

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-139-150

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ: ОПЫТ РАССМОТРЕНИЯ ЗАРУБЕЖНЫМИ РЕГУЛЯТОРНЫМИ ОРГАНАМИ

Е.В. Мельникова, О.В. Меркулова, В.А. Меркулов

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В настоящее время проблема внедрения в медицинскую практику в Российской Федерации препаратов на основе жизнеспособных клеток человека – биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) – включает, в том числе, отсутствие опыта проведения клинических исследований (КИ) таких препаратов и их экспертной оценки в рамках национальной процедуры государственной регистрации. В мировой практике к началу 2020 г. известно более 30 препаратов клеточной терапии (препаратов на основе клеток и тканей человека), которые прошли процедуру рассмотрения результатов клинических исследований в рамках получения разрешения на продажу регуляторными органами США, Европейского союза, Японии, Южной Кореи. Большинство препаратов для клеточной терапии предназначены для лечения тяжелых орфанных заболеваний и жизнеугрожающих состояний, потребность в лечении которых в настоящее время не обеспечена традиционными лекарственными препаратами или методами. Целью данного исследования является анализ мирового опыта проведения клинических исследований препаратов клеточной терапии и рассмотрения регуляторными органами их результатов в рамках получения разрешения на продажу. Особое внимание было уделено КИ, на основе которых препарат получал разрешение на маркетинговую авторизацию (государственную регистрацию): типам и количеству КИ, количеству пациентов, участвующих в КИ, выводам, сделанным экспертами регуляторных органов по эффективности, безопасности и отношению ожидаемой пользы к возможному риску применения этих препаратов. Преимущественно препараты были разрешены к применению на основе неконтролируемых КИ II фаз, в качестве контрольных групп сравнения использовался исторический контроль, плацебо или введение в КИ группы без применения препарата; количество пациентов в большинстве КИ было ограниченным, особенно для препаратов, предназначенных для лечения редких генетических заболеваний, а также препаратов, разрешенных к применению в Японии.

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт, препараты на основе клеток и тканей человека, клеточная терапия, клинические исследования, выводы регуляторных органов.

CLINICAL TRIALS FOR CELLULAR THERAPY PRODUCTS: CONCLUSIONS REACHED BY FOREIGN REGULATORY BODIES

E.V. Melnikova, O.V. Merkulova, V.A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

Currently, the problem of adopting viable human cell-based drugs – biomedical cell products (BCPs) – in medical practice in the Russian Federation includes, among others, lack of experience in clinical trials for such drugs and insufficient expert assessment under the national state registration procedure. In global practice, by the beginning of 2020, there were over 30 cellular therapy products (human cellular- and tissue-based products) known to have undergone clinical trials for sales licenses from regulatory bodies in the United States, European Union, Japan, and South Korea. Most cellular therapy products are intended for treatment of severe orphan diseases and life-threatening conditions that currently cannot be treated by traditional drugs or methods. The aim of this study is to analyze the global experience in clinical trials for cellular therapy products and also to examine conclusions reached by regulatory authorities with regards to issuance of sales licenses for the products. Particular attention

Для корреспонденции: Мельникова Екатерина Валерьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 6, корп. 1. Тел. (916) 288-03-02. E-mail: MelnikovaEV@expmed.ru

Corresponding author: Ekaterina Melnikova. Address: 6/2, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (916) 288-03-02. E-mail: MelnikovaEV@expmed.ru

was paid to clinical trials that subsequently led to granting of sales license (state registration). In reviewing such trials, we also focused on the types and number of clinical trials, the number of patients involved in the clinical trials, conclusions made by expert regulatory agencies on the efficacy, safety and risk/benefit ratio. Most of the products were approved for use based on uncontrolled phase II clinical trials. In the clinical trial, apart from the historical group and the placebo-controlled group, there was also a control group that received nothing. The number of patients in most clinical trials was limited, especially for drugs intended for treatment of rare genetic diseases, as well as drugs approved for use in Japan.

Keywords: biomedical cell product, human cellular- and tissue-based products, cell therapy, clinical trials, regulatory findings.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ от 23.06.2016 г. «О биомедицинских клеточных продуктах (БМКП)» регистрационное досье на БМКП при проведении биомедицинской экспертизы в рамках государственной регистрации должно содержать отчет о результатах клинических исследований (КИ), часть из которых проведена на территории Российской Федерации в медицинских учреждениях, аккредитованных на проведение КИ БМКП. Перечень медицинских организаций, имеющих аккредитацию на проведение КИ БМКП, уже включает более 30 учреждений [1]. Отсутствуют на сегодняшний день и КИ БМКП, на которые были бы получены разрешения на их проведение, выданные Министерством здравоохранения в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики по работе с БМКП, утвержденными Приказом Минздрава России № 669н от 22.09.2017 г.

В мировой практике наравне с опытом проведения КИ препаратов на основе клеток и тканей человека (аналогов БМКП), представлен и опыт рассмотрения их результатов регуляторными органами. Всего насчитывается более 30 таких препаратов, разрешенных для применения в медицинской практике разных стран мира, которые условно можно разделить на следующие группы:

- 1) для лечения онкологических заболеваний (*Immuncell-LC*, *CreaVax-RCC* – Южная Корея; *KYMRIAH*, *Yescarta* – Европейский союз (ЕС), США);
- 2) для лечения генетических заболеваний (*Strimvelis*, *Zynteglo* – ЕС);
- 3) для лечения реакции «трансплантат против хозяина» (*Prochymal*, Канада; *Zalmoxis*, ЕС; *Temcell*, Япония);
- 4) для регенеративной медицины: лечение повреждений хряща коленного сустава (*MACI*, США; *Spherox*, ЕС; *JACC*, Япония; *Chondron*, *Cartistem* – Южная Корея; *Cartogen*, Австралия, Сингапур); ожогов, ран, рубцов, диабетических язв и др. (*JACE*, Япония; *Holoderm*, *KeraHeal*, *Cure-skin*, *Kaloderm*, *KeraHeal-Allo* – Южная Корея;

Gintuit, США; *Holoclar*, ЕС); заболеваний сердца (*HeartSheet*, Япония; *Hearticellfram-AMI*, Южная Корея); свищей при болезни Крона (*Cupistem*, Южная Корея; *Alofisel*, ЕС); для устранения носогубных складок в косметологии (*Laviv*, США); для реконструкции костей (*RMS ossron*, Южная Корея).

Целью данного исследования является анализ мирового опыта проведения КИ препаратов клеточной терапии и рассмотрения регуляторными органами их результатов в рамках получения разрешения на продажу.

Для анализа мирового опыта проведения КИ препаратов на основе клеток и тканей человека (аналогов БМКП), преимущественно был использован Реестр КИ (ClinicalTrials.gov), в котором поиск КИ осуществлялся по коммерческим названиям препаратов и их международным непатентованным названиям, а также нормативная документация на разрешенные к медицинскому применению препараты, находящаяся на официальных сайтах регуляторных органов стран США, ЕС, Японии. Необходимо обратить внимание, что сведения в открытых источниках представлены не для всех препаратов, в частности, ограничены данные по препаратам, зарегистрированным в Южной Корее, которая в настоящее время является лидером в области разрешенных к применению в медицине препаратов клеточной терапии. Особое внимание было уделено КИ, на основе которых препарат получал разрешение на маркетинговую авторизацию (государственную регистрацию), а также типам и количеству КИ, количеству пациентов, участвующих в КИ, выводам, сделанным экспертами регуляторных органов по эффективности, безопасности и отношению ожидаемой пользы к возможному риску применения этих препаратов. Анализ КИ проведен для 14 препаратов – аналогов БМКП.

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ ХИМЕРНЫХ АНТИГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ (США И ЕС)

Одними из последних препаратов клеточной терапии, получивших разрешение на продажу в США

(2017 г.) и странах ЕС (2018 г.), являются препараты для адоптивной иммунотерапии онкологических заболеваний *KYMRIA*H (Novartis) и *Yescarta* (Kite Pharma, Gilead) на основе химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor, CAR). В США обоим препаратам был присвоен статус для лечения орфанных заболеваний и статус препарата прорывной терапии (Breakthrough Therapy designation) на основании выводов FDA о потенциальном существенном преимуществе CAR-терапии над имеющимися методами лечения [2, 3]. В Европейском союзе препараты *KYMRIA*H и *Yescarta* были первыми одобренными препаратами по механизму приоритетной медицины (PRIME), подразумевающему ускоренную процедуру оценки представленных материалов в заявках на КИ и маркетинговой авторизации [4, 5].

По состоянию на второе полугодие 2019 г. в международном Реестре КИ ClinicalTrials.gov большинство КИ препаратов *KYMRIA*H (Novartis) и *Yescarta* (Kite Pharma, Gilead) имеют статус «активно» или «набор пациентов» (табл. 1).

Препарат *KYMRIA*H получил разрешение регуляторных органов США на продажу по показаниям рецидивирующий/рефрактерный (p/p) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) на основе двух КИ: «ELIANA» (p/p ОЛЛ) и «JULIET» (ДВККЛ) (табл. 1), целью которых было оценить эффективность терапии *KYMRIA*H по достижению общего показателя ремиссии в течение 3 месяцев после применения, включая полную и частичную ремиссию, а также продолжительность ответа [2, 6]. Разрешение на продажу препарата *Yescarta* в США и ЕС было получено на основе одного КИ «ZUMA-1» (табл. 1).

При рассмотрении к регистрации препарата *KYMRIA*H на территории ЕС регуляторным органом рассматривались данные результатов сравнения КИ «ELIANA» и «JULIET» в результате применения препарата, произведенного на территории ЕС, с препаратом, произведенным в США [4].

Кроме того, данные по эффективности КИ «JULIET» и «ZUMA-1» по показанию ДВККЛ сравнивали с результатами КИ препаратов поддерживающей терапии (КИ SCHOLAR-1, PIX301 и CORAL) [4, 7–10].

В целом оценивая КИ препаратов на основе химерных антигенных рецепторов, необходимо отметить следующие аспекты:

- препараты *KYMRIA*H и *Yescarta* получили разрешение на продажу на основе неконтролируемых КИ фаз II без предоставления долгосрочных наблюдений с последующим ежегодным обновлением (отсечением) данных;

- КИ по оценке разных доз препарата отсутствовали, дозы (*KYMRIA*H: $0,2-5 \times 10^6$ CAR-T позитивных Т-клеток/кг массы тела при весе менее 50 кг, $0,1-2,5 \times 10^8$ CAR-T позитивных Т-клеток/кг массы тела при весе более 50 кг; *Yescarta*: от 2×10^6 до 2×10^8 CAR-T позитивных Т-клеток/кг массы тела) были выбраны на основе доклинических исследований и литературных данных;
- основными факторами риска применения препаратов являются синдром высвобождения цитокинов (Cytokine release syndrome, CRS) и нейротоксичность, кроме того, наблюдается высокая частота неблагоприятных событий 3-го класса и выше;
- проводилось поэтапное включение пациентов, в КИ препарата *Yescarta* пациенты делились на когорты в зависимости от вида неходжкинской лимфомы;
- не все пациенты, зачисленные в КИ, получали терапию, основными причинами данного факта являлись: производственный сбой, смерть пациентов, решения врача и другие.

В работе F.L. Locke et al. [9] представлен сравнительный анализ некоторых аспектов КИ препаратов на основе химерных антигенных рецепторов, включая *lisocabtagene maraleucel*, не имеющего пока разрешения на продажу (табл. 2).

В соответствии с выводами регуляторных органов США и ЕС эффективность препаратов *KYMRIA*H (p/p ОЛЛ) и *Yescarta* (ДВККЛ) доказана по сравнению с существующими методами лечения; серьезные нежелательные явления (СНЯ), в частности CRS и нейротоксичность признаны управляемыми, а стратегия оценки и определения рисков обеспечивает превышение пользы над рисками, связанными с этими СНЯ [2–6]; необходимым условием вывода препаратов на рынок являлось проведение долгосрочных КИ. Например, требования к пострегистрационным исследованиям препарата *Yescarta* содержат следующие аспекты: должно быть проведено многоцентровое проспективное КИ безопасности, включающее 1500 субъектов, с интервалом наблюдения 3 месяца после введения препарата в течение 5 лет, общая продолжительность наблюдения – 15 лет [6].

В отношении применения препарата *KYMRIA*H по показанию ДВККЛ, несмотря на «скромную» эффективность по сравнению с консервативным лечением, была признана клинически значимой продолжительность ответа. Однако в июне 2018 г. было опубликовано мнение 12 экспертов Европейского медицинского агентства (ЕМА) из разных стран (Норвегия, Швеция, Нидерланды, Италия, Греция, Румыния, Испания), не согласных с разрешением на маркетинг препарата по показанию ДВККЛ: «Из-за

высокой степени неопределенности в полученных результатах эффективности по показанию ДВККЛ потенциальная выгода не может быть определена для

этой популяции. Таким образом, отношение польза/риск не может быть установлено как положительное. В силу вышеизложенных соображений и того факта,

Таблица 1

**Клинические исследования препаратов *KYMRIA* и *Yescarta*,
ClinicalTrials.gov Search Results 09/15/2019**

**Clinical trials of *KYMRIA* and *Yescarta*,
ClinicalTrials.gov Search Results 09/15/2019**

№ п/п	Идентификатор(ы) КИ, особенности	Показание	Статус	Дата начала – завершения КИ	Количество пациентов (возраст, лет)	Количество стран / медицинских центров
<i>KYMRIA (tisagenlecleucel)</i>						
1	NCT02445222, долгосрочное КИ	р/р ОЛЛ, ДВККЛ	набор пациентов	11.2015 – 05.2035	620 (3 и старше)	11/45
2	NCT02435849, B2202 (ELIANA); фаза II, неконтролируемое	р/р ОЛЛ	активно	04.2015 – 11.2022	81 (3–30)	11/ 25
3	NCT02445248, CCTL019C2201 (JULIET); фаза II, неконтролируемое	ДВККЛ	активно	07.2015 – 02.2023	116 (18 и старше)	10/28
4	NCT02228096, CCTL019-B2205J; фаза II, неконтролируемое	р/р ОЛЛ	активно	08.2014 – 12.2022	64 (3–21)	1 (США)/12
5	NCT02030834; фаза IIA, с параллельным контролем	НХЛ	активно	02.2014 – 01.2020	63 (18 и старше)	1 (США)/1
<i>Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel, KTE-C19)</i>						
1	NCT02625480 (ZUMA-4); фаза I/II	р/р ОЛЛ	набор	02.2016 – (07.2021) 01.2036	100 (2–21)	4/ 21
2	NCT02926833 (ZUMA-6); фаза I/II (комбинация лечения с Atezolizumab)	ДВККЛ	активно	09.2016 – (02.2019) 08.2033	37 (18 и старше)	1 (США)/4
3	NCT02348216, KTE-C19-101 (ZUMA-1); фаза I/II	р/р НХЛ*	набор	01.2015 – (05.2020) 10.2034	250 (18 и старше)	6/36
4	NCT03391466, KTE-C19-107 (ZUMA-7); фаза III (сравнение со стандартной терапией)	р/р ДВККЛ	набор	12.2017 – (01.2022) 01.2035	350 (18 и старше)	9/49
5	NCT03704298, KTE-C19-111 (ZUMA-11); фаза I/II (комбинация лечения с Utomilumab)	р/р ДВККЛ	набор	11.2018 – (01.2021) 06.2035	48 (18 и старше)	1 (США)/3
6	NCT03761056, KTE-C19-112 (ZUMA-12); фаза II (терапия первой линии)	ДВККЛ	набор	12.2018 – (07.2020) 12.2034	40 (18 и старше)	1 (США)/1
7	NCT03105336, KTE-C19-105 (ZUMA-5); фаза II (лечение, ожидаемый ответ 70%)	р/р НХЛ	набор	06.2017 – (03.2020) 03.2034	80 (18 и старше)	2/19
8	NCT02601313, KTE-C19-102 (ZUMA-2); фаза II	ЛКМ	набор	11.2015 – (06.2019) 03.2034	130 (18 и старше)	3/32
9	NCT02614066, KTE-C19-103 (ZUMA-3); фаза I/II	р/р ОЛЛ	набор	03.2016 – (01.2020) 03.2034	100 (18 и старше)	5/32

Примечание. р/р – рефрактерная/рецидивирующая форма; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛКМ – лимфома из клеток мантии; * Неходжкинские типы В-клеточных лимфом (НХЛ): Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL), Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma (TFL), Primary Mediastinal B-cell Lymphoma (PMBCL), High Grade B-cell Lymphoma (HGBCL).

Note. p/p – refractory/recurrent form; ОЛЛ – acute lymphoblastic leukemia; ДВККЛ – diffuse large B-cell lymphoma; ЛКМ – mantle cell lymphoma; * Non-Hodgkin types of B-cell lymphomas (NHL – non-Hodgkin lymphoma): Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL), Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma (TFL), Primary Mediastinal B-cell Lymphoma (PMBCL), High Grade B-cell Lymphoma (HGBCL).

Таблица 2

Сравнительная характеристика некоторых аспектов клинических исследований препаратов на основе химерных антигенных рецепторов

Comparative characteristics of some aspects of clinical trials of drugs based on chimeric antigen receptors

Клиническое исследование	JULIET	TRANSCEND	ZUMA-1
Препарат	<i>KYMRIAH</i>	<i>lisocabtagene maraleucel</i>	<i>Yescarta</i>
Количество пациентов, зачисленных в КИ	165	134	119
Количество пациентов, получивших терапию	111 (67%)	114 (85%)	108 (91%)
Проведение химиотерапии перед применением	Да	Да	Нет
Синдром высвобождения цитокинов 3/4	22% из 111 пациентов	1%	11% (12 из 108)
Неврологические события	12%	11 (15%) из 73 пациентов	32% (35)

что оба показания были представлены по одной и той же заявке, указанные ниже делегаты не согласны с предоставлением разрешения на продажу, включая оба показания к применению (ОЛЛ и ДВККЛ) на том основании, что потенциальная выгода считается недостаточно продемонстрированной по показанию ДВККЛ» [4].

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА, РАЗРЕШЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ НА ТЕРРИТОРИИ ЕС

В ЕС на сегодняшний день два препарата (*Holoclax* и *Zalmoxis*) имеют условную регистрацию на основе ограниченных данных с требованиями ежегодного обновления отчетов по эффективности и безопасности [11–13].

Препарат *Holoclax* (*Holostem Therapie Avanzate S.R.L.*) на основе лимбальных стволовых клеток предназначен для лечения ожогов глаз, в том числе химических, получил условную регистрацию от ЕМА при заключении о балансе пользы и риска на основе результатов двух ретроспективных неконтролируемых исследований (с использованием ретроспективных медицинских записей КИ HLSTM01 и HLSTM02), которые проводились на 200 пациентах с 1998 г. Кроме того, компания-разработчик должна предоставить дополнительные данные из проспективного исследования HLSTM03 к декабрю 2020 г. [11, 14–16].

Анализ эффективности препарата *Holoclax* в КИ HLSTM01 оценивали на 104 пациентах в возрасте от 13 до 79 лет, получавших лечение при наличии дефицита лимбальных СК средней и тяжелой степени через 12 месяцев после применения препарата. На момент введения препарата средняя продолжительность состояния с момента травмы составляла 18 лет (медиана 10 лет). В общей сложности сообщается о 75 случаях (72,1%) эффективного применения препарата. Эти результаты были подтверждены в ходе анализа независимым экспертом по фотографиям глаз пациентов, сделанным до и после имп-

лантации *Holoclax* на основе оценки поверхностной неоваскуляризации [12].

Наиболее серьезными побочными реакциями препарата *Holoclax* являются перфорация роговицы и язвенный кератит, которые могут возникнуть в течение 3 месяцев после имплантации препарата. Поскольку побочные эффекты лечения *Holoclax*, как правило, поддаются контролю, эксперты ЕМА пришли к выводу, что польза от применения препарата превышает риски, и рекомендовали одобрить его для использования на территории ЕС. *Holoclax* был разрешен по так называемой схеме «условного одобрения» [11,12].

Препарат *Zalmoxis* (*MolMed SpA*) на основе генетически модифицированных клеток (аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные репликационно-дефектным γ -ретровирусным вектором, кодирующим усеченный рецептор фактора роста нервов Δ LNFR и тимидинкиназу вируса простого герпеса HSV-TK Mut2) для восстановления иммунитета после трансплантации костного мозга у больных с онкологическими заболеваниями был отнесен к необеспеченной медицинской потребности и зарегистрирован на основе двух КИ (NCT00423124, NCT00914628), при сравнении с ретроспективным (историческим) контролем. Контрольная группа (ретроспективная группа сравнения) включала пациентов, которым была проведена гаплоидентичная трансплантация и выполнялась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в соответствии с двумя наиболее часто используемыми методами: деплеция Т-клеток в трансплантате для пересадки и применение циклофосфида и иммуносупрессантов после пересадки. В общем эффект лечения препаратом 37 пациентов (23 из КИ NCT00423124 и 14 из КИ NCT00914628) был сопоставим с данными 140 пациентов ретроспективных групп, получавших лечение в период с 2005-го по 2013 г. Отличия наблюдались в смертности от рецидивов в течение 1 года: 22% – для препарата и 43% – в контрольной группе [13].

Выводы экспертов ЕМА в отношении «пользы–риска» применения *Zalmoxis*, учитывая ограничен-

ные варианты лечения и плохой прогноз для пациентов с онкологическими заболеваниями и перенесших трансплантацию гематопозитических стволовых клеток, включали следующие аспекты.

1. Ежегодно должны представляться обновленные данные в отношении статуса набора пациентов и увеличения медицинских центров. Важно доказать, что размер выборки представляется достаточным для статистически значимых отличий от ретроспективной группы сравнения и контрольной группы в общей выживаемости [13, 17].
2. Эффективность препарата *Zalmoxis* доказана с точки зрения увеличения однолетней общей выживаемости и снижения смертности от рецидивов по сравнению с контрольной группой.
3. Профиль безопасности *Zalmoxis* считается приемлемым. Основным риском применения является заболевание РТПХ, которое можно успешно лечить ганцикловиром, воздействующим на генетически-модифицированные Т-клетки препарата [13, 17].

Препарат *Alofisel (Darvadstrocel)* для лечения сложных параректальных свищей у пациентов с болезнью Крона (стволовые клетки из жировой ткани) был одобрен ЕМА на основе плацебо-контролируемого КИ «ADMIRE-CD» (NCT01541579) фазы III: были рандомизированы в общей сложности 212 пациентов, 205 пациентов получили местные инъекции в очаг поражения препаратом или плацебо. Пациенты не реагировали на стандартные методы лечения: антибиотики, иммунодепрессанты или терапию ингибиторами фактора некроза опухолей (анти-TNF). Сопутствующее лечение в ходе КИ получали 18% пациентов – иммуносупрессанты, 33% пациентов – анти-TNF препараты, или 28% пациентов – оба лечения [18].

Препарат получил разрешение на продажу при наличии ограниченных данных по безопасности и небольшого эффекта по сравнению с контролем (ремиссия заболевания через 24 недели в экспериментальной группе чаще на 15%, чем в группе плацебо, через 52 недели – на 17%), учитывая, что польза от его применения (главным образом по эффективности) для лечения сложных анальных свищей, которые не реагировали на стандартные методы лечения, превышает риски. Данные о безопасности *Alofisel* ограничены, но они дают достаточно информации о характере побочных эффектов. Учитывая «скромную» эффективность по сравнению со стандартными методами лечения и наличие только одного масштабного КИ (NCT01541579), данные о «пользе/риске» применения препарата будут получены в продолжающемся многоцентровом плацебо-контролируемом КИ III фазы Sx601-303 (NCT03279081) [19, 20].

Препарат *Spherox (Co.don AG)* на основе хондроцитов для лечения остеохондральных поражений коленного сустава был разрешен к применению на основе проспективного, неконтролируемого, КИ фазы II (с 4-летним наблюдением) на 75 пациентах с очаговыми дефектами коленного хряща III/IV степени размером 4–10 см², с использованием трех доз препарата. Во всех 3 группах дозы наблюдали значительное улучшение ($\alpha < 0,05$) по шкале KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) после 12, 24, 36 и 48 месяцев по сравнению с состоянием до применения препарата [21].

Кроме того, продолжается многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое КИ III фазы, цель которого сравнить эффективность и безопасность лечения препаратом *Spherox* хрящевых дефектов (от 1 до менее 4 см²) в мышелке бедра коленного сустава и лечение микрофрактурированием (microfracture treatment) в течение 5 лет. Лечение микропереломами не рекомендуется для восстановления больших дефектов (не более двух дефектов хряща размером 1–1,5 см²). Основные данные эффективности этого КИ основаны на промежуточном анализе через 12 и 24 месяца после лечения. Конечный отчет по данному КИ должен быть представлен к 1 марта 2021 г. [22].

Регуляторный орган ЕМА признал профиль безопасности *Spherox* приемлемым, а большинство ожидаемых побочных эффектов связанными с операцией (способом применения препарата); должны быть продолжены КИ о долгосрочных эффектах в течение 5 лет [22, 23].

Отдельно следует остановиться на КИ, признанных регуляторным органом ЕМА при государственной регистрации препарата для лечения генетического заболевания – тяжелого комбинированного иммунодефицита, связанного с дефектом гена аденозиндеамины (АДА) – *Strimvelis (GSK)* на основе генетически модифицированных клеток, который отнесен по заболеванию к необеспеченным медицинским потребностям. Все КИ *Strimvelis* были не рандомизированными, одноступенчатыми, открытыми; проводилось внутриобъектное сравнение до и после лечения; конечная точка выживания сравнивалась с ретроспективным (историческим) контролем [24, 25]. С учетом редкости заболевания (менее 50 детей в год в США и ЕС суммарно) это было принято приемлемым экспертами регуляторного органа ЕС. Всего было проведено одно основное КИ (AD 1115611), несколько пилотных (AD 1117056, AD 1117054, AD 1117064) и одно КИ (AD 1115611, долгосрочное) продолжается (КИ были начаты с 2000 г.). Учитывая орфанность заболевания, в заявке на маркетинг заявитель представил данные по эффективности

Strimvelis для 12 пациентов из основного КИ и для 6 пациентов – из пилотных КИ [25, 26].

Основной конечной точкой эффективности в ключевом исследовании (AD1115611) была выживаемость: 100% выживаемость наблюдалась для всех испытуемых со средним временем наблюдения 6,9 года, что превышает самый последний опубликованный исторический сравнительный показатель 67% общей выживаемости, наблюдавшийся у 15 пациентов, получивших пересадку костного мозга после медианы наблюдения 6,5 года [24]. Выживаемость также превышает показатель 86 и 83% для реципиентов HLA-совместимой трансплантации ($n = 42$) и от родственного донора ($n = 12$) соответственно.

В соответствии с выводами экспертов ЕМА доказательств эффективности применения *Strimvelis* не вызывают сомнений, однако проблемой является применение препарата в центрах, отличных от того, где проходили КИ препарата, из-за короткого срока хранения продукта (6 ч).

Что касается безопасности, существует риск инсерционного мутагенеза вследствие использования ретровирусного вектора для получения препарата, но до настоящего времени ни одного случая лейкоза, миелодиспластического синдрома или злокачественного новообразования не выявлено. Возможное возникновение аутоиммунного заболевания является проблемой, решаемой с помощью дополнительной стандартной терапии. Соответственно, с клинической точки зрения баланс «пользы/риска» *Strimvelis* считается положительным. Однако условиями регистрации было проведение постмаркетинговых КИ по анализу на появление репликационно-компетентных ретровирусов, оценку генотоксичности и иммуногенности и создание регистра пациентов, получивших лечение препаратом *Strimvelis* [25–27].

Препарат *Zynteglo* (*bluebird bio*) на основе генетически модифицированных гематопоэтических стволовых клеток, трансдуцированных лентивирусным вектором, кодирующим ген β A-T87Q-глобина, получил условное разрешение на продажу ЕМА в соответствии с механизмом PRIME, поскольку он направлен на лечение серьезного, признанного орфанным заболеванием, для которого существует необеспеченная медицинская потребность. Заявленным показанием препарата *Zynteglo* является лечение пациентов старше 12 лет с трансфузионной β -талассемией (TDT), без генотипа β 0/ β 0, для которых необходима пересадка ГСК, но отсутствует родственник донор.

Условное разрешение на продажу препарат получил на основе клинической программы, включающей 5 КИ: два КИ фаз I/II (HGB-205 и HGB-204), три КИ фазы II (HGB-207, HGB-212 и долгосрочное КИ LTF-303). По состоянию на 13 декабря 2018 года, в общей сложности 32 пациента, исключая генотип β 0/

β 0, были пролечены, из которых 11 были подростки и 21 – взрослые. Возрастной диапазон составил от 12 до 35 лет. Продолжительность наблюдения за пациентами после введения препарата на конец 2018 г. составила около 60 месяцев. Продолжающееся долгосрочное КИ LTF-303 включает в себя всех пациентов из предыдущих КИ для наблюдения в течение 15 лет. ЕМА была признана польза от лечения препаратом в исследуемой популяции, несмотря на ограниченное количество пациентов, участвовавших в КИ, и отсутствие данных по долгосрочной безопасности. Профиль безопасности включает нежелательные явления (НЯ), связанные с мобилизацией, аферезом и кондиционированием. Учитывая использование для генетической модификации клеток лентивирусного вектора, существует теоретический риск инсерционного мутагенеза. Дополнительные данные по эффективности и безопасности препарата *Zynteglo* будут получены в ходе продолжающихся КИ HGB-207 и HGB-212, а также в ходе долгосрочного мониторинга за пациентами в КИ LTF-303 и согласно Реестру REG-501 [28].

ПРЕПАРАТ КЛЕТочНОЙ ТЕРАПИИ, РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ В США

В США разрешен к применению в косметологии препарат на основе фибробластов *Laviv* (*Fibrocell*) для устранения носогубных складок. Заявка на регистрацию препарата *Laviv* впервые подавалась в 2009 г. и содержала результаты двух КИ III фазы (NCT00655356, NCT00649428), проведенных в период 2006–2009 гг. Всего препарат был применен у 210 пациентов, 211 – контроль (введение физиологического раствора). В 2009 г. заявка на маркетинг была отклонена, так как препарат предназначен не для угрожающего жизни состояния и стандарты безопасности должны быть установлены на высоком уровне, требованием регуляторного органа США было проведение гистологического исследования ткани в области введения препарата, которые были впоследствии проведены. По результатам КИ регуляторным органом был сделан вывод, что препарат имеет благоприятное соотношение риска и пользы. Однако регуляторами было рекомендовано проведение постмаркетинговых КИ для оценки рисков возникновения рака кожи в области инъекций и риска возникновения аутоиммунных реакций. Компания *Fibrocell* провела постмаркетинговые исследования (NCT02120781) [29]. Необходимо обратить внимание, что с сентября 2016 г. данная технология на рынке США уже не представлена, производитель сохранил за собой патентные права, но сократил производство препарата в связи с низким спросом [30].

ПРЕПАРАТЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ, РАЗРЕШЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ В ЯПОНИИ

В Японии с ноября 2013 г. разрешено клиническое использование продуктов генной и клеточной терапии в течение 7 лет при условии получения данных, свидетельствующих об их эффективности и безопасности в I фазе КИ [31].

Отличительными особенностями проведенных КИ препаратов, разрешенных к медицинскому применению в Японии, является незначительное количество пациентов.

Препарат *HeartSheet (Terumo Corporation)* на основе миобластов для лечения тяжелой сердечной недостаточности пациентов, не реагирующих на стандартные методы лечения, был условно разрешен к продаже на основании КИ М-51073-21 с ретроспективным контролем на 7 пациентах, активный контроль не использовался вследствие сложности применения препарата (операция на сердце). Первичной конечной точкой эффективности было изменение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) от базовой линии до 26-й недели после трансплантации: у 5 пациентов данный показатель не изменился, у 2 пациентов показатель снизился [32, 33]. Однако вследствие улучшения переносимости физической нагрузки (ходьба пешком) у 5 из 7 пациентов признана эффективность данной терапии.

Выводы регуляторного органа Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency):

1. КИ препарата изначально были спланированы для исследовательских целей, тем не менее препарат имеет потенциальную терапевтическую эффективность для пациентов, которые не реагируют на стандартные методы лечения.
2. Ретроспективное сравнение с пациентами, получавшими другие методы лечения в период с 2007-го по 2014 г. и входящими в базу данных больницы при Токийском университете, не выявило существенной разницы в состоянии между 2 группами пациентов (группа препарата *HeartSheet* и группа с другими методами лечения) в течение двух лет после применения препарата.
3. По состоянию на 30 октября 2014 г. 6 из 7 пациентов выживали в течение более 1 года после применения препарата. В двух клинических исследованиях (КИ МР0604 и НМ0801) еще 19 пациентов получили лечение препаратом, 2 пациента умерли через 2,5 года после трансплантации, но причинная связь между летальными исходами и препаратом исключена. На сентябрь 2015 г. 14 из 17 пациентов были живы более 2 лет после трансплантации, самая длительная продолжительность жизни – 7 лет.

4. Долгосрочная безопасность препарата: в ДКИ эффективности на моделях карликовых свиней клетки препарата не обнаруживаются через 13 недель после трансплантации. В нерегистрационных КИ (МР0604 и НМ0801) у людей клетки не были обнаружены при биопсии уже через несколько месяцев после трансплантации. Эти результаты показывают, что препарат не сохраняется долгое время в организме и поэтому вряд ли создаст проблемы безопасности в течение длительного периода после трансплантации. Необходимо оценить влияние препарата на возникновение злокачественных опухолей из-за одного случая возникновения рака толстой кишки [32].

Препарат *JACE (Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC))* на основе кератиноцитов получил одобрение на семилетнее применение в 2007 г. для лечения серьезных ожогов (более 30% общей поверхности тела) на основе КИ J-TEC003, включающем 2 пациентов и проведенном в 2004 г. [34]. К 2013 г. было сообщено о подготовке препарата за 4,5 года (с января 2009 г. лечение препаратом входит в национальное медицинское страхование) для 370 пациентов с ожогами, 35% этих продуктов в конечном итоге не были применены из-за смерти пациента или по другим причинам; всего за это время применили JACE более чем 240 пациентам в возрасте от одного года до 80 лет [35]. В ноябре 2015 г. к показаниям применения было добавлено лечение ран после удаления гигантского врожденного меланоцитарного невуса (*Giant congenital melanocytic nevi, GCMN*) на основе КИ 3SI-GCMN001, включающем 8 пациентов. По мнению экспертов регуляторного органа Японии, несмотря на небольшое количество пациентов, участвующих в данном КИ, представленные результаты приемлемы для регистрации препарата – нового варианта лечения ран после удаления GCMN, так как эффективность препарата *JACE* показана в 95% случаев [36].

Выводы экспертов по безопасности включали следующие:

1. Возникновение злокачественной меланомы возможно при GCMN, однако развитие заболевания происходит в течение нескольких лет. Период долгосрочных наблюдений 52 недели для пациентов после применения препарата *JACE* является слишком коротким для обнаружения опухоли, вызванной препаратом, однако учитывая, что препарат не включает генетически модифицированных клеток, проявление туморогенного потенциала клеток маловероятно. Кроме того, не было выявлено развития опухолей при применении препарата для лечения ожогов. Поэтому период наблюдения 52 недели для оценки безопасности применения препарата для лечения GCMN был

принят приемлемым. Сбор данных о безопасности будет продолжен после завершения КИ.

- В связи с рисками, связанными с ксенотрансплантацией клеток 3Т3-J2, полученных из эмбриона мыши, которые используются при изготовлении препарата в качестве фидерных клеток, заявитель должен обеспечить сохранность конечного продукта и протокола использования в течение 30 лет [34].

В январе 2016 г. препарат *JACE* был утвержден со сроком перерегистрации 10 лет по двум показаниям к применению [34, 36].

Представленные в заявке на регистрацию в Японии данные оценки эффективности и безопасности препарата на основе мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга (КМ) – *Temcell* (JCR Pharmaceuticals Co., Ltd, ранее препарат был зарегистрирован в Канаде под названием *Prochymal*[®], Osiris Therapeutics Inc., США – состояли из результатов проведенных в Японии неконтролируемых КИ фазы I/II (JR-031-201) и его продолженного КИ (JR-031-202), а также КИ фазы II/III (JR-031-301) у пациентов с острой РТПХ, не восприимчивых к лечению кортикостероидами; в трех КИ участвовало 39 пациентов. Представленные справочные данные были дополнены результатами сравнительного КИ *Prochymal*, проведенного компанией Osiris Therapeutics Inc. (США) на 163 пациентах (81 – контроль) [37, 38].

Выводы экспертов регуляторного органа Японии включали следующие:

- Основываясь на преимуществах и рисках препарата *Temcell*, которые были продемонстрированы в представленных КИ, *Temcell* можно рассматривать в качестве терапии острой РТПХ второй линии для пациентов, которые не реагируют на кортикостероиды в качестве терапии первой линии.
- Поскольку информация о безопасности препарата *Temcell* ограничена, для всех пациентов, получивших лечение *Temcell*, должны быть представлены данные: сведения о случаях смерти, рецидивах основного заболевания; рисках возникновения злокачественных опухолей за исключением основного заболевания; рисках проявления опухолевых и канцерогенных свойств; рисках, связанных с внутривенной инфузией аллогенных клеток (события, возможно, связанные с нарушением кровообращения из-за клеточной эмболии и тромбообразования; события, возможно, связанные с внутрисосудистым гемолизом; события, возможно связанные с иммунной реакцией); о кровотечениях в желудочно-кишечном тракте и других [37].

ПРЕПАРАТЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ, РАЗРЕШЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ В ЮЖНОЙ КОРЕЕ

В базе данных ClinicalTrials.gov представлены данные о 4 КИ препарата *Immuncell-LC (Green Cross Cell)* на основе активированных Т-лимфоцитов для лечения гепатоклеточной карциномы, однако только для одного КИ II/III фазы (NCT00699816) по показаниям к применению препарата опубликованы результаты. Количество пациентов, получивших препарат, составило 114, группа контроля включала 112 человек (не получали терапию). Выводы регуляторного органа были основаны на продлении безрецидивной и общей выживаемости при применении препарата для лечения гепатоклеточной карциномы с проявлением слабых и умеренных НЯ (табл. 3) [39].

Нежелательные явления имели слабое или умеренное проявления. В целом НЯ происходили чаще в группе иммунотерапии (62%), чем в контрольной группе (41%).

Препарат *Hearticellgram-AMI (Pharmicell)* разрешен для лечения пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) за счет улучшения функции левого желудочка при внутрикоронарном введении, представляет собой аутологичные МСК КМ. Имеются результаты одного КИ фазы II/III (NCT01392105)

Таблица 3

Данные эффективности препарата *Immuncell-LC (NCT00699816)*

Data of the effectiveness of *Immuncell-LC (NCT00699816)*

Группа	<i>Immuncell-LC</i>	Контроль
Количество пациентов		
Начали КИ	115	115
Закончили КИ	114	112
Не закончили КИ	1	3
Выбывших из КИ в связи с нарушением протокола КИ	1	3
Безрецидивная выживаемость через ... месяцев, процент		
12	79,9	65,1
24	72,5	53,8
36	60,9	44,3
48	49,6	39,6
Общая выживаемость через ... месяцев, процент		
1	2	3
12	100,0	98,0
24	100,0	91,8
36	97,5	88,1
48	95,9	84,8
Медиана общей выживаемости	не достигнута	

с параллельным контролем: количество пациентов данного исследования составляло 33 – в опытной группе, 36 – в группе контроля. В период наблюдения КИ завершили 58 пациентов (из КИ выбыли 3 пациента из опытной группы и 8 из группы контроля вследствие нарушения протокола – введения кортикостероидов). Выводы регуляторного органа включали следующие: внутрикоронарная инфузия МСК КМ человека, в течение 1 месяца является безопасной при незначительном улучшении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) через 6 месяцев [40].

Одним из основных вопросов использования МСК при ИМ является ограничение по времени использования аутологичных МСК в острой фазе: сразу использовать аутологичные МСК невозможно, так как для сбора и культивирования клеток требуется время более 3 недель. Однако оптимальное время для терапии СК точно не определено. Представляется, что возможный интервал для достижения максимальной эффективности находится между острой воспалительной реакцией и образованием рубца. Несколько экспериментальных исследований и клинических анализов подгрупп свидетельствуют о том, что терапия стволовыми клетками может быть эффективной в течение первого месяца после ИМ, но не в острой фазе (24 ч после ИМ). Дальнейшие рандомизированные КИ должны подтвердить оптимальное время лечения (NCT01652209) [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ особенностей мирового опыта проведения КИ и последующего признания регуляторными органами данных по безопасности и эффективности для препаратов на основе клеток человека аналогов БМКП, показал:

- преимущественно препараты были разрешены к применению на основе неконтролируемых КИ II фаз;
- в некоторых случаях использовался исторический контроль, плацебо или введение в КИ группы без применения препарата;
- количество пациентов в большинстве КИ не превышало 100, за исключением препарата для применения в косметологии (*LAVIV*). В проводимых КИ было ограниченное количество пациентов, особенно для препаратов, предназначенных для лечения редких генетических заболеваний (*Strimvelis* – 18 пациентов), и для препаратов, разрешенных к применению в Японии (*HeartSheet* – 7 пациентов, *JACE* – 2 и 8 пациентов).

Анализ опыта рассмотрения КИ зарубежными регуляторными органами показал, что препараты получили разрешение на продажу при наличии:

- ограниченных данных по эффективности и безопасности с учетом включения ограниченного ко-

личества пациентов в КИ и времени проводимых исследований;

- «скромной» эффективности (*Alofisel* – ремиссия в опытной группе на 15% чаще, чем в контроле) или эффективности с «ограничениями» (*Zalmoxis* – снижение смертности от рецидивов и увеличение однолетней выживаемости; *Hearticellgram-AMI* – ФВЛЖ (первичная точка) изменилась незначительно, но наблюдалось увеличение в переносимости физических нагрузок).

Выводы о «пользе–риске» регуляторными органами ЕС и США преимущественно основаны на отнесении препарата к необеспеченной медицинской потребности для национального здравоохранения или отсутствию доступных методов лечения для пациентов, не реагирующих на стандартные методы лечения (*Alofisel*, *Strimvelis*, *Zalmoxis*, *KYMRIAH*, *Yescarta*). Кроме того, наличие в ЕС механизма условной регистрации препаратов позволяет применять препараты при ограниченной базе безопасности для быстрого доступа пациентов к лечению на основе выводов о «пользе–риске» (*Zalmoxis*, *Holoclax*, *Zynteglo*). Необходимым условием является проведение долгосрочных КИ и создание реестров пациентов, получивших препараты.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590045-2).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств [Internet]. State register of drugs [Internet]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
2. Summary Basis for Regulatory Action: KYMRIAH, ALL [Internet]. – Food and Drug Administration, 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM577221.pdf>.
3. Summary basis for regulatory action – YESCARTA, DLBCL [Internet]. – Food and Drug Administration, 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM584335.pdf>.
4. Assessment report. Kymriah (EMA/462626/2018) [Internet]. – European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf.

5. Assessment report. Yescarta (EMA/CHMP/481168/2018) [Internet]. – European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Summary Basis for Regulatory Action – KYMRIAHA, DLBCL [Internet]. – Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606836.pdf>.
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Tmeny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone marrow transplantation*. 2017; 52 (2): 216–221. doi: 10.1038/bmt.2016.213.
8. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Tmeny M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone marrow transplantation*. 2016; 51 (1): 51–57. doi: 10.1038/bmt.2015.213.
9. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The lancet oncology*. 2019; 20 (1): 31–42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
10. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130 (16): 1800–1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
11. EPAR summary for the public. Holoclara (EMA/6865/2015) [Internet]. – European Medicines Agency, 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/holoclar-epar-summary-public_en.pdf.
12. Summary of product characteristics. Holoclara [Internet]. – European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/holoclar-epar-product-information_en.pdf.
13. Assessment report. Zalmoxis (EMA/CHMP/589978/2016) [Internet]. – European Medicines Agency, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zalmoxis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. McBlane JW. Preclinical safety evaluation [Internet]. – 2016. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000211287.pdf>.
15. Summary of the risk management plan (RMP) for Holoclara (ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells) (EMA/26006/2015) [Internet]. – European Medicines Agency, 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/holoclar-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
16. Detela G, Lodge A. EU regulatory pathways for ATMPs: standard, accelerated and adaptive pathways to marketing authorization. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;13: 205–232. doi: 10.1016/j.omtm.2019.01.010.
17. EPAR summary for the public. Zalmoxis (EMA/454627/2016) [Internet]. – European Medicines Agency, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/zalmoxis-epar-summary-public_en.pdf.
18. Summary of product characteristics. Alofisel [Internet]. – European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_en.pdf.
19. Assessment report. Alofisel (EMA/CHMP/64055/2018) [Internet]. – European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/alofisel-epar-public-assessment-report_en.pdf.
20. EPAR summary for the public. Alofisel (darvadstrocel) (EMA/1380/2018) [Электронный ресурс]. – European Medicines Agency, 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/alofisel-epar-summary-public_en.pdf.
21. Summary of product characteristics. Spherox [Internet]. – European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spherox-epar-product-information_en.pdf.
22. EPAR summary for the public. Spherox (EMA/326337/2017) Spherox [Internet]. – European Medicines Agency, 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/spherox-epar-summary-public_en.pdf.
23. Summary of risk management plan for Spherox (spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes) [Internet]. – European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spherox-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
24. Hassan A, Booth C, Brightwell A, Allwood Z, Veys P, Rao K et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2012; 120 (17): 3615–3624. doi: 10.1182/blood-2011-12-396879.
25. EPAR summary for the public. Strimvelis (EMA/CHMP/249031/2016) [Internet]. – European Medicines Agency, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/strimvelis-epar-summary-public_en.pdf.
26. Assessment report. Strimvelis (EMA/CHMP/272303/2016 Rev 1) [Internet]. – European Medicines Agency, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/strimvelis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
27. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Pajno R, Barzaghi F, Giannelli S et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood*. 2016; 128 (1): 45–54. doi: 10.1182/blood-2016-01-688226.
28. Assessment report. Zynteglo. [Internet]. – European Medicines Agency, 2019. Available from: <https://www.ema>

- europa.eu/en/documents/assessment-report/zynteglo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
29. Summary Basis for Regulatory Action. LAVIV® [Internet]. Available from: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723023939/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy-Products/ApprovedProducts/UCM262780.pdf>.
 30. Fibrocell Science Inc [Internet]. Available from: http://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReportArchive/f/NASDAQ_FCSC_2016.pdf.
 31. Pharmaceutical administration and regulations in Japan [Internet]. – Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2017. Available from: <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2017.pdf>.
 32. Report on the Deliberation Results. HeartSheet [Internet]. – 2015. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000215222.pdf>.
 33. Terumo [Internet] – Available from: <http://www.terumo.com/>.
 34. Review Report. JACE [Internet]. – 2007. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000223079.pdf>.
 35. JACE. To all of our investors [Internet]. – 2013. Available from: <http://www.jppte.co.jp/english/ir/messages/20130626.html>.
 36. Report on the Deliberation Results. JACE [Internet]. – 2016. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000223080.pdf>.
 37. Report on the Deliberation Results. Temcell [Internet]. – 2015. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000215658.pdf>.
 38. Osiris Therapeutics, Inc. [Internet]. Available from: <http://www.osiris.com/>.
 39. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015; 148 (7): 1383–1391. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.055.
 40. Lee JW, Lee SH, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS et al. A randomized, open-label, multicenter trial for the safety and efficacy of adult mesenchymal stem cells after acute myocardial infarction. *J Korean med sci*. 2014; 29 (1): 23–31. doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.23.

*Статья поступила в редакцию 5.11.2019 г.
The article was submitted to the journal on 5.11.2019*