

Основные особенности внедрения CAR-T клеточной терапии в РФ

В мире зарегистрировано >400 КИ в области Т-клеточных технологий. Это дает определенные надежды на улучшение доступности данного вида лечения злокачественных опухолей.

Цилтакабтаген аутолейцел (cilta-cel) – препарат для CAR-T клеточной терапии ММ, готовится к регистрации FDA.

В настоящее время в США и Европе имеется опыт применения CAR-T в лечении В-ОЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ММ.

В-ОЛЛ – В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ФЛ – фолликулярная лимфома

Потребность CAR-T* в РФ

Нозология	Количество пациентов
1 Резистентные или рецидивирующие агрессивные ДВККЛ после ≥ 2 линий предшествующей терапии	880
2 ФЛ с трансформацией в ДВККЛ	80-90
3 В-ОЛЛ у детей и взрослых в возрасте до 25 лет, в случае развития резистентности или ≥ 2 рецидивов	90
4 ММ	600

**В соответствии с показаниями для зарегистрированных в настоящее время в мире препаратов*

Доступность CAR-T

- Фундаментальные научные работы в сфере изучения CAR-T клеточных технологий в основном ведутся в США.
- Китай занимает 1-е место по объему проводимого лечения с применением CAR-T и 3-е место по числу КИ.
- В России разработкой данного вида терапии занимаются несколько Центров.
- В настоящее время данный метод лечения в РФ недоступен для пациентов.

2 пути достижения доступности CAR-T терапии в РФ

1. Создание Центров клеточной терапии, применение уже существующих CAR-T препаратов → более короткий и понятный путь, но тоже есть вопросы.
2. Собственное производство – создание, КИ, внедрение, тиражирование → займет много времени, потребует значительной финансовой поддержки.

Вопросы организации Центров клеточной терапии в РФ

1. Необходимое количество Центров, места их расположения, базы:

- Пациенты должны оставаться в пределах досягаемости от медицинского центра, где проводится лечение в течение не <4 нед. после применения препарата.
- Все препараты необходимо вводить в стационарных условиях, требуется ежедневное наблюдение пациента в течение как min 7 дней.

2. Вопросы организации и аккредитации Центров (требования к Центру, приказы и

положения).

3. Соответствие требованиям и стандартам GLP/GMP:

- В РФ в настоящее время нет Центров, имеющих в своем составе отделений афереза клеток, отвечающих всем необходимым требованиям GLP/GMP.
- Открыты вопросы: кто будет обеспечивать контроль качества забранного клеточного материала, криоконсервации для последующей транспортировки на производственную базу и т.д.

4. Организация обучения врачей:

- Врач должен пройти обучение в соответствии со стратегией оценки и ↓ рисков в рамках программы по оценке безопасности лекарственного препарата (ЛП), что определено FDA как обязательное условие.
- Кто будет осуществлять обучение врачей, врачи каких специальностей могут проводить лечение пациентов с использованием CAR-T клеточных препаратов?

5. Логистика (организация температурного и санитарного режимов, таможенное оформление).

Барьеры для вывода на российский рынок CAR-T продуктов. Пути их устранения

В настоящий момент в национальном (РФ) и наднациональном (ЕАЭС) законодательстве существует ряд барьеров, препятствующих внедрению CAR-терапии в медицинскую практику.

1. Проблемы классификации CAR-продукта при его выводе на рынок

Описание барьера	Пути решения
Имеется неопределенный статус продукта для целей регистрации, т.к. положения ФЗ от 23.06.2016 г. №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах (БМКП)», в т.ч. потенциально могут относить CAR-продукты к БМКП. Наиболее корректно их относить к высокотехнологичным ЛП (терминология ЕАЭС)	Установить в ФЗ №180-ФЗ, что положения данного закона не применяются в отношении высокотехнологичных ЛП в целом → будет устранена какая-либо коллизия регуляторных статусов
Отсутствует гармонизация между терминологическим аппаратом законодательства РФ и ЕАЭС в части высокотехнологичных ЛП в целом и генотерапевтических в частности. Отсутствуют аналогичные принятым в ЕС дополнительные правила по классификации высокотехнологичных ЛП, подобных CAR-продуктам, как генотерапевтических	Ввести в ФЗ "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 г. №61-ФЗ определения высокотехнологичных ЛП, гармонизировать определение генотерапевтических ЛП с ЕАЭС. Установить на уровне ЕАЭС и ФЗ №61-ФЗ правила классификации высокотехнологичных ЛП, аналогичные установленным Регламентом ЕС № 1394/2007

2. Регистрационные барьеры

Описание барьера	Пути решения
------------------	--------------

В Решении Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. №78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»:

- 1) отсутствует прямое указание на то, что не требуется предоставление образцов, специфических реагентов и других материалов в отношении высокотехнологичных ЛП;
- 2) не предусмотрена возможность испытаний в лаборатории, используемой производителем в указанных выше случаях, с участием представителей экспертной организации по видео- и аудиосвязи, и требуется присутствие представителей экспертной организации;
- 3) отсутствуют особые процедуры ускоренной регистрации для высокотехнологичных ЛП, аналогичные fast-track процедурам ЕМА, предусматривающим ускоренный доступ пациентов с жизнеугрожающими состояниями к терапиям, не имеющим альтернатив

В Решении Совета ЕЭК №78 не предусмотрены особенности маркировки препаратов, производимых для конкретных пациентов с использованием их биологического материала

В Решении Совета ЕЭК №78 в части общих правил экспертизы:

- 1) прямо указать, что не требуется представление образцов, специфических реагентов и других материалов в отношении высокотехнологичных ЛП, что обосновано, учитывая их стоимость и ценность аутологичного материала;
 - 2) указать, что при испытаниях в лабораториях, используемых производителем, возможно участие представителей экспертной организации по видео-, аудиосвязи;
 - 3) включить механизмы ускоренной процедуры по аналогии с процедурой PRIME в ЕМА и предусмотреть реализацию таких ускоренных процедур с применением регистрации на условиях
- В настоящее время данные подходы уже обсуждаются*

В Решении Совета ЕЭК №78 в части общих требований к маркировке установить, что требования к таким препаратам должны быть не выше требований к орфанным препаратам, а сама маркировка может быть выполнена путем стикерования на русском языке

3. Барьеры в области заготовки исходного материала и производства

Описание барьера	Пути решения
Федеральный закон от 5.07.1996 г №86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» потенциально может быть применен к генной терапии пациентов, однако он устарел, не учитывает действующие требования и подходы ко всему процессу: от производства CAR-T до его применения, содержит избыточные требования	Указать в ФЗ №86-ФЗ, что его положения не применяются к генной терапии, производству генно-модифицированных организмов для производства ЛП (например, вирусные векторы) → все требования будут применяться исключительно в рамках GMP и специальных требований к операциям с биоматериалами. Указать в Постановлении Правительства РФ от 23.09.2013 г. №839 (ред. от 01.10.2018 г.) "О государственной регистрации генно-инженерно-модифицированных организмов...", что государственной регистрации не подлежат ГМО, используемые для производства лекарственных средств
Отсутствуют аналоги принятых в Европе и США рекомендаций по производству генотерапевтических ЛП (EU GMP Volume 4), FDA Guidelines	Принять Рекомендации ЕЭК, основанные на последних гайдлайнах указанных ведомств, включая последние обсуждаемые наработки

4. Барьеры в области контроля обращения

Описание барьера

Пути решения

ФЗ от 12.04. 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» устанавливает обязанность предоставлять образцы ЛП для целей контроля в рамках процедуры ввода в гражданский оборот. Исключений для высокотехнологичных ЛП, тем более производимых для конкретного пациента нет

Требования предоставления сведений в систему мониторинга движения ЛП применяются в том числе к препаратам персонализированной медицины, хотя их обращение ограничено малыми сериями, предназначенными конкретному пациенту.

При этом основные риски, которые была призвана устранить система мониторинга (исключение ввода в гражданский оборот фальсифицированных или контрафактных ЛП) не актуальны в данном случае

Указать в ФЗ №61-ФЗ, что требование о предоставлении образцов не применяется к генотерапевтическим препаратам

Установить актом Правительства РФ особенности внедрения системы маркировки в отношении генотерапевтических препаратов, указав на добровольный порядок внесения сведений о таких препаратах в систему мониторинга

5. Барьеры в области внедрения в клиническую практику и закупок

Описание барьера

Пути решения

Услуги по терапии CAR-T не включены в номенклатуру медицинских услуг, не отражены в клинических рекомендациях и (или) стандартах оказания медицинской помощи

Классические модели закупки препаратов в рамках размещения государственного заказа не учитывают то, что отношения между медицинской организацией и фармацевтической компанией относятся скорее к подряду (медицинская организация предоставляет материал, из которого должен быть произведен продукт), а не поставке. При этом не учитывается, что медицинская организация будет фактически участвовать в процессе получения исходного клеточного сырья и должна соблюдать ряд обязательных требований

Соответствующие услуги по терапии должны быть включены в номенклатуру медицинских услуг, утвержденную Постановлением Правительства РФ от 13.10. 2017 г. №804н. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (с изменениями на 24.09.2020 г.) Должны быть сформированы соответствующие клинические рекомендации, дополнены (приняты) стандарты лечения

Установить актом Правительства РФ в порядке, предусмотренном законодательством о контрактной системе, особенности закупки работ по производству таких препаратов для нужд пациентов. Разработать типовую форму контракта, отразить в ней права и обязанности сторон с учетом специфики производства