



# ОТЧЕТ

## о результатах научных исследований, проведенных в 1 квартале 2018 г.

*по этапу № 1 "Научный анализ современного состояния проблемы экспертной оценки качества, эффективности и безопасности биомедицинских клеточных продуктов"*

**НИР "Научное обоснование и разработка методологии биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов"**

**Научные руководители:**

Заместитель генерального директора  
по экспертизе лекарственных средств  
доктор медицинских наук, профессор  
В.А. Меркулов

Директор Центра планирования и  
координации НИР  
доктор медицинских наук, профессор  
И.В.Борисевич

**Ответственный исполнитель:**

Главный эксперт лаборатории  
биомедицинских клеточных  
продуктов  
Испытательного центра экспертизы  
качества лекарственных средств  
кандидат биологических наук  
Е.В. Мельникова



## **ЗАДАЧИ:**

1. Провести анализ нормативно-правового регулирования сферы разработки, производства, применения биомедицинских клеточных продуктов.
2. Провести анализ опыта использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в мире.



## Федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» принят 8 июня 2016 года

**"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 лекарственными препаратами для медицинского применения (далее - лекарственные препараты) и (или) медицинскими изделиями"



## Федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», принят 8 июня 2016 года

"Настоящий Федеральный закон регулирует отношения, возникающие в связи с **разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, производством, контролем качества, реализацией, применением, хранением, транспортировкой, ввозом в Российскую Федерацию, вывозом из Российской Федерации, уничтожением биомедицинских клеточных продуктов**, предназначенных для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или состояний пациента, сохранения беременности и медицинской реабилитации пациента (далее - обращение биомедицинских клеточных продуктов), а также регулирует отношения, возникающие в связи с донорством биологического материала в целях производства биомедицинских клеточных продуктов"



## **Федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», принят 8 июня 2016 го**

**БМКП представлены четырьмя основными группами:**

- биомедицинский клеточный продукт, содержащий соматические клетки, подвергшиеся существенной манипуляции;
- биомедицинский клеточный продукт, содержащий соматические клетки, подвергшиеся генетической модификации;
- биомедицинский клеточный продукт для тканевой инженерии;
- комбинированный биомедицинский клеточный продукт.



**Федеральный закон № 180-ФЗ  
«О биомедицинских клеточных продуктах»,  
принят 8 июня 2016 го**

Цель разработки и (или) область применения БМКП:

- регенеративная терапия;
- тканевая инженерия;
- адресная доставка лекарственных средств;
- коррекция иммунных процессов.



## Перечень **нормативно-правовых актов,** введенных в действие во исполнение Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»

1. Постановление Правительства РФ от 25 августа 2017 г. N 1015 "Об утверждении Правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов".

*2. Постановление Правительства РФ от 14 июня 2017 г. N 706 "Об утверждении Правил уничтожения фальсифицированных биомедицинских клеточных продуктов, недоброкачественных биомедицинских клеточных продуктов и контрафактных биомедицинских клеточных продуктов".*

3. Постановление Правительства РФ от 4 февраля 2017 г. N 135 "Об установлении размеров оплаты услуг экспертов совета по этике, созданного в соответствии с Федеральным законом "О биомедицинских клеточных продуктах".

*4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 января 2017 г. N 30н "Об утверждении Правил проведения биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов и форм заключений комиссии экспертов федерального государственного бюджетного учреждения по проведению биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов"*



## Перечень **нормативно-правовых актов,** введенных в действие во исполнение Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 января 2017 г. N 32н "Об утверждении Порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на биомедицинский клеточный продукт, и формы заявления о государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта"

*6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2017 г. N 836н "Об утверждении формы документа о результатах мониторинга безопасности биомедицинского клеточного продукта, осуществляемого владельцем регистрационного удостоверения биомедицинского клеточного продукта"*

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 июня 2017 г. N 375н "Об утверждении формы сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования биомедицинского клеточного продукта и порядка его размещения на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет"





## **Перечень нормативно-правовых актов, введенных в действие во исполнение Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»**

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 января 2017 г. N 14н "Об утверждении формы спецификации на биомедицинский клеточный продукт".

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 декабря 2016 г. N 1032н "Об утверждении требований к профессиональной подготовке экспертов и стажу работы по специальности, порядка их аттестации на право проведения биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов в целях их государственной регистрации".

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 августа 2017 г. N 567н "Об утверждении формы регистрационного удостоверения биомедицинского клеточного продукта".

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 августа 2017 г. N 517н "Об утверждении формы информированного добровольного согласия донора биологического материала либо одного из родителей или иного законного представителя на безвозмездное предоставление биологического материала для производства биомедицинского клеточного продукта, в том числе в целях проведения доклинических исследований и (или) клинических исследований, и формы письменного согласия супруга (супруги) либо одного из родственников умершего лица на посмертное предоставление биологического материала для производства биомедицинского клеточного продукта, в том числе в целях проведения доклинических исследований и (или) клинических..."



**Перечень нормативно-правовых актов,  
введенных в действие во исполнение Федерального закона  
№ 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»**

12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 декабря 2016 г. N 1031н "Об утверждении Порядка формирования и деятельности квалификационных комиссий Министерства здравоохранения Российской Федерации в целях аттестации экспертов на право проведения биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов"



**Перечень нормативно-правовых актов,  
планируемых к введению в действие во исполнение  
Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных  
продуктах»**

1. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении порядка осуществления выборочного контроля качества биомедицинских клеточных продуктов" (подготовлен Минздравом России 20.01.2017).

*2. Проект Постановления Правительства Российской Федерации "Об утверждении Положения о лицензировании производства биомедицинских клеточных продуктов" (подготовлен Минздравом России 29.12.2016).*

3. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами" (подготовлен Минздравом России 24.10.2016).

*4. Проект Постановления Правительства Российской Федерации "Об утверждении Порядка вывоза из Российской Федерации биологического материала, полученного при проведении клинического исследования биомедицинского клеточного продукта, для его изучения в целях данного клинического исследования" (подготовлен Минздравом России 27.04.2017)*



**Перечень нормативно-правовых актов,  
планируемых к введению в действие во исполнение  
Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных  
продуктах»**

5. Проект Постановления Правительства Российской Федерации "Об утверждении порядка ввоза биомедицинских клеточных продуктов в Российскую Федерацию" (подготовлен Минздравом России 12.12.2016)

6. Проект Приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении правил транспортировки биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинского клеточного продукта, и биомедицинских клеточных продуктов" (подготовлен Минздравом России 29.03.2017)

7. Проект Приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении порядка организации и проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования биомедицинского клеточного продукта и формы заключения совета по этике" (подготовлен Минздравом России 29.03.2017)

8. Проект Приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении правил отбора образцов биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для реализации и реализуемых субъектами обращения биомедицинских клеточных продуктов, для проверки их качества, проведения исследований, испытаний" (подготовлен Минздравом России 15.03.2017)



**Перечень нормативно-правовых актов,  
планируемых к введению в действие во исполнение  
Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных  
продуктах»**

9. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка выдачи разрешения на ввоз в Российскую Федерацию биомедицинских клеточных продуктов для оказания медицинской помощи конкретному пациенту по жизненным показаниям" (подготовлен Минздравом России 15.03.2017)
10. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении формы заявления о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный биомедицинский клеточный продукт" (подготовлен Минздравом России 02.03.2017)
11. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении порядка принятия решения о приостановлении применения биомедицинского клеточного продукта" (подготовлен Минздравом России 02.03.2017)
12. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении порядка представления отчета о результатах проведения клинического исследования биомедицинских клеточных продуктов" (подготовлен Минздравом России 03.02.2017)
13. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении порядка аттестации уполномоченного лица производителя биомедицинского клеточного продукта, требований к уровню образования и квалификации указанного уполномоченного лица и его полномочий по обеспечению качества биомедицинского клеточного продукта, вводимого в обращение" (подготовлен Минздравом России 19.12.2016)



**Перечень нормативно-правовых актов,  
планируемых к введению в действие во исполнение  
Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных  
продуктах»**

14. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении правил транспортировки биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов, и биомедицинских клеточных продуктов" (подготовлен Минздравом России 13.12.2016).

15. Проект приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения "Об утверждении порядка осуществления владельцами регистрационных удостоверений биомедицинских клеточных продуктов, юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, либо уполномоченными ими другими юридическими лицами приема, учета, обработки, анализа и хранения поступающих в их адрес от субъектов обращения биомедицинских клеточных продуктов и органов государственной власти сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении биомедицинских клеточных продуктов" (подготовлен Росздравнадзором 03.05.2017).



**Перечень нормативно-правовых актов,  
планируемых к введению в действие во исполнение  
Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных  
продуктах»**

16. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по исполнению государственной функции по осуществлению государственного контроля за деятельностью в сфере обращения биомедицинских клеточных продуктов" (подготовлен Минздравом России 06.04.2017)

17. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по исполнению государственной функции по осуществлению лицензионного контроля в сфере производства биомедицинских клеточных продуктов" (подготовлен Минздравом России 06.04.2017)

18. Проект приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении формы документа о результатах мониторинга безопасности биомедицинского клеточного продукта, осуществляемого владельцем регистрационного удостоверения биомедицинского клеточного продукта" (подготовлен Минздравом России 03.02.2017)



# П Л А Н

## мероприятий ("дорожная карта")

### "Развитие биотехнологий и генной инженерии" на 2018 - 2020 годы

(Распоряжение Правительства России № 337-р от 28 февраля 2018 г.)

Наименование целевого показателя	Единица измерения	2018 год	2019 год	2020 год	Федеральный орган исполнительной власти, ответственный за достижение контрольного показателя
<b>Промышленные биотехнологии</b>					
Объем производства продукции на основе промышленных биотехнологий	млрд. рублей	12,9	13,6	14,8	Минпромторг России
<b>Биомедицина</b>					
→ Число производственных центров коллективного пользования разработки и доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, имеющих лицензию на производство биомедицинских клеточных продуктов	единиц (накопительным итогом)	-	1	2	Минздрав России
→ Число производственных центров коллективного пользования разработки и доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов	единиц (накопительным итогом)	1	2	2	Минздрав России
→ Число медицинских организаций, аккредитованных для проведения клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов	единиц (накопительным итогом)	5	20	50	Минздрав России





# Анализ опыта использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в мире

**США**

**Страны ЕС**

**Япония**

**Южная Корея**

**Австралия**

**США:** FDA Safety and Innovation Act (FDASIA): ускоренный процесс рассмотрения (Fast Track designation) продуктов на основе клеток, особенно нацеленных на закрытие неудовлетворенных медицинских потребностей, лечение серьезных и жизнеугрожающих заболеваний и «прорывных продуктов».

**Япония:** с ноября 2013 г. разрешено клиническое использование продуктов РМ в течение 7 лет при условии получения данных, свидетельствующих об их эффективности и безопасности в I фазе КИ.

**Страны ЕС:** клинический опыт может замещать собой некоторые аспекты доклинических исследований при подаче заявки на государственную регистрацию

**Страны ЕС и США:** механизм исключений для «больничного производства» (hospital exemptions) при применении аутологичных продуктов



# Анализ опыта использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в мире

## Аутологичные клеточные продукты: Украина

Госпитальное производство (по правилам ЕМА)

Медицинская компания іІауа

в рамках социального проекта «Биотех-реабилитация раненых»

Восстановление дефектов костей (при боевых переломах костей),  
количество пациентов – 47 (у 39 лечение завершено, у 8 продолжается)

ткане-инженерный эквивалент кости с предварительно засеянными аутологичными эндотелиальными клетками-предшественниками, выделенными из КМ

- Возраст раненых от 21 года до 48 лет.
- До поступления в клинику раненым было выполнено от 2 до 27 операций.
- Раненые поступали через 2–22 мес. после ранения (в среднем через 10,1 мес.).

Общая эффективность лечения дефектов костей конечностей, полученных в результате боевых ранений, с использованием 3D ТИЭК составила 90,4%.



# Анализ опыта использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в мире

## Биомедицинские клеточные продукты: ЕАЭС - Беларусь

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 ноября 2014 г. № 1120 «О некоторых вопросах государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов» утверждено Положение о порядке государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов.

*Биомедицинские клеточные продукты – пересадаочный материал, полученный на основе клеток человека, за исключением эмбриональных, фетальных и гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных клеток человека (абз. 2 п. 3 Положения).*

ПЕРЕЧЕНЬ биомедицинских клеточных продуктов, не подлежащих государственной регистрации:

1. Стволовые клетки костного мозга.
2. Стволовые клетки периферической крови, способные образовывать клетки миелоидного ряда (эритроциты, нейтрофилы, макрофаги).
3. Стволовые клетки пуповины человека, способные образовывать клетки миелоидного ряда (эритроциты, нейтрофилы, макрофаги).



# Анализ опыта использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в мире

## БМКП: государственный реестр Беларуси

Дата регистрации: 31 июля 2015 г.

№ п/п	Наименование	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения
1	Клетки мезенхимальные	9-ая городская клиническая больница Учреждение здравоохранения УНП:100660677 г. Минск, БЕЛАРУСЬ	9-ая городская клиническая больница Учреждение здравоохранения УНП:100660677 г. Минск, БЕЛАРУСЬ	БМКП-7.103083
2	Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека	Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии ГУ УНП:600395123, БЕЛАРУСЬ	Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии ГУ УНП:600395123, БЕЛАРУСЬ	БМКП-7.103084
3	Культура мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека	Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси Государственное научное учреждение УНП:100217351, БЕЛАРУСЬ	Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси Государственное научное учреждение УНП:100217351, БЕЛАРУСЬ	БМКП-7.103082

МСК для лечения новообразований, циррозов печени, стероидрезистентных форм РТПХ

МСК для лечения трофических язв конечностей

Республиканский научно-медицинский центр «Клеточные технологии» при Институте биофизики и клеточной инженерии открыт 5 декабря 2014 г., включает в себя производство биомедицинских клеточных продуктов, банк стволовых клеток и поликлиническое отделение, цель - лечение заболеваний с использованием стволовых клеток (ожоги, раны, пролежни, трофические язвы, болезни пародонта, лечение суставов и др.).



## **Применение препаратов на основе клеток человека в клинической практике на территории РФ**

**Росздравнадзор с 2004 г. до 1 января 2012 г.**

**Разрешения  
на применение новой  
медицинской технологии**

**Лицензии на медицинскую деятельность  
при осуществлении высокотехнологичной  
медицинской помощи  
по применению клеточных технологий**

**Выданные до 2007 г. разрешения и лицензии имели  
ограниченный срок действия, далее разрешения и  
лицензии выдавались бессрочно**

**Выдача разрешений и лицензий прекращена в связи с отсутствием  
в ФЗ «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации»  
понятия «новая медицинская технология»**

**(письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ  
от 23 марта 2012 г. N 12-1/10/2-2744)**



# Биомедицинские клеточные продукты: разработки, пилотные КИ в РФ

Первый МГМУ им. Сеченова

Аутологичные МСК КМ для лечения синдрома диабетической язвы, тканеинженерные конструкции  
(пилотные КИ)

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ России

БМКП на основе коллагенсодержащего гидрогеля для регенерации поврежденных тканей суставного хряща, поджелудочной железы, печени (ДКИ)

Федеральный научно-клинический центр ФМБА России

АутоМСК КМ, нейральные прогениторные клетки для лечения спинальных травм (ДКИ, пилотные КИ)

ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН

ФЦП «Разработка технологии производства, хранения и применения биомедицинских клеточных продуктов для лечения ран». До конца 2019 года, должны быть проведены ДКИ, создано индустриальным партнером промышленное производство, разработаны регламенты производства и произведены опытно-промышленные партии эквивалентов кожи для КИ, проведены КИ 1 и 2 фаз, создан криобанк для отработки условий и сроков хранения эквивалентов кожи и их компонентов.

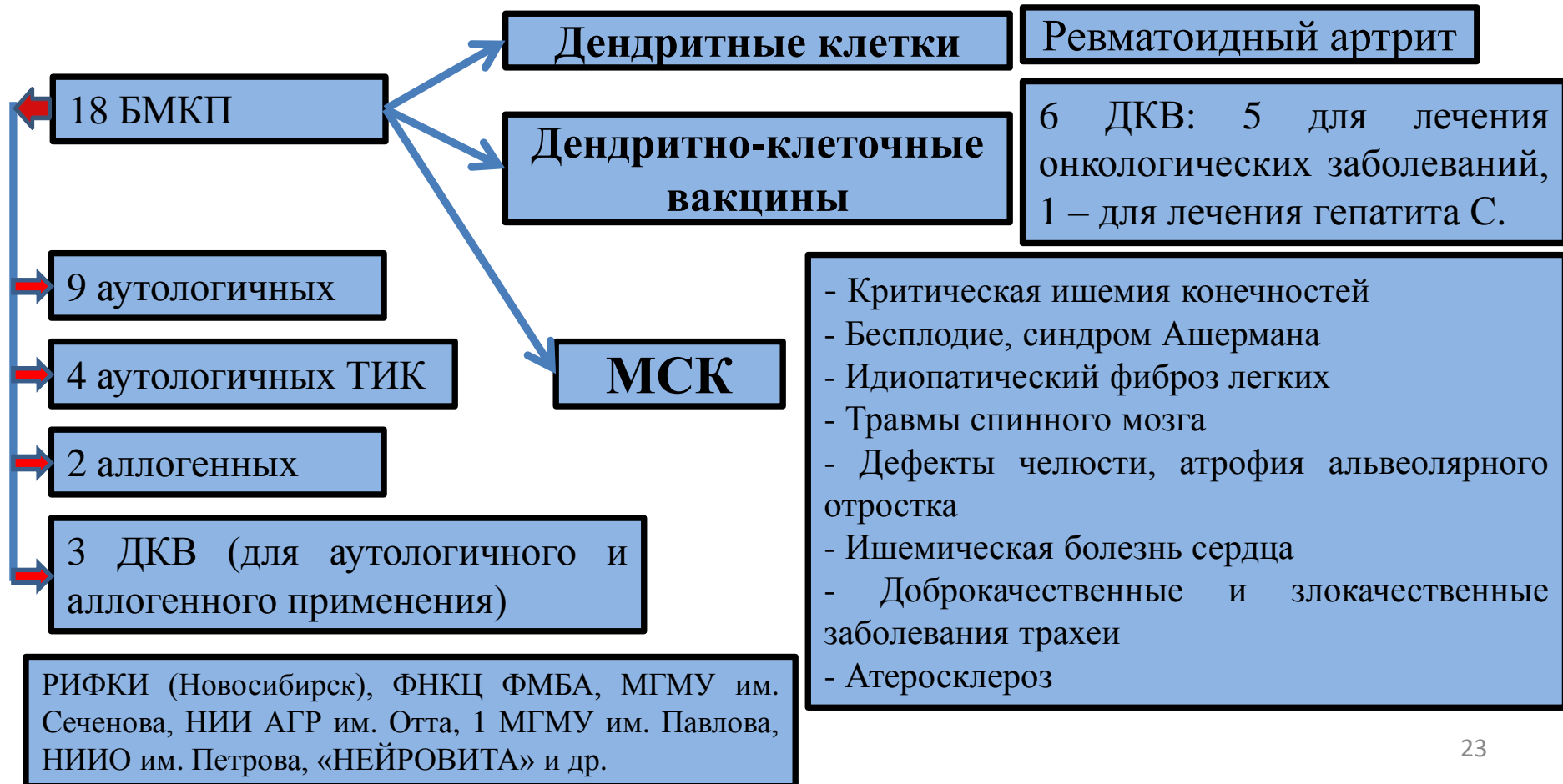
ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Аутологичные МСК КМ и ЖТ для лечения ожогов  
(пилотные КИ)



# Биомедицинские клеточные продукты: клинические эксперименты на территории РФ

Clinical Trials registry and database,  
[www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)





## Биомедицинские клеточные продукты: разработки, клинические эксперименты в РФ



ООО «Транс-технологии»



МСК

- для лечения ишемической болезни сердца, хронической ишемии нижних конечностей (пилотные КИ совместно с Российским НЦ радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова);
- для восстановления костной ткани при несрастающихся переломах (пилотные КИ совместно с Российским НИИ травматологии и ортопедии);
- для лечения и профилактики РТПХ (КИ совместно с 1 СПГМУ им. акад. И.П. Павлова)

Компания AGCT



- в сотрудничестве с 1 СПГМУ им. акад. И.П. Павлова осуществляет разработку подхода в терапии пациентов с лимфомами и ВИЧ, основанного на редактировании генома ГСК КМ с использованием TALE-нуклеазы.

ООО «РЕГЕНЕКС»



- Т-клеточная вакцина для лечения аутоиммунных заболеваний, в частности рассеянного склероза (РС), а также РТПХ.





## Перечень опубликованных в рамках Государственного задания статей в научных журналах :

1. Трусов Г.А. Применение проточной цитометрии для оценки качества биомедицинских клеточных продуктов. [Текст] / Г.А. Трусов, А.А. Чапленко, И.С. Семенова, Е.В. Мельникова, Ю.В. Олефир // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. Т. 18, № 1. С. 16-24. Импакт-фактор РИНЦ – 0,404.
2. Рачинская О.А. Применение методов цитогенетического анализа при оценке качества клеточных линий в составе биомедицинских клеточных продуктов. [Текст] / О.А. Рачинская, В.А. Меркулов // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. Т. 18, № 1. С. 25-32. Импакт-фактор РИНЦ – 0,404.
3. Тихомирова А.В. Доклинические и клинические аспекты разработки биомедицинских клеточных продуктов. [Текст] / А.В. Тихомирова, Д.В. Горячев, В.А. Меркулов, И.В. Лысикова, А.И. Губенко, А.И. Зебрев, А.П. Соловьева, Д.П. Ромодановский, Е.В. Мельникова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018; Т. 8, № 1. С. 23-35. Импакт-фактор РИНЦ – 0,285.



**Спасибо за внимание!**