

## КАК ПРОВОДИТЬ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.В. Аверьянов<sup>1</sup>, А.С. Брюховецкий<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ЗАО Клиника интервенционной восстановительной неврологии и терапии «НейроВита», Москва

В статье представлена позиция авторов, имеющих опыт организации клинических исследований в области клеточных технологий, на вопросы организации подобных научных проектов в отсутствие законодательной базы.

*Ключевые слова:* клеточные технологии, регенеративная медицина, клинические исследования, законодательство.

### HOW TO CONDUCT CLINICAL TRIALS OF STEM CELLS TECHNOLOGIES

Averyanov A.V., Bryuhovetskiy A.S.

The article presents the authors' position, based on experience of clinical trials in the field of regenerative technologies on the organization of such research projects in the absence of legal regulation.

*Key words:* stem cells technologies, regenerative medicine, clinical trial, legal field

Правовое поле регенеративной медицины предполагает государственное регулирование юридических аспектов оборота клеточных продуктов, используемых в этой инновационной области современной медицины. В каждой стране такое правовое пространство определено сводом национальных законов и подзаконных актов, которые и определяют биотехнологические регламенты правил и допустимых норм клинического применения разрешенных биомедицинских клеточных продуктов (БМКП). Основной регуляторный орган США – «Комитет по лекарствам и пищевым продуктам» (FDA – Food Drug Administration USA) к клеточным продуктам относят следующие группы клеточных препаратов: 1) препараты для клеточной терапии, 2) продукты, изготовленные из тканей человека, 3) стимуляторы эндогенной репарации, 4) ксенотрансплантационные препараты, 5) препараты для генной терапии, 6) комбинированный клеточный продукт (biologic-device combination products), 7) продукты для тканевой инженерии органов [1].

К сожалению, в нашей стране отсутствует

законодательная база в данной области, лицензирование медицинской деятельности проводится лишь в отношении «забора, хранения и транспортировки» клеточных продуктов, отменены регламенты создания новых медицинских технологий, что создает значительные проблемы для начала клинических исследований. А.В. Мелерзанов в диссертационном исследовании показал, что, несмотря на стратегическое значение для нашей страны развития новых биомедицинских технологий, в Российской Федерации деятельность по созданию и применению продукции клеточных технологий (ПКТ) регулируется, в основном, подзаконными нормативно-правовыми актами, отрывочно и бессистемно используются правовые нормы, регулирующие другие области медицинской деятельности. Отсутствие четкого правового регулирования создания и применения ПКТ приводит, с одной стороны, к торможению деятельности исследовательских организаций, пытающихся легально развивать клеточные технологии, с другой стороны – развитию нелегального, незаконного

применения клеточных продуктов [2].

Необходимо отметить, что не только в обществе, но и в медицинской среде существует довольно много спекуляций по данной проблеме и неготовность в целом к работе с регенеративными технологиями не только на уровне внедрения, но даже на этапе клинических исследований. Цитируемый выше автор, проведя опрос руководителей медицинских организаций, установил, что однозначно готовы к применению продукции клеточных технологий в практике руководимого ими учреждения только 9 из 100 опрошенных респондентов, готовы использовать только для терапии неизлечимых заболеваний – 34 из 100 опрошенных, и однозначно не готовы к практическому применению ПКТ 38 из 100 опрошенных руководителей медицинских организаций. Большинство респондентов (215 (63,4%)) считает свои знания и знания своих сотрудников недостаточными для применения продукции клеточных технологий в практике медицинской организации. В необходимости более жесткого регулирования применения продукции клеточных технологий уверено абсолютное большинство опрошенных – 370 (87,4%); 272 (68,5%) респондента считает, что деятельность медицинских организаций по применению ПКТ должна регулироваться нормативно-правовыми актами федерального уровня. По мнению 162 (40,6%) респондентов в руководимых ими медицинских организациях продукция клеточных технологий будет применяться через 5 лет, по мнению 121 (30,5%) – не раньше, чем через 10 лет [2].

Таким образом, существующий правовой вакуум в области регенеративной медицины с одной стороны определяет в целом сдержанную позицию организаторов здравоохранения в отношении перспектив клеточных продуктов, а с другой – сдерживает начало клинических исследований по оценке их эффективности и безопасности. Тем не менее, принятие федерального закона, регулирующего организационно-правовые отношения в области клеточных технологий и регенеративной медицины в нашей стране, откладывается с периодичностью смены времен года. Недавно в рамках круглого стола на конференции факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова директор департамента науки Минздрава России А. Васильев сообщил, что соответствующий проект закона (при условии своевременной разработки нескольких десятков подзаконных

актов) будет внесен в Государственную думу весной 2014 г. и, при самых оптимистичных раскладах, принят в окончательном чтении на осенней сессии. Однако вступит в силу он не раньше чем через 12 месяцев после подписания Президентом, т.е. по самым радужным прогнозам, которые, скорее всего, не сбудутся, – в конце 2015 года. Между тем в России накоплен достаточный научный потенциал, позволяющий перейти от экспериментальных к клиническим исследованиям в области регенеративных технологий. Такие исследования уже начаты в нескольких научных центрах, однако число открыто проводящихся российских научных протоколов, официально зарегистрированных на сайте международных клинических исследований ClinicalTrials.gov, на 3 порядка меньше чем, например, в США и на 2 порядка меньше, чем в Китае [3] <http://www.clinicaltrials.gov>.

Каковы же возможности проведения клинических исследований в нашей стране в отсутствие законодательного регулирования?

Ниже мы представляем собственный взгляд на данную проблему. Во-первых, мы хотели бы подчеркнуть, что на настоящем этапе исследования в области клеточных технологий следует проводить только у пациентов с жизнеугрожающими, прогрессирующими, несмотря на проводимое лечение заболеваниями; инвалидов, не имеющих шансов к восстановлению жизненных функций, либо при невозможности получить альтернативную медицинскую помощь (например, трансплантацию органа), при условии доступа больного к полноценной информации об исследовании и добровольного согласия на участие в нем.

Во-вторых, подобные исследования могут проводиться только в учреждениях, лицензированных на ведение медицинской деятельности. При этом, в перечень разрешенных видов деятельности должны входить забор и хранение стволовых клеток. Данный пункт подразумевает, что в составе медицинской организации, как минимум, имеется лаборатория, соответствующая санитарно-гигиеническим требованиям, подготовленные специалисты и оборудование, которое позволяет фенотипировать клеточные субпопуляции и длительно хранить жизнеспособный клеточный материал.

Следующим необходимым условием является научный статус организации, отраженный в Уставе, наличие в ее составе Ученого Совета и Этического комитета. Именно этим органам

отводится роль профессиональной, научной и этической экспертизы планируемых клинических исследований. Однако, прежде чем представить для открытого обсуждения темы исследований, инициаторы обязаны подготовить строгий научный протокол (программу) клинического исследования, в котором будут отражены, помимо актуальности, цели и задач, критерии селекции пациентов, дизайн исследования, конкретные параметры, которые будут оцениваться в качестве критериев эффективности. Должны быть отражены дозы, сроки, длительность, пути введения клеточного препарата. Исследователи должны четко понимать, *что, когда и как* они будут изучать в ходе исследования, каким способом будет в дальнейшем проводиться статистическая обработка полученных результатов. В протоколе необходимо подробным образом прописать регламент оценки нежелательных явлений, возникших в ходе исследования, их интерпретации и критерии остановки исследования. Такие условия в принципе должны быть оговорены для любых клинических исследований, однако в случае клеточных технологий в протокол следует вводить дополнительные пункты. Речь идет об этапах получения клеточного материала, например заборе костного мозга или жировой ткани, его обработке с указанием всех химических ингредиентов, дальнейшем выделении и фенотипировании клеток, способах и сроках их культивирования, количестве пассажей, проверке на соответствие целевой субпопуляции и др. Если речь идет об аллогенном материале, четко должны быть отражены требования к донору (к примеру, костного мозга), его предварительному обследованию на предмет носительства инфекций, передаваемых через кровь. К протоколу клинического исследования нужно разработать индивидуальную регистрационную карту, в которой будут отражены все этапы и параметры клинического исследования, и карту донора (костного мозга), которая содержит информацию о состоянии здоровья донора и результаты его обследования, а также письменное информированное согласие на забор биологического материала. Наконец, необходимо разработать письменную информацию для пациента о проводимом клиническом исследовании, потенциальной пользе и рисках, которые несет участие в данном научном проекте. После прочтения такой информации больной должен подписать информированное согласие

на участие в исследовании, которое также является неотъемлемым атрибутом пакета документов, представляемых на утверждения в Ученый Совет и Этический комитет.

На наш взгляд, учитывая сложность и подзаконность такого рода клинических исследований, для обсуждения на Ученом Совете недостаточно ограничиться процедурой публичной презентации с ответами на вопросы членов Совета. Желательно, чтобы представляемый проект был предварительно рецензирован высококвалифицированными профильными специалистами с объективной оценкой целесообразности и качества запланированной работы, ее соответствия методологии научных исследований, медицинским и этическим нормам. Утверждение протокола исследования на Ученом Совете и его одобрение Этическим комитетом фактически и являются той основой, на которой строятся в современных условиях проекты с использованием клеточных технологий.

Ранее мы уже упоминали о регистрации клинических исследований на сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Насколько это важно для отечественных работ? Мы считаем, что нужно идти в ногу со временем и обязательно вводить свои исследования в данный международный регистр. С одной стороны – это свидетельствует о легальности исследования, наличия протокола, многие пункты которого требуются при регистрации, соблюдении этических процедур и возможности внешнего контроля хода работы. С другой стороны, наличие регистрационного номера позволяет публиковать результаты в рейтинговых зарубежных журналах, которые без подобной регистрации обычно даже не принимают статью к рассмотрению. Наконец, это помогает в развитии сотрудничества со специалистами, занимающимися похожими проектами, которые обычно активно реагируют на ход исследования, задают вопросы, делятся собственным опытом, что, к сожалению, не свойственно нашей научной среде.

Авторы отдают себе отчет в том, что представленная позиция может быть подвергнута критике, как и любой другой взгляд, находящийся вне правового поля.

Однако, задавая себе вопрос, стоит ли шанс возврата к жизни пациентов, обреченных на фатальный исход или глубокую инвалидность, рисков участия в клиническом исследовании, не отрегулированном законодательством, отвечаем кратко: «Стоит».

## Литература

1. <http://www.fda.gov/>

2. Мелерзанов А.В. Организационно-право-

вые аспекты внедрения новых клеточных технологий в здравоохранение РФ. Дис. ... к.м.н., М. 2012. 163 с.

3. <http://www.clinicaltrials.gov>

### Информация об авторах:

*Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.*

*E-mail: [averyanovav@mail.ru](mailto:averyanovav@mail.ru)*

*Брюховецкий Андрей Степанович – генеральный директор клиники восстановительной и интервенционной неврологии «Нейровита» (г. Москва),*

*Руководитель Центра биомедицинских технологий ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор.*

*E-mail: [neurovita-as@mail.ru](mailto:neurovita-as@mail.ru)*