

Регистрация первых CAR-T технологий в мире: уроки для России

© В.В. ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ^{1,2,3}, Т.П. БЕЗДЕНЕЖНЫХ^{1,3}, Т.С. ТЕПЦОВА^{1,6}, Н.З. МУСИНА^{1,4,5},
Л.С. МЕЛЬНИКОВА^{1,3}

¹ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Клеточная иммунотерапия CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором) является передовым подходом к лечению онкологических заболеваний. В зарубежной практике препараты CAR-T терапии относятся к регуляторной группе лекарственных средств передовой терапии. Из-за клеточной и генной природы данных препаратов их гораздо сложнее разрабатывать, чем другие, более традиционные, лекарственные препараты. Первые клинические испытания CAR-T показали обнадеживающие результаты в терапии онкологических заболеваний последних стадий. К текущему моменту уже два CAR-T препарата, Kymriah и Yescarta, одобрены для использования в США и Европе. В данном обзоре рассмотрена существующая практика регистрации CAR-T препаратов как особого класса лекарственных средств передовой терапии в FDA (U.S. Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency), включая путь к утверждению и использованию специальных инструментов регулирования. Кроме того, определены важные будущие тенденции в данной области.

Ключевые слова: CAR-T-клеточная терапия, FDA, EMA, Kymriah, Yescarta.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Омельяновский В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

Безденежных Т.П. — <https://orcid.org/0000-0003-4839-8081>; e-mail: bezdenezhnykh@rosmedex.ru*

Тепцова Т.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5312-1007>

Мусина Н.З. — <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>

* — автор, ответственный за переписку

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Омельяновский В.В., Безденежных Т.П., Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Мельникова Л.С. Регистрация первых CAR-T технологий в мире: уроки для России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020;40(2):18-25.
<https://doi.org/10.17116/medtech20204002118>

Registering the first CAR-T technologies: useful experience for Russia

© V.V. OMELYANOVSKIY^{1,2,3}, T.P. BEZDENEZHNYKH^{1,3}, T.S. TEPTSOVA^{1,6}, N.Z. MUSINA^{1,4,5}, L.S. MELNIKOVA^{1,3}

¹Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

³Financial Research Institute, Moscow, Russia;

⁴Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

⁵St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Chimeric Antigen Receptor T-Cell therapy (CAR-T) is an advanced approach to the treatment of cancer. In foreign practice, CAR-T drugs belong to regulatory group of advanced medications. These drugs are much more difficult to be developed compared with other more traditional medications due to their cellular and genetic nature. Initial clinical trials of CAR-T showed encouraging results in the treatment of cancer. Two CAR-T drugs (Kymriah and Yescarta) have been already approved for administration in the United States and Europe. This review is devoted to the current practice of registering CAR-T drugs as a special class of advanced medications by FDA (U.S. Food and Drug Administration) and EMA (European Medicines Agency) including the process of approval and specific regulatory tools. Moreover, important future trends in this area have been identified.

Keywords: CAR-T-cell therapy, FDA, EMA, Kymriah, Yescarta.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:Omelyanovskiy V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>Bezdenzhnykh T.P. — <https://orcid.org/0000-0003-4839-8081>; e-mail: bezdenzhnykh@rosmedex.ru*Teptsova T.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5312-1007>Musina N.Z. — <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>

* — corresponding author

TO CITE THIS ARTICLE:

Omelyanovskiy VV, Bezdenzhnykh TP, Teptsova TS, Musina NZ, Melnikova LS. Registering the first CAR-T technologies: useful experience for Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020;40(2):18-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20204002118>

Клеточная иммунотерапия, в частности технологии CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором), является передовым подходом к лечению онкологических заболеваний. Существуют широкие перспективы лечения пациентов на последних стадиях заболевания с помощью данного метода. CAR-T-клеточная терапия заключается в извлечении Т-лимфоцитов из организма пациента (клеток, относящихся к иммунной системе). После их модификации в лабораторных условиях и обратной инфузии в организм пациента Т-лимфоциты приобретают способность распознавать и атаковать опухолевые клетки.

В данном обзоре описан опыт регистрации первых препаратов CAR-T терапии на основании анализа зарубежных методических материалов, нормативно-правовых документов и других открытых официальных источников. Для этого проанализирован опыт Управления по контролю продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA). Рассмотрены важные проблемы российского правового поля в области регистрации биомедицинских клеточных продуктов. Описаны также перспективы рынка препаратов CAR-T на ближайшие годы.

Технология CAR-T

CAR-T-клеточная терапия представляет собой новый, быстро развивающийся иммунотерапевтический подход, который выводит лечение онкологических заболеваний на новый уровень. Клетки CAR-T представляют собой генетически модифицированные Т-лимфоциты, взятые у пациента с помощью афереза — технологии, которая позволяет разделить кровь на компоненты и получить определенное количество лимфоцитов. В Т-лимфоциты пациента в лабораторных условиях встраивают химерные рецепторы, способные распознать специфичный антиген опухоли и уничтожить ее так же, как они это обычно делают с чужеродными патогенами [1].

Часть CAR в модифицированной клетке CAR-T — это рекомбинантный рецептор, обеспечивающий как специфичность взаимодействия, так и активацию Т-лимфоцитов. CAR распознает мишень с по-

мощью внеклеточного домена — одноцепочечного варибельного фрагмента антитела (single-chain variable fragment, scFv), отвечающего за специфичность узнавания антигена, в частности опухолевой клетки. На **рис. 1** представлена схема взаимодействия клетки CAR-T с клеткой опухоли.

Выбор подходящих антигенов (мишеней) для клеток CAR-T имеет решающее значение для снижения риска развития нежелательных явлений, в частности высокой токсичности данной терапии. Многие потенциальные мишени экспрессируются и на здоровых клетках и тканях организма. Идеальным антигеном-мишенью в терапии множественной миеломы для CAR-T терапии является молекула, которая широко экспрессируется на поверхности всех опухолевых клеток плазмы. Гамма-ретровирусные векторы первыми использовали для создания клеток CAR-T с мишенью CD19. На сегодняшний день их применяют в 50% клинических исследований (КИ). Лентивирусные векторные системы широко используются для трансдукции неделящихся клеток и теоретически более безопасны с точки зрения риска развития инсерционного мутагенеза и злокачественной трансформации [2].

Совсем недавно антиген созревания В-клеток (B cell maturation antigen, BCMA) привлек к себе внимание как мишень клеток CAR-T в терапии множественной миеломы. BCMA представляет собой белок клеточной мембраны, участвующий в дифференцировке и созревании В-лимфоцитов в плазматические клетки. Это трансмембранный белок типа III, в котором отсутствует сигнальный пептид, но он содержит богатые цистеином внеклеточные домены и способствует выживанию и дифференцировке В-клеток. При этом BCMA экспрессируется также на опухолевых клетках множественной миеломы и не присутствует на здоровых В-клетках или гематопозитических стволовых клетках, но активируется при дифференцировке В-клеток в плазматические бласты [3].

Терапия CAR-T препаратами является сложным процессом с несколькими стадиями [4]:

- 1) аферез лейкоцитов пациента;
- 2) генетическая модификация Т-лимфоцитов в лаборатории (часто место производства CAR-T-клеток находится на значительном расстоянии от места проведения афереза);

- 3) размножение модифицированных Т-клеток (экспансия в среде, обогащенной цитокинами);
- 4) контроль качества клеточного препарата;
- 5) криоконсервация;
- 6) подготовка пациента (предварительная химиотерапия, чтобы предупредить возможное отторжение организмом и способствовать сохранению и пролиферации CAR-T-клеток);
- 7) инфузия;
- 8) мониторинг.

Несмотря на очевидные клинические преимущества CAR-T терапии в лечении онкологических заболеваний, существует ряд проблем при ее регистрации и регулировании в связи с инновационным характером [5]. Затратоемкость производства и стоимость препаратов, контроль качества продукта, высокие требования соответствия надлежащей клинической и производственной практике, законодательство стран в области генно-модифицированных организмов, сложные логистические конструкции при производстве и реализации и инновационный характер данной медицинской технологии обуславливают гибкость подходов регуляторов и производителей в организации доступа на рынок. На сегодняшний день в мире официально зарегистрировано для обращения две CAR-T технологии — Kymriah (tisagenlecleucel) и Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Kymriah и Yescarta относятся к новому поколению препаратов для индивидуальной противоопухолевой иммунотерапии, которая позволяет «перепрограммировать» собственные иммунные клетки пациента так, чтобы они распознавали злокачественные клетки и боролись с ними [6].

Регистрация технологии CAR-T в Управлении по контролю продуктов и лекарственных средств США (FDA)

В 2017 г. FDA впервые зарегистрировало CAR-T препараты под торговыми названиями Kymriah (Novartis International AG, Швейцария) и Yescarta (Kite Pharma, США, ныне — Gilead Sciences, Inc, США).

Препарат Kymriah одобрен для лечения:

- пациентов до 25 лет с рефрактерным или рецидивирующим В-клеточным острым лимфобластным лейкозом;
- взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной крупноклеточной лимфомой после двух или более линий системной терапии.

Препарат Yescarta одобрен для лечения:

- взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной лимфомой после двух или более линий системной терапии.

В соответствии с классификацией FDA Kymriah и Yescarta относятся к классу медицинских продуктов передовой терапии (МППТ, Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP). FDA считает, что клинические преимущества МППТ достигаются за счет контро-

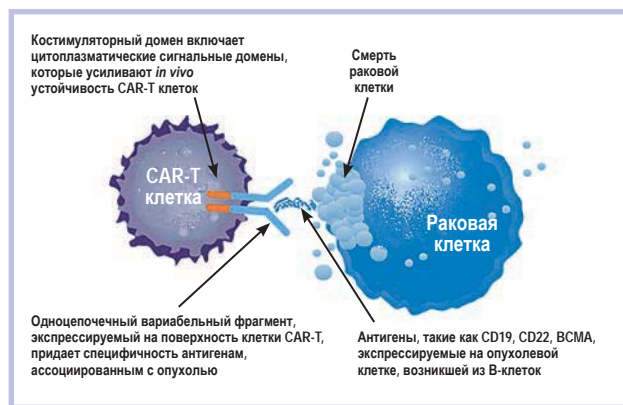


Рис. 1. Клетка CAR-T и процесс ее взаимодействия с клеткой опухоли (схема).

Fig. 1. CAR-T cell and the process of its interaction with the tumor cell (scheme).

лируемого производственного процесса, поскольку качество, безопасность и эффективность продукции неразрывно связаны между собой [7]. Так, FDA отслеживает процесс разработки и клинических испытаний любого медицинского препарата с момента проведения исследований нового препарата на людях, т.е. после того, как безопасность и токсичность нового продукта проверены на животных. С этого момента вещество приобретает иной правовой статус в соответствии с Федеральным законом о пищевых продуктах, лекарствах и косметике [8] и становится новым лекарственным средством, отвечающим особым требованиям системы регулирования лекарственных средств. Для начала взаимодействия с FDA компания — разработчик препарата должна подать заявку на исследование нового препарата (investigational new drug application, IND-application). За регулирование и регистрацию МППТ в FDA несет ответственность Центр биологической оценки и исследований (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER).

Для организации более быстрого доступа новой медицинской технологии на рынок США существует несколько программ ускоренного одобрения (Expedited Development Programs):

- фаст-трек (fast-track) — ускоренное рассмотрение заявки на регистрацию медицинских технологий для терапии серьезного или угрожающего жизни заболевания либо медицинской технологии, которая удовлетворяет неудовлетворенные медицинские потребности;
- приоритетное рассмотрение (priority review) — направлено на ускорение процесса рассмотрения продуктов, которые, как ожидается, окажут особенно большое влияние на лечение заболевания (различие между приоритетным и стандартным временем рассмотрения заключается в том, что FDA уделит дополнительное внимание и выделит ресурсы для процесса рассмотрения);

- статус прорывной терапии (break-through therapy);
- статус передовой терапии регенеративной медицины (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT).

FDA объявило о введении в использование нового статуса RMAT только в марте 2017 г., признав огромный потенциал CAR-T препаратов и необходимость в эффективных устойчивых инструментах для ускорения их разработки и обеспечения их доступности для пациентов [5]. Запрос на получение статуса RMAT должен быть сделан компанией-заявителем одновременно с подачей заявки на исследование нового препарата (IND-application) или в качестве дополнения к существующей заявке. На основании Закона о терапии XXI века [9] (The 21st Century Cures Act) продукт имеет право получить статус передовой терапии регенеративной медицины при выполнении трех условий:

1) если является средством клеточной терапии, продуктом тканевой инженерии, продуктом, произведенным с использованием человеческих клеток и тканей либо комбинированным продуктом; в частности, к данной группе относятся терапия с применением генетически модифицированных клеток и генная терапия, обеспечивающие длительный эффект;

2) продукт предназначен для лечения тяжелого или опасного для жизни заболевания или состояния;

3) предварительные клинические данные указывают на то, что препарат способен удовлетворить неудовлетворенные медицинские потребности для данного заболевания или состояния [10].

Статус RMAT не применялся в процессе разработки ни для Kymriah, ни для Yescarta, так как к моменту внедрения данного статуса в практику FDA данные CAR-T технологии уже находились на поздних стадиях рассмотрения агентством. По состоянию на 31 марта 2020 г. в общей сложности в FDA поступило 139 заявок на получение данного статуса (рис. 2) [11].

Процесс рассмотрения Kymriah и Yescarta в FDA протекал сходным образом [12]:

- в сентябре (Kymriah) и декабре (Yescarta) 2014 г. компании-заявители подали заявку на исследование нового препарата (IND-application) для начала проведения КИ CAR-T с участием людей;
- в 2014 г. оба препарата получили статус орфанных;
- в феврале 2016 г. (Kymriah) и декабре 2015 г. (Yescarta) препараты получили статус прорывной терапии;
- в августе (Kymriah) и октябре (Yescarta) 2017 г. компании-заявители заполнили заявление на получение лицензии на биологические препараты (Biologics License Application); данное заявление представляет собой запрос на получение разрешения на внедрение в обращение на рынке США нового биологического препарата и содержит ин-

формацию об эффективности и безопасности, процессе производства и прочее;

- в октябре (Kymriah) и ноябре (Yescarta) 2017 г. первые CAR-T технологии были одобрены для обращения на территории США.

Следует отметить, что на протяжении всего периода рассмотрения данных CAR-T технологий Novartis и Kite Pharma находились в тесном взаимодействии с FDA, в частности с Центром биологической оценки и исследований, предоставляя необходимую недостающую или обновленную информацию, получая консультации по поводу возможных стратегий проведения клинических и постмаркетинговых исследований. До октября 2018 г. в агентстве не существовало специальной программы, нацеленной на раннее консультирование компаний — производителей биологических медицинских технологий. Так, 1 октября 2018 г. Центр исследования и оценки биотехнологий объявил о запуске программы INTERACT (INitial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER Products). Встречи в формате INTERACT — это неформальные, необязательные консультативные обмены между компаниями-производителями и представителем Центра на ранних стадиях разработки продукта, которые помогают компаниям решать определенные вопросы до консультационных совещаний по подготовке IND-application. Программа INTERACT теперь заменяет текущую программу консультационных совещаний по подготовке IND-application для всех биологических продуктов.

Регистрация технологии CAR-T в Европейском агентстве лекарственных средств (EMA)

В 2018 г. EMA впервые зарегистрировало технологии CAR-T под торговыми названиями Kymriah (Novartis International AG, Швейцария) и Yescarta (Kite Pharma, США, ныне — Gilead Sciences, Inc, США).

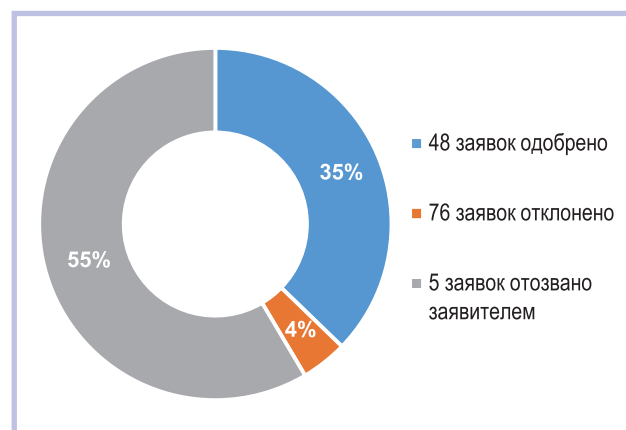


Рис. 2. Заявки на получение статуса RMAT в FDA [11].

Fig. 2. Requests for RMAT status approval in the FDA [11].

Kymriah — для лечения:

- пациентов до 25 лет с острым лимфобластным лейкозом, рефрактерным, рецидивирующим после пересадки костного мозга или после второго рецидива;
- взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной крупноклеточной лимфомой после двух или более линий системной терапии.

Yescarta — для лечения:

- взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной лимфомой после двух или более линий системной терапии.

EMA, так же как и FDA, классифицирует Kymriah и Yescarta как медицинские продукты передовой терапии (МППТ, Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) [13].

Для начала процесса оценки нового МППТ EMA компания — разработчик препарата должна подать заявку на получение разрешения выхода на рынок (Marketing authorisation application). EMA полагается на результаты КИ, проведенных фармацевтическими компаниями, для принятия решения о регистрации медицинских продуктов на рынке Европы. Хотя разрешение на проведение КИ выдается на уровне государств — членов Евросоюза, EMA играет ключевую роль в обеспечении того, чтобы стандарты надлежащей производственной (Good Manufacturing Practice, GMP) и клинической (Good Clinical Practice, GCP) практики применялись в Европейской экономической зоне (ЕЭЗ, European Economic Area, EEA). Помимо этого, EMA управляет базой данных КИ, проводимых в ЕС. В случае импорта в ЕС из третьих стран незарегистрированных МППТ для проведения КИ лица, сертифицирующие ввозимую партию, должны дать гарантии, что качество партии соответствует условиям разрешения на КИ (включая соответствие спецификации на продукт) и что ввозимые в ЕС МППТ изготовлены в соответствии со стандартами качества, по крайней мере эквивалентными требованиям GMP, применяемым в ЕС [14]. Несмотря на то что партии МППТ должны быть повторно протестированы при импорте в ЕС, как того требует Статья 51 (1) (b) Директивы 2001/83/ЕС, существует возможность полагаться на меры контроля, принимаемые за пределами ЕС [15]. Например, Европа и США подписали соглашение о взаимном признании результатов контроля качества. Вместе с тем все еще существуют большие расхождения между требованиями к скринингу и обследованию доноров, к отслеживаемости партии и маркировке, к понятиям о конфиденциальности пациентов и требованиям надлежащей практики афереза. Таким образом, вместе с заявкой на регистрацию нового МППТ, производимого на территории третьих стран, EMA может выдать освобождение от повторного тестирования ввозимых на территорию ЕЭЗ партий зарегистрированного МППТ по заявлению компании-производителя и при выполнении соответствующих требований [15].

После подачи заявки на регистрацию в EMA научную оценку МППТ проводят Комитет по медицинским продуктам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), Комитет по оценке рисков фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) и Комитет по передовым методам терапии (Committee for Advanced Therapies, CAT). По результатам научной оценки CHMP оглашает свое мнение, и Европейская комиссия выносит окончательное решение о регистрации продукта [16].

EMA предоставляет формальную поддержку разработчикам МППТ посредством:

- научного консультирования;
- выдачи орфанного статуса;
- программы административной, нормативной и финансовой поддержки малых и средних компаний, занимающихся разработкой МППТ;
- консультационных совещаний по вопросам классификации МППТ и дальнейшего их регулирования;
- программы поддержки приоритетных медицинских продуктов (PRiority MEDicines, PRIME).

Европейское законодательство предусматривает научные и финансовые инструменты для стимулирования исследований и разработок в области передовых методов лечения. Разработчики МППТ могут получить 65% снижение стоимости научной консультации для МППТ (90% для малых и средних компаний) и 90% снижение платы за процедуру сертификации.

Помимо этого, EMA в 2016 г. запустило программу PRIME для поддержки производителей медицинских продуктов, предназначенных для неудовлетворенных медицинских нужд пациентов. Основу программы составляет раннее взаимодействие между разработчиками препаратов и регуляторами. Участие в PRIME является добровольным и помогает оптимизировать полученные данные о преимуществах и рисках препарата, улучшить дизайн КИ и ускорить процесс научной оценки релевантными комитетами EMA для более скорого доступа пациентов к новым альтернативам лечения.

PRIME основывается на существующей нормативной базе и уже доступных инструментах, таких как научное консультирование и ускоренная оценка. Это означает, что разработчики МППТ, включенных в программу PRIME, могут рассчитывать на получение ускоренной оценки во время подачи заявки на регистрацию и приблизить авторизацию на европейском рынке [17]. Для ускоренной оценки разработчик должен предоставить сведения, что препарат соответствует стандартам надлежащей производственной (GMP) и клинической (GCP) практики [18].

Для принятия участия в PRIME препараты должны показать эффективность в предварительных КИ. Kymriah и Yescarta стали первыми препаратами программы PRIME, получившими одобрение EMA. Право на участие в программе PRIME Yescarta получил 26 мая 2016 г. для лечения диффузной крупной В-клеточной

лимфомы, а Kymriah — 23 июня 2016 г. для лечения острого лимфобластного лейкоза. Kymriah и Yescarta также получили положительные отзывы от СНМР [5].

По состоянию на 27 февраля 2020 г. подано 285 заявок на участие в программе PRIME (рис. 3) [19].

- Таким образом, процесс рассмотрения Kymriah и Yescarta в ЕМА протекал по схожему сценарию [5]:
- в 2014 г. Kymriah получил статус орфанного препарата для острого лимфобластного лейкоза и в 2015 г. — для крупноклеточной В-лимфомы; в 2014 г. Yescarta получил статус орфанного препарата для крупноклеточной В-лимфомы и в 2015 г. — для острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза;
 - с 2014 по 2017 г. проходили совещания и консультации по вопросам качества и доклинических испытаний (2 раза в год);
 - в 2015 г. Kymriah и в 2017 г. Yescarta вошли в План педиатрических исследований (Pediatric Investigation Plan) — программу, направленную на улучшение сбора необходимых данных в ходе КИ с участием детей для поддержки авторизации новых препаратов на европейском рынке;
 - в 2016 г. оба препарата стали первыми участниками программы PRIME;
 - в ноябре (Kymriah) и в июле (Yescarta) 2017 г. подано заявление на регистрацию;
 - 28 июня 2018 г. СНМР одобрил регистрацию препаратов;
 - 23 августа 2018 г. Европейская комиссия авторизовала препараты для обращения на рынке.

Перспективы регистрации CAR-T в РФ

CAR-терапия (CAR-T) — передовая медицинская технология, находящаяся на стыке генотерапии, клеточной терапии и иммунотерапии, с которой связывают прорыв в лечении онкогематологических заболеваний. CAR-T уже доступна более чем в 20 странах мира, однако ее регистрация и обеспечение доступности для пациентов с онкологическими заболеваниями в РФ могут быть сопряжены со значительными трудностями в связи с неоднозначностью отнесения данной терапии к препаратам генотерапии, биомедицинским клеточным продуктам, биологическим лекарственным препаратам или высокотехнологичной медицинской помощи. Возможность отнесения CAR-T к генотерапии определяется тем, что извлеченные из крови пациента Т-лимфоциты проходят генетическую модификацию, получая новый компонент CAR, способный к распознаванию раковых клеток. Следовательно, правовые нормы Федерального закона от 05.07.96 №86-ФЗ (ред. от 03.07.16) «О государственном регулировании в области гено-инженерной деятельности» (с изменениями и дополнениями) распространяются на данный метод. Однако базовые правовые нормы указанного закона, принятые в прошлом веке, на этапе формирова-

ния медицинского законодательства и других отраслей права РФ, в значительной степени неконкретны и носят отсылочный характер. Кроме того, метод CAR-T основан на использовании клеток крови пациента и формировании клеточной линии с модифицированными функциями. Правовое регулирование такой деятельности в российском законодательстве осуществляется Федеральным законом от 23.06.16 №180-ФЗ (ред. от 03.08.18) «О биомедицинских клеточных продуктах» (с изменениями и дополнениями). Однако, безусловно, не все правовые нормы этого закона можно применить к методу CAR-T. Метод CAR-T в определенной степени может быть отнесен и к предмету регулирования Федерального закона от 12.04.10 №61-ФЗ (ред. от 02.08.19) «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями), так как подпадает под определение биологических генотерапевтических лекарственных препаратов. Вместе с тем многие этапы обращения лекарственных средств неприменимы для метода CAR-T, так же как и для других препаратов генной терапии, поскольку правовые нормы закона не рассчитаны на персонифицированные препараты. Такая неопределенность правовых норм российского законодательства в отношении инновационных персонифицированных препаратов и технологий затрудняет внедрение их в медицинскую практику.

Перспективы развития CAR-T

В результате выхода на рынок США и Европы обладающих большим терапевтическим потенциалом препаратов *ex vivo* клеточной терапии CD19 CAR-T Kymriah и Yescarta в 2018 г., для получения которых необходимы сложные, дорогостоящие производственные процессы, регуляторы и производители вынужденно начали пересматривать модели регулирования, производства, ценообразования и финансирования.

Несмотря на то что в 2019 г. не было новых одобренных *ex vivo* препаратов клеточной терапии, в течение ближайших лет ожидаются многочисленные

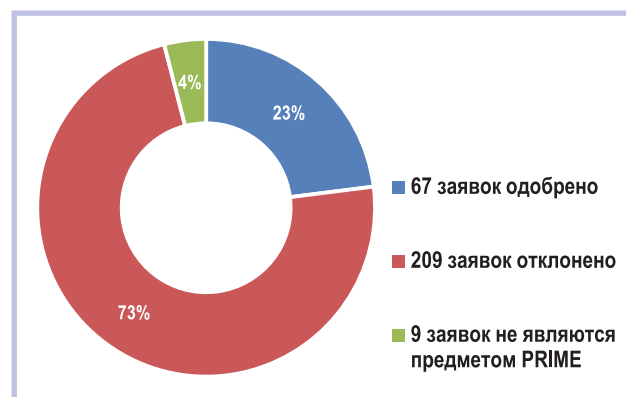


Рис. 3. Заявки на участие в программе PRIME [19].

Fig. 3. Requests for participation in the PRIME program [19].

публикации данных КИ, а также потенциально могут быть зарегистрированы новые CAR-T препараты. Масштабы исследовательской CAR-T-клеточной терапии быстро расширились более чем до 500 КИ, проводимых в 2019 г. [20]. После публикации результатов выполняемых в настоящее время КИ станет возможным сравнение различных видов клеточной терапии, например аутологичных (полученных от пациентов) и аллогенных (полученных от доноров) технологий CAR-T, а также сопоставление CAR-T с другим типом клеточной иммунной терапии — CAR-NK и NKT [21].

Наиболее устоявшейся и конкурентоспособной областью клеточной терапии является терапия CD19 CAR-T при лейкозах и лимфомах. Есть два утвержденных препарата и еще два ожидающих решения FDA по заявке на получение биологической лицензии (Biologics license application, BLA), поданной в декабре 2019 г.: Kymriah (Novartis International AG, Швейцария), Yescarta (Gilead Sciences, Inc, США), Liso-cel (Bristol-Myers Squibb, США) [22] и KTE-X19 (Gilead Sciences, Inc, США) [23] соответственно. Второй CAR-T препарат компании Gilead Sciences, Inc (США) — KTE-X19 является версией Yescarta с измененным производственным процессом, подразумевающим дополнительное расширение количества лейкоцитов. В заявке KTE-X19 — данные об эффективности KTE-X19 при мантийноклеточной лимфоме с общим процентом ответов 93% и полным ответом 67% [24]. Компания Gilead Sciences подала заявку на биологическую лицензию на утверждение FDA в декабре 2019 г. и в ЕМА в январе 2020 г. [24]. KTE-X19 находится во второй фазе КИ для терапии острого лимфобластного лейкоза, мантийноклеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза и может потенциально конкурировать с Kymriah в случае одобрения. Одновременно с Gilead Sciences, Inc (США) другая фармацевтическая компания, Celgene Corporation, США (дочерняя компания Bristol-Myers Squibb), подала заявку в FDA в декабре 2019 г. на лицензирование CAR-T препарата на основе мишени CD19 Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel) [22]. Компания опубликовала в начале декабря 2019 г. данные, подтверждающие сопоставимую эффективность с Kymriah или Yescarta, но заметно более низкие показатели синдрома высвобождения цитокинов (CRS). Однако получение Liso-cel связано с более медленным производственным процессом, который занимает 24 дня против 16 дней для Yescarta.

Следующей волной CAR-T препаратов, на которые будут поданы заявки на регистрацию, станет аутологичная BCMA CAR-T терапия. Первым из таковых стал Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel) компании Celgene Corporation, США (дочерней компании Bristol-Myers Squibb). В конце марта 2020 г. компания Bristol-Myers Squibb анонсировала подачу заявки на лицензирование в FDA, представив положительные результаты КИ второй фазы в терапии множественной миеломы с общим уровнем ответа 73,4% [25]. Помимо этого, компания

Janssen Pharmaceutica (Бельгия) в декабре 2019 г. объявила о получении статуса прорывной терапии в FDA для препарата JNJ-4528, предназначенного для терапии множественной миеломы и показавшего положительные результаты в КИ фазы 1b/2 (полный ответ 69%), и об ожидаемой регистрации к концу 2020 г. [26].

Заключение

Приход дорогостоящих инновационных и высокоэффективных препаратов, таких как CAR-T, на западный фармацевтический рынок заставил пересмотреть старые алгоритмы регистрации медицинских технологий. Во многих отношениях одобрение первых CAR-T препаратов проложит путь к регистрации новых средств передовой терапии в ближайшем будущем. Оба продукта доказали эффективность и потенциал клеточной терапии CAR-T и одобрены примерно на 1 год раньше в США по сравнению с ЕС. Это не редкость для инновационных технологий в онкологии. Необходимо признать, что FDA работает в рамках одной страны, в то время как ЕС является объединением нескольких стран, в которых различия в нормативном регулировании все еще существуют, несмотря на все усилия по гармонизации. Компании — производители Kymriah и Yescarta активно использовали статус прорывной технологии и статус PRIME как важные инструменты регулирования доступа новых технологий в США и в ЕС соответственно. Статус RMAТ мог бы быть потенциально полезным для обоих препаратов в США, но компании не смогли получить данный статус ввиду поздней стадии рассмотрения. Как показано на примерах Yescarta и Kymriah, использование специализированных инструментов регулирования может помочь сократить время выхода на рынок прорывных медицинских технологий.

В 2020—2021 гг. ожидается одобрение еще нескольких CAR-T препаратов, показавших хорошие результаты в клинических испытаниях. Так, некоторые из них могут стать потенциальными альтернативами уже одобренным препаратам для терапии острого лимфобластного лейкоза, в то время как другие смогут стать первыми в терапии множественной миеломы (аутологичная BCMA CAR-T терапия). В то же время в большом количестве доклинических исследований и клинических испытаний на ранней стадии изучается потенциал CAR-T-клеток в терапии солидных опухолей различных локализаций.

В РФ на данный момент не зарегистрировано ни одного CAR-T препарата. Авторы надеются, что международная практика регистрации и внедрения данного метода и препаратов позволит выбрать правильное направление совершенствования российского законодательства в этой сфере.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(24):2594-2602. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-793869>
- Vannucci L, Lai M, Chiuppesi F, Ceccherini-Nelli L, Pistello M. Viral vectors: a look back and ahead on gene transfer technology. *The New Microbiologica*. 2013;36(1):1-22.
- Ghosh A, Mailankody S, Giralt SA, Landgren CO, Smith EL, Brentjens RJ. CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? *Leukemia and Lymphoma*. 2018;59(9):2056-2067. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393668>
- Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Reviews*. 2016;30(3):157-167. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.003>
- Seimetz D, Heller K, Richter J. Approval of First CAR-Ts: Have we Solved all Hurdles for ATMPs? *Cell Medicine*. 2019;11:1-16. <https://doi.org/10.1177/2155179018822781>
- 21 U.S. Code § 355. *New drugs* (Electronic resource). Accessed: December 16, 2019. <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/355>
- Marks P. *Regulatory Pathways for Gene Therapies. CNS Disorders Workshop* (Electronic resource). 2019. Accessed May 21, 2020. <https://www.nationalacademies.org/event/04-23-2019/docs/D7BFF0B14C269F005F21E2DA2067422CCF8F7FEC2666>
- Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD & amp; C Act)* (Electronic resource). 2018. Accessed December 12, 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>
- 21st Century Cures Act* (Electronic resource). 2018. Accessed December 17, 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act>
- Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation* (Electronic resource). 2019. Accessed December 17, 2019. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation>
- Cumulative CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation Requests Received by Fiscal Year* (Electronic resource). 2019. Accessed December 17, 2019. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cumulative-cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-designation-requests-received-fiscal>
- FDA. October 18, 2017. *Summary Basis for Regulatory Action — YESCARTA*. 2017. Accessed April 20, 2020. <https://www.fda.gov/media/110141/download>
- Medicines Agency E. *Press release — CHMP — Kymriah and Yescarta — June 2018*. 2018. Accessed April 20, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union_en.pdf
- EudraLex. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Volume 4. Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Document History. Accessed April 20, 2020. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- Questions and answers on the exemption from batch controls carried out on ATMPs imported into the European Union from a third country*. Accessed April 20, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-exemption-batch-controls-carried-out-atmps-imported-european-union-third-country_en.pdf
- Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step* (Electronic resource). Accessed December 17, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>
- PRIME: priority medicines* (Electronic resource). Accessed December 17, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
- Accelerated Assessment* (Electronic resource). Accessed December 17, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
- Medicines Agency E. Recommendations on eligibility to PRIME scheme*. Accessed April 20, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
- U.S. National Library of Medicine Database. Clinicaltrials.gov Database* (Electronic resource). Accessed April 24, 2020. <https://clinicaltrials.gov>
- Kriegsmann K. NKT cells — New players in CAR cell immunotherapy? *European Journal of Haematology*. 2018;101(6):750-757. <https://doi.org/10.1111/ejh.13170>
- U.S. Food and Drug Administration (FDA) Accepts for Priority Review Bristol-Myers Squibb's Biologics License Application (BLA) for Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) for Adult Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. BMS Newsroom* (Electronic resource). Accessed April 14, 2020. <https://news.bms.com/press-release/us-food-and-drug-administration-fda-accepts-priority-review-bristol-myers-squibbs-biol>
- Kite Submits Biologics License Application to U.S. Food and Drug Administration for Company's Second CAR T Cell Therapy* (Electronic resource). Accessed April 14, 2020. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/12/kite-submits-biologics-license-application-to-us-food-and-drug-administration-for-companys-second-car-t-cell-therapy>
- European Medicines Agency Validates Kite's Marketing Application for Company's Second CAR T Cell Therapy* (Electronic resource). Accessed April 15, 2020. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/1/european-medicines-agency-validates-kites-marketing-application-for-companys-second-car-t-cell-therapy>
- Bristol Myers Squibb and bluebird bio Announce Submission of Biologics License Application (BLA) for Anti-BCMA CAR T Cell Therapy Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel, bb2121) to FDA/BMS Newsroom* (Electronic resource). Accessed April 15, 2020. <https://news.bms.com/press-release/celltherapy/bristol-myers-squibb-and-bluebird-bio-announce-submission-biologics-licens>
- Janssen Announces BCMA CAR-T Therapy JNJ-4528 Granted U.S. FDA Breakthrough Therapy Designation for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Johnson & Johnson* (Electronic resource). Accessed April 15, 2020. <https://www.jnj.com/janssen-announces-bcma-car-t-therapy-jnj-4528-granted-u-s-fda-breakthrough-therapy-designation-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>

Поступила 07.05.2020

Received 07.05.2020

Принята к печати 13.05.2020

Accepted 13.05.2020