторного зближення з науковими принципами та регуляторними питаннями для CGTP. До важливих факторів належать розуміння сфери застосування (широта та природа НСТ і ЛЗПТ), ризики та ключові нормативні концепції, що мають відношення до забезпечення безпечності та ефективності більш складних продуктів для їх широкого використання. Необхідно також підкреслити важливість систем

постмаркетингового нагляду для забезпечення постійної безпеки та ефективності ЛЗПТ, які можуть мати ефект, який триватиме багато років. Високий ступінь маніпуляції з клітинами та тканинами може не лише підвищити ризики трансформації та пухлиногенності, але й небажаної імуногенності та інших серйозних токсичних ефектів. Багато продуктів генної терапії виробляються зі звичайних вірусів, деякі віруси дикого типу можуть бути збудниками захворювань людини. Тому вектори генної терапії зазвичай виготовляються таким чином, щоб вони не містили частин своїх рідних геномів, які дозволили б їм відтворюватися. Проте потенційно існують високі ризики, пов'язані також із продуктами генної терапії, починаючи від реплікації вірусних забруднень до імуногенності та пухлиногенності. Належне аналітичне тестування та доклінічні/клінічні дослідження необхідні для виявлення та пом'якшення якомога більшої кількості ризиків для забезпечення безпеки пацієнтів.

### **Призначення та сфера застосування**

На засіданні Міжнародної конференції органів з регулювання лікарських засобів (ICDRA) у 2018 році держави-члени відзначили потенційний вплив CGTP на громадську охорону здоров'я та необхідність накопичувати наукові знання та посилювати регуляторний потенціал для забезпечення нагляду за новими препаратами. Пріоритетними були визначені наступні напрями:

Визначення того, що таке CGTP (що входить до сфери дії, а що виходить за межі);

Розробка регуляторних вимог до CGTP на основі обґрунтованих наукових принципів і принципів, що ґрунтуються на ризиках;

Необхідність узгодження мінімальних глобальних стандартів якості ЛЗПТ.

Рекомендація ICDRA полягала в тому, щоб «ВООЗ разом з державами-членами розробила документ, який охоплює сфери, де існує згода між регуляторними органами, зазначаючи, де гармонізації ще не досягнуто, та документуючи існуючі сфери невизначеності; охоплені сфери можуть



включати визначення, атрибути якості, стандарти та шляхи клінічного розвитку».

Цей документ є першим кроком у відповідь на рекомендацію ICDRA 2018 року та окреслює пріоритети та наступні кроки, визначені регулюючими органами як розвинених країн, так і країн, що розвиваються, для просування глобальної конвергенції щодо регулювання CGTP, у тому числі ЛЗПТ. Метою ВООЗ є сприяння нормативному зближенню для CGTP, щоб полегшити розробку та доступ до цих нових продуктів для пацієнтів у всіх регіонах світу. Крім того, мета полягає в тому, щоб підвищити безпеку пацієнтів, яких лікують CGTP.

Комітет експертів ВООЗ з біологічної стандартизації (ECBS) визнав, що CGTP мають великий потенціал у лікуванні різних захворювань і стануть важливими у сфері охорони здоров'я в майбутньому. З цією метою комітет рекомендував ВООЗ співпрацювати з іншими міжнародними групами, які працюють у сфері CGTP, для гармонізації настанов. ВООЗ брала активну участь у визначенні можливостей для співпраці з метою зближення нормативів, включаючи співпрацю з міжнародними групами та ініціативами. Відповідно до цих зусиль, цей документ має на меті описати міркування ВООЗ щодо регулювання CGTP, щоб сприяти конвергенції та заохочувати держави-члени зміцнювати свою систему регулювання щодо регулювання CGTP.

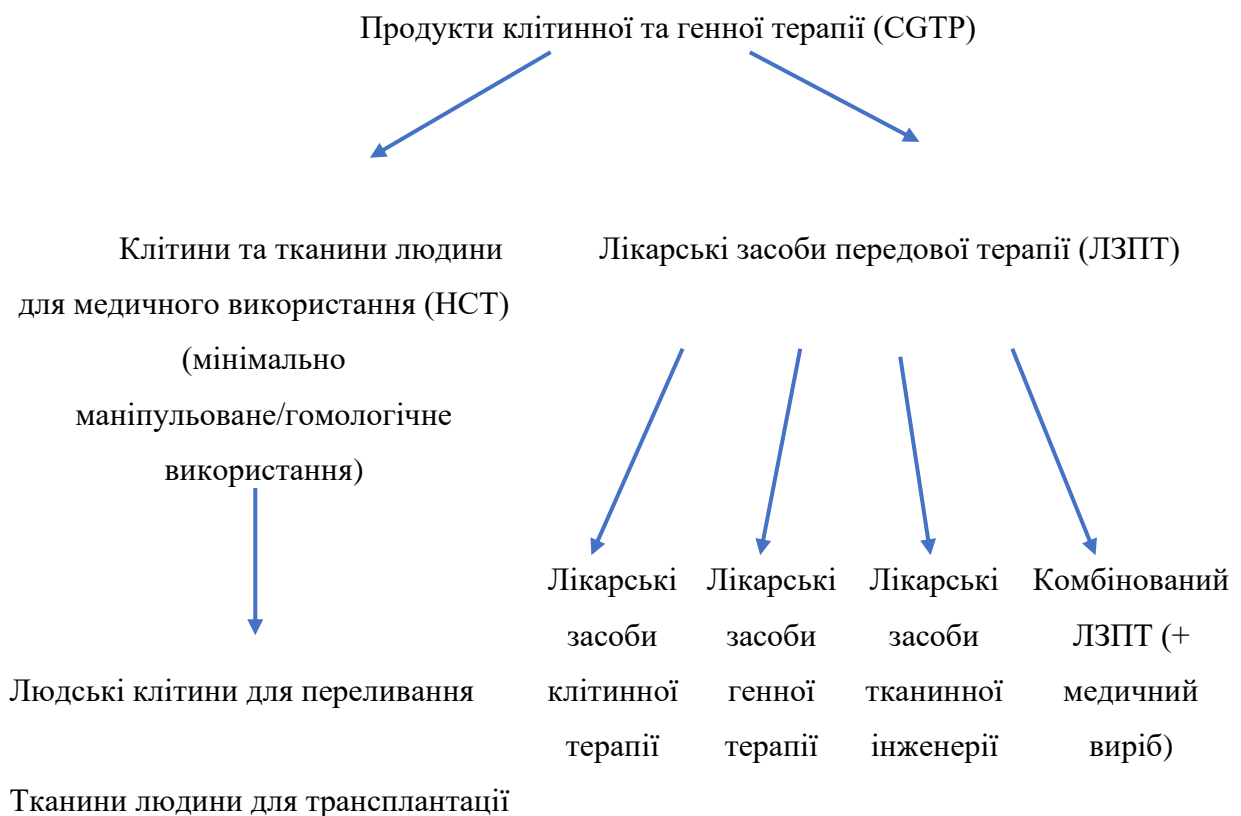
### **Визначення**

Біологічні продукти представляють унікальні особливості у виробництві, пов'язані з їхньою природою. Це особливо вірно для тих біопрепаратів, які є CGTP. Деякі CGTP належать до категорії нижчого ризику і не вимагають такої ж жорсткості регулювання, як більш складних продуктів, такі як ЛЗПТ (Малюнок 1). Для цілей цього обговорення клітини та тканини, які збираються та піддаються лише простій обробці, такій як промивання або визначення розміру (мінімальна кількість маніпуляцій), і які використовуються для досягнення тієї ж основної функції у реципієнта, що й у донора (гомологічне використання ) визначаються як клітини та тканини людини для медичного

використання, НСТ. Такі клітини та тканини також регулюються, але головним чином для запобігання можливим передачам захворювань і пом'якшення ризиків, спричинених походженням, джерелом і обробкою клітин/тканин. НСТ можуть бути використані для лікування пацієнтів або як вихідні матеріали для виробництва ЛЗПТ.

Мінімальні маніпуляції та гомологічне використання – це регуляторні концепції, які були прийняті багатьма регуляторними органами для проведення відмінності між НСТ, які представляють менший ризик, і ЛЗПТ, які представляють вищий ризик і які повинні регулюватися суворіше. CGTP можна розділити на підкатегорії відповідно до ризику, пов'язаного з їх використанням. Клітини та тканини в НСТ мають переважно людське походження, тоді як клітини та тканини в ЛЗПТ можуть мати людське або тваринне (ксеногенне) походження.

### Малюнок 1. Категорії CGTP



На відміну від НСТ, які піддаються мінімальному маніпулюванню та піддаються гомологічному використанню, ЛЗПТ є більш складними, оскільки вони вимагають контрольованих кроків для виробництва та значних маніпуляцій з клітинним або генетичним вихідним матеріалом для досягнення бажаного ефекту. Крім того, їх безпеку та ефективність неможливо передбачити без добре контрольованих досліджень, оскільки живі системи дуже складні, і їх структура та/або функція може бути змінена через маніпуляції та процес виробництва. Таким чином, ЛЗПТ вимагають більш комплексного регулювання і демонстрації безпеки та ефективності, для чого підтверджується якість, біологічна активність і послідовність виробництва продуктів до отримання державної реєстрації. ЛЗПТ, засновані на реплікації вірусних векторів, таких як онколітичні віруси та інші методи генної терапії з використанням векторів, які можуть реплікуватися, вимагають додаткових міркувань і можуть становити додаткові проблеми, оскільки існує потенціал викиду в навколишнє середовище та індукції вірусного захворювання або передачі третім особам. Продукти, що складаються з реплікованих вірусних векторів або містять їх, потребують оцінки потенційних несприятливих наслідків, які можуть виникнути, якщо вірусний вектор потрапляє в навколишнє середовище. Потрібні стратегії пом'якшення такого явища.

Широкий спектр продуктів, які складають ЛЗПТ, створює значні проблеми в регулюванні їх як класу в цілому. Як і для інших CGTP, контрольоване виробництво ЛЗПТ вимагає послідовного процесу, який гарантує такі елементи як ідентичність, чистота та біологічна активність, а також відсутність випадкових агентів, включаючи віруси, бактерії та грибки. Важливим аспектом розробки ЛЗПТ є ідентифікація та визначення критичних атрибутів якості для кожного продукту. Критичні атрибути якості складаються з фізичних, хімічних, біологічних або мікробіологічних властивостей або характеристик продукту, які повинні бути у рамках відповідних меж, діапазону або розподілу для забезпечення бажаної цільової якості продукту. В ідеалі критичний атрибут якості також корелює з клінічною ефективністю.

Прикладом критичного атрибута якості може бути специфічний маркер клітинної поверхні, визначений за допомогою такої методології як проточна цитометрія, який повинен бути присутнім на мінімальному відсотку певного типу клітин у продукті.

**Таблиця 2. Приклади CGTP, що демонструють широкий діапазон складності продукту та ризиків**



Продукт клас	Продукт тип	Процеси виробництва	Покази	Специфічні ризики
НСТ	Аутологічні клітини кісткового мозку	Збір кісткового мозку	Відновлення кровотворення	Незначні
НСТ	Алогенна амніотична оболонка	Збір і сублімаційне сушіння, калібрування	Лікування ран очей	Незначні
НСТ	Алогенні вірусспецифічні Т-клітини	Збір, відбір, промивання та заморожування відібраних Т-клітин (без культивування /розмноження)	Лікування важких інфекцій	Передача хвороби
ЛЗПТ/СТР5	Аутологічні P BMCs <sup>1</sup>	Збір, ізоляція та розширення клітин, промивання та рецептура	Лікування інфаркту серця	Передача хвороби
ЛЗПТ/СТР	Алогенні плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC <sup>2</sup> /hESC <sup>3</sup> )	Збір, очищення, розширення, диференціація, формулювання	Лікування пігментного ретиніту	Імуно-токсичність, онкогенність
ЛЗПТ/GTP6 in vivo	Аденоасоційований вірус + ген SMN1	Більшість вірусних генів замінено на касету SMN1, розмноження вірусу, очищення, формулювання	Лікування спінальної м'язової атрофії	Вірусна безпека, імуно-токсичність
ЛЗПТ/GTP ex vivo	Лентивірус + ген глобін у аутологічних клітинах CD34 <sup>+</sup>	Виробництво LVV з використанням плазмід, очищення та трансдукція в клітини CD34 <sup>+</sup> пацієнта, клітинна експансія та формуляція	Лікування таласемії	Інтеграційний мутагенез, онкогенез, вірусна безпека
ЛЗПТ/GTP ex vivo	Алогенний CD19 Т-клітини CAR4	Конструювання CAR в LVV, видалення HLA7-генів з Т-клітин з редагуванням генів, розширення, формулювання	Гемопоетичні злоякісні новоутворення, готові	Гено-токсичність, імуно-токсичність, інтеграційний мутагенез, нейро-токсичність

1 P BMCs= Периферичні мононуклеарні клітини

2 iPSC = індуковані плюрипотентні стовбурові клітини

3 hESC = ембріональні стовбурові клітини людини

4 CAR = Химерний антигенний рецептор

5 СТР = продукт клітинної терапії

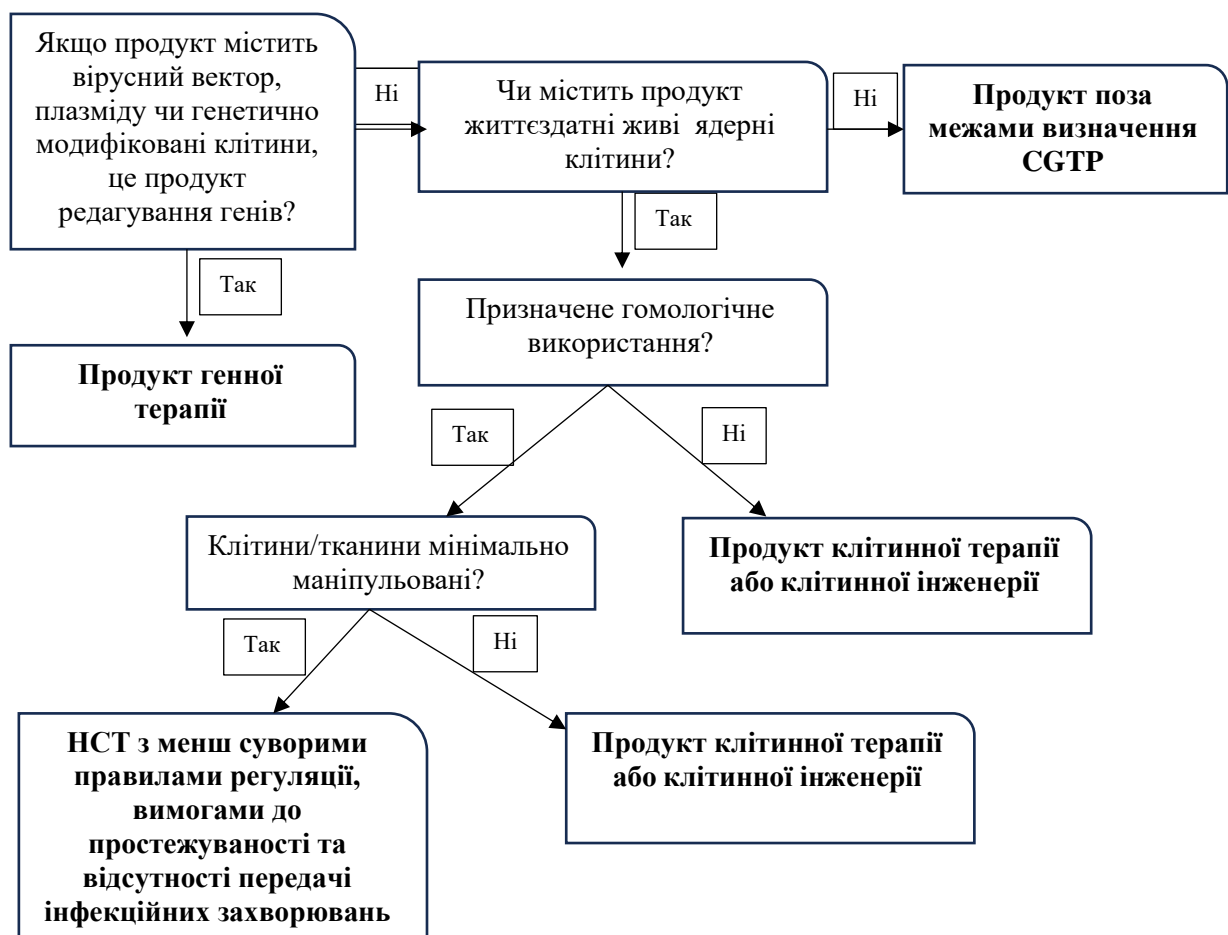
6 GTP = продукт генної терапії

7 HLA = людський лейкоцитарний антиген

Спостереження за безпекою та ефективністю лікування пацієнтів, які отримували ЛЗПТ, може становити унікальні проблеми, оскільки, на відміну

від звичайних ліків і біопрепаратів, ці продукти можуть проявляти свою дію протягом багатьох років після введення. Наприклад, клітини CD34+, трансдуковані вектором лентивірусу, які системно вводять для виправлення генетичного дефекту, можуть проявляти свою дію протягом багатьох років завдяки своїй інтегрованій присутності в клітинах. Таким чином, ризик інсерційного мутагенезу слід розглядати в доклінічних і клінічних дослідженнях, і наявність систем моніторингу безпеки, які дозволяють довгострокове спостереження за всіма пролікованими пацієнтами, має бути на місці для виявлення будь-яких серйозних несприятливих подій, включаючи розвиток злоякісної пухлини. Необхідно ретельно розглянути тривалість такого спостереження за безпекою, щоб забезпечити оптимальний збір подій, але не бути надмірно обтяжливим для пацієнтів, які отримують продукт генної терапії.

**Схема 4. Запропонована схема регуляторного шляху класифікації CGTP на основі визначення мінімальних маніпуляцій і гомологічного використання.**



## **Загальні регуляторні очікування**

Гармонізація є ключем до підтримки своєчасної розробки продуктів і доступу, зокрема тому, що вона дозволяє розробникам продуктів подавати нормативні заявки більш ефективно та рентабельно в різних юрисдикціях.

Як перший крок до гармонізації, CGTP можна розділити на дві категорії: (1) продукти ЛЗПТ, які потребують реєстрації та; (2) продукти НСТ, які не мають цієї вимоги, оскільки вони належать до категорії нижчого ризику.

Критерії, необхідні для такого визначення, включають вирішення деяких фундаментальних питань: 1) чи є продукт генною терапією? 2) чи містить продукт життєздатні ядерні клітини? 3) чи призначений продукт для гомологічного використання? і 4) чи продукт мінімально маніпулюється? Продукти НСТ, які не потребують реєстрації, зазвичай можуть регулюватися менш суворими заходами для запобігання передачі інфекційних захворювань. Однак ЛЗПТ мають широкий спектр складності та ризиків.

### **Застосування ризик-орієнтованого підходу**

Хоча CGTP можуть принести величезну користь особам, які потребують лікування, вони також можуть завдати серйозної шкоди, якщо не використовувати їх належним чином. Потрібно ретельно розглядати кожен продукт, а також його розробку. Проведення клінічних випробувань або застосування цих продуктів, особливо ЛЗПТ, без регуляторного нагляду та належного моніторингу безпеки може призвести до тяжких несприятливих наслідків для пацієнтів. Дуже важливо розуміти природу продуктів і відповідний рівень регулювання, необхідний для різних категорій CGTP, щоб запобігти недобросовісним розробникам скористатися перевагами вразливих пацієнтів і менш врегульованого нормативного середовища.

Підхід, заснований на оцінці ризику, побудований на визначенні різних ризиків і факторів ризику, які можуть вплинути на якість, безпеку та ефективність продукту, беручи до уваги фактори ризику, які можуть бути властиві продукту. Оскільки багато CGTP отримують або виготовляють із

живих організмів або самі є живими організмами, запобігання передачі інфекційних захворювань є фундаментальним аспектом регуляторного нагляду за цими продуктами. Особливо при використанні клітин і тканин для трансплантації від однієї особи іншій, хоча реєстрація таких продуктів на ринку часто вважається непотрібною, важливо, щоб були вжиті належні заходи для перевірки донорів клітин і тканин (живих або померлих/трупних) за допомогою опитувальника або порівнянного процесу оцінки потенційних інфекційних захворювань, а також проведено відповідне тестування клітин або тканин на найбільш відповідні інфекційні агенти, які можуть бути пов'язані з передачею захворювання реципієнту. Ці тести, як правило, включають тести на певні віруси, такі як гепатит В, гепатит С і вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), а також інші інфекційні агенти, які можуть мати локальне або глобальне значення. Організації, які збирають і розповсюджують НСТ, як правило, реєструються регуляторним органом, який їх контролює. Реєстрація включає принаймні збір назви та фізичного розташування закладу, що надає НСТs, а також детального списку різних клітин або тканин, які пропонує заклад. Крім того, має бути підтвердження того, що збір, обробка та медичне використання НСТ не створює інших ризиків і що пропоновані НСТ не відповідають критеріям ЛЗПТ, які вимагають дозволу реєстрації як лікарські засоби. Це полегшує впровадження систем відстеження продуктів від донора до реципієнта, що буде важливо, якщо інфекційний агент виявлено або підозрюється у донора чи реципієнта НСТ. Це також полегшує можливість своєчасно відкликати цілі партії або класи продуктів у разі виявлення таких проблем як бактеріальне або вірусне зараження.

ЛЗПТ вимагають тих самих запобіжних заходів, що й НСТ, щоб запобігти передачі інфекційних захворювань. Крім того, ЛЗПТ вимагають нагляду за іншими ключовими нормативними питаннями, зокрема:

1. виробництво та контроль якості ЛЗПТ, включаючи зміни процесу виробництва та оцінка порівнянності для клінічних випробувань і

комерційного виробництва згідно з належною виробничою практикою (GMP) [5, 6, 26];

2. доклінічні дослідження для отримання фармакодинаміки (PD), фармакокінетики (PK);

3. дані про біорозповсюдження та безпеку продуктів, щоб гарантувати, що ризики відомі та зменшений їх вплив на людину (належна лабораторна практика, GLP, необхідна для основних досліджень безпеки);

4. клінічні дослідження з належним дизайном і контролем для отримання надійних даних з безпеки та даних про ефективність продуктів і подальше тривале спостереження за пацієнтами (належна клінічна практика, GCP, необхідна для проведення досліджень) [7].

Для нагляду за ЛЗПТ, які потребують клінічних випробувань і реєстрації через їхні ризики, складнощі виготовлення та цільового використання, проводиться співпраця між регуляторами на регіональному та глобальному рівнях, створюється система спостереження за безпекою, приймаються законодавчі акти щодо процесу перевірки та схвалення на основі достатніх даних.



## **ДОДАТОК В**

**МІРКУВАННЯ ЩОДО ЛЮДСЬКИХ КЛІТИН, ТКАНИН І ПРОДУКТІВ  
НА ОСНОВІ ТКАНИН І КЛІТИН: МІНІМАЛЬНІ МАНІПУЛЯЦІЇ ТА  
ГОМОЛОГІЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ. Запитання та відповіді  
Керівництво для промисловості та управління персоналу з харчових  
продуктів і медикаментів (США).**

### Загальні поняття

У Кодексі федеральних нормативних актів у 21 CFR 1271.3 (d) [30] НСТ/Ps визначені як вироби, що містять або складаються з людських клітин або тканин, які призначені для імплантації, трансплантації, інфузії або передачі людині-реципієнту. Через унікальну природу НСТ/Ps, FDA запропонувало та в 2005 році запровадило багаторівневий, заснований на оцінці ризику підхід до регулювання НСТ/Ps.

НСТ/Ps включають, але не обмежуються лише ними, кістки, зв'язки, шкіру, тверду мозкову оболонку, серцевий клапан, рогівку, гемопоетичні стовбурові клітини/клітини-попередники, отримані з периферичної та пуповинної крові, маніпульовані аутологічні хондроцити, епітеліальні клітини на синтетичній матриці і сперму або іншу репродуктивну тканину.

Не вважаються НСТ/Ps:

- (1) васкуляризовані органи людини для трансплантації;
- (2) цільна кров або її компоненти чи продукти, похідні крові;
- (3) секретовані або екстраговані продукти людини, такі як молоко, колаген і клітинні фактори, за винятком того, що сперма вважається НСТ/P;
- (4) мінімально оброблений кістковий мозок для гомологічного використання та не поєднаний з іншим виробом (за винятком води, кристалоїдів або стерилізаційного, консервуючого чи агента для зберігання, якщо додавання агента не викликає нових клінічних проблем безпеки щодо кісткового мозку);
- (5) допоміжні продукти, що використовуються у виробництві НСТ/P;
- (6) клітини, тканини та органи, отримані від тварин, крім людини;
- (7) діагностичні продукти *in vitro*;
- (8) кровоносні судини, відновлені з органом, призначені для використання при трансплантації органів і позначені «Лише для використання при трансплантації органів».

FDA розділили тканини та біопрепарати на дві категорії, або як ті, що регулюються статтею 351 або 361 [33]. Якщо тканина позначена як продукт 351, тоді вона потрапляє до категорії лікарських/біологічних препаратів. Це означає,

що для отримання повного схвалення FDA для використання потрібна серія клінічних випробувань.

Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів регулює продукт клітинної терапії виключно як НСТ/Р (тобто «продукт 361»), якщо він відповідає всім наступним критеріям у 21 CFR 1271.10 (a) [30]:

1) НСТ/Р мінімально маніпулюється;

2) НСТ/Р призначений лише для гомологічного використання, як це відображено маркуванням, рекламою або іншими ознаками об'єктивних намірів виробника;

3) виробництво НСТ/Р не передбачає поєднання клітин або тканин з іншим виробом, за винятком води, кристалоїдів або стерилізаційного, консервуючого чи агента для зберігання, за умови, що додавання води, кристалоїдів або стерилізуючий, консервуючий або зберігаючий агент не викликає нових проблем із клінічною безпекою НСТ/Р;

4) або:

i) НСТ/Р не має системної дії та не залежить від метаболічної активності живих клітин для своєї основної функції; або

ii) НСТ/Р має системний ефект або залежить від метаболічної активності живих клітин для своєї основної функції та:

a) для аутологічного використання;

b) призначений для алогенного використання у кровних родичів першого або другого ступеня; або

c) для репродуктивного використання.

НСТ/Р підпадають під дію положень 21 CFR 1271 [30], включаючи реєстрацію установи, відповідність донорів (скринінг і тестування донорів), належну практику обробки тканин (CGTP), додаткові нормативні вимоги (повідомлення про побічні реакції, повідомлення про відхилення НСТ/Р та маркування) і виключення та альтернативні процедури. Нормативні вимоги до алогенних продуктів є ширшими, ніж до аутологічних продуктів, але, загалом, правила FDA наголошують на запобіганні ризику передачі інфекційних

захворювань НСТ/Ps. Передреєстраційна перевірка (ліцензування, дозвіл і схвалення) FDA не потрібна для НСТ/Ps.

Якщо НСТ/Р не відповідає критеріям, викладеним у 21 CFR1271.10 (a) [30], а підприємство, яке виробляє НСТ/Р, не відповідає жодному з винятків у 21 CFR 1271.156 [30], НСТ/Р регулюється як лікарський засіб, пристрій та/або біологічний продукт відповідно до Закону про FD&C [31] та/або розділу 351 Закону про PHS (42 U.S.C. 262) [33], а також відповідними нормами, у тому числі 21 CFR, частина 1271 [30], відповідно до яких необхідно проведення клінічних випробувань та перевірка перед ринковим випуском.

Деякі приклади НСТ/Ps, регульованих як біологічні продукти, перераховані нижче:

- продукт алогенної перитонеальної мембрани у стоматологічних процедурах із керованою регенерацією кісткової тканини та регенерацією тканин;

- алотрансплантат широкої фасції, що використовується для відновлення дефектів передньої хрестоподібної зв'язки;

- алогенна, кріоконсервована вена або артерія, яка не була децелюляризована і використовується для артеріовенозного доступу під час гемодіалізу;

- алогенно оброблена безклітинна дерма, згорнута або складена, щоб служити структурною опорою та розміщена в дефектах після консервативної обробки грудей;

- демінералізована кісткова матриця для відновлення, реконструкції, заміни або доповнення хряща;

- алогенний пігментний епітелій сітківки та шар нейросенсорних клітин для лікування пацієнтів із дегенеративними захворюваннями сітківки;

- алогенні жирові стовбурові клітини, висіяні на кістковий каркас для заповнення, збільшення або відновлення патологічно або хірургічно утворених кісткових пустот;

- алогенний плацентарний позаклітинний матрикс і гемопоетичні клітини-попередники, що містяться в судинній системі плаценти того самого донора, що використовується для відновлення, заміни та/або реконструкції дефектів кістки.

Як правило, біологічні продукти спочатку вивчають на тваринах, щоб визначити їх профіль безпеки. Після збору відповідних доклінічних даних про безпеку спонсор може подати заявку на досліджуваний новий препарат (IND) для вивчення ефектів біологічних продуктів у людей. Якщо клінічні дослідження на людях демонструють, що біологічний продукт є безпечним та ефективним, а відносна користь переважає ризики, спонсор може отримати ліцензію, подавши заявку на отримання ліцензії на біологічні препарати (BLA). На додаток до нормативних вимог щодо НСТ/Ps, біологічні продукти підлягають поточній належній виробничій практиці (CGMP) [5, 6, 26] під час дослідження та маркетингу фази розробки продукту. Після того, як біопрепарат отримав ліцензію, він також підлягає постмаркетинговому звіту про несприятливі події.

З 20 жовтня 2011 р. гемопоетичні клітини-попередники з мінімальними маніпуляціями, отримані з плацентарної/пуповинної крові для незв'язаного алогенного використання, вимагають BLA перед державною реєстрацією або повинні розповсюджуватися під IND.

### **Мінімальні маніпуляції**

У розділі 1271.10 (a) (1) (21 CFR 1271.10 (a) (1)) [30] передбачено, що одним із критеріїв НСТ/Р, який регулюється винятково розділом 361 Закону про PHS та положеннями частини 1271 [31, 32, 33], є те, що НСТ/Р мінімально маніпулюється. Як визначено в 21 CFR 1271.3 (f) [30], мінімальна маніпуляція означає:

- 1) для структурної тканини — обробка, яка не змінює початкові відповідні характеристики тканини, пов'язані з придатністю тканини для реконструкції, ремонту або заміни;

2) для клітин або неструктурних тканин — обробка, яка не змінює відповідні біологічні характеристики клітин або тканин.

Якщо немає інформації, яка б підтверджувала, що обробка відповідає визначенню мінімальних маніпуляцій, FDA вважає обробку НСТ/Р «більше, ніж мінімальна маніпуляція», яка не може підлягати регулюванню винятково відповідно до розділу 361 Закону PHS [32, 33] і 21 CFR, частина 12718 [30].

### **Гомологічне використання**

У розділі 1271.10 (а) (2) (21 CFR 1271.10 (а) (2)) [30] передбачено, що одним із критеріїв НСТ/Р, який регулюється винятково розділом 361 Закону про PHS [33] та положеннями частини 1271, є те, що «НСТ/Р призначений лише для гомологічного використання, як зазначено у маркуванні, рекламі чи інших ознаках об'єктивних намірів виробника». Як визначено в 21 CFR 1271.3 (с) [30], гомологічне використання означає відновлення, реконструкцію, заміну або доповнення клітин або тканин реципієнта НСТ/Р, який виконує ту саму основну функцію чи функції в реципієнта, що й у донора. Цей критерій відображає висновок Агентства про те, що для НСТ/Рs, які призначені для негомологічного використання, буде підвищена проблема безпеки та ефективності, оскільки існує менше підстав для прогнозування поведінки продукту, тоді як НСТ/Рs для гомологічного використання можуть обґрунтовано очікувати, що він функціонуватиме належним чином (за умови дотримання всіх інших критеріїв).

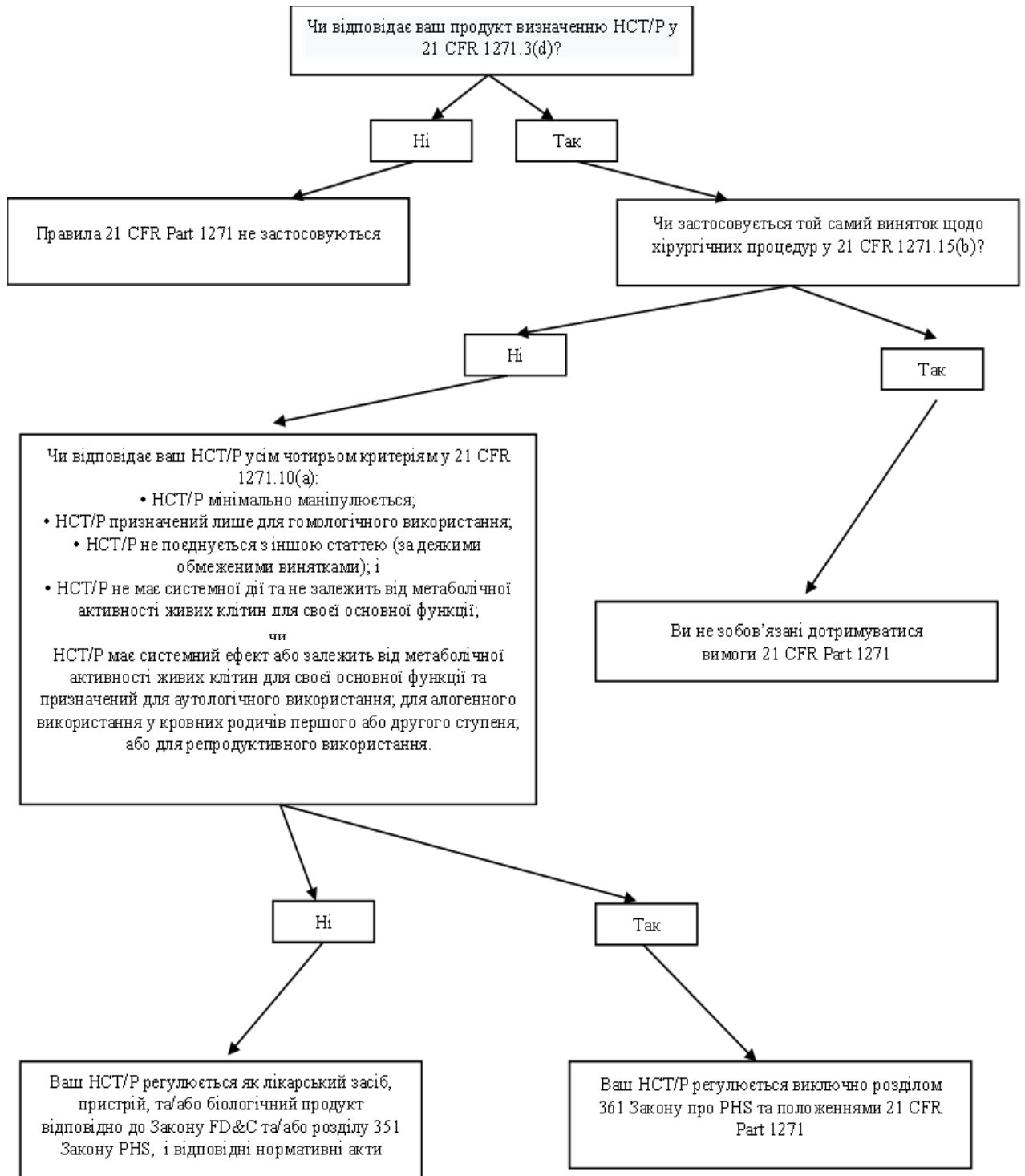
Застосовуючи критерій гомологічного використання, FDA визначатиме, яким буде цільове використання НСТ/Р, як це відображено маркуванням, рекламою та іншими ознаками об'єктивних намірів виробника, а потім застосовуватиме визначення гомологічного використання.

FDA отримало багато запитів від виробників про те, чи відповідають їхні НСТ/Р критеріям мінімального маніпулювання та/або гомологічного використання. Крім того, постачальникам послуг з трансплантації та охорони здоров'я часто потрібно знати цю інформацію про НСТ/Рs, які вони розглядають для використання у своїх пацієнтів. У цьому посібнику наведено

приклади різних типів НСТ/Ps і того, як до них застосовують положення 21 CFR 1271.10 (a) (1) і (2) [30], а також наведено загальні принципи, які можна застосувати до НСТ/Ps.

Наступна блок-схема ілюструє, як виробники та постачальники медичних послуг повинні застосовувати критерії, викладені в 21 CFR 1271.15 (b) 10 та 1271.10 (a) [30] для НСТ/Ps:

**Схема 5. Блок-схема для ілюстрації того, як застосовуються критерії в 21 CFR 1271.15 (b) і 1271.10 (a) в FDA.**





## **ЗАПИТАННЯ ТА ВІДПОВІДІ ЩОДО МІНІМАЛЬНОЇ МАНІПУЛЯЦІЇ**

### **А. Загальні поняття**

#### **1. Як положення визначають мінімальні маніпуляції?**

Розділ 1271.3 (f) містить два визначення мінімальних маніпуляцій: одне стосується структурної тканини, інше – клітин або неструктурних тканин. Для структурної тканини мінімальні маніпуляції означають, що обробка НСТ/Р не змінює початкові релевантні характеристики тканини, пов'язані з придатністю тканини для реконструкції, ремонту чи заміни (21 CFR 1271.3 (f) (1)) [30]. Для клітин або неструктурних тканин мінімальна маніпуляція означає, що обробка НСТ/Р не змінює відповідні біологічні характеристики клітин або тканин (21 CFR 1271.3 (f) (2)) [30].

Вихідні релевантні характеристики структурних тканин зазвичай включають властивості цієї тканини в донора, які сприяють функції або функціям тканини. Подібним чином відповідні біологічні характеристики клітин або неструктурних тканин зазвичай включають властивості клітин або неструктурних тканин донора, які сприяють функціонуванню клітин або тканин. Обробка, яка змінює початкові характеристики НСТ/Р, спричиняє підвищені занепокоєння щодо безпеки та ефективності НСТ/Р, оскільки було б менше підстав для прогнозування функції продукту після трансплантації. Таким чином, визначення того, чи є НСТ/Р мінімально маніпульованим, базується на впливі виробництва на початкові релевантні характеристики НСТ/Р.

#### **2. Чому існують різні визначення мінімальних маніпуляцій для структурної тканини та для клітин/неструктурної тканини?**

Згідно з правилами, НСТ/Р вважаються або структурними тканинами, або клітинами/неструктурними тканинами, виходячи з характеристик тканини донора. Ця відмінність, яка вперше була описана в запропонованому підході 1997 року для регулювання продуктів на основі клітин і тканин, відображена у

визначеннях мінімальних маніпуляцій для структурної тканини та клітин/неструктурної тканини.

Структурні НСТ/Рs зазвичай спричиняють інші проблеми щодо безпеки та ефективності, ніж клітини або неструктурні тканини.

### **3. Як визначити, чи є НСТ/Р структурною тканиною, чи клітинною/неструктурною тканиною з метою застосування критерію мінімальних маніпуляцій?**

Щоб застосувати критерій мінімальних маніпуляцій, спочатку необхідно визначити, чи є НСТ/Р структурним або клітинним/неструктурним. Це визначення проводиться на основі характеристик НСТ/Р у донора до відновлення та перед будь-якою обробкою, яка має місце. Потім застосовується відповідна характеристика, щоб визначити, чи було мінімально змінено НСТ/Р.

НСТ/Рs можуть виконувати кілька функцій, і FDA визнає, що тканини, які фізично підтримують або служать бар'єром або каналом, або з'єднують, покривають або пом'якшують, зазвичай вважаються структурними тканинами НСТ/Рs.

НСТ/Рs, які виконують метаболічні або інші біохімічні ролі в організмі, такі як кровотворення, імунна та ендокринна функції, зазвичай вважаються клітинами/неструктурними тканинами.

### **4. Що таке обробка НСТ/Р?**

Обробка визначається як будь-яка діяльність, що виконується на НСТ/Р, окрім відновлення, скринінгу донорів, тестування донорів, зберігання, маркування, пакування чи розповсюдження (наприклад тестування на мікроорганізми, підготовка, стерилізація, кроки з інактивації або видалення випадкових агентів, зберігання та вилучення зі зберігання (21 CFR 1271.3 (ff))[30]. Обробка також включає різання, подрібнення, формування, культивування, ферментативне розщеплення та децелюляризацію.

## **В. Структурна тканина**

### **1. Які види тканин відносять до структурних?**

Тканини, які фізично підтримують або служать бар'єром або каналом, або з'єднують, покривають або пом'якшують, зазвичай вважаються структурними тканинами. Приклади структурних тканин включають:

- кістка;
- шкіра;
- амніотична оболонка і пуповина;
- кровоносна судина;
- жирова тканина;
- суглобовий хрящ;
- несуглобовий хрящ;
- сухожилля або зв'язки.

### **2. Чому жирова тканина вважається структурною тканиною НСТ/Р?**

Жирова тканина зазвичай визначається як сполучна тканина, що складається з кластерів клітин (адипоцитів), оточених мережею ретикулярних волокон і вкраплених дрібних кровоносних судин, розділених на часточки зі сполучнотканинними перегородками. Крім того, жирова тканина містить інші клітини, включаючи преадипоцити, фібробласти, судинні ендотеліальні клітини та макрофаги. Жирова тканина забезпечує амортизацію та підтримку інших тканин, включаючи шкіру та внутрішні органи, зберігає енергію у формі ліпідів та ізолює тіло. Хоча жирова тканина виконує багато функцій, оскільки вона переважно складається з адипоцитів і навколишніх сполучних тканин, які забезпечують амортизацію та підтримку тіла, FDA вважає жирову тканину структурною тканиною НСТ/Р.

Щоб оцінити, чи відповідатиме обробка жирової тканини нормативному визначенню мінімальних маніпуляцій, слід розглянути, чи змінює обробка вихідні відповідні характеристики жирової тканини, пов'язані з її корисністю для забезпечення амортизації та підтримки.

### **3. Якщо мій НСТ/Р є структурною тканиною, як я можу визначити, чи зазнає він мінімальних маніпуляцій?**

Щоб оцінити, чи відповідатиме обробка структурної тканини нормативному визначенню мінімальних маніпуляцій, ви повинні розглянути, чи змінює обробка вихідну релевантну характеристику тканини, пов'язану з корисністю тканини для реконструкції, відновлення або заміни як структурної тканини.

### **4. Які вихідні відповідні характеристики структурних тканин?**

Вихідні релевантні характеристики структурних тканин зазвичай включають властивості цієї тканини в донора, які сприяють функції або функціям тканини. З метою визначення того, чи структурний НСТ/Р мінімально змінений, необхідно визначити, чи характеристика тканини є «оригінальною» відповідно до присутньої в тканині донора. Структурна характеристика тканини є «релевантною», якщо вона може мати значуще значення для корисності тканини для реконструкції, відновлення або заміни. Корисність структурної тканини для реконструкції, відновлення або заміни залежить від того, як ця тканина функціонує в донора. Приклади відповідних характеристик структурних тканин включають міцність, гнучкість, амортизацію, покриття, стиснення і реакцію на тертя та зсув.

### **5. Як зміна розміру або форми структурної тканини впливає на мінімальність маніпуляцій з НСТ/Р?**

Структурні тканини можна обробляти за допомогою різних механічних та інших методів, щоб змінити розмір або форму НСТ/Р. Така обробка може бути або мінімальною маніпуляцією, або більш ніж мінімальною маніпуляцією, залежно від того, чи змінює обробка вихідні релевантні характеристики структурної тканини, пов'язані з її корисністю для реконструкції, ремонту або заміни.

## Приклад 1:

а. Початкові релевантні характеристики кістки, пов'язані з її корисністю для підтримки тіла та захисту внутрішніх структур, включають міцність і стійкість до стиснення. Фрезерування, шліфування та інші методи формування і визначення розміру кістки, як правило, можна вважати мінімальними маніпуляціями, якщо вони не змінюють початкові відповідні характеристики кістки, пов'язані з її корисністю для підтримки тіла та захисту внутрішніх структур.

б. Виробник виконує різблення та інші процедури механічної обробки, щоб надати кістці форму дюбелів, гвинтів і штифтів. Як правило, НСТ/Рs вважаються мінімальними маніпуляціями, оскільки обробка не змінює початкові відповідні характеристики кістки, пов'язані з її корисністю для підтримки тіла та захисту внутрішніх структур.

с. Виробник подрібнює кістку, утворюючи кісткові стружки та частинки. НСТ/Рs, як правило, вважаються мінімальними маніпуляціями, оскільки обробка не змінює початкові відповідні характеристики кістки, пов'язані з її корисністю для підтримки структур тіла.

д. Виробник піддає кістку дії кислоти при високій температурі для демінералізації кістки та розчинення колагену з утворенням гелю. Загалом НСТ/Р вважається більш ніж мінімально маніпуляційним, оскільки обробка змінює оригінальні відповідні характеристики кістки, пов'язані з її корисністю для підтримки тіла та захисту внутрішніх структур.

## Приклад 2:

а. Початкові релевантні характеристики амніотичної мембрани, пов'язані з її корисністю як бар'єром, зазвичай включають фізичну цілісність тканини, міцність на розтягнення та еластичність.

б. Виробник обробляє амніотичну оболонку для її збереження та упаковує в листи. НСТ/Р, як правило, вважається мінімально маніпуляційним, оскільки обробка не змінює початкові релевантні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю, щоб служити бар'єром.

с. Виробник подрібнює та ліофілізує амніотичну оболонку та упаковує її у вигляді частинок. Загалом НСТ/Р вважається більш ніж мінімально маніпуляційним, оскільки обробка змінює вихідні релевантні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю, щоб служити бар'єром.

Приклад 3: Оригінальні релевантні характеристики fascia lata (глибока фасція стегна), пов'язані з її корисністю для покриття м'язів і допомоги в рухах, зазвичай включають її міцність, гнучкість і її волокнисту, листоподібну конфігурацію. Виробник подрібнює листи fascia lata на частинки. Загалом НСТ/Р вважається більш ніж мінімально маніпульованим, оскільки обробка змінює оригінальні релевантні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю для покриття м'язів і допомоги в русі.

Приклад 4:

а. Початкові відповідні характеристики шкіри, що стосуються її функції захисного покриву, зазвичай включають її велику площу поверхні, ороговілий, водостійкий епітеліальний шар (епідерміс) і щільний, міцний і гнучкий шар сполучної тканини (дерма).

б. Виробник обробляє шкіру шляхом механічної сітки та кріоконсервації та упаковує її в листи як сітчасту шкіру. НСТ/Р, як правило, вважається мінімально маніпуляційним, оскільки обробка не змінює початкові відповідні характеристики шкіри, пов'язані з її функцією захисного покриття.

с. Виробник обробляє шкіру, видаляючи епідерміс, а потім подрібнюючи дерму на частинки. Загалом НСТ/Р вважається більш ніж мінімально маніпульованим, оскільки обробка змінює початкові відповідні характеристики шкіри, пов'язані з її корисністю як захисного покриття.

## **6. Як видалення клітин зі структурної тканини впливають на мінімальність маніпуляцій з НСТ/Р?**

Структурні тканини можуть містити як позаклітинний матрикс, так і клітинні компоненти, і будь-яка зміна цих компонентів, пов'язана з корисністю структурної тканини для реконструкції, відновлення або заміни, як правило,

вважатиметься більш ніж мінімальною маніпуляцією. Однак поділ структурної тканини на компоненти, в яких оригінальні релевантні характеристики, пов'язані з корисністю тканини для реконструкції, відновлення або заміни, загалом не змінюються, вважатиметься мінімальною маніпуляцією.

Наприклад, екстракція або відокремлення клітин від структурної тканини, у якій оригінальні релевантні характеристики структурної тканини, що залишилася, стосуються її корисності для реконструкції, ремонту чи заміни, загалом залишаються незмінними, як правило, вважатиметься мінімальною маніпуляцією. У той час як деякі структурні тканини можуть піддаватися обробці, яка змінює компоненти клітинного або позаклітинного матриксу без зміни вихідних релевантних характеристик тканини, та сама обробка може змінити оригінальні релевантні характеристики іншої структурної тканини. Таким чином, щоб оцінити, чи змінює стадія обробки вихідні релевантні характеристики структурної тканини, пов'язані з її корисністю для реконструкції, відновлення або заміни, необхідно розглянути вплив обробки на властивості, які сприяють функціонуванню конкретної тканини у донора.

Приклад 1. Початкові релевантні характеристики жирової тканини, що стосуються її корисності для забезпечення амортизації та підтримки, зазвичай включають її об'ємну та ліпідну здатність до зберігання. Виробник обробляє жирову тканину, видаляючи клітини, що залишає децелюляризовану позаклітинну матричну частину НСТ/Р. НСТ/Р, як правило, вважається більш ніж мінімальним маніпулюванням, оскільки обробка змінює початкові відповідні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю для забезпечення амортизації та підтримки.

Приклад 2. Початкові релевантні характеристики амніотичної мембрани, пов'язані з її корисністю як бар'єром, зазвичай включають її фізичну цілісність, міцність на розрив та еластичність. Виробник обробляє амніотичну тканину для видалення хоріона та інших клітин. НСТ/Р, як правило, вважається мінімально маніпуляційним, оскільки обробка не змінює початкові релевантні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю, щоб служити бар'єром.

Приклад 3. Початкові релевантні характеристики шкіри, що стосуються її корисності як захисного покриття, зазвичай включають її велику площу поверхні, ороговілий, водостійкий епітеліальний шар (епідерміс) і щільний, міцний і гнучкий шар сполучної тканини (дерма). Виробник обробляє шкіру для видалення епідермісу, сушить заморожуванням і пакує залишки сполучної тканини, як децелюляризовану дерму. Вважається, що НСТ/Р загалом піддається мінімальним маніпуляціям, оскільки обробка не змінює початкові релевантні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю як захисним покриттям.

## **7. Як зміна фізичного стану структурного НСТ/Р впливає на мінімальність маніпуляцій з ним?**

Окрім механічних методів, існують інші види обробки, які можуть змінити фізичний стан структурної тканини, наприклад хімічна модифікація. Якщо механічний, хімічний або інший метод модифікації змінює фізичний стан НСТ/Р щодо його корисності для реконструкції, ремонту чи заміни, тоді НСТ/Р зазвичай вважається більш ніж мінімально маніпульованим.

Приклад 1. Початкові релевантні характеристики хряща, пов'язані з його корисністю для виконання своїх несущих навантажень та інших фізичних функцій, зазвичай включають твердість, гладкість, гнучкість і стійкість до деформації. Виробник обробляє алотрансплантат хряща, гомогенізуючи його в суспензію. Загалом НСТ/Р вважається більш ніж мінімальним, оскільки обробка змінює початкові відповідні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю для поглинання ударів і зменшення тертя між суглобами.

Приклад 2. Початкові відповідні характеристики зв'язки, пов'язані з її корисністю для прикріплення кістки до кістки та допомоги в русі та стабільності, як правило, включають її міцність на розтягнення, яка надається пучками волокнистого колагену. Виробник обробляє зв'язку для розкладання колагенових волокон. Загалом НСТ/Р вважається більш ніж мінімально



маніпульованим, оскільки обробка змінює початкові відповідні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю для допомоги в русі та стабільності.

### **8. Як зберігання впливає на те, чи структурна тканина зазнає мінімальних маніпуляцій?**

Зберігання, яке не змінює початкові релевантні характеристики структурної тканини, пов'язані з її корисністю для реконструкції, ремонту або заміни, зазвичай вважається мінімальною маніпуляцією. Наприклад, НСТ/Р, який поміщають у тканинне середовище та охолоджують, наприклад, зберігають у буферному розчині; або НСТ/Р, який кріоконсервований і зберігається в парах рідкого азоту, як правило, відповідав би критерію мінімальних маніпуляцій.

### **9. Я виділяю клітини зі структурної тканини для виробництва продукту клітинної терапії. Яке визначення мінімальних маніпуляцій буде застосовуватися?**

Якщо ви виділяєте клітини зі структурної тканини, застосовується визначення мінімальних маніпуляцій зі структурною тканиною, незалежно від методу, використаного для ізоляції клітин. Це пояснюється тим, що оцінка того, чи є НСТ/Р структурною тканиною або клітинною/неструктурною тканиною, ґрунтується на характеристиках НСТ/Р, які існують у донора, до відновлення та будь-якої обробки, яка має місце.

Приклад 1. Початкові релевантні характеристики жирової тканини, пов'язані з її корисністю для забезпечення амортизації та підтримки, зазвичай включають її об'ємну та ліпідну здатність до зберігання. Виробник відновлює жирову тканину за допомогою тумесцентної ліпосакції та обробляє (наприклад, ферментативно перетравлює, механічно руйнує тощо) жирову тканину для ізоляції клітинних компонентів (з подальшим культивуванням або розширенням клітин або без них), які зазвичай називають стромальною васкулярною фракцією, яка вважається потенційним джерелом

стромальних/стволових клітин жирового походження. Застосовується визначення мінімальних маніпуляцій для структурних тканин.

У цьому прикладі НСТ/Р загалом вважається більш ніж мінімально маніпуляційним, оскільки обробка руйнує та усуває адипоцити та навколишні структурні компоненти, які забезпечують амортизацію та підтримку, таким чином змінюючи початкові відповідні характеристики НСТ/Р, пов'язані з його корисністю, для реконструкції, ремонту або заміни.

### **С. Клітини або неструктурні тканини**

Згідно з нормативною базою для НСТ/Рs, мінімальна маніпуляція з клітинами або неструктурними тканинами визначається як обробка, яка не змінює відповідні біологічні характеристики клітин або тканин (21 CFR 1271.3 (f) (2)) [30].

#### **1. Які типи тканин вважаються клітинами або неструктурними тканинами?**

Клітини або неструктурні тканини, як правило, виконують переважно метаболічні або інші біохімічні функції в організмі, такі як кровотворення, імунна та ендокринна функції.

Приклади клітин або неструктурних тканин включають:

- репродуктивні клітини або тканини (наприклад, ооцити);
- гемопоетичні стовбурові/клітини-попередники (наприклад, пуповинна кров);
- лімфовузли і тимус;
- паращитовидні залози;
- периферичний нерв;
- тканина підшлункової залози.

Виділені рідини організму (наприклад, амніотична рідина) зазвичай не вважаються НСТ/Рs. Клітини з виділених рідин організму зазвичай вважаються НСТ/Рs, і застосовуватиметься визначення мінімальних маніпуляцій щодо клітин або неструктурних тканин.

## **2. Які релевантні біологічні характеристики клітин або неструктурних тканин?**

Відповідні біологічні характеристики клітин або неструктурних тканин зазвичай включають властивості клітин або неструктурних тканин донора, які сприяють функціонуванню або функціям клітин або тканин.

Приклади відповідних біологічних характеристик клітин або неструктурних тканин включають стан диференціації та активації, потенціал проліферації та метаболічну активність. Обробка, яка змінює будь-які відповідні біологічні характеристики клітин або неструктурних тканин загалом, вважатиметься більш ніж мінімальною маніпуляцією.

### Приклад 1

а. Релевантні біологічні характеристики гемопоетичних стовбурових/клітин-попередників зазвичай включають здатність повторно заселяти кістковий мозок шляхом самовідновлення та диференціації вздовж мієлоїдних і лімфоїдних клітинних ліній.

б. Гемопоетичні стовбурові/клітини-попередники циркулюють у збільшеній кількості у периферичній крові донора після введення мобілізуючого агента. Виробник проводить відбір клітин на мобілізованому продукті аферезу периферичної крові, щоб отримати вищу концентрацію гемопоетичних стовбурових клітин/клітин-попередників для трансплантації. НСТ/Р, як правило, вважається мінімально маніпуляційним, оскільки концентровані стовбурові клітини периферичної крові/клітини-попередники не змінюються з огляду на їхні відповідні біологічні характеристики для повторного заселення кісткового мозку.

с. Виробник використовує гемопоетичні стовбурові/клітини-попередники для отримання кінцево диференційованих клітин шляхом культивування клітин у певних умовах. Цей НСТ/Р, отриманий із гемопоетичних стовбурових клітин/клітин-попередників, як правило, вважатиметься більш ніж мінімально маніпуляційним, оскільки обробка змінює

відповідні біологічні характеристики клітин мультипотентності та здатності до самовідновлення.

d. Виробник продукту з плацентарної/пуповинної крові проводить відбір клітин та інкубує відібрані клітини в лабораторній посудині, що містить культуральне середовище та фактори росту, щоб отримати велику кількість клітин, здатних до тривалого відновлення кісткового мозку. Цей НСТ/Р, отриманий із пуповинної крові, як правило, вважатиметься більш ніж мінімальним маніпулюванням, оскільки обробка впливає на виробництво внутрішньоклітинних білків або білків клітинної поверхні та інших маркерів походження клітин, стану активації та проліферації, таким чином змінюючи відповідні біологічні характеристики клітин мультипотентності та здатності до самовідновлення.

## **ЗАПИТАННЯ ТА ВІДПОВІДІ ЩОДО ГОМОЛОГІЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ**

### **1. Яке визначення гомологічного використання?**

Гомологічне використання означає відновлення, реконструкцію, заміну або доповнення клітин або тканин реципієнта НСТ/Р, який виконує ту саму основну функцію чи функції в реципієнта, що й у донора (21 CFR 1271.3 (c)) [30], у тому числі, коли такі клітини або тканини призначені для аутологічного використання. Зазвичай ми вважаємо, що НСТ/Р призначений для гомологічного використання, коли він використовується для ремонту, реконструкції, заміни чи доповнення:

- клітини або тканини реципієнта, які є ідентичними (наприклад, шкіра для шкіри) клітинам або тканинам донора та виконують у реципієнта одну або декілька тих самих основних функцій, що й клітини або тканини донора; або,
- клітини або тканини реципієнта, які можуть не бути ідентичними клітинам або тканинам донора, але виконують одну або кілька тих самих основних функцій у реципієнта, що й клітини або тканини донора.

Приклад 1. Серцевий клапан пересаджують, щоб замінити нефункціонуючий серцевий клапан. Це гомологічне використання, оскільки

серцевий клапан донора виконує ту саму основну функцію як у донора, так і в реципієнта, забезпечуючи односпрямований кровотік у серці.

Приклад 2. Перикард призначений для використання як покриття рани при дефектах твердої мозкової оболонки. Це гомологічне використання, оскільки перикард призначений для того, щоб служити оболонкою в реципієнта, що є однією з основних функцій, яку він виконує в донора.

Якщо НСТ/Р призначений для використання як неперевірений засіб лікування безлічі захворювань або станів, НСТ/Р, ймовірно, не призначений лише для гомологічного використання.

## **2. Що FDA має на увазі під відновленням, реконструкцією, заміною або доповненням клітин або тканин реципієнта?**

Репарація зазвичай означає фізичне або механічне відновлення тканин, у тому числі шляхом покриття або захисту. Наприклад, FDA зазвичай вважає гомологічним використанням шкіри, видаленої з донора, а потім трансплантованої реципієнту, щоб покрити опікову рану.

Реконструкція зазвичай означає хірургічне збирання або переформування. Наприклад, реконструкція, як правило, включатиме відновлення фізичної цілісності пошкодженої аорти.

Заміна зазвичай означає заміну відсутньої тканини або клітини, наприклад, заміну пошкодженої або хворої рогівки здоровою рогівкою або заміну донорських гемопоетичних стовбурових клітин/клітин-попередників у реципієнта з розладом, що впливає на кровотворну систему, що передається у спадок, набутого або в результаті мієлоаблятивного лікування.

Добавка зазвичай означає додавати або завершувати. Наприклад, FDA зазвичай вважає імплантацію дермальної матриці у мімічні зморшки для доповнення тканин реципієнта та використання кісткової стружки для доповнення кісткових дефектів гомологічним використанням. Відновлення, реконструкція, заміна, додавання не є взаємовиключними функціями, і НСТ/Р

може виконувати більше однієї з цих функцій для даного передбачуваного використання.

### **3. Що FDA має на увазі під «однаковою основною функцією або функціями» у визначенні гомологічного використання?**

Вважаються основними функціями, які НСТ/Р виконує в організмі донора, і які під час трансплантації, імплантації, інфузії, або передані, очікуються, що НСТ/Р будуть виконувати в реципієнта. Не обов'язково, щоб НСТ/Р у реципієнта виконував усі основні функції, які він виконував у донора, щоб відповідати визначенню гомологічного використання. Однак, щоб відповідати визначенню гомологічного використання, будь-яка з основних функцій, які НСТ/Р повинен виконувати в реципієнта, повинна бути основною функцією, яку НСТ/Р виконував у донора.

Основна функція НСТ/Р — це те, що він виконує з біологічної/фізіологічної точки зору або здатний виконувати у своєму природному стані. Під «основним» ми маємо на увазі функцію або функції, які зазвичай приписують НСТ/Р у донора. Основні функції добре зрозумілі; немає необхідності проводити лабораторні, доклінічні чи клінічні дослідження для демонстрації базової функції або функцій.

Крім того, клінічні ефекти НСТ/Р у реципієнта, які не є основною функцією або функціями НСТ/Р у донора, як правило, не вважаються основною функцією або функціями НСТ/Р та не підпадають під визначення гомологічного використання.

Основні функції структурної тканини, як правило, полягають у виконанні структурної функції, наприклад, у фізичній підтримці або слугуванні бар'єром чи каналом, або з'єднанні, покритті чи подушці (пом'якшення).

Основними функціями клітинної або неструктурної тканини, як правило, є метаболічна або біохімічна функція, наприклад кровотворна, імунна та ендокринна функції.

Приклад 1.

а. Джерела гемопоетичних стовбурових клітин/клітин-попередників (НРС) включають пуповинну кров, периферичну кров і кістковий мозок. Основні функції НРС включають формування та поповнення лімфогематопоетичної системи.

б. НРС з мобілізованої периферичної крові призначені для трансплантації індивідууму з порушенням системи кровотворення, спадковим, набутим або результатом мієлоабляційного лікування. Це гомологічне використання, оскільки продукт периферичної крові виконує ту саму основну функцію відновлення кровотворної системи в реципієнта.

с. НРС з кісткового мозку призначені для введення в артерію за допомогою балонного катетера з метою обмеження ремоделювання шлуночків після гострого інфаркту міокарда. Це не є гомологічним використанням, оскільки обмеження ремоделювання шлуночків не є основною функцією кісткового мозку.

д. НРС з пуповинної крові призначені для внутрішньовенної інфузії для лікування церебрального паралічу нібито шляхом відновлення пошкодженої тканини в мозку через паракринну передачу сигналів або диференціювання в нейрональні клітини. Це не є гомологічним використанням, оскільки немає достатніх доказів на підтримку того, що відновлення неврологічної тканини через паракринну передачу сигналів або диференціювання в нейрональні клітини є основною функцією цих клітин у донора.

Приклад 2. Основні функції рогівки включають захист ока та виконання функції зовнішньої лінзи. Пацієнту з рогівковою сліпотою трансплантують рогівку. Це гомологічне використання, оскільки трансплантат рогівки виконує ті самі основні функції у донора, що й у реципієнта.

Приклад 3. Основні функції вени або артерії включають функцію кровотоку по всьому тілу. Для артеріовенозного доступу під час гемодіалізу використовується кріоконсервована вена або артерія. Це гомологічне

використання, оскільки вена чи артерія доповнюють судину як канал для кровотоку.

Приклад 4. Основні функції амніотичної мембрани включають функцію селективного бар'єра для переміщення поживних речовин між зовнішнім середовищем і внутрішньоутробним середовищем, захист плода від навколишнього материнського середовища, а також функцію покриття, що вкриває плід і утримує внутрішньоутробну рідину.

а. Амніотична мембрана використовується для заміни кісткової тканини для підтримки регенерації кістки після операції з відновлення або заміни дефектів кістки. Це не є гомологічне використання, оскільки регенерація кістки не є основною функцією амніотичної мембрани.

б. Продукт з амніотичної мембрани використовується для загоєння ран та/або для зменшення рубців і запалення. Це не є гомологічним використанням, оскільки загоєння ран і зменшення рубців і запалення не є основними функціями амніотичної оболонки.

с. Амніотична мембрана наноситься на поверхню ока, щоб закрити або забезпечити захист від навколишнього середовища під час процедур відновлення та реконструкції ока. Це гомологічне використання, оскільки виконання функції оболонки та забезпечення захисту від навколишнього середовища є основними функціями амніотичної мембрани.

Приклад 5. Основні функції перикарда включають покриття, захист від інфекції, фіксацію серця до середостіння та забезпечення змащення, щоб забезпечити нормальний рух серця в грудній клітці. Аутологічний перикард використовується для заміни нефункціонуючого серцевого клапана в того ж пацієнта. Це не є гомологічним використанням, оскільки сприяння односпрямованому кровотоку не є основною функцією перикарда.

Використання НСТ/Р із жирової тканини для відновлення, реконструкції, заміни або доповнення жирової тканини вважатиметься гомологічним використанням. У таких ситуаціях FDA вважатиме, що НСТ/Р з жирової тканини виконує ту саму основну функцію в реципієнта, що й у донора.



Навпаки, використання НСТ/Р із жирової тканини для лікування дегенеративного, запального або демієлінізуючого розладу, як правило, вважатиметься негомологічним використанням.

Приклад 6. Основні функції жирової тканини включають забезпечення амортизації та підтримки інших тканин, включаючи шкіру та внутрішні органи, збереження енергії у формі ліпідів та ізоляцію тіла.

а. Жирова тканина використовується для заповнення пустот на обличчі або руках (наприклад, з косметичних міркувань). Це гомологічне використання, оскільки забезпечення амортизації та підтримки є основною функцією жирової тканини.

б. НСТ/Р з жирової тканини використовується для лікування захворювань опорно-рухового апарату, таких як артрит або тендиніт, шляхом регенерації або сприяння регенерації суглобового хряща або сухожилля. Зазвичай це не вважається гомологічним використанням, оскільки регенерація або сприяння регенерації хряща чи сухожилля не є основною функцією жирової тканини.

с. НСТ/Р із жирової тканини використовується для лікування неврологічних розладів, таких як розсіяний склероз, шляхом обмеження аутоімунної реакції та сприяння ремієлінізації. Зазвичай це не вважається гомологічним використанням, оскільки обмеження аутоімунної реакції та сприяння ремієлінізації не є основними функціями жирової тканини.

д. Жирова тканина використовується для трансплантації у підшкірні ділянки молочної залози для проведення процедур реконструкції або збільшення. Це гомологічне використання, оскільки забезпечення амортизації та підтримки є основною функцією жирової тканини.

**20. Чи повинен мій НСТ/Р використовуватися в тому самому анатомічному місці для виконання тієї самої основної функції або функцій?**

НСТ/Р може виконувати ту саму основну функцію або функції, навіть якщо він не використовується в тому самому анатомічному місці, де він існував

у донора. Трансплантований НСТ/Р може замінити відсутню тканину або відновити, реконструювати або доповнити тканину, яка відсутня або пошкоджена, якщо його помістили в те саме або інше анатомічне місце, за умови, що він виконує ту саму основну функцію (функції) у реципієнта, що й у донора.

Приклад 1. Основні функції шкіри включають покрив, захист тіла від зовнішніх впливів та слугування водостійким бар'єром для патогенів або інших шкідливих агентів у зовнішньому середовищі. Дерма — це еластичний сполучнотканинний шар шкіри, який покриває, підтримує та захищає тіло від механічних впливів.

а. Безклітинний дермальний продукт використовується для додаткової підтримки, захисту, зміцнення або покриття для сухожилля. Це гомологічне використання, оскільки в обох анатомічних місцях дерма забезпечує підтримку та захищає структуру м'яких тканин від механічного впливу.

б. Безклітинний дермальний продукт використовується для заміни або відновлення сухожиль. Це не є гомологічним використанням, оскільки зв'язок між м'язом і кісткою не є основною функцією дерми.

Приклад 2. Основні функції кісток — підтримка тіла та захист внутрішніх структур, наприклад мозку. Алогенна мінералізована або демінералізована кортикальна кістка людини використовується для доповнення кістки реципієнта для відновлення, заміни та реконструкції кісткових порожнеч або розривів у кінцівках, черепі та хребті; або для аугментації задніх бічних зрощень у хребетному стовпі. Це гомологічні способи використання, оскільки в усіх місцях НСТ/Р доповнює кістку реципієнта з метою підтримки тіла або захисту внутрішніх структур.

Приклад 3. Основні функції острівців підшлункової залози включають регуляцію гомеостазу глюкози в організмі. Панкреатичні острівці трансплантують у печінку через ворітну вену для збереження ендокринної

функції після панкреатектомії. Це гомологічне використання, оскільки регуляція гомеостазу глюкози є основною функцією панкреатичних ostrivciv.

**21. Що означає FDA під «призначеним для гомологічного використання» в 21 CFR1271.10 (a) (2)?**

Нормативний критерій у 21 CFR 1271.10 (a) (2) [30] стверджує, що НСТ/Р призначений лише для гомологічного використання, як це відображено у маркуванні, рекламі чи інших ознаках об'єктивних намірів виробника.

Маркування включає етикетку НСТ/Р та будь-які письмові, друковані чи графічні матеріали, які доповнюють, пояснюють або текстово пов'язані з продуктом і які поширюються виробником або від його імені. Реклама включає інформацію, крім маркування, яка походить з того ж джерела, що й продукт, і призначена для доповнення, пояснення або текстового зв'язку з продуктом (наприклад, друкована реклама, реклама в ефірі, електронна реклама (включаючи Інтернет), заяви представників компанії).

НСТ/Р призначений для гомологічного використання, якщо його маркування, реклама чи інші ознаки об'єктивних намірів виробника стосуються лише гомологічного використання НСТ/Р. Якщо маркування НСТ/Р, реклама чи інші ознаки об'єктивних намірів виробника стосуються негомологічного використання, НСТ/Р не відповідатиме критерію гомологічного використання в 21 CFR 1271.10 (a) (2) [30].

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК****(довідковий)****БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині».
3. Закон України «Про захист персональних даних».
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 р. № 523).
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика/М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Київ, МОЗ України, 2020.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії/М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Київ, МОЗ України, 2020.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2017.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко, та ін. – Київ, МОЗ України, 2012.
9. Настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» ДСТУ 1.7-2015 «Національна

стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів».

10. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/

І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.

11. Порядок отримання та надання гемопоетичних стовбурових клітин та обміну інформацією щодо наявних анатомічних матеріалів людини, призначених для трансплантації, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2020 року № 257.

12. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Директива 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 4 квітня 2001 року про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів, що стосуються впровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для використання людиною).

13. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів для використання людиною).

14. Resolution WHA67.20. Regulatory system strengthening for medical products. Sixty-seventh World Health Assembly, Geneva, 24–31 May 2014. Agenda item 15.6. Geneva: World Health Organization; 2014 (Резолюція WHA67.20. Посилення системи регулювання медичної продукції. Шістдесят сьома Всесвітня асамблея охорони здоров'я).

15. Regulation (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Постанова (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відміняє Директиву 2001/20/ЄС).
16. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance) (Регламент (ЄС) № 1901/2006 Європейського Парламенту та Ради від 12 грудня 2006 року про лікарські засоби для педіатричного використання та внесення змін до Регламенту (ЄЕС) № 1768/92, Директиви 2001/20/ЄС, Директиви 2001/83/ЄС і Регламент (ЄС) № 726/2004 (текст стосується ЄЕЗ)).
17. Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use (Text with EEA relevance) (Регламент (ЄС) № 1902/2006 Європейського Парламенту та Ради від 20 грудня 2006 року про внесення змін до Регламенту 1901/2006 щодо лікарських засобів для педіатричного використання (текст має відношення до ЄЕЗ)).
18. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Регламент (ЄС) № 1394/2007 Європейського Парламенту та Ради від 13 листопада 2007 року, про лікарські препарати передової терапії і змін до Директиви 2001/83/ЄС та Регламенту (ЄС) № 726/2004 (зі змінами)).
19. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products (Директива Комісії 2005/28/ЄС від

8 квітня 2005 року, що встановлює принципи та детальні вказівки для належної клінічної практики щодо досліджуваних лікарських засобів для використання людиною, а також вимоги щодо дозволу на виробництво або імпорт таких продуктів).

20. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices (Директива Ради 93/42/ЄЕС від 14 червня 1993 року щодо медичних приладів).

21. Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices (Директива Ради 90/385/ЄЕС від 20 червня 1990 року про наближення законодавства держав-членів стосовно активних медичних пристроїв, що імплантуються).

22. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells (Директива 2004/23/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року про встановлення стандартів якості та безпеки для донорства, отримання, тестування, обробки, збереження, зберігання та розподілу тканин і клітин людини).

23. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products (Директива Комісії 2009/120/ЄС від 14 вересня 2009 року про внесення змін до Директиви 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради щодо Кодексу Співтовариства щодо лікарських засобів для використання людиною щодо лікарських засобів передової терапії).

24. GUIDELINES on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products European Commission (Керівництва з належної клінічної практики, специфічної для лікарських препаратів передової терапії С (2019) 7140 остаточна версія від 10.10.2019).

25. ICH E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Current Step 4 version dated 9 November 2016 (E6(R2) Належна клінічна практика: Інтегрований додаток до ICH E6(R1)).
26. The Rules Governing Medicinal Products in European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та застосування у ветеринарії).
27. Current good tissue practice (CGTP) and additional requirements for manufacturers of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps). Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2011 (Поточна належна практика тканин (CGTP) і додаткові вимоги до виробників людських клітин, тканин, а також продуктів на основі клітин і тканин (HCT/Ps). Керівництво для промисловості).
28. Ph. Eur. General Chapter 2.7.29: Nucleated cell count and viability. (01/2008:20729)(Європейська Фармакопея. Загальна глава Кількість ядерних клітин і життєздатність. (01/2008:20729)).
29. Guideline on human cell-based medicinal products «Керівництві щодо лікарських засобів на основі клітин людини» (EMA/CHMP/410869/2006).
30. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Code of Federal Regulations Title (Кодекс федеральних нормативних актів).
31. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (Федеральний закон про харчові продукти, ліки та косметику (FD&C Act)).
32. Public Health Service Act СЛУЖБА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я 42 USC 262: Регулювання біологічних продуктів.
33. Scope of CDC Authority Under Section 361 of the Public Health Service Act (PHSA) April 13, 2021(Сфера повноважень CDC відповідно до розділу 361 Закон про державну службу охорони здоров'я (PHSA) 13 квітня 2021 р.).



34. EMA/CAT/600280/2010 rev.1 Committee for Advanced Therapies (CAT) Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (Роздум про класифікацію лікарських засобів прогресивної терапії).
35. World Health Organization 20–24 March 2023 Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products (Міркування щодо розробки нормативної бази для клітин і тканин людини та для лікарських засобів передової терапії).
36. World Health Organization WHO/CGTPs/DRAFT/16 December 2021 Considerations on Regulatory Convergence of Cell and Gene Therapy Products (Розгляд регуляторної конвергенції продуктів клітинної та генної терапії).
37. Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research Center for Devices and Radiological Health Office of Combination Products (Департамент охорони здоров'я та соціальних служб США Центр оцінки біологічних препаратів та дослідницький центр пристроїв і Управління радіологічної охорони здоров'я комбінованих продуктів, Регуляторні міркування щодо людських клітин, тканин та клітинних і тканинних продуктів: Мінімальні маніпуляції та гомологічні вказівки для працівників промисловості та харчових продуктів і медикаментів).

**Ключові слова:** класифікація ЛЗПТ, генна терапія, соматична клітинна терапія, продукти тканинної інженерії, комбіновані ЛЗПТ, НСТ.