

УДК 615.038

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.31 EDN: XUEK GK

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Таубэ А.А., Шигарова Л.В., Флисюк, Е.В., Наркевич И.А.

*Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14А., Россия**Резюме*

Цель. Изучение методов стимулирования разработки лекарственных препаратов для лечения неудовлетворенных медицинских потребностей.

Методика. Информационно-аналитические методы, методы анализа и синтеза, логические методы, разделение общего на части, экстраполяция.

Результаты. Выявлены этапы развития новых медицинских технологий с применением лекарственных препаратов регенеративной медицины. Основная проблема производства таких ЛП – небольшие партии, что приводит к формированию высокой себестоимости. Вторая проблема вывода на рынок ВТЛП – небольшое количество пациентов и трудности с проведением клинических испытаний. Для решения задачи проведения клинических исследований, а также доступности новых медицинских технологий профессиональными сообществами созданы реестры пациентов по профилю заболеваний, проводится перспективное планирование клинических исследований в рамках регистрации и пострегистрационных исследований. Дизайн и критерии включения пациентов формулируются заранее на ранней стадии разработки в результате проведения консультаций с регуляторными органами. ЕМА и FDA достигли соглашения о проведении совместных научных консультаций при разработке ЛП геной и клеточной терапии. На текущем этапе решаются основные проблемы, препятствующие прогрессу в развитии новых технологий геной и клеточной терапии – высокая стоимость, недоступная для ряда систем здравоохранения; ограничения по количеству испытуемых в клинических испытаниях, приводящие к проблемам с доказательной базой, трансфер технологий и масштабирование производства. Следующим трендом в развитии рынка ВТЛП является утверждение расширения показаний к применению.

Заключение. Высокотехнологичные лекарственные препараты требуют сложного регулирования и отдельных требований к разработке и применению данных ЛП. Современный вектор масштабирования процессов производства и разработки требует специфических подходов к управлению рисками применения ВТЛП. С коммерческой точки зрения более эффективны аллогенные ЛП. Аутологичные ЛП необходимы для решения персонализированных терапевтических задач. В ближайшем будущем предполагается глобальная конвергенция регулирования обращения ЛП для регенеративной медицины, что необходимо для консолидации усилий по повышению ее доступности и безопасности.

Ключевые слова: регенеративная медицина, высокотехнологичные лекарственные препараты, генотерапевтический препарат, препарат на основе соматических клеток, тканеинженерный препарат, трансфер технологий, масштабирование производства, CAR-T.

ASSESSMENT OF PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT AND AUTHORIZATION OF PRODUCTION OF HIGH-TECH MEDICINES

Taube A.A., Shigarova L.V., Flisyuk E.V., Narkevich I.A.

*Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14A., prof. Popova St., 197376, Saint-Petersburg, Russia**Abstract*

Objective. Exploring methods to stimulate the development of drugs to treat unsatisfactory medical experiences.

Methods. Information-analytical methods, methods of analysis and synthesis, logical methods, dividing the general into parts, extrapolation.

Results. The stages of development of new medical technologies using regenerative medicine drugs have been identified. The main problem in the production of such drugs is small batches, which leads to high costs. The second problem in bringing ATMP to the market is the small number of patients and difficulties in conducting clinical trials.

To solve the problem of conducting clinical trials, as well as the availability of new medical technologies, professional communities have created patient registries by disease profile, and are conducting long-term planning of clinical trials within the framework of registration and post-registration studies. The design and patient inclusion criteria are formulated in advance at an early stage of development through consultation with regulatory authorities. The EMA and FDA have reached an agreement to conduct joint scientific consultations on the development of gene and cell therapy drugs.

At the current stage, the main problems that hinder progress in the development of new technologies of gene and cell therapy are being solved – high cost, unaffordable for a number of healthcare systems; restrictions on the number of subjects in clinical trials, leading to problems with the evidence base, technology transfer and production scaling. The next trend in the development of the HTLP market is the approval of expanded indications for use.

Conclusion. High-tech drugs require complex regulation and separate requirements for the development and use of these drugs. The modern vector of scaling production and development processes requires specific approaches to managing the risks of using VTLP. From a commercial point of view, allogeneic drugs are more effective. Autologous drugs are necessary to solve personalized therapeutic problems. In the near future, global convergence of regulation of the circulation of drugs for regenerative medicine is expected, which is necessary to consolidate efforts to increase its availability and safety.

Keywords: regenerative medicine, Advanced Therapy Medicinal Products, gene therapy medicines, somatic-cell therapy medicines, tissue-engineered medicines, technology transfer, production scaling, CAR-T.

Введение

В ЕАЭС и РФ в текущий период происходит усовершенствование законодательства в области разработки, регистрации и обращения высокотехнологичных лекарственных препаратов (ВТЛП). Эти ЛП имеют серьезный потенциал для решения неудовлетворенных медицинских потребностей, в том числе орфанных заболеваний. В РФ рынок ВТЛП, в отличие от систем здравоохранения некоторых стран, находится только в стадии развития. 30 января 2024 г. принят Федеральный закон №1-ФЗ, вносящий изменения в Закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Появилось новое определение высокотехнологичного лекарственного препарата, под которым понимается генотерапевтический препарат или препарат на основе соматических клеток или тканеинженерный препарат. Производители высокотехнологичных препаратов вправе предоставлять сертификат GMP РФ или сертификат GMP ЕАЭС производственной площадки, где осуществлялось его производство, вместо ежегодного протокола испытаний препарата.

Согласно европейскому законодательству (Регламент 1394/2007¹) для обозначения группы ВТЛП применяется термин АТМР – «лекарственное средство для продвинутой (передовой) терапии» [1]. Определение включает новые лекарственные средства для использования человеком предназначенные (часть IV Приложения I к Директиве 2001/83/ЕС): – лекарственный препарат для генной терапии; для терапии соматическими клетками; продукт тканевой инженерии [7].

В терминологии США эта группа ЛП называется – Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) и регулируется как биологические ЛП Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Как следует из определения, ВТЛП представлены разнородной группой ЛП. Существующие одобренные АТМР в основном нацелены на терапию орфанных заболеваний [1]. Показаниями для клеточной терапии будут: злокачественные новообразования, скелетно-мышечные нарушения, аутоиммунные заболевания, дерматология и другие². Клеточная терапия представляет собой междисциплинарную область, направленную на поддержание, улучшение восстановление функций, тканей, или органов с использованием жизнеспособных клеток.

¹ 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 (OJ L 324, 10.12.2007). URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf (дата обращения: 16.10.2018).

² <https://www.alliedmarketresearch.com/cell-therapy-market>.

Показания для ЛП генной терапии [1]: онкологические, моногенные, инфекционные, сердечно-сосудистые, неврологические и другие заболевания.

Продукт тканевой инженерии содержит или состоит из сконструированных клеток или тканей, вводят людям с целью регенерации, восстановления или замены ткани человека. Тканеинженерный продукт может содержать клетки или ткани человеческого, или животного происхождения, или того и другого. Клетки или ткани могут быть жизнеспособными или нежизнеспособными. Он также может содержать дополнительные вещества, такие как клеточные продукты, биомолекулы, биоматериалы, химические вещества, каркасы или матрицы.

По данным Allied Market Research³ объем мирового рынка клеточной терапии в 2019 г. составил 7754,89 млн. долларов США. По прогнозам экспертов к 2027 г. рынок достигнет 48115,40 млн. долларов США, при этом среднегодовой темп роста составит 25,6%.⁴ К 2019 г. ключевыми игроками на рынке регенеративной медицины стали: JCR Pharmaceuticals CO, LTD, ALLOsource, Kolon Tissuegene, INC, Nuvosive, INC, Medipost CO, LTD.

По данным компании BUSINESS WIRE, объем продаж продукта инновационной терапии CAR-T Yescarta (axicabtagene ciloleucel) в 2018 г. составил 40 млн. долларов, а 2019 г. продажи выросли в два раза и составили больше 96 млн. долларов США. Продажи Yescarta выросли на 29% до \$1,5 млрд. за весь 2023 г. по сравнению с 2022 г. продажи продукта CAR-T Tecartus (Brexucabtagene autoleucel) выросли на 24% до 370 млн. долларов США за весь 2023 г. по сравнению с 2022 г. Продажи продуктов клеточной терапии выросли на 28% до \$1,9 млрд. за весь 2023 г. по сравнению с 2022 г.

Цель исследования – изучение методов стимулирования разработки лекарственных препаратов для лечения неудовлетворенных медицинских потребностей.

Методика

В исследовании были использованы: информационно-аналитические методы, методы анализа и синтеза, логические методы, разделение общего на части, экстраполяции. Материалами служили зарубежные и отечественные документы регуляторных органов, информация маркетинговых агентств: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), сайты маркетинговых агентств: Allied Market Research, BUSINESS WIRE, производителей: <https://www.centurytx.com/>, <https://ct.catapult.org.uk/how-we-work>, <https://www.vrtx.com/medicines/early-access/>.

Результаты исследования и их обсуждение

Возможности по применению препаратов генной и клеточной терапии привели к изменению взгляда на регулирование их разработки и производства, в том числе на процесс экспертизы ВТЛП для доступа на рынок и ввода в гражданский оборот. В Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA) создан отдельный комитет для рассмотрения АТМР – Комитет по передовой терапии (CAT). Авторизация АТМР осуществляется по централизованной процедуре, координируемой EMA. В EMA налажена и функционирует система научного консультирования. Разрешения, на проведение клинических исследований выдаются национальными компетентными органами. Из-за разнообразного и сложного характера АТМР была признана необходимость некоторой гибкости регулирования [11]. В Регламенте 1394/2007 был введен подход, основанный на оценке риска, позволяющий адаптировать нормативные требования к индивидуальным особенностям разрабатываемого продукта.

В США за регулирование и экспертизу отвечает комитет Office of Tissues and Advanced Therapies (OTAT) в составе СВЕР. Предприятия, производящие НСТ/Р должны следовать требованиям Руководства для промышленности Текущая передовая практика в отношении продуктов на основе клеток и тканей (CGTP) и дополнительные требования к производителям человеческих клеток, тканей и продуктов на основе клеток и тканей (НСТ/Рs) (Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based

³ <https://www.alliedmarketresearch.com/cell-therapy-market>

⁴ <https://www.alliedmarketresearch.com/cell-therapy-market>

Products (HCT/Ps). Требования CGTP определяют методы, используемые при производстве HCT/P, а также оборудование и средства контроля. Кроме CGTP для регулирования обращения HCT/P CBER в период с 2008 г. выпустил ряд документов, регулирующих качество и обращение HCT/P: Guidance for Industry Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage, Guidance for FDA Reviewers and Sponsors Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), Guidance for Industry Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products, Compliance Program Guidance Manual Inspection of Tissue Establishments (CBER) 7341.002A. В политику США для обеспечения развития этого сектора входят: статус RMAТ, программа раннего доступа, схема ускоренной регистрации.

Направление развития производства и применения ВТЛП. Анализ развития направлений разработки, производства и применения ВТЛП показал, что ретроспективно процесс можно разделить на несколько последовательных этапов.

1. Этап в период до 1997 г. Развитие науки, достижения научного-технического прогресса: научные знания, технологические возможности для удовлетворения неудовлетворенных медицинских потребностей позволили сформироваться начальному этапу развития генной и клеточной терапии. Формируется представление о требованиях, предъявляемых к перспективному направлению развития новых медицинских технологий, представляющих новые возможности для человечества, позволяющие лечить ранее неизлечимые заболевания, редактировать геном человека.

2. Этап с 1997 г. по 2014-2017 гг. (в зависимости от региона). Начало второго этапа ознаменовано выходом на рынок первых ЛП, в 1997 FDA одобрило первый продукт генной и клеточной терапии в США Carticel, Genzyme BioSurgey, который был предназначен для лечения повреждения хряща коленного сустава, состоял из аутологичных хондроцитов (дифференцированных). Были сформулированы основные подходы и требования к разработке, экспертизе и правилам коммерческого обращения ЛП, включая этические аспекты для применения новых медицинских технологий. С разной скоростью в этот период формируется нормативно-правовая база в ряде стран мир: США, ЕС, Южной Кореи, Китае, Японии и других странах. Также на этом этапе получен опыт реальной клинической практики применения ЛП, сформулированы специфические риски применения и предложены мероприятия по их митигации [2, 3].

Практика показала, что большая часть этапа ранней разработки ВТЛП осуществляется малыми и средними предприятиями, академическими научными и университетскими центрами которые мало знакомы с нормативными и коммерческими требованиями к производству ЛП. Неосведомленность разработчиков о специфических регуляторных требованиях к разработке этих ЛП приводила к тому, что первоначальный выбор условий производства для доклинических исследований обычно сильно отличался от требований надлежащей производственной практики, соблюдение которой требуется для получения разрешения регулятора на клинические исследования разрабатываемого ЛП. Это приводило к увеличению времени на фармацевтическую разработку, оптимизацию производственного процесса, повторному проведению доклинических исследований, что удлиняло сроки разработки, увеличивало финансирование [12].

Также при разработке зачастую не были учтены риски и расходы, связанные с трансфером в промышленное производство разработанного ЛП, разработчики испытывали определенные трудности с получением доказательной базы, необходимой для положительного результата экспертизы регистрационного досье ЛП. Например, проведенные исследования, достаточные для вывода на рынок ЛП Holoclar (аутологичные клетки эпителия роговицы человека, содержащие стволовые клетки) в 2008 г., были признаны недостаточными для одобрения Glybera (alipogene tripartovos, uniQure biopharma B.V.) в 2017 г. и Glybera был разрешен для применения при исключительных обстоятельствах. С рынка ЕС ушел ЛП MACI (аутологичные культивированные хондроциты), прошедший маркетинговую авторизацию (2013 г.) с подтверждением эффективности и безопасности. Держатели лицензии не продлили лицензию через 5 лет после первичной авторизации, что было обусловлено экономической составляющей, а именно высокой стоимостью (в 2018 г. на рынке одновременно появляются два аналогичных одобренных продукта на основе CAR-T-клеток по цене 475 000 долларов США для Kymriah (тисагенлеклюсел, Novartis) и 373 000 долларов США для Yescarta (axicabtagene ciloleucel, Gilead/Kite Pharma⁵) и коротким сроком годности (72 часа). MACI не нашел своего пациента, держатели маркетинговой лицензии

⁵ Registry Contributions to Strengthen Cell and Gene Therapeutic Evidence Mohamed Abou-El-Enein, David W. Grainger and Sven Kili Molecular Therapy Vol. 26 No 5 May 2018 <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.04.007>

не смогли продолжать финансирование убыточного производства и поддержания лицензии. Кроме того, на данном этапе формулируются этические проблемы различного характера. Например, этичность проведения рандомизированных клинических исследований в которых пациенты, нуждающиеся в лечении, получают плацебо или терапию сравнения [8].

Поскольку АТМР часто нацелены на серьезные заболевания, требующие неудовлетворенных медицинских потребностей, система здравоохранения заинтересована в развитии инновационных методов лечения пациентов с помощью оптимизированных и ускоренных механизмов регулирования. Законодатели и регулирующие органы ЕС внедрили различные инструменты для поддержки разработки и авторизации инновационных ЛП [4-6,10]. Примером таких инструментов, компенсирующих разработчикам финансовое бремя, является научное консультирование начиная с ранних этапов разработки, а также введение ряд стимулов, ускоренная оценка заявок, разные типы заявок, адаптированные программы применения новых ЛП [4-7,]. На ранних этапах научное консультирование включает рассмотрение документов для определения возможности отнесения разработок к ЛП генной, клеточной терапии или тканевой инженерии. В настоящий момент ЕМА имеет несколько путей регулирования АТМР. Регуляторным органом разработаны механизмы для создания баланса между более короткими сроками доклинических и клинических испытаний перспективных ЛП для групп пациентов с высоким уровнем неудовлетворенных медицинских потребностей и получения информации об эффективности и безопасности, достаточной для принятия решения о выдаче маркетинговой лицензии на новый ЛП. Система включает в себя различные пути регулирования для проведения АТМР от клинических испытаний до регистрации на рынке, и выбранный путь регулирования будет зависеть от характеристик продукта и целевой популяции пациентов. [9]. Таким образом, в странах ЕС и США нормативная база, в основном, на данном этапе была полностью сформирована [1, 3, 7] с учетом потребностей всех заинтересованных сторон обращения ЛП.

3. Этап с 2014-2017 г. по 2022 г. – этот этап характеризуется интенсивной разработкой новых ЛП. В этот период одобрено наибольшее количество новых ЛП. Проведенный ретроспективный анализ ВТЛП, одобренных регулирующими органами ЕС и США показал [7], что в период до 31 мая 2020 г. в ЕС было одобрено в общей сложности пятнадцать ВТЛП (восемь генных терапий, три терапии соматическими клетками, три продукта тканевой инженерии и один комбинированный), в США – девять (пять генных терапий и четыре клеточные терапии); семь из них были разрешены в обоих регионах. Далее за период 2021 и первый месяц 2022 г. на рынок вышли 9 ЛП: (табл. 1). Увеличение количества ЛП, поданных на экспертизу объясняется разработкой руководств, накоплением клинического опыта реальной практики применения препаратов, повышением качества ЛП, повышению осведомленности как пациентов, так и медицинских сообществ о новых возможностях генной и клеточной терапии. Также прогресс стал результатом сотрудничества между исследователями, финансируемыми государством и фармацевтической промышленностью. Такое сотрудничество в дальнейшем может стать ключом к будущему развитию регенеративной медицины в широкой клинической практике.

Таблица 1. Лекарственный препараты, одобренные в период с 2021 – первый месяц 2022 г. (По Alliance of Regenerative Medicine (отчет Regenerative medicine: disrupting the status quo 2021)

gene therapy ЛП/производитель/страна (дата)	1. Zolgensma/ Novartis Gene Therapies Australia (March 2021), S. Korea (May 2021) 2. Skysona /bluebird bio Cerebral adrenoleukodystrophy EU (July 2021)
tissue therapy ЛП/производитель/страна (дата)	1. Stratagraft /Mallinckrodt Severe burns /US (June 2021) 2. Rethymic Enzyvant Congenital athymia/ US (Oct 2021)
CAR-T therapy ЛП/производитель/страна (дата)	1.2Breyanzi /Bristol Myers Squibb /US (Feb 2021), Japan (March 2021) 2. Abecma /Bristol Myers Squibb & bluebird bio /US (March 2021), Canada (May 2021) EU (Aug 2021), Japan (Feb 2022) 3. Yescarta / Fosun Kite Biotechnology / Kite Pharma / US (March 2021), China (June 2021) 4. Carteyva JW Therapeutics China (September 2021) 5. Carvykti Legend Biotech & Janssen R/R multiple myeloma US (Feb 2022)

В 2021 г. в США, Европе и Китае было одобрено шесть новых ЛП регенеративной медицины. ЛП Carvykti от Legend Biotech и Janssen для лечения множественной миеломы — был одобрен в феврале 2022 г. Это одобрение основано на динамике развития терапии CAR-T в 2021 г.: 3 новых

препарата CAR-T: Abecma (idecabtagene vicleucel), Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel) и Carteyva (Relmacabtagene autoleucel) [13] получили одобрение в 2021 г.

Специально для АТМР в 2016 г. была введена схема одобрения приоритетных лекарственных средств ЕМА (PRIME). Эта схема направлена на усиление поддержки разработки лекарств, предназначенных для неудовлетворенных медицинских потребностей. Суть ее в расширенном взаимодействии и раннем диалоге ЕМА с разработчиками перспективных лекарств с целью оптимизации планов разработки и ускорения оценки, чтобы эти лекарства могли достичь. По схеме PRIME в период с марта 2016 по июль 2021 г. в ЕС были выданы маркетинговые лицензии на 7 АТМР.

В целях содействия развитию ВТЛП в 2017 г. Европейская комиссия опубликовала перечень руководящих принципов по надлежащей производственной практике (GMP) для АТМР. Новые руководящие принципы адаптируют требования GMP Европейского Союза к конкретным характеристикам высокотехнологичных лекарств и рассматривают новые сложные производственные сценарии, используемые для этих продуктов. Они обеспечивают высокий уровень качества таких препаратов и защиту пациента, способствуют применению подхода, основанного на контроле рисков в производстве и тестировании таких продуктов.

В США с 2017 г. действует подобная программа получения от FDA статуса передовой терапии регенеративной медицины (RMAT). Спонсоры продуктов, которым присвоен статус RMAT, имеют право на более активное и раннее взаимодействие с FDA. Кроме того, они могут иметь право на приоритетное рассмотрение и ускоренное утверждение. Встречи со спонсорами продуктов, назначенных RMAT, могут включать обсуждение того, будет ли ускоренное одобрение целесообразным на основе суррогатных или промежуточных конечных точек, с достаточной вероятностью предсказывающих долгосрочную клиническую пользу, или на основе данных, полученных из значимого числа сайтов. После одобрения ЛП, FDA может разрешить выполнение постмаркетинговых требований в рамках ускоренного утверждения путем предоставления клинических данных, клинических исследований, реестров пациентов или других источников реальных данных, таких как электронные медицинские записи; путем сбора более крупных массивов подтверждающих данных; или посредством пострегистрационного мониторинга всех пациентов, получавших подобную терапию до ее утверждения регулятором. Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel, Bristol Myers Squibb company) стал первым ЛП, которому был присвоен статус RMAT, появился на рынке в феврале 2021 г., Stratagraft (Allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat, Stratatech Corporation) в июне и Rethymic (allogeneic processed thymus tissue–agdc, Enzyvant Therapeutics GmbH) в октябре 2021 г.

Поддержка отрасли в рамках приоритетных программ проводится в трех направлениях: сроки выхода на схему PRIME; гибкость процедур научных консультаций для ЛП со статусом PRIME; использование знаний, полученных в ходе разработки, для повышения качества данных в регистрационных досье.

Таким образом, развитие технологий, формирование логистических цепочек, принципов ценообразования и создание экономических предпосылок стали драйверами для дальнейшего развития сферы регенеративной медицины. На этом этапе медицинские технологии выходят за рамки узкого круга специалистов и разработчиков. Формируется представление общества о возможностях новых медицинских технологий. Совершенствуется нормативная база по управлению эффективностью и безопасностью АТМР. Совершенствуются стратегии их вывода на рынок. Регуляторная система включает в себя различные пути регулирования для проведения АТМР от клинических испытаний до регистрации на рынке, и схема регулирования зависит от характеристик продукта и целевой популяции пациентов.

На данном этапе технологии производства препаратов регенеративной медицины не только совершенствуются, но и снижается их стоимость. Так компания Merck первой сделала доступной технологию CRISPR/Cas9 для редактирования генов, что позволило не только «вырезать» из ДНК гены с ошибками, но и «вставлять» недостающие гены. Это дает невиданные ранее возможности не только по лечению генетических заболеваний, но и разработке новейших способов доставки к специфическому участку генома⁶. В этот период выпущены руководства, учитывающие специфику ЛП. Например, правила надлежащей лабораторной и клинической практики, учитывающих специфику АТМР Good laboratory practice (GLP) Principles in relation TO ATMPs, Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products⁷. Последнее

⁶ <https://www.merckgroup.com/ru-ru/expertise/pharmaceutical-research/crispr.html>

⁷ https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500231181_en.pdf

Руководство действует вместе с рекомендациями Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человеческого применения (ICH) по надлежащей клинической практике⁸, которые также применимы к АТМР. В случае различий в требованиях содержание руководства, специфичного для АТМР имеет преимущественную силу. Согласно Руководству доклинические исследования следует проводить с использованием наиболее подходящих и актуальных моделей *in vivo* и *in vitro*. Однако признается, что результаты о безопасности, полученные на животных моделях, не всегда могут быть экстраполированы на клиническую практику в связи с вопросами несовместимости между людьми и видами животных. Некоторые ЛП регенеративной медицины невозможно протестировать на животных, поэтому принято производить аналогичные им ЛП, но на основе не человеческих, а животных клеток и проводить тестирование на животных моделях. Однако и такой подход не всегда позволяет предсказать и оценить профиль безопасности ЛП на основе клеток и тканей человека. Отсюда следует, что способность доклинических данных определять различные аспекты дизайна ранней фазы клинического исследования должна оцениваться индивидуально в каждом конкретном случае.

Аналогичным образом, в некоторых случаях будет невозможно провести традиционные доклинические фармакокинетические исследования или исследования по подбору дозы; экстраполяция потенциально безопасной и, возможно, биоактивной начальной клинической дозы на основе данных о животных будет зависеть от видовой специфичности, иммуногенности и т. д. Обоснование доклинической разработки должно быть обосновано и обосновано, в том числе в тех случаях, когда спонсор считает, что доклинические исследования невозможны.

Другим аспектом обеспечения безопасности, эффективности и доступности препаратов регенеративной медицины является квалификация медицинских центров на право проводить терапевтические манипуляции, связанные с оказанием медицинской помощи ЛП регенеративной медицины. Квалификация медицинских центров заключается в их оценке органами власти на международном, национальном или региональном уровнях качества медицинской помощи, уровня практики и результатов в отношении здоровья. Те центры, которые демонстрируют высокие стандарты медицинского обслуживания и безопасности пациентов, получают квалификацию, что призвано обеспечить безопасную и эффективную терапию. [9]. Для производителя аккредитация компетентного органа подтверждает соблюдение требуемых стандартов и наличие необходимой квалификации, процессов и ресурсов. С точки зрения центра, получение необходимых разрешений как от компетентного органа, так и от соответствующего производителя, является обязательным условием для поддержки конкретной терапии, в частности CAR-T-клетками [9].

Для держателя регистрационного удостоверения одобрение ЕМА и получение маркетинговой лицензии, дающей право на распространение ЛП всего лишь первый шаг на пути к коммерческому успеху. Чтобы получить доступ к рынку здравоохранения ЕС, производитель должен обратиться к национальным органам по оценке технологий здравоохранения (НТА) для рассмотрения возможности возмещения расходов на здравоохранение. НТА, оценивают стоимость добавленной стоимости новых методов лечения по сравнению с текущими стандартами медицинской помощи (ОМТ). В отличие от централизованного процесса авторизации, оценка ОМТ проводится на национальном уровне и может сильно различаться между государствами-членами ЕС. На этом этапе ЕС проводил политику гармонизации процесса ОМТ по всей Европе, хотя среди государств-членов сохраняется значительное сопротивление, а законодательное предложение, принятое Комиссией в начале 2018 г., очень медленно продвигается через парламентский процесс.

Еще одним подходом к расширению применения новых технологий является «больничное освобождение» (HE) в соответствии со статьей 28 Постановления 1394/2007. В связи с тем, что [9] многие потенциальные АТМР используются для ограниченного числа пациентов и не представляют особого коммерческого интереса, не освобождает от требований авторизации те АТМР, которые производятся в больницах или университетах и предназначены для использования конкретным пациентом под наблюдением врача. Производство таких АТМР должно осуществляться на нерутинной основе в соответствии с конкретными стандартами качества (GMP) и только в пределах одного и того же государства-члена ЕС. В соответствии с HE в феврале 2021 г. испанский фармацевтический регулятор АЕМПС разрешил первую клеточную терапию CAR-T, одобренную европейским национальным органом, разработанную больничной клиникой в Барселоне. Вследствие того, что контроль одобрения по схеме HE проводится национальными компетентными органами, появились значительные различия между государствами-членами в

⁸ ICH E6 Good Clinical Practice Guideline adopted by CHMP as EMA/CHMP/ICH/135/1995

том, как применяется одобрение, что, в свою очередь, привело к критике со стороны как промышленности, так и научных кругов по поводу того, что процесс утверждения является непрозрачным и непоследовательным.

Продвижением новых медицинских технологий генной и клеточной терапии занимаются не только регуляторные органы. Разработчиками созданы профессиональные организации и сообщества, оказывающие разноплановую поддержку на разных этапах жизненного цикла ЛП АТМР.

Проблемы, которые решают профессиональные сообщества на данном этапе: детальное изучение процессов производства; повышение производительности производства АТМР. конкретных производственных операций, включая повышение производительности клеточных линий, например, решения на основе дизайна плазмид, а также очистку; повышение контролируемости и возможности масштабирования процессов производства, соответствующих GMP и другим требованиям; возможности сотрудничества всех заинтересованных сторон в сфере производства, включая доступ к уникальному оборудованию; нормативные консультации с регуляторными органами; экономические консультации, производственные расчеты, финансовое планирование для производителей, входящих на рынок.

Таким образом, ключевым фактором быстрого роста индустрии регенеративной медицины стали ее способность произвести революцию в удовлетворении медицинских потребностей в тех областях медицины, где нет адекватной альтернативной терапии. Рост рынка этой группы ЛП обусловлен всесторонней поддержкой разработки и производства ЛП генной и клеточной терапии со стороны государственных структур. Теперь вложениями в новую индустрию заняты такие фармацевтические гиганты как: FUJIFILM, Pluristem Therapeutics, Cynata Therapeutics, RooserBio, Celularity, Hemostemix, Glycostem, Accellta, ORIG3N, Gamida Cell, Nohla Therapeutics, Fortuna Fix, Avery Therapeutics, Stem Cell Medicine Ltd., Minerva Biotechnologies, Celyad, Universal Cells, Remastem и сотни других. Так, в 2019 г. Bayer инвестировал 215 млн. долларов США в запуск Century Therapeutics, занимающимся разработкой подобных ЛП.

Таким образом, поддержка регуляторных органов на данном этапе заключалась в формировании нормативно-правовой базы, способствующей разработке эффективной и безопасных ЛП, облегчению процесса разработки за счет проведения научных консультаций, и создания схем одобрения, способствующих сокращению вывода ЛП на рынок с учетом специфики каждого ЛП в отдельности. Также следует отметить, что стратегии регуляторных органов разных стран схожи [7].

4. Этап с 2022 г. по настоящее время. Основным трендом для текущего этапа развития производства ЛП регенеративной медицины является масштабирование производства, обеспечение доступности современных медицинских технологий. Основная проблема производства таких ЛП – небольшие партии, что приводит к формированию высокой себестоимости. Вторая проблема вывода на рынок ВТЛП – небольшое количество пациентов и трудности с проведением клинических испытаний. Для решения задачи проведения клинических исследований, а также доступности новых медицинских технологий профессиональными сообществами созданы реестры пациентов по профилю заболеваний, проводится перспективное планирование клинических исследований в рамках регистрации и пострегистрационных исследований. Дизайн и критерии включения пациентов формулируются заранее на ранней стадии разработки в результате проведения консультаций с регуляторными органами. ЕМА и FDA достигли соглашения о проведении совместных научных консультаций при разработке ЛП генной и клеточной терапии. На данном этапе решаются основные проблемы, препятствующие прогрессу в развитии новых технологий генной и клеточной терапии - высокая стоимость, недоступная для ряда систем здравоохранения, ограничения по количеству испытуемых в клинических испытаниях, приводящие к проблемам с доказательной базой. Альянс по регенеративной медицине планирует увеличение количества пациентов для проведения клинических исследований, таким образом доказательная база для утверждения ВТЛП будет увеличена.

Следующим трендом в развитии рынка ВТЛП является утверждение расширения показаний к применению. Так, держателям лицензии на Yescarta в 2022 г. ЕМА одобрило проведение клинических испытаний на педиатрической популяции с целью внесения изменений в регистрационное досье и распространение показаний к применению на детях.

Накопленный опыт производителей позволяет им вносить изменения для оптимизации производственного процесса. Так, компания Kite, входящая в состав компании Gilead (Nasdaq:

GILD), 30 января 2024 г. объявила, что FDA одобрило изменение производственного процесса, в результате которого сроки производства Yescarta будут сокращены. Ожидается, что благодаря этому одобрению среднее время выполнения заказа Kite в США сократится с 16 до 14 дней, что приведет к сокращению себестоимости ЛП и увеличению производительности производственной линии. На данном этапе продолжают разрабатываться ясные требования к компаниям, входящим в логистические цепочки и участвующим в транспортировке и хранении ЛП. Количество медицинских учреждений, осуществляющих терапию, будет увеличиваться [9]. Ускоренные схемы вывода на рынок ВТЛП, такие как PRIME, продолжают развиваться по мере того, как регулирующие органы получают доступ к результатам их применения в реальной клинической практике. Усилия разработчиков по созданию баз данных от ВТЛП, опыт по масштабированию производства, дальнейшая автоматизация различных стадий производственных процессов, должны привести к снижению изменчивости при производстве ВТЛП, предсказуемости эффективности и безопасности и снижению рисков для пациентов. При этом, следует понимать, что мелкое, персонализированное производство в перспективе также может стать более распространенным в рутинной клинической практике медицинских учреждений, но для этого должны быть выработаны пути для создания регуляторных процессов одобрения таких ЛП и последующего надзора регулирующих органов [9].

Заключение

За короткий период развития регенеративной медицины были выявлены и решены сложные проблемы качества, безопасности, клинической и экономической эффективности инновационных методов регенеративной медицины. Регуляторные органы разработали гибкие нормативные требования к разработке и экспертизе ЛП данной группы, принимают непосредственное участие в их разработке и финансировании развития.

К основным проблемам для регенеративной медицины на современном этапе относятся: высокая себестоимость ЛП и трудности, связанные с планированием коммерческого этапа их обращения. Оценка вектора развития рынка ВТЛП показала, что ВТЛП требуют сложного регулирования и отдельных требований к разработке и применению данных ЛП. Современный вектор масштабирования процессов производства и разработки требует специфических подходов к управлению рисками применения ВТЛП. С коммерческой точки зрения более эффективны аллогенные ЛП. Аутологичные ЛП необходимы для решения персонализированных терапевтических задач. Также нас ожидает глобальная конвергенция регулирования обращения ЛП для регенеративной медицины, что необходимо для консолидации усилий по повышению ее доступности и безопасности.

Литература (references)

1. Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Чапленко А.А., Рачинская О.А., Меркулов В.А. Мировой опыт регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т.64, №1-2. – С. 58-68. [Mel'nikova E.V., Merkulova O.V., ChApLenko A.A., Rachinskaya O.A., Merkulov V.A. *Antibiotiki i Himioterapiya*. Antibiotics and Chemotherapy. – 2019. – V.64, N1-2. – P. 58-68. (in Russian)]
2. Таубэ А.А., Аляутдин Р.Н., Меркулов В.А. и др. Разработка регуляторных подходов к управлению рисками применения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации // Фармация. – 2021. – Т.70, №5. – С. 5-14. [Taube A.A., Alyautdin R.N., Merkulov V.A. i dr. *Farmaciya*. Pharmacy. – 2021. – V.70, N5. – P. 5-14. (in Russian)]
3. Таубэ А.А., Болатбекова М.С., Мельникова Е.В. и др. Особенности развития сферы биомедицинских клеточных продуктов в России // Фармакоэкономика: Теория и практика. – 2021. – Т.9, №3. – С.18-24. [Taube A.A., Bolatbekova M.S., Mel'nikova E.V. i dr. *Farmakoekonomika: Teoriya i praktika*. Pharmacoeconomics: Theory and Practice. – 2021. – V.9, N3. – С. 18-24.
4. Detela G., Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation // Molecular Therapy Methods & Clinical Development. – 2019. – V.13. – P. 205-232.
5. Faulkner A., Geesink I., Kent J., FitzPatrick D. Tissue-Engineered Technologies: Scientific Biomedicine, Frames of Risk and Regulatory Regime-Building in Europe // Science As Culture. – 2008. – V.17, N6. – P. 195-222.
6. Fürst-Ladani S., Bühner A., Fürst W., Schober-Ladani N. Regulatory Aspects for Approval of Advanced Therapy Medicinal Products in the EU. Handbook of Experimental Pharmacology. – 2024. – V.284. – P. 367-387.

7. Iglesias-Lopez C., Obach M., Vallano A., Agustí A. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States // *Cytotherapy*. – 2021. – V.23, N3. – P. 261-274.
8. Mark S. Corbett, Andrew Webster, Robert Hawkins, Nerys Woolcott. Innovative regenerative medicines in the EU: A better future in evidence? // *BMC Medicine*. – 2017. – V.15, N1.
9. McGrath E., Machalik P. The Regulatory Framework for CAR-T Cells in Europe: Current Status and Foreseeable Changes AND Centre Qualification by Competent Authorities and Manufacturers. 07.02.2022. – In: Kröger N., Gribben J., Chabannon C., Yakoub-Agha I., Einsele H, editors. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Cham (CH): Springer; 2022. Chapter 37. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584158/>
10. Salmikangas P., Menezes-Ferreira M., Reischl I. Manufacturing, characterization and control of cell-based medicinal products: challengin paradigms toward commercial use // *Regenerative medicine*. – 2015. – V.10, N1. – P. 65-78.
11. Schuessler-Lenz M., Herberts C., Reischl I. et al. Marketing Regulatory Oversight of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2023. – V.1430. – P. 1-21.
12. Silva D.N., Chrobok M., Ahlén G. et al. ATMP development and pre-GMP environment in academia: a safety net for early cell and gene therapy development and manufacturing // *Immuno-Oncology and Technology*. – 2022. – V.16, N6. – P. 1000-1099.
13. Ying Z., Zou D., Yang H., Wu J. et al. Preliminary efficacy and safety of Relmacabtagene autoleucel (Carteyva) in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma in China: A phase I/II clinical trial // *American Journal of Hematology*. – 2022. – V.97, N12. – P. E436-E438.

Информация об авторах

Таубэ Александра Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: aleksandra.taube@pharminnotech.com

Шигарова Лариса Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. E-mail: larisa.shigarova@pharminnotech.com

Флисюк Елена Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм. E-mail: elena.flisyuk@pharminnotech.com

Наркевич Игорь Анатольевич – доктор фармацевтических наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, заведующий кафедрой управления и экономики фармации. E-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.07.2024

Принята к печати 12.12.2024