

## Доклинические и клинические аспекты разработки биомедицинских клеточных продуктов

\* 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

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

**Резюме.** Проведен обзор данных литературы, посвященных разработке и внедрению в клиническую практику биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) — нового класса препаратов, реализация и применение которых возможны при условии подробного изучения их специфической активности и безопасности на этапе экспериментальных исследований. Представлена характеристика основных типов БМКП, разрешенных в Российской Федерации, особенности их состава и практического применения. Проанализированы основные этапы проведения доклинических исследований БМКП (требования к моделям животных, исследование общей токсичности, иммуногенности, онкогенности, туморогенности и др.), не включающие оценку качества препарата. Рассмотрены требования, предъявляемые к клиническому этапу разработки БМКП. Отмечено, что для обоснования выбора клинически значимых конечных точек оценки эффективности и безопасности БМКП могут применяться данные соответствующих доклинических исследований препаратов, а также накопленный опыт клинического применения для изучаемой патологии.

**Ключевые слова:** биомедицинский клеточный продукт; клеточная линия; доклинические исследования; клинические исследования; специфический механизм действия; эффективность и безопасность

**Для цитирования:** Тихомирова АВ, Горячев ДВ, Меркулов ВА, Лысикова ИВ, Губенко АИ, Зебрев АИ, Соловьева АП, Ромодановский ДП, Мельникова ЕВ. Доклинические и клинические аспекты разработки биомедицинских клеточных продуктов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018; 8(1): 23–35. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-23-35

\* **Контактное лицо:** Тихомирова Анна Владимировна; Tikhomirova@expmed.ru

## Preclinical and Clinical Aspects of the Development of Biomedical Cell Products

\* A. V. Tikhomirova, D. V. Goryachev, V. A. Merkulov, I. V. Lysikova, A. I. Gubenko,  
A. I. Zebrev, A. P. Solovieva, D. P. Romodanovsky, E. V. Melnikova

Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation;  
8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** The article reviews literature data on development and clinical use of biomedical cell products (BCPs) — a new class of medicines which could be approved for distribution and use only after their specific activity and safety have been thoroughly examined at the stage of experimental research. The article describes main characteristics of BCPs approved in the Russian Federation, as well as specific aspects of their formulation and use. It analyses the main stages of preclinical studies (requirements for animal models, testing of general toxicity, immunogenicity, oncogenicity, tumorigenicity, etc.) that do not cover medicine quality evaluation. The article also dwells upon requirements for the clinical stage of BCPs development. It was shown that the choice of clinically relevant efficacy and safety endpoints could be substantiated by respective preclinical data and accumulated experience of the clinical use of medicines for a particular condition.

**Key words:** biomedical cell product; cell line; preclinical studies; clinical trials; specific mechanism of action; efficacy and safety  
**For citation:** Tikhomirova AV, Goryachev DV, Merkulov VA, Lysikova IV, Gubenko AI, Zebrev AI, Solovieva AP, Romodanovsky DP, Melnikova EV. Preclinical and Clinical Aspects of the Development of Biomedical Cell Products. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018; 8(1): 23–35. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-23-35  
\* **Contact person:** Tikhomirova Anna Vladimirovna; Tikhomirova@expmed.ru

Ряд стратегических программ развития медицинской науки до 2025 г. в области биотехнологий и фундаментальных научных исследований позволили утвердить правила обращения биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) в Российской Федерации. Важным этапом развития отечественного законодательства в области БМКП является вступление в силу с января 2017 г. Федерального закона Российской Федерации от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», подготовленного с учетом анализа международных стандартов и директив зарубежной правоприменительной практики, который позволяет установить определенные требования, в частности в отношении доклинических и клинических исследований БМКП.

Цель работы — анализ и обобщение основных этапов проведения доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов для обоснования оценки их безопасности и эффективности.

На сегодняшний день лидерами в проведении клинических исследований (КИ) препаратов на основе человеческих клеток и тканей, равно как и по проводимым разработкам в данной области, являются США и страны Европы. В странах Европейского союза (ЕС) и США обращение препаратов на основе жизнеспособных клеток человека закреплено на законодательном уровне и подлежит государственному контролю с конца 1990-х гг. Созданы специальные подразделения: на базе ЕМА создан Комитет по передовой терапии (Committee for Advanced Therapies — CAT) [1]; в США подобная группа препаратов называется «клетки и ткани человека, а также препараты, основанные на клетках и тканях» (Human cells, tissues, or cellular and tissue based products, HCT/P) и входит в компетенцию Отдела по тканям и передовой терапии СВЕР — Центра оценки и изучения биологических препаратов [2]. Основные требования к доклиническому изучению лекарственных препаратов на основе клеток и тканей в странах ЕС объединены в регулирующем Руководстве ЕМА [3], в США — в Руководстве для отрасли «Доклиническая оценка экспериментальных препаратов для клеточной и генной терапии» [4].

В Российской Федерации до момента вступления в силу Федерального закона № 180-ФЗ и нормативно-правовых актов, обеспечивающих его действие, отсутствовала законодательная база, регламентирующая разработку, проведение доклинических исследований (ДКИ) и КИ препаратов, содержащих в своем составе жизнеспособные клетки человека, что являлось препятствием для их внедрения в медицинскую практику, помимо научно-исследовательских разработок и «пилотных» исследований, которые проводились различными НИИ и медицинскими центрами. Например, в научной литературе Супотницким М.В. и др. [5] опубликованы результаты применения БМКП при замещении клеток, восстановлении структуры и функций тканей и органов человека, активации собственных восстановительных процессов его организма (ре-

генеративная терапия), создании тканей и органов биоинженерными методами (тканевая инженерия), доставке лекарственных препаратов в организм человека, а также при коррекции иммунных реакций различного типа.

Законодательство в области БМКП находится на этапе становления, и изначально существуют определенные различия в понятиях и механизмах признания результатов разработки препаратов регуляторными органами от зарубежных руководств. Так, БМКП в соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ являются отдельной группой препаратов для медицинского применения (а не биологическим лекарственным средством, в соответствии с определением «биологического лекарственного средства», утвержденным в Федеральном законе № 61-ФЗ); в законодательстве ЕС и США данная группа препаратов относится к биологическим — «biologicals»; существуют значительные отличия и в классификации препаратов [6].

Следует отметить наличие в странах ЕС механизма сертификации препаратов передовой терапии (ППТ) [7]. Сертификации могут подлежать данные о качестве и ДКИ, минимальный набор которых для прохождения научной экспертизы в целях сертификации определен Руководством [8] (рис. 1). Процедура сертификации является независимой от процедуры подачи заявки на получение регистрационного удостоверения и может проводиться для препаратов на любой стадии их разработки (объем данных должен соответствовать стадии разработки). Сертификация призвана упростить в будущем экспертизу заявки на проведение КИ и заявки на получение регистрационного удостоверения, основывающихся на тех же самых данных.

Еще одним важным моментом, касающимся ДКИ препаратов на основе клеток и тканей в странах ЕС, является то, что в соответствии с Постановлением (ЕС) 1394/2007 [9] клинический опыт может замещать собой некоторые части доклинической разработки.

Однако приемлемость данного подхода зависит от качества собранных данных. Подобный подход должен быть обоснован Заявителем, который единолично несет все связанные с этим риски, при этом необходимо подтвердить, что данные, подаваемые взамен данных ДКИ, действительно актуальны в отношении препарата, на который подается заявка. В любом случае, необходимо представить обоснование для исключения из плана исследований любых ДКИ [9, 10]. Например, при регистрации препарата Holoclar® в декабре 2014 г. Комитет по препаратам передовой терапии (CAT), рассмотрев предоставленные разработчиками документы, оценив обоснования о нецелесообразности проведения традиционных ДКИ вследствие отсутствия подходящих экспериментальных моделей и наличия положительного клинического опыта (с 1998 г.), допустил регистрацию данного препарата при наличии сокращенной программы ДКИ. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ЕМА одобрил выводы CAT [11]. В случае с препаратом Gentuit™ на

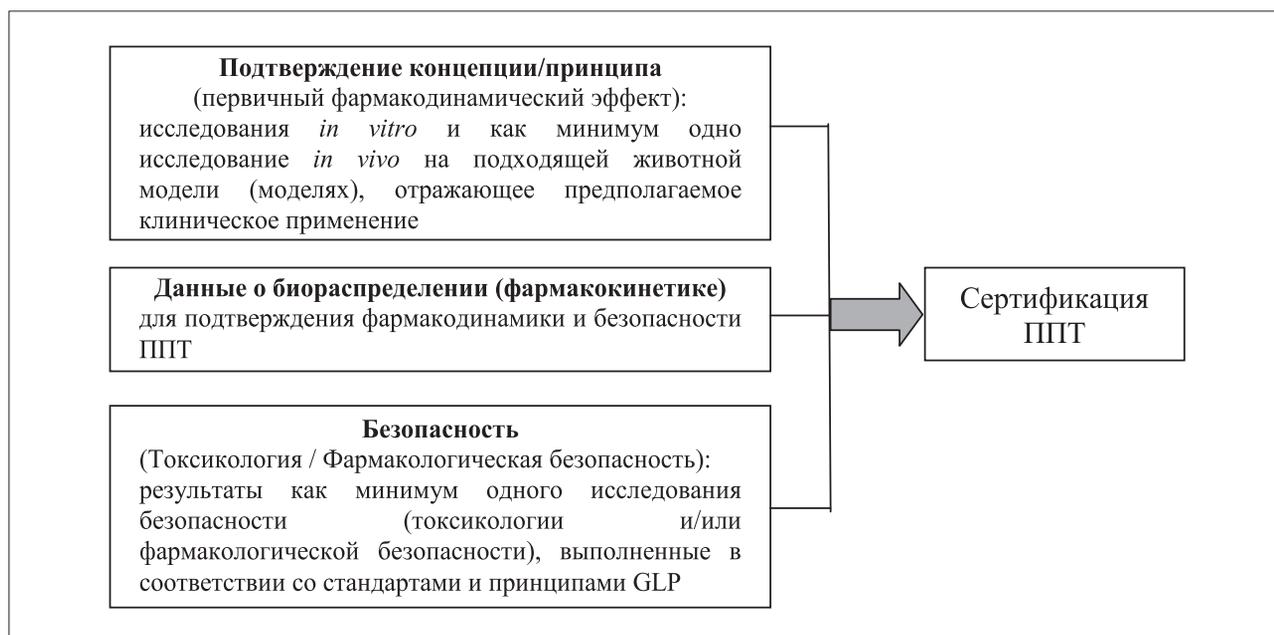


Рис. 1. Минимальный набор данных ДКИ для сертификации ППТ в странах ЕС

основе аллогенных кератиноцитов и фибробластов токсикологических исследований не проводилось, что связано с природой и свойствами препарата и ранее полученным обширным доклиническим и клиническим опытом сходного с Gentuit™ препарата Apligraf®, зарегистрированного ранее и используемого в практике к моменту регистрации Gentuit™ более 10 лет [12].

В Российской Федерации представление данных (отчета) о ДКИ является обязательным при подаче заявления о государственной регистрации БМКП (п. 6, ч. 2, ст. 9 Федерального закона № 180-ФЗ) или при получении разрешения на проведение многоцентровых международных КИ (ст. 30 Федерального закона № 180-ФЗ). Отчет о ДКИ является ключевым документом, на основании которого, а также проектов протоколов проведения КИ эксперты делают заключение о возможности проведения КИ БМКП в ходе экспертизы документов для получения разрешения на проведение КИ. Отсутствует в российском законодательстве и норма возможности замещения каких-либо ДКИ опытом и результатами клинического применения, осуществляемого в рамках разработки или апробации препарата, поданного на государственную регистрацию.

### ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БМКП (НЕ ВКЛЮЧАЮЩИЕ ОЦЕНКУ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА)

Выбор приемлемых методов доклинических исследований позволит обеспечить создание эффективных и безопасных БМКП с дальнейшим их внедрением в клиническую практику.

ДКИ БМКП должны проводиться в соответствии с Правилами надлежащей практики по работе с БМКП (далее — «Правила...»), которые включают два раздела: Правила надлежащей производственной практики для биомедицинских клеточных продуктов и Правила проведения доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов. Кроме того, для разработчиков предусмотрена возможность консультирования экспертным учреждением по вопросам, связанным в том числе с ДКИ и КИ БМКП, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения № 542н от 23.08.2017 «Об утверждении Порядка консультирования по вопросам, связанным с проведением доклинических исследований, клинических исследований БМКП, биомедицинской экспертизы БМКП, государственной регистрации БМКП».

В Российской Федерации разрешено использовать три типа БМКП (табл. 1).

Таблица 1

### ТИПЫ БИМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ [1]

№ п/п	Тип БМКП	Особенности состава и применения БМКП
1	Аутологичный	Содержит клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначен для применения этому же человеку
2	Аллогенный	Содержит клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначен для применения другим людям
3	Комбинированный	Содержит клеточные линии, полученные из биологического материала нескольких людей, и предназначен для применения одному из них

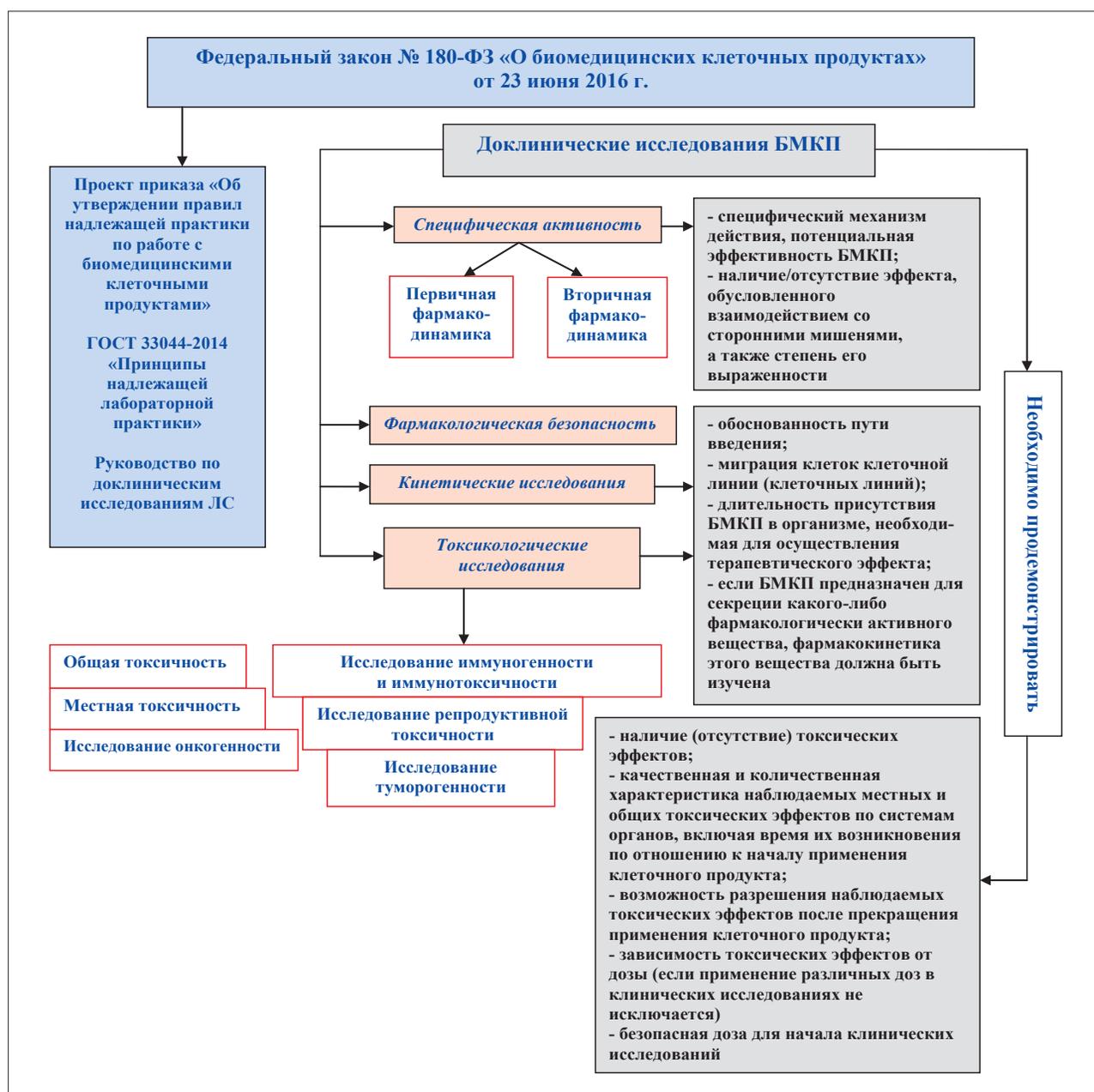


Рис. 2. Этапы оценки БМКП в рамках доклинического исследования

Данные препараты, имеющие различия по сложности состава, происхождению и типам клеток, могут представлять собой самообновляющиеся стволовые клетки, более детерминированные клетки-предшественники или полностью дифференцированные клетки, в частности, со специфическими регенеративными, иммуномодулирующими, секреторными функциями [3, 13]. Ввиду биологического разнообразия клеток, лекарственных препаратов, медицинских изделий, использующихся в составе БМКП, подходы к проведению исследований эффективности и безопасности в ходе проведения ДКИ могут отличаться, поэтому «Правила...» не описывают конкретных методик проведения ДКИ, а содержат общую схему и необходимый (базовый) объем проведения исследований для аутологичных БМКП, дополненный для аллогенных, комбинированных, подвергнутых гене-

тической модификации, содержащих лекарственные препараты или медицинские изделия БМКП (рис. 2). Каждый разработчик должен составить и обосновать программу исследований для своего БМКП, в ходе которой должны быть продемонстрированы безопасность всех структурных компонентов БМКП и их соответствие предполагаемой функции, принимая во внимание их физические, механические, химические и биологические свойства.

Учитывая особенность БМКП (наличие клеточного компонента), одной из самых сложных является проблема выбора модели животных для определения исследований эффективности и безопасности.

В соответствии с «Правилами...» в ходе ДКИ помимо БМКП, предназначенного для использования у человека, для доказательства фармакологических эффектов может быть использован «гомологичный

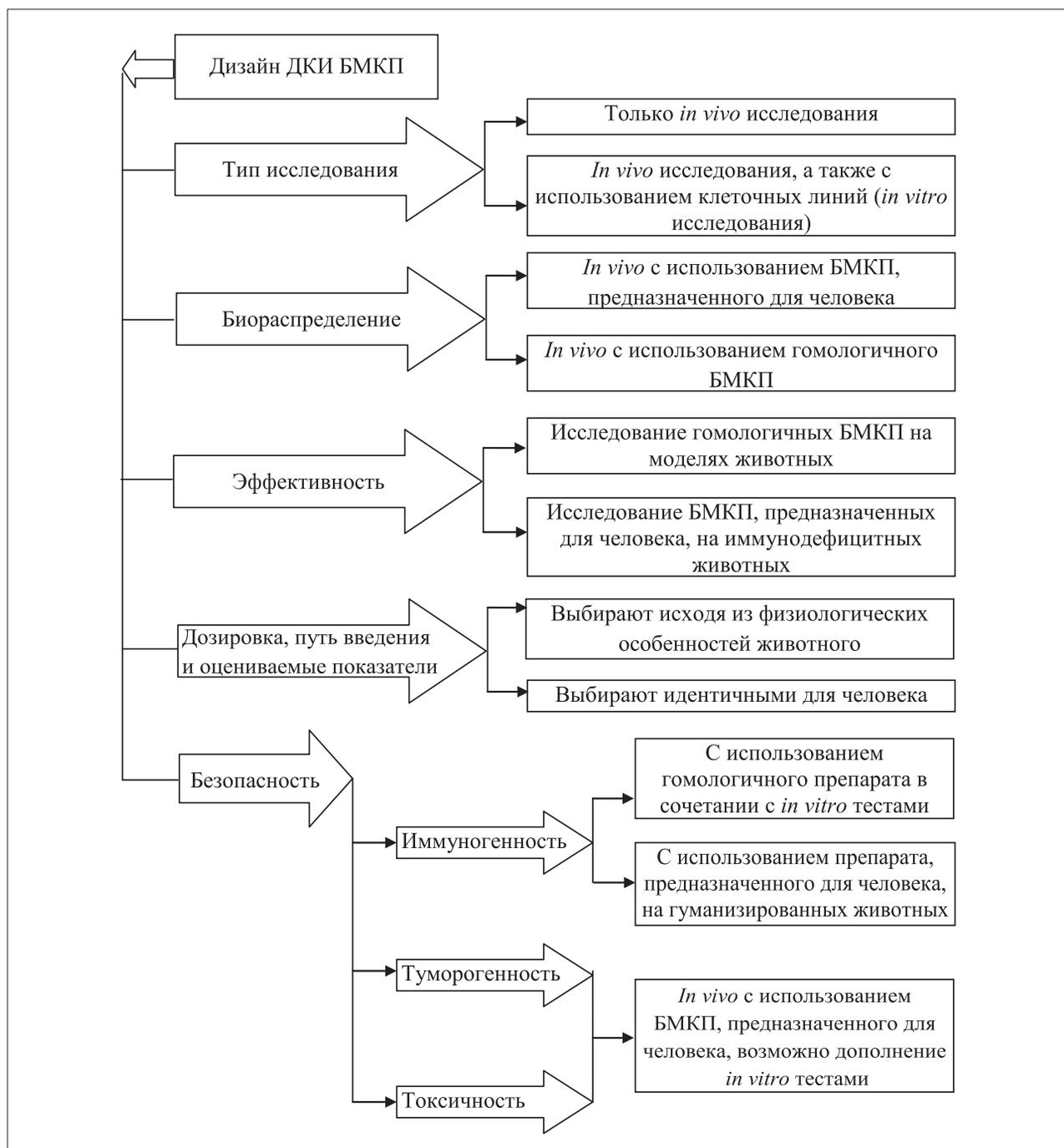


Рис. 3. Выбор моделей при проведении ДКИ БМКП

препарат» — БМКП, полученный из того же типа клеток и тканей животных по аналогичной технологии, что и БМКП, планируемый для применения у человека, что помогает избежать иммунного ответа у животных на клетки человека. Ключевым свойством гомологичной модели является воспроизведение у животного тех же эффектов, которые предполагаются при использовании БМКП, предназначенного для применения у человека. Кроме того, при наличии обоснования о невозможности проведения всех ДКИ на подходящей модели *in vivo* или гомологичного ему продукта животного происхождения, исследования могут быть частично про-

ведены на модели *in vitro*. Доклинические исследования БМКП проводятся на подходящих моделях животных, способных продемонстрировать сходный с ожидаемым у человека биологический ответ на введение БМКП или его гомолога. Подходящая модель должна включать в себя млекопитающих; быть сопоставимой по физиологическим реакциям с организмом человека в части, относящейся к механизму действия БМКП; обладать иммунной толерантностью к вводимому БМКП, позволяющей ему проявить свое биологическое действие; обеспечивать применение предусмотренного у человека пути введения.

На рисунке 3 представлены типы исследований, примеры выбора моделей, а также критерии выбора доз, пути введения и оцениваемых показателей при проведении ДКИ БМКП.

Более подробно модели животных для проведения ДКИ БМКП, включая частные примеры проведения ДКИ для БМКП на основе мезенхимных стволовых клеток (МСК) для стимуляции ангиогенеза при ишемии нижних конечностей, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, для стимуляции регенерации периферических нервов, для иммуномодуляции при туберкулезной инфекции, БМКП для регенерации суставного хряща, печени и поджелудочной железы описаны в работе [14].

Следующим моментом при планировании экспериментов ДКИ БМКП является выбор модели заболевания/повреждения, необходимый для определения соотношения риска и пользы, связанных с применением БМКП и определения взаимосвязи между дозой БМКП и его активностью и токсичностью.

Примеры моделей заболевания/повреждения животных на исследованиях для различных групп БМКП приведены в работе [15].

Согласно «Правилам...» в отчете о ДКИ, представляемом для формирования регистрационного досье в рамках государственной регистрации, необходимо обосновать «наличие различий и сходств между патофизиологией заболевания или состояния, моделированного в ходе исследования специфического действия БМКП на организм, и патофизиологией заболевания или состояния, наблюдаемого у человека; влияние заболевания (патологического состояния) модели на специфическое действие БМКП на организм; наличие ограничений на перенос данных, полученных в ходе эксперимента на модели на применение БМКП у человека».

Объем доклинических фармакологических исследований, проводимых в условиях *in vivo* или *in vitro*, должен быть достаточным для того, чтобы продемонстрировать механизм действия БМКП для дальнейшего его применения у человека.

В рамках изучения первичной фармакодинамики следует использовать обоснованные маркеры биологической активности, достоверно отражающие специфический механизм действия, потенциальную эффективность БМКП в организме «хозяина».

ДКИ вторичной фармакодинамики проводятся в случае наличия подтвержденных данных о фармакологическом действии или эффектах БМКП, обусловленных связыванием с не являющимися для него основными мишенями.

В рамках ДКИ осуществляется выбор безопасных доз, пути и кратности применения БМКП, выявление нежелательных реакций на фоне применения БМКП, а также идентификация органов-мишеней для оценки токсичности и параметров, которые следует в дальнейшем контролировать у пациентов, получающих БМКП.

В ходе проведения кинетических исследований необходимо обосновать пути введения, исследовать миграцию клеток клеточной линии (клеточных ли-

ний) из состава БМКП из места введения; длительность существования продукта в организме (если предполагается его полная или частичная элиминация) или его присутствие в организме в течение времени, необходимого для осуществления терапевтического эффекта [16]. Если БМКП предназначен для секреции какого-либо фармакологически активного вещества, фармакокинетика этого вещества должна быть изучена.

Токсикологические ДКИ должны быть проведены (максимально приближены) в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP). В ходе исследований должно быть показано:

- наличие (отсутствие) токсических эффектов;
- качественная и количественная характеристика наблюдаемых местных и общих токсических эффектов по системам органов, включая время их возникновения по отношению к началу применения клеточного продукта;
- возможность разрешения наблюдаемых токсических эффектов после прекращения применения клеточного продукта;
- зависимость токсических эффектов от дозы (если применение различных доз в КИ не исключается);
- определена безопасная стартовая доза для начала КИ.

На рисунке 4 представлены схема и требования к проведению исследований по определению общей и местной токсичности БМКП в соответствии с «Правилами...».

Помимо исследований общей и местной токсичности в ходе ДКИ могут проводиться исследования иммуногенности и иммунотоксичности для БМКП, предназначенных для модификации иммунологических реакций различного типа в рамках исследования их фармакологической активности. Также исследования иммуногенности проводятся для БМКП, содержащих генетические модификации и аллогенные клеточные линии. Объем исследований репродуктивной токсичности зависит от показаний к применению и популяции пациентов, для которых предназначается БМКП.

В рамках определения безопасности препарата вероятность возникновения онкогенеза, в отличие от лекарственного средства, оценивают, исследуя туморогенность клеточного материала препарата. Туморогенность — это способность неопластических клеток, растущих в культуре, формировать опухоли при инокуляции животным [17]. В исследованиях туморогенности на животных должен использоваться целевой клинический препарат, а не аналогичные животные клетки.

В зарубежной практике выявлению возможности опухолеобразования большое внимание уделяется при проведении ДКИ препаратов, содержащих в своем составе стволовые и слабодифференцированные клетки, а также клетки, подвергающиеся сильному химическим и физическим воздействиям в процессе производства, например, облучению. Так, стандартное шестинедельное исследование туморогенности на мышах для препарата Prochymal®



Рис. 4. Требования к проведению исследований по определению общей и местной токсичности БМКП

(комплекс культивированных *ex vivo* мезенхимальных стромальных клеток) в случае с препаратом Holoclar®, обычных исследований на канцерогенность/туморогенность не проводилось, они были заменены на оценку трансформационного потенциала и пролиферативной активности [11].

Согласно «Правилам...» исследования туморогенности проводятся на подходящих моделях и включают в себя исследования возможности эктопического приживания клеточного продукта (за пределами целевой области применения). Цель изучения туморогенности состоит в оценке возможности образования опухолевой ткани (как злокачественной, так и доброкачественной) непосредственно из клеточной линии БМКП, а также любых изменений клеточного продукта в организме, которые можно трактовать как предопухолевые [16]. Продолжительность исследования туморогенности

не должна быть меньше продолжительности исследования общей токсичности.

Необходимыми исследованиями безопасности БМКП являются и исследования онкогенности, особенно для БМКП, содержащих неспециализированные клетки или секретирующие факторы, влияющие на рост и дифференцировку клеток, а также подвергнутых генетической модификации, или содержащих лекарственные препараты и секретирующие фармакологически активные вещества при отсутствии сведений об их онкогенности. Срок наблюдения за лабораторными животными при исследованиях онкогенности составляет 24 мес. для крыс и 18 мес. для мышей. Обязательно использование контрольной группы животных, не получающей БМКП. БМКП, в отношении которого не проведено исследований онкогенности, должен рассматриваться как потенциально онкогенный.

Таблица 2

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ  
НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ [18]**

№ п/п	Оригинальное название	Статус	Дата начала/завершения исследования	Показания	Содержание исследования	Место проведения
1	Autologous Tolerogenic Dendritic Cells for Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis	Набор пациентов	декабрь 2016 / сентябрь 2018	Ревматоидный артрит	Безопасность/эффективность внутрисуставного введения аутологичных толерогенных дендритных клеток для лечения больных ревматоидным артритом	ФГБУ «Российский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск
2	Allogenic Mesenchymal Stem Cells for the Critical Limb Ischemia Therapy	Набор пациентов	октябрь 2013 / ноябрь 2018	Критическая ишемия конечностей	Лечение критической ишемии конечностей аллогенными МСК	Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Москва
3	Autologous Antigen-activated Dendritic Cells in the Treatment of Patients With Colorectal Cancer	Набор пациентов	сентябрь 2016 / сентябрь 2019	Колоректальный рак	Исследование клинической и лабораторной эффективности аутогенотерапии, основанной на аутологичных антиген-активированных дендритных клетках для лечения пациентов с колоректальным раком	ФГБУ «Российский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск
4	Tissue-engineered Construct Based on Buccal Mucosa Cells and Matrix From Collagen and Polyactoglycolide Fibers	Набор пациентов	июнь 2017 / июнь 2022	Дефекты (сужение) уретры	Открытое перспективное КИ безопасности и эффективности хирургического лечения больных с дефектами переднего отдела уретры с использованием тканевой конструкции на основе аутологичных буккальных клеток слизистой оболочки и матрицы из восстановленного коллагена и армирующих полилактогликолидных волокон	ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
5	Autologous Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells for Atrophic Endometrium in Patients With Repeated IVF Failures	Набор пациентов	сентябрь 2017 / февраль 2019	Бесплодие, синдром Ашермана	Открытое рандомизированное исследование клинической эффективности и безопасности клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления эндометрия у пациентов с повторными нарушениями ЭКО	ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург
6	Autologous Dendritic Cell Vaccine for Treatment of Patients With Chronic HCV Infection	Набор пациентов	май 2015 / май 2018	Гепатит С	Безопасность/эффективность вакцинации аутологичными дендритными клетками активированными рекомбинантными HCV-антигенами (Core и NS3) для лечения больных хронической HCV-инфекцией	ФГБУ «Российский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск
7	Safety and Efficacy of Allogenic Mesenchymal Stem Cells in Patients With Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease	Набор пациентов	февраль 2017 / сентябрь 2019	Идиопатический фиброз легких	I и II фазы исследование для оценки безопасности и эффективности аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у пациентов с быстро прогрессирующим интерстициальным заболеванием легких	Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Москва
8	Neural Stem Cell Transplantation in Traumatic Spinal Cord Injury	Активная фаза	июль 2014 / декабрь 2019	Травмы спинного мозга	Безопасность и эффективность аутологичной трансплантации нейральных стволовых клеток пациентам с травмой спинного мозга	Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Москва
9	Effectiveness and Safety of Method of Maxilla Alveolar Process Reconstruction Using Synthetic Tricalcium Phosphate and Autologous MMSCs	Регистрация по запросу	сентябрь 2014 / март 2018	Дефекты челюсти, атрофия альвеолярного отростка	Эффективность и безопасность метода восстановления дефектов верхней челюсти с использованием тканеинженерной конструкции на основе синтетического трикальциевого фосфата и аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из слизистой оболочки полости рта	ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой медицинского центра управления делами Президента Российской Федерации», Москва; Центр биомедицинских технологий, Москва; Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва

№ п/п	Оригинальное название	Статус	Дата начала/завершения исследования	Показания	Содержание исследования	Место проведения
10	Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in the Combined Treatment of Coronary Heart Disease	Активная фаза	февраль 2013 / февраль 2018	Ишемическая болезнь сердца	Влияние введения аутологичных стволовых клеток костного мозга на длительность функционирования аортокоронарных шунтов при хирургическом лечении ишемической болезни сердца	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург
11	Laryngo-Tracheal Tissue-Engineered Clinical Transplantation	Исследование завершено, результаты опубликованы	декабрь 2013 / декабрь 2016	Заболевания трахеи	КИ биоискусственного каркаса, засеянного стволовыми клетками, у пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями трахеи	Клинический региональный госпиталь, г. Краснодар
12	The Study of the Effectiveness of Tissue Equivalent on the Basis of Cultured Cells to Heal Skin Blemishes	Набор пациентов не ведется	февраль 2013 / июль 2018	Нейротрофические язвы, ожоги	Фаза 2 КИ: использование тканевого эквивалента на основе культивируемых клеток для заживления повреждений кожи	Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург
13	Autologous Dendritic Cell Vaccine Loaded With Allogenic Tumor Lysate Expression of Cancer Testis Antigens in Patients With Soft Tissue Sarcoma	Набор пациентов	июнь 2013 / сентябрь 2017	Саркома, новообразования соединительной и мягких тканей	Нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы по оценке эффективности и токсичности аутологичной дендритно-клеточной вакцины, нагруженной антигеном — лизатом опухоли рака яичка у пациентов с саркомой мягких тканей	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
14	Proteome-based Immunotherapy of Lung Cancer Brain Metastases	Регистрация по запросу	декабрь 2012 / декабрь 2020	Метастазы при новообразованиях	Протеом-основанная персонализированная иммунотерапия метастазов в головном мозге от рака легких (аутологичные и аллогенные дендритно-клеточные вакцины)	ЗАО «Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НЕЙРОВИТА», Москва
15	Proteome-based Immunotherapy of Brain Metastases From Breast Cancer	Регистрация по запросу	декабрь 2012 / декабрь 2020	Метастазы при новообразованиях	Протеом-основанная персонализированная иммунотерапия метастазов в головном мозге от рака груди (аутологичные и аллогенные дендритно-клеточные вакцины)	ЗАО «Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НЕЙРОВИТА», Москва
16	Proteome-based Personalized Immunotherapy of Glioblastoma	Регистрация по запросу	декабрь 2012 / декабрь 2020	Глиобластома	Протеом-основанная персонализированная иммунотерапия злокачественных опухолей головного мозга (аутологичные и аллогенные дендритно-клеточные вакцины)	ЗАО «Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НЕЙРОВИТА», Москва
17	Plasmonic Photothermal and Stem Cell Therapy of Atherosclerosis Versus Stentina	Остановлено	декабрь 2010 / октябрь 2012	Атеросклероз	Терапия атеросклероза лазером с использованием золотых частиц и стволовыми клетками	Исследовательский фонд «Де Хаар», Роттердам, Нидерланды; Уральский центр современных нанотехнологий, Институт естественных наук, Уральского федерального университета, г. Екатеринбург; Уральский институт кардиологии, г. Екатеринбург
18	Endocardial Stem Cells Approach Efficacy	Завершено	февраль 2007 / декабрь 2011	Ишемия миокарда	Эффективность имплантации эндокардиальных стволовых клеток у больных с ишемической болезнью сердца	НИИ патологии кровообращения им. Е. Н. Мешалкина, г. Новосибирск

*Примечания.* Поиск зарегистрированных в «Реестре...» КИ на территории России осуществлялся по параметрам: ключевые слова — cell therapy and stem cell; статус КИ — набор пациентов (Recruiting), набор пациентов не ведется (Not yet recruiting), активная фаза (Active, not recruiting), завершено (Completed), регистрация по запросу (Enrolling by invitation), остановлено (Terminated); страна проведения — Российская Федерация. Из результатов поиска исключены КИ клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани, не подвергавшихся экспансии и, соответственно, не относящихся к прототипам БМКП. Поиск по ключевым словам (например, chondrocytes, cardiomyoblasts), которые позволяют выявить КИ препаратов на основе клеток человека (не МСК) на территории России, результатов не дал.

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ БМКП

На сегодняшний день одним из основных ресурсов в глобальной сети Интернет о проводимых КИ является «Реестр клинических исследований федеральных и частных фармацевтических компаний» (Clinical Trials registry and database, www.ClinicalTrials.gov) (далее «Реестр...»). «Реестр...» был создан FDA в 1997 г. с целью обязательной регистрации проводимых на территории США КИ. КИ, проводимые в других странах, регистрируются в «Реестре...» в добровольном порядке, в настоящее время многие страны мира размещают информацию о проводимых КИ. По состоянию на 25 декабря 2017 г. в «Реестре...» содержатся сведения как минимум о 18 зарегистрированных клинических исследованиях препаратов для клеточной терапии на территории Российской Федерации (табл. 2).

Однако необходимо отметить, что в Российской Федерации регуляторными органами при государственной регистрации ЛС и БМКП, признаются КИ, проводимые в соответствии с разрешениями на проведение КИ, выданными Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Из данных, приведенных в таблице 2, следует, что представленные зарегистрированные КИ на территории России проводятся (или проводились) — 3 КИ на сегодняшний день имеют статус «завершено» или «остановлено», 1 КИ (№ 13) — статус «набор пациентов» исключительно с МСК или дендритными клетками, 9 препаратов являются аутологичными, 2 — аллогенными, в 4 КИ исследуются тканеинженерные конструкции; в 6 КИ применяются дендритно-клеточные вакцины (ДКВ) (в трех из которых — как для аутологичного, так и для аллогенного применения), для лечения онкологических заболеваний проводятся 5 КИ ДКВ, одно КИ — для лечения гепатита С.

Учитывая особенность состава, специфику показаний к применению БМКП, а также анализируя результаты приведенного поиска КИ, необходимо отметить следующие особенности проведения КИ БМКП:

- в клинических исследованиях БМКП (в подавляющем большинстве случаев) не будут участвовать здоровые добровольцы (соответственно фазы 1 и 2 КИ будут объединены);

- количество пациентов, участвовавших в разных фазах КИ БМКП, будет меньше по сравнению с КИ лекарственных средств;

- для контроля рисков и нежелательных реакций после применения БМКП включение пациентов в проведение КИ предпочтительно проводить последовательно, а в некоторых случаях поэтапное включение пациентов будет происходить из-за невозможности одновременно подобрать добровольцев в соответствии с определенными критериями включения;

- вариабельность доноров для клеток, входящих в состав БМКП (преимущественно для аллогенных и комбинированных), может привести к различному ответу на терапию в плане эффективности и иммунного ответа, а также в плане возникновения

нежелательных реакций, поэтому критерии стандартизации (диапазон приемлемых значений показателей спецификации) клеточного компонента должны быть определены еще на этапе разработки и исследованы на этапе ДКИ;

- необходимость формирования хорошо спланированной программы мониторинга нежелательных эффектов в процессе КИ БМКП, четких критериев приостановки/прекращения исследований;

- для обоснования выбора клинически значимых конечных точек оценки эффективности и безопасности необходимо применять данные соответствующих ДКИ препарата (а также аналогов, имеющихся на рынке), накопленный опыт клинического применения для изучаемой патологии;

- возможность разного ответа на терапию БМКП и ограниченное число добровольцев, участвовавших в КИ, может привести к затруднению формирования списка нежелательных (серьезных нежелательных, непредвиденных нежелательных) реакций.

В соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ клинические исследования изучаемого БМКП предполагают оценку его профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных свойств в процессе применения БМКП человеку в целях получения доказательств его безопасности и эффективности, данных о побочных действиях такого продукта и нежелательных реакциях, связанных с его применением, а также об эффекте взаимодействия исследуемого БМКП с другими БМКП, лекарственными препаратами и/или медицинскими изделиями, пищевыми продуктами [19].

Клинические исследования БМКП должны проводиться в соответствии с Приказом Минздрава России от 22 сентября 2017 г. № 669н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики биомедицинских клеточных продуктов», регулирующим отношения по планированию, организации, проведению, мониторингу, аудиту и документированию клинических исследований изучаемого БМКП с участием человека [16]. ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» может использоваться при проведении КИ БМКП совместно с настоящими Правилами в части, им не противоречащей. КИ может проводить только медицинская организация, аккредитованная на право проведения клинических исследований БМКП [20]. Необходимо отметить, что «пилотные» КИ, проведенные в рамках научной разработки и не имеющие разрешения Минздрава России на проведение КИ соответствующего БМКП (данное разрешение выдается в рамках государственной регистрации БМКП после проведения экспертизы качества и экспертизы документов для проведения КИ), не могут быть приняты при государственной регистрации.

План клинического этапа разработки БМКП должен включать изучение фармакодинамических свойств, т.е. оценку эффекта в организме реципиента, и фармакокинетических свойств — оценку мониторинга жизнеспособности, дифференциации, миграции, функциональной активности БМКП в период предполагаемого жизненного цикла про-



Рис. 5. Этапы оценки БМКП в рамках клинического изучения

дукта в организме человека. Следует проводить КИ для определения режима дозирования (как правило, выбранного в процессе ДКИ), оказывающего оптимальный и продолжительный терапевтический эффект, а также для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения с использованием клинически значимых критериев эффективности в соответствии с руководствами по конкретным нозологиям (рис. 5). Существует необходимость и в оценке фармакобезопасности в рамках долгосрочных исследований.

В рамках программы клинической разработки должны быть изучены все особенности применения БМКП, включая метод введения и необходимость проведения сопутствующего лечения, что в дальнейшем должно быть описано в инструкции по применению БМКП. В случае, когда механизм действия БМКП не до конца изучен, основные эффекты препарата должны быть описаны. Когда состав БМКП включает также неклеточный компонент, должна проводиться оценка комбинации с целью определения совместимости, скорости деградации и функциональной активности продукта. Требования к исследованиям фармакокинетики, включая возможную методологию, информативность, должны формулироваться индивидуально.

Выбор дозы при КИ БМКП должен быть основан на данных, полученных при изучении качества и при проведении ДКИ изучаемого БМКП, и связан

с его потенциальной эффективностью. Дизайн исследований дозирования должен быть разработан таким образом, чтобы определить минимальную эффективную дозу БМКП, то есть наименьшую дозу, которая позволит получить желаемый эффект, или диапазон оптимальной эффективной дозы, определяемый как максимальный диапазон доз, необходимый для получения желаемого эффекта на основе результатов КИ эффективности и переносимости БМКП. Если это возможно, также должна быть изучена максимальная безопасная доза, которая определяется как максимальная доза, введение которой, на основании результатов исследования клинической безопасности, возможно без развития нежелательных реакций.

КИ по оценке эффективности должны быть адекватно спланированы для того, чтобы:

- продемонстрировать эффективность БМКП на целевой популяции пациентов, используя клинически значимые конечные точки и обоснованность режима применения, приводящего к достижению оптимального терапевтического эффекта;

- оценить продолжительность терапевтического эффекта назначаемого БМКП и соотношение польза/риск, принимая во внимание существующие терапевтические альтернативы для целевой популяции пациентов.

Выводы о возможности прогнозирования безопасности для целевых популяций должны основываться

ваться на точной и подробной оценке ограничений имеющихся данных КИ либо их отсутствия для каких-либо подгрупп. Любые отклонения от указанных рекомендаций требуют обоснования.

База данных по безопасности должна содержать достаточное количество данных для выявления частых нежелательных реакций. Объем базы данных по безопасности должен определяться с учетом предыдущего опыта клинического применения аналогичных препаратов. Риск, связанный с применением сопутствующих манипуляций или фармакологических воздействий, например, необходимыми хирургическими процедурами для введения БМКП или применения иммунодепрессантов, должен обязательно оцениваться для обоснования КИ, а также для выбора целевой популяции пациентов.

Должны оцениваться все вопросы безопасности применения БМКП, возникающие на этапе доклинической разработки, особенно в случае отсутствия соответствующих моделей у животных для оценки конкретного заболевания или в случае наличия физиологических различий, ограничивающих прогностическую ценность подходящей гомологичной модели у животных.

Особое внимание должно быть обращено на такие биологические процессы, как иммунный ответ, инфекции, возможность злокачественной трансформации клеток, а также на сопутствующее лечение во время этапа разработки и пострегистрационного применения БМКП.

Для БМКП с ожидаемой длительной экспозицией требуется дополнительное наблюдение за пациентами с целью подтверждения долгосрочной эффективности и безопасности. Для оценки БМКП после их регистрации могут потребоваться специальные длительные исследования с целью оценки специфической безопасности, включая потерю эффективности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты доклинических исследований изучаемого БМКП на основе комплексной оценки безопасности, фармакокинетики и специфической фармакологической активности на экспериментальных моделях в условиях *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования, проводимые на пациентах с различными заболеваниями, являются основополагающими при оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения в рамках государственной регистрации. Для практической реализации положений Федерального закона Российской Федерации от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» в настоящее время совершенствуется система нормативного и правового регулирования БМКП в России, которая позволит регулировать обращение БМКП в соответствие с правилами надлежащих практик.

*Авторы не заявили о конфликте интересов*  
*The authors did not declare a conflict of interest*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Committee for Advanced Therapies (CAT). European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000266.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp)
2. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. 21CFR1271. U.S. Department of Health and Human Services. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=1271&showFR=1>
3. Guideline on human cell-based medicinal products. London, 21 May 2008 (EMA/CHMP/410869/2006). European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003894.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003894.pdf)
4. Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products. Federal register. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM376521.pdf>
5. Супотницкий МВ, Елапов АА, Борисевич ИВ, Климов ВИ, Лебединская ЕВ, Миронов АН и др. Перспективные методические подходы к доклиническому исследованию биомедицинских клеточных продуктов и возможные показатели их качества. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2015; (1): 36–44. [Supotnitsky MV, Elapov AA, Borisevich IV, Klimov VI, Lebedinskaya EV, Mironov AN, et al. Promising methodological approaches to preclinical studies of biomedical cell-based products and their possible quality characteristics. Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment 2015; (1): 36–44 (In Russ.)]
6. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. 21 May 2015 (EMA/CAT/600280/2010). European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf)
7. Commission regulation (EC) No 668/2009 of 24 July 2009. Official Journal of the European Union. Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2009\\_668/reg\\_2009\\_668\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2009_668/reg_2009_668_en.pdf)
8. Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products. 15 October 2010 (EMA/CAT/486831/2008/corr). European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070031.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070031.pdf)
9. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union. Available from: [http://www.biosafety.be/PDF/1394\\_2007\\_EN.pdf](http://www.biosafety.be/PDF/1394_2007_EN.pdf)
10. Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee. London, 08 April 2010 (EMA/CAT/CPWP/568181/2009). European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/05/WC500090887.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/05/WC500090887.pdf)
11. European Medicines Agency. Assessment report. Holoclar. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002450/WC500183405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002450/WC500183405.pdf)
12. Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee Rel Links. U.S. Department of Health and Human Services. Available from: <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/CellularTissueandGeneTherapiesAdvisoryCommittee/default.htm>
13. Пятигорская НВ, Тулина МА, Аладышева ЖИ, Береговых ВВ. Международные подходы к регулированию препаратов клеточной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук 2013; 68(8): 4–8. [Pyatigorskaya NV, Tulina MA, Aladysheva ZhI, Beregovykh VV. International approaches to the regulation of cell therapy products. Annals of the Russian academy of medical sciences 2013; 68(8): 4–8 (In Russ.)]
14. Ткачук ВА. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов. М.: МГУ им. Ломоносова; 2017. [Tkachuk VA. Methodical recommendations for conducting preclinical studies of biomedical cellular products. Moscow: Lomonosov Moscow State University; 2017 (In Russ.)]
15. Мельникова ЕВ, Меркулова ОВ, Чапленко АА, Меркулов ВА. Дизайн доклинических исследований БМКП: особенности,

- ключевые принципы и требования. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(3): 133–44. [Melnikova EV, Merkulova OV, Chaplenko AA, Merkulov VA. Design of preclinical studies of biomedical cell products: characteristics, key principles and requirements. Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment 2017; 17(3): 133–44 (In Russ.)]
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 сентября 2017 г. № 669н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики биомедицинских клеточных продуктов». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 22.09.2017, No 669n «On approval of the rules of good practice for working with biomedical cellular products» (in Russ.)] Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_282104](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_282104)
17. Lewis AM Jr. Regulatory implications of neoplastic cell substrate tumorigenicity. U.S. Food and Drug Administration 2005; 31. Available from: <http://slideplayer.com/slide/5673889>
18. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
19. Федеральный закон Российской Федерации от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». [Federal Law of the Russian Federation of 23.06.2016, No. 180-FZ «On Biomedical Cell Products» (In Russ.)] Available from: <https://rg.ru/2016/06/28/produkti-dok.html>
20. Постановление Правительства РФ № 1015 от 25 августа 2017 г. «Об утверждении Правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 25.08.2017, No. 1015 «On the Approval of the Rules for the Accreditation of Medical Organizations for the Right to Conduct Clinical Studies of Biomedical Cell Products» (In Russ.)] Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71654384>

## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

*Тихомирова Анна Владимировна.* Ведущий эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. фарм. наук

*Горячев Дмитрий Владимирович.* Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук

*Меркулов Вадим Анатольевич.* Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

*Лысыкова Ирина Викторовна.* Начальник управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук

*Губенко Анна Игоревна.* Заместитель начальника управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук

*Забрев Александр Иванович.* Главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук

*Соловьева Анна Петровна.* Главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств

*Ромодановский Дмитрий Павлович.* Главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук

*Мельникова Екатерина Валерьевна.* Главный эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук

Статья поступила 28.09.2017  
Article was received 28 September 2017

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

*Anna V. Tikhomirova.* Leading Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Pharmaceutical Sciences

*Dmitry V. Goryachev.* Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences

*Vadim A. Merkulov.* Deputy General Director for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, Professor

*Irina V. Lysikova.* Head of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences

*Anna I. Gubenko.* Deputy Head of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences

*Aleksandr I. Zebrev.* Chief Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences

*Anna P. Solovieva.* Chief Expert of Division No. 2 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products

*Dmitry P. Romodanovsky.* Chief Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences

*Ekaterina V. Melnikova.* Chief Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences

Принята к печати 14.02.2018  
Accepted for publication 14 February 2018