



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

VI Всероссийская конференция
«Актуальные вопросы доклинических и клинических
исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных
продуктов и клинических испытаний медицинских изделий»

Нормативно-правовое регулирование препаратов для генной терапии

Мельникова Екатерина Валерьевна

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



Генная терапия: определение

Генная терапия представляет собой медицинское вмешательство, основанное на модификации генетического материала живых клеток. Клетки могут модифицироваться *ex vivo*... или *in vivo*...

Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, 2013

Препараты генной терапии - биологические лекарственные препараты, в которых “активное вещество, содержит или состоит из рекомбинантной нуклеиновой кислоты, используемой для регулирования, замены, добавления или удаления генетической последовательности.”

Директива 2009/120/ЕС

Генная терапия (генотерапия) - совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний.

ФЗ N 86 от 5 июля 1996 г. "О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности"



География КИ препаратов генной терапии

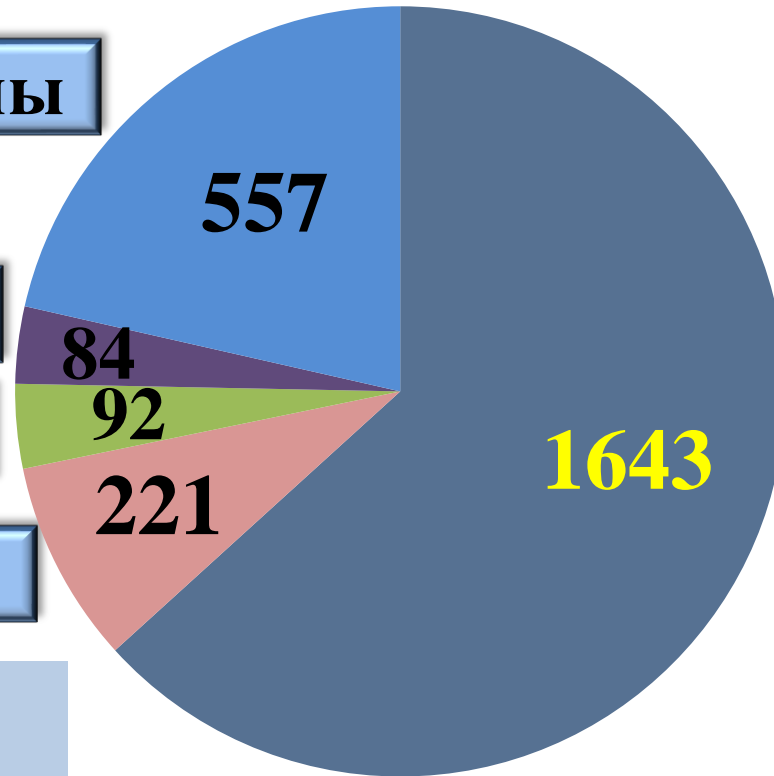
Всего в мире – 2597 КИ

Другие страны

Китай

Германия

Великобритания



США

Ед. КИ	0,30%	n=6
Ph I-II	94,80%	n=2465
Ph II-III	4,80%	n=123
Ph IV	0,10%	n=3

Updated Nov 2017

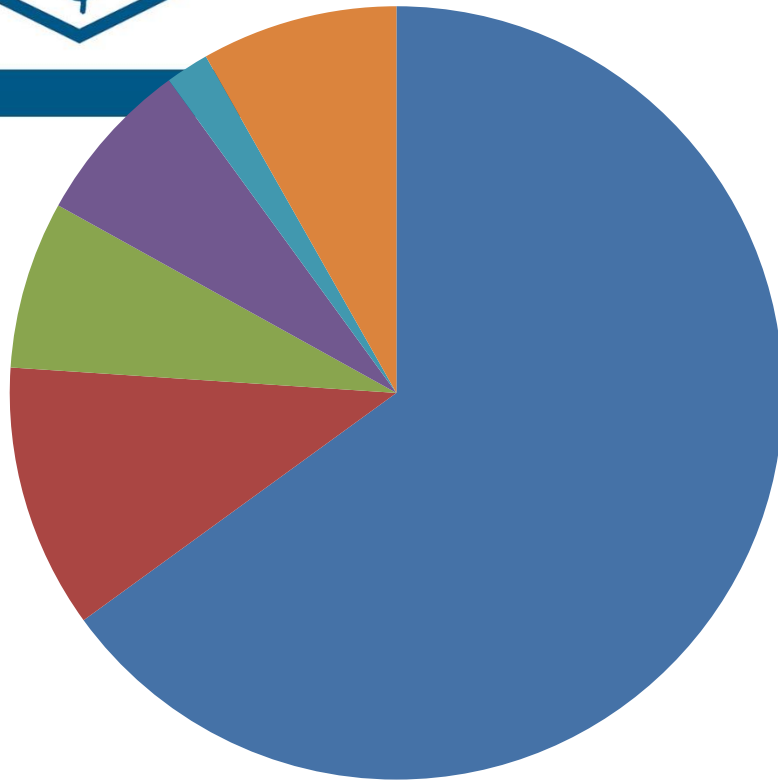
Gene Therapy Clinical Trials Worldwide

Provided by the Journal of Gene Medicine





КИ препаратов генной терапии



■ 1	Онкологические заболевания	1688	65%
■ 2	Моногенные заболевания	287	11,10%
■ 3	Инфекционные болезни	182	7%
■ 4	Сердечно-сосудистые заболевания	180	6,90%
■ 5	Неврологические болезни	47	1,80%
■ 6	Другие	213	8,20%

The Journal of Gene Medicine, © 2017 John Wiley and Sons Ltd

www.wiley.co.uk/genmed/clinical

В структуре смертности от НИЗ наибольшая доля приходится на сердечнососудистые заболевания - 17,7 млн. человек, от онкологических заболеваний каждый год умирает 8,8 млн. человек.



**World Health
Organization**



Препараты для генной
терапии в мире:
определение, регулирование,
примеры



Механизмы приоритетного рассмотрения препаратов генной терапии

США

Страны ЕС

Япония

Приоритетное рассмотрение BLA (**Priority Review designation**) для лечения орфанных заболеваний (сокращение процедуры с 12 до 6 месяцев)

Ускоренное утверждение (**Accelerated Approval**) препаратов для лечения жизнеугрожающих состояний, орфанных и онкологических заболеваний

Ускоренное рассмотрение (**Fast Track designation, 1997**) и присвоение статуса препарата прорывной терапии (**Breakthrough Therapy designation, 2012**), например, для передовых препаратов регенеративной медицины (**RMAT, 2016**).

Priority Medicine (PRIME, 2016)

SAKIGAKE, 2016



Препараты для генной терапии: зарубежные аналоги и регулирование

США (Food and Drug Administration)

**Отдел по тканевой и передовой терапии (OTAT)
Центра оценки и изучения биологических препаратов (CBER)**

Генная терапия

- генетически модифицированные клетки;
- плазмиды, вирусные векторы, бактериальные векторы;

351 Code of Federal Regulations 21CFR1271.10

- заявка на исследование применения нового препарата (IND), (клиническая значимость нового продукта, основанная на данных о качестве и ДКИ.
- лицензирование препарата (заявка BLA рассматривается от 10 до 12 месяцев с момента подачи).

- Imlygic (2015 г.)
- Luxturna (декабрь 2017 г.)
- Kymriah (август 2017 г.)
- Yescarta (октябрь 2017 г.)



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



Препараты для переноса генов: зарубежные аналоги и регулирование ЕС (European Medicine Agency, ЕМА)

Advanced-therapy medicinal products – препараты передовой терапии

Gene therapy medicinal products (GTMP) – медицинские препараты генной терапии

Комитет по передовой терапии (Committee for Advanced Therapies – CAT)

GTMP:

- Glybera (2012 г. – октябрь 2017 г.)

- Imlygic (2015 г.)

- Strimvelis (2016 г.)

CTMP: Zalmoxis (2016 г.)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Директива (ЕС) № 1394/2007: все препараты передовой терапии (за исключением препаратов для госпитального производства) для допуска на рынок стран ЕС должны получить одобрение ЕМА

Механизм сертификации ПШТ: Процедура сертификации является независимой от процедуры подачи заявки на получение РУ и может проводиться для препаратов на любой стадии их разработки



Препараты для генной терапии in vivo, определенные CAT как PRIME

Название	Область применения	Терапевтическое применение	Тип данных в запросе	Дата PRIME
Аденоассоциированный вирусный вектор, содержащий ген фактора IX (PF-06838435/SPK-9001)	Гематология	Лечение гемофилии В	ДКИ + ед. КИ	23.02.2017
Аденоассоциированный вирусный вектор 5 серотипа с делецией В-домена, содержащий ген фактора свертываемости VIII (BMN 270)		Лечение гемофилии А		26.01.2017
Аденоассоциированный вирусный вектор 5 серотипа, содержащий ген фактора IX или его вариант (AMT-060, AMT-061)		Лечение гемофилии В		21.04.2017
Аденоассоциированный вирусный вектор 9 серотипа, содержащий ген SMN человека (AVXS-101)	Нейрология	Лечение детей со спинальной мышечной атрофией 1 типа	ДКИ + ед. КИ	26.01.2017
Аденоассоциированный вирусный вектор 8 серотипа, содержащий ген CNGB3 человека (AAV2/8-hCARp.hCNGB3)	Офтальмология	Лечение ахроматопсии, ассоциированной с дефектом гена CNGB3	ДКИ+ первич. экс-ты переносимости у человека	22.02.2018
Аденовирус 5 серотипа с частичной делецией области E1A, содержащий интегрин-связывающий домен (DNX-2401)	Онкология	Лечение рецидивирующей глиобластомы у пациентов, у которых полная резекция невозможна	ДКИ + ед. КИ	21.07.2016



Препараты для генной терапии ex vivo, определенные CAT как PRIME

Название	Область применения	Терапевтическое применение	Тип данных в запросе	Дата PRIME
Аллогенные Эпштейн-Барр вирус-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты (ATA129)	Гематология	Лечение нарушений, вызванных вирусом Эпштейн-Барр у пациентов после аллогенной трансплантации ГСК, не отвечающих на лечение ритуксимабом.	ДКИ + ед. КИ	13.10.2016
Аутологичные CD34+ ГСК, трансдуцированные лентивирусным вектором, кодирующим $\beta^A\text{-T87Q}$ -глобин человека (Lentiglobin)	Гематология	Лечение β - талассемии	ДКИ + ед. КИ	15.09.2016
Аутологичные CD4 и CD8 Т-клетки, трансдуцированные лентивирусным вектором, содержащим высокоафинный Т-клеточный рецептор к антигену NY-ESO-1 рака семенника (NY-ESO-1c259T)	Онкология	Лечение пациентов с положительными аллелями HLA-A*0201, HLA-A*0205, или HLA-A*0206 с неоперабельной или метастатической синовиальной саркомой после химиотерапии, у которых опухоль экспрессирует антиген NY-ESO-1	ДКИ + ед. КИ	21.07.2016
Аутологичные CD4+ и CD8+ Т-клетки, экспрессирующие CD19-специфический химерный антигенный рецептор (JCAR017)	Онкология	Лечение рецидивирующей / рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL)	ДКИ + ед. КИ	15.12.2016
Аутологичные клетки, обогащенные Т-лимфоцитами, трансдуцированными лентивирусным вектором, кодирующим химерный антигенный рецептор, направленный на антиген созревания В-клеток с 4-1BB и CD3-zeta внутриклеточными сигнальными доменами (bb2121)	Онкология	Лечение больных с множественной миеломой, у которых предшествующая терапия включала применение ингибитора протеасом, иммуномодулятора и антитела против CD38	ДКИ + ед. КИ	09.11.2017



Препараты для генной терапии: зарубежные аналоги и регулирование

Япония

**Закон «О безопасности Регенеративной медицины» (2013 г.)
закон О Фармацевтике – The Act on Pharmaceuticals and medical
devices (пересмотрен в 2014 г.)**

Все продукты на основе клеток и генов определены как продукты регенеративной медицины - обработанные клетки человека / животного для медицинского использования в целях реконструкции, восстановления или формирования структуры или функции органа и для лечения или предотвращения заболеваний человека, а также продукты генной терапии.

генно-модифицированные клетки



Класс I

PRIORITY, orphan

SAKIGAKE

CTL019 (Novartis), 2016

G47Δ – онколитический генно-модифицированный вирус простого герпеса 1 типа для лечения злокачественных глиом, 2016



Препараты для генной терапии: зарубежные аналоги и регулирование

Южная Корея

Министерство пищевой и лекарственной безопасности
MFDS (Ministry Food and Drug Safety)

Закон «О фармацевтической деятельности»
закон «О медицинских изделиях»

Биологические медицинские продукты

Клеточная терапия

Генная терапия

Тканевая инженерия



- генетический материал, оказывающий влияние на экспрессию генов;
- генетически модифицированные клетки.

Программы расширенного доступа, ускоренного одобрения или предварительного рассмотрения:

- для лечения генетических, онкологических заболеваний, иммунодефицитных и других жизнеугрожающих состояний;
- для лечения заболеваний, не отвечающих на стандартную терапию или при прогнозе большей эффективности генной терапии по сравнению с другими методами лечения.



Препараты для генной терапии: зарубежные аналоги и регулирование

Южная Корея

Клинические исследования препаратов генной терапии (2017)

Количество			In vivo						
КИ	Компании	Продукты	П	Ad	П+ Ad	V	мРНК	R	ВПГ
57	27	28	21	11	1	8	2	2	1
			Ex vivo						
			5	1	-	-	-	5	-

П – плаزمида, Ad – аденовирус, V - вирус вакцины,
R - ретровирус , ВПГ – вирус простого герпеса



Препараты для генной терапии: зарубежные аналоги и регулирование

Малайзия

Национальное Агентство по регулированию лекарств
NPRA (National Pharmaceutical Regulatory Agency)

Руководства по регистрации препаратов для клеточной, генной
терапии и тканевой инженерии (2016)

В основе требования Руководств EMEA и FDA

Продукты генной терапии



Класс II

Процедура государственной регистрации аналогична ЛС

Заявка на регистрацию продуктов генной терапии будет принята только в том случае, если продукт уже был одобрен одним из референтных регулирующих органов, например, USFDA, EMA или регулирующим органом Канады





Препараты для генной терапии, разрешенные к применению в мире

Препараты	Страна	Вектор	Год	Стоимость лечения
Генная терапия in vivo				
Gendicine	Китай	Аденовирус	2003	
Oncorine			2005	
Glybera	ЕС	Аденоассоциированный	2012-2017	1,2 млн. долл.
Imlygic	ЕС, США	Вирус простого герпеса	2015	65 тыс. долл.
Luxturna	США	Аденоассоциированный	2017	850 тыс. долл.
Неоваскулген	Россия	Плазмидная ДНК	2011	100 тыс. руб./уп.
Генная терапия ex vivo				
Strimvelis	ЕС	Ретровирус	2016	665 тыс. долл.
Kymriah	США	(гаммаретровирус, лентивирус)	2017	475 тыс. долл.
Yescarta				373 тыс. долл.



Одобренные регуляторными органами препараты генной терапии в мире

Gendicine, SiBiono GeneTech Co.

Разрешен к медицинскому применению SFDA (Китай) в 2003 г.,
первый коммерческий продукт для генной терапии в мире

Для лечения злокачественных новообразований головы и шеи с мутациями гена p53.
Также для лечения других видов рака на различных стадиях (рак печени, рак легких, рак репродуктивных органов, рак пищеварительного тракта, рак мозга и рак мягких тканей)

репликационно-дефектный рекомбинантный аденовирус человека 5 серотипа, в котором область E1a заменена на последовательность гена p53 человека дикого типа

Применение: инъекции в опухоль при раке головы или шеи на фоне химиотерапии в течение от 4 до 8 недель при кратности введения 1 инъекция в неделю.

За **12** лет коммерческое использование (2003-2015 гг.) у более чем **30.000** пациентов (10% из которых проживали в 1 из 50 стран за пределами Китая)

Безопасность и эффективность при совмещении с химиотерапией и лучевой терапией по сравнению со стандартной терапией показана в **30** опубликованных КИ

**Наиболее часто препарат был применен при носоглоточной карциноме (NPC).
Общая частота ответов, полная ремиссия (CR) + частичная ремиссия (PR) при лечении >90%, что значительно выше, чем для стандартного лечения.**



Одобрены регуляторными органами препараты генной терапии в мире

Oncorine, SiBiono GeneTech Co.

Разрешен к медицинскому применению SFDA (Китай) в 2005 г.,

Для лечения злокачественных новообразований головы и шеи с мутациями гена p53.

Рекомбинантный онколитический аденовирус, селективно реплицирующийся в клетках опухоли, дефектных по гену p53, уничтожает их, не затрагивая нормальные клетки. Аденовирус H-101 имеет делецию области E1B-55kDa и частичную делецию области E3

Применение: инъекции в опухоль при раке головы или шеи на фоне химиотерапии ежедневно в течение 5 дней, цикл введения повторяли каждые 3 недели

При сочетанном лечении объективный эффект был получен у 78% больных, а у больных контрольной группы (при одной химиотерапии) – только в 39% случаев.

Более 600 больных получили лечение генной терапией с Oncorine™ в ходе клинических испытаний без выраженных побочных эффектов.



Одобренные регуляторными органами препараты генной терапии в мире

Glybera (alipogene tiparvovec), uniQure

Разрешен к медицинскому применению ЕМА (ЕС) в 2012 г.

для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы
(орфанное заболевание)

репликационно-дефектный адено-ассоциированный вирус (ААВ) первого
серотипа с геном липопротеинлипазы

Применение: однократно внутримышечно в дозе 1×10^{12} ГК на кг массы тела в
несколько точек

Количество КИ было ограниченным при регистрации: три неконтролируемых
открытых КИ на 27 пациентах. Первоначально эффективность оценивалась по
снижению сывороточных триглицеридов, однако затем - по измерению
постпрандиальных сывороточных хиломикронов до и после генной терапии

В конце 2017 г. разработчики Glybera приняли решение не продлевать маркетинговую
авторизацию в ЕС из-за отсутствия спроса на лечение данным препаратом, высокой
стоимости как самого препарата, так и производственной инфраструктуры. Однако
компания продолжала обеспечивать пациентов препаратом до 25 октября 2017 г.



Одобрены регуляторными органами препараты генной терапии в мире

IMLYGIC (talimogene laherparepvec),
BioVex, Inc., филиал Amgen Inc.

Разрешен к медицинскому применению FDA (США) и EMA (ЕС) в 2015 г.,

для лечения больных с нерезектабельными, но доступными для внутриопухолевого введения очагами меланомы кожи и метастатически пораженными лимфатическими узлами

Живой аттенуированный генетически модифицированный репликационно-компетентный ВПГ-1, экспрессирующий ГМ-КСФ человека

Применение: инъекции в очаг поражения

Безопасность и эффективность введения препарата в очаг поражения по сравнению с подкожным введением оценивали в многоцентровом, открытом, рандомизированном КИ у пациентов с III и IV стадиями меланомы (неоперабельна).

436 пациентов были разделены на 2 группы с лечением: IMLYGIC (n = 295) и ГМ-КСФ (n = 141). Эффективность - показатель долговременного ответа (процент пациентов с полным или частичным ответом, определяемый как, поддерживаемый непрерывно в течение не менее 6 месяцев) - **16,3%** в группе IMLYGIC и **2,1%** в группе ГМ-КСФ. Статистически значимых различий в общей выживаемости между IMLYGIC и ГМ-КСФ не наблюдалось



Одобренные регуляторными органами препараты генной терапии в мире

Luxturna, Spark Therapeutics

Разрешен к медицинскому применению FDA (США) в декабре 2017 г.,

FDA одобрено 7 медицинских организаций для применения терапии препаратом

Для терапии редкой формы дистрофии сетчатки, вызванной биаллельной мутацией в гене RPE65, который кодирует белок, специфичный для пигментного эпителия сетчатки глаза (амавроз Лебера)

Аденоассоциированный вирусный вектор, несущий нормальную копию гена RPE65

Применение: субретинально однократно

Безопасность и эффективность: у 93% участников КИ наблюдалось улучшение зрения после введения препарата (41 пациент в возрасте 4-44 лет) в среднем в течение месяца после применения.

20 марта 2018 г. хирурги детской больницы Лос-Анджелеса (Children's Hospital Los Angeles) завершили первую процедуру для восстановления зрения у пациента с дегенерацией сетчатки с помощью препарата Luxturna™.

В год появляется примерно 20 новых пациентов, что может обеспечить дополнительные ежегодные продажи на сумму около \$17 млн.



Одобрены регуляторными органами препараты генной терапии в мире

Неоваскулген, ОАО «Институт стволовых клеток человека»

Разрешен к медицинскому применению Минздравом России в 2011 г.

Для терапии хронической ишемии нижних конечностей

Препарат не лечит от атеросклероза, но восстанавливает кровообращение и позволяет крови добраться до обедненных кислородом и питательными веществами клеток и тканей.

Плазмида содержит человеческий ген *vegf*, который кодирует белок – эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF165)

Применение: местно, несколько уколов

Три организации, в которых проводились клинические испытания:

- Российский научный центр хирургии им. Б.В.Петровского;
- Рязанский государственный медицинский университет;
- Ярославская областная клиническая больница.

Эффективность: увеличение дистанции безболевого ходьбы к трем месяцам в среднем на 31,74% и отсутствие ограничения ходьбы к 6 месяцам

Через 3 года после прохождения курса лечения препаратом дистанция ходьбы увеличилась на 290 %, тогда как в контрольной группе сократилась на 27%



Одобренные регуляторными органами препараты генной терапии в мире

Strimvelis, GSK

Разрешен к медицинскому применению ЕМА (ЕС) в 2016 г.

Для терапии тяжелого комбинированного иммунодефицита,
связанного с дефектом гена аденозиндезаминазы

Гематопоэтические клетки, генетически модифицированные ретровирусным вектором,
кодирующим аденозиндезаминазу

Применение: внутривенно

Пилотные исследования: 18 пациентов (2000-2011 гг.), для 10 пациентов результаты были получены в 2009 г. и показали улучшение иммунной функции.
Результаты наблюдения после лечения всех 18 пациентов в течение медианного периода 6,9 лет (2,3-13,4 лет) показали 100% выживаемость. За первым пациентом проведены наблюдения в течение 16,5 лет.

Основное исследование: 12 пациентов (6 мес.- 6 лет) с ADA-SCID, которые не имели соответствующего донора костного мозга, и альтернативное лечение не работало или не было доступно. Все пациенты живы через 3 года после лечения.

Первый пациент получил коммерческое лечение
Strimvelis в марте 2017 г.

ММА в течение 12 мес.



Одобрены регуляторными органами препараты генной терапии в мире

Kymriah, Novartis

Разрешен к медицинскому применению FDA в 2017 г.

Для терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и молодых людей до 25 лет, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) у взрослых пациентов, которым противопоказана аутологичная трансплантация стволовых клеток

Генетически модифицированные лентивирусным вектором аутологичные Т клетки, в которые встроен ген, ответственный за синтез химерного рецептора к CD19

Применение: одноразовая доза, внутривенно

Эффективность препарата проверяли в открытом мультицентровом исследовании – по достижении полной ремиссии заболевания:

- среди 63 оцениваемых пациентов было 35 мужчин и 28 женщин со средним возрастом 12 лет (диапазон 3-23 года);
- из 63 пациентов 52 человека (83%) достигли полной ремиссии заболевания в течение 29 дней (среднее значение).

Среди серьезных нежелательных реакций отмечают:

- синдром высвобождения цитокинов;
- симптомы со стороны нервной системы;
- гипогаммаглобулинемия.

Генная терапия на основе технологии химерных антигенных рецепторов (CAR-T)



Одобренные регуляторными органами препараты генной терапии в мире

Yescarta, Kite Pharma, Gilead

Разрешен к медицинскому применению FDA в 2017 г.; в 2018 г. рассмотрение ЕМА

Крупноклеточная В-клеточная лимфома взрослых

Генетически модифицированные ретровирусным вектором аутологичные Т клетки, в которые встроен ген, ответственный за синтез химерного рецептора к CD19

Применение: однократно, внутривенно

Безопасность и эффективность Yescarta изучали в мультицентровых КИ (около 100 участников):

- медиана длительности наблюдения составила 8,7 месяцев;
- средний возраст в исследуемой популяции составил 58 лет (диапазон: от 23 до 76 лет); -
- полная ремиссия после новой терапии наблюдалась в 51% случаев в течение в среднем 2,1 месяцев (от 1,6 до 5,3 мес.).

Новая CAR-T терапия может использоваться для лечения взрослых пациентов, не ответивших на минимум два курса стандартной терапии.

Генная терапия на основе технологии химерных антигенных рецепторов (CAR-T)



Особенности государственного регулирования препаратов для генной терапии в РФ



Генная терапия, РФ

ФЗ от 5 июля 1996 г. N 86-ФЗ

"О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности"

ГТ in vivo

ФЗ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств" с дополнениями,
введенными ФЗ от 22 декабря 2014 г. N 429-ФЗ,
ФЗ от 13 июля 2015 г. N 241-ФЗ



генотерапевтические лекарственные препараты – биологические лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых является рекомбинантной нуклеиновой кислотой или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности.

ГТ ex vivo

ФЗ от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ

"О биомедицинских клеточных продуктах"





Критерии отнесения медицинского средства к БМКП

ФЗ № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах»

БМКП – это комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения и (или) медицинскими изделиями

Клеточная линия, входящая в состав БМКП, - стандартизованная популяция клеток одного типа с воспроизводимым клеточным составом, полученная путем изъятия из организма человека биологического материала с последующим культивированием клеток вне организма человека



**Основной признак отнесения препарата, содержащего клетки человека к БМКП - накопление (культивирование) клеток, входящих в его состав,
или их модификация (в том числе для целей генной терапии ex vivo)**



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Этапы экспертизы при государственной регистрации

Лекарственные препараты

ФЗ 61 «Об обращении лекарственных средств»

**Экспертиза документов для
получения разрешения на
проведение КИ**

Клинические исследования

**Экспертиза качества образцов и
методов контроля, а также
экспертиза польза-риск**

Государственная регистрация

Биомедицинские клеточные продукты

**ФЗ 180 «О биомедицинских клеточных
продуктах»**

**Экспертиза качества и экспертиза
документов для получения разрешения
на проведение КИ, этическая экспертиза**

**экспертиза эффективности и
экспертиза польза-риск**



Особенности государственной регистрации препаратов ГТ

ФЗ-61, генотерапевтические ЛП

ГР не более **160** р.д. со дня принятия заявления о государственной регистрации

Экспертиза документов для получения разрешения на проведение КИ - не более **30** (не более **10 по УП**) р.д. со дня получения задания ЭУ

ФЗ-180, модифицированные клетки (БМКП)

ГР не более **150** р.д. со дня принятия заявления о государственной регистрации

Экспертиза качества и экспертиза документов для получения разрешения на проведение КИ (не более **100** р.д. со дня получения задания ЭУ)

Клинические исследования

Экспертиза качества и экспертиза ожидаемой пользы к возможному риску применения – не более **110** р.д. (не более **60 по УП**) со дня получения задания ЭУ от МЗ

Экспертиза эффективности и экспертиза польза-риск по результатам КИ - не более **25** р.д. со дня получения задания ЭУ)

Ускоренная процедура экспертизы применяется в отношении (ст.26 ФЗ-61):

- орфанных ЛП;
- первых трех ЛП, регистрируемых в РФ в качестве воспроизведенных;
- ЛП, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними гражданами



Производство – лицензируемый вид деятельности

**Лицензия на производство
(предоставляется при подаче заявления о гос. регистрации
и при подтверждении гос. регистрации)**

Биологические лекарственные
препараты (ФЗ-61)

Генотерапевтические ЛП

**Министерство промышленности и
торговли**

Правила организации производства
и контроля качества лекарственных
средств, утвержденные приказом
Минпромторга
№ 916 от 14 июня 2013 г.

Биомедицинские клеточные продукты
(ФЗ-180)

БМКП (модифицированные клетки)

**Федеральная служба по надзору в
сфере здравоохранения
(ПП № 114 от 31.01.2017 г.)**

Правила надлежащей производственной
практики для биомедицинских клеточных
продуктов (проект)



Доклинические и клинические исследования

Руководство по проведению ДКИ ЛС

ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»

Руководство по проведению КИ ЛС

Правила надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами (ч.2. Правила проведения доклинических исследований БМКП)

Методические рекомендации по проведению доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов / Под ред. Ткачука В.А. М.: МГУ им. Ломоносова; 2017.

Правила надлежащей клинической практики биомедицинских клеточных продуктов»

Консультирование с экспертным учреждением по вопросам, связанным с проведением ДКИ, КИ БМКП, биомедицинской экспертизы БМКП, государственной регистрации БМКП



Проект приказа Минздрава РФ

**Приказ МЗ
№ 669н от
22.09.2017 г.**

**Приказ МЗ
№ 542н от
23.08.2017 г.**



Экспертиза генотерапевтических ЛП

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.08.2017 г. № 558н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов».

Экспертиза качества: при **ПРОВЕДЕНИИ** ГР и при **ПОДТВЕРЖДЕНИИ** ГР

**Срок
действия РУ
– 5 лет**

Государственная Фармакопея РФ





Экспертиза модифицированных клеток (БМКП, ФЗ-180)

Приказ МЗ РФ № 30н от 31.01.2017 г. «Об утверждении правил проведения биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов и форм заключений комиссии экспертов экспертного учреждения»

**Для БМКП со сроком хранения/применения менее 15 суток (п.4 ст.15 ФЗ 180)
Приказ МЗ РФ № 195н от 28.04.2017 г. «Об утверждении порядка проведения экспертизы качества биомедицинского клеточного продукта в месте производства биомедицинского клеточного продукта с использованием оборудования производителя»**

**Срок
действия РУ
– 5 лет**

Статья 15 ФЗ 180

Экспертиза качества - при **ПРОВЕДЕНИИ**
государственной регистрации БМКП

Статья 22 ФЗ 180

Экспертиза качества при **ПОДТВЕРЖДЕНИИ** государственной регистрации БМКП (**не более 90 р.д.** со дня подачи заявления о подтверждении государственной регистрации), в случае внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный БМКП, в отношении:

- 1) Некоторых сведений, указанных в инструкции по применению БМКП, касающиеся пп. "е" - "п" п. 13 ч. 2 ст. 9 ФЗ;
- 2) места производства биомедицинского клеточного продукта;
- 3) показателей качества и (или) методов контроля качества биомедицинского клеточного продукта, содержащихся в нормативной документации на биомедицинский клеточный продукт;
- 4) срока годности биомедицинского клеточного продукта.



Спасибо за внимание!

VI Всероссийская конференция

**«Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств,
биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий»**