



Е.В. Мельникова<sup>1</sup>    
В.А. Меркулов<sup>1,2</sup>    
О.В. Меркулова<sup>1</sup> 

## Регуляторные механизмы внедрения генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии

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

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

✉ Мельникова Екатерина Валерьевна; [MelnikovaEV@expmed.ru](mailto:MelnikovaEV@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** В Российской Федерации в настоящее время недостаточно проработано нормативно-правовое поле для применения препаратов генной и клеточной терапии (ГКТ), отсутствуют нормы, регулирующие проведение клинических исследований не для целей государственной регистрации. В то же время в мировой практике помимо государственной регистрации, в том числе на основе неполных данных с установлением пострегистрационных мер, существуют регуляторные механизмы применения незарегистрированных препаратов ГКТ (например, в рамках механизмов «исключений для больничного производства», «расширенного доступа» или «сострадательного использования» в странах Европейского союза и США). В странах Восточной Азии относительно недавно были проведены реформы в этой области.

**ЦЕЛЬ.** Анализ регуляторных механизмов транслирования препаратов генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии для оценки возможности переноса элементов зарубежного опыта в российскую практику.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** В странах Восточной Азии законодательно введены требования к производству и использованию препаратов ГКТ в медицинской практике: обязательное наличие лицензии на производство в соответствии с правилами надлежащей производственной практики, рассмотрение обоснования применения препаратов регуляторными органами или специальными комитетами, классификация исследовательских препаратов ГКТ по степени опасности, утвержденные реестры медицинских учреждений для применения, необходимый мониторинг и контроль за пациентами после применения. Установлено, что в рамках медицинских технологий (Япония, Китай, Тайвань) или услуг (Республика Корея) применяются только инновационные препараты на основе клеток, в том числе генетически модифицированных, препараты генной терапии *in vivo* могут применяться только в рамках клинических исследований, инициированных исследователями.

**ВЫВОДЫ.** Наиболее востребованным для Российской Федерации является опыт введения в медицинскую практику препаратов ГКТ в странах Восточной Азии, особенно в плане их применения на основе накопленного клинического опыта по конкретным показаниям. Отмечена целесообразность закрепления в отечественном национальном законодательстве легального проведения исследовательских клинических исследований.

**Ключевые слова:** генная и клеточная терапия; незарегистрированные препараты; исключения для больничного производства; расширенный доступ; сострадательное использование; медицинские технологии; биомедицинский клеточный продукт для индивидуального медицинского применения

**Для цитирования:** Мельникова Е.В., Меркулов В.А., Меркулова О.В. Регуляторные механизмы внедрения генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):29–41. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-29-41>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200093-9).

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

Ekaterina V. Melnikova<sup>1</sup>    
Vadim A. Merkulov<sup>1,2</sup>   
Olga V. Merkulova<sup>1</sup> 

## Regulation for the Translation of Gene and Cell Therapy into Medical Practice in East Asian Countries

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

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

✉ Ekaterina V. Melnikova; [MelnikovaEV@expmed.ru](mailto:MelnikovaEV@expmed.ru)

### ABSTRACT

**SCIENTIFIC RELEVANCE.** Currently, the Russian Federation lacks a comprehensive regulatory framework for the use of gene and cell therapy (GCT) products. There is no standard for conducting clinical trials for purposes other than marketing authorisation in Russia. In contrast, international practice shows that, in addition to marketing authorisation, including approval based on incomplete data with post-approval commitments, there are regulatory mechanisms for the use of unregistered GCT products, such as hospital exemptions, expanded access, or compassionate use in the European Union and the USA. Relatively recently, this framework has been reformed in East Asian countries.

**AIM.** This study aimed to analyse the regulatory mechanisms for translating GCT products into medical practice in East Asian countries and to assess the possibility of transferring elements of international experience to Russian practice.

**DISCUSSION.** East Asian countries have adopted legislation on requirements for the manufacturing and medicinal use of GCT products. These requirements include having a mandatory license for production in accordance with Good Manufacturing Practice, consideration of the rationale for the use of GCT products by regulatory authorities or special committees, risk classification of investigational GCT products, approved registries of medical institutions authorised to use GCT products, and necessary monitoring and control of patients after GCT administration. Only cell-based innovative medicines, including genetically modified cells, are used within the framework of medical technologies (Japan, China, and Taiwan) or services (Republic of Korea), and *in vivo* gene therapy products can be used only in investigator-initiated clinical trials.

**CONCLUSIONS.** The East Asian experience in translating GCT products into medical practice would be extremely useful for the Russian Federation, especially in terms of GCT use for specific indications based on accumulated clinical experience. The review suggests that it would be appropriate to establish legal provisions for investigator-initiated clinical research in Russian national legislation.

**Keywords:** gene and cell therapy; unregistered medicinal products; hospital exemption; expanded access; compassionate use; medical technologies; biomedical cell product for individual medical use

**For citation:** Melnikova E.V., Merkulov V.A., Merkulova O.V. Regulation for the translation of gene and cell therapy into medical practice in East Asian countries. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):29–41. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-29-41>

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022200093-9).

**Disclosure.** The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Генная и клеточная терапии (ГКТ) – направления трансляционной медицины, движущими силами которой являются передовые достижения в области биологии человека, молекулярной биологии, генетической инженерии и биотехнологии. Лидирующие позиции в области разработки и государственной регистрации препаратов ГКТ принадлежат США, странам ЕС, Республике Корея, Японии и Китаю (табл. 1).

В странах ЕС и США с 2017 г. наблюдается значительный рост вывода на рынок препаратов генной терапии как на основе генетически модифицированных клеток, так и на основе вирусных векторов: в настоящее время разрешены к применению 6 препаратов на основе химерных антигенных рецепторов, 9 препаратов для *in vivo* генной терапии (табл. 1). Однако высокая стоимость зачастую определяет отсутствие интереса к данному виду лечения. Так, например, препараты компании Bluebird Bio Inc. – Zynteglo® и Skysona®, получившие регистрацию в ЕС в 2019 и в 2021 гг., соответственно, уже к концу 2021 г. были отозваны с рынка производителем ввиду несогласования механизма возмещения затрат на лечение с государственными органами стран ЕС. В 2022 г. эти препараты получили регистрацию в США.

За последние несколько лет в Китае, Республике Корея и Японии законодательство в области инновационных препаратов было реструктурировано и гармонизировано с нормативно-правовой базой и руководствами США и ЕС для отдельных типов ЛП, внедрены новые механизмы ускоренного утверждения, приоритетного и ускоренного рассмотрения (fast track, priority and expedited review), консультирование и приняты новые законодательные акты [2]. В Республике Корея регуляторная реформа была проведена в 2020 г., затем в течение 2021 г. материалы

регистрационных досье 16 препаратов клеточной терапии и тканевой инженерии, получивших регистрацию ранее, были приведены в соответствие с новыми требованиями, а также получили регистрацию 3 новых генотерапевтических ЛП<sup>1</sup>.

В Японии в 2014 г. законодательство в сфере фармацевтической деятельности было пересмотрено, и препараты на основе соматических клеток, препараты тканевой инженерии и генотерапевтические ЛП были отнесены к продуктам для регенеративной медицины, обращение которых регулируется двумя законодательными актами: Законом о безопасности регенеративной медицины (Act on the Safety of Regenerative Medicine, Safety Act) и Законом об обеспечении качества, эффективности и безопасности фармацевтических препаратов, медицинских изделий, продуктов регенеративной и клеточной терапии, продуктов генной терапии и косметики (Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics, PMD Act)<sup>2</sup>. Производство и коммерциализация продуктов регенеративной медицины осуществляются согласно PMD Act, в соответствии с которым в настоящее время в Японии разрешены к медицинскому применению 20 препаратов, 18 из которых были зарегистрированы после реформы 2014 г. (4 препарата имеют условную регистрацию).

В Китае вся нормативно-правовая база в области регистрации ЛС кардинально изменилась с января 2020 г. с принятием нового закона об обращении лекарственных средств (Drug Administration Law). В настоящее время известно о четырех разрешенных к медицинскому применению в Китае препаратах на основе технологии химерных антигенных рецепторов<sup>3</sup>, три из которых,

<sup>1</sup> Ministry of Food and Drug Safety, Republic of Korea. Drug Approval Report, 2023. [https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_19/view.do?seq=70438&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm\\_seq\\_1=0&itm\\_seq\\_2=0&multi\\_itm\\_seq=0&company\\_cd=&company\\_nm=&page=1](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_19/view.do?seq=70438&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1)

<sup>2</sup> Ministry of Health, Labour and Welfare. Institutional Framework for Promoting the Future Implementation of Regenerative Medicine. <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/medical-care/dl/150407-01.pdf> (Ministry of Health, Labour and Welfare). Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics. <https://www.japaneselawtranslation.go.jp/en/laws/view/3213/en>

<sup>3</sup> Государственное управление по надзору и контролю медикаментов Китая. Реестр лекарственных средств Китая. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html>

**Таблица 1.** Препараты генной и клеточной терапии, тканевой инженерии, имеющие государственную регистрацию в мире (по данным [1]<sup>4</sup> с изменениями)**Table 1.** Cell, tissue, and gene therapy products approved worldwide (based on data from [1]<sup>4</sup>)

Страна <i>Country</i>	Препараты на основе соматических клеток, год регистрации <i>Somatic-cell therapy products, year of approval</i>	Препараты генной терапии, год регистрации <i>Gene therapy products, year of approval</i>		Препараты тканевой инженерии, год регистрации <i>Tissue-engineered products, year of approval</i>
		<i>ex vivo</i>	<i>in vivo</i>	
Европейский союз <i>European Union</i>	Provence, 2013 Zalmoxis, 2016 Alofisel, 2018 Ebvallo, 2022	Glybera, 2012 Strimvelis, 2016 Kymriah*, 2018 Yescarta*, 2018 Zynteglo, 2019 Tecartus*, 2020 Libmeldy, 2020 Abecma*, 2021 Skysona, 2021 Breyanzi*, 2022 CARVYKTI*, 2022	Imlygic, 2015 Luxturna, 2018 Zolgensma, 2020 Upstaza, 2022 Roctavian, 2022	ChondroCelect, 2009 MACI, 2013 Holoclar, 2015 Spherox, 2017
США <i>USA</i>	Provence, 2010 Laviv, 2011 OMISIRGE, 2023	Kymriah*, 2017, Yescarta*, 2017 Tecartus*, 2020 Abecma*, 2021 Breyanzi*, 2021, CARVYKTI*, 2022, Skysona, 2022 Zynteglo, 2022 CASGEVY, 2023 LYFGENIA, 2023	Imlygic, 2015 Luxturna, 2017 Zolgensma, 2019 Adstiladrin, 2022 Hemgenix, 2022 Vyjuvek, 2023 Elevidys, 2023 Roctavian, 2023	Gintuit, 2011 MACI, 2016 Rethymic, 2021 StrataGraft, 2021
Республика Корея <i>Republic of Korea</i>	CreaVax-RCC®, 2007 Immuncell-LC, 2007 CureSkin Inj., 2010 Cellgram®, 2011 Cupistem®, 2012 Hearticellgram-AMI, 2011 NEURONATA-R®, 2014 Rosmir®, 2017	Kymriah*, 2021	Zolgensma, 2021 Luxturna, 2021	Chondron™, 2001 Holoderm®, 2002 Kaloderm®, 2005 KeraHeal®, 2006 RMS Ossron™, 2009 CARTISTEM®, 2012 KeraHeal-Allo™, 2015 Cartilife, 2019
Япония <i>Japan</i>	TEMCELL HS, 2015 Stemirac, 2018 Alofisel, 2021	Kymriah*, 2019, Breyanzi*, 2021 Yescarta*, 2021 CARVYKTI*, 2022 Abecma*, 2022	Collategen, 2019 Zolgensma, 2020 Delytact, 2021 Luxturna, 2023	JACE, 2007 JACC, 2012 HeartSheet, 2015 Nepic, 2020 Ocural, 2021 Sakracy, 2022, Vyznova, 2023 JACEMIN, 2023
Китай <i>China</i>	отсутствуют <i>none</i>	Yescarta*, 2021 Carteyva*, 2021 FUCASO*, 2023 Yuan Rui Da*, 2023	Oncorine, 2003 Gencidine, 2005	отсутствуют <i>none</i>
Тайвань <i>Taiwan</i>	отсутствуют <i>none</i>	Kymriah*, 2021	Zolgensma, 2020	отсутствуют <i>none</i>

Таблица составлена авторами на основании данных литературы / The table is prepared by the authors using literature data

**Примечание.** Красным цветом выделены названия препаратов, регистрационное удостоверение которых отозвано.

\* – препараты на основе химерных антигенных рецепторов.

**Note.** The red font shows the products for which marketing authorisations have been withdrawn.

\*, medicinal products based on chimeric antigen receptors.

<sup>4</sup> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan. List of approved products. New regenerative medical products. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0002.html>  
Ministry of Food and Drug Safety, Republic of Korea. List of approved biological products. [https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_30/view.do?seq=71375&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm\\_seq\\_1=0&itm\\_seq\\_2=0&multi\\_itm\\_seq=0&company\\_cd=&company\\_nm=&page=1](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=71375&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1)  
Food and Drug Administration. USA. Approved cellular and gene therapy products. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>  
European Medicines Agency. European Union. <https://www.ema.europa.eu/en/>

Carteyva® (JW Therapeutics (Shanghai) Co., Ltd, регистрация в 2021 г.), Fucaso® (IASO Biotherapeutics, регистрация в 2023 г.) и Yuan Rui Da (Juventas Cell Therapy Ltd, регистрация в 2023 г.), разработаны на территории Китая.

Препараты ГКТ преимущественно используются для лечения жизнеугрожающих онкологических, генетических (часто ультраредких), аутоиммунных заболеваний или состояний при отсутствии доступных традиционных препаратов или методов лечения, что ограничивает круг пациентов для их применения; препараты тканевой инженерии применяются в регенеративной медицине также в качестве терапии спасения (например, при глубоких и обширных термических или химических ожогах) или в случае хронического течения процесса (например, долго не заживающие диабетические язвы). Поэтому клинические исследования (КИ) не всегда могут быть проведены при соблюдении статистически достаточной и однородной выборки пациентов для доказательства эффективности и безопасности, необходимых для государственной регистрации (даже при регистрации на основе неполных данных с установлением пострегистрационных мер). Наряду с государственной регистрацией препаратов ГКТ в мире существуют регуляторные механизмы применения в медицинской практике незарегистрированных препаратов этого класса. Традиционно, ранее других регуляторных органов, применение незарегистрированных препаратов ГКТ в рамках транслирования передовых достижений в медицинскую практику было легализовано в США и ЕС:

- в рамках механизма «исключений для больницы производства» (hospital exemption) в странах ЕС, действующего с 2007 г. и регулирующего применение препаратов передовой терапии без регистрации при условии изготовления на нерутинной основе для отдельного пациента и применения в стационаре<sup>5</sup> [3]. Регламенты применения данного механизма разрабатывались странами – участниками ЕС;
- согласно механизму «расширенного доступа» (expanded access) или «сострадательного

использования» (compassionate use), действующему в ЕС с 2010 г., в США с 2009 г. и предполагающему возможность доступа пациентов с жизнеугрожающими или хроническими заболеваниями к инновационным препаратам, не разрешенным к медицинскому применению, в том числе при невозможности участия пациента в КИ таких препаратов<sup>6</sup>. В ЕС 15 стран-участниц приняли регламенты применения механизма «сострадательного использования»<sup>7</sup>.

Учитывая явную персонализированность препаратов ГКТ, особенности производственного процесса, контроля их качества и короткого срока хранения/применения (главным образом, препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, в том числе генетически модифицированные) в странах Восточной Азии (Японии, Китае, Республике Корея и на Тайване) определенные типы препаратов этого класса регулируются в рамках медицинских технологий или услуг.

Цель работы – анализ регуляторных механизмов транслирования генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии для оценки возможности переноса элементов зарубежного опыта в российскую практику.

### Япония

В Японии Safety Act регулирует медицинские технологии, использующие клетки, безопасность и эффективность которых еще не установлены для применения в терапевтических или исследовательских целях (КИ, инициированные исследователями – академическими институтами (Investigator Initiated Trials, IIT))<sup>8</sup> [4]. Разрешение на применение медицинских технологий для продуктов, относящихся к первому классу опасности (аллогенные клетки, индуцированные плюрипотентные клетки, генетически модифицированные и ксеногенные клетки), выдается Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) на основании

<sup>5</sup> Regulation (EC) No. 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.

<sup>6</sup> Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union EMEA/72144/2006 (rev). European Medicines Agency, 2010. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-compassionate-use-medicines-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-compassionate-use-medicines-european-union_en.pdf)

Code of Federal Regulations 21 CFR 312.305. <https://ecfr.io/Title-21/Section-312.305>

<sup>7</sup> Compassionate\_use\_program. European Medicines Agency, 2016. [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA\\_joint/02-HMA\\_Strategy\\_Annual\\_Reports/08\\_HMA\\_Publications/2016\\_04\\_HMA\\_Compassionate\\_use\\_program.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/02-HMA_Strategy_Annual_Reports/08_HMA_Publications/2016_04_HMA_Compassionate_use_program.pdf)

<sup>8</sup> Ministry of Health, Labour and Welfare. Handling of the Act on the Safety of Regenerative Medicine, the Order for Enforcement of the Act on the Safety of Regenerative Medicine, and the Ordinance for Enforcement of the Act on the Safety of Regenerative Medicine, 2014. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000063606.pdf>

предварительного обзора по качеству и доклиническим исследованиям, проведенного специальными сертифицированными комитетами (Certified Special Committees for Regenerative Medicine, CSCRM). Всего в Японии действуют 73 CSCRM для рассмотрения продуктов первого класса. В сферу ответственности этих CSCRM отнесены и продукты, относящиеся ко второму классу опасности (клетки для гомологичного использования, суспензии клеток). После CSCRM возможность применения продуктов первого и второго классов подтверждается MHLW. Продукты третьего класса опасности (клетки для гомологичного использования или подвергающиеся минимальным манипуляциям, бесклеточные продукты) рассматривают другие сертифицированные комитеты (Certified Committees for Regenerative Medicine, CCRM) без дальнейшего подтверждения MHLW<sup>9</sup>.

По состоянию на 2022 г. подавляющее большинство (97%) заявок на применение медицинских технологий в рамках Safety Act были рассмотрены по препаратам клеточной терапии второго и третьего классов опасности для целей терапевтического применения. Заявки на применение в исследовательских (количество заявок  $n=20$ ) и терапевтических ( $n=6$ ) целях препаратов первого класса рассматривались CSCRM только в 2021–2022 гг. [4]. Необходимо отметить, что за период 2014–2022 гг. в соответствии с Safety Act было одобрено и задокументировано 3467 введений клеток человеку: 117 препаратов относились ко второму классу опасности, 3350 – к третьему классу опасности. [5]. Большинство клеток применялись в стоматологии при пародонтите и имплантации ( $n=1513$ , из них только 3 препарата второго класса опасности) и при злокачественных новообразованиях ( $n=1215$ , все препараты третьего класса опасности). Препараты второго класса опасности были все аутологичными и применялись преимущественно в следующих случаях:

- повреждение мышц/сухожилий/связок, остеоартрит, повреждение мягких тканей ( $n=27$ );
- заболевания кожи (атопический дерматит, атрофия кожи, кожные рубцы, дермальная атрофия и другие) ( $n=30$ );
- рефрактерная язва, болезнь Бюргера, облитерирующий атеросклероз, ишемия нижних

конечностей / тяжелая ишемия конечностей / заболевание периферических артерий ( $n=6$ );

- нарушение кровообращения мозга, инсульт, инфаркт головного мозга ( $n=5$ );
- косметические манипуляции – улучшение состояния кожи / омоложение ( $n=41$ ).

По типам клеток препаратов второго класса опасности наиболее часто применялись фибробласты ( $n=37$ ), адипоциты и стволовые клетки из жировой ткани ( $n=32$ ), мезенхимальные стволовые клетки ( $n=23$ ) [5].

Среди препаратов третьего класса опасности только островки Лангерганса были предназначены для аллогенного применения (в России данные типы клеток отнесены к объектам трансплантации<sup>10</sup>). Наиболее часто применяемыми в Японии (главным образом, в ортопедии и стоматологии) в рамках медицинских технологий третьего класса опасности в регенеративной медицине является плазма, обогащенная тромбоцитами (platelet-rich plasma, PRP) [6]. Необходимо обратить внимание, что в России четко статус PRP в настоящее время не определен, однако следует учитывать, что проведение минимальных манипуляций при приготовлении и гомологичное применение позволяют его рассматривать как препарат крови.

Необходимо отметить возможность использования в Японии результатов ИТ, проводимых академическими институтами в соответствии с Safety Act, для получения государственной регистрации согласно PMD Act: известно о шести препаратах ГКТ, имеющих государственную регистрацию на основе ИТ: Stemirac® (Nipro), Ocural® (Japan Tissue Engineering), Delytact (Daiichi Sankyo), Sakracy (Hirosaki LI), Vyznova™ (Aurion Biotech), при расширении показаний к применению: JACE (Japan Tissue Engineering) (таблица 1). В настоящее время генная терапия *in vivo* также рассматривается на предмет включения в сферу действия Safety Act<sup>11</sup>.

### Тайвань

Аналогично законодательству Японии с целью расширения доступа пациентов к клеточной терапии на Тайване в 2016 г. было принято двойное регулирование (регистрация и медицинские технологии) в отношении продуктов ГКТ [7].

<sup>9</sup> Nishikawa A. Regulatory framework and current status of regenerative medical products in Japan. Global Bio Conference 2023, 1 Sep, 2023.

<sup>10</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 04.06.2015 № 306н/3 «Об утверждении перечня объектов трансплантации».

<sup>11</sup> Nishikawa A. Regulatory framework and current status of regenerative medical products in Japan. Global Bio Conference 2023, 1 Sep, 2023.

Нормативно-правовая база для клеточной терапии как медицинских технологий включает «Положение, регулирующее применение специальной техники медицинского обследования и медицинских устройств» (Regulation Governing the Application of Specific Medical Examination Technique and Medical Device, RASMET), также известное как «Специальное регулирование клеточной терапии» (Special Regulation for Cell Therapy, SRCT) в соответствии с «Законом об обращении лекарственных средств регенеративной медицины» (Regenerative Medicinal Product Management Act, RMPMA) [7, 8].

Условиями для применения в медицинском учреждении препаратов клеточной терапии являются:

- сертификация медицинского персонала после прохождения обучающих курсов по правилам применения клеточной терапии, этическим аспектам, управлению подразделением по обработке клеток и сообщению о нежелательных явлениях, наличие опыта участия в КИ конкретного метода клеточной терапии;
- медицинские учреждения обязаны иметь сертификат стандартизированного центра GTP (Good Tissue Practice) или сотрудничать с такими центрами для получения готовых продуктов;
- наличие плана лечения, который должен быть представлен регулирующему органу – Министерству здравоохранения и социального обеспечения (Ministry of Health and Welfare, MoHW).

Согласно SRCT и RMPMA в качестве медицинских технологий клеточной терапии на Тайване определены 6 типов аутологичных продуктов, имеющих низкий риск применения и ожидаемую/предсказуемую эффективность на основе накопленного клинического опыта по конкретным показаниям, которые не требуют клинических доказательств для применения в рамках медицинских технологий (табл. 2). По состоянию на октябрь 2021 г. в общей сложности 79 медицинским учреждениям было выдано разрешение на использование клеточных технологий, большинство из которых (60%) направлены на борьбу с онкологическими заболеваниями; индуцированные цитокинами клетки-киллеры (Cytokine-Induced Killer T-cells, CIK) являлись наиболее используемыми в одобренных медицинских учреждениях. Продукты на основе химерных антигенных рецепторов (как и все

генетически модифицированные клетки, а также клетки, комбинированные с медицинскими изделиями) определены как препараты высокого риска, требующие проведения полного цикла разработки для регистрации (или условной регистрации на основе фазы 2 КИ) [9].

Для получения разрешения на использование аутологичных клеточных продуктов в рамках технологий, не включенных в утвержденный список (табл. 2), требуются клинические доказательства их эффективности и безопасности. Полномочиями по экспертизе, выдаче разрешений на применение и надзору наделяются два комитета MoHW по надзору за использованием продуктов клеточной терапии в медицинской практике. В последние годы в Японии и на Тайване обсуждается возможность использования данных об эффективности, полученных для клеточных препаратов в рамках медицинских технологий, в качестве подтверждающих доказательств для разработки ЛП в целях регистрации [9, 10].

### Китай

В Китае ЛП клеточной терапии могут применяться после государственной регистрации, в ходе проведения КИ или в рамках медицинских технологий (препараты на основе стволовых клеток, включая эмбриональные и индуцированные плюрипотентные клетки). Категория препаратов для *in vivo* генной терапии в законодательстве Китая определяется только как лекарственные средства и требует полного цикла разработки для регистрации [11, 12]. Государственная регистрация препаратов ГКТ осуществляется Государственным управлением по надзору и контролю медикаментов (National Medical Products Administration, NMPA) [13], а медицинские технологии входят в круг ответственности Государственного комитета по здравоохранению (National Health Commission of the People's Republic of China, NHC), который в 2015 г. установил основные стандарты клинического применения стволовых клеток<sup>12</sup>. Разрешение на клиническое применение технологии стволовых клеток выдается при соблюдении требований, аналогичных предъявляемым к производству и проведению КИ ЛП в целях государственной регистрации: соответствие производства правилам надлежащей производственной практики, установленные меры по предотвращению перекрестной контаминации препаратов в ходе производственного

<sup>12</sup> National Health Commission of the People's Republic of China. Меры по управлению клиническими исследованиями стволовых клеток, 2015. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3581/201508/28635ef99c5743e294f45e8b29c72309.shtml>

**Таблица 2.** Перечень типов клеток с низким риском применения, разрешенных для использования в рамках медицинских технологий на Тайване**Table 2.** Types of cell technologies considered low risk and approved for use in Taiwan

Тип клеток <i>Cell type</i>	Показания к применению <i>Indication</i>	Количество медицинских учреждений, получивших разрешение на применение (%) <i>Number of healthcare institutions authorised to use cell technologies (%)</i>
Аутологичная трансплантация CD34 <sup>+</sup> стволовых клеток периферической крови <i>Autologous transplantation of CD34<sup>+</sup>-selected peripheral blood stem cells</i>	Гематологические злокачественные новообразования, включая лейкозы (исключая хроническую фазу хронического миелолейкоза), лимфомы и множественную миелому Хронический ишемический инсульт Тяжелая ишемия нижних конечностей <i>Haematological malignancies including leukaemia (excluding the phase of chronic myeloid leukaemia), lymphoma, and multiple myeloma</i> <i>Chronic ischaemic stroke</i> <i>Severe lower limb ischaemia</i>	Нет данных <i>No data</i>
Аутологичная иммунотерапия (CIK, DC, TIL, NK, DC-CIK, гамма-дельта Т-клетки и адоптивная трансплантация Т-клеток) <i>Autologous immunotherapy (CIK, DC, TIL, NK, DC-CIK, gamma-delta T-cells, and adoptive T-cell transplants)</i>	Гематологические злокачественные новообразования, при которых стандартное лечение неэффективно Стадия 1–3 для солидных опухолей, когда стандартное лечение неэффективно Стадия 4 для солидных опухолей <i>Haematological malignancies (when standard treatment is ineffective)</i> <i>Stage 1–3 solid tumours (when standard treatment is ineffective)</i> <i>Stage 4 solid tumours</i>	CIK – 33, DC – 24, NK – 8, DC-CIK – 11
Трансплантация стволовых клеток, полученных из аутологичной жировой ткани <i>Autologous adipose tissue-derived stem cell transplantation</i>	Тяжелая или хроническая рана, не заживающая в течение не менее шести недель Ожоги большой площади или повреждения кожи ≥20 % общей площади поверхности тела Дефекты подкожно-жировой клетчатки и мягких тканей Дегенеративный артрит и дефекты хряща коленного сустава Комбинированная или адъювантная терапия поверхностными минимально инвазивными методами <i>Difficult or chronic wounds persisting for ≥6 weeks</i> <i>Large burns or skin damage of ≥20% of the total body surface area.</i> <i>Subcutaneous and soft tissue defects</i> <i>Degenerative arthritis and knee cartilage defects</i> <i>Superficial minimally invasive combination or adjuvant therapy</i>	9
Аутологичная трансплантация фибробластов <i>Autologous fibroblast transplantation</i>	Дефекты кожи: заполнение и восстановление морщин, неровностей и шрамов Дефекты подкожно-жировой клетчатки и мягких тканей Комбинированная или вспомогательная терапия другими малоинвазивными методами <i>Filling and repair of skin defects such as wrinkles, pits, and scars</i> <i>Subcutaneous and soft tissue defects</i> <i>Other minimally invasive combination or adjuvant therapy</i>	1
Аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга <i>Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation</i>	Дегенеративный артрит и дефекты хряща коленного сустава Хронический ишемический инсульт Травма спинного мозга <i>Degenerative arthritis and knee cartilage defects</i> <i>Chronic ischaemic stroke</i> <i>Spinal cord injury</i>	8
Аутологичная трансплантация хондроцитов <i>Autologous chondrocyte transplantation</i>	Дефекты хряща коленного сустава <i>Knee cartilage defects</i>	6

Таблица составлена авторами на основании данных [9] с изменениями / The table is adapted by the authors from [9]

**Примечание.** CIK – цитокин-индуцированные Т-киллеры; DC – дендритные клетки; NK – клетки натуральные киллеры.**Note.** CIK, cytokine-induced killer T-cells; DC, dendritic cells; NK, natural killer cells.

процесса, непрерывное и стабильное производство препаратов с постоянным качеством, прослеживаемость исходного материала, препарата и пациента, наличие системы управления качеством, уполномоченного лица по качеству, хранение всех документальных записей после последнего применения препарата в течение 30 лет, соответствующей квалификации персонала, наличие в медицинском учреждении местного этического комитета и других.

Научным обоснованием применения стволовых клеток должно быть отсутствие эффективных препаратов или методов лечения заболевания, значительные преимущества терапии перед традиционным лечением или неудовлетворенные медицинские потребности для здравоохранения. В ходе процедуры получения разрешения на применение медицинской технологии контроль качества препаратов стволовых клеток и производственный процесс оценивается Центром сбора и обработки клеток (Cell Collection and Research Center) Института по контролю биологических лекарственных препаратов (Institute for Biological Products Control). К 2019 г. около 30 препаратов на основе стволовых клеток прошли экспертизу для применения в рамках медицинских технологий<sup>13</sup>.

К подобному механизму поддержки разработок инновационных лекарственных средств в Китае относятся и ИТ, результаты которых в случае доказательства соответствия условий их проведения правилам надлежащей клинической практики могут являться основанием для получения разрешения на проведение КИ в целях регистрации (Investigational New Drug, IND), например в мае 2022 г. Центром оценки лекарственных средств (Center for Drug Evaluation) NMPA была одобрена заявка IND на основе результатов ИТ препарата на основе технологии химерных антигенных рецепторов equescabtagene autoleucel (IASO Bio) для лечения аутоиммунного заболевания – миелита зрительного нерва [14].

Кроме того, согласно ст. 76 Drug Administration Law в Китае существует механизм применения ЛП (при отсутствии аналогов на рынке), изготавливаемых в медицинских учреждениях, что должно быть одобрено отделом по надзору

за ЛП Центра оценки ЛС и административным управлением конкретной провинции. Такие ЛП не могут продаваться, но могут передаваться и использоваться в назначенных медицинских учреждениях. Кроме того, незарегистрированные ЛП могут применяться по специальным разрешениям в определенных пилотных зонах международного медицинского туризма, а также в специальных медицинских учреждениях материкового Китая могут применяться срочно необходимые ЛП, ранее используемые в провинциях Гонконг и Макао<sup>14</sup>.

### Республика Корея

Использование минимально манипулированных клеток, как аутологических, так и аллогенных, для гомологичного и негомологичного применения одобрено в клинической практике в Республике Корея. Однако если производство таких клеточных продуктов осуществляется за пределами медицинских учреждений, органы здравоохранения рассматривают минимально манипулированные клетки как продукты, требующие регистрации [15, 16].

В 2020 г. в Республике Корея вступил в силу закон «О безопасности и поддержке передовой регенеративной медицины и передовых биологических препаратов» (Act on the Safety of and Support for Advanced Regenerative Medicine (ARM) and Advanced Biological Products (ABP), ARMAV), который регламентирует клиническое применение препаратов ГКТ, помимо целей коммерциализации, в рамках медицинского лечения или медицинских услуг (ARM track)<sup>15</sup>. До принятия ARMAV препараты генной и клеточной терапии для регенеративной медицины законодательно не определялись как «законные медицинские услуги» [17]. Использование исследуемых препаратов ГКТ в терапевтических целях (медицинское лечение), а также для ИТ возможно при следующих условиях: наличие одобрения на клиническое применение от национальных регуляторных органов, отсутствие на рынке одобренных альтернативных методов лечения по конкретным показаниям и использование исследуемых препаратов для лечения тяжелых заболеваний.

КИ ARM контролируются Министерством здравоохранения и социального обеспечения (Ministry

<sup>13</sup> National Health Commission of the People's Republic of China. Rules coming for stem cell products. [http://en.nhc.gov.cn/2019-04/11/c\\_74997.htm](http://en.nhc.gov.cn/2019-04/11/c_74997.htm)

<sup>14</sup> Center for Drug Evaluation, NMPA. Drug Administration Law, 2019. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/43c28bd3a5d4eda90ad09d82c1c9d017>

<sup>15</sup> Korean Law Information Center. Act on the safety of and support for advanced regenerative medicine and advanced biological products. [https://elaw.klri.re.kr/eng\\_mobile/viewer.do?hseq=56486&type=part&key=37](https://elaw.klri.re.kr/eng_mobile/viewer.do?hseq=56486&type=part&key=37)

Korean Law Information Center. Enforcement decree of the act on the safety of and support for advanced regenerative medicine and advanced biological products. [https://elaw.klri.re.kr/eng\\_mobile/viewer.do?hseq=63691&type=part&key=37](https://elaw.klri.re.kr/eng_mobile/viewer.do?hseq=63691&type=part&key=37)

of Health and Welfare), а также должны быть заранее одобрены Комитетом по передовой регенеративной медицине и по пересмотру политики в отношении передовых биологических препаратов (Advanced Regenerative Medicine and Advanced Biological Products Policy Review Committee) [18]. Разрешение на проведение КИ в целях коммерциализации АРР выдается Министерством безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS). Программа ARM классифицирует методы лечения по степени риска — с низким, умеренным или высоким риском.

Клиническое применение клеток, полученных с использованием передовых технологий, например эмбриональных стволовых клеток, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и CAR-T-клеток, отнесено к группе высокого риска. КИ высокого риска должны пройти дополнительный этап оценки со стороны MFDS. Как для целей коммерциализации, так и в рамках медицинского лечения только сертифицированные медицинские учреждения могут подавать заявки на КИ клеток этих классов, и только центры обработки клеток, сертифицированные MFDS, могут предоставлять терапевтические клетки. Медицинские учреждения, занимающиеся заготовкой и обработкой клеток для поставки компаниям, занимающимся клеточной терапией, должны иметь специальную лицензию (Management Business for Human Cells, etc.), подтверждающую заготовку и обработку клеток в соответствии с надлежащей производственной практикой (GMP). В свою очередь компаниям, занимающимся клеточной терапией, требуется лицензия для прямой закупки клеток в больницах [2, 18]. С целью поддержки передовых технологий в Республике Корея был создан Фонд по развитию регенеративной медицины (Regenerative Medicine Acceleration Foundation) и определены учреждения по внедрению передовых технологий, которых на середину 2022 г. насчитывалось 43, а сертифицированных на применение препаратов регенеративной медицины медицинских учреждений — 19 [17].

### **Регулирование применения незарегистрированных препаратов генной и клеточной терапий в Российской Федерации**

В России до 2012 г. применение жизнеспособных клеток человека в медицинской практике осуществлялось в рамках новых медицинских

технологий<sup>16</sup>. Затем до момента вступления в силу Федерального закона Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (180-ФЗ) и Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «Об утверждении Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», содержащих порядок государственной регистрации препаратов ГКТ (биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) или высокотехнологичных ЛП соответственно), применение / государственная регистрация клеточных препаратов никак не регулировались. С 1 апреля 2024 г. вступают в силу поправки в 180-ФЗ (статья 32.1) в части препаратов на основе жизнеспособных клеток человека. Согласно изменениям в законодательстве производство и применение БМКП для исполнения индивидуального медицинского применения будет осуществляться медицинской организацией на основании разрешения на его производство и применение без государственной регистрации. Эти изменения в национальном законодательстве предусматривают аналогичный механизм применения незарегистрированных препаратов передовой терапии (ГКТ), существующий в ЕС (hospital exemption). Однако в настоящее время никак не регламентировано определение индивидуального БМКП, что затрудняет понимание возможного его клеточного состава и способа применения: индивидуальный БМКП может быть только для аутологичного или и для аллогенного применения.

Кроме того, необходимо обратить внимание и на неопределенность возможности изготовления такого БМКП учреждениями (например, академическими научно-исследовательскими институтами или контрактными производственными площадками), не имеющими клинической базы, и, соответственно, применение медицинскими учреждениями, не имеющими возможности создания площадки по наработке индивидуальных БМКП: возможно ли применение таких БМКП для индивидуального применения на основе партнерского соглашения между этими учреждениями с определенными обязательствами по сохранению качества препарата при транспортировке (обоснованными предварительными исследованиями).

Данная проблема актуальна, например, для продуктов, разработанных еще в конце 1990-х годов в Институте цитологии РАН (Санкт-Петербург) и применяющихся в рамках новых медицинских

<sup>16</sup> Перечень медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике. <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/12545>

технологий. «Эквивалент дермальный» и «Пласт кератиноцитов многослойный» для лечения термических поражений, трофических язв и ран другой этиологии были единственными зарегистрированными в России медицинскими изделиями, в которых использовались жизнеспособные клетки кожи человека. Государственная регистрация данных медицинских изделий была произведена на основе проведенных технических и токсикологических исследований, однако срок действия регистрационных удостоверений истек в 2012 г., а новые законодательные нормы Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323 «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» не содержали понятия «новая медицинская технология» и не позволяли далее применять эти медицинские изделия в рамках медицинских технологий. «Эквивалент дермальный» применялся на базе Военно-медицинской академии, Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» и Городской больницы № 14 (Санкт-Петербург) [19]. Дендритно-клеточные вакцины, разработанные в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, также применялись с 2010 до 2012 г. как новые медицинские технологии<sup>17</sup> [20].

Разработки Института цитологии РАН и ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России являются наглядным примером транслирования научных разработок в медицинскую практику и их эффективного применения в течение почти двух десятков лет. С целью легального внедрения в национальную клиническую практику инновационных препаратов ГКТ, особенно для лечения жизнеугрожающих заболеваний и состояний или отнесенных к неудовлетворенным медицинским потребностям, можно рассмотреть опыт Республики Корея или Тайваня, которые в ходе регуляторных реформ индивидуально рассматривали ранее зарегистрированные (в Республике Корея) или используемые в течение длительного времени аутологичные продукты, по которым имеется определенная база сведений о безопасности и эффективности (Тайвань).

Следует отметить и отсутствие легальной возможности в России получить разрешение и проводить ИТ исследовательских препаратов ГКТ, прежде всего разработанных российскими

академическими центрами и предназначенных для терапии небольшой группы или отдельных пациентов с редкой и (или) особо тяжелой патологией при отсутствии эффективных ЛП и (или) методов лечения (например, при ультраредких генетических заболеваниях, рефрактерных и рецидивирующих онкологических заболеваниях, антибиотикоустойчивых инфекционных заболеваниях и некоторых других). Такая возможность в законодательстве стран Восточной Азии предусматривается.

### Заключение

Проведенный анализ нормативно-правовой базы по транслированию последних достижений в области клеточной биологии и генетических технологий в клиническую практику в странах Восточной Азии свидетельствует об изменении в последнее время регуляторных подходов к применению незарегистрированных препаратов ГКТ. Законодательно введены нормы и требования к производству и использованию таких препаратов в медицинской практике: обязательное соответствие требованиям правил надлежущей производственной практики во всех странах и получение лицензии на производство, рассмотрение предварительного обоснования применения незарегистрированных препаратов ГКТ регуляторными органами или специальными комитетами, различные подходы к классификации применения исследовательских препаратов ГКТ по степени опасности, утвержденные реестры медицинских учреждений для применения, необходимый мониторинг и контроль за пациентами после применения.

Следует отметить, что в рамках медицинских технологий (Япония, Китай, Тайвань) или услуг (Республика Корея) применяются только инновационные препараты на основе клеток, в том числе генетически модифицированных или индуцированных плюрипотентных, препараты генной терапии *in vivo* могут применяться только в рамках ИТ.

В России в настоящее время нормативно-правовое поле для применения индивидуальных БМКП только формируется: предстоит разобраться с областью применения и фактическим внедрением в практику изменений в Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», вступающих в силу с 01.04.2024.

<sup>17</sup> Разрешение Росздравнадзора от 26.10.2010 ФС № 2010/390 «Иммунотерапия костномозговыми предшественниками дендритных клеток, сенсibilизированных фотомодифицированными опухолевыми клетками *in vivo*, больных с диссеминированными солидными опухолями».

Для транслирования отечественных разработок ГКТ в медицинскую практику Российской Федерации может быть использован опыт введения в медицинскую практику препаратов ГКТ в странах Восточной Азии, особенно в плане

применения препаратов на основе накопленного клинического опыта по конкретным показаниям, и возможности закрепления в национальном законодательстве легального проведения исследовательских КИ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Горенков ДВ, Хантиминова ЛМ, Гусева СГ, Меркулов ВА. Проблемные аспекты разработки и регистрации генотерапевтических препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(1):6–22.  
Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Gorenkov DV, Khantimirova LM, Guseva SG, Merkulov VA. Challenges in development and authorisation of gene therapy products. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(1):6–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-1-6-22>
2. Tanaka T, Karasawa H, Yasumoto M, Choi BH, Chang R, Komuro M, et al. Non-clinical, quality and environmental impact assessments of cell and gene therapy products: Report on the 5th Asia Partnership Conference of Regenerative Medicine – April 7, 2022. *Cytotherapy*. 2023;25(7):683–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.03.012>
3. Cuende N, Ciccocioppo R, Forte M, Galipeau J, Ikonomou L, Levine BL, et al. Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products. *Cytotherapy*. 2022;24(7):686–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.03.007>
4. Ikka T, Fujita M, Hatta T, Isobe T, Konomi K, Onishi T, et al. Difficulties in ensuring review quality performed by committees under the Act on the Safety of Regenerative Medicine in Japan. *Stem Cell Reports*. 2023;18(3):613–7. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2023.01.013>
5. Fujita M, Hatta T, Ide K. Current status of cell-based interventions in Japan. *Cell Stem Cell*. 2022;29(9):1294–7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.08.003>
6. Arita A, Tobita M. Current status of platelet-rich plasma therapy under the Act on the Safety of Regenerative Medicine in Japan. *Regen Ther*. 2023;23:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.03.001>
7. Tsai TH, Ling TY, Lee CH. Adoption of regulations for cell therapy development: linkage between Taiwan and Japan. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1045–7. <https://doi.org/10.1111/cts.12813>
8. Chen M. Designing regulatory strategies for accelerating regenerative products innovation and patient access in Taiwan. *Cytotherapy*. 2019;21(5):546–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.03.398>
9. Abolarinwa BA, Shaw MK, Lee CH. Perspectives on challenges to cell therapy development in Taiwan: strengthening evidential standards and ways forward. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:789043. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.789043>
10. Takashima K, Morrison M, Minar J. Reflection on the enactment and impact of safety laws for regenerative medicine in Japan. *Stem Cell Reports*. 2021;16(6):1425–34. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.04.017>
11. Yin Ch, Gao J, Li G, Hu H, Zhou L, Lu Sh, Chen X. Gene and cell therapies in China: booming landscape under dual-track regulation. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):139. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01354-9>
12. Wu W, Wang Y, Tang Z, Gao Y, Huo Y. Regulatory oversight of cell therapy in China: government's efforts in patient access and therapeutic innovation. *Pharmacol Res*. 2020;158:104889. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104889>
13. Jiaqi L, Longchang X, Wei W, Wu H. Advanced therapy medicinal products in China: regulation and development. *MedComm (2020)*. 2023;4(3):e251. <https://doi.org/10.1002/mco2.251>
14. Bai H, Zhang Sh. Challenges of investigator-initiated clinical trials to support the new drug development. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi (Chin J Lung Cancer)*. 2022;25(7):511–6. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.31>
15. Han E, Shin W. Regulation of cell therapy products in Korea. *ISBT Sci Ser*. 2015;10(S1):129–33. <https://doi.org/10.1111/voxs.12158>
16. Lim JO. Regulation policy on cell- and tissue-based therapy products in Korea. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(23–24):2791–6. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0429>
17. Kim DS, Bae S. Impact and challenges of enactment for advanced regenerative medicine in South Korea. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:972865. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.972865>
18. Lee SK, Lee JH. Cell and gene therapy regulatory, pricing, and reimbursement framework: with a focus on South Korea and the EU. *Front Public Health*. 2023;11:1109873. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1109873>
19. Блинова МИ, Юдинцева НМ, Александер-Синклер ЭИ, Кухарева ЛВ, Нащекина ЮА, Плескач НМ и др. *Эквивалент дермальный ЭД. Разработка и практика применения*. СПб: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений; 2022.  
Blinova MI, Yudinseva NM, Aleksander-Sinclair EI, Kukhareva LV, Nashchekina YuA, Pleskach NM, et al. *Dermal equivalent (DE). Development and application practice*. Saint Petersburg: Publishing and Printing Association of Higher Educational Institutions; 2022 (In Russ.). EDN: CLZEHG
20. Нехаева ТЛ, Камалетдинова АА, Лутфуллин МФ, Табанская ТВ. Современные подходы к оценке качества, проведению доклинических и клинических исследований дендритно-клеточных вакцин в онкологии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(2):148–61.  
Nekhaeva TL, Kamaletdinova AA, Lutfullin MF, Tabanskaya TV. Current approaches to quality assessment, non-clinical and clinical studies of dendritic cell vaccines in oncology. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(2):148–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-2-148-161>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Мельникова* – обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; *О.В. Меркулова* – критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; *В.А. Меркулов* – критическое обсуждение и окончательное утверждение текста рукописи.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ekaterina V. Melnikova* reviewed and analysed literature data and drafted the manuscript. *Olga V. Merkulova* participated in the critical discussion and editing of the manuscript. *Vadim A. Merkulov* participated in the critical discussion of the manuscript and approved the final version for publication.

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Мельникова Екатерина Валерьевна**, канд. биол. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>  
[Melnikovaev@expmed.ru](mailto:Melnikovaev@expmed.ru)

**Меркулов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук, проф.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>  
[Merkulov@expmed.ru](mailto:Merkulov@expmed.ru)

**Меркулова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7013-0394>  
[Merkulova@expmed.ru](mailto:Merkulova@expmed.ru)

Поступила 16.01.2024

После доработки 31.01.2024

Принята к публикации 12.02.2024

**Ekaterina V. Melnikova**, Cand. Sci. (Biol).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>  
[Melnikovaev@expmed.ru](mailto:Melnikovaev@expmed.ru)

**Vadim A. Merkulov**, Dr. Sci. (Med.), Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>  
[Merkulov@expmed.ru](mailto:Merkulov@expmed.ru)

**Olga V. Merkulova**, Cand. Sci. (Med.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7013-0394>  
[Merkulova@expmed.ru](mailto:Merkulova@expmed.ru)

Received 16 January 2024

Revised 31 January 2024

Accepted 12 February 2024