



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



PerLek

Основные требования к оценке иммуногенности биотерапевтических препаратов

Авдеева Жанна Ильдаровна, главный эксперт
управления экспертизы аллергенов, цитокинов и
других иммуномодуляторов ЦЭК МИБП

26.04.2023

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



Создание новых высокоэффективных биотерапевтических препаратов позволило вывести практическую медицину на качественно новый уровень, что является одним из основных достижений биотехнологии в области медицины.

В настоящее время насчитывается более нескольких сотен зарегистрированных белковых препаратов и еще сотни препаратов находятся на разных этапах доклинических и клинических исследований, их количество с каждым годом неуклонно возрастает.

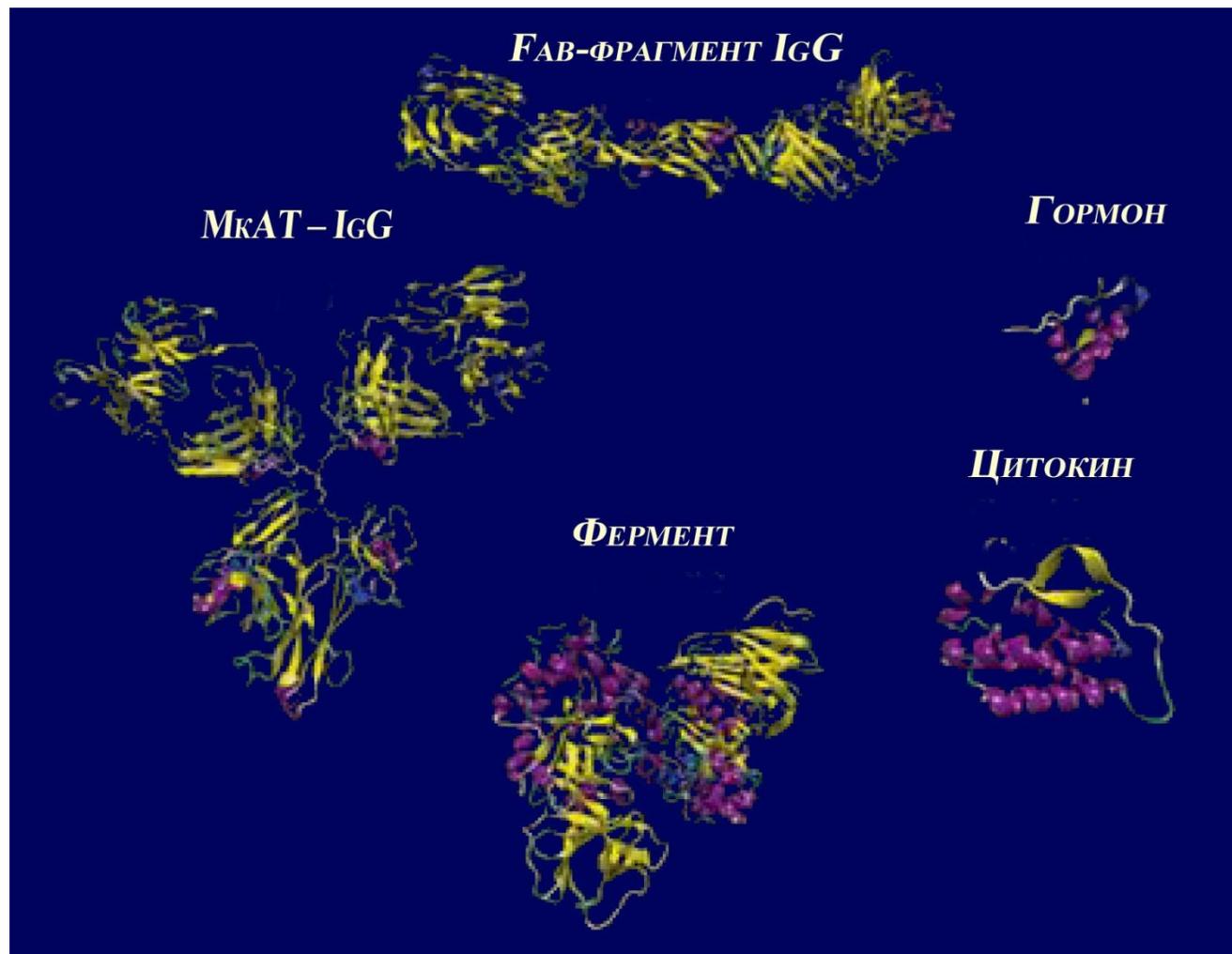
Действующим веществом препаратов являются белки и полипептиды, которые получают, как правило, используя рекомбинантные системы экспрессии или путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей, например, при получении препаратов низкомолекулярного гепарина.

К данной группе препаратов относятся:

- препараты рекомбинантных цитокинов и их рецепторов;**
- антагонисты рецепторов цитокинов;**
- рекомбинантные факторы свертывания крови;**
- эритропоэтины, факторы роста, гепарины, гормоны, ферменты;**
- препараты на основе МКАТ или белков слияния («fusion proteins»).**

Указанные препараты успешно применяются для лечения онкологических, аутоиммунных, инфекционных, аллергических и других заболеваний.

В настоящее время для обозначения таких лекарственных препаратов используется термин «терапевтический белок».



Гормоны	- от 6 кДа
Цитокины	- 15 - 25 кДа
Ферменты	- 25 – 60 и более кДа
Fab-фрагмент	- 44 кДа
МКАТ (IgG)	- 150 кДа
Аспирин	- 180 Да



При системных воспалительных аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз и псориатический артрит, болезнь Крона, язвенный колит успешно применяются препараты МкАТ, специфичные к провоспалительным цитокинам или их рецепторам (к ФНО α , рецепторам ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17А, ИЛ-23; растворимому рецептору В-Лф (Blys, известному как BAFF и TNFSF13)), препараты на основе модифицированных МкАТ и др.

При аллергических заболеваниях (бронхиальная астма и др.) применяют МкАТ, специфичные к IgE, ИЛ-5, IL4R-альфа субъединице (общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13).

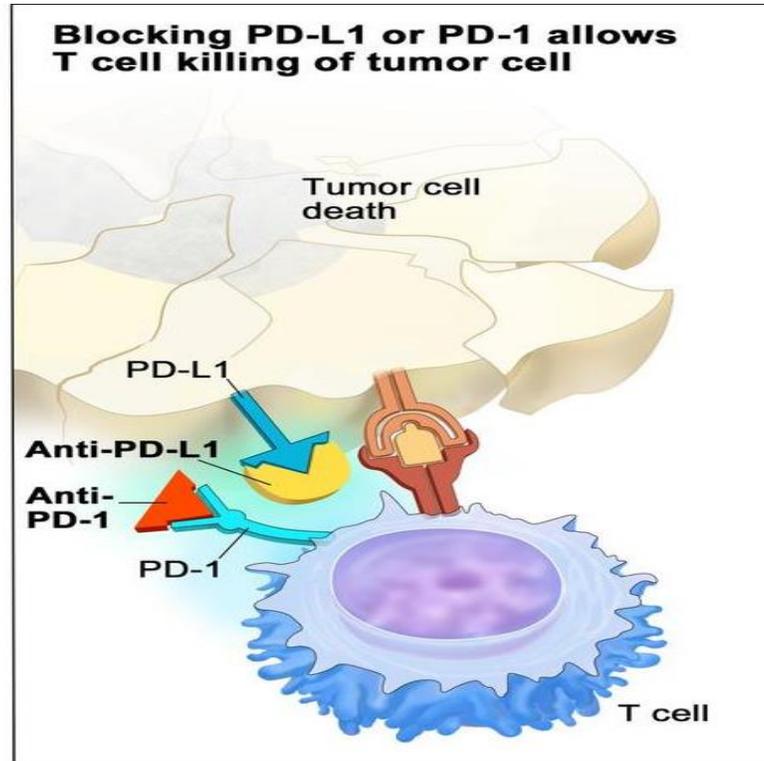
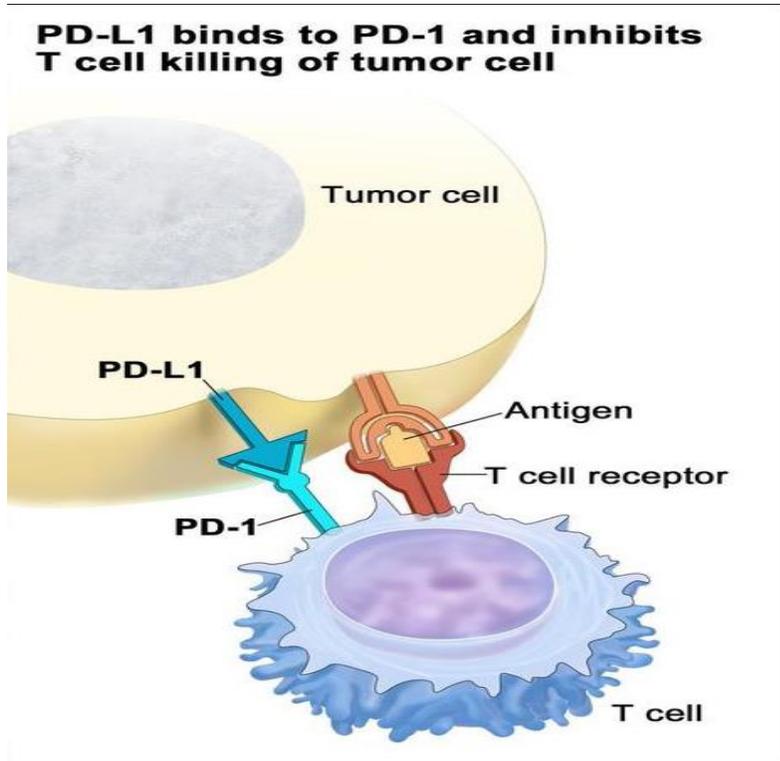
При некоторых орфанных заболеваниях (например, гемофилия, соматотропная недостаточность) препараты используются в качестве заместительной терапии, поскольку у пациентов отмечается снижение или полное отсутствие синтеза эндогенного белка вследствие мутации соответствующих генов (пациенты с гемофилией нуждаются в постоянной терапии препаратами на основе рекомбинантных факторов свертывания крови; пациенты с нарушением роста – препаратами соматотропина).



При онкологических заболеваниях используют МКАТ:

- специфичные к факторам роста или их рецепторам, экспрессированным на опухолевых клетках (CD20, CD38, CD52, HER2 и др.);
- стимулирующие активность противоопухолевого иммунитета (ингибиторы PD-1 и PD-L1 рецепторов), указанные АТ подавляют путь индукции апоптоза Т-клеток и не дают возможность клеткам опухоли «ускользнуть» от цитолитического действия Т-лимфоцитов, что и позволяет иммунной системе уничтожать опухолевые клетки.

За разработку препаратов, в основе механизма действия которых лежит воздействие на указанные рецепторы и которые успешно применяются в терапии рака, ученые Джеймс Эллисон (США) и Тасуку Хондзю (Япония) в 2018 году получили Нобелевскую премию в области физиологии.



**Противоопухолевые МКАТ
(ингибиторы
PD-1 и PD-L1 рецепторов)**



Технология производства и характеристика лекарственных средств, получаемых путем химического синтеза, значительно отличается от биотерапевтических препаратов.

Современные биотехнологические подходы позволяют получать очень разнообразные белковые молекулы, включая модифицированные структуры с определенными функциональными характеристиками, требуемой направленности.

Внедрение в клиническую практику и успешное применение биотерапевтических препаратов является большим достижением современной медицины, однако сложность белковых молекул и их лабильность в условиях производства (на стадии культивирования клеток-продуцентов, многоэтапной очистки рекомбинантного белка и последующего хранения) определяют серьезные проблемы, связанные с их получением и дальнейшим клиническим использованием в плане безопасности, в первую очередь обусловленную проявлением «нежелательной» иммуногенности белковых препаратов.



Для вакцин иммуногенность является проявлением их основного биологического/фармакологического действия, которое реализуется за счет формирования ответа на чужеродные структуры, распознаваемые иммунной системой. Это касается профилактических и терапевтических вакцин, действие которых опосредовано продукцией специфических АТ, нейтрализующих соответствующие патогены, или формированием цитотоксических Лф, направленных против опухолевых клеток в случае противоопухолевых вакцин.

Развитие иммунного ответа на вакцины является ожидаемым эффектом, тогда как формирование специфических АТ или клеток-эффекторов при применении других биологических препаратов, используемых в терапевтических целях, является проявлением их «нежелательной» иммуногенности.



Иммунный ответ на терапевтический белок формируется в случае распознавания иммунной системой человека антигенных детерминант белков как чужеродных; этот потенциально опасный иммунный ответ является комплексным и, помимо образования АТ к препарату, включает активацию Т-клеток и компонентов системы врожденного иммунитета.

Последствия иммунного ответа на терапевтический белок варьируют от кратковременного транзиторного появления АТ, которые не вызывают каких-либо клинически значимых проявлений, до формирования стойкого иммунного ответа и развития тяжелых, угрожающих жизни состояний.

Клинически значимые последствия развития «нежелательного» иммунного ответа могут проявляться:

- снижением эффективности терапевтического белка;
- развитием серьезных острых иммунных реакций (анафилаксия);
- перекрестной реактивностью с эндогенным белком аналогом (для препаратов, применяемых в качестве заместительной терапии).



На частоту и выраженность иммунного ответа на биотерапевтические препараты влияют различные факторы:

- факторы, зависящие от пациента;
- факторы, опосредованные заболеванием;
- факторы, опосредованные лекарственным препаратом.

Факторы, зависящие от пациента:

- *Генетические особенности* могут быть причиной вариабельности ответа пациентов (различия на уровне молекул ГКГ и Т-клеточного рецептора могут модифицировать процесс распознавания АГ; полиморфизм генов, кодирующих цитокины (ИЛ-10, TGF- β) - влиять на длительность и интенсивность иммунного ответа).

- *Возраст пациента* может влиять на иммунный ответ, поэтому данные, полученные в одной возрастной группе, не всегда могут быть экстраполированы на пациентов других возрастных групп.



Пациенты с активированной иммунной системой (при аллергии, аутоиммунных заболеваниях) более склонны к развитию иммунного ответа;

при прогрессировании онкологических заболеваний, поздних стадиях ВИЧ-инфекции, в том числе при иммунной супрессии, вызванной приемом лекарственных препаратов, развитие иммунного ответа менее вероятно.

Факторы, связанные с режимом дозирования, дозой и путем введения:

- препараты при в/в введении менее иммуногенны, чем при п/к или в/м введении;
- ингаляционное, в/к, внутриглазное введение усиливает иммунные реакции;
- при краткосрочном введении вероятность развития ответа ниже, чем при длительном применении.

У пациентов возможно выявление предсуществующих АТ – это эндогенные перекрестно-реагирующие АТ, способные взаимодействовать с эпитопами терапевтических белков.

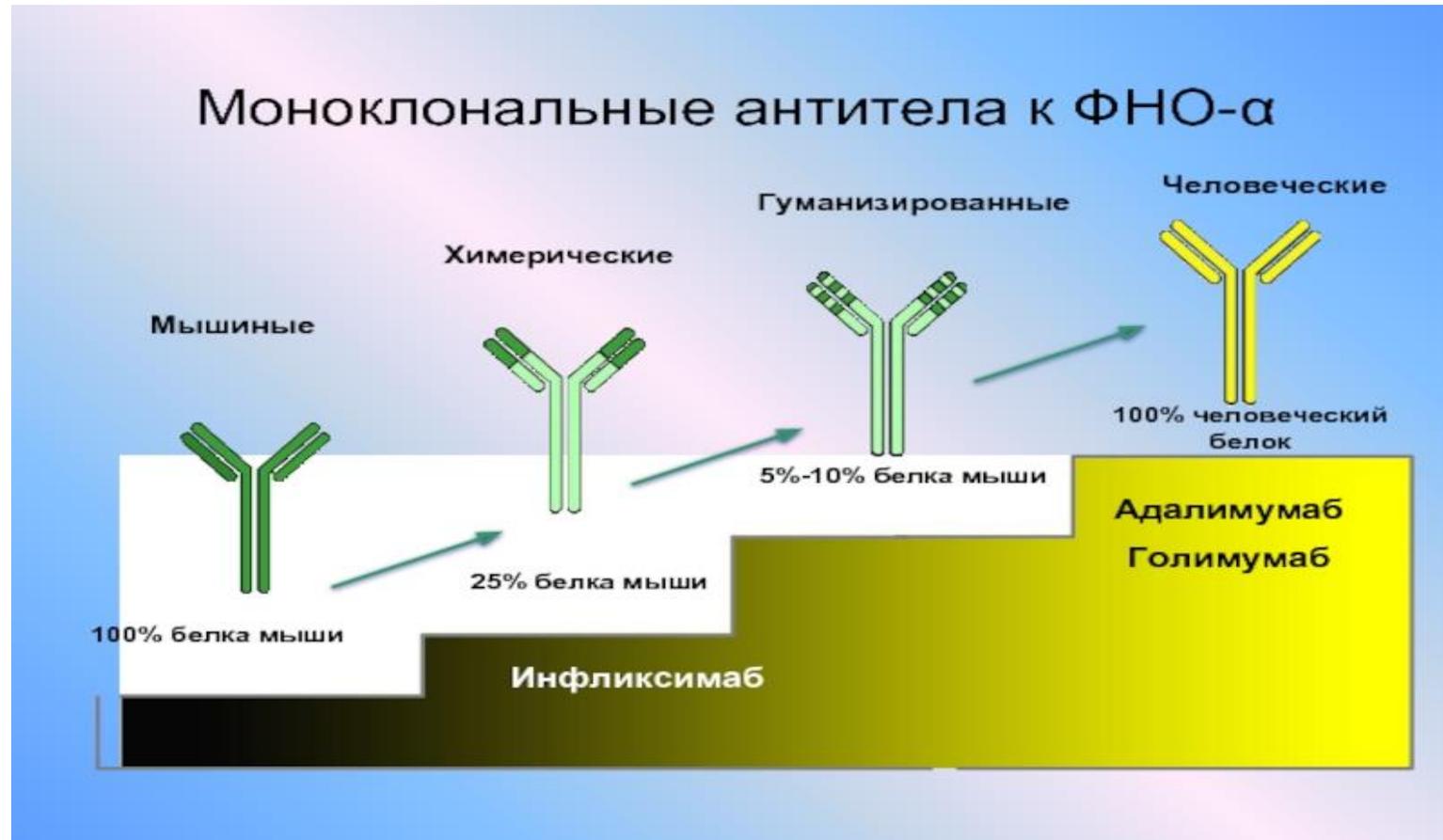
Такие АТ могут формироваться в результате ранее проведенного лечения препаратами на основе аналогичных или родственных белков; в ряде случаев могут выявляться и у ранее нелеченных пациентов (точное происхождение таких АТ чаще всего неизвестно).



На иммуногенность биотерапевтических препаратов влияют факторы, связанные с характеристиками действующего вещества (структура белка и особенности посттрансляционных модификаций):

- прежде всего, присутствие чужеродных последовательностей;
- особенности гликозилирования (структура углеводных фрагментов оказывает как прямое, так и косвенное влияние на иммуногенность белков - гликаны нечеловеческого происхождения могут индуцировать иммунный ответ или их присутствие может влиять на конформацию белка таким образом, что белок становится иммуногенным).

Терапевтические белки - аналоги эндогенных белков человека, используемые для заместительной терапии, могут вызывать иммунный ответ вследствие сравнения с эндогенным белком (изменения аминокислотной последовательности или структуры белка в результате посттрансляционных модификаций или изменений, появившихся на любом из этапов производства или при хранении препарата).



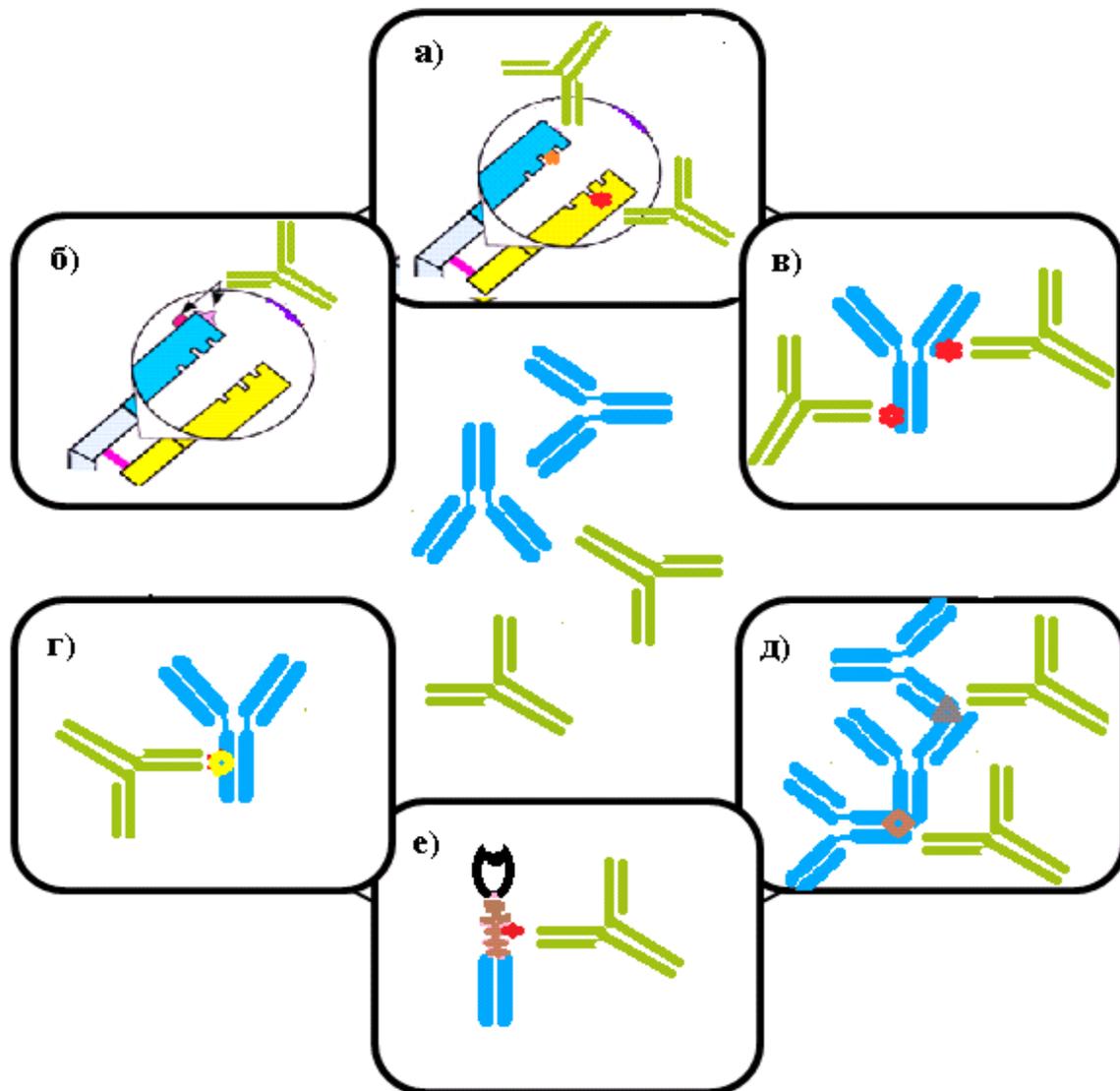


Химически модифицированные белки

- в ряде случаев пегилирование и гликозилирование белков может снижать иммуногенность терапевтического белка путем экранирования иммуногенных эпитопов;
- однако развитие иммунного ответа возможно к полиэтиленгликолевой части белков (ПЭГ);
- возможно выявление предрасполагающих АТ против ПЭГ.

Препараты на основе белков слияния (fusion proteins) могут содержать нео-эпитопы (например, в линкерах) или провоцировать иммунный ответ на собственный белок из-за присутствия чужеродного фрагмента.

Наличие родственных примесей (продукты деградации, родственные соединения, агрегаты) может провоцировать развитие иммунного ответа за счет появления новых или формирования поливалентных эпитопов, стимулирующих иммунную систему и продукцию АТ.



а) АТ к эпитопам на каркасном и определяющем комплементарность (CDR) регионах переменных доменов Fab фрагмента молекулы химерного МКАТ

б) АТ к антигенным детерминантам на переменных доменах Fab фрагмента молекулы гуманизированного МКАТ

в) АТ к аллотопам - антигенным детерминантам на легкой и тяжелой цепях константных доменов молекулы МКАТ (CL и CH1, CH3, соответственно)

г) АТ к участкам гликозилирования, локализованным на Fc фрагменте, сформированным в процессе трансформации белковой молекулы МКАТ, отличающимся от структуры IgG человека

д) АТ к неоэпитопам, сформированным на агрегатах МКАТ

е) АТ к антигенным детерминантам линкера молекулы белка слияния (Fc-фрагмент IgG и рецептор молекулы мишени (например, рецептор ФНО)).



Производственные примеси (белки клетки-хозяина, липиды или ДНК клеток-продуцентов, белки контаминирующих агентов и др.) могут индуцировать иммунный ответ на себя или, выполняя роль адъювантов, стимулировать иммунный ответ на целевой рекомбинантный белок.

Состав, свойства и источник получения вспомогательных веществ и материалов первичной упаковки могут оказывать влияние на проявления иммуногенности, в связи с этим важен их выбор при разработке препарата (за счет выщелачивания и поступления примесей из контейнеров и укупорочных материалов возможно изменение структуры белка и развитие иммунного ответа).

При клиническом применении важны условия разведения препарата в инфузионных растворах, его взаимодействие с материалом инфузионного оборудования.

Качество биотехнологических препаратов обеспечивается условиями их производства



Основной целью исследования иммуногенности биотерапевтических препаратов является установление ее клинической значимости, т.е. определение влияния «нежелательного» иммунного ответа на ФК, ФД, эффективность и безопасность препарата.

Основные факторы, которые определяют способность индуцированных АТ вызывать клинические последствия, включают:

- эпитоп, к которому формируются АТ;
- аффинность и класс иммуноглобулина индуцированных АТ;
- способность иммунных комплексов активировать систему комплемента.

Следует отметить, что прогностическая значимость результатов исследований на животных по оценке иммуногенности биологических препаратов для человека является низкой (это связано с различием иммунной системы человека и животных и неизбежностью развития иммунного ответа животных на белки человека).

Только результаты клинических исследований позволяют оценить истинный иммуногенный потенциал лекарственного препарата



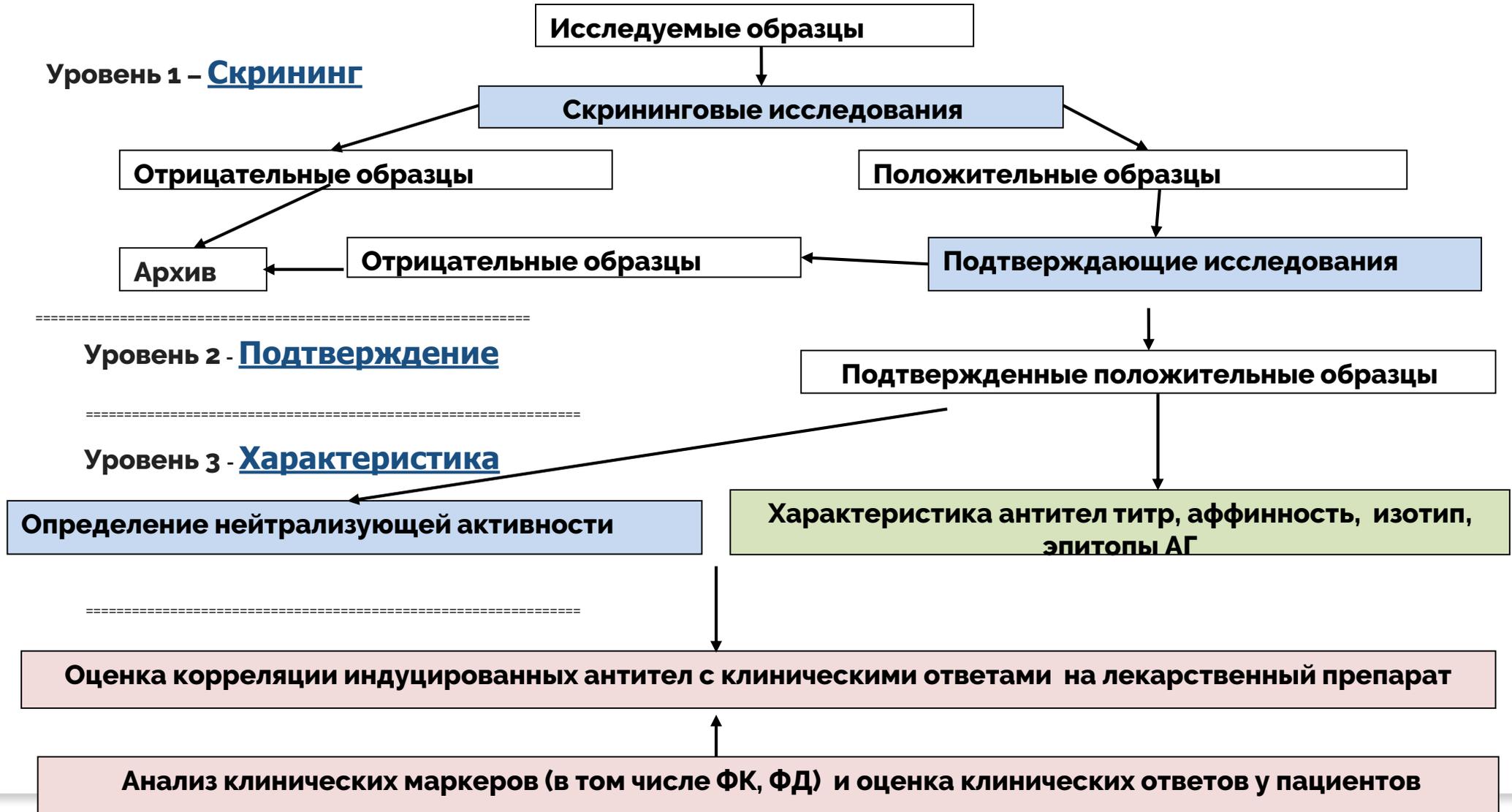
Оценку иммуногенности включают в основные клинические исследования, специальные исследования не требуются

Исследования необходимо проводить поэтапно:

- **на первом этапе скрининга проводят идентификацию образцов крови, полученных от пациентов, участвующих в клинических исследованиях, на наличие АТ;**

- **на последующем этапе проводят исследования с целью подтверждения наличия АТ и дальнейшей их характеристики (класс и подкласс иммуноглобулинов выявленных АТ (изотип), аффинность, специфичность, нейтрализующая способность путем использования функциональных тестов).**

Ключевым моментом в оценке иммуногенности является разработка адекватных скрининговых и подтверждающих методов определения АТ, что позволяет использовать их для установления корреляций выявленных индуцированных АТ с клиническими последствиями.





Методы скрининга должны быть чувствительными и способными выявлять все клинически значимые АТ, включая подклассы Ig (IgM и IgG), во всех серо(+) образцах; уровень ложно(+) результатов не должен превышать 5%, а ложно(-) результатов быть не должно.

При выборе методики необходимо учитывать ее особенности, ограничения и мешающие факторы, которые могут повлиять на результаты анализа.

Твердофазный ИФА часто является самым простым для выполнения, однако характеризуется высокой частотой ложно(+) результатов; при тестировании образцов, содержащих низкоаффинные АТ, отмечается высокая частота ложно(-) результатов.

Во избежание указанных проблем могут быть использованы электрохемилюминесценция, модифицированный ИФА (binding assay) или поверхностный плазмонный резонанс и др.



- **Маскирование эпитопов**, что приводит к получению ложно(-) результатов.
- **Блокирующие реагенты** могут содержать гликаны, отличные от человека (например, BSA или молоко); при их использовании АТ, направленные к этим гликанам, могут не выявляться.
- **Присутствие в образцах компонентов, проявляющих матриксный эффект** (компоненты комплемента или его рецепторы, ревматоидный фактор, Fc рецепторы и др.), что приводит к получению ложно(+) или отрицательных результатов или некорректному определению титров АТ.
- **Присутствие в образцах остаточного содержания лекарственного препарата** может оказывать влияние на конечный результат (явление интерференции).

Для преодоления данной проблемы могут быть использованы следующие приемы:

- **диссоциация иммунных комплексов при низких значениях pH;**
- **удаление терапевтического белка путем твердофазной абсорбции;**
- **отбор проб спустя достаточное время после введения лекарственного препарата, что позволяет ему элиминироваться из кровотока и др.**



Отобранные в результате скрининга образцы должны быть исследованы для подтверждения положительных результатов и исключения ложно(+) образцов.

АТ положительных образцов, должны быть охарактеризованы по количественному содержанию (титр) и специфичности к терапевтическому белку.

Методы по выявлению и характеристике АТ должны быть валидированы.

Оценка нейтрализующей способности АТ является важной частью изучения иммуногенности, поскольку наличие таких АТ часто коррелирует со снижением клинического ответа на лекарственный препарат.

Биологические методы, используемые для тестирования специфической активности препарата, могут быть адаптированы для оценки нейтрализующих АТ.

При выборе метода решающее значение имеет понимание механизма действия препарата, АГ-мишени и эффекторного пути терапевтического воздействия.

Для препаратов МкАТ, проявляющих активность за счет прямого связывания с АГ-мишенью, используют метод конкурентного связывания.

Для МкАТ, активность которых обусловлена эффекторными функциями - методы на основе клеточных культур.



Выбор положительных и отрицательных контролей имеет решающее значение, они необходимы для валидации метода, интерпретации результатов и анализа серопозитивных и серонегативных образцов.

Положительным контролем в идеале является сыворотка человека, содержащая значительную концентрацию специфических АТ, при ее отсутствии возможно использование рекомбинантных АТ человека, специфичных к исследуемому белку.

Также может быть использована сыворотка иммунных животных, однако в случае сравнительных исследований иммуногенности препаратов биосимиляров (biosimilars) АТ могут связываться с разными эпитопами АГ исследуемых препаратов.

Отрицательные контроли необходимы для установления исходных значений, а также для характеристики и валидации методики.

При валидации может быть использована сыворотка крови здоровых лиц или пациентов с таким же заболеванием, не участвующих в исследовании.



При разработке программы по оценке иммуногенности должны быть определены:

- сроки отбора образцов;
- параметры оценки эффективности и безопасности;
- выбор соответствующих биомаркеров (если таковые имеются).

Если предусмотрены разные пути введения препарата, оценку иммуногенности проводят при всех путях его введения.

Режим отбора образцов подбирают индивидуально для каждого препарата с учетом его характеристик, включая ФК свойства (период полувыведения):

- до начала терапии (исходные образцы);
- во время лечения (отбор до введения препарата, т.к. остаточное его содержание может исказить результаты анализа);
- дополнительный забор образцов (при развитии симптомов, свидетельствующих о подозрении на развитие нежелательного иммунного ответа);
- более частый отбор образцов на ранних этапах (т.к. самый высокий риск выработки АТ);
- длительный отбор образцов после окончания лечения (для оценки стойкости иммунного ответа и выявления иммунных реакций, которые были подавлены терапевтическим белком).

Для препаратов, предназначенных для длительного непрерывного лечения, до регистрации данные по оценке иммуногенности должны быть получены в течение одного года



Изменение параметров ФК может быть ранним признаком формирования АТ; рекомендуется во все исследования ФК многократного введения препарата включать дополнительный забор образцов для одновременной оценки параметров ФК и иммуногенности.

Индукцированные лекарственным препаратом АТ, как правило, влияют на стадию его элиминации; в ряде случаев не-нейтрализующие, «связывающие» антитела могут увеличивать период полувыведения и изменять, а не просто снижать эффективность препарата.

Пациенты с предсуществующими АТ на лекарственный препарат должны быть выделены в отдельную подгруппу и их образцы проанализированы отдельно (т.к. препарат может проявлять иную эффективность и другой профиль безопасности).



При клинической разработке препарата:

- **должен быть проведен анализ потенциальных рисков;**
- **определены возможности обнаружения рисков;**
- **определены мероприятия для смягчения клинических последствий.**

При определении потенциальных рисков необходимо учитывать опыт применения той же группы лекарственных препаратов, наличие потенциально иммуногенных структур в белке, а также особенности популяции пациентов.

Следует изучить возможности снижения неблагоприятного воздействия иммуногенности.

В инструкцию по применению препарата должны быть включены рекомендации о мероприятиях для смягчения последствий проявления иммуногенности препарата.

Так, применение иммуносупрессивных или противовоспалительных лекарственных препаратов в качестве сопутствующей терапии в ряде случаев может предотвратить или снизить степень проявления иммуноопосредованных нежелательных реакций.



В настоящее время научное сообщество обсуждает вопрос о необходимости регулярного проведения обязательного одновременного мониторинга содержания в сыворотке крови лекарственного препарата и индуцированных АТ (ADA) с характеристикой их функциональных свойств (нейтрализующие или связывающие АТ).

Используемый термин - терапевтический лекарственный мониторинг (therapeutic drug monitoring (TDM)).

Только в таком случае может быть установлено, что ADA являются причиной неответчаемости или развившихся нежелательных реакций.

Указанный подход позволяет определять выбор препарата и схему лечения конкретного пациента.

Совместная оценка этих двух показателей на регулярной основе позволяет решить вопрос об

увеличении вводимой дозы используемого препарата или необходимости замены препарата при выявлении неответчаемости.



Следует подчеркнуть, что белковые препараты, обладая разнообразным спектром функций, характеризуются большим потенциалом для создания высокоэффективных и специфических терапевтических средств для лечения широкого круга заболеваний.

Достижения технологии рекомбинантной ДНК, в сочетании с возможностью создания препаратов МкАТ, значительно расширили источники получения природных белковых структур в качестве потенциальных терапевтических средств.

Современные технологии позволили производить очень разнообразный спектр белковых структур широкого функционального действия, приемлемых по безопасности, включая безопасность, связанную с иммуногенным потенциалом, что позволяет применять препараты для лечения различных заболеваний.

Продолжаются исследования по разработке способов модификации и конструирования белковых структур с целью дальнейшего расширения спектра действия и фармацевтических свойств указанного класса биотехнологических препаратов.



Однако для полной реализации потенциала указанного класса препаратов существуют значительные сложности и ограничения.

Это прежде всего связано с тем, что свойства белковых молекул, которые, с одной стороны, обеспечивают широкий спектр действия и функций, а также направленную патогенетически значимую специфичность воздействия, с другой стороны - характеризуются сложностью структуры, лабильностью, склонностью к деградации, что сопровождается либо потерей функциональной активности, либо развитием побочных реакций, включая проявление нежелательной иммуногенности.

Следует отметить также ограниченную способность указанного класса препаратов проникать в различные ткани организма, во многом связанную с их размером и сложностью молекулярной структуры, что ограничивает потенциал терапевтического воздействия препаратов.

Например, неспособность большинства белков преодолевать гематоэнцефалический барьер ограничивает применение терапевтических белков при многих неврологических расстройствах.

В ряде случаев требуемая мишень локализована внутри клетки и недоступна для подавляющего большинства современных белковых препаратов.



Для решения этих проблем продолжаются поиски дополнительных методов исследования молекулярной структуры, способов модификации белковых молекул для обеспечения требуемых функциональных характеристик и предупреждения путей деградации лабильной структуры терапевтического белка и совершенствования способов технологии их производства.

Одним из важнейших этапов разработки лекарственного препарата является оценка его иммуногенного потенциала.

Принципы проведения исследований по оценке иммуногенности биотерапевтических препаратов регламентируются отечественными и зарубежными нормативными документами, которые в странах с развитой регуляторной системой периодически обновляются на основе новых научных знаний и анализа опыта клинического применения.

В докладе отражены основные положения обновленного текста главы по оценке иммуногенности терапевтических белков , включенных в Правила регистрации лекарственных препаратов ЕАЭС (декабрь 2022), а также документа ЕМА «Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins» 18 May 2017 EMEA/CHMP /BMWP/14327/2006 Rev 1.



- 1. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 19.12.2022).**
- 2. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К. 2013. 328 с.**
- 3. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III; М., ПОЛИГРАФ-ПЛЮС; 2014. 344с.**
- 4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС. 2014. 172 с.**
- 5. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2013. 244 с.**
- 6. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995. Annex 3.**
- 7. Guideline for good clinical practice E6(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996.**
- 8. ICH S6(R1) guideline. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2011.**
- 9. Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814 World Health Organization October 2013.**
- 10. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (CHMP/EWP/89249/2004). EMEA; 2007.**



- 11. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), (EMA/CHMP/BWP/247713/2012); Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1).**
- 12. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 18 May 2017.**
- 13. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/ BMWP/86289/2010).**
- 14. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev. 1, Corr. 1*) Committee for medicinal products for human use (CHMP) 21 May 2015.**
- 15. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev. 1, Corr. 1*) Committee for medicinal products for human use (CHMP). 2018.**
- 16. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N° 87).**
- 17. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии N° 89 от 03.11.2016).**



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения