



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Биомедицинские клеточные продукты – новый объект научной экспертизы качества, эффективности и безопасности

Заместитель генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России по экспертизе лекарственных средств
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Меркулов

1-2 июня 2017 г.,
г. Санкт-Петербург



Критерии отнесения медицинского средства к БМКП

ФЗ № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах»

НЕ РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ НА:

- донорство органов и тканей человека в целях их трансплантации (пересадки);
- донорство крови и ее компонентов;
- использование половых клеток человека в целях применения вспомогательных репродуктивных технологий;
- отношения, возникающие при обращении клеток и тканей человека в научных и образовательных целях.

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 (ч. 1 ст. 4 ФЗ-180 Приготовление клеточных линий)



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

Росздравнадзор с 2004 г. до 1 января 2012 г.

**Разрешения
на применение новой
медицинской технологии**

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

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

Выдача разрешений и лицензий прекращена в связи с отсутствием в ФЗ «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» понятия «новая медицинская технология (Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 марта 2012 г. N 12-1/10/2-2744)

По состоянию на 30 декабря 2011 г. в «Перечне медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике» содержались сведения, как минимум, о **16 действующих бессрочно** разрешениях на получение (способ получения), культивирование, хранение, транспортировку или применение клеточных препаратов, которые в настоящее время должны быть отнесены к БМКП



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

Действующие разрешения на применение

дендритно-клеточные вакцины

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, ФС № 2010/390

Вакциноterapia дендритными клетками:
кожная меланома, саркома мягких тканей,
рак кишечника, рак почки

Технология применяется более 15 лет,
с 2010 г. проведено более **1580**-и лечебных
циклов для **203**-х больных

аутологичные и аллогенные фибробласты

ОАО Институт Стволовых Клеток Человека

SPRS-терапия для
коррекции возрастных и
структурных изменений
кожи пациента, ФС №
2009/398

SPRG-терапия для
устранения дефектов
десны
ФС № 2010/419 (ФГУ
ЦНИИС и ЧЛХ)

Технология разрабатывалась в течение
12 лет с проведением ДКИ, КИ и
постмаркетинговых исследований

ММСК жировой ткани, костного мозга

кардиомиобласты

Медицинский радиологический НЦ им. А.Ф.
Цыба - (г. Обнинск)

К 2012 г. были проведены трансплантации
МСК или КМ более чем **200** больным с
различными заболеваниями

ЗАО «Реметэкс»
2006-2009 гг. сообщения о
разработке, ДКИ и КИ клеточных
препаратов для восполнения
костных дефектов верхней и
нижней челюсти, регенерации
хрящевой ткани, для локального
формирования рыхлой
волокнистой соединительной
ткани

клеточный
материал из
плаценты и
пуповины человека

Банки стволовых
клеток



«Пласт кератиноцитов многослойный, ПКМ», «Эквивалент дермальный, ЭД»

Институт цитологии РАН (г. Санкт-Петербург)

Первые изделия медицинского назначения,
в которых использовались клетки кожи человека

Предназначены для лечения термических поражений, трофических язв
и ран другой этиологии

сроки действия разрешений на применение клеточных технологий и регистра-
ционные удостоверения на изделия медицинского назначения **ИСТЕКЛИ**

КИ «Эквивалента дермального» успешно прошли в Военно-Медицинской
Академии, госпитале им. Бурденко, НИИ скорой помощи им. Джанелидзе

Были пройдены технические испытания продукта, а также токсикологические
(в московском Институте трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ)

В процессе применения в клинической практике к 2012 г. было вылечено **450**
пациентов с разнообразными повреждениями кожного покрова и другими
ранами



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

На сегодняшний день отсутствуют разъяснения Министерства здравоохранения по механизму применения клеточных технологий, имеющих действующие бессрочно разрешения и лицензии на их использование, которые с 1 января 2017 г. должны регулироваться ФЗ-180 «О биомедицинских клеточных продуктах» и нормативно-правовыми актами (НПА), обеспечивающими его действие



Нормативно-правовые акты: Государственная регистрация БМКП, биомедицинская экспертиза БМКП

Приказ МЗ России № 14н от 19.01.17 г. «Об утверждении формы спецификации на БМКП»

Приказ МЗ России № 32н от 31.01.17 г. «Об утверждении порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на БМКП и формы заявления о государственной регистрации БМКП»

Приказ МЗ России «Об утверждении правил проведения биомедицинской экспертизы БМКП и форм заключений комиссии экспертов экспертного учреждения»

Приказ МЗ России «Об утверждении порядка проведения экспертизы качества БМКП в месте производства БМКП с использованием оборудования производителя»

Приказ МЗ России «Об утверждении порядка предоставления образцов БМКП, клеточной линии (клеточных линий), медицинских изделий, лекарственных препаратов, веществ, входящих в состав БМКП, применяемых при проведении экспертизы качества БМКП для проведения экспертизы качества БМКП»

Приказ МЗ России «Об утверждении порядка выдачи разрешения на проведение клинического исследования биомедицинского клеточного продукта»

Приказ МЗ России «Об утверждении порядка представления отчета о результатах проведения клинического исследования биомедицинских клеточных продуктов»

Приказ МЗ России «Об утверждении формы документа о результатах мониторинга безопасности биомедицинского клеточного продукта, осуществляемого владельцем регистрационного удостоверения биомедицинского клеточного продукта»

Приказ МЗ России «Об утверждении формы заявления о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный БМКП»



Нормативно-правовые акты: Государственная регистрация БМКП

Приказ МЗ России «Об утверждении порядка размещения информации, связанной с осуществлением государственной регистрации БМКП, в том числе с проведением биомедицинской экспертизы БМКП и этической экспертизы, информации о зарегистрированных БМКП и БМКП, исключенных из государственного реестра»

Приказ МЗ России «Об утверждении порядка дачи разъяснений положений документации, связанной с государственной регистрацией, а также с ДКИ и КИ БМКП»

К документации, связанной с государственной регистрацией, а также с ДКИ и КИ БМКП относятся: ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», Постановления правительства РФ и нормативно-правовые акты, касающиеся реализации норм ФЗ-180 «О биомедицинских клеточных продуктах»

Приказ МЗ России «Об утверждении порядка консультирования по вопросам, связанным с проведением ДКИ БМКП, КИ БМКП, биомедицинской экспертизы БМКП, государственной регистрацией БМКП»

Вопросы могут относиться:

- к объему и порядку предоставления документов регистрационного досье;
- к порядку внесения изменений в регистрационное досье;
- к объему данных, содержащихся в конкретных документах регистрационного досье или в документах для получения разрешения на проведение ММКП;
- к методам оценки качества биомедицинского клеточного продукта;
- к общему перечню и последовательности проведения предполагаемых КИ и ДКИ;
- к схеме проведения, целям и задачам конкретного КИ или ДКИ;
- к принципам определения количества животных в ДКИ или пациентов в КИ, но не предполагают проверку проведенных субъектом обращения БМКП математических расчётов;
- к методам мониторинга безопасности и др.



Этапы экспертизы при государственной регистрации БМКП

П.3 статьи 8 ФЗ 180 «О биомедицинских клеточных продуктах»

Биомедицинская экспертиза, **I этап**

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

Этическая экспертиза возможности проведения КИ БМКП

Клинические исследования биомедицинского клеточного продукта

Биомедицинская экспертиза, **II этап**

Экспертиза эффективности и экспертиза польза-риск по результатам клинических исследований (не более **25** р.д. со дня получения задания экспертным учреждением)

Государственная регистрация

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



Подача документов на государственную регистрацию БМКП

Министерство здравоохранения РФ



ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Задание на проведение экспертизы качества и экспертизы документов для получения разрешения на проведение клинических исследований

п. 1-11,13, ч.2, ст.9 ФЗ 180

Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 31 января 2017 г. N 32н

"Об утверждении Порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на биомедицинский клеточный продукт, и формы заявления о государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта"



Перечень документов для подачи на государственную регистрацию БМКП

(приказ МЗ № 32н от 31 января 2017 г.)

- 1) **ЗАЯВЛЕНИЕ** о государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта (приказ МЗ № 32н от 31 января 2017 г.);
- 2) копия **ДОВЕРЕННОСТИ** заявителя на подачу заявления о государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта;
- 3) **СПЕЦИФИКАЦИЯ** на биомедицинский клеточный продукт;
- 4) проект **НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ** на биомедицинский клеточный продукт;
- 5) проекты **МАКЕТОВ** первичной упаковки и вторичной упаковки биомедицинского клеточного продукта;
- 6) **ОТЧЕТ** о проведенном доклиническом исследовании биомедицинского клеточного продукта;
- 7) проект **ПРОТОКОЛА** клинического исследования биомедицинского клеточного продукта;
- 8) проект **РЕГЛАМЕНТА** производства биомедицинского клеточного продукта;
- 9) копия **ЛИЦЕНЗИИ** на осуществление деятельности по производству биомедицинского клеточного продукта;
- 10) информационный **ЛИСТОК** пациента;
- 11) **ИНФОРМАЦИЯ** о страховых выплатах пациентам, привлеченным к проведению клинического исследования биомедицинского клеточного продукта;
- 13) проект **ИНСТРУКЦИИ** по применению биомедицинского клеточного продукта



Производство БМКП – лицензируемый вид деятельности

Лицензия на производство (предоставляется при подаче заявления о гос. регистрации (п. 9 ч.2, ст.9 ФЗ-180) и при подтверждении гос. регистрации (ст.22 ФЗ-180))

Лекарственные средства

ФЗ 61 «Об обращении лекарственных средств»

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 «О биомедицинских клеточных продуктах»

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Постановление Правительства № 114 от 31.01.2017 г.)

Порядок лицензирования деятельности по производству БМКП (ГД, «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросу обращения БМКП»)

Правила надлежащей производственной практики для биомедицинских клеточных продуктов (01.2018г.)



Доклинические исследования БМКП

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

**Проект
приказа
Минздрава
РФ**

Руководство по доклиническим исследованиям ЛС



ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»

Консультирование с экспертным учреждением в соответствии со ст. 11 ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах"

**Проект
приказа
Минздрава РФ
(в разработке)**



Правила проведения доклинических исследований (проект)



«...При государственной регистрации БМКП разработанных за пределами РФ в отношении которых доклинические исследования проведены в неполном объеме, требуемом данными Правилами, но имеются отчеты о клинических исследованиях, проведенных в соответствии с нормативными требованиями стран проведения и Федерального закона «О биомедицинских клеточных продуктах», эти результаты проведенных клинических исследований могут быть приняты во внимание при проведении государственной регистрации для замены недостающих данных доклинических исследований...»

НЕ УЧИТЫВАЕТСЯ подобная возможность для БМКП, произведенных на территории РФ по трансферной технологии, при которой заявитель может предоставить доказательства идентичности производимого на территории РФ БМКП тому БМКП, для которого имеются отчеты о клинических исследованиях и которые предоставляются заявителем при государственной регистрации для замены недостающих данных доклинических исследований

НЕ УЧИТЫВАЕТСЯ подобная возможность для препаратов, которые ранее применялись в клинической практике на территории РФ в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи по применению клеточных технологий (например, фибробласты для восстановления кожных покровов при термических ожогах в ожоговых центрах; противоопухолевые аутологичные дендритно-клеточные вакцины).



Правила проведения доклинических исследований (проект)



«... При поэтапном предоставлении результатов доклинических исследований в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, Обзор доклинических исследований соответственно дополняется; издается и предоставляется его очередная версия...»

Отчет о доклинических исследованиях должен быть предоставлен при подаче заявления о государственной регистрации БМКП (п. 6, ч. 2, ст.9 ФЗ-180) или при получении разрешения на проведение многоцентровых международных клинических исследований (ст. 30 ФЗ-180)

ФЗ-180 НЕ ПРЕДПОЛАГАЕТ поэтапное предоставление данных ДКИ

! В соответствии с ФЗ-180 возможно внесение изменений в регистрационное досье



Спецификация готового БМКП

Составляется разработчиком или производителем на каждый разработанный биомедицинский клеточный продукт, прошедший ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 19 января 2017 г. N 14н

"Об утверждении формы спецификации на биомедицинский клеточный продукт"

- наименование
- назначение
- тип
- показания к применению
- способ и кратность применения
- биологические характеристики
- вид донорства
- сведения о производителе

- качественный и количественный состав
- стерильность
- наличие инфекционных агентов
- содержание эндотоксинов

- сведения о доклинических исследованиях

- срок годности
- требования к упаковке
- условия транспортирования и хранения
- особые указания и меры предосторожности



Спецификация готового БМКП

Сведения о качестве готового продукта, которое должно быть подтверждено в ходе проведения экспертизы качества при государственной регистрации



Ограниченная жизнеспособность и стабильность исходного клеточного материала

Соблюдение условий транспортировки и хранения образцов БМКП, клеточных линий; валидация процессов производства

Небольшой объем материала для тестирования

ФЗ-180 при проведении экспертизы качества **НЕ ПРЕДУСМАТРИВАЕТ** принцип минимально допустимого объема исследований для персонализированных БМКП, полученных в ограниченном количестве, с целью сохранения доз препарата для пациента

Наличие нескольких активных ингредиентов (для комбинированных БМКП) или сочетание с матрицами, устройствами и т.д. может привести к сложности характеристики готовой формы БМКП

Сведения о некоторых показателях качества с последней критической точки производства

Сложность стандартизации клеточного компонента БМКП и отсутствие соответствующих референсных препаратов

спецификация должна содержать диапазон приемлемых значений показателей для каждой из составляющих БМКП



Спецификация готового БМКП

Характеризация БМКП должна охватывать все компоненты, присутствующие в готовом препарате:

- **11.5.** Сведения о ЛС (№ РУ, производитель, № НД, количественное содержание и т.д.);
- **11.6.** Сведения о медицинских изделиях (№ РУ, производитель, № НД, количественное содержание и т.д.);
- **11.7.** Сведения о вспомогательных веществах (№ РУ или ТУ, производитель, № НД, количественное содержание и т.д.);
- Характеризация БМКП может вызвать затруднения в случае с препаратами, содержащими клетки в сочетании с матрицами, каркасами и инновационными устройствами. Данные о характеристиках БМКП могут включать информацию о его качестве, полученную на критических (контрольных) точках процесса производства.
- В случае изменений характеристик клеточного или неклеточного компонентов в результате их объединения, спецификация должна содержать сведения об этом.



Спецификация готового БМКП

11.2. Идентичность (подлинность клеточной линии)

Морфологические характеристики

Форма, размер клеток и др.

Экспрессия специфических маркеров

Поверхностные маркеры: CD+, CD-

Экспрессия специфических генов

При генетической модификации или дифференцировке

Экспрессия специфических белков

Собственные специфические белки или целевые белки, экспрессия которых обусловлена модификацией

Маркеры стабильности клеточной линии

- Формула кариотипа, наличие структурных и численных хромосомных аномалий;
- «ДНК-отпечаток» КЛ (STR (SNP)-профиль КЛ).



Подлинность клеточной линии: мировые подходы

USP 40-NF 35 <1046> «Продукты на основе клеток и тканей»: «...одним из трендов определения подлинности клеточных линий, получивших распространение в последнее время, является использование технологии ДНК-фингерпринтинга, например, анализ коротких tandemных повторов», результаты которого должны содержаться в спецификации на готовый продукт на основе клеток и тканей человека

SME Workshop on CMC of Biological Medicinal Products EMA London 14.-16.04.2015: «На сегодняшний день использование проточной цитометрии считается недостаточным для доказательства подлинности препарата для клеточной терапии». Например, могут быть использованы методы построения генного профиля, анализ экспрессии микроРНК, которые контролируют экспрессию целых классов генов, анализ эпигенетического профиля, изучающего степень метилирования генных промоторов, методы ДНК-фингерпринтинга

ATCC SDO ASN-0002 workgroup (2010), American National Standardization Institute (2012): эталон анализа подлинности (аутентификации) КЛ – анализ длины минисателлитных коротких tandemных повторов наряду с исследованием кариотипа. **Ведущие мировые коллекции в спецификациях на КЛ человека указывают характеристику кариотипа и STR-профиль**

Согласно рекомендациям ВОЗ (WHO/BS/10.2132) и ICH Q5D10, при характеристике клеточных банков клеток необходимо подтверждать подлинность и генетическую стабильность КЛ (диплоидных, в том числе стволовых клеток) следующими методами: методы анализа профиля ДНК (STR, SNP и др.); методы основанные на HLA-типировании; изоферментный анализ; цитогенетические методы.



Спецификация готового БМКП

Показатели качества БМКП

12. Стерильность

БМКП должен быть стерилен

13. Наличие инфекционных агентов в БМКП:

ВИЧ-1, ВИЧ-2, вирус гепатита В, вирус гепатита С, бледная трепонема

Иные инфекционные агенты (определяются с учетом анамнеза пациентов (донора) и вида биологического материала)

Для аутологичных БМКП указывается допустимое содержание инфекционных агентов в БМКП (при наличии)

14. Содержание эндотоксинов



Фармакопея США: оценка вирусной безопасности препаратов на основе клеток и тканей человека

В разделе «Испытание на вирусную контаминацию человеческих и животных КЛ» Фармакопеи США обращается внимание производителей медицинских препаратов на основе КЛ на то, что производители должны скорректировать представленные в фармакопее рекомендации по определению вирусной контаминации к своему продукту и производственному процессу.

Подход, используемый производителями в их общей стратегии обеспечения вирусной безопасности, необходимо объяснить и обосновать.

Также полезно для облегчения экспертизы регуляторными органами, в дополнение к подробным данным предоставить общее краткое изложение оценки вирусной безопасности.



Оценка вирусной безопасности препаратов на основе клеток и тканей человека

Для выявления вирусной контаминации в Национальной коллекции Германии (DSMZ) проводится скрининг КЛ человека на наличие активных или латентных форм следующих вирусов: ретровирусы млекопитающих, ВИЧ-1,2, гепатиты В и С, Т-клеточный лимфотропный вирус I и II типов, вирус Эпштейн-Барр, герпесвирус человека 8 типа, лабораторный ретровирус беличьей обезьяны – SMRV

Prochymal («Osiris»), разрешенный к медицинскому применению в Канаде и Новой Зеландии в 2012 г. для лечения реакции «трансплантат против хозяина» у детей, резистентных к стероидной терапии после трансплантации костного мозга: доноры и клеточные линии во время производства МСК с помощью ПЦР-анализа тестируются на следующие агенты: ВИЧ-1, ВИЧ-2, вирусы гепатитов В и С, вирус Т-клеточной лейкемии (HTLV), вирус лихорадки Западного Нила, цитомегаловирус и вирус Эпштейн-Барр. Кроме того, клеточные линии тестируются на герпесвирусы (HHV-6А, HHV-6В, HHV-8), парвовирус В-19 и HPV 18.



Экспертиза качества БМКП

Приказ МЗ РФ «Об утверждении правил проведения биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов и форм заключений комиссии экспертов экспертного учреждения» (проект)

Для БМКП со сроком хранения/применения менее 15 суток (п.4 ст.15 ФЗ 180)

Приказ МЗ РФ «Об утверждении порядка проведения экспертизы качества биомедицинского клеточного продукта в месте производства биомедицинского клеточного продукта с использованием оборудования производителя» (проект)

Срок
действия РУ
– 5 лет

Статья 15 ФЗ 180

При **ПРОВЕДЕНИИ**
государственной регистрации БМКП

Статья 22 ФЗ 180

При **ПОДТВЕРЖДЕНИИ** государственной регистрации БМКП, 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.



Экспертиза качества БМКП

Статья 15 ФЗ 180

Приказ МЗ РФ «Об утверждении порядка предоставления образцов биомедицинского клеточного продукта, клеточной линии (клеточных линий), медицинских изделий, лекарственных препаратов, веществ, входящих в состав биомедицинского клеточного продукта, применяемых при проведении экспертизы качества биомедицинского клеточного продукта для проведения экспертизы качества биомедицинского клеточного продукта» (проект)

В течение **60** рабочих дней со дня получения заявителем от экспертного учреждения уведомления о получении задания на проведение биомедицинской экспертизы, заявитель представляет в экспертное учреждение для проведения экспертизы качества БМКП в количестве, необходимом для воспроизведения методов контроля качества БМКП **образцы:**

Биомедицинских клеточных продуктов

Клеточной(ых) линии(й)

Медицинских изделий, входящих в состав БМКП

Лекарственных препаратов, входящих в состав БМКП

Веществ, применяемых при проведении экспертизы качества БМКП путем сравнения с ними исследуемого БМКП



Разрешение на проведение клинического исследования БМКП (ч.1 ст.17 ФЗ-180, пр. МЗ № 32н от 31.01.2017)

Заявитель

- заключение комиссии экспертов экспертного учреждения о подтверждении качества БМКП и возможности проведения его клинического исследования;
- заключение совета по этике о возможности проведения клинического исследования БМКП;

- 1) **ЗАЯВЛЕНИЕ** о выдаче разрешения на проведение КИ БМКП;
- 2) **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** (сводное изложение результатов ДКИ и КИ БМКП);
- 3) **СВЕДЕНИЯ ОБ ОПЫТЕ** работы исследователей;
- 4) **КОПИЮ ДОГОВОРА** обязательного страхования жизни, здоровья пациента, участвующего в КИ БМКП;
- 5) **СВЕДЕНИЯ О МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ**, в которых предполагается проведение КИ БМКП;
- 6) **СВЕДЕНИЯ О ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ СРОКАХ** проведения КИ БМКП;
- 7) **РЕКВИЗИТЫ ДОКУМЕНТА** об уплате госпошлины за выдачу разрешения на проведение КИ БМКП.

Министерство здравоохранения



Разрешение на проведение международного многоцентрового клинического исследования (ст.30 ФЗ-180, пр. МЗ № 32н от 31.01.2017)

по результатам экспертизы качества, экспертизы документов для получения разрешения на проведение ММКИ БМКП и этической экспертизы

- 1) **ЗАЯВЛЕНИЕ** о выдаче разрешения на проведение ММКИ БМКП;
- 2) **РЕКВИЗИТЫ ДОКУМЕНТА**, подтверждающего уплату государственной пошлины за выдачу разрешения;
- 3) **ОТЧЕТ О ДКИ** БМКП и отчет о проведенных ранее **КИ** БМКП (при наличии);
- 4) **ПРОЕКТ ПРОТОКОЛА** ММКИ БМКП;
- 5) **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ**;
- 6) информационный **ЛИСТОК** пациента;
- 7) **СВЕДЕНИЯ ОБ ОПЫТЕ** работы исследователей;
- 8) **СВЕДЕНИЯ** о медицинских организациях, в которых предполагается проведение КИ;
- 9) предполагаемые **СРОКИ** проведения КИ БМКП;
- 10) **КОПИЯ ДОГОВОРА** обязательного страхования, с указанием предельной численности пациентов, участвующих в КИ БМКП;
- 11) **ИНФОРМАЦИЯ О СОСТАВЕ** биомедицинского клеточного продукта;
- 12) **ДОКУМЕНТ**, составленный производителем БМКП и содержащий сведения о качественном составе, количественном составе и иные характеристики БМКП, произведенного для проведения КИ.



Экспертиза эффективности и экспертиза польза-риск (ч.2 ст.18 ФЗ-180, пр. МЗ № 32н от 31.01.2017)

- 1) **ЗАЯВЛЕНИЕ** о возобновлении государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта;
- 2) **ПРОЕКТЫ МАКЕТОВ** первичной упаковки и вторичной упаковки биомедицинского клеточного продукта, при необходимости доработанные по результатам проведенного клинического исследования биомедицинского клеточного продукта;
- 3) **ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕННОМ КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ** биомедицинского клеточного продукта;
- 4) **ПРОЕКТ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ** биомедицинского клеточного продукта, при необходимости доработанный по результатам проведенного клинического исследования биомедицинского клеточного продукта.



Подтверждение государственной регистрации БМКП

(ст.22 ФЗ-180, пр. МЗ № 32н от 31.01.2017)

Не более 90 р.д. со дня подачи заявления о подтверждении государственной регистрации

- **заявление** о подтверждении государственной регистрации БМКП
- **документ, содержащий результаты мониторинга безопасности** БМКП, осуществляемого владельцем регистрационного удостоверения БМКП;
- **копия лицензии** на осуществление деятельности по производству БМКП.

Если вносятся изменения дополнительно прилагаются:

- нормативная документация на БМКП;
- проект инструкции по применению БМКП;
- проекты макетов первичной упаковки и вторичной упаковки.



Спасибо за внимание!