Е.А. Бадрин[1], М.А. Масчан[1], Д.Е. Першин[1], Н.В. Пятигорская[2]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация
[2]Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Анализ мирового опыта организации производства CAR-T клеток и пример реализации производства в медицинском центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

В онкологии существует значительный пробел в доступе к передовым методам лечения, таким как CAR-T терапия, которая обладает высокой эффективностью в лечении рефрактерных форм рака, однако зачастую внедрение ее осложняется высокими затратами на организацию производства и сложными регуляторными условиями. В статье проведен анализ мирового опыта производства CAR-T клеток, его нормативного регулирования, а также опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и перспектив развития CAR-T терапии в России. В исследовании выявлены ключевые факторы для успешного внедрения технологии и разработаны рекомендации по улучшению нормативной базы и инфраструктуры. Особое внимание уделено организации децентрализованного производства CAR-T клеток в медицинских центрах, которое, по нашему мнению, обеспечивает более быстрый доступ к терапии и развитие локальных компетенций. Подчеркнута важность совершенствования нормативной базы и продолжения работы по улучшению регуляторных условий и подготовки кадров. Перспективы развития CAR-T терапии в России связаны с расширением доступа к этой инновационной методике, что может значительно улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность лечения онкологических заболеваний.

***Ключевые слова**: CAR-T клеточная терапия, химерный антигенный рецептор, государственное регулирование и надзор*

***Для цитирования**:* Бадрин Е.А., Масчан М.А., Першин Д.Е., Пятигорская Н.В. Анализ мирового опыта организации производства CAR-T клеток и пример реализации производства в медицинском центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):507–514. doi: https://doi.org/10.15690/vramn18005

E.A. Badrin[1], M.A. Maschan[1], D.E. Pershin[1], N.V. Pyatigorskaya[2]

[1]Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Analysis of Global Practices in CAR-T Cell Production Organization and an Example of Implementation at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

In oncology, there is a significant gap in access to advanced treatment methods, such as CAR-T therapy. Despite its high efficacy in treating refractory forms of cancer, CAR-T therapy often faces challenges due to high production costs and complex regulatory conditions. This article analyzes the global experience in CAR-T cell production and regulation, the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, and the prospects for CAR-T therapy development in Russia. The study identifies key factors for the successful implementation of this technology and develops recommendations for enhancing the regulatory framework and infrastructure. Special attention is given to organizing decentralized CAR-T cell production in medical centers, which we believe ensures quicker access to therapy and the development of local expertise. The study emphasizes the importance of refining the regulatory framework and continuing efforts to improve regulatory conditions and workforce training. The prospects for CAR-T therapy development in Russia are associated with expanding access to this innovative method, which can significantly improve patients' quality of life and enhance the effectiveness of cancer treatment.

***Keywords**: CAR T-Cell therapy, chimeric antigen receptor, government regulation and oversight*

***For citation**:* Badrin EA, Maschan MA, Pershin DE, Pyatigorskaya NV. Analysis of Global Practices in CAR-T Cell Production Organization and an Example of Implementation at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6)507–514. doi: https://doi.org/10.15690/vramn18005

Введение

Терапия с использованием Т-клеток, оснащенных химерным антигенным рецептором, или CAR-T клетками (chimeric antigen receptor T-cells), представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в области иммунотерапии рака. Эта технология заключается в генетическом модифицировании Т-клеток пациента с целью выработки специализированных рецепторов на их поверхности, которые могут распознавать и уничтожать раковые клетки. Использование CAR-T клеточной терапии показало значительные успехи в лечении некоторых типов рака, включая рецидивы и рефрактерные формы острых лимфобластных лейкозов и В-клеточных лимфом, которые традиционно считались трудноизлечимыми [1]. Высокая эффективность CAR-T клеточной терапии была подтверждена одобрением первых CAR-T препаратов Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2017 г. [2].

Вместе с тем производство CAR-T клеток представляет собой сложный и высокотехнологичный процесс, который включает в себя сбор Т-клеток у пациента, их последующую модификацию в контролируемых условиях «чистых» помещений и возвращение модифицированных клеток обратно пациенту. В настоящее время существуют два подхода в области производства CAR-T препаратов — централизованный «индустриальный» и децентрализованный, или так называемый академический, способы, каждый из которых имеет свои особенности.

Важность внедрения производства CAR-T клеток в медицинской организации заключается в возможности получить ускоренный доступ к инновационным клеточным препаратам и обеспечить индивидуальный подход в лечении, так как каждая клеточная продукция адаптируется под конкретного пациента. Это не только повышает эффективность лечения, но и сокращает риски побочных эффектов, поскольку модифицированные клетки нацелены исключительно на уничтожение раковых клеток [3].

Сделать технологию более доступной сложно, но можно расширить ее применение с помощью разработки оптимальных стратегий организации производства и внедрения CAR-T терапии в медицинских центрах. Сейчас запустить такое производство крайне проблематично, поэтому усовершенствование соответствующей нормативной базы и производственных методик — актуальная задача.

Цель исследования — анализ мирового опыта организации производства CAR-T клеток и его нормативного регулирования, а также опыта одного из ведущих российских центров в области детской гематологии, онкологии и иммунологии — НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где впервые была опробована инновационная технология.

В процессе исследования авторы стремились не только представить опыт организации производства CAR-T клеток, но и выявить ключевые факторы, способствующие эффективному внедрению и использованию данной технологии, что может быть полезно для медицинских учреждений, планирующих разработку и внедрение подобных проектов.

Нормативное регулирование обращения клеточных препаратов за рубежом

В США, Европе и Китае регуляторные органы имеют свои специализированные комитеты для оценки передовых терапии [4].

В Европе регуляторными органами, ответственными за оценку и одобрение CAR-T препаратов, являются Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и его Комитет по передовым методам терапии (CAT). Все CAR-T продукты должны получить централизованное одобрение EMA для использования в странах Европейского союза (ЕС).

CAR-T препараты в Европе классифицируются как лекарственные препараты для передовой терапии (ATMP), что включает также препараты для генной терапии, на основе соматических клеток и тканеинженерные [5]. Обязательный пострегистрационный надзор включает мониторинг безопасности и эффективности CAR-T препаратов.

В США управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и его Центр оценки и исследований биологических препаратов (CBER) ответственны за регулирование CAR-T препаратов. Продукты CAR-T проходят три фазы клинических испытаний для подтверждения их безопасности и эффективности. Для начала клинических испытаний необходимо получить разрешение FDA на применение нового исследуемого лекарственного средства (investigational new drug applications, IND). CAR-T препараты классифицируются как биологические препараты и регулируются в соответствии с Законом о лицензировании биологических препаратов (BLA). Пострегистрационный надзор требует проведения дополнительных исследований и постоянного мониторинга побочных эффектов.

В Китае Национальное управление по контролю за лекарственными средствами (NMPA) ответственно за регулирование всех лекарственных средств, включая CAR-T. Клинические испытания обычно начинаются в режиме испытаний, инициированных исследователями (investigator initiated trial, IIT), с последующим переходом в режим исследования новых лекарственных средств (IND). Для редких заболеваний и при высокой неудовлетворенной медицинской потребности регистрация может быть упрощена [6]. CAR-T препараты классифицируются как препараты для передовой терапии. Действующие нормативные требования в части клинических исследований в Китае менее строгие по сравнению с Европой и США, для проведения клинических исследований продуктов клеточной и генной терапии требуется лишь разрешение внутренних этических комитетов медицинских центров [7], что является одним из ключевых факторов такого большого количества клинических исследований в стране.

Для более быстрого выхода на рынок клеточных препаратов регулирующими органами были разработаны разнообразные ускоренные программы. Программы такого рода в основном ориентированы на продукты, отвечающие недостаточно удовлетворенным медицинским потребностям или обладающие потенциальными значительными терапевтическими преимуществами. FDA реализует такие программы, как «Прорывная терапия», «Ускоренное одобрение», а также «Приоритетный обзор и передовая терапия регенеративной медицины». NMPA активно поддерживает биотехнологические инновации, утвердив соответствующие — «Прорывная терапия», «Приоритетный обзор» и «Условное одобрение». EMA также предлагает различные ускоренные программы, среди которых «Условная маркетинговая заявка», «Разрешение в исключительных обстоятельствах» и «Ускоренная оценка» [8].

Существующие примеры успешной реализации децентрализованного производства CAR-T клеток в медицинских организациях за рубежом

Увеличивающийся спрос на CAR-T клетки на коммерческом рынке привел к их дефициту из-за недостаточных производственных мощностей [9, 10]. В результате время ожидания от лейкофереза до инфузии (vein-to-vein) значительно увеличилось, что негативно сказалось на эффективности терапии [11].

Традиционно на мировом фармацевтическом рынке основной моделью производства лекарственных препаратов был и остается централизованный промышленный метод. Но производство CAR-T клеток в полной мере не может воспользоваться преимуществами промышленного производства, поскольку на сегодняшний день все одобренные коммерческие CAR-T клетки являются аутологичными и поэтому каждая серия предназначена для одного пациента. Значительное увеличение производственных мощностей для данных типов препаратов возможно не за счет масштабирования, а путем создания нескольких параллельных производственных линий или подразделений [12]. К тому же транспортировка исходного материала (Т-клеток пациента) и готового продукта между медицинскими центрами и производственными площадками сопряжена с рисками, связанными с задержками и нарушением целостности материала, и в целом более сложна и затратна, чем для традиционных лекарственных препаратов [13].

В этом контексте децентрализованное, т.е. проводимое непосредственно в медицинских центрах, производство CAR-T клеток представляется эффективным решением, которое может значительно облегчить проблему нехватки мощностей и повысить доступность терапии для пациентов.

В настоящее время регуляторные органы по всему миру изучают подходы для облегчения децентрализованного производства клеточных препаратов. В то время как в США и Китае только рассматривают новые рекомендации по одобрению децентрализованного производства [14], в ЕС уже имеются законодательные механизмы, которые можно использовать для обеспечения производства клеточных препаратов непосредственно в медицинском центре.

Опыт стран ЕС в области децентрализованного производства CAR-T клеток в медицинских центрах

В странах ЕС в настоящее время существуют три варианта освобождения лекарственных препаратов (в том числе передовой терапии) от централизованной регистрации: 1) госпитальное исключение (hospital exemption, HE); 2) применение для конкретного пациента (named patient use, NPU) и 3) применение в сострадательных целях (compassionate use, CU) [15].

Остановимся более подробно на госпитальном исключении, так как данный вариант освобождения от регистрации был разработан исключительно для лекарственных препаратов передовой терапии, к которым относятся CAR-T клетки [16].

Концепция госпитального исключения закреплена в регламенте ЕС о препаратах для передовой терапии (Regulation (EC) № 1394/2007). В соответствии со ст. 28(2) этого регламента, лекарственные препараты передовой терапии, которые производятся на нерегулярной основе для отдельных пациентов или небольших групп пациентов в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practices, GMP) и используются в пределах одного и того же государства — члена ЕС в медицинском центре под исключительной профессиональной ответственностью медицинского персонала, освобождаются от стандартных требований к получению регистрационного разрешения [17]. Такое исключение позволяет медицинским центрам производить и применять клеточные препараты без прохождения длительных и дорогостоящих процедур, связанных с получением централизованного регистрационного разрешения от EMA. Однако подобное «послабление» не означает снижение регуляторного надзора. Государства — члены ЕС обязаны обеспечивать соответствие этих продуктов эквивалентным стандартам качества, безопасности и эффективности, как и те, которые были одобрены через централизованную процедуру регистрации [5].

Реализация программы госпитального исключения варьируется в разных государствах — членах ЕС, отражая различия в национальных регуляторных рамках и системах здравоохранения. В то время как некоторые страны установили четкие руководства и регуляторные пути для госпитального исключения, другие все еще разрабатывают свои процессы [18].

В заключение обзора европейского опыта необходимо отметить, что госпитальное исключение играет важную роль в облегчении использования клеточных препаратов в ЕС, предоставляя гибкий регуляторный механизм, который может адаптироваться к потребностям отдельных пациентов. Постоянные усилия по гармонизации и оптимизации реализации госпитального исключения в государствах — членах ЕС необходимы для полного раскрытия его потенциала в обеспечении безопасности пациентов и эффективности продуктов.

Текущее положение дел в области производства и нормативного регулирования CAR-T клеток в России

На сегодняшний день в России по сравнению со странами ЕС, Америкой и Китаем CAR-T терапия находится на менее продвинутой стадии. По состоянию на июль 2024 г. в стране зарегистрирован лишь один CAR-T клеточный препарат — Кимрая (тисагенлеклейцел) от швейцарской компании Novartis [19].

На основании открытых данных можно заключить, что в России разработкой и исследованием CAR-T клеток занимаются только крупные федеральные государственные центры, среди которых ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», ФГБУ «НМИЦ гематологии», ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», ФГБУ «НМИЦ радиологии» и ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова», которые получают финансовую поддержку государства в виде грантов или благотворительных фондов.

Сложности в организации производства делают бизнес менее привлекательным. Тем не менее с развитием регуляторной базы и решением вопроса о включении клеточной терапии в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи возможны положительные изменения, которые могут

стимулировать частные компании к активному участию в развитии CAR-T терапии в России.

Нормативное регулирование производства CAR-T в России

В настоящее время CAR-T клетки в России могут классифицироваться как биомедицинские клеточные продукты (БМКП) или высокотехнологичные лекарственные препараты (ВТЛП).

Понятие БМКП, появившееся в России с принятием Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (Федеральный закон № 180-ФЗ), определяется как 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 фармацевтическими субстанциями, включенными в государственный реестр лекарственных средств, и/или медицинскими изделиями [20]. БМКП выделили в отдельную группу, которая не является группой лекарственных препаратов и регулируется отдельными федеральными законами и нормативными актами, для организации их производства были разработаны правила надлежащей практики по работе с БМКП [21].

Надзорный орган, осуществляющий контроль за обращением БМКП, — Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). На май 2024 г. в России было выдано всего пять лицензий на производство БМКП [22].

Понятие ВТЛП в национальном праве вводится с 30 января 2024 г. после внесения изменений [23] в Федеральный закон 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и подразумевает «генотерапевтический лекарственный препарат для медицинского применения, или лекарственный препарат на основе соматических клеток для медицинского применения, или тканеинженерный лекарственный препарат (препарат тканевой инженерии)» [24]. До этого момента понятие ВТЛП было отражено только в наднациональном праве — в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [25]. Таким образом существовала правовая неопределенность, заключавшаяся в двойственности регулирования обращения клеточных продуктов.

Учитывая, что в России разработкой и исследованием CAR-T клеток занимаются преимущественно «академические» центры, можно предположить, что для нашей страны более предпочтительна децентрализованная модель производства клеточных препаратов, поскольку для «академических» центров главная цель — обеспечение быстрого доступа к передовой терапией в первую очередь собственных пациентов, а не извлечение прибыли. Для реализации данной модели профессиональное сообщество неоднократно заявляло о необходимости освобождения от регистрации клеточных препаратов, производимых непосредственно в медицинских центрах для собственных нужд, т.е. создание нормативной базы для госпитального исключения по аналогии с программой, принятой в ЕС.

В 2024 г. были разработаны новые и внесены изменения в существующие нормативные акты для создания единого подхода в обращении клеточных препаратов. Так, для избежания двойного регулирования клеточных продуктов были внесены вступившие в силу 1 апреля 2024 г. изменения в Федеральный закон № 180-ФЗ [20] об исключении БМКП, одновременно являющихся ВТЛП, из предмета регулирования данного закона [26]. Одновременно в рамках изменений в Федеральный закон № 180-ФЗ вводится ст. 32.1 «Обращение биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется данный биомедицинский клеточный продукт», а также появляется информация, что данные БМКП не подлежат государственной регистрации.

Таким образом, для БМКП, одновременно являющихся ВТЛП, которые не подлежат регистрации, имея в виду исполнение индивидуального медицинского назначения для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, сохраняется регулирование Федеральным законом № 180-ФЗ [20], что подтверждается в пояснительной записке к вносимым изменениям [27].

Для регулирования обращения индивидуальных БМКП, помимо изменений в Федеральный закон № 180-ФЗ [20], опубликованы два новых нормативных акта, которые вступили в силу 1 сентября 2024 г., — постановления Правительства РФ от 28 марта 2024 г. № 384 «Об утверждении Правил обращения биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения биомедицинского клеточного продукта, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется данный биомедицинский клеточный продукт» [28] и от 28 марта 2024 г. № 385 «Об утверждении Правил предоставления, подтверждения и отмены разрешения на производство и применение биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения» [29]. Согласно введенным нормативным актам, основанием для предоставления разрешения является положительное заключение этической и биомедицинской экспертизы.

Кроме того, для получения разрешения на производство и применение индивидуального БМКП вводятся следующие обязательные требования к медицинской организации:

- наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности (включающей работы, при выполнении которых применяются БМКП и анестезиология, реаниматология или реаниматология);
- наличие лицензии на осуществлении деятельности по производству БМКП (за исключением производства БМКП для целей клинических и доклинических исследований);
- наличие отделения (палаты) интенсивной терапии и реанимации.

В результате внесения изменений в нормативные акты и принятия новых разработчикам клеточных препаратов станет легче определить, в каком регуляторном поле им следует работать. Если клеточные продукты предназначены только для собственных нужд, то они будут классифицироваться как индивидуальные БМКП. Если же цель производства заключается в реализации клеточных продуктов другим центрам и вводе препаратов в гражданский оборот, то их нужно классифицировать как ВТЛП с получением регистрационного удостоверения.

Организация производства CAR-T клеток в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Центр) — ведущее медицинское учреждение в России, специализирующееся на детской гематологии, онкологии и иммунологии. Центр предоставляет передовые медицинские услуги, проводит научные исследования и занимается подготовкой высококвалифицированных специалистов.

Первые шаги по организации производства CAR-T клеток в Центре начались в 2015 г. с наблюдательной стажировки в медицинском центре в США, где работала одна из пионерских групп, разработавших технологию производства CAR-T клеток. Для обеспечения быстрого доступа пациентов к передовой терапии было решено перенести готовую технологию производства, а не разрабатывать собственный продукт. Технологическим партнером стала немецкая компания Miltenyi Biotec, которая уже имела готовое решение по автоматизированному процессу производства CAR-T клеток в закрытой системе, оборудование для контроля качества и необходимые расходные материалы [30]. Процесс трансфера технологии длился два года, и первый CAR-T препарат для пациента был произведен в феврале 2018 г.

В мае 2022 г. нам была выдана лицензия на производство не зарегистрированных в Российской Федерации БМКП для целей доклинических и клинических исследований. После постройки новой производственной площадки в октябре 2023 г. в лицензию внесены новые виды деятельности, необходимые для получения разрешения на производство индивидуального БМКП, а именно производство аллогенных БМКП и аутологичных БМКП. Это стало важным шагом на пути к обеспечению стабильного и отвечающего требованиям правил надлежащей практики производства БМКП для наших пациентов.

Однако соответствующая лицензия не дала карт-бланш на использование CAR-T клеток в Центре. Руководством Центра и коллегией экспертов было принято решение применять такие препараты только в крайних случаях, когда пациент находился в критическом состоянии и не имел других вариантов лечения. Решение о применении CAR-T клеток в подобных ситуациях принималось консилиумом врачей, который взвешивал все риски и потенциальные выгоды для пациента. Таким образом, с февраля 2018 по июнь 2024 г. было произведено более 200 CAR-T клеточных продуктов для лечения рецидивирующего/рефрактерного В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей и молодых взрослых. Для таких пациентов были исчерпаны стандартные методы терапии, а единственным шансом на выживание мог быть инновационный подход, такой как CAR-T терапия.

Этот подход к назначению препаратов можно сравнить с одним из принятых в ЕС показаний для освобождения от регистрации — «Применение в сострадательных целях» (compassionate use, CU). По этой программе допускается использовать лекарственные препараты, которые не прошли полную регистрацию, но жизненно необходимы для пациентов с тяжелыми или редкими заболеваниями. CU предоставляет отдельную нормативную базу и регулируемые условия для применения таких препаратов, что обеспечивает безопасность пациентов и позволяет им получить доступ к новейшим методам лечения.

В России отсутствует аналогичная нормативная база, которая регулировала бы применение лекарств или терапии в сострадательных целях. Это означает, что каждая ситуация требует индивидуального подхода, а решения принимаются на уровне медицинских учреждений и специалистов, без единых правил или протокола на государственном уровне.

Таким образом, несмотря на наличие лицензии на производство CAR-T клеток, их применение все еще ограничено. Это создает дополнительную бюрократическую нагрузку на медицинские учреждения и специалистов, а также затрудняет доступ пациентов к потенциально спасительным методам лечения.

Организация производства CAR-T клеток в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» стала важным шагом в развитии передовых медицинских технологий в России. Успешное внедрение этой инновационной терапии для лечения сложных онкологических заболеваний у детей открывает новые горизонты для дальнейших исследований и улучшения клинической практики.

Вызовы и препятствия, с которыми сталкиваются медицинские организации при внедрении производства CAR-T клеток

Несмотря на многочисленные преимущества CAR-T терапии, ее внедрение в клиническую практику сталкивается с рядом следующих серьезных проблем.

Высокие затраты. Разработка и производство CAR-T клеток требует значительных финансовых вложений. Высокая стоимость оборудования, расходных материалов и сложные процессы производства делают эту терапию доступной для ограниченного числа медицинских центров.

Сложные регуляторные условия. Регулирование производства и применения CAR-T клеток требует строгого соблюдения многочисленных нормативных актов. В России до недавнего времени существовала правовая неопределенность, связанная с двойным регулированием клеточных продуктов, что усложняло процесс получения необходимых разрешений и лицензий.

Ограниченная инфраструктура. Для производства CAR-T клеток необходимы специализированные «чистые» помещения, оборудование для контроля качества и квалифицированный персонал. Организация таких условий требует времени и значительных инвестиций.

Финансовые риски. Высокие затраты на разработку и производство CAR-T клеток связаны с большими финансовыми рисками. Частные компании могут отказаться от проектов из-за неопределенности в возврате инвестиций и сложности выхода на рынок.

Необходимость в квалифицированных кадрах. Производство и применение CAR-T клеток требует высококвалифицированных специалистов. Подготовка таких кадров требует времени и значительных ресурсов, что может быть препятствием для быстрого внедрения этой технологии.

Развитие CAR-T терапии в России имеет огромный потенциал для улучшения лечения онкологических заболеваний. Однако успешное внедрение этой передовой технологии сталкивается с серьезными вызовами, которые требуют комплексного подхода и активного сотрудничества между государственными учреждениями, частными компаниями и регуляторными органами. Успешное преодоление этих препятствий позволит значительно

повысить доступность и эффективность CAR-T терапии для пациентов в России.

Заключение

Развитие и внедрение CAR-T терапии в России — важный шаг к более эффективному лечению онкологических заболеваний. Несмотря на отставание по количеству клинических испытаний и зарегистрированных препаратов по сравнению с ЕС, США и Китаем, наблюдается значительный прогресс в этой области. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» продемонстрировал успешную организацию децентрализованного производства CAR-T клеток, что открывает новые горизонты для лечения пациентов с тяжелыми формами рака, не поддающимися традиционным методам терапии.

Основные итоги исследования показывают, что CAR-T терапия обладает высокой эффективностью, но ее внедрение сталкивается с рядом препятствий, включая высокие затраты на инфраструктуру, сложные регуляторные условия и потребность в квалифицированных кадрах. Эти вызовы требуют активного сотрудничества государственных и частных структур, развития нормативной базы и увеличения инвестиций в научные исследования. Важным шагом станет включение CAR-T терапии в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи или другие источники возмещения расходов медицинских центров.

Практическая значимость исследования заключается в необходимости дальнейшего развития нормативной базы и создания условий для более широкого использования CAR-T терапии. Важным шагом станет разработка программ освобождения от регистрации, которые включат не только разрешение на производство и применение индивидуальных БМКП, но и программы применения в сострадательных целях. Также, по нашему мнению, необходимо разработать полноценную нормативную базу для клинических исследований, инициированных исследователями (investigator initiated trial, IIT), которые в настоящее время практически не регулируются в России и находятся в «серой» зоне. С опорой на пример организации таких клинических исследований в Китае это позволило бы «академическим» центрам более активно участвовать в разработке и тестировании новых медицинских технологий, а также проводить независимые исследования, направленные на улучшение и оптимизацию существующих методов терапии.

Особое внимание следует уделить децентрализованному производству CAR-T клеток, что позволит обеспечивать быстрый доступ к передовой терапии для тяжелобольных пациентов и способствовать развитию локальных компетенций и технологий, улучшая общую инфраструктуру медицинской помощи в стране.

В заключение можно сказать, что развитие CAR-T терапии в России является стратегически важным направлением, которое имеет потенциал кардинально изменить подход к терапии онкологических заболеваний, в том числе трудноизлечимых.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.А. Бадрин — сбор, анализ и обобщение данных, написание текста рукописи, вклад в концепцию, редактирование текста рукописи; М.А. Масчан — вклад в концепцию, критический пересмотр и одобрение текста рукописи; Д.Е. Першин — анализ и описание медицинских данных; Н.В. Пятигорская — вклад в концепцию, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Poorebrahim M, Sadeghi S, Fakhr E, et al. Production of CAR T-cells by GMP-grade lentiviral vectors: latest advances and future prospects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(6):393–419. doi: https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1633512
2. Bach PB, Giralt SA, Saltz LB. FDA Approval of Tisagenlecleucel: Promise and Complexities of a $475 000 Cancer Drug. *JAMA*. 2017;318(19):1861–1862. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2017.15218
3. Lock D, Monjezi R, Brandes C, et al. Automated, scaled, transposon-based production of CAR T cells. *J Immunother Cancer*. 2022;10(9):e005189. doi: https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005189
4. Yin C, Gao J, Li G, at al. Gene and cell therapies in China: booming landscape under dual-track regulation. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):139. doi: https://doi.org/10.1186/s13045-022-01354-9
5. European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicinal products: Overview. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview/ (accessed: 10.06.2024).
6. Pizevska M, Kaeda J, Fritsche E, at al. Advanced therapy medicinal products' translation in Europe: a developers' perspective. *Front Med*. 2022;9:757647. doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.757647
7. Vucinic V, Quaiser A, Lückemeier P, at al. Production and Application of CAR T Cells: Current and Future Role of Europe. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:713401. doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713401
8. Kourelis T, Bansal R, Patel K, et al. Ethical challenges with CAR T slot allocation with idecabtagene vicleucel manufacturing access. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):e20021–e20021. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e20021
9. Ahmed N, Wesson W, Mushtaq MU, at al. "Waitlist mortality" is high for myeloma patients with limited access to BCMA therapy. *Front Oncol*. 2023;13:1206715. doi: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1206715
10. Locke F, Hu Z, Siddiqi T, at al. Real-World Impact of Time from Leukapheresis to Infusion (Vein-to-Vein Time) in Patients with Relapsed or Refractory (r/r) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Treated with Axicabtagene Ciloleucel. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):7512–7515. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-155603
11. Abou-el-Enein M, Elsallab M, Feldman S, at al. Scalable Manufacturing of CAR T Cells for Cancer Immunotherapy. *Blood Cancer Discov*. 2021;2(5):408–422. doi: https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-21-0084
12. Papathanasiou M, Stamatis C, Lakelin M, at al. Autologous CAR T-cell therapies supply chain: challenges and opportunities? *Cancer Gene Ther*. 2020;27(10–11):799–809. doi: https://doi.org/10.1038/s41417-019-0157-z

13. Coppens D, Hoekman J, De Bruin M, at al. Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption and other exemption pathways in seven European Union countries. *Cytotherapy*. 2020;22(10):592–600. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.04.092
14. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. and Peter Marks, M.D., Ph.D., Director of the Center for Biologics Evaluation and Research on new policies to advance development of safe and effective cell and gene therapies. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-and-peter-marks-md-phd-director-center-biologics/ (accessed: 01.07.2024).
15. European Medicines Agency (EMA). Compassionate use. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use (accessed: 10.06.2024).
16. Coppens D, Gardarsdottir H, Bruin M, at al. Regulating Advanced Therapy Medicinal Products through the Hospital Exemption: an analysis of regulatory approaches in nine EU countries. *Regen Med*. 2020;15(8):2015–2028. doi: https://doi.org/10.2217/rme-2020-0008
17. Regulation (EC) No. 1394/2007 of The European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004 (Text with EEA relevance). Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32007R1394
18. Cuende N, Ciccocioppo R, Forte M, at al. Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products. *Cytotherapy*. 2022;24(7):686–690. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.03.007
19. Регистрационное удостоверение ЛП-№(002162)-(РГ-RU). Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44 (accessed: 01.07.2024).
20. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». [Federal Law of Russian Federation of 23 June 2016 No. 180-FZ “O biomedicinskih kletochnih produktah”. (In Russ.)] Available from: https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/23/stranitsa-967/federalnyy-zakon-ot-23-iyunya-2016-g-180-fz-o-biomeditsinskih-kletochnyh-produktah (accessed: 15.07.2024).
21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 августа 2018 г. № 512н «Об утверждении Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 8 August 2018 No. 512n “Ob utverzhdenii Pravil nadlezhaschey praktiki po rabote s biomeditsinskimi kletochnymi produktami”. (In Russ.)] Available from: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201810310049?ysclid=lyprxqoyp840924440 (accessed: 15.07.2024).
22. Единый реестр лицензий. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Available from: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/licenses/ (accessed: 01.07.2024).
23. Федеральный закон РФ от 30 января 2024 г. № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств” и статьи 1 и 4 Федерального закона “О внесении изменений в Федеральный закон ‘Об обращении лекарственных средств’” и Федеральный закон ‘О внесении изменений в Федеральный закон ‘Об обращении лекарственных средств’”». [Federal Law of Russian Federation of 30 January 2024 No. 1-FZ “Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv i stat’i 1 i 4 Federal’nogo zakona “O vnesenii izmeneniy v Federal’nyy zakon ‘Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv’” i Federal’nyy zakon ‘O vnesenii izmeneniy v Federal’nyy zakon ‘Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv’”. (In Russ.)] Available from: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202401300032?ysclid=lyps9aj83w594975588 (accessed: 15.07.2024).
24. Федеральный закон от 12 апреля 2024 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation of 12 April 2024 No. 61-FZ “Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv”. (In Russ.)] Available from: http://government.ru/docs/all/99466/ (accessed: 15.07.2024).
25. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the Council EEC of 3 November 2016 No. 78 “O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya”. (In Russ).] Available from: https://rlp.minzdrav.gov.ru/doc/13999-reshenie-soveta-evrazijskoj-ekonomicheskoj-komissii-ot-03-11-2016-n-78-red-ot-23-09-2022-o-pravilah-registratsii-i-ekspertizy-lekarstvennyh-sredstv-dlya-meditsinskogo-primeneniya. (accessed: 15.07.2024).
26. Федеральный закон от 4 августа 2023 г. № 466-ФЗ «О внесении изменений в статью 4 Федерального закона “Об обращении лекарственных средств” и Федеральный закон “О биомедицинских клеточных продуктах”». [Federal Law of Russian Federation of 4 August 2023 No. 61-FZ “O vnesenii izmeneniy v stat’yu 4 Federal’nogo zakona “Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv” i Federal’nyy zakon “O biomeditsinskikh kletochnykh produktakh”. (In Russ.)] Available from: http://government.ru/docs/all/148927/ (accessed: 15.07.2024).
27. Пояснительная записка к законопроекту № 289043-8. Система обеспечения законопроектной деятельности. Available from: https://sozd.duma.gov.ru/bill/289043-8#bh_histrs (accessed: 15.07.2024).
28. Постановление Правительства РФ от 28 марта 2024 г. № 384 «Об утверждении Правил обращения биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения биомедицинского клеточного продукта, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется данный биомедицинский клеточный продукт». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28 Marth 2024 No. 384 “Ob utverzhdenii Pravil obrashcheniya biomeditsinskikh kletochnykh produktov, prednaznachennykh dlya ispolneniya individual’nogo meditsinskogo naznacheniya biomeditsinskogo kletochnogo produkta, spetsial’no proizvedennogo dlya otdel’nogo patsienta neposredstvenno v meditsinskoy organizatsii, v kotoroy primenyaetsya dannyy biomeditsinskiy kletochnyy produkt”. (In Russ.)] Available from: http://government.ru/docs/all/152710/ (accessed: 15.07.2024).
29. Постановление Правительства РФ от 28 марта 2024 г. № 385 «Об утверждении Правил предоставления, подтверждения и отмены разрешения на производство и применение биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28 Marth 2024 No. 385 “Ob utverzhdenii Pravil predostavleniya, podtverzhdeniya i otmeny razresheniya na proizvodstvo i primenenie biomeditsinskikh kletochnykh produktov, prednaznachennykh dlya ispolneniya individual’nogo meditsinskogo naznacheniya”. (In Russ.)] Available from: http://government.ru/docs/all/152712/ (accessed: 15.07.2024).
30. Zhu F, Shah N, Xu H, at al. CAR-T Cell Production Using the Clinimacs Prodigy System. *Blood*. 2016;128(22):5724. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5724.5724

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пятигорская Наталья Валерьевна, д.фарм.н., профессор, член-корреспондент РАН [***Natalia V. Pyatigorskaya***, PhD of Pharmaceutical Sciences, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес**: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address**: 8 bldg 2 Trubetckaya str., 119048, Moscow, Russia]; **e-mail**: pyatigorskaya_n_v@staff.sechenov.ru, **SPIN-код**: 8128-1725, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-4901-4625

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., профессор [***Michael A. Maschan***, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: michael.maschan@dgoi.ru, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-1735-0093

Бадрин Евгений Александрович, химик-эксперт медицинской организации [***Evgeny A. Badrin***]; **e-mail**: evgeny.badrin@dgoi.ru, **SPIN-код**: 4458-4292, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-8678-9705

Першин Дмитрий Евгеньевич, к.м.н. [***Dmitry E. Pershin***, MD, PhD]; **e-mail**: dimprsh@icloud.com, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-6148-7209