

## Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты?

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

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

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

Необходимым условием применения препаратов в медицинской практике на территории России является их государственная регистрация, процедура которой отработана для традиционных лекарственных препаратов. Для инновационных препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, в настоящее время существуют два механизма регистрации: на национальном уровне — биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) в соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» и высокотехнологических лекарственных препаратов (ВТЛП) — в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Производство, проведение доклинических и клинических исследований, проведение экспертиз и процедура государственной регистрации регламентируются разными нормативно-правовыми актами и значительно отличаются. Цель работы — сравнительный анализ понятий, терминов, требований к производству, проведению доклинических и клинических исследований, порядка регистрации БМКП в соответствии с национальным законодательством России и нормативно-правовой базой ЕАЭС. Отмечено, что Федеральный закон № 180-ФЗ и законодательная база ЕАЭС на сегодняшний день пока не применяются ввиду отсутствия препаратов (БМКП или ВТЛП на основе соматических клеток). Поэтому в настоящее время выбор механизма выведения на рынок препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, до гармонизации национальной нормативно-правовой базы и ЕАЭС остается за производителями.

**Ключевые слова:** биомедицинские клеточные продукты; высокотехнологические лекарственные препараты; минимально манипулированные продукты; нормативно-правовая база; порядок регистрации биомедицинских клеточных продуктов

**Для цитирования:** Меркулов ВА, Мельникова ЕВ. Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты? *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(2):94–98. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-94-98>

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

## Biomedical Cell Products or High-Tech Drugs?

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

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

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

Marketing authorisation is a prerequisite for the use of drugs in medical practice in the Russian Federation. The marketing authorisation procedure is applicable to ordinary medicinal products. As for advanced therapy medicinal products containing viable human cells — there are currently two authorisations pathways: authorisation of biomedical cell products (BCPs) at the national level according to the Federal Law No. 180-FZ «On biomedical cell products», and authorisation of high-technology drugs (HTDs) in the Eurasian Economic Union (EEU). The production, pre-clinical and clinical studies, expert evaluation and marketing authorisation procedures are regulated by different legal acts and differ significantly. The aim of the study was to perform comparative analysis of concepts, terms, production process requirements, designs of pre-clinical and clinical studies, and the marketing authorisation procedures for BCPs as defined in the Russian and EEU legislation. It should be noted that both the Federal Law No. 180-FZ and the EEU legislative framework are not currently used due to the lack of such drugs (somatic cell-based BCPs or HTDs). Therefore, at present, the choice of the procedure of obtaining marketing authorisation for drugs containing viable human cells has to be made by the manufacturer, until the Russian and EEU legal frameworks become harmonised.

**Key words:** biomedical cell products; high-tech drugs; minimally manipulated products; regulatory framework; marketing authorisation of biomedical cell products

**For citation:** Merkulov VA, Melnikova EV. Biomedical cell products or high-tech drugs? *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2019;19(2):94–98. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-94-98>

**\*Corresponding author:** Ekaterina V. Melnikova; [MelnikovaEV@expmed.ru](mailto:MelnikovaEV@expmed.ru)

В настоящее время накоплен опыт регулирования препаратов на основе клеток и тканей человека в странах Европейского союза (ЕС), США, Южной Кореи и некоторых других, успешно функционирует методическая база, которая начала разрабатываться уже более 20 лет назад, регламентирующая производство, проведение доклинических и клинических исследований данных препаратов. С вступлением в силу Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (далее Федеральный закон № 180-ФЗ) с 1 января 2017 г. и в Российской Федерации возможна разработка, производство и применение в клинической практике медицинских препаратов на основе жизнеспособных клеток человека — биомедицинских клеточных продуктов (БМКП).

Необходимо отметить, что в России изначально существуют определенные отличия в понятиях и механизмах признания результатов разработки препаратов регуляторными органами от принятых за рубежом. Так, БМКП, в соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ, являются отдельной группой препаратов для медицинского применения (а не биологическими лекарственными препаратами); в законодательстве стран ЕС, США, Канады, Южной Кореи, Японии, Сингапура данная группа препаратов относится к биологическим; существуют значительные отличия и в классификации препаратов [1]. Например, по степени опасности и риску применения препараты на основе клеток человека классифицированы в Японии; по степени манипулирования — минимально манипулированные продукты разрешены в медицинской практике без государственной регистрации в Южной Кореи и Сингапуре (аутологичные и аллогенные), в США и Канаде (аутологичные); в странах ЕС существует понятие «исключения для больничного производства» (Hospital exemptions) [2, 3].

В настоящее время регуляторными органами разных стран разрешены к медицинскому применению препараты на основе клеток и тканей человека для лечения онкологических заболеваний (Kymriah, Yescarta, США, ЕС; Imuncell-LC, Южная Корея), для лечения генетического заболевания (Strimvelis, ЕС), для восстановления дефектов коленного хряща (Sphereox, ЕС; JACC, Япония; Chondron, Корея; Cartogen, Австралия, Сингапур), лечения ожогов (Holoclar, ЕС; JACE, Япония; Holoderm и KeraHeal, Корея), тяжелой сердечной недостаточности, вызванной хронической ишемической болезнью сердца (HeartSheet, Япония), инфаркта миокарда (Hearticellfram-AMI, Корея), лечения анальной фистулы (Cupistem, Корея) и свищей (Alofisel, ЕС) при болезни Крона, острой реакции «трансплантат против хозяина» (Temcell HS injection, Япония) и др. [1]. Существуют препараты на основе клеток и тканей человека, маркетинговая авторизация которых уже прекращена в связи с банкротством держателя регистрационного удостоверения из-за высокой стоимости препарата и отсутствия спроса на него (Provenge®, США), закрытия производственной площадки (MACI, США) или в связи с большой конкуренцией на рынке и нерентабельностью (ChondroSelect, ЕС) [1, 3–5].

Среди ожидаемых заявок на регистрацию (маркетинговую авторизацию) препаратов на основе клеток и тканей человека в настоящее время рассматриваются: ATIR101

(Kiadis) — Т-клеточная иммунотерапия для лечения острого миелобластного или лимфобластного лейкозов, Liso-cel (JCAR017) (Juno/Celgene) — препарат на основе химерных антигенных рецепторов для терапии неходжкинских лимфом, RVT-802 (Enzyvant Tx) — тканевая терапия орфанного генетического заболевания (Complete DiGeorge Syndrome) и др.<sup>1</sup>

В России в течение последних двух лет законодательство в области БМКП находилось на этапе становления. За период 2016–2018 гг. принято более 50 нормативно-правовых актов (НПА), обеспечивающих действие Федерального закона № 180-ФЗ. Параллельно с разработкой и принятием НПА в области обращения БМКП создается нормативно-правовая база, регламентирующая регистрацию и обращение лекарственных препаратов (ЛП) на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), которая в большинстве случаев гармонизирована с законодательством России для традиционных ЛП в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».

Цель работы — сравнительный анализ понятий, терминов, требований к производству, проведению доклинических и клинических исследований, порядка регистрации БМКП в соответствии с национальным законодательством России и нормативно-правовой базой ЕАЭС.

### Термины и определения

В соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ «биомедицинский клеточный продукт — комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию фармацевтическими субстанциями, лекарственными препаратами для медицинского применения и (или) медицинскими изделиями»<sup>2</sup>.

Понятие БМКП существует в национальном законодательстве только одной страны ЕАЭС — Беларуси, однако и оно не соответствует принятому в России, определяя БМКП как «пересадочный материал, полученный на основе клеток человека, за исключением эмбриональных, фетальных и гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных клеток человека»<sup>3</sup>.

В нормативно-правовой базе ЕАЭС понятие БМКП отсутствует. Однако в соответствии с Приложением 1 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее Решение № 78) устанавливаются требования к регистрации и экспертизе высокотехнологических лекарственных препаратов (ВТЛП), к которым отнесены биологические ЛП, включающие, наряду с генотерапевтическими и препаратами тканевой инженерии, ЛП на основе соматических клеток, которые подвергались существенным манипуляциям (в том числе генно-модифицированные клетки).

Таким образом, БМКП (по определению Федерального закона № 180-ФЗ) являются частью понятия «высокотехнологи-

<sup>1</sup> Lambert J. State of the industry: mid-year update. Alliance for regenerative medicine. 2018. [https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2018/09/State\\_of\\_Industry\\_Update\\_CGTSept2018.pdf](https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2018/09/State_of_Industry_Update_CGTSept2018.pdf)

<sup>2</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

<sup>3</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 03.08.2018 № 323-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу обращения биомедицинских клеточных продуктов».

<sup>4</sup> Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 28.11.2014 № 1120 «О некоторых вопросах государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов». [http://pravo.by/upload/docs/op/C21401120\\_1417554000.pdf](http://pravo.by/upload/docs/op/C21401120_1417554000.pdf)

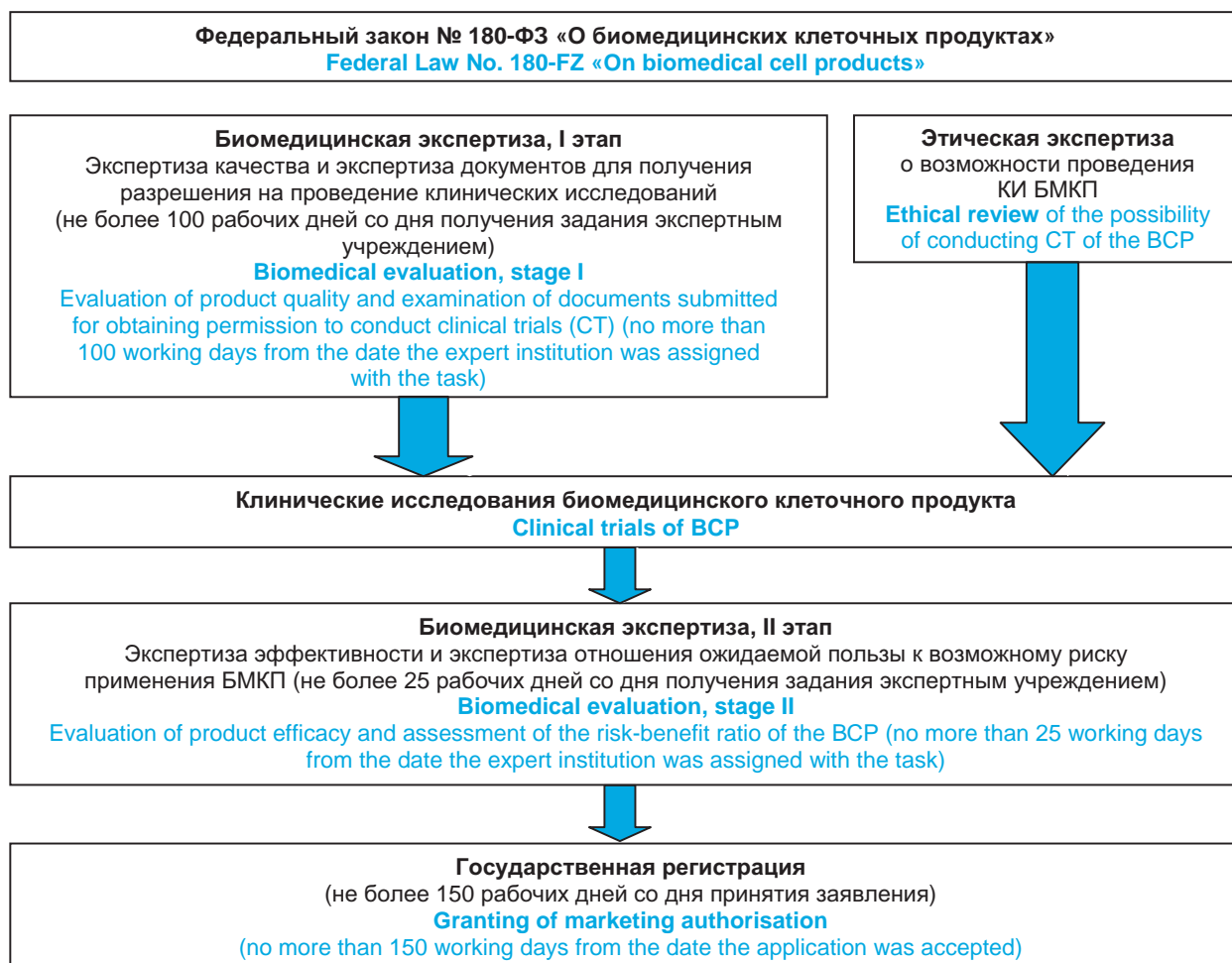


Рис. 1. Этапы биомедицинской экспертизы при государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) в России.

Fig. 1. Stages of biomedical evaluation as part of marketing authorisation of biomedical cell products (BCPs) in Russia.

ческие лекарственные препараты» в соответствии с Решением № 78 ЕАЭС. Необходимо обратить внимание, что понятие ВТЛП аналогично принятому в Европе понятию «препараты передовой терапии на основе соматических клеток»<sup>4</sup>.

Существуют некоторые отличия между Федеральным законом № 180-ФЗ и Решением № 78, касающиеся видов препаратов и использования ксеногенных клеток. Так, в Решении № 78 под «комбинированным» ВТЛП понимается ВТЛП, включающий одно или несколько медицинских изделий, в Федеральном законе № 180-ФЗ «комбинированный биомедицинский клеточный продукт — биомедицинский клеточный продукт, содержащий в своем составе клеточные линии, полученные из биологического материала нескольких людей, и предназначенный для применения одному из них». В Решении № 78 допускается возможность использования ВТЛП на основе ксеногенных клеток, что противоречит определению БМКП, в составе которого могут быть только клетки человека.

В законодательстве Российской Федерации на сегодняшний день отсутствуют понятия минимального манипулирования продуктами, гомологичного и негомологичного применения, которые содержатся в Решении № 78.

#### Требования к производству, проведению доклинических и клинических исследований

Выдача лицензий в Российской Федерации на производство БМКП входит в сферу компетенции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), в отличие от лекарственных средств (ЛС), для производства которых лицензию выдает Министерство промышленности и торговли (Минпромторг). Требования к производству, проведению доклинических и клинических исследований БМКП регламентируются соответствующими Правилами надлежащих практик по работе с БМКП<sup>5</sup>.

Выдача лицензий на производство ВТЛП по правилам ЕАЭС, а также проведение фармацевтических инспекций на соответ-

<sup>4</sup> Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2014\\_atmp/atmp\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2014_atmp/atmp_en.pdf)

<sup>5</sup> Приказ Минздрава России от 08.08.2018 № 512 н «Об утверждении Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами».

Приказ Минздрава России от 22.09.2017 № 669 н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики биомедицинских клеточных продуктов».

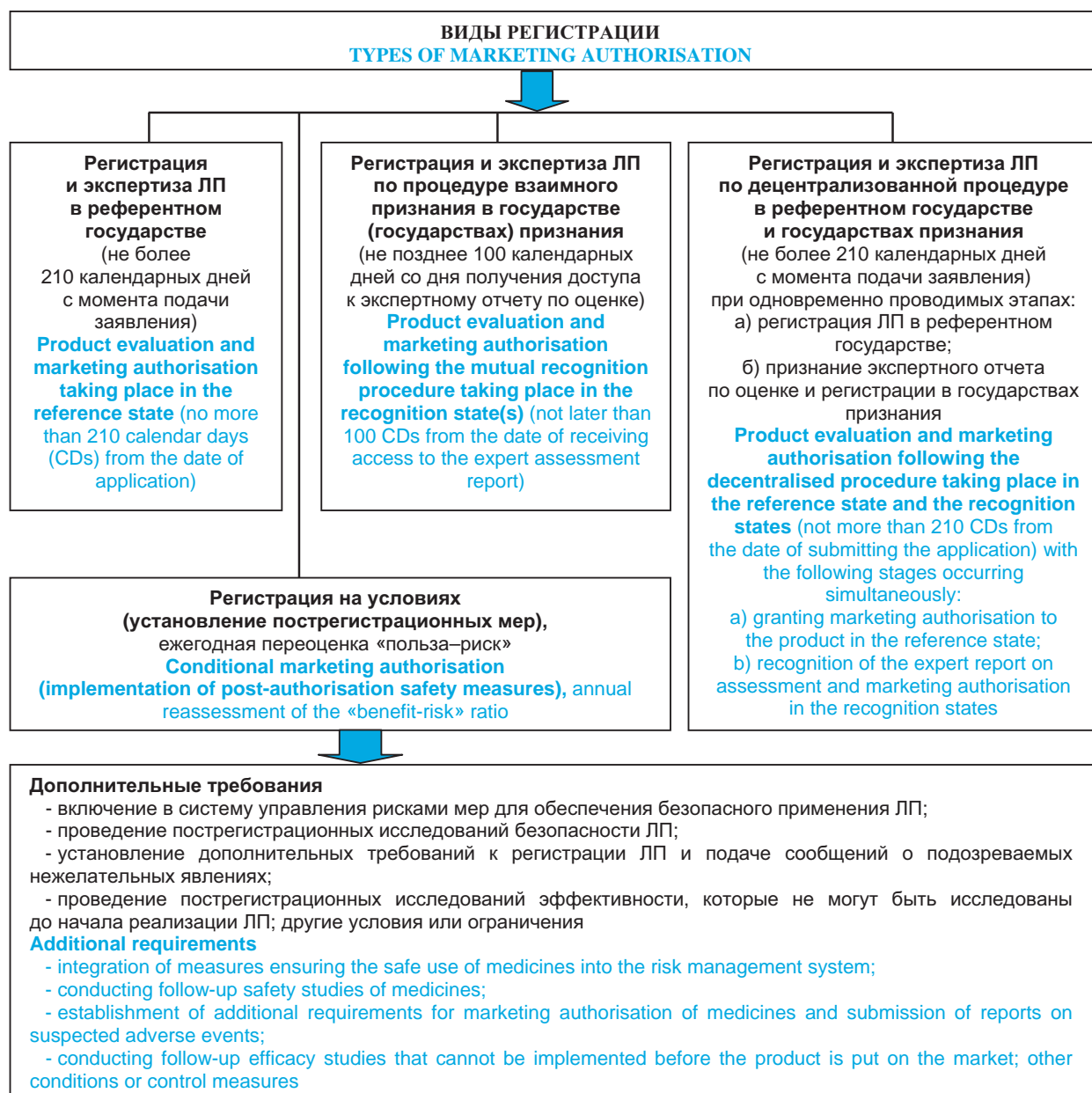


Рис. 2. Регистрация высокотехнологических лекарственных препаратов по правилам ЕАЭС. ЛП — лекарственный препарат.  
Fig. 2. Marketing authorisation of high-tech medicines according to the EEU rules.

стве надлежащим фармацевтическим практикам ЕС в случаях, установленных Правилами, осуществляются экспертами Минпромторга. Требования к производству, проведению доклинических и клинических исследований ВТЛП устанавливаются соответствующими Правилами надлежащих практик ЕАЭС<sup>6</sup>.

### Порядок регистрации

БМКП представляют собой отдельный класс препаратов для медицинского применения, для которых Федеральным законом № 180-ФЗ вводится понятие «биомедицинская экспертиза»

и устанавливается порядок ее проведения при государственной регистрации (рис. 1), принципиально отличный от порядка экспертизы традиционных ЛС в части экспертизы качества БМКП (которая проводится, в отличие от экспертизы качества ЛС, перед выдачей разрешения на проведение клинических исследований) и наличия, помимо экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения БМКП, еще и такого вида экспертизы, как экспертиза эффективности БМКП.

В соответствии с Решением № 78 ЕАЭС существуют следующие виды регистрации ВТЛП на территории ЕС (рис. 2).

<sup>6</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

Согласно Решению № 78, экспертиза ЛП в референтном государстве, помимо оценки представленных документов и сведений о безопасности, эффективности и качестве ЛП, включает проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и воспроизводимости заявленных методик контроля качества.

В соответствии с Решением № 78 проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и воспроизводимости заявленных методик контроля качества должно осуществляться в аккредитованных испытательных лабораториях.

Образцы ЛП, специфические реагенты и другие материалы представляются в количествах, согласованных с экспертной организацией и необходимых для проведения не более чем трехкратного анализа в соответствии с требованиями нормативной документации на ЛП в срок, согласованный с экспертной организацией.

Необходимо обратить внимание, что не требуется представление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие труднодоступности образцов (в том числе при их отнесении к категории орфанных, психотропных или предназначенных для лечения высокочувствительных нозологий вследствие их высокой стоимости), невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов и (или) их хранения, отсутствии специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации. В этом случае лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя ЛП в присутствии представителей экспертной организации.

Необходимо обратить внимание, Федеральный закон № 180-ФЗ никаких допущений в отношении орфанного или предназначенного для лечения высокочувствительных нозологий БМКП не предусматривает.

## Заключение

В работе впервые проведена сравнительная оценка нормативно-правовых баз России и ЕАЭС в области обращения препаратов на основе жизнеспособных клеток человека.

В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. (Решение № 78) «лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством государств-членов, должны быть приведены в соответствие с требованиями международных договоров и актов, составляющих право Союза до 31 декабря 2025 г.».

Таким образом, не существует единых понятий и порядка регистрации в национальном законодательстве и нормативно-правовой базе ЕАЭС в отношении инновационных препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. Необходимо отметить, что и Федеральный закон № 180-ФЗ, и законодательная база ЕАЭС на сегодняшний день пока не применяются

ввиду отсутствия подобных препаратов (БМКП или ВТЛП на основе соматических клеток). В связи с этим в настоящее время выбор механизма выведения на рынок препаратов до гармонизации национальной нормативно-правовой базы и руководящих документов ЕАЭС остается за производителями.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590045-2).

**Acknowledgments.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590045-2).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Литература/References

1. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy*. 2016;4(1):31036. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
2. Мельникова ЕВ, Горяев АА, Савкина МВ, Меркулова ОВ, Чапленко АА, Рачинская ОА и др. Международный опыт нормативно-правового регулирования препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(3):150–60. [Melnikova EV, Goryaev AA, Savkina MV, Merkulova OV, Chaplenko AA, Rachinskaya OA, et al. International approaches to regulation of medicinal products containing viable human cells. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(3):150–60 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-3-150-160>
3. Корсаков ИИ, Надеяева ИИ, Еремин ИИ, Пулин АА, Котенко КВ, Зорин ВЛ. Анализ рынка продуктов регенеративной медицины. *Гены и клетки*. 2017;12(1):72–89. [Korsakov IN, Nadelyaeva II, Eremin II, Pulin AA, Kotenko KV, Zorin VL. Analysis of regenerative medicine products market. *Geny i kletki = Genes & Cells*. 2017;12(1):72–89 (In Russ.)] <https://doi.org/10.23868/201703010>
4. Jarosławski S, Toumi M. Sipuleucel-T (Provenge®) — autopsy of an innovative paradigm change in cancer treatment: why a single-product biotech company failed to capitalize on its breakthrough invention. *BioDrugs*. 2015;29(5):301–7. <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0140-7>
5. Detela G, Lodge A. EU regulatory pathways for ATMPs: standard, accelerated and adaptive pathways to marketing authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;13:205–32. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.01.010>

## Об авторах / Authors

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

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

Поступила 24.04.2019

После доработки 14.05.2019

Принята к публикации 16.05.2019

Received 24 April 2019

Revised 14 May 2019

Accepted 16 May 2019